

Ibuproxam의 합성

최홍대 · 마정주

동의대학교 화학과

(Received February 19, 1991)

Synthesis of Ibuproxam

Hong Dae Choi and Jung Joo Ma

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

Abstract—A convenient method for the synthesis of ibuproxam, which is a non steroidal anti-inflammatory agent, is reported. Friedel-Crafts reaction of isobutylbenzene with ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate (3) gives ethyl α -methylthio-(*p*-isobutylphenyl) acetate (4). Ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl) propionate (5) is obtained from methylation of the compound (4) with NaH and MeI. Ibuproxam (7) is easily synthesized by reductive desulfurization of the compound (5) with zinc dust-acetic acid or Raney nickel, followed by treatment of the resultant ethyl 2-(4-isobutylphenyl) propionate (6) with $H_2NOH \cdot HCl$.

Keywords □ Ibuproxam, a non-steroidal anti-inflammatory agent, Friedel-Crafts reaction, methylation, desulfurization

Arylalkanoic acids 및 그 유도체 중에서 다수의 화합물이 우수한 비스테로이드성 소염 진통작용을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 이들 의약품에 대한 몇 가지의 합성방법도 정립되어 있는 실정이다.¹⁾ 그러나 이 화합물들은 그 구조의 단순함에 비하여 합성이 용이하지는 않다.

앞서서 저자 등은 방향족고리에 대한 초산기의 직접적인 도입법²⁾을 개발한 바 있는데, 이 방법을 의약품 합성에 응용시킨 결과 Fig. 1에 나타난 구조의 화합물을 합성할 수 있었다. 즉 공통적으로 isobutyl-

benzene의 *para* 위치에 초산기가 결합된 ibufenac(1 a),²⁾ propionic acid기가 결합된 ibuprofen(1b),³⁾ butyric acid가 결합된 butibufen(1c),⁴⁾ 그리고 hydroxamic acid의 유도체인 bufexamac(2)⁵⁾ 등의 새로운 합성법을 보고한 바 있다. 여기서는 ibuprofen의 유도체로서 소염, 진통, 해열효과를 가진 ibuproxam,⁶⁾ 화합물(1)에서 R_1 이 CH_3 이고, R_2 가 $NHOH$ 인 구조의 의약품을 간편하고 수득률 좋게 합성할 수 있었기에 보고한다.

Friedel-Crafts 반응을 이용한 ethyl α -methylthio-(*p*-isobutylphenyl)acetate(4)의 합성으로서, 실온에서 $SnCl_4$ 존재하 isobutylbenzene과 chloride 화합물(3)을 30분간 교반하여서 92%의 수득률로 얻어졌다. ^1H-NMR 스펙트럼에 의하면 이 화합물(4)은 isobutyl기에 대한 *para* 위치에만 전적으로 α -ethoxycarbonyl- α -(methylthio) methyl기의 치환이 일어난 것으로 확인되었다. 다음은 methylation에 의한 ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl) propionate(5)의 합

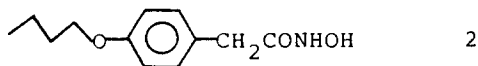
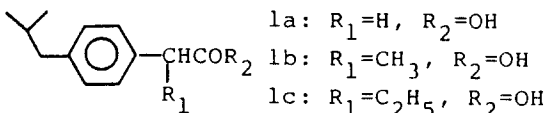
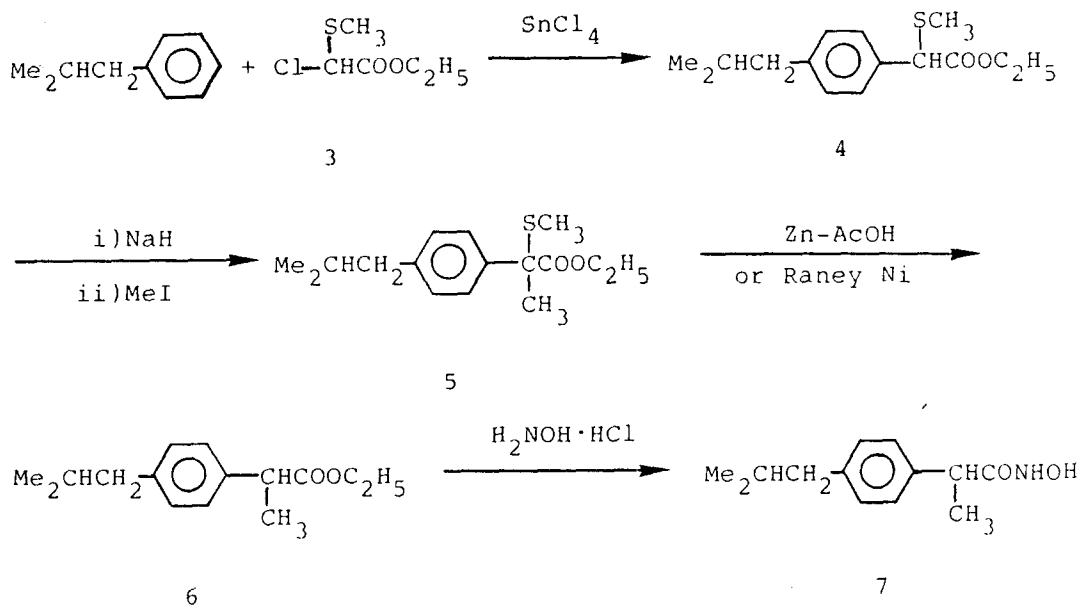


Fig. 1.



Scheme 1

성으로서, 0°C 에서 DMF 중 화합물(4)을 NaH 로 처리한 후 여기에 MeI 를 가하여 교반함으로써 84%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(5)은 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 따르면, isobutyl기에 속한 benzylic 위치의 methylene proton의 피크는 화합물(4)과 마찬가지로 82.46 ppm에서 이중선으로 나타났고, carbonyl기에 인접된 benzylic 위치의 methine proton의 피크가 없어지고 그 대신에 81.80 ppm에서 methyl proton의 피크가 단일선으로 나타났다. 이 결과는 carbonyl기에 인접된 benzylic 위치가 선택적으로 methylation 되었음을 의미한다. 환원적 desulfurization에 의한 ethyl 2-(4-isobutylphenyl) propionate(6)의 합성으로서, 화합물(5)의 아연분말 및 초산의 혼합물을 1시간 가열교반하거나 또는 화합물(5)의 에탄올 용액에 Raney nickel을 가하여 3시간 가열환류하는 조건으로서 반응이 충분히 진행되어 각각 91%, 93%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(6)은 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 의하면 화합물(5)에서는 82.0 ppm에서 단일선으로 나타났던 methylthio기에 속한 methyl proton의 피크가 없어지고, 그 대신에 carbonyl기에 인접한 methine proton의 피크가 83.65 ppm에서 사중선으로 나타났기에 화합물(6)의 구조를 결정할 수 있었다. 최종목적 화합물인 ibuprofen(7)의 합성으로서, Na 를 용해시

킨 메탄올 용액에 ester 화합물(6)과 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ 을 가하여 실온에서 20시간 교반한 후 처리를 행한결과 70%의 수득률로 얻어졌다. 이 화합물(7)의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 고찰해 보면, 화합물(6)에서 나타난 ethyl기의 proton의 피크들이 없어진 대신에 hydroxamic acid에 속하는 2H분의 넓은 피크가 88.05~8.80 ppm에서 나타났다. 합성경로는 Scheme I에 나타난다. 이상에서 얻어진 화합물(4, 5, 6, 7)은 IR, $^1\text{H-NMR}$, Mass에 의해서 각각 그 구조를 확인 동정하였다.

Ibuprofen의 본 합성법은 G. Orzalesi 등⁶⁾이 개발한 방법과는 달리 그 반응 공정이 단순화된 것으로서, Friedel-Crafts반응, methylation, desulfurization, 그리고 ester 화합물(6)을 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ 으로 직접 처리하여 목적 화합물을 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있다.

실험부

용점은 Gallenkamp 용점측정장치를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타로 기록하였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 tetramethylsilane을 내부표준물질

로 하여 Bruker WP-80(80 MHz) 스펙트로메타로, Mass 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC-MS 시스템을 사용하여 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silicagel(Kieselgel 60, 70~230 mesh Merck)을 사용하였다. 시약들은 Aldrich사와 Fluka사에서 구매하였으며, CH_2Cl_2 및 기타 용매는 일급시약을 사용하였다.

Ethyl α -methylthio-(p-isobutylphenyl)acetate(4)의 합성—질소기류 중 isobutylbenzene(398 mg, 2.97 mmole) 및 ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate(3)(500 mg, 2.97 mmole)의 CH_2Cl_2 (2 ml) 용액에 실온에서 SnCl_4 (792 mg, 2.97 mmole)을 서서히 가하여 30분간 교반하였다. 반응액에 물(5 ml)을 가하고, 유기용매층을 분리한 후 수층을 CH_2Cl_2 (10 ml)로 2회 추출하였다. 유기용매층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상물질을 얻었다.

수득률: 726 mg(92%)

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90[6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 1.25(3H, t, $J=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.52~2.08[1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCH}_2$], 2.07(3H, s, SCH_3), 2.47[2H, d, $J=7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 4.20(2H, q, $J=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.48(1H, s, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 7.02~7.48(4H, m, arom). 이들 스펙트럼 데이터는 문헌치와 일치한다.²⁾

Ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl) propionate(5)의 합성—NaH(60% dispersion in mineral oil)(138 mg, 3.44 mmole)의 DMF(5 ml) 용액에 질소기류하에서 0°C 화합물(4)(915 mg, 3.44 mmole)의 DMF(10 ml) 용액을 서서히 가하고 수소발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동조건하에서 앞의 반응액에 MeI(509 mg, 3.44 mmole)을 서서히 가하여 30분간 교반한 후 계속하여 실온에서 40분간 교반하였다. 위 반응액에 5% NH_4Cl (25 ml)를 가하고 에테르(30 ml)로 2회 추출하였다. 에테르층을 물(20 ml)로 2회 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상물질을 얻었다.

수득률: 829 mg(86%)

IR(meat); 1720(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90[6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$],

1.28(3H, t, $J=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.54~2.06[1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 1.80[3H, s, $\text{C}(\text{SCH}_3)\text{CH}_3$], 2.0(3H, s, SCH_3), 2.46[2H, d, $J=7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 4.25(2H, q, $J=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.0~7.50(4H, m, arom).

Mass m/e ; 280(M^+).

Ethyl 2-(4-isobutylphenyl) propionate(6)의 합성—a) 아연분말-초산에 의한 방법-화합물(5)(400 mg, 1.43 mmole)와 아연분말(1.21g)의 초산(4 ml) 혼합액을 1시간 가열(유욕온도: 110~120°C) 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각시킨 후 여기에 물(10 ml) 및 CH_2Cl_2 (30 ml)를 가하고 무기물을 여과제거하였다. 여액으로부터 유기용매층을 분리하고 수층을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 2회 추출하였다. 유기용매층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상물질을 얻었다.

수득률: 290 mg(91%)

b) Raney nickel에 의한 방법-화합물(5)(320 mg, 1.14 mmole)의 에탄올(20 ml) 용액에 Raney nickel(W-2, 약 2g)을 가한 혼합액을 3시간 가열환류시킨 다음 실온까지 냉각한다. 반응액을 여과한 후 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 오일상물질을 얻었다.

수득률: 248 mg(93%)

IR(neat); 1725(CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ δ : 0.90[6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 1.18(3H, t, $J=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.50(3H, d, $J=7$ Hz, CHCH_3), 1.65~2.15[1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 2.45[2H, d, $J=7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 3.65(1H, q, $J=7$ Hz, CHCH_3), 4.10(2H, q, $J=7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.0~7.35(4H, m, arom).

Mass m/e ; 234(M^+).

Ibuproxam[2-(4-isobutylphenyl) propionohydroxamic acid](7)의 합성—L.W. Jones 등⁷⁾의 방법에 준하여 행하였다. 질소기류하 메탄올(1.5 ml)에 Na(69 mg)을 가하여 용해시키고, 여기에 $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (208 mg, 3 mmole) 및 화합물(6)(602 mg, 2.67 mmole)을 순차적으로 가한다. 계속해서 위 반응액에 Na(60 mg)의 메탄올(0.7 ml) 용액을 가한 다음 실온에서 20시간 교반한다. 앞의 혼합물에 진한염산을

가하여 pH=1로 조절한 다음 생성된 NaCl을 여과하고 얻어진 여액을 감압농축하여 고상물질을 얻었다. 이 물질을 석유에테르-아세톤으로 재결정하여 백색결정을 얻었다.

수득률 : 399 mg(70%)

mp : 120~122°C(lit.⁶⁾ 119~121°C)

IR(nujol) ; 3300(NH and OH), 1650(CO) cm^{-1}

¹H-NMR(COCl₂) δ ; 0.78[6H, d, (CH₃)₂CHCH₂], 1.45(3H, d, J=7Hz, CHCH₃), 1.57~2.05(1H, m, (CH₃H₂CHCH₂), 2.43[2H, d, J=7 Hz, (CH₃)₂CHCH₂], 3.49(1H, q, J=7 Hz, CHCH₃), 6.90~7.30(4H, m, arom), 8.05~8.80(2H, broad s, NH and OH). 이들 스펙트럼 데이터는 문헌치와 일치한다.⁸⁾

문 헌

- 1) Roth, H.J. and Kleeman, A. : *Pharmaceutical Chemistry(Drug Synthesis)*, Vol. 1, 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-Carfts reaction of aromatic compounds with ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 915(1982).

- 3) Choi, H.D. : Synthesis of ibuprofen. *Yakhak Hoeji* **32**, 340(1988).
- 4) Choi, H.D. and Ma, J.J. : Synthesis of butibufen. *Yakhak Hoeji* **35**, 131(1991).
- 5) Choi, H.D. and Ma, J.J. : Synthesis of bufexamac. *Yakhak Hoeji* **34**, 212(1990).
- 6) Orzalesi, G. and Selleri, R. : 2-(4-Isobutylphenyl) propiohydroxamic acid and a procedure for its preparation. U.S. Patent 4082707(1978).
- 7) Sandler, S.R. and Karo, W. : *Organic functional group preparations*, Vol. III, Academic Press, Inc., New York, p. 418(1972).
- 8) Mannelli, M., Gigli, P., Orzalesi, G., Pisaturo, G. and Bisagno, T. : Caratteristiche chimico-fisiche dell'ibuproxam un nuovo agente anti-inflammatoro non steroideo. *Boll. Chem. Farm.* **119**, 203(1980).