

4-Fluoro-3-halopyrrole 유도체의 합성에 관한 연구

李英行* · 朴圭鍾 · 趙仁鎬¹ · 蔡奎允

원광대학교 자연과학대학 화학과

¹전북대학교 자연과학대학 화학과

(1998. 2. 16 접수)

A Study on the Synthesis of 4-Fluoro-3-halopyrrole Derivatives

Young Haeng Lee*, Kyu Jong Park, In Ho Cho¹, and Kyu Yun Chai

Department of Chemistry, Wonkwang University, Iksan, 570-749, Korea

¹Department of Chemistry, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea

(Received February 16, 1998)

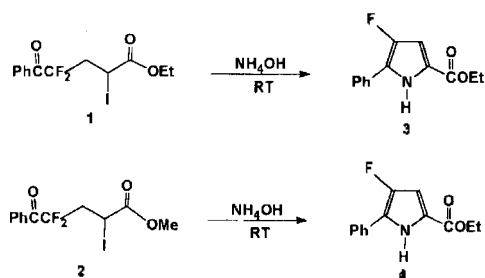
Pyrrole과 그의 유도체들은 포르피린, 담즙색소, 비타민 B₁₂ 및 클로로필 등과 같은 생리활성 분자의 중요한 구성 요소로 헤테로고리 화학에서 매우 중요한 물질로 알려져 있다.¹ 최근 자연계에서 산출되거나 합성이 가능한 할로젠이 치환된 halopyrrole 중에서 선택적으로 플루오르가 치환된 fluoropyrrole은 강한 항균 작용을 나타내기 때문에 생물학적 측면에서 많은 관심의 대상이 되어 왔다.² 특히 플루오르가 치환된 화합물은 플루오르의 원자 크기가 작고 전기음성도가 매우 크기 때문에 탄소-플루오르 결합은 리피드의 용해도를 증가시킨다는 사실이 알려지면서 플루오르가 치환된 pyrrole 및 그 유도체들은 많은 연구 대상이 되고있다.³ 이러한 fluoropyrrole 유도체를 합성하는 방법으로는 2-azido-3,3-difluorocyclobuene의 고리확장 반응,⁴ chlorotrifluoroethylene과 2-carbomethoxy-1-*t*-butylaziridine과의 [2+3] 고리화 첨가 반응,⁵ xenon difluoride와 pyrrole 유도체의 반응 및 pyrrole- α -diazonium tetrafluoroborate의 광화학반응 등⁷이 보고된 바 있다. 이러한 방법들은 전체적으로 생성물의 수득률이 30% 이하로 매우 낮고 출발물질을 합성하는데 어려운 점이 있다.

최근에 발표된 β -fluoropyrrole 합성법으로 Qiu 등⁸은 *r*-iodo- α, α -difluoromethyl ketone 유도체인 ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-4-benzoylbutyrate 1과 과량의 암모니아 수용액과 반응시켜 ethyl 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxylate 3을, methyl 4,4-difluoro-2-iodo-

4-benzoylbutyrate 2와 과량의 암모니아 수용액과 반응시켜 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide 4를 합성하였으며, 이 반응은 1,4-diketone과 암모니아를 반응시켜 pyrrole를 합성하는 Paal-Knorr반응 메카니즘과 유사한 것으로 보고된 바 있다(Scheme 1).

본 연구에서는 β -위치에 플루오르와 할로젠이 동시에 치환된 4-fluoro-3-halopyrrole 유도체들을 합성하기 위하여 먼저 β -위치에 플루오르가 치환된 fluoropyrrole을 얻고자 Qiu 등이 제시한 합성법과 유사한 방법으로 반응조건에 따라 ethyl 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxylate 3 혹은 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide 4의 생성물을 확인하고, pyrrole 고리의 *N*-메틸화반응 및 새로운 β -위치의 할로젠화반응 생성물에 대한 합성법을 제시하고자 한다(Scheme 2).

Qiu 등은 동일한 반응조건에서 출발물질 1과 2의 에스테르들의 알킬기에 따라 생성물이 달라짐을 보고하였다. 즉, 구조중 에틸에스테르인 경우는 3이 얻어졌고, 메틸에스테르인 경우는 4가 생성되었다. 따라서 본 연구에서는 3을 합성하고자 출발물질 1에 과량의 암모니아 수용액(29%)을 사용하고 실온에서 실험한 결과, 3 대신에 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide 4가 얻어졌다. 4의 구조는 ¹H-NMR로 확인하였고 아미드기가 3.46 ppm에서 단일선으로 나타났으며, 그 외에 ¹⁹F 및 ¹³C-NMR과 GC-MS 등으로 합성되었음을 확인하였다. 3의 합성은 출발물



Scheme 1

질 1에 암모니아수의 농도를 5배 당량으로 조절하고 반응온도를 0-5 °C에서 1시간 반응 시켜 62%의 수득률로 합성할 수 있었다. 3의 구조는 ¹H-NMR로 확인하였다. 3의 에틸기는 4.20 ppm 및 1.23 ppm에서 각각 나타났다.

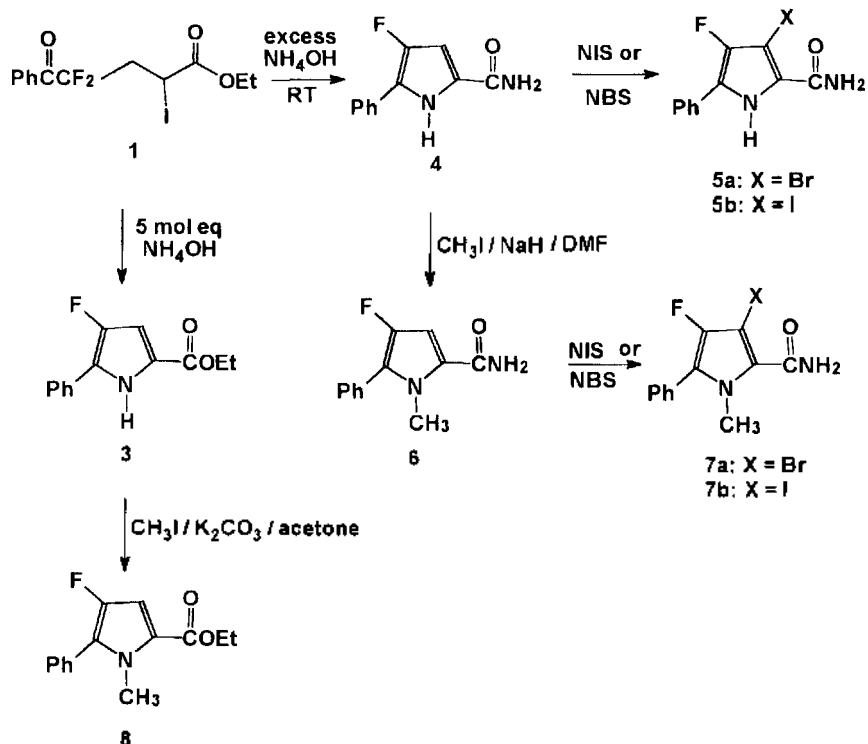
N-메틸화반응은 일반적으로 알려진 *N,N*-dimethylformamide(DMF) 용매와 sodium hydride 존재하에서 alkyl halide 혹은 dimethyl sulfate를 사용하거나 또는 acetone 용매와 potassium carbonate 존재하에서 methyl iodide를 사용하는 방법이 알려져 있다.^{9,10} 따

라서 본 연구에서는 4로부터 DMF 존재하에 sodium hydride 및 methyl iodide를 넣고 0 °C에서 반응시켜 92% 수득률로 6을 얻을 수 있었다. 8은 acetone 용매하에 potassium carbonate 및 methyl iodide를 사용하여 94% 수득률로 합성할 수 있었다.

β-위치 브로롬화 반응으로 bromine/carbon tetrachloride, bromine/carbon tetrachloride/1,4-diazabicyclo [2.2.2]octane(DABCO) 및 bromine/acetic acid/acetone 등 일반적인 방법을 사용하여 실험하였으나 좋은 결과를 얻지 못하였다. 대신에 DMF용매하에서 4 및 6으로부터 *N*-bromosuccinimide(NBS) 혹은 *N*-iodo succinimide(NIS)를 사용함으로써¹⁴ β-위치에 할로젠이 치환된 5a, 7a 및 5b, 7b를 90% 이상의 높은 수득률로 얻을 수 있었다.

실험

시약 및 기기. 본 연구에 사용된 시약은 Aldrich 제품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 알려진 방법에 따라 정제하여 사용하였다. 생성물 확인에



Scheme 2

이용한 ^{19}F (282 MHz), ^1H (300 MHz) 및 ^{13}C (75 MHz)-NMR spectra는 Bruker AC-300 NMR Spectrometer를 사용하였다.

^1H NMR과 ^{13}C NMR의 기준 물질로 TMS를 사용하였으며, ^{19}F NMR의 기준물질로 CFCl_3 를 사용하였다. FT-IR Spectra는 Mattson Cygus 100 Instrument를 사용하였고 용매는 CCl_4 를 사용하였다. GC-MS는 VG TRIO-I Spectrometer를 70 eV에서 측정하였다.

Ethyl-4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxylate(3)의 합성. 29% 암모니아 수용액 0.38 ml(6.50 mmol)와 물 1 ml를 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 가하였다. 이 용액을 5°C 로 냉각하고 ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-4-benzoylbutyrate 0.50 g(1.30 mmol)을 천천히 가하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 methylene chloride 10 ml로 추출하였다. 이 추출물을 물로 씻은 후 magnesium sulfate로 수분을 제거하고 여과한 후 감압 증류하였다. 잔류물을 전개 용매(ethylacetate : *n*-hexane, 1:3)를 사용하여 실리카-겔로 분리하여 녹는점이 110°C 인 **3**을 0.26 g(62%) 얻었다; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ -159.25(s, 1F); ^1H -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ 9.84(s, broad, 1H), 7.59(*d*, $J=7.51$ Hz, 2H), 7.29(*t*, $J=7.57$ Hz, 2H), 7.18(*t*, $J=7.37$ Hz, 1H), 6.59(*d*, $J=2.80$ Hz, 1H), 4.20(*q*, $J=7.28$ Hz, 2H), 1.23(*t*, $J=7.13$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ 161.43(*d*, $J=3.59$ Hz), 148.74(*d*, $J=246.81$ Hz), 129.13(*d*, $J=4.86$ Hz), 128.77(*s*), 127.49(*s*), 125.25(*d*, $J=4.54$ Hz), 120.93(*d*, $J=19.14$ Hz), 117.86(*d*, $J=7.27$ Hz), 103.34(*d*, $J=15.55$ Hz), 60.84(*s*), 14.30(*s*); FT-IR 2959, 1653, 1635 cm^{-1} ; GC-MS(relative intensity) 233(M^+), 187.

4-Fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide(4). 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-4-benzoylbutyrate 1.99 g(5.00 mmol)과 암모니아 수용액 4.4 ml(75.00 mmol)를 가하고 24시간 반응시킨 후 생성된 침전물을 여과하고 *n*-hexane으로 씻어 주면, 녹는점이 $195\text{--}196^\circ\text{C}$ 이고 흰색 고체인 **4**를 0.79 g(78%) 얻었다; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ -160.28(*s*, 1F); ^1H -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ 11.20(*s*), 7.74(*d*, $J=8.00$ Hz, 2H) 7.38(*d*, $J=7.60$ Hz, 2H), 7.22(*d*, $J=7.40$ Hz, 1H), 6.71(*d*, $J=2.20$ Hz, 1H), 3.46(*s*, 2H); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) 160.94(*d*, $J=3.10$

Hz), 147.31(*d*, $J=274.80$ Hz), 128.55(*d*, $J=4.80$ Hz), 127.33(*s*), 125.37(*s*), 123.77(*d*, $J=4.90$ Hz), 120.66(*d*, $J=6.20$ Hz), 117.01(*d*, $J=18.30$ Hz), 99.15(*d*, $J=15.90$ Hz); FT-IR 3718, 1674, 1625, 1471 cm^{-1} ; GC-MS 204(M^+ , 100), 205(13.09), 187(78.04), 158(74.32), 133(49.32).

3-Bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide(5a).

50 ml 삼구 플라스크에 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide 0.20 g(1.00 mmol)을 가하고 정제된 DMF 10 ml에 *N*-bromosuccinimide 0.45 g(2.00 mmol)을 녹인 용액을 서서히 가한 후, 이 용액을 실온에서 반응시키고 TLC로 출발물질이 없어져 반응이 완전히 진행되었을 때 생성된 고체를 여과 및 재결정하여(ethyl acetate와 *n*-hexane) 녹는점이 $207\text{--}208^\circ\text{C}$ 이고 흰색 고체인 **5a** 0.26 g(93%)을 얻었다; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ -161.39(*s*); ^1H -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) 9.09(*s*, 1H), 7.75(*d*, $J=7.90$ Hz, 2H), 7.41(*t*, $J=7.60$ Hz, 2H), 7.28(*t*, $J=7.90$ Hz, 1H), 3.27(*s*, $-\text{NH}_2$); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ 159.33(*d*, $J=2.40$ Hz), 144.70(*d*, $J=244.70$ Hz), 127.32(*d*, $J=4.90$ Hz), 127.20(*s*), 126.00(*s*), 124.10(*d*, $J=4.90$ Hz), 117.70(*d*, $J=1.90$ Hz), 116.90(*d*, $J=16.50$ Hz), 85.70(*d*, $J=17.70$ Hz); FT-IR 3473, 3271, 2900, 1669, 1400 cm^{-1} ; GC-MS(relative intensity) 282(M , 38.51), 283(4.98), 284(37.16), 285(4.88), 265(30.51), 266(6.42), 266(6.42), 267(37.50), 268(5.22), 158(100).

3-Iodo-4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide(5b).

50 ml 삼구 플라스크에 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide 0.20 g(1.00 mmol)을 넣고 정제된 DMF 10 ml에 0.45 g(2.00 mmol)의 *N*-iodosuccinimide를 녹인 용액을 서서히 가한 후, 이 용액을 실온에서 24시간 반응시켰다. 여과한 후 생성된 고체를 재결정하여 녹는점이 $204\text{--}206^\circ\text{C}$ 이고 흰색 고체인 **5b**를 0.25 g(91%) 얻었다; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) δ -154.99(*s*, 1F); ^1H -NMR(DMSO- d_6 , CDCl_3) 11.74(*s*), 7.73(*d*, $J=7.70$ Hz, 2H), 7.42(*t*, $J=7.70$ Hz, 2H), 7.28(*t*, $J=7.40$ Hz, 1H), 3.47(*s*, $-\text{NH}_2$); ^{13}C -NMR: 159.29(*d*, $J=1.90$ Hz), 148.05(*d*, $J=242.30$ Hz), 127.23(*d*, $J=4.90$ Hz), 127.40(*s*), 125.63(*s*), 120.02(*d*, $J=3.70$ Hz), 123.70(*d*, $J=4.30$ Hz), 116.59(*d*, $J=18.90$ Hz), 54.15(*d*, $J=21.30$ Hz); FT-IR: 3286, 2941, 1682, 1662, 1466 cm^{-1} ; GC-MS(relative intensity) 330(M^+ ,

49.93), 331(5.74), 313(49.92), 158(100), 132(16.20).

4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide(6). 질소 가스를 통과시키면서 50 ml 삼구 플라스크에 정제된 DMF 10 ml와 4-fluoro-1-methyl-5-phenyl-pyrrole-2-carboxamide 0.10 g(0.43 mmol)을 가한 후 NaH 0.01 g(0.43 mmol)을 가하고 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. 이 용액을 0°C로 냉각한 후 CH₂I 0.028 ml(0.45 mmol)을 가하고 5시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물에 물 20 ml를 넣고 생성물을 여과하였다. 생성물을 실리카-겔 관으로 분리하여 (ethyl acetate: *n*-hexane 1:1) 흰색 고체인 **6**을 0.098 g(92%) 얻었다; ¹⁹F-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ-161.04 (*s*, 1F); ¹H-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 7.39-7.54(*m*, 5H), 6.74(*s*, 1H), 3.86(*s*, 3H), 2.58(*s*, NH₂); ¹³C-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 173.48(*s*), 157.50(*d*, J=240.39 Hz), 140.44(*s*), 139.26(*s*), 139.18(*s*), 138.66(*s*), 133.67(*d*, J=18.16 Hz), 132.54(*d*, J=4.13 Hz), 109.85(*d*, J=15.54 Hz), 44.11(*s*); FT-IR 3601, 3576, 3408, 1667 cm⁻¹; GC-MS(relative intensity) 218(M⁺, 100), 219(9.29), 200(45.77), 172(60.56).

3-Bromo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide(7a). 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 정제된 DMF 10 ml와 4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide 0.5 g(2.30 mmol)을 가하고 정제된 DMF 10 ml에 *N*-bromosuccinimide 0.81 g(4.06 mmol)을 녹인 용액을 서서히 가한다. 이 반응 혼합물을 24시간 동안 반응시키고 화합물 **5a**와 같은 방법으로 처리하여 분리 및 정제하였다. 녹는점이 173-174°C이고 흰색 고체인 **7a**를 0.61 g(91%) 얻었다; ¹⁹F-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ-160.51(*s*, 1F); ¹H-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 7.47(*m*, 2H), 7.32(*m*, 3H), 3.59(*s*, 3H), 3.36(*s*, 2H); ¹³C-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 162.09(*s*), 148.39(*d*, J=237.34 Hz), 129.49(*s*), 128.79(*s*), 128.34(*s*), 127.07(*d*, J=3.58 Hz), 127.53(*d*, J=3.62 Hz), 120.26(*d*, J=21.03 Hz), 84.98(*d*, J=21.08 Hz), 24.85(*s*); FT-IR 3466, 1609, 1184, 1006, 783 cm⁻¹; GC-MS(relative intensity) 296(M⁺, 100), 297(27.94), 298(27.94), 299(8.92), 300(0.54), 280(49.26), 252(21.88).

4-Fluoro-1-methyl-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide(7b). 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 정제된 DMF 10 ml와 4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyr-

ole-2-carboxamide 0.33 g(1.50 mmol)을 가하고 정제된 DMF 10 ml에 *N*-iodosuccinimide 0.67 g(3.00 mmol)을 녹인 용액을 서서히 가한다. 이 용액을 실온에서 24시간 반응시키고 **7a**와 같은 방법으로 처리하여 분리 및 정제하였다. 녹는점이 218-219°C이고 흰색 고체인 화합물 **7b**를 0.46 g(88%) 얻었다; ¹⁹F-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ-160.22(*s*, 1F); ¹H-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 7.44(*m*, 5H), 3.63(*s*, 3H), 3.32(*s*, -NH₂); ¹³C-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 161.96(*s*), 148.33(*d*, J=238.70 Hz), 129.34(*s*), 128.57(*s*), 128.13(*s*), 127.46(*d*, J=3.70 Hz), 120.43(*d*, J=19.50 Hz), 53.08(*d*, J=20.10 Hz), 34.26(*s*); FT-IR 3536, 3497, 3423, 3279, 1664, 1540 cm⁻¹; GC-MS(relative intensity) 344(M⁺, 100), 345(14.43), 326(37.73), 298(9.43), 259(25.68), 172(62.27).

Ethyl-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxylate(8). 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 acetone 10 ml와 ethyl 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxylate 0.20 g(0.86 mmol)과 K₂CO₃ 0.12 g(0.86 mmol)을 넣어 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 CH₂I 0.054 ml(0.87 mmol)을 가한 후 0°C에서 24시간 반응시키고, 물 20 ml를 넣은 후 methylene chloride 10 ml로 추출한 후 건조 감압 증류하여 **8**을 0.20 g(94%) 얻었다; ¹⁹F-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ-165.53(*s*); ¹H-NMR: 7.25-7.40(*m*, 5H), 6.65(*s*, 1H), 4.11(*q*, J=7.12 Hz, 2H), 3.75(*s*, 3H), 1.25(*t*, J=7.13 Hz, 3H); ¹³C-NMR(DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 162.02(*s*), 147.53(*d*, J=241.66 Hz), 125.32(*d*, J=21.97 Hz), 118.58(*d*, J=6.27 Hz), 103.41(*d*, J=14.86 Hz), 59.95(*s*), 34.12(*s*), 14.39(*s*), (129.79, 128.53, 128.25, 128.08; C₆H₅-); FT-IR 3026, 1607, 1581 cm⁻¹; GC-MS(relative intensity) 247(M⁺, 53.15), 248(7.87), 219(35.49), 202(35.31), 175(52.45), 133(100).

이 연구는 1996년도 교육부 기초과학 육성 연구비(BSRI-96-3431) 및 원광대 교비(1997)의 일부 지원에 의한 것으로 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. a) Jone, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press: London., 1977. b) Schofield K. *Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds Pyr-*

- role and Pyridines*; Butterworths, London, 1967.
2. Baker, D. R.; Fenyés, J. G.; Steffens, J. J. *Synthesis and Chemistry of Agrochemical III* Chapter 25-27. ACS Symposium Series; 504, Washington, D. C., 1992.
 3. Yang, Z. Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *55*, 5126.
 4. Buhr, G. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3544.
 5. Leroy, J.; Rubinstein, M.; Wakselman, C. *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 255.
 6. Chang, M. N.; Biftu, T. T.; Boulion, B. P.; Rackham, A. *Eur. J. Med. Chem. Ther.* **1986**, *21*, 363.
 7. Onda, H.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4221.
 8. Qiu, Z. M.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4319.
 9. Toj, G. E.; Tarzia, G.; Ferrari, P.; Tuan, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1555.
 10. Wang, N. C.; Teo, K. E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4112.
 11. Franco, F.; Greenhouse, R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1682.
 12. Toj, G. E.; Kettenring, J.; Goldstein, B.; Tarzi, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1562.
 13. Sundberg, R. J.; Pearce, B. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 425.
 14. Aiello, E.; Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Alemerico, A. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 977.