

아미노피리딘의 디아조화 반응

정 영 진

삼척대학교 소방방재학부
(2004년 7월 14일 접수 ; 2004년 8월 25일 채택)

Diazotiation of Aminopyridines

Yeong-Jin Chung

*School of Fire & Disaster Prevention, Samcheok National University,
Gangwon 245-711, Korea*

e-mail : yjchung@samcheok.ac.kr

(Received July 14, 2004 ; Accepted August 25, 2004)

Abstract : Diazotization of three aminopyridine such as 3-amino-2-chloropyridine, 5-amino-2-chloropyridine, and 3-aminopyridine were investigated. Preparation of pyridinediazonium tetrafluoroborates were carried out employing two different methods. Diazotization of aminopyridines with a chlorine substituent in the pyridine ring were conducted in acidic aqueous solution with sodium nitrite in 70% and 74% yields respectively. 3-Pyridinediazonium tetrafluoroborate without any ring substituent was unstable in an aqueous solution and the diazotiation of 3-aminopyridine was proceeded in an anhydrous methylene chloride-etherial BF_3 solution with tert-butyl nitrite in 40% yield.

Keywords : diazotiation, aminopyridine, pyridinediazonium tetrafluoroborates.

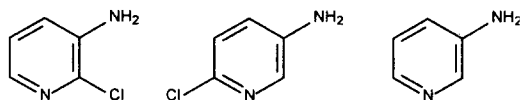
1. 서 론

디아조늄 그룹은 유기합성에 사용되는 여러 중간체들 중에도 높은 반응성과 반응 메커니즘의 다양성 측면에서 크게 주목을 받고 있는 그룹 중의 하나이다[1]. 특히 크라운 에테르와 착물을 형성하면 안정화 및 용매화가 되며 상이동에 의한 비수용성 용매 반응을 진행시킬 수 있으므로 이에 대한 연구가 새로운 차원으로 발전되고 있다. Bartsch 등[2]은 방향족 디아조늄 이온의 분해 반응에서 크라운 에테르 혹은 polyethylene glycol 1000을 상이동 촉매로 사용하여 biaryl, aryl bromide, aryl iodide들이 합성

될 수 있음을 보고하였으며, Gokel 등[3]에 의하여 이들 반응에는 라디칼 중간체가 개입되어 있다는 결정적인 증거들이 제시된 바 있다. 유사한 상이동 촉매 조건에서 저자 등[4,5]은 방향족 디아조늄 이온의 분해로 아라진이 형성되어 적절한 4- π 화합물에 의해 [4+2]cycloaddition 생성물로 트랩되는 사실을 확인하였으며, ortho-위치에 알킬 치환기를 가지는 염들의 반응에서는 이온성인 분자내 고리화 메커니즘에 따른 인다졸(indazole) 합성도 보고한 바 있다[6]. 이러한 일련의 상이동 촉매 반응들을 조사함으로써 디아조늄 이온을 경유하는 새로운 합성법을 개발하는 물론 이를 통하여 라디칼, 이온성, 아리

인 중간체들 간의 경쟁에 관한 메카니즘 연구에 많은 진전이 이루어졌다.

본 연구에서는 위와 같은 상이동 촉매 조건에서 수행되는 방향족 탄소고리 화합물 유도체의 합성법이 헤테로고리 화합물에도 적용될 수 있는 지에 관해 조사하였다. 헤테로고리 화합물들은 고리를 형성하고 있는 헤테로 원자의 특성에 따라 탄소고리 화합물들과는 그 반응성에 현저한 차이를 나타내게 된다. 본 연구의 일단계에서는 질소를 포함하고 있는 6원자 헤테로고리 화합물들인 피리딘 유도체의 반응성을 조사하였다. 피리딘 유도체는 전기음성도가 큰 질소 원자의 inductive (I), mesomeric (M) 효과에 의해 고리 내의 전자 밀도가 낮으며 특히 M 효과는 C-3 위치 보다 C-2와 C-4 위치에서 현저하다[7]. 따라서 비교적 안정하여 디아조화가 가능할 것으로 판단된 다음과 같은 3종의 3-아미노피리딘을 선정하여 디아조늄 염을 합성하고자 한다.



Scheme 1. Aminopyridines.

2. 실험

2.1. 시약

3-Amino-2-chloropyridine, 5-amino-2-chloropyridine, 3-aminopyridine, sodiumnitrite, sodium tetrafluoroborate, tert-butyl nitrite, boron trifluoride etherate는 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였고, fluoroboric acid는 Fluka Chemical Co.에서 구입하여 사용하였다. Furan과 18-crown-6는 Tokyo Kasei Kogyo 제품을 사용하였고, 염산, 벤젠, 메탄올, 에탄올, 디에틸 에테르, 핵산, 에틸 아세테이트 등 용매는 국내의 삼전순약 제품을 사용하였다. 벤젠은 수소화 칼슘(calcium hydride) 존재하에서 증류하여 건조한 것을 사용하였다,

2.2. 기기

녹는점은 Mel-temp (Laboratory Device) 녹는점 측정기로 측정하였으며 보정되지 않은 값

이다. IR 스펙트럼은 Shimadzu FT-IR 분광기로 측정하여 파수(cm^{-1})로 나타내었다.

2.3. 피리딘디아조늄 염의 합성

수용액에서 pyridinediazonium tetrafluoroborate들의 합성은 aromatic diazonium 염을 합성하는 문헌적인 방법을 준용하여[8] 아미노피리딘을 염산 수용액에서 NaBF_4 를 가하여 합성하거나(방법 A), 혹은 아미노피리딘을 HBF_4 용액에서 NaNO_2 로 디아조화시켰다(방법 B). 앞의 두 방법으로 디아조화가 안된 경우에는 tert-butyl nitrite와 boron trifluoride etherate를 사용하여 비수용성 용매에서 합성하는 방법[9]을 채택하였다(방법C).

[방법 A] : 250 mL 비이커에 50 mL 진한 염산과 50 mL 증류수 그리고 0.1 mol의 아미노피리딘을 넣었다. 혼합물을 물-얼음 중탕에 담고 15 mL 증류수에 0.10 mol(7.0 g)의 NaNO_2 를 녹여 만든 찬 NaNO_2 수용액을 한방울씩 가하였다. 이때 반응물의 온도는 0 - 5 °C가 유지되도록 첨가 속도와 교반 속도를 적절히 조절하였다. 생성된 연노랑 용액을 잘 저으면서 80 mL 증류수에 0.15 mol(17.0 g) NaBF_4 를 녹인 NaBF_4 수용액을 서서히 가하였다.

이 반응 용액을 약 5분간 물-얼음 중탕에서 반응시킨 뒤에 흰 고체를 거르고, 30 mL의 찬 증류수로 1회, 그리고 찬 에틸에테르로 수회 씻었다. 얻어진 생성물은 최소량의 아세톤에 녹이고, 에틸에테르를 가하여 서서히 침전케 하여 재결정한 후, 거르고, 공기 건조함으로써 순수한 피리딘 디아조늄염을 만들었다.

[방법 B] : 250 mL 비이커에 55 mL의 HBF_4 (48~50%)를 넣고 0.125 mol의 아미노피리딘을 가하였다. 이 비이커를 물-얼음 중탕에 담고 효율적인 자석식 교반기로 용액을 잘 저었다. 이 용액에 17 mL의 증류수에 0.125 mol(8.5 g)의 NaNO_2 를 녹여 미리 차게해 둔 아질산 용액을 한 방울씩 가하였다. 이때 반응 용액의 온도가 전 첨가 과정에서 0-5 °C가 유지되도록 NaNO_2 용액 부가 속도를 조절하였다. 첨가가 완료되면 반응 용액을 약 5분간 더 물-얼음 중탕에서 반응시킨후 생성된 피리딘 디아조늄 염을 걸렀다. 고체를 찬 15 mL의 HBF_4 로 1차례, 95% 에탄올로 두차례, 그리고 에틸에

테르로 수차례 씻었다. 생성물의 재결정은 방법 "A"에서와 동일하게 아세톤/에테르 혼합 용매에서 실시하고 대기 건조한 후 냉암소에 보관하였다.

[방법 C] : 가지 달린 둥근 플라스크에 7.5 mol(1.06 g) boron trifluoride etherate를 넣고 얼음-아세톤 중탕으로 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각시켰다. 3-Aminopyridine 5.0 mmol(0.47 g)을 최소량(대개 10 mL)의 dichloromethane에 녹여서 이 플라스크에 가하고, 고체 상태의 amine-BF₃ 복합체가 형성되면 사용한 용매나 에테르를 가하여 균일한 용액이 되도록 하였다. 이 용액을 빠르게 저어주면서 tert-butyl nitrite 0.618 g(6.0 mmol)을 5 mL의 dichloromethane에 녹인 용액을 약 10분에 걸쳐 한방울씩 반응 용액에 가하였다. 첨가가 완전히 끝나면 반응 용액의 온도를 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 10분 정도 유지시킨 후 물-얼음 중탕으로 온도를 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 올린 후 20분간 더 반응시켰다. 결정체는 대개 tert-butyl nitrite를 가할경우 생성되어 침전되고, $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 20분간 유지할 경우 침전은 완결되었다. 노르말펜탄 40 mL를 반응 용액에 가하고, 고체 침전물을 거르고, 찬 에틸에테르로 여러 번 씻었다. 이렇게 얻어진 디아조늄 염은 공기중에 노출시킬 경우 쉽게 분해되기 때문에 진공 건조기에서 건조 시키고 수득율을 계산하였다.

2.3.1. 3-Amino-2-chloropyridine의 디아조화 반응

3-Amino-2-chloropyridine을 위의 일반적인 디아조화 방법 "B"에서 서술한 바와 같이 진한 HBF₄ 수용액에서 NaNO₂ 수용액을 가하여 디아조화 시켰다. 흰색의 반짝이는 고체인 2-chloro-3-pyridinediazonium tetrafluoroborate의 수득율은 70%였으며, mp.는 $87\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이다.

IR(Nujol): 2293.6 cm^{-1} (N≡N stretching), 1550.9 cm^{-1} (aromatic C=C stretching), 294.0 cm^{-1} (BF₄⁻ broad), 808.2, 715.6, 667.4 cm^{-1} (C-H bending).

그러나, 3-amino-2-chloropyridine을 일반적인 디아조화 방법 "A"를 준용하여 HCl 수용액에서 NaNO₂와 반응시킨후 NaBF₄를 가하였으

나 pyridinediazonium tetrafluoroborate염의 침전은 형성되지 않았다.

2.3.2. 5-Amino-2-chloropyridine의 디아조화 반응

5-Amino-2-chloropyridine을 위의 일반적인 디아조화 방법 "B"에서 기술한 바와 같이 진한 HBF₄ 수용액에서 NaNO₂ 수용액을 가하여 디아조화시켰다. 흰색 고체인 2-chloro-5-pyridinediazonium tetrafluoroborate 염의 수득율은 74%였으며, mp.는 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이다.

IR(Nujol): 2295.5 cm^{-1} (N≡N stretching), 1560 cm^{-1} (aromatic C=C stretching), 1259.6 cm^{-1} (BF₄⁻ broad), 837.2, 725.3 cm^{-1} (C-H bending).

그러나, 5-amino-2-chloropyridine을 일반적인 디아조화 방법 "A"를 준용하여 HCl 수용액에서 NaNO₂와 반응시킨 후 NaBF₄를 가하였으나 pyridinediazonium tetrafluoroborate염의 침전은 형성되지 않았다.

2.3.3. 3-Aminopyridine의 디아조화 반응

3-Aminopyridine을 위의 디아조화 방법 "C"에서 기술한 바와 같이 tert-butyl nitrite와 boron trifluoride etherate를 사용하여 비수용매에서 디아조화시켰다. 흰색 고체인 3-pyridinediazonium tetrafluoroborate 염의 수득율은 46%였으며, mp.는 $53\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이다.

IR(Nujol): 2303.1 cm^{-1} (N≡N stretching), 1569.6 cm^{-1} (aromatic C=C stretching), 1028.1 cm^{-1} (BF₄⁻ broad), 806.3, 775.4, 686.5 cm^{-1} (C-H bending)

그러나, 3-aminopyridine을 위의 일반적인 디아조화 방법 "A"에서 기술한 바와 같이 HCl 수용액에서 NaNO₂와 반응시킨 후 NaBF₄를 가하였으나 tetrafluoroborate 염의 침전은 확인할 수 없었다. 또한 일반적인 디아조화 방법 "B"를 준용하여 진한 HBF₄ 수용액에서 NaNO₂ 수용액을 가하여 디아조화 시켰으나 고체는 형성되지 않았다.

3. 결과 및 고찰

3종의 아미노 피리딘으로부터 피리딘 디아조늄 염들의 합성은 잘 알려진 방법[7,8]을 준용하여 산성 수용액 또는 비수용성 용매하에서 수행하였다. 염산 수용액에서 아미노피리딘을 디아조화 시키고 나서 이 용액에 불화보론산 나트륨을 가하여 침전시키는 단계적 방법(방법 A), 또는 불화보론산 수용액에 녹인 아미노피리딘에 아질산 나트륨 수용액을 가하여 한 단계로 디아조늄 이온의 불화보론산 염을 만들었다(방법 B). 이 두가지 방법으로도 디아조화가 되지 않을 경우는 비수용성 용매에서 *tert*-butyl nitrite와 boron trifluoride etherate를 사용하여 디아조늄 염을 만들었다(방법 C).

일반적으로 아미노피리딘에서 아미노 치환기가 질소의 *ortho*-나 *para*- 위치에 존재하는 화합물로부터는 안정한 디아조늄 염을 분리해 낼 수 없는 것으로 알려져 있다[6]. 이는 피리딘 고리의 질소가 하나의 강력한 전자 받개 (electron-withdrawing) 그룹으로 작용하기 때문이다. 따라서 본 연구에서는 *meta*- 위치에 아미노 그룹을 가지는 3종의 피리딘 화합물을 선정하여 연구하였다.

피리딘 디아조늄 이온에서 치환된 염소의 효과는 inductive (I), mesomeric (M)의 두 가지 효과가 상반되게 작용한다. 이는 염소가 디아조늄 그룹이나 고리의 질소에 대해 *ortho*-나 *para*- 위치에 치환되어 있을 때 전기적으로는 전자 받개로 작용하여 피리딘 디아조늄 이온을

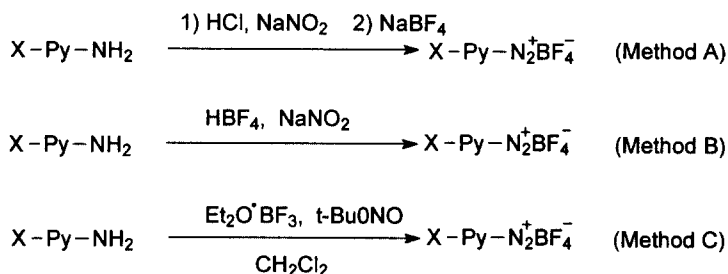


Table 1. Synthesis of Pyridinediazonium Tetrafluoroborates

$$\begin{array}{c}
 \text{X-Py-NH}_2 \xrightarrow{1) \text{HCl, NaNO}_2 \quad 2) \text{NaBF}_4 \text{ (Method A)}} \\
 \xrightarrow{\text{HBF}_4, \text{NaNO}_2 \text{ (Method B) or Et}_2\text{O}^+\text{BF}_3, \text{t-BuONO} \text{ (Method C)}} \text{X-Py-N}_2^+\text{BF}_4^-
 \end{array}$$

Aminopyridine	Method	Yield (%)	mp. (°C)	N≡N (cm ⁻¹)
3-amino-2-chloro-pyridine	B	70	87	2293.6
5-amino-2-chloro-pyridine	B	74	105	2295.5
3-aminopyridine	C	46	53	2301.3

합성된 디아조늄 염은 FT-IR의 2300 cm⁻¹ 근처에서 나타나는 N₂ 삼중결합의 신축진동으로 확인하였다. Table 1에 pyridinediazonium tetrafluoroborate의 합성 결과를 요약하여 나타내었다.

불안정화 시킬 것이다. 그러나 염소의 비공유 전자쌍에 의한 공명을 고려하면 피리딘 고리 내부의 전자 밀도를 증대시킴으로서 피리딘디아조늄 이온을 안정화 시킬 수 있다. 본 실험에서 나타난 결과를 고려할 때 치환된 염소는 결과적

으로 디아조늄염을 보다 안정화시키는 방향으로의 효과가 큰 것으로 이해되며, 이는 동일한 실험 조건(방법 B)에서 치환기가 없는 3-아미노피리딘으로부터는 디아조늄 염의 침전이 형성되지 않는다는 사실로도 입증되었다.

Table 1에 제시된 바와 같이 피리딘 디아조늄 염의 합성은 디아조화 방법에 따라 크게 영향을 받는 것으로 나타났다. 벤젠디아조늄 염이나 나프탈렌디아조늄 염의 경우 안정한 방향족 화합물에서는 일반적인 디아조화 방법 "A"를 통해 쉽게 안정된 디아조늄 염이 생성된다. 그러나 3-Amino-2-chloropyridine, 5-amino-2-chloropyridine을 일반적인 디아조화 방법 "A"를 준용하여 HCl 수용액에서 NaNO_2 와 반응시킨 후 NaBF_4 를 가하였으나 피리딘 디아조늄 염의 침전은 형성되지 않았다. 그러나 방법 "B"에서 기술한 바와 같이 진한 HBF_4 수용액에서 NaNO_2 수용액을 가하면 pyridinediazonium tetrafluoroborate의 침전이 각각 70, 74% 수득율로 형성되었다. 또한 염소가 치환되지 않은 3-aminopyridine은 산성 수용액 하에서 실시하는 방법 "A"와 "B"에서는 디아조늄 염이 생성되지 않았다. 그러나 비수용매 조건에서 실시되는 Doyle과 Bryker[9]의 방법을 준용한 "C" 방법으로는 46%의 수득율로 합성되었다. 합성된 3-pyridinediazonium tetrafluoroborate는 상대적으로 더 불안정하여 다른 디아조늄 염보다 매우 쉽게 분해되었다.

산성 수용액에서 실시되는 안정한 방향족 아민의 디아조화에서는 디아조화 방법에 따른 수득율의 차이가 그리 심하지는 않다. 일반적으로 방법 "B"에서는 반응 도중에 디아조늄 염의 침전이 계속 일어나므로 디아조화 후에 한꺼번에 침전시키는 방법 "A"에 비해 효과적인 짓기가 필요하다. 따라서 단순히 시약의 가용 여부가 방법 "A" 혹은 "B"를 선택하게 하는 기준이 되는 경우가 많다. 그러나 Table 1에서 나타낸 바와 같이 아미노피리딘의 디아조화에서는 디아조늄 이온의 염화염 상태의 중간 생성물에 NaBF_4 수용액을 한꺼번에 가하여 사불화보론염으로 침전시키는 2단계 전략(방법 A)은 명백한 실패이다. 이것은 방법 "A"의 1단계에서 생성되는 공유결합성이 강한 중간 생성물인 염화 피리딘디아조늄(pyridinediazonium chloride)이 특히 불안정하여 신속하게 가수분해 혹은 커플링 등의 부반응을 일으키게 되는 것으로 판단된다.

합성된 피리딘디아조늄 염은 냉암소에 보관하면 상당한 기간 동안 분해되지 않았다. 상당한 시간이 경과된 후 실험할 경우에는 아세톤/에테르 혼합 용매에서 재결정하여 사용하였다.

4. 결론

상이동 촉매 아릴화 반응을 헤테로 방향족 화합물에 적용할 수 있는지를 알아보기 위해 3-amino-2-chloropyridine, 5-amino-2-chloropyridine, 3-aminopyridine 등 3종의 아미노피리딘을 선정하여 디아조화 하였다.

본 연구의 1단계에서 시도된 pyridinediazonium tetrafluoroborate의 합성은 선정된 3종의 아미노피리딘 화합물 중 고리에 염소가 치환된 두 종류의 아민으로부터는 산성수용액 조건에서 각각 70, 74%의 높은 수득율로 diazonium tetrafluoroborate가 분리되었다. 그러나 치환기가 없는 3-aminopyridine은 비수용성 용매 조건에서만 46%의 디아조늄 염을 얻었다. 이는 산성 수용액 조건에서는 단순한 3-pyridinediazonium 염이 안정하지 못하여 생성 즉시 분해되기 때문인 것으로 판단되었다.

참고문헌

1. S. Patai, "The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups", John Wiley & Sons, Inc., Chapter 14., New York, 1978; M. J. S. Carpes and C. R. D. Correia, Heck Arylations of N-Acyl-3-Pyrroline and N-Acyl-1,2,5,6-Tetrahydropyridine with Aryldiazonium Salts. Short Syntheses of Aryl γ - and δ -Lactams, Baclofen, Homobaclofen and Analogues, Tetrahedron Letters, 43, 741 (2002).
2. R. A. Bartsch and I. W. Yang, Polyethylene Glycol as Phasetransfer Catalyst for Aryldiazonium Salts Reactions, Tetrahedron Lett., 2503 (1979).
3. S. H. Korzeniowski and G. W. Gokel, Crown-Cation Complex Effects. IV. Crown Ether and Quaternary Ion Mediated Displacements in Aryldiazonium

- Compounds, *Tetrahedron Lett.*, 19, 1637 (1977).
- I. W. Yang and Y. J. Chung, Optimization of an Aryne Adduct Generated from 3-Chlorobenzenediazonium Tetrafluoroborate (I), *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, 14(5), 641 (2003); H. Pellisser and M. Santelli, The Use of Arynes in Organic Synthesis, *Tetrahedron*, 59, 2575 (2003).
 - H. Pellissier and M. Santelli, The Use of Arynes in Organic Synthesis, *Tetrahedron*, 59, 2575 (2003).
 - R. A. Bartsch and I. W. Yang, Phase Transfer Catalyzed Synthesis of Imidazoles from *o*-Alkylbenzenediazonium Tetrafluoroborates, *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 1063 (1984).
 - A. McKillop, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 5, p. 11, Elsevier, Oxford (1996).
 - A. Roe, Preparation of Aromatic Fluorine Compounds from Diazonium Fluoroborates, *Org. React.*, 5, 193 (1949).
 - M. P. Doyle and W. J. Bryker, Alkyl Nitrite-Metal Halide Deamination Reactions. 6. Direct Synthesis of Arenediazonium Tetrafluoroborate Salts from Aromatic Amines, *tert*-Butyl Nitrite, and Boron Trifluoride Etherate in Anhydrous Media, *J. Org. Chem.*, 44, 1572 (1979).