

## 2-(2-옥소피롤리딜)초산메틸에스테르의 합성

최영일, 김옥순

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《제약공장과 의료기구공장들을 현대화하고 효능높은 의약품과 첨단의료설비, 기구, 의료용소모품들을 원만히 생산보장하도록 하여야 합니다.》(《조선로동당 제7차대회에서 한 중앙위원회사업총화보고》 단행본 62페이지)

피라세탐(2-(2-옥소피롤리딜)초산아미드)은 일종의 신경계통약물로서 뇌혈관의 긴장도를 낮추고 선택적인 확장작용을 함으로써 뇌의 혈액순환을 개선하고 뇌조직의 대사과정을 좋게 하여 뇌조직세포를 부활시키는 작용을 한다.[2, 3]

2-(2-옥소피롤리딜)초산아미드의 합성방법에는 피롤리돈법, 글리신법, 부탄디산법 등 여러가지가 있는데 여기서 글리신법[4]과 부탄디산법[1]은 공정이 복잡하고 거둢률이 낮은 결함이 있다.

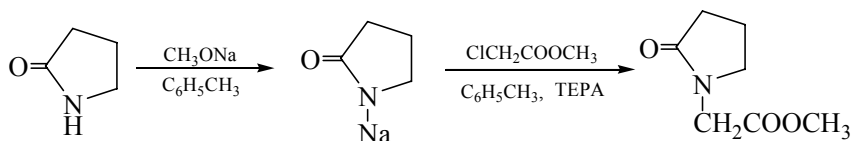
우리는 뇌대사부활제인 피라세탐의 중간체인 2-(2-옥소피롤리딜)초산메틸에스테르를 합성하기 위한 연구를 하였다.

### 실험 방법

시약으로는 피롤리돈-2(화학순), 나트륨메틸라트, 톨루올(화학순), 모노클로로초산메틸에스테르(화학순), 트리에틸페닐암모늄염화물(TEPA)(화학순), 톨루올(화학순)을, 기구로는 500mL 3구플라스크, 전자천평, 교반기, 온도계, 메스실린더, 피펫, 진공뿔프, 푸리에변환적외선분광기(《FTIR-8101》)를 리용하였다.

2-(2-옥소피롤리딜)초산메틸에스테르는 피롤리돈-2와 모노클로로초산메틸에스테르를 나트륨메틸라트와 상간이동촉매 TEPA의 존재하에서 직접 축합시켜 합성하였다.

반응방정식은 다음과 같다.



환류랭각기와 교반기가 달린 3구플라스크에 톨루올 300mL와 피롤리돈-2 42.5g을 넣고 여기에 가열한 메타놀에 푼 나트륨메틸라트를 넣은 다음 교반하면서 온도를 방온도까지 서서히 낮춘다. 여기에 톨루올 100mL를 첨가한 다음 TEPA를 넣고 교반하면서 온도를 10℃이하로 낮추고 모노클로로초산메틸에스테르를 천천히 적하한다. 적하후 온도를 높여 메타놀의 끓음점에서 90min동안 환류하면서 반응시킨다.

반응이 끝난 다음 반응물을 랭각하면서 생긴 소금을 려과하고 무수톨루올로 세척한 다음 려액과 합쳐 증류하여 톨루올을 회수한다. 반응생성물을 진공증류하여 136~138℃/0.9kPa의 류분을 얻는다.

탑크로마토그래프(충전제 봉산을 침지시킨 실리카겔, 전개용매 초산에틸 : 에타놀 : 얼음초산=1 : 1 : 1)로 생성물을 분리정제하였다.

분리한 생성물의 구조를 푸리에변환적외선분광기로 동정하였다.

## 실험결과 및 해석

생성물의 적외선투과스펙트르는 그림 1과 같다.

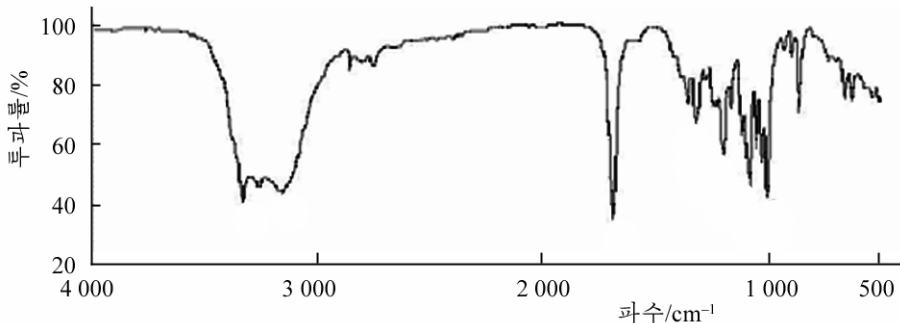


그림 1. 생성물의 적외선투과스펙트르

그림 1에서 보는바와 같이  $3400 \sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ 에서 락탐고리의 C-N-C결합의 신축진동흡수띠가,  $1690 \sim 1650 \text{ cm}^{-1}$ 에서 락탐고리의 N원자와 결합한 에스테르 R-COO-R결합의 신축진동흡수띠가,  $1390 \sim 1300 \text{ cm}^{-1}$ 에서  $-\text{CH}_2-$ 기의 변각진동흡수띠가,  $1168 \sim 1064 \text{ cm}^{-1}$ 에서 C-N결합의 신축진동흡수띠가 나타났다. 결과 합성한 물질이 2-(2-옥소피롤리딜)초산메틸에스테르라는것을 알수 있다.

물질량비의 영향 반응시간 90min, 교반속도  $150 \sim 200 \text{ r/min}$ , 촉매량 2mol%일 때 피롤리돈-2(PD)에 대한 나트리움메틸라트(SM)와 모노클로로초산메틸에스테르(MCAM)의 물질량비에 따르는 생성물의 거둢률변화는 그림 2와 같다.

그림 2에서 보는바와 같이 SM : PD=1 : 1, MCAM : PD=1.2 : 1일 때 즉 PD : SM : MCAM=1 : 1 : 1.2일 때 생성물의 거둢률이 87%로서 최대이며 그 이상에서는 감소하였다. 이것은 물질량비가 증가할수록 생성물의 분해가 동시에 진행되기때문이다.

반응시간의 영향 PD : SM : MCAM=1 : 1 : 1.2, 교반속도  $150 \sim 200 \text{ r/min}$ , 촉매량 2mol%일 때 반응시간에 따르는 생성물의 거둢률변화는 그림 3과 같다.

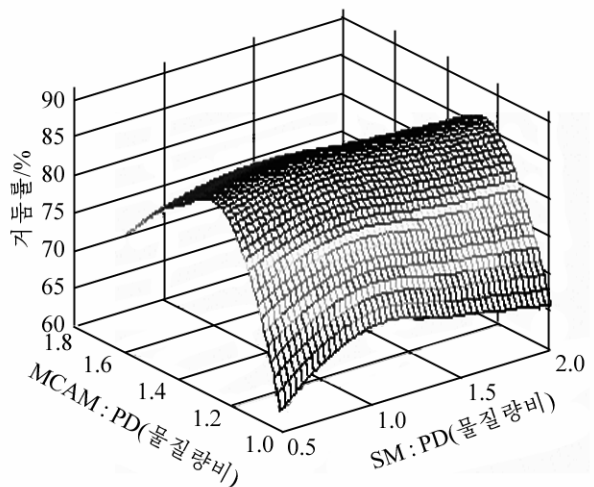


그림 3에서 보는바와 같이 생성물의 거둢률은 반응시간이 90min정도일 때 최대이고 그 이상에서는 거의 변하지 않았다. 따라서 반응시간이 90min정도일 때 반응이 충분히 진행된다는것을 알수 있다.

교반속도의 영향 PD : SM : MCAM=1 : 1 : 1.2, 반응시간 90min, 촉매량 2mol%일 때 교반속도에 따르는 생성물의 거둠률변화는 그림 4와 같다.

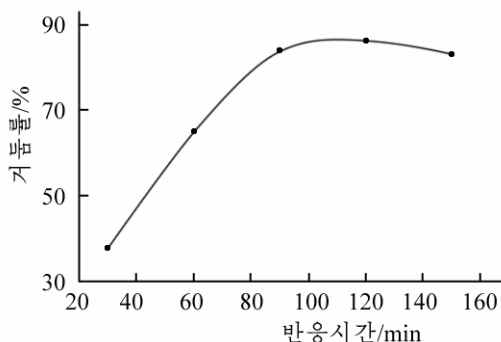


그림 3. 반응시간에 따르는 생성물의 거둠률변화

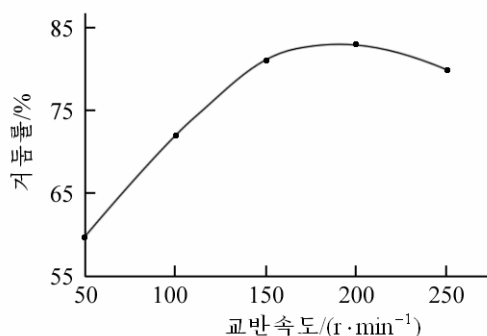


그림 4. 교반속도에 따르는 생성물의 거둠률변화

그림 4에서 보는바와 같이 생성물의 거둠률은 교반속도 150~200r/min일 때 최대이며 그 이상에서는 큰 변화가 없었다.

촉매의 영향 PD : SM : MCAM=1 : 1 : 1.2, 반응시간 90min, 교반속도 150~200r/min일 때 촉매량에 따르는 생성물의 거둠률변화는 그림 5와 같다.

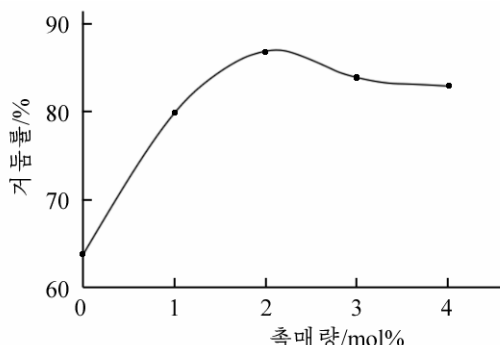


그림 5. 촉매량에 따르는 생성물의 거둠률변화

그림 5에서 보는바와 같이 생성물의 거둠률은 촉매량이 2mol%일 때 최대이며 그 이상에서는 낮아진다. 이것은 촉매량이 증가함에 따라 부반응과 분해생성물들이 생기는것과 관련된다고 볼수 있다.

## 맺 는 말

피롤리돈-2에 의한 2-(2-옥소피롤리딜)초산메틸에스테르의 합리적인 합성조건은 피롤리돈-2와 나트륨메틸라트, 모노클로로초산메틸에스테르의 물질량비 1 : 1 : 1.2, 반응시간 90min, 교반속도 150~200r/min, 촉매량 2mol%이며 이때 거둠률은 87%이상이다.

## 참 고 문 헌

- [1] D. N. Ksenafontov et al.; Journal of Molecular Structure, **984**, 89, 2010.
- [2] 黄蓓 等; 河南化工, **30**, 5, 28, 2013.
- [3] 李永安 等; 应用化工, **30**, 3, 23, 2001.
- [4] 宋振峰 等; 中国医药工业杂志, **44**, 3, 226, 2013.

## Synthesis of 2-(2-Oxopyrrolidyl) Methyl Acetate

*Choe Yong Il, Kim Ok Sun*

We synthesized 2-(2-oxopyrrolidyl) methyl acetate from 2-pyrrolidone.

The reaction conditions are as follows: the molar ratio of 2-pyrrolidone, sodium methylate and methyl monochloroacetate is 1 : 1 : 1.2, the reaction time is 90min, the stirring rate is 150~200r/min and the amount of catalyst is 2mol%.

Key words: 2-pyrrolidone, piracetam