

크실로피닌의 합성

황순호 · 김남재 · 홍유화 · 김인종 · 김신규*

경희대학교 약학대학

(Received October 20, 1995)

Synthesis of Xylopinine

Soon-Ho Hwang, Nam-Jae Kim, You-Hwa Hong, In-Jong Kim and Sin-Kyu Kim*

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

Abstract—3,4-Dimethoxyphenethyl amine(1) and 3,4-dimethoxybenzaldehyde were converted to compounds(4) through successive condensation and reduction reaction. Compound(4) was treated with methylthioacetyl chloride to give compound(5) then *m*-chloroperbenzoic acid(*m*-CPBA) treatment of compound(5) produced *S*-oxide(6). To obtain isoquinoline derivative(7),(8), compound(6) were treated with *p*-TsOH. Xylopinine(9) and its derivatives(10) were produced by Bischler-Napieralski reaction.

Keywords □ Bischler-Napieralski reaction, Quinoline, Xylopinine Protoberberine, Methylthioacetyl chloride.

여러가지 보문을 참고로 하여¹⁻⁷⁾ 연자는 Xylopinine 및 그와 유사한 구조를 갖는 protoberberine 골격을 합성하고 M. Hanaoka 등⁸⁻¹⁰⁾의 방법을 응용하여 출발 물질이 다른 amine과 aldehyde를 축합하는 방법을 택하여 본 연구를 시작하였으며 합성공정을 단축하는 방법도 검토하여 부산물로 2,3,11,12-tetramethoxy가 도입된 화합물(10)을 34% 수율로 얻었다. 3,4-Dimethoxyphenethylamine(1)과 3,4-dimethoxybenzaldehyde(2)를 *p*-toluene sulfonic acid 존재하에 축합하여 화합물(3)을 합성하고 화합물(3)을 LiAlH₄로 환원하여 화합물(4)로 유도한 후¹¹⁾ 이것을 methylthioacetyl chloride를 작용시켜 화합물(5)를 합성하고 화합물(5)를 N₂ 기류중에 *m*-CPBA로 산화하여 *S*-oxide체인 화합물(6)으로 유도하였다. 계속하여 화합물(6)을 CCl₄중에서 *p*-TsOH와 처리하여 phenyl기의 6번 위치에 반응이 진행되어진 화합물(7)과 2번 위치에 반응이 진행된 화합물(8)을 얻을 수 있었다. 이 화합물들을 Bischler-Napieralski 반응과 환원반응을 실시하여 화합물(9)를

35%수율로 화합물(10)을 34%수율로 합성할 수 있었다 (Scheme 1).

실험방법

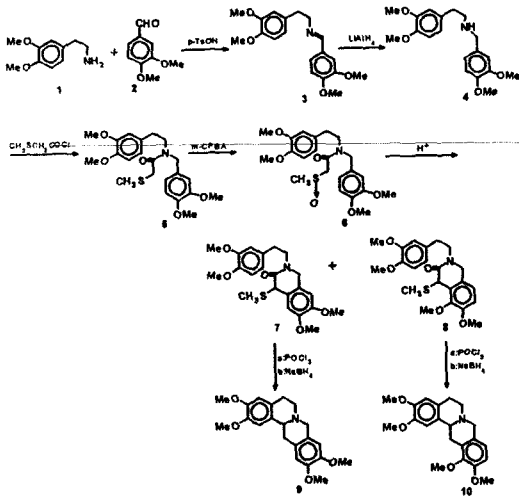
N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-methineimine[3]

3,4-dimethoxyphenethylamine[1] 3.2 g(20 mmol)을 benzene에 용해한후 100 mg의 *p*-toluenesulfonic acid를 넣고 3,4-dimethoxybenzaldehyde[2] 3.4 g(20 mmol)을 가하고 약 2시간 reflux한 후 용매를 감압유거하고 H₂O 30 ml를 가한 후 ethylacetate로 추출하고 수세한 후 포화 NaCl용액으로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 용매를 감압유거하여 황색유상 물질 5.4 g을 얻었다(92%). 정제한 후, 다음 조작에 바로 사용하였다.

N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-methylamine[4]

잘 건조한 5.4 g(16 mmol)의 화합물3을 무수 THF 30 ml에 용해하고 여기에 LiAlH₄ 1.2 g(32 mmol)을

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-961-0368 (팩스) 02-966-3885



Scheme I

무수 THF 50 ml에 현탁한 것을 서서히 가하고 N₂ 기류하, 상온에서 24시간 교반한 후 소량의 H₂O를 빙용중에서 가하고 생성된 무기물을 여과하여 제거하였다. 여액을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과하여 용매를 감압류거하고 잔사를 ethylacetate로 재결정하여 백색의 침상 결정 3.8 g을 얻었다(70%).

mp. 85 ~ 86°C

IR_{max}(KBr)cm⁻¹: 3450(-NH-)

NMR (in CDCl₃) δ : 7.27 ~ 6.73(5H, m, Arom.-H), 3.86(12H, s, OCH₃×4), 3.74(2H, s, N-CH₂-phenyl), 2.84 (4H, m, -CH₂CH₂-), 1.50(1H, s, NH)

N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-[(methylthioacetyl)-(3,4-dimethoxyphenyl)]-methylamine[5]

화합물 3 g(9 mmol)을 dichloromethane 40 ml에 용해한 후, triethylamine 0.71 g(12 mmol)을 가하고 methylthioacetylchloride 1.17 g(10 mmol)을 가하고 0°C에서 2시간 교반한다. 반응액을 5% HCl로 세척하고 다시 10% K₂CO₃용액으로 세척한 후 포화 NaCl 용액으로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과한후 용매를 감압류거하고 잔사를 SiO₂-CHCl₃ : EtOAc(10 : 1), column chromatography로 분리정제하여 황적색의 유상물질 3.2 g 얻었다(84%).

IR_{max}(CHCl₃)cm⁻¹ : 1644(-CO-N<)

NMR(in CDCl₃) δ : 7.18(1H, s, Arom.-H), 6.82 ~ 6.69(5H, m, Arom.-H) 4.36(2H, s, C₆-H), 3.79 (12H, s, OCH₃×4), 3.64(2H, s, C₆-H), 3.30(2H, s,-

CH₂-CO-), 3.20(3H, s, S-CH₃), 2.70-2.67 (2H, m, C₅-H)

N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-[(methylthioacetyl)-(3,4-dimethoxyphenyl)]-methylamine[6]

1.32 g(3 mmol)의 화합물5를 dichloromethane 30 ml에 용해하고 N₂기류 중 여기에 m-CPBA 687 mg(4 mmol)을 소량씩 0°C에서 가했다. 한시간동안 -1 ~ 2°C를 유지하며 교반하고 이 반응액을 10% NaHCO₃용액으로 세척하고 포화 NaCl용액으로 세척한후 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과한 후, 용매를 감압류거하고 그 잔사를 SiO₂-EtOAc : MeOH (6 : 1), column chromatography로 분리정제하여 미황색의 유상물질 765 mg을 얻었다(50%).

IR_{max}(CHCl₃)cm⁻¹ : 1651(-CO-N<)

NMR(in CDCl₃) δ : 6.85 ~ 6.60(6H, m, Arom.-H), 4.56(2H, s, C₆-H), 3.86(12H, s, OCH₃×4), 3.50(2H, m, C₆-H), 2.79(2H, m, C₅-H), 2.74(2H, s, S-CH₂), 2.67(3H, s, CH₃-S-)

N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2,7-dihydro-4,5-dimethoxy-7-methylthioquinoline-8-one[7] and N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2,7-dihydro-5,6-dimethoxy-7-methylthioquinoline-8-one[8]

657 mg(1.5 mmol)의 화합물6을 CCl₄ 10 ml에 용해하고 p-toluene sulfonicacid 258 mg(1.5 mmol)을 가하고 교반하면서 1.5시간 reflux한다. 반응액을 10% NaHCO₃ 용액과 포화 NaCl용액으로 각각 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과후 용매를 감압류거 했다. 그 잔사를 SiO₂-EtOAc : CHCl₃(10 : 1), column chromatography로 분리정제하여 상층 fraction에서 얻어진 미황색의 유상화합물(7) 189 mg(30%)과 하층 fraction에서 황색의 유상화합물 150 mg(24%)을 얻었다.

화합물7

IR_{max}(CHCl₃)cm⁻¹ : 1636(-CO-N<)

NMR(in CDCl₃) δ : 6.82-6.55(5H, m, Arom.-H), 3.39(2H, s, C₁-H), 3.89(3H, s, OCH₃), 3.85(3H, s, OCH₃), 3.82(6H, s, C₆, C₇-OCH₃×2), 3.41(2H, t, J = 7.3 Hz, ph-CH₂CH₂-NCH₂-N<), 2.79(2H, t, J = 7.3 Hz, ph-CH₂-CH₂-N<), 2.34(3H, s, SCH₃)

화합물 8

IR_{max}(CHCl₃)cm⁻¹: 1636(-CO-N<)

NMR(in CDCl₃) δ: 6.84 ~ 6.65(4H, m, Arom.-H), 6.43(1H, t, J=5.9Hz, C₈-H), 3.84(3H, s, OCH₃), 3.72(3H, s, OCH₃), 3.86(6H, s, OCH₃×2), 3.72(2H, s, C₁-H), 3.35(2H, t, J=7.3 Hz, ph-CH₂CH₂-N<), 2.33(3H, s, SCH₃)

5,6,8,13-tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-dibenzo[a,g]-quinolizine[9](Xylopinine)

150 mg(0.36 mmol)의 화합물7을 무수 CH₃CN 20 ml에 용해하고 POCl₃ 5 ml를 가하고 교반하면서 3시간 동안 reflux한다. 반응후 용매를 감압류거하고 그 잔사를 ice-water 12 ml를 추가후, 10% K₂CO₃용액으로 중화하고 dichloromethane으로 추출, 수세후 포화 NaCl 용액으로 세척한후 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과후 감압류거하여 얻은 잔사를 methanol 10 ml에 용해하고 NaBH₄ 150 mg(4 mmol)을 천천히 넣고 상온에서 반응물을 2시간 교반한다. 반응후 감압류거하여 용매를 제거하고 dichloromethane으로 추출, 수세후, 포화 NaCl 용액으로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조후 여과했다. 용매를 감압류거하고 잔사를 SiO₂-EtOAc: Benzene(1: 10), column chromatography로 분리정제하여 황색 분말 45 mg을 얻었다(35%).

IR_{max}(CHCl₃)cm⁻¹: 2800, 2740(Bohlmann bands)

NMR (in CDCl₃) δ: 6.82 ~ 6.36(5H, m, Arom.-H), 4.01(2H, s, C₈-H) 3.86(3H, s, OCH₃), 3.84(3H, s, OCH₃), 3.81(6H, s, OCH₃×2), 3.41(2H, m, C₅-H), 2.76(2H, t, J=6.7 Hz, C₄-H), 1.26(1H, t, J=7.0 Hz, C₁₄-H)MS (m/z)(%): 355(M⁺)

5,6,8,13,14-tetrahydro-2,3,11,12-tetramethoxy-[6H]-dibenzo[a,g]-quinolizine[10]

100 mg의 화합물8을 화합물9와 동일한 방법으로 처리하여 황색의 결정성 화합물 43 mg을 얻었다(34%).

IR_{max}(CHCl₃)cm⁻¹: 2805, 2754(Bohlmann bands)

NMR (in CDCl₃) δ: 6.77 ~ 6.62(2H, m, C₉-H, C₁₀-H), 6.39(1H, s, C₁-H), 6.50(1H, s, C₄-H), 3.85(6H, s, OCH₃×2), 3.78(3H, s, OCH₃), 3.68 (3H, s, C₁₂-OCH₃), 3.28 ~ 3.19(2H, m, C₅-H), 2.48(2H, t, J=6.7 Hz, C₄-H)

1.25(1H, t, J=7.0 Hz, C₁₄-H) MS(m/z)(%):

355(M⁺)

결과 및 고찰

화합물1과 화합물2의 축합생성물인 화합물3을 LiAlH₄로 환원하여 N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-methylamine(4)를 좋은 수율로 합성하고 화합물4를 methylthioacetylchloride와 작용하여 N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-[(methyl-thioacetyl)-(3,4-dimethoxyphenyl)-methylamine(5)를 합성하였고 m-CPBA로 S-oxide체인 N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-[(methyl-thioacetyl)-(3,4-dimethoxyphenyl)-methylamine(6)을 합성하였다. 화합물6을 p-TsOH로 반응하여 N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2,7-dihydro-4,5-dimethoxy-7-methylthioisoquinoline-8-one(7)과 부산물로 N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2,7-dihydro-5,6-dimethoxy-7-methylthioisoquinoline-8-one(8)을 각각 30%와 24%를 합성할 수 있었으며 화합물6에서 7로 유도될 때 화합물6의 C₂와 oxoacetyl위치에 축합된 화합물8의 11,12에 methoxy기가 도입된 화합물10을 생성하는 것으로 추정하였다.

감사의 글

본 연구의 일부는 경희대학교 1994년도 교내 학술 연구 지원에 의해 이루어졌음을 감사드립니다.

문헌

- 1) Simanek, V. : *The Alkaloids*, by A. Brossi, Academic Press, New York, **26**, 185 (1985).
- 2) Karne, B. D., Fagbule, M. O. and Shamma, M: *The Benzophenanthridine alkaloids*. *J. Nat. Prod.* **47**, 1 (1984).
- 3) Ishii, I and Ishikawa, T: *Chemistry of Benzo(c)phenanthridine Alkaloids having Antineoplastic Activity*. *Yakugaku zasshi* **101**, 663 (1981).
- 4) Kametani, T., Fukumoto, K., Agui, H., Yagi, H., Kigusawa, H., Sugahara, H., Hiiragi, M., Hayasaka, T. and Ishimaru, H.: *Novel synthesis of 1-substituted isoquinoline and spiro(cycloalkane-1.*

- 1'-isoquinoliŋe) Alkaloids. *J. chem. Soc.* **112** (1968).
- 5) Suguna, H. and Pai, B. R.: Synthesis of tetrahydrogroenlandicine. A protoberberine alkaloid. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **41**, 219, (1976).
- 6) Kametani, T., Takeshita, M., Satoh, F. and Nyu, K.: Studies on the synthesis of heterocycle compound. DLV. A synthesis of protoberberine derivatives by Vilsmeier-Haack reaction. *Yakugaku Zasshi* **94**, 478 (1974).
- 7) Narasimhan, N. S., Mali, R. S. and Kulkarni, B. K.: Synthesis of (\pm)canadine, (\pm)stylophine and (\pm) Sinactine. *Tetrahedron* **39**, 1875 (1983).
- 8) Higashino, T., Goi, M. and Hayashi, E.: Studies on the reaction of quinazoline with aromatic aldehyde in the presence of cyanide ion. *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 2493 (1974).
- 9) Kiparissides, Z., Fichtner, R. H., Poplawski, J., Nalliah, B. C. and Maclean, D. B.: A regioselective synthesis of protoberberine alkaloid. *Can. J. Chem.* **58**, 2770 (1980).
- 10) Hanaoka, M., Cho, W. J., Marutani, M. and Mukai, M.: Chemical transformation of protoberberine(XI). *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 195 (1987).
- 11) Trost, B. M. and Tamaru, Y.: 2-methylthioacetic acid and Diethyl malonate as Acylanion equivalent synthesis of Juvabione. *Tetrahedron Lett.* 3797 (1975).
- 12) Ribas, I., Sea, J. and Castedo, L.: A total synthesis of corunnine. *Tetrahedron Lett.* 3617 (1973).
- 13) Kessar, S., Jit, P., Mundra, K. and Lumb, A.: Synthesis of (\pm)-13-Aza-15-thia-18-norquileum and a study of Bischler-Napieralski cyclization of N-Acyl-2-(1-Naphthyl)-ethylamine. *J. Chem. Soc. Part(C)*, 266 (1971).
- 14) Van Tamelen, E. E. and Wright, I. G.: A Total synthesis of dl-Corynantheine. *Tetrahedron Lett.* **295** (1964).
- 15) Van Tamelen, E. E., Placeway, C., Schiemenz G. P. and Wright, I. G.: Total synthesis of dl-ajmalicine and emetine. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7359 (1969).
- 16) Hilger, C. S., Fugmann, B. and Steglich, W.: Synthesis connection to the aromatic directed metalation. *Tetrahedron Lett.* 5979 (1985).