

## Melandrin 유도체의 합성

임중기 · 우원식\* · 이강노 · 마은숙#

성균관대학교 약학대학, \*서울대학교 천연물과학연구소, #효성여자대학교 약학대학

(Received February 7, 1994)

## Synthesis of Melandrin Derivatives

Jung Ki Lim, Won Sick Woo\*, Kang Ro Lee and Eun Sook Ma#

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, 440-746, Korea

\*Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul, 110-460, Korea

#College of Pharmacy, Hyosung Women's University, Hayang, 713-702, Korea

**Abstract**—Melandrin was isolated from the *Melandrium firmum*(Caryophyllaceae), its structure was N-(*p*-hydroxybenzoyl)-5-hydroxyanthranilic acid. Fourteen melandrin derivatives(I-XIV) were synthesized and according to MME calculation by the computer, optimized three dimensional structure of compounds was obtained. The space orientation of compounds was cis-form as a indomethacin.

**Keywords** □ Melandrin, MME calculation, optimized three dimensional structure, cis-form.

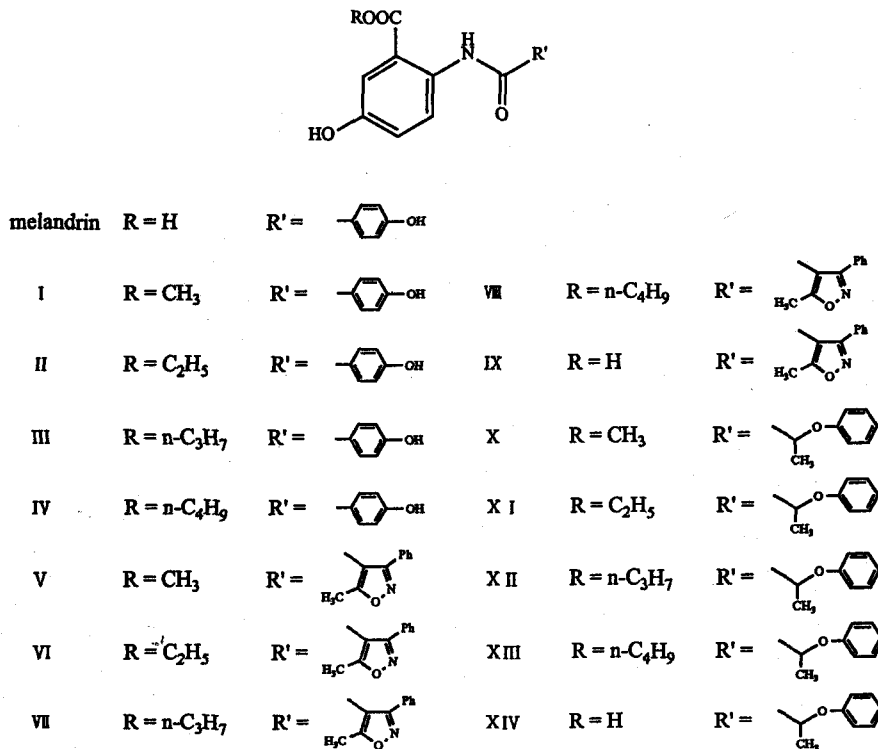
Melandrin은 1987년 Woo 등<sup>1)</sup>에 의해 장구채(*Melandrium firmum*)에서 분리된 phenolic acid amide 류로서 N-(*p*-hydroxybenzoyl)-5-hydroxyanthranilic acid이다. 이는 같은 과에서 분리된 phytoalexin의 일종인 dianthramide A, B와 구조적으로 유사하므로 phytoalexin일 가능성이 매우 높을 것으로 추측된다.<sup>2)</sup> 또한 melandrin의 모핵인 anthranilic acid는 해열, 진통, 소염 작용이 있는 salicylic acid와 isoelectronic, isosteric analogue로서 -OH와 -NH<sub>2</sub>는 생물학적 등가근(bioisosterism)이므로 같은 작용이 기대된다. Melandrin에는 진통작용이 있음이 확인되었으며,<sup>1a)</sup> melandrin과 유사한 구조를 가진 anthranilamide 유도체들도 소염진통효과가 있음이 연구된 바 있다.<sup>2)</sup> 또한 저자 등은 melandrin과 6종의 유도체를 합성하여 항균 및 항바이러스 작용을 보고한 바 있다.<sup>3,4)</sup>

본 연구에서는 소염진통제로 많이 사용하고 있는 arylalkanoic acid 유도체중 *dl*-2-phenoxypropionic acid와 hetero ring 중에서 소염진통제로 개발이 활

발한<sup>5,6)</sup> isoxazole ring 유도체로서 5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxylic acid와 melandrin 유도체의 치환기인 *p*-hydroxybenzoic acid를 사용하여 melandrin 유도체 14종을 전보의 방법에<sup>4)</sup> 준하여 합성하였다 (Scheme I).

분자 구조를 연구하는 데는 X-ray 구조분석 등 여러가지 방법이 있으나 사용의 용이성, 경제성, 유용성 때문에 computer modeling을 이용하여 이론적 계산에 의한 방법이 널리 이용되고 있다. 본 연구에서 computer modeling(PCMODEL and ALCHEMY)을 이용하여 MME(minimized energy) 계산에 의하여 합성된 각 화합물의 최적화 3차원 구조(optimized three dimensional structure)와 각 화합물의 van der Waals energy와 두 ring의 연결부위로서 입체구조결정에 중요한 부분인 C-N-C간의 dihedral angle를 조사하여 보았다. Computer modeling을 이용하여 MME 계산에 의한 각 화합물의 최적화 3차원 구조에서 melandrin 유도체의 구조가 진통 소염 효과가 있는 indomethacin 및 acetaminophen과 유사한 점을 알 수 있었다. 각 화합물에 치환되어 있는 ester기는 두

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme I—Melandrin derivatives.

ring에서 앞쪽으로 벗어난 구조를 보였으며, 화합물 내의 ester C=O의 oxygen과 amide NH의 hydrogen과의 수소결합으로 6원환으로의 전자분포도 관찰되었다. Indomethacin은 통상 regular search라고 불리는 방법론을 이용하여 두 ring이 연결된 곳인 N-C bond를 360도 회전시키면 2개의 최소 에너지를 갖는 conformer, 즉 cis와 trans체가 가능하며, Indomethacin의 x-ray crystallography에 의하면 phenyl moiety는 noncoplanar이며 cis체가 약효를 갖는 것으로 알려져 있다.<sup>7,8)</sup> 그러므로 computer modeling에 의한 indomethacin의 cis체로의 존재는 타당한 것으로 사료되고, 합성된 각 화합물의 최적화 3차원 구조도 cis form인 것으로 나타났다. 따라서 이 공간배향이 약효에 기여하는 구조로 사료된다.

각 화합물의 MME값과 nonbonding interaction을 나타내는 van der Waals energy(VDW energy) values을 구한 결과 ester기의 증가에 따른 증가가 예측되며, 2-phenoxypropionyl기가 치환된 화합물은 MME값은 감소하나 VDW energy는 약간 증가한 것

Table I—MME and VDW energy of melandrin derivatives

comp.	MME (kcal)	VDW (kcal)	comp.	MME (kcal)	VDW (kcal)
I	24.63	9.28	VIII	31.68	9.72
II	25.18	9.62	IX	29.00	7.53
III	25.81	9.93	X	9.51	12.48
IV	21.34	10.20	XI	9.99	12.83
mel.	16.50	8.13	XII	10.66	13.12
V	29.93	8.43	XIII	5.40	13.06
VI	30.44	8.74	XIV	3.34	10.60
VII	31.04	9.19			

MME: Minimized energy, VDW energy: van der Waals energy, mel.: melandrin

으로 보아 이들 화합물의 분자구조가 약간 더 compact함을 알수 있었다(Table I).

각 화합물(I-IV)과 melandrin, acetamiophen, indomethacin의 C-N-C간의 dihedral angle을 측정된 결과(Table II)에 의하면, 화합물 I-IX는 dihedral

Table II—Dihedral angle of melandrin derivatives

comp.	dihedral angle (C-N-C-C)	comp.	dihedral angle (C-N-C-C)
I	9.51 deg.	VIII	9.84 deg.
II	8.63 deg.	IX	10.00 deg.
III	8.08 deg.	X	33.90 deg.
IV	7.87 deg.	XI	22.52 deg.
mel.	11.43 deg.	XII	31.82 deg.
V	8.73 deg.	XIII	28.35 deg.
VI	9.00 deg.	XIV	30.92 deg.
VII	9.01 deg.	ATP	8.50 deg.
		IM-cis	19.45 deg.

ATP: acetaminophen, IM-cis: indometacin-cis

angle이 비슷하고 2-phenoxypropionyl기가 치환된 화합물(X-XIV)는 비교적 noncoplanar인 것으로 나타났다.

### 실험방법

**시약 및 기기**—시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였으며 그외에 합성에 필요한 특급 및 일급시약은 정제하지 않고 그대로 사용하였다.

용점은 Electrothermal series IA 9100 digital melting point apparatus로 측정 했으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR은 Mattson Polaris FT-IR Spectrometer를 사용하여 KBr disc법으로 측정했으며 NMR은 Varian Gemini 200 MHz Spectrometer를 사용하여 TMS를 내부표준물질로 하여  $CDCl_3$ 를 용매로 하여 측정하였다. Mass는 GC-MS QP 1000 SHIMADZU를 사용하여 측정하였다. Column chromatography는 silica gel(Kiesel gel 60, 70~230 mesh, Kiesel gel 60, 230~400 mesh)를 사용하여 정제하였다.

**5-Hydroxyanthranilic acid alkyl ester의 합성**—5-hydroxyanthranilic acid 20 g(0.13 mol)에 무수ethanol, n-propanol, n-butanol 300 ml를 각각 넣고  $c-H_2SO_4$  20 ml를 천천히 가하여 용해시킨 후 48시간 이상 환류시킨다. 반응이 종료되면 과잉량의 alcohol을 증발시키고, 빙욕중에서 50% NaOH 수용액으로 중화시킨 후 물을 가하고 EtOAc로 수회 추출, 무수  $MgSO_4$ 로 건조시킨 다음 농축액을 column chromatography (EtOAc : n-Hx = 1 : 1)로 정제하였다.

**5-Hydroxyanthranilic acid ethyl ester**—백색결정, 수득률: 6 g(68%), mp: 149~150°C.

**5-Hydroxyanthranilic acid n-propyl ester**—백색결정, 수득률: 7.6 g(60%), mp: 99~100°C.

**5-Hydroxyanthranilic acid n-butyl ester**—백색결정, 수득률: 8.5 g(63%), mp: 80~82°C.

**N-Acyl-5-hydroxyanthranilic acid alkyl ester의 합성**—5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester 1 g(6 mmole)을 THF 20 ml에 녹인 후 pyridine 0.5 ml(8 mmole)을 가한다. 해당하는 산에  $SOCl_2$ 를 가하여 만든 acid chloride를 1.2 eq. 가한 후 상온에서 3~4 시간 동안 교반한다. 반응종료 후 농축액을 column chromatography로 정제한다.

**N-(p-Hydroxybenzoyl)-5-hydroxyanthranilic acid methyl ester(I)**—상기의 방법에 따라서 화합물(II)를 합성한 다음 화합물(II)를  $CH_3OH$ 에 녹인 후 5% NaOH/ $CH_3OH$ 를 가하여 용해시킨다. 상온에서 12 시간 교반하여 transesterification시켜서 화합물(I)를 제조하였다.

수득률: 80 mg(14%), mp: 270°C (dec.)

IR(KBr,  $Cm^{-1}$ ): 3369(OH), 1630, 1543, 1322 (CONH), 1698, 1224(ester);  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 3.9(s, 3H,  $CH_3$ ), 6.9(d, 2H, ArH), 7.05(dd, 1H, H-4), 7.45(d, 1H, H-6), 7.8(d, 2H, ArH), 8.55(d, 1H, H-3), 9.7(s, 2H), 11.4(s, 1H, NH); MS(m/z, rel.int.): 287(23.0)

**N-(p-Hydroxybenzoyl)-5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester(II)**—수득률: 120 mg(20%), mp: 220~223°C.

IR(KBr,  $Cm^{-1}$ ): 3385(OH), 1643, 1543, 1319 (CONH), 1690, 1211(ester);  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 2.44(t, 3H,  $CH_3$ ), 4.4(q, 2H), 6.95(d, 2H, ArH), 7.1(dd, 1H, H-4), 7.55(d, 1H, H-6), 7.83(d, 2H, ArH), 8.65(s, 1H, H-3), 9.5(s, 1H, OH), 9.73(s, 1H, OH), 11.62(s, 1H, NH); MS(m/z, rel.int.): 301(24.5)

**N-(p-Hydroxybenzoyl)-5-hydroxyanthranilic acid n-propyl ester(III)**—수득률: 635 mg(72%), mp: 178.5~179°C.

IR(KBr,  $Cm^{-1}$ ): 3312(OH), 1643, 1543, 1312 (CONH), 1690, 1226(ester);  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 1.04(t, 3H,  $CH_3$ ), 1.8(m, 2H), 4.3(t, 2H), 6.95(d, 2H, ArH), 7.13(dd, 1H, H-4), 7.59(d, 1H, H-6), 7.92(d, 2H, ArH), 8.72(d, 1H, H-3), 8.25(s, 1H, OH), 9.17(s, 1H, OH),

11.68(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 315(7.1)

**N-(*p*-Hydroxybenzoyl)-5-hydroxyanthranilic acid *n*-butyl ester(IV)**—수득률: 720 mg(78%), mp: 159.4~160°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3313(OH), 1647, 1546, 1356 (CONH), 1681, 1238(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.95 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45(m, 2H), 1.63(m, 2H), 4.3(t, 2H), 6.94(d, 2H, ArH), 7.12(dd, 1H, H-4), 7.55(d, 1H, H-6), 7.9(d, 2H, ArH), 8.7(d, 1H, H-3), 8.47(s, 1H, OH), 9.08(s, 1H, OH), 11.68(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 329(24.9)

**N-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-5-hydroxyanthranilic acid methyl ester(V)**—수득률: 200 mg(15%), mp: 144.5~145°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3392(OH), 1645, 1540, 1305 (CONH), 1705, 1217(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.62(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.0(dd, 1H, H-4), 7.3-7.4(m, 4H, ArH), 7.6-7.65(m, 2H, ArH), 8.5(d, 1H, H-3), 10.75(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 352(20.9)

**N-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester(VI)**—수득률: 250 mg(18%), mp: 153~153.5°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3384(OH), 1642, 1532, 1304 (CONH), 1697, 1228(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.7(s, 3H), 4.12(q, 2H), 7.03(dd, 1H, H-4), 7.35-7.41(m, 4H, ArH), 7.63-7.6(m, 2H, ArH), 8.55(d, 1H, H-3), 10.88(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 366(48.3)

**N-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-5-hydroxyanthranilic acid *n*-propyl ester(VII)**—수득률: 1.4 g(75%), mp: 139.5~140.5°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3249(OH), 1641, 1530, 1311 (CONH), 1701, 1230(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.96 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67(m, 2H), 2.72(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.05(t, 2H), 6.0(s, 1H, OH), 7.04(dd, 1H, H-4), 7.35-7.46(m, 4H, ArH), 7.6-7.75(m, 2H, ArH), 8.6(d, 1H, H-3), 10.9 (s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 380(43.9)

**N-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-5-hydroxyanthranilic acid *n*-butyl ester(VIII)**—수득률: 1.5 g(78%), mp: 128~129°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3259(OH), 1643, 1537, 1314 (CONH), 1708, 1208(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.95

(t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.4(m, 2H), 1.63(m, 2H), 2.73(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.1(t, 2H), 6.04(s, 1H, OH), 7.04(dd, 1H, H-4), 7.35-7.45(m, 4H, ArH), 7.62-7.72(m, 2H, ArH), 8.6(d, 1H, H-3), 10.9(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 394 (49.3)

**N-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-5-hydroxyanthranilic acid(IX)**—화합물(VI) 2 g(5.5 mmol)을 5% NaOH/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  100 ml에 가하고 실온에서 24시간 교반시킨다. 5% HCl로 중화시키고 과잉량의 에탄올을 증류시켜내고 물을 가하고 EtOAc로 추출,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조, 감압농축하여 침전물을 얻는다. 이를 소량의 EtOAc에 녹이고 *n*-hexane으로 결정을 석출시킨다.

수득률: 900 mg(70%), mp: 240°C (dec.).

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3410(OH), 1661, 1517(CONH), 1667(C=O);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.6(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.01(dd, 1H, H-4), 7.34-7.44(m, 3H, ArH), 7.65-7.78 (m, 3H, ArH), 8.56(d, 1H, H-3); MS(m/z, rel. int.): 338(15.5)

**N-(2-Phenoxypropionyl)-5-hydroxyanthranilic acid methyl ester(X)**—수득률: 325 mg(25%), mp: 133.6~134.6°C IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3253(OH), 1655, 1542, 1299(CONH), 1688, 1222(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.7(d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.82(q, 1H), 6.1(s, 1H, OH), 6.95-7.2(m, 4H, ArH), 7.24-7.36(m, 2H, ArH), 7.5(d, 1H, H-6), 8.6(d, 1H, H-6), 8.6(d, 1H, H-3), 11.7(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 315(23.8)

**N-(2-Phenoxypropionyl)-5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester(XI)**—수득률: 390 mg(29%), mp: 124.4~124.8°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3249(OH), 1656, 1542, 1299 (CONH), 1667, 1219(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.35 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.7(d, 3H), 4.35(q, 1H), 5.8(s, 1H, OH), 6.96-7.1(m, 4H, ArH), 7.26-7.37(m, 2H, ArH), 7.54(d, 1H, H-6), 8.65(d, 1H, H-3), 11.76(s, 1H, NH); MS (m/z, rel. int.): 329(39.5)

**N-(2-Phenoxypropionyl)-5-hydroxyanthranilic acid *n*-propyl ester(XII)**—수득률: 1.35 g(79%), mp: 99.0~99.8°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3199(OH), 1656, 1545, 1306 (CONH), 1687, 1217(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.0(t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.7(m, 2H), 4.24(t, 2H), 4.8(q, 1H), 5.65(s,

1H, OH), 6.95-7.1(m, 4H, ArH), 7.23-7.35(m, 2H, ArH), 7.5(d, 1H, H-6), 8.63(d, 1H, H-3), 11.76(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 343(44.2)

**N-(2-Phenoxypropionyl)-5-hydroxyanthrailic acid n-butyl ester(XIII)**—수득률: 1.4 g(80%), 98.5~99°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3199(OH), 1649, 1540, 1303 (CONH), 1693, 1219(ester);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.92 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.44(m, 2H), 1.7(m, 4H), 4.29(t, 2H), 4.8(q, 1H), 5.95(s, 1H, OH), 6.95-7.1(m, 4H, ArH), 7.25-7.35(m, 2H, ArH), 7.5(d, 1H, H-6), 8.6(d, 1H, H-6), 8.6(d, 1H, H-3), 11.76(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 357(37)

**N-(2-Phenoxypropionyl)-5-hydroxyanthranilic acid (XIV)**—화합물(XI) 2 g(6 mmol)을 5% NaOH/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  100 ml에 가하고 실온에서 24시간 교반한 다음, 화합물(IX)의 제조방법과 동일하게 처리하여 합성하였다. 수득률: 870 mg(70%), mp: 189.5~190°C.

IR(KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3259(OH), 1653, 1537(CONH), 1653(C=O);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.67(d, 3H), 4.79(q, 1H), 6.92-7.1(m, 4H, ArH), 7.21-8.3(m, 2H, ArH), 7.56(d, H, H-6), 8.6(d, 1H, H-3), 11.93(s, 1H, NH); MS(m/z, rel. int.): 301(16.3)

## 문 헌

1) Woo, W. S. and Choi, J. S.: A Phenolic Amide and other Constituents of *Melandrium firmum*. *Phyto-*

*chem.*, **26**, 2099 (1987).

- 1a) Woo, W. S. Lee, E. B. Chung, H. S. Cheon, S. A. and Kim, O. G.: Biological activities of melandrin, *Arch. Pharm. Res.* in press (1994).
- 2) Noda, K. Nakagawa, A. Motomura, T. Tsuji, M. Amomo, H. Ide, H.: Japan Patent 79132544: C. A., 92, 110694 m(1980). *Japan Patent* 8076853: C. A., **94**, 174666c (1981).
- 3) 문정술, 이강노, 임중기, 우원식: Melandrin의 합성, *약학회지* **35**, 332 (1991).
- 4) 문정술, 이강노, 임중기, 우원식, 박상우: N-치환 5-Hydroxyanthranilic acid의 합성, *약학회지* **37**, 243 (1993).
- 5) Park, N. S. Kim, H. S. Min, C. H. and Choi, J. K.: Development of Antiinflammatory Agents I. Isoxazole Derivatives. *J. Pharm. Soc. Korea*, **34**(2), 80 (1990).
- 6) Park, N. S. Kim, H. S. Lim, H. J. Jung, Y. S. Choi, J. K. and Ham, W. H.: Development of Antiinflammatory Agents II. Fused Heterocycles. *J. Pharm. Soc. Korea*, **35**, 119 (1991).
- 7) Gund, P. and Shen, T. Y.: A Model for the Prostaglandine Synthetase Cyclooxygenation Site and Its Inhibition by Antiinflammatory Arylacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **29**, 1146 (1977).
- 8) Olson, D. R. Wheeler, W. J. and Wells, J. N.: Rigid Analogs of Indomethacin. *J. Med. Chem.*, **17**, 167 (1984).