

## 5-Amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one의 토토머화 현상과 알킬화 반응

趙南淑\* · 朴永哲 · 羅慶英 · 姜聖權  
忠南大學校 自然科學大學 化學科  
(1995. 2. 10 접수)

### Tautomerism and Alkylation of 5-Amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one

Nam Sook Cho\*, Young Cheol Park, Do Young Ra, and Sungkwon Kang  
Department of Chemistry, Chungnam National University, Teajon 305-764, Korea  
(Received February 10, 1995)

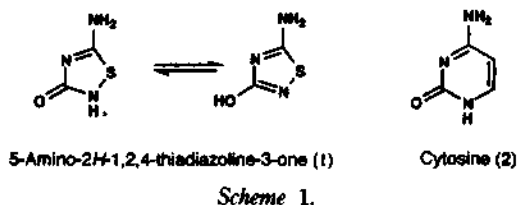
**요 약.** NaOH 수용액에서 과산화수소로 2-thiobiuret를 산화성 고리화 반응시켜 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one을 합성하였다. 이 화합물에 대한 토토머화 현상을 IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 등의 분광학적인 방법으로 고찰하고 분자궤도함수에 의한 이론적 계산 결과와 비교 검토하였다. 이 결과 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one은 락탐형보다는 락탐형으로 존재한다. 알킬화 반응을 여러 염기로 DMF 용매와 이상 용매계 H<sub>2</sub>O-THF에서 시도한 결과 N-2 위치에서 알킬화 반응이 일어남을 알 수 있었다. 알킬화 반응은 할로젠화 알칸을 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF의 조건하에서 반응시켰을 때 가장 수율이 좋았다. N-2 위치에서 알킬화 반응 생성물의 확인은 IR, <sup>1</sup>H NMR과 <sup>13</sup>C NMR 등의 분광학적인 방법과 5-methyl-2-thiobiuret를 thiobiuret와 같이 산화성 고리화 반응을 통하여 5-amino-2-methyl-1,2,4-thiadiazoline-3-one 표준 시료를 합성하여 알킬화 반응 생성물과 비교 확인하였다.

**ABSTRACT.** 5-Amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one has been prepared from 2-thiobiuret through a oxidative cyclization under basic hydrogen peroxide condition. Lactam-lactim tautomerism of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one has been examined by spectroscopic methods and *ab initio* molecular orbital calculation. These results were shown that 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one exists as lactam form. Reaction conditions for alkylating 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one with alkyl halides in the presence of various bases were studied in DMF and H<sub>2</sub>O-THF two phase system. Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> base in DMF method gave best result in this investigation. The alkylation has been taken place at N-2 position. The identification of the product is confirmed by spectral data of IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR and the comparison of authentic sample, 5-amino-2-methyl-1,2,4-thiadiazolidine-3-one, obtained from the oxidative cyclization of 5-methyl-2-thiobiuret.

### 서 론

자연에서 발견되는 피리미딘 화합물로 잘 알려진 우라실, 시토신, 티민계 화합물들은 DNA, RNA에 연관된 nucleotide, nucleoside 화학에서 볼 수 있는 것과 같이 중요한 화합물들이며 많은 연구가 수행되어 온 화합물들이다.<sup>1~4</sup> 5-Amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one(1)는 시토신(2)의 탄소-탄소 이중결

합이 2가의 황으로 치환된 것으로 치오펜과 벤젠의 관계와 같다. 방향족 화합물에서 탄소-탄소 이중결합을 황 또는 산소로 치환하면 이 화합물 역시 방향족 성질을 갖게 되는 것은 잘 알려진 화학 이론이다. 화합물(1)은 따라서 시토신과 화학적 성질의 유사성이 기대되며 나아가서는 생리활성의 가능성도 예측된다. 이런 관점에서 화합물(1)은 매우 흥미있는



이중 원자 고리 화합물이다. 이 화합물의 연구는 유도체들 합성으로 우레아 유도체들로부터 산화성 고리화 반응으로 형성된다는 보고가<sup>5-14</sup> 있을 뿐 이 화합물의 유도체들의 반응성이나 토트머화 현상에 대한 연구는 극히 미약하다.<sup>10,15</sup>

화합물(1)의 대응체인 cytosine(2)의 구조는 1903년 처음 알려졌으나 이 화합물의 토트머화 현상에 관한 연구는 최근에도 *ab initio* quantum mechanics와 free energy perturbation,<sup>16</sup> microwave spectroscopy,<sup>17</sup> AM 1 calculation<sup>18</sup> 등의 방법을 이용하여 많은 연구가 되고 있음을 볼 때 생리활성을 가지는 모체 화합물의 구조 연구는 매우 중요하다.

따라서 본 연구는 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one의 화학적, 물리적 성질을 연구하고자 하였다. 즉 위의 평형에서 보여주는 것과 같은 탁탐-탁탐 토트머화 현상을 분광학적 방법과 이론적 방법을 수행하여 비교 검토하였다. 이론적 방법으로는 Gaussian 92 package를<sup>19</sup> 사용한 *ab initio* 계산으로 3-21G basis set과 3-21G\* basis set을<sup>20</sup> 사용하였다. 이 구조적 연구를 바탕으로 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one의 알킬화 반응을 연구하여 구조적 화학적 반응성 관계를 시도신과 비교 확인하고자 하였다.

## 실 험

**시약 및 기기.** 본 실험에 사용한 시약은 특급품을 사용하였고 녹는점 측정은 electrothermal IA 6304의 녹는점 측정 장치를 사용하였고 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 JASCO A-1 분광광도계로 KBr 펠렛을 이용하였으며 진동수는  $\text{cm}^{-1}$ 로 표시하였다.  $^1\text{H}$  NMR과  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼은 Varian EM-360과 FT-NMR Bruker AC-80 분광계를 각각 이용하였으며 화학적 이동은 TMS를 내부기준물질로 하여 ppm( $\delta$ ) 단위로 표시하였다. 또한 2-D NMR은 FT-

NMR Bruker AMX-500을 사용하였다. 원소분석은 Perkin-Elmer 240 원소분석기를 사용하여 얻었다.

**용매 정제.** 본 실험에 사용한 용매들을 건조시키기 위하여 아세톤은  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로, 메탄올은  $\text{CaO}$ 로, 피리딘은  $\text{NaOH}$ 로, *n*-헥산과 THF는 금속 나트륨 조각을 넣고 환류시킨 다음 단순증류하여 사용하였고 DMF는  $\text{MgSO}_4$ 를 가하고 감압증류하여 사용하였다.

**1-benzoyl-2-thiobiuret(3)의 합성.**<sup>21</sup> 600 mL 아세톤에 60 g(0.61 mol)의 KSCN를 40~50°C에서 가열, 용해시킨 후 68 mL(0.58 mol)의 benzoyl chloride를 1시간 동안 서서히 적하하였다. 30분간 더 교반, 환류시킨 후 실온으로 냉각하여 반응 부산물인 KCl과 과량의 미반응 KSCN를 여과하였다. 여액에 우레아 30 g(0.5 mol)을 첨가한 후 3시간 동안 환류시킨 후 감압 농축기를 사용하여 용매를 제거하였다. 생성된 고체를 여과한 후 미반응의 우레아는 증류수로 부생성물인 benzoyl thiocyanate는 *n*-헥산으로 세척하여 58 g(수율 52%)의 화합물(3)을 얻었으며 녹는점은 168~170°C(172°C<sup>21</sup>)였다. IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3370, 3190(NH), 3050, 2900(CH), 1700(C=O), 1670(C=O);  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 13.4와 11.3(b, 2H, 2NH), 5.5(b, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.3~8.0(m, 5H, Ph).

**2-thiobiuret(5)의 합성.**<sup>21</sup> 1 L 둥근바닥 플라스크에 메탄올 600 mL와 화합물(3) 40 g(0.18 mol)을 가하고 1.5 mL의 진한 염산을 가한 후 24시간 동안 교반, 환류시켰다. 반응이 완결된 후 감압농축기를 사용하여 용매를 제거하고 *n*-헥산으로 부산물인 벤조산 메질을 추출해 내었다. *n*-헥산에 녹지 않는 고체는 증류수에 가열 용해시킨 후 활성탄으로 처리하여 여과하였다. 이 여액에서 석출된 고체를 모아 다시 끓는물로 재결정하여 백색의 고체 생성물인 화합물(5) 10.8 g(수율 50%)을 얻었으며 녹는점은 187~190°C(189~191°C<sup>21</sup>)이었다. IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3200(NH), 1690, 1660(C=O);  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 9.8(b, 1H, NH), 9.5(b, 1H, NH), 8.7(b, 1H, NH), 6.5(b, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

**5-methyl-2-thiobiuret(6)의 합성.** 화합물(3) 합성 방법으로 우레아 대신 메틸 우레아와 반응시켜 1-benzoyl-5-methyl-2-thiobiuret(4)와 1-benzoyl-3-methyl-2-thiobiuret의 혼합물을 얻어 화합물(3)의

탄올: DMF(4:1) 35 mL로 재결정하여 화합물(9)을 0.87 g(수율 51%) 얻었으며 녹는점은 185~187 °C였다. IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3280(NH), 3080(CH), 2890(CH), 1640(C=O), 1530(C=N);  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8.2(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.4~5.7(m, 2H, =CH), 4.0(d, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.8(d, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 171.4 (C=N), 165.4(C=O), 129.1, 126.4(C=C), 44.7(CH<sub>2</sub>), 17.2(CH<sub>3</sub>).

**알킬화반응에 의한 2-crotyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(9)의 합성.** 방법 B: 화합물(8)의 합성 방법과 동일한 방법으로 할로젠화 알킬을 crotyl bromide로 하여 반응시켜 0.98 g(수율 57%)의 화합물(9)을 얻었다. 분석용 시료를 얻기 위하여 에탄올: DMF로 재결정하여 화합물(7)을 0.77 g(수율 45%) 얻었으며 녹는점은 185~187 °C였다. 분광학적 데이터는 방법 A에서 얻은 화합물과 동일했다.

**알킬화반응에 의한 2-propyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(10)의 합성.** 방법 A: 화합물(8)의 합성 방법과 동일한 방법으로 할로젠화 알킬을 propyl bromide로 하여 반응시켜 화합물(10)을 0.38 g(수율 24%) 얻었다. 분석용 시료를 얻기 위하여 에탄올: DMF(4:1)로 재결정하여 화합물(10) 0.26 g(수율 16%)을 얻었으며 녹는점은 181~183 °C였다. IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200(NH), 2950(CH), 1650(C=O), 1540(C=N);  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8.2(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.5(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.4(sextet, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.8(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**알킬화반응에 의한 2-propyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(10)의 합성.** 방법 B: 화합물(8)의 합성 방법과 동일한 방법으로 할로젠화 알킬을 propyl bromide로 하여 반응시켜 화합물(10)을 0.1 g(수율 6.3%) 얻었으며 녹는점은 181~183 °C였고 분광학적 데이터는 방법 A에서 얻은 화합물과 동일했다.

**알킬화반응에 의한 2-methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(7)의 합성.** 방법 A: 250 mL 둥근바닥 플라스크에 화합물(1) 2.34 g(0.02 mol)을 120 mL의 DMF에 가열 용해시킨 후 1.64 g(0.022 mol)의 lithium carbonate를 가하고 1시간 동안 교반하였다. 온도를 35 °C로 유지시킨 후 iodomethane 1.86 mL(0.03 mol)을 가하여 12시간 동안 교반하였

다. 화합물(8)과 같은 방법으로 처리하여 화합물(7) 0.3 g(수율 15%)을 얻었다. 분석용 시료를 얻기 위하여 에탄올: DMF(4:1) 20 mL로 재결정하여 화합물(7) 0.23 g(수율 11.6%)을 얻었으며 녹는점은 210~212 °C였다. IR,  $^1\text{H}$  NMR과  $^{13}\text{C}$  NMR는 5-methyl-2-thiobiuret을 산화성 고리화반응 얻은 생성물과 동일하였다. Anal. Calcd. for C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS: C, 27.49%; H, 3.81%; N, 32.04%; S, 24.47. Found: C, 26.07%; H, 3.65%; N, 32.45%; S, 24.57%.

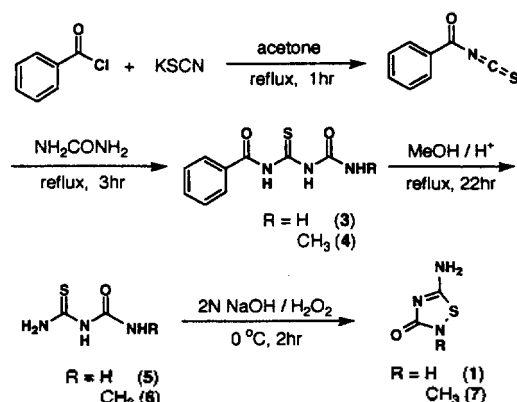
**알킬화반응에 의한 2-methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(7)의 합성.** 방법 B: 화합물(8)의 합성 방법과 동일한 방법으로 할로젠화 알킬을 iodomethane로 하여 반응 온도를 35 °C로 하여 12시간 반응시켜 화합물(7) 0.1 g(수율 3.8%)을 얻었다. 이 화합물의 녹는점은 210~212 °C였고 분광학적 데이터는 방법 A에서 얻은 화합물과 동일하였다.

염기에 따른 알킬화반응은 위와 동일한 방법으로 수행하였다.

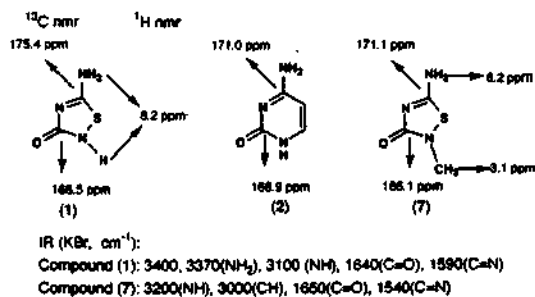
## 결과 및 고찰

**5-Amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one의 토트머화 현상.** 5-Amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one(1)은 보고된 합성 방법<sup>11</sup>을 변형하여 좋은 수율로 Scheme 2와 같이 합성하였다.

화합물(1)은 락탐-락탐 평형으로 이루어져 있을 가능성이 있으므로 이 화합물의 구조에 관한 연구는



Scheme 2. Synthesis of 5-amino-2H(methyl)-1,2,4-thiadiazoline-3-one.



Scheme 3.  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR and IR of an analogue and a derivative of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one.

이 화합물의 반응성 고찰에 중요하다. 5-Methyl-2-thiobiuret(6)를 산화성 고리화 반응으로 확실한 락탐 형태로 합성된 5-amino-2-methyl-1,2,4-thiadiazoline-3-one(7) 고리 두 탄소의  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )는 171.1 ppm과 166.1 ppm에서 나타나는 한편 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one(1)의 고리 두 탄소는 175.4 ppm과 168.5 ppm에서 나타났다. 메틸 치환기 효과를 고려하면 두 화합물의 화학적 이동은 매우 유사함을 볼 수 있으며 또한 시토신과도 화학적 이동이 매우 유사하다(Scheme 3 참조). 따라서 화합물(1)은 락탐형으로 존재한다고 사료된다. 한편 화합물(7)의 IR에서  $1650\text{ cm}^{-1}$ 의 lactam C=O 띠틈가 확인되었고 이와 동일하게 화합물(1)에서도 C=O 띠틈를  $1650\text{ cm}^{-1}$ 에서 볼 수 있다. 화합물(1)이 락탐형으로 존재한다면 폭이 넓은 OH 띠틈 보여주어야 하나  $3400$ 와  $3370\text{ cm}^{-1}$ 에서 전형적인  $\text{NH}_2$  띠틈와  $3100\text{ cm}^{-1}$ 에서 락탐의 NH 띠틈를 보여주므로 lactam형으로 존재함을 더욱 뒷받침해 준다.

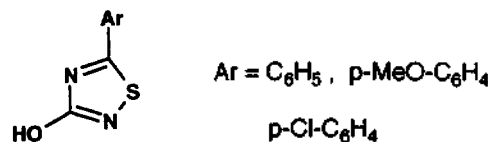
화합물(1)의 락탐-락티姆 토트머화 현상을 이론적으로 고찰해 보기 위해 *ab initio* 계산을 수행하였다. 두 가지 대표적인 락탐형과 락티姆형에 대한 계산 결과만을 요약한 Table 1에서 락탐형이 락티姆형보다 약 7~10 kcal/mol 정도 더 안정하다는 것을 알 수 있다. 결론적으로 *ab initio* calculation 계산에서의 락탐의 안정성은 분광학적 고찰과 일치하므로 화합물(1)은 락탐형으로 존재함을 확인해 준다.

5-Aroylamino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one도 산화성 고리화 반응으로 합성하여 락탐형인 5-arylamino-2-methyl-1,2,4-thiadiazoline-3-one과  $^{13}\text{C}$

Table 1. Relative energies of tautomers of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one at *ab initio* calculations (3-21G\* basis set)<sup>a</sup>

Tautomers	kcal/mol
	0.00 (0.00)
	6.84 (9.82)

<sup>a</sup>In parenthesis are 3-21G values.



Scheme 4. 5-Aryl-3-hydroxy-1,2,4-thiadiazoles.

NMR을 비교 검토한 결과 화합물(1)과 같이 락탐 형태로 존재한다고 보고하였다.<sup>12,13</sup>

화합물(1)과 극히 유사한 화합물인 5-aryl-3-hydroxy-1,2,4-thiadiazole의 구조에 관한 연구가 보고된 바 있으나<sup>15</sup> 이는 IR 스펙트럼의  $1645$ 와  $1650\text{ cm}^{-1}$  흡수띠를 C=N 신축진동 흡수띠로  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서는  $11.5\sim 13.8\text{ ppm}$ 에서 폭넓게 나타난 띠틈를 히드록시기로 해석하여 락탐 형태보다는 락티姆 형태로 존재한다 하였다.

그러나 일반적으로 고체상태에서  $\text{NH-C=O}$ 의 카르보닐 신축진동흡수띠가  $1680\sim 1630\text{ cm}^{-1}$  영역에서 나타남을 감안하면 화합물 5-aryl-3-hydroxy-1,2,4-thiadiazole의  $1645$ 와  $1650\text{ cm}^{-1}$ 는 C=N 신축진동 흡수띠로 해석함은 타당한 것이 못되며  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서  $11.5\sim 13.8\text{ ppm}$ 은 일반적으로 DMSO- $d_6$  용매내에서 히드록시기 뿐만 아니라 아미드의 수소도 나타나는 영역이므로 히드록시기라고 단정하기도 어렵다. 그러므로 화합물(1)의 IR 스펙트럼에서 나타나는  $1640\text{ cm}^{-1}$ 의 신축진동 흡수띠도 C=N의 흡수띠라기보다는 락탐형의 카르보닐 신축

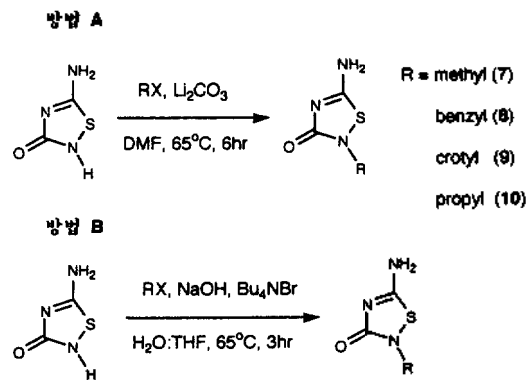
진동흡수띠로 해석함이 타당하다. 즉 IR 스펙트럼과  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼의 해석만으로는 이 화합물들의 구조 결정을 명백히 하기는 어렵다.

**알킬화 반응에 미치는 염기 및 용매의 효과.** 화합물(1)은  $^{13}\text{C}$  NMR에서 보여주는 바와 같이 시토신과 유사한 성질을 가지므로 nucleoside 유사체 합성에 중요한 2번 위치에 알킬화 반응을 시도하였다. 이는 시토신의 1번 위치의 알킬화 반응과 유사한 것이다. 시토신의 1번 위치의 선택적 알킬화 반응은  $\text{K}_2\text{CO}_3$  같은 염기를 사용하여 DMSO에서 반응시킨 예들과<sup>22-24</sup> NaOH나 KOH 염기로 이상용매계에서 adenine의 9번 위치에 선택적으로 알킬화시킨 예들이 있다.<sup>25-27</sup>

따라서 위 두 방법론을 이용하여 화합물(1)을 DMF에 가열 용해시켜 반응시키는 방법 A와 염기성 수용액에는 용해시켜 이상 용매계( $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ )를 이용하는 방법 B를 통해 알킬화물 Scheme 5와 같이 시도하였다.

알킬화 반응에 미치는 염기들 및 용매의 영향을

살펴보면 Table 2와 같다. 생성물들은 모두 N-2 알킬화 생성물이 얻어졌다. Table 2에서 보여주는 바와 같이 benzylation의 경우 사용된 염기에 따라 수율의 차이는 많지 않지만  $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ 에서 가장 좋은 수율을 보여주었고 양이온이 안정한 crotyl bromide과의 반응에서도 유사한 수율로 반응하였다.



Scheme 5. The methods of the alkylations of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one.

Table 2. N-Alkylation<sup>a</sup> of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazoline-3-one at 2-position depending on various bases and medium

Solvent	RX	Base	Reaction time (hrs.)	Yield (%) <sup>b</sup>	Unreacted thiadiazoline (%)
DMF	benzyl bromide	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	6	67	12
		$\text{Na}_2\text{CO}_3$	6	54	21
		$\text{K}_2\text{CO}_3$	6	58	21
		<i>i</i> - $\text{Pr}_2\text{NH}$	6	48	—
		$\text{Et}_3\text{N}$	6	46	—
			6	46	—
	propyl bromide	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	6	24	28
		$\text{K}_2\text{CO}_3$	6	13	30
		<i>i</i> - $\text{Pr}_2\text{NH}$	6	5	9
	crotyl bromide	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	6	3	8
			6	3	8
			6	3	8
methyl iodide <sup>c</sup>	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	6	65	—	
	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	12	15	—	
		12	15	—	
$\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (2:1)	benzyl bromide	$\text{NaOH}^d$	3	60	15
		<i>i</i> - $\text{Pr}_2\text{NH}$	3	56	8
		$\text{Et}_3\text{N}$	3	52	5
	propyl bromide	$\text{NaOH}^d$	3	6	22
		<i>i</i> - $\text{Pr}_2\text{NH}$	3	4	19
			3	4	19
	crotyl bromide	$\text{NaOH}^d$	3	57	—
			3	57	—
	methyl iodide <sup>c</sup>	$\text{NaOH}^d$	12	4	—
			12	4	—

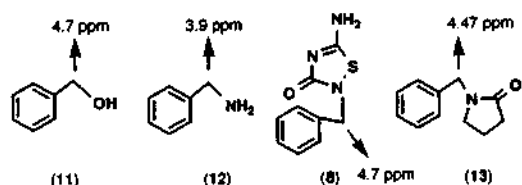
<sup>a</sup>Reaction was carried out at 65 °C with 1.1 mol equivalent base. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Reaction temperature was 35 °C. <sup>d</sup>1 mol equivalent of NaOH was used.

방법 B에서도 비슷한 수율로 알킬화 생성물을 얻을 수 있었다.

이와는 다르게 propylation은 염기에 따라 수율의 차이가 대단히 크나 benzylation보다 모두 낮은 수율을 나타냈고  $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ 를 사용할 경우 가장 좋은 수율을 보여주었다. Propylation이 benzylation보다 어렵기 때문에 5-amino-2*H*-1,2,4-thiadiazoline-3-one(1) 고리의 파괴 반응과도 경쟁적으로 일어나지 않는가 사료된다. 즉 수율이 낮은 iodomethane와의 반응에서 고리의 파괴 생성물들을 모두 확인하지는 못하였지만 황 생성물을 관찰할 수 있었다. 모든 염기에서 benzylation이 propylation보다 좋은 수율을 보여주었는데 이것은  $\text{S}_\text{N}2$  반응메카니즘으로 진행되기 때문인 것으로 유추된다. 전체적으로 고찰하면 화합물(1)의 알킬화 반응은 방법 A가 효율적인 방법이라고 사료된다.

**2번 위치의 알킬화의 확인.** 화합물(1)은 락탐형으로 존재하므로 알킬화는 2위치 *N*-알킬화와 5위치 *N*-알킬화가 가능하다. 이들 화합물들의 구별은 앞에서 언급한 것과 같이 5-methyl-2-thiobiuret를 산화성 고리화 반응시키면 2위치에 *N*-알킬화된 2-methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one이 형성되므로 이 표준화합물(실험참조)과 화합물(1)의 메틸 알킬화 반응에 의해서 합성되어진 화합물과 IR,  $^1\text{H}$  NMR과  $^{13}\text{C}$  NMR의 스펙트럼을 비교할 때 정확히 일치하므로 본 반응 연구 조건에서는 화합물(1)은 2번 위치의 질소에 알킬화 반응이 일어남을 확인할 수 있었다.

2위치 *N*-알킬화합물인 2-methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(7)의 IR 스펙트럼에서  $\text{C}=\text{O}$ 기의 신축진동 흡수띠와  $\text{C}=\text{N}$ 의 신축진동 흡수띠가  $1650\text{ cm}^{-1}$ 과  $1540\text{ cm}^{-1}$ 에서 각각 나타났고 2-benzyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(8)의 IR 스펙트럼도  $1630\text{ cm}^{-1}$ 의 카르보닐 신축진동 흡수띠와  $1520\text{ cm}^{-1}$ 에서  $\text{C}=\text{N}$ 의 흡수띠를 보여준다.



Scheme 6. Comparison of  $^1\text{H}$  NMR chemical shifts of benzyl groups.

락탐형으로 존재할 경우 3위치의 *O*-알킬화의 배

체는 2-benzyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(8)과 유사한 화합물들의  $^1\text{H}$  NMR 화학적 이동들을 비교하면 다음과 같다. 벤질 알코올(11)과 벤질 아민(12)의 benzyl 수소의 화학적 이동은 각각 4.7 ppm과 3.9 ppm이다. 그리고 화합물(8)과 유사한 1-benzyl-2-pyrrolidine(13)의 benzyl 수소의 화학적 이동이 4.47 ppm이다. 화합물(8)의 benzyl 수소의 화학적 이동은 4.7 ppm에서 나타나는 데 이는 화합물(13)의 벤질기의 화학적 이동과 벤질 알코올(11)의 치환기(5-amino-1,2,4-thiadiazoyl) 유발효과를 사료하면 *O*-벤질 화합물이라기에는 어렵다. 이와 같이 화합물(1)의 알킬화는 본 연구 조건에서 시트신의 *N*-1 알킬화와 유사하게 *N*-2 알킬화가 일어남을 보여준다.

앞에서 해석한 화합물(1)의 두 탄소에 대한 화학적 이동을 확인하기 위하여 2-benzyl-5-amino-1,2,4-thiadiazoline-3-one(8)의  $^1\text{H}$  NMR- $^{13}\text{C}$  NMR correlation 스펙트럼을 이용하여 확인하였다(Fig. 1). 이 2-D 스펙트럼상의 Y축( $^1\text{H}$  NMR)에서 4.7 ppm의 benzyl 수소는 X축( $^{13}\text{C}$  NMR)에서 166.3 ppm의 탄소와 짝지음하고 있음을 알 수 있다. 따라서 benzyl 수소의 커플링하고 있는 166.3 ppm의 탄소는 카르보닐의 탄소이며 172.0 ppm의 탄소는  $\text{S}-\text{C}=\text{N}$ 의 탄소임을 알 수 있다.  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼에서 benzyl proton과 커플링하고 있는 탄소의 화학적 이동은

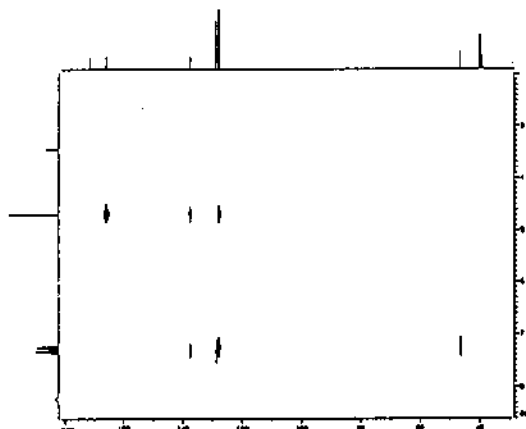


Fig. 1.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR correlation spectrum of 2-benzyl-5-amino-1,2,4-thiadiazole-3-one.

166.3 ppm으로 전형적인 아마이드의 화학적 이동 영역과 일치하므로 또한 벤질기가 2번 위치의 질소에 치환되어 있음을 확인된다. 즉 N-2 알킬화 화합물이다.

본 연구는 1992년도 한국과학재단 연구비(921-0300-00902)와 1993년도 학술진흥재단의 대학부설 연구소 연구과제 연구비 지원에 의하여 수행되었습니다. 또한 본 연구중 학부 논문 실습으로 실험의 도움을 준 이상현군과 홍민정양에게 감사를 표합니다.

#### 인 용 문 헌

- Brown, D. J.; Mason, S. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds; The Pyrimidines*, Weissberger, A., Ed.; Interscience Publishers: New York, U. S. A., 1962; Vol. 16.
- Brown, D. J.; Evans, R. F.; Batterham, T. J. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Supplement 1, The Pyridines*, Weissberger, A.; Taylor, E. C., Ed.; Interscience Publishers: New York, U. S. A., 1970; Vol. 16.
- Brown, D. J.; Evans, R. F.; Cowden W. B.; Fenn, M. D. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Supplement 2, The Pyrimidines*, Weissberger, A.; Taylor, E. C., Ed.; Interscience Publishers: New York, U. S. A., 1985; Vol. 16.
- Katritzky, A. R.; Rees, C. W. Ed.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: New York, U. S. A., 1984; Vol. 3, p 57.
- Kurzer, F. *Chem. and Ind.* **1956**, 1482.
- Kurzer, F.; Taylor, S. A. *J. Chem. Soc.* **1958**, 379.
- Kurzer, F.; Taylor, S. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 470.
- Kurzer, F.; Taylor, S. A. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4162.
- Kaugars, G.; Rizzo, V. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3840.
- Taliani, L.; Perronnet, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 961.
- Revankar, G. R.; Robins, R. K. *U. S. Patent* **1978**, 4,093,624. *Chem. Abstr.* **1978**, *89*, 180309b.
- Cho, N. S.; Shon, H. I.; Parkanyi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1645.
- Cho, N. S.; Shon, H. I.; Parkanyi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1725.
- Parkayi, C.; Yuan, M. L.; N. S. Cho; Jaw, J. H. J.; Woodhouse, T. E. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1331.
- Tsuge, O.; Urano, S.; Oe, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5130.
- Cieplak, P.; Bash, P.; Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6283.
- Brown, R. D.; Godfrey, P. D.; McNaughton, D.; Pierlot, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2308.
- Katritzky, A. R.; Karelson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1561.
- Fisch, M. J.; Trucks, G. W.; Head-Gordon, M.; Gill, P. M. W.; Wong, M. W.; Foreman, J. B.; Johnson, B. G.; Schlegel, H. B.; Robb, M. A.; Repolgle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. *Gaussian-92*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA., U. S. A., 1992.
- Binkly, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.
- Klayman, D. L.; Shine, R. J.; Bower, J. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1532.
- Phadtare, S.; Zemlicka, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5925.
- Phadtare, S.; Kessel, D.; Corbett, T. H.; Renis, H. E.; Court, B. A.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 421.
- Kelley, J. L.; Krochmal, M. P.; Schaeffer, H. J. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 472.
- Hedayatullar, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 339.
- Bram, G.; Decodts, G.; Bensaid, Y.; Farnoux, C. C.; Galons, H.; Miocque, M. *Synthesis* **1985**, 543.
- Vander Zwin, M. C.; Hartman, G. D.; Tull, R. J.; Weinstock, L. M.; Shinkai, I. *Ger. Offen.* **1978**, *2*, 804,723. *Chem. Abstr.* **1978**, *89*, 19707v.