

N-Arylnortropinone 유도체의 합성연구

鄭大一* · 朴鍾勳 · 盧信愛 · 李龍均 · 朴유미 · 金寅植[†] · 鄭逸守 · 朴敏洙[‡]

동아대학교 화학과 [†]동아대학교 부속병원

[‡]경성대학교 약학과

(1997. 1. 27 접수)

Synthesis of N-Arylnortropinone Derivatives

Dai-il Jung*, Jong-hoon Park, Shin-ae Roh, Yong-gyun Lee,
You-mi Park, In-shik Kim[†], Il-soo Jeong, and Min-soo Park[‡]

Department of Chemistry, Dong-A University, Pusan 604-714, Korea

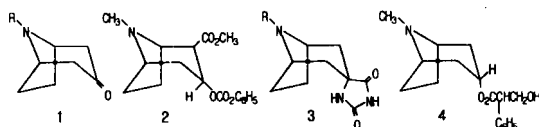
[†]Dong-A University Hospital, Pusan 602-715, Korea

[‡]College of Pharmacy, Kyungshung University, Pusan 608-736, Korea

(Received January 27, 1997)

Tropinone 화합물들은 색다른 고리계의 존재로 아주 오래전부터 약리학적으로 매우 흥미로운 연구과제로 주목되어 최근에 그들의 합성법,^{1,2} 입체적 구조 분석,³⁻⁶ 그리고 약리학적인 연구^{7,8}가 활발히 진행되고 있다.

Tropinone 1은 흔히 마약으로 알려져 있는 cocaine 2, 소염작용과 항경련성 작용 및 심장박동수를 조절 등 다양한 약리작용을 하는 tropane spirohydantoin 3²⁻⁷ 그리고 안과질환을 검사할 때 눈의 동공을 확장시키는 데 사용하는 atropine 4⁶ 등을 합성하는 데 중요한 중간체이다.



Trigo, G. G^{2,3,5}은 aliphatic amine과 succinic aldehyde를 acetonedicarboxylic acid와 반응하여 nortropine 유도체를 합성하였으며, 그 후 [3+2] nitroene cycloaddition⁹과 [3+4] cyclocoupling¹⁰을 거치는 tropane alkaloid의 새로운 합성법이 개발되었다.

최근 Izquier M. L. 등¹은 acetonedicarboxylic acid를 사용하여 1차 지방족 amine과 succinic aldehyde 대신 2,5-dimethoxytetrahydrofuran을 반응시켜 N-

alkyl nortropinone 유도체를 합성하였다. 그러나 일반적으로 빙초산 속에서 amine과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran을 반응시키면 pyrrole 유도체가 합성되어진다.¹¹⁻¹⁴ 이러한 사실은 분명히 반응조건(예, 산, 온도)에 따른 다양한 화학이 존재한다고 볼 수 있다. 따라서 우리는 반응조건, 즉 산의 변화 및 온도 변화에 의한 amine과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran의 반응을 자세하게 검토하면서 새로운 N-arylnortropinone 유도체를 합성하고자 한다.

실 험

시약 및 기기

본 연구에서 사용한 시약은 모두 특급시약을 사용하였고, 각 용매와 반응 물질은 문헌의 방법¹⁵⁻¹⁷에 따라 정제하여 사용하였다. 모든 반응은 KOH, CaCl₂, 분자체 (molecular sieves 3Å) 그리고 silica gel blue를 통과하여 얻은 건조 질소 하에서 수행하였다. 녹는점 측정기는 Büchi 510 melting point apparatus와 DSC (910 Differential Scanning Calorimeter; Du Pont Instruments)를 사용하였으며, IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 683 spectrophotometer를 사용하여 얻었다. ¹H NMR과 ¹³C NMR 스펙트럼은 Me₄ Si를 내부표준 물질로 CDCl₃를 용매로 사용하였으며, Varian XL-300 (300 MHz) 또는 Bruker AC 200 (200 MHz) FT-

NMR spectrometer를 이용하여 ppm 단위로 측정하였다. 질량분석 스펙트럼은 JEOL JMS DX303 또는 HP (Hewlett Packard) 5890II GC/Mass [Column; HP ultra 2 (SE-54, 5% phenylmethylsilicon, 50 m×0.2 mm×0.3 μm), 70 eV, EI]를 사용하여 얻었다. 얇은 막 크로마토그래피 (TLC)는 E. Merck사 (60F-254, 두께 0.25 mm와 1 mm)의 precoated silica gel의 판을 사용하였고, 전개된 반점은 uv등, I₂ 증기병 그리고 발색시약 (CH₃COOH: EtOH: H₂SO₄: Anisaldehyde=3:337:12:9, v/v 또는 H₂SO₄: Molybdic acid: Ceric sulfate = 10:15:1, v/v) 로 발색시켜 확인하였고, 판 크로마토그래피는 silica gel 9385 (230-410 mesh, E. Merck)를 사용하였다.

실온에서 aniline 유도체, 2,5-dimethoxytetrahydrofuran 및 acetonedicarboxylic acid의 전형적인 반응. 잘 건조된 50 mL 이구 둥근바닥 플라스크에 acetonedicarboxylic acid 1.46 g (0.01 mol)과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran 1.32 g (0.01 mol)을 넣고, 증류수 5 mL 그리고, c-HCl 0.5 mL를 넣고 30분간 교반한 후 뜨거운 증류수 10 mL에 녹인 *p*-anisidine **5b** 1.23 g (0.01 mol)을 적하 깔대기를 이용하여 천천히 적하한다. **5b**를 적하할 때 처음에는 고체가 생기나, 적하가 끝날 무렵에는 끈적한 기름형태가 되었다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, TLC로 반응의 완결을 확인하고 50 mL의 증류수를 넣어 종료시킨다. 얻어진 혼합 용액은 dichloromethane 200 mL로 추출하였고, 분리한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 다음 감압농축하여 얻어진 잔사를 flash column chromatography (eluent; *n*-Hexane: EtOAc=4:1, v/v)하여 8-(4'-methoxyphenyl)-nortropinone **8b** (0.82 g, 35%)과 4-methoxyphenylpyrrole **9b** (0.35 g, 20%)을 얻었다. 각 유도체들의 실험적 결과는 다음과 같다.

8-(4'-Methoxyphenyl)nortropinone 8b. R_f: 0.35 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=2:1, v/v), mp: 138°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.62~1.79 (m, 2H), 2.16~2.31 (m, 4H), 2.63~2.75 (dd, 2H), 3.77(s, 3H), 4.42 (s, 2H).

4'-Methoxyphenylpyrrole 9b. R_f: 0.65 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=2:1, v/v), mp: 108~109°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.83 (s, 3H), 6.32 (t, 2H), 6.92~6.99 (m, 4H), 7.28~7.33 (m, 2H), Mass (70 eV), M/z(rel. Int., %): 173(55), 158 (40), 77(23).

8-phenylnortropinone 8a. Yield: 58%, R_f: 0.10 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=10:1, v/v), mp: 120~122°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42~1.49 (m, 2H), 1.82~2.03 (m, 4H), 2.34~2.45 (dd, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.75~7.35 (m, 5H), Mass (70 eV) m/z (rel. Int., %): 201 (26), 144 (100), 104(58), 77(100), 51 (48).

8-(4'-Nitrophenyl)nortropinone 8c. Yield: 46%, R_f: 0.29 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=2:1, v/v), mp: 166~168°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.85~1.89 (m, 2H), 2.22~2.46 (m, 4H), 2.58~2.68 (dd, 2H), 4.60 (s, 2H).

1-Phenylpyrrole 9a. Yield: 6% R_f: 0.51 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=10:1, v/v), mp: 58~59°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.33~6.35 (t, 2H), 7.08~7.10 (t, 2H), 7.23~7.24 (m, 1H), 7.39~7.42 (m, 4H), Mass (70 eV), m/z (rel. Int., %): 143 (98), 77 (50).

4'-Nitrophenylpyrrole 9c. Yield: 18%, R_f: 0.70 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=2:1, v/v), mp: 180~181°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.41~6.44 (t, 2H), 7.16~7.18 (t, 2H), 7.49~7.54 (m, 2H), 8.28~8.33 (m, 2H).

2',6'-dimethyl-1-phenylpyrrole 9e. R_f: 0.83 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=10:1, v/v), mp: 46.9°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.03 (s, 6H), 6.30~6.33 (t, 2H), 6.59~6.61 (t, 2H), 7.08~7.20 (m, 3H), Mass (70 eV), M/z (rel. Int., %): 171 (100), 156 (43), 144 (30), 142 (15), 130 (25), 77 (30).

4'-Pyrrolyl-8-phenylnortropinone 10. Yield: 17%, R_f: 0.32 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc: CH₂Cl₂=2:1:1, v/v), mp: 230~231°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.80~1.87 (m, 2H), 2.18~2.37 (m, 4H), 2.66~2.76 (dd, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.30~6.33 (t, 2H), 6.90~7.01 (m, 4H), 7.31~7.35 (m, 2H), Mass (70 eV), m/z (rel. Int., %): 266 (100), 209 (93), 169 (32), 142 (25), 115 (38), 68 (57).

1,4-Dipyrrolylbenzene 11. Yield: 4%, R_f: 0.48 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc: CH₂Cl₂=2:1:1, v/v), mp: 213~214°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.17~6.22 (t, 2H), 6.89~6.96 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), Mass (70 eV), m/z (rel. Int., %): 208 (100), 180 (32), 152 (7), 115 (11), 28 (36).

Tropinone 13. Yield: 62%, R_f: 0.26 (TLC eluent; *n*-Hexane: EtOAc=1:1, v/v), mp: 42~43°C, ¹H

NMR (CDCl₃): δ 1.19~1.23 (m, 2H), 1.72~1.89 (m, 4H), 2.15 (s, 2H), 2.31~2.42 (dd, 2H), 3.17 (s, 2H), Mass (70 eV), m/z (rel. Int., %): 139 (10), 110 (8), 96 (41), 82 (100), 55 (30), 42 (99).

1,2-Di-(*N*-tropinonyl)ethane 15. Yield: 46%, R_f: 0.33 (TLC eluent; MeOH: EtOAc = 1 : 1, v/v), mp: 140~142°C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.60~1.67 (m, 4H), 2.03~2.25 (m, 8H), 2.63~2.73 (dd, 4H), 2.81~2.82 (s, 4H) 3.06 (s, 4H), Mass (70 eV), m/z (rel. Int., %): 276 (2), 138 (100), 96 (12), 42 (12)

환류온도에서 aniline 유도체, 2,5-dimethoxytetrahydrofuran 및 acetonedicarboxylic acid의 전형적인 반응. 잘 건조된 50 mL 이구 둥근바닥 플라스크에 acetonedicarboxylic acid 1.46 g (0.01 mol)과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran 6 1.32 g (0.01 mol)을 넣고 증류수 5 mL 그리고 c-HCl 0.5 mL를 넣고, 실온(25°C)에서 교반하면서 적하용 깔대기를 이용하여 *p*-anisidine 5b 0.93 g (0.01 mol)을 10분 동안 천천히 적하한 후 가온 환류시킨다. 반응 60분 후 반응의 완결을 TLC로 확인하고 증류수를 가하여 EtOAc로 추출한다. EtOAc층을 분리한 다음 회전 증발기와 진공을 이용하여 EtOAc를 완전히 제거 한다. 얻어진 잔사를 flash column chromatography (eluent; *n*-hexane)하여 4-methoxyphenylpyrrole 9b을 얻었다 (1.25 g, 81%).

결과 및 고찰

본 연구에서는 pyrrole 합성법과 유사한 방법으로 다양한 치환기가 도입된 *N*-aryl nortropinone을 합성하였다. 먼저 pyrrole의 합성에서와 같이 aniline과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran(6), 그리고 acetonedicarboxylic acid를 사용하였으며, 반응 조건은 진한 염산과 H₂O를 넣고 실온에서 교반하였다. 8-phenylnortropinone 8a를 58%의 수율로 얻었으며, 소량(6%)의 1-phenylpyrrole 9a도 함께 얻을 수 있었다. 이것은 acetonedicarboxylic acid가 산에 의해 CO₂와 acetone으로 분해되는 것에 기인되리라 생각된다.¹⁸ 또한 *p*-anisidine 5b, *p*-nitroaniline 5c, *p*-phenylenediamine 5d, methylamine 12, ethylenediamine 14와 같은 아민류와 acetonedicarboxylic acid 그리고 6을 산 촉매 하의 수용액 하에서 반응을 실시하여 *N*-치환된 nortropinone 유도체와 *N*-치환된 phenylpyrrole 유도체를

Table 1. Synthesis of *N*-substituted nortropinones and *N*-substituted pyrroles

| Reactant (amine) | Reaction time(h) | <i>N</i> -substituted Nortropinone Yield(%) ^a | <i>N</i> -substituted Pyrrole Yield(%) ^a |
|------------------|------------------|--|---|
| 5a | 0.5 | 8a (58%) | 9a (6%) |
| 5b | 1 | 8b (35%) | 9b (20%) |
| 5c | 51 | 8c (46%) | 9c (18%) |
| 5d | 1 | 10 (17%) | 11 (49%) |
| 5e | 4 | | 9e (65%) |
| 12 | 50 | 15 (46%) | |
| 14 | 25 | 13 (46%) | |

^aisolated yield

합성하였다.

Acetonedicarboxylic acid 존재하의 amine 류의 연구결과를 Table 1에 제시하였다. 합성된 *N*-치환된 nortropinone 중 8a가 얻어졌다는 증거는 다음과 같다. ¹H-NMR spectrum에서 phenyl기의 수소는 δ 7.35~6.75 (m, 5H)에 나타나며, 7-membered ring의 C-1, C-5의 수소는 δ 4.32 (s, 2H)에서 C-6, C-7의 수소는 δ 2.03~1.82 (m, 4H)에서 나타난다. 그리고 C-2, C-4의 수소중 α 위치의 수소 2개는 δ 2.45~2.34 (dd, 2H)에 β 위치의 수소 2개는 δ 1.49~1.42 (dd, 2H)에서 나타나며, δ H_{2,4 β} -H_{1,5}는 δ H_{2,4 α} -H_{1,5} 보다 훨씬 크다. 그 이유는 고리에서 CO기의 수평방향 접근으로 인한 자기 등방성 효과 때문이다.⁵ 또한 mass spectrum에서 분자량이 201인 peak가 나타남으로서 정확히 알 수 있다. 1,2-Di-(*N*-tropinoyl) ethane 15가 얻어졌다는 증거는 ¹H-NMR spectrum에서 C-1, C-3, C-13, C-15의 4개의 수평방향의 수소와 4개의 수직방향의 수소는 각각 δ 2.73~2.63 (dd, 4H)과 1.67~1.60 (m, 4H)에서 함께 나온 것으로 보아 C₂축을 가진 대칭화합물을 알 수 있다. 또한 mass spectrum에서 분자량이 276인 peak가 나타남으로 해서 정확히 알 수 있다. 이와 같이 acetonedicarboxylic acid 존재하의 amine과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran과의 실온에서의 반응은 주 생성물로 *N*-치환된 nortropinone과 부생성물인 *N*-치환된 phenylpyrrole이 합성되어 졌다. 이와는 상이하게 acetonedicarboxylic acid 존재 하의 방향족 amine(5a, 5b, 5c)과 6을 가온 환류시켰을 때 *N*-aryl pyrrole 만을 합성할 수 있었다. 반응 결과를 Table 2에 서술하였다. 그리고 nortropinone 합성의

Table 2. Synthesis of N-arylpyrroles

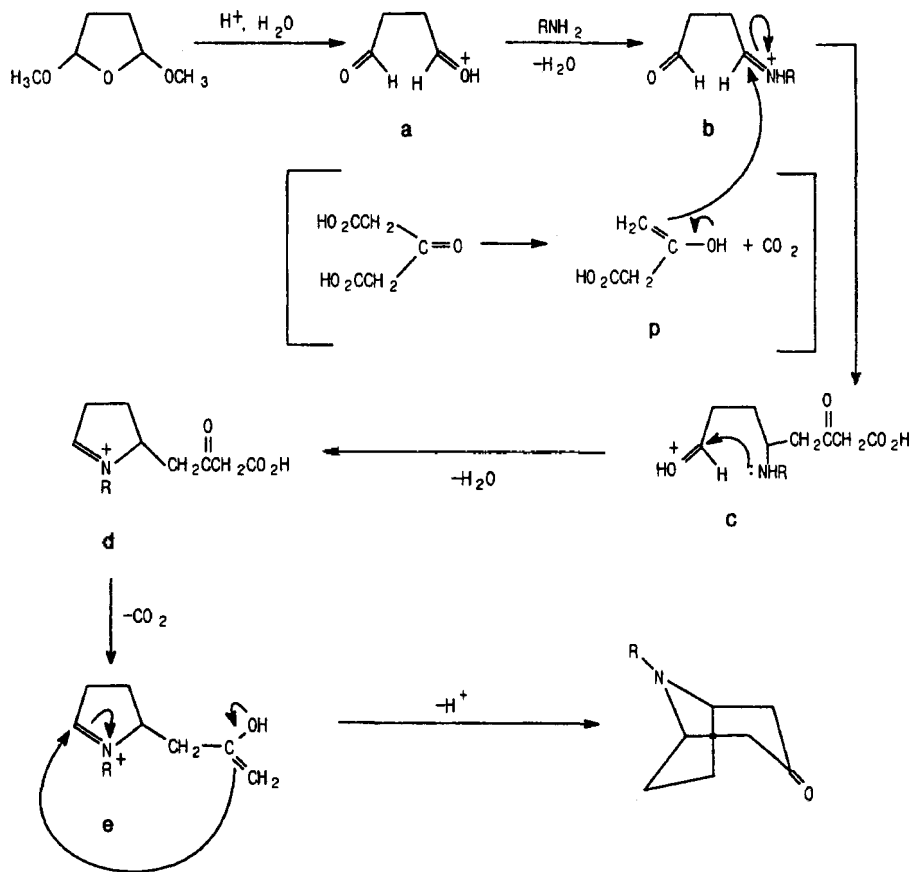
| Reactant | Reaction time(h) | N-arylpyrrole (Yield(%)) ^a |
|----------|------------------|---------------------------------------|
| 5a | 1 | 9a (76%) |
| 5b | 1 | 9b (81%) |
| 5c | 15 | 9c (68%) |

^aisolated yield

가능한 반응 mechanism을 Scheme 1에 서술하였다. 앞서 언급한 두 반응을 비교할 때 nortropinone 유도체의 합성은 실온에서 실시하여야 하며, acetonedicarboxylic acid가 중간체 p와 같이 존재하여 중간체 b와 반응할 수 있는 시간적 여유가 필요하기 때문으로 생각한다. 그러나 가온환류 시켰을 때는 acetonedicarboxylic acid가 중간체 p를 형성치 못하고 다만 산의 역할로 반응하여 중간체 b를 형성한 뒤 바로 안정한 N-arylpyrrole이 형성되었다고 볼 수

있다.

또한 Scheme 1을 살펴보면 acetonedicarboxylic acid가 산 용매(c-HCl, H₂O)에서 CO₂가 달아나는 추진력에 의해 중간체 p로 전환된 다음 중간체 b를 공격하여 중간체 c가 되고 중간체 d를 거쳐 다시 CO₂가 달아나는 추진력에 의해 중간체 e가 형성되어 N-치환된 nortropinone이 된다고 추론할 수 있다. 그러나 acetonedicarboxylic acid 존재하의 2,6-dimethylaniline 5e와 2,5-dimethoxytetrahydrofuran의 반응은 실온에서도 2,6-dimethyl-1-phenylpyrrole 9e만을 65%의 수율로 합성할 수 있었다. 앞서 언급한 대로 실온에서의 반응은 nortropinone이 합성되어야 하지만 9e만이 얻어진 것은 아마도 5e가 반응성이 좋고 acetonedicarboxylic acid가 산의 역할만으로 참여하여 중간체 a를 거쳐 중간체 b를 형성한 후 pyrrole 유도체로 진행되었으며 또한 5e의 두 methyl 기에 의한 입체효과 때문에 중간체 c가 형성되지 않았다고



Scheme 1.

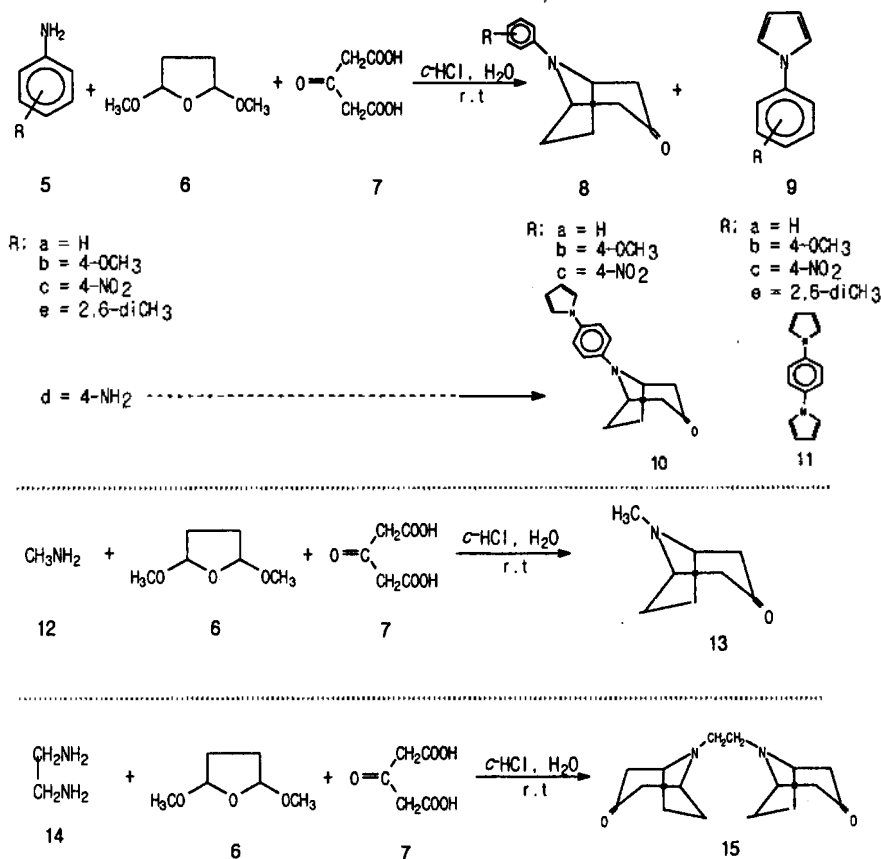


Fig. 1.

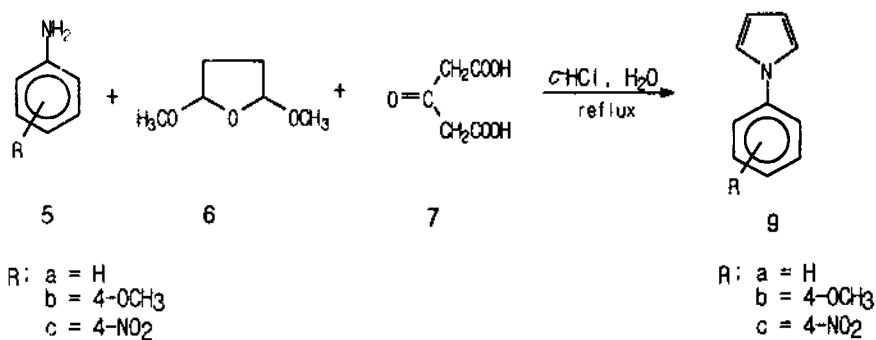


Fig. 2.

추론할 수 있다.

이 연구는 1995년, 1996년(H.M.P-96-D-1-0001)도 보건 의료기술연구비와 동아대학교 교비 지원에 의한 것이며 이에 감사를 드립니다.

인용문헌

1. Izquierdo, M. L.; Galvez, E.; Burgos, C.; Florencio, F. J. *Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 419.
2. Trigo, G. G.; Martinez, M. *Pharm. Mediterr.* **1974**, *10*.

3. Trigo, G. G.; Martinez, M.; Galvez, E. *J. Pharm. Sci.* **1981**, *70*, 87.
4. Supple, J. H.; Eklum, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6684.
5. Galvez, E.; Martinez, M.; Gonzalez, J.; Trigo, G. G.; Smith-Verdier, P.; Florencio, F.; Garcia-Blanco, S. *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 881.
6. Hanisch, P.; Jones, A. J.; Casey, A. F.; Coates, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin II* **1977**, *2*, 1202.
7. Vigmond, S. J.; Chang, M. C.; Kallury, K. M. R.; Thompson, M., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 16.
8. Wiger, G. R.; Rettig, M. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*.
9. Tufariello, J. J.; Trybulski, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 720.
10. Tufariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegeler, J. J.; Trybulski, E. J.; Wong, S. C.; Asrof Ali, Sk. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435.
11. Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta. Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867.
12. Chiang, Y.; Hinman, R.L.; Teodoropulos, S.; Wipple, E. B. *Tetrahedron.* **1967**, *23*, 745.
13. Josey, A. D. *Org. Syn. Coll.* 1973; Vol. V, p 716.
14. Jung, D. I.; Kim, Y. Y.; Lee, Y. G.; Park, Y. M.; Kim, I. S.; Sung, D. D; Kim, D. H. *J. Kor. Chem. Soc.* **1996**, *40*, 702.
15. Gordon, A. J.; Ford, R. A. *The Chemistry Companion*; John Wily and sons, Ed.; Academic press: New York, 1972.
16. Riddick, J. A.; Bunger, W. B. *Organic Solvents*, 3rd Ed.; Wily Interscience: New York, 1970.
17. Perrin, D. O.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: London, 1988.
18. Wiig, J. *Phys. Chem.* **1928**, *32*, 961.