

잠재적 COX-2 억제작용이 있는 1,5-Diarylhydantoin 유도체의 합성

권순경* · 박해선

덕성여자대학교 약학대학

(Received February 24, 2004; Revised March 29, 2004)

Synthesis of Potential COX-2 Inhibitory 1,5-Diarylhydantoin Derivatives

Soon-Kyoung Kwon* and Hae-Sun Park

College of Pharmacy, Duk-Sung Women's University, Seoul 132-714, Korea

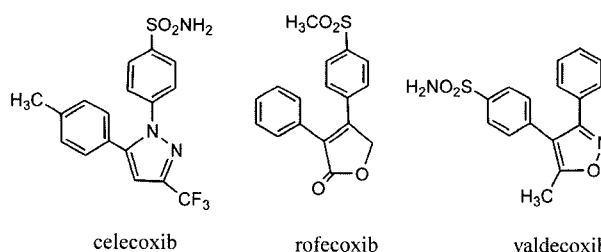
Abstract — For the development of new COX-2 inhibitors, 1,5-diarylhydantoin derivatives **5a~5c** and 1,5-diaryl-2-thiohydantoin derivatives **6a~6c** were synthesized from commercially available phenylacetic acids through esterification, bromination, C-N bond formation and cyclization. Esters **2a~c** were efficiently synthesized from the starting materials **1a~c** by refluxing in absolute methanol for 3 hours with catalytic concentrated sulfuric acid. Bromination of **2a~c** was carried out with use of N-bromo-succinimide at rt in dichloromethane. The bromine of **3a~c** was substituted with aniline in ethanol or N,N-dimethylformamide to provide **4a~c**. Hydantoin and 2-thiohydantoin derivatives were synthesized from **4a~c** by treatment of potassium isocyanate or potassium thiocyanate in dil-ethanol with triethylamine.

Keywords □ 1,5-diarylhydantoin, 1,5-diaryl-2-thiohydantoin, COX-2 inhibitors

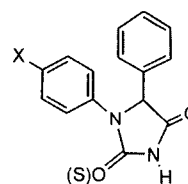
Arachidonic acid로부터 염증과 관련된 prostaglandin의 생합성과 대사에는 cyclooxygenase(COX)¹⁾가 관여하며 COX는 기능이 서로 다른 COX-1과 COX-2의 두 가지 아류가 존재한다. COX-2는 염증, 발열, 동통 유발과 관련이 있고 COX-1은 위점막 보호와 관련이 있으며 기존의 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)의 문제점은 COX-1과 COX-2를 모두 억제하기 때문인 것으로 알려졌다.^{2,3)} 따라서 염증과 관련이 있는 COX-2만을 선택적으로 억제한다면 부작용 없는 약물의 개발이 가능해진다.

시판된 최초의 COX-2 inhibitor는 6-methoxy-2-naphthylacetic acid(6-MNA)로서 효소 실험에서 COX-1에 비해 COX-2에 대한 선택성은 7배나 높게 나타났고⁴⁾ 그 후 개발된 선도적인 화합물의 하나가 DuP 697(2,3-diarylthiophene)이다.⁵⁾ 최근 4,5-diarylpyrroles계 COX-2 저해제가 동물 모델에서 위장장애를 감소시킨다고 알려졌다.⁶⁻⁸⁾ COX-2 저해제 후보물질의 개발연구는 활발히 진행되고 있으며,^{9,10)} 성공적인 개발의 사례로 celecoxib (Celebrex),¹¹⁾ rofecoxib(Vioxx),¹²⁾ valdecoxib(Bextra)¹³⁾를 들 수 있다.

앞에서 언급한 예를 비롯해서 문헌에 보고된 COX-2 inhibitor



의 화학구조를 분석한 결과 공통점은 5원환의 heterocycle을 중심으로 2개의 aromatic ring을 이웃에 갖고 있다는 점이다.³⁾ 이 논문에서는 SAR를 기초로 5원환의 헤테로고리로서 hydantoin ring을 선택했고 서로 이웃한 1번과 5번에 2개의 aromatic ring을 가지면서 특히 5번 aromatic ring의 *p*-위치에 할로젠을 갖는 화합물을 합성했기에 이를 보고하고자 한다. 합성된 신물질에 대한 *in vitro* 활성실험에서 대부분 기대했던 활성을 나타낸 바 있으며 다음에 따로 발표할 예정이다.



Target Compounds

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8393 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) skkwon@center.duksung.ac.kr

실험방법

시약 및 분석기기

Phenylacetic acids, NBS는 Aldrich에서 구입했고 Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정했다. 이때 모든 화학 이동들은 TMS를 reference로 했으며 ppm 단위로 기록했다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 KBr pellet과 NaCl cell로서 thin-film으로 측정했다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate(2/1, 1/1) 등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA (phosphomolybdic acid) ethanol용액으로 확인했다. GC-MS는 Agilent 6890 GC 및 5973 MS를 사용했다.

Methyl phenylacetate의 합성(1a) – Methanol(50 ml)에 phenylacetic acid(2.7 g, 0.02 mol)을 용해 한 후 c-H₂SO₄(0.2 ml)를 넣어 3시간 동안 환류하고 반응액을 감압농축하여 얻은 물질을 ethyl acetate(20 ml)에 용해했다. 물로 한번 세척한 다음 10% sodium bicarbonate(30 ml)를 넣어 중화한 후 다시 물로 세척했다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압 여과 농축시켜 투명한 액체(1a)를 얻었다.

Yield : 2.5 g(83.3%); Formula C₉H₁₀O₂(M.W. 150.18); TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.66; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.32-7.22(m, 5H, aromatic), 3.64(s, 3H, CH₃), 3.59(s, 2H, CH₂); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 171.97(C=O), 134.04, 128.91, 127.23, 126.63(aromatic), 51.96(CH₂), 41.37(CH₃); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 13031(aromatic), 2952(CH₂), 1739(C=O), 1160(CO).

Methyl *p*-chlorophenylacetate의 합성(1b) – 4-Chlorophenylacetic acid를 사용하여 1a 합성방법과 동일한 방법으로 합성했다.

Yield : 8.9 g(96.7%); Formula C₉H₉ClO₂(M.W. 184.62); TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.57; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.23(d, *J*=8.7 Hz, 2H, aromatic), 7.16(d, *J*=8.7 Hz, 2H, aromatic), 3.54(s, 3H, CH₃), 3.38(s, 2H, CH₂); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 171.82(C=O), 132.95, 132.62, 131.09, 129.30(aromatic), 52.34(CH₂), 40.77(CH₃); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3030(aromatic), 2952(CH₂), 1739(C=O), 1161(CO), 806(C-Cl).

Methyl *p*-bromophenylacetate의 합성(1c) – 4-Bromophenylacetic acid를 이용하여 1a 합성방법과 동일한 방법으로 합성했다.

Yield : 10.6 g(92.2%); Formula C₉H₉BrO₂(M.W. 229.07); TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.61; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.41(d, *J*=9 Hz, 2H, aromatic), 7.12(d, *J*=9 Hz, 2H, aromatic), 3.66(s, 3H, CH₃), 3.56(s, 2H, CH₂); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 171.39(C=O), 132.95, 131.61, 131.03, 121.10(aromatic), 52.08(CH₂), 40.41(CH₃); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3025(aromatic), 2951(CH₂), 1738(C=O), 1162(CO), 802(C-Br).

Methyl α -bromophenylacetate의 합성(2a) – Methylene chloride(30 ml)에 methyl phenylacetate(1a) (1.44 ml, 0.01 mol)를 가한 후 *N*-bromosuccinimide(1.8 g, 0.01 mol)을 넣어 강한 자연광선(햇빛)하에 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응용매를 감압농축으로 제거한 다음 *n*-hexane을 가하고 여과하여 불용성 물질을 제거한 후 여액을 감압농축하여 강한 자극성의 주황색 액체(2a)를 얻었다.

Yield : 1.8 g(78.3%); Formula C₉H₉BrO₂(M.W. 229.07); TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(1 : 1)] Rf 0.8; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.56-7.53(m, 2H, aromatic), 7.41-7.32(m, 3H, aromatic), 5.37(s, 1H, CH), 3.79(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 168.82(C=O), 135.71, 129.32, 128.86, 128.64(aromatic), 53.41(CH), 46.52(CH₃); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3031(aromatic), 2953(CH), 1748(C=O), 1145(CO), 569(C-Br).

Methyl α -bromo-*p*-chlorophenylacetate의 합성(2b) – Methyl *p*-chlorophenylacetate(1b)를 이용하여 2a 합성방법과 동일한 방법으로 합성했다.

Yield : 2.2 g(84.6%); Formula C₉H₈ClBrO₂(M.W. 263.52); TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.89; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.48(d, *J*=9 Hz, 2H, aromatic), 7.35(d, *J*=9 Hz, 2H, aromatic), 5.31(s, 1H, CH), 3.79(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 168.53(C=O), 135.36, 134.22, 130.06, 129.06(aromatic), 53.52(CH), 45.31(CH₃); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3025(aromatic), 2953(CH), 1741(C=O), 1145(CO), 807(C-Cl), 594(C-Br).

Methyl α -bromo-*p*-bromophenylacetate의 합성(2c) – Methyl *p*-bromophenylacetate(1c)를 이용하여 2a 합성방법과 동일한 방법으로 합성했다.

Yield : 2.9 g(93.6%), Formula C₉H₈Br₂O₂(M.W. 307.97); TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.81; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.50(d, *J*=8.7 Hz, 2H, aromatic), 7.43(d, *J*=8.7 Hz, 2H, aromatic), 5.30(s, 1H, CH), 3.79(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 168.45(C=O), 134.72, 132.02, 130.32, 123.59(aromatic), 53.53(CH), 45.35(CH₃); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3025(aromatic), 2952(CH), 1739(C=O), 1145(CO), 803(C-Br), 596(C-Br).

***N*-Phenyl-(*p*-halophenyl)glycine *O*-methyl ester(4a-c)의 일반합성법¹⁷⁾**

Ethanol(30 ml) 또는 *N,N*-dimethylformamide(30 ml)에 methyl α -bromo-*p*-halo phenylacetate(1.2 ml, 7.9 mmol)을 가한 다음 triethylamine(1.1 ml, 7.9 mmol), aniline(0.7 ml, 7.9 mmol)를 가하고 80°C에서 1 시간 동안 교반 한 후 상온으로 냉각하고 ethyl acetate(20 ml)와 물(20 ml)로 추출한다. 유기층을 분리하여 물로

다시 세척하고 무수 sodium sulfate로 건조한 후 감압농축하면 황색의 조결정을 얻으며 methanol이나 ethanol에서 재결정한다.

1,5-Diarylhydantoin 합성(5a) – Ethanol(20 ml)에 *N*-aryl-phenylglycine *O*-methyl ester(4a)(2.4 g, 0.01 mol)를 가한 다음 H₂O(10 ml)에 potassium isocyanate(0.81 g, 0.01 mol)을 녹여 가한 후 8시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압 농축한 다음 ice-bath에서 pH 1까지 c-HCl과 정제수를 조금씩 가한다. 냉각 후 감압 여과하여 미세하고 끈적끈적한 백색의 결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 백색의 결정(5a)을 얻었다.

Yield : 1.49 g(59.1%); Formula C₁₅H₁₂N₂O₂(M.W. 252.32); mp 190°C; TLC[methylene chloride : methanol(9:1)] Rf 0.27; Recrystn. solvent *d*-ethanol; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 7.51(d, *J*=6.0 Hz, 2H, aromatic), 7.39-7.26(m, 3H, aromatic), 7.03(t, *J*=9.0 Hz, 2H, aromatic), 6.65(d, *J*=6.0 Hz, 2H, aromatic), 6.54(t, *J*=9.0 Hz, 1H, aromatic), 5.07(s, 1H, CH), 3.34(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆) δ 172.86(C=O×2), 146.86, 138.45, 128.63, 128.34, 127.65, 127.40, 116.43, 112.93(aromatic×2), 59.57(CH), 55.09(CH₃); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3408(OH), 3058(aromatic), 2991(CH); GC-MS: m/z 252.32(M⁺), 180.1(100.0), 181.1(87.18), 77.1(35.0), 182.1(11.8), 51.1(10.6).

1-Phenyl-5-chlorophenylhydantoin 합성(5b) – Ethanol(20 ml)에 *N*-aryl *p*-chlorophenylglycine *O*-methyl ester(4b) (2.4 g, 0.01 mol) 가한 다음 H₂O(10 ml)에 potassium isocyanate (0.811 g, 0.01 mol)을 녹여 가한 후 37시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압 농축한 다음 ice-bath에서 pH 1까지 c-HCl과 정제수를 조금씩 가한다. 냉각 후 감압 여과하여 미세하고 끈적끈적한 황색의 결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미황색의 결정(5b)을 얻었다.

Yield : 2.36 g(82.1%); Formula C₁₅H₁₁ClN₂O₂(M.W. 287.76); mp 204°C; TLC[methylene chloride : methanol(9:1)] Rf 0.28; Recrystn. solvent *d*-ethanol; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 7.52(d, *J*=8.7 Hz, 2H, aromatic), 7.42(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.03(t, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 6.64(d, *J*=7.8 Hz, 2H, aromatic), 6.57(t, *J*=7.2 Hz, 1H, aromatic), 5.13(s, 1H, CH), 3.35(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆) δ 172.89(C=O×2), 147.07, 138.16, 132.63, 129.69, 129.10, 128.75, 117.02, 113.47(aromatic×2), 59.31(CH); FT-IR(KBr) cm⁻¹ 3412(OH), 3058(aromatic), 2993(CH), 770(C-Cl); GC-MS: m/z 287.8(M⁺) 214.1(100.0), 215.1(94.5), 77.1(47.1), 216.0(43.6), 217.0(32.0).

1-Phenyl-5-bromophenylhydantoin 합성(5c) – Ethanol (20 ml)에 *N*-aryl *p*-bromophenylglycine *O*-methyl ester(4c) (2.4 g, 0.01 mol) 가한 다음 H₂O(10 ml)에 potassium isocyanate

(0.811 g, 0.01 mol)을 녹여 가한 후 39시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압 농축한 다음 ice-bath에서 pH 1까지 c-HCl과 정제수를 조금씩 가한다. 냉각 후 감압 여과하여 미세하고 끈적끈적한 황색의 결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미황색의 결정(5c)을 얻었다.

Yield : 2.29 g(69.0 %); Formula C₁₅H₁₁BrN₂O₂(M.W. 332.16); mp 209°C; TLC[methylene chloride : methanol(9:1)] Rf 0.34; Recrystn. solvent *d*-ethanol; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 7.56(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.47(d, *J*=8.7 Hz, 2H, aromatic), 7.03(t, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 6.64(d, *J*=7.8 Hz, 2H, aromatic), 6.55(t, *J*=7.2 Hz, 1H, aromatic), 5.12(s, 1H, CH), 3.36(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆) δ 172.83(C=O×2), 147.05, 138.56, 131.68, 130.05, 129.10, 121.22, 117.04, 113.48(aromatic×2), 59.35(CH); FT-IR(KBr) cm⁻¹ 3406(OH), 3056(aromatic), 2992(CH), 766(C-Br); GC-MS: m/z 332.2(M⁺) 169.0(100.0), 171.0(99.2), 261.0(73.4), 263.0(69.7), 90.1(30.8).

1,5-Diaryl-2-thiohydantoin 합성(6a) – Ethanol(10 ml)에 *N*-aryl phenylglycine *O*-methyl ester(4a) (2.4 g, 0.01 mol) 가한 다음 H₂O(5 ml)에 potassium thiocyanate(0.972 g, 0.01 mol)을 녹여 가한 후 triethylamine(2.788 ml, 0.02 mol)를 가해 32시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압 농축한 다음 ice-bath에서 pH 1 정도까지 c-HCl과 정제수를 조금씩 가한다. 냉각 후 감압 여과하여 미황색의 결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미황색의 결정(6a)을 얻었다.

Yield : 0.8 g(59.7%); Formula C₁₅H₁₂N₂OS(M.W. 268.32); mp 189°C; TLC[methylene chloride : methanol(9:1)] Rf 0.39; Recrystn. solvent *d*-ethanol; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 7.51(d, *J*=6.9 Hz, 2H, aromatic), 7.33(m, 3H, aromatic), 7.03(t, *J*=7.9 Hz, 2H, aromatic), 6.65(d, *J*=7.8 Hz, 2H, aromatic), 6.54(t, *J*=7.2 Hz, 1H, aromatic), 5.07(s, 1H, CH), 3.34(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆) δ 172.80(C=O, C=S), 146.86, 138.55, 128.61, 128.30, 127.58, 127.37, 116.39, 112.91(aromatic×2), 59.65(CH); FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3275(NH+OH), 3055(aromatic), 2928(CH), 1714(C=O); GC-MS: m/z 268.32(M⁺), 207.0(100.0), 147.1(73.1), 281.1(68.8), 73.1(607).

1-Phenyl-5-chlorophenyl-2-thiohydantoin 합성(6b) – Ethanol(10 ml)에 *N*-aryl *p*-chlorophenylglycine *O*-methyl ester (4b) (2.4 g, 0.01 mol) 가한 다음 H₂O(5 ml)에 potassium thiocyanate(0.972 g, 0.01 mol)을 녹여 가한 후 triethylamine (2.788 ml, 0.02 mol)를 가해 74시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압 농축한 다음 ice-bath에서 pH 1 정도까지 c-HCl과 정제수를 조금씩 가한다. 냉각 후 감압여과하여 황색의 결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미황색의 결정(6b)을 얻었다.

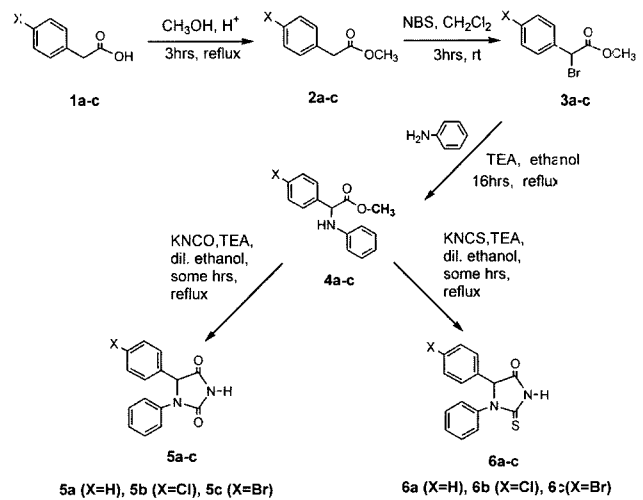
Yield : 2.08 g(68.6 %); mp 205°C; Formula $C_{15}H_{11}ClN_2OS$ (M.W. 303.82); TLC[methylene chloride : methanol(9 : 1)] Rf 0.31; Recrystn. solvent *d*-ethanol; 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.53 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, aromatic), 7.42(d, $J=6.6$ Hz, 2H, aromatic), 7.03(t, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 6.64(d, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 6.55(t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 5.14(s, 1H, CH), 3.38(s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 172.91(C=O, C=S), 147.07, 138.11, 132.66, 131.55, 129.70, 129.11, 128.77, 117.04, 113.48(aromatic $\times 2$), 59.29(CH); FT-IR(KBr) cm^{-1} 3407(NH+OH), 3058(aromatic), 2993(CH), 770(C-Cl); GC-MS: m/z 303.8(M^+) 125.0(100.0), 217.1(63.8), 127.0(33.2), 219.1(21.2), 216.1(14.9).

1-Phenyl-5-bromophenyl-2-thiohydantoin 합성(6c) – Ethanol(10 ml)에 *N*-aryl *p*-bromophenylglycine *O*-methyl ester(**4c**) (2.4 g, 0.01 mol) 가한 다음 H_2O (5 ml)에 potassium thiocyanate(0.972 g, 0.01 mol)을 녹여 가한 후 triethylamine (2.788 ml, 0.02 mol)를 가해 87시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압 농축한 다음 ice-bath에서 pH 1 정도 까지 c-HCl과 정제수를 조금씩 가한다. 냉각 후 감압 여과하여 황색의 결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미 황색의 결정(**6c**)을 얻었다.

Yield : 1.71 g(49.1 %); mp 205°C; Formula $C_{15}H_{11}BrN_2OS$ (M.W. 348.22); TLC[methylene chloride : methanol(9 : 1)] Rf 0.26; Recrystn. solvent *d*-ethanol; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.56(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 7.45(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 7.03(t, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.60(d, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 6.55(t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 5.12(s, 1H, CH), 3.36(s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 172.83(C=O, C=S), 147.05, 138.58, 131.68, 130.05, 129.10, 121.21, 117.03, 113.48(aromatic $\times 2$), 59.36(CH); FT-IR(KBr) cm^{-1} 3407(NH+OH), 3057(aromatic), 2992(CH), 766(C-Br). GC-MS: m/z 348.2(M^+) 169.0(100.0), 171.0(97.1), 261.0(72.4), 263.0(70.4), 90.1(29.2).

실험결과 및 고찰

최종 목적물을 위한 중간물질 *N*-aryl-*p*-halophenylglycine *O*-methyl ester(**4a-c**)는 phenyl acetic acid, *p*-chlorophenyl acetic acid, *p*-bromophenyl acetic acid를 출발물질로 하여 에스테르화 반응으로 methyl ester **2a-c**로 전환하고, *N*-bromosuccinimide (NBS)를 사용하여 실온에서 3시간 동안 자연광을 조사하는 브롬화반응으로 α -bromo 화합물 **3a-c**를 제조한 다음, ethanol 용매에서 aniline과 triethylamine 과 함께 16시간 동안 환류시켜 제조했다.¹⁷⁾



Scheme 1 – Synthesis of 1,5-diarylhydantoin and 1,5-diarylthiohydantoin derivatives.

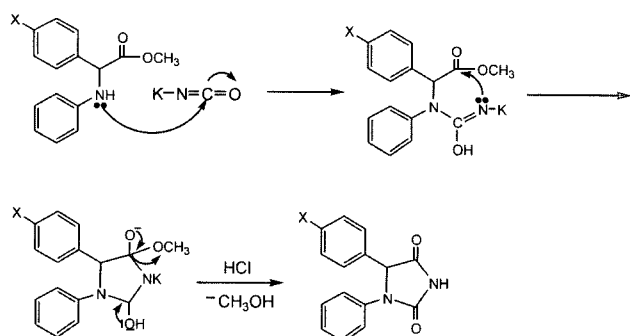
Hydantoin은 amino acids 유도체를 potassium isocyanate 또는 isothiocyanate와 축합시킨 후 강산성 하에서 결정을 석출시키는 방법으로 합성했다(Scheme 1 참조).

Anilino group 이 도입된 화합물 **4a-c**와 KOCN, KSCN를 사용하여 hydantoin ring을 형성시키는 과정에서 c-HCl을 pH=1 이 될 때까지 가한 후 실온에서 1시간 정도 교반했을 때 수득률이 향상되었다. c-HCl을 가하는 과정에서 처음에는 흰 연기가 발생하나 어느 시점에서 연기가 더 이상 발생하지 않으며 이 시점을 종말점으로 했다.

1,5-diarylhydantoin **5a-c**은 *N*-aryl-*p*-halophenylglycine *O*-methyl ester **4a-c**와 KOCN을 약 8시간 동안 환류시킨 결과 59~82%의 수율로 합성되었으며 KOCN은 반응 중 환류관에 halophenylglycine *O*-methyl ester **4a-c**에 triethylamine 존재에서 KSCN을 약 32시간 동안 환류시킨 결과 49~69%의 수율로 합성되었다. 이 반응은 KOCN의 경우와 비슷하나 반응속도가 느리며 molecular sieves를 가해 정반응쪽으로 반응을 유도하여 수득률을 비슷한 수준으로(59.7%; *p*-chloro-, 69%; *p*-bromo-, 49%) 높일 수 있었다. KOCN은 승화성이 있으므로 과량을 사용해야 하는 반면 KSCN은 승화성이 없어서 당량만을 사용하여 반응시켰다.

Hydantoin ring 형성기전은 제1 단계로 산소로 인해 부분적으로 양으로 편재화된 KOCN의 carbon으로 α -anilino기 질소의 비결합전자쌍이 공격하게 되고 다음 단계에서 1단계에서 α -anilino기에 결합되어 있는 KOCN 질소의 비결합전자쌍이 methyl ester carbonyl carbon을 공격함으로써 C-N 환이 형성된다. c-HCl 산성으로 하면 methanol이 제거되면서 hydantoin환 형성이 완결된다고 할 수 있다(Scheme 2 참조).

Hydantoin ring 형성반응에서 KOCN과 KSCN 사용시 나타나



Scheme 2 – proposed cyclization mechanism for the hydantoin ring.

는 반응조건의 차이는 C=O와 C=S의 전기음성도 차이로 인한 것으로 생각된다. KSCN에서 2-thiohydantoin ring의 형성반응에서는 O보다 S의 반응성이 약한 관계로 triethylamine을 넣어 주는데 이는 출발물질의 basicity를 높여주는 역할을 한다. 또한 합성과정에서 c-HCl을 사용하므로 과량의 triethylamine이 알코올 용액에서 염산염으로 석출할 수 있으며 mp는 253~254°C로 높다. 따라서 반응액에 c-HCl을 가할 때 석출하는 결정은 triethylamine 염산염과 hydantoin의 혼합물이며 물과 알코올에 잘 녹는 triethylamine 염산염과 물과 알코올에 거의 녹지 않는 hydantoin과의 분리는 물로 잘 세척함으로써 가능하다.

한편 할로젠이 도입된 화합물의 경우, 그렇지 않은 화합물에 비하여 반응시간이 길어짐을 알 수 있었는데, 이는 KOCN을 사용하는 반응보다는 KSCN을 사용하는 반응에서 더욱 현저하게 나타나며 이는 할로젠이 벤젠 고리의 전자를 결핍시키기 때문인 것으로 설명이 가능하다.

4a-c 화합물에서 hydantoin 형성 후 NMR spectrum을 비교해 볼 때 -CH와 coupling하는 6 ppm 부근의 -NH signal이 없어졌고, 5 ppm 부근에 singlet의 -CH signal이 나타남으로서 목적 물질을 확인하였다. 또한 hydantoin 유도체의 전형적 특징인 높은 융점과 물에 녹지 않는 특성을 모두 갖추고 있었다. Hydantoin ring의 2개 keto기가 IR spectrum에서는 1700 cm^{-1} 부근에서 기대했던 C=O 흡수대가 명확하게 나타나지 않는데 이는 hydantoin ring에 도입된 치환기의 종류에 따라 전자이동에 영향을 받아 keto-enol tautomerism 현상이 일어나기 때문으로 생각되며 enol form의 비율이 keto form 보다 높기 때문인 것으로 해석할 수 있다. 따라서 3400 cm^{-1} 부근 나타난 broad한 band는 enol form의 OH 또는 keto form의 NH가 함께 나타나는 것으로 해석할 수 있다. 화합물 5a 같은 경우는 C=O band가 하나도 나타나지 않는 것은 2개의 keto기가 거의 모두 enol form으로 존재하기 때문이며 화합물 6a에서는 1714 cm^{-1} 에서 C=O band가 확인이 됨으로 keto form이 어느 정도 존재하는 것으로 해석할 수 있다. 화합물 5b 및 5c는 5a와 마찬가지로 모두 enol형만으로 존재하는 것으로 확인되었다.

결론적으로 본 연구에서는 방향족 고리를 두 개 가지고 있는 새로운 hydantoin 유도체인 1,5-diarylhydantoin 5a~c 및 1,2-diaryl-2-thiohydantoin 6a~c를 phenyl acetic acids를 출발하여 esterification, bromination, amination 및 cyclization의 반응을 이용하여 제조하였다.

감사의 말씀

본 연구는 2003년 덕성여자대학교 교내 연구 지원으로 수행되었으므로 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- (a) Vane, J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* **231**, 232 (1971). (b) Smith, J. B. and Willis, A. L. : Aspirin selectivity inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature (New Biol)* **231**, 235 (1971).
- Chang, H. W. and Jahang, Y. : Selective cyclooxygenase-2 inhibitors as anti-inflammatory Agents. *Korean J. of Med. Chem.* **8**, 48 (1998).
- Kwon, S. K. : SAR of COX-2 inhibitors. *J. Appl. Pharmacol.* **9**, 69 (2001).
- Fletcher, B. S., Smith, W. L. and DeWitt, D. L. : *J. Biol. Chem.* **268**, 6610 (1992).
- (a) Gans, K. R., Galgrath, W., Roman, R. J., Haber, S. B., Kerr, J. S., Schmidt, W. K., Smith, C., Hewes, W. E. and Ackerman, N. R. : Antiinflammatory and safety profile of DuP-697, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **254**, 180 (1990). (b) Copeland, R. A., Williams, J. N., Giannaras, J., Nurnberg, S., Covington, M., Pinto, D. and Pick, S. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 11203 (1994).
- Wilkerson, W. W. : Antiinflammatory 2-halo-4,5-diarylpyrroles, U.S. Pat. 4652582 (1987).
- Wilkerson, W. W., Galbraith, W., Gans-Brangs, K., Grubb, M., Hewes, W. E., Jaffee, B., Kenney, J. P., Kerr, J. and Wong, N. : Antiinflammatory 4,5-diarylpyrroles: synthesis and QSAR. *J. Med. Chem.* **37**, 988 (1994).
- Graham Solomons, T. W. and Fryhle, C. B. : *Organic chemistry*, Wiley, pp. 366-402, 723 (2000).
- Wilkerson, W. W., Copeland, R. A., Covinton, M. and Trzaskos, J. M. : Antiinflammatory 4,5-diarylpyrroles 2. Activity as a function of cyclooxygenase-2 inhibition. *J. Med. Chem.* **38**, 3895 (1995).
- Janusz, J. M., Young, P. A., Ridgeway, J. M. and Scherz, M. W. : New cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitors. 1., *J. Med. Chem.* **41**, 1112 (1998).
- Acheson, R. M. : An introduction to the chemistry of

- heterocyclic compounds, Wiley International Edition, pp. 300-327 (1967).
- 12) Janusz, J. M., Young, P. A., Scherz, M. W. and Enzweiler, K. : New cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitors. 2, *J. Med. Chem.* **41**, 1124 (1998).
- 13) Talley, J. J., Brown, D. L., Carter, J. S., Graneto, M. J., Koboldt, C. M., Masferrer, J. L., Perkins, W. E., Rogers, R. S., Shaffer, A. F., Zhang, Y. Y., Zweifel, B. S. and Seibert, K. : 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, Valdecoxib: A potent and selective inhibitor of COX-2. *J. Med. Chem.* **43**, 775 (2000).
- 14) Kwon, S. K. and Park, M. S.: Synthesis of methoxybenzoyl-benzisothiazine derivatives by Gabriel-Colman rearrangement. *J. Kor. Chem. Soc.* **40**, 678 (1996).
- 15) Penning, T. D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S., Collins, P. W., Docter, S., Graneto, M. J., Lee, L. F., Malecha, J. W., Niyashiro, J. M., Roger, R. S., Rogier, D. J. and Yu, S. S. : Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoro-methyl)-1H-pyrazol-1-yl)]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *J. Med. Chem.* **40**, 1347 (1997).
- 16) Li, J. P. : Synthesis of 1-substituted and 1,3-disubstituted 5-hydantoin carboxylates. *J. Org. Chem.* **40**, 3414 (1975).
- 17) Park, M. S. and Park, H. S. : Synthesis of *N*-aryl *p*-bromophenylglycine *O*-alkyl ester and its substitution of ester moiety. *Yakhak Hoeji* **47**, 276 (2003).