

Ibuprofen의 합성

최 흥 대

동의대학교 화학과

(Received October 4, 1988)

Synthesis of Ibuprofen

Hong-Dae Choi

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

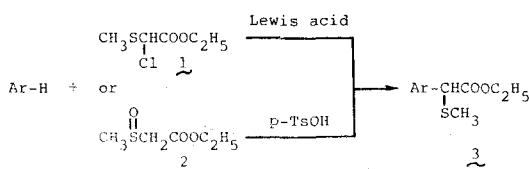
Abstract—New synthetic method for ibuprofen, which is a potent antiinflammatory agent, was described. Ethyl α -methylthio-p-isobutylphenylacetate was obtained from Friedel-Crafts reaction of isobutylbenzene with ethyl α -chloro- α -(methylthio)acetate in the presence of SnCl_4 . Ibuprofen was prepared in good yield by treatment of ethyl α -methylthio-p-isobutylphenylacetate with NaH and MeI , followed by desulfurization with zinc dust-acetic acid and hydrolysis of the resultant ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl)propionate.

황원자가 인접한 α -탄소상의 양이온의 안정화에 기여함은 널리 알려져 있으며 이성질을 이용한 유기합성반응은 다방면에 걸쳐서 발전해 왔다.¹⁾ 저자들은 황원자의 이러한 성질에 주목하여 연구한 결과로 방향환에 대한 초산기의 새로운 도입법을 보고한 바 있다.²⁻⁴⁾

Scheme 1처럼 Friedel-Crafts 반응조건하 방향족화합물과 chloride(1) 또는 Pummerer 반응조건하 방향족화합물과 sulfoxide(2)로 부터 ethyl α -(methylthio)arylacetate(3)이 얻어졌고 이 화합물(3)은 desulfurization과 가수분해에 의하여 고수율로서 대용하는 방향족초산으로 유도될 수 있었다.

본 연구자는 위의 합성법을 응용하여 소염작용을 가진 ibuprofen(7)을 간편하고 수율좋게 합성할 수 있었기에 보고한다.

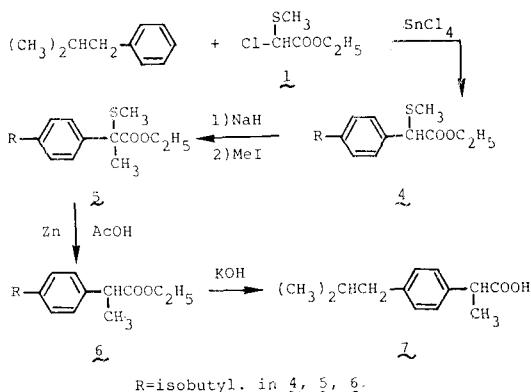
ethyl α -methylthio-p-isobutylphenylacetate(4)의 합성에는 Scheme 1처럼 두가지 방법이 있



Scheme 1.

지만 수율면에서 훨씬 우수한 Friedel-Crafts 반응조건을 택했다. 화합물(4)는 실온에서 SnCl_4 존재하 isobutylbenzene과 chloride(1)로 부터 94%의 수율로 얻어졌다. 다음은 ethyl 2-methylthio-2-(4-isobutylphenyl)propionate(5)의 합성으로서, 0°C에서 화합물(4)를 NaH 로 처리한 후 여기에 MeI 를 가하여 교반시킨 결과 83%의 수율로 얻어졌다. 이 화합물(5)의 NMR스펙트럼을 검토해 보면, isobutyl기에 속한 benzylic 위치의 methylene proton의 피크는 화합물(4)와 같이 chemical shift ($\delta=2.45$)에서 이중선으로 나타났고, carbonyl기에 인접된 benzylic 위치의 methine proton의 피크는 나타나지 않았고 그 대신 chemical shift ($\delta=1.77$)에서 3H에 해당되는 피크가 단일선으로 나타났다. 이 사실은 carbonyl기에 인접한 benzylic 위치가 선택적으로 methylation되었음을 밝혀준다.

ethyl 2-(4-isobutylphenyl)propionate(6)은 화합물(5)와 아연분말 및 초산의 혼합액을 1시 가열 교반시킨 조건으로서 충분히 desulfurization이 행하여져서 93%의 수율로 얻어졌고, 이것을 KOH존재하 가수분해시키므로서 최종 목적물인 ibuprofen(7)을 92%의 수율로 얻는데 성공했다. 합성경로는 Scheme 2와 같다.



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.

실험부

용점은 Gallen Kamp 용점 측정장치를 사용하였고 NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Brucker WP-80 (80MHz) 스펙트로메타를 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) (1.26 g, 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($2 \times 5\text{ml}$)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. $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$; 1720(C=O), NMR(CDCl_3) δ ; 0.90 [6H, d, $J=7\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2$], 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$, - CH_3), 1.50~2.20 (1H, m, - $\text{CH}-$), 2.06(3H, s, - SCH_3), 2.45 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, ArCH_2-), 4.20(2H, q, $J=7\text{Hz}$, - OCH_2-), 4.47(1H, s, $\text{ArCH}-$), 7.0~7.45(4H, m, 방향족).

1.87g(94%)을 얻었다. $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$; 1720(C=O), NMR(CDCl_3) δ ; 0.90 [6H, d, $J=7\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2$], 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$, - CH_3), 1.50~2.20 (1H, m, - $\text{CH}-$), 2.06(3H, s, - SCH_3), 2.45 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, ArCH_2-), 4.20(2H, q, $J=7\text{Hz}$, - OCH_2-), 4.47(1H, s, $\text{ArCH}-$), 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 중지 할 때까지 교반하였다. 동조전하에서 반응액에 MeI (880mg, 6mmole)를 가하여 30분간 교반한 후 계속해서 실온에서 40분간 교반하였다. 위 반응액에 5% NH_4Cl (25ml)를 가하고 에테르($2 \times 30\text{ml}$)로 추출하였다. 에테르층을 물($2 \times 10\text{ml}$)로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 930mg(83%)을 얻었다. $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$; 1715(C=O), NMR(CDCl_3) δ ; 0.90 [6H, d, $J=7\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2$], 1.26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, - CH_3), 1.50~2.20(1H, m, - $\text{CH}-$), 1.77(3H, s, - CH_3), 1.97(3H, s, - SCH_3), 2.45 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, ArCH_2-), 4.20(2H, q, $J=7\text{Hz}$, - 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(유육온도: 110~120°C) 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후 반응액에 물(20ml) 및 CH_2Cl_2 (30ml)를 가하고 무기물을 여과 제거하였다. 여액에서 유기용매 층을 분리하고 수층을 CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ml}$)로 추출하였다. 유기용매층과 추출액을 합하여 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 벤젠)로 정제하여 무색의 유상물질 839 mg(93%)을 얻었다. $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}\text{cm}^{-1}$; 1720(C=O), NMR(CDCl_3) δ ; 0.85 [6H, d, $J=7\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2$],

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 베탄올(7ml)의 혼합액에 화합물(6)(750mg, 3.2mmole)을 가하여 3시간 가열(유육온도: 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 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$; 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).