

Northebaine에 Diels-Alder반응을 이용한 새로운 Thebaine 유도체의 합성

金根載[†] · 金桂珠

한남대학교 이과대학 화학과

(1987. 12. 4 접수)

Synthesis of the New Thebaine Derivatives by the Diels-Alder Reaction with Northebaine

Kunjea Kim[†] and Kyekwang Kim

Department of Chemistry, Hannam University, Daejeon 300-791, Seoul

(Received December 4, 1987)

요 약. Thebaine과 diisopropyl azodicarboxylate을 반응시켜 northebaine을 합성한 다음 thebaine의 diene에 nitrosobenzene을 dienophile로 하여 Diels-Alder반응을 시도한 후 가수분해하고 succinic anhydride와 chloroacetyl chloride를 각각 반응시켜 14-carbon에 새로운 치환기인 phenylhydroxylamine과 17-nitrogen에 acyl group을 도입한 새로운 화합물 (16-A)와 (16-B)를 각각 22%와 16%의 수율로 얻었다.

ABSTRACT. Thebaine was reacted with diisopropyl azodicarboxylate to give northebaine. Diels-Alder reaction between the compound and nitrosobenzene was attempted. The hydrogen of the adducted northebaine was substituted with chloroacetyl chloride and succinic anhydride. We have synthesized the new thebaine derivatives with phenylhydroxylamine at 14-carbon and also acetyl or succinyl at 17-nitrogen with yields of 22% and 16%.

1. 서 론

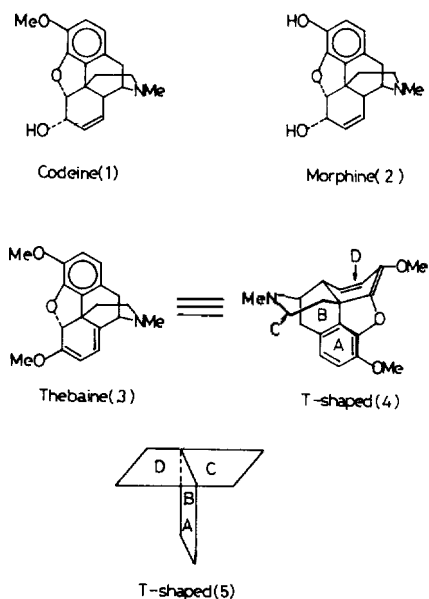
일반적으로 Morphine¹ alkaloid 화합물들은 *Papaver somniferum* 속에 존재하는 hydrophenanthrene의 일종으로 고대로부터 의학에서 널리 이용하여 왔다.

최근에 알려진 이 화합물들의 구조와 활성간의 관계를 살펴보면 6-carbon의 O-acylation, O-methylation 또는 hydroxyl group의 제거나 7, 8-double bond의 환원과 14-carbon에 hydroxyl이나 esterified 된 hydroxyl 등으로 치환된 경우에는 진통작용을 증가시키고, 반면에 3-methoxy의 치환이나, 17-nitrogen의 치환이나, 4-급암모늄염을 도입하는 경우에는 그 활성이 저하되

는 것으로 밝혀졌다.

Thebaine은 추출된 전체 hydrophenanthrene alkaloid 화합물중에 단지 0.1~1.0%가 존재하는 화합물로서 이것은 Morphine보다 1000배 이상의 강력한 생리활성을 갖고 있으면서도 강한 독성으로 인하여 실제 사용하지 못하고 있다.

그러나 Thebaine은 구조적인 특성으로 인하여 진통작용을 갖는 수많은 유도체를 만드는 중간체로서 매우 유용한 화합물이다. 이 화합물은 cring에 electron-rich한 diene 구조를 갖고 있고²⁻⁶, 또 Scheme 1에서 보는바와 같이 rigid한 T-shape의 구조를 하고 있어 반응의 특이성을 준다. 실제로 지금까지 연구되어 오고 있는 대부분의 Thebaine 유도체들은 주로 C-ring을



Scheme 1. Natural Opium & T-Shaped Structure.

diene 으로 하고 dienophile 로써 carbon-carbon double bond 나 triple bond 를 갖는 화합물이나 α, β -unsaturated ketone 등을 이용한 diels-alder 반응을 하여 c-ring 에 bridg 를 형성하는 화합물들을 합성하거나 17-nitrogen 에 치환기를 도입하는 화합물들을 각각 합성하여 왔다⁷⁻⁸.

그래서 본 연구에서는 17-nitrogen 에 acyl group 을 치환하는 동시에 14-carbon 에 phenylhydroxylamine 을 도입하는 새로운 thebaine 유도체를 합성하였다.

결과 및 고찰

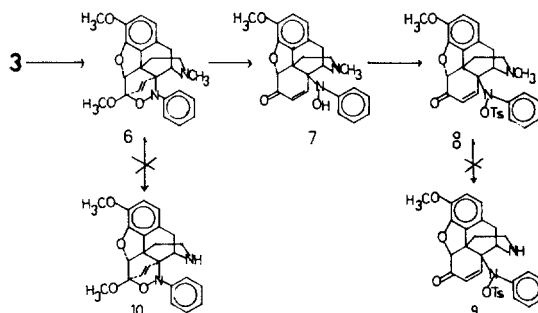
Thebaine 의 17-nitrogen 에 acyl group 을 치환하고 14-carbon phenylhydroxylamine 을 도입하기 위하여 다음과 같이 반응을 시도하였다. 그 방법으로 먼저 thebaine 의 C-ring 을 diene 으로 하고 nitrosobenzene 을 dienophile 로 하여 Diels-Alder 반응을 시켜 화합물(6)을 94%의 수율로 얻어 NMR 에서 6.7~7.0ppm 에서 phenyl 을, 그리고 6-methoxy 의 proton 이 3.46ppm 에서 3.6ppm 으로 이동하였음을 확인하고, N-demethylation⁹ 을 acetonitrile 용매하에서 diisopr-

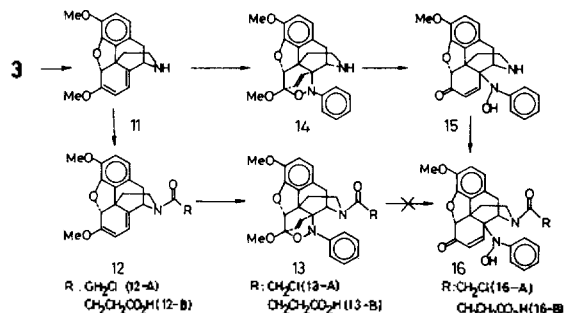
opyl azodicarboxylate(이하 DAD)로 질소를 통과시키면서 반응을 하였으나 반응이 진행 하지 않았다. (Scheme 2)

두번째 방법으로 위에서 합성한 Diels-Alder 생성물(6)을 1M HCl 용액에서 3시간동안 반응시켜 75%의 수율로 14-phenylhydroxylamino codeinone(7)을 얻어 NMR 에서 3.6ppm 의 6-methoxy 가 없어지고, IR 의 1620cm^{-1} 에서 carbonyl 을, 3300cm^{-1} 에서 hydroxy 기를 확인한 다음 pyridine 용액속에서 *p*-toluenesulfonyl chloride 로 tosylation 하여 화합물 (8)을 31%의 수율로 얻어 NMR 의 2.3ppm 에서 tosyl 의 CH_3 를 확인 하여 N-demethylation 을 시도하였으나 반응이 진행하지 않았다. (Scheme 2)

세번째 방법으로는 먼저 thebaine 을 acetonitrile 용매하에서 DAD 와 반응시켜 northebaine. HCl 을 만든 이후에 chloroacetyl chloride 와 succinic anhydride 로 각각 acylation 하였다. chloroacetyl chloride 의 경우는 methylene chloride 에 triethylamine 을 가하여 상온에서 실시한 결과 95%의 수율로 얻었고(화합물 12-A), succinic anhydride 의 경우는 2시간동안 환류시켜 65%의 수율로 얻었다. (화합물 12-B) 이들은 각각 IR 의 1710cm^{-1} 에서 carbonyl 을 확인하였다. 화합물 (12-A)와 (12-B)를 각각 nitrosobenzene 으로 Diels-Alder 반응을 하여 화합물 (13-A)와 (13-B)를 각각 75%와 67%의 수율로 얻은 연후에 1M HCl 로 가수분해 하였으나 가수분해가 되지 않았다. 또한 이것을 10% HCl 수용액과 tetrahydrofuran 의 혼합용액에서 실시하였지만 역시 반응이 진행하지 않았다.

그래서 본연구에서는 northebaine hydrochloro-





ride 를 methylene chloride 와 10% K₂CO₃ 수용액에서 alkali 화하여 얻은 northebaine 에 nitrosobenzene 으로 Diels-Alder 반응을 시도하여 화합물 (14)를 73%의 수율로 얻어 NMR 에서 6-methoxy 의 proton 이 1 ppm down field 로 이동하고 6.9~7.3 ppm 에서 phenyl 의 5개 proton 을 확인 하여, 이것을 1M HCl 용액에서 상온에서 3시간 동안 반응하여 가수분해한 결과 6-methoxy 의 methyl기 가 사라짐과 동시에 carbonyl 기와 14-carbon 의 N-hydroxy 가 생성됨을 IR 과 NMR 에서 각각 확인 하여 화합물 (15)를 60%의 수율로 얻었다.

가수분해 생성물 (15)에 chloroacetyl chloride 와 succinic anhydride 로 각각 acylation 하여 화합물 (16-A)와 (16-B)를 68%, 45%의 수율로 얻어, 화합물 (16-A)의 경우는 NMR 4.2ppm 에서 chloroacetyl 의 2개의 proton 을 singlet 으로 확인할 수 있었으며 IR 에서는 1710cm⁻¹에서 carbonyl기를 확인 하였다. 또 화합물 (16-B)의 경우는 NMR 에서 2.1~3.4ppm 에서 succinic acid 의 4개의 proton 을 확인하였으며 IR 에 있어서는 1710cm⁻¹와 1690cm⁻¹에서 각각 2개의 carbonyl기를 확인할 수 있었으며 각각의 전체 수율은 22%와 15%이었다.

실 험

실험에 사용한 시약은 미국의 Aldrich 사와 일본의 Tokyo Kasei 사의 G.R. 및 E.P. 급의 것을 사용 하였으며, 화합물의 분리와 확인에 사용한 TLC plate 나 column chromatography 의 silica gel 은 독일의 Merck 사의 제품을 사용 하였다.

분석기기로 NMR 은 Varian 사의 Model EM-

360A 60MHz 를 사용하였으며 Internal standard 로는 tetramethylsilane 을 사용했다. IR 과 mass 는 schimatzu 사의 IR435 와 GCMS-QP100 을 사용하였으며 용점은 제일이화학 기기사의 hot plate 형의 Melting-point APPA 를 보정없이 사용 하였다.

Northebaine(11)의 합성

Thebaine 4.5g (14.4mmol)을 acetonitrile 24cc 에 가열하여 녹인후 DAD 2.91g (14.4mmol)을 acetonitrile 6cc 에 녹여 환류하에서 30분동안 가 하였다. 이후 2시간동안 교반 환류하고 여기에 pyridine hydrochloride 2.2g 을 넣은 후 30분간 더 환류하면 고체가 생성되며 이후 열원을 제거 하고 냉각하여 여과하였다. 여과된 고체를 methanol 10cc 로 2번 씻은후 건조하여 northebaine hydrochloride 가 3.6g(수율 75%) 얻어졌다. mp 267~270°C, 이것을 10% K₂CO₃ 수용액과 methylene chloride 혼합용액에서 5분간 교반하여 유기층을 분리하고 무수 MgSO₄로 건조시켜 용매를 감압제거하여 northebaine 이 1.07g 얻어졌다. mp 149~153°C; IR (KBr)cm⁻¹: 3300(NH), 3000, 2900, 2820, 1660, 1615, 1600, 1500, 1420, 1370, 1312, 1312, 1280, 1260, 1230, 1180, 1160, 1105, 1090, 1060, 1100, 900, 860, 820, 800, 790, 690; MS m/e M⁺: 298.

Northebaine Acylation(화합물 12)

(1) Chloroacetyl chloride 와 반응(화합물 12-A)

Methylene chloride 10cc 에 triethylamine 0.3 cc 를 가한 용액에 northebaine HCl 0.5g (1.5 mmol)을 넣고 5분간 교반하여 녹인후에 chloroacetyl chloride 2g(1.8mmol)을 methylene chloride 2cc 에 녹여 서서히 가하였다. 상온에서 2시간 가량 교반한 다음 물을 붓고 유기층을 갈라 무수 MgSO₄로 건조시키고 용매를 감압제거한 다음 잔사를 column chromatography(toluene: diethylamine=7:3)로 분리 하여 northebaine chloroacetyl amide 을 0.53g(수율 95%) 얻었다. NMR(CDCl₃) δ: 1.7~1.9(m, 4H), 2.8~3.1(m, 3H), 3.5(s, 3H), 3.7(s, 3H), 3.9~4.1(m, 2H), 4.8~4.9(d, 1H), 5.1(s, 1H), 5.3~5.5(d,

1H), 6.5(s, 2H); IR(KBr) cm^{-1} : 1710(C=O).

(2) Succinic anhydride 와 반응(화합물 12-B)

Methylene chloride 1cc에 triethylamine 0.6cc 를 가한 용액에 nothebaine, HCl 0.5g(1.5mmol) 을 넣고 5분간 교반하여 녹인후 succinic anhydride 0.1g (1.7mmol)을 넣고 2시간동안 환류 교반한다. 이 후 물을 붓고 유기층은 분리하고, 수용액층은 methylene chloride 10cc로 2번 더 추출하여 앞서 분리한 유기층과 모아 물로 여러 번 세척하였다. 이것을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 용매를 감압제거하여 column chromatography (CHCl_3 : MeOH=100:2)하여 화합물 (12-B)을 0.38g(수율 65%) 얻어진다. mp. 92°C ; NMR($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.9~2.2(m, 4H), 2.6~2.8(m, 4H), 3.0~3.2(m, 4H), 3.6(s, 3H), 3.8(s, 3H), 4.9~5.0(d, 16H), 5.2(s, 1H), 5.6~5.7(d, 1H), 6.6(s, 2H), 7.5~7.7(b, 1H); IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 3000, 2900, 2820, 1710, 1620, 1500, 1490, 1480, 1460, 1320, 1280, 1270, 1235, 1180, 1160, 1105, 1090, 1060, 900, 860, 825, 810, 800, 790, 690; MS m/eM^+ : 397.

Amide 의 Diels-Alder 반응(화합물 13)

(1) 화합물 (13-A)의 합성: Methylene chloride 10cc에 화합물(12-A) 400mg(1.0 mmol)과 nitrosobenzene 128mg (1.2mmol)을 혼합하여 1시간동안 상온에서 방치한 후 용매를 감압 제거하고 나머지를 benzene : n-hexane (1:1)의 혼합용매에서 재결정하면 Diels-Alder 생성물(13-A)를 360mg(수율 75%) 얻는다. NMR(CDCl_3) δ : 1.8~2.2(m, 4H), 2.8~3.1(m, 2H), 3.3~3.4(d, 1H), 3.6~3.7(d, 6H), 4.2(s, 2H), 4.6(s, 1H), 5.2~5.3(d, 1H), 6.0~6.1(d, 1H), 6.8~7.0(m, 5H)

(2) 화합물 (13-B)의 합성: 같은 방법으로 화합물(12-B) 260mg(0.65mmol)을 반응시켜 220mg(수율 67%)을 얻었다. NMR(CDCl_3) δ : 2.4~3.0(m, 9H), 3.3~3.4(m, 1H), 3.6~3.7(d, 6H), 4.5(s, 1H), 5.1~5.2(d, 1H), 6.0~6.1(d, 1H), 6.5~6.6(d, 2H), 6.7~7.2(m, 2H), 8.3~8.5(b, 1H).

Diels-Alder 생성물(13-A, 13-B)의 가수분해

Method A: 화합물 (13-A) 260mg 을 1M HCl 수용액 10cc에 잘 분쇄하여 넣고 상온에서 3시간 동안 교반하였으나 반응이 진행하지 않아 30분간 60°C 로 가열 하였다. 그 결과 반응은 진행하지 않고 tar가 생성 되었다.

Method B: 화합물(13-B) 150mg 을 tetrahydrofuran 10cc에 녹인후 10% HCl을 가하여 30분간 환류하였으나 역시 반응이 진행하지 않았다.

Thebaine 의 Diels-Alder 반응(화합물 6)

Thebaine 1.55g(5mmol)과 nitrosobenzene 0.55g(5mmol)을 methylene chloride 10cc에 넣고 10분간 상온에서 잘 교반한후 용매를 감압 증류하고 ethanol 20cc를 가하여 완전히 녹인후 방치하면 결정이 생성된다. 이것을 여과하여 ethanol로 여러번 씻어 건조하면 Diels-Alder 생성물 (6) 1.89g(수율 94%)을 얻었다. mp 145°C (dec.); NMR(CDCl_3) δ : 2.35(s, 3H), 2.35~2.75(m, 4H), 3.1~3.4(m, 3H), 3.6(s, 3H), 3.7(s, 3H), 4.45(s, 1H), 5.0~5.2(d, 1H), 6.0~6.2(d, 1H), 6.45(d, 2H), 6.7~7.1(m, 5H); IR(KBr) cm^{-1} : 3050, 3000, 3290, 2800, 2810, 2790, 1620, 1590, 1580, 1500, 1480, 1460, 1440, 1380, 1315, 1290, 1285, 1260, 1220, 1200, 1150, 1120, 1100, 1050, 1040, 1110, 980, 930, 880, 800, 790, 785, 720, 700, 600,

Diels-Alder 생성물(6)의 가수분해(화합물 7)

Diels-Alder 생성물(6) 1.4g(3.3mmol)을 1M HCl 7cc에 잘분쇄하여 서서히 가한후 상온에서 3시간 동안 교반하여 생긴 고체를 여과하고 물과 acetone 용액으로 여러번 씻어 건조하여 1.1g(수율 75%)의 가수분해 생성물인 화합물(7)을 얻었다. NMR(CDCl_3) δ : 2.4(s, 3H), 2.1~2.6(m, 4H), 3.0~3.3(m, 3H), 3.7(s, 3H), 4.7(s, 1H), 5.7~5.9(d, 1H), 6.1~6.2(d, 1H), 6.5~6.6(d, 2H), 6.9~7.2(m, 5H); IR (KBr) cm^{-1} : 23400~3200(OH), 3050, 3300, 3290, 2800, 2810, 2790, 1660, 1620, 1590, 1585, 1500, 1480, 1460, 1440, 1380, 1360, 1350, 1280, 1260, 1200, 1150, 1100, 1050, 1040, 1020, 1000, 980, 930, 880, 800, 770, 620.

생성물 (7)의 Tosylation(화합물 8)

가수분해 생성물(7) 700mg (1.7mmol)을 pyr-

idine 5cc 에 녹인후 p-toluenesulfonyl chloride 320mg(1.7mmol)을 가하여 상온에서 1시간 교반한 다음 하룻밤 방치한후, 10% KHCO₃ 용액 10cc 에 붓고 methylene chloride 100cc로 추출하여 무수 MgSO₄로 건조한 다음 용매를 감압 제거하고 CHCl₃: MeOH(100:2) 용액으로 column chromatography 하여 분리하여 tosylation 생성물(8)을 300mg(수율 31%) 얻었다. mp 85~90°C(dec); NMR(CDCl₃) δ: 2.2~2.7(m, 4H), 2.4(s, 3H), 2.6(s, 3H), 3.1~3.4(m, 3H), 3.7(s, 3H), 4.7~5.1(m, 1H), 5.9~6.2(m, 1H), 6.5~6.7(m, 2H), 6.8~7.3(m, 9H); IR(KBr)cm⁻¹: 3290, 3050, 3000, 2800, 2810, 2790, 1680, 1620, 1590, 1580, 1490, 1450, 1440, 1280, 1220, 1140, 1060, 1020, 975, 940, 860, 810, 760, 690.

Tosylation 생성물(8)의 N-Demethylation (화합물 9)

Tosylation 생성물(8) 200mg(0.36mmol)을 acetonitrile 5cc 에 녹인후 교반환류하면서 DAD 0.07g(0.36mmol)을 acetonitrile 2cc 에 혼합하여 30분간가하고 이후 1.5시간동안 환류시킨후 pyridine. HCl 0.08g 을 넣고 반응을 시도하였으나 많은 생성물이 생겨 분리가 불가능 하였다.

Northebaine 의 Diels-Alder 반응(화합물 14)

Northebaine 2.4g(7.1mmol)과 nitrosobenzene 0.9g(8.5mmol)을 methylene chloride 100cc 에 녹여 상온에서 2시간동안 환류후 용매를 감압 증류하고 benzene: hexane(1:1)에서 재결정 하여 Diels-Alder 생성물(14)를 2.48g(수율 73%) 얻었다. mp 78°C; NMR(CDCl₃) δ: 2.6~3.2(m, 7H), 3.5(s, 3H), 3.6(s, 3H), 4.5(s, 1H), 5.0~5.2(d, 1H), 6.5~6.6(d, 2H), 6.9~7.3(m, 5H); IR(KBr)cm⁻¹: 3450, 2900, 2850, 2700, 2690, 2500, 1590, 1500, 1450, 1360, 1230, 1180, 1160, 1120, 1050, 1010, 900, 860, 840, 790, 720, 690; MS m/e M⁺: 405.

Diels-Alder 생성물(14)의 가수분해(화합물 15)

Diels-Alder 생성물(14) 2.1g(5.1mmol)을 1M HCl 9cc 에 잘분쇄하여 넣고 3시간동안 상온에서 교반한후 여과하고, 물과 acetone 으로 여러

번 씻어 공기중에서 건조시켜 가수분해 생성물(15)를 1.2g(수율 60%) 얻었다. mp 170°C(dec); NMR(CDCl₃) δ: 2.2~2.5(m, 4H), 3.0~3.3(m, 3H), 3.7(s, 3H), 4.7(s, 1H), 5.7~5.9(d, 1H), 6.1~6.2(d, 1H) 6.5~6.6(d, 2H), 6.9~7.2(m, 5H); IR(KBr)cm⁻¹: 3500, 3300, 1670, 1590, 1585, 1500, 1490, 1460, 1440, 1380, 1360, 1350, 1330, 1280, 1260, 1150, 1100, 1050, 1040, 1020, 1000, 980, 880, 770620.

Succine anhydride 와 화합물 (15)의 Acylation (화합물 16-B)

가수분해 생성물(15) 0.6g(1.35mmol)을 triethylamine 0.36cc 와 methylene chloride 5cc 의 혼합용액에 녹인후 succinic anhydride 0.14g(1.4mmol)을 가해서 2시간 동안 환류 교반후 물로 여러번 씻어 triethylamine. HCl salt 와 분해된 succinic acid 를 제거한 후 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시켜 용매를 제거하여 화합물(16-B)를 0.3g(수율 45%) 얻었다. mp 110~113°C(dec); NMR(CDCl₃/DMSO-d₆) δ: 2.1~3.4(m, 11H), 3.6(s, 3H), 4.7(s, 1H), 5.0~5.2(d, 1H), 6.5~6.6(d, 1H), 6.7(s, 2H), 6.9~7.3(m, 9H), 8.0~8.2(b, 1H); IR(KBr)cm⁻¹: 3400, 3290, 2800, 2810, 1720, 1680, 1620, 1490, 1440, 1280, 1220, 1160, 1110, 1050, 980, 940, 920, 800, 760, 700.

Chloroacetyl chloride 와 화합물 (15)의 Acylation

가수분해 생성물 (15) 0.4g(0.9mmol)을 triethylamine 0.24cc 와 methylene chloride 5cc 의 혼합용액에 녹인후 chloroacetyl chloride 0.16g 을 서서히 가해서 2시간 동안 상온에서 교반한 후 물로 여러번 씻어 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨후 용매를 감압증류하고 column chromatography 하여 화합물 (16-A)를 0.24g(수율 68%) 얻는다. mp, 127~128°C; NMR(CDCl₃) δ: 1.8~2.2(m, 4H), 2.8~3.1(m, 2H), 3.3~3.4(d, 1H), 3.6(s, 1H), 4.2(s, 2H), 4.6(s, 1H), 5.2~5.3(d, 1H), 6.0~6.1(d, 1H), 6.8~7.0(m, 5H); IR(KBr)cm⁻¹: 3200, 2900, 1690, 1620, 1500, 1490, 1420, 1230, 1120, 1040, 940, 840, 820, 750; MS m/eM⁺: 468.

인용문헌

1. K. W. Bentley, "The Alkaloids:", VolXIII, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press Inc., New York, 1971, pp. 3-163.
2. K. W. Bentley, D. G. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3267 (1967).
3. G. W. Kirby and J. G. Sweeny, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 704 (1973).
4. Z. J. Barneis, R. J. Warnet, D. M. S. Wheeler, M. G. Waite and G. A. Sim, *Tetrahedron*, **28**, 4683 (1972).
5. J. W. Lewis and M. J. Readhead, *J. Chem. Soc. C*, 2296 (1971).
6. K. W. Bentley, D. G. Hardy and B. Meek, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3273 (1967).
7. K. W. Bentley and D. G. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3281, 3273 (1967).
8. Belleau B., Morgan P., *J. Med. Chem.*, **17**, 908 (1974).
9. Jean-Piere Kaplan, *J. Med. Chem.*, **23**(6), 699 (1980).