



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월14일

(11) 등록번호 10-2133791

(24) 등록일자 2020년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 317/44 (2006.01) C07C 315/04 (2006.01)

C07C 51/09 (2006.01) C07C 57/13 (2006.01)

C07C 67/293 (2006.01) C07C 69/593 (2006.01)

C07D 277/62 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 317/44 (2013.01)

C07C 315/04 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0020099

(22) 출원일자 2019년02월20일

심사청구일자 2019년02월20일

(56) 선행기술조사문헌

KR100733023 B1

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

명지대학교 산학협력단

경기도 용인시 처인구 명지로 116 (남동, 명지대학교)

(72) 발명자

김다혜

서울특별시 강남구 삼성로 151, 선경아파트 7동702호 (대치동)

김다혜

경기도 용인시 처인구 금학로 520 푸른마을용인자이아파트 108동 302호

모하마드 샤리폴 알람

경기도 용인시 처인구 명지로 116, 명지대학교 차세대과학관 23615호

(74) 대리인

특허법인 천지

전체 청구항 수 : 총 14 항

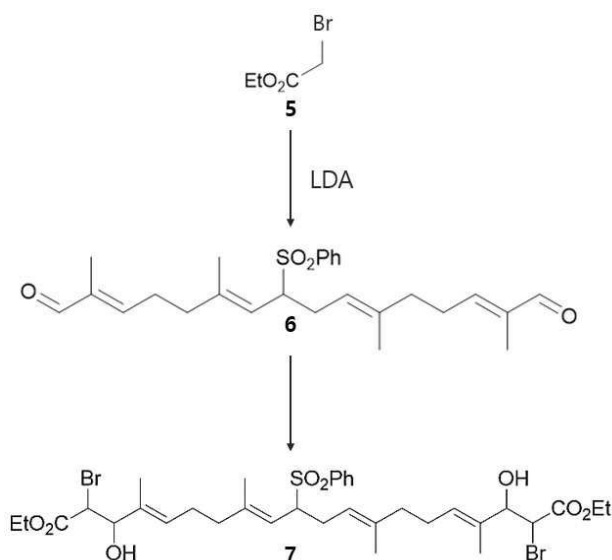
심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 제조하기 위한 신규한 중간체 화합물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 신규한 중간체 화합물로부터 카로티노이드계 화합물인 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 제조하는 방법에 관한 것으로, 신규 중간체 화합물을 이용할 경우, 간단한 공정을 통해 높은 수율로 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 제조할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07C 51/09 (2013.01)

C07C 57/13 (2013.01)

C07C 67/293 (2013.01)

C07C 69/593 (2013.01)

C07D 277/62 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR101315904 B1

KR101566159 B1

Tetrahedron Letters, Vol.52, pp.1277-1280, 2011

Tetrahedron Letters, Vol.53, pp.4971-4973, 2012

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2016R1A2B4007684

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구자지원

연구과제명 기능성 폴리엔 화합물의 합성

기 여 율 1/1

주관기관 명지대학교

연구기간 2016.06.01 ~ 2019.05.31

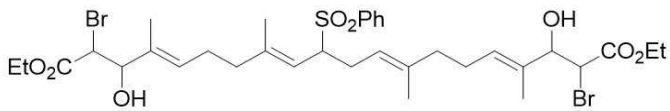
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(bromohydrin) 화합물.

[화학식 7]

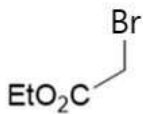


청구항 2

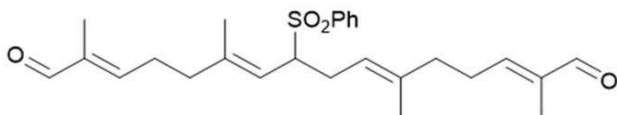
다음 단계를 포함하는 하기 화학식 7의 브로모하이드린 화합물의 제조방법:

- (a) 금속-아마이드 염기에 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 단계; 및
- (b) 상기 제1 혼합물에 하기 화학식 6으로 표시되는 디알데히드를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물을 수득하는 단계.

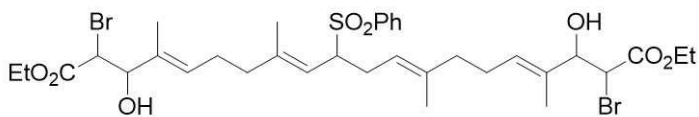
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



청구항 3

제2항에 있어서,

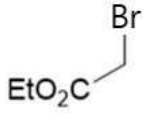
상기 (a) 단계의 금속-아마이드 염기는 LDA(Lithium diisopropylamide) 또는 LiHMDS(Lithium bis(trimethylsilyl)amide)인 것을 특징으로 하는 브로모하이드린 화합물의 제조방법.

청구항 4

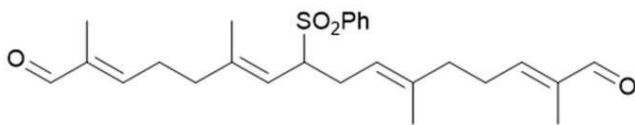
다음 단계를 포함하는 하기 화학식 7의 브로모하이드린 화합물의 제조방법:

- (a) 금속-아마이드 염기에 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 단계;
- (b) 상기 제1 혼합물에 마그네슘 염을 혼합하여 제2 혼합물을 제조하는 단계; 및
- (c) 상기 제2 혼합물에 하기 화학식 6으로 표시되는 디알데히드를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물을 수득하는 단계.

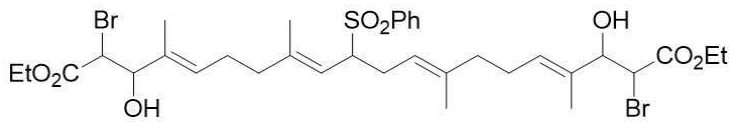
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



청구항 5

제4항에 있어서,

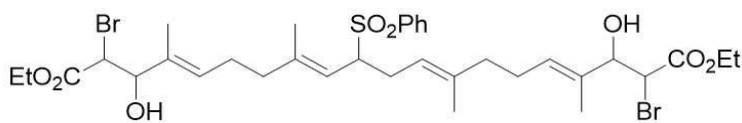
상기 (b) 단계의 마그네슘 염은 $MgBr_2$ (Magnesium bromide) 또는 $Mg(N-i-Pr)_2$ 인 것을 특징으로 하는 브로모하이드린 화합물의 제조방법.

청구항 6

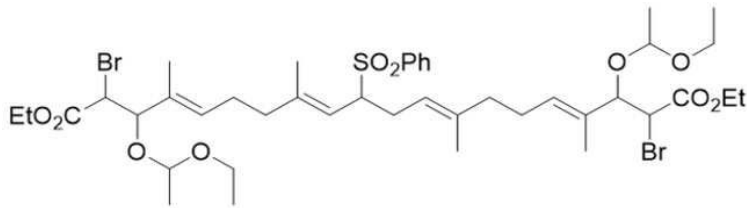
다음 단계를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 노르빅신의 제조 방법.

- (a) 하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물에 피리디늄 p-톨루엔 술포네이트 및 에틸 비닐 에테르를 첨가하여 하기 화학식 10으로 표시되는 1-에톡시에틸에테르를 수득하는 단계; 및
- (b) 상기 (a) 단계에서 수득한 1-에톡시에틸에테르에 사이클로헥산 및 벤젠을 첨가하고 염기와 반응시켜 화학식 1로 표시되는 노르빅신 수득하는 단계.

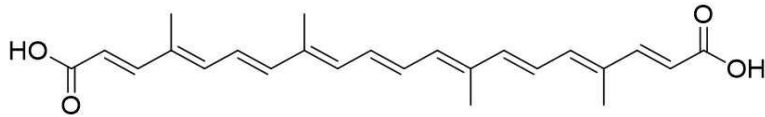
[화학식 7]



[화학식 10]



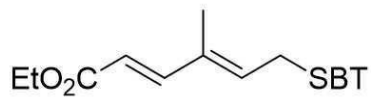
[화학식 1]



청구항 7

하기 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물.

[화학식 15]



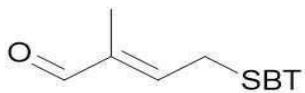
(상기 -SBT는 benzothiazolyl(BT)-sulfide기이다)

청구항 8

다음 단계를 포함하는 하기 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물의 제조 방법.

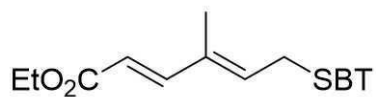
- (a) 테트라하이드로푸란 및 (2-에톡시-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드가 교반된 용액에 수소화 나트륨을 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계; 및
- (b) 상기 혼합물에 하기 화학식 13으로 표시되는 알데히드를 첨가 및 반응시켜 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물을 수득하는 단계.

[화학식 13]



(상기 -SBT는 benzothiazolyl(BT)-sulfide기이다)

[화학식 15]

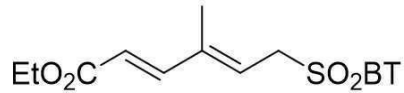


(상기 -SBT는 benzothiazolyl(BT)-sulfide기이다)

청구항 9

하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물.

[화학식 11]



(상기 -SO₂BT는 benzothiazolyl(BT)-sulfone기이다)

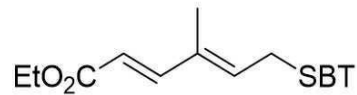
청구항 10

하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물의 제조방법.

(a) 우레아-H₂O₂, 무수프탈산 및 아세트나이트릴이 혼합된 용액을 제조하는 단계; 및

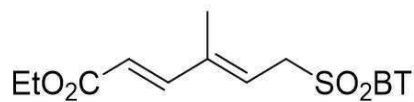
(b) 상기 (a) 단계의 용액에 하기 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물 용액을 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물을 수득하는 단계.

[화학식 15]



(상기 -SBT는 benzothiazolyl(BT)-sulfide기이다)

[화학식 11]

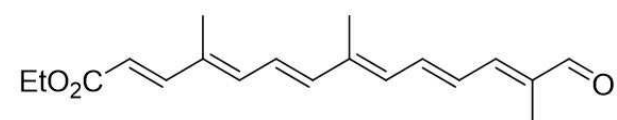


(상기 -SO₂BT는 benzothiazolyl(BT)-sulfone기이다)

청구항 11

하기 화학식 16으로 표시되는 화합물.

[화학식 16]



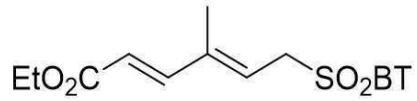
청구항 12

하기 화학식 16으로 표시되는 화합물의 제조방법.

(a) 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물 및 하기 화학식 12로 표시되는 알데히드 화합물을 교반하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

(b) 상기 (a) 단계에서 교반된 혼합물에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 16으로 표시되는 화합물을 수득하는 단계.

[화학식 11]

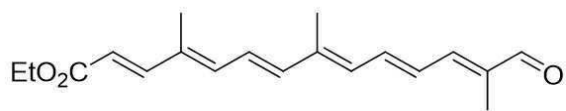


(상기 -SO₂BT는 benzothiazolyl(BT)-sulfone기이다)

[화학식 12]



[화학식 16]

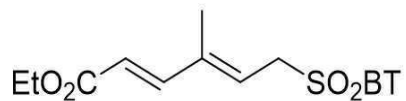


청구항 13

다음 단계를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르의 제조 방법.

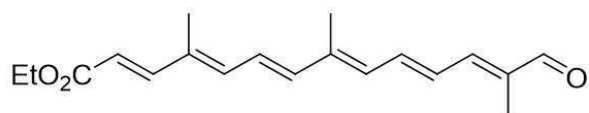
- (a) 하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물 및 하기 화학식 16으로 표시되는 화합물을 교반하여 혼합물을 제조하는 단계; 및
- (b) 상기 (a) 단계에서 교반된 혼합물에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르를 수득하는 단계.

[화학식 11]

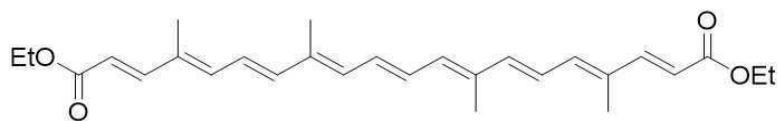


(상기 -SO₂BT는 benzothiazolyl(BT)-sulfone기이다)

[화학식 16]



[화학식 2]



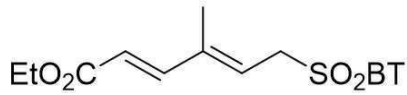
청구항 14

다음 단계를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르의 제조 방법.

(a) 하기 화학식 11로 표시되는 설펜 화합물 및 하기 화학식 12로 표시되는 화합물을 교반하여 혼합물을 제조하는 단계;

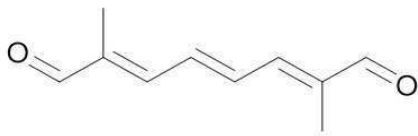
(b) 상기 (a) 단계에서 교반된 혼합물에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르를 수득하는 단계.

[화학식 11]

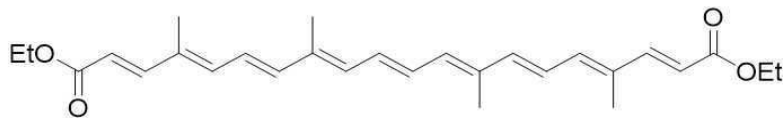


(상기 -SO₂BT는 benzothiazolyl(BT)-sulfone기이다)

[화학식 12]



[화학식 2]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 제조하기 위한 신규한 중간체 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 신규한 중간체 화합물로부터 카로티노이드계 화합물인 노르빅신 또는 빅신 에스테르를 간단한 공정을 통해 높은 수율로 제조할 수 있는 신규한 중간체 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 색소는 천연색소 또는 합성색소로 분류할 수 있으며, 식품, 화장품 및 의류염색용 등 다양한 분야에서 이용되고 있다. 합성색소는 착색력이 높고, 안정하며, 가격이 저렴하여 천연색소를 대신하여 광범위하게 사용되어 왔다. 그러나, 합성색소는 인체에 독성을 갖는 안전성 문제가 제기됨에 따라 그 사용이 제한적이다. 이러한 합성색소의 안전성 문제로 인하여 최근에는 식품 색소에 이용되고 있는 천연색소에 대한 관심이 증가하고 있다.

[0004] 천연색소는 합성색소와는 달리 안전성이 높고, 색조의 종류가 다양하며, 가식할 수 있는 식품의 성분이 대부분이기 때문에 모든 식품의 착색제로서 이용되고 있다. 다만, 착색원료의 제한성과 종류에 따라서 가격이 비싸고, 구하기가 용이하지 않다는 단점을 가지고 있다.

[0005] 노르빅신(Norbixin)은 아나토(Annatto)라고 하는 열대식물인 *Bixa Orellana* L. 의 씨앗에서 추출한 극성 카로티노이드계 화합물이며, 식품 및 화장품용 착색제로 널리 사용되고 있다. 노르빅신은 천연 염료에 항산화 및 항균 작용을 부여하는 콘주게이트된 폴리엔 애씨드(polyene acid)의 구조적 특징을 가지고 있다. 이 적색 안료는 우수한 수용성을 가지고 있을 것이라는 일반적인 믿음과는 달리 물에 거의 용해되지 않기 때문에 산성 수용액에서 추출하여 극성 카로티노이드를 분리할 수 있다. 빅신 에틸 에스테르(bixin ethyl ester) 또한 아나토(Annatto)라고 하는 열대식물인 *Bixa Orellana* L. 의 씨앗 유래의 착색제로서 황색 또는 오렌지색을 띄는 카로티노이드계 화합물이다. 알칼리 용액으로 비누화할 때 빅신 에틸 에스테르의 수용성 형태가 노르빅신이다

[0006] 빅신 에틸 에스테르의 유기합성은 반세기 전에 화학식 4로 표시되는 C₂₀ 크로세틴 디알데히드(C₂₀ crocetin dialdehyde(4))와 화학식 5로 표시되는 에틸 브로모아세테이트(ethyl bromoacetate(5))에서 유도된 화학식 3으로 표시되는 인이렌(phosphorus ylene, (3))의 비티히 올레핀화(Wittig olefination)에 의한 방법이 보고되었는데, 상기 방법은 합성 자체가 까다로운 화학식 4로 표시되는 C₂₀ 디알데히드(4)를 합성하여 이용해야 하기 때문에 합성 방법이 실용적이지 못하다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 천연 색소로 이용되는 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 용이하게 제조할 수 있는 신규한 중간체를 발명하게 되었으며, 상기 신규 중간체를 이용하여 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 제조할 경우, 간단한 공정을 통해 높은 수율의 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 수득할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) KR 10-0733023 B

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) G. Giuliano, C. Rosati, P. M. Bramley, Trends Biotechnol., 2003, 21, 513-516.

(비특허문헌 0002) F. Bouvier, O. Dogbo, B. Camara, Science, 2003, 300, 2089-2091.

(비특허문헌 0003) J. F. Reith, J. W. Gielen, J. Food Sci., 1971, 36, 861-864.

(비특허문헌 0004) O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser, P. Zeller, Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 1242-1249.

발명의 내용

해결하려는 과제

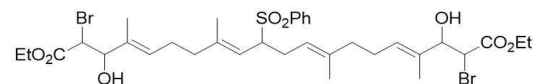
[0011] 본 발명의 주된 목적은 간단한 공정을 통해 높은 수율의 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르를 제조할 수 있는 신규한 중간체 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0012] 발명의 다른 목적은 상기 신규한 중간체 화합물을 이용한 노르빅신 또는 빅신 에틸 에스테르의 제조방법을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 한 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(bromohydrin, (7)) 화합물을 제공한다.

[0015] [화학식 7]

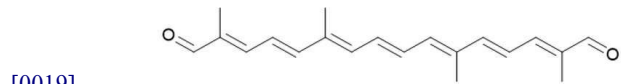


[0016]

[0017] 본 발명자들은 상기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물(7)을 제조하기 위하여, 제라닐 설펜(geranyl sulfone)과 제라닐 브로마이드(geranyl bromide) 사이의 커플링 생성물의 이중 알릴 산화에 의해 제조될 수 있는 화학식 6으로 표시되는 C₂₀ 디알데히드(6)가 설펜 올레핀화 프로토콜에서 화학식 4로 표시되는 C₂₀ 크로세틴 디알데히드(4)를 대체할 수 있는 대체물임을 확인하였으며, 알데히드와의 커플링 반응을 유도하고 이탈 그룹으로 작용할 적절한 음이온 안정제를 찾기 위하여, 화학식 5로 표시되는 에틸 브로모아세테이트(5) 및 화학식 6으로 표시되는 C₂₀ 디알데히드(6)를 이용한 올레핀화 반응을 통해 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(7) 화합물

을 제조하였다.

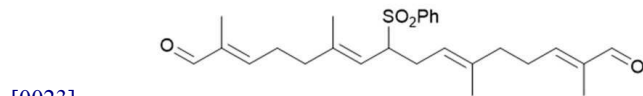
[0018] [화학식 4]



[0020] [화학식 5]



[0022] [화학식 6]



[0024] 상기 화학식 5로 표시되는 에틸 브로모아세테이트(5) 및 화학식 6으로 표시되는 C₂₀ 디알데히드(6)를 이용한 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(7) 화합물을 제조하는 방법은 아래와 같다.

[0025] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 하기 화학식 7의 브로모하이드린 화합물의 제조방법을 제공한다.

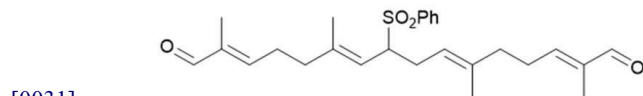
[0026] (a) 금속-아마이드 염기에 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 단계; 및

[0027] (b) 상기 제1 혼합물에 하기 화학식 6으로 표시되는 디알데히드를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물을 수득하는 단계.

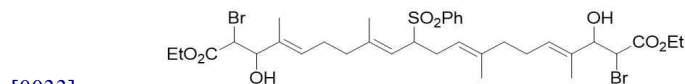
[0028] [화학식 5]



[0030] [화학식 6]



[0032] [화학식 7]



[0034] 상기 화학식 7의 브로모하이드린 화합물의 구체적인 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 금속-아마이드(metal-amide) 염기에 화학식 5로 표시되는 화합물을 혼합하여 제1 혼합물 제조하고, 상기 제1 혼합물에 화학식 6으로 표시되는 디알데히드(6)를 첨가하여 제2 혼합물을 제조한 다음, 상기 제2 혼합물을 -70℃ 내지 80℃에서 3시간 내지 5시간 동안 교반한다. 상기 교반한 제2 혼합물을 염산(HCl)으로 퀘칭(quenching)하고 에틸 아세테이트(EtOAc)로 추출한 다음, 추출물을 세척, 건조, 여과 및 농축하여 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물을 수득할 수 있다.

[0035] 본 발명의 브로모하이드린(7) 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 (a) 단계의 금속-아마이드 염기는 LDA(Lithium diisopropylamide) 또는 LiHMDS(Lithium bis(trimethylsilyl)amide)인 것을 특징으로 한다.

[0036] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 금속-아마이드-염기인 LDA 또는 LiHMDS를 이용한 반응에서는 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(7) 화합물이 제조되는데 반하여 금속-아마이드-염기로서 KHMDS를 이용한 반응에서는 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(7) 화합물이 제조되지 않는 것을 확인하였다. 이러한 결과로 볼 때, 본 발명에 따른 신규 중간체 화합물인 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(7) 화합물을 제조하는데 있어서 금속-아마이드-염기가 중요한 구성 요소임을 시사한다(실험예 1 및 표 1 참조).

[0037] 상기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(7) 화합물을 제조하는 방법은 브로모하이드린 화합물이 높은 수율로 제조되지만, 노르빅신을 생성하지 않는 에폭시화 생성물(8 및 9)도 함께 생성된다. 따라서, 공정의 효율을 증가시키기 위하여 에폭시화 생성물을 감소시키면서 브로모하이드린 화합물을 제조하는 방법을 고안하였으며, 구체적인 방법은 아래와 같다.

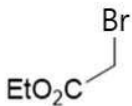
[0038] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 다음 단계를 포함하는 하기 화학식 7의 브로모하이드린 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0039] (a) 금속-아마이드 염기에 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 단계;

[0040] (b) 상기 제1 혼합물에 마그네슘 염을 혼합하여 제2 혼합물을 제조하는 단계; 및

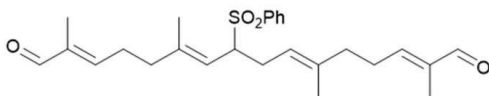
[0041] (c) 상기 제2 혼합물에 하기 화학식 6으로 표시되는 디알데히드를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물을 수득하는 단계.

[0042] [화학식 5]



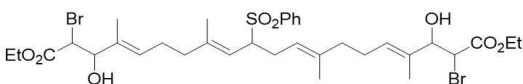
[0043]

[0044] [화학식 6]



[0045]

[0046] [화학식 7]



[0047]

[0048] 상기 화학식 7의 브로모하이드린 화합물의 구체적인 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 금속-아마이드 염기에 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 혼합하여 제1 혼합물을 제조하고, 상기 제1 혼합물에 마그네슘 염을 첨가 및 교반하여 제2 혼합물을 제조한 후, 상기 제2 혼합물에 하기 화학식 6으로 표시되는 디알데히드(6)를 첨가하여 제3 혼합물을 제조 및 교반한다. 상기 교반한 제3 혼합물을 염산(HCl)으로 퀘칭(quenching)하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 상기 추출물을 건조, 여과 및 농축하여 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물을 수득할 수 있다.

[0049] 본 발명의 화학식 7의 브로모하이드린(7) 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 (b) 단계의 마그네슘 염은 MgBr₂(Magnesium bromide) 또는 Mg(N-*i*-Pr₂)₂인 것을 특징으로 한다.

[0050] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 금속-아마이드 염기로서 LDA를 사용하면서 첨가제로서 BF₃·OEt₂를 사용한 반응에서는 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린(7) 화합물뿐만 아니라 화학식 8 및 9로 표시되는 모노- 및 디- 에폭시화 생성물(8) 및 (9)이 생성되지 않는데 반해, 첨가제로서 마그네슘 염인 Mg(N-*i*-Pr₂)₂ 또는 MgBr₂를 사용한 반응에서는 에폭시화 생성물은 생성되지 않고 오직 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물만이 생성되는 것을 확인하였다. 이러한 결과는, 마그네슘 엔올레이트가 에폭시화 생성물의 생성을 감소시키면서 브로모하이드린 화합물만을 제조할 수 있는 중요한 구성 요소임을 시사한다(실험예 1 및 표 1 참조).

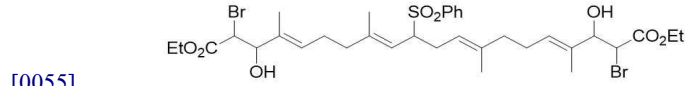
[0051] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 노르빅신

(Norbixin)의 제조 방법을 제공한다.

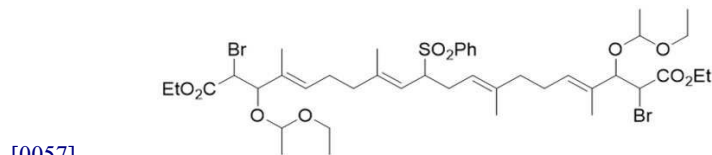
[0052] (a) 하기 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물에 피리디늄 *p*-톨루엔 술포네이트 및 에틸 비닐 에테르를 첨가하여 하기 화학식 10으로 표시되는 1-에톡시에틸에테르를 수득하는 단계; 및

[0053] (b) 상기 (a) 단계에서 수득한 1-에톡시에틸에테르에 사이클로헥산 및 벤젠을 첨가하고 염기와 반응시켜 화학식 1로 표시되는 노르빅신 수득하는 단계.

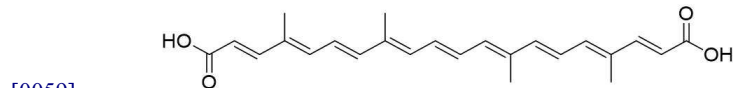
[0054] [화학식 7]



[0056] [화학식 10]



[0058] [화학식 1]

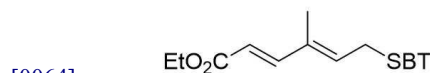


[0060] 상기 (b) 단계에서 이용되는 염기로는 MeOK, EtOK, *t*-BuOK, MeONa, EtONa, KOMe 및 *t*-BuONa로 구성된 군에서 선택되는 어떠한 염기도 이용가능하며, 본 발명의 일 실시예에서는 KOMe를 이용하였으며, 이에 한정되지 않는다.

[0061] 상기 제조방법을 통한 올레핀화는 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 (7)을 이용하여 노르빅신(1)을 직접 생산하는 화학식 10으로 표시되는 1-에톡시에틸에테르(10)를 생성한 다음(도 3 참조), 노르빅신(1)을 고수율로 수득하였다.

[0062] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 15로 표시되는 에스테르(ester) 화합물을 제공한다.

[0063] [화학식 15]

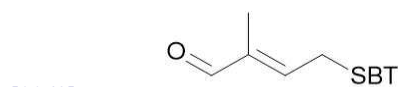


[0065] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 다음 단계를 포함하는 하기 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물(15)의 제조 방법을 제공한다.

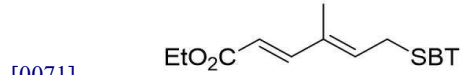
[0066] (a) 테트라하이드로푸란 및 (2-에톡시-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드가 교반된 용액에 수소화 나트륨(NaH)을 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

[0067] (b) 상기 혼합물에 하기 화학식 13으로 표시되는 알데히드를 첨가 및 반응시켜 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물을 수득하는 단계.

[0068] [화학식 13]



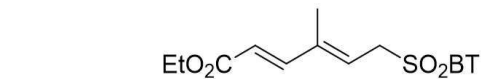
[0070] [화학식 15]



[0072] 상기 화학식 15의 에스테르 화합물의 구체적인 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 테트라하이드로퓨란(THF) 및 (2-에톡시-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드((2-ethoxy-2-oxoethyl)triphenylphosphonium bromide))가 교반된 용액에 수소화 나트륨을 첨가하여 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물에 하기 화학식 13으로 표시되는 알데히드(13)를 첨가 및 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고 10% 염화암모늄 수용액으로 킨칭하여 유기층으로부터 조생성물을 수득한다. 상기 수득한 조생성물을 정제하여 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물(15)을 수득할 수 있다.

[0073] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 11로 표시되는 설폰(sulfone) 화합물을 제공한다.

[0074] [화학식 11]

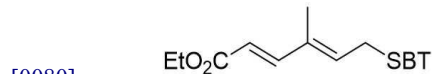


[0076] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물(11)의 제조방법을 제공한다.

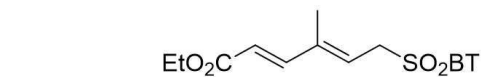
[0077] (a) 우레아-H₂O₂, 무수프탈산 및 아세트나이트릴이 혼합된 용액을 제조하는 단계; 및

[0078] (b) 상기 (a) 단계의 용액에 하기 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물 용액을 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물을 수득하는 단계.

[0079] [화학식 15]



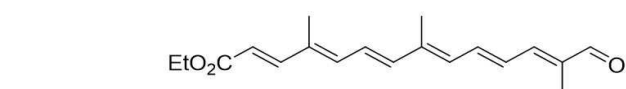
[0081] [화학식 11]



[0083] 상기 화학식 11의 설폰 화합물의 구체적인 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 우레아-H₂O₂, 무수프탈산 및 아세트나이트릴이 혼합된 용액에 하기 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물(15) 용액을 혼합하여 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 교반한 후, 용매를 제거하여 조생성물을 수득한다. 상기 수득한 조생성물을 정제하여 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물(11)을 수득할 수 있다.

[0084] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 16으로 표시되는 화합물을 제공한다.

[0085] [화학식 16]

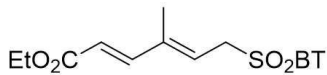


[0087] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 16으로 표시되는 화합물(16)의 제조방법을 제공한다.

[0088] (a) 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물 및 하기 화학식 12로 표시되는 알데히드 화합물을 교반하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

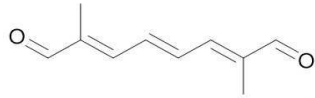
[0089] (b) 상기 (a) 단계에서 교반된 혼합물에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 16으로 표시되는 화합물을 수득하는 단계.

[0090] [화학식 11]



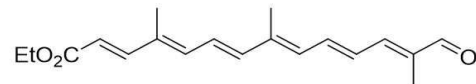
[0091]

[0092] [화학식 12]



[0093]

[0094] [화학식 16]



[0095]

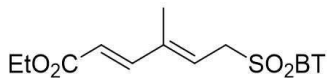
[0096] 상기 화학식 16으로 표시되는 화합물의 구체적인 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물(11) 및 하기 화학식 12로 표시되는 알데히드 화합물(12)이 교반된 용액에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가하여 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 교반 및 10% 염화암모늄 수용액으로 켄칭한 다음, 다이클로로메테인으로 추출하여 조생성물을 수득한다. 상기 수득한 조생성물을 정제하여 화학식 16으로 표시되는 화합물(16)을 수득할 수 있다.

[0097] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르(Bixin ethyl ester, (2))의 제조 방법을 제공한다.

[0098] (a) 하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물 및 하기 화학식 16으로 표시되는 화합물을 교반하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

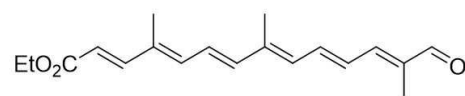
[0099] (b) 상기 (a) 단계에서 교반된 혼합물에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르를 수득하는 단계.

[0100] [화학식 11]



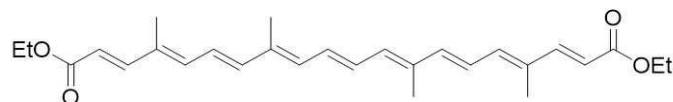
[0101]

[0102] [화학식 16]



[0103]

[0104] [화학식 2]



[0105]

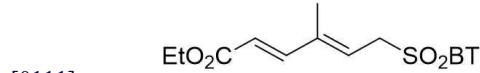
[0106] 상기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르의 구체적인 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물(11)과 화학식 16으로 표시되는 화합물(16)이 교반된 용액에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가하여 혼합 및 반응시키고, 상기 혼합물을 20시간 내지 26시간 동안 반응시킨 후, 10% 염화암모늄(NH₄Cl) 수용액으로 켄칭한다. 상기 켄칭한 혼합물을 추출, 건조, 여과 및 농축하여 조생성물을 수득한 다음, 상기 조생성물을 정제하여 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르(2)를 수득할 수 있다.

[0107] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르(2)의 제조 방법을 제공한다.

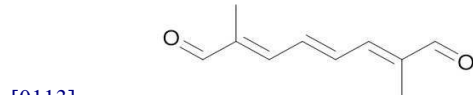
[0108] (a) 하기 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물 및 하기 화학식 12로 표시되는 화합물을 교반하여 혼합물을 제조하는 단계;

[0109] (b) 상기 (a) 단계에서 교반된 혼합물에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가 및 반응시켜 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르를 수득하는 단계.

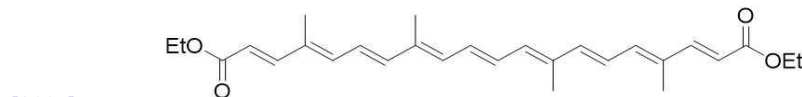
[0110] [화학식 11]



[0112] [화학식 12]



[0114] [화학식 2]



[0116] 상기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르의 구체적인 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 화학식 11로 표시되는 설폰 화합물(11)과 화학식 12로 표시되는 알데하이드 화합물(12)가 교반된 용액에 DBU(1,8-diazabicycloundec-7-ene)를 첨가하여 혼합 및 반응시키고, 상기 혼합물을 10시간 내지 14시간 동안 반응시킨 후, 10% 염화암모늄(NH₄Cl) 수용액으로 키펅한다. 상기 키펅한 혼합물을 추출, 건조, 여과 및 농축하여 조생성물을 수득한 다음, 상기 조생성물을 정제하여 하기 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르(2)를 수득할 수 있다.

[0117] 본 발명에 따른 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에테르(2)의 합성은 신규한 중간체인 화학식 11로 표시되는 BT-설폰(benzothiazolyl-sulfone(11))과 화학식 12로 표시되는 C₁₀ 디알데히드(C₁₀ aldehyde(12))의 줄리아-코시엔스키 올레핀화 반응(Julia-Kocienski olefination)을 통해 진행하였다(도 4 참조). 화학식 11로 표시되는 BT-설폰(11)은 종래에 알려진 C₅ BT-설파이드(benzothiazolyl-sulfide) 13과 화학식 14로 표시되는 에틸 2-(트리페닐-5 포스포닐렌) 아세테이트(ethyl 2-(triphenyl-λ⁵-phosphaneylidene)acetate(14))의 비티히 반응에 의해 사슬 연장된 C₇ 디에닐 BT-황화물(C₇ dienyl BT-sulfide (15))(91% 수율)를 생성한 후, 프탈산무수물 및 우레아-H₂O₂에 의한 산화반응을 통해 생성하였다.

[0118] 화학식 11로 표시되는 BT-설폰(11) 2당량 및 화학식 12로 표시되는 C₁₀ 디알데히드(12) 1당량의 줄리아-코시엔스키 올레핀 형성은 25℃에서 CH₂Cl₂ 중 DBU로 수행하여 화학식 16으로 표시되는 모노-올레핀(mono-olefination) 화합물(16)(70% 수율)을 생성하였다. 화학식 12로 표시되는 디알데히드(12)에 대하여 화학식 11로 표시되는 BT-설폰 (11)을 4 당량 사용했을 때, 화학식 16으로 표시되는 모노-올레핀 화합물(16)과(수율 53 %) 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르(2)(수율 12%)를 수득하였다.

[0119] 또한, 상기 생산된 화학식 16으로 표시되는 모노-올레핀 화합물(16)과 화학식 11로 표시되는 BT-설폰(11)(2 당량)을 이용하여 줄리아-코시엔스키 올레핀화 반응한 경우에는 화학식 2로 표시되는 빅신 에틸 에스테르(2)가 70%의 수율로 수득되었다(도 5 참조).

발명의 효과

[0121] 본 발명에 따라 신규 제조된 화학식 7의 브로모하이드린(bromohydrin) 화합물은 2 단계의 공정만으로 카로티노이드계 화합물인 노르빅신(norbixin)을 고수율로 제조할 수 있다.

[0122] 또한, 본 발명에 따라 신규 제조된 화학식 11의 설폰(sulfone) 화합물은 화학식 12의 알데히드(aldehyde) 화합물과 반응하여 신규 중간체 화합물인 화학식 16으로 표시되는 화합물 및 빅신 에틸 에스테르(bixin ethyl

ester)를 제조할 수 있다.

[0123] 또한, 화학식 16으로 표시되는 화합물은 화학식 11로 표시되는 설폰(sulfone) 화합물과 반응하여 카로티노이드 계 화합물인 빅신 에틸 에스테르(bixin ethyl ester)를 고수율로 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0125] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 7로 표시되는 신규 중간체 화합물의 합성 메커니즘을 나타낸다.
 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 7로 표시되는 신규 중간체 화합물의 합성하는 메커니즘을 나타낸다.
 도 3은 본 발명의 화학식 7로 표시되는 신규 중간체 화합물을 이용한 노르빅신의 합성 메커니즘을 나타낸다.
 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 빅신 에틸 에스테르의 합성 메커니즘을 나타낸다.
 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 빅신 에틸 에스테르의 합성 메커니즘을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0126] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0128] ¹H- 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한, 내부 기준으로서 테트라메틸실란(tetramethylsilane)을 포함하는 CDCl₃ 를 이용하여 400 MHz 및 100 MHz NMR 분광계로 각각 기록하였다. 고분해능 질량 분석기는 자기 구역 분석기를 사용하여 수행하였다. 컬럼 크로마토그래피는 EtOAc/hexanes의 구배 혼합물을 사용하여 Still의 방법에 따라 70-230 mesh ASTM의 실리카겔을 이용하여 수행하였다. 달리 언급하지 않는 한, 아르곤 대기 하에서 건조된 플라스크에서 반응을 수행하였다.

[0130] **실시예 1-1: (4E,8E,12E,16E)-디에틸-2,19-디브로모-3,18-디하이드록시-4,8,13,17-테트라에틸-10-(페닐설폰닐)아이코사-4,8,12,16-테트라엔디오에이트(7) 및 디에틸 3,3'-((2E,6E,10E,14E)-6,11-디메틸-8-(페닐설폰닐)헥사테카-2,6,10,14-테트라엔-2,15-다일)비스(옥시란-2-카복실레이트)(9)의 제조**

[0131] -78 °C에서 THF (20 mL)중 THF/헥산 (7.0 mL, 6.84 mmol, 5.2 당량)에 리튬 디이소프로필아미드(Lithium diisopropylamide)가 교반된 1.0M 용액에 에틸브로모아세테이트(ethyl bromoacetate, (5)) (0.73 mL, 6.57 mmol, 5 equiv.)를 천천히 첨가한다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, THF (10 mL)에 디알데히드(dialdehyde, (6)) (582 mg, 1.32 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 4시간 동안 교반하고 1M HCl 용액으로 퀵칭시켰다. 혼합물을 실온으로 가온하고, EtOAc로 추출한 다음, 1M HCl 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과하여 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 브로모하이드린(bromohydrin, (7))(470 mg, 0.61 mmol, 46 % 수율, 40 % EtOAc /헥산 중 R_f = 0.40), 모노-에폭 사이드(mono-epoxide, (8))(117 mg, 0.17 mmol, 13 %, R_f = 0.50) 및 디-에폭시화물(di-epoxide, (9)) (60 mg, 0.098 mmol, 7 % 수율, R_f = 0.58)을 황색 오일의 형태로 수득 하였다.

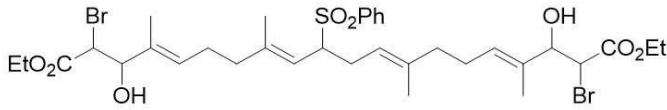
[0133] **실시예 1-2: (4E,8E,12E,16E)-디에틸-2,19-디브로모-3,18-디하이드록시-4,8,13,17-테트라에틸-10-(페닐설폰닐)아이코사-4,8,12,16-테트라엔디오에이트(7) 의 제조**

[0134] -78 °C에서 THF (20 mL) 중 THF / 헥산 (4.8 mL, 4.79 mmol, 5.2 당량)에 리튬 디이소프로필아미드(Lithium diisopropylamide)가 교반된 1.0M 용액에 에틸브로모아세테이트(ethyl bromoacetate, (5)) (0.51 mL, 4.61 mmol, 5 equiv.)를 천천히 첨가한다. 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 마그네슘 브로마이드(magnesium bromide)(882 mg, 4.79 mmol, 5.2 당량)를 첨가하였다. -78 °C에서 20분 동안 교반을 계속하고, THF (10 mL)에 디알데히드(dialdehyde(6))(408 mg, 0.92 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 가온하고 실온에서 5 시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 1M HCl 용액으로 퀵칭시키고, EtOAc로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 SiO₂ 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일의 형태로 브로모하이드린(bromohydrin, (7)) (554 mg, 0.71 mmol)을 77 % 수율로 수득 하였다.

[0136] 상기 실시예 1-1 및 실시예 1-2에 따라 제조된 화합물 7에 대한 NMR 및 IR 분석 결과는 아래와 같으며, 화합물

7의 구조는 하기 화학식 7과 같다.

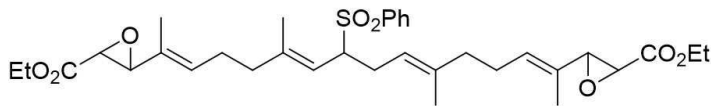
[화학식 7]



[0137] $R_f = 0.40$ (2:3 EtOAc/hexane); $^1\text{H-NMR } \delta = 1.18\text{--}1.36$ (m, 6H), 1.54-1.66 (m, 12H), 1.94-2.20 (m, 8H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 1H), 4.15-4.46 (m, 8H), 4.92-5.10 (m, 2H), 5.43-5.66 (m, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.78-7.90 (m, 2H) ppm; IR (neat) $\nu = 3474, 2982, 2930, 1737, 1446, 1372, 1297, 1178, 1141, 1081, 1021, 865, 753, 693, 663, 604 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{Br}_2\text{O}_6\text{S}$ [$\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{Br}_2\text{O}_6\text{S} - 2\text{H}_2\text{O}$] 739.1304, found 739.1310.

[0138] 상기 실시예 1-1에 따라 제조된 화합물 9에 대한 NMR 및 IR 분석 결과는 아래와 같으며, 화합물 9의 구조는 하기 화학식 9와 같다.

[화학식 9]



[0139] $R_f = 0.58$ (2:3 EtOAc/hexane); $^1\text{H-NMR } \delta = 1.20\text{--}1.26$ (m, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.56-1.62 (s, 3H), 1.92-2.20 (m, 8H), 2.28-2.44 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.50 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.53 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.75 (dt, $J_d = 3.6, J_t = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.16-4.32 (m, 4H), 4.94-5.08 (m, 2H), 5.58-5.67 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 2H) ppm; IR (neat) $\nu = 2982, 2937, 1737, 1610, 1446, 1372, 1297, 1252, 1185, 1148, 1081, 1029, 865, 745, 693, 604 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_5$ [$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{S} - \text{PhSO}_2 - \text{H}_2\text{O}$] 455.2797, found 455.2803.

[0140] **실시예 2: (2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E,16E,18E)-4,8,13,17-테트라드틸아이코사-2,4,6,8,10,12,14,16,18-노나엔 디온산; 노르빅신(1)의 제조**

[0141] 0 °C에서 CH_2Cl_2 (25 mL)에 브로모하이드린(bromohydrin, (7)) (437 mg, 0.56 mmol)이 교반된 용액에 피리디늄 *p*-톨루엔 술포네이트(pyridinium *p*-toluenesulfonate)(28 mg, 0.11 mmol) 및 에틸 비닐 에테르(ethyl vinyl ether) (1.60 mL, 16.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 서서히 가운 시키고 12 시간 동안 실온에서 교반 하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, NaHCO_3 수용액으로 세척한 후, 무수 K_2CO_3 로 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 오렌지색 황색 오일 형태로서 1-에톡시에틸에테르(1-ethoxyethyl ether, (10)) (516 mg, 0.56 mmol)을 수득 하였다.

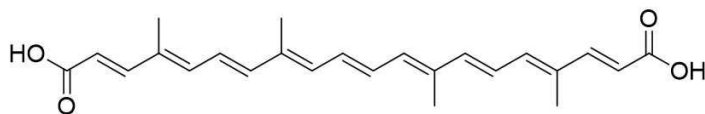
[0142] 사이클로헥산(cyclohexane)(20 mL) 및 벤젠(benzene)(20 mL)에 1-에톡시에틸에테르(1-ethoxyethyl ether, (10))가 교반된 용액에 KOMe(1.18 g, 16.80 mmol, 30 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 18 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 1M HCl 용액 (pH ~ 1)으로 퀀칭시키고, Et_2O (60 mL × 3)로 완전히 추출하여 부산물을 제거하였다. 이어서, 수성층을 CH_2Cl_2 (60 mL × 3)로 추출하였다. 수성상에서 용해되지 않은 고체를 여과하고 아세톤에 용해시켰다. 유기상(아세톤 및 CH_2Cl_2 용액)을 함께 혼합하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 브로모하이드린(bromohydrin, (7))으로부터 2 단계에 거쳐 82%의 수율로 노르빅신(norbixin, (1))(175mg, 0.46mmol)을 제조하였다. 이는 아세톤으로 재결정화 시킴으로 순수한 암적색 고체 (64 mg, 0.17 mmol, 30 % 수율)로 정제할 수 있었다.

[0143] 상기 실시예 2에 따라 제조된 화합물 1에 대한 NMR 및 IR 분석 결과는 아래와 같으며, 화합물 1의 구조는 하기

화학식 1와 같다.

[0150] [화학식 1]

[0151]



[0152] m.p. > 300 ° C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 1.93 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 5.84 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.41-6.51 (m, 2H), 6.60 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 14.8, 11.2 Hz, 2H), 6.76-6.86 (m, 2H), 7.27 (d, J = 15.6 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ = 11.9, 12.0, 116.7, 124.3, 130.9, 132.9, 134.2, 136.3, 138.5, 140.9, 147.6, 167.2 ppm; IR (neat) ν = 2915, 1670, 1610, 1558, 1424, 1312, 1282, 1260, 1193, 1141, 1006, 954, 857, 827, 775, 708, 619, 559, 477, 425 cm⁻¹; HRMS (FAB) calcd for C₂₄H₂₈O₄ 380.1988, found 380.1993.

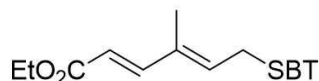
[0154] **실시예 3: (2E,4E)-에틸 6-(벤조[d]티아졸-2-리티오)-4-메틸헥사-2,4-디엔오에이트(15)의 제조**

[0155] THF(100 mL)에 (2-에톡시-2-옥소에틸)트라이페닐포스포늄브로마이드((2-ethoxy-2-oxoethyl)triphenylphosphonium bromide)(14.60 g, 34.01 mmol)가 교반된 현탁액에 아르곤 대기 하에 60 % NaH(1.95 g, 48.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 격렬하게 교반하고 THF (20 mL)에 알데히드(aldehyde, (13))(8.00 g, 32.08 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 24 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 10 % NH₄Cl로 퀀칭시켰다. 유기층을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산 중 10-25 % EtOAc로 용리됨)로 정제하여 91 % 수율로 에스테르(ester, (15))(9.32 g, 29.18 mmol)를 밝은 황색 점성이 있는 액체로 수득 하였다.

[0157] 상기 실시예 3에 따라 제조된 화합물 15에 대한 NMR 및 IR 분석 결과는 아래와 같으며, 화합물 15의 구조는 하기 화학식 15와 같다.

[0158] [화학식 15]

[0159]



[0160] R_f = 0.68 (1:4 EtOAc/hexane); ¹H-NMR δ = 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 4.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.09 (dt, J_d = 0.8 Hz, J_t = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H) ppm; ¹³C-NMR δ = 12.2, 14.1, 31.2, 60.1, 118.0, 120.8, 121.4, 124.2, 125.9, 133.2, 135.3, 136.4, 147.7, 152.9, 165.3, 166.7 ppm; IR (neat) ν = 3060, 2992, 1706, 1623, 1458, 1394, 1302, 1235, 1170, 990, 848, 755 cm⁻¹; HRMS (FAB) calcd for C₁₆H₁₈NO₂S₂ 320.0079, found 320.0075.

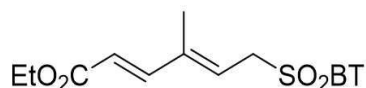
[0162] **실시예 4: (2E,4E)-에틸6-(벤조[d]티아졸-2-리설포닐)-4-메틸헥사-2,4-디엔올에이트(11)의 제조**

[0163] 우레아-H₂O₂(6.80 g, 72.29 mmol) 및 무수프탈산(phthalic anhydride)(5.35 g, 36.12 mmol)의 혼합물을 MeCN(70 mL)에 2 시간 동안 교반 하였다. MeCN(15 mL)에 혼합된 설파이드(sulfide, (15))(3.30 g, 10.33 mmol) 용액을 찬물 수조에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, 용매의 대부분을 감압 하에 제거하였다. 조생성물을 CHCl₃에 용해시키고, 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 SiO₂ 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 10-50 % EtOAc)에 의해 정제하여 81 % 수율로 술포(sulfone, (11))(2.95 g, 8.39 mmol)을 백색의 미색형태로 수득 하였다.

[0165] 상기 실시예 4에 따라 제조된 화합물 11에 대한 NMR 및 IR 분석 결과는 아래와 같으며, 화합물 11의 구조는 하

기 화학식 11과 같다.

[0166] [화학식 11]



[0167]

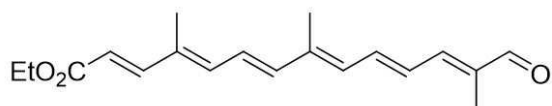
[0168] $R_f = 0.46$ (2:1 EtOAc/hexane); m.p.: 120-122 °C; $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.87 (dt, $J_d = 0.8$ Hz, $J_t = 8.4$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 8.00-8.04 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ $\delta = 12.7, 14.2, 54.8, 60.6, 120.1, 122.0, 122.4, 125.4, 127.8, 128.2, 136.9, 142.0, 146.5, 152.6, 165.3, 166.6$ ppm; IR (neat) $\nu = 2982, 1710, 1623, 1466, 1414, 1394, 1300, 1234, 1146, 1023, 903, 854, 756$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$ 374.0491, found 374.0494.

[0170] **실시예 5: 에틸(2E,4E,6E,8E,10E,12E)-4,8,13-트리메틸-14-옥소테트라데카-2,4,6,8,10,12-헥사엔오에이트(16)의 제조.**

[0171] 아르곤 분위기 하에서 CH_2Cl_2 (50 mL)에 술폰(sulfone, (11))(2.55 g, 7.26 mmol, 2.0 eq.) 및 C_{10} 디알데히드(dialdehyde, (12))(0.60 g, 3.65 mmol)가 교반된 용액에 DBU (1.38 g, 9.10 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 10 % NH_4Cl 용액으로 퀘칭시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 SiO_2 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 5 % -15 % EtOAc)에 의해 정제하여 70 % 수율의 모노-커플링된 생성물(16)(0.77 g, 2.56 mmol)을 진한 적색 분말 형태로 수득 하였다.

[0173] 상기 실시예 5에 따라 제조된 화합물 16에 대한 NMR 및 IR 분석 결과는 아래와 같으며, 화합물 16의 구조는 하기 화학식 16과 같다.

[0174] [화학식 16]



[0175]

[0176] $R_f = 0.38$ (1:4 EtOAc/hexane); m.p.: 148-150 °C; $^1\text{H-NMR}$ $\delta = 1.31$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.93 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 14.8, 11.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 14.8, 11.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 9.47 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ $\delta = 9.6, 12.7, 13.0, 14.3, 60.3, 117.3, 126.3, 128.7, 133.1, 134.9, 137.1, 137.6, 138.6, 140.7, 140.8, 148.4, 148.5, 167.3, 194.5$ ppm; IR (neat) $\nu = 2977, 2915, 2803, 2708, 1740, 1660, 1587, 1442, 1376, 1303, 1170, 975, 835$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ 323.1618, found 323.1621.

[0178] **실시예 6-1: 화합물 16으로부터 디에틸(2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E,16E,18E)-4,8,13,17-테트라메틸아이코사-2,4,6,8,10,12,14,16,18-노나엔디올에이트(2)의 제조**

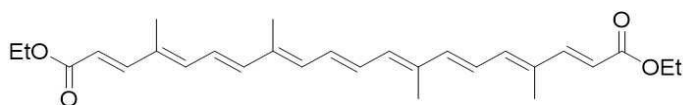
[0179] CH_2Cl_2 (40 mL)에 BT-술폰(11) (1.07 g, 3.04 mmol, 2 당량) 및 모노-커플링된 생성물(16) (0.46 g, 1.53 mmol)가 교반된 용액을 아르곤 분위기 하에서 DBU (0.60 g, 3.97 mmol)에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 10 % NH_4Cl 용액으로 퀘칭시켰다. 그 다음, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 SiO_2 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 5 % EtOAc)로 정제하여 70 % 수율의 비신 에틸 에스테르(bixin ethyl ester, (2))(0.47 g, 1.07 mmol)를 진한 적색 분말 형태로 수득 하였다.

[0181] 실시예 6-2: 화합물 11 및 12로부터 디에틸(2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E,16E,18E)-4,8,13,17-테트라메틸아이코사-2,4,6,8,10,12,14,16,18-노나엔디올레이트(2)의 제조

[0182] CH₂Cl₂(50 mL)에 BT-술폰(11)(2.14 g, 6.09 mmol, 4.0 당량) 및 C10 디알데히드(12) (0.25 g, 1.52 mmol)가 교반된 용액을 아르곤 분위기 하에 DBU (1.01 g, 6.68 mmol)에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 10 % NH₄Cl 용액으로 키펠시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 SiO₂ 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 5 % -15 % EtOAc)로 정제하여 53 % 수율로 모노-커플링된 생성물(16) (0.24 g, 0.80 mmol) 및 12 %의 수율로 비신 에틸 에스테르 (bixin ethyl ester, (2))(80 mg, 0.18 mmol)을 진한 적색 분말형태로 수득하였다.

[0184] 상기 실시예 6-1 및 6-2에 따라 제조된 화합물 2에 대한 NMR 및 IR 분석 결과는 아래와 같으며, 화합물 2의 구조는 하기 화학식 2와 같다.

[0185] [화학식 2]



[0186]

[0187] R_f = 0.41 (1:4 EtOAc/hexane); m.p.: 170-172 ° C; ¹H-NMR δ = 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.95 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 5.88 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.25-6.40 (m, 2H), 6.50 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 14.4, 12.0 Hz, 2H), 6.64-6.74 (m, 2H), 7.38 (d, J = 15.6 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR δ = 12.7, 12.8, 14.4, 60.2, 116.4, 124.5, 131.1, 133.6, 134.7, 136.9, 139.3, 141.6, 148.8, 167.5 ppm; IR (neat) ν = 2920, 2852, 1703, 1614, 1563, 1457, 1366, 1304, 1259, 1165, 1027, 976, 841, 753 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₆O₄Na 459.2506, found 459.2509.

[0189] 실험예 1: 브로모하이드린(bromohydrin) 화합물의 수율 확인

[0190] 실시예 1-1 및 실시예 1-2에 따라 제조된 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물의 수율을 확인하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

No	금속염기	첨가제	반응조건	수율		
				화학식 7	화학식 8	화학식 9
1	LDA	-	-78°C, 4h	46	13	7
2	LiHMDS	-	-78°C, 4h	43	15	8
3	KHMDS	-	-78°C, 4h	-	-	-
4	LDA	BF ₃ · OEt ₂	-78°C, 4h	-	-	-
5	LDA	Mg(N- <i>i</i> -Pr) ₂	-78°C, 2h then rt, 4h	76	-	-
6	LDA	MgBr ₂	-78°C, 2h then rt, 4h	77	-	-

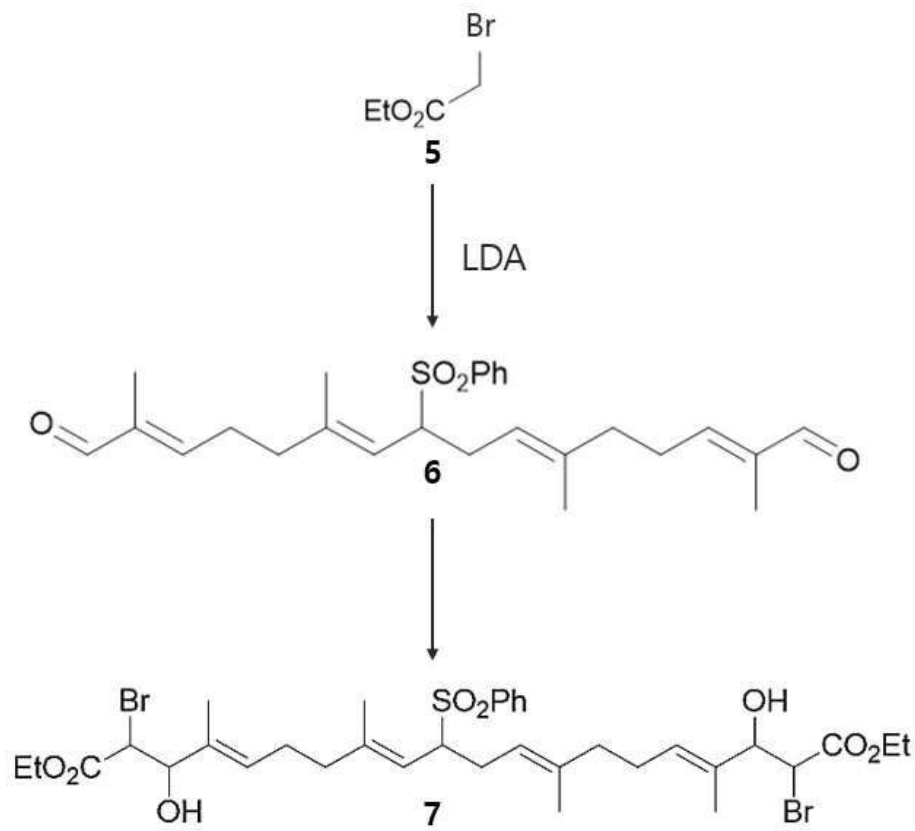
[0192] 그 결과, 상기 표 1에서 확인할 수 있듯이, LDA에 의해 화학식 5의 화합물로부터 생성된 엔올레이트는 -78 °C에서 화학식 6의 화합물과 반응하여 각각 13 % 및 7 % 수율로 모노- 및 디- 에폭 사이드 생성물(8) 및 (9)와 함께 43 % 수율로 본 발명에서 제조하고자 하는 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물을 수득 하였다. 또한, 금속-아마이드 염기로서 LiHMDS를 이용한 경우에도, 상기 LDA를 이용한 반응과 유사한 결과를 얻었으나, KHMDS를 금속-아마이드 염기로 이용한 경우에는 그 어떤 화합물도 생성되지 않았다.

[0193] 다음으로, 금속-아마이드 염기로서 LDA를 사용하면서 첨가제로서 BF₃ · OEt₂를 사용한 반응에서는 화학식 7로 표시되는 브로모하이드린 화합물뿐만 아니라 모노- 및 디- 에폭 사이드 생성물(8) 및 (9)도 생성되지 않았다. 이에 반해, 첨가제로서 Mg(N-*i*-Pr)₂ 또는 MgBr₂를 사용한 반응에서는 에폭시화 생성물은 생성되지 않고 오직 화학식 7로 표

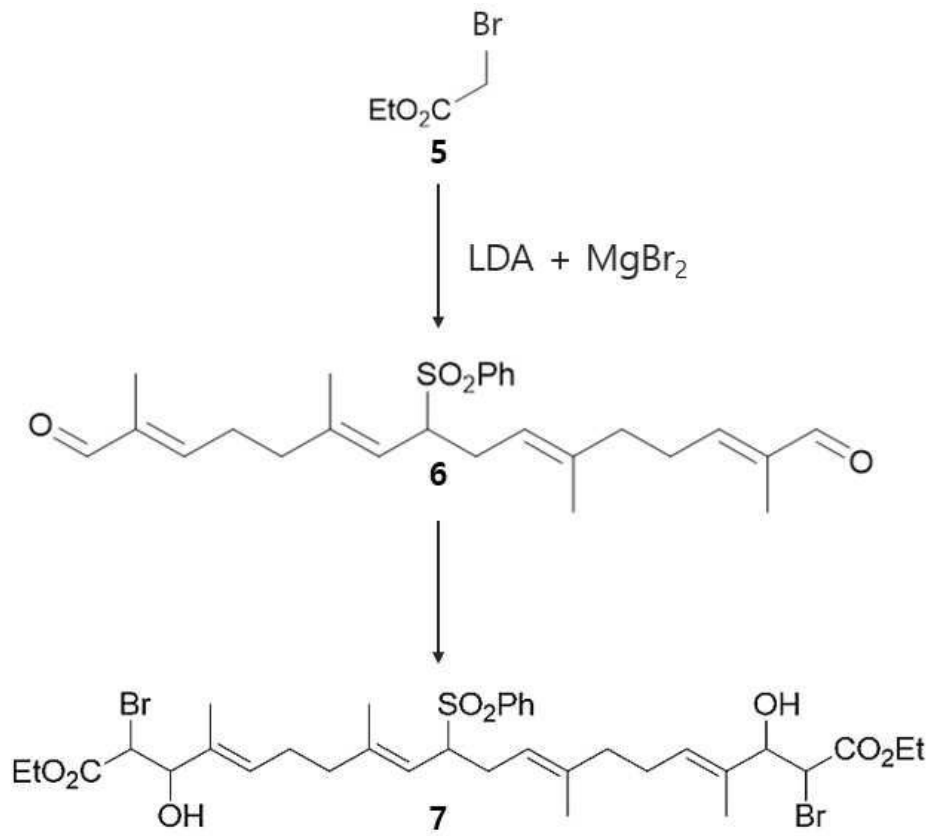
시되는 브로모하이드린 화합물만 생성되었다.

도면

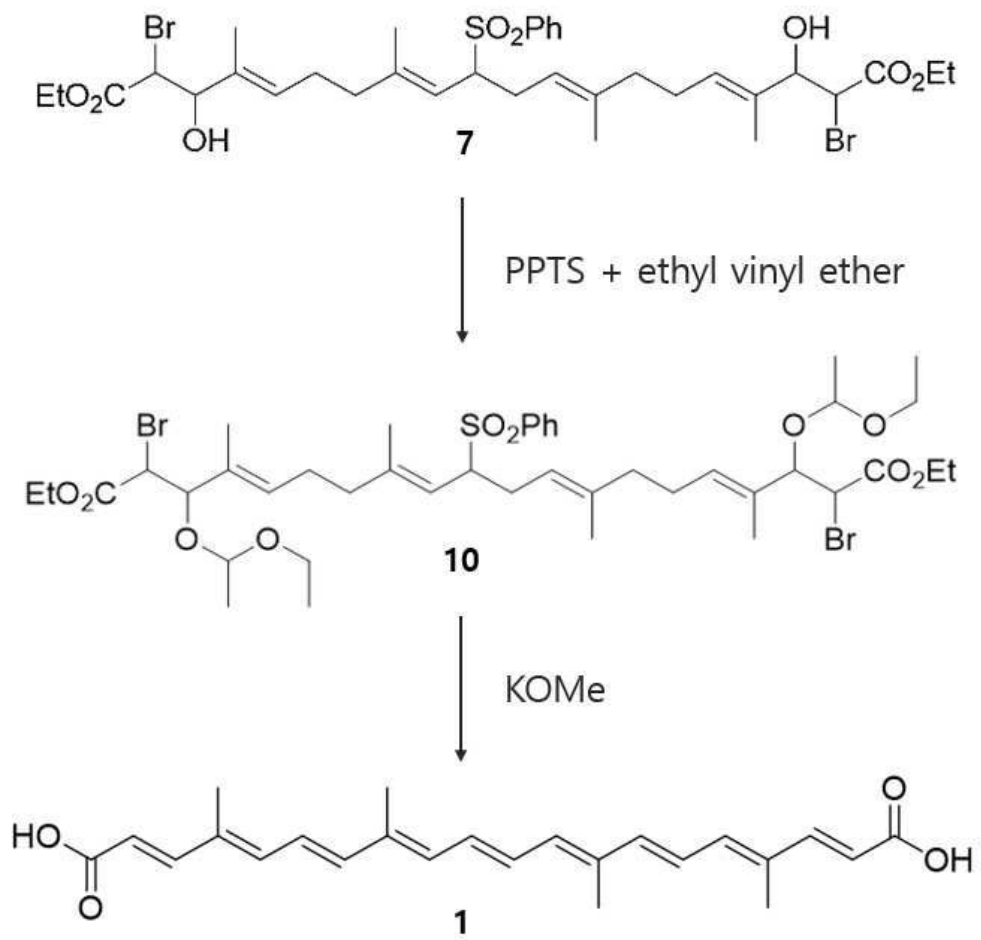
도면1



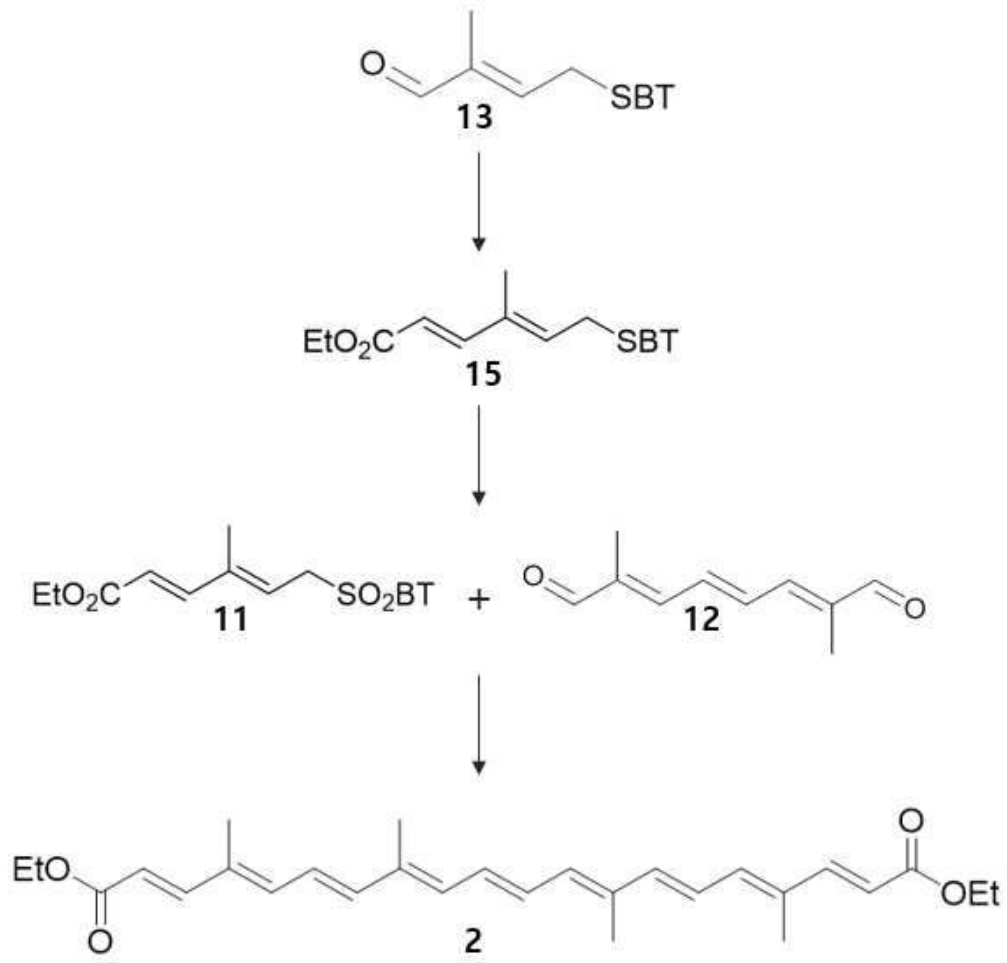
도면2



도면3



도면4



도면5

