

단 신

2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체의 합성 및 구조 규명

韓昊奎* · 申善皓 · 馬惠德†
한국과학기술연구원 유기화학연구실
†경기대학교 화학과
(2001. 9. 3 접수)

Synthesis of 2-Benzylimino-1,3-thiazolines and Their Structure Determination

Hoh-Gyu Hahn*, Sun-Ho Shin, and Heduck Mah†

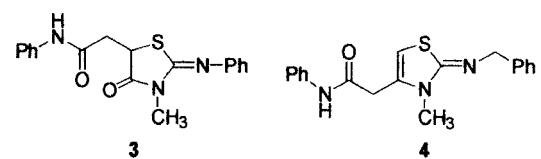
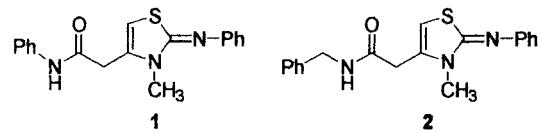
Organic Chemistry Lab., Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea

†Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 440-270, Korea

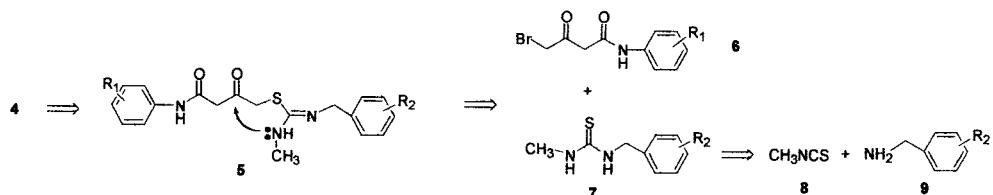
(Received September 3, 2001)

해태로 고리 화합물의 합성법의 개발은 의약, 농약 등의 신약의 개발에서 중요한 부분 중의 하나로서 여전히 합성 유기 화학자들의 관심의 대상이 되고 있다. 2-이미노티아졸린(iminothiazoline) 유도체는 지금까지 비교적 연구가 덜된 분야이지만 최근에 살균제, 제초제, 살충제 등의 여러 종류의 생물활성이 보고되고 있다.^{1,2} 본 연구실에서는 최근에 선택적인 살균활성을 나타내는 2-페닐이미노티아졸린 유도체 **1**,³ **1**의 카르복스아닐리드기의 질소와 페닐기 사이에 메틸렌기가 첨가된 벤질 2-페닐이미노티아졸린 유도체 **2**,⁴ 그리고 2-이미노티아졸리딘-3-온 유도체 **3**⁵ 등의 합성을 보고한 바 있다. 신물질의 개발은 선도 화합물의 발굴 후에 분자 수정을 통하여 최적화(lead optimization)하여야 하며 이 때 새로운 유기합성 방법이 요구된다. 본 연구에서는 신농약 개발을 위한 연구의 일환으로서 **1**의 C-2위치의 결가지의 이미노(imino) 질소와 페닐기 사이에 메틸렌

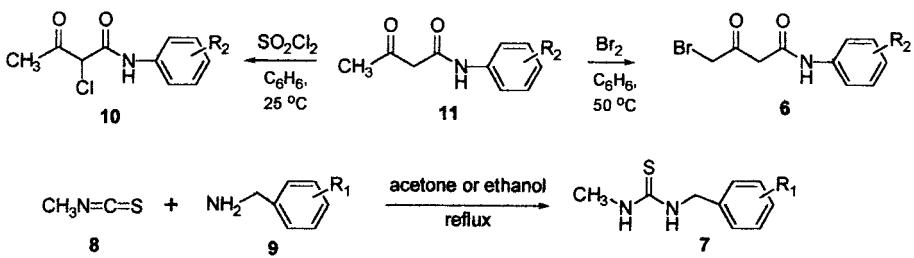
기가 삽입된 벤질이미노티아졸린 유도체 **4**를 합성하여 이들 유도체의 구조-활성관계의 수립에 기여하고자 한다.



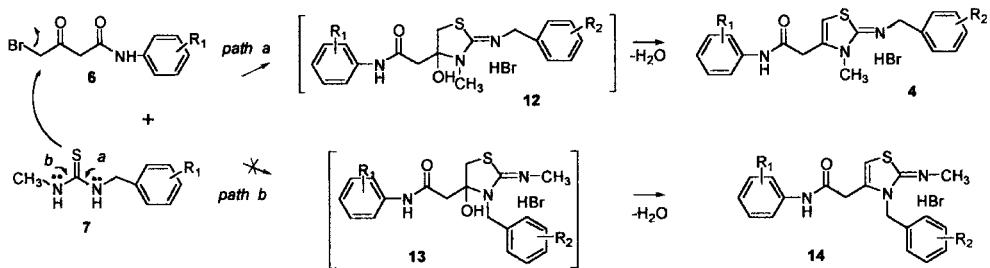
목표화합물 **4**의 합성을 위한 역합성(retrosynthesis)을 살펴보면 Scheme 1과 같다. 중간체 **5**의 질소원자가 캐تون의 탄소원자를 공격한 다음 탈수가 되면 2-이미노티아졸 고리가 형성되어 목표화합물 **4**가 생성될 것이며,



Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.

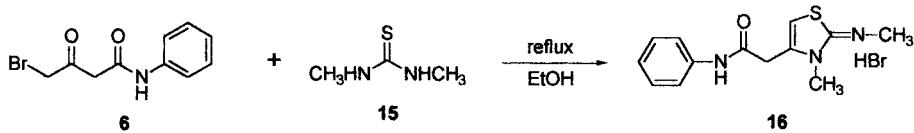
5는 γ -halo- β -ketoanilide **6**을 티오우레아 **7**과 반응시켜 생성될 것으로 예상하였다. 티오우레아 **7**은 메틸 이소티오시아네이트 (**8**)과 벤질아민 유도체 **9**를 반응시켜 얻을 수 있다.

γ -브로모아세토아세트아닐리드 유도체 **6**은 상응하는 아세토아세트아닐리드 유도체 **11**을 벤젠 용액 중에서 50 °C에서 브롬과 반응시켜 regioselective하게 얻을 수 있었다(Scheme 2).⁶ 이때 **11**을 슬루릴클로라이드로 25 °C에서 처리하면 α -chloride, **10**이 약 85%의 수율로 생성된다.⁷ 또 하나의 중간체 티오우레아 **7**은 메틸 이소티오시아네이트 (**8**)과 벤질아민 유도체 **9**를 아세톤 또는 에탄올 용액 중에서 환류하여 정량적으로 쉽게 얻을 수 있었다.

본 연구의 목표화합물 **4**의 합성을 위한 다음과정은 위에서 합성한 두 가지 중간체, γ -브로모아세토아세트아닐리드 유도체 **6**과 티오우레아 유도체 **7**을 반응시키는 것이다(Scheme 3).

티오우레아 **7**과 γ -브로모아세토아세트아닐리드 유도체

체 **6**을 아세톤 또는 에탄올 용액 중에서 가열 환류하면 백색의 고체인 생성물이 얻어졌다. 이 화합물은 반응 혼합물 중에서 불용의 2-이미노티아졸린 브롬산염의 형태로 생성되었고 벤젠, 클로로포름, 아세톤 등의 유기 용매에 잘 녹지 않았으며 1 N 가성소다수로 처리하면 브롬산염이 제거된 2-이미노티아졸린을 얻을 수 있었다. 반응 메카니즘에 의하면, 티오우레아 **7**의 벤질기에 인접한 질소원자의 비공유전자쌍의 관여에 의해서 황원자의 친핵적 공격 (path a) 또는 메틸기에 인접한 질소원자의 관여에 의한 황원자의 친핵적 공격 (path b)에 의해서 각각 중간체 **12** 또는 **13**을 통하여 구조식 **4** 또는 **14**의 생성이 가능하였다. 실제로 중간체는 분리할 수 없었으며 반응조건 하에서 탈수는 자발적으로 진행되었다. ^1H NMR에 의하여 생성물이 **4** 또는 **14**의 구조를 갖고 있는지 명백히 구분할 수가 없었다. 따라서 메틸이미노(methylimino) 화합물 **16**을 합성하여(Scheme 4) 이것의 ^1H NMR에서의 두 개의 메틸기의 chemical shift를 생성물(Scheme 3)의 그것과 비교하여 구조를 결



Scheme 4.

Table 1. Comparison of the chemical shifts (δ in DMSO-d₆) in ¹H NMR spectra of 2-iminothiazoline derivatives

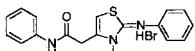
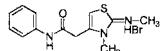
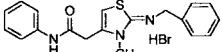
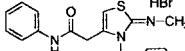
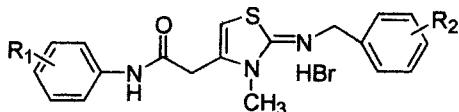
Entry	Compound	N-CH ₃	=N-CH ₃	benzyl CH ₂	4-CH ₂	NH
1		3.73	-	-	4.05	10.46
2		3.56	3.00	-	4.00	10.52
3		3.59	-	4.61	3.95	10.37
4	or 					

Table 2. A list of 2-benzylimino-1,3-thiazoline hydrobromides **4**, the melting points, and the yields.

Compounds	R ₁	R ₂	mp (°C)	yield (%)	¹ H NMR (in DMSO-d ₆)
4a	H	H	249-251	94	3.59(s, 3H, 3-CH ₃), 3.95(s, 2H, 4-CH ₂), 4.61(s, 2H, N-CH ₂), 6.98(s, 1H, 5-vinyl H), 7.04~7.58(m, 10H, ArH), 10.37(s, 1H, NH)
4b	H	p-CH ₃	241-243	86	2.30(s, 3H, CH ₃), 3.58(s, 3H, 3-CH ₃), 3.95(s, 2H, 4-CH ₂), 4.56(s, 2H, 2-CH ₂), 6.98(s, 1H, 5-vinyl H), 7.05~7.59(m, 9H, ArH), 10.33(s, 1H, NH)
4c	H	p-Cl	244-245	85	3.60(s, 3H, 3-CH ₃), 3.96(s, 2H, 4-CH ₂), 4.62(s, 2H, N-CH ₂), 7.00(s, 1H, 5-vinyl H), 7.05~7.59(m, 9H, ArH), 10.36(s, 1H, NH)
4d	p-CH ₃	H	255-256	49	2.25(s, 3H, CH ₃), 3.59(s, 3H, 3-CH ₃), 3.93(s, 2H, 4-CH ₂), 4.62(s, 2H, N-CH ₂), 6.97(s, 1H, 5-vinyl H), 7.11~7.47(m, 9H, ArH), 10.24(s, 1H, NH)
4e	p-CH ₃	p-CH ₃	263-265	95	2.24(s, 3H, CH ₃), 2.29(s, 3H, CH ₃), 3.58(s, 3H, 3-CH ₃), 3.92(s, 2H, 4-CH ₂), 4.56(s, 2H, N-CH ₂), 6.96(s, 1H, 5-vinyl H), 7.107.46(m, 8H, ArH), 10.26(s, 1H, NH)
4f	p-CH ₃	p-Cl	258	92	3.61(s, 3H, 3-CH ₃), 3.95(s, 2H, 4-CH ₂), 4.61(s, 2H, N-CH ₂), 7.00(s, 1H, 5-vinyl H), 7.10~7.48(m, 8H, ArH), 10.31(s, 1H, NH)
4g	m-CF ₃	H	221-223	71	3.61(s, 3H, 3-CH ₃), 4.02(s, 2H, 4-CH ₂), 4.63(s, 2H, N-CH ₂), 7.02(s, 1H, 5-vinyl H), 7.35~8.13(m, 9H, ArH), 10.76(s, 1H, NH)
4h	m-CF ₃	p-CH ₃	237-238	88	2.31(s, 3H, CH ₃), 3.59(s, 3H, 3-CH ₃), 4.00(s, 2H, 4-CH ₂), 4.57(s, 2H, N-CH ₂), 7.00(s, 1H, 5-vinyl H), 7.21~7.76(m, 8H, ArH), 10.72(s, 1H, NH)
4i	m-CF ₃	p-Cl	236-237	87	3.60(s, 3H, 3-CH ₃), 4.01(s, 2H, 4-CH ₂), 4.63(s, 2H, N-CH ₂), 7.02(s, 1H, 5-vinyl H), 7.43~8.12(m, 8H, ArH), 10.74(s, 1H, NH)
4j	m-Cl	H	230-231	84	3.60(s, 3H, 3-CH ₃), 4.00(s, 2H, 4-CH ₂), 4.62(s, 2H, N-CH ₂), 7.01(s, 1H, 5-vinyl H), 7.12~7.83(m, 9H, ArH), 10.63(s, 1H, NH)
4k	m-Cl	p-CH ₃	246-248	89	2.30(s, 3H, CH ₃), 3.58(s, 3H, 3-CH ₃), 3.98(s, 2H, 4-CH ₂), 4.56(s, 2H, N-CH ₂), 6.99(s, 1H, 5-vinyl H), 7.11~7.81(m, 8H, ArH), 10.58(s, 1H, NH)
4l	m-Cl	p-Cl	208-209	54	3.58(s, 3H, 3-CH ₃), 3.98(s, 2H, 4-CH ₂), 4.62(s, 2H, N-CH ₂), 7.00(s, 1H, 5-vinyl H), 7.15~7.81(m, 8H, ArH), 10.57(s, 1H, NH)

정하기로 하였다.

티오우레아 **15**는 메틸아민과 메틸 이소티오시아네이트를 반응시켜 얻었으며 이것을 **6**과 에탄올 중에서 환류하여 메틸이미노 화합물 **16**을 합성하였다. 티오우레아 **15**는 티오카르보닐기를 중심으로 메틸아미노기가 양쪽에 동일하게 치환된 대칭의 화합물이기 때문에 두 개의 질소원자 중에서 어떠한 한 개의 질소원자의 비공유전자쌍이 관여된 황원자의 친핵적 공격에 의하여도 생성물의 구조는 **16**이다.

*Scheme 3*과 *Scheme 4*에 나타낸 합성된 화합물의 주요한 기능기의 ^1H NMR에서의 chemical shifts 값을 비교하여 *Table 1*에 나타냈다.

화합물 **1**(entry 1)의 $\text{N}-\text{CH}_3$ 의 메틸기의 chemical shift는 3.73 ppm에서, 메틸렌 proton의 chemical shift는 4.05 ppm에서 각각 singlet으로 나타났다. 이 데이터를 근거로 메틸이미노 화합물 **16**(entry 2)의 3.56 ppm 및 3.00 ppm의 두 개의 singlet 중에서 낮은장(downfield)에서 나타난 것을 $\text{N}-\text{CH}_3$ 의 methyl기, 그리고 높은장(highfield)에서 나타난 signal을 C-2 위치의 이미노기에 치환된 메틸기에 해당하는 peak로 해석하였다. 상술한 데이터를 바탕으로, 본 연구에서 합성(*Scheme 3*참조)된 화합물의 구조가 **4**(entry 3) 또는 **14**(entry 4)인지를 결정하기로 하였다. 즉, *Table 1*에서 나타낸 바처럼 생성물의 ^1H NMR에서 3.59 ppm에서 proton 3 \textprime 에 해당하는 singlet이, 그리고 3.95 ppm 및 4.61 ppm에서 각각 proton 2 \textprime 에 해당하는 singlet이 특징적으로 나타났다. 3.59 ppm의 chemical shift 값은 화합물 **16**의 $\text{N}-\text{CH}_3$ 의

methyl기의 3.56 ppm의 chemical shift 값과 유사하였기 때문에, 화합물 **4**의 $\text{N}-\text{CH}_3$ 의 메틸기에 해당하는 peak로 해석하였다.⁸ 따라서 티오우레아 **7**과 γ -브로모아세토아세트아닐리드 유도체 **6**의 반응에 의해서 생성된 화합물(*Scheme 3*참조)의 구조는 **4**라고 결론지었다.

*Scheme 3*에 나타낸 방법과 동일한 방법에 의해서 여러 가지 2-벤질이미노-1,3-트리아졸린 유도체 **4**를 합성하였으며, 이들 유도체의 녹는점, 수율, 및 ^1H NMR 데이터를 *Table 2*에 나타냈다.

인용 문헌

- Kasmi, S.; Hamelin, J.; Benhaoua, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8093 and references cited therein.
- Hirashima, A.; Tarui, H.; Taniguchi, E.; Eto, M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1994**, 50, 83.
- Hahn, H.-G.; Nam, K. D.; Kim, B. S.; Cho, K. Y. *Agric. Chem. and Biotechnol.* **1997**, 40, 139.
- Hahn, H.-G.; Nam, K. D.; Shin, S.-H.; Mah, H. *Korean J. Pesticide. Sci.* **2001**, 5, 13.
- Hahn, H.-G.; Nam, K. D.; Mah, H. *Heterocycles* **2001**, 55, 1283.
- Ali, M. I.; Abou-State, M. A.; Hassan, N. M. *J. Chem. Eng. Data* **1972**, 17, 106.
- Kulka, M.; Thiara, D. S.; Harrison, W. A. *U.S. Patent* 3,393,202, 1968.
- 만일 생성물의 구조가 **14**라고 한다면 메틸기의 chemical shift는 화합물 **16**의 메틸이미노의 메틸기의 chemical shift인 3.00 ppm 근처에 signal이 나타날 것으로 예상되었다.