

Sulfamide유도체의 합성과 화학적 성질에 관한 연구 (III).
 4-Aryl-1,2,5-thiadiazolidines 1,1-Dioxide와 4-Aryl-4,5-dihydro-1,2,5-
 thiadiazole 1,1-Dioxide 유도체의 산화반응

李采浩* · 金善嫻 · 梁昌模†

원광대학교 화학과

†(주)태평양 기술연구원

(1997. 10. 17 접수)

Studies on the Chemical Properties and Synthesis of Sulfamides (III):
 Oxidation Reaction of 4-Aryl-3-imino-1,2,5-thiadiazolidines 1,1-Dioxides
 and 4-Aryl-3-amino-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxides

Chai-Ho Lee*, Sun Hee Kim, and Chang Mo Yang†

Department of Chemistry, Won Kwang University, Iksan 570-749, Korea

†Pacific Co., R & D, Kiheung, Kyungki 449-900, Korea

(Received October 17, 1997)

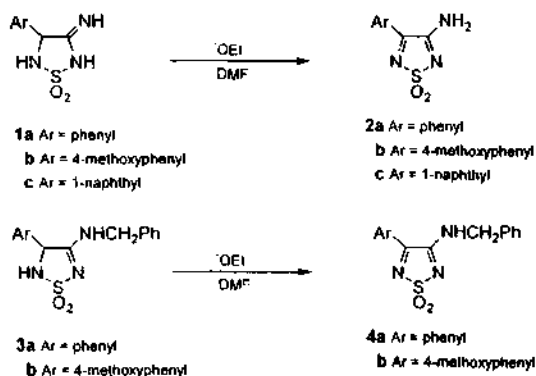
Sulfamide 유도체는 다양한 생물 활성을 가지므로 제조법과 화학 및 생물학적 성질에 관하여 유기 및 약화학자에게 연구 대상이 되고 있다.¹ 본 연구실에서는 sulfamide 유도체의 제조와 화학적 성질에 관하여 관심을 가져왔으며,² Strecker 합성법을 응용하여 알데히드, sulfamide, 그리고 NaCN의 반응으로부터 1의 제조법을 개발하였다.³ 1은 hydantoin의 유사체로서 항경련효과를 가지고 있으며 다른 생물활성의 가능성도 연구되고 있지만,⁴ 화학적 성질에 관한 연구로는 KO₂에 의한 1의 산화반응으로 2가 생성되는 반응⁵과 1과 benzylamine의 치환반응으로 3이 형성되는 반응⁶외에는 보고된 것이 없다.

본 연구에서는 과량의 sodium ethoxide가 존재하는 DMF내에서 1과 3이 산화되어 2와 4를 생성하는 반응에 관하여 보고하고자 한다.

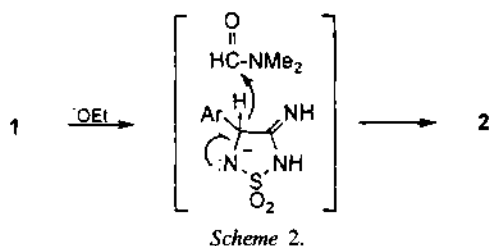
알려진 방법에 따라 출발물질 1은 Lee-Kohn방법⁵으로, 3은 1과 benzylamine의 반응⁶으로 제조되었다. 반응은 질소 분위기에서 진행되었으며, 사용된 DMF는 CaH₂에 의하여 건조되었고, 1과 3에 대하여 5당량의 sodium ethoxide를 사용하여 81-88%의 수율로서 2와 4를 얻었다(Scheme 1). 그러나 더 적은 양의 sodium ethoxide를 사용하면 수율이 낮아졌으며,

1의 4-위치에 aryl기가 있을 때만 산화반응이 일어났다. 1의 4-위치에 aryl기 대신에 *n*-hexyl기가 있을 때에는 반응이 일어나지 않았으므로, aryl기와 콘주개 이션을 이루는 4-위치의 이중결합의 형성이 반응의 추진력인 것으로 추측된다.

1의 KO₂에 의한 산화반응으로도 같은 2가 생성되며,⁵ 본 연구에서 제조된 2와 혼합 녹는점 측정(mmp)에서도 녹는점이 변하지 않았다. 2와 4의 구조는 IR 및 NMR 스펙트럼에 의하여 확인되었다. 2와 4은 IR 스펙트럼에서 SO₂기는 1325-1310과 1160-



Scheme 1.



1150 cm^{-1} 에서 그의 특징적인 흡수띠를 나타냈다.⁷ 2는 ^1H NMR 스펙트럼에서 88.30-8.65 ppm에서 D_2O 에 의하여 없어지는 아미노기의 양성자가 나타났고, ^{13}C NMR 스펙트럼에서는 C-3과 C-4의 탄소 원자는 8157.6-167.9과 161.7-168.9 ppm에서 흡수봉우리가 나타났다. 4는 89.38-9.43 ppm에서 이중선으로 D_2O 에 의하여 없어지는 아미노기의 양성자가 나타났고, *N*-methylene기의 양성자는 84.59-4.60 ppm에서 3중선으로 흡수봉우리가 보였다. ^{13}C NMR 스펙트럼에서 C-3과 C-4의 탄소원자는 8158.2-163.7과 181.6-182.2 ppm에서, *N*-methylene기의 탄소원자는 847.2와 48.2 ppm에서 나타났다.

1과 3은 공기중에서 안정하므로 반응중에 공기에 의한 산화될 가능성은 없으며, THF나 DMSO에서도 산화반응이 일어나지 않았으므로 반응은 1과 3의 4-위치의 수소 음이온이 DMF에 전달되는 메카니즘으로 진행된다고 예상할 수 있으나 보완 연구가 필요하다(Scheme 2).

실 험

본 연구에서 사용된 시약은 Aldrich 제품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 필요에 따라 알려진 방법으로 정제하였다. IR 스펙트럼은 JASCO FT/IR-5300 Spectrophotometer를 이용하여 얻었으며, ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker FT/NMR AC-200(200 MHz) Spectrophotometer를 이용하여 얻었고 내부 표준 물질로는 TMS를 사용하였다.

3-Amino-4-aryl-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxides 2 및 4의 일반적인 제조 방법. 질소 분위기에서 CaH_2 로 건조된 DMF(20 mL)에 1 또는 3(2 mmol)와 sodium ethoxide(0.68 g, 10 mmol)를 가하고 실온에서 4시간 동안 교반하고 0.1 N HCl 수용액(150 mL)을 가하고 ethyl acetate(100 mL)로 추출한다. Ethyl ace-

tate층을 5% 소금물과 물로 씻어준다. 용매를 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후에 감압농축하고 에탄올로 재결정하면 2 및 4가 81-88%의 수율로 얻어진다.

3-Amino-4-phenyl-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide (2a). 화합물 1a(0.42 g, 2 mmol)를 사용하여 0.34 g (81%)의 2a를 얻었다. mp 200-201 $^\circ\text{C}$ (문헌값⁵: 200-201 $^\circ\text{C}$, mmp 200-201 $^\circ\text{C}$); IR(KBr) 3445, 3345, 1683, 1621, 1318, 1152 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) 87.61-7.80(m, 5H), 8.33(br s, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 8132.0, 132.7, 133.4, 139.1, 157.5, 161.7 ppm.

3-Amino-4-(4'-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(2b). 화합물 1b(0.48 g, 2 mmol)를 사용하여 0.40 g(84%)의 2b를 얻었다. mp 249-250 $^\circ\text{C}$ (문헌값⁵: 249-250, mmp 249-250 $^\circ\text{C}$); IR(KBr) 3424, 3335, 1672, 1601, 1324, 1163 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) 83.83(s, 3H), 7.21(d, 2H, $J=4.5\text{Hz}$), 7.93(d, 2H, $J=4.5\text{Hz}$), 8.32(brd s, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 859.7, 119.02, 123.0, 136.5, 163.3, 167.9, 168.3 ppm.

3-Amino-4-(1'-naphthyl)-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(2c). 화합물 1c(0.52 g, 2 mmol)를 사용하여 0.46 g(88%)의 2c를 얻었다. mp 214-215 $^\circ\text{C}$ (문헌값⁵: 214-215, mmp 214-215 $^\circ\text{C}$); IR(KBr) 3441, 3335, 1667, 1573, 1312, 1151 cm^{-1} ; ^1H -NMR(DMSO- d_6) 87.65-8.46(m, 7H), 8.63(br s, 1H) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 8127.4, 128.3, 129.51, 131.3, 132.3, 133.1, 133.65, 134.6, 136.8, 137.5, 163.7, 168.9 ppm.

3-(*N*-Benzyl)amino-4-phenyl-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(4a). 화합물 3a(0.60 g, 2 mmol)를 사용하여 0.51 g(85%)의 4a를 얻었다. mp 171-173 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 3333, 1637, 1591, 1323, 1155 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) 84.60(d, 2H, $J=2.9\text{Hz}$), 7.29-7.43(m, 4H), 7.60-7.85(m, 4H), 9.43(d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 848.2, 126.6, 127.5, 127.88, 128.4, 129.1, 130.0, 133.0, 134.7, 158.2, 181.6 ppm.

3-(*N*-Benzyl)amino-4-(4'-methoxy phenyl)-1,2,5-thiadiazole 1,1-Dioxide(4b). 화합물 3b(0.66 g, 2 mmol)를 사용하여 0.57 g(87%)의 4b를 얻었다. mp 202-204 $^\circ\text{C}$; IR(KBr) 3442, 1640, 1605, 1325, 1154 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6) 83.87(s, 3H), 4.59(d, 2H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.18(d, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 7.28-7.39(m, 4H), 7.60-7.85(m, 4H), 7.82(d, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 9.32(t, 1H,

$J=2.2\text{Hz}$) ppm; ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 48.2, 55.6, 114.8, 118.6, 127.3, 127.5, 127.8, 128.5, 132.4, 158.5, 163.6, 182.2 ppm.

본 연구는 95년도 한국과학재단 연구비지원(951-0301-040-2)에 의한 결과이며, 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. a) Archibald, J. L.; Beardsley, D. R.; Ward, T. J.; White, J. F. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 416. b) Algieri, A. A.; Luke, G. M.; Standridge, R. T.; Brown, M.; Partyka, R. A.; Crenshaw, R. R. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 211. c) Repine, J. T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1032. d) M. Stud, M.; Paez, J. A. *Span. E. S.* **1986**, *545*, 696. e) Goya, P.; Nieves, R.; Ochoa, C. *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 207234r. f) Kloek, J. A.; Leschinsky, K. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3824.
2. a) Lee, C. H.; Kim, Y.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40(7)*, 526. b) Lee, C. H.; Chung, Y. S.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 592. c) Lee, C. H.; Song, J. S.; Lee, Y. H.; Choi, W. S.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 762. d) Lee, C. H.; Lee, Y. H.; Choi, W. S.; Chung, B. Y. *Chung. J. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 462. e) Lee, C. H.; Lee, M. S.; Lee, Y. H.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13(4)*, 357. f) Lee, C. H.; Kohn, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2107. g) Lee, C. H.; Kohn, H. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2581.
3. a) Lee, C. H.; Korp, J. D.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3077. b) Lee, C. H.; Jin, S. Y.; Lee, Y. H.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 8.
4. Lee, C. H.; Kohn, H. *J. Pharm. Sci.* **1990**, *79*, 716.
5. Chung, K. W.; Lee, C. H. *J. Korean Chem. Soc.* **1995**, *39(10)*, 834.
6. Lee, C. -H.; Kim, E.; Lee, Y. H.; Chung, B. Y. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40(7)*, 844.
7. Nakanishi, K.; Solomon, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*; Hol-den-Day: San Francisco, U.S.A., 1977; p 50.