

1,2- 그리고 1,3-디아민 유도체의 합성에 관한 연구(I): 3-(*N*-벤질아미노)-4,4-디히드로-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥시드의 합성과 분자구조

李寔浩* · 金義成 · 李永行 · 鄭鳳永†

원광대학교 화학과

† 고려대학교 화학과

(1996. 5. 6 접수)

Studies on Synthesis of 1,2- and 1,3-Diamine Derivatives: Synthesis and Molecular Structure of 3-(*N*-Benzylamino)-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxides

Chai-Ho Lee*, Euisung Kim, and Bong Young Chung†

Department of Chemistry, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

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

(Received May 6, 1996)

요 약. 3-Imino-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide와 alkylamine의 반응에 의하여 3-(*N*-alkylamino)-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide를 제조하였다. 이 헤테로고리 화합물의 주요 분광학적 성질과 X-선 결정학 회절에 의한 분자구조를 밝혔다. 3-(*N*-benzylamino)-4,5-dihydro-4-(4'-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide의 단결정은 단사정계, 공간군은 $P2_1/a$, $a = 22.512(3)(1)\text{\AA}$, $b = 9.831(2)\text{\AA}$, $c = 7.194(4)\text{\AA}$, $\beta = 96.65(2)$, 그리고 $Z = 4$ 이다.

ABSTRACT. 3-(*N*-Alkylamino)-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxides have been prepared by the treatment of 3-imino-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxides with alkylamines. The selected spectral properties of these heterocycles are detailed, as well as an X-ray crystallographic structure of a representative member of these compounds. 3-(*N*-Benzylamino)-4,5-dihydro-4-(4'-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide crystallizes in space group $P2_1/a$, monoclinic, with $a = 22.512(3)(1)\text{\AA}$, $b = 9.831(2)\text{\AA}$, $c = 7.194(4)\text{\AA}$, $\beta = 96.65(2)$, and $Z = 4$.

서 론

중추신경계에 작용하여 항경련 및 진정효과를 나타내는 화학요법제는 기본적으로 1,2-디아민 화합물이며, 두 아민기를 연결하는 에틸렌사슬에 하나의 헤테로원자가 결합되어 있고, 그리고 한 아미노기에 벤질기가 연결된 공통적인 구조형태를 가진다(Fig. 1).¹ 이러한 구조를 가지는 대표적인 의약품으로는 hydantoin, piperazine, 그리고 benzodiazepine류 등이 있다.² 이러한 구조적 개념에 적합하고 SO_2 기를 포함하는 3-imino-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide

1과 3-oxo 유사체 2의 제조와 생물활성에 관한 연구는 1986년 이후에 Unterhalt,³ Muller,⁴ 그리고 Montero 등⁵에 의한 2의 제조법 외에는 보고된 것이 없었다. 1990년에 본 연구실에서는 1과 2의 제조 및 **1a**와 벤질아민의 반응에 의한 3-(*N*-benzylamino)-4-phenyl-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide (**3a**)의 생성반응을 포함한 몇 가지 화학적 성질과 생물학적 성질에 관하여 보고하였다.⁶ 그 결과 **1a**와 벤질아민의 반응결과로부터 1의 3-위치가 친핵체에 대한 반응성이 있음을 알 수 있었으나 단 하나의

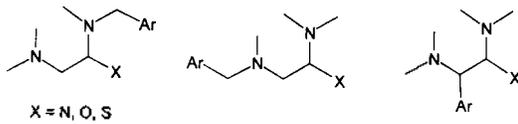
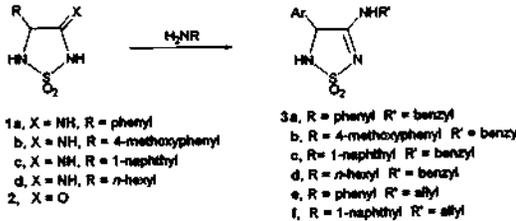


Fig. 1. Structural unit present in many anticonvulsant.



Scheme 1.

반응 예와 낮은 수득률 그리고 반응조건이 확립되지 않아 친핵체에 대한 1의 화학적 성질의 연구로는 미흡하였다.

본 연구에서는 1과 알킬아민의 치환생성물인 3의 분광학적 성질, X-선결정학에 의한 결정구조, 그리고 일반적인 제조법에 관하여 논의하고자 한다(Scheme 1).

실 험

시약은 Aldrich 및 Sigma제를 정제하지 않고 사용하였고, 용매는 덕산약품제 EP급을 사용하였으며 필요에 따라 알려진 방법으로 정제 또는 건조하여 사용하였다. 합성된 물질의 확인에 사용된 기기로서 IR 스펙트럼은 Jasco FT/IR-5300 Spectrophotometer, ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker FT/NMR (200 MHz)를 사용하였으며 내부표준물질로 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다. X-선 구조결정은 Enraf-Nonius CAD4 회절기에서 수집된 자료를 이용하였다.

3-(*N*-Alkylamino)-4-aryl-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxides 3의 일반적 제조방법. 1(1 mmol)과 알킬아민(1 mL)을 함께 55~60 °C에서 24 시간 동안 가열하고 1 N 염산수용액(30 mL)을 가한다. 생성된 침전을 여과하고 에탄올로서 재결정하면 3이 얻어진다.

3-(*N*-Benzylamino)-4-phenyl-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(3a)^(6a). 1a(0.21 g)와 벤질

아민의 반응으로 71%(0.21 g)의 3a를 얻었다; mp 200~201 °C(문헌치,^{6a)} mp 198~200 °C; IR(KBr) 3350, 3300, 1600, 1350, 1130 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 4.38(d, $J=4.7$ Hz, 2H), 5.43(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.14~7.44(m, 10H), 7.82(d, $J=4.8$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 850.22, 68.29, 131.52, 132.10, 132.62, 132.77, 132.93, 141.83, 142.15, 172.50 ppm.

3-(*N*-Benzylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(3b). 1b(0.23 g)와 벤질아민의 반응으로 73%(0.23 g)의 3b를 얻었다; mp 220~222 °C; IR(KBr) 3350, 1330, 1635, 1135 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.73(s, 3H), 4.38(d, $J=3.8$ Hz, 2H), 5.37(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.83~7.40(m, 9H), 7.82(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.61(t, $J=3.8$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 50.20, 59.25, 67.83, 118.23, 131.51, 131.54, 132.63, 133.44, 134.04, 141.88, 163.79, 172.98 ppm.

3-(*N*-Benzylamino)-4-(1-naphthyl)-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(3c). 1c(0.26 g)와 벤질아민의 반응으로 76%(0.27 g)의 3c를 얻었다; mp 167~169 °C; IR(KBr) 3360, 1640, 1355, 1140 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 4.45(d, $J=3.5$ Hz, 2H), 6.12(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.22~8.27(m, 13H), 8.68(t, $J=3.5$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 50.64, 65.81, 127.79, 129.71, 130.42, 130.98, 131.67, 131.97, 132.69, 133.03, 133.63, 135.45, 139.41, 137.93, 141.78, 173.13 ppm.

3-(*N*-Benzylamino)-4-(*n*-hexyl)-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(3d). 1d(0.22 g)와 벤질아민의 반응으로 71%(0.22 g)의 3d를 얻었다; mp 125~126 °C; IR(KBr) 3370, 1630, 1325, 1120 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.87(t, $J=3.5$ Hz, 3H), 1.24~1.70(m, 10H), 4.25~4.31(m, 2H), 4.52(d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.18(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.42(brd s, 5H), 8.68(m, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 17.77, 25.89, 28.80, 32.04, 35.03, 36.69, 50.18, 65.17, 131.80, 132.74, 141.88, 175.63 ppm.

3-(*N*-Allylamino)-4-phenyl-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(3e). 1a(0.21 g)와 벤질아민의 반응으로 71%(0.18 g)의 3e를 얻었다; mp 148~

150 °C; IR(KBr) 3350, 3300, 1635, 1350, 1130 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.72~3.82(m, 2H), 4.85~5.10(m, 2H), 5.37(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.57~5.90(m, 1H), 7.36~7.43(m, 5H), 7.77(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.28(t, $J=2.8$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 44.92, 64.17, 115.69, 127.71, 128.42, 128.63, 133.19, 139.90, 167.93 ppm.

3-(*N*-Allylamino)-4-(1-naphthyl)-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(3f). **1c**(0.26 g)와 벤질아민의 반응으로 75%(0.19 g)의 **3f**를 얻었다: mp 126~128 °C; IR(KBr) 3350, 3300, 1640, 1350, 1130 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.39~3.91(m, 2H), 5.04~5.13(m, 2H), 5.61~5.85(m, 1H), 6.10(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.38~7.61(m, 4H), 7.75(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.95~8.20(m, 3H), 8.45(t, $J=2.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 45.13, 61.58, 116.44, 123.37, 126.05, 126.58, 128.62, 129.21, 131.04, 133.09, 133.18, 133.52, 168.40 ppm.

3의 X선 결정학적 실험. X선 결정학적 연구에 적당한 **3b**의 단결정은 아세톤 포화용액으로부터 느린 증발법을 이용하여 만들었다. 적절한 단결정을 선택하여 무작위 배향의 유리봉에 부착하였으며, Enraf-Nonius CAD4 회절기에서 회절자료를 수집하였다. 사용한 방사광은 고품질의 흑연결정으로 단색화한 MoK α 선이다. 회절자료 수집 및 정밀화 단계에서 사용한 정보와 최종 단위 세포상수값 등을 Table 1에 나타내었다. 이 구조는 SHELXS86⁷의 직접법을 이용하는 프로그램을 사용하여 해석하였으며, 비수소 원자의 모든 좌표를 구하였다. 등방성 및 비등방성 정밀화를 연속적으로 수행하였으며, 수소 원자의 좌표는 차분 푸리에 합성연구에서 구하여 독립적으로 정밀화하였다. 신뢰도인자 R 값이 약간 높기 때문에 절대구조를 연구하지 않았으며, 모든 이동 및 추정표준편차의 비율이 0.003 이하인 상황에서 Table 1에 수록된 신뢰도 인자값으로 수렴하였다. 완전행렬 최소자승 정밀화의 최종단계에서 더 이상 현저한 상관성은 나타나지 않았으며, 최종 단계의 차분 전자밀도지도에서 최대 피크는 약 0.51 $e/\text{\AA}^3$ 이다. 이러한 계산은 SHELXL93⁸을 이용하여 수행하였다.

Table 1. Data collection and processing parameters for compound **3b**

Space group	P2 ₁ /a, monoclinic
Chemical formula	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ S
Chemical formula weight	331.39
Cell length <i>a</i>	22.512(3) Å
Cell length <i>b</i>	9.831(2) Å
Cell length <i>c</i>	7.194(4) Å
Cell angle α	90.00°
Cell angle β	96.65(2) Å
Cell angle γ	90.00°
Cell volume	1581(1) Å ³
Cell formula units	Z=4
Crystal density, ρ	1.392 g/cm ³
Radiation wavelength	0.71069 Å
Radiation type	Mo-K α
Reflns number	1679
Reflns theta range	2.26 ≤ θ ≤ 22.97
Reflns number total	1679
Reflns number observed	1377
Refine ls number parameter	276
Refine ls R factor all	0.0862
Refine ls R factor obs	0.0722

결과 및 고찰

출발물질 **1**은 이미 알려진 방법에 따라 Strecker 반응조건에서 알데히드, 솔파미드, 그리고 시안화나트륨의 반응으로 제조되었다. **1**과 알킬아민의 반응은 55~60 °C에서 진행되었고 알킬아민을 과량으로 사용하여 반응물과 용매로 사용하였으며 수득률은 70% 이상이었다. 반응시간을 24시간 이상으로 하면 부생성물이 생기며 수득률에 영향을 주었고 더 높은 온도에서는 다수의 부생성물이 관측되었으며 수득률도 낮아졌다. 50 °C 이하에서는 24시간 동안에도 반응이 거의 진행되지 않았다. IR 스펙트럼에서 **3**은 1355~1325 cm^{-1} 에서 SO₂의 띠를 보였으며 1630 cm^{-1} 부근에서 C=N의 띠가 나타났다.¹⁰ ^1H NMR 스펙트럼에서 C(4)의 양성자는 5.37~6.12 ppm에서 이중선을, 벤질자리 양성자는 4.25~4.45 ppm에서 이중선을, 그리고 알릴자리 양성자는 3.39~3.91 ppm에서 다중선을 보였다. ^{13}C NMR스펙트럼에서 C(3), C(4), 벤질자리, 그리고 알릴자리 탄소는 167.9~175.63, 59.25~68.29, 50.18~50.22, 그리고

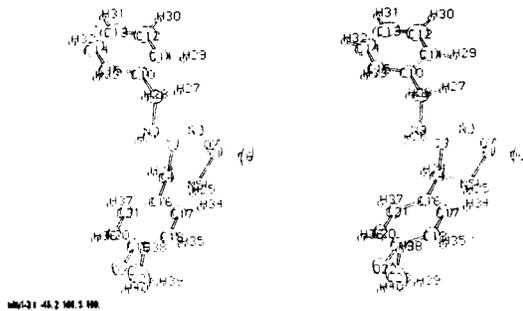


Fig. 2. ORTEX9 stereoview of compound 3b, with atom labeling scheme.

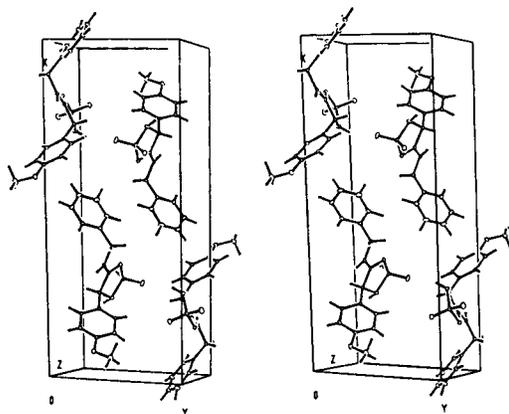


Fig. 3. Stereoscopic view of the three-dimensional nature of the crystal packing in compound 3b.

44.92~45.13 ppm에서 각각 나타났다.

3b의 X선 결정학적 구조는 3의 대표적인 화합물로 선택하여 고체상태구조에 관련된 기본적인 정보를 제공하기 위해서 해석하였다. 3b의 그림은 Fig. 2과 3에 나타내었으며, 선별된 결합길기와 결합각은 Table 2에 나타내었다. 그 결과 3의 X선 결정학적 구조는 고체상태에서 본 화합물이 3-이미노토모어인 것을 알려주고 있다. 헤테로고리에 대한 결합길기와 결합각에서 N(5) 질소의 관련 결합각의 합은 333° 이며, 이것은 상당한 sp^3 혼성화 상태를 의미한다. 또한 N(2)의 질소에서의 결합길기가 N(2)-C(3) = 1.29 Å 및 C(3)-N(8) = 1.31 Å으로 이중결합의 비편 재화를 잘 나타내고 있다.

이 논문은 1994년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

Table 2. Selected bond lengths(Å) and bond angles ($^\circ$) for compound 3b*

Bond lengths			
S1-O6	1.416(5)	S1-O7	1.435(5)
S1-N2	1.620(5)	S1-N5	1.633(6)
N2-C3	1.291(7)	C3-N8	1.312(7)
C3-C4	1.532(8)	C4-N5	1.467(8)
C4-C16	1.494(8)	N8-C9	1.455(8)
C9-C10	1.498(9)	C19-O22	1.357(7)
O22-C23	1.393(11)		
Bond angles			
O6-S1-O7	114.0(3)	O6-S1-N2	110.0(3)
O7-S1-N2	112.1(3)	O6-S1-N5	110.5(4)
O7-S1-N5	111.1(3)	N2-S1-N5	98.1(3)
C3-N2-S1	109.9(4)	N2-C3-N8	123.3(6)
N2-C3-C4	117.0(5)	N8-C3-C4	119.7(5)
N5-C4-C16	113.8(5)	N5-C4-C3	102.1(5)
C16-C4-C3	114.2(5)	C4-N5-S1	110.2(4)
C3-N8-C9	123.2(6)	N8-C9-C10	113.3(5)
C17-C16-C4	122.6(6)	C21-C16-C4	119.9(6)
C16-C17-C18	121.2(7)	C19-C18-C17	119.7(7)
O22-C19-C20	115.6(6)	O22-C19-C18	125.0(6)
C19-O22-C23	118.1(7)		

*Standard deviation, σ for last digit, in parentheses.

인 용 문 헌

- (a) Conley, J. D.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 567. (b) Cortes, S.; Liao, Z.-K.; Watson, D.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 601.
- (a) Lopez, C. A.; Triego, G. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, *38*, 177. (b) Ware, E. *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 403. (c) Ellepson, C. R.; Cusic, J. W. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1161. (d) Hurley, L. H. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 263. (e) Benjamin, L. E.; Fryer, R. I.; Gilman, N. W.; Trybusky, E. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 100.
- Unterhalt, B.; Hanewacker, G. A. *Arch. Phar(Weinheim)* **1988**, *321*, 749.
- Muller, G. W.; DuBois, G. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4471.
- Dewynter, G.; Aouf, N.; Criton, M.; Montero, J.-L. *Tetrahedron* **1993**, *49*(1), 65.
- (a) Lee, C.-H.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6098. (b) Lee, C.-H.; Korp, J. D.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3077. (c) Lee, C.-H.; Jin, S. Y.; Lee, Y. H.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 8. (d) Lee, C.-H.; Kohn, H. *J. Pharm. Sci.* **1990**, *79*, 716.

7. Sheldrick, G. M. *SHELXS86, Program for crystal structure determination, University of Cambridge, England, 1986.*
8. Sheldrick, G. M. *SHELXL93, Program for crystal structure determination, University of Cambridge, England, 1993.*
9. McArdle, P. *ORTEX, Crystallography Centre, Chemistry Department, University College Galway, Ireland, 1995.*
10. Nakanishi, K.; Solomon, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*; Holden-Day: San Francisco, U. S. A., 1977; p 50.