

Arylalkanoic Acid 유도체의 합성

서명은* · 신상희
 이화여자대학교 약학대학
 (Received December 13, 1992)

Synthesis of Arylalkanoic Acid Derivatives(I)

Myung-Eun Suh* and Sang-Hee Shin
 College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—Arylalkanoic acid derivatives are known as good non-steroidal antiinflammatory and anti-rheumatic agents. The new arylalkanoic acid derivatives were synthesized when 2-chloro-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone was reacted with some arylamines.

Keywords □ 2-N-phenylamino-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphtho quinone, 2-N-(4-hydroxy-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone, 2-N-(4-methyl-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone, 2-N-(4-chloro-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone, 2-N-(3,4-(methylenedioxy) phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone, 2-N-(4-amino-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone.

Arylalkanoic acid 유도체를 arylacetic acid 유도체와 2-arylpropionic acid 유도체들은 강한 항염증 작용 및 항류우마디스작용을 가지므로 현재 가장 각광을 받고있는 비Steroid성 소염진통제들이다. 이에 속하는 대표적 예를 들어보면 다음과 같이(Fig. 1).¹⁾

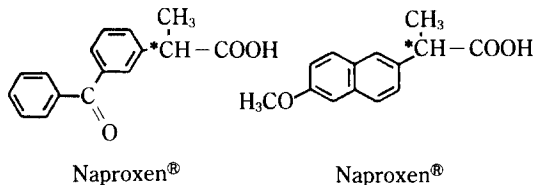
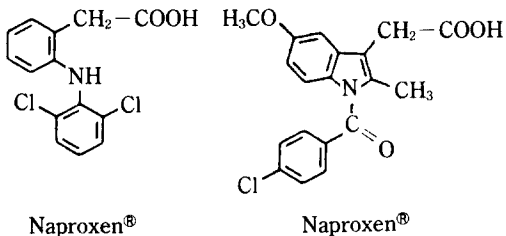
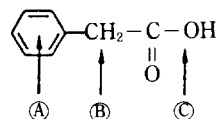


Fig. 1—Agents belonging to the arylalkanoic acid class.



앞에서 열거한 소염, 진통성 arylalkanoic acid 유도체의 구조를 비교검토하여 보면 다음과 같이 3개의 group으로 이루어져 있음을 알 수 있다(Fig. 2).²⁾

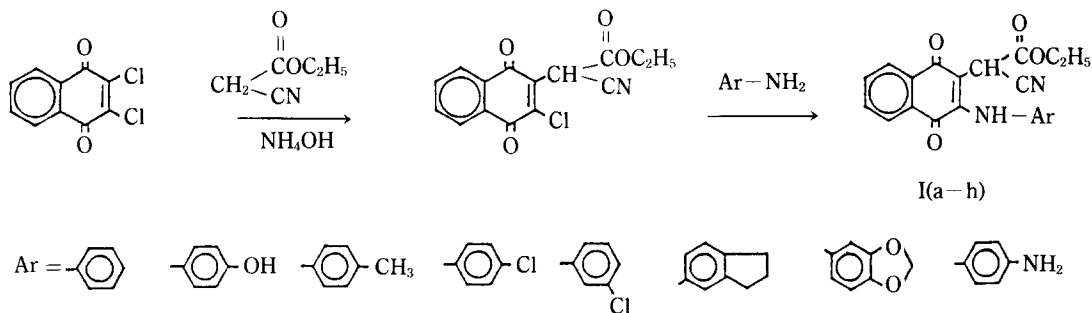


A=one or more substituents on the benzene ring,
 B=one or two substituents at the methylene group,
 C=esters or amides.

Fig. 2—Structure of Arylalkanoic acid.

앞의 소염, 진통성 의약품의 구조에서와 같이 alkanic acid 부분인 B와 C group은 거의 동일하나 aromatic group은 여러가지 형태의 방향족 핵을 가지고

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



있음을 알 수 있다.

연구보고에 따르면 Naprxen의 aromatic 핵인 naphthalene의 유도체중 1,4-Dioxonaphthalene (1,4-naphthoquinone) 유도체들을 anticancer, Virusstatic, antibacterial, tuberculostatic, antifungicide 작용과 같은 광범위한 약리작용이 있다고 보고되었다.^{2, 7)}

특히, 그 위치에 amino group을 가지는 1,4-naphthoquinone 유도체들은 antineoplastic,⁸⁾ carcinostatic,⁹⁾ bacterial growth inhibition¹⁰⁾ 등의 작용을 갖는다고 발표되었다.

이상의 연구결과를 기초로하여 본 연구에서는 aromatic group에 광범위한 양리효과를 갖는 1,4-naphthoquinone 핵을 치환시킨 α (1,4-dioxonaphthyl)-acetic acid 유도체를 다음과 같은 방법으로 합성하였다 (Scheme 1).

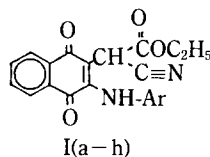
실 험

시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약들은 모두 일급시약이다. IR spectra는 Perkin-Elmer 267 Spectrophotometer를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였다. NMR spectra는 TMS(tetramethylsilane)을 표준물질로 하여 JEOL JNM-PHX 60 SI, AM-200-SY 200 MHz Bruker를 사용하였다. 융점은 Electrothermal[®] Digital Melting Points Apparatus를 사용하여 측정하였으며, 원소분석은 Perkin-Elmer Model 240C elemental analyzer를 사용하였다. TLC는 kieselgel bo F-254 (0.2 nm, Merk)를 사용하였으며, column chromatography에는 kieselgel 60 (70~230 mesh ASTM, Merk)를 사용하였다.

Table I—Yields and melting points of the compounds I a-h.

Compound	-Ar	Yield(%) (%)	M.P.
a		50.5	257~258
b		68.5	353~354
c		62.5	255~256
d		53.8	256
e		32	248~256
f		49	254~256
g		74	245~246
h		51.6	318



실험방법

2-N-phenylamino-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone (Ia)의 합성—2-Chloro-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone¹⁰⁾ 3.0g(0.001 mole)을 50 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 aniline 1.4 ml (0.0015 mole)을 적가하고 2시간 동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 관크로마토그래피(n-hexane-ethylacetate, 1.5 : 1 v/v%)도 분리하고 n-hexane으로 세척하여 오렌지색의 결정(Ia)을 얻었다.

Yield: 1.82g(50.2%)

mp 257~258°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.2(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 4.2(g, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 7.2~8.1(m, 10H, aromatic, $-\text{CH}$), δ 10.8(s, 1H, $-\text{NH}$).

IR(KBr, cm^{-1}): 3300($-\text{NH}$), 2250($-\text{CN}$), 1740($-\text{COO}$).

Anal. cald. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C70.2, H3.82, N7.78.

Found: C70.7, H3.84, N7.78.

2-N-(4-hydroxy-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone (Ib)의 합성—2-Chloro-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 2.0g(0.006 mole)을 50 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 p-hydroxyaniline 1.2g(0.11 mole)을 가하고 1½시간 동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 관 크로마토그래피(n-hexane-ethylacetate, 2:1 v/v%)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 보라색의 결정(Ib)을 얻었다.

Yield: 1.7g(68.5%)

mp 353~354°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.2(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 4.2(g, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 6.9~8.2(m, 9H, aromatic, $-\text{CH}$), δ 9.9(s, 1H, $-\text{OH}$), δ 10.8(s, 1H, $-\text{NH}$).

IR(KBr, cm^{-1}): 3240, 3380($-\text{NH}$, $-\text{OH}$), 2250($-\text{CN}$), 1740($-\text{COO}$).

2-N-(4-methyl-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone (Ic)의 합성—2-Chloro-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 2.0g(0.0066 mole)을 50 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 p-toluidine 1.2g(0.011 mole)을 가하고 4시간동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 관 크로마토그래피(n-hexane-ethylacetate, 1:1 v/v%)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 빨간색의 결정(Ic)을 얻었다.

Yield: 1.54g(62.5%)

mp 255~256°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.2(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 2.3(s, 3H, $-\text{CH}_3$), δ 4.2(g, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 7.2~8.1(m, 9H, aromatic, $-\text{CH}$), δ 10.8(s, 1H, $-\text{NH}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3260, 3320 ($-\text{NH}$), 2220($-\text{CN}$),

1740($-\text{COO}$).

Anal. Cald. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C70.6, H4.81, N7.49.

Found: C70.9, H4.96, N6.73.

2-N-(4-Chloro-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone (Id)의 합성—2-chloro-3-(α -cyano- α -ethoxy(arbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 1.0g(0.0033 mole)을 30 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 p-chloroaniline 0.7g(0.0055 mole)을 가하고 4시간 동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 관 크로마토그래피(n-hexane-ethylacetate, 2:1 v/v%)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 오렌지색의 결정(Id)을 얻었다.

Yield: 1.7g(53.8%)

mp 256°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.2(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 4.2(g, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 7.4~8.1(m, 9H, aromatic, $-\text{CH}$), δ 10.9(s, 1H, $-\text{NH}$).

IR(KBr, cm^{-1}): 330($-\text{NH}$), 2225($-\text{CN}$), 1745($-\text{COO}$).

2-N-(3-Chloro-phenylamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone (Ie)의 합성—2-Chloro-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 1.0g(0.0033 mole)을 30 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 m-chloroaniline 0.7g(0.0066 mole)을 가하고 9시간 동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 관 크로마토그래피(n-hexane-ethylacetate, 3:1 v/v%)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 오렌지색의 결정(Ie)을 얻었다.

Yield: 0.42g(32.3%)

mp 248~249°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.2(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 4.2(g, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), δ 7.2~8.1(m, 9H, aromatic, $-\text{CH}$), δ 10.9(s, 1H, $-\text{NH}$).

IR(KBr, cm^{-1}): 3280($-\text{NH}$), 220($-\text{CN}$), 1740($-\text{COO}$).

2-N-(5-indanamino)-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone (If)의 합성—2-Chloro-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 2.0g(0.0066 mole)을 50 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 5-indanamine 1.0g(0.075 mole)을 가하고 4시간 동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후

냉각시켜 생성된 침전을 관 크로마토그래피(n-hexane-methylene chloride-methanol, 1 : 1 : 0.1 v/v %)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 빨간색의 결정(I_f)을 얻었다.

Yield: 1.3g(49%)

mp 254~256°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.2(t, 3H, -COOCH₂CH₃), δ2.0~2.8(m, 6H, -CH₂CH₂CH₃), δ4.2(g, 2H, -COOCH₂CH₃), δ7.3~8.1(m, 8H, aromatic, -CH), 8.107(s, 1H, -NH).

IR(KBr, cm⁻¹): 3300(-NH), 2200(-CN), 1730(-COO).

2-N-(3,4-(methylenedioxy)phenylamino)-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone (I_g)의 합성—2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone 0.69(0.022 mole)을 20 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 3,4-(methylenedioxy)-aniline 0.5g(0.0036 mole)을 가하고 1시간동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 관 크로마토그래피(n-hexane-ethylacetate, 3 : 1 v/v%)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 보라색의 결정(I_g)을 얻었다.

Yield: 0.6g(74.1%)

mp 245~246°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.2(t, 3H, -COOCH₂CH₃), δ4.2(g, 2H, -COOCH₂CH₃), δ6.1(s, 2H, -O-CH₂-O), δ7.0~8.1(m, 8H, aromatic, -CH), δ10.7(s, 1H, -NH).

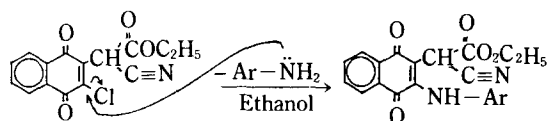
IR(KBr, cm⁻¹): 3306(-NH), 2250(-CN), 1740(-COO).

2-N-(4-amino-phenylamino)-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone (I_h)의 합성—2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone 0.5g(0.0017 mole)을 30 ml methanol에 분산시킨 후 p-phenylenediamine 0.25g(0.023 mole)을 가하고 3시간동안 가열 환류하였다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 얻은 침전을 관 크로마토그래피(n-hexane-ethylacetate, 2 : 1 v/v%)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 보라색의 결정(I_h)을 얻었다.

Yield: 0.32g(51.6%)

mp 318°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.2(t, 3H, -COOCH₂CH₃),



Scheme 2—Reaction mechanism of 2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone with arylamines.

δ4.2(g, 2H, -COOCH₂CH₃), δ5.6(s, 2H, -NH₂), δ6.8~8.1(m, 9H aromatic, -CH), δ10.7(s, 1H, -NH).

IR(KBr, cm⁻¹): 3300, 3360, 3480(-NH, -NH₂), 2250(-CN), 1730(-COO).

결과 및 고찰

2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone과 방향족 amine류를 EtOH에서 가열환류 시켰을 때 친핵성 치환반응이 일어나 2-N-aryl-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone 유도체들이 합성되었다(Scheme 2).

방향족 amine들의 전자제공 능력이 수득율과 반응시간에 영향을 주었다. 또한 para 위치에 치환기를 가지는 방향족 amine들은 ortho나 meta 위치에 치환기를 가지는 방향족 amine들에 비해 좋은 반응성을 나타내었는데, 그 이유는 입체장애가 작음이기 때문이라고 사료된다.

이 반응에서 Pyridine이 촉매로 사료된 경우 amine들의 반응성이 좋아져서 수득률이 증가되었으며 반응시간 또한 감소되었는데, 이는 pyridine이 촉매 역할을 하여 치환반응에서 발생되는 HCl을 제거하기 때문이라고 사료된다.

결 론

2-chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone을 방향족 amine류와 반응시켰을 때, 친핵성 치환반응에 하여 2-N-(5-indanamino)-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone, 2-N-(3,4-(methylenedioxy)phenylamine)-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone, 그리고 2-N-(4-amino-phenylamino)-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoguinone이 합성되었다.

이들은 구조적으로 1,4-naphthoquinone을 가지는 arylalkanoic acid 유도체들이므로 항소염작용, 항류우마티스작용을 가지는 것으로 추정된다.

감사의 말씀

본 논문은 이화교수연구비로 수행되었기에 이에 감사하는 바입니다.

문헌

- 1) Roth, H. J., Kleemann, A.: *Pharmaceutical Chemistry* 1, Wiley, 88 (1988).
- 2) Rehse: Gerinnungsaktivitat von Calophylloid, *Arch. Pharm* 132, 72 (1979).
- 3) Wurm, G., Geres U.: Zum Mechanismus der antianaphylaktischen Aktivitat des Plumbegin, *Pharmazeutische Zeitung* 127, Jahrgang Nr. 40, 2109 (1982).
- 4) O'Reilly, R. A.: *In hemostasis and thrombosis* I. B. Lippincott Comp., 955 (1985).
- 5) Forth, W.: *Pharmakologie and Toxikologie* 3, Bibliographisches institut, Manheim, 270 (1981).
- 6) Naga, S., Hirota, Y., Yorie, T., Hibi, T., Sato, K., Yamamura, H.: 1-Cureid or alkoxy-carbonylamino-1,4-naphthoquinones as arthritic agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79, 39058 (1979).
- 7) Robert, K. Y., Zee-Cheng, Podrebarac, Eugene, G., Menam, C. S., Cheng, C. C.: Structural Modification study of is(substituted aminoalkylamino) arthraguiones, *J. Med. Chem.* 22(50), 501 (1979).
- 8) Petersen, S., Gouss, W., Kiehne, H., Juehling, L.: Derivatives of 2-amino-1,4-naphthoquinone as carcinostatic agents, *Z. Krebsforsch* 72(2), 162 (1969).
- 9) Sklvev, R. F., Holmes, H. L.: Synthesis of some 1,4-naphthoquinones and reactions relating to their use in the study of bacterial growth inhibition, *Canadian J. Chem.* 46, 1859 (1968).
- 10) Shin, S. A. Suh, M. E.: Synthesis of Bent(f)indole 4,9, dione periraties via intramolecular cyclization: *Yakhak Hoegi* 3(3) 231-235 (1991).