

Calycotomine의 입체선택적 합성 연구

양정은 · 정재경[#]

충북대학교 약학대학

(Received April 30, 2009; Revised May 15, 2009; Accepted May 16, 2009)

Studies Directed Toward Asymmetric Total Synthesis of Calycotomine

Jung-Eun Yang and Jae-Kyung Jung[#]

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

Abstract — Synthetic studies directed toward an asymmetric total synthesis of calycotomine, an representative tetrahydroisoquinoline, are described. The application of *N*-*tert*-butane sulfinyl chiral auxiliary to the Pictet-Spengler type reaction for the efficient synthesis of tetrahydroisoquinoline skeleton has been also investigated.

Keywords □ tetrahydroisoquinoline, Pictet-Spengler reaction, alkaloid, *N*-*tert*-butane sulfinyl, calycotomine

알칼로이드(alkaloid)는 상대적으로 적은 분자량을 가지고 있음에도 불구하고 다양한 생리활성을 가짐으로 인해 생체 기능 및 의약품에 있어서 매우 중요한 위치를 차지하고 있으며 이에 따라 많은 학자들의 관심이 되어왔다.^{1,2)}

특히 이들 알칼로이드(alkaloid)들 중에서 tetrahydroisoquinoline계 화합물이나 tetrahydro β -carboline계 화합물들은 SciFinder (database)검색 결과 30,000개 이상의 많은 화합물들이 검색되고 있다. 또한, World Drug Index 검색에서 약 200개 이상의 tetrahydroisoquinolin계 및 tetrahydro β -carboline계 화합물의 의약화학 (medicinal chemistry)분야에서 사용됨을 알 수 있다 (Fig. 1).^{3,4)}

이러한 점에서 tetrahydroisoquinoline 기본 골격은 몇 가지 질병 치료 작용의 약효를 가지는 대표적인 "privileged" 구조 또는 약물분자 구조로서 알려져 있으며, 특히 anticancer, antibacterial, analgesic, cytostatic activity 등의 다양한 생리활성을 보인다. 구체적으로 이들 화합물은 M3 muscarine receptor antagonist, tyrosine hydroxylase (TH) gene inductor, serotonin 2B receptor antagonist 등의 약물학적 특성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.³⁾

저자 등은 지금까지 보고된 기존의 tetrahydroisoquinoline 계

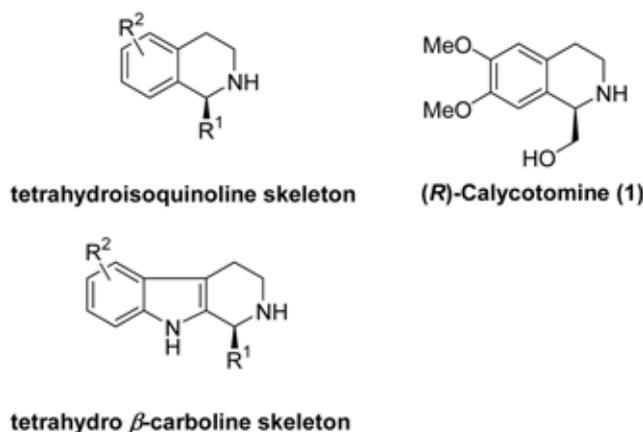


Fig. 1 – Representative target skeleton.

및 tetrahydro β -carboline 계 알칼로이드(alkaloid) 화합물의 합성 방법에 비해 보다 일반적이며, 기질 특이성이 없고 실용적으로 적용할 수 있는 효율적인 합성 방법을 개발한 바 있으며, 이를 토대로 다양한 생리활성을 가지는 알칼로이드(alkaloid) 화합물의 기본 골격 합성에 효율적으로 적용될 수 있음을 calycotomine⁵⁾의 전합성을 통해 보고한 바 있다.⁶⁾

일반적으로 tetrahydroisoquinoline계 알칼로이드의 1번 위치의 입체 탄소의 배열에 따라 생물학적 또는 약물학적 활성을 가지는 것이 많다는 것은 이미 널리 알려진 바 있다. 따라서 앞서 연구한 calycotomine의 1번 위치에 stereochemistry를 입체 선

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-2635 (팩스) 043-268-2732
(E-mail) orgikjung@chungbuk.ac.kr

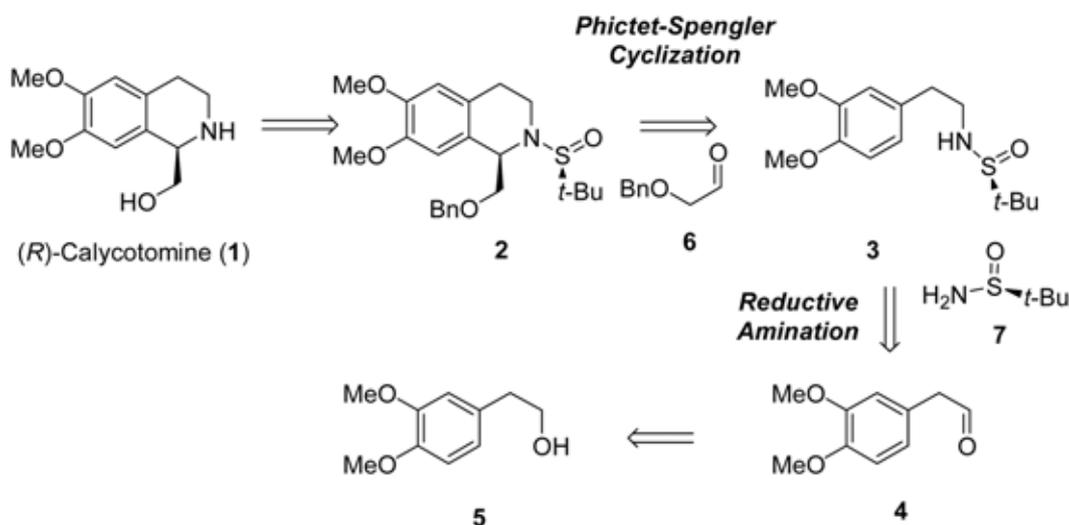


Fig. 2 – Retrosynthesis of (R)-calycotomine (1).

택적으로 조절하여 (R)-calycotomine의 비대칭 전합성(asymmetric total synthesis)하고자 하였다. 이를 위해 다음과 같은 역합성(retrosynthesis) 계획을 세웠다(Fig. 2).

1번 위치의 chiral 탄소를 조절하기 위해 chiral *N*-sulfinyl 기를 이용하고자 계획하였다. *N*-Sulfinyl imine은 α -branched amines, α,α -dibranched amines, α - and β -amino acids, aziridines, α - and β -aminophosphonic acids⁷⁻¹⁰와 같은 chiral amine의 비대칭 합성에 다목적으로 사용 가능한 중간체로 알려져 있다. 이 중에서도 Ellman 등에 의해 개발된 *tert*-butanesulfinyl amine¹¹를 사용한 경우 diastereoselectivity가 매우 우수하며, 합성법이 매우 용이하다는 장점을 가진다. 따라서, *N-tert*-butanesulfinyl imines을 중간체로 합성하고, 이 중간체를 새로운 합성 방법에 도입함으로써 선택적인 (R)-calycotomine의 합성이 용이할 것으로 예상하고 합성에 이용하고자 하였다. Sulfinamide 3은 출발 물질인 alcohol 5로 부터 Swern oxidation하여 aldehyde 4를 합성한 후, chiral amine 7과 reductive amidation 하여 합성되어 질 수 있을 것으로 계획하였다. 그리고 Pictet-Spengler 반응¹² 통해 tetrahydroisoquinoline 골격(2)을 입체 선택적으로 합성하고, 두 개의 보호기를 탈보호 하여 목적하는 calycotomine (1)을 합성할 수 있을 것으로 생각하였다.

실험방법

시약 및 기기

IR(Infrared) spectra는 Jasco FT/IR 300E를 사용하여 측정하였으며 cm^{-1} 으로 나타내었다. ^1H NMR spectra는 Bruker DPS300과 DPS500 Spectrometer를 이용하여 측정하였으며 chemical shift는 ppm(pars per million)으로, coupling constant

는 Hz(hertz)로 나타내었다. Low resolution mass spectra는 VG Trio-2 GC-MS를 사용 하였으며 Column chromatography용 silica gel(230~400 mesh, Merk)를 사용하였고 TLC(Thin Layer Chromatography)는 Kieselgel 60 F₂₅₄ plate(silicagel 60, 0.25 mm 두께, Merk)를 사용하였다. 실험에서 사용한 대부분의 시약들은 Aldrich 등에서 구입한 시약을 사용하였으며, 정제가 필요한 경우에는 기존의 알려진 방법대로 정제하여 사용 하였다.

(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetaldehyde (4)

질소 기류 하에서 oxalyl chloride(0.058 ml, 0.66 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (0.5 ml)에 녹인 후 dimethylsulfoxide(DMSO, 0.097 ml, 1.37 mmol)를 -78°C 에서 가하였다. -78°C 에서 30분 교반 후 알콜 5(100 mg, 0.55 mmol)을 적가하였다. -78°C 에서 30분 교반 후 -60°C 로 온도를 올리고 다시 30분 교반한다. -60°C 에서 Et_3N (0.38 ml, 2.75 mmol)을 적가하고 1시간 동안 교반한다. 반응을 종료하고 ethyl acetate로 3회 추출하였다. 유기층을 물, brine으로 세척하고 MgSO_4 로 건조한 다음 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc} : \text{hexanes} = 1 : 2$)하여 무색 오일의 알데하이드 4(63 mg, 64%)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.71(t, 1H, $J=2.5$ Hz), 6.85(d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.73(dd, 1H, $J=8.1, 1.9$ Hz), 6.69(s, 1H), 3.86(s, 6H), 3.61(d, 2H, $J=2.4$ Hz); MS(FAB) m/z 180(M^+).

2-Methyl-propane-2-sulfinic acid[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amide (3)

알데하이드 4(100 mg, 0.56 mmol), 2-methylpropane-2-sulfinic acid amide 7(68 mg, 0.56 mmol) 그리고 copper sulfate(130

mg, 0.81 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (2 ml)에 녹인 후, 실온에서 24시간 반응하였다. 반응 종료 후 celite를 이용하여 여과하고, 감압 농축 하여 오일 상의 imine **8**을 얻었다. 얻어진 생성물을 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 그대로 사용하였다.

앞에서 얻은 imine **8**을 질소 기류 하에서 무수 THF(3 ml)에 녹인 후 acetic acid(47 mg, 0.78 mmol)를 넣었다. 1시간 동안 교반한 후 sodium cyanoborohydride(49 mg, 0.78 mmol)을 천천히 넣었다. 실온에서 12시간 교반 후 MeOH로 반응을 종료하고 ethyl acetate로 3회 추출하였다. 유기층을 물, brine으로 세척하고 MgSO_4 로 건조한 다음 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : hexanes=1:2)하여 무색 오일의 *N*-sulfinylamide **3**(75 mg, 47%)을 얻었다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.82~6.74(m, 3H), 3.87(s, 3H), 3.85(s, 3H) 3.45(m, 1H), 3.32(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.78(m, 1H), 1.17(s, 9H); MS(FAB) m/z 285(M^+).

1-Benzoyloxymethyl-6,7-dimethoxy-2-(2-methyl-propane-2-sulfinyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**2**)

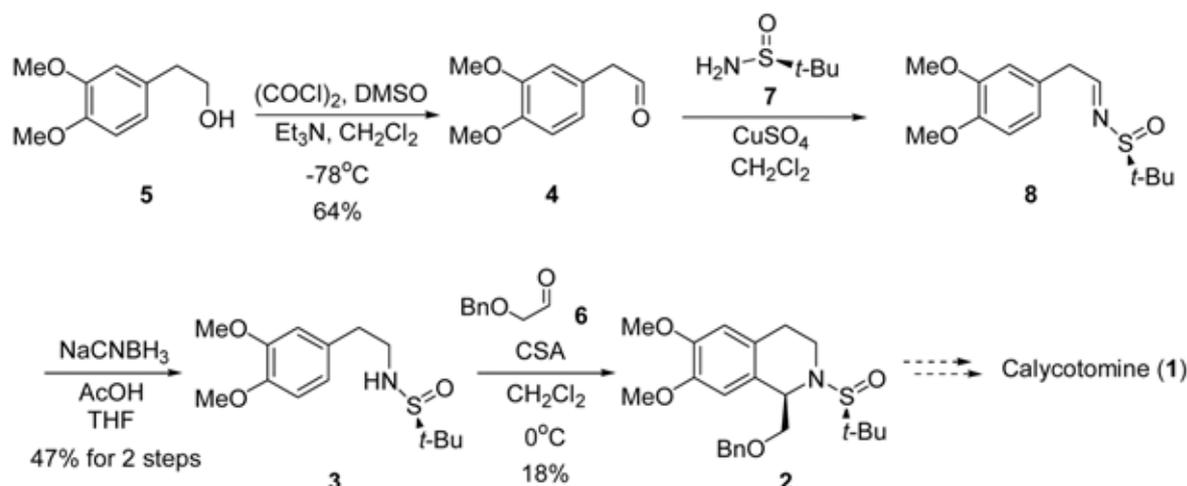
N-sulfinylamide **3**(30 mg, 0.11 mmol)과 알데하이드 **6**(83 mg, 0.55 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (2 ml)에 녹인 후, 0°C 로 냉각하였다. CSA(13 mg, 0.056 mmol)를 가하고, 같은 온도에서 10시간 동안 교반하였다. Et_3N 을 가하여 반응을 종료하고, 용매를 감압농축한 후, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : hexanes=1:3)하여 약 10:1의 diastereomeric mixture로 목적하는 생성물 **2**(8.2 mg, 18%)를 얻었다. **Major Diastereomer**; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.25(m, 5H), 6.78~6.62(m, 2H), 4.87(t, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.53(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.25-3.45(m, 3H), 3.35(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.63(m, 1H), 1.24(s, 9H); MS(FAB) m/z 417(M^+).

실험결과 및 고찰

본 연구에서는 calycotomine(**1**)의 1번 탄소에 입체 선택성을 조절하고자, 앞서 보고한 방법⁶⁾과는 다른 새로운 합성과정을 모색하였다. 3,4-Dimethoxyphen-ethylalcohol(**5**)을 출발 물질로 하여 1번 탄소의 입체화학이 선택적으로 도입된 (*R*)-calycotomine(**1**)을 합성하고자 하였다. Aldehyde **4**는 출발 물질인 alcohol **5**를 COCl_2 (oxalyl chloride)와 DMSO(dimethylsulfoxide), Et_3N 을 CH_2Cl_2 조건하에서 반응하는 Swern oxidation을 통하여 64%의 수율로 얻었다. 이렇게 합성된 aldehyde **4**에 CuSO_4 를 CH_2Cl_2 조건 하에서 사용하여 *N*-sulfinyl amide **8**과 반응하여 *N*-sulfinyl imine **8**을 합성하였다.¹¹⁾ Imine **8**을 환원하여, 목적하는 amine **3**을 얻기 위해 다양한 반응 조건을 검토한 결과 acetic acid로 활성화(activation)한 후 NaCNBH_3 를 사용하는 환원 반응 조건을 이용하여 *N*-sulfinyl amide **3**을 약 47%의 수율로 얻었다. *N*-Sulfinyl amide **3**을 문헌상에 보고된 바 있는 대표적인 Pictet-Spengler 반응 조건을 적용하여 환화 반응(cyclization)함으로써 목적하는 tetrahydroisoquinoline 골격(**2**)을 입체 선택적으로 얻을 수 있을 것이라 기대하였다. 하지만, Lewis acid($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$, TMSOTf, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 등) 또는 무기산(HCl 등)을 이용하는 대부분의 반응 조건에서 원하는 환화반응 생성물을 얻지 못하였다. 그러나 CAS(10-camphosulphonic acid)를 사용하였을 때,¹³⁾ 비록 수율은 떨어지지만(18%), 목적하였던 생성물(**2**)을 약 10:1의 diastereomer로 얻을 수 있었다. 생성물의 입체화학의 확인 및 수율 개선 등의 문체점은 반응조건의 확립을 통해 개선될 수 있을 것으로 기대된다.

결론

결론적으로 본 연구에서는 tetrahydroisoquinoline계 알카로이



Scheme 1.

드의 대표적인 화합물인 calycotomine(1)의 비대칭 전합성을 위한 바탕을 마련하였으며, 이를 통해 많은 생리활성을 가지고 있는 것으로 보고된 tetrahydroisoquinoline계 알카로이드의 전합성에 응용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 환화 반응시 입체선택성 및 수율의 개선을 위해, 본 연구팀이 이미 보고한 바 있는 *N*-acyliminium을 경유하는 방법의 적용이 현재 연구 중에 있다.

감사의 말씀

이 논문은 2007학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Bentley, K. W. : The Isoquinoline Alkaloids. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands (1998).
- Scott, J. D. and Williams, R. M. : Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics. *Chem. Rev.* **102**, 1668 (2002).
- Audia, J. E., Evrard, D. A., Murdoch, G. R., Droste, J. J., Nissen, J. S., Schenck, K. W., Fludzinski, P., Nelson, D. L. and Cohen, M. L. : Potent, Selective tetrahydro- β -carboline antagonists of the serotonin 2B (5HT_{2B}) contractile receptor in the rat stomach fundus. *J. Med. Chem.* **39**, 2773 (1996).
- Kleeman, A., Engel, J., Kutscher, B. and Reichert, D. : Pharmaceutical Substances, 4th Ed., Thieme, New York (2001).
- Kaufman, T. S. Approaches to the total synthesis of calycotomine, a widespread 1-hydroxymethyl-substituted simple tetrahydroisoquinoline. *Synthesis* 339 (2005).
- Yang, J.-E., In, J.-K., Lee, M.-S., Kwak, J.-H., Lee, H., Lee, S. J., Kang, H.-Y., Suh, Y.-G. and Jung, J.-K. : Synthesis of calycotomine via Pictet-Spengler type reaction of *N,O*-acetal TMS ethers as *N*-acyliminium ion equivalents. *Bull. Korean Chem. Soc.* **28**, 1401 (2007).
- Liu, G., Cogan, D. and Ellman, J. A. : Catalytic asymmetric synthesis of *tert*-butanesulfinamide. Application to the asymmetric synthesis of amines. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 9913 (1997).
- Cogan, D. A. and Ellman, J. A. : Asymmetric synthesis of alpha, alpha-dibranched amines by the trimethylaluminum-mediated 1,2-addition of organolithiums to *tert*-butanesulfinyl ketimines. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 268 (1999).
- a) Davis, F. A., Zhou, P. and Chen, B.-C. : Asymmetric synthesis of amino acids using sulfinimines (thiooxime S-oxides). *Chem. Soc. Rev.* **27**, 13 (1998).
- Mikolajczyk, M., Lyzwa, P., Drabowicz, J., Wieczorek, M. W. and Blaszczyk, J. : A highly efficient asymmetric synthesis of beta-aminophosphonic acids via addition of alpha-phosphonate carbanions to chiral, enantiopure sulfinimines. *Chem. Commun.* 1503 (1996).
- Liu, G. C., Cogan, D. A., Owens, T. D., Tang, T. P. and Ellman, J. A. : Synthesis of enantiomerically pure *N-tert*-butanesulfinyl imines (*tert*-butanesulfinimines) by the direct condensation of *tert*-butanesulfinamide with aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* **64**, 1278 (1999).
- Cox, E. D. and Cook, J. M. : The Pictet-Spengler condensation - A new direction for an old reaction. *Chem. Rev.* **95**, 1797 (1995).
- Gremmen, C., Willemsse, B., Wanner, M. J. and Koomen, G.-J. : Enantiopure tetrahydro- β -carbolines via PictetSpengler reactions with *N*-sulfinyl tryptamines. *Org. Lett.* **2**, 1955 (2000).