

단 신

새로운 1-Cyanomethylphthalazine 유도체들의 합성

金正煥* · 金鍾五

영남대학교 이과대학 화학과

(2000. 3. 14 접수)

Synthesis of New 1-Cyanomethylphthalazine Derivatives

Jung-Hwan Kim* and Jong-oh Kim

Department of Chemistry, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

(Received March 14, 2000)

자연에 존재하지 않는 헤테로고리 방향족 화합물 중의 하나인 phthalazine은 1960년대에 액체상에서의 화학 발광 물질로서 또 생물적 활성 물질로 알려지면서 1970년대까지 많은 연구와 유도체들의 합성이 이루어졌다. 신경세포의 축을 따라 추진되는 신경 전달 체계는 하나의 전기적인 현상이므로 다른 신경세포로 전달되는 모든 화학적 신경 전달 기능들이 이에 속한다. 따라서 이러한 전기적인 신경 전달 체계에 화학 발광체의 사용이 가능하며 특히 생체 속에서 일어나는 모든 반응은 액체상 반응이므로 액체상에서 화학 발광을 나타내는 비 생물적인 물질로서 diazaquinone류의 phthalazine 유도체들이 가장 적합한 것으로 보고되었다.^{1,2} 또 phthalazine 유도체인 hydralazine은 혈관 팽창 조절기능을 나타내는 생물적 활성 물질임이 보고되었다.³

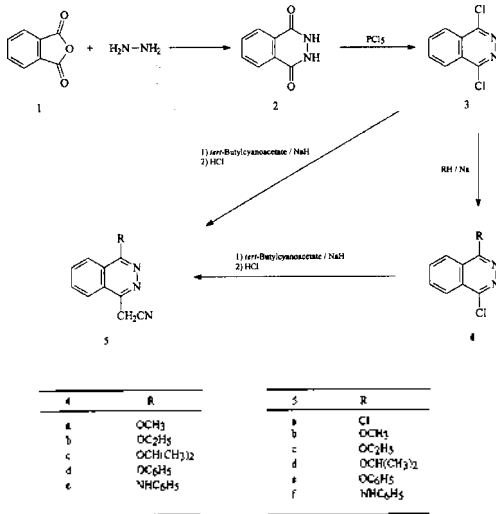
그러나 이러한 유용성에도 불구하고 1970년대 이후 phthalazine에 대한 연구나 그 유도체들의 합성이 거의 이루어지지 않고 있다. 그 이유 중의 하나는 새로운 유도체들의 합성이 극히 제한되어 있기 때문이다. 따라서 본 실험실에서는 다양한 새로운 phthalazine 유도체들을 합성할 수 있는 중간체 개발을 시도하였다. 즉 cyanomethyl 기가 도입된 1-cyanomethylphthalazine 유도체들을 합성하였다. 새로 도입된 cyanomethyl 기는 여러가지 작용기들로 전환될 수 있고 또 pyrimidine과 같은 헤테로고리 방향족 화합물의 합성이 가능한 cyano 기가 있을 뿐만 아니라 diazo coupling 반응을 포함한 여러가지 친전자체에 의한 새로운 화합물의 합성과 이중결합에 의한 conjugation구조로 다양

한 chromophore system 개발이 가능한 methylene이 있으므로 중간체로서의 이용 가치가 있다고 생각된다. 특히 phthalazine 유도체가 액체상의 화학 발광제로 유용하기 때문에 적당한 작용기의 도입으로 다양한 기능성 고체 화학 발광제로의 개발이 가능할 것으로 생각된다.

결과 및 고찰

화합물 2^{1,2,4}와 화합물 3⁵은 알려진 방법으로 합성하였다. 그러나 화합물 3에 있는 2개의 염소원자 중 한 개의 염소원자만 선택적으로 치환된 화합물 4에서는 cyanuric chloride 또는 4,6-dichloropyrimidine에 대한 친핵성 치환반응 조건^{6,9}을 응용한 경우 또는 30분 동안 친핵체와 가열 환류반응 시키는 참고문헌⁵에 의한 반응에서는 2개의 염소원자가 모두 치환된 화합물이 동시에 생성되었다. 따라서 본 실험에서는 반응물에 친핵체를 서서히 가하면서 가능한 한 낮은 온도에서 반응시켜 하나의 친핵체만 치환된 화합물을 더 좋은 수득물로 얻을 수 있었다.

화합물 5는 화합물 4에 tert-butylcyanoacetate를 친핵성 치환반응 시킨 다음 진한 염산으로 가수분해시켜 얻을 수 있다.¹⁰ 이때 가수분해 온도와 시간이 적당하지 못하면 cyano 기가 쉽게 amide 기로 전환될 수 있다. 또 화합물 4에 tert-butylcyanoacetate를 친핵성 치환반응 시킨 화합물이 순수하지 못하면 진한 염산에 의한 가수분해 속도가 일정하지 않아 얻고자 하는 acetonitrile 화합물 보다는 amide 화합물과의 혼합 생



Scheme 1.

성물을 얻기 쉽다. 따라서 가수분해 이전에 확실한 재결정이 요구된다. 이때 증류수와 acetonitrile(1:2) 혼합용액이 재결정 용액으로 적합하였다.

그리고 acetonitrile 화합물로 가수분해된 화합물 5는 증류수와 DMF(1:1) 혼합용액으로 재결정하였다.

1-Cyanomethylphthalazine 유도체 5들의 합성과정을 Scheme 1에 나타내었으며 그 실험 방법은 다음과 같다.

실 험

¹H-NMR 스펙트럼은 Bruker AM-300, mass 스펙트럼은 Shimadzu GCQP-100을 사용하여 얻었으며 pH 측정은 Orion SA 520 그리고 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 9100을 사용하였다.

화합물 2와 화합물 3은 알려진 방법으로 합성하였으며^{1,2,4-5} 화합물 4는 알려진 화합물 5로 생각되지만 문헌의 반응조건과는 다른 방법으로 합성하였으므로 그 반응 조건을 명기하였다.

1-Chloro-4-methoxyphthalazine(4a)의 합성. 무수 MeOH에 1,4-dichlorophthalazine 2g(0.01 mol)을 용해시킨 다음 무수 MeOH 10 mL에 Na 0.23 g(0.01 mol)을 녹인 용액을 서서히 가한 후 0 °C에서 30분간 반응시켰다. 찬 증류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산으로 pH=6을 맞춘 후 생성된 결정을 여과하고 증류수로 세척하여 건조시켰다. 수득량: 1.56 g(80%); MS(70 eV): m/z(%) 194(M⁺, 100), 166(52), 158(45), 130(70); ¹H-

NMR(CDCl₃): 8.09~8.25(m, 4H, phthalazine), 4.08 (s, 3H, OCH₃).

1-Chloro-4-ethoxyphthalazine(4b)의 합성. 무수 EtOH에 1,4-dichlorophthalazine 2g(0.01 mol)을 용해시킨 다음 무수 EtOH 10 mL에 Na 0.23 g(0.01 mol)을 녹인 용액을 서서히 가한 후 5 °C에서 1시간 반응시켰다. 찬 증류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산으로 pH=6을 맞춘 후 생성된 결정을 여과하고 증류수로 세척하여 건조시켰다. 수득량: 1.78 g(85%); MS(70 eV): m/z(%) 208(M⁺, 60), 180(100), 173(55), 144(38); ¹H-NMR(CDCl₃): 7.96~8.14(m, 4H, phthalazine), 4.33~4.65(m, 2H, OCH₂CH₃), 1.46~1.51(t, J=7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃).

1-Chloro-4-isopropoxyphthalazine(4c)의 합성. 무수 2-프로판올에 1,4-dichlorophthalazine 2g(0.01 mol)을 용해시킨 다음 무수 2-프로판올 10 mL에 Na 0.23 g(0.01 mol)을 녹인 용액을 서서히 가한 후 50 °C에서 2시간 반응시켰다. 찬 증류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산으로 pH=6을 맞춘 후 생성된 결정을 여과하고 증류수로 세척하여 건조시켰다. 수득량: 2.52 g(75%); MS(70 eV): m/z(%) 222(M⁺, 68), 194(41), 186(74), 179(100), 43(38); ¹H-NMR(CDCl₃): 8.07~8.20(m, 4H, phthalazine), 5.55~5.63(m, ¹H, OCH(CH₃)₂), 1.43~1.45(d, J=6.2Hz, 6H, OCH(CH₃)₂).

1-Chloro-4-phenoxyphthalazine(4d)의 합성. 무수 EtOH 10 mL에 Na 0.35 g(0.015 mol)을 녹인 용액을 phenol 1.5 g(0.016 mol)에 가한 후 1,4-dichlorophthalazine 3g(0.015 mol)을 첨가하여 50 °C에서 1시간 동안 반응시켰다. 찬 증류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산으로 pH=6을 맞춘 후 생성된 결정을 여과하고 증류수로 세척하여 건조시켰다. 수득량: 2.7 g(70%); MS(70 eV): m/z(%) 256(M⁺, 40), 228(72), 220(58), 179(100); ¹H-NMR(CDCl₃): 8.09~8.27(m, 4H, phthalazine), 7.15~7.47(m, 5H, OPh).

1-Anilino-4-chlorophthalazine(4e)의 합성. 아세톤 15 mL와 증류수 15 mL의 혼합용액에 aniline 1.4 g(0.015 mol)을 가한 후 1,4-dichlorophthalazine 3g(0.015 mol)을 첨가하여 50 °C에서 1시간 동안 반응시켰다. 찬 증류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산으로 pH=6을 맞춘 후 생성된 결정을 여과하고 증류수로 세척하여 건조시켰다. 수득량: 3.37 g(87%); MS(70 eV): m/z(%) 255(M⁺, 58), 227(100), 219(64); ¹H-NMR(CDCl₃):

9.39(s, 1H, NHPh), 8.01~8.20(m, 4H, phthalazine), 7.12~7.38(m, 5H, NHPh).

1-Chloro-4-cyanomethylphthalazine(5a)의 합성.
NaH 0.72 g(0.03 mol)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C 에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mol)을 적하하여 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 1,4-dichlorophthalazine 2 g(0.01 mol)을 첨가하고 30°C 에서 3시간 동안 반응시켰다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 3.0 g을 진한 염산에 용해시켜 $10\sim 15^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때 까지)시킨 다음 찬 증류수를 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 수득량: 2.04 g(83%); mp $117.0\sim 118.0^{\circ}\text{C}$; MS(70 eV): m/z(%) 203 (M^+ , 100), 168(45), 140(57), 114(40), 111(38); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.07~8.18(m, 4H, phthalazine), 4.43 (s, 2H, CH_2CN).

1-Cyanomethyl-4-methoxyphthalazine(5b)의 합성.
NaH 0.72 g(0.03 mol)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C 에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mol)을 적하하여 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 1-chloro-4-methoxyphthalazine 4a 1.95 g(0.01 mol)을 첨가하고 120°C 에서 2시간 동안 반응시켰다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 2.9 g을 진한 염산에 용해시켜 $10\sim 15^{\circ}\text{C}$ 에서 40분 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때 까지)시킨 다음 찬 증류수를 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 수득량: 1.59 g(80%); mp $155.0\sim 157.0^{\circ}\text{C}$; MS(70 eV): m/z(%) 199(M^+ , 100), 170(73), 129(86); $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: 8.05~8.25(m, 4H, phthalazine), 4.75(s, 2H, CH_2CN), 4.19(s, 3H, OCH_3).

1-Cyanomethyl-4-ethoxyphthalazine(5c)의 합성.
NaH 0.72 g(0.03 mol)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C 에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mol)을 적하하여 30분 동안 교반하였다.

이 반응 혼합물에 1-chloro-4-ethoxyphthalazine 4b 2.09 g(0.01 mol)을 첨가하고 120°C 에서 2시간 동안 반응시켰다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 3.1 g을 진한 염산에 용해시켜 $10\sim 15^{\circ}\text{C}$ 에서 40분 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때 까지)시킨 다음 찬 증류수를 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 수득량: 1.64 g(77%); mp $138.0\sim 140.0^{\circ}\text{C}$; MS(70 eV): m/z(%) 213(M^+ , 21), 185(100), 129(82); $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: 8.06~8.22(m, 4H, phthalazine), 4.74(s, 2H, CH_2CN), 4.61~4.68(m, 2H, OCH_2CH_3), 1.46~1.51(t, J=7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

1-Cyanomethyl-4-isopropoxyphthalazine(5d)의 합성.
NaH 0.72 g(0.03 mol)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C 에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mol)을 적하하여 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 1-chloro-4-isopropoxyphthalazine 4c 2.26 g(0.01 mol)을 첨가하고 130°C 에서 2시간 동안 반응시켰다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 3.2 g을 진한 염산에 용해시켜 20°C 에서 30분 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때 까지)시킨 다음 찬 증류수를 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 수득량: 1.48 g(65%); mp $131.0\sim 133.0^{\circ}\text{C}$; MS(70 eV): m/z(%) 227(M^+ , 26), 187(25), 185(100), 169(22), 128(35), 60(57); $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: 8.05~8.22(m, 4H, phthalazine), 5.53~5.65(m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.73 (s, 2H, CH_2CN), 1.45~1.47(d, J=6.2 Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

1-Cyanomethyl-4-phenoxyphthalazine(5e)의 합성.
NaH 0.72 g(0.03 mol)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C 에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mol)을 적하하여 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 1-chloro-4-phenoxyphthalazine 4d 2.57 g(0.01 mol)을 첨가하고 130°C 에서 2시간 동안 반응시켰다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합

용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 H₂O-CH₃CN 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 3.6 g을 진한 염산에 용해시켜 20 °C에서 30분 동안 교반(CO₂가스의 발생이 완전히 멈출때 까지) 시킨 다음 찬 증류수를 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 H₂O-DMF 혼합용액으로 재결정하였다. 수득량: 1.78 g(68%); mp 183.0~185.0 °C; MS(70 eV): m/z (%) 261(M⁺, 51), 233(65), 193(46), 184(100); ¹H-NMR(DMSO): 8.10~8.17(m, 4H, phthalazine), 7.16~7.41(m, 5H, OPh), 4.65(s, 2H, CH₂CN).

1-Anilino-4-cyanomethylphthalazine(5f)의 합성.
NaH 0.72 g(0.03 mol)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 현탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mol)을 적하하여 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 1-anilino-4-chlorophthalazine **4e** 2.56 g(0.01 mol)을 첨가하고 130 °C에서 2시간 동안 반응시켰다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합 용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 H₂O-CH₃CN 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 3.5 g을 진한 염산에 용해시켜 20 °C에서 30분 동안 교반(CO₂가스의 발생이 완전히 멈출때 까지) 시킨 다음 찬 증류수를 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과

하고 H₂O-DMF 혼합용액으로 재결정하였다. 수득량: 1.87 g(72%); mp 179.0~181.0 °C; MS(70 eV): m/z (%) 260(M⁺, 100), 232(5), 219(8); ¹H-NMR(DMSO): 9.42 (s, 1H, NHPh), 8.09~8.17(m, 4H, phthalazine), 7.18~7.40(m, 5H, NHPH), 4.69(s, 2H, CH₂CN).

인 용 문 헌

1. Rauhut, M. M.; Semsel, A. M.; Roberts, B. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2431.
2. White, E. H.; Roswell, D. F.; Zafiriou, O. C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2462.
3. Katritzky, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press Ltd: 1984; Vol. 1, p 176.
4. Mizzoni, R. H.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2201.
5. Biniiecki, S.; Izdebski, J. *Acta polon. Pharm.* **1957**, *15*, 421.
6. Henze, H. R.; Winthrop, S. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2230.
7. Braker, W.; Pribyl, E. J.; Sheenhan, J. T.; Spitzmiller, E. R.; Lott, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3072.
8. Hendry, J. A.; Homer, R. F. *J. Chem. Soc.* **1952**, 328.
9. Dolly, G.; Mina, M. *J. Med. Chem. Soc.* **1968**, *11*, 1237.
10. Borrer, A. L.; Haeberer, A. F. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 243.