

아자이드와 알킨의 1,3-쌍극자 고리첨가반응에서 고압이 반응속도에 미치는 영향에 대한 연구

권진주^{*,1)}¹⁾ 국방과학연구소 제4기술연구본부

High Pressure Effects on 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azides with Alkynes

Jinju Kwon^{*,1)}¹⁾ The 4th Research and Development Institute, Agency for Defense Development, Korea

(Received 16 June 2015 / Revised 11 September 2015 / Accepted 16 October 2015)

ABSTRACT

The effect of pressure on 1,3-dipolar cycloaddition has been studied by means of FT-IR and NMR spectroscopy. Pressure accelerates 1,3-dipolar cycloaddition without solvent or catalyst. This simple and inexpensive method eliminates the need for work-up or purification. The method is expected to be applied to the synthesis of binders for solid rocket propellants.

Key Words : 1,3-Dipolar Cycloaddition(1,3-쌍극자 고리첨가반응), 1,2,3-Triazole(1,2,3-트리아졸), High Pressure(고압), Solid Rocket Propellant(고체추진제)

1. 서론

1960년대 처음으로 Huisgen^[1]이 1,3-쌍극자 고리첨가반응(1,3-dipolar cycloaddition)을 이용해 1,2,3-트리아졸을 합성한 이후, 1,2,3-트리아졸 합성은 많은 화학자들의 관심을 받았다. 1,2,3-트리아졸은 알킨과 아자이드의 1,3-쌍극자 고리첨가반응(Huisgen cyclization)에 의해 만들어진다(Fig. 1). 단순히 열을 가하여 반응을 보내면 1,4-이성질체(1,4-regioisomer)와 1,5-이성질체

(1,5-regioisomer)의 혼합물이 생긴다.

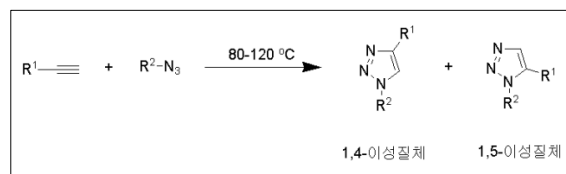


Fig. 1. 1,3-Dipolar cycloaddition

오랫동안 1,3-쌍극자 고리첨가반응의 반응 시간을 줄이고, 위치선택성(regioselectivity)을 높이기 위한 연구가 진행되었다^[2]. 특히, 2002년에 Sharpless^[3]와 Meldal^[4] 그

* Corresponding author, E-mail: jikwon2357@add.re.kr
Copyright © The Korea Institute of Military Science and Technology

롭은 구리(I) 촉매를 사용하여 반응 속도를 10⁷배까지 획기적으로 증가시키고, 1,4-이성질체만 선택적으로 합성하는 방법을 보고하였다.

1,2,3-트리아졸은 고분자와 재료과학^[5], 초분자화학^[6] 등 다양한 영역에 활용되고 있다. 또한, 1,2,3-트리아졸은 신약개발에 있어서도 매우 중요한 역할을 담당^[7] 하는데, 1,2,3-트리아졸은 수소결합과 이중극자 상호작용을 통해 생체 표적 물질에 쉽게 결합하여 핵심적인 역할을 하기 때문이다. 1,2,3-트리아졸 유도체들은 항바이러스, 항균, 항진균, 그리고 항암 작용을 보인다^[8].

한편, 1,2,3-트리아졸은 고질소 함유 고에너지 물질 합성의 빌딩 블록으로 많이 적용되고 있으며^[9] 특히, 1,2,3-트리아졸을 포함한 고분자는 고체추진제를 구성하는 결합제로 이용된다.^[10] 고체추진제는 산화제, 금속연료, 고분자결합제로 구성되는데 경화조건으로는 폴리우레탄 시스템을 널리 사용해왔다.^[10] 하지만 폴리우레탄 시스템은 수분에 민감하다는 단점이 있고, 무염소·무연 산화제인 ADN(ammonium dinitramide)은 흡습성이 있어 폴리우레탄 시스템에 이를 적용한 경우 고분자결합제가 가수분해가 되는 문제가 발생하였다. 이처럼 새로운 경화시스템이 요구되는 상황에서 1,2,3-트리아졸을 포함한 고분자는 수분에 민감하지 않고, 부반응이 없어 친환경 경화시스템으로 각광을 받고 있다^[10].

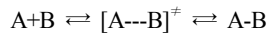
1,2,3-트리아졸을 합성하는 가장 대표적인 반응조건은 구리(I) 촉매를 사용하는 것으로 구리(I) 촉매와 함께 다른 조건을 제공하여 반응속도를 높이는 연구도 진행되어 왔다^[11]. *임영권* 그룹^[12]은 물 용매 하에서 구리(I) 촉매와 함께 상 전이 촉매로서 β-사이클로텍스트린을 사용하여 반응속도를 높였다. *Pedro* 그룹^[13]은 초음파를 이용하여 금속인 구리(I) 촉매에서 반응물로의 물질 전달과 전자 전달을 촉진시켜 반응속도를 높였다. *Ashok* 그룹^[14]은 구리(I) 촉매와 함께 마이크로파를 사용해 내부로의 효율적인 열전달이 돼도록 하여 반응속도를 높였다. 그리고 *Ferenc* 그룹^[8]은 흐름(flow) 시스템을 이용하여 반응물과 구리(I) 촉매에 고온고압을 가하여 반응 속도를 높였다.

이처럼 구리(I) 촉매는 널리 사용되고 있지만 반응이 끝난 후 완전히 제거하기 어렵고, 생체 세포에 대한 독성을 가지고 있어 세포에 적용하기 어려운 점이 있다^[15]. 또한, 고체추진제에 적용시 구리(I)가 남아있는 경우 다른 성분들과의 호환성이나 안정성 면에서 문제가 될 수 있다^[16].

한편, 고압은 반응을 가속시키기 위해 자주 사용되었다^[18-21]. 특히, 고리첨가반응(cycloaddition), 시그마 결합 자리옮김(sigmatropic rearrangement) 같은 페리 고리 모양 반응은 압력의 영향을 받는 것으로 알려져 있다^[17]. 이처럼 압력이 화학평형과 반응속도에 미치는 영향은 기존에 알려진 압력과 반응 깃스엔탈피, 압력과 활성화 깃스엔탈피의 관계를 통해 설명할 수 있다.

$$\Delta V = \left(\frac{\delta \Delta G}{\delta p} \right)_T = \left(- \frac{\delta \ln K_p}{\delta p} \right)_T \cdot RT \quad (1)$$

$$\Delta V^\ddagger = \left(\frac{\delta \Delta G^\ddagger}{\delta p} \right)_T = \left(- \frac{\delta \ln k_p}{\delta p} \right)_T \cdot RT \quad (2)$$



$$\Delta V = V(A-B) - [V(A)+V(B)]$$

$$\Delta V^\ddagger = V([A\cdots B]^\ddagger) - [V(A)+V(B)]$$

ΔV , ΔV^\ddagger 는 반응부피와 활성화부피이며, K_p 는 압력 p에서의 평형상수, k_p 는 압력 p에서의 반응속도상수이고, ΔG , ΔG^\ddagger 는 반응 깃스엔탈피와 활성화 깃스엔탈피이다. 반응부피와 활성화부피는 평형상수와 반응속도상수의 압력의존도에 따라 결정되고, 실험적으로 구할 수 있다^[17]. 반응속도상수와 관련이 깊은 활성화부피는 결합의 변환에 의한 부피 변화 뿐 아니라 초기상태에서 전이상태로의 진행에 따른 모든 부피 변화를 포함한다. 활성화부피의 두가지 주된 요인은 결합의 형성 과 분해, 용매화이다^[18].

Paul 그룹^[19]은 상온의 이온성 액체에서 고압으로 *Diels-Alder* 반응을 보내 높은 반응 속도와 선택성을 보이는 것을 확인하였다. *Weinreb* 그룹^[20]은 아지도 화합물과 이중결합 화합물의 1,3-쌍극자 고리첨가반응이 압력에 의해 가속되는 것을 확인하였다. *Zarirato* 그룹^[21]은 다이아몬드 앤빌 셀(diamond anvil cell, 고압발생장치)을 사용해 GPa의 압력을 가해 아릴 아자이드와 과량의 (트리메틸실릴)아세틸렌의 1,3-쌍극자 고리첨가반응 반응속도가 빨라짐을 발표하였다. 그러나 저자가 알기로는 구현이 비교적 용이한 MPa 범위의 압력이 1,3-쌍극자 고리첨가반응의 반응속도에 미치는 영향은 현재까지 이루어지지 않았다.

따라서, 본 논문에서는 MPa범위의 압력이 벤질 아자이드와 프로피올릭 산의 1,3-쌍극자 고리첨가반응 반응속도에 미치는 영향을 알아보는 실험을 수행하였다.

그 결과, 별도의 정제 과정 없이 생성물인 1,2,3-트리아졸을 이용할 수 있도록 촉매와 용매를 사용하지 않고, 반응물에 압력만을 가해 반응 속도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 반응 결과는 FT-IR, ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR로 분석하였다.

2. 실험

2.1 원료

1,2,3-트리아졸 합성을 위해 벤질 아자이드와 프로피올릭 산을 사용하였다. 벤질 아자이드는 실험실에서 합성한 순수한 물질을 사용하였고, 프로피올릭 산은 Aldrich 제품(95 %)을 사용하였다.

2.2 압력 장치

압력 장치는 Piotr 그룹^[22]에서 사용한 압력장치를 여건에 맞게 개량하여 사용하였다. Piotr 그룹은 유압장치를 사용했지만 본 연구에서는 기존의 장비를 활용하기 위해 고압질소분배를 사용하였고, 실험의 편의성을 위해 압력을 전달하는 매개로 유기용매 대신 물을 사용하였다. 사용한 압력 장치와 반응 용기를 Fig. 2에 나타냈다. 고압의 질소가 채워진 용기를 압력용기에 연결해 압력이 가해지도록 하였다. 질소를 이용해 반응용기에 공압을 가할 경우, 가스 팽창에 의한 온도 변화가 발생하므로 비열이 큰 물을 매개로 하여 유압이 가해지도록 장치를 구상하였다. 반응용기는 O-ring을 이용해 압력용기의 물은 들어가지 않고 유압만 받을 수 있도록 하였다.

실험하는 동안 온도와 압력을 모니터링 하였다. 온도센서는 RTDE타입을 사용하였고, 컨트롤러는 OKW사의 Consort T872를 사용했으며, 압력센서는 Kulite사의 제품을 사용하였고, 컨트롤러는 Vishay사의 236φ 모델을 사용하였다.

2.3 실험방법

냉난방기를 이용하여 실내온도를 20 °C로 설정하고, 반응 용기에 벤질 아자이드와 프로피올릭 산을 0.6 mmol씩 넣고 뚜껑을 덮어서 비교시료는 대기압에 두고 반응시료는 압력용기에 넣었다. 반응용기 내부 온도 변화를 방지하기 위해 비열이 큰 물을 이용하였다. 비교시료가 담긴 반응용기는 물이 담긴 수조에 넣고, 반응시료가 담긴 압력용기는 물로 가득 채우고 5000

psi로 충전한 고압질소분배를 레귤레이터를 달아 압력 용기에 연결하였다. 레귤레이터로 원하는 압력을 설정하고, 동일한 온도에서 일정시간 반응을 보내 대기압에서 반응을 보낸 것과 결과를 비교하였다.

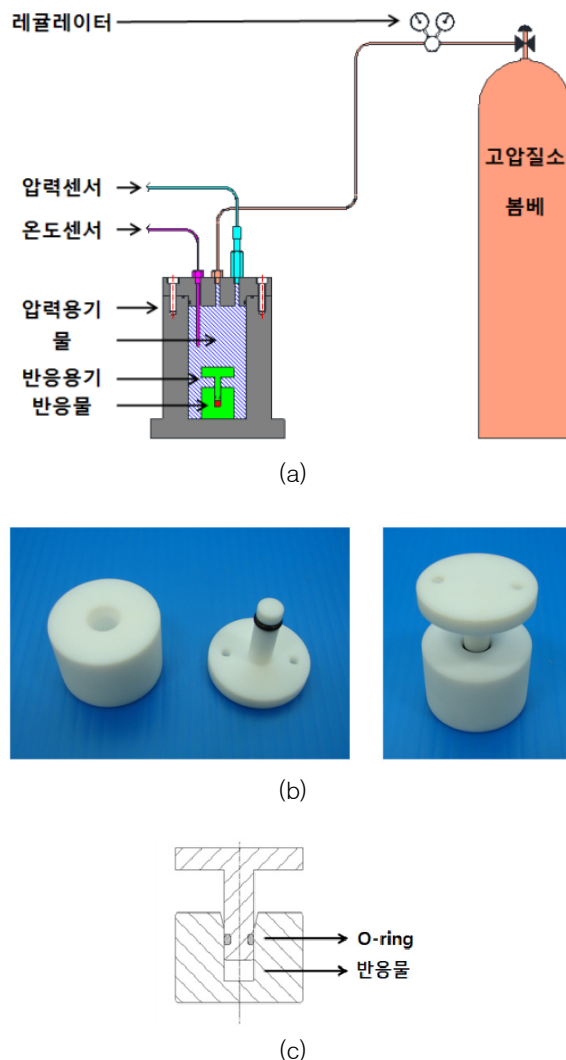


Fig. 2. (a) Schematic diagram of high pressure equipment (b) Photos and (c) assembly drawing of reaction vessel

2.4 기기분석

2.4.1 Infra-Red spectroscopy(FT-IR)

Nicolet사의 Magna-IR™ spectrometer 550을 사용하였고, 샘플과 KBr을 혼합하여 펠렛(pellet)을 제조하여

분석을 실시하였으며 반응물과 생성물의 관능기 피크를 비교, 분석해 보았다.

2.4.2 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR)

¹H-NMR, ¹³C-NMR과 모두 Bruker사의 AscendTM 400 기기를 사용하였으며, NMR 용매로는 DMSO-d₆를 사용하였다.

3. 결과 및 논의

아자이드와 알킨의 1,3-쌍극자 고리첨가반응을 이용해 1,2,3-트리아졸을 합성할 때 압력이 미치는 영향을 알아보기 위해 벤질 아자이드(**1a**)와 프로피올릭 산(**1b**)을 사용하여 실험을 진행하였다(Fig. 3). 본 실험에서는 기존의 클릭 반응과 달리 구리(I) 촉매를 사용하지 않았기 때문에 생성물로 1-벤질-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카복실릭산(**2a**, 1,4-이성질체)와 3-벤질-3H-[1,2,3]트리아졸-4-카복실릭산(**2'a**, 1,5-이성질체) 혼합물이 생성되었고, 생성비는 17:1로 얻어졌다.

반응의 진행은 FT-IR과 ¹H-NMR, ¹³C-NMR로 확인하

였다. FT-IR 결과를 보면 반응이 점차 진행됨에 따라 아자이드기에 의한 2096 cm⁻¹의 피크 크기가 감소하다 완전히 사라졌고, 반응 생성물에서 확인할 수 있는 3115 cm⁻¹, 1682 cm⁻¹, 1050 cm⁻¹에서의 피크가 관찰되었으며, 각 피크는 각각 카복실기의 -OH, C=O 그리고 C-N에 의한 것이다(Fig. 4).

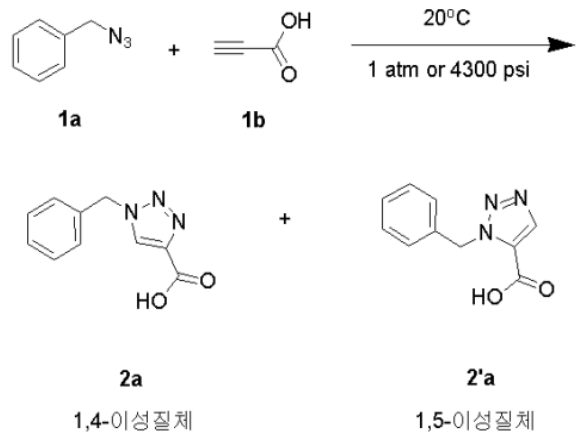


Fig. 3. 1,3-Dipolar cycloaddition of benzyl azide with propiolic acid

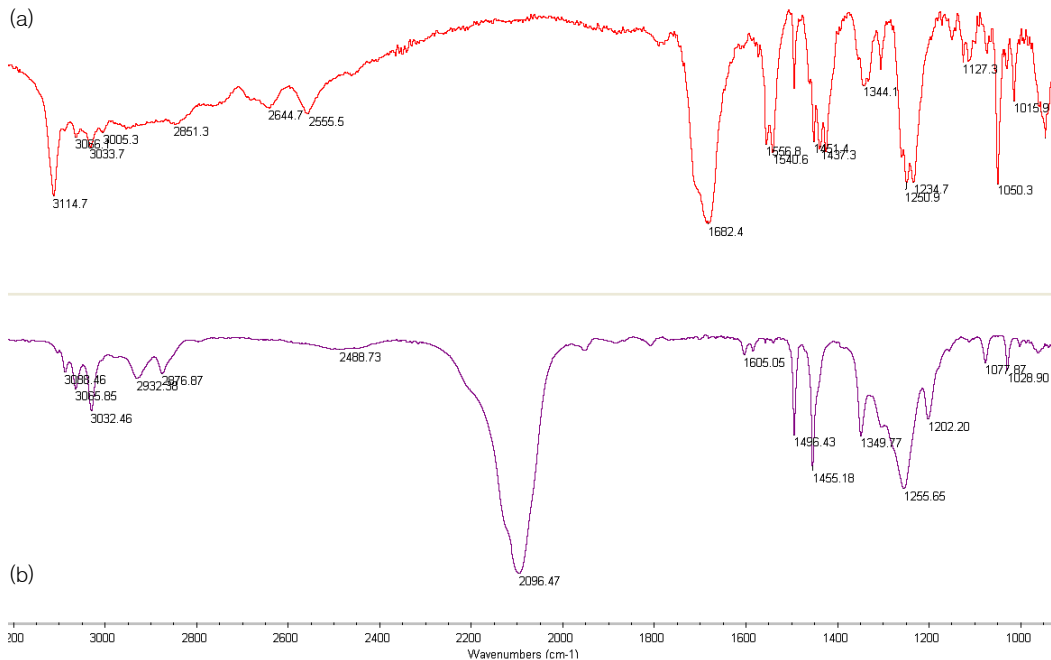


Fig. 4. FT-IR spectrum of (a) **2a/2'a**(product) and (b) **1a**(reactant)

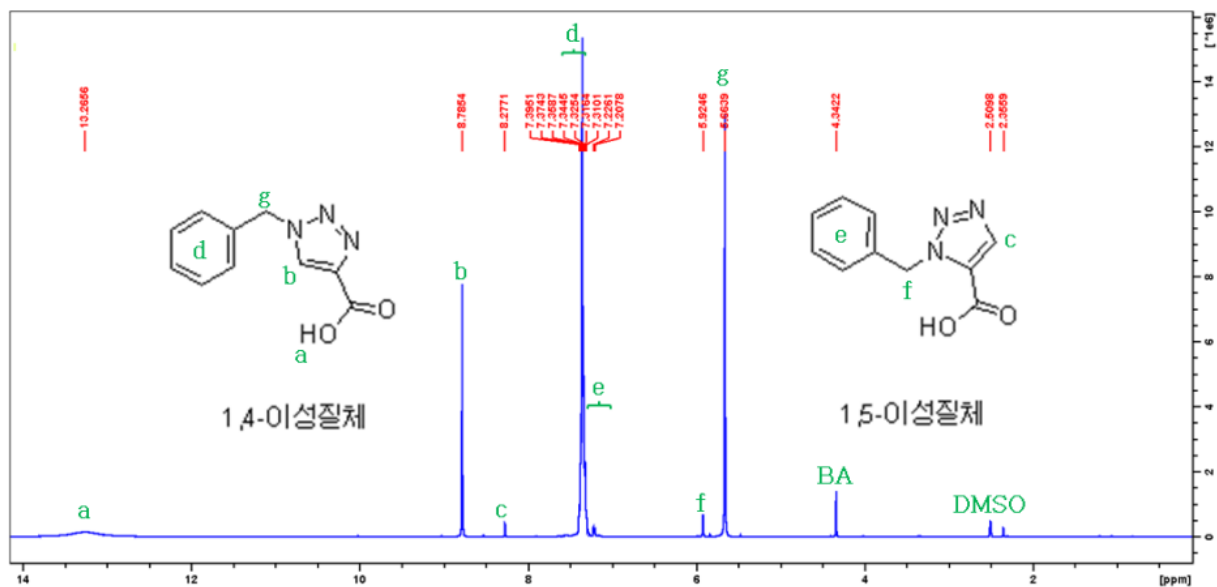


Fig. 5. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of $2\text{a}/2\text{a}'$ (product)

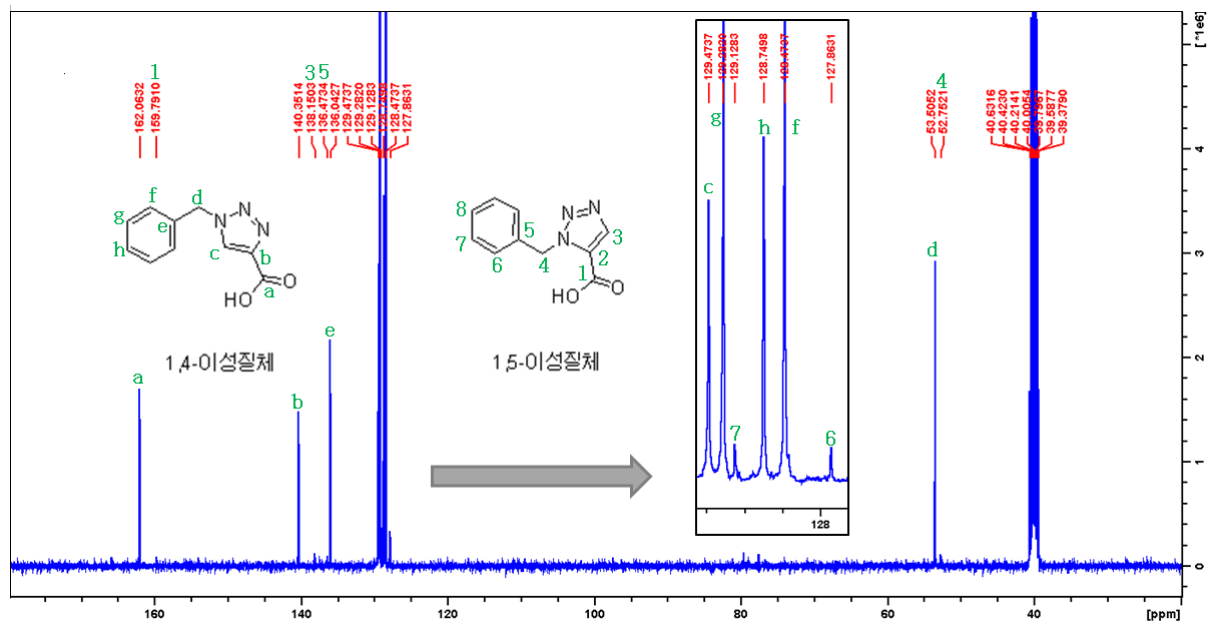


Fig. 6. $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of $2\text{a}/2\text{a}'$ (product)

생성물질의 $^1\text{H-NMR}$ 은 Fig. 5에 나와있으며, 1,4-이성질체와 1,5-이성질체의 피크가 함께 관찰되었다. 각 피크의 적분값을 통해 트리아졸로의 전환율을 계산하였

는데 1,4-이성질체가 1,5-이성질체에 비해 약 17배 많이 생성되었으며, 트리아졸의 특징피크는 1,4-이성질체의 경우 8.78 ppm에서, 1,5-이성질체의 경우는 8.27

ppm에서 관찰되었다. 반응 24시간 후 얻어진 ¹H-NMR 스펙트럼에서는 미반응된 벤질 아자이드(1a)의 CH₂ 피크가 4.34 ppm에서 미량 확인되었다. 생성물질의 ¹³C-NMR 스펙트럼은 Fig. 6에 나타났다. 트리아졸의 특징피크는 140 ppm, 129 ppm에서 관찰되었다.

반응시간과 압력 변화에 따른 벤질 아자이드와 프로피올릭 산의 1,3-쌍극자 고리첨가반응을 진행하였고, 그 결과는 Table 1과 Fig. 7에 나와 있다.

Table 1. Conditions and conversion yields of 1,3-dipolar cycloaddition

번호	시간	압력 (psi)	전환율 ^a (%)	1,4-이성질체 : 1.5-이성질체
1	2h	15	57.9	17.2 : 1
2	2h	4300	61.6	17.2 : 1
3	4h	15	69.2	18.3 : 1
4	4h	4300	73.2	17.8 : 1
5	6h	15	76.7	16.0 : 1
6	6h	4300	83.3	17.1 : 1

^a전환율; Conversion yields based on ¹H-NMR

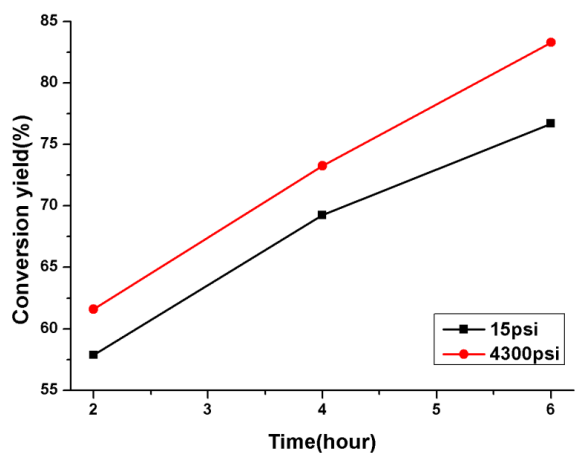


Fig. 7. Effect of pressure on the conversion yields

대기압(15 psi)에서 보낸 반응과 4300 psi의 압력을 가한 반응을 비교하면 예상한 바와 같이 압력을 가한 반응의 속도가 더 빠른 것을 확인할 수 있었다. 대기압에서 보낸 반응과 압력을 가한 반응의 전환율 차이는 반응 시간이 2시간일 때 3.7 %, 4시간일 때 4 %

그리고 6시간일 때 6.6 %로 반응 시간이 길어질수록 압력을 가하지 않은 실험과 압력을 가한 실험의 전환율 차이가 커졌다. 한편, 압력이나 반응시간에 따른 1,4-이성질체와 1,5-이성질체의 생성비는 큰 영향이 없는 것으로 보인다.

최근, 김원호 그룹^[10]에서 아자이드와 알킨이 1,3-쌍극자 고리첨가반응으로 1,2,3-트리아졸이 생기는 것을 이용해 고체추진제를 경화하는 사례를 소개하였다. 이에 본 연구 결과를 적용하여 반응속도를 높인다면 온도조건(52 °C → 20 °C)을 낮추고, 경화 시간도 줄일 수 있다는 가능성을 확인하였다.

4. 결론

본 실험을 통해 용매와 촉매 없이 압력만으로 알킨과 아자이드의 1,3-쌍극자 고리첨가반응 속도를 증가시킬 수 있다는 것을 확인하였다. 비록 1,4-이성질체와 1,5-이성질체 혼합물이 생기지만 고분자를 반응물로 사용할 경우에는 중요한 문제가 되지 않는다. 따라서, 고압을 이용한 1,3-쌍극자 고리첨가반응은 고체추진제에 사용되는 고분자 결합제를 합성하는 데 응용이 기대된다. 또한, 본 실험에서는 비교적 낮은 압력을 가했지만 고압장치를 갖춰 더 높은 압력을 가한다면 반응속도와 선택성에서 더 큰 차이를 확인할 수 있을 것이다. 용매와 촉매 없이 압력만 가하는 반응은 별도의 정제과정이 필요하지 않아 편리하므로 재료화학, 생화학 분야에서 유용한 물질인 1,2,3-트리아졸을 합성하는 데 널리 이용될 것이라 기대된다.

후 기

논문작성에 도움을 주신 임영권 박사님과 신정아 연구원님에게 깊은 감사를 드립니다.

References

[1] Rolf Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 2, No. 10, pp. 565-632, 1963.
 [2] M. V. Gil, M. J. Arevalo, O. Lopez, *Synthesis*, No. 11, pp. 1589-1620, 2007.

- [3] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. Barry Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 41, No. 14, pp. 2596-2599, 2002.
- [4] Morten Meldal, *J. Org. Chem.*, Vol. 67, No. 9, pp. 3057-3064, 2002.
- [5] (a) R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nystrom, D. J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, *Chem. Rev.*, Vol. 109, 5620-5686, 2009; (b) A. J. Qin, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 39, pp. 2522-2544, 2010; (c) K. Kempe, A. Krieg, C. R. Becer, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 41, pp. 176-191, 2012.
- [6] (a) Hua, A. H. Flood, *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 29, pp. 1262-1271, 2010; (b) A. C. Fahrenbach, J. F. Stoddart, *Chem. Asian J.*, Vol. 6, pp. 2660-2669, 2011; (c) P. A. Faugeras, B. Boens, P. H. Elchinger, F. Brouillette, D. Montplaisir, R. Zerrouki, R. Lucas, *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2012, No. 22, pp. 4087-4105, 2012.
- [7] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *DDT*, Vol. 8, No. 24, pp. 1128-1137, 2003.
- [8] S. B. Ötvös, I. M. Mandity, L. Kiss, F. Fülöp, *Chem. Asian J.*, Vol. 8, pp. 800-808, 2013.
- [9] (a) T. Keicher, W. Kuglstatler, S. Eisele, T. Wetzel, H. Krause, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, Vol. 34, p. 210, 2009. (b) A. R. Katritzky, N. K. Meher, S. Hanci, R. Gyanda, S. R. Tala, R. S. Duran, S. Bernard, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, Vol. 46, p. 238, 2008. (c) B. S. Min, Y. C. Park, J. C. Yoo, *Prop. Explos., Pyrotech.*, Accepted 2011
- [10] D. Lee, K. T. Kim, Y. Jang, S. Lee, H. B. Jeon, H. Paik, B. S. Min, W. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.*, Vol. 131, No. 15, 2014.
- [11] J. Totobenazara, A. J. Burke, *Tetrahedron Letters*, in Press, 2015.
- [12] J. A. Shin, Y. G. Lim, K. H. Lee, *J. Org. Chem.*, Vol. 77, pp. 4117-4122, 2012.
- [13] P. Cintas, A. Barge, S. Tagliapietra, L. Boffa, G. Cravotto, *Nature Protocols*, Vol. 5, No. 3, pp. 607-615, 2010.
- [14] D. Ashok, D. M. Gandhi, G. Srinivas, A. V. Kumar, *Med Chem Res*, Vol. 23, pp. 3005-3018, 2014.
- [15] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 126, pp. 15046-15047, 2004.
- [16] T. Keicher, W. Kuglstatler, S. Eisele, T. Wetzel, H. Krause, *Propellants Explos. Pyrotech.*, Vol. 34, pp. 210-217, 2009.
- [17] R. Eldik, F.G. Klärner, "High Pressure Chemistry," Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 41-66, 2002.
- [18] W. J. le Noble, H. Kelm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, Vol. 19, p. 841, 1980.
- [19] V. Ana, L. Gabor, K. Ernst, S. Gottfried, J.D. Paul, *J. Phys. Org. Chem.*, Vol. 20, pp. 109-114, 2007.
- [20] G. T. Anderson, J. R. Henry, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, Vol. 56, pp. 6946-6948, 1991.
- [21] V. Melai, A. Brillante, P. Zanirato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, pp.2447-2449, 1998.
- [22] K. Piotr, D. Krzysztof, L. Dawid, *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 14, pp. 3624-3627, 2011.