

## Tiaprofenic Acid 의 합성

최 홍 대

동의대학교 화학과

(Received June 6, 1989)

## Synthesis of Tiaprofenic Acid

Hong Dae Choi

Department of Chemistry, Dong-Eui University, Pusan 614-010, Korea

**Abstract**—A new synthetic method for tiaprofenic acid, which is a potent anti-inflammatory agent, was described. Friedel-Crafts reaction of thiophene with ethyl  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio) acetate (1) gave ethyl  $\alpha$ -methylthio-2-thiopheneacetate (3). Ethyl  $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetate (5) was prepared by treatment of (3) with NaH and MeI, followed by desulfurization with zinc dust-acetic acid of the resultant ethyl  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -methylthio-2-thiopheneacetate (4). Tiaprofenic acid (7) could be easily synthesized by benzoylation of (5) and hydrolysis of the resultant ethyl 5-benzoyl- $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetate (6).

**Keywords** □ Tiaprofenic acid, anti-inflammatory agent, Friedel-Crafts reaction, thiophene, ethyl  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio) acetate, ethyl  $\alpha$ -methylthio-2-thiopheneacetate, ethyl  $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetate, desulfurization, zinc dust-acetic acid, ethyl  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -methylthio-2-thiopheneacetate, benzoylation, hydrolysis, ethyl 5-benzoyl- $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetate

arylacetic acids 및 arylpropionic acids 는 유기합성의 중간체로서 유용할 뿐만 아니고 의약품 화학에서도 중요한 비중을 차지하고 있으며, 이들 화합물에 관한 합성방법은 다수 보고되어 있다.<sup>1,2)</sup> 그러나 화합물 구조의 단순함에 비해 그 합성은 용이하지 않다.

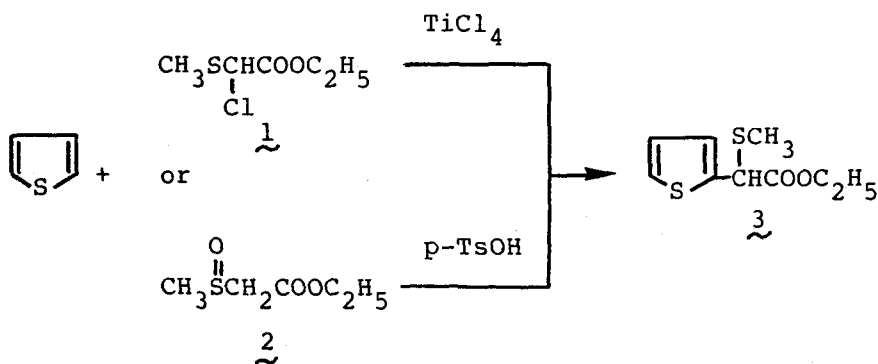
최근 저자 등은 방향족 고리에 대한 초산기의 도입법<sup>3-5)</sup>과 아울러 이것을 응용한 arylpropionic acids 의 유도체인 ibuprofen 의 합성<sup>6)</sup>을 보고한 바 있다.

여기서는 위의 합성법을 의약품에 응용한 결과, 비스테로이드성이며 우수한 항염작용을 가진 tiaprofenic acid (7)<sup>7,8)</sup>을 간편하고 수율 좋게 합성할 수 있었기에 보고한다.

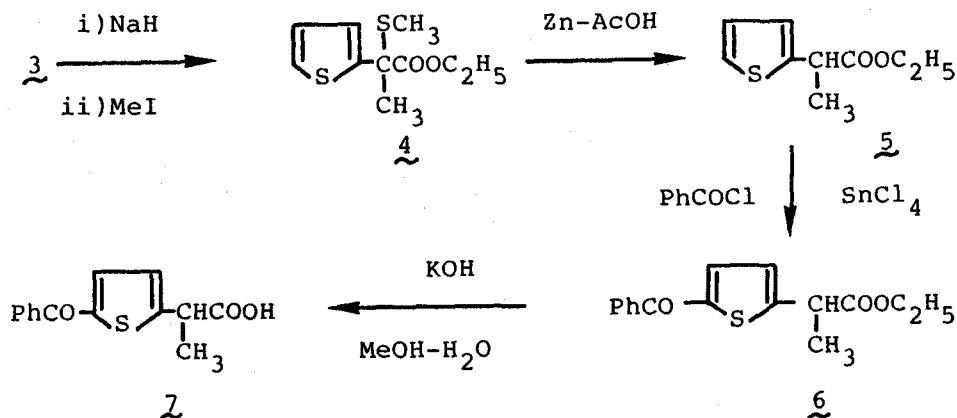
Scheme 1 처럼 ethyl  $\alpha$ -methylthio-2-thiopheneacetate (3)의 합성에는 두 가지의 방법을 들 수 있다. 이를테면 Friedel-Crafts 반응조건하 thiophene 과 chloride 화합물(1) 또는 Pummerer 반

응조건하 thiophene 과 sulfoxide 화합물(2)를 이용하여 얻을 수 있지만 여기서는 수율면에서 보다 우수한 Friedel-Crafts 반응조건을 택하여 생성물(3)을 얻었다.

다음은 methylation 에 의한 ethyl  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -methylthio-2-thiopheneacetate (4)의 합성으로서, 0°C에서 화합물(3)을 NaH 로 처리한 후 여기에 MeI 를 가하여 반응시킨 결과 72%의 수율로 얻어졌다. 이 화합물(4)의 NMR 스펙트럼을 검토해보면, 화합물(3)의 NMR 스펙트럼에서 나타난 thiophene 의  $\alpha$  위치에 결합된 methine proton 의 피크가 없어진 대신 화학적 이동( $\delta$ 1.90)에서 3H 에 해당되는 피크가 단일선으로 나타났기에 methylation 이 행하여짐을 알 수 있었다. desulfurization 에 의한 ethyl  $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetate (5)의 합성으로서, 화합물(4)와 아연분말 및 초산의 혼합액을 1시간 가열 교반시킨 결과 고수율로 얻어졌다. 이 화합물(5)의 NMR 스펙트럼에서는, 화합물(4)



Scheme 1.



Scheme 2.

의 NMR 스펙트럼에서 기록된 methylthio기에 해당하는 피크는 없어지고, 화학적 이동( $\delta$ 1.58)에서 methyl기에 해당하는 3H분의 피크가 이중선으로, 화학적 이동( $\delta$ 3.98)에서 methine proton에 해당하는 1H분의 피크가 사중선으로 각각 나타났다. 다음은 benzoylation에 의한 ethyl 5-benzoyl- $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetate (6)의 합성으로서,  $\text{SnCl}_4$  존재하 화합물 (5)와 benzoyl chloride의 반응으로부터 80%의 수율로 얻었다. 이 화합물 (6)은 IR 스펙트럼에서는  $1625\text{ cm}^{-1}$ 에서 케톤의 강한 흡수 피크가 나타났으며, NMR 스펙트럼에서는 phenyl기의 5H분과 thiophene상 2H분의 피크가 방향족 영역인 화학적 이동( $\delta$ 7.0-7.8)에서 다중선으로 나타났다. 화합물 (6)을 KOH 존재하 가수분해시키므로써 최적 목적물인 tiaprofenic acid (7)을 83%의 수율로 얻는데 성공했다. 합성경로는 Scheme 2와 같다.

지금까지 알려진 arylpropionic acids의 합성법은 주로 방향족 고리에 대한 acylation 반응으로부터 생성된 케톤화합물을 Willgerodt 반응에 의하여 초산화합물로 변화시킨 후 esterification, alkylation, 그리고 saponification을 거치는 방법이다.<sup>2)</sup> 그렇지만 본 합성법은 Clémence 등<sup>3)</sup>이 보고한 방법과는 달리, Friedel-Crafts 반응을 이용한 thiophene에 대한 직접적인  $\alpha$ -(ethoxycarbonyl)methylthiomethyl기의 도입 후 methylation, desulfurization, benzoylation, 가수분해를 거치는 전과정의 반응조건이 온화하고 조작이 간단하며 동시에 수율이 높은 점을 들 수 있다.

#### 실험부

융점은 Gallen Kamp 융점 측정장치로 측정하였고, IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로

포토메타로 기록하였다.  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 Brucker WP-80 (80 MHz) 스펙트로메타를 사용하여 얻었으며, Mass 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC-MS 시스템을 사용하여 얻었다.

**Ethyl  $\alpha$ -Methylthio-2-thiopheneacetate(3)의 합성**—질소기류하  $0^\circ\text{C}$ 에서 thiophene (500 mg, 5.94 mmole) 및 chloride 화합물 (1) (500 mg, 2.97 mmole)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) 용액에  $\text{TiCl}_4$  (563 mg, 2.97 mmole)를 서서히 가한 후, 동온도에서 계속하여 30분간 교반하였다. 반응액에 물 (20 ml)을 가하고 유기층을 분리한 다음 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 5$  ml)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼람크로마토그래피 (전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 532 mg (82%)을 얻었다. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$ ; 1720 (C=O),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.30 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.13 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ ), 4.26 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.77 (1H, s,  $-\text{CH}-$ ), 6.80-7.30 (3H, m, arom). 이들 스펙트럼의 데이터는 문헌치<sup>9)</sup>와 일치한다.

**Ethyl  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -methylthio-2-thiopheneacetate(4)의 합성**—NaH (60% dispersion in mineral oil) (458 mg, 11.4 mmole)의 DMF (12 ml) 용액에 질소기류하  $0^\circ\text{C}$ 에서 화합물 (3) (2.15g, 9.95 mmole)의 DMF (24 ml) 용액을 서서히 가하고 수소가스의 발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동조건하 위의 반응액에 MeI (2.12g, 14.9 mmole)를 가하여 30분간 교반한 후, 계속해서 실온에서 40분간 교반하였다. 반응액에 5%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml)를 가하고 에테르 ( $2 \times 20$  ml)로 추출하였다. 에테르층을 물 ( $2 \times 20$  ml)로 세척한 다음, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼람크로마토그래피 (전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 1.65g (72%)을 얻었다. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$ ; 1715 (C=O),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.30 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.90 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 2.07 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.85-7.30 (3H, m, arom), Mass m/e: 230 ( $\text{M}^+$ ).

**Ethyl  $\alpha$ -Methyl-2-thiopheneacetate(5)의 합성**—화합물 (4) (1.4g, 6.08 mmole)과 아연분말 (8g)의 초산 (12 ml) 혼합액을 1시간 가열 (유욕온도:  $110-120^\circ\text{C}$ ) 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각시킨 후 여기에 물 (20 ml) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml)를 가하고 무기물을 여과 제거하였다. 여액으로부터 유기층을 분리하고 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  ml)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼람크로마토그래피 (전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 1.02g (91%)을 얻었다. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$ ; 1725 (C=O),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.27 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.58 (3H, d,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 3.98 (1H, q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.15 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.90-7.30 (3H, m, arom), Mass m/e: 184 ( $\text{M}^+$ ).

**Ethyl 5-Benzoyl- $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetate(6)의 합성**—화합물 (5) (500 mg, 2.7 mmole) 및 benzoyl chloride (493 mg, 3.51 mmole)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 용액에 질소기류하  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{SnCl}_4$  (844 mg, 3.24 mmole)를 서서히 가한 다음 실온에서 계속하여 1시간 교반하였다. 반응액에 물 (8 ml)을 가하고 유기층을 분리한 후 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 5$  ml)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼람크로마토그래피 (전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 615 mg (80%)을 얻었다. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$ ; 1725 (C=O), 1625 (C=O),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.28 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.64 (3H, d,  $J=7$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.02 (1H, q,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.20 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.0-7.80 (7H, m, arom), Mass m/e: 288 ( $\text{M}^+$ ).

**Tiaprofenic Acid[5-Benzoyl- $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetic acid, (7)]의 합성**—KOH (470 mg, 8.4 mmole)의 물 (3 ml)과 메탄올 (4 ml)의 혼합액에 화합물 (6) (520 mg, 1.8 mmole)을 가하여 3시간 가열 (유욕온도:  $70-80^\circ\text{C}$ ) 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각시킨 후 여기에 물 (10 ml)을 가하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)로 세척하였다. 분리한 수층에 진한 염산을 가하여 pH 1로 조절한 다음 에테르 ( $2 \times 20$  ml)로 추출하였다. 추출액을 무수  $\text{MgSO}_4$

로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 고상물질을 석유에테르로 재결정하여 백색결정인 tiaprofenic acid 387 mg (83%)을 얻었다. mp 112-114°C (문헌치, <sup>7)</sup> 115°C), IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>; 3500-2500 (OH), 1715 (C=O), 1620 (C=O), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; 1.60 (3H, d, J=7 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.02 (1H, q, J=7 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.0-7.83 (7H, m, arom), 11.20 (1H, broad, -COOH).

## 문헌

- 1) 津田恭介, 野上 壽, 新醫藥品の合成法, 上, 地人書館, p.424 (1972).
- 2) Daniel, L. and Lester, A.M.: The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Vol. 1, Johns Wiely and Sons, Inc., New York, p.85 (1977).
- 3) Tamura, Y., Shindo, H., Uenishi, J., and Ishibashi, H.: *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2547 (1980).
- 4) Tamura, Y., Choi, H.D., Shindo, H., Uenishi, J., and Ishibashi, H.: *Tetrahedron Lett.*, **22**, 81 (1981).
- 5) Tamura, Y., Choi, H.D., Shindo, H., and Ishibashi, H.: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 915 (1982).
- 6) Choi, H.D.: *Yakhak Hoeji*, **32**, 340 (1988).
- 7) Clémence, F., Le Martret, O., Fournex, R., Plassard, G., and Dagnaux, M.: *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **9**, 390 (1974).
- 8) Deraedt, R., Jouquey, S., Delevallee, F., and Flahaut, M.: *Eur. J. Pharmacol.*, **61**, 17 (1980).
- 9) Ogura, K., Ito, Y., and Tsuchihashi, G.: *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **52**, 2013 (1979).