

페놀의 *ortho*-불소화 반응 연구

장재용 · 광재환 · 이희순 · 정재경[#]

충북대학교 약학대학

(Received June 10, 2011; Revised June 10, 2011; Accepted June 13, 2011)

Synthetic Studies Directed Toward an *ortho*-Fluorination of Phenols

Jae-Yong Jang, Jae-Hwan Kwak, Heesoon Lee and Jae-Kyung Jung[#]

College of Pharmacy and Medical Research Center, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

Abstract — Synthetic studies directed toward an *ortho*-fluorination of phenols are described. With eugenol as the test compound, effects of base, fluorination agents, and solvents on *ortho*-fluorination has been investigated.

Keywords □ *ortho*-fluorination, phenol, methylhonokiol, metabolism

1957년 까지 불소를 함유한 의약품은 개발되지 않고 있었지만 이후 150여종이 넘는 불소 함유 의약품이 개발 혹은 시판 되었으며, 현재는 의약품 시장의 약 20%를 차지할 만큼 비중이 높아지고 있다.¹⁻³⁾ 대표적인 의약품으로는 고지혈증 치료에 사용되는 atrovastatin(Lipitor[®]), 항생제로 사용되는 ciprofloxacin(Ciproby[®]) 등을 예로 들 수 있다(Fig. 1).^{4,5)}

이들 약물의 좋은 효능과 의약품 시장에서의 입지는 약물기능에 있어서 불소가 중요한 역할을 수행한다는 것을 보여주는 증거라고 할 수 있다. 불소화 반응에 사용되는 불소화 시약으로는 대부분 친핵성 불소화 시약들이 많이 사용되고 있으며, 대표적으로 diethylaminosulfur trifluoride(DAST), 2,2-difluoro-1,3-

dimethylimidazolidine(DFI), bis(2-methoxyethyl) aminosulfur trifluoride(Deoxofluor) 등이 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾ R₂N-F 또는 R₃N⁺-F구조를 포함하고 있는 친전자성 불소화 시약으로는 처음 개발된 pyridinium poly(hydrogen fluoride)(Olah's reagent), 1-chloromethyl-4-fluorodiazoniabicyclo[2.2.2] octane bis(tetrafluoroborate)(Selectfluor), *N*-fluorobenzene-sulfonimide(NFSI) 등이 보고된 바 있다.⁹⁾

한편, 4-*O*-methylhonokiol은 치매치료에 효과가 있다고 알려진 천연물 신약의 유효 지표성분이며, 4-allylphenol 구조를 가지고 있는 화합물이다.^{10,11)} 약물대사 측면에서 4-*O*-methylhonokiol의 A-ring에 있는 수산기는 대사 2상 반응에 의해 쉽게

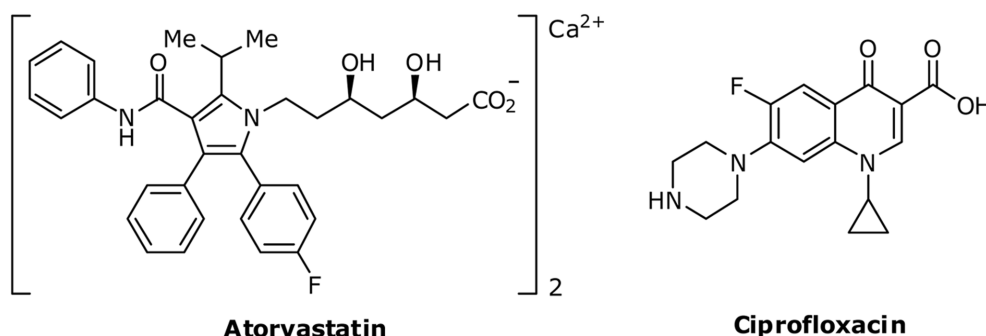


Fig. 1 – Representative fluoro-containing drugs.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-2635 (팩스) 043-268-2732
(E-mail) orgkjung@chungbuk.ac.kr

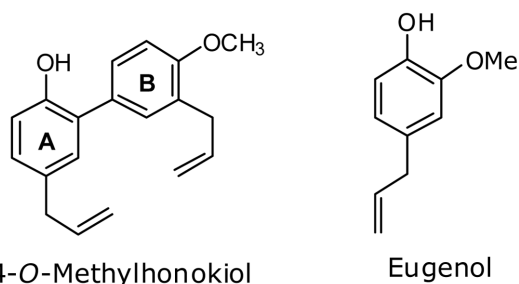


Fig. 2 – Structures of 4-O-methylhonokiol and eugenol.

glucuronidation 되는 것으로 알려진 바 있으며, 이로 인해 높은 clearance를 보이는 단점을 가지고 있다.¹²⁾ 이러한 ADME 측면에서의 단점 보완을 극복하기 위해, 페놀의 ortho 위치에 브롬을 도입하여 hydroxyl group의 친핵성(nucleophilicity)을 감소시킨 결과, 실제로 clearance의 감소가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과를 바탕으로 하여, 브롬보다 전기음성도(electronegativity)가 더 강한 불소를 도입하기로 결정하였다. 본 연구에서는 4-O-methylhonokiol과 구조적 유사성을 가진 eugenol을 test compound로 사용하여, 페놀의 ortho 위치에 일반적이며 경제적인 불소화 반응에 대한 연구를 수행하였다(Fig. 2).

실험방법

시약 및 기기

IR(Infrared) spectra는 Jasco FT/IR 300E를 사용하여 측정하였으며 cm^{-1} 으로 나타내었다. ^1H NMR spectra는 Bruker AVANCE 400 MHz Spectrometer와 Bruker AVANCE 500 MHz Spectrometer로 측정하였으며 chemical shift는 ppm(pars per million)으로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. Low resolution mass spectra는 VG Trio-2 GC-MS를 사용하였으며 Column chromatography용 silica gel(230~400 mesh, Merck)를 사용하였고 TLC(Thin Layer Chromatography)는 Kieselgel 60 F₂₅₄ plate(silicagel 60, 0.25 mm 두께, Merck)를 사용하였다. 실험에서 사용한 대부분의 시약들은 Aldrich 등에서 구입한 시약을 사용하였으며, 정제가 필요한 경우에는 기존의 알

려진 방법대로 정제하여 사용하였다.

General procedure of fluorination

유기 용매에 염기(3.0 equiv.)를 넣고 상온에서 30분간 교반한 후, eugenol(1.0 equiv.)을 가하고 1시간 동안 교반하였다. Selectfluor(1.2 equiv.)를 가한 후 상온에서 3시간 더 반응하였다. 1 N HCl로 2회 세척하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, brine으로 세척하고 MgSO_4 로 건조한 다음 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : hexanes=1 : 3)하여 fluoro-eugenol을 얻었다.

4-Allyl-2-fluoro-6-methoxyphenol (1) – Yield, 45%; ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.75(d, 1H, $J=1.8$ Hz, Ar-H), 6.72(d, 1H, $J=1.9$ Hz, Ar-H), 6.00(s, 1H, Ar-OH), 5.98(m, 1H, Ar- CH_2CHCH_2), 5.08(m, 2H, Ar- CH_2CHCH_2), 3.91(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.36(d, 2H, $J=6.8$ Hz, Ar- CH_2CHCH_2); MS(FAB) m/z 182(M^+).

2-Fluoro-4,6-dimethylphenol (2) – Yield, 25%; ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.99(s, 1H, Ar-H), 6.86(m, 1H, Ar-H), 5.07(s, 1H, Ar-OH), 2.28(s, 3H, Ar- CH_3), 2.27(s, 3H, Ar- CH_3); MS(FAB) m/z 140(M^+).

2-Fluoronaphthalen-1-ol (3) – Yield, 48%; ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.06(d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ar-H), 7.65(dt, 1H, $J=7.5$ Hz, 1.3 Hz, Ar-H), 7.45(dt, 1H, $J=7.7$ Hz, 0.8 Hz, Ar-H), 7.27(d, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 6.84(d, 1H, $J=10.3$ Hz, Ar-H), 6.23(m, 1H, Ar-H); MS(FAB) m/z 162(M^+).

실험결과 및 고찰

본 연구에서는 methylhonokiol과 구조적 유사성을 가지고 있는 eugenol을 불소화 반응의 test 화합물로 사용하고자 하였으며, 본 실험실에서 이미 보고한 바 있는 페놀의 ortho-bromination 반응을 바탕으로 하여, 불소화 시약, 염기 및 용매에 대한 검토를 하였다.¹³⁾ 먼저 불소화 시약으로는 NFSI, N-fluoropyridinium salt, Selectfluor의 세 가지를 사용하였다(Fig. 3).

NFSI는 eugenol과 반응 시 원치 않는 부반응이 진행되는 단

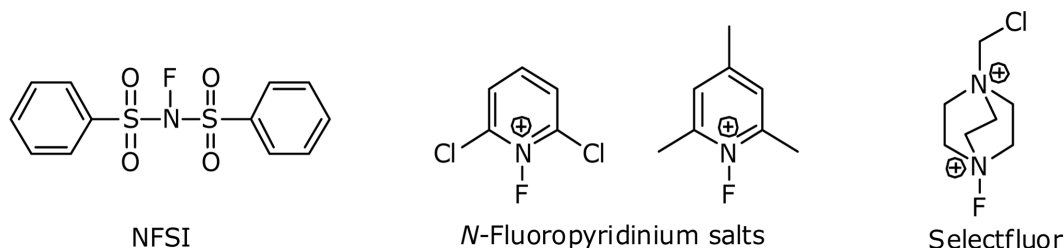
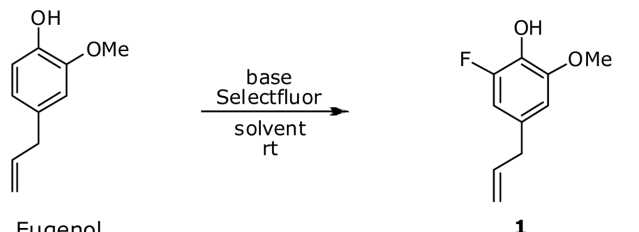


Fig. 3 – Representative fluorinating reagents.

점이 있었으며, *N*-fluoropyridinium salt의 경우 반응성이 매우 떨어질 뿐만 아니라 가격도 시약의 양에 비해서 비싼 편이었다. 따라서 매우 mild한 반응성을 보이며, 경제적인 Selectfluor를 주로 사용하였다. 염기로는 기존에 사용하였던 *i*-PrMgCl, NaHMDS 등의 강염기 대신 상대적으로 약하고 다루기 쉬운 무기 염기 (Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3)를 사용하였다. 용매의 영향을 검토하기 위해서 극성, 비극성 용매를 포함한 다양한 용매에 대해서 실험을 수행하였다(Table I).

먼저 무기염기의 반응성을 검토하였다. Table I에 나타난 바와 같이 무기염기의 경우 carbonate의 양이온 크기가 커질수록 전반적인 반응성이 좋아지는 것을 확인할 수 있었다($\text{Li} < \text{Na} < \text{K} < \text{Cs}$). 이러한 결과는 Cs_2CO_3 가 가진 특성, 즉 유기용매에 대한 용해도가 좋기 때문인 것으로 해석할 수 있다. 용매에 의한 영향으로는,

Table I – Optimization of *ortho*-fluorination of eugenol^a



Entry	무기 염기	용매	수율 (%)
1	Li_2CO_3	DMF	10
2	Na_2CO_3	DMF	12
3		Acetonitrile	15
4		DMF	5
5	K_2CO_3	THF	23
6		CH_2Cl_2	35
7		CHCl_3	27
8		Toluene	30
9		DMF	6
10	Cs_2CO_3	THF	25
11		CH_2Cl_2	36
12		CHCl_3	45
13		Toluene	24
14		1,4-dioxane	22
15	Pentane	NR ^b	

^aAll experiments were independently performed at least two times.

^bNo reaction.

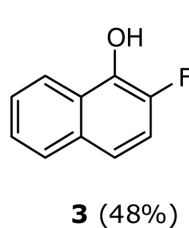
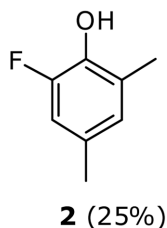


Fig. 4 - *ortho*-Fluorination of other phenols.

비극성 용매인 pentane의 경우에는 전혀 반응이 진행되지 않았고(entry 15), 일반적으로 할로젠 용매 및 극성 용매에서 상대적으로 좋은 결과를 나타내었으며, chloroform에서 가장 좋은 수율을 보였다(entry 12). 비록 원하는 만큼의 우수한 수율을 보여주지는 않았지만, 이 반응 조건의 일반성을 검토하기 위해 다른 phenol의 불소화 반응을 검토하였다. 전반적으로 수율은 낮게 나타났지만 원하는 불소화 화합물을 얻을 수 있었다(Fig. 4).

결론

결론적으로 본 연구에서는 의약화학적 측면에서 매우 유용하게 활용될 수 있는 phenol의 *ortho* 위치 불소화 반응에 대한 바탕을 마련하였으며, 이를 통해 페놀을 포함하고 있는 생리활성 물질에 불소가 도입된 유도체 합성에 응용될 수 있을 것으로 기대된다. 현재 수율의 향상 및 반응조건의 최적화를 위한 연구가 진행 중에 있다.

감사의 말씀

이 논문은 2009학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Bégué, J. P. and Bonnet-Delpon, D. : Recent advances (1995-2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products. *J. Fluorine Chem.* **127**, 992 (2006).
- Isanbor, C. and O'Hagan, D. : Fluorine in medicinal chemistry: a review of anti-cancer agents. *J. Fluorine Chem.* **127**, 303 (2006).
- Kirk, K. L. : Fluorine in medicinal chemistry: recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. *J. Fluorine Chem.* **127**, 1013 (2006).
- Roth, B. D. : The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent. *Prog. Med. Chem.* **40**, 1 (2002).
- Drlica, K. and Malik, M. : Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr. Top. Med. Chem.* **3**(3), 249 (2003).
- Middleton, W. J. : New fluorinating reagents. Dialkylaminosulfur fluorides. *J. Org. Chem.* **40**, 574 (1975).
- Hayashi, H., Sonoda, H., Fukumura, K. and Nagata, T. : 2,2-Difluoro-1,3-dimethylimidazolidine (DFI). A new fluorinating agent. *Chem. Comm.* 1618 (2002).
- Lal, G. S., Pez, G. P., Pesaresi, R. J., Prozonc, F. M. and Cheng, H. : Bis (2-methoxyethyl) aminosulfur trifluoride: a new broad-spectrum deoxofluorinating agent with enhanced thermal stability. *J. Org. Chem.* **64**, 7048 (1999).

- 9) Kirsch, P. : Modern fluoroorganic chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2004).
- 10) Lee, Y.-J., Lee, Y. M., Lee, C. K., Jung, J.-K., Han, S. B. and Hong, J. T. : Therapeutic applications of compounds in the Magnolia family. *Pharmacol. Ther.* **130**, 157 (2011).
- 11) Lee, Y. K., Choi, I. S., Ban, J. O., Lee, H. J., Lee, U. S., Han, S. B., Jung, J.-K., Lim, Y. H., Kim, K. H., Oh, K.-W. and Hong, J. T. : 4-*O*-methylhonokiol attenuated β -amyloid-induced memory impairment through reduction of oxidative damages via inactivation of p38 MAP kinase. *J. Nut. Biochem.* **22**, 476 (2011).
- 12) Lee, K. and Jung, J.-K. : Unpublished results.
- 13) Kwak, J.-H., In, J.-K., Lee, M.-S., Choi, E.-H., Lee, H., Hong, J. T., Yun, Y. P., Lee, S. J., Seo, S. Y., Suh, Y.-G. and Jung, J.-K. : Concise synthesis of Obovatol: Chemoselective ortho-bromination of phenol and survey of Cu-catalyzed diaryl ether couplings. *Arch. Pharm. Res.* **31**, 1559 (2008).