

단 신

이차 아민과 2,6-이치환 페놀 사이의 Mannich반응에서 아민의 입체효과

지기환* · 진정욱 · 김미정 · 정은하 · 박태호*

울산대학교 화학과

한국화학연구원

(2003. 2. 10 접수)

Steric Effect of Amines on the Mannich Reaction between Secondary Amines and 2,6-Disubstituted Phenols

Ki-Whan Chi*, Jeong-Wook Jin, Mi-Jung Kim, Eun-Ha Jung and Tae-Ho Park*†

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

Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-343, Korea

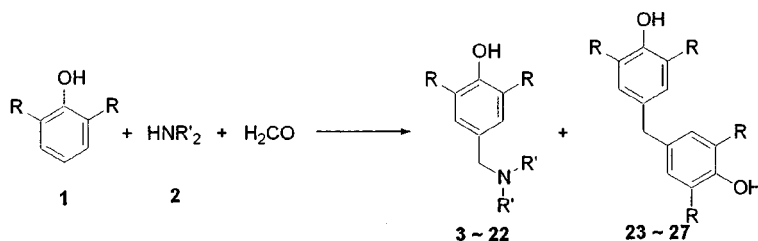
(Received February 10, 2003)

주제어: 페놀, 만니히 반응, 산성도, 이차아민, 입체효과

Keywords: Phenol, Mannich Reaction, Acidity, Secondary Amines, Steric Effect

Mannich반응이란 활성수소를 갖는 탄소에 아미노메틸기를 연결하는 합성법을 칭하며 그 반응의 편리성으로 인하여 현재까지 공업적으로도 널리 활용되는 합성 방법이다.¹ Mannich반응의 결과로 얻어지는 소위 Mannich 염기는 아미노기를 포함하며, 이는 다른 작용기로 쉽게 변환될 수 있다.² 장점 때문에 생리활성물질 등의 합성에 유용한 중간체로 응용되고 있다.³ 특히, 생체모방형 호스트-게스트 연구에서 호스트 분자로 흔히 연구되는 팔 달린 azacrown ethers의 제조에는 Mannich반응이 주요 합성방법으로 사용된다. 이때 azacrown ether와 같이 입체장애를 갖는 아민을 사용하여 Mannich반응을 실시할 경우, 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 합성법을 주로 사용하였다.³ 그러나 최근 Chi 등은 benzene용매에서 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane, paraformaldehyde, 페놀유도체를 one-pot으로 반응시켜 중간체의 분리 없이, 양팔 달린 diazacrown ether를 좋은 수득률로 얻었다.⁴ 이후 one-pot방법을 사용하여 팔

달린 다양한 diazacrown ether가 합성됨으로써 현재까지 이 합성법의 유용성은 점차 확대되고 있다.⁵ 이렇게 유용한 one-pot Mannich반응의 철저한 이해는 매우 중요하며, 따라서 phenol유도체의 산성도와 아민의 입체장애가 Mannich반응의 반응성과 수득률에 미치는 영향에 관한 구체적인 연구결과는 반응경로를 이해하는데 결정적으로 중요하다. 이러한 필요성에 따라 본 연구실에서는 다양한 2,6-이치환 페놀과 morpholine 등을 사용하여 Mannich반응을 연구한 바 있다.⁶ 그 결과, 전자주개로 치환된 페놀유도체를 사용한 반응보다 전자받개로 치환된 페놀유도체를 사용한 반응에서 높은 수득률의 Mannich염기를 얻었다.^{6a} 한편, Habata 등은 monoaza-12-crown-4 ether와 다양한 2,6-이치환 페놀과의 Mannich반응을 연구한 결과 반응성에 영향을 주는 주요 요인으로 페놀의 산성도와 정전기적 전하량을 꼽았다.⁷ 즉, 전자받개 치환기(nitro, chloro, bromo)를 갖는 2,6-이치환 페놀은 높은 산성도로 인하여 Mannich반응보다는 부반응이 주로 발생된다고 주장하였으나 이러한 설명만으로는 본 연구실에서 지금까지 얻은 합성결과를 설명하기에는 미흡하였다. 따라서 본 연구에서는 Mannich반



1	2
a 2,6-dimethylphenol	a N-methylpiperazine
b 2,6-dimethoxyphenol	b morpholine
c 2,6-difluorophenol	c di-n-butylamine
d 2,6-dibromophenol	d di-isobutylamine
e 2,6-dichlorophenol	e di-sec-butylamine

Scheme 1.

응에 영향을 주는 요인을 구체적으로 규명하기 위해, 다양한 2,6-이치환 페놀을 사용함은 물론, 서로 다른 입체장애를 갖는 여러 가지 2차 아민을 반응물로 사용함으로써 그 반응결과를 비교·검토하였다(Scheme 1).

Table 1에서 보듯이, 아민과 같이 2a 또는 2b에서 2e로 내려갈수록, 즉 사용된 dialkylamine의 입체장애가 커질수록 생성된 Mannich염기 3-22의 수득률은 뚜렷이 감소하였으며 입체장애가 특히 큰 di-sec-butylamine(2e)을 사용하면 2,6-이치환 페놀의 산성도에 상관없이 합성코자하는 Mannich염기는 생성되지 아니하고 대신 부반응 생성물인 23, 25-27이 얻어졌다. 이러한 실험 결과는 입체장애가 큰 아민을 사용하면, formaldehyde가 아민과 반응하는 대신 치환된 페놀 1과 먼저 반응하고 생성된

(hydroxymethyl)phenol 중간체는 또 다른 페놀 1과 반응함으로써 Mannich염기보다는 23 등이 주 생성물로 얻어지기 때문으로 이해된다. 흥미롭게도, 아민을 제외하고 페놀 1과 paraformaldehyde를 반응시킨 경우에는 23-27이 전혀 생성되지 않았다. 이러한 사실은 부반응의 원활한 진행을 위해서는 염기와 양성자 전달자 역할을 하는 아민이 필요함을 말해주고 있다.

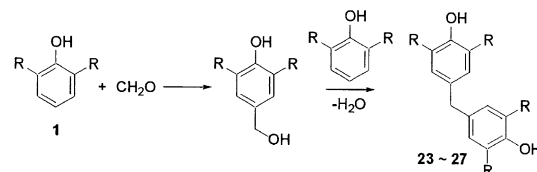


Table 1. Major products and their isolated yields(%) from the reaction between 2,6-disubstituted phenols 1 and secondary amines 2 in benzene

	1a	1b	1c	1d	1e
2a	3 74 ^{cb}	4 0(13) ^{cb}	5 86	6 72	7 99 ^{cb}
2b	8 50 ^{cb}	9 0(9) ^{cb}	10 72	11 88	12 94 ^{cb}
2c	13 61	14 0(0) ^a	15 43	16 32	17 61
2d	18 53	19 0(0) ^a	20 37	21 30	22 44
2e	23 67	24 0(0) ^a	25 32	26 44	27 75

^areaction in ethanol

한편, Mannich염기의 수득률이 dialkylamine의 입체장애 정도에 반비례하는 것과는 달리 1a에서 1e로 변화됨에 따른 즉, 페놀유도체의 산성도와 수득률과는 뚜렷한 상관관계를 찾을 수 없었다. 특이한 점은 2,6-dimethoxyphenol(1b)을 사용한 반응에서 benzene 용매 하에서는 반응이 진행되지 않았으나 ethanol을 용매로 사용하면 Mannich염기인 4, 9를 낮은 수득률로 얻을 수 있었다는 것이다. 이는 비양성자성 용매인 benzene에서는 1b의 -OH 작용기가 이웃한 methoxy기와 5각 고리 형태의 분자 내 수소결합을 형성함으로써 산 촉매로 작용할 수 없기 때문으로 생각된다. 한편, Habata⁷는 N-(methoxymethyl)azacrown ether를 먼저 합성한 후 benzene 용매 하에서 1b를 반응시키는 두 단계 합성법을 사용하여 Mannich염기를 성공적으로 합성하였다.

이러한 결과는 methoxy기를 포함한 반응물에는 benzene 용매 하에서도 1b가 양성자 주계로 작용하기 때문으로 판단된다.

본 실험 결과를 요약하면, 입체장애가 크지 않은 2차 아민인 2a-2d를 사용한 경우 Habata의 결과와는 달리 산성도가 큰 페놀유도체인 1d와 1e를 사용하여도 Mannich 염기는 순조롭게 합성되었다. 또한, 사용된 2차 아민의 입체장애가 커질수록 생성된 Mannich염기의 수득률은 뚜렷이 감소하였고 입체장애가 특히 큰 di-*sec*-butylamine을 사용하면 2,6-이치환 페놀의 산성도에 상관없이 부반응 생성물인 23, 25-27만이 얻어졌다. 이러한 실험 결과로부터, Mannich반응의 성공여부를 좌우하는 데는 페놀유도체의 산성도뿐만 아니라 2차 아민의 입체효과가 결정적인 영향을 미침을 확인할 수 있었다. 한편, Habata는 2차 아민으로 azacrown ether 유도체를 고정적으로 사용하고 여기에 다양한 2,6-이치환 페놀을 반응시킴으로써 페놀유도체의 산성도 또는 전하분포가 Mannich반응에 미치는 영향을 분석하였으므로 그의 실험 결과는 비교적 입체장애가 큰 아민을 사용한 경우에 국한되어 적용된다 하겠다.

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 NMR은 Varian Gemini 200 또는 Unity plus 300 NMR spectrometer를 사용하여 얻었다. 질량 스펙트럼은 KRATOS Profile IV-3 혹은 Shimadzu GCMS-QP 5050(70 eV) spectrometer를 이용하여 얻었다.

일반적인 합성 방법. 상온에서 Table 1에 표시한 유기용매(10 mL)에 2,6-이치환 페놀(1, 0.50 mmol), 2차 아민(2, 0.50 mmol), paraformaldehyde(0.55 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 질소분위기에서 24시간 동안

환류하며 저어주었다. 상온으로 식힌 후 유기용매를 감압하에서 제거하여 crude 생성물을 얻었으며, column chromatography법을 사용해서 분리·정제함으로써 순수한 생성물을 얻었다. 얻어진 생성물은 IR, NMR, mass spectrometer 등의 분석기기를 사용하여 그 구조를 확인하였다.

2,6-Difluoro-4-[(4'-methyl-1'-piperazinyl)methyl]phenol (5)

white solid; mp 159-162 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.27(s, 3H), 2.44(s, 4H), 3.37(s, 2H), 3.95(br.s, 4H), 6.83(d, J=7.9 Hz, 2H); MS m/z (rel. intensity) 242(M⁺, 11), 143(31), 99(31), 56(47), 44(100); IR (cm⁻¹) 3468, 2954, 2825, 1462, 1441, 1335, 874, 813, 764.

2,6-Dibromo-4-[(4'-methyl-1'-piperazinyl)methyl]phenol (6)

white solid; mp 128-130 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.33(s, 3H), 2.51(s, 4H), 3.16(s, 4H), 3.39(s, 2H), 7.40(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 364(M⁺, 69), 293(45), 265(53), 99(100), 70(30), 56(49); IR (cm⁻¹) 3419, 2997, 2911, 2836, 1413, 1398, 829, 717.

2,6-Difluoro-4-(4'-morpholinylmethyl)phenol (10)

white solid; mp 120-122 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.50(t, J=5.0 Hz, 4H), 3.41(s, 2H), 3.74(t, J=4.8 Hz, 4H), 6.85(d, J=8.8 Hz, 2H); MS m/z (rel. intensity) 229 (M⁺, 23), 143(100), 100(10), 86(47), 75(25), 44(11); IR (cm⁻¹) 3476, 2964, 2950, 2876, 1460, 862, 789, 677.

2,6-Dibromo-4-(4'-morpholinylmethyl)phenol (11)

white solid; mp 131-134 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.42(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.38(s, 2H), 3.71(t, J=4.7 Hz, 4H), 7.43(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 351(M⁺, 14), 265(30), 100(36), 86(100), 56(47), 42(24); IR (cm⁻¹) 3421, 3418, 3408, 2942, 2894, 1478, 1439, 1350, 872, 736.

2,6-Dimethyl-4-[(di-*n*-butylamino)methyl]phenol (13)

yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.87(t, J=7.1 Hz, 6H), 1.29(m, 4H), 1.45(m, 4H), 2.22(s, 6H), 2.39(t, J=7.5 Hz, 4H), 3.46(s, 2H), 6.90(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 263(M⁺, 16), 220(36), 152(16), 135(100), 86(73); IR (cm⁻¹) 3453, 2925, 2854, 1485, 1376, 862, 775, 731.

2,6-Difluoro-4-[(di-*n*-butylamino)methyl]phenol (15)

yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.89(t, J=7.1 Hz, 6H), 1.29(m, 4H), 1.57(m, 4H), 2.54(t, J=7.9

1Hz, 4H), 3.52(s, 2H), 6.78(d, J=7.6 Hz, 2H); MS m/z (rel. intensity) 229(M⁺-C₃H₆, 6), 186(29), 143(65), 123(3), 44(100); IR(cm⁻¹) 3426, 2960, 2933, 2876, 1446, 1330, 822, 740, 677.

2,6-Dibromo-4-[(di-n-butylamino)methyl]phenol (16)
yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.88(t, J=7.1 Hz, 6H), 0.87(m, 4H), 1.61(m, 4H), 2.39(t, J=7.1 Hz, 4H), 3.42(s, 2H), 7.40(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 393(M⁺, 10), 350(42), 265(33), 184(15), 86(38), 57(37); IR (cm⁻¹) 3450, 2962, 2872, 1462, 1371, 866, 815, 726.

2,6-Dichloro-4-[(di-n-butylamino)methyl]phenol (17)
yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.87(t, J=7.1 Hz, 6H), 1.25(t, J=2.4 Hz, 4H), 1.31(m, 4H), 1.45(m, 4H), 3.54(s, 2H), 7.19(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 303(M⁺, 2), 260(27), 175(61), 86(100), 44(37); IR(cm⁻¹) 3511, 2961, 2933, 2891, 1463, 1371, 864, 817, 782, 739.

2,6-Dimethyl-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (18)
yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.86(d, J=6.5 Hz, 12H), 1.77(m, 2H), 2.05(d, J=7.2 Hz, 4H), 2.22(s, 6H), 3.34(s, 2H), 6.92(d, 2H); MS m/z (rel. intensity) 263(M⁺, 2), 241(9), 220(29), 135(100), 86(47); IR(cm⁻¹) 3425, 2952, 2926, 2868, 1488, 1467, 1386, 867.

2,6-Difluoro-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (20)
yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.86(d, J=6.6 Hz, 6H), 0.93(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.72(m, 2H), 2.07(d, J=4.8 Hz, 2H), 2.61(d, J=7.0 Hz, 2H), 3.37(s, 2H), 6.79(m, 2H); MS m/z (rel. intensity) 271(M⁺, 3), 228(70), 143(100), 86(88), 57(53), 44(12); IR(cm⁻¹) 3208, 2956, 2871, 1441, 1366, 842, 718, 683.

2,6-Dibromo-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (21)
dark yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.86(d, J=6.4 Hz, 6H), 0.97(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.70(m, 1H), 1.95(m, 1H), 2.06(d, J=5.9 Hz, 2H), 2.66(d, J=6.3 Hz, 2H), 3.36(s, 2H), 7.41(s, 2H); MS m/z (rel. intensity) 352(11), 350(M⁺-C₃H₆, 24), 348(12), 267(17), 265(38), 263(20), 142(6), 86(100), 57(23); IR(cm⁻¹) 3490, 2956, 2868, 1473, 1365, 870, 735, 668.

2,6-Dichloro-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (22)
dark yellow liquid; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.91(d, J=18.4 Hz, 12H), 1.75(m, 1H), 1.90(m, 1H), 2.04(d, J=7.1 Hz, 2H), 2.60(d, J=7.1 Hz, 2H), 3.35(d, J=4.5 Hz, 2H), 7.02(s, 2H), 7.22(s, 2H); MS m/z (rel. intensity)

338(M⁺, 15), 303(24), 260(44), 175(69), 57(31); IR(cm⁻¹) 3332, 2964, 2872, 1486, 1467, 1394, 866, 791, 740, 679.

Bis(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methane (23)
reddish solid; mp 170-173 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.21(s, 12H), 3.71(s, 2H), 6.79(s, 4H); MS m/z (rel. intensity) 256(M⁺, 93), 241(100), 225(12), 211(8), 135(30), 77(9); IR(cm⁻¹) 3456, 2925, 2854, 1601, 1485, 1187, 882, 731.

Bis(4-hydroxy-3,5-difluorophenyl)methane (25)
yellowish solid; mp 118-120 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 3.74(s, 2H), 5.26(s, 2H), 6.66(d, J=7.8 Hz, 4H); MS m/z (rel. intensity) 272(M⁺, 100), 252(16), 233(12), 204(18), 176(10), 143(23), 95(12), 75(20); IR(cm⁻¹) 3333, 1608, 1525, 1456, 1340, 1235, 1023, 851.

Bis(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methane (26)
white solid; mp 143-146 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 3.74(s, 2H), 7.23(s, 4H); MS m/z (rel. intensity) 515(M⁺, 5), 436(16), 356(4), 277(19), 169(20); IR(cm⁻¹) 3482, 1555, 1472, 1328, 1173, 890, 737.

Bis(4-hydroxy-3,5-dichlorophenyl)methane (27)
white solid; mp 140-142 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 3.75(s, 2H), 7.04(s, 4H); MS m/z (rel. intensity) 334(M⁺, 3), 303(92), 231(39), 69(100); IR(cm⁻¹) 3467, 2925, 1568, 1485, 1334, 1251, 1131, 881, 790.

이 논문은 2002년 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, I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791. (c) Tramontini, M.; Angiolini, I. *Mannich Base: Chemistry and Uses*; CRC Press: Boca Raton., 1994; pp 17-20. (d) Wirth, D. D.; Miller, M. S.; Boini, S. K.; Koenig, T. M. *Org. Proc. Res. & Dev.* **2000**, *4*, 513.
- (a) Bogatsky, A. V.; Lukyanenko, N. G.; Pastushok, V. N.; Kostyanovsky, R. G. *Synthesis* **1983**, 992. (b) Lukyanenko, N. G.; Pastushok, V. N.; Bordunov, A. V. *Synthesis* **1991**, 241. (c) Su, N.; Bradshaw, J. S.; Zhang, X. X.; Song, H.; Savage, P. B.; Xue, G.; Krakowiak, K. E.; Izatt, R. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8855.
- Chi, K.-W.; Wei, H.-C.; Kottke, T.; Lagow, R. J. *J. Org.*

- Chem.* **1996**, *61*, 5684.
5. Su, N.; Bradshaw, J. S.; Savage, P. B.; Krakowiak, K. E.; Izatt, R. M.; Dewall, S.D.; Gokel, G. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9737.
6. (a) Chi, K.-W.; Ahn, Y. S.; Shim, K. T.; Park, T. H.; Ahn J. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20(8)*, 973. (b) Chi, K.-W.; Ahn, Y. S.; Park T. H.; Ahn, J. S.; Kim, H. A.; Park, J. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, *45(1)*, 51.
7. Habata, Y.; Saeki, T.; Watanabe, A.; Akabor, S.; Bradshaw, J. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 355.
-