

Pyridine의 포스포니오알콕시카르보닐화반응을 통한 4-Alkylpyridine의 합성

李勳鎭* · 朴在根

강원대학교 자연과학대학 화학과

(1995. 12. 20 접수)

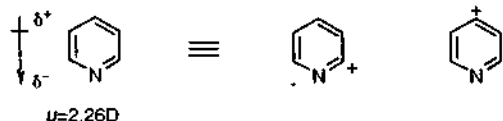
Synthesis of 4-Alkylpyridine via Phosphonioalkoxycarbonylation of Pyridine

Phil Ho Lee* and Jaekeun Park

Department of Chemistry, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

(Received December 20, 1995)

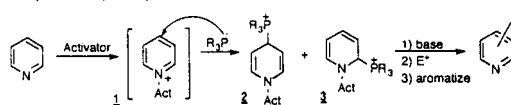
방향족 헤테로고리 화합물인 pyridine은 전기음성도가 큰 질소 원자로 인하여 고리의 전자밀도가 적으며 따라서 친전자체와의 반응은 어려우나 친핵체와의 반응은 매우 용이하다. 이러한 사실은 pyridine이 비교적 큰 쌍극자 모멘트($\mu=2.26D$)를 가지고 있다는 사실로부터 쉽게 알 수 있으며 pyridine이 다음과 같은 합성 단위체(synthon)로 작용한다고 볼



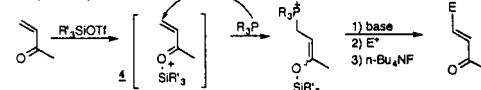
수 있다. 따라서 지금까지 pyridine의 2번이나 4번 위치에 친핵체를 도입하는 방법은 많이 보고되었으나 친전자체의 도입 방법은 낮은 수득률과 격렬한 반응조건 등으로 인해 보고된 예가 많지 않다.¹⁻³ Comins와 Akiba 등은 pyridine을 활성화시키기 위해 주로 alkylchloroformate를 사용하였으며 이중 Akiba는 ethyl chloroformate로 pyridine을 활성화시키고 triisopropyl phosphite로 처리하여 diisopropyl 1-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-4-phosphonate(5)를 선택적으로 합성하였으며 그후 5와 염기의 반응으로부터 얻어지는 ylide를 친전자체의 일종인 alkyl halide와의 반응과 방향족화를 통하여 pyridine의 4번 위치에 알킬기를 도입하는 방법을 개발하였다.⁴ 그러나 Akiba는 알킬화 반응시 반응성이 큰

alkyl halide(methyl iodide, allyl bromide, benzyl bromide 등)만을 사용했으며 1,4-dihydropyridine을 방향족화할 때도 강한 염기로 작용할 수 있는 *n*-BuLi을 2당량 사용할 뿐 아니라 수득률도 매우 낮다는 단점을 가지고 있다. 또한 Akiba는 문헌상⁴ ylide와 aldehyde와의 반응을 통하여 pyridine의 4번 위치에 carbonyl olefination을 시도하였다고 하나 결과가 전혀 없다. 최근 본 실험실에서는 α,β -unsaturated carbonyl 화합물의 포스포니오실릴화반응을 통하여 이 화합물을 작용기화시키는 방법들에 대하여 보고하였는데⁵ 이때 두 사실의 구조적 유사성에 착안하여 우리는 pyridine 고리에 친전자체의 도입을 시도하였다. 즉, 본 연구에서는 2의 합성과 염기와의 처리 후 생성되는 ylide의 반응성을 조사하기 위해 triisopropyl phosphite를 포함한 여러 삼가의 인(phosphorus) 화합물과 1의 반응을 시도하였고 결국 pyridine고리에 carbonyl olefination을 통하여 알킬기를 도입하고자 한다.

Phosphonioalkoxycarbonylation



Phosphonioallylation



실 험

Tri-*n*-butyl 4-methoxycarbonyl-4-aza-2,5-cyclohexadienyl phosphonium choride(2c)의 합성. 0 °C에서 pyridine(39.5 mg, 0.50 mmol)을 THF(2 mL)에 녹인 후 MeOCOC(49.6 mg, 0.53 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 *n*-Bu₃P(106.2 mg, 0.53 mmol)을 넣고 30분 동안 반응시켰다. 그 후 진공으로 THF를 제거하여 순수한 2c(R=*n*-Bu)를 187.9 mg(100%) 얻었다. ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.03(br s, 2H), 5.33(dt, *J*=17.6, 4.7 Hz, 1H), 5.02~4.99(m, 2H), 3.86(s, 3H), 2.55~2.40(m, 6H), 1.62~1.37(m, 12H), 0.96(t, *J*=7.0 Hz, 9H).

Diisopropyl 1-ethoxycarbonyl-4-(1'-hydroxybenzyl)-1,4-dihydropyridin-4-phosphonate(6f)의 합성. -78 °C에서 diisopropyl amine(295.5 mg, 2.92 mmol)을 THF(3 mL)에 녹인 후 *n*-butyllithium(1.55 M in hexane, 2.92 mmol)를 넣어 15분간 반응시켜 LDA를 만들었다. 이를 THF(5 mL)에 녹아 있는 diisopropyl 1-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-4-phosphonate(772.0 mg, 2.43 mmol) 용액에 넣어 -78 °C에서 60분간 반응시킨 후 benzaldehyde(309.8 mg, 2.92 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 1시간 20분 동안 반응시킨 후 포화 NH₄Cl(6 mL)를 가하고 Et₂O(3×20 mL)로 추출하였다. 이때 유기층을 NH₄Cl(20 mL)과 NaCl(20 mL)로 씻고 무수 MgSO₄로 건조시키며 여과와 용매 제거 후 크로마토그래피(ethyl acetate/hexane=2/3)를 통하여 순수한 6f를 703.0 mg(68%) 얻었다. IR(film) 3360, 1730, 1695 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.40~7.19(m, 5H), 6.87(br d, 1H), 6.59(br d, 1H), 5.29(br s, 1H), 4.96(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.88~4.52(m, 4H), 4.14(q, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.41~1.19(m, 15H).

4-Benzylpyridine(7f)의 합성. THF(5 mL)를 사용하여 potassium *tert*-butoxide(76.4 mg, 0.68 mmol)와 6f(240.0 mg, 0.57 mmol)을 30분간 교반시킨 후 포화 NaCl(5 mL)를 가하고 Et₂O(3×20 mL)로 추출하였다. 이때 유기층을 NaCl(20 mL)로 씻고 무수 MgSO₄로 건조시키며 여과와 용매 제거 후 크로마토그래피(ethyl acetate/hexane=2/3)를 통하여 7f를 59.4 mg(62%) 얻었다. IR(film) 1603, 1423, 1267

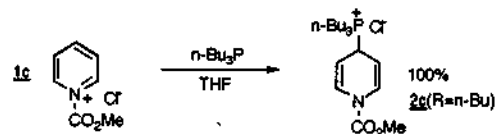
cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 8.50(d, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.37~7.10(m, 7H), 3.98(s, 2H). **6a:** IR(film) 3411, 1726, 1689 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.10~6.77(m, 2H), 5.10(br s, 1H), 4.79~4.50(m, 3H), 4.25(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.11(s, 1H), 3.78(t, *J*=7.8 Hz, 1H), 1.49~1.24(m, 19H), 0.91(t, *J*=6.8 Hz, 3H). **6b:** IR(film) 3407, 1728, 1688 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.13~6.78(m, 2H), 5.10(br s, 1H), 4.80~4.51(m, 3H), 4.26(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.12(br s, 1H), 3.76(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 1.48~1.24(m, 29H), 0.87(t, *J*=6.3 Hz, 3H). **6c:** IR(film) 3410, 1725, 1687 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 6.94~6.85(m, 2H), 5.23(br s, 1H), 4.79~4.52(m, 3H), 4.26(q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.92(s, 1H), 3.74(d, *J*=9.7 Hz, 1H), 2.07~1.99(m, 1H), 1.41~1.21(m, 15H), 1.03(d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.94(d, *J*=6.8 Hz, 3H). **6d:** IR(film) 3340, 1738, 1705 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.08~6.73(m, 2H), 5.73(dq, *J*=15.3, 6.4 Hz, 1H), 5.48(dd, *J*=15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.11(br s, 1H), 4.81~4.50(m, 3H), 4.30~4.18(m, 3H), 4.13(s, 1H), 1.69(d, *J*=6.2 Hz, 3H), 1.39~1.21(m, 15H). **6e:** IR(film) 3387, 1726, 1690 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.08~6.73(m, 2H), 5.70(dq, *J*=15.3, 7.7 Hz, 1H), 5.44(dd, *J*=15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.81~4.50(m, 3H), 4.31~4.16(m, 4H), 2.11~1.99(m, 2H), 1.35~1.25(m, 23H), 0.86(t, *J*=6.3 Hz, 3H). **6g:** IR(film) 3275, 1723, 1199, 982 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.30~7.06(m, 4H), 6.94~6.80(m, 1H), 6.68~6.52(m, 1H), 5.30(br s, 1H), 4.93(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.87~4.54(m, 4H), 4.15(q, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.75~1.23(m, 15H). **6h:** IR(film) 3325, 1722, 1318, 981 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 7.28~7.18(m, 4H), 6.91~6.78(m, 1H), 6.65~6.54(m, 1H), 5.21(br s, 1H), 4.92(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.86~4.52(m, 4H), 4.16(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.41~1.20(m, 15H). **7a:** IR(film) 3010, 2982, 1610 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 8.48~8.46(m, 2H), 7.10(d, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.59(t, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.68~1.53(m, 2H), 1.44~1.23(m, 2H), 0.92(t, *J*=7.2 Hz, 3H). **7b:** IR(film) 2940, 1610 cm⁻¹, ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 8.47(d, *J*=5.9 Hz, 2H), 7.09(d, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.58(t, *J*=7.7 Hz,

2H), 1.64~1.10(m, 14H), 0.86(t, $J=6.5$ Hz, 3H), **7c**: IR(film) 1615, 1478, 1423 cm^{-1} , ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) 8.50~8.48(m, 2H), 7.08(d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.47(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.97~1.80(m, 1H), 0.91(d, $J=6.6$ Hz, 6H), **7g**: IR(film) 1607, 1521, 1422, 1270 cm^{-1} , ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) 8.50(d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.16~7.04(m, 6H), 3.93(s, 2H), 2.33(s, 3H), **7h**: IR(film) 1609, 1500 cm^{-1} , ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) 8.50(d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.29(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.10(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.07(d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.94(s, 2H).

결과 및 고찰

Pyridine을 TBSCl, TBSOTf, MeOCOCl 등의 활성화 시약과 반응시킨 후 삼가의 인(phosphorus) 화합물로 처리하여 친핵성 첨가반응을 유도하였다. 첫째로, TBSCl을 사용하여 pyridine을 활성화시키 고자 하였으나 **1a**가 15% 밖에 생성되지 않았으며 그나마 **1a**를 (*i*-PrO)₃P, Ph₃P, *n*-Bu₃P로 처리할 때 pyridine 고리에 친핵성 첨가반응이 일어나는 것이 아니라 desilylation이 일어나 pyridine이 정량적으로 회수되었다. 강한 실릴화 시약인 TBSOTf를 사용한 경우 **1b**가 정량적으로 생성되었으나 (*i*-PrO)₃P, Ph₃P로 처리한 결과 친핵성 첨가반응이 일어나지 않았다. 그러나 친핵성도가 큰 *n*-Bu₃P를 사용한 경우 첨가 반응이 일어났으나 이 또한 수득률(20%)이 매우 낮

았다. Methyl chloroformate로 pyridine을 활성화시킨 후 Ph₃P로 처리한 경우도 반응이 전혀 일어나지 않았으나 *n*-Bu₃P의 경우는 100%의 1,4-첨가생성물을 얻을 수 있었다. 이러한 결과들을 Table 1에 나타내었다.



Pyridine 고리에 alkyl기를 도입하기 위해 tributylphosphonium 염을 *n*-BuLi과 반응시킨 후 benzaldehyde를 포함한 여러 aldehyde로 처리하였으나 이중결합 화합물을 전혀 얻을 수 없었다. 염기로 LDA, NaH를 사용하거나 보조용매로 HMPA를 사용하여도 반응이 진행하지 않았으며 **2e**(R=*n*-Bu)의 경우도 같았다. 염기 첨가시 반응 용액의 색이 즉시 검붉은 색으로 변하는 것으로 보아 ylide가 in situ로 만들어짐을 알 수 있으나 methyl iodide를 사용하여 reflux 조건하에서도 반응이 일어나지 않는 것으로 보아 아마도 질소를 포함한 alkoxycarbonyl기가 전자를 강력하게 잡아다녀 ylide의 반응성을 떨어뜨리기 때문이라 판단된다.⁶

따라서 Akiba에 의해 보고된 화합물을 이용하여 즉, **5**의 carbonyl olefination을 통하여 4-alkylpyridine의 합성을 시도하였다. 최적 조건을 찾기 위해 benzaldehyde를 사용하였고 염기를 조사한 결과

Table 1. Tests of condition for the reaction of activated pyridine (**1**) with R₃P

Entry	Activator	R ₃ P	Isolated yield % ^a
a	TBSCl	(<i>i</i> -PrO) ₃ P, Ph ₃ P, <i>n</i> -Bu ₃ P	0
b	TBSOTf	(<i>i</i> -PrO) ₃ P, Ph ₃ P, <i>n</i> -Bu ₃ P	0 20
c	MeOCOCl	Ph ₃ P, <i>n</i> -Bu ₃ P	0 100
d	EtOCOCl	<i>n</i> -Bu ₃ P	100
e	PhOCOCl	Ph ₃ P, <i>n</i> -Bu ₃ P	0 100

Table 2. Tests of the reaction condition for alkylation of **5**

Base	Additive	Isolated yield, % ^a
<i>n</i> -BuLi	—	48(100 : 0)
	BF ₃ OEt ₂	51(100 : 0)
	TMSOTf	40(1.12 : 1)
LDA	—	68(100 : 0)
	BF ₃ OEt ₂	55(100 : 0)
	TMSOTf	42(1.28 : 1)

^athe numbers in parentheses indicate the ratio of diastereomers of **6f**.

Table 3. Alkylation of 5 and synthesis of 4-alkylpyridine

Entry	RCHO	Isolated yield of 6 %	Isolated yield of 7 %
a		64	55
b		41	87
c		64	63
d		62	0 ^a
e		58	0 ^a
f		68	62
g		74	50
h		65	61

^aBoth 6d and 6e were treated with KOCMe₃. TLC was very complicated.

LDA가 *n*-BuLi보다 더 높은 수득률로 화합물 6f를 주었으며 이때 부분입체이성질체 중 하나만 선택적으로 생성되었다. 수득률을 증가시키기 위해 첨가제로 BF₃OEt₂나 TMSOTf를 사용하였으나 비슷한 결과를 주었고 TMSOTf를 사용한 경우 특이하게도 부분입체이성질체의 혼합물이 얻어졌다. 또한 ylide의 알킬화 반응 후 *in situ*로 diisopropyl phosphonic acid의 제거반응을 통하여 직접 4-benzylpyridine의 합성을 시도하였으나 생성물을 얻지 못했다(Table 2). Table 3에서 보듯이 1-butanal, isobutyraldehyde, α,β-unsaturated aldehyde를 비롯한 여러 aromatic aldehyde를 사용한 결과 좋은 수득률로 6의 유도체들이 합성되었다.⁷ 6에서 diisopropyl phosphonic acid를 제거한 후 방향족화를 통하여 4-alkyl pyri-

dine 유도체를 합성하기 위해 순수한 6을 NaH를 비롯한 여러 염기로 처리한 결과 potassium *tert*-butoxide가 가장 좋은 결과를 주었다. 이때 용매는 THF를 사용하였다. α,β-unsaturated aldehyde를 제외한 모든 경우에 있어 약 60% 수득률로 4-alkylpyridine 유도체들을 합성할 수 있었다.

결론적으로 *N*-methoxypyridinium chloride를 *n*-Bu₃P으로 처리하여 *n*-Bu₃P이 pyridine의 4번 위치에만 선택적으로 첨가한 1,4-dihydropyridium 염을 정량적으로 합성하였다. 또한 5를 이용하여 aldehyde와의 알킬화 반응과 potassium *tert*-butoxide와의 제거반응과 방향족화를 통하여 4-alkylpyridine을 좋은 수득률로 합성하였다.

본 연구는 1994년도 교육부 기초과학연구소 학술연구조성비(BSRI-94-3401)에 의하여 수행되었으므로 감사의 뜻을 표합니다.

인 용 문 헌

- (a) Katritzky, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1984; Vol. 2, p 365. (b) Meyers, A. I. *Heterocycles in Organic Synthesis*; Wiley: New York, U. S. A., 1974. (c) Joule, J.; Smith, G. *Heterocyclic Chemistry*; Van Nostrand Reinhold Press: 1978. (d) Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1985.
- (a) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1. (b) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *ibid.* **1982**, *82*, 223. (c) Benkeser, R. A.; Holton, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5861. (d) Giam, C. S.; Stout, J. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 142. (e) Giam, C. S.; Stout, J. L. *ibid.* **1970**, 478. (f) Giam, C. S.; Abbott, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1294.
- (a) Agawa, T.; Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 449. (b) Lyle, R. E.; White, V. E. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 772. (c) Thiessen, L. M.; Lepoivre, J. A.; Alderweireldt, F. C. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 59. (d) Lyle, R. E.; Marshall, J. L.; Comins, D. L. *ibid.* **1977**, 1015. (e) Commins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315. (f) Akiba, K.; Iseki, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3935. (g) Akiba, K.; Iseki, Y.; Wada, M. *ibid.* **1982**, *23*, 429. (h) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Kawanisi, M. *ibid.*

- 1983, 24, 1801. (i) Akiba, K.; Nishihara, Y.; Wada, M. *ibid.* 1983, 24, 5269. (j) Comins, D. L. *ibid.* 1983, 24, 2807. (k) Comins, D. L.; Brown, J. D. *ibid.* 1984, 25, 3297. (l) Comins, D. L.; O'Connor, S. *ibid.* 1987, 28, 1843.
4. Akiba, K.; Matsuoka, H.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4093.
5. (a) Kim, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5413. (b) Kim, S.; Lee, P. H.; Kim, S. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* 1989, 10, 218. (c) Lee, P. H.; Kim, S. *ibid.* 1992, 13, 580.
6. Cadogan, J. I. G. *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, U. K., 1979; p 22.
7. Cavalla, D.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 295.