

2,3-디클로로-1,4-나프토퀴논의 다중고리화 반응

김순옥 · 박재경* · 홍사미
성신여자대학교 자연과학대학 화학과
(Received January 3, 1995)

Multicyclization Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-Naphthoquinone

Soon Ok Kim, Jae Kyoung Park* and Sa Mi Hong
Dept. of Chemistry, College of Natural Science, Sungshin Women's Univ.,
Seoul 136-742, Korea

Abstract—Aliphatic & aromatic compounds with two nucleophilic functional groups which were chosen as nucleophiles reacted with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone as a substrate to give cyclized products by nucleophilic vinyl substitution. And the trends in the syntheses of the heterocyclic compounds was studied and expounded. Besides, the biological activities of the products, especially activity as an agricultural chemical, were examined. Moreover 5-aminomethyl-2-pyrrolidinone was synthesized for the purpose of forming a polynuclear heterocyclic compound containing a similar structure of azasteroid. However only one chlorine of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone was replaced by an amino group of pyrrolidinone and cyclization did not take place.

Keywords □ 1,4-naphthoquinone, 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, 5-aminomethyl-2-pyrrolidinone, azasteroid.

최근 유기화학에서 친핵성 비닐치환반응은 포화 화합물에서의 친핵성 치환반응, 친핵성 방향족 치환반응, 카르보닐 탄소에서의 치환반응과 같은 고전적 분야보다 많은 연구가 이루어지고 있는 분야이다.¹⁻⁸⁾ 이 비닐치환반응은 보편적으로 카르보 음이온 중간체를 거치는 첨가-제거 메커니즘에 의해 진행되며, 친핵체가 공격하는 비닐탄소에 유발효과 혹은 공명효과로 음전하를 분산시키는 기능기가 있을 때 유리해진다. 이 기능기의 능력이 커질수록 첨가-제거 메커니즘을 통한 치환이 보다 쉽게 이루어질 수 있으며, 이런 작용기들로는 카르보닐기, 니트로기, 술폰기, 시아노기 등이 있다. 따라서 α , β -conjugated carbonyl system에서 역시 비닐치환반응이 유리하게 진행될 수 있다. α , β -conjugated carbonyl system에서는 α , β 두 위치가 모두 친핵체의 공격을 받을 수 있으며, 특히 1, 4-나프토퀴논의 경우 C-2, C-3가 모두 α , β 위치의 성격을 갖으므로 친핵체에 의하여 두 위치에서 모두

치환반응이 일어날 수 있다. 이런 성질을 이용하여 1,4-나프토퀴논을 고리화합물로 전환하는 것이 가능하다.

그러나 비닐치환반응에 의한 헤테로 고리화합물 합성을 시도함에 있어서 heterocyclic quinones이나 그 유도체들의 반응성에 관한 정보들은 단편적인 경향이 크며, 비교연구 실험이나 정량적인 연구에 대한 자료는 친핵성 첨가반응에 비해 대단히 적다.

따라서 본 연구에서는 α , β -conjugated carbonyl 화합물의 친핵성 비닐치환반응에서 친핵성 기능기들의 구조와 성질 및 반응조건에 따른 다중 헤테로 고리화합물의 합성 반응의 경향을 비교 설명하기 위하여, 2, 3-dichloro-1,4-naphthoquinone을 출발물질로 사용하고 두개의 친핵성 기능기를 가진 화합물들을 친핵체로한 일련의 고리화 반응을 수행하였다.

또한 합성된 화합물에 대해 생물학적 활성시험을 실시하여 체초와 살균효과를 검토함으로써 농약으로서의 활성을 갖는 물질의 합성도 기대하였다.

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

한편, 친핵체의 구조와 친핵성 기능기의 위치를 적절히 조절함으로써 스테로이드와 유사한 골격을 갖는 유용한 고리화합물의 합성 가능성을 기대하여, aminoalkylpyrrolidine를 친핵체로 합성하고, 이를 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone과 친핵성 치환반응을 시킴으로서 azasteroid계 화합물의 합성에 새로운 방법을 제시코져 하였다.

실험방법

재료 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 Aldrich 또는 Jessen사의 시약급을 정제없이, 용매는 Kanto, Junsei 및 동양화학 제품을 정제하지 않고 사용하였다. TLC 판은 Kiesel gel GF 254 silica gel을, column chromatography에는 Kiesel gel 60(70~230 mesh)와 유리관을 사용하였다. ^1H NMR Spectrum은 Varian의 EM 360A(60 MHz)과 Varian Gemini 300(300 MHz), 200(200 MHz)를 사용하여 얻었으며, TMS를 표준물질로 사용하였다. IR spectrophotometer는 Philips Pu 9712를 사용하였고, 녹는점은 Thomas-Hoover의 Capillary Melting Point Apparatus로 측정하였다.

다중 헤테로 고리화합물의 합성

2,3-Dihydronaphtho-2,3-b-1,4-dioxin-5,10-dione(1)— 질소 분위기에서, ethylene glycol 30 ml에 금속나트륨 0.5 g을 가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 서서히 가열하여 1시간 더 가열 교반한다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone 2.27 g을 추가하고 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 묽은 염산 용액으로 중화한 다음, 증류하여 물과 에틸렌 글리콜의 대부분을 제거한다. 물과 ethylacetate로 분별 추출한 후에 유기층을 column chromatography로 분리 정제한다. Hexane-ethylacetate 혼합용액으로 겔상의 화합물 1.87 g을 얻었다.

수득량; 1.87 g(74%)

^1H NMR[CDCl_3]δ: 7.87~8.22[m, 2H, aromat.], 7.50~7.82[m, 2H, aromat.], 4.35[s, 4H, 2CH₂]

IR[CCl_4 cm⁻¹]: 3050[aromatic CH], 1685[C=O], 1220[C-O]

2,3-Dihydronaphtho[2,3-b]-1,4-oxathiin-5,10-

dione(2)—2-Mercaptoethanol 1.4 ml를 THF 50 ml에 녹인 후에 triethyl amine 3.3 ml(24 mmol)를 가하고 약 10분 동안 교반한 후에 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone 2.27 g(10 mmol)을 한번에 가한 후 6시간 가열 교반한다. 반응 혼합물의 용매를 증발시킨 다음 잔유물에 물과 chloroform을 가하여 분별 추출한다. 유기층을 모아 $^1\text{N-HCl}$, Na_2CO_3 수용액, 포화 NaCl 수용액 순서로 유기층을 씻어준다. 무수 MgSO_4 로 유기층을 건조한 후 용매를 제거한다. ethylether로 재결정하여 고체 1.4 g을 얻었다.

수율; 1.4 g(52.1%), mp 96~9°C,

^1H NMR[DMSO-d₆]δ; 7.97~8.05[m, 2H, aromat.], 7.68~7.7[m, 2H, aromat.], 4.7[t, 2H, CH₂], 2.85[t, 2H, CH₂]

IR[KBr]cm⁻¹: 3105[aromatic CH], 1292[C=O], 1212[C-O]

2,3-Dihydronaphtho[2,3-b]-1,4-dithiin-5,10-dione(3)

수율; 2.13 g (74.8%),

^1H NMR[CDCl_3]δ; 8.05[m, 2H, aromat.], 7.65[m, 2H, aromat.], 3.30[s, 4H, 2CH₂]

IR[CCl_4 cm⁻¹]: 3067[aromatic CH], 1682[C=O]

5-Dichloro-2,3-dihydro-6-oxo-benzo[f]quinoxaline (4)

수율; 0.7 g(27.9%), mp 203~5°C,

^1H NMR [DMSO-d₆]δ; 7.9~8.0[m, 2H, aromat.], 7.6~7.7[m, 2H, aromat.], 6.04[s, 1H, NH], 3.8~3.9[m, 2H, CH₂], 3.6~3.7[m, 2H, CH₂]

IR[KBr]cm⁻¹: 3420[NH], 3112[aromatic CH], 1676[C=O]

5-Chloro-2,3-dihydro-2H-naphtho[2,1-b]-1,4-oxazin-6-one(5)

수율: 1.8 g(71.5%), mp 127~9°C,

^1H NMR [DMSO-d₆]δ; 7.94~8.05[m, 2H, aromat.], 7.68~7.78[m, 2H, aromat.], 4.50~4.60[m, 2H, CH₂], 3.5~3.6[m, 2H, CH₂]

IR[KBr]cm⁻¹: 3084[aromat.CH], 1678[C=O], 1203[C-O]

5-Chloro-2,3-dihydro-2H-naphtho-2,3-b-1,4-thiazin-6-one(6)

수율: 1.41 g(46.4%),

^1H NMR [DMSO-d₆]δ; 8.0~8.1[m, 2H, aromat.],

7.67~7.70[m, 2H, arom.], 3.73~3.91[m, 2H, CH₂], 2.87~3.05[m, 2H, CH₂]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3078[aromat.CH], 1689[CO], 802[C-Cl]

Benzo[b]-naphtho[2,3-e]-p-dioxine-6,11-dione (7)

반응용매로 1,4-dioxane을 사용하였다.

수율: 2.15 g(81.5 g), mp 142~3°C,

¹H NMR[DMSO-d₆]δ: 7.9~8.2[m, 2H, arom.], 7.5~7.7[m, 2H, arom.], 6.6~7.2[m, 4H, arom.]

IR[KBr]cm⁻¹: 3120[aromat. CH], 1675[C=O], 1050[C-O]

Benzo[b]-naphtho[2,3-e]-1,4-dithiin-6,11-dione (8)

수율: 0.48 g(18%)

¹H NMR[DMSO-d₆]δ: 8.04~8.13[m, 2H, arom.], 7.50~7.75[m, 2H, arom.], 7.20~7.33[m, 2H, arom.], 7.12~7.25[m, 2H, arom.]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3087[aromat. CH], 1659[C=O]

2,4-Di-tert-butyl-benzo[b]-naphtho[2,3-e]-p-dioxine-6,11-dione(9)

반응 용매를 1.06 g의 Na₂CO₃를 녹인 30 ml의 수용액과 80 ml의 chloroform 혼합용액을 사용하였다.

수율: 1.98 g(52.7%), mp 200~3°C,

¹H NMR [CDCl₃]δ: 8.10~8.22[m, 1H, arom.], 8.08~7.90[m, 1H, arom.], 7.77[t, 1H, arom.], 7.58[t, 1H, arom.], 7.15[s, 1H, arom.], 7.08[s, 1H, arom.], 1.56[s, 9H, 3CH₃], 1.34[s, 9H, 3CH₃]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3068[aromat. CH], 1670[C=O], 1175[C-O]

Pyrido[b]-naphtho[2,3-e]-p-dioxin-6,11-dione (10)

수율: 0.61 g(23.1%),

¹H NMR [DMSO-d₆]δ: 8.2~8.35[m, 1H, arom.], 7.93~8.10[m, 1H, arom.], 7.62~7.75[m, 2H, arom.], 7.42~7.58[m, 1H, arom.], 6.81~7.10[m, 1H, arom.], 6.81~6.90[m, 1H, arom.]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3090[aromat. CH], 1682[C=O], 1120[C-O]

Pyrido[b]-naphtho[2,3-e]-5,12-oxathiin-6,11-dione (11)

수율: 1.77 g(63%), mp 249~51°C,

¹H NMR[DMSO-d₆]δ: 9.23~9.35[m, 1H, arom.], 8.20~8.35[m, 2H, arom.], 7.71~7.95[m, 2H, arom.], 7.55[dd, 1H, arom.], 7.16[t, 1H, arom.]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3027[aromat. CH], 1669[C=O], 1205[C-O]

Chrome[b]-naphtho[2,3-e]-p-dioxine-2,7,12-trione(12)

수율: 1.49 g(44.8%),

¹H NMR [DMSO-d₆]δ: 8.10~8.21[m, 2H, arom.], 7.60~7.72[m, 2H, arom.], 7.21~7.30[m, 2H, arom.], 7.2[s, 1H, arom.], 6.85~7.02[m, 1H, arom.]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3055[aromat.CH], 1678[C=O], 1232[C-O]

2-Benzyl-chrome[7,8-b]-naphtho[2,3-e]-p-dioxin-6,8,13-trione (13)

수율: 0.46 g(11.2%),

¹H NMR [CDCl₃]δ: 8.05~8.18[m, 2H, arom.], 7.94~8.02[m, 2H, arom.], 7.90[s, 1H, arom.], 7.76~7.82[m, 2H, arom.], 7.50~7.60[m, 3H, arom.], 7.15[t, 1H, arom.], 6.82[s, 1H, arom.]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3019[aromat. CH], 1679[CO], 1190[C-O]

6-Chloro-benzo[a]-phenoxazin-5-one (14)

수율: 1.09 g(71.0%), mp 186~9°C,

¹H NMR[CDCl₃]δ: 8.56~8.63[m, 1H, arom.], 8.22~8.28[m, 1H, arom.], 7.64~7.78[m, 3H, arom.], 7.45~7.52[m, 1H, arom.], 7.30~7.38[m, 2H, arom.]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3072[aromat. CH], 1680[C=O]

6-Chloro-5-hydroxy-benzo[b]-phenazine (15)

수율: 2.33 g(83.4%), mp 263~5°C,

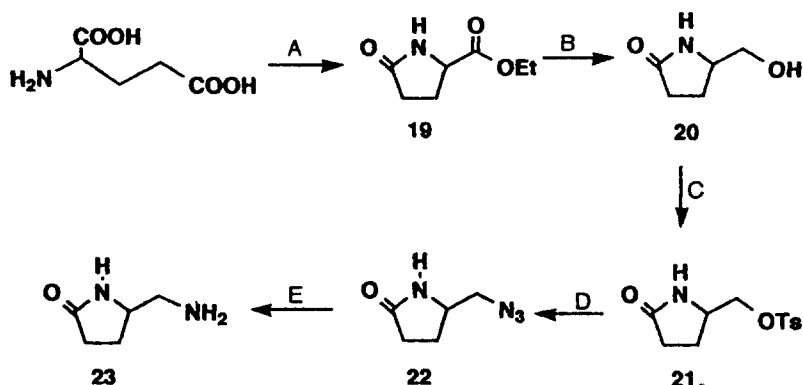
¹H NMR[DMSO-d₆]δ: 7.58~8.35[m, 8H, 2aromat.]

IR[CCl₄]cm⁻¹: 3102[aromat. CH], 1675[C-O]

6-Chloro-benzo[a]-phenothiazin-5-one (16)

수율: 0.71 g(23.7%),

¹H NMR[DMSO-d₆]δ: 8.70~8.87[m, 1H, arom.], 8.28~8.35[m, 1H, arom.], 8.18[dd, 2H, arom.], 7.78~7.90[m, 1H, arom.], 7.61~7.79[m, 2H, arom.], 7.40~7.52[m, 1H, arom.]



(A) SOCl_2 , EtOH, roomtemp. / KOH, 120° , (80%) (B) NaBH_4 , EtOH, -10° ~ room temp. (75%) (C) TsCl, $\text{N}(\text{Et})_3$, CH_2Cl_2 , reflux, (70%) (D) NaN_3 , glycol, 110° , (70%) (E) PPh_3 , THF / H_2O , room temp. (90%).

Scheme I

IR[CCl_4 , cm^{-1}]: 3067[aromat. CH], 1678[C=O]

6-Chloro-10-sulfo-benzo[a]-phenoxazine-5-one (17)

반응 용매로 EtOH을 사용하였다.

수율: 1.92 g(53.1%),

$^1\text{H NMR}$ [DMSO- d_6] δ : 10.5[s, 1H, OH], 8.55[s, 1H, aromat.], 8.02~8.15[m, 2H, aromat.], 7.69~7.85[m, 3H, aromat.], 7.46~7.55[m, 1H, aromat.]

IR[CCl_4 , cm^{-1}]: 3076[aromat. CH], 1672[C=O], 1052[S=O], 792[C-Cl]

6-Chloro-naphtho[2,1-b]-pyrido[2,3-e]-1,4-oxazin-5-one(18)

수율: 1.58 g (56%), mp $224\sim 6^\circ\text{C}$,

$^1\text{H NMR}$ [DMSO- d_6] δ : 8.76~8.83[m, 1H, aromat.], 8.56~8.62[m, 1H, aromat.], 8.25~8.33[m, 1H, aromat.], 7.64~7.82[m, 3H, aromat.], 7.42~7.50[m, 1H, aromat.]

IR[CCl_4 , cm^{-1}]: 3042[aromat. CH], 1680[C=O]

(S)-5-Aminomethyl-2-Pyrrolidinone의 합성

(S)-5-Carboethoxy-2-pyrrolidinone (19) — Ethanol 250 ml에 L-glutamic acid 25.6 g(0.17 mol)를 현탁시킨 다음 반응온도를 -10°C 로 유지하며, SOCl_2 30 ml(0.42 mol)를 한방울씩 서서히 가한다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 30분 동안 환류시킨다. 실온으로

냉각시킨 다음 EtOH 100 ml를 가하여 반응 용액을 푼다. 20% KOH-EtOH를 가하여 중화한 다음 생긴 침전물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 겔상의 L-glutamic acid diethyl ester를 얻었다. 일부를 취하여 chloroform에 녹인후 5%- K_2CO_3 와 5%-HCl로 차례로 씻어준 후, 유기층을 건조시킨 다음 용매를 제거하고, NMR로 ester의 구조를 확인하였다.

위의 반응과정에서 얻은 겔상의 반응 혼합물을 감압 하에서 $120\sim 130^\circ\text{C}$ 까지 가열한다. -거품발생이 멈출 때까지 약 1시간 20분 정도- 실온까지 냉각시킨 다음 chloroform을 가해 반응 혼합물을 녹인다. 이 용액을 5%-HCl과 5%- K_2CO_3 로 차례로 씻어주고 건조시킨 후 용매를 제거하여 얻은 겔상의 잔유물을 chloroform-methanol 혼합용리액으로 column chromatography를 실시하여 lactam 21 g 얻었다.

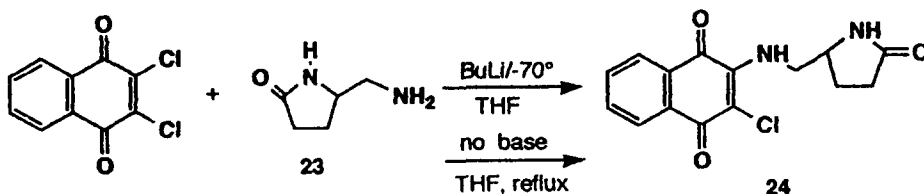
수율; 21 g(80%),

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] δ : 7.6[s, 1H, NH], 4.15~4.32[m, 3H], 2.24~2.50[m, 4H], 1.22~1.36[m, 3H],

IR[KBr] cm^{-1} : 3246[NH], 1745[C=O],

(S)-5-Hydroxymethyl-2-pyrrolidinone (20) —

Ethyl ester(19) 10 g(64 mmol)을 200 ml ethanol에 녹인다. 반응 온도를 -5°C 이하로 유지하며 NaBH_4 3.4 g을 서서히 가한다. 온도를 실온까지 올린 후 4 시간 동안 교반한다. 반응의 진행을 TLC로 확인하고, 반응온도를 영하로 다시 내린다. Conc-HCl로 반응



Scheme II

액을 산성으로 만든 다음 용매를 제거한다. 잔유물을 물과 chloroform으로 분별 추출한 후 건조시킨 다음 농축시킨다. 이 농축액을 column chromatography로 분리하여, oil상의 생성물 5.52 g를 얻었다.

수율; 5.52 g(75%),

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] δ ; 7.0[br s, 1H, NH], 3.72~3.80[m, 1H], 3.7[dd, 1H], 3.5[dd, 1H], 2.35~2.41[m, 2H], 2.15~2.25[m 1H], 2.1[s, 1H, OH], 1.75~1.85[m, 1H],

IR[KBr], cm^{-1} ; 3372~3240[OH, NH], 1667[C=O]

(S)-5-p-Tolylsulfonyloxymethyl-2-pyrrolidinone (21)—Alcohol 5 g(44 mmol)를 methylenechloride 200 ml에 녹인 후 반응온도를 영하로 유지하며 triethyl amine 24.6 ml를 가하고 30분 동안 교반한 후 TsCl 16.58 g을 서서히 가한다. -10°C 에서 10분 정도 교반한 후 8시간 환류시킨다. 실온까지 냉각시킨 다음 methylenechloride를 가해 묶힌 후 20 ml의 물을 가하고 강하게 교반한다. 유기층을 분리하고 1N-HCl, 포화 NaHCO_3 수용액의 순서로 유기층을 씻어준 다음 건조시키고 용매를 제거한다. 잔유물을 column chromatography로 분리 정제하여 흰 고체 8.6 g을 얻었다.

수율; 8.6 g(73%), mp 121~3°C,

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] δ ; 7.8[d, J=8, 2H, arom.], 7.4[d, J=8, 2H, arom.], 6.8[s, 1H, NH], 4.02~4.13[m, 1H], 3.85~3.95[m, 2H], 2.45[s, 3H], 2.24~2.35[m, 3H], 1.75~1.85[m, 1H]

IR[KBr] cm^{-1} ; 3292[NH], 1695[C=O], 1171[S=O]

(S)-5-Azidomethyl-2-pyrrolidinone (22)—Tosylate (21) 3 g(11 mmol)를 40 ml의 glycol에 서서히 가열하며 녹인다. 약 60°C 에서 NaN_3 (activated) 1.4 g

을 서서히 가한 다음 110°C 에서 6시간 가열 교반한다. 반응온도를 실온까지 낮추고 물 100 ml를 가하여 희석한 후에 포화 NaCl용액 100 ml를 가한다. 이 수용액을 chloroform으로 분별 추출하고 유기층을 모아 건조시킨 다음 용매를 제거한다. 질상의 잔유물을 column chromatography로 분리하여 oil상의 생성물 1.31 g을 얻었다.

수율; 1.31 g(85%)

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] δ ; 7.3[s, 1H, NH], 3.62~3.75[m, 1H], 3.4[dd, 1H], 3.2[dd, 1H], 2.12~2.43[m, 3H], 1.74~1.85[m, 1H]

IR[KBr] cm^{-1} ; 3238[NH], 1692[C=O]

(S)-5-Aminomethyl-2-pyrrolidinone (23)—Azide (22) 800 mg(6 mmol)을 THF 30 ml에 녹인다. Triphenyl phosphine 1.6 g을 가한후 물 0.08 ml를 가하고 실온에서 24시간 교반한다. 반응 혼합물의 용매를 제거하고 column chromatography로 분리 정제하여, oil상의 생성물 620 mg을 얻었다.

수율; 620 mg(90%)

$^1\text{H NMR}$ [$\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$] δ ; 3.58~3.65[m, 1H], 2.8[dd, 1H], 2.6[dd, 1H], 2.11~2.43[m, 3H], 1.65~1.75[m, 1H]

IR(KBr, cm^{-1}); 3400[NH, NH_2], 1680[C=O]

2,3-Dichloro-1,4-Naphthoquinone과 5-Aminomethyl-2-Pyrrolidinone의 반응

2-(5-aminomethyl-2-pyrrolidino)-3-chloro-1,4-naphthoquinone(24)—질소 분위기 하에서 5-aminomethyl-2-pyrrolidinone(23) 150 mg을 건조-증류한 THF 30 ml에 녹이고, -70°C 를 유지하며 1.6M BuLi-Hexane(2.3 eq) 1.89 ml를 주사기로 서서히 가한다. 30분 동안 영하에서 교반한 후 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone 0.36 g(1.2 eq)을 녹인 THF 10 ml

를 한번에 가한다. 1시간 동안 -70°C 에서 교반한 후 실온까지 반응온도를 올린다. 0°C 에서 물 1 ml를 가해 반응을 종결시킨다. 용매를 증발시킨 후 물과 chloroform으로 분별 추출하고, 유기층을 건조하여 용매를 제거한다. Column chromatography로 분리정제하여 주홍색 고체 198 mg을 얻었다.

수율: 198 mg(50%), mp $215\sim 6^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] δ : 8.15[dd, 2H, arom.], 7.8[dt, 2H, arom.], 6.4[s, 1H, NH], 6.2[s, 1H, NH], 4.0~4.1[m, 2H], 3.8~3.9[m, 1H], 2.3~2.4[m, 3H], 1.85~1.95[m, 1H]

IR[KBR] cm^{-1} : 3270[NH], 3184[aromat.CH], 1703[C=O]

합성관고리화합물들의 생물학적 활성실험

제초활성과 살균활성—시험을 한국 화학연구소와 경북 농약(주)에 의뢰하여 조사하였다.

제초 활성 시험—양질의 흙과 곱게 같은 목비를(3 g/Pot) 잘 교반하여 만든 Pot에(Pot크기: $30\times 20\times 10$ cm), 작물을 파종, 이양하고, 필요 잡초를 집중한다. 일련의 합성한 시약을 4 kg/ha 정도로 Pot에 약제처리한다.

약 10일과 15일 후에 작물에 대한 약해 조사 및 약효 증상을 조사하고 다시 약 2주 후에 최종 조사결과를 얻었다.

살균 활성 시험—약제를 첨가한 PSA 평판 배지상에 균종 disc을 접종하여 일정시간 배양시킨 후 균총 직경을 조사하여 균주별 저지율을 계산한다.

보통 배양 온도는 약 25°C 로 하고, 배양 시간은 처리 후 약 67시간으로 하였다. 시험 균주들은 벼 도열병균, 벼문고병균, 오이잿빛 곰팡이병균, 벼잎집무늬 마름병균, 토마토역병균, 밀붉은 녹병균, 보리 흰가루병균, 벼멸구, 복숭아혹진딧물, 쌀바구미, 배추좀나방, 담배 거세미나방, 두점박이 응애 등이었으며, 약제의 농도를 500 ppm, 250 ppm으로 시험한 다음, 효과를 나타내는 약제만을 사용하여 농도를 단계적으로 낮춰가며 농도저하 시험을 실시하였다.

결과 및 고찰

여러 종류의 다중 헤테로 고리화합물들의 합성

에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.^{9,10)} 헤테로 고리를 함유하는 퀴논의 치환 반응에 대한 연구 보고에서 반응조건 등 여러 요인에 의해 다른 결과가 나타났으며 계속 보완 개선되어 왔다. 반응 경향을 다르게 하는 요인 중의 하나로 용매를 들 수 있으며, 보통 알코올 용매 중에서는 주요 생성물들이 혼합 형태로 얻어지므로 본 연구에서는 이런 요인을 줄이기 위해 반응성자성 극성 용매인 THF와 dioxane을 사용하여서 한 종류의 주생성물을 얻을 수 있었다.

그리고 2개의 친핵성 기능기를 가진 친핵체들을 지방족화합물과 방향족화합물로 구분하여 선택하였고, 같은 기능기를 둘 가진 화합물, 서로 다른 기능기를 가진 친핵체들로 구분하여 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone과 반응시켜서 일련의 고리화합물을 합성하였다(Table I, Table II).

친핵체에 따른 반응 경향을 살펴보면, 우선 Table I, II에서 볼 수 있듯이 두 개의 친핵성 기능기가 모두 반응에 참여하여 헤테로 고리화합물이 합성되며, 지방족 친핵체에서는 3중고리 화합물, 방향족 친핵체와의 반응에서는 4중과 5중 헤테로 고리화합물들이 생성되었다. 친핵체내에 2개의 친핵성 기능기가 모두 술포히드록시기이거나 히드록시기일 경우 선형의 고리화합물이 생성되었고, 친핵체의 두 기능기가 모두 아미노기이거나 둘 중 하나가 아미노기일 때는 각 고리화반응이 일어난다.

친핵체는 우선 naphthoquinone의 두 염소 중 하나와 일차 치환 반응을 일으킨다. 여기서 서로 다른 두 기능기를 가진 친핵체는 두 기능기의 상대적인 친핵성도에 따라 둘 중 하나가 먼저 치환이 되는데 아미노기와 히드록시기가 같이 있을 때는 히드록시기가 먼저 음이온화되고, 이 $-O^-$ 은 $-NH_2$ 보다 친핵성도가 더 크므로 히드록시기가 먼저 치환된다.¹⁰⁾ 따라서 두 기능기 중 아미노기가 있을 때는 언제나 일차 치환 후 아미노기가 남게된다. 일차 치환된 원자들은 염소에 비해 전기음성도가 낮기 때문에 두번째 C-Cl 결합에 대한 친핵성 공격에 의한 음전하 분산 능력이 감소하게 됨으로, 두번째 염소의 치환반응성 역시 감소하게 된다.

일차 치환 후에 남은 기능기가 아미노기 일 경우 다른 친핵체에 비해 훨씬 카르보닐 탄소에의 공격이 쉬우므로 인접 염소원자와 치환반응을 일으키기 보다

Table I—Nucleophilic Substitutions of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinon by Aliphatic Nucleophiles

Prod. No.	Product	Nucleophile	Reaction time(h)	Yield(%)
1		HOCH ₂ CH ₂ OH	4 ^a	74
2		HOCH ₂ CH ₂ SH	6	52.1
3		HSCH ₂ CH ₂ SH	1 ^b	74.8
4		H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂	6	27.9
5		H ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	15	71.5
6		H ₂ NCH ₂ CH ₂ SH	6	46.4

Reaction Conditions: THF solvent, Reflux

a: no solvent at room temperature

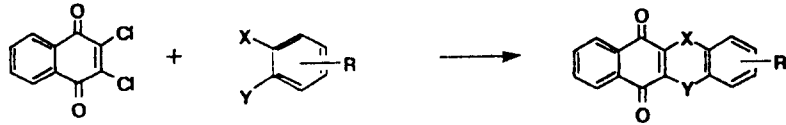
b: at room temperature

처음 치환이 일어난 탄소에 인접한 카르보닐 탄소를 공격하게 된다.

물론 티올이나 알코올도 카르보닐 탄소에 대해 친핵성 공격을 통하여 thiocarbenium ion과 oxocarbenium ion을 형성하여 고리화 반응을 일으킬 수 있다. 그러나 본 치환반응에서는 이 이온들을 생성하며 반응을 활성화 시키는 Lewis acid나 친전자체가 존재할 수 없으므로,¹⁶⁾ 일차 치환 후 남은 기능기가 히드록시기나 술포히드록시기일 경우 카르보닐 탄소를 공격하기는 매우 불리하여 이 반응은 일어나지 않으며,

두번째 염소와 치환되어 선형 고리화합물의 생성이 우선적이다. 그러나 아미노기의 경우는 카르보닐 탄소의 공격이 쉽게 이루어질 수 있으므로 염소와의 치환보다는 상대적으로 반응이 쉬운 이민이 생성될 것이다.

결과적으로 하나나 둘의 아미노기를 갖는 친핵체는 언제나 각 고리화합물을 생성하게 된다. 이는 o-aminopyridine과 quinone의 반응으로 선형고리화합물을 얻었다는 Truitt (57년) 연구결과를 수정하여, 각 고리화합물이 생성되었다는 Van Allann의 실험 결과

Table II—Nucleophilic Substitutions of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinon by Aromatic Nucleophiles

Prod. No.	Product	Nucleophile	Reaction time(h)	Yield(%)
7			20	81.5
8			2.5 ^a	81
9			3 ^b	52.7
10			18	23.1
11			8	63
12			18	44.8
13			24	11.2

Reaction Conditions: Dioxane solvent, reflux

a: at room temperature

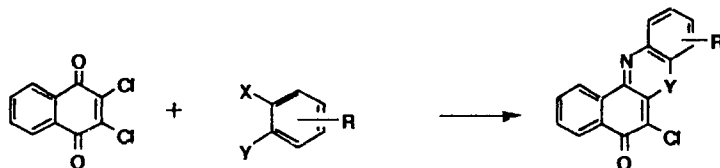
b: Na₂CO₃ solution(1.06 g in 30 ml H₂O)-Chloroform solvent

와도 일치한다.⁹⁾

벤젠 고리의 공명 효과로 보통 방향족 친핵체들이 지방족 친핵체들에 비해 반응성이 좋은 경향이 있으며 화합물 1~6(27.9~74.8%), 화합물 7,8,14~16(23.7~83.4%)-티올 친핵체들이 아민 친핵체나 알코올

친핵체에 비해 높은 반응성을 보인다. 이 경향은 반응 시간에서도 볼 수 있는데, 두 기능기가 모두 술포히드록시기 일 경우 실온에서 거의 다 반응물을 넣자마자 반응이 이루어졌으며(화합물 3, 화합물 8), 하나의 술포히드록시기를 갖는 친핵체도 실온에서 2~

Table II—(Contd.)



Prod. No.	Product	Nucleophile	Reaction time(h)	Yield(%)
14			15	74
15			9	83.4
16			3 ^a	23.7
17			18 ^b	53.1
18			48	56

Reaction Conditions: Dioxane solvent, reflux

a: at room temperature

b: Ethanol solvent

3시간 교반하면 반응이 다 진행되었다(화합물 16). 그러나 알코올 친핵체나 아민 친핵체는 6~8시간 이상하여야 반응이 이루어졌으며, 알코올 친핵체는 더 긴 반응 조건을 필요로 하였다.

Ethyleneglycol 친핵체의 경우에는 THF 용매와 triethylamine 염기로는 반응이 전혀 진행되지 않아 금속 나트륨 존재하에서 용매없이 반응시켰다(화합물 1). 그리고 나프토크논의 친핵성 비닐 치환반응은 쿼

는 구조의 입체 효과와 전기적 효과의 상호작용에 의해 영향을 받는다. 다른 치환기를 갖지 않은 카테콜과의 생성 화합물(7)과 *o*-aminophenol과의 생성 화합물(14)의 수율이 각각 81.5%와 74%인데 비해 인접 탄소에 부피가 큰 치환기가 있거나 전자-끌기 성질을 갖는 기가 있는 친핵체와의 생성 화합물 (9), (10), (13), (18)의 수율(52.7%, 23.1%, 11.2%, 56%)을 비교하여 보면 그 효과를 알 수 있다. 즉 *o*- 위치의 치환기가 부피가 크거나, 전자끌기 성질을 가질 때 치환이 어려워져 결과로 반응 수율이 떨어진다. 화합물 (9)의 경우 다른 친핵체들의 반응에서 처럼 THF나 dioxane에서는 반응이 진행되지 않아 $\text{CHCl}_3\text{-Na}_2\text{CO}_3$ in H_2O (1.06 g in 30 ml) 용매 중에서 가열 교반하여 반응시켰다.

생물학적 활성 시험—합성한 헤테로 고리화합물들의 생물학적 활성, 특히 농약으로서의 활성을 알아보기 위해 합성된 화합물들을 한국화학연구소와 경북농약(주)에 의뢰하여 생물 활성 조사를 실시하였다.

제조 효과는 지방족 중에서 에탄올 아민 친핵체와의 생성물(화합물 5)이 벌써나 3엽의 벼에 대해서 보다 다른 잡풀들에 대해 선택적으로 좋은 효과를 나타냈으며, 에틸렌 글리콜과의 생성물(화합물 1)이 잡풀 중 어저귀와 도꼬마리풀에 대하여 효과를 보였다. 살균 효과는 방향족 알코올과의 생성물(화합물 7)과 방향족 티올과의 반응물(화합물 8)에서는 효과가 좋았다. 지방족의 경우에도 2-머캅토에탄올과의 반응 생성물(화합물 2)이 좋은 효과를 나타내었다.

(S)-5-Aminomethyl-2-pyrrolidinone의 합성

(S)-5-Carboethoxy-2-pyrrolidinone—N-치환기가 없으며, 2-위치에 치환기를 갖는 lactam 고리를 합성하기 위하여 L-glutamic acid를 출발물질로 하여 amino ester의 분자내 고리화 반응을 통해 lactam 고리를 만들었다. L-Glutamic acid를 에탄올 용매 중에서 SOCl_2 와 반응시켜 glutamic acid diethyl ester를 합성한 후 이를 감압 하에서 120°C 까지 가열하여 2-위치에 ethyl ester를 갖는 고리화합물을 합성하였다.^{11,12)}

(S)-5-Hydroxymethyl-2-pyrrolidinone— NaBH_4 는

카르복시산, 아마이드 혹은 니트릴 등을 포함하는 카르복시산 에스테르의 chemoselective한 환원에 유용하게 사용된다. 본 실험에서는 에스테르를 에탄올 용매에서, NaBH_4 를 사용하여 실온에서 환원시켰다. 이 반응에서 분자내 아마이드기는 그대로 유지된 채 2-위치의 에스테르만이 선택적으로 알코올로 환원되었다.¹³⁾

(S)-5-p-Tolylsulfonyloxymethyl-2-pyrrolidinone—알코올과 tosylchloride를 반응시켜 tosylate를 합성하였다.¹⁴⁾ pyridine을 용매 겸 촉매로 사용하여 실온에서 약 5시간동안 교반하여 수율 60%의 tosylate를 합성하였고, 또 다른 경우는 CH_2Cl_2 를 용매로 하고, 염기로서 $\text{N}(\text{Et})_3$ 를 사용하여 8시간 동안 환류시켜 73%의 tosylate를 얻은 것이다. 나중 방법이 더 격렬한 반응 조건을 필요로 하지만 pyridine을 용매로 사용하였을 때는 pyridine이 Tosylchloride와 반응하여 염을 형성하는 부반응이 일어나며, 반응후 반응 혼합물에서 잔여 pyridine과 생성물을 분리하는데 어려움이 있으므로 용매 분리가 쉽고 수율이 더 좋은 두번째 방법이 더 편리하였다.

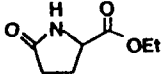
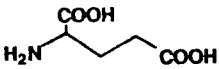
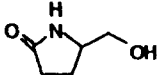
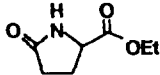
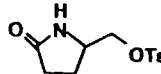
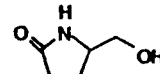
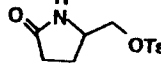
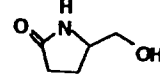
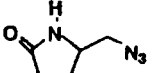
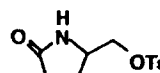
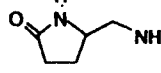
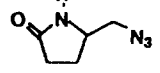
(S)-5-Azidomethyl-2-pyrrolidinone—일차 아민으로의 환원 반응을 위하여 아자이드를 합성하였다. sulfonate는 할로젠원자 보다 더 좋은 이탈기로 작용할 수 있으므로 앞서 합성한 tosylate와 sodium azide를 glycol 용매 중에서 반응시켜 아자이드를 합성하였다.

(S)-5-Aminomethyl-2-pyrrolidinone—본 연구에서는 여러가지 일차아민의 합성 방법 중에서 아민에 의한 할로겐의 치환반응, 아마이드의 환원반응, 아자이드의 환원반응 등을 선택하여 합성을 시도하였으나, 반응조건이 강열하지 않으며 수율이 높은 아자이드의 환원반응에 의해 아민을 합성하였다. 선택성이 매우 커서 동일분자내에 존재하는 니트로기, 알콕시 키드 보닐기, 에폭시드기, 아마이드기 등과 같은 다른 기능기들에 영향을 끼치지 않는 아지도기만의 선택적 환원에 사용되는 시약으로 phosphine을 들 수 있다.¹⁵⁾

본 연구에서는 약간의 물 존재하에서 THF를 용매로 하여 실온에서 합성한 아자이드 화합물과 triphenylphosphine을 반응시킴으로서 높은 수율의 아민을 얻을 수 있었다(Table III과 Scheme I).

2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone과 5-Aminomethyl-2-Pyrrolidinone의 반응—합성한 5-aminome-

Table III—Syntheses of α -Substituted Pyrrolidinones

Prod. No.	Product	Reactant	React. Time(hr)	React Temp(°...)	Solvent	Yield(%)
19			1.5	room temp.	EtOH	80
20			4	room temp.	EtOH	75
21			4	room temp.	pyridine	60
21			8	reflux	CH ₂ Cl ₂	73
22			6	110	Glycol	85
23			2	room temp.	THF	90

thyl-2-pyrrolidinone과 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone를 건조된 THF 용매 중에서 BuLi을 염기로 사용하여 영하 70°C에서 고리화 반응시켰다. 강염기 BuLi을 사용하여 Pyrrolidinone의 아미노기와 아미드기를 이온화하여 음이온으로 전환시킨 다음 두 음이온이 나프토퀴논의 염소와 카르보닐 탄소에 각각 반응하여 고리화합물이 형성되기를 기대하였지만 반응 결과는 아미노기만이 염소원자와 치환된 생성물을 얻었다(화합물 24). 이 반응 생성물을 염기가 없는 상태에서 반응 혼합물을 환류시켜도 얻을 수 있었으며, 염기를 BuLi 대신 NaH (600% oil)를 1당량과 2당량 두 가지로 사용하여 반응시켰을 때도 같은 생성물을 얻었다.

Monochloronaphthoquinone과의 반응 역시 염소원자를 가지고 있지 않은 비닐 탄소에서 치환반응이 우세하여 같은 화합물이 주생성물로 합성되었다.

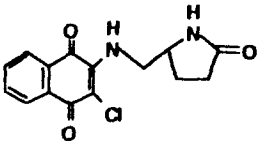
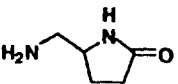
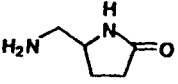
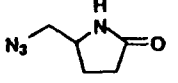
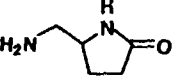
또한 고리내 아미드기의 질소원자가 염소와 치환반응을 일으킬 수 있도록 반응 조건을 조절하기 위해, 5-azidomethyl-2-pyrrolidinone을 출발물질로 하고 triphenylphosphine을 사용하여 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone과 반응시켰다. 이때 아지도기가 포스

핀과 아미드를 형성하여 카르보닐 탄소에 첨가되어 이민이 되고, 고리내 아미드기가 염소원자와 치환반응을 일으키길 기대하였지만 오히려 아지도기가 비닐 탄소를 공격하여 하나의 염소만이 치환된 같은 화합물을 얻었다(화합물 24). 이 실험에 적용된 반응조건에서는 포스핀과 아지도기에 의해 생성된 포스핀 이민드가 카르보닐 탄소에 첨가되기 보다 비닐 탄소를 친핵체로서 공격하는 것이 상대적으로 더 용이했던 것으로 보인다.

이 결과로 아미노기는 염기 또는 더 강력한 조건에서 쉽게 음이온이 되어 염소와의 치환반응이 가능하지만, 아미드기의 경우에는, 아민보다 상대적으로 더 산성이므로,¹⁶⁾ 아민 보다 쉽게 음이온이 될 수는 있으나, 친핵성도는 공격원자가 같을 때 염기도에 비례하여 아미노 음이온이 아미드 음이온 보다 훨씬 강염기이므로 아미드기의 친핵성도는 아미노기보다 작으며, 그 반응성이 아미노기에 비해 매우 낮다고 할 수 있다.

따라서 아미노기나 아지도기가 염기로 작용할 수 있는 보통의 반응 조건에서는 아미드기의 질소가 효과적인 친핵체로 작용할 수 없는 것으로 생각된다.

Table IV—Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-Naphthoquinone with α -Substituted Pyrrolidinone

Prod. No.	Product	Reactant	React. Time(hr)	React. Temp(°...)	Yield(%)
24			1	-70 ^a	50
"	"		3	reflux ^b	47.5
"	"		3	reflux ^c	47.5
"	"		1	-70 ^d	50

Reaction condition: THF solvent, N₂ gas

a: base BuLi addition

b: no base

c: PPh₃ addition

d: Reactant = 3-chloro-1,4-naphthoquinone, base BuLi addition

결과적으로 azasteroid의 기본 골격을 갖는 헤테로 고리화합물은 아미드기의 질소의 낮은 반응성으로 인해 생성되지 못했으며, 일차 치환 생성물인 2-(5-aminomethyl-2-pyrrolidino)-3-chloro-1,4-naphthoquinone (24)이 합성되었다(Table IV와 Scheme II).

Pyrrolidine 고리내 질소원자의 친핵성도가 α -아미노 메틸기의 일차 아민의 친핵성도 보다 크거나 거의 같아야 고리내 질소원자가 나프토크논의 염소와 먼저 치환반응을 일으킴으로서 원하는 모양의 고리 구조를 형성할 수 있으므로 고리내 질소 원자가 아미드기가 아닌 이차 아미노기로 존재하고, 인접 탄소에 입체 장애를 일으키지 않으며, 전자-주개 치환기가 있는 pyrrolidine 화합물이 목적하는 헤테로 고리화합물 합성에 필요 조건으로 생각된다.

결 론

2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone을 기질로하고, 2개의 친핵성 기능기를 갖는 지방족 화합물과 방향족 화합물을 친핵체로 선택하여 친핵성 비닐 치환에 의한 고리화반응을 실시하였을 때, 지방족 친핵체들은 나프토크논과 연속된 3중 고리화합물을 형성하고, 방

향족 친핵체들은 4중 이상의 고리화합물을 형성하였다. 이때 친핵체의 친핵성 기능기가 모두 술폰히드록시기가거나 히드록시기일 경우에는, 나프토크논의 두 염소 원자가 차례로 치환된 선형 고리화합물이 주생성물이 되지만, 친핵성 기능기가 둘다 아미노기가거나 하나라도 아미노기 일때는, 하나의 염소원자가 치환된 후 남은 아미노기가 인접 카르보닐 탄소에 첨가되어 형성된 이민을 갖는 각 고리화합물이 주생성물이었다.

일반적으로 헤테로 고리화 반응에 대한 반응성은 지방족 친핵체에 비해 방향족 친핵체가 더 좋았으며, 알코올 친핵체나 아민 친핵체에 의한 고리화반응 보다 티올 친핵체에 의한 반응이 수월하였다. 고리화반응은 입체장애 효과와 전기적 효과에 영향을 받으므로, 친핵성 기능기를 가진 탄소 주위의 부피가 크거나 전자-끌기 성질을 갖는 치환기가 고리화반응을 방해하였다.

합성한 일련의 고리화합물들의 생물학적 활성을 시험한 결과, 2-amino-ethanol과의 반응 생성물(화합물 5)가 우수한 세포 효과를 나타내었으며, 2-mercaptoethanol과의 반응 생성물(화합물 2)와 2-hydroxyphenol 및 1,2-benzenedithiol과의 반응 생성물(화합

물 7, 8)의 살균 효과가 가장 좋았다.

α -위치에 amino-alkyl 치환기를 포함하는 5각 고리화합물로서 (S)-5-aminomethyl-2-pyrrolidinone을 합성한 후 이를 친핵체로 하여 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone과의 고리화반응을 다각적으로 시도하였지만, pyrrolidinone의 고리내 아미드기의 낮은 반응성으로 인해 아미노기만이 친핵성 비닐 치환 반응에 참여함으로써 나프토퀴논의 염소 하나만이 치환된 2-(5-aminomethyl-2-pyrrolidino)-3-chloro-1,4-naphthoquinone이 생성되었다.

문 헌

- 1) Park, K. P. and Ha, H. J.: Stereochemistry in Nucleophilic Substitution of Activated Nitro Olefins. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63**, 3006 (1990).
- 2) Modena, G.: Reactions of Nucleophiles with Ethylenic Substrates. *Acc. Chem. Res.* **4**, 73 (1971).
- 3) Miller, I.: Stereoselection in Nucleophilic Substitution at an SP^2 Carbon. *Tetrahedron* **3**, 1121 (1977).
- 4) Rappoport, Z.: Nucleophilic Vinylic Substitution. A Single or a Multi-Step Process? *Acc. Chem. Res.* **14**, 7 (1981).
- 5) Pratt, Y. T.: Quinolinequinones. VI. Reactions with Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* **27**, 3905 (1962).
- 6) Truce, W. E. and Boudakian, M. M.: Stereospecific Reactions of Nucleophilic Agents with Acetylenes and Vinyl-type Halides. II. The Mechanism of the Base-catalyzed Reaction of Vinylidene Chloride with Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2748 (1956).
- 7) Cameron, D. W., Chalmers, P. J. and Feutrill, G. I.: Regiochemistry of Nucleophilic Displacements in Chloroquinones. *Tetrahedron Letters* **25**, 6031 (1984).
- 8) Yamaoka, T. and Nagakura, S.: Reactions of Aliphatic Amines with p-Benzoquinone and Its Chloro Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44**, 2971 (1971).
- 9) VanAllan, J. A. and Reynolds, G. A.: Polynuclear Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44**, 2971 (1971).
- 9) VanAllan, J. A. and Reynolds, G. A.: Polynuclear Heterocycles. VI. The Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone with Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* **28**, 1019 (1963).
- 10) Agarwal, N. L. and Schafer, W.: Quinone Chemistry. Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone with o-Aminophenols under Various Conditions. *J. Org. Chem.* **45**, 2155 (1980).
- 11) Silverman, R. B. and Levy, M. A.: Syntheses of (S)-5-Substituted 4-Aminopentanoic Acids: A New Class of r-Amino butyric Acid transaminase Inactivators. *J. Org. Chem.* **45**, 815 (1980).
- 12) Valasinas, A. and Frydman, B.: Synthesis of (R)- and (S)-4,5-Diaminovaleric Acids. *J. Org. Chem.* **57**, 2158 (1992).
- 13) Otsuka, M., Masuda, T., Masuda, A. H., Ohno, M., Shiraki, T., Suiura, Y. and Maeda, K.: Man-Designed Bleomycin with Altered Sequence Specificity in DNA Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 838 (1990).
- 14) Rosset, S., Celerier, J. P. and Lhommet, G.: Enantioselective Syntheses of Monomium Ant Venom Alkaloids: (5R)-2-(5-Hexenyl)-5-nonyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole and (2R,5R)-2-(5-Hexenyl)-5-nonylpyrrolidine from (S)-pyroglutamic acid. *Tetrahedron Letters* **32**, 7521 (1991).
- 15) Vaultier, M., Knouzi, N. and Carrie, R.: Reduction D'Azides en Primaires par une Methode Generale Utilisant la Reaction de Staudinger. *Tetrahedron Letters* **24**, 763 (1983).
- 16) Trost, B. M. and Fleming, I.: *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 6, p749-755 (1991).