

새로운 Benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine 유도체들의 합성

秦秉宇 · 趙聖熙*

중앙대학교 이과대학 화학과

(1994. 1. 13 접수)

Synthesis of New Benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]- benzothiadiazepine Derivatives

Byung-Woo Jin and Sung-Hye Cho*

Department of Chemistry, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received January 13, 1994)

요 약. 새로운 6-imino-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine 유도체 (8)들을 dicyclohexylcarbodiimide(DCC)를 사용하여 *N*-[2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea 유도체 (6)로부터 합성하거나 potassium carbonate를 사용하여 *N*-[2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]-*S*-methylisothiourea 유도체 (7)로부터 합성하였다.

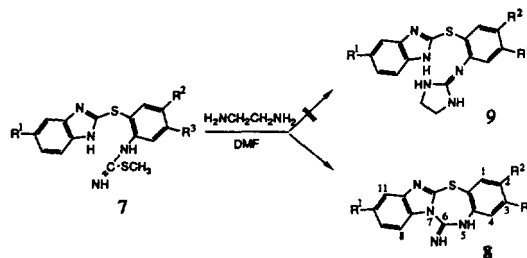
ABSTRACT. New 6-imino-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine derivatives (8) were successfully synthesized in good yields from the *N*-[2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea derivatives (6) in the presence of dicyclohexylcarbodiimide(DCC) and from *N*-[2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]-*S*-methylisothiourea derivatives (7) with potassium carbonate.

서 론

Benzimidazole 유도체들은 다양한 생리활성¹을 지니고 있다. 특히 benzimidazole의 C-2 위치가 sulfinyl기로 결합된 Omeprazole, Lansoprazole과 같은 sulfinyl benzimidazole 유도체들은² H⁺/K⁺-ATPase 억제제인 항궤양제로 사용되고 있다. Sulfinyl benzimidazole moiety를 지닌 새로운 항궤양제를 연구하는 과정에서 *S*-methylisothiourea 유도체 (7)를 ethylenediamine과 반응시켜 imidazolidine기³를 포함하는 화합물 9를 얻고자 하였으나 분자내 고리화반응 (intramolecular cyclization)이 먼저 일어나 새로운 7-고리화합물인 6-imino-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine 유도체 (8)가 합성되었다 (Scheme 1).

화합물 8의 기본핵인 1,3,5-benzothiadiazepine 구조를 가진 화합물은 거의 알려져 있지 않으며, *N*, *N'*-dimethylthiourea로부터 합성된 2-dimethyla-

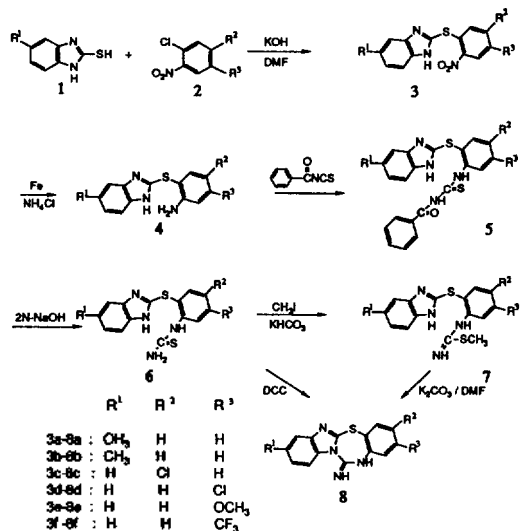
mino-4-methylthio-1,3,5-benzothiadiazepine⁴과 2-(2-아민ophenylthio)imidazole를 phosgene 또는 thiophosgene과 반응시켜 얻어진 imidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine-5(6*H*)-thione 등⁵이 겨우 보고되고 있다. 본 논문에서는 신규 헤테로고리 화합물인 benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine 유도체 (8)의 합성방법에 대해 자세히 설명하고자 한다.



Scheme 1.

결과 및 고찰

Scheme 2는 6-imino-5H-benzimidazo[2,1-b][1,3,5]benzothiadiazepine 유도체 (8)들의 전체 합성과



Scheme 2.

정을 나타내고 있다.

2-(2-Nitrophenylthio)benzimidazole 유도체 (3)는 2-mercaptobenzimidazole 유도체 (5)와 1-chloro-2-nitrobenzene 유도체 (2)를 DMF와 KOH 속에서 반응시켜 합성하였으며 합성조건 및 반응수득율을 Table 1에 제시하였다.

Amine 화합물 (4)은 nitro 화합물 (3)을 H₂O-C₂H₅-OH 또는 H₂O-THF 혼합용매속에서 ammonium chloride와 철분말⁶로 환원시켜 얻었다. 특히 H₂O-THF 혼합용매를 사용할 경우 반응종료 후 THF 층이 쉽게 분리되어 생성물을 단순한 방법으로 얻을 수 있었다. 또한 생성물은 acetone 같은 유기용매속에서 염산염으로 결정을 석출시켜 여과함으로써 불순물을 쉽게 제거할 수 있었다. 화합물 4의 합성조건 및 반응수득율을 Table 2에 제시하였다.

N-치환 thiourea 유도체 (6)는 amine 화합물 (4)를 ammonium thiocyanate⁷ 또는 benzoyl isothiocyanate³와의 반응을 통해 합성할 수 있으나 ammonium thiocyanate의 경우 일반적으로 수득율이 낮기 때문

Table 1. Synthesis of 2-(2-nitrophenylthio)benzimidazole derivatives (3) from 2-mercaptobenzimidazole (1) and 1-chloro-2-nitrobenzene (2) derivatives

Entry	Substrate			Reactn. temp.(°C)	Reactn. time(h)	Yield (%) ^{a,b}
	R ¹	R ²	R ³			
1	OCH ₃	H	H	35~38	4	95
2	CH ₃	H	H	rt.	1	94
3	H	Cl	H	rt.	2	98
4	H	H	Cl	rt.	2	98
5	H	H	OCH ₃	35~38	6	85
6	H	H	CF ₃	rt.	0.5	95

^aIsolated yield of 3, ^bRecryst. solvent: Ethyl acetate/n-Hexane.

Table 2. Reduction of nitro compounds (3) with iron and ammonium chloride

Substrate	Reactn. temp.(°C)	Reactn. time(h)	Solvent	Yield (%) ^{a,b}
3a	Reflux	0.5	H ₂ O-C ₂ H ₅ OH	85
3a	rt.	2.0	H ₂ O-THF	80
3b	Reflux	0.5	H ₂ O-C ₂ H ₅ OH	85
3c	rt.	17	H ₂ O-THF	82
3d	Reflux	0.5	H ₂ O-C ₂ H ₅ OH	87
3e	rt.	20	H ₂ O-THF	80
3f	Reflux	0.5	H ₂ O-C ₂ H ₅ OH	83

^aIsolated yield of 4, ^bRecryst. solvent: Ethyl acetate/n-Hexane.

에 benzoyl isothiocyanate를 주로 사용하였으며 실온에서 약 1.2~1.3배 당량비 사용할 때 1~2시간에 거의 정량적으로 반응이 진행되어 *N,N'*-disubstituted thiourea 유도체 (5)가 얻어졌으며 반응용매로는 1,2-dimethoxyethane(DME)이나 THF가 적당하였다.

화합물 5는 2N-NaOH 수용액에서 거의 정량적으로 가수분해되어 화합물 6이 얻어졌다. 화합물 5 및 화합물 6의 합성조건 및 반응수득율을 Table 3, 4에 제시하였다.

S-Methylisothiourea HI염 (7)은 화합물 6을 methanol 용매속에서 iodomethane과 반응시켜 거의 정량적으로 합성할 수 있었다.

이미 서론에 기술한 바와 같이 본 연구에서는 화합물 7을 ethylenediamine과 반응시켜 imidazolidine을 포함하는 화합물 9을 합성하여 신규 항체양제

연구에 응용하고자 하였으나 분자내 고리화반응이 먼저 일어나 화합물 8이 얻어졌다. 이는 R¹-S-R² 구조를 갖는 화합물에서 C-S-C 결합각이 작기 때문에 benzimidazole의 NH와 *S*-methylisothiourea 부분이 대단히 인접한 구조를 가질 수 있어 분자내 고리화반응이 보다 쉽게 일어난 것으로 여겨진다 (Scheme 1).

본 연구에서는 이러한 새로운 헤테로고리화합물인 1,3,5-benzothiadiazepine 유도체 (8)의 보다 편리한 합성방법을 찾고자 하였다. 화합물 8은 *S*-methylisothiourea HI염 (7) 또는 이의 염기를 사용한 방법-A와 *N*-치환 thiourea 유도체 (6)을 사용한 방법-B에 의하여 합성하였으며 합성조건 및 반응수득율을 Table 5에 제시하였다.

방법-A에서 화합물 7은 산성조건에서 대단히 불

Table 3. Synthesis of *N*-benzoyl, *N'*-[2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea derivatives (5) from amine compounds (4)

Substrate	Reactn. temp.(°C)	Reactn. time(h)	Yield (%) ^a	Recryst. solvent
4a	rt.	1	94	DME
4b	rt.	1	98	THF-ethyl ether
4c	rt.	1	99	CH ₃ OH
4d	rt.	1	95	CH ₃ OH
4e	rt.	1	94	DME
4f	rt.	2	76	DME-Pet. ether

^aIsolated yield of 5.

Table 4. Synthesis of *N*-[2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea derivatives (6) from *N,N'*-disubstituted thiourea compounds (5)

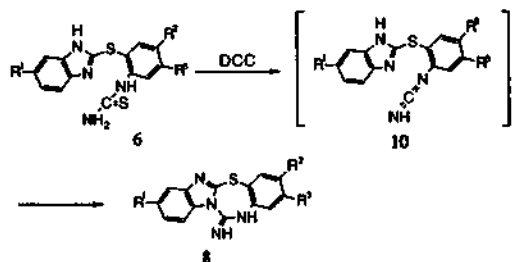
Substrate	Reactn. temp.(°C)	Reactn. time(h)	Yield (%) ^a	Recryst. solvent
5a	50~55	2	95	DME-Pet. ether
5b	60~65	2	98	DME
5c	55~60	2	97	DME-Pet. ether
5d	70~75	2	95	DME-Pet. ether
5e	60~65	2	90	Acetone-Pet. ether
5f	90~95	1.5	85	DME-Pet. ether

^aIsolated yield of 6.

Table 5. Synthesis of 6-imino-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine derivatives (8) from *N*-substituted thiourea (6) or *N*-substituted-*S*-methylisothiourea (7) compounds

Substrate	Reactn. temp.(°C)	Reactn. time(h)	Method (A, B) ^a	Yield (%) ^a	Recryst. solvent
6a	60~65	3	B	80	Ethyl acetate
7a	rt.	96	A	85	Ethyl acetate
7a	60~65	7	A	80	Ethyl acetate
7b	60~65	96	A	86	DME-Pet. ether
6c	rt.	3	B	78	DME
7c	rt.	96	A	75	DME
7d	rt.	96	A	80	DME
7e	rt.	96	A	75	DME-Pet. ether
7f	rt.	96	A	85	DME

^aA: K₂CO₃/DMF, B: DCC, ^bIsolated yield of 8.

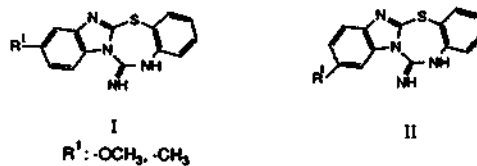


Scheme 3.

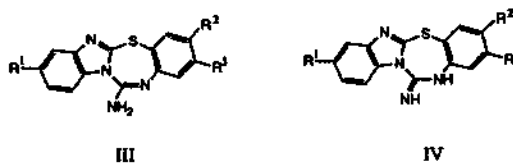
안정하나 중성이나 염기성 조건에서는 안정하였기 때문에 DMF 속에서 무수 K_2CO_3 을 사용하며 실온에서 4일간 강교반 시키거나 $60^\circ C$ 에서 7시간 반응시켜 높은 수득율로 화합물 8을 얻을 수 있었다. 방법-B의 경우는 *N*-치환 thiourea 유도체 (6)를 THF나 acetonitrile 용매속에서 DCC를 사용하여 carbodiimide (10)가 중간체로 예상되는 Scheme 3에 의하여 화합물 8을 합성할 수 있었으며 방법-A와 비교할 때 수득율은 비슷하나 반응이 간편하였다.

방법-B의 유사반응으로 여러 종류의 *N,N'*-disubstituted aryl thiourea 또는 pyridylmethyl thiourea 유도체를 mercuric chloride, mercuric oxide⁸ 또는 DCC⁹을 이용하여 분자내 고리화 반응을 시켜 여러 종류의 헤테로고리 화합물을 합성하는 방법이 보고되어 있다. 이 반응은 carbodiimide¹를 중간체로 경유하는 것으로 알려져 있으며, DCC을 이용한 benzimidazole 유도체인 화합물 6계열의 분자내 고리화 반응은 아직까지 보고되어 있지 않다. 한편 화합물 6을 방법-A에서 사용한 DMF- K_2CO_3 조건에서 반응시켰으나 화합물 8이 생성되지 않았으며 환류시 분해현상이 나타났다. 방법-A, B에 의하여 합성된 화합물 8은 안정한 화합물로서 1 N NaOH 수용액 또는 1 N HCl 수용액에 용해시켜 1주일간 실온에서 정치 후 TLC로 확인한 결과 분해 현상이 없었으며 염기성조건에서 보다 안정하였다.

화합물 8a-f의 구조는 원소분석, Mass, 1H -NMR, IR, ^{13}C -NMR 스펙트럼 등에 의해 확인되었으며 화합물 3-7은 용액속에서 benzimidazole moiety의 NH가 1.3 위치에서 빠른 속도로 prototropic tautomerism¹⁰이 일어나기 때문에 R^1 치환기가 methoxy기나 methyl기인 8a, 8b의 경우 2개의 구조 이성질체(I, II)가 혼합되어 존재할 수 있다.



이는 R^1 이 methoxy기인 8a의 ^{13}C -NMR 스펙트럼에서 잘 나타나고 있는데 methoxy기 peak가 55.23과 55.42 ppm에서 2개로 분리되어 나타나고 있다. 또한 화합물 8a-f의 구조에서 guanidine moiety 역시 amino form (III)과 imino form (IV) 2가지 tautomeric isomer가 가능하다.



Aryl guanidine 유도체¹¹의 경우 conjugated form이 열역학적으로 안정한 tautomeric isomer로 알려져 있기 때문에 amino form (III)이 imino form (IV)에 비해 보다 안정한 화합물로 예상되었으나 1H -NMR(200, 300 MHz, DMSO- d_6) 스펙트럼에서 δ 10과 δ 13 부근에서 2개의 NH peak가 구별되어 나타나고 있다(Fig. 1).

이는 DMSO 용액속에서 화합물 8a-f은 imino form (IV)으로 존재한다는 것을 말해주고 있다. 일반적으로 amino form과 imino form의 isomer가 존재하는 화합물의 경우 두 이성질체의 NH peak는 1H -NMR에서 각기 다른 화학이동값을 가지며 amino form은 1개의 peak로 imino form은 2개의 peak로 나타나는 것으로 알려져 있다¹².

IR spectrum에 있어서 보고된¹³ 바에 의하면 *N*-pophenyl-*S*-methylisothiurea 유도체는 고체상에서 수소결합된 dimer 형태의 imino form [PhNHC(SMe):NH]으로 존재하며 $\nu=NH$ band가 3450 cm^{-1} 에서 강하고 예리하게 나타나고 다른 하나인 $\nu\text{ NH}$ band는 phenyl ring과 C=N group에 의한 전자끌기 효과에 의하여 broad한 band로서 장파장 쪽으로 이동하여 나타나는 특징이 있다.

물은 농도로서 $CHCl_3$ 과 같은 비극성 용매속에서는 amino form [PhN:C(SMe)NH₂]으로 존재하며 $\nu\text{ as NH}_2$ 과 $\nu\text{ s NH}_2$ band가 3490 cm^{-1} 과 3390 cm^{-1}

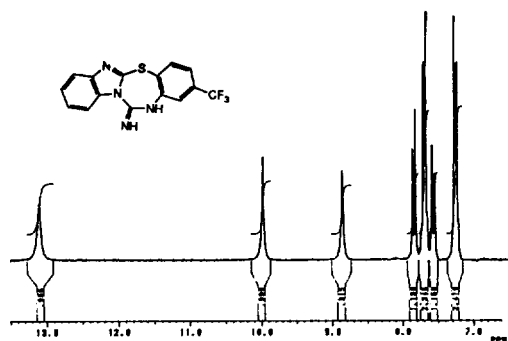


Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) spectrum of 6-imino-3-trifluoromethyl-5H-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (**8f**).

에서 2개의 band로서 나타나고 있다. 이때 ν s NH_2 band가 ν as NH_2 band보다 강한 band의 형태를 보여주고 있다. 화합물 **8a**의 경우 IR spectrum(KBr)에서 $\nu=\text{NH}$ band가 3306 cm^{-1} 에서 강하고 예리하게 나타나며 다른 하나의 ν NH band가 3148 cm^{-1} 에서 broad 하게 나타나고 있기 때문에 imino form (IV)으로 존재함이 예측된다(Fig. 2). 또한 화합물 **8b-f**의 경우도 **8a**와 같은 형태의 IR spectrum(KBr)을 보여주고 있다.

실 험

NMR spectrum은 Bruker AMX-500, ACF-200, AC-80, GEMINI 300 BB를 이용하여 TMS 또는 DMSO를 내부표준물질로 사용하였으며 화학적 이동은 $\delta(\text{ppm})$ 단위로 나타내었고, amine proton 확인은 D_2O 를 사용하였다. IR-spectrum은 JASCO FT-IR-5300, Bruker FT-IR IFS-66, Perkin Elmer-684를 사용하였으며 Mass spectrum은 Trio-1 GC-MS, Hewlett Packard VG-70-SEQ GC-MS를 사용하여 70 eV의 이온화 전압에서 EI로 측정하였다. 원소분석은 Carlo Erba 1108, Perkin Elmer 240C를 사용하였고 녹는점은 BUCHI-510 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정하지 않았다.

6-Imino-9(10)-methoxy-5H-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (**8a**)의 실험과정을 대표적인 예로 하여 각각의 화합물을 같은 방법으로 합성하였다.

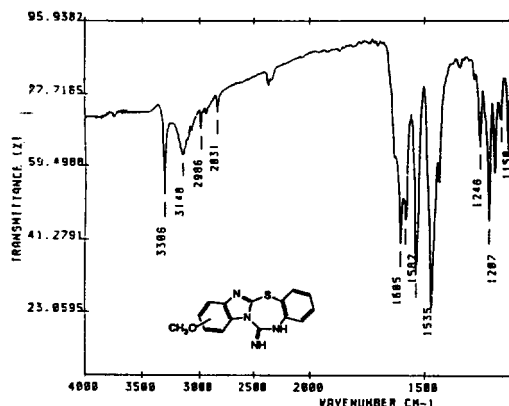


Fig. 2. IR spectrum (KBr) of 6-imino-9(10)-methoxy-5H-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (**8a**).

5(6)-Methoxy-2-(2-nitrophenylthio)benzimidazole (3a)의 합성

DMF 200 ml에 5-methoxy-2-benzimidazolethiol (18 g, 0.1 mole)과 1-chloro-2-nitrobenzene(17.3 g, 0.11 mole)을 용해시키고 KOH 14 g을 첨가한 후 $36\sim 38^\circ\text{C}$ 에서 4시간 최대 강교반시켰다. 반응혼합물을 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 냉각수 1500 ml에 가한 다음 6N-HCl 수용액으로 pH 8.0으로 맞추고 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 에서 2시간 교반시켰다. 생성된 침전물을 여과하고 다량의 증류수로 세척 후 건조시킨 다음 ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정시켜 노란색 결정(28.6 g, 95%)을 얻었다. mp. $174\sim 176^\circ\text{C}$; IR(KBr) ($1518, 1340, \text{NO}_2$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, $\text{MeOH-d}_4 + \text{DMSO-d}_6$) δ 8.3~6.8(m, 7H, PhH), 3.80(s, 3H, OCH_3).

5(6)-Methoxy-2-(2-aminophenylthio)benzimidazole (4a)의 합성

$\text{H}_2\text{O-C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 방법. 환류냉각기를 부착한 2 liter 4구 flask에 ammonium chloride(24.1 g, 0.5 mole)를 증류수 64 ml에 용해시켜 가하고 **3a**(18 g, 0.06 mole)과 ethanol 320 ml를 첨가하고 환류시킨 후 iron powder(325 mesh) 18 g을 20~30분간 걸쳐 소량씩 조심스럽게 가하였다. 환류상태의 반응 혼합물에 methanol 200 ml와 28% 암모니아 수 24 ml를 가하고 70°C 이상의 뜨거운 상태에서 여과하고 여과물은 methanol 70 ml로 세척시켰다. 여과액은 감압농축하여 용매를 제거하고 잔류물에 28% 암모니

이수 3 ml와 THF 300 ml을 가한 후 여과하여 불용물을 제거시켰다. 여과액은 무수 Na_2SO_4 을 사용하여 건조 후 농축시키고 잔류물에 methanol 5 ml와 acetone 40 ml을 가하고 14% isopropanolic-HCl 용액 30 ml을 가한 후 약 1시간 교반하여 침전물을 다량 생성시키고 acetone 200 ml을 첨가하고 0~5°C에서 하룻밤 정치시켰다. 침전물을 여과하고 건조시켜 염산염 18 g을 얻었다. 증류수 200 ml에 염산염을 가하고 ethyl acetate 350 ml을 첨가 후 2N-NaOH 수용액으로 pH 4.5~4.6으로 맞춘다음 유기층을 분리시켰다. 무수 Na_2SO_4 로 건조 후 감압농축시켜 결정화시키고 ethyl acetate와 n-hexane으로 재결정시키면 백색결정(13.5 g 85%)이 얻어졌다. mp. 152~153°C (lit.¹⁴ 152~154°C); IR(KBr) (3450, 3370, NH_2) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91~7.01(m, 7H, PhH), 4.81(br, 2H, NH_2), 3.81(s, 3H, OCH_3); MS(m/e) 271(M^+).

H₂O-THF 방법. 증류수 90 ml에 ammonium chloride(16 g, 0.3 mole)을 용해시키고 THF 420 ml와 3a(18 g, 0.06 mole) 첨가한 후 iron powder 24 g을 가하여 실온에서 20시간 강교반시켰다. 반응액을 이송하고 포화소금물 100 ml을 가하여 THF 층을 분리시켰다. 이하 H₂O-C₂H₅OH 방법과 동일하게 처리하면 미황색 결정(13 g, 80%)이 얻어졌다.

N-Benzoyl, N'-[2-(5(6)-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (5a)의 합성

4a(5.4 g, 0.02 mole)을 1,2-dimethoxyethane(DME) 80 ml에 대부분 용해시키고 실온에서 benzoyl isothiocyanate(4.24 g, 0.026 mole)를 가하여 1시간 교반시켰다. 감압농축하여 용매를 약 절반 제거하고 잔류물에 ethyl ether 50 ml를 가하여 0~5°C에서 1시간 교반하고 petroleum ether 50 ml를 첨가시킨 후 1시간 더 유지시켰다. 침전물을 여과하고 건조시킨 후 DME로 재결정하여 백색결정(8.2 g, 94%)을 얻었다. mp. 172~173°C; IR(KBr) 1672(C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65(br, 1H, imidazole NH), 11.75(s, 1H, CONH), 7.95~6.77(m, 13H, PhH, PhNH), 3.76(s, 3H, OCH_3), MS(m/e); 271(M^+ -Ph-CO).

N-[2-(5(6)-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (6a)의 합성

5a(39 g, 0.09 mole)을 2N-NaOH 수용액 300 ml에 현탁시키고 50~55°C에서 2시간 교반시킨 후 상온에서 6N-HCl 수용액으로 pH 9.0~9.1로 맞추고 5시간 교반 후 침전물을 여과하고 건조시킨 후 DME와 petroleum ether로 재결정하여 백색결정(28.2 g, 95%)을 얻었다. mp. 150~151°C; IR(KBr) (3400~3190, NH , NH_2) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54(br, 1H, imidazole NH), 9.50(s, 1H, NH), 8.06~6.73(m, 9H, PhH, NH_2), 3.76(m, 3H, OCH_3); Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$, C: 54.51/54.41, H: 16.96/16.74, N: 4.27/4.17.

N-[2-(5(6)-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl thio)phenyl]-S-methylisothiurea (7a)의 합성

6a(4.0 g, 12 mmole)을 methanol 30 ml에 용해시키고 iodomethane(8.5 g, 60 mmole)을 첨가한 후 실온에서 4시간 교반시켰다. 감압농축하여 백색인 HI염(5.68 g, 100%)을 얻었다. KHCO_3 (1.32 g, 13 mmole)을 증류수 70 ml에 용해시키고 ethyl acetate 7 ml와 앞서의 HI염을 가한 후 0~5°C에서 12시간 교반시켰다. 침전물을 여과하고 감압 건조시킨 후 DME와 petroleum ether로 재결정하여 백색결정(3.72 g, 90%)을 얻었다. mp. 175~176°C; IR(KBr) (3401, =NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55(br, 1H, imidazole NH), 7.41~6.70(m, 7H, PhH), 6.58(br, 2H, NH), 3.78(m, 3H, OCH_3), 2.42(s, 3H, SCH_3); MS(m/e) 296(M^+ - SCH_3), 281(M^+ - SCH_3 , - CH_3) Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$, C: 55.79/55.72, H: 4.68/4.71, N: 16.27/16.06.

6-Imino-9(10)-methoxy-5H-benzimidazo[2,1-b][1,3,5]benzothiadiazepine (8a)의 합성

Method-A. 건조된 DMF 17 ml에 7a(2.76 g, 8 mmole) 또는 이의 HI염(3.9 g, 8 mmole)을 용해시키고 무수 K_2CO_3 3.8 g을 가하여 실온에서 4일간 강교반시켰다. Acetone 20 ml을 첨가한 후 여과하여 불용물을 제거하고 감압으로 용매를 제거시켰다. 잔류물에 10% KHCO_3 수용액 57 ml를 가하고 ethyl acetate 200 ml로 2회로 나누어 추출하고 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 감압농축시켰다. 잔류물에 acetone 34 ml와 14% isopropanolic HCl 용액(3.9 ml, 12 mmole)을 가하여 1시간 교반하고 하룻밤 0~5°C에서 정치 후 침전물을 여과하여 염산염을 얻었

다. 무수 KHCO_3 0.92 g을 증류수 50 ml에 용해시키고 앞서의 염산염을 가하여 10분간 교반시킨 후 ethyl acetate 80 ml로 추출하고 무수 MgSO_4 로 건조 후 감압농축시켜 결정화시키고 ethyl acetate로 재결정하면 백색결정(2 g, 85%)이 얻어졌다. mp. 137~138°C; IR(KBr) 3306(=NH), 3148(NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90(br, 1H, NH), 9.58(br, 1H, NH), 8.25(d, 1H, C₄H), 7.56~6.84(m, 6H, PhH), 3.79(s, 3H, OCH₃); MS(m/e) 296(M⁺), 2.81(M⁺-CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) δ 158.49, 155.65, 144.10, 137.65, 136.39, 126.24, 125.91, 123.45, 123.32, 122.32, 121.97, 121.78, 115.86, 114.21, 114.01, 111.20, 97.84, 55.42 (OCH₃), 55.23(OCH₃); Anal. Calcd/Found for C₁₅H₁₂N₄OS, C : 60.79/60.41, H : 4.08/3.89, N : 18.91/18.70.

Method-B. 질소 기류하 건조한 acetonitrile 20 ml에 **6a**(0.99 g, 3 mmole)과 DCC(0.74 g, 3.6 mmole)을 가하고 60~65°C에서 3시간 교반 후 감압농축시켰다. Acetone 30 ml을 가한 후 14% isopropanolic-HCl 용액 1.5 ml을 가하고 0~5°C에서 2시간 교반 후 생성된 침전물을 여과하면 염산염이 얻어졌다. 이하 Method-A와 동일방법으로 처리하면 백색결정(0.71 g, 80%)이 얻어졌다.

5(6)-Methyl-2-(2-nitrophenylthio)benzimidazole (3b). mp. 196~198°C; IR(KBr) (1512, 1333, NO₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70(br, 1H, imidazole NH), 7.67~6.95(m, 7H, PhH), 2.44(s, 3H, CH₃).

2-(5-Chloro-2-nitrophenylthio)benzimidazole (3c). mp. 239~241°C; IR(KBr) (1516, 1333, NO₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOH- d_4 +DMSO- d_6) δ 8.34(s, 1H, NO₂CCH), 7.70~7.05(m, 6H, PhH).

2-(4-Chloro-2-nitrophenylthio)benzimidazole (3d). mp. 237~238°C; IR(KBr) (1520, 1344, NO₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 13.35(br, 1H, imidazole NH), 8.41(s, 1H, NO₂CCH), 7.74~7.07(m, 6H, PhH).

2-(4-Methoxy-2-nitrophenylthio)benzimidazole (3e). mp. 192~193°C; IR(KBr) (1517, 1328, NO₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOH- d_4 +DMSO- d_6) δ 7.58~6.86(m, 7H, PhH), 3.75(s, 3H, OCH₃).

2-(2-Nitro-4-trifluoromethylphenylthio)benzimidazole (3f). mp. 207~209°C (lit.¹⁵ 218°C); IR (KBr) (1525, 1344, NO₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 13.40(br, 1H, imidazole NH), 8.58(s, 1H, NO₂CCH), 8.02~7.19(m, 6H, PhH).

5(6)-Methyl-2-(2-aminophenylthio)benzimidazole (4b), H₂O-C₂H₅OH method. mp. 136~138°C (lit.¹⁴ 135~137°C); IR(KBr) (3471, 3378, NH₂); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21(br, 1H, imidazole NH), 7.41~6.56(m, 7H, PhH), 5.49(s, 2H, NH₂), 2.36(s, 3H, CH₃); MS(m/e) 255(M⁺).

2-(2-Amino-5-chlorophenylthio)benzimidazole (4c), H₂O-THF method. mp. 179~180°C; IR (KBr) (3471, 3373, NH₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50~6.80(m, 7H, PhH), 4.65(s, 2H, NH₂).

2-(2-Amino-4-chlorophenylthio)benzimidazole (4d), H₂O-C₂H₅OH method. mp. 203~204°C; IR (KBr) (3482, 3384, NH₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29(br, 1H, imidazole NH), 7.44~6.61(m, 8H, PhH), 5.83(s, 2H, NH₂).

2-(2-Amino-4-methoxyphenylthio)benzimidazole (4e), H₂O-THF method. mp. 164~166°C; IR (KBr) (3479, 3384, NH₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35~6.23(m, 7H, PhH), 5.50(br, 2H, NH₂), 3.72(s, 3H, OCH₃); MS(m/e) 271(M⁺).

2-(2-Amino-4-trifluoromethylphenylthio)benzimidazole (4f), H₂O-C₂H₅OH method. mp. 164~165°C; IR(KBr) (3485, 3389, NH₂) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48(br, 1H, imidazole NH), 7.58~6.86(m, 7H, PhH), 5.96(s, 2H, NH₂).

N-Benzoyl, N'-[2-(5(6)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (5b). mp. 164~165°C; IR(KBr) 1669(C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75(br, 1H, imidazole NH), 11.87(s, 1H, CONH), 8.05~7.11(m, 13H, PhH, PhNH), 2.50(s, 3H, CH₃); MS(m/e) 255(M⁺); Anal. Calcd/Found for C₂₂H₁₈N₄OS₂, C : 63.13/63.48, H : 4.33/4.35, N : 13.37/13.25.

N-Benzoyl, N'-[4-chloro-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (5c). mp. 182~183°C; IR(KBr)

1673(C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56(br, 1H, imidazole NH), 11.85(s, 1H, CONH), 8.39~7.15(m, 13H, PhH, PhNH).

N-Benzoyl, *N'*-[5-chloro-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (5d). mp. 207~208°C; IR(KBr) 1669(C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83(br, 1H, imidazole NH), 11.83(s, 1H, CONH), 8.19~7.24(m, 13H, PhH, PhNH); Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{ClOS}_2$, C : 57.46/57.10, H : 3.44/3.40, N : 12.76/12.60.

N-Benzoyl, *N'*-[5-chloro-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (5e). mp. 205~206°C; IR(KBr) 1671(C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93(br, 1H, imidazole NH), 11.83(s, 1H, CONH), 7.91~6.35(m, 13H, PhH, PhNH), 3.96(s, 3H, OCH₃).

N-Benzoyl, *N'*-[5-trifluoromethyl-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (5f). mp. 197~198°C; IR(KBr) 1668(C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 13.49(br, 1H, imidazole NH), 11.85(s, 1H, CONH), 8.41~7.60(m, 13H, PhH, PhNH).

N-2-(5(6)-Methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (6b). mp. 149~151°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53(br, 1H, imidazole NH), 9.67(s, 1H, NH), 8.05~7.07(m, 9H, PhH, PhNH, NH₂).

N-[4-Chloro-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (6c). mp. 142~143°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOH- d_4 +DMSO- d_6) δ 8.19~7.14(m, 7H, PhH).

N-[4-Chloro-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl] *S*-methylisothiurea (7c). mp. 178~179°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOH- d_4 +DMSO- d_6) δ 8.46~6.89(m, 7H, PhH), 2.42(s, 3H, SCH₃).

N-[5-Chloro-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (6d). mp. 167~168°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63(s, 1H, imidazole NH), 9.70(s, 1H, NH), 8.23~6.70(m, 9H, PhH, NH₂); Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{ClS}_2$, C : 50.24/50.31, H : 3.31/3.34, N : 16.73/16.43.

N-[5-Methoxy-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (6e). mp. 168~169°C; $^1\text{H-NMR}$ (200

MHz, DMSO- d_6) δ 12.83(br, 1H, imidazole NH), 9.59(s, 1H, NH), 7.80~6.98(m, 9H, PhH, NH₂), 3.92(s, 3H, OCH₃); Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$, C : 54.55/54.57, H : 4.27/4.33, N : 16.96/16.47.

N-[5-Trifluoromethyl-2-(benzimidazol-2-yl thio)phenyl]thiourea (6f). mp. 120~121°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63(br, 1H, imidazole NH), 9.72(s, 1H, NH), 7.92~7.11(m, 9H, PhH, NH₂).

6-Imino-9(10)methyl-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (8b), method-A. mp. 152~153°C; IR(KBr) 3298(=NH), 3149(NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94(br, 1H, NH), 8.27(d, 1H, C₄H), 7.58~7.03(m, 6H, PhH), 2.43(s, 3H, CH₃); MS(*m/e*) 280(*M*⁺); Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$, C : 64.52/64.26, H : 4.35/4.31, N : 20.0/19.98.

6-Imino-2-chloro-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (8c), method-A, B. mp. 210~212°C; IR(KBr) 3275(=NH), 3125(NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07(br, 1H, NH), 9.80(s, 1H, NH), 8.55(d, 1H, *J*=8.8 Hz, C₄H), 7.68~7.19(m, 6H, PhH); MS(*m/e*) 300(*M*⁺).

6-Imino-3-chloro-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (8d), method-A. mp. 217~218°C; IR(KBr) 3275(=NH), 3125(NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18(br, 1H, NH), 10.02(br, 1H, NH), 8.69(s, 1H, C₄H), 7.82~7.32(m, 6H, PhH); MS(*m/e*) 300(*M*⁺); Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_4\text{ClS}$, C : 55.91/55.90, H : 3.02/3.00, N : 18.63/18.50.

6-Imino-3-methoxy-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (8e), method-A. mp. 183~184°C; IR(KBr) 3306(=NH), 3247(NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 13.09(br, 1H, NH), 9.69(br, 1H, NH), 8.14(s, 1H, C₄H), 7.68~6.80(m, 6H, PhH), 3.78(s, 3H, OCH₃); MS(*m/e*) 296(*M*⁺); Anal. Calcd/Found for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$, C : 60.80/61.10, H : 4.08/4.15, N : 18.91/18.91.

6-Imino-3-trifluoromethyl-5*H*-benzimidazo[2,1-*b*][1,3,5]benzothiadiazepine (8f), method-A.

mp. 205~206°C; IR(KBr) 3287(=NH), 3105(NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 13.10(br, 1H, NH), 9.98(br, 1H, NH), 8.86(s, 1H, C₄H), 7.86~7.22(m, 6H, PhH); MS(m/e) 334(M⁺); Anal. Calcd/Found for C₁₅H₉N₄F₃S, C: 53.89/54.11, H: 2.71/2.76, N: 16.76/16.54.

본 연구의 수행을 지원해 주신 (주)종근당에 감사드립니다.

인 용 문 헌

- Bourdais, J.; A. Mohsen M. E. Omar *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 555.
- (a) Clissold, S. P.; Campli-Richards, D. M. *Drugs* **1986**, *32*, 15; (b) Im, W. B.; Sih, J. C.; Blackeman, D. P.; Mcgrath, J. P. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*(8), 4591; (c) Adelstein, G. W.; Yen, C. H.; Haack, R. A.; Yu, S.; Price, D. V.; Anglin, C.; Decktor, D. L.; Tsai, H.; Keith, P. H. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1215.
- Rouot, B.; Leclerc, G.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*(8), 1049.
- Yokoyama, M.; Arai, K.; Imamoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1982**, 1059.
- Vecchia, L. D.; Dellureficio, J.; Kisis, B.; Vlattas, I. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1287.
- Raeymaekers, A. H. M.; Van Gelder, J. L. H.; Roevens, L. F. C.; Janssen, P. A. J. *Drug Res.* **1978**, *28*(I), Heft 4, 586.
- Kurzer, F. *Org. Syn. Coll.* **1963**, *4*, 180.
- (a) A. Mohsen M. E. Omar; Farghaly, A. M.; Shams El-Dine, SH. A. *Pharmazie* **1975**, *30*, H. 2, 83; (b) A. Mohsen M. E. Omar; Ragab, M.; Farghaly, A. M.; Barghash, A. M. *Pharmazie* **1976**, *31*, H. 6, 348; (c) A. Mohsen M. E. Omar; Habib, N. S.; Aboulwafa, O. M. *Pharmazie* **1977**, *32*, H. 12, 758.
- A. Mohsen M. E. Omar; Ashour, F. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1435.
- Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: New York, U. S. A., 1984; Vol. 5, p 363~372.
- (a) Reynaud, P.; Brion, J. D.; Davrinche, C.; Dao, P. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1789; (b) Jackman, L. M.; Jen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 10, 2811; (c) Turner, S.; Myers, M.; Gadie, B.; Hale, J. A.; Horsley, A.; Nelson, A. J.; Pape, R.; Saville, J. F.; Doxey, J. C.; Berridge, T. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 906.
- Werner Zorbach, W.; Stuart Tipsen, R. *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, U. S. A., 1973; Vol. 2, p 301~306.
- Toth, G.; Toldy, L. *Acta. Chim. (Budapest)*, **1974**, *80*(3), 349.
- Hirai, K.; Koike, H.; Ishiba, T.; Ueda, S.; Makino, I.; Yamada, H.; Mizushima, Y.; Ishikawa, M.; Ishihara, Y.; Hara, Y.; Hirose, H.; Shima, N.; Doteuchi, M.; Ichihashi, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 43.
- D'Amico, J. J.; Tung, C. C.; Dahl, W. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*(4), 600.