

티아졸로[3,2-*a*][1,3]디아제핀-베타인의 고리변환 반응

박미선 · 서명은 · 유경호* · 박상우#
이화여자대학교 약학대학, *한국과학기술연구원

(Received February 2, 1993)

Ring Transformation Reaction of Thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepinium-Betaine

Mi Seon Park, Myung Eun Suh, Kyung Ho Yoo* and Sang Woo Park#

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

*Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea

Abstract—3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepine, which has pharmaceutical activities, was reacted with phenyl isothiocyanate to give 3-phenyl-9-phenyl(thiocarbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepinium-betaine. New biheterocyclic compounds were prepared by the ring transformation reaction of the above reactive betaine with α -haloesters and α -haloketones such as ethyl bromoacetate, methyl bromoacetate, chloroacetone, and 4'-methoxyphenacyl bromide, respectively. In each ring transformation reaction, two major products supposed to be geometrical isomers were obtained.

Keywords □ Thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepine, phenyl isothiocyanate, thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepinium-betaine, α -haloester, α -haloketone, ring transformation reaction, geometrical isomers.

티아졸계 화합물들은 최근 의약품 합성에 있어서 중요한 부분을 차지하고 있으며, 다양한 약리활성을 나타내는 것으로 보고되고 있다. Imidazo[2,1-*b*]thiazole과 thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine 유도체들은 항염증,^{1,2)} 항우울작용^{2,3)} 및 항균작용⁴⁾ 등을 나타내며, thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepine 화합물들과 그들의 염은 유효한 항우울작용⁵⁾ 및 살충작용, 회충구제작용⁶⁾이 있는 것으로 알려져 있다.

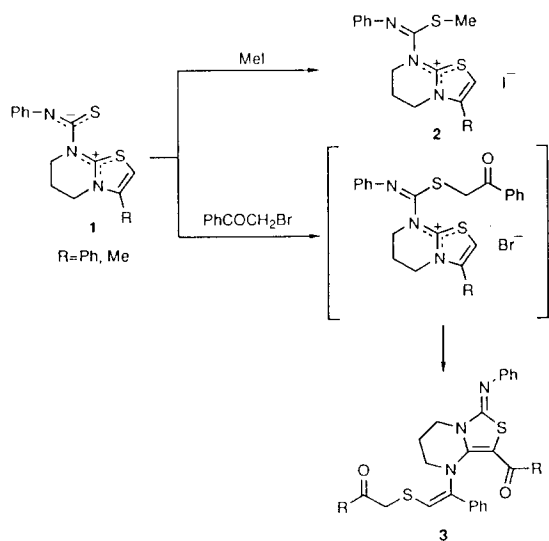
Imidazo[2,1-*b*]thiazole이나 thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine 화합물에 aryl (또는 alkyl) isothiocyanate, aryl (또는 alkyl) isocyanate, carbon disulfide 등의 친전자성 시약들을 반응시켜서 imidazo[2,1-*b*]thiazolium-betaine이나 thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium-betaine을 합성할 수 있는데,⁷⁻⁹⁾ 이러한 betaine들은 매우 반응성이 높은 화합물로서 그 쌍극성으로 인하여 dienophile들과의 cycloaddition reaction을 통하여 종래의

방법으로는 합성이 어려운 헤테로고리 화합물들을 얻을 수 있다.¹⁰⁾ 또한, 음이온 부분의 전자의 비편재화에 의해¹¹⁾ α -haloester, α -haloketone 등의 알킬화 시약들과 반응하여 고리변환 반응을 일으킨다.

이미 연구된 바에 의하면, Scheme 1에서와 같이 3-substituted-6,7-dihydro-5*H*-8-phenyl(thiocarbamoyl)thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium-betaine(**1**)과 methyl iodide와 반응에 의해서는 thiazolopyrimidinium 염(**2**)가 생성되나, phenacyl bromide와의 반응에서는 고리 변환반응을 거쳐 구조식 (**3**)과 같은 biheterocyclic compound가 합성되는 것으로 밝혀져 있다.^{9,12)} 한편, 5,6-dihydro-7-dithiocarboxy-3-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazolium-betaine과 일련의 방향족 및 지방족 알킬화 시약들과의 고리 변환 반응도 연구되었다.^{13,14)}

본 실험에서는 thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepinium-betaine을 합성하고, 이 betaine과 α -haloester, α -haloketone 등의 알킬화 시약들과의 고리 변환 반응을 통하여 diazepine ring을 포함하는 여러가지의 새로운

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 1.

biheterocyclic compound들의 합성을 시도하였다. 그 결과, 각각의 고리 변환 반응에서 *syn*과 *anti*의 기하 이성체로 예상되는 화합물들이 생성되었으며, 이들의 구조는 ^1H NMR spectra와 IR spectra 및 원소 분석 등을 통하여 확인되었다.

실험방법

시약 및 기기—본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich Chemical Co.와 동경 화성 공업 주식회사에서 구매하였으며, chloroacetone은 사용전에 증류에 의해 정제하였다. 융점 측정은 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus를 사용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다.

IR spectra는 Perkin-Elmer Model 1310 spectrophotometer를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였다. ^1H NMR spectra는 TMS를 표준물질로 하여 AM-200 SY Bruker와 Varian T-60A spectrometer로 측정하였다. 원소 분석은 Perkin-Elmer Model 240 C elementary analyzer로 분석하였으며, 관 크로마토 그라피는 silica gel(Kieselgel 60, 70~230 and 230~400 mesh, Merck)을 사용하였다.

1H-2-Mercapto-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-diazepine(4)의 합성—전동 교반기와 환류 냉각기가 부착된 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 50% 에탄올 수용액 250 ml와

1,4-diaminobutane(44.08g, 0.5 mol)을 가하고 60~65°C에서 교반하면서 dropping funnel을 통하여 이황화탄소 29.9 ml(0.5 mol)을 2시간에 걸쳐서 적가한 후, 1시간동안 가열 환류시킨다. 가온을 중지하고 반응 혼합물을 냉각시킨후 진한 염산 10 ml를 서서히 적가한 다음 21시간 동안 가열환류시킨다. 반응 혼합물을 ice bath에서 냉각시키고, 이때 생성되는 흰색 침상 결정을 여과하여 cold acetone 100 ml로 세척한 후 건조했다.

수득물; 46.5g(71.5%), mp 177~178°C (ethanol), ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ; 1.6~2.0(4H, m, 2CH₂), 3.0~3.4(4H, m, NCH₂CH₂N), 7.0~7.4(2H, br, 2NH).

3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepine(6)의 합성—화합물(4)(6.52g, 0.05 mol)을 500 ml의 아세톤에 용해시킨 후, 여기에 75 ml의 아세톤에 용해된 phenacyl bromide 용액을 일시에 가하고 실온에서 2시간 교반한다. 이때 생성되는 2,3,5,6,7,8-hexahydro-3-hydroxy-3-phenylthiazolo[3,2-a][1,3]diazepine hydrobromide(mp 180~182°C)의 흰색 침전을 여과한 후, 물에 녹이고 10% sodium carbonate 용액으로 중화하여 free base(5, mp 116~118°C) 11.8g을 얻었다. 이 고체를 메탄올 120 ml와 진한 염산 25 ml에 가하고 15시간 동안 가열환류한 후 반응 혼합물을 감압 증류하였다. 이어서, 잔류물에 아세톤을 가하여 10.1g의 3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepine hydrochloride(mp 94~96°C) 결정을 얻었다. 이 결정을 물에 녹이고 5% 수산화 나트륨 용액으로 중화할때 생성되는 흰색 침전을 여과한 후 물로 세척하고 건조하여 free base를 얻었다.

수득물; 8.0g(69.5%), mp 111°C, ^1H NMR(CDCl₃) δ ; 1.7~2.1(4H, m, 2CH₂), 3.4~3.7(4H, m, NCH₂CH₂N), 5.7(1H, s, =CH), 7.3(5H, s, ArH).

3-Phenyl-9-phenyl(thiocarbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepinium-betaine(7)의 합성—화합물(6)(1.0g, 4.34 mmol)을 아세톤에 용해시키고 실온에서 교반하면서 phenyl isothiocyanate(0.8 ml, 4.34 mmol)을 적가하였다. 실온에서 24시간 동안 반응시킨 후 생성된 노란색 침전을 여과하고 cold acetone으로 세척한 후 건조했다.

수득물; 1.4g(88.6%), mp 107~109°C, IR(KBr) cm^{-1} ; 1590(ArC=C), ^1H NMR(CDCl₃) δ ; 1.8~2.2(4H, m, 2CH₂), 3.4~3.7(4H, m, NCH₂CH₂N), 5.7(1H, s, =

CH), 7.3~7.5(10H, m, 2ArH).

Syn and anti 2-[2-(9-Ethoxycarbonyl-7-phenylimino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thiazolo[3,4-*a*][1,3]diazepin-1-yl)-2-phenylvinylthio]ethylacetate(9a and 9b)—화합물(7)(2.0g, 5.48 mmol)을 아세톤 300 ml에 용해시키고, 아세톤에 용해된 ethyl bromoacetate (1.37g, 8.22 mmol)을 서서히 첨가한 후 가열환류 하였다. 이때 반응의 진행은 TLC에 의해 확인 하였으며, 냉각시 생성되는 흰색 침전(8)을 여과하여 제거한 후 여액을 감압 농축하였다. 2개의 생성물을 포함하는 잔류물을 관 크로마토그래피(eluents; n-hexane/ethyl acetate=1/4)에 의해 분리하여 결정화 하였다.

9a: mp 133~134°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1720(C=O), 1590(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1(3H, t, CH_3), 1.3(3H, t, CH_3), 1.5~2.0(4H, m, 2CH_2), 2.9~3.1(1H, m, NCH), 3.3(2H, s, SCH_2), 3.7~4.2(2H, m, NCH_2), 4.1~4.3(4H, 2q, 2CH_2), 4.7~4.9(1H, m, NCH), 5.4(1H, s, =CH), 7.1~7.7(10H, m, 2ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 62.5; H, 5.82; N, 7.82, Found: C, 62.1; H, 5.89; N, 7.82.

9b: mp 121~123°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1720(C=O), 1590(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~1.3(6H, 2t, 2CH_3), 1.8~2.0(4H, m, 2CH_2), 3.1(2H, s, SCH_2), 3.3~3.5(2H, m, NCH_2), 4.1~4.3(4H, 2q, 2CH_2), 4.0~4.4(2H, m, NCH_2), 5.4(1H, s, =CH), 7.0~7.5(10H, m, 2ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 62.5; H, 5.82; N, 7.82, Found: C, 61.6; H, 5.81; N, 7.62.

Syn and anti 2-[2-(9-Methoxycarbonyl-7-phenylimino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thiazolo[3,4-*a*][1,3]diazepin-1-yl)-2-phenylvinylthio]methylacetate(10a and 10b)—알킬화 시약으로서 methyl bromoacetate (1.26g, 8.22 mmol)을 사용하였다.

10a: mp 157~158°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1730(C=O), 1590(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5~2.0(4H, m, 2CH_2), 2.9~3.1(1H, m, NCH), 3.3(2H, s, SCH_2), 3.7(3H, s, CH_3), 3.8(3H, s, CH_3), 3.7~4.1(2H, m, NCH_2), 4.7~4.9(1H, m, NCH), 5.4(1H, s, =CH), 7.1~7.7(10H, m, 2ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 61.3; H, 5.35; N, 8.25, Found: C, 60.9; H, 5.48; N, 7.99.

10b: mp 136~137°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1700(C=O), 1590(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.8~2.0(4H, m, 2CH_2), 3.1(2H, s, SCH_2), 3.3~3.5(2H, m, NCH_2),

4.1~4.3(2H, m, NCH_2), 4.6~4.8(6H, m, 2CH_3), 5.4(1H, s, =CH), 7.0~7.5(10H, m, 2ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 62.5; H, 5.82; N, 7.82, Found: C, 59.6; H, 5.33; N, 7.56.

Syn and anti 2-[2-(9-Acetyl-7-phenylimino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thiazolo[3,4-*a*][1,3]diazepin-1-yl)-2-phenylvinylthio]acetone(11a and 11b)—알킬화 시약으로서 chloroacetone를 사용하였다.

11a: mp 127~128°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1700(C=O), 1590(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5~2.0(4H, m, 2CH_2), 2.3(6H, 2s, 2CH_3), 3.2(2H, d, SCH_2), 3.2~3.5(1H, m, NCH), 3.8~4.0(2H, m, NCH_2), 4.7~4.9(1H, m, NCH), 5.2(1H, s, =CH), 7.0~7.6(10H, m, 2ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 65.4; H, 5.71; N, 8.80, Found: C, 63.1; H, 5.73; N, 8.01.

11b: mp 111~113°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1700(C=O), 1590(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.8~2.0(4H, m, 2CH_2), 2.0(3H, s, CH_3), 2.4(3H, s, CH_3), 3.1(2H, s, SCH_2), 3.2~3.9(4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.2(1H, s, =CH), 7.0~7.5(10H, m, 2ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 65.4; H, 5.71; N, 8.80, Found: C, 64.8; H, 5.81; N, 8.24.

Syn and anti 2-[2-(9-Benzoyl-7-phenylimino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thiazolo[3,4-*a*][1,3]diazepin-1-yl)-2-phenylvinylthio]acetophenone(12a and 12b)—알킬화 시약으로서 phenacyl bromide를 사용하였다.

12a: mp 166~167°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1670(C=O), 1580(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5~1.9(4H, m, 2CH_2), 3.0~3.3(1H, m, NCH), 3.4(1H, s, NCH), 3.9~4.3(2H, m, NCH_2), 4.9(1H, s, =CH), 6.4~7.8(20H, m, 4ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 71.8; H, 5.20; N, 6.98, Found: C, 70.0; H, 5.24; N, 6.73.

12b: mp 174~175°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1675(C=O), 1580(ArC=C), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~1.6(4H, m, 2CH_2), 3.4~3.9(4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.1(1H, s, =CH), 6.7~7.9(20H, m, 4ArH). Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 71.8; H, 5.20; N, 6.98, Found: C, 70.3; H, 5.21; N, 6.74.

Syn and anti 4'-Methoxy-2-[2-[9-(4'-methoxybenzoyl)-7-phenylimino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thiazolo[3,4-*a*][1,3]diazepin-1-yl)-2-phenylvinylthio]acetophenone(13a and 13b)—알킬화시약으로서 4'-methoxy-

xyphenacyl bromide를 사용하였다.

13a: mp 109~111°C, IR(KBr) cm^{-1} ; 1690(C=O), 1590(ArC=C), ^1H NMR(CDCl_3) δ ; 1.8~2.0(4H, m, 2CH₂), 3.3~3.5(2H, m, NCH₂), 3.6(2H, s, SCH₂), 3.8(6H, 2s, 2CH₃), 4.1~4.5(2H, m, NCH₂), 5.2(1H, s, =CH), 6.7~7.9(18H, m, 4ArH). Anal. Calcd for C₃₈H₃₅N₃O₄S₂: C, 68.9; H, 5.34; N, 6.35, Found: C, 67.8; H, 5.34; N, 6.35.

13b: mp 162~163°C, IR(KBr) cm^{-1} ; 1690(C=O), 1590(ArC=C), ^1H NMR(CDCl_3) δ ; 1.3~1.7(4H, m, 2CH₂), 3.1~4.0(6H, m, NCH₂CH₂N, SCH₂), 3.8(6H, 2s, 2CH₃), 5.3(1H, s, =CH), 6.8~8.0(18H, m, 4ArH). Anal. Calcd for C₃₈H₃₅N₃O₄S₂: C, 68.9; H, 5.34; N, 6.35, Found: C, 68.6; H, 5.72; N, 5.67.

Syn and anti 4'-Chloro-2-[2-[9-(4'-chlorobenzoyl)-7-phenylimino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thiazolo[3,4-a][1,3]diazepin-1-yl]-2-phenylvinylthio]acetophenone (14a and 14b)—알킬화시약으로서 4'-chlorophenacyl bromide를 사용하였다.

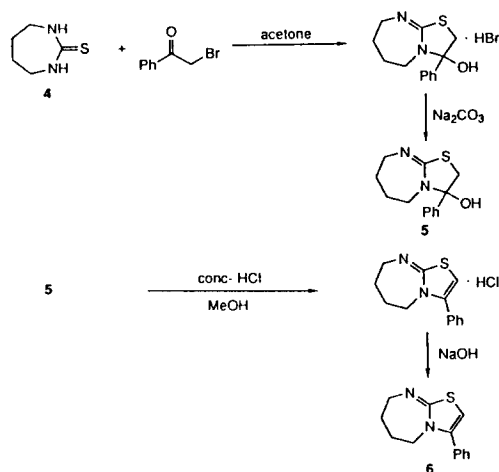
14a: mp 119~120°C, IR(KBr) cm^{-1} ; 1690(C=O), 1590(ArC=C), ^1H NMR(CDCl_3) δ ; 1.8~2.0(4H, m, 2CH₂), 3.3~3.5(2H, m, NCH₂), 3.6(2H, s, SCH₂), 4.1~4.5(2H, m, NCH₂), 5.2(1H, s, =CH), 6.7~7.9(18H, m, 4ArH). Anal. Calcd for C₃₆H₂₇N₃O₂S₂Cl₂: C, 64.5; H, 4.37; N, 6.27, Found; C, 63.9; H, 4.75; N, 5.82.

14b: mp 159~160°C, IR(KBr) cm^{-1} ; 1690(C=O), 1590(C=O), 1590(ArC=C), ^1H NMR(CDCl_3) δ ; 1.3~1.7(4H, m, 2CH₂), 3.1~4.0(4H, m, NCH₂CH₂N), 3.6(2H, s, SCH₂), 5.3(1H, s, =CH), 7.0~7.8(18H, m, 4ArH). Anal. Calcd for C₃₆H₂₇N₃O₂S₂Cl₂: C, 64.5; H, 4.37; N, 6.27, Found: C, 64.0; H, 4.36; N, 5.91.

실험 결과 및 고찰

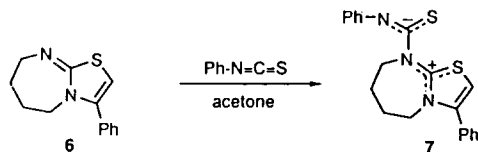
Reactive betaine(7)의 합성—출발 물질인 1H-2-mercapto-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-diazepine(4)는 이미 알려진 방법들¹⁵⁻¹⁷⁾에 의해 합성된다. Biheterocyclic structure의 3-substituted-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepine에 대한 많은 합성적 연구가 진행되었으며,¹⁸⁻²⁰⁾ 이들 화합물의 여러 약리 작용들이 보고되었다. Scheme 2에서와 같이 cyclic thiourea(4)

와 phenacyl bromide를 반응 시켜 탈수 과정을 포함하는 2단계의 합성법으로 3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepine(6)을 합성할 수 있다.



Scheme 2.

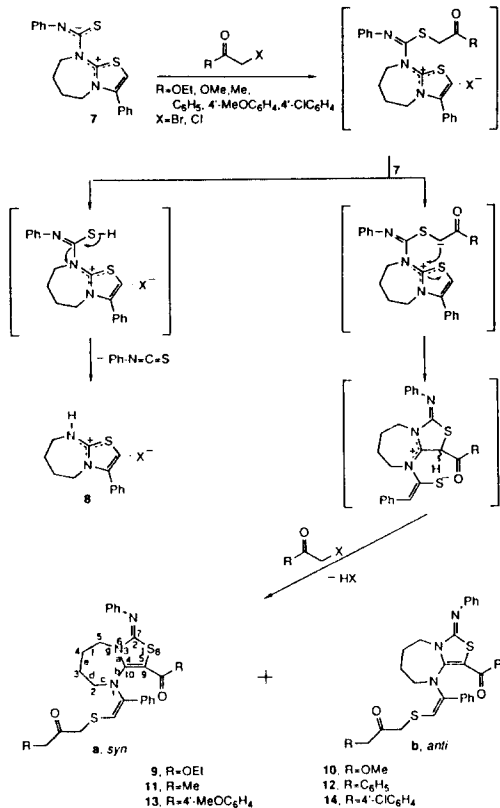
이어서, 화합물 (6)과 친전자성 시약인 phenyl isothiocyanate를 실온에서 반응시켜 3-phenyl-9-phenyl(thiocarbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepinium-betaine(7)을 좋은 수율로 합성하였다 (Scheme 3). 이러한 betaine 화합물은 반응성이 큰 친핵성 시약으로서 알킬화 시약들과 반응이 가능하며 쉽게 티아졸 고리 열림이 진행될 수 있으므로, 고리 변환을 거치는 새로운 헤테로고리 화합물을 합성하는데 있어서 중간체로 사용하였다.



Scheme 3.

Thiazolidiazepinium-betaine(7)과 α -haloester 및 α -haloketone과의 고리 변환 반응—1976년에 bicyclic thiazolium-betaine 화합물과 phenacyl bromide와의 고리 변환 반응이 보고¹²⁾된 이후 이를 이용한 많은 연구가 진행되었다.^{9,13,14)}

본 연구에서, betaine(7)과 알킬화 시약으로서 ethyl bromoacetate, methyl bromoacetate와 같은 α -haloe-



Scheme 4.

ster 및 chloroacetone, phenacyl bromide, 4'-chloro-phenacyl bromide 등과 같은 α-haloketone을 반응 시킨 결과, 고리 변환을 거치는 두개의 화합물들이 생성되며 이 화합물들은 ¹H NMR spectra, IR spectra 및 원소 분석 등에 의하여 구조 규명을 한 결과 기하 이성체 인것으로 예상된다.

Betaine(7)을 아세톤에 용해시키고 여기에 알킬화 시약을 반응 시키면, 이미 밝혀진 반응 기전에 의해 Scheme 4와 같이 고리 변환 반응이 진행된다. 반응이 진행됨에 따라 불용성의 백색 침전인 3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepine hydrobromide(8)이 생성되며, 여러 단계를 거쳐 생성된 각각 2개의 새로운 bicyclic thiazolodiazepine 화합물들이 농축된 여액으로부터 관 크로마토그래피 법에 의하여 분리, 정제되었다.

각각의 고리 변환 반응에서 생성된 2개의 화합물 들은, 녹는점이 다르고 IR spectra와 원소 분석 결과가 거의 동일하며 ¹H NMR spectra에서도 diazepine

ring의 C₅-methylene group의 chemical shift 변한 이외에는 거의 같은 양상을 나타내므로 상호 이성체로 예상된다. 그런데, 분자 모델 연구를 통하여 볼때 화합물 (9)에서 phenylvinylthio group의 이성질화는 입체 장애 등으로 인하여 어려우며 이성질화가 일어날 경우에도 diazepine ring의 C₅-methylene group proton들의 chemical shift에는 거의 영향을 미치지 않는 것으로 추정할 수 있는 반면, phenylimino group에 의한 *syn*, *anti* 이성질화는 입체 장애를 거의 받지 않으며 *syn*의 경우 phenyl group의 anisotropic effect에 의해 C₅-methylene proton들 중 하나가 paramagnetic region에 들어감을 알 수 있다. 이것을 ¹H NMR spectra에서 살펴보면, 9b의 경우 methylene group의 chemical shift가 δ 3.3~3.5인데 비하여 9a에서는 그 중 한 proton이 paramagnetic shift하여 δ 4.7~4.9의 훨씬 down field에서 검출되었다. 따라서, 9a는 phenyl group의 anisotropic effect가 작용하는 *syn* 이성체이며 9b는 *anti* 이성체인 것으로 예상된다.

지방족 알킬화 시약으로서 methyl bromoacetate와 chloroacetone을 반응 시켜서 생성된 10a, 10b와 11a, 11b의 경우에서도 위와 동일한 결과가 얻어졌다. 즉, 10a의 ¹H NMR spectrum에서 methylene proton들 중 하나는 δ 2.9~3.1에서 다른 하나는 훨씬 down field인 δ 3.3~3.5에서 나타나는 반면, 10b에서는 2개의 proton들이 δ 3.3~3.5에서 함께 나타난다. 한편, 방향족 알킬화 시약인 phenacyl bromide와 4'-substitutedphenacyl bromide를 반응 시켜서 얻어진 12a, 12b와 13a, 13b 및 14a, 14b 들은, 지방족의 경우와 유사한 경향을 보여주지만 여러개의 aromatic group으로 인한 복합적인 요인들에 의하여 약간의 차이점을 나타낸다.

결 론

출발 물질인 cyclic thiourea(4)를 C.F.H. Allen 등의 방법에 의해 합성한 후 phenacyl bromide를 반응 시켜서 thiazolo[3,2-a][1,3]diazepine(6)을 합성하였다. 여기에 친전자성 시약인 phenyl isothiocyanate를 실온에서 반응시켜 thiazolo[3,2-a][1,3]diazepiniumbetaine(7)을 높은수율로 얻었다.

큰 반응성을 가지는 이 betaine(7)과 α-haloester 및 α-haloketone 등의 알킬화 시약들을 반응시킨 결

과, 고리 변환을 거치는 새로운 biheterocyclic compounds(9-14)가 합성되었으며 이때 각 반응마다 생성되는 2개씩의 생성물들은 ^1H NMR spectra와 IR spectra 및 원소 분석 등에 의하여 *syn*과 *anti*의 기하이성체인 것으로 확인되었다.

문 헌

- Moser, R. E., Powers, L. J. and Ariyan, Z. S.: Anti-inflammatory imidazothiazole. *U. S. Pat.* 4, 041, 167 (1977).
- Powers, L. J., Fogt, S. W., Ariyan, Z. S., Rippin, D. J. and Heilman, R. D.: Effect of structural change on acute toxicity and antiinflammatory activity in a series of imidazothiazoles and thiazolobenzimidazoles. *J. Med. Chem.* **24**, 604 (1981).
- Sharpe, C. J. and Shadbolt, R. S.: Phenacylthioimidazolines and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[1,2-*b*]thiazoles with antidepressant activity. *J. Med. Chem.* **14**, 977 (1971).
- Joshi, K. C., Pathak, V. N. and Arya, P.: Synthesis of some new fluorine containing condensed thiazoles and their fungicidal activity. *Agric. Biol. Chem.* **41**, 543 (1977).
- Manning, R. E.: Thiazolodiazepines. *U. S. Pat.* 3, 763, 142 (1973).
- Acheson, R. M., Cox, I. R., Stubbs, J. K. and Penrose, A. B.: Quarternary heterocyclic fused thiazolium salts and their use as pesticides. *Brit. Pat.* 1, 489, 829 (1977).
- Ried, W., Merkel, W., Park, S. W. and Dräger, M.: Bildung und struktur von betainen bicyclischer pyrimidino- und imidazo-thiazolderivate. *Liebigs Ann. Chem.* **79** (1975).
- Park, S. W. and Kim, D. C.: Synthesis and reactivity of zwitterionic bicyclic imidazothiazole derivatives. *Yakhak Hoeji.* **29**, 11 (1985).
- Yoo, K. H. and Park, S. W.: Synthesis and reaction of biheterocyclic thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium-betaine. *Bull. Korean Chem. Soc.* **6**, 272 (1985).
- Yoo, K. H., Kim, D. J., Kim, D. C. and Park, S. W.: Reaction mechanism and structure of new heterocycles via 1,4-dipolar cycloaddition of imidazo[2,1-*b*]thiazolium-betaine. *Heterocycles.* **32**, 253 (1991).
- Schuckmann, W., Fuess, H., Park, S. W. and Ried, W.: 9-Phenacyl- and 9-(*p*-methylphenacyl)-3-phenylbenzimidazo[2,1-*b*]thiazole bromide. *Acta. Cryst.* **B35**, 96 (1979).
- Park, S. W., Ried, W. and Schuckmann, W.: New ring transformation of zwitterionic bicyclic thiazole systems. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 494 (1976).
- Yoo, K. H., Kim, D. J., Kim, Y. and Park, S. W.: Reactivity of the biheterocyclic betaine with the *para*-substituted phenacyl bromides for the ring transformation reaction. *Bull. Korean Chem. Soc.* **9**, 164 (1988).
- Song, J. W., Suh, M. E., Yoo, K. H. and Park, S. W.: Reactivity of 7-dithiocarboxyimidazo[2,1-*b*]thiazolium-betaine with aliphatic alkylating agents. *Arch. Pharm. Res.* **12**, 17 (1989).
- Allen, C. F. H., Edens, C. O. and VanAllan, J.: Ethylene thiourea(2-Imidazolidinethione). *Org. syn. Coll. Vol.* **III**, 394 (1955).
- Hall, H. K., Jr. and Schneider, A. K.: Polymerization of cyclic esters, urethans, ureas and imides. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6409 (1958).
- Li, C., Mella, S. L. and Sartorelli, A. C.: Cyclic urea and thiourea derivatives as inducers of murine erythroleukemia differentiation. *J. Med. Chem.* **24**, 1089 (1981).
- Chadha, V. K. and Pujari, H. K.: Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. Part III. 3-Substituted, 2,3-disubstituted-5,6-dihydro-4*H*-imidazo[2,1-*b*]thiazoles and 3-substituted, 2,3-disubstituted-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines. *Can. J. Chem.* **47**, 2843 (1969).
- Shadbolt, R. S.: Tautomeric *N*-substituted 2-phenacylisothiuronium bromides. *J. Chem. Soc.* **9**, 1667 (1971).
- Dhaka, K. S., Chadha, V. K. and Pujari, H. K.: Use of *N*-bromosuccinimide in the syntheses of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines and thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines. *Indian J. Chem.* **11**, 554 (1973).