

활성화된 Pyridinium 염과 Alkynide 음이온의 반응 및 구리(I)의 영향

李翺鎭* · 朴在楸

강원대학교 자연과학대학 화학과
(1995. 11. 8 접수)

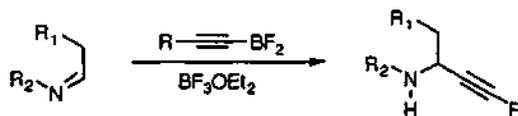
Reaction of Activated Pyridinium Salt with Metal Alkynide and the Effect of Copper(I)

Phil Ho Lee* and Jaekeun Park

Department of Chemistry, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea
(Received November 8, 1995)

Pyridinium 염에 유기금속 시약의 친핵성 첨가반응은 1,2-와 1,4-dihydropyridine 유도체를 생성하며 이 화합물들은 2와 4번 위치에 치환기를 가지는 pyridine으로 쉽게 전환되므로 최근 많은 연구가 이루어졌다.¹ 또한 2번 위치에 치환기를 가지는 *N*-acyl-1,2-dihydropyridine은 alkaloid 합성시 중요한 중간체로 작용한다.² Pyridine을 작용기화시키기 위해 1970년대까지는 pyridine의 활성화없이 직접 친핵체를 도입하는 방법들이 연구되었으며 이 중 대표적인 것이 pyridine을 직접 organolithium이나 Grignard 시약으로 처리하여 주로 pyridine의 2번 위치에 치환기를 도입하는 것이다.³ 그러나 이와 같은 방법들이 많은 문제점을 가지고 있어 1970년대 중반부터는 pyridine을 활성화시킨 후 작용기화하는 쪽으로 연구 방향이 바뀌었다. Grignard나⁴ organocadmium 시약이⁵ acylpyridinium 염과 반응시 주로 2번 위치에 첨가되나 lithium dialkylcuprate,⁶ RMgX/cat-CuI,⁷ *n*-BuCu/BF₃인⁸ 경우는 4번 위치에 주로 첨가된다. Alkenyl과 alkynyl Grignard 시약인 경우 1,2-첨가반응만이 일어나며⁴ Li-enolate인 경우 1,2와 1,4-혼합물을 주나 Ti-enolate인 경우는 1,4-첨가만이 일어난다.⁹ RMgX는 *tert*-butyldimethylsilylpyridinium triflate와 반응시 1,4-첨가반응을 하나 alkyl-lithium인 경우는 혼합물이 생성되며 수득률도 낮

다.¹⁰ 또한 Katritzky는 4번 위치에 치환기를 가지는 pyridine의 합성법을 개발하였는데 이 경우 pyridinopyridone을 합성해야 하는 단점을 가지고 있다.¹¹ 이와 같이 pyridine에 치환기를 도입하기 위해 친핵성 첨가반응을 포함한 여러 방법들이 연구되었으나 아직도 해결되지 않은 문제점들이 많으며 특히 4번 위치에 alkynyl기를 선택적으로 도입하는 방법은 그 예가 많지 않다.^{10b)}



1984년 Akiba는 α -수소를 갖는 aldimine과 alkynyl 음이온이 반응하여 β -aminoacetylene을 생성한다고 보고하였다.¹² 이러한 사실에 기초하여 본 연구에서는 비록 방향족 화합물이지만 C와 N의 이중 결합을 가지는 pyridine을 *tert*-butyldimethylsilyl triflate(TBSOTf)나 ethyl chloroformate로 처리하여 pyridine을 활성화시킨 후 다른 작용기로의 변환이 용이한 삼중결합을 포함하는 alkynylborane, alkynyl-lithium, 혹은 alkynyllithium/CuX으로 처리하여 친핵성 첨가반응을 유도하며 이때 금속 양이온의 변화에 따른 반응성 및 지역선택성에 관해 보고하고자 한다.

실 험

1-Ethoxycarbonyl-2-(1'-octynyl)-1,2-dihydropyridine(4b)의 합성. THF (2 mL)에 녹아 있는 1-octyne(132.6 mg, 1.10 mmol)에 *n*-butyllithium(1.22 M in hexane, 1.10 mmol)을 가하여 -78°C 에서 30분간 반응시켰다. THF(3 mL) 용매를 사용하여 pyridine (83.1 mg, 1.05 mmol)과 ethyl chloroformate(119.6 mg, 1.10 mmol)를 -10°C 에서 40분간 반응시킨 후 -78°C 로 냉각시킨 1-ethoxycarbonylpyridinium 염에 lithium octynide를 첨가하였다. -78°C 에서 80분 후 포화 NaHCO_3 (6 mL)를 가하고 ether(3×20 mL)로 추출하였다. 이때 유기층을 NaHCO_3 (20 mL)와 NaCl (20 mL)로 씻고 무수 MgSO_4 로 건조시키며 여과와 용매 제거 후 크로마토그래피(ethyl acetate/hexane = 1/10)를 이용하여 순수한 **4d**를 219.4 mg(77%) 얻었다. IR(film) 2250, 1724 cm^{-1} , ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) 6.87~6.70(m, 1H), 5.94(dd, $J=8.42$, 5.52 Hz, 1H), 5.67~5.42(m, 2H), 5.40~5.27(m, 1H), 4.27(q, $J=6.69$ Hz, 2H), 2.16(t, $J=7.00$ Hz, 2H), 1.60~1.06(m, 11H), 0.87(t, $J=6.73$ Hz, 3H).

CuBrSMe₂ 존재하에 lithium heptynide와 1-ethoxycarbonylpyridinium chloride와의 반응. THF(2 mL)에 녹아 있는 1-heptyne(104.7 mg, 1.09 mmol)에 *n*-butyllithium(1.22 M in hexane, 1.09 mmol)을 가하여 -78°C 에서 30분간 반응시킨 후 THF(1 mL)에 녹아 있는 CuBrSMe₂(224.1 mg, 1.09 mmol)을 첨가하여 -78°C 에서 40분간 반응시켰다. THF(3 mL) 용매를 사용하여 pyridine(78.2 mg, 0.99 mmol)과 ethyl chloroformate(112.7 mg, 1.04 mmol)를 -78°C 에서 30분간 반응시킨 후 위에서 만든 copper octynide 용액을 첨가한 후 60분간 반응시켰다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 25°C 로 올린 다음 2시간 반응시킨 후 포화 NaHCO_3 (6 mL)를 가하고 ether(3×20 mL)로 추출하였다. 이때 유기층을 NaHCO_3 (20 mL)와 NaCl (20 mL)로 씻고 무수 MgSO_4 로 건조시키며 여과와 용매 제거 후 크로마토그래피(ethyl acetate/hexane = 1/10)를 이용하여 순수한 **4a**와 **5a**를 각각 90.3 mg(37%)과 55.1 mg(23%) 얻었다. **4a**: IR(film) 2230, 1722 cm^{-1} , ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) 6.85~6.66(m, 1H), 5.94(dd, $J=8.79$, 5.62 Hz, 1H),

5.67~5.41(m, 2H), 5.40~5.26(m, 1H), 4.27(q, $J=7.01$ Hz, 2H), 2.15(t, $J=7.04$ Hz, 2H), 1.50~1.20(m, 9H), 0.87(t, $J=6.38$ Hz, 3H), **5a**: IR(film) 2230, 1730 cm^{-1} , ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) 6.86~6.72(m, 2H), 4.92~4.85(m, 2H), 4.24(q, $J=7.08$ Hz, 2H), 3.94~3.90(m, 1H), 2.16(t, $J=7.00$ Hz, 2H), 1.69~1.13(m, 9H), 0.89(t, $J=6.38$ Hz, 3H).

결과 및 고찰

우선 pyridine을 활성화시키기 위해 TBSOTf를 사용하였다. 이는 trialkylsilyl기로 활성화된 pyridinium 염의 경우 친핵체의 도입 후 방향족화가 손쉽고 또한 TBS의 입체장애로 인해 친핵체의 공격시 좋은 지역선택성을 주리라 예상되기 때문이다. 그러나 *tert*-butyldimethylsilylpyridinium triflate(**1a**)을 1-octyne과 *n*-BuLi의 반응으로부터 형성되는 lithium octynide(**2**)로 처리한 결과 반응이 전혀 일어나지 않았다. 지금까지 pyridinium 염과 친핵체의 반응시 친핵체가 hard할수록 1,2-첨가반응이 일어나며 soft할수록 1,4-첨가반응이 일어난다고 보고되었다.^{4(b)} 따라서 2보다 soft하여 1,4-첨가반응이 일어나리라 예상되는 difluoro-1-octynylborane(**3**)을 문헌에 나와 있는 방법에¹² 의해 *in situ*로 생성시킨 후 **1a**로 처리한 경우 예상과 달리 silyl기를 주로 공격하여 1-*tert*-butyldimethylsilyl-1-octyne이 44% 생성되었으며 2-(1'-octynyl)pyridine은 8% 밖에 생성되지 않았다. 그러나 pyridine을 phenyl 및 alkyl chloroformate로 활성화시킨 후 **2**와 **3**으로 처리한 경우 지역선택적으로 1,2-첨가반응만이 일어났으며 이중 활성화 시약으로 EtOCOCl을 사용한 경우가 제일 우수했고 **2**가 **3**보다 더 좋은 결과를 주었다(*Table 1*). 이와 같은 사실은 Et₂O나 THF 용매에서 *n*-BuLi이 **1d**와 반응시 carbonyl 탄소만을 공격하여 pyridine과 pentanoic anhydride가 생성된다는 결과와 비교했을 때 특이하다.⁸ Lithium heptynide의 경우 0°C 보다 -78°C 에서 더 높은 수득률(74%)로 1,2-dihydropyridine 유도체가 생성되었으며 phenylacetylide나 trimethylsilylacetylide 경우도 1,2-첨가반응만이 일어났다. 따라서 Yamaguchi의 결과와^{4(b)} 비교했을 때 *N*-methoxycarbonylpyridinium chlo-

Table 1. Reaction of activated pyridinium salts with metal alkynide

Entry	Activator	R	Met	Isolated yield, % ^a	
a	TBSOTf	<i>n</i> -C ₈ H ₁₃	Li(2) BF ₂ (3)	0 0 ^b	
b	PhOCOCl	<i>n</i> -C ₈ H ₁₃	Li	64(3)	
c	MeOCOCl	<i>n</i> -C ₈ H ₁₃	Li	42(18)	
			Li	73(3)	
			BF ₂	54	
d	EtOCOCl	<i>n</i> -C ₈ H ₁₃	MgBr	85 ^c	
			Li	77	
				<i>n</i> -C ₈ H ₁₁	74
				(CH ₃) ₃ Si	48 ^d
				C ₆ H ₅	66

^aThe numbers in parentheses indicate the isolated yield of alkyl alkynoate(phenyl 2-nonynoate, methyl 2-nonynoate). ^b1-tert-butylidimethylsilyl-1-octyne and 2-(1'-octynyl)pyridine are obtained 44% and 8%, respectively. ^cYamaguchi result.^{4(b)} ^dReaction was carried out at 0°C.

ride(1c)와 alkynide 반응시 양이온들(Li, Mg, B)에 의한 지역선택성의 차이는 없다고 볼 수 있다. 그러나 1c와 CH₃MgI(1,2 : 1,4=92 : 8) 혹은 *n*-BuMgBr(1,2 : 1,4=78 : 22)와의 반응시 1,4-첨가생성물이 증가하는 것으로 보아 지역선택성이 양이온 뿐만 아니라 alkyl기의 종류에 의해서도 영향을 받는 것으로 판단된다. 그러므로 친핵체가 alkynide인 경우 sp로 혼성화된 탄소의 hardness가 양이온의 종류보다도 반응 경로에 더 크게 영향을 주었을 것이라 판단된다.

일반적으로 copper(I)가 Grignard 시약을 비롯한 여러 친핵체들의 첨가반응시 친핵체의 softness를 증가시켜 1,4-첨가반응을 증가시킨다고 알려졌다.^{4(a),7} 그러므로 *N*-ethoxycarbonylpyridinium chloride(1d)와 lithium heptynide 반응시 CuX가 지역선택성에 미치는 영향을 조사했다. 즉, 우리는 copper(I)를 사용하여 sp로 혼성화된 탄소의 hardness를 감소시켜 1,4-첨가반응을 유도하고자 하였다. Table 2에서 보듯이 copper를 사용하지 않은 경우는 1,2-첨가생성

Table 2. Reaction of *N*-ethoxycarbonylpyridinium chloride with lithium alkynide in the presence of CuX

Entry	R	CuX	temp.(°C)	Isolated yield, % ^a
a	<i>n</i> -C ₈ H ₁₁	CuI	-78	57(4.1 : 1)
		—	-78	74 ^b
		CuI	-20	71(2.5 : 1)
		CuI ^c	-78	51 ^b
		CuI ^d	-78	35 ^c
		CuCN	-78	48(3.0 : 1)
		CuBrSMe ₂	-78	60(1.8 : 1)
b	<i>n</i> -C ₈ H ₁₃	CuI	0	69(1 : 1.3)
			0	80(3.5 : 1)
			0	75(1 : 1)
c	(CH ₃) ₃ Si	CuI	0	72 ^d
			0	61(3.0 : 1)

^aThe numbers of parentheses indicate the NMR ratio of 4 and 5. ^bThe isolated yield of 4. ^c5 mol% CuI was used. ^dLithium alkynide of 2 eq was used. Ethyl 2-octynoate was obtained in 32% yield. Et₂O was used as solvent.

물만이 얻어지는데 반하여 1당량의 CuI를 사용한 경우는 1,4-첨가생성물이 생성되었다(1,2 : 1,4=2.5 : 1).¹³ 또한 CuI를 촉매(5 mol%)량 사용한 경우는 1,2-첨가생성물만이 나오는데 반해 정량적으로 사용한 경우는 수득률과 선택성면에서 더 좋은 결과를 주었다. 온도에 의한 영향도 조사하였는데 -78°C보다 -20°C에서 더 좋은 수득률과 1,4-지역선택성을 나타내었다. 이때 1,4-첨가생성물인 1,4-dihydropyridine 유도체(5)들의 방향족화가 일어나 4-alkynylpyridine도 일부 생성되었다. Lithium diheptynylcuprate를 사용한 경우도 단지 1,2-첨가반응만이 일어났으며 수득률도 35%에 불과했다. 1,4-첨가생성물을 얻기 위해 CuI를 비롯한 여러 CuX를 사용했으며 이중 CuBrSMe₂가 가장 좋은 결과를 주었는데 이는 아마도 THF에 대한 copper의 용해도가 다른 것에 비해 크기 때문이라 판단된다. Copper octynide와

acetylide인 경우도 1,4-첨가생성물이 약 30% 정도 생성되는데 이는 copper(I)가 sp로 혼성화된 탄소의 hardness를 감소시킨 결과라 판단된다. 그러나 trimethylsilylacetylide인 경우는 copper를 사용해도 1,4-첨가생성물이 전혀 생성되지 않았다.

결론적으로 N-alkoxycarbonylpyridinium chloride와 여러 metal alkynide의 첨가반응을 통하여 지역선택성에 대한 금속 양이온들(Li, Mg, B)의 영향을 조사한 결과 1,2-첨가생성물만이 높은 수득률로 얻어졌다. 그러나 CuBrSMe₂를 사용한 경우는 위의 금속과 달리 sp로 혼성화된 탄소의 강한 hardness를 극복하고 1,4-첨가반응이 약 30% 정도 일어났다.

본 연구는 1994년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었으므로 감사의 뜻을 표합니다.

인 용 문 헌

- (a) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1. (b) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *ibid.* **1982**, *82*, 223.
- (a) Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 43. (b) Akiba, K.; Sakaguchi, A.; Yamamoto, Y. *ibid.* **1986**, *27*, 5651. (c) Comins, D. L.; Foley, M. A. *ibid.* **1988**, *29*, 6711. (d) Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *ibid.* **1989**, *30*, 5053. (e) Comins, D. L.; Hong, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6672.
- (a) Benkeser, R. A.; Holton, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5861. (b) Giam, C. S.; Stout, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 142. (c) Giam, C. S.; Stout, J. L. *ibid.* **1970**, 478. (d) Giam, C. S.; Abbott, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1294.
- (a) Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315. (b) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Kawanisi, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1801. (c) Ho, T-L. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*; Academic Press, INC: New York, U. S. A., 1977.
- Lyle, R. E.; Marshall, J. L.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1015.
- Piers, E.; Soucy, M. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3563.
- Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2807.
- Akiba, K.; Iseki, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 429.
- Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3297.
- Akiba, K.; Iseki, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3935.
- (a) Katritzky, A. R.; Beltrami, H.; Keay, J. G.; Rogers, D. N.; Sammes, M. P.; Leung, C. W. F.; Lee, C. M. *Angew. Chem. Intern. Ed.* **1979**, *18*, 792. (b) Katritzky, A. R.; Keay, J. G.; Sammes, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1981**, 668.
- Wada, M.; Sakurai, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1083.
- Spectral data, **4c**: IR(film) 2190, 1730 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃), 6.83~6.67(m, 1H), 6.02~5.89(m, 1H), 5.63~5.46(m, 1H), 5.36~5.28(m, 1H), 4.28(q, J=7.10 Hz, 2H), 1.32(t, J=7.07 Hz, 3H), 0.13(s, 9H), **4d**: IR(film) 2240, 1720 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.47~7.22(m, 5H), 6.92~6.70(m, 1H), 6.02(dd, J=9.31, 5.58 Hz, 1H), 5.90~5.59(m, 2H), 5.45~5.31(m, 1H), 4.30(q, J=6.99, 2H), 1.34(t, J=7.4 Hz, 3H), **5b**: IR(film) 2230, 1730 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 6.87~6.70(m, 2H), 4.96~4.88(m, 2H), 4.27(q, J=6.69 Hz, 2H), 3.95~3.92(m, 1H), 2.16(t, J=6.83 Hz, 2H), 1.67~1.06(m, 11H), 0.87(t, J=6.73 Hz, 3H), **5d**: IR(film) 2230, 1722 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.42~7.26(m, 5H), 6.94~6.74(m, 2H), 5.05~4.95(m, 2H), 4.35~4.18(m, 3H), 1.34(t, J=7.04 Hz, 3H).