

페놀베타인 유도체합성 : 프로토베르베린에서 C-환의 관능기도입 및 BC-환의 화학적 변환

우성주 · 황순호 · 박예진 · 홍유화 · 이마세 · 김인종 · 김신규*

경희대학교 약학대학

(Received June 21, 1996)

Synthesis of Phenolbetaine Derivatives : Introduction of Functional Groups to C-ring and Chemical Transformation of BC-ring of Protoberberine

Seong-Ju Woo, Yea-Jin Park, Soon-Ho Hwang, You-Hwa Hong,
Ma-Se Lee, In-Jong Kim and Sin-Kyu Kim*

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract—Betaine was treated with hydrochloric acid and then with sodium borohydride to give a hydroxy compound **2**. The reaction of **2** with thionyl chloride followed by thiourea led a compound **5**. Oxidation of compound **2** with pyridinium dichromate(PDC) and successive treatment with Lawesson's reagent also afforded the same compound **5**. Cleavage of N-C₁₄ bond compound of **7** was carried out via two reaction sequence from the compound **4**. Finally, compound **10** was synthesized by a series of transformations from the compound **4**.

Keywords □ Phenolbetaine, Pyridinium dichromate, Lawesson's Reagent, Allocryptopine.

앞서 보고한바와 같이¹⁾ Betaine을 염산처리후 환원하여 C₁₃-OH(**2**)를 합성하고, OH체(**2**)를 SOCl₂로 처리하여 C₁₃-Cl(**3**)을 합성한후 thiourea를 작용하여 C₁₃=S(**5**)를 합성하였다.^{2,3)} C₁₃-OH(**2**)를 pyridinium dichromate(PDC)로 산화하여 C₁₃=O(**4**)를 합성후 Lawesson's reagent(LAS)를 작용하여 C₁₃=S(**5**)를 합성할 수 있었다.⁴⁾ C₁₃=O(**4**)를 (CH₃)₂SO₄로 처리하여 methyl화된 화합물 **6**을 합성후 Zn과 HOAc와 60°C 가열하여 N-C₁₄ Bond가 개열된 화합물 **7**을 얻었다.⁵⁻⁷⁾ C₁₃=O에 CH₃MgI를 작용하여 C₁₃에 OH기와 methyl기가 도입된 화합물 **8**을 합성하고 **8**을 SOCl₂처리하여 C₁₃에 Cl과 methyl기가 도입된 **9**를 합성하고 **9**에 2-methylaziridine을 작용하여 C₁₃에 methyl기와 2-

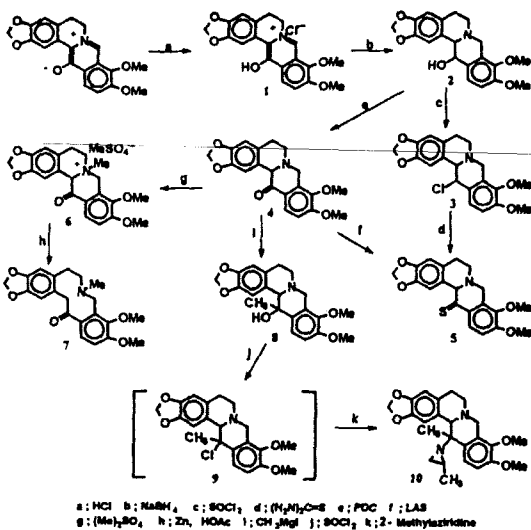
methylaziridine이 도입된 화합물 **10**을 합성하였다⁸⁻¹¹⁾ (Scheme 1).

실험방법

시약 및 기기

NMR은 Bruker AC-100F로 측정하였으며, 표준 물질은 TMS, 용매는 CDCl₃를 사용하였다. IR은 Bruker IFS-28로 KBr과 CHCl₃를 사용하고, 용점은 Fluke-51로 측정하고 흡착제는 Alumina neutral 90, E. Merck와 Silicagel은 Kieselgel 60G, 70~230 mesh, E. Merck제와 Berberine chloride는 Sigma chemical제품을 사용하였으며, 유기용매는 Wako chemical Co., Lawesson's reagent는 Aldrich chemical제품을 사용하고 기타용매는 재증류하여 사용하였다.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-961-0368 (팩스) 02-966-3885



a: HCl, b: NaBH₄, c: SOCl₂, d: (H₂N)₂C=S, e: PDC, f: LAS
g: (Me)₂SO₄, h: Zn, HOAc, i: CH₃MgI, j: SOCl₂, k: 2-Methylaziridine

Scheme 1—

2,3-Methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroberberine hydrochloride(1)의 합성

Berberinephenolbetaine 500 mg을 EtOH 100 ml에 1% HCl 0.5 ml를 가한 용액에 가하고, 2시간 reflux한 후 실온에서 방치하고 생성된 침전물을 여과 후 ethanol로 재결정하여 황색의 결정성 화합물 380 mg(76%)을 얻었다. 표준품과 혼용실험에서 융점강차가 없었다.

2,3-Methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroberberine-13-one(2)의 합성

화합물 1 380 mg(1 mmol)을 EtOH 130 ml에 현탁시키고 H₂O 4 ml를 가한 후 N₂ 기류하에서 NaBH₄ 180 mg(4 mmol)을 가하고 실온에서 3시간 교반한 후 용매를 감압유거하고 그 잔사를 CH₂Cl₂로 추출하고 H₂O 5 ml로 수세하고 무수 Na₂SO₄로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 잔사를 SiO₂-CH₂Cl₂: EtOAc(2:1)로 column chromatography(Rf 0.7)로 분리하여 황색의 결정성 화합물 220 mg(57.8%)을 얻었다.

m.p. 222~224°C

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹, 3320(OH), 2850, 2750(OCH₃)

NMR(in CDCl₃), δ : 7.34(2H, s, C₁₂-H), 6.94(1H, d, J=8.5Hz, C₁₁-H), 6.63(2H, d, J=2.2Hz, C₁-H,

C₄-H), 4.81(1H, br-s, C₁₃-H), 4.00(2H, s, C₈-H), 3.84(3H, s, OCH₃), 3.83(3H, s, OCH₃), 3.15(2H, t, J=6.5Hz, C₅-H)

2,3-Methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-chloro-5,6,7,8-tetrahydroberberine(3)의 합성

화합물 2 100 mg(0.3 mmol)을 무수 benzene 40 ml에 용해 후 SOCl₂ 55 mg(0.5 mmol)을 가하고 reflux후 용매를 감압 유거하여 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂로 추출하고 H₂O 4 ml로 수세하고 무수 Na₂SO₄로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 얻어진 잔사를 Al₂O₃-CH₂Cl₂: EtOAc(10:1)로 column chromatography(Rf 0.6)로 분리하여 적색의 결정성 화합물 40 mg(40%)을 얻었다.

m.p. 159~161°C IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹, 775(C-Cl)

NMR(in CDCl₃), δ : 8.86, 8.02(2H, each s, C₁-H, C₄-H), 7.49, 6.84(2H, each d, J=8.1Hz, C₁₁-H, C₁₂-H), 5.99(2H, s, OCH₂O), 4.58(1H, Bro, C₁₃-H), 3.92(2H, s, C₈-H), 3.88(6H, 2, OCH₃×2), 2.99(2H, t, J=6.5Hz, C₅-H)

2,3-Methylenedioxy-9,10-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydroberberine-13-one(4)의 합성

화합물 2 220 mg(0.6 mmol)을 CH₂Cl₂ 30 ml에 용해 후 PDC 560 mg(0.7 mmol)을 가하고 실온에서 3시간 교반한후 여과하여 PDC를 제거하고 용매를 감압유거하여 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂로 추출하고 H₂O 10 ml로 수세하고 무수 Na₂SO₄로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 그 잔사를 SiO₂-CH₂Cl₂: EtOAc(4:1)로 column chromatography(Rf 0.5)로 분리하여 미황색의 결정성 화합물 150 mg(68%)을 얻었다.

m.p. 120~122°C IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹, 3018(OCH₃), 1766(C=O)

NMR(in CDCl₃), δ : 7.82(1H, d, J=8.5Hz, C₁₂-H), 7.44, 6.94(2H, m, Aromatic-H), 6.61(1H, d, J=6.6Hz, C₁-H), 5.93(2H, s, OCH₂O), 4.51(2H, m, C₈-H), 3.94(3H, s, OCH₃), 3.92(3H, s, OCH₃), 3.39(2H, t, J=6.5Hz, C₅-H), 2.25(2H, m, C₆-H)

2,3-Methylenedioxy-9,10-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-13-thio-dibenzo[a,g]-quinolizine(5)의 합성

화합물 3 40 mg(0.1 mmol)을 EtOH 10 ml에 용해 후 thiourea 25 mg(0.2 mmol)을 EtOH 10 ml에

용해한 것을 가하고 5시간 reflux한후 용매를 감압유거하여 얻어진 잔사에 10% NaOH로 알칼리성으로한 후 CH_2Cl_2 로 추출하고 H_2O 3 ml에 수세하고 무수 Na_2SO_4 로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 얻어진 잔사를 $\text{SiO}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$: EtOAc(4 : 1)로 p-TLC(Rf 0.8)로 분리하여 갈색의 결정성 화합물 12 mg(30%)을 얻었다.

m.p. 167~169°C $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$, 1279(C=S), 2922, 2851(OCH_3)

NMR(in CDCl_3), δ : 7.81(1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.47 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.80(1H, m, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6.58(1H, m, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 6.03(2H, s, OCH_2O), 4.66(1H, m, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.91(6H, br-s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.81(2H, Bro, $\text{C}_8\text{-H}$), 2.50 (2H, t, $\text{J}=1.7\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$) 1.99(2H, t, $\text{J}=1.7\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$)

화합물 4 50 mg(0.15 mmol)을 toluene 30 ml에 용해 후 LAS 30 mg(0.075 mmol)을 가한 후 3시간 reflux 하고 50°C까지 냉각 후 H_2O 10 ml을 가하고 유기층을 분리하여 H_2O 3 ml로 수세하고 무수 Na_2SO_4 로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 그 잔사를 $\text{SiO}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$: EtOAc(4 : 1)로 p-TLC(Rf 0.8)로 분리하여 갈색의 결정성 화합물 16 mg(32%)을 얻었다. 기기분석치와 혼용시험에서 용점의 변화가 없어 동일 화합물 5로 확인하였다.

5,6,8,14-Tetrahydro-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-dibenzo[a,g]-quinolizine methyl-sulfate(6)의 합성

화합물 4 100 mg(0.3 mmol)을 무수 benzene 25 ml에 용해하고 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 0.3 ml(3 mmol)를 가하고 3시간 reflux후 실온까지 냉각 후 생성된 침전을 감압여과하여 황색의 결정성 화합물 80 mg(80%)을 얻었다.

m.p. 189~191°C $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$ 1708(C=O)

NMR(in DMSO), δ : 7.28(1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.17 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.06(1H, m, Aromatic-H), 6.79 (1H, m, Aromatic-H), 4.42(2H, br-s, $\text{C}_8\text{-H}$), 3.85 (3H, s, $\text{C}_9\text{-OCH}_3$), 3.80(3H, s, $\text{C}_{10}\text{-OCH}_3$), 3.33 (3H, s, MeSO_4), 3.19(3H, s, N-CH_3), 2.98(2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.51(2H, t, $\text{J}=1.9\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$)

5,6,7,8-tetrahydro-3,4-dimethoxy-10,11-methylenedioxy-6-methylbenzo[c,g]azecine-14-one(7)의 합성

화합물 6 80 mg(0.2 mmol)을 30% acetic acid 50

ml에 용해 후 Zn 2 g(30 mmol)을 가했다. 24시간 교반한후 여과하여 Zn을 제거하고 K_2CO_3 alkali성으로한 후 CH_2Cl_2 로 추출하고 H_2O 2 ml로 수세하고 무수 Na_2SO_4 로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 얻은 잔사를 $\text{SiO}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$: EtOAc(2 : 1)로 p-TLC(Rf 0.4)로 분리하여 담갈색의 결정성 화합물 15 mg(18.7%)을 얻었다.

m.p. 118~120°C $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$, 1734(C=O)

NMR(in CDCl_3), δ : 7.73(1H, d, $\text{J}=8.4\text{Hz}$, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 7.16(1H, d, $\text{J}=8.4\text{Hz}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6.01(2H, s, OCH_2O), 4.12(2H, t, $\text{J}=6.5\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.00(3H, s, $\text{C}_9\text{-OCH}_3$), 3.95(3H, s, $\text{C}_{10}\text{-OCH}_3$), 3.87(2H, s, $\text{C}_8\text{-H}$), 3.18(3H, s, N-CH_3), 2.79(2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.04 (2H, s, $\text{C}_{14}\text{-H}$)

5,6,8,14-Tetrahydro-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-hydroxy-13-methyl-dibenzo[a,g]quinolizine(8)의 합성

화합물 4 120 mg(0.35 mmol)을 무수 THF 30 ml에 용해하고 CH_3MgI 50 mg(0.3 mmol)를 가했다. 3시간 reflux한후 포화 NH_4Cl 로 미반응의 CH_3MgI 를 분해한 후 용매를 감압유거하여 얻은 잔사를 CH_2Cl_2 로 추출하고 H_2O 5 ml로 수세하고 무수 Na_2SO_4 로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 얻은 잔사를 $\text{SiO}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$: EtOAc(4 : 1)로 column chromatography(Rf 0.6)로 분리하여 황색의 결정성 화합물 55 mg(45.8%)을 얻었다.

m.p. 143~145°C $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$, 3260(C-OH), 2921 (OCH_3)

NMR(in CDCl_3), δ : 7.04~6.83(4H, m, Aromatic-H), 6.03(2H, s, OCH_2O), 5.14(1H, s, -OH), 4.68 (2H, s, $\text{C}_8\text{-H}$), 3.78(6H, br-s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 1.24 (3H, s, $\text{C}_{13}\text{-CH}_3$)

5,6,7,8,14-tetrahydro-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-methyl-13-(2-methylaziridine)dibenzo[a,g]quinolizine(10)의 합성

화합물 8 55 mg(0.15 mmol)을 무수 benzene 20 ml에 용해후 SOCl_2 20 mg(0.16 mmol)을 가한후 3시간 reflux한후 용매를 감압유거하여 얻은 잔사를 CH_2Cl_2 로 추출하고 H_2O 3 ml로 수세하고 무수 Na_2SO_4 로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 얻어진 9를 무수 benzene 15 ml에 용해후 2-methylaziridine 6 mg

(0.01 mmol)과 Et₃N 3 mg을 용해시킨 무수 benzene을 적가했다. 3시간 reflux한 후 용매를 감압유거하여 얻은 잔사를 CH₂Cl₂로 추출하고 H₂O 2 ml 수세하고 무수 Na₂SO₄로 건조 여과후 용매를 감압유거하여 얻은 잔사를 SiO₂-CH₂Cl₂:EtOAc(2:1)로 p-TLC (Rf 0.8)로 분리하여 담황색의 결정성 화합물 **10** 20 mg(28%)을 얻었다.

m.p. 131~133°C IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹, 1320(C-N)

NMR(in CDCl₃), δ : 7.62~6.98(3H, m, Aromatic-H), 6.75(1H, s, C₄-H), 6.05(2H, s, OCH₂O), 4.23(2H, br, C₈-H), 2.84(2H, m, C₅-H), 1.61(3H, s, aziridine-CH₃), 1.25(3H, s, C₁₃-CH₃), 0.88~1.20 (2H, br-s, aziridine-H)

결과 및 고찰

Protoberberine의 C₁₃ 위치를 변형하여 여러가지 Group을 도입할 목적으로 C₁₃-OH(**2**), C₁₃-Cl(**3**), C₁₃=O(**4**)로 유도후 Cl체(**3**)에 (H₂N)₂C=S처리하여 C₁₃=S(**5**)를 합성할 수 있었으며, ketone체(**4**)에 LAS작용하여 (**5**)를 합성하는것과 수득량이 차이가 없었으며, ketone체(**4**)에 CH₃MgI 작용후 가수분해하여 C₁₃에 methyl과 OH기 도입된(**8**)을 합성하고 SOCl₂ 처리로 C₁₃에 methyl기와 chloro가 도입된 **9**를 얻을수 있었다. **9**에 2-methylaziridine작용하여 C₁₃에 methyl기와 Aziridine의 도입된 **10**을 합성하였다. 화합물 **2, 3, 4, 6** 및 **8**은 수득량이 비교적 양호하나, **5, 7** 및 **10**은 수득량이 불량하며 **7**은 미확인 부생물이 2종류 존재하였다.

결 론

예측한 화합물을 합성할 수 있었으나 화합물 **7**에서 미확인 구조물을 확인할것과, 화합물 **8, 9** 및 **10**의 C₁₃에 대한 입체 이성을 검토하고 분리후 각각의 활성을 비교하고자 하며 수득량을 향상시키는 조작방법의 개량도 아울러 검토하고자 한다.

문 헌

1) Hwang, S. H., Kim, J. H., Yim, H. Y. and Kim,

S. K. : Synthesis of 8-methyl-8,14-cycloberberine derivatives. *Yakhak Hoeji* **38**, 451 (1994).

- 2) Hwang, S. H., Yim, H. Y., Woo, S. J., Kim, J. H. and Kim, S. K. : Synthesis of protoberberine Related compounds and its activities. *Yakhak Hoeji* **39**, 36 (1995).
- 3) Hanaoka, M., Kim, S. K., Inoue, M., Nagami, K., Shimada, Y. and Yasuda, S. : Chemical transformation of protoberberines(VII). *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 1434 (1985).
- 4) Hanaoka, M., Cho, W. J., Marutoni, M. and Mukai, C. : Chemical transformation of protoberberines(XI). *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 195 (1987).
- 5) Yoshida, T., Moriyama, Y. and Nakano, S. : Fluorescence properties of 2-substituted 6-7- or 8-methoxyquinoline-4-carboxylic acid Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 1322 (1992).
- 6) Hori, N., Tsukamoto, G., Imaura, A., Ohashi, M., Saito, T. and Yoshino, K. : Novel Disease modifying Antirhumatic Drugs. 1. Synthesis and Antiarthritic activity of 2-(4-methylphenyl) benzothiazoles. *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 2387 (1992).
- 7) Higashino, T., Takemoto, M. and Hayashi, E. : Reaction of 4-Aroylquinazolines with Sodium hydroxide. *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 1351 (1985).
- 8) Hanaoka, M., Inoue, M., Takahashi, M. and Yasuda, S. : Ring Diversion of protoberberine alkaloids conversion of berberine into Non-Naturally occuring 11,12-oxygenated protoberberines. *Heterocycles* **19**, 31 (1982).
- 9) Kim, S. K., Kwon, C. H., Yook, C. S., Rho, Y. S., Seo, S. H., Choung, S. Y., Chung, S. H., Kim, D. H. and Hwang, S. H. : Synthesis of protoberberine derivatives and their biological activities. *Yakhak Hoeji* **36**, 1 (1992).
- 10) Kim, S. K., Kim D. H., Chung, K. H., Hwang, S. H. and Kim, J. H. : Synthesis of protoberberine related compound and their Antifungal activities. *Yakhak Hoeji* **38**, 91 (1994).
- 11) Hanaoka, M., Mitsuoka, T., Yasuda, S. and Kim, S. K. : A convenient transformation of spyrobenzylisoquinolins to dehydrophthalide isoquinolines. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 3739 (1988).