

광학활성 제초제 fenoxaprop-p-ethyl [ethyl (*R*)-2-{4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenoxy} propionate]의 새로운 합성법

류성곤 · 정근희* · 고영관 · 장해성 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 김대환

한국화학연구원 생물화학연구부

요약 : 화분과 제초제의 대표적인 화합물인 광학활성 fenoxaprop-p-ethyl[ethyl (*R*)-2-{4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenoxy}propionate]을 4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenol과 ethyl (*S*)-O-(*p*-toluenesulfonyl)lactate의 치환반응(Walden Inversion)을 이용하여 90%의 수율(광학활성순도 : 99.9% 이상)로 얻었다. 4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenol은 기초적인 원료인 아미노페놀, 우레아, 클로린, 유황 등을 자일렌, 메탄올, 디클로로에탄 등의 용매를 사용하여 6 단계의 반응을 거쳐 70%의 수율로 합성하였다.(2004년 1월 2일 접수, 2004년 3월 24일 수리)

Key words : fenoxaprop-p-ethyl, ethyl (*S*)-O-(*p*-toluenesulfonyl)lactate, 2,6-dichloro-1,3-benzoxazole, (6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenol, herbicide.

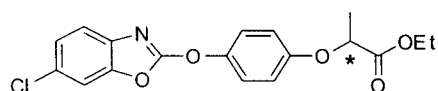
서 론

Fenoxaprop-p-ethyl(**1**)은 aryloxyphenoxypropionate 계열의 대표적인 화분과 제초제(Eto, 1985; Worthing, 1991)이며, (주)동부한농에서 개발중인 새로운 제초제, metamifop(**2**, Kim 등, 2000)의 전구물질로 이용될 수 있다. 이 화합물은 부제탄소가 하나 있는 광학 이성체 화합물로서 (*R*)-이성체가 강력한 제초 활성을 갖는 것으로 잘 알려져 있다(Eto, 1985).

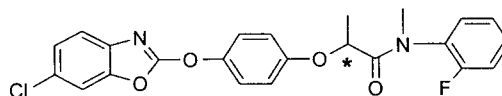
그러나 순수한 광학 이성체를 합성하기는 매우 어려워서 많은 연구자들이 노력을 기울여 왔으나 성공적인 경우는 매우 드물다(Nestler 등, 1985; Nestler 등,

1993). 특히, 지금까지는 순수한 광학활성 fenoxaprop-p-ethyl을 합성하기 위해서 효소반응으로 얻어지는 고가의 (*R*)-(*p*-hydroxyphenoxy)propionic acid(**3**, DHPPA)를 이용해야만 했다(Matsumoto 등, 1986; Cobbs 등, 1990; Dingler 등, 1996).

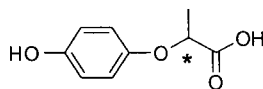
본 논문에서는 metamifop의 공업적 합성법 개발을 위하여 기본적인 원료인 aminophenol, urea, chlorine, sulfur, hydroquinone, tosyl chloride 및 ethyl (*S*)-lactate를 사용하여 통상적인 화학반응으로 다음 반응식(그림 1)과 같이 순수한 fenoxaprop-p-ethyl에 대한 8단계의 실용적인 합성법 연구 결과를 보고한다.



1 Fenoxaprop-p-ethyl
(*R*-form)

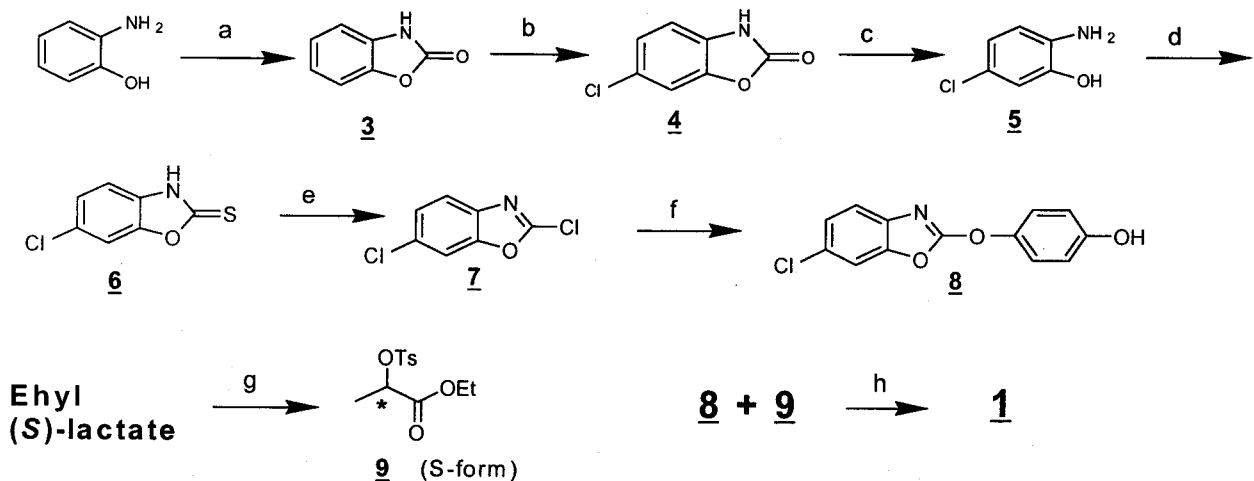


2 Metamifop
(*R*-form)



3 DHPPA
(*R*-form)

*연락처자



a) urea, xylene, reflux, 5hrs; b) Cl₂, methanol, -20 ~ -10°C, 2hrs; c) 4eq NaOH, H₂O, reflux, 5hrs; d) S, MC, K₂CO₃, KI, IPA, 5hrs; e) Cl₂, DCE, 2hrs; f) 2eq hydroquinone, xylene, TEA.HCl, reflux, 5hrs; g) tosylchloride, TEA, DCE, 50 °C; h) K₂CO₃, cyclohexane or xylene, 80°C, 16hrs

Fig. 1 Synthetic scheme of fenoxaprop-p-ethyl.

실험방법

수소핵자기 공명 스펙트럼(¹H-NMR)은 Varian Gemini 200 (200MHz), 핵자기 공명 분광기를 사용하여 얻었으며 tetramethylsilane을 내부표준물질로 사용하여 δ 값으로 표시 하였다. 녹는점(mp)은 Electrothermal melting Point Apparatus를 사용하여 얻었으며, 적외선 흡수 스펙트럼(IR)은 Shimadzu IR-435 적외선 분광계에 의하여 얻었다. Mass 스펙트럼(MS)은 Shimadzu GC/MSQP 1000을 사용하여 70 eV하에서 m/z 값으로 기록하였다. 화합물의 순도는 HPLC(Solvent Delivery Pump: Young-Lin M925; UV Detector: GILSON; C18(25 cm x 4.6 mm LD) column을 이용하여 나타난 넓이 비율을 그대로 사용하였으며, Optical purity는 REGIS PIKLE COVALENT (R,R)Whelk-O 1(25cm×4.6mm LD) column으로 racemate 화합물과 비교하여 측정하였다. 그리고 preparative TLC는 Kieselgel 60F 254 silicagel을 사용하였으며 컬럼 크로마토그래피와 flash 컬럼 크로마토그래피는 Silicagel 60(Merck, 70-239 mesh, 230-400 mesh)를 사용하였다. 실험 시약은 Aldrich Chemical Co. 등에서 판매되는 시약을 사용하였으며, 정제가 필요한 경우에는 알려진 방법으로 정제하여 사용하였다.

Benzoxazolone : Mechanical stirrer와 reflux condenser

가 장치된 100 mL 플라스크에 10.9 g(0.1 mole) 2-aminophenol, 6.3 g(0.105 mole) urea 및 40 mL xylene을 넣은 다음 잘 교반하여 주면서 5시간 동안 가열 환류한다. 잘 저으면서 용액을 약 10도로 냉각한 후 여과하여 고체를 분리하고 건조하여 135 g(수율: 100.0%)의 생성물을 얻었다.

mp : 135~137°C(observed); ¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ7.20-7.60(m, 4H), 8.5(bs, 1H); MS(70 eV) m/z 135(M+), 107, 91

6-Chlorobenzoxazolone : 1 L 3-neck 플라스크에 가스 주입장치를 부착하고 benzoxazolone 13.5 g(0.1 mole)을 메탄올 200 mL에 녹이고 -20°C로 냉각한 후 잘 교반하면서 8.0 g의 염소가스(Cl₂)를 1시간 동안에 주입하면 반응이 진행되면서 고체가 생긴다. 반응이 완결되면 -20~-10°C를 유지하면서 150 mL의 물을 가하고, 여분의 염소가스와 메탄올을 감압 증류한 후, 여과하여 목적 화합물 16.5 g(수율: 97.0%, 순도: 98.0%)을 얻었다.

mp : 192~194°C(observed); ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ6.99-7.26(m, 3H), 9.03(bs, 1H); IR(KBr, cm⁻¹) 3209(m), 3083(w), 1729(s), 1479(m), 1391(w), 1293(w), 1264(w), 1241(w); MS(70 eV) m/z 171(M+), 169, 143, 141, 91.

2-Amino-5-chlorophenol : Reflux condenser가 장치된

100 mL 플라스크에 50 mL의 물, 16 g(4eq, 0.4mole) NaOH 및 17 g(0.1mole) 6-chlorobenzoxazolone을 넣고 5시간 동안 가열 환류한다. 반응액이 갈색을 띠며, 반응의 완결은 HPLC로 확인하고 반응물을 상온(20도)으로 냉각한다. 반응물을 교반하면서 진한 염산을 사용하여 pH 7로 중화한 후 여과하고, 1L의 물로 2회 세척한 후 완전 건조하여 14.3 g(수율: 99.9%)의 생성물을 고체로 얻었다.

mp : 147~149°C; ¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 6.98(m, 2H), 7.07(m, 1H), 6.50(bs, 1H), 5.25(bs, 1H); MS(70 eV) m/z 145(M⁺), 143, 110, 109, 91

6-Chloro-2-mercaptobenzoxazole : 250 mL 플라스크에서 14.4 g(0.1 mole) 5-chloroaminophenol, 6.7 g(0.21 mole) 유허, 10.2 g(0.12 mole) 디클로로메탄, 27.7 g(0.20 mole) 탄산칼륨, 0.5 g(3 mmole) 요드화카리를 100 mL 이소프로판올에 녹이고 5시간동안 가열환류하여 반응이 완결되면 냉각한다. 100 mL 물을 가하고 묽은황산으로 산성(pH 4~5)으로 만들고, 이소프로판올을 감압 증류하면 고체가 생긴다. 여과하여 목적화합물 18.5 g(수율: 99.0%, 순도: 98.0%)을 얻었다.

mp : 222~223°C(observed); R_f=0.70(EA:Hx=1:2); ¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 7.07~7.31(m, 3H), 13.6(br, 1H); IR(KBr, cm⁻¹) 3175(w), 3066(m), 3083(w), 1495(s), 1410(s), 1194(s), 1141(m), 1107(w); MS(70eV) m/z 187(M⁺), 185, 156, 125, 113, 98

2,6-Dichlorobenzoxazole : 500 mL 3-neck 플라스크에 가스 주입장치를 부착하고 18.5 g(0.1 mole) 6-chloro-2-mercaptobenzoxazole을 200 mL DCE에 녹이고 염소 gas를 30~40도에서 천천히 주입한다. 반응이 완료된 후 아스피레이터에서(60 mmHg) 증류하여 용매와 SCl₂를 회수한다. 계속하여 남은 잔사를 진공증류(5 mmHg: 70~80°C)하여 15.8 g(수율 : 85.0%)의 생성물을 얻었다.

mp : 48~49 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 7.27-7.61(m, 3H); MS(70eV) m/z 189(M⁺), 187, 171, 169, 125, 113, 98, 78

(6-Chloro-2-benzoxazolyl)phenol : Mechanical stirrer와 reflux condenser가 장치된 1 L 3-neck 플라스크에 58 g(0.53 mole) hydroquinone, TEA.HCl(1.0 g) 및 50 g(0.27 mole) 2,6-dichlorobenzoxazole을 300 mL 자일렌에 넣고 잘 교반하면서 5시간동안 가열 환류하여 반응을 완결 시켰다.

반응물을 상온으로 냉각한 후 고체를 여과하여 분리하고 건조한 후 50도의 물 1 L에서 30분 동안 교반하고 여과하여 64 g(수율: 92.0%)의 생성물을 얻었다. (hydroquinone이 녹아 있는 물층은 농축하여 재 사용한다)

mp : 183~184°C; ¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 6.21(b, 1H), 6.78-7.47(m, 7H); MS(70eV) m/z 263(M⁺), 261(M⁺), 232, 204, 182, 170, 140, 121, 109

Ethyl (S)-O-(p-toluenesulfonyl)lactate : 2 L 3-neck 플라스크에 122 g(1.03 mole) ethyl (S)-lactate와 190.7 g(1.0 mole) p-toluenesulfonylchloride를 600 mL DCE에 녹이고 질소하에서 40~50°C로 유지하면서 triethylamine (105 g)을 천천히 적가한 후(1시간 소요) 5시간 동안 교반하였다. 여과하여 고체(TEA.HCl 염)를 제거하고 유기층은 물로 2차례 씻어 주었다. 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과하고 용매를 감압 증류하여 267 g(수율: 98.0%, 순도: 98.0%)의 목적물을 얻었다.

mp : 31~32°C ; ¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.19(t, 3H), 1.49(d, 3H), 2.43(s, 3H), 4.10(q, 2H), 4.90(q, 1H), 7.30~7.80(dd, 4H); MS(70eV) m/z 272(M⁺), 200, 156, 155, 91

Fenoxaprop-p-ethyl : 냉각 콘덴서와 Dean-Starck이 장치된 100 mL 플라스크에 50 mL 사이클로헥산, 2.61 g(10 mmole) (6-Chloro-2-benzoxazolyl)phenol, 2.86 g(10.5 mmole) ethyl (S)-O-(p-toluenesulfonyl)lactate 및 2.76 g(20 mmole) 분말형 K₂CO₃ 을 넣고 16 시간 동안 가열환류하였다. 반응 혼합물을 뜨거운 상태에서 여과하고 따뜻한 사이클로헥산 20 mL로 고체를 씻어 주었다. 여액인 사이클로헥산 층을 농축하여 3.20 g(수율: 89.0%, 순도: 98.0%, 광학활성순도: 99.9%)의 목적화합물을 얻었다.

mp : 82~84°C; R_f=0.52(헥산/에틸아세테이트=3/1); ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.13(t, J=7.1Hz, 3H), 1.81(d, J=6.9Hz, 3H), 4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 4.72(q, J=6.9Hz, 1H), 6.99~7.42(m, 7H); MS(70 eV) m/z 363(M⁺), 361, 291, 288, 263, 261, 182, 144, 119, 91.

결과 및 고찰

6-Chlorobenzoxazolone(4)의 합성법에 대한 문헌은 많이 보고 되지 않았으며(Close 등, 1949; Marsh, 1959; Marsh 등, 1991), 이들 알려진 합성방법을 수행하게

되면 부 반응물로서 디클로로 화합물이 생성되는 단점을 제어하기가 어렵다.

따라서 본 연구에서는 높은 순도와 우수한 수율로 6-Chlorobenzoxazolone(4)을 합성하는 새로운 방법을 개발하고자 노력하였고, 그 결과 알콜용매에서 염소화 반응을 저온에서 수행함으로써 디클로로화를 방지하고 선택성을 높일 수 있는 반응조건을 찾아내게 되었다.(표 1)

Table 1. Yields and purity of 6-chlorobenzoxazolone under different reaction conditions *

Solvent	Reaction temp.	Yields(purity), %
Methanol	-20~-10°C	97~98(98)
Ethanol	-5~5°C	97(96)
IPA	15~20°C	70(-)
Acetic acid	15~17°C	97(94)
Formic acid	5~7°C	97(95)
Water	0~5°C	10(-)

* 0.1 mole scale, 8g chlorine gas, 1 hr.

6-Chloro-2-mercaptobenzoxazole(6)을 포함하여 2-mercaptobenzoxazole 유도체는 농·의약의 중요한 중간체로서 그용도가 다양하며, 이 유도체들의 합성법은 여러 가지 방법이 잘 알려져 있다(Shridhar 등, 1983; Handte 등, 1984; Kussmaul 등, 1987; Egon과 Gunter, 1992; Helmut, 1994; Yamada 등, 1996; Lok 등, 1996). 그러나, 이러한 방법은 인화성이 크고 인체에 극히 유해한 이황화탄소를 기본적으로 사용하는 단점이 있거나, thiourea, trithiocarbonate, xanthate, TEA 등을 사용하는 가격 경쟁력이 낮은 단점을 갖고 있어서 공업적으로 적용하는 데는 한계가 있다.

본 연구에서는 이황화탄소 대신 유황, 디클로로메탄 및 알칼리금속 염기(탄산칼륨:K₂CO₃)를 요드화칼륨(KI) 또는 알리퀴트 336(tricaprylylmethylammonium

chloride)의 촉매 존재하에서 반응시켜서 xanthate를 재 생성시키는 새로운 방법을 설계하여 수행하였으며 실험 결과는 다음과 같다.(표 2)

문헌에 보고된 Fenoxaprop-p-ethyl(1)의 합성법은 Scheme 1과 같이 화합물 8, 9를 이용하거나 3과 7을 이용하는 2가지 방법이 있으며, (R)-이성체만이 제조 활성을 갖기 때문에 이의 합성에 대해서는 많은 연구가 되었다(Handte 등, 1978; Willms 등, 1981; Handte 등, 1983; Zeiss 등, 1984; Nestler 등, 1985; ; Kuhlein 등, 1985; Nestler 등, 1993). 지금까지는 특히, 순수한 (R)-이성체를 합성하기 위해서는 발효방법으로 얻어진 고가의 (R)-2-(p-Hydroxyphenoxy)propionic acid(3)를 사용해야 했다.

(6-Chloro-2-benzoxazolyloxy)phenol(8)과 ethyl (S)-O-(p-toluenesulfonyl) lactate(9)를 통상적인 방법으로 반응시키면 광학이성체 순도가 60~90%인 fenoxaprop-p-ethyl(1)이 얻어지며, 이는 제조활성이 없는 (S)-이성체가 5~20% 정도 섞여 있게 된다.

본 연구에서는 손 쉽게 합성할 수 있는 화합물 8과 화합물 9를 사용하면서도 고순도의 광학활성 fenoxaprop-p-ethyl(1)을 합성하려는 목적으로 친핵치환반응에서 라세미화를 방지하는 반응 조건을 설계하여 실험을 수행한 결과 fenoxaprop-p-ethyl을 높은 광학활성 순도와 수율로 합성하였다.(표 3)

이 반응은 용매의 선택이 매우 중요한 바, 비극성 용매인 자일렌 또는 사이클로헥산을 사용함으로써 생성물의 라세미화를 방지하는 효과를 얻을 수 있었다.

반응온도 또한 라세미화와 밀접한 관계가 있으며, 80~90°C가 특히 좋은 결과를 주었으며, 염기로서는 여러 가지 탄산염중에서도 탄산칼륨만이 효과적이었다. 이는 이 반응계에서 생성된 페놀-칼륨 염과 ethyl (S)-O-(p-toluenesulfonyl)lactate(9)의 전이 상태(transition state, 그림 2)가 매우 안정적으로 형성되어 반응이 순조롭게 진행되는 것으로 생각된다.

Table 2. Yields and Purity of 6-Chloro-2-mercaptobenzoxazole under different reaction conditions

solvent	catalyst	yields (purity), %	solvent	catalyst	yields (purity), %
methanol	KI	78(96)	IPA	KI	98(98)
ethanol	KI	93(97)	IPA	NaI	95(98)
n-propanol	KI	95(97)	IPA	Aliquant336	97(97)
n-butanol	KI	87(97)	IPA	n-Bu ₄ NCl	95(97)

Table 3. Yields and optical purity of fenoxaprop-p-ethyl under different reaction conditions

Compound, 8 + Compound, 9		$\xrightarrow[\text{solvent}]{\text{K}_2\text{CO}_3}$	Fenoxaprop-p-ethyl
solvent	reaction temp.	reaction time, hrs	yields(optical purity), %
cyclohexane	reflux	16	89.0 (99.9)
methylcyclohexane	reflux	16	89.0 (99.9)
n-hexane	reflux	24	77.5 (99.9)
xylene	90 °C	16	85.5 (99.9)

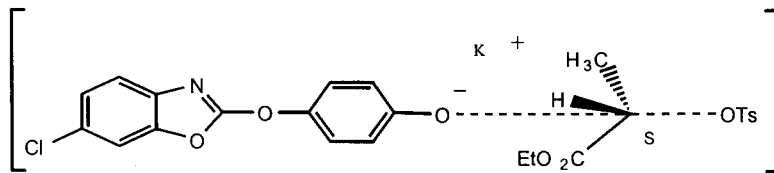


Fig. 2. Transition state

다른 중간체들 즉, benzoxazolone(3, Aichaoui 등, 1991; Maleski 등, 1991; Fu 등, 2001), 2-amino-5-chlorophenol(5, Bonte 등, 1974; Moussavi 등, 1989), 2,6-dichlorobenzoxazole(7, Knorr 등, 1984; Becherer 등, 1985; Arndt와 Papenfuhs, 1987; Kass, 1996; Ressel 등, 2001), (6-chloro-2-benzoxazol-2-yloxy)phenol (8, Handte, 1981; Forster 등, 1986; Kussmaul 등, 1986) 및 ethyl (*S*)-O-(*p*-toluenesulfonyl)lactate (9, Chan 등, 1975; Johnson과 Schaeper, 1997; Klein 등, 1997)은 문헌에 보고된 방법을 최적화하여 합성하였다.

결 론

Fenoxaprop-p-ethyl(1)을 합성하는데 필수적인 중요한 중간체인 2, 6-dichloro-1,3-benzoxazole, (6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenol 및 ethyl (*S*)-O-(*p*-toluenesulfonyl)lactate를 각각 좋은 수율로 합성하였다.

특히, (6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenol과 ethyl (*S*)-O-(*p*-toluenesulfonyl)lactate의 반응에서 순수한 (*R*)-이성체만을 합성하는 새로운 조건(비극성 용매인 자일렌 또는 사이클로헥산 사용, 반응온도 80~90°C, 염기로서는 탄산칼륨사용)을 발견하였으며, 이 조건을 이용하여 여러 가지 aryloxyphenoxypropionate계 화합물들을 높은 광학 순도 및 수율로 합성하였다.

감사의 글

본 논문은 과학기술부의 기본 사업 연구비로 수행되었음.

인용문헌

- Aichaoui, Hocine; Jacques H. Poupaert; Daniel Lesieur; Jean-Pierre Henichart, (1991), Regioselectivity in the C-acylation of 2(3H)-Benzoxazolones, *Tetrahedron*, 47(33):6649~6654.
- Arndt, Otto; Theodor Papenfuhs, (1987), Process for Preparation of 2,6-Dichlorobenzoxazole, USP 4,658, 034(=EP 0153656).
- Becherer, Johannes; Klaus Kuhlein; Ulrich Kussmaul, (1985), Process for Preparing 2-Chlorobenzoxazoles, USP 4,517,370(=EP 0087701).
- Bonte, Jean-Paul; Daniel Lesieur; Charles Lespagnol; Jean-Claude Cazin; Micheline Cazin(1974), 6-Acylbenzoxazolinones, *Eur. J. Med. Chem*, 9(5):497~500.
- Chan, James H. H.; Francis Walker; Chien K. Tseng; Don R. Baker; Duane R. Arneklev, (1975), Synthesis and Herbicidal Activity of *N,N*-Diethyl-2-(1-naphthyl)oxypropionamide and Its Optical Isomers, *J. Agric. Food Chem.*, 23(5):1008~1010.

- Cobbs, Carrington S.; Michael J. Barton; Lin Peng; Animesh Goswami; Adrien P. Malick; Gary J. Calton(1990) Lipase isozymes for stereoselective hydrolysis of esters or transesterification, WO 9015146.
- Close, W. J.; Burriss D. Tiffany; M. A. Spielman(1949) The Analgesic Activity of Some Benzoxazolone Derivatives, J. Am. Chem. Soc. 71:1265~1268.
- Dingler, Christoph; Wolfgang Ladner; Georg A. Krei; Bryan Cooper; Bernhard Hauer(1996) Preparation of (R)-2-(4-Hydroxyphenoxy)propionic acid by biotransformation, Pesticide Science, 46(1):33~35.
- Egon, K.; L. Gunter(1992), Process for the Production of 2-Mercaptobenzimidazoles, -oxazoles, -thiazoles, DE 4230923.
- Eto, Morifusa(1985) a-(p-Aryloxyphenoxy)propionic Acid Herbicides. pp.501~518, In Bioorganic Chemistry of Pesticide(ed. Morifusa Eto), Soft Science, Inc., Yokyo, Japan.
- Forster, Heinz; Ludwig Eue; Hans-Joachim Santel; Robert R. Schmidt, (1986) Silicon-containing Phenoxypropionic Acid Derivatives and Herbicidal Use, USP 4,596,594.
- Fu, Yue; Toshihide Baba; Yoshio Ono, (2001) Carboxylation of o-Phenylenediamine and o-Aminophenol with Dimethyl Carbonate Using Lead Compounds as Catalysts, Journal of Catalysis, 197:91~97.
- Handte, Reinhard (1981) 2-Benzazolyl, 2-Benzothiazolyl and 2-Imidazolyl, USP 4,263,440.
- Handte, Reinhard; Bauer Klaus; Bieringer Hermann (1983), Benzthiazole or Benzoxazole Ethers, Herbicidal Compositions and Use, USP 4,383,850(=EU 62,905)
- Handte, Reinhard; Horlein Gerhard; Kocher Helmut; Langeluddeke Peter (1978) Heterocyclic Phenyl Ethers and Herbicides Containing Same, USP 4,130,413(=DE 2,640,730).
- Handte, Reinhard; Jurgen Sander; Tomas Tammer (1984) Process for the preparation of 2-mercaptobenzoxazoles, USP 4,442,294.
- Helmut, Obraniak (1994) Prepn of 6-chloro-2-mercaptobenzoxazide-by reaction of 5-chloro-2-aminophenol with carbon disulfide in aq soln, DE 4229235.
- Johnson, Gary M.; Robert Schaeper (1997) Chromogenic Lactate Leukocyte Esterase Substrates, Bioconjugate Chem., 8:76~80.
- Kass, Volker (1996) Process for Preparing 2-Chlorobenzothiazoles and 2-Chlorobenzoxazoles, USP 5,502,201 (=DE 4313748).
- Kim, Dae-Whang; Hae Sung, Chang; Young Kwan, Ko; Jae Wook, Ryu; Jae Chun, Woo; Dong Wan, Koo and Jin Seog, Kim (2000) Herbicidal Phenoxypropionic Acid N-Alkyl-N-2-fluorophenyl Amide Compounds, WO 00/05956.
- Klein, J. Peter; Alistair J. Leigh; Michnick John; Anil M. Kumar; Gail E. Underiner (1997) Asymmetric Synthesis of Chiral Secondary Alcohols, USP 5,629,423.
- Knorr, Harald; Reinhard Handte; Lothar Willms; Thomas Tammer (1984) Process for the Manufacture of 2,6-Dichlorobenzoxazole and 2,6-Dichlorobenzthiazole, USP 4,433,153(=EP 0043573).
- Kuhlein, Klaus; Johannes Becherer; Ulrich Kussmaul (1985) Process for the Production of Benzimidazolyl, Benzoxazolyl and Benzthiazolylxypropionic acid Derivatives, EU 157,225(=DE 3,409,201).
- Kussmaul, Ulrich; Johannes Becherer; Reinhard Handte; Rolf Muller (1986) Process for the Preparation of Heterocyclic Phenyl Ethers, USP 4,564,682.
- Kussmaul, Ulrich; Manfred Langer; Kuno Reh; Johannes Becherer; Herbert Wille; Rolf Muller (1987) Process for the preparation of 2-mercaptobenzoxazoles, USP 4,677,209.
- Lok, Roger; Ronald E. Lenone; Antony J. Williams (1996) Facile Rearrangements of Alkynylamino Heterocycles with Noble Metal Cations, J. Organ. Chem. 61:3289~3297.
- Maleski, Robert J.; C. Edward Osborne; Sharon M. Cline (1991) A Simple Synthesis of 2(3H)-Benzoxazolones using Phenyl Chloroformate, J. Heterocyclic Chem., 28:1937~1939.
- Marsh, David F. USP2,895,877 (1959) Composition and Method for Relieving Spasticity, USP2,895,877.
- Marsh, David F., V. B. Kalcheva; T. G. Deligeorgiev; D. A. Zaneva (1991) An Improved Method for the

- Halogenation of 2(3H)-Benzoxazolones, *Dyes Pigm*, 15(4):275~278.
- Matsmoto, Hiroo; Yoshio Obara; Kazutaka Ari; Shuji Tsuchiya (1986) (+)-2-(4-Hydroxyphenoxy)propionic acid by enzymic hydrolysis of its racemic esters, JP 61135600.
- Moussavi, Ziaeddine; Daniel Lesieur; Charles Lespagnol; Jacques Sauzieres; Philippe Olivier (1989) 7-Acyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-3-ones and normolipemic properties, *Eur. J. Med. Chem*, 24:55~60.
- Nestler, Hans J.; Horlein Gerhard; Handte Reinhard; Bieringer Hermann; Schwerdtle Friedhelm; Langeluddeke Peter (1985) Herbicidal Esters of D-1-(Phenoxy-4-Phenoxy)Propionic Acid, USP 4,531,969.
- Nestler, Hans J.; Horlein Gerhard; Handte Reinhard; Bieringer Hermann; Schwerdtle Friedhelm; Langeluddeke Peter; Frisch Peter (1993) Optical Active Herbicidal Ethyl-2-(4-(6-Chlorobenzoxazol-2-yloxy)phenoxy) propionate, USP 5,254,527(=GB 2042503).
- Ressel, Hans-Joachim; Mohammed Aslam; Jean Pierre Demoute; Gunter Schlegel; Wolfgang Welter (2001) Method for Producing Chlorobenzoxazolene, USP 6,274,739 B1(=WO 9931037).
- Shridhar, D. R.; M. Jogibhukta; P. S. Rao; V. K. Handa (1983) An Improved Method for the Synthesis of 2-Thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazoles [2(3H)-Benzoxazolethiones], *Synthesis*, pp.936~937
- Willms, Lothar; Reinhard Handte; Hilmar Mildenerger (1981) Process for the Production of Heterocyclic Substituted Oxyphenoxyalkanoic acid Derivatives, EU 44,497.
- Worthing, Charles R. (1991) Fenoxaprop & Fenoxprop-p. pp.373-374, In *The Pesticide Manual*(Ninth Edition, ed. Charles R. Worthing), Soft Science, Inc., Yokyo, Japan.
- Yamada, Megumi; Yasuo Sato; Kazuko Kobayashi; Fukio Konno; Tomoko Soneda; Takashi Watanabe, (1996) A New 5-HT₃ Receptor Ligand. II. Structure-Activity Analysis of 5-HT₃ Receptor Agonist Action in the Gut, *Chem. Pharm. Bull.* 46(3):445~451.
- Zeiss, Hans-Joachim; Hilmar Mildenerger; Reinhardt Handte (1984) Benzoxazolyl- and benzothiazolyl- phenoxypropionic acid derivatives, DE 3,236,730.

Facile synthesis of optical pure fenoxaprop-p-ethyl[ethyl (*R*)-2-[4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenoxy] propionate]

Sung Kon Ryu, Kun Hoe Chung*, Young Kwan Ko, Hae Sung Chang, Jae Wook Ryu, Jae Chun Woo, Dong Wan Koo and Dae-Whang Kim (*Korea Research Institute of Chemical Technology, Yoseong P.O. Box 107, Daejeon 305-606, Korea*)

Abstract : Fenoxaprop-p-ethyl[Ethyl (*R*)-2-[4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenoxy] propionate] is well known as a herbicide for its specific activity against the weed grasses. This compound was synthesized by the reaction of 4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenol and ethyl (*S*)-O-(*p*-toluenesulfonyl)lactate in good yields with high optical pure(optical purity : 99.9% up). In this process Walden inversion occurs, whereby the *S*-configuration of the propionic acid derivative is converted to the *R*-configuration of the final product. 4-(6-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenol was obtained by 5 step reactions in over-all 70% yields using inexpensive raw materials.

*Corresponding author (Fax : 82-42-860-7160, E-mail : chungkh@kriect.re.kr)