

실리빈모노린산의 합성

리문길, 김명복

위대한 수령 김일성동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《의약품생산을 발전시켜 합성약품의 품종을 높이며 항생제의약품생산을 더욱 증가시켜야 할것입니다.》(《김일성전집》 제39권 430페이지)

실리빈은 오래전부터 만성간염과 알콜성 및 중독성간손상, 지방간 및 초기간경변을 비롯한 간질병치료에 널리 리용되여왔으며 지금까지 개발된 실리빈간보호제들은 대단히 많다.[1, 3]

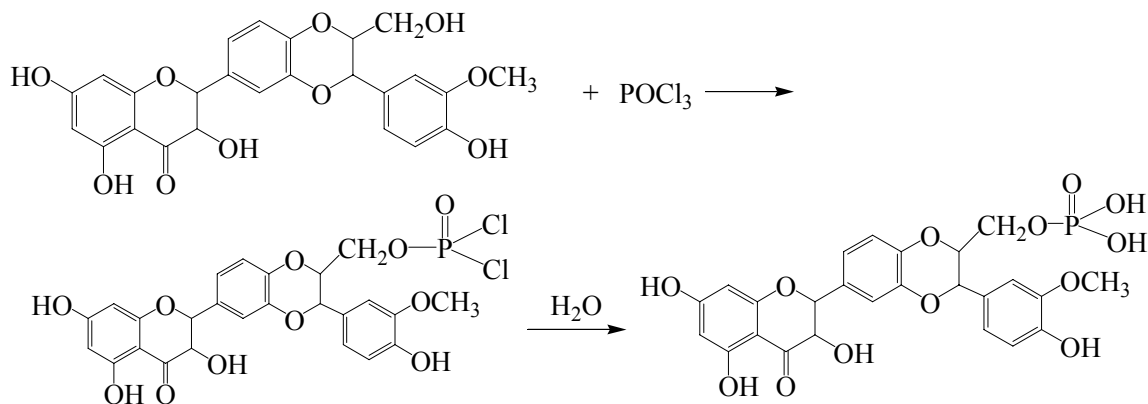
그러나 지난 시기에 개발된 실리빈간보호제들은 물에 대한 용해성이 대단히 낮은 실리빈을 그대로 리용한것으로 하여 의약품의 제조와 림상실천에서 많은 제한성을 받는 결함이 있다. 이로부터 오늘날에 와서는 수용성을 개선한 새로운 실리빈간보호제들을 개발하기 위한 연구[2]가 심화되고있다.

우리는 물에 대한 용해성이 높으면서도 인체내에서 쉽게 분해되여 충분한 약리작용을 나타낼수 있는 실리빈유도체인 실리빈모노린산을 합성하기 위한 연구를 하였다.

실험 방법

시약으로는 실리빈과 옥시염화린(분석순), 5% 수산화나트륨수용액, 18% 염산수용액을, 기구로는 250mL 3구플라스크와 500mL 비커, 자동온도조절자석교반기, 수자식pH미터, 수류뿔프, 푸리에변환적외선분광기(《Nicolet 6700》)를 리용하였다.

실리빈모노린산을 합성하는 반응식은 다음과 같다.



실리빈모노린산은 다음과 같은 방법으로 합성하였다.

먼저 일정한 량의 실리빈과 옥시염화린을 250mL 3구플라스크에 넣고 여기에 질소분배와 련결된 기체유도관을 설치한다. 기체유도관을 리용하여 반응계안에 질소분위기를 보장한 다음 자동온도조절자석교반기를 리용하여 서서히 온도를 올리면서 교반을 진행한다.

반응용액의 색깔이 완전히 검은 밤색으로 변하면 가열을 중지하고 반응용액을 얼음물이 들어있는 500mL 비커에 천천히 쏟아부으면서 교반해준다.

생겨난 고체결정을 흡인려과법으로 분리하고 Cl^- 이 검출되지 않을 때까지 증류수로 세척한 다음 5% NaOH수용액을 방울방울 떨어뜨리면서 용액의 pH를 8정도로 맞추고 흡인려과법으로 려액과 침전물을 분리한다.

분리한 려액에 다시 18% HCl수용액을 방울방울 떨어뜨리면서 pH를 2정도로 맞추고 가라앉은 은백색의 결정을 려과법으로 갈라낸다.

다음으로 얻어낸 크림빛결정을 진공건조시키고 에타놀로 재결정하여 순수한 실리빈모노린산을 얻었다.

모세관을 리용한 녹음점측정과 푸리에변환적외선분광기(《Nicolet 6700》)를 리용한 스펙트르분석법으로 생성물을 확인하였다.

실험결과 및 분석

푸리에변환적외선분광기를 리용하여 얻어낸 생성물의 적외선 흡수스펙트르를 측정한 결과 반응출발물질로 리용한 실리빈에서와 달리 생성물에서는 P-OH결합과 P-O-C결합, P=O결합에 해당하는 흡수봉우리들이 2 700~2 560, 1 050~970, 1 350~1 150 cm^{-1} 대역에서 뚜렷하게 나타났다.

물질량비의 영향 반응온도를 20 $^{\circ}\text{C}$, 반응시간을 10h로 보장한 조건에서 옥시염화린과 실리빈의 물질량비에 따르는 거둢률변화는 그림 1과 같다.

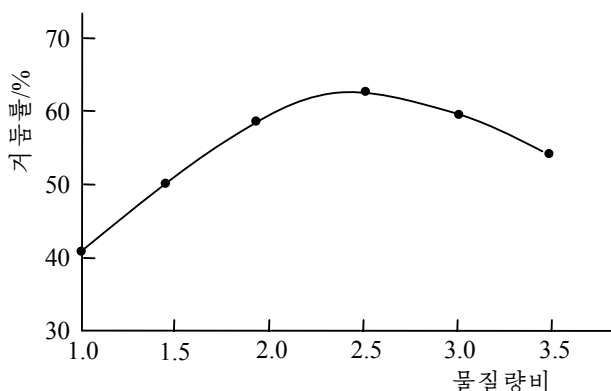


그림 1. 물질량비에 따르는 거둢률변화

그림 1에서 보는바와 같이 물질량비(옥시염화린 : 실리빈)가 2.5일 때 목적생성물의 거둢률이 제일 높았으며 물질량비가 2.5보다 작거나 클 때에는 거둢률이 점차 감소하는 경향성이 나타났다. 물질량비가 2.5보다 낮을 때에는 실리빈과 옥시염화린사이의 반응이 충분히 진행되지 못한 결과 목적생성물의 거둢률이 떨어지게 되며 2.5보다 클 때에는 목적생성물과 함께 부반응생성물인 실리빈디린산이 형성되면서 반응거

둢률이 낮아지게 된다. 이로부터 주어진 반응조건에서 합리적인 물질량비(옥시염화린 : 실리빈)를 2.5로 설정하였다.

반응온도의 영향 물질량비(옥시염화린 : 실리빈) 2.5, 반응시간 10h인 조건에서 반응온도에 따르는 거둢률변화는 표와 같다.

표에서 보는바와 같이 반응온도를 30 $^{\circ}\text{C}$ 로 보장할 때 목적생성물인 실리빈모노린산의 거둢률이 제일 높았으며 반응온도를 30 $^{\circ}\text{C}$ 보다 낮게 보장하거나 30 $^{\circ}\text{C}$ 보다 높게 보장하는 경우에는 거둢률이 점차 낮아지는 경향성

표. 반응온도에 따르는 거둢률변화

반응온도/ $^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50
거둢률/%	51	63	72	65	57

이 나타났다.

반응온도를 지나치게 낮추는 경우 실리빈과 옥시염화린사이의 반응이 잘 일어나지 않으며 반응온도를 30℃이상으로 높일 때에는 형성된 실리빈모노린산분자들사이에서 축합반응이 일어나면서 반응거둠률이 점차 낮아진다. 따라서 실리빈과 옥시염화린으로부터 실리빈모노린산을 합성하기 위한 적합한 반응온도를 30℃로 선정하였다.

반응시간의 영향 물질량비(옥시염화린 : 실리빈)를 2.5, 반응온도를 30℃로 보장한 조건에서 반응시간에 따르는 거둠률변화는 그림 2와 같다.

그림 2에서 보는바와 같이 반응시간이 20h일 때 거둠률이 85%로서 가장 높았으며 그 이상에서는 거의나 변화가 없었다. 이로부터 주어진 반응조건에서 합리적인 반응시간을 20h로 정하였다.

종합적으로 본다면 실리빈모노린산을 합성하기 위한 합리적인 반응조건은 물질량비(옥시염화린 : 실리빈) 2.5, 반응온도 30℃, 반응시간 20h이며 이때 목적생성물의 거둠률은 85%정도였다.

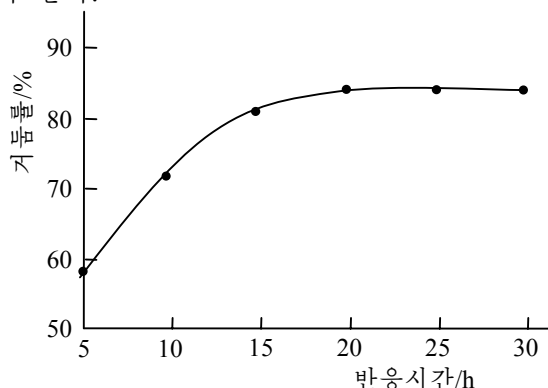


그림 2. 반응시간에 따르는 거둠률변화

맺 는 말

실리빈과 옥시염화린으로부터 실리빈모노린산을 합성하고 거둠률에 미치는 인자들의 영향을 검토하였으며 합리적인 반응조건을 밝혔다.

합리적인 반응조건은 물질량비(옥시염화린 : 실리빈) 2.5, 반응온도 30℃, 반응시간 20h이다.

참 고 문 헌

- [1] Hatice Tugba et al.; The Journal of Supercritical Fluids, 100, 105, 2015.
- [2] Gaetano Serviddio et al.; Free Radical Biology and Medicine, 73, 117, 2014.
- [3] Li Wen Chang et al.; Agricultural and Food Chemistry, 62, 11657, 2014.

주체107(2018)년 4월 5일 원고접수

Synthesis of Silybin Mono-Phosphate

Ri Mun Gil, Kim Myong Bok

The optimum conditions of synthesis of silybin mono-phosphate are the molar ratio(POCl_3 : silybin) 2.5, the reaction temperature 30℃ and the reaction time 20h.

Key words: silybin, phosphate