

새로운 2-(3-치환)프로피온산 유도체의 합성

정병호* · 엄춘성 · 조원제 · 천승훈

전남대학교 약학대학

(Received April 20, 1999)

Synthesis of Novel 2-(3-substituted)propionic Acid Derivatives

Byung-Ho Chung, Chun-Sung Eam, Won-Jea Cho and Seung-Hoon Cheon

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwang Ju 500-757, Korea

Abstract — Six novel aryl alkanolic acid derivatives as potential nonsteroidal antiinflammatory and analgesic compounds, were prepared through consecutive reactions of Ullman ether synthesis, NaBH₄ reduction, bromination, SN₂ reaction with nitrile and alkaline hydrolysis of the nitrile.

Keywords □ 2-(3-Phenoxyphenyl)propionic acid, antiinflammatory agent, Ullman ether synthesis.

근래 류마치스 관절염치료에 비스테로이드성 소염진통제 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 가 개발되어 많은 관심을 갖게 되었다.^{1,5)} 향후 노인성 인구의 점진적인 증가는 비스테로이드성 소염진통제의 개발 필요성이 더욱 증대되고 있으며, 이에 따라 aryl alkanolic acid 에 속하는 propionic acid 류⁶⁻¹⁰⁾ 의 개발 쪽으로 관심이 증가되고 있다.

1971년 Nickander 등은 이들 계열에 속하는 fenoprofen 을 포함한 phenoxy phenyl propionic acid 류를 합성하고 이에 대한 약물의 구조활성 관계를 보고 하였으나,^{11,12)} aryl phenoxy group 의 phenyl ring 에 치환기가 있는 유도체 및 phenoxy ring 을 다양한 heterocyclic ring 등으로 치환시킨 화합물에 대한 연구는 아직 보고되어 있지 않다. 따라서 propionic acid 류의 소염작용이 기대되는 새로운 2-(3-치환)propionic acid 계열의 화합물을 합성하였다.

실험방법

시약은 Aldrich사의 것을 사용하였고 그 외 합성에

필요한 시약은 일급시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 783 IR 분광광도계를 사용하여 측정하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS 를 내부 표준물질로 하여 Bruker 80SY FT-NMR을 사용하여 측정하였다. 용점측정은 Gallenkamp melting point apparatus를 이용하여 측정하였고 온도 보정은 하지 않았다. Mass 스펙트럼은 Shimadzu GCMS-QP 200을 이용하여 측정하였다. 화합물의 분리는 silicagel(70~230 mesh)을 충전한 MPLC(YFLC 5404-FC) 를 사용하였다.

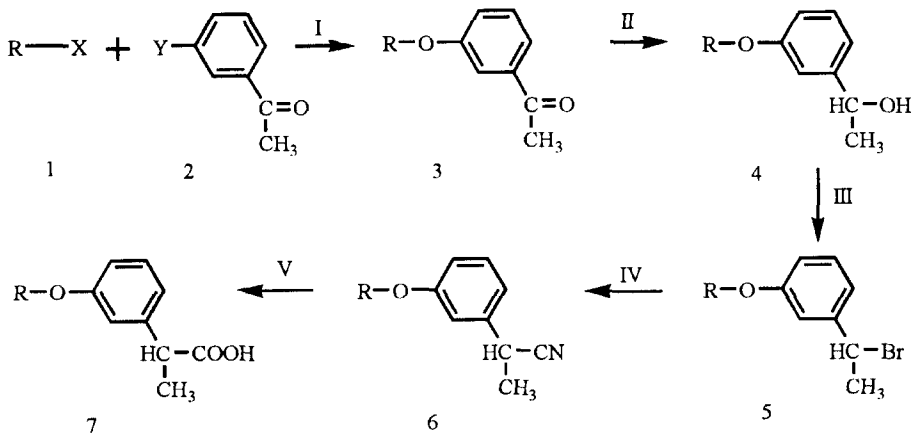
3-(4-Ethylphenoxy)acetophenone(3a)의 합성

Marshall 등의 방법¹¹⁾에 준하여 4-ethylphenol(1a) 8.54 g(70 mmol) 과 3-bromoacetophenone(2a) 13.93 g(70 mmol) 을 혼합시키고, 무수 K₂CO₃ 11.04 g(80 mmol)과 구리가루 1.92 g(30 mmol)을 가한 후 150°C 에서 24시간 교반하였다. 실온으로 냉각후 CHCl₃으로 추출하여 여과하고 여액을 5% HCl 수용액(2×20 ml), 5% NaOH 수용액(2×20 ml) 및 증류수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음 감압증류하여 용매를 제거하고 잔류물질을 column chromatography(벤젠)로 정제하여 흑갈색유상물질을 얻었다.

수득율 : 5.78 g(34.4%)

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 062-530-2921 (팩스) 062-530-2949



R : 3a-7a = 4-ethylphenyl I : anhydrous K₂CO₃, Cu dust, 140~150°C
 3b-7b = 4-isopropylphenyl II : NaBH₄, ice-acetone bath 0~5°C
 3c-7c = 4-*t*-butylphenyl III : ice bath, PBr₃
 3d-7d = 2-methoxyphenyl IV : NaCN, DMSO, 실온~70°C
 3e-7e = 3,4-dimethylphenyl V : 10% aqueous NaOH, 90°C
 3f-7f = 3,5-dimethylphenyl
 X = OH, Y = Br : 1a, 1b, 1c, 1e 및 1f
 X = Br, Y = OH : 1d

Scheme 1 - Synthesis of 2-(3-phenoxyphenyl)propionic acid derivatives.

IR(neat) cm⁻¹: 1690(C=O), 1270(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.22(3H, t, J=7.2Hz, CH₂CH₃), 2.55(3H, s, COCH₃), 2.64(2H, q, J=7.2 Hz, CH₂-CH₃), 6.92~7.64(8H, m, arom.)

3-(4-Isopropylphenoxy)acetophenone(3b)의 합성

4-Isopropylphenol(1b) 9.53 g(70 mmol) 과 3-bromoacetophenone(2a) 13.93 g(70 mmol) 을 혼합시킨 후, 3a 제조과정과 같이 한 후 column chromatography(CHCl₃: Hexane=2:1)로 정제하여 적색유상물질을 얻었다.

수득율 : 6.93 g(38.9%)

IR(neat) cm⁻¹: 1690(C=O), 1270(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.23(6H, d, J=6.4Hz, CH(CH₃)₂), 2.51(3H, s, COCH₃), 2.84(1H, q, J=7.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.92~7.64(8H, m, arom.)

3-(4-*t*-Butylphenoxy)acetophenone(3c)의 합성

4-*t*-Butylphenol(1c) 10.52 g(70 mmol) 과 3-bromoacetophenone(2a) 13.93 g(70 mmol) 을 혼합시킨 후, 3a 제조방법으로 적색유상물질을 얻었다.

수득율 : 6.93g(38.9%)

IR(neat) cm⁻¹: 1690(C=O), 1270(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.25(9H, s, C(CH₃)₃), 2.50(3H, s, COCH₃), 6.80~7.90(8H, m, arom.)

3-(2-Methoxyphenoxy)acetophenone(3d)의 합성

2-Methoxyphenylbromide(1d) 26.28 g (140 mmol) 과 3-hydroxyacetophenone(2b) 13.93 g (70 mmol)을 혼합시킨 후, 3a 제조과정과 같이 하고 column chromatography(CHCl₃)로 정제한 후 CHCl₃로 재결정하여 무색결정을 얻었다.

수득율 : 3.85 g(22.7%)

IR(KBr) cm⁻¹: 1690(C=O), 1270(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.50(3H, s, COCH₃), 3.74(3H, s, OCH₃), 6.68~7.56(8H, m, arom.)

3-(3,4-Dimethylphenoxy)acetophenone(3e)의 합성

3,4-Dimethylphenol(1e) 11.04 g(90 mmol) 과 3-bromoacetophenone(2a) 17.91 g(90 mmol) 을 혼합시킨 후, 3a 제조방법으로 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 9.41 g(43.5%)

IR(neat) cm^{-1} : 1690(C=O), 1270(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.20(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.55(3H, s, COCH_3), 6.70~7.70(7H, m, arom.)

3-(3,5-Dimethylphenoxy)acetophenone(3f)의 합성

3,5-Dimethylphenol(1f) 8.55 g(70 mmol) 과 3-bromoacetophenone(2a) 13.93 g(70 mmol) 을 혼합시킨 후, 3a 제조과정과 같이 한 후 column chromatography(Hexane : CHCl_3 =1:3)로 정제하여 황적색 유상 물질을 얻었다.

수득율 : 7.55g(44.5%)

IR(neat) cm^{-1} : 1690(C=O), 1270(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.30(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.60(3H, s, COCH_3), 6.65~7.75(7H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-ethylphenoxy)benzyl alcohol(4a)의 합성

화합물(3a) 3.99 g(16.62 mmol) 을 무수 메탄올 30 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath($0 \sim 5^\circ\text{C}$)상에서 교반하면서 NaBH_4 0.628 g(16.62 mmol)을 서서히 가하고, 실온에서 24시간 교반시켰다. 반응물에 냉수 20 ml을 가하고 에테르(2×20 ml)로 추출한 다음, 수층은 다시 6N-HCl로 산성화하여 에테르(2×20 ml)로 추출한다. 에테르층을 모아 포화식염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압농축하여 column chromatography(Benzene)로 정제하여 황적색 유상 물질을 얻었다.

수득율 : 3.56 g(81.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 3340(OH), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.64(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2CH_3), 4.81(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.83~7.34(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-isopropylphenoxy)benzyl alcohol(4b)의 합성

화합물(3b) 5.46 g(21.49 mmol) 을 무수 메탄올 30 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath($0 \sim 5^\circ\text{C}$)상에서 교반하면서 NaBH_4 0.81 g(21.49 mmol)을 서서히 가하고, 실온에서 24시간 교반시킨 후, 4a의 제조과정과 같이 하고 column chromatography(CHCl_3 :Hexane=2:1)로 정제하여 적색 유상 물질을 얻었다.

수득율 : 5.24g(95.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 3340(OH), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.21(6H, t, $J=6.4\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.86(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.82(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.71(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.83~7.45(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-*t*-butylphenoxy)benzyl alcohol(4c)의 합성

화합물(3c) 2.68 g(10 mmol)을 무수 메탄올 30 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath($0 \sim 5^\circ\text{C}$)상에서 교반하면서 NaBH_4 0.337 g(10 mmol)을 서서히 가하고, 실온에서 39시간 교반시킨 후, 4a의 제조 방법으로 황적색 유상 물질을 얻었다.

수득율 : 2.10 g(77.7%)

IR(neat) cm^{-1} : 3360(OH), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.34(9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 4.89(1H, q, $J=5.6\text{Hz}$, CHCH_3), 6.80~7.58(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(2-methoxyphenoxy)benzyl alcohol(4d)의 합성

화합물(3d) 1.21 g(5 mmol)을 무수 메탄올 20 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath($0 \sim 5^\circ\text{C}$)상에서 교반하면서 NaBH_4 0.19 g(5 mmol)을 서서히 가하고, 70°C 에서 14시간 환류시킨 후, 4a의 제조방법으로 무색 유상 물질을 얻었다.

수득율 : 1.17 g(95.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 3400(OH), 1270(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.40(3H, s, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 3.78(3H, s, OCH_3), 4.79(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.74~7.22(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(3,4-dimethylphenoxy)benzyl alcohol(4e)의 합성

화합물(3e) 6.40 g(26.6 mmol)을 무수 메탄올 50 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath($0 \sim 5^\circ\text{C}$)상에서 교반하면서 NaBH_4 1.00g(26.6mmol)을 서서히 가하고, 실온에서 4시간 교반시킨 후, 4a의 제조방법으로 황적색 유상 물질을 얻었다.

수득율 : 5.60 g(86.8%)

IR(neat) cm^{-1} : 3350(OH), 1245(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.45(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 1.82(1H, s, CHOH), 2.20(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 4.73(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.80~7.50(7H, m, arom.)

α -Methyl-3-(3,5-dimethylphenoxy)benzyl alcohol (4f)의 합성

화합물(3f) 2.40 g(10 mmol)을 무수 메탄올 30 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath(0~5°C)상에서 교반하면서 NaBH_4 0.37 g(10 mmol)을 서서히 가하고, 실온에서 2시간 교반시킨 후, 4a의 제조방법으로 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.25 g(92.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 3340(OH), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.48(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.30(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 4.81(1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$, CHCH_3), 6.65~7.41(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-ethylphenoxy)benzyl bromide (5a)의 합성

화합물(4a) 5.28 g(20mmol)을 무수 CCl_4 20 ml에 가하고 ice-bath 상에서 교반하면서 PBr_3 5.93 g(20 mmol)을 서서히 적하한 후, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응물을 냉수 20 ml에 추가하고 CCl_4 층을 분리한 후, 수층은 다시 $\text{CCl}_4(2 \times 20\text{ ml})$ 로 추출하였다. CCl_4 층을 모두 합쳐 증류수로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 column chromatography(benzene)로 정제하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 5.44 g(89.1%)

IR(neat) cm^{-1} : 1250(Ar-O-Ar) 700(CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.21(3H, t, $J=8.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.01(3H, d, $J=8.0\text{Hz}$, CHCH_3), 2.64(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2CH_3), 5.24(1H, q, $J=6.4\text{Hz}$, CHCH_3), 6.79~7.40(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-isopropylphenoxy)benzyl bromide (5b)의 합성

화합물(4b) 2.56 g(10 mmol)을 무수 CCl_4 10 ml에 가하고 ice-bath 상에서 교반하면서, PBr_3 2.96 g(10 mmol)을 무수 CCl_4 2 ml에 희석시켜 서서히 적하하고 실온에서 6시간 교반한 후, 5a 제조방법으로 column chromatography(CHCl_3 : Hexane=2:1)로 정

제하여 적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.45 g(76.8%)

IR(neat) cm^{-1} : 1250(Ar-O-Ar) 700(CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23(6H, d, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.98(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.85(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.14(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.80~7.62(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-*t*-butylphenoxy)benzyl bromide (5c)의 합성

화합물(4c) 11.18 g(41.4 mmol)을 무수 CCl_4 40 ml에 가하고 ice-bath 상에서 교반하면서, PBr_3 12.25 g(41.4 mmol)을 무수 CCl_4 2 ml에 희석시켜 서서히 적하하고 실온에서 3시간 교반한 후, 5a 제조방법으로 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 12.55 g(91.0%)

IR(neat) cm^{-1} : 1250(Ar-O-Ar) 700(CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.35(9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.98(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$, CHCH_3), 5.17(1H, q, $J=5.6\text{ Hz}$, CHCH_3), 6.82~7.60(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(2-methoxyphenoxy)benzyl bromide (5d)의 합성

화합물(4d) 2.26 g(9.26 mmol)을 무수 CCl_4 10 ml에 가하고 ice-bath 상에서 교반하면서, PBr_3 2.75 g(10.18 mmol)을 무수 CCl_4 2 ml에 희석시켜 서서히 적하하고 실온에서 18시간 교반한 후, 5a 제조방법으로 미황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.68 g(94.3%)

IR(neat) cm^{-1} : 1260(Ar-O-Ar) 700(CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.97(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 3.83(3H, s, OCH_3), 5.14(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.79~7.26(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(3,4-dimethylphenoxy)benzyl bromide(5e)의 합성

화합물(4e) 1.79 g(7.38 mmol)을 무수 CCl_4 20 ml에 가하고 ice-bath 상에서 교반하면서, PBr_3 2.04 g(7.38 mmol)을 무수 CCl_4 2 ml에 희석시켜 서서히 적하하고 실온에서 15시간 교반한 후, 5a 제조방법으로 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 1.87 g(83.1%)

IR(neat) cm^{-1} : 1260(Ar-O-Ar) 700(CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.95(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$, CHCH_3), 2.25(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 5.15(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.70~7.40(7H, m, arom.)

α -Methyl-3-(3,5-dimethylphenoxy)benzyl bromide(5f)의 합성

화합물(4f) 4.48 g(20 mmol)을 무수 CCl_4 20 ml에 용해시키고 ice-bath 상에서 교반하면서, PBr_3 5.92 g(20 mmol)을 무수 CCl_4 10 ml에 희석시켜 서서히 적하하고 실온에서 3시간 교반한 후, 5a 제조방법으로 미황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 5.38 g(88.1%)

IR(neat) cm^{-1} : 1250(Ar-O-Ar) 700(CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.98(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$, CHCH_3), 2.27(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 5.10(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.63~7.35(7H, m, arom.)

2-[3-(4-Ethylphenoxy)phenyl]propionitrile(6a)의 합성

NaCN 0.87 g(17.8 mmol)을 무수 DMSO 20 ml에 가하여 녹이고, 화합물(5a) 5.44 g(17.8 mmol)을 무수 DMSO 20 ml에 용해시켜 서서히 가하고 실온에서 16시간 교반하였다. 반응물을 냉수 20 ml에 추가하고 ethyl acetate($2 \times 30\text{ ml}$)로 추출하고 포화식염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음 column chromatography(benzene)로 정제하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 2.86 g(59.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 2240(CN), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2CH_3), 1.63(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.66(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3.86(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.62~7.60(8H, m, arom.)

2-[3-(4-Isopropylphenoxy)phenyl]propionitrile(6b)의 합성

NaCN 0.73 g(15 mmol)을 무수 DMSO 20 ml에 가하여 녹이고 화합물(5b) 4.78 g(15 mmol)을 무수 DMSO 30 ml에 용해시켜 서서히 가하고 50°C에서 3시간 반응시켜 6a 제조방법으로 황색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 2.26 g(56.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 2240(CN), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25(6H, d, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.62(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.87(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.84(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.87~7.56(8H, m, arom.)

2-[3-(4-t-Butylphenoxy)phenyl]propionitrile(6c)의 합성

NaCN 1.73 g(35.43 mmol)을 무수 DMSO 30 ml에 가하여 녹이고 화합물(5c) 11.80 g(35.43 mmol)을 무수 DMSO 30 ml에 용해시켜 서서히 가하고 50°C에서 24시간 반응시켜 6a 제조방법으로 황색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 6.81g(68.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 2240(CN), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.31(9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.61(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 3.82(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.73~7.58(8H, m, arom.)

2-[3-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]propionitrile(6d)의 합성

NaCN 0.49 g(10 mmol)을 무수 DMSO 20 ml에 가하여 녹이고 화합물(5d) 3.07 g(10 mmol)을 무수 DMSO 10 ml에 용해시켜 서서히 가하고 65°C에서 22시간 반응시켜 6a 제조방법으로 황색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 1.55 g(61.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 2240(CN), 1260(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.59(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 3.81(3H, s, OCH_3), 4.00(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.74~7.56(8H, m, arom.)

2-[3-(3,4-Dimethylphenoxy)phenyl]propionitrile(6e)의 합성

NaCN 0.19 g(3.92 mmol)을 무수 DMSO 20 ml에 가하여 녹이고 화합물(5e) 1.20 g(3.92 mmol)을 무수 DMSO 30 ml에 용해시켜 서서히 가하고 70°C에서 8시간 반응시켜 6a 제조방법으로 황적색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 0.42g(42.5%)

IR(neat) cm^{-1} : 2250(CN), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.60(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3),

2.25(6H, s, 2 × CH₃), 3.90(1H, q, J=7.2Hz, CHCH₃), 6.70~7.50(7H, m, arom.)

2-[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl]propionitrile (6f)의 합성

NaCN 0.80 g(16.4 mmol)을 무수 DMSO 20 ml에 가하여 녹이고 화합물(5f) 5.01 g(16.4 mmol)을 무수 DMSO 30 ml에 용해시켜 서서히 가하고 65°C에서 96시간 반응시켜 6a 제조방법으로 황적색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 2.19 g(53.1%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2240(CN), 1250(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.60(3H, d, J=7.2Hz, CHCH₃), 2.28(6H, s, 2 × CH₃), 3.83(1H, q, J=7.2Hz, CHCH₃), 6.63~7.41(7H, m, arom.)

2-[3-(4-Ethylphenoxy)phenyl]propionic acid(7a)의 합성

화합물(6a) 2.51 g(10 mmol)을 에탄올 20 ml에 용해하고 10% NaOH 30 ml을 가한 후 90°C에서 24시간 환류시켰다. 반응물을 냉각시킨 후, 냉수 20 ml에 추가하고 benzene(2 × 20 ml)으로 추출하고 수층은 HCl로 산성(pH 5)으로하여 benzene(2 × 20 ml)으로 추출하였다. Benzene 추출액을 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 column chromatography(Benzene)로 정제하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 2.67 g(98.8%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2980(COOH), 1250(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.21(3H, t, J=7.2Hz, CH₂CH₃), 2.62(3H, d, J=7.2Hz, CHCH₃), 2.75(2H, q, J=7.2Hz, CH₂CH₃), 3.49(1H, q, J=7.2Hz, CHCH₃), 6.66~7.52(8H, m, arom.)

MS : m/z 270(M⁺)

2-[3-(4-Isopropylphenoxy)phenyl]propionic acid (7b)의 합성

화합물(6b) 1.64 g(6.18 mmol)을 에탄올 20 ml에 용해하고 10% NaOH 40 ml을 가하고 실온에서 1시간 교반한 다음 90°C에서 9시간 환류시켰다. 반응물을 7a 제조방법으로 황갈색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 0.95 g(54.2%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2980(COOH), 1250(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.27(6H, d, J=5.6Hz, CH(CH₃)₂), 1.47(3H, d, J=6.4Hz, CHCH₃), 2.84(1H, q, J=7.2Hz, CH(CH₃)₂), 3.64(1H, q, J=7.2Hz, CHCH₃), 6.77~7.49(8H, m, arom.), 10.94(1H, s, COOH)

MS : m/z 284(M⁺), 269

2-[3-(4-*t*-Butylphenoxy)phenyl]propionic acid (7c)의 합성

화합물(6c) 3.10 g(11.11 mmol)을 에탄올 20 ml에 용해하고 10% NaOH 40 ml을 가하고 90°C에서 13시간 환류시킨 후 7a 제조방법으로 황색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 2.86 g(86.4%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2980(COOH), 1250(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.32(9H, s, C(CH₃)₃), 1.48(3H, d, J=7.2Hz, CHCH₃), 3.70(1H, q, J=7.2Hz, CHCH₃), 6.83~7.47(8H, m, arom.)

MS : m/z 298(M⁺), 283

2-[3-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]propionic acid (7d)의 합성

화합물(6d) 2.53 g(10 mmol)을 에탄올 20 ml에 용해하고 10% NaOH 30 ml을 가하고 90°C에서 13시간 환류시킨 후 7a의 제조과정과 같이한 후 column chromatography(1차 CH₂Cl₂, 2차 CH₃OH)로 정제하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 2.47 g(90.8%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2980(COOH), 1260(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.36(3H, d, J=7.2Hz, CHCH₃), 3.55(3H, s, OCH₃), 3.75(1H, q, J=7.2Hz, CHCH₃), 6.60~7.60(8H, m, arom.)

MS : m/z 272(M⁺)

2-[3-(3,4-Dimethylphenoxy)phenyl]propionic acid (7e)의 합성

화합물(6e) 0.73 g(2.90 mmol)을 에탄올 10 ml에 용해하고 10% NaOH 10 ml을 가하고 90°C에서 47시간 환류시킨 후 7a의 제조과정과 같이한 후 column chromatography(CHCl₃)로 정제하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 0.56 g(70.1%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2980(COOH), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.50(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.26(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 3.75(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.80~7.35(7H, m, arom.)

MS: m/z 270(M^+), 226

2-[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl]propionic acid (7f)의 합성

화합물(6f) 2.99 g(2.91mmol)을 에탄올 10 ml에 용해하고 10% NaOH 40 ml를 가하고 90°C에서 47시간 환류시킨 후 7a의 제조과정과 동일한 후 column chromatography(Benzene : $\text{CH}_3\text{OH}=9:1$)로 정제하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 2.71 g(84.4%)

IR(neat) cm^{-1} : 2980(COOH), 1250(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.47(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 2.26(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 3.68(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$, CHCH_3), 6.62~7.34(7H, m, arom.)

MS: m/z 270(M^+), 226

결과 및 고찰

Aryl alcohol 및 halide 와 3-hydroxy 및 3-bromoacetophenone을 Ullman ether 합성법에 따라 K_2CO_3 와 구리가루 존재하에 반응시켜 arylacetophenone류(3a, 3b, 3c, 3d, 3e 및 3f)를 얻었다. 2-Methoxyphenylbromide(1d)와 3-hydroxyacetophenone(2b)과의 반응 생성물(3d)은 4-, 3,5-alkyl 치환 phenol(1a, 1b, 1c, 1e 및 1f)과 3-bromoacetophenone(2a)의 반응 생성물(3a, 3b, 3c, 3e 및 3f)에 비해 수율이 낮았는데 이는 반응물 1d의 입체장애 및 2b의 반응도에 기인한 것으로 보인다. IR 스펙트럼에서 aryl ether 형성으로 인한 C-O-C의 강한 흡수대가 1250 cm^{-1} 부근에서 나타났고, NMR 스펙트럼에서 3-hydroxyacetophenone에서 나타났던 6.23 ppm의 OH 피이크는 사라졌다. Arylacetophenone의 carbonyl 기는 NaBH_4 로 쉽게 환원시킬 수 있으며 생성된 arylbenzyl alcohol(4a, 4b, 4c, 4d, 4e 및 4f)은 IR 스펙트럼에서 carbonyl기의 소실과 함께 OH 기를 3400 cm^{-1} 부근에서 확인할 수 있었다. NMR 스펙트럼에서 Ar-CH(OH)- CH_3 의 -CH-에 해당하는 피이크가 4.71~4.81 ppm에서 4중선으로 나타났다. Arylbenzyl alcohol에 PBr_3 를 처리하여 얻은 α -methyl arylbenzyl bromide(5a, 5b, 5c, 5d, 5e 및 5f)에서

IR 스펙트럼의 경우 OH에서 기인했던 $3350 \sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ 피이크가 소실되었고, NMR 스펙트럼에서도 OH 피이크의 소실 및 -CH-의 피이크가 저자장쪽으로 화학적 이동을 하여 4중선으로 나타났다. α -Methyl arylbenzyl bromide의 nitrile 치환반응은 극성용매하에서 NaCN으로 치환반응이 간편하게 이루어지는데 반응온도가 상승(70°C이상)되면 수득율이 현저히 감소된다. 생성된 arylpropionitrile(6a, 6b, 6c, 6d, 6e 및 6f)은 IR 스펙트럼에서 CN의 피이크를 2240 cm^{-1} 부근에서 확인하였으며, NMR 스펙트럼에서는 -CH(CN)- CH_3 의 -CH-가 nitrile로 인해 고자장인 3.85 ppm 부근으로 화학적 이동이 되어 나타났다. Aryl propionic acid(7a, 7b, 7c, 7d, 7e 및 7f)는 arylpropionitrile류를 알카리 가수분해하여 얻었으며 IR 스펙트럼에서 CN의 특징적인 피이크(2240 cm^{-1})는 사라지고 1700 cm^{-1} 부근에서 CO의 피이크를 볼 수 있었다. NMR 스펙트럼에서 -CH(CH_3)COOH의 -CH-에 해당하는 피이크는 3.70 ppm으로 화학적 이동이 되어 나타났으며 10.94 ppm(7b)에서 COOH의 양성자 피이크를 확인하였다.

결 론

다양한 치환기를 갖고 있는 phenol류 또는 aryl halide와 3-bromo 또는 3-hydroxy acetophenone으로부터 2-(3-치환-phenoxyphenyl) propionic acid 유도체인 2-[3-(4-ethylphenoxy)phenyl]propionic acid, 2-[3-(4-isopropylphenoxy)phenyl]propionic acid, 2-[3-(4-*t*-butylphenoxy)phenyl]propionic acid, 2-[3-(2-methoxyphenoxy)phenyl]propionic acid, 2-[3-(3,4-dimethylphenoxy)phenyl]propionic acid 및 2-[3-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl] propionic acid 6종을 새로 합성하였다.

감사의 말씀

본 연구는 1997년도 전남대학교 학술연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Scherrer, R. A. and Whitehouse, M. W.: *Anti-inflammatory Agents*, Vol. 1, Academic Press,

- London, 1st. ed. (1974).
- 2) Ogawa, N., Yoshida, T., Makino, E., Koshinaka, E., Kato H. and Ito, Y. : Synthesis and antiinflammatory activity of (2-pyrimidinylamino)phenylacetic acid derivatives. *Yakugaku Zasshi*, **107**, 111 (1987).
 - 3) Wiholm B. E., Spontaneous report systems : Benefits and Pitfalls when Interpret safety data of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Birkhauser Verlag Basel. 1 (1992).
 - 4) Buchanan W. W. and Kean W. F. : Current Non-steroidal Antiinflammatory Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis, with Emphasis on Use in the Elderly, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*, Marcel Dekker, 9 (1987).
 - 5) Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. : *Pharmacology*, Churchill living-stone Third edition 251 (1996).
 - 6) Lombardino, J. G. : *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, John Wiley & Sons, New York, 1st. ed. (1985).
 - 7) Hino, K., Nakamura, H., Nagai, Y., Uno, H. and Nishimura, H. : Nonsteroidal antiinflammatory agents. 2. [(Heteroaryl amino)phenyl]alkanoic Acids. *J. Med. Chem.*, **26**, 226 (1983).
 - 8) Kurdwski M. Reactionsto. A. : *Non-steroidal Anti-inflammatory drugs : Clinical pharmacoepidemiology*. Birkhauser Verlag Basel, 5 (1992)
 - 9) 崔洪大, Ibuprofen 의 합성, *藥學會誌*, **32**, 5, 340 (1988).
 - 10) 장지향, 김 욱, 최보길, 정병호, 2-(3-페녹시페닐) 프로피온산 유도체의 합성, *약학회지*, **36**, 4, (1992).
 - 11) Nickander, R., Marshall, W., Emmerson, J. L., Todd, G. C., McMahon, R. and Culp, H. W. : Fenoprofen in Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances, American Pharmaceutical Association, 183 (1977).
 - 12) Marshall, W. S. : *United State Patent*, **4**, 145, 557 (1979).