

(2-(2, 6-디클로로페닐)아미노)페닐 아세트산나트륨의 합성

황 선 원 · 정 노 희 · 남 기 대

충북대학교 공과대학 공업화학과
(1994년 1월 13일 접수, 1994년 4월 11일 채택)

The Synthesis of Sodium (2-(2, 6-Dichlorophenyl) Amino) Phenyl Acetate

Sean-Won Hwang, No-Hee Jeong, and Ki-Dae Nam

Dept. of Ind. and Eng. Chem., Chungbuk Nat'l Univ., Cheongju 360-763, Korea
(Received January 13, 1994, Accepted April 11, 1994)

요 약 : (2-(2, 6-디클로로페닐)아미노)페닐 아세트산나트륨의 합성단계를 줄이고 각 단계별 합성수율을 향상시켰다. 합성은 4단계로 하였으며 출발물질은 2, 6-디클로로아닐린과 모노브로모벤젠을 사용하였다. 첫단계인 Ullmann반응은 구리촉매를 3회 분할 첨가하여 80%의 수율로 진행시켰고, 아실화와 프리델-크라프트 반응도 효율적으로 단순화하였다. 최종 반응생성물인 디클로페낙은 클라이젠 용액을 사용하여 제3단계에서 얻은 1-(2, 6-디클로로페닐)-2-인돌리논을 가수분해함으로써 97%의 수율로 얻었다.

Abstract: The synthetic steps of sodium(2-(2, 6-dichlorophenyl) amino)phenylacetate were reduced and increased the yield in each steps. The synthetic process was composed to four steps and 2, 6-dichloroaniline and monobromobenzene were used as starting materials. The first step, Ullmann reaction was carried out by addition of copper catalyst in three lots in 80% yield. The steps of acylation and Friedel-Craft reaction were simplified successfully. The final product, diclofenac was obtained in 97% yield by hydrolyzing 1-(2, 6-dichlorophenyl)-2-indolinone which was gained in third step with Claisen-solution.

1. 서 론

Sodium(2-(2, 6-dichlorophenyl)amino)phenyl acetate(일명: dichlofenac)는 1960년대 스위스에서 처음 개발되었으며[1] 에스테르성 소염진통제로 널리 사용하고 있다. 그 이후 여러 학자들에 의해 여러 가지 합성방법이 제안되었지만 대부분 수율이 낮고 또한 반응공정이 여러 단계이기 때문에 공업적 생산 측면에서 볼 때 경제성이 낮아 현재에도 연구가 계속되고 있는 화합물이다.

Alfred Sallmann과 Rudof Pfister[2, 3]는 2-(2, 6-

-dichlorophenylamino)glyoxylic acid를 Wolf-Kishner 환원반응에 의해 합성하였다. 그러나 이 반응은 과잉의 히드라진과 고농도의 알칼리 존재하에 고온에서 합성하므로 히드라진의 폭발 위험성이 있고 폐수 생성과 배기가스에 의한 환경오염 등 많은 문제점들이 있다. Yasumitu Tamura와 Junichi Uenishi[4] 등은 4-페닐-2, 6-디클로로아닐린을 출발원료로 하여 합성하였지만 합성공정이 Ullmann반응, 아실화, 산화, 탈수, 환원 및 가수분해 등 여섯 단계로 이루어져 복잡하다. 또한 迫田良三[5] 등은 4-니트로-2, 6-디클로로아닐린을 출발원료로 합성했는데 일곱 단계의

공정을 거쳐야 한다.

본 연구에서는 이렇게 복잡한 반응공정을 최소화하고 각 합성단계별 수율을 향상시키기 위해 sodium(2-(2,6-dichloro phenyl)amino) phenyl acetate를 Ullmann반응, 아실화, Friedel-Crafts 반응, 가수분해 등의 4단계의 공정을 거쳐 합성하고, 각 공정에서 합성조건과 수율 등을 분석 검토하였다.

2. 실험

2.1. 시료 및 실험장치

각 단계별 합성화합물인 4-phenyl-2,6-dichloroaniline, N-chloroacetyl-N-phenyl-2,6-dichloro aniline, 1-(2,6-dichlorophenyl)-2-indolinone, sodium(2-(2,6-dichlorophenyl) amino) phenyl acetate 등은 Ciba-Geigy사 시약을 표준시약으로 사용하여 비교하였고 합성원료 물질인 2,6-dichloroaniline, monobromobenzene, monochloroacetylchloride는 Aldrich 사제 일급 및 특급시약을 사용하였으며, 모든 유기용매는 무수 황산 또는 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 사용하였다.

합성용 반응기는 300ml 4구 플라스크에 열화칼슘관, 환류냉각기, 온도계, Mechanical stirrer, 적하깔때기 등을 각각 부착하여 사용하였고 반응기의 온도를 높이기 위하여 Rota mentle을 이용하였다.

합성물의 확인을 위한 분석방법으로 Electrothermal 미량용융점측정기로 용융점측정과, 얇은막 크로마토그래피를 사용했는데 얇은막은 Merck 사제 실리카겔 60F₂₅₄(두께 0.25mm)를, 발색은 UV lamp 및 K₂Cr₂O₇-H₂SO₄ 혼액을 사용하였다. 또한 각 단계별 합성화합물 4종에 대하여 IR, ¹H NMR, HPLC 등의 기기분석을 행하였다. IR spectra는 Shimadzu IR-470을 사용하여 KBr 디스크법으로 얻은 적외선 스펙트럼을 검토하였고, ¹H NMR spectra는 Brücher 200MHz ¹H-NMR을 이용하여 얻었으며 내부표준물질로는 TMS를 용매는 분석용 DMSO를 사용하였다. HPLC정량은 Young In HPLC 9500으로 표준시약을 기준으로 하여 정량하였으며 사용한 컬럼은 ODS C₁₈(4mm×150cm)이고, 이동상 용매는 50% 아세트니트릴 수용액이며 유속은 1.5ml/min으로 하였다.

2.2. N-phenyl-2,6-dichloroaniline(NPDA)의 합성

합성출발물질인 2,6-dichloroaniline 24.0g(0.148mol)

과 monobromobenzene 120g(0.764mol) 그리고 촉매로서 K₂CO₃ 8g, Cu 2g, CuI 4.5g을 2.1의 합성용 반응기에 각각 넣고 150℃에서 8시간 동안 Ullmann 반응을 시킨 후 추가로 K₂CO₃ 4g과 CuI 2g을 첨가하여 같은 온도에서 8시간 가열환류시킨 다음 다시 K₂CO₃ 4g과 CuI 2g을 재첨가하고 16시간 가열환류시켜 반응을 완결하였다. 여기서 사용한 Cu 및 CuI는 300mesh 통과 분말을 그대로 반응액에 첨가하였다. 반응 생성물은 생성된 무기염과 촉매를 제거하기 위해 냉각 후 여과하였고 이때 여과액은 100℃/2mmHg로 감압증류하여 과잉의 monobromobenzene을 회수한 다음 수증기 증류로 미반응 2,6-dichloroaniline과 잔존 monobromobenzene을 제거하였다. 남은 반응물을 냉각하여 고화된 유기층을 이소프로필 알코올로 재결정하여 순수한 NPDA를 얻었다. 수율: 28.2g (80%)

2.3. N-chloroacetyl-N-phenyl-2,6-dichloroaniline (NCPDA)의 합성

2.2에서 얻은 NPDA 26g(0.109mol)과 용매로 *o*-dichlorobenzene 60g을 반응장치에 넣고 25℃에서 chloroacetylchloride 16g(0.142mol)을 적하깔때기를 사용하여 30분 동안 적하하였다. 적하후 125℃에서 4시간 동안 반응시킨 다음 125℃/100mmHg에서 감압증류하여 과잉의 chloroacetylchloride를 제거하고 실온으로 냉각하였다. 석출된 결정을 여과, 세척하고 이소프로필 알코올로 재결정해서 NCPDA를 얻었다. 수율: 33.3g(98%)

2.4. 1-(2,6-dichlorophenyl)-2-indolinone(DCPID)의 합성

AlCl₃ 28g(0.12mol)과 *o*-dichlorobenzene 30g을 반응장치에 넣고 적하깔때기를 통하여 NCPDA 53g(0.17mol)을 *o*-dichlorobenzene 50g에 녹인 용액을 100℃에서 30분간에 걸쳐 적하한 다음 140℃에서 7시간 동안 반응시켰다. 반응생성물을 100℃ 정도로 냉각시킨 다음 얼음물에 서서히 쏟아 붓고 분액하여 유기층을 10% HCl 100ml로 추출하고 다시 5% NaOH 수용액으로 중화한 후 분액하였다. 이것을 감압 증류하여 *o*-dichlorobenzene을 회수하고 남은 잔사에 이소프로필 알코올 50ml와 활성탄 2g을 넣고 용해시켜 열시 여과 후 냉각하여 결정을 석출시켰다. 여과 후 이소프로필 알코올로 세척하여 미황색 결정

상태의 DCPID를 얻었다. 수율: 45.3g(96%)

2. 5. Sodium(2-(2, 6-Dichloro Phenyl)Amino) Phenyl-acetate(SDCAP)의 합성

환류냉각기, 온도계, 교반기가 장치된 500ml 용량의 4구 플라스크에 2.4에서 합성한 DCPID 45g (0.162mol)과 이소프로필 알코올 160ml, 증류수 300ml를 넣고 4시간 환류하에 교반하여 반응시킨다. 여기에 증류수 100ml를 넣고 이소프로필 알코올을

공비증류하여 회수한 다음 반응물을 냉각하여 결정을 석출시킨다. 이것을 여과하여 얻은 결정을 초산에틸로 세척하고 물로 재결정하여 SDCAP를 얻었다. 수율: 47.9g(93%)

3. 결과 및 고찰

단계별로 합성된 4종의 화합물들에 대한 물리, 화학적 성질들에 대한 분석결과는 Table 1과 같다.

Table 1. Experimental Data on the Series of Synthetic Compound

| Compounds | Formula | Mw | Appearance | M. P. (°C) | Yield (%) | Rf × 100 | *R. T. (hr) |
|-----------|--|--------|------------|------------|-----------|----------|-------------|
| NPDA | C ₁₂ H ₉ NCl ₂ | 238.0 | W. C | 150 | 80 | 70 | 32 |
| NCPDA | C ₁₄ H ₁₀ ONCl ₃ | 314.5 | " | 143 | 98 | 55 | 3 |
| DCPID | C ₁₄ H ₁₀ ONCl ₂ | 278.0 | " | 126 | 96 | 46 | 7 |
| SDCAP | C ₁₄ H ₁₀ ONCl ₂ Na | 318.13 | " | 284 | 97 | 32 | 4 |

*R. T. : Reaction time W. C. : White crystalline

3. 1. N-phenyl-2, 6-dichloroaniline(NPDA)의 합성

NPDA의 합성결과 수득률은 80%로 Alfred Sallman[2]의 43%보다 현저히 향상시켰다. 이것은 촉매의 분할 첨가에 의한 결과이며 촉매를 일시 첨가하는 경우에는 반응이 진행됨에 따라 촉매의 활성 중심이 반응 원료중의 불순물이나 반응진행에 따라 생성되는 부생성물에 의한 피독현상으로 촉매활성이 저하되어 반응이 원활히 진행되지 못하고 또한 촉매가 반응온도, 반응물의 종류, 반응시간 등에 따라 활성이 감소되는 경우가 많으며 활성감소 유형으로는 촉매가 과열될 때 촉매 표면에 물리적 변화를 받아 표면적이 감소되어 활성이 감소되는 sintering현상[7]과 촉매에 반응물이 물리적으로 흡착되거나 고형물이 침적되어 촉매활성이 저하되는 등의 원인을 생각할 수 있다.

본 실험에서는 이러한 촉매활성 저하의 원인을 고려하여 같은 양의 촉매를 사용하되 3회에 걸쳐 분할 첨가함으로써 일괄 첨가시 나타나는 촉매활성 저하현상을 현저히 개선할 수 있었다. 3회 이상의 분할 첨가시에는 더 이상의 개선효과가 관찰되지 않았다. 또한 합성물에 대한 용융점 측정결과는 49°C로 문헌치[2](49°C)와 일치하였고, R_f치는 0.7로 문헌[6]값과 잘 일치하였다.

3. 2. N-chloroacetyl-N-phenyl-2, 6-dichloroaniline(NCPDA)의 합성

Chloroacetyl chloride는 N-chloroacetyl amino acid류의 일반적인 합성시약[8]이며 보통 상온에서 반응시킨다. 상온에서 반응시키는 경우에는 N-아실화 반응결과 부생되는 HCl가스를 염의 형태로 제거해 주어야 한다. 본 실험에서는 이러한 산 수용체를 사용하지 않고 산염화물로 적하한 후 가열환류하여 부생되는 HCl가스의 발생이 중단되었을 때를 반응완결점으로 하였다. 반응물을 일정한 시간에 따라 TLC로 확인하여 합성출발물질인 NPDA의 spot가 나타나지 않는 상태까지의 시간을 반응완결시간으로 하여 NCPDA에 대한 합성결과 반응 생성물의 R_f치는 0.55로 같은 전개용매를 사용한 문헌치[6]와 일치하였고 용융점은 143°C로 역시 문헌치[2]와 일치하였으며 이때 수율은 98%이었다.

3. 3. 1-(2, 6-dichlorophenyl)-2-indolinone(DCPID)의 합성

DCPID의 합성반응인 Friedel-Crafts 반응에서 가장 중요한 조건은 계 내를 무수상태로 유지하면서 반응시켜야 하며 이때 무수조건 여부에 따라 수율에 상당한 영향을 초래한다[9]. 반응용매 없이 용융반응을 시켜 합성하는 방법[10]들도 많이 알려져 있는데 반응온도가 160°C로 고온이어서 생성물을 분리할 때

매우 위험하고, 분해 후 다시 추출 용매를 사용해야 하는 등 복잡하다. 본 연구에서는 불활성인 *o*-dichlorobenzene을 반응용매로 사용하여 반응온도를 14°C로 낮춤으로써 기존 방법들[11]에서 제기되었던 문제점들을 해소시킬 수 있었으며 DCPID의 수율은 96%이었으며 문헌치[10]와 같은 값을 나타내었다.

3. 4. Sodium(2-(2, 6-dichlorophenyl)amino) Phenylacetate(SDCAP)의 합성

SDCAP의 합성시 일반적으로 알코올성 알칼리 수용액상에서 반응을 시키며 알코올로는 에탄올을 주로 사용하는데[6] 본 연구에서는 이소프로필 알코올을 사용하였으며 SDCAP의 합성수율은 97%로 문헌치[11]인 93%보다 약간 높은 값을 나타내었다.

3. 5. 적외선 스펙트라

Monobromobenzene과 2,6-dichloroaniline을 Ullmann 반응으로 합성한 NPDA의 적외선 스펙트럼은 Fig. 1에서 보는 바와 같다. 2차 아민의 흡수가 3375cm⁻¹에 나타났고, 방향족 =C-H의 흡수는 3055 cm⁻¹에서 방향족 -C=C-1601cm⁻¹에서 각각 확인할 수 있다.

Fig. 2는 2. 3의 방법으로 합성한 NCPDA의 적외선 스펙트럼이다. 2차 아민이 3차 아민이 됨에 따라 3375cm⁻¹에 보이던 흡수피크가 사라졌으며 대신 아세틸기의 -C=O의 흡수가 1693cm⁻¹에 나타난 것을 알 수 있다. Fig. 3은 분자 내 폐환반응 생성물인 DCPID의 적외선 스펙트럼이며 Fig. 2와 비교하여 피크의 흡수위치만 약간 이동되었다.

최종반응생성물인 SDCAP의 적외선 스펙트럼은 Fig. 4에서 보는 바와 같이 가수분해 결과 2차아민의

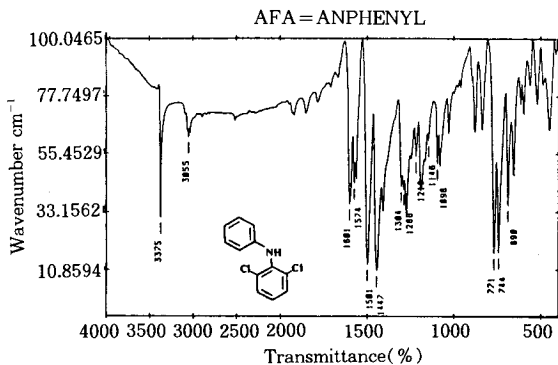


Fig. 1. I. R. spectrum of N-phenyl-2, 6-dichloroaniline.

흡수가 3387cm⁻¹에 보이며 -C=O의 흡수가 1578cm⁻¹에 나타난 것은 분자중의 카르보닐기가 2차 아민의 수소와 분자 내 수소결합[11]을 한 결과 흡수파장이 낮아진 결과이다. 각 단계별 합성화합물에 대한 특성 흡수 피크는 Table 2에 정리한 바와 같다.

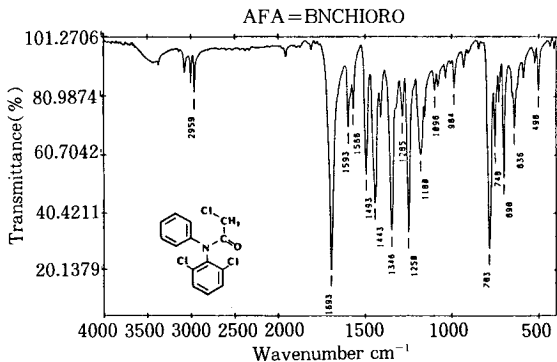


Fig. 2. I. R. spectrum of N-chloroacetyl-N-phenyl-2, 6-dichloroaniline.

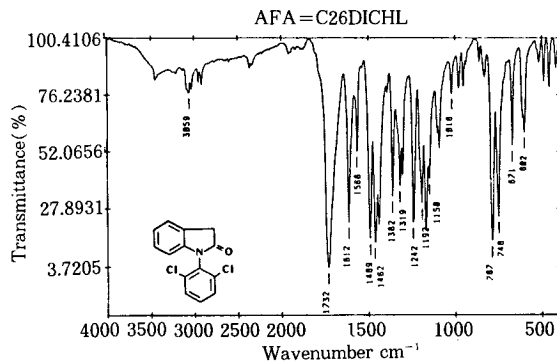


Fig. 3. I. R. spectrum of 1-(2, 6-dichlorophenyl)-2-indolinone.

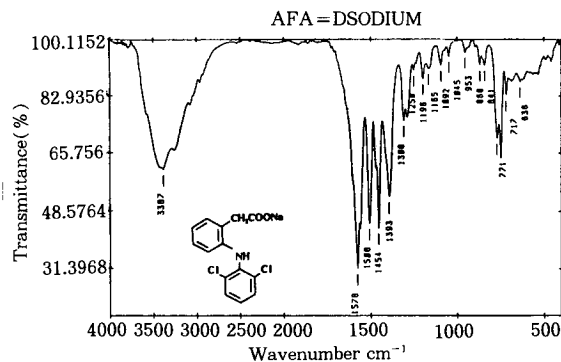


Fig. 4. I. R. spectrum of Sodium(2-(2, 6-dichlorophenyl)amino)phenylacetate.

Table 2. Infrared Absorption Bands of Synthetic Compounds(cm^{-1})

| Compound | N-H | =C-H _{aro} | C=C _{aro} | C=O | -C-O | -C-H _{ali} |
|----------|------|---------------------|--------------------|------|------|---------------------|
| NPDA | 3375 | 3055 | 1601 | — | — | — |
| NCPDA | — | 3090 | 1593 | 1693 | — | 2959 |
| DCPID | — | 3059 | 1612 | 1732 | — | 2930 |
| SDCAP | 3387 | 3080 | | | | |

3. 6. 수소핵 자기공명스펙트라

일반적으로 수소핵 자기공명스펙트럼에서 방향족 화합물의 흡수피크는 중복되는 경우가 많으므로 판독이 어렵다. Fig. 5는 NPDA의 수소핵 자기공명스펙트럼인데 H-3'의 시그날은 $\delta 6.68$ 에 이중선으로, H-5'의 시그날은 $\delta 7.03$ 에 삼중선으로, H-4'의 시그날은 $\delta 7.20$ 에 삼중선으로, H-6'의 시그날은 7.20에 이중선으로 확인되었으며, H-4는 $\delta 7.34$ 에서 H-3과 H-5

는 $\delta 7.38$ 에서 대칭이므로 확인되었다. 최종 생성물의 -N-H의 수소에 대한 시그날은 Fig. 8에서 보는 바와 같이 $\delta 10.47$ 에서 확인되었다.

Fig. 6과 Fig. 7에서는 아세틸기의 -CH₂기의 수소에 대한 시그날이 $\delta 4.20$ 과 $\delta 3.78$ 에서 나타났으며, NH의 수소에 대한 시그날은 모두 관찰되지 않았고, 방향족=C-H의 수소에 대한 시그날은 Fig. 7의 경우와 유사하며 chemical shift의 위치만 약간 이동됨은

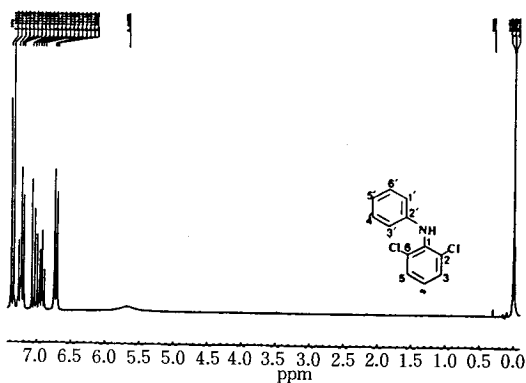
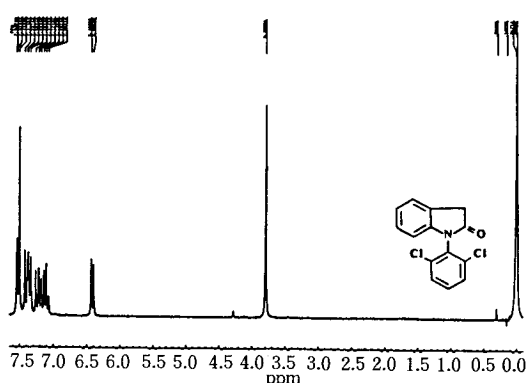
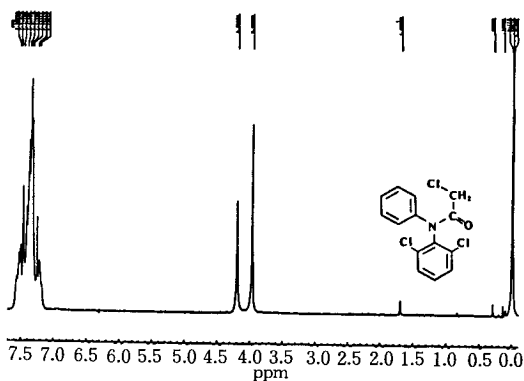
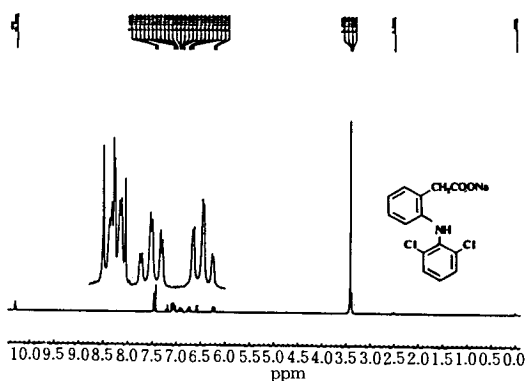
Fig. 5. ¹H-NMR spectrum of N-phenyl-2, 6-dichloroaniline.Fig. 7. ¹H-NMR spectrum of 1-(2, 6-dichlorophenyl)-2-indolinone.Fig. 6. ¹H-NMR spectrum of N-chloroacetyl-N-phenyl-2, 6-dichloroaniline.Fig. 8. ¹H-NMR spectrum of Sodium(2-(2, 6-dichlorophenyl)amino) Phenylacetate.

Table 3. ¹H-NMR Chemical Shift of Synthetic Compounds (δ in p.p.m.)

| Compound | δ | | | | | | | | |
|----------|--------------------|---------|---------|---------|---------|--------|------|------------|-------|
| | s, CH ₂ | d, H-3' | t, H-5' | t, H-4' | d, H-6' | d, H-' | H-4 | H-3 H-5 | NH |
| NPDA | — | 6.68 | 7.03 | 7.20 | 7.20 | — | 7.34 | 7.38 | 10.47 |
| NCPDA | 4.20 | 7.25 | 7.34 | 7.37 | 7.37 | — | 7.41 | 7.51 | — |
| DCPID | 3.78 | 6.41 | 7.10 | 7.21 | — | 7.34 | 7.38 | 7.51 | — |
| SDCAP | 3.37 | 6.22 | 6.72 | 6.91 | 7.03 | — | 7.05 | 7.44 | 10.47 |

Table 3에서 보는 바와 같다. Fig. 8은 최종반응생성물인 SDCAP에 대한 ¹H-NMR 스펙트럼인데 아세테이트의 -CH₂의 수소가 δ 3.37에 단일선으로 나타났으며, H-3'은 δ 6.22에서 이중선으로, H-5'는 δ 6.72에서 삼중선으로, H-4'는 δ 6.91에서 삼중선으로, H-6'는 δ 7.03에서 이중선으로 각각 확인되었고, H-4는 δ 7.05에서 H-3과 H-5는 δ 7.44에서 각각 나타남을 확인하였다.

3. 7. 고속 액체 크로마토그래피 정량

합성반응물들에 대한 정량분석을 위해 표준시약을 기준으로 고속 액체 크로마토그래피를 사용하여 chart speed 1mm/min일 때 Table 4와 같은 최종 분석결과를 얻었다. 분석조건으로 column은 ODS C₁₈(0.4×150cm)를 사용하였으며 유속은 1.5ml/min, 온도 25°C, eluent 50% CH₃CN으로 하였고, 검출기로 254nm에서 하였다. Table 4에서 보는 바와 같이 1, 2, 3단계 합성화합물인 NPDA, NCPDA, DCPID는 기준시약과 다른없는 100.0%의 순도임이 확인되었고, 최종 합성화합물인 SDCAP는 99.5%의 순도를 나타내었다.

Table 4. Results of HPLC Analysis

| Compounds | Retention Time(min) | Purity(%) |
|-----------|---------------------|-----------|
| NPDA | 4.765 | 100.0 |
| NCPDA | 3.228 | 100.0 |
| DCPID | 2.428 | 100.0 |
| SDCAP | 2.248 | 99.5 |

4. 결 론

Sodium(2-(2, 6-dichlorophenyl)amino) Phenylacetate를 4단계에 걸쳐 합성하고 각 단계별 합성물질에 대한 분석결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 1단계 Ullmann 반응으로 2, 6-Dichloroaniline과 monobromobenzene을 구리 화합물 존재하에 합성하여 N-phenyl-2, 6-dichloroaniline을 얻었으며 종래의 방법은 수율이 20~43% 정도인데 비하여 산수용체를 분할 첨가함으로써 수율을 80%까지 향상시

켰다.

2. 2단계 chloroacetyl화 반응으로 N-phenyl-2, 6-dichloroaniline과 chloroacetyl chloride를 불활성 용매 존재하에 산수용체없이 합성하여 N-chloroacetyl-N-phenyl-2, 6-dichloro aniline의 수율을 98%로 향상시켰다.

3. 3단계 Fridel-Crafts 반응으로 N-chloroacetyl-N-phenyl-2, 6-dichloro aniline을 불활성용매인 1, 2-dichlorobenzene을 사용하여 1-(2, 6-dichloro phenyl)-2-indolinone의 수율을 96%로 향상시켰으며 합성공정을 단순화하였다.

4. 4단계 claisen 수용액과 이소프로필 알코올을 사용하여 1-(2, 6-dichlorophenyl)-2-indolinone을 가수분해하여 Sodium(2-(2, 6-dichlorophenyl) amino) phenylacetate를 97%의 수율로 얻었다.

참고 문헌

- JPA 42-23418(1967).
- USP 3,558,690(1971).
- JPA 54-66652(1979).
- Yasumitsu Tamura and Jun-ichi Uenisi etc., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1995(1984).
- JPA 54-63073(1979).
- Peter Moser, Alfred Sallmann, and Irmgard Wiesenberg, *J. Med. Chem.*, **9**, 2365(1990).
- 理化學辭典 第4版 岩波書店, 605(1990).
- Mary Fieser and Louis F. Fieser, "Reagents for Org. Syn." ed. M. S. Newmann, **1**, 130, Wiley-Interscience, New York(1967).
- Roger Adams and C. R. Noller, "Org. Syn. Coll.", ed. A. H. Blatt, **1**, 10, John Wiley & Sons, Inc., New York(1941).
- USP, 3,652,762(1972).
- Sallmann and A. Amer, *J. Med.*, **80** (suppl. 4b), 29(1986).