

벤조펜안드리딘과 관련된 알칼로이드의 합성

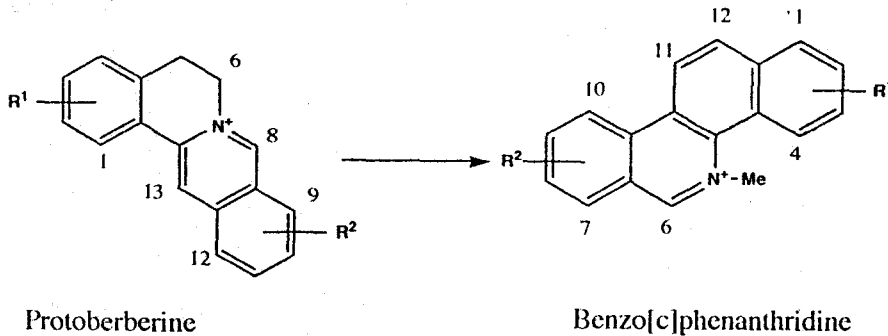
김신규* · 이형원 · 김인중 · 이마세
경희대학교 약학대학
(Received May 15, 1992)

Synthesis of Benzophenanthridine-Related Alkaloids

Sin-Kyu Kim*, Hyung-Won Lee, In-Jong Kim and Ma-Se Lee
College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract—Benzo[C]phenanthridine alkaloids were found to exhibit considerably strong antileukemic activities. These alkaloids have been shown to be biosynthesized from the corresponding alkaloids through an oxidative C₆-N bond cleavage followed by recyclization between C₆ and C₁₃ position of the protoberberine. Recently we have achieved the biomimetic transformation of protoberberine alkaloid, berberine into benzo[C]phenanthridine alkaloid, chelerythrine.

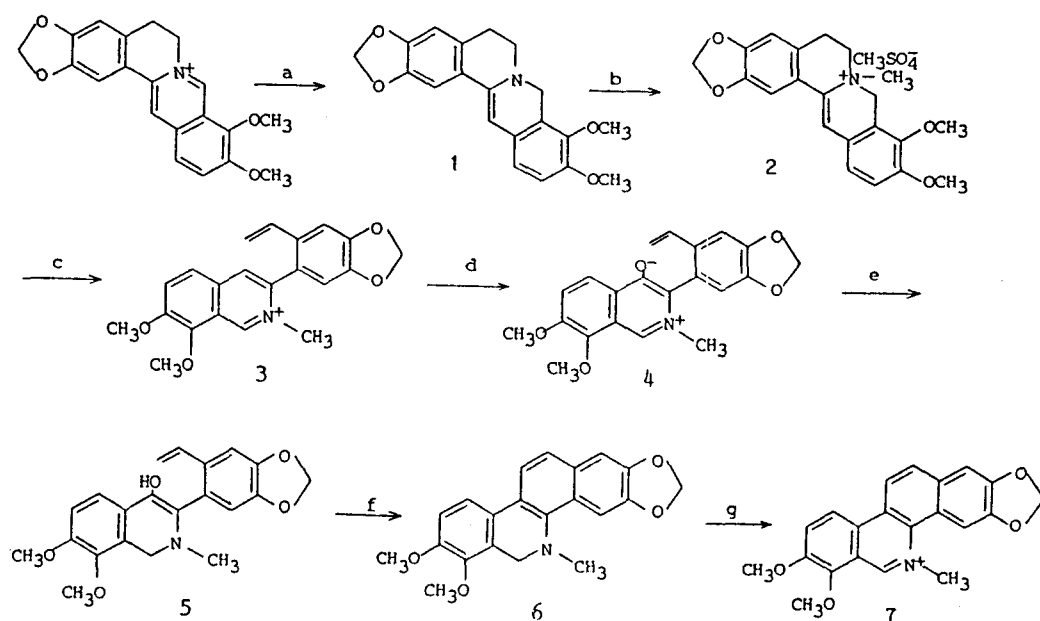
Keywords □ Dihydroberberine, Hofmann reaction, regioselective ring cleavage, m-chloroperbenzoic acid.



Phenanthridine alkaloid는 Papaveraceae에 속하는 식물 중에서 분리, 보고하였으며 Hanaoka, M. 등¹⁻²⁾은 완전방향화된 alkaloid와 고리화된 alkaloid로 구분하여 합성보고한 바 있다. Ishii 등¹³⁾은 protoberberine으로부터 (S)-stylophine, benzo[C]phenanthridine, chelidonine 및 sanguinarine을 전합성하였으며, Takemoto, T. 등¹⁴⁾은 sanguinarine에 선택적으로 me-

thoxy기로 도입시켜 2, 3, 7, 8, 10위치에 5개의 functional group을 갖는 chelirubine과 macarpine을 합성 보고하였다. Fagaronine과 nitidine은 항종양작용이 있다고 보고된 바 있어¹⁵⁾ 저자는 본 속에 속하는 alkaloid인 chelerythrine을 합성할 목적으로 본 실험에 착수하여 간편하고 합성조건이 용이한 방법을 탐색하고자 dihydroberberine의 질소를 (Me)₂SO₄로 4급화한 후 Hofmann 분해하는 과정을 택하여 목적하는 chelerythrine을 좋은 수율로 합성할 수 있었다 (Scheme 1).

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



[Reaction conditions]

a : LAH / THF b : (CH₃)₂SO₄ / C₆H₆ c : KOH / EtOH d : m-CPBA / CH₂Cl₂ e : NaBH₄ / MeOH f : H₂SO₄ / HOAc g : Pd-C / HOAc

Scheme 1.

실험방법

시약 및 기기-용점측정은 Junang melting point apparatus를 이용하여 측정하였으며, 보정은 하지 않았다. NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 사용하였으며, 일본전자 Fx-100과 Jeol Plux 60 SI를 사용하고, 질량스펙트럼은 Hitach-80 Mass Spectrophometer를 사용하였으며, 시약은 Aldrich Co. 제품을 사용하였다.

Dihydroberberine(1)-Berberine 5.0g을 탈수 THF 200 ml에 현탁시킨 후 argon 기류중에서 LiAlH₄ 2.0 g을 탈수 THF 100 ml에 현탁시킨 용액을 냉각하면서 소량씩 첨가하였다. 차광하면서 실온에서 3시간 반응시킨 후 물 소량을 가하여 반응을 중지시킨 후, filter하여 무기물을 분리한 여액을 Na₂SO₄로 건조하고 감압농축하여 얻은 잔사를 Al₂O₃-CH₂Cl₂로 column 정제하여 dihydroberberine(1) 3.73g (74%) 얻었으며, 기기분석치가 표품과 일치하였다.

7-Methyldihydroberberinium methylsulfate(2)-화합물(1) 3.71g을 탈수 benzene 40 ml에 용해하고, (CH₃)₂

SO₄ 3.0 ml을 가하고 1시간 가온한 후 실온에 방치하여 생성된 침전물을 취하여 benzene으로 재결정하여 화합물(2)를 3.0g(81%) 얻었다.

황색결정, mp 222~223°C, IR_{v_{max}}^{KBr}cm⁻¹: 930, 2780 (O-CH₂-O), 1130, 1030(SO₄⁻), 2920(N-CH₃), NMR(in CDCl₃) δ : 7.42, 7.20(2H, ABq, J=5.0 Hz, C₁₂-H, C₁₁-H), 6.01(2H, s, OCH₂O), 3.93(6H, s, MeO×2), 3.12(3 H, s, N-CH₃).

2-Methyl-7,8-dimethoxy-3-(4,5-methylenedioxy-2-vinylphenyl)isoquinoline(3)-화합물(2)를 알코올성 KOH 용액(KOH, 5.5g에 EtOH 100 ml)을 가하고 실온에서 30분 교반 후 4시간 reflux하고 냉각 후 H₂O 50 ml를 가하여 생성하는 결정체를 CHCl₃로 추출하여 유기층을 포화 NaCl수로 세척하고 수세후 Na₂SO₄로 건조하여 여액을 감압농축하여 얻은 잔사를 SiO₂-THF : hexane(1 : 1)로 column 정제하여 갈색유상물질 1.5g(69%)을 얻었다.

IR_{v_{max}}^{KBr}cm⁻¹, 1660, (CH=CH₂), 935, 2780(OCH₂O), NMR(in CDCl₃) δ : 7.24, 7.08(each, 1H, ABq, J=13.4 Hz, C₅H, C₆-H), 6.95, 6.88, 6.78(each, 1H, s, C₄-H,

aromatic-H), 6.01(1H, s, vinylic-H), 5.55(2H, s, vinylic-H), 5.85(2H, s, OCH₂O), 3.75, 3.70(each, 3H, s, CH₃O×2), 2.58(3H, s, N-CH₃)

2-Methyl-7,8-dimethoxy-3-(4,5-methylenedioxy-2-vinylphenyl)-4-oxyisoquinoline(4)—화합물(3) 1.50g을 CH₂Cl₂ 50 ml에 용해하고 m-chloroperbenzoic acid (m-CPBA) 1.3g을 CH₂Cl₂ 40 ml에 용해한 것을 argon 기류 중에서 -30~-40°C로 유지하면서 적가한다. 같은 온도에서 1시간 교반한 후 0°C에서 다시 1시간 교반한다. NaHSO₃ 5.5g을 가하고 실온에서 30분 방치 후 여과하여 침전물을 분리하고, 감압농축하여 얻은 잔사를 SiO₂-THF로 column 정제하여 등황색결정 890 mg(59%)를 얻었다.

mp 116~117°C, NMR(in CDCl₃) δ : 7.28, 7.12 (each, 1H, ABq, J=13.4 Hz, C₅-H, C₆-H), 7.02, 6.94, 6.88(each, 1H, s, C₄-H, aromatic-H), 6.03(1H, s, vinylic-H), 5.58(2H, s, vinylic-H), 5.92(2H, s, OCH₂O), 3.78, 3.73(each, 3H, s, MeO×2), 2.61(3H, s, N-CH₃).

2-Methyl-7,8-dimethoxy-3-(4,5-methylenedioxy-2-vinylphenyl)-4-hydroxy-isoquinoline(5)—MeOH 30 ml에 화합물(4) 750 mg을 용해하고 NaBH₄ 650 mg을 소량씩 가한 후 실온에서 3시간 반응시키고 반응용매를 감압 제거한다. 생성된 잔사에 H₂O 30 ml를 가하고 CHCl₃로 추출 후 수세하고, Na₂SO₄로 건조하여 유기층을 감압류거하여 얻은 잔사를 SiO₂-THF : hexane(1 : 1)로 column 분리하여 담황색 유상물질 410 mg(51%)를 얻었다.

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹, 3325(OH), 2950(N-CH₃), 930(OCH₂O), 1680(CH₂=CH), NMR(in CDCl₃) δ : 7.31, 7.15(each, 1H, ABq, J=13.4 Hz, C₅-H, C₆-H), 7.03, 6.96, 6.89 (each, 1H, s, C₄-H, aromatic-H), 6.03(1H, s, vinylic-H), 5.58(2H, s, vinylic-H), 5.92(2H, s, OCH₂O), 3.78, 3.73(6H, MeO×2), 2.61(3H, s, N-CH₃).

5-Methyl-7,8-dimethoxy-2,3-methylenedioxybenzo [a, g]-6[H]-phenanthridine(6)—화합물(5) 180 mg을 CH₃COOH 10 ml에 용해하고, C-H₂SO₄ 0.2 ml를 가한 후 60°C에서 4시간 반응시켜 냉각하고, 20% KOH 용액으로 알칼리성으로 하여 CHCl₃로 추출, 수세, Na₂SO₄로 건조하고 여액을 감압류거하여 얻은 침전물을 SiO₂-THF : hexane(3 : 2)로 column 정제하여 담황색결정물질 141 mg(78%) 얻었다.

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹, 2940(N-CH₃), 930(OCH₂O), NMR(in

CDCl₃) δ : 7.20, 6.85(each, 1H, s, C₁₀-H, C₉-H), 6.86, 6.82(each, 1H, s, C₁₁-H, C₁₂-H), 6.75(1H, s, C₁-H), 6.65(1H, s, C₄-H), 5.94(2H, s, OCH₂O), 4.20(2H, s, C₆-H), 3.58(6H, s, CH₃O×2), 2.16(3H, s, N-CH₃), MS m/z : 349(M⁺), C₂₁H₁₉O₄, Anal. Calcd. for : C, 72.020 ; H, 5.44 ; N, 4.01 ; found, C, 72.24 ; H, 5.38 ; N, 4.04

5-Methyl-7,8-dimethoxy-2,3-methylenedioxybenzo [a, g]phenanthridine(7)—화합물(6) 200 mg을 CH₃COOH 15 ml에 용해하고 10% Pd-C 42 mg을 가한 후 2시간 환류하고 여과하여 Pd-C를 제거한 후 감압류거하여 얻은 잔사에 H₂O 10 ml를 가하여 10% Na₂CO₃ 용액으로 alkali 성으로 한후 CH₂Cl₂로 추출하고 수세후 Na₂SO₄로 건조하고 다시 감압류거하고 얻은 잔사를 SiO₂-THF : hexane(10 : 1)로 column 정제하여 담황색 유상물질 120 mg(60%) 얻었다.

NMR(in CDCl₃) δ : 8.95(1H, s, C₆-H), 7.20, 6.85 (each, 1H, s, C₁₀-H, C₉-H), 6.86, 6.82(each, 1H, s, C₁₁-H, C₁₂-H), 6.75(1H, s, C₁-H), 6.65(1H, s, C₄-H), 5.94(2H, s, OCH₂O), 3.58(6H, s, CH₃O×2), 2.16(3H, s, N-CH₃), MS m/z : 348(M⁺) C₂₁H₁₈O₄N ; Anal. Calcd. for ; C, 72.42 ; H, 5.17 ; N, 4.02 Found, C, 72.46 ; H, 5.19 ; N, 4.04.

결과 및 고찰

건조한 berberine을 탈수 THF용액 중에서 LiAlH₄을 환원하여 dihydroberberine을 얻었다. H¹-NMR spectrum에서 berberine의 C₈ proton이 9.88 ppm에서 나타난 것이 dihydro체에서는 4.29 ppm에서 2H의 단일 signal로 나타났기 때문에 dihydro체(1)로 확인할 수 있었으며, (1)를 (CH₃)₂SO₄로 methylation 한 화합물(2)¹⁶⁾의 H¹-NMR 스펙트럼은 3.12 ppm에서 methyl proton 피크를 확인할 수 있어 methyl화된 것으로 확인하였다. 화합물(2)를 Hofmann 분해하여 얻은 화합물(3)을 H¹-NMR 스펙트럼상에서 5.62 ppm과 6.50 ppm에서 각각 vinylic-H가 확인되어 (3)을 확인하고, m-CPBA로 산화한 후 다시 NaBH₄로 환원하여 얻은 화합물(5)의 IR 스펙트럼에서 3320의 OH기를 확인하였으며,¹⁷⁾ 화합물(5)를 ACOH와 C-H₂SO₄로 처리하여 얻은 물질(6)의 IR 스펙트럼에서는 OH 피크가 소실되고 H¹-NMR 스펙트럼의 4.20 ppm

에서 C₆-H의 2H proton을 확인할 수 있었다.¹⁸⁾ 물질 (6)를 10% Pd-C로 처리하고 얻은 화합물(7)의 H¹-NMR 스펙트럼은 4.20 ppm signal은 소실되고 C₆-H은 1H proton으로 8.95에서 단일피크로 나타났기 때문에 chelerythrine(7)로 확정할 수 있었다.

결 론

Berberine을 L.A.H로 환원하여 dihydro체로 유도하고 (Me)₂SO₄로 methyl화 하여 얻은 화합물(2)를 Hofmann 분해하여 5와 6위치의 개열생성체(3)을 합성하였다. (3)을 m-CPBA와 저온에서 산화하여 물질(4)를 얻고 이것을 NaBH₄로 환원하여 화합물(5)로 유도한 후 물질(5)를 AcOH와 황산으로 처리하여 탈수표환생성물(6)을 합성하였다. 화합물(6)을 10% Pd-C로 탈수소화하여 chelerythrine(7)을 60% 얻을 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구수행에 많은 도움을 주신 일본 Kanazawa 대학 약학부 M. Hanaoka 교수께 감사드리며, 기기 분석에 많은 도움을 주신 KIST 박상우 박사께 감사드립니다.

문 헌

- 1) Hanaoka, M., Inoue, M. and Yasuda, S.: Chemical transformation of protoberberines(VI). *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(11), 4431 (1984).
- 2) Hanaoka, M., Ishii, H., Takeda, S., Ogata, K. and Harayama, T.: Re-examination of the synthesis of 7,8-dimethoxy-2-methyl-3-(4',5'-methylenedioxy-2'-vinylphenyl)isocarboxystyryl. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**(10), 2712 (1991).
- 3) Hanaoka, M., Cho, W.J., Yoshida, S., Fueki, T. and Mukai, C.: Chemical transformation of protoberberine(XVI). *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(12), 3335 (1990).
- 4) Hanaoka, M., Cho, W.J., Sugiura, Y. and Mukai, C.: A first total synthesis of (±) ambinine. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**(1), 242 (1991).
- 5) Hanaoka, M., Cho, W.J., Harutani, M. and Mukai, C.: Chemical transformation of protoberberine(XI).

Chem. Pharm. Bull., **35**(1), 195 (1987).

- 6) Hanaoka, M., Yamagishi, H., Marutani, M. and Mukai, C.: Chemical transformation of protoberberines(XIII). *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(6), 2348 (1987).
- 7) Hanaoka, M., Yamagishi, H., Marutani, M. and Mukai, C.: Transformation of protoberberines into Benzo[C]phenanthridines A novel and efficient synthesis of antitumor benzo[C]phenanthridine alkaloids, fagaronine and nitidine. *Tetrahedron Letters*, **25**(45), 5169 (1984).
- 8) Hanaoka, M., Cho, W.J., Yoshida, S., Fueki, T. and Mukai, C.: A new and convenient synthesis of macarpine and dihydromacarpine from oxchelirubine. *Heterocycles*, **29**(5), 857 (1989).
- 9) Hanaoka, M., Cho, W.J., Yoshida, S. and Mukai, C.: A novel and biometric synthesis of chelilutine and sanguilutine. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**(3), 857 (1989).
- 10) Hanaoka, M., Yamagishi, H., Mukai, C.: Synthesis of fully aromatized benzo[C]phenanthridine alkaloids. *Tetrahedron Letters* **25**, 718 (1984).
- 11) Hanaoka, M., Yamagishi, H. and Mukai, C.: Synthesis of fagaridine, A phenolic benzo[C]phenanthridine alkaloid. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(4), 1763 (1985).
- 12) Hanaoka, M., Yoshida, S. and Mukai, C.: A biometric synthesis of (±)-colydic acid methylester from corysamine. *J. Chem. Soc., Commun.*, 1703 (1984).
- 13) Ishii, I., Ueda, E., Nakazima, K., Ishida, T., Ishigawa, T., Arata, K.I., Nonomya, I.: Chelirubine. *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 864 (1978).
- 14) Takemoto, T. and Kondo, Y.: Reaction of protoberberinetype alkaloids. *Yakukgaku Zasshi* **82**, 1408 (1962).
- 15) Shamma, M. and Nugent, F.: The protoberberine spirobenzyl-isoquinoline, dibenzocyclopent[b]azepine rearrangement. *Tetrahedron Letter* **29**, 2665 (1973).
- 16) Shamma, M. and Nugent, F.: An alternate Model for the biogenesis of the spirobenzylisoquinoline alkaloids. *Tetrahedron Letter* **30**, 2625 (1970).
- 17) Jeffs, P.W. and Scharver, J.D.: 13-β-hydroxystylopine structure and synthesis. *J. Org. Chem.*, **40**,

- 5 (1975).
- 18) Kim, S.K., Lee, K.K. and Kim, N.J.: Studies on the synthesis of benzophenanthridine alkaloids from berberine. *Theses Collection, Kyung Hee University*, 18(581), (1989).
- 19) Motonishi, T., Mukai, C. and Hanaoka, M.: Chemical transformations part 9, Biometric synthesis of oxychelerythrine, dihydrochelerythrine and chelerythrine from berberine. *J. Chem. Soc.*, 1, 2253 (1986).