

## Malon acid Ester 誘導體와 尿素와의 縮合에 關한 研究

鞠 採 豪 · 趙 潤 相 · 朱 尙 涉

(Received April 20, 1974)

Che Ho Cook, Youn Sang Cho and Sang Sub Jew:  
Studies on the Condensation with Malonates and Urea.

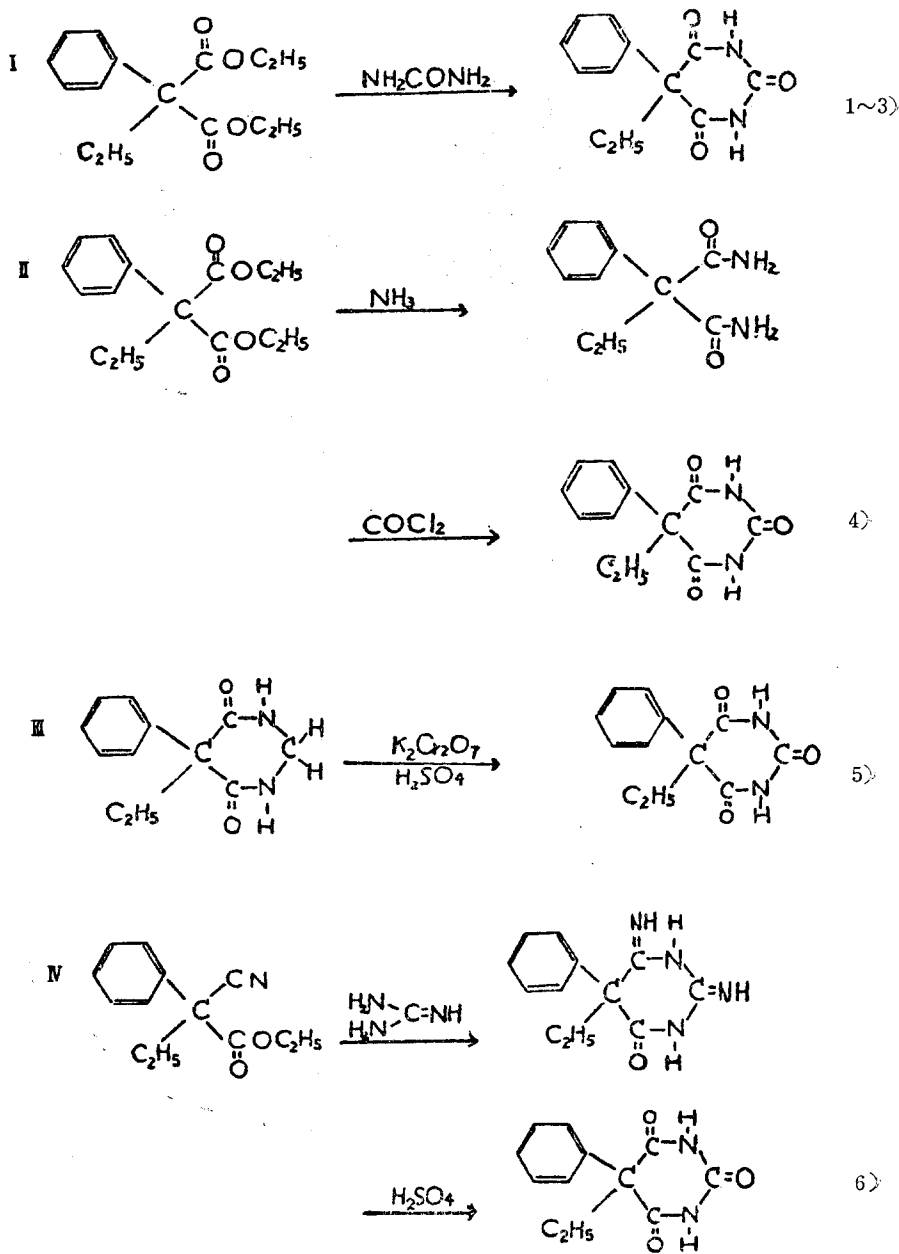
**Abstract** — The by-products which were occurred in the synthesis of 5-ethyl-5-phenyl barbituric acid were isolated by column chromatography combined with gas-liquid chromatography and were identified by elemental analysis, ir, nmr and mass spectroscopy; major by-products were ethyl  $\alpha$ -phenylbutyrate and  $\alpha$ -phenylbutyramide. The alkoxide which was known to be a condensation agent not only accelerated the condensation but also did the decarboxylation. And the entity concerned with the condensation with diethyl ethylphenylmalonate was not urea but N-monosodium urea.

催眠, 鎮靜劑로서 脂肪族 alcohol 類, ketone 類, urethane 類 및 barbituric acid 類等 많은 化合物이 쓰이고 있으나 그중에서도 가장 龍大하고 實用的인 藥品으로 쓰이며 2,500餘種의 誘導體가 發表되었고 그중 60種 以上이 實用되고 있는 barbituric acid 誘導體는 그 作用機轉도 繼續 檢討되고 있으나 合成面에서 볼때 原料에 對하여 收率이 낮은데도 不拘하고 傳來의 方法으로 製造되고 있는 實情이다. 이 點을 考慮하여 Schme I 과 같이 여러가지 合成法이 講究되어 製法改良에 애쓰고 있다.

製法 I 은 diethyl malonate 를 sod. alkoxide 存在下 urea 와 縮合시키는데 縮合劑로서 sod. methoxide, sod. ethoxide, sod. butoxide 等を 使用하면서 附隨되는 反應條件을 改良하고자 한 것이며 特히 suknevich 等<sup>7)</sup>은 5-ethyl-5-phenyl barbituric acid 合成時 butoxide 로 縮合시킬때 가장 좋은 結果를 얻었다고 報告하고 있으나 그래도 70%線을 넘지 못하고 있다.

製法 II 는 加壓條件과 毒性인 phosgene 을 使用하는 不便한 點이 있고, 製法 III 은 hexahydropyrimidine-4,6-dione 을 黃酸酸性에서 酸化시키는 無理가 同伴하는 實情에 있다.

따라서 普偏의인 製法 I 을 改善하고자 하는 意圖가 philips<sup>8)</sup>에 依하여  $C_2H_5ONa$  를 縮合劑로 쓰되 diethyl malonate 와 urea 의 混溶에 phenolphthalein 을 指示藥으로 添加하여 sod.



Scheme. I—Preparations of 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid

ethoxide 를 少量씩 滴加하는 方法도 모색되고 있다.

그러나 이러한 努力에도 不拘하고 좋은 收率로 合成하는 方法이 아직도 開發되지 않고 있다. 따라서 著者等은 普遍的인 製法인 I 法을 檢討하여 收率을 低下시키는 根本的인 原因을 알고저 5-ethyl-5-phenyl barbituric acid (phenobarbital)을 對象으로하여 副反應으로 生成하는 化合物을 究明하였으며 縮合反應의 機轉 및 副產物生成에 가장 重要한 反應過程을 究明하였다.

## 實 驗

**5-Ethyl-5-phenyl barbituric acid 의 合成**— 還流冷却器를 裝置한 反應器에 absolute ethanol 150 ml 를 넣고 금속 sodium 13.8g(0.6 mole)를 넣어 녹히고 diethyl ethyl phenyl malonate 26.5g (0.1 mole)와 urea 24g (0.4 mole)를 넣고 magnetic stirrer 로 攪拌하면서 4 hrs. 反應시킨다.

每時間마다 反應液 1 ml 를 取하여 蒸溜水 2 ml 와 混和하고 30% HCl 0.5 ml 를 加하여 酸性으로 한後 ether 3 ml 로 抽出하고 ether 層을 물 2 ml 로 洗滌한 다음 無水芒硝로 脫水하여 glc로 反應狀態를 觀察하였다(Fig. 1).

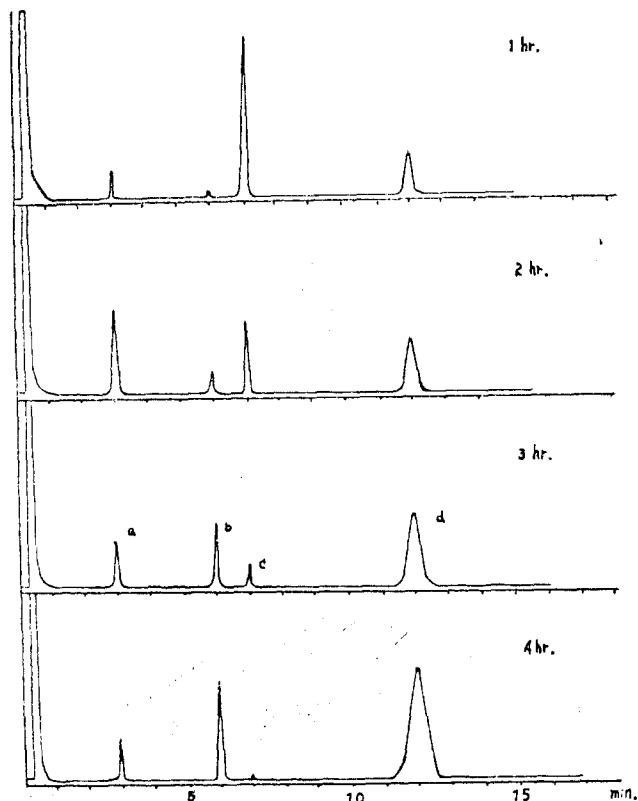


Fig. 1—The gaschromatogram of reaction mixture, coulumn: OV-17, 4mm×2m, chromosorb W, temp.: 140°~260° (10°/min), N<sub>2</sub>: 40ml/min, detector: F.I.D.

Fig. 1 에서 보는 바와같이 反應은 時間이 經過함에 따라 成分 c는 消滅돼가고 a, b 및 d의 量은 增加해 간다. 原料인 diethyl phenylethylmalonate 와 生成物인 phenobarbital의 標準物質을 glc의 同一條件下에서 確認한 結果 c는 原料이며 d는 生成物임을 알았으며 a와 b는 副生物임을 알았다.

混合物的 分離 一 위의 反應을 4 時間시킨 內容物을 Chart I의 法에 依하여 系統的으로 分離하였다.

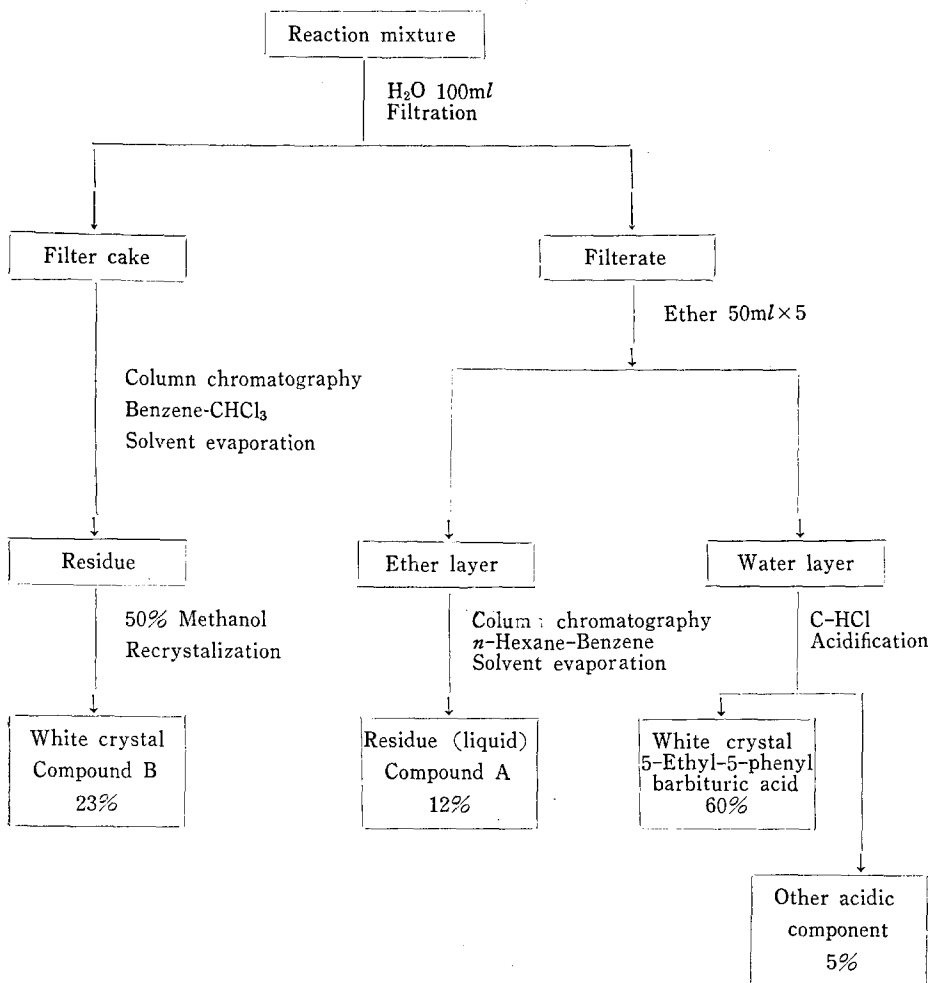


Chart 1—The separation of reaction mixture

分離한 副生物 A와 B는 glc上에서 各各 a, b로 確認되었으며 A는 刺戟性 芳香液體이며,  $C_{12}H_{16}O_2$  (C 74.15; H 7.85, Found C 74.41; H 7.53) bp  $238^\circ$  ir  $\nu_{max}^{Nujol}$   $cm^{-1}$  1740

(-COO-)로써 ethyl  $\alpha$ -phenyl butyrate 로 推定되며 B는 白色結晶이며 mp 85~86° ir  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3840, 3260 (-CONH<sub>2</sub>) 1670<sup>9)</sup> (-CONH<sub>2</sub>), nmr(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90 (3H, triplet, CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 2.00 (2H, multiplet, HC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 3.75 (1H, triplet, HNC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) 5.85 (2H, doublet, -CONH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 處理에 의하여 소실) 7.25 (5H, singlet arom. H), mass spectrum m/e; 163(M<sup>+</sup>), 148(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 135(M<sup>+</sup>-OH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>), 119(M<sup>+</sup>-CONH<sub>2</sub>) 44(-CONH)로써  $\alpha$ -phenyl butyramide 로 推定되었다.

**縮合劑의 使用比와 副生物과의 關係** — 上記 실험에서 縮合劑인 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa의 量에 따라 副生物인 ethyl  $\alpha$ -phenyl butyrate의 生成에 影響이 있음을 관찰하였던 바 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa/DEPM = 1.5, 3, 5 (mol比) (DEPM은 diethyl ethylephenylmalonate의 略)의 比로 縮合劑 使用量을 增加시키면 ethyl  $\alpha$ -phenylbutyrate의 生成量이 增加하였다(glc에 依한 分析).

또한 NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>를 加하지않고 DEPM 0.1 mol에 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa 0.5 mol을 加한後 1時間동안 80°C로 加溫하면 主生成物이 ethyl  $\alpha$ -phenyl butyrate임이 確認되었다(Fig. 2). Fig. 2의 peak B는 常法에 依하여 分離한 바 C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (C 63.63; H 5.74; Found C 63.65; H 5.50) mp 155~6°, ir  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$  3,200~3,000 $\text{cm}^{-1}$  (doublet) (-COOH) 1,700  $\text{cm}^{-1}$  (-COOH)로 ethyl phenylmalonic acid임을 確認했다. 이것 역시 Inman氏의 方法에 依한 barbiturate 合成時 生成되는 少量의 副產物임을 glc에 依해 同定하였다.

**Urea의 使用比와 副生物과의 關係** — urea의 使用比가 副生物인 ethyl  $\alpha$ -phenylbutyrate,  $\alpha$ -phenylbutyramide의 生成에 미치는 影響을 알기 爲하여 DEPM 0.1 mol과 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa 0.3

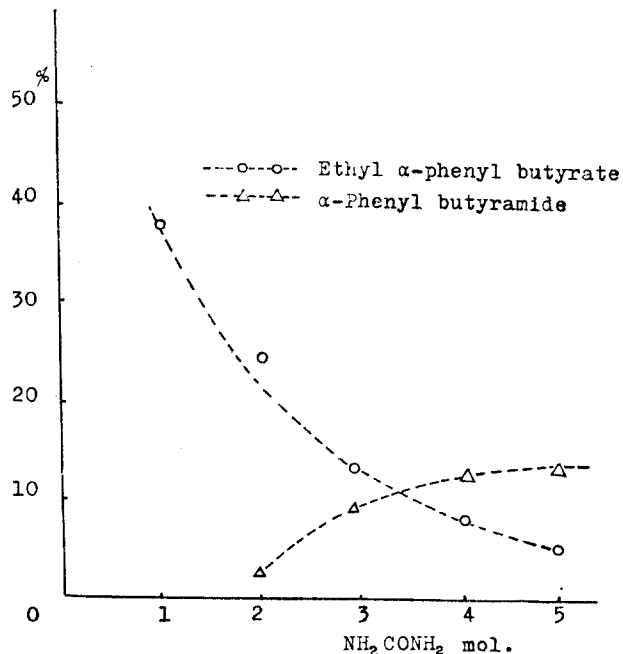


Fig. 3—The behavior of ethyl  $\alpha$ -phenyl butyrate and  $\alpha$ -phenyl butylamide at several conditions

mol 에 urea 를 0.1 mol, 0.2 mol, 0.3 mol, 0.4 mol, 0.5 mol 를 各各 넣어 反應시켜 副產物의 量을 glc 로 檢討하였다. 定量的인 討檢를 爲해 ethyl  $\alpha$ -phenyl butyrate,  $\alpha$ -phenylbutramide 및 DEPM 을 標準品으로하여 絶對標準法에 依하여 peak 의 높이로서 檢量線을 作成하여 위의 反應條件下에서의 結果를 分析한 바 Fig. 3 과 같다.

**DEPM 과 sodium urea 와의 縮合** — 앞서 언급된 一連의 實驗에서 副反應을 일으키는 本體는  $C_2H_5ONa$  로 推定되어  $C_2H_5ONa$  가 存在치 않는 狀態에서 DEPM 과 urea 를 縮合시킬 目的으로 먼저 urea 에 當 mol 의  $C_2H_5ONa$  의 ethanol 溶液을 加하여 30分間 還流시킨 後 減壓으로 溶媒를 溜去하여, 潮解性的인 白色結晶인  $NaNHCONH_2$  를 얻고<sup>10)</sup> DEPM 과  $NaNHCONH_2$  를 alcohol 類가 아닌 溶媒인 N,N-dimethyl formamide 中에서 縮合시킨 結果 Fig. 4 와 같이 phenobarbital 이 生成될을 볼 수 있었다. 이것으로 미루어보아  $C_2H_5ONa$  는  $NaNHCONH_2$  를 만드는데 必要할 것으로 생각되어 위에서의 反應을 alcohol 類中에서 反應시켜 常法과 比較한 結果는 Fig. 5 와 같다.

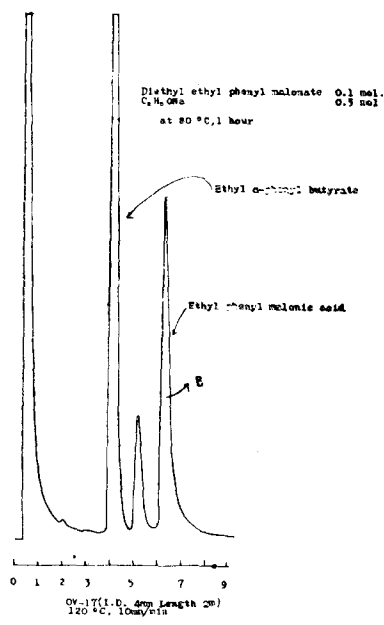


Fig. 2 —The gaschromatogram of reaction mixture

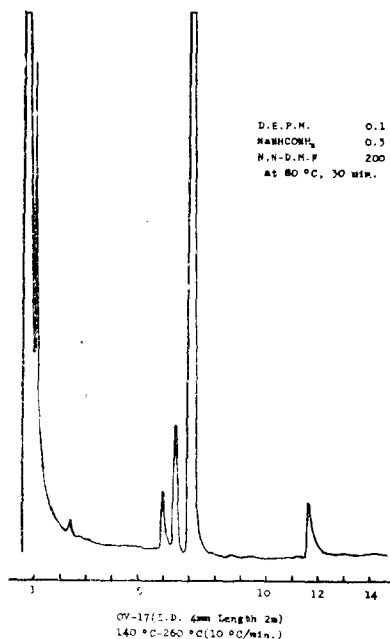


Fig. 4 —The gaschromatogram of reaction mixture

또 alcohol 類를 反應溶媒로 使用했을 경우 例컨데 methanol 을 使用했을 때 DEPM 는 縮合劑인 強鹽基存在下 一部는 dimethyl ethylphenylmalonate 가 되어 이것이 二次的으로 urea 와 縮合이 이루어지는 것도 알 수 있었다. Fig. 6 의 경우는 副生物도 methyl  $\alpha$ -phenylbutyrate 가 되었다.

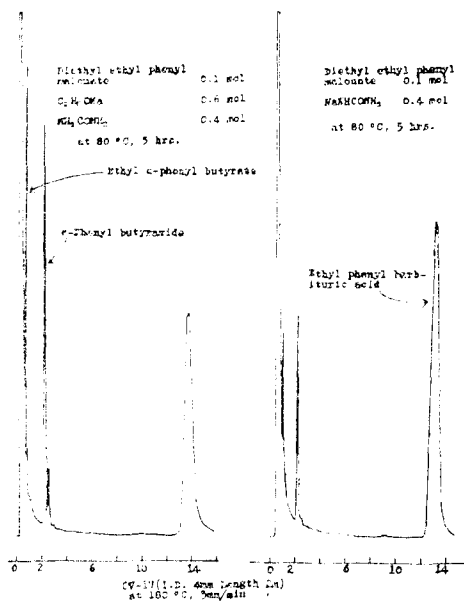


Fig. 5—The gaschromatogram of reaction mixture

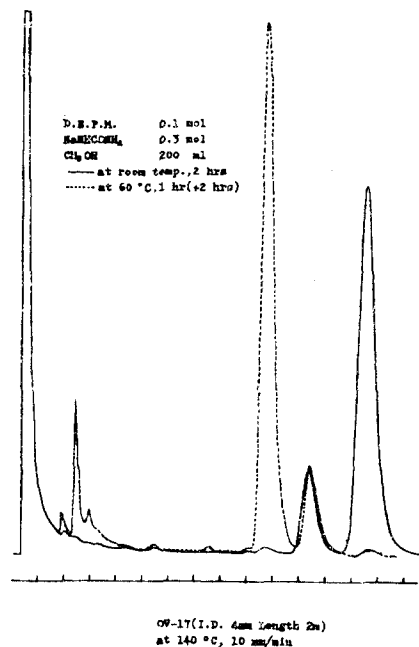
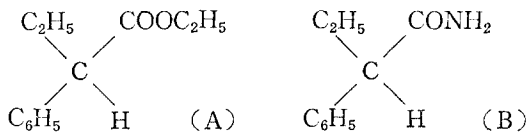


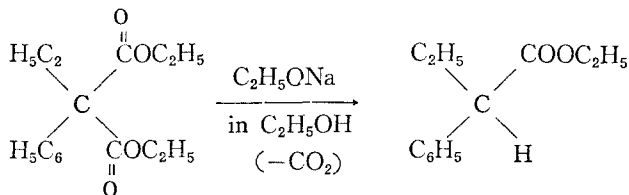
Fig. 6—The gaschromatogram of reaction mixture

考察 및 結論

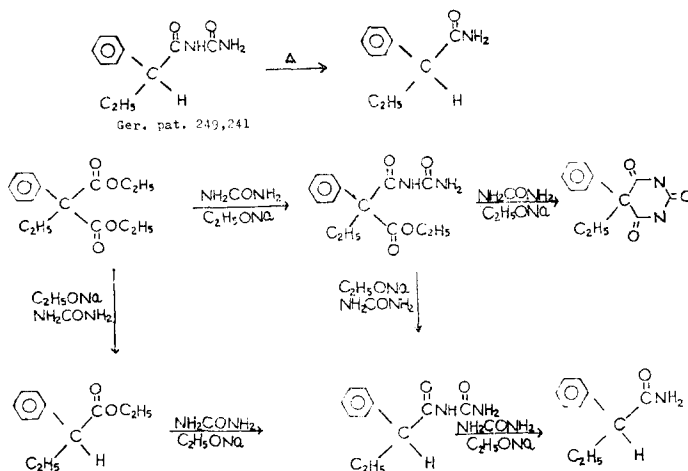
1) Malon acid ester類와 urea 를  $C_2H_5ONa$  存在下 縮合시킬 때 ethyl  $\alpha$ -phenylbutyrate (A) 와  $\alpha$ -phenylbutyramide (B)가 副生함을 分離 確認하였다.



2) 實驗 3)의 結果로 부터  $C_2H_5ONa$  가 DEPM 을 分解시켜 ethyl  $\alpha$ -phenyl butyrate 가 生成됨을 알았으며 極少量의 ethylphenyl malonic acid 로도 分解됨을 確認하였다.



3)  $\alpha$ -phenyl- $\alpha$ -ethyl acetyl urea 를 加熱하면 定量的으로  $\alpha$ -phenyl butyramide 가 生成되는<sup>11)</sup> 點으로 미루어 本反應時  $\alpha$ -phenyl butyramide 의 副生機構는 Scheme II 같이 볼 수 있다.



Scheme II--The total reaction mechanism of inman's modification method.

4) DEPM 과 sod. urea 와의 縮合實驗으로 보아 DEPM 에 urea 를  $C_2H_5ONa$  로 縮合시킬때  $C_2H_5ONa$  는  $NaNHCONH_2$  를 만들어 주며 이것이 DEPM 과 作用하여 barbiturate 를 生成 시킴을 알 수 있다.

5) 溶媒인 alcohol 類는  $CH_3OH$  이건  $C_2H_5OH$  이건 縮合反應에는 큰 차이를 나타내지 않았다.

## 文 獻

- 1) Inman and Bitter, *U.S. Pat.*, 2,358,072
- 2) Chamberlain *et al.*, *J.A.C.S.*, 57, 352 (1935)
- 3) Hoerlein, *U.S. Pat.*, 1,025,872 (1912)
- 4) K. Shime and S. Wakamatsu, *J. Org. Chem.*, 24, 19 (1959)
- 5) F. Hans, and H. Juergen, *Ger. (East), Pat.*, 60,038
- 6) D. Istran, F. Lasylo and L. Kalman, *Hung.*, 154,226
- 7) I. F. Suknevich and T. M. Farm, *Inst.*, 2, 23~6 (1957)
- 8) M. A. Philips, *British Pat. Specification* 509,714
- 9) R. E. Richard and H. W. Thompson, *J. Chem. Soc.* 1,248 (1947)
- 10) M. Schwarzmann, *Ger. Pat.*, 1,163,793
- 11) *Ger. Pat.* 249,241