

## Acetoacetanilide 유도체 합성

金 寅 圭

成均館大學校 理科學 化學科

(1980. 8. 11 接受)

## Studies on the Synthesis of Acetoacetanilide Derivatives

In Kyu Kim

Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University, Seoul 110, Korea

(Received Aug. 11, 1980)

**요 약.** Acetoacetanilide 를 브롬화한 결과 예상한  $\alpha$ -bromo 유도체가 얻어지지 않고,  $\gamma$ -bromo 유도체가 얻어졌다. 이것을 mercaptoethanol 과 반응시켜 sulfide 유도체를 만든다음, 산성하에서 고리화시킨 결과 2-(N-phenylcarbamoyl)methylene-1,4-oxathiane 이 좋은 수율로 얻어졌다.

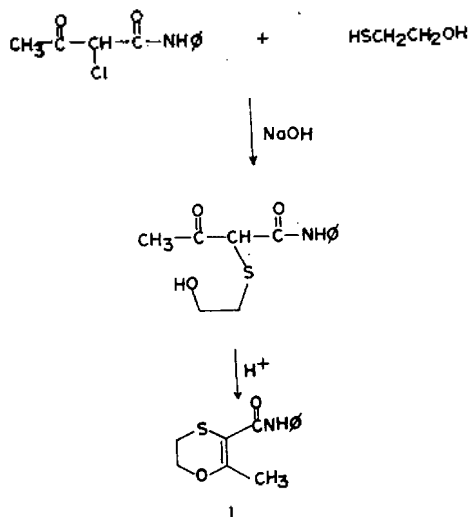
이 물질은 살균제 농약으로 널리 사용되고 있는 carboxin 과 그 구조가 매우 유사하므로 이 물질의 biological activity 는 흥미있는 과제가 될 것이다.

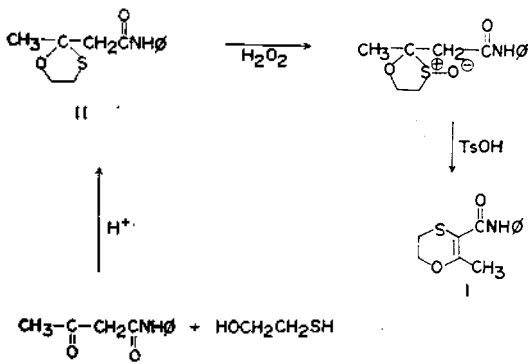
**ABSTRACT.** Bromination of acetoacetanilide in non-polar medium gives the  $\gamma$ -brominated derivative. This unexpected result may be due to the steric hinderance during the enolization of the substrate. The structure of  $\gamma$ -bromoacetoacetanilide can be assigned on the basis of its  $^1\text{H}$  NMR spectrum. Additional evidence is provided by making derivatives, which proceed without skeletal rearrangements.

Structural similarity of 2-(N-phenylcarbamoyl)methylene-1,4-oxathiane with carboxin which is used as a potent fungicide prompted our investigation of the 1,4-oxathiane synthesis. It is prepared from the reaction of  $\gamma$ -bromoacetoacetanilide with mercaptoethanol followed by acidic dehydration in high yield.

### 1. 서 론

5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathian-3-carboxanilide (Carboxin, I)는 살균제 농약으로서 국내에서 널리 사용되고<sup>1</sup> 있기 때문에 저자들은 이의 합성에 관심을 가졌었다. 알려진 I의 합성방법은<sup>2</sup>  $\alpha$ -chloroacetoacetanilide 를 염기성하에서 2-mercaptoethanol 과 반응시키고, 얻어진 생성물을 acid-catalyzed dehydration 시키는 것이다. 그러나 이 방법은 수율이 나쁘고, 또  $\alpha$ -chloroacetoacetanilide 의 제조가 까다롭다. 최근에 Lee는<sup>3</sup> acetoacetanilide 의 sulfoxide 유도체를 자리옮김시켜 I 을 만드는 흥미있는 방법을 보고하였다.



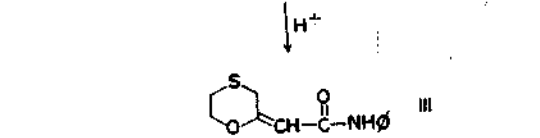
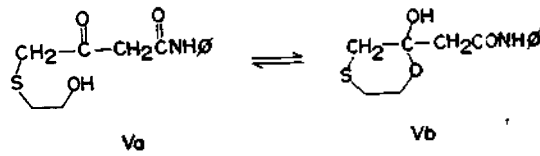
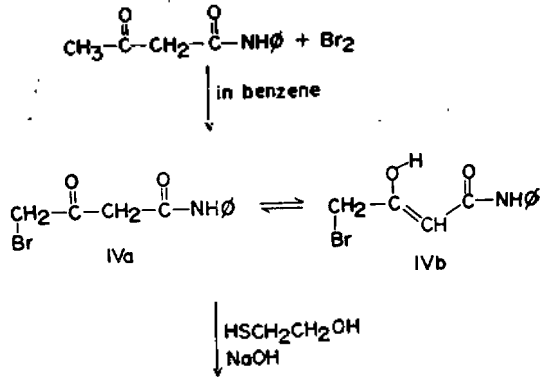


2. 결과 및 고찰

저자는 acetoacetanilide 를 출발물질로 하여 I 의 새로운 합성방법을 연구하는 도중 I 과 구조가 유사한 2-(N-phenylcarbamoyl)methylene-1,4-oxathiane (III) 을 합성하게 되어 이를 보고 하고자 한다.

Acetoacetanilide 를 벤젠속에서 브롬화한 결과 기대하였던  $\alpha$ -bromo 유도체 대신,  $\gamma$ -bromo 유도체를 얻었다.

문헌에 보고된 바에 의하면, acetoacetanilide 의 브롬화의 경우 알칼리용액속에서는  $\alpha$ -브롬 유도체,<sup>4</sup>  $\text{CHCl}_3$  혹은 HOAc 에서는  $\gamma$ -브롬유도체<sup>5</sup>의 생성이 보고되어 있다.



메틸기가 한개의 카르보닐기에 의해 활성화되어있는데 비해 두개의 카르보닐기에 의해 활성화되어있는 메틸렌에 브롬이 도입되지 않는 것은, 즉  $\gamma$ -브롬유도체가 얻어지는 것은 엔올화 단계에서 -할로젠화 반응에서 일반적으로 속

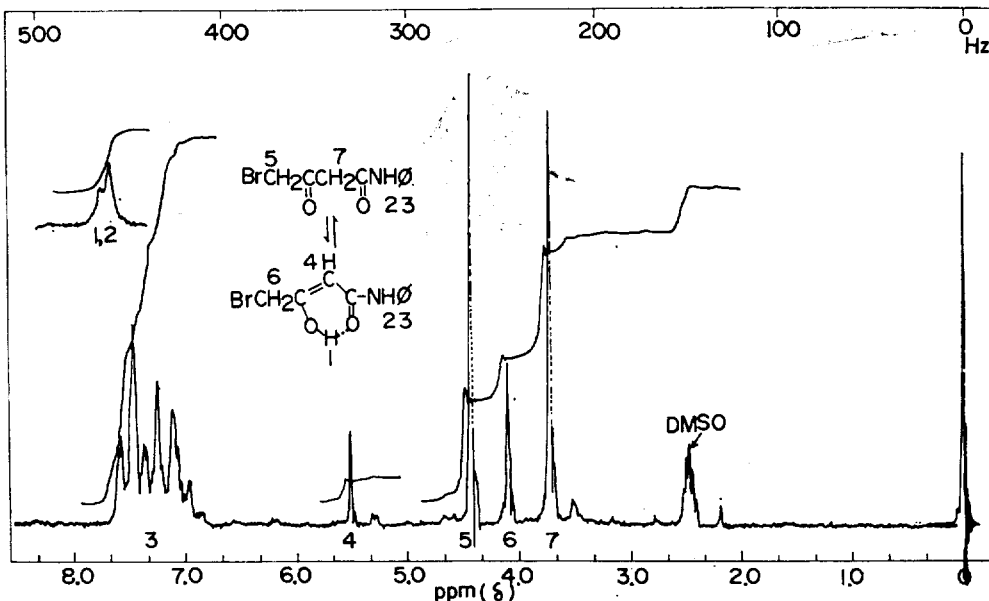


Fig. 1. NMR spectrum of  $\gamma$ -bromoacetoacetanilide.

Table 1. <sup>1</sup>H NMR-Spectral data (δ).

Compound	Structure	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	Solvent	Others
γ-Bromoacetacetanilide (IV)			10.2 (br s)	6.9-7.6 (br s)		4.5 (s)		3.7 (s)	DMSO	
γ-(2'-Hydroxyethylthio)- acetacetanilide (V)		10.3 (br s)	10.2 (br s)	6.9-7.6 (br s)	5.5 (s)	3.7 (s)	4.1 (s)	3.0 (unresolved m)		
2-Methyl-2-(N-phenyl- carbamoylmethyl)-1,3- oxathiolane (II)		9.0 (br s)	8.6 (br s)	7.0-7.6 (br m)	4.0 (br m)			3.0 (unresolved m)	CDCl <sub>3</sub>	
2-(N-Phenylcarbamoyl)- methylene-1,4-oxathiane (III)		7.9 (br s)	7.0-7.6 (br m)	5.1 (s)	4.4 (m)	3.2 (s)		3.0 (t)	CDCl <sub>3</sub>	

도결정단계로 알려져 있다 — 입체적인 장애가 주원인인 것 같다.

$\gamma$ -Bromoacetoacetanilide의 구조는  $^1\text{H}$  NMR spectrum에 의해 정해졌다 (Table 1과 Fig. 1 참조). NMR(용매 DMSO)에 의하면 keto 및 enol

form이 각각 74, 26%였다.

IV를 염기하에서 mercapto ethanol과 반응시켜 sulfide 유도체를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR spectrum에 의하면 keto form과 enol form이 대략 반반 존재하는 것으로 나타났다 (Table 1 및 Fig. 2

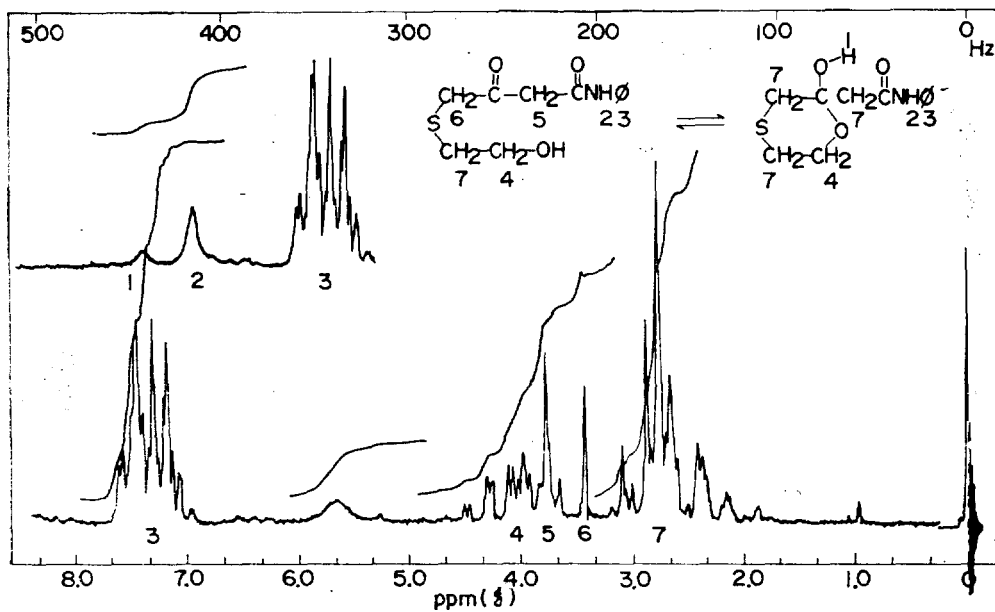


Fig. 2. NMR spectrum of  $\gamma$ -(2'-hydroxyethylthio)acetoacetanilide.

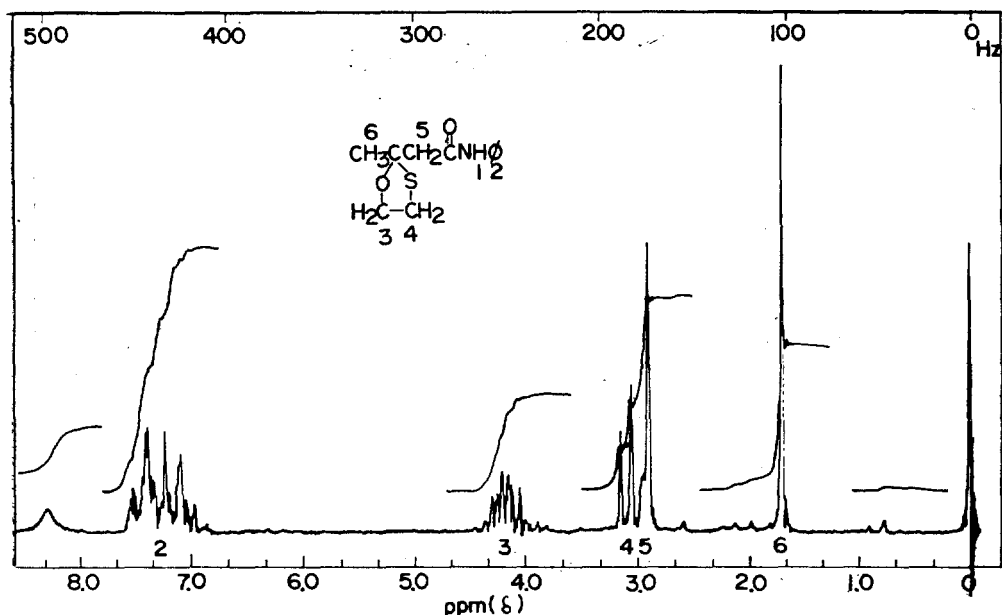


Fig. 3. NMR spectrum of 2-methyl-2-(N-phenylcarbamoyl)ethyl-1,3-oxathiolane.

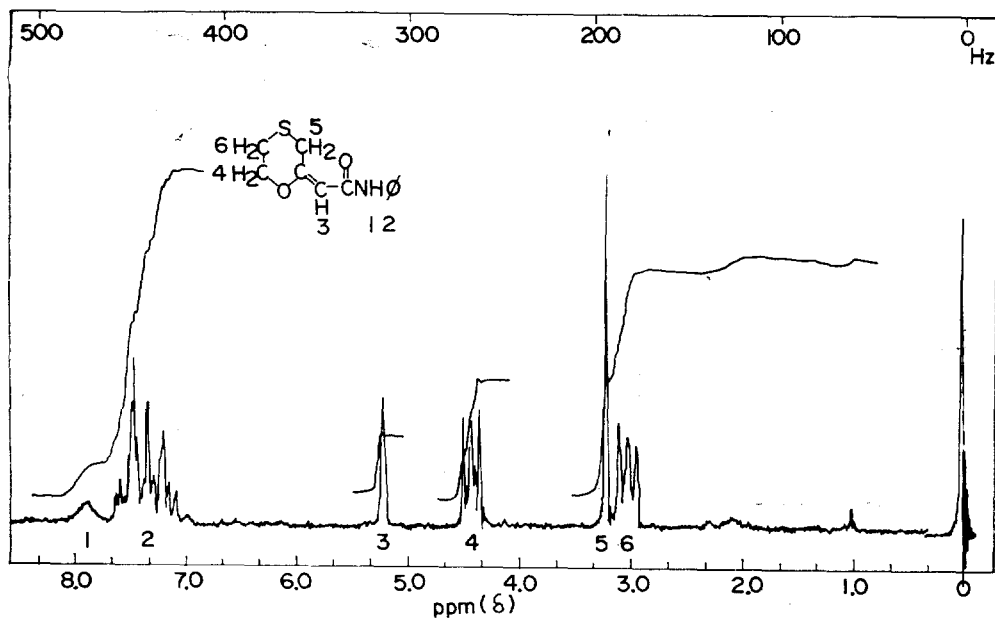


Fig. 4. NMR spectrum of 2-(N-phenylcarbamoyl)methylene-1,4-oxathiane (III).

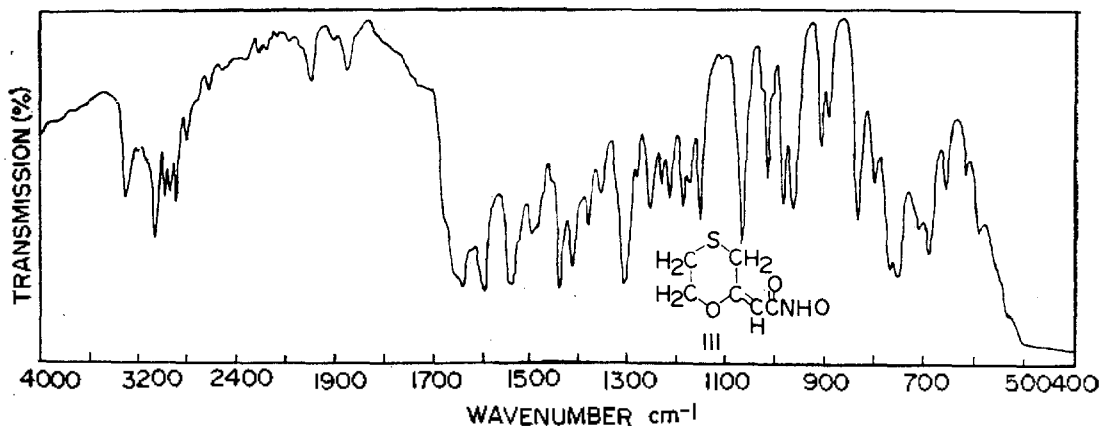


Fig. 5. IR spectrum of 2-(N-phenylcarbamoyl)methylene-1,4-oxathiane (III).

참조). Assign 되지 않은 근소 signal 은 hemiketal form의 stereoisomer 때문인 것으로 생각된다.

Hemiketal form의  $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  resonance signal position 에 대한 증거를 얻기 위하여 유사한 구조, 1,3-oxathiolane (III)을 합성하였다. II의  $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  signal 이 2.9 $\delta$ (singlet)에서 나타났

다. 따라서 V<sub>b</sub>의 NMR에서 3.0 $\delta$  signal 은  $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ 에 의한 것이다.

V를 산 존재하에서 탈수시켜 1,4-oxathiane (III)을 얻었다. 이 물질의 구조는 <sup>1</sup>H NMR 및 IR에 의해 정해졌다 (Table 1 및 Fig. 4, 5 참조)

### 3. 실험

#### (1) $\gamma$ -Bromoacetoacetanilide (IV)의 합성.

냉각기, 교반기가 부착된 플라스크에 acetoacetanilide 50 g (0.34 mole), dry benzene 200 ml 를 주입하고 서서히 가온하여 용액의 온도가 47°C 가 되었을 때 Br<sub>2</sub> 59.8 g (0.37 mole)을 한 방울씩 주입하였다. Br<sub>2</sub> 주입시간을 2시간으로 하였고, 반응액의 온도를 50~55°C로 유지 하였다.

주입이 완료된 후 반응을 50~55°C로 30분간 유지하였다. 반응물을 여과하여 백색고체의  $\gamma$ -bromoacetoacetanilide 35 g (m. p 135.1°C, 문헌<sup>6</sup> m. p 135~65 수율 70%)을 얻었다.

이 물질은 재결정 단계를 거치지 않고 실험 (2)에 사용해도 좋을 정도의 순도였다.

(2)  $\gamma$ -(2-Hydroxyethylthio)acetoacetanilide (V)의 합성. 실험(1)에서 얻은  $\gamma$ -bromoacetoacetanilide 25.6 g (0.1 mole), benzene 100 ml 를 플라스크에 넣고 교반하면서, 25°C로 가온하여 용액을 현탁 상태로 만들었다. KOH 6.7g (0.12 mole), 2-mercaptoethanol 7.8 g (0.1 mole), methanol 14 ml 의 혼합용액을, 플라스크안의 반응액 온도를 27~32°C로 유지하면서 한 방울씩 2시간동안 주입하였다. 주입완료 후 반응액의 온도를 27~32°C로 1시간 유지하면서 교반하였다.

반응물을 여과하여 KBr을 제거한 후 감압증류하여 benzene을 제거하였다. 찌꺼기에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 가한후 물로 세척하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 감압증류한 후 에탄올(95%)로 재결정하여 미황색 고체  $\gamma$ -(2'-hydroxyethylthio)acetoacetanilide (m. p 81.9°C; 수율양호)를 얻었다.

(3) 2-(N-Phenyl carbamoyl)methylene-1,4-oxathiane (III)의 합성. 실험(2)에서 얻은  $\gamma$ -(2'-hydroxyethylthio)acetoacetanilide와 *p*-toluenesulfonic acid, benzene을 물분리기가 연결된 플라스크에서 95°C로 3시간 환류시켰다. Benzene 용액을 물로 세척한 후 감압증류하여, 미황색고체 2-(N-phenyl carbamoyl)methylene-1,4-oxathiane (수율양호, m. p 151.5°C)을

얻었다.

(4) 1,3-Oxathiolane(II)의 합성. Mechanical stirrer, Dean-Stark water separator가 부착된 250 ml 둥근바닥 플라스크에 benzene 40 ml, acetoacetanilide 30 g (0.16 g mole)을 넣어 45°C에서 완전 용해시킨후 2-mercaptoethanol 15 g, *p*-toluenesulfonic acid 0.2 g을 가한다. 혼합물이 reflux 되게 서서히 가온하여 3~4시간동안 반응시킨다.

반응 종결후 물로 세척하고, benzene을 증류 제거하여 얻은 crude product을 에탄올(50%)로 재결정하여 백색결정 1,3-oxathiolane 35 g (수율 95%, m. p 84~85°C)을 얻었다.

### 4. 결론

Acetoacetanilide를 브롬화한 결과, 예측과는 달리 메틸기에 브롬원자가 도입되었다. 이 물질의 구조는 주로 <sup>1</sup>H NMR 및 그의 유도체들에 의해 결정되었다. 이  $\gamma$ -bromoacetoacetanilide의 mercaptoethanol 유도체, III은 살균제 농약인 carboxin과 구조적으로 매우 유사하기 때문에 이 물질의 biological activity는 흥미있는 과제로 생각된다.

본 연구에 많은 도움을 주신 한국과학원 심상철 교수, 한국화약(주)의 송현삼, 김윤일 제씨와 재정적으로 뒷 받침해주신 성균관대학교 당국에 감사드립니다.

### REFERENCES

1. "Agrochemical Year Book", P. 240, Agricultural Chemicals Industrial Association, Korea, 1978.
2. B. von Schmeling and M. Kulka, *Science*, **152**, 659 (1966); *U. S. Patent* 3,249,499.
3. Wha Suk Lee, 174th National Meeting of American Chemical Society, Chicago, Illinois, Aug. 8, 1977, No. ORGN 204.
4. M. I. Ali, *et al.*, *Chem. Ind. (London)* 1971, (2), 66.
5. R. J. Chudgar and K. N. Trivedi, *Current Sci. (India)*, **34**(19), 560 (1965); *Chem. Abstr.*, **64**, 49730 (1966).