

형태가 고정된 β -아미노케톤의 탈케탈화(반응)의 연구

金正均[†] · 李廣泰 · 尹雄燦 · 趙仁燮 · 文聖煥 · 韓先弘

부산대학교 자연과학대학 화학과

(1988. 4. 14 접수)

A Study on Deketalization of Rigid β -Aminoketones

Jack C. Kim[†], Yong Tae Lee, Ung Chan Yoon, In-Seop Cho,
Sung Hwan Moon, and Sun Hong Han

[†]Department of Chemistry Pusan National University, Dongrae-Gu,

Pusan 609-735, Korea

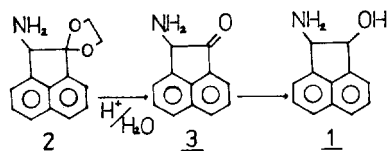
(Received April 14, 1988)

요약. 구조 형태가 고정된 β -아미노 케탈의 탈케탈화 실패요인으로서, 반응 중간체의 정전기적 반발, 구조상 특징에 의한 전이상태의 각스트레인의 증가, 그리고 고정된 구조형태에서 오는 물 분자의 SN_2 형태공격의 입체적 차단에 의한 것으로 추정하고 그들 요인의 중요성을 분리 평가하였다. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민, N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐) 아세트 아마이드, 그리고 트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐암모늄 요오드를 합성하여 그들의 탈케탈화 반응을 검토함으로써 이중 양이온의 정전기적 반발요인에 의한 실패요인 정도를 평가하였다. β -아미노기에 전자흡인기인 아세틸기를 넣어 아미노기의 양성자화 정도를 감소시킴으로서 탈케탈화를 용이하게 일으킬 수 있었다. 이 결과는 정전기적 반발요인이 β -아미노 케탈화의 탈케탈화 방해요인으로 매우 중요하게 작용하고 있음을 보여준다' 그리고 구조상 특징에 의한 방해요인을 검토하기 위해 구조형태가 고정되지 않은 β -아미노케탈, 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세트페논과 아미노아세트알, 디메틸 아미노 포름알데히드 디메틸아세트알과 2-아미노아세트알데히드 디메틸아세트알의 탈케탈화 및 탈아세트알화 용이도를 검토한 결과 용이하게 탈아세트알화되었다. 이 결과는 구조상 특징에 의한 요인도 매우 중요함을 보여준다.

ABSTRACT. The causes of failure in the deketalization of rigid β -aminoketals were separately investigated by examining the deketalization of 3 ketals, 2-ethylenedioxy-1-acenaphthenylamine (2), N-(2-ethylenedioxy-1-acenaphthenyl)acetamide (13) and trimethyl-2-ethylenedioxy-1-acenaphthenylammonium iodide (14), and by examining the deketalization of non-rigid β -aminoketal, 2-amino-1-ethylenedioxyacetophenone (19) and non-rigid aliphatic acetals, dimethylaminoformaldehyde dimethylacetal (20) and 2-aminoacetaldehyde dimethyl acetal (21). While compounds 2 and 14 were not able to be hydrolyzed in the various acidic conditions 13 was easily deketalized. The result indicated the importance of electrostatic repulsion in the possible dicationic intermediates as a factor of failure in the deketalization. The observations of easy deketalization of compounds 19, 20 and 21 indicated that the structural characters of rigid β -aminoketals are also important factors in the hydrolysis of β -aminoketals.

서 론

Acetylcholine 은 신경전달체로서 nicotinic action 과 muscarinic action 두가지 생리역할을 보이며 이 두가지 생리작용이 아세틸콜린의 conformation 관련이 있다는 보고들에^{1,2,3} 의거하여 우리들은 새로운 약효를 가진 아세틸콜린유도체 개발 목적으로 형태가 고정된 1-aminoac-naphthenol (1)을 합성하기 위해, 중간체인 2-ethylenedioxy-1-aceaphthenylamine (2)를 산촉매하에서 deketalization 하여 2-keto-1-acenaphthenylamine (3)으로 전환하고자 했으나 예상과는 달리 각종의 산촉매하에서 매우 강한 조건하에서도 탈케탈화되지 않았다.

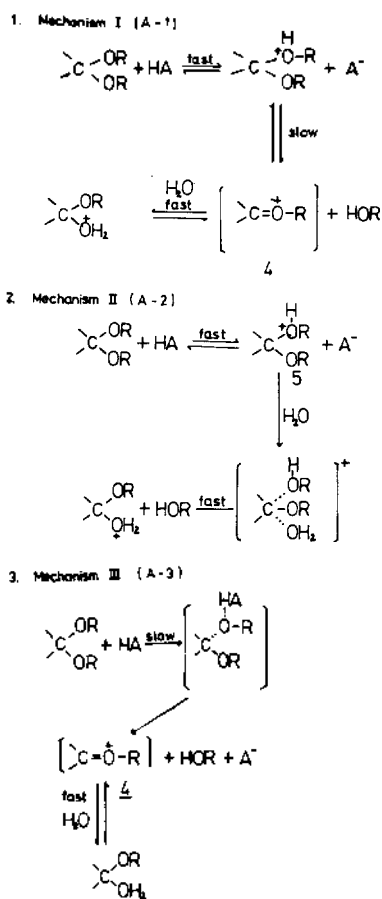


예상외의 탈케탈화의 실패를 토대로, 우리들은 유기화학의 기본지식의 일부가 되어있는 케탈화-탈케탈화(ketalization-deketalization)가 역반응의 반응메카니즘에 대한 상세한 검토를 통해 형태가 고정된 β -아미노케탈(rigid β -aminoketal)의 탈케탈화 반응 실패요인을 규명하고 아직 인지 되지 못한 탈케탈화 과정에 미치는 요소를 규명하기 위하여 본 연구를 수행하고 그 결과를 보고하고자 한다.

이 론

탈케탈화(deketalization) 과정에서 작용하는 3가지 가능한 반응메카니즘이 알려져 있다. 이 세가지 반응메카니즘을 요약하면 Scheme 1에서와 같다⁴. 세가지 반응메카니즘이 서로가 유사한 반면, 작용시 화합물 구조의 특징에 따라 상당한 차이를 나타낼 수 있는 요소를 포함하고 있음을 알수 있다.

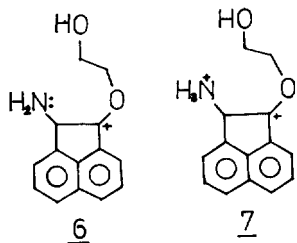
메카니즘 I은 특수산촉매 일분자메카니즘(specific acid catalyzed unimolecular mechanism, A-I)을 따르며, 메카니즘 II는 특수산촉매 이분자 메카니즘(specific acid catalyzed bimolecular



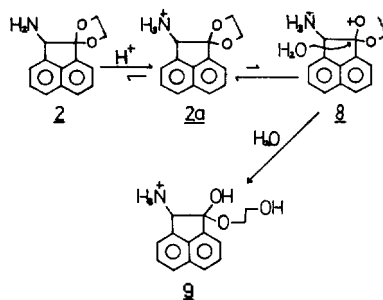
Scheme 1. Three possible mechanisms for ketalization-deketalization.

mechanism, A-II)를, 그리고 메카니즘 III은 일반산 촉매화(general acid catalyzed)되는 산소원자애로의 양성자의 친전자성 치환반응메카니즘을 따르고 있다. 반응메카니즘 I과 III은 중간체로서 양의 전하가 산소원자에 치중된 카르보양이온 4(옥소니움이온의 형태로 Scheme 1에 표시되어 있음)를 가지고 있는 반면 메카니즘 II는 메카니즘 I과 III에서와는 달리 케탈의 신속한 양성자화 후 SN_2 메카니즘에 의한 물분자의 공격으로 가수분해되는 과정을 거침으로서 카르보양이온, 4와 같은 양이온 중간체를 거치지 않는다. 이때까지의 연구 결과는 대부분의 아세탈과 케탈들의 가수분해는 메카니즘 I(A-1)을 따르는 것으로 알려져 있다⁴. 이러한 세가지 메카

니즘들의 상이한 점과 그들 메카니즘의 실제 작용 가능성을 검토한 결과, 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)의 탈케탈화 실패원인을 다음에 설명하는 바와 같이 반응 중 생성되는 중간체에서 일어나는 정전기적 반발에 의해 기인되는 정전기적요인과 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)의 형태가 고정됨에 따른 구조상 요인에 의한 것으로 추정하였다. 우선 지금까지 보고된 바와같이 대부분의 아세탈이나 케탈과 같이 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)의 탈케탈화 반응이 A-1 반응메카니즘을 통해 진행된다면 안정한 벤질형(benzylic type)의 카르보양이온 6이 중간체로 형성될 것으로 보이나 탈케탈화 반응조건(산성조건)하에서 2의 아미노기는 이미 양성자화되어 암모늄기로 케탈화되기 전에 존재하여 반응중간체 6 대신 이중양이온(dication)인 중간체, 7을 생성시키게 되어 양극의 양전하의 정전기적 반발로 인해 속도 결정 단계인 두번째 단계의 활성화 에너지가 증가될 것으로 추정된다. 이러한 이중양이온의 정전기적 반발 요인은 2의 탈케탈화 반응이 A-1 메카니즘으로 진행되는 것을 방해하는 요인으로 작용할 것이 분명하고 2의 탈케탈화 반응의 실패요인의 하나로 작용하는 것으로 보인다. 이러한 이중 양이온의 정전기적 성질에 의한 저해요인 뿐만 아니라 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2) 구조상의 특징에 의해 또 다른 저해요인이 부가되는 것으로 보인다. 2의 고정된 형태 때문에 α -나프틸탄소, 케탈탄소와 아미노탄소들의 3점이 이루는 각은 거의 90° 로서 이미 이 화합물에 상당한 간스트레인을 부여하는 요인이($109.5^\circ-90^\circ$)되고 있다.



이러한 간스트레인은 탈케탈화과정중 중간체 7로 전이될때 케탈탄소에 sp^2 성격이 증가됨으로서 (sp^2 탄소케도의 정상각은 120°) 간스트레인은 더욱 증가되므로 전이상태의 에너지 준위를 급격히 증가시키는 요인이 된다. 이와같이 두가지 탈케탈화 저해 요인은 메카니즘 III을 통해 탈케탈화가 일어날때도 동일하게 작용할 것이므로 2의 탈케탈화가 메카니즘 I을 거치지 못한다면 메카니즘 III을 통해서도 불가능할 것이다. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)의 탈케탈화가 위에서 지적한 두가지 요인으로 메카니즘 I과 III을 통해서 일어나지 않을때 대체 메카니즘으로 메카니즘 II를 거칠 수 있으나 메카니즘 II의 첫번째 단계(가역평형단계)에서 케탈산소의 양성자화된 중, 7의 농도가 극히 적을 것으로 보인다. 그 이유는 산성조건하에서 2의 아미노기의 염기도가 2의 케탈산소보다 훨씬 커서 2는 평형가역 과정을 거쳐 대부분 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐암모늄염(2a)로 존재하고 탈케탈화를 위해 필요한 중간종인 2가 양이온 8의 존재량은 양쪽 양전하의 정전기적 반발요인에 의해 제한되어 다음단계의 물분자 공격의 회수는 극히 제한될 것이다.



이러한 탈케탈화를 위한 중간 8의 생성평형이 극히 불리하다 하여도 다음단계의 물분자공격단계가 신속하다면 평형이 중간체, 8의 생성을 위한 정방향으로 이동될 수도 있다. 그러나 중간체 8에 물분자가 SN_2 형 배면공격(back side attack)하여 9를 생성시킬 수 있는 과정도 형태가 고정된 아세나프테닐기에 의해 입체적으로 차단되어 2의 탈케탈화에서 메카니즘 III도 작용하기 힘들 것으로 보인다. 앞에서 지적한

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 (2)과 같은 형태가 고정된 β -아미노 케탈의 탈케탈화 실패 요인을 분리하여 검토하고 그 영향을 평가하기 위해 3종의 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 유도체, 12-14 들을 합성하여 그들의 탈케탈화반응 성공여부를 검토하였다. 그리고 이들 유도체 12-14 들과는 달리 구조형태가 고정되지 않지만 케탈탄소에 방향족기인 페닐기를 가진 β -아미노케탈인 2-아미노-1-에틸렌디옥시-아세트페논(19)를 합성하여 그 탈케탈화 용이성을 검토하였으며 그의 형태가 고정되지 않은 아미노 아세탈인 디메틸아미노포름알데히드 디메틸아세탈 (20)과 2-아미노-아세트알데히드 디메틸아세탈 (21)의 탈아세탈 용이성을 검토하였다.

실 험

IR 스펙트럼은 HITACHI EPI-G2, Perkin-Elmer 267 Grating 혹은 Perkin-Elmer 735-B IR Spectrophotometer 를 사용하여 KBr pellet 을 만들어 측정하였으며 흡수띠는 cm^{-1} 로 나타내었다. ^1H NMR Spectrometer 는 Varian HA-100 혹은 Varian EM-360 를 사용하였으며 표준물질은 TMS 를 썼고 chemical shift 는 δ 값으로 나타내었다. singlet 은 s, doublet 은 d, multiplet 은 m 등으로 나타내었다.

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논 (2-Ethylenedioxy-1-acenaphthenone) (11)의 합성. 아세나프테논(acenaphthenequinone) (10) 4.5g (0.025mol), 15ml 의 에틸렌글리콜 그리고 0.05g 의 p-톨루엔 술폰산을 300ml 벤젠에 가하여 용해한 후 Dean-Stark trap 을 연결한 다음 11시간 환류하였다. 반응후 벤젠 용액을 10% NaHCO_3 용액 200ml 로 두번 세척한후 벤젠용액을 K_2CO_3 로 탈수하고 벤젠을 감압증류하여 제거하였다. 잔류물을 중성 알루미늄(Merk, Grade II)를 사용하여 벤젠을 용매로 하여 column chromatography 하여 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논 (11) 을 분리하여 벤젠-석유에테르 혼합용매로 재결정하여 3.8g (68%수율)의 연한 황색 침상결정을 얻었다. mp=101~102°: 2970, 2900, 1735(C=O stretching), 1620, 1300, 1210, 1090, 1070,

1035, 1015, 800: ^1H NMR (CDCl_3) 4.2-4.7 (symmetrical multiplet, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 7.5~8.1 (m, 6H, aromatic).

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논 옥심(2-Ethylenedioxy-1-acenaphthenone oxime) (12)의 합성. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논 (11) 4.52g(0.022mol)과 1.53g(0.022mol)의 하이드록실아민염산염을 20ml 의 피리딘에 용해하여 실온에서 1시간 교반하였다. 반응물에 500ml 의 물을 가하여 12시간 방치한 후 물층을 분리한 후 100ml 의 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름 용액을 100ml 의 물로 두번 세척한 후 K_2CO_3 로 탈수하고 용매를 감압증류하여 제거하였다. 메탄올로 재결정하여 2.94g(61%수율)의 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논 옥심 (12)을 흰색 결정으로 얻었다. m.p=187~190°: IR 3280 과 3200 (broad, OH stretching) 3060, 2900, 1500, 1440, 1270, 1220, 1110, 1015, 965, 845, 800: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) 4.4(br s 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$) 7.5~8.5(m, 6H, aromatic), 12.0 and 12.1(two s, 1H, =N-OH).

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 (2-Ethylenedioxy-1-acenaphthenylamine) (2)의 합성. 리튬알루미늄하이드라이드 1.14g(0.03mol)을 500ml 의 무수에테르에 넣고 1g(0.0041mol)의 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논옥심 (12)을 가하여 염화칼슘관을 연결하여 6시간 환류하였다. 반응용액을 냉각시키면서 1.1ml 의 물, 1.1ml 의 15% NaOH 용액 그리고 3.3ml 의 물을 차례로 가하고 교반하여 반응을 완결하였다. 여과하여 얻은 고체를 50ml 의 에테르로 세척하여 세척용액을 여액과 합하고 K_2CO_3 로 탈수하였다. 에테르를 증발제거하여 얻은 잔류물을 에탄올-물로 재결정하여 은백색결정을 얻고 다시 에테르에 용해하고 K_2CO_3 로 탈수한 다음 증발 농축시켜 얻은 결정을 석유에테르로 다시 재결정하여 0.42g (45%수율)의 무색결정을 얻었다⁸. m.p=138~138.5°; IR 3250(broad, NH_2 stretching), 1580, 1490, 1360, 1265, 1190, 1140, 1080, 1015, 970, 825, 780: ^1H NMR(CDCl_3) 2.0(br.s. 2H, $-\text{NH}_2$), 4.2~4.4(m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.65

(s, 1H) 7.4-7.8(m, 6H, aromatic).

N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐)아세트아미드(N-(2-Ethylenedioxy-1-acenaphthenyl)acetamide) (13)의 합성. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 (2) 1.28g(0.0056mol)에 1ml의 초산 무수물을 가하고 50°C 물중탕에서 1분간 가열하였다. 반응물에 물을 가하여 생성물을 고체로 석출시키고 여과하여 얻은 고체를 벤젠에서 재결정시켜 1.3g(86%수율)의 N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐)아세트아미드 (13)를 흰색결정으로 얻었다. m. p. =176~178°; IR 3250(NH stretching), 3075, 1645(C=O stretching), 1570, 1310, 1150, 1140, 1040, 1025, 840, 800: ¹H NMR(CDCl₃) 1.95(s, 3H, acetyl), 3.9~4.3(m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 5.7(d, 1H, J=9.5Hz, N-CH), 6.2(br. d, 1H, J=9.5Hz, -NH-), 7.3~7.9(m, 6H, aromatic).

트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐 암모늄요오드(Trimethyl-2-ethylenedioxy-1-acenaphthenyl ammonium iodide) (14)의 합성. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐 아민 (2), 0.5g(0.0022mol)을 10ml 메탄올에 용해하고 1g의 Na₂CO₃와 0.8ml의 메틸요오드를 가한 다음 염화칼슘관을 연결하고 94시간 동안 환류하였다. 반응중 24시간마다 0.5ml의 메틸요오드를 첨가하였다. 반응용액을 여과하여 여액을 증발 농축시키고 잔류물을 뜨거운 클로로포름으로 추출하여 추출한 클로로포름용액은 증발 농축시키고 잔류물을 소량의 물로 세척한 후 잔사를 아세톤으로 재결정시켰다. IR 2930, 2890, 1500, 1470, 1300, 1225, 1190, 1180, 1105, 1040, 950, 835, 790: ¹H NMR(DMSO-d₆) 3.2(s, 9H, trimethylammonium), 3.8~4.6(m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 5.3(s, 1H, N-CH<), 7.8~8.1(m, 6H, aromatic).

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 (2)의 탈케탈(deketalization)화 시도. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 (2), 0.1g(0.44mmol)을 100ml의 2N-HCl 용액에 넣고 60°로 가열하면서 10분간 교반하였으나 탈케탈화가 일어나지 않고 반응물질이 회수되었다. 반응온도를 높여주거

나, 염산용액의 염산농도를 증가시키거나 반응시간을 조정하여도 탈케탈화는 일어나지 않았다. 그의 반응조건을 변화시켜 2N HCl-메탄올(1:1), 2NHCl-THF(1:1), 초산-물(5:1), 5% 옥살산(THF), 묽은 황산-용액을 사용하였으나 탈케탈화반응은 일어나지 않았다.

N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐)아세트아미드(13)의 탈케탈화반응. N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐)아세트아미드(13), 0.5g(1.8mmol)을 30ml의 메탄올과 15ml의 물그리고 15ml의 초산 혼합용액에 넣고 50°로 가열하면서 교반하였다. TLC로 반응을 추적한 결과 서서히 반응 진행되어 7시간 반응시켜 완결하였다. 반응용액을 냉각한 후 30ml의 암모니아수를 가한 다음 여과하여 얻은 고체를 벤젠-메탄올 혼합용액에서 재결정하여 0.17g(41%수율)의 2-아세트아미드-1-아세나프테논(15) 황색결정을 얻었다. mp=162~163°, IR 3250(NH stretching), 2980, 1730(C=O stretching), 1655, 1555, 1540, 1515, 1020, 830, 795: ¹H NMR(DMSO-d₆) 2.1(s, 3H, acetyl), 5.45(d, 1H, N-CH<, J=8Hz), 7.4~8.4(m, 6H, aromatic), 8.9(d, 1H, NH, J=8Hz)

트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐 암모늄요오드(14)의 탈케탈화 시도. 트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐암모늄요오드(14), 0.1g을 8ml의 2N HCl 용액 또는 2N HCl-메탄올(1:1) 용액에 용해하여 상온에서 교반하거나 80°C로 가열 교반하여도 탈케탈화는 일어나지 않고 반응물질이 그대로 회수되었다.

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논옥심(12)의 탈케탈화 반응. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논옥심(12), 0.5g(2.1mmol)을 30ml 메탄올과 15ml의 물 그리고 15ml의 2N-HCl 혼합용액에 넣고 50°로 가열하면서 교반하였다. TLC로 반응을 추적하여 반응을 완결시켰다. 반응용액을 냉각한 후 60ml의 2N NaOH 용액을 가하고 석출한 고체를 거른 다음 건조시켰다. 메탄올에 녹혀 재결정하여 0.23g(1.23mmol)의 2-keto-1-acenaphthenone oxime⁸ 황색결정을 얻었다. 수득률

58%, m. p.=208~212°(분해), IR 3250(br. OH stretching), 2900, 1735(C=O stretching), 1655(C=N stretching), 1615, 1440, 1290, 1030, 1000, 875, 840, 790: ¹H NMR(DMSO-d₆) 7.8~8.8(m, 6H, aromatic), 12.8(s, 1H, =N-OH).

2-브로모-1-에틸렌디옥시아세토페논(2-Bromo-1-ethylenedioxy acetophenone) (17)의 합성.

2-브로모아세토페논(16) 1.99g(10mmol), 3.10g(30mmol)의 에틸렌글리콜 그리고 0.05g의 p-톨루엔술폰산을 60ml의 벤젠에 가하여 용해한 후 Dean-Stark trap을 연결한 다음 15시간 환류하였다. 냉각한 반응용액을 5% NaHCO₃ 용액 20ml와 물 20ml로 차례로 씻고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 얻어지는 조잡한 생성물을 메탄올로 재결정하여 1.82g(75%수율)의 2-브로모-1-에틸렌디옥시아세토페논을 얻었다. mp=58°, IR 1435, 1400, 1200, 1160; ¹H NMR(CCl₄) 3.57(s, 2H, -CH₂Br), 3.60~4.37(m, 4H, -OCH₂CH₂-O-), 7.30(m, 5H, aromatic).

2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논 염산염(2-Amino-1-ethylenedioxyacetophenone hydrochloride) (19)의 합성. 2-브로모-1-에틸렌디옥시아세토페논(17), 1.22g(5mmol)과 NaN₃ 1.63g(25mmol)을 10ml의 건조한 DMF에 용해한 후 130°로 가열하면서 24시간 교반하였다. 냉각한 반응용액을 100ml의 KCl 포화수용액으로 씻은후 Na₂SO₄로 건조시켰다. 건조시킨 용액의 용매를 제거하여 목적 생성물인, 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논(18)을 출발물질이 약 10% 섞인 상태로 얻었다. 얻은 생성물을 더 이상의 정제없이 50ml의 에테르 용액에 용해시킨후 그 용액에 0.76g(20mmol)의 LiAlH₄을 조금씩 가하면서 교반하였다. 실온에서 1시간이상 교반한 후 4ml의 3N-NaOH 용액을 조금씩 가하여 여분의 LiAlH₄를 분해시키고 감압여과하였다. 에테르 용액을 10ml의 KCl 포화수용액으로 2회 세척하고 Na₂SO₄ 건조시켰다. 건조시킨 에테르용액에 건조한 HCl 가스를 가하여 생성된 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논(19)을 염산염의 침전으로 분리하여 얻었다. 잔에테르

로 침전을 수차례 세척하여 0.46g(48% 수율)의 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논염산염을 얻었다. m. p.=231~233°(분해): IR 3440, 2970, 1920, 1590, 1505; ¹H NMR(DMSO-d₆) 3.13(br, S, 2H, methylene), 3.57~4.33(m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 7.33(s, 5H, aromatic), 8.37(br. s. 3H, NH₃⁺).

2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논염산염(19)의 탈케탈화. 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논염산염(19) 0.19g(1mmol)을 20ml의 2N-HCl 수용액에 녹인 후 100°C로 가열하면서 5시간 교반하였다. 냉각한 반응용액을 50ml의 물로 희석시킨 후 50ml의 CHCl₃으로 추출하였다. CHCl₃ 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 감압제거하여 얻은 잔사를 실리카겔크로마토그래피(전개용매 CHCl₃)로 정제하여 118mg(0.8mmol 80% 수율)의 2-아미노아세토페논염산염(2-aminoacetophenone hydrochloride) (22)를 얻었다⁵. 그리고 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논염산염(19) 35mg을 4ml의 물-아세트산(1:1v/v) 용액에 용해하여 100°C로 5시간 가열하였을때도 깨끗이 탈케탈화되어 2-아미노아세토페논으로 전환됨을 관찰하였다.

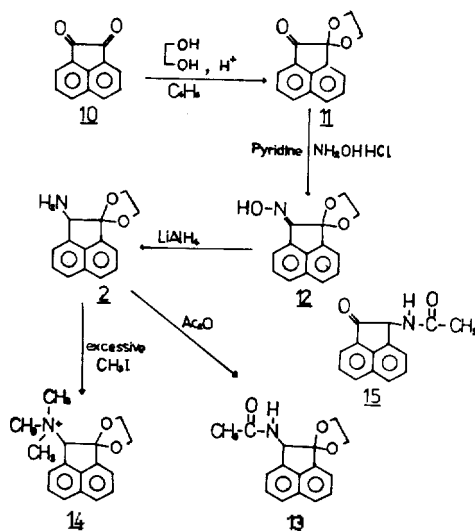
디메틸아미노포름알데히드 디메틸아세탈(dimethylaminoformaldehyde dimethylacetal) (20)의 아세탈화 반응. 디메틸아미노포름알데히드 디메틸아세탈(20), 0.1ml을 NMR sample tube속에서 CDCl₃-D₂O 혼합용매(0.3ml~0.5ml)에 넣고 흔들어 준 뒤 즉시 ¹H NMR spectrum을 측정하였다. 7.9ppm에 알데히드수소가 나타남을 관찰하였다.

2-아미노아세트알데히드 디메틸아세탈(2-aminoacetaldehyde dimethylacetal) (21)의 아세탈화 반응. 2-아미노아세트알데히드 디메틸아세탈(21) 0.5ml을 30ml의 CH₂Cl₂와 50ml의 2N HCL에 넣고 실온에서 1시간동안 격렬하게 저어주었다. NaHCO₃ 가루 8.4g을 가한 후 저어준 다음 CH₂Cl₂ 층을 분리하였다. 0.3g 정도 되게 감압 농축하고 그 용액을 CDCl₃로 희석하여 ¹H NMR 스펙트럼을 측정하였을때 9.4ppm에 알데히드 수소가 나타남이 관찰되었다.

결과 및 토론

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)의 탈케탈화 과정의 저해 요인인 생성 중간체, 이중 양이온(A-1 과 A-3 메카니즘에서의 중간체 7 이나 A-2 메카니즘에서의 중간체 8)에서의 양전하에 의한 정전기적 반발요인을 2의 고정된 구조에 의해 탈케탈화 반응중에 나타날 수 있는 각 스트레인지가(메카니즘 A-1 과 A-3)와 SN2 형태면공격(A-2)의 어려움등과 같은 구조 및 입체효과와 분리하여 평가하기 위해 2의 유도체인 N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐) 아세트아미드(13)와 트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐암모늄 요오드(14)를 합성하여 이들 두 유도체의 탈케탈화의 용이성 및 가능성을 검토하고자 하였다. 화합물 13은 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)와 구조상 유사한 고정된 형태(acenaphthenyl 기)를 가지고 있어 2의 구조 및 입체효과를 동일하게 가지고 있는 반면 아미노기에 전자흡인기인 아세틸기를 가지고 있어 질소원자위의 비공유 전자밀도를 감소시켜 탈케탈화 조건하에서 아미노기의 양성자화 정도와 속도를 감소시키게 될 것이다(아민족산의 pKa치는 10~12⁶인 반면 아미드족산의 pKa치는 0~-4^{6,7}이다). 이와같은 아미노기의 양성자화 감소로 이중 양이온 형성에 의한 정전기적 반발요인이 감소됨으로서 이중 양이온 형성에 의한 정전기적방해 요인을 입체효과와는 별도로 분리하여 평가할 수 있는 화합물이 될 것이다. 화합물 14는 아미노기를 트리메틸 암모늄기로 전환하여 영구전하를 가진 반면, 2와 입체효과에 의한 저해 정도는 유사하여 2가 양이온형성에 의한 저해 효과의 극대치를 평가할 수 있는 화합물이 된다.

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민유도체(2-Ethylenedioxy-1-acenaphthenylamine derivatives)의 합성. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민유도체들, 2, 12, 13, 14, 들은 아세나프테퀴논(acenaphthenequinone) (10)을 출발물질로하여 Scheme 2에서와 같이 몇 단계의 반응을 통하여 합성하였다. 아세나프테퀴논(10)을 p-톨



Scheme 2. Synthetic Routes for 2-Ethylenedioxy-1-acenaphthenyl amine Derivatives.

루엔술폰산 촉매하에서 에틸렌글리콜로 케탈화시켜 용이하게 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논(11)을 합성한 후 (68% 수율) 피리딘용매중에서 하이드록실아민 염산염과 반응시켜 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논옥심(12)을 성공적으로 얻었다. (61% 수율). 합성한 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테논옥심(12)을 과량의 수소화 리튬 알루미늄으로 환원시켜 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)을 45% 수율로 합성하였다. 유도체 N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐) 아세트아미드(13)는 합성한 화합물 2을 초산 무수물로 아세탈화하여 좋은 수율(86%)로 얻었다. 트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐암모늄요오드(14)는 2를 메탄올 용액중에서 과량의 메틸요오드로 메틸화하여 얻었다.

2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 유도체들의 탈케탈화 실험. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)과 같은 형태가 고정된 β -아미노케탈의 탈케탈화 과정에서 이중 양이온 중간체에 양쪽의 양전하의 전기적 반발 저해요인을 평가하기 위해 합성한 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 유도체들, 2, 13, 14 들의 탈케탈화 여부를 다양한 산성조건하에서 검토하였다. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)를 탈케탈화하

여 2-케토-1-아세나프테닐아민(2-keto-1-acenaphthenylamine)으로 전환시키기 위해 2N HCl 용액, 2N HCl-메탄올(10:1), 2N HCl-THF(1:1), 초산-물(5:1), 5% 옥살산(소량의 THF), 묽은 황산 용액 등 여러가지 산성용액중에서 반응시켰으나 탈케탈화되지 않고 출발물질 2가 회수되었다. 그 반면 아미노기에 전자흡인기인 아세탈기를 가진 N-(2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐) 아세트 아마이드(13)는 메탄올-물=초산(2:1:1) 용액중에서 가열(50°C) 교반함으로써 용이하게 탈케탈화되어 2-아세트아מיד-1-아세나프테논(2-acetamido-1-acenaphthenone)(15)로 전환되었다. 아미노기에 영구전하를 가진 트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐암모늄요오드(14)는 2N HCl-메탄올(1:1) 용액중 80°C로 가열하여도 탈케탈화는 일어나지 않고 출발물질에 회수되었으며 진한황산(소량의 물존재) 용액중에서도 탈케탈화는 일어나지 않았다. 이러한 결과들은 β -아미노 케탈의 탈케탈화 과정에서 이 중 양이온에 의한 정전기적 반발요인이 매우 중요한 방해요인이 됨을 보여주고 있다.

형태가 고정되지 않은 β -아미노케탈의 가수분해. 형태가 고정된 β -아미노케탈 즉 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)의 탈케탈화 실패요인으로 지적한 두가지 요인 중 이 중 양이온형성에 의한 정전기적요인은 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 유도체, 2, 13, 14의 탈케탈화 실험결과 그 중요성이 밝혀졌다. 그외 2의 탈케탈화의 부가적인 방해요인인 전이상태에서의 각 스트레인증가(메카니즘 A-1 과 A-3)와 메카니즘 A-2에서 물분자의 배면공격의 아세나프테닐기에 의한 방해요인을 평가하기 위해 산성조건인 탈케탈화과정에서 중간체로 이 중 양이온생성이 가능한(A-1과 A-2) 반면 형태가 고정되어 있지 않아 구조적 방해요인인 각스트레인 증가나 물분자 배면 공격방해가 없을 형태가 고정되지 않은 아미노케탈, 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논(19)를 합성하여 그 탈케탈화반응 용이성을 검토하였다.

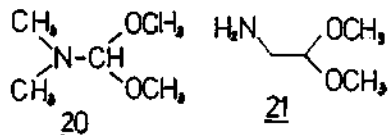
2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논(19)는 2-브

로모아세토페논(16)을 출발물질로하여 3 단계반응을 통해 합성하였다. (실험후 참조).

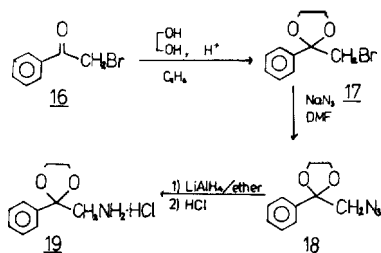
2-브로모아세토페논(16)을 p-톨루엔술폰산 촉매하에서 에틸렌글리콜로 케탈화하여 2-브로모-1-에틸렌디옥시아세토페논(17)을 합성한 후(75% 수율) DMF 용매중에서 NaN_3 로 처리하여 2-아지도-1-에틸렌디옥시아세토페논(18)으로 전환시키고 LiAlH_4 로 환원시켜 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논(19)을 합성하였다. 합성된 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논은 건조 HCl 가스를 통해 19의 염산염으로 분리하여 얻었다. (48% 수율).

2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논(19)는 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)와 동일하게 아미노기를 가지고 있어 케탈화 조건에서 이 중 양이온 중간체 형성이 가능하나 형태가 고정되지 않아서 메카니즘 A-1 과 A-3로 탈케탈화될 때 각스트레인 증가는 없을 것이며 메카니즘 A-1 과 A-3의 대체 메카니즘 A-1로 탈케탈화 진행될 때 형태가 고정되어 있지 않아 케탈탄소 에로의 물분자의 배면 공격이 가능할 것이다. 그리고 19는 케탈탄소에 페닐기를 가지고 있어 만약 메카니즘 A-1 과 A-3로 진행될 때 생성될 양이온은 벤질형으로서 양이온 형성의 용이성에서 2와 유사할 것으로 보인다. 2-아미노-1-에틸렌디옥시아세토페논(19)는 2N-HCl 수용액이나 아세트산수용액(1:1)등 산성조건하에서 가열할 때 용이하게 가수분해되어 2-아미노아세토페논(22)로 전환되었다.

형태가 고정되지 않은 아미노케탈, 19는 케탈탄소에 페닐기가 있어 메카니즘 A-1 과 A-3로 진행될 때 벤질형 양이온 형성이 가능하며 매우 용이할 것이다. 우리는 케탈탄소에 존재하는 페닐기가 아미노케탈 화합물의 탈케탈화과정에 미치는 영향을 조사하기 위해 페닐기를 거치지 않는 지방족 β -아미노아세탈인 디메틸아미노포름알데히드디메틸아세탈(dimethyl amino formaldehyde dimethyl acetal) (20)와 2-아미노아세트알데히드 디메틸아세탈(2-amino acetaldehyde dimethyl acetal) (21)의 탈아세탈화 반응을 검토하였다. 디메틸아미노포름알데히드 디메틸아



세탈(20)은 상업적으로 구입할 수 있는 화합물로서 습기에 매우 불안정한 화합물로 알려져 있으며 이 화합물의 물분자에 의한 매우 신속한 탈아세탈화는 우리들의 실험에서도 확인이 되었다. 디메틸아미노포름알데히드디메틸아세탈(20)을 NMR관측에서 CDCl₃-D₂O 혼합용매 (3:5)에 용해하여 흔들여 준 뒤로 디메틸아미노포름알데히드 생성여부를 확인한 결과 δ7.9에 알데히드성 수소의 존재를 확인할 수 있었다. 그리고 2-아미노아세트알데히드디메틸아세탈(21)도 2N-HCl 수용액용액중 상온에서 교반함으로써 2-아미노아세트알데히드로 전환됨을 그 생성물을 NMR로 검사함으로써 (알데히드성 수소 peak δ0.4) 알았다. 이와같이 형태가 고정되지 않은 아미노케탈, 19와 아미노알데히드아세탈, 16 그리고 17들의 용이한 가수분해 결과는 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)의 탈케탈화 실패요인의 구조상 요인이 부가적으로 작용함을 암시하고 있으며 탈케탈화 메카니즘 A-1과 A-3가 방해될 때의 대체 메카니즘의 중요성을 보여주고 있다.



결 론

구조적 형태가 고정된 β-아미노케탈인 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민(2)은 다양한 탈케탈화 조건하에서도 탈케탈화되지 않았다. 이러한 형태가 고정된 β-아미노케탈화합물의 탈케탈화 실패요인을 탈케탈화 반응 메카니즘중에서 중간체로 생성되는 이중 양이온의 정전기적 반발요

인과 고정된 형태에 의해 기인되는 작스트레인의 전이상태의 증가(메카니즘 I과 III)가 부가적 요인이 될 수 있다고 추정하고 또 메카니즘 I과 III이 분리하여 대체 메카니즘 II을 경유할때 작용할 구조적 특징 즉 아세나프테닐기의 입체적 장애로 SN₂형태 물분자 공격방해가 일어날 것으로 보았다. 2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 유도체 13에서처럼 아미노기에 전자 흡인기인 아세틸기가 존재하여 아미노기의 비공유전자 밀도를 감소시켰을때 2에서와는 달리 용이하게 탈케탈화가 된 반면 아미노기에 영구전하가 배치된 트리메틸-2-에틸렌디옥시-1-아세나프테닐아민 유도체(14)는 강한 산성 조건하에서도 탈케탈화되지 않았다. 이러한 결과는 정전기적 반발이 형태가 고정된 β-아미노 케탈의 탈케탈화 반응의 방해요인으로 크게 작용함을 보여준다. 이와같이 아미노기의 비공유전자 밀도를 감소시킬수 있는 작용기(아세틸기등)를 불함으로 형태가 고정된 β-아미노케탈의 탈케탈화를 일으킬 수 있음도 알았다. 그리고 정전기적 요인에 의한 방해는 받을 수 있으나 형태가 자유로운 β-아미노케탈이나 지방족 아미노 아세탈은 정전기적 요인이 존재할 수 있음에도 매우 용이하게 탈케탈 및 탈아세탈되는 것으로 보아 형태가 고정된 β-아미노 케탈의 탈케탈화 과정에서 작스트레인에 의한 방해요인이나 입체적 장애에 의한 SN₂ 형태의 물분자의 배면공격 차단 요인도 매우 중요하다고 생각된다.

감사의 말씀

본연구는 1984년도 한국과학재단 연구비의 지원에 의한 것이다.

인용문헌

1. L. B. Kier, *Mol. Pharmacol.*, **3**, 487 (1967).
2. C.H. Chothia and P.J. Pauling, *Nature*, **219**, 1156 (1968).
3. E. Shefter and O. kennard, *Science*, **153**, 1389 (1966).
4. T.H. Lowry and K. S. Richardson, "Mechanism and Theory in Organic Chemistry" 2nd Ed. p. 628, Harper and Row, New York, U.S.A., 1981.

5. (a) C. J. Pouchert "The Aldrich Library of Infrared Spectra" 3rd Ed. p.875E; (b) C. J. Pouchert and J. R. Campbell "the Aldrich Library of NMR spectra" 6, 37B.
6. E. M. Arnett, *Prog. Phys. Org. Chem.* 1, 223 (1963).
7. R. A. Cox and K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 3861 (1978).
8. J. C. Kim, Y. T. Lee, M. S. Kim, Y. M. Woo, H. D. Shin and I. S. Cho, *Bulletin Korean Chem. Soc.*, 3, 119 (1982).