

## 2-(이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일)초산에틸에스테르합성

김학철, 장영만

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《과학자, 기술자들은 우리 나라 인민경제발전에 절실히 필요한 문제를 자체로 풀기 위한 과학연구사업과 함께 발전된 나라들의 과학기술성 성과를 우리 나라의 구체적현실에 맞게 받아들이기 위한 과학연구사업도 잘하여야 합니다.》(《김정일선집》 증보판 제13권 417페이지)

우리는 세계적인 첨단약물 미노드론산의 합성중간체인 2-(이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일)초산에틸에스테르를 합성하기 위한 연구를 하였다.

미노드론산은 이미 개발된 리체드로나트와 졸레드론산에 비하여 뼈대사활성이 세며 특히 뼈종양억제능력이 매우 우수한것으로 하여 림상학적의의가 크다. 그러나 미노드론산합성의 중간체인 2-(이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일)초산에틸에스테르합성[1-3]에서는 합성방법이 복잡하고 귀금속촉매를 비롯한 값비싼 촉매들과 수입시약들을 리용하는것과 같은 결함이 있다.

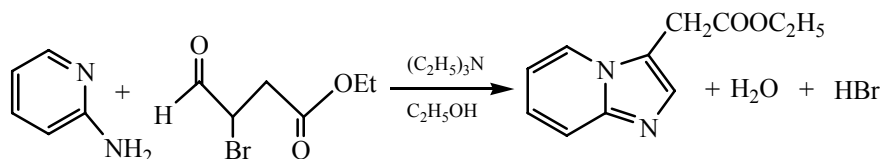
우리는 반응단계를 줄이면서도 2-(이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일)초산에틸에스테르의 거둠률과 순도를 보장할수 있는 합리적인 합성경로를 선택하고 반응거둠률에 미치는 몇가지 인자들의 영향을 평가하였다.

### 실험 방법

시약으로는 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르(99%), 2-아미노피리딘(99%), 트리에틸아민(99%)을 리용하였다.

생성물에 대한 확인은 녹음점과 적외선흡수스펙트럼분석으로 하였다.

합성반응식은 다음과 같다.



교반기, 적하깔때기, 온도계를 설치한 500mL들이 3구플라스크에 해당하는 량의 2-아미노피리딘과 에틸알콜을 넣고 약간 가열하여 충분히 푼 다음 얼음욕에서 온도를 0°C로 보강하였다. 용액을 교반하면서 적하깔때기로 먼저 트리에틸아민을, 다음 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르를 천천히 적하하였다. 다음 온도를 해당한 반응온도까지 서서히 올리고 이 온도에서 일정한 시간동안 반응시켰다. 반응이 끝난 다음 감압조건에서 용매를 증류제거하고 잔류물을 초산에틸로 재결정화하여 생성물인 흰색고체를 얻었다.

## 실험결과 및 해석

반응물의 물질량비와 반응온도의 영향 반응시간은 3h, 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 트리에틸아민의 물질량비는 1.3, 용매량은 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르의 5배일 때 각이한 온도에서 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 2-아미노피리딘의 물질량비에 따르는 생성물의 거둬들변화는 그림 1과 같다.

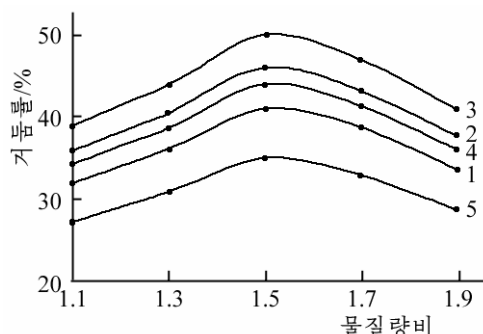


그림 1. 각이한 온도에서 물질량비에 따르는 생성물의 거둬들변화  
1-5는 반응온도가 각각 0, 15, 30, 50, 80°C인 경우

그림 1에서 보는바와 같이 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 2-아미노피리딘의 물질량비가 1.5일 때 생성물의 거둬들이 제일 높으며 그 이상에서는 감소한다.

3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 2-아미노피리딘의 물질량비 1.5이상에서는 2-아미노피리딘의 양이 많아져 부반응생성물이 많이 생기기때문에 거둬들이 낮아진다고 볼수 있다.

또한 반응온도가 높아짐에 따라 생성물의 거둬들이 증가하다가 30°C에서 최대로 되며 그 이상에서는 오히려 감소한다. 이것은 반응이 발열반응이므로 온도를 높이면 역방향으로 반응이 진행되

며 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르가 열에 대하여 매우 불안정한 물질이므로 온도를 높이면 분해되기때문이다. 반면에 온도를 지내 낮추면 반응속도상수의 온도의존성으로부터 반응속도가 매우 느려지므로 거둬들이 낮아지게 된다.

따라서 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 2-아미노피리딘의 가장 합리적인 물질량비는 1.5, 반응온도는 30°C이다.

반응시간과 촉매량의 영향 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 2-아미노피리딘의 물질량비는 1.5, 반응온도는 30°C, 용매량은 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르의 5배일 때 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르에 대한 촉매의 물질량비와 반응시간에 따르는 생성물의 거둬들변화는 그림 2와 같다.

그림 2에서 보는바와 같이 반응시간이 3h일 때 생성물의 거둬들이 제일 높으며 그 이상에서는 변화가 거의 없다. 따라서 합리적인 반응시간은 3h 이라는것을 알수 있다. 또한 촉매의 물질량비가 커짐에 따라 생성물의 거둬들은 높아진다. 촉매의 물질량비가 1.1이상일 때에는 생성물의 거둬들에서 거의 변화가 없다.

트리에틸아민은 약염기로서 반응에는 전혀 참가하지 않고 반응에서 생성되는 HBr과 결합하

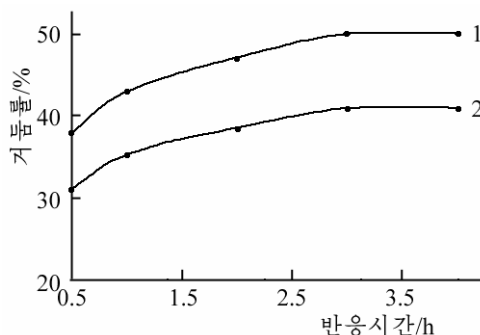


그림 2. 반응시간에 따르는 생성물의 거둬들변화

1, 2는 3-브로모-4-옥소-부탄산에틸에스테르에 대한 촉매의 물질량비가 각각 1.1, 1.0인 경우

여 염을 형성하면서 반응평형을 정반응방향으로 이동시킨다. 즉 트리에틸아민의량은 HBr와 충분히 반응할수 있는 정도이면 충분하다.

따라서 합리적인 반응시간은 3h, 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르에 대한 촉매의 물질량비는 1.1이다.

용매량의 영향 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 2-아미노피리딘의 물질량비는 1.5, 반응온도는 30℃, 반응시간은 3h, 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 촉매의 물질량비가 1.1일 때 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르에 대한 용매의 체적비에 따르는 생성물의 거둬들변화는 그림 3과 같다.

그림 3에서 보는바와 같이 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르에 대한 용매의 체적비가 5일 때 거둬들이 제일 높으며 그 이상에서는 거의 변화가 없다.

에타놀은 용매로서의 역할과 함께 열매로서의 역할도 수행한다.

이 반응은 발열반응으로서 국부적으로 생긴 열에 의하여 반응물의 온도가 올라가면서 거둬들이 낮아질수 있다.

용매의 량이 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르의 5배보다 적으면 용매가 생긴 열을 충분히 흡수하지 못하여 온도가 30℃이상으로 급격히 올라가므로 거둬들이 낮아지게 된다. 따라서 합리적인 용매량은 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르의 5배이다.

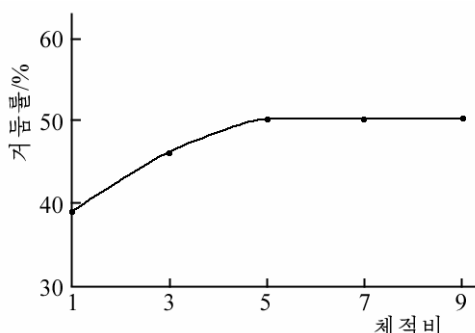


그림 3. 체적비에 따르는 생성물의 거둬들변화

## 맺 는 말

2-아미노피리딘과 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르로부터 2-(이미다조[1, 2-a]피리딘-3-일)초산에틸에스테르를 합성하기 위한 반응의 합리적인 조건은 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 2-아미노피리딘의 물질량비 1.5, 반응온도 30℃, 반응시간 3h, 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르와 트리에틸아민의 물질량비 1.1, 3-브로모-4-옥소부탄산에틸에스테르에 대한 용매의 체적비 5이다.

## 참 고 문 헌

- [1] K. C. Kvein et al.; Bioorganic and Medicinal Chemistry, 19, 1136, 2011.
- [2] 胡军 等; CN 101812062 A, 2010.
- [3] 赴春深 等; Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 30, 6, 439, 2013.

주체105(2016)년 3월 5일 원고접수

## Synthesis of 2-(Imidazo [1, 2-a]Pyridin-3-yl) Acetic Ethyl Ester

*Kim Hak Chol, Jang Yong Man*

The reasonable conditions of the synthesis reaction of 2-(imidazo [1, 2-a] pyridine-3-yl) acetic ethyl ester, an intermediate of synthesis of minodronic acid, from 2-amino pyridine and 3-bromo-4-oxo-butanoic ethyl ester are as follows: the molar ratio of 2-amino pyridine and 3-bromo-4-oxo-butanoic ethyl ester is 1.5, the molar ratio of tri-ethyl amine and 3-bromo-4-oxo-butanoic ethyl ester is 1.1, the reaction temperature is 30°C, the reaction time is 3h, the volume ratio of solvent and 3-bromo-4-oxo-butanoic ethyl ester is 5.

Key words: minodronic acid, 2-amino pyridine, 3-bromo-4-oxo-butanoic ethyl ester