

1, 2, 4-Triazine I; 6-Oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine 유도체의 Tautomeric 평형에 관한 연구

李在璠[†] · 朴茂德 · 李秉燁 · 金祐植^{*}

경북대학교 자연과학대학 화학과

^{*}경북대학교 공과대학 고분자공학과

(1988. 2. 22 접수)

1, 2, 4-Triazine I; Tautomerism in Substituted 6-Oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazines

Jae-Keun Lee[†], Moo-Duk Park, Dong-Yeob Lee, and Woo-Sik Kim^{*}

Department of Chemistry, College of Natural Science, Kyungpook National
University, Taegu 702-701, Korea

^{*}Department of Polymer Science, College of Engineering, Kyungpook National
University, Taegu 702-701, Korea

(Received February 22, 1988)

요 약. 잘 알려져 있지 않는 6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine 유도체 합성을 시도하였다. 가능한 각 tautomer의 model 화합물을 합성하고 이들의 UV Spectra를 물과 alcohol 용매 상에서 비교하여 tautomeric 평형을 검토하였다. 기대했던 상당량의 6-hydroxy tautomer는 관찰되지 않고 대부분 6-oxo tautomer로 용액상태에서 존재함을 알았다.

ABSTRACT. Synthesis of 6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine derivatives was tried. The model compounds of the possible tautomers were synthesized. The tautomeric equilibrium of 6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine derivatives was determined by comparing their UV spectra and those of model compounds. 6-oxo-tautomer was exclusively detected in water and alcohol solutions without observation of the expected 6-hydroxy tautomers.

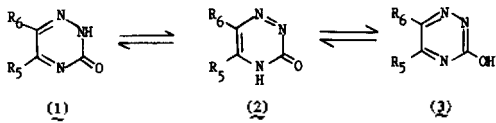
서 론

헤테로고리화합물의 tautomeric 평형은 화합물의 구조, 상태와 용매의 종류에 따라 상당한 변화를 보여주고 있다¹. 1, 2, 4-triazine 유도체의 경우 3-oxo-2, 3, -dihydro-1, 2, 4-triazine 유도체²와 5-oxo-2, 5-dihydro-1, 2, 4-triazine 유도체³는 그 구조적 특성에 의한 tautomeric 평형연구가 보고된 바 있으나 6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine에 대해서는 아직 보고된 바 없다. 특히 6-oxo-1, 2, 4-triazine의 경우 두개의 meta 위치 에 전자친화력이 큰 질소원자가 치환되어 있으

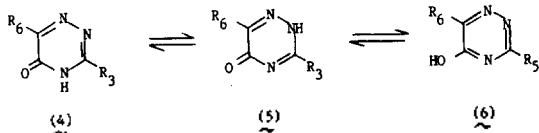
므로 그 tautomeric 평형에 큰 변화가 있으리라 기대하고 가능한 각 tautomer의 model 화합물을 합성한 후 그들의 UV Spectra를 비교함으로써 tautomeric 평형을 조사하고자 한다.

결과 및 고찰

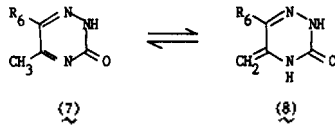
3-Oxo-1, 2, 4-triazine 유도체는 alcohol이나 수용액 상태에서는 3-oxo-3, 4, -dihydro tautomer (2)나 3-hydroxy tautomer (3)이 아닌 3-oxo-2, 3, -dihydro tautomer (1)이 주된 tautomer임을 밝힌바 있다².



특히 tautomer(2)가 용액 상태에서 전혀 나타나지 않는 이유는 일반적으로 알려진 $-N=N-$ 결합의 높은 에너지 때문으로 풀이되고있다³. 5-Oxo-1, 2, 4-triazine 유도체는 가능한 두 가지 tautomers (4)와 (5)중 ortho-quinonoid 형인 tautomer(4)가 아닌 para-quinonoid 형인 (5)가 주된 tautomer임을 밝힌 바 있다⁴.

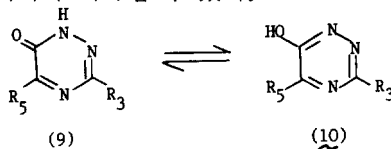


또한 5-methyl-3-oxo-2, 3-dihydro-1, 2, 4-triazine(7)은 5-methylene tautomer (8)을 NMR spectrum으로 확인한 바도 있다². 따라서 5-methyl기는



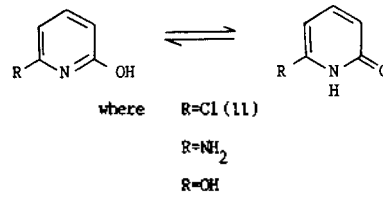
D₂O 용액내에서 쉽게 H-D 교환반응이 일어남도 NMR spectra로 쉽게 관찰되었다.

일반적으로 헤테로고리화합물의 tautomeric 평형은 기체상이나^{5,6} 용액상에서는 oxo tautomer (amide tautomer)가 주된 tautomer임이 알려져 있으나 1, 2, 4-triazine 화합물의 경우에는 3개의 질소원자가 포함되어 있으므로 해서 oxo기가 어느 위치에 있느냐에 따라 tautomeric 평형이 상당한 변화를 보여 주고 있다. 특히 현재까지 잘 알려져 있지 않은 6-oxo-1, 2, 4-triazine의 경우 두개의 meta 위치에 전자친화력이 큰 질소가 포함되어 있으므로 3-oxo-와 5-oxo-1, 2, 4-triazine과는 달리 hydroxy tautomer가 상당량 관측되리라 예측할 수 있다.

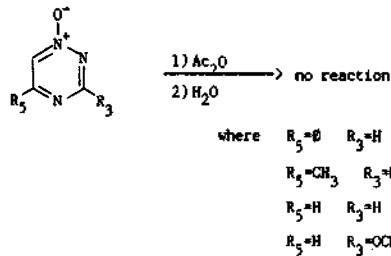


이는 6-chloro-2-hydroxypyridine(11)의 경우

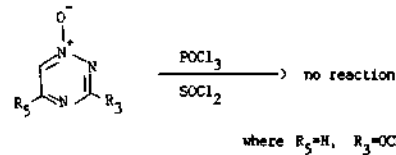
meta 위치에 전자에 전자를 당기는 기인 chloro기가 치환됨으로 하여 수용액상에서 oxo-tautomer만 존재하던 것과는 달리 hydroxy/oxo tautomer의 비율이 2/1⁷로 변환되는 것으로 보아 기대할 수 있다.



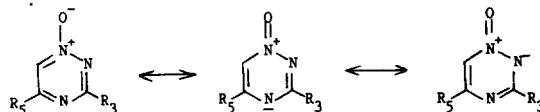
6-Oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine 유도체 합성은 1, 2, 4-triazine-N₁-oxide^{8,9}를 acetic anhydride와 반응 시킨 다음 가수분해시켜 합성하려 했으나 모두 출발물질만 회수했을 뿐이었다.



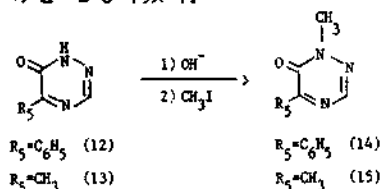
또 1, 2, 4-triazine-N₁-oxide를 POCl₃ 및 SOCl₂와 반응시켜 6-chloro-1, 2, 4-triazine을 합성한 후 염기성 수용액에서 치환반응을 이용하여 6-hydroxy-1, 2, 4-triazine을 합성하려고 하였다. 이 반응 역시 6-chloro-1, 2, 4-triazine 유도체 합성에 실패하였다.



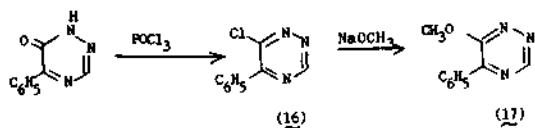
이상의 실험결과로 보아 pyridine N-oxide, pyrimidine N-oxide pyrazine N-oxide⁸⁻¹⁰와는 달리 1, 2, 4-triazine N₁-oxide의 경우 다음과 같은 공명의 영향으로 산소원자의 친핵성도가 많이 감소하는 결과라고 믿어진다.



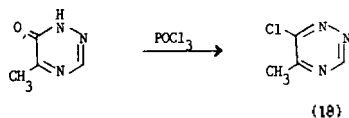
6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine 유도체 합성은 Taylor¹¹가 발표한 방법 즉 α -amino acid 들 출발 물질로 하여 5-phenyl-6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(12) 및 5-methyl-6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(13)을 합성하였다. 이 둘 두 화합물을 염기성 하에서 CH_3I 로 methylation 시켜 tautomer 9의 model 화합물인 1-methyl-5-phenyl-6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(14)와 1, 5-dimethyl-6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(15)을 합성하였다.



5-Phenyl-6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(12)를 POCl_3 와 반응시켜 6-chloro-5-phenyl-1, 2, 5-triazine(16)을 합성한 후 NaOCH_3 와 반응시켜 tautomer 10의 model 화합물인 6-methoxy-5-phenyl-1, 2, 4-triazine(17)을 합성하였다.



그러나 5-methyl-6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(13)을 POCl_3 와 반응시켜 6-chloro-5-methyl-1, 2, 4-triazine(18)을 합성하려 하였으나 TLC 상으로 4~5개의 미지성분만 탐지되었을 뿐 원하는 화합물 18은 분리하지 못하였다.



따라서 tautomer 10에 해당하는 model 화합물은 화합물 13을 염기성 수용액에서 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 와 반응시키면 6-methoxy-5-methyl-1, 2, 4-triazine(19)을 얻을 수 있지 않을까 하여(일반적으로 CH_3I 보다는 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 가 O-methylation 이

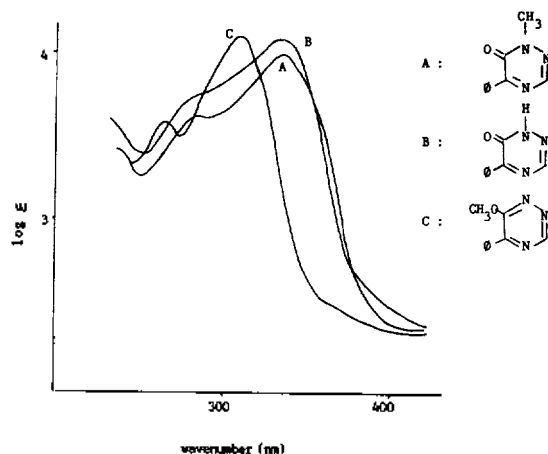


Fig. 1. Ultraviolet absorption curves in Ethanol.

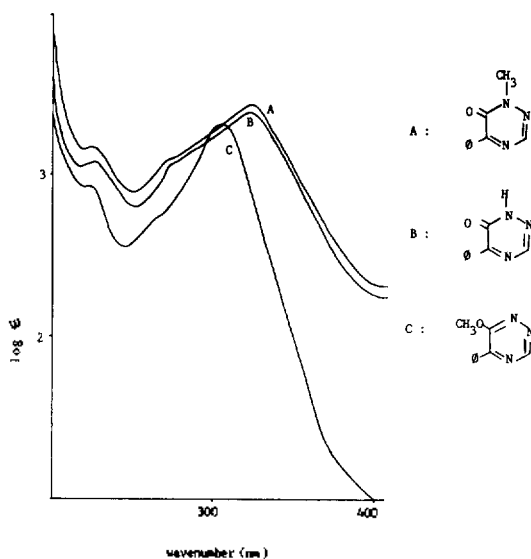


Fig. 2. Ultraviolet absorption curves in H_2O .

많이 진행되는 것으로 알려져 있음)¹²반응시켰으나 100% N-methyl 화합물만 분리할 수 있었다.

이상에서 얻은 6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine 유도체와 각 화합물들의 수용액과 alcohol 용액에서 얻은 UV Spectra를 Fig. 1, 에 나타내었다.

Fig. 1과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 5-phenyl-6-oxo-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(12)의 UV Spectrum 이 1-methyl-5-phenyl-1, 6-dihydro-1, 2, 4-triazine(14)의 UV Spectrum 과 거의 일

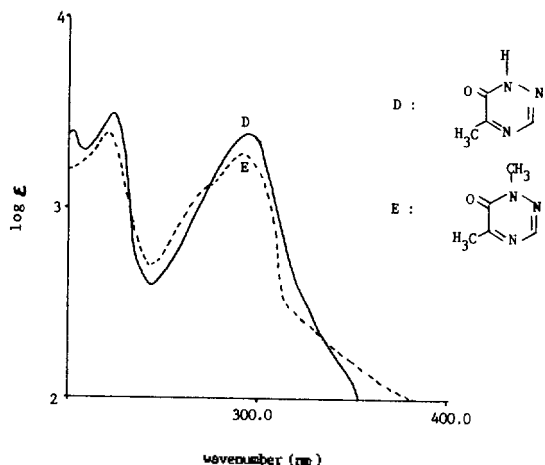


Fig. 3. Ultraviolet absorption curves in Ethanol.

치하는 것으로 보아 기대와는 달리 hydroxy tautomer인 tautomer 10은 수용액과 alcohol 용액에서는 거의 볼 수 없었다.

또한 Fig. 3에서 보듯이 비록 6-methoxy-5-methyl-1,2,4-triazine (tautomer 10의 model 화합물)의 UV Spectrum은 얻지 못했으나 1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydro-1,2,4-triazine(15)의 UV Spectrum과 5-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-1,2,4-triazine(13)의 UV Spectrum이 거의 일치하는 것으로 보아 이것 역시 6-oxo tautomer (9)가 대부분 이라는 것을 알 수 있다.

5-methyl기는 5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1,2,4-triazine과는 달리 5-methylene으로 tautomerize하는 현상을 CF_3COOD 를 용매로 한 NMR에서 확인 할 수 없었다.

실 험

시약은 Aldrich 제품을 사용하였으며 pmr spectra는 Varian EM-360 및 Bruker Spectrospin을, 원소분석은 Perkin-Elmer 240 C를 IR은 Digilabfts-80을 UV는 Shimadzu UV-260을 사용하였다.

1-Methyl-5-phenyl-6-oxo-1,6-dihydro-1,2,4-triazine(14) 합성

20ml methanol에 54mg (1 mmol)의 sodium methoxide와 175mg(1 mmol)의 5-phenyl-6-oxo-1,6-dihydro-1,2,4-triazine을 녹인 후 과

량 (5 mmol)의 CH_3I 를 한번에 추가하였다. 이 반응물을 실온에서 68시간 저으면서 방치한 후 (TLC로 출발물질이 모두 반응했음을 확인)회전증발기에 연결하여 과량의 methyl iodide와 용매를 증발시켰다. 용매를 증발 시키고 나면 노란색 고체가 남았다. 이 노란색 고체를 승화시켜 원하는 순수한 생성물을 얻을 수 있었다. (수율 63%)

m. p : 75~76°C

pmr(CDCl_3) δ 3.8(S, 3H, $\text{N}_1\text{-CH}_3$) δ 7.7-7.4(m, ph의 3H) δ 8.48-8.66(m, ph의 2H) δ 8.3(S, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$)

IR(KBr) : 1651 cm^{-1} (C=O)

원소분석

	C	H	N
실험치	63.96	4.84	22.21
계산치	64.18	4.81	22.46

1,5-Dimethyl-6-oxo-1,6-dihydro-1,2,4-triazine(15) 합성

위의 동일한 방법으로 합성을 하였다(수율40%)

m. p : 53~54°C

pmr(CDCl_3) : δ 2.5(S, 3H, $\text{C}_5\text{-CH}_3$) δ 3.7(S, 3H, $\text{N}_1\text{-CH}_3$) δ 8.0(S, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$)

IR(KBr) : 1660 cm^{-1} (C=O)

원소분석

	C	H	N
계산치	47.99	5.94	33.58
실험치	46.93	6.08	35.68

6-Chloro-5-phenyl-1,2,4-triazine(16) 합성

0.2g(1.2mmol)의 5-phenyl-6-oxo-1,6-dihydro-1,2,4-triazine을 POCl_3 에 녹인 후 3시간 환류시켰다. 검은색의 반응물을 얼음물에 서서히 가하면 검은 침전물이 생겼다. 이 침전물을 여과 제거한 후 NaOH 용액으로 약 pH9 정도되게 만든 후 ethyl ether로 추출하였다. ethyl ether 용액을 무수 CaCl_2 로 건조시킨후 감압 증발시키면 노란색의 고체가 남았다. 이 고체를 승화시켜 원하는 순수한 생성물을 얻을 수 있었다.

수율 95%)

m. p: 56~57°C

pmr(CDCl₃) δ7.3~7.6(m, pH의 2H) δ 8.1~7.8(m, ph의 3H) δ 9.5(S, 1H, C₃-H)

IR(KBr) 1303.9, 1234.4, 766.1, 694.4cm⁻¹

원소분석

	C	H	N
실험치	56.64	3.13	21.94
계산치	56.42	3.06	21.94

6-Methoxy-5-phenyl-1,2,4-triazine(17)합성
0.1g(2.5 mmol)의 Na을 녹인 10ml의 methanol 용액에 0.1g(0.58mmol) 6-chloro-5-phenyl-1,2,4-triazine을 첨가하여 4시간 저으면서 방치했다. 반응이 끝난 후 회진 증발기로 감압하에서 용매를 증발시켜 얻은 고체를 소량의 물에 녹인 후 CHCl₃로 세번 추출했다. CHCl₃ 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고 감압하에서 용매를 증발시키면 노란색의 고체를 얻을 수 있었다. 이 노란색 고체를 승화시켜 원하는 생정물을 얻을 수 있었다. (수율 69%)

m. p: 45~47°C

pmr: δ4.2(S, 3H, O-CH₃) δ7.3~7.6(m, 2H)

δ7.8-8.1(m, 3H) δ9.3(S, 1H, C₃-H)

IR(KBr): 1350.2, 995.3cm⁻¹

원소분석

	C	H	N
실험치	63.95	4.91	22.18
계산치	64.18	4.81	22.46

본 논문은 문교부 자유과제 지원금으로 이루어졌으며 이 실험비를 지원해 준 문교부 과학진흥재단에 감사 드립니다.

인용문헌

1. Jose Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky and P. Linda, "The Tautomerism of Heterocycles" Academic Press, 1976
2. W. W. Paudler and J. Lee, *J. Org. Chem.*, **36**, 3921 (1971).
3. J. L. Atwood, D. K. Krass and W. W. Paudler, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 743 (1974).
4. J. Lee and W. W. Paudler, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 995 (1972).
5. (a) P. Beak, F. S. Fry, J. Lee, and F. Steele, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 171 (1976); (b) D. H. Aue, L. D. Betowski, W. R. Davidson, M. T. Bowers, P. Beak and J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1361 (1979).
6. (a) E. S. Levin and G. M. Rodionova, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, **189**, 326(1969) translated in English; (b) *ibid.*, **164**, 584 (1965); (c) *ibid.*, **174**, 1132 (1962).
7. (a) E. M. Peresleni, L. N. Takhontov, D. M. Krasnokutskaya and Yu. N. Sheinker, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, **177**, 592 (1967); (b) E. M. Peresleni, M. Ya. Uritskaya, V. A. Loginova, Yu. N. Sheinker and L. N. Takhontov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, **183**, 1102 (1968).
8. E. Ochiai, *J. Org. Chem.*, **18**, 534 (1953).
9. (a) Iijima, *YakugakuZasshi*, **87**, 942 (1967); (b) B. Klein, N. E. Hetman and M. E. O'Donnell, *J. Org. Chem.*, **28**, 1682 (1963).
10. Y. Kobayashi and I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **17**, 510 (1969).
11. Edward C. Taylor and John E. Macor, *J. Heterocyclic Chem.* **22**, 409 (1985).
12. R. E. Benson and T. L. Cairns, *Org. Synth.* **IV**, 588 (1963).