

Malonyl Dihalide를 이용한 새로운 α -Amidoketenes의 합성

오미정 · 박명숙[#]

덕성여자대학교 약학대학

(Received February 8, 2011; Revised February 24, 2011; Accepted March 3, 2011)

Synthesis of New α -Amidoketenes Using Malonyl Dihalide

Mi-Jung Oh and Myung-Sook Park[#]

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract — We synthesized new α -amidoketenes using dehydrochlorination from anilines, triethylamine and malonyl dichloride under 0°C. The utility of ketenes in both laboratory and industrial practice was quickly recognized, and these species have been extensively utilized, including as pharmaceutical intermediates and anti-cancer agents. All synthetic process from anilines to α -amidoketenes could be carried out by one-pot reaction. Synthetic ketenes **2a~f** were identified using NMR and IR spectrum. Formation of ketenes was undertaken with dropping of malonyl dichloride at 0°C in methylene chloride for 0.5~4 h. Using malonyl dichloride was better than using diethyl malonate as a synthetic reagents for the ketenes.

Keywords □ α -amidoketenes, acylketenes, acylhalides, synthesis, dehydrochlorination, 3-oxo-acrylamide

Ketene chemistry는 1905년 Staudinger에 의해 diphenylketene의 합성이 처음 보고된 이래로 꾸준히 연구되어왔다.¹⁾ Ketene은 여러 가지 제조방법으로 만들어지는데 그 중에서 acyl halides의 dehalogenation에 의한 방법도 있다.²⁾ Acylketenes은 mesoionic species로부터 발열반응으로 합성되는 것이 보고되었다.³⁾ 또한, acylketenes의 전위반응에 의한 유도체들도 알려져 있다.^{4,5)} Acylketenes cyclization의 에너지 동태와 전위반응에 대해서도 보고되었다.^{6,7)} Ketenes과 관련된 많은 반응들이 보고되고 있고 여러 가지 ester의 가수분해로 생성되는 ketene 중간체들에 대한 것도 있다. Ketene 유도체의 cycloaddition,⁸⁾ esterification,⁹⁾ 알콜에 대한 addition¹⁰⁾ 및 chemical reactivity에 대한¹¹⁾ 연구도 최근 보고되었다.

Ketene 유도체는 그동안 유기합성의 중간체로 많이 알려져 있어 이들을 이용한 유기반응에 대한 연구는 활발하게 진행되어왔으나 생리활성에 대한 연구는 많이 보고되지 않았다. 최근 heterocyclic ketene aminal의 항암제로서의 개발 가능성이 검토되어 보고되었다.¹²⁾ 우리는 ketene 화합물들의 산업적 용도 외에 약리활성에 관한 연구도 반드시 필요하다고 생각한다. 본 연

구에서는 잠재적 항암활성이 있는 안정한 ketene 화합물을 개발하기 위하여 신규 α -amidoketene 유도체들을 합성하여 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 분석기기

Anilines, malonyl dichloride 등 대부분의 시약은 Aldrich사에서 구입했고, 용점측정은 Büchi 535 Melting Point apparatus를 사용하였다. Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정했다. 이때 모든 화학이동들은 TMS를 reference로 했으며 ppm단위로 기록했다. IR spectrum은 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 NaCl cell로서 thin-film으로 측정했다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexanes: ethyl acetate(2/1, 1/1), methylene chloride: methyl alcohol(9/1) 등으로 전개시켰으며, spot은 UV light로 확인했다.

General procedure for the synthesis of 3-oxo-N-phenylacrylamide (2a)

Methylene chloride(20 ml)에 aniline(0.46 ml, 5 mmol)을 가한 후, triethylamine(200 mol%)을 가하고 0°C ice-bath 상에서

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8395 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) mspark@duksung.ac.kr

malonyl dichloride(0.49 ml, 5 mmol)을 천천히 가한 후 30분 동안 교반하였다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 반응액을 감압 농축하고, ethyl acetate(20 ml)를 가해 석출한 triethylamine 염을 여과하여 제거하였다. 여액을 ethyl acetate(35 ml)와 정제수(15 ml)을 가해 추출한 후 유기층만 분리하였다. 유기층에 다시 정제수 15 ml를 가해 세척하고, 무수 sodium sulfate(Na_2SO_4)로 건조한 후 감압 여과·감압 농축하여 황색의 결정을 얻었다. 이 결정을 methylene chloride : methanol=9 : 1로 재결정하고, 감압 여과하여 결정(**2a**)을 얻었다.

Yield: 41%, mp 223~226°C TLC[hexanes : ethyl acetate (2 : 1)] R_f 0.19 ^1H NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 10.04(s, 1H, NH) 7.60(d, $J=6.3$ Hz, 2H, aromatic), 7.29(t, $J=6.3$ Hz, 2H, aromatic), 7.06(t, $J=6.3$ Hz, 1H, aromatic), 3.52(s, 1H, =CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 +DMSO) δ 165.6(C=O), 138.56, 128.68, 123.77, 119.68 (aromatic), 78.39(=C=O), 45.35(=CH). FT-IR (NaCl) cm^{-1} 3690(NH), 3271(NH), 3054(aromatic), 2305(C=C), 1646(C=O), 1421(=C=O), 1265(=C=O), 895.

3-Oxo-N-(4-hydroxyphenyl)acrylamide (**2b**)

2a의 합성방법과 유사한 방법으로 원료물질 4-aminophenol (5 mmol)을 사용하여 1시간 동안 교반하였다.

Yield: 35%, mp 239~241°C TLC[methylene chloride : methyl alcohol(9 : 1)] R_f 0.32 ^1H NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 9.77(s, 1H, NH), 8.87(s, 1H, OH), 7.37(d, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 6.75(d, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 3.44(s, 1H, =CH). ^{13}C NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 165.36(C=O), 153.89(C-O), 130.05, 121.63, 115.30(aromatic), 78.05(=C=O), 44.22(CH). FT-IR (NaCl) cm^{-1} 3690(NH), 3054(aromatic), 2305(C=C), 1642(C=O), 1421(=C=O), 1265(=C=O), 895.

3-Oxo-N-(4-methoxyphenyl)acrylamide (**2c**)

2a의 합성방법과 유사한 방법으로 원료물질 *p*-anisidine (5 mmol)을 사용하여 30분 동안 교반하였다.

Yield: 40%, mp 227~229°C TLC[methylene chloride : methyl alcohol(9 : 1)] R_f 0.35 ^1H NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 9.92(s, 1H, NH), 7.51(d, $J=6.9$ Hz, 2H, aromatic), 6.82(d, $J=6.9$ Hz, 2H, aromatic), 3.76(s, 3H, CH_3), 3.40(s, 1H, =CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 +DMSO) δ 165.3(C=O), 155.75(C-O), 131.88, 121.21, 113.78(aromatic), 78.62(=C=O), 55.26(CH_3), 45.16(=CH). FT-IR(NaCl) cm^{-1} 3688(NH), 3292(NH), 3053(aromatic), 2305(C=C), 1642(C=O), 1421(=C=O), 1265(=C=O), 895.

3-Oxo-N-(4-methylphenyl)acrylamide (**2d**)

2a의 합성방법과 유사한 방법으로 원료물질 *p*-methylaniline

(5 mmol)을 사용하여 4시간 동안 교반하였다.

Yield: 10%, mp 233~235°C TLC[methylene chloride : methyl alcohol(9 : 1)] R_f 0.46 ^1H NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 9.91(s, 1H, NH), 7.49(d, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 7.12(d, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 3.50(s, 1H, =CH), 2.34(s, 3H, methyl). ^{13}C NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 163.41(C=O), 136.91, 134.72, 129.98, 121.01(aromatic), 78.06(=C=O), 44.35(=CH), 21.11(methyl). FT-IR(NaCl) cm^{-1} 3688(NH), 3434(NH), 3054(aromatic), 2305(C=C), 1642(C=O), 1421(=C=O), 1265(=C=O), 895.

3-Oxo-N-(4-ethylphenyl)acrylamide (**2e**)

2a의 합성방법과 유사한 방법으로 원료물질 *p*-ethylaniline (5 mmol)을 사용하여 30분 동안 교반하였다.

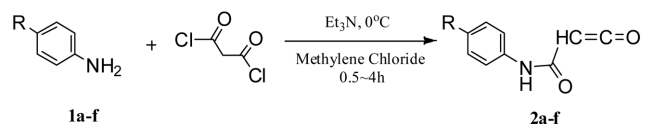
Yield: 43%, mp 238~240°C TLC[methylene chloride : methyl alcohol(9 : 1)] R_f 0.47 ^1H NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 9.91(s, 1H, NH), 7.49(d, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 7.12(d, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 3.50(s, 1H, =CH), 2.60(q, $J=15.1$ Hz, 2H, ethyl), 1.20(t, $J=15.1$ Hz, 3H, ethyl). ^{13}C NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 165.61(C=O), 139.91, 135.72, 127.98, 120.01(aromatic), 78.06(=C=O), 44.35(=CH), 28.11, 15.62(ethyl). FT-IR(NaCl) cm^{-1} 3689(NH), 3268(NH), 3053(aromatic), 2305(C=C), 1647(C=O), 1420(=C=O), 1265(=C=O), 896.

3-Oxo-N-(4-propylphenyl)acrylamide (**2f**)

2a의 합성방법과 유사한 방법으로 원료물질 *p*-propylaniline (5 mmol)을 사용하여 30분 동안 교반하였다.

Yield: 14%, mp 235~237°C TLC[hexanes : ethyl acetate (1 : 1)] R_f 0.76 ^1H NMR(CDCl_3 +DMSO) δ 9.86(s, 1H, NH), 7.46(d, $J=8.0$ Hz, 2H, aromatic), 7.11(d, $J=8.3$ Hz, 2H, aromatic), 3.51(s, 1H, CH), 2.54(t, $J=15.1$ Hz, 2H, propyl),

Table I – Optimal conditions for α -amidoketenes (**2a-2f**)

					
No.	R	Molar ratio ^a	Rxn time (h)	MP (°C)	Yield (%)
2a	H	1	0.5	223~226	41
2b	OH	1	1	239~241	35
2c	CH_3O	1	0.5	227~229	40
2d	CH_3	1	4	233~235	10
2e	C_2H_5	1	0.5	238~240	43
2f	C_3H_7	1	0.5	235~237	14

^aMolar Ratio of Reag./Subs. is the ratio of malonyl dichloride to substrate aniline derivatives (**1a-1f**).

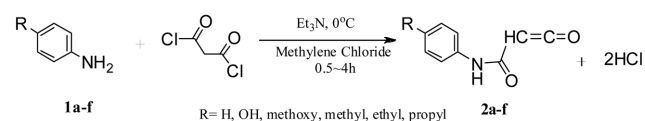
1.60(m, 2H, propyl), 0.91(t, $J=14.6$ Hz, 3H, propyl). ^{13}C NMR (CDCl₃+DMSO) δ 160.79(C=O), 133.65, 130.70, 123.77, 115.14(aromatic), 72.67(=C=O), 39.18(=CH), 32.42, 19.57, 8.76(propyl). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3690(NH), 3053(aromatic), 2305(C=C), 1645(C=O), 1421(=C=O), 1265(=C=O), 895.

실험결과 및 고찰

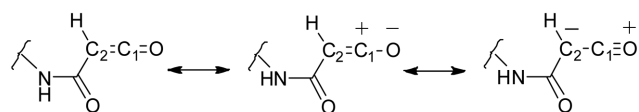
본 연구에서는 α -amidoketenes를 얻기 위한 출발물질로 상업적으로 이용 가능한 aniline, 4-aminophenol, p -anisidine, p -methylaniline, p -ethylaniline, p -propylaniline을 사용하였다. 최종화합물의 제조는 amine의 acylation과 연이은 dehydrochlorination을 이용한 간편한 one-pot 합성방법을 이용하였다. 본 연구에서는 상업적으로 이용 가능한 aniline을 출발하여 triethylamine과 함께 malonyl dichloride와 반응시켜 한쪽 chloro기와 amino기에서 한분자의 HCl이 떨어지면서 성공적으로 amide 결합이 형성되었다. 또한, 여러 가지 중간체인 β -keto acyl chloride는 곧바로 chloride와 α -탄소의 수소가 HCl로 triethylamine 염으로 떨어지게 되어 ketene 유도체가 생성하게 된다.

Ketene moiety를 만들기 위한 시약으로 diethyl malonate를 사용하였으나 반응이 효율적이지 않았다. Amine과 acyl halide의 반응은 비교적 용이하므로, diethyl malonate대신 malonyl dichloride 시약을 이용하였고, amine의 acylation과 연이은 dehydrochlorination을 일으켜 ketene 유도체를 생성하였다 (Scheme 1).

Dehydrochlorination으로 α -amidoketenes(2)을 얻기 위해 malonyl dichloride와 ice bath를 이용하였다. 0°C의 반응온도에서 약 0.5시간 동안 ice bath 안에서 교반시키면서 반응시켰다. 반응을 종료시키고, 반응액을 실온에 도달할 때까지 교반하였다. 반응혼합물 중 생성된 triethylamine염을 감압 여과하여 걸러내고 여과액을 감압 농축하여 얻은 황색 조결정을 methylene chloride : methanol=9 : 1용액으로 재결정하여 황색 결정을 10~43%의 수율로 얻었다. Proton-NMR spectrum에서는 9~10 ppm에 특징적인 singlet peak로 NH기를 확인할 수 있었다. FT-IR에서 3350 cm⁻¹ 파수의 N-H 흡수 band, 2100 cm⁻¹ 부근에서 ketene의 전형적인 C=C= band가 출현했음을 확인하였다.



Scheme – Synthesis for 3-oxo-*N*-phenylacrylamide derivatives **2a-f**.



3-Oxo-*N*-phenylacrylamide(2a)의 합성 여부는 proton-NMR spectrum에서 10.04 ppm 위치에 NH의 singlet peak와 3.52 ppm에서 =CH singlet peak를 확인하였다. Carbon-NMR spectrum에서는 78.39 ppm에서 =C=O 및 45.35 ppm에서 =CH peak를 확인하였다. FT-IR spectrum에서는 2305(C=C), 1421(=C=O) 및 1265(=C=O) cm⁻¹의 흡수 band로 ketenes 화합물임을 확인할 수 있었다. 2b-2f의 NMR 및 IR spectrum에서도 유사한 형태가 나타남으로써 그 구조를 확인할 수 있었다.

신규 합성된 α -amidoketenes에서 ketenes의 구조를 구성하고 있는 =C₂=C₁=O의 두 탄소가 high field로 shift한 것은 옆에 위치한 carbonyl기의 영향으로 deshielding 효과가 나타났기 때문이다. 또 한 가지 원인으로서는 모든 ketenes에서 보이는 resonance 효과로 인해 탄소가 높은 negative charge density를 나타내기 때문에 electron이 농축되어 deshielding이 일어나게 되었기 때문이다.

결론

본 실험에서는 잠재적 생리활성을 갖는 안정된 α -amidoketenes을 합성하였고, 최종화합물을 얻기 위한 합성경로로 amine의 acylation과 dehydrochlorination을 이용하였다. 이들의 합성을 위해 triethylamine을 사용하였고, 이 합성방법은 다른 부산물 없이 깨끗하게 목적화합물로 전환되었으나, triethylamine 염산염의 분리가 쉽지 않았다. 최종 화합물의 합성 수율은 약 43% 이하로 비교적 낮았고, 신규 합성화합물들의 융점은 223~241°C 범위로 비교적 높게 나타났다.

참고문헌

- 1) Tidwell, T. T. : Ketenes, 2nd, John Wiley & Sons, Inc. p. 1 (2006).
- 2) (a) Williams, A. and Douglas, K. T. : Elimination-Addition Mechanism of Acyl Transfer Reactions, *Chem. Rev.* **75**, 627 (1975). (b) Taggi, A. E., Wack, H., Hafez, A. M., France, S. and Lectka, T. : Generation of ketenes from acid chlorides using NaH/Crown ether shuttle-deprotonation for use in asymmetric catalysis. *Org. Lett.* **4**, 627 (2002).
- 3) Bottcher, A., Debaerdemacker, T., Radziszewski, J. G. and Friedrichsen, W. : Darstellung von 1-Oxo-1H-pyrazol[1,2-a][1,2,4]triazol-4-ium-3-olaten. Eine Ring-Ketten-Tautomerie in der Reihe bicyclischer dipolarer Heterocyclen. *Chem. Ber.* **121**, 895 (1988).

- 4) Wentrup, C., Rao, R., Frank, W., Fulloon, B. E., Moloney, D. W. J. and Mosandl, T. : Aryliminopropadienone C-amidoketenimine amidinoketene-2-aminoquinoline cascades and the ynamine-isocyanate reaction. *J. Org. Chem.* **64**, 3608 (1999).
- 5) Finnerty, J., Andraos, J., Yamamoto, Y., Wong, M. W. and Wentrup, C. : Facile 1,3-Shift of chlorine in a Chlorocarbonylketene. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 1701 (1998).
- 6) Sheibani, H., Bernhardt, P. and Wentrup, C. : Mesoionic 1,3-oxazinium olates. Rearrangement to acylketenes and 3-azabicyclo[3.1.1]heptanetriones. *J. Org. Chem.* **70**, 5859 (2005).
- 7) Bornemann, H. and Wentrup, C. : Energy profiles for ketene cyclizations. Interconversion of 1,3-oxazin-6-ones mesoionic 1,3-oxazinium olates and acylketenes, imidoylketenes, oxoketenimines, and cyclization products. *J. Org. Chem.* **70**, 5862 (2005).
- 8) Ussing, B. R., Hang, C. and Singleton, D. A. : Dynamic effects on the periselectivity, rate, isotope effects, and mechanism of cycloadditions of ketenes with cyclopentadiene. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 7594 (2006).
- 9) Tidwell, T. T. : Catalytic asymmetric esterification of ketenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 6812 (2005).
- 10) Fu, G. : Enantioselective nucleophilic catalysis with "Planar-Chiral" heterocycles. *Acc. Chem. Res.* **33**, 412 (2000).
- 11) Gupta, V. P., Sharma, A. and Agrawal, S. G. : Conformations, chemical reactivities and spectroscopic characteristics of some Di-substituted ketenes: An *ab initio* study. *Bull. Korean Chem. Soc.* **27**, 1297 (2006).
- 12) Yan, S. J., Huang, C., Zeng, X. H., Huang, R. and Lin, J. : Solvent-free, microwave assisted synthesis of polyhalo heterocyclic ketene amins as novel anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 48 (2010).