

Pyrrole 유도체와 Dimethyl Acetylenedicarboxylate의 반응에서 초음파 효과

金聖男 · 韓秉熙*

충남대학교 자연과학대학 화학과

(1993. 11. 22 접수)

The Effect of Ultrasonic Waves on the Reaction of Pyrroles with Dimethyl Acetylenedicarboxylate

Sung Nam Kim and Byung Hee Han*

Department of Chemistry, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea

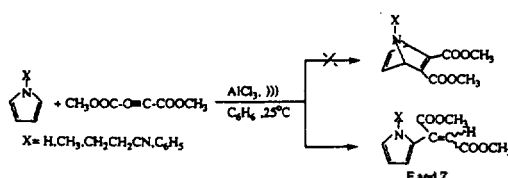
(Received November 22, 1993)

초음파를 이용한 새로운 유기반응법은 가열, 교반반응과는 큰 차이가 있어 최근 10여년 동안 이에 관한 연구가 급격히 증가하고 있으며 특히 nitro-*unactivated alkenes*^{1c}, benzoquinone-vinylcyclohexene^{1d}, *d*-xylylene-enone^{1e-f}, *o*-quinone-diene^{1g}, 등과 같은 초음파적 [4+2] 고리부가반응에 관한 연구보고도 있다. 이와 같이 유기 초음파 반응에 관한 연구가 활발한 이유는 초음파가 매질인 유기반응 용액을 투과할 때 cavitation에 의하여 순간적으로 발생하는 고온, 고압을 이용함으로써 가열이 필요없이 부반응을 줄이고 반응시간을 단축시킬 수 있는 장점이 있기 때문이다^{1a,2}. 초음파를 투과시키는 방법으로 초음파 세척기를 그대로 사용하였으나 최근 본 연구자는 초음파 발전자를 직접 반응용기에 강력 접촉체로 부착시킨 이상적인 초음파 유기반응기³를 고안 제작 사용하고 있는데 종래의 초음파 세척기나 Suslick의 probe형 반응기구의 단점⁴을 보완시킨 것이 특징이다.

본 연구는 새로운 초음파 반응용기를 이용하여 pyrrole 및 그 유도체와 dimethyl acetylenedicarboxylate와의 반응을 실시하여 예상되는 Michael 부가반응과 [4+2] 고리화 부가반응인 Diels-Alder 반응 중 어느 반응이 일어나는가를 조사 연구하고 그 결과를 교반반응과 비교하여 보았다.

N-substituted pyrrole과 dimethyl acetylenedicarboxylate(DMAD)과 촉매량의 AlCl₃을 벤젠 용매하

에서 초음파 반응을 시켰을 때 Michael 형태의 부가반응만이 일어나고 Diels-Alder형의 반응생성물은 없었다.



초음파 반응의 경우 단지 수율이 교반반응에 비하여 증가할 뿐이었고 E/Z 비율도 큰 차이가 없음을 관찰할 수 있었는데 그 결과를 정리하여 보면 Table 1과 같다.

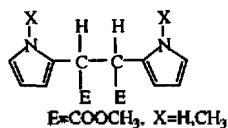
Pyrrole 자체가 방향성을 가지고 있음에도 불구하고 Michael 형태의 부가반응을 하는 것은 이미 보고된 논문⁵에서도 관찰된 바 있다. Pyrrole의 경우, 같은 반응을 AlCl₃을 가하지 않고 초음파 반응을 4 시간 동안 반응시킨 결과 단지 5%의 생성물만이 생성되었고 대부분 출발물질을 회수할 수 있었다. 특히 pyrrole 질소 위치의 치환기에 의한 입체적 장애에 따른 이성체 생성의 선택성을 초음파 반응시에 나타나는가를 관찰하였는데 Table 1에서 보는 바와 같이 초음파가 치환기 효과에 거의 영향을 받지 않음을 알 수 있었다.

Table 1. Reaction of pyrrole derivatives with dimethyl acetylenedicarboxylate(DMAD) under ultrasonic irradiation (A)^a in comparison with stirring (B)

Pyrrole derivatives run	Condition ^b (reaction time, hr)	Products	
		E	Z
1	H A(4)	20	5
	B(10) ^c	8	6
2	CH ₃ A(2)	41	40
	B(6) ^c	17	13
3	CH ₂ CH ₂ CN A(3)	21	38
	B(10)	3	2
4	Ph A(4)	41	53
	B(24)	36	37

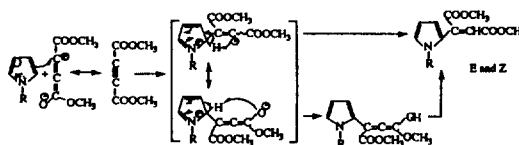
^a110 volt and 1 ampere on the ultrasonic generator were used during sonication. ^bReaction condition: A; 0.01 mole of pyrrole derivatives, 0.01 mole of DMAD, 0.001 mole of AlCl₃ were added in 10 ml of dry benzene and the mixture was irradiated by Han's cup³ under nitrogen, B: Same reaction mixture was stirred under nitrogen. ^cDimethyl 2,3-bis(pyrrol-2-yl)butanedioate was also formed in 6% yield. ^dDimethyl [2,3-bis(1-methyl)pyrrol-2-yl]butanedioate was also formed in 18% yield.

그러나 Pyrrole과 N-Methylpyrrole이 DMAD와의 교반반응(run 1~2)에서는 초음파 반응에서는 생성되지 않는 dimethyl 2,3-bis(pyrrol-2-yl)butanedioate가 6%(run 1), dimethyl[2,3-bis(1-methyl)pyrrol-2-yl]butanedioate가 18%(run 2) 얻을 수 있었으나 phenylpyrrole, cyanoethylpyrrole과 같은 치환기를 갖는 유도체들에서는 이와 같은 dipyrrolyl 물질을 얻을 수 없었는데 이는 입체적 장애에 의한 영향으로 생각된다.



이러한 이성체의 생성비율(run 1~4)은 pyrrole 유도체와 DMAD의 반응비율을 달리하여도 생성물 질이나 수율 또는 이성체의 비율이 거의 변화가 없었다. Pyrrole(run 1)보다 입체적 장애 효과가 큰데도 불구하고 N-methylpyrrole(run 2)의 수율이 높은

것으로 보아 전자주개 효과가 관여하는 반응경로를 제안해 보면 다음과 같다.



따라서 N-methylpyrrole의 경우 양이온의 안정화에 기여도가 입체적 장애보다 더 중요한 역할을 하는 것으로 예측되며 이러한 경향은 이와 관련된 연구 내용⁵과도 합치됨을 알 수 있다. 각 반응생성물(run 1~4) 또한 DMAD와 Diels-Alder 형태의 고리화반응을 할 수 있으나⁶ 이러한 반응은 이 조건 하에서는 진행되지 않았다. 각 반응에서의 두 이성체는 silica gel column chromatography를 이용하여 분리할 수 있었으며 주로 GC/MS, NMR로 생성물을 확인하였다.

GC에서의 두 peak를 질량분석기로 분석해 본 결과 분자량과 fragment pattern이 동일함을 확인하였고 NMR에서 E 화합물일 경우 double bond의 수소가 Z-화합물일 때보다 약 1 ppm 정도 down-field에서 단일선으로 나타나 이성체 구조를 확인할 수 있었다. 한편 montmorillonite(K 10)-Fe⁺³ 촉매 하에서⁷ cyclohexadiene과 maleic anhydride의 초음파 반응에서는 한 시간만에 85%의 [4+2] 고리부가반응물을 얻을 수 있었으며 endo/exo 비율이 88/11로 교반반응에서의 경우 65%의 고리부가반응물에 이성체 비율이 80/20로서 큰 차이는 없었다. Furan을 이용한 다양한 조건하에서의 초음파적 Diels-Alder 반응에 관한 연구가 현재 진행 중이며 초음파 조건하에서 이성체의 선택적 합성법을 개발 중이다.

실 험

Benzene은 단순 증류한 후 sodium 존재하에서 증류장치를 통하여 질소하에서 취하여 사용하였고 methylene chloride는 P₂O₅ 존재하에서 증류하여 사용하였다. 연구에 사용한 시약은 Aldrich 제품을 정제없이 그대로 사용하였다.

GLC는 Varian 3300 Model로 column은 3% OV-101(Chromosob W-HP, 80/100, 50 cm, 1/8 inch, 50

cm) 혹은 10% Carbowax 20M(Chromosorb W-HP, 80/100, 2 m×1/8 inch)을 사용하였다. Column chromatography는 silica-gel(Merck 7734, 70~230 mesh ASTM)이고 전개용매로는 hexane-ethylacetate(7:3, v/v)를 사용하였다.

¹H-NMR은 Bruker AC 80 Model로 CDCl₃를 용매로, tetramethylsilane(TMS)를 기준물질로 사용하였다. GC/MS Data는 Hewlett Packard(5890)로 dimethylpolysiloxane(0.2 mm, dia.×25 m) capillary column을 사용하였다. IR은 JASCO A-1 model을 이용하여 KBr disk법으로 측정하였다.

초음파 반응에 사용한 Han's cup³은 28 kHz 진동자 두 개를 강력 epoxy 수지 접착제를 이용하여 반응컵을 부착시켰다. 반응컵은 pyrex 유리제품으로 4×4 cm 크기 밑바닥을 진동자에 부착하기 전 sand paper 및 miller을 이용하여 깎은 후 강력접착제로 부착하여 열처리하지 않고 5일 방치한 후 굳게 한 다음 반응컵 목 부분에 충격을 흡수할 수 있는 고무줄 또는 septa로 감아 초음파에 견딜 수 있게 하였다.

초음파 반응시 온도는 냉각수를 흘려줌으로서 조절하였고 intensity는 반응기에 연결된 generator의 암페어와 이때 연결된 자동전압 조절기의 전압으로부터 알 수 있다(110 volt×1 ampere).

1-β-Cyanoethyl pyrrole의 합성

등근바닥 플라스크에 무수 THF 70 ml를 넣고 pyrrole(6.7 g, 0.1 mole), acrylonitrile(5.3 g, 0.1 mole)과 KO₂(7.1 g, 0.15 mole)를 넣은 후 5시간 동안 교반시킨다. 반응이 끝난 후 silica gel short column으로 KO₂를 제거하였다. Vacuum distillation으로 분리하여 생성물(7.8 g, 65%)을 얻었으며 NMR로 구조를 확인하였다.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 6.8(m, 2H), 6.3(m, 2H), 4.3(t, 2H), 2.7(t, 2H).

AlCl₃ 존재하에서 pyrrole 유도체와 dimethyl acetylendicarboxylate(DMAD)와의 초음파 및 교반반응. 잘 건조된 플라스크에 벤젠 10 ml, pyrrole 유도체 0.01 mole, DMAD 0.01 mole과 AlCl₃ 0.001 mole을 넣고 3~24 h 동안 교반시켜 주거나, 1~5 h 정도 초음파를 조사하였다. 반응 후 차가운 얼음물 10 ml를 가하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 추출액을

CaCl₂로 처리 여과한 후에 용매를 감압 증발시켜 제거하였다. 이렇게 하여 얻은 생성물을 silica gel (70~230 mesh)을 충전시킨 column을 이용하여 분리하였는데 전개용매는 hexane:ethylacetate(7:3, v/v)을 사용하였으며 E-화합물과 Z-화합물과 순서(TLC R_f E:0.5, Z:0.4)로 분리되며 GC/MS, NMR로 구조를 확인하였다.

한편 잘 건조된 플라스크에 무수 EtOH 10 ml, pyrrole 유도체 0.01 mole, DMAD 0.01 mole을 넣고 환류 또는 초음파 반응을 병행하여 실시한 후 시간별로 GC로 반응경과를 확인하였고 이와 같은 방법으로 분리하여 GC/MS, NMR과 IR로 구분 확인하였다.

Dimethyl (E)-pyrrol-2-yl-2-butenediote. IR (KBr) cm⁻¹: 3260(N-H), 2890(C-H), 1730 and 1695(C=O), 1600(C=C), 1100(C-O); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.7(s, 3H), 3.9(s, 3H), 5.9(s, 1H), 6.3(m, 1H), 6.7(m, 1H), 7.0(m, 1H), 12.7(broad s, 1H); GC-MS m/z(relative intensity) 209(M⁺, 100), 177(47), 150(13), 118(36), 91(66), 77(8), 63(13), 44(8).

Dimethyl (Z)-pyrrol-2-yl-2-butenediote. IR (KBr) cm⁻¹: 3300(N-H), 2985(C-H), 1735 and 1695(C=O), 1600(C=C), 1170(C-O); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.8(s, 3H), 4.0(s, 3H), 6.0(s, 1H), 6.2(m, 1H), 6.4(m, 1H), 6.9(m, 1H), 10.0(broad s, 1H); GC-MS m/z 209(M⁺, 100), 177(47), 150(47), 118(38), 91(77), 77(11), 64(13), 44(23).

Dimethyl-2,3-bis(pyrrole-2-yl)butanediote. IR (KBr) cm⁻¹: 3260(N-H), 2975(C-H), 1750(C=O), 1150(C-O), 1130(C-N); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.8(s, 2H), 6.8(m, 2H), 6.3~6.0(m, 4H), 3.8(s, 3H), 3.7(s, 3H), 3.4(s, 2H); MS m/z 276(M⁺, 26), 217(100), 185(38), 157(9), 143(20), 94(28), 65(6), 44(33).

Dimethyl (E)-[1-(methyl)pyrrole-2-yl]-2-butenediote. IR(KBr) cm⁻¹: 2950(C-H), 1720 and 1690(C=O), 1590(C=C), 1300(C-N), 1150(C-O); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.0(s, 1H), 6.7(m, 1H), 6.2(m, 2H), 3.8(s, 3H), 3.7(s, 3H), 3.5(s, 3H); MS m/z 223(M⁺, 100), 192(12), 164(87), 134(14), 108(29), 105(53), 75(26), 59(13), 42(15)

Dimethyl (Z)-[1-(methyl)pyrrole-2-yl]-2-bute-

nedioate. IR(KBr) cm^{-1} : 2950(C-H), 1720 and 1685(C=O), 1600(C=C), 1300(C-N), 1150(C-O); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.8(m, 1H), 6.4(m, 1H), 6.2(m, 1H), 6.0(s, 1H), 3.9(s, 3H), 3.8(s, 3H); MS m/z 223(M^+ , 100), 192(12), 164(46), 134(6), 108(13), 105(26), 75(13), 59(13), 42(32)

Dimethyl-[2,3-bis(1-methylpyrrol-2-yl)]butanedioate. IR(KBr) cm^{-1} : 2985(C-H), 1725(C=O), 1550(C=C), 1300(C-N), 1150(C-O); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.5(m, 2H), 6.2~6.0(m, 4H), 3.8(s, 3H), 3.7(s, 3H), 3.5(s, 2H), 3.0(s, 6H); MS m/z 304(M^+ , 100), 273(15), 245(45), 213(15), 185(25), 171(14), 144(13), 108(13), 77(13), 42(38).

Dimethyl (E)-[1-(β -cyanoethyl)pyrrol-2-yl]-2-butenedioate. IR(KBr) cm^{-1} : 2900(C-H), 2300(C \equiv N), 1720 and 1700(C=O), 1550(C=C), 1300(C-N), 1150(C-O); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.2(s, 1H), 6.8(m, 1H), 6.3~6.1(m, 2H), 4.1(t, 2H), 3.8(s, 3H), 3.6(s, 3H), 2.7(t, 2H); MS m/z 262(M^+ , 100), 203(74), 171(47), 151(22), 143(44), 119(24), 104(89), 78(28), 42(66)

Dimethyl (Z)-[1-(β -cyanoethyl)pyrrol-2-yl]-2-butenedioate. IR(KBr) cm^{-1} : 2950(C-H), 2250(C \equiv N), 1715 and 1685(C=O), 1550(C=C), 1300(C-N), 1150(C-O); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.9(m, 1H), 6.5(m, 1H), 6.3(m, 1H), 6.0(s, 1H), 4.3(t, 2H), 3.8(s, 3H), 3.7(s, 3H), 2.7(t, 2H); MS m/z 262(M^+ , 100), 203(69), 171(48), 151(22), 143(45), 119(24), 104(52), 78(28), 42(66).

Dimethyl (E)-[1-(phenyl)pyrrol-2-yl]-2-butenedioate. IR(KBr) cm^{-1} : 2950(C-H), 1715 and 1690(C=O), 1625, 1585(C=C), 1300(C-N), 1100(C-O); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.4(m, 5H), 7.1(m, 1H), 6.9(s, 1H), 6.4~6.5(m, 2H), 3.7(s, 3H), 3.5(s, 3H); MS m/z 285(M^+ , 25), 254(6), 225(100), 194(51), 167(74), 139(14), 115(8), 77(17), 51(13).

Dimethyl (Z)-[1-(phenyl)pyrrol-2-yl]-2-butenedioate. IR(KBr) cm^{-1} : 2950(C-H), 1715 and 1695(C=O), 1625, 1585(C=C), 1300(C-N), 1100(C-O); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.4~7.5(m, 5H), 7.0(m, 1H), 6.6(m, 1H), 6.4(m, 1H), 5.3(s, 1H), 3.8(s, 3H), 3.6(s,

3H); MS m/z 285(M^+ , 21), 254(8), 225(100), 194(53), 194(53), 167(68), 139(13), 115(6), 77(14), 51(11).

본 연구는 한국과학재단의 일반기초연구(과제번호 911-0302-028-1) 자원에 의하여 이루어 졌으며 이에 깊은 감사드린다.

인 용 문 헌

- (a) For reviews of ultrasonic induced organic reaction, see: Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luché, J. L. *Synthesis* **1989**, 787 and 235 references cited therein; (b) Ley, S. V.; Low, C. M. *Ultrasound in Synthesis*; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 1989; p 1 and 282 references up to 1989 cited therein; (c) Bor-thakur, D. R.; Sanhu, J. S. *Chem. Commun.* **1988**, 1444; (d) Lee, J.; Mei, H. S.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5008; (e) Han, B. H.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 751; (f) Chew, E.; Ferrier, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 911; (g) Lee, J.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4995; (h) Jang, D. G.; Han, B. H. *J. Kor. Chem. Soc.* **1991**, 35, 179; (i) Lim, C. L.; Han, B. H. *ibid.* **1991**, 35, 762; (j) Lee, J.; Li, J. H.; Oya, S.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5301; (k) Chou, T. S.; Chang, S. Y. *ibid.* **1992**, 57, 5015; (l) Bertam, A. K.; Liu, M. T. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 469; (m) Vador, J. A. R. Sa.; Melo, M. L. S.; Neves, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(2), 357.
- (a) Mason, T. J.; Lorimer, J. P. *Sonochemistry—Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry*, Ellis Horwood Limited, Chichester: West Sussex, England, 1988; p 64; (b) Suslick, K. S. *Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects*; VCH: Weinheim, 1988; (c) Mason, T. J. *Advances in Sonochemistry*; Jai Press Ltd.: London, England, 1990; Vol. 1, p 7.
- Han, B. H.; Shin, D. H.; Jang, D. G.; Kim, S. N. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1990**, 11, 157.
- (a) 제척을 위한 초음파 기기를 그대로 초음파 반응에 사용하며 수조의 물을 매질로 하고 물 위에 반응용기를 장치한다. 수조 밑에 부착된 발진자로부터 발생한 초음파는 매질인 물을 통과하여 반응용기에 전달되기 때문에 전달과정에서 약해지며 따라서 cavitation 현상도 현저하게 감소된다. (b) 반응용액에 직접 투과시킬 수 있는 장점이 있으나 probe tip으

- 로부터 미세한 금속분말이 떨어져 반응용액에 들어감(throwing effect)으로 인하여 부반응을 야기시킬 수 있는 단점이 있다.
5. (a) Lee, C. L.; Kim, S. J.; Hahn, C. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1692; (b) Jones, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press: New York, U. S. A., 1977, p 259.
6. (a) Noland, W. E.; Kim, K. J.; Lee, C. K.; Bae, S. K.; Hahn, C. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4582; (b) Noland, W. E.; Lee, C. K.; Bae, S. K.; Chung, B. Y.; Hahn, C. S.; Kim, K. J. *ibid.* **1983**, *48*, 2488.
7. Laszlo, P.; Lucchetti, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1567.