

고체상에서 환팽창 반응에 의한 카르복신 유도체의 합성시도

한호규* · 배수열 · 남기달

한국과학기술연구원, 생체과학연구부, 유기화학연구실

요약 : 최초의 침투이행성 농약 살균제, 카르복신 **1**의 유도체인 **16**을 고체상에서 합성하였다. 1,3-옥사티올란 유도체를 아실화 반응성을 갖고 있는 4-하이드록시-3-나이트로벤조페논 고체상 **6**에 연결하여 **9**를 82%의 수율로 합성하였다. 고체상의 1,3-옥사티올란 **9**의 황원자를 MCPBA로 산화한 다음 생성된 설폭사이드 **10**을 산촉매 존재하에서 환팽창하여 상응하는 고체상에 연결된 다이하이드로-1,4-옥사티올란 유도체 **12**를 합성하였다. 고체상의 1,3-옥사티올란 **9**의 산화물을 *p*-메톡시아닐린과 반응시켜 1,3-옥사티올란 **14**, 1,3-옥사티올란 설포 **15**, 다이하이드로-1,4-옥사티올란 **16**, 그리고 아세토아세트아닐라이드 유도체 **17**을 각각 41%, 35%, 14%, 10% 수율로 얻었다.(2005년 7월 11일 접수, 2005년 9월 20일 수리)

색인어 : 고체상 합성, 아실화, 카르복신, 4-하이드록시-3-나이트로벤조페논, 환팽창 반응.

서 론

카르복신 **1** (carboxin, 5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin-3-carboxanilide)은 최초의 침투이행성 (systemic) 살균제로서 1966년에 von Schmeling 과 Kulka에 의해서 보고되었고 (von Schmeling and Kulka, 1966) 캐나다의 Uniroyal 회사에서 개발되었다. (Kulka *et al.*, 1968)

카르복신 **1**의 개발과 함께 그것의 설포 (sulfone)인 옥시카르복신 **2** (oxycarboxin, 5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin-3-carboxanilide, 4,4-dioxide)의 출시는 식물병의 화학적 방제에 침투이행성 살균제라는 새로운 장을 열었다. 침투이행성 살균제는 식물체에 의해서 흡수되어 목질부 또는 체관부를 통해서 병원균이 있는 부위까지 이동하여 식물병원균을 제어한다. 그 후에 여러 가지 카르복시아닐라이드 유도체들이 개발되었다. (Kulka and Schmeling, 1995; White and Georgopoulos, 1992) 구조-활성관계에 의하면, 이들 화합물의 살균활성은 α , β -불포화 카르복시아닐라이드 (α , β -unsaturated carboxanilide)와 이것과 시스 (cis) 관계의 메틸기에 주로 기인한다고 알려져 있다. (Matolcsy *et al.*, 1988)

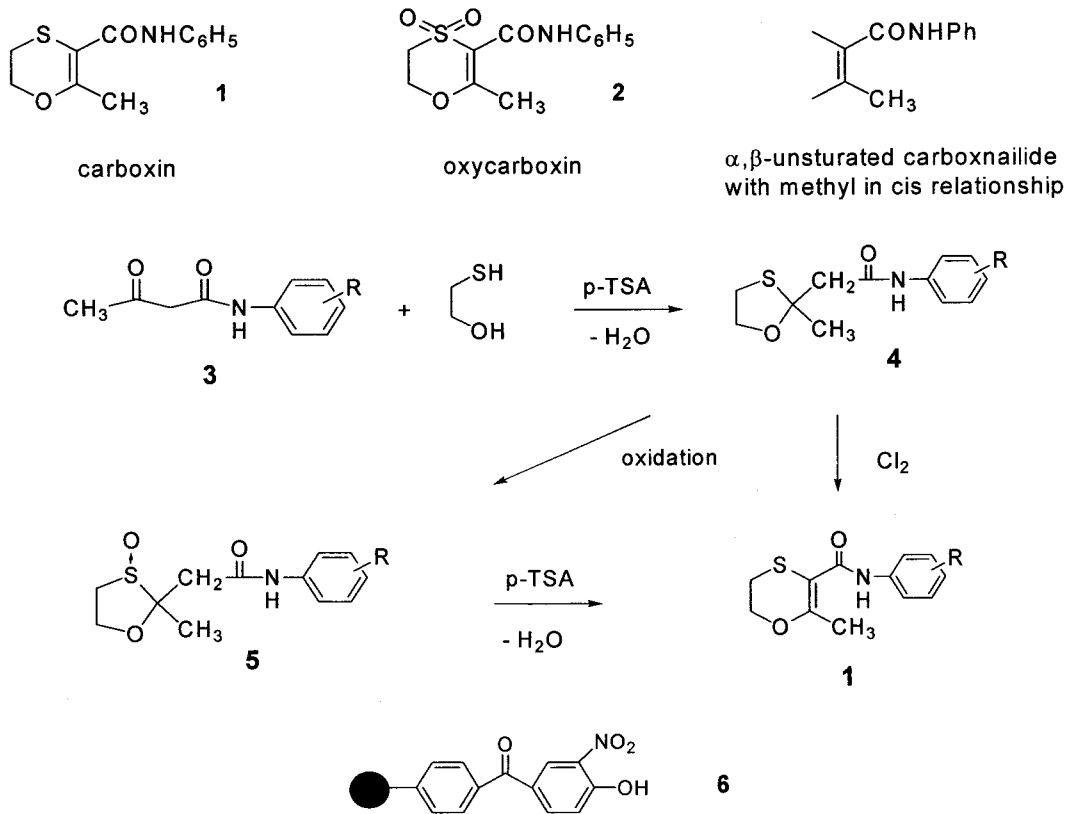
고체상 유기합성법의 발달과 함께 조합화학 (combinatorial chemistry)을 이용한 화합물 라이브러리 (chemical library), 그리고 고성능 스크리닝 (high throughput screening)의 발달은 신의약 개발 분야에서

는 상당히 빠르게 발달을 하고 있으나 (MacCoss and Baillie, 2004), 상대적으로 신농약 개발 분야에서는 이러한 기술이 별로 이용되지 않고 있다. 고체상 합성법은 용액상 합성법과 비교할 때, 반응 후 처리의 간편함, 높은 반응 전환율, 자동화 가능성 등의 여러 가지 장점이 있지만 적용 가능한 반응의 한계가 있어서 앞으로도 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구에서는 신농약개발에 고체상 합성법 적용 가능성을 확립하기 위한 연구의 일환으로서, 카르복신의 고체상 합성을 시도하였다. 카르복신 유도체의 합성법은 von Schmeling 과 Kulka가 개발한 방법 이외에 아세토아세트아닐라이드 유도체 **3**의 헤미싸이오 케탈화(hemithioketalization)에 의한 중간체 1,3-옥사티올란 (1,3-oxathiolane) **4**를 염소화 (chlorinolysis) (Lee, 1978a) 또는 1,3-옥사티올란 설폭사이드 (1,3-oxathiolane sulfoxide) **5**의 산촉매 존재하에서의 탈수 (Lee, 1978b) 등이 알려져 있다 (Scheme 1). 1,3-옥사티올란 설폭사이드 유도체의 환팽창은 산화, 분자내 전위 (rearrangement), 탈수 등의 반응 과정을 통하여 진행된다. 본 연구에서는 이러한 반응들의 고체상에서의 적용 가능성을 타진하고자 1,3-옥사티올란 설폭사이드 유도체를 환팽창하여 카르복신 유도체를 합성할 수 있는 고체상 합성법을 보고하고자 한다.

본 연구에서는 나이트로벤조페논 기능이 도입된 폴리스타이렌 (polystyrene) 고체상 **6**을 이용하였다. 고체상에 연결된 4-하이드록시-3-나이트로벤조페논은 아실화 반응성(acylating reactivity)이 있으며, 용매 내

* 연락처자



Scheme 1

에 포함된 수분에 의한 영향이 거의 없고 상온에서 수개월동안 안정하며 재사용 가능한 장점이 있는 유용한 지지체이다. (Cohen *et al.*, 1984) 또한 이 고체상은 전자끌기 그룹이 존재하기 때문에 활성화된 에스테르기의 카르보닐 탄소를 아닐린의 질소가 친핵적 공격하여 아닐라이드 유도체를 합성하는데 유용하다고 알려져 있다. (Hahn *et al.*, 1998; Parlow and Normansell, 1995) 본 연구는 조합화학 방법에 의한 신농약 개발을 위해서 고체상 합성법을 적용할 수 있는 기반 조성에 유용한 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

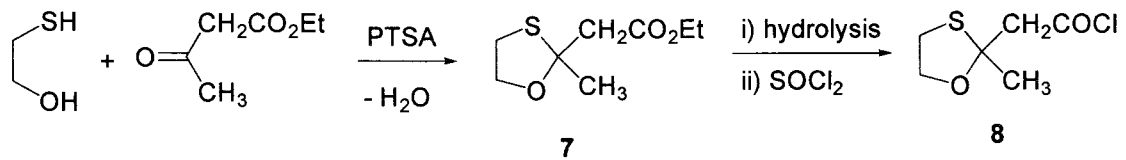
결과 및 토의

Scheme 2에 나타난 것처럼, 출발물질인 1,3-옥사티올란 유도체는 이미 보고된 방법에 따라서 합성하였다. (Lee *et al.*, 1986) 산촉매 (*p*-toluenesulfonic acid mono hydrate) 존재하에서, 에틸 아세토아세테이트를 2-메르캅토에탄올과 벤젠 용액 중에서 Dean-Stark 물 분리 장치를 이용하여 생성되는 물을 제거하면 헤미

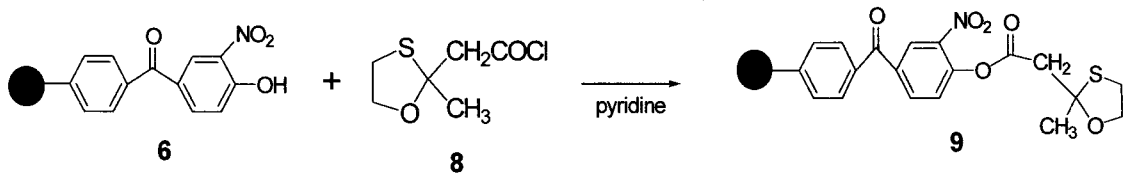
싸이오케탈화 반응에 의하여 1,3-옥사티올란 에틸 에스테르 7이정량적으로 생성되었다. 이것을 수산화나트륨 용액 중에서 가수분해하여 상응하는 카르복실산을 얻고, 이것을 벤젠용액 중에서 싸이오닐클로라이드 (thionyl chloride)와 반응시켜 아실클로라이드 8을 얻었다.

고체상 지지체에 결합된 4-하이드록시-3-나이트로벤조페논 6은 알려진 방법에 의해서 합성하였다. (Cohen *et al.*, 1984) 고체상 6을 과량(2.7 molar 당량)의 아실클로라이드 8과 피리딘 존재(2.7 molar 당량)하에서 반응시켜 82%의 수율로 고체상에 결합된 활성화된 에스테르 9를 얻었다 (Scheme 3). 이것의 IR 스펙트럼에서, 1774 cm^{-1} 의 새로운 강한 흡수선이 나타났는데 이것은 에스테르 카르보닐기에 해당하는 것으로 생각되었다.

고체상에 결합된 1,3-옥사티올란의 황원자를 산화하여 상응하는 1,3-옥사티올란 설폭사이드를 얻기 위하여 9를 MCPBA (*m*-chloroperbenzoic acid)로 산화하였으나, 생성물의 구조를 IR 스펙트럼으로 확인할 수 없었다. 일반적으로, IR 스펙트럼에서 설폭사이드는



Scheme 2



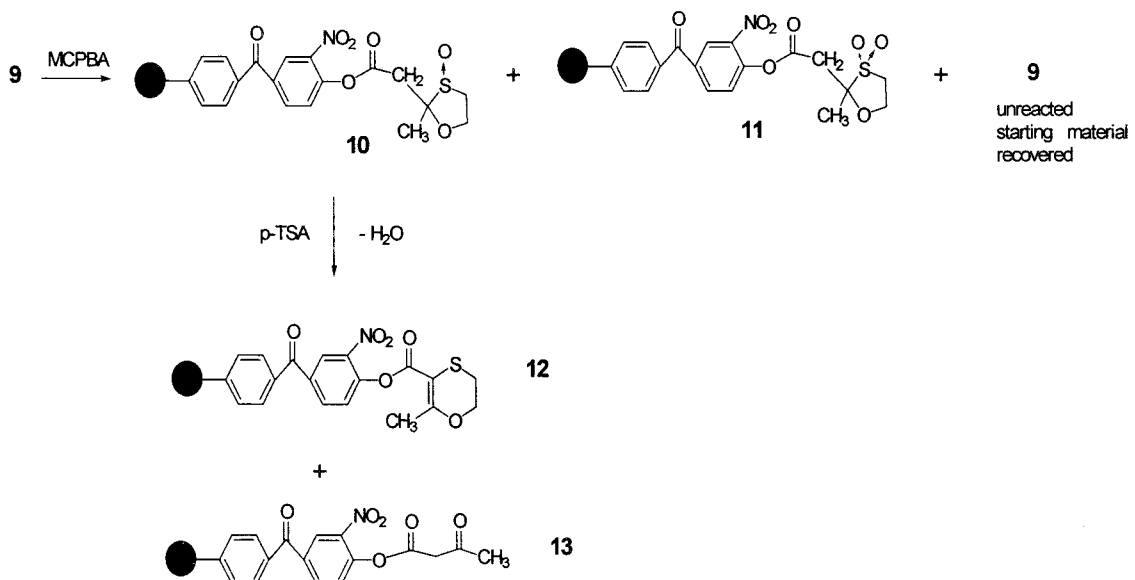
Scheme 3

1050cm⁻¹ 근처에서 강한 흡수띠를 나타내는 특징을 갖고 있다. 그러나 생성물의 IR에서, 고체상 지지체의 흡수띠가 그것과 유사한 위치에서 나타났기 때문에 설포사이드 기능기의 존재여부를 확인하는 것이 불가능하였다. 산화 반응의 진행의 결과인 생성물의 조성 및 구조는 다음에 설명하는 환팽창 반응 및 고체상에서 기질(substrate)의 분리를 통하여 확인할 수 있었다. (Scheme 4).

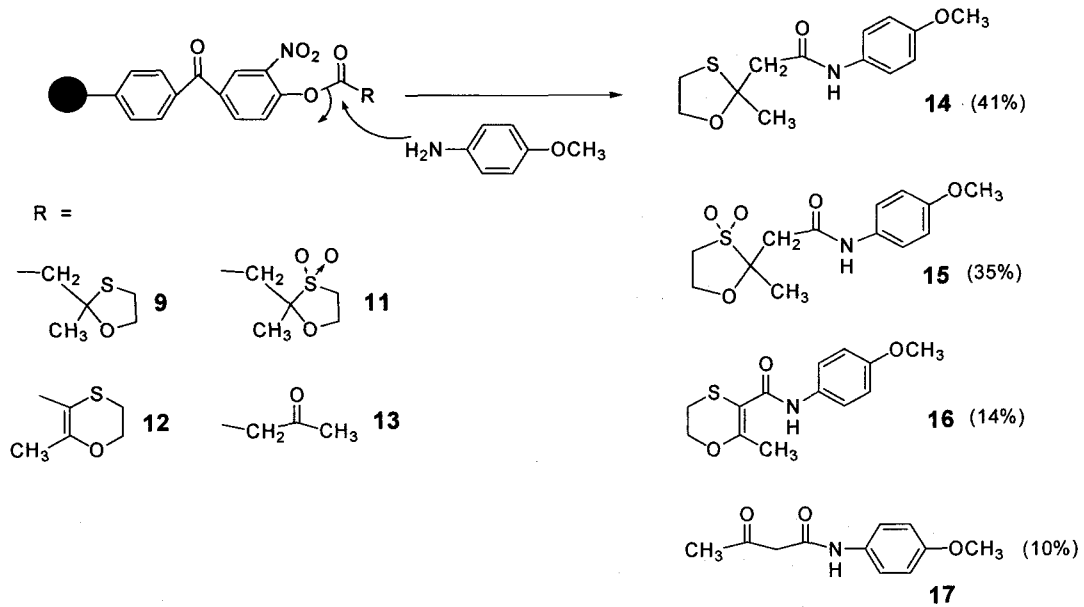
고체상에 결합된 1,3-옥사티올란 9를 MCPBA로 산화하면 술포사이드 10 및 술포 11이 생성되었고 미반응의 출발물질 9도 과량 남아 있었다. 이들 반응혼합물은 분리할 수 없었기 때문에 반응혼합물을 분리하지 않고 환팽창 반응을 시도하였다. 벤젠 용액 중에서 반응혼합물에 산촉매인 *p*-톨루엔설포산 일수화물을 가하고 Dean-Stark 물분리장치를 부착하고 7시간 동안 가열 환류 하였다. 이 과정에서 1,3-옥사티올란 설포

사이드 10은 환팽창하여 다이하이드로-1,4-옥사티인 12 및 부산물 13으로 전환되었고 1,3-옥사티올란 설포 11 및 9는 이 반응조건하에서 안정하였다. 다시 말하면, 환팽창 반응을 수행한 다음 반응 생성물은 9, 11, 12, 13 등의 혼합물로 구성되어 있었다. 이들의 구조는 다음 단계의 고체상에서 기질을 분리하여 확인하였으며, 자세히 설명하면 다음과 같다.

서론에서 기술한 바처럼, 4-하이드록시-3-나이트로벤조페논의 활성 에스테르는 아닐린 유도체와 반응시키면 고체상에 연결된 4-하이드록시-3-나이트로벤조페논은 회수되고 카르복시아닐라이드 유도체가 분리된다. 본 연구에서는 아닐린 유도체 중에서 아민기의 질소의 친핵적 세기가 강한 *p*-메톡시아닐린(*p*-methoxyaniline)을 사용하여 카르복시아닐라이드 유도체를 분리하였다 (Scheme 5). 상술한 고체상에 결합된 활성 에스테르 9, 11, 12, 13으로 구성된 혼합물을 트



Scheme 4



Scheme 5

리에틸아민 존재하의 아세트나이트릴 용액 중에서 70 °C에서 3시간 30분 동안 가열하였다. 반응혼합물을 여과한 다음, 여액을 수소핵자기공명스펙트럼으로 분석한 결과, 생성물은 1,3-옥사티올란 **14**, 1,3-옥사티올란 설피온 **15**, 다이하이드로-1,4-옥사티인 **16**, 그리고 아세트아세트아닐라이드 유도체 **17**가 각각 41%, 35%, 14%, 10% 포함된 혼합물이었다.

이 결과에 의하면, 고체상에 결합된 1,3-옥사티올란 **9**의 MCPBA를 사용한 산화 (Scheme 4 참조)에서 상당량의 설피온 **11**이 생성되었음을 알 수 있었다. 의심할 것 없이, 아세트아세트아닐라이드 유도체 **17**의 생성은 화합물 **13**으로부터 기인한 것이다. 그런데 **13**은 설피온사이드 **10**의 환팽창 반응에서 양성자 첨가된 설피온사이드 (protonated sulfoxide)에 물의 하이드록시기가 공격 (Lee *et al.*, 1986) 하여 생성된 부산물로 생각된다.

본 연구에서는 농약 살균제인 카르복신의 유도체를 고체상에서 환팽창 반응에 의한 합성법을 소개함으로써 조합화학에 의한 신농약 개발에 기여할 수 있기를 기대한다.

실험

녹는점은 Walden Precision Apparatus Electrothermal 9300으로 측정하였다. 모든 수소핵자기공명스펙트럼은 Varian Gemini 300 (300MHz)을 사용하여 테트라메틸실란(TMS)를 표준물질로 하여 화학적 이동 (δ)은 ppm으로, 짝지음 상수(J)는 Hz로 각각 표기하였다. 적

외선흡수스펙트럼(IR)은 Perkin-Elmer 16F-PC FT-IR로부터 얻었으며 cm^{-1} 로 표기하였다. 질량분석스펙트럼(MS)은 Hewlett Packard 5890 series II GC/MS를 사용하였다. 속성크로마토그래피는 Merck Silica Gel 60 GF254 (230-400 mesh ASTM)와 유리관을 사용하였다.

2-메틸-1,3-옥사티올란-2-아세트산 에틸에스테르 (7)의 합성

에틸 아세트아세이트(12.0 mL, 0.1 mol), 2-메르캅토에탄올(7.7 mL, 0.11 mol), 그리고 *p*-톨루엔설피온산 일수화물(0.34 g, 0.02 mol)의 벤젠(150 mL) 용액에 Dean-Stark 물분리 장치를 부착하고 5시간동안 가열 환류하면서 생성되는 물을 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식히고 0.5N 수산화나트륨 수용액으로 3회, 증류수로 1회씩 각각 씻은 다음 건조(MgSO_4)하였다. 감압증발로 용매를 제거하여 투명한 액체인 2-메틸-1,3-옥사티올란-2-아세트산 에틸에스테르 (7)(17.94 g, 94%)을 얻었다.

고체상의 2-메틸-1,3-옥사티올란-2-아세테이트 **9**의 합성

2-메틸-1,3-옥사티올란-2-아세트산 에틸에스테르 (7) (17.94 g, 94 mmol)의 에탄올(5 mL) 용액에 수산화나트륨(4.92 g, 123 mmol)의 수용액(30 mL)을 가하고 18시간동안 가열 환류하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 1N 염산수를 반응혼합물의 pH가 1이 될 때까지 가하였다. 하얀색 부유물을 여과하여 제거한 다음

에틸에테르로 추출하고 건조(MgSO₄) 하였다. 감압증발로 용매를 제거하여 연 노란색 기름상의 액체인 2-메틸-1,3-옥사티올란-2-아세트산(13.03 g, 84%)을 얻었다. 1,3-옥사티올란-2-아세테이트 (9)(6.28 g, 38.7 mmol)과 티오닐클로라이드(2.8 mL, 387 mmol)의 벤젠(50 mL) 용액을 1시간 반 동안 가열 환류하였다. 반응혼합물을 실온으로 식힌 후 감압 증발하고 잔여물인 아실클로라이드 8을 메틸렌클로라이드(16 mL)에 녹이고 피리딘(3.1 mL, 38.7 mmol)과 고체상 4-하이드록시-3-나이트로벤조페논 6(5 g, 14.2 mmol)을 가하고 실온에서 23시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 여과한 후 고체상을 메틸렌클로라이드(30 mL), 디메틸포름아미드(20 mL), 메탄올(20 mL), 그리고 메틸렌클로라이드(30 mL)로 순서대로 씻은 후 실온에서 충분히 건조시켰다. 고진공 하에서 2일 동안 더 건조하여 진한 노란색 고체상 9(6.66 g, 11.6 mmol)를 얻었다.

IR (KBr) 1774 (에스테르 C=O), 1658 (케톤 C=O) cm⁻¹; 원소분석 C, 66.20, H, 5.13, N, 2.99, S, 5.61.

고체상의 2-메틸-1,3-옥사티올란-2-아세테이트 9로부터 다이하이드로-1,4-옥사티인 카르복시아닐라이드 16의 합성

고체상에 연결된 2-메틸-1,3-옥사티올란-2-아세테이트 9(1.0 g, 1.75 mmol)을 메틸렌클로라이드(6 mL)에 가하고 1시간동안 교반하여 swelling 시킨 후 얼음중탕에 냉각하고 *m*-chloroperbenzoic acid(MCPBA)(0.64 g, 2.61 mmol)의 메틸렌클로라이드(6 mL) 용액을 10분에 걸쳐 적가한 후 같은 온도에서 1시간 반 동안 교반하였다. 반응혼합물을 여과하고 고체상을 메틸렌클로라이드(30 mL), 메틸렌클로라이드와 메탄올의 2:1 혼합용액(50 mL), 메틸렌클로라이드(20 mL)로 차례로 씻었다. 상온에서 충분히 건조한 다음 고진공 하에서 2일 동안 건조하여 진한 노란색의 고체(0.8 g, 1.40 mmol)를 얻었다. 이것을 벤젠(25 mL)에 가하고 *p*-톨루엔술폰산 일수화물(7.1 mg)을 가하고 7시간동안 Dean-Stark 물분리 장치를 부착하고 가열 환류하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 여과한 다음, 고체상을 메틸렌클로라이드(30 mL), 메틸렌클로라이드와 메탄올의 2:1 혼합용액(50 mL), 메틸렌클로라이드(20 mL)로 차례로 씻어 갈색의 고체상(0.8 g)을 얻었다. 이 갈색의 고체상(0.5 g)을 아세트니트릴(10 mL)에 넣고 4-메톡시아닐린(80 mg, 0.65 mmol)과 트리에틸아민(0.36 mL, 2.6 mmol)을 가한 다음 기름중탕(70 °C)에서 3시간 반 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한

후 여액에 메틸렌클로라이드(20 mL)를 가하고 0.1N 염산수, 증류수로 차례로 씻고 건조(MgSO₄) 하였다. 용매를 감압증발로 제거한 후 잔여물인 갈색 기름상의 액체(67 mg)를 *n*-헥산과 에틸아세테이트의 혼합용매(1:1)를 용리액으로 사용하는 속성크로마토그래피로 분리하여 1,3-옥사티올란 14 (*R_f* 0.45, 27 mg), 1,3-옥사티올란 설폰 15 (*R_f* 0.17, 26 mg), 다이하이드로-1,4-옥사티인 16 (*R_f* 0.59, 9 mg), 그리고 아세트아세트아닐라이드 유도체 17 (*R_f* 0.24, 5 mg)을 각각 얻었다.

5,6-다이하이드로-2-메틸-*N*-(4-메톡시페닐)-1,4-옥사티인-3-카르복시아닐라이드 (16)

¹H NMR (CDCl₃) 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.99 (m, 2H, 5-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (m, 2H, 6-CH₂), 6.87~7.80 (m, 4H, ArH), 7.80 (s, 1H, NH); MS, *m/z* (상대크기) 265 (M⁺, 41), 143 (M⁺ - NHC₆H₄(OCH₃), 100); IR (KBr) 3300 (NH), 1620 (C=O) cm⁻¹.

2-메틸-*N*-(4-메톡시페닐)-1,3-옥사티올란-2-아세트아닐라이드 (14)

¹H NMR (CDCl₃) 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.93 (dd, 2H, 2-CH₂), 3.13 (m, 2H, 4-CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.17~4.37 (m, 2H, 5-CH₂), 6.85~7.41 (M, 4H ArH), 8.11 (s, 1H, NH); MS, *m/z* 267 (M⁺); IR (KBr) 3246 (NH), 1646 (C=O) cm⁻¹.

2-메틸-*N*-(4-메톡시페닐)-1,3-옥사티올란-2-아세트아닐라이드, 3,3-다이옥시드 (15)

¹H NMR (CDCl₃) 1.71 (s, 3H, CH₃), 2.92 (dd, 2H, 2-CH₂), 3.28 (m, 2H, 4-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.30~4.45 (m, 2H, 5-CH₂), 6.85~7.41 (M, 4H ArH), 7.91 (s, 1H, NH); IR (KBr) 3286 (NH), 1650 (C=O), 1316 (asymmetric SO₂ stretching), 1032 (symmetric SO₂ stretching) cm⁻¹.

N-(4'-메톡시)-아세트아세트아닐라이드 (17)

¹H NMR (CDCl₃) 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.58 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.87~7.45 (M, 4H, ArH), 8.95 (s, 1H, NH); IR (KBr) 3296 (NH), 1718, 1656 (C=O) cm⁻¹.

인용문헌

Cohen, B. J.; H. Karoly-Hafeli and A. Oatchornik

- (1984) Active esters of Polymer-Bound 4-Hydroxy-3-nitrobenzophenone as Useful Acylating Reagents. Application to Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.* 49:922~924.
- Hahn, H. G., K. H. Chang, K. D. Nam and S. Y. Bae, H. Mah (1998) Synthesis of trifluoromethylated dihydro-1,4-oxathiin-3-carboxanilides through polymer-bound activated ester. *Heterocycles*, 48:2253~2261
- Kulka, M., D. S. Thiara and W. A. Harrison (1968) 2,3-Dihydro-5-carboxamido-6-methyl-1,4-oxathiins and method of making same. U.S. Patent 3393202.
- Kulka, M. and B. von Schmeling (1995) Carboxin fungicides and related compounds. pp.133~147, *In Modern Selective Fungicides*(ed. H. Lyr), New York.
- Lee, W. S. (1978a) 5,6-Dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin derivatives, Can Patent 1035778 *Chem. Abstr.* 1979, 90, 103970
- Lee, W. S. (1978b) 5,6-Dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin derivatives, Can Patent 1036167 *Chem. Abstr.* 1979, 90, 103971.
- Lee, W. S., H. G. Hahn and K. D. Nam (1986) Synthesis of dihydro-1,4-oxathiins by rearrangement of 1,3-oxathiolane sulfoxides. *J. Org. Chem.* 51:2789~2795.
- Matolcsy, G., M. Nadasy and V. Andriska (1988) Carboxamides and carboximides pp.369~378, *In Pesticide Chemistry*, Elsevier, New York.
- MacCoss, M. and T. A. Baillie (2004) *Organic Chemistry in Drug Discovery*. Science, 303:1810-1813.
- Parlow, J. J. and J. E. Normansell, (1995) Discovery of a herbicidal lead using polymer-bound activated esters in generating a combinatorial library of amides and esters. *Mol. Div.* 1:266~269.
- von Schmeling, B. and Kulka, M. (1966) Systemic fungicidal activity of 1,4-oxathiin derivatives. *Science*, 152:659.
- White, G. A. and S. G. Georgopoulos (1992) Target sites of carboxamides. pp.2~29. *In Target sites of fungicide action*(ed. W. Koller), CRC Press, London, U.K.

Attempted Synthesis of Carboxin Derivative through Ring Expansion Reaction on Solid Phase

Hoh-Gyu Hahn,* Suyeal Bae, Kee Dal Nam (*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, 136-791, Seoul, Korea*)

Abstract : Solid phase synthesis of **16**, which is a derivative of the first systemic fungicide, carboxin **1** was described. Reaction of 1,3-oxathiolane derivative with solid resin of 4-hydroxy-3-nitrobenzophenone **6** gave **9** in 82% yield. Oxidation of sulfur in the solid 1,3-oxathiolane **9** by MCPBA followed by a ring expansion reaction under the acid catalyst afforded the corresponding dihydro-1,4-oxathiin derivative **12**. Treatment of the solid 1,3-oxathiolane **9** with *p*-methoxyaniline resulted in 1,3-oxathiolane **14**, 1,3-oxathiolane sulfoxide **15**, dihydro-1,4-oxathiin **16**, and acetoacetanilide derivative **17** in 41%, 35%, 14%, 10% yields, respectively.

Key words : acylation, carboxin, 4-hydroxy-3-nitrobenzophenone, ring expansion reaction, solid phase synthesis.

*Corresponding author (Fax : +82-2-958-5189, E-mail : hghahn@kist.re.kr)