

알킬할라이드와 Triethylamine을 이용한 일급 아로마틱 아민의 N-알킬레이션

김주희 · 박명숙*

덕성여자대학교 약학대학

(Received January 30, 2005; Revised March 29, 2005)

N-Alkylation of Primary Aromatic Amines Using Alkylhalide and Triethylamine

Ju-Hee Kim and Myung-Sook Park*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract — Synthetic method for the selective *N*-monoalkylation of anilines using alkyl halides and triethylamine under room temperature was described. The corresponding *N*-alkylanilines were obtained in good yields with minor quantities of dialkylated products. Anilines **2a-m** and **3a-m** were identified using NMR and IR. A series of **2a-m** and **3a-m** has been synthesized from aniline, toluidines, ethylanilines, aminoacetophenones, phenetidines. Formation of anilines was undertaken with dropping of alkylhalides at room temperature in methanol (or ethanol) for 3 hours~5 days. Selectivity on the monoalkylation was relatively high. Synthetic ratio of monoalkylated and dialkylated product was 94 : 6 in case of maximum monoalkylation.

Keywords □ *N*-alkylation, amino-dehalogenation, triethylamine, *N*-mono(*N,N*-di)alkylanilines, alkyl halides

Aniline의 *N*-알킬유도체는 염료산업, 플라스틱산업 및 의약품에서 중요한 산업 중간물질이다.¹⁾ 예로 *N*-ethylaniline(NEA)은 중요한 염료이고 *N,N*-dimethylaniline(NNDEA)은 폴리머합성 반응의 co-catalyst로 이용되고 있다.

Aniline의 *N*-alkylation 방법은 유기합성에서 널리 사용되는 반응이고, 염료 및 의약품 제조를 위한 첨가제나 중간체를 제공한다.²⁾ 초기에는 alkylating agents로서 alkyl halide나 dimethyl sulfate를 사용했었다. 산업적 이용의 증가와 함께 *N*-alkylation 방법의 연구도 활발히 개선되어왔다.³⁾ 즉, 여러 가지 계속된 노력으로 Friedel-Crafts 형의 방법은 점차 더 안전하고 활성이 높은 solid acid나 bases 방법으로 전환되고 있고, methanol이나 dimethyl carbonate와 같은 독성이 적은 alkylating agents로 대체되고 있다. 값비싸고 지루한 액상 반응은 가급적 피하고 증기상 반응을 사용한 alkylation 방법⁴⁾들이 나오고 있다.

최근에는 *N*-alkylation을 위해 다양한 촉매를 이용한 방법까지 연구되고 있는 상황이다.⁵⁻⁷⁾ 또한, HY zeolite 및 ethanol을 alkylating agent로 이용한 연구도 보고되었다.⁸⁾ 촉매뿐만 아니라

microwave 조사방법으로 반응을 성공시킨 보고도 있다.⁹⁾

특히, 일반적인 alkylating agents인 alkyl halide를 이용한 반응은 반응 시 관련 ammonium salt와 함께 생성된다는 점과 이급·삼급 amine이 일급 amine보다 더 친핵성이 높기 때문에 mono-*N*-alkylation에 대한 선택성이 부족하다는 문제가 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 본 연구에서는 alkyl halide를 사용하여 mono-*N*-alkylation을 선택적으로 성공시키는 반응 조건을 찾고자 하였다. 반응조건을 잘 조절할 수 있다면 alkyl halide를 이용하여 다양한 mono-*N*-methylanilines 및 mono-*N*-ethylanilines의 제조의 선택성을 높일 수 있기 때문이다.

본 연구에서는 의약품 합성의 중요한 중간물질인 *N*-alkylated aniline을 합성하고자 triethylamine과 alkyl halide를 사용하여 유용한 aniline 유도체들을 합성하였기에 보고하고자 한다.

실험 방법

시약 및 분석기기

Aniline, toluidines, phenetidines, TEA, methanol, ethanol, iodomethane, 및 bromoethane 등 대부분의 시약은 Aldrich사에서 구입했고 Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정했다. 이때 모든

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8395 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) mspark@duksung.ac.kr

화학 이동들은 TMS를 reference로 했으며 ppm 단위로 기록했다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 KBr pellet과 NaCl cell로서 thin-film으로 측정했다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate(3/1, 2/1, 1/1) 등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA(phosphomolybdic acid) ethanol 용액으로 확인했다.

General procedure for the synthesis of *N*-alkylanilines 2a-m and *N,N*-dialkylanilines 3a-m

Ethanol(20 ml)에 triethylamine(5.58 ml, 0.04 mol), anilines (0.02 mol)을 가하고 고무마개로 막은 다음 주사기를 사용하여 alkyl halide(0.024 mol)을 점적한 후 실온에서 약 4시간 동안 교반하였다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 반응액을 감압 농축하고, ethyl acetate 20 ml를 가해 석출한 triethylamine 염을 여과하여 제거하였다. 여액을 ethyl acetate 40 ml와 정제수 15 ml를 가해 추출한 후 유기층만 분리하였다. 유기층에 다시 정제수 15 ml를 가해 세척하고, 무수 sodium sulfate(Na_2SO_4)로 건조한 후 감압 여과 · 감압 농축하여 황색의 수지상 물질을 얻었다. 수지상 물질을 chromatography(SiO_2)를 통해 분리하여 *N*-alkylanilines(2)과 *N,N*-dialkylanilines(3)을 얻었다.

***N*-Methyl-4-toluidine(2a)** – Yield : 19.8%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.46. ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.970(d, $J=8.0$ Hz, 2H, aromatic), 6.494(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 3.442(s, 1H, aromatic), 2.744(s, 3H, N- CH_3), 2.221(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 147.26, 129.68, 126.56, 112.57(CH), 31.67 (N- CH_3), 20.72(CH_3).

***N,N*-Dimethyl-4-toluidine(3a)** – Yield : 3.7%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.62. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.044(d, $J=8.5$ Hz, 2H, aromatic), 6.677(d, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 2.881(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 2.248(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 148.81, 129.56, 126.06, 113.19(CH), 41.04(N- $\text{CH}_3 \times 2$), 14.19(CH_3).

***N*-Methyl-3-toluidine(2b)** – Yield : 13.6%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.54. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.104(t, $J=7.5$ Hz, 1H, aromatic), 6.536(d, $J=7.6$ Hz, 1H, aromatic), 6.432(d, $J=6.3$ Hz, 2H, aromatic), 2.824(s, 3H, N- CH_3), 2.286(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 149.40, 138.98, 129.07, 118.22, 113.18, 109.64(CH), 30.78(N- CH_3), 21.630(CH_3). IR (NaCl, cm^{-1}) 3411(NH), 2923(aromatic).

***N,N*-Dimethyl-3-toluidine(3b)** – Yield : 12.2%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.69. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.123(t, $J=7.5$ Hz, 1H, aromatic), 6.564-6.540(m, 3H, aromatic), 2.917(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 2.315(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3)

δ 151.20, 139.12, 129.35, 118.02, 113.91, 110.38(CH), 41.12 (N- $\text{CH}_3 \times 2$), 22.32(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 2900(aromatic).

***N*-Methyl-3-ethylaniline(2c)** – Yield : 24.4%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.42. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.090(t, $J=7.5$ Hz, 1H, aromatic), 6.550(d, $J=7.6$ Hz, 1H, aromatic), 6.406(d, $J=7.2$ Hz, 2H, aromatic), 3.447(s, 1H, NH), 2.769(s, 3H, N- CH_3), 2.562(q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.228-1.184(m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 149.97, 145.86, 129.64, 117.45, 112.59, 110.67(CH), 31.24(N- CH_3), 29.58(CH_2), 16.11(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 3410(NH), 2963(aromatic).

***N,N*-Dimethyl-3-ethylaniline(3c)** – Yield : 6.04%, Oil TLC [n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.57. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.173-7.119(m, 1H, aromatic), 6.586-6.546(m, 3H, aromatic), 2.906(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 2.600(q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.232(t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 151.31, 145.65, 129.50, 116.52, 112.87, 110.72(CH), 41.18(N- $\text{CH}_3 \times 2$), 29.89(CH_2), 16.27(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 2963(aromatic).

***N*-Methyl-2-ethylaniline(2d)** – Yield : 23.3%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.56. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.125(t, $J=7.5$ Hz, 1H, aromatic), 7.032(d, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.684(t, $J=7.5$ Hz, 1H, aromatic), 6.575(d, $J=7.8$ Hz, 1H, aromatic) 3.519(s, 1H, NH), 2.791(s, 3H, N- CH_3), 2.396(q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.197(t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 146.64, 127.56, 127.45, 127.00, 116.93, 109.37 (CH), 30.72(N- CH_3), 23.68(CH_2), 12.79(CH_3).

***N,N*-Dimethyl-2-ethylaniline(3d)** – Yield 2.7%, Oil TLC [n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.72. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.226-6.967(m, 4H, aromatic), 2.733(q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.675(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 1.249(t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 152.43, 138.69, 128.89, 125.57, 123.31, 119.10 (CH), 45.12(N- CH_3), 31.10(CH_2), 14.20(CH_3).

***N*-Methyl-4-aminoacetophenone(2e)** – Yield : 24.8%, mp 101.9~105.4 $^\circ\text{C}$ TLC[n-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.4. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.849-7.811(m, 2H, aromatic), 6.563-6.532(m, 2H, aromatic), 2.896(s, 3H, N- CH_3), 2.500(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 196.84(C=O) 153.50, 130.92, 126.94, 111.41(CH), 30.47(N- CH_3), 26.37(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 3356 (NH), 2931(aromatic), 1649(C=O).

***N,N*-Dimethyl-4-aminoacetophenone(3e)** – Yield : 28.5%, mp 103~106.1 $^\circ\text{C}$ TLC[n-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.48. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.892-7.842(m, 2H, aromatic), 6.671-6.621(m, 2H, aromatic), 3.052(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 2.496(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 196.80(C=O) 153.78, 130.91, 125.72, 110.98(CH), 40.15(N- $\text{CH}_3 \times 2$), 26.37(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1})

2914(aromatic), 1658(C=O).

N-Methyl-3-aminoacetophenone(2f) – Yield : 50%, Oil TLC [n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.29. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.236-7.188(m, 2H, aromatic), 7.155(s, 1H, aromatic) 6.7733-6.751(m, 1H, aromatic), 4.081(s, 1H, NH), 2.807(s, 3H, N- CH_3), 2.533(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 199.37(C=O) 150.00, 138.32, 129.63, 117.81, 117.64, 111.68(CH), 30.93 (N- CH_3), 27.11(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 3407(NH), 3069(aromatic), 1669(C=O).

N,N-Dimethyl-3-aminoacetophenone(3f) – Yield : 11.3%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.41. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.305-7.273(m, 3H, aromatic), 6.934-6.894(m, 1H, aromatic), 2.985(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 2.579(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 198.96(C=O) 150.59, 137.88, 117.04, 116.90, 111.19(CH), 40.50(N- $\text{CH}_3 \times 2$), 26.78(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 3073(aromatic), 1680(C=O).

N-Methyl-4-phenetidine(2g) – Yield : 58.6%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.46. ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.770 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, aromatic), 6.526(d, $J=8.9$ Hz, 2H, aromatic), 2.735(s, 3H, N- CH_3), 1.343(t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 151.70(C-O) 144.18(CN), 116.20-114.02(CH), 64.56 (CH_2), 31.97(N- CH_3), 15.47(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 3402(NH), 2977(aromatic).

N,N-Dimethyl-4-phenetidine(3g) – Yield : 28.5%, Oil TLC [n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.61. ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.839-6.668(m, 4H, aromatic), 3.932(q, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.821(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 1.349(t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 151.74(C-O) 146.12(CN), 115.89-115.31(CH), 63.83(CH_2) 42.21(N- $\text{CH}_3 \times 2$), 15.48(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 2977 (aromatic).

N-Methyl-3-phenetidine(2h) – Yield : 47.2%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.45. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.066 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, aromatic), 6.281-6.198(m, 2H, aromatic), 6.162(m, 1H, aromatic), 4.047(q, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.808 (s, 3H, N- CH_3), 1.391(t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 160.01(C-O), 151.14(CN), 130.25, 106.04, 103.29, 99.32(CH), 63.55(CH_2) 31.11(N- CH_3), 15.31(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 3410 (NH), 2978(aromatic).

N,N-Dimethyl-3-phenetidine(3h) – Yield : 28.2%, Oil TLC [n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.7. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.117 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, aromatic), 6.341(d, $J=8.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.290-6.257(m, 2H, aromatic), 4.007(q, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.907(s, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$), 1.389(t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 160.01(C-O) 152.00(CN), 129.68, 105.68,

101.98, 99.78(CH), 63.16(CH_2) 40.57(N- $\text{CH}_3 \times 2$), 14.95(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 2978(aromatic).

N-Ethyl-4-toluidine(2i) – Yield : 30.0%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.64. ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.940(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.476(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 3.371(s, 1H, NH), 3.056(q, $J=7.1$ Hz, 2H, N- CH_2), 2.206(s, 3H, CH_3), 1.209(t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 146.38, 129.72, 126.17, 113.36(CH), 41.46(N- CH_2), 14.88, 14.18(CH_3).

N,N-Diethyl-4-toluidine(3i) – Yield : 2.2%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.68. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.024 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.628(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 3.311(q, $J=6.9$ Hz, 4H, N- $\text{CH}_2 \times 2$), 2.239(s, 3H, CH_3), 1.130 (t, $J=6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 145.72, 129.76, 112.96, 112.54(CH), 44.56(N- CH_2), 12.52, 11.45(CH_3).

N-Ethyl-3-ethylaniline(2j) – Yield : 38.3%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(8 : 1)] Rf 0.37. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.056 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, aromatic), 6.524(d, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.379(d, $J=7.1$ Hz 2H, aromatic), 3.369(s, 1H, NH), 3.071(q, $J=7.1$ Hz 2H, N- CH_2), 2.541(q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.223-1.143(m, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 148.59(CN), 145.29, 129.15, 116.89, 112.44, 110.10(CH), 38.19(N- CH_2), 29.11 (CH_2), 15.39, 14.86(CH_3). IR(NaCl, cm^{-1}) 3399(NH), 2965 (aromatic).

N,N-Diethyl-3-ethylaniline(3j) – Yield : 7.1%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(8 : 1)] Rf 0.51. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.139-7.085(m, 1H, aromatic), 6.510-6.479(m, 3H, aromatic), 3.310 (q, $J=7.1$ Hz, 4H, N- $\text{CH}_2 \times 2$), 3.081(q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.228(t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3) 1.131(t, $J=7.1$ Hz, 6H, N- $\text{CH}_3 \times 2$). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 147.91, 145.28(CN), 128.80, 115.14, 111.48, 109.39(CH), 44.33(N- $\text{CH}_2 \times 2$), 29.48(CH_2), 15.62(CH_3), 12.64($\text{CH}_3 \times 2$). IR(NaCl, cm^{-1}) 2965(aromatic).

N-Ethyl-2-ethylaniline(2k) – Yield : 28.9%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.44. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.114-7.015(m, 2H, aromatic), 6.689-6.567(m, 2H, aromatic), 3.387 (s, 1H, NH), 3.118(q, $J=7.1$ Hz, 2H, N- CH_2), 2.416(q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.249-1.185(m, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 145.75, 127.49, 127.26, 126.97, 116.89, 109.95(CH), 38.16 (N- CH_2), 23.62(CH_2), 14.71, 12.80(CH_3).

N-Ethyl-4-phenetidine(2l) – Yield : 39.7%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(10 : 1)] Rf 0.15. ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.742 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, aromatic), 6.550(d, $J=6.6$ Hz, 2H, aromatic), 3.924(q, $J=6.9$ Hz, 2H, O- CH_2), 3.072(q, $J=7.1$ Hz, 2H, N- CH_2), 1.341(q, $J=6.9$ Hz, 3H, N- CH_3), 1.206(q, $J=7.1$ Hz, 3H,

CH₃). ¹³C NMR(CDCl₃) δ 151.25(C-O), 143.00(CN), 115.43, 114.08(CH), 64.07(O-CH₂) 39.38(N-CH₂), 15.05, 14.92(CH₃).

***N,N*-Diethyl-4-phenetidine(3l)** - Yield : 31.9%, Oil TLC [n-hexane : ethyl acetate(10 : 1)] Rf 0.24. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.786(d, *J*=6.8 Hz, 2H, aromatic), 6.663(d, *J*=6.8 Hz, 2H, aromatic), 3.910(q, *J*=6.9 Hz, 2H, O-CH₂), 3.208(q, *J*=7.0 Hz, 4H, N-CH₂×2), 1.336(t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.026(t, *J*=7.1 Hz, 6H, CH₃×2). ¹³C NMR(CDCl₃) δ 150.84(C-O) 142.78(CN), 115.42, 115.22(CH), 63.91(O-CH₂) 45.26(N-CH₂), 14.79, 12.75(CH₃).

***N*-Ethyl-3-phenetidine(2m)** - Yield : 43.2%, Oil TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.45. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.984(t, *J*=8.0 Hz, 1H, aromatic), 6.206-6.171(m, 1H, aromatic), 6.136-6.087(m, 2H, aromatic), 3.874(q, *J*=6.9 Hz, 2H, O-CH₂), 3.529(s, 1H, NH), 2.992(q, *J*=7.1 Hz, 2H, N-CH₂×2), 1.304(t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.101(t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR(CDCl₃) δ 160.75(CO), 150.49(CN), 130.32, 106.30, 103.21, 99.68(CH), 63.49(O-CH₂), 38.80(N-CH₂), 15.39, 15.16(CH₃). IR(NaCl, cm⁻¹) 3398(NH), 2975(aromatic).

***N,N*-Diethyl-3-phenetidine(3m)** - Yield : 24.1%, Oil TLC [n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.6. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.036(t, *J*=8.1 Hz, 1H, aromatic), 6.253-6.136(m, 3H, aromatic), 3.909(q, *J*=6.9 Hz, 2H, O-CH₂), 3.229(q, *J*=7.1 Hz, 4H, N-CH₂×2), 1.324(t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.080(t, *J*=7.0 Hz, 6H, CH₃×2). ¹³C NMR(CDCl₃) δ 161.01(CO), 149.72(CN), 130.44, 105.22, 100.90, 99.64(CH), 63.53(O-CH₂), 44.73(N-CH₂×2),

15.30(CH₃), 13.24(CH₃×2). IR(NaCl, cm⁻¹) 2973(aromatic).

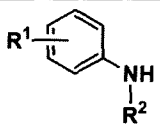
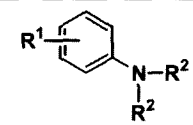
결과 및 고찰

현재 산업계에서는 소수의 *N*-alkylated aniline 유도체들을 대량생산하여 이용하고 있다. 하지만 연구자들이 신규 의약품을 합성하는 데에는 중간물질로서 다양한 aniline 유도체들이 필요하다. 본 연구에서 탐색하려고하는 반응은 기계 설비 등의 설비 없이도 실험실에서 소규모로 원료를 합성할 경우 유용하게 이용할 수 있는 *N*-alkylation에 대한 것이다.

본 연구에서는 *N*-alkylated anilines을 얻기 위한 출발물질로 상업적으로 이용 가능한 aniline, 4-toluidine, 3-toluidine, 4-anisidine, 3-anisidine, 3-ethylaniline, 2-ethylaniline, 4-aminoacetophenone, 3-aminoacetophenone, 4-phenetidine, 3-phenetidine 등을 이용하였다.

Anilines을 합성하기 위한 방법으로 alkyl halides를 이용한 제조법을 응용하였다. 일반적으로 aniline 보다 *N*-monoalkylaniline 이 화학반응에서 더 큰 친핵성을 나타내기 때문에 secondary aniline만을 얻기 어렵다. 그래서 최종 생성물에는 tertiary aniline 을 동반하게 된다.¹¹⁾ 본 연구에서는 *N,N*-dialkylaniline보다 *N*-monoalkylaniline을 더 많이 생성하기 위한 반응 조건을 최적의 조건으로 하여 반응을 종결하였고 그 생성비를 계산하였다. 다양한 aniline 유도체들을 합성한 실험에서 각 반응은 최적의 반응 시간에는 차이를 보였으나, 대부분이 mono alkyl 유도체가 주화합물로 합성되었다. *o*-Ethylaniline을 출발한 methylation 및 ethylation반응에서는 *m*-ethylaniline의 반응과는 다르게

Table 1 - The optimal conditions of *N*-mono- and *N,N*-dialkylation of anilines using alkyl halide with triethylamine

R ¹	R ^{2*}	Reaction time (h)				
			No.	Yield (%)**/Selectivity	No.	Yield (%)**/Selectivity
4-CH ₃	CH ₃	3	2a	19.8/84	3a	3.7/16
3-CH ₃	CH ₃	3.5	2b	13.6/53	3b	12.2/47
3-C ₂ H ₅	CH ₃	4	2c	24.4/80	3c	6.04/20
2-C ₂ H ₅	CH ₃	4.5	2d	23.3/90	3d	2.7/10
4-CH ₃ CO	CH ₃	47	2e	24.8***/47	3e	28.5***/53
3-CH ₃ CO	CH ₃	48	2f	50.0/82	3f	11.3/18
4-C ₂ H ₅ O	CH ₃	4	2g	58.6/81	3g	13.6/19
3-C ₂ H ₅ O	CH ₃	4.5	2h	47.2/63	3h	28.2/37
4-CH ₃	C ₂ H ₅	6	2i	30.0/93	3i	2.2/7
3-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	46.5	2j	38.3/84	3j	7.1/16
2-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5days	2k	28.9/94	3k	2.0/6
4-C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	24	2l	39.7/55	3l	31.9/45
3-C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	6	2m	43.2/64	3m	24.1/36

*Alkyl halides: CH₃I, C₂H₅Br

**Isolated yields of pure products.

***Most compounds were oil. Compound **2e** and **3e** were solid. (**2e** 105.4°C, **3e** 106.1°C).

dialkylaniline(화합물 **3d**와 **3k**)이 거의 생성되지 않았다. 이와 같은 현상은 amine의 alkyl기와 ortho-위치의 치환기가 서로 공간적인 입체장애를 일으키기 때문이다.

본 실험에서는 보통의 alkyl halide와 base를 이용한 합성방법으로 목적물을 얻을 수 있을 것으로 예상하였고, 가능한 한 monoalkylation을 최대이고 연이은 dialkylation 반응이 최소인 반응조건을 찾고자 했다. Table I에 나타난 것과 같이 반응시간과 반응수율 및 선택성은 제각기 aromatic ring의 치환기에 따라 차이를 나타내었다.

치환기중 alkoxy기가 치환된 화합물들의 monoalkylation 수율은 40~59%으로 높은 편이었고, monoalkylation에 대한 선택성은 63~81%이었다. Alkyl기 치환 화합물은 반응시간이 3시간부터 5일 동안으로 각 반응마다 다양하게 진행되었고, monoalkylamine의 반응수율은 13.6~38.3%이며 monoalkylation에 대한 선택성은 53~94%이었다. Acetoxy기는 반응시간이 47~48시간으로 비교적 길어졌고, monoalkylamine의 반응수율은 24.8~50%이며, monoalkylation에 대한, 선택성은 47~82%이었다. *N*-Methylation에서는 aromatic 핵의 전자 밀도에 영향을 주는 치환기의 위치와 종류에 따라 반응시간이 달라졌다. 즉, electron donating group인 경우는 반응시간이 3~4.5시간이었으나 electron withdrawing group인 경우는 더 연장된 47~48시간이었다. *N*-Ethylation에서는 같은 치환기를 갖는 물질이라도 전반적으로 methylation보다 반응시간이 길었다. 예로 4-methyl 치환기인 화합물 **2a**의 반응시간은 3시간이었으나, **2i**는 6시간으로 더 길었다.

최종 목적물은 Scheme 1에서 보는 바와 같이 anilines에 triethylamine을 이용하여 methyl iodide 또는 ethyl bromide을 methanol 또는 ethanol 용매 하에 실온에서 3시간~5일 동안 반응시켜 합성하였다. 이 *N*-alkylation 반응은 보통 가압 반응에서 진행하기도 하는데 본 실험에서는 실온에서 반응용기의 뚜껑을 고무마개로 가능한 기밀하게 막은 후 진행시켜 성공하였다. 우리는 주사기를 이용하여 alkyl halide를 적가시킴으로서 dialkylation을 줄이기 위해 노력하였다. 그러나 이 반응은 언제나 *N*-위치에 한 개의 alkyl기만 도입되는 것이 아니라 두개의

alkyl기도 도입된 *N*-dialkyl 화합물도 생성되었다. 최대한으로 *N*-monoalkyl 생성물만을 얻기 위하여 알킬화제의 사용비율과 반응 시간 등을 조절하는 것이 필요하였다.

최종 목적화합물들의 구조는 NMR 및 IR spectra를 이용하여 확인하였다. Proton-NMR에서 monoalkylamine **2a-m**의 NH peak는 대부분이 출현하였으며 보통 3.36~4.08 ppm 영역에서 확인하였다. Dialkylamine **3a-m**에서는 NH peak가 사라졌음을 확인하였다.

Carbon-NMR에서 monomethylanilines **2a-h**의 새롭게 도입된 *N*-monomethyl기의 peak는 30.47~31.97 ppm, anilines **3a-h**의 새롭게 도입된 *N,N*-dimethyl기의 peak는 40.15~42.21 ppm 영역에서 출현하였다. 이와 같이 monomethylation과 dimethylation은 Carbon-nmr에서 10 ppm 정도의 두드러진 차이를 보였다. Monoethylanilines **2i-m**의 새롭게 도입된 *N*-monoethyl기의 *N*-CH₂ peak는 38.16~39.38 ppm, CH₃ peak는 14.71~15.39 ppm 영역에서 출현하였다. Diethylanilines **3i-m**의 새롭게 도입된 *N*-monoethyl기의 *N*-CH₂ peak는 44.33~45.26 ppm, CH₃ peak는 12.64~14.79 ppm 영역에서 출현하였다. 이와 같이 monoethylation과 diethylation은 Carbon-nmr에서 *N*-CH₂ 같은 경우 6 ppm 정도 down shift하였음을 확인하였다.

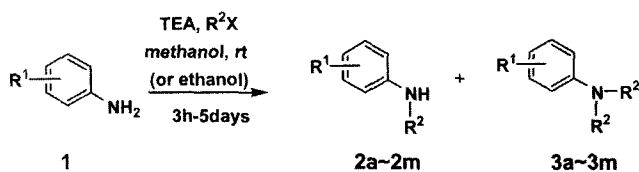
결론적으로 다양한 *N*-alkylaniline을 선택적으로 합성하기 위한 반응 조건을 탐색하였다. 목적화합물 *N*-alkylanilines **2a-m** 및 *N,N*-dialkylanilines **3a-m**은 anilines에 triethylamine 및 alkyl halide를 사용하여 합성하였다. 이 합성방법은 일급아민보다 electron donating group인 alkyl기의 도입이 이급아민을 더 친핵적으로 바꾸어 놓음에도 불구하고 소량규모의 원료합성에 유용하며, monoalkylation의 선택성도 비교적 높았다.

감사의 말씀

본 연구는 2004학년도 덕성여자대학교 연구비지원에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

- Shivarkar, A. B., Gupte, S. P. and Chaudhari, R. V. : Selective synthesis of *N,N*-dimethyl aniline derivatives using dimethyl carbonate as a methylating agent and onium salt as a catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **226**, 49 (2004).
- a) Nishamol, K., Rahna, K. S. and Sugunan, S. : Selective alkylation of aniline to *N*-methyl aniline using chromium manganese ferrosphenels. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **209**, 89 (2004). b) Elangovan, S. P., Kannan, C., Arabindoo, B. and Murugesan, V. : Aniline methylation over AFI and AEL type molecular sieves. *Applied Catalysis A:*



R¹=H, methyl(3- or 4-), ethyl(3- or 4-), methoxy(3- or 4-), ethoxy(3- or 4-), acetoxy(3- or 4-)

R²=methyl, ethyl

Scheme 1 - *N*-Alkylation of arylamine using alkylhalide and triethylamine.

- General* **174**, 213 (1998).
- 3) Hayat, S., Rahman, A., Choudhary, M. I., Khan, K. M., Schumann, W. and Bayer, E. : *N*-Alkylation of anilines, carboxamides and several nitrogen heterocycles using CsF-Celite/alkyl halides/CH₃CN combination. *Tetrahedron* **57**, 9951 (2001).
 - 4) Valot, F., Fache, F., Jacquot, R., Spagnol, M. and Lemaire, M. : Gas-phase selective *N*-alkylation of amines with alcohols over γ -alumina. *Tetrahedron Letters* **40**, 3689 (1999).
 - 5) Sreekumar, K., Jyothi, T. M., Talawar, M. B., Kiran, B. P., Rao, B. S. and Sugunan, S. : Selective *N*-monomethylation of aniline using Zn_{1-x}Co_xFe₂O₄ (x=0, 0.2, 0.5, 0.8 and 1.0) type systems. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **152**, 225 (2000).
 - 6) Narayanan, S. and Deshpande, K. : Aniline alkylation over solid acid catalysts. *Applied Catalysis A: General* **199**, 1 (2000).
 - 7) Fujita, K., Li, Z., Ozeki, N. and Yamaguchi, R. : *N*-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by a Cp Ir complex. *Tetrahedron Letters* **44**, 2687 (2003).
 - 8) Anand, R., Khaire, S. S., Maheswari, R., Gore, K. U. and Chumbhale, V. R. : *N*-Alkylation of aniline with ethanol over HY and dealuminated HY zeolites. *Applied Catalysis A: General* **242**, 171 (2003).
 - 9) Romera, J. L., Cid, J. M. and Trabanco, A. A. : Potassium iodide catalysed monoalkylation of anilines under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters* **45**, 8797 (2004).
 - 10) Selva, M., Bomben, A. and Tundo, P. : Selective mono-*N*-methylation of primary aromatic amines by dimethyl carbonate over faujasite X- and Y-type zeolites. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1041 (1997).
 - 11) Smith, M. B. and March, J. : *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 5th ed., 499 (2001).
 - 12) Jonczyk, A., Ochal, Z. and Makosza, M. : Reactions of organic anions; LXXXV. Catalytic two-phase alkylation of cyanamide. *Synthesis*, 882 (1978).