

## 베라파밀의 역합성해석과 열쇠중간체합성

한영혁, 장금주

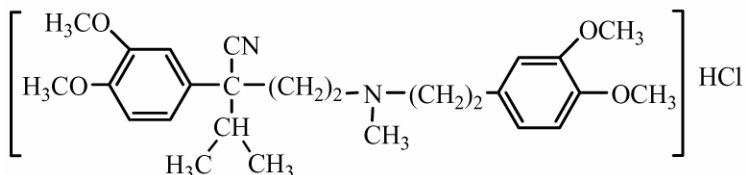
위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《현시기 질병과의 투쟁에서 중요한것은 심장혈관계통질병, 암성질병, 물질대사질병을 비롯하여 병걸린률과 노동능력상실률이 높은 질병을 미리막기 위한 대책을 바로세우는것입니다.》(《김정일선집》 증보판 제11권 72페이지)

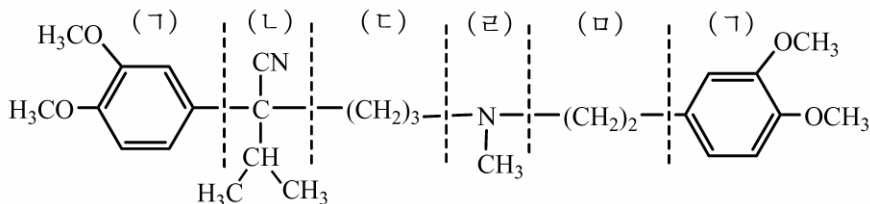
우리는 우리 나라의 원료원천에 의거하여 최근 당뇨병치료제로 크게 주목을 끌고있는 페닐아세토니트릴계열의 베라파밀[1-3]을 개발할 목적으로 이 화합물의 역합성해석을 진행하고 열쇠중간체인 이소프로필베라트릴시아니드를 합성하였다.

### 1. 이소프로필베라트릴시아니드의 역합성해석

베라파밀(5-[(3, 4-디메톡시페네틸)메틸-아미노]-2-(3, 4-디메톡시페닐)-2-이소프로필발레로니트릴히드로클로리드)의 구조는 다음과 같다.



화합물의 기본골격구조에 붙어있는 치환기들을 다음단계에서 결합시킨다고 보면 베라파밀의 구조를 다음과 같이 절단할수 있다.



절단식에서 절단파편 (Γ), (L), (C), (R), (M)는 합성적견지에서 다음과 같은 복합구조로 결합시킬수 있다.

- ① (Γ)(L)+(C)(R)(M)(Γ)
- ② (Γ)(L)(C)+(R)(M)(Γ)
- ③ (Γ)(L)(C)(R)+(M)(Γ)
- ④ (L)(C)+(R)(M)(Γ)
- ⑤ (L)(C)(R)+(M)(Γ)

...

합성학적견지에서 보면 (ㄱ)(ㄴ)(ㄷ), (ㄴ)(ㄷ), (ㄴ)(ㄷ), (ㄴ)(ㄷ)(ㄴ)(ㄷ)로는 최종합성물질을 얻기 위한 공정이 복잡하므로 의의가 적다.

합성원가, 거동률, 합성조건 등을 고려하여 베라파밀을 합성할수 있는 적당한 결합방식을 보면 다음과 같다.

① (ㄱ)(ㄴ)+(ㄷ)(ㄴ)(ㄷ)(ㄱ)

② (ㄱ)(ㄴ)(ㄷ)+(ㄴ)(ㄷ)(ㄱ)

③ (ㄱ)(ㄴ)(ㄷ)(ㄴ)+(ㄷ)(ㄱ)

여기에서 우리는 원료 및 반응조건이 비교적 단순하다고 보아지는 파편결합방식 ②에 대하여 구체적으로 고찰하였다.

선출된 레트론들의 실지구조는 아민의 친핵공격을 리용하면 그림 1과 같다.

우리가 합성하려는 열쇠중간체인 (ㄱ)(ㄴ)(ㄷ)를 역합성해석을 위해 그림 2와 같이 다시 절단하였다.

매개 파편들의 결합방식은 다음과 같다.

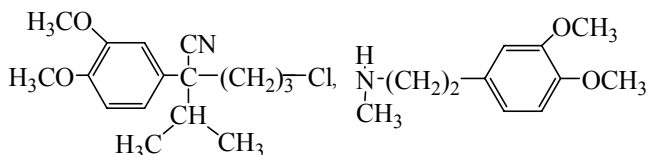


그림 1. 레트론들의 구조

① (ㄱ)+(ㄴ-0)+(ㄴ-1)+(ㄴ-2)+(ㄷ)

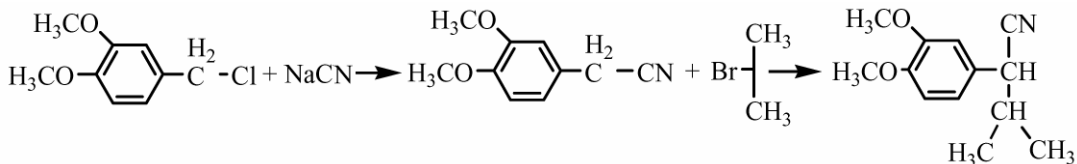
② (ㄱ)+(ㄴ-0)+(ㄴ-1)+(ㄷ)+(ㄴ-2)

두가지 방법의 차이는 이소프로필기((ㄴ-2))를 프로필기((ㄷ))가 도입되기 전 또는 후에 도입하는것이다.

결합방식 ②에서는 마지막에 (ㄴ-2)를 도입하게 되는데 심한 립체장애로 하여 반응성이 낮아진다. 한편 (ㄷ)를 도입할 때 보통 반응성이 다른 할로젠이 2개 치환된 프로판유도체를 리용하는데 친핵중심에서의 반응성이 상대적으로 낮아야 부반응물의 생성을 억제할수 있다. 결합방식 ②에서는 이소프로필기의 초공액효과가 작용하지 않으므로 탄소의 친핵성이 보다 크게 된다. 따라서 우리는 결합방식 ①에 따라 부분구조 (ㄱ)(ㄴ)(ㄷ)를 합성하였다.

결합방식 ①에서 부분구조 (ㄱ)(ㄴ-0)(ㄴ-1)은  $\beta$ -클로로메틸베라트론의 클로로기를 시안기로 치환하는 방법을 선택하였다.

우리가 설계한 합성방법은 다음과 같다.



## 2. 이소프로필베라트릴시아니드의 합성

온도계, 구관랭각기, 적하깔때기, 교반장치가 설치된 250mL들이 3구플라스크에 톨루올 80g에 푼 베라트릴시아니드 17.7g과 잘게 부스러뜨린 나트륨아미드 4.41g을 톨루올에 풀어넣었다. 다음 세계 교반하면서 온도를 높였다.

첫단계반응종점은 구관랭각기끝에서 물에 적신 pH지로 암모니아를 검출하여 판단하였다. pH지의 색깔이 푸른색으로 변하지 않을 때 적하깔때기로 브로모이소프로필을 적하였다. 1h동안 적하하고 일정한 시간동안 반응시킨 다음 생성물을 분리정제하여 거담률을 결정하였다.

반응온도의 영향 베라트릴시아니드에 대한 브로모이소프로필의 물질량비 1.5, 반응시간 6h, 촉매량(베라트릴시아니드에 대한 나트륨아미드의 물질량비) 1.3일 때 반응온도에 따르는 생성물의 거담률변화는 그림 3과 같다.

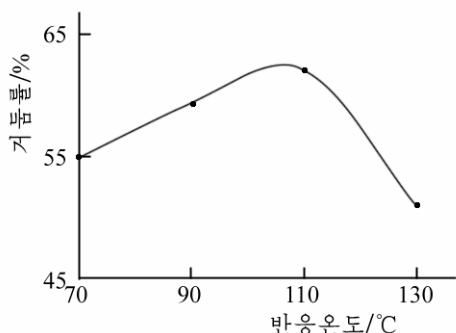


그림 3. 반응온도에 따르는 거담률변화

그림 4에서 보는바와 같이 베라트릴시아니드에 대한 브로모이소프로필의 물질량비가 커짐에 따라 거담률이 커지다가 1.5이상에서 변화가 거의 없다.

브로모이소프로필은 열에 불안정하므로 베라트릴시아니드에 대하여 과잉량 넣어주어야 한다. 그러나 물질량비를 너무 크게 하면 미반응물이 생성물에 들어가 제품의 순도를 떨어뜨릴 수 있으므로 물질량비를 1.5로 하는것이 합리적이다.

반응시간의 영향 반응온도 110°C, 베라트릴시아니드에 대한 브로모이소프로필의 물질량비 1.5, 촉매량(베라트릴시아니드에 대한 나트륨아미드의 물질량비) 1.3일 때 반응시간에 따르는 생성물의 거담률변화는 그림 5와 같다.

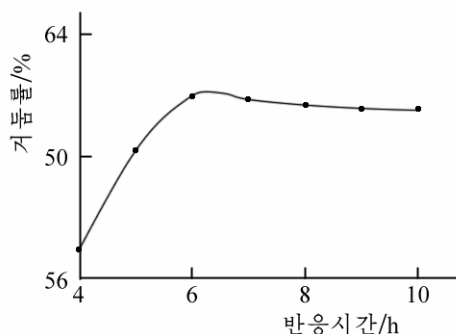


그림 5. 반응시간에 따르는 거담률변화

그림 6에서 보는바와 같이 촉매량 1.3에서 거담률이 최대이다. 이것은 촉매량이 많으

그림 3에서 보는바와 같이 반응온도가 110°C 일 때 거담률이 최대이다. 이것은 반응온도가 너무 높으면 활성수소가 쉽게 분리되어 암모니아형태로 날아나지만 브로모이소프로필도 증발되기때문이다.

물질량비의 영향 반응온도 110°C, 반응시간 6h, 촉매량(베라트릴시아니드에 대한 나트륨아미드의 물질량비) 1.3일 때 베라트릴시아니드에 대한 브로모이소프로필의 물질량비에 따르는 생성물의 거담률변화는 그림 4와 같다.

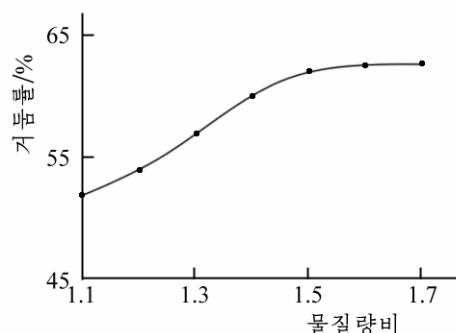


그림 4. 물질량비에 따르는 거담률변화

그림 5에서 보는바와 같이 반응시간이 6h일 때 거담률이 최대이다. 이것은 반응시간이 너무 길면 생성물에서 활성수소가 브로모이소프로필로 치환되어 부반응생성물이 생기므로 생성물의 거담률이 감소되기때문이다.

촉매량의 영향 베라트릴시아니드에 대한 브로모이소프로필의 물질량비 1.5, 반응온도 110°C, 반응시간 6h일 때 촉매량(베라트릴시아니드에 대한 나트륨아미드의 물질량비)에 따르는 생성물의 거담률의 변화는 그림 6과 같다.

면 주반응이 진행된 후에도 계에 촉매가 남아있어 부반응을 일으키기 때문이다.

생성물이 들어있는 계에 증류수를 100mL 정도 넣고 10min 동안 교반한 다음 분액깔때기로 기름상을 분리하고 회전농축, 재결정화하여 얻은 이소프로필베라트릴시아니드는 흰색의 고체이며 녹음점은  $53^{\circ}\text{C}$  ( $51\sim 53^{\circ}\text{C}$  [3])이다.

생성물을 적외선 흡수스펙트럼 분석한 결과 우리가 합성한 물질이 이소프로필베라트릴시아니드라는 것을 확증하였다.

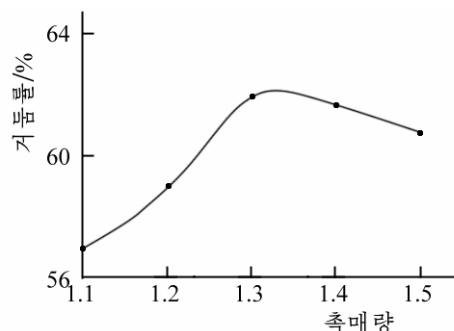


그림 6. 촉매량에 따르는 거듭률 변화

## 맺 는 말

당뇨병치료제인 베라파밀 합성의 역합성 해석을 진행하여 합리적인 합성경로를 선택하고 그에 따라 열쇠중간체인 이소프로필베라트릴시아니드를 합성하였다. 반응온도  $110^{\circ}\text{C}$ , 베라트릴시아니드에 대한 브로모이소프로필의 물질량비 1.5, 반응시간 6h, 촉매량(베라트릴시아니드에 대한 나트륨아미드의 물질량비) 1.3일 때 생성물의 거듭률이 제일 높다.

## 참 고 문 헌

- [1] Anath Shalev; <http://diabetes247.org/2014/11/12/blood-pressure-drug-cure-diabetes>.
- [2] Mary Caffrey; <http://www.ajmc.com/newsroom/data-show-diabetics-using-verapamil-have-lower-glucose-levels>, 2016.
- [3] Guanlan Xu et al.; Diabetes, 61, 4, 845, 2012.

주체105(2016)년 7월 5일 원고접수

## Retro-Synthesis Analysis of Verapamil and Preparation of the Key Intermediate

Han Yong Hyok, Jang Kum Ju

We prepared iso-propylveratrylcyanide as the key intermediate based on the retro-synthesis analysis of verapamil, antidiabetic.

The rational reaction conditions are as follows: the reaction temperature is  $110^{\circ}\text{C}$ , the molar ratio of isopropylbromide and veratrylcyanide is 1.5, the reaction time is 6h, the amount of catalyst(the molar ratio of veratrylcyanide and sodium amide) is 1.3.

Key words: verapamil, iso-propylveratrylcyanide, retro-synthesis