

새로운 2-Amino-4-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine 유도체들의 합성

金正煥* · 韓文洙 · 金恩周

영남대학교 이과대학 화학과

(1995. 5. 20 접수)

Synthesis of New 2-Amino-4-methylcyano-5-methyl-sulfonylpyrimidine Derivatives

Jung-Hwan Kim*, Mun-Su Han, and Un-Ju Kim

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

(Received May 20, 1995)

요약. Pyrimidine의 6번 위치에 chloro, methoxy, ethoxy, phenoxy, amino, 및 anilino기가 도입된 2-amino-4-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine 유도체 **6**들은 2-amino-4-chloro-5-methylsulfonylpyrimidine 유도체 **4**들과 tert-butylycianoacetate로부터 합성되었으며 pyrimidine의 6번 위치에 methoxy, ethoxy, isopropoxy, phenoxy, amino 및 anilino기가 도입된 2-amino-4-chloro-5-methylsulfonylpyrimidine 유도체 **4**들은 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine **3**으로부터 합성되었다.

ABSTRACT. The derivatives of 2-amino-4-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine **6** containing chloro, methoxy, ethoxy, phenoxy, amino and anilino groups at 6-position on the pyrimidine ring were prepared from 2-amino-4-chloro-5-methylsulfonylpyrimidine derivatives **4** and tert-butylycianoacetate. The derivatives of 2-amino-4-chloro-5-methylsulfonylpyrimidine **4** containing methoxy, ethoxy, isopropoxy, phenoxy, amino and anilino groups at 6-position on the pyrimidine ring were prepared from 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine **3**.

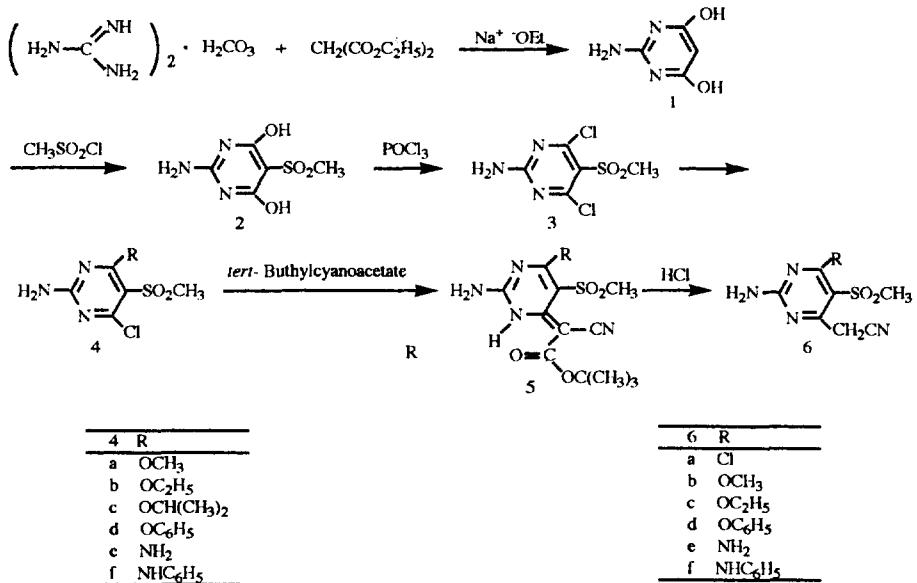
서 론

수많은 pyrimidine 유도체들이 오래 전부터 정밀화학분야에서 널리 사용되고 있으나 최근에는 pyrimidine의 5번 위치에 methylsulfonyl기가 도입된 새로운 5-methylsulfonylpyrimidine 유도체들이 합성되어 농약이나 염료중간체로 사용될 수 있다는 보고가 있었다.¹ 특히 새로운 methylsulfonyl기가 도입된 화합물들은 물에 대한 용해도 증가로 그 이용도가 더욱 다양화될 수 있다고 생각된다. 따라서 본 연구에서는 5-methylsulfonylpyrimidine에 methylcyano기가 도입된 새로운 화합물을 합성하였다. 즉 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine **3**을 합성한 다음 한 개의 염소원자를 여러 가지 친핵체들(-OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂,

-OC₆H₅, -NH₂, -NHC₆H₅)로 치환시킨 후 다른 한 개의 염소원자를 methylcyano기로 치환시킨 새로운 2-amino-4-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine **6** 유도체들을 합성하였다. 도입된 methylcyano기는 다양한 유도체들을 만들 수 있는 cyano기와 산성도가 매우 큰 methylene을 포함하고 있으므로 여러 가지 새로운 화합물들을 만들 수 있는 중간체로 이용가치가 있다고 본다. 합성된 물질들은 녹는점 측정 및 구조분석에 필요한 여러 가지 스펙트럼으로 구조확인을 실시하였다.

결과 및 고찰

2-amino-4-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine 유도체 **6**들의 합성과정을 Scheme 1에 나타



Scheme 1.

Table 1. Reaction conditions and physical data of compounds 4

Product	Reaction temp. (°C)	Reaction time (h)	mp (°C)	Yield (%) ^a	Recryst. solvent
a	0	5	216~217	86	CH ₃ OH
b	0	5	209~210	82	C ₂ H ₅ OH
c	10	5	134~135	65	C ₂ H ₅ OH
d	0	3	199~200	85	C ₂ H ₅ OH
e	60	6	259~261	76	C ₂ H ₅ OH
f	20	12	135~136	92	C ₂ H ₅ OH

^aYields of isolated product(s).

내었다.

Pyrimidine^{2~5}은 일반적인 방법으로 쉽게 합성할 수 있으나 화합물 2의 합성¹에서는 pyrimidine의 5번 위치에 methylsulfonyl기를 도입하는 경우 pH의존 반응으로 pH=12를 정확하게 유지하면서 낮은 온도 (5~10 °C)로 반응을 시켜야만 원하는 물질을 얻을 수 있었으며 염소화반응에서도 HCl 가스의 발생이 정지될 때까지를 반응시간으로 정하고 있으나 일반적인 염소화반응 시간인 3~4시간보다 차이가 크므로 여러번의 실험을 실시해 본 결과 10시간 이상 반응시켜야만 80% 정도의 반응 수율을 얻을 수 있었다. 화합물 4의 합성에서는 4,6-dichloropyrimidine 유도체들의 합성방법^{2~9}을 응용하였으나, sodium methoxide와 sodium ethoxide 등의 강한 친핵체와의 반응에서는 실온의 반응조건에서도 두 개

의 염소원자가 모두 치환된 생성물을 얻었다. 따라서 pyrimidine의 5번 위치에 methylsulfonyl기가 도입됨으로써 Tetrachloropyrimidine과 비슷한 반응성을 가진 물질임을 알 수 있었으며 그 반응조건들은 Table 1에 나타내었다.

화합물 5의 합성^{10,11}은 TLC 및 UV스펙트럼으로 반응조건들을 찾을 수 있었다. 즉 tert-butylcyanoacetate가 화합물 4와 친핵성치환반응이 일어날 경우 화합물 5의 구조에서 알 수 있는 바와 같이 pyrimidine의 방향족성이 파괴되어 새로운 electron transfer 흡수대가 형성되므로 강한 bathochromic shift가 일어남을 UV 스펙트럼으로 쉽게 확인할 수 있다. 따라서 본 실험에서는 반응온도를 10~20 °C씩 상승시키면서 UV 스펙트럼으로 새로운 흡수대의 형성과 흡수대의 변화 및 TLC를 비교하여 반응온도와

Table 2. Reaction conditions and physical data of compounds 6

Product	Reaction temp. (°C)	Reaction time (h)	mp (°C)	Yield (%) ^a	Recryst. solvent
a	30	1	269~271	75	H ₂ O-DMF
b	30	1	225~226	65	H ₂ O-DMF
c	30	1	190~192	66	H ₂ O-DMF
d	40	1	235~237	76	H ₂ O-DMF
e	40	1	282~284	69	H ₂ O-DMF
f	40	1	125~127	78	H ₂ O-DMF

^aYields of isolated product(s).

반응시간을 결정하였다.

또 화합물 5를 친한 염산으로 가수분해반응시키면 C(CH₃)₃와 CO₂가 이탈되면서 pyrimidine이 방향족 화합물로 변하므로 화합물 5에서 형성된 electron transfer 흡수대는 사라지게 되므로 UV스펙트럼으로 화합물 6의 반응온도와 반응시간을 결정할 수 있었다. 그러나 고온이나 장시간 반응일 경우 cyano기가 쉽게 amide로의 반응이 진행된다는 것을 알 수 있었다. 화합물 6의 반응조건들을 Table 2에 나타내었다.

실험

¹H NMR 스펙트럼은 Bruker AM-300, Mass 스펙트럼은 Shimadzu GCQP-100을 사용하였으며 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 9100, 그리고 pH 측정은 Orion SA520을 사용하였다.

2-Amino-4,6-dihydroxypyrimidine(1)의 합성. Na 9.2 g(0.4 mole)을 무수 EtOH 160 mL에 녹인 용액에 diethyl malonate 32.03 g(0.2 mole)과 guanine carbonate 18.02 g(0.1 mole)을 가하고 100 °C에서 5시간 환류반응시킨 후 EtOH을 제거하고 50 °C의 증류수 400 mL를 가하여 용액화한 다음 2N-HCl 수용액으로 pH=6으로 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 증류수로 세척 후 건조시켜 흰색의 결정을 얻었다. 수득량: 23.60 g(93%).

2-Amino-4,6-dihydroxy-5-methylsulfonylpyrimidine(2)의 합성. 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidine 12.7 g(0.1 mole)에 증류수 130 mL를 가하여 1시간 동안 교반시켜 혼탁액을 만든 다음 30% NaOH 수용액을 가하여 pH=11.5~12로 맞춘 후 온도를 5~10 °C로 유지하면서 98% methanesulfonylchlor-

ide 17.2 g(0.15 mole)을 서서히 적하시킨다. 0 °C에서 3시간 동안 교반 후 여과하여 증류수로 세척한 다음 건조시켜 흰색의 결정을 얻었다. 수득량: 18.45 g(90%).

2-Amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine(3)의 합성. POCl₃ 180 g에 N,N-dimethylaniline 18.2 g(0.15 mole)을 가한 후 2-amino-4,6-dihydroxy-5-methylsulfonylpyrimidine 20.5 g(0.1 mole)을 첨가하여 130 °C에서 12시간 동안 환류반응시킨다. 침입하에서 POCl₃를 제거한 후 반응물을 얼음물 150 mL에 붓고 무수 sodium acetate로 pH=4.0~4.5로 맞추어 방치하면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과 후 건조시켜 연갈색의 결정을 얻었다.

수득량: 19.3 g(80%); C₆H₅Cl₂N₃O₂S, MS(70 eV): m/z(%)=241(M⁺, 56), 226(100), 178(82).

2-Amino-4-chloro-6-methoxy-5-methylsulfonylpyrimidine(4a)의 합성. 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.42 g(0.01 mole)을 무수 MeOH 30 mL에 용해시킨 다음 30% sodium methoxide 2.7 g(0.015 mole)를 -15 °C 이하에서 적하한 후 0 °C에서 5시간 반응시킨다. 찬 증류수에 반응혼합물을 붓고 아세트산으로 pH=6으로 맞춘 후 생성된 흰색의 결정을 여과하여 MeOH로 재결정하였다. 수득량: 2.04 g(86%); mp 216~217 °C; C₆H₈Cl-N₃O₃S, MS(70 eV): m/z(%)=237(M⁺, 62), 222(100), 174(71), 143(28); ¹H NMR(CDCl₃): δ=5.87(br, 2H, NH₂), 3.85(s, 3H, OCH₃), 3.20(s, 3H, SO₂CH₃).

2-Amino-4-chloro-6-ethoxy-5-methylsulfonylpyrimidine(4b)의 합성. 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.42 g(0.01 mole)을 무수 EtOH 20 mL에 용해시킨 다음 Na 0.34 g(0.015 mole)을 무수 EtOH 10 mL에 녹인 용액을 -15 °C 이하

에서 적하한 후 0 °C에서 5시간 반응시킨다. 찬 증류수에 반응혼합물을 븋고 아세트산으로 pH=6으로 맞춘 후 생성된 환색의 결정을 여과하고 EtOH로 재결정하였다. 수득량: 2.06 g(82%); mp 209~210 °C; C₇H₁₀CIN₃O₃S, MS(70 eV): m/z(%)= 251(M⁺, 56), 236(26), 223(21), 208(89), 192(100), 172(44), 143(79); ¹H NMR(CDCl₃): δ=5.52(br, 2H, NH₂), 4.47~4.54(q, 2H, J=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.26(s, 3H, SO₂CH₃), 1.42~1.47(t, 3H, J=7.1 Hz, OCH₂CH₃).

2-Amino-4-chloro-6-isopropoxy-5-methylsulfonylpyrimidine(4c)의 합성. 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.42 g(0.01 mole)을 무수(CH₃)₂CHOH 20 mL에 용해시킨 다음 Na 0.34 g(0.015 mole)을 무수(CH₃)₂CHOH 15 mL에 녹인 용액을 -15 °C 이하의 온도에서 적하한 후 10 °C에서 5시간 반응시킨다. 찬 증류수에 반응혼합물을 븋고 아세트산으로 pH=6으로 맞춘 후 생성된 연갈색의 결정을 여과하고 EtOH로 재결정하였다. 수득량: 1.72 g(65%); mp 134~135 °C; C₈H₁₂CIN₃O₃S, MS(70 eV): m/z(%)= 265(M⁺, 20), 223(76), 208(100); ¹H NMR(CDCl₃): δ=5.32~5.40(m, 1H, isopropoxy), 5.12(br, 2H, NH₂), 3.15(s, 3H, SO₂CH₃), 1.31~1.33(d, 6H, J=6.2 Hz, isopropoxy).

2-Amino-4-chloro-5-methylsulfonyl-6-phenoxy-pyrimidine(4d)의 합성. Phenol 11.28 g(0.12 mole)에 30% sodium methoxide 2.7 g(0.015 mole)을 가한 후 -15 °C 이하에서 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.42 g(0.01 mole)을 첨가한다. 0 °C에서 3시간 반응시킨 후 찬 증류수에 반응혼합물을 부어서 생성된 연분홍색의 결정을 여과하고 EtOH로 재결정하였다. 수득량: 2.54 g(85%); mp 199~200 °C; C₁₁H₁₀CIN₃O₃S, MS(70 eV): m/z(%)= 299(M⁺, 35), 220(100), 185(42); ¹H NMR(CDCl₃): δ=7.12~7.40(m, 5H, OPh), 5.56(br, 2H, NH₂), 3.35(s, 3H, SO₂CH₃).

2,4-Diamino-6-chloro-5-methylsulfonylpyrimidine(4e)의 합성. 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.42 g(0.01 mole)에 monoglyme 120 mL을 가하여 혼탁액을 만든 다음 25% NH₄OH 20 mL를 30분간 적하한다. 60 °C에서 6시간 반응시킨 후 실온에서 여과하여 갈색의 결정을 얻었으며

EtOH로 재결정하였다. 수득량: 16.9 g(76%); mp 259~261 °C; C₅H₇CIN₄O₂S, MS(70 eV): m/z(%)= 222(M⁺, 100), 207(91), 159(30); ¹H NMR(CDCl₃): δ=6.90(br, 2H, NH₂), 6.65(br, 2H, NH₂), 3.17(s, 3H, SO₂CH₃).

2-Amino-6-anilino-4-chloro-5-methylsulfonylpyrimidine(4f)의 합성. Acetone 5 mL와 증류수 5 mL에 aniline 1.39 g(0.012 mole)을 가한 혼합용액에 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.42 g(0.01 mole)을 용해시킨 다음 20% Na₂CO₃ 수용액으로 pH=6~7을 유지하면서 20 °C에서 12시간 교반시킨다. 반응혼합물을 찬 증류수에 부어서 생성된 연갈색의 결정을 여과하고 EtOH로 재결정하였다. 수득량: 2.74 g(92%); mp 135~136 °C; C₁₁H₁₁CIN₄O₂S, MS(70 eV): m/z(%)= 298(M⁺, 100), 219(45), 184(53); ¹H NMR(CDCl₃): δ=10.09(s, 1H, NHPh), 7.15~7.49(m, 5H, NHPh), 5.43(br, 2H, NH₂), 3.37(s, 3H, SO₂CH₃).

2-Amino-4-chloro-6-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine(6a)의 합성. NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -20 °C에서 tert-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4,6-dichloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.41 g(0.01 mole)을 첨가하고 50 °C에서 3시간 반응시킨다. 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응혼합물을 부어서 생성된 황색의 결정을 여과하고 H₂O-CH₃CN 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 황색의 고체 3.46 g(0.01 mole)을 진한 HCl 용액에 용해시켜 30 °C에서 1시간 동안 교반(CO₂ 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지) 시킨 다음 찬 증류수에 븋고 NH₄OH로 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 H₂O-DMF 혼합용액으로 재결정하여 무색의 결정을 얻었다. 수득량: 1.85 g(75%); mp 269~271 °C; C₇H₇CIN₄O₂S, MS(70 eV): m/z(%)= 246(M⁺, 66), 231(15), 206(42), 185(100); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ=7.30(br, 2H, NH₂), 4.37(s, 2H, CH₂CN), 3.31(s, 3H, SO₂CH₃).

2-Amino-4-methoxy-6-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine(6b)의 합성. NaH 0.72 g(0.03

mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -20°C 에서 tert-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4-chloro-6-methoxy-5-methylsulfonylpyrimidine 2.37 g(0.01 mole)을 첨가하고 90°C 에서 3시간 반응시킨다. 아세트산 5 mL와 중류수 100 mL의 혼합용액에 반응혼합물을 부어서 생성된 황색의 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 황색의 고체 3.42 g (0.01 mole)을 진한 HCl 용액에 용해시켜 30°C 에서 1시간 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 NH_4OH 로 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하여 무색의 결정을 얻었다. 수득량: 1.58 g(65%); mp 225~226 $^{\circ}\text{C}$; $\text{C}_{8}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, MS(70 eV): m/z(%)=242(M^+ , 100), 227(39), 202(33), 179(22); ^1H NMR(DMSO-d₆): δ = 6.60(br, 2H, NH₂), 4.28(s, 2H, CH₂CN), 4.04(s, 3H, OCH₃), 3.19(s, 3H, SO₂CH₃).

2-Amino-4-ethoxy-6-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine(6c)의 합성. NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -20°C 에서 tert-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4-chloro-6-ethoxy-5-methylsulfonylpyrimidine 2.51 g(0.01 mole)을 첨가하고 100°C 에서 3시간 반응시킨다. 아세트산 5 mL와 중류수 100 mL의 혼합용액에 반응혼합물을 부어서 생성된 황색의 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 황색의 고체 3.56 g (0.01 mole)을 진한 HCl 용액에 용해시켜 30°C 에서 1시간 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 NH_4OH 로 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하여 무색의 결정을 얻었다. 수득량: 1.69 g(66%); mp 190~192 $^{\circ}\text{C}$; $\text{C}_{9}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, MS(70 eV): m/z(%)=256(M^+ , 100), 241(20), 228(49), 213(51); ^1H NMR(DMSO-d₆): δ = 6.68(br, 2H, NH₂), 4.47~4.55(q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$, OCH₂CH₃), 4.27(s, 2H, CH₂CN), 3.20(s, 3H, SO₂CH₃), 1.40~1.44(t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, OCH₂CH₃).

2-Amino-4-methylcyano-5-methylsulfonyl-6-phenoxypyrimidine(6d)의 합성. NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -20°C 에서 tert-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4-chloro-6-phenoxy-5-methylsulfonylpyrimidine 2.99 g(0.01 mole)을 첨가하고 100°C 에서 4시간 반응시킨다. 아세트산 5 mL와 중류수 100 mL의 혼합용액에 반응혼합물을 부어서 생성된 황색의 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 황색의 고체 4.04 g(0.01 mole)을 진한 HCl 용액에 용해시켜 40°C 에서 1시간 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 NH_4OH 로 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하여 무색의 결정을 얻었다. 수득량: 2.31 g(76%); mp 235~237 $^{\circ}\text{C}$; $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, MS(70 eV): m/z(%)=304(M^+ , 100), 278(13), 243(41), 225(71); ^1H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.14~7.41(m, 5H, OPh), 5.66(br, 2H, NH₂) 4.32(s, 2H, CH₂CN), 3.30(s, 3H, SO₂CH₃).

2,4-Diamino-6-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine(6e)의 합성. NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -20°C 에서 tert-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물에 2,4-diamino-6-chloro-5-methylsulfonylpyrimidine 2.22 g(0.01 mole)을 첨가하고 120°C 에서 5시간 반응시킨다. 아세트산 5 mL와 중류수 100 mL의 혼합용액에 반응혼합물을 부어서 생성된 황색의 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 황색의 고체 3.27 g(0.01 mole)을 진한 HCl 용액에 용해시켜 40°C 에서 1시간 동안 교반(CO_2 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 NH_4OH 로 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 $\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ 혼합용액으로 재결정하여 무색의 결정을 얻었다. 수득량: 1.57 g(69%); mp 282~284 $^{\circ}\text{C}$; $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, MS(70 eV): m/z(%)=227(M^+ , 100), 212(35), 187(24), 164(17); ^1H -NMR(DMSO-d₆): δ = 6.91(br, 2H, NH₂), 6.67(br, 2H, NH₂), 3.81(s, 2H, CH₂CN),

3.15(s, 3H, SO₂CH₃).

2-Amino-4-anilino-6-methylcyano-5-methylsulfonylpyrimidine(6f)의 합성. NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL에 가하여 혼탁액을 만든 다음 -20 °C에서 tert-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4-chloro-6-anilino-5-methylsulfonylpyrimidine 2.98 g(0.01 mole)을 첨가하고 120 °C에서 4시간 반응시킨다. 아세트산 5 mL와 중류수 100 mL의 혼합용액에 반응혼합물을 부어서 생성된 황색의 결정을 여과하고 H₂O-CH₃CN 혼합용액으로 재결정하였다. 재결정하여 얻어진 황색의 고체 4.03 g (0.01 mole)을 진한 HCl 용액에 용해시켜 40 °C에서 1시간 동안 교반(CO₂ 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지)시킨 다음 찬 중류수에 끓고 NH₄OH로 pH=6을 맞추면 결정이 석출된다. 생성된 결정을 여과하고 H₂O-DMF 혼합용액으로 재결정하여 무색의 결정을 얻었다. 수득량: 2.37 g(78%); mp 125~127 °C; C₁₃H₁₃N₅O₂S, MS(70 eV): m/z(%)=303(M⁺, 24), 224(100), 200(20); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ=9.52(s, 1H, NHPh) 7.18~7.42(m, 5H, NHPh) 6.96(br, 2H, NH₂), 4.35(s, 2H, CH₂CN), 3.32(s, 3H, SO₂CH₃).

인용 문헌

1. Tobler, H. 1981, European Patent 24260.
2. Sprague, J. M.; Kissinger, L. W.; Lincoln, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3028.
3. Hendry, J. A.; Homer, R. F. *J. Chem. Soc.* **1952**, 328.
4. Hull, R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2214.
5. Braker, W.; Pribyl, E. J.; Sheehan, J. T.; Spitzmiller, E. R.; Lott, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 3072.
6. Henze, H. R.; Winthrop, S. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2230.
7. Caton, M. P. L.; Grant, M. S. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5467.
8. Oliván, O.; Vicente, J.; Esteban, P.; Emilio, L. 1985, ES 542417 (Cl. C07C 127/22).
9. Ghosh, D.; Mukherjee, M. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1237.
10. Borror, A. L.; Haeberer, A. F. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 243.
11. Kim, J. H.; Seo J. H. *J. Kor. Chem. Soc.* **1990**, 34, 637.