

술폅시드의 환원성 탈황 반응을 이용한 sp^2 탄소- sp^3 탄소 결합 반응

朴圭澤* · 高榮贊

국민대학교 자연과학대학 화학과

(1995. 10. 11 접수)

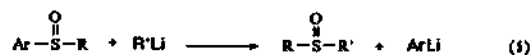
Csp²-Csp³ Coupling Reaction via Reductive Desulfurization of Sulfoxide

Gyoosoon Park* and Young-Chan Ko

Department of Chemistry, Kookmin University, Seoul 136-702, Korea

(Received October 11, 1995)

술폅시드 화합물을 알킬리튬과 반응시키면 탈황화가 이루어진다. 이러한 반응의 예로 아릴 알킬 술폅시드 화합물에 알킬리튬을 반응시키면 아릴리튬과 함께 디알킬 술폅시드가 생성된다(식 (1)).^{1,2} 이와 유사한 반응으로 비닐 케닐 술폅시드를 *t*-부틸리튬으로 처리하면 환원성 탈황화 반응이 진행되어 *t*-부틸 케닐 술폅시드와 함께 케닐술폅시드기가 제거된 비닐 유도체가 얻어진다(식 (2)).³ 이러한 반응조건에서 수소 대신 중수소가 제공되면 케닐술폅시드기가 중수소로 치환된다.⁴

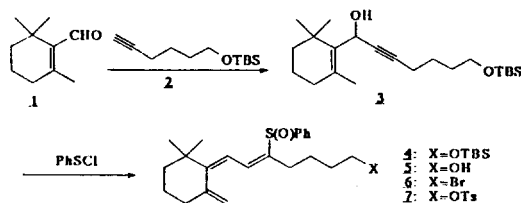


이 반응의 메카니즘은 확실하게 알려져 있지 않으나,⁵ 생성된 비닐 음이온이 양성자에 의해 사로잡히게 되는 것으로 설명할 수 있다. 술폅시드의 탈황화 반응에서 양성자대신 탄소 친전자체를 도입한 분자간의 탄소-탄소 결합 반응은 이루어지지 아니하는 것으로 알려져 있으며, 이 반응이 테트라히드로푸란 용매에서 진행될 때는 부분적으로 이루어진다고 알려져 있다.⁶ 본 연구에서는 이와 같은 반응 조건에서 술폅시드 분자내에 탄소사슬로 연결된 탄소 친전자체가 존재하는 경우의 탄소-탄소 결합 형성(고리화)을 관찰하였다.

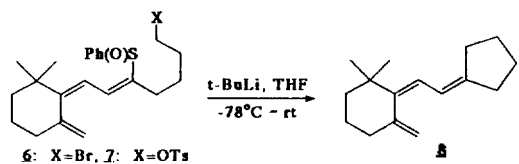
결과 및 고찰

술폅시드의 탈황화 반응 조건으로 고리화 반응을 살펴보기 위한 비닐 술폅시드는 알려진 방법으로 제조하였다.⁷ 시트랄로부터 얻어진 β-시클로시트랄 (1)에 1-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-5-헥신(2)을 도입하여 화합물 3을 만든 후, 이를 PhSCL와 반응시켜 비닐 술폅시드 4를 얻었다(PhSCL, Et₃N, CH₂Cl₂, 45%). 화합물 4의 실릴옥시기를 히드록시기로 변환시켜 화합물 5로 만든 후(TBAF, THF, 81%), 알려진 방법으로 히드록시기를 Br 또는 OTs기로 바꾸어 화합물 6(CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 65%)와 7(*p*-TsCl, pyr, CH₂Cl₂, 62%)을 얻었다(Scheme 1).

술폅시드와 *t*-부틸리튬과의 반응. 술폅시드 6 혹은 7을 무수 테트라히드로푸란에 녹여 영하 78 °C에서 *t*-부틸리튬(5.0 당량)과 10분간 교반한 후 서서히 온도를 상온으로 올린 후 물로 반응을 정지시켰다. 이 반응 혼합물을 에테르로 추출하고 실라



Scheme 1.



Scheme 2.

카겔에 여과시켜 정제하였다. 감압 농축으로 용매를 제거하면 고리 화합물 8이 얻어진다(Scheme 2). 이 반응이 에테르에서 진행될 때는 고리화가 이루어지지 아니하였다.

얻어진 화합물 8의 ¹H NMR 스펙트럼을 분석하여 보면 비타민 D의 유도체와 유사한 형태로 고리화 이중결합에 있는 두 수소가 보여지고(4.67 ppm, doublet, H_f of exo methylene, 1H & 5.05 ppm, H_g of exo methylene, doublet, 1H), 고리사이 이중결합의 두 수소는 5.97, 6.31 ppm에서 각각 나타난다. 또한 6-고리 알릴자리 수소(2.19 ppm, triplet, 2H)와 함께 두 종류의 5-고리 알릴자리 수소는 2.30 ppm(triplet, 2H), 2.38 ppm(triplet, 2H)에서 각각 나타남으로 보아 고리화 반응이 진행되었음을 확인할 수 있었다.

이상의 실험 결과에 따르면 *t*-부틸리튬에 의한 비닐 술폭시드의 환원성 탈황 반응을 통한 분자간의 교차 짝지음 반응은 일어나기 어려우나,⁶ 분자내의 탄소-탄소 결합 형성은 테트라히드로푸란 용매에서 효과적으로 이루어질 수 있으며, 이 반응 메카니즘으로 *t*-부틸리튬과 반응하여 생성된 비닐리튬 중간체의 분자내의 친핵성 치환반응을 고려할 수 있다.⁸ 이는 sp²탄소-sp³탄소 결합 형성을 통한 새로운 고리화 반응의 예이다.⁹

실 험

β-시클로시트랄의 제조. 시트랄(Aldrich Co., 95%, 시스와 트랜스의 혼합물) 5.0 g(0.033 mol)을 에테르에 녹인 후 아닐린 3.1 g (0.033 mol)을 에테르(4 mL)에 녹인 용액에 첨가하여 상온에서 30분 동안 방치하였다. 이 혼합물의 유기층을 물로부터 분리한 후 영하 15 °C에서 진한 황산(35 mL)에 저어 주면서 30분 동안 천천히 적가하였다. 영하 15 °C에서 30분간 더 저어준 후, 이 혼합물을 얼음 속에 부어 준 다음 수증기 증류하였다. 이를 NaCl로 포화시킨 후 에테르

(10 mL×3)로 추출하고 유기층을 MgSO₄로 건조하였다. 얻어진 용액(α,β-시클로시트랄의 혼합물)에 8% KOH-MeOH(10 mL)을 0 °C에서 천천히 적가한 후 15시간 동안 방치하면 붉은색의 용액으로 변화한다. 이를 50 mL 물에 부은 후 에테르로 추출하고 MgSO₄로 건조 농축하면 무색의 액체를 얻게 된다(90% 순도, 50% 수율). ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 1.2(two CH₃, s, 6H), 2.1(allylic CH₃, s, 3H), 10.1(s, 1H). IR(neat, cm⁻¹): 2920, 1680, 1600.

1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-5-hexyne (2). 5-헥신-1-올(491 mg, 5.0 mmol)을 디메틸포름아미드(1.2 mL) 녹인 후 이미다졸(851 mg, 12.5 mmol)과 TBDMSCl(904 mg, 6.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 묽힌 후 물로 씻어주고 무수 Na₂SO₄로 건조 농축한 다음 관 크로마토그래피로 정제하여 985 mg의 무색 액체를 얻었다(수율 93%). ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 0.1(5 CH₃, m, 15H), 2.1(s, 1H), 3.8(OCH₂, t, 2H). IR(neat, cm⁻¹): 3300, 2940, 2110, 1100.

1-(2',6',6'-Trimethyl-1'-cyclohexen-1'-yl)-1-hydroxy-7-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-heptyne (3).

질소 대기압 하에서 화합물 2(425 mg, 2.0 mmol)을 무수 테트라히드로푸란(5 mL)에 녹인 후 영하 78 °C에서 *n*-부틸리튬(1.3 mL, 1.6 M in hexane, 2.1 mmol)을 건조된 주사기로 천천히 적가한 후 20분 동안 교반하였다. 이 반응 용액에 테트라히드로푸란(1.0 mL)에 녹인 β-시클로시트랄(320 mg, 2.1 mmol) 용액을 영하 78 °C에서 천천히 적가한 후 30분 동안 교반하고 상온으로 올려 1시간 동안 다시 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1 mL 물로 첨가하여 반응을 정지시키고 K₂CO₃를 첨가한 후 에테르(10 mL×3)로 유기물을 추출하였다. 얻어진 용액을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축한 다음 이를 관 크로마토그래피로 정제하면 520 mg의 노란색의 액체를 얻게 된다(수율 71%). ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 0.1(5 CH₃, m, 15H), 1.0(2CH₃, two s, 6H), 1.4~1.8(m, 8H), 1.9~2.0(m, 5H), 2.2(m, 2H), 3.5(OCH₂, t, 2H), 5.0(broad s, 1H). IR(neat, cm⁻¹): 3300, 2910, 2110, 1650.

(2(1')Z,2'Z)-1,1-Dimethyl-3-methylene-2-(3'-(phenylsulfinyl)-7'-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2'-heptenyldiene)cyclohexane (4). 질소 대기압하에서

화합물 3(365 mg, 1.0 mmol)과 트리에틸아민(0.35 mL, 2.5 mmol)을 20 mL 디클로로메탄에 녹인 용액에 PhSCl(~0.15 mL, ~1.1 mmol)을 영하 78 °C에서 주사기로 첨가한 후 15분 동안 교반하고, 상온으로 서서히 올린 후 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃ 수용액(10 mL)을 첨가한 후 유기층을 분리하고, 수용액층을 디클로로메탄(10 mL×2)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 NH₄Cl 수용액으로 씻어준 후 MgSO₄로 건조하고 감압 농축한 다음 이를 관 크로마토그래피로 정제하여 213 mg의 노란색 오일을 생성물로 얻었다(수율 45%). ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 0.1(5 CH₃, m, 15H), 0.9(2 CH₃, s, 6H), 1.0~2.1(m, 12H), 3.5(CH₂, t, 2H), 4.5(H_E of exo methylene, broad s, 1H), 5.1(H_Z of exo methylene, broad s, 1H), 6.8(m, 2H), 7.4~7.6(m, 5H).

(2(1')Z,2'Z)-1,1-Dimethyl-3-methylene-2-(3'-(phenylsulfinyl)-7-hydroxy-2'-heptenylidene)cyclohexane (5). 화합물 4(210 mg, 0.44 mmol)을 테트라히드로푸란(1 mL)에 녹여 tetrabutylammonium fluoride(1.3 mL, 1 M in THF, 1.3 mmol)과 함께 상온에서 3시간 교반한 후 포화 소금물(1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 에테르(5 mL)와 포화 NaHCO₃(5 mL)을 첨가하여 유기층을 분리하고 수용액층을 에테르(10 mL×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 소금물로 씻고 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하여 128 mg의 액체를 생성물로 얻었다(수율 81%). ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 1.0(2 CH₃, s, 6H), 1.0~2.2(m, 12H), 3.0(broad s, 1H), 3.5(t, 2H), 4.5(H_E of exo methylene, broad s, 1H), 5.1(H_Z of exo methylene, broad s, 1H), 6.8(m, 2H), 7.4~7.5(m, 5H)

(2(1')Z,2'Z)-1,1-Dimethyl-3-methylene-2-(3'-(phenylsulfinyl)-7-bromo-2'-heptenylidene)cyclohexane (6). 화합물 5(73 mg, 0.20 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 녹여 PPh₃(79 mg, 0.30 mmol), CBr₄(132 mg, 0.40 mmol)와 함께 상온에서 20분 동안 (TLC상에서 출발물질이 없어질 때까지) 교반하였다. 반응 혼합물에 에테르(5 mL)와 포화 NaHCO₃(5 mL)을 첨가하여 유기층을 분리하고 수용액층을 에테르(10 mL×2)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화

소금물로 씻고 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하여 관 크로마토그래피로 분리하였다(수율 65%). ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 1.0(2 CH₃, s, 6H), 1.0~2.2(m, 12H), 3.4(t, 2H), 4.5(H_E of exo methylene, broad s, 1H), 5.1(H_Z of exo methylene, broad s, 1H), 6.8(m, 2H), 7.4~7.5(m, 5H).

(2(1')Z,2'Z)-1,1-Dimethyl-3-methylene-2-(3'-(phenylsulfinyl)-7-(*p*-toluenesulfonyl)-2'-heptenylidene)cyclohexane (7). 화합물 5(33 mg, 0.064 mmol)를 디클로로메탄(1.0 mL)에 녹인 용액을 0 °C로 냉각시킨 다음 피리딘(6.2 μL, 0.076 mmol)과 *p*-TsCl(15 mg, 0.08 mmol)를 첨가하여 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 에테르로 묶어 추출한 후 2N-HCl, 5%-NaHCO₃ 물로 씻어주고 MgSO₄로 건조 후 감압 농축하여 관 크로마토그래피로 정제하였다(20 mg, 수율 62%). ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 1.1(2 CH₃, s, 6H), 1.1~2.2(m, 12H), 2.4(CH₃, s, 3H), 3.8(OCH₂, t, 2H), 4.5(H_E of exo methylene, broad s, 1H), 5.1(H_Z of exo methylene, broad s, 1H), 6.9(m, 2H), 7.4~7.8(m, 9H).

(2(1')Z)-1,1-Dimethyl-3-methylene-2-(2'-(cyclopentylidene-ethylidene)cyclohexane (8). 화합물 6(50 mg, 0.12 mmol)를 테트라히드로푸란(3 mL)에 녹인 용액을 영하 78 °C로 온도를 낮춘 후 *t*-부틸리튬(0.35 mL, 1.7 M in pentane, 0.60 mmol)을 주사기로 첨가하여 10분간 교반한 다음 서서히 온도를 상온으로 올린 후 물로 반응을 정지시켰다. 이 반응 혼합물을 에테르로 추출하고 펜탄으로 실리카 겔에 여과시킨 후 감압으로 용매를 제거하면 화합물 8이 21 mg 얻어진다(수율 80%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.06(s, 6H), 1.4~1.8(m, 4H), 2.19(t, *J*=6.3, 2H), 2.30(t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.38(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.67(H_E of exo methylene, d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.05(H_Z of exo methylene, d, *J*=2.7, 1H), 5.97(d, *J*=11.1 Hz, 2H), 6.31(dt, *J*=11.1 & 2.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 23.4, 26.3, 26.4, 27.6, 29.2, 34.2, 37.3, 38.0, 112.5, 117.5, 118.1, 146.0, 148.3. 같은 방법으로 화합물 7과 *t*-부틸리튬과의 반응에서 화합물 8의 생성율은 46%이고, 에테르 용매에서는 고리화 반응물이 생성되지 아니함을 ¹H NMR 상에서 확인할 수 있었다. 이 화합물은 클로로포름 용

매에서 서서히 미지의 화합물로 변화한다.¹⁰

본 연구는 1992년도 한국과학재단 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

인용문헌

1. Lockard, J. P.; Schroeck, W. C.; Johnson, C. R. *Synthesis* **1973**, 485.
2. Durst, T.; LeBelle, M. J.; Van den Elzen, R.; Tin, K.-C. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 761.
3. Theobald, P. G.; Okamura, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6565.
4. Park, G.; Okamura, W. H. *Syn. Comm.* **1991**, *21*, 1047.
5. Description of the mechanistic pathway involved in the reductive desulfurization of vinyl sulfoxide: Theobald, P. G.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 741.
6. Park, G.; Lee, J.-K. *J. Sci. Inst. Kookmin Uni.* **1994**, *12*, 177.
7. See ref. 5.
8. Durst, T.; LeBelle, M. J.; Van den Elzen, R.; Tin, K.-C. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 761.
9. General review on carbon-carbon bond formation: Negishi, E.-I. *Organometallics in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1980; Vol. 1, p 104.
10. The unknown compound, which has not been separated, may be from 1,7-H-shift via *s-cis* form of compound **8**.