

단 신

1,4-옥사티인 유도체의 합성에 관한 연구

韓昊奎* · 南基達 · 張基赫

한국과학기술연구원 응용과학연구부

(1994. 11. 4 접수)

A Study on the Syntheses of 1,4-Oxathiins

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, and Kee Hyuk Chang

Korea Institute of Science and Technology,

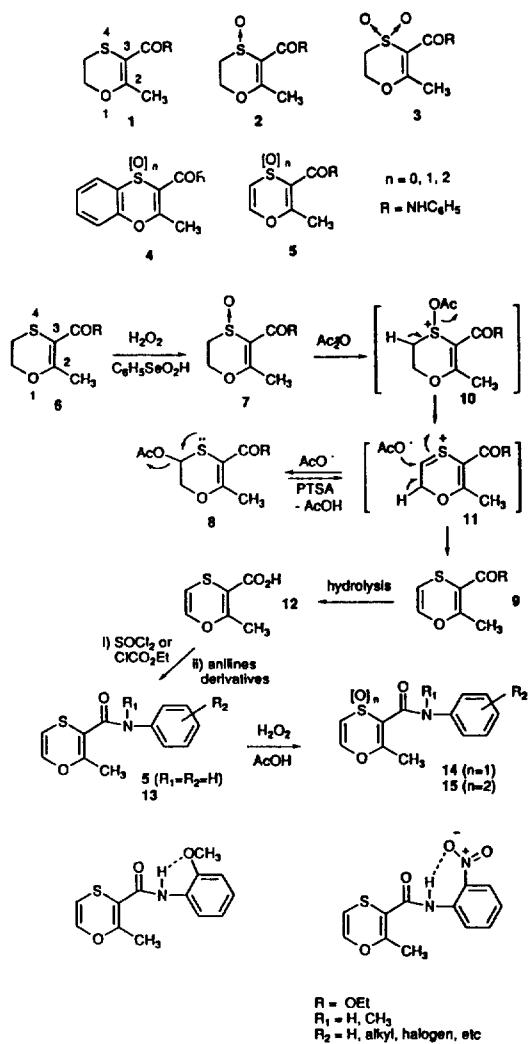
P.O. Box 131 Cheongryang, Seoul 130-650, Korea

(Received November 4, 1994)

개발도상국의 폭발적인 인구증가로 인하여 세계적으로 식량의 증산은 더욱 절실한 실정이다. 농약의 사용으로 인하여 상당량 농산물의 증대를 가져왔지만 환경문제의 대두와 함께 저독성이며 고활성의 새로운 농약이 계속 요구되고 있다. 디히드로-1,4-옥사티인(dihydro-1,4-oxathiin) 유도체인 카르복신 1은 최초의 침투성 농약 살균제로서 문고병균(*Rhizoctonia solani*)에 특효가 있어서 주로 밀과 보리의 종자처리에 널리 사용되고 있다.¹ 구조-활성의 관계에 의하면 이 계열 화합물의 생성활성은 이중결합과 더불어 이에 대하여 시스관계에 위치한 메틸기 및 카르복스아닐리드기에 기인한다고 알려져 있다.² 디히드로-1,4-옥사티인 술폭시드 2는 그것의 낮은 lipid solubility 때문에 생물활성이 미약하지만 디히드로-1,4-옥사티인 숲 곤 3은 녹병균(rust fungi)에 대하여 효력이 있다.³ 최근에 본 연구실에서는 1,4-벤조옥사티인 유도체 4의 합성을 보고한 바 있다.⁴ 본 연구에서는 새로운 농약살균제를 개발할 목적으로 상술한 카르복신 1의 C-5 및 C-6 위치에 이중결합이 도입된 1,4-옥사티인 유도체 5의 제조를 보고하고자 한다. 1,4-옥사티인 5는 구조-활성 관계에 의한 생물활성을 나타낼 수 있는 상술한 필수 기능기를 갖고 있으며 옥사티인 고리내의 산소와 황의 비공유전자쌍과 더불어 독특한 공명구조를 나타낼 것으로 기대된다.

1,4-옥사티인 5를 제조하기 위해서 디히드로-1,4-

옥사티인의 C-5 위치에 이탈기를 도입하기로 하였다. 좋은 이탈기중의 하나인 아세톡시기의 도입은 술폭시드로부터 Pummerer 반응에⁵ 의해서 제조 가능하다. Scheme 1에 디히드로-1,4-옥사티인 6으로부터 1,4-옥사티인 5의 제조를 도식으로 나타냈다. 기존의 알려진 방법에¹ 의해서 제조한 디히드로-1,4-옥사티인 에틸 에스테르 6을 벤젠셀레닌산 촉매 존재하의 염화메틸렌 용액중에서 과산화수소수로 산화하여⁶ 디히드로옥사티인 술폭시드 7을 얻었다. 이 산화방법은 빙초산 용액중에서의 과산화수소로의 산화보다 간편하며 경제적이었다. 디히드로옥사티인 술폭시드 7의 아세톡시옥사티인 8으로의 전환은 King이 보고한 방법을⁷ 따라 수행하였다. 즉, 디히드로옥사티인 술폭시드 7을 2:1의 무수초산과 초산의 혼합액 존재하의 톤투엔 용액중에서 가열 환류하면 아세톡시옥사티인 8이 높은 수율로 생성되었다. 이때 디히드로옥사티인 술폭시드 7을 초산나트륨 존재하의 무수초산 용액중에서 가열 환류하면 아세톡시옥사티인 8 뿐만 아니라 소량(약 20%)의 1,4-옥사티인 9도 생성되었다. 이것은 thiiranum ion 10의 황원자의 알파 위치의 탄소에 있는 수소가 제거되면서 생성된 술포니움이온 11에 아세톡시이온의 공격에 의한 아세톡시옥사티인 8의 생성과 C-6 위치의 수소의 이탈에 의한 1,4-옥사티인 9의 생성은 서로 경쟁적 반응이기 때문이라고 생각된다. 아세톡시옥사티인 8을 산촉매(파라톨루엔술폰산) 존재하에



Scheme 1.

서 약 200 °C에서 가열환류하면서 생성되는 초산을 제거하면 1,4-옥사티인 5가 생성되었다. 이때 톨루엔 또는 크실렌 등의 용매를 사용할 경우에도 1,4-옥사티인 9가 생성되었다. 이 전환반응에서 술포니움이온 11이 중간체로 믿어지는데 술포니움이온 11의 C-6 위치의 수소의 이탈에 의한 1,4-옥사티인 9의 생성은 아세토시이온이 공격에 의한 8의 생성에 비하여 높은 에너지가 필요한 것으로 생각된다.

생성된 새로운 화합물인 1,4-옥사티인 에스테르 9의 구조는 수소핵자기공명스펙트럼(¹H NMR)으로 확인하였다. 즉, 디하이드로-1,4-옥사티인 6의 ¹H NMR에서 C-5 및 C-6 위치의 methylene proton

들은 각각 δ 2.88~3.03 및 δ 4.30~4.45에서 다중선을 나타냈으나 1,4-옥사티인 9의 그들의 vinyl proton들은 각각 δ 6.28 및 δ 5.37에서 이중선(*J*=5.5 Hz)을 나타냈다. 1,4-옥사티인 에스테르 9를 수산화나트륨 수용액중에서 가수분해하여 1,4-옥사티인산 12를 얻었다. 1,4-옥사티인산 12와 아닐린 유도체와 결합은 일반적인 아미드의 제조방법으로 수행하였다. 즉, 옥사티인산을 티오닐클로라이드 또는 에틸클로로포메이트로 처리한 다음 아닐린 유도체와 반응시켜 원하는 2-메틸-1,4-옥사티인-3-카르복스아닐리드 유도체 13을 얻었다(Table 1). 옥사티인 아닐리드의 구조 5(*R*¹=*R*²H)는 ¹H NMR, ¹³C NMR, 적외선 흡수스펙트럼(IR), 질량분석 스펙트럼에 의하여 결정하였다. 옥사티인 아닐리드 5의 ¹H NMR에서 C-5 및 C-6 위치의 vinyl proton들은 각각 δ 6.63 및 δ 5.60에서 이중선(*J*=5 Hz)을 나타냈다. 그런데 페닐기의 ortho 위치에 메톡시(OCH₃)(entry 4), 니트로(NO₂)(entry 6) 등이 치환된 옥사티인 아닐리드의 NH proton의 화학적 이동(chemical shift)은 각각 δ 8.67 및 11.0 ppm으로서 페닐기에 치환기가 없는 옥사티인 아닐리드(entry 1)의 그것(δ 8.25)보다 낮은 장에서 나타났다. 이것은 니트로 또는 메톡시 그룹의 산소와 NH의 수소와 수소결합을 하고 있기 때문이라고 생각된다. 옥사티인 아닐리드 5의 질량분석스펙트럼에서 m/e 233의 분자이온을 나타냈다.

1,4-옥사티인 술폭시드 14(*R*₁=*R*₂=H) 및 술폰 15(*R*₁=*R*₂=H)는 1,4-옥사티인 13를 Bing초산 용액중에서 각각 상온 및 50 °C에서 과산화수소로 산화하여 얻었다. 예상했던 바처럼 옥사티인 술폭시드 14 및 술폰 15의 IR에서 S→O 및 O=S=O의 강한 흡수선이 각각 1270 및 1274 cm⁻¹에서 나타났다.

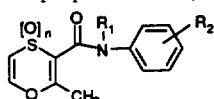
대표적인 식물병원균에 대한 생물활성시험(*in vivo*) 결과 새로운 화합물 1,4-옥사티인 아닐리드 5는 250 ppm에서 벼잎집부늬마름병균(*Rhizoctonia solani*) 및 밀붉은녹병균(*Puccinia recondita*)을 100% 제어하였다.

실험

일반적인 사항

녹는점은 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus을 이용하여 측정하였다. ¹H NMR은 Va-

Table 1. Physical properties of 1,4-oxathiin derivatives



Entry	R ₁	R ₂	n	mp (°C)	¹ H NMR(60 MHz)(CDCl ₃) in δ, IR(KBr) in cm ⁻¹ and mass spectrum
1	H	H	0	115	8.25(s, 1 H, NH), 7.20~7.80(m, 5 H, ArH), 6.63(d, J=5 Hz, 1 H OCH), 5.60(d, J=5 Hz, 1 H, SCH), 2.33(s, 3 H, CH ₃), IR; 1632, 1596, 1330, 1046 cm ⁻¹ , MS m/e(relative intensity) 233(M ⁺ , 100), 141(M ⁺ -C ₆ H ₅ NH, 94), 113(M ⁺ -C ₆ H ₅ NHCO, 68).
2	H	4-OCH ₃	0	101~102	8.15(s, 1 H, NH), 7.65 and 7.08(2d, J=9 Hz, 4 H, ArH), 6.67 (d, J=5 Hz, 1 H, 6-CH), 5.65(d, J=5 Hz, 5-CH), 3.92(s, 3 H, OCH ₃), 2.26(s, 3 H, 2-CH ₃)
3	H	4-Cl	0	130~131	8.22(s, 1 H, NH), 7.68 and 7.43(2d, J=9 Hz, 4 H, ArH), 6.63 (d, J=5 Hz, 1 H, 6-CH), 5.62(d, J=5 Hz, 5-CH), 2.37(s, 3 H, 2-CH ₃)
4	H	2-OCH ₃	0	115~116	8.7(s, 1 H, NH), 8.42~6.75(m, 4 H, ArH), 6.40(d, J=5 Hz, 1 H, 6-CH), 5.43(d, J=5 Hz, 5-CH), 3.90(s, 3 H, OCH ₃), 2.33 (s, 3 H, 2-CH ₃)
5	CH ₃	H	0	oil	7.67~7.20(m, 5 H, ArH), 6.32(d, J=5 Hz, 1 H, 6-CH), 5.25(d, J=5 Hz, 5-CH), 3.47(s, 3 H, NCH ₃), 1.80(s, 3 H, 2-CH ₃)
6	H	2-NO ₂	0	120~121	11.0(s, 1 H, NH), 9.08~7.20(m, 4 H, ArH), 6.65(d, J=5 Hz, 1 H, 6-CH), 5.72(d, J=5 Hz, 5-CH), 2.40(s, 3 H, 2-CH ₃)
7	H	4-Br	0	127~129	8.35(s, 1 H, NH), 7.67(s, 4 H, ArH), 6.63(d, J=5 Hz, 1 H, 6-CH), 5.62(d, J=5 Hz, 5-CH), 2.35(s, 3 H, 2-CH ₃)
8	H	H	1	135~136	9.08(s, 1 H, NH), 7.88~7.33(m, 5 H, ArH), 7.45(d, J=6 Hz, 1 H, 6-CH), 6.60(d, J=6 Hz, 1 H, 5-CH), 2.57(s, 3 H, 2-CH ₃), IR; 1636, 1540, 1070, 1040 cm ⁻¹
9	H	2,4-di methoxy	1	130~132	9.02(s, 1 H, NH), 8.35~6.50(m, 3 H, ArH), 7.32(d, J=6 Hz, 1 H, 6-CH), 6.50(d, J=6 Hz, 1 H, 5-CH), 3.90 & 3.85(2s, 6 H, OCH ₃), 2.48(s, 3 H, 2-CH ₃)
10	H	H	2	132~133	8.97(s, 1 H, NH), 7.83~7.27(m, 5 H, ArH), 7.30(d, J=7 Hz, 1 H, 6-CH), 6.56(d, J=7 Hz, 1 H, 5-CH), 2.53(s, 3 H, 2-CH ₂), IR; 1690, 1642, 1516, 1274, 1128, 1072 cm ⁻¹

rian Model EM 360(60 MHz)를 사용하여 얻었으며 TMS를 표준물질로 8값으로 표기하였다. 적외선흡수스펙트럼(IR)은 NICOLET MAGNA 750을 사용하여 얻었다. 질량분석스펙트럼(mass spectrum)은 HEWLETT PACKARD 5972 GC/MSD를 사용하여 얻었다. Flash 크로마토그래피는 silica gel 60(GF 254, 230~400 mesh)과 유리관을 사용하였다. 메틸

렌클로라이드, 벤젠, 톨루엔 등은 일급시약을 사용하였고 에틸 아세토아세테이트 등의 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였다.

에틸 5,6-디하이드로-2-메틸-1,4-옥사티인-3-카르복실레이트 S-옥시드 7의 제조. 디하이드로옥사티인 에틸 에스테르 **6**(94 g, 0.5 mol)의 메틸렌클로라이드(150 mL) 용액에 벤젠셀레닌산(0.95 g)을 가하고

심하게 교반하면서 반응혼합물의 온도가 15 °C 이하가 되도록 염음중탕으로 냉각하면서 30% 과산화수소수(60 mL, 0.5 mol)를 1시간 동안에 걸쳐 서서히 가한 다음 1시간 동안 더 심하게 교반하였다. 반응혼합물을 찬물로 씻고 건조(무수황산나트륨)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 미황색의 기름상의 액체인 술폴시드 7(99 g, 97%)을 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.80~4.62(m, 2 H, CH_2O), 4.43(q, J =7 Hz, 2 H, ethyl CH_2), 3.27~2.43(m, 2 H, CH_2S), 2.53(s, 3 H, 2- CH_3), 1.40(t, 3 H, ethyl CH_3).

에틸 5-(아세틸옥시)-5,6-디히드로-2-메틸-1,4-옥사티인-3-카르복실레이트 8의 제조. 디히드로 옥사티인 술폴시드 7(99 g, 0.485 mol)의 톨루엔(700 mL) 용액에 2:1(v/v)의 무수초산과 초산의 혼합액(100 mL)을 가하고 7시간 동안 가열 환류하였다. 반응혼합액을 실온으로 식히고 포화 중탄산소다수 및 찬물로 씻은 다음 건조(무수황산나트륨)하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 흑색의 기름상의 액체를 감압분별증류하여 황색의 기름상의 액체인 8(83.5 g, 70%)을 얻었다. 끓는점 120~126 °C / 0.5 mmHg; ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.27~6.22(m, 1 H, 5-CH), 4.68~4.00(m, 2 H, CH_2O), 4.27(q, J =7.5 Hz, 2 H, ethyl CH_2), 2.42(s, 3 H, 2- CH_3), 2.17(s, 3 H, CH_3CO), 1.30(t, 3 H, ethyl CH_3).

에틸 2-메틸-1,4-옥사티인-3-카르복실레이트 9의 제조. 아세톡시 옥사티인 8(22.7 g, 0.092 mol)과 파라톨루엔술폰산 일수화물(0.175 g)의 톤루엔(150 mL) 용액을 5시간 동안 가열 환류하면서 생성되는 초산을 가끔 증류하여 제거하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 찬물과 포화소금물로 씻은 다음 건조(무수황산나트륨)하였다. 용매를 감압증발로 제거한 후 흑갈색의 잔여물을 감압분별증류하여 황색의 기름상의 액체인 옥사티인 9(9.96 g, 58%)를 얻었다. 끓는점 90~95 °C / 0.5 mmHg; ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.20(d, J =5.5 Hz, 1 H, CHO), 5.27(d, J =5.5 Hz, 1 H, CHS), 4.17(q, J =7 Hz, 2 H, CH_2), 2.23(s, 3 H, 2- CH_3), 1.30(t, 3 H, ethyl CH_3).

2-메틸-1,4-옥사티인-3-카르복실산 12의 제조. 옥사티인 에틸 에스테르 9(6.45 g, 35 mmol)를 에탄올(7 mL)에 녹이고 수산화나트륨(2.1 g)의 수용액(60 mL)을 가한 다음 1시간 동안 가열 환류하였다. 반

응혼합물을 메텔렌클로라이드로 한 번 씻고 pH=2 가 될 때까지 진한 염산수를 서서히 가한 다음 생성된 노란색의 고체를 공기중에서 건조하여 옥사티인산 12(3.3 g)를 얻었다. 수층을 아세트산 에틸로 추출하고 건조(무수황산나트륨)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 옥사티인산 12(0.4 g, 총수율 67%)를 얻었다. 녹는점 140~142 °C, ^1H NMR(CDCl_3) δ 11.6(s, 1 H, COOH), 6.23(d, J =6 Hz, 1 H, HCO), 5.34(d, J =6 Hz, 1 H, HCS), 2.25(s, 3 H, CH_3), IR (KBr) 3100, 1684, 1579, 1291, 1214 cm⁻¹.

옥사티인 아닐리드 유도체의 제조

일반적인 방법

2-메틸-N-페닐-1,4-옥사티인-3-카르복스아미드 유도체 13($R_1=R_2=\text{H}$)의 제조. 방법 1: 메텔렌클로라이드(2 mL)의 옥사티인산 12(32 mg, 0.202 mmol)의 용액을 염음중탕에서 냉각시킨 다음 에틸클로로포메트(21 mL, 0.222 mmol)와 트리에틸아민(31 mL, 0.222 mmol)을 가하고 15분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 아닐린(37 mL, 0.405 mmol)을 가한 다음 염음중탕을 제거하고 실온에서 30분 동안 더 교반하였다. 반응혼합물을 찬물과 묽은염산, 그리고 포화소금물로 각각 씻었다. 유기층을 건조(무수황산마그네슘)한 후 용매를 감압증발로 제거하여 미갈색의 기름상의 액체(47 mg)를 얻었다. 실리카겔(8 g)과 혼산과 아세트산 에틸을 용리액으로 사용하는 flash 크로마토그래피로 분리하여 황색의 고체인 옥사티인 13($R_1=R_2=\text{H}$)(33 mg, 70%)을 얻었다.

방법 2: 옥사티인산 11(1 mmol)의 벤젠(4 mL) 용액에 티오닐클로라이드(1.2 mmol)를 가하고 실온에서 1시간 반 동안 교반하였다. 반응혼합물에 트리에틸아민(1 mmol)과 아닐린 유도체(1 mmol)를 가하고 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 반응혼합물을 찬물, 묽은 염산, 포화중탄소다수, 찬물, 그리고 포화소금물로 차례로 씻고 건조(무수황산나트륨)하고 활성탄으로 탈색하였다. 용매를 감압증발로 제거한 다음 잔여물을 실리카겔과 혼산-아세트산 에틸을 용리액으로 사용하는 flash 크로마토그래피로 분리하여 황색의 고체인 옥사티인 13($R_1=R_2=\text{R}$)을 얻었다. 이것은 방법 1에서 제조한 것과 ^1H NMR과 녹는점에서 동일하였다.

옥사티인아닐리드 술폴시드의 제조

일반적인 방법

2-메틸-N-페닐-1,4-옥사티인-3-카르복스아미드

술포시드 14의 제조. 옥사티인 아닐리드 **13**(1.31 mmol)의 빙초산(2 mL) 용액에 실온에서 30% 과산화수소수(1.96 mmol)를 서서히 가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 열음중탕에서 냉각하고 6 N 가성소다수를 가하여 중화한 다음 메틸렌클로라이드로 추출하고 찬물로 씻고 건조(무수황산나트륨)하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 고체를 메틸렌클로라이드와 혼산에서 결정화하여 백색의 결정인 옥사티인 아닐리드 술포시드 **14**를 얻었다(수율: 90~99%).

옥사티인아닐리드 술폰의 제조

일반적인 방법

2-메틸-N-페닐-1,4-옥사티인-3-카르복스아미드

술폰 15의 제조. 옥사티인 아닐리드 **13**(1.31 mmol)의 빙초산(2 mL) 용액에 50 °C 기름 중탕에서 30% 과산화수소수(3.92 mmol)을 가하고 4시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 열음중탕에서 냉각하고 6 N 가성소다수를 가하여 중화한 다음 메틸렌클로라이드로 추출하고 찬물로 씻고 건조(무수황산나트륨)하

였다. 용매를 감압증발로 제거하여 생성된 고체를 메틸렌클로라이드와 혼산에서 결정화하여 백색의 결정인 옥사티인 아닐리드 술폰 **15**를 얻었다(수율: 90~99%).

인용 문헌

- Schmeling, B. V.; Kulka, M.; Thiara, D. S.; Harrison, W. A. U. S. Patent **1966**, 3, 2499, 499; *Chem. Abstr.* **1966**, 65, 7190g.
- (a) Matholcsy, G.; Nadasy, M.; Andriska, V. *Pesticide Chemistry*; Elsevier Science Publishing Co. Inc.: New York, 1988; pp 369~373 and references cited therin. (b) White, G. A.; Thorn, G. C. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1975**, 5, 380.
- Mathre, D. E. *J. Agr. Food. Chem.* **1971**, 19, 872.
- Hahn, H.-G.; Chang, K. H.; Nam, K. D. *J. Korean Chem. Soc.* **1994**, 38, 776.
- Lucchi, O. D.; Miotti, U.; Modena, G. *Organic Reactions*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991; Vol. 40, pp 157~405.
- Kulka, M. *Korean Patent* **1968**, 2, 709.
- King, R. R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5347.