

## 단 신

### Isoquinoline 유도체의 합성 : N-(2-Arylethyl)sulfamide와 Glyoxylic Acid의 분자내 $\alpha$ -Sulfamidoalkylation 반응

李采浩\* · 金善嬌 · 鄭起原 · 麥泰原†

원광대학교 화학과

†종근당 중앙연구소

(1998. 1. 9 접수)

### Synthesis of Isoquinolines : Intramolecular $\alpha$ -Sulfamidoalkylation Reaction of N-(2-Arylethyl)sulfamide with Glyoxylic Acid

Chai-Ho Lee\*, Sun Hee Kim, Ki Won Chung, and Tae Won Kim†

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

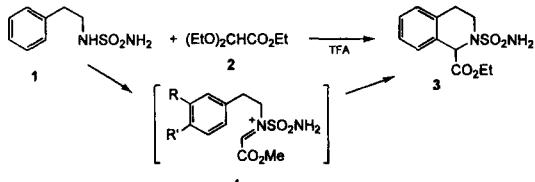
†Central Research Center, Chon Keun Dang, Seoul 152-600, Korea

(Received January 9, 1998)

## 서 론

술파미드 유도체는 그의 구조에 따라 다양한 생물학적 활성을 가지고 있으므로, 의약품 및 농약 분야에서 관심의 대상이 되고 있다.<sup>1</sup> 본 연구실에서는 trifluoroacetic acid(TFA)-용매중에서 2-phenylethylsulfamide(1)와 ethyl diethoxyacetate(2)로부터 isoquinoline유도체 3의 제조를 포함하여 arylalkylsulfamide와 acetal의 분자내 및 분자간  $\alpha$ -sulfamidoalkylation반응으로 sulfamide 단위를 포함하는 6-, 7-, 8- 원자고리 화합물의 제조법에 관하여 보고한 바 있으며,<sup>2,3</sup> 이  $\alpha$ -sulfamidoalkylation 반응은 산축매에 의하여 형성되는 iminium ion 4에 의하여 진행되는 것으로 예상된다(Scheme 1).<sup>3</sup> 그러나 단 하나의 예만 소개된 3의 제조는 용매 및 산축매로서 TFA를 사용하였으므로, 용매의 제거와 많은 부생성물 때문에 정제시에 문제점을 가지고 있다.

생성물 3은 기본적으로 isoquinoline고리를 가지고

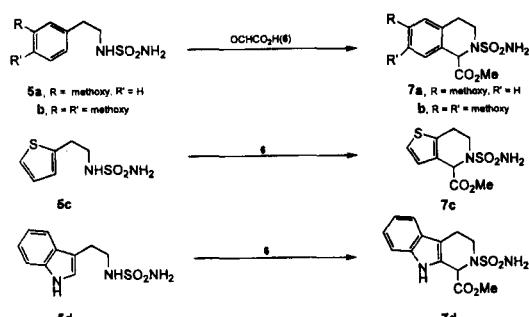


Scheme 1.

있고 1-위치 그리고 2-위치에 작용기가 있으므로,<sup>4</sup> 1의 phenyl기 대신에 다른 aryl기를 도입한다면 isoquinoline alkaloid의 제조에서 좋은 중간체로서 이용될 수 있다.<sup>5</sup>

본 연구에서는 2 대신에 안정하고 저가인 glyoxylic acid(6), 소량의 산축매, 그리고 용매로서 메탄올을 사용하여, 2-arylethylsulfamide 5로부터 간편하게 methyl ester 7을 제조하는 고리화반응을 검토하였다 (Scheme 2).

출발 물질인 5는 알려진 방법에 따라 물의 환류하에서 2-arylethylamine과 sulfamide의 반응으로 제조되었다.<sup>3b</sup> 5와 6의 반응용매와 산축매는 메탄올과 소량의 methanesulfonic acid를 사용하였으며, 실온에서 24시간의 반응으로 수득률 72-83%의 7을 얻었다. 반



Scheme 2.

용은 산축매화에서 4와 5에 의하여 생성된 iminium 이온 4를 통하여 진행되면서, 동시에 에스테르화 과정도 일어나는 것으로 예상된다.<sup>3</sup> 7의 구조는 IR 및 NMR 흡수스펙트럼으로 확인하였다. IR 스펙트럼에서 카르보닐기는 1724-1730cm<sup>-1</sup>에서 나타났으며, <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 methine기의 양성자는 85.24-5.64 ppm에서 단일선으로, 두 methylene기의 4개의 양성자는 82.73-2.93, 2.95-3.30, 3.27-3.54, 그리고 3.62-4.13 ppm에서 각각 다중선으로 나타났다. <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼에서 methine기의 탄소는 852.3-52.9 ppm에서, methylene기의 두 탄소는 821.3-35.5과 41.0-44.3 ppm에서, 그리고 카르보닐기 탄소는 171.1-183.5 ppm에서 각각 나타났다.

## 실 험

시약은 Aldrich제를 정제하지 않고 사용하였고, 용매는 덕산약품 EP급을 사용하였으며 필요에 따라 알려진 방법으로 정제하여 사용하였다. 생성물의 분리를 위한 chromatography에는 Merck제의 silica gel 60을 사용하였다. 합성된 물질의 확인을 위한 IR 스펙트럼은 Jasco FT/IR-5300 Spectrophotometer를 <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 Bruker FT/NMR Spectrophotometer(200MHz)를 사용하였으며 내부표준물질로 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다.

**Methyl 6-methoxy-2-amino sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylate(7a)의 합성.** 메탄올(5 mL)에 5a(0.46 g, 2 mmol), 6(0.28 g, 3.0 mmol), 그리고 methanesulfonic acid(0.3 mL)를 가한 용액을 실온에서 24시간동안 교반하였다. 감압농축한 반응용액에 물(10 mL)을 가하고 ethyl acetate(10 mL)로 추출하였다. 10% NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 전조시킨 ethyl acetate층을 감압농축하였다. 나머지를 flash column chromatography(25% ethyl acetate-chloroform)로 분리하여 끈끈한 무색 기름상으로 0.47 g(81%)의 7a를 얻었다: IR(CHCl<sub>3</sub>) 3330, 3250, 1726, 1356, 1159 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.87-2.97(m, 1H), 3.16-3.28(m, 1H), 3.47-3.51(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.62-3.64(m, 1H), 3.74(s, 3H), 5.28(s, 1H), 6.80, 6.84(m, 2H), 7.01(s, 2H), 7.24(d, 1H, J=4.0Hz) ppm; <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 27.9, 41.3, 52.3, 55.2, 57.7, 112.9, 113.4, 122.4, 128.4, 136.4, 158.7, 171.6 ppm.

### Methyl 6,7-dimethoxy-2-amino sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylate(7b)의 합성.

5b(0.52 g, 2mmol)를 7a와 같은 방법으로 처리하여 흰색 고체인 0.56 g(85%)의 7b를 얻었다: mp 95-96°C; IR(CHCl<sub>3</sub>) 3335, 3246, 1724, 1347, 1139 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.79- 2.86(m, 1H), 3.16-3.30(m, 1H), 3.50-3.53(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.65-3.67(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.74(s, 3H), 5.25(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.93(s, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ27.2, 41.5, 52.5, 55.7, 55.8, 57.7, 110.5, 112.0, 121.9, 127.2, 147.4, 148.6, 171.7 ppm

### Methyl 5-amino sulfonylthieno[3,2-c]piperidine-4-carboxylate(7c)의 합성.

5c(0.41 g, 2 mmol)를 7a와 같은 방법으로 처리하여 흰색 고체인 0.43 g(78%)의 7c를 얻었다: mp 78-79°C; IR(CHCl<sub>3</sub>) 3342, 3240, 1730, 1360, 1163 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ2.73-2.89(m, 1H), 2.96-3.12(m, 1H), 3.38-3.54(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.97-4.10(m, 1H), 5.41(s, 2H), 5.54(s, 1H), 7.05(d, 1H, J=3.6 Hz), 7.14(d, 1H, J=3.6 Hz) ppm; <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ24.82, 41.3, 52.9, 58.27, 123.2, 126.5, 127.8, 135.07.2, 171.4 ppm.

### Methyl 2-amino sulfonyltetrahydro-β-carboline-1-carboxylate(7d)의 합성.

5d(0.48 g, 2 mmol)를 7a와 같은 방법으로 처리하여 연한 노랑색 고체인 0.44 g(72%)의 7d를 얻었다: mp 113-115°C; IR(CHCl<sub>3</sub>) 3431, 3366, 3275, 1728, 1359, 1167 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ2.76-2.98(m, 1H), 3.16-3.30(m, 2H), 3.45-3.50(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.04-4.13(m, 1H), 5.64(s, 1H), 5.98(s, 2H), 7.00-7.17(m, 2H), 7.36-7.48(m, 2H), 9.88(s, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ21.3, 40.95, 52.9, 56.47, 109.6, 111.80, 118.6, 119.6, 122.53, 126.7, 137.1, 170.6, 183.5 ppm.

본 연구는 95년도 한국과학재단 연구비지원(951-0301-040-2)에 의한 결과이며, 이에 감사드립니다.

## 인 용 문 현

- (a) Archibald, J. L.; Beardsley, D. R.; Ward, T. J.; White, J. F. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 416. (b) Algieri, A. A.; Luke, G. M.; Standridge, R. T.; Brown, M.; Partyka, R. A.; Crenshaw, R. R. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 211. (c) Repine, J. T. *J.*

- Med. Chem.* **1992**, *35*, 1032. (d) Kloek, J. A.; Leschinsky, K. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3824.
2. (a) Lee, C. H.; Kim, Y.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40*, 526. (b) Chung, K. W.; Lee, C. H. *J. Korean Chem. Soc.* **1995**, *39*, 834. (c) Lee, C. H.; Lee, J. B.; Choi, W. S. *J. Korean Chem. Soc.* **1994**, *38*, 844. (d) Lee, C. H.; Chung, Y. S.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 592. (e) Lee, C. H.; Song, J. S.; Lee, Y. H.; Choi, W. S.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *6*, 762. (f) Lee, C. H.; Lee, Y. H.; Choi, W. S.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 462. (g) Lee, C. H.; Lee, M. S.; Lee, Y. H.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 357. (h) 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) Herbert, R. B. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *507*. (b) Lal, B.; Krishnan, L.; Souza, N. J. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1977. (c) Fujii, T.; Ohba, M.; Haneishi, T. *Heterocycles* **1992**, *34*, 21.
5. (a) Kurihara, T.; Sakamoto, Y.; Matsumoto, H.; Kawabata, N.; Harusawa, S.; Yoneta, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 475. (b) Mokrosz, M. J.; Bartyzel, P.; Mokrosz, J. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1543.