

N,N'-비스[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔-4-일)메틸]우레아의 간편한 합성

박명숙[†] · Frank S. Gibson* · Henry Rapoport*

덕성여자대학교, *버클리대학교

(Received June 19, 1995)

Convenient Synthesis of N,N'-Bis[(2,2-dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methyl]urea

Myung-Sook Park[†], Frank S. Gibson and Henry Rapoport*

Department of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

**Department of Chemistry, University of California, Berkeley, California 94720, U.S.A.*

Keywords □ N,N'-Bis[(2,2-dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methyl]urea. Intermediate of BDDC. Symmetrical carbodiimide.

Carbodiimides는 유기 합성에 유용한 시약이다. 상업적으로 이용할 수 있는 dicyclohexylcarbodiimide (DCC)는 peptide synthesis에 널리 사용되어 왔다.¹⁾ Diisopropylcarbodiimide (DIC)나 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC)와 같은 carbodiimide는 peptide coupling reagent로 쓰이고 있다.²⁾ 그러나 DCC나 DIC를 dehydration이나 esterification에 사용할 때의 단점은 반응 후에 생성되는 부산물인 중성의 urea를 목적 화합물과 분리하기가 용이하지 않다는 것이다. 또 EDC와 같은 다른 수용성 carbodiimide들은 dehydration 후에 생성되는 부산물인 urea가 염기성이어서 쉽게 희석산으로 제거될 수 있다.³⁾ 그러나 염기성 amino기를 갖고있는 carbodiimide들은 carbodiimide moiety의 처음 protonation에 기인하는 esterification에는 비효율적이다. 그래서 carbodiimide를 사용하여 반응한 후 쉽게 urea를 제거하기 위한 방법과 이러한 불편한 점이 개선된 새로운 carbodiimide의 합성에 대한 연구가 수행되어왔다.

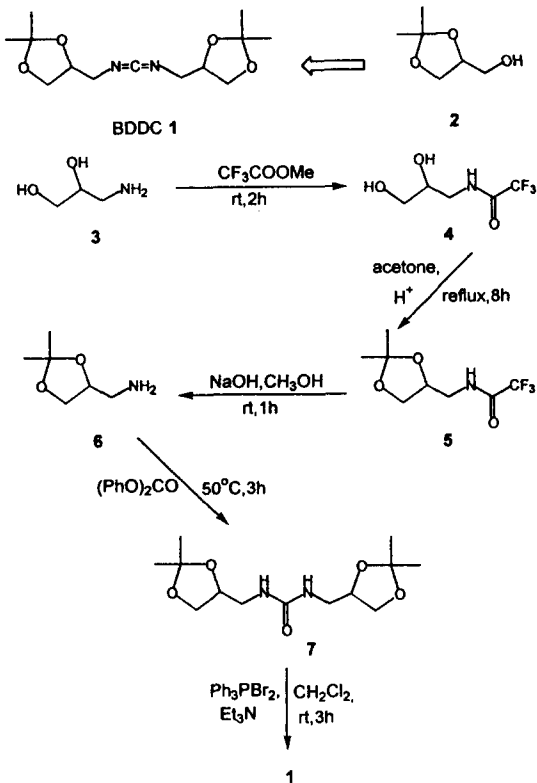
최근에 Gibson등은⁴⁾ 새로운 symmetrical carbodiimide인 N,N'-bis[(2,2-dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methyl]carbodiimide (BDDC)를 보고한 바 있다. BDDC는 dehydration이나 peptide coupling, racemization-free esterification에 유용하다. BDDC의 isourea 유도체는 친수성이 강해 반응 후에도 쉽게 제거될 수 있다. 또 이 carbodiimide는 간단한 희석산으로 추출할 때에도 부산물을 남기지 않는다. 그러나 이 BDDC의 합성경로는 대량제조시 sodium azide나 phosgen의 사용등의 어려움을 안고있다.

그래서 저자들은 BDDC의 더 간편하고 경제적인 합성을 위해 그 중간체인 N,N'-bis[(2,2-dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methyl]urea **7**의 새로운 합성 경로를 보고코자 한다.

결과 및 고찰

Urea **7**를 제조하는데는 (2,2-dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methylamine **6**까지의 합성 경로가 중요하다. Amine **6**은 처음 Green에 의해³⁾ tosylate의 high pressure ammonia aminolysis의 방법으로 합성되었

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8060



Scheme I—Synthesis of Urea Derivatives 7.

다. 이것은 대량제조를 위한 방법이었다. 그러나 aminolysis로서 tosylate를 amine 6으로 전환하기 위해서는 high pressure equipment가 필요하다. 그래서 Gibson등은 solketal 2을 출발하여 mesylate을 거쳐 관련 azide화합물을 만든 다음, 이 azide를 환원하여 amine 6를 얻었다.

본 실험은 상업적으로 이용할 수 있는 3-amino-1,2-propanediol 3부터 출발하였다. Amine 6를 간편히 만들기 위해서는 3의 free amino기를 protection해야 했다. Propanediol 4은 3과 methyl trifluoroacetate를 실온에서 2시간동안 교반함으로써 얻어졌다. Methyl trifluoroacetate은 Amiet의 방법으로 합성되어졌다.⁶⁾ Trifluoroacetic acid에 methanol을 산촉매하에서 반응시켜 이 ester를 얻었다. 다음으로 trifluoroacetamide 5는 4에 acetone, c-H₂SO₄를 가하고 8시간 동안 reflux하여 생성되었다. Trifluoroacetyl기를 제거하기 위하여 trifluoroacetamide 5를 water와 methanol 1:1 혼합 용매하에서 sodium hydroxide로 가해 1시간동안 실온에서 교반하였고, amine 6이 제조되었다. Urea

7은 두분자의 amine 6과 diphenylcarbonate가 coupling하여 생성되어졌다. Amine 6에 diphenyl carbonate를 가해 50°C에서 약 3시간동안 교반함으로써 반응을 완결하였다. 처음 이 반응을 위해 coupling agent로서 dimethyl carbonate, diethyl carbonate를 사용하였으나 이 경우 methoxy (또는 ethoxy) carboxamidyl 화합물이 주화합물로 생성되었다. 이 반응을 완결하기 위해서 diphenyl carbonate를 사용함으로써 Urea 7을 좋은 수율로 얻었다. BDDC는 Palomo등의 방법으로⁷⁾ triphenylphosphine과 bromine을 urea 7과 반응시킴으로써 좋은 수율로 제조되었다.

실험방법

모든 moisture sensitive reaction은 건조된 용기하에서 수행되었다. ¹H NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker AMX 300 MHz에서 측정되었다. 최종 유기물들은 Na₂SO₄로 건조하였다.

Methyl trifluoroacetate - Trifluoroacetic acid (283 g, 2.48 mol)와 methanol (87.4 g, 2.73 mol)을 500 mL flask 안에서 c-H₂SO₄ (8 mL)과 혼합한다. 이 flask를 큰 collecting flask가 달려 있는 증류 기구에 장치한다. 서서히 온도를 상승시키고 증류 속도를 일정하게 유지하기 위해서 가열을 잘 조절한다. 38°C~44°C에서 증류되는 유액을 모운다. 이 two phase 반응 혼합물은 10% sodium bicarbonate (150 mL) 용액과 water (100 mL)로 세척된다. 유기층만을 함께 모아 Na₂SO₄로 건조한 후, 건조제를 여과하여 제거한다. 이 혼합물을 감압 농축한 다음, 증류 정제하여 methyl trifluoroacetate (267 g, 84%)를 얻는다.

3-Trifluoroacetamido-1,2-propanediol 4 - 3-Amino-1,2-propanediol 3 (150 g, 1.65 mol)을 methanol (150 mL)에 녹이고 ice bath상에서 0°C까지 냉각한다. Methyl trifluoroacetate (211 g, 1.65 mol)를 3 용액중으로 잘 교반하면서 빠르게 적가한다. 적가를 끝낸 후, 반응 flask에서 cooling bath를 치우고 2시간동안 실온에서 교반을 계속한다. 반응 혼합물중의 휘발성 물질을 감압으로 제거하여 점성이 있는 백색 투명한 용액 (311 g, +98%)을 얻는다. 이 물질은 더이상의 정제 없이 다음 반응에 사용된다. IR 3320, 3100, 1710 cm⁻¹. Anal Calcd for C₄H₈F₃NO₃: C, 32.1; H, 4.3; N, 7.5. Found: C, 32.3; H, 4.6; N, 7.4.

N-[(2,2-Dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methyl]trifluoroacetamide 5 - Propandiol **4** (200 g, 1.07 mol)를 acetone (400 ml, 5.35 mol)에 녹인 다음, c-H₂SO₄(6 ml)을 주의 깊게 가한다. 반응 혼합물을 8시간동안 환류시키다음 실온까지 냉각한다. 고품의 sodium bicarbonate를 혼합물의 pH가 약간 염기성이 될 때까지 교반하면서 가한다. 이 용액을 농축한 후 ether (500 ml)에 녹이고 포화시킨 sodium bicarbonate 용액으로 세척한다. 유기상 물질을 Na₂SO₄로 건조한 후, 건조제를 여과 제거하고, 감압 농축하여 trifluoroacetamide **5** (184 g, 76%)를 얻는다. IR (neat) 3100, 1710 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.38(br s, 1H), 4.35~4.25(m, 1H), 4.10(dd, 1H, J=6.5, 8.6 Hz), 3.68(dd, 1H, J=5.9, 8.6 Hz), 3.65~3.55(m, 1H), 3.45~3.35(m, 1H), 1.41(s, 3H), 1.38(s, 3H). Anal. Calcd for C₈H₁₂F₃NO₃: C, 42.3; H, 5.3; N, 6.2 Found: C, 42.4; H, 5.4; N, 6.1.

(2,2-Dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methylamine 6 - Trifluoroacetamide **5** (120 g, 0.53 mol)를 water (50 mL)와 methanol (50 mL)의 혼합액에 녹이고, sodium hydroxide (22.2 g, 0.56 mol)를 한번에 적가한다. 반응 혼합액을 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 NaCl로 포화하면 amine **6**이 유리된다. 반응 혼합액을 ether (3×300 mL)로 추출한다. Ether 추출액을 Na₂SO₄로 건조한 후, 건조제를 여과 제거하고, 감압 농축하여 점성이 있는 주황색의 oil을 얻는다. 이 oil을 감압증류 (23~28°C/1 Torr)하여 amine **6** (62.5 g, 90%)을 얻는다. IR (neat) 3400, 3300 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, δ) 4.19~4.11(m, 1H), 4.04(dd, 1H, J=7.8, 6.5 Hz), 3.68(dd, 1H, J=8.0, 6.4 Hz), 2.95(s, 2H), 2.89~2.75(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.39(s, 3H). Anal. Calcd for C₆H₁₃NO₃: C, 54.9; H, 10.0; N, 10.7 Found: C, 54.9; H, 9.7; N, 10.6.

N,N'-Bis[(2,2-Dimethyl-1,3-dioxol-4-yl)methyl]urea 7 - Amine **6** (50 g, 0.38 mol)을 diphenyl carbonate (40.3 g, 0.185 mol)에 가한 후, 반응 혼합액을 50°C에서 반응이 완결될 때까지 약 3시간동안 잘 교반한다. 반응 혼합물을 silica gel을 통해 여과시키며,

ether를 흘려 phenol을 제거한다. 그리고 다시 ethyl acetate로 목적물을 용해한다. Thick oil로서 urea **7** (48.5 g, 91%)을 얻는다. 이 product를 toluene/hexane으로 재결정하여 백색 결정을 얻는다. mp 108~110°C. IR (neat) 3350, 1640, 1570 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, δ) 5.42(br s, 2H), 4.26~4.19(m, 2H), 4.08~4.00(m, 2H), 3.71~3.62(m, 2H), 3.56~3.41(m, 2H), 3.29~3.18(m, 2H), 1.41(s, 6H), 1.38(s, 6H). Anal. Calcd for C₁₃H₂₄N₂O₅: C, 54.2; H, 8.4; N, 9.7. Found: C, 54.3; H, 8.7; N, 9.8.

문헌

- (1) Klausner, Y. S. and Bodansky, M.: Coupling reagents in peptide synthesis. *Synthesis* 453 (1972).
- (2) Mestres, R. and Palomo, C.: A facile and improved synthesis of cyanoquandines from carbodiimides. *Synthesis* 755 (1980).
- (3) Tartar, A. and Gesquiere, J. C.: Formation of CH₂Cl₂-soluble Urea derivatives during solid-phase peptide synthesis with unsymmetrical carbodiimides. *J. Org. Chem.*, **44**, 5000 (1979).
- (4) Mathias, L. J.: Esterification and alkylation reactions employing isoureas. *Synthesis* 561 (1979).
- (5) Gibson, F. S., Park, M. S. and Rapoport, H.: Bis[[4(2,2-dimethyl-1,3-dioxolyl)]methyl]-carbodiimide (BDDC) and its application to Residue-free esterifications, Peptide couplings, and dehydrations. *J. Org. Chem.*, **59**, 7503 (1994).
- (6) Green, M. M., Gross, R. A., Crosby, C. and Schilling, F. C.: Macromolecular stereochemistry: The effect of pendant group structure on the axial dimension of polyisocyanates. *Macromolecules* **20**, 992 (1987).
- (7) Amiet, L.: Methyl trifluoroacetate. *Eur. Pat. Appl. EP 206.954* [CA, 107,22971x, 1987].
- (8) Palomo, C. and Mestres, R.: Convenient and improved synthesis of unstable carbodiimides. *Synthesis* 373 (1981).