

8-Methyl-8,14-cycloberbine 유도체 합성

황순호 · 김재현 · 임형엽 · 김신규*

경희대학교 약학대학

(Received May 12, 1994)

Synthesis of 8-Methyl-8,14-cycloberbine Derivatives

Soon Ho Hwang, Jae Hyun Kim, Hyung Yub Yim and Sin Kyu Kim*

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract—In accordance with reported references, 8-methyl-8,14-cycloberbine was derived from berberinephenolbetaine. On acidic treatment the 8-methyl-8,14-cycloberbines were converted easily to the compounds 1~7 in good yields. We developed a novel method for a synthesis of the C8-N bond adduct compounds 8 and 9 from 8-methyl-8,14-cycloberbine by treatment with oxalyl chloride, and 1,3-dichloroacetone.

Keywords □ Berberinephenolbetaine, 8-methyl-8-methyl-8,14-cycloberbine, N-C bond cleavage, Bis (2-chloroethyl)amine, 2-methylaziridine.

문헌기재와 같은¹⁻⁷⁾ 방법으로 8,14-cycloberbine을 합성하여 7,8위치의 선택개열 생성화합물을 합성할 목적으로 여러가지 구핵제를 산 존재하에서 화합물 1에서 7까지 합성하고,⁸⁻¹⁰⁾ cycloberbine의 7번위치와 8번위치를 adduct시킨 화합물 8과 9도 합성하였다.¹¹⁻¹³⁾ (Scheme 1)

실험방법

8-Methyl-8,14-cycloberbine의 합성—문헌기재방법에 의하여 합성하여 사용하였다.

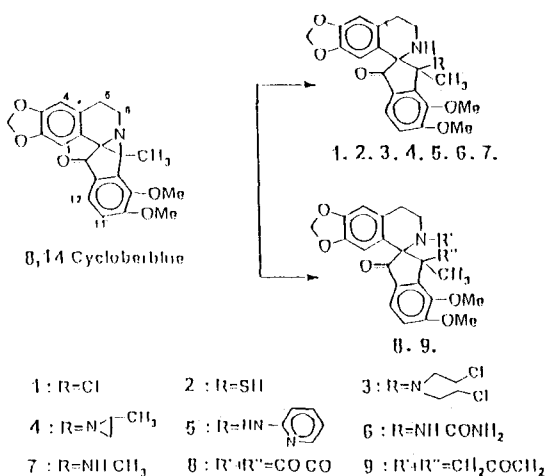
8-Methyl-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-chloronorochotensane-13-one의 합성(1)—18-methyl-Cycloberbine 200 mg(0.55 mmol)을 CHCl₃ 30 ml에 녹이고 어름물 중에서 차광하 건조 HCl gas를 10분간 통한 후 30분간 실온에서 교반하고 용매를 감압농축하여 얻은 고형물에 H₂O 5 ml를 가하고 10% K₂CO₃ 용액으로 알카리성으로 한 다음 CH₂Cl₂로 추출, 수세, 건조한 후 용매를 감압농축하여 고형물을 Al₂O₃-CH₂

Cl₂로 column chromatography로 분리하여 담황색 결정성 화합물 1 160 mg 수율 73%를 얻었다. m.p. 191-192°C IR(cm⁻¹) v: 1710(>C=O), 3350(>NH) NMR(in CDCl₃), δ; 7.66, 7.12(2H, ABq, J=9 Hz, C₁₂-H, C₁₁-H), 6.58(1H,s,C₄-H), 3.90, 3.13(6H,s,CH₃O×2), 1.56(3H,s,C₈-CH₃), 5.82(2H,s,OCH₂O), 4.60 (1H,Br,>NH)

8-Thio-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-methylnorochotensane-13-one(2)의 합성—화합물 1 387 mg(1 mmol)을 EtOH 10 ml에 녹이고 thiourea 114 mg(1.5 mmol)을 EtOH 2 ml에 녹인것을 가하여 1시간 reflux한 다음 실온까지 냉각후 2배 가량의 H₂O (20 ml)로 희석하고 10% NaOH용액으로 알카리성으로 하여 CH₂Cl₂로 추출, 수세, 건조한 후 용매를 감압 농축하여 고형물을 Al₂O₃-CH₂Cl₂로 column chromatography하여 담황색 결정성 화합물 (2) 165 mg 수율(40%)를 얻었다.

m.p. 250°C, IR, v, CHCl₃, 1710(C=O), 2990(-SH) 3350(NH), NMR(in CDCl₃), δ: 7.14(1H,s,C₁-H), 7.65 (1H, s, C₁₁-H), 6.65(1H, s, C₄-H), 5.97(2H, s, OCH₂O),

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



(Scheme 1)

1.72(3H, s, C₈-CH₃), 3.97(6H, s, OCH₃×2), 2.72(1H, s, >NH), 4.55(1H, s, SH), 2.86(2H, t, C₅-H), 3.13(2H, t, C₆-H)

8-Bis-(2-chloroethyl)amino-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-methylnorochotensane-13-one (3)의 합성—Cycloberbine (1) 334 mg(0.91 mmol)을 CH₂Cl₂ 40 ml에 녹이고 Bis-(2-chloroethyl)amine 130mg(0.91 mmol)을 가하고 BF₃O(C₂H₅)₂ 5 drops을 가한 뒤 60~70°C에서 5시간 교반 하였다. 반응액을 감압농축하여 얻은 고형물에 H₂O 25 ml를 가하여 CH₂Cl₂로 추출, 수세, 건조하여 다시 감압농축하여 얻은 고형물을 Al₂O₃-CH₂Cl₂: EtOAc(5: 1)로 column chromatography로 분리하여 담황색 결정성 화합물 (3) 180 mg 수율(50%)를 얻었다.

m.p. 67~68°C, IR, ν, CHCl₃, 1710(C=O), 3250(>NH) NMR(in CDCl₃), δ: 7.56, 6.95(2H,s,C₁₁-H, C₁₂-H), 7.37(1H,s,C₁-H), 5.98(2H,s,OCH₂O), 4.97(6H, s,OCH₃×2), 1.66(3H,s,CH₃), 2.88(2H,t,C₅-H), 2.55(1H,BrO,>NH), 3.16(2H,t,C₆-H), 2.98(2H,t,CH₂CH₂Cl), 2.83(2H,BrO,CH₂CH₂Cl)

8-methyl-8-(2-methylaziridine)-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-methylnorochotensane-13-one (4)의 합성—Cycloberbine (1) 150 mg(0.43 mmol)을 CH₂Cl₂ 30 ml에 녹이고 2-methylaziridine 30 mg을 가하고 BF₃O(C₂H₅)₂ 7 drops을 가한 뒤 60~70°C에서 4시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 얻은 고형물에 H₂O 25 ml를 가하여 CH₂Cl₂로 추출,

수세, 건조하여 다시 감압 농축하여 얻은 고형물을 Al₂O₃-CH₂Cl₂: EtOAc(9: 1)로 column chromatography하여 황색 액상 화합물 460 mg 수율 30%를 얻었다.

IR, ν, CHCl₃, 1700(C=O), 3250(>NH) NMR(in CDCl₃), δ: 7.28(1H,s,C₁-H), 6.55, 6.63(2H,s,C₁₁-H,C₁₂-H), 5.92(2H,s,OCH₂O), 5.57(1H,s,C₄-H), 3.97(6H,s, OCH₃×2), 2.79(2H,t,C₅-H), 3.15(2H,t,C₆-H), 3.57(2H, BrO,-CH₂), 3.35(1H,BrO,-CH), 1.75(1H,BrO,NH), 1.48(3H,s, C₈-CH₃), 1.33(3H,s,CH₃)

8-methyl-8-(2-aminopyridine)-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-methylnorochotensane-13-one (5)의 합성—Cycloberbine(1) 200 mg(0.55 mmol)을

CH₂Cl₂ 30 ml에 녹이고 2-amino-pyridine 50 mg(0.55 mmol)을 가하고 BF₃O(C₂H₅)₂ 7 drops을 가한 뒤 60~70°C에서 5시간 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 얻은 고형물에 H₂O 20 ml를 가하여 CH₂Cl₂로 추출, 수세, 건조하여 다시 감압농축하여 얻은 고형물을 Al₂O₃-CH₂Cl₂로 column chromatography하여 담적색 액상 화합물 575 mg 수율 32%를 얻었다.

IR, ν, CHCl₃, 1715(C=O), 3320, 3215(=NH), NMR(in CDCl₃), δ: 1.62(3H,s,CH₃), 5.92(2H,s,OCH₂O), 3.98(6H,s,OCH₃×2), 2.85(1H,BrO,>NH), 1.85(1H,BrO,C₈-NH), 7.25(CH,BrO,C₄-H), 7.56, 6.95(2H, each,s,C₁₁-H,C₁₂-H), 7.37(1H,s,C₁-H), 2.89(2H,t,C₅-H), 3.14(2H,t,C₆-H)

8-methyl-carbamido-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-methylnorochotensane-13-one (6)의 합성—Cycloberbine(1) 200 mg(0.55 mmol)을 CH₂Cl₂

30 ml에 녹이고 Urea 35 mg(0.55 mmol)을 가하고 BF₃O(C₂H₅)₂ 7 drops을 가한 뒤 60~70°C에서 5시간 가온 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 얻은 고형물에 H₂O 25 ml를 가하여 CH₂Cl₂로 추출, 수세, 건조하여 감압농축하여 얻은 고형물을 Al₂O₃-CH₂Cl₂: EtOAc(4: 1)로 column chromatography하여 황색 액상 화합물 680 mg 수율 37%를 얻었다.

IR, ν, CHCl₃, 1710(C=O), 1765(CONH₂), 3217(NH), NMR(in CDCl₃), δ: 7.65, 7.06(2H,s,C₁₁-H,C₁₂-H), 5.86(2H,s,OCH₂O), 3.95(6H,s,OCH₃×2), 3.24(2H,s,NH₂), 1.98(3H,s,CH₃), 1.56(1H,s,NH), 2.89(2H,t, C₅-H), 3.14(2H,t,C₆-H)

8-methylamino-2,3-methylenedioxy-9,10-dime-

thoxy-8-methylnorochotensane-13-one(7)의 합성— Cycloberbine (1) 200 mg(0.55 mmol)을 CH_2Cl_2 30 ml에 녹이고 methylamine 40 mg(40%)을 가하고 $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 7 drops을 가한 뒤 60~70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 얻은 고형물에 H_2O 25 ml를 가하여 CH_2Cl_2 로 추출, 수세, 건조하여 다시 감압농축하여 얻은 고형물을 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$: EtOAc(4:1)로 column chromatography하여 황색 결정성 화합물 (7) 115 mg 수율 52%를 얻었다.

m.p. 76~78°C, IR, ν , CHCl_3 , 1710(C=O), 3270(-NH), 2925(OCH_3) NMR(in CDCl_3), δ : 7.50(1H, s, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 7.25(1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.87(1H, s, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6.67(1H, s, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.92(2H, s, OCH_2O), 3.98(6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 2.95(1H, s, NH), 1.67(1H, m, NHCH_3), 1.58(3H, s, NHCH_3), 1.93(3, s, $\text{C}_8\text{-CH}_3$), 2.85(2H, t, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.17(2H, t, $\text{C}_6\text{-H}$)

8-methyl-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-oxalate(8)의 합성— 화합물 7 200 mg을 무수 CH_2Cl_2 20 ml에 녹이고 oxalylchloride 100 mg을 무수 CH_2Cl_2 5 ml에 녹인 것을 0°C에서 서서히 적가하고 30분간 교반하였다. 용매를 감압농축하고 H_2O 10 ml에 가한 후, 10% K_2CO_3 용액으로 약알칼리성으로 하여 CH_2Cl_2 로 추출, 수세, 건조한 다음 용매를 감압농축하여 얻은 고형물 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 로 column chromatography로 분리하여 황색 액상 화합물 8 95 mg 수율 43%를 얻었다.

IR, ν , CHCl_3 , 1730, 1710(C=O) NMR(in CDCl_3), δ : 3.97(6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.13(3H, s, N-CH_3), 1.92(3H, s, $\text{C}_8\text{-CH}_3$), 7.35(1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.55(1H, s, $\text{C}_{12}\text{-H}$) 2.91(2H, t, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.17(2H, t, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.92(2H, s, OCH_2O)

8-methyl-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-propane-2-one(9)의 합성— 화합물 (7) 200 mg을 무수 CH_2Cl_2 20 ml에 녹이고 1,3-dichloroacetone 100 mg을 무수 CH_2Cl_2 5 ml에 녹인 것을 0°C에서 서서히 적가하고 30분간 교반하였다. 용매를 감압농축하고 H_2O 10 ml를 가한 후 10% K_2CO_3 용액으로 약알칼리성으로 하여 CH_2Cl_2 로 추출, 수세, 건조한 다음 용매를 감압농축하여 얻은 고형물을 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 로 column chromatography로 분리하여 황색 결정성 화합물 9 85 mg 수율 38%를 얻었다.

m.p. 62~64°C, IR, ν , CHCl_3 , 1745, 1718(C=O) NMR (in CDCl_3), δ : 7.51(1H, s, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 6.89(1H, s, C_{11}

-H), 6.62(1H, s, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.90(2H, s, OCH_2O), 3.93(6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.78(3H, s, N-CH_3), 3.68(3H, s, $\text{C}_8\text{-CH}_3$), 2.89(2H, t, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.15(2H, t, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.25(1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$)

결과 및 고찰

8,14-cycloberbine의 N-C, bond의 선택개열 생성 화합물을 합성하여 보고한 바 있어 계속 검토 하고자 본 연구를 착수하여 cycloberbine의 8위치에 S를 도입시킬 목적으로 8-methyl-8,14-cycloberbine을 HCl gas로 처리하여 8위치에 Cl를 도입시킨 후 thiourea를 작용하여 8위치에 SH기를 도입된 화합물 2를 얻을 수 있었으며, 7,8위치를 adduct시키고자 cycloberbine을 methyl-amine과 처리하여 8위치에 methyl-amine이 도입된 화합물 7을 합성하고 여기에 oxalylchloride를 작용시켜 7,8위치에 adduct된 화합물인 8-methyl-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-oxalate 8을 합성할 수 있었으며 화합물 7에 1,3-dichloroacetone을 작용시켜 7,8위치 aduct 생성물인 8-methyl-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensanepropene-2-one 9를 합성하였다.

결 론

본 실험에서 8,14-cycloberbine 7번과 8번 결합이 선택적인 개열이 된다는 것을 보고한 바와 같이 8번 위치에 alkyl기가 도입된 cyclo체가 반응이 잘 진행되며 수득량도 비교적 양호하였다. 이것은 8번 위치의 전자 밀도와 관계되는 것으로 예상되며 구핵체로 $-\text{NH}_2$ 기를 함유한 시약을 산 존재하에 반응시킬 때 화합물에 따라 다소의 수득량의 차는 있으나 예상한 화합물 1에 9까지 합성할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구에 도움을 주신 Kamagawa Univ, M. Hamaoka 교수께 감사하는 바이다.

문 헌

- 1) M. Hanaoka, S. K. Kim, M. Inoue, K. Nagami, and

- S. Yasuda: Chemical transformation of protoberberines(VII). *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1434 (1985).
- 2) M. Hanaoka, S. K. Kim, S. I. Sakurai, Y. Sato, and C. Mukai: Chemical transformation of protoberberines(XIV). *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 3155 (1987).
- 3) M. Hanaoka, W. J. Cho, M. Marutoni, and C. Mukai: Chemical transformation of protoberberines(XI). *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 195 (1987).
- 4) M. Hanaoka, T. Mitsuoka, S. Yasuda, and S. K. Kim: A convenient transformation of spirobenzylisoquinolines to dehydrophthalide isoquinolines, **36**(9), 3739 (1988).
- 5) M. Hanaoka, S. Ashimori, and S. Yasuda: A total syntheses of(±)-Corydaine from coptisine: *Heterocycles*, **22**, 2263 (1984).
- 6) T. Higashino, M. Takemoto, and E. Hayash: Reaction of 4-Aroylquinazolines with Sodium hydixide, *Chem. Pharm. Bull.* **33**(4), 1351 (1985).
- 7) M. Inoue, M. Takahasi, M. Hanoka, and S. Yasuda: Ring D inversion of protoberberine alkaloids, conversion of berberine into Non-Naturally occuring 11,12-oxygenated protoberberines: *Heterocycles*, **19**, (1982).
- 8) M. Hanaoka, C. Mukai, K. Nagami, K. Kajima, and S. Yasuda: Chemical transformation of protoberberines(V). *Chem. Pharm. Bull.* **32**(6), 2230 (1984).
- 9) B. D. Kran, M. O. Fagbule, M. Shamma, and B. Gozler: The benzophenanthridine alkaloids: *J. Nat. Prod.*, **47**(1), 1 (1984).
- 10) M. Hanaoka, M. Iwasaki, and C. Mukai: A highly Steroselective of(±)-dihydrofumariline-1: *Tetrahedron Letters*, **26**(7), 917 (1985).
- 11) K. K. Lee, N. J. Kim, and S. K. Kim, Stadies on the synthesis of benzophenanthridine alkaloid from berberine: *These collection, Kyung Hee Univ* **18**, 581 (1989).
- 12) M. Hanoka, S. Yasuda, K. Nagami, K. Okazima, and T. Imanish: Potochemical valence tautomerization of Berberinephenolbetaines to 8,14-cycloberbines, Versatile aziridine derivatives for spirobenzyl isoquinolines: *Tetrahedron Letters*, **39**, 3749 (1979).
- 13) S. K. Kim, C. H. Kwon, C. S. Yook, Y. S. Rho, S. H. Seo, S. Y. Choung, S. H. Chung, D. H. Kim, and S. H. Hwang: Synthesis of protoberberine derivativer and their biolofical activies: *Yakhak. Hoeji*. **3** **6**(11), 1 (1992).
- 14) S. K. Kim, D. H. Kim, K. H. Chang, S. H. Hwang, J. H. Kim: Synthesis of protoberberine related compound and their Antifugal activities: *Yakhak. Hoeje*, **38**(1), 91 (1994).