

항류우머티즘 물질인 *p*-(아세틸아미노)페닐아세트산의 합성

최홍대[#] · 손병화^{*}

동의대학교 화학과, ^{*}부경대학교 화학과

(Received June 13, 1997)

Synthesis of *p*-(Acetylamino)phenylacetic acid As an Antirheumatic Agent

Hong Dae Choi[#] and Byung Wha Son^{*}

Department of Chemistry, Donggeui University, Pusan 614-714, Korea

^{*}Department of Chemistry, Pukyong National University, Pusan 608-023, Korea

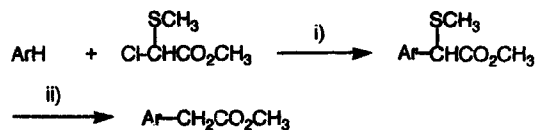
Abstract—The efficient synthesis of *p*-(acetylamino)phenylacetic acid(7), a antirheumatic agent, is reported. Methyl phenylacetate(3) was prepared from Friedel-Crafts reaction of benzene with methyl α -chloro- α -(methylthio)acetate(1) followed by reductive desulfurization with zinc dust in acetic acid. Compound(7) was obtained from 3 by a sequence of nitration, reduction, N-acylation, and hydrolysis.

Keywords □ *p*-(Acetylamino)phenylacetic acid, antirheumatic agent, Friedel-Crafts reaction, methyl α -chloro- α -(methylthio)acetate, reductive desulfurization.

비스테로이드성 소염제중에서 phenylacetic acid moiety를 포함하는 arylalkanoic acid유도체는 그 화학구조가 단순하면서, 한편 소염효과가 우수하므로 의약품으로서 널리 주목을 받고 있다.¹⁾

Scheme I 처럼, 저자등은 방향족 화합물과 methyl α -chloro- α -(methylthio)acetate의 친전자성 방향족 치환반응 및 연속적인 황이탈반응을 경유하는 phenylacetic acid의 간편한 제법을 적용하여, arylacetic acid 또는 arylpropionic acid의 골격 구조를 가지는 2-(2-fluorenyl)propanoic acid²⁾, 2-aryl-5-benzoxazolepropionic acid³⁾, 4-(2-thiazolyloxy)phenylalkanoic acid⁴⁾등 수종의 소염제에 대한 합성을 보고하였다.

Arylacetic acid의 합성은 주로 방향족 화합물과 acetyl chloride에 의한 Friedel-Crafts반응, Willgerodt-Kindler반응 및 가수분해를 경유하는 것으로



i) Friedel-Crafts reaction ii) desulfurization

Scheme I

서 방향족고리에 대한 초산기의 간접적인 도입수단에 의존하는 실정이다.

따라서 저자등이 개발한 방향족고리에 대한 직접적인 초산기의 도입법을 key-steps으로 이용하여, 탁월한 항류우머티즘 물질인 *p*-(acetylamino)phenylacetic acid^{5,6)}의 새로운 합성을 시도한 결과, 즉 벤젠과 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응, 화합물(2)의 황이탈반응, 화합물(3)에 대한 니트로화반응과 환원반응, 그리고 화합물(5)의 N-아실화반응과 가수분해로부터 목적 화합물(7)을 용이하게 얻을 수 있었다. 또한 본 합성법은 기존의 제법⁵⁾보다 반응공정을 2단계 단축시키는 장점이 있으므로 이에 보고한다.

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 051-890-1513 (팩스) 051-891-7740

실험방법

시약 및 기기 - Stannic chloride 및 zinc dust 등의 시약은 Aldrich Chemical Co.와 Tokyokasei Chemical Co. 의 제품을 사용하였고, 용매는 특급시약을 정제하지 않고 그대로 이용하였다.

녹는점은 Gallenkamp사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하였으며, 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 Spectrophotometer, MS 스펙트럼은 Hewlett Packard 5989 GC/MS 시스템, 그리고 ¹H NMR 스펙트럼은 Hitachi FT/NMR R-1500(60 MHz)Spectrometer로 얻었으며 내부표준물질로 tetramethylsilane을 사용하였다. TLC는 silica gel 60 F₂₅₄(E. Merck)의 플라스틱판(0.2 mm)을 이용하였고, TLC스포트는 자외선 및 I₂ 시약으로 확인하였다. 칼럼크로마토그래피는 silica gel(Kieselgel 60, 70~230 mesh, E. Merck)를 사용하였다.

Methyl α-(methylthio)phenylacetate(2) - 질소기류 중 실온에서 화합물(1, 1 g, 6.47 mmole)의 벤젠(5 ml)용액에 stannic chloride(1.68 g, 6.47 mmole)를 주사기로 천천히 가한 후, 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 반응액을 증류수(10 ml)를 붓고 유기층을 분리한 후, 수층을 벤젠(5 ml×2)으로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO₄로 건조한 다음 감압 농축하였다. 잔류물질을 관 크로마토그래피(전개용매 : 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득율 : 1.07 g(84%)

IR(neat)cm⁻¹ : 1720(CO)

¹H NMR(CDCl₃) δ : 2.07(s, 3H, SCH₃), 3.74(s, 3H, COOCH₃), 4.51(s, 1H, CHCOO), 7.20~7.61(m, 5H, aromatic H)

MS(m/z) : 196 [M⁺], 151, 137, 121, 91, 77, 45.

Methyl phenylacetate(3) - 화합물(2, 1.6 g, 8.16 mmole)와 아연분말(6.9 g) 및 초산(25 ml)의 혼합액을 1시간동안 교반 환류하였다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 여기에 물(10 ml) 및 염화메틸렌(10 ml)을 붓고 무기물을 여과 제거하였다. 여액으로부터 유기층을 분리한 후, 수층을 염화메틸렌(10 ml×2)으로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO₄로 건조한 다음, 감압하에서 용매를 증발시켰다.

잔류물을 관 크로마토그래피(전개용매 : n-헥산/초산에틸=4/1)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득율 : 1.07 g(87%)

IR(neat)cm⁻¹ : 1720(CO)

¹H NMR(CDCl₃)δ : 3.62(s, 2H, CH₂COO), 3.68(s, 3H, COOCH₃), 7.29(s, 5H, aromatic H).

Methyl p-nitrophenylacetate(4) - 10°C에서 65% 질산(5 ml)과 진한 황산(5 ml)의 혼산에 화합물(3, 3.14 g, 21 mmole)을 서서히 넣었다. 이때 혼합액의 온도를 10°C이하로 유지하면서 계속하여 2시간동안 교반하였다. 반응액을 얼음물(25 ml)에 붓고, 클로로포름(20 ml×2)으로 추출하였다. 추출액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중성이 될때 까지 세척한 후, 다시 포화 소금물로 씻었다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고, 감압 농축하였다. 잔류물질을 관 크로마토그래피(전개용매 : n-헥산/초산에틸=4/1)로 정제한 다음, 얻어진 물질을 ligroin으로 재결정하여 백색 고상물질을 얻었다.

수득율 : 3.5 g(86%)

융점 : 53~55°C(문헌치⁷⁾ 54°C)

IR(KBr)cm⁻¹ δ : 1720(CO), 1510 and 1340(NO)

¹H NMR(CDCl₃) : 3.73(s, 5H, CH₂COOCH₃), 7.46(d, 2H, J=8.8 Hz, aromatic H), 8.20(d, 2H, J=8.8 Hz, aromatic H).

Methyl p-aminophenylacetate(5) - 화합물(4, 656 mg, 3.36 mmole), 아연분말(720 mg) 및 CaCl₂(370 mg)의 78% 에탄올(25 ml)용액을 4시간동안 가열 환류시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 무기물을 여과 제거한 후 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 물(10 ml)을 붓고 염화메틸렌(10 ml×2)으로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조하고, 감압농축하였다. 잔류물질을 관 크로마토그래피(전개용매 : n-헥산/초산에틸=1/1)로 정제하여 고점도의 무색 오일상물질을 얻었다.

수득율 : 348 mg(63%)

IR(neat)cm⁻¹ δ : 3430 and 3350(NH), 1710(CO)

¹H NMR(CDCl₃) : 3.14(s, 2H, NH₂), 3.50(s, 2H, CH₂COOCH₃), 3.67(s, 3H, CH₂COOCH₃), 6.63(d, 2H, J=8.8 Hz, aromatic H), 7.07(d, 2H, J=8.8 Hz, aromatic H)

MS(m/z) : 165 [M⁺], 132, 120, 106, 77, 53, 39.

Methyl p-(acetylamino)phenylacetate(6) - 실온에서 화합물(5, 308 mg, 1.87 mmole)의 벤젠(5 ml)용액에 초산무수물(190 mg, 1.87 mmole)을 가하고, 동온도에서 40분간 교반하였다. 반응액을 감압하 농축한

후, 여기에 염화메틸렌(5 ml)을 붓고 물(5 ml×2)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조한 후 용매를 감압하에서 증발시켜서, 얻어진 고상물질을 벤젠으로 재결정하여 백색 결정을 얻었다.

수득율 : 359 mg(93%)

융점 : 100~101°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3400~2800(NH, OH), 1715(CO)

¹H NMR(CDCl₃)δ : 2.14(s, 3H, CH₃CO), 3.58(s, 2H, CH₂COOCH₃), 3.69(s, 3H, CH₂COOCH₃), 7.05~7.60(m, 4H, aromatic H), 9.41 (br s, 1H, NH)

MS(m/z) : 207 [M⁺], 165, 148, 132, 106, 78, 43.

p-(Acetylamino)phenylacetic acid(7) - 화합물(6, 230 mg, 1.11 mmole), KOH(311 mg), 물(4 ml) 및 메탄올(4 ml)의 혼합액을 실온에서 20시간동안 교반하였다. 반응액에 물(5 ml)을 붓고 염화메틸렌(10 ml)으로 세척하였다. 분리한 수층에 진한 염산을 가하여 약 pH 1로 조절한 후 에테르(10 ml×2)로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조하고, 감압농축하여 얻은 잔사를 acetonitrile로 재결정하여 백색 결정을 얻었다.

수득율 : 170 mg(79%)

융점 : 172~173°C(문헌치⁵⁾ 173~175°C)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3400~2600(NH, OH), 1690(CO), 1590(CO)

¹H NMR(CDCl₃)δ : 2.12(s, 3H, CH₃CO), 3.54(s, 2H, CH₂COOH), 7.20(d, 2H, J=8.2 Hz, aromatic H), 7.50(d, 2H, J=8.2 Hz, aromatic H), 9.48(br s, 1H, NH), 10.32(br s, 1H, COOH).

결과 및 고찰

Methyl α-chloro-α-(methylthio)acetate(1)은 저자등의 방법에 따라서 합성하였다.⁸⁾ 상간이동촉매인 trioctylmethylammonium chloride 존재하에서 methyl mercaptan sodium salt와 methyl bromoacetate로부터 얻어진 methyl α-(methylthio)acetate에 N-chlorosuccinimide를 가하여 조제하였다.

Friedel-Crafts 반응에 의한 methyl α-(methylthio)phenylacetate(2)의 합성으로서, stannic chloride 존재하 과잉의 벤젠과 chloride 화합물(1)을 실온에서 30분간 교반하므로써 monoalkylation이 일어난 화합물(2)를 84%의 수득율로 얻었다. 이때 Le-

wis acid를 1/2당량비로 반응시켰을 경우는 생성물(2)의 수득율이 절반이하로 감소되었기에, 본 반응에서는 동일 당량비의 촉매가 필요함을 알 수 있었다.

Methyl phenylacetate(3)은 화합물(2)의 아연분말과 초산의 혼합액을 1시간동안 환류반응을 시킴으로서 환원적 황이탈반응이 진행된 3을 87%의 수득율로 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼에 의하면, 화합물(2)에서 보여준 δ 2.07 ppm의 methylthio기 유래의 methyl proton 피크와 δ 4.51 ppm의 methine proton 피크가 모두 소멸되고, 그 대신에 화합물(3)에서는 methylene proton의 2H분에 해당하는 피크가 δ 3.62 ppm에서 나타났다.

에스테르(3)에 대한 니트로화반응으로서, 질산과 진한황산의 혼산을 처리함으로써 오르토 및 파라의 혼합물이 얻어졌는데, ¹H NMR 스펙트럼에 의하면 그 혼합비는 약 오르토/파라(1/10)이었다. 이 혼합물을 ligroin으로 재결정하여 순수 파라 치환 생성물(4)가 86%의 수득율로 얻어졌다. 또한 ¹H NMR 스펙트럼에 따르면, 4H분의 방향족 proton 피크가 7.46 및 8.20 ppm에서 각각 J=8.8 Hz로 나타났기에 전적으로 파라 치환생성물임이 확인되었다.

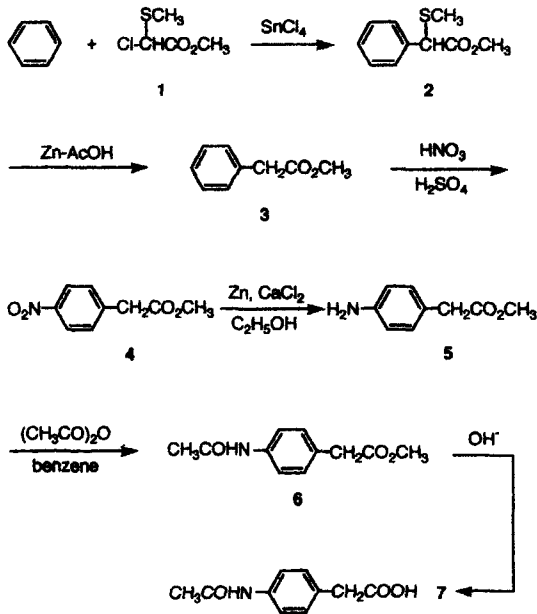
니트로화합물(4)을 아연분말 및 CaCl₂의 에탄올로 처리하여 생성된 methyl p-aminophenylacetate(5)의 벤젠용액에 무수초산을 작용시켜서 methyl p-(acetylamino)phenylacetate(6)을 93%의 수득율로 합성하였다.

화합물(6)에서 에스테르기의 선택적인 가수분해에 따른 최종 목적화합물(7)의 합성으로서, 실온에서 약 20시간동안 교반을 행하는 알카리 가수분해의 조건으로부터 79%의 수득율로 화합물(7)을 얻었다.

합성과정은 Scheme II에 나타낸다. 본 실험에서 생성된 화합물(2~7)의 구조는 융점, IR, ¹H NMR, Mass등으로부터 결정 및 동정하였다.

중간 화합물인 ethyl p-aminophenylacetate를 얻는 Mitsubishi사의 제법⁵⁾을 살펴보면, 벤젠과 acetyl chloride를 출발물질로 하는 acylation 및 Willgerodt-Kindler반응과 가수분해로부터 phenylacetic acid의 생성, 방향족고리에 대한 니트로화반응 및 환원반응에 에스테르화를 거치는 6단계의 반응공정을 요구하고 있다.

그러나 본 합성법은 4단계를 경유하여 화합물(5)를 얻을 수 있었기에, 앞의 제법보다 반응공정을 2단계 단축시켰으며, 또한 전반적으로 반응조건이 온화하면서



Scheme II.

수득율이 향상되었다. 앞으로 화합물(7)에서 아미드기의 알킬기와 아세트산기를 alkanolic acid group으로 변환시킨 유도체의 구조와 생리활성 관계는 지속적인 연구 진행후 보고할 예정이다.

문 헌

1) Roth, H. J. and Kleeman, A. : Pharmaceutical

Chemistry(Drug Synthesis), Vol. 1, John-Wiley & Sons, Ltd., New York, pp. 88 (1988).

- 2) Choi, H. D., Geum, D. H., Kowak, Y. S. and Son, B. W. : Synthesis of 2-(2-fluorenyl)propionic acid. *Arch. Pharm. Res.* **17**, 17 (1994).
- 3) Choi, H. D., Kowak, Y. S., Geum, D. H. and Son, B. W. : Synthesis of 2-aryl-5-benzoxazolepropionic acid derivatives as antiinflammatory agent. *Yak-hak Hoeji* **38**, 504 (1994).
- 4) Choi, H. D., Shin, S. H. and Son, B. W. : Synthesis of 4-(2-thiazolyloxy)phenylalkanoic acids as an antiinflammatory agent. *Arch. Pharm. Res.* **19**, 148 (1996).
- 5) Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.(Japan)and Nippon Shinyaku Co., Ltd.(Japan) : *p*-(Acetylamino) phenylacetic acid. *Drugs, Fur.* **14**, 759 (1989).
- 6) Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.(Japan)and Nippon Shinyaku Co., Ltd.(Japan) : Actarit (MS-932). *Drugs, Fur.* **16**, 752 (1991).
- 7) Buckingham, J. and Donaghy, S. M. : Dictionary of Organic Compounds, Vol. 4, Chapman and Hill, New York, p. 4270(1982).
- 8) Choi, H. D., Geum, D. H., Kowak, Y. S. and Son, B. W. : Synthesis of 7-[*p*-(methylthio)benzoyl]-5-benzenefuranacetic acid. *Arch. Pharm. Res.* **16**, 343 (1993).