

단 신

$\alpha$ -클로로- $\alpha$ -(메틸티오)아세톤을 이용한 벤조푸란 유도체의 합성

崔洪大\* · 徐錫子 · 孫炳華†

동의대학교 자연과학대학 화학과

†부경대학교 자연과학대학 화학과

(1998. 7. 8 접수)

Synthesis of Benzofuran Derivatives  
 Using  $\alpha$ -Chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetone

Hong-Dae Choi\*, Pil-Ja Seo, and Byeng-Wha Son†

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

†Department of Chemistry, Pukyong National University, Pusan 608-023, Korea

(Received July 8, 1998)

Benzofuran ring을 포함하는 다수의 화합물이 생리 활성을 발현하는 의약품으로 개발되어있고,<sup>1</sup> 아울러 benzofuran ring의 모핵 구조를 가진 천연물로서 천식, 위궤양 및 고혈압 등에 유용한 물질도 알려져있다.<sup>2</sup>

Benzofuran ring의 합성법중 대표적인 예로는 고온에서 arylalkyl ether의 cyclodehydration, aryloxyacetone의 탈수제(ZnCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, PPA)에 의한 cyclization 및  $\alpha$ -allylphenol류의 오존분해와 cyclization을 경유하는 방법<sup>3</sup>과(2-methoxyphenyl)ethynes을 2,4,6-trimethylpyridine중 lithium iodide로 처리하는 방법<sup>4</sup>이 보고된 바 있다. 이들 제법은 출발물질의 합성이 용이하지 않고, 고온과 강산성의 격렬한 반응조건을 요구하고 있다.

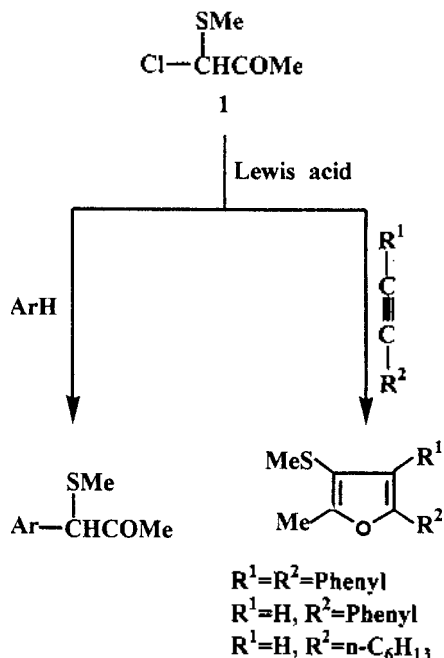
그리고 페놀을 이용한 2-methylbenzofuran의 합성으로서, -70°C에서 페놀에 N-chlorosuccinimide와  $\alpha$ -(methylthio)acetone을 작용시킨후, triethylamine을 처리한 경우는 수득률이 저조하였다.<sup>5</sup>

저자들은  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetone(1)을 이용한 탄소-탄소 결합 형성반응에 관한 연구로서, Scheme 1처럼 Lewis acid 존재하에서 화합물(1)의 각종 방향족화합물과의 친전자성 치환반응에 의한 aryl-acetone의 제법<sup>6</sup> 및 alkynes와의 [3+2] polar cycloaddition에 의한 치환된 furan유도체의 합성<sup>7</sup>을 보고하였다.

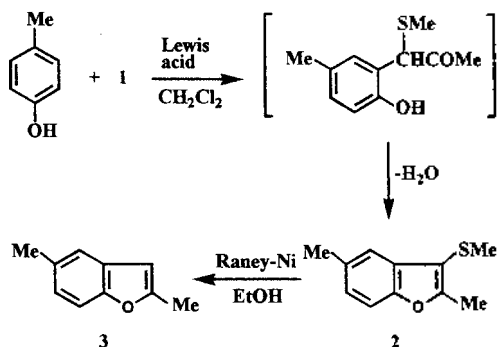
본 연구에서는 화합물(1)의 새로운 반응성을 개발

할 목적으로, Lewis acid 존재하 페놀 및 cresol 이성질체와 1의 반응을 시도한 결과 one-pot 합성으로 대응하는 benzofuran 유도체(2, 4, 6, 8)를 간편하게 얻을 수 있었다.

우선, 0°C에서 Lewis acid 존재하 p-cresol과 1의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>용액을 30분간 반응시켜서 2,5-dimethyl-3-



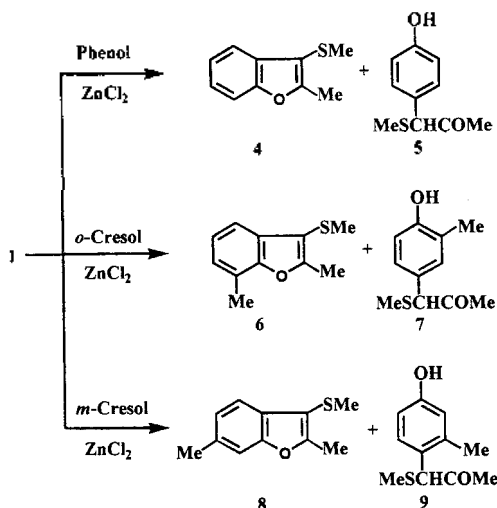
Scheme 1.



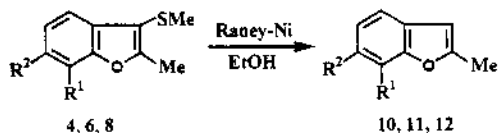
Scheme 2.

(methylthio)benzofuran(2)이 얻어졌는데, 이는 Friedel-Crafts 반응과 dehydrocyclization 반응이 연속적으로 진행됨을 의미한다. 여기서 2의 수득률에 미치는 Lewis acid의 활성은  $\text{SnCl}_4(45\%) < \text{AlCl}_3=\text{TiCl}_4(50\%) < \text{ZnCl}_2(68\%)$  순으로 증대되었다. 2와 Raney-Ni의 에탄올 용액을  $60^\circ\text{C}$ 에서 1시간 반응하여 methylthio기가 제거된 생성물(3)을 만들었다(Scheme 2).

Scheme 3처럼,  $\text{ZnCl}_2$  존재하 1과 페놀 및 (*o*, *m*)-cresols의 반응에서는 benzofuran 유도체(4, 6, 8)와 Friedel-Crafts 반응의 생성물(5, 7, 9)이 동시에 얻어졌다. 즉, 페놀 및 *o*-cresol의 경우는 Friedel-Crafts 반응에 의한 화합물(5, 7)이 주생성물로, *m*-cresol의 경우는 benzofuran 유도체(8)가 41%, Friedel-Crafts 반응의 생성물(9)이 32%의 수득률로 각각 합성됨을 알 수 있었다. 화합물(4, 6, 8)도 Raney-Ni를 이용한 황



Scheme 3.



4, 6, 8  
4, 10 : R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H  
6, 11 : R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H  
8, 12 : R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me

Scheme 4.

이탈반응으로 대응하는 생성물(10, 11, 12)로 전환되었다(Scheme 4). 화합물(2~12)의 구조는 IR,  $^1\text{H}$  NMR 및 MS 스펙트럼으로 확인하였다.

결론적으로,  $\text{ZnCl}_2$  존재하 페놀 및 cresol 이성질체와 1로부터 one-pot 합성으로 benzofuran 유도체를 얻는 새로운 제법을 확립하였다. 본 합성법은 출발 물질인 페놀류의 구입과 1의 조제가 용이하고 반응 조건이 온화하며, 페놀류가 (*p*, *m*)-disubstituted phenols 또는 입체장애가 적은 trisubstituted phenols에 대해서는 그 수득률이 양호할 것으로 기대된다. 특히 1에서 methylcarbonyl기 대신에 다양한 alkyl 또는 arylcarbonyl기를 도입시키면, benzofuran ring을 가지는 의약품 및 천연물의 합성에 응용될 수 있다고 생각된다. 현재 1에 대한 disubstituted phenol류와 trisubstituted phenol류의 반응을 검토 진행중에 있으며, 이에 따른 연구 결과는 금후 발표할 예정이다.

## 실 험

IR 스펙트럼은 JASCO FT/IR-300E spectrophotometer,  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준 물질로 하여 Hitachi R-1500 spectrometer(FT, 60MHz)로부터 얻었다. MS 스펙트럼은 Hewlett Packard 5970 GC/MS 시스템을 사용하여 얻었다. 컬럼크로마토그라피는 silica gel(Kieselgel 60, 70~230 mesh, Merck)를 사용하였다.

### 2,5-Dimethyl-3-(methylthio)benzofuran(2)의 합성.

질소기류중  $0^\circ\text{C}$ 에서 1(400 mg, 2.90 mmol)과 *p*-cresol(313 mg, 2.90 mmol)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(10\text{ mL})$ 용액에  $\text{ZnCl}_2(396\text{ mg}, 2.90\text{ mmol})$ 를 넣고 30분동안 교반하였다. 반응액에 물(10 mL)을 붓고 유기층을 분리한 후, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(10\text{ mL})$ 로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 후 감압농축하였다. 잔류물질을 컬럼크로마토그래피(hexane/

ethyl acetate=15/1)로 정제하여 무색의 오일상 **2**(379 mg, 68%)를 얻었다. IR(neat) 2920, 1585, 1473, 1435, 1339, 1269  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.30(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.52(s, 3H), 6.82~7.58(m, 3H) ppm; MS(m/z) 192[M<sup>+</sup>], 177, 149, 134, 115, 89, 63, 45.

**2,5-Dimethylbenzofuran(3)의 합성.** 2(100 mg, 0.52 mmol)와 Raney-Ni(W-2, 1 g)의 에탄올(10 mL) 용액을 60 °C에서 1시간동안 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후, 무기물을 여과제거하고, 감압 농축하였다. 잔류물질을 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate=15/1)로 정제하여 무색의 오일상 **3**(60 mg, 79%)을 얻었다. IR(neat) 2922, 1608, 1491, 1475, 1381, 1306, 1257  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.40(s, 6H), 6.26(s, 1H), 6.77~7.51(m, 3H) ppm; MS(m/z) 146[M<sup>+</sup>], 131, 115, 103, 91, 77, 63, 51, 39.

**2-Methyl-3-(methylthio)benzofuran(4) and α-(methylthio)-α-(4-hydroxyphenyl)acetone(5)의 합성.**

2의 실험과 같은 방법을 적용하여, 페놀(273 mg, 2.90 mmol)로부터 얻어진 잔류물질을 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate=2/1)로 정제하여 무색의 오일상 **4**(124 mg, 24%)를 얻었다. IR(neat) 2989, 2918, 1585, 1452, 1437, 1246  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.31(s, 3H), 2.54(s, 3H), 7.08~7.82(m, 4H) ppm.

계속적으로 크로마토그래피하여 무색의 오일상 **5**(301 mg, 53%)를 얻었다. IR(neat) 3386, 3025, 2918, 1703, 1608, 1595, 1512, 1441, 1356  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.01(s, 3H), 2.19(s, 3H), 4.74(s, 1H), 5.06 (1, 1H), 6.82(d, 2H), 7.25(d, 2H) ppm; MS(m/z) 196[M<sup>+</sup>], 153, 137, 107, 77, 51, 43.

**2,7-Dimethyl-3-(methylthio)benzofuran(6) and α-(methylthio)-α-(4-hydroxy-3-methylphenyl)acetone(7)의 합성.** 2의 실험과 같은 방법을 적용하여, *o*-cresol(313 mg, 2.90 mmol)로부터 얻어진 잔류물질을 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate=2/1)로 정제하여 무색의 오일상 **6**(117 mg, 21%)을 얻었다. IR(neat) 2920, 1585, 1417, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.30(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.55(s, 3H), 6.88~7.70(m, 3H) ppm.

계속적으로 크로마토그래피하여 무색의 오일상 **7**(396 mg, 65%)을 얻었다. IR(neat) 3411, 2920, 1705, 1593, 1508, 1421, 1356  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.01(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.25(s, 3H), 4.34(s, 2H),

6.60~7.39(m, 3H) ppm; MS(m/z) 210[M<sup>+</sup>], 167, 151, 121, 91, 65, 43.

**2,6-Dimethyl-3-(methylthio)benzofuran(8) and α-(methylthio)-α-(4-hydroxy-2-methylphenyl)acetone(9)의 합성.** 2의 실험과 같은 방법을 적용하여, *m*-cresol(313 mg, 2.90 mmol)로부터 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate=2/1)로 정제하여 무색의 오일상 **8**(228 mg, 41%)을 얻었다. IR(neat) 2920, 1593, 1489, 1421, 1267  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.30(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.51(s, 3H), 6.90~7.63(m, 3H) ppm.

계속적으로하여 크로마토그래피하여 무색의 오일상 **9**(195 mg, 32%)를 얻었다. IR(neat) 3394, 2920, 1701, 1606, 1583, 1500, 1437, 1356, 1275, 1230  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.05(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.30(s, 3H), 4.59(s, 2H), 6.57~7.42(m, 3H) ppm; MS(m/z) 210[M<sup>+</sup>], 167, 151, 121, 91, 65, 43.

**2-Methylbenzofuran(10)의 합성.** 3의 실험과 같은 방법을 적용하여, **4**(100 mg, 0.56 mmol)로부터 얻어진 잔류물질을 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate=2/1)로 정제하여 무색의 오일상 **10**(53 mg, 72%)을 얻었다. IR(neat) 3057, 2922, 1610, 1454, 1270  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  2.44(s, 3H), 6.35(s, 1H), 6.90~7.85(m, 3H) ppm.

**2,7-Dimethylbenzofuran(11)의 합성.** 3의 실험과 같은 방법을 적용하여, **6**(200 mg, 1.04 mmol)로부터 얻어진 잔류물질을 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate=2/1)로 정제하여 무색의 오일상 **11**(106 mg, 70%)을 얻었다. IR(neat) 3055, 2920, 2856, 1610, 1421, 1259  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  2.45(s, 3H), 2.48(s, 3H), 6.33(s, 1H), 6.64~7.57(m, 3H) ppm.

**2,6-Dimethylbenzofuran(12)의 합성.** 3의 실험과 같은 방법을 적용하여, **8**(130 mg, 0.89 mmol)로부터 얻어진 잔류물질을 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate=2/1)로 정제하여 무색의 오일상 **12**(98 mg, 76%)을 얻었다. IR(neat) 2920, 1608, 1495, 1296, 1267, 1252  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  2.43(s, 6H), 6.29 (s, 1H), 6.80~7.57(m, 3H) ppm.

## 인 용 문 헌

1. Craig, P. N.; Newton, J. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Hansch, C., Ed.; Pergamon

- Press: New York, U. S. A., 1990; Vol. 6, p 237.
- (a) Schneiders, G. E.; Stevenson, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4420. (b) Fauran, C.; Raynaud, G.; Eberle, J.; Pourrias, B. *Ger. Pat.* **1970**, *1*, 933 178. (c) Sargent, M. V.; Stransky, P. O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 1605. (d) Brown, R. F. C.; Janes, C. M. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1817. (e) Donnelly, D. M. X.; Finet, J. P.; Kielty, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3835.
  - Newkome, G. R.; Paudler, W. W. In *Contemporary Heterocyclic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, U. S. A., 1982; p. 62.
  - Buckle, D. R.; Rockell, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1985, 2443.
  - Gassman, P. G.; Arnick, D. R. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 325.
  - Tamura, Y.; Choi, H. D.; Mizutani, M.; Ueda, Y.; Ishbashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3574.
  - Ishbashi, H.; Akai, S.; Choi, H. D.; Nakagawa, H.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3877.