

2-Mercaptobenzothiazole의 반응

金寅圭[†] · 金順一 · 柳燦模 · 鄭一國 · 朴準遠* · 沈相哲*

성균관대학교 이과대학 화학과

*한국과학기술원 화학과

(1984. 5. 21 접수)

Reaction of 2-Mercaptobenzothiazole

In Kyu Kim[†], Sun Il Kim, Chan Mo Yu, Il-Gook Chung, Joon Won Park*

and Sang Chul Shim*

Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University, Sooewon 170, Korea

*Department of Chemistry, Korea Advanced Institute of Science and Technology,

P.O. Box 150 Cheongyangni, Seoul 131, Korea

(Received May 21, 1984)

요약. 2-Mercaptobenzothiazole과 알코올로부터 여러가지 알킬유도체를 얻을 수 있었다. 이 방법은 알려진 다른 방법보다 간편하고 수율도 좋고 또 일반성이 있는 장점이 있다. 이렇게 해서 얻은 2-methylthiobenzothiazole에 염소화 반응을 시도한 결과 2-chloromethylthiobenzothiazole을 얻을 수 있었다.

ABSTRACT. A highly efficient and general route to obtain the alkyl derivatives of 2-mercaptopbenzothiazole is described. Depending on the reaction conditions 2-methylmercaptopbenzothiazole gave various products with chlorinating agents probably due to the lability of the probable chlorosulfonium ion intermediate.

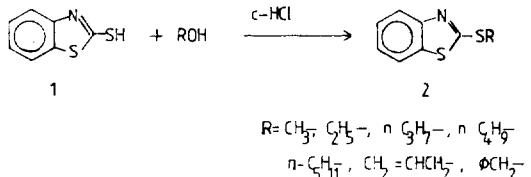
서 론

2-Mercaptobenzothiazole은 고무 가황 촉진제 살균제 및 부식방지제로 사용되고 있고 또한 이들의 유도체들도 농약, 의약, 공업, 약품등 다방면에 이용되고 있다. 이런 응용성이 많은 2-mercaptobenzothiazole 특히 황의 반응성에 관심을 갖고 여러가지 반응을 검토하였다.

결과 및 고찰

2-Mercaptobenzothiazole (**1**)을 산촉매 하에서 알코올과 반응 시킨 결과 2-alkylthiobenzothiazole이 얻어졌다. 알코올로는 메탄올, *n*-프로판올, *n*-부탄올, *n*-아밀알코올, 아릴알코올, 벤질알코올, *i*-프로필알코올, *t*-부틸알코올을 사용하였고 그 결과를 Table 1에 실었다.

메탄올 혹은 일차 알코올과는 반응이 잘 진행



되었지만 *i*-프로필알코올이나 *t*-부틸알코올과 같은 이차 및 삼차 알코올과는 반응이 전혀 진행되지 않았다. 알릴알코올과 벤질알코올이 쉽게 반응하는 것과 일차 알코올에서 탄소수가 증가함에 따라 반응시간이 길어지고 수득율이 감소하는 결과로 미루어 화합물과 알코올과의 반응에는 입체적 장애가 크게 작용하는 것을 알수 있었다.

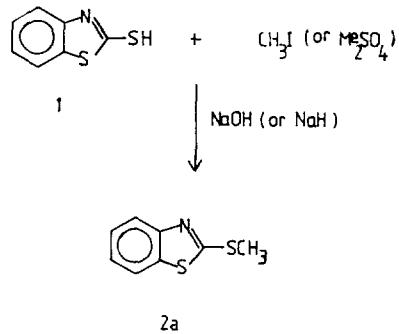
화합물 **1**로부터 2-alkylthio 유도체를 얻는 알려진 보편적인 방법은^{2~6} 예컨대 2-methylthio

Table 1·2-Alkylthiobenzothiazoles(2) prepared

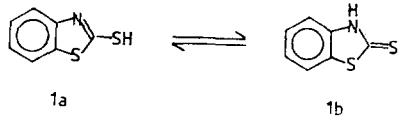
Alcohol (mL)	HCl, mL	R	mp: °C, Product (reported)	Yield	Reaction* conditions
Methyl (50)	20	CH ₃	43~44 (45~46) ⁶	83	5~6h
Ethyl (50)	20	C ₂ H ₅	25~26 (26) ³	81	1 day
n-Propyl (50)	20	n-Pr	Liquid	73	1.5 day
i-Propyl (100)	100	no reaction	...	—	7 day
i-Propyl (1.2)	50	no reaction	...	—	3 day, DMF
n-Butyl (50)	20	n-Bu	Liquid	70	1.5 day
t-Butyl (0.74g)	5	no reaction	...	—	3 day, ether
t-Butyl (1.1g)	5	no reaction	...	—	3 day, DMF
Amyl (50)	20	n-C ₅ H ₁₁	Liquid	70	1.5 day
Allyl (50)	20	CH ₂ =CHCH ₂	Liquid	80~85	3.5h
Benzyl (1.5)	5	C ₆ H ₅ CH ₂	37~38' 39. 5~40. 5) ¹²	90	4 h, benzene
Benzyl (50)	20	C ₆ H ₅ CH ₂	"	85	4 h

*The amount of 1 used in the experiments was 1.67g.

유도체의 경우 dimethyl sulfate 혹은 methyl iodide를 사용하는 경우이나 알코올을 사용하는 본 합성 방법이 보다 간편하고 또 응용범위가 넓은 장점이 있다.

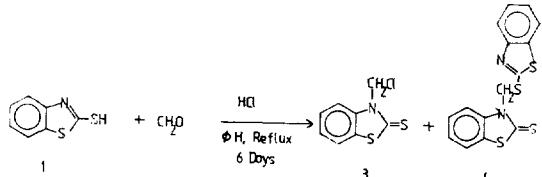


화합물 1과 알코올의 반응에서 화합물 1의 thione-thiol tautomerism⁸을 생각할 때 S-알킬 유도체뿐



아니라 N-알킬 유도체가 생길 수도 있지만 본 실험에서는 오직 S-유도체만이 얻어졌다.

이와는 대조적으로 염산 존재 하에서 화합물 1과 포름알데히드의 반응에서는 N-유도체인 3-chloromethylbenzothiazoline-2-thione (3) 및 3-(benzothiazole-2-ylthio) methylbenzothiazoline-2-thione (4)이 거의 같은량 생성되었다.



N-혹은 S-유도체는 uv 및 nmr에서 각각 독특한 흡수를 나타내기 때문에 이들 이성질체의 구분은 비교적 용이하였다. 즉 N-알킬유도체는 325nm에서 흡수가 일어나는 반면 S-알킬유도체는 300nm에서 흡수가 일어난다⁶, 또 nmr spectrum에서 전자는 aromatic proton이 한개의 multiplet으로 후자는 두개의 multiplet으로 splitting 된다고 알려져 있다^{3~6}.

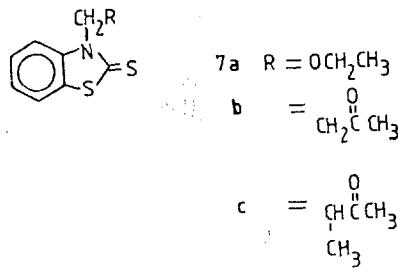
화합물 3은 uv 및 nmr에서 N-유도체의 독특한 흡수를 보여주었다. 그러나 이 물질은 알려져 있지 않기 때문에 철저히 기하기 위하여 이것의 SCN 유도체 5를 합성하여 물리적인 성질을 검토하고



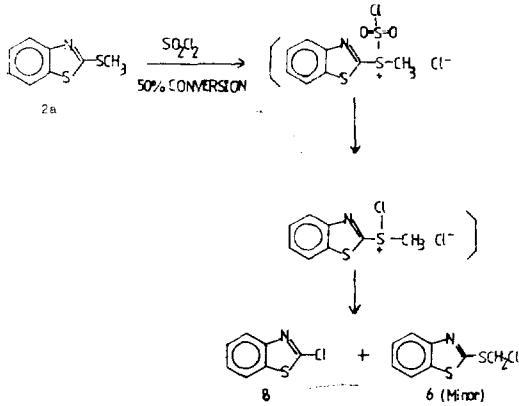
또 S-이성질체 6을 단 경로¹⁶로 (Scheme 1) 합성하여 이들의 특히 uv 및 nmr spectra를 비교함으로서 확인할 수 있었다.

화합물 4의 구조는 uv, nmr 및 mass spectrum에 의해 결정하였다. UV spectrum의 경우 N 및 S 유도체에 독특한 흡수가 함께 나타났으며 mass spectrum에서 $[M+1]$ 의 값이 347에서 나타났다.

Chloromethylation 반응 중 특기할 것은 이반응을 에탄올, 아세톤 및 메틸에틸케톤 용매중에서 하였더니 염소가 이들 용매로 치환된 N-유도체 $7a\sim c$ 가 각각 얻어진 점이다, 300nm에서의 흡수 및 nmr의 aromatic proton이 한개의 multiplet으로 splitting 되는 것 등으로 N-유도체임을 알 수 있었다.



2a로부터 6을 얻기 위하여 N-chlorosuccinimide 혹은 sulfonyl chloride와의 반응을 검토하였다. Sulfonyl chloride와의 반응에서는 기대하였던 6이 소량 얻어졌고 대신 8이 주로 생겼다. (8과 6의 GC 상의 면적비는 3:1이었다). 반응용매로서는 CH_2Cl_2 를 사용하였고 실온에서 약 4시간이면 거의 반응이 종결되었다. 출발물질과 주생성물 8과의 GC 상의 면적비는 대략 1:1이었으며 반응을 48시간까지 계속시켜보았지만 더 이상의 진전은 없었다.

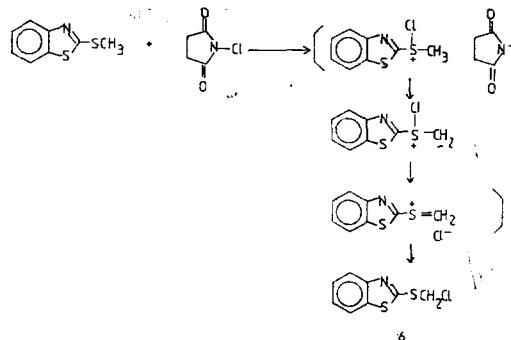


그러나 N-chlorosuccinimide 와의 반응에서는 sulfonyl chloride 와는 대조적으로 6이 주생성물이었고 8의 생성은 없었다. 반응완결 후 출발물질과 생성물 6의 비율은 대략 1:1 즉 출발물질의 50 % 정도가 생성물로 변환되었다 (Scheme 1). RCH_2SCH_3 와 SO_2Cl_2 와의 반응에서 염소가 methylene 보다 methyl에 치환된다는 사실로부터 이 반응이 sulfur ylide를 거쳐 진행되는 것으로 일반적으로 이해되고 있다⁹.

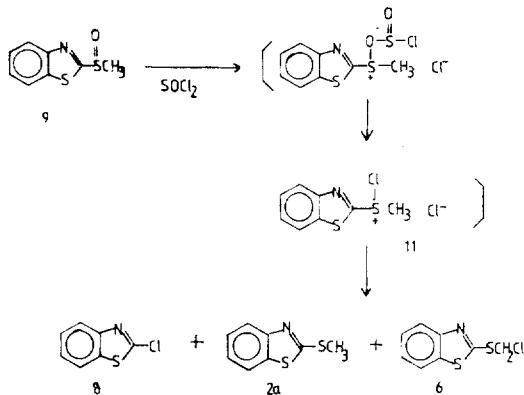
N-Chlorosuccinimide 와 sulfonyl chloride가 상이한 결과를 나타내는 것은 예상되는 중간체 chlorosulfonium ion에서 succinimide ion과 chloride ion의 수소 친화력 및 크기의 차이에 인한 것으로 생각된다. 즉 전자가 후자보다 크고 또 수소 친화력이 강하므로 thiazole 고리의 2위치의 공격보다 메틸기의 수소를 더 공격하기 쉬워 결과적으로 NCS에서는 6이 주로 생성되고 sulfonyl chloride에서는 chloride ion이 thiazole 고리를 공격하여 8이 주로 생성되는 것 같다.

2a 와 sulfonyl chloride 및 NCS 와의 반응에서 50 % 정도 밖에 반응이 진행되지 않았기 때문에 substrate의 반응성을 높이기 위하여 2a의 sulfoxide, 2-methylsulfinylbenzothiazole (9) 과의 반응을 검토하였다. 9에는 산소가 음전하를 띠고 있어 thionyl chloride를 더 잘공격할 것으로 생각되었기 때문이다.

실제로 9와 thionyl chloride 와의 반응은 methylene chloride 용매중에서 -10°C 에서 3시간에 거의 완결되어 TLC 상에서 출발물질을



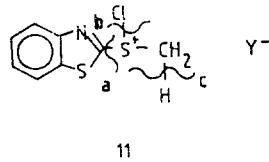
Scheme 1.



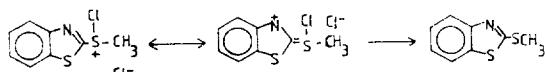
찾아 볼 수 없었다. 즉 출발물질이 거의 100% 변환되었다. 한가지 특기할 것은 예기한 생성물 6 및 8 이외에 환원된 2a가 생성된 점이다.

이들 세 생성물 6, 8 및 2a의 비는 GC 상에서 -10°C 에서 1:15:4 실온에서 1:6:4, 용매의 환류조건에서는 1:2:7이었다. 즉 저온에서는 8이 가장 많이 생기는데 비해 고온 즉 환류온도에서는 2a가 가장 많이 생기고 6은 항상 가장 적게 생겼다.

이것은 예상되는 중간체 chlorosulfonium ion 11에서 아래에 보인 것처럼 $\text{S}^+-\text{C(a)}$, $\text{S}^+-\text{Cl(b)}$ 및 $\text{S}^+\text{CH}_2-\text{H(c)}$ 의 세 가지 형태의 결합이 끊어질 수 있고



a 혹은 c 형태의 끊어짐은 앞서 NCS 와의 반응에서 언급한 것처럼 공격하는 음이온의 크기 및 수소 친화력에 의존하는 것 같고 b 형태의 끊어짐은 benzothiazole 고리의 기여에 의해 증진되는 것 같다.



본 실험에 사용한 sulfoxide 9는 2a를 과산화물, *m*-chloroperbenzoic acid로 산화하거나 혹은 전조시킨 methanol 용매중에서 NCS¹³로 산

화시켜 얻었다. 전자에 의한 산화반응은 잘 진행되었다(수득율 83%). 그러나 후자에 의한 산화반응에서는 좋은 수득율을 얻지 못하였다.

결 론

2-Mercaptobenzothiazole(1)과 1차 알코올과의 반응은 알킬유도체를 얻을 수 있는 보편적인 방법임을 보였다. 이렇게 해서 얻은 2-methylbenzothiazole (2)의 염소화 반응은 반응 조건에 따라 민감한 생성물을 주었다. 이것은 가상되는 중간체 chlorosulfonium ion의 다양한 반응성 때문인 것으로 생각된다.

실 험

약품은 시약용 상품을 사용하였으며 대부분 정제하지 않고 사용하였다. 용매는 필요할 경우 문헌에 알려진 방법으로 정하여 사용하였다. TLC는 plastic에 silica gel이 pre-coating 된 Merck 사제품을 사용하였다. Column chromatography는 Merck GF 254 silica gel을 흡착제로 써 사용하였으며 eluent는 정제하지 않았다.

IR spectrum은 Beckmann IR-33을 사용하여 측정하였으며 액체시료는 NaCl cell에 직접 사용하였으며 고체는 nujol mull을 만들어 사용하였고 일부는 KBr disc를 만들어 사용하였다. UV spectrum은 Beckmann 26 spectrophotometer를 사용하여 측정하였으며 용매는 Merck 사제품 absolute ethanol을 사용하였다. NMR은 Varian Model T-60과 Varian Model EM 260A를 사용하여 측정하였으며 화학적이동은 TMS를 기준으로 down field로 ppm 단위로 측정하였다.

녹는점 측정은 Fisher Melting Point Apparatus를 사용했으며 보정하지 않았다.

Gas chromatography는 주로 Varian Model 3700을 사용하였으며 recorder는 Varian Model 9176을 사용하여 1cm/min의 속도로 기록하였다. Retention time과 peak 면적은 Varian Model CDS 111로 계산하였다. Column은 OV-101을 사용하였다. Detector는 F.I.D.를 사용하였다. Detector 온도는 300°C 에서 유지시키고 in-

ector 온도는 300°C였다. Column의 온도는 200°C에서 1분간 머문 다음 300°C까지 10°C/min의 속도로 온도를 올려가면서 측정하였다. Carrier gas는 질소를 사용하였으며 15~25ml/min의 속도로 공급하였다. 수소는 General Electric 제품 Hydrogen Generator로 수소가스를 발생시켜서 30ml/min의 속도로 공급하였고 공기는 300ml/min의 속도로 공급하였다. 측정에 사용된 시료의 양은 0.5~0.8μl였다.

2-Alkylthiobenzothiazole (2)의 합성. 대표적인 예로 2-methylthiobenzothiazole (2a)의 합성의 경우를 아래에 보였다.

1 (4.0g)을 100ml 메탄올에 녹인 후 교반하면서 100ml의 진한 염산을 가한 뒤 5~6시간 환류시키고 용매를 감압증류한다. 여기에 염화메틸렌을 가하여 0.05M 수산화나트륨용액으로 처리, 전조, 여과후 용매를 감압증류하며 흰색 결정(4.6g) 2a가 얻어진다. 녹는 점 43~45°C; nmr (CDCl_3) δ 7.0~8.0 (multiplet, 4H, - C_6H_4), ir 3020 (m, aromatic ν), C-H2920 (m, ν_{C-H}, -SCH₃), 1311cm⁻¹ (s, ν_{C-H}, -SCH₃); mass spectrum, molecular ion (m/e) 181; uv spectrum (ethanol 99.5%) λ_{\max} 289, 273, 243, 225 nm.

3-Chloromethylbenzothiazolin-2-thione (3), (4) 및 3-Thiocyanomethylbenzothiazoline-2-thione (5)의 합성. 1과 (4.0g) 파라포름알데히드 1.4g을 진한염산 100ml 존재하에 150ml 벤젠속에서 염화수소 기체를 통과시키며 6일 동안에 걸쳐서 환류시키고 반응을 멈춘 뒤 벤젠 층과 물층을 분리하고 물층을 벤젠으로 추출하여 벤젠과 합한 뒤 0.05M 수산화나트륨용액으로 1을 제거한 후 벤젠을 감압 증류하고 전조하면 3.23g의 3과 4의 혼합물이 얻어진다. 이 혼합물 3.23g을 전조한 아세톤속에서 약간 과량의 티오시안암모늄을 넣고 24시간 동안 환류시키면 염화암모늄이 흰색침전으로 떨어진다. 반응이 종결된 후 여과, 용매를 감압증류하면 혼합물이 얻어진다. TLC에 의해 분리하면 3은 노란 결정으로 얻어진다. 녹는점 138°C; nmr(CDCl_3) δ 7.4 (m, 4H, - C_6H_4), 6.2 (s, 2H, -CH₂); mass

spectrum [M+1] 216.4; ir 740 (vs, ν_{C-H}), 1252 cm⁻¹ (s, wagging, -CH₂Cl); uv 330, 231, 214nm.

6은 아세톤에서 용해도 차를 이용 재결정하여 분리하면 흰색 결정으로 얻어진다. 녹는점 124~126°C; nmr (CDCl_3) δ 7.5 (m, 4H, -CH₄), 5.9 (s, 2H, -CH₂); ir 2160cm⁻¹ (m, ν_{CN}, broad); uv 330, 233, 218nm.

4: nmr (acetone-d₆) δ 7.0~8.0 (m, 4H, -C₆H₄), 6.1 (s, 2H, -CH₂); mass spectrum [M+1] 347; uv 328, 301, 291, 226, 212nm.

3-(Ethoxymethyl) benzothiazoline-2-thione (7a), (7b) 및 (7c)의 합성. 1 (4.0g)과 파라포름알데히드 (1.5g)을 진한염산 11ml 존재하에 에탄올속에서 환류시킨다(단, 에탄올 대신에 아세톤 및 메틸에틸케톤을 용매로 사용하였을 경우 7b 및 7c가 각각 얻어졌다).

TLC 상에서 반응의 진전이 없으면 용매를 감압증류한 후 염화메틸렌을 가하여 0.05M 수산화나트륨 용액으로 처리하고 수세, 전조, 여과, 용매를 감압증류하면 노란색 결정이 7a가 얻어진다. 녹는점 72~75°C; nmr (CDCl_3) δ 7.4 (m, 4H, -C₆H₄), 5.82 (s, 2H, -SCH₂), 3.6 (q, 2H, -OC H₂-), 1.1 (t, 3H, -CH₃); ir 2960 (s, ν_{C-H}, -CH₂), 1255, 1095cm⁻¹ (vs, ν-COC-, -CH₂OCH₂); uv 330, 242, 232, 214nm.

2-Chlorobenzothiazole (8)의 합성. 2-Methylthiobenzothiazole 1.1g (6. m mole)을 5ml의 디클로로메탄에 녹인 다음 질소하에서 디클로로메탄 5ml에 sulfuryl chloride 0.6ml (1.2 eq.) 녹인 용액을 천천히 가한다. 실온에서 4시간 반응시킨 후 용액을 감압 증류한 후 GC로 확인하였다. Column chromatography로 정제하여 2-chlorobenzothiazole (8) 390mg을 얻었다: ir 1710, 840cm⁻¹; uv λ_{\max} 298, 289, 259, 234nm; nmr δ 8.72~8.1 (m).

2-Chloromethylthiobenzothiazole (6)의 합성.

2-Methylthiobenzothiazole 1.2g (6. 62m mole)과 NCS 0.89g을 15ml 디클로로메탄에 녹인 다음 질소하에서 실온에서 4시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 용매를 감압증류하였다. 잔유물을 사염화탄소 15ml에 녹여 흔들어 석출되는 suc-

cinimide를 감압여과하여 제거한 다음 용매를 얼음 물중탕에서 한시간 방치한 다음 석출된 succinimide를 다시 감압여과하여 제거하였다. 용매를 감압증류하여 검붉은 2-chloromethylthiobenzothiazole (**6**) 결정을 얻었다. column chromatography로 정제한 후의 **4**를 370mg(수득율 26%) 얻었다: 녹는점 41~42°C (lit¹⁵. 43~45°C); ir 1680, 1220, 1290, 790 cm⁻¹; uv λ_{max} 298, 288, 258, 224 nm; nmr δ7.4~8.0(m), 5.4(s).

2-Methylsulfinylbenzothiazole (**9**)의 합성.

(1) 2-Methylthiobenzothiazole (**2a**) 6g을 디클로로메탄 15ml에 녹인 *m*-chloroperbenzoic acid 6.9g (0.04 mole)을 천천히 가한다. 약 40분간 반응시킨 다음 생성된 *m*-chloroperbenzoic acid를 감압여과하여 제거한다. 용액을 Na₂CO₃로 씻은 다음 무수황산마그네슘으로 건조시키고 용액을 감압증류하여 6.1g의 반응혼합물을 얻었다. Column chromatography로 정제하여 순수한 2-methylsulfinylbenzothiazole (**9**)을 5.4g(수율 83%) 얻었다.

(2) 2-Methylthiobenzothiazole 4.5g (0.025 mole)과 NCS 3.35 g (1eq.)를 무수 메틸알코올 30ml에 놓고 drying tube를 장치한 다음 실온에서 4시간 반응시켰다. 반응이 끝난후 용매를 감압증류한 다음 20ml의 사염화탄소에 넣고 흔들어 주었다. 석출된 succinimide 감압여과하여 제거하였다. 용매를 감압증류한 다음 column chromatography로 정제하여 2-methylsulfinylbenzothiazole (**9**) 2.9g(수율 59%)을 얻었다: 녹는점 62~63°C (lit¹⁶. 64~65°C); ir 1045 cm⁻¹; uv λ_{max} 284, 240, 232 nm; nmr δ7.4~8.3(m), 3.2(s).

2-Methylsulfinylbenzothiazole (9**)과 thionyl chloride 와의 반응.** 2-Methylsulfinylbenzothiazole(**9**) 250mg(1.26m mole)을 3ml의 디클로로메탄에 녹인 다음 질소하에서 5ml의 디클로로 메탄에 thionyl chloride 0.14 ml(1.5eq.)를 녹인 용액을 천천히 가했다. 반응은 (1) -10°C, (2)실온 (20°C), (3) 환류조건에서 각각 3시간씩 진행하였다. 반응이 끝난후 용액을 감

압증류하여 반응혼합물 (1) 210mg, (2) 225mg, (3) 238mg 씩을 각각 얻었다.

GC 상의 면적에 의하면 **2a**, **6**의 비율은 각각 (1) 4 : 15 : 1, (2) 4 : 6 : 1 (3) 7 : 2 : 1 였다. 4와 8의 확인은 column chromatography로 분리하여 녹는점, ir, uv, nmr로 하였다.

인용문헌

1. (a) 김순일, 석사학위 논문(성균관대학교, 1981년). (b) 정일국, 석사학위논문 (성균관대학교, 1982년).
2. J. D. Kendall and H. G. Snggate, *J. Chem. Soc.*, 1503 (1949).
3. H. J. M. Don, P. Hassanaly, J. Kister, G. Vernin and J. Metzger, *Helv. Chim Acta.*, **61**, 3143 (1978).
4. P. E. Todesco and P. Vivarelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **92**, 122 (1962); *Chem. Abstr.*, **58**, 8562d (1963).
5. A. F. Halasa and G. E. P. Smith, jr., *J. Org. Chem.*, **36**, 636 (1971).
6. P. Sohar, G. Denny, Jr. and R. Babsen, *J. Hetero. Chem.*, **6**, 1631 (1969).
7. T. Takahasi, A. Kaji and J. hayami, *Bull. Inst. Chem. Res.*, Kyoto Univ., **51**, No. 3, 163(1973).
8. Morton and Stubbs, *J. Chem., Soc.*, 1321 (1939).
9. W. G. Ihillips and K. W. Patts, *J. Org. Chem.*, **36**, 3145 (1971).
10. I. Granoth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2166 (1974).
11. M. Wakisaka, T. Ishimaru, *Synthesis*, 67(1980).
12. (a) R. Curci and J.O. Edwards, *J. Org. Chem.*, **35**, 740 (1970); (b) P. E. Todesco and P. Vivarelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 372 (1964); (c) G. Vermin, C. Civ., and J. Metzger, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1361 (1978).
13. R. Harville and S. F. Reed, Jr., *J. Org. Chem.*, **33**, 3976 (1968).
14. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego and D. R. Perrin, "Purification of Lab Chemicals," 2nd Ed., Pergamon Press, 1980.
15. S. T. Golaski and G. A. Burk, *J. Org. Chem.*, **42**, 3094 (1978).
16. 유찬모, 석사학위논문(성균관대학교, 1982년)