

α ,N-Diphenylnitron 유도체에 대한 Cysteine 및 Thiophenol의 친핵성 첨가물에 관한 연구

金泰麟[†] · 卞相滿 · 韓萬昭 · 李光一^{*}

고려대학교 화학과

^{*}경기대학교 화학과

(1990. 11. 7 접수)

Synthetic Studies on the Nucleophilic Addition of Cysteine and Thiophenol to α ,N-Diphenylnitron Derivatives

Tae-Rin Kim[†], Sang-Yong Pyun, Man-So Han, and Kwang-Il Lee^{*}

Department of Chemistry, Korea University, Seoul 136-701, Korea

^{*}Department of Chemistry, Kyungki University, Suwon 440-270, Korea

(Received November 7, 1990)

요 약. α ,N-Diphenylnitron에 cysteine과 thiophenol을 반응시켜 4개의 thiazolidine과 다음의 5가지 새로운 화합물을 합성하였다. α ,thiophenoxy-benzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-hydroxybenzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-chlorobenzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-methoxybenzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-nitrobenzylidene aniline. 이 화합물들의 구조는 원소분석, UV-, IR 및 NMR- 스펙트럼에 의해 확인하였다.

ABSTRACT. Four thiazolidines and following five new compounds were prepared by the addition reaction of cysteine and thiophenol to α ,N-diphenylnitrones, respectively; α ,thiophenoxy-benzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-hydroxybenzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-chlorobenzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-methoxybenzylidene aniline; α ,thiophenoxy-*p*-nitrobenzylidene aniline. The structure of these compounds were confirmed by the elemental analysis, UV-, IR- and NMR-spectra.

서 론

탄소-탄소 및 탄소-질소 등의 이중결합에 대한 친핵성 첨가반응, 치환반응 및 이성화반응 등은 유기화학의 기본반응으로서 비교적 많이 연구되고 있다¹⁻⁴. 탄소-질소 이중결합을 가진 azomethine기는 카르보닐기와 탄소-탄소 이중결합이 가지는 결합길이, 결합에너지 및 쌍극자 능률 등 중간적인 물리적 성질을 가지고 있어⁵ 그의 화학적 반응성이 두 결합의 중간에 위치하고 있다.

물의 첨가로서 시작되는 탄소-질소 이중결합에 대한 반응연구는 많이 진행되고 있으며⁶ 또 물외에도 sulphydryl 화합물, 예를 들면 cysteine, glutathione

과의 반응은 항종양성 항균성 및 항암성 물질과 깊이 관련이 있다는 사실이 알려져 있기 때문에 이 분야의 연구도 활발히 진행되고 있다^{6,7}.

한편, Azomethine의 질소원자에 산소가 결합된 nitron ($\overset{\ominus}{\text{O}}\text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}$)에서도 azomethine과 같이 불포화 이중결합이 있으므로 첨가반응이 일어날 수 있다.

Masui 등⁸은 diphenylnitron은 시안산에 의해 중간체인 hydroxylamine을 거쳐 cyanoimine이 됨을 알았다. 이 때 비극성 용매와 산성 용액에서는 중간체인 hydroxylamine은 안정함도 알았다.

Esterbauer⁹ 및 Yun¹⁰은 α , β -불포화 알데히드에

cysteine 2분자가 반응하여 thiozolidine 유도체를 만든다는 사실을 밝혔고 그의 반응메카니즘도 규명하였다.

일반적으로 nitron은 질소원자에 결합되어 있는 산소때문에 염료, 의약 및 감광제 합성에 이용되고 있다^{11,12}.

본 연구에서는 α , N-diphenylnitron의 그 가수분해 반응메카니즘을 규명하기에 앞서 cysteine 및 thiophenol을 반응시켜 그 첨가물을 합성하려고 한다.

실 험

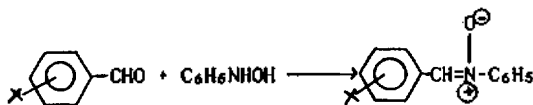
기기 및 시약

사용된 piperidine, thiophenol, benzaldehyde, p-chlorobenzaldehyde, p-methoxybenzaldehyde 및 p-nitrobenzaldehyde는 일본의 Wako 제품을, 아연가루(Kanto), nitrobenzene(Aldrich; G. R), L-cysteine · HCl(Merck; G. R)을 상품 그대로 사용하였다. 분광기는 Varian V-4391 100 MHz와 Varian EM 360을 병행하여 사용하였고 적외선 분광기는 Perkin-Elmer 735 B를, 자외선 분광기는 Cary 14 (Varian 제품)을 사용하였다.

합성

(1) α ,N-Diphenylnitron의 합성. N-Phenylhydroxylamine의 합성은 O. Kamm¹³의 방법에 따라 하였으며 nitron 유도체는 benzaldehyde와 이미

합성한 N-phenylhydroxylamine을 반응시켜 만들었다¹⁴.



(2) α -Thiophenoxybenzylidene aniline의 합성.

α , N-Diphenylnitron 4.93 g(0.025 mole)을 에탄올 150 ml에 용해시키고 증류수를 100 ml를 첨가하였다. 투명한 용액에 piperidine을 두 방울 정도 가한 후 thiophenol 2.56 ml(0.025 mole)을 첨가하고 상온에서 48시간 교반시켜 냉장(0~5°C)하면 결정이 석출되었다. 결정을 여과하여 물과 메탄올 혼합용액(1:2) 50 ml로 씻어주었다. 에탄올로 재결정하고 건조시켜, mp. 54°C α -thiophenoxybenzylidene aniline 5.87g(수득률: 78%)을 얻었다. 같은 방법으로 nitron 유도체 (*p*-OH, *p*-Cl, *p*-MeO, 및 *p*-NO₂)도 합성하였으며 실험결과는 Table 1과 같다. 이 때의 반응식은 다음과 같다.

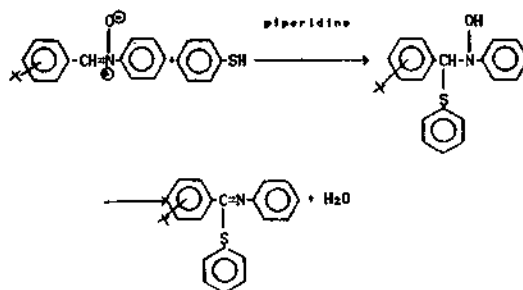
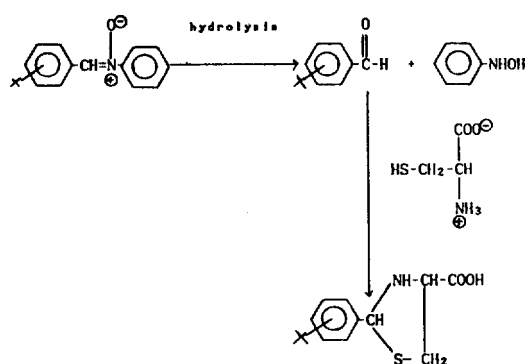


Table 1. Physical, analytical and spectral data of thiophenol adducts

derivatives	Mp(°C)	$\lambda_{max}(nm)$	ϵ_{max}	IR(cm^{-1})	NMR(δ)	Element analysis (%)				Yield(%)				
						C	H	N	S					
						cal.	obs.	cal.	obs.	cal.	obs.	cal.	obs.	
<i>p</i> -H	54	243	31,100	1580(C=N)	7.3~7.7 (m, 15H, Phenyl)	78.89	78.54	5.19	5.25	4.84	4.92	11.07	11.21	78
<i>p</i> -OCH ₃	52	243	29,100	1580(C=N) 1070(C-O)	3.0~3.5 (s, 3H, OCH ₃) 7.2~7.6 (m, 14H, Phenyl)	71.64	71.77	5.07	5.19	4.18	4.18	9.55	9.38	79
<i>p</i> -Cl	55	239	20,100	1600(C=N)	7.5~8.7 (m, 14H, Phenyl)	70.48	70.54	4.33	4.41	4.33	4.21	9.89	9.72	61
<i>p</i> -NO ₂	54	267	11,900	1600(C=N) 1360(-NO ₂)	7.3~8.7 (m, 14H, Phenyl)	62.30	62.15	3.82	3.76	7.65	7.52	8.74	8.62	42
<i>p</i> -OH	54	242	29,200	1580(C=N)	7.3~7.7 (m, 14H, Phenyl)	74.75	74.91	4.91	4.86	4.59	4.41	10.49	10.36	63

(3) **Thiazolidine 유도체의 합성.** α ,N-Diphenylnitronne 유도체에 cysteine · HCl을 반응시켜 첨가물의 합성을 시도하였으나 첨가물은 생성하지 않고 4종류의 thiazoline 유도체를 얻었다. 이 때는 nitronne이 가수분해되어 생긴 benzaldehyde와 cysteine이 다음과 같이 반응하여 thiazoline이 생성되었다고 생각할 수 있다.



250 ml three-neck 플라스크에 L-cysteine · HCl 2.5g(0.0143 mole)을 potassium acetate 2.2g(0.0224 mole)과 함께 물 30 ml에 용해시키고 메탄올 60 ml에 α ,N-diphenylnitronne 2.8g(0.0143 mole)을 녹인 용액을 첨가하였다. Cysteine이 용액 중에서 산화되는 것을 방지하기 위해 질소가스를 통과 시키면서 실온에서 24시간 반응시켰다. 침전물을 여과하고

중류수 50 ml와 메탄올 40 ml로 씻은 다음 건조시킨 후 에탄올로 재결정하고 에탄올에 불용성인 침전물을 여과, 분리하여 2.23g(수득률 : 74.5%)을 얻었다. 한편, 재결정 과정에서 에탄올에 불용성인 침전물의 양은 0.16g이었는데 확인결과 cysteine임을 알았다. 같은 방법으로 유도체 *p*-Cl, *p*-MeO 및 *p*-NO₂도 합성하였으며, 그 결과는 Table 2와 같다.

결과 및 고찰

α ,N-Diphenylnitronne 유도체와 cysteine이 반응해서 thiazolidine 유도체가 생성되는 화합물의 확인 방법으로 mp., IR, NMR, UV 스펙트럼 원소분석 및 TLC에 의해서 확인하였다.

먼저 반응 중 생성물을 확인하기 위해서 반응액과 생성물의 TLC를 silica gel 60 F 254(Merck제 : 0.25 mm) plate에 점적하여 iodine으로 발색시켜 확인하였다. α ,N-diphenylnitronne 유도체의 UV-스펙트럼 변화는 315~350 nm 사이에서 최대흡광도를 나타내는데 이는 cysteine이 첨가됨으로써 짝이음제는 깨어지므로 각 유도체의 최대흡수 파장이 315~350 nm 사이에서 사라진다. IR 스펙트럼에서는 α ,N-diphenylnitronne의 >C=N- 신축진동 peak가 1590 cm^{-1} 에서 나타나며 cysteine이 반응해서 생긴 thiazolidine 화합물은 N-H 신축진동 띠가 3300~3500

Table 2. Physical, analytical, and spectral data of thiazolidine derivatives

derivatives	Mp(°C)	IR(cm^{-1})	NMR(δ -ppm)	Element analysis (%)				TLC(^a R _f)	Yield(%)				
				C		H				N		S	
				cal.	obs.	cal.	obs.			cal.	obs.	cal.	obs.
<i>p</i> -H	162	3300~3500(N-H) 1620(C=O)	3.5(m, 2H, NCH ₂), 4.0(m, 1H, N-CH), 5.5(d, 1H, CH-S), 7.5(s, 5H, Phenyl)	57.41	57.32	5.26	5.30	6.69	6.58	15.31	15.25	0.57	74.5
<i>p</i> -OCH ₃	164	3300~3500(N-H) 1620(C=O)	3.5(s, 3H, OCH ₃), 5.5(d, 1H, CH-S), 6.9(m, 4H, Phenyl)	55.23	55.32	5.44	5.33	5.86	5.81	13.38	13.26	0.55	52.5
<i>p</i> -Cl	159	3300~3500(N-H) 1620(C=O)	3.0(m, 2H, -S-CH ₂), 4.0(m, 1H, N-CH), 5.5(d, 1H, -CH-S), 7.5(m, 4H, Phenyl)	49.28	49.62	4.1	4.2	5.75	5.71	13.14	12.97	0.6	68.7
<i>p</i> -NO ₂	189	3400~3500(N-H) 1620(C=O)	4.5(m, 3H, -CH ₂ -CH-S), 7.8(m, 4H Phenyl)	47.34	47.32	3.94	3.98	11.62	10.95	12.6	12.55	0.59	42.0

Development solvent (CH₃COOC₂H₅ : HOAc : H₂O = 3 : 1 : 1).

cm^{-1} 에서 약하게 나타나며 1620 cm^{-1} 에서 >C=O 신축진동 흡수띠가 나타난다. NMR 스펙트럼은 nitron의 $-\text{CH=N}-$ peak가 8.2 ppm (s, 1H)에서 또 7.9 ppm (s, 5H) phenyl, 8.9 ppm (s, 5H) N-phenyl 기가 나타나며 첨가물인 thiazolidine은 7.5 ppm (s, 5H) phenyl, 6.7 ppm (s, 1H) N-H가 나타나며 3.2 ppm , $3.8\sim 4.8\text{ ppm}$, 5.5 ppm 에서는 예상보다 많은 peak가 나타나고 있는데 이는 thiazolidine 화합물이 부분입체 이성질체이면서 두 개의 비대칭탄소를 가지기 때문이라 생각된다. 각 유도체($p\text{-OCH}_3$, $p\text{-Cl}$ 및 $p\text{-NO}_2$)의 IR, NMR 스펙트럼에서도 각각의 특징적인 peak를 확인할 수 있었으며 분석결과는 Table 2에 실었다. 또 cysteine과 benzaldehyde를 반응시켜서 thiazolidine 화합물의 NMR 스펙트럼을 얻은 결과는 α, N -diphenylnitron과 cysteine을 반응시켜서 얻은 NMR 스펙트럼과 잘 일치하였다.

Masui 등의 합성 방법에 의하면 aliphatic nitron에 시안산(HCN)를 첨가반응시킬 때 촉매를 사용하지 않았으나 본 실험에서는 thiophenol의 반응성을 높이기 위해 piperidine을 소량 첨가 하였다.

α, N -Diphenylnitron 유도체와 thiophenol의 첨가물 확인은 UV, IR, NMR, 스펙트럼 및 원소분석 등에 의하였다. UV 스펙트럼에서 nitron의 최대 흡수파장은 315 nm 에서 나타남을 볼 수 있으나 thiophenol이 첨가된 첨가물의 최대 흡수파장은 243 nm 에서 나타났다. 최대 흡수파장이 315 nm 보다 낮은 파장에서 일어난 이유는 발색단인 nitron의 $\text{N}\rightarrow\text{O}$ 기가 없는 물질이 생성되었기 때문이다. IR 스펙트럼에서는 α, N -diphenylnitron과 비교하면 nitron의 $=\text{CH}$ stretching이 3000 cm^{-1} 근처 $=\text{CH}$ 의 out of plane bending이 $900\sim 1000\text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 peak가 있었고, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ stretching이 1550 cm^{-1} 근처에서 특성 peak가 있었으나 새로 합성된 benzylidene aniline에는 이같은 특성 peak는 나타나지 않았다. 다만 동일한 것은 $-\text{C}=\text{N}$ (stretching)이 1600 cm^{-1} 근처에서 강하게 나타나므로 benzylidene aniline 임을 확실히 해 주었다. 한편, NMR 스펙

트럼에서는 $-\text{CH}=\overset{\ominus}{\text{N}}^{\oplus}$ 의 $-\text{CH}$ 가 나타나는 chemical shift 위치인 $7.0\sim 7.2\text{ ppm}$ 에서 나타나지 않고 benzylidene의 세개의 케널기가 복잡하게 coupling되어

나타났다. C, H, N, S 등의 원소 분석값도 이론치와 실측치가 거의 일치하였다. 각 유도체($p\text{-Cl}$, $p\text{-OCH}_3$, $p\text{-OH}$ 및 $p\text{-NO}_2$)의 IR 및 NMR 스펙트럼에서도 각각의 특징적인 peak를 확인할 수 있었으며 분석결과는 Table 1에 실었다.

이 연구는 문교부 학술연구조성비의 도움으로 수행하였다.

인 용 문 헌

- H. O. House, "Modern Synthetic Reaction", W. A. Benjamin, Inc., p. 595, 1972.
- E. D. Bergman, "Organic Reaction", John Wiley and Sons, Inc., New York, 10, 191 (1959).
- E. A. Royals, "Advanced Organic Chemistry", Prentice-Hall, Inc., New York, p. 794, 1958.
- (a) C. F. Bernasconi, K. A. Haward, and A. Kanavarioti, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6827 (1984); (b) C. F. Bernasconi and P. Paschalis *ibid.*, **111**, 5893 (1989); (c) C. F. Bernasconi and R. B. Killon, *J. Org. Chem.*, **54**, 2827 (1989); (d) C. F. Bernasconi, R. D. Bunnell, and F. Tenier, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6514 (1988); (e) C. F. Bernasconi, D. A. Klinner, and A. S. Mullin *J. Org. Chem.*, **53**, 3342 (1988).
- S. Sandrfy, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen double bond", Interscience, New York, N. Y. Ch. 1, p. 1, 1970.
- R. A. Alarcon and J. Meinhofer, *Nature*, **223**, 250 (1971).
- K. Y. Zee-Cheng and C. C. Cheng, *J. Med. Chem.*, **15**, 13 (1972).
- M. Masui, K. Suda, and M. Yamauchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **15**, 1955 (1972).
- H. Esterbauer, A. Ertl, and N. Scholz, *Tetrahedron*, **32**, 285 (1976).
- T. R. Kim, S. J. Yun, and B. B. Park, *J. Kor. Chem. Soc.*, **7**, 25 (1986).
- R. Huisgen, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **2**, 565 (1960).
- S. Kimura, *Bull. Chem. Soc., Japan*, **33**, 872 (1960).
- O. Kamm, *Org. Syn., Coll. Vol. 1*, p. 445 (1932).
- O. H. Wheeler and D. H. Gore, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3363 (1956).