

단 신

분자내 α -Sulfamidoalkylation 반응을 이용한 Tetrahydroisoquinoline 유도체의 합성

金善嬭 · 孔英俊 · 李榮浩*

원광대학교 화학과

(1999. 1. 15 접수)

Synthesis of Tetrahydroisoquinolines Using Intramolecular α -Sulfamidoalkylation Reaction

Sun Hee Kim, Young Joon Kong, and Chai-Ho Lee*

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

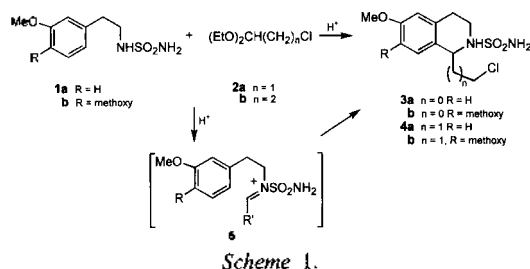
(Received January 15, 1999)

Iminium ion을 중간체로 이용하는 합성법은 유기 화합물에 질소 원자를 도입하는 중요한 수단이며 alkaloid의 합성에 흔히 이용되고 있으며, 질소 원자를 제공하는 작용기에 따라서 Mannich 반응,¹ α -acetamidoalkylation 반응,² α -ureidoalkylation 반응,³ 그리고 α -sulfamidoalkylation 반응⁴ 등으로 분류될 수 있다. 본 연구실에서는 산촉매하에서 sulfamide와 acetal로부터 α -sulfamidoalkylation 반응을 이용한 sulfamide 유도체의 합성법 개발에 관심을 기울여왔으며,⁵ N-(2-arylethyl)sulfamide **1**과 acetal의 반응에 의한 isoquinoline 유도체의 제조는 isoquinoline alkaloid의 중간체 제조에 유력한 수단이 된다는 것을 알았다. 그러나 반응에 사용되었던 acetal인 ethyl diethoxyacetate와 ethyl 3,3-diethoxypropionate로부터 생성된 isoquinoline 유도체는 1-위치에 ester기를 가지고 있으므로 작용기 변환에 한계성을 가지고 있다.⁶

본 연구에서는 1-chloro-2,2-diethoxyethane(**2a**) 및 1-chloro-3,3-diethoxypropane(**2b**)을 사용하여 **1**로부터 이작용기성 tetrahydroisoquinoline 유도체 **3**과 **4**를 합성하였으며 이를 보고하고자 한다. 특히 생성물 **3**과 **4**는 1-위치에 chloro기를 가지고 있으므로 여러 가지 친핵체에 의한 작용기 변환으로 isoquinoline alkaloid의 제조에 유용한 중간체가 될 수 있다.

출발물질인 **1**은 이미 알려진 방법에 따라 물의 환류하에서 2-arylethylamine과 sulfamide의 반응으로

얻었다.⁷ **1**과 **2**의 반응은 formic acid내에서 24시간 동안 실온에서 진행되었으며 73-85%의 수율로 **3** 및 **4**가 생성되었다. 반응은 산촉매하에서 **1**과 acetal로부터 형성된 iminium ion **5**를 통하여 고리화가 진행되는 것으로 믿어지며, 구조는 IR 및 NMR 흡수스펙트럼에 의하여 확인하였다. **3**과 **4**의 IR 스펙트럼에서 amino기는 3350-3331과 3150-3240 cm^{-1} 에서, sulfonyl기는 1331-1352와 1118-1161 cm^{-1} 에서 특징적 흡수띠가 각각 나타났다.⁸ ¹H NMR 스펙트럼에서 **3**과 **4**의 methine기 양성자는 δ 4.86-5.02과 δ 4.71-4.77 ppm에서 각각 다중선으로 나타났다. **3**의 ¹³C NMR 스펙트럼에서 methine기 탄소는 약 δ 55.5에서, 세 개의 methylene기 탄소는 26.2-27.5, 41.2-41.6, 그리고 48.7-49.4 ppm에서 각각 나타났다. **4**의 ¹³C NMR 스펙트럼은 δ 52.8-53.1에서 methine기의 탄소를, δ 25.5-26.3, 38.9-39.7, 40.2-40.5, 그리고 44.3-44.5 ppm에서 네 개의 methylene기 탄소를 각각 나타내었다.



실 험

본 연구에서 사용된 시약은 Aldrich 제품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 필요에 따라 알려진 방법으로 건조, 정제하여 사용하였다. IR 스펙트럼은 JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer를 이용하여 얻었으며, ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 JEOL FT/NMR spectrophotometer(500MHz)를 사용하였으며, 내부표준물질은 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다.

2-Aminosulfonyltetrahydroisoquinoline 3 및 4의 일반적인 합성법. Formic acid 20 mL에 1(0.01 mol)과 2(0.01 mol)을 가하고 실온에서 24시간동안 교반한 후 용액에 과량의 물을 가한다. Ethyl acetate로 추출한 후, 용액을 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 여과된 용액을 감압농축하고 frash column chromatography로 분리하여 생성물을 얻었다.

2-Aminosulfonyl-1-(chloromethyl)-6-methoxytetrahydroisoquinoline(3a)의 합성. 1a(0.01 mol, 2.30 g)와 2a(0.01 mol, 1.53 g)로부터 2.47g(85%)의 3a를 노란색 기름상으로 얻었다.; IR(CHCl_3) ν 3300, 3150, 1350, 1160 cm^{-1} ; ^1H NMR(acetone- d_6) δ 2.79~2.82(m, 1H), 3.01~3.04(m, 1H), 3.57~3.62(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.82~3.85(m, 1H), 3.89~3.91(m, 1H), 4.99~5.02(m, 1H), 6.09(s, 2H), 6.75(s, 1H), 6.78~6.80(m, 1H), 7.21(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) ppm; ^{13}C NMR(acetone- d_6) δ 27.5, 41.6, 49.4, 55.5, 57.7, 113.0, 114.1, 126.1, 129.8, 137.4, 159.6, 206.9 ppm.

2-Aminosulfonyl-1-(chloromethyl)-6,7-dimethoxytetrahydroisoquinoline(3b)합성. 1b(0.01 mol, 2.60 g)와 2a(0.01 mol, 1.53 g)로부터 2.37 g(74%)의 3b를 흰색고체로 얻었다; mp 156-158°C(dec.); IR(KBr) ν 3331, 3250, 1352, 1161 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.60~2.65(m, 1H), 2.89~2.94(m, 1H), 3.42~3.46(m, 1H), 3.52~3.57(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.92~3.94(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.82(br s, 1H) 6.91(s, 1H), 7.86~7.88(m, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 26.2, 41.2, 48.7, 55.5, 55.7, 56.1, 111.4, 111.8, 124.9, 127.2, 147.1, 148.0 ppm.

2-Aminosulfonyl-1-(2'-chloroethyl)-6-methoxytetrahydroisoquinoline(4a)합성. 1a(0.01 mol, 2.30 g)와 2b(0.01 mol, 1.67 g)로부터 2.21 g(73%)의 4a를 흰색고체로 얻었다; mp 128-129°C; IR(KBr disk)

ν 3350, 3261, 1331, 1141 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 1.99~2.02(m, 1H), 2.20~2.21(m, 1H), 2.50~2.61(m, 2H), 3.02~3.05(m, 1H), 3.28~3.33(m, 1H), 3.62~3.66(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.72~3.74(m, 1H), 3.77~4.75(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.76~6.78(m, 1H), 6.82(s, 2H), 7.08(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 26.3, 39.7, 40.5, 44.3, 52.8, 55.0, 112.5, 113.2, 128.0, 128.3, 135.3, 157.7 ppm.

2-Aminosulfonyl-1-(2'-chloroethyl)-6,7-dimethoxytetrahydroisoquinoline (4b)합성. 1b(0.01 mol, 2.60 g)와 2b(0.01 mol, 1.67 g)로부터 2.61 g(78%)의 4b를 흰색고체로 얻었다; mp 198-199°C(dec.); IR(KBr disk) ν 3327, 3240, 1325, 1118 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.11~2.14(m, 1H), 2.15(m, 1H), 2.24~2.33(m, 1H), 2.36~2.37(m, 1H), 2.50~2.51(m, 2H), 2.97~3.00(m, 1H), 3.65~3.74(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.74(s, 3H), 4.71~4.73(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.80(s, 2H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 25.5, 38.9, 40.2, 44.5, 53.1, 55.5, 55.6, 110.5, 112.0, 125.7, 127.9, 147.2, 147.5 ppm.

본 연구는 1998년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

- (a) Blike, F. F. *Org. React.* **1942**, *1*, 303. (b) Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1971**, 762.
- (a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367. (b) Zaugg, H. E. *Syn.* **1984**, 85. (c) Zaugg, H. E. *Syn.* **1970**, 49.
- (a) Liao, Z.-K.; Kohn, H. J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 1843. (b) Petersen, H. *Synthesis* **1973**, 243.
- (a) Lee, C.-H.; Kohn, H. J. *Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2107. (b) Lee, C.-H.; Kohn, H. J. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 6098. (c) Lee, C.-H.; Kohn, H. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2581.
- (a) Lee, C.-H.; Chung, K. W.; Ko, J. J. *J. Korean Chem. Soc.* **1997**, *41*, 679. (b) Lee, C.-H.; Kim, Y.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40*, 526. (c) Chung, K. W.; Lee, C.-H. *J. Korean Chem. Soc.* **1995**, *39*, 834. (d) Lee, C.-H.; Lee, J. B.; Choi, W. S. *J. Korean Chem. Soc.* **1994**, *38*, 844.
- (a) Gong, Y. J.; Kim, S. H.; Lee, C.-H. *J. Korean Chem. Soc.* **1999**, *43*, 131. (b) Lee, C.-H.; Kim, S. H.; Chung, K. W.; Kang, T. W. *J. Korean Chem.*

- Soc.* **1998**, *42*, 245. (c) Bentley, K. W. *Natural Product Reports* **1997**, 387. (d) Fülöp, F.; Wamhoff, H.; Soh r. T. *Synthesis*, **1995**, 865. (e) VanAtten, M. K.; Ensinger, C. L.; Chiu, A. T.; McCall, D. E.; Timmermans, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3985.
7. (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.
8. Nakanishi, K.; Solomon, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*; Holden-Day: San Francisco, 1997.
-