

치환된 방향족 알코올과 이차아민을 사용한 Mannich염기의 합성: 기질에 따른 상대적인 반응성과 위치선택성

池起煥* · 安允秀 · 朴泰鎬 · 安正穗 · 金賢娥 · 朴珠延

울산대학교 자연과학대학 화학과

¹한국화학연구소

(2000. 10. 10 접수)

Synthesis of Mannich Bases Using Substituted Aromatic Alcohols with Secondary Amines: Relative Reactivity and Regioselectivity Depending on Substrates

Ki-Whan Chi*, Yoon Soo Ahn, Tae Ho Park¹, Jeong Soo Ahn,
Hyun Ah Kim, and Joo Yeon Park

Department of Chemistry, University of Ulsan, Ulsan 680-749, Korea

¹Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejeon 305-343, Korea

(Received October 10, 2000)

요 약. 치환된 하이드록시 방향족 화합물과 이차아민, paraformaldehyde를 비 양성자성 용매하에서 one-pot으로 반응시켜 기질에 따른 상대적인 반응성을 비교하였으며, Mannich반응이 일어난 자리도 조사하였다. 치환된 하이드록시 방향족 고리의 Mannich반응의 반응성과 위치선택성은 기질의 친핵성도와 아민의 입체장애에 의존함을 알 수 있었다.

ABSTRACT. One-pot Mannich reaction of substituted hydroxy aromatic compounds with secondary amines in an aprotic solvent has been studied. The results demonstrate that the relative reactivity and regioselectivity of the Mannich reaction depend on the steric hindrance of amines as well as the nucleophilicity of hydroxy aromatic rings.

서 론

Mannich반응은 활성 수소를 가진 화합물에 아미노메틸기를 연결하는 중요한 합성방법으로 오랫동안 알려져 왔으며,¹ 아미노메틸화 과정에서 형성되는 탄소-탄소와 탄소-질소 결합은 복잡한 유기 화합물의 합성시 Mannich반응이 효과적으로 사용될 이유이다. 특히, 방향족 화합물의 이미노메틸화 반응으로 얻어진 Mannich염기는 아미노 부분이 여러 가지 다른 작용기로 쉽게 전환될 수 있다는 장점 때문에 의약품, 살충제, 천연물의 합성에 매우 유용한 중간체로² 응용되고 있다. 이러한 이유로 생체 활성 분야에 관심을 가지고 있는 유기화학자들에게 α -아미노메틸화 반응은 아주 흥미로운

반응³이다.

지금까지 phenol의 Mannich반응은 산성, 중성 혹은 알칼리 조건에서 연구되어 왔으며,⁴ phenol의 Mannich 반응 생성물인 Mannich염기에 대한 응용도⁵ 널리 알려져 있다. 또한 phenol의 Mannich반응은 위치선택적(regioselective)으로 하이드록시 기의 ortho 위치에서 일어난다는 증거가 있다.⁶

한편, azacrown ether 같이 입체장애를 갖는 이민과 phenol유도체와의 Mannich반응은 먼저, azacrown ether와 paraformaldehyde를 methanol-용매에서 반응시켜 *N,N'*-(methoxymethyl)-substituted azacrown ether를 만든 후, 이 *N*-methoxymethyl 중간체에 적당한 기질을 반응시켜 Mannich염기를 얻는 두 단계 합성법⁷을 사

용하였다. 그러나 최근에 Chi 등은 benzene용매하에서 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclodecane과 paraformaldehyde, phenol유도체를 one-pot으로 반응시켜 중간체의 분리 없이, 양팔 달린 diazacrown ether를 좋은 수율로 얻었다.⁸

본 연구에서는, 이러한 one-pot Mannich반응의 유용성과 응용성을 확인하고자 여러 가지 치환된 방향족 알코올들, 예를 들면 phenol의 탄소 원자 하나가 질소 원자로 치환된 hydroxypyridine, phenol에 전자 주개인 메톡시기가 붙어 있는 methoxyphenol, 두 개의 ortho위치가 치환된 phenol유도체, 두 개의 하이드록시기를 갖는 방향족 화합물, benzene코리가 결합되어 π -전자가 풍부한 방향족 화합물 등과 이차아민, paraformaldehyde를 비 양성자성 용매하에서 one-pot으로 반응시켜 기질에 따른 상대적인 반응성과 위치선택성을 고찰하였다. 또한 여러 가지 치환된 방향족 알코올과 부피가 큰 azacrown ether의 Mannich반응에서 아민의 입체장애 효과가 반응성에 미치는 영향에 대해서 알아보았다.

실 험

시약 및 분석 기기. 화합물의 합성에 사용된 시약들은 Aldrich사의 제품을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. chromatography의 전개용매로 사용된 methanol, ethyl acetate, hexane은 사용 직전에 증류하여 사용하였다. TLC 판(60 F₂₅₄, 20 cm×20 cm)은 Merck사 제품을 사용하였다. Column chromatography는 silica gel(230~400 mesh)을 사용했으며, 전개액은 약 2%의 triethylamine을 첨가하여 활성을 억제하였다.

적외선 스펙트럼은 Mattson-5000(UNICAM) FT-IR을 이용하여 흡광도를 측정하였다. 녹는점 측정은 Aldrich사의 MELT TEMP II를 이용하였으며, 온도계는 보정하지 않았다. ¹H NMR(300 MHz, 200 MHz)과 ¹³C NMR 스펙트럼(75.48 MHz)은 Varian Unity plus 300 FT-NMR과 Bruker AM-300 NMR spectrometer를 이용하여 얻었다. 질량 스펙트럼은 KRATOS Profile HV-3 혹은 Shimadzu GCMS-QP 5050 (70 eV) spectrometer를 이용하여 얻었다.

일반적인 합성 방법. Table 1~6에 표시한 반응물의 당량 비례로 1.0 mmole의 기질, 이차아민, paraformaldehyde를 상온에서 유기용매에(10 ml.) 가했다. 반응

Table 1. Aminomethylation of hydroxypyridines with secondary amines

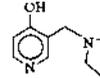
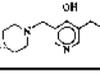
Substrate	Amine	Product	Isolated	Yield	Temp.	Solvent
1	2	3~7	n	(%)	(°C)	
1a	2a		3	1	93	80 benzene
1a	2b		4	1	90	80 benzene
1b	2a		5	1	46	80 benzene
			2	15	120	p-xylene
1b	2a		6	1	20	80 benzene
			2	50	120	p-xylene
1b	2b		7	1	56	80 benzene

Table 2. Aminomethylation of methoxyphenols with morpholine

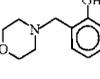
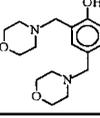
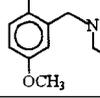
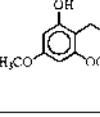
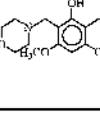
Substrate	Amine	Product	Isolated	Yield	Temp.	Solvent
1	2	8~12	n	(%)	(°C)	
1d	2a		8	1	74	25 benzene
			2	89	80 benzene	
			2	69	25 benzene	
1d	2a		9	1	15	25 benzene
			2	10	80 benzene	
			2	23	25 benzene	
			2	17	80 benzene	
1c	2a		10	1	0	25 benzene
			1	63	80 benzene	
1f	2a		11	1	82	25 benzene
			1	78	80 benzene	
			2	77	25 benzene	
			2	53	80 p-xylene	
			3	0	120 p-xylene	
			1	11	25 benzene	
1f	2a		12	1	19	80 benzene
			2	21	25 benzene	
			2	36	80 p-xylene	
3	95	120 p-xylene				

Table 3. Aminomethylation of 2,6-disubstituted phenols with secondary amines

Substrate 1	Amine 2	Product 13-20	n	Isolated Yield (%)	Temp. (°C)	Solvent	
1g	2a		13	1	94	80	benzene
1g	2c		14	1	99	80	benzene
1h	2a		15	1	50	80	benzene
1h	2c		16	1	74	80	benzene
1i	2a		17	1	75	115	<i>n</i> -butanol
			1	0	80	benzene	
1i	2c		18	1	85	115	<i>n</i> -butanol
			1	0	80	ethanol	
1j	2a		19	1	19	80	ethanol
			1	9	80	benzene	
1j	2c		20	1	13	80	benzene

혼합물을 상온 또는 환류 조건에서 18-22시간 동안 저어준 후 감압하에서 용매를 제거하여 crude 생성물을 얻었으며, column chromatography법을 사용해서 분리·정제하여 순수한 생성물을 얻었다. 얻어진 생성물들은 IR, NMR, mass spectrometer 등의 분석기기를 사용하여 확인하였다.

3-Hydroxy-2-(4'-morpholinylmethyl)pyridine(3)의 합성. light yellow solid; mp 94-95 °C; IR(cm^{-1}) 3445, 3027, 1573, 1110, 863; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.64(m, 4H), 3.75(m, 4H), 3.93(s, 2H), 7.12(m, 2H), 8.04(m, 1H), 10.62(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.48 MHz) 52.81, 63.81, 66.39, 122.84, 123.55,

139.96, 141.58, 153.85; MS m/z (rel. intensity) 194 (M^+ , 4), 192(60), 161(33), 133(75), 109(85), 85(77), 79(100), 66(82), 54(90).

3-Hydroxy-2-(1'-pyrrolidinylmethyl)pyridine(4)의 합성. colorless liquid; IR(cm^{-1}) 3425, 2973, 2838, 1576, 1273, 1449, 1102, 802; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.83(m, 4H), 2.63(m, 4H), 3.99(s, 2H), 7.03(m, 2H), 7.95(m, 1H), 10.65(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.48 MHz) 23.61, 53.59, 60.90, 122.76, 123.39, 139.45, 143.12, 154.48; MS m/z (rel. intensity) 178(M^+ , 5), 109(100), 84(15), 70(30).

4-Hydroxy-2-(4'-morpholinylmethyl)pyridine(5)의 합

Table 4. Aminomethylation of various dihydroxyphenols with secondary amines

Substrate	Amine	Product	Isolated n	Yield (%)	Temp. (°C)	Solvent
1	2	21-27				
1k	2a		2	45	80	benzene
1l	2a		2	89	80	benzene
1l	2c		2	86	80	benzene
1m	2a		2	81	80	benzene
1n	2a		1	25	80	benzene
1n	2b		1	51	80	benzene
1o	2a		1	76	80	benzene

성. light yellow liquid; IR(cm^{-1}) 3415, 3244, 1922, 1641, 1393, 1530, 1114, 836; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.53 (t, $J=4.1$ Hz, 4H), 3.57(s, 2H), 3.70 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 6.56(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.91(m, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD , 75.48 MHz) δ 54.54, 55.25, 67.77, 117.93, 126.16, 139.05, 139.52, 180.42; MS m/z (rel. intensity) 194(M^+ , 78), 163(31), 135(35), 108(100), 84(75), 56(22), 47(18).

4-Hydroxy-2-(1'-pyrrolidinylmethyl)pyridine(6)의 합성. reddish liquid; IR(cm^{-1}) 3430, 1394, 1641, 1168, 836, 547; ^1H NMR($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) 1.72(m, 4H), δ 2.54(m, 4H), 3.59(s, 2H), 6.43(d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.72(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.48

Table 5. Aminomethylation of fused aromatic rings with secondary amines

Substrate	Amine	Product	Isolated n	Yield (%)	Temp. (°C)	Solvent
1	2	28-33				
1p	2a		1	95	80	benzene
1p	2c		1	98	80	benzene
1q	2a		1	71 99	80 80	benzene ethanol
1r	2a		1	99	80	benzene
1s	2a		1	99	80	benzene
1t	2a		1	70	80	benzene

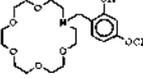
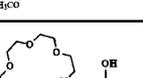
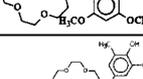
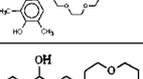
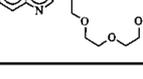
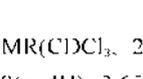
MHz) δ 23.55, 53.57, 55.30, 112.35, 119.92, 146.35, 148.16, 167.18; MS m/z (rel. intensity) 179(M^+ , 27), 178(M^+ , 100), 14(22), 135(12), 108(61), 84(79), 70 (91), 56(27), 47(16).

4-Hydroxy-3,5-bis(4'-morpholinylmethyl)pyridine(7)의 합성. white solid; mp 173-174 °C; IR(cm^{-1}) 3435, 3059, 2850, 1642, 1559, 1499, 1271, 1116, 865, 768; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.54(m, 8H), 3.63 (s, 4H), 3.74(t, $J=4.5$ Hz, 8H), 8.20(m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75.48 MHz) δ 54.54, 55.41, 67.71, 124.94, 138.96, 178.92; MS m/z (rel. intensity) 294(M^+ , 14), 293(M^+ , 46), 264(13), 235(45), 206(100), 177(35), 148(55), 121(65), 86(64), 66(39), 56(47).

3-Methoxy-6-(4'-morpholinylmethyl)phenol(8)의 합성. white solid; mp 58-59 °C; IR(cm^{-1}) 3460, 2956, 2834, 1619, 1584, 1153, 1110; ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.53(m, 4H), 3.63(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.74 (m, 4H), 6.31(m, 2H), 6.85(s, 1H); MS m/z (rel. intensity) 223(M^+ , 100), 138(19), 137(57), 86(38), 57(18).

3-Methoxy-4,6-bis(4'-morpholinylmethyl)phenol(9)의 합성. colorless liquid; IR(cm^{-1}) 2950, 2840, 1460,

Table 6. Aminomethylation of various aromatic compounds with azacrown ethers

Substrate	Amine	Product	Isolated n	Yield (%)	Temp. (°C)	Solvent	
1	2	34-39					
1a	2d		34	17	80	benzene	
1d	2d		1	49	25	benzene	
			1	59	80	benzene	
1d	2e		0.5	41	25	benzene	
			0.5	60	80	benzene	
1f	2d		37	1	28	80	benzene
1h	2e		38	0.5	75	80	benzene
1p	2d		39	1	12	80	benzene

1040; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ2.60(t, *J*-4.8 Hz, 8H), 3.59(s, 4H), 3.65(s, 3H), 3.75(t, *J*-4.8 Hz, 8H), 6.39(s, 1H), 6.99(s, 1H); MS *m/z*(rel. intensity) 322(M⁺, 20), 236(100), 151(21), 86(28), 56(24), 42(21).

4-Methoxy-2-(4'-morpholinylmethyl)phenol(10)의 합성. colorless liquid; IR(cm⁻¹) 3078, 2893, 1615, 1519, 1469, 1352, 1289, 1106, 954; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ2.55(t, *J*-4.2 Hz, 4H), 3.65(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.74(t, *J*-4.8 Hz, 4H), 6.56(s, 1H), 6.74(m, 2H); MS *m/z*(rel. intensity) 224 (M⁺+1, 22), 223 (M⁺, 100), 136(16), 86(22), 56(12).

3,5-Dimethoxy-2-(4'-morpholinylmethyl)phenol(11)의 합성. white solid; mp 61-62 °C; IR(cm⁻¹) 2957, 2831, 2672, 1617, 1386, 1138; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ2.56(m, 4H), 3.71(s, 2H), 3.73(s, 6H), 3.74(m, 4H), 6.03(m, 2H); MS *m/z*(rel. intensity) 253(M⁺, 100), 167(89), 137(36), 109(27), 86(43), 56(19).

3,5-Dimethoxy-2,6-bis(4'-morpholinylmethyl)phenol

(12)의 합성. colorless liquid; IR(cm⁻¹) 3456, 2944, 2839, 1609, 1445, 1203, 1104, 853; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ2.56(t, *J*-4.6 Hz, 8H), 3.68(s, 4H), 3.72(t, *J*-4.6 Hz, 8H), 3.77(s, 6H), 6.01(s, 1H); MS *m/z*(rel. intensity) 352(M⁺, 19), 265(68), 208(23), 180(82), 179(100), 100(48), 56(43).

2,6-Dichloro-4-(4'-morpholinylmethyl)phenol(13)의 합성. white solid; mp 86-88 °C; IR(cm⁻¹) 3341, 2865, 2795, 1488, 1455, 1293, 1105, 858, 785; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ2.43(t, *J*-4.8 Hz, 4H), 3.38(s, 2H), 3.71(t, *J*-4.8 Hz, 4H), 7.24(s, 2H); MS *m/z*(rel. intensity) 261(M⁺, 23), 177(40), 175(65), 86(100), 75(33), 56(52), 42(37).

2,6-Dichloro-4-(4'-methyl-1'-piperazinylmethyl)phenol(14)의 합성. colorless liquid; IR(cm⁻¹) 3413, 2942, 2807, 1642, 1466, 1399, 1348, 1283, 780; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ2.34(s, 3H), 2.53(m, 8H), 3.33(s, 2H), 7.12(s, 2H); MS *m/z*(rel. intensity) 276 (M⁺, 17), 274(M⁺-1, 21), 175(32), 99(54), 75(34), 56(57), 42(100).

2,6-Dimethyl-4-(4'-morpholinylmethyl)phenol(15)의 합성. yellow liquid; IR(cm⁻¹) 3451, 3391, 2862, 2963, 1652, 1213, 1156, 1018; ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ2.17(s, 6H), 2.33(t, *J*-4.5 Hz, 4H), 3.33(s, 2H), 3.59(t, *J*-4.7 Hz, 4H), 6.82(m, 2H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75.48 MHz) δ16.69, 54.49, 64.05, 67.87, 125.4, 128.6, 130.9, 153.7; MS *m/z*(rel. intensity) 221(M⁺, 12), 218(75), 188(70), 146(78), 134(99), 99(79), 85(100), 76(75), 55(91).

2,6-Dimethyl-4-(4'-methyl-1'-piperazinylmethyl)phenol(16)의 합성. colorless liquid; IR(cm⁻¹) 3391, 2936, 2802, 1635, 1516, 1484, 1453, 1343, 1277, 1216, 1143, 997, 871, 809; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) 2.17(s, 6H), δ2.27(s, 3H), 2.49(m, 8H), 3.35(s, 2H), 6.85(s, 2H); MS *m/z*(rel. intensity) 234(M⁺, 100), 176(33), 163(54), 148(43), 135(67), 99(54), 84(37), 56(53), 43(35).

2,6-Di-*t*-butyl-4-(4'-morpholinylmethyl)phenol(17)의 합성. white solid; mp 88-89 °C; IR(cm⁻¹) 3600, 2967, 2865, 2804, 1428, 1353, 1304, 1256, 1106, 1003, 882; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ1.45(s, 18H), 2.44(t, *J*-4.5 Hz, 4H), 3.42(s, 2H), 3.73(t, *J*-4.4 Hz, 4H), 7.09(s, 2H); MS *m/z*(rel. intensity) 305(M⁺, 100), 248

(10), 219(95), 203(20), 163(36), 164(70), 86(10).

2,6-Di-*t*-butyl-4-(4'-methyl-1'-piperazinylmethyl)phenol(18)의 합성. yellow solid; mp 84-85 °C; IR(cm^{-1}) 3575, 2929, 2775, 1431, 1328, 1144, 1094, 984, 856, 799; ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.44(s, 18H), 2.23(s, 3H), 2.48(m, 8H), 3.46(s, 2H), 7.07(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 318(M^+ , 100), 259(44), 247(61), 219(35), 190(17), 99(33).

2,6-Dimethoxy-4-(4'-morpholinylmethyl)phenol(19)의 합성. light yellow liquid; IR(cm^{-1}) 2947, 2839, 1610, 1516, 1460, 1220, 1113, 865; ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.46(t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.44(s, 2H), 3.72(t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.86(s, 6H), 6.57(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 253(M^+ , 88), 168(100), 100(33), 86(58), 56(31), 42(12).

2,6-Dimethoxy-4-(4'-methyl-1'-piperazinylmethyl)phenol(20)의 합성. brown liquid; IR(cm^{-1}) 3426, 2932, 2800, 1507, 1454, 1277, 1108; ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.29(s, 3H), 2.47(m, 8H), 3.42(s, 2H), 3.87(s, 6H), 6.56(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 266(M^+ , 52), 195(46), 167(55), 99(80), 70(61), 56(100), 42(65).

2,5-Bis(4'-morpholinylmethyl)hydroquinone(21)의 합성. brown solid; mp 188-191 °C; IR(cm^{-1}) 3518, 3479, 2961, 2841, 1455, 1021, 1654, 1233; ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 2.39(m, 8H), 3.47(s, 4H), 3.56(m, 8H), 6.44(s, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD , 75.48 MHz) δ 54.53, 61.19, 67.99, 117.76, 123.13, 150.84; MS m/z (rel. intensity) 445(M^+-1 , 5), 444(M^+ , 18), 351(8), 277(35), 219(45), 165(27), 147(59), 113(48), 96(73), 82(75), 71(92), 5(100).

2-Methyl-4,6-bis(4'-morpholinylmethyl)resorcinol(22)의 합성. white solid; mp 193-195 °C; IR(cm^{-1}) 3453, 2954, 2825, 1623, 1114; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.1(s, 3H), 2.53(m, 8H), 3.57(s, 4H), 3.73(t, $J=6.6$ Hz, 8H), 6.43(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 322(M^+ , 48), 235(100), 149(26), 121(12), 86(50), 57(34).

2-Methyl-4,6-bis(4'-methyl-1'-piperazinylmethyl)resorcinol(23)의 합성. light brown solid; mp 144-145 °C; IR(cm^{-1}) 3453, 2938, 2834, 1618, 1458, 1342; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.1(s, 3H), 2.3(s, 6H), 2.37-2.65(m, 16H), 3.58(s, 4H), 6.43(s, 1H); MS m/z (rel. intensity) 348(M^+ , 30), 248(78), 177(15), 99(70), 70(32),

58(100).

2,3-Dihydroxy-1,4-bis(4'-morpholinylmethyl)naphthalene(24)의 합성. colorless liquid; ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 2.51(m, 8H), 3.57(m, 8H), 3.98(s, 4H), 7.18(m, 2H), 7.80(m, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD , 75.48 MHz) δ 54.51, 56.37, 67.99, 113.55, 124.07, 124.53, 129.28, 147.58; MS m/z (rel. intensity) 358(M^+ , 7), 356(27), 269(73), 217(26), 182(94), 154(87), 127(100), 86(60), 59(75).

2,3-Dihydroxy-4-(4'-morpholinylmethyl)pyridine(25)의 합성. gray solid; mp 220-221 °C; IR(cm^{-1}) 3285, 3129, 2952, 2818, 1669, 1461, 1298, 1199, 1114, 868, 677; ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 2.52(t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.56(s, 2H), 3.69(t, $J=4.7$ Hz, 4H), 6.26(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.87(d, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(CD_3OD , 75.48 MHz) δ 52.90, 57.25, 66.31, 108.43, 122.75, 126.18, 145.74, 158.35; MS m/z (rel. intensity) 210(M^+ , 7), 208(M^+-2 , 77), 147(74), 124(93), 85(96), 56(100).

2,3-Dihydroxy-4-(1'-pyrrolidinylmethyl)pyridine(26)의 합성. white solid; mp 146-147 °C; IR(cm^{-1}) 3285, 2920, 2550, 1669, 1351, 1197, 783; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.69(m, 4H), 2.48(m, 4H), 3.54(s, 2H), 5.84(d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.69(d, $J=6.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.48 MHz) δ 23.21, 53.40, 56.20, 106.82, 122.87, 125.73, 146.31, 158.85; MS m/z (rel. intensity) 194(M^+ , 12), 125(71), 84(30), 70(100), 60(19).

3-Methoxy-6-(4'-morpholinylmethyl)catechol(27)의 합성. white solid; mp 124-125 °C; IR(cm^{-1}) 3416, 3352, 2973, 2844, 1620, 1461, 1338, 1208, 1106, 1074, 852; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.56(t, $J=6.0$ Hz, 4H), 3.66(s, 2H), 3.73(t, $J=6.9$ Hz, 4H), 3.84(s, 3H), 6.35(d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.67(d, $J=12.6$ Hz, 1H); MS m/z (rel. intensity) 239(M^+ , 100), 153(81), 152(99), 138(27), 134(48), 106(36), 88(93), 86(38), 57(23).

4-Hydroxy-3-(4'-morpholinylmethyl)quinoline(28)의 합성. yellow solid; mp 78-80 °C; IR(cm^{-1}) 3454, 3063, 2922, 2854, 1623, 1581, 1518; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.51(t, $J=6.7$ Hz, 4H), 3.50(s, 2H), 3.64(t, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.34(m, 1H), 7.61(m, 2H), 8.03(s, 1H), 8.38(m, 1H); MS m/z (rel. intensity) 245(M^++1 , 15), 244(M^+ , 100), 171(10), 158(90), 130(26), 102(34),

87(74), 77(27), 57(84).

4-Hydroxy-3-(4'-methyl-1'-piperazinylmethyl)quinoline(29)의 합성. white solid; mp 213-214 °C; IR(cm^{-1}) 3450, 2943, 2789, 1623, 1571, 1501; ^1H NMR(MeOH , 300 MHz) δ 2.21(s, 3H), 2.51(m, 8H), 3.58(s, 2H), 7.38-8.34(m, 5H); MS m/z (rel. intensity) 257(M^+ , 55), 186(32), 171(10), 158(44), 130(14), 99(50), 77(19), 58(100).

8-Hydroxy-7-(4'-morpholinylmethyl)quinoline(30)의 합성. dark brown liquid; IR(cm^{-1}) 3363, 3067, 2954, 2854, 1115; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.62 (t, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.77(t, $J=7.1$ Hz, 4H), 3.87(s, 2H), 7.28(m, 2H), 7.38(m, 1H), 8.09(m, 1H), 8.85 (m, 1H); MS m/z (rel. intensity) 244(M^+ , 3), 186(11), 171(14), 159(100), 130(21), 84(55), 77(19), 56(9).

2-(4'-Morpholinylmethyl)-1-naphthol(31)의 합성. reddish liquid; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.6 (m, 4H), 3.76(t, $J=7.0$ Hz, 4H), 3.82(s, 2H), 7.05(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.44(m, 2H), 7.74(m, 1H), 8.23(1H); MS m/z (rel. intensity) 244(M^+ , 1, 33), 243(M^+ , 97), 170(15), 157(55), 128(67), 102(20), 86(100), 77(22), 57(99).

1-(4'-Morpholinylmethyl)-2-naphthol(32)의 합성. white solid; mp 113-115 °C; IR(cm^{-1}) 3455, 3061, 2959, 1116; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.68 (s, 4H), 3.8(t, $J=6.9$ Hz, 4H), 4.16(s, 2H), 7.09(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.76(m, 3H); MS m/z (rel. intensity) 244(M^+ -1, 13), 243(M^+ , 70), 170(7), 157(56), 128(85), 86(100), 57(90).

4-Chloro-2-(4'-morpholinylmethyl)-1-naphthol(33)의 합성. reddish liquid; IR(cm^{-1}) 3397, 3048, 2980, 1117; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.59(m, 4H), 3.76(m, 6H), 7.16(s, 1H), 7.53(m, 2H), 8.19(m, 2H); MS m/z (rel. intensity) 277(M^+ , 79), 279(M^+ +2, 47), 190(60), 162(44), 127(56), 101(31), 87(100), 77(34), 57(91).

3-Hydroxy-2-[(1',4',7',10',13'-pentaoxa-16'-azacyclooctadecan-16'-yl)methyl]pyridine(34)의 합성. brown liquid; IR(cm^{-1}) 3436, 2955, 2851, 1573, 1418; ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 2.69(m, 4H), 3.44-3.76 (m, 22H), 7.01(m, 2H), 7.78(m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.48 MHz) δ 54.12, 69.75, 70.11, 70.40, 70.48,

70.54, 71.12, 123.99, 139.12, 139.66, 154.57, 207.11; MS m/z (rel. intensity) 370(M^+ , 8), 309(3), 262(100), 232(8), 176(10), 109(64), 56(18), 45(20).

3-Methoxy-6-[(1',4',7',10',13'-pentaoxa-16'-azacyclooctadecan-16'-yl)methyl]phenol(35)의 합성. colorless liquid; IR(cm^{-1}) 3167, 2898, 1572, 1462, 1350, 1294, 1102; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.60-3.75(m, 29H), 6.30(1H), 6.4(1H), 6.83(1H); MS m/z (rel. intensity) 399(M^+ , 0.9), 205(21), 137(18), 86(80), 72(33), 56(56), 43(100).

7,16-Bis-[(4'-methoxyl-2'-hydroxyphenyl)methyl]-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diaza-cyclooctadecane(36)의 합성. white solid; mp 80-81 °C; IR(cm^{-1}) 2937, 2852, 1616, 1453, 1196, 1102; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.82(t, $J=5.4$ Hz, 8H), 3.59(s, 8H), 3.64(t, $J=5.4$ Hz, 8H), 3.72(s, 4H), 3.74(s, 6H), 6.31(d, $J=2.5$ Hz, 2H), 6.38(d, $J=2.5$ Hz, 2H), 6.82(d, $J=8.3$ Hz, 2H); MS m/z (rel. intensity) 398(0.5), 261(27), 194(21), 132(98), 148(49), 87(22), 74(74), 56(95), 44(100).

3,5-Dimethoxy-2-[(1',4',7',10',13'-pentaoxa-16'-azacyclooctadecan-16'-yl)methyl]phenol(37)의 합성. colorless liquid; IR(cm^{-1}) 2882, 1590, 1454, 1351, 1109, 946; ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.57-3.85(m, 32H), 5.97(d, 1H), 6.05(d, 1H); MS m/z (rel. intensity) 264 (10), 262(5), 232(11), 204(9), 166(5), 87(22), 74(27), 56(63), 45(100).

7,16-Bis[(3',5'-dimethyl-4'-hydroxyphenyl)methyl]-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diaza-cyclooctadecane(38)의 합성. white solid; mp 100-102 °C; IR(cm^{-1}) 3466, 3209, 1668, 1224; ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 2.25 (m, 12H), 2.83(t, $J=6.0$ Hz, 8H), 3.52(s, 4H), 3.64-3.69 (m, 16H), 6.94(m, 4H); ^{13}C NMR(CD_3OD , 75.49 MHz) δ 10.68, 48.83, 54.72, 64.85, 65.76, 119.56, 124.58, 125.14, 147.4; MS m/z (rel. intensity) 530 (M^+ , 1), 425(10), 397 (48), 291(51), 263(98), 163(45), 135(100), 91(5).

4-Hydroxy-3-[(1',4',7',10',13'-pentaoxa-16'-azacyclooctadecan-16'-yl)methyl]quinoline(39)의 합성. white solid; mp 129-131 °C; IR(cm^{-1}) 3454, 2885, 1623, 1573, 1493; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.73(m, 4H), 3.55 (m, 22H), 7.24-8.47(m, 5H); MS m/z (rel. intensity) 420(M^+ , 1), 418(1), 302(70), 232(10), 159(100), 145

(1d)과 같은 양량의 morpholine, paraformaldehyde를 반응시키 한 번 아미노메틸화된 생성물 8과 두 번 아미노메틸화된 생성물 9를 얻었다. 반응물의 당량수를 똑 같이 사용했을 때와 한 당량의 기질에 두 당량의 아민을 사용했을 때의 반응결과는 아민의 양이 많을수록 두 번 아미노메틸화된 생성물을 상대적으로 많이 얻을 수 있었다. 특히, 상온에서도 예상대로 두 번 아미노메틸화가 진행됨을 확인 할 수 있었는데, 이는 1d의 높은 친핵성에 기인한 것으로 판단된다. 그러나 반응 온도를 높임에 따라 두 번 아미노메틸화 반응의 정도가 감소된 특이한 현상이며, 그 이유는 아마도 반응 온도가 높아짐에 따라 역 반응의 정도가 커지기 때문이라 생각된다. 1d의 Mannich반응은 두 *ortho* 자리 중 입체적으로 덜 거러진 6위치에서 위치선택적으로 진행되었으며, 두 번 아미노메틸화가 일어난 자리는 4와 6위치를 ¹H NMR 스펙트럼을 통해 확인 할 수 있었다.

한편, 4-methoxyphenol(1e)의 Mannich반응은 상온에서는 진행되지 않았으며, 환류하는 benzene 용매속에서 오로지 한 번 아미노메틸화된 생성물만 얻을 수 있었다. 이러한 현상은 1e의 친핵성도가 1d보다 상대적으로 작은 것에 기인하며, 공명효과로써 설명이 가능하였다. 환성이 더욱 클 것으로 예상되는 3,5-dimethoxyphenol(1f)에 같은 양량의 morpholine을 반응시켜 한 번 아미노메틸화된 생성물 11과 두 번 아미노메틸화된 생성물 12를 상온에서 얻었다. 또한, 한 당량의 기질에 세 당량의 morpholine과 paraformaldehyde를 넣어서 Mannich반응을 시도한 결과, 용매를 *p*-xylene을 사용하여 반응 온도를 높임으로써 두 번 아미노메틸화된 생성물 12만을 좋은 수율로 얻을 수 있었으며 세 번 아미노메틸화된 생성물은 얻을 수 없었다. 이는 화합물 1f의 4위치가 두 메톡시 기에 의해 둘러싸여 있어 반응물의 접근이 어렵기 때문으로 여겨진다.

두 *ortho* 위치가 치환된 페놀과 이차아민의 아미노메틸화 반응. 두 *ortho* 위치가 이미 치환되어 있는 케놀성 화합물 1g-1j의 Mannich반응의 반응성과 반응이 일어나는 자리에 대해서 살펴보았다(Table 3). 2와 6-위치에 염소 원자나 메틸기가 치환된 기질 1g와 1h의 아미노메틸화는 순조롭게 진행되어 Mannich염기 13~16을 얻을 수 있었다. 그러나, 입체적으로 부피가 큰 *tert*-butyl 기를 갖고 있는 페놀 1i의 Mannich반응은 benzene이나 ethanol용매에서는 일어나지 않았으며, 환류하는 *n*-butanol용매에서만 진행되어 생성물 17과

18을 얻었다. 한편, 2,6-dimethoxyphenol(1j)과 morpholine의 one-pot Mannich반응으로는 극히 낮은 수율의 생성물을 얻는데 그쳤다. 이는 화합물 1j의 분자내 수소결합에 의한 영향으로 보이며, 반응 용매를 ethanol로 바꾸어 주면 19%까지 수율이 올라갔다. 반응이 일어나는 자리는 phenol의 두 *ortho* 위치가 이미 치환되어 있어서 phenol의 *para*위치에서 일어났다. Morpholine 대신에 *N*-methylpiperazine을 이차아민으로 사용해도 반응결과에는 큰 차이가 없었다. 이 실험결과를 종합해 보면, phenol의 산성도가 클수록 반응성이 커진다는 것을 알 수 있으며 이러한 사실은 *N*-methoxymethyl 중간체를 이용한 Mannich반응시 얻어진 실험 결과¹¹와는 반대되는 것으로 매우 흥미롭다.

두 개의 하이드록시 기를 갖는 방향족 화합물과 이차아민의 아미노메틸화 반응. Table 4에서는 두 개의 하이드록시 기를 갖는 방향족 고리의 Mannich반응 결과를 나타내었다. Hydroquinone(1k)의 Mannich반응 결과, 두 하이드록시 기의 *ortho* 위치(2위치와 5위치)에서 아미노메틸화 반응이 진행된 생성물 21을 얻었으며, 아미노메틸화 반응이 한 번 진행된 생성물도 소량 얻어졌다. 반면, 2-methylresorcinol(1l)은 두 하이드록시 기로 인해 4와 6위치 모두가 이중으로 활성화되어 있고, phenol고리 내의 2위치가 메틸 기로 이미 치환되어 있어 이를 사용한 Mannich반응 결과 4와 6-위치에 두 개의 아미노메틸기가 치환된 생성물 22와 23을 좋은 수율로 얻을 수 있었다.

접합된 방향족 화합물과 이차아민의 아미노메틸화 반응. 방향족 고리가 접합된 화합물 즉, hydroxyquinoline과 naphthol은 Mannich반응시 고리내의 높은 π -전자 밀도로 인하여 친핵성이 phenol보다 더 큰 것으로 예측되었으며, 실험 결과 예상대로 90% 이상의 높은 수율로 생성물 28~33을 얻을 수 있었다(Table 5).

생성물 30의 수율은 반응용매로 benzene을 사용했을 때는 71%이었으나, ethanol을 사용함으로써 99%까지 높일 수 있었다. 극성이 큰 용매를 사용했을 때 수율이 높아지는 이유는 용매의 극성이 커짐에 따라 8-hydroxyquinoline(1q)의 분자내 수소결합의 양이 감소하기 때문으로 판단된다. 4-chloro-1-naphthol(1t)은 전자를 잡아당기는 염소 원자가 치환되어 있어 기질의 친핵성도가 감소함으로 1-naphthol(1r)을 사용했을 때 보다 Mannich염기의 수율이 떨어졌다.

치환된 방향족 화합물과 azacrown ether의 아미노메

틸화 반응. 부피가 큰 azacrown ether **2d**와 **2e**를 사용한 Mannich반응은 crown ether의 입체적 장애로 인하여 morpholine를 사용한 반응보다 수율이 감소하였다(Table 6). 특히, 3-hydroxypyridine(**1a**) 또는 4-hydroxyquinoline(**1p**)과 1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane(**2d**)의 Mannich반응 결과를 살펴보면, 수율이 17%와 12%로 아주 저조하였다. 이 결과는 azacrown ether의 입체장애와 hydroxypyridine류의 상대적으로 낮은 친핵성도에 기인한다. 그러나 활성이 큰 3-methoxyphenol(**1d**)을 기질로 하고 azacrown ether를 아민으로 사용한 Mannich반응은 상온에서도 중간 정도의 수율을 보여 주었다.

결 론

여러 가지 치환된 방향족 알코올을 기질로 사용하고 여기에 이차아민과 paraformaldehyde를 비 양성자성 용매에서 one-pot으로 Mannich반응을 시켜 그 반응성과 위치선택성을 고찰한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

Hydroxypyridine을 기질로 사용한 Mannich반응시 대체로 좋은 수율의 Mannich염기를 얻을 수 있었으며, methoxyphenol 또는 π -전자가 풍부한 naphthol유도체들의 Mannich반응도 큰 반응성을 나타내었다. 특히, 활성이 큰 methoxyphenol을 기질로 사용한 Mannich반응은 상온에서도 용이하게 진행되었으며, 두 번 이미 노메틸화된 생성물도 얻을 수 있었다. 그러나 azacrown ether를 아민으로 사용한 Mannich반응은 전반적으로 수율이 낮았으며, 이는 azacrown ether의 입체장애의 결과로 생각된다. 반응이 일어나는 자리는 위치선택적으로 하이드록시 기의 *ortho* 위치임을 확인했으며, 두 환경이 다른 *ortho* 위치가 존재하는 경우, 즉 3-hydroxypyridine의 경우에는 질소 옆의 2-위치, 3-methoxyphenol의 경우에는 6-위치에서 반응이 일어났다.

이 논문은 2000년 울산대학교 연구비에 의하여 연구되었음.

인 용 문 헌

- (a) Blicke, B. B. *Org. React.* **1942**, *1*, 303. (b) Hellmann, H.; Opitz, G. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 265.
- (a) Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703. (b) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791.
- (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top Stereochem.* **1982**, *13*, 1. (b) Cummings, T. F.; Shelton, J. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 419. (c) House, H. O.; Frost, B. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1339. (d) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Mannich Base: Chemistry and Uses*; CRC Press: Boca Raton, 1994; pp 17-20. (e) Kurikose, A. P. *Indian J. Chem.* **1975**, *13*, 1149.
- Monti, S. A.; Johnson, W. O. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3685.
- (a) Galantay, F.; Basco, I.; Coombs, R. V. *Synthesis* **1974**, 344. (b) Belikov, V. M.; Beloken, Y. D.; Dolgaya, M. M.; Martinkova, N. S. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1199. (c) Kurilo, G. N.; Rostova, N. I.; Grinev, A. N. *Zh. Org. Khim.* **1978**, *14*, 2627; *Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 137616. (d) Ahn, J. S.; Ilarm, D. G.; Heaney, H.; Papa-georgiou, G.; Willkins, R. F. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1994**, *15*(5), 329. (e) Mohrle, H.; Schnadelbach, D. *Arch. Pharm.* **1975**, *308*, 783.
- (a) Rechart, B. In *Die Mannich Reaction*, Springer Verlag: Berlin, 1959. (b) Hellmann, H.; Opitz, G. In α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie: Weinheim, 1960. (c) Hodgkin, J. H.; Allen, R. J. *J. Macromol. Soc. Chem.* **1977**, *A11*, 937.
- (a) Bogatsky, A. V.; Lukyanenko, N. G.; Pastushok, V. N.; Kostyanovsky, R. G. *Synthesis* **1983**, 992. (b) Bogatsky, A. V.; Lukyanenko, N. G.; Pastushok, V. N.; Kostyanovsky, R. G. *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 216146c. (c) Lukyanenko, N. G.; Pastushok, V. N.; Bordumov, A. V. *Synthesis* **1991**, 241.
- (a) Chi, K.-W.; Wei, H.-C.; Kottke, T.; Lagow, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5684. (b) Su, N.; Bradshaw, J. S.; Savage, P. B.; Krakowiak, K. E.; Izatt, R. M.; Dewall, S. D.; Gokel, G. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9737.
- (a) Sykes, P. *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*; 6th Ed.; Longman Scientific & Technical: New York, 1995; p 165. (b) Chi, K.-W.; Ahn, Y. S.; Shim, K. T.; Park, T. H.; Ahn, J. S. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1999**, *20*(8), 973.
- (a) Dyumaev, K. M.; Likhov, R. E. *Zh. Org. Khim.* **1972**, 416; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 126728. (b) Gol'tsova, L. V.; Lezna, V. P.; Kuz'min, V. I.; Simrnov, L. D. *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1984**, 1660; *Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 6156.
- Habata, Y.; Saeki, T.; Watanabe, A.; Akabor, S.; Bradshaw, J. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 355.