

Butibufen의 합성

최홍대 · 마정주
 동의대학교 화학과

(Received February 29, 1991)

Synthesis of Butibufen

Hong Dae Choi and Jung Joo Ma

Department of Chemistry, Dong-Eui University, Pusan 614-010, Korea

Abstract—A new method for the synthesis of butibufen, which is a non steroidal anti-inflammatory agent, is described. Friedel-Crafts reaction of isobutylbenzene with ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate (1) gives ethyl α -methylthio-(*p*-isobutylphenyl)acetate (2). Ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl)butyrate (3) is obtained from treatment of the compound (2) with NaH and EtI. Butibufen (5) is synthesized by reductive desulfurization of the compound (3) with zinc dust-acetic acid or Raney nickel, followed by hydrolysis of the resultant ethyl 2-(4-isobutylphenyl)butyrate (4).

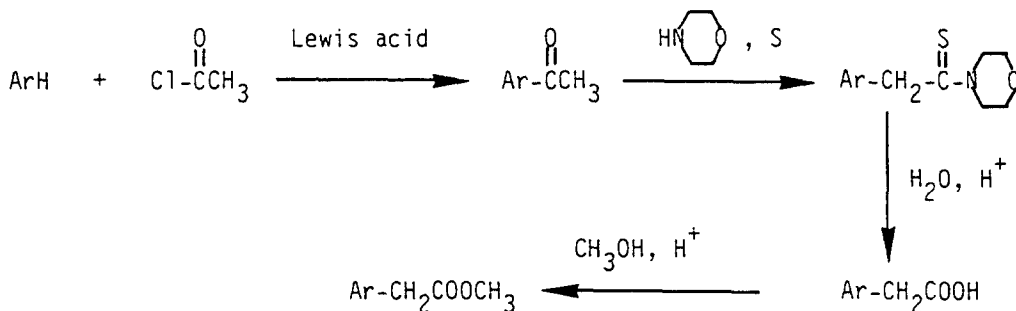
Keywords □ Butibufen, a non steroidal anti-inflammatory agent, Friedel-Crafts reaction, desulfurization, zinc dust-acetic acid, Raney nickel, hydrolysis

의약품 중에서 arylalkanoic acids의 유도체는 중요한 비중을 차지하고 있으며, 이들 중 다수의 화합물이 우수한 비스테로이드성 소염작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 대표적인 합성법으로는 Scheme 1처럼 Friedel-Crafts acylation과 Willgerodt-Kindler 반응을 경유하는 제법인, 방향족고리에 대한 alkanolic acids의 간접적인 도입법을 들 수 있다.¹⁾ 그러나 arylalkanoic acids는 그 구조의 단순함에 비교해서 합성이 용이하지 않고, 방향족고리에 대한 직접적인

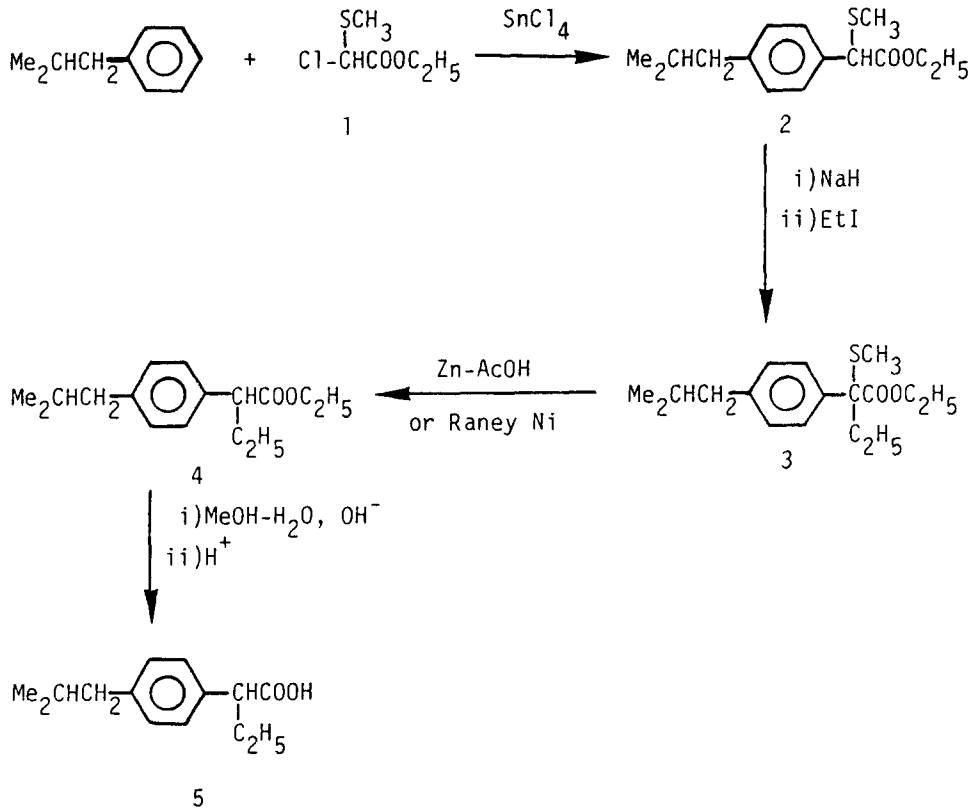
도입법이 보고된 바 없다.

이에 저자 등은 방향족고리에 대한 직접적인 도입법²⁾ 이미 개발한 바 있으며, 이것을 응용하여 arylalkanoic acids의 모핵을 가지는 소염제인 ibufenac,²⁾ alclofenac,²⁾ diclofenac³⁾ 및 최근에는 ibuprofen,⁴⁾ tiaprofenic acid,⁵⁾ bufexamac⁶⁾ 등의 새로운 합성법을 보고하였다.

본 논문에서는 앞의 방법을 의약품합성에 적용시킨 결과, Scheme 2에 나타낸 반응경로에 따라서 소염



Scheme 1



Scheme 2

진통제인 butibufen을 간편하고 수득률 좋게 얻을 수 있었기에, 이것은 butibufen의 탁월한 합성법이 됨을 입증할 수 있다.

Ethyl α -methylthio-(*p*-isobutylphenyl)acetate(2)의 방법으로서, 실온에서 SnCl_4 존재하 isobutylbenzene 과 chloride 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응으로부터 92%의 수득률로 얻어졌고, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 검토결과 isobutyl기에 대한 *para* 위치에만 전적으로 치환이 일어난 것으로 확인되었다. 다음은 ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl)butyrate(3)의 합성으로서, 0°C 에서 화합물(2)를 NaH 로 처리한 후 여기에 EtI 를 가하여 교반하므로써 84%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(3)은 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 의하면 isobutyl기에 속한 benzylic 위치의 methylene proton의 피크는 화합물(2)와 마찬가지로 82.45 ppm에서 이중선으로 나타났고, carbonyl기에 인접한 benzylic 위치의 methine proton의 피크가 없어지고 그 대신에 ethyl기의 결합에 기인하는 것으로서 80.75~

1.07 ppm에서 methyl proton 및 δ 1.50~2.25 ppm에서 methylene proton의 피크가 포함된 것이 확인되었으므로 carbonyl기에 인접된 benzylic 위치가 선택적 ethylation됨을 알 수 있었다. 환원적 desulfurization에 의한 ethyl 2-(4-isobutylphenyl)butyrate(4)의 합성으로서, 화합물(3)의 아연분말 및 초산의 혼합액을 1시간 가열교반하거나 또는 화합물(3)의 에탄올용액에 Raney nickel을 가하여 3시간 가열교반하는 조건으로서 반응이 충분히 진행되어 각각 86%, 93%의 수득률로 얻어졌다. 그리고 Raney nickel을 이용하는 환원적 탈황의 방법이 우수함을 알 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 의하면 화합물(4)는, 화합물(3)에서 δ 1.90 ppm에서 단일선으로 나타나는 methylthio기에 기인하는 methyl proton의 피크가 없어진 대신 carbonyl기에 인접한 methine proton의 피크가 δ 3.30 ppm에서 삼중선으로 나타났다. 화합물(4)를 KOH 존재하 가수분해시키므로써 최종생성물인 butibufen(5)을 93%의 수득률로 얻는데 성공했다. 이상

에서 얻어진 화합물은 IR, $^1\text{H-NMR}$, Mass에 의해 각각 그 구조를 확인 동정하였다.

지금까지 알려진 butibufen의 합성법으로는 L. Apicicio 등⁷⁾과 J.M. Carreter 등⁸⁾에 의한 방법을 들 수 있는데, 이들 방법은 모두 여러 단계를 거쳐서 만들어진 (4-isobutylphenyl)acetonitrile과 ethyl 2-(4-isobutylphenyl)acetate를 출발물질로 하여 ethylation과 가수분해를 경유하는 것이다. 결론적으로, 본 합성법은 위의 방법들보다 반응단계가 거의 절반 정도로 단축된 것으로서, Friedel-Crafts 반응, ethylation, desulfurization, 가수분해를 거치는 전 반응과정의 조건이 온화하고 조작이 간편하며 동시에 수득률이 높은 점을 들 수 있다.

실험부

융점은 Gallenkamp 융점측정장치를 사용하였으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타로 기록하였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 Bruker WP-80(80 MHz) 스펙트로메타로, Mass 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC-MS 시스템을 사용하여 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silicagel(Kieselgel 60, 70~230 mesh Merck)을 사용하였다. 시약들은 Aldrich사와 Fluka사에서 구매하였으며, CH_2Cl_2 및 기타 용매는 일급시약을 사용하였다.

Ethyl α -methylthio-(*p*-isobutylphenyl)acetate(2)의 합성—질소기류 중 isobutylbenzene(398 mg, 2.97 mmole) 및 ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate(1) (500 mg, 2.97 mmole)의 CH_2Cl_2 (2 ml) 용액에 실온에서 SnCl_4 (792 mg, 2.97 mmole)를 서서히 가하여 30분간 교반하였다. 반응액에 물(5 ml)을 가하고 유기용매층을 분리한 후 수층을 CH_2Cl_2 (10 ml)로 2회 추출하였다. 유기용매층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 726 mg(92%)

IR(neat); 1720(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90(6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 1.25(3H, t, $\text{J}=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 1.52~2.08(1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 2.07(3H, s, SCH_3), 2.47[2H, d,

$\text{J}=7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 4.20(2H, q, $\text{J}=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.48(1H, s, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 7.02~7.48(4H, m, arom). 이들 스펙트럼 데이터는 문헌치와 일치한다.²⁾

Ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl)butyrate(3)의 합성—NaH(60% dispersion in mineral oil) (162 mg, 4.05 mmole)의 DMF(5 ml) 용액에 질소기류하 0°C에서 화합물(2)(1.07g, 4.05 mmole)의 DMF(10 ml) 용액을 서서히 가하고 수소발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동 조건하에서 앞의 반응액에 EtI(631 mg, 4.05 mmole)를 가하여 30분간 교반한 후 계속해서 실온에서 40분간 교반하였다. 위 반응액에 5% NH_4Cl (25 ml)를 가하고 에테르(30 ml)로 2회 추출하였다. 에테르층을 물(20 ml)로 2회 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 1.0g(84%)

IR(neat); 1710(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.75~1.07(9H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ and $\text{C}(\text{SCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.27(3H, t, $\text{J}=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.50~2.25(3H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ and $\text{C}(\text{SCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.90(3H, s, SCH_3), 2.45[2H, d, $\text{J}=7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 4.27(2H, d, $\text{J}=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$), 7.02~7.45(4H, m, arom).

Mass m/e ; 294(M^+).

Ethyl 2-(4-isobutylphenyl)butyrate(4)의 합성—a) 아연분말-초산에 의한 방법—화합물(3)(473 mg, 1.61 mmole)과 아연분말(1.36g)의 초산(4.5 ml) 혼합액을 1시간 가열(유욕온도: 110~120°C) 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후 반응액에 물(10 ml) 및 CH_2Cl_2 (30 ml)를 가하고 무기물을 여과제거하였다. 여액으로부터 유기용매층을 분리하고 수층을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 2회 추출하였다. 유기용매층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다. 수득률: 344 mg(86%)

b) Raney nickel에 의한 방법—화합물(3)(350 mg, 1.2 mmole)의 에탄올(20 ml) 용액에 Raney nickel(W-2, 약 2g)을 가한 혼합액을 3시간 가열환류시킨 다음 실온까지 냉각한다. 반응액을 여과한 후 여액을

감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매 : 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률 : 275 mg(93%)

IR(neat) ; 1725(CO)cm⁻¹

¹H-NMR(CCl₄) δ ; 0.75~1.02[9H, m, (CH₃)₂CHCH₂ and CHCH₂CH₃], 1.17(3H, t, J=7 Hz, COOCH₂CH₃), 1.50~2.17[3H, m, (CH₃)₂CHCH₂ and CHCH₂CH₃], 2.42(2H, d, J=7 Hz, (CH₃)₂CHCH₂), 3.30(1H, t, J=7 Hz, CHCH₂CH₃), 4.06(2H, q, J=7 Hz, COOCH₂CH₃), 6.90~7.30(4H, m, arom). 이들 스펙트럼 데이터는 문헌치와 일치한다.⁸⁾

Butibufen[2-(4-isobutylphenyl)butyric acid](5)의 합성—KOH(398 mg, 1.39 mmole)의 물(3 ml)과 메탄올(5 ml)의 혼합액에 화합물(4)(344 mg, 1.39 mmole)를 가하여 3시간 가열(유욕온도 : 70~80°C) 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후 반응액에 물(10 ml)을 가하고 CH₂Cl₂(10 ml)로 세척하였다. 분리한 수층에 진한 염산을 가하여 pH 1로 조절한 다음 에테르(20 ml)로 2회 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 n-hexane으로 재결정하여 침상결정을 얻었다.

수득률 : 284 mg(93%)

mp : 52~54°C(lit.⁹⁾ 51~53°C)

IR(KBr) ; 3300~2500(OH), 1690(CO) cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 0.77~1.05[9H, m, (CH₃)₂CHCH₂ and CHCH₂CH₃], 1.62~2.25[3H, m, (CH₃)₂CHCH₂ and CHCH₂CH₃], 2.45[2H, d, J=7 Hz, (CH₃)₂

CHCH₂], 3.40(1H, t, J=7 Hz, CHCH₂CH₃), 7.0~7.30(4H, m, arom), 10.62(1H, broad s, COOH).

문 헌

- 1) Roth, H.J. and Kleeman, A. : *Pharmaceutical Chemistry(Drug Synthesis)*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Ltd., New York. p. 88(1988).
- 2) Tamura, Y., Choi, H.D., Shindo, H. and Ishibashi, H. : Synthesis of ethyl arylacetates by means of Friedel-Crafts reaction of aromatic compounds with ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 915(1982).
- 3) Tamura, Y., Uenishi, J., Choi, H.D., Haruta, J. and Ishibashi, H. : Synthesis of diclofenac. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 1995(1984).
- 4) Choi, H.D. : Synthesis of ibuprofen. *Yakhak Hoeji* **32**, 340(1988).
- 5) Choi, H.D. : Synthesis of tiaprofenic acid. *Yakhak Hoeji* **33**, 237(1989).
- 6) Choi, H.D. and Ma, J.J. : Synthesis of bufexamac. *Yakhak Hoeji* **34**, 212(1990).
- 7) Apricio, L., Gayo, M., Carretero, J.M., Martin, J.L. and Ron, A. : *Ger. Offen.* 2505813(1978)[C.A. **85**, 159695g(1976)].
- 8) Carretero, J.M., Martin, J.L. and Ron, A. : Butibufen, a novel non steroidal anti-inflammatory compound. *Eur. J. Med. Chem.* **13**, 77(1978).
- 9) *The Merck Index*, 11th ed., Merck and Co., Inc., Rahway, p. 233(1989).