

단 신

새로운 2-Quinolylacetonitrile 유도체들의 합성

金正煥* · 閔庚秀

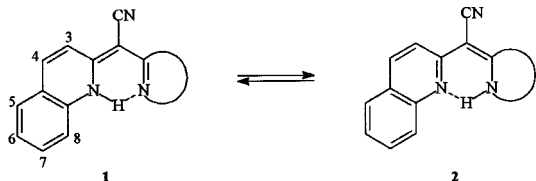
영남대학교 이과대학 화학과
(2001. 4. 2 접수)

Synthesis of New 2-Quinolylacetonitrile Derivatives

Jung-Hwan Kim* and Kyung-Su Min

Department of Chemistry, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea
(Received April 2, 2001)

1965년 Haeblerer가 2-quinolyl-2(1H)-quinolylidene-acetonitrile 화합물을 처음으로 합성하였다.¹ 그 후 본 연구자가 분자내에서의 에너지 전달체를 연구하기 위하여 유사한 구조의 H-chelate 화합물들을 합성하였다.² 그러나 이들 화합물들은 polymethine 구조를 가진 우수한 발색단이었으나 다양한 색상의 화합물을 합성할 수 없는 구조적 분제를 가지고 있었다. 따라서 본 연구에서는 여러 가지 종류의 간단한 H-chelate 화합물들을 합성한 다음 수소 나리결합 형태 등의 물성을 조사하여 새로운 발색단을 개발 하고자 한다. 본 연구를 위한 모델 화합물로서는 2-cyanomethylquinoline을 질소원자가 포함된 헤테로 고리 방향족 화합물들의 α 위치에 결합시킨 polymethine system의 화합물들을 선택하였다.

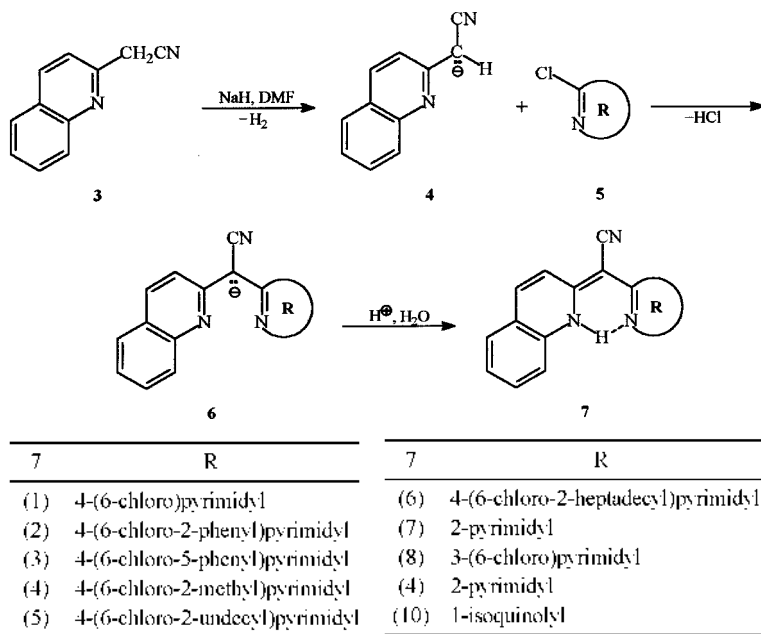


결과 및 고찰

¹H NMR 스펙트럼에 의한 구조 확인. 구조 1과 2 사이에 tautomer 평형이 이루어질 수 있다. 이때 수소가 어느쪽 질소에 결합되어 있는지를 확인하는 방법은 질소에 결합된 수소와 헤테로 고리 화합물의 탄소에 결합된 수소들 사이에 일어나는 coupling 관계를 조사함으로써 가능하다. 즉 본 실험에서 합성된 2-quinolylaceto-

nitrile 유도체들은 본 연구자의 논문²에서 설명된 N-H decoupling에 의한 ¹H NMR 스펙트럼 확인 방법 등을 사용하여 H-chelate가 형성된 것인지 또는 어느 쪽 질소에 수소가 결합된 것인지를 다음과 같이 확인할 수 있었다.

본 실험에서 합성된 H-chelate 구조를 가진 화합물들은 δ 14.70 ppm과 17.87 ppm 사이에서 N-H의 proton을 확인할 수 있었다. 그리고 quinoline의 3번 proton은 δ 7.47 ppm과 7.64 ppm 사이에서 peak가 나타났으며 coupling constant J=9.46 Hz로 4번 proton과의 coupling이 일어났다. 또 quinoline의 3번 proton은 coupling constant J=1.83 Hz로 N-H의 proton과 coupling 되는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 구조 1의 특성을 나타낸다. 왜냐하면 N-H의 proton이 중수소로 치환되면, 본 연구자의 논문²의 Fig. 2에서와 같이 3번 proton의 peak는 1.83 Hz의 coupling이 사라진 예리한 peak로 나타나기 때문이다. 따라서 이들 화합물들은 구조 1의 형태로 존재함이 증명될 수 있다. 반면에 2-quinolyl-1-isoquinolylacetonitrile(10) 화합물에서는 1.83 Hz의 coupling constant 값 대신에 N-H의 proton이 isoquinoline의 3번 proton과 coupling된 coupling constant J=3.17 Hz가 나타났다. 또 isoquinoline의 3번 proton은 J=6.71 Hz로 4번 proton과 coupling 하였다. 이것은 구조 2에서와 같이 quinoline의 질소가 아닌 isoquinoline의 질소에 수소가 결합되어 있음을 나타낸다. 따라서 본 실험에서 합성된 대부분의 2-quinolylacetonitrile 화합물들은 quinoline의 질소에 수소가 결합된 H-chelate 화합물들



Scheme 1.

이므로 quinoline의 방향족성이 깨어진 새로운 발색단 구조를 나타낸다.

H-Chelate 화합물들의 합성. 본 실험에서 합성된 H-chelate 화합물들의 합성 과정을 Scheme 1에 나타내었다.

반응물 5에서는 dichloropyrimidine 등과 같이 하나의 헤테로 고리 방향족 화합물에 2개의 염소 원자가 존재하는 경우, 하나의 염소 원자만이 선택적으로 치환된 생성물을 얻을 수 있었다. 즉 염기성 용액에서 헤테로 고리 방향족 화합물에 있는 하나의 염소 원자가 친핵체에 의하여 치환된 생성물 6은 비편재화가 일어날 수 있는 음이온이므로 다른 친핵체에 의한 두 번째 공격이 어렵게 된다. 따라서 적당한 반응 조건에서는 헤테로 고리 방향족 화합물에 존재하는 두 개의 할로젠 원자 중 하나의 할로젠 원자만이 친핵성 치환된 생성물을 만들 수 있었다. 또 합성된 2-quinolylacetonitrile 화합물들은 IR 스펙트럼에 의한 nitrile 작용기의 확인이 2200 cm^{-1} 부근에서 가능하였다. 그리고 반응 출발물질들은 문헌에 의하여 다음과 같이 합성하였다.

반응물 3의 합성은 두 가지 방법에 의하여 가능하다. 즉 Haberer¹와 본 연구자의 논문^{3,4}에서와 같이 2-chloroquinoline을 *t*-butyleanoacetate와 반응시켜 다음 적당한 산으로 처리하여 2-cyanomethylquinoline을 얻

는 방법과 2-methylquinoline의 methyl 기를 염소화 반응시킨 다음 KCN으로 처리하는 방법⁵이 있는데 후자의 경우 높은 수율의 장점은 있으나 광 할로젠화 반응이 필요하다. 그러나 최근에는 2-chloromethylquinoline이 시판되고 있으므로 쉽게 2-cyanomethylquinoline을 합성할 수 있다. dichloropyrimidine 류의 화합물들은 이미 알려진 방법들에 의하여 쉽게 합성할 수 있었다. 즉 4,6-dichloropyrimidine은 malondiamide와 ethyl formate를 반응시켜 4,6-dihydroxypyrimidine을 만든 다음, POCl_3 로 염소화 반응시켜 얻는 방법⁶과 diethyl malonate와 formamide를 반응시켜 4,6-dihydroxypyrimidine을 만든 다음 POCl_3 로 염소화 반응시켜 얻는 방법이 가능하다.^{7,8}

또 4,6-dichloro-2-methylpyrimidine의 경우 diethyl malonate와 acetamide를 반응시켜 4,6-dihydroxy-2-methylpyrimidine을 만든 다음 POCl_3 에 의한 염소화 반응으로 얻어지며,^{3,7,8,9} 4,6-dichloro-5-phenylpyrimidine은 phenyl malondiamide와 ethyl malonate를 반응시켜 4,6-dihydroxy-5-phenylpyrimidine을 만든 다음 POCl_3 로 염소화 반응시켜 얻는다.⁶

마찬가지로 4,6-dichloro-2-phenylpyrimidine의 경우에도 diethyl malonate와 benzamide를 반응시켜 4,6-dihydroxy-2-phenylpyrimidine을 만든 다음 POCl_3 로 염

소화 반응 시켜 얻을 수 있다.^{7,10,11}

그리고 4,6-dichloro-2-heptadecylpyrimidine의 합성은 malondiamide와 methyl stearate를 반응시켜 4,6-dihydroxy-2-heptadecylpyrimidine을 만든 다음 POCl₃에 의한 염소화 반응으로 가능하며,^{6,9} 4,6-dichloro-2-undecylpyrimidine도 malondiamide와 methyl laurate를 반응시켜 4,6-dihydroxy-2-undecylpyrimidine을 만든 다음 POCl₃로 염소화 반응 시켜 얻는다.^{6,9}

이밖에 2-chloropyrimidine과 2-chloropyridine 또 3,6-dichloropyridazine과 1-chloroisoquinoline은 Aldrich 제품을 사용하였다.

실 험

¹HNMR 스펙트럼은 Bruker AM-300, 원소분석은 FISON의 EA1108, IR 스펙트럼은 PERKIN Elmer 16pc를 사용하여 얻었으며 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 9100을 사용하였다.

11-Chelate 화합물에 대한 일반적인 합성방법은 본 연구자의 논문^{2,3}에 소개된 내용과 거의 동일하다. 즉 무수 DMF에 NaH를 반응물보다 조금 과량 넣고 -15 °C에서 2-cyanomethylquinoline을 가하여 30분 동안 교반한다. 이 반응 혼합물에 친전자체를 넣고 적당한 반응 온도와 적당한 반응시간으로 반응시킨 다음 이세트산 수용액에 반응물을 부어 결정을 석출시킨다. 생성된 결정은 재결정으로 정제한다. 이와 유사한 방법으로 다음 화합물들을 합성하였다.

2-quinolyl-4-(6-chloro)pyrimidylacetonitrile(1)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(2.0 g, 0.012 mol)과 4,6-dichloropyrimidine(1.5 g, 0.01 mol)을 80 °C에서 30분 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH₃CN으로 재결정하였다. 수득량: 2 g(70%), mp 217.0~219.0 °C, ¹H NMR(CDCl₃): δ15.30(br. s, 1H, NH), 8.70(s, 1H, H2, pyrimidine), 7.73(d, *J*-9.46 Hz, 1H, H4), 7.53(dd, *J*-1.83, 9.46 Hz, 1H, H3), 7.52~7.48(m, 2H, H5, H7), 7.42(d, *J*-8.2 Hz, 1H, H8), 7.39(t, *J*-8.2 Hz, 1H, H6), 7.27(s, 1H, H5, pyrimidine). Anal. Calcd for C₁₇H₁₃ClN₃: C, 64.18, H, 3.23, N, 19.96. Found: C, 64.28; H, 3.04; N, 19.89. IR(KBr): 2206, 1623, 1558, 1421, 759 cm⁻¹.

2-quinolyl-4-(6-chloro-2-phenyl)pyrimidylacetonitrile(2)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(2.0 g, 0.012 mol)과 4,6-dichloro-2-phenylpyrimidine(2.2 g, 0.01 mol)

을 30 °C에서 2시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH₃CN으로 재결정하였다. 수득량: 2.85 g(80%); mp 269.0~271.0 °C; ¹H NMR(CDCl₃): δ16.84(br. s, 1H, NH), 8.16~8.12(m, 2H, H2, H6, phenyl), 7.73(d, *J*-9.46 Hz, 1H, H4), 7.68~7.62(m, 3H, H3, H4, H5, phenyl), 7.54(dd, *J*-1.83, 9.46 Hz, 1H, H3), 7.53~7.49(m, 2H, H5, H7), 7.40(d, *J*-8.2 Hz, 1H, H8), 7.38(t, *J*-8.2 Hz, 1H, H6), 7.16(s, 1H, H5, pyrimidine). Anal. Calcd for C₂₁H₁₃ClN₃: C, 70.69; H, 3.67; N, 15.70. Found: C, 70.53; H, 3.64; N, 15.49. IR(KBr): 2206, 1630, 1528, 1380, 1160, 1591 cm⁻¹.

2-quinolyl-4-(6-chloro-5-phenyl)pyrimidylacetonitrile(3)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(2.0 g, 0.012 mol)과 4,6-dichloro-5-phenylpyrimidine(2.2 g, 0.01 mol)을 40 °C에서 2시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH₃CN으로 재결정하였다. 수득량: 2.9 g(82%); mp 263.0~265.0 °C; ¹H NMR(CDCl₃): δ16.30(br. s, 1H, NH), 8.77 (s, 1H, H2, pyrimidine), 7.67(d, *J*-9.46 Hz, 1H, H4), 7.59~7.56(m, 3H, H3, H4, H5, phenyl), 7.49(dd, *J*-1.83, 9.46 Hz, 1H, H3), 7.48~7.44(m, 2H, H5, H7), 7.40(d, *J*-8.2 Hz, 1H, H8), 7.37~7.34(m, H2, H6, phenyl), 7.31(t, *J*-8.2 Hz, 1H, H6). Anal. Calcd for C₂₁H₁₃ClN₃: C, 70.69; H, 3.67; N, 15.70. Found: C, 70.52; H, 3.65; N, 15.47. IR(KBr): 2208, 1628, 1525, 1409, 1384, 1160 cm⁻¹.

2-quinolyl-4-(6-chloro-2-methyl)pyrimidylacetonitrile(4)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(5.0 g, 0.03 mol)과 4,6-dichloro-2-methylpyrimidine(4.0 g, 0.025 mol)을 40 °C에서 2시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH₃CN으로 재결정하였다. 수득량: 5.19 g(80%); mp 274.0~276.0 °C; ¹H NMR(CDCl₃): δ14.70(br. s, 1H, NH), 7.69(d, *J*-9.46 Hz, 1H, H4), 7.51(dd, *J*-1.83, 9.46 Hz, 1H, H3), 7.50~7.46(m, 2H, H5, H7), 7.36(d, *J*-8.2 Hz, 1H, H8), 7.31(t, *J*-8.2 Hz, 1H, H6), 7.25(s, 1H, H5, pyrimidine), 2.75 (s, 3H, CH₃). Anal. Calcd for C₁₈H₁₁ClN₃: C, 65.20; H, 3.76; N, 19.01. Found: C, 65.07; H, 3.69; N, 18.70. IR(KBr): 2205, 1639, 1548, 1400, 1162, 754 cm⁻¹.

2-quinolyl-4-(6-chloro-2-undecyl)pyrimidylacetonitrile(5)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(5.0 g, 0.03 mol)과 4,6-dichloro-2-undecylpyrimidine(4.8 g, 0.016 mol)을 40 °C에서 4시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 acetonitrile과 diethylether로 세척하여 건조시켰다. 수득량: 3.5 g(50%); mp 191.0~193.0 °C; ¹H NMR(CDCl₃): δ15.30 (br. s, 1H, NH), 7.79(d, *J*-9.46 Hz, 1H, H4), 7.62(dd,

$J=1.83, 9.46$ Hz, 1H, H3), 7.61~7.57(m, 2H, H5, H7), 7.45(d, $J=8.2$ Hz, 1H, H8), 7.35(t, $J=8.2$ Hz, 1H, H6), 7.18(s, 1H, H5, pyrimidine), 3.40(t, $J=7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.40(m, 18H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 0.80(t, $J=7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$). Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4$: C, 71.87; H, 7.18; N, 12.37. Found: C, 71.82; H, 7.16; N, 12.36. IR(KBr): 2209, 1638, 1592, 1548, 1329, 860 cm^{-1} .

2-quinoly-4-(6-chloro-2-heptadecyl)pyrimidylacetonitrile(6)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(10.0 g, 0.06 mol)과 4,6-dichloro-2-heptadecylpyrimidine(11.6 g, 0.03 mol)을 40 °C에서 4시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 methanol과 diethylether로 세척하여 건조시켰다. 수득량: 6.2 g(40%); mp 137.0~135.0 °C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 15.69(br, s, 1H, NH), 7.78(d, $J=9.46$ Hz, 1H, H4), 7.58(dd, $J=1.83, 9.46$ Hz, 1H, H3), 7.57~7.53(m, 2H, H5, H7), 7.35(d, $J=8.2$ Hz, 1H, H8), 7.30(t, $J=8.2$ Hz, 1H, H6), 7.08(s, 1H, H5, pyrimidine), 2.98(t, $J=7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.30(m, 30H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 0.80(t, $J=7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4$: C, 74.03; H, 8.35; N, 10.80. Found: C, 74.01; H, 8.36; N, 10.83. IR(KBr): 2206, 1639, 1596, 1548, 1345, 858 cm^{-1} .

2-quinoly-2-pyrimidylacetonitrile(7)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(2.0 g, 0.012 mol)과 2-chloropyrimidine(1.2 g, 0.01 mol)을 60 °C에서 2시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH_3CN 으로 재결정하였다. 수득량: 1.5 g(65%); mp 187.0~189.0 °C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 14.72(br, s, 1H, NH), 8.59(d, $J=6.68$ Hz, 2H, H4, H6, pyrimidine), 7.69(d, $J=9.46$ Hz, 1H, H4), 7.47(dd, $J=1.83, 9.46$ Hz, 1H, H3), 7.46~7.42(m, 2H, H5, H7), 7.39(d, $J=8.2$ Hz, 1H, H8), 7.32(t, $J=8.2$ Hz, 1H, H6), 6.92(t, $J=6.68, 1H, H5, \text{pyrimidine}$). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_4$: C, 73.15; H, 4.09; N, 22.76. Found: C, 73.10; H, 4.06; N, 22.71. IR(KBr): 2217, 1571, 1473, 1428, 1322, 1210, 1158 cm^{-1} .

2-quinoly-3-(6-chloro)pyridazylacetonitrile(8)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(2.0 g, 0.012 mol)과 3,6-dichloropyridazine(1.5 g, 0.01 mol)을 40 °C에서 4시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH_3CN 으로 재결정하였다. 수득량: 1.7 g(63%); mp 203.0~205.0 °C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 15.20(br, s, 1H, NH), 7.80(d, $J=9.46$ Hz, 1H, H4), 7.71(d, $J=6.71$ Hz, 1H, H5, pyridazine), 7.64(dd, $J=1.83,$

9.46 Hz, 1H, H3), 7.63~7.59(m, 2H, H5, H7), 7.46(d, $J=8.2$ Hz, 1H, H8), 7.41(d, $J=6.71$ Hz, 1H, H4, pyridazine), 7.33(t, $J=8.2$ Hz, 1H, H6). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4$: C, 64.18; H, 3.23; N, 19.96. Found: C, 64.21; H, 3.18; N, 19.92. IR(KBr): 2210, 1600, 1550, 1469, 1112, 990 cm^{-1} .

2-quinoly-2-pyridylacetonitrile(9)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(2.0 g, 0.012 mol)과 2-chloropyridine(1.1 g, 0.01 mol)을 40 °C에서 2시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH_3CN 으로 재결정하였다. 수득량: 2.0 g(82%); mp 182.0~184.0 °C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 15.61(br, s, 1H, NH), 8.43(d, $J=5.6$ Hz, 1H, H6, pyridine), 7.69(d, $J=9.46$ Hz, 1H, H4), 7.48(dd, $J=1.83, 9.46$ Hz, 1H, H3), 7.48~7.44(m, 2H, H5, H7), 7.36(d, $J=8.2$ Hz, 1H, H8), 7.31(t, $J=8.2$ Hz, 1H, H6), 6.96(t, $J=7.2$ Hz, 1H, H4, pyridine), 6.76(t, $J=7.2$ Hz, 1H, H5, pyridine), 7.66(d, $J=7.2$ Hz, 1H, H3, pyridine). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$: C, 78.35; H, 4.52; N, 17.13. Found: C, 78.27; H, 4.50; N, 17.05. IR(KBr): 2206, 1638, 1590, 1562, 1453 cm^{-1} .

2-quinoly-1-isoquinolyacetonitrile(10)의 합성. 2-cyanomethylquinoline(2.0 g, 0.012 mol)과 3-chloroisoquinoline(1.6 g, 0.01 mol)을 40 °C에서 4시간 동안 반응시켰다. 생성된 결정은 CH_3CN 으로 재결정하였다. 수득량: 2.2 g(75%); mp 283.0~285.0 °C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 17.87(br, s, 1H, NH), 9.49(d, $J=8.2$ Hz, 1H, H8, isoquinoline), 7.94(d, $J=6.92$ Hz, 1H, H4), 7.79(dd, $J=3.17, 6.71$ Hz, 1H, H3, isoquinoline), 7.74~7.69(m, 3H, H5, H6, H7, isoquinoline), 7.57(d, $J=6.9$ Hz, 1H, H3), 7.56~7.52(m, 2H, H5, H7), 7.43(d, $J=8.2$ Hz, 1H, H8), 7.40(t, $J=8.2$ Hz, 1H, H6), 7.02(d, $J=6.71$ Hz, 1H, H4, isoquinoline). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C, 81.33; H, 4.44; N, 14.23. Found: C, 81.39; H, 4.41; N, 14.24. IR(KBr): 2200, 1580, 1529, 1440, 1400, 1255 cm^{-1} .

인용문헌

- Borror, A. L.; Haerberer, A. F. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 243.
- Kim, J. H.; Seo, J. H. *J. Korean Chem. Soc.* **1990**, *34*, 637.
- Kim, J. H.; Han, M. S. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40*, 249.
- Kim, J. H.; Kim, J. O. *J. Korean Chem. Soc.* **2000**, *44*,

- 294.
5. Mathes, W.; Schuely, H. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 237.
6. Hull, R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2214.
7. Kim, J. H.; Choi, W. Y. *J. Nat. Sciences Yonnam University* **1993**, *13*, 205.
8. Baddiley, J.; Lythgoe, B.; Todd, A. R.; McNeil, D. *J. Chem. Soc.* **1943**, 383.
9. Henze, H. R.; McPherson, J. L. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 654.
10. Hendry, J. A.; Homer, R. F. *J. Chem. Soc.* **1952**, 328.
11. Langerman, M.; Banks, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3011.
-