

삼플루오르화 붕소 존재하에 *N*-알킬리덴벤젠설펜아미드와 유기금속 시약과의 반응에 의한 1차 아민의 합성

李仲桓 · 李潤榮¹ · 具洋讓*

서울대학교 자연과학대학 화학과

*서울대학교 약학대학 약학과

(1991. 4. 30 접수)

Synthesis of Primary Amines by the Reaction of *N*-alkylidenebenzenesulfenamides with Organometallic Reagents in the Presence of Boron Trifluoride

Jung Hwan Lee, Youn Young Lee, and Yang Mo Goo*

Department of Chemistry, Seoul National University, Seoul 151-742

*Department of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742

(Received April 30, 1991)

이민의 이미노 탄소는 카르보닐 탄소에 비하여 친전자성도가 낮으므로 친핵성 공격을 받기가 어렵다. 더욱이 *N*-비치환 이민($R_2C=NH$)은 쉽게 가수분해 되거나 자체축합을 일으킨다. 그러므로 이민에 대한 친핵성 첨가반응은 일반적으로 *N*-치환 이민에 한정되어 있고 주로 alkylolithium과 같은 강한 친핵체에 한정되어 있다¹. *N*-치환 이민에 alkylolithium을 친핵성 첨가반응 시키면 생성된 아민의 이미노 질소가 치환기를 가지게 되는데 1차 아민을 얻으려면 이 치환기를 쉽게 제거시킬 수 있어야 한다. 또한 이민의 이미노 탄소가 친핵성 공격을 쉽게 받도록 하기 위하여 새로운 이미노 보호기의 개발이 필요하다.

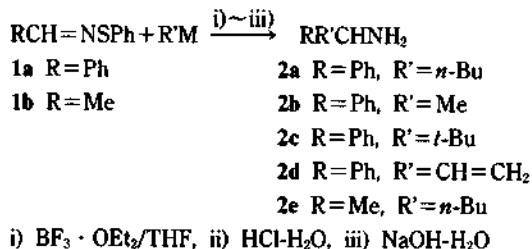
우리는 6-(1-aminoethyl)penicillanate 유도체의 합성을 연구하는 과정에서 이민에 대한 lithium enolate 또는 Grignard 시약의 첨가반응에 관하여 관심을 갖게 되었다. 지금까지 보고된 *N*-치환 이민 가운데에서 친핵성 첨가로 아민이 형성된 후 *N*-치환기가 쉽게 제거될 수 있는 이민 유도체로서는 *N*-alkylidenearenesulfenamides가² 있다. 이 화합물은 *N*-비치환 이민처럼 쉽게 가수분해되지 않고 10~20℃에서 오래 동안 보관할 수 있을 정도로 안정하다.

이 화합물에 alkyl- 또는 aryllithium을 반응시키면 2차 또는 3차 carbinamine이 얻어진다고 보고되어 있다³. 그러나 lithium enolate나 Grignard 시약과 같은 그 밖의 유기금속 시약과의 친핵성 반응은 보고되지 않았다. 우리는 *N*-alkylidenebenzenesulfenamide(1)에 alkylolithium, lithium enolate, Grignard 시약, 유기구리화합물과 같은 탄소친핵체들을 반응시켜 1차 아민을 효율적으로 합성하는 방법에 대한 연구를 수행하였으며 그 일부를 보고하고자 한다.

우리는 화합물 1에 대한 탄소친핵체의 반응을 시도하는 과정에서 화합물 1을 더 높은 수득률로 합성하는 개선된 방법을 고안하였으며, 또한 화합물 1에 alkylolithium 및 Grignard 시약을 Lewis산 촉매하에서 반응시킬 때 온화한 조건하에서 2차 carbinamine(2)을 합성할 수 있음을 발견하였다. 즉 Davis 등^{2,3}이 보고한 방법을 개선하여 *N*-benzylidenebenzenesulfenamide(1a)와 *N*-ethylidenebenzenesulfenamide(1b)를 각각 99%와 70%(보고된 수득률은 각각 70%와 52%)로 얻었다. 또한 화합물 1을 THF에 녹여 -78℃에서 $BF_3 \cdot Et_2O$ 를 가하고 2당량의 alkylolithium $RLi(R=Me, n-Bu, t-Bu)$ 를 가하여

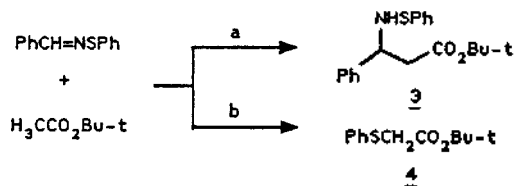
30분간 반응시켜 2차 carbinamine(2a~2c)을 68~95%의 수득률(보고된 수득률은 70~87%)로 얻었다. 같은 방법으로 *N*-ethylidenbenzenesulfenamide(1b)와 *n*-BuLi를 반응시켜 2차 carbinamine(2e)을 50%의 수득률로 얻었다. 이와 같이 BF₃ 존재하에서 반응이 쉽게 이루어지는 것은 BF₃가 sulfenamide(1)의 이미노 질소에 배위됨으로써 탄소의 친전자 성도를 높여주고 따라서 탄소친핵체에 의한 첨가반응이 쉽게 일어나도록 하기 때문이라 생각된다.

Sulfenamide 1a와 methyl- 또는 vinylmagnesium bromide와의 반응에서 BF₃가 존재하지 않을 때에는 반응이 전혀 진행되지 않았으나 BF₃가 존재할 때에는 2차 carbinamine(2b, 2d)이 각각 27%의 수득률로 얻어졌다. 또한 유기구리화합물과의 반응에서 methylolithium과 요오드화 구리(I)의 비가 1:1 또는 1:2인 경우에는 반응이 전혀 진행되지 않았으나 그 비가 1:3인 경우 2차 carbinamine 2b가 90%의 높은 수득률로 생성되었다.



Schem 1

화합물 1a에 *t*-butyl lithioacetate를 반응시켰을 때에는 *t*-butyl 3-phenyl-3-phenylthioaminopropionate(3)가 20%의 수득률로 얻어졌으나 유기구리 화합물을 반응시켰을 때에는 화합물 1a의 황원자가 친핵성 공격을 받아 생성된 것으로 보이는 *t*-butyl phenylthioacetate(4)가 93%의 수득률로 얻어졌다.



- a. LDA / THF, rt 1) H⁺
b. LDA, CuI / THF, -78 °C 1) H⁺

Schem 2

실 험

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 782 또는 Jasco J-0068 FT-IR 분광계를 사용하여 얻었으며, ¹H-NMR 스펙트럼은 Varian 360 A(60 MHz), Bruker AC 80(80 MHz) 또는 Varian XL-100(100 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 녹는점은 Electrochemical사의 digital melting point apparatus로 측정하였으며 보정은 하지 않았다. 증류는 Fisher사의 micro-spaltrohr-column MMs 155를 사용하여 행하였다.

Tlc판은 Merck사의 Art 5735 DC-Plastic Folien Kieselgel 60 F₂₅₄를 사용하였다. 벤젠과 THF는 나트륨과 함께 환류한 후 증류하여 사용하였다. 메탄올(99.85%)은 James Burrough(F. A. D.)사의 제품을 사용하였다. *n*-Butyllithium(10.5 M solution in hexane), methylolithium(1.4 M solution in ether), *t*-Butyllithium(1.7 M solution in pentane)은 Aldrich사의 제품을 사용하였다. 그 밖의 시약과 유기 용매는 1급 시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다.

N-Benzylidenebenzenesulfenamide(1a)

질산 은(13.3 g, 78 mmol)을 메탄올(750 ml)에 가하고 가열하여 질산 은을 완전히 녹였다. 여기에 phenyl disulfide(17.1 g, 78 mmol)을 가하고 얼음 용기에서 0~5°C를 유지하면서 암모니아 기체를 30분간 통과시켰다. 30분간 저어준 다음 benzaldehyde(42.0 g, 396 mmol)을 가하고 실온에서 40시간 동안 저었다. 침전(AgSPh)을 걸러서 제거한 다음 메탄올을 날려 보내고 노란색의 액체를 얻었다. 이것을 hexane에 녹여서 냉장고 속에 하루 동안 방치하였더니 흰고체가 생성되었다. 이것을 에탄올로 재결정하여 흰색의 고체를 얻었다. 수득률 16.5 g(99%) : mp. 103.5°C ; ¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 7.20(m, 7H, Ph), 7.65(m, 3H, Ph), 8.35(s, 1H, CH) ; IR(KBr) 1640(C=N) cm⁻¹.

N-ethylidenebenzenesulfenamide(1b)

질산 은(8.5 g, 50 mmol), 메탄올(500 ml), phenyl disulfide(10.9 g, 50 mmol), acetaldehyde(34.2 g, 777 mmol)을 사용하여 같은 방법으로 반응시켜 노란색의 액체를 얻었다. 이것을 진공증류하여 무색의 액체를 얻었다. 수득률 5.2 g(70%) : bp. 60~62°C (0.08 torr) ; ¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.93(d, J

=5.8 Hz, 3H, CH₃), 7.35(m, 5H, Ph), 7.75(q, *J*=5.8 Hz, 1H, CH); IR(neat) 1640(C=N) cm⁻¹.

1-Phenylpentylamine(2a)

화합물 1a(213 mg, 1.0 mmol)을 THF(10 ml)에 녹인 다음 드라이아이스-아세톤 용기에서 -78°C를 유지하였다. 여기서 boron trifluoride etherate(142 mg, 1.0 mmol)와 *n*-butyllithium(10.5 M, 0.2 ml, 2.0 mmol)을 차례로 10분간에 걸쳐서 천천히 가하고 30분간 저어주었다. 25% 염화암모늄 수용액(25 ml)을 가하여 반응을 중지시키고 에테르(25 ml×3)로 추출하였다. 이것을 6 N 염산 수용액(10 ml)으로 추출한 다음 물을 날려 보내고 흰색의 고체를 얻었다. 여기에 에테르(30 ml)와 20% NaOH 수용액(20 ml)을 가하여 흔들어 준 다음 에테르 층을 분리하여 물로 씻고 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 에테르를 날려 보내고 무색의 액체를 얻었다. 수득물 110 mg(67%): ¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 0.91(m, 3H, CH₃), 1.07(s, 2H, NH₂), 1.20(m, 6H, 2CH₂), 1.6(m, 2H, CH₂), 3.71(t, *J*=6.0 Hz, 1H, CH), 7.00(s, 5H, Ph); IR(neat) 3420(NH₂) cm⁻¹.

1-Phenylethylamine(2b)

방법 A. 화합물 1a(213 mg, 1.0 mmol), BF₃·OEt₂(142 mg, 1.0 mmol), methylithium(1.4 M, 1.4 ml, 2.0 mmol)을 2a의 합성과 같은 방법으로 반응시켜 무색의 액체를 얻었다. 수득물 98 mg(81%): ¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.15(s, 2H, NH₂), 1.45(d, *J*=6.0 Hz, 3H, CH₃), 4.18(q, *J*=6.0 Hz, 1H, CH), 7.00(s, 5H, Ph); IR(neat) 3420(NH₂) cm⁻¹.

방법 B. 화합물 1a(320 mg, 1.5 mmol), BF₃·OEt₂(213 mg, 1.5 mmol), methylmagnesium bromide(3.7 M, 0.8 ml, 3.0 mmol)을 2a의 합성과 같은 방법으로 실온에서 반응시켜 화합물 2b를 얻었다. 수득물 50 mg(27%).

방법 C. 25 ml 둥근바닥 플라스크에 자석젓개와 요오드화 구리(I)(571 mg, 3.0 mmol)을 넣고 진공 펌프로 공기를 제거한 다음 질소기체를 충전시키는 과정을 3회 반복하였다. 질소 기류하에서 THF(10 ml)를 가하고 드라이아이스-아세톤 용기에서 -78°C를 유지시켰다. 여기에 methylithium(1.4 M, 6.5 ml, 2.0 mmol)을 가하고 30분간 저었다. 화합물 1a(213 mg, 1.0 mmol)을 소량의 THF에 녹여서 가한

후 10분간 저어주었다. 온도를 -45°C까지 올린 다음 30분간 더 저었다. 25% 염화암모늄 수용액(25 ml)을 가하여 반응을 중지시키고 에테르(25 ml×3)로 추출하였다. 이것을 6 N 염산 수용액(10 ml)으로 추출한 다음 물을 날려 보내고 흰색의 고체를 얻었다. 여기에 에테르(30 ml)와 20% NaOH 수용액(20 ml)을 가하여 흔들어 준 다음 에테르 층을 분리하여 물로 씻고 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 에테르를 날려 보내고 화합물 2b를 얻었다. 수득물 98 mg(90%).

1-Phenyl-2,2-dimethylpropylamine(2c)

화합물 1a(213 mg, 1.0 mmol), BF₃·OEt₂(142 mg, 1.0 mmol), *t*-butyllithium(1.7 M, 1.2 ml, 2.0 mmol)을 2a의 합성과 같은 방법으로 반응시켜 무색의 액체를 얻었다. 수득물 155 mg(95%): ¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 0.90(s, 9H, 3CH₃), 1.85(s, 2H, NH₂), 3.00(s, 1H, CH), 7.37(s, 5H, Ph); IR(neat) 3420(NH₂) cm⁻¹.

1-Methylpentylamine(2e)

화합물 1b(151 mg, 1.0 mmol), BF₃·OEt₂(142 mg, 1.0 mmol), *n*-butyllithium(10.5 M, 0.2 ml, 2.0 mmol)을 2a의 합성과 같은 방법으로 반응시켜 무색의 액체를 얻었다. 수득물 50 mg(50%): ¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 0.40(s, 3H, CH₃), 0.87~2.75(m, 12H, CH(CH₂)₃CH₃, NH₂); ¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 0.40(s, 3H, CH₃), 0.87~2.75(m, 12H, CH(CH₂)₃CH₃, NH₂); IR(neat) 3420(NH₂) cm⁻¹.

1-Phenyl-2-propenylamine(2d)

마그네슘(80 mg, 3.0 mmol)을 THF(10 ml)에 가하고 질소 기류하에서 vinyl bromide(3 M, 1.0 ml, 4.0 mmol)과 소량의 요오드를 가한 후 30분간 환류하였다. 이것을 드라이아이스-아세톤 용기에서 -78°C를 유지하면서 10분간 저어주었다. 여기에 BF₃·OEt₂(213 mg, 1.5 mmol)와 화합물 1a(320 mg, 1.5 mmol)을 THF(20 ml)에 녹인 용액을 가하고 실온에서 30분간 저었다. 25% 염화암모늄 용액(25 ml)을 가하여 반응을 중지시키고 에테르(25 ml×3)로 추출하였다. 이것을 6 N 염산 수용액(10 ml)으로 추출한 다음 물을 날려 보내고 흰색의 고체를 얻었다. 여기에 에테르(30 ml)와 20% NaOH 수용액(20 ml)을 가하여 흔들어 준 다음 에테르 층을 분리하여

물로 씻고 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 에테르를 날려 보내고 무색의 액체를 얻었다. 수득물 100 mg(27%) : $^1\text{H-NMR}(100\text{ MHz, CDCl}_3)$ δ 1.12 (s, 2H, NH_2), 4.42(m, 1H, CH), 5.10(dd, $J=9$ and 2 Hz, 1H, =CHH), 5.40(dd, $J=12$ and 2 Hz, 1H, =CHH), 5.94(dd, $J=12$ and 9 Hz, 1H, =CH), 7.30(m, 5H, Ph) ; IR(neat) 32420(NH_2), 1650(C=C) cm^{-1} .

화합물 1a와 *t*-butyl acetate의 enolate와의 반응

반응 A. 화합물 1a(255 mg, 1.2 mmol)을 THF (10 ml)에 녹인 다음 드라이아이스-아세톤 용기에서 -78°C 를 유지하였다. 질소 기류하에서 *t*-butyl lithioacetate⁴ 가하고 실온에서 1시간 저었다. 25% 염화암모늄 수용액(25 ml)을 가하여 반응을 중지시키고 에테르(25 ml \times 3)로 추출하였다. 에테르 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 날려보낸 다음 노란 액체를 얻었다. 이것을 ethyl acetate-hexane(1 : 19)을 용리액으로 사용하여 실리카 겔 판 크로마토그래피로 $R_f=0.1$ (ethyl acetate-hexane=1 : 19)인 생성물을 무색의 액체(*t*-butyl 3-phenyl-3-phenylthioaminopropanoate)로 얻었다. 수득물 80 mg(20%) : $^1\text{H-NMR}(80\text{ MHz, CDCl}_3)$ δ 1.42(s, 9H, *t*-Bu), 1.80(s, 1H, NH), 2.57(d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.37(t, $J=6.8$ Hz, 1H, CH), 7.29(d, 10H, 2Ph) ; IR (neat) 3250(NH), 1730(C=O) cm^{-1} .

반응 B. 위와 같은 방법으로 *t*-butyl acetate의 copper enolate⁵ 반응시켜 무색의 액체(*t*-butyl

phenylthioacetate)를 얻었다. 수득물 210 mg(93%) : $^1\text{H-NMR}(60\text{ MHz, CDCl}_3)$ δ 1.50(s, 9H, *t*-Bu), 2.57(s, 2H, CH_2), 7.67(m, 5H, Ph) ; IR(neat) 1735 (C=O) cm^{-1} .

본 연구는 1990년도 문교부 기초과학육성연구비 (과제번호 BSRI-90-315)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 대하여 사의를 표합니다.

인 용 문 헌

- (a) "Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", S. Patai, Ed., Interscience, New York, N.Y., 1970, Chapters 6, 7, 8; (b) R. W. Layer, *Chem. Rev.*, **63**, 489 (1963); (c) P. Y. Sollenberger and R. B. Martin in "Chemistry of the Amino Group", S. Patai, Ed., Interscience, New York, N.Y., 1968, Chapter 7.
- F. A. Davis, W. A. R. Slegier, S. Evans, A. Schwartz, D. L. Goff, and R. Palmer, *J. Org. Chem.*, **38**, 2809 (1973).
- F. A. Davis and P. A. Mancinelli, *J. Org. Chem.*, **42**, 398 (1977).
- n*-Butyllithium (0.5 M, 3.0 ml, 1.5 mmol) 과 diisopropylamine (153 mg, 1.5 mmol)로부터 만든 LDA에 *t*-butyl acetate (174 mg, 1.5 mmol) 을 가하여 만들었다.
- 4의 용액에 CuI (290 mg, 1.5 mmol) 을 가하고 -45°C 에서 30분간 저어서 copper enolate를 만들었다.