

단 신

1,4-티아진 설펜사이드의 위치선택성 Pummerer 반응(I)

韓昊奎* · 南基達 · 馬惠德†
 한국과학기술연구원, 생체과학연구부
 †경기대학교, 화학과
 (2002. 7. 10 접수)

Regiospecific Pummerer Reaction of 1,4-Thiazine Sulfoxide(I)

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, and Heduck Mah†
 Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P.O. Box 131, Seoul 136-650, Korea
 †Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 440-270, Korea
 (Received July 10, 2002)

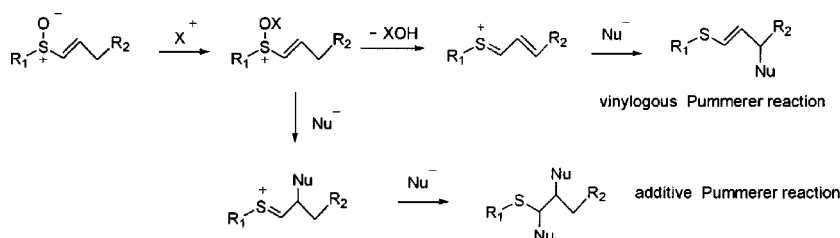
주제어: 인접기 참여, 푸머러 반응, 위치 선택성, 헤테로고리

Keywords: Neighboring Group Participation, Vinylogous Pummerer Reaction, Regiospecificity

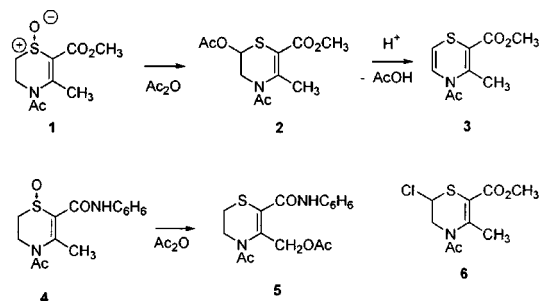
Pummerer 반응은 설펜일(sulfinyl) 화합물로부터 α -치환된 설피이드(sulfide)를 합성하는 반응으로서 1909년 최초로 보고된 이후 이 반응을 통하여 여러 가지 유용한 유기화합물의 합성에 이용되어 오고 있다.¹ 일반적으로 α 위치에 수소가 존재하는 설펜사이드(sulfoxide)를 산 부수물(acid anhydride), 아실 할라이드, 양성자산(protonic acid), 루이스산(Lewis acid) 등의 친전자체와 반응시켜 α 위치에 친핵체인 기증기가 도입된 설피이드 화합물을 얻으며 그 반응 메커니즘도 널리 잘 알려져 있다.² 그런데 설펜사이드의 치환기에 서로 다른 환경의 α 수소가 존재하는 경우의 Pummerer 반응에 의한 친핵체 도입의 위치 선택성(regioselectivity)은 α 수소의 상대적인 동력학적인 산도(kinetic acidity)에 의해서 결정된다. 즉, 설펜사이드에 인접한 탄소에 전자끌기 그룹이 치환되어 있으면 그 치환체가 있는 쪽의 α

위치에 친핵체가 결합된다. 한편, 바이닐 설펜사이드(vinyl sulfoxide)의 Pummerer 반응의 경우에는, 이중결합에 아릴(allylic) 수소가 존재하면 vinylogous Pummerer 반응 또는 additive Pummerer 반응이 일어난다.

본 연구실에서는 다이하이드로-1,4-티아진 설펜사이드의 Pummerer 반응에서의 인접기 참여효과(neighboring group participation effect)에 대해서 보고한바 있다.³ 즉, 다이하이드로-1,4-티아진 설펜사이드, 에스터 1을 2:1의 아세트산 무수물과 아세트산의 혼합용액 중에서 환류하는 톨루엔 용액으로 처리하면 α -아세톡시 다이하이드로-1,4-티아진 2가 주생성물로 생성되지만 다이하이드로-1,4-티아진 설펜사이드, 아닐라이드 4를 동일한 반응조건하에서 처리하면 아세톡시메틸 다이하이드로-1,4-티아진 5로 정량적으로 전환되었다. 본 연구실의 신봉약 개발을 위한 과정 중에서 α -아세톡시 다이하이드로

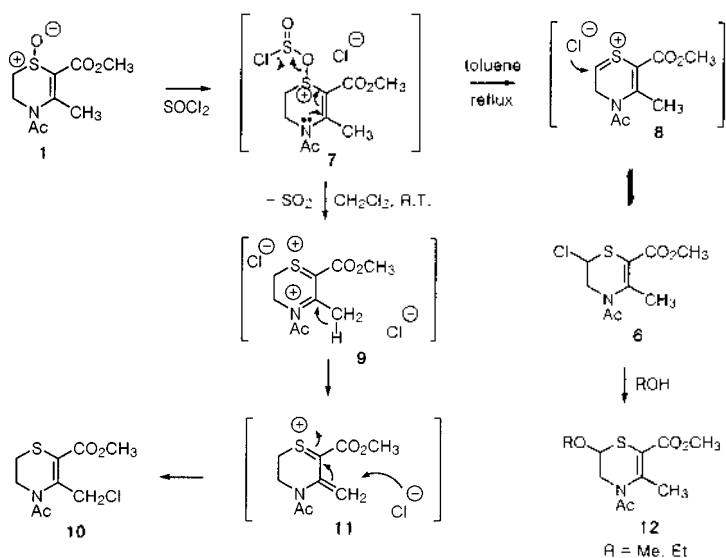


1,4-티아진 **2**를 산촉매 존재하에서 처리하여 1,4-티아진 유도체 **3**을 얻었다. 이때 **3**을 분리하기 위하여 반응에서 생성되는 아세트산을 제거해야하는 불편함이 있을 뿐만 아니라 **2**의 아세트산기의 이탈능력이 낮아 **3**의 생성수율이 낮았다. 본 연구에서는 보다 낮은 온도에서 Pummerer 반응을 시도하고, 보다 나은 이탈기인 염소가 도입된 중간체 **6**을 얻기 위하여 아세트산 무수물 대신에 티오닐클로라이드(thionyl chloride)를 친전자체로 사용한 다이하이드로-1,4-티아진 설폭사이드의 Pummerer 반응을 시도하였다.

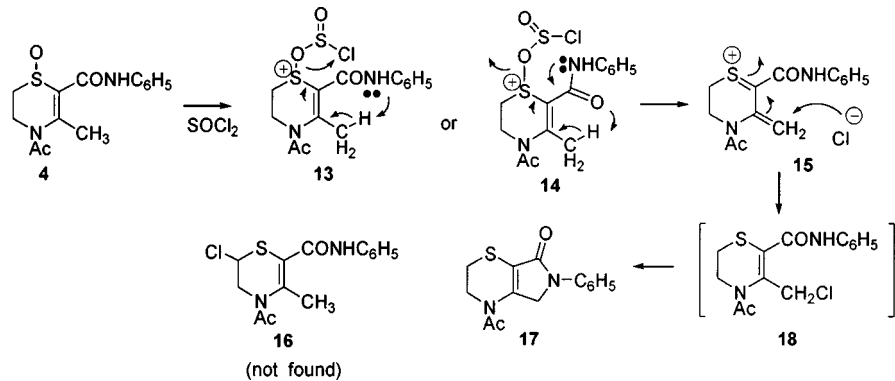


출발물질 다이하이드로-1,4-티아진 설폭사이드, 에스터 **1** 및 아닐라이드 **4**은 본 저자들이 보고한 방법에 의하여 합성하였다.³ 다이하이드로-1,4-티아진 설폭사이드, 에스터 **1**을 염화메틸렌 용액 중에서 상온에서 티오닐클로라이드로 처리하면 vinylogous Pummerer 반응에 의한 생성물 클로로메틸 다이하이드로-1,4-티아진 **10**이

82%의 수율로 생성되었다(Scheme 1). 이때 친전자체로 아세트산 무수물을 사용하는 다이하이드로-1,4-티아진 설폭사이드, 에스터 **1**의 Pummerer 반응을 위해서는 환류하는 톨루엔 용액의 높은 온도(111 °C)가 필요하였으나 **3** 친전자체로 티오닐클로라이드를 사용하는 경우에는 상온에서도 Pummerer 반응은 잘 진행되었다. 이 전환 반응의 메커니즘을 살펴보면, 친전자체 티오닐클로라이드가 설폭사이드의 산소원자에 부가된 다음 **7**의 질소원자의 비공유 전자쌍(lone paired electron)의 도움을 받아 설폭소늄 이온 **9**가 형성되고 이어서 **11**의 염소이온의 공격에 의하여 **10**이 생성된 것으로 생각된다.⁴ 이 vinylogous Pummerer 반응은 황원자의 γ 위치의 질소원자의 비공유 전자쌍의 참여에 의하여 촉진되었다고 생각된다. 한편, 환류하는 톨루엔 용액 중에서 **1**을 티오닐클로라이드(1.1 볼 당량)로 처리하던 설폭사이드의 α 위치에 염소가 도입된 α -클로로 다이하이드로-1,4-티아진 **6**이 55%의 수율로 생성되었는데 이것은 전형적인 Pummerer 반응의 메커니즘에 의해서 설폭소늄 이온 **8**을 통해서 진행된 결과이다. α -클로로 설폭사이드 유도체 **6**은 백색의 고체로 얻을 수 있었으나 상온에서도 불안정하여 서서히 미지의 물질들로 분해하였으며, 과량의 메탄올 또는 에탄올로 처리하면 상응하는 α -알콕시 다이하이드로-1,4-티아진 **12**로 전환되었다. 이것은 인접한 황원자의 비공유전자쌍의 영향에 의하여 염소원자가 쉽게 이탈하여 중간체 설폭소늄 이온 **8**이 생성되기 때문인



Scheme 1.



Scheme 2.

것으로 생각된다. Pummerer 반응은 전술한 것처럼 설피이드의 황원자의 α 위치에 친핵체를 도입하는 일반적인 Pummerer 반응. 설피이드의 치환체에 따라서 additive Pummerer 반응 및 vinyllogous Pummerer 반응 등도 일어난다고 알려져 있으며, 일반적인 Pummerer 반응의 위치선택성은 황원자에 치환된 α -수소들의 상대적인 동력학적인 산도에 따라서 결정된다고 알려져 있다. 그러나 황원자의 α 위치에 친핵체가 도입되는 Pummerer 반응, additive Pummerer 반응, vinyllogous Pummerer 반응들의 상대적인 위치선택성은 알려진 것이 거의 없다.⁵

한편, 다이하이드로-1,4-티아진 설폰사이드, 아닐라이드 4를 상온의 염화메틸렌 용액 중에서 티오닐클로라이드로 처리하였더니 새로운 화합물 두고리 화합물 17이 생성되었다(Scheme 2). 이것은 다이하이드로-1,4-티아진의 C-6의 카복시아닐라이드기의 영향에 의해서 설피포늄 이온 15의 생성이 전형적인 Pummerer 반응에 의한 황원자의 α 위치가 관여된 설피포늄 이온의 생성보다 쉽게 생성되기 때문인 것으로 생각된다. 이 전환의 인접기 참여는 서문에서 기술한 바처럼, 다이하이드로-1,4-티아진 설폰사이드, 아닐라이드 4를 아세트산 부수물 존재하에서의 Pummerer 반응에서 나타난 결과와 유사한 것이다. 다이하이드로-1,4-티아진 설폰사이드, 아닐라이드 4를 환류하는 톨루엔 용액 중에서 티오닐클로라이드로 처리하면 다이하이드로-1,4-티아진 설폰사이드, 에스터 1의 Pummerer 반응과는 전혀 달리 16은 전혀 생성되지 않고 두고리 화합물 17이 생성되었다. 즉, 다이하이드로-1,4-티아진의 C-6 위치에 아닐라이드가 치환된 경우에는 인접기 참여를 통한 분자 전위가

우세한 결과를 나타냈다. 그런데 생성된 클로로메틸 화합물 18은 불안정하여 분리가 불가능하였으며 분자내 질소원자의 공격에 의하여 아릴클로라이드(allylic chloride)가 이달하여 17이 생성된 것으로 생각된다.

실 험

¹H NMR(300 MHz) 및 ¹³C NMR(78.5 MHz)은 Varian Gemini 300을 사용하였으며 테트라메틸실란(tetramethylsilane)을 표준물질로 사용하여 CDCl₃를 용매로 사용하였고, 짝지은 상수(*J*)는 Hz로 표기하였다. 적외선 흡수 스펙트럼(IR)은 Perkin Elmer 16F-PC FT-IR spectrophotometer를 사용하여 얻었다. 질량분석 스펙트럼은 Hewlett Packard 5890 series II GC MSD를 사용하였다.

메틸 4-아세틸-2-클로로-2,3-다이하이드로-5-메틸-1,4-티아진-6-카복실레이트(6)

질소가스를 반응기에 흘리면서 다이하이드로-1,4-티아진 설폰사이드, 메틸 에스터 1(2.31 g, 10 mmol)의 톨루엔(40 mL) 용액을 가열하여 환류하면서 티오닐클로라이드(0.83 mL, 11 mmol)의 톨루엔(40 mL) 용액을 30분간에 걸쳐 천천히 가한 다음 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 반응혼합물을 감압증발하여 생성된 감색 기름상의 액체를 에틸 아세테이트와 *n*-헥산(1:1)을 사용하는 속성 크로마토그래피로 분리하여 얻은 감색의 고체인 2-클로로메틸 다이하이드로-1,4-티아진 6(54.5%)을 얻었다.

mp 107 °C(에틸 아세테이트 및 *n*-헥산에서 결정화); ¹H NMR δ 2.27(s, 3H, 4-Ac), 2.52(s, 3H, 5-CH₃), 3.80(s, 3H, CO₂CH₃), 3.93(dd, *J*=2.7, *J*=13.7, H1, 3-CH), 4.21

(dd, $J=5.4$, $J=13.7$, 1H, 3-CH), 5.64(dd, $J=2.7$, $J=5.4$, 1H, 2-CH); IR(KBr) 1716, 1540, 1424 cm^{-1} .

메틸 4-아세틸-2,3-다이하이드로-2-메톡시-5-메틸-1,4-티아진-6-카복실레이트(12)(R=CH₃)

2-클로로메틸 다이하이드로-1,4-티아진 6(3.0 g, 11.2 mmol)의 메틸 알코올(50 mL) 용액을 1시간 동안 가열 환류하였다. 반응혼합물을 감압증발하여 얻은 갈색 기름상의 액체를 메틸 아세테이트와 *n*-헥산(1:1)을 사용하는 속성 크로마토그래피로 분리하여(R_f 0.52) 2-메톡시-2,3-다이하이드로-1,4-티아진 12(R=CH₃)(1.2 g, 41%)를 얻었다.

mp 93-95 °C; ¹H NMR δ 2.22(s, 3H, 4-Ac), 2.47(s, 3H, 5-CH₃), 3.35(dd, $J=2.0$, $J=13.5$, 1H, 3-CH), 3.41(s, 3H, OCH₃), 3.80(s, 3H, CO₂CH₃), 4.35(dd, $J=3.5$, $J=13.5$, 1H, 3-CH), 5.12(dd, $J=2.0$, $J=3.5$, 1H, 2-CH); MS(70 eV) *m/z*(상대크기) 245(M⁺, 80), 215(30), 203(100); IR(KBr) 1718, 1662, 1390, 1236, 1206, 1094 cm^{-1} .

메틸 4-아세틸-2,3-다이하이드로-2-메톡시-5-메틸-1,4-티아진-6-카복실레이트(12)(R=C₂H₅)

위의 화합물 12(R=CH₃)의 합성에서 사용한 메탄올 대신 에탄올을 사용하여 유사한 방법으로 합성하였다.

수율 19.3%, mp 78-79 °C; ¹H NMR δ 2.19(t, $J=7.08$, 3H, 에틸 CH₃), 2.22(s, 3H, 4-Ac), 2.48(s, 3H, 5-CH₃), 3.80(s, 3H, CO₂CH₃), 3.45(dd, $J=2.4$, $J=13.7$, 1H, 3-CH), 3.82(q, $J=7.08$, 2H, 에틸 CH₂), 4.23(dd, $J=4.0$, $J=13.7$, 1H, 3-CH), 5.23(dd, $J=2.4$, $J=4.0$, 1H, 2-CH); MS(70 eV) *m/z*(상대크기) 259(M⁺, 78), 215(38), 203(100); IR(KBr) 1728, 1658, 1394, 1308, 1236, 1200, 1082 cm^{-1} .

메틸 4-아세틸-5-클로로메틸-2,3-다이하이드로-1,4-티아진-6-카복실레이트(10)

질소가스를 반응기에 흘리면서 다이하이드로-1,4-티아진 설폰사이드, 메틸 에스터 1(1.0 g, 3.66 mmol)의 염화메틸렌(30 mL) 용액에 티오닐클로라이드(0.27 mL, 3.66 mmol)을 가하고 상온에서 13시간 동안 교반하였다. 반응혼합액을 포화중탄산소다수와 찬물로 차례로 씻고 건조(무수황산마그네슘)한 다음 감압증발하여 기름상의 액체인 클로로메틸-2,3-다이하이드로-1,4-티아진 10(0.75 g, 82%)를 얻었다.

viscous oil; ¹H NMR δ 2.36(s, 3H, 4-Ac), 3.16-3.82 (m, 2H, 2-CH₂), 3.84-4.12(m, 2H, 3-CH₂), 4.03(s, 3H,

CO₂CH₃), 5.10(s, 2H, CH₂Cl); IR(KBr) 1720, 1663, 1384, 1324, 1216, 1202, 1074 cm^{-1} .

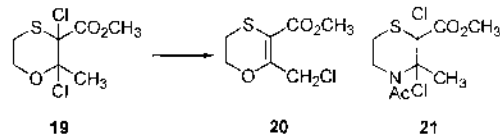
4-아세틸-6-페닐-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피롤로 [3,4-b][1,4]티아진-7-온(17)

다이하이드로-1,4-티아진 설폰사이드, 아닐라이드 4(292 mg, 1 mmol)의 톨루엔(5 mL) 용액을 가열 환류 하면서 티오닐클로라이드(0.145 mL, 2 mmol)의 톨루엔(3.5 mL) 용액을 5분간에 걸쳐 가하고 30분 동안 더 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 감압증발하여 생성된 갈색 기름상의 액체를 속성 크로마토그래피로 분리하여 두고리 화합물 17(80 mg, 31%)을 얻었다.

mp 139-141 °C; ¹H NMR δ 2.30(s, 3H, 4-Ac), 3.13-3.17(m, 2H, SCH₂), 4.06-4.10(m, 2H, NCH₂), 5.06(s, 2H, 5-CH₂), 7.09-7.78(m, 5H, ArH); IR(KBr) 1670, 1603, 1274, 1210, 1054 cm^{-1} ; Anal. Calcd for C₁₁H₁₁N₂O₂S, C, 61.3, H, 5.14, N, 10.21. Found C, 61.2, H, 5.03, N, 10.45.

인 용 문 헌

1. Padwa, A.; Jr. Gumm, D. E.; Osterhout, M. H. *Synthesis*, **1997**, 1353.
2. Lucchi, O. D. *Organic Reaction* Vol 40, Paquette, L. A., Ed. John Wiley & Sons: New York, 1991, pp157-183.
3. Hahn, H. G.; Nam, K. D.; Mah, H. *J. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *46*, 330.
4. 2,3-다이클로로-1,4-옥사티안(2,3-dichloro-1,4-oxathiane) 유도체 19는 분자내 전위에 의하여 클로로메틸 다이하이드로-1,4-옥사티인(dihydro-1,4-oxathiin) 유도체 20으로 전환됨이 보고된 바 있다. 본 연구의 클로로메틸 다이하이드로-1,4-티아진 10도 유사한 메카니즘에 의하여 중간체 21을 통하여 생성됨을 배제할 수 없으나 이 중간체의 존재를 확인할 수 없었다.



5. Wolfe, S. and Kazmaier, P. M. *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 2388.
6. Lee, W. S.; Park, O. S.; Choi, J. W.; Nam, K. D. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5374.
7. Lee, W. S.; Mah, H. D.; Nam, K. D.; Kang, S. B. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1992**, *13*, 83.