

## 4,4-Pentamethylene-1,3-oxazolidine-5-one-2-thione 에 관한 研究

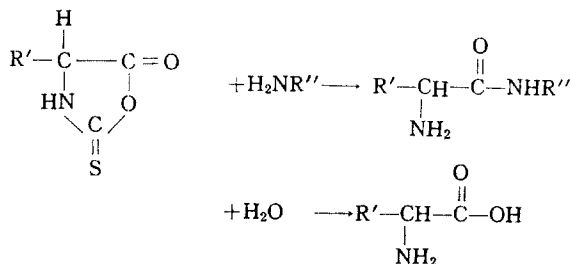
鞠塚豪 · 趙潤相 · 朱尙涉\*

(Received January 6, 1972)

Chae Ho Cook, Youn Sang Cho and Sang Sup Jew:  
Study on 4,4-Pentamethylene-1,3-oxazolidine-5-one-2-thione

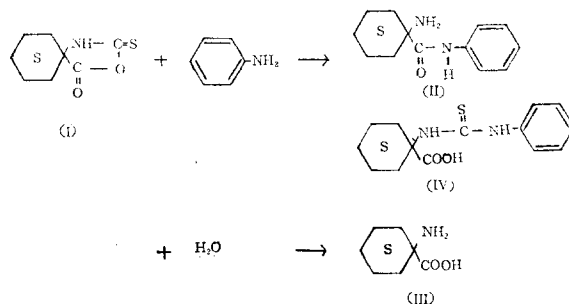
4,4-Pentamethylene-1,3-oxazolidine-5-one-2-thione is to be obtained from 1-amino cyclohexane carboxylic acid and thiophosgene, however, it was not isolated because of its unstability. When it was treated with  $C_6H_5NH_2$ , N-phenyl-(1-aminocyclohexane) carboxylic acid and N-(1-carboxycyclohexyl), N-phenyl thiourea were obtained. When refluxed in  $H_2O$  at pH 2, pH 12 and neutral condition, the resulting carboxylic compound, being anticipated by us, was 1-aminocyclohexane carboxylic acid. From the above results, we have got the suggestion of the chemical behavior of 4,4-pentamethylene-1,3-oxazolidine-5-one-2-thione and also some informations of the reaction mechanism between 1-aminocyclohexane carboxylic acid and thiophosgene.

$\alpha$ -Amino acid 와 thiophosgene 으로부터 形成된 1,3-oxazolidine-5-one-2-thione 類는 그 構造로 보아 다음과 같이  $n$ -電子를 갖는 求核性試藥과 쉽게 反應할 수 있을 것이라는 推定下

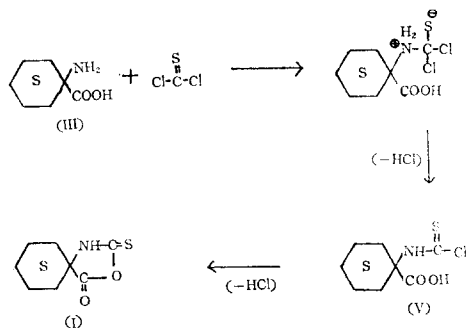


4,4-pentamethylene-1,3-oxazolidine-5-one-2-thione (I)에 aniline,  $H_2O$  를 反應시킨 結果 著者等이 推定한 바와 같이 N-phenyl-(1-aminocyclohexane)carboxamide (II) 및 1-aminocyclohexane-carboxylic acid (III)가 生成함을 確認하였다.

\* College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.



aniline 과 反應時에는 N-(1-carboxy cyclohexyl), N-phenyl thiourea (IV)도 同時에 生成됨을 確認함으로서 1,3-oxazolidine-5-one-2-thione 類의 合成時(1-carboxy-cyclohexane) thiocarbonyl chloride (V)가 反應中間體라고 생각되므로 1-aminocyclohexane carboxylic acid 에 thiophosgene 이 反應하는 데 있어서 다음과 같은 tetrahedral mechanism 으로 反應한다고 推定할 수 있다.



以上으로 보아 Ballard<sup>1)</sup> 및 Yuhuda Knobler<sup>2)</sup> 등은 1,3-oxazolidine-2,5-dione 類의 化合物이  $\alpha$ -amino acid 의 重合反應에 重要한 中間體라고 말하고 있으나, 本實驗으로 미루어 볼 때 重合反應의 中間體일 뿐만 아니라 1,3-oxazolidine-5-one-2-thione 類는 求核性試藥에 對한 反應성이 큰 化合物임을 認知하였으며, 또한 dipeptide 系 醫藥品の 合成을 爲하여 새로운 合成法으로써의 可能性을 지니고 있다고 思料된다.

### 實 驗

**1-Aminocyclohexane carboxylic acid** 의 合成——Bucherer<sup>3)</sup> 氏의 方法으로 cyclohexanone 0.1 mole 에 KCN 0.2mole,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  0.4mole 및  $\text{NaHSO}_3$  0.1 mole 을 50% EtOH- $\text{H}_2\text{O}$  용매 250ml 中에서 55-60°C 로 4~5 시간 還流시킨 다음 이를 冷却하여 15% HCl 로 pH3-4 의 性으로 하여 m.p.215°의 5,5-pentamethylene-2,4-imidazolidinedione 을 合成한 後 Nadeau<sup>4)</sup> 酸의 方法으로 上記 5,5-pentamethylene-2,4-imidazolidinedione 0.1 mole 과  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  0.3 mole 을 300ml 의 물에 溶解시켜 이들을 加壓反應機 中에 넣고 50-60 psi. 로 2시간동안 反應시킨 後 內容物에  $\text{CO}_2$  gas 를 導入시켜 中和한 다음 濾過하여 濾液을 水浴上에서 증발 농축하여 m.p.>300°의 1-amino-cyclohexane carboxylic acid 를 얻었다.

**4,4-pentamethylene-1,3-Oxazolidine-5-one-2-thione (VI)**의 合成 및 Aniline 과의 反應——1-aminocyclohexane carboxylic acid 5.9g (0.04 mole)을 130ml 의 dioxane 에 懸濁시키

고 여기에 thiophosgene 10ml를 1시간에 걸쳐滴加한 다음 常温에서 4시간 교반시키면서 反應시켰다. 그後  $N_2$  gas를 통하여 過량의 thiophosgene을 除去한後 濾過하여 dioxane에 不溶인 未反應의 1-amino-cyclohexane carboxylic acid를 回收하였다. 反應溶媒인 dioxane을  $20^\circ$ 에서 減壓溜去하여 油狀의 刺戟臭가 있는 粗 反應物을 얻었다. 上記 粗 反應物의 半量(820 mg)에 aniline 飽和水溶液 50ml(1.64g aniline含有)를 加한後 常温에서 2時間동안 強하게 교반한 다음 Fig. 1와 같이 各 反應物을 分離하였다.

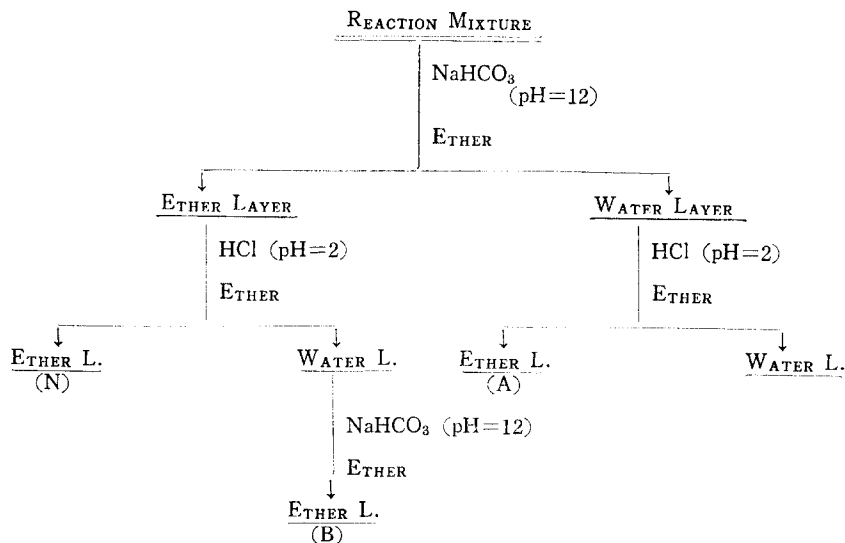


Fig. 1 The separation of reaction mixture

Fig. 1에서 A로부터 얻은 結晶을 *n*-hexane으로 再結晶하여 m.p.  $118^\circ$ 의 白色結晶을 얻었으며 이를 i.r. spectrum (Fig. 3-a)으로 N-(1-carboxycyclohexane)-N-phenyl thiourea임을 確認하였다.

Fig. 1에서 N로부터 얻은 結晶을 benzene으로 再結晶하여 m.p.  $153^\circ$ 의 結晶을 얻었으며 이는 1-aminocyclohexane carboxylic acid와 thiophosgene으로부터 4,4-penthamethylene-1,3-oxazolidine-5-one-2-thione의 合成時 充分히 除去되지 못한 未反應의 thiophosgene이 aniline과 反應하여 생긴 *sym*-diphenyl thiourea로 推定되어 標準 *sym*-diphenyl thiourea와 混融한 結果 m.p.  $153^\circ$ 였으므로 Fig. 1에서 N로부터 얻은 結晶은 *sym*-diphenyl thiourea임을 確認하였다.

Fig. 1의 B를 T.L.C. ( $CHCl_3$ :MeOH:AcOEt:AcOH=95:5:1:1,  $K_2Cr_2O_7$ - $H_2SO_4$ - $H_2O$ )를 시행한 結果 Fig. 2과 같았으며 Fig. 2에서는 a, b는 aniline, *sym*-diphenyl thiourea와 對照試驗 結果 a는 *sym*-diphenyl thiourea, b는 aniline임을 確認하였고 이들 a, b, c,의 混合物를 column chromatography(silica gel,  $CHCl_3$ ,  $CH_3OH$ )를 시행하여 各 fraction을 Nehr色素(5, 9, 11 및 52호)로 對照하여 T.L.C. ( $CHCl_3$ :MeOH:AcOEt:AcOH=95:5:1:1,  $K_2Cr_2O_7$ - $H_2SO_4$ - $H_2O$ )로 比較確認하는 方法으로 物質 c를 얻어 이를  $CHCl_3$ 으로 再結晶하여 m.p.  $141^\circ$ 의 結晶을 얻었으며 i.r. spectrum (Fig. 3-b)에 依하여 c의 化合物이 N-phenyl(1-aminocyclohexane) carboxamide임을 確認하였다.

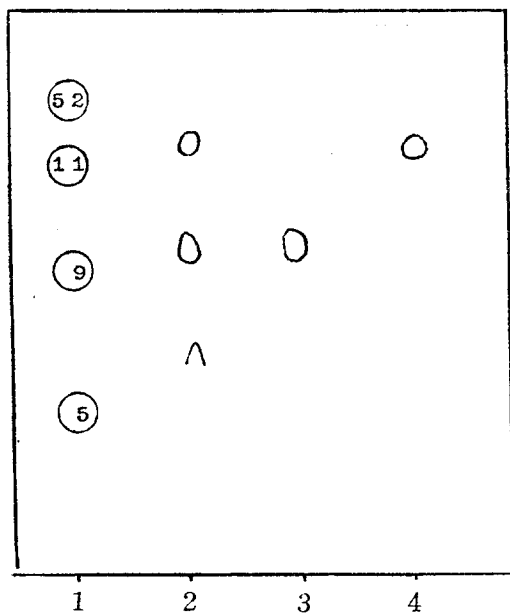


Fig. 2 Thin layer chromatogram of the fraction B. 1. Nehrs dye; 2. fraction B; 3. aniline; 4. *sym*-diphenylthiourea.

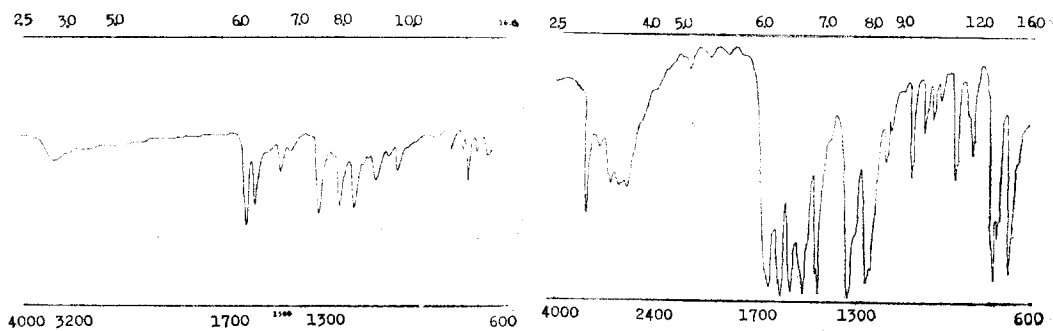


Fig. 3 (a) Ir spectrum of N-(1-carboxycyclohexyl), N-phenyl thiourea

Fig. 3 (b) Ir spectrum of N-phenyl-(1-aminocyclohexane) carboxamide

(VI)의加水分解—(VI)을 pH 2, 7 및 10의 H<sub>2</sub>O에 넣고 100°C에서 1時間加熱하여反應시키고 이것을 T.L.C. (EtOH:H<sub>2</sub>O=7:3, ninhydrin으로發色)로檢討한結果 모두 1-aminocyclohexane carboxylic acid가 되었음을標準物質로부터比較確認하였으며 또한 ninhydrin으로呈色시킨後 spectrophotometer를 사용하여  $\lambda_{max}$ . 330 m $\mu$ 인 것으로도 1-aminocyclohexane carboxylic acid임을立證하였다.

#### 文 獻

1. D.G.H. Ballard, *et al.*, *C.A.* **48**, 7926g
2. Yuhuda Knobler, *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1964** 3941
3. H.T. Bucherer, *et al.*, *J. Pract. Chem.* **141**, 5-43
4. G. Nadeau and R. Gaudry, *Can. J. Reserch*, **27b**, 421 (1949)