

## 당뇨병 치료제인 미티글리나이드 중간체 Dimethyl 2-(S)-benzylsuccinate의 비대칭 합성법 연구

이강우 · 민지은 · 김학원 \*

경희대학교 응용과학대학 응용화학과  
(접수 2013. 12. 7; 게재확정 2014. 2. 22)

### Asymmetric Synthesis of Dimethyl 2-(S)-Benzylsuccinate, a Key Intermediate of Mitiglinide for Antidiabetes

Kang-woo Lee, Jieun Min, and Hakwon Kim\*

Department of Applied Chemistry, Kyung Hee University, 1732 Deogyong-daero, Giheung-gu,  
Yongin-si, Gyeonggi-do 446-701, Korea. \*E-mail: hwkim@khu.ac.kr  
(Received December 7, 2013; Accepted February 22, 2014)

주제어: 미티글리나이드, 비대칭 수소화 반응, Dimethyl 2-(S)-benzylsuccinate

Key words: Mitiglinide, Asymmetric hydrogenation, Dimethyl 2-(S)-benzylsuccinate

#### 서 론

당뇨병(diabete)은 인슐린 분비 감소 및 저항성 등과 같이 인슐린 분비에 문제가 있거나 이상이 생겨 혈액속의 포도당이 세포로 전달/저장되지 못하고 혈액중에 지나치게 많아져 혈당의 수치가 정상인보다 훨씬 높아지는 심각한 대사성 질환으로 사회적인 큰 관심을 받고 있는 질병이다. 최근 들어 많은 당뇨병 치료제가 개발되었고 현재에도 많은 연구가 이루어지고 있는 실정이다. 특히, 기 개발된 당뇨병 치료제중에서 메글리타이드(Meglitinide) 계열의 미티글리나이드(Mitiglinide, **1**, KAD-1229, calcium bis[(2S)-4-[(3aR,7aS)-octahydro-2H-isoindol-2-yl]-4-oxo-2-benzylbutanoate]dihydrate)(Fig. 1)는 일본 키세이 약품에서 개발하여 2004년에 승인되어 현재 시판 중인 혈당강하제로 동일계열 약물 중 혈당강하 효과가 가장 빠르고 강한 것으로 보고되고 있다.<sup>1,2</sup>

본 연구진은 미티글리나이드의 효율적인 합성법 개발에 관심을 갖고 이를 연구하였다. 기존에 알려진 미티글리나이드의 합성법을 문헌을 통해 조사해보면 합성 시 가장 중요한 것은 키랄 센터를 갖는 중간체의 합성부분인 것으로 알려져 있다. 현재까지 알려진 방법으로는 라세미체로부터 광학 분리 방법을 이용하여 키랄 중간체를 확보하는 방안,<sup>3</sup> 키랄 보조체를 이용한 비대칭 합성법,<sup>4</sup> 그리고 금속 촉매와 키랄 리간드를 사용한 비대칭 수소화 반응<sup>5</sup> 등을 통해 중요 키랄 중간체를 확보하는 방법 등이 있다.

기존에 개발된 키랄 중간체의 합성방법 중에서 가장 보편적으로 사용되는 방법은 Scheme 1과 같은 광학분리법으로 라세미체인 2-benzylsuccinic acid로부터 키랄 아민과 반응시켜 diastereomeric salts를 만든 후 재결정을 통해서 2-(S)-benzylsuccinic acid ((S)-**2**)를 얻는 방법이다.<sup>3</sup> 이 방법은 99.6% 이상의 광학순도를 얻기 위해서는 두 번 이상의 재결정방법으로 정제해야 하고, 항상 발생하는 이성질체 (R)-**2**의 생성으로 20% 미만으로 낮은 수율을 보인다는 문제점을 가지고 있다.

이미 알려진 비대칭 합성법을 이용한 키랄 중간체의 합성법에서는 쉽게 구할 수 없는 Rh촉매와 키랄 리간드를 이용해야만 하고, 반응조건 또한 고온/고압의 조건을 필요로 한다는 점과 비대칭반응만으로는 의약품으로 사용하기에 충분한 광학순도를 보일 수 있는 중간체 합성이

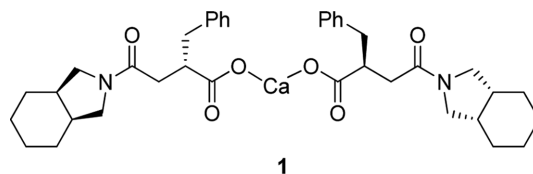
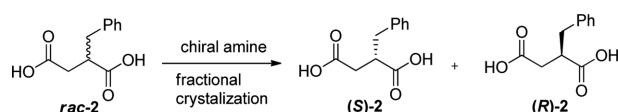


Figure 1. Structure of mitiglinide.



Scheme 1. Optical resolution of rac-2-benzylsuccinic acid.

어려워, 반응 후 추가적인 광학분리과정을 거쳐야 하는 문제점이 있다.<sup>5</sup>

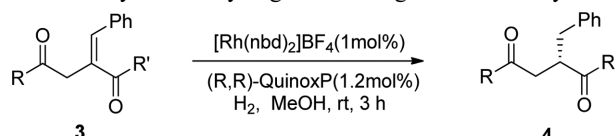
본 논문에서는 쉽게 구할 수 있는 상용화된 촉매 및 키랄 리간드를 이용하여 dimethyl 2-benzylidensuccinate (**3d**)의 비대칭 수소화 반응으로 높은 수율과 입체선택성을 보이는 dimethyl 2-(*S*)-benzylsuccinate ((*S*)-**4d**)의 비대칭 합성법을 개발하고, 이의 가수분해 반응으로 키랄한 미트글리나이드 중간체, (*S*)-**2**를 합성할 수 있는 방법을 제안, 설명하고자 한다.

### 결과 및 고찰

효과적인 미트글리나이드 합성방법을 개발하고자 기존에 잘 알려진 합성법을 조사해 본 결과, 기존에 알려진 비대칭 수소화 반응을 이용한 방법은 반응에 사용된 금속촉매와 키랄 리간드를 쉽게 구할 수 없으며, 의약품원료에 직접 사용하기에는 본 반응의 입체 선택성이 높지 않다는 문제점이 있음을 확인할 수 있었다.<sup>4</sup> 이와 같은 문제점을 해결하고자 본 연구에서는 수행하고자 하는 시스템과 유사한 반응을 시도한 최근 문헌을 발견하고, 이를 적용하고자 하였다. Imamoto와 그의 연구진들은 alkene유도체의 비대칭 수소화 반응을 위해서 매우 효과적인 키랄 리간드, QuinoxP\*를 개발하였는데, 이를 이용한 Rh촉매 하에서의 효과적인 비대칭 수소화 반응을 보고하였다.<sup>6,7</sup> 본 연구진은 금속촉매로 [Rh(nbd)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>를 사용하고 (*R,R*)-QuinoxP\*를 키랄 리간드로 사용하여, 미트글리나이드 합성 시 사용되는 중요한 키랄 중간체인 2-benzylidensuccinic acid 유도체들, **3a**, **3b**, **3c**와 **3d**의 비대칭 수소화 반응을 조사하였다.

반응결과는 Table 1에 요약하였다. 흥미롭게도 카르복실산 형태인 **3a**와 **3b**는 주어진 조건(5 atm H<sub>2</sub>, rt, 3h)에서는 수소화 반응 자체가 진행되지 않음을 알 수 있었다. 이는 카르복실산 작용기의 문제라고 생각하여 카르복실산의 무수물 형태인 succinic anhydride **3c**를 같은 조건에서 수소화 반응을 시도하였으나 진행되지 않았다. 이 반응에 대해 제안된 메커니즘을 보면, 아마도 무수물과 같이 평면 구조일 경우 키랄 리간드가 제대로 작용하지 못해서 수소화 반응이 진행되지 않았을 것으로 추측하였다.<sup>7</sup> 따라서, 카르복실산 작용기도 아니고, 무수물 형태도 아닌 카르복실산 에스터 형태인 dimethyl 2-benzylidensuccinate (**3d**)를 가지고 비대칭 수소화 반응을 시도하였다. 화합물 **3d**는 dimethylsuccinate로부터 aldol축합반응을 거쳐 합성하였다. Table 1의 entry 4-6에 나와 있는 것처럼, 에스터 화합물 **3d**는 주어진 촉매시스템에서 성공적으로 수소화

Table 1. Asymmetric hydrogenation using chiral Rh catalyst



Entry	Substrate	Pressure of H <sub>2</sub> (atm)	Conversion yield <sup>b</sup> (% ee)
1	<b>3a</b> , R, R'=OH	5	0(0)
2	<b>3b</b> , R=Amine <sup>a</sup> , R'=OH	5	0(0)
3	<b>3c</b> , R, R'=-O-(anhydride)	5	0(0)
4	<b>3d</b> , R=R'=OCH <sub>3</sub>	1	0(0)
5	<b>3d</b> , R=R'=OCH <sub>3</sub>	3	66 (99.7)
6	<b>3d</b> , R=R'=OCH <sub>3</sub>	5	98 (99.7)[95 <sup>c</sup> ]

<sup>a</sup>Amine=octahydro-1*H*-isoindole.

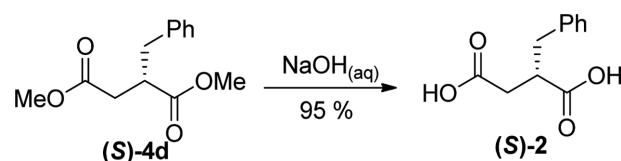
<sup>b</sup>Yields determined by <sup>1</sup>H NMR.

<sup>c</sup>Isolated yield.

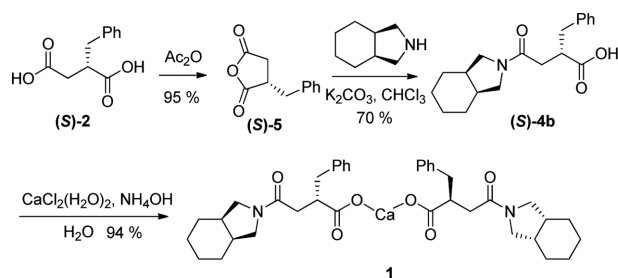
반응이 진행되었다. 수소 압력이 낮은 1기압에서는 반응이 진행되지 않았지만, 3~5기압으로 수소 압력이 증가함에 따라 수소화 반응이 잘 진행됨을 알 수 있었다. 실험결과, 최적의 비대칭 수소화 반응은 상온에서 5기압의 수소 환경에서 3시간 반응시켰을 때 얻어졌으며, 이때 최대 95%의 수율(NMR 수율 98%)을 보였다. 키랄 컬럼이 장착된 HPLC로 광학순도를 측정된 결과, 목적하는 dimethyl (*S*)-2-benzylsuccinate (**4d**)을 99.7%ee로 얻었음을 확인할 수 있었다. 본 연구진은 Table 1의 6번째 조건, MeOH용매에서 1 mol% [Rh(nbd)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>와 1.3 mol% (*R,R*)-QuinoxP\*를 촉매로 사용하고, 5기압의 H<sub>2</sub>와 3시간 반응조건에서 95%의 높은 수율과 99.7%ee의 높은 입체 선택성으로 dimethyl (*S*)-2-benzylsuccinate (**4d**)를 합성하는 방법을 개발하였다.

이렇게 합성된 dimethyl (*S*)-2-benzylsuccinate ((*S*)-**4d**)를 Scheme 2와 같이 염기조건에서 가수분해하여 (*S*)-**2**를 89% (**3d**로부터 2단계) 수율로 얻었고, 이의 구조는 기존에 광학분리법으로 얻은 화합물과 비교하여 확인하였다.

본 연구진이 개발한 비대칭 수소화 반응을 이용한 (*S*)-**2** 합성법은 24시간이 소요되고 낮은 수율을 보이는 기존의 광학분리 방법과<sup>3</sup> 12시간의 시간이 소요되고 낮은 수율(19.8%)을 보이는 기계발된 비대칭 수소화 반응<sup>5</sup> 보다 우수하다고 판단된다. 본 연구진은 diacid 중간체인 (*S*)-**2**를 acetic anhydride와 반응시켜 succinic anhydride 중간체를 95%의 수율로 합성하고, 염기조건하에서 isoindol 유도체와



Scheme 2. Hydrolysis of dimethyl (*S*)-2-benzylsuccinate.



Scheme 3. Synthesis of **1** from **(S)-2**.

반응시켜서 amide 중간체인 mitiglinide base를 70%의 수율로 합성하였다. 마지막으로 Ca 착물을 만들어 mitiglinide (**1**)을 합성하였고(94%), 기 확보된 미트글리나이드 샘플과 비교하여 구조, 물성 등을 확인하였다(Scheme 3).

본 연구진이 개발한 비대칭 수소화 반응 및 가수분해 반응의 과정을 도입한 개선된 미트글리나이드 합성법은 성공적인 합성공정을 제공할 것으로 기대된다.<sup>8</sup>

## 결론

본 연구에서는 당뇨병 치료제로 쓰이는 미트글리나이드의 중요 중간체 dimethyl (*S*)-benzylsuccinate (**(S)-4d**)의 효과적인 비대칭 합성방법을 개발하였다. 특히 쉽게 구할 수 있는 상용화된 촉매 및 키랄 리간드를 사용하였고, 3시간이라는 짧은 시간에 95%의 높은 수율과 99.7%ee의 높은 입체 선택성으로 목적화합물 (**(S)-4d**)를 합성하였다. 연이은 가수분해 반응으로 (*S*)-benzylsuccinic acid (**(S)-2**)를 합성할 수 있었고, 이의 구조를 확인하였다. 또한 광학순도를 확인하기 위한 키랄 컬럼을 이용한 HPLC 분석법을 확립하여, 합성된 화합물의 광학순도를 확인하였다. 또한 이를 이용한 방법으로 효율적인 미트글리나이드의 합성공정을 개발하였다.<sup>8</sup>

## 실험방법

합성한 화합물을 분석하기 위한 NMR spectrometer는 JEOL사의 AL-300(300 MHz for <sup>1</sup>H NMR)을 사용하였고, 광학순도를 측정하고자 키랄 컬럼이 장착된 HPLC (SP930D, Younglin instrument, Korea)를 사용하였고, 25 °C에서 Hexane/IPA = 98:2 혼합용액을 1.0 mL/min로 흘려 보내 분석하였다. 사용된 시약 및 용매는 Sigma-Aldrich사, Acros사, 그리고 Merck사 제품을 사용하였고, 특히 금속촉매인 [Rh(nbd)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (Bis[η-(2,5-norbornadiene)]-rhodium(I)tetrafluoroborate)와 키랄 리간드 (*R,R*)-QinoxP\*는 Sigma-Aldrich사로부터 구입하여 사용하였다.

## 비대칭 수소화 반응을 이용한 (*S*)-Dimethyl 2-benzylsuccinate (**(S)-4d**)의 합성

자체 제작한 고압반응기에 [Rh(nbd)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (1.9 mg, 0.005 mmol) 촉매와 키랄 리간드 (*R,R*)-QinoxP\* (2.0 mg, 0.006 mmol)을 MeOH (1mL)에 녹인다. 그 후에 dimethyl 2-benzylidenesuccinate (**3d**, 0.117 g, 0.50 mmol)을 가한다. 고압반응기에 수소(5 atm)를 가하여 상온에서 3시간 동안 반응시켜준다. 반응종결 여부는 반응 중 일부를 뽑아내어 여과 처리한 후, <sup>1</sup>H NMR로 확인하였다. 반응 종결 후, 압력을 풀고, 생성 혼합물에 섞여있는 금속촉매와 키랄 리간드를 short column silica gel chromatography(ethyl acetate로 씻어 줌)를 이용하여 제거한 후, 진공 하에서 용매를 제거하여 순수한 생성물, dimethyl(*S*)-2-benzylsuccinate (**(S)-4d**) 0.111 g (94%, 99.7%ee)을 얻었다. 광학순도를 조사하고자 chiral column이 장착된 HPLC로 분석하였다. HPLC 분석조건: Column; Chiralcel OD (Dical Chemical Ind., Ltd.), elution; hexane/isopropanol (98/2), 1.0 mL/min; 25 °C; retention times, (*R*)-isomer ca. 15 min, (*S*)-isomer ca. 17 min).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.37 (*dd*, 1H, *J* = 5.0, 16.8 Hz), 2.59–2.76 (*m*, 2H), 2.97–3.15 (*m*, 2H), 3.56 (*s*, 3H), 3.60 (*s*, 3H), 7.10–7.26 (*m*, 5H).

## (*S*)-2-Benzylsuccinic acid (**(S)-2**)의 합성

화합물 (**(S)-4d**) 0.111 g(0.47 mmol)에 NaOH(aq)(0.5 M, 20 mL)를 가하고 90 °C로 가열하여 3시간 환류 교반하였다. 반응 종결 후 1 M HCl을 반응용액의 pH가 2가 될 때까지 첨가하였다. 생성물을 여과하여 거른 후, 진공 건조하여 생성물 (*S*)-2-benzylsuccinic acid (**(S)-2**) 0.930 g (95%)을 얻었다. 이를 기존에 합성된 화합물과 비교하여 구조를 분석하였다.

**Acknowledgments.** This work was supported by a grant from Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology [2012R1A1A2007074].

**Supporting Information.** 화합물 **4d**, (**(S)-2**)의 <sup>1</sup>H NMR spectra, 키랄 HPLC 분석조건 및 chromatogram.

## REFERENCES

- Malaisse, W. J. *Treat Endocrinol* **2003**, 2, 401.
- Landgraf, R. *Drugs Aging* **2000**, 17, 411.
- (a) Yamaguchi, T.; Yanagi, T.; Hokari, H.; Mukaiyama, Y.; Kamijo, T.; Yamamoto, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1518.  
(b) Yamaguchi, T.; Yanagi, T.; Hokari, H.; Mukaiyama, Y.;

- Kamijo, T.; Yamamoto, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 337.
4. Liu, J. C.; Yang, Y. S.; Ji, R. Y. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 1935.
5. Lecouve, J. P.; Fugier, C.; Souvie, J. C. World Patent. WO9901430, 1999; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 110156r.
6. Imamoto, T.; Sugita, T.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934.
7. Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Asakura, K.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183.
8. Kim, H.; Byeon, S.; Oh, S.; Lee, K.; Kwon, H. Kor. Pat. Appl. 10-2012-0070157, **2012**.
-