

## 2-(4-비페닐일)부티르산의 합성

최홍대\* · 윤호상 · 강병원 · 손병화\* · 정우진\*

동의대학교 화학과, \*부산수산대학교 화학과

(Received March 2, 1992)

## Facile Synthesis of 2-(4-Biphenyl)butyric Acid

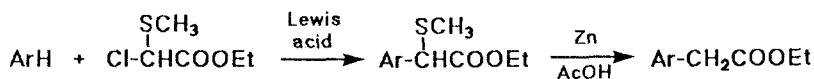
Hong Dae Choi\*, Ho Sang Yun, Byung Won Kang, Byeng Wha Son\* and Woo Jin Jung\*

Department of Chemistry, Donggeui University, Pusan 614-714, Korea

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

**Abstract**—A new method for xenbucin, which is a antihypercholesteremic agent, is described. Friedel-Crafts reaction of biphenyl with ethyl  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetate(1) afforded ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenyl)acetate(2). Ethyl 2-(4-biphenyl)butyrate(4) was obtained by ethylation of (2) with NaH and C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I, followed by desulfurization of the resultant ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenyl)butyrate(3) with zinc dust in acetic acid. Xenbucin was synthesized by hydrolysis of (4).

**Keywords** □ 2-(4-Biphenyl)butyric acid, xenbucin, a antihypercholesteremic agent, Friedel-Crafts reaction, biphenyl, ethyl  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetate, ethylation, desulfurization, hydrolysis.



Scheme 1

Arylalkanoic acids 중 다수의 물질이 비스테로이드성 소염제로 알려져 있고, 이 화합물에 관련된 우수한 합성법도 밝혀져 있다.<sup>1)</sup> 이들 제법과는 다른 방법인 방향족고리에 대한 초산기의 직접적인 도입법 (Scheme 1)<sup>2)</sup>으로부터, 저자 등은 butibufen<sup>3)</sup>과 indoprofen,<sup>4)</sup> 그리고 biarylacetic acid 유도체인 felbinac (Fig. 1)<sup>5)</sup> 등의 소염제의 새로운 합성법을 개발하였다.

여기서는 앞의 방법을 Fig. 1에서 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>인 경우의 구조로서, free acid는 fibrinolytic 활성과 antihypercholesteremic 작용<sup>6,7)</sup>을 나타내며, trans-4-phenylcyclohexylamine 염의 형태로는 소염진통작용<sup>8)</sup>을 가지는 xenbucin의 합성에 적용한 결과, Scheme II의 합성경로에 의하여 최종목적물(5)을 간편하게 얻을 수 있었다.

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

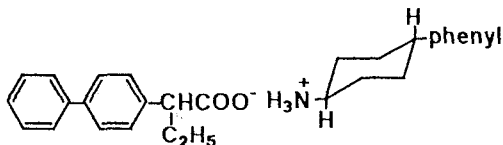
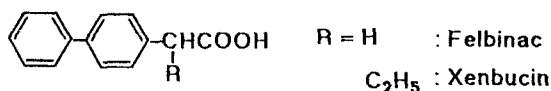
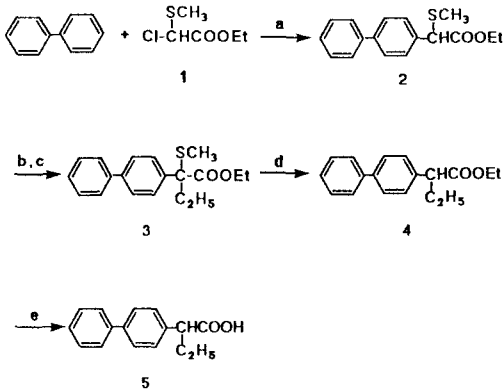


Fig. 1

### 실 험

시약 및 기기—Biphenyl, SnCl<sub>4</sub> 등의 시약은 Tokyokasei Chemical Co.와 Fluka Chemical Co.의 제품을 사용하였고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 등의 용매는 1급을 사용하였다.



**Scheme 2**—Reagents and conditions: a)  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 15 hr; b) NaH, DMF; c)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min and rt, 40 min; d) Zn, AcOH, reflux, 1 hr; e) KOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, reflux, 3 hr.

용점은 Gallenkamp 용점측정장치로 측정하였고, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타로 측정하였고,  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 Hitachi R-1500(60 MHz, FT) 스펙트로메타로 기록하였고, TMS를 내부표준물로 사용하였다. MS 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC/MS 시스템으로부터 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silicagel(Kieselgel 60, 70~230 mesh, Merck)을 사용하였다.

**Ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenyl)acetate(2)의 합성**—실온에서 biphenyl(832 mg, 5.34 mmol)과 ethyl  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(methylthio)acetate(1) (300 mg, 1.78 mmol)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 ml) 용액에  $\text{SnCl}_4$ (556 mg, 2.14 mmol)을 서서히 가하고, 동온도에서 계속하여 15시간 교반하였다. 반응물에 소량의 물을 붓고, 유기층을 분리한 후 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7 ml $\times$ 2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조 후 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피( $n$ -헥산 : 초산에틸 = 15 : 1)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 361 mg(71%, based on 1)

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.26(3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.09(3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 4.21(2H, q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 4.51(1H, s, ArCH), 7.15~7.73(9H, m, arom).

MS(m/z) : 286( $\text{M}^+$ ), 213, 165, 115, 77, 29.

**Ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenyl)butyrate(3)의 합**

성—질소기류 중  $0^\circ\text{C}$ 에서 NaH(60% dispersion in mineral oil)(110 mg, 2.74 mmol)의 DMF(5 ml) 용액에 화합물(2)(650 mg, 2.27 mmol)의 DMF(3 ml) 용액을 천천히 가하고 수소발생이 중지할 때까지 교반하였다. 동온도에서 앞의 반응액에  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ (354 mg, 2.27 mmol)을 가하여 30분간 교반한 후, 실온에서 40분간 교반하였다. 위 반응액에 5%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (10 ml) 용액을 붓고 에테르(10 ml $\times$ 2)로 추출하였다. 에테르층을 소량의 물로 세척하고, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조 후 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 550 mg(77%)

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1705(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.89[3H, t,  $\text{C}(\text{SCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 1.29(3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.93(3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 2.17[2H, q,  $\text{C}(\text{SCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 4.28(2H, q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.16~7.80(9H, m, arom).

MS(m/z) : 314( $\text{M}^+$ ), 267, 241, 178, 165, 115, 73, 45.

**Ethyl 2-(4-biphenyl)butyrate(4)의 합성**—화합물(3)(383 mg, 1.22 mmol)과 아연분말(1.1 g)의 초산(4 ml) 혼합액을 1시간 환류시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 여기에 물(5 ml) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 ml)를 붓고 무기물을 여과제거하였다. 여액에서 유기층을 분리하고, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 ml $\times$ 2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조 후 감압농축하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득률 : 291 mg(89%)

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.93(3H, t,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23(3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.50~2.42(2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ) 3.48(1H, t,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.15(2H, q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.20~7.79(9H, m, arom).

MS(m/z) : 268( $\text{M}^+$ ), 211, 195, 167, 115, 77, 41.

**2-(4-Biphenyl)butyric acid(Xenbuclin)(5)의 합성**—화합물(4)(278 mg, 1.03 mmol)과 KOH(300 mg)의 물(3 ml) 및 메탄올(5 ml)의 혼합액을 3시간 환류시켰다. 반응액에 물(5 ml)을 붓고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 ml)로 세척하였다. 수층을 분리한 후, 여기에 진한염산을 가하여 액성을 약 pH=1로 조절한 다음 에테르(10 ml $\times$ 2)로 추출하였다. 추출액을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조 후

감압농축하였다. 생성된 고상을 초산으로 재결정하여 백색결정을 얻었다.

수득률 : 227 mg(92%)

mp : 124~126°C(lit.<sup>9)</sup> 123~125°C)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3500~2560(OH), 1690(C=O)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.94(3H, t, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 1.48~2.44(2H, m, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.51(1H, t, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.13~7.72(9H, m, arom), 9.59(1H, br s, COOH).

### 결과 및 고찰

Biphenyl과 화합물(1)의 Friedel-Carfts 반응의 검토로서, 실온에서 SnCl<sub>4</sub> 존재하 화합물(1)과 3당량의 biphenyl을 15시간 반응시켜 ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenyl)acetate(2)가 71%의 수득률로 얻어졌고, 동시에 미량의 diacetate 화합물인 diethyl  $\alpha, \alpha'$ -di(methylthio)-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diacetate<sup>10)</sup>가 생성되었다. 반면에 동조건하에서 biphenyl과 3당량의 화합물(1)의 반응으로 부터는 diacetate 화합물 및 화합물(2)가 각각 70%, 6%의 수득률로 얻어짐을 알 수 있었다.

Benzylic 위치의 ethylation에 의한 ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenyl)butyrate(3)의 합성으로서, 0°C에서 화합물(2)을 NaH로 처리한 후 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I를 가해 교반함으로써 77%의 수득률로 얻어졌다. 화합물(3)의 아연분말과 초산의 혼합액을 강하게 환류시킨 결과, 환원적 desulfurization이 진행되어 89%의 수득률로 ethyl 2-(4-biphenyl)butyrate(4)가 생성되었고, 이 화합물의 알카리성 가수분해에 의하여 xenbucin(5)으로 유도되었다. 이상에서 합성된 화합물(2~5)은 IR, <sup>1</sup>H-NMR, MS, mp 등으로부터 그 구조를 결정하였다.

Xenbucin의 제법으로는 biphenyl과 ethyl chloroglyoxylylate의 Friedel-Crafts acylation에 의해 얻어진 p-xenylglyoxylylate의 가수분해, Grignard 시약과의 반응과 염산의 처리, 환원을 경유하는 F.F. Blicke 등<sup>11)</sup>의 방법을 들 수 있다. 그러나 본 합성법은 앞의 방법과 비교하면, 반응공정의 단축과 온화한 반응조건의 장점을 가진다.

### 결 론

화합물(1)과 3당량의 biphenyl의 Friedel-Crafts 반

응으로부터 생성물(2)를 얻었고, 이 화합물을 NaH와 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I로 처리하여 benzylic 위치를 ethylation시킴으로서 화합물(3)이 생성되었다. (3)을 아연분말과 초산에 의하여 desulfurization을 행하고, 가수분해시킴으로써 목적화합물인 xenbucin(5)를 합성할 수 있었다.

### 문 헌

- 1) Roth, H.J. and Kleeman, A.: *Pharmaceutical Chemistry (Drug Synthesis)* Vol. 1, 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  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -(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) Choi, H.D., Yun, H.S., Kang, B.W.: Facile synthesis of 4-biphenylacetic acid(felbinac). *Yakhak Hoeji*, **36**, in press (1992).
- 6) Gryglewski, R.J. and Eckstein, M.: Fibrinolytic activity of some biarylcarboxylic acids. *Nature*, **214**, 626 (1967).
- 7) Hansch, C., Sammes, P.G. and Taylor, J.B.: *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 6, Pergamon Press, Oxford, p. 956 (1990).
- 8) Cantarelli, G., Carissimi, M., Cattaneo, A., D'ambrosio, R., Grumelli, E., Milla, E. and Ravenna, F.: Fenilcicloesilammine e derivati. *Farmaco Ed. Sci.*, **24**, 140 (1969).
- 9) *The Merck Index*, 11th ed., Merck and Co., Inc., Rahway, p. 1588 (1989).
- 10) Ishibashi, H., Ikeda, M., Choi, H.D., Nakagawa, H., Ueda, Y. and Tamura, Y.: Syntheses of arenediabetic esters and acetyl-substituted arylatic esters by means of Friedel-reaction with  $\alpha$ -acyl- $\alpha$ -chloro-sulfides. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5310 (1985).
- 11) Blicke, F.F. and Grier, N.: Antispasmodics V. *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1725 (1943).