

## s-Triazine의 Ring Transformation에 의한 Pyrimidopyrimidine의 合成

鄭源根 · 金相基 · 千文字 · 金得俊

서울대학교 藥學大學

(Received February 5, 1984)

Synthesis of Pyrimidopyrimidine by Ring Transformation of s-Triazine

Won-Keun Chung, Sang-Ki Kim, Mun-Woo Chun and Deukjoon Kim

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea*

**Abstract**—We have investigated the feasibility of using cyclic ambident nucleophiles in s-triazine ring transformation reaction and found that they can replace the N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> fragment of s-triazine directly in basic conditions, yielding the corresponding bicyclic products. In this paper, we described the reaction and mechanistic aspects of s-triazine to pyrimidopyrimidine transformation by 6-aminouracil derivatives. This type of ring transformation is supposed to be first attempt that deals with the successful s-triazine to bicyclic heterocycle transformation.

Ring transformation reaction을 利用하여 새로운 heterocyclic ring을 合成하는 方法은 理論 및 實際的인 見地에서 organic chemistry의 重要 分野이며<sup>1)</sup>, 最近들어 uracil 誘導體를 利用한 ring transformation reaction이 nucleic acids의 chemical modification을 위한 目的으로 廣範圍하게 研究되어오고 있다.<sup>2)</sup>

Uracil 誘導體가 1,2 및 1,3-ambident nucleophile과 反應하여 pyrazole, isoxazole<sup>3)</sup>, pyrimidine<sup>2)</sup>, pyridine<sup>4,5)</sup> 등을 形成함이 잘 알려져 있다. (Fig. 1)

한편, 著者등은 uracil의 C<sub>5</sub> 위치에 5-azomethine 構造를 가진 s-triazine-2,4-(1H,3H)-dione (5-azauracil,1)이 uracil의 境遇보다 더 수월하게 1,3-ambident nucleophile과 ring transformation reaction에 依하여 pyrimidine 및 s-triazine을 生成함을 報告하였으며, 아울러 이의 plausible mechanism을 提示한 바 있다.<sup>6)</sup> (Fig. 2)

또한 著者등은 s-triazine ring transformation reaction에 依해 從前에 合成상 많은 難點을 가졌

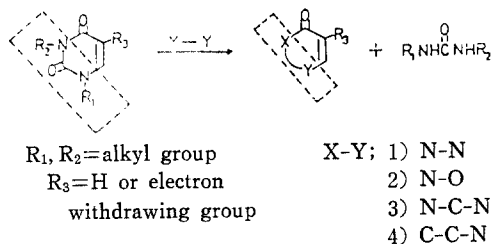


Fig. 1.

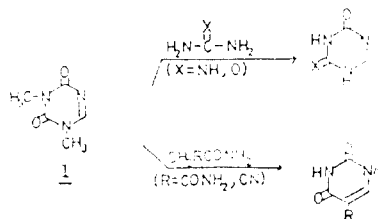


Fig. 2.

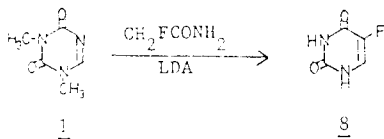


Fig. 3.

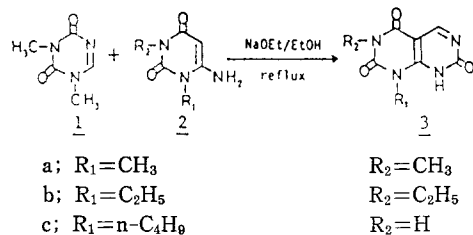


Fig. 4.

던 5-fluorouracil(8)을 수월하게 합성하였음을 報告한 바 있다.<sup>7)</sup>(Fig. 3)

著者들은 生物學的 活性를 가진 既知 및 새로운 化合物의 合成과 關聯하여 s-triazine ring transformation reaction을 廣範圍하게 研究하던 중, cyclic amidant nucleophile의 有用性을 檢討하게 되었으며, base 存在下에 cyclic 1,3-amidant nucleophile을 誘導할 수 있는 6-aminouracil (2)의 C-C-N moiety를 s-triazine의  $N_1\text{-C}_2\text{-N}_3$  fragment와 직접 置換시켜 相應하는 bicyclic product인 pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,7(1H,3H,8H)-trione(3)을 合成하였기에 이를 報告코저 한다. (Fig. 4)

Pyrimidine ring transformation reaction에 있어서 cyclic amidant nucleophile에 依한 bicyclic product의 合成은 K. Hirota등에 依해 이미 報告된 바 있다.<sup>4,8)</sup>

Ethanolic sodium ethoxide solution下에서 1,3-dialkyl-6-aminouracil이 Fig. 5와 Fig. 6의 2'와 같은 carbanion을 形成함이 잘 알려져 있다.<sup>8)</sup> 實際 實驗에서 이 cyclic carbanion 2'가 1의  $C_6$ 位置를 選擇의으로 攻撃하여 生成된 것으로 생각되는 7-oxopyrimidopyrimidine을 얻을 수 있었다.

이와 같은 結果는 6-aminouracil을 利用하여 pyridopyrimidine을 合成한 K. Hirota<sup>4,8)</sup>등의 結果와 一致하고 있다. 著者들은 이 反應의 mechanism을 다음과 같이 두가지로 推定하였다. 첫째 mechanism에서, s-triazine 1의  $C_6$ 位置에 대한 carbanion 2'의 攻撃으로  $\sigma$  complex 4가 形成되고, exocyclic proton transfer ( $\alpha\text{-H} \rightarrow \text{N}_5$ )가 일어난 後  $N_1\text{-C}_6$  bond의 開裂로 open-chain intermediate 5를 形成하고, 이어 intramolecular nucleophilic attack에 의해 1,3-dimethylurea의 脫離와 同時에 pyrimidopyrimidine을 形成하는 것으로 생각된다. (Fig. 5)

이 mechanism은 s-triazine to pyrimidine ring transformation<sup>6)</sup>의 境遇와 類似하다.

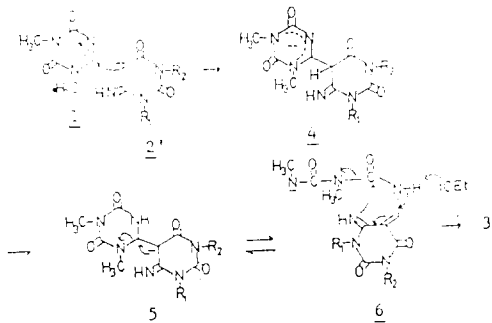


Fig. 5.

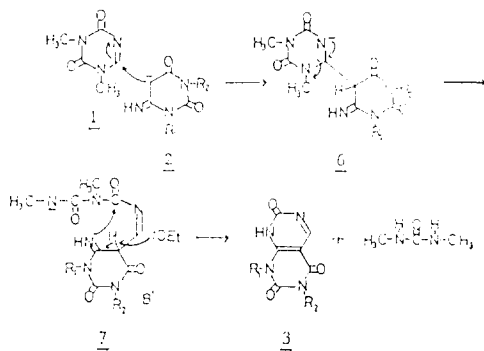


Fig. 6.

또 다른 mechanism에선 2'의 공격에 의해 1,2-adduct 6가 형성되고, 연이은 N<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> bond의開裂에 의해 open-chain intermediate 7을 형성하며, terminal nitrogen의 intramolecular nucleophilic attack에 의해 pyrimidopyrimidine을 형성하는 것으로 생각된다. (Fig. 6)

Substituted pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione構造를 가진 fused hetero化合物들중 많은 것이 生物學的 活性을 가진 것으로 알려져 있고 이들을 合成하려는 많은 研究가 進行되어 왔다.<sup>9)</sup>

著者등이 合成한 pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,7(1H,3H,8H)-trione도 이러한 類의 化合物이며, 아직 알려진바 없는 새로운 物質로서 그 生物學的 活性이 期待된다. 그러나 이 實驗의 중요한 意義는 이것이 s-triazine의 transformation에 의한 最初의 bicyclic heterocycle의 合成이라는 점이다. s-triazine ring transformation reaction은 合成 및 分離過程을 包含한 反應操作이 비교적 簡單하고 適當한 基質의 選擇如何에 따라 多様な heterocycle의 合成을 期待할 수 있는 점에서 heterocyclic chemistry 分野에서 相當한 寄與를 할 수 있을 것으로 생각된다. 著者등은 繼續하여 이 反應의 反應性 및 그 應用을 檢討해 나가려 한다.

### 實 驗 部

<sup>1</sup>H NMR spectra는 Varian FT-80A(80MHz)로 부터 TMS를 internal standard로 하여 얻었다. IR spectra는 Beckman 20A IR Spectrophotometer를 사용하여 얻었다. Melting Point는 Thomas-Hoover Capillary Apparatus를 사용하여 測定하였다. 元素分析 資料는 Coleman Carbon-Hydrogen analyzer 및 Coleman Nitrogen analyzer를 사용하여 얻었다. TLC는 Kiesel gel 60GF<sub>254</sub> (Merck)로 coating된 glass plate를 사용하여 遂行하였고, 그 spot는 UV light(254nm output) 및 iodine vapor에 의해 認知되었다.

1,3-Dimethyl-5-azauracil(1)은 W.K. Chung<sup>6)</sup>등의 方法에 의하여 얻었고, 6-aminouracil 誘導體는 C.F. Boehringer<sup>10)</sup> 및 V. Papesuch<sup>11)</sup>등의 方法에 의해 合成되었다.

1,3-Dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,7(1H,3H,8H)-trione(3a)—1,3-Dimethyl-6-aminouracil(2a) 77.55mg(0.5mmol)을 ethanolic sodium ethoxide solution [7ml의 abs. ethanol에 金屬 Na 23mg (1mmol)을 溶解시켜서 製造]에 溶解시킨 後, 5分間 reflux하였다.

이 溶液에 1,3-dimethyl-5-azauracil(1) 70mg (0.5mmol)을 가한 後 mixture를 溫和하게 1.5時間 reflux하였다. 出發物質이 TLC上에서 完全히 사라짐을 確認한 後, reflux를 中止시키고 室溫까지 mixture를 冷却시켰다.

沈澱을 濾過하여 4ml의 冷水에 溶解시켰다. 이 溶液을 20% HAc로 acidify한 後 5°C에서 하룻밤동안 放置한 後 生成된 結晶性 沈澱을 濾過하고, 數回 물로 洗滌하였다. 白色의 針狀 結晶을 41mg(39.42%)얻었다. mp 291~293°C(dec.)

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> 3400(NH), 1700, 1680, 1610(C=O)

<sup>1</sup>H NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>) 3.19(S, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 3.34(S, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 8.53(S, 1H, H<sub>5</sub>)

Anal. Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 46.16; H, 3.87; N, 26.91

Found: C, 46.28; H, 3.96; N, 27.15

1,3-Diethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,7(1H,3H,8H)-trione(3b)—1,3-Diethyl-6-aminouracil(2b) 183.08mg(1mmol)과 1,3-dimethyl-5-azauracil(1) 140mg (1mmol)을 ethanolic sodium ethoxide solution [10ml의 abs. ethanol에 金屬 Na 46mg (2mmol)을 溶解시켜서 製造]에 가한

後 mixture를 2時間 동안 reflux하였다. mixture를 室溫까지 冷却시킨 後 不溶性 沈澱을 濾過하여 除去하였다. 濾液을 減壓 濃縮한 後 그 殘滓를 冷水 5ml에 溶解시켰다. 이 溶液을 20% HAc로 acidify한 後 5°C에서 하룻밤동안 放置하였다. 生成된 沈澱을 濾過하고 數回 물로 洗滌하여 무딘 針狀의 結晶을 얻었다 : 84mg(35.61%), mp 232~237°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> 3440(NH), 1700, 1670, 1620 (C=O)

<sup>1</sup>H NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.02(m, 6H, 2×N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 4.05(m, 4H, 2×N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 8.51(S, 1H, H<sub>5</sub>) 10.05(br, 1H, NH)

**1-n-Butylpyrimido[4, 5-d]pyrimidine-2, 4, 7(1H, 3H, 8H)-trione (3c)**—1-n-Butyl-6-aminouracil(2c) 91.54mg (0.5mmol)과 1, 3-dimethyl-5-azauracil(1) 70mg(0.5mmol)을 ethanolic sodium ethoxide solution [7ml의 abs. ethanol에 金屬 Na 34.5mg (1.5mmol)을 溶解시켜서 製造]에 가한 後 mixture를 3時間 동안 溫和하게 reflux하였다. Mixture를 室溫까지 冷却시킨 後 沈澱을 濾過하여 4ml의 冷水에 녹이고 20% HAc로 acidify한 後 하룻밤 5°C에서 방치하였다. 生成된 結晶性 沈澱을 濾過하고 數回 물로 洗滌하였다. 32mg (12.80%) mp 260~262°C(dec.)

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> 3360(NH), 1730, 1710, 1620 (C=O)

<sup>1</sup>H NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>) (0.65-1.61 cm, 7H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 3.82(t, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 8.41(S, 1H, H<sub>5</sub>)

## 文 獻

1. H.C. Van der Plas, *Ring Transformation of Heterocycle*, Vol.1 and 2, Academic Press, London and New York, 1973.
2. K. Hirota, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Org. Chem.* **43**, 1193 (1978)
3. F. Lingens and H. Schneider-Bernlöhner. *Just Liebigs Ann. Chem.* **686**, 134 (1965); D.H. Hayes and F. Hayes-Barou, *J. Chem. Soc. (C)* **1528** (1967); K. Hirota, Y. Kitade, and S. Senda, *Tetra. Lett.* **22**, 2409 (1981).
4. M.J. Halat, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Org. Chem.* **46**, 846 (1981).
5. K. Hirota, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 4423 (1979).
6. W.K. Chung, C.K. Chu, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Org. Chem.* **44**, 3982 (1979)
7. W.K. Chung, J.H. Chung, and K.A. Watanabe, *J. Heterocyclic Chem.* **20**, 457 (1983); 鄭源根, 鄭鎮玟, 本誌 **26**, 25 (1982).
8. K. Hirota, and S. Senda, *Heterocycles* **14**, 407 (1980).
9. H. Bredereck, F. Effenberger, and G. Simchen, *Chem. Ber.* **97**, 1403(1964).
10. H. Bredereck, G. Simchen, R. Wahl, and F. Effenberger, *Chem. Ber.* **101**, 512 (1968).
11. H. Takahashi, N. Nimura, and H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 1147 (1979).
12. C.F. Boehringer and Soehne G.m.b.H., (Walter, Wilhelm Walter, Wilhelm Peschke, and Erich Rabald, inventors). Ger. 834, 994, Mar. 27, 1952 (Cl. 12p, 7a).
13. V. Papesch and E.F. Schroeder, *J. Org. Chem.* **16**, 1879 (1951).