

2,4,5-Trifluorobenzoic Acid 6번 위치의 작용기화

李麗禧* · 皇南棟

강원대학교 자연과학대학 화학과
(1995. 11. 6 접수)

Functionalization of 2,4,5-Trifluorobenzoic Acid at 6-Position

Phil Ho Lee* and Young Hwangbo

Department of Chemistry, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea
(Received November 6, 1995)

Quinolone의 항균력이 여러 요인에 의해 영향을 받는다는 사실은 최근 정량적인 구조-활성 관계로부터 밝혀졌다.^{1,2} Quinolone의 항균력을 증가시키기 위해 quinolone 고리에 다양한 치환체들이 도입되었지만, 5번 위치에 치환체의 도입이 활성에 효과적이지 아니라는 보고 때문에 그동안 이 위치에 치환체의 도입에 대한 연구는 별로 이루어지지 않았다.^{3,4} 최근 5번 위치에 amino기의 도입이 quinolone의 활성을 크게 증가시킨다는 연구 결과가 보고되었지만, 이 위치에 치환체의 도입이 쉽지 않고 또한 치환체 도입에 따른 제한점들이 많기 때문에 활발한 연구가 이루어지지 않았다.⁴ 지금까지 quinolone의 5번 위치에 도입된 치환체들로는 chloro, methyl, trifluoromethyl, amino기들로 이들은 주로 aryl halide의 치환반응이나 nitro기의 환원반응을 통해서 합성되었다. 따라서 우리는 quinolone 합성시 중요한 출발물질인 2,4,5-trifluorobenzoic acid(1)를 사용하여 quinolone의 5번 위치에 해당하는 1의 6번 위치에 다양한 치환체의 도입을 두 가지 방법으로 시도하였다.

실 험

2-(6-Bromomethyl-2,4,5-trifluoro-3-trimethylsilylphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoline(7)의 합성. Carbon tetrachloride(3.0 mL)에 녹아있는 6(255.0 mg, 0.81 mmol) 용액에 *N*-bromosuccinimide(255.0

mg, 1.94 mmol)와 benzoyl peroxide(4.0 mg, 0.02 mmol)을 첨가한 다음 20시간 동안 가열 환류시킨 후 물로 quenching한 후 diethyl ether(60 mL, 3×20 mL)로 추출하였다. 이때 유기층을 NaHCO₃(20 mL)와 H₂O(20 mL)로 씻어주었다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과와 용매 제거 후 관크로마토그래피(분리용매; ethyl acetate/hexane=1/30)를 이용하여 7을 230.0 mg(72%) 얻었다. *R*_f 0.6(ethyl acetate/hexane=1/5). IR(film): 2970, 1260, 1130 cm⁻¹. ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 4.77(d, *J*=2.0, 2H), 4.17(s, 2H), 1.45(s, 6H), 0.37(t, 9H).

2-(6-Benzylidenyl-2,4,5-trifluorophenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoline(13)의 합성. 질소하에서 THF(1.0 mL)에 녹아있는 triphenylphosphine(17.0 mg, 0.06 mmol) 용액에 7(24.0 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 다음 6시간 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각하고 *n*-butyllithium(0.46 mL, 0.06 mmol)을 가한 후 1시간 교반시켜 얻어진 ylide에 benzaldehyde(9.0 μL, 0.09 mmol)를 첨가하고 1시간에 걸쳐 온도를 상온으로 올리고 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 diethyl ether(60 mL, 3×20 mL)로 추출하며 이때 NaHCO₃(20 mL)와 H₂O(20 mL)로 씻어주었다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과와 용매 제거 후 관크로마토그래피(분리용매; ethyl acetate/hexane=1/10)를 이용하여 13을 17 mg(85%, *cis/trans*=1/3) 얻었다. *cis*: *R*_f 0.3(ethyl acetate/hexane=1/5), IR(film): 3050, 1700, 1150

cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 7.50~7.31(m, 5 H), 7.27(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 7.11(d, $J=16.7$ Hz, 1H), 6.95~6.82(m, 1H), 4.14(s, 2H), 1.43(s, 6H). *trans*: R_f 0.4(ethyl acetate/hexane = 1/5), IR(film): 3050, 1700, 1150 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 7.26~7.06(m, 5H), 6.98~6.86(m, 1H), 6.84(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.44(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 1.32(s, 6 H).

6-Benzylidenyl-2,4,5-trifluorobenzoic acid(14)의 합성. *trans*-13(74.0 mg, 0.22 mmol)을 methyl iodide(1.5 mL)에 녹인 후 50 °C에서 15시간 동안 가열 환류시키고 냉각하였다. 얻어진 oxazolium 염을 여과한 후 ether(10 mL, 2×5 mL)로 씻어주었다. 염에 10% NaOH(1.5 mL)를 첨가하고 110 °C에서 12시간 동안 가열 환류시킨 후 상온으로 냉각시켰다. 물층을 ether(15 mL, 3×5 mL)로 씻어주고 1N HCl로 산성화(pH 2)시킨 후 ether(15 mL, 3×5 mL)로 추출하였다. 이때 NaHCO_3 (20 mL)와 H_2O (20 mL)로 씻어주었으며 추출한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 여과와 용매 제거 후 14를 54 mg(85%) 얻었다. R_f 0.3(ethyl acetate/hexane = 1/1). IR(film): 3050, 1700, 1150 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 7.58~7.34(m, 5H), 7.25(s, 1H), 7.14(d, $J=16.6$ Hz, 1H).

2-(6-Azidomethyl-2,4,5-trifluoro-3-trimethylsilylphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoline(8a)의 합성. 25 °C에서 7(30.0 mg, 0.08 mmol)과 sodium azide(5.0 mg, 0.08 mmol)을 DMF(0.5 mL)에 녹이고 15분 동안 교반한 후 diethyl ether(60 mL, 3×20 mL)로 추출하며 이때 brine(20 mL)으로 씻어주었다. 추출한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 여과와 용매 제거 후 관 크로마토그래피(분리용매; ethyl acetate/hexane = 1/15)를 이용하여 8a를 18.0 mg(72%) 얻었다. R_f 0.3(ethyl acetate/hexane = 1/5). IR(film): 2885, 2100, 1650, 1430 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 4.57(d, $J=2.1$ Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 1.42(s, 6H), 0.39(t, 9H).

2-(2,4,5-Trifluoro-3-trimethylsilyl-6-phenylsulfonylphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolidine(8b). R_f 0.3(ethyl acetate/hexane = 1/5), IR(film): 2980, 2930, 1320, 1150 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 7.78~7.46(m, 5H), 4.99(d, $J=1.6$ Hz, 2H), 4.16(s,

2H), 1.45(s, 6H), 0.38(t, 9H).

2-(2,4,5-Trifluoro-3-trimethylsilyl-6-thiocyanophenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolidine(8c). R_f 0.3(ethyl acetate/hexane = 1/5). IR(film): 2940, 2050, 1640, 1430 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 4.55(d, $J=1.8$ Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 1.41(s, 6H), 0.40(t, 9H).

2-(2,4,5-Trifluoro-6-hydroxymethyl-3-trimethylsilylphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolidine(8d). R_f 0.3(ethyl acetate/hexane = 1/5), IR(film): 3250, 2970, 1650, 1420 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 5.82(br s, 1H), 4.62(br s, 2H), 4.20(s, 2H), 1.43(s, 6H), 0.39(t, 9H).

2-[6-(2',2'-Diethoxycarbonyl)ethyl]-2,4,5-trifluoro-3-trimethylsilylphenyl]-4,4-dimethyl-2-oxazolidine(8e). R_f 0.4(ethyl acetate/hexane = 1/5), IR(film): 2980, 1700, 1150 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 4.17(q, $J=7.3$ Hz, 4H), 4.11(s, 2H), 3.77(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.38(dd, $J=3.8, 1.7$ Hz, 2H), 1.39(s, 6H), 1.21(t, $J=7.2$ Hz, 6H), 0.36(t, 9H).

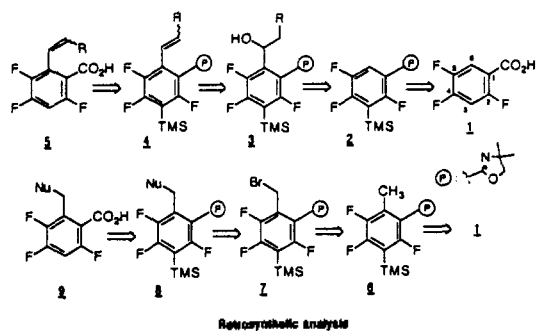
2-[6-(2',2'-Diethoxycarbonyl)ethyl]-2,4,5-trifluorophenyl]-4,4-dimethyl-2-oxazolidine(8f). R_f 0.3(ethyl acetate/hexane = 1/5), IR(film): 2980, 1710, 1150 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 6.91~6.81(m, 1 H), 4.17(q, $J=6.9$ Hz, 4H), 4.12(s, 2H), 3.77(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.44(dd, $J=3.8, 2.0$ Hz, 2H), 1.39(s, 6H), 1.21(t, $J=7.2$ Hz, 6H).

6-Azidomethyl-2,4,5-trifluorobenzoic acid(15a)의 합성. 25 °C에서 8a(89.0 mg, 0.25 mmol)와 cesium fluoride(40 mg, 0.26 mmol)을 DMF(1 mL)와 H_2O (0.1 mL)에 녹이고 12시간 동안 교반한 후 H_2O (10 mL)로 풀린 후 ethyl acetate(30 mL, 3×10 mL)로 추출하며 이때 H_2O (10 mL)로 씻어주었다. 추출한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 여과와 용매 제거 후 desilylation된 화합물을 66 mg(93%) 얻었다. R_f 0.4(ethyl acetate/hexane = 1/5), IR(film): 2970, 2100, 1660, 1145 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 7.27~6.95(m, 1H), 4.62(d, $J=2.3$ Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 1.41(s, 6H). 이 화합물(74.0 mg, 0.26 mmol)에 6N HCl(2 mL)을 가하고 15시간 동안 110 °C에서 가열 환류시킨 후 상온으로 냉각시키고 ethyl acetate으로 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO_4

로 건조시키고 여과와 용매 제거 후 10% NaOH로 염기성화(pH 10)하여 ether(20 mL, 2×10 mL)로 씻어주었다. 다시 물층을 1N HCl을 이용하여 산성화(pH 2)한 후 ether(30 mL, 3×10 mL)로 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과와 용매 제거 후 **15a**를 46 mg(76%) 얻었다. *R*_f 0.3(ethyl acetate/hexane=1/3). IR(film): 3080, 2110, 1710, 1150 cm⁻¹. ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) 8.40~8.05(br s, 1H), 7.05(m, 1H), 4.67(d, *J*=2.1 Hz, 2H).

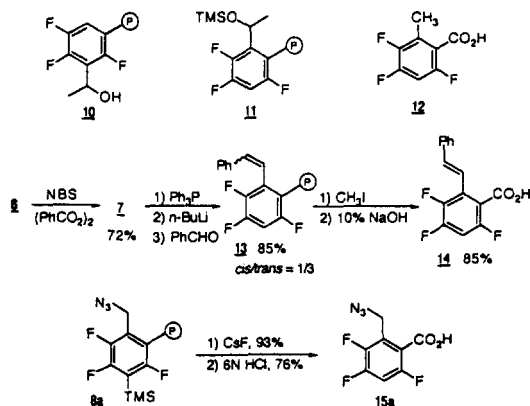
결과 및 고찰

첫째로 다음과 같은 retrosynthetic analysis에 기초를 두고 **1**의 6번 위치에 다른 작용기로서의 변환이 용이한 alkenyl기를 도입하기 위해 **2**를⁵⁻⁷ LDA로 처리한 후 여러 carbonyl 화합물과의 알킬화반응을 통하여 **3**를 합성하며 탈수반응을 이용하여 **4**의 합성을 시도하였다. Acetaldehyde를 사용한 결과 6번이 아닌 3번 위치에서 알킬화반응이 일어나 **10**이 23% 생성되었다. 음이온의 친핵성도를 증가시키기 위해 보조용매로 HMPA를 사용한 경우 6번 위치에서 알킬화반응이 일어나 **11**이 생성되나 수득률은 10%에 불과했다. 또한 친전자체로 TMSOTf 존재하에



acetaldehyde dimethylacetal을 사용한 결과 원하는 화합물이 생성되지 않았다. 따라서 **2**로부터 **7**를 합성한 후 Wittig 반응을 통하여 6번 위치에 alkenyl기의 도입을 시도하였다. **2**의 6번 위치에 halomethyl기를 도입하기 위해 **2**를 LDA로 처리한 후 dibromomethane이나 혹은 diiodomethane과 반응시킨 결과 반응이 진행하지 않았으며 이러한 이유는 평면 분자인 benzene 유도체 **2**의 입체장애로 인해 친전자체의 접근이 매우 어렵기 때문이라 판단된다. 그

러므로 **2**의 6번 위치에 직접 bromomethyl이나 iodomethyl기를 도입하는 대신 입체장애를 약간이나마 줄일 수 있는 **6**의 브롬화치환반응을 통해 **7**의 합성을 시도하였다.⁵ 즉, **6**을 benzoyl peroxide 존재하에 NBS로⁸ 처리하여 **7**을 72%로 합성하였으며 이를 triphenylphosphine과 반응시켜 phosphonium 염을 *in situ*로 합성한 후 *n*-butyllithium과 benzaldehyde로 처리하여 **13**을 85%로 합성하였다. 이때 3번 위치에 있는 TMS기는 자동적으로 desilylation되었다.

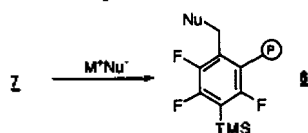


둘째로 **7**을 여러 친핵체들과 반응시켜 6번 위치를 작용기화하였다. **7**을 DMF 용매하에서 NaN₃로 처리한 결과 친핵성 치환반응이 일어난 **8a**를 72%의 수득률로 합성할 수 있었다. 이 밖에 NaSO₂Ph, KSCN, NaNO₂ 및 diethyl malonate sodium 염을 사용한 경우도 높은 수득률로 생성물들이 얻어졌으며 이러한 결과들이 Table 1에 나와 있다.⁹

또한 **1**로부터 **7**의 합성시 carboxylic acid기의 보호를 비롯한 여러 단계가 필요한데 이러한 단계를 줄이기 위하여 **1**을 직접 *n*-BuLi로 처리한 후 CH₃I와의 반응을 통하여 **12**의 합성을 시도하였다. THF에 녹여있는 **1**을 2당량의 *n*-BuLi에 가한 후 CH₃I로 처리한 결과 **12**가 20% 얻어졌으며 3번 위치에 methylation된 화합물도 40% 생성되었다.¹⁰ 여러 반응 조건을 변화시켜도 선택성이 나타나질 않는 것으로 보아 3과 6번 위치의 acidity가 비슷하리라 판단된다.

Oxazoline 고리를 deprotect하기 위해 *trans*의 **13**을 6N HCl이나 10% NaOH로 처리한 결과 반응이 진행하지 않았다. 그러나 **13**을 CH₃I로 처리하여 생

Table 1. Synthesis of 8 from the reaction of 7 with a variety of nucleophiles



Entry	M ⁺ Nu ⁻	Solvent	Isolated yield(%)
a	NaN ₃	DMF	72
b	NaSO ₂ Ph	DMF	70
c	KSCN	DMF	90
d	NaNO ₂	DMF	54 ^a
e	NaCH(CO ₂ Et) ₂	THF	66(22) ^b

^aYield of 2-(2,4,5-trifluoro-6-hydroxymethyl-3-trimethylsilylphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoline, ^bThe number in parenthesis indicates desilylated compound (8) at 3-position.

성되는 화합물을 10% NaOH로 처리한 결과 14를 85%로 얻을 수 있었으며 8a의 경우도 CsF를 사용하여 3번 위치의 TMS기를 deprotect시킨 후 6N HCl로 처리하여 15a를 76%로 합성하였다. 이러한 사실은 benzoic acid 유도체로부터 유도되는 oxazoline의 deprotect가 입체장애에 크게 영향을 받는다는 것을 의미한다.

결론적으로 지금까지 5번 위치에 halide, amino 및 alkyl기가 도입된 quinolone 유도체들만이 문헌상에 보고되었으나³⁴ 현재 개발한 방법을 이용하면 다른 작용기로서의 변환이 용이한 alkenyl기의 도입이 가능하며 또한 7을 이용하여 5번 위치에 치환체를 가지는 quinolone의 전구체로 작용할 수 있는 6번 위치가 작용기화된 2,4,5-trifluorobenzoic acid의 합

성이 가능하다.

본 연구는 1994년도 과학기술처 특정연구개발과제 연구비와 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 수행되었으므로 감사의 뜻을 표합니다.

인용문헌

- Hooper, D. C.; Wolfson, J. S. *Quinolone Antimicrobial Agents*; American Society for Microbiology: Washington, DC, U. S. A., 1993.
- Siporin, C.; Heifetz, C. L.; Domagala, J. M. *The New Generation of Quinolones*; Marcel Dekker, INC: New York, U. S. A., 1990.
- Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Fringuelli, R.; Mascellani, G.; Pagella, P.; Palmioli, M.; Serge, G.; Terni, P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 465.
- Domagala, J. M.; Hagen, S. E.; Heifetz, C. L.; Hutt, M. P.; Mich, T. F.; Sanchez, J. P.; Trehan, A. K. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 503.
- Hagen, S. E.; Domagala, J. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1609.
- Schow, S. R.; Bloom, J. D.; Thompson, A. S.; Winzenberg, K. N.; Smith, III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2662.
- Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.
- Tashiro, M.; Yamoto, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2939.
- 7과 다른 친핵체(LiCH₂CN/THF, CH₃NO₂/TritonB, sodium allyloxide/DMF, NaOAc/AcOH, allyl alcohol/pyridine)들과의 반응도 시도하였으나 수득률이 낮거나 원하는 화합물이 생성되지 않았다.
- n-BuLi에 1을 첨가한 경우 결과가 좋지 않았다.