Journal of the Korean Chemical Society
2004, *Vol. 48, No. 5*
Printed in the Republic of Korea

단 신

Synthesis of *N*-Diethoxyphosphinyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 유도체의 합성

안성일 · 이동걸 · 오정미 · 김선희 · 윤한식† · 이채호*
원광대학교 자연과학부, 기초자연과학연구소
†원광보건대학 방사선과
(2004. 8. 10 접수)

Synthesis of *N*-Diethoxyphosphinyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines

Sung Il Al, Dong Geol Lee, Jung Mi Oh, Sun Hee Kim, Han Sik Yoon†, and Chai-Ho Lee*
Department of Chemistry and Institute of Basic Natural Science, Wonkwang University, Jeonbuk 570-749, Korea
†School of Medical Radiation,, Wonkwang Helth Science College, Jeonbuk 570-750, Korea
(Received August 10, 2004)

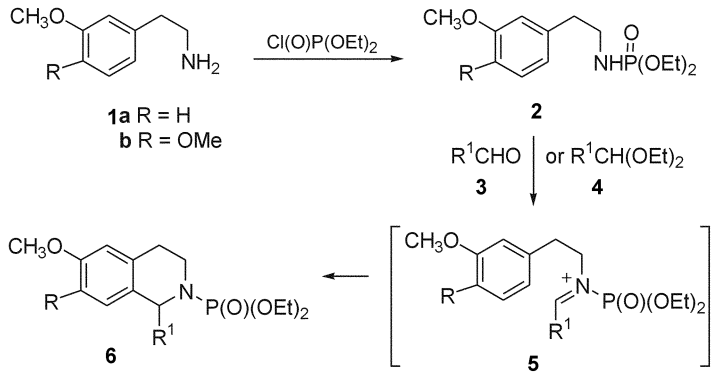
주제어: 이미늄 이온, 테트라하이드로이소퀴놀린
Keywords: Iminium ion, Tetrahydroisoquinoline

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(THIQ) 알칼로이드는 자연의 동식물에 넓게 분포되어 있으며 다양한 생물학적 성질 때문에 합성법과 약리작용에 관하여 많은 주목을 받고 있다.[1] Picted-Spengler 및 Bishler-Napieralski 반응은 THIQ 화합물의 합성에서 기본적으로 응용되는 합성 수단이며, 2-arylethylamine **1**이 출발물질이고 반응 중간체 iminium 이온에 의하여 진행되는 분자간 고리화 반응이다.[2] 최근, 본 연구실에서는 아미노기에 전자를 당기는 치환기가 치환된 *N*-위치에 전자를 당기는 작용기를 가진 2-arylethylamine 유도체 **2**를 출발물질로 사용하여 sulfamidoalkyaltion,[3] ureidoalkylation,[4] α-hydorxysulfonamidoalkyla-tion[5] 반응에 의한 THIQ 유도체의 합성법을 연구하여 보고하였다. 전자를 당기는 치환기를 가진 *N*-dialkoxyphosphinyl-2-arylethylamine **2** 로부터 *N*-dialkoxyphosphinyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 유도체의 합성은 세 가지 방법이 보고 되었다. 첫 번째는 acetic acid 및 toluene에서 적당한 산을 촉매로 사용하여 화합물 **2**와 paraformaldehyde의 반응,[6] 두 번째는 *N*-methylidine-2-arylethylamine과 diethyl chlorophosphate의 반응,[7] 그리고 마지막으로 1-benzyl-3,4-dihydrotetrahydroisoquinoline과 diisopropyl chlorophosphate의 반응에 이은 $NaBH_4$의 환원으로 합성하는 반응이다.[8] 그러나 첫 번째와 두 번째는 모두 단 하나의 화합물 **6b**만을 합성하였 뿐이고 마지막 방법도 단 하나의 반응 예만 보고하였을 뿐이다.

본 논문에서는 용매 dichloromethane에서 methanesulfonic acid 촉매로서 화합물 **2**와 aldehyde **3**(또는 acetal **4**)의 반응으로 *N*-diethoxyphosphinyl-THIQ **6** 유도체의 일반적인 합성법(*Scheme* 1) 및 선택적인 분광학적 성질과 이 계열의 대표적 화합물인 **6l**의 X-선구조결정 자료를 함께 보고한다.

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 spectrophotometer, 그리고 ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 JEOL FT/NMR spectrophotometer(500 MHz)를 사용하였으며 내부표준물질은 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다. 질량분석 스펙트럼은 원광대학교의 Quatro AC



Scheme 1.

분광기를 사용하여 얻었다.

Diethoxyphosphinyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines 6의 일반적인 합성법

화합물 **2**(1.0 mmol), aldehyde **3** 또는 acetal **4**(1.0 mmol), 그리고 CH_3SO_3H(0.3 mL)을 녹인 dichloromethane(10 ml) 용액을 24 h동안 실온에서 교반한다. 반응용액을 물(50 mL×3)로 씻고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 그리고 감압하에서 농축시킨다. 나머지를 flash column chromatography (chloroform: Ethylacetate=1:8)로 정제하면 THIQ **6**이 얻어진다.

2-Diethoxyphosphinyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6a). 수득률: 75% (0.22 g): IR (KBr) 1257, 1030 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 6H), 2.76 (t, *J* 5.7 Hz, 2H), 3.36 (td, *J* 5.7 Hz, $^3J_{H,P}$ 9.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.93 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.7 Hz, *J*=6.7 and 10.2 Hz, 2H), 4.01 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.7 Hz, *J*=6.7 and 10.2 Hz, 2H), 4.19 (d, $^2J_{H,P}$=5.9 Hz, 2H), 6.59 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=8.6 and 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.1, 16.2, 29.3 (d, $^3J_{C,P}$ 15.2 Hz), 42.1 (d, $^2J_{C,P}$ 11.4 Hz), 45.7 (d, $^2J_{C,P}$ 15.2 Hz), 55.1, 55.2, 62.2, 62.3, 112.4, 113.8, 125.8 (d, $^3J_{C,P}$ =26.7 Hz), 127.0, 135.3, 158.0 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^-$ 300.1, found 299.5

2-Diethoxyphosphinyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6b).[7] 수득률: 80% (0.26 g): mp 68-70 °C; IR (KBr) 1248, 1020 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 6H), 2.74 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.40 (td, *J*=5.7 Hz, $^4J_{H,P}$=9.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1 Hz, *J*=7.1 and 10.2 Hz, 2H), 4.04 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1 Hz, *J*=7.1 and 10.2 Hz, 2H), 4.21 (d, $^3J_{H,P}$ 5.9 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.58 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.2, 16.3, 28.5 (d, $^3J_{C,P}$=15.2 Hz), 42.3 (d, $^2J_{C,P}$=11.4 Hz), 45.9 (d, $^2J_{C,P}$=15.3 Hz), 55.9, 56.0, 62.2, 62.3, 108.9, 111.9, 125.6 (d, $^3J_{C,P}$=26.7 Hz), 126.0, 147.5, 147.6 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^+$ 330.1, found 330.6.

2-Diethoxyphosphinyl-1-cyanomethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6c). 수득률: 64%(0.23 g); mp 102-104 °C; IR (KBr) 1228, 1024 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 12.9 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.59~2.64 (m, 1H), 2.85 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.88 (ddd, *J*=16.6, 11.3, and 5.8 Hz, 1H), 3.29 (dddd, $^3J_{H,P}$ 13.9 Hz, *J* 13.9, 11.3, and 3.9 Hz, 1H), 3.60 (dddd, *J*=13.9, 8.0, and 5.8 Hz, $^3J_{H,P}$=1.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.98 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.6 Hz, *J*=7.6 and 10.2 Hz, 1H), 4.04 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.6 Hz, *J*=7.6 and 10.2 Hz, 2H), 4.10 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.6 Hz, *J*=7.6 and 10.2 Hz, 1H), 4.91 (td, *J*=6.3 Hz, $^3J_{H,P}$=8.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.65 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.1 (d, $^3J_{C,P}$ 30.5 Hz), 16.2 (d, $^3J_{C,P}$=34.3 Hz), 26.0, 27.7, 37.7, 50.9 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 55.3, 56.1, 62.7 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 62.8 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 109.6, 111.9, 118.0, 125.9 (d, $^3J_{C,P}$=19.1 Hz), 126.2, 147.7, 148.6 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^+$ 369.1, found 369.7

2-Diethoxyphosphinyl-1-phenyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6d). 수득률: 50%(0.18 g); mp 70-72 °C; IR (KBr) 1249, 1016 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15 (td, *J*=7.1 Hz, $^4J_{H,P}$=0.9 Hz, 3H), 1.25 (td, *J*=7.1

Hz, $^4J_{H,P}$=0.9 Hz, 3H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.00 (ddd, *J*= 12.1, 12.7, and 6.3 Hz, 1H), 3.07 (dddd, $^3J_{H,P}$=13.3 Hz, *J*=12.9, 12.7, and 3.8 Hz, 1H), 3.42 (ddd, *J*=12.9, 6.2, and 6.3 Hz, 1H), 3.70 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.3 Hz, *J*=7.3 and 10.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.86 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.3 Hz, *J*=7.3 and 10.0 Hz, 1H), 3.92 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.3 Hz, *J*=7.3 and 10.0 Hz, 1H), 4.00 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.3 Hz, *J*=7.3 and 10.0 Hz, 1H), 5.82 (d, $^3J_{H,P}$=8.2 Hz, 1H) 6.66-6.71 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.0 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 16.2 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 28.7, 36.8, 55.2, 57.3 (d, $^2J_{C,P}$=19.1 Hz), 61.9 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 62.2 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 112.4, 113.5, 127.2, 127.8, 128.0, 129.0, 129.6, 135.9, 143.6, 158.2 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^+$ 376.1, found 376.4.

2-Diethoxyphosphinyl-1-phenyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6e). 수득률: 56%(0.23 g): mp 88-90 ℃; IR (KBr) 1230, 1026 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.39 (ddd, *J*=13.3, 5.9, and 5.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s,3H), 3.96-4.04 (m, 4H), 5.81 (d, $^3J_{H,P}$=8.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.24~7.27 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.0 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 16.2 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 27.8, 36.8, 55.8, 55.9, 57.4 (d, $^2J_{C,P}$=19.0 Hz), 61.9 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 62.2 (d, $^2J_{C,P}$=22.8 Hz), 111.0, 111.4, 126.8, 127.3, 128.0, 129.1, 143.3, 147.3, 148.0 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^-$ 406.1, found 406.4

2-Diethoxyphosphinyl-1-[3-methoxy-4-hydroxyphenyl]-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6f); 수득률 : 53%(0.22 g): mp 67-69 ℃; IR (KBr) 1246, 1032 cm^{-1}; ^{1}H NMR (CDCl3) δ 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.98 (ddd, *J*=14.2, 13.6, and 6.5 Hz, 1H), 3.05 (dddd, $^3J_{H,P}$=13.0 Hz, *J*=13.3, 13.6, and 3.0 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J*=13.3, 6.7, and 6.5 Hz, 1H), 3.72 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.9 Hz, *J*=6.9 and 10.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.9 Hz, *J*=6.9 and 10.0 Hz, 1H), 3.92 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.9 Hz, *J*=6.9 and 10.0 Hz, 1H), 4.01 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.9 Hz, *J*=6.9 and 10.0 Hz, 1H), 3.69~4.04 (m, 4H), 5.77 (d, $^3J_{H,P}$=8.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J*=8.2 and 1.9 Hz, 1H), 6.68-6.70 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=1.9 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.1 (d, $^3J_{C,P}$=26.7 Hz), 16.2 (d, $^3J_{C,P}$=26.7 Hz), 28.7, 36.6, 55.2, 55.9, 57.0, 61.8 (d, $^2J_{C,P}$=19.1 Hz), 62.3 (d, $^2J_{C,P}$=19.1 Hz), 111.8, 112.3, 113.4, 113.5, 121.9, 128.1, 129.6, 135.9, 144.8, 146.3, 158.2 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^-$ 420.1, found 420.7.

2-Diethoxyphosphinyl-1-[3-methoxy-4-hydroxyphenyl]-6,7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6g); 수득률: 56%(0.25 g): mp 118-120 ℃; IR (KBr) 1228, 1032 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17 (td, *J*=6.9 Hz, $^4J_{H,P}$ =0.9 Hz, 3H), 1.26 (td, *J*=6.9 Hz, $^4J_{H,P}$=0.9 Hz, 3H), 2.58~2.62 (m, 1H), 2.93 (ddd, *J*=15.8, 15.0, and 6.4 Hz, 1H), 3.03 (dddd, $^3J_{H,P}$=14.2 Hz, *J*=13.9, 15.0, and 4.1 Hz, 1H), 3.37 (ddd, *J*=13.9, 6.4, and 6.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H) 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.01 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.0 Hz, *J*=7.0 and 10.1 Hz, 1H), 5.60 (bs, 1H), 5.76 (d, $^3J_{H,P}$=8.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.52 (dd, *J*=8.0 and 1.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=1.8 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.1 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 16.3 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 27.9, 36.7, 55.8, 55.9, 56.0, 57.2 (d, $^2J_{C,P}$=19.1 Hz), 61.8 (d, $^2J_{C,P}$=19.1 Hz), 62.3 (d, $^2J_{C,P}$= 22.9 Hz), 111.0, 111.3, 111.8, 113.4, 122.0, 126.7, 127.4, 135.5, 144.9, 146.3, 147.2, 147.9 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^-$ 450.1, found 450.7.

2-Diethoxyphosphinyl-1-[2-furyl]-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6h); 수득률: (0.19 g): mp 90-91 ℃; IR (KBr) 1251, 1022 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.97 (ddd, *J*=16.7, 12.2, and 6.4 Hz, 1H), 3.19 (dddd, $^3J_{H,P}$=12.9 Hz, *J*=13.3, 12.2, and 4.0 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J*=13.3, 7.1, and 6.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1 Hz, *J*=7.1 and 10.1 Hz, 1H), 3.92 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1 Hz, *J*=7.1 and 10.1 Hz, 1H), 4.00 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1 Hz, *J*=7.1 and 10.1 Hz, 1H), 4.04 (qdd, $^3J_{H,P}$= 7.1 Hz, *J*=7.1 and 10.1 Hz, 1H), 5.74 (d, $^3J_{H,P}$=8.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J*=3.0 and 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J*=8.2 and 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=1.8 Hz, 1H) ppm: ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.0 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 16.1 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 28.7, 37.9, 51.9 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 55.2, 62.1 (d, $^2J_{C,P}$=19.0 Hz), 62.3 (d, $^2J_{C,P}$=19.0 Hz), 108.8, 109.9, 112.4, 113.6, 125.9, 129.2, 135.8, 142.2,

156.0, 158.4 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^+$ 366.1, found 366.5.

2-Diethoxyphosphinyl-1-[2-furyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6i). 수득률: 59%(0.23 g): IR (KBr) 1248, 1024 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19 (td, *J*=7.1 Hz, $^4J_{H,P}$=0.9 Hz, 3H), 1.27 (td, *J*=7.1 Hz, $^4J_{H,P}$ =0.9 Hz, 3H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J*=16.7, 12.3, and 6.3 Hz, 1H), 3.16 (dddd, $^3J_{H,P}$=13.0 Hz, *J*=13.4, 12.3, and 4.1 Hz, 1H), 3.51 (ddd, *J*=13.4, 6.9, and 6.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.92 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.8 Hz, *J*=6.8 and 10.1 Hz, 1H), 3.99 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.8 Hz, *J*=6.8 and 10.1 Hz, 1H), 4.03 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.8 Hz, *J*=6.8 and 10.1 Hz, 1H), 5.71 (d, $^3J_{H,P}$=7.3 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J*=3.2 and 0.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J*=3.2 and 1.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=1.8 and 0.9 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.1 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 16.2 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 27.9, 37.9 (d, $^2J_{C,P}$=7.6 Hz), 52.0 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 55.8, 56.0, 62.1 (d, $^2J_{C,P}$=19.0 Hz), 62.3 (d, $^2J_{C,P}$=19.0 Hz), 108.9, 109.9, 110.7, 111.5, 125.5 (d, $^3J_{C,P}$=15.2 Hz), 126.6, 142.2, 147.2, 148.2, 155.8 (d, $^3J_{C,P}$=11.4 Hz) ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^-$ 396.1, found 396.7.

2-Diethoxyphosphinyl-1-[2-thiophenyl]-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6j). 수득률: 54%(0.20 g): mp 92-94 ℃; IR (KBr) 1247, 1020 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.98 (ddd, *J*=17.0, 12.6, and 6.4 Hz, 1H), 3.21 (dddd, $^3J_{H,P}$=13.5 Hz, *J*=13.8, 12.6, and 4.1 Hz, 1H), 3.51 (ddd, *J*=13.8, 7.1, and 6.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.8 Hz, *J*=6.8 and 10.0 Hz, 1H), 3.91 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.8 Hz, *J*=6.8 and 10.0 Hz, 1H), 3.98 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.8 Hz, *J*=6.8 and 10.0 Hz, 1H), 4.03 (qdd, $^3J_{H,P}$=6.8 Hz, *J*=6.8 and 10.0 Hz, 1H), 5.98 (d, $^3J_{H,P}$=8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J*=8.3 and 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=3.6 and 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=5.1 and 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=5.1 and 1.1 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.1(d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 16.2 (d, $^3J_{C,P}$= 30.5 Hz), 28.6, 37.3, 53.4 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 55.2, 62.1 (d, $^2J_{C,P}$=22.8 Hz), 62.4 (d, $^2J_{C,P}$=22.8 Hz), 112.3, 113.6, 125.3, 126.2, 126.9, 127.9, 129.5, 135.4, 148.1, 158.4 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^+$ 382.1, found 382.4.

2-Diethoxyphosphinyl-1-[2-thiophenyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6k). 수득률: 58% (0.249 g): IR (KBr) 1228, 1030 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.94 (ddd, *J*=16.9, 12.6, and 6.5 Hz, 1H), 3.19~3.21 (dddd, $^3J_{H,P}$=13.6 Hz, *J*=13.9, 12.6, and 3.9 Hz, 1H), 3.49 (ddd, *J*=13.9, 7.1, and 6.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.92 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.2 Hz, *J*=7.2 and 10.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.2 Hz, *J*=7.2 and 10.2 Hz, 1H), 4.01 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.2 Hz, *J*=7.2 and 10.2 Hz, 1H), 4.02 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.2 Hz, *J*=7.2 and 10.2 Hz, 1H), 5.95 (d, $^3J_{H,P}$=8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=3.4 Hz, 1H) 6.88 (dd, *J*=5.0 and 3.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=5.0 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.0 (d, $^3J_{C,P}$=26.7 Hz), 16.1 (d, $^3J_{C,P}$=22.9 Hz), 27.7, 37.3, 53.5 (d, $^2J_{C,P}$=26.7 Hz), 55.8, 56.0, 62.1 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 62.4 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 111.0, 111.4, 125.3, 126.2, 126.3, 127.0, 127.5 (d, $^3J_{C,P}$=15.2 Hz), 147.2, 147.7 (d, $^3J_{C,P}$=15.3 Hz), 148.2 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^-$ 412.1, found 412.6.

2-Diethoxyphosphinyl-1-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6l). 수득률: 61%(0.25 g): mp 99-101 ℃; IR (KBr) 1244, 1028 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J*=16.7, 11.4, and 5.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J*=7.8 and 13.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*=7.8 and 13.5 Hz, 1H), 3.28 (dddd, $^3J_{H,P}$=14.8 Hz, *J*=14.8, 11.4, and 4.1 Hz, 1H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.69 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1, *J*=7.1 and 10.2 Hz, 1H), 3.72 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1, *J*=7.1 and 10.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (qdd, $^3J_{H,P}$=7.1, *J*=7.1 and 10.2 Hz, 1H), 4.77 (ddd, *J*=7.8 and 7.8 Hz, $^3J_{H,P}$=7.9 Hz, 1H), 69.1 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.1 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 16.2 (d, $^3J_{C,P}$=30.5 Hz), 27.7, 37.3, 43.5 (d, $^2J_{C,P}$=11.4 Hz)., 55.6, 55.8, 61.8 (d, $^2J_{C,P}$ =22.9 Hz), 62.1 (d, $^2J_{C,P}$=22.9 Hz), 110.3, 111.5, 125.4, 126.3, 128.3, 129.1 (d, $^3J_{C,P}$=15.2 Hz), 130.0, 138.7, 146.5, 147.6 ppm; LR FBA MS: calcd for $[M-1]^-$ 420.1, found 420.7.

6l의 X선 결정학적 실험. X선 결정학적 연구에 적당한 **6l**의 단결정은 methanol-chloroform 포화용액으로부

Table 1. Reaction condition, mp, and yield of THIQs **6**

	No.	R^1	R^2	Reaction conditions		Mp(°C)[a]	Yield(%)[b]
				Temp.(℃)	Time (h)		
1	**9a**	H	H	0-5	3	.	75
2	**9b**	OMe	H	0-5	3	68-70[7]	80
3	**9c**	OMe	CH_2CN	rt	8	102-104	64
4	**9d**	H	Phenyl	0-5	24	70-73	50
5	**9e**	OMe	Phenyl	0-5	24	88-90	56
6	**9f**	H	3-methoxy-4-hydroxyphenyl	0-5	6	65-72	53
7	**9g**	OMe	3-methoxy-4-hydroxyphenyl	0-5	6	118-121	56
8	**9h**	H	2-furyl	0-5	3	90-91	54
9	**9i**	OMe	2-furyl	0-5	2	.	59
10	**9j**	H	2-thiophenyl	0-5	4	92-95	54
11	**9k**	OMe	2-thiophenyl	0-5	3	.	58
12	**9l**	OMe	Benzyl	rt	12	99-101	61

[a]Melting points are uncorrected. [b]Isolated yields

Table 2. Crystal data and structure refinement for **6l**

Empirical formula	$C_{22}H_{30}NO_5P$
Formula weight	419.44
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, *C2/c*
Unit cell dimensions	a = 26.1190(11) Å
	b = 11.9826(5) Å, β =111.5270(10) °
	c = 15.2042(7) Å
Volume	4426.6(3) Å^3
Z, D_{calcd}	8, 1.259 g/cm^3
μ	0.156 mm^{-1}
F(000)	1792
Crystal size	0.5 × 0.4 × 0.35 mm
θ range for data collection	1.68 to 28.34°
hkl collected	-34<=h<=28, -12<=k<=15, -19<=l<=20
Reflections collected / unique	15981 / 5502 [R(int) = 0.0407]
Completeness to θ = 28.34	99.6%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5502 / 0 / 262
Goodness-of-fit on F^2	0.999
Final R indices [I>2σ(I)]	[a]R_1 = 0.0654, [b]wR_2 = 0.1865
R indices (all data)	[a]R_1 = 0.1450, [b]wR_2 = 0.2445
Largest diff. peak and hole	0.545 and -0.307 e. Å^{-3}

[a]$R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ (based on reflections with $F_o^2 > 2\sigma F^2$)
[b]$wR_2 = [\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum[w(F_o^2)^2]]^{1/2}$; $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.095P)^2]$; $P = [\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2]/3$(also with $F_o^2 > 2\sigma F^2$)

터 느린 증발법으로 만들었으며, 적절한 단결정을 선택하여 무작위 배향의 유리봉에 부착하였다. 회절반점의 세기는 Enraf-Nonius CAD-4 회절기로 얻었으며, Mo-Karadiatio(λ=0.71073Å)을 사용하였다. 분자구조는 SHELX-86의 직접법으로 풀었으며,[9] 자료의 정밀화에는 SHELX-97 최소자승법을 이용하여 해석하였다.[10] 회절자료 수집 및 정밀화 단계에서 사용한 정보와 최종 단위 세포상수 값 등은 *Table* 2와 같다.

결과 및 고찰

N-diethoxyphosphinyl-2-arylethylamine **2**는 이미 잘 알려진 방법에 따라, 2-arylethylamines **1**과 diethyl chlorophospate/triethylamine의 반응으로 제조하였다.[11] 출발물질 **2**와 aldehyde **3**(또는 **4**)의 반응은 dichloromethane에서 methanesulfonic acid를 촉매로 사용하였고, 실온에서 24시간의 반응으로 적당한 수득율로 THIQ **6**이 생성되었으며, 반응은 iminium ion **5**에 의하여 분자내 고리화 반응이 진행되는 것으로 예측된다.

THIQ **6**의 수득율, 녹는점, 그리고 반응조건은 *Table* 1과 같다.

THIQ **6**의 구조는 IR 흡수스펙트럼, NMR 스펙트럼 및 질량 분광스펙트럼, 그리고 **6l**의 X-선 구조결정 연구로 확인하였다. IR 스펙트럼에서 P=O기는 1226-126 cm^{-1}에서 특징적 흡수띠가 나타났다.[12] Aldehyde **3** 또는 acetal **4**에 의하여 주어진 THIQ **6**의 methine기의 양성자는 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 δ 4.19-5.98에서, 그리고 ^{13}C NMR 스펙트럼에서 탄소는 δ 45.7-57.4 ppm에서 나타났다. THIQ **6**의 고리의 두 methylene기의 양성자는 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 δ 3.01-3.32, 3.13-3.60 및 2.55-2.69, 2.91-3.007 ppm에서 다중신으로 각각 나타났으며, 두 methylene기의 탄소는 ^{13}C NMR 스펙트럼에서 δ 36.3-42.3과 27.4-29.3 ppm에서 각각 나타났다. **6**의 대표적 화합물 **6l**의 X선 결정학 구조 연구에 의한 입체구조는 *Fig.* 1과 같으며 선별된 결합길이와 결합각은 *Table* 3에 나타내었다. **6l**의 입체구조에서 두 개의 tetrahydroisoquinoline 고리의 평면에 대하여 고리 외부의 벤질기는 서로 거의 수직을 이루어 입체장애를 최소화하고 있음을 보여준다.

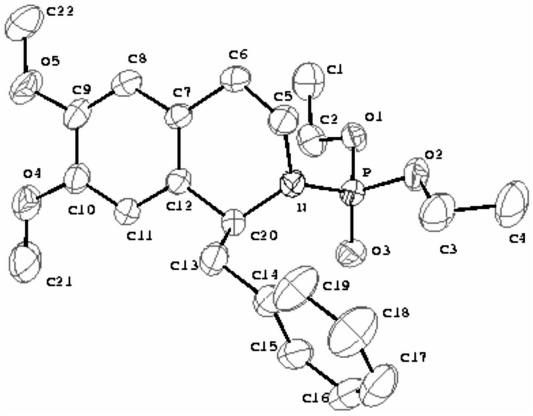


Fig. 1. ORTEP view of **6l**, with atom labeling scheme.

결 론

N-diethoxyphosphinyl-(2-arylethyl)amine과 aldehyde (또는 acetal)의 반응으로 *N*-diethoxyphosphinyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline의 일반적인 합성법을 개발하였으

Table 3. Selected bond lengths [Å] and angles [deg] for **6l**

Bond lengths			
P-O(3)	1.460(3)	C(12)-C(20)	1.524(4)
P-O(2)	1.572(2)	C(13)-C(14)	1.488(4)
P-O(1)	1.574(2)	C(13)-C(20)	1.540(5)
P-N	1.634(3)	N-C(5)	1.479(4)
O(1)-C(2)	1.453(4)	C(1)-C(2)	1.496(6)
O(2)-C(3)	1.438(5)	C(3)-C(4)	1.475(6)
N-C(20)	1.475(4)	C(5)-C(6)	1.506(5)
Bond angles			
O(3)-P-O(2)	116.69(15)	C(14)-C(13)-C(20)	115.5(3)
O(3)-P-O(1)	114.73(15)	N-C(20)-C(12)	110.0(3)
O(2)-P-O(1)	96.33(13)	N-C(20)-C(13)	111.7(3)
O(3)-P-N	111.84(14)	O(1)-C(2)-C(1)	108.8(3)
O(2)-P-N	106.27(14)	O(2)-C(3)-C(4)	108.2(4)
O(1)-P-N	109.73(13)	C(20)-N-C(5)	114.5(2)
C(2)-O(1)-P	117.0(2)	C(20)-N-P	122.0(2)
C(3)-O(2)-P	119.2(3)	C(5)-N-P	120.2(2)
C(21)-O(4)-C(10)	118.7(4)	N-C(5)-C(6)	111.4(3)
C(9)-O(5)-C(22)	118.1(4)	C(5)-C(6)-C(7)	112.8(3)

며, X-선 구조결정법으로 화학구조를 확인하였다.

본 연구는 2003 년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다. 본 실험의 측정된 X-선 회절자료는 저자(chaiho@wonkwang.ac.kr)로부터 구할 수 있습니다.

인 용 문 헌

1. (a) Silveira. C. C.; Bernardi. C. R.; Braga A. L.; Kaufman T. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*(32), 6137. (b) Padwa, A.; Beall. L. S.; Heidelbaugh, T. M.; Liu. B.; Sheehan, S. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*. 2684. (c) Glunewald, G. L.; Dahanukar. V. H.; Teoh. B.; Criscione. K. R. *J. Med. Chem.* **1999**. *42*. 1982.
2. (a) Eric, D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*(6). 1797. (b) Whaley. W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 151.
3. (a) Lee, J. S.; Yang, I. D.; Kim, S. H.; An, S. I.; Lee, C. -H. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2003**, *24*(1), 129. (b) Lee, J. D.; Lee, C. -H.; Nakamura, H.; Ko, J.; Kang, S. O. *Tetrahedon Lett.* **2002**, *43*, 5483, (c) Lee, J. S.; Lee, C. -H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*(1), 167. (d) Lee, J. S.; Lee, C.-H. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, *45*, 92. (e) Kong. Y. J.; Kim S. H.; Lee, C. -H. *J. Korean Chem. Soc.* **1999**, *43*, 131. (f) Lee. C. -H.; Kohn, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2107. (g) Lee. C.-H.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1990**. *55*, 6098. (h) Lee. C. -H.; Kohn. H. *Heterocycles* **1988**. *27*. 2581.
4. Lee, C. -H.; Chung ,K. W.; Ko. J. J. *J. Korean Chem. Soc.* **1997**. *41*(12), 679.
5. Lee, J. S.; Kim. S. H.; Yoon. H. S.; Lee, C. -H. *Bull. Korean, Chem. Soc.* **2003**, *24*(7), 1041.
6. (a) Trudove. N. *Plovdivski Universitet Paisii Khilendarski.* **1989**, *27*, 91.
7. Venkov. A. P.; Lukanov. L. K. *Synth. Commun.* **1992**, *22*(22). 3235.
8. Venkov. A. P.; Lukanov, L. K. *Synthesis.* **1989**, *59*.
9. Sheldrick. G. M.; Kruger. C. *Crystallographic Computing 3*, Oxford University Press. London. **1985**, pp175-189.
10. Sheldrick, G. M. in Flack. H. D.; Parkanyi. L.; Simon, K. *Crystallographic Computing 6*. Oxford University Press, London, **1993**, pp 111-189.
11. (a) Kannan. T.; Vinodhkumar, S.; Varghese, B.; Loganathan, D. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*. 2433. (b) Hammerchmidt. F.; Hanbauer, M. *J. Org. Chem.* **2000**. *65*, 6121. (c) Braands, K. M. J.; Wiedbrauk. J. M.; Williams. U. -H.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**. *39*. 9583.
12. Nakanish, K.; Solomon. P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*. Holden-Day: San Francisco. **1977**.