

단 신

(4R,5R)-2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic acid Diisopropylester-lithium Azide 착물의 아지도기 전달반응

金鎮演* · 鄭鳳永¹

서남대학교 이학부 화학과

¹고려대학교 이과대학 화학과

(2002. 4. 17 접수)

Azido Group Transferring Reaction of (4R,5R)-2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic Acid Diisopropylester-lithium Azide Complex

Jin Yeon Kim* and Bong Young Chung[†]

Department of Chemistry, Seonam University, Namwon 590-170, Korea

[†]Department of Chemistry, Korea University, Seoul 136-701, Korea

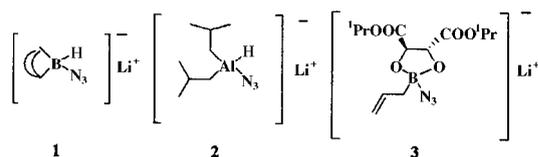
(Received April 17, 2002)

주제어: 키랄성 아지도-유기붕소화합물, 아지도기전달

Keywords: Chiral Azido Organo Boron Reagent, Azido Group Transferring Reaction

유기화합물에 아지도기를 도입하는 방법은 많이 보고된 바 있다.¹ 아지도기는 환원반응을 통하여 다양한 키랄성 리간드의 합성, 의약품 중간체 등으로 이용될 수 있기 때문에,² boron triazide와 같은 아지도 화합물이 Wiberg에 의해 도입되어³ tetrazole 유도체의 연구에 이용된 이후 aluminum triazide⁴와 diethyl aluminum azide⁵ 같은 aluminum azide 유도체가 합성되어 에폭시화물의 고리열림반응과 α , β -불포화 카르보닐 화합물에 퀴누게이트 첨가반응에 적용한 방법도 보고되었다.⁶ 또한 N-acetylneuraminic acid⁷의 합성 전구체로 많이 이용되는 manosamine을 합성하기 위하여 아미노기 도입 방법으로 아지도화 반응이 응용되고 있다.⁸

Chung 등은 lithium B-azido-B-hydrido-9-BBN(1)⁹과 lithium azidohydridodiisobutylaluminumate(2)¹⁰를 이용하여 에폭시화물, 산염화물, α -bromoester 및 α -tosylester와의 반응성을 조사 하였는데, 수소음이온 대신에 아지도기가 반응하여 위치 선택적인 β -아지도 알코올, acid azide, α -azidoester 등이 얻어 진다고 보고 하였다.^{9,11}



본 연구에서는 allyl기를 아지도기를 포함하는 키랄성 아지도 유기 붕소 화합물 (4R, 5R)-2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic acid diisopropylester lithium azide complex(3)을 합성한 후 에폭시화물의 고리열림 반응과 α , β -불포화 카르보닐 화합물에 퀴누게이트 첨가반응에 적용한 결과를 보고 하고자 한다.

실 험

시약 및 기기. 본 연구에 사용된 시약은 Aldrich 제품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 알려진 방법에 따라 정제하여 사용하였다. 생성물 확인에 이용한 IR 스펙트럼은 Perkin Elmer 710B 및 Galaxy 2020 spectrophotometer를, ¹H 및 ¹³C, ¹¹B-NMR 스펙트럼은

Varian Gemini 300(300 MHz) NMR spectrometer를 사용하였으며 내부 표준물질은 TMS 및 BF_3OEt_2 를 사용하였다. Optical rotation $[\alpha]_D^{25}$ 값은 Autopol III Automatic polarimeter를 이용하였고, LC는 Wster사 LC/501(sumi chiral OA-4100 키랄 컬럼)을 이용하였다.

(4R,5R)-2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic acid diisopropylester- lithium azide complex(3)의 합성

건조된 100 ml 플라스크에 질소 기류 하에 0.476 g (3.56 mmol)의 triallylborane과 0.708 g(3.02 mmol)의 L-(+)-diisopropyl tartrate를 칭량된 THF 20 ml와 넣고 상온에서 2시간 교반한 후 1시간 동안 환류 교반 하였다. 이 용액을 냉각시킨 후 용매 및 과량의 triallylborane을 감압 제거하였다. 이 플라스크에 다시 10 ml THF를 가하여 녹인 후 이 용액을 0.148 g(3.02 mmol)의 lithium azide가 넣어진 또 다른 플라스크에 주입한 후 용액이 투명해질 때까지 교반 하여 합성하였다.

$^1\text{H NMR}(\text{THF}-d_6)$: δ 5.91-5.80(m, 1H), 5.17-4.90(overlapping m's, 4H), 4.77(s, 2H), 2.02(d, J -7.0 Hz, 2H), 1.25(d, J -6.0 Hz, 12H); $^{13}\text{C NMR}(\text{THF}-d_6)$ δ 14.5(br); IR(THF- d_6) 1734, 2108 cm^{-1} .

아지도 알코올(6a, 6b)의 일반적인 합성 방법

100 ml 둥근 바닥 플라스크에 1.2 mmol 아지도 보론 화합물 3을 상기 방법으로 합성 한 후 질소 기류 하에 1.0 mmol 에폭시드(5a or 5b)를 서서히 가한 후 실온에서 8시간 교반 한다. 포화 염화나트륨 용액으로 quenching 시킨 후 ethyl acetate(15 ml, 3회)로 추출하고 5% 염산 수용액과 5% NaOH 수용액으로 씻었다. 유기 용매 층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 감압 증류하였다. 얻어진 반응 혼합물은 silica gel column 크로마토그래피법으로 정제하여 아지도 알코올(6a, 6b)을 얻었다.

β -아지도 케톤 유도체(8a-8d)의 일반적인 합성 방법

100 ml 둥근 바닥 플라스크에 1.2 mmol 아지도 보론 화합물 3을 상기 방법으로 합성 한 후 질소 기류 하에 1.0 mmol α , β -불포화 케톤(7a-7d)을 서서히 가한 후 실온에서 8시간 교반 한다. 포화 염화나트륨 용액으로 quenching 시킨 후 ethyl acetate(15 ml, 3회)로 추출하고 5% 염산 수용액과 5% NaOH 수용액으로 씻었다. 유기 용매 층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 감압 증류하였다. 얻어진 반응 혼합물은 silica gel column 크로마토그래피법으로 정제하여 β -아지도 케톤 유도체(8a-8d)를 얻었다.

1-Azido-3-(1-naphthoxy)-2-propanol(6a): 수득률 85%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.10-8.40(m, 1H), 7.10-7.80(m, 5H), 6.45-6.70(m, 1H), 3.70-4.20(m, 3H), 3.50(d, J -8.6 Hz, 2H), 3.53(s, 1H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 153.7, 134.1, 132.1, 126.8, 126.5, 124.6, 124.1, 122.3, 121.1, 105.1, 69.5, 69.2, 53.1; IR(CDCl_3) 3407, 2103 cm^{-1} .

1-Azido-3-phenoxy-2-propanol(6b): 수득률 90%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.80-7.50(m, 5H), 3.90-4.30(m, 3H), 3.50(d, J -10.2, 2H), 3.15(br, 1H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 159.7, 129.9, 121.2, 113.9, 69.9, 69.5, 52.7; IR(CDCl_3) 3441, 2111 cm^{-1} .

5-Azido-3-hexanone(8a): 수득률 90%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.20(m, 1H), 2.70(m, 2H), 2.50(q, J -7.2 Hz, 2H), 1.30(d, J -6.5 Hz, 3H), 1.20(t, J -7.2 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 207.4, 53.8, 48.4, 36.2, 20.3, 7.70; IR(CDCl_3) 1720, 2132 cm^{-1} .

3-Azido-1-phenyl-1-butanone(8b): 수득률 85%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.50-7.80(m, 5H), 4.0-4.30(m, 1H), 3.1(m, 2H), 1.2(d, J -6.5, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 197.3, 135.7, 133.4, 130.9, 127.8, 53.2, 51.2, 20.7; IR(CDCl_3) 1680, 2135 cm^{-1} .

Methyl 3-azidobutanoate(8c): 수득률 70%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 4.0(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.50(m, 2H), 1.30(d, J -6.5 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ 170.2, 53.1, 51.6, 40.2, 20.4; IR(CDCl_3) 1732, 2137 cm^{-1} .

4-Azido-5-methylhexan-2-one(8d): 수득률 80%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.85(m, 1H), 2.54(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.73(m, 1H), 0.92(d, J -6.4 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ 208, 163.1, 45.4, 32.4, 31.1, 20.2, 16.2; IR(CDCl_3) 1720, 2150 cm^{-1} .

결과 및 고찰

본 연구에서는 키랄성을 도입한 아지도 유기 불소 화합물 (4R,5R)-2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic acid diisopropylester lithium azide complex(3)을 다음 방법으로 합성하였다. Diisopropyl L-tartrate 및 triallylborane을 정제한 용매에서 환류한 후 감압 증류하여 중간체 ally boronate ester를 얻었다. 이 중간체를 $^{13}\text{C NMR}$ 로 측정결과 나타난 화학적 이동값이 35 ppm으로 분원치와 일치하였다.¹² Polarimeter 측정값($[\alpha]_D^{25}$ -46.1(c: 0.88, CH_2Cl_2), 분원치 -47.9, 97% ee)¹²으로부터 이 중간체의 광학 순도가 93%임을 알 수 있었고 이 중간체

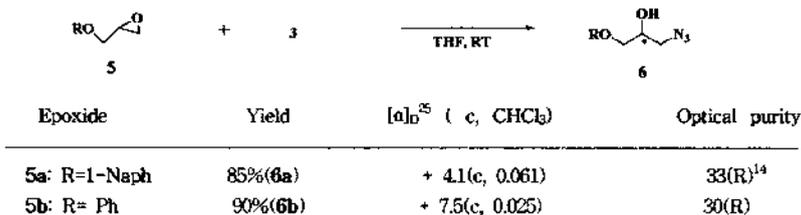
를 녹인 용액에 lithium azide를 가하고 교반하여 시약 3을 합성하였다. 시약 3은 IR 스펙트럼에서 아지도기의 신축진동 흡수띠가 2108 cm⁻¹에서 나타났으며, ¹¹B NMR의 화학적 이동값이 14.5 ppm으로 나타났다. 이 결과는 중간체 ¹¹B NMR의 화학적 이동값이 35 ppm과 비교하면 고자장으로 이동하였음을 볼 수 있는데, 이는 아지도기가 결합하면서 인접한 붕소에 전자밀도를 크게 작용시킨 것으로 생각된다. 중수소로 치환된 THF 용매에서 측정된 ¹H NMR 스펙트럼에서 5.80-5.91 ppm에서 allyl 기의 1개의 양성자 피이크가, 4.90-5.17 ppm에서 allyl기의 나머지 4개 양성자 피이크가 겹쳐서 나타났다. 또한 4.77 ppm과 1.25 ppm에서 각각 산소에 이웃한 양성자와 isopropyl기의 피이크가 나타났으며 이 결과로부터 시약 3의 구조를 확인하였다. 광학 순도를 측정하기 위하여 키랄 컬럼이 연결된 Waters LC/501를 이용하여 실험을 시도하였으나 바람직한 결과를 얻지 못하였다.

본 시약은 allyl기와 아지도기가 동시에 존재하는 complex로서 알데하이드와의 반응에서 어떠한 현상을 보이는지 조사한 바, allyl기가 이동하지 않고 아지도기가 이동하는 현상을 보였다. 이 현상은 3이 allyl기만을 포함하는 B-allylbis(4-isocarany)borane¹³ 알데하이드와 반응하여 allyl기가 첨가된 allyl 알코올이 얻어지는 현

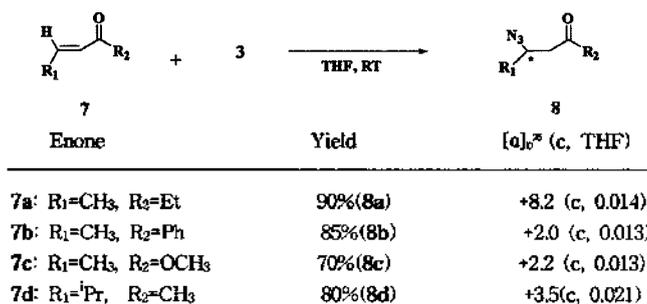
상과는 다른 결과이었다. 이 결과로부터 이 시약 3을 α, β-불포화 케톤과 에폭시화물과의 반응으로 아지도기가 첨가하는 반응을 시도하였다. 결과적으로, 이 시약은 에폭시화물과의 반응에서 아지도기가 이동된 1-azido-3-(1-naphthylloxy)-2-propanol(6a) 과 1-azido-3-phenoxy-2-propanol(6b)을 높은 수득률(85-90%)로 얻을 수 있었고(Scheme 1), β-아지도케톤(8a-8d)도 70-90%의 수득률로 얻었다(Scheme 2).

에폭시화물에 대한 시약 3의 입체선택성을 조사해 본 결과 L-tartrate를 키랄성 리간드로 사용하였을 경우, (R)형태의 절대구조를 갖는 1,2-아지도 알코올이 30-33%의 광학 순도로 얻어졌다. 이러한 결과는 다음과 같은 6-원자 전이상태로 설명 할 수 있다. Diisopropyl L-tartrate를 키랄 리간드로 하는 아지도 붕소 화합물이 라세미체 에폭시화물과 반응할 수 있는 가능한 전이상태는 Fig. 1과 같이 네 가지로 나타낼 수 있다. 라세미체 에폭시화물 중 (S)-에폭시화물에 아지도기가 도입되어 (S)-1,2-아지도 알코올이 얻어지는 전이상태는 TS-1과 TS-2이다. TS-2는 에폭시화물의치환기 R과 리간드와의 입체장애가 발생하며, TS-1은 에폭시화물 산소와 리간드 에스터기 산소의 전자쌍 반발력이 존재하게 되어 불안정하게 된다.

(R)-1,2-아지도 알코올이 얻어지는 전이상태인 TS-3



Scheme 1.



Scheme 2.

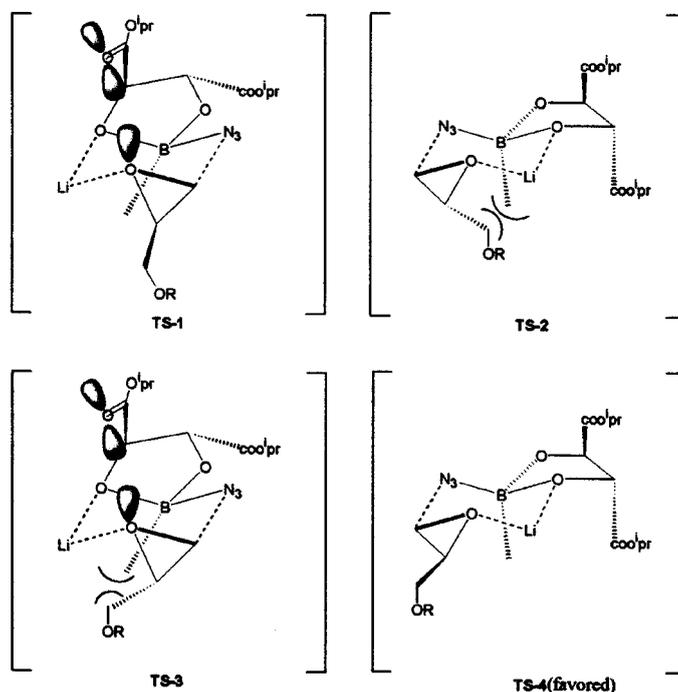


Fig. 1. Possible transition state of asymmetric ring opening reaction of epoxide with 1-tartrate-modified lithium boron complex.

와 TS-4에서, 치환기 입체장애와 전자쌍 반발력이 존재하는 TS-3는 불안정하며 따라서 이 자리도의 도입은 TS-4에 의해 얻어질 것이다. 이와 같은 전이상태 구조로부터 (R)-1,2-아지도 알코올이 많이 얻어지리라 예상되며 실험 결과도 일치함을 알 수 있었다. α , β -불포화 케톤에 대한 시약 3의 입체 선택적 아지도화 반응 결과 키랄성 β -아지도 케톤이 얻었으며 이들의 절대 배열 및 광학순도에 관련된 신뢰할 만한 문헌이 부족하여 $[\alpha]_D^{25}$ 값을 측정 하였고 현재 키랄성 β -아지도 케톤의 광학 순도를 결정하기 위하여 연구 중에 있다.

본 연구는 한국과학재단 지원에 의한 것으로 이에 감사드립니다.

인용문헌

- (a) McEwen, W. E.; Conrad, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1168. (b) Maruoka, K.; Sano, H. *Chem. Lett.* **1985**, 599. (c) Lakshman, M.; Nadkarni, D.V. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4892. (d) Saito, S.; Takahashi, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 667. (e) Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768. (f) Hansen, K. B.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1092.
- For a list of method, see: Iwao, O. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH Publisher, Inc.; New York, **1993**, p41 and reference therein.
- Wieberg, E.; Michud, H. *Z. Naturforsch.* **1954**, *9b*, 497.
- Behringer, H.; Kohl, K. *Ber.* **1956**, *89*, 2648.
- Merayala, M. B.; Frei, B. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 415.
- Chung, B. Y.; Park, Y. S.; Cho, I. S.; Hyun, B. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1988**, *9*, 269.
- Lehmann, J. translated by Haines, A. H. *Carbohydrates Structure and Biology*; Thieme, New York, **1988**, p251.
- (a) Gyorgydeak, Z.; Szilagyi, L.; Poulsen, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*(2), 139. (b) Li, C.; Shin, T.-I.; Jeong, J. U.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2645. (c) Matsubara, A.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, 247. (d) Briner, K.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1341. (e) Marra, A.; Shun, L. K. S.; Gauferny, F. *Synlett* **1990**, 445. (f) Marra, A.; Shun, L. K. S.; Gauferny, F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5149.
- Lee, H. W.; Kim, Y. J.; Chung, B. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, *18*, 1144.
- Youn, Y. S.; Cho, I. S.; Chung, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4337.

11. (a) Chung, B. C.; Moon, S. J.; Cho, I. S.; Jin, J.-I. *Proceedings of the 5th Korea-Japan Seminar on Organic Chemistry*, 1990, Seoul, Feb. 19-21, 247. (b) Chung, B. C.; Lee, H. W.; Kim, Y. J.; Youn, Y. S. *Proceedings of Korea-USA Joint Seminar on New methods in Organic Synthesis*, 23, 1988. (c) Chung, B. C.; Lee, G. S. *Proceedings of the 8th Japan-Korea Seminar on Organic Chemistry*, 1996, Tokyo, June 17-19, 108. (d) Chung, B. C.; Cho, I. S.; Kim, J. Y. *Proceedings of the 6th Japan-Korea Seminar on Organic Chemistry*, 1996, Nagoya, July 30-Aug 2, 153. (e) Chung, B. C.; Cho, I. S.; Kim, J. Y. *Proceedings of the 1st Korea-Hungary Seminar on Organic Chemistry*, 1992, Budapest, Oct. 4-11, 35. (f) Chung, B. C.; Cho, I. S.; Kim, J. Y.; Lee, G. S. *Proceedings of the 1st Korea-Hungary Symposium on Organic Chemistry*, 1995, Budapest, Oct. 31-Nov. 2, 28.
12. Raush, W. R.; Walts, A. F.; Hloong, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 8186.
13. Brown, H.C.; Raehera, U. S. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 401.
14. (a) Sino, D. *Tetrahedron : Asymmetry*, 1991, 2, 444. (b) Schneider, M. P. *Tetrahedron : Asymmetry*, 1992, 3, 205.
-