

m-Hydroxy N-dimethylaniline 誘導體의 合成

尹 惠 淑

(Received April 20, 1974)

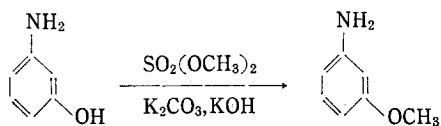
Hye Sook Yun: Synthesis of *m*-Hydroxy N-dimethylaniline Derivatives.

Abstract — *m*-Hydroxyaniline was reported to be converted to *m*-methoxyaniline with dimethylsulfate. However while repeating the experiment with the same reaction condition, it was learned that the reaction product was not *m*-methoxyaniline but *m*-methoxy dimethylaniline. It was confirmed with nmr and ir spectrum and the comparison of bp and mp of the derivatives. Elemental analyses of the derivatives were also consistent with the fact that N-dimethylation along with O-methylation occurred.

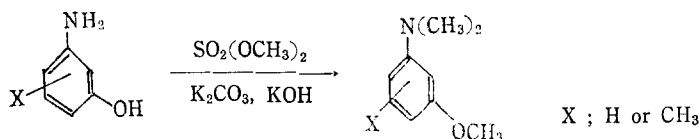
Neostigmine 이 acetylcholinesterase (AChE)의 강력한 억제제로서 임상적으로도 널리 사용되고 있음은 주지의 사실이다.¹⁾ 이에 substituted neostigmine 과 그 analogs를 합성하여 substituent의 구조에 미치는 영향이나 생리작용에 미치는 영향등을 연구할 필요를 느꼈다. 중간물질로서 substituted N-dimethyl *m*-hydroxyanilines의 합성을 필요로 하였다. Aniline은 sodium cyanoborohydride 촉매하에 formaldehyde로서 reductive methylation이 쉬사리 일어나지만²⁾ hydroxy group이 ring에 있을 경우 이 반응은 실패하였다. 여기에서 hydroxy group을 쉽게 reduction이 일어나지 않는 group으로 보호함을 필요로 하였고 ether를 선택하였다. Kadaba 등³⁾이 *m*-hydroxyaniline을 한 반응과정을 거쳐 *m*-methoxyaniline으로 만들어주는 간단한 합성방법을 발표하였다. Kadaba 등이 제시한 동일한 실험조건하에서 *m*-hydroxyaniline을 dimethylsulfate로서 O-methylation 시키려고 했을때 실험결과 얻은 물질은 *m*-methoxyaniline이 아닌 *m*-methoxy N-dimethylaniline임을 발견하였다.

즉 O-methylation과 동시에 N-dimethylation이 일어났다. Ir 측정결과 1270cm⁻¹에 ether peak과 2750~2800 cm⁻¹에 tertiary amine 특유의 peak이 있었으며 nmr 측정결과(solvent; CDCl₃) 6.31 τ 에 -OCH₃의 singlet과 7.95 τ 에 -N(CH₃)₂의 singlet이 나타났다.

위의 반응은 Kadaba 등이 *m*-hydroxyaniline의 O-methylation 시키는 방법으로서 amino group을 acetamino group으로서 보호한 후 O-methylation을 시키고 acetamino group을



Claimed reaction by Kadaba and Massie.³⁾



Reaction result by author.

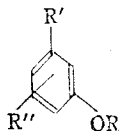
X ; H or CH₃

Scheme I — Reaction of *m*-hydroxyaniline with dimethylsulfate.

hydrolysis 시키는 세 단계 반응을 지양하고 한 단계 반응으로서 O-methylation 을 일으킬 수 있다고 제시한 반응이었다. Kadaba 등이 이 논문을 발표한 시기(1957년)로 보아 아직 nmr 이 보편화되지 않았던 시기인 만큼 아마도 반응생성물의 bp (81~86°/2mm) 만을 문헌과 비교하여 Kadaba 등이 원하는 물질을 얻었다고 단정하지 않았는가 생각된다. *m*-Methoxyaniline 과 *m*-methoxy N-dimethylaniline 의 bp 가 비슷한 점이나 Kadaba 등의 논문에 ir 이나 nmr 에 관한 언급이 없으며 반응생성물 자체나 그 유도체에 대한 원소분석도 하였는지 언급이 없기에 더욱 확신된다.

Dimethylsulfate 에 의한 *m*-hydroxyaniline 의 methylation 이 oxygen 과 nitrogen 에 모두 일어나서 trimethylation 이 일어난다는 사실을 확인하기 위하여 2-, 4- 또는 6-methyl substituted *m*-hydroxyaniline 을 같은 반응조건하에서 반응시켜 반응생성물의 ir 과 nmr 을 조사한 결과 trimethylation 이 일어났음을 확신할 수 있었다.

Table I — NMR data of *m*-methoxy and *m*-hydroxy N-dimethylanilines.

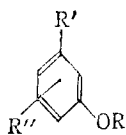


R	R'	R''			
		H	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃
CH ₃	N(CH ₃) ₂	R : 6.31*	R : 6.28	R : 6.28	R : 6.30
		R' : 7.95	R' : 8.00	R' : 7.95	R' : 7.98
			R'' : 8.70	R'' : 8.65	R'' : 8.75
H	N(CH ₃) ₂	R' : 7.90	R' : 7.93	R' : 7.90	R' : 7.95
			R'' : 8.63	R'' : 8.60	R'' : 8.70

* Values in τ , Solvent ; CDCl₃

또한 반응생성물인 *m*-methoxy N-dimethylaniline 을 hydriodic acid 로 환원시켰을 경우 nmr 에서 $-OCH_3$ singlet 이 없어 졌지만 $-N(CH_3)_2$ 의 singlet 는 변함이 없었다. 또한 *m*-methoxy N-dimethylaniline 과 *m*-hydroxy N-dimethylaniline 을 quaternarization 시켜서 원소 분석해 본 결과 모두가 trimethylation 이 일어났음을 증명하여 주었다. Primary amine 을 methyl iodide 와 작용시킬 경우 sodium carbonate 촉매를 사용하면 N-dimethylation 이 동시에 일어나지만 촉매를 쓰지않을 경우 단순한 quaternarization 만이 일어나므로 후자의 방법을 이용하여 단순한 quaternarization 만을 일으켜 주었다.

Table II — Derivatives of *m*-hydroxy N-dimethylanilines.



R	R'	R''	Formula	Recryst. solvent	mp or bp*	Analysis (%)	
						Calcd.	Found
CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	C ₉ H ₁₃ NO	—	—	—	—
CH ₃	N(CH ₃) ₂	2-CH ₃	C ₁₀ H ₁₅ NO	—	57/0.1mmHg	—	—
CH ₃	N(CH ₃) ₂	4-CH ₃	C ₁₀ H ₁₅ NO	—	75/0.5mmHg	—	—
CH ₃	N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	C ₁₀ H ₁₅ NO	—	61/0.15mmHg	—	—
H	N(CH ₃) ₂	H	C ₈ H ₁₁ NO	—	106/0.17mmHg	—	—
H	N(CH ₃) ₂	2-CH ₃	C ₉ H ₁₃ NO	—	98/0.7mmHg	—	—
H	N(CH ₃) ₂	4-CH ₃	C ₉ H ₁₃ NO	—	102/0.4mmHg	—	—
H	N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	C ₉ H ₁₃ NO	—	98/0.25mmHg	—	—
CH ₃	N ⁺ (CH ₃) ₃	H	C ₁₀ H ₁₆ NOI	EtOH	189~190	C 40.97 H 5.51	40.85 5.32
CH ₃	N ⁺ (CH ₃) ₃	2-CH ₃	C ₁₁ H ₁₈ NOI	EtOH	198~199	C 43.00 H 5.92	42.88 5.90
CH ₃	N ⁺ (CH ₃) ₃	4-CH ₃	C ₁₁ H ₁₈ NOI	<i>i</i> -PrOH	191~192	C 43.00 H 5.92	43.12 5.87
CH ₃	N ⁺ (CH ₃) ₃	6-CH ₃	C ₁₁ H ₁₈ NOI	<i>i</i> -PrOH	192~193	C 43.00 H 5.92	43.23 6.03
H	N ⁺ (CH ₃) ₃	H	C ₉ H ₁₄ NOI	<i>i</i> -PrOH	183~185	C 38.72 H 5.07	38.98 5.26
H	N ⁺ (CH ₃) ₃	2-CH ₃	C ₁₀ H ₁₆ NOI	EtOH	188~190	C 40.97 H 5.51	40.95 5.26
H	N ⁺ (CH ₃) ₃	4-CH ₃	C ₁₀ H ₁₆ NOI	EtOH	176~180	C 40.97 H 5.51	40.88 5.54
H	N ⁺ (CH ₃) ₃	6-CH ₃	C ₁₀ H ₁₆ NOI	<i>i</i> -PrOH	185~186	C 40.97 H 5.51	41.05 5.45

* Compounds which have N(CH₃)₂ as R' have bp, compounds which have N⁺(CH₃)₃ as R' have mp.

實 驗

***m*-Methoxy N-dimethylanilines** — *m*-Hydroxyaniline (5g), dimethylsulfate (10g), anhydrous potassium carbonate (20g) 과 potassium hydroxide (5g) 을 anhydrous methylethyl ketone (100ml) 에서 저으면서 120시간 reflux 시켰다. 반응혼합물이 식은 후 300 ml 의 물을 넣어 용해시키고 Et₂O 로 추출하였다. 용액을 증발시킨 후 잔액을 감압증류 하였다.

***m*-Hydroxy N-dimethylanilines** — *m*-Methoxy N-dimethylaniline (5g) 을 47% hydriodic acid (20ml) 와 함께 15시간 reflux 시킨후 용매를 증발시켰다. 남은 물질을 물에 녹혀 Et₂O 로 씻고, 용액을 알카리성으로 한 후 다시 Et₂O 로 씻고 pH 를 중성으로 만들어 Et₂O 로 추출하였다. Et₂O 를 증발시킨후 감압증류 하였다.

***m*-Hydroxy N-dimethylanilines 와 *m*-methoxy N-dimethylaniline 의 quaternarization** — N-Dimethylaniline (1g) 을 benzene (20ml) 에 녹이고 3 ml 의 methyl iodide 와 혼합하여 5 ~ 15시간 방치하면 흰색 고체물질이 갈아 앉는다. 이 고체 물질을 적당한 유기용매로 재결정하였다.

文 獻

1. L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th ed. MacMillan Co., New York, 1970, p-457
2. R. F. Borch and A. I. Hassid, *J. Org. Chem.*, **37**, 1673 (1971)
3. P. K. Kadaba and S. P. Massie, *J. Org. Chem.*, **22**, 333 (1957)