약학회지 제26권 제 2 호 91~96(1982)
Yakhak Hocji, Vol. 26, No. 2

Isothiocyanate 誘導體의 Prodrug를 위한 合成 硏究

沈英燮・鄭五永・金完柱・李文姬*
成均館大學校 藥學大學・韓國科學技術院*

(Received December 10, 1981)

Young Sup Shim, Oh Young Chung, Wan Joo Kim and Moon Hee Lee*
College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suweon 170 and
Korea Advanced Institute of Science and Technology, Seoul 131, Korea*

Studies on the Synthesis of Bis-dithiocarbamates as Prodrugs of Isothiocyanates

Abstract—In an attempt to design prodrugs for the derivatives of the Isothiocyanates R—N=C=S were synthesized eleven novel bis-dithiocarbamates. The best way of preparing the dithiocarbamates was the formation of the dithiocarbonates followed by the reaction of the dithiocarbonates with amines. Thus, the treatment of the diols with carbon disulfide in the presense of potassium hydroxide afforded the potassium salts of the dithiocarbonic acids. The potassium salts were then reacted with alkyl halides to give the dithiocarbonates, which upon treatment with amines produced the dithiocarbamates. In case of vicinal diol (n=o in the above formula), only one of the hydroxy groups was reacted to give the mono-dithiocarbonate. The dithiocarbonates failed to react with amides and aromatic amines.

Dithiocarbonates of the different types were obtained when the active double bonds, such as CH_2=CH—Z, (Z are electron withdrawing groups), were allowed to react with the free dithiocarbonic acids produced in situ by carefully neutralizing the potassium salts of the corresponding acids. These compounds are considered to be of some value as prodrugs for the active double bonds.

β-lactam 항생제를 비롯하여 많은 항생제들이 박테리아에 對한 항균작용만을 나타내는 반면 일반식 R—N=C=S로 표시되는 isothiocyanate[1]유도체는 Virus와 곰팡이에 對하여도 발육억제 작용을 보여주므로써 의약계의 관심이 집중되고 있다. Hoffman[2]에 의해 methyl 유도체가 합성된 이래 많은 유도체가 합성[3]되었으며 식물에서도 추출확인[4]되었으나 피부에 對한 독성[5]等으로 인하여 현저한 항미생물작용이 있음에도 의약품으로 사용되지 못하고 있다. 따라서 이런 물질들을 Prodrug[6]화하여 사용하려는 연구가 활발히 진행되고 있으며 이를 위해서는 병원균의 효소만을 차단시키고 인체의 효소에는 작용치 않아야 하고 유리된 담체가 독성이 없어야 하며 한편 병원균의 효소와 결합한 isothiocyanate는 쉽게 유리되지 않아야한다. 이러한 조건을 충족시킬것으로 예상되는 Prodrug를 합성하고 그에 따르는 화학반응을 규명해 보았다.

實 驗 方 法

機器 및 試藥—융점은 Tomas사의 Unimelt 측정기를 사용하였고 IR은 Perkin-Elmer 157을, NMR은 Varian EM-360을 사용하여 TMS를 internal reference로 하여 측정하였다. 또 N은 Coleman Mode 19를 사용하여 분석했고 S는 시료를 "Macro Verbennunges Apparatur nach

Schöninger"에 태운 후 H_2O_2로 산화시켜 0.05M $Ba(ClO_4)_2$용액으로 정량하였다. 합성시 사용한 모든 시약은 일급시약을 사용하였다.

合成實驗—1. Bis-dithiocarbonic acid Potassium Salt의 합성

해당 diol 0.1mol을 충분한 양의 acetone에 용해시킨 다음 CS_2 0.3mol을 한번에 가한다. 氷冷 후 KOH 0.2mol을 최소량의 물에 녹인 용액을 천천히 가하면 용액이 黃色을 나타내며 침전이 생성된다.

2. Bis-dithiocarbonic acid ester의 합성

해당 Potassium alkylene dithiocarbonate 0.1mol을 alcohol에 용해시킨 후 해당 alkyl halide 0.24mol을 滴加하고 6시간 환류시킨 다음 상온에서 一夜 방치하고 용매를 감압溜去 한후 여기에 acetone을 加하여 생성된 potassium halide를 여과제거한 다음 acetone을 다시 溜去하면 黃色의 유상물질을 얻으며 물로 여러번 세척하면 固化 되는 경우도 있다. 이것을 해당 알콜로 재결정한다.

3. 二重結合탄소에 전자 吸引性基를 갖는 二重結合化合物과 dithiocarbonic acid의 부가반응에 의한 bis-dithiocarbonic acid ester의 합성.

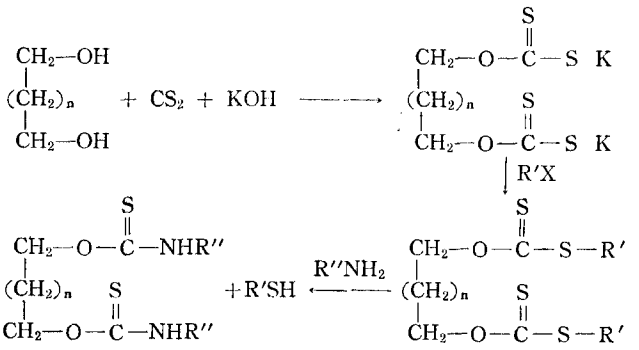
해당 dithiocarbonic acid potassium salt 0.01mol을 물에 용해시키고 二重結合탄소에 전자 吸引性基를 갖는 二重結合化合物의 benzene이나 CS_2용액을 가하고 냉각한 후 산성화 하여 3시간~一夜정도 의실온에서 방치한 다음 유기층을 분리, 건조, 감압증류하면 목적하는 결정을 얻는다.

4. Bis-(N-substituted thiocarbamate)-diol

해당 bis-dithiocarbonic acid ester 0.01mol을 methanol에 용해시킨다음 다량의 amine(대략 0.03 mol정도)를 교반하면서 가해준다. 4시간 교반시킨 후 실온에서 가끔 흔들어 주면서 2일간 방치하고 methanol을 증류제거하면 유상물질이 남는데 여기에 물과 적량의 acetone을 가하면 결정이 석출한다.

實驗結果및考察

일반식 $R_1—O—\overset{\overset{S}{\|}}{C}—NH—R_2$로 표시되는 thiocarbamic acid O-ester는 nucleophile에 의해 Isothiocyanate를 분리하므로 이상적인 Prodrug로 될 가능성이 있다. monoalcohol의 유도체[7~9]는



R, R', R'': alkyl or aryl
X: halogen

Scheme I-Thiocarbamic acid O-ester.

복용량이 많아야 하고 독성때문에 아직 의약용으로 사용할 수 없으나 다가 알콜의 유도체를 사용하면 적은 용량으로 수배의 효과[10,11,12,13]로 기대할 수 있다. 특히 glucopyranose의 경우 -OH 基가 5개 존재하므로 보다 强한 약물효과가 기대되며 포도당자체가 체내에서 합성되므로 prodrug에서 유리될 경우 거의 부작용을 나타내지 않을 것으로 생각된다.

본 연구에서 실시한 thiocarbamic acid O-ester의 합성 과정을 表示하면 다음과 같다.

1. bis-dithiocarbonic acid potassium salt의 합성 : 各種의 diols는 KOH 존재하 CS_2와 반응하여 용이하게 dithiocarbonic acid potassium鹽을 생성하며 특히 1,4-cyclohexanediol은 sugar와 비슷한구조를 갖고 있다는 점에서 본연구가 최종적으로 sugar유도체에까지도 확장될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 ethylene glycol과 1,2-butanediol의 경우 2개의 -OH基중 1개의 -OH基만이 반응함에 反하여 1,3-propanediol은 2개의 -OH基가 모두 반응한 點으로 보아 2개의 -OH基가 立體장애의 영향을 받지 않고 전부 반응하기 위한 최소한의 인접공간은 중간에 1개의 $-CH_2$가 존재할 때 임을 알 수 있었다. 따라서 sugar의 -OH基 모두를 반응시키려던 최초의 시도는 이루어지기 어려울 것으로 예상되나 環狀구조의 경우 直鎖狀과는 立體배열에 차이가 있으며 sugar의 경우는 立體異性體가 존재하므로 적적한 배열을 갖는 異性體에 의한 反應이 예상될수도 있다.
dithiocarbonic acid potassium salt를 다음 Table Ⅰ에 열거한다.

Table I-Potassium salts of bis-dithiocarbonic acid.

Name	Molecular formula	M.W.	m.p. (°C)	Yield (%)	Analysis
1,3-propylene-bis-dithiocarbonic acid potassium salt	$C_5H_6K_2O_2S_4$	304.5	202~207 (decomp)	57	calcd. S:42.11 found. S:42.30
1,4-butylene-bis-dithiocarbonic acid potassium salt	$C_6H_8K_2O_2S_4$	318.5	219~222 (decomp)	62	calcd. S:40.26 found. S:42.42
1,5-pentylene-bis-dithiocarbonic acid potassium salt	$C_7H_{10}K_2O_2S_4$	332.6	233~235 (decomp)	74	calcd. S:38.56 found. S:38.29
1,4-cyclohexylene-bis-dithiocarbonic acid potassium salt	$C_8H_{10}K_2O_2S_4$	344.6	300 (decomp)	52	calcd. S:37.26 found. S:37.38
1,3-butylene-bis-dithiocarbonic acid potassium salt	$C_6H_8K_2O_2S_4$	318.5	185~191 (decomp.)	46.1	calcd. S:40.26 found. S:40.73
benzyldithiocarbonic acid potassium salt	$C_8H_7KOS_2$	222.4	189~192 (decomp.)	78	calcd. S:28.83 found. S:28.62
1,10-decylene-bis-dithiocarbonic acid potassium salt	$C_{12}H_{20}K_2O_2S_2$	402.7	152~160 (decomp.)	64	calcd. S:31.85 found. S:32.08
1,12-dodecylene-bis-dithiocarbonic acid potassium salt	$C_{14}H_{24}K_2O_2S_4$	430.8	165 (decomp.)	72	calcd. S:29.77 found. S:29.32

2. bis-dithiocarbonic acid ester의 합성 : Methyl iodide 및 benzyl chloride를 사용하여 각각 methyl ester 및 benzyl ester를 합성할 수 있었다. 이들의 IR spectra는 1520cm^{-1} 부근에서 $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-S-$를 나타내고 benzyl ester의 경우 2960cm^{-1}에서 aromatic의 CH-streching을 확인할 수 있었으며 N.M.R에서는 7.23PPM에서 aromatic ring의 10개의 proton을 나타내고 있었다. ethyl bromide를 사용한 ethyl ester는 유상물질로 얻어졌는데 IR Spectrum에서 $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-S$ peak를 확인할 수 있었다. 다음 Table Ⅱ에 합성된 bis-dithiocarbonic acid ester를 열거하였다.

Table II-Esters of bis-dithiocarbonic acid.

Name	Molecular formula	M.W.	m.p. (°C)	Yield (%)	Analysis
1, 3-propylene-bis-dithiocarbonic acid methyl ester	$C_7H_{12}O_2S_4$	256.4	liquid	81	calcd. S:50.01 found. S:50.34
1, 4-butylene-bis-dithiocarbonic acid methyl ester	$C_8H_{14}O_2S_4$	270.4	32~36	89	calcd. S:47.43 found. S:47.53
1, 5-pentylene-bis dithiocarbonic acid methyl ester	$C_9H_{16}O_2S_4$	284.5	liquid	95	calcd. S:45.08 found. S:45.52
1, 4-cyclohexylene-bis-dithiocarbonic acid methyl ester	$C_{11}H_{26}O_2S_4$	296.5	96~99	11	calcd. S:43.25 found. S:43.04
1, 12-dodecylene-bis-dithiocarbonic acid methyl ester	$C_{16}H_{30}O_2S_4$	382.7	44~50	92	calcd. S:33.51 found. S:33.68
1, 10-decylene-bis-dithiocarbonic acid methyl ester	$C_{14}H_{26}O_2S_4$	354.6	39~42	84	calcd. S:36.16 found. S:36.02
1, 4-butylene-bis-dithiocarbonic acid ethyl ester	$C_{10}H_{18}O_2S_4$	298.5	liquid	83	calcd. S:42.96 found. S:43.35
1, 10-decylene-bis-dithiocarbonic acid ethyl ester	$C_{16}H_{30}O_2S_4$	382.7	liquid	87	calcd. S:33.51 found. S:33.29
1, 4-butylene-bis-dithiocarbonic acid benzyl ester	$C_{22}H_{22}O_2S_4$	446.7	67~71	98	calcd. S:28.81 found. S:29.04
1, 4-cyclohexylene-bis-dithiocarbonic acid benzyl ester	$C_{22}H_{24}O_2S_4$	448.7	125~8	10.3	calcd. S:28.58 found. S:28.52

3. β-위치에 전자흡입성基를 갖는 dithiocarbonic acid ester의 합성 : 일반식 $RO-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-S-CH_2CH_2Z$(Z: 전자를 당기는 group)으로 표시되는 ester들은 -SH등의 nucleophile을 차단하여 약리작용[14,15,16]을 나타낸다. dithiocarbonic acid를 acrylamide와 반응시켜 2-carbamoylethyl ester를 합성하여 IR spectra의 3460cm^{-1}부근에서 $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2$ peak를 확인하였고 benzal acetone과 반응시켜 1-phenyl-3-oxobutyl ester를 얻어 1720cm^{-1}에서 $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$, 1230cm^{-1}, 1200cm^{-1}, 1065cm^{-1}에서 $-O-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-S-$를 확인할 수 있었다. 또 methyl vinyl ketone과 반응시켜 3-oxobutyl ester를 합성하여 1725cm^{-1}에서 $>C=O$를, 1200cm^{-1}, 1060cm^{-1}에서 $-O-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-S$를 각각 확인하였다. 그러나 free dithiocarbonic acid 자체가 상당히 불안정하여 산으로 중화시킬 때 대부분이 분해되어 현저한 수득률의 감소를 가져왔다. 같은 방법으로 acrylnitrile을 사용하여 목적하는 부가반응물을 얻을 수 있었으며 IR spectra는 2420cm^{-1}에서 $-C\equiv N$ bond를 나타내었다. 合成物質을 다음 Table Ⅲ에 열거하였다.

4. Bis-(N-substituted thiocarbamate) diol의 합성 : 본 연구에서 특히 관심을 가진것은 allyl amine과 benzyl amine의 유도체들인데 그 理由는 이들 유도체들이 더욱 강력한 抗微生物作用을 發現할 것으로 기대되기 때문이다.[17~26]

Table III-Esters of bis-dithiocarbonic acid.

Name	Molecular formula	M.W.	m.p. (°C)	Yield (%)	Analysis
benzyldithiocarbonic acid-(2-carbamoylethyl)-ester	$C_{11}H_{13}NO_2S_2$	255.4	105~107	25	calcd. S:25.10 N:5.48 found. S:25.09 N:5.25
benzyldithiocarbonic acid (1-phenyl-3-oxobutyl)-ester	$C_{18}H_{18}O_2S_2$	330.5	56~ 58	21	calcd. S:19.40 found. S:19.28
benzyl dithiocarbonic acid-(3-oxobutyl)-ester	$C_{12}H_{14}O_2S_2$	254.4	liquid	70	calcd. S:25.20 found. S:25.24
1,4-butylene-bis-dithiocarbonic acid-(2-carbamoyl-ethyl) ester	$C_{12}H_{20}N_2O_5S_5$	384.6	159~161	12	calcd. S:32.17 N:7.28 found. S:32.20 N:7.10
1,5-pentylene-bis-dithiocarbonic acid-(2-carbamoyl-ethyl)-ester	$C_{13}H_{23}N_2O_5S_5$	399.6	185~187	11.3	calcd. S:32.17 N:7.03 found. S:32.45 N:7.18
1,5-pentylene-bis-dithiocarbonic acid-(2-cyanoethyl)-ester	$C_{13}H_{18}N_2O_2S_5$	362.5	75~ 79	11	calcd. S:35.31 N:7.27 found. S:35.20 N:7.51
1,4-cyclohexylene-bis-dithiocarbonic acid-(2-cyanoethyl) ester	$C_{15}H_{18}N_2O_2S_5$	374.5	101~103	10.7	calcd. S:34.24 N:7.49 found. S:34.10 N:7.42

dithiocarbonic ester와 amine과의 반응은 유리되는 mercaptane에 의해 매우 심한 냄새가 나며 수율은 거의 정량적이었고 IR spectra에서는 3460cm^{-1}에서 —NH, 1200cm^{-1}에서 —O—C(=S)—N— 의 특징있는 peak를 인지할 수 있었다. Secondary amine과의 반응성을 보기위해 morpholine과

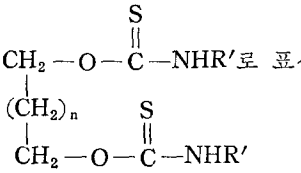
Table IV-Diols of bis-thiocarbamate.

Name	Molecular formula	M.W.	m.p. (°C)	Yield (%)	Analysis
1,4-bis-(N-allylthiocarbamate)-butandiol	$C_{12}H_{20}N_2O_2S_2$	288.4	68~69	48.5	calcd. S:22.23 N:9.91 found. S:22.16 N:9.50
1,3-bis-(N-allylthiocarbamate)-propane-diol	$C_{11}H_{18}N_2O_2S_2$	274.4	57~58	61.2	calcd. S:21.37 N:10.2 found. S:23.52 N:10.1
1,5-bis-(N-allylthiocarbamate)-pentanediol	$C_{13}H_{22}N_2O_2S_2$	302.5	72~74	59.5	calcd. S:21.20 N:9.26 found. S:21.45 N:9.50
1,10-bis-(N-allylthiocarbamate)-decandiol	$C_{18}H_{32}N_2O_2S_2$	372.6	147	42.9	calcd. S:17.21 N:7.52 found. S:17.09 N:7.38
1,3-bis-(N-benzylthiocarbamate)-propane-diol	$C_{19}H_{22}N_2O_2S_2$	374.5	63~65	83.1	calcd. S:17.21 N:7.48 found. S:17.27 N:7.65
1,4-bis-(N-benzylthiocarbarmate)-butane-diol	$C_{20}H_{24}N_2O_2S_2$	388.6	70~73	97.8	calcd. S:16.50 N:7.21 found. S:16.62 N:7.03
1,10-bis-(N-benzylthiocarbamate)-decanediol	$C_{26}H_{36}N_2O_2S_2$	27.7	50~57	71.9	calcd. S:13.56 N:5.93 found. S:13.30 N:5.81
1,12-bis-(N-benzylthiocarbamate)-dodecanediol	$C_{28}H_{40}N_2O_2S_2$	500.8	79~83	79.9	calcd. S:12.80 N:5.59 found. S:12.92 N:5.71
1,3-bis-(N-n-butylthiocarbamate)-propanediol	$C_{13}H_{26}N_2O_2S_2$	306.5	58~61	45.7	calcd. S:20.92 N:9.14 found. S:20.80 N:9.37
1,4-bis-(N-n-butylthiocarbamate)-butanediol	$C_{14}H_{28}N_2O_2S_2$	320.5	41~45	84.2	calcd. S:20.02 N:8.74 found. S:20.39 N:8.78
1,4-bis-(N,N-cyclooxadiethylene-thio-carbamate)-butanediol	$C_{14}H_{22}N_2O_2S_2$	346.5	108~112	83.7	calcd. S:18.51 N:8.08 found. S:18.38 N:8.49

반응시켰을 때도 심한 냄새와 함께 원하는 morphorine 유도체를 얻을 수 있었다. 그러나 amine과는 달리 amide의 $-NH_2$는 basicity가 너무 약하여 반응이 진행되지 않았으며 aniline과 같은 aromatic amine도 반응하지 않고 출발물질이 그대로 회수되었다. 합성된 화합물들을 Table Ⅳ에 열거하였다.

結 論

일반식 $R-N=C=S$로 표시되는 isothiocyanate 유도체를 prodrug화 하기 위해 일반식



로 표시되는 dialcohol의 thiocarbamic acid O-ester 유도체 11種을 새로 합성하였으며 이를 위해 알려지지 않았던 dialcohol의 dithiocarbonic acid의 potassium salt를 합성하였다. 이 potassium salt를 사용하여 합성된 Dithiocarbonic acid ester를 amine과 반응시켜 최종목적물을 얻는 것이 가장 좋은 방법임을 알 수 있었다. dithiocarbonic acid ester가 amide나 aromatic amine과는 반응하지 않았으며 활성화된 이중결합 화합물을 원료로 하여 새로운 형태의 dithiocarbonic acid ester를 합성할 수 있었으며 이것들은 역시 활성화된 이중결합의 유용한 prodrug가 되리라고 사료된다.

文 獻

1. O-E. Schultz Wagner, W. *Z. Naturforsch.* **116**, 73 (1956).
2. Hoffman, *Chem. Ber.* **13**, 1350.
3. Rada B. *et al. Acta Virol.* **15**, 329 (1971).
4. K. Dornberger, *Pharmazie* **30**, H12, 792 (1975).
5. Kreutzkamp *Pharmaz. Zeitung, Nr.* **31**, 1105 (1971).
6. Hornung. *Dissertation.* Hamburg (1970).
7. Houben-Weyl, *Methoden der Org Chemie.* Band 9, 869 (1955).
8. A.G. Winter, Lisel Willeke, *Naturwiss* **39**, 190 (1952).
9. A.W. Hoffman, *Ber.* **2**, 117 (1869).
10. M. Kuntze, *Ar.* **246**, 62 (1908).
11. H. Will, *Ann.* **52**, 30 (1844).
12. W. Schneider, *Ber.* **45**, 2961 (1912).
13. W. Schneider and F. Wrede, *Ber.* **47**, 2038 (1914).
14. W.R. Orndorff and F.A. Richmond, *J. Am. Chem. Soc.* **22**, (1899).
15. R.W. Bost, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 900 (1943).
16. R.P. Mull. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 581 (1955).
17. O.C. Billeter A. Strohl, *Ber.* **21**, 102 (1888).
18. O.C. Billeter, *Ber.* **43**, 1856 (1910).
19. M. Battergay, *Helv.* **16**, 999 (1933).
20. Houben-Weyl, *Meth. Org. Chem.* **9**, 832 (1955).
21. F. Salomon, *J. Pr.* [2] **8**, 115 (1873).
22. O.C. Billeter, *Ber.* **43**, 1856 (1910).
23. N. Kreutzkampf, *H. Peschel, Pharmazie* **25**, 322 (1970).
24. H. Peschel, *Dissertation* Hamburg (1967).
25. D. Stewart, U.S. pat 2 650 876 (1953), [C.A. 48 p. 54306].
26. M.L. Shankaranarayana and K.C. Patel, *Spectrochim Acta* (London) **21**, 95 (1965).