

1, 3-티아졸리딘술폭시드의 디히드로-1, 4-티아진 유도체로의 전위에 관한 연구

李和錫¹·韓秉奎·馬惠德*

한국과학기술원 유기화학연구소

*경기대학교 이과대학 화학과

(1988. 8. 19 접수)

A Study on the Rearrangement of 1,3-Thiazolidine Sulfoxides to Dihydro-1,4-thiazines

Wha Suk Lee¹, Hoh Gyu Hahn, and He-Duck Mah*

Korea Advanced Institute of Science and Technology, P.O. Box 131 Cheongyang,
 Seoul 130-650, Korea

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

(Received August 19, 1988)

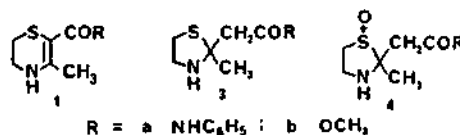
요 약. 4-아세틸-5, 6-디히드로-2-메틸-1, 4-티아진-3-카르복실산 유도체 **24**를 상응하는 티아졸리딘 술폭시드의 고리확대에 의하여 제조하였다. 2-메틸-1, 3-티아졸리딘-2-아세트산 유도체 **12**를 산화하여 시스와 트랜스 술폭시드, **14** 및 **15**를 얻었으며 이들의 구조는 수소핵자기 공명스펙트럼, 적외선 흡수스펙트럼, 그리고 중수소 치환반응에 의한 regioselectivity에 근거하여 결정하였다. 산촉매 존재하에서 시스와 트랜스 술폭시드, **14** 및 **15**는 중간체 황페닌산 **18**을 거쳐 디히드로-1, 4-티아진 **24**로 전환되었다. 그러나 중성조건(100°C의 DMF)에서 트랜스 술폭시드 **15**는 중간체 황페닌산 **21**을 거쳐 isomeric 디히드로-1, 4-티아진 **27**로 전환하였다. 화합물 **24**와 **27**의 생성반응기전도 논의하였다.

ABSTRACT. 4-Acetyl-5,6-dihydro-2-methyl-1,4-thiazine carboxylic acid derivatives **24** were prepared by ring expansion of corresponding thiazolidine sulfoxides. Oxidation of 2-methyl-1,3-thiazolidine-2-acetic acid derivatives **12** gave a mixture of *cis* and *trans* sulfoxides, **14** and **15**. Assignments of the *cis* and *trans* sulfoxides were based on the ¹H NMR and IR spectroscopy and regioselectivity of deuterium exchange reaction. With PTSA as acid catalyst both the *cis* and *trans* sulfoxide, **14** and **15** were transformed *via* sulfenic acid **18** to dihydro-1,4-thiazine **24**. However, under the neutral conditions (in DMF at 100 °C) the *trans* sulfoxides **15** rearranged *via* sulfenic acid **21** to isomeric dihydrothiazines **27**. The mechanism of formations of **24** and **27** is also discussed.

서 론

5, 6-디히드로-1, 4-티아진 계열은 분자의 기본구조에 황 및 질소원자와 이들의 고립전자쌍(lone pair electron)과 겹쳐 짝지은 이중결합(conjugated double bond)을 가지고 있을 뿐만 아니라 분자골격의 각 위치에 기능단을 도입하면 분자의 성질이 더욱 다양해 질 수 있는 흥미있는 계열이다. 이 계열의 화합물 중 5, 6-디히드로-3-메틸

-1, 4-티아진-2-카르복시아닐리드 **1a**는 곰팡이 병원균 특히 *Ustilago avenae*에 살균력이 있으며 종자처리 살균제로서 효력이 우수함이 보고되었다¹.



그러나 **1a**의 보고된 합성방법은 절차가 복잡하

며 비경제적이기 때문에 경제적인 방법을 고안할 필요가 있다. 뿐만 아니라 전술한 바와 같이 분자의 다양성으로 보아 분자수정을 하면 보다 향상된 약효를 나타낼 가능성이 농후하다. 따라서 기존 살균제의 개량된 합성방법에 의한 새로운 살균제의 탐색은 학술 및 경제적 양면으로 매우 가치있는 일이다.

본 연구에서는 아세트아세트산 유도체 2와 2-아미노에탄티올을 반응시켜 티아졸리딘 유도체 3을 제조한 다음 이를 산화시켜 술포시드 4로 전환하고 이를 산촉매하에서 고리확대하는 새로운 방법으로 1을 얻고자 한다. 또한 상술한 고리확대반응의 반응메카니즘도 밝히고자 한다.

술포시드 4는 두개의 비대칭 중심을 갖고 있어서 4개의 enantiomers가 존재하며 두개의 diastereomers, 시스 이성체 5와 트랜스 이성체 6으로 분리될 수 있을 것으로 기대된다. 시스 술포시드 5에서는 카르보닐기에 의해 활성화된 메틸렌수소가 관여되고, 트랜스 이성체 6에서는 비활성 메틸기의 수소가 관여된 [2, 3] sigmatropic 자리옮김으로 각각 술포닌산 7과 8을 통하여 디히드로-1, 4-티아진 1과 isomeric 1, 4-티아진 9 또는 10으로 전환할 것으로 기대된다 (Scheme 1). 이 고리확대 반응의 반응기전과 반응생성물의 구조해명은 매우 흥미있는 것으로 보인다.

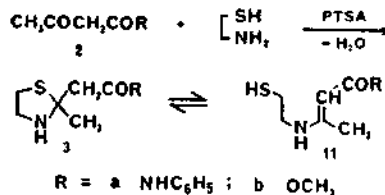
결과 및 토의

1, 3-티아졸리딘 유도체. 1, 3-티아졸리딘 3은 일반적으로 아세트알 제조방법에 의해서 아세트아세트산 유도체 2와 2-아미노에탄티올을 산촉매하에서 탈수하여 얻었다 (Scheme 2). 티아졸리딘 3a의 수소핵자기 공명스펙트럼 ($^1\text{H NMR}$) (CDCl_3)에 의하면 아닐리드의 NH proton은 비교적 낮은 장

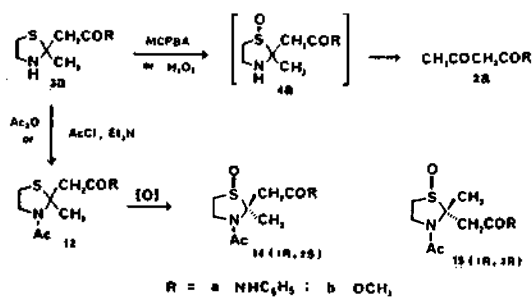
(low field)인 $\delta 9.94$ ppm에서 나타났고, 제 3위치의 NH proton은 $\delta 2.50$ ppm에서 나타났다. 또한 아미드 결사슬에 있는 C-2의 methylene proton은 $\delta 2.69$ 와 3.04 ppm에서 각각 doublet ($J=15.5$ Hz, AB pattern)을 나타냈으며, 상온에서 중수(D_2O)에 의해서 중수소로 치환되었다. 이 사실로 미루어 보아 1, 3-티아졸리딘 3a는 개환형 11a와 평형상태로 존재함을 알 수 있다³.

1, 3-티아졸리딘 술포시드. 1, 3-티아졸리딘 3a를 메타클로로퍼벤조산(MCPBA) 또는 과산화수소수와 반응시켰으나 기대하였던 술포시드 4a는 전혀 얻을 수 없었고 아세트아세트아닐리드 2a를 얻었다. 술포이드 3a는 MCPBA 또는 H_2O_2 와 반응하여 술포시드 4a로 전환되지만 술포시드 4a는 불안정하여 분해되어 아세트아세트아닐리드 2a가 생성된 것으로 생각된다 (Scheme 3). 그러나 1, 3-티아졸리딘 3을 N-아세틸화하여 생성된 화합물 12의 술포시드 13은 상온에서 안정하였다. 따라서 본 연구에서는 1, 3-티아졸리딘 3의 제 3위치가 아세틸화된 유도체 12로부터 상응하는 술포시드 13을 합성하고 이를 산촉매 존재하에서 고리확대반응을 수행하기로 하였다.

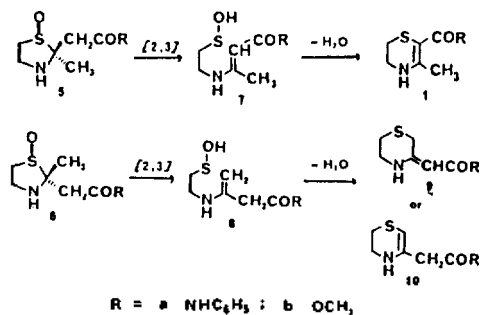
3-아세틸-1, 3-티아졸리딘 술포시드. 1, 3-티아졸리딘 3은 무수아세트산 또는 아세틸클로라이드와 반응하여 3-아세틸-1, 3-티아졸리딘 유도체 12로 전환하였다. 이때 1, 3-티아졸리딘 3을 과량의 아세트산 무수물과 상온에서 반응시키는 것이 가장 수율



Scheme 2.



Scheme 3.



Scheme 1.

Table 1. Oxidation of thiazolidine 12

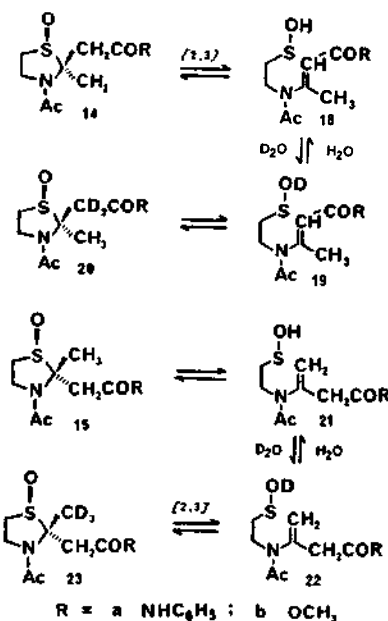
Compound	Oxidant	Solvent/Catalyst	Temp. (°C)	Time	Product (%)	
					14 (cis)	15 (trans)
12a	MCPBA	CHCl ₃	0	40 min	61	39
	H ₂ O ₂	AcOH	18~20	2.5h	66	34
	H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂ /SeO ₂ H	25	18 h	92	8
	O ₃	CH ₂ Cl ₂	12	10 min	58	42
12b	H ₂ O ₂	CHCl ₃ /SeO ₂ H	25	2	50	50

이 높았으며 12의 순도도 좋았다. 무수아세트산 용액중에서 티아졸리딘 12a는 석출하는 백색의 고체로 얻어지므로 1,3-티아졸리딘 3a의 순도가 낮아도 쉽게 순수한 1,3-티아졸리딘 12a를 얻을 수 있었다.

티아졸리딘 12를 여러가지 산화제로 산화하여 상응하는 시스와 트랜스 이성체의 숄록시드 혼합물, 14 및 15를 얻었다 (Scheme 3). 티아졸리딘 고리에 대하여 S→O bond와 카르보닐기에 의해 활성화된 methylene기가 동일한 측면에 있을 때 이 이성체를 시스 이성체라 하고, S→O bond와 비활성 메틸기가 동일한 측면에 있을 때의 이성체를 트랜스 이성체라고 임의로 정하였다⁵.

산화제의 종류 및 반응조건에 따라서 시스와 트랜스 숄록시드의 생성비율은 달랐으나 항상 시스 이성체가 트랜스 이성체보다 많이 생성되었다 (Table 1). 이것은 산화제(MCPBA 또는 H₂O₂)가 아마이드 또는 에스테르 결사슬의 NH의 수소 또는 카르보닐기의 산소와 수소결합을 유지하면서 1,3-티아졸리딘 12의 황원자의 측쇄와 같은 측면에서 보다 유리하게 접근하기 때문인 것으로 생각된다⁶.

한편 트랜스 숄록시드 15a는 순수한 백색결정으로 얻을 수 있었고, 시스 숄록시드 14a의 결정은 벤젠과 결합한 형태로 얻을 수 있었는데 수소핵자기 공명스펙트럼에 의하면 두 분자의 시스 숄록시드 14a와 한 분자의 벤젠이 결합된 결정이었다. 시스 숄록시드 14 및 트랜스 숄록시드 15의 구조는 ¹H NMR, 적외선 흡수스펙트럼(IR), 그리고 질량분석 스펙트럼(MS) 등으로 확인하였다. 시스 이성체 14a의 아마이드의 NH proton의 chemical shift는 트랜스 이성체 15a의 그것보다 더 낮은 장(downfield)에서 나타난 것으로 보아 시스 숄록시드 14a의 숄록시드의 산소원자와 NH의 수소원자



Scheme 4.

사이에 수소결합이 형성되어 있음을 지적하고 있다. 적외선 흡수스펙트럼에서 숄록시드의 강한 흡수선이 시스 이성체 14a의 경우 1040 cm⁻¹, 트랜스 이성체 16a의 경우 1060 cm⁻¹에서 각각 나타났다. 시스 이성체 14a에서의 보다 낮은 frequency는 NH의 수소와 숄록시드의 산소원자 사이의 수소결합에 기인한 것이라고 생각된다.

숄페닌산 중간체. 시스 이성체 14와 트랜스 이성체 16의 구조를 확인한 또 하나의 방법은 [2,3] sigmatropic 자리옮김을 통한 중수소 치환반응의 차이를 비교한 결과에 의거한 것이다 (Scheme 4).

시스와 트랜스 숄록시드를 각각 벤젠 또는 톨루엔 용액중에서 과량의 중수(D₂O) 존재하에서 가열 환류한 결과 시스 이성체 14에서는 카르보닐기 옆의 methylene기의 수소가 중수소로 치환되었고 트랜스 이성체 15에서는 메틸기의 수소가 중수소

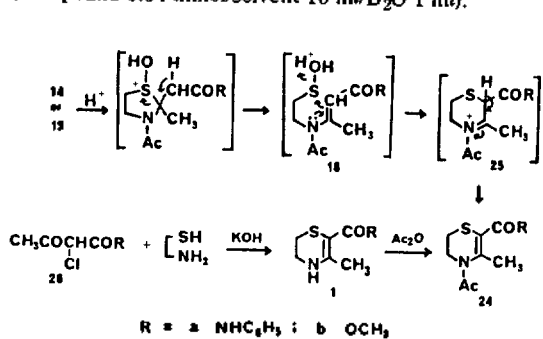
로 치환되었다. 이것은 14에서는 S→O bond와 카르보닐기에 인접한 methylene기가 서로 시스 관계이기 때문에 methylene 수소가 관여하는 [2, 3] sigmatropic 자리옮김에 의하여 술페닌산 18과 19를 거쳐 메틸렌기가 중수소화된 시스 술폭시드 20이 생성되었다는 것을 시사하며, 한편 15에서는 S→O bond와 메틸기가 서로 시스 관계이기 때문에 methyl기의 수소가 관여하는 [2, 3] sigmatropic 자리옮김에 의하여 술페닌산 중간체 21과 22를 거쳐 메틸기가 중수소화된 트랜스 이성체 23이 생성되었다는 것을 지적하고 있다. 시스 술폭시드 14의 methylene 수소의 중수소 치환반응 속도는 트랜스 술폭시드 15의 methyl기의 그것보다 빨랐다(Table 2). 이것은 시스 술폭시드의 methylene 수소가 인접한 carbonyl기에 의해서 활성화되어 있기 때문이다⁷.

디히드로-1,4-티아진 24의 제조. 1,3-티아졸리딘 술폭시드 시스 이성체 14 및 트랜스 이성체 15를 산촉매 존재하에서 벤젠용액 중에서 가열한 결과 고리확대 생성물 디히드로-1,4-티아진 24가 높은 수율로 생성되었다(Scheme 5). 1,3-티아졸리딘 술폭시드 시스 이성체 14는 물론 트랜스 이성체 15도 산촉매 존재하에서 protonated sul-

Table 2. Deuterium exchange reaction of *cis* sulfoxide 14 and *trans* sulfoxide 15

Compound	Solvent	Temp. (°C)	Time	Deuterium exchange % (by ¹ H NMR)
<i>cis</i> 14a	Benzene	80	5	40
<i>cis</i> 14b	Benzene	80	5	52
<i>trans</i> 15a	Benzene	80	5	6
<i>trans</i> 15a	Toluene	110	5	36
<i>trans</i> 15b	Benzene	80	4	32
<i>trans</i> 15b	Toluene	110	4	100

(Compound 0.34 mmol/solvent 10 ml/D₂O 1 ml).



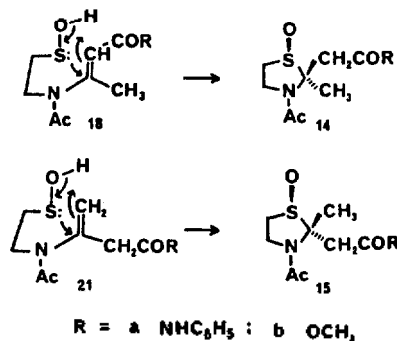
Scheme 5.

foxide 또는 sulfonium ion을 거치는 stepwise mechanism으로 개환하여 술페닌산 18로 전환한 다음 중간체 25를 거쳐 1,4-티아진 유도체 24가 생성된 것으로 보인다. 여기서 생성된 물은 Dean-Stark 물분리장치를 이용하여 제거하였다. 위의 고리확대반응에서 술페닌산 18이 중간체라는 것은 전술한 중수소 치환반응에서도 증명되었다.

시스 술폭시드 14의 술페닌산 18로의 전환은 산촉매없이 [2, 3] sigmatropic 자리옮김에 의해 가능하지만 트랜스 술폭시드 15의 18로의 전환은 산촉매를 필요로 하였다. 즉 산촉매 존재하에서 트랜스 술폭시드 15도 카르보닐기에 인접한 acidic 한 수소가 제거되면서 18이 생성된 것이다. 산촉매 존재하에서 18의 황원자는 분자내 이중결합의 π-전자의 공격을 받을 정도로 친전자체(electrophile)로 변하여 immonium ion 25로 폐환된 것으로 생각된다.

생성된 24의 구조는 전혀 다른 방법으로 합성하여 얻은 화합물과 비교하여 확인하였다. 즉 α-클로로아세트아세트산 유도체 26을 2-아미노에탄티올과 반응하여 생성된 1,4-티아진 유도체 1을 아세틸화 하였더니 디히드로-1,4-티아진 24가 얻어졌으며 이것은 고리확대반응에 의해 생성된 화합물과 ¹H NMR과 IR에서 동일하였다.

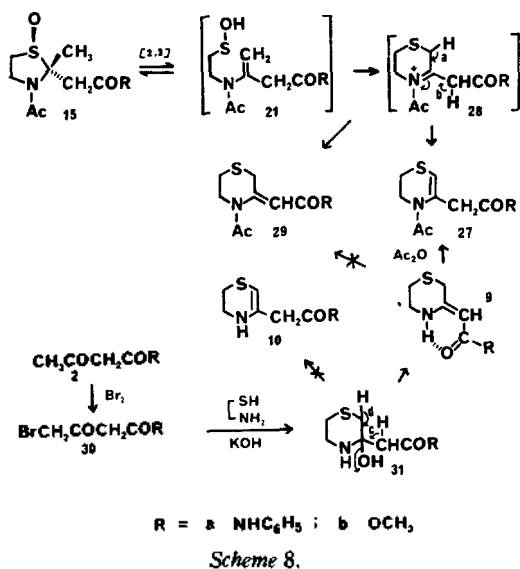
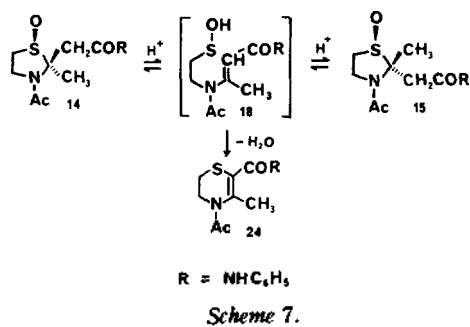
시스-트랜스 이성질화. 전술한 바처럼 시스와 트랜스 이성체, 14 및 15를 과량의 중수 (D₂O) 존재하에서 각각 중성조건하에서 벤젠용액중에서 환류하면 시스 이성체 14의 activated methylene 수소가 중수소로 치환된 시스 술폭시드 20이 생성되었고, 트랜스 이성체 15의 unactivated methyl기의 수소가 중수소로 치환된 트랜스 술폭시드 23이 생성되었다(Scheme 4). 이 사실은 시스



Scheme 6.

및 트랜스 이성체, 14 및 15는 각각 술폰산 18 및 21로 전환한 다음 상응하는 술폭시드 20 및 23으로의 reverse sigmatropic 자리옮김 과정에 따르는 stereospecific recyclization의 결과이다. 술폭시드의 열반응에 의한 술폰산과 이중결합의 생성반응은 가역반응이며 그 transition state에 참여하는 5개의 원자가 동일 평면상에 놓일 때 가장 쉽게 일어나므로⁸, 술폰산 18 또는 21에서 각각 상응하는 술폭시드 14 및 15로의 분자내 고리화 과정이 입체특이적인 것으로 생각된다 (Scheme 6).

그러나 산촉매 존재하에서는 시스 이성체 14a와 트랜스 이성체 15a는 서로 이성질화 하였다 (Scheme 7), 즉 시스 술폭시드 14a는 산촉매 (PTSA) 존재하에서 환류하는 벤젠용액 중에서 디히드로티아진 24로 전환하는데, 반응도중의 박층크로마토그래피 (TLC)와 ¹H NMR에 의하면 트랜스 술폭시드 15a의 생성이 확인되었다. 유사



한 조건하에서 트랜스 술폭시드 15a도 시스 술폭시드 14a로의 전환이 발견되었다. 이것은 중성조건하와 달리 산촉매 존재하에서는 술폰산 18a의 술폭시드로의 전환은 stepwise mechanism에 의한 nonstereospecific recyclization에 기인하는 것이다⁹.

트랜스 술폭시드의 isomeric 1,4-티아진으로의 전환. 트랜스 술폭시드 15는 100°C의 디메틸포름아미드 (DMF) 용액내에서 isomeric 1,4-티아진 27로 전환하였다 (Scheme 8). 트랜스 술폭시드 15는 중성조건하에서 unactivated methyl기의 수소가 관여된 [2, 3] sigmatropic 자리옮김에 의해서 술폰산 21로 전환하였으며 21은 중간체 28을 거쳐 27로 전환한 것으로 보인다.

일반적으로 술폰산의 황원자는 친핵체 (nucleophile)과 친전자체의 양면의 성격을 가지고 있다고 알려져 있다¹⁰. 100°C의 DMF 용액중에서 술폰산 21이 self-catalyst의 역할을 하면서 술폰산 21의 황원자는 분자내 이중결합의 공격을 받을 정도로 약한 친전자체로서 작용하여 S_N2 displacement가 일어난 것으로 생각된다. 전술한 바처럼 중수소 치환반응에 의하면 [2, 3] sigmatropic 자리옮김에 의한 트랜스 술폭시드 15의 술폰산 21로의 전환은 비교적 낮은 온도 (80°C)에서도 일어났으나 술폰산 21의 28로의 전환은 보다 높은 온도 (100°C)가 요구되었다. 또한 이때 DMF 용매효과도 큰 것으로 생각된다. 100°C의 DMF 용액내에서 술폰산 21의 reverse sigmatropic 전위에 의한 트랜스 술폭시드 15로의 전환과 중간체 28로의 전환은 서로 경쟁적 반응으로 생각된다. 중간체 28이 줄 수 있는 생성물의 두 alternative 구조 27과 29중 27이 옳다는 것은 자세히 후술할 것이다.

한편 트랜스 술폭시드의 고리화대 생성물인 isomeric 1,4-티아진 27은 아세트아세트산 유도체 2로부터 전혀 다른 방법으로 합성된 화합물과 동일 하였다. 즉 아세트아세트산 유도체 2를 벤젠용액 중에서 브롬과 반응시켜 생성된 γ -브로모아세트아세트산 유도체 30을 수산화칼륨 존재하에서 2-아미노에탄티올과 반응시켜 *exo* 이중결합 형태의 화합물 9를¹¹ 얻었으며 이것을 무수아세트산과 반응시켜 생성된 isomeric 1,4-티아진 27은 트랜스 술폭시드 16의 고리화대 생성물 27과 ¹H NMR과

IR 스펙트럼에서 동일하였다.

Isomeric 1,4-티아진 27의 구조확인. 전술한 바처럼 트랜스 슬록시드 15의 고리확대 생성물 27의 alternative 구조는 중간체 28의 1,4-티아진 고리의 C-2의 수소가 추출 (b 경로 Scheme 8) 되어 생성될 수 있는 화합물이다. 한편 γ -브로모 아세트아세트산 유도체 30으로부터 중간체 31을 통하여 전혀 다른 방법으로 isomeric 1,4-티아진 27을 합성할 때 중간체 31의 카르보닐기에 인접한 수소가 관여된 탈수 (c 경로 Scheme 8)가 일어나면 *exo* double bond 형태의 1,4-티아진 9가 생성되고 31의 티아진 고리의 C-2의 수소를 포함한 탈수 (d 경로 Scheme 8)가 진행되면 *endo* double bond 형태의 디히드로-1,4-티아진 10이 생성될 것이다. 또한 alternative 구조 9 또는 10은 무수아세트산과 반응하면 각각 29 또는 27로 전환할 것으로 생각된다 (Scheme 8).

트랜스 슬록시드 15a의 고리확대 생성물 27의 ^1H NMR에서 C-2의 vinyl proton과 C-3의 methylene proton은 각각 δ 5.95와 δ 3.50 ppm에서 singlet을 나타냈다. 이것은 27의 alternative 구조 29의 vinyl proton과 C-2의 methylene proton이 나타낼 수 있는 값이기도 하다¹². 한편 화합물 9a와 27a의 MS에서 나타난 frag-

ment는 그들이 각각 *exo*와 *endo* 이중결합의 화합물임을 암시하였다 (Fig. 1).

화합물 27의 명확한 구조를 확인하기 위하여 27과 유사한 구조인 40을 합성하여 그것의 ^1H NMR 스펙트럼을 분석해 보기로 하였다 (Scheme 9).

3-옥소-펜타닐리드 35a¹⁵를 브롬과 반응시켜 γ -브롬 유도체 36a으로 전환하였다. γ -브롬 유도체 36a를 수산화칼륨 존재하에서 2-아미노에탄올과 반응시켜 생성된 화합물 37a의 ^1H NMR에 의하면 티아진 고리의 C-2의 proton과 C-2의 methyl proton은 각각 δ 3.60 ppm에서 quartet, δ 1.36 ppm에서 doublet ($J=7\text{ Hz}$)을 나타냈다. 이 사실은 화합물 38a가 아닌 1,4-티아진 37a의 구조와 일치하였다. 그러나 37a을 무수아세트산과 반응시켜 생성된 화합물의 ^1H NMR에 의하면 δ 1.87과 δ 2.03에서 각각 singlet을 나타냈으므로 N-아실화된 화합물의 구조는 39a가 아닌 디히드로티아진 40a의 구조라고 판명되었다. 3-옥소-펜타산 메틸에스테르 35b로부터 합성한 37b 및 40b도 유사한 결과를 나타냈다.

상술한 결과들로 미루어 보아 트랜스 슬록시드 15의 DMF 용액내에서 100°C에서의 고리확대 생성물은 디히드로-1,4-티아진 27이라고 결론을 내렸다.

실험

수소핵자기 공명스펙트럼 (^1H NMR)은 Varian EM-360 A (60 MHz) 또는 Bruker AM-200 (200 MHz) 스펙트로메타를 사용하여 얻었고 TMS를 표준물질로 δ 값으로 표기하였다. 적외선 흡수스펙트럼 (IR)은 Perkin-Elmer 735 B 스펙트로메타를 사용하여 얻었으며 질량분석 스펙트럼 (MS)은 Hitachi Perkin Elmer RMV-6E를 사용하여 얻었다. 녹는점은 Electrothermal melting point apparatus를 이용하여 측정하였으며 보정하였다. 새로운 물질의 원소분석은 이론치의 0.4% 오차내에 있다. Preparative TLC는 Kiesel gel GF 254 silica gel을 사용하였고 대롱 크로마토그래피는 Kieselgel 60 (70~230 mesh)와 유리대롱을 이용하여 수행하였다.

벤젠과 톨루엔은 진한 황산으로 충분히 씻어서 thiophene을 제거하였고 Na으로 건조하여 상압에

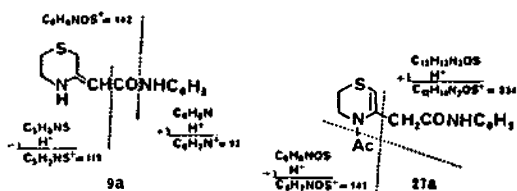
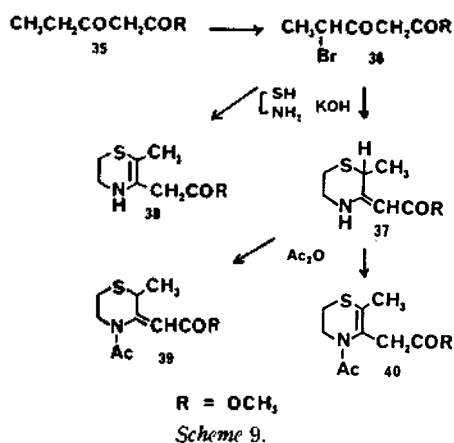


Fig. 1.



서 분별 증류하여 사용하였다. 디메틸포름아미드(DMF)는 $MgSO_4$ 에서 건조한 다음 감압 분별 증류하여 molecular sieve 4A에 보관하여 사용하였다. 클로로포름은 물로 씻어 에탄올을 제거한 다음 건조($CaCl_2$)하고 증류하였으며 메틸렌클로라이드는 진한 황산과 중탄산소다수와 물로 각각 충분히 씻고 건조($CaCl_2$)한 다음 증류하여 사용하였다. 아세토아세트아닐리드, 2-아미노에탄티올 등의 시약은 Adrich Chem. Co.에서 구입하였다.

2-메틸-1,3-티아졸리딘-2-아세트산 유도체 3의 제조

2-아미노에탄티올(cysteamine·HCl, 12.50 g, 0.11 몰)을 벤젠(100 ml)에 현탁시키고 트리에틸아민(15.4 ml, 0.11 몰)을 가한 다음 내용물이 녹을 때까지 서서히 가온하였다. 반응 혼합물에 아세토아세트산 유도체 2(0.1 몰)와 파라톨루엔술폰산·일수화물(PTSA, 0.1 g)을 가하고 Dean-Stark 물분리 장치를 부착하고 16시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 0.1 N 가성소다수(100 ml)로 한번, 찬물로 두 번 씻은 다음 건조(Na_2SO_4)하고 용매를 감압증발하여 무색의 기름상의 액체 3(수율 83~97.5%)을 얻었다. 화합물 3a는 아세트산에틸과 석유 에테르에서 결정화하였고 3b는 무색 기름상의 액체였다.

3a: mp 70~72°C, 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.76(s, 3H, 2- CH_3), 2.50(br. s, 1H, 3-NH), 2.69 and 3.04(2d, 2H, CH_2CO), 3.00~3.75(m, 4H, SCH_2CH_2N), 7.05~7.80(m, 5H, ArH), 9.94(br. s, 1H, CONH); IR(KBr) 1645($C=O$) cm^{-1} .

3b: bp 104~105°C/2 mmHg; 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.67(s, 3H, 2- CH_3), 2.57~3.50(m, 5H, 4- CH_2 , 5- CH_2 and NH), 2.87(s, 2H, CH_2CO), 3.70(s, 3H, OCH_3).

3-에세틸-2-메틸-N-페닐-1,3-티아졸리딘-2-아세트아미드 12a의 제조

1,3-티아졸리딘 3a(8.0 g, 0.034 몰)을 아세트산 무수물(30 ml)에 가하고 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 백색고체를 여과하고 에테르로 씻은 다음 에탄올에서 재결정하여 3-아세틸-1,3-티아졸리딘 12a(8.0 g, 85%)을 얻었다.

mp 197~204°C(분해); 1H NMR(DMSO- d_6)

δ 1.85(s, 3H, 2- CH_3), 2.08(s, 3H, CH_3CO), 2.95(t, 2H, 5- CH_2 , $J=6$ Hz), 3.87(t, 2H, 4- CH_2 , $J=6$ Hz), 3.25(d, 2H, CH_2CO), 7.00~7.80(m, 5H, ArH), 9.99(s, 1H, NH); IR(KBr) 1680($C=O$), 1630($C=O$) cm^{-1} ; MS, M^+ 278; 원소분석 $C_{14}H_{18}N_2O_2S$ 에 대한 실험치(계산치) C, 60.22(60.41), H, 6.69(6.52), N, 10.05(10.06).

3-아세틸-2-메틸-1,3-티아졸리딘-2-아세트산 메틸에스테르 12b의 제조

1,3-티아졸리딘 3b(20 g, 0.114 몰)의 클로로포름(300 ml) 용액에 트리에틸아민(16.71 ml, 0.12 몰)을 가하고 얼음중탕에서 냉각시킨 다음 아세틸클로라이드(8.9 ml, 0.125 몰)을 10분간에 걸쳐 가하였다. 상온에서 24시간 동안 교반한 다음 0.5 N 염산수와 찬물로 각각 씻고 건조(Na_2SO_4)하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 미황색 기름상의 액체인 12b(25 g, 99%)를 얻었다.

bp 160~163°C; 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.88(s, 3H, 2- CH_3), 2.13(s, 3H, CH_3CO), 2.97(t, 3H, $J=6$ Hz, 5- CH_2), 3.05 and 3.55(2d, 2H, $J=14$ Hz, AB pattern, CH_2CO), 3.67(s, 3H, OCH_3), 3.92(t, 3H, $J=6$ Hz, 4- CH_2).

3-아세틸-2-메틸-N-페닐-1,3-티아졸리딘-2-아세트아미드, 1-옥시드 13a의 제조

1,3-티아졸리딘 12a(278 mg, 1 밀리몰)의 클로로포름(90 ml) 용액에 반응 혼합물의 온도를 0~5°C로 유지하면서 메타클로로퍼벤조산(80~85%, 220 mg, 1 밀리몰)의 클로로포름(20 ml) 용액을 20분간에 걸쳐서 적가하였다. 같은 온도에서 40분 동안 더 교반한 다음 포화 중탄산소다수와 찬물로 각각 한번씩 씻은 다음 건조(Na_2SO_4)시키고 용매를 감압증발로 제거하여 백색 거품상의 고체(224 mg, 76%)를 얻었다. 1H NMR에 의하면 이것은 61:39의 시스 이성체 14a와 트랜스 이성체 15a의 혼합물이었다. 이들 이성체를 클로로포름과 메탄올(100:2)을 용리액으로 사용한 대용 크로마토그래피로 분리하여 (R_f : 14a/15a=0.3/0.5) 거품상의 잔유물 시스 이성체 14a와 트랜스 이성체 15a를 얻었다. 거품상의 고체 15a를 염화메틸렌과 시클로헥산에서 결정화하여 백색의 결정 15a를 얻었다.

시스 이성체 14a. 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.73

(s, 3H, 2-CH₃), 2.15(s, 3H, CH₃CO), 2.88~3.22(m, 2H, 5-CH₂), 3.02 and 4.30 (2d, 2H, CH₂CO, $J=15$ Hz, AB pattern), 3.90~4.49(m, 2H, 4-CH₂), 7.05~7.78(m, 5H, ArH), 9.27(br. s, 1H, NH); IR(KBr) 1675(C=O), 1625(C=O), 1040(S→O)cm⁻¹; MS, M⁺ 294.

트랜스 이성체 15a. 녹는점 149.5~150.5°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ1.72(s, 3H, 2-CH₃), 2.14(s, 3H, CH₃CO), 3.08 and 3.88(2d, 2H, CH₂CO, $J=15$ Hz, AB pattern), 2.70~4.40(m, 4H, 4-CH₂ and 5-CH₂), 7.70~7.63(m, 5H, ArH), 8.36(br. s, 1H, NH); IR(KBr) 1675(C=O), 1625(C=O), 1060(S→O)cm⁻¹; MS, M⁺ 294; 원소분석 C₁₄H₁₈N₂O₃S에 대한 실험치(계산치) C, 57.52(57.12), H, 6.10(6.16), N, 9.27(9.52), S, 10.92(10.89).

3-아세틸-2-메틸-1,3-티아졸리딘-2-아세트산 메틸에스테르, 1-옥시드 13b의 제조

1,3-티아졸리딘 12b(5g, 23 밀리몰)의 클로로포름 용액에 벤젠설프레닌산(44mg)과 35% 과산화수소수(3.9ml, 35 밀리몰)를 가하여 상온에서 2시간 동안 맹렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산소다수와 찬물로 각각 한번씩 씻고 건조(Na₂SO₄)하고 용매를 감압증발로 제거하여 미황색 기름상의 액체(4.23g, 78%)를 얻었다. 수산화자기 공명스펙트럼에 의하면 이것은 1:1의 시스와 트랜스 스테로이드의 혼합물이었다. 이 혼합물을 벤젠과 석유 에테르에서 결정화하여 트랜스 스테로이드 15b(2.0g)을 얻었다. 모액을 다시 벤젠과 석유 에테르에서 결정화하여 시스 스테로이드 14b(1.05g)을 얻었다.

14b. mp 102~104°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ1.70(s, 3H, 2-CH₃), 2.17(s, 3H, CH₃CO), 2.78~3.13(m, 2H, 5-CH₂), 3.08 and 3.86(2d, 2H, $J=17.6$ Hz, AB pattern, CH₂CO), 3.71(s, 3H, OCH₃), 4.11~4.42(m, 2H, 4-CH₂).

15b. mp 118~119°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ1.70(s, 3H, 2-CH₃), 2.14(s, 3H, CH₃CO), 2.84~3.48(m, 2H, 5-CH₂), 3.10 and 3.75(2d, 2H, $J=17.2$ Hz, AB pattern, CH₂CO), 3.65(s, 3H, OCH₃), 4.15~4.23(m, 2H, 4-CH₂).

CO), 3.65(s, 3H, OCH₃), 4.15~4.23(m, 2H, 4-CH₂).

시스 스테로이드 14 및 트랜스 스테로이드 15의 중수소 치환반응(일반적인 방법)

1,3-티아졸리딘, 시스 또는 트랜스 이성체, 14 또는 15(0.34 밀리몰)와 중수(D₂O, 1ml)를 벤젠 또는 톨루엔(10ml)에 가하고 4~5시간 동안 환류한 다음 Dean-Stark 물분리장치를 부착하고 30분 동안 환류하여 반응 혼합물 중의 물을 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식히고 감압증발로 용매를 제거하여 무색의 기름상의 액체인 상용하는 중수소치환된 시스 또는 트랜스 스테로이드 20 또는 23을 얻었다. 이것들의 ¹H NMR에 의하여 에틸 또는 메틸렌 proton의 중수소 치환 정도를 알았다 (Table 2).

4-아세틸-5,6-디히드로-3-메틸-1,4-티아진 24의 제조(일반적인 방법)

방법 1. 1,3-티아졸리딘 시스와 트랜스 스테로이드 14와 15의 혼합물(5.9 밀리몰)의 벤젠(150ml) 용액에 PTSA(59mg)을 가한 다음 Dean-Stark 물분리장치를 부착하고 6시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 중탄산소다수와 찬물로 각각 한번씩 씻고 건조(Na₂SO₄)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 기름상의 액체인 24(수율 98%)를 얻었다. 이것을 벤젠/아세트산 에틸(7/3)을 용리액으로 사용하는 preparative TLC로 분리하여 백색 거품상의 고체를 얻었다.

24a. mp 138~139.5°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ2.20(s, 3H, 3-CH₃), 2.43(s, 3H, CH₃CO), 3.20(t, 2H, 6-CH₂), 3.82(t, 2H, 5-CH₂), 7.13~7.86(m, 5H, ArH), 8.43(br. s, 1H, NH); IR(KBr) 3300(NH), 1660(C=O)cm⁻¹.

24b. mp 74~76°C ¹H NMR(CDCl₃) δ2.17(s, 3H, CH₃CO), 2.45(s, 3H, 3-CH₃), 2.97~3.17(m, 2H, 6-CH₂), 3.67~3.85(m, 2H, 5-CH₂), 3.83(s, 3H, OCH₃). IR(KBr) 1710(C=O), 1660(C=O)cm⁻¹. 원소분석 C₁₅H₁₉O₃NS에 대한 실험치(계산치) C, 50.4(50.2), H, 6.19(6.09), N, 6.43(6.51).

방법 2. 아세트산 무수물(50ml)를 환류하면서 5,6-디히드로-1,4-티아진 1a(2.34g, 0.01 몰)

을 가하고 40분 동안 환류한 다음 감압증발로 남은 무수아세트산을 제거하였다. 생성된 옅은 갈색의 기름상의 액체를 메틸렌클로라이드(100 ml)에 녹이고 포화 중탄산소다수와 찬물로 각각 씻고 건조(MgSO₄)한 다음 용매를 감압 증발로 제거하여 갈색의 기름상의 액체(3.21 g)를 얻었다. 이것을 벤젠과 석유 에테르에서 결정화하여 옅은 황색의 고체인 5,6-디히드로-1,4-티아진 **24a**(0.954 g, 35%)를 얻었다. 이것은 방법 1에서 제조한 것과 ¹H NMR, IR 및 녹는점에서 동일하였다.

시스 트랜스 이성질화

방법 1. 1,3-티아졸리딘, 1-옥시드 시스 이성체 **14a**(588 mg, 2 밀리몰)와 PTSA(19 mg)를 벤젠(30 ml)에 가하고 5분 동안 환류한 다음 반응 혼합물을 실온으로 식히고 포화 중탄산소다수와 찬물로 각각 한번씩 씻은 다음 건조(Na₂SO₄)하고 용매를 감압증발로 제거하여 무색의 기름상의 액체를 얻었다. ¹H NMR에 의하면 이것은 30:40:25의 시스 술폭시드 **14a**, 트랜스 술폭시드 **15a**, 그리고 5,6-디히드로-1,4-티아진 **24a**의 혼합물이었다. 이것을 클로로포름/메탄올(100/2)을 용리액으로 사용하는 preparative TLC로 분리하여 각각 **14a**, **15a**, **24a**임을 ¹H NMR로 확인한 결과 표준물질과 동일하였다.

방법 2. 1,3-티아졸리딘, 1-옥시드 트랜스 이성체 **15a**(294 mg, 1 밀리몰)과 PTSA(9.5 mg)를 벤젠(30 ml)에 가하고 14분 동안 환류한 다음 실온으로 식히고 포화 중탄산소다수와 찬물로 각각 씻고 건조(Na₂SO₄)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 무색의 기름상의 액체를 얻었다. 이것을 클로로포름/메탄올(100/2)을 용리액으로 사용하는 preparative TLC로 분리하여 각각 **14a**, **15a**, **24a**임을 ¹H NMR로 확인한 결과 표준물질과 동일하였다.

Isomeric 1,4-티아진 27의 제조(일반적인 방법)

방법 1. 트랜스 술폭시드 **15**(0.5 밀리몰)의 DMF(2 ml) 용액을 100°C의 기름 증탕에서 17시간~4일 동안 가열하였다. 용매를 감압증발로 제거한 다음 생성된 갈색의 기름상의 액체를 메틸렌클로라이드에 녹이고 찬물로 5번 씻고 건조(Na₂SO₄)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 진한 갈색의 기름상의 액체(수율 74~87%)를 얻었다.

이것을 벤젠/아세트산 에틸(7/3)을 용리액으로 사용하는 preparative TLC로 분리하였다.

27a: mp 138~140°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ2.2(*s*, 3H, CH₃), 3.0~3.18(*m*, 2H, 6-CH₂), 3.53(*s*, 2H, CH₂CO), 3.75~3.93(*m*, 2H, 5-CH), 5.95(*s*, 1H, vinyl CH), 7.00~7.72(*m*, 5H, ArH), 9.17(*br. s*, 1H, NH); IR(KBr) 1680(C=O), 1620(C=O), 1600(C=O)cm⁻¹

27b: ¹H NMR(CDCl₃) δ2.13(*s*, 3H, CH₃CO), 2.90~3.20(*m*, 2H, 6-CH₂), 2.98(*s*, 2H, CH₂CO), 3.50~3.90(*m*, 2H, 5-CH₂), 5.78(*s*, 1H, CH).

Isomeric 1,4-티아진 9의 제조

γ-브로모아세토아세트산 유도체 **30**(9.3 밀리몰)의 벤젠(100 ml) 현탁액에 2-아미노에탄올(9.3 밀리몰)과 메탄올(2 ml)에 녹인 수산화칼륨(1.12 g)의 혼합용액을 상온에서 서서히 가하였다. 상온에서 두시간 동안 교반한 다음 생성된 미황색 고체를 여과하여 제거하고 용매를 감압증발로 제거하였다. 생성된 미황색의 액체를 메틸렌클로라이드에 녹이고 용매를 감압증발로 제거하여 미황색의 고체를 얻었다. 이것을 에탄올에서 재결정하여 미황색 고체인 isomeric 1,4-티아진 **9**(수율 52~43%)를 얻었다.

9a: mp 137.5~138.5°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ2.90(*t*, 2H, 6-CH₂), 3.20(*s*, 2H, 2-CH₂), 3.43(*t*, 2H, 5-CH₂), 4.58(*s*, 1H, vinyl CH), 6.90~7.70(*m*, 6H, ArH and 4-NH), 9.30(*br. s*, 1H, CONH); IR(KBr) 3250(NH), 1630(C=O), 1595(C=C)cm⁻¹.

9b: ¹H NMR(CDCl₃) δ2.78~2.97(*m*, 2H, 6-CH₂), 3.22(*s*, 2H, 2-CH₂), 3.35~3.53(*m*, 2H, 5-CH₂), 3.62(*s*, 3H, OCH₃), 4.53(*s*, 1H, vinyl CH), 8.63(*br. s*, 1H, NH).

1,4-티아진 40의 제조

3-옥소펜탄산 메틸에스테르 **35**(1.18 g, 9 밀리몰)의 벤젠(7.3 ml) 현탁액을 50°C로 가열한 다음 벤젠(2 ml)에 희석한 브롬(0.46 ml)을 가하고 4시간 동안 같은 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 찬물로 씻고 건조(Na₂SO₄)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 미황색의 기름상의 액체 **36**(1.44 g)을 얻었다. 화합물 **36**(1.30 g)의

벤젠 (20 ml) 용액에 질소가스를 통과시키면서 2-아미노에탄티올 2 (0.48 g, 6 밀리몰)과 메탄올 (3 ml)에 녹인 수산화칼륨 (0.38 g)의 혼합용액을 적가하였다. 상온에서 2시간 동안 교반한 다음 용매를 감압증발로 제거하고 남은 반응 혼합물을 벤젠 (50 ml)에 녹이고 물로 씻고 건조 (Na_2SO_4) 하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 갈색의 기름상의 액체인 37 (0.914 g, 79%)에 아세트산 무수물 (0.45 ml)와 피리딘 (0.08 ml)를 가하고 50~60°C 기름중탕에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압증발로 제거한 다음 메틸렌클로라이드에 녹이고 탄산칼륨수와 찬물로 씻고 건조 (Na_2SO_4)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 황색 기름상의 액체인 40 (0.89 g, 80%)을 얻었다.

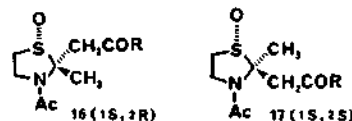
37. ^1H NMR δ 1.39 (d, 3H, 2- CH_3), 2.73~3.63 (m, 2H, 6- CH_2), 3.53~3.63 (m, 2H, 5- CH_2), 3.39 (q, 1H, 2-CH), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (s, 1H, vinyl CH), 8.58 (br, s, 1H, NH).

40. ^1H NMR δ 1.88 (s, 3H, 2- CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3CO), 2.90~3.10 (m, 2H, 6- CH_2), 3.52 (s, 2H, CH_2CO), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.58~3.78 (m, 2H, 5- CH_2).

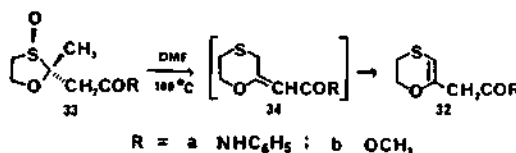
인 용 문 헌

- H. H. Willrath, D. Weber, and K. S. Seiffert, *Ger. Offen.* 2133450; *Chem. Abstr.* 70, 72274j (1972).
- (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).
- There was reported⁴ that the closed form exists in tautomeric equilibria with the open form in oxazolidines of which structures were similar with thiazolidines 3 and thiol 11.
- S. I. Yakimovich, V. N. Nikolaev, and N. V. Koshmia, *Z. Org. Khim.* 18, 1173 (1982).
- The *cis* sulfoxides which were actually obtained should be a racemic mixture of enantiomer 14 (1R, 2S) and 16 (1S, 2R), while the *trans* sulfoxides were that of enantiomers 15 (1R, 2R) and 17 (1S, 2S). As the *cis* and *trans* sulfoxides are diastereomers they could be separated from each other by fractional crystallization or chromatography. For brevity and simplicity in the discussion the *cis* and *trans* sulfox-

ides may be represented by the formula 14 (1R, 2S) and 15 (1R, 2R), respectively.



- R. D. G. Cooper, L. D. Hatfield, and D. O. Spry, *Acc. of Chem. Res.*, 32 (1973).
- (a) A. G. W. Baxter, J. Kitchin, R. J. Stoodley, and R. B. Wilkins, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 285 (1973); (b) J. R. Shelton and K. E. Davis, *Int. J. Sulfur Chem.*, 8, 197 (1973).
- (a) D. N. Jones and D. A. Lewton, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 457 (1974); (b) J. R. Shelton and K. E. Davis, *Int. J. Sulfur Chem.*, 8, 205 (1973).
- N. Ueda, H. Shimizu, T. Kataoka, and M. Hori, *Tetrahedron Lett.*, 25, 757 (1984).
- (a) J. L. Kice, *Adv. Phy. Org. Chem.*, 17, 65 (1980); (b) F. A. Davis and R. L. Billmers, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 7016 (1981); (c) E. Block and J. O'Conner, *ibid.*, 96, 3929 (1974).
- The formation of *exo* 9a rather than 10a caused by the stability of hydrogen bond between N-H hydrogen and carbonyl oxygen as well as conjugation with carbonyl group and double bond. This hydrogen bonding was proven by the ^1H NMR spectroscopy¹². Thus, NH proton of 4 position in 9a was shown δ 9.17~9.18 ppm independent on the solvent (CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$).
- (a) S. I. Yakimovich and L. A. Kayukova, *Z. Org. Khim.* 15, 911 (1979); (b) *ibid.* 13, 2507 (1977).
- There was reported¹⁴ that dihydrooxathiin 32 was produced by ring expansion reaction *via* intermediate *exo* oxathiane 34.



- W. S. Lee, H. G. Hahn, and I. K. Kim, *J. Korean Chem. Soc.*, 33, 238 (1988).
- This compound was prepared by the hydrolysis of methyl 3-oxo-propionate¹⁶, followed by treatment of thionyl chloride and aniline.
- S. N. Huckin and L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1082 (1974).