2, 6-Dimethylpyridine의 존재하에 一次 및 二次아민類로부터 四次암모늄化合物의 合成에 관한 硏究

鄭 悳 商

A Study on the Synthesis of Quaternary Ammonium Compounds from Primary and Secondary Amines in the Presence of 2, 6-Dimethylpyridine

Duk-Sang Jung

Summary

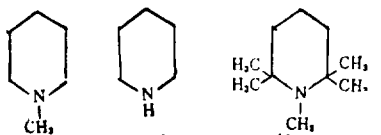
Primary and secondary amines have been exhaustively alkylated to their quaternary stage in a one-step procedure. The observation that protonation of sterically hindered amines is only slightly affected by steric hindrance, whereas nucleophilicity as measured by the rate of alkylation is considerably decreased, has been synthetically utilized.

An organic base of greater base strenght than the reactant amines has been employed to bind the acid generated in alkylation reactions. Aniline and aniline derivatives with pKa values of 3.86-5.34 have been completely methylated in the presence of the stronger, but sterically hindered base, 2, 6-dimethylpyridine(pKa=6.77).

The mild and homogeneous reaction conditions resulted in good yields with minimal laboratory manipulations and effort. As an example of the applicability of the method to amines that possess lable functions, the bisqaternary carbamate, 5—(dimethyl carbamoyloxy)—1, 3-phenylenebis(trimethylammonium iodide), has been prepared from 3, 5-diaminophenyl dimeth-ylcarbamate in a one-step procedure.

緖 言

아민類의 鹽基度와 親核性度사이의 직접적인 상관관계가 많은 연구보고에 보이는데,[1)-11)] 특히 立体障碍에 기인하는 예외들은 주목할만 하다.[3),6),7),8)] Hall[11]은 pKa값의 증가를 보이는 다음과 같은 piperidine화합물의 鹽基度를 측정했는데,



1—methylpiperidine은 piperidine 보다는 약한 塩基이고, 1, 2, 2, 6, 6, —pentamethylpiperidine은 N주위의 5개의 methyl基에도 불구하고 셋중에서 가장 센塩基로 나타났다. 이것은 立体因子가 塩基度, 極性効果를 약화시킬 수 있는 반면에 심한 立体障碍를 극복할 수도 있다는 것을 보이는 것이다. 이와같은 상쇄작용은 親核性度를 감안하지 않은 parameter에서는 나타나지 않는다.

Clark와 Rothwell은 할로겐화알킬pyridium의 생성속도에 의한 置換効果에 대한 연구에서, pyridinenitrogen의 塩基度는 芳香族 고리에서 알킬 置換体의 誘發効果에 의하여 커지고 立体障碍의 영향은 크지 않다고 보고 하였다.[3)] 一置換体인 2— 및 4—

methylpyridine(5.97, 6.02)의 pKa 값은 거의 같고, pyridine(5.17)보다는 pKa값이 0.8정도 더 크며, 2,4—및 2,6—위치의 두 dimethyl 置換体 역시 매우 비슷한 pKa값(6.72, 6.77)을 갖고, 또 2,4,6—trimethyl-pyridine誘導体인 collidin의 pKa는 7.48이다.

Mono-, di- 또 trimethyl 置換体로 되면서 鹽基의 세기가 methyl基當 0.8pKa의 증가를 보이는 methyl基의 添加効果는 電子주게의 특징을 나타내고, 陽性子添加에서 중요한 因子로서의 立体障碍는 제외된다.[6)-8)] 뚜렷한 비교로, 立体障碍는 알킬置換된 pyridine類에서 親核性度에 큰 영향을 미친다, Clark와 Rothwell의 보고에 의하면, 4—methyl과 4—ethylpyridine은 pyridine보다는 더 빠른 속도로 四次암모늄화합물이 된다.[3)] 塩基의 세기에도 불구하고 ortho置換体인 아민類들은 pyridine보다는 더 느리게 알킬화되는데, 2,6—dimethylpyridine (pKa= 6.77)은 pyridine 보다는 18.6배, 그리고 2,4,6-trimethylpyridine (pKa=7.48)은 9.1배로 느리게 methyl iodide와 四次化反應이 일어나고, allyl bromide와의 알킬화 속도는 각각 260과 150의 차이를 보인다. 立体와 전기적효과를 고려해 볼때, 심한 立体障碍를 받는 1,2,2,6,6—pentamethyl piperidine이 1—methylpiperidine 보다 塩基의 세기가 13배나 되는 것을 볼때, 후자가 塩基의 세기를 결정하는데 지배적인 요인이 되는 것이 분명하다.[11)]

그러나, 2,6—dimethylpyridine과 pyridine의 塩基의 세기와 알킬화 反應速度를 비교하여, 立体効果가 親核性度의 결정에 중요한 역할을 하는 것을 설명할 수 있다.

2,6—dimethylpyridine의 약 40배 정도지만, methyl iodide와는 약 19배정도 느리게 알킬화가 된다.[3)] 따라서 경쟁성이 강한 電子주게와 현저한 立体効果는 塩基度를 증가시키고 親核性度는 감소시키게 된다.

이 관점에서 陽性子와 장애받는 아민사이의 상호작용과 알킬화시약과 장애받는 아민의 상호작용은 본질적으로 다름에 틀림이 없다. 크기가 작고 전자가 부족한 陽性子는 아민의 N原子에 접근할 수 있고 立体障碍에도 불구하고 결합을 형성할 수 있을 것이고, 이와는 반대로 立体障碍를 받는 親核体는 알킬화시약에 대한 공격이 해방당하거나 차단당한다. 電子주게基들은 아민의 陽性子添加를 촉진시키지만, 알킬화反應은 지체시킨다. 따라서 심하게 장애받는 아민類의 塩基度와 親核性度는 상반된 관계를 나타낸다. 有機塩基는 쉽게 陽性子가 添加되는 비교적 약한 親核体이지만, 적당히 장애받는 아민은 一次 또는 二次아민類의 四次암모늄화합물로의 직접알킬화反應에서 陽性子받게로 사용될 수 있을 것이다. 따라서 본 實驗에서는 2,6—dimethyl pyridine의 존재하에서 methyl iodide와 aniline및 aniline의 置換誘導体들의 四次化反應이 전술한 개념의 타당성을 검토하기 위하여 수행되었다.

材料 및 方法

實驗材料

본 實驗에 사용된 시약은 日本 Wako 및 CiCa製 시약 1급을 사용하였고, aniline誘導体들은 필요에 따라 蒸溜나 再結晶했다. mp측정은 Fisher-Johns, Melting point Apparatus, 원소분석은 C. H. N. analyzer(F & M, model 150), 水素化는 Parr Instrument Co., Inc., Moline Ⅲ을 사용하였다.

實驗方法

(1) 一般的인 四次化反應[12)]

적당한 溶媒에 aniline 또는 aniline誘導体와 2,6—dimethylpyridine의 당량몰양을 넣고, 과량의 methyl-iodide를 가한다. (TableⅡ. 참고) 반응은 發熱反應이므로 methyl iodide를 서서히 가해 주거나 反應混合物을 冷却시켜 주는 것이 바람직하다, 반응이 완결된 후 四次生成物이 완전히 침전될 때까지 수시간동안 室溫에서 방치시켜준다. 침전물을 acetone으로 洗滌하여 眞空乾燥시키고 잔류해 있는 2,6—dimethylpyridine·HI를 제거시키기 위해 四次암모늄塩을 methanol-Ether 혼합용매나 acetone으로 再結晶시킨다. 有機溶媒에 대한 四次암모늄화합물의 溶解度는 물이 존재하면 크게 증가하므로 溶媒는 사용직전에 乾燥시켜야 한다. 生成된 四次암모늄요의 오드화물은 원소분석과 mp측정으로 확인하였고,[13)] 수율등은 TableⅢ에 주어졌다.

(2). 4-(Methoxypheny) trimthylammonium iodide의 合成

4—(Methylaniline 2.8g을 N,N-dimethyformamidel 15㎖에 녹이고, 氷浴에서 冷却시킨 후, 2,6—dimeth-

ylpyridine 4.9g과 Methyl iodide 16g을 가하여 약 30mins 동안 氷浴에서 冷却시키고 다시 1.5hrs 동안 室溫에서 방치하면 생성물이 완전히 침전된다. 침전생성물은 acetone 150㎖에 넣어 室溫에서 10mins.동안 교반시킨후 여과·건조시키면, mp가228~229°인 흰색결정 5.8g (수율, 87%)이 얻어진다. 원소분석은 TableⅣ에 나타내었다.

(3) 5—(Dimethylcarbamoyloxy)-1,3-phenylenebis (trimethylammonium iodide)의 合成(Ⅳ)

3,5-Dinitrophenol(Ⅰ)) 3.95g, dimethylcarbamoyl chloride 2.3g 그리고 triethylamine 4㎖를 benzene 100㎖에 넣고 4hrs.동안 환류시킨 후, triethylamine·HCl을 여과해 제거하고, 거른액은 0.1N-NaOH로 洗滌하고 Na_2SO_4로 乾燥시킨다. Ethanol 20㎖에 가하면 粗 3,5-dinitrophenyl dimethylcarbamate(Ⅱ) 가 침전되고, ethanol-물에서 再結晶 시키면 mp가 78~79°인 황색결정이 얻어진다. 원소분석 $C_9H_9N_3O_6$, Calcd. : C, 42.4 ; H, 3.5 ; N, 16.5, Found. : C, 42.7 ; H, 3.5 ; N, 16.3. 무수 ethanol 20㎖에 3,5-dinitrophenyl dimethylcarbamate (Ⅲ) 510㎖과 platinum oxide 200㎖을 넣고 Parr apparatus에서 20mins.동안 수소 6mole을 흡수시켜 水素化시킨다. 여과에의해 觸媒를 제거하고 거른액을 蒸發시키면 3,5-diaminophenyl dimetkylcarb-amate(Ⅲ)가 잔류된다. 이 잔류물을 N,N-dimethylformamide 5㎖에 용해시키고 2,6-dimethylpyridine 0.9㎖와 methyl iodide 3g을 가하여 12hrs.동안 室溫에서 방치시킨다. 침전생성물을 methanol-ether로 再結晶시키면 5-(dimethylammonium iodide) (Ⅳ)가 670㎎(수율,63%)가 얻어진다. 원소분석 및 mp는 Table Ⅳ에 수록되어 있다.

結果 및 考察

2,6-Dimethylpyridine의 pKa값 (6.77)은 aniline (4.65), N-methylaniline(4.89), 또 N,N-dimethylailine(5.07)보다는 크고, 더 느리게 알킬화[3)'5)]되므로 有機塩基로 적합하고 거의 모든 溶媒에 가용성이다. 그리고 trimethylphenylammonium iodide와 2,6-dimethylpyridine hydroiodide는 Table Ⅰ에 나타난 것과 같이 溶解度 차이에 의해 쉽게 분리할 수 있다.

Table 1. Solubilities of $C_6H_5N(CH_3)^+{}_3I^-$ and 2,6-dimetylpyridine salts.

Compound	DMF 25° g/100㎖	Acetone 25。 g/100㎖	Acetone 56° g/100㎖
$C_6H_5N(CH_3)^+{}_3I^-$	13	0.15	0.5
2,6-dimethylpyridine HI	60	2.5	7.0
2,6-dimethylpyridine MeI	6	0.16	0.4

[a]The data were obtained by saturating the solvet with a known quantity of the salt and weighing the undissolved material.

반응물들의 농도와 용매의 선택은 四次암모늄塩의 分離 및 精製에 중요한데, 여러 觸媒中에서 aniline의 각 농도에서 얻어진 trimethylphenylammonium iodide의 수율을 Table Ⅱ에 수록하였다.

Aniline(1당량), 2,6-dimethylpyridine(2당량) 및 과량의 methyliodide의 혼합용액을 생성물의 침전이 완결될때까지 室溫에서 방치하였고, 생성물은 mp로 純度를 측정하였다. Aniline은 methyl iodide와 四次단계로 알킬화될때 HI 2當量을 발생시킨다.

따라서 중간체인 二次 및 三次아민 類들의 요오드화수소화물로부터 2,6-dimethylpyridine 2當量이 遊離되어야 한다. 또 과량의 알킬화시약이 바람직하지만, 과량의 陽性子받게가 2,6-dimethylpyridine methiodide의 생성을 최소로 되게 하는 것은 피해야한다.

TableⅢ에 보인 것처럼, 일반적인 四次化反應은 3.86 (4-bromoaniline)부터 5.34(4-methoxyaniline)까지의 pKa범위내의 芳香族아민類에서 성공적으로 수행되었다.[4)] 3-Nitroaniline(pKa=2.45)[11)]과의 반응은 同量의 2,6-dimethylpyridine을 포함하는 생성혼합물로 끝나는데, 이는 pKa가 2.45~3.86사이인 아민류에 대해서

Table 2. Yields of $C_6H_5N(CH_3)^+{}_3I^-$ as a function of Concentration in various Solvents at 25°.

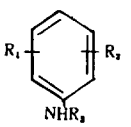
Solvent	Molarity of aniline	Yield, %
Acetone	0.054	0
Acetone	0.108	76
Acetone	0.215	Mixture[a]
DMF[b]	0.54	0
DMF[b]	0.90	28
DMF[b]	1.28	49
DMF[b]	1.54	59
DMF[b]	2.69	Mixture[a]
MeOH	0.54	22
MeOH	0.72	29
MeOH	2.15	49
MeOH	3.85	52
MeOH	10.0	Mixture[a]
CH_3CN	0.54	29
CH_3CN	0.67	29
CH_3CN	0.90	Mixture[a]
EtoAc	0.108	Mixture[a]
EtoAc	0.215	Mixture[a]
Benzeen	0.154	Mixture[a]

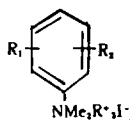
[a]The mixture consist of $C_6H_5N(CH_3)^+{}_3I^-$ and 2,6-dimethylpyridine HI. [b]N, N-Dimethylformamide.

는 2,6-dimethylpyridine의 유용성이 낮아지는 것을 나타내는 것이다. Table Ⅲ에 나타낸 농도들에서 四次 암모늄生成物은 반응용액으로부터 침전되어 나오는데, 농도가 크면 혼합물이 되고 낮으면 침전이 잘 생성되지 않는다.

N-Phenylbenzylamine (pKa=4.04)은 benzyldimethylphenylammonium iodide를 형성하는 알킬화반응에서 25%의 2,6-dimethylpyridine methiodide를 포함하는 혼합물로 얻어지는데, 이때는 출발 二次아민의 立体障碍는 알킬화반응 속도를 2,6-dimethylpyridine methiodide의 생성수준으로 감소시키기에 충분하다. 혼합물은 methanol에서 2,6-dimethylpyridine methiodide의 溶解度가 작기때문에 쉽게 分離시킬 수 있다. 불안정한 作用基를 가지고 있는 아민類의 직접四次化 反應에 대한 例로서 3-(dimethylcarbamoyloxy)-phenyltrimethylammonium iodide(Prostigmine iodide)와 bisquaternary carbamate인 5-(dimethylcarbamoyloxy(-1,3-phenylenebis(trimethylammonium iodide)(Ⅳ)를 合成했다. 전자는 2-aminophenol의 dimethylcarbamate ester로 부터 합성되었고, 후자는 Scheme Ⅰ에 나타낸 것과 같다.

Table 3. Aniline derivatives Quaternized with Methyl iodide in the presence of 2,6-Dimethylpyridine

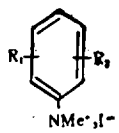




R₁	R₂	R₃	pka	Solvent	Molarity of Aniline derivatives	R₁	R₂	R₃	Yield %
H	H	H	4.65[5]	Acetone	0.054	H	H	Me	76
4-Me	H	H	5.08[14]	Methanol	2.16	4-Me	H	Me	53
4-OMe	H	H	5.34[4]	DMF	1.53	4-OMe	H	Me	87
4-Br	H	H, HCl		Acetone	0.108	4-Br	H	Me	76
4-Br	H	H	3.86[4]	DMF	2.09	4-Br	H	Me	97
4-OH	H	H	5.31[4]	DMF	2.18	4-OH	H	Me	60
3-OH	H	H	4.31[14]	DMF	2.18	3-OH	H	Me	66
H	H	Me	4.89[5]	MeOH	2.70	H	H	Benzyl	67
H	H	Benzyl	4.04[5]	MeOH	2.20	H	H	Me	71
3-NH_2	H	H	4.88[14]	DMF	2.15	3-$NM^+{}_3I^-$	H	Me	67
3-NH_2	5-$OCONMe_2$	H		DMF	0.40	3-$NMe^+{}_2I^-$	5-$OCONMe_2$	Me	63
3-$OCONMe_2$	H	H		MeOH	0.58	3-$OCONMe_2$	H	Me	94

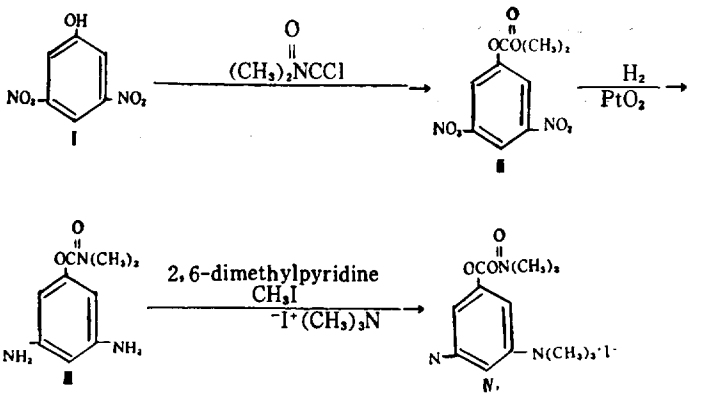
[4],[5],[14]References.

Table 4. Analytical Data.



R_1	R_2	m.p., °C	Formula	Calcd., % C	H	I	N	Found., % C	H	I	N
4-OMe	H	228—229	$C_{10}H_{16}INO$	41.0	5.5	43.3	4.8	41.2	5.6	43.2	4.9
3-$NMe^+{}_3I^-$	H	182—183	$C_{12}H_{22}I_2N_2$	32.2	5.0	56.6	6.2	32.0	5.2	56.6	6.3
3-$NMe^+{}_3I^-$	5-$OCONMe_2$	183—184	$C_{15}H_{27}I_2N_3O_2$	33.7	5.1	47.4	—	33.7	5.3	47.0	—

Scheme 1.



이 실험에서 iodide가 아닌 다른 음이 온을 필요로 한다면, 四次암모늄의 iodide는 보통의 ion교환방법으로 교환할 수 있다.[15]

摘　　要

一次 및 二次아민類는 直接알킬화方法으로 四次까지 전부 알킬화되었고, 알킬화反應速度에 의하여 측정된 親核性度는 매우 감소되는 것으로 나타나기 때문에 立体障碍를 받는 아민類의 陽性子添加에서 立体障碍가 많은 영향을미치지 않는다는 것을 알 수 있었다. 반응 아민類보다 塩基의 세기가 더 큰 有機塩基는 알킬화反應에서 發生되는 酸과 結合하는데 쓰여졌고, pKa값이 3.86~5.34인 aniline과 그의 誘導体들은 立体障碍를 받는 塩基이지만 더 큰 pKa값을 갖는 2,6-dimethylpyridine의 존재하에서 완전히 메틸화됨을 볼 수 있었다.

引 用 文 獻

4. Biggs, A. I. and R. A. Robinson, *ibid.*, 1961. 388.
6. Brown, H. C. and X. R. Mihm, J. Amer. Chem. Soc.1955, **77**, 1723.
7. Brown, H. C. and A. Cahn, *Ibid.*1955, **77**, 1715.
8. Brown, H. C. *et al.*, *ibid.*1956, **78**, 5375.
9. Ceska, G. W. and E. Grunwald, *ibid.*1967, **89**, 1371.
3. Clarke, K, and K. Rothwell, J. Chem. Soc. 1960, 1885.
10. Fischer, A. *et al.*, J. Chem. Soc.1964, 3596.
5. Folkers, E. and O. Runquist, J. Org. Chem. 1964, **29**, 830.
2. Hall, H. K. Jr., J. Amer. Chem. Soc.1957, **79**, 5441.
11. Hall, H. K. Jr., J. Amer. Chem. Soc.1957, **79**, 5444.
1. Jaffe H. H. Chem. Rev.1953, 53, 191.
15. Markowitz, M. M. J. Org. Chem.1957, **22**, 983.
14. Pascal, P. Compt. Rend.1966, **262C**, 1196.
13. Shriner, R. L. R. C. Fuson and D. Y. Curtin, "The Systematic Identification of Organic Compounds", 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y., 1964, pp.335—337; Tables for Identification of Organic Compounds", C. D. Hodgmann, Editor-in-Chief, Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland, Ohio, 1960, pp.183—188.
12. Sommer, H. Z. and L. L. Jackson, J. Org. Chem., 1970, **35**(5), 1538.