

단 신

1,16-Dithia-4,7,10,13-tetraazacyclooctadecane 유도체의 합성

金昌錫* · 金東涸¹ · 鄭龍淳¹ · 崔琪泳¹ · 李鎔一³ · 洪春杓⁴

충북대학교 사범대학 과학교육학부

¹충북대학교 자연과학대학 화학과

²목원대학교 이과대학 화학과

³창원대학교 자연과학대학 화학과

⁴공주대학교 사범대학 화학교육과

(1998. 2. 23 접수)

Synthesis of 1,16-Dithia-4,7,10,13-tetraazacyclooctadecane and Its Derivatives

Chang Suk Kim*, Dong Won Kim¹, Yong Soon Chung¹, Ki Young Choi²,
Yong Ill Lee³, and Choon Pyo Hong⁴

Department of Chemistry Education, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

¹Department of Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

²Department of Chemistry, Mokwon University, Daejeon 301-729, Korea

³Department of Chemistry, Changwon National University, Changwon 641-773, Korea

⁴Department of Chemical Education, Kongju National University, Kongju 314-701, Korea

(Received February 23, 1998)

거대고리 크라운 화합물에 대한 연구는 다방면에서 활발히 진행하여 보고하고 있다. 더구나 산소 대신에 질소를 포함하고 있는 거대고리 아자크라운 화합물은 유기합성 과정 및 생물학적 반응 연구의 모델로서 연구되고 있다.^{1,2} 또한 이 화합물도 기존의 거대고리 크라운 화합물에서와 같이 동공의 크기나 입체적 효과 및 질소에 연결된 여러 치환기의 성질, 특히 염기도나 전자론적 성질이 다양한 금속이온과의 착물생성에 큰 영향을 미친다.³ 따라서 알칼리 및 알칼리토 금속을 비롯하여 전이금속, lanthanide 계열의 금속 등과 거대고리 아자크라운 화합물이 착물을 형성할 때의 다양한 물성들이 연구되었다. 즉 착물의 자기적 성질^{4,5}을 비롯하여 열역학적 안정성과 분광학적 성질등의 연구결과를 다각도로 보고하고 있다.⁶⁻⁸ 본 연구진에서도 DTP(1,7-dioxa-4,10,13-triazacyclopentadecane), TTO(1,7,13-trioxa-4,10,16-triazacyclooctadecane), DTO(1,16-dioxa-4,7,10,13-tetraazacyclooctadecane), OTP(1-oxa-4,7,10,13-tetraazacyclopentadecane) 및 그 유도체를 합성하여 전이금속

과의 착물 결합 상수를 조사하여 보고한 바 있다. 또 Merrifield peptide resin과 반응시켜 polymer를 얻었고 이 화합물을 이용하여 알칼리 및 알칼리토 금속 이온 검출에 대한 연구를 하여 보고한 바 있다.⁶⁻¹⁵

이상의 연구에서는 거대고리에 산소나 질소를 함유하던가, 산소와 질소에 벤젠 고리를 포함하는 거대고리 아자크라운 화합물을 이용한 것이었다. 그러나 본 연구에서는 황과 질소를 포함하는 거대고리 thiaza 크라운 화합물을 합성하였고, 이 화합물과 간단한 몇가지 지방산을 반응시켜 새로운 thiaza 크라운 화합물을 합성하였다. 그리고 이 화합물을 이용하여 전이금속인 니켈(II)과 구리(II) 이온과의 착물 형성에 대한 결합 상수를 조사하였다.

결합 상수의 계산은 Cramer 식¹⁶을 이용하여 계산할 수 있으나 본 연구에서는 최 등의 보고에 의한 식,¹⁷ $(A_{\infty}-A_0)/(A_t-A_0)=1/Kf \cdot 1/[C]+1$ 으로부터 계산하였다. 실험은 25°C에서 실시하였다. 여기서 A_0 는 초기의 흡광도 변화이며 A_t 는 농도의 변화에 따른 흡광도의 변화, A_{∞} 는 무한 시간에서의 흡광도의 변화

이다. 또한 [C]는 리간드의 농도, K_f 는 결합 상수이다. 식에서 왼쪽 항은 반응 속도항 이므로 리간드의 농도 변화에 따른 흡광도를 측정하여 plot하고 이 그래프로부터 기울기를 계산하면 결합 상수(K_f)를 알 수 있다. 반응은 유사 일차 반응으로 진행시키기 위하여 금속 이온의 농도를 과량으로 하였다. 즉, 금속 이온의 농도는 1×10^{-3} M 이었고 리간드의 농도는 각각 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0×10^{-5} M 이었다. 또한 Ni^{2+} 는 219 nm, Cu^{2+} 는 210 nm에서 λ_{max} 를 나타내었으므로 각각 이 파장에서 흡광도를 측정하였다.

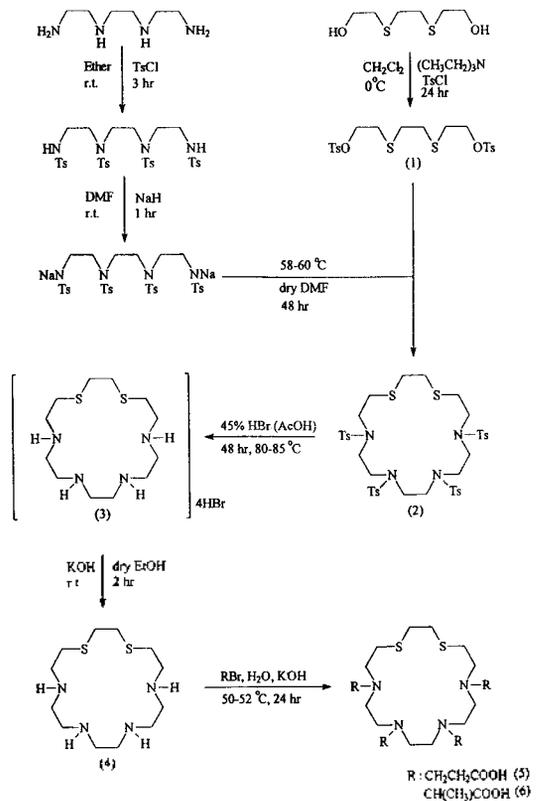
실 험

합성에 사용된 시약은 Aldrich사, Hayman사 및 순정화학(日) 제품으로 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 합성된 화합물의 구조를 알아보기 위하여 여러가지 기기를 사용하였다. 즉, NMR은 DPX 300 FT-NMR, IR은 Hitachi 10 IR Spectrophotometer, 원소분석은 Fisons EA-1108 원소 분석기였다. 또한 흡광도의 변화를 알아보기 위하여 사용한 UV spectrometer는 Milton-Roy Spectronic 3000이었다. Scheme 1에 합성 과정을 나타내었다.

3,6-Dithia-1,8-octanediol Ditosylate(1)의 합성.

합성은 문헌¹⁰을 참고로 하였다. 즉 3,6-dithia-1,8-octanediol 1.82 g(0.01 mol)과 triethylamine 2 g(0.02 mol)을 15 mL의 CH_2Cl_2 에 용해하여 2구 둥근바닥 flask에 넣고 교반한다. 상온에서 교반하면서 CH_2Cl_2 15 mL에 용해한 tosyl chloride 3.8 g(0.02 mol)을 40분간에 걸쳐 서서히 가한다. 모두 가한 후 한 시간 교반한다. 교반이 끝나면 분액깔때기에 옮기고 물 100 mL를 가하여 유기층을 분리한다. 유기층은 2M HCl, 2% Na_2CO_3 , 포화 NaCl 용액으로 순서대로 처리한 후 무수 Na_2SO_4 를 넣고 24시간 방치한다. 여과하여 CH_2Cl_2 를 진공 증류하여 제거하고 MeOH를 넣는다. Salt-ice water bath 내에서 강하게 교반하면 흰색 고체 3.68 g(수율 75%)을 얻는다. 생성물은 분광학적 방법을 통하여 구조를 확인한 후 합성 실험에 이용하였다.

1,16-Dithia-4,7,10,13-tetratosyl-4,7,10,13-tetraazacyclooctadecane (2)의 합성. 이미 보고한 바와 같은 방법으로 합성하였다.¹⁵ 즉 2.29 g(0.03 mol)의 triethylenetetramine tetrahydrochloride로부터 합성한



Scheme 1.

1,10-disodium-1,4,7,10-tetratosyltriethylenetetramine과 1.472 g(0.03 mol)의 화합물 (1)을 각각 무수 DMF 60 mL와 50 mL에 용해한 후 condenser가 부착된 flask에 넣고 58-60°C에서 48시간 교반한다. 무수 DMF는 4 Å molecular sieves를 넣어 72시간 이상 경과한 것을 사용하였다. 교반이 끝난 후 rotary evaporator로서 용매를 제거하여 약 10 mL가 되도록 농축한다. 격렬하게 교반하면서 얼음물 30 mL를 가한다. 황색의 침전물이 생성되면 교반을 멈추고 물을 제거한다. 다시 10N NaOH 수용액 35 mL를 넣고 60°C에서 20분간 교반한 후 여과한다. 여과물을 CH_2Cl_2 150 mL에 용해하고 2M HCl, 포화 NaCl 수용액 등으로 처리한 후 용매를 제거하면 황색 고체 2.32 g(수율 85%)을 얻는다. 1H NMR($CDCl_3$, δ): 2.38 (s, 12H, arom- CH_3), 3.20(t, 12H, N- CH_2CH_2 -N), 3.42(t, 4H, S- CH_2CH_2 -S), 3.75(t, 4H, S- CH_2CH_2 -N), 3.93(t, 4H, S- CH_2CH_2 -N), 7.31-7.78(m, 16H, arom.). ^{13}C NMR(DMSO, δ): 21.8, 32.3, 34.7, 52.1, 56.8,

126.2, 127.8, 138.2, 143.6. IR(NaCl, cm^{-1}): 1320, 3270. $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{S}_8\text{N}_4$ 의 원소분석(%): 이론(실험), C, 52.84(52.62); H, 5.76(6.02); N, 6.16(5.84); S, 21.16(20.81).

1,16-Dithia-4,7,10,13-tetrazacyclooctadecane Tetrahydrobromide (3)의 합성. 화합물 (2) 1.36 g(0.0015 mol)을 condenser가 부착된 flask에 넣고 45% HBr(in acetic acid) 15 mL와 phenol 0.94 g(0.01 mol)을 넣는다. 80-85°C에서 48시간 교반한 뒤 여과한다. 무수 에탄올로 세척하여 갈색 고체 0.74 g(수율 75%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, \delta)$: 3.45(t, 12H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.62(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S}$), 3.71(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.85(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$). $^{13}\text{C NMR}(\text{D}_2\text{O}, \delta)$: 33.6, 35.6, 52.5, 57.5. IR(NaCl, cm^{-1}): 910, 1550, 2800. $\text{C}_{12}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{Br}_4\text{S}_2$ 의 원소분석(%): 이론(실험), C, 23.39(23.02); H, 5.24(5.60); N, 9.09(10.12); S, 10.41(10.22).

1,16-Dithia-4,7,10,13-tetrazacyclooctadecane-4,7,10,13-tetrapropanoic Acid (5; DTTP)의 합성. 화합물 (3) 0.5 g(0.81 mmol)을 무수 에탄올 15 mL에 넣고 KOH 0.25 g(4 mmol)을 가한다. 상온에서 2시간 교반한 후 여과하고 진공 증류시키면 겔 상태의 화합물 (4)를 얻는다. 이 화합물을 증류수 5 mL에 용해하여 flask에 넣는다. 한편 3-bromopropanoic acid 0.5 g(3.26 mmol)을 냉각수 10 mL에 용해한 뒤, 증류수 20 mL에 1.32 g의 KOH를 용해한 용액을 가하여 pH가 12가 되도록 한다. 이 용액을 flask의 용액과 혼합한 후 50-52°C를 유지하며 24시간 교반한다. 교반하는 동안 flask의 pH는 11-12를 유지한다. 교반이 끝난 후 약 5 mL로 농축한다. 이 용액은 Dowex 1×8⁻⁵⁰ 이온교환 수지를 장착한 column(2×20 cm)을 이용하여 유출한다. 유출용액은 H_2O , 0.01M HCl, 0.1M HCl 순으로 하여 pH가 3인 용액을 백하여 진공 증류하면 화합물 (5)를 57%의 수율로 0.268 g 얻는다. $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, \delta)$: 2.48(t, 8H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.17(t, 8H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.56(t, 12H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.81(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S}$), 3.92(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 4.08(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$). $^{13}\text{C NMR}(\text{D}_2\text{O}, \delta)$: 32.9, 38.9, 51.4, 58.2, 181.1. IR(NaCl, cm^{-1}): 930, 1560, 1710, 3200. $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$ 의 원소분석(%): 이론(실험), C, 49.64(49.72); H, 7.63(7.27); N, 9.65(10.72); S, 11.04(10.73).

1,16-Dithia-4,7,10,13-tetrazacyclooctadecane-4,7,

10,13-tetraisopropionic Acid (6, DT-TIP)의 합성.

화합물 (5)의 방법과 동일한 방법으로 합성하였다. 수율 46%. $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, \delta)$: 1.35(d, 12H, N-CH(CH_3)COOH), 3.21(t, 12H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.52(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S}$), 3.75(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.90(t, 4H, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 4.12(m, 4H, N-CH(CH_3)COOH). $^{13}\text{C NMR}(\text{D}_2\text{O}, \delta)$: 20.5, 33.2, 37.8, 57.3, 185.3. IR(NaCl, cm^{-1}): 930, 1560, 1710, 3200. $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$ 의 원소분석(%): 이론(실험), C, 49.64(50.02); H, 7.63(7.85); N, 9.65(9.77); S, 11.04(10.84).

결과 및 고찰

Ring formation에 의한 화합물 (2)의 합성은 비교적 높은 수율로 얻을 수 있었다. 이 반응은 산소나 질소를 함유한 azacrown 화합물과는 달리 비교적 낮은 온도에서 합성되었다. 그러나 생성물은 일반적인 azacrown 화합물과 같이 황색의 약간의 끈기가 있는 고체 성분 물질이었다. $^1\text{H NMR}$ 에서 tosyl 기의 CH_3 는 82.38 ppm에 나타남으로써 tosyl chloride의 82.40 ppm에서와 큰 차이를 보이지 않았다. IR spectrum에서 tosyl chloride의 S-Cl 신축 진동은 1373, 1186 cm^{-1} 에서 나타나는데 (2)에서는 사라졌다. 또한 화합물 (3)을 얻기 위하여 detosylation 시켰는데 이에 대한 방법으로는 진한 황산이나, 30% HBr 수용액을 사용하는 방법,¹⁸ 45% HBr(in acetic acid)을 이용하는 방법^{19,23} 등이 있다. 본 연구에서는 후자를 이용하여 높은 수율의 생성물을 얻을 수 있었다.

화합물 (5)의 $^1\text{H NMR}$ 을 보면 N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 에서 N- CH_2 는 3.17 ppm, $\text{CH}_2\text{-CO}$ 는 2.48 ppm에서 나타나, carboxyl 기에 인접한 탄소의 수소가 up field에 나타나는 것을 볼 수 있었다. 이와 같은 값은 3-bromopropanoic acid에서 Br- CH_2 의 83.46 ppm과 $\text{CH}_2\text{-CO}$ 의 82.85 ppm에 비하여 약 0.3 ppm 정도 shift 되었음을 보였다. 또한 화합물 (6)에서 N-CH(CH_3)COOH의 δ 값을 보면 CH는 4.12, CH_3 는 1.35 ppm에서 나타났다. 그런데 2-bromoisopropionic acid에서 CH는 4.38, CH_3 는 1.62 ppm에서 나타나 역시 약 0.3 ppm이 shift 되었음을 보였다. IR에서 화합물 (5), (6) 모두 C=O 신축 진동은 1710 cm^{-1} 부근에서 나타났다. 이것은 전형적인 카르복시 산에서 볼 수 있는 영역이었다.

또한 흡광도 변화를 측정하여 계산한 금속이온과 리간드 사이의 착물 형성에 따른 결과를 살펴본다. Ni^{2+} 와 Cu^{2+} 이 리간드와 반응하여 착물을 형성할 때의 결합 상수(K_f)는 DTTP에서 Ni^{2+} 는 2.74×10^2 , Cu^{2+} 는 3.44×10^2 을 얻었고, DTTP는 5.68×10^2 과 6.70×10^2 을 나타내었다. 결합 상수는 어느 리간드에서도 $Ni^{2+} > Cu^{2+}$ 로 나타났는데 이것은 Irving-Williams 계열²⁴에 들어 맞는 결과였다. 또한 같은 금속에서는 DTTP가 DTTP에 비하여 더 큰 결합 상수 값을 가졌다. 이것은 DTTP에서 질소의 인접 탄소에 전자 주는기가 치환됨으로써 질소의 전자 밀도가 증가되는 효과를 가져온다. 따라서 질소의 염기도가 증가되고 결국 착물을 생성하기가 용이하여 결합 상수가 커지는 것으로 볼 수 있다.²⁵

본 연구는 한국 학술진흥재단의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드린다. Project NO. BSRI-96-3435.

인용문헌

- Kumar, K.; Tweedle, M. F. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4193.
- Delgado, D.; Frausto da Silva, J. J. R. *Talanta*, **1982**, *29*, 815.
- Hancock, R. D.; Martell, A. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1875.
- Lauffer, R. B. *ibid.* **1987**, *87*, 901.
- Kumar, K.; Tweedle, M. F. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *65*, 515.
- Choi, K. Y.; Kang, S. H.; Kim, D. W.; Chung, Y. S.; Kim, C. S.; Hong, C. P.; Lee, Y. I. *Supramol. Chem.* **1996**, *7*, 27.
- Choi, K. Y.; Kim, D. W.; Kim, C. S.; Hong, C. P.; Ryu, H. I.; Lee, Y. I. *Talanta*, **1997**, *44*, 527.
- Kim, D. W.; Hong, C. P.; Choi, K. Y.; Kim, C. S.; Lee, N. S.; Jang, Y. H.; Lee, J. K. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1996**, *17*, 790.
- Kim, D. W.; Shin, Y. K.; Oh, J. J.; Kim, C. S.; Yang, J. H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1991**, *12*, 591.
- Kim, D. W.; Shin, Y. K.; Kim, C. S.; Oh, J. J.; Jeon, Y. S.; Kim, T. S. *J. Kor. Chem. Soc.* **1992**, *36*, 669.
- Kim, D. W.; Kim, C. S.; Choi, K. Y.; Jeon, Y. S.; Yoon, Y. H. *ibid.* **1993**, *37*, 820.
- Kim, D. W.; Kim, C. S.; Choi, K. Y.; Jeon, Y. S.; Hong, C. P. *J. Kor. Soc. Anal. Sci.* **1993**, *6*, 471.
- Kim, D. W.; Kim, C. S.; Choi, K. Y.; Jeon, Y. S.; Park, S. U. *ibid.* **1994**, *7*, 201.
- Choi, K. Y.; Kim, K. S.; Kim, J. C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 267.
- Kim, C. S.; Kim, D. W.; Chung, Y. S.; Choi, K. Y.; Lee, Y. I.; Hong, C. P. *J. Kor. Chem. Soc.* **1997**, *41*, 166.
- Cramer, F.; Saenger, W.; Spatz, H. Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14.
- Choi, H. S.; Chung, K. S.; Kim, H. T. *J. Kor. Chem. Soc.* **1997**, *41*, 57.
- Sun, Y.; Martell, E.; Welch, M. J. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8863.
- Chandrasekhar, S.; McAuley, A. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2234.
- Rasshofer, W.; Wehner, W.; Vögtle, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 916.
- Delgado, R.; Sun, Y.; Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3320.
- Bradshaw, J. S.; Krakowiak, K. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1808.
- Broan, C. J.; Cox, J. P. L.; Craig, A. S.; Katakya, R.; Parker, D.; Harrison, A.; Randall, A. M.; Ferguson, G. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, *2*, 87.
- Irving, H. S.; Williams, R. J. P. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3192.
- Hong, C. P.; Kim, D. W.; Choi, K. Y. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1997**, *18*, 1158.