

단 신

새로운 Carbamoylmethyl-1,3,5-triazine 유도체들의 합성

金正煥\* · 金鍾五

영남대학교 이과대학 화학과

(1999. 5. 31 접수)

Synthesis of New Carbamoylmethyl-1,3,5-triazine Derivatives

Jung-Hwan Kim and Jong-Oh Kim

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

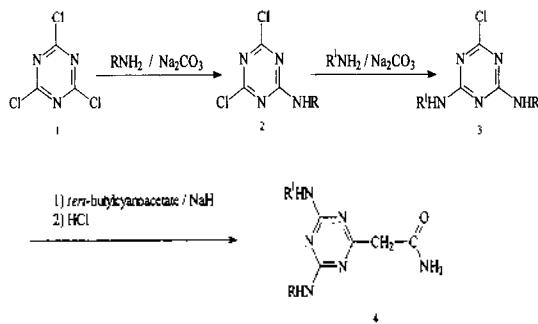
(Received May 31, 1999)

Cyanuric chloride는 1800년대부터 반응성 염료의 반응기로서 뿐만 아니라 염료 중간체로 서도 많이 사용되었으며 amino기들이 도입된 1,3,5-triazine 유도체들은 simazine과 atrazine등과 같이 수 많은 제초제와 살충제로 이용되고있다.<sup>1</sup> 또 2,4-diamino-6-diethoxyphosphinyl-1,3,5-triazine과 그 유도체들은 유용한 방염제로 사용되고 있으며,<sup>2</sup> 4,6-diamino-2,2-dimethyl-1,2-dihydro-1,3,5-triazine 유도체들(Baker triazines)은 의약품으로서의 유용성도 매우 크다.<sup>3</sup> 특히 1970년 이후 항균제, 항생제 및 항암제의 효능이 있는 1,3,5-triazine 유도체들이 합성되었다.<sup>4-6</sup> 이와 같이 amino유도체들이 도입된 1,3,5-triazine은 여러 가지 용도로 사용될 수 있는 유용한 물질이므로 본 연구에서는 carbamoylmethyl기가 도입된 새로운 1,3,5-triazine 유도체의 합성에 대하여 연구하였다. 즉 cyano 및 cyanomethyl기를 amide 또는 acetamide로 전환시킬 때 일반적으로 황산용액에서 가수분해 시키는 방법을 사용하고 있으나 본 실험에서는 *tert*-butylcyanoacetate가 진한 염산 용액에서도 acetamide로 쉽게 가수분해될 수 있다는 사실을 알고 새로운 carbamoylmethyl-1,3,5-triazine 유도체들을 낮은 온도에서 쉽게 합성할 수 있었다. 따라서 carbamoylmethyl-1,3,5-triazine에 amino 또는 alkoxy등의 작용기들 뿐만 아니라 수 많은 친핵체들의 도입이 가능하며 또 carbamoylmethyl에 있는 methylene의 산성도 때문에 친핵체로서의 작용이 가능하므로 새로운 구조의 화합물 합성도 가능하게 되었다.

결과 및 고찰

일반적으로 cyano 또는 cyanomethyl기를 가진 화합물의 경우 황산 30~70%용액이나 20%정도의 oleum을 사용하여 amide 또는 acetamide로 가수분해시킬 수도 있으나 진한 염산용액에 잘 용해되는 화합물의 경우 낮은 온도에서도 쉽게 가수분해되었다. 즉 화합물 4의 경우 화합물 3에 *tert*-butylcyanoacetate를 친핵성 치환반응 시킨 다음 진한 염산으로 가수분해시켜 얻을 수 있었다. 이때 가수분해 온도와 시간에 따라 acetonitrile이 될 수도 있으므로 적절한 반응조건이 필요하다.<sup>7-9</sup> 본 실험에서는 40 °C에서 2시간 반응으로 acetamide로 가수분해되었다.

Carbamoylmethyl-1,3,5-triazine 유도체 4들의 합성



2	R
a	H
b	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

3, 4	R	R'
a	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
b	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
c	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
d	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
e	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Scheme 1.

**Table 1.** Condition of hydrolysis reaction and physical data of compounds 4

Product	Reaction temp (°C)	Reaction time (h)	mp. (°C)	Yield (%) <sup>a</sup>	Recryst. Solvent
a	40	2	192.0~194.0	41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
b	40	2	150.0~156.0	87	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
c	40	2	149.0~151.0	47	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
d	40	2	143.0~145.0	37	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
e	40	2	157.0~159.0	33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH

<sup>a</sup>Yields of isolated product (s)

과정을 Scheme 1에 나타내었으며 그 실험 방법은 다음과 같다.

## 실 험

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

화합물 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e는 이미 알려진 방법으로 합성하였다.<sup>10</sup>

**2-Amino-4-carbamoylmethyl-6-propylamino-1,3,5-triazine(4a)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL을 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 첨가하여 1시간동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4-chloro-6-propylamino-1,3,5-triazine 1.9 g(0.01 mole)을 첨가하고 120°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 후 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응물을 붓고 CHCl<sub>3</sub>로 추출하여 결정을 얻었다. 생성된 2-amino-4-propylamino-6-*tert*-butylcyanoacetato-1,3,5-triazine을 진한 염산에 용해시켜 40°C에서 2시간 동안 교반시킨 다음 찬 증류수에 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6으로 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 재결정 하였다. 수득률: 0.86 g(41%); mp. 192.0~194.0°C; MS(70 eV): *m/z*(%) 210(M<sup>+</sup>, 44), 195(32), 168(83), 164(100), 43(91); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 6.82(br, s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5.99(br, s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 5.79(br, s, 1H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.34~3.43(m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.70(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 1.57~1.64(m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93~0.98(t, 3H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**2-Amino-4-carbamoylmethyl-6-isopropylamino-1,3,5-triazine(4b)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을

무수 DMF 5 mL을 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간동안 교반 하였다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4-chloro-6-isopropylamino-1,3,5-triazine 1.88 g(0.01 mole)을 첨가 하고 120°C에서 5시간 동안 가열 하였다. 반응 후 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응물을 붓고 CHCl<sub>3</sub>로 추출하여 결정을 얻었다. 생성된 2-amino-4-*tert*-butylcyanoacetato-6-isopropylamino-1,3,5-triazine을 진한 염산에 용해 시켜 40°C에서 2시간 동안 교반 시킨 다음 찬 증류수에 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6으로 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 재결정 하였다. 수득률: 1.67 g(87%); mp. 155.0~156.0°C; MS(70eV): *m/z*(%) 210(M<sup>+</sup>, 30), 195(25), 180(71), 153(45), 107(52), 43(100); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 6.54(br, s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5.89(br, s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 5.32(br, s, 1H, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.14~4.21(m, 1H, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.66(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 1.23~1.27(d, 6H, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**2-Amino-4-anilino-6-carbamoylmethyl-1,3,5-triazine(4c)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL을 가하여 현탁액을 만든 다음 -15°C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 2-amino-4-anilino-6-chloro-1,3,5-triazine 2.2 g(0.01 mole)을 첨가 하고 120°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 후 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응물을 붓고 CHCl<sub>3</sub>로 추출하여 결정을 얻었다. 생성된 2-amino-4-anilino-6-*tert*-butylcyanoacetato-1,3,5-triazine을 진한 염산에 용해 시켜 40°C에서 2시간 동안 교반 시킨 다음 찬 증류수에 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6으로 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 재결정 하였다. 수득률: 1.15 g(47%); mp. 149.0~151.0°C; MS(70 eV): *m/z*(%) 244(M<sup>+</sup>, 52).

200(76), 167(100), 123(60), 77(45), 43(51); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 9.49(s, 1H, -NHPh), 7.13~7.58(m, 5H, -NHPh), 6.96~6.98(d, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5.96(br. s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 2.47(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>).

**2-Carbamoylmethyl-4,6-dipropylamino-1,3,5-triazine(4d)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL을 가하여 현탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간동안 교반 하였다. 이 반응 혼합물에 2-chloro-4,6-dipropylamino-1,3,5-triazine 2.29 g(0.01 mole)을 첨가하고 120 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 후 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응물을 붓고 CHCl<sub>3</sub>로 추출하여 결정을 얻었다. 생성된 2,4-dipropylamino-6-*tert*-butylcyanoacetato-1,3,5-triazine을 진한 염산에 용해 시켜 40 °C에서 2시간 동안 교반 시킨 다음 찬 증류수에 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6으로 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 재결정 하였다. 수득물: 0.9 g(37%); mp. 143.0~145.0 °C; MS(70 eV): *m/z*(%) 252(M<sup>+</sup>, 18), 210(42), 194(25), 182(63), 43(100); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89(br. s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5.76(br. s, 2H, -2NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.37~3.44(m, 4H, -2NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 1.58~1.65(m, 4H, -2NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94~0.99(t, 6H, -2NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**2-Anilino-4-carbamoylmethyl-6-propylamino-1,3,5-triazine(4e)의 합성.** NaH 0.72 g(0.03 mole)을 무수 DMF 5 mL을 가하여 현탁액을 만든 다음 -15 °C에서 *tert*-butylcyanoacetate 2.82 g(0.02 mole)을 적하하여 1시간동안 교반 하였다. 이 반응 혼합물에 2-anilino-4-chloro-6-propylamino-1,3,5-triazine 2.6 g(0.01 mole)을 첨가하고 120 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 후 아세트산 5 mL와 증류수 100 mL의 혼합용액에 반응물을 붓고 CHCl<sub>3</sub>로 추출하여 결정을 얻었다. 생성된 2-anilino-4-propylamino-6-*tert*-butylcy-

anoacetato-1,3,5-triazine을 진한 염산에 용해 시켜 40 °C에서 2시간 동안 교반 시킨 다음 찬 증류수에 붓고 암모니아수를 가하여 pH=6으로 맞추었다. 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 재결정 하였다. 수득물: 0.94 g(33%); mp. 157.0~159.0 °C; MS(70 eV): *m/z*(%) 286(M<sup>+</sup>, 65), 271(25), 243(83), 209(38), 200(100), 77(35), 43(42); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 10.8(s, 1H, -NHPh), 7.28~7.70(m, 5H, -NHPh), 7.03~7.06(d, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5.87(br. s, 1H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41~3.43(m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.21(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 1.60~1.69(m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96~1.00(t, 3H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

이 논문은 1998년도 영남대학교 학술연구 조성비 지원에 의한 것입니다.

### 인 용 문 헌

- Esser, H. O.; Dupuis, G.; Ebert, E.; Vogel, C.; Marco, G. *J. Herbicides*; Kearney, P.C., Ed.; Dekker: New York, **1975**; p. 1292.
- Drake, G.L. Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*; Grayson, M., Ed.; Wiley: New York, **1980**; Vol. 10, p. 420.
- Kim, K. H.; Dietrich, S. W.; Hansch, C.; Dolnick, B. J.; Bertino, J. R. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1248.
- Chakrabarti, J.; Todd, A. 1971, Ger. Offen. 2, 117, 100 ; *Chem. Abstr.* 76(1972)46220u.
- Mehta, L.; Parekh, H. *J. Indian Chem. Soc.* **1987**, *64*(12), 770.
- Yamada, K.; Kaieda, G.; Yamawaki, N. **1986**, JP 61 87, 671; *Chem. Abstr.* 105(1986)207508d.
- Borror, A.L.; Haerberer, A. F. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 243.
- Kim, J. H.; Seo, J. H. *J. Korean Chem.* **1990**, *34*, 637.
- Kim, J. H.; Han, M. S. *J. Korean Chem.* **1996**, *40*, 249.
- Dudley, J. R.; Thurston, J. T.; Kaiser, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2986.