

베타-케토아닐리드로부터 알파-케토아닐리드의 합성

韓秉奎* · 張基赫 · 馬惠德† · 李鍾英†

한국과학기술연구원 응용과학연구부

† 경기대학교 이과대학 화학과

(1993. 9. 13 접수)

Synthesis of α -Keto Anilide from β -Keto Anilide

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Hyuk Jang, He-Duck Mah†, and Chong Young Lee†

Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131 Cheongryang, Seoul 130-650, Korea

† Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 440-270, Korea

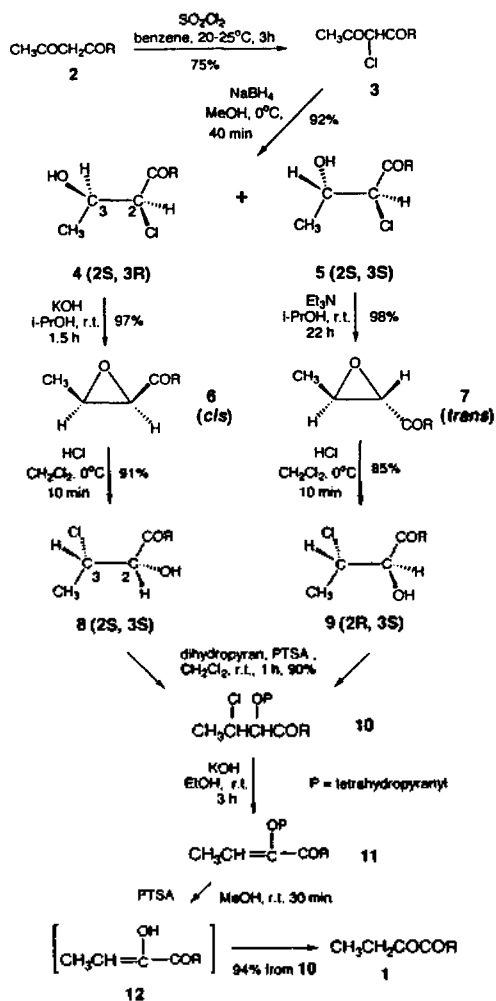
(Received September 13, 1993)

기존의 농약살균제인 카르복신(carboxin)의 구조 이성체인 디히드로옥사티인 및 유사물 디히드로티아진의 유도체를 알파-케토산 유도체로부터 합성한다. 이디^{1,2} 이때 촉박물질인 알파-케토부타아닐리드 1을 2-케토무탄산과 아글딘을 dicyclonexycarbonyl-amide 존재하에서 결합하여 제조하였으나 반응 후 크로마토그래피를 이용하여 정제하여야 하며, 2-케토무탄산이 고가이기 때문에 많은 양의 알파-케토부타아닐리드 1을 얻기에는 불편하였다. 알파-케토산 유도체를 합성하는 방법³ 중에는 acyl cyanide 또는 oxime ester 등의 화합물의 가수분해, α,β -불포화 에스테르를 브롬과 반응시킨 후 피페리딘으로 처리하는 방법 및 dialkylidenemalonate를 에폭시화할 통한 방법⁴ 등이 알려져 있으며, 최근에는 메틸케톤의 산화반응에 의해서 알파-케토산 에스테르 유도체의 합성⁵ 등이 보고된 바 있다. 본 연구에서는 지금까지 보고된 바가 없는 알파-케토산 유도체의 케토-엔올 평형(keto-enol equilibrium)을 이용하여 알파-케토산 유도체인 알파-케토부타아닐리드 1을 값싸고 손쉽게 얻을 수 있는 베타-케토아닐리드 유도체 2로부터 합성하는 새로운 방법을 보고하고자 한다.

Scheme 1에 나타낸 것처럼 베타-케토아닐리드 2를 알려진 방법⁶에 의해서 슬투릴클로라이드로 염화시켜 racemate 알파-클로로 아닐리드 3을 얻었다. 알파-클로로 아닐리드 3을 sodium borohydride로

환원하여 3:1의 부분이성질체의 혼합물 4(2S, 3R) 및 5(2S, 3S)를 각각 racemate로 얻었고⁸ 이들 diastereomer 4 및 5는 분별결정에 의해서 분리할 수 인었다. 이들의 입체화합은 그들의 서로 다른 화학적 특성에 따라서 결정하였다. 즉, 수 생성물인 2-chlorohydrin 4는 시스 에폭시드 6으로 전환하는데 수산화칼륨과 같은 강한 염기가 필요한 반면에, 소량 생성물인 2-chlorohydrin 5는 트리에틸아민과 같은 약한 염기의 처리에 의해서도 트랜스 에폭시드 7로 전환되었다. 화합물 4 및 5의 Newman projection을 Fig. 1에 나타낸 바처럼, 히드록시기와 이탈기인 클로라이드기가 트랜스 관계를 유지할 때, 큰 그룹인 카르복시아닐리드기와 메틸기가 서로 트랜스 위치에 있는 5가 이들 그룹이 서로 동일한 방향에 위치한 4보다 이들 사이의 반발작용 때문에 안정된 형태임을 알 수 있다. 따라서 트리에틸아민의 처리에 의해서도 에폭시드로 전환되는 이성체의 입체화합을 5(2S, 3S)로 결정하였고 나머지 다른 이성체의 입체화합을 4(2S, 3R)로 결정하였다. 시스 6 및 트랜스 에폭시드 7의 입체화합은 ¹H-NMR에 의해서 결정하였다. 즉, 시스 에폭시드 6의 두 개의 methine proton의 짝지움 상수(coupling constant)는 4.7 ppm이었고, 트랜스 에폭시드 7의 그것은 2.4 ppm으로 예상치와 일치하였다.

예상했던 바처럼⁹, 시스 에폭시드 6을 무수 염화수소와 반응시키면 3-chlorohydrin 8(2S, 3S)로 정



Scheme 1.

량적으로 전환되었으며, 트랜스 에폭시드 7도 같은 반응조건하에서 3-chlorophydrin 9(2R, 3S)로 약 85%의 수율로 전환되었다. 3-Chlorophydrin 8 및 9를 2,3-dihydropyran과 산촉매(파라톨루엔술포산) 존재 하에서 반응시켜 생성된 히드록시기가 보호된 10을 수산화칼륨으로 처리하여 엔올(enol) 12의 선구물질인 히드록시기가 tetrahydropyran기로 보호된 11을 얻었다. 화합물 11의 보호기를 산촉매하에서 탈보호화하면 분리할 수 없는 엔올 12을 통하여 원하는 알파-케토부탄아닐리드 1이 생성되었으며 이것은 보고된 방법¹으로 제조된 것과 ¹H-NMR 및 녹는점에서 일치하였다. 일반적으로 알파-케토산 유도체는 강한 염기에서는 쉽게 enol화 하지만, 중성 또는

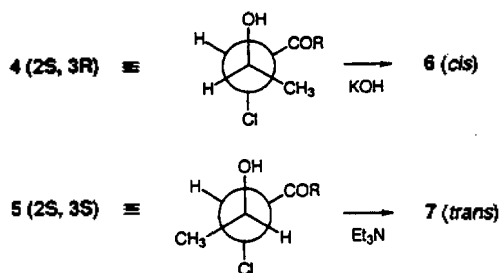


Fig. 1. Newman projections of 2-chlorophydrin 4 and 5.

산성조건하에서는 keto형이 더 많이 존재하는 것으로 알려져 있다¹⁰. 상술한 과정에서 알파-케토부탄아닐리드 1을 얻기 위해서는 중간체를 분리할 필요는 없었으며, 값싼 베타-케토부탄아닐리드 2로부터 전체 수율 약 58%로 한번에 많은 양의 알파-케토부탄아닐리드 1을 중간체의 분리없이 얻을 수 있었다.

실 험

2-클로로-3-히드록시-N-페닐부탄아미드(4, 5)의 제조. 알파-클로로아세트아세트아닐리드⁷(2) (32.62 g, 0.154 mol)의 에탄올(150 ml) 용액을 얼음물 중탕에서 냉각시키고 sodium borohydride(7.0 g)을 40 분간에 걸쳐서 서서히 가하였다. 얼음물 중탕을 제거한 다음 상온에서 반응혼합물을 20분 동안 더 교반한 다음, 찬물(450 ml)에 붓고 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 백색의 고체인 4 및 5의 혼합물을 에탄올 및 아세트산 에틸에서 결정화하여 백색의 침상의 결정인 4(2S, 3R) (19.05 g) 및 무정형의 백색고체 5(2S, 3S) (9.78 g)를 얻었다(전체 수율 92%).

화합물 4(2S, 3R): 녹는점 104.5~106°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35(d, J=6.3 Hz, 3H, CH₃), 3.10(br.s, 1H, OH), 4.41~4.45(m, 2H, 2-CH & 3-CH), 7.14~7.54(m, 5H, ArH), 8.50(br.s, 1H, NH); IR(KBr) 3360, 3300, 1670, 1540, 1130 cm⁻¹.

화합물 5(2S, 3S): 녹는점 185~187°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40(d, J=6.3 Hz, 3H, CH₃), 3.14(d, J=4.2 Hz, 1H, OH), 4.36~4.40(m, 2H, 2-CH & 3-CH), 7.18~7.55(m, 5H, ArH), 8.31(br.s, 1H NH); IR(KBr) 3300, 1670, 1555, 1445 cm⁻¹.

시스 3-메틸-2-(*N*-페닐카바모일)옥시란(6)의 제조. 클로로히드린 4(2R, 3R) (0.213 g, 1 mmol)의 2-프로판올(10 ml) 용액에 수산화칼륨(0.112 g, 2 mmol)을 가하고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 백색의 고체를 여과하여 제거한 다음 용액을 감압증발로 제거하였다. 잔여물을 염화메틸렌에 녹이고 물로 씻고 건조(무수황산마그네슘)한 다음 용액을 감압증발로 제거하여 무색의 기름상의 액체인 6 (0.172 g, 97%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37(d, $J=5.5$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 3.25(m, 1 H, 3-CH), 3.60(d, $J=4.7$ Hz, 1 H, 2-CH), 7.08~7.57(m, 5 H, ArH), 7.97(br.s, 1 H, NH); IR(NaCl) 3300, 1670, 1530, 1440 cm^{-1} .

트랜스 3-메틸-2-(*N*-페닐카바모일)옥시란(7)의 제조. 클로로히드린 5(2S, 3S) (0.213 g, 1 mmol)의 2-프로판올(10 ml) 용액에 트리에틸아민(0.56 ml, 4 mmol)을 가하고 상온에서 22시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 묽은 염산과 물로 각각 씻고 건조(무수황산마그네슘)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 백색의 고체(0.174 g, 98%)를 아세트산 에틸과 *n*-헥산에서 결정화하여 백색의 판상의 결정인 7을 얻었다. 녹는점 78.5~79.5°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45(d, $J=4.6$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 3.24(m, 1 H, 3-CH), 3.22(d, $J=2.4$ Hz, 1 H, 2-CH), 7.10~7.56(m, 5 H, ArH), 7.86(br.s, 1 H, NH); IR(NaCl) 3270, 1670, 1435 cm^{-1} .

(2S, 3S) 3-클로로-2-히드록시-*N*-페닐부탄아미드(8)의 제조. 시스 에폭시드 6(0.270 g, 1.5 mmol)의 염화메틸렌(5 ml) 용액을 얼음물 증탕에서 냉각시키고 무수염화수소를 10분 동안에 걸쳐 가하였다. 반응혼합물을 감압증발하여 용매를 제거한 다음 잔여물을 염화메틸렌에 녹이고 물로 씻은 다음 건조(무수황산마그네슘)하였다. 용매를 감압증발로 제거한 다음 생성된 백색의 고체인 3-클로로히드린 8 (0.296 g, 91%)을 아세트산 에틸과 *n*-헥산에서 결정화하여 백색의 침상의 결정인 8(2S, 3S)을 얻었다. 녹는점 142~144°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65(d, $J=6.9$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 3.26(br.s, 1 H, OH), 4.25(2d, $J=7.5$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1 H, 3-CH), 4.78(2q, $J=6.9$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1 H, 2-CH), 7.13~7.58(m, 5 H, ArH), 8.55(br.s, 1 H, NH); IR(KBr) 3340, 3250,

1665, 1525, 1145 cm^{-1} .

(2R, 3S) 3-클로로-2-히드록시-*N*-페닐부탄아미드(9)의 제조. 트랜스 에폭시드 6(0.177 g, 1 mmol)의 염화메틸렌(5 ml) 용액을 얼음물 증탕에서 냉각시키고 무수염화수소를 10분 동안에 걸쳐 가하였다. 반응혼합물을 감압증발하여 용매를 제거한 다음 잔여물을 염화메틸렌에 녹이고 물로 씻은 다음 건조(무수황산마그네슘)하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 9:1의 클로로히드린 9와 5($^1\text{H-NMR}$ 에 의함)의 혼합물을 얻었다. 이것을 아세트산 에틸과 *n*-헥산의 혼합용액(1:1)과 실리카겔을 사용하는 속성 크로마토그래피로 분리하여 3-클로로히드린 9($R_f=0.7$, 0.18 g, 85%) 및 5($R_f=0.6$, 0.02 g, 9%)를 각각 얻었다. 녹는점 120~121.5°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49(d, $J=6.8$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 3.39(d, $J=3.6$ Hz, 1 H, OH), 4.51(2q, $J=6.8$ Hz, $J=3.0$ Hz, 1 H, 3-CH), 4.61(2d, $J=3.0$ Hz, $J=3.6$ Hz, 1 H, 2-CH), 7.14~7.58(m, 5 H, ArH), 8.55(br.s, 1 H, NH); IR(KBr) 3300, 1640, 1535, 1450, 1130, 760 cm^{-1} .

N-페닐-2-(테트라히드ropy란-2-일)옥시-2-부텐아미드(11)의 제조. 3-클로로히드린 8과 9의 혼합물(7.22 g, 33.8 mmol)의 염화메틸렌(15 ml) 용액에 파라톨루엔술폰산 일수화물(PTSA) (64 mg)과 디히드로피란(6.2 ml, 76.6 mmol)을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 포화중탄산소다수와 물로 각각 씻고 건조(무수황산나트륨)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 미갈색의 기름상의 액체인 10(13.16 g)을 얻었다. 이것을 2-프로판올(25 ml)에 녹이고 얼음증탕에서 냉각한 다음 가성소다(4.96 g, 88.4 mmol)를 가하고 1시간 동안 교반하고 실온에서 2시간 동안 더 교반하였다. 생성된 불용의 고체를 여과하여 제거하고, 거른액을 잔물(40 ml)에 붓고 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 잔물로 씻고 건조(무수황산나트륨)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 미갈색의 기름상의 액체인 11(10.35 g, 90%)을 얻었다. 벤젠과 석유 에테르에서 결정화하여 미황색의 고체인 11을 얻었다. 녹는점 73~75°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60~2.03(m, 6 H, $(\text{CH}_2)_3$ in tetrahydropyranyl), 1.81(d, $J=7.3$ Hz, 3 H, CH_3), 3.55~3.62, 4.09~4.13 and 4.70~4.73(m, 3 H, tetrahydropyranyl), 6.53(q, $J=7.3$ Hz, 1 H, vinyl)

CH), 7.07~7.61(m, 5 H, ArH), 9.03(br.s, 1 H, NH); IR(NaCl) 3360, 1680, 1650, 1595, 1025 cm^{-1} .

N-페닐-2-케토부탄아미드(1)의 제조. 테트라히드로피란으로 보호된 엔올 11(2.45 g, 9.7 mmol)의 메탄올(10 ml) 용액에 PTSA(18.4 mg)을 상온에서 가하고 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압증발로 제거한 다음 염화 메틸렌으로 옹기하고 물로 씻은 다음 건조(무수황산나트륨)하였다. 용매를 감압증발로 제거한 다음 생성된 미황색의 고체(1.68 g)를 *n*-헥산으로 씻어 백색의 고체인 1(1.68 g, 94%)을 얻었다. 녹는점 89~90°C; $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 1.17(t, 3 H, $J=6.5$ Hz, CH_3), 3.07(q, 2 H, $J=6.5$ Hz, CH_2), 7.10~7.90(m, 5 H, ArH), 8.87(s, 1 H, NH); IR(KBr) 3300, 1720, 1660 cm^{-1} .

본 연구에서 아세토아세트아닐리드(177 g, 1 mol)로부터 상술한 중간체들을 분리하지 않고 전체 수율 약 58%로 최종물질인 *N*-페닐-2-케토부탄아미드(1) (103 g, 0.58 mol)을 얻었다.

표준물질 *N*-페닐-2-케토부탄아미드(1)의 제조. 2-옥소부탄산(10.2 g, 0.1 mol)과 아닐린(18.2 ml, 0.2 mol)의 염화메틸렌(600 ml) 용액을 0~5°C로 냉각하고 dicyclohexylcarbodiimide(20.6 g, 0.1 mol)의 염화메틸렌 용액(200 ml)를 3시간에 걸쳐 서서히 가하였다. 실온에서 16시간 동안 더 교반한 다음 생성된 백색의 고체를 여과하여 제거하고 여액을 1N 염산수와 물로 각각 씻고 건조(무수황산나트륨)한 다음 용매를 감압증발로 제거하였다. 잔여물을 실리카겔과 헵테인-아세트산 에틸을 용리액으로 사용하는 속성 크로마토그래피로 분리하여 *N*-페닐-2-케토부탄아

미드(1) (5.32 g, 30%)를 얻었다. 이것은 전술한 방법에 의해서 제조한 것과 녹는점 및 $^1\text{H-NMR}$ 에서 동일하였다.

인용문헌

1. Lee, W. S.; Hahn, H. G.; Chang, K. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2455.
2. Lee, W. S.; Nam, K. D.; Hahn, H. G.; Mah, H. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1105.
3. Cooper, A. J. L.; Ginos, J. Z.; Meister, A. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 321.
4. Kulkarni, B. D.; Rao, A. S. *Indian J. Chem.* **1975**, *13*, 1097.
5. Boeykens, M.; Kimpe, N. D. *Syn. Commun.* **1992**, *22*, 3285.
6. 베타-케토아닐리드 유도체인 아세토아세트아닐리드 2는 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였다.
7. Schmeling, B. V.; Kulka, M.; Thiara, D. S.; Harrison, W. A. *U. S. Patent* **1966**, *3*, 249,499; *Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 7190g.
8. 실제로 2-chlorophydrin 4는 (2S, 3R)과 그 거울상체(2R, 3S)의 혼합물이며, 2-chlorophydrin 5는 (2S, 3S)과 그 거울상체(2R, 3R)의 혼합물이다.
9. Winstein, S.; Ingraham, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1160.
10. Bruice, P. Y.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4793.
11. 알려진 제조방법¹⁰인 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 와 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgI}$ 와의 반응에서는 미지의 혼합물이 생성되었다.
12. Petyunin, P. A.; Panferova, N. G. *J. Gen. Chem. USSR* **1947**, *17*, 502; *Chem. Abstr.* **1948**, *42*, 868b.

