

단 신

β -Fluoro- α -phenylpyrrole 유도체의 합성에 관한 연구

郭灵喆 · 吳賢哲¹ · 鄭惠商² · 李英行 · 白承和¹ · 金鍾洙² · 蔡奎允^{*}

¹원광대학교 자연과학대학 화학과

²원광대학교 한의학 전문대학원 신약개발학과

³제주대학교 자연과학대학 화학과

^{*}익산대학 공업화학과

(2000. 12. 4 접수)

A Study on the Synthesis of β -Fluoro- α -phenylpyrrole Derivatives

Kyung Chell Kwak, Hyuncheol Oh¹, Duk-Sang Chung², Young-Haeng Lee, Seung-Hwa Baik³,
Jong Soo Kim⁴, and Kyu Yun Chai^{*}

¹Department of Chemistry, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

²Department of Newly Developed Drugs, Professional Graduate School of Oriental Medicine,
Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

³Department of Chemistry, Cheju National University, Cheju 690-756, Korea

⁴Department of Chemical Engineering, Iksan College, Iksan 570-752, Korea

(Received 1 December 4, 2000)

플루오르가 선택적으로 치환된 유기화합물은 모체 화합물 보다 향상된 생리활성을 지니는 경우가 많이 보고된바 있다.¹ 이는 환로계속 원소인 플루오르의 큰 전기음성도 때문에 비교적 강한 탄소-플루오르 결합 형성 및 증가된 리피드 용해도 때문이다.² Pyrrole과 그의 유도체들은 폴리머, 의약품 그리고 염료 등에 광범위하게 사용되어 왔고 오래 전부터 잘 알려진 화합물이다. 최근 자연계에서 산출되거나 합성 가능한 플루오르가 선택적으로 치환된 fluoropyrrole 유도체들은 진통제, 소염제 및 살균제 등으로 다양하게 이용될 수 있음이 알려져 있기 때문에 fluoropyrrole 유도체의 합성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.³ 일반적으로 플루오르는 반응성이 매우 커서 유기화합물에 대한 선택적인 플루오르기의 도입이 극히 제한적이다. α -Fluoropyrrole 유도체의 합성법으로는 xenon difluoride와 pyrrole 유도체와의 반응⁴ 및 2-azido-3,3-difluorocyclobutene의 고리 확장 반응⁵ 등이 보고된 바 있으며 β -fluoropyrrole 유도체의 합성법으로는 pyrrole- α -diazonium tetrafluoroborate의 광화학 반응⁶ 및 N-fluorobenzenesulfonimide(NF₂ 시약)과의 반응⁷ 등이 이용된다.

그러나 이러한 방법들은 생성물의 수득률이 40% 이하로 낮고 출발물질의 합성이 어려울 뿐만 아니라 반응 조건이 까다로운 단점이 있다. 특히 pyrrole은 β -위치가 α -위치보다 친전자체에 대한 반응성이 작기 때문에, 플루오르가 선택적으로 β -위치에만 도입된 β -fluoropyrrole 유도체의 합성에 대한 보고는 매우 미미한 편이다.

최근 D.J. Burton 등은 ethyl-4,4-difluoro-2-iodo-4-benzoyl butyrate 와 암모니아 수용액간의 직접 반응을 통한 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide의 합성법을 보고한 바 있다.⁸ 본 연구에서는 copper(0) 존재 하에서 α,α -difluoro- α -iodo-methyl phenyl ketone(1)과 vinyltrimethylsilane(2) 사이의 radical 첨가반응⁹을 통하여 얻어지는 4-iodo-2,2-difluoro-1-phenyl-4-trimethylsilyl-1-butanone을 일차아민 유도체들과 반응시켜 한 단계 반응을 통한 효과적이고 선택적인 β -fluoro- α -phenyl pyrrole(5) 유도체의 합성법을 제시하고자 한다.

일반적으로 α,α -difluoro- α -iodo-ketone 유도체를 α,β -unsaturated 화합물에 도입하는 경우 ethyl acrylate와 같이 이중 결합에 전자들 당기는 작용기가 있을 때는 광 반응을 이용하고,¹⁰ 1-pentene과 같이 전자들 주는

작용기가 있을 때는 palladium(0)을 이용하는 것으로 보고되었다.¹¹ 그러나 본 실험에서는 Pd(0)를 이용한 반응의 경우보다 비교적 반응조건이 간편한 copper(0)를 촉매량 이용하여 높은 수득률로(85%) 화합물(3)을 얻을 수 있었다(Scheme 1).

화합물(3)에 일차 아민 유도체를 반응시키 한 단계 반응으로 β-위치만 선택적으로 플루오르가 도입된 β-fluoro-α-phenylpyrrole 유도체(5)들을 70-90%의 수득률로 합성하였다. 이 반응은 발열반응이므로 열음 종탕에서 용매로 acetonitrile과 화합물(3)을 가하고 4 mole 배의 일차아민 유도체(4) 들을 서서히 주입시킨 후 실온에서 8시간 반응시키 얻었다. 특히 화합물(5a)는 상대적으로 과량의 암모니아(28%, 암모니아 수용액, 6 당량)를 가하였을 때 제일 높은 수득률로 얻을 수 있었다(Scheme 2).

실 험

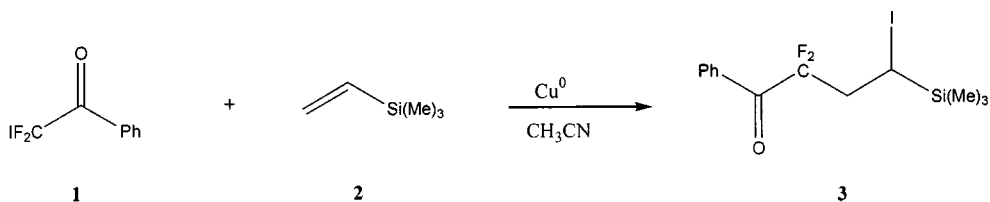
시약 및 기기. 본 연구에 사용된 시약은 Aldrich제 품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 알려진 방법에 따라 정제하여 사용하였다. 생성물 확인에 이용한 ¹⁹F(470 MHz), ¹H(500 MHz), ¹³C(125 MHz) NMR spectra

는 원광대학교 공동기기실의 Jeol NMR-FCP 500 spectrometer를 사용하였다. ¹H NMR과 ¹³C NMR spectra의 기준 물질로 TMS를 사용하였으며, ¹⁹F NMR의 기준 물질로 CFCl₃를 사용하였다. FT-IR spectra는 JASCO FT-IR 5300 Instrument를 사용하였고 용매는 CCl₄를 사용하였다. GC-MS는 Shimadzu GC17A-QP5000을 이용하여 70 eV에서 측정하였다.

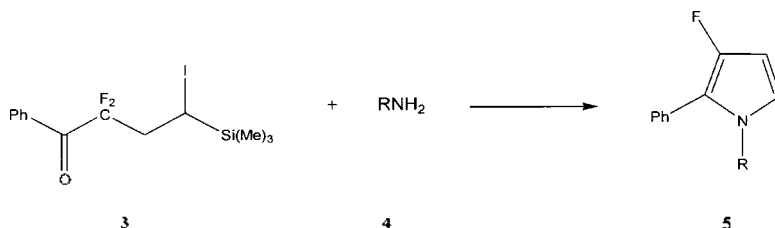
1-Iodo-3,3-difluoro-4-phenyl-1-trimethylsilyl-4-butanone (3)의 합성

건조된 200 mL 삼구 플라스크에 질소 기류 하에 10 g(0.035 mol)의 화합물 1과 정제된 acetonitrile 40 mL를 넣고 활성화된 copper 1.10 g(0.017 mol)을 넣었다. 0 °C에서 vinyltrimethylsilane 4.2 g(0.042 mol)을 서서히 주입하여 교반한다. 30분 후 65-70 °C로 18시간을 반응시킨 후 diethyl ether 100 mL를 가하고 30 mL의 물로 3번 정도 씻고 부수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압증류 하였다. 화합물 3은 반응 혼합물에 대한 silica gel column chromatography 분리 후 (적개용매, diethyl ether: n-hexane=1:8) 11.36 g을 얻었다(85% 수득률).

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.85(m, 2H), 3.24(t, J_{HH}=2.8 Hz, 1H), 0.16(s, 9H), 7.64-7.49(m, 3H), 8.12-8.11(m, 2H);



Scheme 1.



- | | |
|---|---|
| 4a: R = H | 5a: R = H |
| 4b: R = CH ₃ | 5b: R = CH ₃ |
| 4c: R = CH ₂ CH ₃ | 5c: R = CH ₂ CH ₃ |
| 4d: R = CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 5d: R = CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 4e: R = cyclopentyl | 5e: R = cyclopentyl |
| 4f: R = cyclohexyl | 5f: R = cyclohexyl |
| 4g: R = benzyl | 5g: R = benzyl |

Scheme 2.

^1H NMR(CDCl_3): δ -102.7(ddd, $^2J_{\text{H-F}}$ -279.5 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ -16.6 Hz), -108.8 (ddd, $^2J_{\text{H-F}}$ -279.5 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ -16.6 Hz); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ -2.1(s), 4.4(s), 38.3(t, $^2J_{\text{C-F}}$ -23.0 Hz), 119.3(t, $^1J_{\text{C-F}}$ -256.2 Hz), 128.9(s), 130.5(s), 132.2(s), 134.6(s), 189.4(t, $^2J_{\text{C-F}}$ -30.7 Hz); GC-MS: m/z 382(M^+ , 1.03), 105(48.34), 77(96.60), 73(100); FT-IR(CCl_4): 3067, 2955, 2926, 1701, 1450, 1251, 1417, 1179(cm^{-1}).

3-Fluoro-2-phenylpyrrole 유도체(5a-5h)의 일반적인 합성방법

얼은 증탕에서 20 mL 둥근 바닥 플라스크에 0.39 g (1 mmol) 화합물 3과 acetonitrile 4 mL를 가하고 4 당량의 일차 아민 유도체를 서서히 가한 후 실온에서 8시간 교반한다. 이 용액을 10 mL diethyl ether로 두 번 추출하고 무수 황산나그네슈으로 건조한 후 감압 증류하였다. 얻어진 반응 혼합물은 silica gel column 으로 chromatography(diethyl ether: *n*-hexane-1:10) 방법으로 분리하여 3-fluoro-2-phenylpyrrole 유도체들을 얻었다.

3-Fluoro-2-phenyl-pyrrole(5a): 수득률 70%; ^1H NMR(CDCl_3): δ 3.58(s, 3H), 5.98(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.42(dd, $^3J_{\text{H-H}}$ -5.0 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 7.29-7.31(m, 2H), 7.32-7.44(m, 3H); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -165.8(s); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ -35.9(s), 96.2(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -16.3 Hz), 117.6(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -22.1 Hz), 119.0(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -7.7 Hz), 127.2(s), 128.8(s), 130.0(s), 149.0(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -240.9 Hz); GC-MS: m/z 175(M^+ , 100), 160(4.92), 146(7.57), 133(38.93); FT-IR(CCl_4): 3400, 3010, 1610, 1217, 758(cm^{-1}).

N-Methyl-3-fluoro-2-phenylpyrrole(5b): 수득률 90%; ^1H NMR(CDCl_3): δ 6.07(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.58(dd, $^3J_{\text{H-H}}$ -6.9 Hz, 1H), 7.28(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.50(t, 2H), 7.98(s); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -165.8(s); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 99.2(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -17.3 Hz), 114.7(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -20.2 Hz), 115.3(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -7.7 Hz), 124.1(s), 126.2(s), 129.1(s), 130.7(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -4.8 Hz), 149.6(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -242.8 Hz); GC-MS: m/z 161(M^+ , 100), 133(51.00), 104(7.16), 81(20.60), 57(22.98); FT-IR : 2961, 1261, 1070(cm^{-1}).

N-Ethyl-3-fluoro-2-phenylpyrrole(5c): 수득률 85%; ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.18(t, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.33 Hz, 3H), 3.82(q, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 2H), 5.93(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.43(dd, $^3J_{\text{H-H}}$ -6.6 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 7.30(m, 5H); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -166.5(s); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 16.6(s), 42.6(s), 96.3(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -16.3 Hz), 117.0(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -7.7 Hz), 127.3(s),

128.8(s), 129.5(s), 130.1(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -2.9 Hz), 148.9(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -240.9 Hz); GC-MS: m/z 189(M^+ , 100), 174(32.06), 161(19.17), 147(11.29), 133(44.95), 105(29.27), 77(31.90), 57(31.16); FT-IR: 3010, 1215, 756(cm^{-1}).

N-Propyl-3-fluoropyrrole(5d): 수득률 85%; ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.7(t, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 3H), 1.12(m, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 2H), 3.74(t, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 2H), 5.91(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.40(dd, $^3J_{\text{H-H}}$ -4.5 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 7.30(m, 5H); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -166.5 (s); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 19.9(s), 32.4(s), 47.8(s), 96.1(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -17.3 Hz), 117.2(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -22.1 Hz), 117.8(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -6.7 Hz), 127.3(s), 128.8(s), 129.5(s), 130.2(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -2.9 Hz), 149.0(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -240.9 Hz); GC-MS m/z 203(M^+ , 96.18), 174(100), 161(45.12), 147(15.47), 133(42.32), 105(62.52), 77(41.85), 57(35.82); FT-IR: 3018, 1217, 758(cm^{-1}).

N-Butyl-3-fluoro-2-phenylpyrrole (5e): 수득률 75%; ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.74(t, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 3H), 1.23-1.19(m, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 2H), 1.56-1.49(m, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.33 Hz, 2H), 3.77(t, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 2H), 5.91(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.40(dd, $^3J_{\text{H-H}}$ -5.0 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 7.37-7.19(m, 5H); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -166.6(s); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 11.3(s), 24.6(s), 29.93(s), 49.7(s), 96.1(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -16.32 Hz), 117.2(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -22.07 Hz), 117.7(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -6.72 Hz), 127.3(s), 128.7(s), 129.5(s), 130.2(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -2.9 Hz), 148.9(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -240.9 Hz); GC-MS: m/z 217(M^+ , 44.22), 188(3.21), 174(100), 161(12.39), 147(9.15), 133(18.27), 77(7.37), 57(17.06); FT-IR: 2995, 1225, 758(cm^{-1}).

N-Cyclopentyl-3-fluoro-2-phenylpyrrole (5f): 수득률 70%; ^1H NMR(CDCl_3): δ 2.05-1.59(m, 8H), 4.46(p, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 1H), 6.01(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.58(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -4.6 Hz, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 7.45-7.31(m, 5H); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -167.8(s); ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 24.6(s), 34.2(s), 57.4(s), 96.5(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -16.3 Hz), 113.6(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -6.7 Hz), 117.8(d, $^2J_{\text{C-F}}$ -22.1 Hz), 127.4(s), 128.7(s), 129.9(s), 130.3(d, $^3J_{\text{C-F}}$ -2.9 Hz), 148.6(d, $^1J_{\text{C-F}}$ -239.9 Hz); GC-MS: m/z 229(M^+ , 36.14), 188(4.98), 161(100), 133(20.12), 77(3.68), 69(6.45), 57(11.32); FT-IR(CCl_4): 3017, 2985, 1270, 763(cm^{-1}).

N-Cyclohexyl-2-phenyl-3-fluoropyrrole(5g): 수득률 83%; ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.98-1.23(m, 10H), 3.90(p, $^3J_{\text{H-H}}$ -7.3 Hz, 1H), 6.01(d, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.58(dd, $^3J_{\text{H-H}}$ -4.8, $^3J_{\text{H-H}}$ -3.2 Hz, 1H), 7.36-7.32(m, 3H), 7.46-

7.42(m, 2H); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -167.9(s); ^{13}C NMR(CDCl_3): 825.6(s), 26.0(s), 34.7(s), 55.5(s), 96.3(d, $^2J_{\text{FC}}$ -17.28 Hz), 114.0(d, $^3J_{\text{FC}}$ -7.7 Hz), 116.9(d, $^2J_{\text{FC}}$ -22.1 Hz), 127.3(s), 128.8(s), 129.8(s), 130.2(d, $^3J_{\text{FC}}$ -2.9 Hz), 148.5(d, $^1J_{\text{FC}}$ -240.9 Hz); GC-MS: m/z 243(M^+ , 19.66), 203(17.55), 161(60.02), 122(68.15), 105(100), 77(62.79); FT-IR: 3027, 1278, 744 (cm^{-1}).

N-Benzyl-2-phenyl-3-fluoropyrrole(5h): 수득률 83%
 ^1H NMR(CDCl_3): δ 5.04(s, 2H), 6.06(d, $^3J_{\text{HH}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.48(dd, $^3J_{\text{FH}}$ -4.8 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ -3.2 Hz, 1H), 6.98(d, $^3J_{\text{HH}}$ -7.3 Hz, 2H), 7.29(m, 8H); ^{19}F NMR(CDCl_3): δ -165.9(s); ^{13}C NMR(CDCl_3): 851.4(s), 97.2(d, $^2J_{\text{FC}}$ -16.3 Hz), 117.9(d, $^2J_{\text{FC}}$ -22.1 Hz), 126.7(s), 127.5(s), 127.7(s), 128.7(s), 128.9(s), 129.5(s), 129.7(d, $^3J_{\text{FC}}$ -2.9 Hz), 138.4(s), 149.1(d, $^1J_{\text{FC}}$ -241.8 Hz); GC-MS: m/z 251.10(M^+ , 20.82), 161.10(0.22), 133.05(3.18), 91.05(100), 77.05(1.32), 65.00(16.38), 51.10(3.98); FT-IR(CCl_4): 3020, 2950, 1220 (cm^{-1}).

본 연구는 1999년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의한 것으로 이에 감사 드립니다.

인 용 문 헌

- (a) Welch, J. J. *Tetrahedron* **1980**, *43*, 3123. (b) *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry* Filler, R.; Kobayashi, Y. Eds.; Kodansha/Elsevier: New York, 1982.
- (a) Blackburn, G. M.; England, D. A.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1988**, *53*, 2406. (b) Blackburn, G. M.; Kent, D. E.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1119. (c) Yang, Z. Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1037.
- (a) Jone, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press: London, 1977. (b) Schofield, K. *Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds Pyrrole and Pyridines* Butterworths, London, 1967.
- Anand, S. P.; Filler, R. *J. Fluorine Chem.* **1976**, *7*, 179.
- Buhr, G. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3544.
- Onda, H.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4221.
- Barnes, K. D.; Hu, Y.; Hunt, D. A. *Syn. Commun.* **1984**, *25*, 255.
- Qiu, Z. M.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4319.
- Yang, Z. Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5125.
- Qiu, Z. M.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3465.
- Qiu, Z. M.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3239.