

## 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온의 합성과 분리분석에 대한 연구

리충일, 박시문

1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온과 그 유도체들은 세포의 활성을 높이고 수명을 늘이며 생체내에서 물질대사를 촉진하고 암전이억제제로 널리 이용되고있다.[1, 2] 또한 면역세포의 증식을 촉진하며 여러가지 악성종양들과 간암, 폐암, 췌장암, 위암, 후두암 등 각종 암들의 치료약제로 쓰인다.[4]

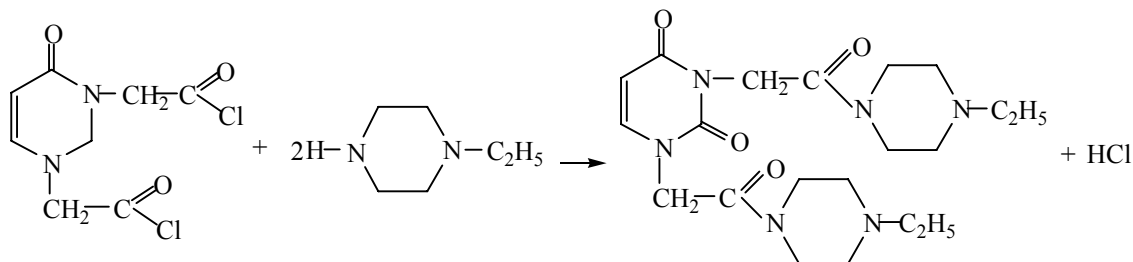
일반적으로 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온은 초산피페라지드법과 디클로로피페라진법으로 합성하고있다.[3]

우리는 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘과 N-에틸피페라진을 직접 반응시켜 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온을 새로운 방법으로 합성하였다.

### 실험 방법

시약으로는 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘(녹음점 383°C), N-에틸피페라진(녹음점 86.5°C), 초산에틸(끓음점 77.15°C,  $d_4^{20}$  0.906 6), 에타놀(끓음점 78.5°C,  $d_4^{20}$  0.790 4), 아세톤(끓음점 56.5°C,  $d_4^{20}$  0.789 8), *i*-프로파놀(끓음점 82.5°C,  $d_4^{20}$  0.785), 디메틸술폭시드(끓음점 189°C,  $d_4^{20}$  1.101 4)를, 장치로는 푸리에변환적외선분광기(《FTIR-8101》)를 이용하였다.

1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온의 합성반응식은 다음과 같다.



온도계, 역류냉각기, 교반기가 설치된 3구플라스크에 30.0g의 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘과 계산된 량의 N-에틸피페라진, 디메틸술폭시드 80.0mL를 넣었다. 반응물을 주어진 반응온도에서 일정한 시간동안 반응시킨 다음 방온도까지 냉각시키고 5°C의 냉동기에 24h동안 방치하였다. 이때 결정이 석출되는데 이것을 분리정제하고 거름물을 결정하였다. 생성물의 거름률은 87.5%이다.

결정으로 얻어진 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온을 찬 증류수 80mL로 3번 세척하고 찬 에타놀 50mL로 다시 세척한 다음 초산에틸 에스테르로 세척하고 아세톤으로 재결정화하였다.

## 실험결과 및 고찰

반응온도의 영향 N-에틸피페라진과 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘의 물질량비 2.0, 반응시간 2.5h일 때 반응온도에 따르는 생성물의 거둢률변화는 그림 1과 같다.

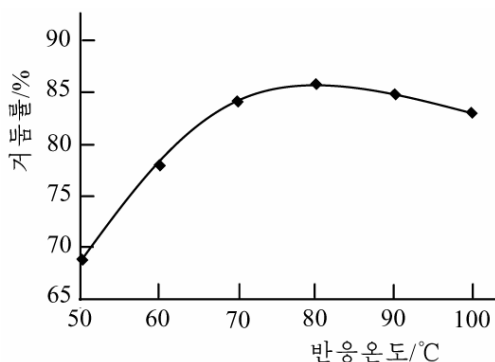


그림 1. 반응온도에 따르는 생성물의 거둢률변화

그림 1에서 보는바와 같이 반응온도가 높아짐에 따라 생성물의 거둢률은 증가하다가 80°C 이상에서는 감소하였다. 이것은 반응온도가 너무 높으면 반응에서 생긴 HCl의 영향으로 생성물의 분해반응과 여러가지 결반응생성물이 형성되는 것과 관련된다고 볼수 있다. 따라서 합리적인 반응온도는 80°C이다.

물질량비의 영향 반응온도 80°C, 반응시간 2.5h일 때 N-에틸피페라진과 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘의 물질량비에 따르는 생성물의 거둢률변화는 그림 2와 같다.

그림 2에서 보는바와 같이 N-에틸피페라진과 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘의 물질량비가 커짐에 따라 생성물의 거둢률은 급격히 증가하다가 2.3이상에서는 거의 변하지 않았다. 따라서 합리적인 N-에틸피페라진과 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘의 물질량비는 2.3이다.

반응시간의 영향 반응온도 80°C, N-에틸피페라진과 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘의 물질량비 2.3일 때 반응시간에 따르는 생성물의 거둢률변화는 그림 3과 같다.

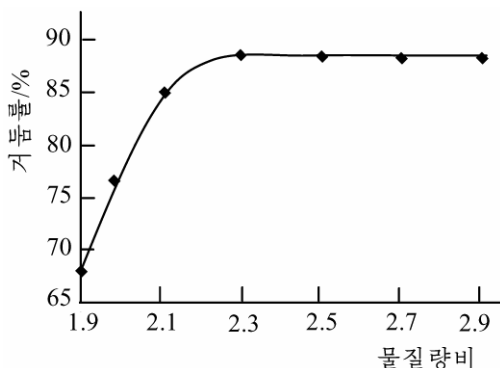


그림 2. 물질량비에 따르는 생성물의 거둢률변화

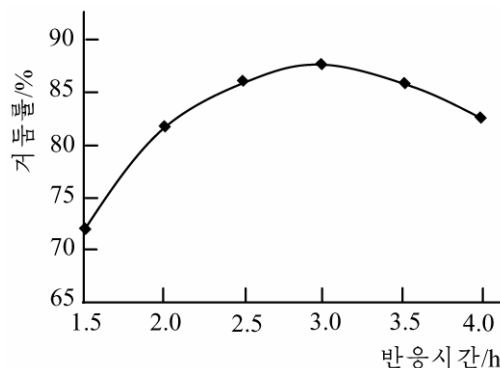


그림 3. 반응시간에 따르는 생성물의 거둢률변화

그림 3에서 보는바와 같이 반응시간이 길어짐에 따라 생성물의 거둢률은 현저히 증가하다가 3h후에는 점차 감소하였다. 이것은 반응시간이 너무 길면 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온의 형성반응속도가 떨어지고 동시에 HCl에 의한 여러가지 결반응생성물이 형성되는것과 관련된다고 볼수 있다. 따라서 합리적인 반응시간은 3h이다.

생성물의 분리 분리정제한 생성물의 녹음점은 345~347°C로서 선행연구결과[3](347°C)와 잘 일치하였다.

생성물에 대한 얇은층크로마토그래프분석에서 얇은층판으로는 30mm×200mm의 《sillufol》을, 전개용매로는 초산에틸에스테르 : 아세톤 : *i*-프로파놀=3 : 1 : 1인 혼합용매를, 현색제로는 I<sub>2</sub>기체를 리용하였다.

생성물의 얇은층크로마토그래프분석결과는 표와 같다.

표. 생성물의 얇은층크로마토그래프분석결과

화합물	R <sub>f</sub>
1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온	0.84
N,N-디클로로카르보닐메틸-2,4-디옥소피리미딘	0.76
N-에틸피페라진	0.71

표에서 보는바와 같이 얇은층크로마토그래프로 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온을 완전히 분리정제할수 있다.

적외선흡수스펙트럼 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온에 대한 적외선흡수스펙트럼분석결과 C=O기능단의 신축진동에 해당하는 흡수띠가 1 738cm<sup>-1</sup>에서, 피리미딘고리에서 C=O기능단의 신축진동에 해당하는 흡수띠가 1 672cm<sup>-1</sup>에서, CH<sub>2</sub>의 C-H기능단의 신축진동에 해당하는 흡수띠가 2 872cm<sup>-1</sup>에서, 피리미딘고리에서 C=C의 신축진동에 해당하는 흡수띠가 1 634cm<sup>-1</sup>에서, C-H기능단의 면외진동에 해당하는 흡수띠가 874cm<sup>-1</sup>에서, 변각진동에 해당하는 흡수띠가 1 028cm<sup>-1</sup>에서 나타났다. 또한 C-N 기능단의 신축진동에 해당하는 흡수띠가 1 328cm<sup>-1</sup>에서, 피페라진고리에서 C-H기능단의 면외진동에 해당하는 흡수띠가 852cm<sup>-1</sup>에서, 변각진동에 해당하는 흡수띠가 1 115cm<sup>-1</sup>에서 나타났다. 적외선흡수스펙트럼분석결과 합성한 생성물이 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온이라는것을 알수 있다.

## 맺 는 말

N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘과 N-에틸피페라진을 반응시켜 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온을 새롭게 합성하였다. 합성조건은 다음과 같다.

반응온도 80°C, N-에틸피페라진과 N,N-디(클로로카르보닐메틸)-2,4-디옥소피리미딘의 물질량비 2.3, 반응시간 3h

이 조건에서 1,3-비스(2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피리미딘-2,4-디온을 87.5%의 거둢률로 얻을수 있다.

## 참 고 문 헌

- [1] B. M. Roviken et al.; J. Tetrahed., **61**, 4, 1135, 2012.
- [2] S. R. Hanmosh et al.; J. Am. Chem. Soc., **6**, 3236, 2015.
- [3] F. Afshin et al.; J. Bio. Chem., **276**, 10, 3462, 2013.
- [4] 张思念 等; 化学学报, **9**, 656, 2016.

주체107(2018)년 4월 5일 원고접수

### **Synthesis, Separation and Analysis of 1,3-Bis(2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-2-Oxoethyl)Pyrimidine-2,4-Dione**

*Ri Chung Il, Pak Si Mun*

1,3-bis(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)pyrimidine-2,4-dione was newly synthesized by reacting N,N-di(chlorocarbonylmethyl)-2,4-dioxypyrimidine and N-ethylpiperazine.

The synthetic conditions are as follows: the reaction temperature is 80°C, the molar ratio of N,N-di(chlorocarbonylmethyl)-2,4-dioxypyrimidine and N-ethylpiperazine is 2.3 and the reaction time is 3h.

Key words: 1,3-bis(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)pyrimidine-2,4-dione, synthesis