

새로운 술폰아미드계의 촉매의 합성

윤인권, 김환철
배재대학교 이공대학 화학과

Synthesis of Indoline tri-isopropyl benzene sulfonamide as a potential new asymmetric catalyst

In Kwon Youn*, Hwan Chul Kim
Department of Chemistry, Pai Chai University

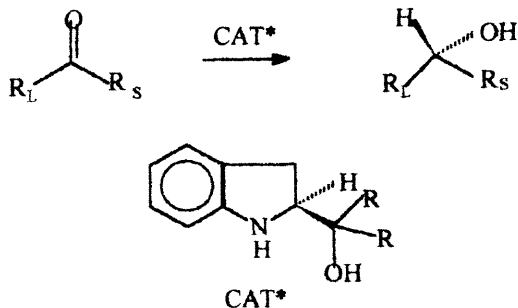
입체 이성질체를 합성하는 방법으로 최근에 알려진 입체선택성 촉매를 이용한 유기반응을 연구 하기 위하여 비천연 아미노산인 인돌린-2- 카르복산으로 부터 카르복산그룹의 환원, 2차아민기의 보호화, 메실화, 아지도치환, 환원에 의한 아민기로의 전환, 술폰화, 보호기제거등의 총 5 단계의 합성과정을 거쳐 목적하는 술폰아미드를 합성하였다. 각 생성물은 관 크로마토그래피에 의하여 분리 정제후 핵자기공명스펙트럼 (^1H , ^{13}C NMR) 적외선 스펙트럼 등에 의하여 구조를 확인 하였다.

In order to develop new asymmetric catalyst, we synthesized the following new sulfonamide derivatives start from S-Indoline-2-Carboxylic Acid via the following 5 steps . Hydroxy methyl derivative(1) was thus treated with methane sulfonyl chloride in the presence of triethylamine as base to give mesylated derivative(2) in 85 % of isolated yield. The mesylate compound (2) was treated with excess sodium azide to give Azido derivative (4) in 95% isolated yield. Azido compound (3) was then reduced to the corresponding amino derivative in near quantitative yield by the hydrogenation under hydrogen atmosphere in the presence of catalytic amount of Pd-C. The amino derivative (4) was converted to its sulfonamide derivatives by the treatment of compound(4) with triisopropyl benzene sulfonyl chloride in the presence of triethyl amine as base. Finally t-BOC group of the compound(5) was removed by the treatment of excess Trifluoro-acetic acid in near quantitative yield to give the target sulfonamide derivative (7) .In this paper we prepared compound(6) in 49% overall yield via the 5 steps of synthesis starting from t-Boc- 2-hydroxy methyl indoline(1) which can be easily prepared from commercial available S-indoline-2-carboxylic acid by known methods . we plan to apply this new catalyst for the asymmetric reduction , diels-alder reaction, aldol-condensation reaction in due courses.

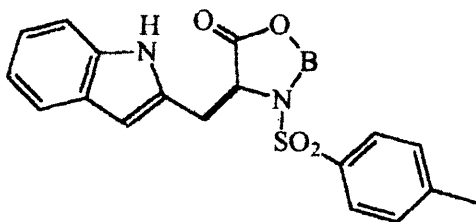
Keywords: Asymmetric Catalyst, Indoline-2-Carboxylic Acid, Indoline -2- triisopropyl benzene sulfon amide, Asymmetric Synthesis. Unnatural Amino Acid.

I. 서론

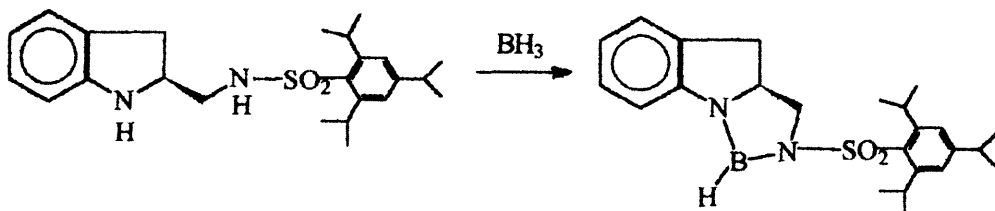
촉매에 의한 비대칭 유기반응의 중요성은 최근에 들어 급속한 발전을 이루고 있는 분야이다¹⁾. 촉매로 사용할 수 있는 물질은 여러가지 형태가 알려져 있다. 그중 가장 많이 연구된 분야중의 하나가 천연 또는 비천연 아미노산을 이용한 유도체를 이용하는 것이다. 본 연구에서는 비교적 최근에 인돌린-2-카르보산으로부터 유도한 다음의 아미노알코올 유도체로부터 Oxazaborolidine 중간체를 거쳐 Aromatic 또는 aliphatic Prochiral Ketone류의 비대칭 환원반응에 적용한 바 있다.²⁾



최근에 Corey등은 아미노산의 술폰아미드 유도체를 이용하여 Aldol Condensation, Diels-Alder Reaction등에 적용하여 5% 미만의 촉매량을 사용하여도 95%ee 이상의 비대칭 합성이 가능함을 보고한 바 있다.³⁾



본 연구에서는 아래와 같은 형태의 Boron Lewis Acid를 이용하여 여러가지 비대칭 유기합성 반응에 적용하기 위하여 술폰 아미드계의 새로운 유도체를 합성하였다.⁴⁾



II. 실험

기기 및 시약

측정장비; NMR spectra는 Bruker AC-200 과 AM-300으로 측정하고 chemical shift는 내부의 테트라메틸 실란(tetramethylsilane)에 관한 ppm 단위로 표시하였다.

Thin Layer Chromatography (tlc)의 분석은 시판용 Merck silica gel GF254 를 사용하였으며 실리카 겔 60 (E. Merck) 을 사용하여 관 크로마토그래피를 수행하였다.

시약: 본 실험에서 사용한 시약은 Aldrich, Merck, Wako사 등에서 구입한 특급 또는 1 급 시약을 사용하였으며 유기용매는 석산약품으로부터 구입하여 사용하였다. THF는 질소 기류하에서 Benzophenone ketyl로 건조하여 사용하였다. Dichloro methane은 CaH로 건조하여 사용하였다.

실험 방법:

1-t-Boc-(S)-indoline-2-sulfonyl methane(2)의 합성

둥근바닥 플라스크에 1-t-Boc-(S)-indoline-2-methanol (1) 1.24gr(5 mmole) 을 30ml의 dichloromethane에 녹인뒤 triethyl amine 1.52gr(15 mmole)을 가한뒤 -15℃ 에서 methane sulfonyl chloride 0.86gr (7.5 mmole) 을 10분간에 걸쳐 적가 하였다. -15℃ 에서 30분간 유지후 실온으로 올려서 2시간 동안 방치하면 반응이 완결됨을 tlc [DCM: methanol = 45:1 (v/v)] 로 확인하였다. 반응 혼합물을 30ml 의 DCM에 묶힌뒤 증류수 (40mlx3)로 세척한뒤 무수 황산 마그네슘으로 건조 하였다. 회전증발기에서 용매를 감압 제거 한뒤 실리카겔 관 크로마토그래피 (DCM)를 하여 목적하는 1-t-Boc-(S)-indoline-2-sulfonyl methane (2)를 수득하였다. (수율; 85%)

1-t-Boc-(S)-indoline-2-azido methane(3)의 합성

등근바닥 플라스크에 앞서 합성한 화합물 (2) 0.92gr(2.81 mmole)을 30ml의 무수 DMF를 사용하여 녹인 다음 sodium azide 0.55gr(8.44mmole)을 분산 시킨다. 반응혼합물을 oil bath를 사용하여 90-100℃ 에서 3시간 반응 시켜 반응이 완결됨을 tlc [hexane:ether=1:1 (v/v)]를 이용하여 확인할 수 있다. 반응 혼합물을 dichloromethane (30mlx3)을 이용하여 추출한뒤 증류수로 세척한 다음 무수황산마그네슘으로 건조한뒤 회전증발기를 이용하여 용매를 제거하여 약간 노란색을 띤 oil 상의 화합물 3을 수득하였다. 실리카겔 관 크로마토그래피를 하여 무색의 oil형태의 1-t-Boc-2-azido methane (3)을 수득하였다. (수율 95%)

1-t-Boc-(S)-indoline-2-amino methane(4)의 합성

1-t-Boc-(S)-indoline-2-azido methane(3) 0.65gr(2.37mmole)을 50ml의 무수 에탄올에 녹인후 0.065gr의 Pd-C을 가한뒤 풍선에 담긴 수소를 가하여 실온에서 반응을 수행하였다. 실 온에서 1시간 후 반응이 완결되었음을 tlc [DCM:methanol = 45:1(v/v)]로 확인한뒤 celite pad를 통하여 반응 혼합물을 거른뒤 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하여 무색투명한 화합물 4를 수득하였다. 이 화합물은 극성이 강하고 또한 충분히 순수함을 ¹H NMR을 이용하여 확인할 수 있었으므로 별도의 정제과정 없이 다음 반응에 사용 하였다. (수율 99%)

1-t-Boc-(S)-indoline-2-(2,4,6-triisopropylbenzene) sulfonamide methane(5)의 합성

위에서 합성한 1-t-Boc-(S)-indoline-2-amino methanol 0.57gr(2.3mmole) 을 15ml의 DCM에 녹인다음 triethyl amine 0.7gr (6.9mmole)을 가한다. 다음에 2,4,6-triisopropyl benzenesulfonyl chloride 0.73gr (2.41mmole)을 15ml 의 DCM에 녹인 용액을 주사기를 통하여 실온에서 약 10분간에 걸쳐 적가 하였다. 실온에서 2시간 방치하여 반응이 완결됨을 tlc [hexane: ether= 2:1 (v/v)] 를 이용하여 확인한 다음 증류수로 반응 물을 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조

한뒤 감압증류하여 용매를 제거한뒤 실리카겔 관 크로마토그래피 [hexane:ether=1:1 (v/v)]를 하여 무색의 화합물 (5)를 수득하였다. (수율 85%)

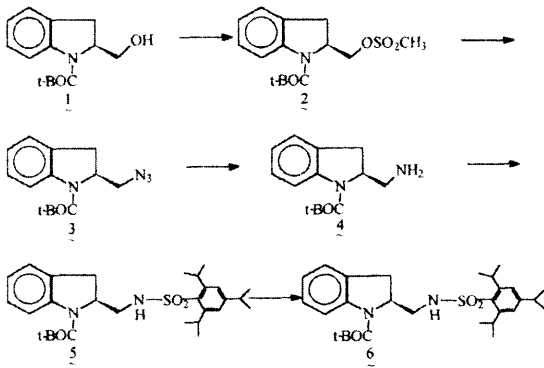
(S)-indoline-2-(2,4,6-triisopropyl benzene) sulfonamido methane (6)의 합성

위에서 합성한 화합물 6, 1.01gr(2.44mmole) 을 1.8ml의 DCM에 녹인뒤 trifluoroacetic acid 0.29gr (2.54mmole)을 질소기류하에서 2 시간 반응시켜 반응이 완결됨을 tlc [methanol: DCM = 1:9(v/v)]로 확인한뒤 용매및 미반응 시약을 회전증발기를 이용하여 감압 제거 하였다. 다음에 소량 남아있는 TFA를 제거하기 위하여 반응 생성물을 30ml의 DCM 에 녹인뒤 10% NaHCO₃ 용액(10ml)으로 세척하여 중화시킨뒤 무수황산 마그네슘으로 건조한다음 감압증류하여 용매를 제거하고 DCM, hexane을 사용하여 재 결정하여 목적하는 최종화합물 6을 수득하였다. (수율74%).

III. 결과 및 토의

먼저 (Scheme 1) 에 있는바와 같이 화합물 1 을 합성하기 위하여 알려진 방법인 인돌린-2-카르본산을 LiAlH₄ 를 이용하여 카르본산 그룹을 알코홀로 환원한뒤 Di-t-Butoxy Carbonyl 을 1.5당량 반응시켜 얻을수 있다. 본연구 에서는 다른 방법으로 먼저 인돌린-2-카르본산을 Di-t-Butoxy Carbonic Anhydride를 이용하여 보호화한뒤 Borane을 이용하여 카르본산 그룹을 환원하여도 동일한 1 의 화합물을 합성 할수 있음을 확인하였다. 다음에는 화합물 2를 합성 하기 위하여 1-t-Boc-(S)-Indoline-2-methanol (1)을 Triethyl Amine 3당량을 염기로 사용하고 -15℃ 에서 1.5당량의 methane sulfonyl chloride를 10분간에 걸쳐 적가 한뒤 30분뒤 실 온에서 2시간 방치하여 반응을 완결시켜 85% 의 수율로 화합물 2를 수득하였다. 화합물 2는 ¹H NMR을 이용하여 구조를 확인하였다. 화합물 2는 ppm 에서 나타나는 methansulfonyl group의 특징적인 피크로 확인할 수 있다.

Scheme 1. Synthesis of (S)-indoline-2-(2,4,6-triisopropyl benzene)sulfonamide.



다음에는 1-t-Boc-(S)-Indoline-2-Azide methane(3)을 합성 하기 위하여 앞서 합성한 화합물 2로 부터 DMF를 용매로 사용하고 3 당량의 NaN_3 를 질소 기류하에서 90°C - 100°C 에서 3 시간 가열하여 반응을 완결하여 95%의 수율로 목적하는 화합물 3을 수득하였다. 화합물 3의 구조는 그림 1과 같이 ^{13}C NMR을 이용하여 확인할 수 있었다.

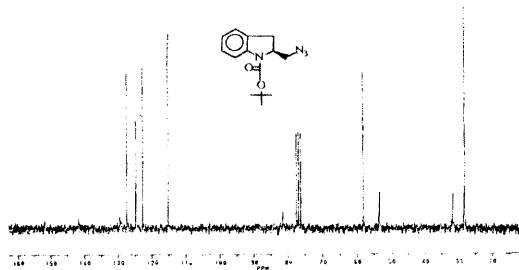


Fig. 1. 1-t-Boc-(S)-Indoline-2-azidemethanol의 ^{13}C NMR 스펙트럼.

^1H NMR에서는 1.45 ppm에 t-butyl의 피크가 관찰되었으며 2.76 ppm에 benzylic proton이 나타났으며 6.76-7.06 ppm에 aromatic proton을 관찰할수 있었다.

다음에 화합물 3의 Azido그룹을 환원하기 위하여는 여러가지 방법중에서 Pd-C 촉매 존재하에 수소화를 시켜 아미노 그룹으로 전환하는것이 가장 좋다. 즉 1-t-Boc-(S)-Indoline-2- amino methane (4)를 합성하기위하여 10%의 Pd-C 존재하에 수소화 시킴으로서 원하는 아미노 화합물 4를 거의 정량적으로 수득할 수 있었다. 화합

물 4가 생성 되었음은 정제 되지않은 생성물의 ^1H NMR 스펙트럼으로 부터 확인할수 있었다. 이 화합물의 ^1H NMR spectrum에서는 보호기의 t-butyl peak가 1.50 ppm에 나타나 있고 4.3 ppm에 넓게 퍼진 amine의 peak를 관찰할수 있다. 별도의 정제를 하지 않아도 순수함을 확인할 수 있었으므로 극성이 강한 화합물 4를 관 크로마토 그래피로 분리 정제하지 않고 다음 반응에 사용하여도 문제가 없었다. 구조를 더욱 확실히 하기 위하여 그림 2에 있는 바와같이 ^{13}C NMR spectrum을 얻어 확인하였다.

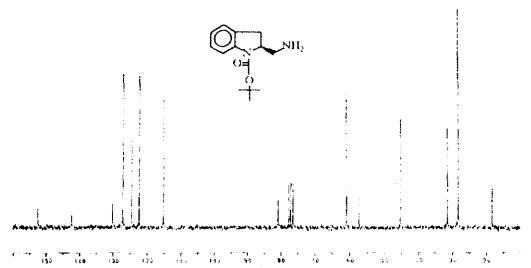


Fig. 2. 1-t-Boc-(S)-Indoline-2-aminomethanol의 ^{13}C NMR 스펙트럼.

다음에는 sulfonamide 화합물 (5)를 합성하기 위하여 통상적인 방법으로 triethylamine을 염기로 사용하고 1.05 당량의 2,4,6-triisopropyl benzenesulfonyl chloride를 반응시켜 85%의 수율로 1-t-Boc-(S)-indoline-2-(2,4,6-triisopropylbenzene) sulfonyl amide를 합성하였다.

위의 화합물의 생성은 다음의 ^1H NMR과 ^{13}C NMR spectrum으로 부터 확인할 수 있다. (그림 3,4)

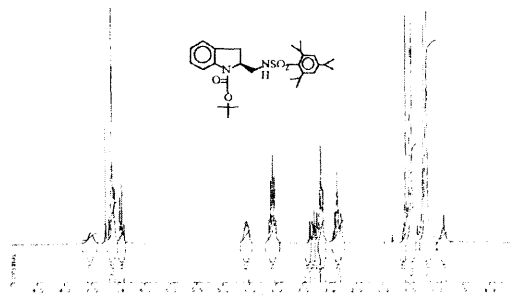


Fig. 3. 1-t-Boc-(S)-Indoline-2-(2,4,6-triisopropyl benzene) sulfonamide methane의 ^1H NMR 스펙트럼.

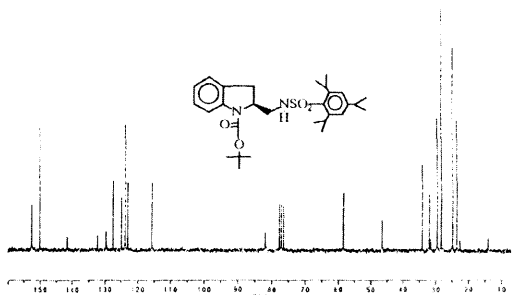


Fig. 4. 1-t-Boc-(S)-Indoline-2-(2,4,6-trisopropylbenzene) sulfonamidemethane의 ^{13}C NMR 스펙트럼.

마지막으로 최종목적물은 t-Boc 보호기를 tri-fluoro acetic acid로 처리하여 매우 순수한 상태로 얻을 수 있다. 분석용 샘플을 얻기 위하여 DCM에 녹인 후 hexane을 가하여 재결정 함으로서 순수한 (S)-indoline-2-(2,4,6-trisopropylbenzene) sulfonamide를 수득하였다. 위의 화합물의 구조는 다음 그림에서 보는 바와 같이 ^1H NMR과 ^{13}C NMR spectrum 으로 부터 확인할 수 있었다. (그림 5, 6)

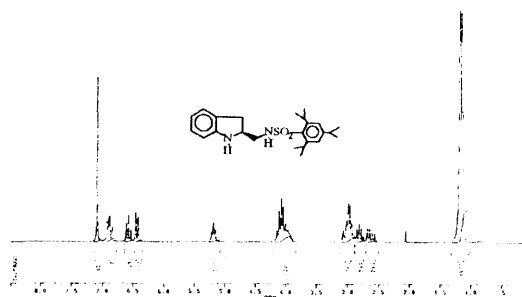


Fig. 5. 1-t-Boc-(S)-Indoline-2-(2,4,6-trisopropylbenzene) sulfonamidemethane의 ^1H NMR 스펙트럼.

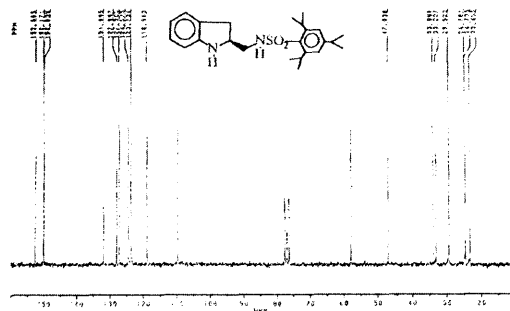


Fig. 6. (S)-Indoline-2-(2,4,6-trisopropylbenzene) sulfonamidemethane의 ^{13}C NMR 스펙트럼.

본 논문에서는 (S)-2-hydroxymethyl indoline으로 부터 총 5단계의 반응을 거쳐 목적하는 술폰아미드 화합물을 효과적으로 합성 하는 방법을 개발 하였다. 위의 화합물은 여러가지 비대칭 합성에 즉 비대칭 환원, Aldol 축합, Diels-Alder반응등에 응용될 예정으로 연구가 진행중이다.

IV. 참고문헌

- I.Ojima(Ed); Catalytic Asymmetric Synthesis.VCH publishing New York, 1993
 - R.A.Sheldon; Chirotechnology, Marcel Dekker,INC,1993
 - L.Delux,and M. Srenik; Chem.Rev., 93,763(1993)
 - H.S. Blaser,Chem.Rev., 92, 935(1992)
- I.K. Youn,S.W.Lee,and C.S.Park, Tetrahedron. Lett., 29,4453(1988)
 - Y.H.Kim,D.H.Park,I.S. Byun,I.K. Youn,and C.S.Park, J.Org.Chem., 58,4511(1993)
- S. Kiyooda, Y.Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, and M.Nakano, J.Org. Chem,56,2276(1991)
 - E.R. Parmee,O.Tempkin,S. Masamune, J. Am. Chem. Soc. 113,9365(1991)
 - E. J. Corey, and T. -P.Loh, J. Am. Chem.Soc., 113,8966(1991)
- I.K.Youn, G.H. Yon,and C.S. Park, Tetrahedron Lett., 1409(1986)
 - I.K. Youn, C.S. Park, Bull. Chem. Soc. Korean, 8, 434(1987)