Journal of the Korean Chemical Society
2004, *Vol. 48, No. 4*
Printed in the Republic of Korea

단 신

1,4-티아진 설폭사이드의 위치선택적 Pummerer 반응(II)

한호규* · **남기달** · **마혜덕**†
한국과학기술연구원 생체과학연구부
†경기대학교 화학과
(2004. 3. 3 접수)

Regiospecific Pummerer Reaction of 1,4-Thiazin Sulfoxide(II)

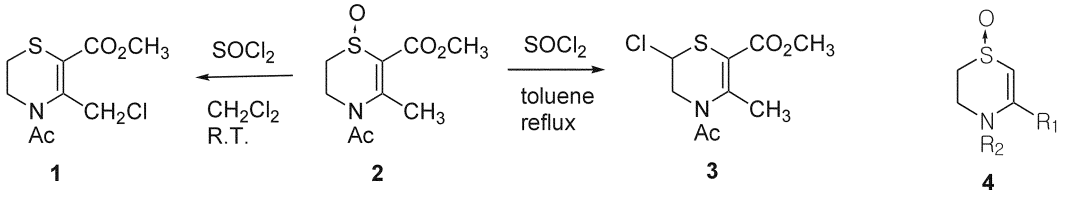
Hoh-Gyu Hahn*, **Kee Dal Nam, and Heduck Mah**†
Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-650, Korea
† *Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 440-270, Korea*
(Received March 3, 2004)

주제어: Additive Pummerer Reaction, Vinylogous Pummerer Reaction, Regioselective
Keywords: Additive Pummerer Reaction, Vinylogous Pummerer Reaction, Regioselective

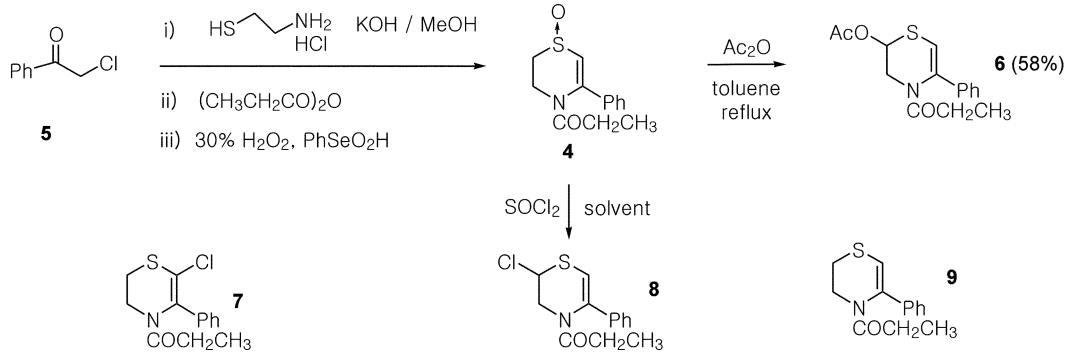
Pummerer 반응은 설폭사이드를 친전자체와 반응시켜 황원자의 α 위치에 친핵체가 도입된 설파이드(sulfide) 유도체를 합성하는 반응으로서 여러 가지 유용한 저분자 유기화합물의 제조에 널리 이용되어 오고 있다.[1,2] 일반적인 Pummerer 반응이외에 설파이드의 치환기에 이중결합이 포함된 경우에 additive Pummerer 반응 및 vinylogous Pummerer 반응 등도 동시에 일어난다고 알려져 있다.[1,3] 설폭사이드의 치환기에 서로 다른 환경의 α 수소가 존재할 때, Pummerer 반응에서의 친핵제 도입의 위치선택성(regioselectivity)은 그들 α 수소의 상대적인 동력학적 산도(kinetic acidity)에 의해서 결정된다고 알려져 있다. 그러나, 일반적인 Pummerer 반응과 additive Pummerer 반응 또는 vinylogous Pummerer 반응과의 상대적인 위치선택성에 관한 보고[4]는 거의 없다. 본 저자들은 dihydro-1,4-thiazin sulfoxide 유도체의 Pummerer 반응에서의 인접기 참여효과와 위치선택성에 대하여 보고한 바 있는데,[5,6] 이를 간단히 설명하면, dihydro-1,4-thiazin sulfoxide 2를 thionyl chloride로 처리하면 반응조건에 따라서 vinylogous Pummerer 반응물 **1** 또는 일반적인 Pummerer 반응의 생성물인 3이 생성되었다. 본 연구에서는 위치선택성에 관한 계속연구로서 비교적 간단한 화학구조식의 dihydro-1,4-thiazin sulfoxide 유도체 **4**의 Pummerer 반응을 보고하고자 한다.

Dihydro-1,4-thiazin sulfoxide **4**는 이미 보고한 **2**의 합성과 유사한 방법[5]에 의하여 chloro ketone **5**로부터 합성하였다(*Scheme* 1). Chloro ketone **5**를 2-aminoethanethiol과 수산화칼륨 존재하에서 반응시키고, 이어서 무수 프로피온산과 반응시켜 생성된 dihydro-1,4-thiazin 유도체를 benzeneseleninic acid 촉매 존재하에서 30% 과산화수소수로 산화하여 상응하는 dihydro-1,4-thiazin sulfoxide **4**를 얻었다.

친전자체로서 무수 초산을 사용한 경우에, 상온에서



1 **2** **3** **4**



Scheme 1.

는 Pummerer 반응이 진행되지 않았으나, 환류하는 톨루엔 용액 중에서는 일반적인 Pummerer 반응물인 황 원자의 α 위치에 아세톡시가 도입된 **6**이 비교적 높은 수율로 생성되었다. 한편, 친전자체로서 thionyl chloride를 사용한 경우에는 보다 낮은 온도에서도 Pummerer 반응이 상당히 빨리 진행되었다. 본 연구의 위치선택성에 대한 반응온도의 영향을 비교해 보기 위해서 dihydro-1,4-thiazin sulfoxide **4**의 환류하는 용액(예를 들면, 메틸렌클로라이드, 벤젠, 아세토나이트릴 등)에 친전자체인 thionyl chloride(1 몰 당량)의 용액을 서서히 적가하였다. 반응 조건에 따라서 vinyl chloride **7** 및 일반적인 Pummerer 반응물 **8**의 생성과 더불어 소량의 부산물로 dihydro-1,4-thiazin **9**도 생성되다. 그들 결과를 요약하여 *Table* 1에 나타냈다.

전술한 바처럼, 친전자체로 무수 초산을 사용하는 dihydro-1,4-thiazin sulfoxide **4**의 Pummerer 반응은 환류하는 톨루엔의 높은 온도(111°C)가 요구되었으나 (entry 4) 친전자체로 thionyl chloride를 사용하는 경우에는 (entry 5-8) 40°이하에서 반응시키면(entry 5-8) vinyl chloride **7**이 정량적으로 생성되었다. 반면에 비교적 높은 온도에서 **4**를 thionyl chloride로 처리하면(entry 9-14) 일반적인 Pummerer 반응생성물인 α-chloride **8**도 함께 생성되었는데 동일한 반응조건하에서 thionyl chloride의 적가 속도가 느릴수록 **8**의 생성비율도 높았

Table 1. Pummerer Reactions of dihydro-1,4-thiazin sulfoxide **4**

entry	electrophile	solvent	temp (°C)	reaction time (min)	ratio (%)[a]			
					6	7	8	9
1	Ac_2O	CH_2Cl_2	25	120	0	-	-	-
2	Ac_2O	CH_3CN	25	120	0	-	-	-
3	Ac_2O	toluene	25	120	0	-	-	-
4	Ac_2O	toluene	111	240	58[b]	-	-	-
5	$SOCl_2$	CH_3CN	25	5	-	100	-	-
6	$SOCl_2$	CH_2Cl_2	25	5	-	100	-	-
7	$SOCl_2$	benzene	25	20	-	100	-	-
8	$SOCl_2$	CH_2Cl_2	40	5	-	100	-	-
9	$SOCl_2$	THF	67	5	-	90	5	5
10	$SOCl_2$	CCl_4	77	5	-	90	5	5
11	$SOCl_2$	benzene	80	5	-	85	10	5
12	$SOCl_2$	CH_3CN	82	5	-	100	0	0
13	$SOCl_2$	toluene	111	5	-	25	65	10
14	$SOCl_2$	xylene	140	5	-	40	50	10

[a]Ratio was determined by ^{1}H NMR
[b]Isolated crystalline yield.

다.[7] 예를 들면, dihydro-1,4-thiazin sulfoxide **4**의 환류하는 톨루엔 용액(50 ml) 중에 톨루엔(7 ml)에 녹인 thionyl chloride(1 몰 당량)를 5분간에 걸쳐 적가하면 **7**과 **8**의 생성비율이 약 1:1 이었으나, 그것을 20분간에 걸쳐 서서히 적가하면 그들 화합물의 생성비율은 약 3:7 이었다(GC에 의함).

이러한 연구결과를 바탕으로 다음과 같은 반응 메카니즘을 제안하였다(*Scheme* 2).

Dihydro-1,4-thiazin sulfoxide **4**의 설폭사이드에 친전자체 부가에 의해 생성된 **10**의 sulfonium ion 중간체 **11** 또는 **14**로의 전환은 반응 조건에 따라서 서로 경쟁적 반응인 것으로 보인다. 부가물 **10**의 sulfonium ion 중간체 **11**로의 전환(*process a*)에서는 아마도 분자내 질소원자의 비공유전자쌍의 관여에 의하여 비교적 낮은 반응온도에서도 반응이 진행된 것으로 생각되었다. 환류하는 벤젠 용액중에서의 반응생성물(*Table* 1의 entry 11)과 환류하는 톨루엔 용액 중에서의 반응생성물(*Table* 1의 entry 13)의 비율을 비교해 보면, 또 다른 sulfonium ion 중간체 **14**로의 전환(*process b*)을 위해서는 비교적 높은 온도가 필요한 것으로 생각되었다. 이것은 친전자체로 무수 초산을 사용한 경우의 Pummerer 반응(*Scheme* 1참조)에서 비교적 높은 반응 온도(111 °C)가 필요한 것과 일치한다. Sulfonium ion 중간체 **11**은 염소이온의 공격 및 deprotonation에 의하여 **7**로 전환되었으며, 또 다른 sulfonium ion 중간체 **14**는 **8**로 전환된 것으로 생각되었다. 특이하게, 환류하는 아세토나이트릴 용액 중에서는, α-chloride **7**이 정량적으로 생성되었다(*Table* 1의 entry 12). 이것은 중간체인 **11**이 황원자 뿐만 아니라 질소원자에 이온이 형성되어 있어서 중간체 **14**보다 극성 용액 중에서 더 안정화되기 때문에 *process a*로 진행된 결과로 생각되었다. 한편, 일반적인 Pummerer 반응물 **8**은 불안정하여 서서히 미지의 혼합물로 전환하였기 때문에 메탄올로 처리하여 상응하는 메톡시화물 **13**으로 전환시켜 그 구조를 확인하였다.

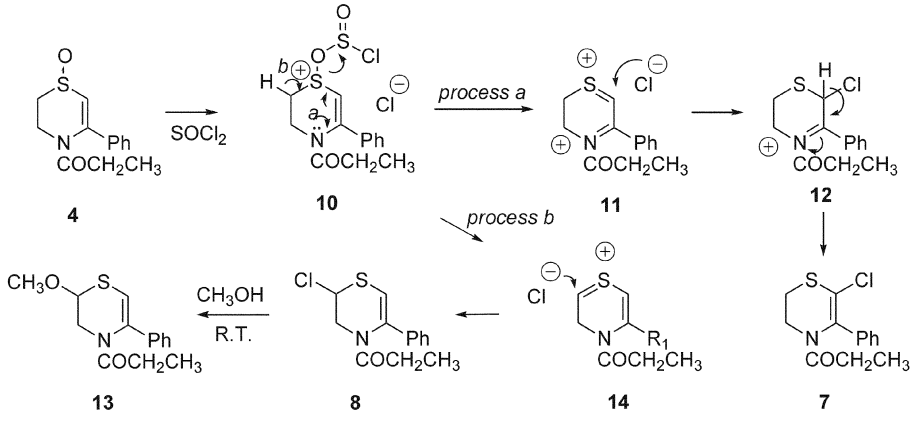
실 험

^{1}H NMR(300 MHz)은 Varian Gemini 300을 사용하였으며 tetramethylsilane을 표준물질로 사용하여 $CDCl_3$를 용매로 사용하였고 짝지음 상수(*J*)는 Hz로 표기하였다. 적외선흡수스펙트럼(IR)은 Perkin Elmer 16F-PC FT-IR spectrophotometer를 사용하여 얻었으며 cm^{-1}으로 표기하였다. 질량분석 스펙트럼은 Hewlet Packard 5890 series II GC/MSD를 사용하였다. Flash 크로마토그래피는 silica gel GF254 (230-400 mesh)를 사용하였다.

2,3-Dihydro-5-phenyl-4-propionyl-1,4-thiazin, S-oxide (4)

클로로메틸페닐케톤 **5**를 2-아미노에탄티올 염산염, 프로피온산 무수물, 벤젠셀렌산 촉매 존재하에서 30% 과산화수소수와 차례로 반응시키고 flash 크로마토그래피로 정제하여 설폭사이드 **4**(수율 36%)를 얻었다.

mp 67-69°C; ^{1}H NMR δ 0.91(t, 3H, *J*=7.2 Hz, CH_2CH_3), 1.82(q, 2H, *J*=7.2 Hz, CH_2CH_3), 3.43-3.47(m, 2H, 2-CH_2), 4.53-4.57(m, 2H, 3-CH_2), 6.02(s, 1H, vinyl CH), 7.43-7.49(m, 5H, ArH); IR(KBr) 1674(C=O), 1016(S=O).



Scheme 2.

설폭사이드 4와 thionyl chloride의 Pummerer 반응

2,3-다이하이드로-1,4-티아진 설폭사이드 **4**(0.23 g, 0.92 mmol)의 톨루엔 (50 ml) 용액을 가열환류하면서 thionyl chloride(67 μl, 0.92 mmol)를 톨루엔 (7 ml)에 녹여 20분 동안 적가한 다음 5분 동안 더 가열 환류하였다. 반응혼합물을 감압증발하여 용매를 제거하고 생성된 갈색 기름상의 액체(0.28 g)를 얻었다. 가스 크로마토그래피에 의하면 이것은 약 7:3의 클로로 티아진 **8**과 vinyl chloride **7**의 혼합물이었다. 이 혼합물에 메탄올(15 ml)를 가하고 24시간동안 상온에서 교반한 다음 용매를 감압증발로 제거한 다음 잔여물인 연갈색의 기름상의 액체(0.26 g)를 에틸아세테이트와 n-헥산(1:4)의 혼합용매를 사용하는 flash 크로마토그래피로서 분리하여 vinyl chloride **7**(60 mg, 25%)과 메톡시 티아진 **13**(0.12 g, 50%)을 각각 얻었다.

6-Chloro-2,3-dihydro-5-phenyl-4-propionyl-1,4-thiazin (7)

mp 114-115 °C; ^{1}H NMR δ 0.85(t, 3H, *J*=7.2 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.83(q, 2H, *J*=7.2, $\underline{CH_2}CH_3$), 3.33(t, 2H, *J*=5.6, 2-CH2), 4.08(t, 2H, *J*=5.6, 3-CH2), 7.26-7.47(m, 5 H, ArH); IR(KBr) 1668(C=O), 1578, 1560, 1380; MS(70 eV), m/z(relative intensity) 267(M^+, 42), 211(M^+ - $COCH_2CH_3$, 100), 176(M^+-$COCH_2CH_3$-Cl, 72); HRMS for $C_{13}H_{14}NOSCl$ Calcd. 267.0484, Found 267.0479; *Anal.* Calcd. for $C_{13}H_{14}NOSCl$ C, 58.42, H, 5.28, N, 5.24, Found C, 58.20, H, 5.23, N, 5.19.

2-Chloro-2,3-dihydro-5-phenyl-4-propionyl-1,4-thiazin (8)

viscose oil; ^{1}H NMR δ 0.94(t, 3H, *J*=7.3, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.78 and 2.16(2m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 4.15(dd, 1H, *J*=2.7, *J*=12.0, 3-CH), 4.52(dd, 1H, *J*=5.5, *J*=12.0, 3-CH), 5.62(dd, 1H, *J*=2.7, *J*=5.5, 2-CH), 6.08(s, 1H, vinyl CH), 7.30-7.54(m, 5H, ArH).

2,3-Dihydro-6-methoxy-5-phenyl-4-propionyl-1,4-thiazin (13)

^{1}H NMR δ 0.91(t, 3H, *J*=7.32, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.82 and 1.97(2m, 2H, CH_2CH_3), 3.45(s, 3H, OCH_3), 3.35(dd, 1H, *J*=1.7, *J*=12.8, 2-CH), 4.35(dd, 1H, *J*=3.5, *J*=12.8, 3-CH), 5.12(dd, 1H, *J*=1.7, *J*=3.5, 2-CH), 6.12(s, 1H, vinyl CH), 7.27-7.33(m, 5H, ArH); IR(KBr) 1674 (C=O), 1376, 1214, 1092, 758; MS(70 eV), m/z(relative intensity) 263 (M^+, 52), 230(38), 207(M^+-$COCH_2CH_3$, 100), 174(80); HRMS for $C_{14}H_{17}NO_2S$ Calcd. 263.0809, Found 263.0980, *Anal.* Calcd. for $C_{14}H_{17}NO_2S$ C, 63.85, H, 6.51, N, 5.32, Found C, 63.83, H, 6.49, N, 5.30.

설폭사이드 4와 무수 초산의 Pummerer 반응

2,3-다이하이드로-1,4-티아진 설폭사이드 **4**(5.0 g, 20 mmol)의 톨루엔 (30 ml) 용액에 무수 초산(4.7 ml)와 초산(2.3 ml)을 가하고 4시간 동안 가열 환류하였다. 감압증발한 다음 잔여물을 에틸아세테이트와 헥산(7:3)을 사용하는 flash 크로마토그래피로 분리하여 연노란 결정 α-아세톡시 티아진 **6**(3.39 g, 58%)를 얻었다.

2-Acetxoy-2,3-dihydro-5-phenyl-4-propionyl-1,4-thiazin (6)

mp 111-112 °C; ^{1}H NMR δ 0.95(t, 3H, *J*=7.0, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.78-1.86 and 2.07-2.09(2m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.06(s, 3H, $COCH_3$), 3.14 and 5.31(2dd, 2H, *J*=3.0, 13.2, 3-CH_2), 6.11(s, 1H, vinyl CH), 6.31 (d, 1H, *J*=3.0, 2-CH), 7.30-7.36(m, 5H, ArH); IR(KBr) 1746 (C=O), 1658(C=O), 1596, 1566; MS(70 eV), m/z (relative intensity) 291(M^+, 60), 235(M^+-$COCH_2CH_3$, 100), 175(M^+-$COCH_2CH_3$ - CH_3CO_2, 90).

인 용 문 헌

1. Lucchi, O. D. *Organic Reaction* Vol 40, Paquette, L. A. Ed. John Wiley & Sons: New York, 1991, pp157-183.
2. Padwa, A.; Jr. Gunn, D. E.; Osterhout, M. H. *Synthesis*, **1997**, 1353.
3. Padwa, A.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4256.
4. Garcia, J.; Ortiz, C.; Greenhouse, R. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2634.
5. Hahn, H. G.; Nam, K. D.; Mah, H. *J. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *46*, 330.
6. Hahn, H. G.; Nam, K. D.; Mah, H. *J. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *46*, 489.
7. 또한 반응용매 양을 증가시키면 **8**의 생성비율이 높아졌다.