

## 벤조티아졸기를 갖는 새로운 크라운 에테르의 합성

張勝鉉\* · 延愛淑 · 鄭光輔†

대구대학교 자연과학대학 화학과, 대구대학교 기초과학연구소

†한서대학교 공과대학 화학공학과

(1995. 5. 4 접수)

## Synthesis of New Crown Ethers Containing Benzothiazole Group

Seung Hyun Chang, Ae Sook Yeon, and Kwang Bo Chung†

Department of Chemistry and Research Institute of Natural Sciences,

Taegu University, Kyoungsan 713-714, Korea

†Department of Chemical Engineering, Hanseo University, Seosan 352-820, Korea

(Received May 4, 1995)

**요약.** Crown 고리 근방에 질소, 황원자를 포함하는 새로운 2종의 crown ether를 합성하였다. 4'-Benzothiazolylbenzo-12-crown-4 (1) 4'-benzothiazolylbenzo-15-crown-5 (2)는 각각 4'-formylbenzo-12-crown-4 (3) 및 4'-formylbenzo-15-crown-5 (4)와 2-aminothiophenol과의 반응에 의해 합성하였다. (3)과 (4)는 3,4-dihydroxybenzaldehyde와 tri- 및 tetraethyleneglycolditosylate와의 반응에 의해 합성하였다. Triethyleneglycol ditosylate와 tetraethyleneglycol ditosylate는 NaOH 존재하에서 triethyleneglycol, tetraethyleneglycol과 *p*-toluenesulfonyl chloride의 반응에 의해 합성하였다.

**ABSTRACT.** Two new crown ethers containing nitrogen and sulfur atoms adjacent to the crown rings were prepared. 4'-Benzothiazolylbenzo-12-crown-4 (1) or 4'-benzothiazolylbenzo-15-crown-5 (2) were synthesized by reaction of 2-aminothiophenol with 4'-formylbenzo-12-crown-4 (3) or 4'-formylbenzo-15-crown-5 (4) respectively. (3) and (4) were obtained by reaction of 3,4-dihydroxybenzaldehyde with tri- or tetraethyleneglycol ditosylate. Triethyleneglycol ditosylate or tetraethyleneglycol ditosylate were synthesized by reaction of *p*-toluenesulfonylchloride with triethyleneglycol or tetraethyleneglycol in the presence of sodium hydroxide.

### 서 론

Crown 화합물<sup>1</sup>은 donor 원자로서 산소원자를 갖는 거대고리 polyether류를 가르키지만 donor 원자로서 그 외에 황원자나 질소원자로 치환된 thia,<sup>2,3</sup> aza crown<sup>4~6</sup> 화합물도 많이 합성되었다. 이러한 crown 화합물은 알칼리 금속 이온 및 알칼리 토금속 이온,<sup>7~9</sup> 전이금속 이온,<sup>10,11</sup> 유기 양이온 화합물<sup>12</sup> 등과 안정한 친화성을 형성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근 crown 화합물에 대한 합성 연구는 좀 더 다양하게 진행되고 있는데 bis-crown ether는 두 자리 binding site를 갖게 되어 기존 crown ether보다 큰 장점이 있다. 움직임이 나비모양과 흡

사한 "Butter fly" 형 bis-crown ether가 합성<sup>13</sup>된 이후 양이온과 음이온을 동시에 인식할 수 있는 di-topic bis-crown ether도 합성되었고<sup>14</sup> 알칼리 금속 이온과 전이금속 이온을 동시에 인식하는 crown ether 등도 합성되었고, redox-switched crown ether를 합성하였다.<sup>15</sup>

분자내 발색단을 가진 crown ether 분자는 알칼리 금속과 알칼리 토금속 양이온들을 선택적으로 인식하는 광감성 시약으로 이용될 수 있다. 발색단을 갖는 crown ether 중에는 양이온에 대한 선택적 추출에 이용되거나, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 등의 양이온 농도를 ppm 단위까지 결정할 수 있는 유용한 것들도 있다.<sup>16~19</sup>

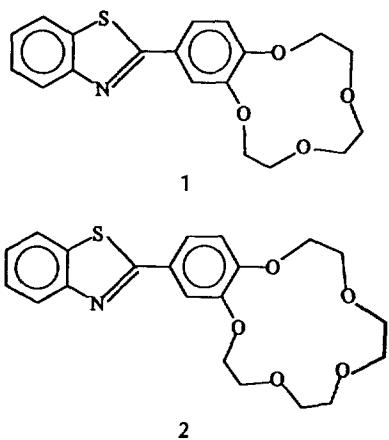


Fig. 1.

Crown ether 분자내에 형광기를 결합시키면 자외선으로는 확인이 불가능한 정도의 미세한 양에 대해서도 전자여기 상태 및 금속과의 치물형성에 관한 많은 정보를 얻을 수 있다. 극소량의 중금속 및 그의 여러가지 이온을 검출하기 위하여 이러한 형광 물질이 붙은 crown ether에 대한 연구가 진행되고 있다.

본 연구에서는 형광을 나타내는 benzothiazole 기를 갖는 crown ether를 합성하기 위하여 3,4-dihydroxybenzaldehyde에서 출발하여 2단계를 거쳐 4'-benzothiazolylbenzo-12-crown-4 (**1**) 및 4'-benzothiazolylbenzo-15-crown-5 (**2**)를 합성하였다 (Fig. 1).

## 실험

### 시약 및 기기

Ethyleneglycol류, 3,4-dihydroxybenzaldehyde, 2-aminothiophenol은 Aldrich사의 특급제품을, aluminum oxide, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n-butanol, 1,4-dioxane, chloroform, acetone, methanol, ethylacetate는 Fluka사의 특급제품을 사용하였으며, p-toluenesulfonylchloride, MgSO<sub>4</sub>는 Junsei chemical사의 특급제품을 사용하였다. Silica gel은 Merck사의 1급제품을, sodium hydroxide는 Kanto chemical사의 특급제품을 사용하였으며, n-butanol, 1,4-dioxane 등은 sodium metal과 MgSO<sub>4</sub>로 충분히 건조시켜 사용하였다.

합성된 중간체 및 crown 화합물의 확인을 위한

IR-spectrum은 Schimadzu IR-470 spectrophotometer를 사용하여 neat법 및 KBr-tablet법으로 측정하였고, <sup>1</sup>H NMR spectrum은 Bruker(300 MHz) spectrophotometer를 사용하여 TMS를 내부기준물질로 사용하여 CDCl<sub>3</sub> 용액에서 측정하였다. 녹는점은 Laboratory device사의 Mel-Temp II를 사용하였다.

### 합성

**Triethyleneglycol ditosylate (3).** H<sub>2</sub>O 100 mL에 NaOH 21.05 g(0.5 mole)을 녹이고 THF 150 mL에 triethyleneglycol 37.54 g(0.25 mole)을 용해하였다. 위 두 용액을 1000 mL 용량의 2구 플라스크에 넣고 0~5 °C를 유지시키면서 약 6시간 동안 교반하였다. 300 mL의 THF에 p-toluenesulfonylchloride 114.39 g(0.6 mole)을 녹여 반응기에 6시간 동안 한 방울씩 가하였다. 같은 온도에서 12시간 교반한 후 0 °C로 냉각된 10% HCl 수용액 220 mL를 주입하였다. 유기층을 분리하여 용매는 중발시키고, 고체물을 60 °C에서 건조하고 MeOH로 재결정하여 흰색의 결정체인 (**3**)을 얻었다. 수득율은 81%였으며, 녹는점은 78~79 °C였다. IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3000~3050(Arom., C-H), 2600~2980(Aliph., C-H), 1600(Arom., C=C), 1350, 1175(S=O), 1100~1140(C-O). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.44(s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.52~3.66(q, 8H, -CH<sub>2</sub>-), 4.12~4.15(q, 4H, S-O-CH<sub>2</sub>), 7.32(d, 4H, C-Ar-H), 7.77~7.80(d, 4H, S-Ar-H).

**Tetraethyleneglycol ditosylate (4).** (**3**)과 같은 방법으로 tetraethyleneglycol은 48.56 g(0.25 mole)을 사용하여 합성하였다. 이때는 유기물을 benzene으로 추출하여 감압회전 증발기로 용매를 제거하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 잔여물을 녹여서 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 용매와 건조제를 제거하여 담황갈색 유상물인 (**4**)를 90% 수율로 얻었다. IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3000~3050 (Arom., C-H), 2600~2980(Aliph., C-H), 1600(Arom., C=C), 1350, 1175(S=O), 1100~1140(C-O). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.40(s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.53~3.70(m, 12H, -CH<sub>2</sub>-), 3.97~4.17(q, 4H, S-O-CH<sub>2</sub>), 7.13~7.27(d, 4H, C-Ar-H), 7.57~7.73(d, 4H, S-Ar-H).

**4'-Formylbenzo-12-crown-4 (5).** 아르곤 기류 하에서 3,4-dihydroxybenzaldehyde 1.38 g(0.01 mole)과 건조시킨 n-BuOH 30 mL를 100 mL 용량의

3구 플라스크에 넣고 녹인 후  $H_2O$  4 mL에 녹인  $NaOH$  0.84 g(0.021 mole)을 가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응기에  $Cs_2CO_3$ 를 소량 가한 후 115 °C로 가열하면서 triethyleneglycol ditosylate (3) 4.58 g (0.01 mole)을 건조시킨 1,4-dioxane 30 mL에 용해하여 아르곤 기류하에서 3시간 동안 온도를 유지하면서 한방울씩 가하였다. 반응기를 48시간 동안 환류시키고 실온에서 방냉한 후 *conc.*  $HCl$  0.3 mL로 중화하고 고체물을 여과하고 감압회전 증발기로 용매를 제거하였다. 유상 잔류액을 acetone에 녹인 후 다시 여과하고 감압회전 증발기로 용매를 제거하였다. Toluene으로 추출하고  $MgSO_4$ 로 건조시켜 12시간 방치한 후 건조제와 용매를 제거하였다. Alumina를 충진제로 사용한 column chromatography 법에 의하여 ethylacetate : chloroform(1 : 1)로 용리시켜 연한 노란색 고체물을 얻었다. 이것을 다시 2-propanol로 재결정하여 담황색 결정의 (5)를 얻었다. 수득율은 42%이었으며, 녹는점은 122~123 °C였다. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3020(Arom., C-H), 2900(Aliph., C-H), 1590(Imine, C=N), 1100~1140(C-O).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3.80~4.33(m, 12H, -CH<sub>2</sub>-), 7.03~7.50 (m, 3H, Ar-H<sub>c</sub>), 7.66~8.05(m, 4H, Ar-H<sub>a</sub>).

**4'-Formylbenzo-15-crown-5 (6).** (5)와 같은 방법으로 tetraethyleneglycol ditosylate (4)는 5.02 g (0.01 mole)을 사용하여 합성하였고, 이때 alumina를 충진제로 사용한 column chromatography 법을 위한 용리액으로는 methylene chloride : ethylacetate(1 : 1)의 혼합용액을 사용하였다. 담황색 결정의 (6)를 38% 수율로 얻었으며, 녹는점은 78~79 °C였다. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3065(Arom., C-H), 2935(Aliph., C-H), 2730(Alde., C-H), 1682(C=O), 1100~1140(C-O).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3.75~4.21(m, 16H, -CH<sub>2</sub>-), 6.95~7.45(m, 3H, Ar-H), 9.84(s, 1H, -CHO).

**4'-Benzothiazolylbenzo-12-crown-4 (1).** 4'-Formylbenzo-12-crown-4 (5) 0.252 g(0.001 mole)과 2-aminothiophenol 0.252 g(0.002 mole)을 100 mL 용량의 플라스크에 넣고 아르곤 기류하에서 benzene 10 mL를 가하여 1시간 동안 120 °C로 가열, 교반하면서 반응시키고 부생하는 물을 dean-stark 장치를 이용해 분리하였다. 반응 후 감압회전 증발기로 용매를 1/3 정도로 농축시키고 실온에서 24시간 방치한

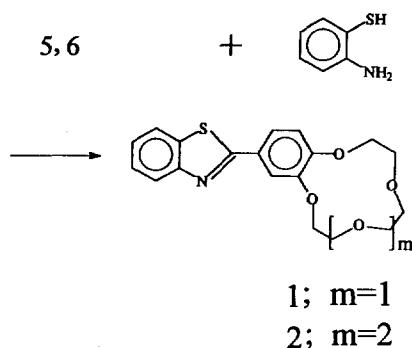
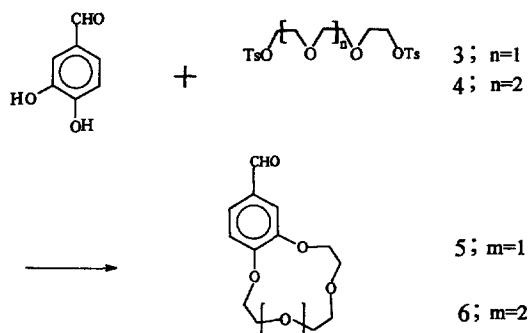
다음 석출물을 거르고 cold-acetone으로 잘 씻고, 메탄올로 써 재결정하였다. 얻어진 고체물을 다시 소량의  $CHCl_3$ 에 녹인 후 silica gel을 충진제로 사용한 column chromatography 법에 의하여 ethylacetate로 용리시켜 연한 갈색 결정의 (1)을 얻었다. 이때 수득율은 42%이었으며, 녹는점은 122~123 °C였다. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3020(Arom., C-H), 2900(Aliph., C-H), 1590(Imine, C=N), 1100~1140(C-O).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3.80~4.33(m, 12H, -CH<sub>2</sub>-), 7.03~7.50 (m, 3H, Ar-H<sub>c</sub>), 7.66~8.05(m, 4H, Ar-H<sub>a</sub>).

**4'-Benzothiazolylbenzo-15-crown-5 (2).** (1)과 같은 방법으로 4'-formylbenzo-15-crown-5 (6)은 0.6296 g(0.001 mole)을 사용하여 합성하고 분리하였다. 이때 연한 미색 결정의 (2)를 38% 수율로 얻었으며, 녹는점은 110~112 °C였다. IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3020(Arom., C-H), 2900(Aliph., C-H), 1595(Imine, C=N), 1100~1140(C-O).  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3.76~4.30(m, 16H, -CH<sub>2</sub>-), 6.91~7.49(m, 3H, Ar-H<sub>c</sub>), 7.57~8.04(m, 4H, Ar-H<sub>a</sub>).

## 결과 및 고찰

### Oligoethyleneglycol ditosylates (3, 4)의 합성

Oligoethyleneglycol ditosylate류는 THF에 녹아있는 oligoethyleneglycol류와 물에 녹인  $NaOH$ 의 반응으로 oligoethyleneglycoide 과정을 거쳐 *p*-toluenesulfonylchloride의 치환으로 합성하였다(Scheme 1). 1 mole의 oligoethyleneglycol류와 2.4 mole의 *p*-toluenesulfonylchloride를 반응시켜 triethyleneglycol ditosylate는 백색고체로, tetraethyleneglycol ditosylate는 연노란색의 유상물로 각각 81%, 90%의 수율을 나타내었다. 이 방법은 pyridine-benzene 용액에 녹아있는 glycol류에 *p*-toluenesulfonylchloride를 직접 소량씩 첨가하는 방법<sup>26</sup>에 비해 시약취급의 용이성과 특히 tetraethyleneglycol ditosylate의 경우 수율면(72% 대 90%)에서 더욱 유리한 방법이었다. 생성물의 IR spectrum에서 1350  $cm^{-1}$ 와 1175  $cm^{-1}$ 는  $SO_2$  stretching, 1600  $cm^{-1}$ 에서는 aromatic carbon stretching으로 glycol류에서 -OH의 H가  $TsCl$ 의  $Ts$ 로 치환되었음을 나타내었다. 또한  $^1H$  NMR에서 2.40~2.45(Ar-CH<sub>3</sub>, 6H), 3.97~4.03(S-O-



$\text{CH}_2$ , 4H), 7.13~7.33(C-Ar-H, C-Ar-H, 4H) 그리고 7.57~7.77(S-Ar-H, 4H)의 peak에서도 Ts기 치환을 확인하였다.

**Formylbenzo crown ethers의 합성.** 4'-Formylbenzo-12-crown-4 (**5**)와 4'-formylbenzo-15-crown-5 (**6**)은 3,4-dihydroxybenzaldehyde와 tri-(**3**) 또는 tetraethyleneglycol ditosylate (**4**)를 각각 1:1의 1단계 반응으로 합성하였다(*Scheme 2*). (**5**)와 (**6**)은 각각 34.5%, 40.4%의 수율로 (**5**), (**6**) 모두 백색의 고체상이었다. Ether 단위체  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ 가 증가함에 따라 수율이 증가하였는데 이는 template 효과<sup>20</sup>에 기인한 것으로,  $\text{Cs}^+$  존재하에 진행되는 crown ring 형성 반응시 상태적으로 고리 크기가 큰 분자가 고리형성이 쉽게 되기(*Scheme 1*) 때문으로 생각된다. 이들의 IR-spectrum에서  $1350\text{ cm}^{-1}$ 와  $1175\text{ cm}^{-1}$ 의  $\text{SO}_2$  stretching의 사라짐으로 확인할 수 있었고,  $^1\text{H}$  NMR spectrum에서 3.75~4.21 ppm에서 12H 또는 16H의  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$  peak를 확인하고 6.92~7.45(Ar-H, 3H), 9.82~9.84(H-C=H, 1H)의 peak에서도 이들을 확인할 수 있었다.

**Benzothiazolylbenzo crown ethers의 합성.** 4'-Benzothiazolylbenzo-12-crown-4 (**1**)과 4'-Benzothiazolylbenzo-15-crown-5 (**2**)는 각각 2-aminothiophenol과 (**5**)와 (**6**)의 반응으로 합성하였다(*Scheme 3*). 각 화합물의 수율은 (**1**) (42.2%), (**2**) (38.2%)로서 비교적 좋은 편이었다. 합성물 (**1**)은 연한(*Scheme 2*)갈색의 고체, (**2**)는 미색의 고체상이었다. IR-spectrum에서 formylbenzo crown ether류와 같은 방법으로 목적물을 확인할 수 있었고,  $^1\text{H}$  NMR 또한 예상치와 일치함을 알 수 있었다. 즉

$^1\text{H}$  NMR에서 3.76~4.33 ppm에서 12H 또한 16H의  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$  peak를 확인하였고, 6.91~7.50(Ar-Hc, 3H), 7.66~8.05(Ar-Ht, 4H) peak로부터 이들을 확인할 수 있었다. Crown 고리 근방에 산소나 질소 등의 donor 원자를 포함하는 측쇄를 갖는 화합물은 lariat형 crown ether<sup>21</sup>로서 알려져 있으며, 이 lariat crown에서는 crown 부와 측쇄부와의 협동작용에 의해 금속 양이온 등을 보다 효율 좋게 포착<sup>22</sup>한다.

본 논문에서 합성된 benzothiazolyl crown ether (**1**), (**2**) 중 (**2**)는 이온 선택성 전극(ion-selective electrode; ISE)을 이용하여 실험한 결과  $\text{K}^+$ 에 대해 매우 좋은 선택성을 보였다.<sup>23</sup> 이를 이용한 형광분석 spectrum은 현재 실험 중이므로 이에 대한 결과는 다음 논문에서 발표예정이다.

본 연구는 1994년도 대구대학교 학술연구비 지원에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

## 인 용 문 헌

- Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- Christensen, J. J.; Hill, J. O.; Izatt, R. M. *Science* **1971**, *174*, 4008.
- Izatt, R. M.; Christensen, J. J. *Progress in Macrocyclic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1979.
- Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S.; Zamecka-Krakowiak, D. J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 929.
- Gokel, G. W.; Garcia, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 317.
- Gokel, G. W.; Dishong, D. M.; Schultz, R. A.; Gatto, V. J. *Synthesis* **1982**, 997.

7. Frensdorff, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 600.
8. Frensdorff, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4684.
9. Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6700.
10. Bradshaw, J. S.; Maas, G. E.; Lamb, J. D.; Izatt, R. M.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 467.
11. Montanari, F.; Tundo, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1298.
12. Timko, J. M.; Helgeson, R. C.; Newcomb, M.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7097.
13. Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111.
14. Kimura, E.; Fujioka, H.; Kodama, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1158.
15. Shinkai, S.; Minami, T.; Araragi, Y.; Manabe, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1985**, 503.
16. Nakashima, K.; Nakatsuiji, S.; Akiyama, S.; Kaneda, T.; Misumi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 168.
17. Nakamura, H.; Sakka, H.; Takagi, M.; Ueno, K. *Chem. Lett.* **1981**, 1305.
18. Nakamura, H.; Nishida, H.; Takagi, M.; Ueno, K. *Anal. Chem. Acta* **1982**, *139*, 219.
19. Nakamura, H.; Nishida, H.; Takagi, M.; Ueno, K. *Bunseki Kagaku* **1982**, *31*, 131.
20. Newkome, G. R.; Kawato, T.; Benton, W. H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 626.
21. Masuyama, A.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I.; Okahara, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4665.
22. Nakatsuji, Y.; Nakamura, T.; Okahara, M.; Dishong, D. M.; Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1351.
23. Hong, U. S.; Kwon, H. K.; Cha, G. S.; Nam, H.; Chang, S. H.; Chung, K. B. *J. Kor. Chem. Soc.* **1995**, *39*, 698.