

단 신

치환페놀류로부터 2-메틸벤조푸란 유도체의 합성

崔洪大\* · 徐弼子 · 孫炳華\*

동의대학교 자연과학대학 화학과

\*부경대학교 자연과학대학 화학과

(1999. 1. 9 접수)

Synthesis of 2-Methylbenzofuran Derivatives from  
 Substituted Phenols

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 January 9, 1999)

황원자가 α-탄소상의 양이온을 안정화시키는 성질을 가짐은 널리 보고되어있다.<sup>1</sup> 이 α-thiocarbocations를 이용한 탄소-탄소결합형성반응에 관한 연구의 일환으로서, 저자들은 Scheme 1처럼 Friedel-Crafts반응 또는 Pummerer반응조건하에서 발생되어지는 황원자와 acyl기(nitrile기를 포함)에 인접한 탄소양이온(1-acyl-1-thiocarbocations)과 방향족 화합물로부터 arylacetic acid<sup>2</sup>와 arylacetone 및 arylacetoneitrile<sup>3</sup>의 간편한 합성법을 개발하였다. 또한 1-acyl-1-thiocarbocations를 적용하여 phenylacetic acid의 모핵구조를 포함하는 소염제인 arylalkanoic acid의 제법<sup>4</sup>을 보고하였다.

최근에는 Lewis acid 존재하에 α-chloro-α-(methylthio)acetone의 페놀 및 cresol 이성질체에 대한 반응성을 검토한 결과, benzofuran 고리의 생성물이 one-step으로 얻어짐을 알 수 있었다.<sup>5</sup>

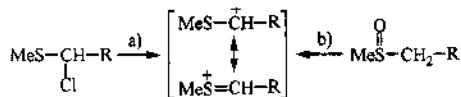
Benzofuran 유도체의 합성법으로는 aryl β-chloro-allyl ethers<sup>6</sup> 혹은 aryl propargyl ethers<sup>7</sup>의 Claisen전위 반응을 적용시킨 방법을 들 수 있다. 본 합성법은 출발물질로서 치환페놀류를 직접 사용하며 반응조건이 온화하고 양호한 수득률 등이 장점이다.

따라서 본 연구는 다양한 2-methylbenzofuran 유도체들을 합성하고 그 반응성을 검토하고자 α-chloro-α-(methylthio)acetone에 대한 치환페놀류의 반응을 시도한 결과, one-step합성으로 대응하는 2-methyl-

benzofuran 유도체를 용이하게 얻을 수 있었다.

앞의 연구에서 보고한 반응조건을 이용하여,<sup>5</sup> 0°C에서 ZnCl<sub>2</sub> 존재하에 4-alkylphenols와 화합물(1)의 디클로로메탄용액을 30분 반응시켜 benzofurans(2a-e)를 51-71%의 수득률로 얻었다. 이는 Lewis acid 조건아래서 Friedel-Crafts반응과 dehydrocyclization이 연속적으로 일어남을 의미한다. 2a-e와 Raney-Ni의 에탄올용액을 60°C 정도에서 1시간 반응하여 methylthio기가 제거된 2-methylbenzofurans(3a-e)를 합성하였다(Scheme 2).

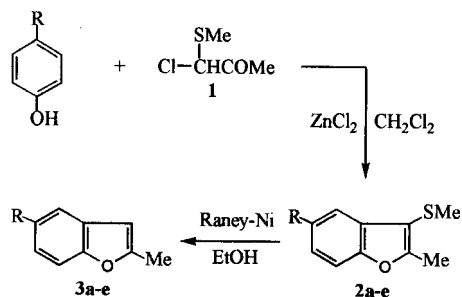
Scheme 3처럼 ZnCl<sub>2</sub> 존재하에 수종의 disubstituted phenols와 1의 반응으로부터도 대응하는 benzofurans(4a-d)가 얻어졌다. 이 경우는 4-alkylphenols와 비교하면 수득률이 다소 감소되었는데, 그 이유는 입체장애요인 또는 방향족고리 자체의 활성증가에 기인하는 벤젠고리에 치환된 화합물 등의 부반응에 의한 것으로 보인다. 화합물(3a-e)처럼, 4a-d를 환원반응에 의한 황이탈반응을 시켜서 2-methyl-



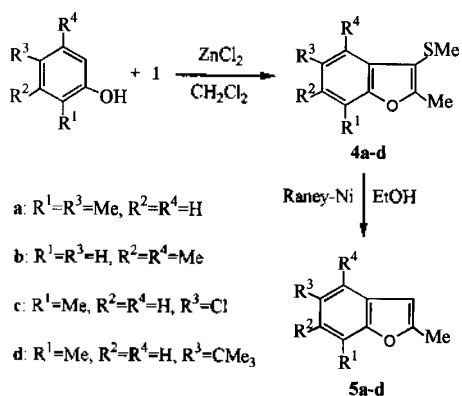
R = COOEt, COMe, CN

a) Lewis acid b) p-toluenesulfonic acid

Scheme 1.



a: R=Me, b: R=Et, c: R=CHMe<sub>2</sub>, d: R=CM<sub>2</sub>, e: R=Cl  
Scheme 2.

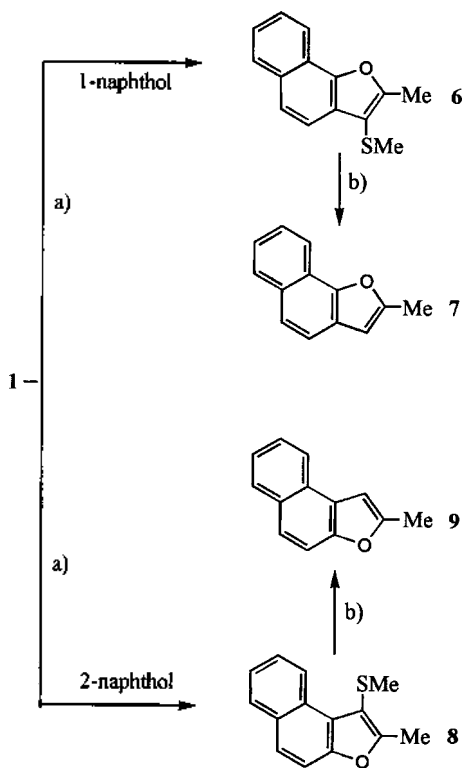


a: R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=H  
b: R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=Me  
c: R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl  
d: R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>3</sup>=CM<sub>2</sub>  
Scheme 3.

benzofurans(**5a-d**)로 유도하였다.

Naphthofuran의 제법으로 dichlorobis(benzonitrile) palladium을 이용한 2-allyl-1-naphthol 또는 1-allyl-2-naphthol 나트륨염의 고리화반응이 알려져 있으나<sup>8</sup> 본반응을 이용하여 naphthofuran도 합성이 가능하였다. 즉 (1 or 2)-naphthols와 **1**을 반응시킴으로서, 얻어진 naphthofuran 고리의 생성물(**6**, **8**)을 Raney-Ni의 에탄올용액으로 처리하여 성공적으로 naphthofuran(**7**, **9**)이 합성되었다(Scheme 4).

결론적으로, ZnCl<sub>2</sub> 존재하에 화합물(**1**)로부터 발생시킨 1-acyl-1-thiocarbocation와 각종 치환페놀류 및 (1 or 2)-naphthols의 one-step합성으로 benzofuran 고리 생성물(**2**, **4**, **6**, **8**)을 만든후, 이 화합물을 황이탈반응시켜 2-methylbenzofuran 유도체를 합성하는 간단한 방법을 개발하였다. 현재 생리활성을 발현하는 물질을 검색하고자, 화합물(**1**)의 methylcarbonyl group를 다양한 arylcarbonyl group으로 전환시킨후 2-arylbenzofuran 유도체를 합성하는 실험을 진행중에 있다.



a) ZnCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> b) Raney-Ni, EtOH  
Scheme 4.

## 실 험

IR 스펙트럼은 JASCO FT/IR-300E spectrophotometer, <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부 표준물질로 하여 Hitachi R-1500 spectrometer(FT, 60MHz)로부터 얻었다. MS 스펙트럼은 Hewlett Packard 5970 GC/MS 시스템을 사용하여 얻었다. 녹는점은 Gallenkamp melting point apparatus를 사용하여 측정하였고, 이에 대한 보정은 하지 않았다. 판 크로마토그래피는 silica gel(Kieselgel 60, 70-230 mesh, Merck)를 사용하였다.

**2-Methyl-3-(Methylthio)benzofurans(2a-e)의 합성.** 질소기류중 0°C에서 ZnCl<sub>2</sub>(395 mg, 2.9 mmol)를 포함한 디클로로메탄(10 mL)용액에 **1**(400 mg, 2.9 mmol)과 4-alkylphenols(2.9 mmol)을 넣고 30분간 교반하였다. 반응용액에 물(10 mL)을 붓고, 유기층을 분리한 후 수층을 디클로로메탄(10 mL)으로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수MgSO<sub>4</sub>로

건조한 다음 감압농축하였다. 잔류물질을 관 크로마토그래피(핵산:초산에틸=15:1)로 정제하여 무색 액체 **2a-e**를 얻었다.

**2,5-Dimethyl-3-(methylthio)benzofuran(2a)**. 수득률(379 mg, 68%); 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); MS(m/z) 192[M<sup>+</sup>], 177, 149, 134, 115, 89, 63, 45.

**5-Ethyl-2-methyl-3-(methylthio)benzofuran(2b)**. 수득률(412 mg, 69%); IR(neat) 2962, 2922, 2585, 1471, 1439, 1379, 1250  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.28(t, 3H, J=7.6 Hz), 2.31(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.76(q, 2H, J=7.6Hz), 6.91-7.60(m, 3H); MS(m/z) 206[M<sup>+</sup>], 191, 163, 147, 115, 91, 77, 43.

**5-Isopropyl-2-methyl-3-(methylthio)benzofuran(2c)**. 수득률(453 mg, 70%); IR(neat) 2988, 2962, 2868, 1585, 1471, 1441, 1250  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.31(d, 6H, J=7.0Hz), 2.31(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.98(m, 1H), 6.98-7.59(m, 3H); MS(m/z) 220[M<sup>+</sup>], 205, 190, 158, 128, 115, 91, 77, 43.

**5-tert-Butyl-2-methyl-3-(methylthio)benzofuran(2d)**. 수득률(482 mg, 71%); IR(neat) 2962, 2920, 2868, 1585, 1477, 1435, 1363, 1259  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.39(s, 9H), 2.31(s, 3H), 2.53(s, 3H), 7.16-7.71(m, 3H); MS(m/z) 234[M<sup>+</sup>], 219, 191, 172, 128, 96, 88, 43.

**5-Chloro-2-methyl-3-(methylthio)benzofuran(2e)**. 수득률(314 mg, 51%); IR(neat) 2922, 1581, 1444, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.30(s, 3H), 2.54(s, 3H), 7.01-7.78(m, 3H); MS(m/z) 213[M<sup>+</sup>], 197, 162, 125, 101, 89, 75, 45.

**2-Methylbenzofurans(3a-e)의 합성**. **2a-e**(1.2 mmol)와 Raney-Ni(w-2, 2 g)를 포함한 에탄올(20 mL)용액을 60 °C에서 1시간동안 가열하였다. 반응용액을 실온으로 냉각시킨 후, 무기물을 여과제거하고 감압농축하였다. 잔류물질을 관 크로마토그래피(핵산:초산에틸=15:1)로 정제하여 무색 액체 **3a-e**를 얻었다.

**2,5-Dimethylbenzofuran(3a)**. 수득률(139 mg, 79%); 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); MS(m/z) 146[M<sup>+</sup>], 145, 131,

115, 103, 91, 77, 63, 51, 39.

**5-Ethyl-2-methylbenzofuran(3b)**. 수득률(154 mg, 80%); IR(neat) 2964, 2927, 2870, 1606, 1473, 1446, 1271, 1257  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.26(t, 3H, J=7.0Hz), 2.42(s, 3H), 2.71(q, 3H, J=7.6Hz), 6.29(s, 1H), 6.76-7.60(m, 3H); MS(m/z) 160[M<sup>+</sup>], 145, 115, 102, 91, 77, 51, 31.

**5-Isopropyl-2-methylbenzofuran(3c)**. 수득률(194 mg, 93%); IR(neat) 2958, 2924, 2870, 1606, 1475, 1446, 1267, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.28(d, 6H, J=7.0Hz), 2.42(s, 3H), 2.93(m, 1H), 6.30(s, 1H), 6.91-7.52(m, 3H); MS(m/z) 174[M<sup>+</sup>], 159, 145, 115, 103, 91, 63, 43.

**5-tert-Butyl-2-methylbenzofuran(3d)**. 수득률(221 mg, 98%); IR(neat) 2962, 2870, 1606, 1479, 1363, 1271  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.36(s, 9H), 2.42(s, 3H), 6.30(s, 1H), 7.15-7.60(m, 3H); MS(m/z) 188[M<sup>+</sup>], 173, 157, 145, 128, 105, 91, 77, 51.

**5-Chloro-2-methylbenzofuran(3e)**. 수득률(154 mg, 77%); IR(neat) 2922, 1601, 1444, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.43(s, 3H), 6.30(s, 1H), 6.88-7.60(m, 3H); MS(m/z) 167[M<sup>+</sup>], 131, 103, 77, 51, 32.

**2,5,7-Trimethyl-3-(methylthio)benzofuran(4a)**. 2의 방법을 적용하여, 2,4-dimethylphenol(354 mg, 2.9 mmol)로부터 **4a**(299 mg, 50%)를 얻었다. IR(neat) 2920, 1589, 1437, 1377, 1296  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.29(s, 3H), 2.43(s, 6H), 2.53(s, 3H), 6.70-7.41(m, 2H); MS(m/z) 206[M<sup>+</sup>], 191, 147, 128, 115, 77, 63, 39.

**2,4,6-Trimethyl-3-(methylthio)benzofuran(4b)**. 2의 방법을 적용하여, 3,5-dimethylphenol(354 mg, 2.9 mmol)로부터 **4b**(293 mg, 49%)를 얻었다. IR(neat) 2920, 2866, 1622, 1577, 1437, 1375, 1308, 1284  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.26(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.76(s, 3H), 6.50-7.24(m, 2H); MS(m/z) 206[M<sup>+</sup>], 191, 176, 147, 128, 115, 77, 63, 43.

**5-Chloro-2,7-dimethyl-3-(methylthio)benzofuran(4c)**. 2의 방법을 적용하여, 4-chloro-2-methylphenol(414 mg, 2.9 mmol)로부터 **4c**(335 mg, 51%)를 얻었다. IR(neat) 2987, 2922, 1645, 1583, 1458, 1244  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.28(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.54(s, 3H), 6.80-7.60(m, 2H); MS(m/z) 227[M<sup>+</sup>], 221, 176,

147, 115, 89, 63, 45.

**5-tert-Butyl-2,7-dimethyl-3-(methylthio)benzofuran(4d).** 2의 방법을 적용하여, 4-tert-butyl-2-methylphenol(477 mg, 2.9 mmol)로부터 4d(288 mg, 40%)를 얻었다. IR(neat) 2963, 2922, 2868, 1585, 1477, 1435, 1363, 1259  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.38(s, 9H), 2.30(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.53(s, 3H), 6.95-7.58(m, 2H); MS(m/z) 248[M<sup>+</sup>], 233, 186, 157, 115, 95, 77, 43.

**2,5,7-Trimethylbenzofuran(5a).** 3의 방법처럼, 4a(150 mg, 0.73 mmol)으로부터 5a(90 mg, 77%)를 얻었다. IR(neat) 2920, 1606, 1442, 1323, 1277, 1201  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.37(s, 3H), 2.44(s, 6H), 6.26(s, 1H), 6.65-7.20(m, 2H); MS(m/z) 160[M<sup>+</sup>], 145, 115, 91, 77, 51, 39.

**2,4,6-Trimethylbenzofuran(5b).** 3의 방법처럼, 4b(150 mg, 0.73 mmol)으로부터 5b(75 mg, 64%)를 얻었다. IR(neat) 2920, 1624, 1606, 1491, 1444, 1379, 1292, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.92(s, 9H), 6.30(s, 1H), 6.62-7.20(m, 2H); MS(m/z) 160[M<sup>+</sup>], 145, 115, 91, 77, 51, 39.

**5-Chloro-2,7-dimethylbenzofuran(5c).** 3의 방법처럼, 4c(150 mg, 0.85 mmol)으로부터 5c(93 mg, 62%)를 얻었다. IR(neat) 2922, 1608, 1460, 1292  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.45(s, 6H), 6.28(s, 1H), 6.72-7.50(m, 2H); MS(m/z) 181[M<sup>+</sup>], 180, 145, 115, 91, 89, 63, 39.

**5-tert-Butyl-2,7-dimethylbenzofuran(5d).** 3의 방법처럼, 4d(540 mg, 2.18 mmol)으로부터 5d(320 mg, 73%)를 얻었다. IR(neat) 2954, 2868, 1608, 1479, 1288, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.35(s, 9H), 2.43(s, 3H), 2.48(s, 3H), 6.29(s, 1H), 6.85-7.48(m, 2H); MS(m/z) 202[M<sup>+</sup>], 187, 159, 145, 115, 91, 77, 43.

**2-Methyl-3-(methylthio)naphtho[1,2-b]furan(6)의 합성.** 2의 방법을 적용하여, 1-naphthol(418 mg, 2.9 mmol)으로부터 6(324 mg, 49%)를 얻었다. IR(neat) 3060, 2987, 2918, 1577, 1510, 1433, 1375, 1273  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.35(s, 3H), 2.65(s, 3H), 7.16-8.45(m, 6H); MS(m/z) 228[M<sup>+</sup>], 181, 169, 152, 115, 92, 63, 43.

**2-Methylnaphtho[1,2-b]furan(7)의 합성.** 3의 방

법을 적용하여, 6(155 mg, 0.68 mmol)으로부터 7(100 mg, 81%)를 얻었다. IR(neat) 3062, 2918, 1637, 1603, 1437, 1242  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.57(s, 3H), 6.49(s, 1H), 7.11-8.32(m, 6H).

**2-Methyl-1-(methylthio)naphtho[2,1-b]furan(8)의 합성.** 2의 방법을 적용하여, 2-naphthol(418 mg, 2.9 mmol)으로부터 8(324 mg, 49%)를 얻었다. mp 77-78 °C; IR(KBr) 3060, 2918, 1637, 1577, 1433, 1375, 1273  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.35(s, 3H), 2.64(s, 3H), 7.12-9.50(m, 6H); MS(m/z) 228[M<sup>+</sup>], 213, 184, 152, 139, 115, 63, 43.

**2-Methylnaphtho[2,1-b]furan(9)의 합성.** 3의 방법을 적용하여, 8(160 mg, 0.7 mmol)으로부터 9(112 mg, 88%)를 얻었다. mp 52-53 °C(lit.<sup>8</sup> 56-57 °C); IR(KBr) 3062, 2918, 1637, 1603, 1522, 1383, 1209  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.55(s, 3H), 6.86(s, 1H), 7.11-8.32(m, 6H).

## 인 용 문 헌

- Block, E. In *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: New York, U.S.A., 1978; pp 128-175.
- (a) Tamura, Y.; Choi, H. D.; Shindo, H.; Uenishi, J.; Ishibashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 81. (b) Tamura, Y.; Choi, H. D.; Shindo, H.; Ishibashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 915.
- Tamura, Y.; Choi, H. D.; Mizutani, M.; Ueda, Y.; Ishibashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3574.
- (a) Choi, H. D.; Geum, D. H.; Kowak, Y. S.; Son, B. W. *Arch. Pharm. Res.* **1993**, 16, 343. (b) Choi, H. D.; Geum, D. H.; Kowak, Y. S.; Son, B. W. *Arch. Pharm. Res.* **1994**, 17, 17. (c) Choi, H. D.; Shin, S. H.; Son, B. W. *Arch. Pharm. Res.* **1996**, 19, 148.
- Choi, H. D.; Seo, P. J.; Son, B. W. *J. Korean Chem. Soc.* **1998**, 42, 719.
- (a) Andersen, W. K.; LaVoie, E. J.; Bottaro, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1976**, 1. (b) Bender, D. R.; Hearst, J. E.; Rapport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2176. (c) Kim, J. N.; Shin, S. Y.; Ryu, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, 13, 361.
- (a) Sarcevic, N.; Zsindely, J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1973**, 56, 1457. (b) Rao, U.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5023.
- Hosokawa, T.; Ohkata, H.; Moritani, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 1533.