



Scheme 2.

지금까지 ibuprofen의 합성에 대해서는 여러 가지 방법이 보고⁵⁾되어 있으며, 특히 그중에서 널리 사용되는 것으로 isobutylbenzene을 acetylation 시켜서 얻어진 acetophenone 유도체의 ketone기를 화학적으로 변환시키는 방법⁶⁾을 들 수 있다. 그러나 본 합성법은 이제까지 알려진 방법과는 다른 것으로서, Friedel-Crafts반응, methylation, desulfurization, 가수분해를 거치는 전과정의 반응조건이 완화하고 조작이 간단하며 동시에 고수율이란 점을 들 수 있다.

실 험 부

용점은 Gallen Kamp 용점 측정장치를 사용하였고 NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Bruker WP-80 (80MHz) 스펙트rome타를 사용하여 얻었으며 IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타를 사용하여 얻었다.

Ethyl α -Methylthio-p-isobutylphenylacetate(4)—isobutylbenzene (1g, 7.46mmole) 및 ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate(1) (1.26g, 7.46mmole)의 CH_2Cl_2 (5ml) 용액에 실온에서 SnCl_4 (1.94g, 7.46mmole)를 서서히 가하여 30분간 교반하였다. 반응액에 물(5ml)을 가하고 유기용매층을 분리한 후 수층을 벤젠(2×5ml)으로 추출하였다. 유기용매층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매:벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질

1.87g(94%)을 얻었다. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$; 1720(C=O), NMR(CDCl_3) δ ; 0.90 [6H, d, J=7Hz, $(\text{CH}_3)_2$], 1.25(3H, t, J=7Hz, - CH_3), 1.50~2.20 (1H, m, -CH-), 2.06(3H, s, - SCH_3), 2.45 (2H, d, J=7Hz, ArCH_2^-), 4.20(2H, q, J=7Hz, - OCH_2^-), 4.47(1H, s, ArCH-), 7.0~7.45(4H, m, 방향족).

Ethyl 2-Methylthio-2-(4-isobutylphenyl)propionate(5)—NaH(60% dispersion in mineral oil) (180mg, 4.5mmole)의 DMF(5ml) 용액에 질소기류하 0°C에서 화합물(4) (1.06g, 4mmole)의 DMF (10ml) 용액을 서서히 가하고 수소가스 발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동 조건하에서 반응액에 MeI(880mg, 6mmole)를 가하여 30분간 교반한 후 계속해서 실온에서 40분간 교반하였다. 위 반응액에 5% NH_4Cl (25ml)를 가하고 에테르(2×30ml)로 추출하였다. 에테르층을 물(2×10ml)로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매:벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 930mg(83%)을 얻었다. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$; 1715(C=O), NMR(CDCl_3) δ ; 0.90[6H, d, J=7Hz, $(\text{CH}_3)_2$], 1.26 (3H, t, J=7Hz, - CH_3), 1.50~2.20(1H, m, -CH-), 1.77(3H, s, - CH_3), 1.97(3H, s, - SCH_3), 2.45 (2H, d, J=7Hz, ArCH_2^-), 4.20(2H, q, J=7Hz, - OCH_2^-), 7.0~7.50(4H, m, 방향족).

Ethyl 2-(4-isobutylphenyl)propionate(6)—화합물 (5)(1.07g, 3.85mmole)와 아연분말(5g)의 초산(7ml) 혼합액을 1시간 가열(유욕온도: 110~120°C) 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후 반응액에 물(20ml) 및 CH_2Cl_2 (30ml)를 가하고 무기물을 여과 제거하였다. 여액에서 유기용매층을 분리하고 수층을 CH_2Cl_2 (2×10ml)로 추출하였다. 유기용매층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매:벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 839mg(93%)을 얻었다. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$; 1720(C=O), NMR(CDCl_3) δ ; 0.85[6H, d, J=7Hz, $(\text{CH}_3)_2$],

1. 20(3H, t, J=7Hz, -CH₃), 1.35~2.05(1H, m, -CH-), 1.47(3H, d, J=7Hz, -CH₃), 2.45(2H, d, J=7Hz, ArCH₂-), 3.67(1H, q, J=7Hz, ArCH-), 4.10(2H, q, J=7Hz, -OCH₂-), 6.90~7.40(4H, m, 방향족).

Ibuprofen [2-(4-Isobutylphenyl) propionic Acid, 7]—KOH(784mg, 14mmole)의 물(5ml)과 메탄올(7ml)의 혼합액에 화합물(6)(750mg, 3.2mmole)을 가하여 3시간 가열(유욕온도: 70~80°C) 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후 반응액에 물(10ml)을 가하고 CH₂Cl₂(10ml)로 세척하였다. 분리한 수층에 진한염산을 가하여 pH 1로 조절한 다음 에테르(2×20ml)로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 고상물질을 n-Hexane으로 재결정하여 무색침상결정인 ibuprofen(7) 607mg (92%)을 얻었다. mp 77~79°C (Lit.⁵⁾ 75~77°C), IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1700(C=O), 2910(OH), NMR(CDCl₃) δ: 0.90[6H, d, J=7Hz, (CH₃)₂], 1.47(3H, d, J=7Hz, -CH₃), 1.50~2.13(1H, m,

-CH-), 2.43(2H, d, J=7Hz, ArCH₂-), 3.68(1H, q, J=7Hz, ArCH-), 7.0~7.50(4H, m, 방향족), 11.03(1H, bs, -COOH).

문 헌

- 1) Eric, B.: "Reactions of Organosulfur Compounds," Academic Press, New York, p.128 (1978).
- 2) Tamura, Y., Shindo, H., Uenishi, J., and Ishibashi, H.: *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2547 (1980).
- 3) Tamura, Y., Choi, H.D., Shindo, H., Uenishi, J., and Ishibashi, H.: *Tetrahedron Lett.*, **22**, 81(1981).
- 4) Tamura, Y., Choi, H.D., Shindo, H., and Ishibashi, H.: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 915 (1982).
- 5) "The Merck Index, 10th ed.," Merck and Co., Inc., Rahway, p.4793.
- 6) Nicholson, J.S., and Adams, S.S.: U.S. Patent 3,228,831 (1966).