

5-Phenylhydantoin의 아미노메틸화 反應

權 順 慶

德成女子大學 製藥學科

(Received February 27, 1982)

Soon-kyoung Kwon

Department of Pharmacy, Duk-Sung Women's College, Seoul 132, Korea

Aminomethylation of 5-Phenylhydantoin

Abstract:—The behavior of the 5-phenylhydantoin (5-phenyl 2,4-imidazolidinedione) ring in the aminomethylation reaction was studied in order to determine the orientation of this substitution. In case of monoaminomethylation, 3-morpholinomethyl 5-phenylhydantoin (or 3-piperidinomethyl-5-phenylhydantoin) was synthesized by the condensation of 5-phenylhydantoin with one mole of morpholine (or piperidine) and one mole of formaldehyde. 1,3-Dimorpholinomethyl-5-phenylhydantoin was obtained in the attempted condensation of 5-phenylhydantoin with two moles of morpholine and two moles of formaldehyde. Despite the close resemblance to morpholine the attempted condensation of 5-phenylhydantoin with piperidine and formaldehyde under reflux gave no expected 1,3-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin. In case of diaminomethylation using piperidine and formaldehyde, only 3,5-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin was formed.

Hydantoin은 2 및 4 위치의 carbonyl기로 인하여 acidic imino group을 갖는다.¹⁾²⁾ Bombardieri³⁾ 등은 hydantoin이나 5,5-dimethylhydantoin을 2 분자의 formaldehyde와 2 분자의 morpholine을 반응시켜 1,3-bis-(N-morpholinomethyl) 유도체를 얻었으나, morpholine 대신 piperipine을 사용한 경우에는 반응 생성물을 얻을 수 없었다고 보고하였다. Hellmann⁴⁾ 등이나 Zinner⁵⁾ 등도 aminomethyl화 반응기전에 대하여 검토한 바 있다. Oirazi⁶⁾ 등은 hydantoin 고리의 치환 반응성을 검토하였고, 수종의 hydantoin의 monoaminomethyl 유도체를 합성하였다. Coker⁷⁾ 등은 acetylated hydantoin의 aminomethyl화 반응에 대하여 검토하였고, Winstead⁸⁾ 등은 5,5-disubstituted hydantoin과 Spirohydantoin의 N-3-aryl (alkyl)-aminomethyl 유도체를 합성하여 Escherichia coli 와 수종의 protozoa coccidiosis에 대한 screening과 진통 소염 작용 및 항경련 작용등의 효과를 검토하였다.

그러나 5-phenylhydantoin의 aminomethyl화 반응에 대하여는 상세하게 검토된바 없이 morpholine 및 piperidine에 의한 monoaminomethyl화와 diaminomethyl화 반응을 검토한 결과 monoaminomethyl화 반응은 같은 위치에 일어나나, diaminomethyl화 반응은 서로 다른 위치에 일어나는 점을 발견하였기에 그 결과를 보고하고자 한다.

實 驗

5-Phenylhydantoin의 合成⁹⁻¹¹⁾—benzaldehyde 35g 및 ammonium carbonate 100g을 60%

ethanol 550ml에 녹이고 수욕상에서 가열하여 50°C에서 sodium cyanide 17g을 물 50ml에 녹인 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하고 55~60°C에서 5시간 반응시킨다. 반응 종료 후 공기 냉각기를 달고 수욕상에서 1시간 가열한 후 냉각하고 c-HCl로 중화한다. 석출된 결정을 여과하고 물로 세척한다. 이 결정을 5% NaOH 용액에 녹여서 여과하고 여액을 다시 c-HCl로 중화하여 생성된 결정을 ethanol에서 재결정한다. 수율: 42g (72%), m.p.: 182~183°C (lit: 178°C⁹), 181~183°C¹⁰), IR (KBr): 3300, 3150 (N-H), 3040 (C₆H₅), 1775, 1720 (C=O), 1500, 1450cm⁻¹(C₆H₅). NMR(DMSO-d₆): δ=5.55 (1H, s, C₅-H), 7.75 (5H, s, C₆H₅), 8.75 (1H, s, N₁-H), 11.15 (1H, s, N₃-H)

3-Morpholino(or 3-piperidino) methyl-5-phenylhydantoin 合成—5-phenylhydantoin 3.52g (0.02 mole)을 ethanol 80ml에 녹이고 실온으로 냉각한 후 formaldehyde (37%) 1.8g 및 morpholine(또는 piperidine) 2g을 차례로 적하시키고 실온에서 약 2시간 동안 반응시켜서 생성된 결정을 여과하여 건조하고 ethanol로 재결정한다. 3-morpholinomethyl 5-phenylhydantoin; 수율: 4.9g (89%), m.p.: 140°C, IR (KBr): 3250 (N₁-H), 3040 (C₆H₅), 1765, 1710 (C=O), 1490, 1430cm⁻¹(C₆H₅); NMR (CDCl₃): δ=2.60 (4H, t, —N<CH₂—), 3.65 (4H, t, —CH₂>O), 4.48(2H, s, N-CH₂-N), 5.09 (1H, s, C₅-H), 6.85 (1H, s, N₁-H), 7.45 (5H, s, C₆H₅). 3-piperidinomethyl-5-phenylhydantoin; 수율: 3.3g (60%), m.p.: 135~136°C, IR (KBr): 3240 (N₁-H), 1770, 1710 (C=O), 1490, 1430 cm⁻¹ (C₆H₅); NMR (DMSO-d₆): δ=1.75 (6H, m, —CH₂-CH₂-CH₂-), 2.85 (4H, m, N<CH₂—), 4.65 (2H, s, N-CH₂-N), 5.62 (1H, s, C₅-H), 7.78 (5H, s, C₆H₅), 9.02 (1H, s, N₁-H),

1,3-Dimorpholino (or 3,5-Dipiperidino) methyl-5-phenylhydantoin의 合成—5-phenylhydantoin 1.76g (0.01mole)을 ethanol 40ml에 녹이고 formaldehyde (37%) 1.8g 및 morpholine(또는 piperidine) 2g을 차례로 가하고, 5시간 동안 환류시킨 후 냉각하여 생성된 결정을 여과하고 ethanol로 재결정한다. 1,3-dimorpholinomethyl-5-phenylhydantoin; 수율: 2.6g (71%), m.p.: 134~135°C; IR(KBr): 1770, 1710 (C=O), 1500, 1430cm⁻¹ (C₆H₅). NMR (CDCl₃): δ=2.60 (8H, m, 2×N<CH₂—), 3.70(8H, m, 2×O<CH₂—), 4.10(2H, q, N-CH₂-N), 4.58(2H, s, N-CH₂-N), 5.18 (1H, s, C₅-H), 7.40 (5H, m, C₆H₅). 3,5-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin: 수율: 2.4g (65%), m.p.: 183°C; IR (KBr): 3300 (N-H), 1760, 1700 (C=O), 1500, 1440cm⁻¹ (C₆H₅); NMR (DMSO-d₆): δ=1.75 (12H, m, 2×-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.90 (8H, m, 2×N<CH₂—), 3.48(2H, q, C₅-CH₂-N), 4.60 (2H, s, N-CH₂-N), 7.80 (5H, m, C₆H₅), 9.10 (1H, s, N₁-H).

實驗結果 및 考察

Aminomethyl화 반응은 일반적으로 활성화 수소를 갖는 탄소에 일어나는 반응으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁴ 활성화 수소를 갖는 질소에 대한 aminomethyl화 반응의 예는 탄소의 경우에 비하여 극히 적다. 특히 hydantoin 고리에 관한 반응에서는 monoaminomethyl 화인 경우 3위치에 그리고 diaminomethyl 화인 경우는 1 및 3 위치에 일어나는 것으로 보고되어 있다.^{3-8,15} 그런데 5-

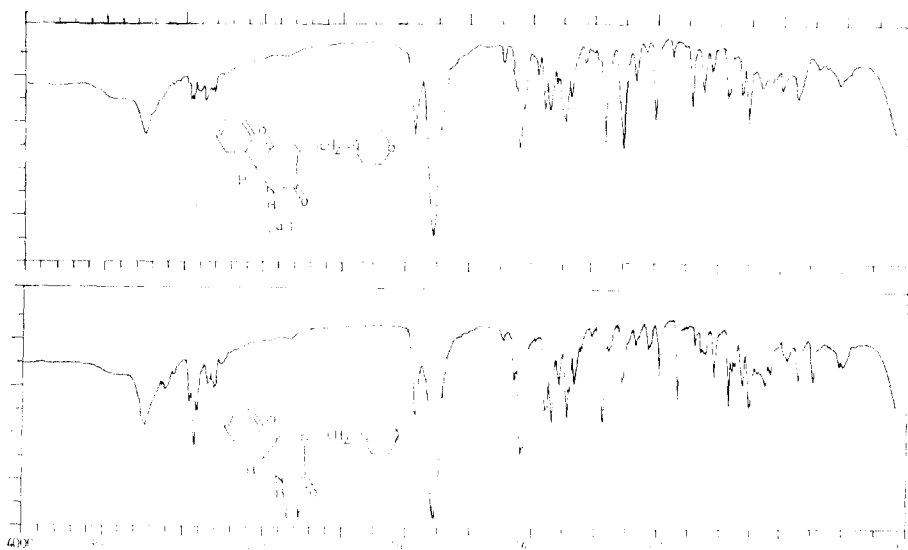


Fig. 1-I.R. spectra of 3-morpholinomethyl 5-phenylhydantoin and 3-piperidinomethyl-5-phenylhydantoin.

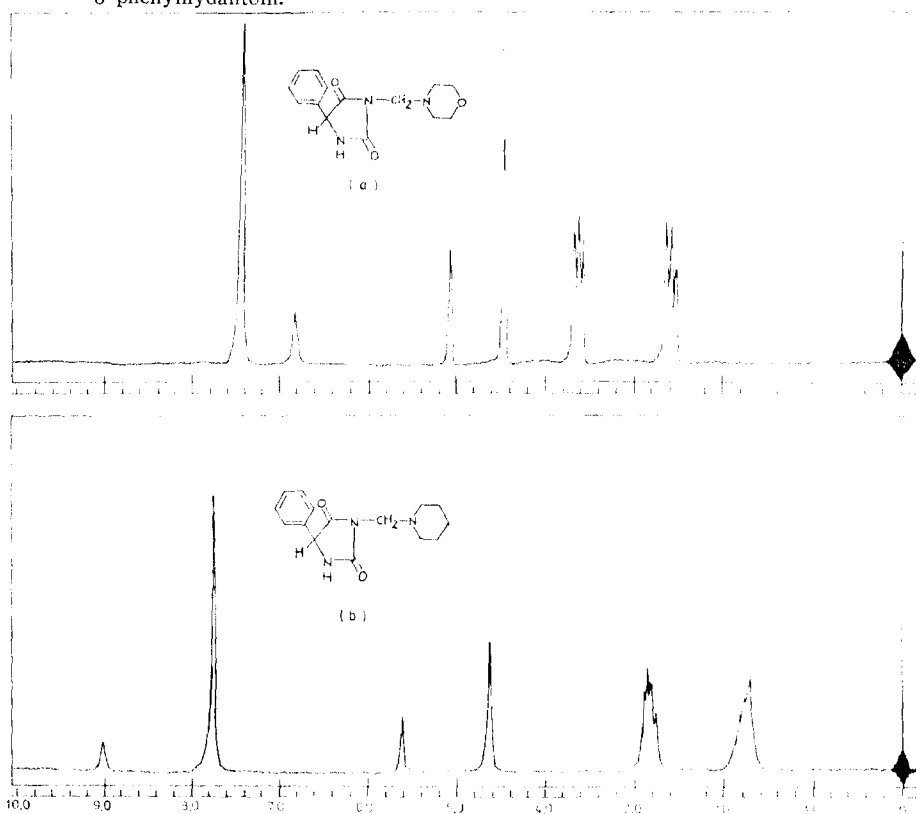


Fig. 2-N.M.R. spectra of 3-morpholinomethyl 5-phenylhydantoin and 3-piperidinomethyl-5-phenylhydantoin.

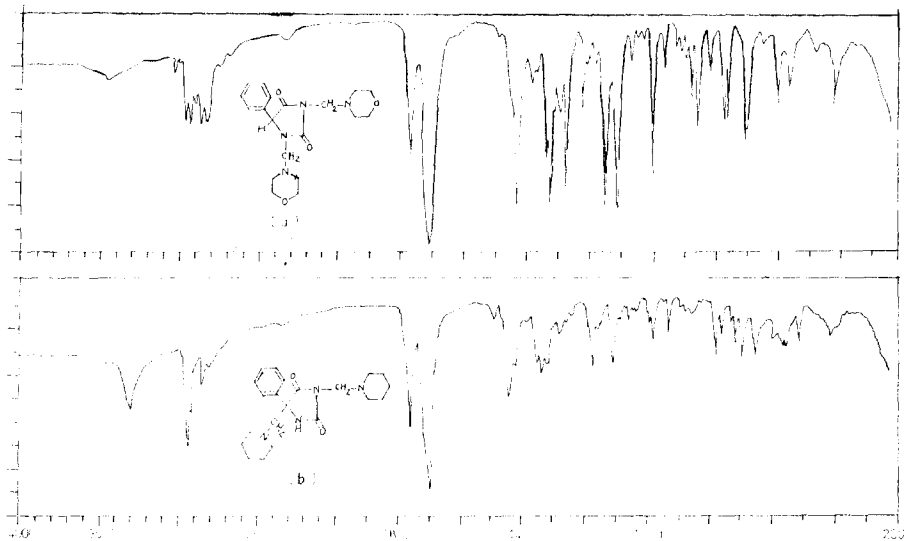


Fig. 3-I.R. spectra of 1,3-dimorpholinomethyl-5-phenylhydantoin and 3,5-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin.

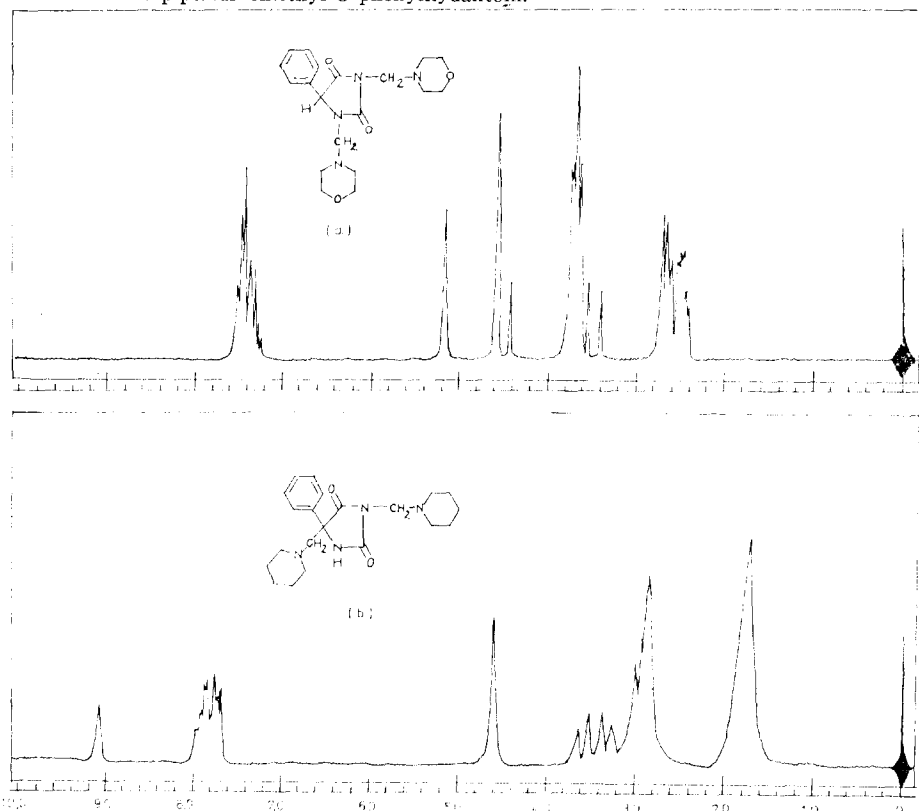


Fig. 4-N.M.R. spectra of 1,3-dimorpholinomethyl-5-phenylhydantoin and 3,5-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin.

phenylhydantoin에 있어서는 1 및 3위치 이외에 C₅에 active한 수소가 존재하여 aminomethyl화 시킬 때 이미 알려진 바와 같이 3 위치나 1,3 위치에 치환이 일어날 것인지 또는 C₅위치에도 치환이 일어날 것인지 예측하기 어렵다.

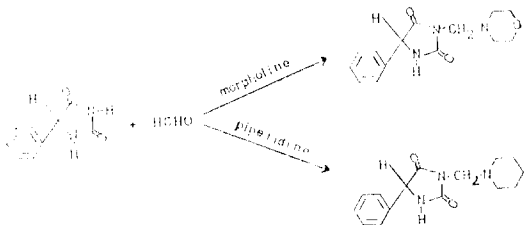
실제 합성한 5-phenylhydantoin을 사용하여 monomorpholinomethyl화 반응을 시도한 결과 IR-spectrum에서는 3150cm⁻¹ (N-H)가 소실되고(Fig. 1 (a)), NMR-spectrum에서는 δ=2.60 (4H, t, N<CH₂-), 3.65(4H, t, -CH₂>O), 4.48 (2H, s, N-CH₂-N)의 signal이 나타나고 N₃-H signal이 소실되어 (Fig. 2 (a)) 3-morpholinomethyl-5-phenylhydantoin이 합성된 것을 확인할 수 있었다.

Monopiperidinomethyl화 반응의 합성품도 IR-spectrum에서 3150cm⁻¹(N-H)가 소실되고(Fig. 3 (b)), NMR spectrum에서 δ=1.75(6H, m, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.85(4H, m, N<CH₂-), 4.65 (2H, s, N-CH₂-N)의 signal이 나타나고 N₃-H의 signal이 소실되어(Fig. 2. (b)) 역시 3-piperidinomethyl-5-phenylhydantoin이 합성된 것을 확인할 수 있었다(Scheme I).

반응조건을 더욱 격렬화하여 dimorpholinomethyl화를 시도한 결과 합성품의 IR-spectrum에서 3300, 3150cm⁻¹ CN-H)가 소실되고 (Fig. 3 (a)), NMR spectrum에서 δ=2.60(8H, m, 2× N<CH₂-), 3.70(8H, m, 2× -CH₂>O), 4.10 (2H, q, -N-CH₂-N-), 4.58 (2H, s, N-CH₂-N)의 signal이 나타나고, N₁-H 및 N₃-H의 signal이 소실되어(Fig. 4 (a)), aminomethyl화 반응이 1 및 3 위치에 일어나 1,3-dimorpholinomethyl-5-phenylhydantoin이 합성된 것을 알 수 있었다.

그러나 dipiperidinomethyl화 반응의 합성품은 IR-spectrum에서 3300cm⁻¹ (N-H)가 그대로 존재하여(Fig. 3 (b)) morpholine의 경우와는 상이하게 반응이 일어난 것을 예측할 수 있으며, NMR spectrum에서 δ=1.75(12H, m, 2×-CH₂-CH₂-CH₂), 2.90(8H, m, 2×N<CH₂-), 3.48 (2H, q, C₅-CH₂-N), 4.60 (2H, s, N-CH₂-N), 9.10 (1H, s, N₁-H)의 signal에 의하여 dipiperidinomethyl화 반응이 일어난 것은 확실하나, N₁-H의 signal이 그대로 존재하는 반면에 C₅-H의 signal이 소실되어(Fig. 4 (b)) morpholine의 경우와는 달리 예상했던 1,3-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin이 아닌 3,5-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin이 합성된 것을 확실하게 알 수 있다(Scheme II).

특기 할 만한 점은 5-phenylhydantoin 1 mole에 formaldehyde 1 mole 및 piperidine 1 mole을



Scheme I-Mono-morpholino-(or piperidino)-methylation of 5-phenylhydantoin.



Scheme II-Di-morpholino-(or piperidino)-methylation of 5-phenylhydantoin.

반응시켜도 가열하는 조건에서는 3-piperidinomethyl-5-phenylhydantoin은 얻어지지 않고, 역시 3,5-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin만이 낮은 수율(약 28%)로 얻어졌다. Diaminomethyl화 반응에서 이와같이 염기의 종류에 따라서 상이하게 치환 반응이 일어나는 원인은 확실히 알 수는 없으나, 염기의 염기도(morpholine $P_{kb}=5.6$, Piperidine $p_{kb}=2.80$)¹⁶⁾의 차이에 의한 것이 아닐까 사료되며 계속 연구를 진행 중이다.

結 論

5-Phenylhydantoin의 morpholinomethyl화를 시도한 결과 모노치환체인 경우 3위에 그리고 디치환체인 경우는 1,3위치에 반응이 일어나 3-morpholinomethyl-5-phenylhydantoin 및 1,3-dimorpholinomethyl-5-phenylhydantoin이 얻어진다. Piperidinomethyl화에서는 morpholinomethyl화의 경우와 마찬가지로 3 위치에 치환 반응이 일어나 예상대로 3-piperidinomethyl-5-phenylhydantoin은 합성할 수 있었으나 더 강력한 조건에서는 morpholine의 경우와는 상이하게 3,5 위치에 치환 반응이 일어나 3,5-dipiperidinomethyl-5-phenylhydantoin이 얻어진다.

文 獻

1. E. Ware, *Chem. Rev.* **46**, 403 (1950).
2. Kirk-Othmer, *Ency. Chem. Tech.* Vol. 11 2nd Ed. InterScience Publishers, New York (1966) p.141.
3. C.C. Bombardieri, A. Taurins, *Can J. Chem.*, **33**, 923 (1955).
4. H. Hellman, G. Opitz, *Angew. Chem.*, **68**, 265 (1956).
5. H. Zinner, B. Spangenberg, *Chem. Ber.*, **91**, 1432 (1958).
6. O.O. Orazi, R.A. Corral, *Tetrahedron*, **15**, 93 (1961).
7. J.N. Coker, M. Fields, *J. Org. Chem.*, **27**, 2226 (1962).
8. M.B. Winstead, D.E. Barr, C.R. Hamel, D.J. Renn, H.I. Parker, R.M. Neumann, *J. Med. Chem.*, **8**, 117 (1965).
9. H.T. Bucher and V.A. Lieb, *J. Prakt. Chem.*, **141**, 5 (1934).
10. J. Klosa, *Arch. Pharm.*, **285**, 274 (1952).
11. L.H. Goodson, I.L. Honigberg, J.J. Lehman, W.H. Burton, *J. Org. Chem.*, **25**, 1920 (1960).
12. R. Adams, *Organic Reaction* Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc. (1947) p.303.
13. G.B. Bachman, L.V. Heisey, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 2496 (1946).
14. R. Hüttel, P. Jochum, *Berichte*, **85**, 820 (1952).
15. H. Hellmann, I. Lösschmann, *Berichte*, **87**, 1684 (1954).
16. M. Windholz, *The Merck Index*, ninth Ed., Merck & Co., Inc. N.J. (1976), p.815. (6116), p.971 (7261).