

肝吸蟲에 대하여 구충작용을 갖는 Diarylbutane류의 합성

주정숙 · 류성호 · 유병태 · 백병걸* · 이재구* · 안병준

충남대학교 약학대학 · *전북대학교 수의학과

(Received June 24, 1985)

Synthesis of the Anthelmintic Diaryl Butanes against *Clonorchis sinensis*

Jeong Suk Joo, Sung Ho Ryu, Beong Tae Yoo, Byeung Kirl Baek,
Jae Ku Rhee* and Byung Zun Ahn

Department of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon 300-31 and

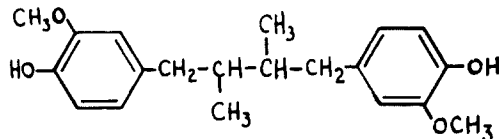
*Department of Veterinary, Chonbuk National University, Cheonju 520, Korea

Abstract— During investigation of the anthelmintic substances against *Clonorchis sinensis* which are based on the structure of meso-dihydroguaiaretic acid, some non-mesoic diaryl butanes were synthesized by Grignard reaction and their anthelmintic activities were determined. In this reaction, an aryl butanone was reacted with benzylmagnesium chloride to produce the corresponding diaryl hydroxybutane which was converted to the corresponding diaryl butane by zinc and hydrogen chloride. The substituents in benzene ring of the diaryl butanes were changed by methylation or demethylation. Among the synthesized substances, 4-phenyl-1-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2, 3-dimethylbutane(VII), 4-phenyl-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2, 3-dimethylbutane(IX) and 4-phenyl-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2, 3-dimethylbutane(VI) showed strong wormicidal effects against *Clonorchis sinensis* in that order. Phenolic hydroxyl group seemed to play a certain role for the wormicidal activity of the diaryl butanes.

천연물로부터 간흡충(*Clonorchis sinensis*)에 유효한 구충성 물질을 찾을 목적으로 저자들은 국내에서 사용되고 있는 구충성 한약재 223종에 대한 살충효과를 조사한 결과, 이들 중 31종이 살충효과를 나타냄을 알았다.¹⁾ 이 중 후박나무(*Machilus thunbergii*) 껍질을 선택하여 살충성 물질을 분리, 동정하였던 바 그 원인 물질이 meso-dihydroguaiaretic acid(I)인 것을 밝혀냈다.²⁾ 이와 같은 diaryl butane계 물질중 nordihydroguaiaretic acid는 후박나무로부터 분리된 살충성 물질과 비슷한 구조를 가지고 있는 것으로서 독성이 거의 없는 것으로 알려져 각종 식품류의 향산화제 등으로 사용되어 왔다.^{3,4)}

본 저자들은 독성이 적은 diaryl butane계 물질인 meso-dihydroguaiaretic acid(I)가 간흡충에 대해 강한 살충성을 나타내고 있음에 주목하고, 이와 같은 종류의 물질의 구조와 살충성과의 관계를 보다 깊이 검토하기 위하여 I의 구조를 기반으로 하는 유도체 및 유사체들을 합성하여 그 살충성을 시험하는데 목적을 두었다.

대칭성 diaryl butane계 물질인 nordihydroguaiaretic acid 및 meso-dihydroguaiaretic acid는 천

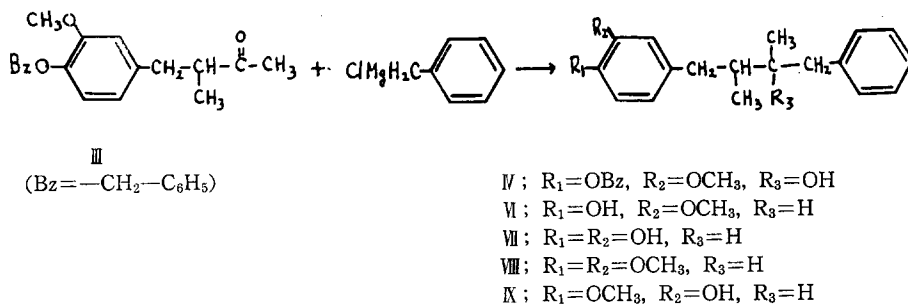


I

연 guaiaretic acid를 환원하거나^{5,6)}, vanilin을 출발물질로 하여 dimerization시키는 방법⁷⁾ 등이 보고되어 있으나, aromatic ring에 서로 다른 치환기를 갖는 비대칭성 diaryl butane계의 물질 합성에는 사용될 수 없는 방법이므로, 본 연구에서는 1-(3-methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-methyl-3-butanone(III)을 benzyl magnesium chloride와 Grignard반응시키는 방법으로 기본 골격을 합성함으로써 비대칭성 diaryl butane계 물질 합성의 새로운 방법을 확립하였다.

출발물질로 사용한 III은 benzylvanilin과 methyl ethyl ketone을 산 촉매하에서 aldol 축합시켜 II를 얻은 후 Na-아말감을 사용하여 ketone과 conjugation되어 있는 이중결합을 환원시켜서 약 54%의 수율로 얻었다.

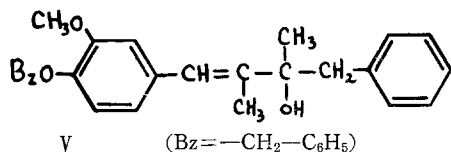
III을 benzyl magnesium chloride와 Grignard반응시킬 때는 Coburn⁸⁾의 croton aldehyde와 methylmagnesium chloride에서 3-penten-2-ol을 합성하는 방법을 응용하였다(Scheme I). 이 방법으로 1-phenyl-4-(3-methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-hydroxy-2,3-dimethylbutane(IV)을 50%의 수율로 얻을 수 있었다. Grignard반응의 진행 여부는 화학적으로 2,4-dinitrophenylhydrazin(2,4-DNPH)과의 발색반응과 NMR에서 aromatic과 aliphatic부분의 수소수의 비로써 확인할 수 있었다. 즉, 반응 출발물질인 III은 2,4-DNPH에 의해 황색으로 발색되는데 비해 IV는 발색되지 않



Scheme I.

았다. 또 IV의 NMR에서 aromatic(6.48-7.42ppm) 수소와 한개인 methoxyl(3.73ppm)의 수소수의 비를 비교하므로써, Grignard반응의 진행여부를 판정할 수 있다. 이 물질에 있어서 그 비는 13/3이므로 benzyl의 phenyl이 이미 그 구조 중에 결합되어 있음을 알 수 있다.

II를 역시 같은 방법으로 Grignard반응시키면 4-phenyl-1-(3-methoxy-4-benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-2,3-dimethylbutene(V)을 합성할 수 있었는데 수율은 40%로서 약간 저조하였다. 이와 같은 현상은 Grignard시약이 II의 carbonyl탄소뿐만 아니라 benzal탄소도 공격하여 양면 반응을 일으켜서 수율이 저하된 것으로 사료되었다.



IV는 아연 존재하에서 염화수소로 알코올성 hydroxyl기를 수소로 치환시키는 방법⁹⁾으로 4-phenyl-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane(VI)을 합성하였는데 수율은 40%였고 이때 benzyl기 역시 탈 benzyl화되어 phenol성 hydroxyl기가 생성되었다. 이 반응에서 탈수가 되지 않고 수산기가 수소로 치환되었다는 것은 NMR에 의해 확인할 수 있었다. 만일 탈수가 되었다면

2 ppm부근에서 이중결합에 붙어 있는 한개의 methyl기의 singlet이 나타나야 하는데 본 NMR에서는 0.95ppm부근에서 2개의 methyl기가 나타나고 또한 6.0Hz로 coupling된 doublet으로 나타나는 것으로 미루어 보아 수산기대신 수소가 치환되었음을 알 수 있었다.

Ⅵ을 빙초산 용액에서 브롬산으로 탈 methyl화시켜 4-phenyl-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,3-dimethylbutane(Ⅶ)을 얻을 수 있었고 또 dimethyl sulfate로써 phenol성 수산기를 methyl화하여 4-phenyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane(Ⅷ)을 얻을 수 있었다. 또한 Ⅶ에 dimethyl sulfate를 당량만큼 넣어서 methyl화 시키면 4위치의 hydroxyl기가 먼저 methyl화되어 주로 4-phenyl-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane(Ⅸ)을 소량의 Ⅵ과 함께 얻을 수 있었다.

이와 같이 합성된 물질들을 1mg/ml의 농도로 간흡충의 성충에 접촉시켰을 때, Table I에서 보 인바와 같이, Ⅳ, Ⅴ 및 Ⅷ은 운동성의 변화를 관찰할 수 없었으며 Ⅵ, Ⅶ 및 Ⅸ는 1시간 이내에 운동이 정지되었고 사멸되었다. 반면에 시험액을 접촉시키지 않은 대조군의 성충은 72시간 이상 생존하였다.

Table I—Wormicidal effect of the synthesized diaryl butanes against the adult worms of *Clonorchis sinensis*.

Substance	Concentration(mg/ml)	Disappearance of movement	Death of the all worms
Ⅳ	1.0	—	>1hr
Ⅴ	1.0	—	>1hr
Ⅵ	1.0	1hr	<1hr
Ⅶ	1.0	25min	1hr
Ⅷ	1.0	—	>1hr
Ⅸ	1.0	34min	1hr
Control	0	—	>72hr

살충 실험의 결과에 따라 물질의 구조와 살충성과의 관계를 알 수 있었는데, 3 위치에 phenol성 수산기가 치환된 것이 4위치에 치환된 것보다 살충성이 강했으며, 3,4위치 모두에 치환된 것이 가장 살충작용이 강하였다. 이것으로 미루어 볼때 살충작용에는 phenol성 수산기의 존재 및 위치 등이 매우 중요한 역할을 하고 있음을 알게 되었다.

본 실험에서 특기할 것은 diaryl butane을 합성하는 기존 방법들은 대칭성 물질만을 합성할 수 있는데 비하여, 본 실험에서는 전혀 다른 경로, 즉 arylbutanone과 benzyl magnesium chloride를 Grignard반응시키는 방법을 택함으로써 aromatic ring에 각종 치환기를 바꾼 출발물질들을 사용하여 많은 종류의 diaryl butane류의 합성에 이용할 수 있게 되었다는 것이다.

실 험 부

용점은 모세관법으로 측정하였으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR스펙트럼은 Perkin-Elmer Model 783 IR Spectrophotometer로 구했고 UV스펙트럼은 Pye-Unicam PU 8800 Spectrophotometer를 사용하여 얻었으며 NMR스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로하여 Varian EM360 Spectrometer를 사용하여 얻었다.

1-(3-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-methylbutene-3-one(Ⅱ)—Bogert 등¹⁰⁾의 benzaldehyde

와 alkylacetone 으로부터 methyl-(α -alkyl)-styryl ketone 을 합성하는 방법에 준하였다. 수율 60%, mp 47°C, UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 237, 316, IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹; 1670(C=O), NMR(in CDCl₃) δ ; 2.03(3H, S, —CO—CH₃), 2.43(3H, S, =C(CH₃)—CO—), 3.90(3H, S, —OCH₃), 5.17(2H, S, benzylic —CH₂—), 6.92~6.98(3H, m, aromatic 2,5,6-H), 7.22~7.47(5H, m, benzyl aromatic H).

1-(3-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-methyl-3-butanone (III)—Challis 등¹¹⁾의 2-acetylhomovanilliden cyclohexanone 으로부터 2-O-acetylhomovanillyl cyclohexanone 을 합성하는 방법에 준하였다. 수율 90%, 실온에서 점도높은 기름상태였다. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 226, 276, IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹; 1700(C=O), NMR(in CDCl₃) δ ; 1.12(3H, d, J=6.0, 2—CH₃), 2.12(3H, S, —CO—CH₃), 2.43~3.70(3H, m, —CH₂—CH—), 3.90(3H, S, —OCH₃), 5.12(2H, S, benzylic —CH₂—), 6.52~7.05(3H, m, aromatic 2,5,6-H), 7.20~7.47(5H, m, benzyl aromatic H).

1-Phenyl-4-(3-methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-hydroxy-2,3-dimethylbutane (IV)—magnesium 976mg 을 무수 ether 10ml 에 넣은후 여기에 benzyl chloride 0.47ml 를 포함한 무수 ether 용액 2ml 을 넣고 반응 시작을 위해 요오드를 소량 넣은후 서서히 가온하여 반응이 시작되게 하였다. 요오드의 색깔이 없어지고 현탁이 생길 무렵부터 benzyl chloride 액 4ml 를 조금씩 가하였다. 생성된 유백색 현탁의 benzyl magnesium chloride 를 직접 III 과 Grignard 반응⁸⁾ 시켜서 무색 기름상의 물질로 얻었다. 수율 50%, UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 239, 287, IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹; 3120~3680(—OH), NMR(in CDCl₃) δ ; 3.73(3H, S, —OCH₃), 5.00(2H, S, benzylic —CH₂—), 6.48~6.82(3H, m, aromatic 2,5,6-H), 7.13~7.42(10H, m, benzylic aromatic H).

4-Phenyl-1-(3-methoxy-4-benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-2,3-dimethylbutene (V)—II 를 IV 의 경우와 같은 방법으로 Grignard 반응 시켜서 합성하였는데 수율은 40%였고 실온에서 무색의 기름상태였다. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 240, 309, IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹; 3130~3690(—OH), 1620(—C=C—)
NMR(in CDCl₃) δ ; 1.42(3H, S, —O—C—CH₃), 1.62(2H, S, —CH₂—), 1.94(3H, S, =—CH₃), 2.15(1H, S, —OH), 3.83(3H, S, —OCH₃) 5.13(2H, S, benzylic —CH₂—), 6.55~6.93(3H, m, aromatic 2,5,6-H), 7.13~7.48(10H, benzyl aromatic H).

4-Phenyl-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane (VI)—Cope 등⁹⁾이 sebaco인 으로부터 cyclodecanone 을 합성하는 방법을 응용하였다. IV 2g 을 빙초산 10ml 에 녹이고 아연 가루 800mg 을 가한 다음 교반하면서 10ml 의 농염산을 가하였다. 반응액의 온도를 100°C 로 유지하면서 30분 간격으로 농염산 10ml 씩 2회 가하고 3시간동안 교반 후 에틸로 추출하였다. 수율은 40%였고 무색의 기름상태의 물질로 얻었다. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 240, 295, IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹; 3200~3680(—OH), NMR(in CDCl₃) δ ; 0.95(6H, d, J=6.0, 2—C—CH₃), 1.20~2.85(6H, m, 2—CH—CH₂—), 3.90(3H, S, —OCH₃), 6.55~6.98(3H, m, aromatic 2,5,6-H), 7.02~7.35(5H, m, benzyl aromatic—H).

4-Phenyl-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,3-dimethylbutane (VII)—phenylether 를 dealkylation 하는 일반적인 방법으로 빙초산용액에서 브롬산으로 demethylation 하였다. 수율은 30%였다. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 250, 310, IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 3090~3690(—OH), NMR(in CDCl₃+DMSO-d₅) δ ; 0.97(6H, d, J=6.0, 2—C—CH₃), 1.60~2.95(6H, m, 2—CH—CH₂—), 6.30~6.72(3H, m, aromatic 2,5,6-H), 6.97~7.22(5H, m, benzyl aromatic—H).

4-Phenyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane (VIII)—VII 을 dimethyl sulfate 를

사용하여 일반적인 방법으로 methyl화 하였다. 수율은 82%였고 무색의 기름상태로 얻었다. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 245, 302, NMR(in CDCl_3) δ ; 0.95(6H, d, $J=6.0$, 2-C- CH_3), 1.37~2.86(6H, m, 2-CH- CH_2 -), 3.95, 3.99, ($2 \times 3\text{H}$, each S, 2-O CH_3), 6.87~6.99(3H, m, aromatic 2, 5, 6-H), 7.12~7.37(5H, m, benzyl aromatic-H).

4-Phenyl-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane(IX)—Ⅷ에 dimethyl sulfate와 무수탄산칼륨을 당량으로 가하여 무수 acetone용액중에서 2시간 동안 환류시켰다. 수율은 80%였고 무색의 기름상태로 얻었다. Gibb's시약에 대하여 청색을 나타내었고 소량의 Ⅷ를 함유하고 있었는데 이것은 column chromatography로 분리할 수 없었으므로 혼합물자체의 NMR을 측정하였던바 NMR에서 혼합된 peak을 발견할 수 있었다. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 239, 290, IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} ; 3120~3650(-OH), NMR(in CDCl_3) δ ; 1.00(6H, d, $J=6.0$, 2-C- CH_3), 1.10~2.95(6H, m, 2-CH- CH_2 -), 3.96(3H, S, -O CH_3), 6.49~6.90(3H, m, aromatic 2, 5, 6-H), 7.00~7.42(5H, m, benzyl aromatic-H).

살충실험—합성한 물질들은 *in vitro*에서 저자들이 보고했던 방법¹²⁾에 따라서 간흡충의 성충에 대한 살충력을 실험하였다.

본연구는 아산사회복지사업재단의 학술연구 조성비의 지원을 받아 이루어졌다.

문 헌

1. J.K. Rhee, K.J. Woo, B.K. Baek and B.Z. Ahn, *Am. J. Chinese Med.*, **10**, 277(1982).
2. B.Z. Ahn, S.H. Ryu, B.K. Baek and J.K. Rhee, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **315**, 894(1982).
3. J.W. Higgins and H.C. Black, *Oil & Soap*, **21**, 277 (1944).
4. W.O. Lunberg, H.O. Halvorson and G.O. Burr, *Oil & Soap*, **21**, 33 (1944).
5. G. Schroeter, L. Lichtenstadt and D. Irineu, *Ber.*, **51**, 1587 (1918).
6. R.D. Howorth, C.R. Morrin and G.J. Sheldrick, *J. Chem. Soc.*, 1423 (1934).
7. I.A. Pearl, U.S. Patent 2, 644822 (1949).
8. E.R. Coburn, *Org. Syn. Coll. Vol. III*, 696 (1955).
9. A.C. Cope, J.W. Barthel and R.D. Smith, *Org. Syn. Coll. Vol. IV*, 218 (1963).
10. M.T. Bogert and D.J. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 324(1932).
11. A.A.L. Challis and G.R. Clemo, *J. Chem. Soc.*, 1692 (1947).
12. 광영실, 류성호, 백병걸, 이재구, 안병준, 약학회지, **29**, 32 (1985).