

2-(p-메틸알릴아미노페닐)프로판산의 합성

최흥대 · 윤호상 · 강병원 · 마정주 · 손병화*

동의대학교 화학과, *부산수산대학교 화학과

(Received December 5, 1991)

Facile Synthesis of 2-(p-Methylallylaminophenyl)propionic Acid (Alminoprofen)

Hong Dae Choi, Ho Sang Yun, Byung Won Kang, Jung Joo Ma and Byeng Wha Son*

Department of Chemistry, Donggeui University, Pusan 617-714, Korea

*Department of Chemistry, National Fisheries University of Pusan, Pusan 608-023, Korea

Abstract—A new method for the synthesis of alminoprofen, which is a non-steroidal antiinflammatory agent, was described. Ethyl 2-phenyl-propionate(4) was prepared by Friedel-Crafts reaction of benzene with ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate(1), followed by methylation and desulfurization of the resultant ethyl 2-(methylthio)phenylacetate(2). Ethyl 2-(p-aminophenyl)propionate(6) was obtained by nitration of (4) and successive reduction of ethyl 2-(p-nitrophenyl)propionate(5). Alminoprofen was synthesized by reaction of (6) with methylallyl chloride, followed by hydrolysis of the resultant ethyl 2-(p-methylallylaminophenyl)propionate (7).

Keywords □ Alminoprofen, a non-steroidal antiinflammatory agent, Friedel-Crafts reaction, methylation, desulfurization, nitration, reduction, hydrolysis.

비스테로이드성 소염제중 arylalkanoic acid계에 속하는 화합물은 phenylacetic acid의 부분 구조를 포함하면서, 방향족고리와 methylene group 상에 치환기가 존재하는 구조적 특징을 가진 것으로 밝혀져 있다(Scheme 1). 이들 화합물의 합성시 중요한 반응과정은 방향족핵에 alkanolic acid group을 결합시키는 것으로서, 이에 관련된 다수의 합성법이 알려져 있으며 그 중에서도 Willgerodt-Kindler 반응조건하 acetophenone으로부터 phenylacetic acid를 유도하는 방법이 주로 이용되고 있다.¹⁾

저자 등은 기존 합성법과는 다른 것으로서, 방향족고리에 대하여 직접적으로 초산기를 도입할 수 있는 방법을 개발하였으며,²⁾ 최근에는 이를 의약품합성에 응용시킨 연구로서 arylbutyric acid 유도체인 butibu-

fen³⁾과 방향족고리에 1-oxo-2-isoindolinyll 핵이 결합된 arylpropionic acid 유도체인 indoprofen⁴⁾ 등의 새로운 합성법을 보고한 바 있다.

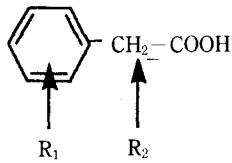
여기서는 본 방법을 우수한 소염 진통작용을 나타내는 alminoprofen(Scheme I에서 R₁=methylallylamino, R₂=methyl)^{5,6)}의 합성에 적용시킨 결과, Scheme II의 합성경로에 의하여 최종 목적화합물을 간편하게 얻을 수 있었기에 보고한다.

실 험

시약 및 기기—시약은 Fluka Chemicals Co.와 Tokyokasei Chemicals Co.의 제품을 사용하였다. 용접은 Gallenkamp 용접측정장치로부터 측정하였고, 이에 대한 보정은 하지 않았다.

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



R₁ : One or more substituents on the benzene ring

R₂ : One or two substituents at the methylene group

Scheme I

메타를 사용하여 측정하였고, ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Bruker WP-80(80 MHz)과 Hitachi R-1500(60 MHz, FT) 스펙트로메타로 기록하였고, Mass 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC/MS 시스템으로부터 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silica gel(kiesel gel 60, 70~230 mesh, Merck)을 사용하였다.

Ethyl 2-(methylthio)phenylacetate(2)의 합성—질소기류중 ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate(1) (1.52g, 9 mmole)의 벤젠(6 ml)용액에 실온에서 SnCl₄ (2.35g, 9 mmole)를 서서히 적가하고 30분 교반하였다. 반응물에 적당량의 물을 붓고, 유기층을 분리하고 수층을 벤젠(10 ml)으로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO₄로 건조하고 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다. 수득률 : 1.70g(90%)

IR(neat) cm⁻¹ : 1720(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.25(3H, t, CH₂CH₃), 2.07(3H, s, SCH₃), 4.20(2H, q, CH₂CH₃), 4.51(1H, s, CH-COO), 7.20~7.58(5H, m, arom). 이들 스펙트럼 데이터는 문헌치와 일치하였다.²⁾

Ethyl 2-methylthio-2-phenylpropionate(3)의 합성—질소기류하 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 적가하고, 수소발생이 중지할 때 까지 교반하였다. 동조건에서 반응물에 MeI(1.04g, 7 mmole)를 가하여 30분간 교반한 다음, 계속해서 실온에서 40분간 교반하였다. 위 반응물에 5% NH₄Cl(25 ml)을 붓고 에테르(10 ml×2)로 추출하였다. 에테르층을 소량의 물로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압

농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 1.42g(91%)

IR(neat) cm⁻¹ : 1715(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.27(3H, t, CH₂CH₃), 1.78(3H, s, Ar-C-CH₃), 1.98(3H, s, SCH₃), 4.25(2H, q, CH₂CH₃), 7.10~7.57(5H, m, arom).

Mass(m/z) : 224(M⁺), 177, 151, 121, 103, 77, 43.

Ethyl 2-phenylpropionate(4)의 합성—화합물(3) (1.30g, 5.82 mmole)과 아연분말(4.92g)의 초산(12 ml)용액을 1시간 가열(유욕온도 : 110~120°C) 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 여기에 물(10 ml) 및 CH₂Cl₂(20 ml)을 붓고 무기물을 여과 제거하였다. 여액에서 유기층을 분리하고 수층을 CH₂Cl₂ (10 ml×2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 MgSO₄로 건조하고 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 878 mg(85%)

IR(neat) cm⁻¹ : 1720(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.20(3H, t, CH₂CH₃), 1.50(3H, d, CHCH₃), 3.71(1H, q, CHCH₃), 4.12(2H, q, CH₂CH₃), 7.18~7.50(5H, m, arom).

Mass(m/z) : 178(M⁺), 150, 133, 105, 77, 63, 51.

Ethyl 2-(p-nitrophenyl)propionate(5)의 합성—65% 질산(4 ml)과 진한황산(4 ml)의 혼산을 10°C로 냉각하고 여기에 화합물(4) (2.0g, 11.24 mmole)을 천천히 가하는데, 이때 반응액의 온도를 20°C 이하로 유지시켰다. 동조건서 계속해서 2시간 교반하였다. 반응물을 빙수(25 ml)에 붓고 에테르(15 ml×2)로 추출하고, 추출액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중성이 될 때까지 세척하고 다시 소량의 물로 세척하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 1.48g(59%)

IR(neat) cm⁻¹ : 1720(C=O), 1520 and 1340(NO)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.22(3H, t, CH₂CH₃), 1.54(3H, d, CHCH₃), 3.83(1H, q, CHCH₃), 4.16(2H, q, CH₂CH₃), 7.28~8.27(4H, m, arom).

Mass(m/z) : 223(M⁺), 170, 150, 134, 104, 78, 51, 29.

Ethyl 2-(p-aminophenyl)propionate(6)의 합성— Kuhn의 방법⁷⁾에 준해서 행하였다. 화합물(5) (1.48g, 6.64 mmole)과 아연분말(14g) 및 CaCl_2 (630 mg)의 78% 에탄올(50 ml) 용액을 3시간 환류시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 무기물을 여과 제거하였다. 여액을 감압농축하여 남은 잔류물에 적당량의 물을 붓고, CH_2Cl_2 (10 ml \times 2)로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠 : 초산에틸=2 : 1)하여 무색의 점도가 높은 유상물질을 얻었다.

수득률 : 923 mg(72%)

IR(neat) cm^{-1} : 3360 and 3340(NH), 1710(C=O)

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

Ethyl 2-(p-methylallylaminophenyl)propionate(7)의 합성— 화합물(6) (868 mg, 4.5 mmole)과 methyllyl chloride(408 mg, 4.5 mmole)의 에탄올(5 ml) 용액에 NaHCO_3 (378 mg, 4.5 mmole)를 가하여 6시간 환류시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후, 여과한다음 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 무색의 유상물질인 화합물(7)과 ethyl 2-[p-di(methylallyl)aminophenyl]propionate(9)를 얻었다.

화합물 (7);

수득률 : 567 mg(51%)

IR(neat) cm^{-1} : 3400(NH), 1710(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20(3H, t, CH_2CH_3), 1.46(3 H, d, CHCH_3), 1.78(3H, s, $\text{CH}_2=\text{C-CH}_3$), 3.58(1H, q, CHCH_3), 3.65(3H, s, $\text{CH}_2\text{-HN}$), 4.10(2H, q, CH_2CH_3), 4.72~5.14(2H, m, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.36~7.42(4H, m, arom).

Mass(m/z) : 247(M^+), 206, 174, 132, 91, 77, 29.

화합물 (9);

수득률 : 75 mg(11%) [based on compound (6)]

IR(neat) cm^{-1} : 1715(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.21(3H, t, CH_2CH_3), 1.43(3 H, d, CHCH_3), 1.73(6H, s, $\text{CH}_2=\text{C-CH}_3\times 2$), 3.57(1 H, q, CHCH_3), 3.79(4H, s, $\text{CH}_2\text{-N}\times 2$), 4.10(2H, q, CH_2CH_3), 4.60~5.03(4H, s, $\text{CH}_2=\text{C}\times 2$), 6.38~7.37(4H, m, arom).

Mass(m/z) : 301(M^+), 228, 186, 172, 132, 103, 29.

2-(p-Methylallylaminophenyl)propionic acid (Al-minoprofen) (8)의 합성— 실온에서 화합물(7) (473 mg, 1.90 mmole)의 에테르(3 ml)용액에 진한염산(0.25 ml)을 적가하고, 30분간 교반한 후 감압농축하여 화합물(7)의 염산염을 얻었다. 염산염과 KOH (534 mg, 9.5 mmole)의 물(3 ml) 및 메탄올(6 ml)의 혼합물을 3시간 가열(유욕온도 : 70~80 $^\circ\text{C}$) 교반하였다. 반응물에 1 N-염산을 가하여 pH=4~5로 조절한 후 에테르(20 ml \times 2)로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 고상물질을 cyclohexane으로 재결정하여 백색결정을 얻었다.

수득률 : 295 mg(71%)

mp : 105~106 $^\circ\text{C}$ (lit.⁸⁾ 107 $^\circ\text{C}$)

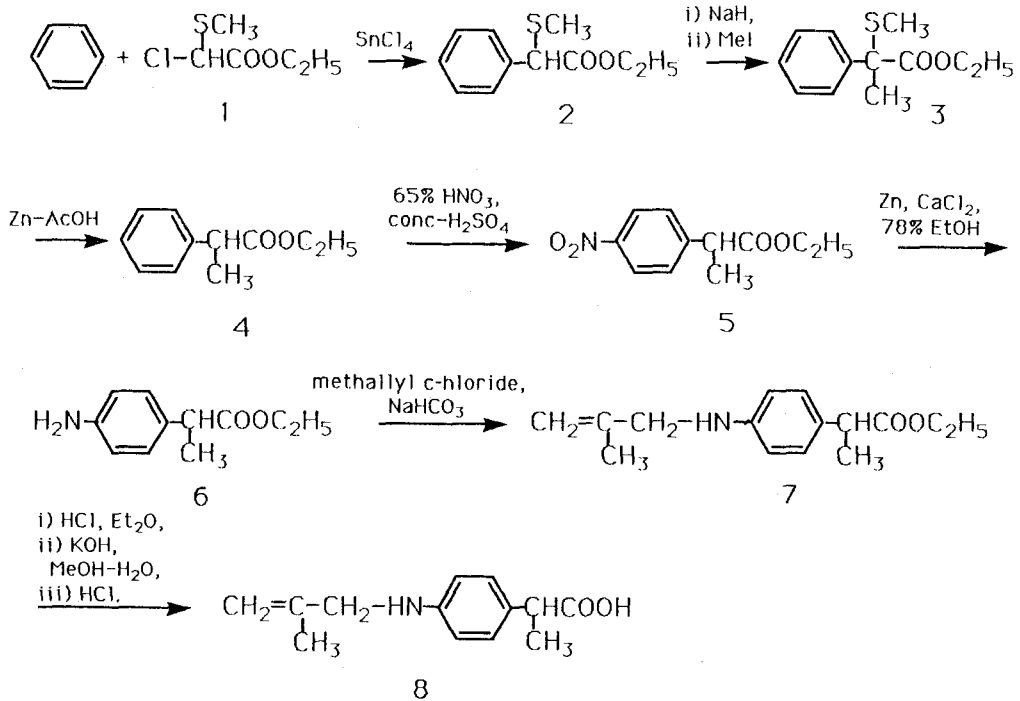
IR(KBr) cm^{-1} : 3620~3120(OH and NH), 1665 (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(3H, d, CHCH_3), 1.77(3 H, s, $\text{CH}_2=\text{C-CH}_3$), 3.60(1H, q, CHCH_3), 3.65(3H, s, $\text{CH}_2\text{-HN}$), 4.76~5.20(2H, m, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.38~7.31(4H, m, arom), 10.81(1H, broad s, COOH).

결과 및 고찰

Ethyl 2-phenylpropionate(4)— SnCl_4 존재하 벤젠과 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응으로부터 얻어진 생성물(2)에 NaH 와 MeI 를 가하여 반응시킴으로서 생성물(3)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 의하면, 화합물(2)에서는 84.51 ppm에서 나타난 methine proton의 피크가 소실되고 대신 화합물(3)에서는 81.78 ppm에서 methyl proton의 피크가 단일선으로 나타났기에 benzylic position이 methylation되었음을 확인하였다. 화합물(3)의 아연분말과 초산의 혼합물을 1시간 가열하므로써 환원적 desulfurization이 일어난 생성물(4)가 얻어졌다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 의하면, 화합물(3)에서는 81.98 ppm에서 나타난 methylthio기에 속하는 methyl proton의 피크가 소실되고 화합물(4)에서는 83.71 ppm에서 methine proton의 피크가 사중선으로 관측되었다.

Ethyl 2-(p-aminophenyl)propionate(6)—혼산을 이용한 방향족고리에 대한 nitration 반응으로서, 화합물(4)을 질산과 황산의 혼산에 서서히 가하고 온도를 20 $^\circ\text{C}$ 이하로 유지하면서 2시간 교반하여서 생성물(5)을 얻었다. 이 화합물(5)의 아연분말 및 CaCl_2 의 에

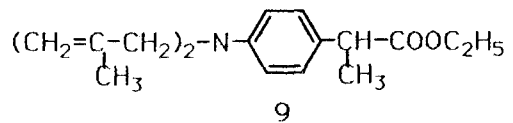


Scheme II

탄올 용액을 3시간 환원시키므로서 생성물(6)을 얻을 수 있었다. 화합물(6)은 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 의하면 83.25 ppm에서 2H분의 아민 proton의 피크가 단일선으로 나타났고, IR스펙트럼에서는 일급아민의 흡수대가 3360과 3340 cm^{-1} 에서 각각 관측되었다.

Alminoprofen(8)—본 합성과정에서 key-intermediate에 해당하는 화합물(6)과 methallyl chloride의 반응으로부터 N-monoalkylation된 화합물(7)과 N-dialkylated된 화합물(9) (Scheme III)가 각각 얻어졌다. IR 스펙트럼에 의하면 화합물(7)은 3400 cm^{-1} 에서 이급아민의 흡수대가 관측되었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에 따르면, 화합물(7)에서는 83.65 ppm에서 3H분($\text{CH}_2\text{-HN}$)의 피크가 단일선으로 나타났고 화합물(9)에서는 83.79 ppm에서 4H분($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$)의 피크가 단일선으로 나타났다. 화합물(7)을 염산염으로 만든 후 알칼리 가수분해시키므로서 alminoprofen(8)이 얻어졌다. 그러나 화합물(7)을 직접적으로 가수분해시키면 생성물을 거의 얻을 수 없었다.

이상에서 합성된 화합물은 IR, $^1\text{H-NMR}$, Mass 등에 의해 그 구조를 결정하였다. alminoprofen에 대한 대표적인 합성법으로서 B. Dumaitre 등⁶⁾의 방법이



Scheme III

있는데, 이는 여러 단계를 거쳐서 만든 p-chloronitrobenzene 또는 p-nitrophenylacetic acid를 출발물질로 이용하는 것이다. 그러나 본 방법은 벤젠과 chloride 화합물(1)을 출발물질로 하여 key-intermediate인 화합물(6)을 합성한 후, methallyl chloride에 의한 화합물(6)의 N-alkylation과 가수분해를 경유하여 최종 목적 화합물(8)을 유도하였으며, 전반적으로 반응조건이 온화하고 반응공정이 단축된 장점을 가진다.

결 론

벤젠과 chloride 화합물(1)의 Friedel-Crafts 반응, benzylic position의 methylation, 환원적 desulfurization으로부터 ethyl 2-phenylpropionate(4)를 합성하였고, 화합물(4)의 nitration과 환원반응에 의하여 key-intermediate인 ethyl 2-(p-aminophenyl)propio-

nate(6)을 합성하였다. 화합물(6)과 methallyl chloride와의 반응에 의한 N-alkylation과 가수분해를 경유하여 목적 화합물인 alminoprofen(8)을 간편하게 합성할 수 있었다.

문 헌

- 1) Roth, H.J. and Kleeman, A.: *Pharmaceutical Chemistry (Drug Synthesis)*, Vol. I, John Wiley & 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 α -chloro- α -(methylthio)acetate. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 915(1982).
- 3) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of butibufen. *Yakhak Hoeji*, **35**, 131(1991).
- 4) Choi, H.D., Kang, B.W., Ma, J.J. and Yun, H.S.: Synthesis of indoprofen. *Yakhak Hoeji*, **35**, 314(1991).
- 5) Bouchera, E.: U.S. Patent, **3**, 957,850(1976).
- 6) Dumaitre, B., Fouquet, A., Perrin, C., Cornu, P.J., Boucherle, A., Plotka, C., Domage, G. and Streichenberger, G.: Synthese de quelques derives des acides amino-4 phenylacetique et (amino-4 phenyl)-2 propionique possedant des activites analgesiques et anti-inflammatoires. *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 207 (1979).
- 7) Kuhn, W.E.: *Organic Synthesis*, Coll. Vol. II, John Wiley & Sons, Inc., New York, p.447(1943).
- 8) *The Merck Index*, 11th ed., Merck and Co., Inc., Rahway, p.50(1992).