

## 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 공업적으로 널리 활용되는 합성방법이다.<sup>1</sup> Mannich반응의 결과로 얻어지는 소위 Mannich염기는 아미노기를 포함하며, 이는 다른 작용기로 쉽게 변환될 수 있다는 장점 때문에 생리활성물질 등의 합성에 유용한 중간체로 응용되고 있다.<sup>2</sup> 특히, 생체모방형 호스트-게스트 연구에서 호스트 분자로 흔히 연구되는 팔달린 azacrown ethers의 제조에는 Mannich반응이 주요 합성방법으로 사용된다. 이때 azacrown ether와 같이 입체장애를 갖는 아민을 사용하여 Mannich반응을 실시할 경우, azacrown ether와 paraformaldehyde를 methanol용매에서 반응시켜 *N,N'*-(methoxymethyl)-substituted azacrown ether를 만든 후, 이 *N*-methoxymethyl 중간체에 적당한 기질을 반응시켜 Mannich염기를 얻는 두 단계 합성법을 주로 사용하였다.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> 이후 one-pot방법을 사용하여 팔

달린 다양한 diazacrown ether가 합성됨으로써 현재까지 이 합성법의 유용성은 점차 확대되고 있다.<sup>5</sup> 이렇게 유용한 one-pot Mannich반응의 철저한 이해는 매우 중요하며, 따라서 phenol유도체의 산성도와 아민의 입체장애가 Mannich반응의 반응성과 수득률에 미치는 영향에 관한 구체적 연구결과는 반응경로를 이해하는데 결정적으로 중요하다. 이러한 필요성에 따라 본 연구실에서는 다양한 2,6-이치환 페놀과 morpholine 등을 사용하여 Mannich반응을 연구한 바 있다.<sup>6</sup> 그 결과, 전자주제로 치환된 페놀유도체를 사용한 반응보다 전자받게로 치환된 페놀유도체를 사용한 반응에서 높은 수득률의 Mannich염기를 얻었다.<sup>6b</sup> 한편, Habata 등은 monoaza-12-crown-4 ether와 다양한 2,6-이치환 페놀과의 Mannich반응을 연구한 결과 반응성이 영향을 주는 주요 요인으로 페놀의 산성도와 정전기적 전하량을 꼽았다.<sup>7</sup> 즉, 전자받게 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

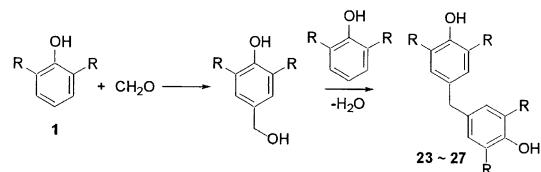
1	2	3 ~ 22	23 ~ 27
a 2,6-dimethylphenol	a <i>N</i> -methylpiperazine		
b 2,6-dimethoxyphenol	b morpholine		
c 2,6-difluorophenol	c di- <i>n</i> -butylamine		
d 2,6-dibromophenol	d di-isobutylamine		
e 2,6-dichlorophenol	e di- <i>sec</i> -butylamine		

Scheme 1.

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

Table 1에서 보는바와 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 폐놀의 산성도에 상관없이 합성코자하는 Mannich염기는 생성되지 아니하고 대신 부반응물인 23, 25-27이 얻어졌다. 이러한 실험 결과는 입체장애가 큰 아민을 사용하면, formaldehyde가 아민과 반응하는 대신 치환된 폐놀 1과 먼저 반응하고 생성되

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



한편, Mannich염기의 수득률이 dialkylamine의 입체장애 정도에 반비례하는 것과는 달리 1a에서 1e로 변화됨에 따른 즉, 폐놀유도체의 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, Habata<sup>7</sup>는 *N*-(methoxymethyl)azacrown ether를 먼저 합성한 후 benzene 용매 하에서 1b를 반응시키는 두 단계 합성법을 사용하여 Mannich염기를 성공적으로 합성하였다.

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

<sup>a</sup>reaction in ethanol

이러한 결과는 methoxy기를 포함한 반응물에는 benzene 용매 하에서도 **1b**가 양성자 주제로 작용하기 때문으로 판단된다.

본 실험 결과를 요약하면, 입체장애가 크지 않은 2차 아민인 **2a-2d**를 사용한 경우 Habata<sup>7</sup>의 결과와는 달리 산성도가 큰 폐놀유도체인 **1d**와 **1e**를 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 폐놀의 산성도에 상관없이 부반응 생성물인 **23**, **25-27**만이 얻어졌다. 이러한 실험 결과로부터, Mannich반응의 성공여부를 좌우하는데는 폐놀유도체의 산성도뿐만 아니라 2차 아민의 입체효과가 결정적인 영향을 미침을 확인할 수 있었다. 한편, Habata<sup>7</sup>는 2차 아민으로 azacrown ether 유도체를 고정적으로 사용하고 여기에 다양한 2,6-이치환 폐놀을 반응시킴으로써 폐놀유도체의 산성도 또는 전하분포가 Mannich반응에 미치는 영향을 분석하였으므로 그의 실험결과는 비교적 입체장애가 큰 아민을 사용한 경우에 국한되어 적용된다 하겠다.

## 실험

**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 F<sub>254</sub>, 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-IR 을 이용하여 흡광도를 측정하였다. 녹는점 측정은 Aldrich 사의 MELT TEMP II를 이용하였으며, 온도계는 보정하지 않았다. <sup>1</sup>H NMR은 Varian Gemini 200 또는 Unity plus 300 NMR spectrometer를 사용하여 얻었다. 질량스펙트럼은 KRATOS Profile HV-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 폐놀(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 갑입하에서 제거하여 crude생성물을 얻었으며, column chromatography법을 사용해서 분리·정제함으로써 순수한 생성물을 얻었다. 얻어진 생성물은 IR, NMR, mass spectrometer등의 분석기기를 사용하여 그 구조를 확인하였다.

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

white solid; mp 159-162 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 11), 143(31), 99(31), 56(47), 44(100); IR (cm<sup>-1</sup>) 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; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 69), 293(45), 265(53), 99(100), 70(30), 56(49). IR (cm<sup>-1</sup>) 3419, 2997, 2911, 2836, 1413, 1398, 829, 717.

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

white solid; mp 120-122 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 23), 143(100), 100(10), 86(47), 75(25), 44(11); IR (cm<sup>-1</sup>) 3476, 2964, 2950, 2876, 1460, 862, 789, 677.

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

white solid; mp 131-134 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 14), 265(30), 100(36), 86(100), 56(47), 42(24); IR (cm<sup>-1</sup>) 3421, 3418, 3408, 2942, 2894, 1478, 1439, 1350, 872, 736.

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

yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 16), 220(36), 152(16), 135(100), 86(73); IR (cm<sup>-1</sup>) 3453, 2925, 2854, 1485, 1376, 862, 775, 731.

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

yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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

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

**2,6-Dibromo-4-[(di-n-butylamino)methyl]phenol (16)**

yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 10), 350(42), 265(33), 184(15), 86(38), 57(37); IR(cm<sup>-1</sup>) 3450, 2962, 2872, 1462, 1371, 866, 815, 726.

**2,6-Dichloro-4-[(di-n-butylamino)methyl]phenol (17)**

yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 2), 260(27), 175(61), 86(100), 44(37); IR(cm<sup>-1</sup>) 3511, 2961, 2933, 2891, 1463, 1371, 864, 817, 782, 739.

**2,6-Dimethyl-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (18)**

yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 2), 241(9), 220(29), 135(100), 86(47); IR(cm<sup>-1</sup>) 3425, 2952, 2926, 2868, 1488, 1467, 1386, 867.

**2,6-Difluoro-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (20)**

yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 3), 228(70), 143(100), 86(88), 57(53), 44(12); IR(cm<sup>-1</sup>) 3208, 2956, 2871, 1441, 1366, 842, 718, 683.

**2,6-Dibromo-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (21)**

dark yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 24), 348(12), 267(17), 265(38), 263(20), 142(6), 86(100), 57(23); IR(cm<sup>-1</sup>) 3490, 2956, 2868, 1473, 1365, 870, 735, 668.

**2,6-Dichloro-4-[(diisobutylamino)methyl]phenol (22)**

dark yellow liquid; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 15) 303(24) 260(44) 175(69) 57(31); IR(cm<sup>-1</sup>) 3332, 2964, 2872, 1486, 1467, 1394, 866, 791, 740, 679.

**Bis(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methane (23)**

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

**Bis(4-hydroxy-3,5-difluorophenyl)methane (25)**

yellowish solid; mp 118-120 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, 100), 252(16), 233(12), 204(18), 176(10), 143(23), 95(12), 75(20); IR(cm<sup>-1</sup>) 3333, 1608, 1525, 1456, 1340, 1235, 1023, 851.

**Bis(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methane (26)**

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

**Bis(4-hydroxy-3,5-dichlorophenyl)methane (27)**

white solid; mp 140-142 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.75(s, 2H), 7.04(s, 4H); MS m/z (rel. intensity) 334(M<sup>+</sup>, 3), 303(92), 231(39), 69(100); IR(cm<sup>-1</sup>) 3467, 2925, 1568, 1485, 1334, 1251, 1131, 881, 790.

이 논문은 2002년 울산대학교 연구비에 의하여 연구되었음.

## 인용 문헌

- (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. (c) Tramontini, M.; Angiolini, L. *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.
-