

트로판 알칼로이드의 아자비시크로[3.2.1]옥탄 골격합성

서영거[#] · 최영기 · 정재경 · 민경훈

서울대학교 약학대학

(Received October 29, 1996)

Synthesis of Azabicyclo[3.2.1]octane Skeleton of Tropane Alkaloid

Young-Ger Suh[#], Young-Gi Choi, Jae-Kyung Jung and Kyung-Hoon Min
 College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, 151-742, Korea

Abstract—Synthesis of an optically active azabicyclo[3.2.1]octane skeleton as a backbone of the tropane alkaloids has been achieved by employing intramolecular Mannich reaction. Utilization of (R)- α -methylbenzylamine as a chiral auxiliary provided an excellent cyclization of amino dioxolane precursor. However, this auxiliary did not afford high asymmetric induction for the preparation of the optically active cyclization precursor.

Keywords □ Tropane alkaloid, intramolecular Mannich reaction, azabicyclo[3.2.1] octane.

천연물에 존재하는 트로판(tropane) 알칼로이드들은 운동 촉진, 중추신경 흥분, 국소마취등의 다양한 약리작용을 갖는것으로 보고되고 있다.¹⁾ 트로판 알칼로이드의 구조 또한 다양한 형태로 분리 보고되고 있는데 tropane(1), tropine(2) 및 ferruginine(3) 등을 구성하는 azabicyclo[3.2.1]octane 골격과 anatoxin a²⁾ 등을 구성하는 azabicyclo[4.2.1]nonane 골격등이 알려져 있다. 특히 트로판 알칼로이드들의 약리 작용 연구와 관련된 천연 및 비천연 트로판 알칼로이드에 관한 많은 합성

연구가 지속되어오고 있는데 본 실험실에서도 ferruginine의 유도체 합성연구와 관련하여 azabicyclo[3.2.1]octane system 4와 같은 골격의 효과적인 합성법 개발연구를 시도하게 되었다.

Azabicyclic system 4는 (-)-anatoxin a의 합성에

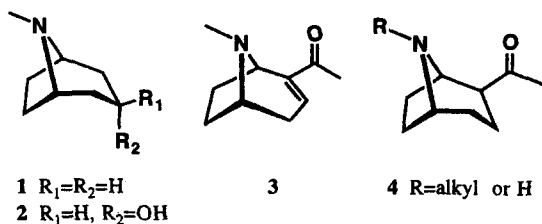
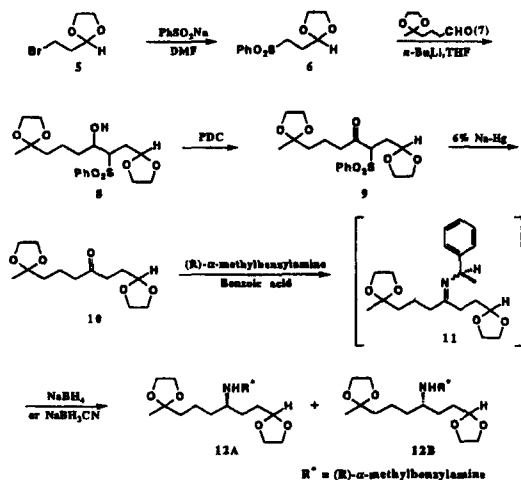
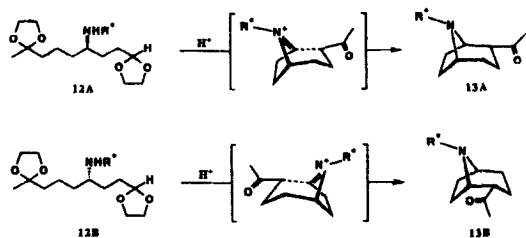


Fig. 1

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
 (전화) 02-880-7875 (팩스) 02-888-0649



Scheme I



Scheme II

서 이용하였던 palladium acetate를 이용한 탈수소화 반응³⁾에 의하여 ferruginine(3)으로 용이하게 전환될 것으로 예상되었다. 따라서 azabicyclic system 4의 합성을 목적으로 본 실험실에서 anatoxin a의 합성⁴⁾에 이용하였던 분자내 Mannich 반응⁵⁾에 의한 환화반응을 검토하였다. 환화반응을 위한 전구물질은 scheme 1과 같이 합성되었다.

먼저 2-bromodioxolane 5를 sodium benzenesulfinate와 치환반응시켜 sulfone 6을 얻은후 4-acetylbutyrate로부터 얻어진 aldehyde 7과 축합반응시켜 hydroxy sulfone 8을 얻었다. Hydroxy sulfone 8은 PDC 산화에 이은 Na-Hg 처리에 의해서 keto dioxolane 10으로 전환되었다. 마지막으로 광학활성의 azabicyclo[3.2.1]octane을 얻기위한 전구물질인 chiral amine 12를 얻고자 (R)- α -methylbenzylamine을 ketone 10과 축합반응 시킨 후 곧바로 환원시켜 입체선택적 amination을 시도하였다. Sodium borohydride 환원은 1:1.3의 diastereomeric 혼합물을 생성한 반면, sodium cyanoborohydride 환원은 1.5:1의 반대비율의 diastereomeric 혼합물을 생성하였다.⁶⁾ 그밖의 환원제들의 입체선택성을 검토한 결과 향상된 결과를 얻지 못하였으므로 이들 혼합물은 scheme 2와같이 메탄올중에서 염산으로 처리함으로써 환화반응물인 azabicyclo[3.2.1]octane 13A와 13B를 전구물질과 동일한 혼합비로 얻을수 있었다. 이 반응에서 환화반응의 전구물질인 amine 12가 benzyl보호기 없이는 환화반응이 진행되지 않음이 확인되었다.

Diastereomer 13A와 13B는 flash column chromatography로 분리될수 있었으며 이들 각각은 2:1의 α -methyl ketone 및 β -methyl ketone의 혼합물로 구성되었음을 확인하였다.⁷⁾

실험방법

¹H-NMR spectra는 Bruker WP 80 SY spectrophotometer 및 JEOL JNM-GCX 400 spectrophotometer를 이용하였고, tetramethylsilane을 internal standard로 사용하여 측정하였으며, chemical shift는 δ unit로 나타내었다. Infrared spectra는 Perkin-Elmer 1710 fourier transform spectrophotometer로 측정하였으며 frequency는 cm^{-1} 로 표시하였다.

Mass는 VG Trio-2 GC-MS를 사용하여 70eV의 electron beam energy에서 EI로 측정하였으며 m/e로 나타내었다. Thin layer chromatography는 silica gel(Kiesel gel 60F₂₅₄, Merck)을 사용하였고 column chromatography는 silica gel(Kiesel 60, 230~400 mesh, Merck)을 사용하였으며 모든 크로마토그래피용 용매는 사용전에 증류하였다. 반응용기는 120°C dry oven에서 건조하였으며 모든 반응은 Ar, N₂ 기류하에서 시행하였다.

THF, ether류는 sodium benzophenone ketyl 존재하에서 증류하였으며 CH₂Cl₂, DMF, benzene, toluene은 CaH₂ 존재하에서 증류하여 사용하였다.

2-(2-Benzenesulfonyl)-1,3-dioxolane (6) - Benzenesulfinic acid sodium salt(210 mg, 1.28 mmol)을 넣은 플라스크를 아르곤 치환을 하고 DMF(8 ml)를 주가한 후에 bromodioxolane(154.2 mg, 0.85 mmol)을 DMF에 녹여서 가하고 실온에서 1시간 30분동안 교반해 주었다. 반응이 완결된 후 ether(50 ml)로 희석하고 물 및 brine으로 세척한후 MgSO₄ 건조, 여과, 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography (EtOAc : *n*-Hex = 1:2)하여 노란색 오일상의 액체 114.5 mg (58.4%)을 얻었다.

IR (neat) : 1150, 1315 cm^{-1}

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84~7.87(m, 2H), 7.49~7.62(m, 3H), 4.89(t, 1H, J=4.0Hz), 3.74~3.86(m, 4H), 3.14~3.18(m, 2H), 1.96~2.04(m, 2H)

Mass(EI) m/e : 241(M⁺-1), 216, 215, 214, 125, 100, 99, 78, 77, 73, 55, 51

1-(1,3-Dioxolane-2-yl)-7-(2-methyl-1,3-dioxolane-2-yl)-3-benzenesulfonyl-4-heptanol (8) - Sulphone acetal 6(43 mg, 0.18 mmol)을 넣은 플라스크를 아르곤 치환하고 THF(10 ml)를 넣은후 -78°C에서 *n*-BuLi (1.47M, 0.13 mmol)을 가하고 1시간 동안 교반

해 주었다. 그 후 -78°C 에서 THF에 녹인 aldehyde **7**(47 mg, 0.28 mmol)을 가하고 2시간 교반하고 반응 혼합물에 물을 넣었다. EtOAc(30ml)로 희석하고 물(5ml)로 씻어 준 후 MgSO_4 건조, 여과, 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography (EtOAc : *n*-Hex=1:1)하여 48 mg(67.4%)의 무색 오일 상 액체를 얻었다.

Minor isomer

IR (neat) : 1150, 1310, 3500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.85(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.62(dd, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.52(dd, 2H, $J_e=7.6$ Hz), 5.23(s, 1H), 4.89(dd, 1H, $J=3.8$, 6Hz), 4.06~4.08(m, 1H), 3.71~3.87(m, 8H), 3.19(t, 1H, $J=5.0$ Hz), 3.02(d, 1H, $J=3.6$ Hz), 2.08~2.21(m, 2H), 1.24~1.52(m, 5H), 1.19(s, 3H)

Major isomer

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.82~7.84(m, 2H), 7.49~7.62(m, 3H), 5.23(s, 1H), 4.87(dd, 1H, $J=3.6$, 5.2Hz), 3.95~4.05(m, 1H), 3.73~3.90(m, 8H), 3.40~3.43(m, 1H), 3.29(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 2.06~2.22(m, 2H), 1.24(s, 3H), 1.07~1.67(m, 5H)

Mass(EI) m/e : 400(M^+), 399(M^+-1), 385(M^+-CH_3), 367, 339, 271, 258, 243, 214, 197, 159, 125, 99, 87, 73

1-(1,3-Dioxolane-2-yl)-7-(2-methyl-1,3-dioxolane-2-yl)-3-benzenesulfonyl-4-heptanone (9) - Pyridinium dichromate(PDC, 37.6 mg, 0.1 mmol)과 NaOAc(10 mg, 0.1 mmol)를 넣은 플라스크를 아르곤 치환한 후 CH_2Cl_2 (6 ml)를 넣고 교반해 주면서 CH_2Cl_2 에 녹인 기질 alcohol(20 mg, 0.05 mmol)을 추가하였다. 24시간 동안 reflux한 후, ether(100 ml)를 이용하여 추출하고 florisil pad에 reaction mixture를 통과시킨 후 여러번 ether로 씻어주었다. 유기층을 MgSO_4 건조후에 여과, 감압농축하였고 얻어진 잔사를 column chromatography (EtOAc : *n*-Hex=2:1) 하여 15 mg(75.4%)의 무색 오일상의 액체를 얻었다.

IR (neat) : 1720 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J=7.4$, 8Hz), 7.49 (dd, 2H, $J=8$ Hz), 4.78 (dd, 1H, $J=3.6$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $J=2.4$, 10.8Hz), 3.67~3.87 (m, 8H), 2.78~2.84

(m, 1H), 2.52~2.57 (m, 1H), 2.16~2.30 (m, 2H), 1.55~1.63 (m, 4H), 1.25 (s, 3H)

Mass(EI) m/e : 399(M^++1), 398(M^+), 397(M^+-1), 383(M^+-CH_3), 257, 197, 195, 157, 125, 99, 87, 73

1-(1,3-Dioxolane-2-yl)-7-(2-methyl-1,3-dioxolane-2-yl)-4-heptanone (6) - Keto sulfone **9**(210 mg, 0.53 mmol) 및 Na_2HPO_4 (451 mg, 3.18 mmol)을 넣은 플라스크에 methanol(10 ml)을 넣은 후, 0°C 에서 6% Na-Hg(815 mg, 2.12 mmol, 4eq)를 넣고 5시간 동안 교반해 주었다. 반응 완결 후 ether(50 ml)로 추출하고 물로 씻어준 후에 MgSO_4 건조, 여과, 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography(EtOAc : *n*-Hex=1:2)하여 100 mg(73.3%)의 ketone **10**과 over reduction된 alcohol 7 mg을 얻었다.

IR (neat) : 1720 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.84(t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.75~3.90(m, 8H), 2.46(t, 2H, $J=3.4$ Hz), 2.38(t, 2H, $J=7$ Hz), 1.87~1.92(m, 2H), 1.53~1.64(m, 4H), 1.24(s, 3H)

Mass(EI) m/e : 243(M^+-CH_3), 237, 213, 199, 189, 175, 155, 149, 133, 121, 105, 99, 87, 73, 55

4-N-[(R)- α -Methylbenzyl]-1-(1,3-dioxolane-2-yl)-7-(2-methyl-1,3-dioxolane-2-yl)-heptane (12) - Ketone **11**(25 mg, 0.10 mmol), benzoic acid(5 mg, 0.1eq)을 넣은 플라스크에 (R)- α -methylbenzyl amine(118 mg, 0.97 mmol)을 넣고 Dean Stark장치를 한후에 8시간 동안 reflux 해주었다. 반응 혼합물을 감압농축하여 toluene을 제거한 후 dry-MeOH(5 ml)을 추가하였다. 0°C 의 ice bath위에서 NaBH_4 (4eq)을 가해주고 30분동안 교반해 주었다. 반응이 완결된 후 물을 가하고 CH_2Cl_2 (50 ml)로 추출, 물로 세척, MgSO_4 로 건조 및 여과한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography(MeOH : $\text{CHCl}_3=1:32$)하여 chiral amine을 우선 제거하고, 재 column chromatography(EtOAc : *n*-Hex=1:1)하여 **12A**와 **12B**의 혼합물 14.6 mg (overall yield : 40%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.13~7.24(m, 5H), 4.77(t, 1H, $J=4.4$ Hz), 4.68(t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.73~3.92(m, 9H), 2.27~2.31(m, 1H), 0.77~1.68 (m, 13H), 1.24(s, 3H)

Mass(EI) : 364(M^++2), 363(M^+), 350, 262,

234, 198, 162, 160, 130, 120, 105, 87, 68

1-Acetyl-8-((R)- α -methyl benzyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane (13) - Amine **12** (14.6 mg, 0.038 mmol) 을 dry-MeOH (5 ml) 을 녹인 후 c-HCl (1 ml) 를 넣고 55~62°C 를 유지하면서 18시간 동안 교반해 주었다. K₂CO₃ 로 pH 를 7정도로 되게 한후에 CH₂Cl₂ (50 ml) 로 추출하고 MgSO₄ 건조, 여과, 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 여러번 반복 column chromatography (EtOAc : n-Hex = 1:1) 하여 azabicyclo **13A** 와 **13B** 가 약 1.5:1로 혼합되어 있는 diastereomeric 혼합물 (8.2 mg, 83.7%) 을 각각 분리하였다.

Major isomer

IR (neat) : 1710 cm⁻¹

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.14~7.31(m, 5H), 3.59(q, 1H, J=6.4Hz), 3.41(d, 1H, J=6.4 Hz), 3.23~3.24(m, 1H), 2.75~2.80(m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.27(d, 3H, J=6.4Hz), 1.19~1.97(m, 8H)

Minor isomer

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 7.14~7.31(m, 5H), 3.69(q, 1H, J=6.4Hz), 3.48(d, 1H, J=7.2Hz), 3.21~3.23(m, 1H), 3.1 (q, 1H, J=6.4Hz), 2.89~2.93(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.17(d, 3H, J=6.4Hz)

Mass(EI) m/e : 258(M⁺+1), 257(M⁺), 242(M⁺-CH₃), 214, 186, 173, 172, 152, 145, 110, 106, 105, 104, 82, 77, 68, 67

고찰 및 결론

본자내 Mannich반응을 이용하여 ferruginine 트로판 알칼로이드의 기본골격을 형성하는 azabicyclo[3.2.1]octane 을 효과적으로 합성하였다. 환화 반응의 전구물질인 amine 의 보호기 역할과 동시에 chiral auxiliary로서의 효과를 기대했던 (R)- α -methylbenzyl group 은 기대만큼의 asymmetric induction 을 제공하지는 못했지만, free amine 상태의 전구물질인 경우 환화반응이 진행되지 않았음을 고려할때 목적하는 환화반응의 중요한 요인임을 확인하였다. 또한 환화반응의 입체선택성은 환화반응의 전구물질인 amine 의 chirality 에 의존함을 고려하면 imine 의 입체선택적 환원이 우선적으로 해결되어야 할 문제로 남아있다. 따라서, debenzylaton 등의 부반응 없이 imine 만의 환원

이 검토되고 있으며, imine 의 geometry 가 입체선택적 환원에 미치는 영향도 동시에 연구되고 있다. 결론적으로, ferruginine 및 그 유도체 합성에 효과적으로 응용될 수 있는 효율적인 환화반응이 개발되었으며 현재 진행되고 있는 imine 의 입체선택적 환원 연구를 통해서 chiral auxiliary 를 이용한 azabicyclo[3.2.1]octane 의 입체선택적 합성이 가능할것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 서울대학교 신의약품 개발연구센터의 지원에 의하여 이루어졌음을 감사드립니다.

문헌

- 1) Clarke, R. L. : The Alkaloids Chemistry and Pharmacology. Academic press, New York, **16**, 83-180 (1977) Atta-ur-Rahman, Studies in Natural Product Chemistry, Elsevier, New York, 1, 378 (1988).
- 2) Tufariello, J. J., Merkle, H. and Senaratne, K. P. A. : Synthesis of Anatoxin a : Very Fast Death Factor. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 7979(1984) and references cited therein.
- 3) Peterson, J. S., Fels, G. and Rapoport, H. : Chiroselective Synthesis of (+)- and (-)-Anatoxin a, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 4539 (1984).
- 4) Suh, Y.-G., Choi, Y.-G., Ryu, J.-S. and Cho, Y.-S. : Studies on the Synthesis of Anatoxin a via Intramolecular Mannich Reaction., *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.* **12** (1995).
- 5) Heathcock, C. H. and Kleinman, E. F. : Total Synthesis of (\pm)-Lycodoline., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 222 (1981). Tramontini M., *Advances in the Chemistry of Mannich Bases, Synthesis*, 703 (1973)
- 6) 각 diastereomer 는 chromatography 에 의해서 분리가 불가능하였으므로 현상에서는 각각의 입체구조가 밝혀지지 않았음.
- 7) ¹H-NMR(400MHz)의 분석에 의하면 α -methyl ketone 이 major isomer 로 추정되고, methyl ketone 이 결합되어 있는 탄소는 sp²-탄소로 전환될 예정이므로 그 stereochemistry 를 구체적으로 밝히지 않았다.