

1, 2, 3, 4-테트라히드로-1-(4'-메톡시페닐)-9H- 피리도[3, 4-b]-인돌-3-카르보산 메틸에스테르의 합성

김은하, 림정원

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《수학, 물리학, 화학, 생물학과 같은 기초과학부문에서 과학기술발전의 원리적, 방법론적기초를 다져나가면서 세계적인 연구성과들을 내놓아야 합니다.》(《조선로동당 제7차대회에서 한 중앙위원회사업총화보고》 단행본 40페이지)

지금까지는 1, 2, 3, 4-테트라히드로-1-(4'-메톡시페닐)-9H-피리도[3, 4-b]-인돌-3-카르보산메틸에스테르(TPICM)를 트리플루오로초산(TFA)을 리용하여 트립토판메틸에스테르로부터 합성[1-3]하였는데 거둬들은 비교적 높으나 TFA의 가격이 비싸고 자극성이며 반응시간이 오랜 부족점이 있다.

우리는 TFA와 같은 유기산을 리용하지 않고 TPICM을 합성하기 위한 연구를 하였다.

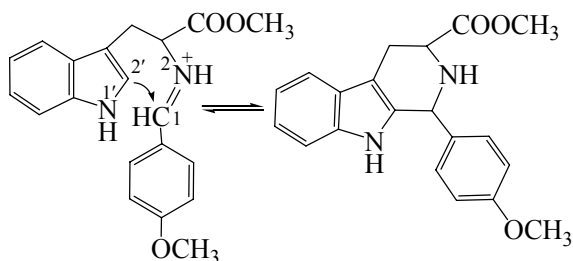
1. 이론적고찰

D-트립토판메틸에스테르와 *p*-메톡시벤즈알데히드(PMBA)의 반응은 두 단계로 구분할 수 있다.

첫 단계는 D-트립토판메틸에스테르의 아미노기와 PMBA의 카르보닐기사이에서 진행되는 아조메틴(쉬프염기)결합형성반응이다.[4] 아조메틴결합형성반응은 적합한 pH에서 산에 의하여 촉진되므로 적합한 산농도를 보장하여 프로톤화되지 않은 유리아미노기의 농도를 높임으로써 아미노기의 친핵반응뿐 아니라 카르비놀아민화합물에서 물분자가 탈리되는 물속 단계반응도 촉진시켜야 한다. 트립토판아미노기의 $pK_2=9.39$ 와 등전점($pI=5.89$)을 고려하면 pH 6정도가 아조메틴결합형성의 합리적인 pH로 된다.

둘째 단계는 분자내고리화반응이다.

아조메틴결합의 질소에 프로톤이 결합된 경우 C^1 원자에 대한 인돌고리의 α 위치 2'탄소의 친핵공격이 보다 쉽게 일어난다. 그러나 짙은 산성조건에서는 피롤고리의 질소($pK \approx 0.4$)에도 프로톤이 결합되면서 피롤고리의 공액구조가 파괴되므로 pH를 약산성으로 조절하는것이 중요하다.



또한 물분자에서 O의 HOMO경계전자밀도는 피롤고리의 2'탄소보다 크므로(표 1) 아조

메틴결합에 대한 물분자의 친핵반응이 먼저 일어나지 않도록 반응계에 들어있는 물과 생성된 물을 완전히 제거하여야 한다.

표 1. 몇가지 원자들에서의 LUMO 및 HOMO의 경계전자밀도

LUMO경계전자밀도	HOMO경계전자밀도
프로톤화되지 않은 아조메틴결합에서 C ¹ : 0.066(원자전하: 0.029)	인돌고리의 2'-C: 0.072 (원자전하: -0.04)
프로톤화된 아조메틴결합에서 C ¹ : 0.425(원자전하: 0.031)	물분자의 O: 0.99

2. 실험 방법

시약으로는 D-트립토판메틸에스테르염산염(순), 아세토니트릴(순), *p*-메톡시벤즈알데히드(순), 디클로로메탄(순), 류산마그네시움(순), 초산에틸에스테르(순)를 리용하였다.

아세토니트릴 50mL에 PMBA 2.5g을 완전히 풀고 D-트립토판메틸에스테르염산염 4g을 방온도에서 천천히 첨가하였다. 여기에 류산마그네시움 1.5g을 첨가하고 반응액의 온도를 환류온도까지 올린 다음 5h동안 환류시켰다. 반응물을 0°C로 냉각시키고 흡인려과한 다음 디클로로메탄과 아세토니트릴로 세척하였다.

생성물을 감압증류하여 용매성분들을 제거하였다. 여기에 일정한 량의 물과 초산에틸에스테르를 첨가하고 탄산소다용액으로 pH를 7로 조절한 다음 분액깔때기로 유기상을 분리하였다. 생성물을 60°C에서 감압농축시키고 아세토니트릴로 려과세척한 다음 다시 60°C에서 감압건조시켜 생성물을 얻었다. 반응의 거둢률은 81.2%이다.

3. 실험결과 및 고찰

반응온도의 영향 D-트립토판메틸에스테르염산염 0.033 5mol, PMBA 0.018 4mol, 반응시간 6h의 조건에서 반응온도에 따르는 TPICM의 거둢률변화는 그림 1과 같다.

그림 1에서 보는바와 같이 온도가 환류온도까지 올라가도 거둢률이 계속 증가한다. 이것은 환류온도에서도 부반응이 세계 진행되지 않기때문이라고 볼수 있다.

따라서 합리적인 반응온도를 반응매질인 아세토니트릴의 환류온도인 82°C로 정하였다.

반응시간의 영향 반응온도 82°C, D-트립토판메틸에스테르염산염 0.033 5mol, PMBA 0.018 4mol의 조건에서 반응시간에 따르는 TPICM의 거둢률변화는 그림 2와 같다.

그림 2에서 보는바와 같이 반응시간이 길어짐에 따라 TPICM의 거둢률은 증가하다가 6h 후에는 크게 변하지 않는다. 합성반응시간이 6h정도로 긴것은 아조메틴결합형성반응이 매우 느리게 진행되기때문이다. 그것은 반응출발물질인 D-트립토판메틸에스테르염산염에서

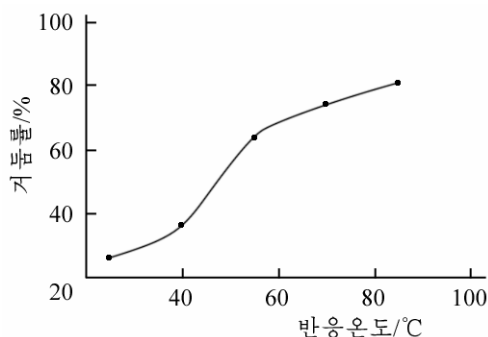


그림 1. 반응온도에 따르는 TPICM의 거둢률변화

트립토판의 아미노기가 대부분 프로톤화되어있고 프로톤화되지 않은 유리아미노기의 함량이 매우 적은것과 관련된다. 따라서 반응시간을 6h로 정하였다.

pH의 영향 반응온도 82℃, D-트립토판메틸에스테르염산염 0.033 5mol, PMBA 0.018 4mol, 반응시간 6h의 조건에서 pH에 따르는 TPICM의 거둢률변화는 그림 3과 같다.

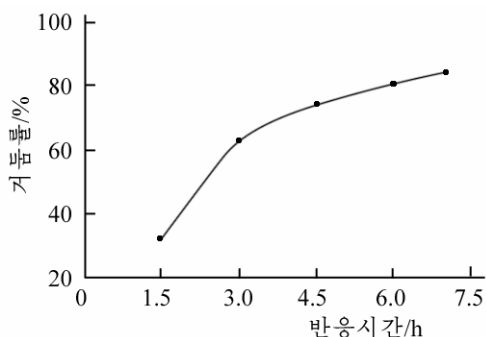


그림 2. 반응시간에 따르는 TPICM의 거둢률변화

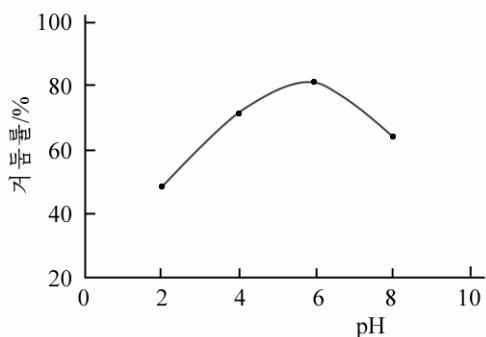


그림 3. pH에 따르는 TPICM의 거둢률변화

그림 3에서 보는바와 같이 pH가 커짐에 따라 거둢률은 증가하다가 6에서 최대로 되며 그 이상에서는 감소한다. 이것은 약산성매질에서는 유리아미노기의 농도가 짙어지고 카르비놀아민화합물의 프로톤화가 촉진되므로 아조메틴결합반응속도가 빨라지기때문이며 약알칼리성매질에서는 아조메틴결합을 이루고있는 탄소의 친전자성이 작아져 인돌고리 2'탄소에 의한 친핵공격이 힘들게 진행되기때문이다. 따라서 pH를 6으로 정하였다.

물질량비의 영향 반응시간 6h, 반응온도 82℃, pH 6의 조건에서 D-트립토판메틸에스테르염산염과 PMBA의 물질량비에 따르는 TPICM의 거둢률변화는 표 2와 같다.

표 2. 물질량비에 따르는 TPICM의 거둢률변화

물질량비	0.8	1.0	1.2	1.4
거둢률/%	56.5	68.3	81.2	81.3

표 2에서 보는바와 같이 물질량비가 커짐에 따라 거둢률은 급속히 증가하다가 1.2 이상에서는 크게 변하지 않는다.

생성물의 동정 얇은층크로마토그래프(고정상 실리카겔 G, 전개용매 헥산 : 초산에틸에스테르=8 : 1, 현색제 0.25% 닌히드린의 아세톤용액)로 생성물을 분석한 결과 R_f 값은 0.7이며 단일점으로 나타났다.

생성물의 IR 흡수스펙트르는 그림 4와 같다.

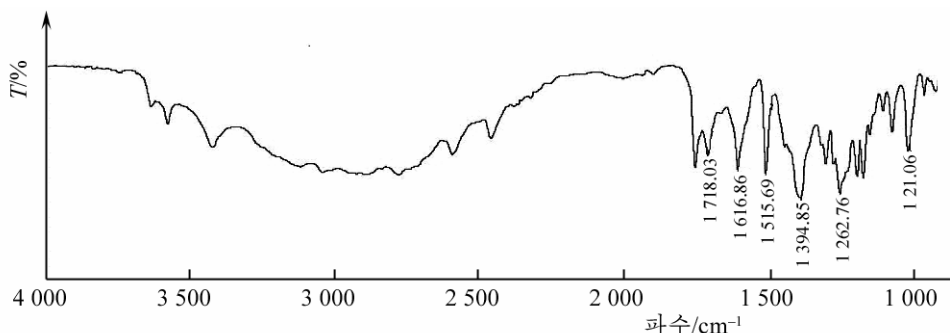


그림 4. 생성물의 IR 흡수스펙트르

그림 4에서 보는바와 같이 생성물의 IR 흡수스펙트르에서는 1급아민에 해당하는 흡수띠

는 나타나지 않았으며 2급아민에 해당하는 흡수띠는 파수 1 190, 1 515cm⁻¹에서, 메톡시기에 해당하는 흡수띠는 1 021, 1 262cm⁻¹에서, 에스테르에 해당하는 흡수띠는 1 755cm⁻¹에서 각각 나타났다. 따라서 합성한 생성물이 TPICM이라는것을 알수 있다.

맺 는 말

D-트립토판메틸에스테르염산염과 *p*-메톡시벤즈알데히드와의 반응물림새에 대한 이론적해석에 기초하여 TPICM합성의 합리적인 반응조건을 확정하였다.

반응조건은 반응온도 82°C, 반응시간 6h, 반응매질의 pH 6, D-트립토판메틸에스테르와 *p*-메톡시벤즈알데히드의 물질량비 1.2이며 이때 거둠률은 81%이상이다.

참 고 문 헌

- [1] S. Xiao et al.; Tetrahedron: Asymmetry, 20, 430, 2009.
- [2] E. D. Cox et al.; Chem. Rev., 95, 1797, 1995.
- [3] X. X. Shi et al.; Tetrahedron: Asymmetry, 19, 435, 2008.
- [4] 唐林淋 等; 化学世界, 6, 368, 2012.

주체106(2017)년 8월 5일 원고접수

Synthesis of 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-(4'-methoxyphenyl)-9H-pyrido[3, 4-b]-indole-3-methylcarbonate

Kim Un Ha, Rim Jong Won

We theoretically analyzed the reaction mechanism of *D*-tryptophan methyl ester hydrochloride and *p*-methoxybenzaldehyde and established reasonable reaction condition of preparation of TPICM.

The reasonable reaction conditions are as follows: the temperature is 82°C, the reaction time is 6h, pH of solvent is 6 and the molar ratio of *D*-tryptophan methyl ester hydrochloride and *p*-methoxybenzaldehyde is 1.2. Then the yield is up to 81%.

Key words: *D*-tryptophan methyl ester, *p*-methoxybenzaldehyde, TPICM