

포스핀촉매를 리용한 α -아미노니트릴과 알렌의 [4+2] 고리화반응으로부터 테트라히드로피리딘유도체의 합성

장호철, 백학룡

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《세계최신과학기술의 성과를 널리 받아들이지 않고서는 나라의 과학기술을 최단기간에 전반적으로 세계적수준에 올려세울수 없습니다.》(《김정일선집》 증보판 제15권 500페이지)

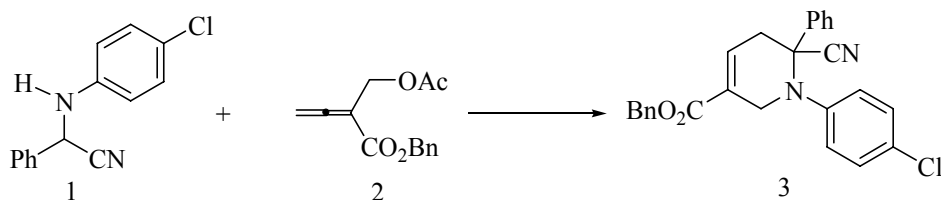
아자헤테로고리화합물들은 생물활성물질들을 합성할 때 모체구조로 많이 쓰이고있는데 그가운데는 테트라히드로피리딘이나 피페리딘과 같은 6원헤테로고리화합물들도 있다.[1] [4+2]고리화반응은 이러한 6원헤테로고리화합물들을 제조하는 가장 일반적인 방법들중의 하나이다.[2] 그러나 포스핀촉매를 쓸 때 α -아미노니트릴을 C,N-디친핵반응물질로, 알렌을 C4공액디엔물질로 리용하여 기능화된 테트라히드로피리딘[3-5]을 합성하는 방법은 아직 연구되지 않았다.

론문에서는 이에 대한 기초연구를 진행하여 합리적인 합성조건을 찾고 분리분석을 진행하였다.

실험 방법

반응에 리용된 모든 시약들은 분석순이며 반응은 불활성분위기에서 진행하였다. 잘 말리운 반응관에 2-((4-클로로페닐)아미노)-2-페닐아세토니트릴(1, 0.2mmol), 해당한 염기(0.26mmol)와 촉매(20% 물분률)를 용매 2mL와 함께 넣고 다음 반응용매 2mL에 푼 벤질-2-(아세톡시메틸)부타디엔-2,3(2, 0.24mmol)을 질소분위기에서 40min동안 적하하였다. 반응생성물은 얇은층크로마토그래프(TCL)로 분리하였다. 반응이 끝난 다음 감압증류하여 조제품혼합물을 얻고 이 혼합물을 탑크로마토그래프(고정상으로는 실리카겔을, 이동상으로는 초산에틸 : 석유에테르=1 : 5~1 : 10을 리용한다.)로 정제하여 생성물(3)을 얻는다.

반응식은 다음과 같다.



실험결과 및 고찰

염기의 영향 염기의 역할은 [4+2]고리화반응을 진행하는데서 매우 중요하다.(표 1)

표 1. 포스핀촉매존재하에서 [4+2]고리화반응에 미치는 염기의 영향

No.	촉매	염기	용매	거둠률/%
1	PPh ₃	Na ₂ CO ₃	톨루올	52
2	PPh ₃	K ₂ CO ₃	톨루올	56
3	PPh ₃	—	톨루올	7
4	PPh ₃	DABCO	톨루올	흔적
5	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	톨루올	66

표 1에서 보는바와 같이 촉매의 존재하에서 [4+2]고리화반응을 톨루올용매속에서 진행시켰으며 목적하는 생성물(3)은 PPh₃(20%)과 Na₂CO₃(130%)일 때 52~56%의 거둠률로 얻어졌다. K₂CO₃을 리용하는 경우 Na₂CO₃을 리용한 경우와 비슷한 결과가 얻어지고 Cs₂CO₃을 리용할 때에는 목적하는 생성물의 거둠률이 66%로 증가하였다. 염기가 없을 때에도 화합물 3은 7%정도 생기었다.

DABCO(1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄)를 쓸 때에는 미량의 생성물만이 얻어지고 대부분의 반응물 1은 이민으로 산화되었다. 이로부터 적합한 염기로 Cs₂CO₃을 선정하였다.

용매의 영향 PPh₃촉매를 리용할 때 용매의 효과를 검토하였다.(표 2)

표 2. 포스핀촉매하에서 [4+2]고리화반응에 미치는 용매의 영향

No.	촉매	염기	용매	거둠률/%
1	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	벤졸	66
2	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	톨루올	66
3	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	PhCF ₃	38
4	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	Et ₂ O	36
5	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	DCM	17
6	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	THF	8
7	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	흔적
8	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	<i>n</i> -헥산	흔적

표 2에서 보는바와 같이 [4+2]고리화반응은 상대적으로 극성이 작은 용매인 톨루올이나 벤졸에서 잘 진행되었다. PhCF₃, Et₂O, DCM, THF를 리용하는 경우에는 거둠률이 낮아졌다. 반응은 *n*-헥산이나 CH₃CN에서도 진행되었는데 흔적량의 생성물이 검출되었다. 이로부터 적합한 용매로 톨루올을 선정하였다.

촉매종류의 영향 촉매가 반응에 영향을 미치는 중요한 인자라는 사실에 기초하여 반응에 대한 여러가지 포스핀촉매들의 영향을 고찰하였다.(표 3)

표 3. [4+2]고리화반응에 미치는 촉매종류의 영향

No.	촉매	염기	용매	거둠률/%
1	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	톨루올	66
2	P(<i>p</i> -FC ₆ H ₄) ₃	Cs ₂ CO ₃	톨루올	55
3	PBu ₃	Cs ₂ CO ₃	톨루올	흔적
4	DABCO	Cs ₂ CO ₃	톨루올	흔적
5	DMAP	Cs ₂ CO ₃	톨루올	흔적
6	DBU	Cs ₂ CO ₃	톨루올	흔적
7	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	톨루올	37

표 3에서 보는바와 같이 방향족포스포핀화합물들인 PPh_3 이나 $\text{P}(p\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$ 은 모두 목적하는 고리화반응을 잘 진행시키는 촉매들이며 PPh_3 은 $\text{P}(p\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$ 보다 거동률이 더 높았다.

그러나 PBU_3 은 목적하는 생성물을 주지 않았는데 그것은 이 화합물들이 친핵성의 크기에 관계없이 모두가 고리화반응에 불리하기때문이다. 이로부터 적합한 촉매로 PPh_3 을 선정하였다.

생성물의 구조분석 합성한 물질의 구조분석을 위하여 수소핵자기공명스펙트르분석(^1H -NMR)과 탄소핵자기공명스펙트르분석(^{13}C -NMR), 고분해질량스펙트르분석을 진행하였다. 수소핵자기공명스펙트르(^1H -NMR)들은 300 혹은 500MHz로, 탄소핵자기공명스펙트르(^{13}C -NMR)는 125MHz로, CDCl_3 용매에서 핵자기공명스펙트르분석기(《AVANCE III 500》)로 측정하였으며 고분해질량스펙트르는 질량스펙트르분석기(《MicroTOF Q II》)로 측정하였다.

생성물의 ^1H -NMR스펙트르는 그림 1과 같다.

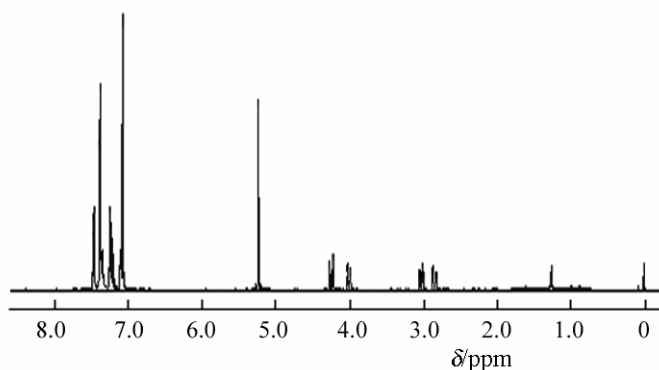


그림 1. 생성물의 ^1H -NMR스펙트르

헤테로고리에 있는 2개의 $-\text{CH}_2$ 에 해당하는 봉우리가 δ 2.82–3.05와 δ 3.99–4.26에서 나타났으나 α -아미노니트릴의 $\text{C}-\text{H}$, $\text{N}-\text{H}$ 에 해당하는 봉우리들은 나타나지 않았다. 방향족고리들에 해당하는 봉우리는 δ 7.07–7.48사이에서 모두 나타났다. 벤질기의 $-\text{CH}_2$ 에 해당하는 봉우리는 δ 5.23에서 뚜렷하게 나타났다.

생성물의 ^{13}C -NMR스펙트르는 그림 2와 같다.

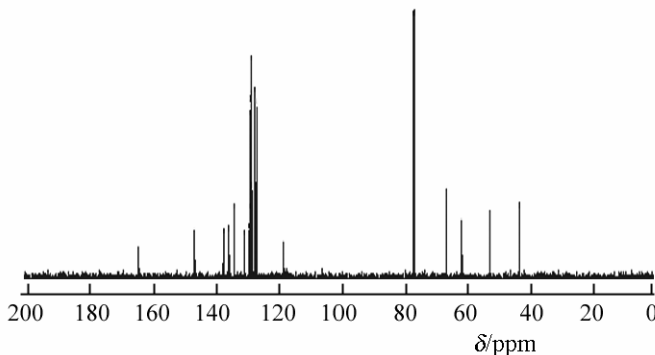


그림 2. 생성물의 ^{13}C -NMR스펙트르

4개의 sp^3 결합탄소의 봉우리는 δ 43.43–66.84사이에서 나타났고 카르복실기에 해당하는 봉우리는 δ 164.46에서만 나타났다.

생성물의 고분해질량스펙트럼분석결과 생성물의 질량값($[M+H]^+ = 429.136\ 4$)은 측정값 ($429.136\ 3$)과 근사하였다. 이로부터 목적하는 생성물이 정확히 합성되었다는것을 알수 있다.

맺 는 말

포스핀촉매를 리용한 2-((4-클로로페닐)아미노)-2-페닐아세토니트릴과 벤질-2-(아세톡시메틸)부타디엔-2,3의 [4+2]고리화반응을 연구하고 키랄탄소와 여러개의 치환기를 가진 테트라히드로피리딘을 합성하는 간단한 방법을 확립하였다. 그것은 PPh_3 을 촉매로 리용할 때 비교적 높은 거들률로 얻어졌다.

참 고 문 헌

- [1] A. M. Seayad et al.; Org. Lett., 12, 264, 2010.
- [2] Y. Hamachi et al.; Org. Lett., 18, 1634, 2016.
- [3] P. F. Hu et al.; Angew. Chem. Int. Ed., 52, 5319, 2013.
- [4] X. Y. Chen et al.; Org. Lett., 13, 1138, 2011.
- [5] X. J. Wang et al.; Angew. Chem. Int. Ed., 50, 5361, 2011.

주체107(2018)년 4월 5일 원고접수

Synthesis of Tetrahydropyridine Derivative through [4+2] Annulation Reaction of α -Aminonitrile and Allene Using Phosphine Catalyst

Jang Ho Chol, Paek Hak Ryong

We studied [4+2] annulation reaction of α -aminonitrile and 2-(acetoxymethyl)butadiene-2,3 using phosphine catalyst and synthesized functionalized tetrahydropyridine of bearing chiral carbon.

Key words: α -aminonitrile, [4+2] annulation, tetrahydropyridine