

1,3-Acetonedicarboxylic acid와 2,5-dimethoxytetrahydrofuran에 의한 diamine들의 반응에 관한 연구

정대일* · 송주현 · 이도훈 · 이용균 · 최순규 · 박유미 · 한정태¹

동아대학교 화학과, ¹영동대학교 뷰티케어과

Received December 13, 2005 / Accepted January 24, 2006

A Study on the Reactions of Diamines with 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran and 1,3-Acetonedicarboxylic Acid. Dai-il Jung*, Ju-hyun Song, Do-hun Lee, Yong-gyun Lee, Soon-kyu Choi, Yu-mi Park and Jung-tai Hahn¹. Department of Chemistry, Dong-A University, Busan, 604-714, Korea, ¹Department of Beautycare, Youngdong University, youngdong, 370-701, Korea – In order to synthesize novel anticonvulsants, we researched that the reactions of diamines with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran and 1,3-acetonedicarboxylic acid. The reaction of ethylenediamine with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran and 1,3-acetonedicarboxylic acid afforded 8-(2-pyrrol-1-yl-ethyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one (yield; 5.0%) and 1,2-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)ethane (yield; 17.0%). In case of 1,3-diaminopropane, 8-(3-pyrrol-1-yl-propyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one (yield; 6.0%) and 1,3-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)propane (yield ; 21.0%) were obtained. In case of 1,8-diaminooctane, 8-(8-pyrrol-1-yl-octyl)-8-aza-bicyclo-[3,2,1]octan-3-one (yield; 2.6%) and 1,8-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)octane (yield ; 24.9%) were obtained. In diaminobenzene reactions, synthetic yields of 8-aza-bicyclo-[3,2,1]octan-3-one derivatives were higher than those of pyrrole derivatives because reactions were done under room temperature. The longer the carbon chain of diaminoalkane is, the more reactive N atom is due to more electron donating effect, and the less steric hindrance around the carbon gave the higher chemical yields. The reaction of *p*-phenylenediamine as a diaminobenzene with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran and 1,3-acetonedicarboxylic acid produced *p*-dipyrrolylbenzene (yield; 4.0%), 8-(4-pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one (yield; 12.0%), and 1,4-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene (yield; 59.0%). In case of *m*-phenylenediamine, 8-(3-pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one (yield; 2.0%) and 1,3-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene (yield ; 28.0%) were obtained. But, synthesis of 1,2-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene by treatment of *o*-phenylenediamine was not successful, presumably due to the steric hindrance of 8-aza-bicyclo-[3,2,1]octan-3-one rings.

Key words – Anticonvulsant, 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one derivatives, pyrrole derivatives, biological activity

Tropane alkaloid인 atropine, cocaine, scopolamine, pseudo-tropine는 여러 식물(e.g. *Hyoscyamus niger*, *Atropa belladonna*)에 존재한다[1,5]. 고리 화합물인 tropane 유도체들은 아주 오래 전부터 약리학적으로 매우 흥미로운 연구 과제로 지목되어 최근에 그들의 합성법[6-8,10-11,13,16], 입체적 구조분석[2,4,15,17] 그리고 약학적인 연구[18-20]가 활발히 진행되고 있다.

우리 주변에서 흔히 볼 수 있는 피페리딘 고리를 갖고 있는 알칼로이드는 독당근에 들어 있으며, 그 종류로는 무기력해지고, 혐오감, 호흡장애와 마비, 심지어는 사망까지 초래할 수 있는 coniine, 맹독성이지만 뱀혀서(0.5~1.0%) 안과진찰을 할 때 눈의 동공을 확장시키는데 사용하는 atropine과 atropine 유도체들 그리고 마약으로 알려져 있는 cocaine등이 있다[5,9]. 특히 atropine은 신경절후 콜린성 섬유(postganglionic cholinergic fibers)로 분류된 콜린성 수용체에서 acetylcholine의 작용을 선택적으로 차단한다. 1897년 Willstatter,

R.[20]에 의해 cycloheptanone을 전환시켜 처음으로 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one을 합성하였다. 이것은 식물내에서만 합성되는 것으로 생각했던 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one의 최초의 합성이라고 볼 수 있다. 본 연구와 관련이 있는 합성으로는 1988년에 Izquier, M. L. 등[6]이 발표한 *N*-alkyl 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one의 합성과 구조분석에 관한 연구이다. 그 내용을 보면 aliphatic hydroxy amine과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran을 1,3-acetonedicarboxylic acid과 함께 반응시켜 *N*-alkyl 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one을 합성하였다. 지금까지 여러 가지 약리효과와 입체구조분석의 대상이 되고 있는 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 유도체의 합성은 주로 8-위치에 alkyl기가 치환된 경우만 보고되었다.

본 연구는 항 경련 연구의 주된 영역으로서 보다 효과적이고 다양한 경련증상을 모두 통제할 수 있는 임상적 적용범위가 넓은 항 경련제 개발에 목적을 두고 있다. 제시된 많은 항 경련제가 있지만 다양한 증상에 모두 효과를 보이는 것이 아니므로 각 증상에 따라(Generalized tonic-clonic, Absence, Status epilepticus, Complex partial seizures) 적당한 약물을 선택해야 한다. 그래서 대체로 많은 연구가 이루어지지 않은

***Corresponding author**

Tel : +82-51-200-7249, Fax : +82-51-200-7259
E-mail : dijung@daunet.donga.ac.kr

항 경련 활성을 보이는 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 구조를 모체로 하여 새로운 항 경련 화합물을 합성하고자 한다.

본 연구의 개요는 다음과 같다(Scheme 1).

생리활성 및 구조적 특이성을 가진 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 합성을 위해, 다양한 아민(diaminoalkane or diamino-benzene)을 2,5-dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid와 함께 반응시켜 di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)alkanes, di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)-benzenes, 그리고 그들의 유도체를 합성하고, 합성과정에서 존재하는 다양한 chemistry를 연구·분석하고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

본 연구에서 사용한 시약은 모두 특급 시약이며 각 용매와 반응 물질은 문헌의 방법[3,12,14]에 따라 정제하여 사용하였다. 대부분의 반응은 KOH, CaCl₂, 분자체(molecular sieves 3 Å) 그리고 silica gel blue를 통과하여 얻은 건조 질소에서 수행하였다.

녹는점 측정은 Büchi 510 녹는점 측정 기기, Electrothermal digital 녹는점 측정 기기와 General V4. 1C DuPont 2200을 이용하여 보정없이 사용하였고, IR spectra는 Brüker IFS 55 FT-IR 분광광도계를 사용하였다. ¹H NMR spectra는 (CH₃)₄Si (TMS)를 내부 표준 물질로 사용하고 DMSO-d₆, CDCl₃와 Acetone-d₆를 용매로 하였으며 Brüker AC 200 (200 MHz)와 Varian Gemini (200 or 300 MHz) FT-NMR 분광계를 이용하여 ppm 단위로 측정하였다. 질량 분석 spectra는 HP (Hewlett Packard) 5890 II GC/MSD [Column; HP-1 (crosslinked Methyl silicone Gum, 30 m×0.25 mm×0.3 μm), Detector; 5972A mass detector 70 eV, EI]를 사용하여 얻었다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC)는 E. Merck사(60F-254, 두

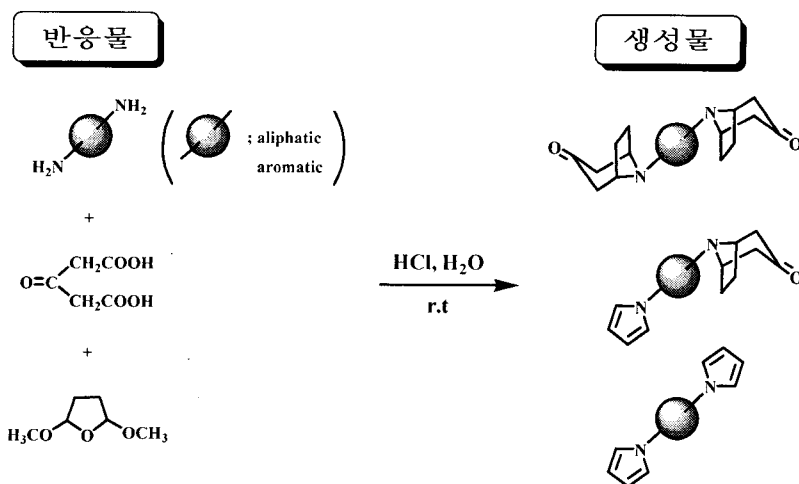
께 0.25 mm)의 precoated silica-gel 판을 사용하였고 전개된 spot은 UV lamp와 visualizing agent (CH₃COOH : Ethyl alcohol : H₂SO₄ : Anisaldehyde=3 : 337 : 12 : 9, v/v/v/v 또는 5 % NaOH : H₂O : K₂CO₃ : KMnO₄=5 : 300 : 20 : 3, v/v/v/v)로 발색시켜 확인하였으며 column chromatography는 silica gel 1000 (70-230 mesh, ASTM, Merck)과 silica gel 9385 (230~410 mesh, E. Merck)를 사용하였다.

실험방법

2,5-Dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid에 의한 ethylenediamine 1의 반응

실온에서 잘 건조시킨 100 ml 이구 둥근바닥플라스크에 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (6.6 g, 0.05 mol)과 1,3-acetonedicarboxylic acid (5.84 g, 0.04 mol)과 증류수 20 ml, 그리고 HCl 0.5 ml를 넣고 30분간 교반한 후, 증류수 10 ml에 녹인 ethylenediamine 1 (1.2 g, 0.02 mol)을 ice-bath상에서 dropping funnel을 사용하여 천천히 적가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, TLC로 반응의 완결을 확인하고, 포화 NaHCO₃ 수용액 100 ml로 중화하였다. 이때 생기는 고체는 여과하여 증류수로 여러번 씻어주고, 여액은 dichloromethane으로 추출한 후 분리한 dichloromethane층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 다음 진공회전 증발기를 이용하여 완전히 제거하였다. 얻어진 잔사를 flash column chromatography (eluent ; CH₂Cl₂ : n-Hexane : MeOH = 10 : 10 : 1, v/v/v)하여 연한 황토색의 고체인 8-(2-pyrrol-1-yl-ethyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 2 (0.218 g, yield ; 5.0%)과 1,2-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)ethane 3 (0.93 g, yield ; 17.0%)을 얻었다.

8-(2-Pyrrol-1-yl-ethyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 2 : yield ; 5.0%. R_f ; 0.51 (TLC eluent ; CH₂Cl₂ : n-Hexane : MeOH = 5 : 5 : 1, v/v/v). Mass (70 eV), m/z (rel. Int. %)



Scheme 1. Reaction scheme of the reactions of diamines with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran and 1,3-acetonedicarboxylic acid.

; 218(100), 205(39), 191(30), 152(36), 138(73), 94(48), 82(45), 68(40). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz); δ 6.64(s, 2H), 6.12(s, 2H), 3.82~3.89(t, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.52~2.69(dd, 4H), 2.21(s, 2H), 2.13~2.16(d, 2H), 1.56~1.59(d, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz); δ 210.09(1C), 120.39(2C), 107.70(2C), 58.45(2C), 50.06(1C), 49.54(1C), 47.10(2C), 29.11(2C).

1,2-Di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)ethane **3**: yield; 17.0%. mp; 140 ~ 142°C. R_f ; 0.25 (TLC eluent; CH_2Cl_2 : *n*-Hexane: MeOH = 5:5:1, v/v/v). Mass (70 eV), *m/z* (rel. Int. %); 276(2), 138(100), 96(13), 54(8). IR (v, KBr, cm^{-1}); 3030, 2920, 2905, 1725 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz); δ 3.55(s, 4H), 2.77(s, 4H), 2.58~2.68(dd, 4H), 2.12~2.20(d, 4H), 1.99~2.04(m, 4H), 1.55~1.59(m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz); δ 209.61(2C), 59.24(4C), 50.25(2C), 47.37(4C), 27.83(4C).

2,5-Dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid에 의한 1,3-diaminopropane 4의 반응

실온에서 잘 건조시킨 100 ml 이구 둥근바닥플라스크에 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (6.6 g, 0.05 mol)과 1,3-acetonedicarboxylic acid (5.84 g, 0.04 mol)과 증류수 20 ml, 그리고 HCl 0.5 ml를 넣고 30분간 교반한 후, 1,3-diaminopropane **4** (1.48 g, 0.02 mol)을 ice-bath상에서 dropping funnel을 사용하여 천천히 적가하였다. 실온에서 27시간 동안 교반한 후, TLC로 반응의 완결을 확인하고, 포화 NaHCO_3 수용액 100 ml로 중화하였다. 이 혼합용액을 dichloromethane으로 추출한 후 분리한 dichloromethane층을 진공회전 증발기를 이용하여 완전히 제거하였다. 얻어진 잔사를 flash column chromatography (eluent; EtOAc: *n*-Hexane = 3:1, v/v) 하여 진한 갈색의 액체인 8-(3-pyrrol-1-yl-propyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **5** (0.32 g, yield; 6.0%)과 1,3-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)propane **6** (1.27 g, yield; 21.0%)을 얻었다.

8-(3-Pyrrol-1-yl-propyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **5**: yield; 6.0%. R_f ; 0.38 (TLC eluent; EtOAc). Mass (70 eV), *m/z* (rel. Int. %); 232(25.9), 175(8.3), 152(7.4), 138(22.2), 106(13), 94 (13.9), 81(100), 68(7.4), 53(10.2). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz); δ 6.67~6.68(d, 2H), 6.14~6.15(t, 2H), 3.57(s, 2H), 2.74(s, 4H), 2.64~2.71(dd, 2H), 2.17~2.23(dd, 2H), 2.03~2.07(m, 2H), 1.78~1.87(m, 2H), 1.57~1.64(m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz); δ 210.33(1C), 121.01(2C), 108.41(2C), 59.07(2C), 47.94(2C), 47.42(1C), 47.32(1C), 30.36(1C), 28.26(2C).

1,3-Di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)propane **6**: yield; 21.0%. R_f ; 0.1 (TLC eluent; EtOAc).

Mass (70 eV), *m/z* (rel. Int. %); 290(10.3), 165(11.2), 152(20.6), 138(100), 122(44.9), 108(16.8), 96(22.4), 81(16.8), 68(15), 55(16.8). IR (v, KBr, cm^{-1}); 3035, 2920, 2909, 1723

(C=O). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz); δ 3.57(s, 4H), 2.74(s, 4H), 2.64~2.71(dd, 4H, J = 10 Hz), 2.17~2.23(dd, 4H, J = 4 Hz), 2.03~2.07(m, 4H), 1.78~1.87(m, 2H), 1.57~1.64(m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz); δ 210.31(2C), 58.98(4C), 48.51(2C), 47.63(4C), 28.85(1C), 28.25(4C).

2,5-Dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid에 의한 1,8-diaminooctane 7의 반응

실온에서 잘 건조시킨 100 ml 이구 둥근바닥플라스크에 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (6.6 g, 0.05 mol)과 1,3-acetonedicarboxylic acid (5.84 g, 0.04 mol)과 증류수 20 ml, 그리고 HCl 0.5 ml를 넣고 30분간 교반한 후, 증류수 10 ml에 녹인 1,8-diaminooctane **7** (2.88 g, 0.02 mol)을 ice-bath상에서 dropping funnel을 사용하여 천천히 적가하였다. 실온에서 67시간 동안 교반한 후, TLC로 반응의 완결을 확인하고, 포화 NaHCO_3 수용액 100 ml로 중화하였다. 이때 생기는 고체는 여과하여 증류수로 여러번 씻어주고, 여액은 dichloromethane으로 추출한 후 분리한 dichloromethane층을 진공회전 증발기를 이용하여 완전히 제거하였다. 얻어진 잔사를 flash column chromatography (eluent; EtOAc: CH_2Cl_2 = 1:1, v/v) 하여 갈색의 oil인 8-(8-pyrrol-1-yl-octyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **8** (0.19 g, yield; 2.6%)과 1,8-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)octane **9** (1.79 g, yield; 24.9%)을 얻었다.

8-(8-Pyrrol-1-yl-octyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **8**: yield; 2.6%. R_f ; 0.48 (TLC eluent; EtOAc: CH_2Cl_2 = 1:1, v/v). Mass (70 eV), *m/z* (rel. Int. %); 302(47.7), 273(14.7), 245(100), 138(98.2), 96(17.4), 80(44), 68(17.4), 55(18.3). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz); δ 6.64(s, 2H), 6.12(s, 2H), 3.82~3.89(t, 2H), 3.54(s, 2H), 2.52~2.69(dd, 4H), 2.21(s, 2H), 2.13~2.16(d, 2H), 2.02(t, 2H), 1.75(t, 2H), 1.56~1.59(d, 2H), 1.25~1.31(d, 8H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz); δ 210.09(1C), 130.82(2C), 120.39(2C), 58.45(2C), 50.06(1C), 49.54(1C), 47.10(2C), 31.49(1C), 29.35(1C), 28.95(1C), 27.83(2C), 27.37(1C), 26.65(1C).

1,8-Di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)octane **9**: yield; 24.9%. R_f ; 0.15 (TLC eluent; EtOAc: CH_2Cl_2 = 1:1, v/v). Mass (70 eV), *m/z* (rel. Int. %); 360(12.9), 303(100), 275(9.3), 245(7.4), 138(68.5), 96(13.8), 68(11.1), 55(12.9). IR (v, KBr, cm^{-1}); 3035, 2925, 2910, 1726 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz); δ 3.52(s, 4H), 2.67(d, 4H), 2.54(t, 4H), 2.15(d, 4H), 2.00(d, 4H), 1.53(d, 4H), 1.33(s, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz); δ 210.23(2C), 58.42(4C), 50.08(2C), 47.10(4C), 29.48(2C), 29.07(2C), 27.88(4C), 27.46(2C).

2,5-Dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid에 의한 p-phenylenediamine 10의 반응

실온에서 잘 건조시킨 250 ml 이구 둥근바닥플라스크에

2,5-dimethoxytetrahydrofuran (6.6 g, 0.05 mol)과 1,3-acetonedicarboxylic acid (5.84 g, 0.04 mol)과 증류수 20 ml, 그리고 HCl 0.5 ml를 넣고 30분간 교반한 후, 증류수 10 ml에 녹인 *p*-phenylenediamine **10** (2.16 g, 0.02 mol)을 ice-bath상에서 dropping funnel을 사용하여 천천히 적가하였다. 실온에서 22시간 동안 교반한 후, TLC로 반응의 완결을 확인하고, 포화 NaHCO₃ 수용액 500 ml로 중화하였다. 이때 생기는 고체는 여과하여 증류수로 여러번 씻어주고, 여액은 dichloromethane으로 추출한 후 분리한 dichloromethane층을 진공회전 증발기를 이용하여 완전히 제거하였다. 얻어진 잔사를 *n*-hexane과 dichloromethane로 재결정시킨 후 생긴 고체를 소량의 dichloromethane에 녹인 후, flash column chromatography (eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 3 : 1, v/v) 하여 진한 갈색의 고체인 *p*-dipyrrolylbenzene **11** (0.166 g, yield ; 4.0%)과 8-(4-pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one **12** (0.638 g, yield ; 12.0%)과 1,4-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]-octan-3-onyl)benzene **13** (3.83 g, yield ; 59.0%)을 얻었다.

p-Dipyrrolylbenzene **11** : yield ; 4.0%. mp ; 213 ~ 214°C. R_f ; 0.48 (TLC eluent ; *n*-Hexane : EtOAc : CH₂Cl₂ = 2 : 1 : 1, v/v/v). Mass (70 eV), m/z (rel. Int. %) ; 208(100), 180(32), 152(7.2), 115(11.5), 28(36.1). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) ; δ 7.36(m, 4H), 6.89~6.96(m, 4H), 6.17~6.22(t, 4H).

8-(4-Pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one **12** : yield ; 12%. mp ; 230~231°C.

R_f ; 0.35 (TLC eluent ; *n*-Hexane : EtOAc : CH₂Cl₂ = 2 : 1 : 1, v/v/v). Mass (70 eV), m/z (rel. Int. %) ; 266(100), 209(93.1), 169(32), 142(25), 115(38.2), 68(57.4). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) ; δ 7.31~7.35(m, 2H), 6.90~7.01(m, 4H), 6.30~6.33(t, 2H), 4.50(s, 2H), 2.66~2.76(dd, 2H), 2.18~2.37(m, 4H), 1.80~1.87(m, 2H).

1,4-Di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene **13** : yield ; 59.0%. mp ; 246~247°C. R_f ; 0.45 (TLC eluent; EtOAc). Mass (70 eV), m/z (rel. Int. %) ; 324(100), 267(58.3), 214(27.8), 117(13.9), 68(14.8). IR (ν, KBr, cm⁻¹) ; 3037, 2923, 1730 (C=O), 1590. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) ; δ 6.31~7.44(m, 4H), 4.49(s, 4H), 2.67~2.73(d, 4H, *J* = 10 Hz), 2.26~2.36(d, 4H, *J* = 3 Hz), 2.16~2.19(d, 4H), 1.77~1.87(d, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ; δ 208.93(2C), 138.05(2C), 117.18(4C), 55.08~55.35(4C), 45.76(4C), 29.20(4C).

2,5-Dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid에 의한 *m*-phenylenediamine **14**의 반응

실온에서 잘 건조시킨 250 ml 이구 둥근바닥플라스크에 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (6.6 g, 0.05 mol)과 1,3-acetonedicarboxylic acid (5.84 g, 0.04 mol)과 증류수 20 ml, 그리고 HCl 0.5 ml를 넣고 30분간 교반한 후, 증류수 10 ml에 녹인 *m*-phenylenediamine **14** (2.16 g, 0.02 mol)을 ice-bath상에서

dropping funnel을 사용하여 천천히 적가하였다. 실온에서 31시간 동안 교반한 후, TLC로 반응의 완결을 확인하고, 포화 NaHCO₃ 수용액 500 ml로 중화하였다. 이때 생기는 고체는 여과하여 증류수로 여러번 씻어주고, 여액은 dichloromethane으로 추출한 후 분리한 dichloromethane층을 진공회전 증발기를 이용하여 완전히 제거하였다. 얻어진 잔사를 flash column chromatography (eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 5, v/v) 하여 옅은 황토색의 고체인 8-(3-pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one **15** (0.081 g, yield ; 2.0%)과 1,3-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene **16** (1.83 g, yield ; 28.0%)을 얻었다.

8-(3-pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one **15** : yield ; 2.0%. mp ; 163 ~ 164°C. R_f ; 0.69 (TLC eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 2, v/v). Mass (70 eV), m/z (rel. Int. %) ; 266(100), 209(92.7), 169(29.5), 142(22.3), 115(47), 68(58). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) ; δ 7.38~7.45(m, 2H), 7.15~7.27(m, 4H), 6.32~6.36(t, 2H), 4.49(s, 4H), 2.72~2.79(d, 4H), 2.30~2.37(d, 4H), 2.17~2.21(d, 4H), 1.78~1.83(d, 4H).

1,3-Di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene **16** : yield ; 28.0%. mp ; 176 ~ 178°C. R_f ; 0.41 (TLC eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 2, v/v). Mass (70 eV), m/z (rel. Int. %) ; 324(100), 281(21.3), 267(51.9), 225(14.8), 209(51.9), 143(15.7), 117(16.7), 68(15.7). IR (ν, KBr, cm⁻¹) ; 3040, 2920, 1728 (C=O), 1595. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) ; δ 7.19~7.29(m, 4H), 4.49(s, 4H), 2.70~2.77(d, 4H), 2.29~2.34(d, 4H), 2.17~2.20(d, 4H), 1.78~1.83(d, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ; δ 208.69(2C), 147.06(2C), 131.54(1C), 106.17(2C), 101.79(1C), 54.90(4C), 46.11(4C), 29.16(4C).

2,5-Dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid에 의한 *o*-phenylenediamine **17**의 반응

실온에서 잘 건조시킨 250 ml 이구 둥근바닥플라스크에 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (6.6 g, 0.05 mol)과 1,3-acetonedicarboxylic acid (5.84 g, 0.04 mol)과 증류수 20 ml, 그리고 HCl 0.5 ml를 넣고 30분간 교반한 후, 증류수 10 ml에 녹인 *o*-phenylenediamine **17** (2.16 g, 0.02 mol)을 ice-bath상에서 dropping funnel을 사용하여 천천히 적가하였다. 적가가 완료된 후 30분 정도 교반을 한 다음 계속해서 역류시키면서 TLC와 GC-MASS로 확인을 하였으나 1,2-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene **18** 는 흔적량만 나타날 뿐 더 이상의 반응은 진행되지 않았다.

결과 및 고찰

8-Aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 화합물들은 색다른 고리

계의 존재로 아주 오래전부터 약리학적으로 매우 흥미로운 연구과제로 주목되어 최근에 그들의 합성법, 입체적 구조분석 그리고 약리학적인 연구가 활발히 진행되고 있다.

본 연구에서는 생리활성 및 구조적 특이성을 가진 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 합성을 위해, diaminoalkane을 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, 그리고 1,3-acetonedicarboxylic acid 과 반응시켜 di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)alkanes, di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzens, 그리고 그

들의 유도체를 합성하였다.

합성한 alkane derivatives의 구조를 Fig. 1에 나타냈고, 합성한 benzene derivatives의 구조를 Fig. 2에 표현하였다.

또한 합성된 생성물의 실험결과를 Table 1에 나타내었다. 이와 같이 1,3-acetonedicarboxylic acid 존재하의 amine 과 2,5-dimethoxytetrahydrofuran과의 실온에서의 반응은 주 생성물로 di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)alkanes와 di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzenes와 부생성물인 N-

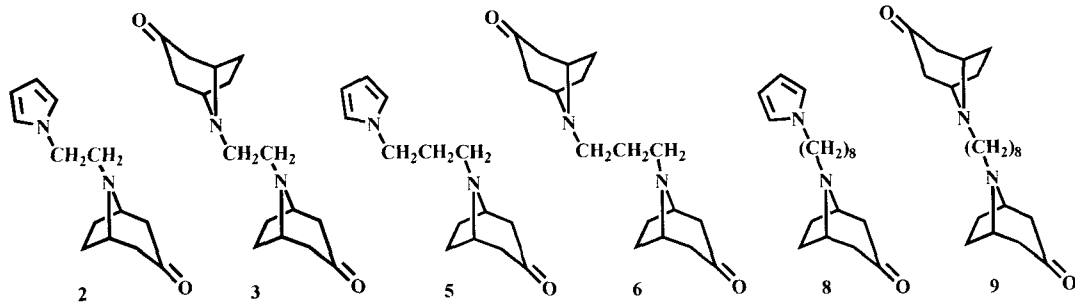


Fig. 1. Structure of synthesized alkane derivatives.

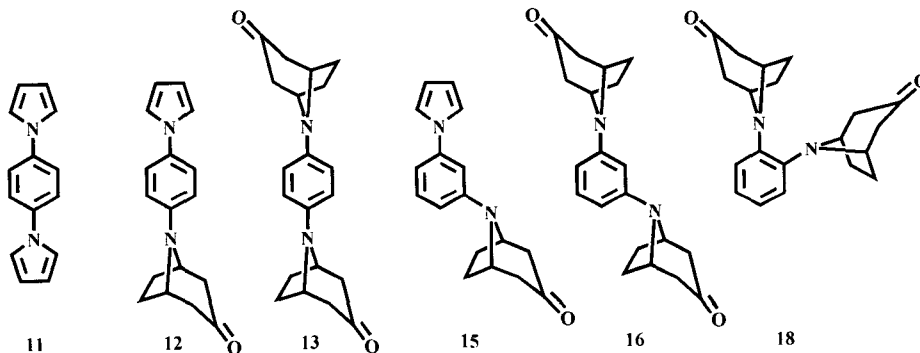


Fig. 2. Structure of synthesized benzene derivatives.

Table 1. Physical data of synthesized products

Starting Material	Product	Reaction time(h)	Melting point(°C)	Yield ¹ (%)
1	2	24	-	5.0
	3		140~142	17.0
4	5	27	Liq.	6.0
	6		Liq.	21.0
7	8	67	Liq.	2.6
	9		Liq.	24.9
10	11	22	213~214	4.0
	12		230~231	12.0
	13		246~247	59.0
14	15	31	-	2.0
	16		176~178	28.0
17	18	-	-	-

¹Isolated yield.

치환된 pyrrolylalkanes와 N-치환된 phenylpyrroles가 합성되어 졌다. 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one과 pyrrole 합성의 가능한 반응 mechanism를 Fig. 3과 Fig. 4에 서술하였다.

앞서 언급한 두 반응을 비교할 때 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 유도체의 합성은 실온에서 실시하여야 하며, 1,3-acetonedicarboxylic acid가 중간체 p와 같이 존재하여 중간체 b와 반응할 수 있는 시간적 여유가 필요하기 때문에 생각한다(Fig. 3). 그러나 가온환류 시켰을 때는 1,3-acetonedicarboxylic acid가 중간체 p를 형성치 못하고 다만 산의 역할로 반응하여 중간체 b를 형성한 뒤 바로 안정한 pyrrole 유도체가 형성되었다고 볼 수 있다(Fig. 4).

또한 Scheme 2을 살펴보면 1,3-acetonedicarboxylic acid가 산 용매(c-HCl, H₂O)에서 CO₂가 달아나는 추진력에 의해

중간체 p로 전환된 다음 중간체 b를 공격하여 중간체 c가 되고 중간체 d를 거쳐 다시 CO₂가 달아나는 추진력에 의해 중간체 e가 형성되어 N-치환된 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 이 된다고 추론할 수 있다.

Table 1에서 나타난 data와 같이 본 연구는 실온에서 반응을 진행시켰기에 pyrrole 유도체보다는 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 유도체의 합성이 더 유리하다는 결과를 얻을 수 있었다. 또한, diaminoalkanes(1, 4, 7)의 반응에서는 탄소 chain이 길어 질수록 N원자에 전자를 더 잘 밀어주므로 활성이 더 크며, 탄소 steric effect도 작기 때문에 생성물의 yield가 더 높음을 알 수 있다. Diaminobenzenes(10, 14, 17)의 반응에서는 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one ring들의 steric hindrance의 영향으로 p- 위치의 생성물의 yield가 m- 위치의 생성물의 yield보

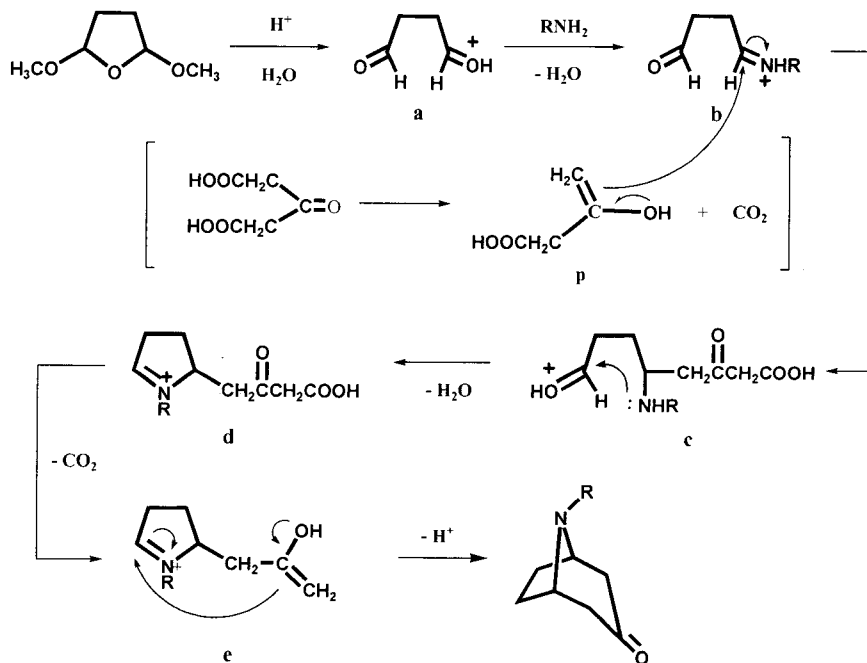


Fig. 3. Plausible mechanism for synthesis of 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one.

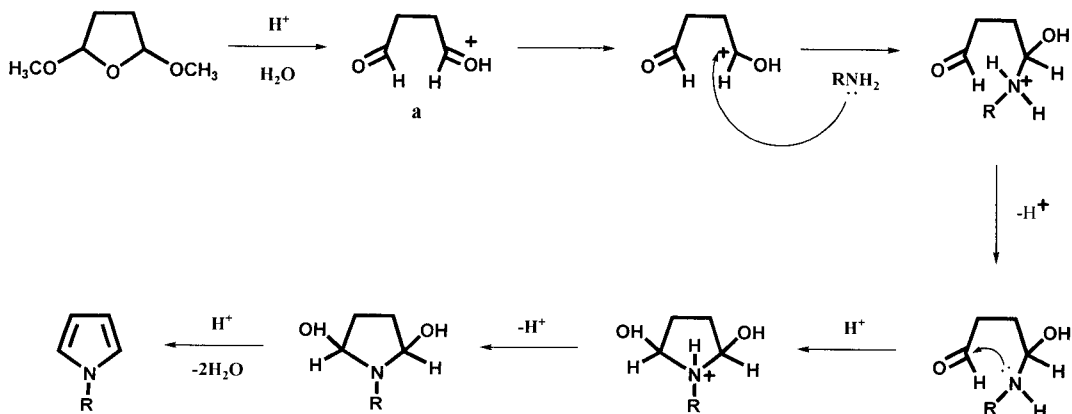


Fig. 4. Plausible mechanism for synthesis of pyrrole.

다 더 높고, *o*- 위치의 경우는 반응이 거의 진행되지 않았다.

요 약

본 연구를 통해 항 경련 활성을 보이는 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 구조를 모체로 하여 생리활성 및 구조적 특이성을 가진 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 화합물을 합성하고자 하였다. 본 논문에서는 ethylenediamine **1**을 2,5-dimethoxytetrahydrofuran과 1,3-acetonedicarboxylic acid을 반응시켜 8-(2-pyrrol-1-yl-ethyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **2** (yield ; 5.0%)와 1,2-di-(8-aza-bicyclo-[3,2,1]octan-3-onyl)ethane **3** (yield ; 17.0%)을 합성하였다. 1,3-diaminopropane **4**의 경우에는, 8-(3-pyrrol-1-yl-propyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **5** (yield ; 6.0%)와 1,3-di-(8-aza-bicyclo-[3,2,1]octan-3-onyl)propane **6** (yield ; 21.0%)을, 그리고 1,8-diaminooctane **7**의 경우에는 8-(8-pyrrol-1-yl-octyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **8** (yield ; 2.6%)과 1,8-di-(8-aza-bicyclo-[3,2,1]octan-3-onyl)octane **9** (yield ; 24.9%)를 합성할 수 있었다. Diaminoalkanes (**1**, **4**, **7**)의 반응에서 보면 실온에서 반응을 진행시켰기에 pyrrole 유도체 보다는 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one 유도체의 합성이 보다 유리한 결과를 나타냈다. 그리고 탄소 chain이 길수록 N 원자에 전자를 잘 밀어주어 활성이 더 좋았으며 탄소 steric effect도 작기 때문에 생성물의 yield가 더 높았다. Diaminobenzene(**10**, **14**) 역시 diaminoalkane의 반응과 같이 *p*-phenylenediamine **10**을 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, 그리고 1,3-acetonedicarboxylic acid과 반응시켜 *p*-dipyrrolylbenzene **11** (yield ; 4.0%), 8-(4-pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **12** (yield ; 12.0%), 1,4-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)-benzene **13** (yield ; 59.0%)을 합성하였고, *m*-phenylenediamine **14**의 경우에도 8-(3-pyrrol-1-yl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one **15** (yield ; 2.0%)와 1,3-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)-benzene **16** (yield ; 28.0%)을 합성할 수 있었다. 그러나 *o*-phenylenediamine **17**의 경우에는 8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-one ring들의 steric hindrance의 영향에 의해 1,3-di-(8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-onyl)benzene은 합성되지 않았다.

감사의 글

본 연구는 동아대학교 학술연구비(2004학년도)의 지원에

의해 수행되었기에 감사드립니다.

참고 문헌

- Dipaloma, J. R. 1971. *Drill's Pharmacology in Medicine*. pp. 208 and pp. 608, 4th eds., McGraw-Hill, Academic press, New York.
- Galvez, E., M. Martinez, J. Gonzalez, G. G. Trigo, P. Smith-Verdier, F. Florencio and S. Garcia-Blanco. 1983. *J. Pharm. Sic.* **72**, 881.
- Gordon, A. J. and R. A. Ford. 1972. *The Chemistry Companion*. John wily and sons (eds.), Academic press, New York.
- Hanisch, P., A. J. Jones, A. F. Casey and J. E. Coates. 1977. *J. Chem. Soc. Perkin II*, **2**, 1202.
- Holmes, H. L. 1950. *The Alkaloids*; Monske, R. H. F. (eds.), Vol. I, Charter 6, Academic Press, New York.
- Izquierdo, M. L., E. Galvez, C. Burgos and F. Florencio, 1988. *J. Heterocyclic Chem.* **25**, 419.
- Keagle, L. C. and W. H. Haryung, 1946. Tropanone and its Homologs. *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1608.
- Schopf, C. and G. Lehmann, 1935. *Ann.* **518**, 1.
- Lette, E. 1980. Biosynthesis of cocaine and cuscohygrine in *Erythroxylon coca*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **23**, 1170.
- Leuchs, H. and Geserick, A. 1908. *Ber.* **41**, 4171.
- Leuchs, H. and Simion, F. 1911. *Ber.* **44**, 1874.
- Perrin, D. O., W. L. F. Armarego and D. R. Perrin. 1966. *Purification of Laboratory Chemicals* Pergamon Press, London.
- Preobrashenski, N. A., M. N. Schtschukina and R. A. Lapina. 1936. *Ber.* **69**, 1615.
- Riddick, J. A. and W. B. Bunger. 1970. *Organic Solvents*, 3rd eds., wily Interscience, New York.
- Supple, J. H. and E. Eklum. 1971. Stereochemistry of Quaternization of Tropanines. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6684.
- Trigo, G. G. and M. Martinez, 1974. *Pharm. Mediterr.* **10**, 643.
- Trigo, G. G., M. Martinez and E. Galvez, 1981. *J. Pharm. Sic.* **70**, 87.
- Vigmond, S. J., M. C. Chang, K. M. R. Kallury and M. Thompson. 1994. Direct synthesis of aryldipyrromethanes. *Tetrahedron Lett.* **35**(16), 2455.
- Wiger, G. R. and M. F. Rettig, 1976. Reactions of Palladium(II) Chloride with Aziridine Rings. Catalytic Rearrangement of *N*-Carbethoxy-8-azabicyclo[5.1.0]oct-3-ene to *N*-Carbethoxynortro-pidine *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4168.
- Willstätter, R. 1901. *Ber.* **34**, 3163.