

항염증제로서 2-아릴-5-벤즈옥사졸프로피온산 유도체의 합성

최홍대* · 광용실 · 금덕현 · 손병화*

동의대학교 화학과, *부산수산대학교 화학과

(Received July 5, 1994)

Synthesis of 2-Aryl-5-benzoxazolepropionic Acid Derivatives as Antiinflammatory Agent

Hong Dae Choi*, Yong Sil Kowak, Dek Hyun Geum and Byeng Wha Son*

Department of Chemistry, Donggeui University, Pusan 614-714, Korea

*Department of Chemistry, National Fisheries University of Pusan, Pusan 608-023, Korea

Abstract—A facile synthesis of 2-aryl-5-benzoxazolepropionic acid derivatives(10a-d), which are potent antiinflammatory agent, is reported. Methyl α -(p-hydroxyphenyl)propionate(5) was prepared from Friedel-Crafts reaction of isopropoxy benzene with methyl α -chloro- α -(methylthio) acetate(1), followed by desulfurization, methylation and cleavage of ether bond. Compounds(10a-d) were made from(5) by a sequence of nitration, reduction, formation of benzoxazole ring, and hydrolysis in good yields, respectively.

Keywords □ 2-Aryl-5-benzoxazolepropionic acid, Antiinflammatory agent, Methyl α -(p-hydroxyphenyl)propionate, Friedel-Crafts reaction, Methyl α -chloro- α -(methylthio)acetate, Desulfurization, Formation of benzoxazole ring.

비스테로이드성 소염제로는 salicylic acid계, pyrazolidineone계, anthranilic acid계, indazole계, indolylacetic acid 및 phenylacetic acid계 등의 화학구조별로 분류할 수 있다.¹⁾ 그 중에서도 phenylacetic acid moiety를 포함하는 arylalkanoic acid 유도체는 구조가 단순하면서, 소염효과가 탁월하므로 의약품으로서 많은 주목을 받고 있다.²⁾

저자 등은 1-acyl-1-thiocarbocation의 방향족 친전자 치환반응 및 황이탈반응을 경유하는 방법으로부터, 해테로 방향족고리에 초산기가 결합된 5-(p-toluoyl)-1-methylpyrrole-2-acetic acid,³⁾ 벤젠고리에 초산기 또는 프로피온산기가 치환된 골격 구조를 포함하는 7-[p-(methylthio)benzoyl]-5-benzofuranacetic acid⁴⁾ 및 2-(2-fluorenyl)propanoic acid⁵⁾ 등 수종의 소염제에 대한 합성법을 보고하였다.

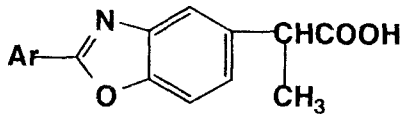
Scheme I에 제시한 구조로서 항염증작용을 발현하는 의약품의 새로운 합성법을 개발하고자 앞의 방

법을 key-steps으로 적용시킨 결과, benzoxazole고리의 2 위치(phenyl, 2-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl)와 5위치에 프로피온산기가 치환된 2-aryl-5-benzoxazolepropionic acid 유도체^{2,6-7)}를 용이하게 얻을 수 있었다.

본 연구에서의 key-intermediate인 methyl α -(p-hydroxyphenyl)propionate(5)는 목적화합물(10a-d)의 합성 및 소염진통제로서 zoliprofen⁸⁾ 또는 β -receptor blocker인 atenolol⁹⁾ 등의 합성시 유용한 중간화합물이다. 일반적으로 Friedel-Crafts 반응조건 하에서 페놀의 친전자시약에 대한 반응성은 매우 민감하고, 주로 생성물이 오르토와 파라-치환혼합물로서 얻어지기 때문에 화합물(5)의 합성시 출발물질로서 페놀을 이용하는 것은 바람직하지 않다.¹⁰⁾

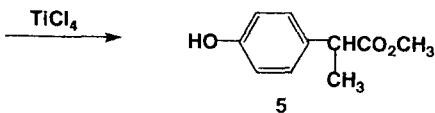
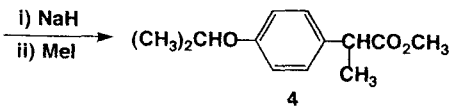
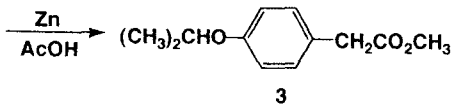
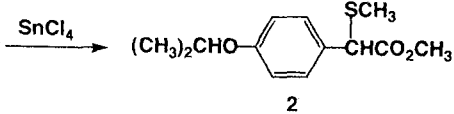
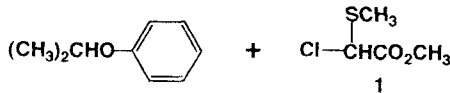
한편, 화합물(5)에 대한 유일한 합성법은 phenylacetoneitrile의 니트로화반응, 니트로기의 환원반응, 아민으로부터 디아조늄염의 생성 및 디아조늄기를 OH기로의 전환과정을 거치는 방법이다.²⁾ 그러나 이 경

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Ar = phenyl
2-chlorophenyl
4-chlorophenyl
2,4-dichlorophenyl

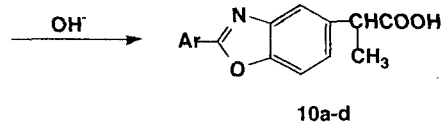
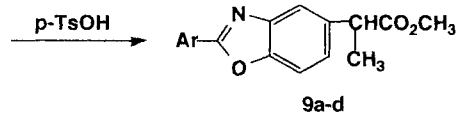
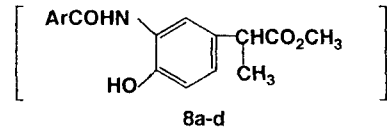
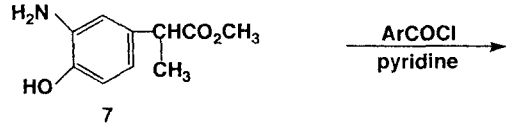
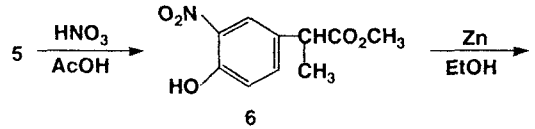
Scheme I



Scheme II

우는 반응단계가 다소 길고 반응조건이 격렬한 단점을 가지고 있다.

Scheme II와 같이 화합물(5)의 합성은 페놀의 protective group을 응용한 수단이다. 즉 출발물질인 isopropoxybenzene과 methyl α -chloro- α -(methylthio) acetate(1)의 Friedel-Crafts 반응, 화합물(2)의 황이탈반응과 메틸화 반응, 화합물(4)의 에테르결합의



Ar in 8, 9, 10 = C₆H₅, 2-Cl-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃

Scheme III

개열반응으로부터 화합물(5)를 얻었다. Scheme III 처럼 화합물(5)의 니트로화반응과 환원반응, 화합물(7)과 방향족 산 chloride의 축합반응 및 가수분해로부터 최종 목적화합물(10a-d)을 생성하는 효율적인 개량 합성을 수행하였다.

실험방법

시약 및 기기—Stannic chloride 및 4-chlorobenzoyl chloride 등의 시약은 Fluka Chemical Co.와 Tokyokasei Chemical Co.의 제품을 사용하였고, 용매는 일급시약을 사용하였다.

용점은 Gallenkamp melting point apparatus로 측정하였고, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타로 측정

하였고, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 Hitach R-1500(60 MHz, FT) 스펙트로메타로 기록하였다. MS 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC-MS 시스템으로 부터 얻었다. TLC는 silica gel 60 F₂₅₄의 플라스틱판을 이용하였고, TLC스포트는 자외선 및 I₂ 시약으로 확인하였다. 칼럼크로마토그래피는 silica gel(Kieselgel 60, 70~230 mesh, Merck)를 사용하였다. chloride 화합물(1)은 저자 등의 방법에 따라서 합성하였다.⁴⁾

Methyl α -methylthio-p-isopropoxyphenylacetate (2)의 합성—질소기류중 0°C에서 isopropoxybenzene (264 mg, 1.94 mmol) 및 화합물(1) (300 mg, 1.94 mmol)의 CH₂Cl₂(5 ml)용액에 SnCl₄(506 mg, 1.94 mmol)를 서서히 적가하고, 계속해서 30분 교반하였다. 반응액에 소량의 물을 붓고 유기층을 분리한 후 수층을 CH₂Cl₂(5 ml×2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO₄로 건조후 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전기용매: 벤젠)하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득율: 419 mg(85%)

IR(neat) cm⁻¹; 1720(CO),

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(6H, d, J=5.8 Hz), (CH₃)₂CH, 2.06(3H, s, SCH₃), 3.73(3H, s, COOCH₃), 4.22~5.02(1H, m, (CH₃)₂CH), 4.45(1H, s, CHCOO), 6.83(2H, d, J=8.8 Hz, ArH), 7.35(2H, d, J=8.8 Hz, ArH).

MS m/z(rel. int.): 254(M⁺, 7), 207(21), 165(65), 137(100), 121(12), 77(19), 43(23).

Methyl p-isopropoxyphenylacetate(3)의 합성—화합물(2) (700 mg, 2.76 mmol)와 아연분말(2.30 g) 및 초산(7 ml)의 혼합액을 1시간 교반 환류하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 여기에 물(10 ml) 및 CH₂Cl₂(10 ml)를 붓고 무기물을 여과제거하였다. 여액으로부터 유기층을 분리한 후, 수층을 CH₂Cl₂(10 ml×2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO₄로 건조한 다음 감압하 용매를 증발시켰다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: n-hexane/ethyl acetate=4/1)하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 533 mg(93%),

IR(neat) cm⁻¹; 1730(CO),

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(6H, d, J=6.4 Hz, (CH₃)₂

CH), 3.36(2H, s, CH₂COO), 3.68(3H, s, COOCH₃), 4.22~4.82(1H, m, (CH₃)₂CH), 6.82(2H, d, J=8.8 Hz, ArH), 7.19(2H, d, J=8.8 Hz, ArH).

MS m/z(ret, int): 208(M⁺, 42), 166(98), 149(27), 121(12), 107(100), 77(95), 43(76).

Methyl α -(p-isopropoxyphenyl)propionate(4)의 합성—질소기류중 0°C에서 sodium hydride(60% dispersion in mineral oil, 148 mg, 3.70 mmol)의 DMF (2 ml)용액에 화합물(3) (728 mg, 3.50 mmol)의 DMF (4 ml)용액을 서서히 가하고, 수소 발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동온에서 앞의 반응액에 methyl iodide(497 mg, 3.50 mmol)를 천천히 가하고 30분 교반한 후, 실온에서 1시간 더 교반하였다. 위 반응액에 5% NH₄Cl(10 ml)을 붓고 에테르(10 ml×2)로 추출하였다. 에테르층을 물(20 ml)로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: n-hexane/ethyl acetate =4/1)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 637 mg(82%)

IR(neat) cm⁻¹; 1720(CO),

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31(6H, d, J=6.4 Hz, (CH₃)₂CH), 1.47(3H, d, J=7.0 Hz, CH(CH₃)COO), 3.44~4.03(4H, m, CH(CH₃)COOCH₃), 4.24~4.82(1H, m, (CH₃)₂CH), 6.81(2H, d, J=8.8 Hz, ArH), 7.20(2H, d, J=8.8 Hz, ArH).

MS m/z(rel. int.): 222(M⁺, 12), 180(12), 163(10), 121(100), 91(32), 77(22), 27(20).

Methyl α -(p-hydroxyphenyl)propionate(5)의 합성—실온에서 화합물(4) (526 mg, 2.37 mmol)의 벤젠 (6 ml)용액에 TiCl₄(899 mg, 4.74 mmol)를 적가하고, 계속해서 이 혼합액을 8시간 교반하였다. 반응액에 물(15 ml)을 붓고 유기층을 분리한 다음, 수층을 벤젠(7 ml×2)으로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: n-hexane/ethyl acetate=4/1)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 358 mg(84%),

IR(neat) cm⁻¹; 3400(OH), 1700(CO),

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(3H, d, J=7.0 Hz, CH(CH₃)COO), 3.40~3.98(4H, m, CH(CH₃)COOCH₃), 5.18(1H, s, ArOH), 6.76(2H, d, J=8.8 Hz, ArH), 7.18(2H,

d, J=9.4 Hz, ArH).

MS m/z(rel. int.); 180(M⁺, 22), 149(2), 121(100), 93(12), 65(10), 39(15).

Methyl 2-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)propionate(6)의 합성—5~10°C에서 화합물(5) (1.0 g, 5.56 mmol)와 초산(6 ml)의 혼합액에 12N-질산(1.7 ml)을 서서히 적가하고 30분 교반한 후, 계속하여 온도를 -10~-15°C로 낮추면서 30분 더 교반하였다. 반응액에 물(20 ml)을 붓고 CHCl₃(10 ml×2)으로 추출하였다. 추출액을 중성이 될때까지 물로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조한 다음 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: n-hexane/ethyl acetate=2/1)로 정제하여 연 노란색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률; 1130 mg(90%)

IR(neat) cm⁻¹; 3270(OH), 1725(CO), 1530 and 1320(NO),

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.52(3H, d, J=7.0 Hz, CH(CH₃)COO), 3.50~4.00(4H, m, CHCOOCH₃), 7.07~8.09(3H, m, ArH), 10.50(1H, s, Ar-OH).

MS m/z(rel. int.); 225(M⁺, 15), 182(2), 166(100), 120(37), 91(24), 65(24), 39(15).

Methyl 2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propionate(7)의 합성—화합물(6) (1.77 g, 7.87 mol), 아연분말(1.7 g) 및 CaCl₂(873 mg)의 78% 에탄올(56 ml)용액을 3시간 환류시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시키고 무기물을 여과제거하고 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 물(12 ml)을 붓고 CH₂Cl₂(10 ml×2)로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: CHCl₃/ethyl acetate=1/1)로 정제하여 고점도의 무색 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 1289 mg(84%),

IR(CHCl₃) cm⁻¹; 3520~3080(NH and OH), 1705(CO),

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.44(3H, d, J=7.0 Hz, CH(CH₃)COO), 3.25~4.32(2H, m, CH(CH₃)COO and OH), 3.65(3H, s, COOCH₃), 3.94(2H, s, NH₂), 6.60~7.29(3H, m, ArH).

MS m/z(rel. int.); 195(M⁺, 46), 136(100), 119(24), 91(27), 36(24).

Methyl 2-aryl-α-methyl-5-benzoxazoleacetate(9)의 일반합성법—질소기류 중 0°C에서 화합물(7) (3.2

2~5.45 mmol)의 pyridine(3~5 ml)용액에 방향족 산 chloride(3.22~5.45 mmol)를 서서히 가한 후, 1시간 가열(유욕온도: 100~110°C)교반하였다. 감압하 반응액으로부터 pyridine을 제거하여 crude amide(8)을 얻었다. Dean-Stark water separator를 이용하여 화합물(8)과 p-TsOH(4~7 mmol)의 벤젠(25 ml)용액을 8시간 환류하였다. 반응액을 NaHCO₃(10 ml) 및 물로 세척하고, 유기층을 무수 MgSO₄로 건조한 다음, 감압농축하여 얻어진 잔류물을 정제하여 화합물(9a-d)를 얻었다.

Methyl 2-phenyl-α-methyl-5-benzoxazoleacetate(9a)— 화합물(7) (558 mg, 3.97 mmol), benzoyl chloride(774 mg, 3.97 mmol) 및 pyridine(3 ml)로 부터 crude amide(8a)를 얻었다. 화합물(8a), 벤젠(25 ml) 및 p-TsOH(1.05 g, 5.5 mmol)로부터 생성된 잔사를 칼럼크로마토그래피(전개용매: CHCl₃/ethyl acetate=3/1)하여 고점도의 오일상 물질을 얻었다.

수득률; 781 mg(70%),

IR(CHCl₃) cm⁻¹; 1720(CO),

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.57(3H, d, J=7.6 Hz, CHCH₃), 3.67(3H, s, COOCH₃), 3.86(1H, q, J=7.6 Hz, CHCH₃), 7.12~8.58(8H, m, ArH).

MS m/z(rel. int.); 281(M⁺, 50), 222(100), 119(23), 91(33), 65(24), 39(14).

Methyl 2-(4-chlorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazoleacetate(9b)— 화합물(7) (628 mg, 3.22 mmol), 4-chlorobenzoyl chloride(564 mg, 3.22 mmol) 및 pyridine(3 ml)으로 부터 crude amide(8b)를 얻었다. 화합물(8b), 벤젠(25 ml) 및 p-TsOH(761 mg, 4 mmol)로부터 생성된 잔사를 재결정 하여 백색의 고상물질을 얻었다.

수득률; 842 mg(83%),

mp; 99~100°C(from ethanol),

IR(KBr) cm⁻¹; 1720(CO),

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.57(3H, d, J=7.0 Hz, CHCH₃), 3.67(3H, s, COOCH₃), 3.87(1H, q, J=7.6 Hz, CHCH₃), 7.20~8.43(7H, m, ArH).

MS m/z(rel. int.); 351(M⁺+2, 13), 349(M⁺, 19), 290(66), 281(15), 253(17), 207(89), 191(13), 147(6), 119(25), 91(44), 40(100).

Methyl 2-(2-chlorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazole acetate(9c)— 화합물(7) (735 mg, 3.76 mmol),

2-chlorobenzoyl chloride(658 mg, 3.76 mmol) 및 pyridine(3 ml)으로부터 crude amide(8c)를 얻었다. 화합물(8c), 벤젠(25 ml) 및 p-TsOH(951 mg, 5 mmol)로부터 생성된 잔사를 칼럼크로마토그래피(전개용매: CHCl₃/ethyl acetate=3/1)하여 고점도의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 935 mg(79%)

IR(CHCl₃) cm⁻¹: 1720(CO),

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.59(3H, d, J=7.1 Hz, CHCH₃), 3.68(3H, s, COOCH₃), 3.88(1H, q, J=7.6 Hz, CHCH₃), 7.17~8.63(7H, m, ArH).

MS/m(rel. int.): 371(M+2, 13), 315(M⁺, 38), 256(100), 119(19), 91(26), 65(20), 39(10).

Methyl 2-(2,4-dichlorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazoleacetate(9d)—화합물(7) (1065 mg, 5.45 mmol), 2,4-dichlorobenzoyl chloride(1141 mg, 5.45 mmol) 및 pyridine(5 ml)로부터 crude amide(8d)를 얻었다. 화합물(8d), 벤젠(25 ml) 및 p-TsOH(1331 mg, 7 mmol)로부터 생성된 잔사를 재결정하여 백색의 고상물질을 얻었다.

수득률: 1650 mg(87%),

mp: 128~129°C(from ethanol),

IR(KBr) cm⁻¹: 1720(CO),

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.55(3H, d, J=7.0 Hz, CHCH₃), 3.69(3H, s, COOCH₃), 3.79(1H, q, J=7.6 Hz, CHCH₃), 7.10~8.37(6H, m, ArH).

(1H, q, J=7.6 Hz, CHCH₃), 7.10~8.37(6H, m, ArH).

MS m/z(rel. int.): 351(M+2, 13), 349(M⁺, 19), 290(66), 281(15), 253(17), 207(89), 191(13), 147(6), 119(25), 91(44), 40(100).

2-Aryl-α-methyl-5-benzoxazoleacetic acid(10)의 일 반합성법—화합물(9) (2.19~2.74 mmol), KOH(10.95~13.70 mmol), 물(5 ml) 및 메탄올(10 ml)의 혼합액을 3시간 가열(유욕온도: 70~80°C)교반하였다. 반응액에 소량의 물을 붓고 CH₂Cl₂(10 ml)로 세척하였다. 분리한 수층에 진한염산을 가하여 약 pH=1로 조절한 후 에테르(10 ml×2)로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조하고, 감압농축하여 얻은 잔사를 재결정하여 화합물(10a-d)를 얻었다.

2-Phenyl-α-methyl-5-benzoxazoleacetic acid(10a)—화합물(9a) (711 mg, 2.53 mmol)와 KOH(710 mg, 12.65 mmol)로부터 연한 노란색 결정을 96%(649

mg)의 수득률로 얻었다.

mp; 176~178°C(from acetone, lit.⁶⁾ 177~179°C), IR(KBr) cm⁻¹: 3320~2380(OH), 1705(CO),

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ; 1.46(3H, d, J=7.1 Hz, CHCH₃), 3.86(1H, q, J=7.0 Hz, CHCH₃), 7.13~8.68(8H, m, ArH), 12.29(1H, brs, COOH).

2-(4-Chlorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazoleacetic acid(10b)—화합물(9b) (693 mg, 2.19 mmol)와 KOH(614 mg, 10.95 mmol)로부터 백색결정을 65%(429 mg)의 수득률로 얻었다.

mp; 189~191°C(from ethanol, lit.⁶⁾ 189~190°C), IR(KBr) cm⁻¹: 3340~2460(OH), 1680(CO),

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ; 1.46(3H, d, J=7.1 Hz, CHCH₃), 3.86(1H, q, J=7.02 Hz, CHCH₃), 7.15~8.41(7H, m, ArH), 12.75(1H, brs, COOH).

2-(2-Chlorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazoleacetic acid(10c)—화합물(9c) (704 mg, 2.23 mmol)와 KOH(626 mg, 11.15 mmol)로부터 백색 결정을 96%(645 mg)의 수득률로 얻었다.

mp; 103~104°C(from ethanol, lit.⁶⁾ 100~103°C), IR(KBr) cm⁻¹: 3340~2460(OH), 1695(CO),

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ; 1.34(3H, d, J=7.0 Hz, CHCH₃), 3.56(1H, q, J=7.0 Hz, CHCH₃), 7.18~8.14(7H, m, ArH), 12.31(1H, brs, COOH).

2-(2,4-Dichlorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazoleacetic acid(10d)—화합물(9d) (960 mg, 2.74 mmol)와 KOH(770 mg, 13.70 mmol)로부터 백색결정을 95%(878 mg)의 수득률로 얻었다.

mp; 150~151°C(from acetone, lit.⁶⁾ 153~154°C), IR(KBr) cm⁻¹: 3460~2420(OH), 1695(CO),

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ; 1.46(3H, d, J=7.1 Hz, CHCH₃), 3.68(1H, q, J=7.0 Hz, CHCH₃), 6.78~8.21(6H, m, ArH), 12.15(1H, brs, COOH).

결과 및 고찰

이미 각종 alkoxybenzene과 methyl α-chloro-α-(methylthio)acetate(1)의 Friedel-Crafts반응을 다양한 조건하에서 검토하였다. 그 결과 alkoxybenzene에서 알킬기가 methyl, ethyl, n-propyl 및 n-butyl 등의 경우는 오르토와 파라-이성질체가 생성되었고, 반면에 isopropyl의 경우는 파라-치환 생성물만 얻어짐을

알 수 있었다.¹¹⁾ 0°C에서 SnCl₄ 존재하 isopropoxybenzene과 화합물(1)로부터 methyl α -methylthio-p-isopropoxyphenylacetate(2)를 85%의 수득률로 얻었다. 화합물(2)는 ¹H-NMR 스펙트럼에 의하면 4H 분에 대응한 방향족 proton의 피크가 δ 6.83 및 7.35 ppm에서 각각 J=8.8 Hz로 나타났으므로, 이는 전적으로 파라-치환생성물임이 확인되었다.

화합물(2)의 아연분말과 초산의 혼합액을 1시간 환류시켜서, 환원적 황이탈 반응이 진행된 methyl p-isopropoxyphenylacetate(3)을 93%의 수득률로 얻었다.

다음은 benzylic 위치의 메틸화반응으로서, 화합물(3)을 0°C에서 sodium hydride로 처리하고 methyl iodide를 가하여 교반시킴으로서 82%의 수득률로 methyl α -(p-isopropoxyphenyl)propionate(4)를 합성하였다.

화합물(4)의 isopropyl protector의 제거는 Sala 등의 방법¹²⁾에 따라서 행하였다. 화합물(4)의 벤젠용액에 2당량의 TiCl₄를 가하여 실온에서 8시간 교반시켜서 methyl α -(p-hydroxyphenyl)propionate(5)를 84%의 수득률로 얻었다. 화합물(5)의 ¹H-NMR 스펙트럼에 의하면 화합물(4)에서의 isopropyl group 유래의 δ 1.31 및 4.24~4.82 ppm에서의 피크가 모두 소멸되고, 그 대신에 페놀의 hydroxyl proton에 기인하는 피크가 δ 5.18 ppm에서 나타났다.

화합물(5)에 질산과 초산을 작용시켜서 생성된 methyl 2-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)propionate(6)을 아연분말 및 CaCl₂의 에탄올로 처리하여 methyl 2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propionate(6)을 아연분말 및 CaCl₂의 에탄올로 처리하여 methyl 2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propionate(7)을 84%의 수득률로 얻었다.

pyridine 존재하 화합물(7)과 각종 방향족 산 chloride로부터 얻어지는 아미드화합물(8a-d)을 분리하지 않고 다음 반응에 사용하였다. Dean-Stark water separator 장치하 화합물(8a-d)과 p-TsOH의 벤젠용액을 8시간 환류시켜서 대응하는 methyl 2-aryl- α -methyl-5-benzoxazoleacetates(9a-d)를 얻었다. 화합물(9a-d)는 알카리 가수분해에 의하여 고수득률로서 최종 목적화합물(10a-d)로 유도되었다. 또한 이들 화합물의 항염증효과를 비교하면, (9b-c)는 phenylbutazone보다 우수한 활성을 나타내며(9a)와 (9b)는 유

사한 것으로 밝혀졌다.⁶⁾

합성과정은 Scheme II, III에 나타난다. 본 실험에서 합성된 화합물(2-5,6,7,9a-d)의 구조는 융점, IR, ¹H-NMR, MS 등으로부터 결정 및 동정하였다.

결 론

isopropoxybenzene과 chloride 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응으로부터 methyl α -methylthio-p-isopropoxyphenylacetate(2)를 얻었다. 화합물(2)의 황이탈반응과 benzylic 위치의 메틸화반응에서 생성된 methyl α -(p-isopropoxyphenyl)propionate(4)를 TiCl₄로 처리하여 methyl α -(p-hydroxyphenyl)propionate(5)를 합성하였다.

화합물(5)의 방향족고리에 대한 니트로화반응과 니트로기의 환원반응을 거쳐서 methyl 2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propionate(7)를 얻었다. 방향족 산 chloride와 화합물(7)로부터 얻어진 아미드화합물(8a-d)에 p-TsOH를 작용시켜서 methyl 2-aryl- α -methyl-5-benzoxazoleacetates(9a-d)를 얻었다. 화합물(9a-d)의 가수분해에 의하여 대응하는 4종류의 2-aryl-5-benzoxazolepropionic acid 유도체(10a-d)을 합성하였다.

본 합성법은 phenylacetoneitrile를 사용하는 종전의 방법²⁾보다도 전반적으로 반응조건이 온화하면서 수득률이 향상되었다. 또한 isopropoxybenzene을 출발 물질로 이용함으로써 반응공정을 2단계 단축시킬 수 있었다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다. GC-MS를 측정하여 주신 부산직할시 보건환경연구소 기기분석실 이원구 연구원께 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) 律田恭介, 野上壽: 新醫藥品の合成法, 上, 地人書館, p. 413-432 (1972).
- 2) Roth, H. J. and Kleeman, A.: Pharmaceutical Chemistry, Vol. 1, John Wiley & Sons, Ltd., New York, p. 88-114 (1988).

- 3) Choi, H. D. and Ma, J. J.: Synthesis of 5-(p-toluoyl)-1-methylpyrrole-2-acetic acid. *Yakhak Hoeji*, **36**, 341-344 (1992).
- 4) Choi, H. D., Geum, D. H., Kowak, Y. S. and Son, B. W.: Synthesis of 7-[p-(methylthio)benzoyl]-5-benzofuranacetic acid. *Arch. Pharm. Res.* **16**, 343-346 (1993).
- 5) Choi, H. D., Geum, D. H., Kowak, Y. S. and Son, B. W.: Synthesis of 2-(2-fluorenyl)propanoic acid. *Arch. Pharm. Res.* **17**, 17-20 (1994).
- 6) Dunwell, D. W., Evans, D., Hicks, T. A., Cashin, C. H. and Kithcen, A.: 2-Aryl-5-benzoxazolealkanoic acid derivatives with notable antiinflammatory activity. *J. Med. Chem.* **18**, 53-58 (1975).
- 7) Chatfield, D. H. and Green, J. N.: Disposition and metabolism of benoxaprofen in laboratory animals and man. *Xenobiotica*, **8**, 133-144 (1978).
- 8) Shionogi & Co. Ltd. (Japan): 2-[4-(Thiaolyloxy)phenyl]propionic acid. *Drugs, Fur.* **10**, 37-39 (1985).
- 9) Lednicer, D. and Mitscher, L.: The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Vol. 2, John Wiley & Sons, Inc., New York, p. 109 (1980).
- 10) Mathieu, J. and Weill-Ratnal, J.: Formation of C-C Bonds, Vol II, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, p. 290-323 (1975).
- 11) Choi, H. D., Kowak, Y. S., Geum, D. H. and Son, B. W.: An improved synthesis of methyl p-hydroxyphenylalkanoates. *Arch. Pharm. Res.* **17**, 190-193 (1994).
- 12) Sala, T. and Sargent, M. V.: Depsidone synthesis. Part 14. The total synthesis of psoromic acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2593-2598 (1979).