

N, N-diisopropyl-4-methylbenzamide의 ether 용액 중 리튬화 및 카복실화 반응에 관하여

Lithiation and Carboxylation of N, N-diisopropyl-4- methylbenzamide in Ether Solution

김기엽 * • 전영무 **

(Ki-Yub Kim • Young-Moo Jun)

요 약

새로운 전도성물질 중간체 합성기술의 기초연구의 일환으로 N,N-dialkylbenzamide 를 ether 용액에서 lithiation 및 carboxylation 시킨 결과, 저온 ($-78^{\circ}\sim-20^{\circ}$), 짧은 반응 시간에서는 방향족 고리 Ortho-위치에 carboxylation이 일어났고, 상대적 고온 (0° 이상) 에서는 아미드의 카보닐에 치환된 ketone이 얻어졌다. 이는 온도 조건에 따라 두 반응이 상호 경쟁적으로 진행되기 때문이라고 사료된다.

Abstract

As a part of a potential conductive organic material intermediate synthesis endeavor, N, N-diisopropyl-4-methylbenzamide treating with n-butyllithium at low temperature followed by carboxylation passing through carbon dioxide gas in ether solution was carried out; At low temperature ($-78^{\circ}\sim-20^{\circ}$) and short period of time, ortho-substituted amido benzoic acid 4 became the major product, while at higher temperature (above 0°) with prolonged time period, the ketone 5 predominated, which can be interpreted as temperature dependent competitive reactions.

* 한국에너지연구소
** 광운대학교 화학과

1. 서 론

유기화합물 또는 유기 금속화합물이 금속과 같이 전도성을 나타내는 것은 흥미로운 일이며, 특별히 유기라디칼 cation 염의 합성은 electronic device 와 energy conversion system을 가능케한다는 측면에서 그 의미가 크다고 할 수 있다. 최근 tetracyanoquinodimethane (TCNQ), tetrathiafulvalene (TTF), tetrathiatetracene (TTT), tetracyanonaphthaloquinodimethane (TNAP), metal phthalocyanine (M(pc)) 등과 이들의 유기금속 화합물 및 lithium화합물들의 합성 방법들이 속속 보고되고 있다.¹⁻³⁾

이러한 유기물질들의 근본적 전기적 특성은 유기물의 구조와 깊은 관계가 있고, 따라서 전기적 특성이 기대되는 유기물질의 molecular structural design의 중요성이 강조되고 있다. 이들중 유기 아미드의 금속화 및 선택적 위치 지향성은 여러 연구진에 의해 반응들이 연구되어 왔으며, 그 중 primary나 secondary 아미드가 치환기로 있는 benzamide의 경우 아미드의 수소가 금속염기에 의해 치환되고 연하여 일어나는 metal-halogen exchange 기구도 검토되었다.⁴⁾ 특히 diethyl group이 치환된 tertiary carboxamide의 ortho 지향성은 Beak⁵⁾ 등에 의해 연구되어 왔으며, sec-butyllithium/THF, TMEDA 조건하에서, secondary amide와 tertiary amide가 경쟁관계에 있을 때는 tertiary amide로부터 meta 위치, 즉 secondary amide 치환기의 ortho 위치에 선택적으로 금속화가 이루어짐이 밝혀졌다.⁶⁾ 더욱이, 최근 γ , δ 불포화 시클로 카복시아미드의 금속화 반응 조건에 따라 β 및 γ 위치에 선택적으로 일어남도 발견되었다.⁷⁾

그러나, N,N-diisopropyl group과 methyl group이 동일 분자내에 공존해 있을 때 에테르 용액 중에서 온도 변화와 반응 시간에 따르는 aromatic ring과 alkyl branch의 반응성 조사는 연구된바 없다. 따라서 본 연구는 새로운 전기 전도성 물질의 중간체 합성을 개발하기 위한 기초연구의 일환으로, 선형 에테르 용매 조건하에서 온도 변화와 반응 시간에 따른 N,N-diisopropylcarboxamide와 n-butyllithium의 반응 생성물 분포를 검토하여 유기산 아미드를 합성하는 과정을 고찰해 보고자 한다.

2. 실험

실험에 사용된 용매인 ethyl ether는 Merck 제품 (GR급)을 Na 존재하에서 benzophenone으로 청색이 될때까지 충분히 reflux한후 증류하여 사용하였다.⁸⁾ n-butyllithium은 Aldrich사 제품 (1.6 M in hexane) (GR급)을 공기 접촉을 피하기 위하여 syringe technique으로 처리하였으며, 그 농도는 Watson-Eastham산 염기 적정법에 의해 측정하여 사용하였다.⁹⁾ 고체의 녹는점 측정에는 제일이화학 제품 Melting Point Apparatus를 이용하였다.

적외선 분광장치는 Shimadzu IR-435를 사용하였으며, 핵자기 공명 스펙트라는 Hitachi R-24B (60MHz)를 사용하였고 TMS를 내부 기준으로 하여 δ scale로 표시하였다. 가스크로마토그램은 Shimadzu GC-8A, SE-30 column을 사용하였으며, 질량분석은 Shimadzu QP 1000 mass spectrometer를 이용하였고, m/e로 분자량을 나타내었다.

Flash Chromatogram은 Carbowax를 사용하였으며, 알려진 화합물들의 분광학적

Data는 Aldrich Library of IR & NMR Spectra와 비교되었다.¹¹⁾

2-1. p-Toluoyl chloride의 합성¹⁰⁾

p-Toluic acid 6.8 g (50mmol)을 50mL의 dry ether와 100 mL의 toluene 혼합용액에 녹이고 3구 pyrex flask에 넣은 다음 Friedrich condenser와 pressure equalizing addition funnel을 달고 질소 가스를 통하여 내부의 공기를 몰아 낸다. 여기에 과량의 thionyl chloride를 가하여 가열하고 15시간 반응 시킨후 생성되는 산염화물을 Eyla rotary vacuum evaporator로 감압 증류하여 과량의 thionyl chloride와 toluene-ether 혼합 용액을 분리시켜 7.0 g (91%)의 p-toluoyl chloride를 얻었다. ¹HNMR (CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 7.2 (d, 2H), 7.9 (d, 2H); ir (neat) 2950 (weak, broad), 1780 (C=O), 1750, 1600, 1220, 1170 cm⁻¹.

2-2. N,N-diisopropyl-p-toluamide (3)의 제조

상기와 같은 장치에서 p-toluoyl chloride 7 g (45mmol)을 150mL의 ether-toluene (1:1) 혼합 용액에 녹이고 ice bath상 과량의 isopropyl amine (9mL)을 천천히 가하면서 온도를 서서히 올려 잘 젓고 10시간 이상 반응시킨다. 생성물은 얼음물에 붓고 떠오르는 유기층을 에테르로 추출한 다음 다시 물로 여러번 씻고 유기층을 재 분리하여 무수 황산마그네슘으로 건조시킨뒤 감압 증류하여 N,N-diisopropyl-p-toluamide 6.5 g (66%)를 얻고 분석용 시료로 pet-ether와 methylene chloride 혼합 용액중 재결정하였다. mp 101-103°, ¹HNMR (CDCl₃):

δ 1.3 (d, 12H), 2.35 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 7.15 (s, 4H). m/e 219 (m/e는 mass spec에 mass over charge ratio로 분자량을 나타낸다.)

2-3. N,N-diisopropyl-p-toluamide의 일반적 카복실화 방법.

Pyrex 3구 flask에 gas inlet, pressure equalizing addition funnel 및 Al-ihn condenser를 달고 teflon으로 sealing한 후 argon gas를 흘려 system의 공기를 불어낸다. 여기에 p-toluamide 1.1 g (5mmol)을 dry ethyl ether 25mL에 녹이고 acetone-dry ice bath하에서 -78°까지 온도를 낮춘 다음 n-butyllithium 3.2 mL를 pressure equalizing funnel로 부터 천천히 적가한다. 이 때 용액은 흐린 황색이 되고 여기서 온도와 시간을 달리 변화시켜 반응을 진행시킨 다음, 이산화 탄소를 통과시켜 반응을 종결시키고 용액의 액성을 0.5 M HCl 용액으로 산성이 되게 조절한후, 유기층을 에테르로 추출하고 무수황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 증류하여 생성물들을 얻는다.

Acid 4: liquid ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.25 (d, 12H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (d, 2H). ir (neat): 3700-3200 (broad, CO₂H), 3020, 2920, 2860, 1765 (C=O), 1440 cm⁻¹. m/e 263
Ketone 5: liquid ¹HNMR (CDCl₃): δ 0.8-1.2 (m, 9H), 2.4 (s, 3H), 7.2 (d, 2H), 7.9 (d, 2H). ir (neat): 3030, 2960, 2920, 2850, 1685 (C=O), 1460 cm⁻¹. m/e 176

Acid 6¹¹⁾: liquid ¹HNMR (CDCl₃): δ

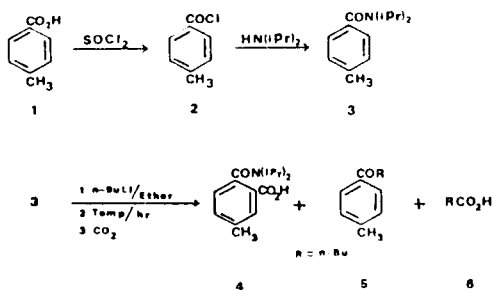
0.7-1.8 (m, 7H), 2.4 (t, 2H), 11.2 (s, 1H), ir (neat) : 3590-2500 (broad, CO₂H), 2990, 1710 (C=O), 1450 cm⁻¹.

3. 결과 및 고찰

p-Toluoyl carboxamide 3의 합성은 상업적으로 손쉽게 구할 수 있는 p-toluoyl acid로 부터 출발하여 아미드의 일반적 합성 방법인¹²⁾ thionyl chloride로 산 염화물을 만들고, 여기에 diisopropyl amine을 가해 시발물인 3을 만들었다. 입체적 장애가 있는 3급 아미드를 선택한 이유는 금속 lithium을 치환 시킬때 아미드 자체의 수소가 치환되는 것을 방지하고 보다 안정한 방향족 고리에 금속화를 시키고저 함이었다.

벤조산 1과의 반응시 높은 온도를 얻기 위해 에테르와 톨루엔의 혼합용매에서 반응시켰으며, 반응 진행과정은 반응물의 일부를 취하여 핵자기 공명장치로 추적 조사하였다. 아미드화 반응은 격렬하게 진행되며 반응 용기 표면에 백색 고체가 적하 즉시 형성되어 교반이 어려워지는 어려운 점이 있었으나 빠른 속도로 교반하고 또 끓는점이 높은 용매를 사용하여 문제를 해결할 수 있었다. 방향족 고리의 네 proton들은 NMR상 singlet을 나타내는 것이 특징이었다.

Scheme 1.



반응에 사용한 부틸 리튬은 공기와 접촉하면 급속히 격렬하게 반응하기 때문에 argon 기체를 통과시켜 system을 공기가 없는 argon 분위기로 만든 다음 수은을 사용하여 U-자 관으로 공기의 역류를 차단하게 안전변을 붙여 밀폐시키고, 아미드를 에테르 용액중에서 부틸 리튬을 사용하여 저온에서 (-78°) 적가하며, 온도를 높이어 여러 온도 조건에서 반응 시킨후 이산화 탄소를 주입하는 방법을 택하였다. 이산화 탄소는 고체 상태 보다 (dry ice), 건조한 기체를 사용하는 것이 훨씬 수율이 높았다. 탄산가스로 카복실화 시킨 결과는 표 1과 같다. 표 1에서의 수율은 이론 치와 실제 수득 몰수의 백분율로 계산된 값이며 electrophile로 CO₂가스를 drying tube를 통과시켜 얻은 생성물의 값들이다.

표 1. 반응 조건에 따른 생성물 분포.
Table 1. Product distribution in various reaction conditions.

Run	Temperature (°C)	Time (hr)	Products	Yield (%)
1	-78	1	4 only	35
2	-20	4	4 only	36
3	0	1	4 and 5	30 21
4	14	12	5 and (trace of 6)	29
5	R T	2	5 and (trace of 6)	29

- 4 : 2-N,N-diisopropylcarboxamido-5-methyl benzoic acid.
- 5 : n-butyl-p-toluoyl ketone.
- 6 : pentanoic acid.

아미드 4의 생성은 주로 낮은 온도(-78° ~ -20°)에서 얻어지고, 더 높은 온도조건(0°)에서는 4와 5의 혼합물이 얻어지며, 아주 높은 온도(14° 이상)에서는 5가 주산물로 얻어지는 것을 볼 수 있는데 이것은 아주 낮은 온도에서 유기 lithium 화합물이

표 2. 카복시아미드 3 과 이산화 탄소 부가 반응의 생성물 변화.

Table 2. Product variations in addition of the carboxamide 3 & carbon dioxide.

Run	Temperature (°C)	E	Time (hr)	Product	Yield (%)
1	0	a. 1/4 eq. of 3 b. CO ₂	1	4 and 5	30 20
2	R T	a. 1/2 eq. of 3 b. CO ₂	2	5	29
3	-78	1 eq. of 3	3	N R	-

* E : electrophile
R T : room temperature
N R : no reaction

형성되었다가 온도가 올라감에 따라 방향족 고리와 카보닐에 공격하는 반응이 상호 경쟁적으로 일어남을 알 수 있다. 즉 낮은 온도에서 그림 1 과 같이 polymeric 유기 lithium 화합물이 형성되면¹³⁾ 정반응과 역반응의 활성화 에너지 준위 차가 발생하는데 이는 반응이 진행함에 따라 안정한 생성물 형성에 따르는 안정화 에너지가 반응 온도의 상승으로 공급되면 정반응 쪽으로 평형이 옮겨갈 것이다. 따라서 고온에서 장시간의 반응을 통하여 성립된 평형은 결국 상대적으로 안정한 물질인 5 나 6 이 주산물로 얻어지게 될 것이며, 낮은 온도에서 단시간 반응을 통하여 형성된 평형은 생성물 4 를 주로 형성하게 될 것이다. 이 유기 중간체를 분리하기 위하여 저온 (-78°) 에서 용매를 건조된 argon 가스로 증발시키고 잔분을 유리 시키려 시도해 보았으나 중간체는 대기중 급속히 반응하여 불안정 하였다. 또 표 2에서와 같이 중간체의 반응성을 조사하기 위하여 carboxamide 와 CO₂ 를 경쟁적으로 electrophile 로 사용하여 보았으나 reaction 3 에서와 같이 반응이 진척되지 않거나, 1, 2 에서와 같이 CO₂ 만 선택적으로 반응하여 coupled pro-

duct 를 생성치 않는 것으로 보아 proton abstraction 능력은 여타 친전자 물질 보다 지극히 미약하거나 비교할 수 없을 정도이며 상호 coupling 반응도 일어나지 않는 것을 알 수 있다.

그러므로 반응 중간물인 polymeric 유기 lithium amide 착물은 저온에서 형성되고 낮은 온도에서는 친전자 물질과 반응하며, 상대적으로 높은 온도에서는 그 자체의 negative counter part 인 butyl anion 이 amide 의 carbonyl 을 공격해 Ketone 5 나 acid 6 을 주로 형성한다고 볼 때, 전자의 경우는 kinetic process 에 의존하며 후자는 thermodynamic process 에 의존하는 두가지 반응과정을 생각할 수 있다.¹⁴⁾ 반응 진행에 따른 상대적 에너지 준위 변화는 그림 1 과 같다고 사료된다.

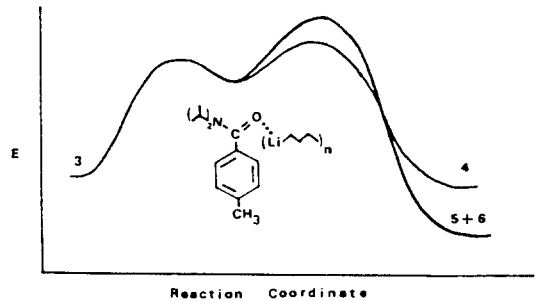


그림 1. 반응 진행에 따르는 상대적 에너지 변화

Fig 1. Relative Energy Variation in accordance with Reaction Progress.

4. 결 론

N,N-dialkyl-toluoyl amide 의 금속화 및 카복실화는 낮은 온도조건에서 주로 방향족 고리의 ortho-위치에 일어나고 온도가 높아감에 따라, 아미드 카보닐에 알킬킬기의 공

격이 일어나 ketone이 주산물로 얻어진다.

이것은 온도 조건에 따라 두 반응이 kinetic process와 thermodynamic process에 의해 상호 경쟁적으로 진행되기 때문으로 사료된다.

본 연구는 1986년도 문교부 자유과제 학술 연구조성비에 의해 연구 되었음을 감사 드린다.

참 고 문 헌

- 1) A. Krief; *Tetrahedron*, **42**,1209(1986).
- 2) R.L.Greene and G.B.Street; *Science*, **226**, 31(1984).
- 3) D.Gerome, H.J.Schulz; *Advan.Phy.*, **31**, 299(1982).
- 4) P.Beak, J.J.Musick and C-W. Chen; *J.Am.Chem.Soc.*, **110**, 3538(1988).
- 5) P.Beak and R.A.Brown; *J.Org.Chem.*, **44**,4463 (1979).
- 6) P.Beak, J.E.Hunter, Y.M.Jun and A.P.Wallin; *J.Am.Chem.Soc.*, **109**, 5403(1987).
- 7) K.Y.Kim, K.W.Lee and Y.M.Jun; *J.Kor.Chem.Soc.*, **32**, 159(1988).
- 8) D.D.Perrin, W.S.F.Armarego and D.R.Perrin; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd ed., Pergamon Press (1980).
- 9) S.C.Watson and J.F.Eastham; *J.Organomet. Chem.*, **9**, 165(1967).
- 10) N.Rabjohn; *Organic Synthesis Coll. IV*, 339(1976).
- 11) (a) C.J.Pouchert; *Aldrich Library of Infrared Spectra*, 284(1981).
(b) C.J.Pouchert; *Aldrich Library of NMR Spectra*, **1**, 420(1983).
- 12) Fieser & Fieser; *Reagents for Organic Synthesis*, **1**, 1158(1976).
- 13) A.I.Meyers and P.Beak; *Acc.Chem.Res.*, **19**, 356(1986).
- 14) R. M. Roberts, J.C.Gilbert, L.B.Rodewald and A.S.Wingrove; *An Introduction to Modern Experimental Organic Chemistry*. 2nd Ed., **185**, Holt, Rinehart, and Winston Inc., 1974.