

## 새로운 5-Benzyl-4-cyanomethyl-2-methylpyrimidine 유도체들의 합성

金正煥 · 韓文洙

영남대학교 이과대학 화학과

(1995. 9. 23 접수)

### Synthesis of New 5-Benzyl-4-cyanomethyl-2-methylpyrimidine Derivatives

Jung-Hwan Kim and Mun-Su Han

Department of Chemistry, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea

(Received September 23, 1995)

**요약.** 5-Benzyl-4-cyanomethyl-2-methylpyrimidine의 6번 위치에 chloro, methoxy, ethoxy, phenoxy 및 anilino기가 도입된 새로운 유도체(5)들의 합성은 5-benzyl-4-chloro-2-methylpyrimidine 유도체(3)들과 *tert*-butylcyanoacetate로부터 합성되었으며, 5-benzyl-4-chloro-2-methylpyrimidine의 6번 위치에 chloro, methoxy, ethoxy, isopropoxy, phenoxy 및 anilino기가 도입된 유도체(3)들은 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine(2)로부터 합성되었다.

**ABSTRACT.** The synthesis of new 5-benzyl-4-cyanomethyl-2-methylpyrimidine derivatives (5) containing chloro, methoxy, ethoxy, phenoxy and anilino groups at 6-position on the pyrimidine ring were prepared from 5-benzyl-4-chloro-2-methylpyrimidine derivatives (3) and *tert*-butylcyanoacetate. The derivatives of 5-benzyl-4-chloro-2-methylpyrimidine (3) containing chloro, methoxy, ethoxy, isopropoxy, phenoxy and anilino groups at 6-position on the pyrimidine ring were prepared from 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine (2).

### 서 론

2-Methylpyrimidine의 유도체들이 여러가지 용도로 사용되고 있음을 잘 알려진 사실이나<sup>1,2</sup> 생명에 필수적인 보조효소 thiamin(vitamin B<sub>1</sub>)의 구성 요소인 것은 전혀 다른 형태의 활성도를 가진 것으로 매우 흥미로운 일이다.<sup>3</sup> 따라서 본 연구에서는 2-methylpyrimidine의 4번 위치에 cyanomethyl기와 5번 위치에 benzyl기가 도입된 새로운 화합물을 합성하고자 한다. 즉 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine(2)을 합성한 다음 한 개의 염소원자를 여러 가지 친핵체들(-OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)로 치환시킨 후 다른 한 개의 염소원자를 cyanomethyl기로 치환시킨 새로운 5-benzyl-4-cyanomethyl-2-methylpyrimidine 유도체(5)들의 합성이 가능하다. 도입된 cyanomethyl기는 다양한 유도체들을

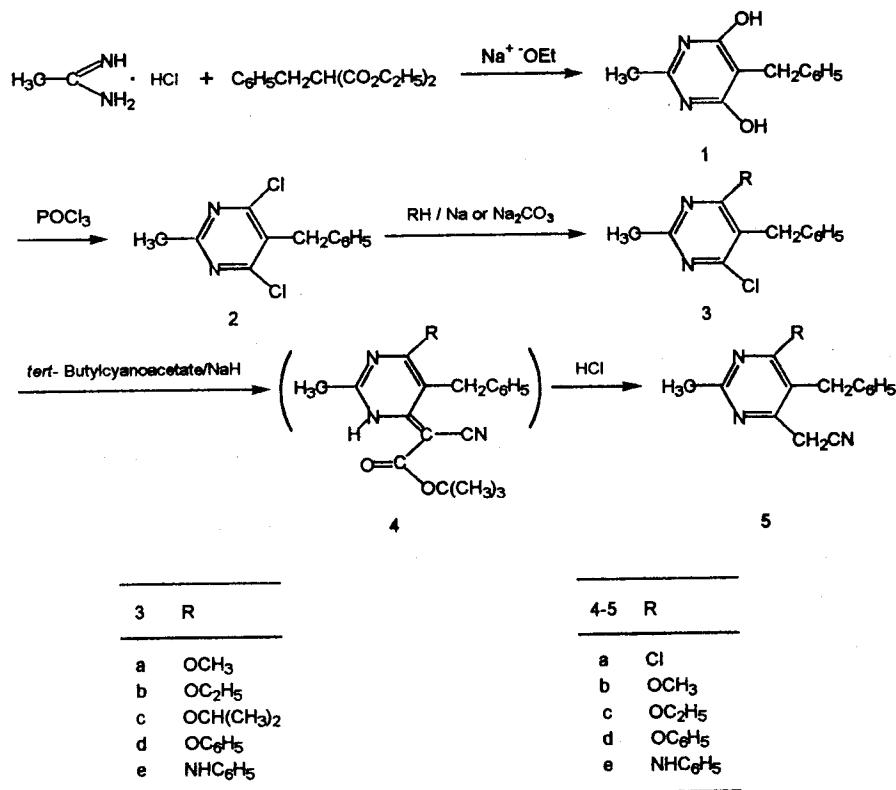
만들 수 있는 cyano기와 산성도가 매우 큰 methylene을 포함하고 있으므로 여러가지 새로운 화합물을 만들 수 있는 유용한 중간체이다.<sup>4,5</sup>

### 결과 및 고찰

5-Benzyl-4-cyanomethyl-2-methylpyrimidine 유도체(5)들의 합성과정을 Scheme 1에 나타내었다.

2-methylpyrimidine의 5번 위치에 benzyl기가 도입된 화합물(1)은 diethyl malonate에 benzyl chloride를 알킬화 반응시킨<sup>6</sup> 후 acetamidine과의 축합 반응으로 합성되었다.<sup>7,8</sup>

화합물(2)는 hydroxypyrimidine의 일반적인 할로겐화 방법<sup>8~12</sup>에 의하여 얻었다. 화합물(2)를 sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide 등과 15~30 °C에서 약 2시간 반응, 탄산나트륨 존



Scheme 1.

Table 1. Conditions in reaction of 2 to 3 and physical data of compounds 3

Product	Reaction temp. (°C)	Reaction time (h)	mp (°C)	Yield (%) <sup>a</sup>	Recryst. solvent
a	10~15	2	46~47	89	CH <sub>3</sub> OH
b	30	2	43~44	91	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
c	30	2	54~55	90	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
d	50	5	49~50	84	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
e	100	24	58~59	94	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH

<sup>a</sup>Isolated yields.

재화에서 폐놀과는 50 °C에서 약 5시간 그리고 아닐린과는 100 °C에서 약 24시간 반응시켜 하나의 친핵체가 치환된 화합물(3)을 얻었다.<sup>8~15</sup> 화합물(3)의 반응 조건들을 Table 1에 나타내었다.

중간체인 화합물(4)은 화합물(3)에 *tert*-butylcyanoacetate를 친핵성 치환반응시켜 얻었으며 Scheme 1에 나타낸 구조와 같이 pyrimidine의 방향족성이 파괴되어 새로운 electron transfer 흡수대가 형성된다. 이때 생성된 electron transfer 흡수대는 UV

스펙트럼에서 강한 bathochromic shift를 나타낸다. 따라서 본 실험에서는 반응 온도를 10~20 °C 씩 상승시키면서 UV 스펙트럼으로 새로운 흡수대의 형성과 흡수대의 변화 및 TLC를 비교하여 반응의 진행정도를 결정하였다.

또 화합물(4)의 *tert*-butyl ester기는 진한 염산에 의하여(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH와 CO<sub>2</sub>로 기수분해되면서 pyrimidine이 방향족 화합물로 변하게 되어 화합물(4)에서 형성된 electron transfer 흡수대가 사라지게됨을

Table 2. Conditions in reaction of 4 to 5 and physical data of compounds 5

Product	Reaction temp. (°C)	Reaction time (h)	mp (°C)	Yield (%) <sup>a</sup>	Recryst. solvent
a	30	1	99~100	66	CH <sub>3</sub> OH
b	10~15	2	105~106	78	CH <sub>3</sub> OH
c	10~15	2	102~103	69	CH <sub>3</sub> OH
d	30	1	125~126	57	CH <sub>3</sub> OH
e	30	1	112~113	63	CH <sub>3</sub> OH

<sup>a</sup>Isolated yields.

UV스펙트럼으로 확인할 수 있었다.<sup>4,5</sup> 치환기가 methoxy와 ethoxy인 경우 반응 온도 30 °C에서는 cyano기가 쉽게 가수분해되어 amide로 전환된 화합물이 생성되었다. 화합물(5)의 반응 조건들을 Table 2에 나타내었다.

### 실험

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Bruker AM-300, Mass 스펙트럼은 Shimadzu GCQP-100을 사용하여 얻었으며 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 9100 그리고 pH 측정은 Orion SA520을 사용하였다.

**5-Benzyl-4,6-dihydroxy-2-methylpyrimidine(1)의 합성.** Na 5.74 g(0.25 mole)을 무수 EtOH 100 mL에 녹인 용액에 diethyl benzylmalonate 26.4 g (0.1 mole)과 acetamidine hydrochloride 10 g(0.1 mole)을 가하고 100 °C에서 4시간 환류시킨 후 에탄올을 제거하였다. 50 °C의 중류수 250 mL를 가하고 2N 염산을 가하여 pH=6으로 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 중류수로 세척 후 건조시켜 연분홍색의 결정을 얻었다. 수득량: 18.8 g(82%).

**5-Benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine(2)의 합성.** POCl<sub>3</sub> 180 g에 N,N-dimethylaniline 18.18 g (0.15 mole)을 가한 후 5-benzyl-4,6-dihydroxy-2-methylpyrimidine 21.6 g(0.1 mole)을 첨가하여 120 °C에서 5시간 동안 환류 반응시켰다. POCl<sub>3</sub>를 제거한 후 반응물을 얼음물 200 mL에 붓고 무수 sodium acetate를 가하여 pH=6으로 맞춘 후 ethyl ether로 추출하여 갈색의 결정을 얻었다. 수득량: 21.5 g(85 %); MS(70 eV): m/z(%)=253(M<sup>+</sup>, 75), 216(28), 181 (100), 147(51), 91(18).

**5-Benzyl-4-chloro-6-methoxy-2-methylpyrimidine(3a)의 합성.** 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine 2.53 g(0.01 mole)을 무수 메탄올 30 mL에 용해시킨 다음 30% sodium methoxide 2.78 g (0.015 mole)을 0 °C에서 적하한 후 10~15 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 찬 중류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산을 가하여 pH=6으로 맞춘 후 생성된 결정을 여과하여 메탄올으로 재결정하였다. 수득량: 2.2 g(89%); mp 46~47 °C; MS(70 eV): m/z(%)=248 (M<sup>+</sup>, 100), 233(59), 157(90), 142(29), 91(22); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16~7.23(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.88(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.54(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**5-Benzyl-4-chloro-6-ethoxy-2-methylpyrimidine(3b)의 합성.** 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine 2.53 g(0.01 mole)을 무수 에탄올 20 mL에 용해시킨 다음 Na 0.34 g(0.015 mole)을 무수 에탄올 10 mL에 녹인 용액을 0 °C에서 적하한 후 30 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 찬 중류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산을 가하여 pH=6으로 맞춘 후 생성된 결정을 여과하여 에탄올으로 재결정하였다. 수득량: 2.4 g(91%); mp 43~44 °C; MS(70 eV): m/z(%)=262(M<sup>+</sup>, 56), 233(100), 171(21), 106(56); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14~7.27(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.41 (q, 2H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.0(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.53(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34(t, 3H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**5-Benzyl-4-chloro-6-isopropoxy-2-methylpyrimidine(3c)의 합성.** 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine 2.53 g(0.01 mole)을 무수 2-프로판올 20 mL에 용해시킨 다음 Na 0.34 g(0.015 mole)을 무수 2-프로판올 15 mL에 녹인 용액을 0 °C에서 적하한 후 30 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 찬 중류수에 반응 혼합물을 붓고 아세트산을 가하여 pH=6으로

맞춘 후 생성된 결정을 여과하고 에탄올으로 재결정하였다. 수득량: 2.5 g(90%); mp 54~55 °C; MS(70 eV): m/z(%)=276(M<sup>+</sup>, 66), 233(100), 218(16), 199(28), 185(24); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12~7.29(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.34~5.42(m, 1H, methine), 3.98(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.52(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27(d, 6H, J=6.2 Hz, isopropoxy).

**5-Benzyl-4-chloro-2-methyl-6-phenoxyprymidine(3d)의 합성.** 페놀 14.5 g(0.15 mole)에 무수 탄산나트륨 2.76 g(0.02 mole)을 용해시킨 후 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine 2.53 g(0.01 mole)을 가하여 50 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 찬 증류수에 반응 혼합물을 부어 생성된 결정을 여과하고 에탄올으로 재결정하였다. 수득량: 2.6 g(84%); mp 49~50 °C; MS(70 eV): m/z(%)=310(M<sup>+</sup>, 48), 233(100), 142(16); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.11~7.42(m, 10H, CH<sub>2</sub>Ph, OPh), 4.12(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.47(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**6-Anilino-5-benzyl-4-chloro-2-methylpyrimidine(3e)의 합성.** 아세톤 5 mL와 증류수 5 mL에 아닐린 1.43 g(0.015 mole)의 혼합 용액에 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine 2.53 g(0.01 mole)을 용해시킨 다음 20% 탄산나트륨 수용액을 가하여 pH=6~7을 유지하면서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 찬 증류수에 부어서 생성된 결정을 여과하고 에탄올으로 재결정하였다. 수득량: 2.9 g(94%); mp 58~59 °C; MS(70 eV): m/z(%)=309(M<sup>+</sup>, 25), 232(83), 218(100), 182(40), 167(32); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 9.23(br, s, 1H, NHPh), 7.14~7.42(m, 10H, CH<sub>2</sub>Ph, NHPh), 3.97(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.5(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**5-Benzyl-6-chloro-4-cyanomethyl-2-methylpyrimidine(5a)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 5-benzyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine 2.53 g(0.01 mole)을 첨가하고 60 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 아세트산 5 mL과 증류수 100 mL의 혼합 용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN 혼합 용액으로 재결정하였다. 재

결정하여 얻어진 고체 3.58 g(0.01 mole)을 진한 염산에 용해시켜 30 °C에서 1시간 동안 교반(CO<sub>2</sub> 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 증류수에 끓고 암모니아수를 가하여 pH=6으로 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 메탄올으로 재결정하였다. 수득량: 1.7 g(66%); mp 99~100 °C; MS(70 eV): m/z(%)=257(M<sup>+</sup>, 49), 222(100), 182(23), 131(41), 91(42); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05~7.31(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.21(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.70(s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 2.72(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**5-Benzyl-6-cyanomethyl-4-methoxy-2-methylpyrimidine(5b)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 5-benzyl-4-chloro-6-methoxy-2-methylpyrimidine 2.48 g(0.01 mole)을 첨가하고 150 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합 용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN 혼합 용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 3.53 g(0.01 mole)을 진한 염산에 용해시켜 10~15 °C에서 2시간 동안 교반(CO<sub>2</sub> 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 증류수에 끓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 메탄올으로 재결정하였다. 수득량: 1.98 g(78%); mp 105~106 °C; MS(70 eV): m/z(%)=253(M<sup>+</sup>, 68), 238(100), 213(17), 162(48); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.03~7.51(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.98(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.68(s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 2.55(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**5-Benzyl-6-cyanomethyl-4-ethoxy-2-methylpyrimidine(5c)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL를 가하여 혼탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 5-benzyl-4-chloro-6-ethoxy-2-methylpyrimidine 2.62 g(0.01 mole)을 첨가하고 120 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합 용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN 혼합 용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 3.67 g(0.01 mole)을 진한 염산에 용해

시켜 10~15 °C에서 2시간 동안 교반(CO<sub>2</sub> 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 메탄올으로 재결정하였다. 수득량: 1.84 g(69%); mp 102~103 °C; MS(70 eV): m/z (%)=267(M<sup>+</sup>, 53), 252(36), 238(100), 198(21), 162(42); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.13~7.26(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.43(q, 2H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.98(s, 3H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.64(s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 2.55(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35(t, 6H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**5-Benzyl-4-cyanomethyl-2-methyl-6-phenoxyypyrimidine(5d)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL를 가하여 혼탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 5-benzyl-4-chloro-2-methyl-6-phenoxyypyrimidine 3.1 g(0.01 mole)을 첨가하고 170 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 아세트산 5 mL와 중류수 100 mL의 혼합용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN 혼합 용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 4.15 g(0.01 mole)을 진한 염산에 용해시켜 30 °C에서 1시간 동안 교반(CO<sub>2</sub> 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 메탄올으로 재결정하였다. 수득량: 1.8 g(57%); mp 125~126 °C; MS(70 eV): m/z (%)=315(M<sup>+</sup>, 39), 275(66), 238(100); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.08~7.41(m, 10H, CH<sub>2</sub>Ph, OPh), 4.03(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.70(s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 2.26(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Anilino-5-benzyl-6-cyanomethyl-2-methylpyrimidine(5e)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL를 가하여 혼탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 6-anilino-5-benzyl-4-chloro-2-methylpyrimidine 3.1 g(0.01 mole)을 첨가하고 170 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 아세트산 5 mL와 중류수 100 mL의 혼합 용액에 반응 혼합물을 부어서 생성된 결정을 여과하고 H<sub>2</sub>O-

CH<sub>3</sub>CN 혼합 용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 고체 4.14 g(0.01 mole)을 진한 염산에 용해시켜 30 °C에서 1시간 동안 교반(CO<sub>2</sub> 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 암모니아수를 가하여 pH=6을 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 메탄올으로 재결정하였다. 수득량: 1.98 g(63%); mp 112~113 °C; MS(70 eV): m/z (%)=314(M<sup>+</sup>, 100), 288(22), 274(39), 91(24); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30(br, s, 1H, NHPh), 7.03~7.51(m, 10H, CH<sub>2</sub>Ph, NHPh), 4.20(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.79(s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 2.50(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### 인 용 문 헌

- Brand, E.; Weiz, L.; Moehring, M. **1968**, Brit. pat. 1,122,459.
- Bagli, J. F. **1985**, Eur. pat. 130,735.
- Hart, H. *Organic Chemistry*; Houghton Mifflin Company: Boston, U. S. A., 1991; p 375.
- Borrer, A. L.; Haeberer, A. F. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 243.
- Kim, J. H.; Seo, J. H. *J. Korean Chem.* **1990**, 34, 637.
- Marvel, C. S. *Org. Synth. Coll. Vol. III* **1955**, 705.
- Langerman, M. J.; Banks, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3011.
- Sprague, J. M.; Kissinger, L. W.; Lincoln, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3028.
- Hendry, J. A.; Homer, R. F. *J. Chem. Soc.* **1952**, 328.
- Hull, R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2214.
- Braker, W.; Pribyl, E. J.; Sheehan, J. T.; Spitzmiller, E. R.; Lott, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 3072.
- Henze, H. R.; Winthrop, S. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2230.
- Caton, M. P. L.; Grant, M. S.; Pain, D. L.; Slack. *R. J. Chem. Soc.* **1965**, 5467.
- Rose, F. L.; Tuey, G. A. P. *J. Chem. Soc.* **1946**, 81.
- Ghosh, D.; Mukherjee, M. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1237.