

## $\alpha$ -Functionalized Benzylamine의 합성

金興載 · 曹澤東 · 安撤鎮 · 朱尤洪<sup>†</sup> · 申東守\*

창원대학교 화학과, <sup>†</sup>창원대학교 생물학과

(2000. 4. 7 접수)

## The Synthesis of $\alpha$ -Functionalized Benzylamine

Hyung-Jae Kim, Su-Dong Cho, Chuljin Ahn, Woo-Hong Joo<sup>†</sup>, and Dong-Soo Shin\*

Department of Chemistry, Changwon National University

<sup>†</sup>Department of Biology, Changwon National University

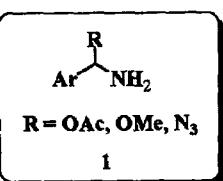
(Received April 7, 2000)

**요 약.**  $\alpha$ -Functionalized benzylamine(Nu=OAc, OMe, N<sub>3</sub>)은 유기합성의 출발물질 또는 synthon으로서 매우 유용할 것이다. 본 연구에서는 benzylphthalimide를 137 °C, chlorobenzene 용매 하에서 NBS/NaOAc/HOAc 조건을 사용하여, 높은 수율로 phthalimide-benzyl acetate을 얻는 방법을 개발하였다. 마지막으로, phthalimide-benzyl acetate를 NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/HOAc 조건 하에서, amino(phenyl)methyl acetate (1)을 합성하였다.

**ABSTRACT.**  $\alpha$ -Functionalized benzylamine(Nu=OAc, OMe, N<sub>3</sub>) will be very useful as a starting material or synthon in organic synthesis. We have investigated the first synthetic methodology of phthalimide-benzylacetate from benzylphthalimide, which are prepared in NBS/NaOAc/HOAc in chlorobenzene at 137 °C for 12 hr in good yield. Finally, amino(phenyl)methyl acetate (1) was synthesized from phthalimide-benzyl acetate under NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/HOAc.

### 서 론

$\alpha$ -위치에 OAc, OMe, N<sub>3</sub> 등의 작용기를 가지는 benzylamine (1)은 유기합성의 출발물질 또는 synthon으로서 매우 유용할 것이다. 쥐 뇌의 monoamine oxidase(MAO) 억제제인 2-phenyl-1*H*-tetrazole<sup>1</sup>과 우울증 치료제인 fluoxetine<sup>2</sup>과 그리고 체내에서 금속을 순환하면서 전달하는 (+)-paravactin<sup>3</sup>과 같은 여러 가지 헤테로고리 화합물이나 천연물의 합성을 위한 출발물질로 매우 유용하게 사용될 것이다.



$\beta$ -Aminohydroxyacetate에 관한 연구는 많이 보고되어 있지만<sup>4</sup>,  $\alpha$ -위치에 작용기를 가진 benzylamine의 합성방법은 비슷한 연구결과<sup>5-9</sup>를 제외하고는 보고되어 있지 않다. Marcum 등<sup>5</sup>은 1-[(phenylsulfanyl)methyl]benzene에 NCS를 이용하여 benzylic위치에 chlorination을 시켜 1-[(phenylsulfanyl)methyl]benzene을 합성하였고, Worely 등<sup>6</sup>은 2-[phenyl(phenylsulfanyl)methyl]-1*H*-isoindole-1,3-(2*H*)-dione을 얻은 후에, 2-[chlorophenyl(methyl)]-1*H*-isoindole-1,3-(2*H*)-dione을 합성하는 연구를 수행하였다. 또한 Hashimoto 등<sup>7</sup>은 1-[(1-methoxypropoxy)methyl]benzene의 산소에 인접해있는 benzylic위치에 NBS를 사용하여 bromination을 시켜서 얻은 1-bromo-1-methoxypropane을 KOAc를 사용하여 치환된 1-methoxypropyl acetate를 얻었다. 최근에 Wilson 등<sup>8</sup>은 *N*-benzyl-*N*-methylbenzamide과 NBS, AIBN을 사용한 radical반응을 이용하여  $\alpha$ -위치에

bromination을 시켜서, 중간체인 *N*-(bromo(phenyl)methyl)-*N*-methylbenzamide을 얻은 다음에 *in situ* 상태로 H<sub>2</sub>O를 가하여 *N*-methylbenzamide와 benzaldehyde를 합성하는 방법을 보고하였다. 그리고 Voyer 등<sup>9</sup>은  $\alpha$ -위치에 silyl기가 치환된 *t*-butyl *N*-(phenyl(trimethylsilyl)methyl)carbamate를 [1,2]-silicon rearrangement에 의해 *t*-butyl-*N*-benzyl-*N*-(trimethylsilyl)carbamate로부터 중간 단계를 거쳐서 합성하는 방법을 보고하였으며,  $\alpha$ -위치에 작용기를 가진 benzylamine의 합성방법은 보고되지 않았다.

따라서, 본 연구에서는 여러 가지 헤테로고리 화합물이나 천연물의 합성을 위한 출발물질로 매우 유용하게 사용될 수 있는 benzylamine의  $\alpha$ -위치에 acetate기가 도입된 화합물, 1을 합성하는 방법을 개발하고자 하였다. Benzyl phthalimide를 NBS, sodium acetate, acetic acid와 chlorobenzene 조건 하에서 반응시켜서 benzyllic 위치에 acetate기를 도입하는 합성방법을 개발하여, (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate (2a)를 합성하고, 얻어진 화합물 2a를 hydrazine monohydrate와 반응시켜  $\alpha$ -위치에 acetate기가 도입된 benzylamine 유도체인 amino(phenyl)methyl acetate(1)를 합성하고자 하였다.

## 실 험

유리반응기구는 oven(100 °C)에서 12시간 동안 전조시킨 다음, 아르곤 하에서 전조제가 담긴 데시케이트에서 냉각 전조시켜 사용하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>는 CaH<sub>2</sub>를 넣고 중류하여 사용하였다. 그 외 chlorobenzene 등의 반응시약들은 Aldrich사 시약을 정제없이 사용하였다. Thin layer chromatography (TLC)는 Merck사의 silica gel plates 60F254를 이용하였고, TLC 확인은 UV와 PMA(phosphomolybdic acid)용액을 사용하였으며, column chromatography 용 silica gel은 Merck사의 D-6100 silica gel 60(70-230 mesh ASTM)을 사용하였다. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR은 CDCl<sub>3</sub>를 용매로 사용하였고, JNM-AL-300MHz(Jeol사)로 스펙트럼을 확인하였으며, 화학적 이동 값은 δ (ppm) 단위로 나타내었다. <sup>1</sup>H NMR의 스펙트럼에서 단일선(s), 이중선(d), 삼중선(t), 사중선(q), 디중선(m)으로 약식으로 표기하였다. IR은 FT-IR Nicolet Impact 410을 NaCl cell(neat)와 KBr pallet 방법을 사용하였다. 합성된 화합물의 명명은

ACD/Name IUPAC프로그램을 사용하였다.

**Benzylphthalimide(3a)**의 합성. Phthalimide 5(5 g, 34 mmol, 1 eq.)와 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.17 g, 37.4 mmol, 1.1 eq.)를 DMF(30 mL)에 녹인 후, benzyl chloride(4a)(4.3 g, 34 mmol, 1 eq.)를 주사기로 주입시키고, 6시간 동안 반응시킨 후, TLC(hexane:ethyl acetate=3:1, R<sub>f</sub>=0.52)로 확인하였다. Dichloromethane을 넣어 물로 DMF를 제거한 후 물층과 유기층을 분리시키고, 유기층을 추출하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 제거하여 남은 powder를 짧은 SiO<sub>2</sub> column chromatography(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 분리 후 용매를 제거하고, 재결정(hexane:ether=2:1)하여 화합물 3a(2-benzyl-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-di-one) (8.4 g, 96%)를 얻었다: <sup>1</sup>H-NMR δ 7.26-7.86(9H, m, aromatic protons), 4.85(2H, s, PhCH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3452, 3040, 2919, 1706, 1398.

**2-(4-Chlorobenzyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione(3b)**의 합성. 85%, <sup>1</sup>H-NMR δ 7.26-7.86(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, PhCH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3461, 3100, 2929, 1707, 1395.

**2-(4-Nitrobenzyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3c)**의 합성. 92%, <sup>1</sup>H-NMR δ 7.26-8.20(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, PhCH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3467, 3080, 1767, 1713, 1519.

**2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3d)**의 합성. 96%, <sup>1</sup>H-NMR δ 7.26-7.87(13H, m, aromatic protons), 4.89(2H, s, PhCH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3456, 3021, 2900, 1713, 1395.

**2-(4-Methoxybenzyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3e)**의 합성. 95%, <sup>1</sup>H-NMR δ 6.82-7.84(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 3.77(3H, s, OCH<sub>3</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3462, 2961, 2837, 1713, 1514, 1395.

**2-[4-(*t*-Butyl)benzyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3f)**의 합성. 99%, <sup>1</sup>H-NMR δ 7.34-7.81(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 1.28(9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3462, 3058, 2956, 1707, 1395.

**2-(4-Bromobenzyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3g)**의 합성. 92%, <sup>1</sup>H-NMR δ 7.51-7.86(8H, m, aromatic protons), 4.79(2H, s, PhCH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3472, 3085, 1718, 1508, 1341.

**2-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3h)**의 합성. 87%, <sup>1</sup>H-NMR δ 6.97-7.86(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, PhCH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3470,

3080, 1713, 1510, 1350.

**2-(4-Trifluoromethyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3i)의 합성.** 91%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.26-7.88(8H, m, aromatic protons), 4.90(2H, s,  $\text{PhCH}_2$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3478, 3070, 1718, 1513, 1345.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate (2a)의 합성.** Benzylphthalimide, 3a (3 g, 12.6 mmol, 1 eq.)와 NBS(3.38 g, 19.0 mmol, 1.5 eq), NaOAc (1.56 g, 19.0 mmol, 1.5 eq.), HOAc (1.14 g, 19.0 mmol, 1.5 eq)를 chlorobenzene(30 mL)에 녹인 후에, 12시간 동안 환류시킨 후 TLC (hexane:ethyl acetate=3:1,  $R_f=0.52$ )로 확인하였다. 고 진공 하에서 chloro-benzene을 제거한 후 짧은  $\text{SiO}_2$  column chromatography( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexane=2:1)로 생성물과 남아 있는 출발물질을 분리한 후, 각각 용매를 제거하고 남은 잔유물을 재결정(hexane:ether=2:1)하여 반응하고 남은 출발물질(0.4 g)과 순수한 화합물 2a(2.75 g, 85%)을 얻었다. 수율은 회수한 출발물질의 양에 준하여 결정하였다:  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.34-7.86(9H, m, aromatic protons), 7.69(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.21(3H, s,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  169.59, 166.67, 135.49, 134.83, 132.02, 129.33, 128.87, 126.80, 134.16, 123.72, 74.63, 21.14; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3057, 2960, 1722, 1510, 1382.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-chlorophenyl)methyl acetate (2b)의 합성.** 79%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.23-7.87(8H, m, aromatic protons), 7.63(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.20(3H, s,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  169.43, 166.57, 135.32, 134.93, 134.03, 131.93, 129.09, 128.32, 124.23, 74.02, 21.10; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3064, 2945, 1729, 1374, 1218.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-nitrophenyl)methyl acetate (2c)의 합성.** 45%,  $^1\text{H-NMR}$  7.26-8.25(8H, m, aromatic protons), 7.87(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.24(3H, s,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  168.89, 166.05, 148.21, 141.92, 134.81, 127.54, 124.04, 123.76, 98.94, 72.94, 20.68; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3080, 2956, 1767, 1729, 1524, 1352.

**[1,1'-Biphenyl]-4-yl(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl acetate (2d)의 합성.** 56%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.25-7.88(13H, m, aromatic protons), 7.72(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.22(3H, s,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$

169.24, 166.33, 141.94, 140.50, 134.47, 134.30, 134.04, 131.67, 128.80, 127.56, 127.25, 127.18, 126.92, 123.81, 123.59, 74.20, 20.79; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3058, 2945, 1734, 1368, 1234.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-methoxyphenyl)methyl acetate (2e)의 합성.** 94%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  6.89-7.86(8H, m, aromatic protons), 7.61(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 3.79(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.18(3H, s,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  169.22, 166.35, 160.04, 134.38, 131.68, 128.01, 127.26, 123.72, 113.85, 55.31, 20.79; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 2843, 1745, 1519, 1363, 1212.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)[4-(*t*-butyl)phenyl]methyl acetate (2f)의 합성.** 87%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.38-7.89(8H, m, aromatic protons), 7.64(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.18(3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.30(9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2869, 1766, 1723, 1368, 1213.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-bromophenyl)methyl acetate (2g)의 합성.** 84%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.43-7.88(8H, m, aromatic protons), 7.61(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.21(3H, s,  $\text{COCH}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3095, 2950, 1745, 1374, 1218.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-fluorophenyl)methyl acetate (2h)의 합성.** 56%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.03-7.87(8H, m, aromatic protons), 7.63(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.20(3H, s,  $\text{COCH}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3063, 2967, 1767, 1374, 1229.

**(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-trifluorophenyl)methyl acetate (2i)의 합성.** 49%,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  7.66-7.89(8H, m, aromatic protons), 7.70(1H, s,  $\text{PhCH}$ ), 2.23(3H, s,  $\text{COCH}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1778, 1718, 1331, 1218.

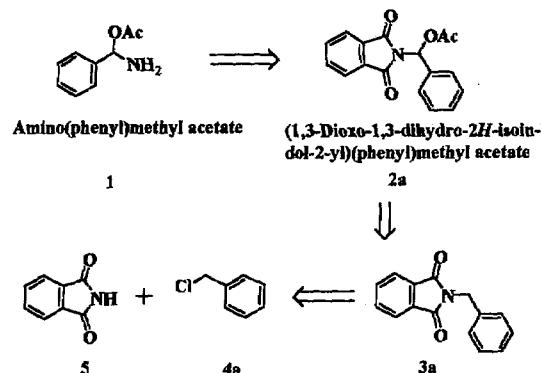
**Amino(phenyl)methyl acetate (1)의 합성.** (1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate (2a) (1 g, 3.38 mmol, 1 eq.)를 EtOH(10 mL)에 녹인 후 주사기로 hydrazine monohydrate(0.17 g, 3.38 mmol, 1 eq.)를 넣은 다음 20분 동안 환류시킨 후, HOAc (0.3 g, 5.07 mmol, 1.5 eq.)를 가하여 다시 2시간 동안 환류시켜서, TLC( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f=0.07$ )로 반응을 확인한 다음, 용매를 제거한다. 그리고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하여 용매를 제거하고, 짧은  $\text{SiO}_2$  column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )로 분리하여 amino(phenyl)methyl acetate(1) (0.34 g, 60%)를 얻었다:  $^1\text{H-NMR}$

$\delta$  10.49(2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.38-7.68(5H, m, aromatic protons), 7.87(1H, s, PhCH), 2.39(3H, s, COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  174.83, 144.40, 134.36, 130.43, 129.10, 127.52, 20.74; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3193, 3074, 2972, 2864, 1681, 1395.

## 결과 및 고찰

Amino(phenyl)methyl acetate(1)를 효과적으로 합성하기 위해서는 화합물 2a에 hydrazine monohydrate를 이용하여 합성할 수 있으며, (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate (2a)는 화합물 3a를 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate와 chlorobenzene 용매 조건에서 radical 반응을 이용하여 합성할 수 있으며, benzylphthalimide, 염기 존재 하에서 화합물 5와 화합물 4a를 반응시키면 3a를 합성할 수 있을 것이다(Scheme 1).

먼저  $\alpha$ -위치에 acetate기를 도입하기 위해 전 단계 물질인 benzyl phthalimide-유도체를 합성하였다. Benzylphthalimide 3a는 phthalimide (5)와 benzyl chloride(4a)를 potassium carbonate와 DMF의 조건下에서 N-alkylation시켜서 98%의 수율로 얻었다

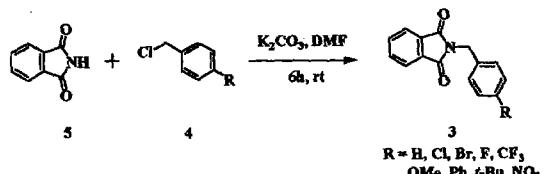


Scheme 1. Retrosynthetic analysis of amino(phenyl)methyl acetate (1).

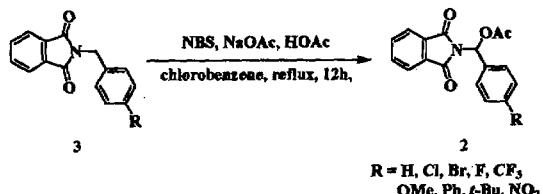
(Scheme 2).

Benzylphthalimide 유도체의 수율은 화합물 4의 para-위치의 치환체에 따라 여러 가지 결과를 얻었다. 치환기를 가지지 않은 benzylphthalimide 3a는 98%의 수율로 얻었지만, benzyl 그룹에 전자 받게 그룹이 para-위치에 있는 화합물들은 전자 결핍에 의하여 다음과 같이 3b(Cl)는 85%, 3c(NO<sub>2</sub>)는 92%, 3g(Br)는 92%, 3h는 87% 그리고 3i(CF<sub>3</sub>)는 91%의 수율로 치환기가 없는 3a보다 낮게 나왔다. 그리고 benzyl 그룹에 전자 주게 그룹이 para-위치에 있는 화합물들은 3d(Ph)는 96% 그리고 3e(OMe)는 95%의 수율로 benzyl 그룹에 전자 받게 그룹이 para-위치에 있는 화합물들보다 높은 수율로 얻었고, 특히 t-butyl기가 para-위치에 있는 화합물들은 3f는 99%의 수율로 치환기를 가지지 않은 benzylphthalimide 3a의 98%의 수율보다 더 높은 수율로 얻었다(Table 1).

그리고  $\alpha$ -위치에 acetate기가 도입된 화합물 (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate(2a)는 화합물 3a를 NBS, acetic acid 그리고



Scheme 2. Synthesis of benzylphthalimide derivatives (3).



Scheme 3. Synthesis of phthalimide-benzylacetate derivatives (2a-i).

Table 1. Preparation of benzylphthalimide, 3.

entry	Compound 3	Purified yield (%)*	entry	Compound 3	Purified yield (%)
a	R = H	98 %	f	R = t-Bu	99%
b	R = Cl	85 %	g	R = Br	92%
c	R = NO <sub>2</sub>	92 %	h	R = F	87%
d	R = Ph	96 %	i	R = CF <sub>3</sub>	91%
e	R = OMe	95 %			

sodium acetate와 chlorobenzene용매 하에서 반응시켜 합성하였다(Scheme 3).

화합물 2a를 합성하기 위하여 화합물 3a를 다양한 반응 조건으로 반응시켜서 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate와 chlorobenzene용매 하에서 환류시키는 최적의 반응 조건을 찾아 85%의 수율로 화합물 2a를 얻었다. 일반적으로 radical반응의 용매로 알려진 carbon tetrachloride와 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate를 화합물 3a와 실온에서 반응시켰지만 반응이 이루어지지 않았다. 그리고 화합물 3a와 NBS, sodium acetate를 CCl<sub>4</sub>용매 하에서 환류시켜서 아주 소량의 화합물 2a를 얻었고, 3a와 NBS 그리고 acetic acid를 CCl<sub>4</sub>용매 조건에서 환류시켰을 때에도 아주 소량의 화합물 2a를 얻었다. 그리고 화합물 3a와 NBS 그리고 sodium acetate를 CCl<sub>4</sub>용매 하에서 환류시켜서 아주 소량의 화합물 2a를 얻었고, 화합물 3a와 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate를 CCl<sub>4</sub>용매 하에서 환류시켜서 5%의 수율로 화합물 2a를 얻었다. 용매를 chlorobenzene을 이용하여 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate를 화합물 3a와 실온에서 반응시켰지만 반응이 이루어지지 않았다. 그리고 화합물 3a와 NBS 그리고 sodium acetate를 chlorobenzene용매 하에서 환류시켜서 37%의 수율로 화합물 2a를 얻었다. 화합물 3a를 chlorobenzene 용매 하에서, NBS,

acetic acid, sodium acetate를 첨가하여, 환류시켰을 때에, 화합물 2a를 85%의 수율로 합성하였다. 그 결과를 Table 2에 나타내었다.

Phthalimide-benzyl acetate 유도체(2a-i)의 수율은 benzylphthalimide의 para-위치에 치환된 물질에 따라 여러 가지 결과를 얻을 수 있었다. Benzyl 그룹의 para-위치에 치환기가 없는 화합물 2a는 85%의 수율로 얻었지만, benzyl 그룹에 전자 받게 그룹이 있는 화합물들은 전자 결핍에 의하여 화합물 2b(Cl)는 79%, 2c(NO<sub>2</sub>)는 45%, 2g(Br)는 84%, 2h(F)는 56% 그리고 2i(CF<sub>3</sub>)는 49%로 para-위치에 치환기가 있는 2a의 85%보다 낮은 수율로 얻어졌다. 그리고 benzyl 그룹에 전자 주게 그룹이 있는 화합물들은 2e(OMe)는 94%, 그리고 2f(t-Bu)는 97%의 수율로 para-위치에 작용기가 없는 화합물 2a보다 다소 높게 나왔다. Phenyl 그룹이 있는 경우(2d)에는 56%의 수율로 para-위치에 치환기가 없는 화합물 2a보다 낮은 수율로 얻었다. 그리고 benzyl 그룹 대신 aliphatic alkyl 그룹이 있는 경우는 반응이 진행되지 않았다. 이것은 benzylic위치의 proton의 pKa 값이 aliphatic alkyl의 proton의 pKa 값보다 더 낮기 때문에 radical반응이 일어나지 않기 때문이다. 다양하게 치환된 phthalimide-benzyl acetate 2의 결과는 Table 3에 나타내었다.

Phthalimide-benzylacetate 2의 반응은 2단계 메카니

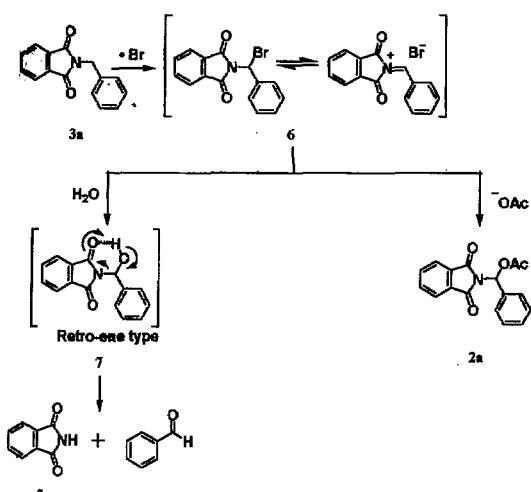
Table 2. The synthesis of (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)- (phenyl)methyl acetate(2a) in various reaction condition.

solvent	reagents	temperature	yield(%)
CCl <sub>4</sub>	NBS, NaOAc, HOAc	room temp.	no rex.
CCl <sub>4</sub>	NBS, NaOAc,	reflux	trace
CCl <sub>4</sub>	NBS, HOAc	reflux	trace
CCl <sub>4</sub>	NBS, NaOAc, HOAc	reflux	5%
chlorobenzene	NBS, NaOAc, HOAc	room temp.	no rex.
chlorobenzene	NBS, NaOAc,	reflux	37%
chlorobenzene	NBS, HOAc	reflux	trace
chlorobenzene	NBS, NaOAc, HOAc	reflux	85%

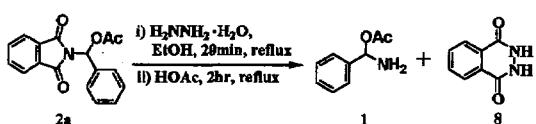
Table 3. Preparation of phthalimide-benzyl acetate (2a-i).

entry	Compound 2	Purified yield(%) <sup>a</sup>	entry	Compound 2	Purified yield(%)
a	R = H	85%	f	R = t-Bu	87%
b	R = Cl	79%	g	R = Br	84%
c	R = NO <sub>2</sub>	45%	h	R = F	56%
d	R = Ph	56%	i	R = CF <sub>3</sub>	49%
e	R = OMe	94%			

a) Yield(%) : Based on the recovered starting material.



Scheme 4. Mechanism of phthalimide-benzylacetate, 2 and mechanism of Retro-ene type rearrangement.



Scheme 5. Synthesis of amino(phenyl)methyl acetate(1).

증에 의하여 진행된다. 첫 번째 단계는 화합물 3a에 radical 메카니즘에 의해 bromination 되어 iminium salt 형태의 중간체 6을 형성하고, 두 번째 단계에서 *in situ* 상태에서  $\text{NaOAc}$ 가 iminium salt의 탄소부분을 공격하여 (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-(phenyl)methyl acetate (2a)가 생성된다. 그리고, iminium salt 형태의 중간체 6에  $\text{H}_2\text{O}$ 를 처리하였을 때에는, phthalimide와 benzaldehyde가 정량적으로 얻어졌다. 이러한 반응은 중간체 7에서 Retro-ene 형태의 rearrangement에 의해 얻어진다. 2가지의 제안된 반응 메카니즘을 Scheme 4에 나타내었다.

마지막으로, amino(phenyl)methyl acetate (1)는 화합물 2a와 hydrazine monohydrate를 반응시켜서 부산물인 화합물 8과 함께 60%의 수율로 합성하였다 (Scheme 5).

## 결 론

본 연구에서는 benzylamine의  $\alpha$ -위치에 acetate기를

도입하는 새로운 방법을 개발하였다. N-bromosuccinimide, acetic acid 그리고 sodium acetate와 chlorobenzene의 반응조건을 찾아 화합물 3a와 반응시켜서, 1단계 반응으로  $\alpha$ -위치에 acetate기를 도입한 (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate (2a)를 합성하는 방법을 개발하였다. 총 3 step으로 출발물질인 phthalimide로부터  $\alpha$ -위치에 acetate기가 도입된 benzylamine 1을 합성하였다.<sup>11</sup>

본 연구에서 개발한 합성방법을 이용하여 benzylamine의  $\alpha$ -위치에 methoxy기 그리고 azide기가 도입된 화합물을 합성할 수 있을 것이며, benzylamine의  $\alpha$ -위치에 작용기가 도입된 이러한 화합물들은 생리활성을 가지는 천연물이나 헤테로고리 화합물의 합성에 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

본 연구는 창원대학교 학술진흥재단 2000년 교수 연구비와 화인테크(주)의 연구지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

## 인 용 문 헌

- Lebreton, L.; Curet, O.; Gueddari, S.; Mazouz, F.; Bernard, S.; Burstein, C.; Milcent, R. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4786.
- Mitchell, D.; Koenig, T. M. *Synthetic Comm.* **1995**, 25(8), 1231.
- Bergeron, R. J.; Kline, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4489.
- a) Nor, M. *Synlett* **1993**, 807. b) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1555. c) Bole, C.; Biewald, F.; Seger, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1657.
- Tuleen, D. L.; Marcum, V. C. *J. Org. Chem.* **1966**, 32, 204.
- Worley, J. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1178.
- Hashimoto, H.; Kawa, M.; Saito, Y.; Date, T.; Horito, S.; Yoshimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3505.
- Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 331.
- Barberis, C.; Voyer, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6807.
- Kim, S. K.; Cho, S. D.; Moon, J. K.; Yoon, Y. J. *Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 615.
- Shin, D. S.; Kim, H. J.; Ahn, C.; Cho, S. D.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8215.