

1, 3-옥사티올란술평시드의 전위에 관한 연구

李和錫¹·韓興奎·金寅圭*

한국과학기술원 유기화학 연구실

*성균관대학교 이과대학 화학과

(1988. 8. 18 접수)

A Study on the Rearrangement of 1,3-Oxathiolane Sulfoxides

Wha Suk Lee¹, Hoh Gyu Hahn, and In Kyu Kim*

Korea Advanced Institute of Science and Technology, P.O.Box 131 Cheongryang,
Seoul 136-650, Korea

*Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea

(Received August 18, 1988)

요 약. 옥사티올란 고리에 대해서 술평시드기와 2-메틸기가 동일 평면상에 놓인 1, 3-옥사티올란술평시드 4는 sigmatropic 전위를 통하여 고리확대 생성물로 전환한다. 이 생성물의 구조는 디히드로-1, 4-옥사티인 6 또는 이것의 구조 이성체인 *exo*형 화합물 7의 가능성이 있다. 본 연구에서는 물리적 및 화학적 방법에 의하여 두 alternative 구조중 올바른 구조를 밝혔다. 즉 수소핵자기 공명스펙트럼, 자외선 흡수 스펙트럼, 그리고 질량분석 스펙트럼으로부터 실제로 얻어진 화합물은 디히드로옥시티인 6이었다. 또한 중수소 치환반응으로부터 환평창 반응에서 처음 *exo*형 화합물 7이 생성되나 tautomerization에 의해서 결국 디히드로-1, 4-옥사티인 6으로 전환함을 알았다.

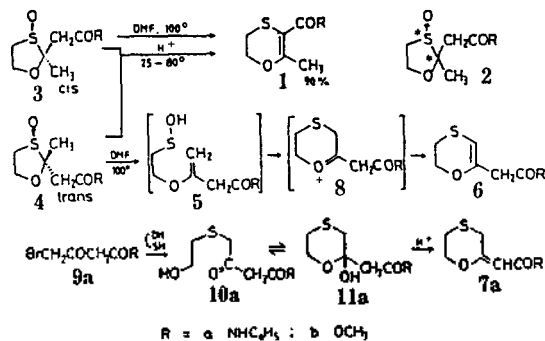
ABSTRACT. 1,3-Oxathiolane sulfoxide 4 in which the sulfoxide oxygen and the 2-methyl group are on the same face of the oxathiolane ring undergoes a sigmatropic rearrangement to produce a ring expansion product. The structure of this product would be dihydro-1,4-oxathiin 6 or isomeric *exo* compound 7. This paper describes physical and chemical methods to determine the correct structure of the two alternatives. Thus, ¹H NMR, UV spectroscopies, and mass spectrometry showed that the product actually obtained had the structure 6. It was also found that from deuteration reactions of the product the compound 7 was initially formed and then tautomerized to endo compound 6.

서 론

디히드로-1, 4-옥사티인 (dihydro-1, 4-oxathiin) 계열의 화학은 비교적 연구가 덜된 분야이며 이들 화합물도 보편적으로 알려지지 않았으나, 이 계열 중 카르복신(carboxin) 1a가 우수한 종자처리 살균제로 보고¹된 이래 학계와 산업계의 관심을 끌었다. 최근에는 산촉매 존재하에서 1, 3-옥사티올란 술평시드 2의 분자전이를 통해 카르복신 1a을 높은 수율로 제조하였다². 1, 3-옥사티올란술평시드 2는 분자내에 두개의 chiral centre가 존재하며, 따라서 옥사티올란 고리에 대해서 술평시드와 카르보닐메틸렌기가 동일 평면상에 놓인 시스 이성

체 3과 술평시드기와 메틸기가 동일 평면상에 놓인 트랜스 이성체 4로 구성된다³.

산촉매 존재하에서 시스와 트랜스 술평시드는 모두 디히드로 옥사티인 1로 전환하지만 중성 조건 하에서 시스 술평시드와 트랜스 이성체는 각각 다른 생성물을 준다. 즉 100°C의 디메틸포름 아미드(DMF) 용액중에서 술평시드기와 CH₂COR기가 옥사티올란 고리에 대해서 동일 평면상에 놓여있는 시스 술평시드 3은 sigmatropic 전이를 통하여 고리확대 생성물 1로 전환하였다⁴. 한편 4는 동일한 조건하에서 2-메틸기가 관여된 sigmatropic 전이에 의해서 중간체 술평넨산 5를 거쳐 서서히 디



Scheme 1.

히드로-1,4-옥사티인 6으로 전환한다고 보고된 바 있다^{2b} (Scheme 1). 그러나 그 생성물 6은 *exo* double bond 형태의 옥사티인 7의 가능성이 있으며 이 구조 규명에 대해 보고된 바 없다. 중간체 술폰엔산 5에서 oxonium ion 8으로의 고리닫기 반응은 아마도 self-catalyzed 과정에 의하여 진행되었으며 5의 황원자는 친핵체 (nucleophile)에서 비교적 약한 친전자체 (electrophile)로 변함⁵으로서 분자내 이중결합의 π -전자의 공격을 받아 oxonium ion 8이 생성된다고 생각된다.

한편 γ -브로모아세트아세토아닐리드 9a를 머캡토에탄올과 반응시켜 β -히드록시술폰피드 10a와 평형상태에 있는 폐환형 옥사티안 11a를 얻고 이를 산촉매 존재하에서 탈수하여 *exo*형 화합물 7a를 얻었다고 보고된 바 있다⁶. 그런데 이 화합물은 트랜스 이성체 4a의 중성 조건하에서의 고리확대 생성물과 ¹H NMR, IR, UV 그리고 녹는점에서 동일하였다. 따라서 본 연구에서는 트랜스 술폰시드 4의 환팽창에 의해서 실제로 얻어진 화합물의 구조가 두 alternative 구조 6과 7중 어느 구조인가를 여러가지 스펙트럼과 화학적 방법에 의해 분별하고자 한다.

결과 및 고찰

스펙트럼에 의한 구조적 특징. 만일 구조 7a가 옳다면 7a 또는 그 술폰시드 12의 ¹H NMR 스펙트럼에서 C-3의 두개의 proton은 AB quartet를 나타낼 것으로 예상되었지만⁷ 실제 singlet을 나타냈으며 alternative structure 6a 또는 7a의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR 스펙트럼에서 나타난 chemical shift는 계산치에서 크게 벗어나지 않았다. 또 이중결합의 카르보닐기와 conjugation 여부를

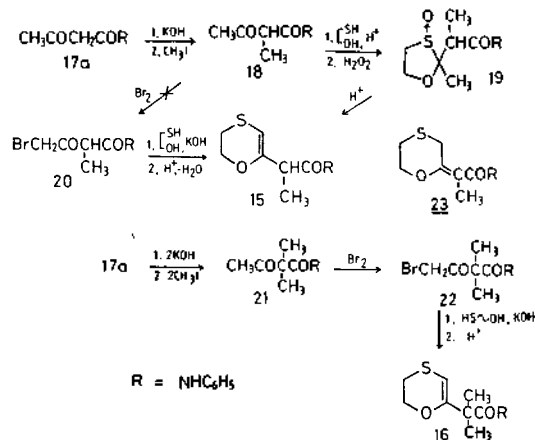
Table 1. Spectral data of dihydro-1,4-oxathiin 6a and similar compound

structure (R = NHC ₆ H ₅)	¹ H NMR (vinyl proton) δ (ppm)	Solvent	UV λ_{max} (nm) EtOH
alternative structures 6a	5.17	CDCl ₃	243.5
7a	5.20	DMSO-d ₆	
alternative structures 12	6.00	DMSO-d ₆	Unidentified
15	5.17	CDCl ₃	243.5
16	5.40	CDCl ₃	240.7
14	4.83	CDCl ₃	230 273
14	6.88	CDCl ₃	299.5
14	6.77	CDCl ₃	Unidentified
13	5.13	CDCl ₃	275

확인하기 위해 UV를 찍고 유사한 구조를 가진 여러 화합물을 합성하여 그 값들을 비교하였다 (Table 1).

디히드로-1,4-옥사티인 유도체의 C-3 proton의 chemical shift 값은 C-2의 치환된 group에 따라서 상당한 차이가 있었기 때문에 구조해명에 큰 도움을 주지 못하였다. 그러나 트랜스 술폰시드의 고리확대 생성물의 UV 값은 카르보닐기와 α, β -이중결합이 있는 디술폰피드 13, 옥사티인 고리가 포함된 14 등과는 현저한 차이가 있고 오히려 화합물 15와 16의 값과 유사하였기 때문에 alternative 구조중 6이 옳다고 생각되었다. 화합물 15와 16의 ¹H NMR 스펙트럼도 구조결정에 많은 도움을 주었으며 이들을 다음과 같이 합성하였다 (Scheme 2).

아세트아세토아닐리드 17a의 α -methylation⁸에 의해 얻은 α -메틸아세트아세토아닐리드 18로부터 hemithioketallization⁹과 산화를 거쳐 1,3-옥사티올란술폰시드 19를 얻었으며 이를 산촉매하에서 벤젠중에서 환류하여 생성된 혼합물중에서 소량의

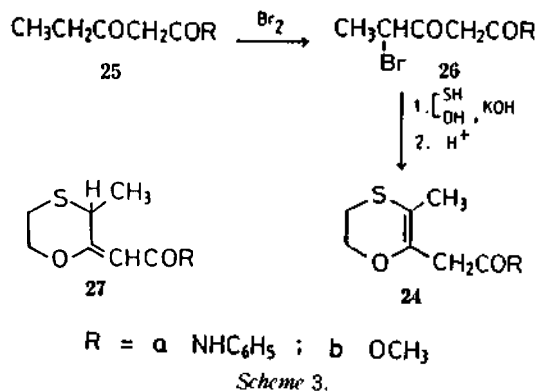


Scheme 2.

15를 분리하였다. 한편 α -메틸- γ -브로모아세트아닐리드 20을 머캅토에탄올과 반응시킨 다음 산촉매 존재하에서 탈수하면 15가 얻어질 것으로 예상하여 18을 브롬과 반응시켰으나 20을 얻을 수 없었다. 그러나 16은 α, α -디메틸아세트아닐리드 21¹⁰의 브롬화물 22로부터 합성할 수 있었다. 화합물 15의 ¹H NMR 스펙트럼에서 methyl proton은 doublet ($J=7$ Hz)으로 나타나고 methine proton은 quartet으로 나타났다. 또 15는 6a와 마찬가지로 트리에틸아민 등의 염기에 안정하였기 때문에 tautomerization의 가능성은 배제되었다. 따라서 ¹H NMR 스펙트럼에 의해 15의 isomer 23의 구조는 있을 수 없는 것으로 보인다. 디히드로-1,4-옥사티인 고리의 황과 산소의 lone pair electrons과 이중결합 사이의 conjugation이 15의 안정화에 기여하고 있는 것으로 보인다. 위의 사실로 미루어 볼 때 alternative structure 6a와 7a 중에서 6a의 구조가 옳다고 생각된다. 한편 16의 vinyl proton의 chemical shift가 6a나 15의 그것보다 downfield에서 나타난 것은 두 methyl groups의 steric repulsion에 의한 deshielding effect에 기인한 것 같다.

디히드로옥사티인 6의 구조를 더욱 확실히 밝히는 또 하나의 간접적인 방법으로 디히드로옥사티인 유도체 24를 합성하였다 (Scheme 3).

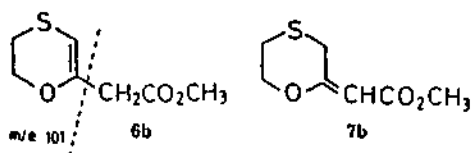
디케톤 유도체 25b는 메틸아세트아세이트 17b를 NaH, *n*-BuLi, CH₃I와 반응시키고 γ -methylation시켜 얻었다¹⁰. 화합물 25를 브롬과 반응시켜 브롬화물 26을 얻었으며 이를 머캅토에탄올과 반응시킨 다음 산촉매하에서 탈수하여 24를



Scheme 3.

얻었다. 화합물 24의 ¹H NMR 스펙트럼에 의하면 methyl proton과 C-2의 methylene proton은 각각 singlet을 나타냈다. 이 사실로 비추어 볼 때 24의 alternative structure 27의 가능성은 없다.

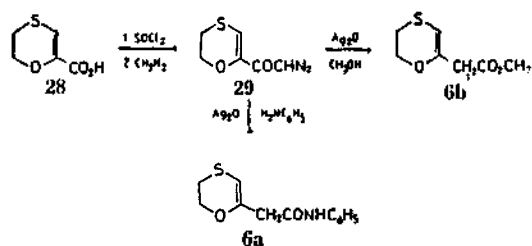
디히드로옥사티네스테르 6b의 질량분석 스펙트럼(MS)에서는 m/e 101에서 큰 fragment를 볼 수 있었으며 이러한 fragment는 alternative structure 7b에서는 나타날 수 없는 것이다.



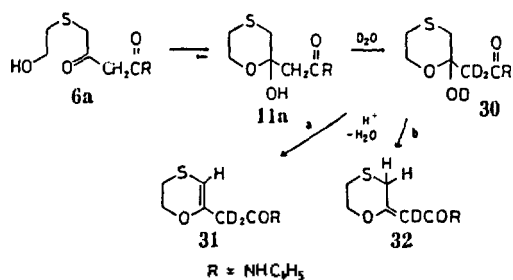
이상과 같이 여러 스펙트럼의 결과로 alternative structure 6 또는 7의 구조를 유추해 보았으나 보다 명확한 구조 해명을 위해서 6을 전혀 다른 방법으로 합성하여 비교해 보기로 하였다.

Independent Synthesis. 디히드로옥사티인 6을 전혀 다른 방법인 Arndt-Eistert synthesis 또는 Wolff rearrangement¹²을 이용하여 28로부터 합성하였다 (Scheme 4). 화합물 28은 ethyl bromopyruvate¹³와 머캅토에탄올로부터 합성되었으며 티오닐클로라이드와 디아조메탄에 의해서 디아조 화합물 29로 전환되었다. 생성물 29를 산화한 촉매 존재하에서 아닐린 또는 메탄올과 반응시켜 디히드로옥사티인 6a 및 6b를 합성하였으며 이들은 트랜스 스펙트럼 4의 고리팽창 생성물과 ¹H NMR과 IR에서 각각 동일하였다. 만일 6의 carbonyl의 α proton과 디히드로옥사티인 C-3 proton 사이에 tautomerization이 없는 한 디히드로옥사티인 6의 구조는 명백한 것이다.

끝으로 alternative structure 6 또는 7의 구조



Scheme 4.



Scheme 5.

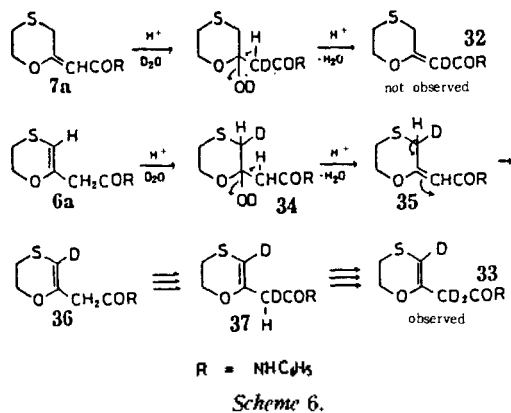
와 생성반응 메커니즘을 해명하는 또 다른 한 방법으로 중수소가 관여된 반응을 다음과 같이 수행하였다.

중수소를 이용한 구조 및 반응 메커니즘 확인.

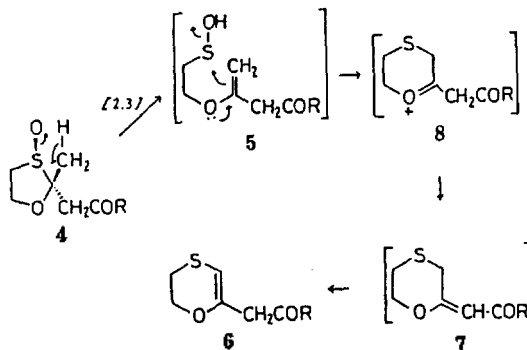
β -히드록시술포시드 10a는 폐환형 1,4-옥사티안 유도체 11a와 평형상태로 존재하며 과량의 D_2O 존재하에서 벤젠 용매중에서 환류되면 히드록시 및 메틸렌의 수소가 중수소로 치환된 30으로 전환하였다. 구조 30은 1H NMR 스펙트럼으로 확인하였으며 이를 산촉매하에서 탈수하여 생성된 디히드로-1,4-옥사티안 유도체의 중수소 치환상태를 알아보았다 (Scheme 5).

중수소 치환된 옥사티안 30을 산촉매 존재하의 벤젠중에서 가열할 때 a경로에 의하여 31이 생성되거나 b경로에 의하여 32의 생성이 가능하다. 그러나 30을 산촉매 존재하에서 탈수하여 얻은 화합물은 31도 32도 아니었으며 methylene과 vinyl proton이 각각 절반 가량 중수소를 치환된 화합물이었다(1H NMR 스펙트럼). 그런데 여기에 산촉매 존재하에서 과량의 D_2O 를 가하고 계속 환류한 결과 vinyl 및 methylene proton이 모두 중수소로 치환된 33이 생성되었다. 따라서 다음과 같은 반응 메커니즘을 생각할 수 있다 (Scheme 6).

Alternative structure중 6a에 D_2O 가 부가되어 34가 생성되고 이것은 산촉매 존재하에서 탈수되어 kinetically controlled product 35가 생성되



Scheme 6.



Scheme 7.

며 이는 곧 tautomerization하여 thermodynamically stable한 36으로 전환될 수 있다. 화합물 36이 위와 동일한 과정을 반복하여 37이 생성되고 결국 33으로 전환된 것으로 생각된다.

이와 같은 사실로 미루어 볼 때 oxonium ion 8은 *exo* 형태의 화합물 7로 전환한 다음 6으로 tautomerize 한다는 결론을 내릴 수 있다 (Scheme 7).

실험

녹는점은 Electrothermal melting point apparatus를 이용하여 측정하였으며 보정하였다. 적외선 흡수스펙트럼은 Perkin-Elmer 735B spectrophotometer를 사용하여 얻었으며 수소핵자기 공명스펙트럼(1H NMR)은 Varian Model EM 360 spectrometer를 사용하여 tetramethylsilane (TMS)를 표준물질로 δ 값으로 표기하였다. 질량분석 스펙트럼(MS)은 Hewlet Packard

5985B를 사용하여 얻었다. UV 스펙트럼은 Cary 14 또는 Beckman DU-7 spectrophotometer를 사용하여 얻었다. 새로운 물질의 원소분석은 이론치의 0.4% 오차내에 있다. Preparative TLC는 Kiesel Gel GF 254 silica gel을 사용하였고 대용 크로마토그래피는 Kiesel Gel 60(70~230 mesh)와 유리대롱을 이용하여 수행하였다. 모든 용매는 증류하여 질소가스하에 보관하였다. 벤젠은 진한 황산으로 충분히 씻어서 thiophene을 제거하였고 Na으로 건조하여 상압에서 분별증류하여 사용하였다. 디메틸포름아미드(DMF)는 MgSO₄에서 건조한 다음 감압분별 증류하여 molecular sieve 4A하에 보관하여 사용하였다. 클로로포름은 물로 씻어 에탄올을 제거한 다음 건조(CaCl₂)하고 증류하였으며 메틸렌클로라이드는 진한 황산과 중탄산소다수와 물로 각각 충분히 씻고 건조(CaCl₂)한 다음 증류하여 사용하였다. 아세트아세트아닐리드, 메틸아세트아세테이트, 머캅토에탄올, 파라톨루엔술포산, 일수화물(PTSA) 등의 시약은 Aldrich Chem. Co.에서 구입하였다.

트랜스 스펙시드 4a의 DMF 용액중에서 100°C에서의 반응. 트랜스 스펙시드 4a^{2b}(0.5g, 2 mmol)의 DMF(12.5 ml) 용액을 100°C 기름중탕에서 100시간 동안 가열하였다. 50°C에서 용매를 감압증발로 제거한 후 생성된 기름상의 액체를 메틸렌클로라이드에 녹이고 찬물로 6번 씻고 건조(Na₂SO₄)시킨 다음 용매를 감압증발로 제거하여 갈색의 기름상의 액체(0.364 g)를 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼에 의하면 이것은 18:6:5:5의 디히드로옥사티인 6a, 디히드로-1,4-옥사티인 1a, 아세트아세트아닐리드 17a 디설피드 13a^{2b}의 혼합물이었다. 이들을 silica gel과 7:3(v/v) 벤젠-아세트산에틸을 용리액으로 사용하는 preparative TLC로 각각 분리하였다. 첫번째 띠(R_f=0.8), 두번째 띠(R_f=0.7), 세번째 띠(R_f=0.6), 네번째 띠(R_f=0.4)를 각각 1:1 아세트-에탄올 혼합 용액으로 추출하여 6a(75 mg), 1a(62 mg), 17a(46 mg), 13a(38 mg)를 얻었다.

6a: mp 152~155°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ 2.90~3.05(*m*, 2H, 5-CH₂), 3.17(*s*, 2H, CH₂CO), 4.32~4.47(*m*, 2H, 6-CH₂), 5.20(*s*, 1H, olefinic CH), 7.07~7.67(*m*, 5H, ArH), 7.93(*s*, 1H, NH); IR(KBr) 1660(C=O) cm⁻¹; UV

λ_{max}^{EtOH} 243.5 mm(ξ=18049); MS(25 eV) *m/e* (상대크기) 253(100, M⁺), 115(55.1, M⁺-CONHC₆H₅), 93(14.7, C₆H₅NH₃⁺), 원소분석 C₁₂H₁₃NO₂S에 대한 실험치(이론치) C, 61.4(61.3), H, 5.58(5.57), N, 5.91(5.95), S, 13.49(13.6).

트랜스 스펙시드 4b의 DMF 용액중에서 100°C에서 반응. 트랜스 스펙시드 4b^{2b}(0.2 g, 1 mmol)의 DMF(10 ml) 용액을 100°C 기름중탕에서 7일 동안 가열하였다. 50°C에서 용매를 감압증발로 제거한 후 생성된 기름상의 액체를 염화메틸렌에 녹이고 찬물로 6번 씻고 건조(Na₂SO₄)시킨 다음 용매를 감압증발로 제거하여 갈색의 기름상의 액체(0.126 g)를 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼에 의하면 이것은 5:3:1:1의 디히드로옥사티인 6b 디히드로-1,4-옥사티인 1b, 디설피드 13b^{2b} 트랜스 스펙시드 4b의 혼합물이었다. 이들을 silica gel과 9:9:2(v/v) 메틸렌클로라이드-헥산-에틸아세테이트를 용리액으로 사용하는 preparative TLC로 각각 분리하였다. 첫번째 띠(R_f=0.8), 세번째 띠(R_f=0.5)를 각각 1:1 클로로포름-에탄올 혼합용액으로 추출하여 6b(30 mg), 13b(10 mg)를 얻었다.

6b: ¹H NMR(CDCl₃) δ 2.88~3.03(*m*, 2H, 5-CH₂), 3.08(*s*, 2H, CH₂CO), 3.72(*s*, 3H, OCH₃), 4.26~4.41(*m*, 2H, 6-CH₂), 5.07(*s*, 1H, olefinic CH); IR(NaCl) 1740(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹; MS(70 eV) *m/e*(상대크기), 174(74.8, M⁺), 115(94.0, M⁺-CO₂CH₃), 101(94.5, M⁺-CH₂CO₂CH₃); 원소분석 C₇H₁₀O₃S에 대한 실험치(이론치) C, 48.4(48.3), H, 5.9(5.8), S, 18.05(18.4).

5,6-디히드로-1,4-옥사티인-2-아세트산메틸에스테르 6b의 합성. 메틸아세트아세테이트 17b(23.22 g, 0.2 mol)의 벤젠(90 ml) 용액에 반응물의 온도를 45~50°C로 유지하면서 벤젠(10 ml)에 최석한 브롬(10.7 ml, 0.21 mol)을 20분간에 걸쳐 적가하였다. 같은 온도에서 30분 동안 더 교반한 다음 반응혼합물을 찬물로 씻고 건조(Na₂SO₄)한 후 용매를 감압증발로 제거하여 미황색의 액체인 γ-브로모아세트아세트산메틸에스테르 9b(34.7 g)을 얻었다. 화합물 9b(34.7 g, 0.18 mol)의 벤젠(180 ml) 용액에 반응물의 온도를 30°C 이하로 유지하면서 메탄올(19 ml)에 녹인 수산화칼륨(10.0 g)과

2-머캅토에탄올 (12.5 ml, 0.18 mol)의 혼합용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 상온에서 1시간 동안 더 교반한 다음 생성된 고체를 제거하고 용매를 상온에서 감압증발로 제거하였다. 생성된 기름상의 액체를 벤젠 (200 ml)에 녹이고 찬물로 2번 씻고 건조(Na_2SO_4)시킨 다음 PTSA (1.29 g)를 가하고 2시간 동안 환류하면서 생성되는 물을 디-스타르크 물분리 장치를 이용하여 제거하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 포화중탄산소다수와 찬물로 각각 씻고 건조(Na_2SO_4)시킨 후 용매를 감압증발로 제거하였다. 생성된 갈색 액체를 진공분별 증류 (bp 95°C/3 mmHg)하여 미황색의 **8b** (13.9 g, 40%)를 얻었다. 이것은 트랜스 술포시드 **4b**의 고리화대 생성물 **6b**와 $^1\text{H NMR}$ 및 IR에서 동일하였다.

5, 6-디히드로-2-[2-(*N*-페닐)-프로판아미드]-1, 4-옥사티인 15의 합성. 옥사티올란술포시드 **19** (9.79 g, 34 mmol)과 PTSA (70 mg)을 벤젠 (120 ml)에 가하고 디-스타르크 물분리 장치를 부착하여 30분 동안 환류하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 생성된 백색 고체를 여과하여 제거한 후 여액을 7:3 벤젠-아세트산에틸의 용리액과 silica gel을 이용한 대롱 크로마토그래피로 분리 ($R_f=0.8$)하여 결정형 고체인 **15** (87 mg)을 얻었다. 이를 벤젠과 석유 에테르에서 재결정하였다.

mp 108~110°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (*d*, 3 H, $J=7$ Hz, CH_3), 2.86~3.01 (*m*, 2H, 5- CH_2), 3.13 (*q*, 1H, $J=7$ Hz, methine), 4.26~4.41 (*m*, 2H, 6- CH_2), 5.17 (*s*, 1H, olefinic CH), 7.00~7.60 (*m*, 5H, ArH), 7.87 (*s*, 1H, NH); IR (KBr) 1660 (C=O), 1600 (C=C) cm^{-1} ; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 243.5 nm; MS (70 eV) m/e (상대크기) 249 (28.6, M^+), 129 (28.6, M^+), 129 (100, $\text{M}^+ - \text{CONHC}_6\text{H}_5$), 101 (11.4, $\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONHC}_6\text{H}_5$).

5, 6-디히드로-2-[2-(2-메틸-*N*-페닐)-프로판아미드]-1, 4-옥사티인 16의 합성. γ -브로모- α, α -디메틸아세토아세트아닐리드 **22** (0.91 g, 3.2 mmol)를 벤젠 (20 ml)에 현탁시키고 메탄올 (0.3 ml)에 녹인 수산화칼륨 (0.2 g)과 머캅토에탄올 (0.22 ml, 0.32 mmol)의 혼합용액을 상온에서 가하고 30분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하여 찬물로 씻은 후 건조(Na_2SO_4)하고 PTSA (30 mg)를 가한 다음 30분 동안 환류하면서 디-스타르크 물분리 장치

를 이용하여 생성되는 물을 제거하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 포화 중탄산소다수와 찬물로 각각 씻고 건조(Na_2SO_4)시킨 후 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 고체를 7:3 벤젠-아세트산에틸의 용리액과 silica gel를 사용한 대롱 크로마토그래피로 정제하였다. 벤젠과 석유 에테르에서 재결정하여 무색의 결정형 고체 **16** (0.52 g, 62%)을 얻었다.

mp 77~80°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (*s*, 6H, CH_3), 2.93~3.08 (*m*, 2H, 5- CH_2), 4.30~4.45 (*m*, 2H, 6- CH_2), 5.40 (*s*, 1H, olefinic CH), 7.10~7.70 (*m*, 5H, ArH), 7.77 (*s*, 1H, NH); IR (KBr) 1670 (C=O), 1600 (C=O), 1600 (C=C) cm^{-1} ; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 240.7 nm.

5, 6-디히드로-3-메틸-*N*-페닐-1, 4-옥사티인-2-아세트아미드 24a의 합성

단계 1. 3-옥소-*N*-페닐-펜탄아미드 25a의 합성. 3-옥소-펜탄산메틸에스테르 **25b** (2.6 g, 0.02 mol)을 가성소다 (1.6 g)의 수용액 (10 ml)에 가하고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 메틸렌클로라이드로 씻고 3*N* 염산 (약 40 ml)을 pH가 2-3될 때까지 가하고 소금으로 포화시킨 다음 염화메틸렌으로 추출하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 무색의 고체 3-옥소-펜탄산 (1.73 g, 75%)을 얻었다. 3-옥소-펜탄산 (1.16 g, 0.01 mol)의 벤젠 (10 ml) 용액에 정제한 염화티오닐 (0.73 ml)를 가하고 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 아닐린 (1.82 ml) 가하고 30분 동안 교반한 다음 생성된 고체를 여과하여 제거하고 여액을 묽은 염산과 찬물로 각각 씻고 용매를 제거하여 무색의 결정형 고체 **25a** (1.45 g, 76%)을 얻었다.

mp 87~88°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10 (*t*, 3H, $J=7$ Hz, CH_3), 2.62 (*q*, 2H, $J=7$ Hz, 4- CH_2), 3.60 (*s*, 2H, 2- CH_2), 7.10~7.80 (*m*, 5H, ArH), 9.30 (*s*, 1H, NH); IR (KBr) 1720 (C=O), 1660 (C=O) cm^{-1} .

단계 2. 5, 6-디히드로-3-메틸-*N*-페닐-1, 4-옥사티인-2-아세트아미드 24a의 합성. 3-옥소-*N*-페닐-펜탄아미드 **25a** (90 mg, 0.5 mmol)를 벤젠 (1 ml)에 현탁시키고 50°C로 가열한 다음 벤젠 (1 ml)에 희석한 브롬 (0.024 ml)을 가하고 15분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 물로 씻고 건조

(Na_2SO_4)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 기름상의 액체 **26a** (130 mg)을 얻었다. 브롬화물 **26a** (60 mg, 0.2 mmol)의 벤젠 (2 ml) 용액에 메탄올 (1 ml)에 녹인 수산화칼륨 (0.015 g)과 머캡토에탄올 (0.017 ml)의 혼합용액을 가하고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 여과하여 생성된 고체를 제거하고 용매를 감압증발로 제거한 다음 생성된 기름상의 액체를 벤젠 (10 ml)에 녹여 물로 씻고 건조 (Na_2SO_4)하였다. 반응혼합물에 PTSA (2 mg)를 가하고 4시간 동안 환류하면서 디-스타르크 물분리 장치를 이용하여 생성되는 물을 제거하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 포화중탄산소다수와 찬물로 씻어 미황색의 고체 **24a** (42 mg, 76%)을 얻었다. 이를 95% 에탄올에서 재결정하였다.

mp 132~134°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.87 (s, 3H, CH_3), 2.93~3.08 (m, 2H, 5- CH_2), 3.25 (s, 2H, 2- CH_2), 4.20~4.35 (m, 2H, 6- CH_2), 6.92~7.57 (m, 5H, ArH), 7.67 (s, 1H, NH); IR (KBr) 1660 (C=O), 1600 (C=O), 1600 (C=O) cm^{-1} .

5, 6-디히드로-3-메틸-1, 4-옥사티인-2-아세트산에틸에스테르 **24b**의 합성

이 화합물은 디히드로 옥사티인 **24a**의 합성방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 즉 3-옥소- β -탄산에틸에스테르 **25b** (1.3 g, 0.01 mol)로부터 미황색 기름상의 액체인 **24b** (1.06 g, 68%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80 (s, 3H, CH_3), 2.93~3.08 (m, 2H, 5- CH_2), 3.20 (s, 2H, 2- CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.16~4.31 (m, 2H, 6- CH_2).

5, 6-디히드로-1, 4-옥사티인-2-카르복실산 **28**의 합성

에틸라테이트와 *N*-브로모숙신이미드 (NBS)로부터 합성한 에틸브로모피루베이트 (22.32 g, 0.11 mol)의 벤젠 (100 ml) 용액에 메탄올 (9 ml)에 녹인 수산화칼륨 (6.5 g)과 머캡토에탄올 (8.03 ml)의 혼합용액을 15~20°C를 유지하면서 30분간 교반시켜 적가하였다. 같은 온도에서 1시간 동안 더 교반한 후 생성된 고체를 여과하여 버리고 용매를 감압증발로 제거하였다. 남은 기름상의 액체를 벤젠 (100 ml)에 녹이고 찬물로 씻고 건조 (Na_2SO_4)한 다음 PTSA (1.09 g)를 가하여 2시간 동안 환류하면서 생성되는 물을 디-스타르크 물분리 장치를 이용하여 제거하였다. 반응혼합물을 실온으로

식히고 포화중탄산소다수와 찬물로 각각 씻고 건조 (Na_2SO_4)한 후 용매를 감압증발로 제거하여 **30**의 에틸에스테르인 5, 6-디히드로-1, 4-옥사티인-2-카르복실산에틸에스테르 (16.05 g, 88%)를 얻었다. 여기에 물 (100 ml)과 가성소다 (5.53 g)을 가하고 2시간 동안 환류한 다음 얼음 중탕으로 냉각시키고 3*N* 염산 (약 50 ml)을 pH가 2~3될 때까지 가하였다. 생성된 고체를 여과하여 공기중에서 말리고 여액은 소금으로 포화시킨 다음 클로로포름으로 추출한 후 용매를 제거하여 **28** (10.3 g, 76%)을 얻었다. 이를 메틸렌클로라이드와 석유에테르에서 재결정하였다.

mp 144~145°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.93~3.08 (m, 2H, 5- CH_2), 4.30~4.45 (m, 2H, 6- CH_2), 7.00 (s, 1H, olefinic CH), 11.38 (s, 1H, COOH); IR (KBr) 3000 (OH), 1680 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} .

Arndt-Eistert 반응 또는 Wolff Rearrangement.

단계 1. 디아조케톤 **29**의 합성. 건조클로로포름 (500 ml)에 디히드로옥사티인산 **28** (51.68 g, 0.35 mol)과 정제한 티오닐클로라이드 (26.7 ml, 0.37 mol)를 가한 다음 2시간 동안 환류하였다. 용매를 감압증발로 제거하고 남은 기름상의 액체를 진공분별 증류 (95~100°C/3 mmHg)하여 디히드로옥사티인산 **28**의 염화아실 (48 g, 82%)을 얻었다. 과량의 디아조메탄이 녹아있는 에테르 용액 (400 ml)을 얼음 중탕에서 냉각시키고 4~7°C를 유지하면서 상기 염화아실 (20.0 g, 0.11 mol)를 25분간 교반시켜 적가하였다. 반응혼합물을 30°C에서 30분 동안 교반하고 용매를 30~40°C 물 중탕에서 증발시켜 황색의 결정형 고체 (21.86 g)를 얻었다. 이를 에테르 (160 ml)에서 재결정하여 황색의 결정형 고체 **29** (18.35 g, 97%)을 얻었다.

mp 65~68°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.96~3.11 (m, 2H, 5- CH_2), 4.26~4.41 (m, 2H, 6- CH_2), 5.78 (s, 1H, CHN_2), 6.67 (s, 1H, olefinic CH). IR (KBr) 2109 (N=N), 1571 (C=O) cm^{-1} .

단계 2. 디아조케톤 **29**와 아닐린과의 반응. 디아조케톤 **29** (1.0 g, 5.9 mmol)의 건조 디옥산 (10 ml) 용액에 아닐린 (0.54 ml)을 가하고 환류하면서 처음 30분마다 산화온 (0.2 g)을 5번 가하고 20시간 동안 더 환류하였다. 용매를 감압증발로 제

거한 다음 메틸렌클로라이드를 가하여 여과하고 묽은 염신으로 5번 씻었다. 건조(Na_2SO_4)한 다음 탈색(활성탄)하고 용매를 감압증발로 제거하여 갈색 거품상의 고체(0.42 g)을 얻었다. 반응혼합물을 95:5 벤젠-아세트산에틸의 용리액과 silica gel을 사용한 preparative TLC로 분리하여 디히드로옥사티인 **6a**(0.18 g)를 얻었다. 이것은 트랜스 술폭시드 **4a**의 환평창 생성물 **6a**와 $^1\text{H NMR}$, IR 그리고 녹는점에서 동일하였다.

단계 3. 디아조케톤 29와 메탄올과의 반응. 무수 메탄올(50 ml)에 디아조케톤 **30**(5.0 g, 29 mmol)과 산화은(0.5 g) 가하고 2시간 동안 환류하면서 30분마다 산화은(0.5 g)을 3번 더 가하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 다음 용매를 감압증발로 제거하였다. 생성된 액체를 염화메틸렌에 녹이고 찬물로 두번 씻고 건조(MgSO_4)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 결정형 고체(3.46 g)을 얻었다. 이것은 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼과 TLC에 의해 약 25%의 디히드로옥사티인메틸에스테르 **6b**와 약 75%의 디아조케톤 **29**의 혼합물임을 확인하였다.

중수소치환된 1,4-옥사티안 **32**의 합성

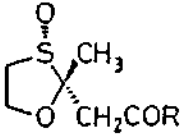
1,4-옥사티안 **11a**(0.507 g, 2 mmol)과 D_2O (1.0 ml)을 건조 벤젠(40 ml)에 가하여 1시간 반동안 환류하고 디-스타르크 물분리 장치를 이용하여 물을 제거하였다. 반응혼합물에 다시 D_2O (1.0 ml)를 가하고 1시간 반동안 환류한 다음 동일한 방법으로 물을 제거하고 용매를 감압증발로 제거하여 **11a**의 히드록시, C-2 메틸렌 및 NH의 수소가 95% 이상 중수소로 치환된 **30**을 얻었다($^1\text{H NMR}$ 스펙트럼).

중수소 치환된 옥사티안 **30**의 탈수반응

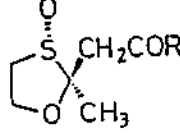
PTSA(4 mg)와 중수(1.0 ml)를 벤젠(40 ml)에 가하고 환류하면서 디-스타르크 물분리 장치를 이용하여 물을 제거한 후 다시 중수(1.0 ml)를 가하여 같은 방법으로 물을 제거하였다. 중수소 치환된 옥사티안 **30**(0.515 g, 2 mmol)을 가하고 3시간 동안 환류하면서 생성되는 물을 디-스타르크 물분리 장치를 이용하여 제거하였다. 반응혼합물의 일부(5 ml)를 감압증발하여 용매를 제거하였다. 이것은 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼에 의하면 **6a**의 vinyl 및 C-2 메틸렌의 수소가 절반씩 중수소로 치환된 화합물이었다. 남은 혼합물에 D_2O (1.0 ml)를 가

하고 3시간 동안 환류한 다음 디-스타르크 물분리 장치를 이용하여 물을 제거하였다. 다시 D_2O (1.0 ml)를 가하고 24시간 동안 환류한 다음 동일한 방법으로 물을 제거하고 용매를 감압증발로 제거하여 백색의 결정형 고체를 얻었다. 이것은 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼에 의하면 **6a**의 vinyl 및 C-2 메틸렌수소의 약 95%가 중수소로 치환된 디히드로 옥사티인 **33**이었다.

인 용 문 헌

- (a) R. D. Marsh, Ed., "Systemic Fungicides," 2nd Ed., p. 55-60 New York, 1977; (b) M. Kulka, D. S. Thiara, and W. A. Harrison, *U.S. Patent* 3393202 (1968).
 - (a) W. S. Lee, *U.S. Patent* 4152334 (1979); *Can. Patent* 1036167 (1978); (b) W. S. Lee, H. G. Hahn, and K. D. Nam, *J. Org. Chem.*, **51**, 2789 (1986).
 - The cis sulfoxides which were actually obtained should be a racemic mixture of enantiomer **3** (2S, 3R) and **38** (2R, 3S), while the trans sulfoxides were that of enantiomers **4** (2R, 3R) and **39** (2S, 2S). For brevity and simplicity in the discussion the cis and trans sulfoxides may be represented by the formula **3** (3S, 3R) and **4** (2R, 3R), respectively.
- 

38 (2R, 3S)



39 (2S, 3S)
- W. S. Lee, Unpublished results, 1986.
 - (a) F. A. Davis and R. L. Billmers, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 7016 (1981); (b) E. Block and J. O'Conner, *ibid.*, **96**, 3929 (1974).
 - (a) I. K. Kim, *Dochan Hwahak Hwojje*, **25**, 44 (1981); (b) P. Göhmann, L. Schröder, and A. Zschunke, *Z. Chem.*, **25**, 325 (1985).
 - E. H. Flynn Ed., "Cephalosporins and Penicillins Chemistry and Biology," Academic Press, New York, p. 693-696, 1972.
 - α -Methylacetoacetanilide **18** was prepared from the reaction of **17a** with methyl iodide in the presence of a equivalence of potassium hydroxide in acetone solution at reflux.
 - (a) E. P. Oliveto, T. Clayton, and E. B. Hershberg,

- J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 486 (1953); (b) C. Djerassi and M. Gorman, *ibid.*, **75**, 3704 (1953).
10. Compound **21** was prepared from the reaction of **17a** with methyl iodide in the presence of two equivalence of potassium hydroxide in acetone solution at reflux.
11. S. N. Huckin and L. J. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1082 (1974).
12. (a) R. Adams, "Organic Reactions," Vol. 1, p. 38, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1957; (b) H. Meier and K. P. Zeller, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **14**, 32 (1975).
13. P. F. Kruse, Jr., N. Genkink, and K. L. Grist, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5796 (1954).