

## 수용액에서 술폰닐 우레아 유도체들의 합성

이천수 · 윤무홍\* · 최석범 · 노승백\*

계명대학교 공업화학과, 화학공학과\*  
(1991년 11월 14일 접수, 1992년 1월 8일 채택)

### A Synthesis of Sulfonyl Urea Derivatives in Aqueous Media

Chun-Soo Lee, Mu-Hong Yoon\*, Seok-Burm Choe and Seung-Baik Rho\*

Department of Industrial Chemistry and Chemical Engineering\*,  
Keimyung University, Daegu 704-701, Korea  
(Received November 14, 1991; accepted January 8, 1992)

**요 약:** 수용액에서 amine류와 arylsulfonyl carbamate류를 반응시켜 다음과 같은 arylsulfonyl urea 유도체들을 좋은 수율로 쉽게 합성할 수 있다: 1) N-Arylsulfonyl-N'-arylurea 유도체, 2) N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea 유도체, 3) N-Arylsulfonyl-N'-heterocyclic urea 유도체.

Arylsulfonyl urea의 합성에 관한 반응메카니즘은, 먼저 산-염기 반응에 의해 ion-pair 형태가 만들어지고, 그 다음 사면체형 중간체를 형성하는 친핵성첨가반응, 그리고 산촉매에 의한 alkoxide ion과 양성자의 제거반응에 따라 일어난다.

**Abstract:** Arylsulfonyl urea derivatives can be easily prepared in good yield by treating amines with arylsulfonyl carbamates in aqueous solution: 1) N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea derivatives, 2) N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea derivatives, 3) N-Arylsulfonyl-N'-heterocyclic urea derivatives.

The proposed reaction mechanisms for preparing arylsulfonyl ureas involve formation of an ion-pair conformation by initial acid-base reaction, then formation of a so-called tetrahedral intermediate by nucleophilic addition, followed by an acid-catalyzed elimination of an alkoxide ion and loss of a proton.

### 1. 서 론

1955년 Franke[1]등은 sulfonyl urea계의 유도체 화합물 중 Carbutamide(BZ-55)가 혈당강하작용이 우수하다는 것을 처음으로 보고하였다. 이후 이와 유사한 sulfonyl urea 유도체들이 많이 합성되었으며, 그 중에서 Tolbutamide(Orinase)[2], Chlorpropamide(Diabinase)[3], Acetohexamide(Dymelor)[4], Tolazamide(Tol-inase)[5], Tolcyclamide(Tolhexamide)[6] 그리

고 Glyburide(Glibenclamide)[7] 등과 같은 sulfonyl urea계 경구용 당뇨병 치료제가 개발되었다.

한편 1975년경 Du Pont사의 G. Levitt[8]가 sulfonyl urea계 제초제에 관하여 연구한 이래 지금까지 합성된 많은 sulfonyl urea 유도체의 화합물들이 특히 문헌상에 기록되었다. 그 중에서 현재 실용화되고 있는 sulfonyl urea계 제초제들로서는 Du Pont 사가 1979년에 개발한 Chlorsulfuron(Glean ®)[8, 9], 1982년에, Sul-

fometuron-Methyl(Oust®)[10], Metsulfuron-Methyl(Allyl®)[11], 1983년에 Chlorimuron-Ethyl(Classic®)[12], 1984년에 DPX-L5300 [13], Bensulfuron-Methyl(Londax®)[14], Thiameturon(Harmony®)[15], 그리고 Ciba-Geigy사가 1984년에 개발한 Trisulfuron(Amber®, Logran®)[16], 그리고 일산화황이 개발한 Pyrazosulfuron-Ethyl[17,18]를 들 수 있다.

일반적으로 Sulfonyl urea계 당뇨병치료제의 화학구조를 살펴보면 N-arylsulfonyl-N'-alkyl urea(Ar-SO<sub>2</sub>NHCONH-R)로 나타낼 수 있다. 즉-SO<sub>2</sub>NHCONH-의 sulfonyl urea부분을 중심으로한 다리결합으로, 왼쪽부위의 aryl부분(Ar-)은 para위치에 -CH<sub>3</sub>, -Cl, -NH<sub>2</sub> 그리고 -COCH<sub>3</sub>기 등의 치환기가 결합되어 있으며, 오른쪽 부위의 alkyl(R-)에는 -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>등의 저급 alkyl기나 alicyclic고리로 결합되어 있다. Sulfonyl urea계 제조제의 기본구조는 sulfonyl urea계 항당제와 같이 Aryl-Sulfonyl urea-Heterocycle의 3부분으로 되어 있다. 즉 sulfonyl urea(-SO<sub>2</sub>NHCONH-)를 다리중심으로 하여 왼쪽에 aryl 부분과 오른쪽에 질소를 포함하고 있는 heterocycle 부분으로 결합되어 있다.

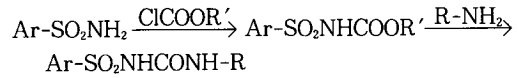
이와같이 sulfonyl urea계의 의약이나 농약을 개발하기 위하여 지금까지 적용된 sulfonyl urea 유도체들의 합성법을 살펴보면 대체로 편 의상 Carbamate법(A법)과 Isocyanate법(B법) 그리고 기타 방법으로 분류해 볼 수 있다.

Carbamate법은 arylsulfonamide로부터 얻은 arylsulfonyl carbamate와 alkyl-, aryl- 그리고 heterocyclic amine을 무수 acetone과 같은 용매중에서 각각 반응시켜 여러가지 arylsulfonyl urea 유도체들을 합성하는 방법이다. Isocyanate법은 arylsulfonyl isocyanate와 heterocyclic amine을 반응시키든지 또는 arylsulfonamide와 alkyl-, aryl- 그리고 heterocyclic isocyanate를 각각 반응시켜 역시 여러가지 arylsulfonyl urea 유도체들을 합성하는 방법이다.

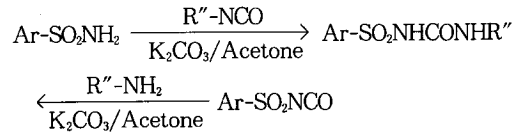
본 연구는 alkyl, aryl 그리고 hetero 고리화합물에 모두 응용할 수 있으며 보다 편리하고 경제적인 방법으로 arylsulfonyl urea 유도체를 합성하기 위해 수용액에서 수행할 수 있는 새로운 합성방법에 대하여 연구하였으며, 또한 그 반응

mechanism도 고찰하여 보았다.

#### A 법



#### B 법



## 2. 실험

### 2. 1 시약 및 시기

본 실험에서 사용된 시약은 E. Aldrich, Merck 그리고 T.C.I 제품의 특급 또는 일급시약들이다.

용점은 SYBRON사의 Thermoline용접측정기를, 원소분석은 LECO사의 LECO-600 원소분석기를 사용하였다. IR spectra는 Shimadzu사의 Model 440(KBr), 그리고 <sup>1</sup>H-NMR과 <sup>13</sup>C-NMR spectra는 Bruker사의 AM-300(300 MHz) spectrometer를 각각 사용하여 얻었다.

### 2. 2. 합성

#### 2. 2. 1. Ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate의 합성

Ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate는 F.J. Marshall 등[3]의 방법을 modification하여 합성하였다.

99%의 2-toluenesulfonamide 1.74g(0.1 Mol.)과 무수 potassium carbonate 36.1g(0.26 Mol.)을 100 ml의 acetone에 녹였다. 이 혼합물 용액에 97%의 ethylchloroformate를 11.8ml(0.12 Mol.)를 약 1시간 동안 서서히 가한 후에 18시간 동안 교반하면서 환류시킨 다음 방냉시켜서 감압 여과하였다. 고체 생성물은 300ml의 물에 넣어 녹이고, 불용성분은 여과하여 제거하였다. 이 여액을 진한 염산으로 산성화시키면 침전이 형성되었다. 이 생성물은 다시 감압 여과하고 찬물로 씻어서 실온에서 건조시켰다. 조결정체는 chloroform-petroleum ether로 재결정하였다.

수율 : 92.16%, mp : 114°C, 원소분석치 : C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S : Calcd.(%) : C=49.37, H=5.39, N=5.76, Found (%) : C=49.12, H=5.17, N=5.58 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3250(N-H), 1750(C=O), 1440(C-N), 1350, 1170(S=O), 1230(C-O) : <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.1(t, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 2.6(s, 3H, (OCH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>), 4.0(q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.4-8.0(m, 4H, Ar-H), 12.0(b, 1H, SO<sub>2</sub> NH)

### 2. 2. 2. Ethyl(2-Toluenesulfonyl) carbamate 화 칼륨염의 제조

Sodium hydroxide 0.72g(11m Mol.)을 증류수 20ml에 녹인 용액에 98%의 ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate 2.48g(10m Mol.)을 넣어 녹였다. 이 용액을 여과하여 불용성분은 제거하고, 여액은 감압 증류하여 용매를 제거하면 ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate화 칼륨염이 얻어졌다.

수율 : 94.52%, mp : 175°C, 원소분석치 : C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>SK : Calcd.(%) : C=42.70, H=4.27, N=4.98, Found (%) : C=42.55, H=4.34, N=4.71 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1640(C=O), 1490(C=N), 1270, 1100(S=O), 1240(C-O) : <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.0(t, 3H, (OCH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>), 2.6(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 3.7(q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.2-7.8(m, 4H, Ar-H)

### 2. 2. 3. N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체의 합성

#### 2. 2. 3. 1. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-phenyl urea의 합성

99%의 aniline 1.84ml(20m Mol.)에다 10%의 염산 8.69ml(25m Mol.)을 가하여 염산염으로 만든 후 약 10ml의 증류수로 희석하였다. 별도로 85%의 potassium hydroxide 1.32g(20m Mol.)을 증류수 20ml에 녹인 용액에 98%의 ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate 2.48g(10m Mol.)을 가하여 염기성 수용액으로 만들었다. 이 염기성 용액을 aniline의 산성 수용액에 아주 천천히 저으면서 가하였다. 이 혼합물은 액성이 약산성으로 유지하도록 하고, 온도를 50-60°C로 조정하여 약 2시간 정도 가열 교반

시켰다. 반응이 완결되면 바닥에 연두색의 결정이 석출된다. 반응 혼합물은 실온에서 방냉시킨 후 여과하여 결정을 분리하였다. 조결정체는 물-ethanol로 재결정하였다.

수율 : 71.4%, mp : 125-126°C, 원소분석치 : C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S : Calcd.(%) : C=57.92, H=4.86, N=9.65, Found (%) : C=57.93, H=4.76, N=9.48 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300, 1540(N-H), 1660(C=O), 1465(C-N), 1340, 1160(S=O), <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.5(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 7.0-8.0(m, 9H, 2Ar-H), 8.8(b, 1H, SO<sub>2</sub>-NH), 10.5(b, 1H, CONH) : <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 19.6(C-7), 118.8(C-10, 14), 123.1(C-12), 126.1(C-5), 128.7(C-11, 13), 130.0(C-6), 132.3(C-3), 133.2(C-4), 136.7(C-2), 137.8(C-1,9), 148.9(C-8)

#### 2. 2. 3. 2 N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4-methylphenyl)urea의 합성

99%의 p-toluidine 2.16g(20m Mol.)을 사용하여 2.2.3.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 74.1%, mp : 121°C, 원소분석치 : C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S : Calcd.(%) : C=59.19, H=5.30, N=9.20, Found (%) : C=59.45, H=5.31, N=9.21 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3400, 1640(N-H), 1715(C=O), 1465(C-N), 1330, 1170(S=O) : <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.1(s, 3H, Ph-o-CH<sub>3</sub>), 2.6(s, 3H, Ph-p-CH<sub>3</sub>), 7.2-8.0(m, 8H, 2Ar-H), 7.6(b, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 8.6(s, 1H, CONH) : <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 19.6(C-7), 20.2(C-15), 118.9(C-10,14), 126.1(C-5), 121.1(C-11,13), 129.9(C-6), 132.1(C-12), 132.2(C-3), 133.0(C-4), 135.3(C-9), 136.6(C-2), 138.0(C-1), 149.0(C-8)

#### 2. 2. 3. 3 N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4-methoxyphenyl)urea의 합성

99%의 p-anisidine 2.49g(20m Mol.)을 사용하여 2.2.3.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 80.8%, mp : 164-165°C, 원소분석치 : C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : Calcd.(%) : C=56.24, H=5.03, N=8.74, Found (%) : C=55.98, H=4.90, N=8.51 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300, 1600

(N-H), 1655(C=O), 1455(C-N), 1345, 1160 (S=O), 1240(C-O) :  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (pp-m) : 2.6(s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ ), 3.7(s, 3H, Ph-O $\text{CH}_3$ ), 6.8-8.0(m, 8H, Ar-H), 8.3(s, 1H, CONH), 10.7(b, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ) :  $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (p-pm) : 20.1(C-7), 55.7(C-15), 114.5(C-10, 14), 121.7(C-11,13), 126.8(C-5), 130.5(C-6), [131.9(C-9), 133.0(C-3), 134.0(C-4), 137.3(C-2), 138.3(C-1), 149.8(C-12), 158.1(C-8)]

#### 2. 2. 3. 4. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4-ethoxyphenyl) urea의 합성

98%의 p-phenetidine 2.63ml(20m Mol.)을 정제한 후 이를 사용하여 2.2.3.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 77%, mp : 162°C, 원소분석치 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  : Calcd.(%) : C=57.47, H=5.43, N=8.38 : Found(%) : C=57.60, H=5.27, N=8.34 : IR  $\nu_{\text{max}}$ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300, 1600(N-H), 1675(C=O), 1470(C-N), 1355, 1175(S=O), 1240(C-O) :  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.27(t, 3H, Ph-( $\text{CH}_2$ )- $\text{CH}_3$ ), 2.65(s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ ), 3.93(q, 2H, Ph-O $\text{CH}_2$ ), 6.80-8.02(m, 8H, 2Ar-H), 8.48(s, 1H, CONH), 10.67(b, 1H,  $\text{SO}_2$ -NH) :  $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 15.1(C-16), 20.2(C-7), 63.9(C-15), 115.2(C-10, 14), 121.7(C-11,13), 126.8(C-5), 130.5(C-6), 130.9(C-9), 133.0(C-3), 134.1(C-4), 137.3(C-2), 139.3(C-1), 149.8(C-12) 155.4(C-8)

#### 2. 2. 3. 5. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4-bromophenyl) urea의 합성

97%의 p-bromoaniline 3.55g(20m Mol.)을 사용하여 2.2.3.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 72.4%, mp : 177°C, 원소분석치 :  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SBr}$  : Calcd.(%) : C=45.54, H=3.55, N=7.59, Found(%) : C=45.36, H=3.43, N=7.31 : IR  $\nu_{\text{max}}$ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3250, 1600(N-H), 1740(C=O), 1430(C-N), 1340, 1170(S=O), 645(C-Br)

#### 2. 2. 3. 6. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4-c-

#### lorophenyl) urea의 합성

98%의 p-chloroaniline 2.60g(20m Mol.)을 사용하여 2.2.3.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 66.7%, mp : 174°C, 원소분석치 :  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$  : Calcd.(%) : C=51.77, H=4.03, N=8.63, Found(%) : C=51.55, H=4.07, N=8.44 : IR  $\nu_{\text{max}}$ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3350, 1600(N-H), 1685(C=O), 1460(C-N), 1355, 1170(S=O), 840(C-Cl) :  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.6(s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ ), 7.3-8.0(m, 8H, 2Ar-H), 8.8(s, 1H, CO-NH), 10.7(b, 1H,  $\text{SO}_2$  NH) :  $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 19.6(C-7), 120.5(C-10, 14), 125.9(C-5), 126.9(C-12), 128.6(C-11, 13), 130.0(C-6), 132.1(C-3), 133.2(C-4), 136.7(C-9), 136.8(C-2), 137.8(C-1), 149.0(C-8)

#### 2. 2. 3. 7. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(2,4-dichlorophenyl) urea의 합성

99%의 2,4-dichloroaniline 3.27g(20m Mol.)을 사용하여 2.2.3.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 68.2%, mp : 159-160°C, 원소분석치 :  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}_2$  : Calcd.(%) : C=46.81, H=3.37, N=7.80 : Found(%) : C=46.52, H=3.20, N=8.15 : IR  $\nu_{\text{max}}$ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3250, 1580(N-H), 1750(C=O), 1470(C-N), 1345, 1160(S=O), 835(C-Cl) :  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.6(s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ ), 5.5(b, 1H, CO-NH), 6.8-8.0(m, 7H, 2Ar-H), 11.9(b, 1H,  $\text{SO}_2$  NH)

#### 2. 2. 3. 8. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4-nitrophenyl) urea의 합성

99%의 p-nitroaniline 2.79g(20m Mol.)을 사용하여 2.2.3.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 88.2%, mp : 168°C, 원소분석치 :  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  : Calcd.(%) : C=50.15, H=3.91, N=12.53, Found(%) : C=49.98, H=4.22, N=12.28 : IR  $\nu_{\text{max}}$ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3280, 3225(N-H), 1682(C=O), 1501(C-N), 1346, 1161(S=O), 1560, 1320(N=O) :  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.6(s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ ), 7.4(s, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ),

7.8-8.2(m, 8H, Ar-H), 10.5(s, 1H, CONH):<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 19.8(C-7), 112.3(C-10,14), 125.9(C-5), 126.1(C-11, 13), 126.9(C-6), 130.1(C-9), 131.9(C-3), 132.0(C-4), 133.1(C-12), 135.8(C-2), 142.1(C-1), 155.6(C-8)

## 2. 2. 4. N-Arylsulfonyl-N'-heterocyclic urea 유도체의 합성

### 2. 2. 4. 1. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4, 6-dimethylpyrimidine-2-yl) urea의 합성

95%의 2-amino-4, 6-dimethylpyrimidine 1.94g(15m Mol.)에 10% 염산 8.69ml (25m Mol.)을 가하여 염산염으로 만든 후 약 10ml의 증류수로 희석하였다. 별도로 85%의 potassium hydroxide 1.32g(20m Mol.)을 증류수 20ml에 녹인 용액에 98%의 ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate 2.48g(10m Mol.)을 녹여서 염기성 수용액으로 만들었다. 이 염기성 수용액을 상기 산성 수용액에 아주 천천히 가하였다. 이 혼합물은 액성이 약산성으로 유지되도록 하고, 온도를 50-60°C로 조정후 약 2시간 정도 가열 교반하였다. 반응이 완결되면 반응기 바닥에 흰색의 결정이 석출되었다. 반응혼합물은 실온에서 방냉시키고 난 후 여과하여 결정을 분리하였다. 분리된 조결정체를 acetone-초산 혼합용액으로 재결정하였다.

수율: 73.4%, mp: 165°C, 원소분석치: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: Calcd.(%) : C=52.49, H=5.03, N=17.49: Found(%) : C=52.25, H=5.25, N=17.29: IR ν<sub>max</sub>(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3400, 1590(N-H), 1745(C=O), 1470(C-N), 1345, 1165(S=O): <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.3(s, 6H, Het-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.6(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 6.3(s, 1H, Het-H), 6.4(b, 1H, CONH-Het), 7.4-7.9(m, 4H, ArH), 12.1(b, 1H, SO<sub>2</sub>NH): <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 19.5(C-7), 23.2(C-13, 14), 106.8(C-11), 126.0(C-5), 130.0(C-6), 132.3(C-3), 133.3(C-4), 136.6(C-2), 137.5(C-1), 151.1(C-8), 163.1(C-9), 166.7(C-10, 12)

### 2. 2. 4. 2. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-(4-c-

hloro-6-methylpyrimidine-2-yl) urea의 합성

99%의 2-amino-4-chloro-6-methylpyrimidine 2.20g(15m Mol.)을 사용하여 2.2.4.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율: 68.3%, mp 170°C, 원소분석치: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SCl: Calcd.(%) : C=45.82, H=3.85, N=16.44: Found(%) : C=45.58, H=3.70, N=16.16: IR ν<sub>max</sub>(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3250, 1650(N-H), 1740(C=O), 1435(C-N), 1350, 1165(S=O): <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.2(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 2.6(s, 3H, Het-CH<sub>3</sub>), 6.6(s, 1H, Het-H), 6.9(b, 1H, CO-NH-Het), 7.3-8.0(m, 4H, ArH), 12.0(b, 1H, SO<sub>2</sub>NH): <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 19.5(C-7), 23.1(C-13), 108.0(C-11), 125.9(C-5), 130.1(C-6), 132.3(C-3), 133.4(C-4), 136.9(C-2), 137.2(C-1), 150.9(C-8), 159.9(C-9), 163.2(C-12), 169.7(C-10)

## 2. 2. 5. N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea 유도체의 합성

### 2. 2. 5. 1. N-(2-Toluenesulfonyl) urea의 합성

98%의 ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate 2.48g(10m Mol.)을 28%의 ammonium hydroxide 수용액 2.78ml(20m Mol.)에 녹이고 10-20°C에서 약 1시간 동안 교반시킨 후, 반응 온도를 50-60°C로 조정하여 가열 교반시키면서 과잉의 amine과 수분을 제거시키면 흰색의 점성혼합물이 잔류하였다. 실온에서 방냉시킨 반응혼합물에 소량의 묽은 산을 가하여 산성화시키면 결정이 석출되었다. 이 조결정체는 acetone이나 ethyleneglycol dimethylether로부터 재결정하였다.

수율: 48.3%, mp: 155°C, 원소분석치: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: Calcd.(%) : C=44.85, H=4.71, N=12.08: Found(%) : C=44.92, H=4.64, N=12.27: IR ν<sub>max</sub>(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3450, 1560(N-H), 1695(C=O), 1455(C-N), 1340, 1170(S=O): <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.6(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 6.3(b, 2H, CONH<sub>2</sub>), 7.4-7.9(m, 4H, Ar-H), 10.7(b, 1H, SO<sub>2</sub>NH): <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 19.5(C-7), 126.0(C-

5), 129.6(C-6), 132.2(C-3), 132.9(C-4), 136.4(C-2), 138.2(C-1), 151.9(C-8)

#### 2. 2. 5. 2. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-methyl urea의 합성

40%의 methylamine 1.72ml(20m Mol.)을 사용하여 2.2.5.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 65%, mp : 164°C, 원소분석치 : C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S : Calcd.(%) : C=47.36, H=5.30, N=12.27, Found(%) : C=47.02, H=5.24, N=12.36 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3290, 1600(N-H), 1690(C=O), 1460(C-N), 1360, 1165(S=O) : <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.4(s, 3H, (NH)CH<sub>3</sub>), 2.6(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 6.3(b, 1H, CONH), 7.4-7.9(m, 4H, Ar-H), 10.6(b, 1H, SO<sub>2</sub>NH)

#### 2. 2. 5. 3. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-ethyl urea의 합성

70%의 ethylamine 1.87ml(20m Mol.)을 사용하여 2.2.5.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 81.7%, mp : 188°C, 원소분석치 : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S : Calcd.(%) : C=49.57, H=5.82, N=11.56 : Found(%) : C=49.33, H=5.65, N=11.39 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3350, 1550(N-H), 1670(C=O), 1465(C-N), 1350, 1175(S=O), <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.0(t, 3H, (CONHCH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), 2.7(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 3.0(q, 2H, (NH)-CH<sub>2</sub>), 6.3(b, 1H, CONH), 7.5-8.0(m, 4H, Ar-H), 10.7(b, 1H, SO<sub>2</sub>NH) : <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 14.8(C-10), 19.5(C-7), 34.9(C-9), 126.0(C-5), 126.9(C-6), 132.9(C-4), 136.4(C-2), 139.3(C-1), 151.0(C-8)

#### 2. 2. 5. 4. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-dimethyl urea의 합성

50%의 dimethylamine 2.01ml(20m Mol.)을 사용하여 2.2.5.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 79.2%, mp : 161°C, 원소분석치 : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S : Calcd.(%) : C=49.57, H=5.83, N=11.56 : Found(%) : C=49.26, H=5.77, N=11.23 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3360, 1610(N-

H), 1700(C=O), 1445(C-N), 1340, 1170(S=O), <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.5(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 2.6(s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.2-7.9(m, 4H, Ar-H), 10.6(b, 1H, SO<sub>2</sub>NH)

#### 2. 2. 5. 5. N-(2-Toluenesulfonyl)-N'-methyl, methoxymethyl urea의 합성

40%의 methylamine 3.44ml(40m Mol.)을 사용하여 5ml정도의 acetone으로 희석시킨 용액에 potassium carbonate 0.69g(5m Mol.)을 넣고 얼음물수조에서 냉각시켰다. 이 혼합용액에 chloromethyl ether 1.52ml(20m Mol.)을 서서히 가하고 약 30분간 교반시킨 후 여과하여 여액을 분리하였다. 이 여액을 상범으로 처리하여 얻은 N-methoxymethyl-N-methylamine에 ethyl(2-toluenesulfonyl) carbamate 2.48g(10m Mol.)을 가하여 2.2.5.1과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 : 65.2%, mp : 130°C, 원소분석치 : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : Calcd.(%) : C=48.52, H=5.92, N=10.29 : Found(%) : C=48.37, H=6.16, N=10.07 : IR  $\nu_{\max}$ (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3200, 1530(N-H), 1660(C=O), 1475(C-N), 1370, 1160(S=O), 1270(C-N) : <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (p-pm) : 1.1(t, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.4(s, 3H, (NCH<sub>2</sub>O)CH<sub>3</sub>), 2.5(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 3.8(q, 2H, NC H<sub>2</sub>), 7.2-7.3(m, 3H, Ar-H) : <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 14.6(C-11), 20.0(C-7), 24.4(C-9), 59.0(C-10), 124.8(C-5), 128.5(C-6), 130.0(C-3), 131.1(C-4), 135.8(C-2), 143.5(C-1), 159.1(C-8)

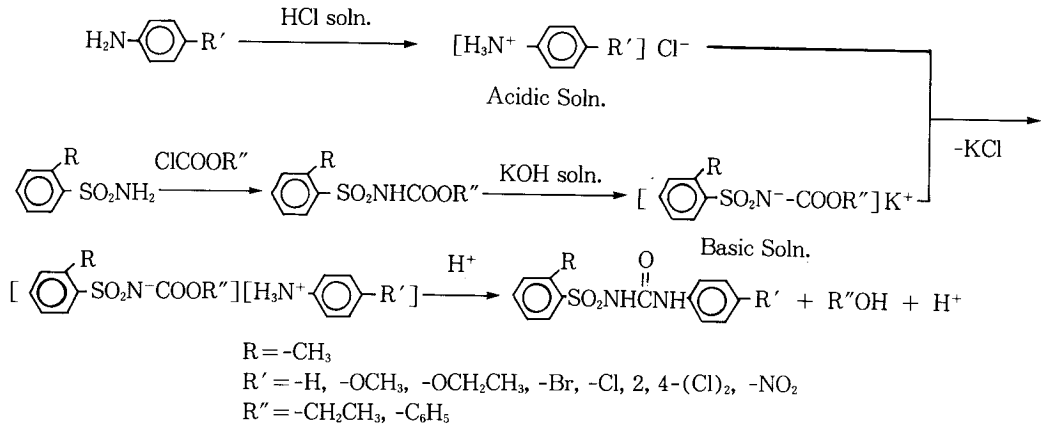
### 3. 결과 및 고찰

#### 3. 1. N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체

N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체들은 Scheme(1)과 같이 합성하여 얻었다.

일반적으로 N-arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체들의 IR spectra에 의하면, arylsulfonyl carbamate의 C=O의 신축진동 흡수띠가 1750 cm<sup>-1</sup>부근에 나타나는데 비하여 arylsulfonyl urea 유도체의 C=O의 신축진동 흡수띠는 down-field로 shift하여 대개 1640-1680cm<sup>-1</sup>에

Scheme (1)



서 나타났다. 이것은 arylsulfonyl urea의 공명 구조의 영향에 기인한 것으로 생각된다.

N-arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체들의 N-H 흡수띠는 신축진동과 변각진동에 의하여 각각  $3200-3400\text{cm}^{-1}$ 과  $1640-1540\text{cm}^{-1}$ 에서 나타났다. 이들의 C-N 신축진동은  $1400-1500\text{cm}^{-1}$ 에서, S=O 신축진동의 비대칭신축진동과 대칭신축진동은 각각  $1200-1300\text{cm}^{-1}$ 과  $1100-1200\text{cm}^{-1}$ 에서 나타났다.

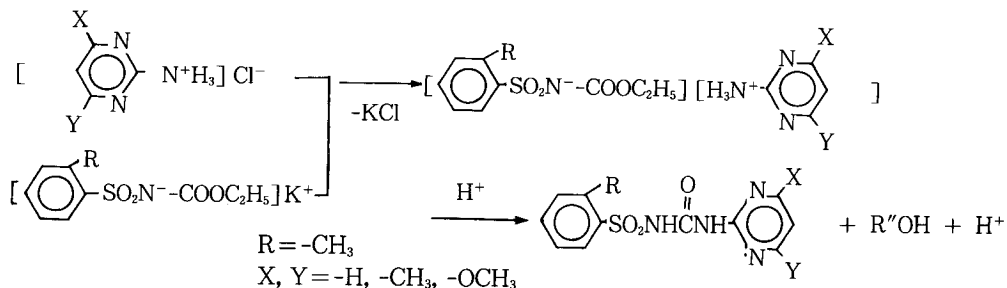
N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체들의  $^1\text{H-NMR}$  spectra에서는 대체로 sulfonyl urea부분의 두개의 N-H가  $10.5-10.8\text{ppm}$ 과  $8.5-8.8\text{ppm}$ 에서 각각 나타났다. Arylsulfonyl carbamate의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 NH 피크는  $12.0\text{ppm}$ 에서 볼 수 있으나, arylsulfonyl carbamate화 potassium염의 경우 NH의 acidic hydrogen이 반응하였기 때문에 그 NH의 피크는 나타나지 않은 것으로 확인할 수 있었다. N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체들의  $^{13}\text{C-NMR}$  spectra에서

대체로 C-7번 탄소는  $19.6-20.2\text{ppm}$ , C-8은  $148.9-158.1\text{ppm}$ , 그리고 두개의 phenyl 탄소는  $112.3-149.8\text{ppm}$  사이에서 각각 그들의 피크들이 shift하고 있음을 볼 수 있었다. 이들의  $^{13}\text{C-NMR}$  spectra의 chemical shift의 확인은 DEPT. method에 의하여 methylene-C는 negative로 나타나며, carbonyl-C는 그 흡수띠가 나타나지 않는 것으로 식별할 수 있었으며, 특히 simula. exeprogram에 내장되어 있는 GEN이라는 structure editor를 이용하여, 합성된 sulfonyl urea 유도체들의 화학구조를 computer에 입력시켜서, 실제로  $^{13}\text{C-NMR}$  spectrometer로 측정된 data와 비교하여 각 화합물들의 구조의 탄소위치를 확인하였다.

### 3. 2. N-Arylsulfonyl-N'-heterocyclic urea의 합성

N-Arylsulfonyl-N'-heterocyclic urea 유도체들은 Scheme (2)와 같이 합성하여 얻었다.

Scheme (2)



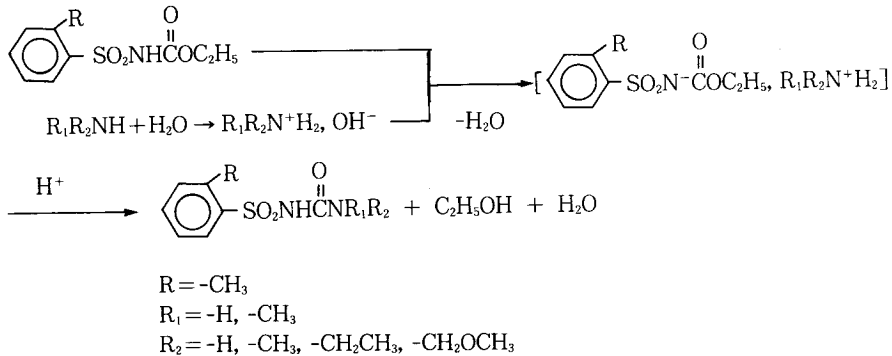
이들의 IR spectra의 경우 C=O 신축진동 흡수띠는 pyrimidinyl기의 영향으로 1750-1760cm<sup>-1</sup> 부근의 high field에서 그 피크를 볼 수 있었다. 이들 유도체들의 <sup>1</sup>H-NMR spectra에 의하면 NH의 proton은 역시 pyrimidinyl기의 방향으로 12ppm 부근까지 하여 shift하여 나타났다. 이들의 <sup>13</sup>C-NMR spectra에서는 pyrimidinyl기의

고리 탄소(C-9, 10, 11)가 160-170ppm에서 나타났다.

### 3. 3. N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea 유도체

N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea 유도체들은 Scheme(3)과 같이 합성하여 얻었다.

Scheme(3)



저급 alkylamine은 기체상이므로 수용액에서 물분자에 의해 회합되어 수용성 alkylamine으로 보존된다. 불용성인 arylsulfonyl carbamate는 산성이므로 이러한 수용성 alkylamine과 같은 염기용액에 맑게 용해된다. 이 용액에 묽은 산을 가하면 N-arylsulfonyl-N'-alkyl urea가 생성되어진다. 수용성 alkylamine은 물분자에 의하여 회합되기 때문에 amine의 염기성은 약화되며 물에 대한 큰 용해도 때문에 arylamine에 비하여 반응성이 좋지 못하다. 그렇지만 상온에서 기체상이기 때문에 수용액으로 보존하는 ammonia와 methylamine 또는 ethylamine 등과 같은 저급 amine을 이용하여 arylsulfonyl urea 유도체를 합성할 수 있다는 것을 알게 되었다. 따라서 현재까지 보고 되지 않는 저급 amine을 포함한 arylsulfonyl urea 유도체들도 이 새로운 합성법으로 합성할 수 있다.

N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea 유도체들의 IR spectra의 경우 C=O 신축진동 흡수띠는 대개 1660-1700cm<sup>-1</sup>에서, N-H 신축진동 흡수띠는 3450-3200cm<sup>-1</sup>에서, 이들의 변각진동에 의한 흡수띠는 1560-1530cm<sup>-1</sup>에서 각각 나타났다. 또한 이들의 C-N 신축진동이나 S=O 신축진동

에 의한 피크의 위치는 N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea의 IR spectra와 유사하였다. 이들 유도체들의 <sup>1</sup>H-NMR spectra에서는 대체로 N-H는 10.6 ppm과 6.3ppm 부근에서 그 피크들을 확인할 수 있었다. 또한 이 유도체들의 <sup>13</sup>C-NMR spectra에 의하면 대체로 aryl부분의 ortho위치의 C-7번 탄소는 19-20 ppm에서, phenyl 탄소는 125-143 ppm에서, alkyl탄소는 15-59 ppm 그리고 C-8번 탄소는 151-159 ppm 사이에서 각각 chemical shift하고 있음을 볼 수 있었다.

이와 같이 arylsulfonyl urea 유도체들의 중간체 및 최종 제품들의 화학구조는 IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR 그리고 원소분석 등의 기기분석에 의하여 확인되었다.

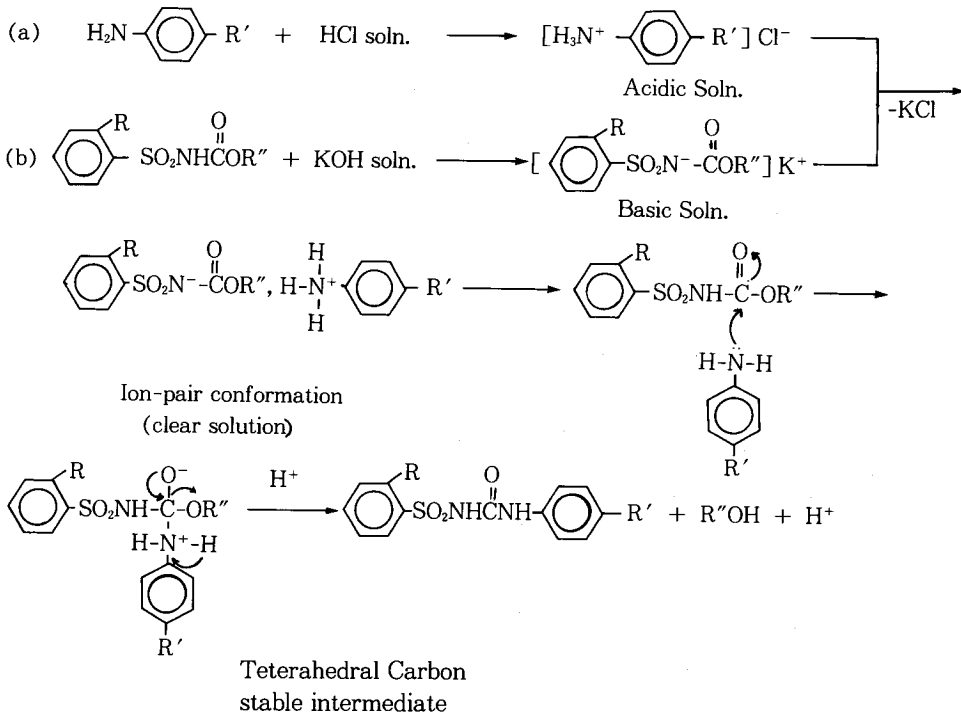
### 3. 4. N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea 합성에 관한 mechanism

Scheme(1)에 의한 N-arylsulfonyl-N'-aryl urea의 합성은 다음과 같이 첨가-제거반응 mechanism으로 진행될 것으로 생각된다.

반응의 첫단계에서 불용성의 arylsulfonyl carbamate는 potassium hydroxide와 반응하여 수용성의 arylsulfonyl carbamate화 potassium



Mechanism( I )



염이 만들어진다. 또한 난용성의 arylamine은 염산과 반응하여 수용성의 arylammonium chloride염이 만들어진다. 다음 단계에서 (a)의 산성용액과 (b)의 염기성용액을 반응시키면 산-염기반응에 의해 KCl이 형성되어 떨어져 나가고 ion-pair 형태(맑은 용액)로 된다. 이 때 arylammonium ion(anilinium ion)양성자의 rearrangement에 의하여 arylsulfonyl carbamate의 acidic hydrogen이 다시 회복되면서 arylamine이 만들어진다. 이 arylamine은 친핵체로 작용하여 arylsulfonyl carbamate의 carbonyl기의 탄소를 공격하게 됨으로 친핵성 첨가반응에 의한 arylamine이 첨가된 arylsulfonyl carbamate-arylamine의 복합체와 같은 비교적 안정한 사면체구조의 중간체가 형성되어진다. 최종단계에서 이 복합체에 묶은 염산으로 산성화시키면서 가열 교반해 주면 al-koxy 음이온(RO<sup>-</sup>)이 이탈되면서 양성자를 얻어 alcohol로 떨어져나가는 제거반응이 일어나므로 탄소-산소 이중결합이 재생되어 carbonyl기로 회복되

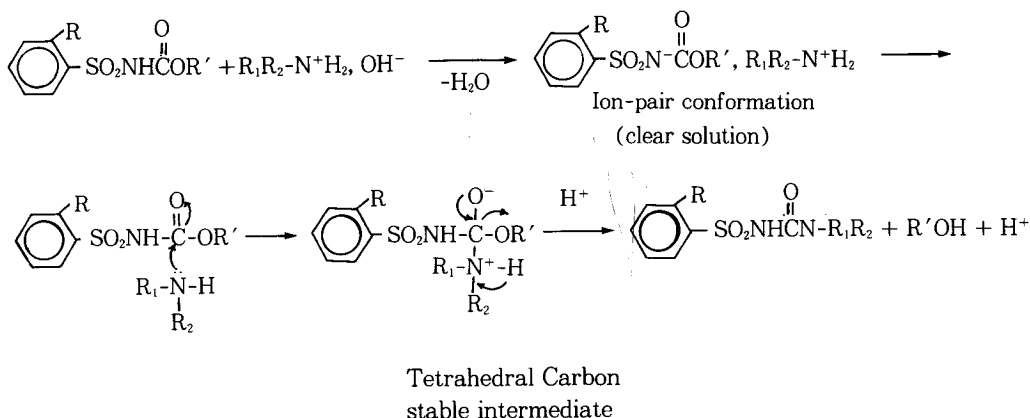
는 것과 동시에 arylamine이 양성자를 잃고서 안정한 형태의 N-arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체가 생성되어진다. 이탈된 H<sup>+</sup>는 Cl<sup>-</sup>와 결합하여 촉매인 HCl을 재생한다. N-Arylsulfonyl-N'-heterocyclic urea 유도체(Scheme (2))도 이와 같은 반응 mechanism에 의하여 생성되어진다고 생각된다.

전체적으로 볼 때 이 반응은 alkoxy기에 대한 amine의 친핵 치환반응이지만, 이 반응 메커니즘은 첨가와 제거단계를 포함하고 있기 때문에 S<sub>N</sub>1과 S<sub>N</sub>2의 치환반응과는 다르다고 할 수 있다.

3. 5. N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea의 합성에 관한 mechanism

Scheme(3)에 의한 반응 mechanism은 Scheme(1)과 유사한 반응 mechanism에 의하여 일어난다고 생각된다. 다만 다른 것은 arylsulfonyl carbamate를 산성 수용액으로 만들지 않고 그대로 수용성의 alkylamine과 반응시키는 것이다. 즉 alkylamine은 강한 염기이고 수용성

## Mechanism( II )



amine으로 존재하며, arylsulfonyl carbamate는 acidic hydrogen이 있기 때문에 이 두 화합물은 쉽게 산-염기와 같이 반응하게 된다.

먼저 반응 첫단계로 불용성인 arylsulfonyl carbamate를 수용성 alkylamine의 염기용액으로 용해시키면 일단 용해되어 ion-pair 형태를 만들면서 맑은 용액으로 된다. 다음 단계에서 mechanism( I )과 마찬가지로의 반응과정이 진행된다. 이것은 외관상의 맑은 용액이었던 ion-pair형의 복합물이 arylsulfonyl carbamate부분의 acidic hydrogen의 회복으로 말미암아 arylsulfonyl carbamate-alkylamine의 복합체와 같은 침전물로 서서히 고형화되는 것으로 보아 짐작할 수 있다. 최종단계에서 이 복합체에 묶은 산을 가해 주면 mechanism( II )의 마지막 단계와 같이 진행되어 N-arylsulfonyl-N'-alkyl urea 유도체가 생성된다고 생각할 수 있다.

이상 arylsulfonyl urea를 합성하기 위한 반응 mechanism( I )과 ( II )는 전체적으로 볼 때, esters와 amines의 반응에 의하여 amides를 합성하는 반응 mechanism[19]이나 ethyl acetoacetate와 substituted hydrazine과의 반응에 의하여 pyrazolone을 합성하는 mechanism[20]과 매우 유사하다고 할 수 있다. 결과적으로 수용액에서 arylsulfonyl urea 유도체를 합성하는 전 반응의 단위반응과정은 mechanism( I )과 ( II )에서 볼 때 arylsulfonyl urea 화합물

의 형성은 처음에 산-염기 반응에 의해 ion-pair 형태가 형성되고, 그 다음 소위 tetrahedral intermediate를 경유하는 nucleophilic addition-elimination의 반응경로에 의하여 일어난다고 할 수 있지만, 전체적으로 볼 때 치환된다고 생각한다.

## 4. 결 론

Arylsulfonyl urea 유도체들은 amines과 arylsulfonyl carbamates을 수용액에서 산-염기 반응시켜 쉽게 좋은 수율로 합성할 수 있다. 이와 같이 합성한 arylsulfonyl urea 유도체들은 원소 분석, IR,  $^1\text{H-NMR}$ , 그리고  $^{13}\text{C-NMR}$  등의 기기 분석에 의하여 다음과 같이 그들의 화학구조를 확인하였다.

- 1) N-Arylsulfonyl-N'-aryl urea 유도체 ; N-(2-toluenesulfonyl)-N'-phenyl urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4-methylphenyl)urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4-methoxyphenyl) urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4-ethoxyphenyl) urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4-bromophenyl) urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl) urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(2, 4-dichlorophenyl) urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4-nitrophenyl)urea.
- 2) N-Arylsulfonyl-N'-heterocyclic urea 유

도체 ; N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4,6-dimethylpyrimidine-2-yl) urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-(4-chloro-6-methylpyrimidine-2-yl) urea.

3) N-Arylsulfonyl-N'-alkyl urea 유도체 ; N-(2-toluenesulfonyl) urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-methyl urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-ethyl urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-dimethyl urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-diethyl urea, N-(2-toluenesulfonyl)-N'-methoxymethyl urea.

수용액에서 arylsulfonyl urea를 합성하는 반응 mechanism는 acid-base reaction에 의해 ion-pair 형태가 형성되고, 그 다음 소위 tetrahedral intermediate를 경유하는 nucleophilic addition-elimination의 반응경로에 따라 일어난다고 생각한다.

### 감사의 말

본 연구는 학술진흥재단의 연구비 지원에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

### 참고 문헌

- H. Franke and J. Fuchs, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **80**, 1449(1955).
- Brit. Pat.*, 808,071 and Aumüller, Herr., *Ger. Pat.* 1,066,575(1959 to Hoecht), Ruschig, et al., *U. S. Pat.*, 2,968, 158(1961 to Upjohn).
- F. J. Marshall, M. V. Sigal, *J. Org. Chem.*, **23**, 927(1958), *J. Med. Chem.*, **6**,60(1963), *Brit. Pat.*, 853,555 corresp. to W.M. Mc-Lamore, *U.S. Pat.*, 3,349,124(1960, 1967 to Pfizer).
- Brit. Pat.*, 912,789(1962 to Lilly).
- J. B. Wright, and R. E. Willette, *J. Med. Pharm. Chem.*, 5,815(1962), Wright, *Brit. Pat.*, 887,886(1962 to Upjohn)
- Logemann, Artini, Ber., **90**, 2527(1957).
- W. Aumüller, A.Bänder, R.Heedt, K.Muth, W.Pfaff, F.H.Schmidt, H. Weber, R. Weyer, *Arzneimittler-Forsch.*, **16**, 1640(1966), *Neth. Pat. Appl.*, 6,603,398(1966 to Boehringer, Mann.), C.A. 66, 65289 h (1967), *Neth. Pat. Appl.*, 6,610,580 corresp. to H. Weber et al., *U.S. Pat.*, 3,454, 635(1967, 1969 both to Hoechst).
- G.Levitt, *Ger. Pat.*, 2,715, 786, C. A., 88, 6935x(1978) and idem. *U.S. Pat.*, 4,127, 405(1977 and 1978 to Du Pont).
- G. Levitt, H. L. ploeg, R. C. Weigel and DJ Fitzgerald, *J. Agric. Food Chem.*, **29**, 416 (1981).
- G. Levitt, *Eur. Pat. Appl.*, 7867(1980 to Du Pont), idem, *U. S. Pat.*, 4,383,113(1983 to Du Pont).
- G. Levitt, *U. S. Pat.*, 4,383,113(1983 to Du Pont).
- A.D.Wolf, *Austrian Pat.*, 8,316,181, id-em, *U.S. Pat.*, 4,547,215(1984, 1985 both to Du Pont).
- A. D. Wolf, *U.S. Pat.*, 4,602,940(1986 to Du Pont).
- R.F. Sauers, E.I. Du Pont de Nemours and Company, *U.S. Pat.*, 4,420325(1983).
- Chi-Ping Tseng, *U. S. Pat.*, 4,484,939 (1983), 4,604,133(1986).
- J.Amrein, H. R. Gerber,proc. BCPC., p.55 (1985).
- 鈴木文夫, 岩澤義博, 佐藤敏明, 特開昭 60-78980(1985, 日産化学社).
- Yamamoto S., Sato T., Oguti T. and Nawamaki T., *U.S. Pat.*, 4,668,277(1987).
- Peter Sykes, "A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry" 6th Ed., Longman Scientific and Technical, p.238-240(1990).
- R. O. C. Norman, "Principles of Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Inc., p.336(1978).