

## 가스크로마토그래피 분석을 통한 $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오로알칸의 효율적 합성

柳 顯 鉉

동국대학교 화학과  
(1994. 10. 25 접수)

### Effective Synthesis of $\alpha$ -Bromo- $\omega$ -fluoroalkane with Analysis of Gas-chromatography

Kook Hyun Yu

Department of Chemistry, Dongguk University, Seoul 100-715, Korea  
(Received October 25, 1994)

**요 약.** 디브로모알칸, AgF 및 tetrabutylammoniumbromide(TBABr)를 acetonitrile 용매하에서 82°C에서 20분간 반응시켜 19~55%의 수율로  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오로알칸을 합성하였다. 반응 조건은 가스 크로마토 그래피를 이용하여 조절하였으며, 반응 생성물인  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오로알칸, 디플루오로알칸, 플루오로알켄 및 브로모알켄을  $^1\text{H}$  NMR 및  $^{19}\text{F}$  NMR로 확인하였다.

**ABSTRACT.**  $\alpha$ -Bromo- $\omega$ -fluoroalkanes are synthesized in 19~55% yields from the reactions of dibromoalkanes with AgF and TBABr in acetonitrile at 82°C for 20 minutes. The reaction is monitored with gas-chromatography.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{19}\text{F}$  NMR-Spectrometer are used for identification of  $\alpha$ -bromo- $\omega$ -fluoroalkane, difluoroalkane, fluoroalkene and bromoalkene.

### 서 론

$\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오로알칸은 플루오로알킬 화합물을 합성하는데 출발물질로 사용되고 있으며 플루오로알킬 첨가반응 및 치환반응에 많이 이용되고 있다. 플루오로알킬 화합물의 합성에 대해 많은 방법들이 발표되어 있다.<sup>1~8</sup>

Metalfluoride를 이용하는 방법은 가장 오래된 방법으로 현재에도 많이 이용되는데 이때에 이용되는 금속으로는 알칼리금속으로부터 전이금속에 이르기까지 여러 종류 금속이 이용되고 있다.<sup>9~11</sup> 많은 경우 metalfluoride만을 사용하기보다는 상전이 촉매인 tetraalkylammonium염,<sup>12~14</sup> 왕관형 에테르,<sup>15</sup> aminopoly ether,<sup>16</sup> 등을 함께 사용하여 fluoride의 활성을 증가시켜 플루오로 화합물을 합성하였다. Yagupol'skii<sup>17</sup>는 유기 metalfluoride, Zupan<sup>18</sup>는 폴리머 fluoride를 이용하여 benzodifluoride와 1-디플루오로-2-페닐프로판을 합성하였다. 이때 fluoride의

반응성은 금속에 치환된 유기물의 종류 및 폴리머의 종류 등에 의해 현저히 달라진다.

Fluoride는 치환반응 외에도 fluoride의 염기적 성질을 이용한 제거반응과 축합반응의 촉매로 많이 이용되고 있다. 브로모알칸이나 디브로모알칸으로부터 알켄이나 알킨의 합성, Michael 또는 aldol 축합 등에 KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 촉매가 이용되었다.<sup>19,20</sup> 이와 같이 fluoride를 이용한 반응에서는 치환반응과 제거 혹은 축합반응이 경쟁적으로 일어난다.

$\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오로알칸은 디브로모알칸을 출발물질로 하여 합성하는데, 이때 디브로모알칸에는 이탈기가 두 개 있기 때문에 제거반응 외에도 두 개의 이탈기가 치환하는 반응을 고려해야 한다. 즉, fluoride의 친핵성 치환반응으로 생성된  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오로알칸을 경쟁적으로 일어나는 제거반응과 다시 fluoride와 반응하는 연속반응으로부터 보호해야 한다. 이러한 관점에서 1950년 Hoffmann는  $\alpha$ -

브로모- $\omega$ -플루오르알칸을 반응중 반응 혼합물로부터 연속적으로 증류하여 분리하였다.<sup>21,22</sup> 이 방법은 비교적 간단하여 연속적으로 많은 양의  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오르알칸을 생산할 경우 사용하나 수율이 낮고 알칸의 사슬이 길어지면서  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오르알칸의 수율이 급격히 감소하는 경향이 있다. 다른 방법으로는  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오르알칸이 최대로 생성되고 부산물이 가장 적게 생성될 수 있는 촉매를 이용하는 것이 있다.<sup>21-23</sup> 그 예로 Larson은 왕관형 에테르와 KF를 사용하여 알킬 사슬의 길이가 4인  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오르부탄을 40%의 수율로 합성하였다.<sup>23</sup> 이 반응은 왕관형 에테르를 이용하여 metal-fluoride의 용해도를 높이고 fluoride와 양이온과의 상호작용을 약화시켜 많은 fluoride 이온을 "naked ion"<sup>24</sup>으로 만들어 fluoride 이온의 반응성을 높인 것이다. 그러나 이 방법은 수율은 비교적 좋은 편이나 반응시간이 4주나 걸리고 단점이 있다.

이와 같이  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오르알칸을 합성하는 반응에서는 치환반응, 제거반응 및 연속반응이 같이 일어나기 때문에 수율을 높이기 위한 최적반응조건을 찾는 것이 중요하다. 따라서 본 연구에서는 보다 빠른 시간에 보다 높은 수율을 얻기 위하여, 촉매를 이용하여  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오르알칸을 합성하였고 적합한 반응조건을 가스 크로마토그래피를 이용하여 찾아 보았다.

## 실 험

**시약 및 기기.** 1,4-디브로모부탄, 1,6-디브로모헥산 및 tetrabutylammoniumbromide(TBABr)는 Merck사의 합성용 시약을 사용하였으며, 1,8-디브로모옥탄은 Fluka사의 97% 시약을, AgF는 Merck사의 98% 시약을 사용하였다. 용매로 사용된 acetonitrile은 최고 0.003% 물이 포함된 Merck사의 단백질 합성용 시약을 사용하였으며, 가스 크로마토그래피는 Carolo Erba사의 열전도 검출기 HWD230가 부착된 Fratowap 2300을 이용하였다. 컬럼의 크기는 1.8 m×4 mm이고 Chromosorb G와 2% Carbowax로 충전된 것을 사용하였고, 질소를 운반가스로 사용하였다. 유기물의 구조를 확인하기 위해 <sup>1</sup>H NMR은 Bruker사의 360 MHz WP 360와 80 MHz

WP 80 그리고 <sup>19</sup>F NMR도 Bruker사의 80 MHz WP 80을 이용하였다.

**반응 생성물 확인실험.** 반응 생성물을 확인하기 위하여 7.3 mL(39 mmol)의 1,8-디브로모옥탄, 4.95 g(39 mmol)의 AgF 및 1.3 g(4 mmol)의 TBABr을 10 mL acetonitrile에 넣고 82 °C로 1시간 가열하였다. 반응물을 식히고 여과한 후 여액에 디에틸에테르 20 mL와 물 20 mL을 넣은 후 생성물을 추출하였다. 분리된 유기용매상을 다시 물 20 mL로 두 번 세척한 후 황산나트륨염으로 탈수하고 감압하에서 용매를 제거하였다. 완전히 용매가 제거된 시료를 30 mmHg 압력하에서 증류하여 4분획으로 분리하였다.

분획 1: 120 °C 까지, 분획 2: 120~130 °C, 분획 3: 130~140 °C, 분획 4: 140~145 °C  
각 분획들을 가스크로마토그래피와 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>19</sup>F NMR-스펙트로스코피로 생성물을 확인하였다.

**가스크로마토그래피를 이용한 1-브로모-8-플루오르옥탄의 합성과정 분석.** 일반적인 반응시간과 조건을 찾기 위해 7.3 mL(39 mmol)의 1,8-디브로모옥탄, 4.95 g(39 mmol)의 AgF 및 1.3 g(4 mmol)의 TBABr을 10 mL acetonitrile에 넣고 82 °C로 가열하였다. 가열도중 10분 간격으로 시료를 채취하여 가스크로마토그래피하여 생성물 및 부산물의 합성 여부를 판단하였다. Table 1에 수록된 가스크로마토그래피 검출조건으로 각 물질의 머무름 시간을 구하였다.

**1-브로모-4-플루오르부탄.** 2.16 g(10 mmol)의 1,4-디브로모부탄, 0.58 g(10 mmol)의 AgF 및 1.00 g의 TBABr을 acetonitrile에 넣고 20분 동안 가열하였다.

Table 1. GC Condition and retention time

GC Condition		Substances	Retention time (min)
60 °C	3 min	1,4-dibromobutane	5.8
60~160 °C	25 °C/min		
160 °C	5 min	1-bromo-4-fluorobutane	8.4
80 °C	2 min	1,6-dibromobutane	5.8
60~160 °C	30 °C/min		
200 °C	4 min	1-bromo-6-fluorobutane	9.4
80~240 °C	25 °C/min	1,8-dibromobutane	6.6
240 °C	5 min	1-bromo-8-fluorobutane	9.5

반응이 완료된 후 반응물을 식히고 여과한 후 여액에 디에틸에테르 20 mL와 물 20 mL을 넣은 후 생성물을 추출하였다. 분리된 유기용매상을 다시 물 20 mL로 두 번 세척한 후 황산나트륨 염으로 탈수하고 감압하에서 용매를 제거하였다. 완전히 용매가 제거된 시료를 감압분별 증류하여 1.03 g(수율 55%) 생성물을 분리하였다.

mp 134~135°C(대기압)

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.2~2.2(m, 4H), 3.4(t, 2H), 4.6(m, 2H)

$^{19}\text{F NMR}$ (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -61.6 ppm(m,  $^2J_{\text{Ha-F}}$  = 47 Hz,  $^3J_{\text{Ha-F}}$  = 26 Hz, 기준물질  $\text{CF}_3\text{COCF}_3$ )

**1-브로모-6-플루오르옥테인.** 3 mL(20 mmol)의 1, 6-디브로모옥테인, 2.50 g(20 mmol)의 AgF 1.00 g TBABr을 acetonitrile에 넣고 20분 동안 가열하였다. 식힌 후 반응 용액을 1-브로모-4-플루오로부탄 합성시 사용한 방법과 같은 방법으로 처리한 후 분별 증류하여 0.71 g(수율 20%)의 생성물을 분리하였다.

mp 67~68 °C(16 mbar)

$^1\text{H NMR}$ (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.4~1.8(m, 8H), 3.4(t, 2H), 4.4(m, 2H)

$^{19}\text{F NMR}$ (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -61.63 ppm(m,  $^2J_{\text{Ha-F}}$  = 47 Hz,  $^3J_{\text{Ha-F}}$  = 26 Hz, 기준물질  $\text{CF}_3\text{COCF}_3$ )

**1-브로모-8-플루오로옥테인.** 7.3 mL(39 mmol)의 1,8-디브로모옥테인, 4.95 g(39 mmol)의 AgF 및 1.00 g의 TBABr을 acetonitrile에 넣고 20분 동안 가열하였다. 식힌 후 반응 용액을 1-브로모-4-플루오로부탄 합성시 사용한 방법과 같은 방법으로 처리한 후 분별 증류하여 0.91 g(수율 19%)의 생성물을 분리하였다.

mp 140~143°C(30 mbar)

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.3~1.4(m, 8H), 1.6~1.8(m, 4H), 3.5(t, 2H), 4.4(m, 2H)

$^{19}\text{F NMR}$ (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -218 ppm(m,  $^2J_{\text{Ha-F}}$  = 47 Hz,  $^3J_{\text{Ha-F}}$  = 26 Hz, 기준물질  $\text{CFCl}_3$ )

### 결과 및 고찰

$\alpha$ - $\omega$ -디브로모알칸의 플루오르화 반응에서는 여러 가지 반응물이 생길 가능성이 있다. 1,8-디브로모옥테인의 플루오르화 반응중에 생성 가능한 물질들을 Fig. 1에 도시하였다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 1,8-

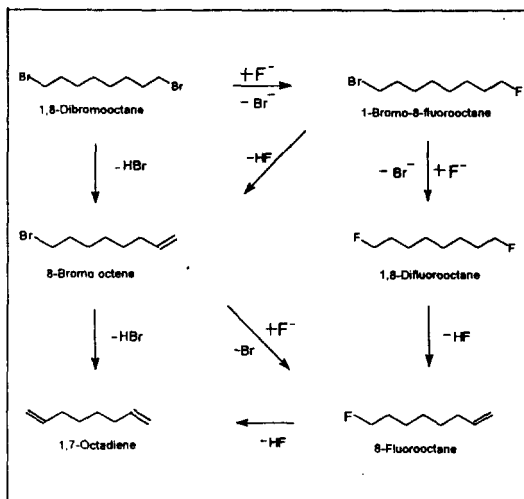


Fig. 1. Reaction of 1,8-dibromooctane with fluoride.

디브로모옥테인은 fluoride의 친핵성 치환반응으로 fluoride가 한 개 치환된 1-브로모-8-플루오로옥테인과 fluoride가 연속반응에 의해 두 개 치환된 1,8-디플루오로옥테인이 생성되고, 다른 편에서는 fluoride의 염기성의 영향으로 경쟁적으로 제거반응이 일어난다. 즉 1,8-디브로모옥테인과 1-브로모-8-플루오로옥테인의 제거반응 생성물인 8-브로모옥테인과 8-플루오로옥테인, 그리고 8-브로모옥테인의 제거반응물인 1,7-옥타디엔이 생성된다.

이와 같이 반응 중에 생성되는 생성물들을 확인하기 위하여 비교적 알킬 사슬이 긴 1-브로모-8-플루오로옥테인의 합성과정을 조사하였다. 1,8-디브로모옥테인을 출발물질로 하여 AgF와 상전이 촉매인 TBABr를 이용하였다. 용매로는 극성 비양자성 용매<sup>25</sup>인 무수 acetonitrile을 사용하였으며 반응온도는 용매의 끓는 온도인 82 °C이었다. 1시간 반응 후 반응혼합물에서 용매를 제거한 다음 낮은 압력하에서 분별 증류하여 4분획으로 분리하였다. 분획들의  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼 중 3~5.5 ppm 구간과 가스 크로마토그램들은 Fig. 2와 같다.

$^1\text{H NMR}$  스펙트럼에서는 3~5.5 ppm 구간은 옥테인의  $\alpha$ -와  $\omega$ -위치 탄소에 bromide 또는 fluoride가 치환된 경우 또는 이중결합이 있는 경우의 수소 피이크를 특성적으로 나타내주고 있어 생성물을 확인하는데 중요한 역할을 한다.  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼중

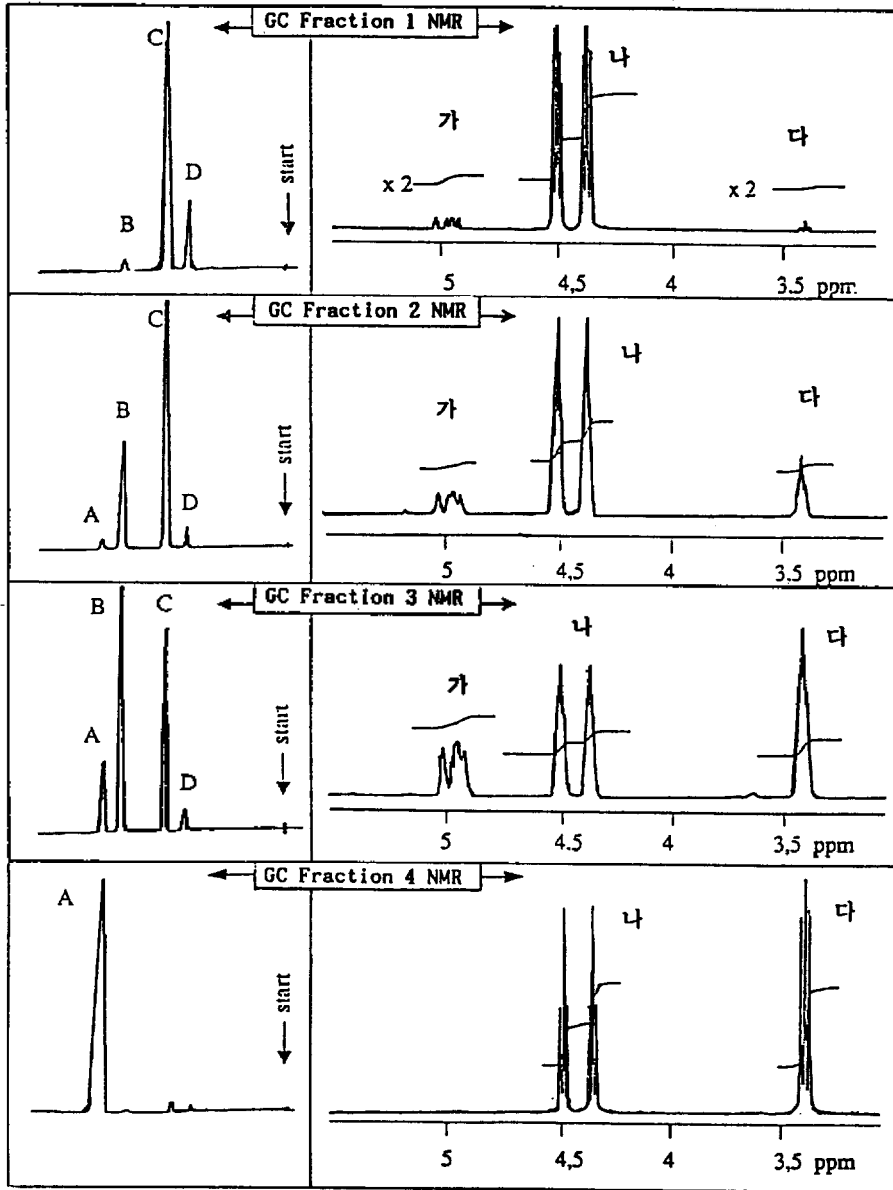


Fig. 2. Gaschromatogram and 360 MHz  $^1\text{H}$  NMR spectrum of fractions.

5 ppm 부근에서 나온 “가”는  $-\text{C}=\text{CH}_2$ 의 이중결합에서 마지막 탄소에 연결된 수소의 피이크이다. 이 피이크는 치환반응과 경쟁적으로 일어나는 제거반응에 의해 생성되는 8-브로모옥텐, 8-플루오로옥텐이나 1,7-옥타디엔을 나타내며, 수소 피이크들의 적분값들로부터 생성물들의 양을 추정할 수 있다. “나”는  $-\text{CH}_2-\text{F}$  그룹의 전형적인 수소 피이크로 1-브로

모-8-플루오로옥탄과 1,8-디플루오로옥탄에서 기인하며 수소와 플루오르 사이의 짝지음상수가 크기 때문에 두 개의 triplet형으로 떨어져 있다. “다”는  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ 에서 나오는 수소 피이크로 1,8-디브로모옥탄, 1-브로모-8-플루오로옥탄과 8-브로모옥텐에서 기인한다.

이와 같이  $^1\text{H}$  NMR 특성 피이크 및 가스 크로

마트그램을 이용하여 Fig. 2의 크로마토그램에서 나온 반응생성물 "A", "B", "C", "D"를 확인할 수 있다. 분획 1의 가스 크로마토그램에서는 "C"는 가장 큰 피이크를 이루고 있고,  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서는 "나"는 수소의 대부분을 차지하므로 "C"는 1,8-디플로로옥탄을 나타내고 있다. 즉 1,8-디플로로옥탄의 양끝에 있는  $-\text{CH}_2-\text{F}$ 에 의한 피이크임을 알 수 있다. "다"의 피이크가 아주 적은 것은  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ 의 양이 분획 1에는 아주 적다는 것을 나타내며 가스 크로마토그램에서 두번째 크기인 "D"는 8-플로로옥텐을 나타낸다. 분획 2와 분획 3의 가스 크로마토그램의 비교에서는 "C"의 피이크 크기는 증가하지 않고 "B"의 크기만 증가하였으며,  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서는 "가"와 "다"의 피이크가 동시에 증가하였으므로 이중결합과  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ 기를 "B"가 포함하고 있음을 알 수 있다. 이로부터 "B"는 8-플로로옥텐으로 추정된다. 분획 4의  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서는 1-브로모-8-플로로옥탄의 전형적인 피이크인  $-\text{CH}_2-\text{F}$ 와  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ 의 수소 피이크의 적분값의 비가 1:1임을 나타내고 있다. 따라서 가스 크로마토그램의 "A"는 1-브로모-8-플로로옥탄임을 확인하였다. 이와 같이 가스 크로마토그램의 "A", "B", "C" 및 "D"는 각각 1-브로모-8-플로로옥탄, 8-브로모옥텐, 1,8-디플로로옥탄, 8-플로로옥텐을 나타냄을 확인할 수 있었다.

Fig. 3은 상전이 촉매로 사용된 TBABr의 이 반응에서의 역할을 도시하였다. 플루오르화 반응에서는 활성 fluoride의 농도가 반응성에 중요한 역할을 하는데 TBABr은 AgF와 반응하여 용매에 잘 녹는 이온쌍 TBAF와 녹지 않는 AgBr을 만든다. 이때 용매에 녹아 새롭게 형성된 fluoride는 디브로모알칸과 반응하여 1-브로모-8-플로로옥탄과 bromide를 생성한다. 이 bromide는 다시 AgF와 반응하여 fluoride와 AgBr을 형성한다. 이로 인해 용매에 잘 녹지 않는 AgF의 용해도를 증가시키므로 fluoride의 농도가 증가하고, 반응 후 유리된 bromide와 Ag 양이온은 AgBr 형태의 침전물로 남아 AgF의 용해도를 더욱 증가시킨다. 이러한 과정을 통하여 fluoride의 농도가 증가하며 fluoride의 친핵성 치환 반응은 가속된다.

반응 생성물을 확인한 후 1-브로모-8-플로로옥

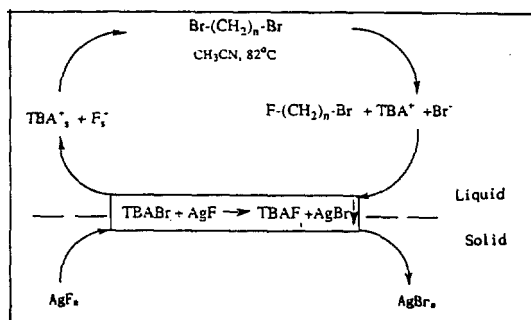


Fig. 3. Scheme for the reaction of  $\alpha,\omega$ -dibromoalkane with AgF in the presence of TBABr.

탄 합성시 최적반응시간을 결정하기 위해 10, 20, 30, 그리고 40분 반응 후 가스 크로마토그래피로 생성물을 분석하였다. Fig. 4는 이들의 크로마토그램이다. 반응 10분 후 채취한 시료의 가스 크로마토그램에서 1-브로모-8-플로로옥탄의 피이크 "A"를 볼 수 있으며, 20분 경과 후 "A"의 피이크가 두 배 이상으로 증가된 것을 볼 수 있다. 반응시간이 30, 40분으로 증가함에 따라 피이크 "A"의 증가는 아주 적으나 부산물 피이크인 "B", "C", "D" 중에서 1,8-디플로로옥탄의 피이크인 "C"가 증가되어 반응시간을 더 이상 길게 하면 1,8-디플로로옥탄이 생성되는 결과를 초래하게 된다. 즉 반응시간이 20분이 지난 후에는 1-브로모-8-플로로옥탄이 최대가 되고, 20분 이상 반응시간을 연장하였을 경우에는 1-브로모-8-플로로옥탄의 양은 증가하지 않고, 생성된 1-브로모-8-플로로옥탄이 다시 fluoride와 치환반응하여 1,8-디플로로옥탄이 됨을 알 수 있다.

이와 같은 방법으로 구한 최적 반응 조건인  $82^\circ\text{C}$ 에서 20분간 1,4-디브로모부탄, 1,6-디브로모헥산 및 1,8-디브로모옥탄을 AgF/TBABr과 acetonitrile 용매하에서 반응시켜 1-브로모-4-플로로부탄, 1-브로모-6-플로로헥산 및 1-브로모-8-플로로옥탄을 합성하였으며 수율은 각각 55, 21, 19%이다. 이러한 수율은 지금까지 보고된 방법보다 개선된  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플로로알칸의 합성법이며 반응시간도 현저히 짧다. 특히 알킬 사슬이 긴 1-브로모-8-플로로옥탄의 수율은 널리 쓰이는 Pattison과 Howell 합성법과 비교하면 거의 두 배이다. 이 합성법은 다른 방법으로는 현저하게 수율이 낮은 알킬 사슬의

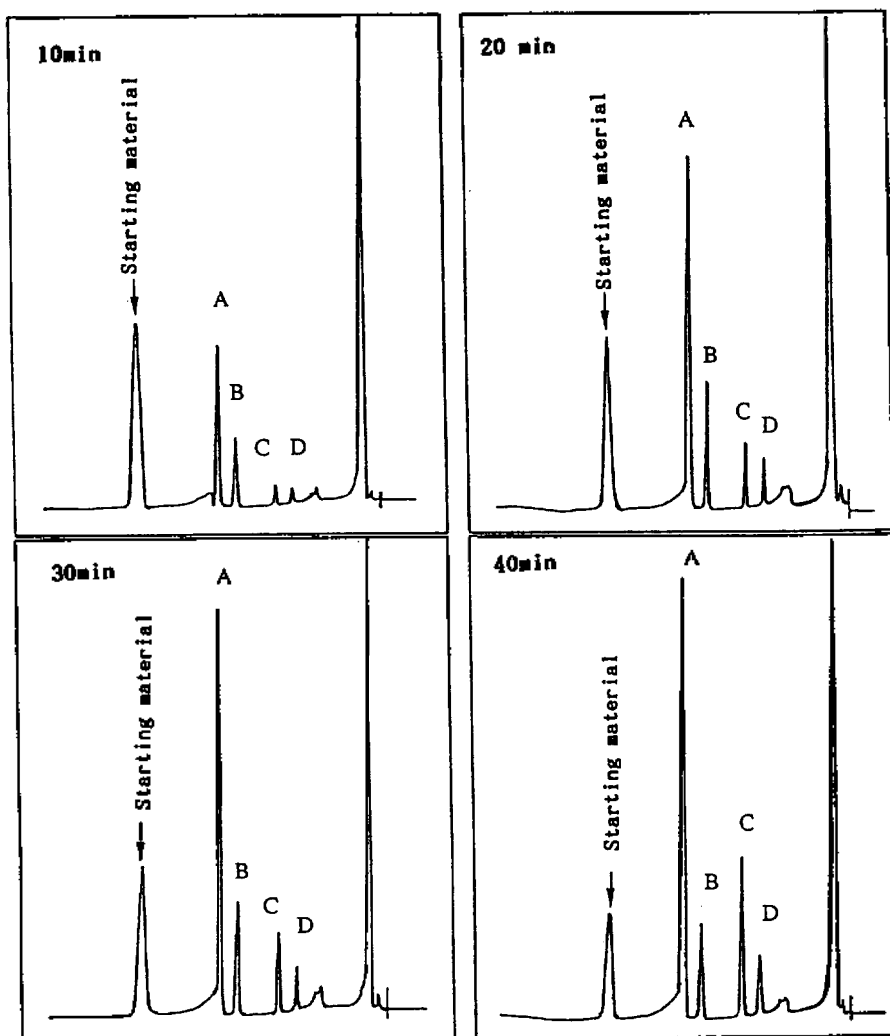


Fig. 4. Gas chromatogram of the reaction mixture for the reaction of 1,8-dibromooctane with AgF in the presence TBABr after 10, 20, 30 and 40 minutes reaction.

길이가 긴  $\alpha$ -브로모- $\omega$ -플루오로알칸을 합성할 때 유용하게 이용할 수 있다고 사료된다.

### 인 용 문 헌

1. Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Organic Reaction*; John Wiley & Sons: 1974; Vol. 21, p 125.
2. Hudlicky, M. *Organic Reaction*; John Wiley & Sons: 1988; Vol. 35, p 513.
3. Wang, J. C. L. *Organic Reaction*; John Wiley & Sons: 1985; Vol. 34, p 319.
4. Gerstenberger, M. R. C.; Haas, A. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 659.
5. Franz, F. R. *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 423.
6. Kollonitsch, J.; Marburg, S.; Perkins, L. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 771.
7. Clark, J. H.; Smith, D. K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2233.
8. Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
9. Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Chem. Commun.* **1974**, 429.
10. Ruff, D. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 299.
11. Henne, A. L.; T. Midgley, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 884.

12. Cox, D. P.; Terpinski, J.; Lawrynowicz, W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216.
13. Starks, C. M.; Owens, R. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3613.
14. Docks, J. *Synthesis* **1973**, 441.
15. Pedersen, J. C.; Frensdorff, H. K. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 16.
16. Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885.
17. Yagupol'skii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Popov, V. I. *J. Org. Chem. USSR* **1977**, 561.
18. Yamawaki, J.; Kawate, T.; Ando, T.; Hanafusa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1885.
19. Zupan, M.; Pollak, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 715.
20. Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.
21. Hoffmann, F. W. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 425.
22. Pattison, F. L. M.; Howell, W. C.; McNamara, A. J.; Schneider, J. C.; Walker, J. F. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 739.
23. Larson, G. J. R.; Pfeiffer, C. D. *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 393.
24. Liotta, C. L.; Harris, H. P. *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250.
25. Parker, A. J. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 1.