

## (±)-2-[p-(1-Oxo-2-isoindolinyl)phenyl]butyric acid (인도부펜)의 합성

최홍대 · 강병원 · 마정주 · 윤호상  
동의대학교 화학과

(Received September 2, 1991)

## Facile Synthesis of (±)-2-[p-(1-Oxo-2-isoindolinyl)phenyl]butyric acid (Indobufen)

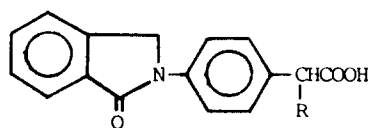
Hong Dae Choi, Byung Won Kang, Jung Ju Ma and Ho Sang Yun  
Department of Chemistry, Donggeui University, Pusan 614-714, Korea

**Abstract**—A convenient method for the synthesis of indobufen, which is a potent antiinflammatory agent, was described. Ethyl 2-phenylbutyrate(4) was prepared by Friedel-Crafts reaction of benzene with ethyl  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetate(1) followed by ethylation and desulfurization of the resultant ethyl 2-(methylthio)phenylacetate(2). Ethyl 2-(p-aminophenyl)butyrate(6) was prepared by nitration of (4) and successive reduction of ethyl 2-(p-nitrophenyl) butyrate(5). Indobufen was obtained by condensation reaction of (6) with phthalic anhydride followed by reduction and hydrolysis of the resultant ethyl 2-[p-(1,3-dioxo-2-isoindolinyl)phenyl]butyrate(7).

**Keywords** □ Indobufen, a potent antiinflammatory agent, ethyl 2-phenylbutyrate, Friedel-Crafts reaction, ethylation, desulfurization, ethyl 2-(p-aminophenyl) butyrate, nitration, reduction, condensation reaction, hydrolysis

Arylalkanoic acid 유도체중 다수의 화합물이 우수한 소염진통효과를 나타내는 의약품으로서 널리 사용중에 있으며, 이들 화합물에 대한 다양한 합성법도 보고되어 있다.<sup>1)</sup> 그러나 대개의 방법이 방향족 핵에 대한 초산기의 간접적인 도입수단을 이용하는 공통점을 가지고 있다. 이에 저자 등은 arylacetic acid의 합성으로서, 방향족 핵에 대한 초산기의 일반성 있는 직접도입법을 개발한 바 있다.<sup>2)</sup> 최근에는 이 방법을 의약품에 적용시켜 ibuprofen의 유도체인 ibuproxam<sup>3)</sup>과 butibufen,<sup>4)</sup> 그리고 indoprofen<sup>5)</sup> 등의 새로운 합성법을 보고하였다.

여기서는 앞의 합성법을 Fig. 1에 제시한 구조의 소염진통제인 indobufen에 응용한 결과, Scheme 1의 합성경로에 의하여 최종목적물을 간편하게 얻을 수 있었기에 보고한다. 즉 출발물질인 벤젠과 chloride

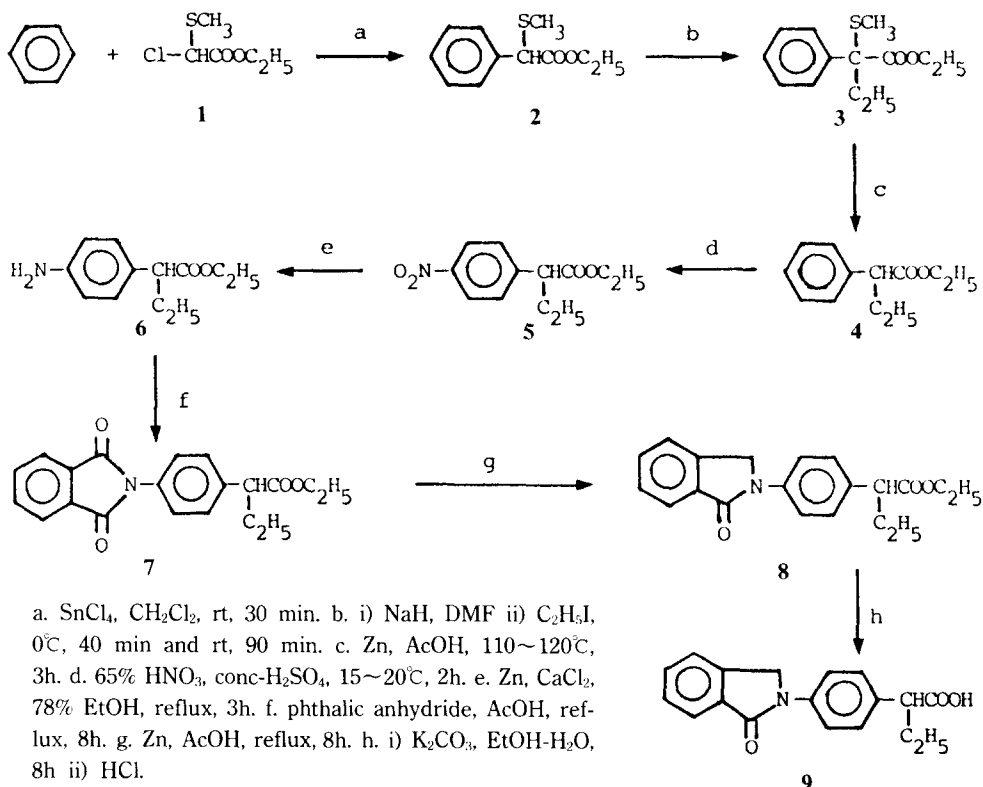


R = CH<sub>3</sub> : Indoprofen

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : Indobufen

Fig. 1.

화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응, ethylation, desulfurization을 경유하여 ethyl 2-phenylbutyrate(4)를 유도하였고, 이 화합물(4)의 nitration과 환원으로부터 ethyl 2-(p-aminophenyl)butyrate(6)를 얻을 수 있었으며, phthalic anhydride와 화합물(6)의 축합반응과 환원 그리고 가수분해를 거쳐서 indobufen을 합



Scheme 1

성하는데 성공하였다.

## 실 험

**시약 및 기기**—시약은 Fluka Chemicals Co.와 Junsei Chemicals Co.로부터 구입하였고 용매는 일급시약을 사용하였다. 용점은 Gallenkamp 용점 측정장치로 측정하였고 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타와 Bomem MB-100 스펙트로포토메타(FT)로 기록하였다.  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 Hitachi R-1500 스펙트로메타(FT, 60 MHz)로부터 얻었다. Mass 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC-MS 시스템으로부터 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silicagel(Kieselgel 60, 70~230 mesh, Merck)을 사용하였다.

**Ethyl 2-(methylthio)phenylacetate(2)의 합성**—질소기류중 ethyl  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetate(1)

(2.5g, 14.8 mmol)의 벤젠(8 ml)용액에 실온에서 교반하면서  $\text{SnCl}_4$ (3.9g, 14.8 mmol)를 서서히 적가하고 계속해서 30분간 반응을 행하였다. 반응액에 물(15 ml)을 붓고 유기층을 분리한 후 남은 수층을 벤젠(10 ml)으로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질을 얻었다.

Yield : 2.85g(91%)

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

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26(3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.06(3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 4.20(2H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.46(1H, s, Ar-CH), 7.18~7.62(5H, m, arom). 이들 스펙트럼데이터는 문헌치와 일치한다.<sup>2)</sup>

**Ethyl 2-methylthio-2-phenylbutyrate(3)의 합성**—질소기류하에서  $\text{NaH}$ (60% dispersion in mineral oil)(762 mg, 19 mmol)의 DMF(15 ml) 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 화합물(2) (4g, 19 mmol)의 DMF(15 ml) 용액을 천

천히 적가하고 수소발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동조건에서 앞의 반응액에  $C_2H_5I$  (2.97g, 19 mmol)를 가하여 40분간 교반한 후 계속해서 실온에서 90분간 교반하였다. 위 반응액에 5%  $NH_4Cl$  (20 ml) 용액을 붓고 에테르 (30 ml)로 2회 추출하였다. 에테르층을 소량의 물로 세척하고 무수  $MgSO_4$ 로 건조한 다음 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질을 얻었다.

Yield : 3.7g (82%)

IR (neat)  $cm^{-1}$ : 1724 (C=O)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 1.27 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 1.90 (3H, s,  $SCH_3$ ), 2.13 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.26 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.13~7.57 (5H, m, arom), MS (m/z): 238 ( $M^+$ )

**Ethyl 2-phenylbutyrate(4)의 합성**—화합물(3) (3.3 g, 13.9 mmol)과 아연분말 (12g)의 초산 (39 ml) 용액을 3시간 동안 강하게 가열(유욕온도: 110~120°C) 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고 여기에 물 (50 ml) 및  $CH_2Cl_2$  (20 ml)를 붓고 무기물을 여과 제거하였다. 여액으로부터 유기층을 분리하고 남은 수층을  $CH_2Cl_2$  (30 ml)로 2회 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수  $MgSO_4$ 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질을 얻었다.

Yield : 2.27g (85%)

IR (neat)  $cm^{-1}$ : 1732 (C=O)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CHCH_2CH_3$ ), 1.19 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 1.51~2.36 (2H, m,  $CHCH_2CH_3$ ), 3.41 (1H, t,  $J=7.6$  Hz,  $CHCH_2CH_3$ ), 4.10 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.27 (5H, s, arom) MS (m/z): 192 ( $M^+$ )

**Ethyl 2-(p-nitrophenyl)butyrate(5)의 합성**—65% 질산 (6 ml)과 진한황산 (6 ml)의 혼산을 10°C로 냉각하고 교반하면서 여기에 화합물(4) (2.94g, 15 mmol)을 천천히 적가하는데, 이때에 반응액의 온도를 20°C 이하로 유지시켰다. 동조건에서 계속해서 2시간 교반하였다. 반응액을 얼음물 (30 ml)에 붓고 이 혼합물을 벤젠 (30 ml)으로 2회 추출한 후 추출액을 포화  $NaHCO_3$  용액으로 중성이 될 때까지 세척하고 다시 소량의 물로 세척하였다. 추출액을 무수  $MgSO_4$ 로

건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 연노란색의 유상물질을 얻었다.

Yield : 3.2g (88%)

IR (neat)  $cm^{-1}$ : 1732 (C=O), 1525 and 1349 (NO)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CHCH_2CH_3$ ), 1.22 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 1.60~2.45 (2H, m,  $CHCH_2CH_3$ ), 3.56 (1H, t,  $J=7$  Hz,  $CHCH_2CH_3$ ), 4.15 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.20~8.36 (4H, m, arom)

MS (m/z): 237 ( $M^+$ )

**Ethyl 2-(p-aminophenyl)butyrate(6)의 합성**—화합물(5) (3.2g, 13 mmol)과 아연분말 (29g) 및  $CaCl_2$  (960 mg)의 78% 에탄올 (90 ml) 용액을 3시간 환류 반응을 행하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 무기물을 여과 제거하고 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물에 물 (10 ml)을 붓고 이 혼합물을  $CH_2Cl_2$  (20 ml)로 2회 추출하였다. 추출액을 무수  $MgSO_4$ 로 건조하고 감압하에서 용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠: 초산에틸=2:1)로 정제하여 무색의 점도가 있는 유상물질을 얻었다.

Yield : 1.9g (68%)

IR (neat)  $cm^{-1}$ : 3413 and 3367 (NH), 1722 (C=O)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CHCH_2CH_3$ ), 1.20 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 1.48~2.31 (2H, m,  $CHCH_2CH_3$ ), 3.31 (1H, t,  $J=7$  Hz,  $CHCH_2CH_3$ ), 3.37 (2H, s,  $NH_2$ ), 4.10 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 6.41~7.36 (4H, m, arom)

MS (m/z): 207 ( $M^+$ )

**Ethyl 2-[p-(1,3-dioxo-2-isoindoliny)phenyl]butyrate(7)의 합성**—화합물(6) (1.23g, 5.9 mmol)과 phthalic anhydride (880 mg, 5.9 mmol)의 초산 (6 ml) 용액을 8시간 환류반응시킨 후 반응액을 실온으로 냉각하였다. 위 반응액을 물 (5 ml)에 붓고 0°C로 냉각시켜 생성되는 고상물을 여과하였다. 이 고상물을 중성이 될 때까지 물로 세척한 후 건조하였다. 얻어진 고상물질을 에탄올로 재결정하여 백색의 결정을 얻었다.

Yield : 1.32g (65%)

mp : 103~105°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1719 (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.93(3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23(3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.57~2.40(2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.51(1H, t,  $J=7.6$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14(2H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.18~8.12(8H, m, arom)

**Ethyl 2-[p-(1-oxo-2-isoindoliny)phenyl]butyrate (8)의 합성**—화합물(7) (1.0g, 3 mmol)과 아연분말(1.2g)의 초산(12 ml) 용액을 8시간 환류반응시킨 후 반응액을 냉각시키지 않고 열시에 여과하고, 다시 뜨거운 초산으로 세척하여 무기물을 제거하였다. 여액을 감압농축시키고 얻어진 잔사에 물(5 ml)을 붓고 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 ml)로 2회 추출하였다. 추출액을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 감압하 용매를 제거하여 고상물을 얻었다. 얻어진 고상물을 이소프로판올로 재결정하여 백색의 결정을 얻었다.

Yield: 865 mg(89%)

mp: 110~112°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1732 and 1688(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.92(3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23(3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45~2.39(2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.45(1H, t,  $J=7.6$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.13(2H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.84(2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 7.17~8.08(8H, m, arom)

**(±)-2-[p-(1-Oxo-2-isoindoliny)phenyl]butyric acid (Indobufen, 9)의 합성**—화합물(8) (805 mg, 2.5 mmol)과  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (780 mg)의 에탄올(10 ml) 및 물(7 ml)의 혼합물을 8시간 환류반응을 행하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 에탄올을 감압하 제거하였다. 여기에 물(10 ml)을 붓고 용해되지 않는 물질을 여과제거하였다. 여액에 진한염산을 가하여 pH 1로 조절한 다음 석출된 고상물을 여과하고, 소량의 물로 세척하고 건조하였다. 얻어진 고상물을 에탄올로 재결정하여 백색결정을 얻었다.

Yield: 581 mg(79%)

mp: 180~182°C (lit.<sup>6)</sup> 182~184°C)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200~2800(OH), 1692(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$ : 0.86(3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40~2.24(2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.40(1H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.98(2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 7.08~8.05(8H, m, arom), 10.80(1H, broad s, COOH)

## 결과 및 고찰

**Ethyl 2-phenylbutyrate(4)**—실온에서  $\text{SnCl}_4$  존재하 벤젠과 chloride 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응으로부터 고수득률로 얻어진 생성물(2)을 0°C에서 NaH로 처리한 후  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ 를 가하여 교반하므로써 82%의 수득률로 화합물(3)이 얻어졌다. 이 화합물(3)은  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼에 의하면  $\delta$  0.84 ppm에서 methyl proton의 피크가 삼중선으로,  $\delta$  2.13 ppm에서 methylene proton의 피크가 각각 사중선으로 나타났으므로 benzylic 위치가 ethylation 되었음을 의미한다. 다음은 화합물(3)의 아연분말과 초산의 혼합물을 3시간 가열하므로써 충분한 확원적 desulfurization이 진행되어 생성물(4)을 85%의 수득률로 얻었다. 이 화합물(4)  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼에 의하면 methylthio group에 대한 methyl proton의 피크가 없애지고 그 대신 benzylic 위치의 methine proton의 피크가  $\delta$  3.41 ppm에서 삼중선으로 나타남을 확인할 수 있었다.

**Ethyl 2(p-aminophenyl)butyrate(6)**—방향족 핵에 대한 혼산을 이용한 nitration 반응을 적용시켜 생성물(5)을 얻을 수 있었다. 즉 화합물(4)을 질산과 진한 황산의 혼산용액에 붓고 반응온도를 20°C 이하로 유지하면서 2시간 반응을 행하여 생성물(5)을 88%의 수득률로 얻었다. 다음은 W.E. Kuhn<sup>7)</sup>의 방법에 준하여서, 화합물(5)과 아연분말 및  $\text{CaCl}_2$ 의 에탄올용액을 3시간 환류반응을 시켜 생성물(6)을 68%의 수득률로 얻었다. 이 화합물(6)은 IR 스펙트럼에 의하면 일급아민의 흡수대가 3413과 3367  $\text{cm}^{-1}$ 에서 나타났고,  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼에 따르면  $\delta$  3.37 ppm에서 2H분에 대응하는 아민 proton의 피크가 단일선으로 나타났다.

**Indobufen(9)**—본 합성경로중 key intermediate에 해당하는 화합물(6)과 phthalic anhydride의 초산용액을 8시간 환류반응을 시킨 결과 축합반응의 생성물(7)을 65%의 수득률로 얻었다. 이 화합물(7)을 아연분말 및 초산에 의하여 환원시키므로써 생성물(8)이 89%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(8)은  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼에 따르면  $\delta$  4.84 ppm에서 methylene proton에 대응하는 2H분의 피크가 단일선으로 나타나므로 phthalimide 고리에 존재하는 한 개의 카르보닐기만 환원된 것으로 확증할 수 있었다. 다음은  $\text{K}_2\text{CO}_3$  존재하 화합물(8)을 가수분해시켜서 79%의 수득률로 indobufen을 얻었다.

이상에서 합성된 화합물은 IR,  $^1\text{H-NMR}$ , Mass 등에

의해 그 구조를 확정하였다. indobufen에 대해서는 다수의 합성법이 보고되어 있지만,<sup>6)</sup> 이들은 대개가 치환벤젠을 출발물질로 하고 있다. 그 중에서도 대표적인 합성법으로서는, G. Nannini 등<sup>8)</sup>의 방법을 들수 있는데 이 방법도 역시 여러 반응단계를 거쳐 얻어진 phenylacetonitrile 또는 p-nitrobenzoic acid를 출발물질로 하고 있다. 그러나 본 합성법은 이미 보고된 방법과는 달리, 벤젠을 출발물질로 하여 key intermediate인 화합물(6)을 합성한 후, 이 화합물(6)과 phthalic anhydride로부터 축합반응, 환원, 가수분해를 거쳐서 최종목적물인 indobufen(9)을 합성하는 것이 가능하였고, 동시에 전반적으로 반응조건이 온화하고 각 반응단계별로 수득률이 양호하며 반응공정이 단축된 장점을 들수 있다.

## 결 론

벤젠과 chloride 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응, benzylic 위치의 ethylation, 환원적 desulfurization으로부터 ethyl 2-phenylbutyrate(4)를 합성하였고, 화합물(4)의 nitration과 환원에 의하여 key intermediate인 ethyl 2-(p-aminophenyl)butyrate(6)을 합성하였다. 화합물(6)과 phthalic anhydride의 축합반응, 환원, 그리고 가수분해를 경유하여 최종화합물인 indobufen(9)을 용이하게 합성하는데 성공하였다.

## 문 헌

- 1) Roth, H.J. and Kleeman, A.: *Pharmaceutical Chemistry (Drug Synthesis)*, Vol. **I**, John Wiley and Sons, Ltd., 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  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetate. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 915(1982).
- 3) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of ibuproxam. *Yakhak Hoeji* **35**, 119(1991).
- 4) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of butibufen. *Yakhak Hoeji* **35**, 131(1991).
- 5) Choi, H.D., Kang, B.W., Ma, J.J. and Yun, H.S.: Synthesis of indoprofen. *Yakhak Hoeji* **35**, in press (1991).
- 6) The Merck Index, **11th** ed., Merck and Co., Inc., Rahway, p.4868(1989).
- 7) Kuhn, W.E.: *Organic Synthesis*, Coll. Vol. **II**, John Wiley and Sons, Inc., New York, p.447(1943).
- 8) Nannini, G., Giraldi, P.N., Molgora, G., Biasoli, G., Spinelli, F., Logemann, W., Dradi, E., Zanni, G., Buttinoni, A. and Tammasini, R.: New analgesic-antiinflammatory drugs. *Arzneim. Forsch.* **23**, 1090(1973).