



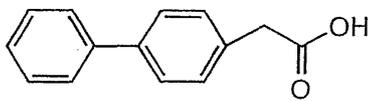
## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

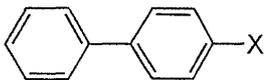
4-비페닐아세트산의 제조방법에 있어서,

- a) 유기용매하에서 하기 화학식 2로 표시되는 비페닐할라이드를 마그네슘과 반응시켜 그릴야드 시약(grignard reagent)을 제조하는 단계; 및
- b) 상기 a)의 그릴야드 시약을 하기 화학식 3으로 표시되는 2-브로모아세테이트금속염과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 4-비페닐아세트산의 제조방법:

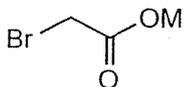
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서, X는 Br, Cl, 또는 I를 포함하는 할로겐 원소이며, M은 소듐 또는 포타슘인 금속이다.

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 a)단계의 마그네슘의 사용량은 상기 화학식 2의 비페닐할라이드에 대하여 0.5 내지 5 당량인 것을 특징으로 하는 4-비페닐아세트산의 제조방법.

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서,

상기 a)단계의 반응은 -30 내지 100 ℃의 온도에서 실시되는 것을 특징으로 하는 4-비페닐아세트산의 제조방법.

### 청구항 4.

제 1 항에 있어서,

상기 b)단계의 화학식 3의 2-브로모아세테이트금속염의 사용량은 비페닐할라이드에 대하여 1 내지 5 당량인 것을 특징으로 하는 4-비페닐아세트산의 제조방법.

## 청구항 5.

제 1 항에 있어서,

상기 b)단계의 반응은 -10 내지 30 ℃의 온도에서 실시되는 것을 특징으로 하는 4-비페닐아세트산의 제조방법.

명세서

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

[산업상 이용 분야]

본 발명은 비페닐아세트산의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 반응단계가 짧고 공정이 간단하고 공업적으로 적용이 용이하며 고순도, 고수율로 얻을 수 있는 4-비페닐아세트산의 제조방법에 관한 것이다.

[종래 기술]

4-비페닐아세트산은 소염진통제로 알려져 있으며, 이를 제조하기 위한 여러 가지 방법이 보고되었다. 그 중 일본특허 특개소62-45553호, 및 소62-45554호에 기술된 방법은 종래 기술 중에서도 개선된 방법으로 요약하면 다음과 같다. 4-페닐벤즈알데하이드와 2-티오옥소-4-티아졸리디논 또는 2,4-이미다졸리디논을 축합반응시키고 이 화합물을 염기용액에서 과산화수소를 이용하여 환원시켜 목적화합물인 상기 화학식 1의 4-비페닐아세트산을 제조하는 방법이 있다.

그러나, 상기 방법은 목적화합물을 얻기 위하여, 여러 단계의 반응을 거치며, 단계반응별 부반응물이 많이 생성되고, 반응 후 처리 과정이 복잡할 뿐만 아니라 제조 시간이 많이 소요되므로 상업 생산의 효율 및 반응 수율이 떨어지는 단점이 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 상기와 같은 종래 기술의 문제점을 고려하여, 간단한 방법으로 제조시간을 단축할 수 있는 신규한 4-비페닐아세트산의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

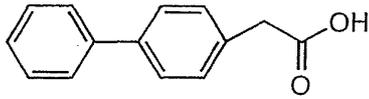
본 발명의 다른 목적은 공업적으로 적용이 용이하며 고순도 및 고수율로 반응수율이 우수한 4-비페닐아세트산의 제조방법을 제공하는 것이다.

### 발명의 구성

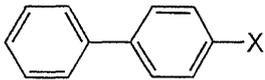
상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 4-비페닐아세트산의 제조방법에 있어서,

- a) 유기용매하에서 하기 화학식 2로 표시되는 비페닐할라이드를 마그네슘과 반응시켜 그린야드 시약(grignard reagent)을 제조하는 단계; 및
- b) 상기 a)의 그린야드 시약을 하기 화학식 3으로 표시되는 2-브로모아세테이트금속염과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 4-비페닐아세트산의 제조방법을 제공한다.

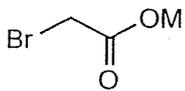
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



이하 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

본 발명은 종래 제조공정이 복잡하고 처리시간이 많이 소요되었던 방법과 달리 보다 간단하면서도 공업적으로 적용이 용이한 4-비페닐아세트산을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 제조하기 위해, 상기 화학식 2의 비페닐할라이드를 유기용매존재하에서 마그네슘과 반응시켜 그린야드 시약(grignard reagent)을 제조한 후, 상기 화학식 3의 2-브로모아세테이트금속염과 반응시키고 산을 가하여 유기용매로 추출한 후 농축하여 목적화합물인 4-비페닐아세트산을 제조한다.

본 발명에서 그린야드 시약을 제조할 때 사용하는 마그네슘의 양은 반응시간과 관계가 있다. 사용량이 많을수록 반응시간은 짧아지지만 반응완결 후 제거를 위해 많은 양의 산이 필요하게 된다. 또한, 반응온도 역시 반응시간과 관계가 있는데, 고온에서 반응이 진행되면 반응시간은 짧아지지만 격렬한 반응으로 인해 많은 부반응이 생성되어 수율이 감소하는 역효과가 있으므로 적량을 사용하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명에서 사용하는 마그네슘의 함량은 화학식 2의 비페닐할라이드에 대하여 0.5 내지 5 당량으로 사용하며, 바람직하기로는 0.8 내지 1.5 당량을 사용한다. 또한, 반응온도는 -30 내지 100 °C 이고, 바람직하기로는 -10 내지 30 °C에서 수행한다.

상기 그린야드 시약(grignard reagent)을 제조하는 반응에 사용되는 반응용매로는 에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 이소프로필에테르, 메틸렌클로라이드, 니트로벤젠 등의 유기용매를 사용할 수 있다.

또한, 상기 화학식 3의 2-브로모아세테이트금속염은 반응용액에 천천히 분할 투입하는 것이 바람직하며, 유기용매에 현탁시켜 투입할 수도 있다. 상기 2-브로모아세테이트금속염의 사용량은 비페닐할라이드에 대하여 1 내지 5 당량으로 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 반응은 -10 내지 30 °C의 온도에서 실시하는 것이 바람직하다.

상기 반응이 완결되면 반응용액에 산을 가하고 유기용매로 추출한 후 농축하고 결정화하여 상기 화학식 1의 4-비페닐아세트산을 제조한다. 이때 사용되는 산으로 황산, 염산, 초산 등이 있으며, 사용량은 2 내지 10 당량을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 추출용매로는 에틸아세테이트, 에테르, 벤젠, 톨루엔, 니트로벤젠, 메틸렌클로라이드, 클로로포름 등을 사용할 수 있다.

이하에서, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 하기의 실시예들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 여기에 국한되는 것은 아니다.

[실시예]

### 실시예 1

반응기내에 지속적으로 질소 퍼지를 하여 불활성(inert) 상태를 유지하면서 반응시켰다. 4-브로모비페닐 23.3 g, 마그네슘 3.6 g, 테트라하이드로퓨란 233 g을 반응기에 넣고 3 시간 동안 30 °C를 유지하면서 교반한 후 0 °C 이하로 냉각하였다. 반응용액에 소듐 2-브로모아세테이트 24.1 g을 0 °C 이하에서 천천히 분할 투입하였다. 투입완료 후 1시간 동안 교반하고 물 123 g을 추가 투입하였다. 염산 25 g으로 산성화하고 층분리하였다. 유기층을 물 50 g으로 씻은 후 감압증류한 다음 농축액에 아세트니트릴을 넣고 결정화하였다. 여과지에 여과하여 4-비페닐아세트산 15.8 g(수율: 74.5 %)을 얻었다.

m.p. 165 °C, IR: 1688  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$ 3.7(2H), 7.3~7.9(9H)

### 실시예 2

반응기내에 지속적으로 질소 퍼지를 하여 불활성(inert) 상태를 유지하면서 반응시켰다. 4-브로모비페닐 23.3 g, 마그네슘 2.50 g, 테트라하이드로퓨란 115 g을 반응기에 넣고 3 시간 동안 30 °C를 유지하면서 교반한 후 10 °C 이하로 냉각하였다. 반응용액에 포타슘 2-브로모아세테이트 26.6 g을 테트라하이드로퓨란 115 g에 현탁시킨 용액을 10 °C 이하에서 천천히 적가하였다. 적가완료 후 3시간 동안 교반하고 물 123 g을 추가 투입하였다. 염산 25 g으로 산성화하고 층분리하였다. 유기층에 물 115 g을 넣고 교반하면서 45% NaOH 용액을 투입하여 염기화하였다. 층분리하여 물층을 분리하였다. 분리된 물층에 염산 25 g을 천천히 적가하면서 결정화하였다. 1시간 동안 결정화한 후 여과하고 물로 충분히 세척한 후 결정을 건조하여 목적화합물인 4-비페닐아세트산 15.2 g(수율: 71.6 %)을 얻었다.

### 비교예

3-비페닐알데히드 3 g을 무수초산 4.8 ml에 용해시켰다. 2-티오옥소-4-티아졸리딘은 2.4 g, 소듐 아세테이트 1.4 g, 톨루엔 20 ml을 넣고 2시간 동안 환류시켰다. 초산에테르로 추출하고 물로 세정한 후, 건조 및 감압 농축하여 5-(4'-비페닐일메틸리덴)-2-티오옥소-4-티아졸리딘은 4.6 g(수율 94 %)을 제조하였다.

5-(4'-비페닐일메틸리덴)-2-티오옥소-4-티아졸리딘은 3.0 g에 20% 수산화나트륨 용액 10 ml를 가하여 4 시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후 벤젠으로 세정하였다. 물층을 염산으로 산성화하고 초산 에테르로 추출하였다. 추출 후 물, 포화 염화나트륨 용액으로 차례로 세정하고 농축하여 4-비페닐일피루브산(4-biphenylpyruvic acid) 1.3 g(수율 48 %)을 제조하였다.

4-비페닐일피루브산 2.0 g을 0.5% 수산화나트륨 용액 15 ml와 30% 과산화수소 4 ml를 가하고 25 내지 30 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 이 용액을 톨루엔으로 세정한 후 물층을 염산으로 산성화하고 초산에테르를 이용하여 추출하였다. 추출 후 물, 포화 염화나트륨 용액으로 차례로 세정하고 농축하여 목적 화합물 4-비페닐아세트산 1.5 g(수율 85 %)을 제조하였다. 이 결정을 메틸에틸케톤에서 재결정하였다.

m.p. 163~164 °C, IR: 1688  $\text{cm}^{-1}$ , 3단계 전체 수율: 38%

### 발명의 효과

이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 제조방법에 따르면 종래 방법과 비교해볼 때 반응단계가 짧고 공정이 매우 간단하며, 수율과 순도면에서도 우수하여 프로피온산계 소염진통제인 4-비페닐아세트산을 경제적으로 제조할 수 있다.