

# Copper Nitrate와 Copper Carbonate를 촉매로 이용한 Indole의 N-Arylation 연구

이준영 · 양민호 · 백승욱<sup>†</sup>

계명대학교 공과대학 화학시스템공학과  
(2008년 8월 25일 접수, 2008년 9월 27일 채택)

## A Study on N-Arylation of Indole Using Copper Nitrate or Copper Carbonate as a Catalyst

Jun Young Lee, Min Ho Yang, and Seung Uk Paik<sup>†</sup>

Department of Chemical System Engineering, Keimyung University, Daegu 704-701, Korea  
(Received August 25, 2008; accepted September 27, 2008)

N-Arylation에 대한 경제적이고 실용적인 촉매시스템을 찾기 위하여 indole을 이용한 다양한 반응조건에서 실험이 수행되었으며, 결과적으로 본 연구에서 처음 시도한 copper nitrate와 copper carbonate가 다른 copper계 촉매나 palladium 촉매에 유사하거나 더 우수한 반응성을 보여주었다. Copper nitrate 촉매를 사용하는 경우에는 다양한 리간드 중에서 *N,N'*-dimethylethylenediamine 리간드가 더 효과적이었으며 copper carbonate 계에서는 ethylenediamine 리간드가 더 적합한 것으로 판명되었다.

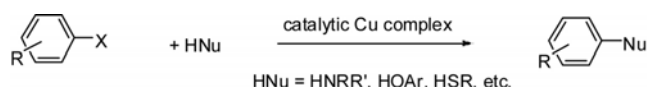
N-Arylation of indole with aryl iodides has been achieved by employing copper nitrate or copper carbonate as a catalyst, which might be more practical and economical over any other copper- or palladium-based catalysts for industrial applications. *N,N'*-dimethylethylenediamine was found to be the most effective with copper nitrate catalyst systems, while ethylenediamine was the most active with copper carbonate.

**Keywords:** arylation, copper nitrate, copper carbonate, indole

### 1. 서 론

지방족이나 방향족 아민의 질소 원자에 방향족 아릴기가 결합된 N-aryl계 화합물들은 alkaloid와 같은 천연물이나, 의약, 농약 등과 같은 생리 활성물질 뿐만 아니라, 최근 수요가 증가하고 있는 유기 반도체나 전기전도성과 기계적 강도를 지니는 유기소재를 제조하는데 많이 이용되고 있다[1]. 예로서 arylamine계 화합물들은 전기전도성 고분자의 단위체로서 사용되며 또한 high spin polyradical, 그리고 유기 photoreceptor 및 유기EL 소자를 구성하는 주요 구성 성분으로서 사용되고 있다[2].

이와 같은 IT분야와 의약 등 다양한 분야에 이용되는 N-aryl unit을 가지는 화합물들의 응용성 증대와 더불어 이들 화합물의 합성 방법에 대한 연구가 많이 진행되고 있다[3]. 현재까지 알려진 N-aryl unit을 가지는 화합물의 합성은 aryl halide와 아민 또는 질소 원자를 가지고 있는 친핵체를 이용한 aromatic nucleophilic substitution 방법이 이용될 수 있으나, 이 방법은 aryl halide 자체가 상당히 반응성이 커야지만 쉽게 반응이 진행된다는 단점을 가지고 있기 때문에 실용적인 합성방법이 되지 못한다. 또한 고전적인 방법으로 알려진 Ullmann-type 반응은 20세기 초에 알려진 반응으로 구리계 촉매를 이용하여 aryl halide와 아민을 높은 온도에서 반응시켜 N-aryl unit을 가지는 화합물을 얻는 방법이다[4].



초기에 구리 금속이나 금속염을 사용하는 Ullmann 반응은 실제적인 생산을 위하여 산업계에 적용되어 왔지만 150 °C 이상의 고온과 과량의 구리 화합물을 사용하여야 하기 때문에 경제성과 응용성 및 환경적인 측면에 많은 단점을 가지고 있다[5]. 이러한 단점을 개선하는 방법으로서 palladium을 촉매로 사용하는 N-arylation 방법들이 보고되고 있으나 특정 작용기를 가지고 있는 aryl halide에 따른 반응의 응용성과 palladium 가격에 따른 경제성 등을 고려할 때 copper를 촉매로 사용하는 것이 더 실용적인 것으로 판단된다.

최근에 이러한 Ullmann-type 반응의 단점을 개선하고 다양한 작용기를 가진 화합물에 적용하여 높은 수율에서 N-aryl unit을 가지는 화합물의 합성법 연구가 활발히 진행되고 있다. 이들 반응으로서는 aryl halide 대신에 arylboronic acid, arylbismuth, aryllead 등을 시약으로 사용하는 반응들이 보고되고 있으나 이들 반응은 bismuth, lead의 경우 독성이 있고 이들 반응시약들을 합성하여야 하는 어려움이 따른다[6]. 또한 CuI와 같은 다양한 copper salt와 리간드를 이용하는 방법들이 보고되고 있으며 이들 반응은 상당히 효율적인 반응을 알려지고 있으나 copper계 촉매, 리간드 등의 반응조건에 따른 수율 및 산업적 응용성의 측면에서 여전히 더 많은 연구가 필요

<sup>†</sup> 교신저자 (e-mail: paiksu@kmu.ac.kr)

**Table 1. N-Arylation of Indole with Copper Sources<sup>a)</sup>**

Catalyst	Yield (%) <sup>b)</sup>
CuI	44
Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	38
CuCO <sub>3</sub>	84
Cu/Zn Alloy, powder	70

a) Reaction conditions: Copper catalyst (5 mol%), ethylenediamine (20 mol%), and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.1 equiv) in toluene at 110 °C. b) Isolated yield.

한 실정이다.

본 연구에서는 N-arylation에 대한 Cu계 촉매를 이용하여 좀 더 경제적 조건에서 효율적인 N-Arylation을 통한 N-aryl unit을 실용적으로 합성 할 수 있는 Cu계 촉매시스템의 개발을 시도하였다. 연구를 용이하게 수행하기 위하여 기질분자로 indole을 이용하고 다양한 aryl halide와 반응에 첨가되는 리간드, 염기, 용매들의 조건을 다양하게 변화시켜, 반응성에 대한 조사를 수행하였다.

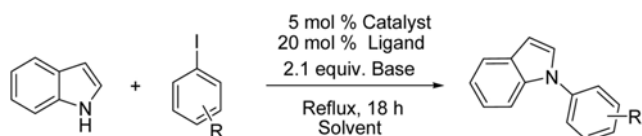
## 2. 실험

### 2.1. 실험재료 및 사용기기

실험에 사용된 CuNO<sub>3</sub> 촉매는 copper(II) nitrate hydrate (99.999%, Aldrich)시약을 사용하였고, CuCO<sub>3</sub> 촉매는 copper(II) carbonate (basic, Aldrich)를 사용하였으며 그 밖에 시약과 용매들은 Aldrich에서 구입하여 그대로 사용하였다. 분석용 thin layer chromatography (TLC) plate는 precoated silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm E. Merck) 제품을 사용하였다. TLC 상에서 분리된 물질들을 확인하기 위한 UV lamp는 Spectronics ENF-260c를 사용하여 확인하였다. 화합물의 분리를 위해 수행한 flash column chromatography는 silica gel 60 (230~400 mesh, ASTM, Merck)을 사용하였다. 화합물의 구조분석을 위해 사용한 <sup>1</sup>H NMR spectrum은 BZH31-400 (400 MHz, Bruker)를 이용하여 확인 하였으며, NMR 용매로는 0.05% tetramethylsilane을 internal standard로 사용한 chloroform-D 99.8%와 methyl alcohol-D<sub>4</sub> 99.8% (ALDRICH®)를 사용하였다.

### 2.2. 실험방법

N-Arylation을 위한 본 연구에서는 아민 화합물로서 생리활성 물질 연구에 많이 이용되고 있는 indole을 선택하고 Scheme 1에서 보여주는 바와 같이 반응조건을 변화시키며 반응을 진행하였다. 내용 중 따로 언급이 없을 경우 기질분자로 indole을 사용하고, 3-iodoanisole (1.2 equiv), 약 5 mol% 촉매, 약 2 equiv의 염기, 20 mol%의 리간드와 용매로 toluene을 사용하고, reflux condenser를 장치 한 후 18 h 동안 일정한 온도, 상압 조건 하에서 magnetic bar를 넣고 hot plate 위에서 교반하였다. 반응 종료 후 glass filter에 celite를 적당량 깔고 여과하여 고체 부분을 제거한 여액을 얻었다. 얻어진 여액은 rotary evaporator를 이용해 용매를 완전히 제거하여 점성이 높은 액체를 얻었다. 혼합물인 액체는 flash chromatography를 통해 분



**Scheme 1. N-Arylation of indole with aryl iodides.**

**Table 2. Base Effect on N-Arylation of Indole<sup>a)</sup>**

Catalyst	Base	Yield (%) <sup>b)</sup>
CuI	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	44
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	75
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6
	CuCO <sub>3</sub>	36
	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	≤5
	NaHCO <sub>3</sub>	≤5
	40% KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	47
	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		90
CuCO <sub>3</sub>		37
Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		≤5
CuCO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	≤5
	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	84
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	92
Cu/Zn	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	70

a) Reaction conditions: Copper catalyst (5 mol%), ethylenediamine (20 mol%), and base (2.1 equiv) in toluene at 110 °C. b) Isolated yield.

리하였다. Flash column은 내부 직경이 15 mm이고, 내부에 채워진 고체상은 silica gel을 이용하였으며, 이동상은 ethyl acetate : hexane (1 : 20 ~ 30) 혼합용액을 이용하였다. 이렇게 얻어진 순수한 물질은 TLC를 이용하여 일차적으로 확인하고, <sup>1</sup>H NMR spectrum을 이용하여 확인하고, 수율을 측정하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1. Copper계 촉매

지금까지 보고된 copper계 촉매는 Cu, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, CuSO<sub>4</sub>, CuO, CuI 등이 다양하게 보고되고 있으며 이중에서도 반응성이 좋은 촉매는 구리 +1가 촉매인 CuI가 대표적인 촉매로서 보고되고 있다. 본 연구에서는 +1가 이외에도 Cu/Zn 합금 촉매와 구리 +2가 촉매로서 N-arylation 위하여 문헌상에 그의 보고되지 않고 값이 싼 CuNO<sub>3</sub>와 CuCO<sub>3</sub>를 촉매로 사용하였고 리간드로서 ethylenediamine, 염기로 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 110 °C (12 h)에서 반응을 조사하였다. Indole과 3-iodoanisole와의 반응결과는 Table 1에서와 같다.

일반적으로 높은 반응 수율을 보여주는 CuI를 사용하였을 경우 염기로 ethylenediamine을 사용하였을 때 반응 수율이 낮았으며 (44%), 구리 금속만을 사용하였을 경우 반응이 전혀 이루어지지 않았으나, 구리에 아연이 첨가된 구리/아연 합금의 경우 70%의 반응 수율을 보여주었다. 특히 N-arylation을 위하여 본 연구에서 처음 사용된 copper nitrate와 copper carbonate의 경우 copper iodide와 비교해 그 반응수율이 비슷하거나 더 우수하였기 때문에 이들 사용의 경제성 등을 고려할 때 잠재적 공업적 가능성을 보여주었다.

### 3.2. 다양한 염기의 효과

위 반응의 결과로 선택된 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuCO<sub>3</sub>와 일반적으로 많이 알려진 CuI 3가지 촉매에 염기를 달리하여 반응의 수율을 조사하

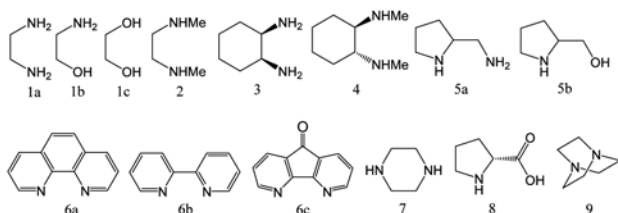
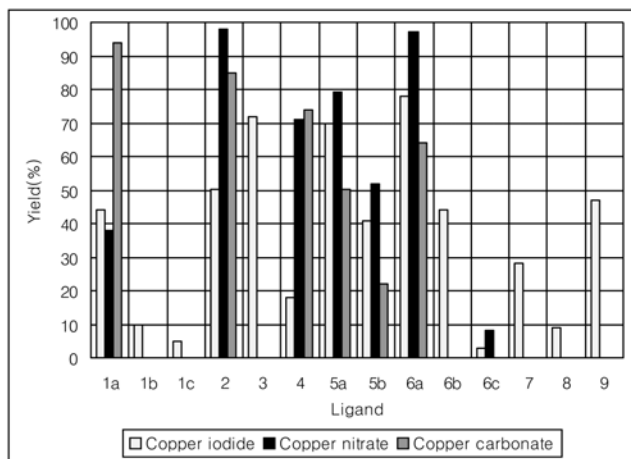


Figure 1. Effect of Various Ligands on N-Arylation of Indole.

였으며 그 결과는 Table 2에서와 같다. 반응조건은 Scheme 1을 따랐으며, 반응농도로서 0.3 M toluene을 이용하여 120 °C에서 18시간 동안 반응 후 생성물을 조사하였다.

촉매로 CuI를 사용한 경우 다양하게 사용된 염기 중에서  $K_3PO_4$ 와  $Cs_2CO_3$ 가 상대적으로 좋은 수율을 보여주었으며 다른 문헌에 보고된 것과 같이  $Cs_2CO_3$ 가 이 반응에서는 더 우수한 수율을 보여주었다[7]. 본 연구에서 사용된  $CuNO_3$  촉매와  $CuCO_3$  촉매에서도  $Cs_2CO_3$ 가  $K_3PO_4$ 보다 약간 우수한 90% 이상의 수율을 보여주었다.

### 3.3. 리간드 변화 효과

반응은 Scheme 1에 따라 촉매로  $Cu(NO_3)_2$ ,  $CuCO_3$ , CuI 3가지 촉매를 사용하였으며, 반응농도로서 0.3 M toluene을 이용하고 염기로는  $K_3PO_4$ 를 사용하여 반응 생성물을 조사하였다(110 °C, 18 h).

Figure 1에서  $Cu(NO_3)_2$ 와  $CuCO_3$ 의 반응성이 특정조건에서 CuI와 비교해 비슷하거나 다소간 우수한 것을 보여준다.  $Cu(NO_3)_2$  촉매의 경우 질소 원자에 양쪽에 메틸기를 가지고 있는 리간드 2 (*N,N'*-dimethylethylenediamine)가 반응성이 가장 좋으며, 다음으로 6a, 5a, 4의 순으로 나타났다.  $CuCO_3$ 의 경우 ethylenediamine인 리간드 1a가 반응성이 가장 좋으며, 다음으로 2, 4, 6a의 순으로 나타났다. 또한 리간드 1a, 1b, 1c와 5a, 5b의 비교에 의하여 N-arylation에서 리간드가 전자쌍 공여를 위하여 산소 원자를 갖는 경우보다 질소 원자를 갖는 경우가 훨씬 효과적인 것으로 나타났다. 그리고 ethylenediamine계 리간드의 경우, 양쪽 질소에 N, N'-dimethyl 그룹을 가질 때 반응 수율이 우수하였다.

### 3.4. $CuCO_3$ 의 촉매 또는 염기로서의 효과

$CuCO_3$ 는 자체가 염기적 성질을 띠므로 촉매의 역할과 함께 염기의 역할을 동시에 수행 할 수 있을 것으로 생각 되어 다른 촉매

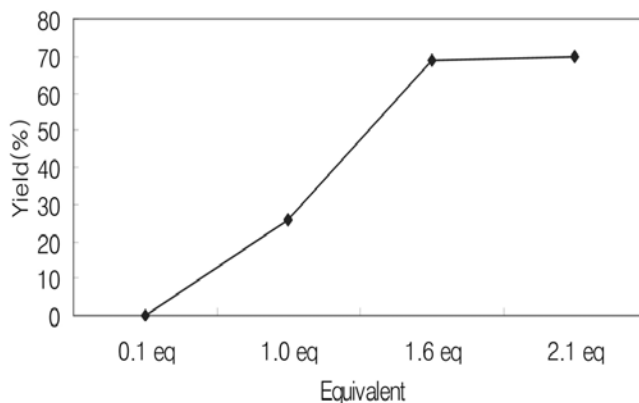


Figure 2. Effect of Catalyst Loading with  $CuCO_3$ .

Table 3.  $Cu(NO_3)_2$  Catalyzed N-Arylation of Indolea)

Product	Yield (%) <sup>b</sup>	Product	Yield (%)
	98		57
	95		71
	83		No Reaction

a) Reaction conditions:  $Cu(NO_3)_2$  (5 mol%), *N,N'*-dimethylethylenediamine (20 mol%), and  $Cs_2CO_3$  (2.1 equiv) in toluene at 110 °C. b) Isolated yield.

와 염기 없이  $CuCO_3$ 의 양에 따른 수율의 변화를 Scheme 1에 나타낸 조건으로 조사하였다.

다른 염기없이 촉매량인 약 0.1 당량의  $CuCO_3$ 를 사용하였을 경우 원하는 생성물이 얻어지지 않았으며  $CuCO_3$ 의 양을 증가함으로써 수율이 증가함을 보여주었다(Figure 2).  $CuCO_3$ 의 양을 약 1.6 당량정도 증가시켰을 때 약 70%의 수율로 생성물이 얻어졌으며, 더 이상  $CuCO_3$  양의 증가는 수율에 크게 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

### 3.5. 다양한 aryl halide에 대한 $Cu(NO_3)_2$ 촉매의 적용

다양한 실험자료를 바탕으로 공업적으로 활용 가능하다고 판단되는  $Cu(NO_3)_2$  촉매와 염기로서  $Cs_2CO_3$ 를 사용하고 리간드로서 *N,N'*-dimethylethylenediamine을 사용하여 aryl halide에 대한 반응성을 조사하여 Table 3과 같은 결과를 얻었다.

Table 3에서 보여주는 바와 같이 전자를 잡아당기는 효과를 가지고 있는 4- 또는 3-chlorophenyl iodide인 경우 수율이 57~71% 정도로 약간 낮았으나, 3-iodoanisole, 2-iodothiophene 또는 iodobenzene와 같이 일반적인 aryl iodide인 경우 80% 이상의 좋은 수율을 보여주었다.

## 4. 결 론

N-Arylation을 위한 Cu계 촉매로 사용되는 금속 또는 염들은 다

양한 산화상태의 형태로 존재하며 이들 화합물의 상태, 물리적 상태 등에 따라 N-arylation의 수율, 반응성 등이 크게 영향을 받는다.

실험결과에 따르면, 동일한 촉매와 리간드를 사용했을 때 염기조건으로는  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 가 가장 반응수율이 높게 나타났다. N-Arylation을 위하여 본 연구에서 처음으로 사용된  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  촉매 조건에서는 적합한 리간드로서 *N,N'*-dimethylethylenediamine이 우수한 것으로 나타났으며  $\text{CuCO}_3$  촉매 조건일 때는 ethylenediamine이 적합한 것으로 나타나고 있다.

본 연구에서 사용한  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{CuCO}_3$  촉매가 N-arylation 연구에 많이 사용되고 있는  $\text{CuI}$  촉매에 비교하여 공업적으로 적용시 경제적인 측면에서 유리하다고 판단된다. 또한  $\text{CuI}$ 를 사용한 실험에서는 일반적으로 무수상태에서의 실험진행으로 반응이 수행되고 있으나 본 연구에 사용된  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 와  $\text{CuCO}_3$ 는 수화물 형태로서 무수상태의 조건을 필요로 하지 않았다는 점에서도 장점을 보여주었다.

## 감 사

본 연구는 계명대학교 기업접목형 인력양성 사업단의 연구비 지원 사업의 일환으로 수행되었으며 귀 사업단에 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. (a) F. He, B. M. Foxman, and B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6417 (1998). (b) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, and M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **102**, 1359 (2002).
2. T. Manifar, S. Rohani, T. P. Bender, H. B. Goodbrand, R. Gaynor, and M. Saban, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44**, 789 (2005).
3. (a) M. Sainsbury, *Tetrahedron*, **36**, 3327 (1980). (b) S.V. Ley, and A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5400 (2003). (c) G. R. Martinez, K. A. M. Walker, D. R. Herschfield, J. J. Bruno, D. S. Yang, and P. J. Moloney, *J. Med. Chem.*, **35**, 620 (1992). (d) P. Lopez-Alvarado, C. Avandano, and J. C. Menendez, *J. Org. Chem.*, **61**, 5865 (1996). (e) H. M. Lee and S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **2**, 2053 (2000).
4. F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 2382 (1903).
5. A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7727 (2001).
6. (a) R. J. Sorenson, *Org. Chem.*, **65**, 7747 (2000). (b) G. I. Elliott and J. P. Konopelski, *Org. Lett.*, **2**, 3055 (2000). (c) J. C. Antilla and S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **3**, 2077 (2001).
7. (a) S. K. Kang, D. H. Kim, and J. N. Park, *Synlett*, **3**, 427 (2002). (b) M. Wolter, A. Klapars, and S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **3**, 3803 (2001).