DAEHAN HWAHAK HWOEJEE
(*Journal of the Korean Chemical Society*)
Vol. 30, No. 4, 1986
Printed in the Republic of Korea

선택적 환원시약인 사카르보닐 철산염(O)을 이용한 N-치환-2, 5-디메틸 피로리딘 유도체의 용이한 합성

沈相喆† · 許根泰 · 金基斗* · 吳大熙 · 金祐埴
경북대학교 공과대학 공업화학과
*삼성전관 공업주식회사 종합연구소
(1986. 1. 28 접수)

The Facile Synthesis of N-Substituted 2, 5-Dimethylpyrrolidine Derivatives from 2, 5-Hexanedione and a Variety of Primary Amines using Tetracarbonylhydridoferrate(O) as a Selective Reducing Agent (II)

Sang Chul Shim†, **Keun Tai Huh**, **Kee Doo Kim***, **Dae Hee Oh**, and **Woo Sik Kim**
Department of Industrial Chemistry, Kyungpook National University Taegu 635, Korea
**Research and Development Center, SamSung Electron Ltd., Suweon 170, Korea*
(Received January 28, 1986)

요 약. 선택적 환원시약인 사카르보닐 철산염 (O)을 상압의 일산화탄소하 실온 및 60°C에서 2,5-헥산디온과 각종 일차아민과 반응시켜 대응하는 N-치환 2,5-디메틸 피로리딘 유도체를 좋은 수득율로 얻을 수 있었다. 또한 미리 합성된 5-nitro-2-hexanone과 벤즈알데히드는 사카르보닐 철산염의 존재하, 상압의 일산화탄소, 150°C의 고압솥반응에서 N-벤질-2, 5-디메틸 피로디딘이 보통 수득율로 얻어졌다. 이들 반응의 메카니즘도 검토 하였다.

ABSTRACT. The reaction of 2, 5-hexanedione with a variety of primary amines using tetracarbonylhydridoferrate(O) as a selective reducing agent at room temperature or 60°C under an atmosphere of carbon monoxide gave the corresponding N-substituted 2, 5-dimethylpyrrolidine derivatives. The reaction of synthesized 5-nitro-2-hexanone with benzaldehyde in the presence of tetracarbonylhydridoferrate(O) at 150°C under an atmosphere of carbon monoxide in an autoclave also gave N-benzyl- 2,5- dimethylpyrrolidine in moderate yield. The mechanism of these reactions was investigated.

1. 서 론

피로리딘의 합성은 오래전부터 보고되어 왔다[1,2]. 그러나 최근에는 다양한 합성방법들이 개발되고 있다. 예를들면 imine과 dipolarophile과의 반응으로부터 피로리딘이 합성되었으며[3,4] 환원시약인 $NaBH_3CN$의 존재하에서 N-아미노피페리딘과 숙신알데히드가 반응하여 피로리딘고리가 완성되었으나 그 수득율은 대단히 낮았다[5]. 선택성환원시약인 사카르보닐철산염과 상압의 일산화탄소하에서 숙신알데히드와 각종 일차아민과의 반응으로 N-치환피로리딘이 높은 수득율로 얻어졌다[6]. 또한 2,5-치환비대칭불포화알킬피로리딘의 합성이 최근에 보고되었으며 이것은 개미의 독성물질(poison gland)임이 알려져 의학적 연구의 합성법이 보고되었다[7,8].

본 연구에서는 사카르보닐철산염의 존재하에서 2, 5-헥산디온과 각종 일차아민과의 반응에 의한 N-치환 2, 5-디메틸 피로리딘의 용이한 합성법을 검토하였다.

2. 실 험

2.1. 시약 및 기기. 본 실험에 사용한 $Fe(CO)_5$는 strem chemicals이며 2, 5-헥산디온 니트로에탄 메틸비닐케톤 및 각종 일차아민은 Wako사 및 Aldrich사의 특급 및 일급시약을 사용하였다. 구조확인에 사용된 기기로서 ^{1}H-NMR은 Varian EM 60 Spectrometer (60MHz) 및 Nicolet NT 300NB Spectrometer(300MHz)이며 ^{13}C-NMR은 JEOL FX-100 Spectrometer(25.05 MHz), Mass Spectrometer는 JMS=01SG, 원소분석은 경도대학 미량분석센타에서 행하였다. 고압솥은 100ml 용적의 Parr Instrument이며 GC는 Shimadzu-3BT이고 Versamid 900을 충진한 컬럼(0.3cmϕ, 3m)을 사용하였다. 생성물의 거동은 GC로 확인하고 반응용액은 산화한후 용매를 제거하고 감압미량증류하여 얻었다.

2.2. 사카르보닐철산염의 합성. 이미 보고된 보문[9]에 따라 합성하여 사용하였다. 일정량의 오카르보닐철에 대한 알코올성 1M-KOH의 몰비에 따라 즉 $Fe(CO)_5$/KOH=1/3, $Fe(CO)_5$/KOH=1/2 및 $Fe(CO)_5$/KOH=1/4로 반응시켜 얻은 철착물을 매실험에 사용하였다.

2.3. 실험과정 및 분리. 상온에서 합성된 사카르보닐철산염(22mmol)용액에 벤질아민(2.4g, 22mmol) 디케톤인 2, 5-헥산디온(2.5g, 22mmol)을 계속하여 주입한후 반응온도를 60°C로 고정시켰다. 짧은 유도기간이 지난후 일산화탄소의 흡수가 시작되며 동시에 담황색에서 진한 적색으로 변한다. 반응시간은 GC 분석에 의해 출발물질의 피크가 더 이상 감소하지 않는시간 또는 24시간으로 정하였다. 진한 적색의 반응액을 삼각플라스크에 옮겨 공기중에 노출시켜두면 철착물이 산화철로 변하면서 투명용액이 된다. 여과한후 용매를 제거하고 감압증류하여 생성물인 N-벤질 2, 5-디메틸피로리딘(2.2g, 55%)을 얻었다. 생성물의 구조결정은 ^{1}H-, ^{13}C-NMR, Mass 및 원소분석으로 확인하였다.

2.4. 5-니트로-2-헥산온의 합성[10]. 니트로에탄(4.0g, 52mmol) 에틸에테르(10ml) 및 벤질트리메틸암모늄히드록시(Triton B, 3.5ml)을 30분간 주사기로 천천히 주입시켰다. 15시간 반응시킨후 물과 포화된 소금물로 씻고 혼합물에 무수황산나트륨을 넣어 냉장고에 일일 건조시킨후 감압증류하여 생성물을 얻었다.

5-니트로-2-헥산온 ($CH_3CH(NO_2)CH_2CH_2COCH_3$) : 59% (5.8g) ^{1}H-NMR(60MHz) ($CDCl_3$) : δ(ppm) 1.52(d, 3H, CH_3), 2.07(t, 2H, CH_2), 2.13(s, 3H, CH_3), 2.37(m, 2H, CH_2) 4.53(m, 1H, CH).

2.5. 사카르보닐철산염을 이용한 5-니트로-2-헥산온과 벤즈알데히드의 반응. 먼저 합성한 사카르보닐철산염을 공기와 접촉하지 않도록 질소기류하에서 유도관을 통하여 100ml 스테인레스스틸제 고압솥에 옮기고 5-니트로-2-헥산온(3.7g, 22mmol)과 벤즈알데히드(2.4g, 22mmol)를 넣어 장치를 조립한후 다시 용기내를 일산화탄소로 완전히 치환시켜 150°C에서 4시간동안 반응시켰다. 반응후 용액을 산화시켜 여과하고 용매를 제거한후 감압증류하여 N-벤질-2, 5-디메틸피로리딘(4.2g, 40%)을 얻었다.

3. 결과 및 고찰

상압의 일산화탄소와 사카르보닐철산염의 존재하에 각종 일차아민과 2,5-헥산디온을 실온 또는 60°C에서 반응시켜 대응하는 N-치환 2,5-디메틸피로리딘을 좋은 수득율로 얻을수 있었다 그 결과를 *Table* 1에 나타내었으며 그 분석데이타는 *Table* 2에 나타내었다. *Table* 1에서 나타낸바와 같이 실온에서의 반응에 비해 반응온도 60°C에서 반응을 실시할 경우 아민의 N-알킬화반응에서와 마찬가지로 수득율이 증가하였다. 특히 지방족아민은 대응하는 N-치환 2,5-디메틸피로리딘이 쉽게 얻어지는데 비해 방향족아민은 기대되는 생성물의 수득율은 아주 낮았으며 대부분은 괴롤유도체가 얻어졌다.

Exp. No. 1, 2 및 3에서 보는바와 같이 벤질아민과 2,5-헥산디온의 반응에서는 $Fe(CO)_5$와 KOH의 몰비가 수득율에 큰 영향을 주었다. 사카르보닐철산염이 얻어지는 $Fe(CO)_5$/KOH의 몰비는 1 : 2 및 1 : 3이다. 몰비가 1 : 3일때 일산화탄소의 흡수량이 1.67이고 실온에서는 41%

Table 1. Synthesis of N-substituted 2, 5-dimethylpyrrolidines from 2, 5-hexanedione and primary amines using tetracarbonylhydridoferrate[a]

Exp. No.	Amine	CO absorbed[b]	Product R—	Yield(%)[c] r. t.	60°C
1	$PhCH_2NH_2$	1.67	$PhCH_2$-	41	55
2[d]	$PhCH_2NH_2$	0.98	$PhCH_2$-	30	41
3[e]	$PhCH_2NH_2$	−0	—	—	Trace
4	$PhNH_2$	0.80	Ph-	Trace	35
5	p-$MePhCH_2NH_2$	1.00	p-$MePhCH_2$-	30	49
6	$PhCH_2CH_2NH_2$	1.20	$PhCH_2CH_2$-	53	65
7	$PhCH(CH_3)NH_2$	1.20	$PhCH(CH_3)$-	51	60
8	$C_6H_{11}NH_2$	1.30	C_6H_{11}-	46	56
9	o-$ClPhNH_2$	−0	—	—	—
10[f]	$CH_3CH(NO_2)CH_2CH_2COCH_3$		$PhCH_2$-	Trace	40

[a] At room temperature or 60°C for 24hrs under carbon monoxide. [b] Mol/mol-$KHFe(CO)_4$. [c] Based on the amount of the ferrate used. Isolated yield. Exp. No. 1 ; 60°C, 55% (*trans* : *cis*=89 : 11%). [d] $Fe(CO)_5 + 2KOH \longrightarrow KHFe(CO)_4 + KHCO_3 + H_2O$. [e] $Fe(CO)_5 + 4KOH \longrightarrow K_2Fe(CO)_4 + K_2CO_3 + 2H_2O$. [f] 150°C for 4hrs.

Table 2. The analytical data of N-substituted 2, 5-dimethylpyrrolidines

N-Benzyl-2, 5-dimethylpyrrolidine(Exp. No. 1) : b. p. 54°C/0.55mmHg; ^{1}H-NMR(300MHz) ($CDCl_3$) : δ(ppm) 0.97-0.99(*d*, 6H, $2CH_3$), 1.30(*m*, 2H, CH_2) 1.70(*m*, 2H, CH_2), 2.50(*m*, 2H, 2CH), 3.67(*s*, 2H, CH_2), 7.21(*s*, 5H, Ar). ^{13}C-NMR(25.05 MHz) ($CDCl_3$) : δ(ppm) 20.70(*q*, $2CH_3$), 31.29(*t*, $2CH_2$), 55.39(*t*, CH_2), 59.80(*d*, 2CH), 126.43(*d*, CH), 127.72(*d*, 2CH), 128.96(*d*, 2CH), 139.50(*s*, C), MS(m/e) : 189(M^+). Calcd for $C_{13}H_{19}N$: C, 82.48 ; H, 10.12, H, 7.40%. Found: C, 82.32 ; H, 9.99 ; N, 7.22%.

N-Phenyl-2, 5-dimethylpyrrolidine(Exp. No. 4) : b. p. 56°C/0.50mmHg ; ^{1}H-NMR(60MHz) (CCl_4) : δ(ppm) 1.06(*d*, 6H, $2CH_3$), 1.60(*m*, 4H, $2CH_2$), 2.63(*m*, 2H, 2CH), 7.23(*m*, 5H, Ar). Calcd for $C_{12}H_{17}N$: C, 82.23 ; H, 9.78 ; N, 7.99%. Found : C, 82.20 ; H, 9.80 ; N, 7.88%.

N-p-Methylbenzyl-2, 5-dimethylpyrrolidine(Exp. No. 5) : b. p. 56°C/0.17mmHg ; ^{1}H-NMR(60MHz) (CCl_4) : δ(ppm) 0.97(*d*, 6H, $2CH_3$), 1.55(*m*, 4H, $2CH_2$), 2.22(*s*, 3H, CH_3), 2.57(*m*, 2H, 2CH), 3.53(*s*, 2H, CH_2), 7.00(*m*, 4H, Ar).

N-3-Phenylethyl-2, 5-dimethylpyrrolidine(Exp. No. 6) : b. p. 62°C/0.48mmHg ; ^{1}H-NMR(60MHz) (CCl_4) : δ(ppm) 1.03(*d*, 6H, $2CH_3$), 1.55(*m*, 4H, $2CH_2$), 2.56(*m*, 2H, 2CH), 2.67(*t*, 2H, CH_2), 2.73(*t*, 2H, CH_2), 7.10(*s*, 5H, Ar). Calcd for $C_{14}H_{21}N$: C, 82.70 ; H, 10.41 ; N, 6.89%. Found: C, 82.65 ; H, 10.40 ; H, 6.85%.

N-α-Nethylbenzyl-2, 5-dimethylpyrrolidine(Exp. No. 7) : b. p. 70°C/0.90mmHg ; ^{1}H-NMR(60MHz) (CCl_4) : δ(ppm) 1.00(*d*, 6H, $2CH_3$), 1.35(*d*, 3H, CH_3), 1.55(*m*, 4H, $2CH_2$), 2.97(*m*, 2H, 2CH), 3.90(*q*, 1H, CH), 7.20(*m*, 5H, Ar).

N-Cyclohexyl-2, 5-dimethylpyrrolidine (Exp. No. 8) : b. p. 42°C/0.18mmHg ; ^{1}H-NMR(60MHz) (CCl_4) : δ (ppm) 0.97(*d*, 6H, $2CH_3$), 1.20(*m*, 4H, $2CH_2$), 1.43(*m*, 2H, 2CH), 1.57-2.97(*m*, 11H, Cyclohexyl). MS(m/e) : 181(M^+). Calcd for $C_{12}H_{23}N$: C, 79.49 ; H, 12.79 ; N, 7.72%. Found: C, 79.45 ; H, 12.78 ; N, 7.70%.

의 수득율을 주었으나 60°C에서는 55%로 약 15%가 증가되었다. 몰비가 1 : 2일때 일산화탄소의 흡수량은 0.98이고 실온에서는 30% 인데비해 60°C에서는 41%로 증가하였다. 그러나 1 : 4

일때는 일산화탄소의 흡수도 없으며 생성물도 얻지 못하였다. 일산화탄소의 흡수량이 수득율에 영향을 줌은 이미 보고되어 있다[12]. 그리고 N-벤질-2, 5-디메틸피로리딘의 구조를 밝힌 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 *Fig.* 1 에 나타내었으며 ^{13}C-NMR 스펙트럼은 *Fig.* 2 및 *Fig.* 3에 나타내었다. *Fig.* 1에서 보여주는바와 같이 2,5-위치에 있는 두개의 메틸기의 화학이동은 δ 0.90ppm 과 0.97~0.99ppm 에서 각각 이중항을 나타내는데 이는 시스와 트란스의 이성체가 생성함을 말해주며 C_2 대칭이므로 1.30ppm 의 다중항은 3,4-위치의 두개의 수소가 2, 5-위치의 두 메틸기와 같은편에 있음을 말해주며 1.70ppm 의 다중항은 그 반대의 두 수소를 나타내었다. 2.49~2.50ppm 의 다중항은 2,5-위치에 있는 두 수소의 값을 보여주었다. 벤질기의 메틸렌은 3.67ppm 벤젠고리의 수소는 7.21ppm 에서 나타내었다.

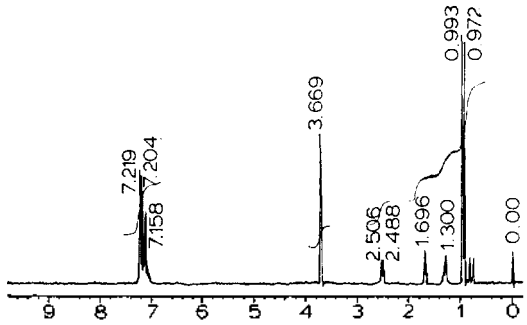


Fig. 1. ^{1}H-NMR(300MHz) spectrum of N-benzyl-2, 5-dimethylpyrrolidine.

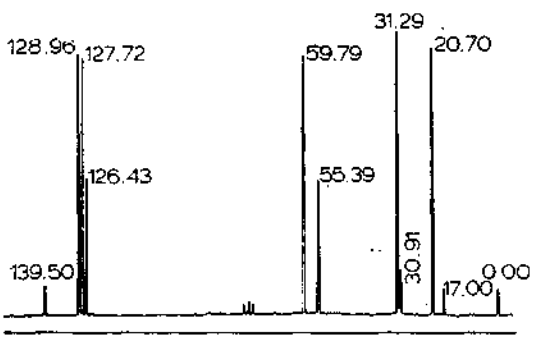


Fig. 2. Proton-decoupled CMR spectrum of N-benzyl-2, 5-dimethylpyrrolidine.

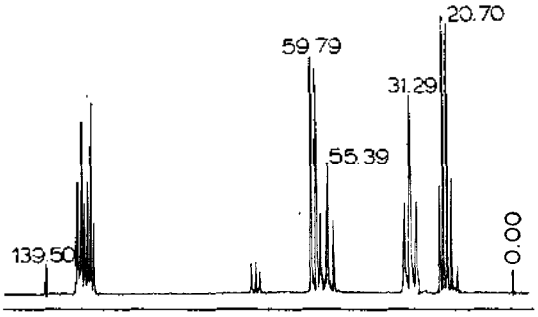
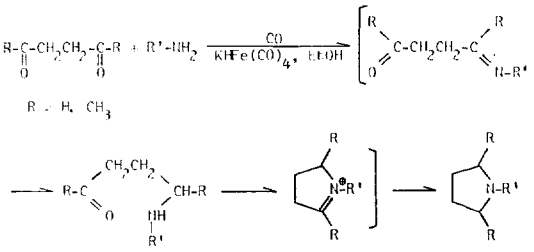


Fig. 3. Proton-coupled CMR spectrum of N-benzyl-2, 5-dimethylpyrrolidine.

탄소들의 화학이동을 알기 위해 proton-decoupled ^{13}C-NMR 스펙트럼은 *Fig.* 2에 나타내었다. 피로리딘 고리중에서 3, 4-위치의 탄소의 화학이동은 31.30ppm 에 나타났으나 2, 5-위치의 탄소와 벤질기의 메틸렌 탄소의 화학이동은 정확히 알 수 없다. 그러나 이것은 *Fig.* 3에 나타낸 proton-coupled ^{13}C-NMR 스펙트럼으로부터 알 수 있다. 여기에서 55.40ppm 은 메틸렌기로서 삼중항을 나타내며 59.80ppm 은 2, 5-위치의 탄소를 나타내므로 이중항이다. 그러므로 질소에 대등한 결합이지만 피로리딘의 methine 이 더 저자장에 나타남을 알 수 있다. 벤젠고리의 탄소들의 위치도 명확히 알 수 있는데 126.43ppm 은 파라위치의 탄소이며 127.72ppm 은 두 메타위치의 탄소이고 128.96ppm 은 두 오르토위치의 탄소이며 수소가 없는 탄소는 139.50ppm 이다. *Fig.* 2에서 17.00ppm 은 메틸기의 시스형이고 20.70ppm 은 트란스형이므로 *Fig.* 1에서 0.90 ppm 의 이중항은 시스이고 0.97~0.99ppm 의 이중항은 트란스이며[13] 이들 이성체의 비 즉 트란스 : 시스는 89 : 11의 생성비율을 주었다. 질량분석치 M^+(m/e)는 189 이고 원소분석치도 잘 일치하였다. Exp. No. 4의 N-페닐-2,5-디메틸피로리딘은 실온에서는 trace 이나 60°C 로 상승시켰을때는 35%의 수득율로 얻어졌다. 수득율이 낮은 이유는 정확히 알 수 없으나 입체장해가 존재하는 듯하며 대부분은 피롤유도체임이 확인되었다. Exp. No. 5~8 에서 나타낸바와 같이 벤질아민의 유도체와 2, 5-헥산디온의 반응에서는 좋은 수득율로 생성물을 주었다.



Scheme 1.

α-메틸벤질아민도 기대되는 입체장해와는 달리 높은 수득율을 얻었다. 그러나 Exp. No. 9에서 오르토-크로로아닐린은 어느 반응조건에서도 대응하는 생성물은 주지 않았다. Exp. No. 10은 N-치환 2, 5-디메틸피로리딘의 다른 합성법의 하나로 5-니트로-2-헥산온과 벤즈알데히드를 사카르보닐철산염의 존재하 상압의 일산화탄소분위기에서 고압솥을 이용하여에 150°C에서 4시간동안 반응을 행한 결과 분자내고리화가 일어나 N-벤질-2, 5-디메틸피로리딘이 얻어졌다. 이들 피로리딘유도체의 생성 메카니즘은 정확히 알수 없으나 다음과같이 추정되고 있다[14].

즉 5-니트로-2-헥산온의 니트로기가 환원된 아미노기[15]와 벤즈알데히드의 카르보닐기로부터 Schiff 염기의 생성 사카르보닐 철산염에 의한 환원 그다음 카르보닐기와 분자내고리화가 일어나 임모니움염이 형성되고 이것이 다시 환원되어 피로리딘고리가 완성된다고 추정된다.

감 사

본 연구는 산학협동재단과 과학재단의 지원에 의해 이루어졌음에 감사하오며 경도대학 渡部교수에게도 감사한다.

인 용 문 헌

1. G. H. Coleman, G. Nichols, and T. F. Martens, Org. Synth. Col. Vol. 111, 159(1955).
2. M. Mehta and L. Rux, *Arch. Pharm.*, **294**, 640(1961).
3. M. Joucla and J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.*, 2885 (1978).
4. M. Joucla, B. Fouchet, and J. Hamelin, *Tetrahedron*, **41**, 2707 (1985).
5. S. F. Nelsen and G. R. Weisman, *Tetrahedron Lett.*, 2321 (1973).
6. S. C. Shim, K. T. Huh, and W. H. Park, *Tetrahedron*, **42**, 259 (1986).
7. T. H. Jones, M. S. Blum, and H. M. Fales, *Tetrahedron Lett.*, 1031 (1979).
8. T. H. Jones, T. B. Franko, M. S. Blum, and H. M. Fales, *ibid.*, 789 (1980).
9. P. Krumholz and H. M. Stettiner, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3035 (1949) ; S. C. Shim, Ph. D., Dissertation, Kyoto University, 27 (1979).
10. H. Skechter, D. E. Ley, and L. Zeldin, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3664 (1952).
11. Y. Watanabe, S. C. Shim, T. Mitsudo, M. Yamashita, and Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1378 (1976).
12. Y. Watanabe, S. C. Shim, T. Mitsudo, M. Yamashita, and Y. Takegami, *ibid.*, **49**, 2302 (1976).
13. E. Breuer and D. Melumad, *J. Org. Chem.*, **38**, 1601 (1973).
14. Y. Watanabe, S. C. Shim, H. Uchida, T. Mitsudo, and Y. Takegami, *Tetrahedron*, **35**, 1433 (1979).
15. Y. Watanabe, T. Mitsudo, M. Yamashita, and Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 1478 (1975) ; Y. Watanabe, K. Takatsuki, S. C. Shim, T. Mitsudo, and Y. Takegami, *ibid.*, **51**, 3397 (1978).