

단 신

1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline 유도체의 합성

李知善 · 李榮浩*
 원광대학교 화학과
 (2000. 11. 3 접수)

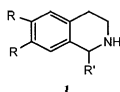
Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines

Ji-Sun Lee and Chai-Ho Lee*

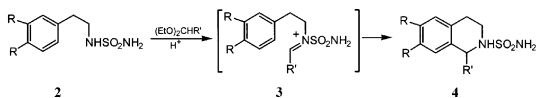
Department of Chemistry, Won Kwang University, Iksan 570-749, Korea
 (Received November 3, 2000)

서 론

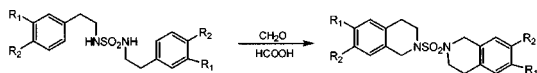
1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline 유도체 **1**은 다양한 약리작용을 나타내며, isoquinoline alkaloid에서 흔히 발견되는 구조적 기본 골격이다.¹ **1**의 합성법으로는



Pictet-Spengler 반응,² Bischler-Napieralski 반응,³ 그리고 Pomeranz-Fritsch 합성법⁴ 등이 흔히 이용되고 있다. 본 연구실에서는 sulfamide 단위를 포함하는 테트라하이드로 이소퀴놀린의 합성에 관심을 가져왔으며, 특히 산 촉매하에서 N-arylalkylsulfamide **2**와 acetal **3**의 반응으로부터 **1**의 유도체를 합성하는 α-sulfamidoalkylation 반응을 개발하여 보고한 바 있다.⁵ 하나의 알킬기를 가진 출발물질 **2**는 비교적 산에 대하여 안정한 화합물



이므로 다른 종류의 합성법보다 비교적 안정된 반응조건과 높은 수득율로서 **1**의 유도체를 제조할 수 있다.^{5b} 그러나 두 질소 원자에 모두 치환기를 가진 N,N'-bis-[(2-arylethyl)]sulfamide **5**는 산에 대하여 **2**보다 더욱



5a, R¹ = H, R² = H
b, R¹ = OMe, R² = H
c, R¹ = OMe, R² = OMe

6a, R¹ = H, R² = H
b, R¹ = OMe, R² = H
c, R¹ = OMe, R² = OMe

안정하므로 α-sulfamidoalkylation 반응조건에 의한 **1**의 유도체 합성에 좋은 출발물질이 될 수 있다.

본 연구에서는 formic acid 내에서 **5**와 formaldehyde의 반응에 의한 tetrahydroisoquinoline 유도체 **6**을 합성하였으며, **6**의 주요 분광학적 성질과 X-선 구조결정 데이터를 함께 보고하고자 한다.

출발물질인 **5**는 이미 알려진 방법에 따라 무수 pyridine의 환류하에서 2 당량의 2-arylethylamine과 sulfamide의 반응으로 제조되었다.^{5b,c} **6**은 formic acid 내에서 **4**와 **5**를 실온에서 반응시켜 90.2-93.8%의 수득률로 얻었다. **6**은 **4**와 **5**로부터 산촉매에 의하여 형성된 iminium ion **3**을 통하여 고리가 형성되는 반응 메커니즘으로 진행되며,⁵ 구조는 IR 및 NMR 흡수스펙트럼과 **6c**의 X-선 구조결정 연구로 확인되었다. IR 스펙트럼에서 sulfonyl기는 1332-1337와 1149-1155 cm⁻¹에서 특징적 흡수띠가 나타났다.⁷ ¹H NMR 스펙트럼에서 세 methylene기의 양성자는 4.35-4.45(C1), 3.51-3.56(C3), 그리고 2.82-2.92 ppm(C4)에서 각각 나타났으며, ¹³C NMR 스펙트럼에서 세 methylene기의 탄소는 847.44-47.88(C1), 43.95-44.11(C3), 그리고 28.49-29.27(C4) ppm에서 각각 나타났다. **6**의 대표 화합물 **6c**의 X선 결정학 구조의 연구에 의한 입체구조는 Fig. 1과 같으며 선별된 결합길이와 결합각은 Table 1에 나타내었다. 그 결과 N1-S1-N2 면에 대하여 C7-N1-C8와 C18-N2-C19의 면은 서로 수직을 이루어 입체장애를 최소화하고 있음을 보여준다. **6**은 두 isoquinoline 고리를 sulfonyl기로 연결되어 있으므로 이를 효과적으

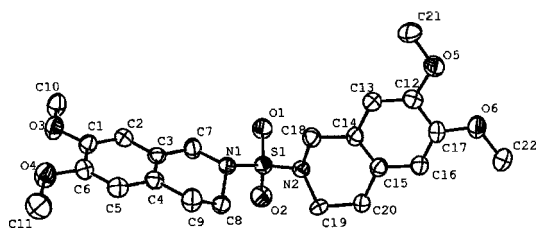


Fig. 1. ORTEP view of **6c**, with atom labeling scheme.

로 제거한다면 isoquinoline유도체의 제조에 좋은 중간체가 될 수 있을 것으로 기대된다.

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 ^{13}C NMR 스펙트럼은 JEOL FT NMR spectro- photometer(500 MHz)를 사용하였으며 내부표준물질은 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다.

Bis[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny)]sulfone 유도체 **6**의 일반적 합성법. **5**(10 mmol), paraformaldehyde (0.72 g), 그리고 formic acid(30 mL)의 용액을 실온에서 3시간동안 교반한 후에 물(100 mL)을 가하고 생성된 침전을 여과한다. 침전을 불로 세척하고 건조하면 **6**이 얻어진다.

Bis[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny)]sulfone(6a). **5a**(3.04 g)으로부터 3.08 g(93.8%)의 흰색의 고체 **6a**가 얻어졌다.: mp 168-169 °C^{5b}; IR(KBr) 1336, 1149 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.92(t, $J=12\text{Hz}$, 4H), 3.56(t, $J=12\text{Hz}$, 4H), 4.45(s, 4H), 6.65(s, 2H), 6.74(d, $J=17\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J=17\text{Hz}$, 2H) ppm; ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 29.00, 44.05, 47.87, 126.43, 126.86, 129.03, 132.36, 133.41 ppm.

Bis[2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny)]sulfone(6b). **5b**(3.64 g)으로부터 3.50 g(90.2%)의 흰색의 고체 **6b**가 얻어졌다.: mp 166-167 °C; IR(KBr) 1332, 1155 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.88(t, $J=12\text{Hz}$, 4H), 3.52(t, $J=12\text{Hz}$, 4H), 3.78(s, 6H), 4.37(s, 4H), 7.05~7.18(m, 10H) ppm; ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 29.27,

Table 1. Crystal data and structure refinement for **6c**.

Empirical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$
Formula weight	448.52
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71070 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 6.1672(5) Å b = 34.952(2) Å c = 9.9707(10) Å $\beta = 96.350(8)^\circ$
Volume	2136.0(3) Å ³
Z, D _{calc}	4, 1.395 g cm ⁻³
μ	0.194 mm ⁻¹
F(000)	952
Crystal size	0.3 × 0.5 × 0.5 mm
Θ range for data collection	1.17 to 25.97 deg.
hkl collected	-7, -43, ± 12
Reflections collected / unique	4623/4199 [R(int) = 0.0584]
Completeness to 2 Θ = 51.94	98.2%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	4199/0/288
Goodness-of-fit on F^2	1.077
Final R indices [I $\geq 2\sigma(I)$]	^a R ₁ = 0.0596, ^b wR ₂ = 0.1561
R indices (all data)	^a R ₁ = 0.1548, ^b wR ₂ = 0.2028
Largest diff. peak and hole	0.339 and -0.387 e. Å ⁻³

^aR₁ = $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ (based on reflections with $F_o^2 \geq 2\sigma(F_o^2)$)

^bwR₂ = $[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$; w = 1 / [$\sigma^2(F_o^2) + (0.095P)^2$]; P = [max(F_o^2 , 0) + 2F_c²] / 3 (also with $F_o^2 \geq 2\sigma(F_o^2)$)

Table 2. Selected bond lengths (Å) and bond angles (°) for **6c**

Bond lengths			
S(1)-O(2)	1.427(3)	S(1)-O(1)	1.431(3)
S(1)-N(2)	1.601(3)	S(1)-N(1)	1.657(3)
N(1)-C(7)	1.473(5)	N(1)-C(8)	1.477(5)
N(2)-C(18)	1.466(5)	N(2)-C(19)	1.473(5)
C(3)-C(7)	1.502(6)	C(14)-C(18)	1.506(6)
C(4)-C(9)	1.497(6)	C(15)-C(20)	1.514(6)
C(8)-C(9)	1.514(6)	C(19)-C(20)	1.514(6)
Bond angles			
O(2)-S(1)-O(1)	118.5(2)	O(2)-S(1)-N(2)	107.7(2)
O(1)-S(1)-N(2)	108.4(2)	O(2)-S(1)-N(1)	110.1(2)
O(1)-S(1)-N(1)	116.5(3)	N(2)-S(1)-N(1)	106.5(2)
C(7)-N(1)-C(8)	114.9(3)	C(7)-N(1)-S(1)	112.5(3)
C(8)-N(1)-S(1)	113.5(3)	C(18)-N(2)-C(19)	114.3(3)
C(18)-N(2)-S(1)	118.0(3)	C(19)-N(2)-S(1)	123.0(3)
N(1)-C(7)-C(3)	113.1(4)	N(1)-C(8)-C(9)	109.2(3)
N(2)-C(19)-C(20)	108.2(3)	N(2)-C(18)-C(14)	110.6(3)
C(4)-C(9)-C(8)	111.6(4)	C(19)-C(20)-C(15)	112.0(3)

43.95, 47.44, 55.37, 112.85, 113.56, 124.52, 127.43, 134.64, 158.38 ppm.

Bis[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl)] sulfone (6c). **5c** (4.25 g) 으로부터 4.14 g (92.5%) 의 흰색 의 고체 **6c** 가 얻어졌다. mp 178-1179 °C; IR(KBr) 1347, 1154 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) 82.82(t, J=12Hz, 4H), 3.51(t, J=12Hz, 4H), 3.82(s, 6H), 3.83(s, 6H), 4.35(s, 4H), 6.51(s, 2H), 6.58(s, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) 828.49, 44.11, 47.56, 56.03, 56.06, 109.04, 111.56, 124.15, 125.29, 147.55, 147.97 ppm.

3c 의 X선 결정학적 실험. X선 결정학적 연구에 적 당한 **6c** 의 단결정은 methanol-chloroform 포화용액 으로부터 상온에서 1-린 증발법으로 만들었다. 적절한 단 결정을 선택하여 무작위 배향의 유리봉에 부착하였다. 모든 독립적 회절자료는 Enraf-Nonius CAD-4 회절기 에서 회절자료를 수집하였으며, Mo-Kα 선(λ=0.71073) 을 사용하였다. 단위격자에 대한 정보는 search centering 그리고 index 과정을 거치면서 결정되었고, 회 절시키는 Lorentz와 polarization 보정에 대해서 보정하 였다. 분자구조는 SHELLX-86 PROGRAM(G. M. Sheldrick, C. Kruger and Goddard(ed.), Crystallographic Computing 3, Oxford University Press, London, 1985, pp. 175-189)을 이용해 직접법으로 풀었으며, SHELLX-93(G. M. Sheldrick, in H. D. Flack, L.

Parkanyi and K. Simon (ed.), Crystallographic Computing 6, Oxford University Press, London, 1993, pp. 111-122)을 이용하여 최소자승법으로 정밀화하였다. 수 소를 제외한 모든 원소 anisotropic thermal parameter를 사용하여 정밀화하였으며, 수소 원자는 계산된 위치에 놓은 다음, 결합하고 있는 원자 위에 놓이지도록 허용 하였다. 회절자료 수집 및 정밀화 단계에서 사용한 정 보와 최종 단위 격자상수 값 등은 Table 2와 같다.

본 연구는 1999년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사사를 드립니다. 본 실험 에서 측정된 X선 회절자료는 저자로부터 구할 수 있 습니다.

인 용 문 헌

- (a) Cangjee, A.; Vasudevan, A.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 479. (b) Chau, P.; Czuba, I. R.; Rizacassa, M. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7101. (c) Fulop, F.; Gharib, S.; Bemath, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 149. (d) Kametani, T.; Sugai, T.; Shoji, Y.; Honda, T.; Satoh, F.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1977**, 1151. (e) FuLop, F.; Wamhoff, Sohar, P. *Syn.* **1995**, 863.
- (a) Kametani, T.; Fukumoto, K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *38*(1), 139. (b) Miller, R. B.; Tsang, T.

- Tetrahedron Lett.* **1988**, 29(51), 6715.
3. (a) Cho, B. T.; Han, C. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1991**, 12, 565. (b) Whaley, W. M.; Gobindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, 6, 74.
4. Gensler, W. J. *Org. React.* **1951**, 6, 191.
5. (a) Lee, C. H.; Kohn, H. *Heterocycles*, **1988**, 27(11), 2581. (b) Lee, C.-H.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6098. (c) Lee, C.-H.; Kim, S. H.; Chung, K. W.; Kang, T. W. *J. Korean Chem. Soc.* **1998**, 42(2), 245. (d) Kim, S. H.; Kong, Y. J.; Lee, C.-H. *J. Korean Chem. Soc.*, **1999**, 43(1), 131. (e) Kim, S. H.; Kong, Y. J.; Lee, C.-H. *J. Korean Chem. Soc.*, **1999**, 43(3), 370.
6. (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, 16134c.
7. Nakanishi, K.; Solomon, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*. Holden-Day, San Francisco, **1997**.
-