

碩士學位論文

4-Fluoro-3-Halo-5-Phenylpyrrole-  
2-Carboxamides의 합성

指導教授 鄭 惠 商



濟州大學校 教育大學院

化學教育專攻

金 廷 林

2002年 8月

碩士學位論文

4-Fluoro-3-Halo-5-Phenylpyrrole-  
2-Carboxamides의 합성

指導教授 鄭 惠 商



濟州大學校 教育大學院

化學教育專攻

金 廷 林

2002年 8月

# 4-Fluoro-3-Halo-5-Phenylpyrrole- 2-Carboxamides의 합성

指導教授 鄭 惠 商

이 論文을 教育學碩士學位論文으로 提出함.

2002年 5月

濟州大學校 教育大學院 化學教育專攻



金廷林的 教育學 碩士學位 論文을 認准함.

2002年 6月

審査委員長 李 南 昊 印

審査 委員 鄭 惠 商 印

審査 委員 李 璿 柱 印

# 목 차

국문 초록 .....	i
List of Figures .....	ii
List of Scheme .....	iv
I. 서 론	
1. 연구 배경 .....	1
2. 국내외 연구동향	
1) Pyrrole의 일반적인 합성법 .....	2
2) 선택적인 Fluoropyrrole의 합성 .....	4
3. 연구 목적 .....	6
II. 실 험	
1. 시약 및 기기 .....	7
2. 합 성 .....	7
1) Ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate(12)의 합성 .....	7
2) 4-Fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (13)의 합성 .....	8
3) 3-Bromo-4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (14a)의 합성 .....	9
4) 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (14b)의 합성 .....	10
5) 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (15)의 합성 .....	11
6) 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide(16a)의 합성 .....	12
7) 4-fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide(16b)의 합성 .....	13
III. 결과 및 고찰 .....	15
IV. 결 론 .....	35
참 고 문 헌 .....	36
Abstract .....	38

## 4-Fluoro-3-Halo-5-Phenylpyrrole-2-Carboxamides의 합성

金 廷 林

濟州大學校 教育大學院 化學教育專攻

指導教授 鄭 惠 商

일반적으로 유기화합물에 플루오르가 치환되면 생물활성이 증가되는 것으로 알려져 있다. 그러므로 다양한 생물학적 활성을 가지고 있는 것으로 알려진 pyrrole 화합물에 플루오르를 선택적으로 도입시키면 그들의 생물학적 활성도 증가되리라고 생각된다. 그러나 pyrrole 유도체에 대한 플루오르의 도입은 매우 제한적이라고 알려져 있다.

따라서 본 연구에서는 pyrrole 유도체에 선택적으로 플루오르를 치환할 수 있는 능률적인 방법을 개발하고자 하였다.

4-Fluoro-3-halopyrrole-2-carboxamides 유도체들의 합성은 다음과 같이 수행되었다.

4-Fluoro-3-halopyrrole-2-carboxamides 유도체들은 이미 알려진 방법으로 chloro-difluoro acetic acid로부터 합성된 2,2-difluoro-2-iodo-1-phenylethanone을 출발물질로 하여 합성되었다. Ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate는 2,2-difluoro-2-iodo-1-phenyl-ethanone와 ethyl acrylate의 광반응으로 생성되었으며, 이 화합물에 과량의 암모니아 수용액(28 %)을 반응시켜 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide가 합성되었다.

4-Fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide와 *N*-iodosuccinimide(NIS) 또는 *N*-bromosuccinimide(NBS)와의 반응으로 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide가 생성되었다.

본 연구에서는 2-pyrroleidone과 pyrrole 화합물들에 플루오르를 선택적으로 도입할 수 있는 효율적인 방법을 시도하였으며, 이 방법은 앞으로 여러 가지 플루오르화된 pyrrole 유도체들의 합성에 이용할 수 있을 것이다.

---

※ 본 논문은 2002년 8월 濟州大學校 教育大學院 委員會에 提出된 教育學 碩士學位 論文 임.

## List of Figures

- Figure 1.** GC-Mass spectrum of 4-Fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**8**)
- Figure 2.**  $^{19}\text{F}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 3-Bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide (**9a**)
- Figure 3.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 3-Bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide (**9a**)
- Figure 4.** GC-Mass spectrum 3-Bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide (**9a**)
- Figure 5.**  $^{19}\text{F}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**9b**)
- Figure 6.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**9b**)
- Figure 7.** GC-Mass spectrum 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**9b**)
- Figure 8.**  $^{19}\text{F}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**10**)
- Figure 9.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**10**)
- Figure 10.** GC-Mass spectrum 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**10**)
- Figure 11.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11a**)
- Figure 12.**  $^{19}\text{F}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra of 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11a**)
- Figure 13.** GC-Mass spectrum 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11a**)

**Figure 14.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 4-Fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11b**)

**Figure 15.**  $^{19}\text{F}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra of 4-Fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11b**)

**Figure 16.** GC-Mass spectrum 4-Fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11b**)



## List of Scheme

- Scheme 1.** The General Synthesis of Pyrrole Derivatives.
- Scheme 2.** Synthesis of Selectively Fluorinated Pyrrole Derivatives.
- Scheme 3.** Addition of 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone with Alkenes.
- Scheme 4.** Suggested Mechanism for the Photoreaction of 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone with Ethyl acrylate.
- Scheme 5.** Photoreaction of 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone with Ethyl acrylate.
- Scheme 6.** Synthesis of 4-Fluoro-3-halo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide from 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone.



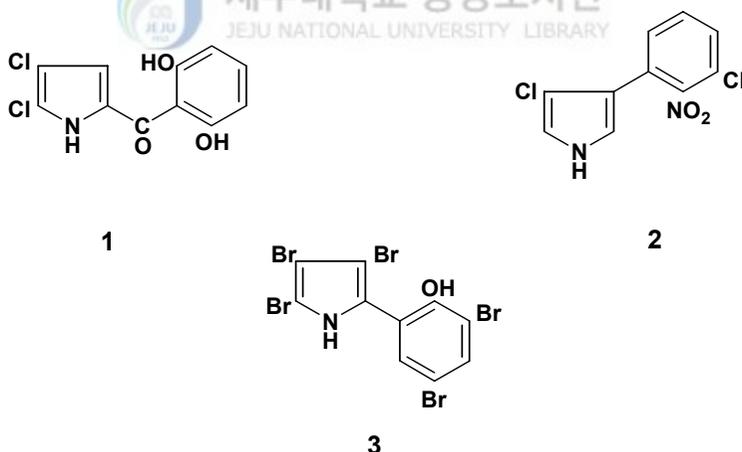
# I. 서 론

## 1. 연구배경

Pyrrole류는 유기화학에서 중요한 헤테로고리 화합물 중의 하나이며 자연계에 많이 존재하고 있다. Pyrrole과 그의 유도체들은 고분자, 의약품, 염료 등 그들의 사용은 광범위하며 생물학적으로 중요한 분자들, 즉 2-acetylpyrrole은 차, 담배 잎, 커피, 코코아 등에서 발견되기도 한다. 소변에서 유리된 Haemopyrrole은<sup>1</sup> 몇 가지 형태의 포르피린증으로 유발되는 신경 장애와 관련이 있다.

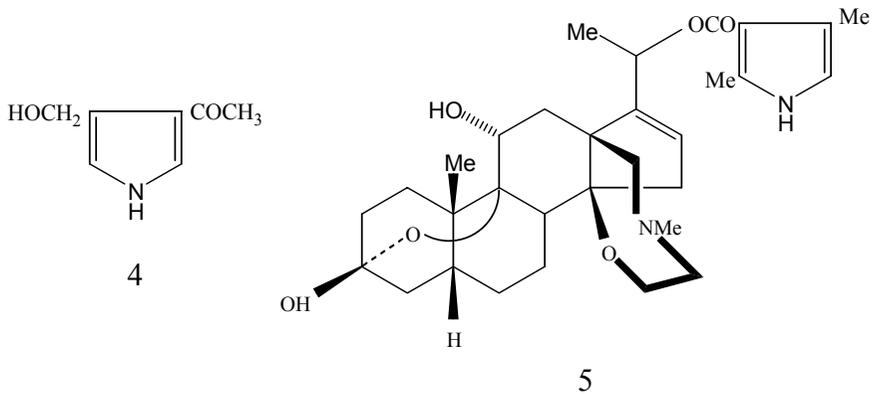
미생물, 식물 및 고등 생물로부터 발견되는 monopyrrole류로부터 유도되는 여러 가지 천연물들 중에는 항생작용을 가진 것들이 많다. 즉, 해양 생물로부터 유리되는 pyoluteorin<sup>2</sup> 1, pyrrolnitrin<sup>3</sup> 2, derivative<sup>4</sup> 3 들이 있다.

pyoluteorin<sup>2</sup> 1, pyrrolnitrin<sup>3</sup> 2, 이 두가지는 그들의 흥미있는 항산화 활성때문에 여러 가지 유도체가 합성되었다.

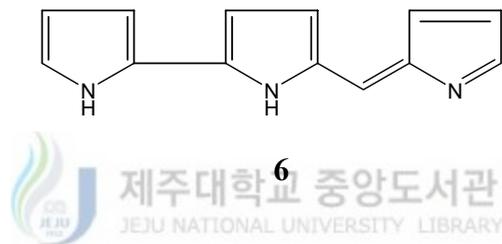


여러 과학자들에 의해 유리된 Verucaric acid 4는 균류인 *Myrothecium verrucaria*에서 분리된 또 다른 형태의 pyrrole 유도체 중의 하나이다.<sup>5,6</sup>

콩과 식물인 *Ryania speciosa*<sup>7</sup>, *Virgilia oroboides*<sup>8</sup> 및 *Readea membranacea*<sup>9</sup> 들로부터 분리된 pyrrole-2-carboxylic ester를 함유하는 스테로이드성 알칼로이드인 bachrotoxin 5이 분리되었다.



Prodigiosin류는 기본적으로 pyrrole-dipyrromethene **6** 단위를 갖는 오렌지색의 붉은 색소로 항균성을 가지며, *Serratia marcescens*로 부터 추출되었다.<sup>10~13</sup>

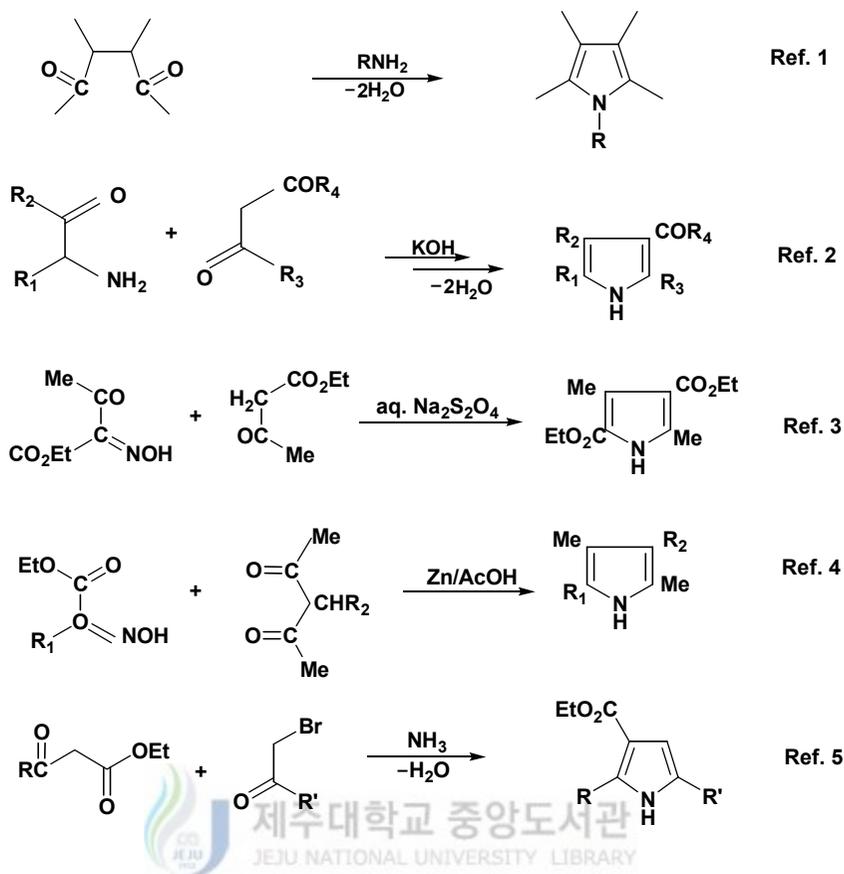


## 2. 국내외 연구동향

### 1) Pyrrole의 일반적인 합성법

일반적으로 pyrrole 고리는 친핵체와 친전자체가 하나 또는 그이상의 첨가-제거 단계를 통해 반응함으로써 극성 고리화 축합반응으로 생성된다. 친핵체는 보통 질소나 엔올 그리고 엔올산 염의 친핵성 탄소 또는 엔아민이다. 친전자체는 카보닐, 이미노기 또는 전자부족 탄소-탄소 이중결합이다. 이와 같은 반응들은 일련의 평형 단계로 진행되어 마지막으로 방향족화 된다.

Pyrrole 고리의 합성 방법은 일반적으로 다음과 같은 3 가지 형태의 반응이 있다 (Scheme 1).



Scheme 1. The General Synthesis of Pyrrole Derivatives.

즉 1,4-dicarbonyl 화합물로부터의 합성,  $\alpha$ -aminocarbonyl 화합물로부터의 합성법 및  $\alpha$ -halocarbonyl 화합물로부터의 합성법 등이 있다.

첫째로 1,4-dicarbonyl 화합물로부터의 합성법은 1,4-dicarbonyl 화합물과 암모니아 또는 일차 아민을 반응시켜 고리를 만든 후 탈수시켜 pyrrole을 만드는 Paal-Knorr 합성법이 알려져 있다.<sup>14</sup>

두 번째는  $\alpha$ -aminoketon을  $\beta$ -dicarbonyl 화합물과 축합시키는 방법이다. 그리고 빙초산하에서 Zn를 사용하여 ethyloximinoaceto acetate와 ethylacetoacetate의 환원 축합반응인 Knorr pyrrole의 합성법이다.<sup>15</sup>

또한  $\alpha$ -aminoketone이 선구 물질로 이용되는 다른 방법으로서 아연-아세트산이나 dithion산 염으로 oxyimino기를 아미노기로 환원시키는 방법이 있으며, 이 방법은 케톤이나 에스테르와 반응하지 않고 오직 oxyamino기를 아미노기로 환원시키는 방법이다.<sup>16</sup> 즉, amino-malon산 에스테르와  $\beta$ -diketone을 축합시키

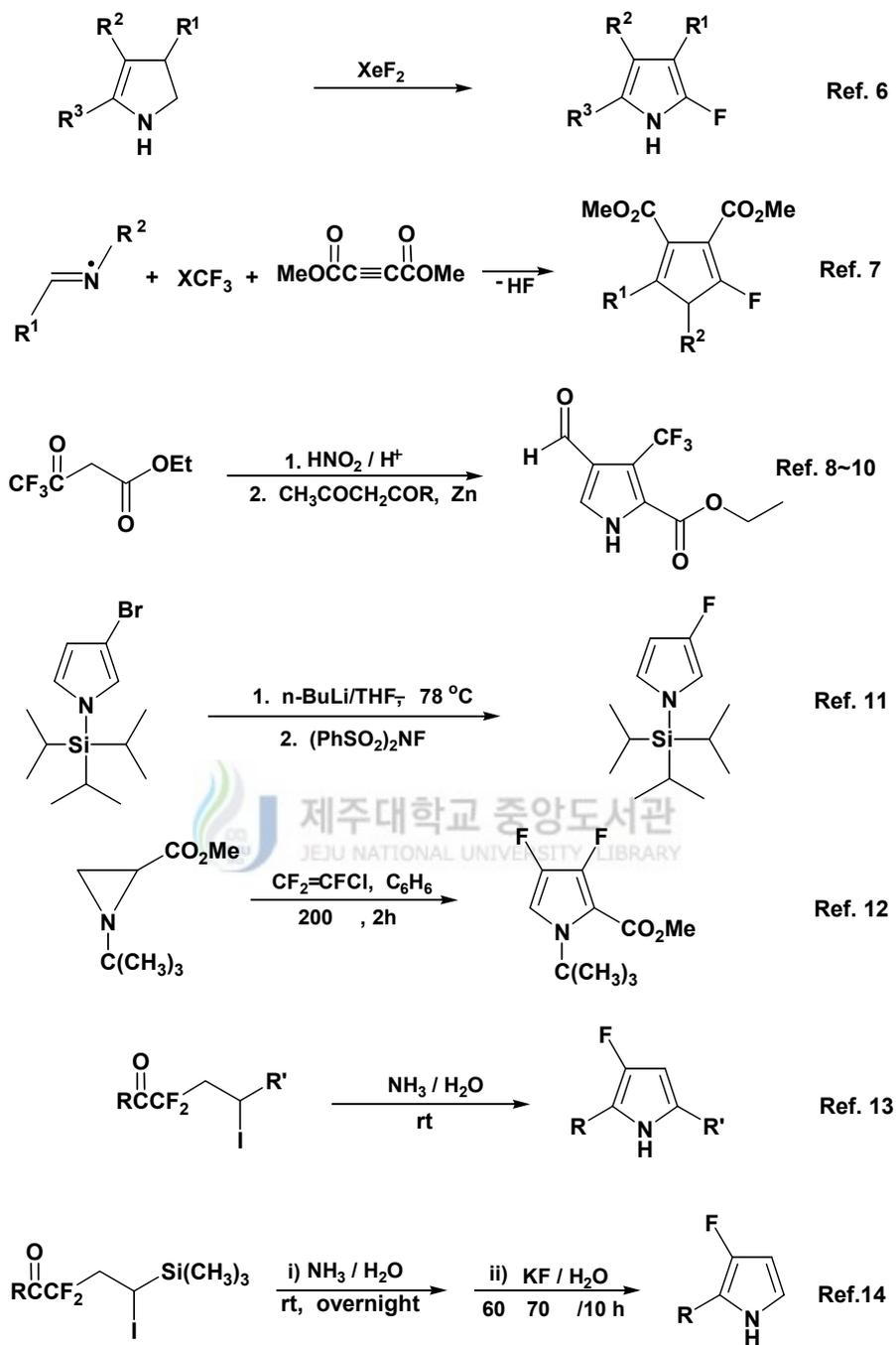
는 방법이다.

세 번째로  $\alpha$ -halocarbonyl 화합물로부터의 합성법은  $\alpha$ -위치에 할로젠을 가진 카보닐 화합물과  $\beta$ -ketoester를 암모니아와 반응시킨 것으로, 대표적 반응으로 Hantzsch 합성법이 있다.<sup>17</sup> 이 반응은 카보닐기가 암모니아와 반응하여 엔아민을 형성하고 이 엔아민은 엔올 음이온을 형성하여  $\alpha$ -위치의 할로젠과 치환 반응을 한다. 그 후 다섯 고리를 만들며 탈수반응과 염기에 의해 공명 구조를 가진 pyrrole을 형성한다. 그러나 이 방법은 chloroketone이 직접  $\beta$ -ketoester와 반응하여 푸란을 생성할 수 있기 때문에 pyrrole 생성에 대해서는 일반적인 반응이 아니다.

## 2) 선택적인 fluoropyrrole의 합성

다음과 같은 fluoropyrrole 합성법이 보고되었다(Scheme 2).

Wang 등<sup>18</sup>은 플루오르화 시약으로서 xenon difluoride를 사용하여 보호기없이  $\alpha$ -fluoropyrrole류를 합성하였다. Novikov 등<sup>19</sup>은 iminodifluoromethamides의 1,3-극성 고리첨가 반응으로  $\alpha$ -fluoropyrrole류를 합성하였고, Ogoshi 등<sup>20-22</sup>은 Knorr 축합반응을 이용하여 41~47 % 수득률로써  $\beta$ -trifluoromethylpyrrole류를 합성하였다. 또한 Barnes 등<sup>23</sup>은 3-bromo-1-(triisopropylsilyl)pyrrole을 *N*-fluorobenzenesulfonimide와 bromine-lithium을 교환시킴으로써  $\beta$ -fluoropyrrole류를 합성하였고, Leroy<sup>24</sup> 등은 *N*-*t*-butyl-2-alkoxycarbonyl aziridine과 chlorotrifluoroethylene사이의 thermal [2+3] 고리첨가 반응으로 질소원자에 치환기가 없는 3,4-difluoropyrrole을 30~50 % 수득률로 합성하였다. 그리고  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\gamma$ -iodo- $\gamma$ -substitued(전자 끄는 기) ketone을 이용한  $\beta$ -fluoropyrrole의 합성법으로 Burton 등<sup>25,26</sup>은  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\gamma$ -iodo- $\gamma$ -substitued ketone과 암모니아와의 반응을 통해 70~93 % 수득률로  $\beta$ -fluoropyrrole을 합성하였다.



Scheme 2. Synthesis of Selectively Fluorinated Pyrrole Derivatives.

### 3. 연구목적

최근 자연계에서 산출되거나 플루오르가 선택적으로 치환된 합성 fluoropyrrole 유도체들은 진통제, 소염제 및 살균제 등으로 다양하게 이용될 수 있음이 알려져 있기 때문에 fluoropyrrole 유도체의 합성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>27</sup>

플루오르와 C-F 결합의 독특한 성질 때문에 선택적인 플루오르화 반응은 생물학적으로 중요한 분자들의 반응성과 선택성을 변형시키거나 증진시키기 위해서 널리 사용된다. 특히 3-위치에 플루오르화된 pyrrole은 더욱 흥미롭다.

그러나 최근까지 보고된 합성법은 수득률이 11~60 % 정도로 매우 낮고, 출발 물질을 얻기가 힘들뿐만 아니라, 위험하고 반응조건이 극히 까다로운 단점이 있었다. 최근에 Burton 등<sup>28</sup>은  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\gamma$ -iodoketone 유도체에 암모니아를 직접 반응시켜  $\beta$ -fluoropyrrole- $\alpha$ -carboxamide 유도체들의 합성법을 보고한 바 있다.

또한 Pyrrole의 3,4-위치에 Br과 Cl 원자가 선택적으로 치환된 Pyrrole 유도체는 보고된 적이 있으나 F와 다른 할로젠 원자가 치환된 dihalo pyrrole 유도체의 합성에 대한 보고는 거의 없다.

따라서 본 연구는 ethyl-4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate로부터 4-위치에 선택적으로 F 원자가 치환된 Pyrrole을 합성한 후 알려진 방법에 따라 3-위치에 halogen을 도입시켜 거의 보고되지 않은 4-fluoro-3-halopyrrole 유도체의 합성을 시도하였다.

## II. 실험

### 1. 시약 및 기기

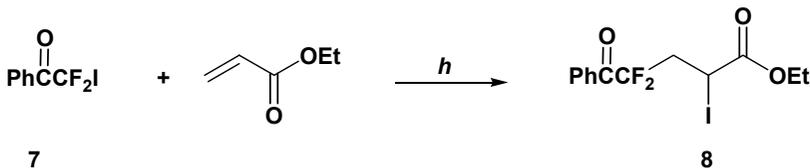
본 연구에 사용된 시약은 Aldrich 및 Sigma사 GR급 시약을 사용하였으며, 용매는 덕산약품의 EP급을 사용하였다. 용매는 필요에 따라 알려진 방법에 따라 정제 또는 건조하여 사용하였다. 분리는 thin layer chromatography(TLC ; silica gel plate(60F-254, E. Merck) 또는 alumina(60F-254, E. Merck)]를 사용하였으며, flash column chromatography는 0.040~0.063 mm (230~400 mesh ASTM) silica gel(60F-254, E. Merck)를 사용하였다. 합성된 물질의 확인에 사용된 적외선 스펙트럼은 Jasco FT/IR-5300 Spectrophotometer를 사용하고 용매는 CCl<sub>4</sub>를 사용하여 얻었다. GC-Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC17A-QP5000을 70eV에서 측정하였다. 그리고 <sup>19</sup>F, <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 Jeol JNM-ECP 500 spectrometer를 사용하였다. <sup>1</sup>H와 <sup>13</sup>C NMR의 내부 표준 물질은 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였고, <sup>19</sup>F NMR의 기준 물질로는 CFCl<sub>3</sub>을 사용하였다.



### 2. 합성

#### 1) Ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-

#### phenylpentanoate(8)의 합성



30 mL Quartz tube에 2,2-difluoro-2-iodo-1-phenylethanone 7(3.00 g, 10.6

mmol)과 ethyl acrylate (3.70 g, 37.0 mmol)를 넣고, 저온(액체질소,  $-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 감압 상태에서 반복적인 용존산소 제거단계를 거친 다음, Rayonet chemical reactor에서 24시간동안 254 nm UV를 조사시킨다. 잔류물을 증류시켜 화합물 8을 3.20 g(수득률 90 %, 9.54 mmol) 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.17(t,  $J = 7.10$  Hz, 3H) 2.85(m, 1H), 3.36(m, 1H), 4.20(q,  $J = 7.10$  Hz, 2H), 4.63(dd,  $J = 10.77, 3.44$  Hz, 1H), 7.47(t,  $J = 7.79$  Hz, 2H), 7.62(t,  $J = 7.33$  Hz, 1H), 8.05(d,  $J = 8.25$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.99(t,  $J = 3.84$  Hz) 13.69(s), 41.21(t,  $J = 23.09$  Hz), 62.26(s), 113.85(s), 118.35(t,  $J = 256.24$  Hz), 130.26(t,  $J = 3.84$  Hz), 131.35(s), 134.74(s), 187.93(t,  $J = 30.23$  Hz).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CFCl}_3)$   $\delta$  : -109.27(ddd,  $J = 61.48, 17.01, 17.01$  Hz, 1F), -104.32(ddd,  $J = 261.48, 17.01, 17.01$  Hz, 1F).

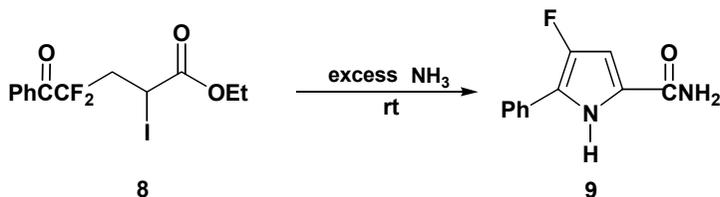
FT-IR( $\text{CCl}_4$ ) : 1095, 1191, 1254, 1741, 1754, 2960  $\text{cm}^{-1}$

GC-MS  $m/z$  (rel. intensity) : 105(100.00) 133(17.67), 162(44.04), 182(29.36), 255(87.67), 309(27.24), 337(24.26), 382( $\text{M}^+$ , 0.45)



## 2) 4-Fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (9)의

합성



50 mL 플라스크에 ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate 8 (1.99 g, 5 mmol)과 암모니아 수용액 (4.50 mL/28 % 수용액, 4.70 mmol)을 넣고 24시간 반응시킨 다음, 생성된 침전물을 여과하고 *n*-hexane으로 세척하여 녹는점이  $195\sim 196\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인 흰색 고체 9를 0.79 g(수득률 78 %, 3.90 mmol) 얻었다.

다. GC-Mass 스펙트럼은 Figure 1과 같다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.46(s) 6.71(d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H),  
7.22(d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.22(d,  $J$  = 7.6 Hz,  
2H), 7.74(d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 11.20(s).

$^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 99.15(d,  $J$  = 15.9 Hz), 117.01(d,  $J$  = 18.3  
Hz), 120.66(d,  $J$  = 6.2 Hz), 123.77(d,  $J$  = 4.9 Hz),  
127.33(s), 125.37(s), 128.55(d,  $J$  = 4.8 Hz),  
147.31(d,  $J$  = 274.8 Hz), 160.94(d,  $J$  = 3.1 Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -160.28(s, 1F).

FT-IR( $\text{CCl}_4$ ) : 1471, 1625, 1674, 3718  $\text{cm}^{-1}$

GC-MS  $m/z$  (rel. intensity) : 133(49.32) 158(74.32), 187(78.04), 204( $\text{M}^+$ , 100),  
205( $\text{M}^++1$ , 13.09).

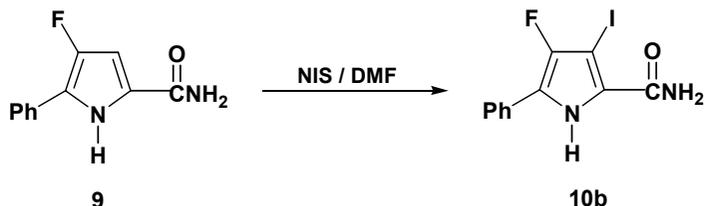
### 3) 3-Bromo-4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide



50 mL 삼구 플라스크에 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9**(0.20 g, 1.00 mmol)을 넣고 정제된 DMF (10 mL)에 *N*-bromosuccinimide(0.45 g, 2.00 mmol)를 녹인 용액을 서서히 가하여 실온에서 반응시킨 후, TLC(alumina 60F-254, ethyl acetate : *n*-hexane = 1 : 3,  $R_f$  = 0.71)로 출발물질이 완전히 소모된 것을 확인하고 생성된 고체를 여과 및 재결정하여(ethyl acetate와 *n*-hexane) 녹는점이 207~208  $^{\circ}\text{C}$ 인 흰색 고체 **10a**를 0.28 g(수득률 93 %, 0.93 mmol) 얻었다.  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  및  $^{19}\text{F}$  NMR과 GC-Mass 스펙트럼은 Figure 2, 3 및 4과 같다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.27(s,  $\text{NH}_2$ ) 7.28(t,  $J = 7.9$  Hz, 1H),  
 7.41(f,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.75(d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 9.09(s, 1H).  
 $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 85.7(d,  $J = 17.7$  Hz)116.9(d,  $J = 17.5$  Hz),  
 117.7(d,  $J = 1.9$  Hz), 124.1(d,  $J = 4.9$  Hz),  
 126.0(s), 127.2(s), 127.32(d,  $J = 4.9$  Hz),  
 144.70(d,  $J = 244.7$  Hz), 159.33(d,  $J = 2.4$  Hz).  
 $^{19}\text{F}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -161.39(s, 1F).  
 FT-IR( $\text{CCl}_4$ ) : 1400, 1669, 2900, 3271, 3473  $\text{cm}^{-1}$   
 GC-MS  $m/z$  (rel. intensity) : 158(100), 265(- $\text{NH}_3$ , 30.51), 266(6.42), 266(6.2),  
 267(37.50), 268(5.22), 282(38.51), 283( $\text{M}^+$ , 4.98),  
 284(37.16), 285( $\text{M}^+ + 2$ , 4.88).

#### 4) 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide



50 mL 삼구 플라스크에 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9**(0.20 g, 1.00 mmol)을 넣고 정제된 DMF(10 mL)에 *N*-iodosuccinimide (0.45 g, 2.00 mmol)를 녹인 용액을 서서히 가한 후, 이 용액을 실온에서 24시간 반응시킨다. 반응생성물을 여과하여 생성된 고체를 재결정(ethyl acetate와 *n*-hexane)하여 녹는 점이 204~241  $^{\circ}\text{C}$ 인 흰색 고체 **10b**를 0.25 g(수득률 71 %, 0.71 mmol) 얻었다.  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  및  $^1\text{H}$  NMR과 GC-Mass 스펙트럼은 Figure 5, 6 및 7와 같다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.47(s, - $\text{NH}_2$ ), 7.28(t,  $J = 7.4$  Hz, 1H),

7.42(t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.73(d,  $J = 7.7$  Hz,  $^1\text{H}$ ),  
11.7 4(s).

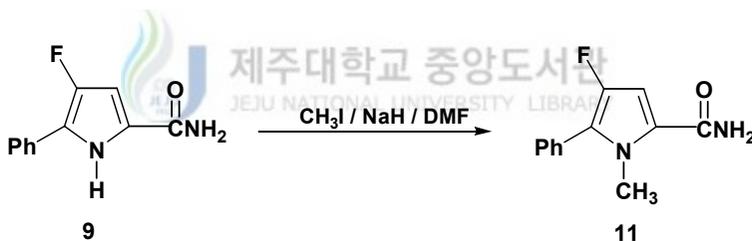
$^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 54.15(d,  $J = 21.3$  Hz),  
116.59(d,  $J = 18.9\text{Hz}$ ), 120.02(d,  $J = 3.7$  Hz),  
123.70(d,  $J = 4.3$  Hz), 125.63(s),  
127.23(d,  $J = 4.9$  Hz), 127.4(s), 148.05  
(d,  $J = 242.3$  Hz), 159.29(d,  $J = 1.9$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -154.99(s, 1F).

FT-IR( $\text{CCl}_4$ ) : 1466, 1662, 1682, 2941, 3287  $\text{cm}^{-1}$

GC-MS  $m/z$  (rel. intensity) : 158(100), 132(16.20), 330( $\text{M}^+$ , 49.93), 331(5.74),  
313(- $\text{NH}_3$ , 49.92),

## 5) 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (11)의 합성



질소 기류 하에서 50 mL 삼구 플라스크에 정제된 DMF (10 mL)와 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9**(0.10 g, 0.43 mmol)을 가한 후, NaH(0.01 g, 0.43 mmol)을 가하고 1시간 동안 실온에서 반응시킨다. 이 용액을 0  $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 후,  $\text{CH}_3\text{I}$  (0.06 mL, 0.45 mmol)를 가하고 5시간 동안 반응시킨다. 이 반응 혼합물에 물(20 mL)을 넣고 생성물을 여과하였다. 생성물을 column chromatography(silica gel 60F-254, ethyl acetate : *n*-hexane = 1 : 3,  $R_f = 0.80$ )로 분리하여 흰색 고체 화합물 **11**을 0.098 g(수득률 92 %. 0.40 mmol) 얻었다.  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  및  $^1\text{H}$  NMR과 GC-Mass 스펙트럼은 Figure 8, 9 및 10와 같다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.58(s,  $\text{NH}_2$ ), 3.86(s, 3H), 6.74(s, 1H),

7.39-7.54(m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 44.11(s), 1139.26(s), 109.85(d,  $J$  = 15.54 Hz),  
132.54(d,  $J$  = 4.13 Hz), 133.67(d,  $J$  = 18.16 Hz),  
138.66(s), 139.18(s), 140.44(s),  
157.50(d,  $J$  = 40.39 Hz), 173.48(s).

$^{19}\text{F}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -161.04(s, 1F).

FT-IR( $\text{CCl}_4$ ) : 1667, 3408, 3508, 3601  $\text{cm}^{-1}$

GC-MS  $m/z$  (rel. intensity) : 177(60.56), 200(45.77), 218( $\text{M}^+$ , 107), 219(7.29).

## 6) 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (12a)의 합성



50 mL 둥근 바닥 플라스크에 정제된 DMF (10 mL)와 4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **11** (0.50 g, 2.30 mmol)을 가하고, 정제된 DMF (10 mL)에 *N*-bromosuccinimide (0.81 g, 4.06 mmol)을 녹인 용액을 서서히 가하고, 24시간 동안 반응시킨다. 이 반응혼합용액에 물(20 mL)을 가하고 methylene chloride (10 mL)로 추출하여 증발 농축시킨다. 생성물을 column chromatography (silica gel plate 60F-254, ethyl acetate : *n*-hexane = 1 : 3,  $R_f$  = 0.72)로 정제하여 녹는점이 173~174  $^{\circ}\text{C}$ 인 흰색 고체 **12a**를 0.61 g (수득률 91 %, 2.09 mmol) 얻었다.

$^{13}\text{C}$  및  $^{19}\text{F}$ ,  $^{19}\text{H}$  NMR과 GC-Mass 스펙트럼은 Figure 11, 12 및 13과 같다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.59(s, 3H), 7.32(m, 3H), 7.47(m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 24.85(s), 120.26(d,  $J$  = 21.03 Hz),  
127.07(d,  $J$  = 3.58 Hz), 127.53(d,  $J$  = 3.62 Hz),

128.34(s), 128.79(s), 129.49(s), 148.39(d,  $J$   
= 237.34 Hz), 162.09(s).

$^{19}\text{F}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -160.51(s, 1F.)

FT-IR( $\text{CCl}_4$ ) : 783, 1006, 1184, 1609, 3466  $\text{cm}^{-1}$

GC-MS  $m/z$  (rel. intensity) : 278(27.94), 280(49.26), 282(27.94), 296(27.94),  
297( $\text{M}^+$ ), 299( $\text{M}^+ + 2$ , 8.92).

## 7) 4-fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (12b)의 합성



50 mL 둥근 바닥 플라스크에 정제된 DMF(10 mL)와 4-fluoro-1-methyl-5-phenyl-1-pyrrole-2-carboxamide **11**(0.33 g, 1.50 mmol)을 가하고, DMF(10 mL)에 *N*-iodosuccinimide (0.67 g, 3 mmol)를 녹인 용액을 서서히 가한다. 이 용액을 실온에서 24시간 반응시키고 화합물 **12a**와 같은 방법으로 처리하고 분리 및 정제하여 녹는점이 218~219 °C인 흰색 고체 **12b**를 0.46 g(수득률 88 %, 0.29 mmol) 얻었다(silica gel 60F-254, ethyl acetate : *n*-hexane = 1 : 3,  $R_f$  = 0.72).  $^{13}\text{C}$  및  $^{19}\text{F}$ ,  $^{19}\text{H}$  NMR과 GC-Mass 스펙트럼은 Figure 14, 15 및 16과 같다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.32(s,  $-\text{NH}_2$ ), 3.63(s, 3H), 7.44(m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 34.26(s) 53.08(d,  $J$  = 20.1 Hz), 120.43(d,  $J$   
= 19.5 Hz), 127.46(d,  $J$  = 3.7 Hz), 128.13(s),  
128.57(s), 129.34(s), 148.33 (d,  $J$  = 238.7 Hz),  
161.96(s).

$^{19}\text{F}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -1601.22(s, 1F).

FT-IR(CCl<sub>4</sub>) : 664, 1540, 3279, 13423, 3497, 3536 cm<sup>-1</sup>

GC-MS m/z (rel. intensity) : 172(62.27), 259(25.68), 298(9.43), 326(37.73),  
344(M<sup>+</sup>, 100), 345(14.43).



### III. 결 과 및 고 찰

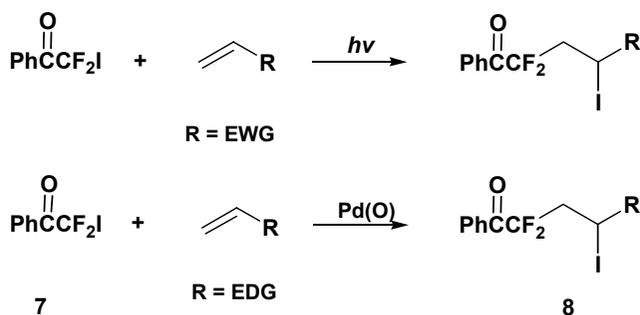
#### 4-Fluoro-3-halo-5-phenylpyrrole-2-carboxamides의 합성

선택적으로 플루오르가 3-위치에 도입된  $\beta$ -fluoropyrrole 유도체의 합성이 다음의 두 가지 방법으로 수행되었다.

첫 번째는 상업적으로 이용 가능한 chlorodifluoroacetic acid로부터 이미 알려진 반응인 Grignard 반응과 Reformatsky 반응으로부터 2,2-difluoro-2-iodo-1-phenylethanone **7**을 합성한 후 광반응에 의해 ethyl acrylate에 첨가 반응시켜 ethyl-4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate **8**을 합성하였다.

2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone **7**과 ethyl acrylate와의 광반응은 Rayonet photochemical reactor에서 254nm UV를 24시간 조사시켜 합성하였다. 이때 유리 요오드가 반응물에 들어있을 때에는 수득률이 극히 낮았다.

일반적으로 2,2-difluoro-2-iodo-1-phenylethanone **7**에 대한 첨가 반응은 알켄류에 전자 끄는 기가 있을 때에는 광반응에 의해 수행되었으며 전자 주는 기가 있을 때는 Pd의 촉매화 반응으로 첨가 반응이 수행되었다(Scheme 3).

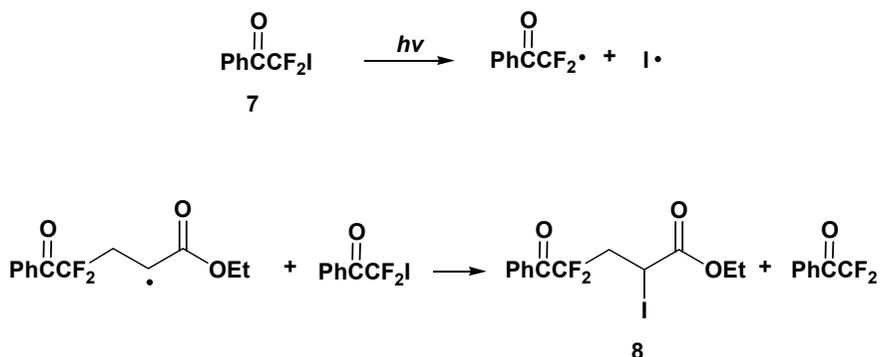


Scheme 3. Addition of 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone with Alkenes.

그러나 본 연구에서는 전자 주는 기가 치환된 acrylonitrile를 2,2-difluoro-2-

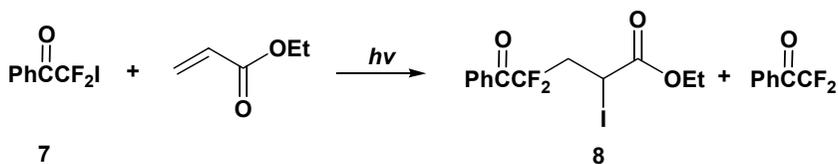
iodo-1-phenylethanone 유도체에 첨가 반응시켰을 때,  $^{19}\text{F}$  NMR 자료( $\text{CDCl}_3$ )로 반응이 진행되는 것을 확인하였다.

2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone **7**과 알켄류에 대한 반응 메카니즘은 Burton 등이 보고한 광반응에 의한 perfluoroalkyl iodides의 ethyl acrylate에 대한 첨가 반응 메카니즘과 유사하게 진행되리라 예측된다(Scheme 4).



Scheme 4. Suggested Mechanism for the Photoreaction of 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone with Ethyl acrylate.

따라서 반응 후에 부산물로 2,2-difluoro-1-phenylethanone이 6~8 %가 얻어짐을 알 수 있었다(Scheme 5).

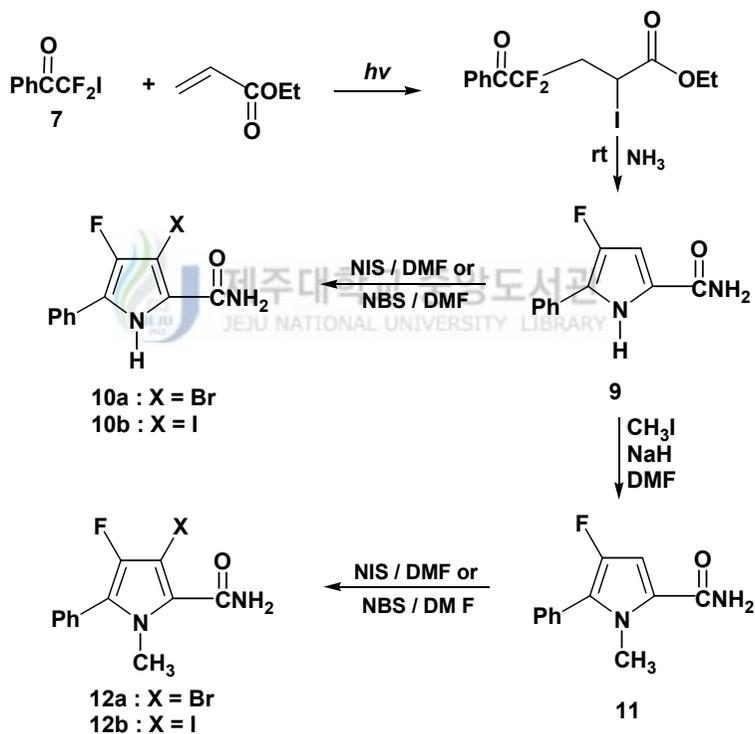


Scheme 5. Photoreaction of 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone with Ethyl acrylate.

Ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate **8**을 광량의 암모니아수 (28 %)와 반응시켜 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9**을 합성하였다

(Scheme 6).

4-Fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9**의 *N*-메틸화 반응은 일반적으로 알려진 *N,N*-dimethylformamide(DMF)용매와 sodium hydride 존재 하에서 alkyl halide 또는 dimethyl sulfate를 사용하거나, 아세톤 용매 하에 potassium carbonate와 methyl iodide를 사용하는 방법이 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9**로부터 DMF의 존재 하에 sodium hydride 와 methyl iodide를 넣고 0 °C에서 반응시켜, 92 % 수득률로 4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **11**을 얻을 수 있었다. 한편 acetone 용매 하에 potassium carbonate 및 methyl iodide를 사용한 경우는 94 % 수득률로 4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **11**을 합성할 수 있었다.



Scheme 6. Synthesis of 4-Fluoro-3-halo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide from 2,2-Difluoro-2-iodo-1-phenylethanone.

3-위치의 브롬화 반응으로 bromine/carbon tetrachloride, bromine/carbon tet-

racchloride/1,4-dicarbicyclo[2,2,2]octane(DABCO) 및 bromine/acetic acid/acetone 등 일반적인 방법을 사용하여 실험하였으나 좋은 결과를 얻지 못하였다. 대신에 DMF용매 하에서 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **8** 및 4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **11**으로부터 *N*-bromosuccinimide(NBS) 또는 *N*-iodosuccinimide(NIS)를 사용함으로써<sup>29</sup> 3-위치에 할로젠이 치환된 3-bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide **10a**, 4-fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9b** 및 3-bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **12a**, 4-fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **12b** 를 90 % 이상의 높은 수득률로 얻었다.



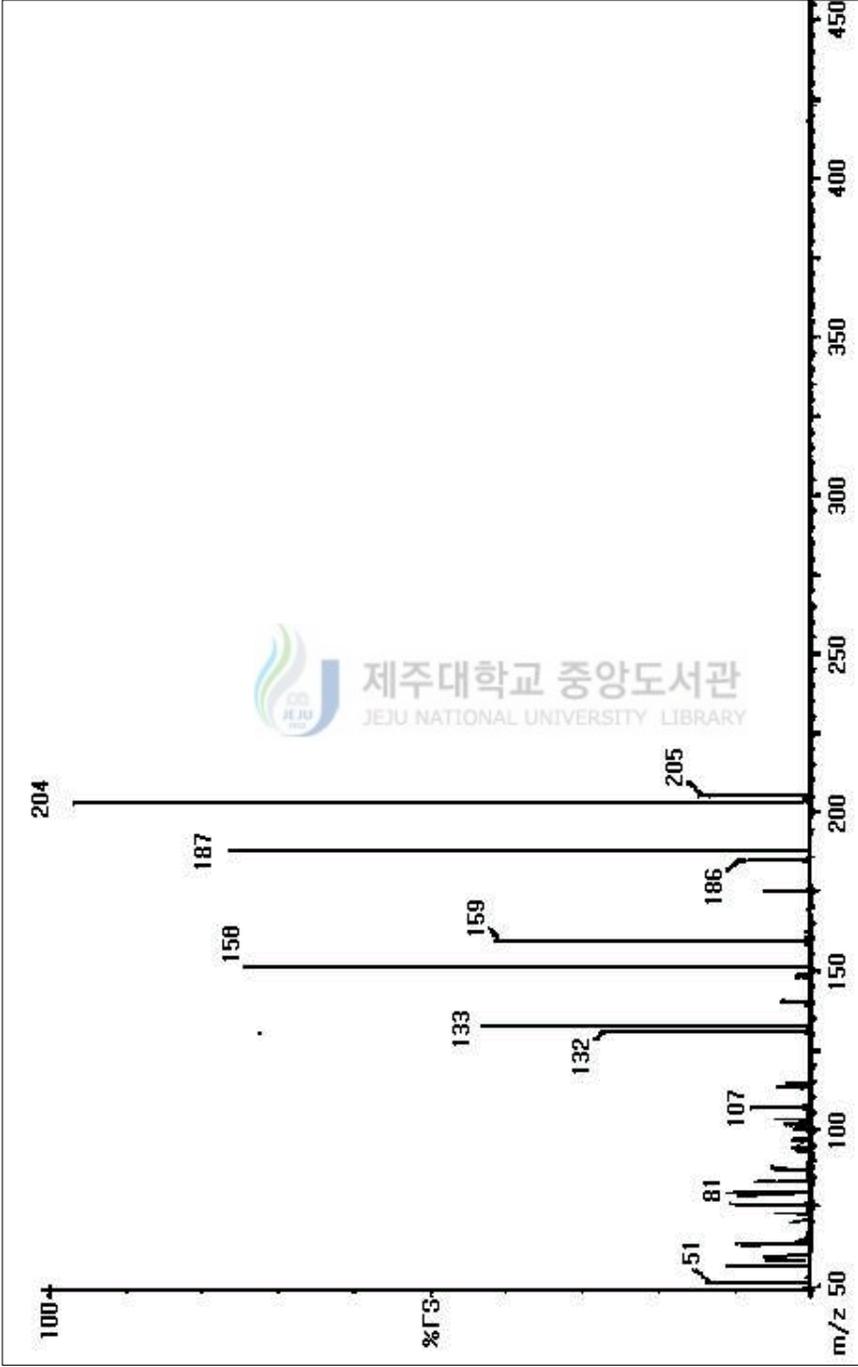


Figure 1. GC-Mass spectrum of 4-Fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (8)

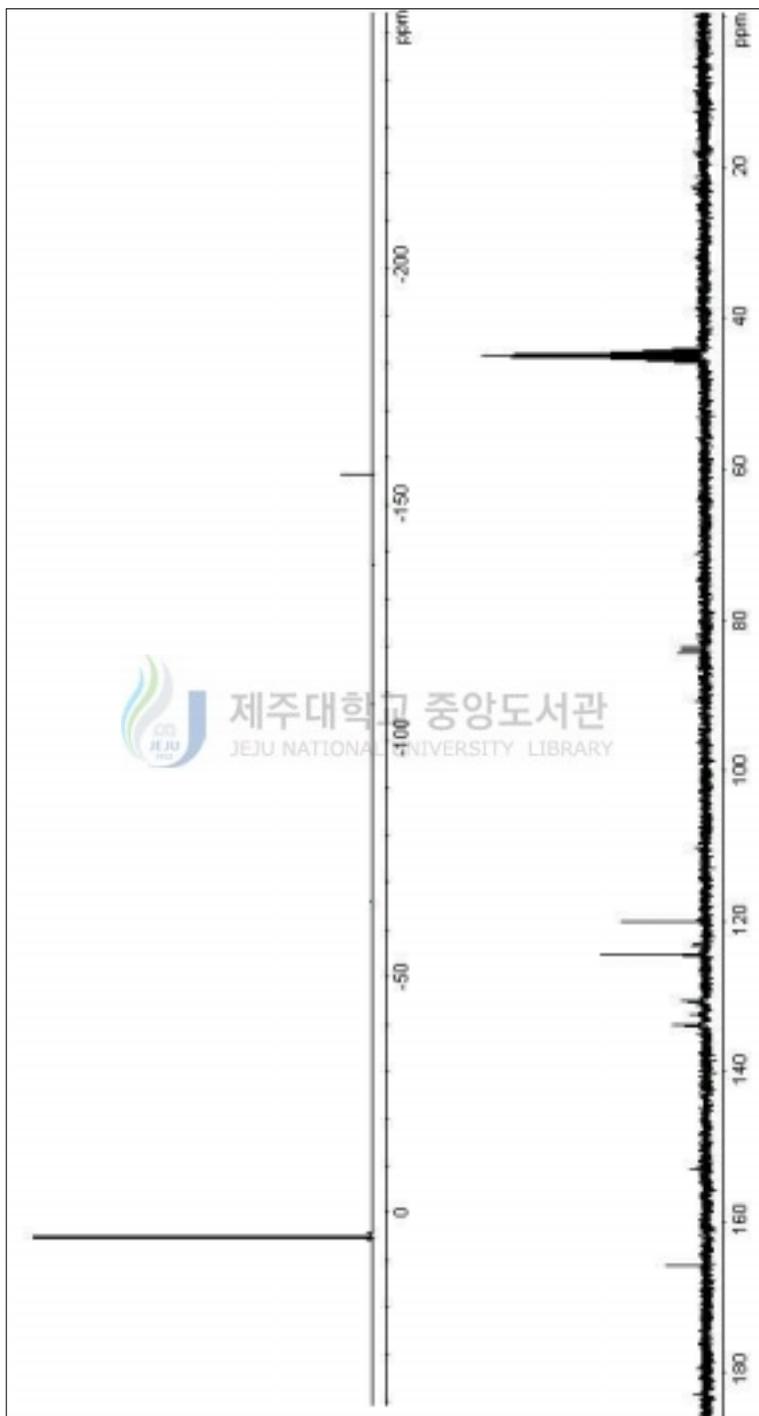
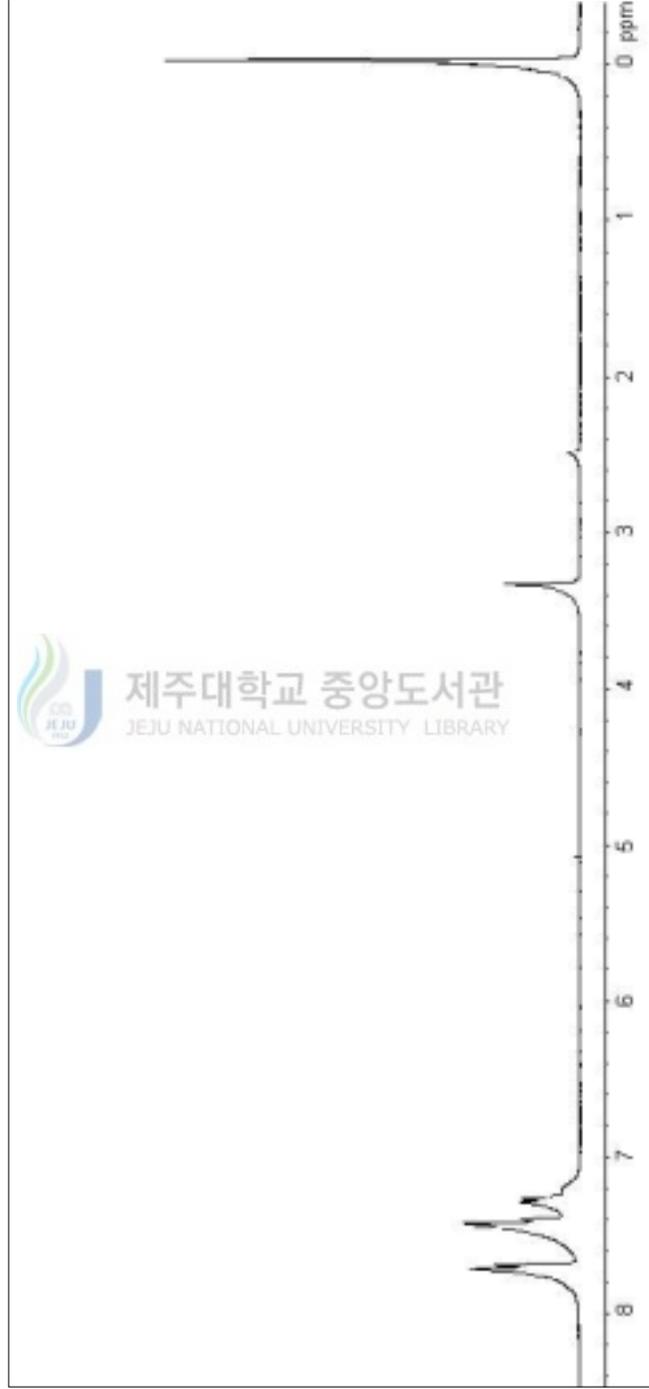


Figure 2.  $^{19}\text{F}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 3-Bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide (9a)



**Figure 3.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of 3-Bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide (9a)

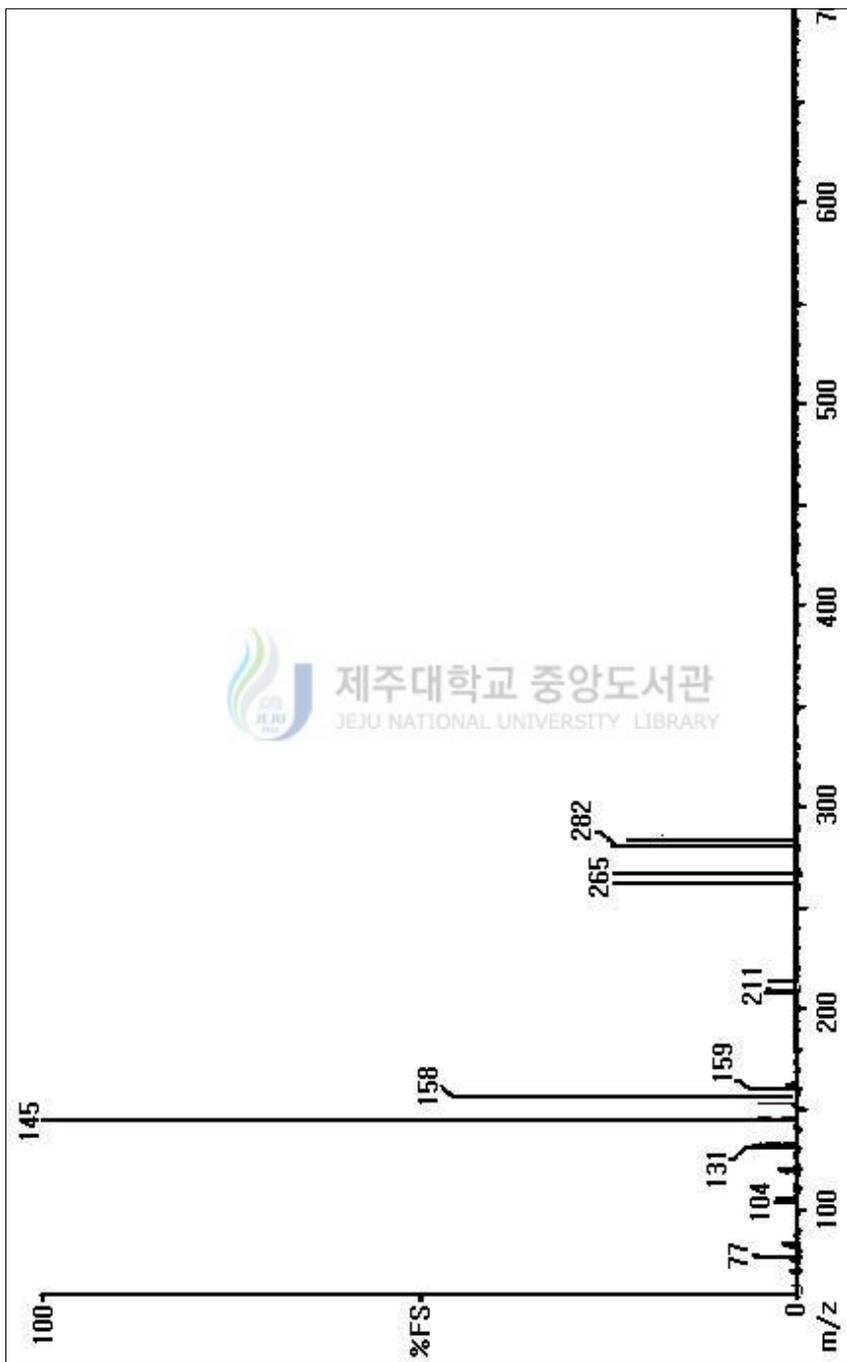
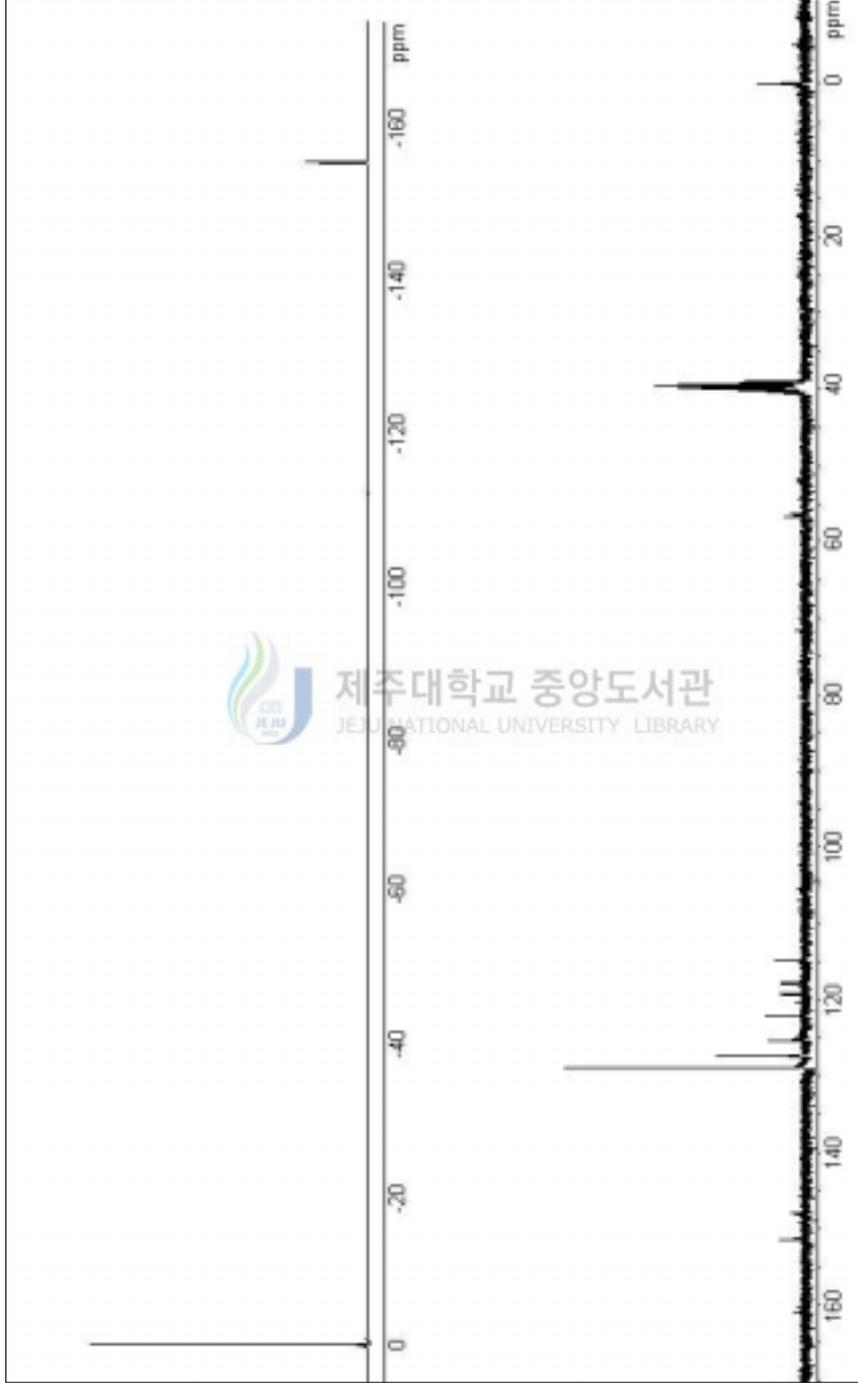
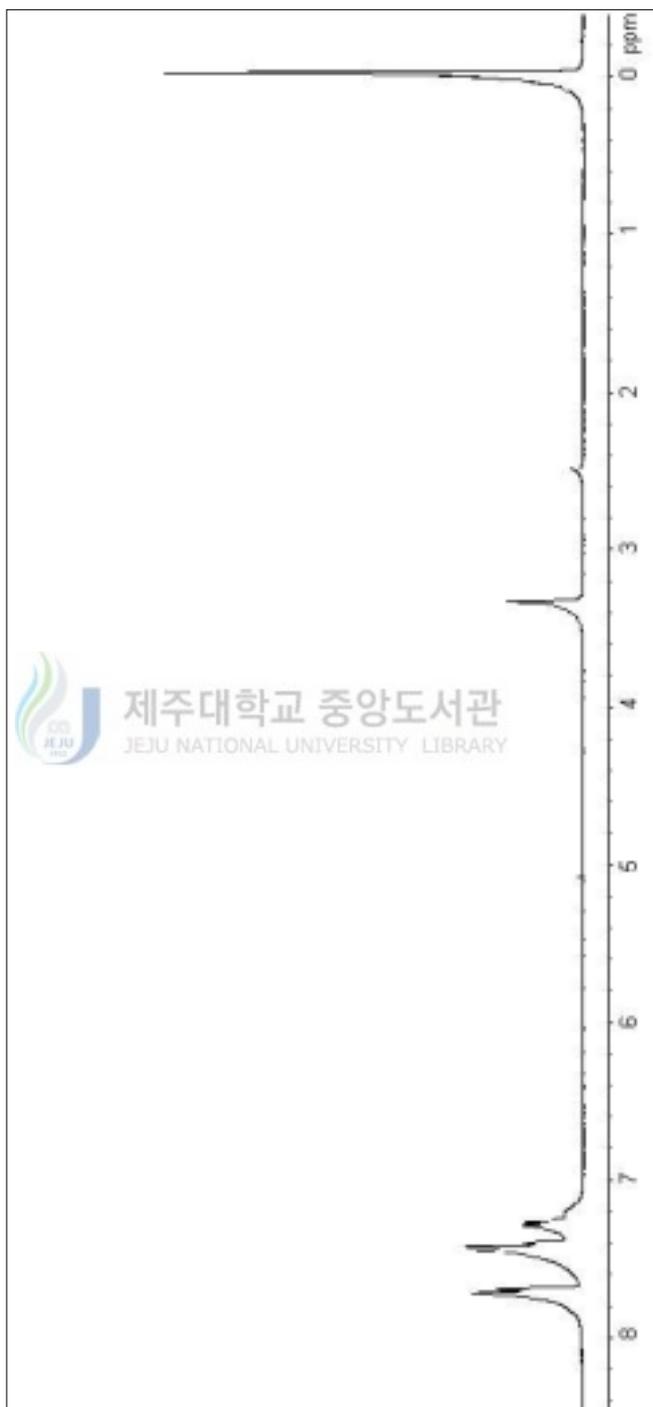


Figure 4. GC-Mass spectrum 3-Bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide (9a)



**Figure 5.**  $^{19}\text{F}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**9b**)



**Figure 6.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**9b**)

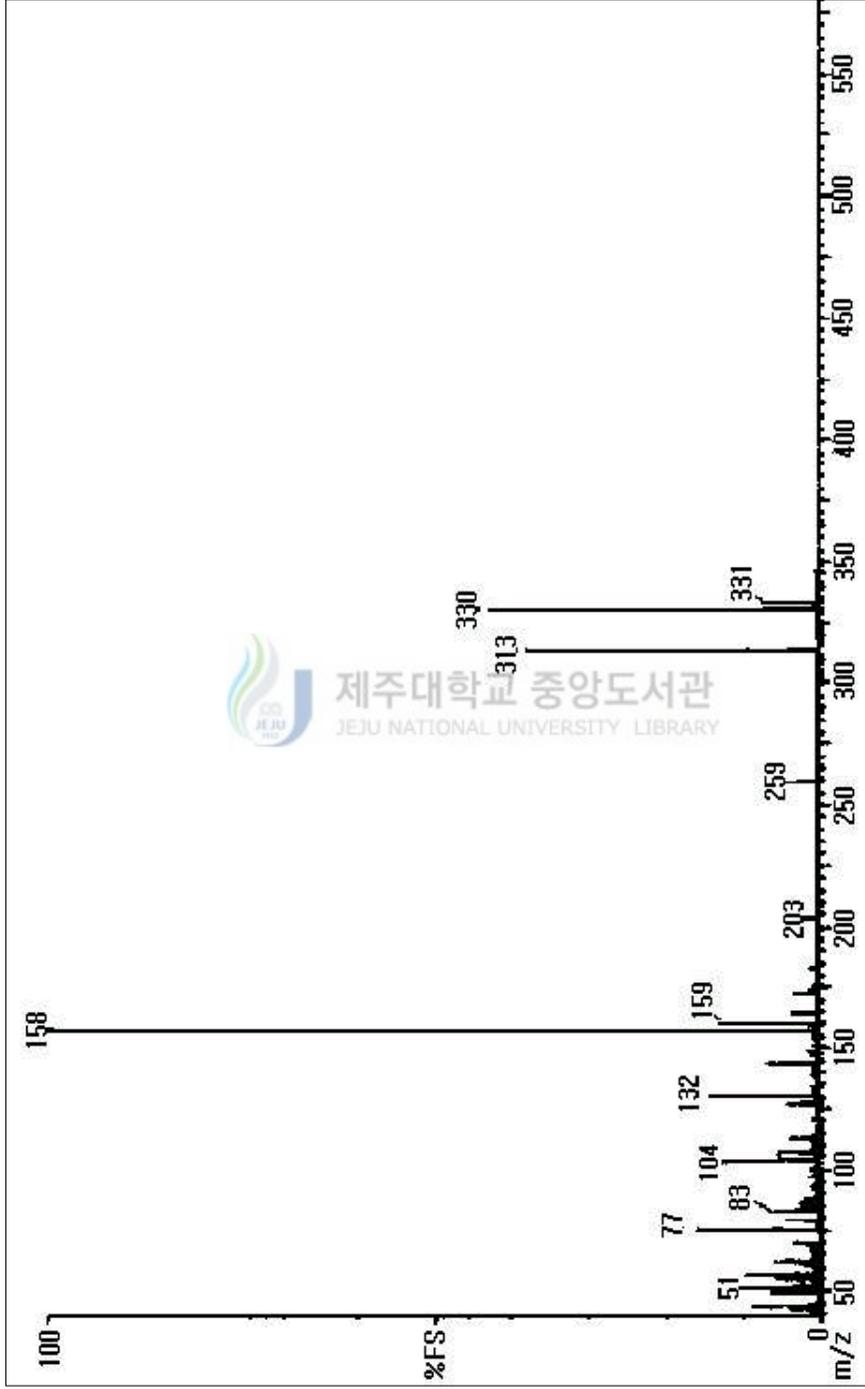
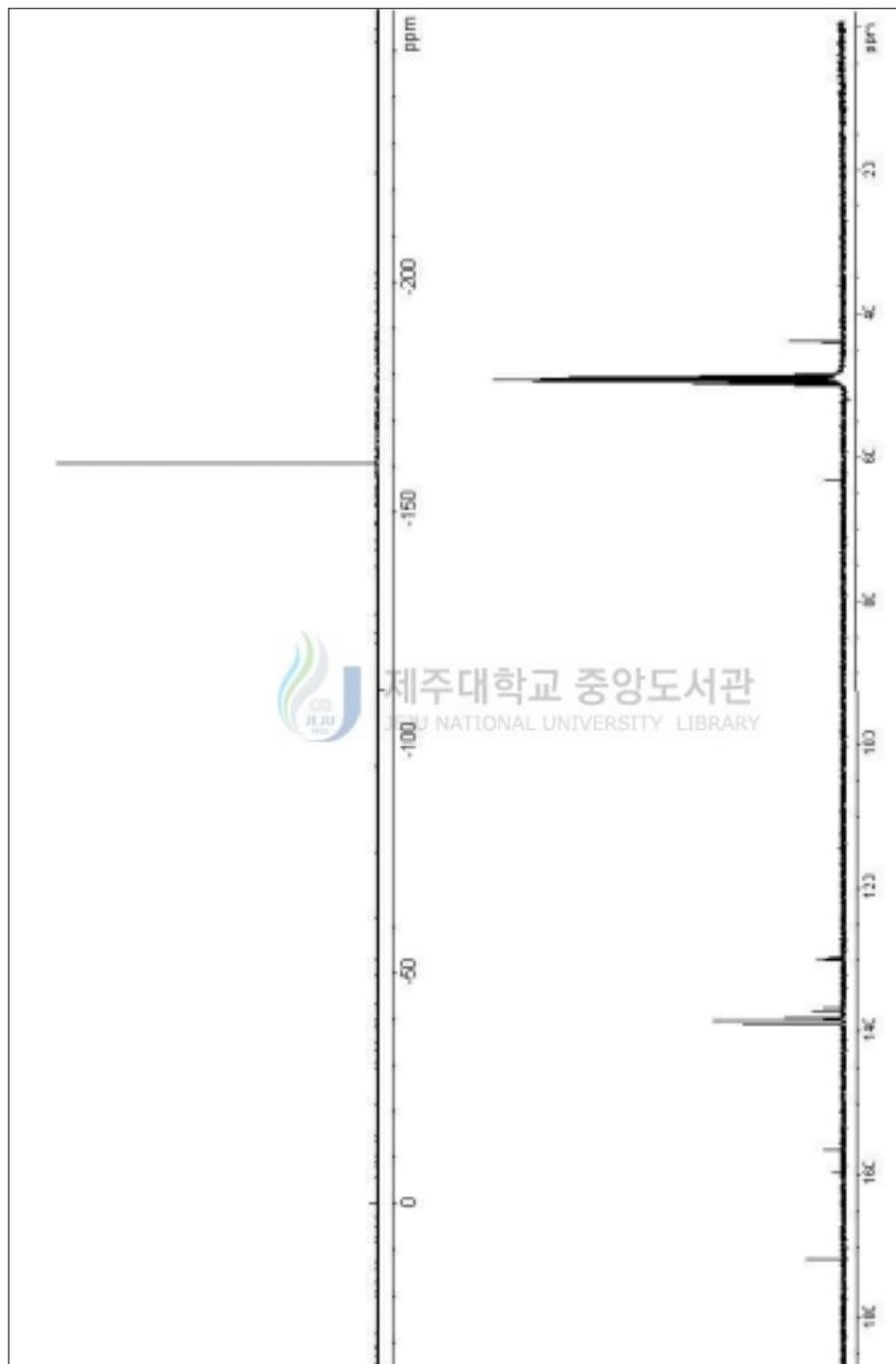
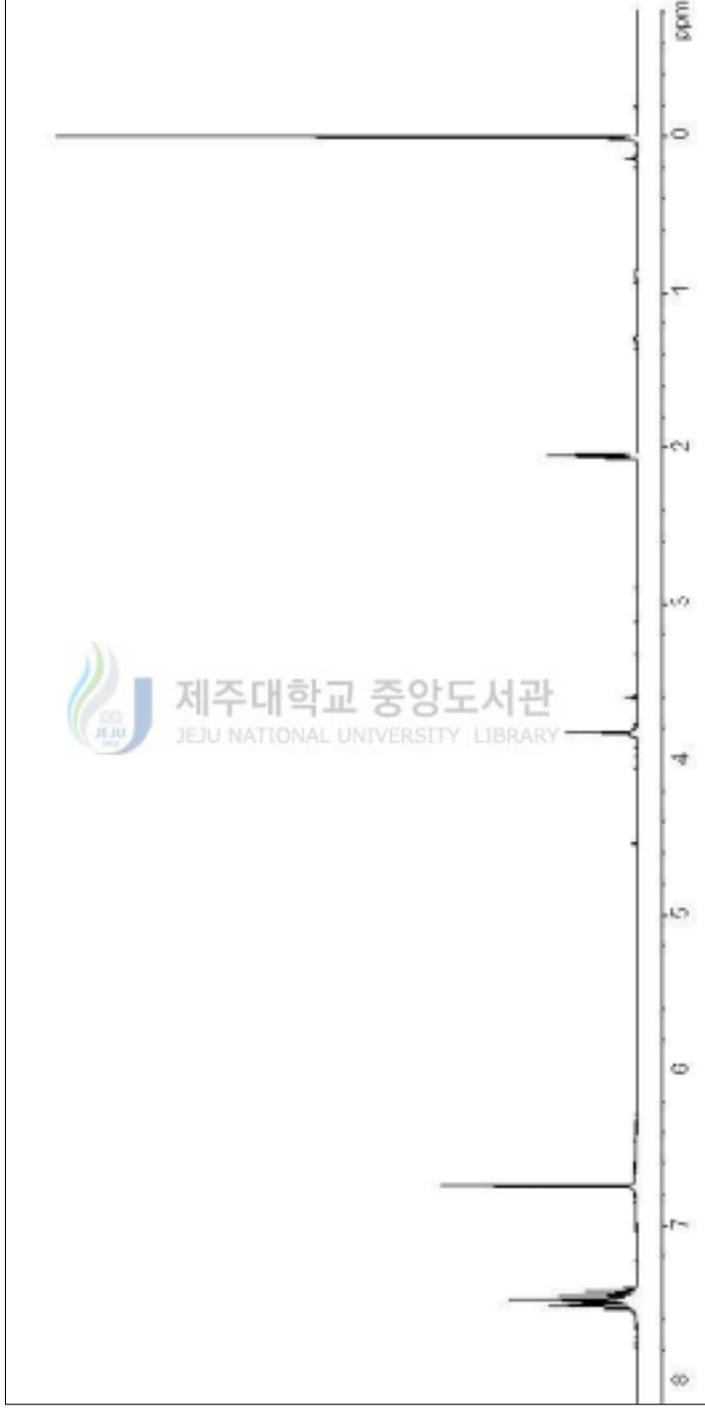


Figure 7. GC-Mass spectrum 4-Fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (9b)



**Figure 8.**  $^{19}\text{F}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (10)



**Figure 9.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (10)

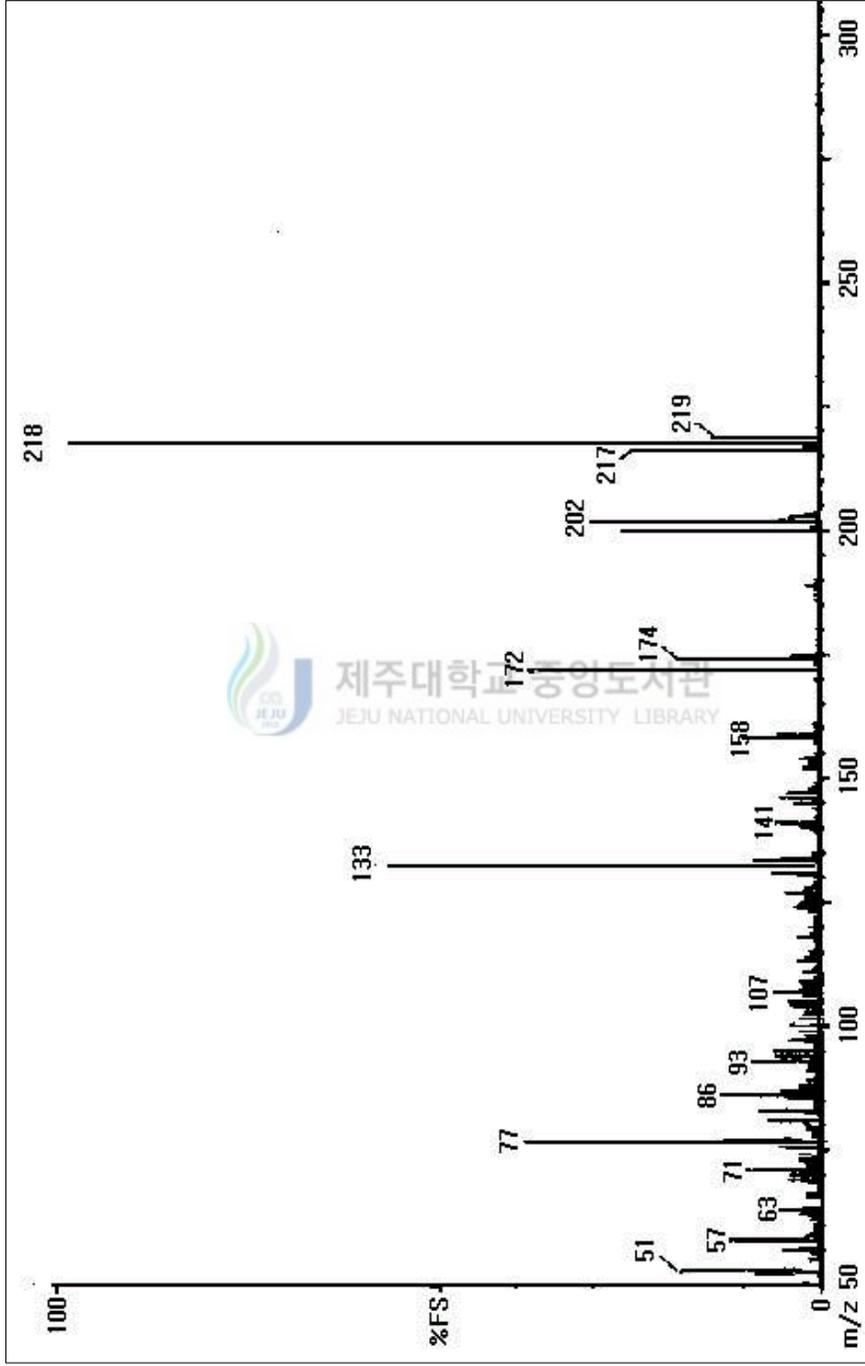
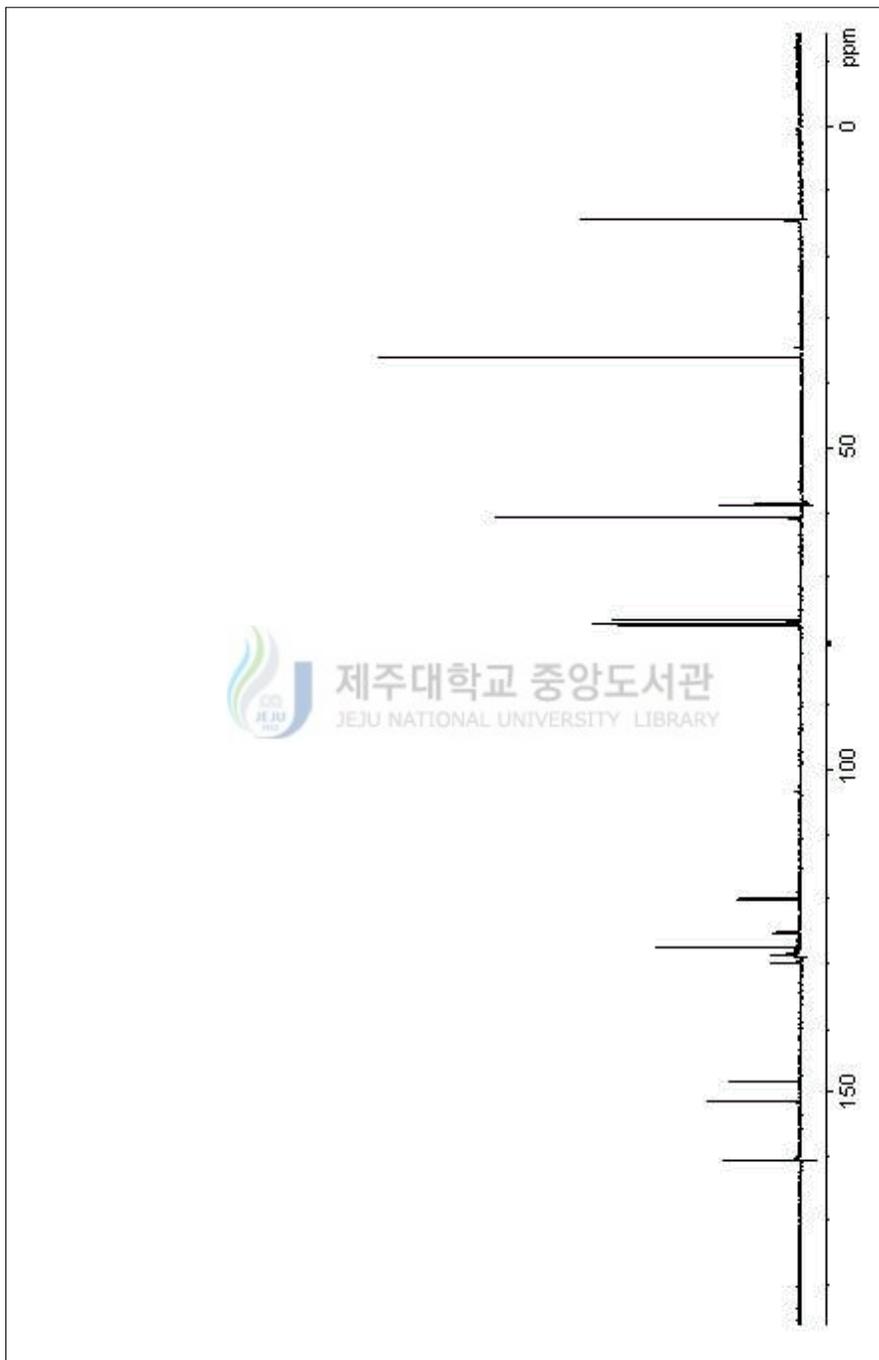
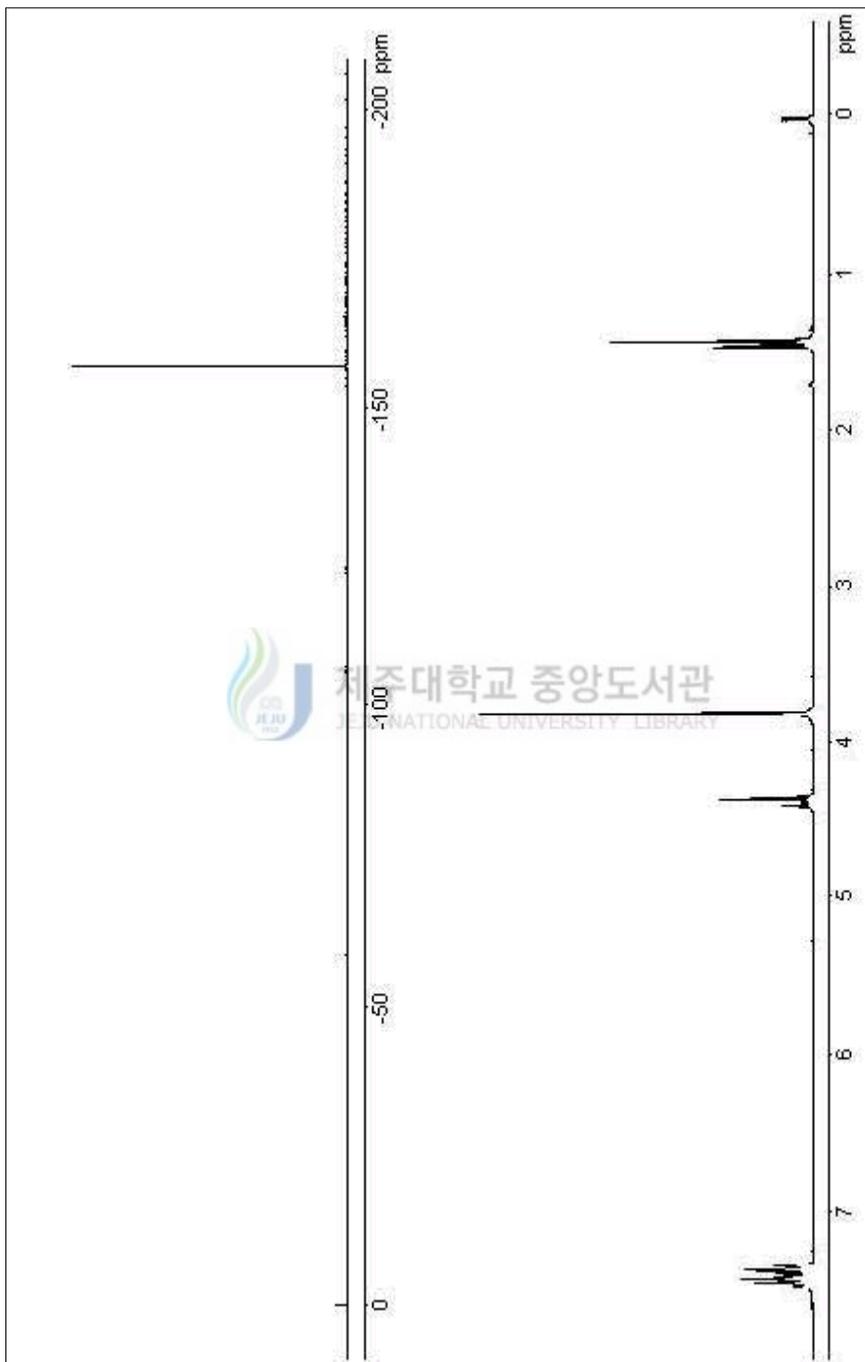


Figure 10. GC-Mass spectrum 4-Fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (10)



**Figur 11.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (11a)



**Figure 12.**  $^{19}\text{F}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra of 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11a**)

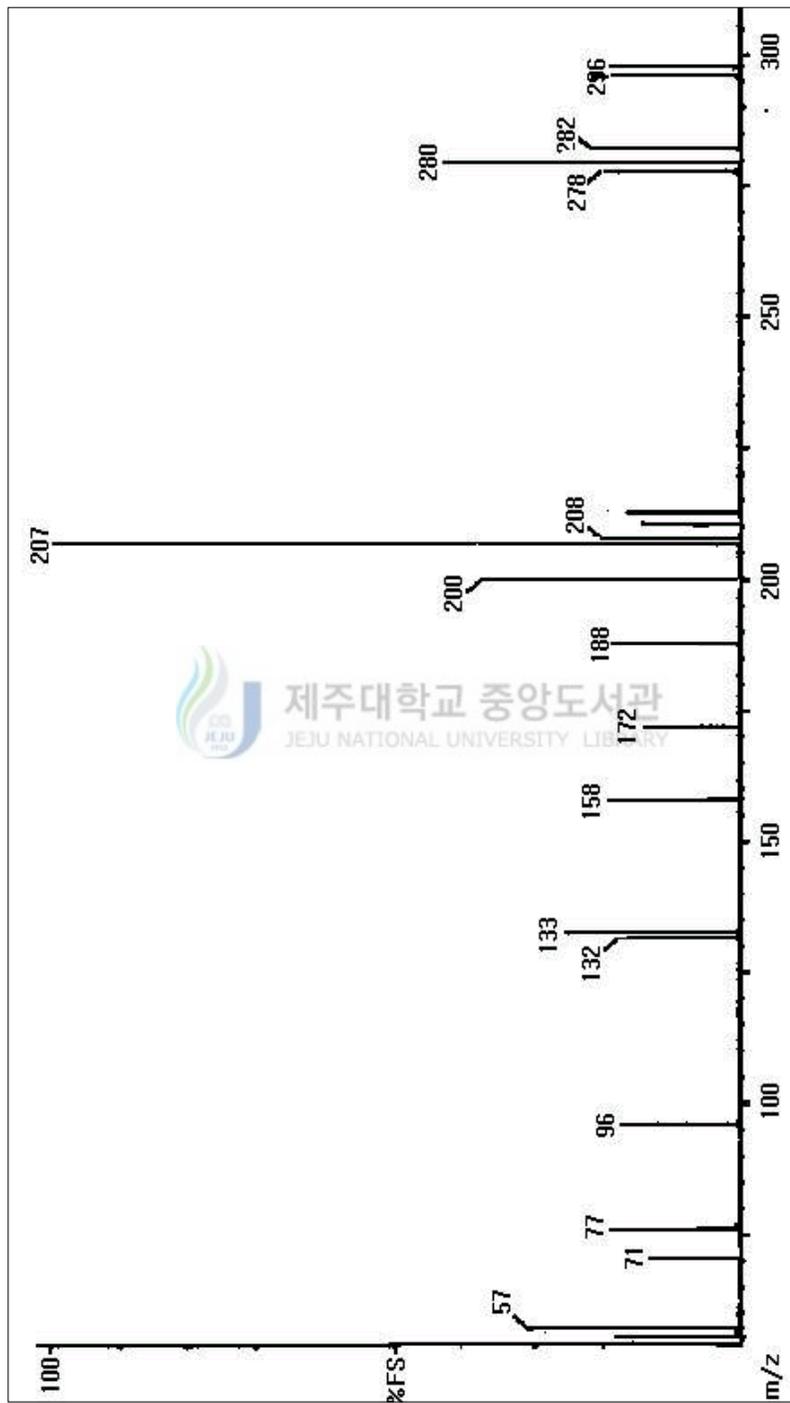
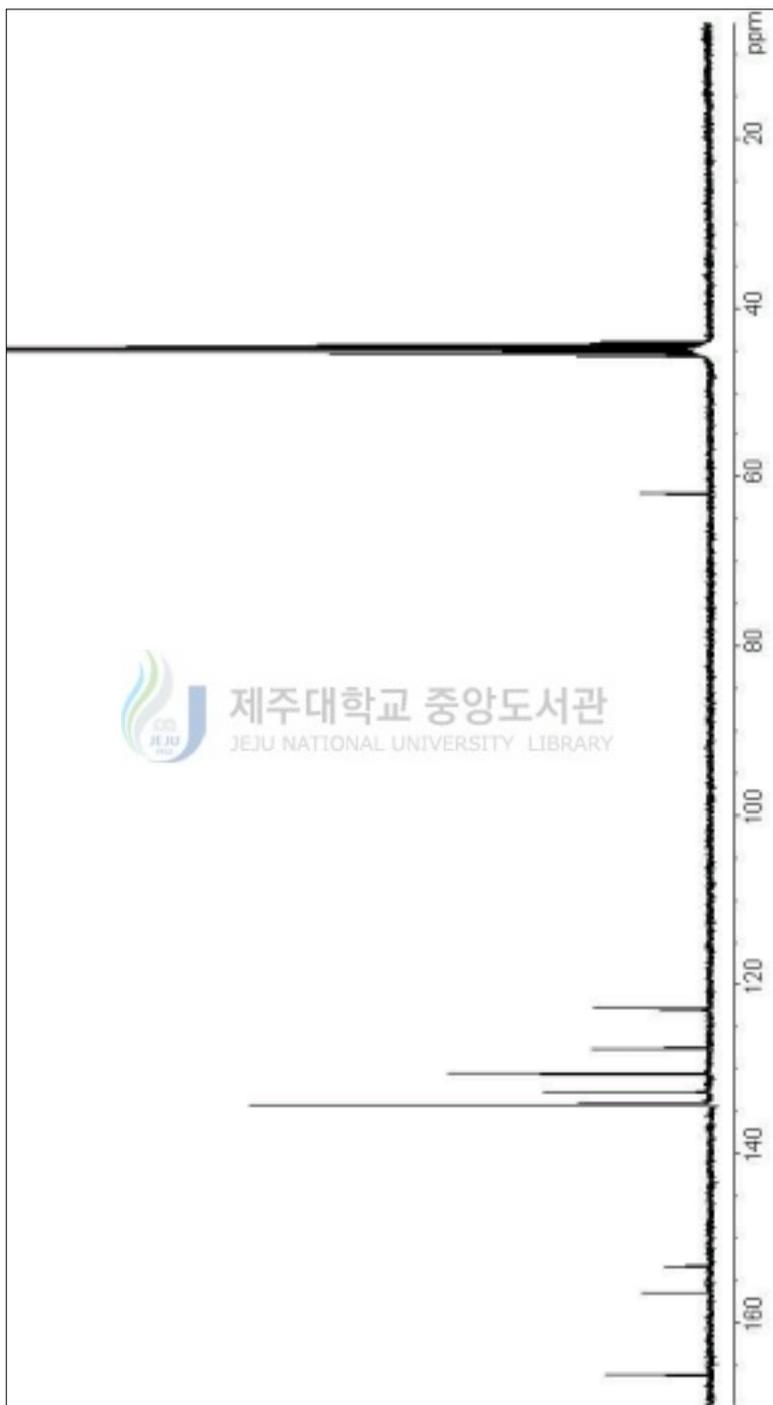
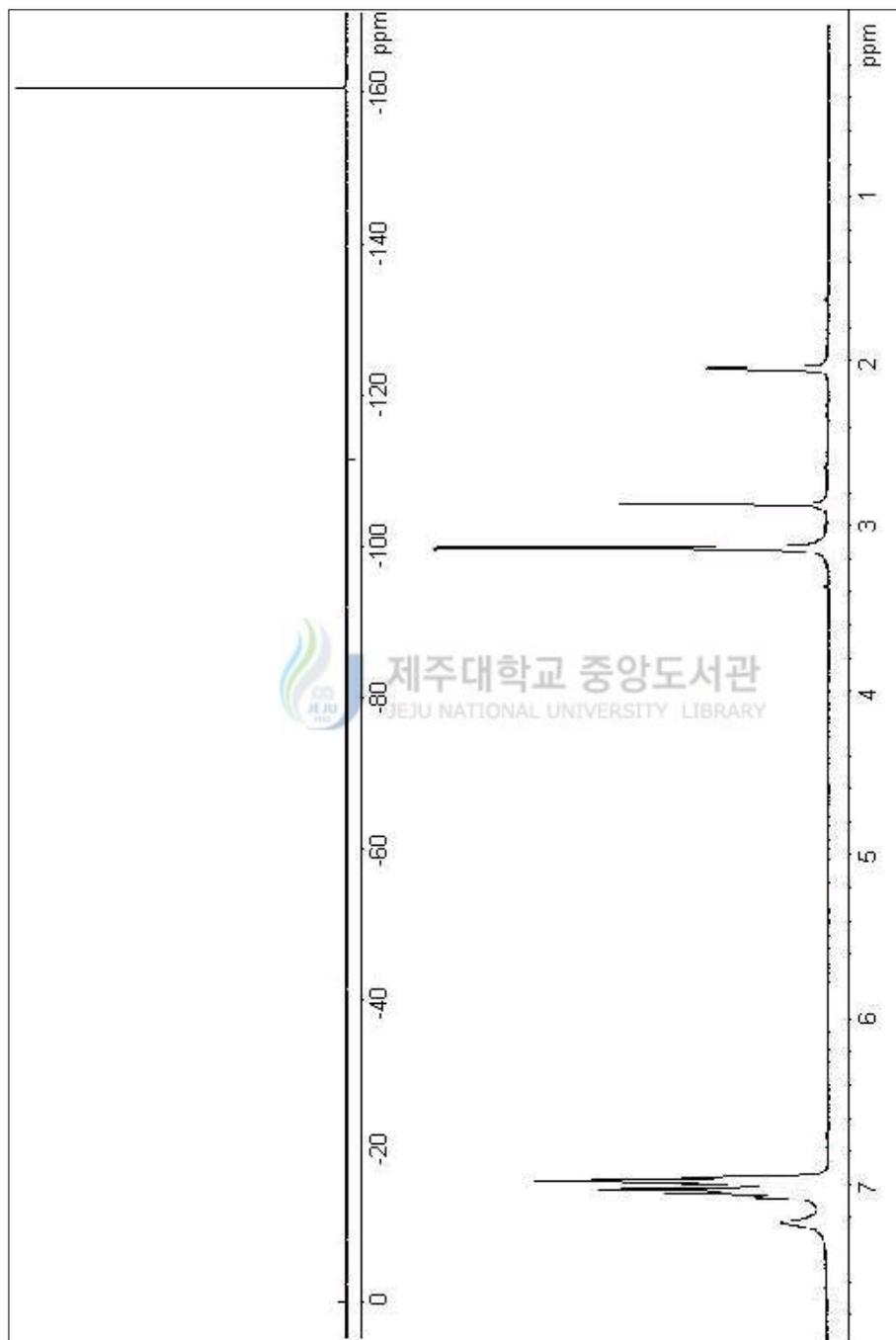


Figure 13. GC-Mass spectrum 3-Bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (11a)



**Figure 14.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 4-Fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11b**)



**Figure 15.**  $^{19}\text{F}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra of 4-Fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide (**11b**)

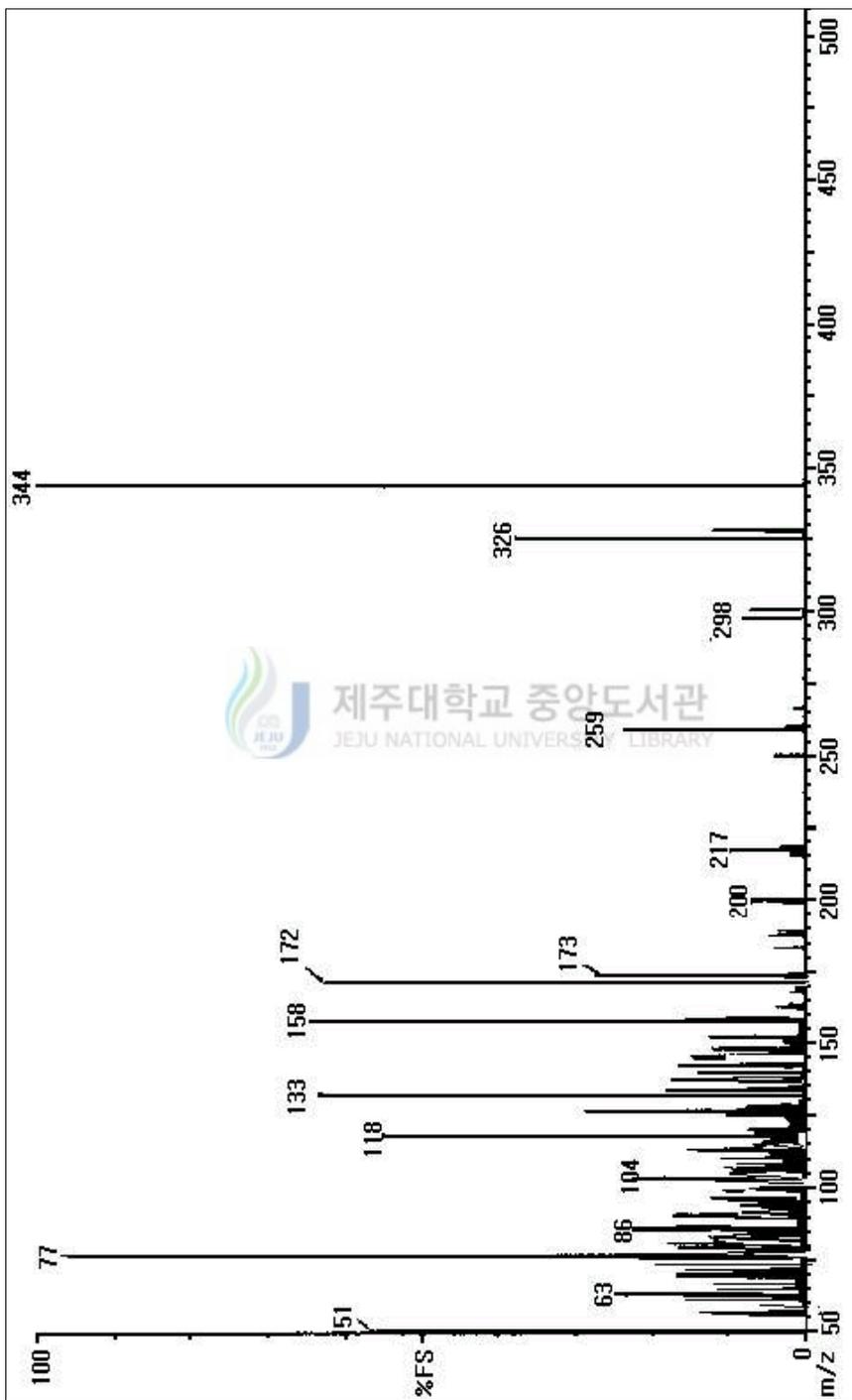


Figure 16. GC-Mass spectrum of 4-Fluoro-3-iodo-1-(1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide) (11b)

## IV. 결 론

Chlorodifluoroacetic acid로부터 이미 알려진 반응인 Grignard 반응과 Reformatsky 반응을 이용하여 2,2-difluoro-2-iodo-1-phenylethanone **7**을 합성한 다음 ethyl acrylate에 광반응으로 첨가 반응시켜 ethyl-4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenyl-pentanoate **8**을 합성하였다. 화합물 **8**에 과량의 암모니아 수용액을 가하여 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **9**을 합성한 후에 DMF용매 하에서 NBS와 NIS를 반응시켜서 3-bromo-4-fluoro-5-phenyl-2-carboxamide **10a**와 4-fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **10**를 합성하였다. 또한 화합물 **8**을 DMF용매하에서 iodomethane과 sodium hydride를 반응시켜 4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **11**를 합성한 뒤, NBS와 NIS를 반응시켜 3-bromo-4-fluoro-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **12a**와 4-fluoro-3-iodo-1-methyl-5-phenylpyrrole-2-carboxamide **12b**를 합성하였다.

본 연구에서는 지금까지 그들의 효율적인 합성법이 보고되지 않은 4-fluoro-3-halo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide 유도체들을 효율적으로 합성하였다.

따라서, 앞으로 그들의 생물활성 스크린을 통하여 그들의 생물활성 특성을 밝히고, 반응중간체 화합물 **8**에 다양한 일차아민 유도체뿐만 아니라 hydrazine, hydroxylamine등과 같은 화합물을 반응시켜 선택적으로 difluoro-methylene기나 플루오르기가 도입된 헤테로고리 화합물을 합성하고자 한다.

## 참 고 문 헌

1. D. G. Irvine, W. Bayne, and J. R. Majer, *J. Chromatog.*, 1970, **48**, 334.
2. A. J. Birch, P. Hodge, R. W. Richards, R. Takeda, and T. R. Watson, *J. Chem. Soc.*, 1964, 2641; G. R. Birchall, C. G. Hughes, and A. H. Rees, *Tetrahedron Letters*, 1970, 4879; D. G. Durham, and A. H. Rees, *Chem. and Ind. (London)*, 1974, 343.
3. H. Imanaka, M. Kousaka, G. Tamura, and K. Arima, *J. Antibiot. (Tokyo) Ser. A.*, 1965, **18**, 207; H. Nakano, S. Umio, K. Kariyone, K. Tauaka, T. Kishimoto, H. Noguchi, I. Ueda, K. Nakamura, and Y. Morimoto, *Tetrahedron Letters*, 1966, 737; E. E. Garcia, L. E. Benjamin, and R. I. Fryer, *J. Heterocyclic Chem.*, 1974, **11**, 275.
4. P. R. Burkholder, R. M. Pfister, and F. M. Leitz, *Appl. Microbiol.*, 1966, **14**, 649; F. M. Lovell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 4510; S. Hanessian and J. S. Kaltenbronn, *ibid.*, 1966, **88**, 4509
5. E. Harri, W. Loeffler, H. P. Stigg, H. Stahelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm, and D. Wiesinger, *Helv. Chim. Acta*, 1962, **45**, 839; E. Fetz and Ch. Tamm, *ibid.*, 1966, **49**, 349.
6. P. Pfaffli and Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, 1969, **52**, 1911, 1921; J. K. Groves, N. E. Cundaswam, and H. J. Anderson, *Canad. J. Chem.*, 1973, **51**, 1089; A. Gossauer and K. Suhl, *Helv. Chim. Acta*, 1976, **59**, 1698
7. R. B. Kelly, D. J. Whittingham and K. Wiesner, *Canad. J. Chem.*, 1951, **29**, 965
8. G. C. Garrans and J. Harley-Mason, *J. Chem. Soc.*, 1964, 2202.
9. A. H. Manchanda, J. Nabney, and D. W. Young, *J. Chem. S.(C)*, 1968, 615
10. F. Wrede and O. Hettche, *Ber.*, 1929, **62**, 2678; F. Wrede and A. Rothhaas, *Z. physiol. Chem.*, 1933, **219**, 267.
11. H. H. Wasserman, J. E. McKeon, L. Smith, and P. Forgione, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 506; *Tetrahedron*, 1966, Suppl. 8, 647.
12. H. Rapoport and K. G. Holden, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 635.
13. W. R. Hearn, M. K. Elson, R. H. Williams, J. Medina-Castro, *J. Org. Chem.*,

- 1970, **35**, 142.
14. Bishop, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2261.
15. a) Treibs, A.; Schmidt, R.; Zinsmeister, R. *Chem Ber.* **1957**, *90*, 79.  
b) Fischer, H. *Org. Synth. Coll. Vol. II.* **1943**, 202.
16. Plieninger, H.; Heaa, P.; Ruppert, J. *Ber.* **1968**, *101*, 240.
17. Roomi, M. W.; MacDonald, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689.
18. Wang, J.; Teo, K. E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4112.
19. Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Sidorina, E. S.; Kostikov, R. R. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *90*, 117.
20. Ogoshi, H.; Homma, M.; Yokota, K.; Toi, H.; Aoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 929.
21. Blazejewshi, J. C.; Cancacuzene, D.; Wakselman, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *6*, 363.
22. Kaesler, R. W.; Legoff, E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4799.
23. Barnes, K. D.; Hu, Y. H.; Hunt, D. A. *Syn. Com.* **1994**, *24*, 1749.
24. Leroy, J.; Waksefman, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8605.
25. Qiu, Z. M.; Buton, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4319.
26. Qiu, Z. M.; Buton, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5119.
27. a) Jone, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press, London, U. K., 1977; p 679.  
b) Schofield, K. *Hetero-Aromatic Compounds, Pyrrole and Pyridines*; Butterworths, London, U. K., 1967; Vol. 2, p 576.
28. Purrington, S. T.; Jones, W. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 761.
29. Toj, G. E.; Tarzia, G.; Ferrari, P.; Tuan, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1555.

# ABSTRACT

## 4-Fluoro-3-halo-5-phenylpyrrole-2-carboxamides의 합성

Kim, Jeung-Lim

Chemistry Education Major

Graduate School Education, Jeju National University

Jeju, Korea

Supervised by Professor Jeung, Duck-Sang

It is well known that fluorinated organic compounds exhibit increased biological activities than their non-fluorinated molecules. Therefore, it is conceivable that the selective introduction of fluorine to pyrrole compounds, which have been known to have diverse biological activities, may increase their biological activities.

To our knowledge, the methods for the selective introduction of fluorine to pyrrole derivatives are limited.

Thus, the studies were undertaken to develop the efficient methods that can selectively substitute a fluorine to the pyrrole compounds.

Synthesis of 4-fluoro-3-halopyrrole-2-carboxamides were conducted as follows.

Synthesis of 4-fluoro-3-halopyrrole-2-carboxamides was started with the preparation of 2,2-difluoro-2-iodo-1-phenylethanone, which was prepared from commercially available chlorodifluoroacetic acid by utilizing the known method.

It was then followed by photo reaction yield ethyl 4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate.

Excess addition of aqueous ammonia(28 %) to ethly 4,4-difluoro-2-iodo-5-oxo-5-phenylpentanoate resulted in the formation of 4-fluoro-5-phenylpyrro-

le-2-carboxamide.

Synthesis of 4-fluoro-3-iodo-5-phenylpyrrole-2-carboxamide and 3-bromo-4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide were accomplished by the reaction between 4-fluoro-5-phenylpyrrole-2-carboxamide and *N*-iodosuccinimide(NIS) or *N*-bromosuccinimide(NBS), respectively.

In this study, efficient methods for the selective introduction of fluorine to pyrrole were demonstrated, and the methods could be further applied to the synthesis of various fluorinated pyrrole derivatives.



---

※ A thesis submitted to the Committee of Graduate School Education, Jeju National University in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Education in 2002 . 8 .

## 감사의 글

대학원을 입학하고 졸업하기까지 정말 많은 일들이 있었고, 우수같은 시간이 흘러 벌써 이렇게 논문을 완성하게 되었습니다.

미흡한 저를 끝까지 이끌어주신 정덕상 교수님께 고개 숙여 깊은 감사의 말씀을 드립니다. 그리고 논문을 심사해주신 이선주 교수님과 이남호 교수님께도 감사를 드립니다. 대학생 때부터 지금까지 항상 저를 따뜻하게 지켜봐 주신 한성빈 교수님, 변종철 교수님, 강창희 교수님, 이선주 교수님, 이남호 교수님, 김덕수 교수님, 김원형 교수님. 그동안 은혜에 깊은 감사를 드립니다. 또한 대학원 생활을 하는 동안에 많은 조언과 도움을 준 봉석, 태현에게도 고마움을 포함합니다.

이제 곧 무더운 여름입니다. 항상 건강하시고 하시는 모든 일들이 잘 되기를 기원합니다.

저에게 항상 든든한 기둥이 되어주신 아버지, 어머니.

지금까지 이렇게 도와주셔서 감사드립니다. 앞으로도 부모님의 기대에 어긋나지 않는 성실한 딸이 되도록 항상 노력하겠습니다. 마지막으로 힘들어 흔들릴 때마다 곁에서 힘이 되어 준 남편에게도 감사의 맘을 전합니다.

그동안 제 곁에서 도와주신 여러분들...                      감사합니다.

존경하는 그리고 사랑하는 아버지, 어머니께 이 논문을 드립니다.