

단 신

분자내 α -Sulfamidoalkylation 반응을 이용한 Isoquinoline 유도체의 합성

孔榮峻 · 金善嫻 · 李榮浩*

원광대학교 화학과

(1998. 11. 13 접수)

Synthesis of Isoquinolines Using Intramolecular α -Sulfamido-alkylation Reaction

Young Jun Gong, Sun Hee Kim, and Chai-Ho Lee*

Department of Chemistry, Won Kwang University, Iksan 570-749, Korea

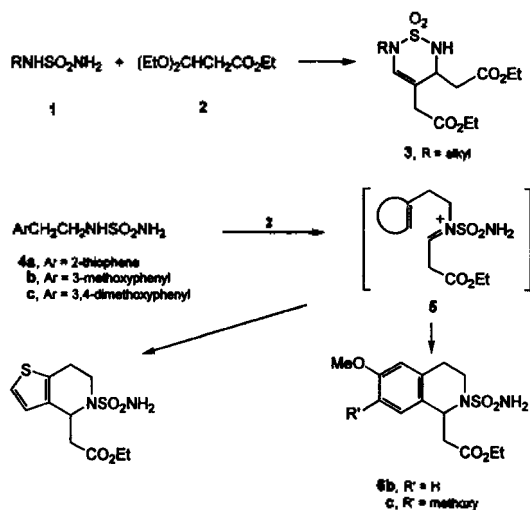
(Received November 13, 1998)

서 론

솔파미드 유도체는 그의 구조에 따라 다양한 생물학적 활성을 가지고 있으므로, 의약품 및 농약 분야의 연구대상이 되고 있다.¹ 본 연구실에서는 산촉매 하에서 N-arylalkylsulfamide와 acetal의 반응으로부터 여러 가지 헤테로고리 화합물의 합성과 그의 화학적 성질에 관하여 관심을 가져 왔으며,² sulfamide 1과 ethyl 3,3-diethoxypropionate(2)에 의한 1,2,5-thiodiazolidine 유도체 3의 합성에 관하여 보고한 바 있다.³ 그러나 R기가 2-위치에 친전자체에 대하여 활성인 아릴기를 가진 N-(2-aryl)ethylsulfamide 4와 2의 반응에 대한 연구결과는 보고되지 않았다. 본 연구에서는 4와 2의 반응에서 3이 아닌 isoquinoline 유도체 6이 분자내 α -sulfamidoalkylation 반응으로 합성되었으며 이를 보고하고자 한다(Scheme 1).

출발물질인 4는 이미 알려진 방법에 따라 물의 환류하에서 2-arylethylamine과 sulfamide의 반응으로 제조되었다.⁴ 4와 2를 formic acid내에서 실온에서 반응시켜 6을 58.2-82.6%의 수득률로 얻었으나, 용매 및 산으로서 더 강한 산인 trifluoroacetic acid를 사용하면 더 많은 불순물이 생성되어 정제에 문제가 있었다. 6은 4와 2로부터 산촉매에 의하여 형성된 iminium ion 5를 거치는 반응 메커니즘으로 진행되는 것으로 믿어지며,⁵ 구조는 IR 및 NMR 흡수스펙트럼으로 확인하였다. IR 스펙트럼에서 carbonyl기

는 1714-1732 cm^{-1} 에서, sulfonyl기는 1325-1352와 1159-1161 cm^{-1} 에서 특징적 흡수띠가 나타났다.⁵ ¹H NMR 스펙트럼에서 methine기의 양성자는 δ 5.20-5.41 ppm에서 다중선으로, 세 개의 methylene기에 있는 여섯개의 양성자는 δ 2.58-2.73, 2.74-2.75, 2.79-2.98, 3.08-3.27, 3.27-3.75, 그리고 3.95-4.05 ppm에서 각각 다중선으로 나타났다. ¹³C NMR 스펙트럼에서 methine기의 탄소는 δ 61.0-61.3 ppm에서, methylene기의 네 개의 탄소는 δ 24.5-27.1, 38.8-39.9, 40.7-42.1, 그리고 52.6-54.2 ppm에서, 그리고 카르보닐기는



Scheme 1.

171.1-171.6 ppm에서 각각 나타났다. **6**은 isoquinoline 고리에 두 개의 작용기를 가지고 있어 isoquinoline alkaloid의 제조에 좋은 중간체가 될 수 있다.⁶

실 험

시약은 Aldrich제를 정제하지 않고 사용하였고, 용매는 Aldrich 및 덕산시약 EP급을 사용하였으며 필요에 따라 알려진 방법으로 정제하여 사용하였다. 합성된 물질의 확인을 위한 IR 스펙트럼은 JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer를, ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트럼은 JEOL FT/NMR spectrophotometer(500 MHz)를 사용하였으며 내부표준물질은 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다.

Ethyl 1-aminosulfonylthieno[3,2-c]piperidin-2-ylacetate(6a)의 합성. **4a**(2.06 g, 10 mmol)와 **2**(1.90 g, 10 mmol)를 formic acid(30 mL)에 녹인 용액을 실온에서 24시간동안 교반하고, 물(50 mL)을 가하고 ethyl acetate(30 mL×2)로 추출하였다. 10% NaHCO₃ 수용액으로 세척한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 활성탄으로 처리하였다. 여과된 유기층을 감압농축하면 1.77 g(58.2%)의 **6a**가 흰색의 고체로 얻어졌다; mp 97-98°C; IR(KBr) 3350, 3248, 1714, 1325, 1160 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ1.29(t, J=14Hz, 3H), 2.72~2.74(m, 1H), 2.74~2.76(m, 1H), 2.78~2.80(m, 1H), 3.07~3.14(m, 1H), 3.24~3.30(m, 1H), 4.08~4.12(m, 1H), 4.19(q, J=14Hz, 2H), 4.77(s, 2H), 5.38~5.41(m, 1H), 6.80(d, J=10Hz, 1H), 7.14(d, J=10Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR(CDCl₃) δ14.2, 24.5, 39.9, 40.7, 52.6, 61.3, 123.5, 124.9, 133.9, 171.6 ppm.

Ethyl 6-methoxy-2-aminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ylacetate(6b)의 합성. **4b**(2.30 g, 10 mmol)와 **2**(1.90 g, 10 mmol)를 formic acid(30 mL)에 녹인 용액을 실온에서 24시간동안 교반하고, 물(50 mL)을 가하고 ethyl acetate(30 mL×2)로 추출하였다. 10% NaHCO₃ 수용액으로 세척한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과된 유기층을 감압농축시키면 2.19 g(66.7%)의 기름상의 **6b**가 연한 갈색으로 얻어졌다; IR(CHCl₃) 3350, 3281, 1725, 1327, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ1.16(t, J=14Hz, 3H), 2.57~2.61(m, 1H), 2.72~2.77(m, 1H), 2.96~2.98(m, 1H), 3.24~3.30(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.72~3.77

(m, 1H), 4.00(q, J=14Hz, 2H), 4.04~4.07(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.20~5.23(m, 1H), 6.54(s, 1H), 6.62(d, J=17Hz, 1H), 6.95(d, J=17Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR(CDCl₃) δ13.8, 27.2, 38.8, 42.1, 52.6, 54.2, 61.0, 112.8, 113.4, 127.3, 127.6, 134.5, 158.1, 171.1 ppm.

Ethyl 6,7-dimethoxy-2-aminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ylacetate(6c)의 합성. **4c**(2.60 g, 10 mmol)와 **2**(1.90 g, 10 mmol)를 formic acid(30 mL)에 녹인 용액을 실온에서 2시간동안 교반하고 물(100 mL)을 가하였다. 생성된 침전을 여과하여 건조하면 2.96 g(82.6%)의 **6c**가 흰색의 고체로 얻어졌다; mp 172-174 °C; IR(KBr) 3335, 3248, 1732, 1352, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ1.30(t, J=14Hz, 3H), 2.72~2.73(m, 1H), 2.75~2.76(m, 1H), 2.83~2.88(m, 1H), 3.05~3.12(m, 1H), 3.32~3.38(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.94~3.98(m, 1H), 4.19(q, J=14Hz, 2H), 4.73(s, 2H), 5.30~5.32(m, 1H), 6.59(s, 1H), 6.61(s, 1H) ppm; ¹³C NMR(CDCl₃) δ14.2, 27.1, 39.5, 42.1, 53.5, 56.0, 56.1, 61.3, 109.5, 111.7, 125.5, 127.1, 147.9, 148.4, 171.6 ppm.

본 연구는 1997년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

- (a) Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.; Favre, G.; Montero, J.-L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1996**, *4*, 1227. (b) Castro, A.; Martinez, A.; Cardelus, I.; Llenas, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1995**, *3*, 179. (c) Repine, J. T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1032. (d) Archibald, J. L.; Beardsley, D. R.; Ward, T. J.; White, J. F. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 416. (e) Algeri, A. A.; Luke, G. M.; Standridge, R. T.; Brown, M.; Partyka, R. A.; Crenshaw, R. R. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 211. (f) Kloek, J. A.; Leschinsky, K. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3824.
- (a) Lee, C.-H.; Kim, S. H.; Chung, K. W.; Kang, T. W. *J. Korean Chem. Soc.* **1998**, *42*, 245. (b) Lee, C.-H.; Chung, K. W.; Ko, J. J. *J. Korean Chem. Soc.* **1997**, *41*, 679. (c) Lee, C.-H.; Kim, Y.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40*, 526. (d) Chung, K. W.; Lee, C.-H. *J. Korean Chem. Soc.* **1995**, *39*, 834. (e) Lee, C.-H.; Lee, J. B.; Choi, W. S. *J. Korean Chem. Soc.* **1994**, *38*, 844.

- (f) Lee, C.-H.; Chung, Y. S.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 592. (g) Lee, C.-H.; Song, J. S.; Lee, Y. H.; Choi, W. S.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *6*, 762. (h) Lee, C.-H.; Lee, Y. H.; Choi, W. S.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 462. (i) Lee, C.-H.; Lee, M. S.; Lee, Y. H.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 357. (j) Lee, C.-H.; Kohn, H. *J. Pharm. Sci.* **1990**, *79*, 716.
3. (a) Lee, C.-H.; Kohn, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2107. (b) Lee, C.-H.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6098. 10. (c) Lee, C.-H.; Kohn, H. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2581.
4. (a) Appel, R.; Berger, G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1339. (b) Graf *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 509. (c) CIBA Ltd. Belgium Patent 640, 160, May 19, 1964; *Chem. Abstr.* **1950**, *62*, 16134e.
5. Nakanishi, K.; Solomon, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*; Holden-Day: San Francisco, 1997.
6. (a) Bentley, K. W. *Natural Product Reports* **1997**, *387*. (b) Fülöp, F.; Wamhoff, H.; Sohár, T. *Syn.* **1995**, 865. (c) VanAtten, M. K.; Ensinger, C. L.; Chiu, A. T.; McCall, D. E.; Timmermans, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3985.