

팔라듐 촉매하 결합반응을 이용한 플루비프로펜의 간결한 합성

한 영 태[#]

단국대학교 약학대학

(Received March 15, 2015; Revised April 11, 2015; Accepted April 14, 2015)

Concise Synthesis of Flurbiprofen via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions

Young Taek Han[#]

College of Pharmacy, Dankook University, Cheonan 330-714, Korea

Abstract — A concise synthesis of flurbiprofen, a member of the non-steroidal anti-inflammatory 2-arylpropionic acids, has been accomplished. The key feature of this synthesis involves successive palladium-catalyzed cross coupling reactions. In particular, a 2-aryllacylate intermediate, which easily converted to the key 2-arylpropionic acid scaffold, was afforded by a versatile palladium-catalyzed cross coupling reaction between diazopropanate and bisphenylboronic acid. This synthetic procedure would facilitate synthesis of the flurbiprofen and anti-inflammatory 2-arylpropionic acid derivatives.

Keywords □ flurbiprofen, synthesis, 2-arylpropionic acid, palladium catalyzed cross-coupling, diazo compound

2-아릴프로피온산 유도체들은 cyclooxygenase의 활성을 저해하여 arachidonic acid로부터 염증 매개인자인 prostaglandin류의 합성을 억제하는 기전을 통해 소염진통작용을 나타내며, 관절염, 천식 등과 같은 만성 염증성 질환에서 염증 및 이로 인한 통증을 경감시키기 위한 목적으로 널리 사용되고 있다.¹⁾ 이와 같은 소염진통제로서의 유용성뿐만 아니라, 다양한 질환에서 치료제로서의 적용 가능성 때문에 지금까지도 2-아릴프로피온산 유도체들의 신규합성법 및 대량합성법 등에 대한 다양한 연구가 보고되고 있다.²⁻⁵⁾ 이부프로펜, 나프록센 등과 같은 2-아릴프로피온산 유도체들은 라세믹체로 사용이 가능하지만, 대부분의 경우 α -메틸기의 광학활성에 의한 광학이성체 간에 생리활성이 차이가 나기 때문에 다양한 광학선택적 합성법들도 연구되고 있다. 예를 들면, 광학활성 리간드를 이용한 2-아릴아크릴산 유도체의 입체선택적 수소첨가 반응(hydrogenation)으로 2-아릴프로피온산 유도체를 높은 광학선택성과 수율로 얻을 수 있다.⁶⁾ 이런 이유로 2-아릴아크릴산 중간체는 라세믹 및 광학활성 2-아릴프로피

온산 소염진통제의 유용한 합성 중간체 중 하나로 여겨진다.

플루비프로펜(2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid, **1**)의 경우, 이부프로펜을 비롯한 여러 아릴프로피온산 유도체와 마찬가지로 류마티스 관절염, 인후염 등의 염증질환 치료에 사용되고 있다. 이와 같은 소염진통효과뿐만 아니라, 최근의 여러 연구를 통해 다른 아릴프로피온산 유도체와 구별되는 플루비프로펜의 다양한 생리활성이 밝혀져 염증질환 이외의 병에 대한 치료제로서도 주목을 받고 있다. 특히, S-광학이성체에 비해 cyclooxygenase 활성이 현저히 낮은 플루비프로펜의 R-광학이성체는 감마-시크리타제(γ -secretase)를 저해하여 알츠하이머병의 원인물질 중 하나인 베타-아밀로이드의 생성을 저해하는 것으로 알려져 알츠하이머병 치료제로서의 가능성이 보고되기도 했다.⁷⁾ 뿐만 아니라, R-광학이성체가 전립선암(prostate cancer) 동물모델에서는 암의 전이를 억제하는 것으로 보고되었다.⁸⁾

지금까지 수많은 플루비프로펜의 합성법이 보고되었고, 광학선택적 합성법의 응용적인 측면으로 항염활성이 더 높은 S-광학이성체의 선택적인 합성법에 대한 연구가 주로 진행되어왔다. 하지만, 여전히 산업적으로는 라세믹체가 사용되고 있기 때문에 라세믹체의 생산이 용이한 간결한 합성법에 대한 연구도 여전히 진행되고 있다.⁹⁾ 한편, 최근의 연구에서 반응성이 매우 높은 카빈(carbene)의 전구체인 α -디아조카보닐 화합물과 아릴보론산의 팔

[#]Corresponding Author

Young Taek Han
College of Pharmacy, Dankook University, Cheonan 330-714, Korea
Tel.: 041-550-1431 Fax.: 041-559-7899
E-mail: hanyt@dankook.ac.kr

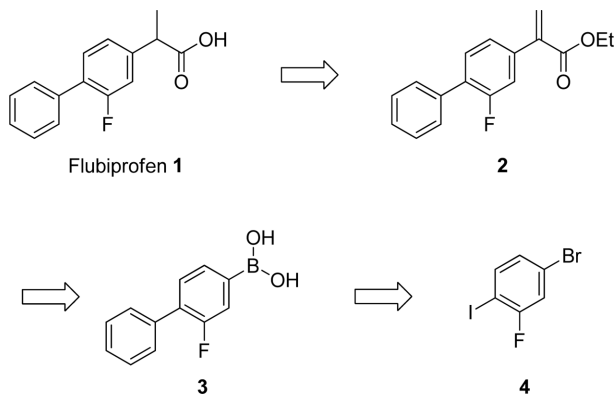


Fig. 1 – Retrosynthesis of flubiprofen.

라듐 촉매를 이용한 커플링 반응으로 2-아릴아크릴산 유도체를 합성하는 방법이 보고되었다.¹⁰⁾ 이 α -디아조카보닐 화합물과 아릴보론산의 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응을 이용한다면, 입체선택적 또는 비선택적인 수소화 반응을 통해 플루비프로펜(1)의 아릴프로피온산 골격으로 손쉽게 전환이 가능한 2-아릴아크릴산(2)을 용이하게 합성할 수 있을 것으로 생각되었다. α -디아조카보닐 화합물과 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응에 필요한 비페닐 보론산(3)은 3-플로로-4-아이오도브로모벤젠(4)으로부터 위치선택적 Suzuki 반응과 할로젠-금속치환반응을 통한 보론산 합성법으로 얻을 수 있을 것으로 생각하였다(Fig. 1).

재료 및 실험방법

¹H-NMR 및 ¹³C-NMR spectra는 JEOL JNM-LA 300 MHz Spectrometer로 측정하였으며 chemical shift는 ppm(parts per million)으로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. Low resolution mass spectra는 VG Trio-2 GC-MS를, High resolution mass spectra는 JEOL JMS-AX 505WA를 사용하여 m/z로 나타내었다. Column chromatography용 silica gel(230~400 mesh, Merk)를 사용하였고 TLC(Thin Layer Chromatography)는 Kieselgel 60 F₂₅₄ plate(Merk)를 사용하였다. 본 실험에서 사용한 무수 용매 중 THF(terahydrofuran)는 sodium과 benzophenone을 이용하여 증류하여 사용하였고, 언급하지 않은 시약은 부차적인 정제과정 없이 시판품을 사용하였다.

4-Bromo-2-fluoro-1,1'-biphenyl (5)¹¹⁾

3-Fluoro-4-iodobromobenzene(4, 1.5 g, 4.99 mmol)과 페닐보론산(912 mg, 7.48 mmol)의 플로로벤젠(3 ml)용액에 5% Pd/C(170 mg)과 2 M Na₂CO₃(5 ml, 10 mmol)을 가한 후 60°C에서 20시간 교반하였다. 상온으로 냉각하여, EtOAc와 물로 희석하였다. 층분리하여 얻은 유기층을 MgSO₄로 처리하여 수분을 제거한 뒤 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/*n*-

hexane/CH₂Cl₂=1 : 40 : 5)로 정제하여 흰색 고체(840 mg, 78%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.68~7.29(m, 8H); ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ 159.7, 135.0, 132.1, 129.0, 128.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 121.4, 119.6; LRMS (FAB) *m/z* 217(M+H⁺).

(2-Fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)boronic acid (3)

브로모벤젠(5, 780 mg, 3.10 mmol)의 THF/*n*-hexane(1 : 1, 30 ml)의 -78°C 용액에 *n*-BuLi(1.6 M in *n*-hexane, 2.9 ml, 4.66 mmol)을 적가한 후, -50°C에서 30분간 교반하였다. 이 용액을 다시 -78°C로 냉각 후, B(OMe)₃(0.45 ml, 4.03 mmol)의 THF(5 ml) 용액을 천천히 적가하였다. 온도를 천천히 상승시켜 상온에서 12시간 교반하였다. 반응을 3 N HCl을 가하여 종결하고, Et₂O로 희석하였다. 층분리하여 유기층을 얻은 후, 수층을 Et₂O로 2번 재추출하였다. 추출한 유기층을 MgSO₄로 처리하여 수분을 제거한 뒤 저온에서 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/*n*-hexane/CH₂Cl₂=1 : 5 : 1)로 정제하여 흰색 고체(575 mg, 86%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.71(d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.59~7.39(m, 6H) 7.12~7.10(m, 1H), 5.55(s, 2H); LRMS(FAB) *m/z* 217(M+H⁺).

Ethyl 2-diazopropanoate (7)¹²⁾

Tetrabutylammonium bromide(25 mg, 0.088 mmol)의 *n*-hexane(30 ml) 용액에 NaN₃(2.86 g, 44 mmol)와 2 M NaOH 수용액(7 ml, 14 mmol)을 가하였다. 이 혼합용액에 0°C에서 trifluoromethanesulfonic anhydride(5 g, 17.7 mmol)을 천천히 적가하였다. 20분 동일한 온도에서 교반한 후 ethyl 2-methylacetoacetate(6, 1.25 ml, 8.8 mmol)의 CH₃CN(15 ml) 용액을 천천히 가하였다. 0°C에서 1시간 교반 후, 미리 냉각한 물과 Et₂O로 희석하였다. 층분리하여 유기층을 얻은 후, 수층을 Et₂O로 2번 재추출하였다. 추출한 유기층을 MgSO₄로 처리하여 수분을 제거한 뒤 저온에서 감압 농축하여 휘발성의 노란색 액체(778 mg, 69%)를 얻어 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 4.19(q, 2H, *J*=7.1 Hz), 1.94(s, 3H), 1.23(t, 3H, *J*=7.1 Hz).

Ethyl 2-[4-(2-fluoro)biphenyl]propenoate (2)

디아조프로판네이트(7, 110 mg, 0.86 mmol), 1,4-벤조퀴논(169 mg, 1.78 mmol) 및 보론산(3, 263 mg, 1.22 mmol)의 톨루엔(10 ml) 용액에 *i*-Pr₂NH(0.6 ml, 4.30 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(50 mg, 0.043 mmol)을 가하고 5시간 가열 환류하였다. 상온으로 냉각 후 EtOAc와 물을 가하였다. 유기층을 물과 brine으로 씻어주고 MgSO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/*n*-hexane/CH₂Cl₂=1 : 40 : 5)로 정제하여 흰색

고체(176 mg, 76%)를 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.56~7.51(m, 2H), 7.45~7.31(m, 5H), 7.29~7.21(m, 1H), 6.39(s, 1H), 5.91(s, 1H), 4.30(q, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.32(t, 3H, $J=7.3$ Hz); LRMS(FAB) m/z 271($\text{M}+\text{H}^+$).

Ethyl 2-(2-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoate (8)

Acrylate(2, 94 mg, 0.35 mmol)의 메탄올(10 ml) 용액에 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ 을 넣고, 수소 대기하에서 교반하였다. 반응이 완결된 후 Celite pad에 여과 후 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc}/n\text{-hexane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:40:5$)로 정제하여 흰색의 고체(91 mg, 96%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.57~7.53(m, 2H), 7.50~7.39(m, 4H), 7.16(t, $J=8.0$, 2H), 4.35(q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.79(q, $J=7.0$, 1H), 1.56(d, $J=7.0$, 3H), 1.39(t, 3H, $J=7.1$ Hz); LRMS(FAB) m/z 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

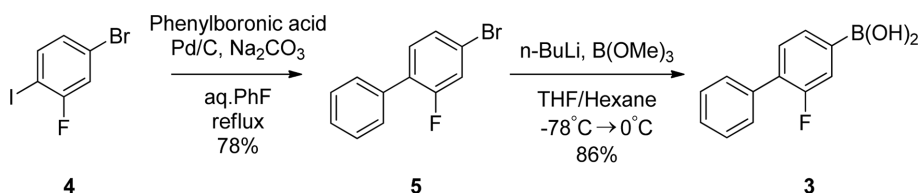
3-Fluoro-4-phenyl- α -methylphenylacetic acid (Flurbiprofen; 1)

에틸에스터(8, 62 mg, 0.23 mmol)의 dioxane(4 ml) 용액에 5% 황산 수용액(2 ml)을 가한 후 10시간 가열 환류하였다. 반응 완결 후 상온으로 냉각하여 물과 Et_2O 로 희석하였다. 층분리하여 유기층을 얻은 후 수층을 Et_2O 로 3번 재추출하였다. 추출한 유기층을 MgSO_4 로 처리하여 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 흰색 고체의 Flurbiprofen(1, 51 mg, 0.21 mmol, 91%)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.58~7.52(m, 2H), 7.49~7.38

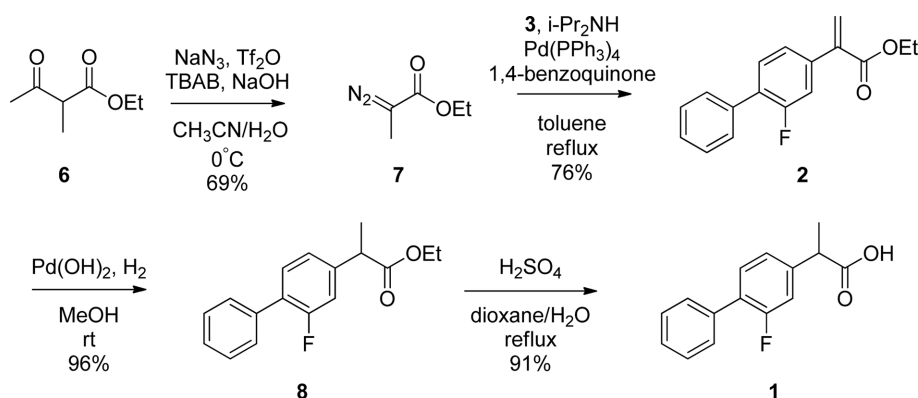
(m, 4H), 7.19~7.13(m, 2H), 3.81(q, 1H, $J=7.1$ Hz), 1.59(d, 3H, $J=7.1$ Hz); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75 MHz) 180.4, 161.3, 158.0, 140.9, 135.4, 130.9, 130.8, 128.9, 128.2, 127.7, 123.7, 115.5, 44.8, 18.0; LRMS(FAB) m/z 245($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FO}_2(\text{M}+\text{H}^+)$: 245.2683; found 245.2692.

실험결과 및 고찰

플루비프로펜을 합성하기 위해, 위치선택적인 Suzuki 반응을 이용하여 3-Fluoro-4-iodobromobenzene(4)으로부터 브로모비페닐 화합물(5)을 얻었다.¹¹⁾ 이 브로모비페닐(5)로부터 간단한 할로젠-금속치환반응을 통한 보론산 합성법을 이용하여 2-아릴아크릴산 골격의 합성에 필요한 비페닐보론산(3)을 얻을 수 있었다(Scheme 1). 2-아릴아크릴산 골격을 합성하기 위한 보론산(3)과 palladium catalyzed cross-coupling 반응에 필요한 diazopropanate(7)은 상업적으로 구매 가능한 ethyl 2-methylacetoacetate(6)으로부터 문헌에 보고된 방법으로 합성하였다.¹²⁾ 이때 얻어진 diazopropanate(7)은 휘발성이 있어 구조확인 후 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 다음으로 diazopropanate(7)과 비페닐보론산(3)의 palladium 촉매를 이용한 coupling 반응으로 목적한 핵심 중간체인 2-아릴아크릴산 중간체(2)를 적당한 수율(76%)로 얻을 수 있었다. 앞서 얻은 2-아릴아크릴산 중간체(2)를 Pearlman's 촉매($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)를 이용한 수소화 반응으로 2-아릴프로판산(8)을 얻었다. 마지막으로 가수분해하여 목적한 플루비프로펜의 라세믹 합성을 수행할 수 있었다(Scheme 2).



Scheme 1 – Synthesis of the boronic acid 3.



Scheme 2 – Synthesis of (±)-flurbiprofen.

결론 및 고찰

전이금속 촉매를 이용한 탄소-탄소 결합 반응은 천연물의 전 합성은 물론 다양한 유도체 합성에서도 널리 이용되고 있다. 특히 Suzuki 반응을 비롯한 palladium 촉매조건에서 보론산과의 결합반응은 보론산의 상업적 구매 편의성 및 합성 용이성 때문에 널리 이용되어 왔다. 이번 연구에서는 α -디아조카보닐 화합물과 페닐보론산의 결합반응으로 α -아릴- α,β -불포화 카보닐 화합물을 쉽게 합성할 수 있다는 것에 착안하여, 현재도 소염진통제로서 널리 사용되고 있으며 알츠하이머병을 비롯한 신규질환 표적의 의약품 개발에 선도물질로 여겨지는 플루비프로펜의 라세믹 합성을 수행하였다. Palladium 촉매를 이용한 결합반응을 연속적으로 수행함으로써, 라세믹체는 물론 광학 활성 촉매를 사용할 경우 원하는 광학이성질체로 전환이 가능한 2-아릴아크릴산 전구체를 손쉽게 얻을 수 있었다. 이를 통해 플루비프로펜의 합성은 물론 그 유도체의 합성도 좀더 용이해질 것으로 생각된다.

감사의 말씀

이 논문은 2015년도 단국대학교 학술 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

References

- 1) Lombardino, J. G. : *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Wiley, New York (1985).
- 2) Ferrayoli, C. G., Palacios, S. M. and Alonso, R. A. : Alternative synthesis of 2-arylpropionic acids from enolate and aryl halides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **12**, 1635 (1995).
- 3) Quasdorf, K. W., Riener, M., Petrova, K. V. and Grag, N. K. : Suzuki-Miyaura coupling of aryl carbamates, carbonates, and sulfamates. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 17748 (2009).
- 4) Damodar, J., Krishna Mohan, S., Khaja Lateef, S. K. and Jayarama Reddy, S. : Electrosynthesis of 2-arylpropionic acids from α -methylbenzyl chlorides and carbon dioxide by [Co(Salen)]. *Synth. Commun.* **35**, 1143 (2005).
- 5) Aramini, A., Sablone, M. R., Bianchini, G., Amore, A., Fani, M., Perrone, P., Dolce, A. and Allegretti, M. : Facile one-pot preparation of 2-arylpropionic and arylacetic acids from cyanohydrins by treatment with aqueous HI. *Tetrahedron* **49**, 8433 (1993).
- 6) Uemura, T., Zhang, X., Matsumura, K., Sayo, N., Kumobayashi, H., Ohta, T., Nozaki, K. and Takaya, H. : Highly efficient enantioselective synthesis of optically active carboxylic acids by Rh(OCOCH₃)₂[(S)-H₈-BINAP]. *J. Org. Chem.* **61**, 5520 (1996).
- 7) Eriksen, J. L., Sagi, S. A., Smith, T. E., Weggen, S., Das, P., McLendon, D. C., Ozols, V. V., Jessing, K. W., Zavitz, K. H., Koo, E. H. and Golde, T. E. : NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target g-secretase and lower Ab42 in vivo. *J. Clin. Invest.* **112**, 440 (2003).
- 8) Wechter, W. J., Leipold, D. D., Murray, E. D. Jr., Quiggle, D., McCracken, J. D., Barrios, R. S. and Greenberg, N. M. : E-7869 (R-flurbiprofen) inhibits progression of prostate cancer in the TRAMP mouse. *Cancer Res.* **60**, 2203 (2000).
- 9) Brittain, H. G. : *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, vol. 37, Elsevier Inc., London, p. 114 (2012).
- 10) Peng, C., Wang, Y. and Wang, J. : Palladium-catalyzed cross-coupling of α -diazocarbonyl compounds with arylboronic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 1566 (2008).
- 11) John F. Lang, J. F. and Gurusamy, N. : Synthesis of bromobiphenyls, US5254776A (1993).
- 12) Yu, Z., Pan, Y., Wang, Z., Wang, J. and Lin, Q. : Genetically encoded cyclopropene directs rapid, photoclick-chemistry-mediated protein labeling in mammalian cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 10600 (2012).