

Ditertiary Diamine 화합물의 Regiospecific N-, N'-Monoalkyl화 반응

정병호 · 정동환*

전남대학교 약학대학, *중앙대학교 약학대학

(Received April 24, 1991)

Regiospecific N-, N'-Monoalkylation of Ditertiary Diamine Compounds

Byung-Ho Chung and Dong-Hwan Chung*

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwang-ju 500-757, Korea

*College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—N-monoalkylations of ditertiary diamines succeed best in nitromethane or ethanol at low temperature, unsymmetrical piperazine and piperidine compounds react selectively under these condition at the sterically less hindered nitrogen atom.

Keywords □ 4-(2-Hydroxyethyl)-1-methylpiperazine, 4-dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine

Ditertiary diamine류의 monoalkyl화 화합물은 근육이완제,¹⁻³⁾ 항암제,⁴⁻⁶⁾ acetylcholinesterase blocker^{7,8)} 등으로 다양하게 사용되고 있다.

그런데 이들 ditertiary diamine류의 regiospecific monoalkyl화 반응에 의한 quarternary ammonium salts의 합성은 3급 아민의 basicity 및 steric hindrance가 반응성과 관련있는 것으로 보고⁹⁾되어 있으나 이들에 대한 구체적이고 체계적인 연구는 별로 되어 있지 않다. 이들 화합물들이 응용가능성이 크다는 사실을 감안해 볼 때 unsymmetric diamine류의 regiospecific monoalkyl화 반응에 영향을 주는 nucleophile 및 입체구조(Raumerfuellung) 차이에 대한 연구는 큰 흥미가 있다. 따라서 ditertiary diamine으로부터 partial 또는 regiospecific N-monoquaternary를 얻기 위한 합성방법 개발은 신약개발을 위하여 의미가 크다고 본다.

본 실험에서는 mono-and isomonoalkyl화 반응은 아래와 같은 방법으로 진행시켰다. A로부터 B나 C를 합성하기 위해서는 N¹이 N² 보다 쉽게 반응이 이루어져야 한다. C에서 D를 합성하기 위해서는 보다 강한 반응조건이 요구되며 먼저 도입된 기가 치환 또는

제거^{10,11)}되는 것을 피해야 하고 hydrogenolysis¹²⁾에 의해서 D에서 E를 합성할 때 분자의 다른 잔여 부분이 공격을 받는가도 유의하며 실시하였다.

실험방법

시약 및 기기—실험에 사용된 시약들은 Aldrich chemical company에서 구입하였으며 다른 시약들은 일급시약을 정제하지 않고 사용하였다. TLC는 중성 aluminium oxide 60F²⁵⁴(Type E) Merck로 coating된 alufolie plate를 사용하였고 발색 시약으로는 dragendorff reagent(Munier and Machboeuf) 또는 ninhydrin(0.3g ninhydrin, 10 ml butanol-(1), 3 ml glacial acetic acid)를 사용하였다. 용점은 Gallenkamp MFB-600-630W를 사용하여 측정하고 교정하지 않았다. IR spectrum은 Perkin Elmer Model 783 infrared spectrometer를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였다. UV spectrum은 Perkin Elmer Lambda 5로 측정하였다. ¹H-NMR spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Bruker AMX-400 spectrometer를 사용하여 측정하였다. 원소분석에는 Carlo-Erba-EA 1108을 사용하였

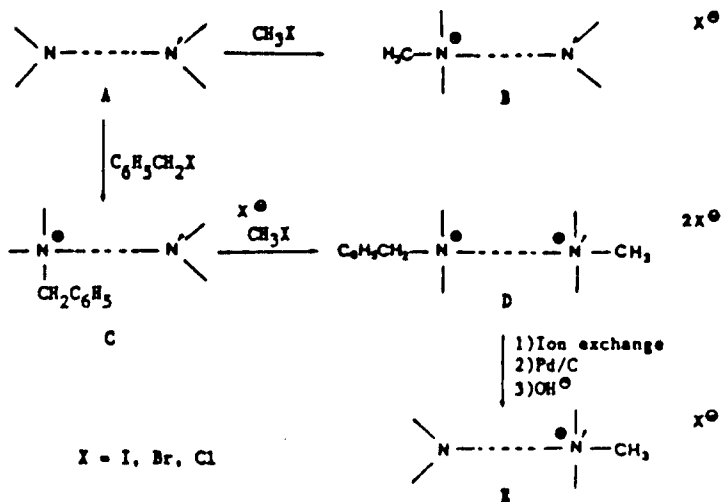


Fig. 1—Synthetic Pathway

다.

4-(2-Hydroxyethyl)-1-methylpiperazine(1)의 합성— 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazine 26.0g(0.2 mole)에 ice bath에서 35% formaldehyde 37.7g(0.44 mole)과 85% formic acid¹³⁻¹⁶⁾ 54.1g(1.0 mole)을 교반하면서 가한 후 oil bath상 60°C에서 3시간 환류시킨 후 6 N HCl 36 ml를 가하여 pH 3으로 한 후 건조하였다(70.4 g). 다음 포화 NaOH 용액 41 ml를 가하여 pH 10으로 처리한 후 여과하고 3회 benzene 30 ml로 추출하여 MgSO₄를 가해 하룻밤을 방치한 후 여과하고 건조시켰다. 계속 증류하여 황색액체(1)을 얻었다.

수득율 : 20.5g(71.4%)

bp : 74~78°C(6 Torr)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3240(OH), 1460(CH₂), 1340(CH₃)

¹H-NMR(D₂O) : δ 3.65(t, 2H, J=5.7Hz, -CH₂-), 2.48~2.57(m, 10H, -N'-CH₂×3, -N-CH₂×2), 2.30(s, 3H, -N-CH₃)

4-(2-Hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperaziniumiodide (1a)의 합성— 4-(2-Hydroxyethyl)-1-methylpiperazine (1) 0.72g(5 mmole)과 methyliodide 0.71g(5 mmole)을 nitromethane¹⁷⁻¹⁹⁾ 12 ml에 용해시켜 실온에서 7시간 반응시킨 후 방냉하여 백색결정(1a)을 얻었다.

수득율 : 1.20g(84.6%)

mp : 141°C

UV λ_{Max}^{M^eOH}nm : 218.6

IR(KBr, cm⁻¹) : 3420(OH), 2860(CH₂), 2820(CH₃),

1480(CH₂), 1370(CH₃)

¹H-NMR(D₂O) : δ 3.73(t, 2H, J=5.7Hz, -CH₂-), 3.48(t, 4H, J=4.0Hz, -N-CH₂×2), 3.20(s, 6H, -N-CH₃×2), 2.92~2.98(m, 4H, -N'-CH₂×2), 2.72(t, 2H, J=5.7Hz, -N'-CH₂)

Anal, Calcd for C₈H₁₉N₂OI (m, w, 285.98) : C 33.57, H 6.64, N 9.79

Found : C 34.07, H 6.83, N 9.91

4-Methyl-4-(2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperaziniumdiiodide (1b)의 합성— 4-(2-Hydroxyethyl)-1-methylpiperazine (1) 0.72g(5 mmole)과 methyliodide 2.84g(20 mmole)을 nitromethane 12 ml에 용해시켜 70°C에서 8시간 반응시킨 후 방냉하여 황색 결정(1b)을 얻었다.

수득율 : 1.98g(92.5%)

mp : 275°C

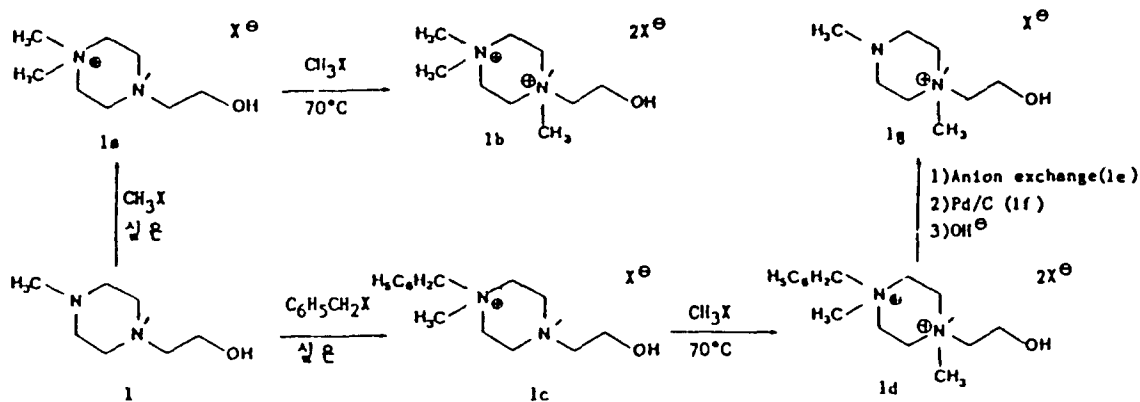
IR(KBr, cm⁻¹) : 3460(OH), 2960(CH₂, CH₃), 1480(CH₂), 1350(CH₃)

¹H-NMR(D₂O) : δ 3.84~4.01(m, 6H, -N'-CH₂-N-CH₂×2), 3.74~3.81(m, 2H, -CH₂-), 3.59(s, 9H, -N-CH₃×2, -N'-CH₃), 3.35~3.37(m, 4H, -N'-CH₂×2)

Anal, Calcd for C₉H₂₂N₂OI₂ (m, w, 427.89) : C 25.26, H 5.14, N 6.54

Found : C 25.86, H 5.32, N 6.75

4-(2-Hydroxyethyl)-1-benzyl-1-methylpiperaziniumbromide(1c)의 합성— 4-(2-Hydroxyethyl)-1-meth-



Scheme I

ylpiperazine(1) 0.72g(5 mmole)과 benzylbromide 0.85g(5 mmole)을 nitromethane 12 ml에 용해시켜 실온에서 22시간 반응시킨 후 증발 건조하였다(2.42 g). 미황색 유상물질을 8 ml nitromethane으로 처리하여 백색결정(1c)을 얻었다.

수득율 : 1.35g(85.9%)

mp : 167°C

UV $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$ nm : 204.5, 254.5, 261.5, 268.3

IR(KBr, cm^{-1}) : 3340(OH), 2900(CH_2 , CH_3), 1480(CH_2), 1360(CH_3), 770,720(arom.)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 7.56~7.61(m, 5H, arom.), 4.61(s, 2H, benzyl- CH_2), 3.75(t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$), 3.55~3.58(m, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2 \times 2$), 3.05(s, 3H, $-\text{N}-\text{CH}_3$), 2.74~3.07(m, 4H, $-\text{N}'-\text{CH}_2 \times 2$), 2.73(t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, $-\text{N}'-\text{CH}_2$)

Anal, Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OBr}$ (m, w, 315.04) : C 53.33, H 7.37, N 8.89

Found : C 53.14, H 7.43, N 8.93

4-Methyl-4-(2-hydroxyethyl)-1-benzyl-1-methylpiperaziniumbromideiodide(1d)의 합성—4-(2-Hydroxyethyl)-1-benzyl-1-methylpiperaziniumbromide(1c) 1.575g(5 mmole)과 methyl iodide 2.84g(20 mmole)을 nitromethane 95 ml에 용해시켜 70°C에서 17시간 반응시킨 후 방냉하여 미황색결정(1d)을 얻었다.

수득율 : 1.99g(87.0%)

mp : 196°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 3360(OH), 2980(CH_2 , CH_3), 1470(CH_2), 1360(CH_3), 760,710(arom.)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 7.54~7.65(m, 5H, arom.), 4.93~4.95(s, 2H, benzyl- CH_2), 3.90~3.95(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.61(s, 3H, $-\text{N}'-\text{CH}_3$), 3.53~3.79(m, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2 \times 2$), 3.45~3.48(m, 6H, $-\text{N}'-\text{CH}_2 \times 3$), 3.16(s, 3H, $-\text{N}-\text{CH}_3$)

Anal, Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OBrI}$ (m, w, 456.95) : C 39.40, H 5.74, N 6.13

Found : C 39.42, H 5.62, N 6.18

4-Methyl-4-(2-hydroxyethyl)-1-methylpiperazinium-mchloride(1g)의 합성—4-Methyl-4-(2-hydroxyethyl)-1-benzyl-1-methylpiperaziniumbromideiodide(1d) 0.457g(1 mmole)을 물 20 ml에 용해시킨 후 음이온 교환수지 column²⁰⁾ (anion exchange II, Fa, Merck 4766, 물)에 통과시킨 후 건조시켜 황색 유상물질 4-methyl-4-(2-hydroxyethyl)-1-benzyl-1-methylpiperaziniumdichloride(1e)을 얻었다.

수득율 : 0.315g(98.4%)

IR(KBr, cm^{-1}) : 3360(OH), 2980(CH_2 , CH_3), 1470(CH_2), 1360(CH_3), 770,720(arom.)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 7.57~7.65(m, 5H, arom.), 4.85~4.87(s, 2H, benzyl- CH_2), 3.85~4.16(m, 6H, $-\text{N}-\text{CH}_2 \times 2$, $-\text{CH}_2-$), 3.47(s, 3H, $-\text{N}'-\text{CH}_3$), 3.46~3.89(m, 6H, $-\text{N}'-\text{CH}_2 \times 3$), 3.26(s, 3H, $-\text{N}-\text{CH}_3$)

반응생성물 0.320g(1 mmole)을 무수 EtOH 30 ml에 용해시켜 Pd/C 5% 150 mg 및 H_2 gas로 hydrogenolysis²¹⁾ 시킨 후 여과하고 건조하여 미황색 4-methyl-4-(2-hydroxyethyl)-1-methylpiperaziniumhydrochloride(1f) 0.22g을 얻었다. 반응생성물(1f) 0.22g을 물 3 ml에 용해시키고 2 N NaOH 3 ml를 가하여

pH 10.0으로 한 후 건조시켰다. 무수 EtOH 7 ml에서 재결정하여 미황색 고체(1g)를 얻었다.

수득율 : 0.191g(98.4%)

UV $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$ nm : 202

IR(KBr, cm^{-1}) : 3420(OH), 2960(CH_2), 2820(CH_3), 1450(CH_2), 1360(CH_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 3.63~3.68(m, 9H, -N'- CH_3 , -N'- $\text{CH}_2 \times 3$), 3.48~3.63(m, 2H, - CH_2 -), 3.42(s, 3H, -N'- CH_3), 2.27~2.50(m, 4H, -N- $\text{CH}_2 \times 2$), 2.25(s, 3H, -N- CH_3)

4-Dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine(2)의

합성—4-Aminomethylpiperidine 22.81g(0.2 mole)을 ice bath에서 35% formaldehyde 58.5g(0.66 mole)과 85% formic acid 81.16g(15 mole)을 교반하면서 가한 후 oil bath에서 80°C로 21시간 환류시키고 6 N HCl 54 ml를 가하여 pH 3.0으로 한 후 건조시켰다(64.28g). 황색결정의 잔류물에 50% NaOH 용액으로 처리 pH 10.0으로 한 후 여과하여 2회 ether 20 ml로 추출하여 건조 후 증류하였다.

수득율 : 15.43g(49.4%)

bp : 64~66°C(12 Torr)

UV $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$ nm : 206.2

IR(KBr, cm^{-1}) : 2910(CH_2 , CH_3), 2760(CH_3), 1460(CH_2), 1380(CH_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.87~2.82(m, 4H, -N'- $\text{CH}_2 \times 2$), 2.10(s, 3H, -N'- CH_3), 2.07(s, 6H, -N- $\text{CH}_3 \times 2$), 0.87~1.87(m, 7H, - $\text{CH}_2 \times 3$, -CH)

4-Trimethylammoniummethyl-1-methylpiperidine(2a)의 합성

—4-Dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine(2) 0.78g(5 mmole)과 methyl iodide 0.71g(5 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시켜 실온에서 15시간 반응시킨 후 방냉하여 백색결정(2a)을 얻었다.

수득율 : 1.19g(79.8%)

mp : 194°C

UV $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$ nm : 213.7

IR(KBr, cm^{-1}) : 2940, 2820(CH_2 , CH_3), 1460(CH_2), 1410(CH_2 , CH_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 3.11~3.49(m, 6H, -N- CH_2 , -N'- $\text{CH}_2 \times 2$), 3.14, 3.19(s, 9H, -N- $\text{CH}_3 \times 3$), 2.31~2.33(m, 1H, -CH), 2.18(s, 3H, -N'- CH_3), 1.61~1.92(m, 4H, - $\text{CH}_2 \times 2$)

Anal, Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{I}$ (m, w, 298.02) : C 40.30, H 7.72, N 9.40

Found : C 39.47 H 6.88 N 8.89

4-Trimethylammoniummethyl-1,1-dimethylpiperidiniumdiiodide(2b)의 합성—4-Dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine(2) 0.78g(5 mmole)과 methyl iodide 2.84g(20 mmole)을 nitromethane 15 ml에 용해시켜 60°C에서 16시간 반응시킨 후 방냉시켜 황색결정(2b)을 얻었다.

수득율 : 1.90g(86.7%)

mp : 279°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 2940(CH_2 , CH_3), 1480(CH_2), 1410(CH_2 , CH_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 3.40~3.57(m, 6H, -N- CH_2 , -N'- $\text{CH}_2 \times 2$), 3.19(s, 9H, -N- $\text{CH}_3 \times 3$), 3.12(s, 6H, -N'- $\text{CH}_3 \times 2$), 2.38~2.40(m, 1H, -CH), 1.94~2.14(m, 4H, - $\text{CH}_2 \times 2$)

Anal, Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{I}_2$ (m, w, 439.93) : C 30.03, H 5.91, N 6.37

Found : C 29.92, H 6.30, N 6.29

4-Benzyl-dimethylammoniummethyl-1-methylpiperidinebromide(2c)의 합성

—4-Dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine(2) 1.56g(10 mmole)과 benzylbromide 1.71g(10 mmole)을 nitromethane 20 ml에 용해시켜 실온에서 24시간 반응시킨 후 용매 5 ml에서 황색결정(2c)을 얻었다.

수득율 : 2.74g(83.7%)

mp : 154°C

UV $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$ nm : 204.0, 257.0, 261.4, 267.5

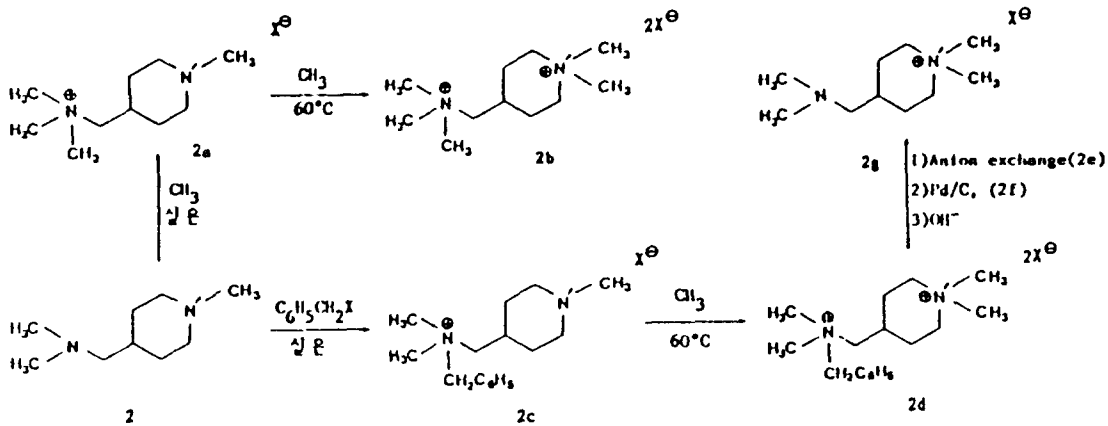
IR(KBr, cm^{-1}) : 2940(CH_2 , CH_3), 1460(CH_2), 1380(CH_3), 770, 710(arom.)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 7.57(s, 5H, arom.), 4.52, 4.56(s, 2H, benzyl- CH_2), 3.14~3.48(6H, m, -N'- $\text{CH}_2 \times 2$, -N- CH_2), 2.94, 2.99(s, 6H, -N- $\text{CH}_3 \times 2$), 2.30~2.41(m, 1H, -CH), 2.20(s, 3H, -N'- CH_3), 1.46~2.20(m, 4H, - $\text{CH}_2 \times 2$)

Anal, Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{BrH}_2\text{O}$ (m, w, 345.08) : C 55.63, H 8.40, N 8.11

Found : C 55.16, H 8.37, N 8.09

4-Benzyl-dimethylammoniummethyl-1,1-dimethylpiperidiniumbromideiodide(2d)의 합성—(2c) 1.635g(5 mmole)과 methyl iodide 1.42g(10 mmole)을 nit-



Scheme II

romethane 20 ml에 용해시켜 60°C 에서 24시간 환류시킨 후 건조시켜 황색 oil상의 물질(2d)를 얻었다.

수득율 : 2.13g(90.8%)

IR(KBr, cm^{-1}) : 2940(CH_2 , CH_3), 1470(CH_2), 770,710(arom.)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 7.57(s, 5H, arom.), 4.57, 4.62(s, 2H, benzyl- CH_2), 3.40~3.55(6H, m, - N' - $\text{CH}_2 \times 2$ - N-CH_2), 2.98, 3.04(s, 6H, - N' - $\text{CH}_3 \times 2$), 3.19, 3.24(s, 6H, - $\text{N-CH}_3 \times 2$), 2.32~2.60(m, 1H, -CH), 1.76~2.32(m, 4H, - $\text{CH}_2 \times 2$)

Anal, Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{BrIH}_2\text{O}$ (m, w, 486.99) : C 41.88, H 6.57, N 5.74

Found : C 41.44, H 6.48, N 5.65

4-Dimethylaminomethyl-1,1-dimethylpiperidiniumchloride(2g)의 합성—(2d) 2.345g(5 mmole)을 물 40 ml에 용해시켜 약염기성 음이온 교환수지 II, Fa, Merck No. 4766으로 치환 건조시켜 황색 oil상의 물질 4-benzyl-dimethylammonium methyl-1,1-dimethylpiperidiniumdichloride(2e)를 얻었다.

수득율 : 1.62g(98.1%)

IR(KBr, cm^{-1}) : 2940(CH_2 , CH_3), 1470(CH_2), 770,710(arom.)

반응생성물 1.665g(5 mmole)을 abs. ethanol 20 ml에 용해시킨 후 Pd/C 5% 600 mg을 가하고 H_2 gas로 hydrogenolysis시킨 다음 여과처리 하고 건조시켜 황색고체 4-dimethylammoniummethylhydro-1,1-dimethylpiperidiniumdichloride(2)을 얻었다.

수득율 : 1.20g(98.7%)

IR(KBr, cm^{-1}) : 2920(CH_2 , CH_3), 2690(-N-H), 1470(CH_2)

반응생성물 1.215g(5 mmole)을 물 2 ml에 용해시키고 2 N NaOH 3 ml로 처리하여 pH 10으로 한 후 건조시켰다. 다음 무수 EtOH 5 ml로 재결정하여 미황색 고체(2g)를 얻었다.

수득율 : 0.994g(96.3%)

mp : 127°C

UV $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$ nm : 202.2

IR(KBr, cm^{-1}) : 2960(CH_2 , CH_3), 1460(CH_2), 1380(CH_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{C}_2\text{O})$: δ 3.13(s, 6H, - N' - $\text{CH}_3 \times 2$), 2.75~3.28(m, 4H, - N' - $\text{CH}_2 \times 2$), 2.18(s, 6H, - $\text{N-CH}_3 \times 2$), 2.04~2.18(m, 1H, -CH), 1.33~1.56(m, 6H, - $\text{CH}_2 \times 3$)

Anal, Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$ (m, w, 206.57) : C 58.14, H 11.13, N 13.56

Found : C 58.14, H 11.13, N 13.56

결과 및 고찰

4-(2-Hydroxyethyl)-1-methylpiperazine(1) 및 4-Dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine(2)의 mono 및 dialkyl화 반응—(1) 및 (2) 화합물의 monoalkyl화 반응은 Scheme 1, 2에 표시한 바와 같이 nitromethane 용매 중에서 당량의 methyl iodide 및 실온의 반응 조건하에서 이루어져 반응생성물 (1a), (2a)가 각각 합성되었으며 과량의 methyl iodide와 보다 강한 반응조건인 60°C 에서는 N,N'-dialkyl화합물인 (1b) 및

(2b) 화합물이 합성되었다. mono- 및 dialkyl화 반응은 methyl iodide의 mole비와 반응온도가 반응에 영향을 주고 있음을 알 수 있다. 반응생성물은 NMR, 원소분석에 의해 확인하였다.

4-(2-Hydroxyethyl)-1-methylpiperazine(1) 및 4-Dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine(2)의 N'-monoalkyl화 반응—(1) 및 (2) 화합물의 N'-monoalkyl체의 합성은 Scheme 1, 2에 표시한 바와 같이 nitromethane 중에서 실온에서 당량의 benzylbromide로 처리하여 우선 N 보호기를 도입한 후 (1c, 2c), 비교적 강한 반응 조건하에서 과량의 methyl iodide로 처리하여 70°C에서 (1d), 60°C에서 (2d)를 각각 얻었다.

다음 보호기를 제거시키기 위해서 우선 anion exchange를 사용하여 bromide, iodide를 chloride로 치환시킨 후 (1e, 2e) hydrogenolysis 시키고 (1f, 2f) 알칼리 처리를 하여 N'-monoalkyl화 화합물(1g, 2g)을 얻었다. 반응과정 중 비교적 강한 반응조건에서 과량의 methyl iodide로 알킬기를 도입할 때 먼저 도입된 benzyl기가 치환되거나 제거되는 것은 볼 수 없었으며, hydrogenolysis 시킬 때 보호기를 도입시킨 benzyl기만 제거되었으며 다른 잔여 molecule은 공격을 받지 않았다. 반응생성물은 NMR, 원소분석에 의해 각각 확인하였다.

결 론

Basicity나 steric hindrance가 상이한 unsymmetric tertiary diamine 화합물인 4-(2-hydroxyethyl)-1-methylpiperazine 및 4-dimethylaminomethyl-1-methylpiperidine에 극성용매인 nitromethane에서 methyl iodide를 반응시켜 선택적으로 N-monoquarter(1a, 2a) 및 N'-monoquarter(1g, 2g)를 각각 합성하였다.

문 헌

- 1) Berger, F.M.: Spinal deperessant drugs. *Pharmacol.* **1**, 243(1949).
- 2) Evans, F.T. and Gray, T.C.: *General Anesthesia*, London, p.36(1966).
- 3) Feldman, S.A.: *Muscle Relaxants*, Major Problem in Anesthesiology, Vol. 1, Saunders, London, p.43 (1973).

- 4) Kupchan, S.M. and Altland, H.W.: Structural Requirement for Tumorinhibitory Activity among Benzylisoquinoline Alkaloids and Related Synthetic Compounds. *J. Med. Chem.* **16**, 913(1973).
- 5) Gilmore, C.J., Bryan, R.F. and Kupchan, S.M.: Conformation and Reactivity of the Macrocyclic Tumor-inhibitory Alkaloid Tetrandrine. *J. Amer. Chem. Soc.* **98**, 1947(1976).
- 6) Kuroda, H., Nakazawa, S., Katagori, K., Shiratori, O., Kozuka, M., Fuzitani, K. and Tomita, M.: Antitumor Effect of Bisbenzylisoquinoline Alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.* **24**, 2413(1976).
- 7) Volle, R.L.: *Drugs Pharmacology in Medicine* p.76 (1973).
- 8) Schunak, W., Mayer, K. and Haake, M.: *Arzneistoffe*, Wieweg, p.85(1981).
- 9) Goerdeler, J.: Quartaere Ammonium-Verbindungen. *Methodicum Chimikum*, Bd. VI. 637(1974).
- 10) Chung, B.H.: *Dissertation*, Universitaet Bonn, p.32 (1982).
- 11) 장지향, 최보길, 정병호: Ditertiary Diamine의 Regiospecific N-, N'-Monoalkyl화 반응. *약학회지* **34**, 244(1990).
- 12) Zymalkowski, F.: *Katalytische Hydrierungen im Organischchemischen Laboratorium*, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, p.6(1965).
- 13) Eschweiler, W.: Ersatz von an Stickstoff Gebundenen Wasserstoffatomen durch die Methylgruppe mit Huelfe von Formaldehyde. *B.* **38**, 880(1905).
- 14) Clarke, H.T., Gillespie, H.B. and Weishaus, S.Z.: The Action of Formaldehyde von Amines, Amino Acids. *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 4571(1933).
- 15) Stanly Pine, H. and Bernard Sanchez, L.: The Formic acid-Formaldehyde Methylation of Amines. *J. Org. Chem.* **36**, 829(1971).
- 16) Houben-Weyl.: Methylierung mit formaldehyde, *Methoden der Organischen Chemie*. Bd. XI/1, 650 (1957).
- 17) Lassau, C. and Jungers, J.C.: L'influence du solvant sur lareaction chimique, La quaternation des amines tertiaires par 1'-iodure de methyle. *Bull. Soc. Chim.*, **7**, 2678(1968).
- 18) Halban V. Hans.: Die Rolle des Loesungsmittel in der Chemischen Kinetik II. *Z. Physik, Chem.*

- (Leipzig) **84**, 129(1913).
- 19) Houben-Weyl.: Herstellung von Quartaeren Ammoniumverbindungen, *Methoden der Organischen Chemie. Bd. XI/2* 591(1958).
- 20) Dorfner, K.: *Ionenaustauscher*, Walter de Gruyter & Co. Berlin, p.130(1970).
- 21) Zymalkowski, F.: *Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium*, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, p.227(1965).