

s-Triazine의 環轉換反應*

—1, 3, 5-Benzotriazepine의 合成 및 生理的 同配體性 평가—

鄭源根 · 鄭樂臣 · 申桂政 · 鄭鎮玟 · 金得俊 · 千文字

서울대학교 藥學大學

(Received April 19, 1985)

Ring Transformation of s-Triazine

—Synthesis and bioisosteric evaluation of 1, 3, 5-Benzotriazepine—

Won-Keun Chung, Nak-Shin Chung, Kye-Jeong Shin, Jin-Hyun Chung,
Deukjoon Kim, Moon-Woo Chun

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

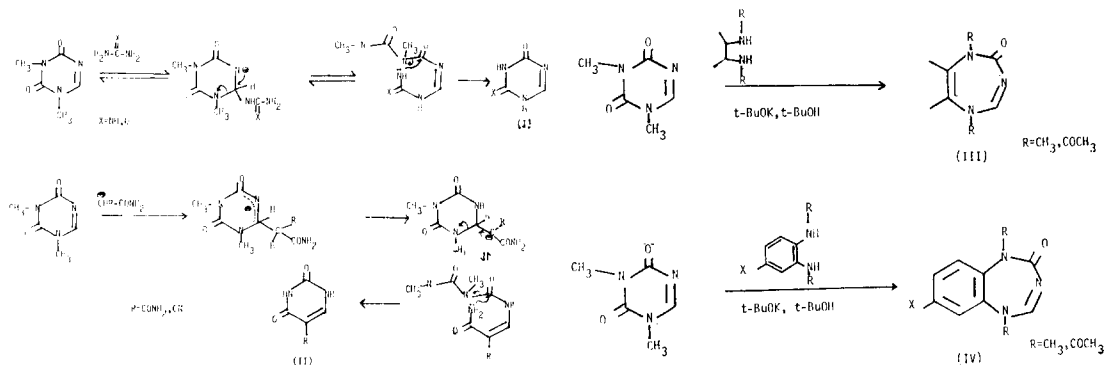
Abstract—A novel synthesis of 7-membered 1, 3, 5-Benzotriazepine(*M*) from 1, 3-Dimethyl-5-azauracil in one step by s-Triazine ring transformation is reported.

s-Triazine의 Ring transformation reaction¹⁾을 利用한 Pyrimidine類의 合成은 著者^{2,3)}等과 Hirota^{4,5)}等에 依하여 이미 報告되어 많은 種類의 抗腫瘍性 物質 및 抗Virus性 物質을 비롯하여 그 밖의 生理活性 Pyrimidine群의 合成을 爲한 有用한 合成法으로 널리 使用되어 왔다. 1, 3-Dimethyl-5-azauracil의 $\text{—N}_5=\text{C}_6\text{—N}_1\text{—}$ fragment中 C_6 은 周邊의 窒素(N_5, N_1)에 依한 electron shift 때문에 陽核의 露出이 甚하게 되고 따라서 親核體를 쉽게 받아들여 결과적으로 $\text{C}_6\text{—N}_1$ 結合의 開裂을 誘發하게 된다.

한편 s-Triazine의 $\text{—N}_3\text{—C}_4\text{—N}_5\text{—}$ fragment의 C_4 역시 周邊의 窒素에 依한 electron shift와 carbonyl基의 inductive effect때문에 親核體에 對한 收容性이 커져 쉽게 親核體를 받아들여 결과적으로 $\text{C}_4\text{—N}_3$ 結合의 開裂을 誘發하게 된다. 이때 공격親核體가 ambident nucleophile인 경우에는 C_6 에 親核性공격이 開始되고 C_4 에 閉環性 親核攻擊이 일어난다. (Scheme I)

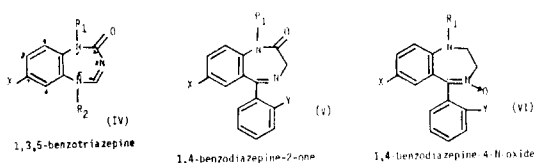
著者等은 s-Triazine의 ambident nucleophile에 依한 攻擊反應을 利用하여 各種의 5-membered heterocyclic ring 및 6-membered heterocyclic ring의 合成實驗中 攻擊親核體가 3-membered nucleophile이나 2-membered nucleophile이 아니고, 4-membered nucleophile인 경우의 ring transformation을 檢討中 우연히 $\text{—N}^{\ominus}\text{—C}^{\ominus}\text{—C}^{\ominus}\text{—N}^{\ominus}\text{—}$ 와 같은 攻擊親核體를 使用했을 때는 1, 3, 5-triazepine이 生成될 것을 豫測하고 本 實驗에 着手하였다. (Scheme II)

* 本 研究는 FY-84 文敎部 學術研究助成費에 依하여 遂行되었음.



Scheme I—s-Triazine to pyrimidine ring transformation

Scheme II—Triazine to 1, 3, 5-Triazepine ring transformation



Scheme III—Structural comparison between 1,4-Benzodiazepine and 1,3,5-Benzotriazepine

著者等이 合成한 compound (W)가 現在 널리 사용되고 있는 1,4-Benzodiazepine類와 1,5-Benzodiazepine類와의 構造的인 類似性이 많은 事實은 매우 흥미로운 事實이라고 할 수 있다. Scheme III에서 보는 바와 같이 compound IV, V, VI이 共有하는 7-membered ring은 $-N_1-C_2-$ 는 identical하고 오직 1,4-Benzodiazepine의 $-C_3-N_4=C_5-$ 部位가 1,3,5-Benzotriazepine의 $-N_3=C_4-N-$ 로 代置되고 있는 事實만이 相異하다. 이때 이 7-membered ring의 chemical isosterism 또는 biological isosterism만 成立되면 1,3,5-Benzotriazepine의 7-membered ring의 Drug-Receptor Interaction이 1,4-Benzodiazepine의 7-membered ring의 Drug-Receptor Interaction과 같을 수 있음을 쉽게 豫測할 수 있다. 1,4-Benzodiazepine과 1,3,5-Benzotriazepine의 構造上 相異部位인 $-C_3-N_4=C_5-$ 과 $-N_3=C_4-N_5-$ 는 우선 chemical isosterism이 成立될 수 있음은 R.E. Counsell⁶⁾ 등에 依한 實驗으로 豫測할 수 있다. 一般적으로 $-CH_2-$, $-NH-$ 및 $-O-$ 는 chemical isosterism이나 bioisosterism이 成立된다는 事實에 비추어 볼때 $-C_3-N_4=C_5-$ 와 $-N_3=C_4-N_5-$ 는 C_3 과 N_3 , N_4 와 C_4 및 C_5 와 N_5 間에 우선 chemical isosterism을 쉽게 豫測할 수 있다. 1,4-Benzodiazepine의 Drug-Receptor Interaction Mechanism上 重要한 構造的인 與件은 7位の electron-withdrawing group, N_1 의 small alkyl group, C_5 -flat phenyl group이기 때문에 만약 著者들이 合成한 compound W에 있어 X를 Cl 또는 그 밖의 electron-withdrawing group으로 代替하고 R_2 를 phenyl group으로 代置만 하면 우선 1,4-Benzodiazepine의 Ring receptor interaction site를 滿足시킬 수 있다는 것을 쉽게 알 수 있다.

또한 1,4-Benzodiazepine의 metabolic interaction은 7-dehalogenation, 9-phenolic hydroxylation 및 3-alcoholic hydroxylation의 形態로 일어나고 그 中에서도 C_3 -metabolic interaction이 重要한 役割을 한다는 事實에 立脚하여 近年에 와서 3-metabolite에 關한 研究가 활발히 進行되고 있는 事實을 볼때 著者들이 合成한 1,3,5-Benzotriazepine의 N_3 位는 이 metabolic inactivation에 어느 程度 拮抗 한다는 事實을 豫測할 수 있고, 따라서 比較的 long acting compound를 合成할 수 있

다고 사료된다.

前述한 바와 같이 著者等은 s-Triazine의 Ring Transformation을 利用하여 現存하는 bioisosterism이 成立될 수 있는 1,3,5-Benzotriazepine을 文獻 未收載의 新物質로 合成 하였기에 우선 그 合成 結果를 報告하고 合成物質의 Neuroleptic activity는 계속하여 研究코자 한다.

實 驗

$^1\text{H-NMR}$ spectrum은 Varian FT-80A(80MHz)로부터 TMS를 internal standard로 하여 얻었다. TLC는 Merck Silica gel GF₂₅₄를 사용하였고 column chromatography는 Merck Silica gel 60을 사용하였다. 원소분석자료는 Coleman Carbon-Hydrogen analyzer 및 Coleman Nitrogen analyzer를 사용하여 얻었다.

1,5-Diacetyl-1,3,5-Benzotriazepine의 合成—무수 t-BuOH (30ml)에 potassium (104mg)을 넣어 생성된 t-BuOK 용액에 N,N'-diacetyl-o-phenylenediamine (250mg, 1.30mmol)을 가한 다음 질소기류 하에서 14시간 동안 50°C에서 교반하여 N,N'-diacetyl-o-phenylenediamine의 dianion을 형성하였다. 이렇게 형성된 용액에 무수 t-BuOH (10ml)에 녹인 1,3-dimethyl-5-azaaracil (183mg, 1.29mmol) 熱液을 적가한 다음 30시간 동안 약하게 reflux한 후 용매를 유거, 잔사를 column chromatography (Silica gel, $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 13 : 1$)로 분리하여 연한 황색결정 195mg (61.4%)를 얻었다.

NMR(CDCl_3) δ 7.2(4H, m)
5.8(1H, d)
3.4(3H, s)
3.45(3H, s)

Analysis Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 58.78, H, 4.49, N, 17.14 Found : C, 58.73, H, 4.60, N, 16.98

문 헌

1. H.C. Van der Plas, "Ring Transformations of Heterocycles," vol. 1 and 2, Academic Press, London and New York, 1973.
2. W.K. Chung, J.H. Chung, and K.A. Watanabe, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 457 (1983).
3. W.K. Chung, C.K. Chu, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, **44**, 3982 (1979).
4. K. Hirota, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, **43**, 1193 (1978).
5. K. Hirota, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4423 (1979).
6. R.E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **8**, 45 (1965).