

4-Aminosalicylic Acid 誘導體의 合成研究(II). 2-Ethoxy-4-acetamidobenzamide의 合成

李 南 淳 · 柳 署 弘

(Received February 25, 1975)

Nam Soon Lee and Seo Hong Yu: Studies on 4-Aminosalicylic Acid Derivatives (II). Synthesis of 2-Ethoxy-4-acetamidobenzamide

Abstract — 2-Ethoxy-4-acetamidobenzoate(III) was synthesized by ethylation of N-formyl compound obtained with formylation of methyl 4-aminosalicylate and 2-ethoxy-4-acetamidobenzamide (VIII) was synthesized by ethylation of 4-acetamidosalicylamide (VII) formed by reacting methyl 4-acetamido-2-acetoxy benzoate with concentrated ammonia water under pressure. 2-Ethoxy-4-acetamidobenzamide (VIII) was also synthesized by acetylation of 2-ethoxy-4-aminobenzamide (VI) obtained by pressure reaction of methyl 2-ethoxy-4-formylamidobenzoate (I) with concentrated ammonia water.

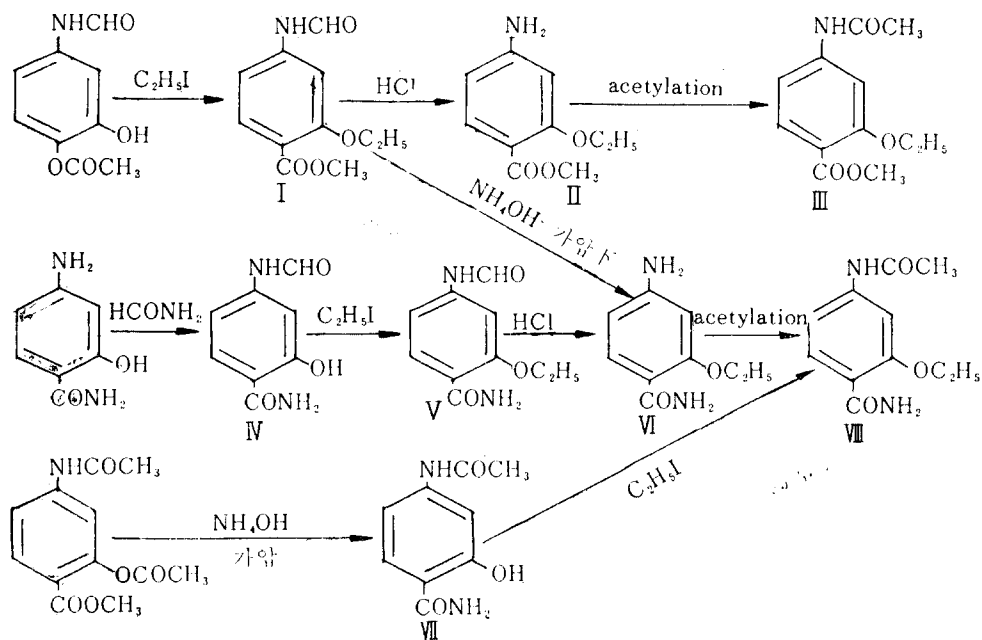
결핵 치료제로서 널리 사용되어 오는 4-aminosalicylic acid (P.A.S.)는 benzene핵에 $-NH_2$ 기, $-OH$ 기, $-COOH$ 기를 하나씩 보유하고 salicylic acid, 3-aminophenol 및 4-aminobenzoic acid의 3자 구조를 겸비하고 있다. 그리고 이 3자중 salicylic acid를 기본체로 하는 acetylsalicylic acid, ethoxybenzamide, salicylamide등이 해열, 진통, 소염등의 목적으로 쓰이고, 또 4-aminobenzoic acid를 기본체로 하는 각종 ester들이 국소마취제로 사용되고 있는 것은 주지의 사실이며, 특히 주목할 만한 일은 acetylsalicylic acid나 salicylamide보다 salicylamide의 O-alkyl유도체인 ethoxybenzamide가 해열 진통작용이 강력하고 부작용이 약하다¹⁻³⁾는 사실이다.

이에 저자는 methyl 4-aminosalicylate와 p-aminosalicylamide의 O-alkyl 유도체(특히 O-ethoxy 유도체) 및 N-acetyl유도체를 합성하고자 하였다. 그런데 P.A.S.는 benzene핵에 $-NH_2$ 기와 phenol성 $-OH$ 기를 함께 가지고 있어서 acetylation이나 alkylation에서 양기가 같이 반응을 일으키기 때문에 P.A.S.에서의 O-alkyl 유도체 및 N-acetyl유도체의 합성이 곤란

하였다. 그러나 본연구 제1보⁴⁾에서와 같이 formamide의 반응을 이용하면, $-NH_2$ 기에만 formyl기가 도입되고, $-OH$ 기는 그대로 있으므로 이 방법에 의하여 쉽게 목적을 달성할수 있었다. 즉 methyl 4-aminosalicylate⁵⁾에 formamide를 반응시켜 methyl 4-formylamidosalicylate⁴⁾를 얻고, 이것을 ethylation시켜 methyl 2-ethoxy-4-formylamidobenzoate(**I**)를 얻었다. 이어서 **I**을 가수분해하여 methyl 2-ethoxy-4-aminobenzoate(**II**)를 얻은다음 acetylation하여 methyl 2-ethoxy 4-acetamidobenzoate (**III**)를 얻었다. 또 같은 방법으로 *p*-aminosalicylamide⁶⁾에 formamide를 반응시켜 4-formylamidosalicylamide(**IV**)를 얻고 **IV**를 ethylation시켜 2-ethoxy-4-formylamidobenzamide(**V**)를 얻었으며, **V**도 가수분해하여 2-ethoxy-4-aminobenzamide(**VI**)로 만든다음 **VI**을 acetylation시켜 2-ethoxy-4-acetamidobenzamide (**VIII**)를 얻었다.

한편 methyl ester인 **I**을 암모니아수와 함께 가압하에 가열하여 amido화 시켰던바 이 경우에는 formyl기가 떨어져서 ester가 산amide로 된 2-ethoxy-4-aminobenzamide (**VI**)를 얻었다.

또 methyl 4-aminosalicylate를 acetyl화하여 만든 methyl *N,O*-diacetyl-*p*-aminosalicylate⁵⁾



를 암모니아수와 함께 가압하에 가열 반응시켰을 경우에는 *O*-acetyl기만이 선택적으로 가수분해되어 -OH기로 되고 ester는 산amide로 된 *p*-acetamidosalicylamide(VII)를 쉽게 얻을 수 있었다.

따라서 *p*-aminosalicylamide의 *O*-alkyl유도체 및 *N*-acetyl유도체를 합성하는데 있어서는 diacetyl화합물에서 출발하는 편이, ester (I)에서 출발하는 방법이나 *p*-aminosalicylamide를 formylation하여 진행시키는 방법보다 합성단계가 단축되고 득량이 좋다.

위에서 각기 다른 방법에 의하여 만들어진 동일한 화합물(VI, VIII)들은 혼용시험하여 확인하였다.

실 험

Methyl 2-ethoxy-4-formylamidobenzoate(I)—본 연구 제1보⁴⁾의 방법에 의하여 만든 methyl 4-formylamidosalicylate 3g을 탈수한 EtOH 100ml에 녹이고 ethyl iodide 5ml와 무수 K_2CO_3 5g을 가한다음, 외부습기 차단하에 수욕상(70~80°)에서 24시간 가열한다. 냉각 후 여과하여 K_2CO_3 를 제거하고 여액의 EtOH을 감압하에 유거한 다음, 잔유물에 물을 가하면 백색결정이 석출된다. 결정을 여취하여 10% NaOH용액으로 세척한후 MeOH에서 재결정하여 mp 139~140.5°의 무색침상결정을 얻었다. 득량 2.7g(80%). *Anal.* Calcd for $C_{11}H_{13}O_4N$: C, 59.19; N, 6.27. Found: C, 58.72; N, 6.63.

Methyl 2-ethoxy-4-aminobenzoate (II)—전기 formylamido화합물(I) 5g에 10% HCl 용액 40ml를 가하고 수욕상에서 50분간 가열한후 여과하여 여액을 냉각시킨후 K_2CO_3 로 alkali성으로 하면 백색결정이 석출된다. MeOH에서 재결정하여 mp 103~105°의 백색주상결정을 얻었다. 득량 3.2g(74%). *Anal.* Calcd for $C_{10}H_{13}O_3N$: C, 61.52; N, 7.17. Found: C, 61.07; N, 7.46. 염산염: MeOH에서 mp 320°이상의 무색결정.

Methyl 2-ethoxy-4-acetamidobenzoate (III)—화합물 (II) 2g에 초산무수물 1.5ml와 빙초산 1ml를 가하고 100°에서 4시간 가열 반응시킨후 냉각하여 물 20ml를 가하고 K_2CO_3 로 alkali성으로 한후 ether로 추출, ether용액을 10%HCl용액으로 세척하고 무수 K_2CO_3 로 건조 후 ether를 유거한 잔사를 MeOH에서 재결정하여 mp 149~150°의 무색판상결정을 얻었다. 득량 1.2g(42%). *Anal.* Calcd for $C_{12}H_{15}O_4N$: C, 60.75; N, 5.90. Found: C, 60.65; N, 5.65.

Ester (I)에서의 2-Ethoxy-4-aminobenzamide (VI)—전기 methyl 2-ethoxy-4-formylamidobenzoate(I) 2g에 진한 암모니아수 1.5ml를 가하고 가압반응기에서 100°로 3시간 가열후 냉각하고 감압하에 암모니아를 제거하면 엷은 갈색의 결정이 석출된다. MeOH에서 재결정하여 mp 191~192°의 무색주상결정을 얻었다. 득량 0.8g (50%). *Anal.* Calcd for

$C_9H_{12}O_2N_2$: C, 59.99; N, 15.55. Found: C, 60.31; N, 15.70.

여기서 얻은 물질은 염산에 잘 녹고 alkali에는 녹지 않으며 II의 mp와도 다르므로 표기의 2-ethoxy-4-aminobenzamide(VI)라고 추정하였고, 별도로 화합물 V를 가수분해하여 합성한 2-ethoxy-4-aminobenzamide(VI)와 혼용시험한 결과 융점강하가 없었다. 염산염: MeOH에서 mp 217~219°(분해)의 무색침상결정.

2-Ethoxy-4-acetamidobenzamide (VIII)—전기 화합물(VI) 5g에 초산무수물 4ml와 빙초산 4ml를 가하고 100~110°에서 5시간 가열한후 냉각하여 물 60ml를 가하고 K_2CO_3 로 alkali성으로 하면 결정이 생성된다. 결정을 여취한 후 10% HCl용액으로 씻고 EtOH에서 재결정하여 mp 260.5~261.5°의 무색판상결정을 얻었다. 득량 3.2g (53%). 이물질 VIII과 VII에서 합성한 2-ethoxy-4-acetamidobenzamide(VIII)를 혼용시험한 결과, 융점강하가 없었다. *Anal.* Calcd for $C_{11}H_{14}O_3N_2$: C, 59.45; N, 12.60. Found: C, 59.04; N, 12.77.

4-Formylamidosalicylamide (IV)—Jensen과 Rosdahl⁶⁾법에 의하여 만든 *p*-aminosalicylamide 3g에 formamide 5g과 개미산 5g을 가하고 수욕에서 130~140°로 5시간 가열반응시킨 후 냉각하여 물을 가하고 잘 저어주면 백색결정이 석출된다. 이 결정을 10% HCl용액과 10% Na_2CO_3 용액으로 씻고, EtOH과 초산 ethyl의 혼합용매에서 재결정하여 mp 249~250°(분해)의 백색결정을 얻었다. 득량 3g, (84%). *Anal.* Calcd for $C_8H_8O_3N_2$: C, 53.33; H, 4.48. Found: C, 53.74; H, 4.66.

2-Ethoxy-4-formylamidobenzamide(V)—IV화합물4g에 EtOH 100ml를 가하고 무수 K_2CO_3 분말4g과 ethyl iodide 5ml를 가한다음, 외부습기를 차단하면서 수욕에서 80~90°로 16시간 가열 반응시킨후, K_2CO_3 를 여과 제거하고 감압하에 EtOH을 유거한 다음, 잔사에 물을 가하면 백색결정이 석출된다. 이 결정을 여취한 후 10% NaOH용액과 10% HCl용액으로 씻고 EtOH에서 재결정하여 mp 199~200°의 무색침상결정을 얻었다. 득량 2.8g(60%). *Anal.* Calcd for $C_{10}H_{12}O_3N_2$: C, 57.69; H, 5.81. Found: C, 57.61; H, 5.5.

Formylamido화합물(V)로 부터 2-Ethoxy-4-aminobenzamide(VI)로의 가수분해—V 화합물 4g에 10% HCl용액 20ml를 가하고 수욕상에서 1시간 가열한 다음 K_2CO_3 로 alkali성으로 하면 백색결정이 생성된다. MeOH에서 재결정하여 mp 191~192°의 무색주상결정을 얻었다. 득량 2.6g (75%)(VI과 혼용).

4-Acetamidosalicylamide(VII)—Drain, Martin법에 의하여 만든 methyl 4-acetamido-2-acetoxybenzoate⁵⁾ 20g을 진한 암모니아수 100g과 혼합하여 잘 헹탁시킨 다음 가압반응기에서 100°로 2~3시간 가열 반응시킨 후, 감압하에 암모니아를 제거하면 갈색을 띤 결정이 석출된다. 이 결정을 여취하여 10% NaOH 용액에 녹여 여과하고, 여액에 CO_2 gas를 통하여 석출되는 침전을 여취하여, 10% HCl용액으로 씻고 EtOH과 초산 ethyl의 혼합용매에서 재결정하여 mp 267~268°(분해)의 무색판상결정을 얻었다. 득량 13g(84%). *Anal.*

Calcd for $C_9H_{10}O_3N_2$: C, 55.67; N, 14.42. Found: C, 55.44; N, 14.80.

여기서 얻은 물질은 NaOH용액에 녹고 염산과 Na_2CO_3 용액에 녹지않으므로 4-acetamidosalicylamide(VII)라고 생각되며, 이 물질 2g을 10% HCl용액 50ml에 가하고 수욕상에서 1시간 가열후, 여과한 여액을 20% Na_2CO_3 용액으로 alkali성으로 하면 백색결정이 석출된다. 물에서 재결정하여 mp 160.5°의 무색결정 1g을 얻었고 K.A. Jensen, K.G. Rosdahl법에 의하여 만든 *p*-aminosalicylamide(mp 160.5°)와 혼용시험한 결과 융점강하가 없었다.

VII에서의 2-Ethoxy-4-acetamidobenzamide(VIII)——EtOH 150ml에 VII화합물 3g, 무수 K_2CO_3 분말 5g, ethyl iodide 6ml를 가하고 수욕상에서 18시간 가열한 후, 전기 V의 제법에서와 같은 방법으로 처리하여 얻은 결정을 EtOH에서 재결정하여 mp 260.5~261.5°의 무색판상결정을 얻었다. 득량 2.5g(74%).

여기서 얻은 VIII과 VII화합물의 acetyl화로 얻은 VIII을 혼용시험하여 동일물질임을 확인하였다.

끝으로 이 연구를 수행함에 있어서 원소분석을 도와 주신 서울대학교 약학대학 우린근박사님과 박만기선생님께 감사사를 드립니다.

문 헌

1. Hart, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **89**, 205 (1947).
2. Wegmann, *Schweiz. Med. Wschr.*, **80**, 62 (1950).
3. Little *et al.*, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **101**, 119 (1951).
4. 이 남순, 송 한진, 성균관대 과기연소보, **2**, 43 (1973).
5. D.J. Drain and D.D. Martin *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1498.
6. K.A. Jensen and K.G. Rosdahl., *C.A.*, **47**, 64914g.