

# Deamination과 Nitration반응을 이용한 아닐린과 Isoquinoline 유도체의 합성

윤철훈·이기창

명지대학교 화학공학과

Synthesis of Aniline and Isoquinoline derivatives using Deamination and Nitration

Cheol-Hun Yoon · Ki-Chang Lee

Dept. of chemical engineering, Myong Ji University

## ABSTRACT

This study is to develop a new synthetic method for the nitroarenes via non-electrophilic substitution. Direct nitration at the C-1 position of isoquinoline has never been reported and substitution in isoquinoline under the normal nitration condition occurs at C-5 and C-8. We have demonstrated a facile one-step sythetic method for the nitration of isoquinolines at the C-1 position, which involves the electrophilic attack of a DMSO-Ac<sub>2</sub>O complex, followed by nucleophilic addition of nitrate ion to this intermediate. Since the reaction is simple and mild, this method has preparative merit since 1-nitroisoquinolines are not readily accessible by other methods. Application to the synthesis of poly nitroarenes from the corresponding anilines was also described.

## 1. 서 론

방향족 아민유도체의 구조중 가장 간단한 아닐린은 폴리우레탄 제조를 위한 이소시아네이트, 고무, 염료, 의약 등의 중요한 중간체이다. 이러한 아닐린은 니트로벤젠의 환원 반응, 클로로벤젠과 페놀의 암모니아 분해반응으로 합성한다. 또한, Isoquinoline은 2-azanaphthalene으로도 불리는데 2번 위치에 nitrogen이 치환됨으로서 다양한 활성을 나타낸다<sup>1)</sup>. 특히 isoquinoline은 천연물 중에서 많이 발견되는 구조중의 하나로서 항고혈압제( $\beta$ -broker), 마취제, 기관지확장제 등의

다양한 의약적인 특징을 지니고 있다<sup>2-6)</sup>.

isoquinoline의 1번 위치는 친핵체의 공격을 받을 수 있는데 그 예로 sodium amide는 isoquinoline과 반응하여 1-aminoisoquinoline을 생성하고 가열된 수산화칼륨은 isoquinoline을 isocarbostryl로 변환시킨다<sup>7,8)</sup>. 또 다른 예로서 isoquinoline은 acid chloride와 반응하여 2-acylquaternary salt를 형성하고 이렇게 합성된 중간체는 cyanide 이온과 쉽게 반응하여 Reissert compound라고 불리는 1,2-dihydroisoquinoline을 형성하는데 지금까지 이의 친핵제로는 cyanide이온 만이 알려져 있다<sup>9)</sup>. 그러나 현재까지 알려져 있는 1-

nitroisoquinoline의 합성법에 대하여 알아보면 1-nitroisoquinoline의 합성법은 두가지 뿐인데 그 중 한가지 방법은 isocarbostryl을 phosphorus oxychloride와 반응시켜 1-chloroisoquinoline을 합성한 후 이것을 다시 친핵성 치환반응으로 1-iodoisoquinoline을 합성하고 여기에 sodium nitrite를 반응시켜 1-nitroisoquinoline을 합성하는 방법<sup>10)</sup>과 또 다른 방법으로는 1-aminoisoquinoline을 dimethyl sulfide와 반응시키고 염기를 첨가하여 아민을 sulfurylide로 변환시키고 이를 *m*-CPBA로 산화시켜 1-nitroisoquinoline을 합성하고 오존으로 산화시켜 1-nitroisoquinoline을 합성하는 방법<sup>11)</sup>뿐이다. 이상에서 보는 바와 같이 현재까지 알려진 이 두가지 반응은 isoquinoline으로부터 4단계의 복잡한 과정을 거쳐 총수율이 10% 미만 이었다. 이러한 합성의 어려움 때문에 1-nitroisoquinoline은 거의 연구되지 못하였다. 만약 nitroisoquinoline을 쉽게 합성할 수 있다면 이것은 합성에서 편리한 합성법이고, 이는 1번 위치에 치환체가 붙어 있는 isoquinoline을 합성할 수 있는 또다른 방법을 제시할 것이며, 잘 알려지지 않은 nitroisoquinoline에 대한 연구가 활성화 될

것으로 생각된다. 본 실험에서는 Reissert compound의 친핵체를 연구하던 중 1-nitroisoquinoline을 isoquinoline으로부터 직접 합성할 수 있었고 치환체가 붙어있는 화합물에서도 1-nitroisoquinoline으로 합성할 수 있으며 또한 isoquinoline유도체들의 반응성을 관찰하던 중 5-aminoisoquinoline은 다른유도체와 다르게 nitration이 일어나지 않고 5-amino기의 deamination이 일어나서 isoquinoline을 거쳐 5-nitroisoquinoline으로 합성되어짐을 확인하였다. 이의 연구로부터 아닐린류를 이용하여 deamination에 이은 nitration을 연구하였다.

## II. 실험

### 1. 시약 및 측정기기

합성에 사용된 시약으로 Isoquinoline, KNO<sub>2</sub> 등은 Aldrich사 특급시약을 사용하였고 아닐린류와 hexamethyl phosphoric triamide(HMPA) 등은 T.C.I사 특급 시약을 사용하였으며 그외의 NaNO<sub>2</sub>, acetic anhydride(Ac<sub>2</sub>O), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, NaOH등 그외의 시약은 Duksan Pharmaceutical Co.의 시약을 사용하였다. 용매

Table 1. Chemical properties of isoquinoline derivatives.

Compound	yield[%]	melting point[°C]	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> )	IR(KBr)	MS(EI) <i>m/z</i>
1-Nitroisoquinoline	87	65~67	δ 7.8~7.9(m, 2H, 6-H, 7-H), 7.95(dd, 1H, <i>J</i> =6Hz, 1Hz, 5-H), 8.02(dd, 1H, <i>J</i> =7Hz, 1Hz, 8-H), 8.31(d, 1H, <i>J</i> =8Hz, 4-H), 8.43(d, 1H, <i>J</i> =8Hz, 3-H)	NO <sub>2</sub> 1535, 1340cm <sup>-1</sup>	174(M <sup>+</sup> ), 128(M <sup>+</sup> -NO <sub>2</sub> )
1,5-Dinitroisoquinoline	42	206~208	δ 7.81(t, 1H, <i>J</i> =9Hz, 7-H), 8.45(d, 1H, <i>J</i> =8Hz, 4-H), 8.58~8.61(m, 2H, 3-H, 8-H), 8.75(dd, 1H, <i>J</i> =6Hz, 1Hz, 6-H)	NO <sub>2</sub> 1535, 1340cm <sup>-1</sup>	219(M <sup>+</sup> ), 173(M <sup>+</sup> -NO <sub>2</sub> )
3-Methyl-1-nitroisoquinoline	38	206~208	δ 7.81(t, 1H, <i>J</i> =9Hz, 7-H), 8.45(d, 1H, <i>J</i> =8Hz, 4-H), 8.58~8.61(m, 2H, 3-H, 8-H), 8.75(dd, 1H, <i>J</i> =6Hz, 1Hz, 6-H)	NO <sub>2</sub> 1535, 1340cm <sup>-1</sup>	219(M <sup>+</sup> ), 173(M <sup>+</sup> -NO <sub>2</sub> )
4-Bromoisoquinoline	37	120~122	δ 7.7~7.8(m, 1H, 7-H), 7.9~8.05(m, 1H, 6-H), 8.20(dd, 1H, <i>J</i> =8Hz, 1Hz, 8-H), 8.28(dd, 1H, <i>J</i> =9Hz, 1Hz, 5-H), 8.56(s, 1H, 3-H)	NO <sub>2</sub> 1530, 1320cm <sup>-1</sup>	252, 254(M <sup>+</sup> , <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br), 127(M <sup>+</sup> -Br)

로 사용한 DMF, DMSO, MeOH, THF는 문헌에 따라 정제하여 N<sub>2</sub>-bubbling한 후 밀폐하여 주사기로 뽑아 사용하였다.

합성물질의 확인을 위해서 IR(Perkin Elmer system 2000 FT-IR), Mass(GC/MSD detector, Hewlett Packard사), NMR(Bruker사)을 사용하였으며 NMR에서 용매로는 CDCl<sub>3</sub>을 사용하였고, chemical shift는 internal reference인 TMS로부터의 ppm단위로 표시하였다. 반응진행과정을 관찰하기 위하여 TLC는 Merck사의 제품인 pre-coated silicagel sheet(두께 0.25mm)을 사용하였으며, 또한 GC (Hewlett Packard사 5980 series II, FID, TCD detector)를 사용하여 확인하였고, 컬럼은 비극성용인 HP-1, HP-5(I.D 0.2mm, 25m)을 사용하였다.

## 2. Isoquinoline유도체의 합성

25ml 2구 플라스크에 냉각기 등을 장치하고 DMSO(4.0ml)와 KNO<sub>2</sub>(0.669g, 8.0mmol)을 넣고 교반시켰다. KNO<sub>2</sub>가 완전히 녹으면 HMPA(2ml)와 isoquinoline(0.118ml, 1.0 mmol)을 넣고, 그 다음에 DMSO(4ml), HMPA (2ml)와 acetic anhydride(0.76ml, 8.0mmol)를 혼합한 용액을 상온 하에서 10분 정도의 간격으로 적가시켰다. 이것을 30분 정도 교반시키고, 이 반응 혼합물에 50ml의 증류수와 20ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 넣었다. 유기층을 분리해내고 증류수 층을 다시 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10ml로 세 번 추출하였다. 이 유기층에 50ml의 Brine solution을 적가하고 무수MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 회전증발기를 사용하여 용매를 제거하였다. 이때 생성된 생성물을 column chromatography로 분리하여 얻은 엷은 노란색의 결정인 1-nitroisoquinoline(I)을 얻었다. GC-MSD, FT-IR, NMR로 확인하였으며 합성결과를 Fig. 1~2에 나타내었다. 또한, 위와 같은 방법으로 1,5-Dinitroisoquinoline(II) 3-methyl-1-nitroisoquinoline(III) 4-bromoisoquinoline(IV) 등과 같은 다른 isoquinoline유도체들을 합성하여 보았다.

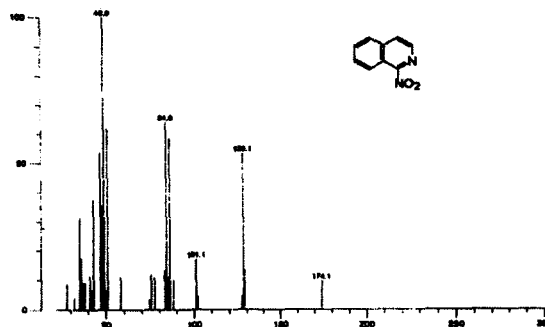


Fig. 1. High Resolution mass of 1-nitroisoquinoline.

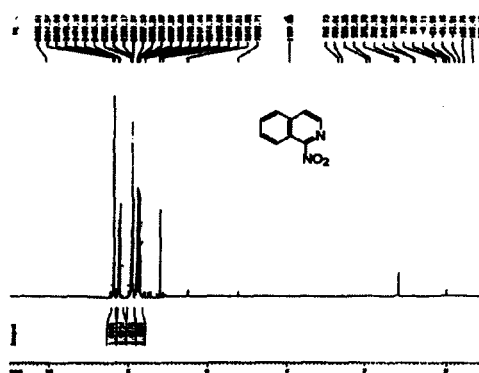


Fig. 2. <sup>1</sup>H-NMR spectrum of 1-nitroisoquinoline.

## 3. 아닐린유도체의 합성

50ml 2구 플라스크에 N<sub>2</sub>-bubbling하에서 DMSO 5ml와 KNO<sub>2</sub>(0.34g, 4mmol)을 넣고 완전히 녹을때까지 교반시켰다. KNO<sub>2</sub>가 녹으면 o-nitroaniline(0.14g, 1mmol)을 넣었다. 다음에 DMSO 5ml와 acetic anhydride (0.38ml, 4 mmol)의 혼합용액을 상온에서 10분간 걸쳐 적가하였다. 3시간 정도 교반시킨 다음 혼합물에 물 20ml와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10ml를 넣었다. 유기층을 분리하고 물층을 다시 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10ml로 3번 정도 추출하였다. 이 유기층을 다시 물로 washing하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 회전증발기를 사용하여 용매를 제거하였다. 이 생성물을 분리하여 엷은 미색의 결정(I)을 얻었다. 또한, 위와 같은 방법으로 (II)~(VII)의 유도체를 합성하였다.

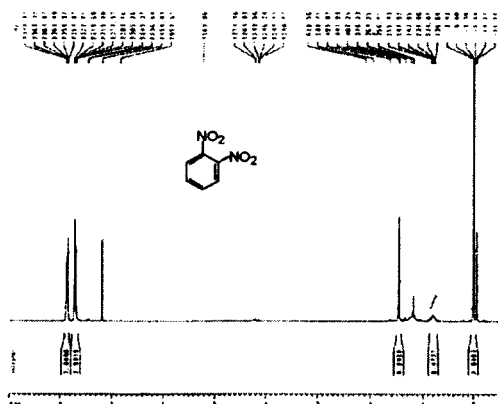
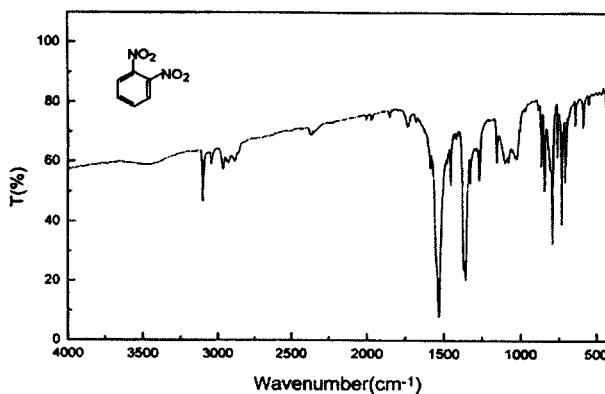
Fig. 3.  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of 1,2-dinitrobenzene.

Fig. 4. FT-IR spectrum of 1,2-dinitrobenzene.

Table 2. Chemical properties of aniline derivatives.

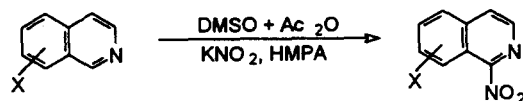
Compound	yield[%]	melting point[ $^{\circ}\text{C}$ ]	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$	IR(KBr)	MS(EI) $m/z$
2-nitroaniline	65	117~119	$\delta$ 7.85~7.90(ddd, 4.0, 3.4, 2.6Hz 2H), 7.68~7.74(ddd, 4.1, 3.5, 2.5Hz 2H)ppm	3100, 1523, 1347, 852 $\text{cm}^{-1}$	168( $\text{M}^+$ )
3-nitroaniline	63	88~90	$\delta$ 7.81(t, 8.2Hz 1H), 8.58(dd, 6.0, 2.2Hz 2H), 9.08(dd, 2.2, 2.1Hz 1H)ppm	3100, 1523, 1347, 852 $\text{cm}^{-1}$	168( $\text{M}^+$ )
4-nitroaniline	65	172~174	$\delta$ 8.42(s, 4H)ppm	3100, 1523, 1347, 852 $\text{cm}^{-1}$	168( $\text{M}^+$ )
3-bromoaniline	37	65~67	$\delta$ 7.45(t, 8.1Hz 1H), 7.83~7.85(ddd, 5.3, 1.1, 0.9Hz 1H), 8.18~8.20(ddd, 5.3, 1.3, 0.8Hz 1H), 8.40(t, 2.1Hz 1H)ppm	3100, 1523, 1347, 852 $\text{cm}^{-1}$	201, 203( $\text{M}^+$ , $^{79}\text{Br}$ , $^{81}\text{Br}$ )
2-chloroaniline	37	33~36	$\delta$ 7.43(dd, 6.0, 2.0Hz 1H), 7.50~7.57(m, 2H), 7.87(dd, 6.7, 1.4Hz 1H)ppm	3100, 1523, 1347, 852 $\text{cm}^{-1}$	157( $\text{M}^+$ )
4-chloro-2-nitroaniline	30		$\delta$ 7.80(dd, 2.2, 8.7Hz 1H), 7.90(d, 2.1Hz 1H), 7.98(d, 8.7Hz 1H)ppm		202( $\text{M}^+$ )
4-toludine	20	52~54	$\delta$ 2.47(s, 3H), 7.32(d, 8.5Hz 2H), 8.11~8.14(ddd, 5.0, 2.5, 1.9Hz 2H)ppm	3100, 1523, 1347, 852, 600~500 $\text{cm}^{-1}$	137( $\text{M}^+$ )
4-aminoacetophenone	30	65~67	$\delta$ 2.68(s, 3H), 8.09~8.13(ddd, 5.1, 2.1, 1.9Hz 2H), 8.32(dd, 5.1, 1.9Hz 2H)ppm	3100, 1523, 1347, 852 $\text{cm}^{-1}$	165( $\text{M}^+$ )

## III. 결과 및 고찰

## 1. Isoquinoline유도체의 합성

Isoquinoline으로부터 1-Nitroisoquinoline을 한번의 반응으로 합성하였다. 즉, DMSO-HMPA용매하에서  $\text{KNO}_2$  8당량과  $\text{Ac}_2\text{O}$  8당량 조건하에서 88%의 높은 수율로 1-nitro isoquinoline을 합성하였다. 또한 이 반응은 상온하에서 시킬 수 있는 장점과 반응시간이 짧다는 합성의 유리한 장점을 가지고 있어서 유용한 반응이 될 것으로 생각된다.

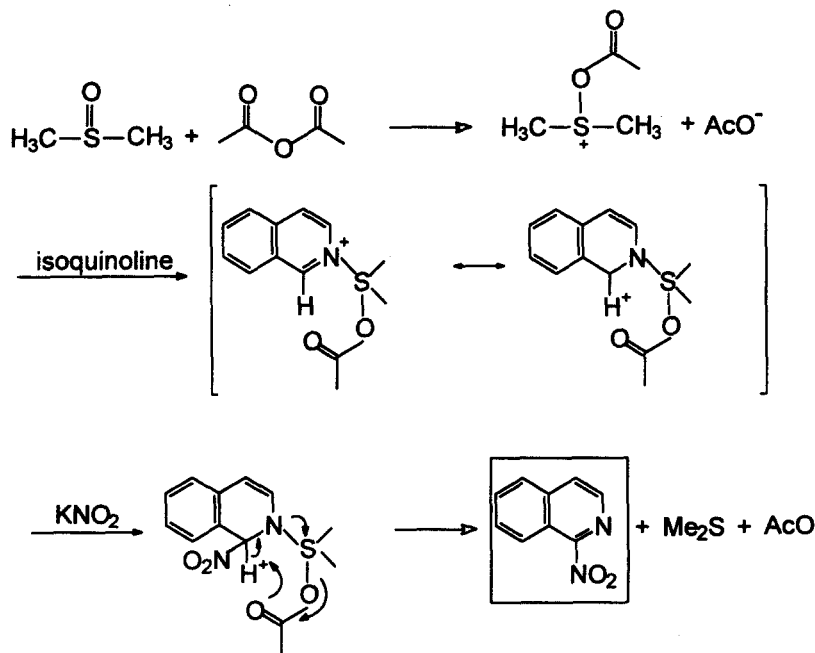
이 반응을 여러 다른 조건하에서 연구해 보았



는데 DMSO만을 사용하였을 경우에도 비교적 높은 수율로 합성할 수 있었으나 그 밖의 DMF나 다른 용매에서는 반응성이 떨어지거나 반응이 일어나지 않았다. 이것은 DMSO에서는  $\text{KNO}_2$ 가 완전히 용해되지만 그밖의 용매에서는 용해도가 떨어지기 때문인 것으로 생각되며, 또한 DMSO가 반응에 직접 참여했을 가능성도 있다. 또한  $\text{Ac}_2\text{O}$

Table 3. Reaction of substituted isoquinolin

Entry	Substrate	Reactant(eq)		Solvent	Yield(%)
		$\text{KNO}_2$	$\text{Ac}_2\text{O}$		
1	Isoquinoline	8	8	DMSO/ HMPA	88
2	5-Nitro-isoquinoline	8	8	DMSO	42
3	4-Bromo-isoquinoline	8	8	DMSO	37
4	3-Methyl-isoquinoline	8	8	DMSO	38



Scheme 1. Proposed mechanism of isoquinoline.

대신에 benzoyl chloride를 사용하였을 경우에는 수율이 너무 낮고 trifluoroacetic anhydride에서는 반응이 전혀 진행되지 않았다. 또  $\text{KNO}_2$ 대신에  $\text{NaNO}_2$ 를 사용하였을 경우에는 반응성이 비슷하였으나  $\text{AgNO}_3$ 에서는 반응이 전혀 진행되지 않았다. 이것 역시  $\text{AgNO}_3$ 가 DMSO에 잘 용해되지 않기 때문이라 생각된다. 또한 이 반응은 치환체가 붙어있는 isoquinoline 화합물에서도 진행되었는데 일반적으로 치환체가 있는 화합물에서는 높지는 않지만 기존의 반응과 비교할 때 비교적 높은 수율로 isoquinoline 유도체들을 합성할 수 있었다. 이들에 대한 반응들을 Table 3에 나타내었다. 치환체가 붙어있는 화합물에서는 DMSO-HMPA 혼합용매보다는 DMSO가 좋았으나 3-methylisoquinoline carboxylate에서는 반응이 진행되지 않았는데, 이는 3번 위치에 electron withdrawing group(E.W.G)이 있고 또한 입체장애가 크므로, 입체적 영향력으로 보나, 전자적 효과로 보나 isoquinoline quaternary salt가 형성되는 것이 불리할 것으로 생각된다. 또한 예상했던 바와 같이 1번 위치에 치환체가 붙어있는 화합물은 반응이 진행되지 않았다.

이 반응메카니즘은 Scheme 1과 같이 DMSO

가  $\text{Ac}_2\text{O}$ 와 반응하여 활성화된 sulfoxonium 이온을 형성하고 이것이 isoquinoline의 nitrogen에 첨가되어 isoquinoline quaternary salt를 형성하는 데, 이것의 공명구조에 의해 나타난 것과 같이 1번 위치에 carbocation을 형성하게 되고, 여기에 nitrite이온이 첨가되어 1,2-dihydroisoquinoline 중간체를 형성한다. 이 중간체의 1번 위치에 이는 양성자는 매우 산성적이므로 쉽게 제거반응이 일어나서 1-nitroisoquinoline을 형성하는 것으로 생각된다. 이 반응의 첫째와 둘째 과정은 Moffatt-Swern Oxidation[12]과 유사한 데 이반응은 DMSO가 친전자체와 반응하여 활성화된 sulfoxonium 이온을 형성하고 알코올에 첨가하여 중간체를 형성하는데, 이것은 염기에 의하여 oxidative elimination이 일어나서 aldehyde나 ketone을 형성하는 것이다. Moffatt-Swern oxidation과 본 실험과의 차이점은 활성화된 sulfoxonium 이온에 알코올의 oxygen이 첨가하는 것과 heterocyclicring의 nitrogen이 첨가하는 것으로, 본 메카니즘을 설명하는 데 무리가 없을 것으로 생각된다. 이 메카니즘을 증명하기 위하여 Moffatt-Swern oxidation에서 사용되는 친전자체를 사용하여 반응을 시도하였는데, 그것을

Table 4. Nitration Reaction of Isoquinoline Using Various Electrophilic Regents.

Entry	Condition	Solvent	Time	Yield%
1	DMSO/ $\text{Ac}_2\text{O}$ / $\text{KNO}_2$	DMSO	10min	65
2	DMSO/ $\text{AcCl}$ / $\text{KNO}_2$	DMSO	10min	34
3	DMSO/Dcc/ $\text{KNO}_2$	DMSO	24hr	no reaction
4	DMSO/ $(\text{COCl})_2$ / $\text{KNO}_2$	-	24hr	no reaction
5	DMSO/TFA/ $\text{KNO}_2$	DMSO	24hr	no reaction
6	DMSO/TFAA/ $\text{KNO}_2$	DMSO	24hr	no reaction

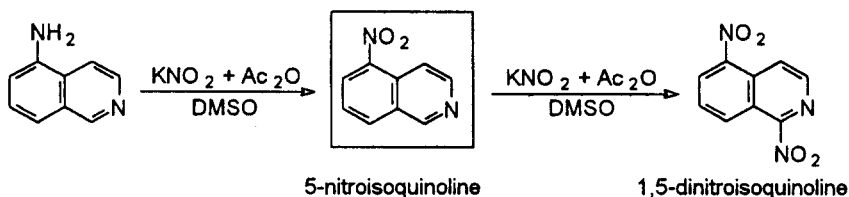


Table 4에 나타내었다.

Table 4에서와 같이 DMSO하에서  $\text{Ac}_2\text{O}$ 를 사용하였을 경우 수율이 가장 좋았고,  $\text{AcCl}$ 는 수율이 떨어짐을 볼 수 있었다.

하지만 그 외의 DMSO 하에서 DCC, TFA와 TFAA에서는 반응이 진행되지 않았고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 하에서 oxalyl chloride를 사용하였을 때도 반응이 진행되지 않았다. 반응이 일어나지 않는 주된 이유는 DMSO외의 다른 용매하에서는  $\text{KNO}_2$ 가 거의 용해되지 않는 점과 DMSO의 어는점이 높아서 낮은 온도에서 반응을 시킬 수 없기 때문으로 생각된다.

## 2. Deamination

### 5-Aminoisoquinoline과

5-acetaminoisoquinoline은 본 실험에서 다른 치환체와 달리 nitration이 일어나지 않고 deamination이 일어나서 isoquinoline이 형성되고 과량의 반응물이 있을 경우, 이 isoquinoline이 반응하여 1-nitroisoquinoline이 형성되는 것을 확인할 수 있다.

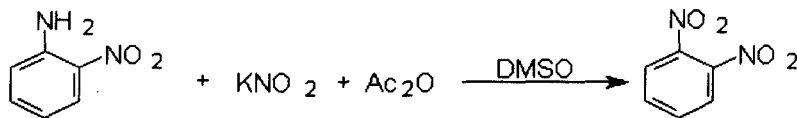
특히 본 반응에서는  $\text{KNO}_2$ 와  $\text{Ac}_2\text{O}$ 가 절대적으로 필요하며 이들 반응물량의 변화에 따라 반응

에 큰 차이를 보였는데  $\text{KNO}_2$  0.5당량과  $\text{Ac}_2\text{O}$  2당량의 조건에서 deamination이 가장 잘 일어났으며  $\text{KNO}_2$ 의 양이 증가되면 deamination된 반응생성물인 isoquinoline외에 여분의  $\text{KNO}_2$ 가 isoquinoline과 반응하여 1-nitroisoquinoline이 합성되는 것을 확인하였다.

## 3. 아닐린 유도체의 합성

유기합성물 중에서 중요한 방향족니트로화합물을 아닐린에서 1단계 반응으로 합성하였다. 그 조건을 살펴보면 DMSO 조건하에서  $\text{KNO}_2$  4당량과  $\text{Ac}_2\text{O}$  4당량의 조건하에서 반응할 때 65%의 수율로 1,2-dinitroaniline을 합성하였다. 이 반응은 상온하에서 시킬수 있는 장점과 반응시간이 짧다는 합성의 유리한 점이 있어서 유용한 반응이 될 것으로 생각된다. 이 반응을 여러 조건하에서 실험을 하여본 결과를 Table 5에 정리하였다. DMSO를 사용하였을 때 65%의 수율로 1,2-dinitroaniline을 합성할 수 있었고 DMF나 그 이외의 다른 용매를 사용하였을 경우에는 반응이 진행되지 않았다. 이것은 DMSO에서는  $\text{KNO}_2$ 가 완전히 녹으나 그 밖의 용매에서는 용해도가 떨어지기 때문인 것으로 생각되며 DMSO가 반응에 직

Table 5. Reaction under various condition with *o*-nitroaniline.



Entry	Reactant		Solvent	Time(hr)	Yield(%)
	$\text{KNO}_2$ (eq)	$\text{Ac}_2\text{O}$ (eq)			
1	4	4	DMSO	3	65
2	4	×	DMSO	24	no reaction
3	4	$(\text{CF}_3\text{C}=\text{O})_2\text{O}$ (4eq)	DMSO	2	tracce
4	4	2	DMSO/THF	24	no reaction
5	KCN	4	DMSO	24	no reaction
6	KCN	18-Crown-6/ $\text{Ac}_2\text{O}$	DMSO	24	no reaction
7	$\text{CH}_3\text{COONa}$	4	DMSO	24	no reaction
8	$\text{NaN}_3$	4	DMSO	24	no reaction

other nucleophile tried :  $\text{I}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{OH}^-$  etc.

접 참여했을 가능성이 있다.

또한 이 반응은 아닐린류에서도 쉽게 deamination에 이은 nitration이 진행되었다. 이 반응은 Table 6에 나타내었다. 일반적으로 치환체가 붙어있는 화합물에서도  $\text{KNO}_2$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ 를 DMSO 조건하에서 반응을 시켰을 때만 반응이 진행되었다.

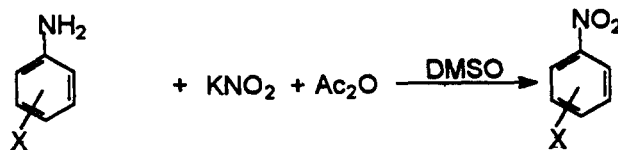
이 반응메카니즘은 DMSO가 acetic anhydride와 반응하여 활성화된 sulfoxonium이온이 생성되고 아민의 질소를 공격하여 중간체인 암모늄염을 형성하고, 여기에  $\text{KNO}_2$ 에서 유리된 nitrite이온이 동시에 일어난 것으로 예측된다. 또한, 치환체가 E.W.G인 경우 암모늄염과 E.W.G 때문에 방향족 고리에 친핵체의 공격이 용이해진다. 반대로 E.D.G인 경우 친핵체의 공격보다는  $-\text{NH}_2$ 가  $\text{Ac}_2\text{O}$ 에 의해서 amide반응이 동시에 일어난 것을 예측 할 수 있다.

#### IV. 결 론

방향족 아민유도체인 아닐린과 isoquinoline유도체는 지금까지 복잡한 반응에 의하여 합성하여 왔으나 본 연구에서는 한 단계 합성법으로 합성이 가능하였다.

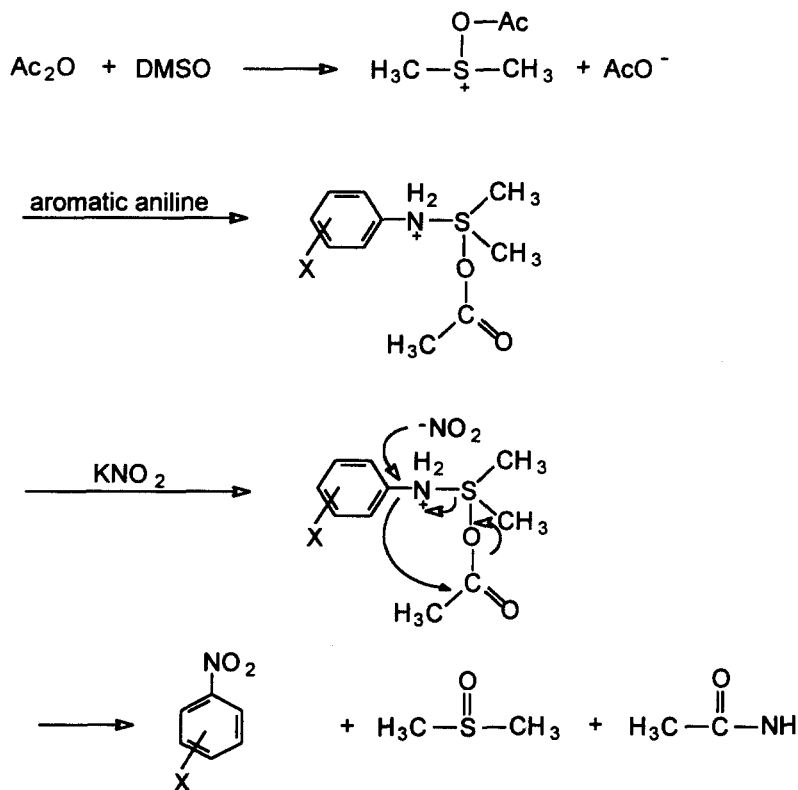
- ① 친전자성 DMSO- $\text{Ac}_2\text{O}$ 가 isoquinoline의 N을 공격하고 여기에 nitrite이온이 C-1 carbocation위치에 친핵성 첨가가 이루어진다.
- ② 5-aminoisoquinoline은 다른 isoquinolion유도체와 다르게 Deamination반응에 이은 Nitration으로 합성됨을 알 수 있었다.
- ③ 아닐린류도 역시 Deamination반응에 이은 Nitration반응으로 본 연구의 조건하에서 직접 합성됨을 알 수 있었다.

Table 6. Reaction of substituted aniline.



Entry	Substrate	Reactant(eq)		Solvent	Yield(%)
		$\text{KNO}_2$	$\text{Ac}_2\text{O}$		
1	2-Nitroaniline	4	4	DMSO	65
2	3-Nitroaniline	4	4	DMSO	63
3	4-Nitroaniline	4	4	DMSO	65
4	3-Bromoaniline	4	4	DMSO	37
5	2-Chloroaniline	4	4	DMSO	37
6	4-Chloro-2-nitroaniline	4	4	DMSO	30
7	4-Toludine	4	4	DMSO	20
8	4-Aminoacetophenone	4	4	DMSO	30





Scheme 2. Proposed mechanism of aniline.

## 문헌

1. Jung Tai Hahn, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1165(1992).
2. B. Hayashi, Y. Akahori, Y. Yamamoto, *Yakugaku Zasshi*, **87**, 1342(1967).
3. E. C. Taylor, C. Tseng, J. B. Rampal, *J. Org. Chem.*, **47**, 552(1982).
4. J. J. Ares, P. E. Outt, *J. Org. Chem.*, **58**, 7903(1993).
5. A. R. Katrizky, Z. Zhang, H. Lang, X. Lan, *J. Org. Chem.*, **59**, 7209(1994).
6. G. A. Russell, M. Jandesink, M. Makosza, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 355(1979).
7. G. A. Russell, *Chem. Communication*.
8. L. H. Amundsen, L. S. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 242(1951).
9. E. Haslam, *Protection of Phenols and Catechols*, 88
10. L. J. Filar, S. Wonstein, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 9(1960).
11. L. K. Dyll, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2196(1972).
12. T. Tidwell. Thomas, *Organic Reactions*, **39**, 297(1990).