

α -Piperidinoacetophenone의 Hydantoin 形成 反應

權 順 慶 · 徐 廷 珍*

德成女子大學 藥學部 · 柳韓洋行 中央研究所*

(Received June 8, 1983)

Soon-Kyong Kwon and *Jung-Jin Suh

Faculty of Pharmacy, Duk Sung Women's College, Seoul 132 and

*Yuhan Research Center, Siheung 171, Korea,

Bucherer Berg's Reaction of α -Piperidinoacetophenone in the Formation of Hydantoin

Abstract—In Bucherer-Berg's reaction of α -piperidinoacetophenone with KCN and $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ in dilute alcohol solution to form hydantoin, the expected 5-phenyl-5-piperidinomethylhydantoin was not formed. In this reaction α -piperidinomethyl group was eliminated and 5-phenylhydantoin was obtained. According to GC/MS study of the reaction mixture, the one of the chromatograms, which has mole peak 124, was identified as α -piperidinoacetonitrile. Under the pressurized condition, diphenylhydantoin was obtained instead of 5-phenylhydantoin, which might have dimerized to the former.

Hydantoin 合成은 여러 방법이 있으나 Bucherer-Berg's 반응¹⁻²⁾에 의하여 상응하는 Ketone으로 부터 쉽게 合成할 수 있다. Rubin 등³⁾은 α -morpholino의 각종 ketone, 즉 1A, 2A, 3A 및 4A

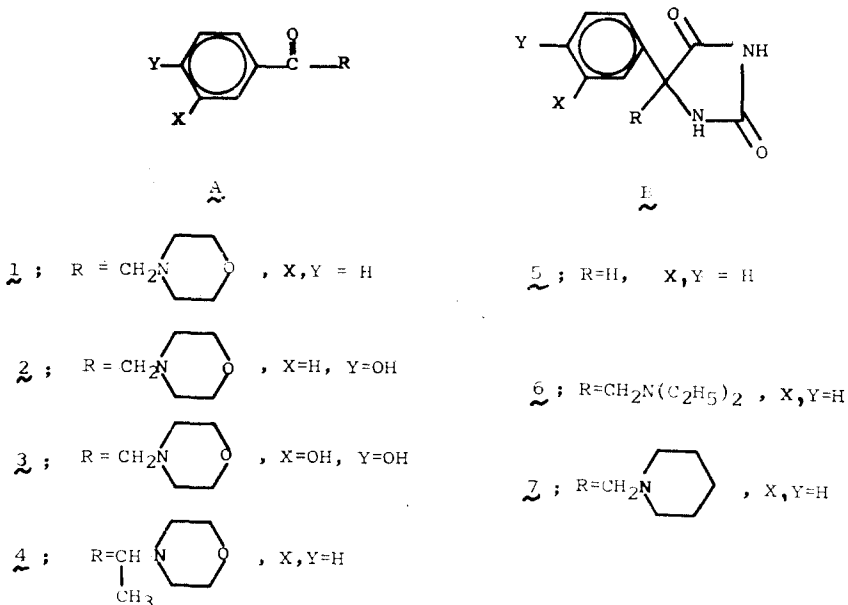


Chart I

를 이용하는 Bucherer-Berg's^{1,2)} 방법에 의한 hydantoin 合成時, 오직 **1A**로부터만 해당 hydantoin **1B**의 합성에 성공할 수 있었다. 그러나 Henze 등⁴⁾은 **2A**, **3A**, 및 **4A**를 이용하는 hydantoin 합성에 있어서, **2A** 및 **3A**로부터 해당 hydantoin **2B** 및 **3B**가 합성되어졌으나, **4A**로 부터는 해당 hydantoin **4B**를 얻을 수가 없었고, 단지 **5B** 및 diphenylhydantil(**8**)이 얻어졌다고 보고하였다. Kwon^{5,6)}은 **7A**로부터 해당 **7B**의 합성에는 성공할 수 없었으며, 이 경우에 **5B**의 생성과 diethylaminoacetonitrile(**9**)의 탈리를 보고하였다.

이런 점으로 미루어 α -piperidinoacetophenone의 hydantoin 형성반응은 예측하기가 곤란하므로 이에 대한 반응을 검토하였다. phenacyl chloride와 piperidine으로 부터 문헌 기지의 방법⁷⁻⁹⁾에 의해 합성한 α -piperidinoacetophenone(**7A**) (b.p., 113°C/2mmHg; Lit.⁹⁾ b.p., 114°C/0.8mmHg) 14.2g, potassium cyanide 6.3g, ammonium carbamate 10.9g을 60% aq-EtOH 150ml에 녹여서 55~60°C에서 24시간 동안 반응시킨다. 수욕상에서 가열하여 반량으로 농축하고 냉각시킨 후 d-HCl로 중화시킨다.¹⁶⁾ 결정을 다시 1N-NaOH에 녹인후 ether로 3회 추출한 후 NaOH층을 d-HCl로 중화하여 얻은 결정을 ethanol로 재결정한다. 白色 結晶(mp, 183~185°C)이 19.2%의 수율로 얻어졌다. 이 白色 結晶은 mp.(183~185°C; Lit.^{10,11)} 178~183°C), I.R. [3300, 3181 (N-H), 1780, 1720(C=O), cm⁻¹], N.M.R. [DMSO-d₆] 5.55(s, 1H, C₅-H), 7.76(s, 5H, phenyl), 8.73(s, 1H, N₁-H), 11.14(s, 1H, N₃-H), GC/Mass(m/e, 52, 69, 78, 84, 98, 112, 122, 134, 148, 176(M⁺))에 의하여 **5B**임이 확인되었다. 그리고 반응 혼합물에서는 Kwon^{5,6)}의 경우와 유사하게 α -piperidinoacetonitrile(**10**)이 존재하는 것은 piperidine으로부터 문헌에¹³⁻¹⁵⁾ 기재된 방법에 의하여 합성한 표준물질 **10**을 이용한 GC/Mass(m/e, 55, 67, 83, 96, 109, 123, 124(M⁺))에 의하여 확인되었다. 이 반응을 앞서 언급된 55~66° 대신에 가압반응(135PSi, 110°C, 24시간)조건 하에서 행하면 **5B**와 **10** 이외에 **5B**의 C-5 위치에서의 dimer인 diphenylhydantil(**8**)이 생성되며 **5B**로부터 문헌기지의 방법^{11,12)}으로 합성한 **8**과 I.R.의 비교에 의하여 같은 물질임이 확인되었다. 그러므로 **7A**을 이용하는 Bucherer-Berg's반응은 Kwon^{5,6)}의 경우와 마찬가지로 Chart II와 같이 진행된다고 생각한다.

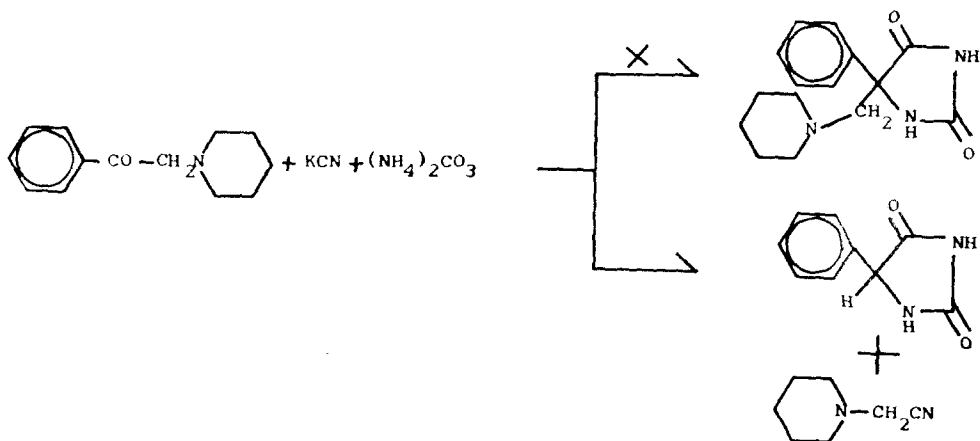


Chart II—Hydantoin formation of α -piperidinoacetophenone.

文 獻

1. E. Ware, *Chem. Rev.* **46**, 403 (1950).
2. Kirk-Othmer, *Ency. Chem. Tech.* Vol. 11, 142 (1966) Inter Science Publishers, New York.
3. N. Rubin and A.R. Day, *J. Org. Chem.* **5**, 54 (1940).
4. H.R. Henze and W.C. Craig, *J. Org. Chem.* **10**, 2 (1945).
5. S.K. Kwon, *Yakhak Hoeji* **22**, 215 (1978).
6. S.K. Kwon and J.H. Cho, *Yakhak Hoeji* **23**, 167 (1979).
7. R.V. Henley and E.E. Turner, *J. Chem. Soc.* 1182 (1931).
8. H.Fr. Braasch, *Ber.* **41**, 874 (1908).
9. A. Kirrmann, L. Duhamel and P. Duhamel, *Bull. Soc. Chim. France*, **5**, 1732 (1966). [CA **65**, 10581 (1966)]
10. H.J. Bucherer and W. Steiner, *J. Prakt. Chim.* **140**, 291 (1943).
11. J. Klosa, *Arch. Pharm.* **285**, 274 (1952).
12. K.E. Schulte, V.V. Weissenborn and S.K. Kwon, *Arch. Pharm.* **309**, 1016 (1976).
13. D. Harry, S. Helmut and H. Erwin, *Ger. Offen.* 2620445 (1977).
14. E.C. Horing, *Org. Syn. Coll.* Vol. III, 275. John Willey Sons, New York.
15. A. Lespagnol, E. Cuingnet and M. Debaert, *Bull. Soc. Chim. France*, **2**, 383 (1960). [CA **55**, 3584 (1981)]
16. HCN이 발생하므로 주의를 요함!