

Bufexamac 의 합성

최홍대·마정주

동의대학교 화학과

(Received May 10, 1990)

Synthesis of Bufexamac

Hong Dae Choi and Jung Jeo Ma

Department of Chemistry, Dong-Eui University, Pusan 610-010, Korea

Abstract— A new synthetic method for bufexamac, which is a potent anti-inflammatory agent, was described. Friedel-Crafts reaction of butoxybenzene (2) with ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate (1) gave ethyl 2-methylthio-2-(*p*-butoxyphenyl)acetate (3). Ethyl 2-(*p*-butoxyphenyl)acetate (4) was prepared by desulfurization of compound (3) with zinc dust-acetic acid. Bufexamac (5) could be easily synthesized by treatment of compound (4) with hydroxylamine-HCl.

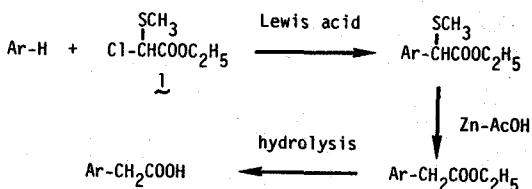
Keywords □ Bufexamac, anti-inflammatory agent, Friedel-Crafts reaction, desulfurization, zinc dust-acetic acid.

황원자의 성질을 이용한 탄소-탄소 결합형성반응에 관한 연구의 일환으로, 저자 등은 방향족 고리에 대한 새로운 초산기의 도입법¹⁾을 개발한 바 있다. 즉 Scheme 1처럼 Friedel-Crafts 반응조건에 의해 방향족 화합물과 chloride(1)로부터 ethyl α -(methylthio)arylacetate 가 얻어졌고, 이 화합물은 desulfurization 과 가수분해에 의하여 대응하는 arylacetic acid 로 유도되었다. 또한 최근에는 이를 응용한 ibuprofen²⁾ 및 tiaprofenic acid³⁾의 합성을 보고하였다.

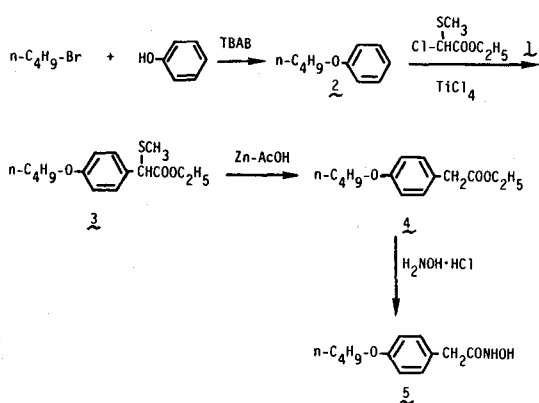
앞의 합성법을 의약품에 적용시킨 결과, 외용제 (ointments 또는 creams)로서 소염진통작용을 가진 bufexamac⁴⁾을 용이하게 합성할 수 있었다.

Butoxybenzene(2)의 합성으로서, TBAB(tetrabutylammonium bromide) 존재하에서 *n*-butyl bromide와 페놀을 혼합시킨 알칼리 수용액을 3시간 동안 가열 교반하여 86%의 수율로 얻었다. 다음은 Friedel-Crafts 반응을 이용한 ethyl 2-methylthio-2-(*p*-butoxyphenyl)acetate(3)의 합성으로서, TiCl₄ 존재하에서 화합물(2)와 chloride

(1)를 0°C에서 1시간 동안 반응하여 89%의 수율로 얻었다. 화합물(3)의 반응조건을 검토한 결과, Lewis산으로는 TiCl₄가 가장 적당하였고, TiCl₄는 화합물(2)에 대하여 동 mole이 필요함을 알았다. Desulfurization에 의한 ethyl 2-(*p*-butoxyphenyl)acetate(4)의 합성으로서, 화합물(3)과 아연분말 및 초산의 혼합액을 1시간 동안 가열 환류시켜 80%의 수율로 얻었다. 최종 목적물인 bufexamac(5)은 화합물(4)와 H₂NOH·HCl을 실온에서 20시간 동안 반응하여 고수율로 얻을 수 있었다. 합성경로는 Scheme 2에 나타낸다. 이 상에서 합성된 화합물은 IR, ¹H-NMR, Mass에 의하여 그 구조를 동정하였다.



Scheme 1



Scheme 2

본 방법은 *p*-butoxyacetophenone의 Willgerodt-Kindler 반응을 경유하는 bufexamac의 합성법⁴⁾과는 달리 반응공정이 단축된 것으로 ester 화합물인 ethyl 2-methylthio-2-(*p*-butoxyphenyl)acetate(4)를 $H_2NOH \cdot HCl$ 로 처리하여 직접적으로 목적화합물(5)을 유도할 수 있었고, 전반적으로 반응조건이 온화하고, 수율이 양호함을 들 수 있다.

실 험

용점은 Gallen kamp 용점 측정장치로 측정하였고, IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타로 기록하였다. 1H -NMR 스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 Bruker WP-80(80 MHz) 스펙트로메타를 사용하여 얻었으며, Mass 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC-MS 시스템을 사용하였다. 칼럼크로마토그래피는 Silicagel(kieselgel 60, 70~230 mesh, Merck)을 사용하였다.

Butoxybenzene(2)의 합성^{5,6)}—30% NaOH 수용액(40 ml)에 페놀(5g, 0.053 mole), *n*-butylbromide(7.26g, 0.053 mole), TBAB(200 mg)를 순서대로 가하고, 반응액을 100°C에서 3시간 동안 가열교반하였다. 반응액을 벤젠(40 ml)으로 2회 추출한 후, 추출액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 감압증류하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 6.84g(86%)

비점: 76~77°C (6 mmHg)

IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 1240(C-O), 1025(C-O).

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.95(3H, t, $J=7$ Hz, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 1.20~1.95(4H, m, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 3.96(2H, t, $J=7$ Hz, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 6.60~7.45(5H, m, Ar-H).

Ethyl 2-Methylthio-2-(*p*-butoxyphenyl)acetate(3)의 합성—질소기류 중 0°C에서 butoxybenzene(2) (625 mg, 4.15 mmole) 및 화합물(1) (700 mg, 4.15 mmole)의 CH_2Cl_2 (4 ml) 용액에 $TiCl_4$ (788 mg, 4.15 mmole)를 서서히 적가한 후 동온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(10 ml)을 가하여 유기층을 분리해내고, 수층을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 2회 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $MgSO_4$ 로 건조한 다음 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 1.04g(89%)

IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 1720(C=O)

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.93(3H, t, $J=7$ Hz, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 1.20~1.90(4H, m, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 1.23(3H, t, $J=7$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 2.03(3H, s, SCH_3), 3.92(2H, t, $J=7$ Hz, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 4.18(2H, q, $J=7$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 4.42(1H, s, Ar-CH), 6.68~7.40(4H, m, Ar-H).

Mass m/e : 282(M^+)

Ethyl 2-(*p*-Butoxyphenyl)acetate(4)의 합성—화합물(3) (1.8g, 6.34 mmole) 및 아연분말(5.4g)의 초산(12 ml) 혼합액을 1시간 동안 가열(유욕온도: 110~120°C) 교반시킨 후, 반응액을 실온까지 냉각하였다. 반응혼합물에 물(20 ml) 및 CH_2Cl_2 (40 ml)를 가한 후 여과하여 무기물을 제거한 다음, 얻어진 여액으로부터 유기층을 분리하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $MgSO_4$ 로 건조한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률: 1.2g(80%)

IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 1720(C=O)

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.95(3H, t, $J=7$ Hz, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 1.20~1.95(4H, m, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$),

CH₂-), 1.23(3H, t, J=7 Hz, COOCH₂CH₃), 3.52(2 H, s, Ar-CH₂-COO), 3.93(2H, t, J=7 Hz, CH₃CH₂CH₂CH₂-), 4.16(2H, q, J=7 Hz, COOCH₂CH₃), 6.63~7.38(4H, m, Ar-H), Mass m/e: 236(M⁺).

Bufexamac[2 - (*p*-Butoxyphenyl) acetohydroxamic acid, (5)]의 합성—Böshagen⁷⁾의 방법에 따라서 합성하였다. H₂NOH·HCl(514 mg, 7.4 mmol)을 녹인 수용액(10 ml)에 NaOH(688 mg, 17.2 mmole)를 녹인 수용액(6 ml)을 적가하고 여기에 화합물(4) (1.16g, 4.94 mmole)을 녹인 메탄올(6 ml) 용액을 적가하였다. 반응액을 실온에서 20시간 동안 교반한 후 반응혼합물을 절반의 용량으로 감압농축하였다. 반응혼합물에 진한 염산을 가하여 강산성으로 조절하므로 결정이 석출되었다. 얻어진 결정을 메탄올로 재결정하였다.

수득률: 892 mg(81%)

용점: 155~157°C (Lit.⁸⁾ 153~155°C)

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3600~2960(OH and NH), 1620(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.92(3H, t, J=7 Hz,

CH₃CH₂CH₂CH₂-), 1.08~1.86(4H, m, CH₃CH₂CH₂CH₂-), 3.03(2H, s, Ar-CH₂-CO), 3.73(2H, t, J=7 Hz, CH₃CH₂CH₂CH₂-), 6.38~7.08(4H, m, Ar-H), 11.60(2H, broad, NH and OH).

문헌

- 1) Tamura, Y., Choi, H.D., Shindo, H. and Ishibashi, H.: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 915 (1982).
- 2) Choi, H.D.: *Yakhak Hoeji*, **32**, 340 (1988).
- 3) Choi, H.D.: *Yakhak Hoeji*, **33**, 237 (1989).
- 4) Roth, H.J. and Kleeman, A.: *Pharmaceutical Chemistry (Drug Synthesis)*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Ltd., New York, p. 99 (1988).
- 5) Freedman, H.H. and Dubois, R.A.: *Tetrahedron Lett.*, 3251 (1975).
- 6) Docks, J.: *Synthesis*, 441 (1973).
- 7) Boshagen, H.: *Chem. Ber.*, **100**, 954 (1967).
- 8) Buckingham, J. and Donaghy, S.M.: *Dictionary of Organic Compounds*, Vol. 1, Chapman and Hill, Ltd., New York, p. 894 (1982).