

파라브로모벤나실아민계 화합물의 시안화칼륨과 탄산암모늄과의 반응

權順慶[†] · 李京姬^{*}

덕성여자대학 제약학과

^{*}서독 마부르크대학교 약학과

(1986. 7. 10 접수)

Reaction of *p*-Bromophenacylamines with Potassium Cyanide and Ammonium Carbonate

Soon-Kyong Kwon[†] and Kyoung-Hee Lee^{*}

Department of Pharmacy, Duk-Sung Women's University, Seoul 132, Korea

^{*} Inst. für Pharmazeutische Chemie Marburg Universität, 3550 Marburg, West-Germany

(Received July 10, 1986)

요약. 파라-브로모-알파-디에틸아미노아세트페논(1a)과 파라-브로모-알파-피페리디노아세트페논(1b)의 Bucherer-Bergs 히단토인 형성반응에 있어서 예상되는 화합물인 5-(파라-브로모벤닐)-5-디에틸아미노메틸히단토인(2a)과 5-(파라-브로모벤닐)-5-피페리디노메틸히단토인(2b)이 형성되지 않았다. 디에틸아미노메틸기와 피페리디노메틸기가 이탈되고 5-(파라-브로모벤닐)히단토인(3)의 2-합체화반응으로 형성된 것으로 볼 수 있는 *p, p'*-디브로모디페닐히단틸(4)과 5-(파라-브로모벤닐)히단토인의 분해산물로 생각되는 파라-브로모벤조산(5)이 형성되었다. 파라-브로모-알파-몰포리노아세트페논(1c)의 경우에 있어서는 예상화합물인 5-(파라-브로모벤닐)-5-몰포리노메틸히단토인(2c)이 형성되었다.

ABSTRACT. In a converting reaction of *p*-bromo- α -diethylaminoacetophenone (1a) and *p*-bromo- α -piperidinoacetophenone (1b) with KCN and $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ to hydantoin, the expected 5-(*p*-bromophenyl)-5-diethylaminomethylhydantoin (2a) and 5-(*p*-bromophenyl)-5-piperidinomethylhydantoin (2b) were not formed. Diethylaminomethyl group and piperidinomethyl group were eliminated and *p, p'*-dibromodiphenylhydantoin (4), which might be formed through dimerization of 5-(bromophenyl)-hydantoin (3), and *p*-bromobenzoic acid (5), which was formed through a degradation of 5-(bromophenyl)-hydantoin, were obtained. In the case of *p*-bromo- α -morpholinoacetophenone (1c), the expected 5-(*p*-bromophenyl)-5-morpholinomethylhydantoin (2c) was formed.

서론

Hydantoin 화합물의 합성법은 여러가지 있으나 Bucherer-Berg¹ 방법에 의하여 상응하는 aldehyde나 ketone으로부터 합성하는 것이 가장 일반적이다.

그러나 이 반응을 이용하여 C-5위에 N, N-2 치환아미노알킬기로 치환된 hydantoin을 합성코자 할 때는 목적화합물이 형성되지 않음이 보

고된 바 있다.

즉 Henze와 Craig^{2,3}는 Bucherer-Bergs 반응 조건 하에서 α -(4-morpholinyl) propiophenone 으로부터 목적화합물에서 1-[(4-morpholinyl)-ethyl]기가 이탈된 5-phenylhydantoin을 얻은바 있고 Kwon^{4,5} 등은 α -diethylaminoacetophenone과 α -piperidinoacetophenone의 경우에 있어서도 같은 형태의 이탈반응이 일어나 5-phenylhydantoin이 형성된다고 보고한 바 있다.


이러한 이탈반응의 규명연구에서 Kwon^{5,6} 등은 이탈된 group이 nitrile화된다는 점과 형성된 5-phenylhydantoin의 일부는 二分子가 결합하여 dimer인 diphenylhydantoin이 형성된다는 점을 규명한 바 있다.


본 연구에서는 출발물질인 ketone 화합물로 aromatic ring에 halogen이 치환된 *p*-bromophenacylamine계 화합물 3종의 hydantoin 형성반응에서 일어나는 이탈현상을 검토했다.

실 험

5-(4-Bromophenyl)-5-diethylaminomethylhydantoin (2a)의 합성시도.




40ml의 50% ethanol 수용액에 3.1g(0.01 mole) **1a**⁷⁻⁹, 1.3g(0.02mole) KCN, 3.8g(0.04 mole) (NH₄)₂CO₃를 녹이고 54~56°C에서 30시간 교반한다. 반응종료 후에 반응액 중의 백색 침전을 여과하고 이것을 5% NaOH 용액에 다시 녹이고 ether로 3회 추출한후 수층을 N-HCl로 정확히 중화하게 되면 다시 침전이 생성된다. 여기서 얻어진 백색침전은 본래 의도했던 **2a** 화합물이 아니라 **3**의 2분자가 결합한 형태인 **4**로 밝혀졌다.

수득량 : 0.5g(20%), mp 310°C, NMR(DMSO-d₆) : δ 7.5(AB-System, 8H, 2x--Br), 9.2(s, 2H, 2xN₁-H), 11.2(s, 2H, 2xN₃-H); IR(KBr pellet) 3300, 3200, 1780, 1760, 1690 cm⁻¹.

반응액의 여액을 수욕상에서 가열하여 반량으로 농축하고 냉각시킨후 N-HCl로 중화하여 침전을 얻는다. 이것을 5% NaOH 용액에 다시 녹이고 ether로 3회 추출한 후 수층을 N-HCl로 정확히 중화하면 다시 침전이 생성된다. 이것을 물에서 재결정하여 백색의 침전을 얻는다. 여기서 얻어진 백색침전도 원래 의도했던 **1a**가 아니라 **5**로 밝혀졌다. 수득량 : 0.6g(30%), mp : 252°C, NMR(DMSO-d₆) : δ 7.9(s, 4H, --Br), 13.0(s, 1H, -COOH); IR(KBr pellet) : 3000-2500(acid bag), 1670(C=O), 1580(phenyl)cm⁻¹; MS : m/e=57, 71, 155, 157, 183, 185, 200, 202.

5-(4-Bromophenyl)-5-morpholinomethylhydantoin (**2c**)의 합성

60ml의 50% ethanol 수용액에 5.6g(0.02mole) **1c**, 2.6g(0.04mole) KCN, 7.6g(0.08mole) (NH₄)₂CO₃를 녹이고 54~56°C에서 5시간 교반한다. 반응종료후 반응액을 수욕상에서 가열하여 반량으로 농축하고 냉각시키면 침전이 생성된다. 이것을 ethanol에서 재결정하여 백색의 순수한 화합물을 얻는다.

수득물 : 1.8g(47%), mp 213°C, NMR(DMSO-d₆) : δ 2.5(m, 4H, N-), 3.3(s, 2H, -CH₂-N), 3.4(m, 4H, O), 7.5(s, 4H, --Br), 8.5(s, 1H, N₁-H), 10.7(s, 1H, N₃-H); IR(KBr pellet) : 3400, 3280, 1735, 1710cm⁻¹. 원소분석 : C₁₄H₁₆BrN₂O₂에 대한 계산값 : C, 51.87; H, 4.98; N, 8.64. 실험값 : C, 51.97; H, 4.90; N, 8.59.

HPLC 분석 : **1a**(A조건하에서)와 **1b**(B조건하에서)로부터 상응하는 hydantoin 합성을 위하여 각각 12시간 반응시킨 후의 반응혼합물과 표준 비교물질 혼합액에 대하여 두가지 조건하에서 HPLC했다.

A조건 : mobile phase, MeOH : H₂O : HAC = 500 : 500 : 10; flow rate, 0.8ml/min; wavelength, 254nm.

B조건 : mobile phase, MeOH : H₂O : HAC = 550 : 440 : 10; flow rate, 0.9ml/min; wavelength, 263nm.

표준비교물질혼합액의 조성 : **3, 4, 5**를 각각 1mg씩을 100ml ethanol에 용해한 액으로서 10 μl씩 injection 했다.

결과 및 고찰

Bucherer-Bergs 반응조건에 따라 **1a**와 **1b**를 에탄올 희석용액에서 KCN과 (NH₄)₂CO₃와 반응시킨 결과 두 경우에 있어서 모두 동일한 두 종류의 화합물이 얻어졌다.

반응진행과정에서 형성된 백색침전을 분리하여 조사해 본 결과 출발물질에 상응하는 hydantoin 화합물이 아닌 **4**로 확인되었다. 비교목적

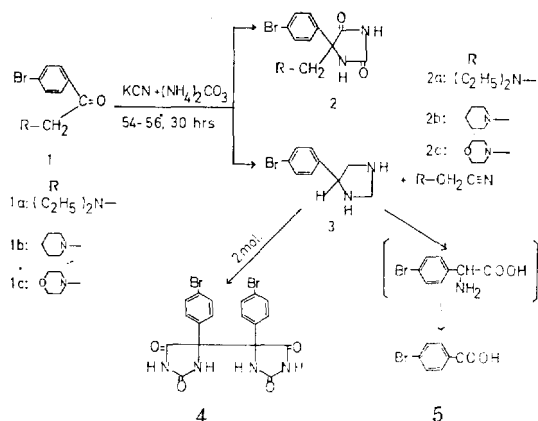


Fig. 1.

으로 다른 방법에 의하여 합성된 4의 mp, IR, NMR 소견이 완전히 일치했다.

동일한 반응혼합물에서 두번째로 얻어진 화합물은 5였다. 반응도중 반응액을 TLC로 전개하여 (전개액: Chloroform: aceton=9:1) mercuric diphenylcarbazone¹¹ 시액으로 발색하므로서 hydantoin 유도체가 형성되었음을 짐작할 수 있었으나 결정으로 얻어진 화합물은 hydantoin이 아니었다. 그래서 hydantoin의 가수분해로 형성된 amino산으로 추정했었으나 NMR 상에 -NH₂ group이 없었고 ninhydrin 반응도 음성이었다. 결국 5로 확인되었다.

문헌상으로는 N,N-2-치환아미노알킬기의 탈리반응은 Henze^{3,4}, Kwon^{5,6} 등에 의해서 몇 차례 보고된 바 있다.

1a와 1b의 경우에 있어서도 diethylaminomethyl group과 piperidinomethyl group이 탈리된 형태의 3이 일단 형성되었다가 반응조건 하에서 2분자가 결합하여 4가 형성된 것으로 생각할 수 있다.

그러나 중간물질로 생각되는 3은 결정으로 얻지 못했으므로 반응액 중에서 3의 존재 여부를 확인하기 위하여 12시간 반응시킨 반응액을 A, B 두 조건하에서 각각 HPLC했다.

비교물질로는 3이외에 앞서 결정으로 얻을 수 있었던 4와 5를 같이 사용해서 retention time을 비교했다.

실험결과는 Table 1과 같다. 이 결과는 1a

Table 1. Results of HPLC analysis of the reaction mixtures of *p*-bromo- α -diethyl-aminoacetophenone or *p*-bromo- α -piperidinoacetophenone with potassium cyanide and ammonium carbonate (reaction time 12 hrs)

Condition A			
Components	Retention time		
	5-(4-Bromo- <i>p</i> , <i>p</i> '-Dibromophenyl)-hyd-ophenylhy-dantoin	<i>p</i> -Bromophenylhy-dantoin	<i>p</i> -Bromobenzoic acid
Standard	8.9	17.6	27.0
Reaction mixture of <i>p</i> -bromo- α -diethylaminoacetophenone	9.0	17.7	27.5

Condition B			
Components	Retention time		
	5-(4-Bromo- <i>p</i> , <i>p</i> '-Dibromophenyl)-hyd-ophenylhy-dantoin	<i>p</i> -Bromophenylhy-dantoin	<i>p</i> -Bromobenzoic acid
Standard	7.0	15.3	18.3
Reaction mixture of <i>p</i> -bromo- α -piperidinoacetophenone	6.9	15.1	18.0

와 1b의 반응에서 생성된 3이 반응조건하에서 4나 5로 각각 변화함을 나타낸다. 그러나 1c인 경우에는 탈리반응이 일어나지 않고 목적화합물인 2c가 합성되었다. 3에서 5의 형성은 hydantoin의 가수분해로 생성된 *p*-bromophenylglycine의 산화에 의한 것이라 할수 있다.

결 론

본 연구는 *p*-bromophenacylamine계 화합물 3종의 hydantoin 형성반응에 관해서 검토했다.

Bucherer-Bergs 반응조건하에서 phenacylamine계 화합물로부터 상응하는 hydantoin의 형성여부는 미리 예측하기가 곤란하다. 1a와 1b의 경우에는 각각 diethylaminomethyl group과 piperidinomethyl group의 탈리현상이 일어나며 반응액 중에 형성된 3은 반응조건 하에서 일부는 2분자가 결합하여 4가 되고 나머지 일부는 분해되어 5가 된다.

1c의 경우에 있어서는 이탈이 일어나지 않고 목적화합물인 2c가 합성되었으며 이것은 새로운 화합물이다.

인 용 문 헌

1. E. Ware, *Chem. Rev.*, **46**, 403 (1950).
2. H. R. Henze and W. C. Craig, *J. Org. Chem.*, **10**, 2 (1945).
3. W. C. Craig and H. R. Henze, *J. Org. Chem.*, **10**, 10 (1945).
4. S. K. Kwon, *Yakhak Hoeji*, **22**, 215 (1978).
5. S. K. Kwon and J. J. Suh, *Yakhak Hoeji*, **27**, 245 (1983).
6. S. K. Kwon and J. H. Cho, **23**, 167 (1979).
7. N. B. Chapman and D. J. Triggler, *J. Chem. Soc.*, 1385 (1963).
8. D. W. Mathieson and G. Newberg, *J. Chem. Soc.*, 1133 (1949).
9. L. W. Nobles, V. C. Stephens, Ling Wei and J. H. Burc-Khalter, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **67**, 82 (1958).
10. K. E. Schulte, V. von Weisenborn and S. K. Kwon, *Arch. Pharm.*, **309**, 1016 (1976).
11. E. Stahl, "Thin-Layer Chromatography", 2nd Ed. Springer-Verlag, p. 537, 1973.
12. H. L. Wheeler and C. Hoffman, *Am. Chem. J.*, **45**, 368 (1911).