

Indoprofen의 합성

최홍대 · 강병원 · 마정주 · 윤호상
동의대학교 화학과
(Received July 15, 1991)

Synthesis of Indoprofen

Hong Dae Choi, Byung Won Kang, Jung Joo Ma and Ho Sang Yun
Department of Chemistry, Dong-Eui University, Pusan 614-010, Korea

Abstract—A convenient method for the synthesis of indoprofen, which is a potent antiinflammatory agent, was described. Ethyl α -(4-aminophenyl)propionate was prepared by nitration of ethyl α -phenylpropionate, followed by reduction. Ethyl α -[4-(1,3-dioxo-2-iso-indoliny)phenyl]propionate was obtained from condensation reaction of phthalic anhydride and ethyl α -(4-aminophenyl)propionate. Indoprofen was prepared by reduction of ethyl α -[3-(1,3-dioxo-2-iso-indoliny)phenyl]propionate with zinc dust-acetic acid, followed by hydrolysis of the resultant ethyl α -[4-(1-oxo-2-iso-indoliny)phenyl]propionate.

Keywords □ indoprofen, a potent antiinflammatory agent, ethyl α -(4-amino-phenyl)propionate, ethyl α -phenylpropionate, ethyl α -[4-(1,3-dioxo-2-iso-indoliny)phenyl]propionate, condensation reaction, ethyl α -[(1-oxo-2-iso-indoliny)phenyl]propionate.

공통적으로는 arylalkanoic acid의 구조를 가지면서 방향족고리에 한개 이상의 치환기가 존재하는 화합물 중에서, 다수의 물질들이 우수한 소염 진통효과를 발현하는 의약품으로 개발되어 있다. 그러나 합성화학적 면을 고찰해 보면 arylalkanoic acid는 그 구조의 단순함에 비교해서 합성이 용이하지 않고, 지금까지 알려진 방법 중 대부분이 방향족고리에 대한 alkanolic acid의 간접적인 도입법에 국한된 실정이다.¹⁾

이에 저자 등은 이미 보고한 바 있는 방향족고리에 대한 직접적인 도입법²⁾을 소염제의 합성에 적용시킨 결과, 각각 그 반응공정이 단축된 방법으로서 arylacetic acid 유도체인 bufexamac,³⁾ arylpropionic acid 유도체인 ibuprofen,⁴⁾ tiaprofenic acid⁵⁾ 및 ibuproxam⁶⁾ 그리고 arylbutyric acid 유도체인 butibufen⁷⁾ 등의 신규합성에 성공한 바 있다.

비스테로이드성 소염제인 [4-(1-oxo-2-iso-indoliny)phenyl]acetic acid 유도체 중 Fig. 1에 제시한 indoprofen(R=CH₃)⁸⁾과 indobufen(R=C₂H₅)⁸⁾에 대

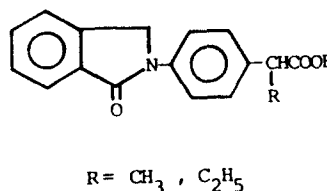
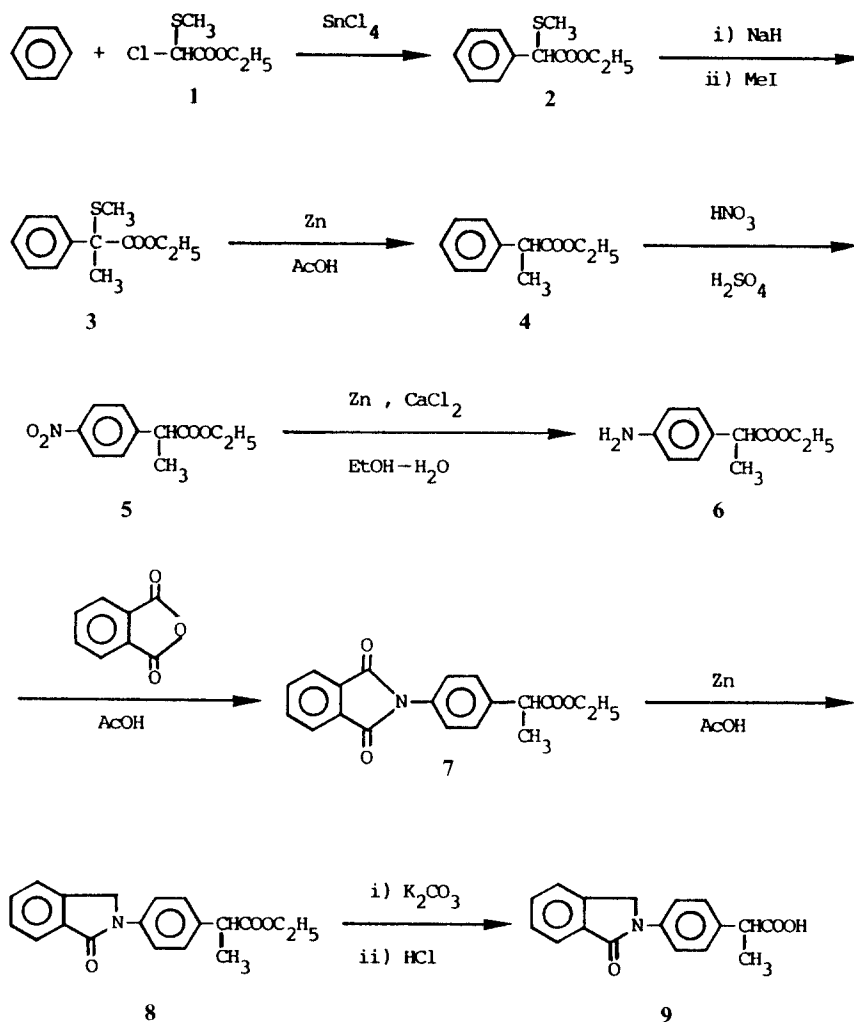


Fig. 1

하여 앞에서 언급한 방법을 응용하면 간편한 새로운 합성법을 정립할 것으로 기대되는 바, 본 연구에서는 우선 indoprofen 합성을 시도하여 좋은 결과를 얻었기에 보고한다.

ethyl α -(methylthio)phenylacetate(2)의 합성으로서, 실온에서 SnCl₄ 존재하 벤젠과 chloride 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응으로부터 고수득률로 얻어졌다. 다음은 ethyl α -methylthio- α -phenylpropionate(3)의 합성으로서, 0°C에서 화합물(2)를 NaH로 처리한 후 MeI를 가하여 교반하므로써 91%의 수득률로



Scheme 1

얻어졌다. 이 화합물(3)은 $^1\text{H-NMR}$ 에 의하면 화합물(2)의 스펙트럼에서 나타난 benzylic 위치의 methine proton의 피크가 없어지고, 그 대신 methyl기의 결합에 기인하는 것으로서 δ 1.78 ppm에서 methyl proton의 피크가 단일선으로 나타나므로 methylation됨을 확인할 수 있었다. 환원적 desulfurization에 의한 ethyl α -phenylpropionate(4)의 합성으로서, 화합물(3)의 아연분말과 초산의 혼합물을 1시간 가열교반하여서 85%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(4)는 $^1\text{H-NMR}$ 에 의하면 화합물(3)의 스펙트럼에서는 δ 1.98 ppm에서 단일선으로 나타난 methylthio기에 기인하는 methyl proton의 피크가 없어지고 그 대신

benzylic 위치의 methine proton의 피크가 δ 3.71 ppm에서 사중선으로 나타난 것으로 미루어 확인할 수 있었다.

nitration에 의한 ethyl α -(4-nitrophenyl)propionate(5)의 합성으로서, 질산과 진한황산의 혼산에 화합물(4)을 가하여 20°C 이하에서 2시간 교반하므로써 59%의 수득률로 얻어졌다. W.E. Kuhn⁹⁾의 방법, 즉 환원에 의한 ethyl α -(4-aminophenyl)propionate(6)의 합성으로서, 화합물(5)와 아연분말 및 CaCl_2 의 에탄올용액을 3시간 가열 환원시키므로써 72%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(6)은 IR 스펙트럼에 의하면 일급아민의 흡수대가 3440 및 3360 cm^{-1} 에서

나타났고, $^1\text{H-NMR}$ 에 의하면 아민에 대응하는 2H분의 피크가 δ 3.25 ppm에서 단일선으로 나타났다.

축합반응에 의한 ethyl α -[4-(1,3-dioxo-2-iso-indolyl)phenyl]propionate(7)의 합성으로서, 화합물(6)과 phthalic anhydride의 초산용액을 8시간 가열 환류시켜 81%의 수득률로 얻어졌다. IR 스펙트럼에 의하여 에스테르의 카르보닐기와 phthalimide의 카르보닐기에 해당하는 흡수대가 중첩되어 1780~1630 cm^{-1} 의 영역에서 넓게 관찰되었다. ethyl α -[4-(1-oxo-2-iso-indolyl)phenyl]propionate(8)의 합성으로서, 화합물(7)과 아연분말 및 초산의 혼합용액을 8시간 가열 환류하므로써 86%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(8)은 $^1\text{H-NMR}$ 에 의하면 δ 4.84 ppm에서 methylene proton에 해당하는 2H분의 피크가 단일선으로 나타났으므로 phthalimide 고리에 존재하는 한개의 카르보닐기만 환원된 것으로 확인되었다. K_2CO_3 존재하 화합물(8)을 가수분해시키므로써 화합물(8)에서 에스테르기가 전적으로 가수분해된 최종목적 화합물인 indoprofen을 82%의 수득률로 얻을 수 있었다. 이상에서 얻어진 화합물은 IR, $^1\text{H-NMR}$, Mass 등에 의해 각각 그 구조를 확인 동정하였고, 합성경로는 Scheme 1에 나타낸다.

G. Nannini⁸⁾ 등이 보고한 indoprofen의 합성법은 치환벤젠인 phenylacetoneitrile 또는 *p*-nitrobenzoic acid를 사용하였지만 저자의 본 방법은 벤젠을 출발물질로 하여 chloride 화합물(1)과의 Freidel-Crafts 반응, methylation, 환원적 desulfurization을 경유하여 ethyl α -phenylpropionate를 합성하였고, 이 화합물(4)은 nitration과 환원반응으로부터 화합물(6)으로 유도할 수 있었다. 그리고 phthalic anhydride와 화합물(6)과의 축합반응, 환원반응, 가수분해를 거쳐 최종생성물을 얻을 수 있었기에 이 방법은 반응공정의 단축과 수득률의 향상에 기여하는 장점을 가지게 된다.

실 험

용점은 Gallenkamp 용점 측정장치를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타로 기록하였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여, Bruker WP-80(80 MHz) 스펙트로메타와

Hitachi R-1500(FT, 60 MHz) 스펙트로메타로부터 얻었다. Mass 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC-MS 시스템으로부터 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silicagel(Kieselgel 60, 70-230 mesh, Merck)을 사용하였고, 시약들은 Aldrich사와 Fluka사에서 구매하였으며 CH_2Cl_2 및 기타용매는 일급시약을 사용하였다.

Ethyl α -(methylthio)phenylacetate(2)의 합성—질소기류 중 ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate(1) (1.52g, 9 mmole)의 벤젠(6 ml) 용액에 실온에서 SnCl_4 (2.35g, 9 mmole)를 서서히 가하여 30분간 교반하였다. 반응액에 물(20 ml)를 붓고 유기층을 분리한 후 수층을 벤젠(10 ml)으로 2회 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조한 다음 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률: 1.70g(90%)

IR(neat): 1720(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 2.07(3H, s, SCH_3), 4.20(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 4.51(1H, s, COCH), 7.20~7.58(5H, m, arom). 이들 스펙트럼 데이터는 문헌치와 일치한다.²⁾

Ethyl α -methylthio- α -phenylpropionate(3)의 합성—질소기류하에서 NaH(60% dispersion in mineral oil) (280 mg, 7 mmole)의 DMF(7 ml) 용액에 0°C에서 화합물(2) (1.47g, 7 mmole)의 DMF(12 ml) 용액을 서서히 가하고 수소발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동조건에서 앞의 반응액에 MeI(1.04g, 7 mmole)를 가하여 30분간 교반하고 계속해서 실온에서 40분간 교반하였다. 위 반응액에 5% NH_4Cl (25 ml) 용액을 붓고 에테르(30 ml)로 2회 추출하였다. 에테르층을 소량의 물로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피로(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률: 1.42g(91%)

IR(neat): 1715(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.78(3H, s, CH_3), 1.98(3H, s, SCH_3), 4.25(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 7.10~7.57(5H, m, arom).

Mass m/e: 224(M^+).

Ethyl α -phenylpropionate(4)의 합성—화합물(3)

(1.30g, 5.82 mmole)과 아연분말(4.92g)의 초산(12 ml) 용액을 1시간 가열(유속온도: 110~120°C) 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각시킨 후 여기에 물(10 ml) 및 CH_2Cl_2 (30 ml)를 붓고 무기물을 여과 제거하였다. 여액으로부터 유기층을 분리하고 수층을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 2회 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률: 878 mg(85%)

IR(neat): 1720(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.50(3H, d, $J=7$ Hz, CHCH_3), 3.71(1H, q, $J=7$ Hz, CHCH_3), 4.12(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 7.18~7.50(5H, m, arom).

Mass m/e: 178(M^+).

Ethyl α -(4-nitrophenyl)propionate(5)의 합성—65% 질산(4 ml)과 진한황산(4 ml)의 혼산을 10°C로 냉각하고, 여기에 교반하면서 화합물(4) (2.0g, 11.24 mmole)을 서서히 가하는데, 이때 반응액의 온도를 20°C 이하로 유지하였다. 동온도에서 계속해서 2시간 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물(25 ml)에 붓고 에테르(20 ml)로 2회 추출하였다. 추출액을 포화 NaHCO_3 용액으로 중성이 될 때까지 세척하고, 다시 소량의 물로 세척하였다. 추출액을 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률: 1.48g(59%)

IR(neat): 1720(CO), 1520 and 1340(NO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.54(3H, d, $J=7$ Hz, CHCH_3), 3.83(1H, q, $J=7$ Hz, CHCH_3), 4.16(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 7.28~8.27(4H, m, arom).

Mass m/e: 223(M^+).

Ethyl α -(4-aminophenyl)propionate(6)의 합성—화합물(5) (1.48g, 6.64 mmole)과 아연분말(14g) 및 CaCl_2 (630 mg)의 78% 에탄올(50 ml) 용액을 3시간 가열환류하였다. 반응액을 실온까지 냉각시킨 후 여과하여 무기물을 제거하고 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질에 물(10 ml)을 붓고 CH_2Cl_2 (10 ml)로 2회 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO_4 로 건조한

후 감압하 용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠: 초산에틸=2:1)로 정제하여 무색의 점도가 높은 유상물질을 얻었다.

수득률: 923 mg(72%)

IR(neat): 3440 and 3360(NH), 1710(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.44(3H, d, $J=7$ Hz, CHCH_3), 3.25(2H, s, NH_2), 3.47(1H, q, $J=7$ Hz, CHCH_3), 4.10(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 6.38~7.40(4H, m, arom).

Ethyl α -[4-(1,3-dioxo-2-iso-indolinyl)phenyl]propionate(7)의 합성—화합물(6) (1.20g, 6.22 mmole)과 phthalic anhydride(921 mg, 6.22 mmole)의 초산(5 ml)용액을 8시간 가열 환류시킨 후 실온까지 냉각하였다. 위 반응액을 물(5 ml)에 붓고 0°C로 냉각시킨 후 생성된 고상물질을 여과하고 물로 세척한 다음, 건조하였다. 얻어진 고상물질을 에탄올로 재결정하여 백색의 결정을 얻었다.

수득률: 1.63g(81%)

mp: 119~120°C

IR(KBr): 1780~1630(CO of ester and CO of phthalimide) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.52(3H, d, $J=7$ Hz, CHCH_3), 3.76(1H, q, $J=7$ Hz, CHCH_3), 4.15(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 7.26~8.06(8H, m, arom).

Ethyl α -[4-(1-oxo-2-iso-indolinyl)phenyl]propionate(8)의 합성—화합물(7) (1.04 g, 3.22 mmole)과 아연분말(1.8g)의 초산(10 ml) 용액을 8시간 환류반응을 시킨 후 반응액을 냉각하지 않고 즉시 여과하고, 뜨거운 초산으로 세척하였다. 여액을 감압 농축시킨 후 얻어진 잔류물질에 물을 가하여 고상물질을 석출시켰다. 이것을 여과하여 건조한 다음 2-프로판올로 재결정하여 백색의 결정을 얻었다.

수득률: 853 mg(86%)

mp: 100~102°C (lit.⁸⁾ 99~101°C)

IR(KBr): 1715(CO), 1670(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.51(3H, d, $J=7$ Hz, CHCH_3), 3.72(1H, q, $J=7$ Hz, CHCH_3), 4.13(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 4.84(2H, s, NCH_2), 7.09~8.04(8H, m, arom).

Indoprofen [α -[4-(1-oxo-2-iso-indolinyl)phenyl]

propionic acid] (9)의 합성-화합물(8) (779 mg, 2.53 mmole)과 K_2CO_3 (870 mg)의 에탄올(10 ml) 및 물(7 ml)의 혼합물을 8시간 환류 반응시켰다. 반응액을 실온까지 냉각한 후 에탄올을 감압하 제거하고 여기에 물(10 ml)을 붓고 용해되지 않은 물질을 여과 제거하였다. 여액에 진한염산을 가하여 pH 1로 조절한 다음 석출된 고상물질을 여과하고 물로 세척하고 건조하였다. 이것을 에탄올로 재결정하여 백색 결정을 얻었다.

수득률 : 581 mg(82%)

mp : 212~213°C (lit.⁸⁾ 213~214°C)

IR(KBr) : 3300~2700(OH), 1670(CO)cm⁻¹

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.39(3H, d, J=7 Hz, CHCH₃), 3.68(1H, q, J=7 Hz, CHCH₃), 5.99(2H, s, NCH₂), 7.12~8.15(8H, m, arom), 10.51(1H, broad s, COOH).

문 헌

- 1) Roth, H.J. and Kleeman, A.: Pharmaceutical Chemistry(Drug Synthesis), Vol.I, John Wiley and Sons, Inc., New York, p.88(1988).
- 2) Tamura, Y., Choi, H.D., Shindo, H. and Ishibashi, H.: Synthesis of ethyl arylacetates by means of Friedel-Crafts reaction of aromatic compounds with ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate, *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 915(1982).
- 3) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of buprenorphine, *Yakhak Hoeji* **34**, 212(1990).
- 4) Choi, H.D.: Synthesis of ibuprofen, *Yakhak Hoeji* **32**, 340(1988).
- 5) Choi, H.D.: Synthesis of tiaprofenic acid, *Yakhak Hoeji* **33**, 237(1989).
- 6) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of ibuprofen, *Yakhak Hoeji* **35**, 119(1991).
- 7) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of butibufen, *Yakhak Hoeji* **35**, 131(1991).
- 8) Nannini, G., Giraldo, P.N., Molgora, G., Biasoli, G., Spinelli, F., Logemann, W., Dradi, E., Zanni, G., Buttinoni, A. and Tammasini, R.: New analgesic-anti-inflammatory drugs, *Arzneim. Forsch.* **23**, 1090(1973).
- 9) Kuhn, W.E.: Organic Synthesis, Coll, Vol.II, John Wiley and Sons, Inc., New York, p.447(1943).