약학회지 제36권 제4호 341~344(1992)
Yakhak Hoeji Vol. 36, No. 4

5-(*p*-톨루오일)-1-메틸피롤-2-아세트산의 합성

최홍대# · 마정주
동의대학교 화학과

(Received July 1, 1992)

Synthesis of 5-(*p*-Toluoyl)-1-Methylpyrrole-2-Acetic Acid [Tolmetin]

Hong Dae Choi# and Jung Joo Ma
Department of Chemistry, Dongeui University, Pusan 614-74, Korea

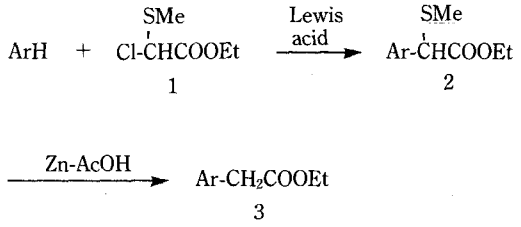
Abstract—A facile method for tolmetin, which is a potent antiinflammatory agent, is described. Friedel-Crafts reaction of 1-methylpyrrole with ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate (**1**) gave ethyl α-methylthio-1-methyl-2-pyrroleacetate (**4**), which was readily converted into ethyl 1-methyl-2-pyrroleacetate (**5**) by reductive desulfurization with zinc dust in acetic acid. Tolmetin was synthesized by Friedel-Crafts acylation of (**5**) with *p*-toluoyl chloride, followed by hydrolysis of the resultant ethyl 5-(*p*-toluoyl)-1-methylpyrrole-2-acetate (**6**).

Keywords □ Tolmetin, a potent antiinflammatory agent, Friedel-Crafts reaction, 1-methylpyrrole, ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate, reductive desulfurization, Friedel-Crafts acylation, *p*-toluoyl chloride, hydrolysis.

Arylalkanoic acids의 유도체중 다수의 화합물이 우수한 항염증작용을 나타내는 의약품으로서 많은 주목을 받고 있다.[1] 이들 화합물의 합성에 있어서 흥미있는 반응단계는, 방향족고리에 초산 또는 프로피온산 등의 alkanoic acids group을 결합시키는 탄소-탄소결합형성 반응인 것이다.

저자 등이 개발한 방법(Scheme 1)으로서, 각종 방향족화합물과 ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate(**1**)로부터 생성된 ethyl α-(methylthio)arylacetates(**2**)를 경유하여 대응하는 ethyl arylacetates(**3**)을 유도하는 합성법[2]이, arylalkanoic acids의 제법에 적용될 수 있는 유용한 방법 임을 알았다. 최근에는 이 방법을 arylpropinoic acid의 구조를 가진 소염진통제인 alminoprofen[3]과 hexaprofen[4]의 합성에 응용한 바 있다.

앞의 방법을 이용하여, five-membered heterocycles 중 pyrrole 고리의 2위치에 초산기가 결합한 화합물로서 소염진통작용을 나타내는 tolmetin의 합성을 시도한 결과, 즉 1-methylpyrrole과 화합물(**1**)의 Friedel-Crafts 반응, 화합물(**4**)의 desulfurization, 화합물(**5**)과 *p*-toluoyl chloride의 Friedel-Crafts acylation, 가수분해로부터 목적화합물을 용이하게 얻을 수 있었기에 보고한다.



Scheme 1

실험방법

시약 및 기기—1-methylpyrrole 및 *p*-toluoyl chlo-

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

ride 등의 시약은 Sigma Chemicals Co.와 Fluka Chemicals Co.의 제품을 사용하였고, 용매는 일급시약을 사용하였다.

융점은 Gallenkamp melting point apparatus로 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타로 측정하였고, ^{1}H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Hitachi R-1500(60 MHz, FT) 스펙트로메타로 기록하였다. MS 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC/MS 시스템으로부터 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silica gel(Kieselgel 60, 70~230 mesh, Merck)를 사용하였다.

Ethyl α-methylthio-1-methyl-2-pyrroleacetate(4)의 합성－질소기류중 1-methylpyrrole(488 mg, 5.94 mmol) 및 chloride 화합물(**1**) (500 mg, 2.97 mmol)의 CH_2Cl_2(10 m*l*) 용액에 0℃에서 $TiCl_4$(563 mg, 2.97 mmol)를 서서히 가하고 동온도에서 1시간 교반하였다. 반응액에 소량의 물을 붓고 유기층을 분리한 다음, 수층을 CH_2Cl_2(10 m*l*×2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $MgSO_4$로 건조후 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매, 벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 358 mg(56%, based on **1**)

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

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.30(3H, t, J=7 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$), 2.05(3H, s, SCH_3), 3.65(3H, s, N-CH_3), 4.24(2H, q, J=7 Hz, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.57(1H, s, CHCOO), 6.05(1H, br t, pyrrole H),6.29(1H, br t, pyrrole H), 6.62(1H, br t, pyrrole H). 이들 스펙트럼 데이타는 문헌치와 일치하였다.[2]

Ethyl 1-methyl-2-pyrroleacetate(5)의 합성－화합물(**4**) (538 mg, 2.53 mmol)와 아연분말(2.1g) 및 초산(5 m*l*)의 혼합액을 80분간 환류시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 여기에 물(10 m*l*) 및 CH_2Cl_2(20 m*l*)를 붓고, 무기물을 여과제거하였다. 여액으로부터 유기층을 분리하고, 수층을 CH_2Cl_2(10 m*l*)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $MgSO_4$로 건조후 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매, 벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 376 mg(89%)

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

^{1}H-NMR(CCl_4) δ : 1.24(3H, t, J=7 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$), 3.48(2H, s, CH_2COO), 3.57(3H, s, N-CH_3), 4.09(2H, q, J=7 Hz, $C\underline{H}_2CH_3$), 5.85(2H, br d, pyrrole H-3 and H-4), 6.41(1H, br t, pyrrole H-5). 이들 스펙트럼 데이타는 문헌치와 일치하였다.[5]

Ethyl 5-(*p*-toluoyl)-1-methylpyrrole-2-acetate(6)의 합성－질소기류중 실온에서 화합물(**5**) (690 mg, 4.13 mmol)과 *p*-toluoyl chloride(638 mg, 4.13 mmol)의 $ClCH_2CH_2Cl$(10 m*l*) 용액에 $SnCl_4$(1.08g, 4.13 mmol)를 천천히 가하고 등온도에서 1시간 교반하고, 계속해서 1시간 환류반응을 행하였다. 반응액에 소량의 물을 붓고, 유기층을 분리한 후 수층을 CH_2Cl_2(10 m*l*×2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $MgSO_4$로 건조후 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매, *n*-hexane : ethyl acetate=1 : 1)하여 화합물(**6**)과 화합물(**7**)을 각각 얻었고, 이 화합물들을 메탄올로 재결정하였다.

수득률 : 291 mg(25%)

mp : 114~115℃

IR(KBr) cm^{-1} : 1725(CO)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.26(3H, t, J=7 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$), 2.40(3H, s, Ar-CH_3), 3.61(3H, s, N-CH_3), 4.12(2H, s, CH_2COO), 4.18(2H, q, J=7 Hz, $C\underline{H}_2CH_3$), 6.46(2H, dd, J=8.2 and 2.9 Hz, pyrrole H-3 and H-4), 7.08~7.82(4H, m, phenyl H).

MS(m/z) : 285(M^+), 239, 211, 168, 119, 91, 42.

Ethyl 4-(*p*-toluoyl)-1-methylpyrrole-2-acetate (7)

수득률 : 129 mg(11%)

mp 98~100℃

IR(KBr) cm^{-1} : 1720(CO)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.25(3H, t, J=7 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$), 2.39(3H, s, Ar-CH_3), 3.60(5H, s, N-CH_3 and CH_2 COO), 4.16(2H, q, J=7 Hz, $C\underline{H}_2CH_3$), 6.54(1H, br d, J=1.8 Hz, pyrrole H-3), 7.09~7.85(5H, m, pyrrole H-5 and phenyl H).

MS(m/z) : 285(M^+), 253, 212, 166, 141, 119, 93, 42.

5-(*p*-Toluoyl)-1-methylpyrrole-2-acetic acid (Tolmetin) (8)의 합성－화합물(**6**) (288 mg, 1.01 mmol)과 KOH(300 mg)의 물(3 m*l*) 및 메탄올(5 m*l*)의 혼합액을 3시간 환류반응을 하였다. 반응액을 실온으로 냉각하고 여기에 물(5 m*l*)을 붓고, CH_2Cl_2(10 m*l*)로 세척하였다. 분리한 수층에 진한염산을 가하여 액성을 pH 1

로 조절한 후, 에텔(10 ml×2)로 추출하였다. 추출액을 무수 $MgSO_4$로 건조후 감압농축하였다. 생성된 고상물질을 CH_3CN으로 재결정하여 연보라색의 결정을 얻었다.

수득률 : 164 mg(63%)

mp 154~156℃ (dec) [lit.[6] 155~157℃ (dec)]

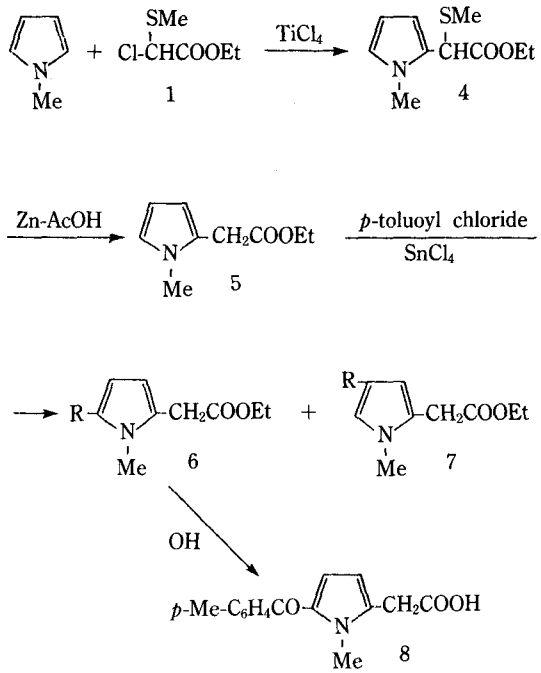
IR(KBr) cm^{-1} : 3660-3280(OH), 1730(CO)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 2.44(3H, s, Ar-CH_3), 3.75(3H, s, N-CH_3), 3.90(2H, s, CH_2COO), 6.49(2H, dd, J=10.5 and 2.9 Hz, pyrrole H-3 and H-4), 7.10~7.95(4H, m, phenyl H), 11.29(1H, br s, COOH).

결과 및 고찰

Friedel-Crafts 반응으로서, $TiCl_4$존재하 1-methylpyrrole과 chloride화합물(**1**)을 0℃에서 1시간 교반하므로서 pyrrole고리의 2위치에 monoalkylation이 일어난 화합물(**4**)를 56%의 수득률로 얻었다. 이때에 $SnCl_4$를 사용한 결과는 복잡한 혼합물이 생성됨을 알 수 있었다. 화합물(**4**)의 아연분말과 초산의 혼합액을 80분간 환류반응을 시킴으로서 환원적 desulfurization이 진행된 생성물(**5**)를 89%의 수득률로 얻었다. ^{1}H-NMR 스펙트럼에 의하면, 화합물(**4**)에서는 δ2.05 ppm에서 나타난 methylthio기에 속하는 methyl proton의 피크와 δ4.57 ppm에서 나타난 methine proton의 피크가 모두 없어지고, 그 대신 화합물(**5**)에서는 카르보닐기에 인접된 methylene proton의 2H분에 해당하는 피크가 δ3.48 ppm에서 나타났다.

Friedel-Crafts acylation 반응으로서, $SnCl_4$존재하 화합물(**5**)와 *p*-toluoyl chloride의 $ClCH_2CH_2Cl$용액을 실온에서 1시간 교반한 후, 계속해서 1시간 환류반응을 행한 후, 칼럼크로마토그래피로 분리한 결과 목적하는 화합물(**6**)과 pyrrole고리의 4위치에 acylation이 일어난 화합물(**7**)이 각각 25%, 11%의 수득률로 얻어졌다. 화합물(**6, 7**)은 ^{1}H-NMR에 의해 그 구조를 확정할 수 있었다. 1,2,5-삼치환 화합물(**6**)에서는 pyrrole고리의 3, 4위치의 protons의 coupling constant가 약 2.9 Hz로 나타났고, 반면에 1, 2, 4-삼치환 화합물(**7**)에서는 3, 5위치의 protons의 coupling constant가 약 1.8 Hz로 나타났다. 화합물(**6**)의 알카리성 가수분해에 의하여 목적화합물인 tolmetin(**8**)이 63%의 수득률로 얻어졌다.



6, 7 : R=*p*-Me-C_6H_4CO

Scheme 2

이상에서 합성된 화합물(**4, 5, 6, 7, 8**)은 mp, IR, ^{1}H-NMR, MS 등에 의해 그 구조를 결정하였고, 합성경로는 Scheme 2와 같다. tolmetin의 대표적 합성법으로는, 1-methylpyrrole의 Mannich반응으로부터 얻어진 dimethylaminomethyl유도체를 methyl iodide로 처리하여 4급 ammonium염을 생성시킨다.[7] 이 4급 ammonium염을 cyanide로 치환시켜 얻어진 1-methylpyrrole-2-acetonitrile과 *p*-toluoyl chloride의 Friedel-Crafts acylation, 가수분해를 거치는 방법을 들 수 있다.[8]

본 합성법은 pyrrole고리에 대한 초산기의 직접적인 도입법을 적용시킨 것으로서, chloride화합물(**1**)과 1-methylpyrrole의 Friedel-Crafts반응과 desulfurization을 이용하였다. 그리고 J.R. Carson 등[8]의 방법과 비교해서는 반응공정을 단축시킬 수 있었다.

결 론

1-Methylpyrrole과 chloride화합물(**1**)의 Friedel-Crafts 반응으로부터 얻어진 화합물(**4**)을 아연분말과

초산의 조건으로 환원적 desulfurization을 행하여 화합물(**5**)를 얻었다. 화합물(**5**)와 *p*-toluoyl chloride의 Friedel-Crafts acylation 반응에 의해 얻은 생성물(**6**)의 알카리성 가수분해로부터 최종 목적화합물인 tolmetin(**8**)을 간편하게 유도할 수 있었다.

감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 지방대학육성과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었습니다.

문 헌

1) Lednicer, D. and Mitscher, L.: *The Organic Chemistry of Drug Synthesis,* Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York, p. 232 (1980).
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) Choi, H.D., Yun, H.S., Kang, B.W., Ma, J.J. and Son, B.W.: Facile synthesis of 2-(*p*-methylallylamino)propionic acid. *Yakhak Hoeji,* **36**, 12 (1992).
4) Choi, H.D., Ma, J.J. and Son, B.W.: Synthesis of hexaprofen. *Arch. Pharm. Res.,* **15**, 142 (1992).
5) Maryanoff, B.E.: β-Substitution of simple pyrroles in metal-assited reactions with ethyl diazoacetate. *J. Heterocyclic Chem.,* **14**, 177 (1977).
6) *The Merck Index,* **11**th ed., Merck and Co., Inc., Rahway, p. 1499 (1989).
7) Herz, W. and rogers, J.L.: Mannich bases from N-substituted pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.,* **73**, 4921 (1951).
8) Carson, J.R., Mckinstry, D.N. and Wong, S.: 5-Benzoyl-1-methylpyrrole-2-acetic acids as antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.,* **14**, 646 (1971).