

Imidazo-thiazole 쯔비터 이온 誘導體의 合成과 反應性

朴 尙 雨·金 東 燦

韓國科學技術院 化學部

(Received February 1, 1985)

Synthesis and Reactivity of Zwitterionic Bicyclic Imidazo-thiazole Derivatives

Sang Woo Park and Dong Chan Kim

Division of Chemistry, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Seoul 131, Korea

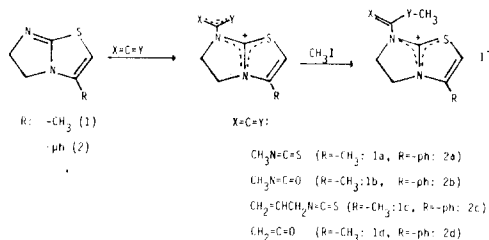
Abstract—Betaines of bicyclic imidazo-thiazoles were synthesized by the reaction of electrophiles such as methyl isocyanate, methyl isothiocyanate, allyl isothiocyanate and ketene with 3-methyl and 3-phenyl-5,6-dihydroimidazo [2,1-b] thiazole. In this reaction, the methyl group which was substituted at 3-position increased the yields of the products in comparison with those from phenyl group substituted substrates. Also, the betaines reacted with methyl iodide to give imidazo-thiazolium salts which were unstable at high temperature and converted the quaternary ammonium salts of original biheterocycles.

1935년 Earl과 Mackney에 의해 Sydnone이란 meso-ionic 화합물이 발견된 이후로, 많은 연구자들이 이러한 구조들의 특징과 반응성에 관하여 보고한 바 있으며¹⁻³⁾ 현재 이들을 mesomeric betaine이라 명명하고 있다. 또한 이와는 다른 부류로, imidazo [2,1-b] thiazole에 phenacyl bromide를 반응시켜 얻은 enol-betaine이 보고되었다.⁴⁾ 그리고 최근들어 Ried 등⁵⁾은 imidazo-thiazole ring이 aromatic isothiocyanate들과 반응할 때, 쌍극성 이온 화합물, 즉 betaine이 합성되는 것으로 보고하였고, 이들의 구조를 X-ray 결정 구조 실험에 의해 규명한 바 있다.⁶⁾

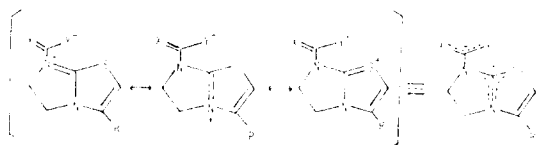
본 저자들은 imidazo-thiazole의 화학적 특성을 보다 깊이 검토하기 위하여, 3-위치에 methyl기나 phenyl기가 치환된 5,6-dihydroimidazo [2,1-b] thiazole에 여러 종류의 electrophile 들을 반응시켜 betaine 화합물들을 합성하고, 이들에 methyl iodide로 알킬화 반응을 실시하였다. Imidazo-thiazole계 화합물들은 hypoglycemic 약효와 성장촉진기능을 갖는 것으로 판명된 바 있으며⁷⁻⁹⁾ 본 연구는 imidazo-thiazole 화합물의 화학적 특성 뿐만아니라 새로운 약효가 예상되는 화합물을 합성하는데 목적을 두었다.

출발물질로 사용한 3-methyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b] thiazole과 3-phenyl 5,6-dihydroimidazo [2,1-b] thiazole은 Wilson 등¹⁰⁾이 합성한 방법에 의해 70~80%의 수율로 얻었다.

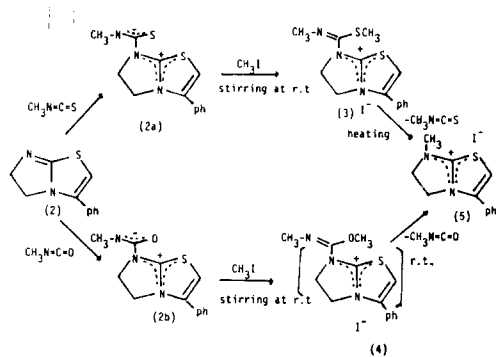
Scheme I에 보인바와 같이, (1)과 (2)에 methyl isocyanate, methyl isothiocyanate, allyl isothiocyanate와 ketene등과 같은 electrophile들을 실온에서 서서히 가하면서 반응시켰을 때, 비교적 높은 수율로 betaine 화합물들이 합성되었다. 이들 형성된 betaine들은 protic한 용매에서는 쉽게 해리가 일어나므로, aprotic한 acetone이나 acetonitrile을 용매로 사용하였다. 이 반응에 있어서 합성된 betaine들은, 출발물질 (1)과 (2)의 질소원자로부터 비공유 전자쌍의 전이에 의해 thiazole ring이 aromaticity를 갖게되어, 그 구조를 scheme II에서 보는바와 같이 일련의 resonance hybrid로 나타낼 수 있다.



(Scheme I)



(Scheme II)



(Scheme III)

또한 3-위치에 치환된 functional group에 의해 형성된 betaine들은 수율의 변화를 보였는데, methyl인 경우가 phenyl보다 5~10%정도 더 좋은 수율로 얻어졌다. 이는 methyl기가 inductive effect에 의해 thiazole ring의 전자밀도를 증가시켜, 결국 생성물을 안정화시키기 때문인 것으로 사료된다.

이와같이 합성된 betaine들에 methyl iodide를 실온에서 반응시켜 본 결과, betaine의 합성에 사용한 electrophile들이 methyl isothiocyanate나 allyl isothiocyanate인 경우에는 negative charge를 갖는 유황원자에 methyl기가 결합된 4차 암모늄염이 얻어졌지만, 이와는 달리 electrophile들이 methyl isocyanate나 ketene인 경우에는 출발물질인(1)이나 (2)에 직접 methyl기가 결합된 4차염이 얻어짐을 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 등에 의하여 확인할 수 있었다.

구체적인 예로 Scheme III에 나타난 바와 같이 (2a)와 (2b)에 methyl iodide를 용매로 acetone을 사용하여 반응시켜 얻은 흰색 생성물을 분 석해본 결과 각각 (3)과 (5)임을 알 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에서 (3)의 유황원자에 결합된 methyl기는 singlet로 3.4ppm 근처에서 signal이 나타났으며, (5)의 질소 원자에 직접 결합된 methyl기는 3.2ppm 근처에서 singlet으로 나타났다. 여기서 비록 화합물(4)는 분리해 내지 못했지만, (3)을 가열하였을 때 methyl isothiocyanate가 dissociation되면서 (5)가 얻어지는 것으로 보아, (4)는 실온에서 매우 불안정하며, 이 반응의 중간체일 것으로 예측된다.

본 반응에서 특기할 것은 betaine 화합물 (2a)에 CH_3I 대신 phenacyl bromide등과 같은 α -halo ketone을 반응시키면 (3)과 같은 4차 암모늄염이 생성되지 않고 전혀 새로운 헥테로 고리화합물이 형성되는 것으로 판명되었으며, 정확한 반응기전 및 구조등은 규명중에 있다.

실 험 부

융점측정은 Thomas-Hoover Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 KBr pellet을 얻어 Perkin-Elmer 735B grating IR spectrometer로서 구했고, NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로하여 JNM-PMX 60 SI spectrophotometer를 사용하여 얻었다.

3-Methyl-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazole (1) 및 3-Phenyl-5, 6-dihydroimidazo

[2, 1-b] thiazole (2)—Wilson 등의 방법¹⁰⁾에 의해 imidazoline-2-thiol에 chloroacetone이나 phenacyl bromide를 에탄올 용매하에 반응시켜 각각 (1)과 (2)를 얻었다. (1) m.p. 89~91°C (lit. 90~92°C), NMR (CDCl₃) δ ; 5.3 (s, 1H, =CH), 3.5~4.3 (m, 4H, -NCH₂CH₂-N-), 2.0 (s, 3H, -CH₃), (2) m.p. 109~111°C (lit. 110~112°C), NMR (CDCl₃) δ ; 7.5 (s, 5H, Ar-H), 5.6 (s, 1H, =CH), 3.6~4.3 (m, 4H, -NCH₂CH₂N-).

3-Methyl-7-methyl (thiocarbamoyl)-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (1a)—(1) 1.40g (0.01 mol)을 acetonitrile 50ml에 녹인 다음, 여기에 dropping funnel을 사용하여 methyl isothiocyanate (0.73g, 0.01 mol)를 소량씩 가했다. 실온에서 30분간 교반시킨 뒤, 반응 혼합액을 여과하여 형성된 흰색 고형물질을 거른 뒤, 이를 메탄올로 재결정하여 순수한 (1a)를 얻었다. 수득량 1.77g (83%), m.p. 138~140°C, NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.3 (s, 3H, -NCH₃), 2.4 (s, 3H, -CH₃).

Betaine (1b)-(1d)까지의 합성방법은 (1a)와 동일하였다.

3-Methyl-7-methyl (carbamoyl)-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (1b)—수득량 1.41g (72%), m.p. 154~157°C, NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.5 (s, 3H, -NCH₃), 2.3 (s, 3H, -CH₃).

3-Methyl-7-allyl (thiocarbamoyl)-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (1c)—수득량 2.17g (91%), m.p. 129~131°C, NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ ; 6.8 (s, 1H, =CH), 4.1 (d, 2H, CH₂=), 2.3 (s, 3H, -CH₃).

3-Methyl-7-carbomethenyl-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (1d)—(1) 0.70g (0.005 mol)과 diketene (0.23g, 0.027mol)을 교반하여, 형성된 흰색 고형물을 메탄올로 재결정하여 (1d)를 얻었다. 수득량 1.61g (89%), m.p. 100~102°C, NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ ; 6.8 (s, 1H, =CH), 2.2 (s, 2H, CH₂=), 2.1 (s, 3H, -CH₃).

3-Phenyl-7-methyl (thiocarbamoyl)-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (2a)—(2) 2.02g (0.01mol)를 아세톤 50ml에 녹인 후, methyl isothiocyanate (0.73g, 0.01mol)을 서서히 가하면서, 반응액을 실온에서 30분간 교반시켰다. 형성된 흰색 고형물질을 여과한 뒤, 이를 메탄올로 재결정하여 (2a)를 얻었다. 수득량 2.13g(79%), m.p. 153~156°C, NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.6(s, 5H, ArH), 3.3 (s, 3H, CH₃N-).

Betaine (2b)-(2d)까지의 합성방법도 (2a)와 동일하였다.

3-Phenyl-7-methyl (carbamoyl)-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (2b)—수득량 1.69g (64%), m.p. 178~180°C, NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.29 (s, 5H, ArH), 2.8 (s, 3H, CH₃N-).

3-Phenyl-7-allyl (thiocarbamoyl)-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (2c)—수득량 4.29g (83%), m.p. 127~129°C, NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ ; 7.5 (s, 5H, ArH), 4.1 (d, 2H, CH₂=).

3-Phenyl-7-carbomethyl-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium betaine (2d)—수득량 1.97g (81%), m.p. 147~149°C, NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ ; 7.4 (s, 5H, ArH) 6.1 (s, 1H, =CH), 2.1 (s, 2H, CH₂=).

7-[C-Methylthio-N-methylformimidoyl]-3-phenyl-5, 6-dihydroimidazo [2, 1-b] thiazolium iodide (3)—(2a) 0.27g (0.001mol)을 아세톤 150ml에 완전히 녹인 다음, methyl iodide

(0.14g, 0.001mol)을 한번에 가한 뒤, 실온에서 10시간 교반시켰다. 반응혼합액을 50ml 정도로 감압농축한 뒤, 냉각시켜 형성된 흰색 결정을 여과하여 거른 뒤 메탄올로 재결정하여 순수한 (3)을 얻었다. 수득량 0.31g (76%), m.p. 183~185°C, NMR (DMSO- d_6) δ : 7.5 (s, 5H, ArH), 3.4 (s, 3H, CH₃S-), 2.5 (s, 3H, CH₃N-).

문 헌

1. J.C. Earl and A.W. Mackney, *J. Chem. Soc.* 899 (1935).
2. W. Baker and W.D. Ollis, *Quart. Rev.* 11, 15 (1957).
3. V.G. Yashunskii and V.F. Vasil'eva, *J. Gen. Chem.* (Russ) 2680 (1958).
4. Kickhöfen and Kröhnke, *Chem. Ber.* 88, 1109 (1955).
5. W. Ried, W. Merkel, S.W. Park and M. Dräger, *Liebigs Ann. Chem.* 79 (1975).
6. W. Ried, S.W. Park, H. Fuess and W. Schuckmann, *Acta. Cryst. B.* 35, 96 (1979).
7. R.M. Acheson, J.K. Stubbs, D.E. Kuhla and A.R. Baxter, *U.S. Pat.* 3,954,784 (1976).
8. R.M. Acheson, M.W. Cooper and I.R. Cox, *J. Chem. Soc. Perkin I.* 773 (1980).
9. S.N. Dbhuri and A. Nayak, *J. Indian Chem. Soc. Vol. LIX*, 1170 (1982).
10. W. Wilson and R. Woodger, *J. Chem. Soc.* 2943 (1955).