

Hydantoin유도체의 합성에 관한 연구

李榮浩* · 鄭起源 · 高在中†

원광대학교 화학과

† 고려대학교 화학과

(1997. 10. 6 접수)

A Study on the Synthesis of Hydantoins

Chai-Ho Lee*, Ki Won Chung, and Jae Joong Ko†

Department of Chemistry, Won Kwang University, Iksan 570-749, Korea

† Department of Chemistry, Korea University, Chochiwon 339-700, Korea

(Received October 6, 1997)

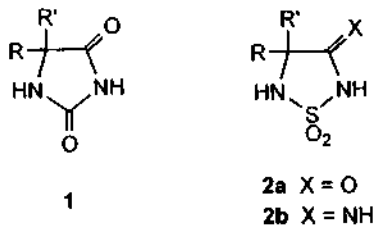
Hydantoin(1)과 구조적으로 유사한 화합물 2는 항 경련 효과를 가지는 의약품의 개발에 매우 중요하다. 1은 1861년 Baeyer에 의하여 처음 알려진 이래 그의 약리작용과 합성법에 관하여 많은 연구가 계속되어 왔으며,² 특히 1의 화학구조의 변형과 생물활성의 관계는 주요 관심의 대상이 되고 있다(Scheme 1).³

1의 합성은 aldehyde 또는 ketone, sodium cyanide, 그리고 ammonium chloride의 반응에 의한 Strecker 합성법⁴과 α -amino acid와 isocyanate의 반응⁵이 가장 많이 이용되고 있으며, 그 외에 1,2-diketone과 urea의 자리옮김반응⁶과 N-arylethylparavanic acid로부터 α -ureidoalkylation 반응⁷ 등이 알려져 있다.

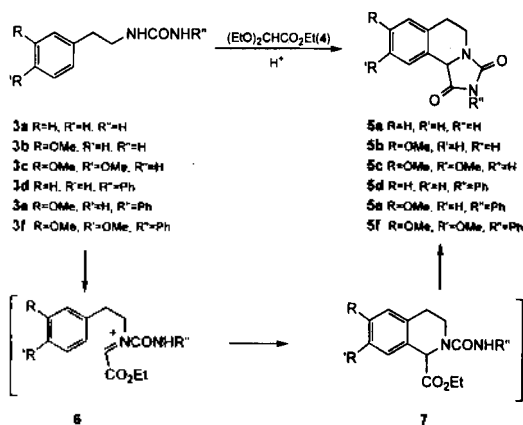
본 연구실에서는 1의 유사체인 2의 합성과 그의 생물활성에 관하여 관심을 가졌으며,⁸ 산촉매하에서 2-arylethylsulfamide와 4로부터 중간체 iminium ion을 통하여 2의 유도체가 제조되는 α -sulfamidoalkylation 반응을 연구하였다.⁹ 본 연구에서는 sulfamide 대신 urea 유사체인 3을 사용하여 중간체 im-

inium ion(6)을 통하여 5를 제조하는 α -ureidoalkylation 반응¹⁰과 5의 분광학적 성질에 관하여 보고하고자 한다(Scheme 2).

3은 알려진 방법에 따라 2-arylethylamine과 potassium isocyanate 또는 phenyl isocyanate의 반응으로 제조되었다.¹¹ 5의 반응은 실온에서 2일간 진행되었으며, 반응용매와 산촉매로는 formic acid와 methanesulfonic acid가 사용되었고 생성물 5는 46-67%의 수득률로 얻어졌다. 반응 메카니즘은 3과 4에 의하여 산촉매하에서 생성된 iminium ion 6이 먼저 π -전자계와 분자내 α -ureidoalkylation 반응으로 7을 형성하고, 이어서 5가 생성되는 과정으로 설명될 수 있다. 5의 구조는 IR 및 NMR 흡수스펙트럼으로 확인하였



Scheme 1.



Scheme 2.

다. IR 스펙트럼에서 두 개의 카르보닐기는 1718-1734 및 1743-1776 cm^{-1} 부근에서 나타났으며, ^1H -NMR 스펙트럼에서 C-6 위치의 proton은 δ 5.14-5.53 ppm에서 단일선으로 나타났다. ^{13}C NMR 스펙트럼에서 C-2 및 C-3은 δ 26.63-27.76과 37.31-37.37 ppm, C-6는 δ 57.27-58.73 ppm, 그리고 카르보닐기의 탄소는 δ 154.78-158.58과 170.33-173.35 ppm에서 각각 나타났다.

실 험

시약과 기기. 시약은 Aldrich 및 Sigma제를 정제하지 않고 사용하였고, 용매는 덕산약품제 EP급을 사용하였으며 필요에 따라 알려진 방법으로 정제 또는 건조하여 사용하였다. 합성된 물질의 확인에 사용된 기기로서 IR 스펙트럼은 Jasco FT/IR-5300 Spectrophotometer, ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker FT/NMR Spectrophotometer(200MHz)를 사용하였으며 내부표준물질로 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다.

4,5-Benzo-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane-7,9-diones 5의 일반적인 제조방법. HCO_2H (10 mL)에 3(0.47 g, 3.00 mmol), 4(0.63 g, 3.50 mmol), 그리고 methanesulfonic acid(0.2 mL)를 가하고 10~15 $^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 2일동안 교반하고 과량의 물을 가한 후에 ethyl acetate로 추출한다. 포화 NaHCO_3 수용액으로 씻은 ethyl acetate 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압농축한다. 나머지를 column chromatography (50% chloroform-ethyl acetate)로 분리하면 흰색의 고체 5가 얻어진다.

4,5-Benzo-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane-7,9-dione (5a). 5의 일반적 제조법에 의하여 3a(0.49 g)로부터 50%(0.30 g)의 수득률로 5a를 얻었다; mp 178~180 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 3686, 1776, 1726 cm^{-1} ; ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 2.73-2.84(m, 2H), 3.04-3.12(m, 1H), 4.01-4.12(m, 1H), 5.28(s, 1H), 7.10-7.37(m, 4H), 11.13 ppm(s, 1H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 28.56, 36.79, 58.73, 125.55, 126.54, 127.44, 128.35, 128.46, 128.66, 156.72, 173.33 ppm.

4,5-[4'-Methoxybenzo]-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane-7,9-dione(5b). 5의 일반적 제조법에 의하여 3b(0.58 g)로부터 53%(0.37 g)의 수득률로 5b를 얻었다; mp 173~174 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 3701, 1761, 1734

cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.48-2.87(m, 2H), 3.00-4.17(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.98-4.07(m, 1H), 5.16(s, 1H), 6.73-6.95(m, 2H), 7.44-7.47(m, 1H), 11.04 ppm(s, 1H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 24.20, 35.74, 55.59, 58.38, 113.01, 113.77, 121.24, 126.68, 135.20, 156.75, 158.43, 173.25 ppm.

4,5-[4',5'-Dimethoxybenzo]-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane-7,9-dione(5c). 5의 일반적 제조법에 의하여 3c(0.67 g)로부터 46%(0.36 g)의 수득률로 5c를 얻었다; mp 192~194 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 3691, 1772, 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.51-2.83(m, 2H), 2.99-3.13(m, 1H), 3.74(s, 6H), 3.96-4.11(m, 1H), 5.14(s, 1H), 6.78(s, 1H), 7.11(s, 1H), 11.07(s, 1H) ppm; ^{13}C -NMR(DMSO- d_6) δ 26.78, 36.76, 55.45, 58.34, 108.48, 112.16, 120.65, 125.77, 147.36, 148.14, 156.63, 173.07 ppm.

8-Phenyl-4,5-benzo-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane-7,9-dione(5d). 5의 일반적 제조법에 의하여 3d(0.72 g)로부터 58%(0.48 g)의 수득률로 5d를 얻었다; mp 151~153 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 1750, 1718 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.75-2.83(m, 1H), 2.90-3.06(m, 1H), 3.23-3.31(m, 1H), 4.14-4.25(m, 1H), 5.53(s, 1H), 7.22-7.70(m, 9H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 27.55, 37.34, 57.58, 125.65, 126.61, 127.17, 127.57, 127.95, 128.76, 128.92, 129.30, 132.01, 134.01, 154.79, 170.33 ppm.

8-Phenyl-4,5-[4'-methoxybenzo]-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane-4-7,9-dione(5e). 5의 일반적 제조법에 의하여 3e(0.81 g)로부터 50%(0.46 g)의 수득률로 5e를 얻었다; mp 129~131 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 1774, 1718 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.63-2.72(m, 1H), 2.84-2.98(m, 1H), 3.25-3.35(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.23-4.25(m, 1H), 5.16(s, 1H), 6.82-6.95(m, 1H), 6.33-7.57(m, 7H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 27.76, 37.31, 55.15, 57.27, 113.09, 113.67, 120.65, 126.63, 126.80, 127.98, 128.76, 131.93, 135.46, 154.66, 158.58, 170.65 ppm.

8-Phenyl-4,5-[4',5'-dimethoxybenzo]-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane-7,9-dione(5f). 5의 일반적 제조법에 의하여 3f(0.90 g)로부터 67%(0.68 g)의 수득률로 5f를 얻었다; mp 192~194 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 1743, 1726 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.60-2.73(m, 1H), 2.60-2.73(m, 1H), 3.24-3.32(m, 1H), 4.22-4.30(m, 1H), 3.76(s, 6H),

5.41(s, 1H), 6.63(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.34-7.52 (m, 5H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 26.63, 37.37, 55.48, 57.28, 106.66, 112.30, 125.27, 126.51, 126.95, 127.90, 128.72, 131.92, 147.53, 148.38, 154.78, 170.52 ppm.

본 연구는 한국과학재단 후원 의약자원연구센터 (MRRRC-96-602) 지원에 의한 것으로 관계당국에 감사드립니다.

인 용 문 헌

- (a) Lee, C. H.; Kim, E.; Lee, Y. H.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40*(7), 526. (b) Chung, K. W.; Lee, C. H. *J. Korean Chem. Soc.* **1995**, *39*(10), 834. (c) Lee, C. H.; Jin, S. Y.; Lee, C. Y.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*(1), 8. (d) Mehta, B. M.; Diuguid, C. A. R. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 465. (e) Merritt, H. H.; Putnam, T. J. *J. Am. Med. Assoc.* **1938**, *111*, 1068.
- (a) Bayer, A. *Ann.* **1861**, *117*, 178. (b) Poupaert, J. H.; Vandervorst, D.; -S-Guiot, P.; Moustafa, M. M.; Dumont, P. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 76.
- Cortes, S.; Liao, Z. -K.; Watson, D.; Kohn, H.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 601.
- (a) Callahan, J. F.; Newlander, K. A.; Bryan, H. G.; Huffman, W. F.; Moor, M. L.; Yim, N. C. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1527. (b) Read, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1766. (c) Smissan, E. E.; Chien, P. L.; R. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*(11), 3818.
- (a) Brana, M. F.; Garrido, M.; Rodriguez, M. L. L.; Morcillo. *Heterocycles*, **1987**, *26*(1) 95. (b) Papon, M. H.; Repouvelent, B.; Bastide, P.; Bastide, J.; Tronche, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, *21*(4), 355.
- Biltz, H. *Ber.* **1909**, *42*, 1379.
- Liao, Z. -K.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1884.
- (a) Lee, C. -H.; Kohn, H. *J. Pharm. Sci.* **1990**, *79*, 716. (b) Lee, C. -H.; Korp, J. D.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3077.
- (a) Lee, C. -H.; Kohn, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2107. (b) Lee, C. -H.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6098. 10. (c) Liao, Z. K.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4745. (b) Liao, Z. K.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2787.
- Gilman, H. *Org. Syn. Col. Vol. 1*; John Wiley & Sons: New York, U.S.A. 1941; p. 453.