

## 황원자의 인접기 참여에 의한 카르복신의 경제적 합성과 그 반응기전

한호규\* · 남기달 · 장기혁

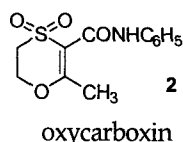
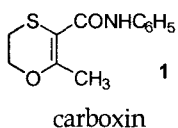
한국과학기술연구원 생체과학연구부

**요약** : 5,6-디히드로-2-메틸-1,4-옥사티인-3-카르복시아닐리드 (**1**, 카르복신)의 간편하고 경제적인 새로운 합성법과 그 반응 메카니즘을 제시하였다. 아세트아세트아닐리드의 알파-염화물 **4** (1당량), 2-메르캅토에탄올 (1.2당량)을 산촉매 파라톨루엔술포산·일수화물 (0.05당량) 존재하에서 톨루엔 용액 중에서 가열 환류하면서 탈수하여 카르복신 **1**을 합성하였다. 염화물 **4**의 헤미티오키탈인 알파-클로로 1,3-옥사티올란 유도체 **8**의 황원자의 인접기 참여에 의해서 분리할 수 없는 술포니움 이온 **9**로 전환되고 이어서 보다 안정한 옥소니움 **12**로 전환되고 이어서 양성자가 제거되어 카르복신 **1**이 생성됨을 제안하였다.(2000년 5월 8일 접수, 2000년 6월 23일 수리)

**Key words** : carboxin, synthesis, fungicide.

5,6-디히드로-2-메틸-1,4-옥사티인-3-카르복시아닐리드 (**1**)은 카르복신(carboxin, 상품명:Vitavax)으로 불리우며 1966년에 캐나다의 Uniroyal 회사에서 처음 개발하였다(Schmeling 등, 1966). 이 화합물은 침투성 또는 이행성(systemic)의 특징을 갖고 있어서 밀과 보리의 종자처리에 널리 사용되고 있으며, 특히 감부기병의 방제에 효과가 있다고 알려져 있다(Kulka 와 Schmeling 1995).

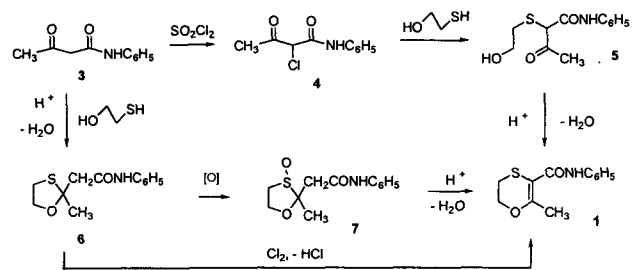
또한 이 화합물의 술포인 옥시카르복신(oxycarboxin, 상품명:Plantvax)도 화훼류의 살균제로서 사용되고 있다(Schmeling 과 Kulka, 1966). 구조-활성관계에 의하면 이 화합물의 살균력은 카르보닐기의  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 이중결합과 더불어 이것과 시스 관계의 메틸기에 기인한다고 알려져 있다. 그 후 카르복신의 구조식과 유사한 화합물 및 카르복신의 분자 수정에 의한 화합물이 보고되었으나, 카르복신 만큼 활성이 높지 못하였다. 일반적으로 농약 살균제에서의 문제점 중의 하나는 특정한 약제에 대한 저항성균의 출현이다. 카르복신은 이 화합물에 대한 저항성 균의 발현에 대한 보고가 별로 없을 뿐만 아니라 인축 및 환경에 대한 낮은 독성의 커다란 장점을 갖고 있기 때문에 아직도 전 세계적으로 사용되고 있다. 또한 이 화합물은 식물의 성장을 돕고 공해로부터 식물을 보호하는 작용도 있다고 보고되었다.(Schmeling 과 Kulka, 1966) 이 화합물의 어떤 유도체는 전혀 다른 생물활성, 즉 항바이러스의 효과(Fletcher 등, 1995)도 보고되었기 때문에 여전히 이 계열의 화합물의 합성 및 용도에 대한 관심이 되고 있다.



\*연락처자

지금까지 알려진 카르복신의 합성법을 크게 대별하면 세 가지가 있다 (Scheme 1). 첫째, 아세트아세트아닐리드 **3**의 염화물 **4**를 2-메르캅토에탄올과의 반응한 다음 생성된 중간체 **5**를 산촉매하에서의 탈수의 공정에 의한 합성(Schmeling 등, 1966), 둘째, 아세트아세트아닐리드의 2-머캅토에탄올과의 헤미티오키탈화(hemithioketallization)에 의해서 생성된 1,3-옥사티올란 유도체 **6**을 염소와 반응시켜 환팽창에 의한 합성(Lee, 1978), 셋째, 1,3-옥사티올란 술포시드 **7**의 산촉매하에서의 탈수반응에 의한 합성(Lee, 1978) 등이 보고된 바 있다. 이들 공정은 중간체의 세척과 분리 등을 포함한 복잡한 반응 공정, 고가 용매의 사용, 부산물의 파다 생성과 그것으로 인한 카르복신의 결정화의 어려움, 그리고 낮은 수율 등의 문제를 갖고 있다.

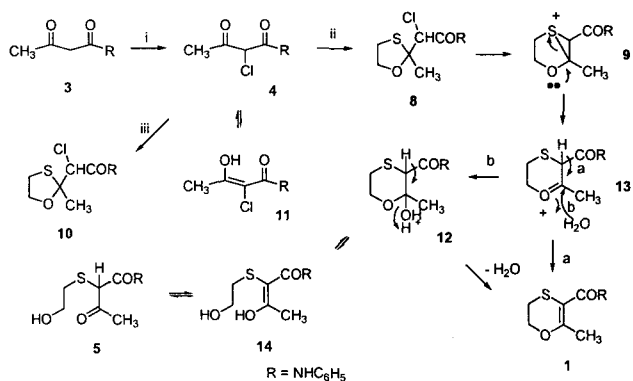
본 연구에서는 보다 간편하고 경제적인 카르복신의 합성법을 보고하고 그 반응 메카니즘을 살펴보고자 한다.



Scheme 1. Synthetic procedures of carboxin.

**합성** : Scheme 2에 나타낸 바처럼 아세트아세트아닐리드 **3**을 술포릴클로라이드로 상온에서 벤젠 용액 중에서 염화시켜 85%의 수율로 알파-염화물 **4**를 얻었다. 이때 벤젠을 소량 사용하여 **3**이 완전히 용해하지 않은 현탁액에 술포릴클로라이드를 적가하여도 **4**의 생성 수율에는 영향을 미치지 않았으며 과량의 벤젠을 사용하는 경우에 오히려 수율이 낮았고 **4**의 분리 정제가 어려웠다. 반응온도가 높으면

부산물이 다량 생성되므로 25~30°C의 반응온도를 유지하면서 숄푸릴클로라이드를 적가하는 경우에 수율이 가장 높았다. 생성된 염화물 4는 백색의 무정형의 고체였는데 수소핵자기공명스펙트럼 (<sup>1</sup>H NMR)에 의하면 약 1:1의 케토 (keto) 4와 엔올 (enol) 11의 혼합물이었다. 이것을 에탄올에서 재결정하면 대부분 안정한 케토 4 (90% 이상)로 존재하는 침상의 흰색의 결정으로 얻을 수 있었다. 그러나 본 연구의 카르복신 1의 경제적인 합성을 위해서 4의 정제는 불필요하였다.



Reagents and conditions: i) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, benzene, 25-30 °C. ii) HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, p-TSA, toluene, Dean-Stark reflux, 3h. iii) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, p-TSA, toluene, Dean-Stark reflux, 3.5h

Scheme 2. Synthesis of carboxin and plausible mechanism.

알파 염화물 4를 톨루엔 용액 중에서 2-메르캅토에탄올과 촉매, 파라-톨루엔술포산·일수화물 (p-TSA)를 가하고 Dean-Stark 물분리장치를 부착하고 3시간 반 동안 가열 환류하면 카르복신 1이 85%의 수율 (톨루엔에서 결정화)로 생성되었다. 이때 염화물 4의 1 당량에 대하여 1.2 당량의 2-메르캅토에탄올, 0.05 당량의 p-TSA, 그리고 용매로 톨루엔을 사용할 경우에 가장 수율이 높았고 간편하였다. 본 연구의 카르복신의 제조방법은 Schmeling이 보고한 방법 (Schmeling 등, 1966)인 중간체 5 (Scheme 1 참조)를 분리하고 정제하는 반응 후 처리 (work-up)과정이 필요 없을 뿐만 아니라 최종 생성물 카르복신 1의 생성 수율도 높다. 또한 Lee 가 보고한 1,3-옥사티올란 6 또는 1,3-옥사티올란 숄폭시드 7의 환팽창에 의하여 제조하는 공정 (Lee, 1978) 보다 본 연구의 제조공정이 훨씬 간편하며 부산물의 생성이 적어 반응공정 후에 결정화에 의한 카르복신의 수득률이 높았다.

**메카니즘** : 산촉매의 존재하에서, 알파 염화물 4의 케톤기에 2-메르캅토에탄올과의 헤미티오케탈화되어 알파 클로로 1,3-옥사티올란 8이 생성된 것으로 생각된다. 일반적으로 황원자의 인접기 참여(neighboring group participation)는 잘 알려져 있다 (Oae, 1991). 생성된 8의 황원자의 인접기 참여로 인하여 생성된 숄포니움 9는 보다 안정한 옥소니움 12로 전환되며 알파 양성자가 제거됨 (a 과정)으로서 카르복신 1이 생성된 것이다. 한편 반응 도중의 박층크로마토그

래피에 의하면 Schmeling이 보고한 방법 (Schmeling 등, 1966)에서의 중간체인 5가 존재하였는데, 이것은 4의 헤미티오케탈화 반응에서 8로 진행될 때 생성된 물의 히드록시기가 옥소니움 이온 13을 공격하여 (b 과정) 1,4-옥사티안 12가 생성되었기 때문인 것으로 생각된다. 1,4-옥사티안 12는 개환형 5 및 그것의 엔올형 14와 평형관계에 있으며, 그것의 <sup>1</sup>H NMR에서 δ 15.6ppm의 enolic proton이 나타난 것으로 보아 실제로 14의 형태로 대부분 존재함을 알 수 있었다. 산촉매 존재하에서 1,4-옥사티안 12는 탈수되어 1이 생성된다. (Schmeling 등, 1966) 본 연구의 반응조건하에서 1,3-옥사티올란 유도체 8의 분리는 불가능하였기 때문에 명백한 반응 메카니즘을 규명하기 위하여 1,3-옥사티올란 유도체 8을 다른 방법으로 합성하기로 하였다. 알파 염화물 4를 염산과 염화티탄(TiCl<sub>4</sub>) 존재 하에서 2-메르캅토에탄올과 염화메틸렌 용액 중에서 실온에서 반응시켜 낮은 수율 (16%)의 8을 얻을 수 있었다. 1,3-옥사티올란 유도체 8의 구조는 <sup>1</sup>H NMR, 적외선흡수스펙트럼과 원소분석 등으로 확인되었으며, 8은 본 연구의 반응조건인 환류하는 톨루엔 용액 중에서 서서히 카르복신 1로 전환하였다.

한편, 알파 염화물 4와 2-메르캅토에탄올의 혼합물을 산촉매 없이 톨루엔 용액 중에서 3시간 동안 가열 환류하였으나 반응은 전혀 진행되지 않았다. 즉, 알파 염화물 4와 메르캅토에탄올과의 헤미케탈화가 진행되지 않으면 Scheme 2에 나타난 반응이 진행되지 않았으며, 이 사실은 본 연구의 카르복신의 생성 메카니즘이 Schmeling이 보고한 방법 (Schmeling 등, 1966)과 다르다는 것을 의미한다. 예상했던 바처럼 1,3-옥사티올란 8의 황원자 대신 산소원자가 치환된 1,3-디옥소란 10은 상당히 안정하여 환류하는 톨루엔 용액 중에서 (5시간) 출발물질로 회수되었다. 이것은 황원자와는 달리 산소원자의 인접기 참여 효과가 낮기 때문이다.

**실험** : 알파-클로로아세트아세트아닐리드 4 (5 g, 23.6 mmol), 2-메르캅토에탄올 (1.99 ml, 28.3 mmol) 그리고 파라톨루엔술포산·일수화물 (0.22 g)을 톨루엔 (30 ml)에 가하고 3시간 반 동안 가열 환류하면서 생성되는 물을 Dean-Stark 물분리장치를 이용하여 제거하였다. 반응혼합물을 얼음중탕에서 식히고 포화중탄산소다수와 찬물로 각각 씻고 건조(무수 황산마그네슘)한 다음 활성탄으로 탈색하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 잔여물인 미갈색의 기름상의 액체를 톨루엔에서 결정화하여 카르복신 1 (4.71 g, 수율 85%)을 얻었다. 이것의 <sup>1</sup>H NMR 및 녹는점은 표준물질과 동일하였다.

**실험** : 1,3-옥사티올란 8의 제조 : 알파-클로로아세트아세트아닐리드 4 (2.11 g, 10 밀리몰)의 클로로포름 (30 ml) 용액에 염산가스를 10분 동안 가하여 포화시키고 2-메르캅토에탄올 (1.75 ml, 25 밀리몰)과 티타늄클로라이드 (0.15 ml, 3 밀리몰)을 차례로 가하고 실온에서 5시간동안 교반하였다. 반응혼합물을 찬물, 포화중탄산

소다수, 찬물로 차례로 씻고 건조 (무수황산마그네슘) 하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 얻은 갈색 기름상의 액체 (3.5g)을 preparative 크로마토그래피 하여 (벤젠: 에틸 아세테이트 = 7:3) Rf 0.8의 1,3-옥사티올란 **8** (440 mg, 수율 16%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz)  $\delta$  1.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.0~3.29 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 4.40-4.60 (m, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.65 (s, 1H, methine CH), 7.20-7.75 (m, 5H, ArH), 8.35 (br s, 1H, NH); IR (KBr) 3250, 1650, 1100  $\text{cm}^{-1}$ ; 원소분석  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ 에 대한 이론치, C, 53.03; H, 5.19; N, 5.15, 실험치 C, 52.71; H, 5.16; N, 4.98.

### 인용문헌

Fletcher, R. S., K. Syed, S. Mithani, G. I. Dmitrienko and M. A. Parniak (1995) Carboxanilide derivative non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase interact with different mechanistic forms of the enzyme. *Biochemistry* 34:4346~4353.

Kulka M. and B. v. Schmeling, (1995) Carboxin fungicides and related compounds. pp.133~147, *In Modern Selective Fungicides* (ed. Lyr Horst), Gustav Fischer Verlag, U.S.A..

Lee, W. S. (1978) 5,6-Dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin derivatives. Can. Patent 1,035,778.

Lee, W. S. (1978) 5,6-Dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin derivatives. Can. Patent 1,036,167.

Oae Shigeru (1991) Neighboring group effect. pp.155~157, *In Organic Sulfur Chemistry: structure and mechanism*, CRC Press, Inc., UK.

Schmeling B. v., and M. Kulka (1966) Systemic fungicidal activity of 1,4-oxathiin derivatives. *Science* 152:659~660.

Schmeling, B. v., M. Kulka, S. S. Thiara, and W. A. Harrison (1966) Carboxamidooxathiin biocides. U. S. Patent 3,249,499.

---

### Economical synthesis of carboxin by neighboring group participation and its reaction mechanism

Hoh-Gyu Hahn,\* Kee Dal Nam, Kee Hyuk Chang (*Korean Institute of Science and Technology, Life Science Division*)

**Abstract** : New convenient and economical synthesis of 5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin-3-carboxanilide **1** and the plausible reaction mechanism were described. Reaction of  $\alpha$ -chloroacetacetanilide **4** (1 molar equivalent) with 2-mercaptoethanol (1.2 molar equivalent) in the presence of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.05 molar equivalent) as a catalyst in refluxing toluene with water trap yielded carboxin **1**. The proposed mechanism is that  $\alpha$ -chloro 1,3-oxathiolane **8** which is a hemithioketal of **4** was converted to unisolable sulfonium ion **9** through neighboring group participation of sulfur followed by rearrangement to more stable oxonium ion **12** and then release acidic proton to produce the carboxin **1**.

---

\*Corresponding author(FAX : +82-2-958-5180, E-mail : hghahn@kist.re.kr)