

## 2(2', 2'- 디에톡시 에틸)아미노벤즈아미드 유도체의 고리화반응(II)

유희원 · 이진화 · 서명은  
 이화여자대학교 약학대학  
 (Received July 29, 1989)

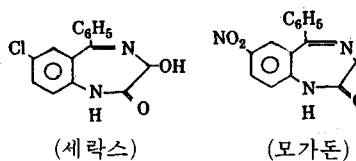
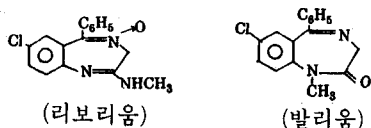
### Cyclization Reaction of 2 (2', 2'-diethoxy ethyl) Aminobenzamide derivatives (II)

Hee-Weon Yoo, Jin-Wha Lee and Myung-Eun Suh  
 College of Pharmacy, Ewha Womens University, Seoul 120, Korea

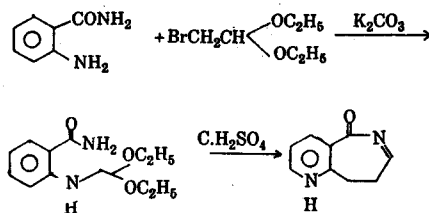
**Abstract**—2-Amino-1-N-methyl benzamide, 2-N-benzyl amino benzamide, 2-N-phenyl amino benzamide of 2-amino benzamide derivatives were reacted with  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal in basic condition. 2-N-alkylated products were prepared from 2-amino-1-N-methyl benzamide and 2-N-phenyl amino benzamide. 1-N-benzyl-1,4-benzodiazepin-5-one was prepared from 2-N-benzyl aminobenzamide via intramolecular cyclization. However, 2-amino-1-N-methyl benzamide with sodium amide did not react to 1,4-benzodiazepin-5-one derivative but 3-methyl-quinazoline-2,4-dione was obtained.

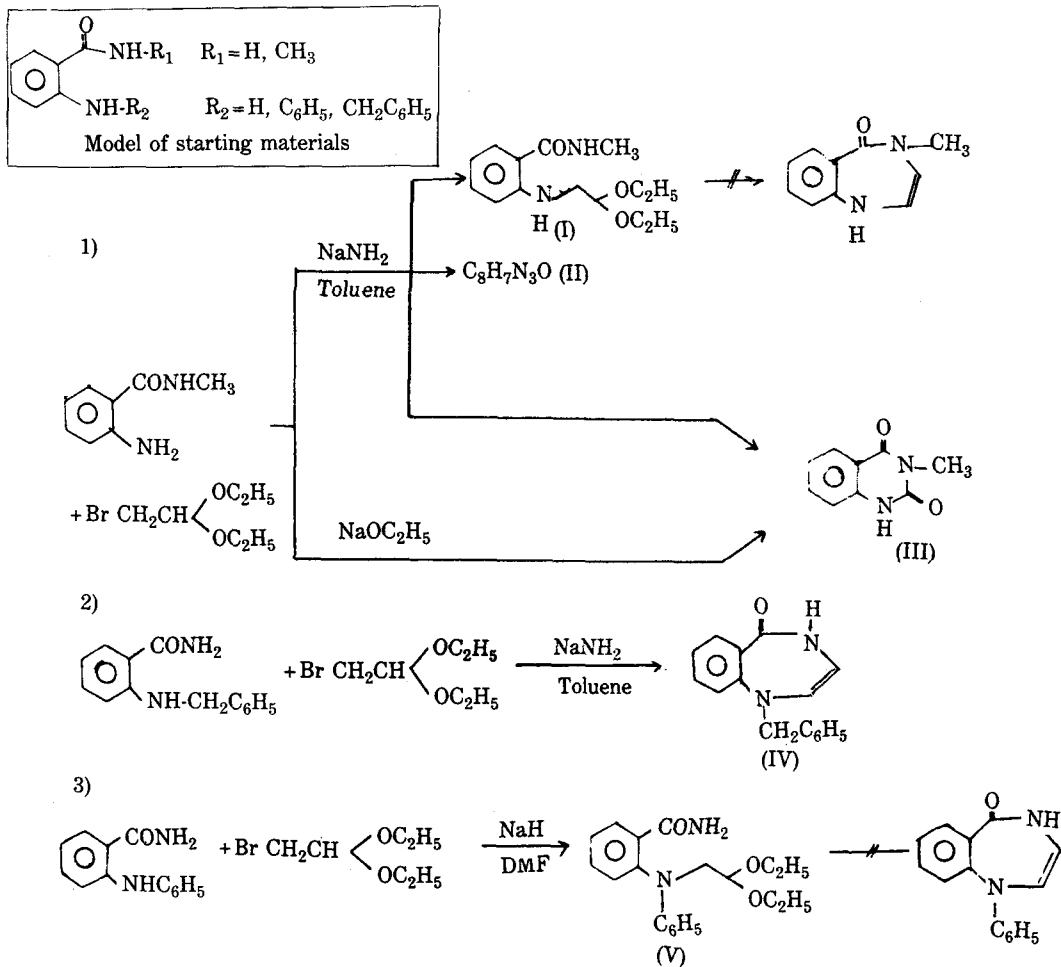
**Key words** □ 2-Amino-1-N-methyl benzamide, 2-N-benzyl amino benzamide, 2-N-phenyl amino benzamide, 1-N-benzyl-1, 4-benzodiazepin-5-one, intermolecular cyclization, 2-amino-1-methyl benzamide.

벤조디아제핀은 벤젠핵에 두 개의 질소를 함유한 철환이 붙어있는 헤테로고리화합물<sup>1)</sup>로서 이 중 1,4-벤조디아제핀군은 중추성근이완 등의 정신질환치료, 간질의 보조치료제, 불안, 우울이 수반되는 질병의 치료보조제로 쓰이는 등 여러가지 약리작용을 나타낸다고 보고되었다.<sup>2,3)</sup> 1961년 Sternbach와 Reeder<sup>4)</sup>는 처음으로 벤조디아제핀 유도체의 의약품인 chlordiazepoxide(리브리움)를 합성함으로써 의약계에 많은 관심을 불러 일으켰다. 그 후 tranquilizer로서 임상에 많이 사용되고 있는 발리움<sup>5)</sup> 세락스<sup>6)</sup> 모가돈<sup>7)</sup> 등의 유도체들이 합성되므로서 1,4-벤조디아제핀계의 합성법은 매우 활발히 연구되어졌다. 리브리움, 발리움, 세락스, 모가돈의 구조는 다음과 같다.



1986년도 본 연구팀에서 발표한 일차 연구보고<sup>8)</sup>에 따르면 2-aminobenzamide를  $\alpha$ -bromoacetaldehyde diethyl acetal로 amine 기에 alkyl 화하고, 형성된 N-acetal을  $C \cdot H_2SO_4$ 에 의하여 분자 내 고리화반응을 시켜 1,2-dihydro-2H-1,4-Benzodiazepin-5-one 을 합성하였다.





(scheme I)

따라서 본 연구에서는 위의 도표와 같이  $R_1$  및  $R_2$ 로 치환된 2-amino benzamide 유도체로부터  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 과의  $R_1$ ,  $R_2$ -치환기에 의한 반응성 비교 및 알킬화하여 형성된 N-acetal의 분자 내 고리화 반응에 미치는 영향에 관하여 연구하고자 한다(Scheme 1).

### 실험방법

시약 및 기기—시약들은 대부분 Aldrich Chem. Co.와 JANSSEN CHIMICA 에서 구매하였고 그 외는 일급시약을 사용하였다.

IR-Spectrum 은 Analect FX-6160, FT-IR in-

frared spectrometer 를 사용하여 KBr Pellet 으로 측정하였다. 용점 측정은 Bu'chi Co. Model SMP 20 을 이용하였고 NMR-spectrum 은 TMS 를 표준물질로 하여 AM-200 SY BRUKER 와 Varian T-60A Spectrometer 를 사용하였다.

원소분석은 Perkin-Elmer Model 240C elementary analyzer 를 사용하였고 mass spectra 는 GC-Mass 598-5B 를 사용하였다.

Column chromatography 는 silicagel 60 (100 ~200 mesh, Wakogel Q-23)을 사용하였다.

2-(2',2'-diethoxy ethyl)amino-1-N-methyl benzamide(I)의 합성—2-amino-1-N-methyl benzamide 5g(0.03 M)을 무수 Toluene 에 녹인 후

NaNH<sub>2</sub> (0.05 M)의 과량을 가하고 50°C에서 1시간 동안 교반하면서  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 5 ml를 적가시킨 후 5일간 가열환류시킨다. 반응물을 냉각시킨 후 물을 가하고 약산성으로 한 후 methylene chloride로 4~5회 추출한다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 유기용매를 rotavapor로 증류시켜 제거한다. 생성된 침전을 isopropyl alcohol로 3번 재결정하여 순수한 화합물 II의 미확인물질을 얻고 남은 여액을 rotavapor로 증류시켜 용매를 제거 후 남은 소량의 잔류액에 n-hexane을 가해 화합물(I)의 침전을 얻은 다음 NMR Spectroscopy로 확인하였다.

화합물(I) : 용점 51°C (n-hexane) 수득율 20%

NMR(Acetone-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 1.3(t, 6H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$ 3.0(m, 5H, -  
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{NH}-\text{CH}_3, -\text{NH}-\text{CH}_2- \end{array}$ )  
 $\delta$ 3.9(q, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$ 4.8(t, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH-)  
 $\delta$ 6.0-7.7(m, 6H, arom, NHamide,  $\phi$ -NH-CH<sub>2</sub>-)

화합물(II) : 미확인 물질

용점 109°C (isopropyl alcohol)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$ 3.3(d.)  $\delta$ 4.0(s.)  $\delta$ 7.8-8.4(m)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3400(broad), 1680

Mass Spectra : molecular ion peak = 161

원소분석 : 분석치 : C 59.40 H 4.32 N 24.50

추측가능 시성식 : C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O

**3-methyl-quinazoline-2,4-dione(III)의 합성**—2-amino-1-N-methyl benzamide 5g(0.03 M)을 metal sodium 1.1g(0.05 M)을 무수 Ethanol에 녹인 sodium ethoxide soln.에 가하고 50°C에서 1시간 동안 교반 후  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 5 ml를 적가한 후 4일간 가열환류시킨다. 반응물을 냉각시킨 후 물을 가하고 중성에서 methylene chloride로 4~5회 추출한다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 후 유기용매를 rotavapor로 증류시켜 제거한다. 생긴 침전을 isopropyl alcohol로 3번 재결정한 후 다음과 같이 화합물 III임을 동정한다.

수득율 72% 용점 236~237°C (isopropyl alcohol)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 3.4(s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>)

$\delta$ 7.1-8.1(m, 5H, arom)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH(3400) C=O(1750, 1680)

Anal Calcul for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m, w, 176)

계산치 : C 61.40 H 4.55 N 15.90

분석치 : C 61.30 H 4.56 N 15.90

C<sup>13</sup> :  $\delta$ 32(N-CH<sub>3</sub>)  $\delta$ 119~142(arom)  $\delta$ 156.167 C=O

또한, 과량의 NaNH<sub>2</sub> 2g(0.05 M)을 무수 Toluene에 녹인 후 여기에 2-amino-1-N-methyl benzamide 5g(0.03 M)을 넣고 교반하면서  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 7 ml를 적가하고 4일간 가열환류시킨다. 반응물을 냉각 후 물을 가하고 중성에서 methylene chloride로 4~5회 추출한다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 용매를 증류시켜 제거한다. 생긴 침전을 isopropyl alcohol로 2번 재결정하여 Comp. III와 동일한 물질을 얻었다.

수득율 70% 용점 236~237°C (isopropyl alcohol)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$ 3.4(s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>)

$\delta$ 7.1~8.1(m, 5H, arom)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH(3400) C=O(1750, 1680)

Anal Calcul for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m, w, 176)

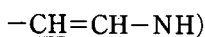
계산치 : C 61.40 H 4.55 N 15.90

분석치 : C 61.20 H 4.62 N 15.90

**1-N-benzyl-4H-1,4-benzodiazepin-5-one(IV)의 합성**—2-N-benzyl amino benzamide 5g(0.02 M)을 무수 Toluene 100 ml에 녹인 후 과량의 NaNH<sub>2</sub> 2g(0.05 M)을 가하고 50°C에서 1시간 동안 교반한다. 여기에  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 5 ml를 적가하고 가열환류시킨다. 반응물을 냉각시킨 후 물을 가하고 중성에서 methylene chloride로 추출한다. 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 유기층을 건조시킨 후 유기용매를 rotavapor로 증류시켜 제거 후 생긴 침전을 isopropyl alcohol로 2번 재결정한다. 수득율 72% 용점 171~172°C (isopropyl alcohol)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$ 3.4(s, 2H, -N-CH<sub>2</sub>- $\phi$ )

$\delta$ 7.2-8.5(m, 12H, arom, -



IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : NH(3200) C=O(1680) CH=CH(1600)

Anal Calcul for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (m, w 250)

계산치 : C 76.80 H 5.60 N 11.20

분석치 : C 76.47 H 5.46 N 11.50

**2-N-(phenyl-2', 2'-diethoxy ethyl)amino benzamide(V)의 합성**—2-N-phenyl aminobenzamide 2g(0.01 M)을 DMF 30 ml에 녹인 후 NaH 0.4g(0.02 M)을 가하고  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 5 ml를 적가하면서  $60^\circ\text{C}$ 에서 24시간 반응시킨다. 냉각 후 물을 가하고 중성에서 methylene chloride로 추출한다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 유기용매를 증류제거한다. 생성된 불순한 잔유물을 실리카겔 60(100~200 mesh, 중성)을 이용한 column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=8 : 3)에 의해 순수한 화합물로 분리한다. 분리된 물질은 소량의 Oil 상으로 결정화하지 못하였고 NMR과 IR로 화합물 V임을 확인하였다.

NMR(DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 1.2(6H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )  
 $\delta$ 3.1(2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$ )  
 $\delta$ 4.2(4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )  
 $\delta$ 4.8(1H,  $-\text{N}-\text{CH}_3-\text{CH}-$ )  
 $\delta$ 6.9-8.2(m, 11H, arom, NH amide)

IR : NH<sub>2</sub>(3880) C=O(1650)

### 결과 및 고찰

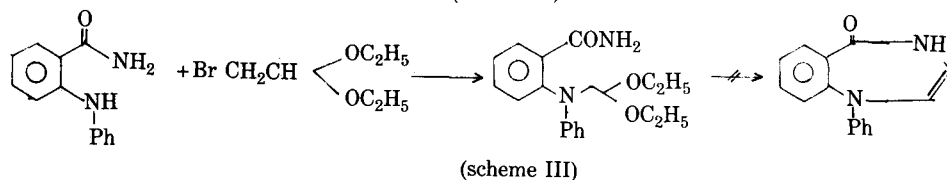
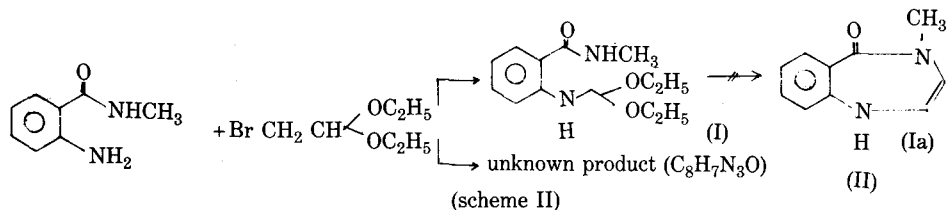
#### 2-amino-1-N-methyl benzamide의 2-N-alkylation 반응

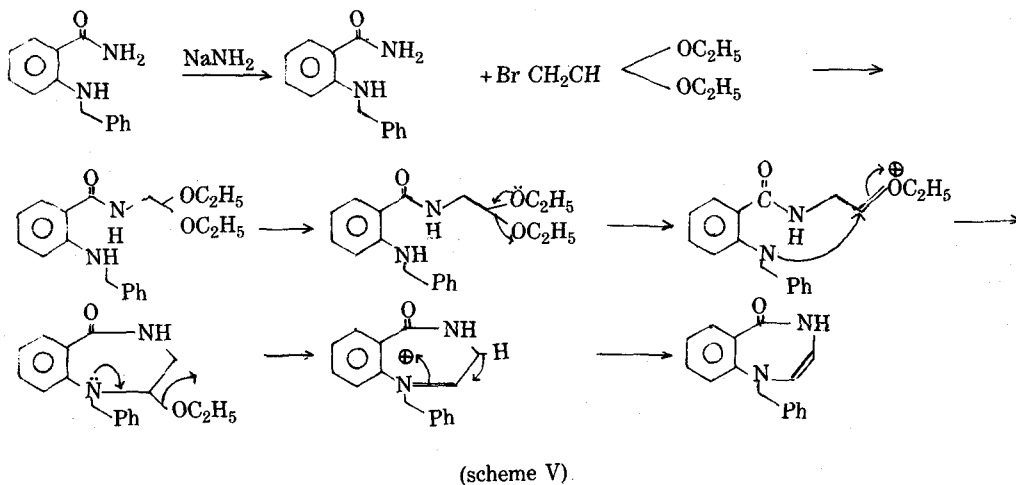
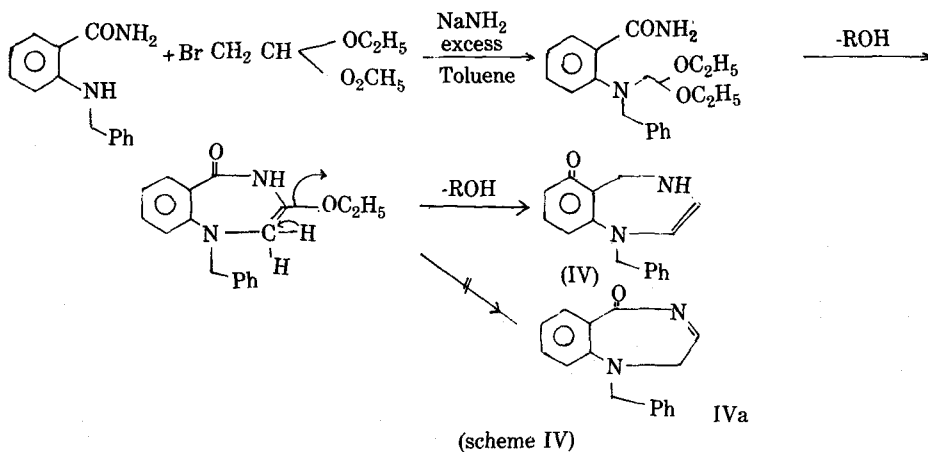
—1급 아민의 N 알킬화 반응은 alkyl halide와 반응시킴으로써 얻을 수 있다.<sup>9)</sup> 이 반응은 아민의 높은 친핵성으로 할로겐 원소가 치환된 탄소를 공격하여 일어나는  $\text{SN}^2$  반응이다. 생성되는 HX를 제거하기 위하여 알칼리나 3급 아민을 사용한다. 2-amino-1-N-methyl benzamide의 알킬화 반응은 산아미드기에서도 가능하나 본 연구에서는 산아미드의 질소에 메틸기가 치환되어 있어 입체장애를 받으므로 유리아민기에만 알킬치환반응이 일어났다(Scheme 2).

상기 도표 II에서와 같이 2-amino-1-N-methyl benzamide의 N-알킬화된 생성물 I을  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  촉매하에서는 분리하지 못하였으나  $\text{NaNH}_2$ 를 사용하여 무수 Toluene에서 반응하였을 때 major로 얻은 화합물 II는 그 구조를 규명하지 못하였고 화합물 I만 minor로 분리하였다. 한편 생성이 예상되었던 benzodiazepin 핵인 생성물 I a는 분리하지 못하였다.

**2N-phenyl amino benzamide의 N-alkylation 반응**—2-N-phenyl amino benzamide에는 친핵부분이 두 곳에 있으므로 산아미드와 2급 아민에 알킬화가 일어날 수 있다.<sup>10)</sup> 또한 2급 아민의 치환기가 electron withdrawing group인 phenyl기이므로 2급 아민의 친핵성이 감소되어 강염기를 촉매로 사용하는 이 반응에서는 두 부분에 알킬화가 일어날 것으로 예상되었으나 실험결과 amide의 alkyl화 생성물을 분리하지 못하였다(Scheme 3).

**2N-benzyl amino benzamide의 분자 내 고리화반응**—산아미드와 2급 아민이 존재할 경우 강염기를 과량으로 사용하면 두 부분에서 deprotonation이 일어난다.<sup>11)</sup> 또한 비수성 용매하에서 아세트알의



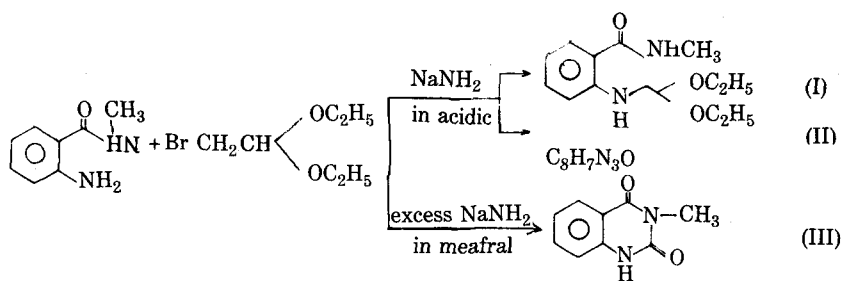


oxocarbonium ion은 반응계에 nucleophile이 존재하면 nucleophile과 용이하게 반응하게 된다. 본 연구에서는 강염기 사용에 의해 형성된 nucleophile의 공격으로 intramolecular cyclization이 일어났을 것으로 간주한다(Scheme 4). 강한 염기인  $\text{NaNH}_2$ 를 과량 사용했으므로 두 곳에 nucleophilicity가 형성되어 생성물 IV가 합성되었다. 생성물이 IV a일 가능성도 있으나 NMR에서  $-\text{CH}_2$ 의 peak가 나타나지 않으므로 얻은 생성물은 IV임을 확실히 입증할 수 있었다.

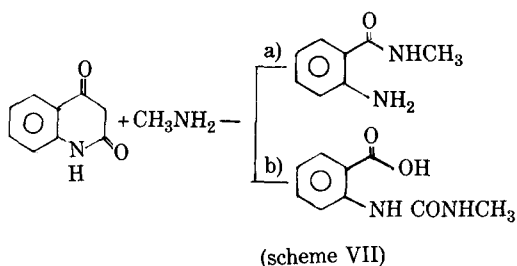
이 생성물의 mechanism으로 다음과 같은 것도 생각할 수 있다(Scheme 5). 그러나, Santili와 Osdene의 1,4-benzodiazepin 합성법에 의하여 2N-benzylimino benzamide에 ethylene oxide를

반응시키면 방향족 2급 아민에 알킬화가 일어나므로 본 연구에서도 산아미드가 아닌 2급 아민에 알킬화 반응이 일어나 benzodiazepine이 합성되는 mechanism은 Scheme IV와 같은 것으로 추측된다.

2-amino-1-N-methyl benzamide의 분자 내 고리화반응—무수 Toluene에서  $\text{NaNH}_2$ 를 촉매로  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal과 반응시켰을 때 N-alkyl화 된 중간체 I은 minor product로 얻었고 미확인된 물질 II를 major product로 얻었다. 이 물질들은 과량의  $\text{NaNH}_2$ 를 촉매로 사용하여 반응시킨 후 약산성에서 methylene chloride로 추출한 것이다. 한편, 동일조건하에서 2배의  $\text{NaNH}_2$ 를 사용하여 반응시킨 후 중성에서 methylene chloride로 추출하였을 때는 benzodiazepine



(scheme VI)



(scheme VII)

pine 유도체가 아닌 3-methyl-quinazoline-2,4-dione 을 얻었다. 이 물질의 Mass Spectra<sup>12)</sup>, IR<sup>13)</sup>, mp<sup>14)</sup>는 문헌조사로 확인하였고 원소분석 결과도 화합물 III와 동일하였다(Scheme 6).

이 반응의 mechanism 을 완전히 규명할 수가 없고 2-위치의 carbonyl 의 근원지도 알 수가 없어 본 연구진이 합성한 출발물질이 원하던 2-amino-1-N-methyl benzamide 가 아닌 2-N-methyl ureyl benzoic acid<sup>15)</sup>일 경우를 생각해 보았다(Scheme 7).

그러나, MMR 에서 13 ppm 까지 offset 를 찾아 보아도 carboxylic acid 의 peak 가 나타나지 않고 보통 8.5 ppm 에서 나타나는 ureyl 의 peak 도 없었으며 free amine 의 peak 가 5.3 ppm 에서 나타나는 것으로 보아 isatoic amhydriode 와 methyl amine 의 반응을 기대했던 a) 방향으로 일어나 2-amino-1-N-methyl beuzamide 가 생성되었음을 원소분석과 m.p.<sup>16)</sup>로 확인하였다.

## 결 론

2-amino-1-N-methyl benzamide 와 2-N-phenyl amino benzamide 는  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 과 반응시 SN<sub>2</sub>반응에

의거하여 N-alkyl 화 되었다.

2-N-benzyl amino benzamide 는  $\alpha$ -bromo acetaldehyde diethyl acetal 과 분자 내 cyclization 반응에 의하여 1-N-benzyl-1,4-benzodiazepin-5-one 을 합성하였다. 강염기 촉매하에서 형성된 nucleophile 이 acetal 을 공격하여 친핵성 치환반응이 일어나며 이 때 고리화반응에 의하여 1-N-benzyl-1,4-benzodiazepin-5-one 이 형성된다.

2-amino-1-N-methyl benzamide 를 같은 방법으로 반응시켜 beuzodizepine 의 유도체를 합성하려 했으나 의도한 반응이 일어나지 않고 전혀 뜻하지 않은 3-methyl-quinazoline-2,4-dione 이 생성되었다.

## 감사의 말씀

본 논문을 위하여 후원해 주신 이화여자대학교와 KIST 의 박상우 박사님께 깊은 감사의 뜻을 올립니다.

## 문 헌

- 1) Giles A. Archer and Leo H. Sternbach, Chemical Review: 68, 747 (1968).
- 2) Boechlin, B.A, Schwartz, M.A., Krol G. and Oberhansil, W: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 148, 399(1965).
- 3) Ruelius, H.W., Lee, J.M. and Alburn, H.W; Arch, Biochem. Biophys. 111, 367 (1965).
- 4) Sternbach, Reeder: J. Org. Chem. 26, 1111(1961).
- 5) Sternbach, Reeder: J. Org. Chem. 26, 4936(1961).
- 6) Bell Childress: J. Org. Chem. 27, 1961(1962).
- 7) Sternbach,: J. Med. Chem. 6, 261 (1963).
- 8) Myung-Eun Suh: Yakhak Hoeji 31 (No. 6) 370(1987).

- 9) Crowther, A.F., Mann, F.C. and Purdie: *J. Chem. Soc.* **58** (1943).
- 10) Chalis, B.C. Challis. J.A.; "The chemistry of Amides", ed. J. Zabicky, 2. Interscience, London (1970).
- 11) O' Gorman J.M. and Stocker. H.J.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5489 (1950).
- 12) Tetrahedron, **25**(13) 2575-2577 (1969).
- 13) Culbertson, J.C. Decilus and Christensen B.E.: *J. Org. Chem.* **74**, 4834 (1952).
- 14) Wang. C.H. and Christensen. B.E.: *J. Org. Chem.* **71**, 1440 (1949).
- 15) Staiger R.P. and E.B. Miller: *J. Org. Chem.* **24**, 1214 (1959).
- 16) Beilstein **26**, 320.