

## Ditertiary Diamine 의 Regiospecific N-, N'-Monoalkyl 화 반응

장지향 · 최보길 · 정병호

전남대학교 약학대학

(Received June 12, 1990)

### Rigiospecific N-, N'-Monoalkylation of Ditertiary Diamines

Ji-Hyang Jang, Bo-Gil Choi and Byung-Ho Chung

College of Pharmacy, Chonnam National University

**Abstract**—N-Monoalkylations of ditertiary diamines succeed best in nitromethane or ethanol at low temperature. Unsymmetrical 1,2-diaminoethane, 1,3-diaminopropane and piperazine compounds react selectively under these conditions at the sterically less hindered nitrogen atom.

**Keywords** □ 1,1-Dimethyl-2-(4-morpholino)ethane, 1,1-Dimethylamino-3-(4-morpholino)propane, 4-(3-Hydroxypropyl)-1-methylpiperazine.

Ditertiary diamine 류에 monoalkyl 화를 시킨 화합물이 항암제, <sup>1-3)</sup> 근이완제, <sup>4,5)</sup> acetylcholinesterase 억제제<sup>6,7)</sup> 등으로 현재 널리 사용되고 있다. 그런데 이들 ditertiary diamine 류의 regio-specific monoalkyl 화 반응에 의한 4급 암모늄염의 합성은 3급 아민의 basicity 및 steric hindrance 가 반응성과 밀접한 관계가 있는 것으로 보고<sup>8)</sup>되어 있으나 구체적인 연구는 아직 별로 되어 있지 않다.

그런데 이들 화합물이 생리활성 및 응용가능성이 크다는 사실을 감안해 볼 때 unsymmetric diamine 류의 regiospecific monoalkyl 화 반응성에 미치는 nucleophile 및 입체구조 차이에 대한 연구는 큰 흥미가 있다.

따라서 ditertiary diamine 으로부터 partial 또는 regiospecific N-mono-quarternary 를 얻기 위한 합성방법 개발은 신약 창출을 위하여 의의가 있다고 본다.

저자 등의 연구실에서는 아래와 같은 방법으로 mono 및 isomono alkyl 화 반응을 진행시켰다.

A로부터 B 나 C 를 합성하기 위해서는 N<sup>1</sup>이 N<sup>2</sup>

보다 쉽게 반응이 이루어져야 한다. C에서 D를 합성하기 위해서는 보다 강한 반응조건이 요구되며 먼저 도입된 기가 치환 또는 제거<sup>9)</sup>되는 것을 피해야 하며 hydrogenolysis<sup>10)</sup>에 의해서 D에서 E를 합성 시 다른 잔여 molecule 이 공격을 받는가도 유의하여 유도체들의 합성을 시도하였다.

#### 실험방법

**시약 및 기기**—본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich Chemical Company에서 구매하였으며 다른 시약들은 일급시약을 정제하지 않고 사용하였다. 용점측정은 Gallenkamp MFB-600-630W를 사용하여 측정하였다. IR spectrum은 Perkin-Elmer Model 783 infrared spectrometer를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였다. UV spectrum은 Perkin-Elmer Lambda 5로 측정하였다. NMR spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Bruker AC-300P와 Varian EM 360A spectrometer를 사용하였다. 원소분석은 Carlo-Erba EA 1108를 사용하였다.

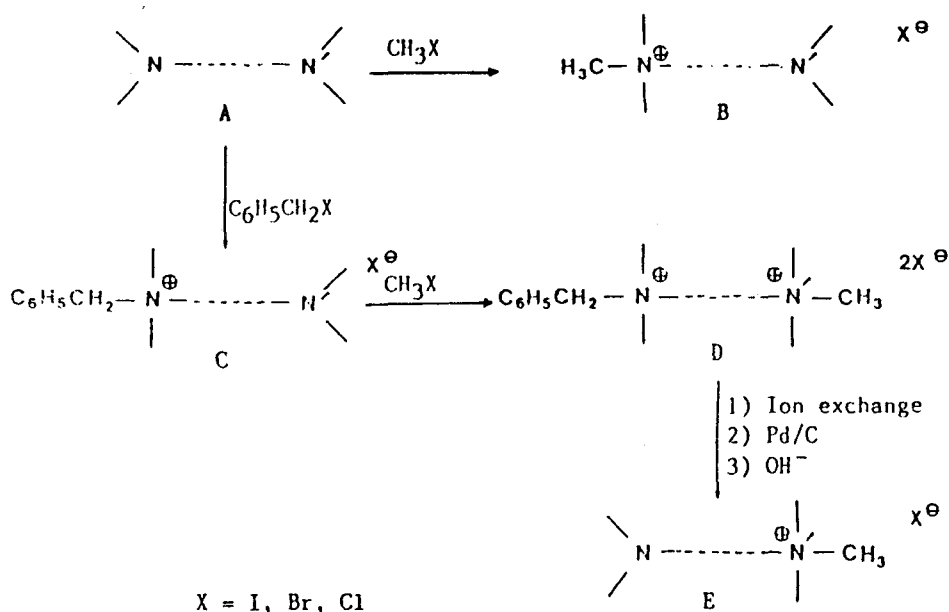


Fig. 1—Synthetic pathway

**1,1-Dimethylamino-2-(4-morpholino)ethane (1)**의 합성—1-Amino-2-(4-morpholino)ethane 26.0g (0.2 mole)에 ice bath 상에서 35% 수용성 formaldehyde 37.7g (0.44 mole)과 85% 수용성 formic acid<sup>11-14)</sup> 54.1g (1 mole)을 교반하면서 가한 후 oil bath에서 80°C로 18시간 reflux 시키고 6 N HCl 36 ml를 가하여 pH 3으로 하여 건조시켰다 (64.47g). 포화 NaOH 용액 40 ml를 가하여 pH 10으로 한 후 여과하여 4회 benzene 40 ml로 추출하고 건조시켜 증류하였다.

수득률: 11.90g (37.6%)

비 점: 70~74°C (12 Torr)

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ : 202.3

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1450 ( $\text{CH}_2$ ), 1110 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.73~3.69 (t, 4H, -O- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.50~2.41 (m, 8H, -N- $\text{CH}_2 \times 3$ , - $\text{CH}_2$ -N'), 2.24 (s, 6H, -N- $\text{CH}_3 \times 2$ )

**1,1,1-Trimethylammonium-2-(4-morpholino)ethane-iodide (1a)**의 합성—1,1-Dimethylamino-2-(4-morpholino)ethane (1) 0.74g (5 mmole)과 methyl iodide 0.71g (5 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시켜 실온

에서 20시간 reflux 시킨 후 용매 3 ml에서 무색의 결정 (1a)을 얻었다.

수득률: 1.40g (93.3%)

용 점: 179°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2980 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1480 ( $\text{CH}_2$ ), 1110 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.75 (t, 4H, -O- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3.51 (t, 2H, - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -), 3.17 (s, 9H, -N'- $\text{CH}_3 \times 3$ ), 2.90 (t, 2H, - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -), 2.61 (t, 4H, -N- $\text{CH}_2 \times 2$ )

Anal, Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OI}$  (m.w. 300.09)

계산치: C 36.01, H 7.05, N 9.33

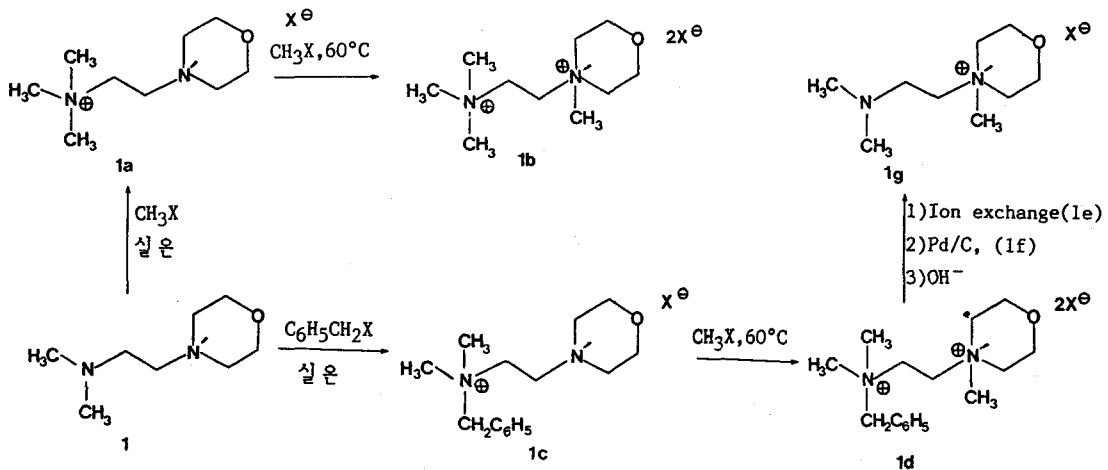
분석치: C 35.63, H 6.84, N 8.93

**1,1,1-Trimethylammonium-2-(4-methylmorpholinium)ethane-diiodide (1b)**의 합성—1,1-Dimethylamino-2-(4-morpholino)ethane (1) 0.74g (5 mmole)과 methyl iodide 1.562g (11 mmole)을 nitromethane<sup>15-18)</sup> 15 ml에 용해시켜 60°C에서 7시간 가열 환류시킨 후 건조시키고 methanol 6 ml에 재결정시켜 황색결정 (1b)를 얻었다.

수득률: 1.45g (65.6%)

용 점: 224°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1480 ( $\text{CH}_2$ ),



Scheme I

1110(C-O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  4.16~4.03 (m, 8H, -N- $\text{CH}_2 \times 3$ , - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -), 3.75~3.60 (m, 4H, -O- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3.36 (s, 3H, -N- $\text{CH}_3$ ), 3.31 (s, 9H, -N'- $\text{CH}_3 \times 3$ )

Anal, Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  (m.w. 442.02)

계산치 : C 27.17, H 5.47, N 6.34

분석치 : C 26.84, H 5.41, N 5.86

**1,1-Dimethylamino-2-(4-methylmorpholinium)ethane-chloride (1g)의 합성**—1,1-Dimethylamino-2-(4-morpholino)ethane (1) 0.74g (5 mmole)과 benzyl bromide<sup>19)</sup> 0.940g (5.5 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시켜 실온에서 24시간 가열 환류시킨 후 건조시켜 황색유상물질 (1c)을 얻었다.

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm : 203.4, 256, 261.5, 267.5

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2960( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1480( $\text{CH}_2$ ), 1110(C-O), 760, 710(arom.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7.66~7.48 (m, 5H, arom.), 4.64 (s, 2H, benzyl - $\text{CH}_2$ ), 4.29~3.91 (m, 6H, -O- $\text{CH}_2 \times 2$ , - $\text{CH}_2$ -N'-), 3.77~3.67 (m, 4H, -N- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3.53~2.98 (m, 2H, -N- $\text{CH}_2$ ), 3.15, 3.09 (s, 6H, -N'- $\text{CH}_3 \times 2$ )

반응생성물 (1c)과 methyl iodide 2.84g (20 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시킨 후 60°C에서 24시간 가열 환류시켜 미황색 결정 (1d)을 얻었다.

수득률 : 1.37g (58.1%, (1)로부터 계산)

용 점 : 206°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2960( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1450( $\text{CH}_2$ ), 1120(C-O), 770, 730(arom.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7.65~7.58 (m, 5H, arom.), 4.69 (s, 2H, benzyl - $\text{CH}_2$ ), 4.23~4.03 (m, 8H, -N- $\text{CH}_2 \times 3$ , - $\text{CH}_2$ -N'-), 3.75~3.62 (m, 4H, -O- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3.37 (s, 3H, -N- $\text{CH}_3$ ), 3.21 (s, 6H, -N'- $\text{CH}_3 \times 2$ )

Anal, Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OBrI}$  (m.w. 471.05)

계산치 : C 40.78, H 5.99, N 5.95

분석치 : C 40.43, H 5.75, N 5.55

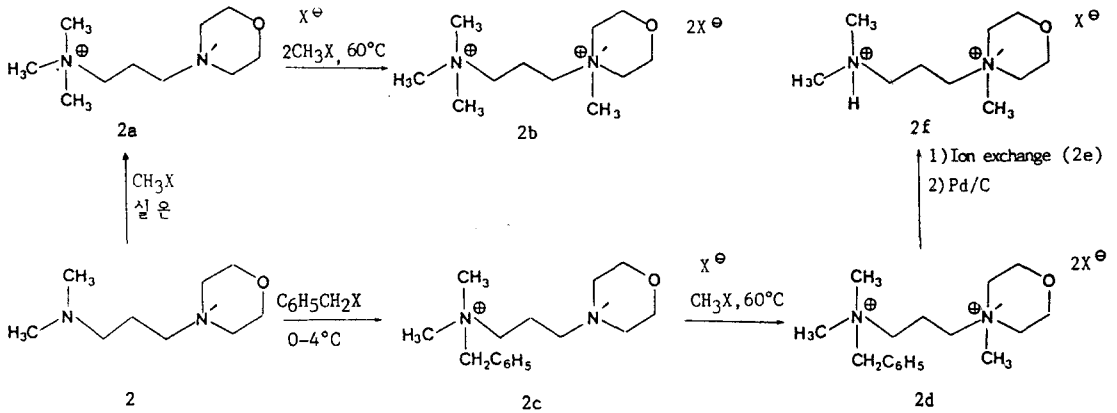
반응생성물 (1d) 0.588g (1.25 mmole)을 물 20 ml에 용해시키고 이온교환수지 Column (약염기성 anion exchange II, Fa, Merck, No.4766, 30g,  $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>20)</sup>으로 치환시킨 후 건조시켜 황색 유상물질 (1e)을 얻었다 (0.44g). 1e를 abs. ethanol 20 ml에 용해시키고 Pd/C 5% 300 mg을 가하고  $\text{H}_2$  gas로 hydrogenolysis시킨 후 (1f) 알칼리로 pH 10으로 한 후 건조시켜 무색 점성물질 (1g)을 얻었다.

수득률 : 0.24g (95.6%)

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm : 202.2

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2960( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1450( $\text{CH}_2$ ), 1120(C-O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  4.05~4.03 (m, 4H, -N- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3.60~3.10 (m, 6H, -O- $\text{CH}_2 \times 2$ , -N- $\text{CH}_2$ ), 3.21 (s, 3H, -N- $\text{CH}_3$ ), 2.88~2.84 (m, 2H, -N'- $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s, 6H, -N'- $\text{CH}_3 \times 2$ )



Scheme II

**1,1-Dimethylamino-3-(4-morpholino)propane(2)의 합성**—1-Amino-3-(4-morpholino)propane 14.4g (0.1 mole)에 ice bath 상에서 35% 수용성 formic acid 27.05g (0.5 mole)을 교반하면서 가한 후 oil bath에서 80°C로 24시간 reflux 시키고 6 N HCl 18 ml를 가하여 pH 3을 한 후 건조시켰다. 무색결정의 잔류물에 50% NaOH 용액으로 pH 10으로 한 후 여과시켜 3회 benzene 40 ml로 추출하여 건조시키고 증류하였다.

수득률 : 14.0g (81.3%)

비 점 : 123°C (33 Torr)

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm : 209.5

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2970 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1450 (CH<sub>2</sub>), 1110 (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.73~3.43 (t, 4H, -O-CH<sub>2</sub>×2), 2.50~2.20 (m, 8H, -N-CH<sub>2</sub>×3, -CH<sub>2</sub>-N'-), 2.13 (s, 6H, -N'-CH<sub>3</sub>×2), 1.83~1.23 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

**1, 1, 1-Trimethylammonium-3-(4-morpholino)propane-iodide(2a)의 합성**—1,1-Dimethylamino-3-(4-morpholino)propane(2) 0.86g (5 mmole)과 methyl iodide 0.781g (5.5 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시켜 실온에서 20시간 reflux 시킨 후 건조시켰다. Ethanol 7 ml와 ether 1 ml로 재결정시켜 무색의 결정(2a)을 얻었다.

수득률 : 1.31g (83.3%)

용 점 : 147°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2970 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1470 (CH<sub>2</sub>),

1110 (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.76~3.46 (t, 4H, -O-CH<sub>2</sub>×2), 3.46~3.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N'-), 3.13 (s, 9H, -N-CH<sub>3</sub>×3), 2.53~2.20 (m, 6H, -N-CH<sub>2</sub>×3), 2.20~1.66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OI (m.w. 314.20)

계산치 : C 38.22, H 7.37, N 8.91

분석치 : C 38.08, H 7.35, N 8.81

**1,1,1-Trimethylammonium-3-(4-methylmorpholinium)propane-diiodide(2b)의 합성**—1,1-Dimethylamino-3-(4-methylmorpholinium)propane(2) 0.86g (5 mmole)과 methyl iodide 2.84g (20 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시키고 60°C에서 4시간 reflux 시킨 후 건조하여 methanol 70 ml에서 재결정(2b)하였다.

수득률 : 2.053g (90.0%)

용 점 : 279°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2990 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1470 (CH<sub>2</sub>), 1110 (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  4.13~3.80 (t, 4H, -O-CH<sub>2</sub>×2), 3.80~3.40 (m, 8H, -N-CH<sub>2</sub>×3, -CH<sub>2</sub>-N'-), 3.30 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 9H, -N'-CH<sub>3</sub>×3), 2.46~1.93 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OI<sub>2</sub> (m.w. 456.13)

계산치 : C 28.96, H 5.74, N 6.14

분석치 : C 29.11, H 5.76, N 6.15

**1-Benzyl-1,1-dimethylammonium)-3-(4-morpholino)propane-bromide(2c)의 합성**—1,1-Dimethylamino-3-(4-morpholino)propane(2)

2.58g (1.5 mmole)과 benzyl bromide 2.565g (1.5 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시키고 0~4°C에서 24시간 reflux 시킨 후 건조시켰다 (5.83g).

반응생성물 1.6g을 Column(염기성 aluminum oxide 400g, ethanol/NH<sub>3</sub> 96/4)로 분리시켜 건조시킨 후 ether 2 ml로 무색결정 (2c)을 얻었다.

수득률 : 1.44g (84.2%)

용 점 : 125°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2980(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1490(CH<sub>2</sub>), 1110(C-O), 720, 700(arom.).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.63(s, 5H, arom.), 4.66(s, 2H, benzyl CH<sub>2</sub>), 3.73~3.46(t, 4H, -O-CH<sub>2</sub>×2), 3.46~3.20(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N'), 3.03(s, 6H, -N'-CH<sub>3</sub>×2), 2.63~2.20(m, 6H, -N-CH<sub>2</sub>×3), 2.20~1.73(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>OBr (m.w. 343.29)

계산치 : C 55.97, H 7.92, N 8.16

분석치 : C 55.92, H 7.99, N 8.23

**1-Benzyl-1,1-dimethylammonium-3-(4-methylmorpholinium)propane-bromide iodide (2d)의 합성**—(2c) 0.69g (2 mmole)과 methyl iodide 1.14g (8 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시키고 60°C에서 3시간 reflux 시킨 후 건조하였다 (1.011g). 반응생성물을 methanol 8 ml와 ether 10 ml에서 재결정시켜 황색결정 (2d)을 얻었다.

수득률 : 0.88g (76.4%)

용 점 : 208°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2980(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1450(CH<sub>2</sub>), 1110(C-O), 720, 700(arom.).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.66(s, 5H, arom.), 4.71(s, 2H, benzyl CH<sub>2</sub>), 4.20~3.80(t, 4H, -O-CH<sub>2</sub>×2), 3.80~3.40(m, 8H, -N-CH<sub>2</sub>×3, -CH<sub>2</sub>-N'), 3.30(s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 3.10(s, 6H, -N'-CH<sub>3</sub>×2), 2.43~2.00(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

**1,1-Dimethylammonium-3-(4-methylmorpholinium)propane-chloride-hydrochloride (2f)의 합성**—(2d) 0.974g (2 mmole)을 물 20 ml에 용해시켜 약염기성 음이온 교환수지 II, Fa, Merck No.4766으로 치환하였다 (2e).

수득률 : 0.651g (71.2%, (2)로부터 계산)

용 점 : 229°C

UV λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> nm : 214, 256, 261.5, 267.5

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2980(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1470(CH<sub>2</sub>), 1120(C-O), 730, 700(arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.63(s, 5H, arom.), 4.80(s, 2H, benzyl CH<sub>2</sub>), 4.20~3.80(t, 4H, -O-CH<sub>2</sub>×2), 3.80~3.40(m, 8H, -N-CH<sub>2</sub>×3, -CH<sub>2</sub>-N'), 3.30(s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 3.10(s, 6H, -N'-CH<sub>3</sub>×2), 2.50~2.00(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub> (m.w. 349.33)

계산치 : C 58.44, H 8.65, N 8.02

분석치 : C 58.10, H 8.63, N 8.00

반응생성물 (2e) 0.3493g (1 mmole)을 abs. ethanol 25 ml에 용해시킨 후 Pd/C 5% 175 mg을 가하고 H<sub>2</sub> gas로 hydrogenolysis 시킨 다음 여과처리하고 건조시켜 ethanol 4 ml에 재결정시켰다 (2f).

수득률 : 0.188g (51.4%, (2)로부터 계산)

용 점 : 252°C

UV λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> nm : 204.5

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2980(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 2650(-N<sup>+</sup>-H), 1470(CH<sub>2</sub>), 1110(C-O)

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) : δ 4.20~3.80(t, 4H, -O-CH<sub>2</sub>×2), 3.73~3.30(m, 8H, -N-CH<sub>2</sub>×3, -CH<sub>2</sub>-N), 3.18(s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.86(s, 6H, -N'-CH<sub>3</sub>×2), 2.50~1.86(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub> (m.w. 259.21)

계산치 : C 46.33, H 9.33, N 10.80

분석치 : C 46.36, H 9.29, N 10.87

**4-(3-Hydroxypropyl)-1,1-dimethylpiperazinium-iodide (3a)의 합성**—4-(3-Hydroxypropyl)-1-methylpiperazine 0.79g (5 mmole)과 methyl iodide 0.71g (5 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시켜 실온에서 48시간 reflux 시킨 후 건조시켰다 (1.717g). 적황색 유상물질을 methanol 3 ml로 황백색 결정 (3a)을 얻었다.

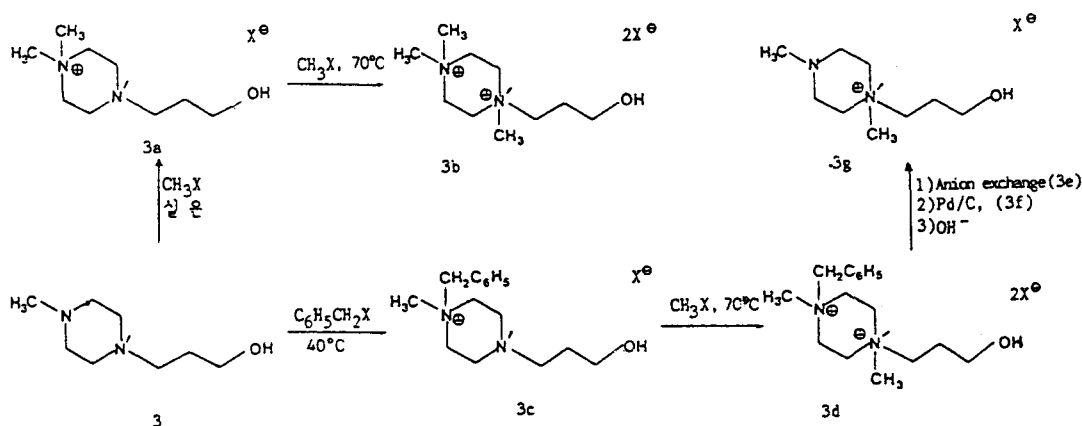
수득률 : 1.408g (93.8%)

용 점 : 113°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3360(OH), 2940(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1470(CH<sub>2</sub>)

UV λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> nm : 202, 217.2

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.32(s, 1H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.48~3.28(m, 6H, -CH<sub>2</sub>-OH, -N-CH<sub>2</sub>×2), 3.13(s, 6H, -N-CH<sub>3</sub>×2), 2.76~2.59(m, 4H, -N'



Scheme III

-CH<sub>2</sub>×2), 2.51~2.38 (m, 2H, -N'-CH<sub>2</sub>), 1.62~1.45 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OI (m.w. 300.09)

계산치 : C 36.01, H 7.05, N 9.33

분석치 : C 35.99, H 7.00, N 9.00

**4-(3-Hydroxypropyl)-4-methyl-1,1-dimethylpiperazinium-diiodide (3b)의 합성** - 4-(3-Hydroxypropyl)-1-methylpiperazine (3) 0.79 g (5 mmole)과 methyl iodide 2.84g (20 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시킨 후 70°C에서 11시간 reflux 시킨 후 건조하여 (2.372g) methanol/물 1, 30 ml로 황색결정 (3b)을 얻었다.

수득률 : 1.809g (81.8%)

용 점 : 264°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3450 (OH), 2980 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1460 (CH<sub>2</sub>)

UV λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> nm : 202, 218.9

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.77~3.62 (m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>×2), 3.56~3.46 (m, 4H, -N'-CH<sub>2</sub>×2), 3.43~3.30 (m, 4H, -N'-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.38 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, -N'-CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 1H, -CH<sub>2</sub>-OH), 1.97-1.79 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OI<sub>2</sub> (m.w. 442.02)

계산치 : C 27.17, H 5.47, N 6.34

분석치 : C 27.02, H 5.42, N 6.13

**4-(3-Hydroxypropyl)-1-benzyl-1-methylpiperazinium-bromide (3c)의 합성** - 4-

(-3-Hydroxypropyl)-1-methylpiperazine 0.79g (5 mmole)과 benzylbromide 0.85g (5 mmole)을 nitromethane 20 ml에 용해시킨 후 40°C에서 10시간 reflux 시킨 후 용매가 1.5 ml가 되도록 농축시켜 황색결정 (3c)을 얻었다.

수득률 : 1.494g (91.0%)

용 점 : 167°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3360 (OH), 2940 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1470 (CH<sub>2</sub>), 770, 710 (arom.).

UV λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> nm : 203.2, 256, 261, 268

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.69~7.42 (m, 5H, arom.), 4.79 (s, 2H, benzyl CH<sub>2</sub>), 4.43 (s, 1H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.59~3.28 (m, 6H, -N-CH<sub>2</sub>×2, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.00 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.95-2.53 (m, 4H, -N'-CH<sub>2</sub>×2), 2.53~2.38 (m, 2H, -N'-CH<sub>2</sub>), 1.63~1.42 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

Anal, Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OBr

계산치 : C 54.55, H 7.93, N 8.48

분석치 : C 54.53, H 7.69, N 8.35

**4-(3-Hydroxypropyl)-4-methyl-1-methylpiperazinium-chloride (3f)의 합성** - 4-(3-Hydroxypropyl)-1-benzyl-1-methylpiperazinium-bromide (3c) 0.41g (2.5 mmole)과 methyl iodide 1.42g (10 mmole)을 nitromethane 20 ml에 용해한 후 70°C에서 24시간 reflux 시켜 건조한 후 nitromethane 9/H<sub>2</sub>O 1, 15 ml에서 황색결정 (3d)을 얻었다.

수득률 : 0.473g (80.5%)

용 점 : 178°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3360(OH), 2940( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 770, 710(arom.)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.72~7.45 (m, 5H, arom.), 4.98(s, 2H, benzyl  $\text{CH}_2$ ), 3.75~3.61 (m, 4H,  $-\text{N-CH}_2 \times 2$ ), 3.60~3.43 (m, 4H,  $-\text{N}'\text{-CH}_2 \times 2$ ), 3.43~3.24 (t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.24 (s, 3H,  $-\text{N-CH}_3$ ), 3.15 (s, 3H,  $-\text{N}'\text{-CH}_3$ ), 2.49 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 1.98~1.76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ )

반응생성물 0.471g (1 mmole)을 물 10 ml에 용해시킨 후 음이온 교환수지 Column(anion exchange II, Fa, Merck 4766, 물)에 통과시킨 후 건조시켜 (0.325g) 황색 유상물질 4-(3-Hydroxypropyl)-4-methyl-1-methyl piperazinium-dichloride (3e)를 얻은 후 가수분해용 abs. ethanol 10 ml에 용해시켜 Pd/C 5% 100 mg 및  $\text{H}_2$  gas로 hydrogenolysis시킨 후 여과하고 건조하여 황백색 amorph (3f) 0.251g을 얻었다.

반응생성물 0.251g을 물 2 ml에 용해시키고 2 N NaOH 3 ml로 pH 10으로 건조시켰다 (3f). Ethanol 7 ml에 용해시켜 여과 건조하여 황갈색 고체 (3g)를 얻었다.

수득률 : 1.8161g (89.4%)

용 점 : 170°C

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm : 202

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3420(OH), 2940( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1450( $\text{CH}_2$ )

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.75~3.30 (m, 8H,  $-\text{N}'\text{-CH}_2 \times 3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.05 (s, 3H,  $-\text{N}'\text{-CH}_3$ ), 2.68~2.52 (m, 4H,  $-\text{N-CH}_2 \times 2$ ), 2.49 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 2.28 (s, 3H,  $-\text{N-CH}_3$ ), 1.94~1.76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ )

## 결과 및 고찰

1,1-Dimethylamino-2-(4-morpholino)ethane (1), 1,1-Dimethylamino-3-(4-morpholino)propane (2) 및 4-(3-Hydroxypropyl)-1-methylpiperazine (3)의 mono 및 dialkyl 화 반응—(1), (2) 및 (3)의 화합물에 monoalkyl 화 반응은 Scheme 1, 2에서와 같이 nitromethane에서 당량의 methyl iodide와 실온에서 N-monoalkyl 화 반

응생성물 (1a), (2a), (3a)가 각각 합성되었으며 과량의 methyl iodide와 보다 강한 반응조건인 60°C에서는 N,N'-dialkyl 화 (1b, 2b, 3b) 화합물이 합성되었다. mono- 및 dialkyl 화 반응은 methyl iodide의 mole 비와 반응온도가 반응 영향을 주고 있음을 알 수 있다. 반응생성물은 NMR, 원소 분석에 의해 확인하였다.

1,1-Dimethylamino-2-(4-morpholino)ethane (1), 1,1-Dimethylamino-3-(4-morpholino)propane (2) 및 4-(3-Hydroxypropyl)-1-methylpiperazine (3)의 N'-monoalkyl 화 반응—(1), (2) 및 (3)의 화합물에 N'-monoalkyl 화 합성으로는 Scheme 1, 2와 같이 nitromethane에서 우선 N에 보호기로 당량의 benzyl bromide를 사용하여 실온 (1c)에서, 0~4°C (2c) 및 40°C (3c)에서 반응시킨 후 과량의 methyl iodide로 비교적 강한 반응조건으로 하여 60°C에서 (1d, 2d), 70°C에서 (3d)를 각각 얻었다.

다음 보호기를 제거시키기 위해서 우선 anion exchange를 사용하여 bromide, iodide를 chloride로 치환시킨 후 (1e, 2e, 3e) hydrogenolysis시키고 (1f, 2f, 3f) 알칼리 처리를 하여 N'-monoalkyl 화 화합물 (1g, 3g)을 얻었다. 반응 진행도중 비교적 강한 반응조건에서 과량의 methyl iodide로 알킬기를 도입할 때 먼저 도입된 benzyl기의 치환 제거되는 것은 볼 수 없었으며, hydrogenolysis시킬 때 보호기로 도입시킨 benzyl기만 제거되었으며 다른 잔여 molecule은 공격을 받지 않았다.

생성된 화합물의 구조는 UV, IR, NMR, 원소분석에 의해 확인하였다.

## 결 론

Basicity나 steric hindrance 구별되는 unsymmetric tertiary diamine 화합물인 1,1-dimethylamino-2-(4-morpholino)ethane, 1,1-dimethylamino-3-(4-morpholino)propane 및 4-(3-hydroxypropyl)-2-methylpiperazine에 극성 용매인 nitromethane에서 methyl iodide 반응시켜 선택적으로 N-monoquarter (1a, 2a, 3a) 및 N'-monoquarter (1g, 2f, 3f)를 각각 합성하였다.

## 감사의 말씀

본 논문은 1988년도 전남대학교 학술연구조성비로 이루어졌습니다. 이에 깊은 감사의 뜻을 올립니다.

## 문헌

- 1) Kupchan, S.M. and Altland, H.W.: Structural Requirement for Tumor-inhibitory Activity among Benzylisoquinoline Alkaloids and Related Synthetic Compounds, *J. Med. Chem.*, **16**, 913 (1973).
- 2) Gilomre, C.J., Bryan, R.F. and Kupchan, S.M.: Conformation and Reactivity of the Macrocyclic Tumor-inhibitory Alkaloid Tetrandrine, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 1947 (1976).
- 3) Kuroda, H., Nakazawa, S., Katagori, K., Shiratori, O., Kozuka, M., Fuzitani, K. and Tomita, M.: Antitumor Effect of Bisbenzylisoquinoline Alkaloids, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2413 (1976).
- 4) Berger, F.M.: Spinal depressant drugs, *Pharmacol. Rev.*, **1**, 243 (1949).
- 5) Feldman, S.A.: *Muscle Relaxants, Major Problem in Anesthesiology* Vol. 1, Saunders, London (1973).
- 6) Volle, R.L.: *Drugs Pharmacology in Medicine* (1973).
- 7) Schnack, W., Mayer, K. and Haake, M.: *Arzneistoffe*, Wieweg, 85 (1981).
- 8) Goerdeler, J.: *Quartaere Ammonium-Verbindungen, Methodicum Chimikum*, Bd. VI. 637, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).
- 9) Chung, B.H.: *Dissertation, Universitaet Bonn*, 1982.
- 10) Zymalkowsk, F.: *Katalytische Hydrierungen im Organisch-chemischen Laboratorium, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart*, 6 (1965).
- 11) Eschweiler, W.: Ersatz von an Stickstoff Gebundenen Wasserstoffatomen durch die Methylgruppe mit Huelfe von Formaldehyde B., **38**, 880 (1905).
- 12) Clarke, H.T., Gillespie, H.B. and Weishaus, S.Z.: The Action of Formaldehyde Von Amines, Amino Acids, *J. Amer. Chem. Soc.*, **55**, 4571 (1933).
- 13) Stanley Pine, H. and Bernard Sanchez, L.: The Formic acid-Formaldehyde Methylation of Amines, *J. Org. Chem.*, **36**, 829 (1971).
- 14) Houben-Weyl: *Methylierung mit Formaldehyde, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. 11/1, 650 (1957).
- 15) Lassau, C. and Jungers, J.C.: L'influence du solvant sur la reaction chimique, La quaternation des amines tertiaires par l'iodure de methyle, *Bull. Soc. Chim., France*, 2678 (1968).
- 16) Menshutkin, N.: Ueber die Affinitaetskoeffizienten der Alkylhalide und der Amine, *Z. Physik, Chem.*, (Leipzig), **6**, 41 (1890).
- 17) Halban V. Hans.: Die Rolle des Loesungsmittel in der Chemischen Kinetik II, *Z. Physik, Chem.*, (Leipzig), **84**, 129 (1913).
- 18) Houben-Weyl: *Herstellung Von Quartaeren Ammoniumverbindungen, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. 11/2, 591 (1958).
- 19) Zymalkowski, F.: *Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart*, 139 (1965).
- 20) Dorfner, K.: *Ionenaustauscher, Walter de Gruyter & Co. Berlin*, 130 (1970).
- 21) Zymalkowski, F.: *Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart*, 227 (1965).