

## 2-Mercaptobenzoxazole 및 2-Mercaptobenzimidazole의 새로운 합성법

정근희\* · 이동국 · 고영관 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 김대환

한국화학연구원 생명화학연구단, 대전 유성사서함 107

요약 : 2-아미노페놀(aminophenol) 유도체 와 1,2-페닐렌디아민(phenylenediamine) 유도체를 이황화탄소대신 유황(S), 디클로로메탄과, 알칼리금속의 무기염기 및 촉매를 사용하여 알콜용매에서 반응시켜서 고수율 고순도로 2-머캅토벤조사졸 및 벤즈이미다졸 유도체를 합성하였다.(2006년 2월 23일 접수, 2006년 3월 20일 수리)

Key words : 2-머캅토벤조사졸, 2-머캅토벤즈이미다졸, 유황, 사급암모늄염, 요드화알칼리금속염

2-머캅토벤조사졸, 2-머캅토벤즈이미다졸 유도체는 농약의 중요한 중간체로서 그 용도가 다양하며 (Sharma 와 Abuzar, 1983), 이 유도체들의 합성법에 대해서도 오래전부터 많은 연구가 되었다. 그러나 이들 방법은 대부분 폭발의 위험이 있고 유해한 이황화탄소(CS<sub>2</sub>)를 직접 사용하거나 이의 유도체인 치오우레아, 트리치오카보네이트, 잔테이트 등을 사용하는 단점을 갖고 있다(Handte 등, 1984; Kussmaul 등, 1987; Obraniak, 1965; Roger 등, 1996; Guillermo 등, 1975; Khajavi 등, 2000).

따라서, 본 연구에서는 유황과 디클로로메탄을 이용하여 2-아미노페놀과 1,2-페닐렌 디아민으로부터 각각 2-머캅토벤조사졸과 2-머캅토벤즈이미다졸 유도체를 합성하는 방법을 보고한다.(Scheme 1)

머캅토벤조사졸과 머캅토벤즈이미다졸 유도체를 유황과 디클로로메탄을 이용하여 합성한 예는 트리에틸아민 염기를 이용하는 한 가지 방법만 알려져 있으며 (Kretzchmar 와 Laban, 1993), 이 반응에서 잔테이트가 생성되면서 반응이 진행되는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 5-클로로-2-아미노페놀과 트리에틸아민 대신 무기염기를 이용하여 여러 가지 조건에서 반

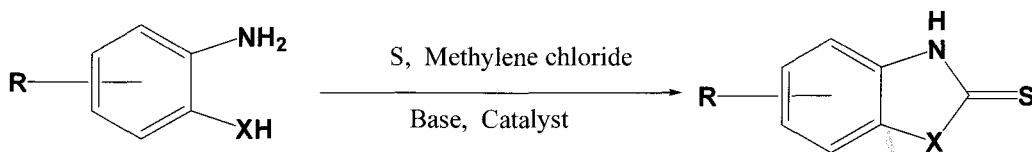
응을 수행하였으며, 이 경우는 촉매가 없으면 반응이 진행되지 않았다.(Table 1)

이 반응에서 용매로는 알콜류가 좋았으며 특히, 이소프로판올을 사용하여 좋은 수율로 목적화합물을 얻었다. 또한 염기로는 탄산칼륨이 가장 좋았으며, 촉매로서는 요드화칼륨, 요드화소다 및 4급암모늄염(phase transfer catalyst)이 모두 촉매작용을 함을 알 수 있었다.

### 실 험

#### 6-Chloro-2-mercaptobenzoxazole

100 mL 플라스크에서 5-클로로-2-아미노페놀 1.436 g(10 mmol), 유황 0.67 g(21 mmol), 디클로로메탄 1.02 g(12 mmol), 탄산칼륨 2.77 g(20 mmol), 요드화칼륨 0.017 g(0.1 mmol)을 이소프로판올(끓는점 82°C) 30 mL에 녹이고 5시간 동안 가열 환류하고 용매를 감압 증류한 후 냉각하였다. 잔사에 5% 묽은 황산 50 mL를 가하고 50°C에서 잘 교반하고 20°C로 냉각하고 여과하여 목적 화합물 1.82 g(98% 수득율, 순도 99%)을 얻었다.



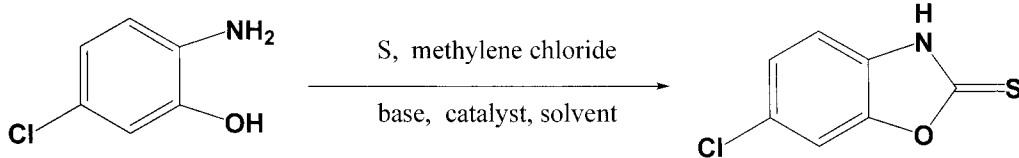
R : Hydrogen, halogens, alkyl, alkoxy, nitrogen  
X : O or NH

Synthetic Procedure

Scheme 1.

\*연락처자

Table 1. Synthesis of 6-chloro-2-mercaptobenzoxazole



Solvent	Base/catalyst	Yields/purity <sup>a)</sup> %	Solvent	Base/catalyst	Yields/purity <sup>a)</sup> %
methanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KI	78/96	i-propanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /NaI	95/98
ethanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KI	93/97	i-propanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / Aliquant336	97/97
n-propanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KI	95/97	i-propanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / n-Bu <sub>4</sub> NCl	95/97
n-butanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KI	87/97	i-propanol	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KI	45/66
i-propanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KI	98/99	i-propanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /-	0

<sup>a)</sup>HPLC로 확인

mp 222~223 °C (observed); R<sub>f</sub>=0.70(EA:Hx=1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.07~7.31(m, 3H), 13.6(br, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3175(w), 3066(m), 3083(w), 1495(s), 1410(s), 1194(s), 1141(m), 1107(w); MS(70eV) m/z 187(M<sup>+</sup>), 185(M<sup>+</sup>), 156, 125, 113, 98, 90, 76, 63

### 2-Mercaptobenzoxazole

수율 80%; mp 186~188 °C (observed); R<sub>f</sub> = 0.34(EA : Hx = 1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.14~7.33(m, 4H), 13.4(br, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3305(w), 3066(w), 1618(w), 1507(s), 1446(s), 1414(w), 1132(s), 1095(w); MS(70eV) m/z 151(M<sup>+</sup>), 91, 77, 71

### 5-Chloro-2-mercaptobenzoxazole

수율 92%; mp >250 °C (observed); R<sub>f</sub> = 0.63 (EA : Hx = 1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.13~7.25(m, 3H), 13.6(br, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3155(w), 3098(w), 3051(w), 1607(w), 1511(m), 1460(s), 1420(s), 1263(m), 1152(s), 1105(w); MS(70eV) m/z 187(M<sup>+</sup>), 185(M<sup>+</sup>), 158, 125, 113, 98, 90, 76, 63

### 5-Methyl-2-mercaptobenzoxazole

수율 85%; mp 215~217 °C (observed); R<sub>f</sub> = 0.75 (EA : Hx = 1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.39(s, 3H), 6.99~7.19(m, 3H), 13.3(br, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3308(w), 3086(w), 2955(w), 1620(w), 1469(s), 1414(m), 1272(w), 1139(m), 1105(w); MS(70eV) m/z 165(M<sup>+</sup>), 136, 107, 78, 90, 63

### 6-Nitro-2-mercaptobenzoxazole

수율 83%; mp 226~228 °C (observed); R<sub>f</sub> = 0.43 (EA : Hx = 1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.24 ~ 8.24(m, 3H), 13.6(br, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3305(m), 3044(w), 1612(m), 1535(m), 1476(s), 1411(m), 1338(s), 1237(w), 1106(w); MS(70eV) m/z 196(M<sup>+</sup>), 185, 166, 148, 138, 122, 105, 95, 78, 63

### 2-Mercaptobenzimidazole

수율 95%; mp >250 °C (observed); R<sub>f</sub> = 0.48 (EA : Hx = 1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.07~7.20(m, 4H), 12.0(br, 2H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3205(w), 3066(w), 2982(w), 1622(w), 1513(s), 1467(s), 1356(w), 1259(w), 1174(s), 1015(w); MS(70eV) m/z 165(M<sup>+</sup>), 150, 118, 106, 91, 75, 65

### 5-Chloro-2-mercaptobenzimidazole

수율 93%; mp >250 °C (observed); R<sub>f</sub> = 0.27 (EA : Hx = 1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.00~7.10(m, 3H), 12.2(br, 2H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3235(w), 3057(s), 2953(w), 1614(w), 1512(m), 1475(s), 1370(w), 1324(w), 1190(m), 1066(w); MS(70eV) m/z 184(M<sup>+</sup>), 105, 93, 78, 63

### 5-Methoxy-2-mercaptobenzimidazole

수율 82%; mp 231~233 °C (observed); R<sub>f</sub> = 0.11 (EA : Hx = 1:2); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.79(s, 3H), 6.72 ~ 7.08(m, 3H), 12.2(br, 2H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3305(w), 3066(w), 2955(w), 1640(w), 1500(m), 1471(s), 1337(m),

1155(s), 1026(w); MS(70eV) m/z 180(M<sup>+</sup>), 165, 137, 110, 93, 76, 63

## 감사의 글

본 논문은 “Protoporphyrinogen IX Oxidase Inhibitor 개발연구” 수행의 일부이며, 과학기술부의 기본사업 연구비로 수행되었음.

## 인용문헌

- Guillermo, P. C., B. A. Imelda, G. L. C. Jose, G. G. E. Jose and A. T. Cecilio (1975) Synthesis of benzimidazoles in dry medium. *Synthetic Comm.* 2191 ~2195.
- Handte, R., J. Sander and T. Tammer (1984), Process for the preparation of halo-2-mercaptobenzoxazoles. USP 4,442,294.
- Khajavi, M. S., M. Hajihadi and F. Nikpour (2000) Synthesis of benzimidazoles by irradiation, *J. Chem. Res. Synop.* 94~95.
- Kretzchmar, E. and G. Laban (1993) Production of 2-mercapto benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole compounds by reacting aniline derivatives with dichloromethane and sulphur. DE 4,230,923.
- Kussmaul, U., M. Langer, K. Reh, J. Becherer, H. Wille, R. Mueller (1987) Process for the preparation of 2-mercaptobenzoxazoles. USP 4,677,209.
- Obraniak, H. (1965) Preparation of 6-chloro-2-mercapto-benzoxazide by reaction of 5-chloro-2-aminophenol with carbon disulphide in aq. soln. DE 4,229,235.
- Roger, L., E. L. Ronald, J. W. Antony (1996) Facile rearrangements of alkynylamino heterocycles with noble metal cations. *J. Org. Chem.* 61:3289~3297
- Sharm, S. and S. Abuzar (1983) Synthesis of benzimidazoles by irradiation, *Prog. Drug. Res.* 85~95.

---

### Synthesis of 2-Mercaptobenzoxazoles and 2-Mercaptobenzimidazoles

Kun Hoe Chung\*, Dong Guk Lee, Young Kwan Ko, Jae Wook Ryu, Jae Chun Woo, Dong Wan Koo, Dae-Whang Kim (*Korea Research Institute of Chemical Technology, Yusung P.O. Box 107, Taejon 305-606, Korea*)

**Abstract :** New synthetic method of 2-mercaptobenzoxazoles and 2-mercaptobenzimidazoles was established using elemental sulfur, dichloromethane, inorganic base and catalysts in alcohol solvents. This reaction condition gave products in high yields.

**Key words :** iodoalkalimetal salts, 2-mercaptobenzoxazole, 2-mercaptobenzimidazole, sulfur, tetrabutylammonium salt

---

\*Corresponding author (Fax : +82-42-861-0307, E-mail : chungkh@kRICT.re.kr)