

히단토인 유도체 형성에 있어서 α -Diethylaminoacetophenone의 脫離反應

權 順 慶
德成女子大學 製藥學科

(Received September 8, 1978)

Soon-Kyoung Kwon

Department of Pharmacy, Duk-Sung Women's College, Seoul 110

Elimination Reaction of α -Diethylaminoacetophenone in the Formation
of Hydantoin Derivatives

Abstract—It is known that hydantoin derivative can be synthesized according to the method of Bucherer-Bergs, which employs the interaction of the carbonyl compounds with potassium cyanide and ammonium carbonate in dilute alcohol solution. In a converting study of α -diethylaminoacetophenone with KCN and $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ to hydantoin, the attempted 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin was not formed. In this reaction diethylaminomethyl group was unexpectedly eliminated and 5-phenylhydantoin was obtained, instead of the anticipated compound.

Bucherer-Bergs 반응에 의한 hydantoin 화합물의 합성은 잘 알려져 있다. 즉 에탄올 희석용액 중에서 carbonyl 化合物를 potassium cyanide 와 ammonium carbonate 로서 반응시킴으로서 얻어질 수 있다^{1~2)}.

이 방법을 이용한 hydantoin 合成 研究는 1930년대 말과 1940년대 초에 Henze *et al.*에 의해서 많이 이루어졌으며, 그중에서 alkylaminoalkyl group 으로 치환된 hydantoin 유도체들을 합성 발표한 바 있다^{3~6)}.

저자는 Bucherer-Bergs 반응을 이용하여 hydantoin 의 C-5 位에 alkylaminoalkyl group 으로 치환된 新化合物 즉 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin 을 합성할 목적으로 carbonyl 化合物로서 α -diethylaminoacetophenone 을 사용하여 합성 연구한 바 있기에 그 결과를 보고코자 한다.

實 驗

α -Diethylaminoacetophenone 의 제법¹²⁾—80 ml benzene 에 15.5g(0.1mol) ω -chloroacetophenone 을 녹인 다음 상온에서 교반하면서, 15g(0.2mol) diethylamine 과 20 ml benzene 혼합액

을 서서히 가한다. 이 반응혼합액을 2일간 상온에서 방치한후 석출된 結晶을 여과하고 여액을 증류하여 용매를 제거한 후 油狀의 잔유물을 감압 증류하여 순수한 化合物을 얻는다.

Bp. 2 mm : 92°C (Lit.¹¹), Bp. 30 mm : 148-152°C. 수율 : 17.2g (90%) α -diethylaminoacetophenone. IR (film) : 1675 (C=O), 1595 and 1580 cm^{-1} (phenyl). NMR (CDCl_3) : δ = 1.2 ppm (t, 6H), 2.7 (q, 4H), 3.9 (s, 2H, N-CH₂), 7.3-8.3 (m, 5H, phenyl)

α -Diethylaminoacetophenone Hydrochloride의 제법—500ml 무수 ether에 40g α -diethylaminoacetophenone을 용해한 후 여기에 건조한 염산 가스를 통과하면, 잠시후부터 白色 針狀 結晶이 형성되기 시작한다. 침전생성이 종료될때까지 계속해서 염산가스를 통과하고, 여과하여 침전을 얻는다. 이 化合物은 흡수성이 매우 강함으로 건조하게 보관해야 한다. 수율 : 45g (94%) α -diethylaminoacetophenone hydrochloride

5-Diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin의 합성 시도—200ml 50% ethanol 수용액에 12.5g potassium cyanide와 39g ammonium carbonate를 용해하고, 여기에 33g (0.15mol) α -diethylaminoacetophenone HCl을 가하여 혼합한 후 56-58°C에서 20시간 교반한다. 반응 종료 후 반응액을 가열하여 에탄올을 증발시켜 2/3 정도로 농축시킨 다음, 농염산을 가하여 산성으로 (HCN!)하여 방치하면 침전이 생성된다. 여과한 다음 침전물을 물로 씻고, acetonitril에서 재결정한다.

여기서 얻어진 白色 沈澱은 원래 의도했던 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin이 아니고, 5-phenylhydantoin임이 밝혀졌다. 염산鹽이 아닌 케톤을 반응시켰을 경우에도 동일한 결과를 얻었다. M. P. : 183.5~184°C (Lit.¹³), 178°C, Lit.¹⁴), 181~183°C. 수율 : 10g (38.5%) 5-phenylhydantoin. 원소 분석 : C₉H₈N₂O₂ (176, 18).

계산치	측정치
C : 61.36	61.47
H : 4.58	4.52
N : 15.90	15.69

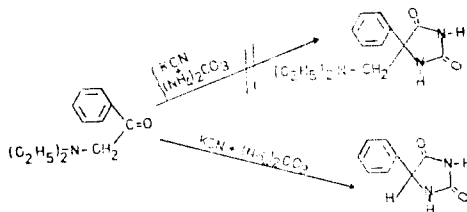
IR (KBr) : 3300 and 3181 (N-H), 1775 and 1720 cm^{-1} (C=O). NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : δ = 5.2 (s, 1H, C₅-H), 7.4 (s, 5H, phenyl), 8.4 (s, 1H, N₁-H), 10.8 (s, 1H, N₃-H)

5-Phenylhydantoin의 합성¹³—500ml 60% 에탄올 수용액에 18g potassium cyanide와 56g ammonium carbonate를 용해하고, 여기에 21g (0.2mol) benzaldehyde를 가하여 혼합한 후 54-56°C에서 7시간 교반한다. 반응 종료후 가열하여 반응액을 증발시켜 2/3로 농축한다. 냉각후 농염산을 가하여 산성으로 하면 (HCN!) 침전이 생성된다. 여기서 얻은 침전을 acetone에 용해하고 여과하여 불용성 물질을 제거한 다음, 여액에서 acetone을 증류 제거한 후 잔유물을 acetonitril에서 재결정한다. M. P. : 183.5-184°C. 수율 : 20g (57%) 5-phenylhydantoin

結果 및 考察

에탄올 희석용액에서 α -diethylaminoacetophenone을 KCN 및 (NH₄)₂CO₃와 반응시킨 결과 化合物을 얻었다. 이 반응에서 얻어진 化合物의 目的 化合物 與否를 확인하기 위해서 조사하던 目的 化合物이 아니어서 이 미지의 化合物의 構造 決定을 해본 결과 5-phenylhydantoin이었으며⁷, 의도하던 化合物에서 diethylaminomethyl group이 제거된 hydantoin이었다.

문헌상 유사한 구조의 hydantoin 유도체의 合成 可能은 물론 이론적으로 이 化合物의 합성이



觀察 보고된 바 있다⁶⁾. 즉 α -(4-morpholinyl) propiophenone으로 부터 5-phenyl-5-[1-(4-morpholinyl)ethyl] hydantoin의 합성을 여러 반응조건하에서 시도했으나 성공치 못했으며, 1-(4-morpholinyl)ethyl group이 제거된 5-phenylhydantoin이 얻어졌다. 반응기전의 규명도 시도한 바 있으나, 밝혀진 바 없다⁸⁾.

Hydantoin C-5 位の alkylaminoalkyl group이 除去된 점에서는 저자의 관찰과 동일하다. 5-phenylhydantoin 형성에는 다음과 같은 두가지 경로를 가정할 수 있다. 즉 α -diethylaminoacetophenone이 Bucherer-Bergs 反應 條件下에서 알칼리분해하여 benzaldehyde가 생성된 다음 ring이 형성하든지, 아니면 ring형성과정에서 diethylaminomethyl group이 分離되는 것으로 생각할 수 있다.

반응 중 얻어진 미지 화합물의 확인은 元素分析, ir, nmr, ms의 응용으로 이루어졌다. 또한 TLC을 전개하여 (Chloroform: Acetone = 90:10) mercuric diphenylcarbazone 試液으로 發色함으로써 이 未知의 化合物이 hydantoin 유도체의 일종이라는 심증을 얻었다⁹⁾. nmr spectrum에서 目的 化合物일 경우 예상되었던 1ppm 근방에서의 triplet와 3ppm 근방에서의 quartet 및 4ppm 근방에서의 singlet(N-CH₂)의 signal이 不在였으므로 目的 化合物이 아

가능하다고 사료되었고 또한 여러 가지 반응 조건하에서 시도했으나, 目的 化合物은 얻어지지 않았으며, 결과는 항상 5-phenylhydantoin의 생성으로 나타났다.

文獻上으로는 alkylaminoalkyl group으로 치환된 hydantoin 유도체 합성반응중에서 alkylaminoalkyl group의 脫離反應이 단한번

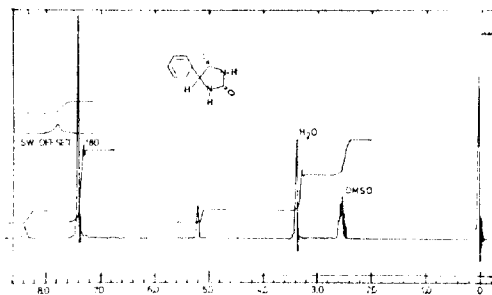


Fig. 1—NMR spectrum of 5-phenylhydantoin [in (CD₃)₂SO]

님을 알 수 있다. 그러나 기타 signal은 下記와 같이 해석할 수 있다. 즉 7.4ppm에서의 singlet는 phenyl group을 의미하여, 8.4 및 10.8ppm에서의 singlet는 각각 N₁ 및 N₃의 hydrogen에 배치할 수 있다. 그리고 5.2ppm에서의 singlet는 C-5 位の hydrogen을 나타내는데, 5 位の phenyl group 및 인접한 1 位の nitrogen과 4 位の carbonyl기의 영향으로 low field로 많이 shift되었다. integration 결과 이들 signal의 水素比는 1:1:5:1로서 5-phenylhydantoin의 구조와 일치한다. MS-spectrum에서 mol peak는 m/e=176으로서 5-phenylhydantoin의 分子量과 일치하

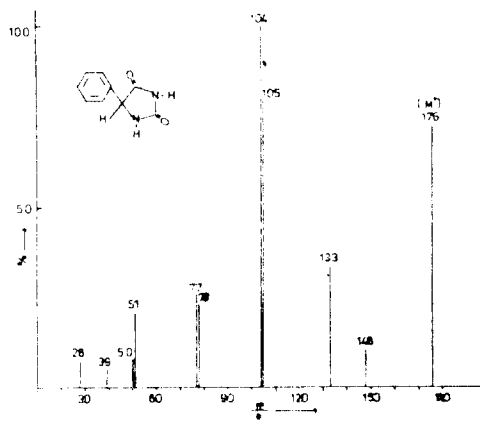


Fig. 2—MS spectrum of 5-phenylhydantoin

며, $m/e=148$ 의 peak는 CO가 분리된 것이며, $m/e=133$ 과 $m/e=105$ 는 각각 CONH와 CONHCO가 분리된 fragment의 peak로 해석할 수 있으며, 전형적인 hydantoin 분자의 fragmentation을 나타낸다¹⁰⁾.

또한 비교를 목적으로 합성한 5-phenylhydantoin과 未知 化合物의 ir spectrum을 비교한 결과 完全 一致였다.

본 연구에서 관찰된 elimination이 어느 단계에서 일어날 것인가 하는 반응기전은 계속 추구할 것이나, 目的 化合物이 형성되지 못하는 원인에 대한 고찰로서 steric hindrance에 의한 효과가 아닌가 고려해 볼수도 있지만, 이점에서는 더욱 불리한 化合物 즉 1-pyridyl-t-butyl-ketone¹¹⁾도 쉽게 해당 hydantoin으로의 轉換이 가능한 점으로 보아서 이에 대한 설명이 될 수 없다고 사료된다.

結 論

Bucherer-Bergs 반응을 이용하여 α -diethylaminoacetophenone에서 5-diethylaminomethyl-5-phenylhydantoin 합성을 시도했으나 diethylaminomethyl group의 脫離反應이 일어나 의도했던 化合物과는 다른 5-phenylhydantoin을 얻었다. 이 연구에서 취급된 化合物들의 구조 결정은 分光學的 方法에 의해서 시행하였다.

文 獻

1. H. T. Bucherer and V. A. Lieb, *J. Prakt. Chem.*, **141**, 25(1934).
2. H. Bergs, D. Pat. 566,094 (1929), ref. C.A., **27**, 1001(1933).
3. H. R. Henze and J. Wm. Magee, *J. Amer. Chem. Soc.*, **62**, 912(1940).
4. J. Wm. Magee and H. R. Henze, *J. Amer. Chem. Soc.*, **60**, 2146(1938).
5. H. R. Henze and C. B. Holder, *J. Amer. Chem. Soc.*, **63**, 1943(1941).
6. H. R. Henze and W. C. Craig, *J. Org. Chem.*, **10**, 2(1945).
7. S. K. Kwon, K. E. Schulte and V. von Weissenborn, *Eur. J. Med. Chem.*, **13**, 25(1978).
8. W. C. Craig and H. R. Henze, *J. Org. Chem.*, **10**, 10(1945).
9. E. Stahl, *Dünnschichtchromatographie*, 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, **1967**.
10. G. Rücker, P. N. Natarajan and A. F. Fell, *Arch. Pharm.*, **304**, 883(1971).
11. H. R. Henze and M. B. Knowlez, *J. Org. Chem.*, **19**, 1127(1954).
12. C. S. Marvel and V. Du. Vigneaud, *J. Amer. Chem. Soc.*, **46**, 2098(1924).
13. H. T. Bucherer and W. Steiner, *J. Prakt. Chem.*, **140**, 291(1943).
14. J. Klosa, *Arch. Pharm.*, **285**, 274(1952).