

5-Aminopyrimidine 에 대한 아질산의 작용 (I)*

Isobarbituric acid 의 새 합성법

서울대학교 문리과대학 화학과

장 세 희 · 김 인 규 · 한 보 섭

(1964. 9. 3 受理)

Reaction of Nitrous Acid on 5-Aminopyrimidine Derivatives (II)

Isobarbituric Acid, A New Method of Synthesis.

by

Sae Hee Chang, In Kyu Kim and Bo-Sup Hahn

Department of Chemistry, College of Liberal Arts and Sciences,
Seoul National University

(Received Sept. 3, 1964)

Abstract

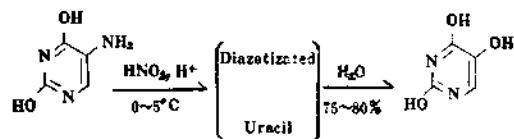
A new method of synthesis of isobarbituric acid is described. With this method, isobarbituric acid can be synthesized both directly and conveniently. Yields of isobarbituric acid are up to 75 per cent.

요 약

5-Aminouracil 을 디아조화한 다음 가수분해시켜 간편하게 isobarbituric acid 를 합성하는 새로운 방법을 마련하였다. 이 방법에 따르면 전혀 부반응이 일어나지 않고 대체로 75% 이상의 좋은 수율로 isobarbituric acid 의 합성이 가능하다.

최근에 감광색소 및 여러가지 생리학적인 작용으로 주목을 받고 있는 isobarbituric acid 의 합성법에 관하여서는 종래 여러가지 방법들이 보고된 바 있으나¹⁻⁵⁾, 그 방법들은 출발물질 자체가 합성하기 어려운 물질이며 그 수율도 좋지 않을 뿐만 아니라(대충 20~30% 미만의 수율) 대부분의 경우 부반응을 수반하여 순수한 isobarbituric acid 의 제법으로는 타당한 방법이라 할 수 없었다.

저자들은 5-aminopyrimidine 들에 대한 아질산의 작용을 검토하던 중 5-aminouracil 을 묽은 염산에 녹혀 아질산용액으로 낮은 온도에서 디아조화한 다음 디아



조화물을 가수분해시켜 75~80%의 좋은 수율로 isobarbituric acid 를 얻는 새로운 방법을 고안하였다.

이 방법은 또한 아주 간편하게 실시될 수 있으며 이때는 다른 부산물이 거의 생기지 아니하므로 종래의 방법에서 행하던 것과 같은 번잡한 과정을 거치지 않고서 쉽게 목적물을 정제할 수 있다는 장점과 출발물질을 손쉽게 구할 수 있다는 이점을 가지고 있다.

다음에 저자가 행한 실험결과를 보고 하고자 한다.

* 1st series of this study; *This Journal*, 9, 29 (1965)

디아조화물의 가수분해 조건을 여러가지로 달리하여 실험을 행한 결과를 표 I 에 실었다. 표 I 에서 보는 바와 같이 디아조화물의 가수분해 반응에 있어서 결정적인 역할을 하는 것은 반응매체의 액성에 있음을 알 수 있다. 즉 가수분해반응의 매체가 물인 경우에는 수율이 57% 인데 반하여 묽은 염산 산성하에서는 그 수율이 80% 로 증가하였다. 이 사실은 5-aminopyrimidine 유도체들의 디아조화물의 안정성, 즉 구조적인 여건의 관련성을 고려할 때 꼭 흥미 있는 일이라 하겠다.

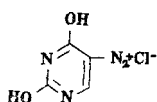
Table I Hydrolysis of Diazotized Uracil.

| Run No. | Diazotized Uracil mg | Time min. | Temp. °C | Media | Yield % |
|---------|-------------------------|--------------|-------------|------------------------------------|------------|
| 1 | 100 | 10 | 100 | HCl** | 80 |
| 2 | 100 | 15 | 80 | HCl** | 78 |
| 3 | 100 | 15 | 100 | H ₂ O | 57 |
| 4 | 100 | 10 | 100 | H ₂ O | 54 |
| 5 | 200 | 10 | 100 | H ₂ SO ₄ *** | 69 |
| 6* | — | 24 hr. | Room temp. | HCl**** | 60 |

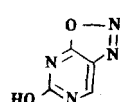
* 100 mg of 5-NH₂-Uracil was diazotized and hydrolyzed leaving at room temperature for 24 hr. (23°C) without filtering the diazotized product.

** 1N-HCl *** 1N-H₂SO₄ **** 3N-HCl

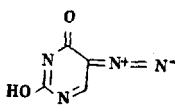
5-aminopyrimidine 들의 디아조화물들은 pyrimidine 핵 자체의 resonance 에 보태어 디아조화로 도입된 -N⁺=N 기가 resonance 에 참여할 수 있어 이로부터 말미암아 디아조화물이 안정화 되고 결정으로 유리되어지는 것으로 생각된다. 그러나 디아조화물이 할로겐 테스트에 negative 인 것으로 마루어 볼 때 필경 정상적인 디아조늄염 [I]일 수는 없으며 -N=N- 기와 이웃 하고 있는 오르토-위치의 카르보닐 산소 사이의 고리 화합물 [II]의 형성, 디아조퀴논[III] 및 inner salt [IV]등의 세 가지 구조를 생각할 수가 있다. 이 중에



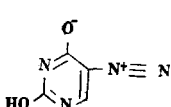
[I]



[II]



[III]



[IV]

서 단일 디아조화물이 [III]의 구조를 가졌다면 오르트-퀴논의 독특한 색깔인 붉은 색 또는 진한 황색을 띄고 있어야 할 것이나 이 때 얻어진 디아조화물이 옅은 황색인 점으로 보아 이와 같은 구조가 될 가능성은 희박하여 구조 [II]와 [IV]중의 어느 하나가 되어야 할 것이다. 이 문제는 저자들이 계속 연구 중에 있으며 차후에 총괄하여 발표하고자 한다*.

또한 저자는 디아조화물의 생성조건을 검토 하였는데(표 II 참조) 5-aminouracil의 디아조화반응에서는 반응매체가 묽은 산성이면 어느 경우를 막론하고 수율에는 별 차가 없었으며, 우선 5-aminouracil을 묽은 염기(6% NH₄OH 및 10% NaOH 용액)에 녹힌 다음 여기에 아질산 용액을 가하고 산으로 산성화 시키면서 디아조화하는 경우에도 디아조화물의 수율에는 별 차가 없었고 디아조화반응의 시간을 15 min. 이상으로 하던 대체로 동일한 수율을 주었다.

Table II Diazotization of 5-NH₂-Uracil.

| Run No. | 5-NH ₂ -Uracil mg | Time min. | Temp. °C | Media | Yield % |
|---------|---------------------------------|--------------|-------------|------------------------------------|------------|
| 1 | 100 | 20 | 5 | HCl* | 88 |
| 2 | 100 | 20 | 0 | HCl* | 90 |
| 3 | 100 | 15 | 0 | HAc** | 85 |
| 4 | 100 | 30 | 0 | HCl* | 90 |
| 5 | 200 | 30 | 0 | NaOH*** then HCl | 85 |
| 6 | 200 | 30 | 0 | NH ₄ OH**** then HCl | 85 |

* 3N-HCl ** 3N-HAc *** 10% NaOH, 3N-HCl

**** 6% NH₄OH, 3N-HCl

표 I의 Run No. 6 은 생성된 디아조화물을 걸러지 않고 그대로 상온에 24 hr. 동안 방치시켜 가수분해시킨 것인데 이 때는 수율이 가장 낮았고 반응물질 전체가 옅은 붉은 색을 띄는 것으로 보아 생성물의 일부가 분해되고 부산물로서 isodialuric acid가 형성 되는 것 같이 보였으나 이 문제는 더 이상 추궁하지 않았다. 이 방법으로 얻은 isobarbituric acid는 공기중에서 산

* [각주] 5-diazouracil이 정상적인 Sandmeyer 반응을 일으킨다는 점과 IR-Spectrum의 분석결과로 미루어 볼때 oxadiazole ring을 형성하는 구조인 [II]보다는 오히려 구조 [IV]가 타당할 것 같다.

5-aminobarbituric acid와 5-amino-6-methyluracil의 diazo 화물에 관한 논의^{9,10}, diazophenol과 diazonaphthol에 관한 IR-Spectra 및 dipole moment의 논의¹¹에서도 ortho-hydroxy amino 화합물의 diazo 화 화합물들의 구조는 oxadiazole ring을 형성하는 것이 아니라 -N⁺≡N가 된다고 주장하고 있다.

화물 받아 붉게 착색되며, Ag^+ 이온을 환원하였고, murexid 반응에 양성을 나타내었다. 그리고 $FeCl_3$ 용액에 의한 페놀성 $-OH$ 근의 테스트에서 푸른색 변화를 나타내었다. 또한 저자들은 분광학적인 성질로서 isobarbituric acid 를 확인하였다.

I.R.-spectra를 검토한바 디아조화합물에서의 $-N^+ \equiv N$ 신축진동의 흡수대 $4.62\mu(s)^{8)}$ 가 isobarbituric acid 에

서는 없어지고 대신 $\begin{array}{c} O & OH & & O \\ || & | & & || \\ -C & -C- & & -C- \end{array}$ 와 오르트 $-C-phe-$ onl-OH의 신축진동 흡수가 각각 $5.80\mu(s)$ 와 $6.05\mu(s)$ 에서 나타났으며 tert-OH의 신축진동 흡수인 흡수대 $8.57\mu(s)$ 를 볼 수 있었다. U. V.-spectra를 검토한바 λ_{max} 275 $m\mu(\epsilon=5809)$ 의 흡수대가 있었으며 이 값은 M. M. Stimson⁶⁾이 얻은 값과 잘 일치 하였다.

실험 방법

디아조화물(diazouracil)의 합성

A. Hoffman 등⁷⁾의 방법을 수정하여 합성하였다. 5-aminouracil 100 mg (약 0.001 mol)을 3 ml의 3N-HCl에 녹혀 ice-bath속에서 온도를 $0^\circ C$ 로 유지하고 저어게로 잘 저어주면서 150 mg의 $NaNO_2$ 를 물 2 ml에 녹힌 용액을 한 방울씩 30 min.에 걸쳐 가하였다. 처음 15 min. 동안에는 아무 변화가 없었으나 15 min.부터는 노란색의 결정이 석출하기 시작하였다. $NaNO_2$ 용액을 전부 가한 다음 계속하여 15 min. 동안 더 저어 주면서 반응을 완결 시켰다. 반응액을 걸르고 찬 물로 세번 씻어 무기염을 제거하고 결정을 묽은 염산(0.5N-HCl)에서 스펀드 시켜 미반응의 5-aminouracil을 용해시킨 다음 걸르고 다시 찬 물로 두번 씻어 주었다. 진공 데시케이터 속에서 하루동안 건조시켜 98 mg의 디아조화물을 얻었다. 수율 : 이론치의 90%

디아조화 uracil에는 옅은 황색의 침상 결정과 붉은색의 판상 결정의 두 가지 형태가 있다고 보고 되어 있으나 저자의 실험에서는 옅은 황색의 침상 결정만을 얻을 수 있었다.

I. R. 흡수대 : $\nu(\mu)=2.85(w), 4.62(s), 5.80\sim 6.09(w), 6.65(w), 6.80(w), 7.10\sim 7.25(w), 7.60(s), 7.70(s), 8.10(s), 8.30(s), 9.00(s), 9.70(w), 13.50(w)$.

Isobarbituric acid의 합성

100 mg의 diazouracil을 15 ml의 1N-HCl에 서스

펜드 시키고 잘 저어주면서 heater 위에서 10 min. 동안 끓여 가수분해 시켰다. 처음 2~3 min. 동안에 질소가 맹렬히 달아났으며 반응이 끝난 후 냉각시키고 진공 농축을 하여 용매를 제거한 다음 다시 물 15 ml에 녹히고 진공 농축을 되풀이 하여 흰색의 침상 결정인 80 mg의 Isobarbituric acid를 얻었다. 수율 : 이론치의 80%, 융점 $297\sim 302^\circ C$ (분해) [문헌치 : $297^\circ C$ (분해)]²⁾. λ_{max} : 275 ($\epsilon=5809$), 용매는 물(pH=7.0).

I. R. 흡수대 : $\nu(\mu)=2.80(w), 5.80(s), 6.08(s), 7.30(w), 8.57(s), 11.90(s), 12.10(s), 12.60(s), 13.2(s), 13.8(w), 14.4(s)$.

Spectra

I. R.은 Perkin Elmer model-137, Infracord를 사용하였고 KBr pellet로 하여 측정하였으며, U. V.는 Beckman model DK-2A를 사용하였다.

후 기 : 저자는 이 기회를 빌어 I. R.-spectrum을 찍어 주신 동업연구소 유기화학파 연구관 노익삼씨와 U. V.-spectrum을 찍어 주신 동 연구소 분석센터 연구관 박순자씨에게 깊은 사의를 표하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) J. Johns, *Am. Chem. J.* **45**, 83 (1911)
- 2) H. Levene, K. LaForge, *Ber.* **45**, 619 (1912)
- 3) N. Behrend, *Ann.* **229**, 39 (1885)
- 4) W. Johnson, J. Johnes, *Am. Chem. J.* **40**, 44 (1908)
- 5) W. Johnson, N. McCollum, *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, Vierte Auflage, Haupt Ergänzungswerk, Band XXIV, p. 462
- 6) M. M. Stimson, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1470 (1949)
- 7) T. B. Johnson, O. Baudisch und A. Hoffmann, *Ber.* **64**, 2630 (1931)
- 8) 장세희, 김인규, 박도순, 한보섭, *본지*, **9**, 29 (1965)
- 9) Egon Fahr, *Annalen der Chemie*, **627**, 213 (1959)
- 10) V. Papesch, R. M. Dodson, *J. Org. Chem.* **28**, 1329 (1963); *ibid.*, **30**, 199 (1965)
- 11) R. J. W. Le Fèvre J. B. Sousa, R. L. Werner, *J. Chem. Soc.* 1441 (1948); *ibid.*, 4686 (1954)