

α -Diethylaminoacetophenone 의 시안화칼륨과 탄산암모늄과의 반응 메카니즘 연구(II)

權 順 慶 · 趙 釘 赫

德成女子大學 藥學部 · 忠南大學校 化學科

(Received July 30, 1979)

Soon-Kyoung Kwon and Jung-Hyuck Cho

*Department of Pharmacy, Duk-Sung Women's College, Seoul 132-01, and
Department of Chemistry, Chung-Nam University, Dae Jeon 300, Korea*

Reaction Mechanism of α -Diethylaminoacetophenone with Potassium Cyanide
and Ammonium Carbonate(II)

Abstract—It is known that in the reaction of α -diethylaminoacetophenone with potassium cyanide and ammonium carbonate in dilute alcohol solution, 5-phenylhydantoin is formed. In this study the mechanism of the reaction by which diethylaminomethyl group is eliminated, was investigated with applying GC/MS-system. From the fragmentation pattern of mass spectrum of the unknown compound, which has mol peak 112, it was identified as diethylaminoacetonitrile. According to our GC/MS study of the reaction mixture, it seems likely that diethylaminomethyl group is eliminated neither through the alkali degradation of α -diethylaminoacetophenone to aldehyde nor after the anticipated hydantoin formation. But it is believed that in the course of ring formation through an unidentified mechanism diethylaminomethyl group is eliminated.

Hydantoin 化合物의 一般의 合成法인 Bucherer-Bergs 反應에 의해서 α -diethylaminoacetophenone (I) 으로부터 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin 이 형성되지 않음을 임이 報告한 바 있다¹⁾. 目的化合物이 아닌 5-phenylhydantoin (III) 이 얻어진다. 즉 目的化合物인 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin 에서 α -diethylaminomethyl group 이 脫離된 형태의 化合物이 5-phenylhydantoin 임을 알수 있는데, 이와 같은 脫離反應은 전혀 예상밖의 일로서, α -diethylaminoacetophenone과 유사한 구조를 가진 aminoketone 化合物, 즉 diethylaminoacetone,²⁾ diethylaminophenethylketone³⁾ 등과 같은 ketone 化合物은 모두 해당 hydantoin 으로 轉換될 수 있다.

Henze 와 Craig⁴⁾는 희석 알코올용액중에서 α -(4-morpholinyl)-propiophenone 을 potassium cyanide 및 ammonium carbonate 와 反應시킬때, 合成目的化合物인 5[1-(4-morpholinyl)ethyl]-

5-phenylhydantoin 이 아니라 目的化合物에서 1-[(4-morpholinyl)]ethyl group 이 脫離된 5-phenylhydantoin 을 얻은 바 있다고 報告했다.

이와 같은 反應의 原因을 규명키 위한 이들의 연구에 의하면 Bucherer-Bergs 반응 조건이 alkali 성 임으로 α -(4-morpholinyl)-propiophenone 이 alkali 分解하여 benzaldehyde 가 형성되고 이것으로부터 5-phenylhydantoin 이 형성될 가능성에 대해서 報告한 바 있다⁵⁾.

著者は Bucherer-Bergs 반응조건하에서 α -diethylaminoacetophenone 으로부터 5-phenylhydantoin 이 형성될 때 어느 반응과정에서 diethylaminomethyl group 이 脫離되는지를 규명코저 GC/MS 分析裝置를 이용했다.

즉 同一한 Bucherer-Bergs 반응조건하에서 비교시험을 위한 benzaldehyde 의 반응혼합액과 α -diethylaminoacetophenone 의 반응혼합액을 각각 일정시간 간격으로 GC/MS 分析機에 注入하여 얻어진 gas chromatogram 상에 나타나는 peaks 와 이들 peaks 들의 mass spectra 를 분석하여 반응과정에서 어떤 物質들이 生成되는가를 규명키 위하여 연구한 바 있기에 그 結果를 보고코저 한다.

實 驗

Diethylaminoacetonitrile 의 제법—25ml 물에 10.4g (0.1mol) sodium bisulfite 를 용해한 후, 이 용액에 7.5ml 38% formaldehyde 를 가하여 混合하고, 이 혼합액을 60°C 로 가온한다. 잠시 후 다시 냉각하여 35°C 로 조정한 후 교반하면서 서서히 7.3g (0.1mol) diethylamine 을 가하고, 이 반응액을 2시간 방치한다. 4.9g (0.1mol) sodium cyanide 를 13ml 물에 용해한 용액을 상기 반응액에 맹렬히 교반하면서 서서히 가한다. 액을 전부 가한 후에도 30분간 교반을 계속한 다음 생성된 nitrile 이 水層과 完全히 分離될 때까지 (2시간정도) 방치한다. 상층을 분리하여 無水 sodium sulfate 로 건조한 후 감압증류한다.

Bp. 6mm 43–45°C (Lit. ⁶⁾ Bp. 14mm 61–63°C)

收率 : 9g (80%) diethylaminoacetonitrile

IR (film): 2200cm⁻¹ (—C≡N)

MMR (CDCl₃): δ =1.13 (t, —CH₃), 2.58 (q, methylene), 3.60 (s, —CH₂—C≡N)

MS: m/e=42, 56, 69, 86, 97, 112 (M⁺)

GC/MS 分析—50ml 환저 플라스크에 8ml 60% 에탄올을 취하고, 여기에 0.9g potassium cyanide 와 2.9g ammonium carbonate 을 가하여 용해한 다음, 1.06g (0.01mol) benzaldehyde 을 가하여 混合하고, 55°C 에서 교반하였다.

또 다른 50ml 환저 플라스크에 同一한 方法으로 benzaldehyde 대신에 1.91g (0.01mol) α -diethylaminoacetophenone 을 가하여 반응액을 만든 다음 55°C 에서 교반했다.

반응시작으로부터 30분후에 상기 반응액중에서 각각 1 μ l 씩을 injector 에 취하여 GC/MS 分析機에 注入하여 각각 gas chromatogram 과 gc 상의 각 peak 에 해당하는 物質들의 mass spectra 를 얻었으며, 반응시간이 경과됨에 따라 매 1시간마다 반복하여 이를 실시하여 spectra 를 얻었고, 이들 spectra 를 比較 分析했다.

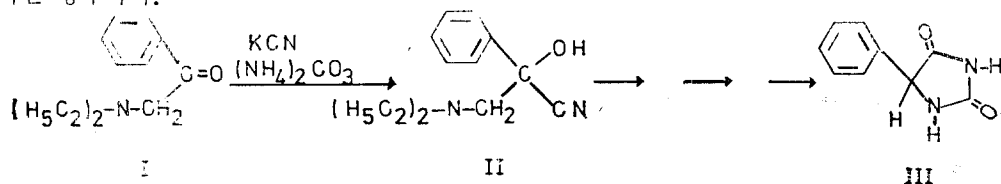
出發物質인 α -diethylaminoacetophenone 과 benzaldehyde 自體에 함유되어 있는 不純物을 알아보기 위한 分析에서도 同一한 條件下에서 실시했다. 器機名 : GC/MS, Hewlett-Packard 5730. Column: Carbowax 20N, 3ft long. Temp. programming: 120–180°C, 4°/min. Carrier gas:

helium gas.

結果 및 考察

Bucherer-Bergs 반응조건하에서 α -diethylaminoacetophenone 을 反應시킬때, 5-phenylhydantoin 이 生成되는데, 이때 脫離가 어느 단계에서 일어나는가를 세가지로 구분하여 생각할 수 있다.

첫째로 반응액이 alkali 성 임으로 이 조건하에서 α -diethylaminoacetophenone 이 benzaldehyde 로 分解된 다음에 potassium cyanide 및 ammonium carbonate 와 作用하여 5-phenylhydantoin 이 形成되는 경우이고, 두번째로 생각할 수 있는 경우는 合成目的物인 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin 이 形成된 직후 本化合物의 不安定性으로 말미암아 C₅ 位에서 diethylaminomethyl group 이 脫離되어 5-phenylhydantoin 이 形成되는 경우이다. 세번째는 ketone 의 carbonyl group 의 炭素가 nucleophil하게 anion 인 CN⁻ 의 공격을 받아 cyanohydrin (II)⁸⁾이 形成된 후 몇 단계를 거쳐서 hydantoin ring 이 形成되어 가는 도중에 diethylaminomethyl group 이 脫離되는 경우이다.



이를 규명키 위하여 GC/MS 분석기를 응용하여 反應中間生成物과 分解産物의 確認을 시도했다.

α -diethylaminoacetophenone 반응액의 gc 에서 retention time 이 2.8 인 peak 의 mass spectrum 을 分析한 결과 diethylaminoacetonitrile 임이 밝혀졌다. parent peak 가 112 이고, 97 이 base peak 였고 기타 fragment peaks 는 42, 56, 69, 86, 이었다. authentic substance 로서 合成된 diethylaminoacetonitrile 의 gc 와 mass spectrum 을 얻은후 이들의 retention time 과 fragmentation pattern 을 比較함으로써 확인되었다(Fig. 1). 또한 diethylaminoacetonitrile 은 反應初期부터 生成됨이 확인되었는데, 즉 반응시작후 30 분만에 測定한 gc 상에는 peak 의 크기가 적게 나타났으나, 反應時間이 경과함에 따라 반응종료시까지 점점 증대하는 것으로 보아서 diethylaminoace-

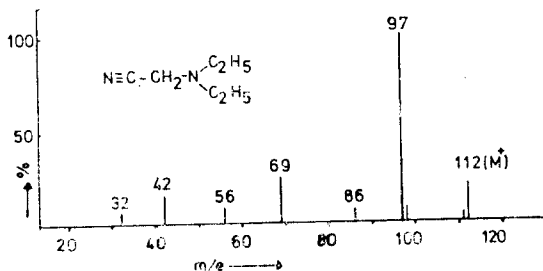


Fig. 1—MS spectrum of diethylaminoacetonitrile

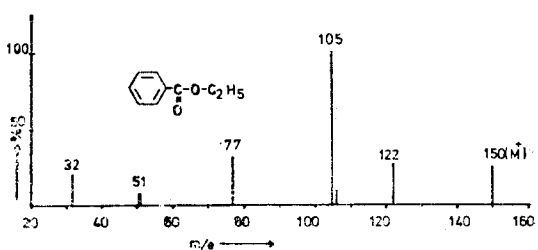


Fig. 2—MS spectrum of ethyl benzoate

tonitrile의 生成이 증가함을 알 수 있었다.

retention time이 6.2인 peak의 化合物은 ethyl benzoate임이 밝혀졌는데⁷⁾, fragment peaks는 32, 51, 77, 105, 122, 및 150(M^+)으로 같은 조건하에서 測定한 比較物質의 MS와 完全一致됨으로서 확인되었다(Fig. 2), 이때 base peak는 105였다. 이 ethyl benzoate는 benzoic acid가 reaction medium인 ethanol과 反應하여 ethyl ester化가 된 것으로 보이며, 본 반응조건하에서 GC/MS spectra에 benzaldehyde의 存在를 전혀 확인할 수 없는 것으로 보아서 脫離反應의 첫번째의 가정인 α -diethylaminoacetophenone의 alkali 分解에 의한 benzaldehyde의 生成은 아닌 것으로 생각된다. 따라서 benzoic acid로 산화된 benzaldehyde의 출처는 반응시작전에 出發物質중에 임이 不純物로 存在했던 것으로 간주할 수 밖에 없다. 이를 確認키 위하여 出發物質로 使用된 α -diethylaminoacetophenone을 GC/MS-analysis해 본 결과 benzaldehyde의 存在를 확인할 수 있었으며, benzoic acid의 存在는 확인되지 않았다. 즉 gc의 retention time이 6.1인 peak의 mass spectrum의 fragment peaks는 $m/e=51, 77, 105, 106 (M^+)$ 으로서 比較物質인 benzaldelyde의 MS와 fragmentation pattern이 完全一致되었다. ethyl benzoate는 반응초부터 반응종료시까지 一定한 濃度로 存在함이 밝혀졌다. 만일 ethyl benzoate의 生成이 α -diethylaminoacetophenone의 分解에 기인되었다고 가정한다면, benzaldehyde를 거치지 않은 다른 어떤 mechanism에 의해서 직접 형성되었을 것으로 간주할 수 밖에 없다. 그러나 比較實驗으로 실시된 Bucherer-Bergs 반응조건하에서의 benzaldehyde 반응액에서도 同一하게 ethyl benzoate의 生成이 확인되었으며, 따라서 ethyl benzoate의 출처가 α -diethylaminoacetophenone 반응액과 benzaldehyde 반응액에서 서로 相異하리라고 생각되지 않는다. 또한 ethyl benzoate가 α -diethylaminoacetophenone의 분해로 生成되었다면, 그 分子의 다른 한쪽 부분으로 간주될 수 있는 diethylaminoacetonitrile과 同一하게 반응시간이 경과함에 따라 gc상의 peak의 크기가 증대하는 경향을 보였어야 할 것이나 그렇지 않았다. 또한 benzaldelyde 반응액에서 나타난 ethyl benzoate peak의 크기는 α -diethylaminoacetophenone의 반응액에서 나타난 ethyl benzoate peak보다 크게 나타났으므로, 前者에서의 濃度가 큼을 알 수 있었는데, 이것은 出發物質인 benzaldehyde 중에 不純物로 存在하던 benzoic acid와 반응진행중 benzaldehyde의 酸化로 生成된 benzoic acid가 ethyl ester化된 것으로 사료되며, benzaldehyde 濃度에 따른 benzoic acid의 절대 生成량도 많을 것이고, 따라서 ethyl benzoate 生成량도 많을 것으로 해석할 수 있겠다.

두번째의 가정인 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin의 形成을 확인키 위하여 parent

Table I—Results of GC/MS-analysis of the reaction mixture of α -diethylaminoacetophenone with potassium cyanide and ammonium carbonate

Sample	Results reaction time	benzaldehyde ($M^+=106$)	ethyl benzoate ($M^+=150$)	diethylaminoacetonitrile ($M^+=112$)
K-1	30min	—	+	+
K-2	1.5h	—	+	+
K-3	3 h	—	+	+
K-4	4 h	—	+	+
K-5	8 h	—	+	+

peak가 261인 化合物을 추적했으나 흔적량도 확인할 수가 없었다. 뿐만아니라 이미 언급했듯이 diethylaminoacetonitrile의 생성이 반응초부터 확인되었으며, 또한 반응 mechanism으로 보아 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin으로 부터 diethylaminomethyl group이 nitrile compound로 脫離될 可能性은 극히 희박함으로 두번째의 가정도 제외시킬 수 있겠다.

마지막으로 생각할 수 있었던 경우를 고려해 보면, α -diethylaminoacetophenone의 carbonyl group에 인접한 methyl carbon에 CN^- anion이 nucleophil하게 직접 공격할 수 없는 것을 고려할 때, diethylaminoacetonitrile로서의 脫離는 cyanohydrin (II) 형성후 여러단계의 intermediate를 거쳐서 hydantoin ring 형성과정에서 아직 확인되지 않은 좀 더 복잡한 mechanism에 依해서 脫離反應이 일어날 것으로 사료된다.

結 論

Bucherer-Bergs 반응조건하에서 α -diethylaminoacetophenone으로 부터 5-phenylhydantoin이 형성되는 mechanism을 규명키 위한 GC/MS 分析結果는 다음과 같다.

1) Diethylaminomethyl group이 nitrile compound로 脫離됨이 確認되었으며, authentic substance로 diethylaminoacetonitrile을 합성하여 GC/MS spectra를 比較確認했다.

2) 반응액중 benzaldehyde의 생성을 확인할 수 없었고, 따라서 α -diethylaminoacetophenone이 benzaldehyde로 분해된 후 hydantoin 형성반응이 일어날 가능성은 희박하다.

3) Benzaldehyde와의 比較實驗에서 두경우 모두 ethyl benzoate의 생성을 확인할 수 있었는데, 이 ethyl benzoate는 出發物質중에 不純物로 함유되어 있던 benzoic acid나 benzaldehyde의 酸化로 형성된 benzoic acid가 reaction medium인 ethanol과 作用하여 ethyl ester化된 것으로 사료된다.

4) Diethylaminoacetonitrile이 반응초기에 생성된다는 점과 반응 mechanism상으로 볼때, 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin의 형성후 diethylaminomethyl group이 脫離되지 않는 것으로 사료된다.

5) α -Diethylaminoacetophenone의 carbonyl group에 인접한 methyl carbon에 CN^- anion이 직접 공격할 수 없는 것을 고려할 때, diethylaminoacetonitrile로서의 脫離는 cyanohydrin 형성후 여러단계의 intermediate를 거치는 과정에서 hydantoin ring 형성전에 아직 확인되지 않은 mechanism에 의해서 일어날 것으로 사료된다.

文 獻

1. S. K. Kwon, *Yakkak Hoeji*, **22**, 215(1978).
2. J. Wm. Magee and H. R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2148(1938).
3. H. R. Henze and C. B. Holder, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1943(1941).
4. H. R. Henze and W. C. Craig, *J. Org. Chem.*, **10**, 2(1945).
5. W. C. Craig and H. R. Henze, *J. Org. Chem.*, **10**, 10(1945).
6. C. F. H. Allen and J. A. Vanallan, *Org. Synth. Coll.*, Vol. **3**, 275(1947).
7. S. K. Kwon, D. H. Shin and J. H. Cho, *Reports Res. Inst. Nat. Sci., Chungnam Natl. Univ.*, **5**, 130(1978).
8. H. Böhme and K. Hortke, *Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe, Kommentar*, 1968.