

사카르보닐 철산염, $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$ 을 이용한 숙신알데히드와 페닐렌디아민으로부터 피롤리디노벤젠의 편리한 합성

沈相喆[†] · 禹柄元 · 都七燾 · 崔貴男 · 呂永國

경북대학교 공업화학과
(1990. 5. 18 접수)

The Facile Synthesis of Pyrrolidinobenzenes from Succinaldehyde and Phenylenediamines using $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$

Sang Chul Shim[†], Byung Won Woo, Chil Hoon Doh, Kui Nam Choi, and Young Kuk Yeo

Department of Industrial Chemistry, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea

(Received May 18, 1990)

요 약. 에탄올성 사카르보닐 철산염, $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$ 와 수용성 숙신알데히드를 조합하면 아미노기를 피롤리딘 고리로 선택적 전환을 하는데 매우 효과적이다. 페닐렌디아민은 일산화탄소 압력, 실온, 철산염 존재 하에서 숙신알데히드와 반응해서 대응하는 피롤리딘을 보통의 수득률로 주었다. 이 반응에 철산염-숙신알데히드-페닐렌디아민계에서 몰비가 1.0 : 1.0 : 1.0일 때는 1개의 피롤리딘고리를, 1.0 : 2.0 : 1.0의 경우는 두 개의 피롤리딘 고리를 선택적으로 주었다.

ABSTRACT. Ethanolic tetracarbonylhydridoferrate, $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$, combined with aqueous succinaldehyde is very efficient for the selective transformation of an amino group into a pyrrolidine ring. Phenylenediamines react with aqueous succinaldehyde in the presence of $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$, at room temperature under atmospheric pressure of carbon monoxide to give the corresponding pyrrolidines in moderate yields. In these reactions, the molar ratio of 1.0:1.0:1.0 of the ferrate-succinaldehydephenylenediamine system gave one pyrrolidine ring, and the case of 1.0:2.0:1.0 gave two pyrrolidine rings, selectively.

서 론

N-치환 피롤리딘과 그 유도체의 합성은 오래전부터 알려져 왔으나 대상이 한정되어 있었다. 예를 들면 Schlinck¹는 과량의 피롤리딘과 염화벤질을 반응시켜 N-벤질피롤리딘을 처음 합성하였으나 수득률이 대단히 낮았다. Zelinsky² 등은 160°C로 가열된 팔라듐 촉매 위에 N-메틸피롤리딘 증기를 통과시키는 촉매수소화법으로 N-메틸피롤리딘을 얻었다. Craig³는 테트라메틸렌클로라이드와 과량의 아닐린을 촉매없이 100°C에서 반응시켜 N-페닐피롤리딘을 얻었으나 부반응으로 인한 정제방법에 문제가 많았다.

Coleman⁴ 등은 디-n-부틸아민을 염소화시켜 클로로아민으로 만들고 다시 황산으로 추출하여 N-n-부틸피롤리딘을 합성하였다. Nelson⁵ 등은 환원시약인 나트륨시아노보레이트(NaBH_3CN)을 사용하여 아세트니트릴 용매내에서 N-아미노피롤리딘과 숙신알데히드를 반응시켜 1,1'-피롤리딘피롤리딘을 합성하였으나 수득률은 대단히 낮았다. 근래에 사카르보닐 철산염, $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$ 이 온화한 조건하에서 선택적 환원시약임이 밝혀져 니트로기⁶ 엔아민⁸ α, β -불포화 카르보닐화합물⁹ 할로알칸¹⁰ 에폭시화합물¹¹ 황화합물¹² 등의 관능기가 환원됨도 보고되었다. 본 연구

팀은 이 환원시약을 이용한 유기아지드의 아미노화¹³ N-헤테로고리인 피페리딘¹⁴ 피롤리딘¹⁵ 및 과수소아제핀¹⁶의 유도체합성을 최근에 보고하였다. 더욱 관심을 가지는 것은 이 환원시약을 이용한 페닐렌디아민과 숙신알데히드로부터 디피롤리디노벤젠 유도체를 선택적으로 합성할 수 있음을 검토하였다.

실 험

시약 및 기기. 오카르보닐철($\text{Fe}(\text{CO})_5$), 각종 페닐렌디아민 2,5-디메톡시테트라히드로푸란 등은 Aldrich Chemical사에서 구입하였고, 일산화탄소 수산화칼륨, 용매인 에탄올도 구입하여 사용하였다.

생성물의 확인은 Varian EM-360 spectrometer (60 MHz) 및 Bruker Spectrometer(300 MHz)로써 ^1H -NMR 스펙트럼을 얻었고 적외선분석은 JASCO A-202 double beam spectrophotometer로써 행하였다. ^{13}C -NMR은 JEOL pulsed Fourier Transform Spectrometer(25.05 MHz) 및 Bruker를 사용하였으며 Mass spectrometer는 A.E.F Ms 902 Spectrometer로 행하였다. 원소분석은 경도대학 미량분석센터에서 행하였다. 반응의 거동은 Shimadzu GC-3BT로써 확인하였으며 용점측정은 Yamato 용점장치를 사용하였다.

사카르보닐 철산염의 합성. 이미 보고한 모본⁶에 따라 합성하여 사용하였다.

사카르보닐 철산염을 이용한 페닐렌디아민과 숙신알데히드와의 반응. 삼방향코크 자석장치 및 고무마개를 장치한 50 ml의 삼각플라스크에 물 5 ml와 황산 두 방울을 넣은 후 아르곤으로 반응기의 공기를 치환시켰다. 여기에 1개의 피롤리딘고리의 합성은 2,5-디메톡시테트라히드로푸란 3 ml(25 mmol)을 그리고 두 개의 피롤리딘고리의 합성은 6 ml(50 mmol)의 2,5-디메톡시테트라히드로푸란을 주입하여 실온에서 3시간 정도 반응시켜 수용성 숙신알데히드를 합성하였다. 이렇게 합성한 숙신알데히드는 그대로 사용하였다.







일산화탄소가 충전된 반응기에 미리 합성한 사카르보닐 철산염 용액 중에 먼저 페닐렌디아민(22 mmol)을 에탄올(5 ml)에 용해시켜 반응기에 주입하고 다음 수용성 숙신알데히드를 24 mmol 내지는 50 mmol을 10여분간에 주입한 후 실온에서 일산화

탄소의 흡수가 끝날 때까지 반응시켰다. 반응종료 후 이 반응액을 삼각플라스크에 옮겨 공기 중에 노출시키던 철 착물이 산화되어 투명한 용액이 되며 용매를 제거하고 TLC로 분리하여 생성물을 ^1H , ^{13}C -NMR IR Mass 원소분석 등으로 확인할 수 있었다.

결과 및 고찰

2,5-디메톡시테트라히드로푸란을 가수분해하여 만든 숙신알데히드와 각종 페닐렌디아민을 사카르보닐 철산염 존재하에 일산화탄소 분위기 실온에서 반응시키면, 반응물질의 몰비에 따라 대응하는 N-(아미노케닐)피롤리딘 및 디피롤리디노벤젠 유도체를 선택적으로 합성할 수 있었고 그 결과는 Table 1에 나타내었다. Table 1에 나타낸 바와 같이 N-(아미노케닐) 피롤리딘이 디피롤리디노벤젠 유도체보다 수득률이 낮았다. 파라-페닐렌디아민을 사용하였을 경우는 오르토나 메타-페닐렌디아민보다 수득률이 낮았다. 이것은 입체장애 효과만을 고려했을 때 기대되는 결과와는 반대를 보여 주었다. 그 이유는 파라-페닐렌디아민은 오르토나 메타-페닐렌디아민보다 염기도¹⁷가 훨씬 크기 때문에 숙신알데히드가 첨가되자마자 알데히드의 카르보닐에 공격하여 축합반응이 일어나 고리화반응보다는 환원적 아미노화반응이 경쟁적으로 일어난 결과로 추측되어진다. 이를 증명하는 현상은 파라-페닐렌디아민은 오르토나 메타-페닐렌디아민보다 숙신알데히드를 가했을 때 반응속도가 훨씬 빨랐으며 동시에 일산화탄소의 흡수가 일어나는 것으로도 뒷받침되며 또한 타르성 물질이 많음도 같은 결과로 볼 수 있다. 오르토나 메타-N-(아미노케닐)피롤리딘 유도체보다 파라-N-(아미노케닐)피롤리딘의 수득률이 낮은 이유는 입체장애 효과로는 설명할 수 없다. 일산화탄소의 흡수량과 수득률과는 대략적으로 비례관계가 성립함이 알려졌으나¹⁸ 본 연구에서는 상당히 벗어났다. 이것은 일산화탄소의 흡수량이 많으면 반응이 활발히 진행되는 데 이 반응은 고리형성 반응과 환원적 아미노화반응이 경쟁적으로 일어나기 때문에 일산화탄소의 흡수량이 많으면 상대적으로 고리형 물질이 줄어드는 반면 타르성 물질의 생성이 증가하는 사실로서 일산화탄소의 흡수량을 설명할 수 있다. 반응이 진행되는 동안 일산화탄소의 흡수가 수반되는

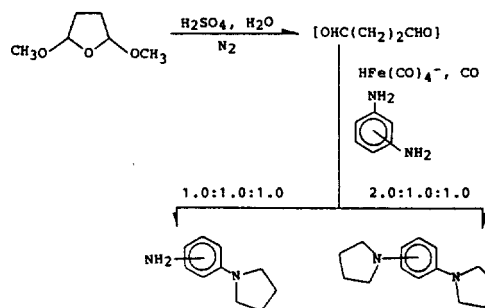
Table 1. Facile synthesis of pyrrolidinobenzenes from succinaldehyde and phenylenediamines using $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$ ^a

Exp. No.	Product	CO ^b absorbed	Yield (%) ^c	Spectroscopic Data
1		1.7	42	¹ H-NMR(CCl_4): δ 6.85(s, 4H, Ar), 3.10(m, 8H, 4CH ₂), 1.78(m, 8H, 4CH ₂). ¹³ C-NMR(CDCl_3): δ 24.20(4CH ₂), 49.00(N(CH ₂) ₂), 116.30(2CH), 120.10(2CH), 142.00(2C). Anal. Found: C, 77.70, H, 9.30, N, 13.00. Calcd for C ₁₄ H ₂₀ N ₂ : C, 77.78, H, 9.26, N, 12.96. MS(m/e): 216(M ⁺).
2		2.4	19	¹ H-NMR(CCl_4): δ 6.66(m, 4H, Ar), 3.68, (s, 2H, -NH ₂), 2.90(m, 4H, 2CH ₂), 1.85(m, 4H, 2CH ₂). IR(neat): 3460-3470cm ⁻¹ (ν-NH ₂). MS(m/e): 162(M ⁺).
3		1.8	75	¹ H-NMR(CCl_4): δ 5.66-7.23(m, 4H, Ar), 3.33(m, 8H, 4CH ₂), 2.00(m, 8H, 4CH ₂).
4		2.1	21	¹ H-NMR(CCl_4): δ 5.66-7.01(m, 4H, Ar), 3.18(s, 2H, NH ₂), 2.85(m, 4H, 2CH ₂), 1.20(m, 4H, 2CH ₂). IR(neat): 3466-3372cm ⁻¹ (ν-NH ₂).
5		2.3	43	¹ H-NMR(CCl_4): δ 6.31-7.50(m, 4H, Ar), 3.31(m, 8H, 4CH ₂), 2.10(m, 8H, 4CH ₂).
6		2.5	16	¹ H-NMR(CCl_4): δ 6.21-7.20(m, 4H, Ar), 3.38(s, 2H, NH ₂), 2.98(m, 4H, 2CH ₂), 1.68(m, 4H, 2CH ₂). IR(neat): 3458-3370cm ⁻¹ (ν-NH ₂).

^aMolar ratio: Phenylenediamine/Succinaldehyde/ $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$ = 22 mmol/25 mmol/22 mmol; Exp. Nos.; 2, 4 and 6. Selectivities of N-(aminophenyl) pyrrolidines: 82-95%. Molar ratio: Phenylenediamine/Succinaldehyde/ $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$ = 22 mmol/50 mmol/22 mmol; Exp. Nos.; 1, 3 and 5. Selectivities of Dipyrrolidinobenzenes: 90-94%. ^bMol/mol $\text{KHFe}(\text{CO})_4^-$. ^cIsolated yield.

이유는 반응용액 중의 전이금속에 일산화탄소가 배워되고 수산화이온 및 물이 친핵공격을 하여 탈탄산가스화가 일어나서 금속수소결합이 형성되어 환원력이 증가하기 때문일 것이다¹⁸. 이들의 반응은 발열적이며 반응액은 담황색으로부터 적갈색으로 변하고 3~4시간 지나면 용액의 점도가 증가되며 이 때는 에탄올을 가하여 용액을 희석시켜 교반을 계속시킨다. 이 점도의 증가는 Schiff 염기의 반응 중간체의 형성에 기인하는 현상으로 추정된다. 반응의 Scheme 1은 아래와 같다.

또, 이들 반응은 반응물질의 몰비에 따라 N-(아미노페닐)피롤리딘 및 디피롤리디노벤젠 유도체를 비교적 괜찮은 수득률로 얻을 수 있었다. 숙신알데히드와 페닐렌디아민의 몰비를 1.0 : 1.0으로 반응시켰을 때는 오르토-, 메타 및 파라-N-(아미노페닐)피롤리딘을 82~90% 범위의 선택성을 주었으며 몰비를 2.0 : 1.0으로 반응시켰을 때는 디피롤리디노벤



Scheme 1

젠 유도체가 90~94%의 선택성으로 얻어졌다. 예를 들면 몰비를 2.0 : 1.0으로 반응시켰을 때는 N-(아미노페닐) 피롤리딘/디피롤리디노벤젠이 선택적으로 생성됨을 GC의 면적비로도 알 수 있었다(Fig. 1).

얻어진 생성물 중에서 N-(2-아미노페닐)피롤리딘의 ¹H-NMR 스펙트럼을 Fig. 2에 나타내었다. 피롤리딘고리 중 질소에 인접하지 않은 두 개의 -CH₂

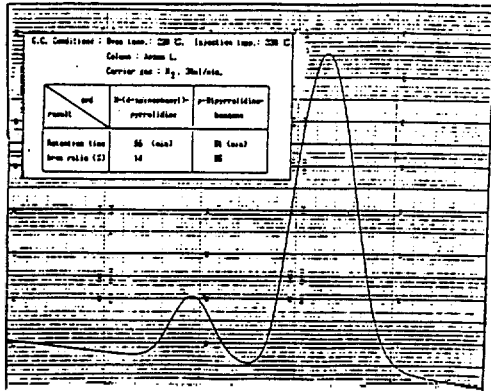


Fig. 1. GC chromatogram of *p*-dipyrrolidinobenzene and *N*-(4-aminophenyl) pyrrolidine.

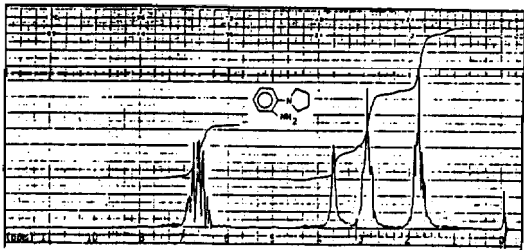


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) spectrum of *N*-(2-aminophenyl) pyrrolidine.

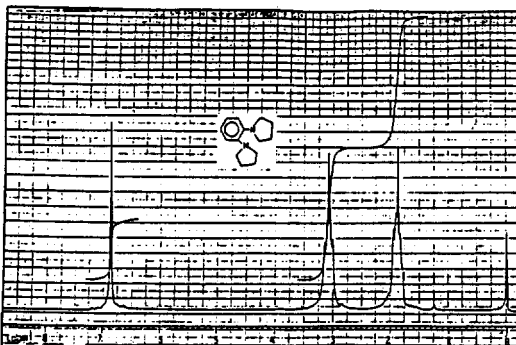


Fig. 3. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz) spectrum of *o*-dipyrrolidinobenzene.

기의 화학이동은 1.85 ppm 인접한 $-\text{CH}_2$ 는 2.92 ppm, $-\text{NH}_2$ 는 3.68 ppm, 벤젠고리는 6.66 ppm에 나타났다. IR 스펙트럼에서는 $3460\sim 3370\text{ cm}^{-1}$ 에 $-\text{NH}_2$ 의 흡수 피크가 나타났다(Fig. 2).

그리고 오르토-디피롤리디노벤젠의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3에서 나타낸

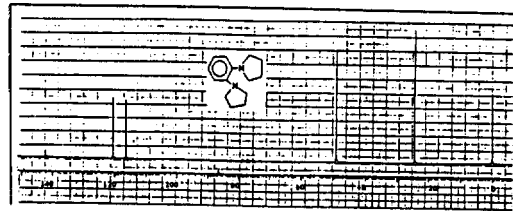


Fig. 4. Proton decoupled $^{13}\text{C-NMR}$ (80 MHz) spectrum of *o*-dipyrrolidinobenzene.

바와 같이 피롤리딘고리에서 질소에 인접하지 않는 $-\text{CH}_2$ 의 화학이동은 1.85 ppm 인접한 $-\text{CH}_2$ 는 3.10 ppm 벤젠고리는 6.89 ppm에 나타났다(Table 3). 이 구조를 더욱 분명히 확인하기 위하여 proton-decoupled $^{13}\text{C-NMR}$ 을 Fig. 4에 나타내었다. 피롤리딘고리 중에서 질소에 인접하지 않은 탄소의 화학이동은 24.20 ppm 인접한 탄소는 49.00 ppm 벤젠고리의 탄소는 각각 116.30, 120.10, 142.00 ppm에 나타났다. 이러한 결과로부터 생성물의 구조가 오르토-디피롤리디노벤젠임을 알 수 있었다.

본 연구는 유기반응연구센터-한국과학재단(893-0306-006-2)의 지원에 의해 이루어졌음에 감사한다.

인용문헌

1. D. E. Schlink, *Ber.*, **32**, 952 (1899).
2. N. D. Zelinsky and I. K. Iuriev, *ibid.*, **62**, 2589 (1929).
3. L. C. Craig and R. M. Hixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 804 (1930).
4. G. H. Coleman, G. Nichols, and T. F. Martens, *Synth. Coll.*, Vol. III, John Wiley & Sons, pp.159-163 (1955).
5. S. F. Nelson and G. R. Wiesman, *Tetrahedron Lett.*, 2321 (1973).
6. P. Krumholz and H. M. Stettiner, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3035 (1949).
7. Y. Watanabe, T. Mitsudo, M. Yamashita, and Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 1478 (1975).
8. Y. Takegami, Y. Watanabe, I. Kanaya, T. Mitusudo, and H. Masada, *ibid.*, **48**, 1506 (1975).
9. R. Noyori, I. Umeda, and T. Ishigami, *J. Org. Chem.*, **37**, 1542 (1972).
10. H. Masada, M. Mizuno, S. Suga, Y. Watanabe, and Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 3824 (1970).

11. H. Alper, *J. Org. Chem.*, **41**, 3611 (1976).
12. H. Alper, *ibid.*, **41**, 806 (1976).
13. S. C. Shim and K. N. Choi, *Tetrahedron Lett.*, 3277 (1985).
14. Y. Watanabe, S. C. Shim, T. Mitsudo, M. Yamashita, and Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 2302 (1976).
15. S. C. Shim, K. T. Huh, and W. H. Park, *Tetrahedron*, **42**, 259 (1986).
16. S. C. Shim, K. D. Kim, C. H. Doh, T. J. Kim, and H. K. Lee, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 1383 (1988).
17. R. T. Morrison and R. N. Boyd, *Organic Chemistry*, 4th ed., pp.914-918, 1983.
18. Y. Watanabe, S. C. Shim, T. Mitsudo, M. Yamashita, and Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1378 (1976).