

(±)- α -Hydroxy- α -(p-Chlorobiphenyl)acetic acid 합성과 분할

권 순 경

덕성여자대학교 약학대학

(Received July 14, 1995)

Synthesis of (±)- α -Hydroxy- α -(p-Chlorobiphenyl)Acetic Acid and its Resolution

Soon-Kyoung Kwon

College of pharmacy, Duk-Sung Women's University, 132-714 Seoul, Korea

Abstract—Optically pure (-)-and (+)- α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acids were prepared. The racemate was synthesized through three steps. By condensation of p-chlorobiphenyl with diethyl ketomalonate in the presence of SnCl₄, diethyl α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)malonate (1) was formed and subsequently (±)- α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid (3) was obtained through hydrolysis and decarboxylation. For the separation of the racemate the classical resolution method, derivatization of a racemate by reaction with an optically pure compound was employed. In this case the optically pure compound were [R]-(+)- α -methylbenzylamine and [S]-(-)- α -methylbenzylamine. Diastereomeric salts between acids and bases could be easily separated by crystallization in absolute ethanol.

Keywords □ (±)- α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid, diethyl α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)malonate, α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl) malonic acid, resolution

α -Hydroxy acid 형성반응과 관련된 대표적인 것은 Benzil-Benzilic acid 전위반응^{1,2)}이라 할 수 있다. 이 반응은 hydride 대신에 phenyl기가 이동하는 Cannizzaro 반응의 일종으로서 α -diketone을 염기성으로 처리하면 α -hydroxy acid가 형성되며 이 반응은 방향족 diketone 뿐 만 아니라 지방족 diketone과 α -ketoaldehyde에도 적용할 수 있다.

Thompson³⁾은 α -keto acetal이 Lewis acid 촉매하에 분자내 Cannizzaro 반응을 일으켜 α -hydroxy acid ester로 전환하는 것을 발견했고, Comper⁴⁾는 lithium chloride를 촉매로 사용하여 arylaldehyde에 bromoform을 축합시킨후 가수분해하여 α -hydroxy acid를 합성했다. Moersch⁵⁾등과 Adam⁶⁾은 di-ithiated carboxylic acid를 공기로 산화하여 α -hydroxy acid를 합성했고, Kobayashi⁷⁾등은 알콜 중 Ca(OH)₂나 Li(OH) 존재하에서 organic halide를 일산화탄소와 작용시켜 one-step으로 α -hydroxy acid

를 합성했다. Evans⁸⁾등은 enolate 산화법에 의한 α -hydroxy acid 부제합성에 대하여 보고한 바 있으며, Jammot⁹⁾등은 분산염 알칼리성에서 cyanohydrin을 가수분해하여 α -hydroxy acid를 얻은 바 있다고 보고했다. Ando¹⁰⁾는 SnCl₄ 촉매하에 방향족 탄화수소화합물과 diethyl ketomalonate의 축합으로 α -hydroxy carboxylate가 형성되며 이를 가수분해하여 α -hydroxy acid를 얻을 수 있다고 역시 보고했다.

이상에서 알 수 있는 바와 같이 α -hydroxy acid 형성 반응은 많이 알려져 있으나 실제로 특정 α -hydroxy acid 유도체를 합성하고자 할 때는 기존방법으로는 수득율이 매우 낮아서 실용성이 없거나 또는 불가능한 경우가 허다하다.

본 연구에서는 반응이 비교적 용이한 Ando 방법을 기초로 한 개량법을 창안하여 p-위치가 염소로 치환된 biphenyl과 diethyl ketomalonate의 축합을 시도하여 좋은 결과를 얻었으며, 이렇게 합성된 라세메이트를

고전적 물리적 분할방법, 즉 부분입체이성질체^{11, 12, 13)}를 형성시켜 용해도 차이를 이용한 결정법으로 분할에 성공하였기에 이를 보고 하고자 한다.

실험방법

기기 - NMR Spectrum은 TMS를 표준 물질로 하여 300 MHz Gemini Varian NMR Spectrometer로 측정하였고, 용매는 DMSO-d₆와 CDCl₃를 사용하였다. Multiplicity는 s=singlet, d=doublet, t=triplet, m=multiplet으로 약하여 표시하였다. IR 측정은 KBr pellet를 이용하여 Perkin-Elmer 16F PC FT-IR로 측정하였다. 융점은 Fisher-Johns Melting Point apparatus로 측정하였고, 반응의 진행은 Silicagel 60F 254로 피막된 TLC plate를 hexane: ethyl acetate = 9:1, chloroform:methanol = 9:1 등의 용매로 전개시켜 UV light로 확인하였다. 선광도는 Polarimeter, Perkin-Elmer 241로 측정했다.

Diethyl α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl) malonate의 합성 - 200 ml의 round-bottom flask에 chlorobiphenyl 9.44 g (0.05 mol)을 넣고 CH₂Cl₂ (dichloromethane) 30 ml을 가하여 용해한 후 diethyl ketomalonate 10 g (0.06 mol)을 가하고 ice bath 상에서 냉각하면서 SnCl₄ 8 ml를 주사기로 서서히 주입했다. 그리고 계속해서 ice bath 상에서 30분간 교반한 후 실온 상태(18~21 °C)에서 고체상이 될 때까지 24시간 교반했다. 고체상 반응 혼합물에 얼음과 HCl을 넣고 ether로 3회 추출하고 ether 추출액을 증류수로 3회 세척한 후 무수 MgSO₄를 넣어 탈수한 다음 여과, 감압 농축하여 결정화했다. Ether로 재결정하여 백색의 침상결정을 얻었다.

Yield 17.13 g (95%), m.p. 75~78 °C, TLC (Hexane: Ethyl acetate=9:1) Rf=0.25, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.30(t, 6H, CH₃), 4.35(q, 4H, CH₂), 4.4(s, 1H, OH), 7.75(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄), IR (KBr pellet) 3465(OH), 3030(aromatic), 2957(aliphatic), 1770(CO), 1715(CO), 1600(aromatic) cm⁻¹

α -Hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl) malonic acid의 합성 - Diethyl α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl) malonate 18.0 g (0.05 mole)에 20% KOH 90 ml를 가하고 water bath 상에서 90~95 °C의 온도를 유지하면서 5시간 가열했다. 이 반응 혼합물을 ether로 1회

추출하여 미반응의 ester 불순물을 제거하고 이 염기성 용액에 HCl을 넣어 산성으로 하면 즉시 백색결정이 생성된다. 잠시 방치한 후 여과하고 물로 세척하여 백색 무정형의 결정을 얻었다.

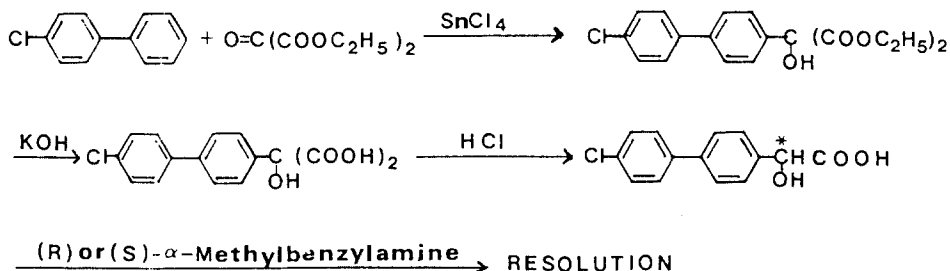
Yield 14.80 g (95%), m.p. 209~212 °C, TLC (Chloroform: MeOH=9:1) Rf=0.05, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.0(s, 1H, OH), 7.5(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄), IR (KBr pellet) 3408(OH), 3040(aromatic), 3000-2000(acid bag), 1720(C=O) cm⁻¹

α -Hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl) acetic acid의 합성 - α -Hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl) malonic acid 3.12 g (0.01 mole)에 c-HCl를 가하여 강산성으로 하고 water bath 상에서 90~95 °C의 온도로 14시간 가열하여 decarboxylation시켰다. 반응의 완결점은 CO₂ gas가 생성되지 않는점으로 보았다. 이 반응물질을 ether로 3회 추출하고 ether 추출액을 증류수로 3회 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 여과, 감압 농축하여 백색의 미세한 결정을 얻었다.

Yield 2.41 g (92%), m.p. 209~212 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.3 (s, 1H, OH), 5.05 (s, 1H, CH), 7.5 (m, 8H, C₆H₄-C₆H₄), IR (KBr pellet) 3416 (OH), 3050(aromatic), 2950-2000(acid bag), 1741(C=O) cm⁻¹

[R]-(+)- α -Methylbenzylamine을 통한 (\pm)- α -Hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid의 분할 - 100 ml abs. ethanol에 5.25 g (0.02 mol) (\pm)- α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid를 용해한 후 끓는 상태에서 2.42 g (0.02 mol) [R]-(+)- α -methylbenzylamine을 가하여 혼합하고 방치하면 잠시후 결정이 석출되기 시작한다. 상온에서 1일간 방치하여 결정을 완결시킨 후 여과하여 백색 침상 결정 5 g을 얻었다. 이 결정을 abs. ethanol에서 4회 반복하여 재결정하여 (-)-acid · [R]-base 염의 형태로 1.45 g의 순수한 광활성 물질을 얻었다. 여액에서 1.1 g을 추가로 얻음으로서 총수득율은 2.35 g (61.20%, (-)-acid 기준)이었다.

(-)- α -Hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid · [R]-(+)- α -Methylbenzyl amine salt. m.p. 210~213 °C, [α]_D²⁰ -49.30 (0.0213, MeOH), NMR (DMSO-d₆) δ 1.46(d, 3H, CH₃), 3.86(breit s, 1H, OH), 4.30(q, 1H, CH-N), 4.66(s, 1H, CH-COO), 6.95~7.95(m, 13H, C₆H₄-C₆H₄, C₆H₅)



Scheme I — Synthesis of optically pure α-hydroxy-(p-chlorobiphenyl)acetic acids

(-)-acid · [R]-base salt를 분리하고 남은 여액을 농축하여 얻은 잔사에 500 ml ether를 가하여 형성된 현탁액을 50 ml 10% HCl용액으로 3회 세척, 50 ml 물로 2회 세척 그리고 50 ml brine으로 2회 세척했다. 그런 다음 ether층을 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 용매를 증류하여 백색잔사를 얻었다. 이 잔사를 60 ml abs. ethanol에 용해한 후 끓는 상태에서 1.82 g (0.015 mol) [S]-(-)-α-methylbenzylamine을 가하여 혼합하고 상온에서 1일간 방치하여 백색 침상 결정 3.1 g을 얻었다. 이 결정을 abs. ethanol에서 3회 재결정하여 (+)-acid, [S]-base 염의 형태로 1.93 g의 순수한 광활성 물질을 얻었다.

(+)-α-Hydroxy-α-(p-chlorobiphenyl)acetic acid · [S]-(-)-α-methylbenzylamine salt. Yield: 1.93 g (50%, (+)-acid 기준) m.p. 210~213°C, [α]_D²⁰+49.30 (0.0213, MeOH), NMR(DMSO-d₆) δ 1.46(d, 3H, CH₃), 3.86(breit s, 1H, -OH), 4.30(q, 1H, CH-N), 4.66(s, 1H, CH-COO), 6.95~7.95(m, 13H, C₆H₄-C₆H₄, C₆H₅)

(-)-α-Hydroxy-α-(p-chlorobiphenyl)acetic acid. [R]-(+)-α-Methylbenzylamine salt로부터 (-)-acid의 분리 - 1 l 분액갈대기에 5.76 g (0.015 mol) (-)-α-Hydroxy-α-(p-chlorobiphenyl)acetic acid · [R]-(+)-α-Methylbenzylamine salt를 넣은 다음 750 ml ether와 70 ml 5% HCl를 가하고 염이 완전히 용해될 때까지 맹렬히 진탕했다. Ether층을 취하여 50 ml 5% HCl 용액으로 세척한 다음 이어서 50 ml 물로 2회, 그리고 50 ml brine으로 1회 세척한 후 무수 MgSO₄로 건조하고 여과했다. Ether를 증발하여 백색의 결정을 얻었다.

Yield: 3.85g (98%), m.p. 189~194°C, [α]_D²⁰-126.82 (0.022, MeOH), ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.48(breit s, 1H, -OH), 5.11(s, 1H, CH), 7.3~7.8(m,

8H, C₆H₄-C₆H₄)

(+)-α-Hydroxy-α-(p-chlorobiphenyl)acetic acid. [S]-(-)-α-Methylbenzylamine salt로부터 (+)-acid의 분리 - 5.76 g (0.015 mol) (+)-α-Hydroxy-α-(p-chlorobiphenyl)acetic acid, [S]-(-)-α-methylbenzylamine salt에서 (-)-acid 분리와 동일한 방법으로 분리했다.

Yield: 3.78 (96%), m.p. 189~194°C, [α]_D²⁰+126.82 (0.022, MeOH), ¹H-NMR(DMSO-d₆) α 3.48(breit s, 1H, -OH), 5.11(s, 1H, CH), 7.3~7.8(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄)

결과 및 고찰

Chlorobiphenyl과 diethyl ketomalonate의 축합 반응은 Scheme I에 제시한 바와 같다. 이 반응에서 중요한 것은 수분이나 습기의 배제이다. 습기가 있으면 반응이 잘 일어나지 않으며, 일어난다고 하더라도 수득율이 감소한다. SnCl₄를 가한후 ice bath 상에서 계속 30~40분 교반한 후 상온(18~20°C)에서 교반을 계속 하게 되는데 이때 온도가 25°C 이상으로 상승하면 여러가지 부반응이 일어나 목적 화합물을 얻을 수 없다. 반응액을 TLC 해보면 많은 반점이 나타난다. 생성물인 diethyl α-hydroxy-α-(p-chlorobiphenyl)malonate의 m.p가 76~77°C로 출발물질인 p-chlorobiphenyl의 m.p 76~78°C와 거의 일치한다. 그러나 hexane: ethyl acetate = 9:1을 전개용매로하여 TLC 했을 경우 현격한 차이를 보이므로 동일물질이 아님을 쉽게 알 수 있다. 출발물질인 p-chlorobiphenyl의 R_f 치는 거의 1에 가깝고 생성물의 R_f 치는 0.25정도이다 NMR에서 용매로 CDCl₃를 사용하여 측정하면 ethyl기중 methyl기의 δ값은 1.30 ppm (t)이고 methylene기는 4.35 ppm (q)이다. 특이할

점은 hydroxyl 기의 δ 값이 methylene기의 δ 값과 동일해서 외견상 구별이 곤란하나 2개의 signal이 겹쳐 있음을 쉽게 알아 볼 수 있으며, integration 수치에서도 구별이 가능하다. Hydroxyl group의 존재는 IR에서 더욱 확실해진다. 방향족핵이 통상적으로 나타나는 7~8 ppm 사이에 biphenyl group은 2개의 AB-system으로 각각 나타나는데 2개의 benzene핵이 모두 p-위치에 치환 되어 있기 때문이다. 다른 한편 이 NMR data를 통해서 p-chlorobiphenyl의 축합반응에서 p-chlorobiphenyl의 p-위치가 치환되었다는 증거가 되기도 한다. IR에서는 3465 cm^{-1} 에서 전형적인 OH기가 sharp하게 나타나고 있으므로 NMR에서 signal의 겹침으로 어느 정도 불확실했던 OH기의 존재가 다시 한번 확인된 것이라 할 수 있었다.

Ester의 가수분해는 통상적으로 염기성에서 행해지고 있으며 본 실험에서도 염기성 가수분해를 했다.

NMR data (DMSO- d_6)에서 ester에서는 methylene기와 겹쳐나타났던 hydroxyl group이 down field로 이동된 5.8 ppm에서 singlet로 나타났다. IR의 3408 cm^{-1} 에서의 명확한 band에서 hydroxy group의 존재를 다시 확인할 수 있다. 그리고 3000~2000 cm^{-1} 사이의 acid bag이 나타나고 1720 cm^{-1} 에서 acid carbonyl기가 나타나고 있다.

일반적으로 dicarboxylic acid는 강산성에서 가열하면 carboxyl group 하나가 CO_2 를 발생하면서 분해되어 1염기산이 형성되므로 이 방법을 적용했다. 출발 물질과 생성물질 모두가 물에 녹지 않으므로 외관상 변화가 없어서 반응의 end point를 알기가 곤란하나 CO_2 gas가 발생하므로 CO_2 gas가 발생하지 않는 시점이 반응 종료점이라고 할 수 있다. 2염기산과 1염기산의 TLC Rf 값은 전개용매 (chloroform: methanol = 9:1) 일 경우 비슷하므로 Rf 값 비교는 별 의미가 없다. 또한 m.p.값도 변화가 없다. 그러나 NMR에 carboxyl group 하나가 분해 되면서 α -위치에 한 개의 수소가 도입되므로 이 수소의 존재 여부가 decarboxylation 반응을 확인하는데 매우 중요하다. DMSO- d_6 를 용매로 사용했을 경우 3.30 ppm(s)에서 hydroxyl group, 5.05 ppm(s)에서 α -hydrogen이 나타난다. 5.05 ppm의 signal은 2염기산에서는 없었던 것이고 특히 hydroxyl group이 2염기산에서는 5.8 ppm이던것이 1염기산에서는 3.30 ppm으로 이동했음을 알 수 있다. 이것은 전자 흡인효과가 강한 car-

boxyl기 하나가 없어졌기 때문일 것이다. 따라서 새로운 위치의 proton 출현과 hydroxyl group의 high field로의 이동으로 decarboxylation 반응이 일어나 2염기산에서 1염기산이 형성되었음을 확인 할 수 있다.

이렇게 합성된 (\pm)- α -hydroxy acid를 고전적인 물리적 분할방법 즉 diastereomer를 형성시킨 다음 용해도 차이를 이용한 결정법으로 분할했다. 라세미체가 유기산이므로 염기와 염을 형성할 수 있는 성질을 이용하였으며 순수한 광활성 물질인 [R]-(+)- α -methylbenzylamine과 [S]-(-)- α -methylbenzyl amine을 염기로 사용했다. 라세미체 산을 abs. ethanol에 용해한 다음 [R]-(+)- α -methylbenzylamine을 가하면 부분입체이성질체염인 (-)-acid · [R]-base 염과 (+)-acid · [R]-base 염의 혼합물이 형성되며 이 두염의 용해도 차이로 (-)-acid · [R]-base 염이 먼저 결정으로 석출된다. 선광도가 고정될 때 까지 재결정을 반복하면 순수한 광활성체를 얻을 수 있다. 남은 여액으로 부터 [S]-(-)- α -methylbenzylamine을 사용하여 (+)-acid · [S]-base의 부분입체이성질체염을 결정으로 얻을 수 있다. 분할된 (-)-acid · [S]-base 염과 (+)-acid · [S]-base 염을 각각 염산 산성으로 하면 (-)-acid와 (+)-acid가 각각 분리된다. 분할된 (-)-acid와 (+)-acid의 NMR 값과 라세미체의 NMR δ 값은 일치하지 않으며 약간의 차이가 있다. 또한 분할된 (+)-acid와 (-)-acid의 절대구조를 규명하는 연구가 현재 진행중이다.

결 론

상온에서 p-chlorobiphenyl과 diethyl ketomalonate는 Tin (IV) chloride 촉매하에서 거의 정량적으로 p-위치에 축합반응을 하며, 이렇게 합성된 ester를 20% KOH 염기성에서 가수분해하여 2염기산을 얻고 이를 c-HCl 산성에서 decarboxylation시켜 (\pm)- α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid를 합성했다. 이 라세미체를 고전적 분할방법 즉 diastereomer를 만들어 용해도 차이를 이용한 결정법으로 (-)- α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid와 (+)- α -hydroxy- α -(p-chlorobiphenyl)acetic acid를 분할했다. Diastereomer 형성에는 [R]-(+)- α -methylbenzylamine과 [S]-(-)- α -methylbenzylamine을 염

기로 사용했다.

감사의 말씀

본 연구수행에 많은 도움을 준 University of Wisconsin/Madison 약학대학 D. T. Witiak 교수에게 감사드립니다.

문헌

- 1) Schaltegger, A., and Bigler, P.: Eine einheitlich verlaufende aliphatische Benzilsaeure-Typ-Umlagerung. *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1666 (1986).
- 2) Screttas, C. G., Micha-Screttas, M., and Ca-zianis, C. T.: The benzylic ester rearrangement. Evidence for a set pathway in the benzylic ester and/or acid rearrangement. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3287 (1983).
- 3) Thompson, J. E.: The synthesis of α -hydroxy esters from α -keto acetals. *J. Org. Chem.*, **32**, 3947 (1967).
- 4) Compere, E. L.: Synthesis of α -hydroxyarylacetic acids from bromoform, arylaldehydes, and potassium hydroxide, with lithium chloride catalyst. *J. Org. Chem.*, **33**, 2565 (1968).
- 5) Moersch, G. W., and Zwiesler, M. L.: The synthesis of α -hydroxycarboxylic acids by aeration of lithiated carboxylic acids in tetrahydrofuran solution. *Synthesis*, 647 (1971).
- 6) Adam, W., and Cueto, O.: A convenient and efficient preparation of aromatic α -hydroperoxy acids via oxygenation of α -lithio enonates, prepared by direct α -lithiation of arylacetic acids. *J. Org. Chem.*, **42**, 38 (1977).
- 7) Kobayashi, T. A., Sakakura, T., and Tanaka, M.: One-step synthesis of α -hydroxyacids via reductive double carbonylation of organic halides. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2721 (1987).
- 8) Evans, D. A., Morrissey, M. M., and Dorow, R. L.: Asymmetric oxygenation of chiral imide enolates. A general approach to the synthesis of enantiomerically pure α -hydroxy carboxylic acid synthons. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4346 (1985).
- 9) Jammot, J., Pascal, R., and Commeyras, A.: Hydration of cyanohydrins in weakly alkaline solutions of boric acid salts. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 563 (1989).
- 10) Ando, T.: Reaction between ethyl ketomalonate and aromatic hydrocarbons. I. Condensation in the presence of stannic chloride. *J. Chem. Soc. Japan*, **56**, 745 (1935).
- 11) Sheldon, R. A.: *Chirotechnology*, Marcel Dekker, Inc. New York, pp184-202 (1993).
- 12) Fogassy, E., Lopata, A., Faigl, F., Darvas, F., Acs, M., and Toke, L.: A quantitative approach to optical resolution. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 647 (1980).
- 13) Fogassy, E., Faigl, F., and Acs, M.: A new method for designing optical resolutions and for determination of relative configurations.