

2,4-Diamino-7-phenyl-6-methylthiopteridine 합성에 관한 연구

朴來正·金明雄·李鍾贊*

弘益大學校 化學工學科 · *檀國大學校 化學科

A Study on the Preparation of 2,4-Diamino-7-Phenyl-6-Methylthiopteridine

Park, Nae-Joung · Kim, Myung-Woong · Lee, Jong-Chan

Dept. of Chemical Engineering, HongIk University

** Dept. of Chemical Dankook University*

(Received March 31, 1987)

ABSTRACT

2,4,6-Triamino-5-nitrosopyrimidine was prepared using malononitrile and guanidine carbonate, and acetylated refluxing in acetic acid with acetic anhydride in order to activate the nitroso group for nucleophilic attack.

Nucleophilic attack of phenylpyrimidium bromide on the nitroso group of 2,4,6-triacetamido-5-nitrosopyrimidine gave the intermediate, which lost pyridine to give the nitron derivative.

Addition of the methanethiol anion to nitron gave 2,4-diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine which was hydrolyzed to give 2,4-diamino-7-phenyl-6-methylthiopteridine.

Spectral data (IR, M.S, NMR) were provided to identify the reaction products during synthesis.

I. 서론

Pteridine(Pterine)은 1880~1890년경 Frederik Gowland Hopkins가 나비의 날개에서 발견한 것이 처음이며 그 후 kuhling이 pyrimidine 유도체를 처음 합성하였다^{1,2}.

6-thiosubstituted pteridine의 합성은 오래전부터 연구 되었으나 별로 성공하지 못했고^{3,4}, 이 물질의 합성은 1964년 clark가 6-benzylthio pteridine⁵을 합성하기 전까지는 보고되지 않았다.

그 당시에 보고되었던 물질들은 6-chloropteridine을 thiol⁶과 친핵 치환하거나 Pteridine 핵의 5,6-위치의 이중결합에 thiol을 친핵부가 시켜 합성 하였다^{5,7}. 그러나 이들 6-thiosubstituted pt-

eridine 합성과정의 메카니즘은 현재까지 확실히 규명되지 못하고 있다.

본 실험에서는 phenacylpyrimidium bromide와 2,4,6-triacetamido-5-nitrosopyrimidine을 반응시키고 여기에 친핵성인 methanethiol을 가열 반응시켜 친핵 치환체인 heterocyclic 2,4-diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine을 합성하고 이것을 진한 HCl로 가수분해시켜 2,4-diamino-7-phenyl-6-methylthiopteridine을 합성하였다. 연구보고에 의하면 이들 pteridine 유도체 물질들은 대부분 antimalaria제로서 효과가 있고, aminopterin과 amethopterin은 leukemia, tumors 치료제로서 사용되고 있다⁸⁻¹². 그 외에도 Pteridine의 alkyl기나 aryl기의 치환이나 부가반응으로 제면활성제나 염료¹⁰부분에도 이용되고 그 밖에 여

러 분야의 Biopteridine 부분에서 연구되고 있다.

본 연구에서는 특히 antimalaria 제로서 효과가 큰 6-thiosubstituted pteridine의 일종인 6-methylthiopteridine의 새로운 물질을 합성하여 이 물질에 대한 물리적인 성질과 그 구조를 규명하는데 있다.

II. 재료 및 방법

1. 시 약

본 연구에서 합성출발물질로 사용한 guanidine carbonate는 화광순약 특급물, pyridine은 OSA-KA 약리화학의 특급시약을 사용하였고 malononitrile과 2-bromoacetophenone은 Aldrich 제 특급시약을 사용하였으며 methanethiol은 관동특급시약을 사용하였다. 이들의 녹는점 끓는점 등은 문헌과 잘 일치하고 종이 크로마토그래피 또는 기체 크로마토그래피로 분석하여서 순수한 것을 확인하였다.

2. 기 기

합성물질의 녹는점은 Fisher-Johns Melting point Aparatus를 사용하였고, I-R spectra는 PERKIN-ELMER 782 I-R spectrometer를, M.S spectra는 Hewlete Packard 5985-B spectrometer (Elmode, 25EV)를 사용하였으며, HNMR는 Bruker spectropin (80 MHz)을 사용하여 TMS(δ)를 기준으로 하여 chemical shift를 얻었다.

3. 합 성

(1) Phenacylpyridium bromide의 합성^{19,20)}

2-Bromoacetophenone 4.0g (0.020 mol)과 pyridine 3.2g (0.04 mol)을 25°C에서 1시간 반응 교반후 24시간 방치하고 여과한 다음 ether로 세척하고 boiling acetone으로 추출하고 대기 중에서 건조하였다. 생성물은 5.50g으로 89.6% yield의 연황색 고체를 얻었으며 녹는 점은 198.0~199°C (lit¹⁹⁾, m.p 198~199°)이다.

(2) 2, 4, 6-Triamino-5-nitrosopyrimidine의 합성²¹⁾

물 80m/에 sodium nitrite 5.50g (0.0796 mol)를 glacial acetic acid 5.0g과 물 4.0m/의 혼합용액에 malononitrile 5.0g (0.075 mol)을 녹인 후 상온에서 36시간 방치한다. 이 혼합물에 guanidine carbonate 7.5g (0.414 mol)를 가하고 반응시킨 후 ice-salt 혼욕상에서 방치한 다음 여과 건조하였다.

그 결과 7.0g의 황색 고체로 60% yield를 얻었으며 이 물질을 N, N-dimethyl formamide 30m/에 녹이고 potassium carbonate 0.16g을 가한후 30분 환류시키면 진한 적자색 침전이 생기는데 이것을 H₂O 40m/를 넣고 교반후 여과하면 pink색의 고체가 생긴다. 이것을 methanol 10m/와 ethyl ether 10m/ 혼합 용액으로 세척후 여과 건조한다. 재결정은 무수 ethanol로 하였다. 생성물은 4.5g의 pink색 고체로 38.7%의 yield를 얻었으며 이 물질에 대한 물리적 성질은 m.p 267~269°C (lit^{14,15)}, m.p 300); I-R(cm^{-1}) 3200(N-H), 1510(N=O); M.S 154(M⁺), 137(M⁺-NH₂), 124(M⁺-No) H-NMR(C₆D₆+TMS) δ 8.53(NH₂)

(3) 2, 4, 6-Triacetamido-5-nitrosopyrimidine의 합성²²⁾

Acetic anhydride 25m/와 glacial acetic acid 75m/ 혼합용액에 2, 4, 6-triamino-5-nitrosopyrimidine 2.5g (0.0162 mol)을 넣고 교반 분산시키고 30분간 환류시킨다. pink색의 고체 물질이 용해되면서 혼합물 용액의 색이 red-violet \rightarrow blue-violet \rightarrow blue \rightarrow green \rightarrow olive-green으로 점차 변하도록 환류시키고 24시간 방치한 후 여과하고 ether로 세척하고 무수 ethanol로 재 결정하였다. 생성물은 1.53g의 녹색 고체로 61%의 yield를 얻었다.

이 물질에 대한 물리적 성질은 m.p (213~214°C).

I-R(cm^{-1}), 3200(N-H), 1600, 1630, 1640(C=O), 1520(N=O); M.S; 280(M⁺), 238(M⁺-CONH₂), 196(M⁺-2COCH₃)

H-NMR: (CDCl₃+TMS) δ 2.53(CH₃-C-), δ 2.23(C₆H₅-), δ 8.53(NH₂)

(4) 2, 4-Diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine의 합성

무수 ethanol 200m/에 methanethiol 0.134g (2.30mmol)을 용해시킨 용액에 2, 4, 6-triacetamido-5-nitrosopyrimidine 0.137g (0.489 mmol)과 phenacylpyridium bromide 0.198g (0.993 mmol) 그리고 potassium acetate 0.122g (1.24mmol)의 혼합물을 가하고 80°C에서 30분간 환류하고 얼음으로 냉각한 후 감압하에서 여과하고 이것을 H₂O 10m/로 세척하고 ether 5m/와 무수 ethanol 2.5m/ 혼합물로 세척한 다음 무수 ethanol로 재결정 시킨후 65°C oven 내에서 건조했다. 생성물은 0.72g의 황색 고체로 22%의 yield를 얻었다.

이 물질에 대한 물리적 성질은 mp 306~308 °C
: IR (cm⁻¹) 3250 (N-H), 1630, 1590 (C=O),
3120 (Ar-C-H) 690 (C₆H₅-) (lit¹⁷) 6-methylthio unstable - see-text 235, 274, 365)

M.S: 368(M⁺), 326(M⁺-COCH₂-CH₃), 311(M⁺-2COCH₂-CH₃), 234(M⁺-2COCH₂-CH₃-NH₂)
H-NMR(CDCl₃+TMS) δ 7.6(NH), δ 7.3(C₆H₅-), δ 2.84(CH₃S-), δ 2.66(CH₃C=O).

(5) 2, 4-Diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine의 가수분해

90% formic acid 15ml에 2, 4-diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine 1.24g(3.38mmol)을 넣은 용액을 b.p에 맞추어 다음 가열을 중지하고 진한 HCl 10ml를 가하고 30분간 교반한다.

혼합물에 진한 NH₄OH 60ml를 가해서 pH=7이 되도록 하고 물 25ml를 가하고 얼음 내에서 3시간 냉각한다. 그 혼합물을 여과하고 10ml H₂O와 무수 ethanol 10ml로 각각 세척하고 무수 ethanol로 재결정 하였다. 생성물은 0.75g의 황색 고체로 61%의 yield를 얻었다.

이 물질에 대한 물리적 성질은 m.p(296~298 °C)
: I.R(cm⁻¹) 3350 (N-H), 690 (C₆H₅-):

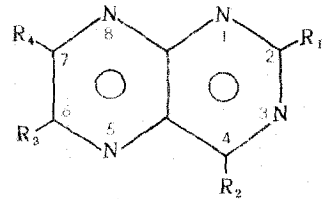
H-NMR(CDCl₃+TMS) δ 7.53(NH), δ 7.25(C₆H₅-), δ 2.9(CH₃S-).

III. 결과 및 고찰

Pteridine의 일반적 구조는 scheme 1과 같으며, R₁~R₄(alkyl기, aryl기)의 4개의기를 가지고 있는 유도체를 합성하기 위해서는 적당한 반응조건과 반응물질을 선택함으로써 합성이 가능하다.

또 Pteridine의 합성은 출발 물질에 따라 합성방법이 차이가 있을 수 있으며, 최종 생성물의 yield에도 약간의 차이가 있으나 거의 동일한 물질들이 합성됨이 여러가지 연구논문을 통해 발표되었다^{16, 22-27}.

scheme 1에서 R₁=R₂=-NH₂, R₃=-SCH₃, R₄=-C₆H₅로 치환하였는데 특히 6-substituted pteridine은 antimalaria제나 이노 작용^{23,28,29}이 있는 것으로 알려져 있어 많은 연구의 대상이 되고 있다. 본 실험에서는 scheme 2에서와 같이 malononitrile을 출발 물질로하여 mesoxalonitrile oxime을 만든 다음 guanidine carbonate로 coupling시켜



Scheme 1. Pteridine

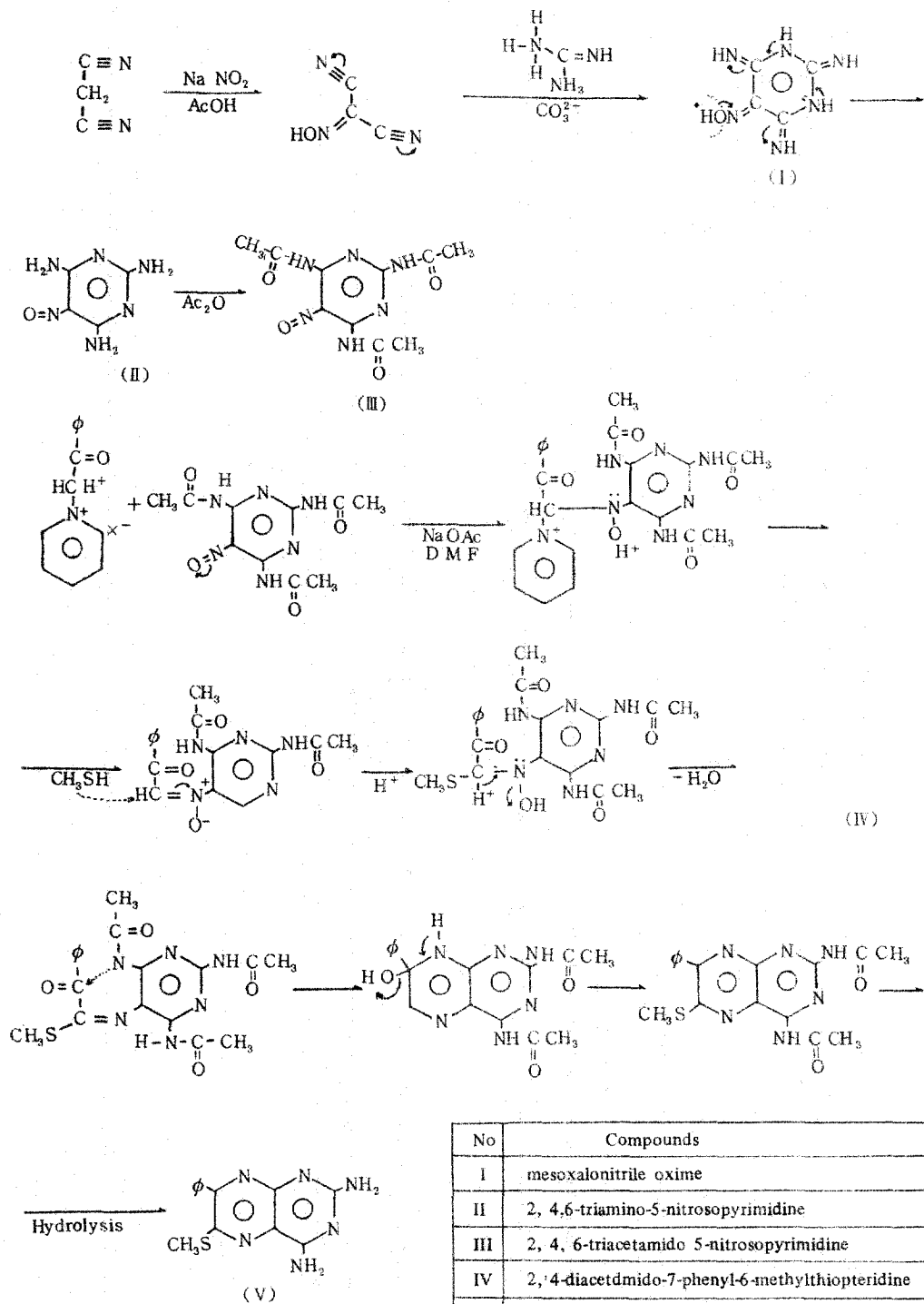
2, 4, 6-triamino-5-nitrosopyrimidine을 제조하였다.

Pteridine을 합성하기 위해서 Pachter²³ 등은 2, 4, 6-triamino-5-nitrosopyrimidine은 activated methylene 화합물과 잘 반응이 일어나지 않는다는 것을 보고 하였다.

이것은 Pyrimidine 고리의 전자 방출기인 -NH₂기와의 공명 상호작용이 nitroso기의 친핵 공격에 deactivate 시키는 효과가 있기 때문이다. 따라서, amino기를 acylation시켜 pyrimidine 고리의 nitroso기를 활성화 시킴으로서 반응이 잘 진행되는 것을 보고 했으며 이때 색깔의 변화에 대한 설명은 Gambhir, Singh, Dutt^{36,37} 등의 공동연구자들에게 의해 4가지로 알려졌는데 amino-5-nitrosopyrimidine을 acylation 하는데 2, 4, 6-triamino-5-nitrosopyrimidine의 diacylation은 청색 고체가 생기며 그 구조는 scheme 3과 같고 triacylation된 것은 녹색 고체로 scheme 4와 같은 구조를 나타냈으며 다른 화합물들은 황색이거나 무색일 가능성이 있다고 했는데 본 실험에서도 2, 4, 6-triamino-5-nitrosopyrimidine을 저온에서 acetic acid와 acetic anhydride와 반응시킴으로서 diacylation된 청색 고체 화합물을 거쳐 녹색 고체 화합물인 triacyl 유도체를 생성하였다.

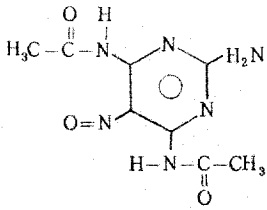
또 acetylation된 화합물은 용매에 가용성이 증가됨으로서 반응을 촉진시킬 수 있는 것으로 생각된다. Timmis³⁰는 산촉매를 사용하여 4-amino-5-nitrosopyrimidine과 carbonyl화시킨 다음에 적당히 활성화시킨 methylene기를 가진 carbonyl 화합물을 축합시킴으로 Pteridine을 합성하였는데 본 실험에서는 2, 4, 6-triamino-5-nitrosopyrimidine과 carbonyl기 다음에 활성화된 methylene기를 가진 phenacylpyridium bromide를 sodium acetate 촉매하에서 축합시켰다.

Spickelt와 Timmis³¹는 그 후에 4-amino-5-nitroso pyrimidine과 phenylacetoneitrile, phenyl

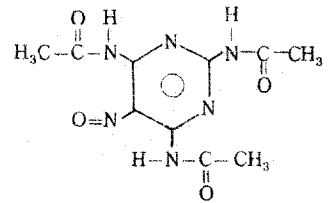
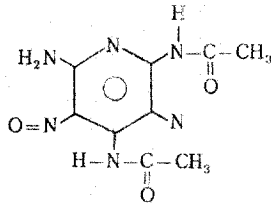


No	Compounds
I	mesoxalonitrile oxime
II	2, 4,6-triamino-5-nitrosopyrimidine
III	2, 4, 6-triacetamido 5-nitrosopyrimidine
IV	2,4-diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine
V	2, 4-diamino-7-phenyl-6-methylthiopteridine

Scheme 2.



Scheme 3.



Scheme 4.

acetyl chloride 등을 반응시켰는데 이 때는 염기 촉매를 사용하였다.

또 Usdene 과 Timmis³¹⁾는 cyanoacetic acid 와 cyanoacetamide 를 염기 촉매하에서 반응시켜 6-COOH, 6-CONH₂, pteridine 유도체를 합성하였다. 따라서, 이런 내용을 볼 때 Timmis 방법을 이용하면 6-pteridine 유도체를 alkyl 또는 aryl thio 화합물들을 사용하여 합성할 수 있는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 처음에 6-thiosubstituted pteridine 을 합성하기 위해서 6-chloropteridine 을 여러 조건하에서 sodium hydrogen sulfide 와 thiourea 등을 반응시켰으나 성공하지 못했다. 또 6-pteridinone 에 phosphorus pentasulfide 를 처리하였으나 역시 성공하지 못했다.

Albert 와 Clark³⁴⁾은 6-chloro, 6,7-dichloropteridine 을 수용액에서 3,4-위치에 H₂O 분자가 첨가되는 반응을 관찰함으로써 이러한 반응은 6-chloropteridine 이나 sulfur nucleophile 이 단순한 치환반응을 일으키지 않는 이유를 설명하였다. Clark³⁵⁾는 조건을 변경함으로써 첨가반응과 치환반응을 조절하는데 성공하였다. 그 후에 6-chloro, 6,7-dichloropteridine 을 적당한 친핵제를 사용함으로써 많은 6-thiopteridine 을 합성하였다.³⁶⁾ 그러나 6-halopteridine 을 합성하기가 힘들고 5,6-이중결합을 편재화함으로써 가해지는 구조적 조건 때문에 이 방법은 6-thiosubstituted pteridine 의 합성의 일반적인 제법으로서는 만족스러운 방법이 아니다. Parish^{16,25)} 등은 pyrimidium activated acetate 와 5-nitrosopyrimidine 을 반응하여 pyrimidine nitrone 을 합성한 후 alkyl 이나 arylthio 기의 친핵첨가에 의해서 확실한 6-thiopteridine 을 합성하였는데 본 실험에서는 Parish 방법을 이용하여 pyrimidine nitrone 을 합성한 후 여기에 친핵성이 methylthio 기를 첨가하고 가수분해하여 아직까지 합성되지 않은 새로운 화합물인 2,4-diamino-7-phenyl-6-methylthiopteridine 을 합성하였다.

IV. 결 론

본 연구에서 malonitril 과 guanidine carbonate 의 반응으로 2,4,6-triamino-5-nitrosopyrimidine 류를 합성하고, 2,4,6-triacetamido-5-nitrosopyrimidine 과 phenacylpyrimidium bromide 와 methanethiol 을 반응하여 2,4-diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine 을 합성하고 이것을 가수분해하여 2,4-diamino-7-phenyl-6-methylthiopteridine 을 합성하고 이 물질들에 대한 물성 그 구조를 검토 조사하였다. 여기서 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 본 실험으로 얻은 화합물은 2,4,6-triamino-5-nitrosopyrimidine, 2,4,6-triacetamido-5-nitrosopyrimidine, phenacylpyrimidium bromide, 2,4-diacetamido-7-phenyl-6-methylthiopteridine 및 2,4-diamino-7-phenyl-6-methylthiopteridine 등 pyrimidine 3종류와 pteridine 2종류이다.

2. pyrimidine 구조내의 nitroso기와 amino 기 사이의 상호작용 때문에 -NH₂기를 acylation하여 -NHCOCH₃로 치환함으로써 활성화되어 pteridine 반응이 잘 일어남을 관찰하였다.

3. yield는 대체로 60~85%이고 방치시간은 2~36시간 범위이며 방치때 냉각온도는 0~-10℃ 범위이다.

4. mp는 대체로 높은 편이어서 200~300℃ 범위이다.

5. 각 기기분석의 물리적인 성질을 기초로 하여 schem 2 와 같은 예상구조를 생각할 수 있다.

문 헌

1. F. G. Hopkins, Nature London, **45**, 581(1892).
2. F. G. Hopkins, Phil. Trans. Roy. Soc. London.

- Ser. B. 186, 661(1895).
3. A. Albert, D. J. Brown, and G. Cheeseman, *J. Chem. Soc.*, 1620(1952).
 4. A. Albert, D. J. Brown, and H. C. S. Wood, *ibid.*, 3832(1954).
 5. J. Clark, *ibid.*, 4920(1964).
 6. A. Albert J. Clark, *ibid.*, 27(1965). 1965:27.
 7. A. Albert and J. H. McCormack, *ibid.*, 6930 (1965).
 8. S. Farber, L. K. Diamond, and R. D. Mercer, *J. Med.* 238, 787(1948).
 9. E. B. Schoenbach, J. Colsky, and E. M. Greenspan, *Cancer Philadelphia*, S. 1201(1952).
 10. J. V. Dacie, E. Dresner, D. L. Mollin, and J. C. White, *Brit. Med.*, J. 1, 784(1951).
 11. M. C. Li, R. Hertz, and D. M. Bergenstal, *N. Engl. J. Med.* 259, 66(1958).
 12. H. Fischer, H. Möller, M. Budnoyski, G. Atassi, and P. Dumont, *Arzneim-Forsch*, 34(6), 663(1984).
 13. W. Kawaid and S. Tsutsumi, *Nippon Kagaku Zasshi*, 80, 1313(1959) : *Chem. Abstr.* 55, 4405(1961).
 14. I. J. Pachter, U. S. patent, 3, 238(1966): *Chem. Abstr.* 66, 2747(1967).
 15. I. J. Pachter, P. E. Nemeth, and A. J. Villani, *J. Org. Chem.* 28, 1197(1963).
 16. W. W. Parish and H. S. Broadbent, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 133, (1973).
 17. K. Yamagachi K. Hashimio and Matsuraud, *Biochem. Physiol.* 55 B, 85(1976).
 18. A. Albert and J. Clark, *J. Chem. Soc.*, 27 (1965).
 19. D. W. Heseltine and L. Lincoln. U.S. Patent 3094(1963): *Chem. Abstr.* 60, 3136(1964).
 20. D. W. Heseltine and L. Lincoln. U.S. Patent 3, 125(1964): *Chem. Abstr.* 61, 5829(1964).
 21. Laboratoires Lumiere and Institut Merieux, *Fr. Patent*, 1, 364(1964) : *Chem. Abstr.* 62, 572(1965).
 22. I. J. Pachter, P. E. Nemeth, and A. J. Villani, *J. Org. Chem.* 28, 1197(1963).
 23. *ibid.*, 28, 1191(1963).
 24. *ibid.*, 28, 1203(1963).
 25. W. W. Parish and H. S. Broadbent, *J. Heterocyclic Chem.* 8, 527(1971).
 26. *ibid.*, 10, 133(1973).
 27. W. Pendergast and W. R. Hall, *J. Org. Chem.* 50, 388*1985).
 28. D. Loew and E. H. Gaul, *Diuretics, Chem. Pharmacol. Clin. Appl. Proc. Int. Conf. Diuretics*, 1st. 543(1984).
 29. S. B. Bhise *J. Pharm. Sci.* 1984, 73(11) 1579(1984).
 30. J. Guinhard, *Chem. Ber.*, 32. 1723 (1899)
 31. R.G.W. Spickett and G. M. Timmis, *J. Chem. Soc.* 2887 (1954).
 32. A. Albert and D. J. Brown, *J. Chem. Soc.* 1620(1952).
 33. *ibid.*, 3832(1954).
 34. A. Albert and J. Clark, *J. Chem. Soc.* 1666 (1964).
 35. J. Clark, *J. Chem. Soc.* 4920(1964).
 36. I. R. Gambhir, *Proc. Indian Acad. Sci.* 23A, 330(1948) ; *Chem. Abstr.* 40, 6423(1946)
 37. Satya Prakash and Dutt, *Proc. Natl. Acad. Sci. India*, 8, 29(1939) ; *Chem. Abstr.* 32, 2908 (1938).