

o-Hydroxybenzophenones와 Phenylacetic Acid, Acetic Anhydride에 의한 Coumarin 유도체 합성에 관한 연구

康順姬* · 梁誠允

이화여자대학교 사범대학 과학교육과
(1998. 8. 19 접수)

Synthetic Studies of Coumarin Derivatives from *o*-Hydroxybenzophenones with Phenylacetic Acid and Acetic Anhydride

Soonhee Kang* and Sung Yun Yang

Department of Science Education, College of Education, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
(Received August 19, 1998)

요 약. *o*-Hydroxybenzophenone 유도체 (2-hydroxybenzophenone, 2,2'-dihydroxybenzo phenone, 2,4-dihydroxybenzophenone, 2-hydroxy-5-methylbenzophenone, 5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzophenone 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-ethoxybenzophenone, 2-hydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone)들을 출발물질로 하여 8종의 coumarin 유도체들을 합성하였다. *o*-Hydroxybenzophenone과 같은 몰량의 phenylacetic acid를 사용하여 염기인 triethylamine(TEA)와 acetic anhydride를 *o*-hydroxybenzophenone에 대해 1:8의 비율로 아세톤에서 환류온도로 반응시켜 coumarin 유도체들을 합성한 경우가 가장 수득율이 좋았다. 이것은 용매로 acetic anhydride를 사용한 Sham와 Ray 방법보다 좋은 결과였다.

ABSTRACT. The 8 coumarin derivatives have been synthesized from 8 starting materials(2-hydroxybenzophenone, 2,2'-dihydroxybenzophenone, 2,4-dihydroxybenzophenone, 2-hydroxy-5-methylbenzophenone, 5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-ethoxybenzophenone, 2-hydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone) with phenylacetic acid and Ac_2O/TEA in acetone at reflux temperature. The ratio of *o*-hydroxybenzophenone, phenylacetic acid, Ac_2O and TEA is 1:1:8:8 in acetone. Our results showed higher products yields of coumarin derivatives than Shama and Ray's method in previous papers. A new intermediate form was proposed to our mechanism of coumarin synthetic method.

서 론

Coumarin, chromone과 flavone 유도체들은 식물에서 추출되는 천연물 유도체로 약학적으로 중요한 화합물들이다. 이들 중에는 발암물질인 polycyclic aromatic hydrocarbons(PAHs)가 암을 유발하는 것에 대해 억제제로 작용한다는 것이 밝혀졌다.¹ Coumarin moiety는 자연에 널리 분포하고 있으며 이 소단위체를 포함하고 있는 많은 천연물은 항균제, 항응고제, 경련진정제, 담즙분비장애 억제제 등의 역할을 한다고 알려져 있다.²⁻⁴ 이 같은 유용성 때문에 coumarin은 이미 오래전부터 연구의 대상이 되어 왔으며 대표적인 합

성 방법으로는 Pechmann 반응과 Perkin 축합반응을 들 수 있다.

Pechmann 반응은 여러 가지로 변용되고 있는데, 그 중 가장 대표적인 방법은 세 가지로 살펴볼 수 있다.⁵ 그것들은 phenol과 malic acid의 condensation, phenol과 β ketonic ester의 condensation 그리고, 2,4-dihydroxyacetophenone과 β ketonic ester를 무수 aluminum chloride가 있을 때 축합하는 방법들이다.

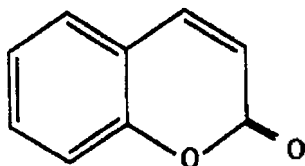
Perkin 축합반응은 방향족 알데히드에 주로 적용되는 방법으로 알데히드나 산무수물과 알데히드의 혼합물을 가열하여 aldol condensation의 변형된 반응

으로 enolate anion의 형성에 의해 반응이 진행된다.^{6,7}

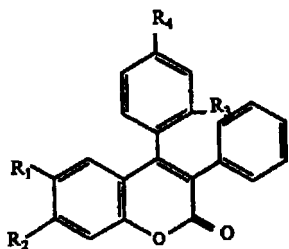
Coumarin은 2H-1-benzopyran-2-one의 상용명으로서 그 구조는 다음과 같다(Scheme 1).

Pechmann 반응은 여러 가지 한계점을 갖는다.^{8,9} 우선, phenol이나 resorcinol 유도체의 반응성이 치환기의 영향을 크게 받아서 치환기의 위치에 따라 축합반응이 일어나지 않는 경우가 있기 때문에 반응을 확장시키는데 어려움이 있다는 점과 수득율이 낮으며 tarry product를 얻는다는 점을 들 수 있다. 그리고, β -ketonic ester의 반응성도 치환체의 영향을 많이 받으며 축합체에 따라 반응의 성패가 좌우되기도 하기 때문에 적절한 축합체를 선택해야 하는 어려움도 있다. 그럼에도 불구하고 최근에는 보다 복잡하고 거대한 aromatic ring을 포함한 natural product에 유사한 coumarin에 대한 연구들이 끊임없이 진행되고 있다.¹⁰⁻¹³

본 연구진에서는 resorcinol 유도체의 하나인 *o*-hydroxybenzophenone 유도체를 출발 물질로 하여 보다 나은 수득률의 coumarin 합성에 대한 실험을 시



Scheme 1. Structure of coumarin [2H-1-benzopyran-2-one].



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
-H	-H	-H	-H
-H	-H	-OH	-H
-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃
-CH ₃	-H	-H	-H
-Cl	-CH ₃	-H	-H
-H	-OH	-H	-H
-H	-OCH ₃	-H	-H
-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H

Scheme 2. Structure of coumarin derivatives.

도하였다. 이 방법은 Shama와 Ray의 방법¹⁴보다 향상된 결과를 보여 주었다.

실험 방법은 여러가지 benzophenon 유도체들(2-hydroxybenzophenone, 2,2'-dihydroxy benzophenone, 2,4-dihydroxybenzophenone, 2-hydroxy-5-methylbenzophenone, 5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-ethoxybenzophenone, 2-hydroxy-4,4'-dimethoxy-benzophenone)을 출발물질로 하여 다음과 같은 8종의 coumarin 유도체들을 아세트 용매에서 합성하였다(Scheme 2).

실 험

실험 기구 및 시약. GC 분석은 Hewlett Packard 5890A GC를 사용하였으며, 검출기는 FID를 사용하였다. Column은 Capillary HP-5(25 m×0.20 mm×0.11 μ m film thickness, cross-linked 5% Phenyl Silicone Gum Phase)을 사용하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-300(300 MHz)를, IR 스펙트럼은 Jasco IR-810을 써서 얻었다. 고체시료의 녹는점은 Electro-Chemical Engineering 기기로 측정하였다. GC/MS 분석은 한국과학재단부설 기초과학 연구지원 센터의 Hewlett-Packard 5890II GC와 Hewlett-Packard 5988 MS로부터 얻었는데, 이온화는 EI 방법으로 수행하였고 column은 SPB-5(30 m×0.32 μ m×0.25 mm, 5% phenyl 1% vinyl 94% dimethylpolysiloxane)를 사용하였다. 기초과학 연구지원 센터의 EA(Carlo Erba 1108)를 써서 원소분석하였다.

사용한 시약중, 2-hydroxybenzophenone, 2,4-dihydroxybenzophenone, 2,2'-hydroxybenzophenone, 2-hydroxy-5-methylbenzophenone, 2,4,4'-trihydroxybenzophenone, 5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzophenone, N,N-dimethylaminopyridine, acetic anhydride, triethylamine, methyl iodide는 Aldrich Chemical사의 G.R급 시약을 구하여 정제과정을 거치지 않고 사용하였다. Phenylacetic acid는 Fluka Chemika사의 AG 등급의 시약을, ethyl iodide는 Kanto Chemical사의 특급 시약을 사용하였다. 용매로 사용한 시약들은 다음과 같은 방법으로 정제하였다. 아세트는 P₂O₅를 적당량 넣고 24시간 이상 방치한 후 여러 시간 동안 환류하여 사용하였다. CH₂Cl₂는 CaCl₂를 넣고 24시간

이상 방치한 후, 다시 P_2O_5 를 적당량 넣어 24시간 이상 방치한 다음 수 시간 동안 환류하여 사용하였다.

실험 방법

3,4-Diphenylcoumarin의 합성. (A) 코일 냉각기와 dropping funnel을 연결한 100 mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 몰량의 2-hydroxybenzophenone 0.198 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA 1.11 mL(7.96 mmol)를 첨가하였다. Ac_2O 를 0.760 mL(8.06 mmol) dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac_2O 를 씻어 내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해 주면서 반응하는 동안 기름 증탕을 이용하여 $55^\circ C$ 로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 8시간 후 반응을 멈추고 이 반응혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 남은 용액에 1N HCl 10 mL를 넣고 CH_2Cl_2 20 mL로 유성층을 추출하였다. 이 유성층을 증류수로 씻고 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 걸렸다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH_2Cl_2 를 제거하고 에탄올 15 mL를 넣어 냉장고에서 2일간 보관하여 광택이 있는 흰 분말 형태의 결정을 얻었다. 이것을 에탄올로 재결정하여 3,4-diphenylcoumarin 0.513 g(수득율 51.3%; mp $231.8\sim 232.6^\circ C$)을 얻었다. Anal. Calcd. for $C_{21}H_{14}O_2$: C 84.56, H 4.70, O 10.74; Found C 84.73, O 10.74. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1715(C=O α,β -conjugated), 1300(C-O), 1600, 1475 (aromatic C=C stretch), 780, 700(aromatics=C-H oop). 1H NMR($CDCl_3$, ppm): 7.1-7.6 (aromatic H, m, 14H).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를 사용하여 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone 0.198 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac_2O 를 0.760 mL(8.06 mmol), 15 mL의 아세톤에 넣어 자석 교반기로 교반해 주면서 8시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.328 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과 0.257 g(수득율 78.36%)의 3,4-diphenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

4-(2'-acetoxyphenyl)-3-phenylcoumarin의 합성.

(A) 코일 냉각기와 dropping funnel이 연결된 100

mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 몰량의 2,2'-dihydroxybenzophenone 0.214 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA 1.11 mL(7.96 mmol)를 첨가하였다. Ac_2O 를 0.760 mL(8.06 mmol) dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac_2O 를 씻어 내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해 주면서 반응하는 동안 기름 증탕을 이용하여 $55^\circ C$ 로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 8시간 후 반응을 멈추고, 1N HCl 10 mL를 반응물에 첨가하고 나서 다시 자석 교반기로 30분 동안 교반하여 주었다. 반응을 멈춘 후, 이 반응혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 남은 용액에 1N NaOH 10 mL로 중화시키고 CH_2Cl_2 20 mL로 유성층을 추출하였다. 이 유성층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 걸렸다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH_2Cl_2 를 제거하고 이소프로필 알코올 15 mL를 넣어 냉장고에서 2일간 보관하여 광택이 있는 작고 네모난 형태의 결정을 얻었다. 이것을 이소프로필알코올로 재결정하고 진공 건조하여 4-(2'-acetoxyphenyl)-3-phenylcoumarin 0.055 g(수득율 15.4%; m.p $217.2\sim 222.1^\circ C$)을 얻었다. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1770(C=O acetyl), 1720(C=O α,β -conjugated), 1600, 1450(aromatic C=C), 1200(C-O), 790, 750, 700(C-H oop). 1H NMR($CDCl_3$, ppm): 2.4(acetyl, s, 3H), 6.9~7.4 (aromatics H, m, 13H).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를 사용하여 2,2'-dihydroxybenzophenone 0.214 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac_2O 0.760 mL(8.06 mmol)를 15 mL 아세톤에 넣고 자석 교반기로 교반해 주면서 6시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.356 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과, 0.143 g(수득율 40.28%)의 4-(2'-acetoxyphenyl)-3-phenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

7-Methoxy-4-(4'-methoxyphenyl)-3-phenylcoumarin의 합성

2-Hydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone의 합성.¹⁵

코일 냉각기와 dropping funnel을 연결한 100 mL-three neck flask에 2,4,4'-trihydroxybenzophenone

0.921 g(4.00 mmol)과 K_2CO_3 1.38 g(10.0 mmol)을 넣고 10 mL의 아세톤을 넣어 자석 교반기로 교반해 주면서 DMAP를 0.030 g(5.00 mol%)을 넣어주고 다시 5 mL의 아세톤을 넣었다. 다음에 dropping funnel을 통하여 methyl iodide 0.35 mL(5.22 mmol)을 한 방울씩 5분 동안 가해준 후 5 mL의 아세톤으로 funnel에 남아있는 methyl iodide를 씻어 내렸다. 질소 기체를 계속 통과시켜 주면서 가열판 위에 놓인 기름 중탕을 이용하여 반응 온도를 60°C로 유지시켰다. 시간이 경과하면서 반응 혼합물의 색이 노란색에서 점점 얼어졌다. 2시간 경과 후 반응을 중지시키고 실온으로 냉각시킨 후 다음 반응 혼합물을 여과하여 그 여과액으로부터 용매인 아세톤을 제거하고 1N HCl 5 mL를 넣고 10 mL 에테르로 유성층을 분리해 내었다. 이 유성층을 증류수로 씻어주고 무수 $MgSO_4$ 를 넣어 수분을 제거하고 여과한 후 진공 회전 증발기를 이용하여 에테르를 날려보내고 이소프로필 알코올을 10 mL 넣어 냉각고에서 24시간이상 방치하여 노란색의 분말 형태의 결정을 얻었다. 이 결정을 이소프로필 알코올로 재결정하고 진공건조하여 2-hydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone 0.528 g(수득율 51.1%; m.p 118°C)을 얻었다. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1640(C=O), 1600, 1450(aromatic C=C).

7-Methoxy-4-(4'-methoxyphenyl)-3-phenylcoumarin의 합성. (A) 코일 냉각기와 dropping funnel이 연결된 100 mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 물량의 2-hydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone 0.244 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA 1.11 mL(7.96 mmol)를 첨가하였다. Ac_2O 0.760 mL(8.06 mmol)를 dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac_2O 를 씻어 내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해 주면서 반응하는 동안 기름 중탕을 이용하여 55°C로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 8시간 후 반응을 멈추고 이 반응 혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 남은 용액에 1N HCl 10 mL를 넣고, CH_2Cl_2 20 mL로 유성층을 추출하였다. 이 유성층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 solid funnel로 걸렀다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH_2Cl_2 를 제거하고 이소프로필 알코올 15 mL를 넣어 냉각고에서 2일간 보관하여 흰 분말 형태의 결정을 얻었다. 이것을 이소프로필

알코올로 재결정하여 7-methoxy-4-(4'-methoxyphenyl)-3-phenylcoumarin 0.120 g(수득율 33.52%; m.p 197.7~198.4°C)을 얻었다. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1720(C=O α,β -conjugated), 1600, 1450(aromatic C=C), 1020(C-O), 860~700(=C-H oop). 1H NMR($CDCl_3$, ppm): 3.9(- CH_3 , s, 3H), 6.7~7.3 (aromatics H, multiplet).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를 사용하여 2,4,4'-trihydroxybenzophenone 0.244 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac_2O 0.760 mL(8.06 mmol)를 15 mL 아세톤에 넣고 자석 교반기로 교반해 주면서 8시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.358 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과, 0.220 g(수득율 61.33%)의 7-methoxy-4-(4'-methoxyphenyl)-3-phenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

6-Methyl-3,4-diphenylcoumarin의 합성. (A) 코일 냉각기와 dropping funnel이 연결된 100 mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 물량의 2-hydroxy-5-methylbenzophenone 0.212 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA를 1.11 mL(7.96 mmol) 첨가하였다. Ac_2O 0.760 mL(8.06 mmol)를 dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac_2O 를 씻어내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해 주면서 반응하는 동안 기름 중탕을 이용하여 55°C로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 23시간 후 반응을 멈추고, 1N HCl 10 mL를 반응물에 첨가하고 나서 다시 자석 교반기로 30분 동안 교반하여 주었다. 이 때 반응혼합물이 뿌옇게 변했다. 반응을 멈춘 후, 이 반응혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 남은 용액에 1N NaOH 10 mL로 중화시키고 CH_2Cl_2 20 mL로 유성층을 추출하였다. 이 유성층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 solid funnel로 걸렀다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH_2Cl_2 를 제거하고 이소프로필 알코올 15 mL를 넣어 냉각고에서 2일간 보관하여 광택이 있는 노르스름한 막대 형태의 결정을 얻었다. 이것을 이소프로필 알코올로 재결정하여 6-methyl-3,4-diphenylcoumarin 0.206 g(수득율 66.00%; m.p 211.0~214.0°C)을 얻었다. Anal. Calcd. for $C_{25}H_{16}O_2$: C 84.62, H 5.13, O 10.26; Found C 83.75

H 5.11 O 10.28. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1720(C=O), 1260(C-O ether), 1600, 1460(aromatic C=C), 840-700(=C-H oop). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 2.3(-CH₃, s, 3H), 7.0~7.4(aromatics, m, 12H).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를 사용하여 2-hydroxy-5-methylbenzophenone 0.212 g (1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac₂O를 0.760 mL(8.06 mmol) 15 mL 아세톤에 넣고 자석 교반기로 교반해주면서 23시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.312 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과 0.248 g(수득율 79.67%)의 6-methyl-3,4-phenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

6-Chloro-7-methyl-3,4-diphenylcoumarin의 합성.

(A) 코일 냉각기와 dropping funnel이 연결된 100 mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 물량의 5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzophenone 0.246 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA를 1.11 mL(7.96 mmol)를 첨가하였다. Ac₂O를 0.760 mL(8.06 mmol) dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac₂O를 씻어 내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해 주면서 반응하는 동안 기름 증탕을 이용하여 55°C로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 8시간 후 반응을 멈추고, 1N HCl 10 mL를 반응물에 첨가하고 나서 다시 자석 교반기로 30분 동안 교반하여 주었다. 반응을 멈춘 후, 이 반응 혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 남은 용액에 1N NaOH 10 mL로 중화시키고 CH₂Cl₂ 20 mL로 유성층을 추출하였다. 이 유성층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 solid funnel로 걸렀다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH₂Cl₂를 제거하고 이소프로필 알코올 15 mL를 넣어 냉장고에서 2일간 보관하여 광택이 있는 흰 판상의 결정을 얻었다. 이것을 이소프로필 알코올로 재결정하여 6-chloro-7-methyl-3,4-diphenylcoumarin 0.189 g(수득율 54.62%; m.p 180.0~181.2)을 얻었다. Anal. Calcd. for C₂₃H₁₈O₂: C 76.08, H 4.32, O 9.22; Found C 75.98, H 4.33, O 9.76. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1720(C=O α,β -conjugated), 1600, 1450(aromatic C=C), 1250(C-O),

800~700(=C-H oop). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 2.5 (methyl, s, 3H), 7.1~7.4(aromatics H, m, 12H).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를 사용하여 5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzophenone 0.246 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac₂O를 0.760 mL (8.06 mmol) 15 mL 아세톤에 넣어 자석 교반기로 교반해주면서 8시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.358 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과 0.220 g(수득율 61.33%)의 6-chloro-7-methyl-3,4-diphenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

7-acetoxy-3,4-diphenylcoumarin의 합성.

(A) 코일 냉각기와 dropping funnel이 연결된 100 mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 물량의 2,4-dihydroxybenzophenone 0.214 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA 1.11 mL (7.96 mmol)를 첨가하였다. Ac₂O를 0.760 mL(8.06 mmol) dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac₂O를 씻어내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해 주면서 반응하는 동안 기름 증탕을 이용하여 55°C로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 6시간 후 반응을 멈추고, 1N HCl 10 mL를 반응물에 첨가하고 나서 다시 자석 교반기로 30분 동안 교반하여 주었다. 이 때 반응혼합물이 뿌옇게 변했다. 반응을 멈춘 후, 이 반응혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거했다. 남은 용액에 1N NaOH 10 mL로 중화시키고 CH₂Cl₂ 20 mL로 유성층을 추출했다. 이 유성층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 solid funnel로 걸렀다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH₂Cl₂를 제거하고 이소프로필 알코올 15 mL를 넣어 냉장고에서 2일간 보관하여 광택이 있는 작고 네모난 형태의 결정을 얻었다. 이것을 이소프로필 알코올로 재결정하여 7-acetoxy-3,4-diphenylcoumarin 0.086 g(수득율 24.16%; m.p 217.0~220.2°C)을 얻었다. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1760(C=O, acetyl), 1715(C=O α,β -conjugated), 1200(C-O ether), 1600, 1450(aromatic C=C), 760~700(=C-H oop). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 2.0(acetyl, s, 3H), 7.1~7.6 (aromatics H, m, 13H).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를

사용하여 2,4-dihydroxybenzophenone 0.214 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac₂O 0.760 mL(8.06 mmol)를 15 mL 아세톤에 넣고 자석 교반기로 교반해 주면서 6시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.356 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과, 0.194 g(수득율 54.61%)의 7-acetoxy-3,4-phenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

7-Methoxy-3,4-diphenylcoumarin의 합성

2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone의 합성.¹⁵

코일 냉각기와 dropping funnel을 연결한 100 mL-three neck flask에 2,4-dihydroxybenzophenone 0.854 g(3.99 mmol)과 K₂CO₃ 1.38 g(10.0 mmol)을 넣고 10 mL의 아세톤을 넣어 자석 교반기로 교반해주면서 DMAP를 0.030 g(5.00 mol%)을 넣어주고 다시 5 mL의 아세톤을 넣었다. 다음에 dropping funnel을 통하여 methyl iodide 0.35 mL(5.22 mmol)을 한 방울씩 5분 동안 가해준 후 5 mL의 아세톤으로 funnel에 남아있는 methyl iodide를 씻어내렸다. 질소 기체를 계속 통과시켜 주면서 가열판 위에 놓인 기름 증탕을 이용하여 반응 온도를 60°C로 유지시켰다. 시간이 경과하면서 반응 혼합물이 노란색에서 점점 열어졌다. 2시간 경과 후 반응을 중지시키고 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 여과하여 그 여과액으로부터 용매인 아세톤을 제거하고 potassium salt를 제거하기 위해 chlorobenzene 10 mL를 넣어 주었다. 이 혼합물을 여과한 후 chlorobenzene을 진공 회전 증발기를 이용하여 날려보내고 이소프로필 알코올을 10 mL 넣어 냉각고에서 24시간이상 방치하여 노란색의 바늘 모양의 결정을 얻었다. 이 결정을 이소프로필 알코올로 재결정하고 진공 건조하여 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone 0.77 g(수득율 84.7%; m.p 64.5~65.8°C)을 얻었다(문헌치, m.p 66°C).²⁶ IR(Nujol mull, cm⁻¹): 1650(C=O), 1360(-CH₃ Methyl), 1260(C-O ether).

7-Methoxy-3,4-diphenylcoumarin의 합성. (A)

코일 냉각기와 dropping funnel이 연결된 100 mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 몰량의 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone 0.228 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA 1.11 mL(7.96 mmol)를 첨가하였다. Ac₂O를

0.760 mL(8.06 mmol) dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac₂O를 씻어내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해주면서 반응하는 동안 기름 증탕을 이용하여 55°C로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 8시간후 반응을 멈추고, 1N HCl 10 mL를 반응물에 첨가하고 나서 다시 자석 교반기로 30분 동안 교반하여 주었다. 반응을 멈춘 후, 이 반응혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 남은 용액에 1N NaOH 10 mL로 중화시키고 CH₂Cl₂ 20 mL로 유성층을 추출하였다. 이 유성층을 증류수로 씻고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 solid funnel로 걸렀다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH₂Cl₂를 제거하고 에탄올 15 mL를 넣어 냉각고에서 2일간 보관하여 광택이 있는 흰 분말 형태의 결정을 얻었다. 이것을 에탄올로 재결정하여 7-methoxy-3,4-diphenylcoumarin 0.169 g(수득율 51.40%; m.p 175.0~177.0°C)을 얻었다. Anal. Calcd. for C₂₂H₁₆O₃: C 80.49, H: 4.88, O 14.63; Found C 79.99, H 4.82, O 14.63. IR (Nujol Mull, cm⁻¹): 1720(C=O α,β-conjugated), 1270(C-O), 1600, 1475(aromatic C=C stretch), 780, 700(aromatic =C-H oop). ¹H NMR(CDCl₃, ppm): aromatics 6.7~6.9(3H), 7.1(9H), 7.3(3H), 3.9(methoxy-CH₃ s 3H).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를 사용하여 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone 0.228 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac₂O 0.760 mL(8.06 mmol)를 15 mL 아세톤에 넣어 자석 교반기로 교반해주면서 8시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.328 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과, 0.239 g(수득율 72.90%)의 7-methoxy-3,4-phenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

7-Ethoxy-3,4-diphenylcoumarin의 합성

2-Hydroxy-4-Ethoxybenzophenone의 합성.¹⁵

코일 냉각기와 dropping funnel을 연결한 100 mL-three neck flask에 2,4-dihydroxybenzophenone 1.07 g(5.00 mmol)과 K₂CO₃ 1.38 g(10.0 mmol)을 넣고 10 mL의 아세톤을 넣어 자석 교반기로 교반해주면서 DMAP를 0.030 g(5.00 mol%)을 넣어주고 다시 5 mL의 아

세톤을 넣었다. 다음에 dropping funnel을 통하여 ethyl iodide 0.51 mL(6.00 mmol)을 한 방울씩 5분 동안 가해진 후 5 mL의 아세톤으로 funnel에 남아있는 ethyl iodide를 씻어내렸다. 질소 기체를 계속 통과시켜 주면서 가열판 위에 놓인 기름 중탕을 이용하여 반응 온도를 60°C로 유지시켰다. 시간이 경과하면서 반응 혼합물의 색이 노란색에서 점점 얼어졌다. 2시간 경과후 반응을 중지시키고 실온으로 냉각시킨 후 다음 반응 혼합물을 여과하여 그 여과액으로부터 용매인 아세톤을 제거하고 potassium salt를 제거하기 위해 chlorobenzene 10 mL를 넣어 주었다. 이 혼합물을 여과한 후 chlorobenzene을 진공 회전 증발기를 이용하여 날려보내고 이소프로필 알코올을 10 mL 넣어 냉장고에서 24시간이상 방치하여 연노란색의 바늘 모양의 결정을 얻었다. 이 결정을 이소프로필 알코올로 재결정하고 진공건조하여 2-hydroxy-4-ethoxybenzophenone 0.970 g(수득율 80.0%; m.p 56.0~58.0°C)을 얻었다. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1640 (C=O), 1460(-CH₂- methylene), 1360(-CH₃- methyl), 1280(C-O ether).

7-Ethoxy-3,4-diphenylcoumarin의 합성. (A) 코일 냉각기와 dropping funnel이 연결된 100 mL-three neck flask에 아세톤 10 mL를 넣고 같은 물량의 2-hydroxy-4-ethoxybenzophenone 0.242 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol)를 넣고 TEA를 1.11 mL(7.96 mmol)를 첨가하였다. Ac₂O를 0.760 mL(8.06 mmol) dropping funnel을 통하여 첨가한 후에 아세톤 5 mL로 남아있는 Ac₂O를 씻어내렸다. 자석 교반기로 계속 교반해주면서 반응하는 동안 기름 중탕을 이용하여 55°C로 유지시켜 주었다. 반응이 진행되면서 반응 혼합물의 색이 노랗게 되었다. 8시간후 반응을 멈추고, 1N HCl 10 mL를 반응물에 첨가하고 나서 다시 자석 교반기로 30분 동안 교반하여 주었다. 반응을 멈춘 후, 이 반응혼합물에서 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 남은 용액에 1N NaOH 10 mL로 중화시키고 CH₂Cl₂ 20 mL로 유성층을 추출하였다. 이 유성층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 solid funnel로 걸렀다. 거른 액에서 회전 증발기를 이용하여 CH₂Cl₂를 제거하고 이소프로필 알코올 15 mL를 넣어 냉장고에서 2일간 보관하여 광택이 있는 흰 솜 형태의 결정을 얻었다. 이것을 이소프로필 알코올로 재결정하고 진공건조하여 7-ethoxy-3,4-

diphenylcoumarin 0.190 g(수득율 55.9%; m.p 150.0~151.3°C)을 얻었다. Anal. Calcd. for C₂₃H₁₈O₃: C 80.70, H 5.26, O 14.63; Found C 80.32, H 5.27, O 14.15. IR(Nujol mull, cm^{-1}): 1720(C=O), 1270(C-O), 1600, 1450(aromatic C=C), 860~700(=C-H oop). ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 1.4(-CH₃, t, 3H), 4.1(-CH₂-, q, 2H), 6.7~7.3(aromatics H, m, 13H).

(B) GC 수득율을 구하기 위해 (A)와 같은 장치를 사용하여 2-hydroxy-4-ethoxybenzophenone 0.242 g(1.00 mmol)과 phenylacetic acid 0.137 g(1.01 mmol), TEA 1.11 mL(7.96 mmol), Ac₂O를 0.760 mL(8.06 mmol) 15 mL 아세톤에 넣어 자석 교반기로 교반해주면서 8시간 동안 반응시킨 용액에 가수분해시킨 후 여과하고, 이 여과액에 내부 표준 물질로 benzophenone을 0.340 g을 넣고 내부 표준 방법에 의해 GC로 분석한 결과, 0.269 g(수득율 78.81%)의 7-ethoxy-3,4-phenylcoumarin이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

결과 및 고찰

본 연구실에서 Shama와 Ray가 제안한 방법¹⁴대로 2-hydroxybenzophenone과 같은 물량의 phenylacetic acid를 사용하여 염기 TEA와 용매 Ac₂O에서 130°C로 반응시킨 결과 생성물인 3,4-diphenylcoumarin의 수득율은 16.8%로 상당히 낮게 나타났다(Table 1의 run7). 여러번의 실험을 통하여 이들의 실험 방법을 발전시켜 반응물의 양을 2-hydroxybenzophenone, phenylacetic acid, TEA, Ac₂O가 각각 1:1:8:8로 하여 아세톤 또는 CH₂Cl₂ 용매에서 수득한 생성물의 수득율(43.2~79.0%)은 Table 1의 run1~4에 나타나 있다.

이때, 아세톤을 사용했을 때가 수득율이 가장 좋았으며 온도도 55°C로 높여 수행한 것이 실온에서 보다 좋은 결과를 얻을 수 있었다(run 2). 생성물의 용해도가 아세톤에서는 떨어지기 때문에 반응 시간이 길어질 때는 반응 용기안에서 결정이 소량 생기는 경우가 있었다. CH₂Cl₂ 용매에서의 반응은 반응 시간이나 수득율 면에서 모두 아세톤보다 효과가 떨어졌다(run 3과 4). CH₂Cl₂에서도 온도의 효과는 높은 온도(run 4)에서 수득율이 좋았다.

Ac₂O 용매에서의 반응은 온도가 높음에도 불구하고

Table 1. The effect of solvent and temperature on reaction 2-hydroxybenzophenone with phenylacetic acid^a

Run No.	Solvent	Temp (°C)	Time (hours)	Yield, % ^c
1	아세톤	r.t. ^b	27	53.1
2	아세톤	55	8	79.0
3	CH ₂ Cl ₂	r.t.	22	43.2
4	CH ₂ Cl ₂	40	20	77.2
5	Ac ₂ O	t.t.	23(6)	30.3(10.3) ^d
6	Ac ₂ O	80	4	27.9
7	Ac ₂ O	130	6	16.8

^a2-Hydroxybenzophenone : phenylacetic acid : TEA : Ac₂O = 1 : 1 : 8 : 8 except run 5,6,7. Ac₂O was roled as solvent in run 5, 6 and 7. ^br.t.=room temperature. ^cDetermined by GC using internal standard. ^dDetermined by GC using internal standard in 6 hours.

고 수득율이 낮았는데, 그때 우려한 TEA의 손실을 고려할 때 TEA의 끓는점(88.8°C)보다 낮은 80°C에서 실험해 보았다. 이때 흥미롭게도 130°C에서의 반응(run 7)보다 반응시간이 약간 감소하면서 수득율도 증가하였다(run 6). 실온에서도 반응을 진행했는데 수득율이 약간 증가했으나 반응 시간이 너무 오래 걸렸다(run 5).

따라서, 앞으로 사용한 본 연구에서의 사용한 방법은 Table 1의 run 2의 반응조건이며, 반응온도는 아세톤의 환류 온도이다. 반응을 *o*-hydroxybenzophenone 유도체들을 출발물질로 하여 합성한 8종의 coumarin 유도체들에 대한 수득율은 다음의 Table 2에 나타나 있다.

지금까지 논의한 바와 같이 본 연구진에서의 coumarin 합성방법이 Shama와 Ray의 방법보다 더 나은 수득율을 보여주고 있다(Table 1).

그들은 Ac₂O를 오직 용매로만 사용한 반면에 본 연구에서는 Ac₂O를 반응물질로 사용하였으며 이 때 용매는 아세톤을 사용하였다. 이러한 두 연구방법의 차이점을 다음과 같이 예측되는 반응메카니즘에도 크게 차이가 남을 알 수 있다.

Shama와 Ray는 *o*-hydroxybenzophenone(I)과 phenylacetic acid(II)의 반응에 대하여 다음의 Scheme 3의 메카니즘을 제시하였다. 즉 이들이 제시한 이 Scheme 3에는 Ac₂O의 역할이 반응에 나타나 있지 않고 있으며, 이들은 phenylacetic acid(II)의 메틸렌기가 반응성이 있다(IIIa)고 여기고 있다.

본 연구에서 이들의 예측한 메카니즘을 점검하기 위하여, 이들이 용매로 사용한 Ac₂O 대신에 아세톤으로 용매를 바꾸어 여러 시간 반응해 보았으나, 생성물인 coumarin은 전혀 생성되지 않음을 알아내었다. 그러나 Ac₂O를 용매가 아니라 반응 물질로 하고 용매를 아세톤 또는 CH₂Cl₂로 하면 Table 1 또는 Table 2와 같이 coumarin이 생성됨을 알아내었다.

이러한 실험결과로부터 우리가 알 수 있는 것은 반응물 I과 II로부터만 중간체가 형성되는 게 아니라, 이들이 사용한 용매인 Ac₂O도 반응 물질로서 반응에 참여하고 있다고 추론할 수 있었다. 실제로 반응물 I, II 그리고 Ac₂O를 1:1:8의 비율로 하고 염기(TEA) 존재 하에서 아세톤 용매에서의 반응조건(Table 1 또는 2)으로 진행한 본 연구 결과가 이를 뒷받침하고 있다.

따라서 본 연구에서는 다음과 같은(Scheme 4) 메카니즘을 제시하고자 한다.

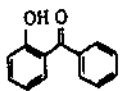
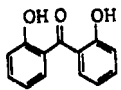
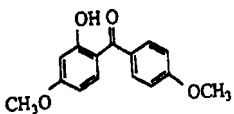
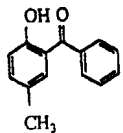
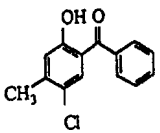
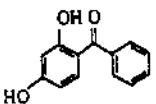
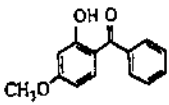
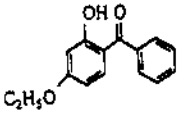
이 Scheme 4의 B단계에서 Ac₂O는 A단계에서 생성된 phenylacetate anion과 반응하여 중간체 산무수물(IIIb)가 형성될 것이라고 생각할 수 있다. 이 IIIb에서의 α-수소인 벤질 수소는 출발물질 phenylacetic acid에서의 α-수소 보다 더욱 산성이므로 TEA 존재하에서 보다 효과적으로 E와 F 단계를 거친 후에 최종 물질인 coumarin(IV)이 생성된다고 예측할 수 있다.

이와 더불어 Shama와 Ray의 방법 즉 Ac₂O를 용매로 사용한 경우 즉 Table 1의 run 5, 6, 7에서의 수득율이 본 연구진의 실험 방법보다 낮은 이유는 다음과 같이 설명할 수 있다. Ac₂O가 용매이므로 염기 TEA에 비해 너무 많이 존재하므로 2-hydroxybenzophenone과 Ac₂O가 반응하여 원하지 않는 acetoxyl benzophenone이 형성됨으로 해서 기대하는 coumarin(IV)의 수득율이 떨어진다고 추론할 수 있다.

Table 2의 결과를 살펴보기에 앞서 이 반응의 반응성에 영향을 주는 두 가지 요인을 고려해야 한다. Scheme 4에서 제안한 반응 F단계를 다시 살펴보면 여기에서 benzophenone의 두개의 벤젠고리의 치환체 영향을 예측할 수 있다.

이 반응 중간체에서 다음 단계로 새로운 고리를 형성하기 위해서는 산무수물(IIIb)에서 나온 enol like anoin(IIIc)이 benzophenone의 카르보닐기의 탄소를 공격하고, 2-위치의 -OH기의 산소가 이 IIIc의 카르보닐기의 탄소를 공격하면서 생성물인 coumarin(IV)으로

Table 2. Reactions of *o*-hydroxybenzophenone derivatives with phenylacetic acid in acetone at 55°C

Run No.	Reagent ^a (mmol)	Time (hours)	Yield, % ^b	Product
1		8.0	78.4 (51.3)	3,4-diphenylcoumarin
2		8.0	40.3 (15.4)	4-(2'-acetoxy-phenyl)-3-phenylcoumarin
3		8.0	61.3 (33.5)	7-methoxy-4-(4'-methoxy-phenyl)3-phenylcoumarin
4		23.0	79.7 (66.0)	6-methyl-3,4-diphenylcoumarin
5		8.0	61.3 (54.6)	6-chloro-7-methyl-3,4-diphenylcoumarin
6		6.0	54.6 (24.2)	7-acetoxy-3,4-diphenylcoumarin
7		8.0	72.9 (51.4)	7-methoxy-3,4-diphenylcoumarin
8		8.0	78.8 (55.9)	7-ethoxy-3,4-diphenylcoumarin

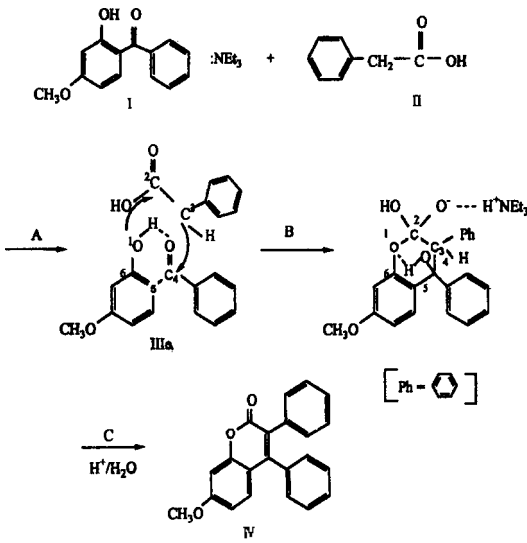
^aAmounts of reagents were like this; *o*-benzophenone derivatives: phenylacetic acid: TEA: Ac₂O: 1: 1: 8: 8 (mmol).

^bDetermined by GC using internal standard. Yields in parentheses are botained yield.

된다. 이 때, benzophenone에 있는 카르보닐기의 극성화된 양전하(δ^+)를 증가시켜주는 벤젠고리의 유도효과가 크면 클수록 반응성이 증가하고 2-위치에 있는 -OH기의 친핵성도를 증가시켜주는 벤젠고리의 유도효과가 크면 클수록 반응성이 증가할 것이라고 예측할 수 있다. 다음의 2-hydroxybenzophenone의 구조 (Scheme 5)를 보면 경향을 잘 알 수 있다.

즉, 카르보닐기 탄소의 극성화를 증가시키려면 벤젠고리에 카르보닐기에 대해 메타 위치인 3,5나 3',5'-위치에 전자 끄는 기가 치환되어야 하고, 2-위치의 -OH의 친핵성도를 증가시키기 위해서는 3, 5-위치 즉, -OH기에 대해 오르토, 파라 위치에 전자 주는 기가 치환되어야 할 것이다.

Run 2의 경우는 2'-위치에 전자 주는 치환기가 있



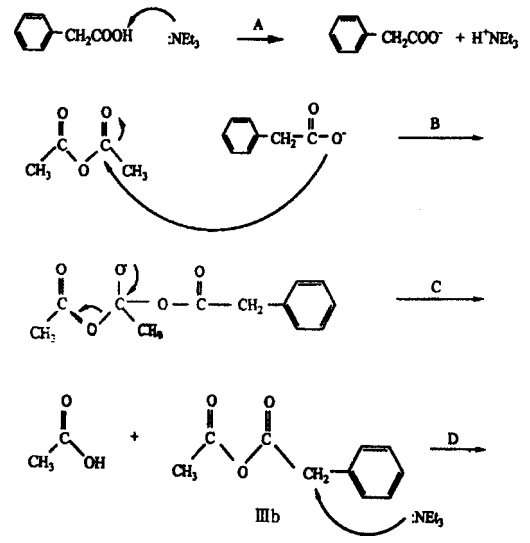
Scheme 3.

어 오르토 효과가 크게 작용하여 반응성이 run 1과 비교할 때 많이 감소된 결과(40.3%)를 보여주고 있다. Run 3은 카르보닐기의 파라 위치인 4'에 전자 주는 $-OCH_3$ 기의 영향이 크지 않아서 조금 감소한 수득률(61.3%)을 보여주고 있다. 더 나아가서 오른쪽 벤젠고리에 전자 끄는 기가 있는 benzophenone 유도체들로 실험을 했다면 반응성이 증가된 결과를 얻었을 것으로 예측되는데, 그런 물질들을 쉽게 구하지 못하여 실험으로 확인하지 못하였으나 앞으로 본 연구실에서 추후에 연구할 부분이다.

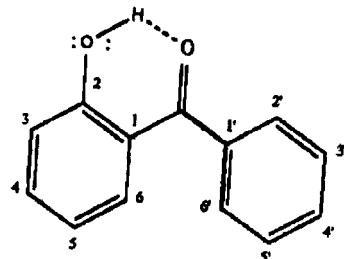
치환기의 반응성에 대한 효과는 오른쪽 벤젠고리에서는 영향을 받는 요인이 카르보닐기의 탄소 한가지이지만, 왼쪽 벤젠고리(run 3, 4, 5, 6, 7, 8)에서는 좀 더 복잡하게 나타난다. 전자 끄는 기가 있을 때 카르보닐기의 탄소에 대해서는 반응성이 증가될 것이고, 반대로 전자 주는 기가 $-OH$ 기에 대해 오르토, 파라 위치(3, 5)에 있을 때 2-위치의 $-OH$ 기의 친핵성도는 증가될 것이기 때문이다.

Run 4를 살펴보면 5-위치의 $-CH_3$ 기가 약한 전자 주는 기이므로 카르보닐기 탄소의 극성화된 양전하를 감소시키는 역할을 하지만, 2-위치의 $-OH$ 기의 친핵성도를 증가시켜 동시에 반응성을 높이는 작용이 동시에 작용하여 전체적으로 조금 낮은 수득률(79.7%)을 보이고 있다.

Run 5는 5-위치에 전자 끄는 기인 $-Cl$ 기가 있어 카



Scheme 4.



Scheme 5.

르보닐 탄소의 극성화를 돕는 반면 2-위치의 $-OH$ 기의 친핵성도는 감소시킬 것으로 예상된다. 이 $-Cl$ 치

환기만 있는 benzophenone으로 반응을 시켰다면 두 가지 요인의 결과가 어떤 경향을 띄는지 알아볼 수 있었겠지만 이것은 구하지 못하고, 실험에서는 4-위치에 전자 주는 기인 $-CH_3$ 기도 함께 있는 것을 사용하였기 때문에 두 가지 치환기의 영향이 함께 작용하여 결과는 반응성이 run 1(78.4%)에 비하여 다소 감소한 것(61.3% 수득율)으로 나타났다.

Run 6, 7, 및 8은 왼쪽 벤젠 고리의 4-위치에 전자 주는 기가 치환된 benzophenone 유도체들이어서 $-OH$ 기의 친핵성도를 조금 증가시켜 주기는 하였으나 동시에 카르보닐기 탄소의 극성화된 양전하($\delta+$)를 감소시키기도 하므로 유도효과가 상쇄되어 그 수득율이 run 1에 비해 조금 떨어지거나 비슷한(각각 54.6%, 72.9, 78.8%) 결과를 보여주고 있다.

지금까지 논의한 치환기의 유도효과에 따른 반응성에 대한 영향은 앞서 우리가 제안한 반응 메카니즘(Scheme 4)의 F 단계를 뒷받침할 수 있는 한가지 요인이 될 수 있다. 또한, *o*-hydroxybenzophenone 유도체의 2-위치의 $-OH$ 기가 카르보닐기와 분자내 수소 결합을 하고 있는 것이 카르보닐기 탄소의 극성화된 양전하($\delta+$)를 크게 하여 반응성을 높일 것으로 생각된다고 한 선행연구¹⁴의 논의도 본 연구의 치환기에 따른 유도효과에 의하여 잠정적으로 지지된다.

앞으로 오른쪽 벤젠고리에 전자 끄는 치환기를 가지고 있는 *o*-hydroxybenzophenone 유도체들의 반응성에 대한 연구와 2-OH기와 카르보닐기에 의해 보다 복잡하게 영향을 받는 왼쪽 벤젠고리의 여러 치환체들의 반응성 연구가 추후에 보다 체계적으로 수행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

o-Hydroxybenzophenone 유도체들과 phenylacetic acid를 사용하여 coumarin 유도체를 합성하는 실험을 수행하여 얻은 결과를 종합해 보면 다음과 같다.

선행 실험에서는 Ac_2O 용매하에서 coumarin 합성을 하였으나 별로 효과가 좋지 못했는데 용매를 아세톤으로 바꾸고 Ac_2O 를 반응물로 실험한 결과, 수득율을 더 향상시킬 수 있었다. 이 실험 결과로부터 새로운 반응중간체와 메카니즘을 제안할 수 있었다. Ac_2O 는 반응물질로서 염기와 같은 양으로 *o*-hydroxybenzophenone에 대해 1:8의 비율로 사용하는 것이

반응성이 좋았으며 염기는 TEA를 사용한 경우가 다른 염기보다 수득율이 높았다. 반응온도는 아세톤의 환류온도(55°C)정도로 하는 것이 낮은 온도에서 보다 효과가 좋았다. 비교해 본 다른 용매(CH_2Cl_2 , Ac_2O)들보다 아세톤에서 효과가 좋았다. 치환기에 따른 반응성으로 2-OH기의 친핵성도를 증가시켜 반응성을 증가시키는 역할과 카르보닐기 탄소의 극성화된 양전하를 증가시켜 반응성을 높이는 역할로서의 치환기의 영향을 살펴보았다. *o*-hydroxybenzophenone에 전자 끄는 기나 전자 주는 기가 오른쪽 벤젠고리에 치환되어 있을 때는 반응성을 증가시키거나 감소시킨다. 그러나 이들이 왼쪽 벤젠고리에 있을 때는 카르보닐기의 반응성을 감소시켜 증과 동시에 $-OH$ 기의 친핵성도를 증가시켜 주는 것을 동반하기 때문에 전체적인 유도효과는 반응물질의 치환기의 유도효과에 따라 다양한 상쇄효과를 보인다고 할 수 있다.

본 연구는 1994년도 이화여자대학교 교수연구비 지원에 의한 것으로 이에 감사를 드립니다.

인 용 문 헌

1. Digiovanni, J.; Slaga, T. J. *In Modification of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon carcinogenesis*; Gelboin, H. V.; Ts'o, P. O. P. Eds Academic Press: New York, 1981; p 259.
2. Chakraborty, D. P.; Das Gupta, A.; Bose, P. K. *Ann. Biochem. Exp. Med.* 1957, 17, 57.
3. Arora, R. B.; Mathur, C. N. *Br. J. Pharmacol.* 1963, 20, 29.
4. Willwite, R. E.; Soine, T. O. *J. Pharm. Sci.* 1962, 51, 149.
5. Adams, R.; Blatt, A. H. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: INS, Vol. VII (Sethna, S.; Phardke, R. *Org. React.* 1953, 7, 1).
6. John, A. C.; Arya, P.; Nayyar, N. K. *Indian J. of Chem.* 1984, 1(23B), 1030.
7. Spöth, E. *Ber* 1937, 70, 83.
8. Russell; Todd; Wilkinson; Macdonald; Woolfe J. *Chem. Soc.* 1941, 826.
9. Adams; Loewe; Jeinek; Wolff J. *Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 971.
10. Harvey, R. G.; Cortez, C.; Nair, R. V.; Safe, S. H. *Carcinogenesis* 1991, 12, 65.
11. Crombie, L.; Jones, R. C. F.; Palmer, C. J.

- Tetrahedron Letters* **1985**, 26, 2929.
12. Snieckus, V.; Alo, B. I.; Kandil, P. A.; Patil, P. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3763
13. An, Z.; Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organometallic Chem.* **1989**, 371, C51.
14. Sharna, I.; Ray, S. *Indian J. of Chem.* **1988**, 27B, 374.
15. 정희영, 이화여자대학교 대학원 석사학위 논문, 1991.