

## 2(2', 2'-디에톡시에틸) 아미노벤즈아마이드의 고리화반응 (I)

서 명 은

이화여자대학교 약학대학

(Received August 19, 1987)

### Cyclization Reaction of 2(2', 2'-Diethoxyethyl) Aminobenzamide

Myung-Eun Suh

*College of Pharmacy, Ewha Womens University, Seoul 120, Korea*

**Abstract**—1,4-Benzodiazepin 5-one was prepared from 2-aminobenzamide derivatives by acid catalyzed intermolecular cyclization. N-Alkylation of 2-aminobenzamide with  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethylacetal to 2(2', 2'-diethoxyethyl) aminobenzamide (I) and subsequent treatment of I with acid gave 1,4-benzodiazepin 5-one, where as the acetyl derivatives of I did not react to 1,4-benzodiazepin 5-one but to methyl 4-quinazolone (IV).

벤조디아제핀<sup>1)</sup>은 벤젠핵에 두개의 질소를 가진 칠환이 붙어있는 헤테로고리 화합물로서 현재까지 합성되어진 수 많은 유도체들 중에서의 약품으로 개발되어진 것은 오로지 1,4-벤조디아제핀 유도체들 뿐이다. 이에 대한 약리작용 및 임상보고<sup>2-3)</sup>에 따르면 1,4-벤조디아제핀계는 항불안, 진정, 항경련, 중추성근이완, 순화작용 등이다. 용도로는 불안, 긴장의 완화제, 마취전 투약, 알코올의 금단증상, 소발작, 그리고 간질의 보조치료제, 또한 불안 우울에 수반되는 여

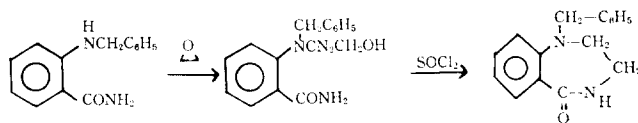
A. Ethyleneoxide와의 반응<sup>4)</sup>

러가지 질병의 치료보조제로서도 쓰이고 있다.

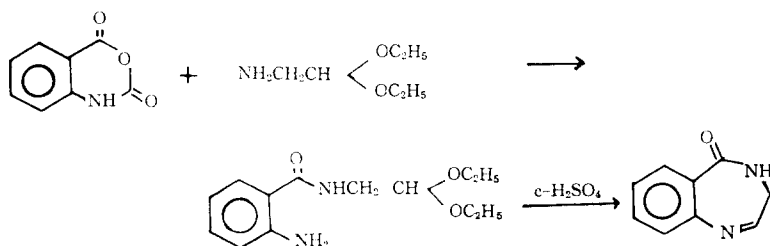
현재 시판되는 신경안정제 및 항불안제의 상품명은 리브리움<sup>®</sup> I, 바리움<sup>®</sup> II, 세락스<sup>®</sup> III, 그리고 모가돈<sup>®</sup> IV 등이 있다.

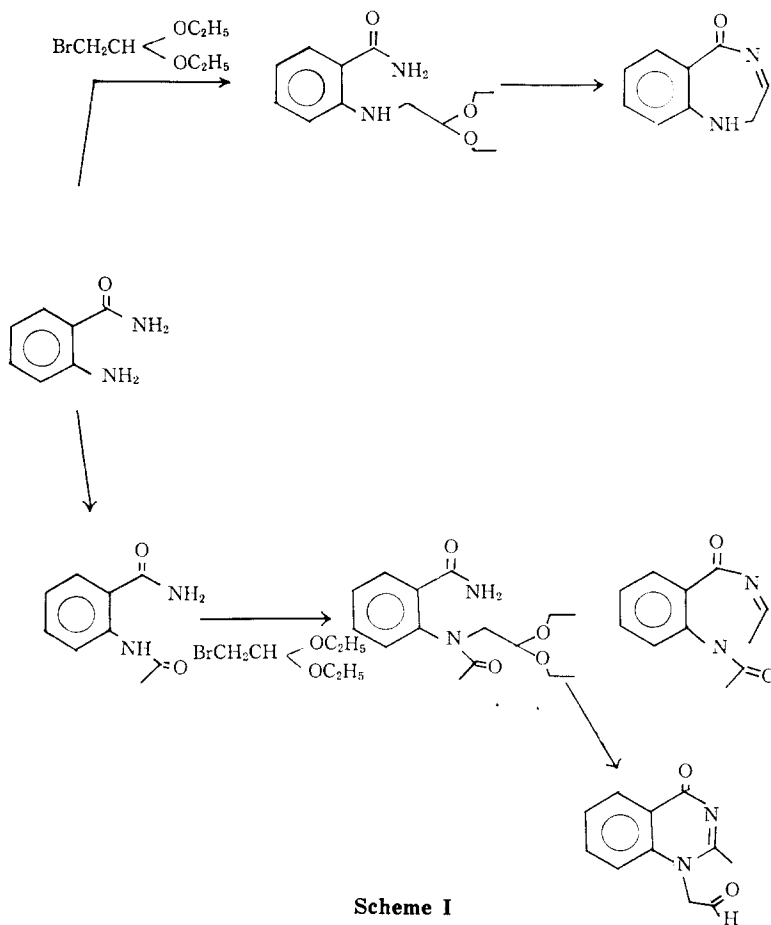
1,4-벤조디아제핀의 합성법은 다양한 것으로 일반적으로는 다음과 같은 방법이 있다.

따라서 우리 연구진은 1,4-benzodiazepine 5-one 합성의 한 방법으로서 2-aminobenzamide를 출발물질로 하여  $\alpha$ -bromoacetaldehydediethylacetal을 아민기에 알킬화하고 형성된 N-acetal을



### B. Aminodiethylacetal과의 반응<sup>5)</sup>





산 촉매하에서 분자내 고리화반응을 다음과 같이 유도하였다(Scheme I).

### 실 험 방 법

시약 및 기기—시약들은 대부분 Aldrich Chem. Co.에서 구매하였으며 다른 시약들은 일급 시약으로 일제 신요제품을 사용하였다.

IR-Spectrum은 Perkin-Elmer model 683 IR spectrophotometer를 사용하였고 KBr Pallet로 측정하였다.

용점 측정은 Büchi Co. model SMP 20을 이용하였고 NMR-spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Varian T-60A spectrometer를 사용하였다.

### 2(2', 2'-Diethoxyethyl) aminobenzamide(I)

의 합성—2-Aminobenzamide 6.44g (0.04 Mol)을 DMF 50ml에 용해시키고 무수  $K_2CO_3$  5.4g을 가한후 교반하면서 bromoacetaldehyde diethylacetal 12ml을 적가한 후  $100^\circ C$ 에서 5일간 반응시킨다. 반응물을 냉각시킨 후 물을 가하여  $K_2CO_3$ 을 용해시킨 후 methylenechloride를 사용하여 3회 추출한다. 유기층을 다시 물로 5회정도 세척한다. 유기층을 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조한 후 methylenechloride와 DMF를 rotavapor에 의해 모두 증류제거한다. 잔유 oil상의 물질에 isopropylether 15ml와 hexane 150ml을 가하여 결정화하고 다시 동일한 용매로 재결정한다.

수득률 42% 용점  $96\sim 98^\circ C$

NMR (CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  1.22 (t, 3H, —O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  3.30 (d, 2H, —NH—CH<sub>2</sub>—CH)  
 $\delta$  3.74 (q, 4H, —O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  6.31 (br, 1H,  $\phi$ —NH—CH<sub>2</sub>)  
 $\delta$  6.50~7.50 (m, 6H, arom,  
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—C—NH}_2 \end{array}$ )

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>); —NH(3390, 3210) —CH aliph.  
 (2980)—CO—NH(1640)

**1H-1, 2-Dihydro-1, 4-benzodiazepin 5-one (II)**의 합성—2(2', 2'-Diethoxyethyl)aminobenzamide 5g (0.02 Mol)을 무수 에탄올 100ml에 용해한 후 농황산 1ml을 적가한다. 환류 냉각장치하에 4시간 동안 반응한 후 반응물을 냉각하여 생성된 결정을 여과한다. DMF 250ml 재결정하여 백색 분말상 고체를 얻는다. 수득률 38% 융점 300°C이상

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  3.25 (m, 2H, —NH—CH<sub>2</sub>—)  
 $\delta$  6.80~7.82 (m, 5H, arom, —NH)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) —NH (3190), C=N (1670)

**2(N-acetyl 2', 2'-diethoxyethyl) aminobenzamide (III)**의 합성—2-N-acetylaminobenzamide 2.8g (0.016 Mol)을 DMF 24ml에 용해시키고 무수 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5g을 가하고 교반하면서 bromoacetaldehyde diethylacetale 4.7ml를 적가한 후 120°C에서 13시간 환류냉각장치하에 반응시킨다. 반응물을 냉각시킨 후 물을 가하여 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 완전히 용해시킨 후 methylenechloride로 2회 추출한다. 유기층을 분리하여 물로 3회 세척한다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 유기층을 rotavapor에 의해 모두 증류제거하여 oil상을 얻는다. oil상에 소량의 에탄올을 가하여 결정을 얻는다. Ethanol로 재결정한다. 수득률 34.8%, 융점 52~54°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.24 (t, 6H, —O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  2.70 (s, 3H, —N— $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—C—CH}_3 \end{array}$ )

$\delta$  3.59 (q, 4H, —O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  4.10 (d, 2H, —N—CH<sub>2</sub>—CH)  
 $\delta$  4.79 (t, 1H, —N—CH<sub>2</sub>—CH)  
 $\delta$  7.20~8.30 (m, 6H, arom,  
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—NH—C—} \end{array}$ )

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>); aliph C—H (2983),  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—C—NH} \end{array}$  (1681)

**2-Methylquinazoline 4-one 1N-acetaldehyde(IV)**의 합성—2(N-acetyl 2', 2'-diethoxyethyl)aminobenzamide 300mg (1.02mmol)을 methanesulfonic acid 25ml에 교반하면서 조금씩 가한다. 상온에서 1시간 반응시킨 후 얼음물에 가하고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>포화용액으로 반응물을 pH 7까지 중화시킨다. Methylenechloride로 2회 추출한 후 유기층을 물로 3회 세척한다. 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 rotavapor에 의해 유기층을 증류제거하여 백색 결정을 얻는다. 이 결정을 methanol 2.6ml로서 재결정한다. 수득률 72%, 융점 158°C (Meth.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.48 (s, 3H, —C—CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  5.20 (s, 2H, —N—CH<sub>2</sub>—CHO)  
 $\delta$  7.22~8.21 (m, 4H, arom)  
 $\delta$  9.70 (s, 1H, —CH<sub>2</sub>—CHO)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) C=O (1626), arom C—H (774)

Anal. Calcul. for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m, w, 206)

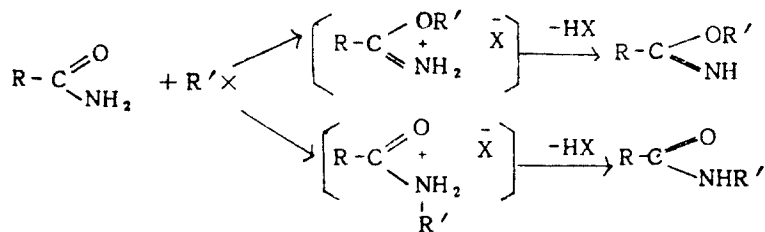
계산치 : C, 64.07; H, 4.85; N, 13.59

분석치 : C, 63.95; H, 5.01; N, 13.51

## 결과 및 고찰

**2-Aminobenzamide의 N-alkylation 반응**—2-Aminobenzamide는 N-alkylation반응이 가능한 amine기와 acid amide기를 모두 가지고 있다. 일반적으로는 amine기에 N-alkylation반응이 일어나 고온에서 반응하면 acid amide에도 nucleophilic site가 두 곳에 있으므로 Scheme II에서 보는 바와 같이 N-alkylation이 가능하다<sup>6)</sup>

본 연구에서는 2-aminobenzamide의 아민기가



Scheme II

acid amide기보다 친핵성이 더 강하므로 온화한 반응조건에서 Scheme I에서 보는 바와 같이 유리 amine기에만 N-alkyl 치환반응이 일어났다. 염기성촉매로서 triethylamine을 사용하였을 때는 생성물 I 을 23% 얻었으나 무수  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 를 촉매로 하고  $100^\circ\text{C}$ 로 온도를 상승시켰을 때는 42%의 수득률을 얻었다.

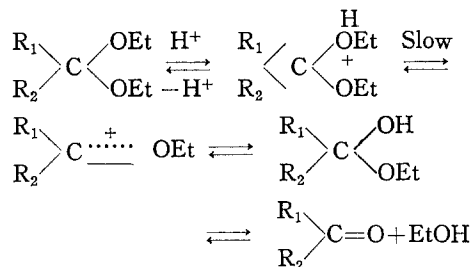
### 2-N-Acetylamino benzamide의 N-allylation

반응—이 반응에서는 알킬화 될수있는 두 부분이 모두 amide 형태이나 본 연구에서는 1급 amide의 질소보다는 2급 아마이드의 질소에만 알킬화반응이 일어났다.

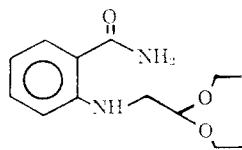
### 2(2', 2'-Diethoxyethyl) amino benzamide의

분자내 고리화반응—아세트알 화합물의 특징 중 하나는 염기성 조건에서는 매우 안정하나 산성조건에서는 가수분해되어 알데히드로 전환되기 때

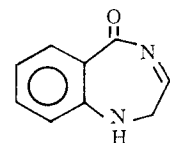
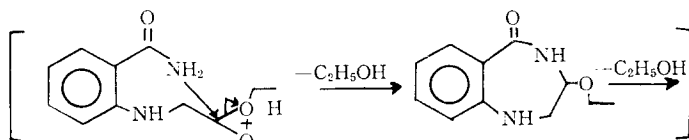
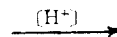
문에 축합에 대한 반응성은 산성에서 매우 높을 것으로 본다. 알데히드아세트알의 알콕시기는 protonate되거나 Lewis acid로 배위되었을 때는 용이하게 이탈기로 작용한다. 아세트알 형성반응은 가역적이어서 물과 산이 존재하면 그들 구성원인 카르보닐 화합물과 알코올로 깨어질수 있다. 아세트알 가수분해의 mechanism은 다음과 같다.<sup>7)</sup>



위의 반응은 protonation과 양이온 형성을 거치



(A)



(D)

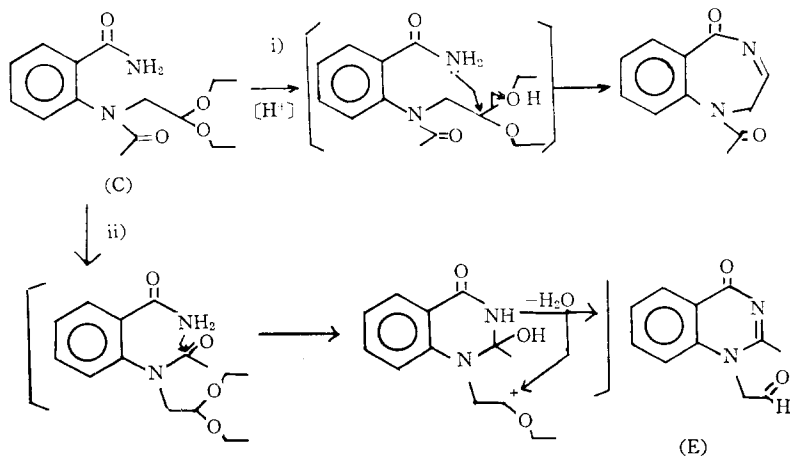
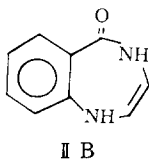
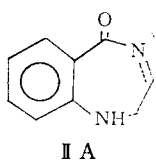
Scheme III

며 아세탈 형성과는 반대되는 과정이다. 이때는 특별히 양성자가 촉매로 사용되며 아세탈의 공액산으로부터 양이온이 형성되는 과정이 반응 속도측정 단계이다.

비수성용매하에서 산에 의해 생성된 아세탈의 oxocarbenium ion은 반응계에 nucleophile이 존재하면 nucleophile과 용이하게 반응하게 된다. 이러한 특성을 이용하여 아세탈과 아미드기 가진 분자내에 함께 존재하고 있는 2(2', 2'-diethoxyethyl) aminobenzamide (I)을 산성 촉매로 반응하여 intramolecular cyclization이 유도되었다.

무수 에탄올 용매하에서 농황산, 농염산을 촉매로 하여 환류하였을 때 분자내 고리화반응이 쉽게 일어났다. 상온에서 개미산을 촉매로 반응하였을 때도 생성물 II는 얻었으나 수득률이 매우 낮았다.

생성물 II의 구조를 다음의 두가지 형태의 이성체로 생각할 수 있으나 NMR spectroscopy로 관찰할 때  $-\text{CH}_2-$  peak가  $\delta$  3.25에서 나타나고 IR-spectroscopy에서는  $-\text{C}=\text{N}-$ 기에 의한 흡수대가  $1670\text{cm}^{-1}$ 에서 관찰되었으므로 II A의 구조가 확실함을 증명할 수 있었다.



Scheme IV

2(N-acetyl 2'2'-diethoxyethyl) amino benzamide (III)의 분자내 고리화반응—반응 (2)와 동일한 방법으로 분자내고리화반응을 시도하였다. 산성에서 무수 상태로하여 반응을 일으키고 생성물 II와 유사한 benzodiazepine 5-one 유도체를 합성하려고 많은 종류의 산을 이용하여 실험하여 보았다. 그중 methanesulfonic acid 또는 formic acid 만을 단독으로 가하여 반응하였을 때와 methanesulfonic acid에 농황산을 하여 반응했을 때 모두 동일한 생성물 IV를 얻었다. 이때 생성물 IV는 생성물 III과는 달리 benzodiazepine핵이 아닌 quinazoline 유도체임을 分析결과 확인할 수 있었다. NMR-spectrum에서  $-\text{CH}_3$  peak가  $\delta$  2.5에서<sup>8)</sup> 나타났고  $\delta$  9.8에서 aldehyde 나타난 것으로 미루어보아 본반응에서도 acetal이 분자내 고리화반응에 참여하지 않고 가수 분해당하였음을 확인할 수 있었다.

## 결 론

2-Aminobenzamide에 bromoacetaldehydediethyl acetale이 결합한 화합물 (I)로부터 분자내 고리화반응에 의해서 1,4-benzodiazepine 5-one (II)이 합성되었다.

Acetal은 산성에서 protonation되어 양이온을 형성하며 이때 분자내 nucleophile인 amide의 질소가 이 양이온을 공격하여 친핵성 치환반응이

일어나서 cyclization이 된다. 2-Aminobenzamide의 amine기에 acetyl화하여 동일한 방법으로 benzodiazepine 유도체를 합성하려 했으나 의도한 반응이 일어나지 않았다. Acetyl화된 화합물(III)을 분자내 cyclization했을 때  $\delta^+$ 의 charge를 띤 carbonyl의 탄소에 amide의 질소전자가 공격하여 안정한 6환의 quinazolone (IV) 유도체가 형성되었다(Scheme IV).

#### 감사의 말씀

본 연구를 위하여 많은 지도와 후원을 해주신 유한양행 연구소 김충섭 박사님과 이화여자대학교 생활과학연구원에 심심한 감사를 드립니다.

#### 문 헌

1) Archer, G. A. and Leo, H. Sternbach: *Chemical*

*Review* 68, 747 (1968).

- 2) Boechlin, B.A., Schwartz, M.A., Krol G. and Oberhansil, W.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 148, 399 (1965).
- 3) Ruelius, H.W., Lee, J.M. and Alburn, H.E.: *Arch. Biochem. Biophys.* 111, 367 (1965).
- 4) Schwartz, M.A., Kaechlin, B.A. and Postma, E., Palmer, S. and Krol, G.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 149, 423 (1965).
- 5) Schwartz, M.A. and Postma, E.: *J. Pharm. Sci.* 55, 1358 (1966).
- 6) Challis, B.C. and Challis, J.A.: "*The Chemistry of Amides*," ed., J. Zabicky. 2 Interscience, London (1970).
- 7) Krevoy, M.M. and Taft, R.W.: *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3146 (1955).
- 8) Roberts, T.D., Munchausen, L. and Shechter, M.: *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3112 (1975).