약학회지 제36권 제2호 126~128(1992)
Yakhak Hoeji Vol. 36, No. 2

4-비페닐아세트산(펠비낙)의 합성

최홍대# · 윤호상 · 강병원
동의대학교 화학과

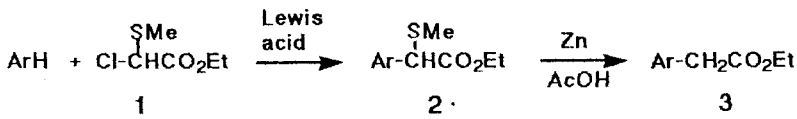
(Received February 7, 1992)

Facile Synthesis of 4-Biphenylacetic Acid (Felbinac)

Hong Dae Choi#, Ho Sang Yun and Byung Won Kang
Department of Chemistry, Dongeui University, Pusan 614-714, Korea

Abstract—A new method for felbinac, which is a potent anti-inflammatory agent, is described. Friedel-Crafts reaction of biphenyl with ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate(**1**) afforded ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenylyl)acetate(**4**). Felbinac (**7**) was synthesized by desulfurization of compound (**4**) with zinc dust in acetic acid, followed by hydrolysis of the resultant ethyl 2-(4-biphenylyl)acetate (**6**).

Keywords □ Felbinac, a potent anti-inflammatory agent, Friedel-Crafts reaction, biphenyl, ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate, desulfurization, hydrolysis.



Scheme 1

Phenylacetic acid 유도체중 다수의 화합물이 비스테로이드성 소염제로 사용되고 있으며, 관련된 우수한 합성법도 정립되어 있다.[1] 한편 방향족 고리에 대한 초산기의 직접적인 결합으로서, 저자 등은 각종 방향족 화합물과 ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate (**1**)로부터 ethyl arylacetates(**3**)를 유도하는 방법[2]을 개발하였고, 최근에는 이를 phenylacetic acid의 구조를 포함하는 소염제인 ibuproxam[3]과 butibufen[4]의 합성에 응용하였다.

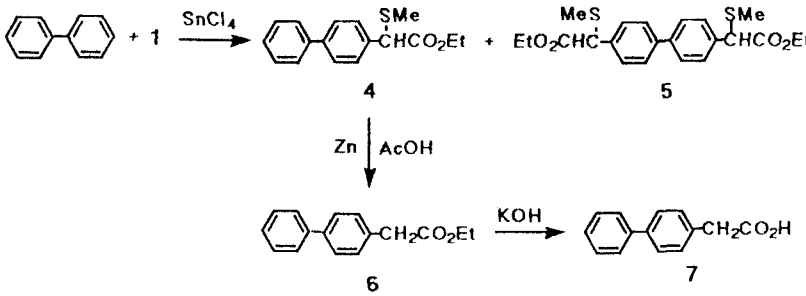
Scheme 2처럼 biphenyl과 과량의 화합물(**1**)의 반응, 또한 diphenylmethane 및 diphenylether와 과량의 화합물(**1**)의 반응으로부터 대응하는 arenediacetic esters를 얻는 방법[5]을 밝힌 바 있다. 여기서는 앞의 방법을 변화시켜 소염 진통작용을 가진 felbinac[6]의 합성에 적용시킨 결과, 즉 과량의 biphenyl과 화합물(**1**)의 Friedel-Crafts 반응, 탈황반응, 가수분해를 경유하여 목적 화합물(**7**)을 간편하게 얻을 수 있었기에 보고한다.

실 험

시약 및 기기—시약은 Fluka Chemical Co.와 Tokyokasei Chemical Co.의 제품을 사용하였다. 융점은 Gallenkamp 융점측정장치로부터 측정하였고, 이에 대한 보정은 하지 않았다.

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320 스펙트로포토메타를 사용하여 측정하였고, ^{1}H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Hitachi R-1500(60

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 2

MHz, FT) 스펙트로메타로 기록하였고, MS 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5970 GC/MS 시스템으로부터 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silica gel (Kieselgel 60, 70~230 mesh, Merck)을 사용하였다.

Ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenylyl)acetate(4)의 합성－실온에서 biphenyl(823 mg, 5.34 mmol)과 ethyl α-chloro-α-(methylthio)acetate(**1**)(300 mg, 1.78 mmole)의 CH_2Cl_2(5 m*l*) 용액에 $SnCl_4$(556 mg, 2.14 mmole)를 서서히 가하고 계속해서 15시간 교반하였다. 반응물에 적당량의 물을 붓고 유기층을 분리한 후 수층을 CH_2Cl_2(7 m*l*×2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압농축하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(*n*-헥산 : 초산에틸＝15 : 1)하여 무색의 유상물질인 화합물(**4**)와 화합물(**5**)를 각각 얻었다.

수득률 : 361 mg(71%, based on **1**)

IR(neat) cm^{-1} : 1715(C＝O)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.26(3H, t, J＝7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2.09(3H, s, SCH_3), 4.21(2H, q, J＝7 Hz, $OC\underline{H_2}CH_3$), 4.51(1H, s, Ar$\underline{CH}$), 7.15~7.73(9H, m, arom).

Mass(m/z) : 286(M^+), 213, 165, 115, 77, 29.

Diethyl α,α′-di(methylthio)-[1,1′-biphenyl]-4,4′-diacetate(5)

수득률 : 8 mg(2%, based on **1**)

IR(neat) cm^{-1} : 1720(C＝O)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.28(6H, t, J＝7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$×2), 2.11(6H, s, SCH_3×2), 4.23(2H, s, Ar$\underline{CH}$×2), 4.52(4H, q, J＝7 Hz, $OC\underline{H_2}CH_3$×2), 7.55(8H, s, arom).

이들 스펙트럼 데이타는 문헌치와 일치하였다.[5]

Ethyl 2-(4-biphenylyl)acetate(6)의 합성－화합물(**4**)(510 mg, 1.78 mmole)와 아연분말(1.5 g)의 초산(5 m*l*) 용액을 3시간 가열(유욕온도 : 110~120℃) 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각하고 여기에 물(10 m*l*) 및 CH_2Cl_2(10 m*l*)를 붓고 무기물을 여과 제거하였다. 여액에서 유기층을 분리하고 수층을 CH_2Cl_2(7 m*l*×2)로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 고상물질을 *n*-헥산으로 재결정하여 백색결정을 얻었다.

수득률 : 401 mg(94%)

mp : 58~59℃(lit.[9] 59℃)

IR(KBr) cm^{-1} : 1710(C＝O)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.26(3H, t, J＝7Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$), 3.64(2H, s, Ar$\underline{CH_2}$), 4.17(2H, q, J＝7Hz, $OC\underline{H_2}CH_3$), 7.20~7.83(9H, m, arom).

4-Biphenylacetic acid(Felbinac)(7)의 합성－KOH (450 mg, 8 mmole)의 물(3 m*l*)과 메탄올(5 m*l*)의 혼합액에 화합물(**6**)(385 mg, 1.6 mmole)을 가하여 3시간 가열(유욕온도 : 70~80℃) 교반하였다. 반응액에 물(5 m*l*)을 붓고 CH_2Cl_2(10 m*l*)로 세척하였다. 분리한 수층에 진한염산을 가하여 pH＝1로 조절한 다음 에테르(10 m*l*×2)로 추출하였다. 추출액을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압농축하였다. 생성된 고상물질을 메탄올로 재결정하여 백색결정을 얻었다.

수득률 : 305 mg(90%)

mp : 163~164℃(lit.[8] 164~165℃)

IR(KBr) cm^{-1} : 3250~2540(OH), 1675(C＝O)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 3.68(2H, s, Ar$\underline{CH_2}$), 7.06~7.80 (9H, m, arom), 9.71(1H, brs, COOH).

결과 및 고찰

Arenediacetic esters의 합성[5]에서는, $SnCl_4$ 존재하 biphenyl과 3당량의 화합물(**1**)의 반응으로부터 diacetate(**5**)가 전적으로 생성됨을 알았다.

Table I—Friedel-Crafts reaction of biphenyl with 1 under a variety of conditions[a]

Biphenyl/1/Cat.[b]	Temp.	Time (hr)	Product (Yield, %)	
			4	5
1 : 1 : 1.2	rt	1	42	4
1 : 1 : 1.2	rt	15	61	5
3 : 1 : 1.2	rt	15	71[c]	2[c]
1 : 3 : 4.5	rt	15	6[d]	70[d]

[a]Reactions were carried out in methylene chloride. [b]Stannic chloride was used as a catalyst. [c]The yields are based on compound(1). [d]The yields are based on biphenyl. rt: room temperature.

앞의 반응조건을 변화시키면, 주 생성물로서 ethyl 2-methylthio-2-(4-biphenylyl)acetate(**4**)의 합성이 가능할 것이다. 이에 biphenyl과 화합물(**1**)의 Friedel-Crafts 반응을 반응물의 혼합비와 반응시간을 달리하여 검토한 결과는 Table I과 같다. CH_2Cl_2 중 $SnCl_4$ 존재하 화합물(**1**)에 대하여 3당량의 biphenyl의 혼합물을 실온에서 15시간 교반함으로써 화합물(**4**)가 71%의 수득률로 얻어졌고, 동시에 미량의 diacetate(**5**)가 생성되었다.

환원적 탈활반응에 의한 ethyl 2-(4-biphenylyl)acetate(**6**)의 합성으로서, 화합물(**4**)의 아연분말과 초산의 혼합액을 3시간 가열하여 94%의 수득률로 얻었다. 화합물(**6**)은 ^{1}H-NMR 스펙트럼에 의하면, 화합물(**4**)에서는 δ 2.09 ppm에서 나타난 methylthio기에 귀속된 3H분의 피크와 δ 4.51 ppm에서 나타난 methine proton의 피크가 모두 소멸되고 그 대신에 δ 3.64 ppm에서 benzylic 위치의 methylene proton의 피크가 나타났다. 화합물(**6**)의 알카리성 가수분해로부터 화합물(**7**)이 90%의 수득률로 얻어졌다. 이상에서 얻어진 화합물(**4**~**7**)은 IR, ^{1}H-NMR, MS 등에 의하여 그 구조를 확인 동정하였다.

지금까지 보고된 felbinac의 합성법으로는, biphenyl과 ethyl chloroglyoxylate의 Friedel-Crafts acylation에 의해 얻어진 *p*-xenylglyoxylate의 접촉 환원, 가수분해, 환원을 경유하는 F.F. Blicke 등[7]의 방법과 Willgerodt-Kindler 조건하 *p*-phenylacetophenone으로부터의 생성물을 가수분해시키는 E. Schwenk 등[8]의 방법을 들 수 있는데, 본 합성법은 이들 방법과는 달리 방향족 핵에 대하여 초산기를 직접적으로 도입하는 수단으로서, F.F. Blicke 등[7]의 방법보다는 반응공정을 단축시킬 수 있었다.

결 론

화합물(**1**)과 3당량의 biphenyl의 Friedel-Crafts 반응으로부터 얻어진 화합물(**4**)를 아연 분말과 초산에 의하여 환원적 탈황반응을 행하고, 화합물(**6**)을 가수분해시킴으로써 최종 목적화합물인 felbinac(**7**)을 합성하였다.

감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 지방대학육성과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었읍니다.

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 α-chloro-α-(methylthio)acetate. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 915 (1982).
3) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of ibuproxam. *Yakhak Hoeji*, **35**, 119 (1991).
4) Choi, H.D. and Ma, J.J.: Synthesis of butibufen. *Yakhak Hoeji*, **35**, 131 (1991).
5) Ishibashi, H., Ikeda, M., Choi, H.D., Nakagawa, H., Ueda, Y. and Tamura, Y.: Syntheses of arenediacetic esters and acetonyl-substituted arylatic esters by means of Friedel-reaction with α-acyl-α-chlorosulfides. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5310 (1985).
6) *The Merck Index*, **11**th ed., Merck and Co., Inc., Rahway, p. 619 (1989).
7) Blicke, F.F. and Grier, N.: Antispasmodics **V**. *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1725 (1943).
8) Schwenk, E. and Papa, D.: Preparation of aryl aliphatic acids by the modified Willgerodt reaction. *J. Org. Chem.*, **11**, 798(1946).
9) Robert, C.W. and Jeanette, G.G.: *Handbook of Data on Organic Compounds*, 2nd ed., Vol. **II**, CRC Press, Inc., New York, p. 743 (1989).