

일치환 Benzaldehyde의 Semicarbazone 생성 반응에 관한 연구

金容仁·金昌勉

홍익대학교 공과대학 화학공학과

Studies on the Semicarbazone Formation of Mono substituted Benzaldehydes

Kim, Yong-In · Kim, Chang-Mean

Dept. of Chemical Engineering, Hong Ik University

(Received May 10, 1990)

ABSTRACT

Semicarbazone formation of nine monosubstituted benzaldehydes was studied kinetically in 20% methanol buffer solution at 15, 25, 35, and 45°C.

The rate of p-nitrobenzaldehyde semicarbazone formation is 2.7 times as fast as that of benzaldehyde, while p-hydroxybenzaldehyde is 3.6 times as slow as that of benzaldehyde.

Activation energies for p-chlorobenzaldehyde, benzaldehyde, p-methylbenzaldehyde, p-methoxybenzaldehyde, p-hydroxybenzaldehyde, and p-dimethylaminobenzaldehyde semicarbazone formation are calculated as 5.80, 6.19, 6.57, 7.06, 8.03, and 6.46 kcal/mol respectively.

It is concluded from the effect of ionic strength that the reaction is affected by not ions but neutral molecules involving hydrogen bonding between oxygen atom of carbonyl group and hydrogen atom of acid-catalyst, and concerted attack of the nucleophilic reagent, free base on carbonyl compound.

Also, the effect of solvent composition is small in 20% and 50% methanol (and ethanol) aqueous solutions.

The $\rho-\sigma$ plots for the rates of semicarbazone formation at pH 7.1 show a linear $\rho-\sigma$ relationship ($\rho=0.14$), in contrast to that at pH 2.75 and pH 5.4 corresponding to $\rho-\sigma$ correlations reported by Jencks.

The rate of semicarbazone formation at pH 5.4 show a relationship which is convex upward, resulting in a break in the curve but at pH 2.75, slight difference from a linear relationship.

As a result of studying citric acid catalysis, second-order rate constants increase linearly with citric acid concentration and show a 2 times increase as the catalyst concentration is varied from 0.025 to 0.1 mol/l at pH 2.9, but slight increase at pH 5.3.

The rate-determining step is addition below pH 5 but is dehydration between pH 5 and 7.

Conclusively, the rate-determining step of the reaction changes from dehydration to addition in respect to hydrogen ion activity near pH 5.

The ortho: para rate ratio of the hydroxybenzaldehydes for semicarbazone formation is about 17 at 15°C.

It is concluded that the results constitute strong evidence in favor of greater stabilization of *p*- than *o*-hydroxybenzaldehyde by substituent which donate electrons by resonance and is due to hydrogen bonding between the carbon - bound hydrogen of the -CHO group and the oxygen atom of the substituent.

I. 서 론

분자내에 $>C=N-$ 결합을 가진 imine 화합물은 schiff base, oxime, hydrazone, phenyl hydrazone, semicarbazone, thiosemicarbazone, 2,4-dinitro phenyl hydrazone 등이며, 이들은 1차 amine 류 및 ammonia 유도체와 carbonyl compound와의 첨가-축합반응으로 생성되고 대부분 녹는점이 분명한 결정성 고체로 carbonyl 화합물의 분석, 분리, 정제 및 동정에 이용되어 왔을 뿐 아니라, 단백질 합성과정 중 amino acid의 보호등에도 이용되고 있다.¹⁻⁵⁾

또한 pyrazole, isoxazole, aryl hydrazone을 거쳐서 indole, carfazole, quinoline 유도체를 합성하고 여러가지 헤테로고리 화합물의 합성과 이들을 중간체로 한 addition-elimination 반응에 대하여 활발히 연구가 진행되었고,⁶⁻¹²⁾ 2-hydroxyaldehyde 및 ketone과 aryl hydrazone으로부터 생성되는 osazone은 탄수화물 화학에서 매우 중요하다.^{13,14)}

이미 addition-dehydration의 2 단계 반응으로 $>C=N-$ 화합물이 생성하는 것은 산촉매 반응으로 밝혀졌다.^{15,16)} Bartlett, Hammett, Noyce, Gettler 등은 치환기를 가진 aromatic carbonyl compound와 aliphatic ketone 류의 oxime, phenyl hydrazone, semicarbazone 생성반응에 대한 mechanism과 carbonyl compound의 구조와 반응성관계에 대하여 부분적으로 고찰한 바 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 특히 Jencks 등에 의하여 semicarbazone 생성반응과²⁰⁻²¹⁾ carbonyl compound의 tetrahedral addition intermediate인 carbinolamine에 대한 폭넓은 연구가 이루어졌고,²³⁻²⁷⁾ Arnaral, Bastos 등은 phenyl hydrazone 생성반응에 대하여 많은 연구결과를 발표한 바 있다.²⁸⁻³²⁾

본 연구에서는 semicarbazide hydrochloride를 nucleophile로 하여, ortho, meta, para - 치환 benzaldehyde 류와 반응시킨 semicarbazone의 생성반응에서 pH, 이온강도, 용매의 영향, citric acid의 산촉매작용, 치환기 효과등을 속도론적으로 실험, 고찰하였다.

II. 실험

1. 시 약

본 연구에서 사용한 semicarbazide hydrochloride는 Sigma 특급이며, benzaldehyde, *p*-nitrobenzaldehyde, *p*-chlorobenzaldehyde, *p*-methylbenzaldehyde, *p*-hydroxybenzaldehyde, *o*-hydroxybenzaldehyde는 Tokyo Kasei 특급이고, *m*-nitrobenzaldehyde, *p*-methoxybenzaldehyde, *p*-dimethylaminobenzaldehyde는 Fluka 특급이며, 고체는 물 또는 에탄올-물에서 재결정, 정제하고 액체시약은 감압증류 하였다. citric acid와 methanol은 덕산 특급을, 그 밖의 시약들은 특급 및 순급시약을 사용하였다.

2. 실험장치

Semicarbazone 생성반응은 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 자동온도 조절이 가능한 항온수조내에 250ml 삼각플라스크를 장치하여 행하였고, 생성물의 정량은 Shimadzu제인 double-beam UV spectrophotometer 200 S로, pH 측정은 Metrohm Herisau제인 pH meter E512로 하였다.

3. 비색정량용 표준물질의 합성

100ml 삼각플라스크에 semicarbazide hydrochl.

oride 1 g, sodium acetate 1.6 g 을 넣고 증류수 10 ml 와 methanol 10ml 를 넣어 semicarbazide 를 완전용해한 다음, 여기에 1-치환 benzaldehyde 1g 를 넣어 용해시키고, 이 용액을 90 °C 의 수조에서 교반하면서 30 분간 반응시킨 후 냉각하여 생성된 침전물을 여과, 분리하고 이것을 증류수로 3회 씻고, 메탄올로 재결정하여 1-치환 benzaldehyde semicarbazone 을 얻었다. 이 생성물의 녹는점과 25% 메탄올용액에서의 최대흡광도 λ_{max} 값은 Table 1 과 같고, 문헌치와 일치하였다.⁹⁾

4. 실험방법 및 정량

1-치환 benzaldehyde 류의 semicarbazone 생성 반응을 다음과 같이 행하였다. semicarbazide hydrochloride 와 1-치환 benzaldehyde 를 20% 메탄올을 포함한 완충 용액에 용해하여 각각 5×10^{-3} mol/l, 5×10^{-5} mol/l 의 보존용액을 만들고 두 용액을 50ml 씩 취하여 2와 같은 장치로 15°, 25°, 35° 그리고 45 °C 에서 반응시켰으며, UV spectrophotometry 를 행하여 일정반응시간 후의 흡광도 A_t 를 구하고, 또 각 온도에서 48 시간 이상 반응시켜 흡광도의 증가가 보이지 않을 때의 흡광도 A_∞ 를 구하였다. 여기서 사용한 완충 용액은 citric acid 0.025 mol/l, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 0.003 mol/l 의 20% 메탄올 수용액이며 pH는 2.75 ± 0.05 이고, 이온강도 μ 는 0.009 이다.

또 이온강도의 영향을 알아보기 위하여 위 완충 용액의 조성예대 pH 2.8 인 경우, 이온강도 μ 0.25, 0.50, 0.75, 1.00 각각에 대하여 KCl 0.241, 0.491, 0.741, 0.991 mol/l 를 혼합하고 pH 5.25 의 경우는 KCl 0.118, 0.368, 0.618, 0.868 mol/l 를 각각 혼합하여 완충 용액을 만들어 25 °C 에서 benzaldehyde 와 semicarbazide 를 반응시켰다.

III. 실험결과 및 고찰

1. 1-치환 Benzaldehyde의 Semicarbazone 생성반응

Benzaldehyde 및 8가지의 1-치환 benzaldehyde 와 semicarbazide 의 반응을 II-4의 방법으로 실시하였다. *p*-chlorobenzaldehyde, benzaldehyde, *p*

Table 1. Melting point and λ_{max} of semicarbazone of monosubstituted benzaldehyde

Semicarbazone of	m. p(°C)	λ_{max} (nm)
<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde	220(221)	328 (329)
<i>m</i> -Nitrobenzaldehyde	243(246)	275.5
<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde	228(230)	285.5(285)
Benzaldehyde	224(222)	279 (279)
<i>p</i> -Methylbenzaldehyde	230(234)	283 (281)
<i>p</i> -Methylbenzaldehyde	208(210)	283 (283)
<i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	221(224)	286 (286)
<i>o</i> -Hydroxybenzaldehyde	233(231)	276.5(278)
<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyde	220(222)	282.5

() : literature values.

-methoxybenzaldehyde의 반응결과는 각 온도에서 $\ln[A_\infty/(A_\infty - A_t)]$ 와 반응시간과의 관계를 Fig. 1~Fig. 3 에, *p*-nitrobenzaldehyde, *p*-hydroxybenzaldehyde에 대하여는 25 °C에서 $\ln[A_\infty/(A_\infty - A_t)]$ 와 반응시간과의 관계를 Fig. 4에 각각 나타내었다.

본 연구에서는 semicarbazide hydrochloride 를 1-치환 benzaldehyde 류보다 과잉량(100 배) 사용하였으므로 일정시간 t 후의 semicarbazone 생성량을 X (mol/l), benzaldehyde 유도체의 초기농도를 a (mol/l), k_s 를 유사 1차반응 속도상수라고 하면 다음식이 성립한다.

$$k_s = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x} = \frac{1}{t} \ln \frac{A_\infty}{A_\infty - A_t}$$

Fig. 1~Fig. 4에서 $\ln[A_\infty/(A_\infty - A_t)]$ 와 반응시간 t 와의 관계가 직선을 나타내고 있으므로 본 반응은 유사 1차반응임을 알 수 있다. 이들 기울기로부터 유사 1차반응 속도상수 k_s 를 구하고 k_s 를 free base의 농도로 나누어 2차속도 상수 k 를 구하여 Table 2에 나타내었다.

Table 2를 보면 *p*-nitro-, *p*-chloro-, *m*-nitrobenzaldehyde의 반응은 benzaldehyde보다 빠

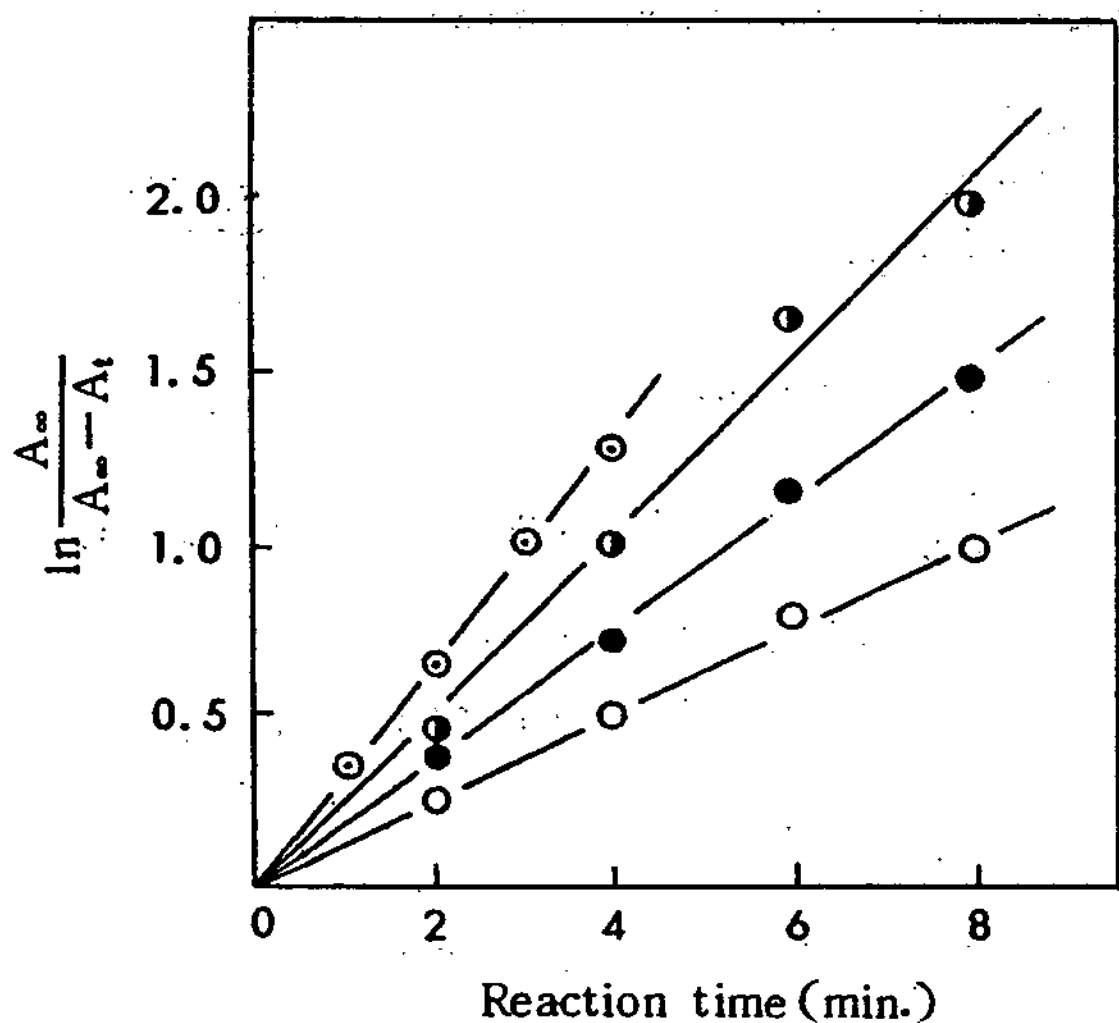


Fig. 1. Semicarbazone formation of p-chlorobenzaldehyde with semicarbazide hydrochloride
 ○: 15°C ●: 25°C ⊙: 35°C
 ⊙: 45°C

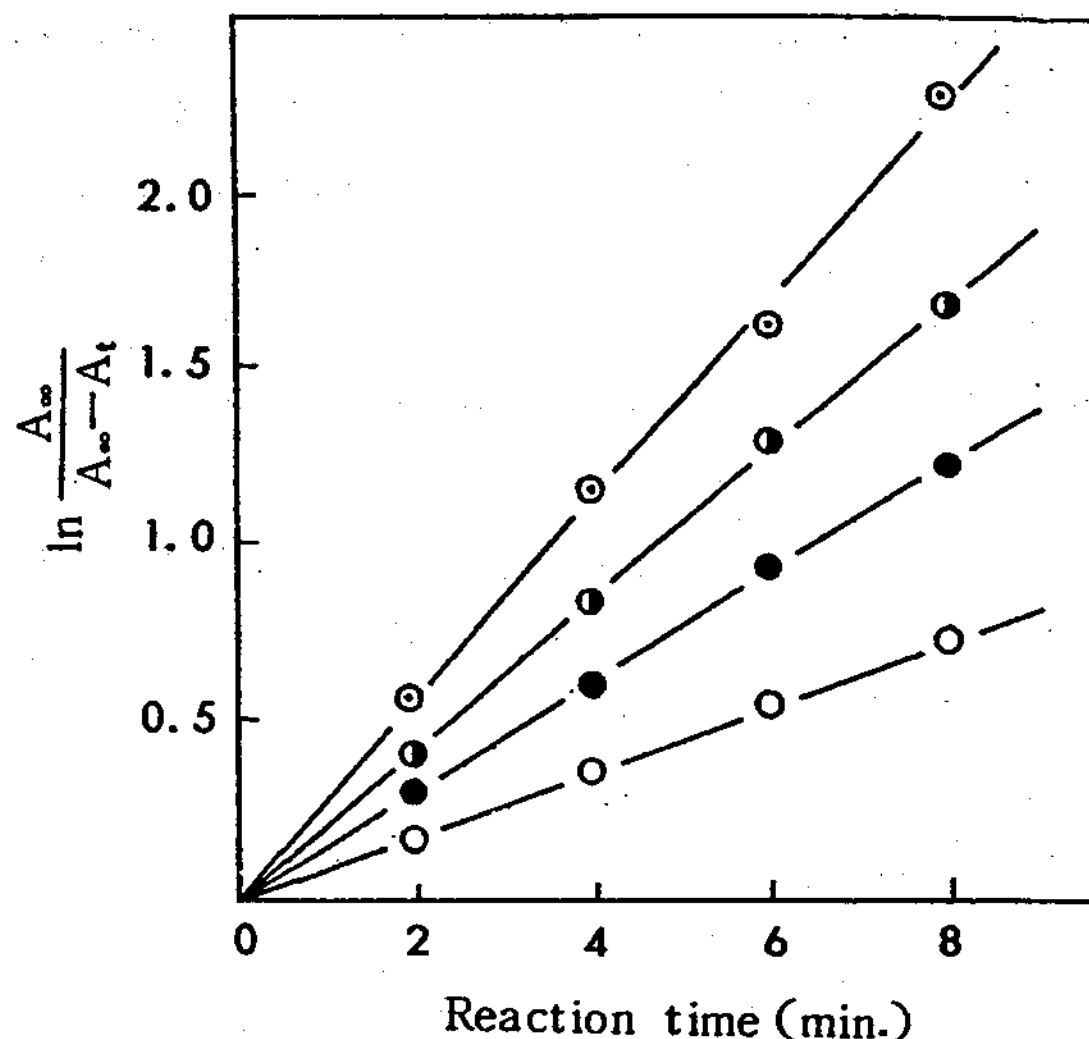


Fig. 2. Semicarbazone formation of benzaldehyde with semicarbazide hydrochloride
 ○: 15°C ●: 25°C ⊙: 35°C
 ⊙: 45°C

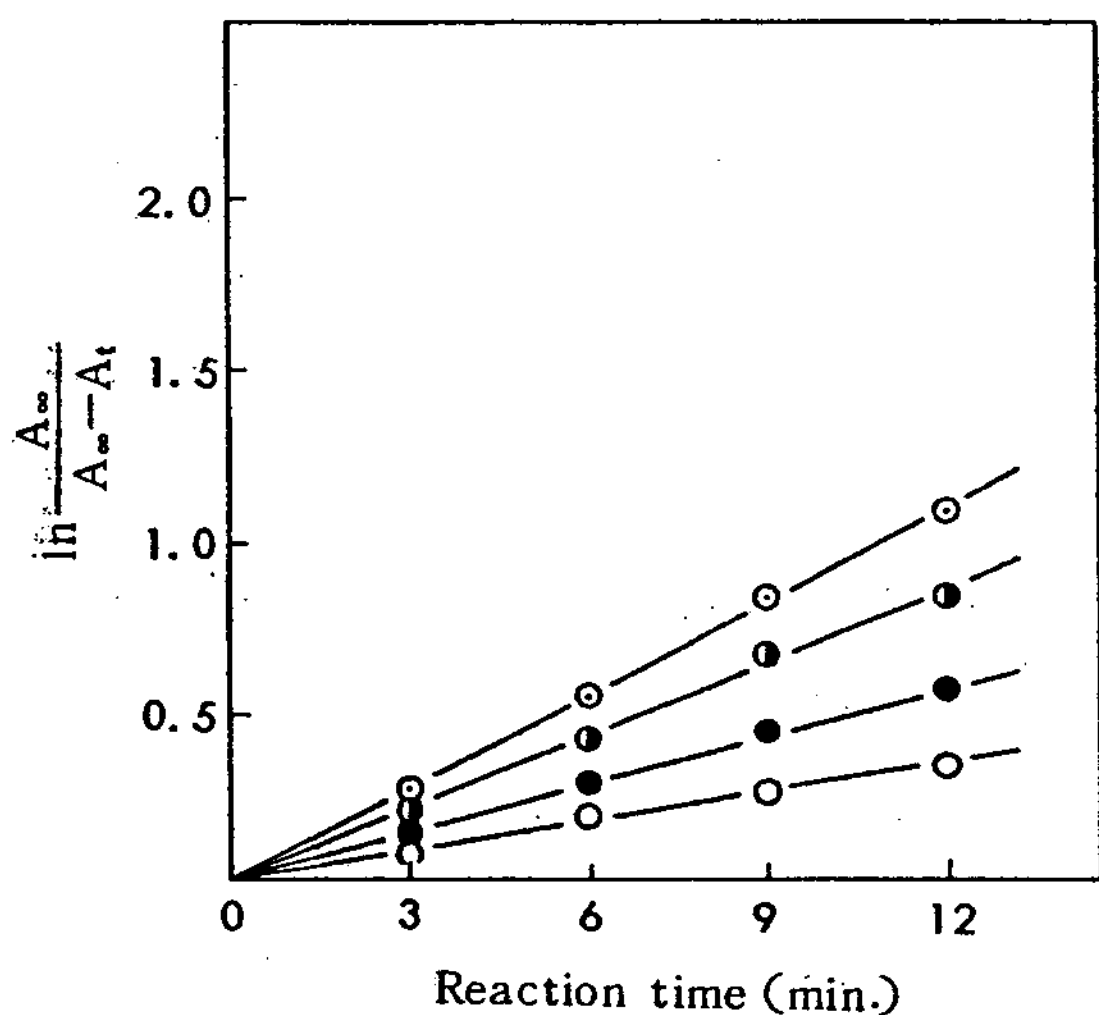


Fig. 3. Semicarbazone formation of p-methoxybenzaldehyde with semicarbazide hydrochloride
 ○: 15°C ●: 25°C ⊙: 35°C
 ⊙: 45°C

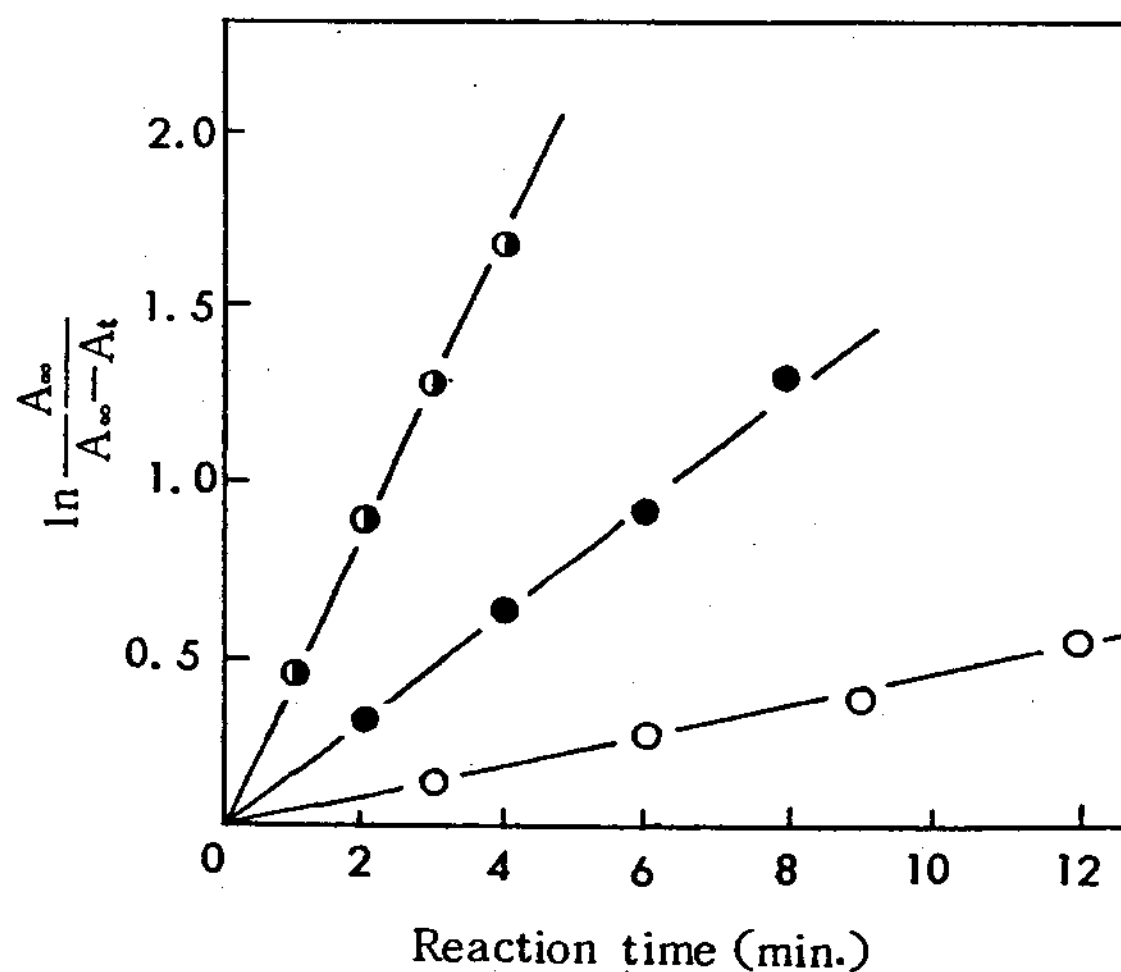


Fig. 4. Semicarbazone formation of p-nitrobenzaldehyde, benzaldehyde, and p-hydroxybenzaldehyde with semicarbazide hydrochloride at 25°C
 ○: p-OH ●: H ⊙: p-NO₂

Table 2. Observed pseudo first-order constants, $k_s(\text{min}^{-1})$ and second-order constants, $k(1\text{mol}^{-1}\text{min}^{-1})$ for semicarbazone formation of monosubstituted benzaldehyde at pH 2.75 and $\mu=0.009$

Carbonyl compound	Temp (°C)		15		25		35		45	
	Rate constant		k_s	k	k_s	k	k_s	k	k_s	k
<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde	0.238	1323.83	0.425	2359.24	—	—	—	—	—	—
<i>m</i> -Nitrobenzaldehyde	0.205	1136.54	0.364	1921.59	—	—	—	—	—	—
<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde	0.125	694.99	0.189	1048.95	0.256	1419.74	0.326	1812.70		
Benzaldehyde	0.093	514.97	0.156	864.19	0.214	1188.00	0.276	1530.91		
<i>p</i> -Methylbenzaldehyde	0.057	315.11	0.089	496.45	0.129	719.04	0.166	921.22		
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyde	0.029	160.85	0.048	264.97	0.071	359.61	0.092	508.82		
<i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	0.023	128.24	0.044	242.34	0.068	377.76	0.086	476.22		
<i>o</i> -Hydroxybenzaldehyde	0.399	2217.89	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyde	0.038	211.00	0.056	308.95	0.078	435.64	0.110	612.01		

르고, *p*-methyl-, *p*-methoxy-, *p*-hydroxy-, *p*-dimethylamino benzaldehyde 등은 benzaldehyde 보다 느리다. 즉 산성 pH에서 semicarbazone 생성반응 속도는 친핵첨가반응의 속도에 좌우되므로 전자받느기를 가진 benzaldehyde 류의 carbonyl기에 대한 semicarbazide의 친핵첨가반응은 전자받느기를 갖지 않을때 보다 더 빠르게 일어나고, 전자주는기를 가진 경우에는 갖지 않을 때보다 더 느리게 반응한다.²²⁾

2. pH에 대한 영향

Walfenden 과 Jencks 는 *o*-methoxybenzaldehyde 의 semicarbazone 생성반응의 pH의존성에 대하여 전 pH영역에서 고찰하였고,²⁰⁾ Sayer 와 Jencks 는 *p*-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone 생성반응의 일반염기촉매 작용을 pH 8 이상(pH 8.10~12.17)에서 고찰하고, 이 pH범위에서는 carbinol amine 의 탈수단계가 속도결정단계이고 thiosemicarbazone 생성반응 속도는 OH⁻ (base)농도에 지배되지만 반응이 상대적으로 느리므로 초기반응(5%) 속도만을 측정하여 고찰하였다.³⁶⁾

본 연구에서는 pH 2.6~7.0 범위에서 각각 다른 22종의 buffer 용액을 만들어 그 속에서 반응시켜 그 결과를 Fig. 5에 나타내었다. 여기서 사용한 buffer 용액중의 citric acid의 농도는 0.025mol/l로

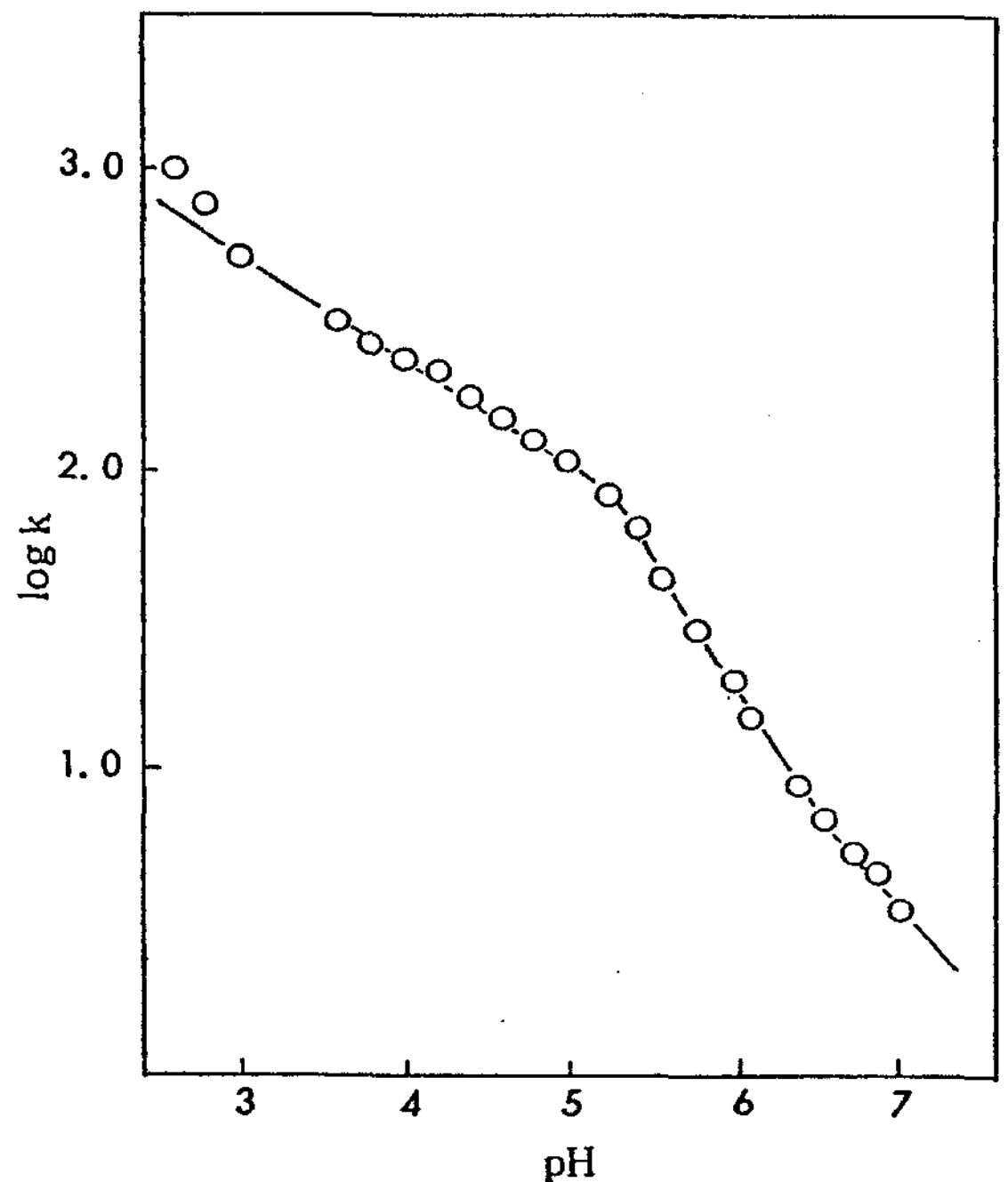


Fig. 5. Dependence on pH of second-order rate constants of benzaldehyde semicarbazone formation at 25°C

일정하게 하였고 이온강도 μ 는 0.5로 유지하였다. Fig. 5의 결과는 Cordes와 Jencks 등에 의하여 연구된 semicarbazone 생성에 대한 일반산 촉매작용

에서 논의된 바³⁴⁾ 여러가지 1-치환 benzaldehyde 또는 acetophenone semicarbazone 생성반응 등에서 볼 수 있다. pH 5 미만에서는 pH가 작아질수록 속도가 직선적으로 증가하며 이는 친핵시약인 semicarbazide의 carbonyl기에 대한 공격이 산촉매 반응으로 촉진되는데, 그 이유는 free base보다 carbonyl기의 산소원자에 protonation이 일어나 탄소원자의 양전하가 커져서 semicarbazide의 공격이 쉬워지기 때문이다. 어께 부분인 pH 5 부근에서는 속도결정단계의 전이가 일어나는데, 이러한 중간 pH 부근에 대해서는 좀 더 정량적인 고찰이 있어야 하겠다.

pH 5 이상 (pH 5~7)에서는 첨가 생성 중간체의 산촉매 탈수반응이 속도결정단계로 일어나고, k 값은 수소이온 농도에 대하여 직선적으로 증가하여 pH가 커질수록 반응은 느려진다.

3. Citric acid의 촉매 작용

buffer agent로 사용한 citric acid의 산촉매작용을 고찰하기 위하여 pH 2.9와 5.3에서 citric acid의 농도를 0.025로부터 0.1mol/l 범위까지 변화시키며 측정된 2차 반응속도 상수 k 와 촉매농도의 관계를 Fig. 6에 나타내었다. Fig. 6을 보면 pH 2.9에서 k 는 citric acid의 농도증가에 따라 직선적으로 커지고, 촉매농도가 0.025에서 0.1mol/l로 증가할 때 k 는 약 2배로 커졌다. pH 5.3의 경우는 k 가 완만하게 증가하는 추세이다. 이는 일반 산촉매반응에서 다음 속도식에서와 같이 반응속도가 $[H^+]$ 뿐 아니라 이온화되지 않은 산(촉매산, 용매 등)의 농도에도 의존하므로, pH 2.9에서는 $(k_1 + k'_1[H^+])$ 항은 일정하나, 해리되지 않은 citric acid의 농도가 증가함에 따라 $k_{A_i}[A_i]$ 항이 커지므로, 2차반응속도상수 k (여기서, $k = k_1 + k'_1[H^+] + \sum K_{A_i}[A_i]$)가 증가한 것이다.³⁴⁾

$$\text{rate} = [k_1 + k'_1[H^+] + \sum K_{A_i}[A_i]] [C=O] \\ [R-NH_2]$$

반면에, pH 5.3에서는 k 가 촉매의 양이 많아지면 완만한 증가를 보여주고 있는데, 산촉매작용에 민감하지 못한 탈수단계가 속도결정단계로 작용하기 때문이라 생각된다.

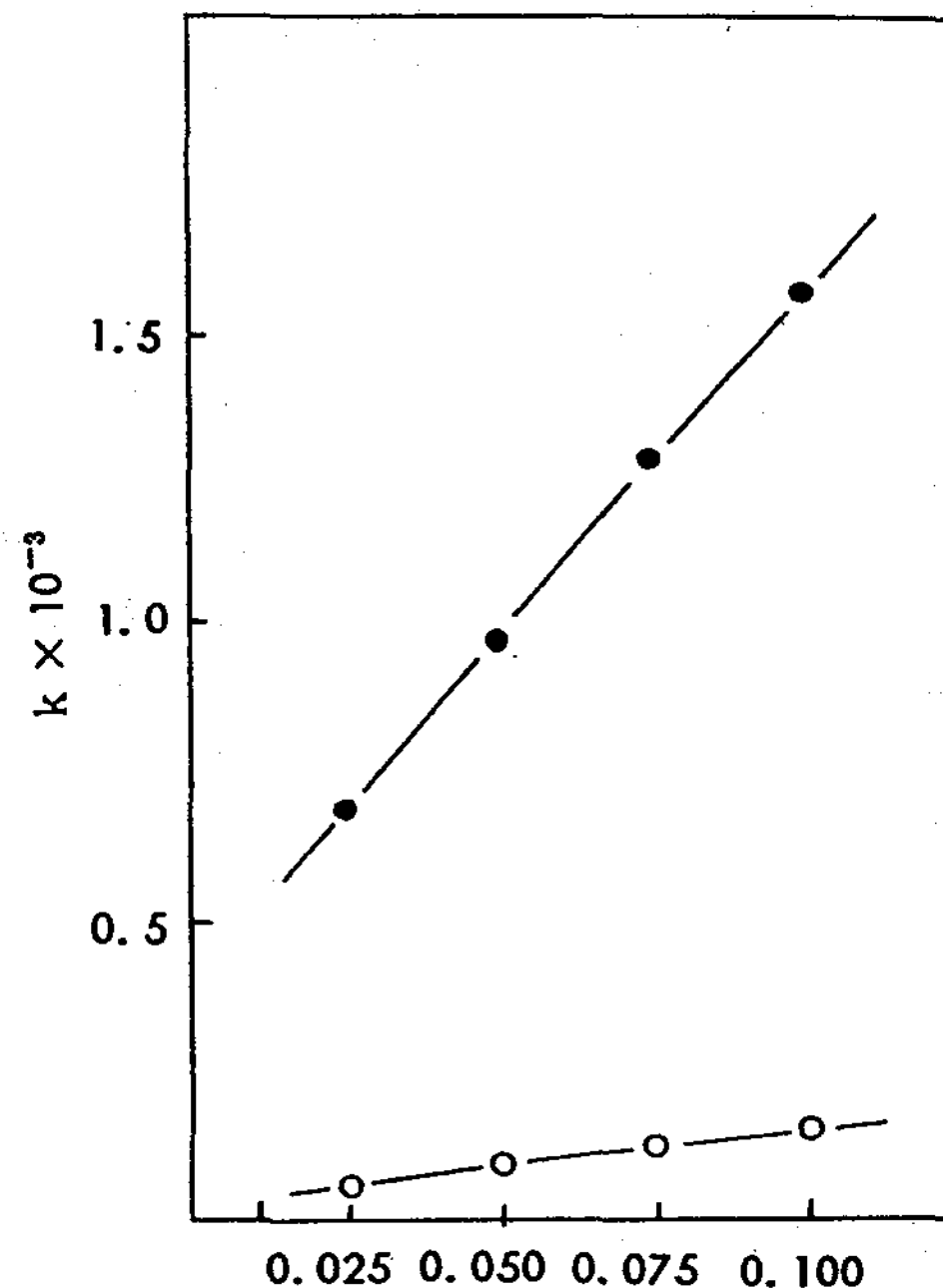


Fig. 6. Dependence on the concentration of citric acid of second-order rate constants of benzaldehyde semicarbazone formation at pH 2.9 and 5.3, at 25°C

○: pH 5.3 ●: pH 2.9

4. 이온강도의 영향

반응종(reaction species)이 양이온 또는 음이온으로 진행되는 이온간의 반응은 매질중의 이온강도 μ 에 대하여 민감하며 매질중의 이온성분 농도가 커지면 μ 가 달라져서 용질의 극성이 증가하는 1차 염효과가 나타나고 같은 전기를 띤 이온사이의 반응에서는 큰 양의 염효과로 인하여 반응속도가 증가하나, 반대이온사이에서는 큰 음의 염효과로 반응속도가 감소하게 된다. 본 연구에서는 이러한 염효과를 확인하는 실험에서 II-4와 같은 완충용액 중에서 benzaldehyde semicarbazone 생성반응의 속도상수 k_s 와 k 를 측정하여 Table 3과 Fig. 7에 나타내었다. 두 경우 모두 μ 의 영향은 많이 받지않지만 μ 가 커짐에 따라 pH 2.8일때는 k 가 완만하게 감소하고 pH 5.25일때는 k 가 매우 완만하게 증가하였다. 이러한 결과로부터 본 반응이 이온성 반응이기 보다는 산촉매와 carbonyl기의 산소원자 사이에 수소결합

과 free base의 친핵공격등이 일어나는 중성분자들 사이의 반응에 가깝다는 것을 알 수 있다.

5. 용매의 영향

Ravinder와 Lingaiah는 semicarbazide hydrochloride와 benzaldehyde, acetophenone, benzalacetophenone을 20%, 30%, 40% 그리고 50% 유기용매(protic solvents 6종, aprotic solvents 3종)중에서 반응시킨 결과, protic solvent인 methanol과 ethanol에서 용매의 영향이 크게 기여하

고 있지 않음을 실험적으로 보여 주었다.⁴⁰⁾ 본 연구에서도 μ 를 일정하게 유지시키면서 20%와 50%로 희석한 methanol과 ethanol중에서 benzaldehyde semicarbazone 생성반응을 시킨 결과는 Table 4와 같으며, 반응속도에 용매의 영향은 거의 나타나지 않았다.

6. 1-치환 Benzaldehyde의 반응성

각각의 semicarbazone 생성반응에 대한 2차반응 속도상수 k 를 Arrhenius plot하여 Fig. 8에 나타

Table 3. Influence of ionic strength on benzaldehyde semicarbazone formation at 25°C

Ionic strength(μ)	pH	k_s (min ⁻¹)	k (1 mol ⁻¹ min ⁻¹)
0.25	2.8	0.112	525.90
0.50		0.095	472.06
0.75		0.083	431.74
1.00		0.075	415.57
0.25		0.231	95.79
0.50	5.25	0.255	105.96
0.75		0.266	110.91
1.00		0.285	119.40

Table 4. Effect of solvents on benzaldehyde semicarbazone formation at 25°C

Solvent	pH	k_s (min ⁻¹)	k (1 mol ⁻¹ min ⁻¹)
20% Methanol	5.2	0.184	76.67
50% Methanol		0.187	77.92
20% Ethanol	5.2	0.185	77.58
50% Ethanol		0.189	78.97

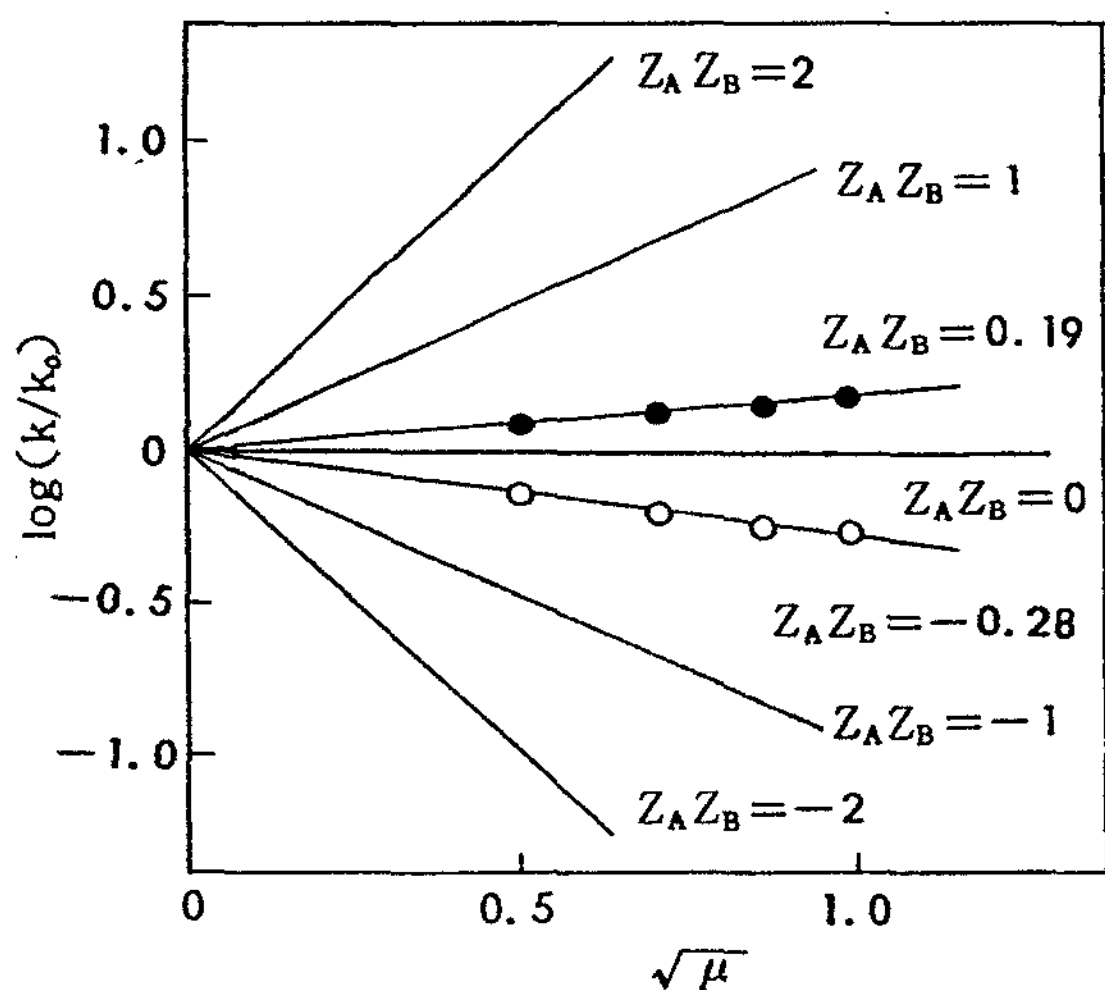


Fig. 7. Influence on ionic strength of benzaldehyde semicarbazone formation at pH 2.8 and 5.25, at 25°C

○: pH 2.8 ●: pH 5.25

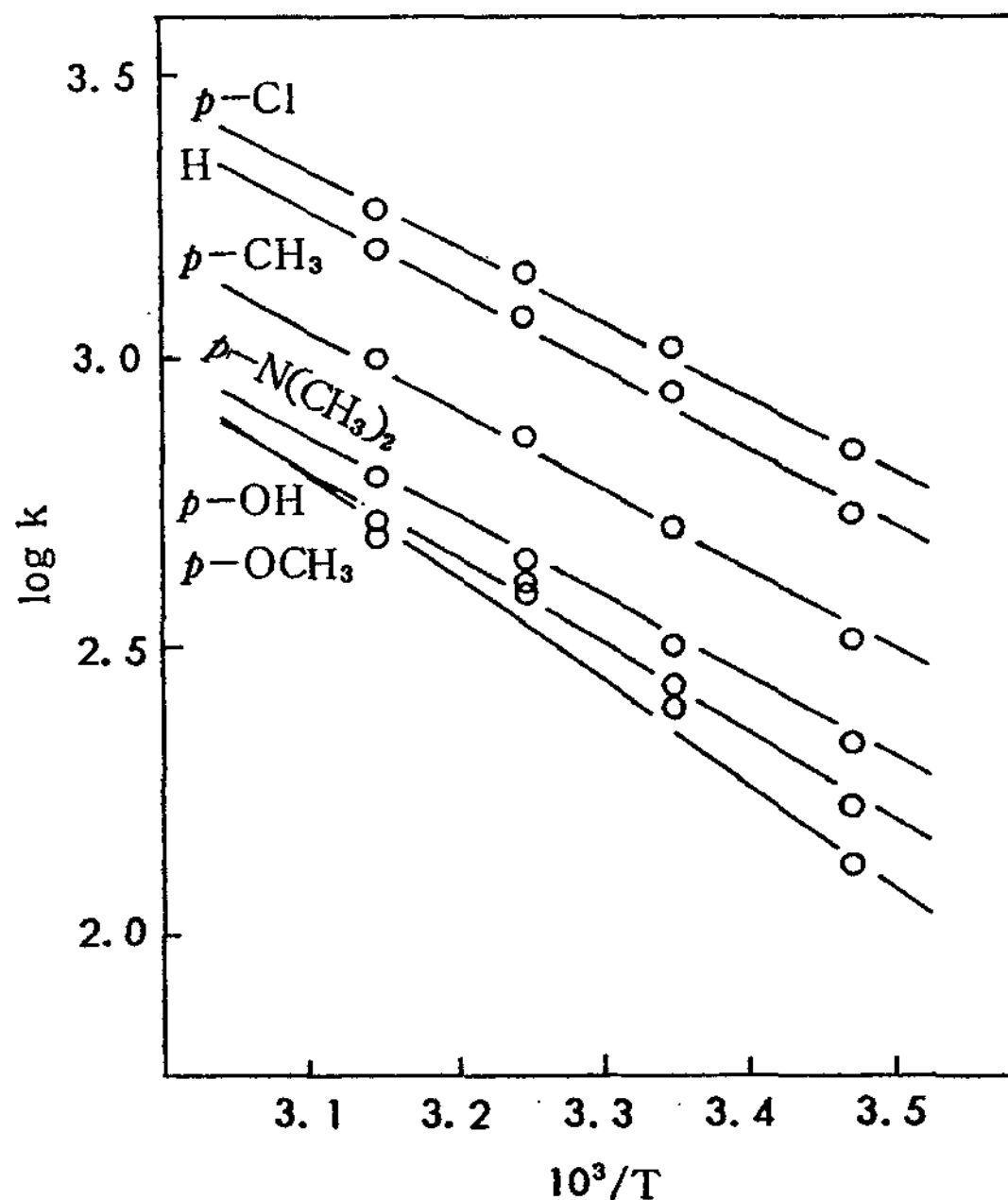


Fig. 8. Arrhenius plot for semicarbazone formation of monosubstituted benzaldehyde with semicarbazide hydrochloride

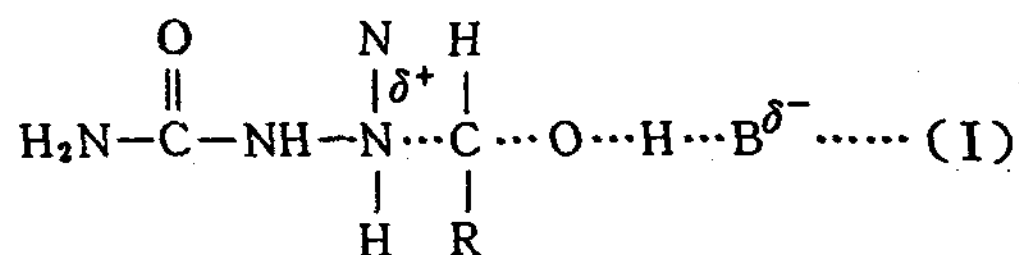
내었다. 이들 직선관계로부터 활성화에너지 E_a 를 구하고, $\Delta H^\ddagger = E_a - RT$ 와 Eyring equation에서 활성화 엔탈피 ΔH^\ddagger 와 활성화엔트로피 ΔS^\ddagger 를 구하였고, 이들 activation parameter를 Table 5에 표시하였다.

$$k = \frac{K_B T}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

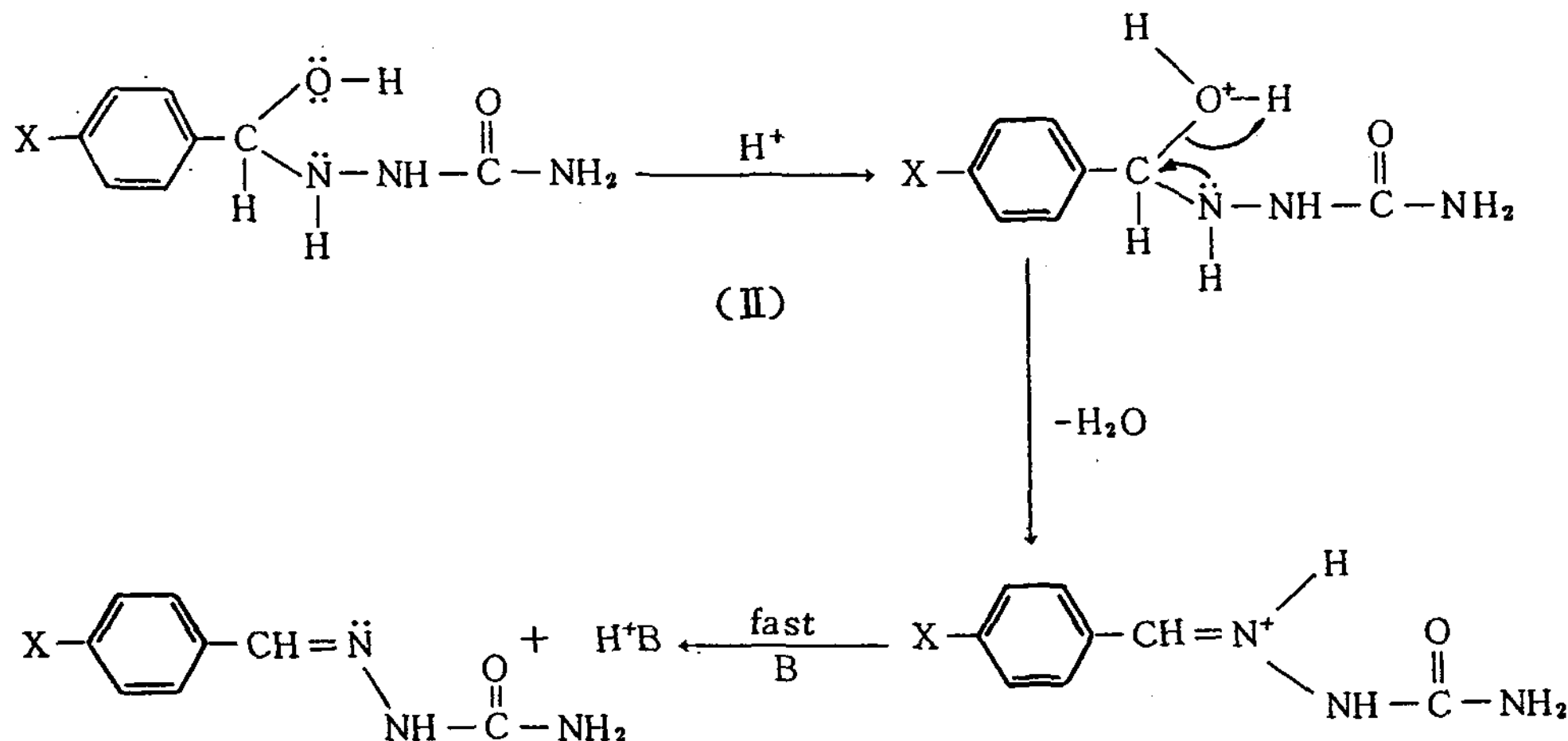
$\left\{ \begin{array}{l} K_B = \text{Boltzmann constant,} \\ h = \text{Planck constant} \end{array} \right.$

Table 5의 ΔS^\ddagger 값은 모두 큰 음의 값을 보여주는 데 이런 결과는 Price와 Hammett에 의하여도 고찰된 바 있다.¹⁶⁾ 이것은 본 반응의 transition state에서 산촉매(또는 용매산), carbonyl 화합물, 그리고 친핵시약등 3분자사이에 잇달은 2분자반응이 일어나 complex를 형성하므로 자유도가 현저하게 줄어들기 때문이며, 또는 극성을 띤 transition state 주위에 용매화가 일어나기 때문이라 생각된다. 그러므로 이온강도의 영향과 큰 음의 ΔS^\ddagger 값으로부터 추정되는 친핵침가 단계의 transition state는 Code와 Jencks 및 Nadar 등에 의하여 제시된 여

러 모델중에서 다음 (I)과 같은 3분자 complex model이 바람직하다. 이것은 산촉매분자와 carbonyl



기의 산소원자 사이에 수소결합이 형성된 후, 여기에 semicarbazide가 친핵공격을 하여 형성된 complex이며, 일반 산촉매반응에서 proton transfer는 친핵시약의 공격과 동시에 이루어지고, 그 공격은 carbonyl 탄소원자의 친전자성이 증가함에 따라 더 활발해진다. 한편, 둘째단계인 산촉매 탈수반응은 친전자성 결가지 반응이지만 여러 연구결과를 보아 치환기의 공명효과가 반응중심에 전자밀도를 증가시켜주는 설명은 타당하지 않고, 오히려 탈수단계에서 benzene 고리로 부터의 전자공급은 치환기의 inductive effect에 의하여 직접 전달되고, 또한 질소원자로 부터 전자가 공급되어 이중결합이 형성되는 것이 더 큰 가능성이 있으므로 (II)와 같은 transition state가 바람직하다.



또 Fig. 9에서 $T\Delta S^\ddagger$ 와 ΔH^\ddagger 사이의 관계에 대하여 상관계수 $R = 0.96$ 인 직선관계를 볼 수 있는데, 이 직선의 기울기가 0.58이며 $\delta\Delta G^\ddagger$ 가 $\delta\Delta H^\ddagger$ 의 0.69 배로 $\delta\Delta G^\ddagger$ 의 변화의 폭이 작으나 $\delta\Delta G^\ddagger \neq 0$ 이므로 기울기가 1인 경우와 같이 완전한 상쇄효과를 기대할 수 없다. 이런 결과로부터 본 반응에서는 단순히

치환기효과 뿐 아니라 용매-용질 상호작용에 의한 용매화의 기여가 있을 것으로 생각된다.

또한 Table 5를 보면 ΔH^\ddagger 가 전자받는 기의 존재로 감소하고 전자주는 기의 존재로 증가하고 있는데, 이는 치환기의 전자흡인력이 강할수록 carbonyl 기의 π -bond가 약화되어 보다 쉽게 transition state

Table 5. Activation parameters for semicarbazone formation of monosubstituted benzaldehyde at pH 2.75 and 25°C.

Carbonyl compound	Ea (kcal/ /mol)	ΔH^\ddagger (kcal/ mol)	ΔS^\ddagger (e, u)	$-T\Delta S^\ddagger$ (kcal/ mol)	ΔG^\ddagger (kcal/ mol)	$\delta\Delta H^\ddagger$ (kcal/ mol)	$\delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/ mol)
<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde	5.80	5.21	-35.25	10.50	15.71	-0.39	-0.12
Benzaldehyde	6.19	5.60	-34.32	10.23	15.83	0.00	0.00
<i>p</i> -Methylbenzaldehyde	6.57	5.98	-34.15	10.18	16.16	0.38	0.33
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyde	7.06	6.47	-33.75	10.06	16.53	0.87	0.70
<i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	8.03	7.44	-30.67	9.14	16.58	1.84	0.75
<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyde	6.46	5.87	-35.46	10.57	16.44	0.27	0.61

$$\delta\Delta H^\ddagger = \Delta H_X^\ddagger - \Delta H_H^\ddagger$$

$$\delta\Delta G^\ddagger = \Delta G_X^\ddagger - \Delta G_H^\ddagger$$

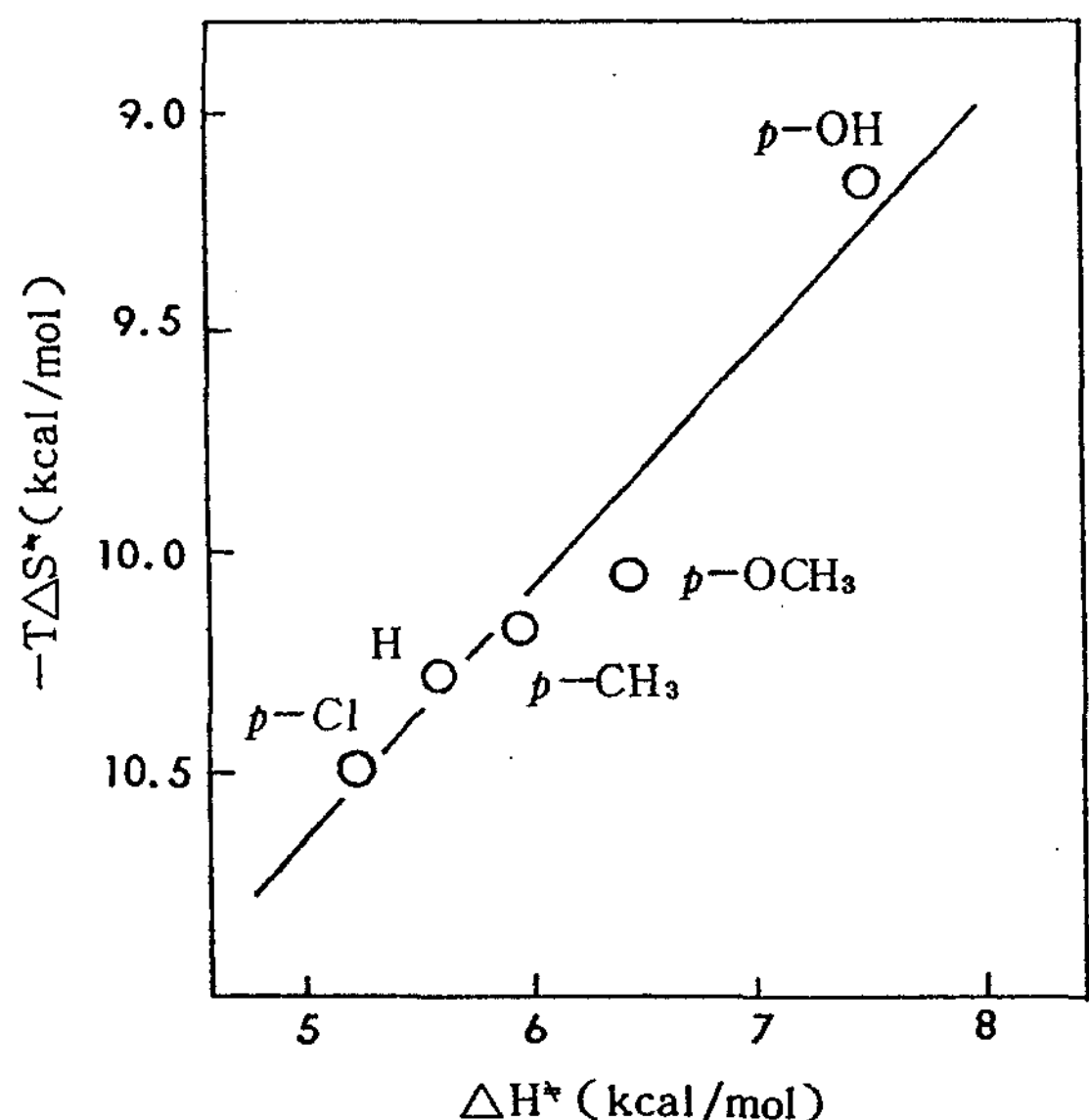
(I)을 형성할 수 있고, 치환기의 흡인력이 약할수록 그 효과는 반대가 되기 때문이라 볼 수 있다.

7. 치환기 효과

치환기가 다른 일련의 분자들의 반응에서 그 반응 속도상수와 치환기상수 σ 사이에 직선적인 상관관계가 성립하는 Hammett equation의 예가 많이 알려져 있다.³⁷⁾

본 연구에서 benzaldehyde의 반응속도상수를 k_0 , 1-치환 benzaldehyde의 속도상수를 k , 또 반응상수를 ρ 라하면 Hammett equation은 $\log k/k_0 = \rho \cdot \sigma$ 로 표시된다. 본 semicarbazone 생성반응에서 1-치환 benzaldehyde의 구조와 반응성사이에 free energy relationship이 성립하는가를 검토하기 위하여 각 pH에서 Hammett plot한 결과는 Fig. 10, 11, 12와 같고, 이 때의 속도상수 값은 Table 6에 표시하였다.

Jencks²²⁾가 pH 1.75인 산성용액에서 지적한 것과는 달리 pH 2.75 (Fig. 10)에서는 $\rho \cdot \sigma$ 직선관계가 치환기상수의 positive value 범위에서 약간 벗어나 있음을 알 수 있고, pH 5.4 (Fig. 11)에서는 상당히 벗어나 있음을 알 수 있다. pH의 영향에서 언급한 바와 같이, 산성용액에서는 첨가단계가 속도결정 단계이며, 이때 산촉매 탈수단계는 매우 빠르고, 공격하는 친핵성 염기의 농도는 그 짝산으로 변화함에 따라 감소된다. 따라서 산성용액에서는 치환기가 반응속도에 미치는 영향은 크다.

Fig. 9. Correlation between ΔH^\ddagger and $-T\Delta S^\ddagger$

다단계 반응에서는 흔히 $\rho-\sigma$ 직선관계가 이루어지지 않은 예가 있으며, Noyce, Bottini, Smith 등은 Fig. 10과 11에서 보는 바와같이, semicarbazone 생성반응에 대하여 각 반응단계에서 치환기가 반대의 효과를 미치기 때문이라 설명하였다.¹⁷⁾ 그러나 다단계 성격만이 non-linear $\rho-\sigma$ 관계의 이유가 되진 않는다. Jencks²²⁾의 pH 1.75에서의 실험과 본 pH 7.1의 실험에서의 반응상수 ρ 값을 비교하면,

속도결정단계가 첨가에서 탈수단계로 변함에 따라 0.91에서 0.14로 변하는 사실을 중간 pH에서 치환기와 관계없이 속도결정단계가 바뀌고 있음을 나타내고 있다. 또한 7.1에서는 $\rho = 0.14$ 로 기울기가 0

에 가까운 직선을 나타내고 있는데, 이는 전자받거나 전자주는기가 반응성에 미치는 영향이 거의 균등함을 보여주며, 탈수단계가 속도결정단계로 반응하고 있음을 나타낸다.

Table 6. Effect of the substituents and the pH values on $k_s(\text{min}^{-1})$ and $k(1 \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1})$ at 25°C

Rate constant Carbonyl compound	pH 2.75		5.4		7.1	
	k_s	k	k_s	k	k_s	k
<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde	0.425	2359.24	0.104	42.61	0.0058	2.337
<i>m</i> -Nitrobenzaldehyde	0.346	1921.59	0.079	32.31	0.0041	1.628
<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde	0.189	1048.95	0.092	37.99	0.0068	2.721
Benzaldehyde	0.156	864.19	0.136	55.98	0.0076	3.039
<i>p</i> -Methylbenzaldehyde	0.089	496.45	0.102	42.04	0.0061	2.428
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyde	0.048	264.97	0.047	19.40	0.0025	1.016
<i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	0.044	242.34	0.037	15.16	0.0031	1.243
<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyde	0.056	308.95	0.011	4.63	0.0155	6.210

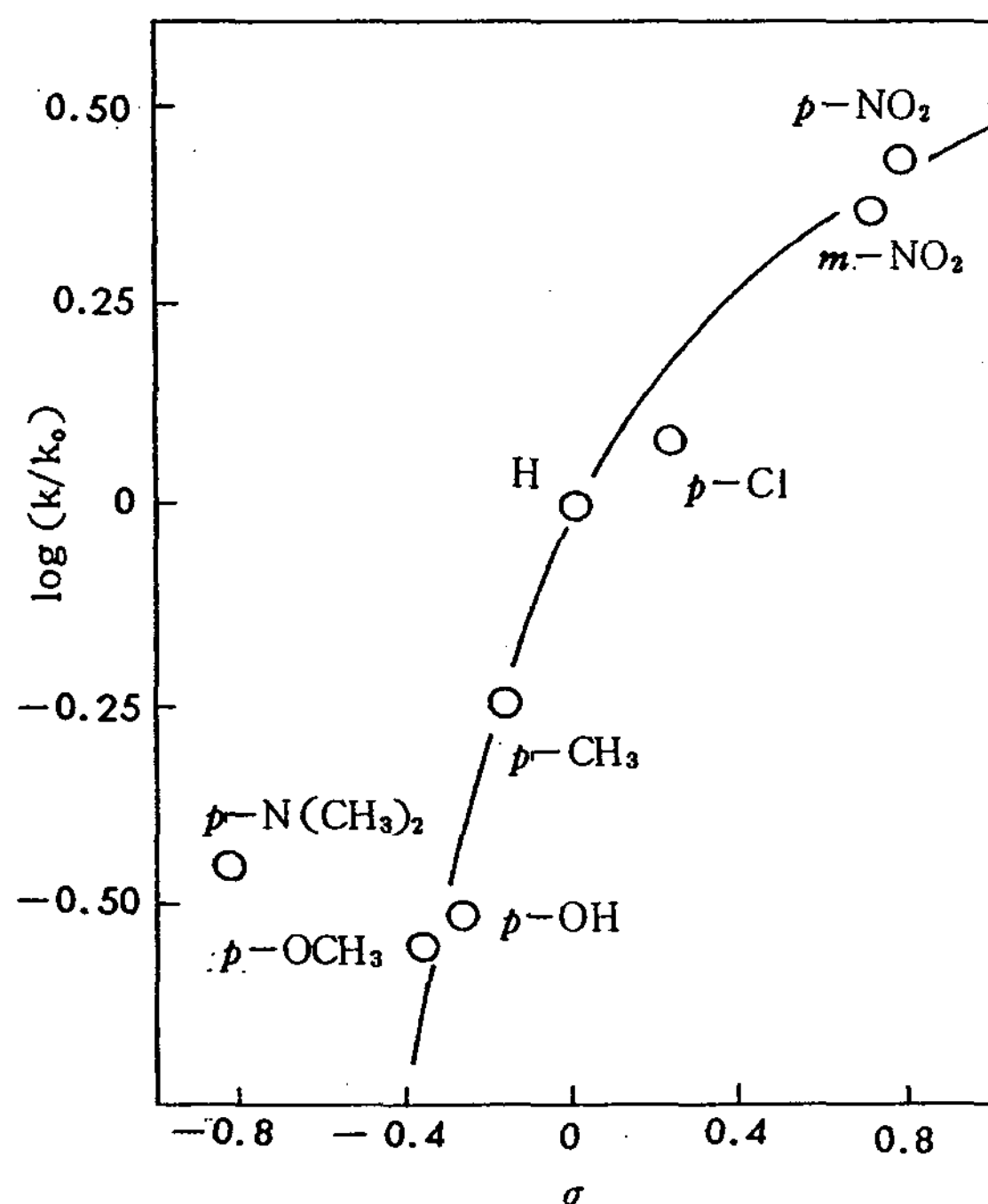


Fig. 10. Hammett plot for the rate of semicarbazone formation of monosubstituted benzaldehydes at pH 2.75 and 25°C

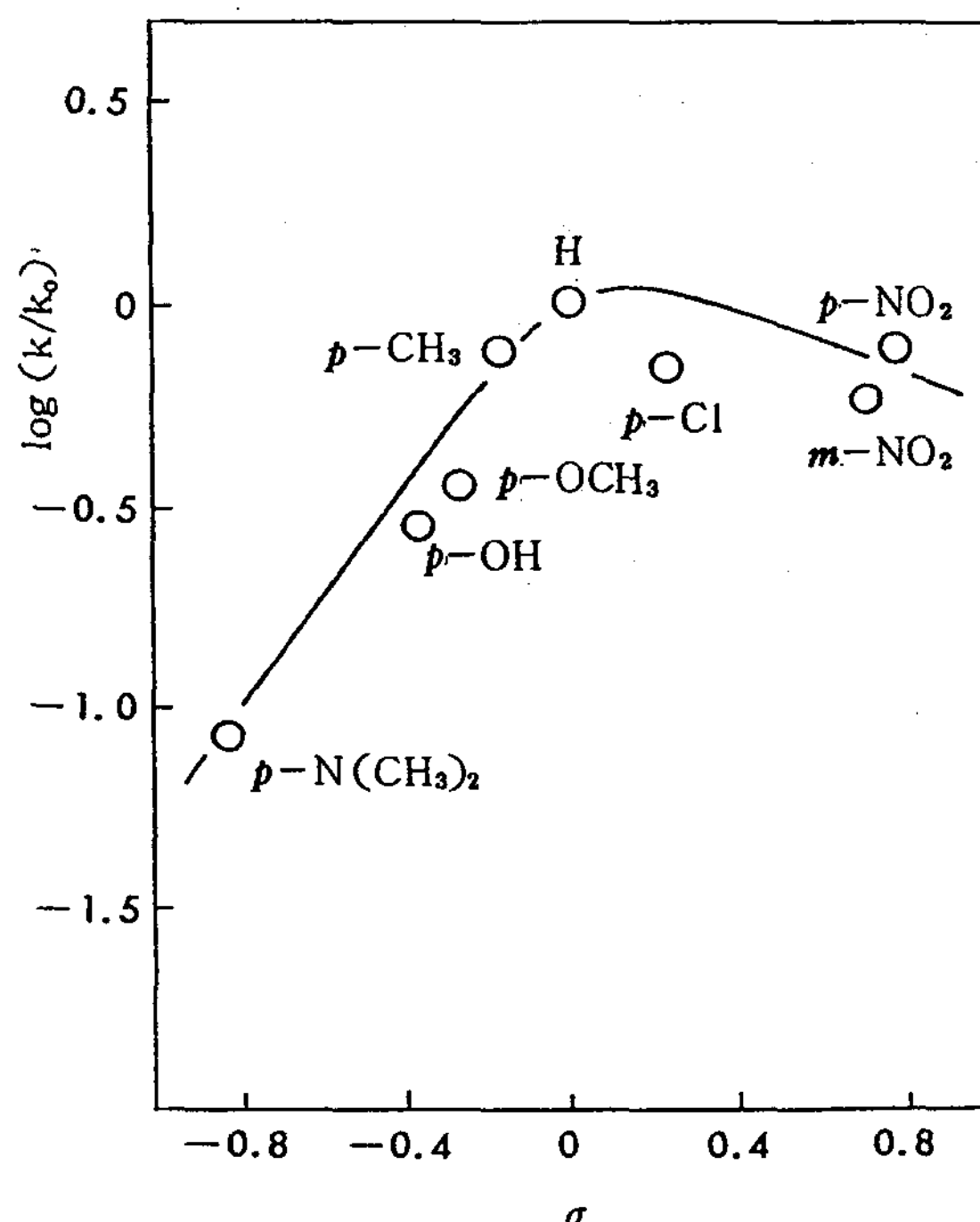


Fig. 11. Hammett plot for the rate of semicarbazone formation of monosubstituted benzaldehydes at pH 5.4 and 25°C

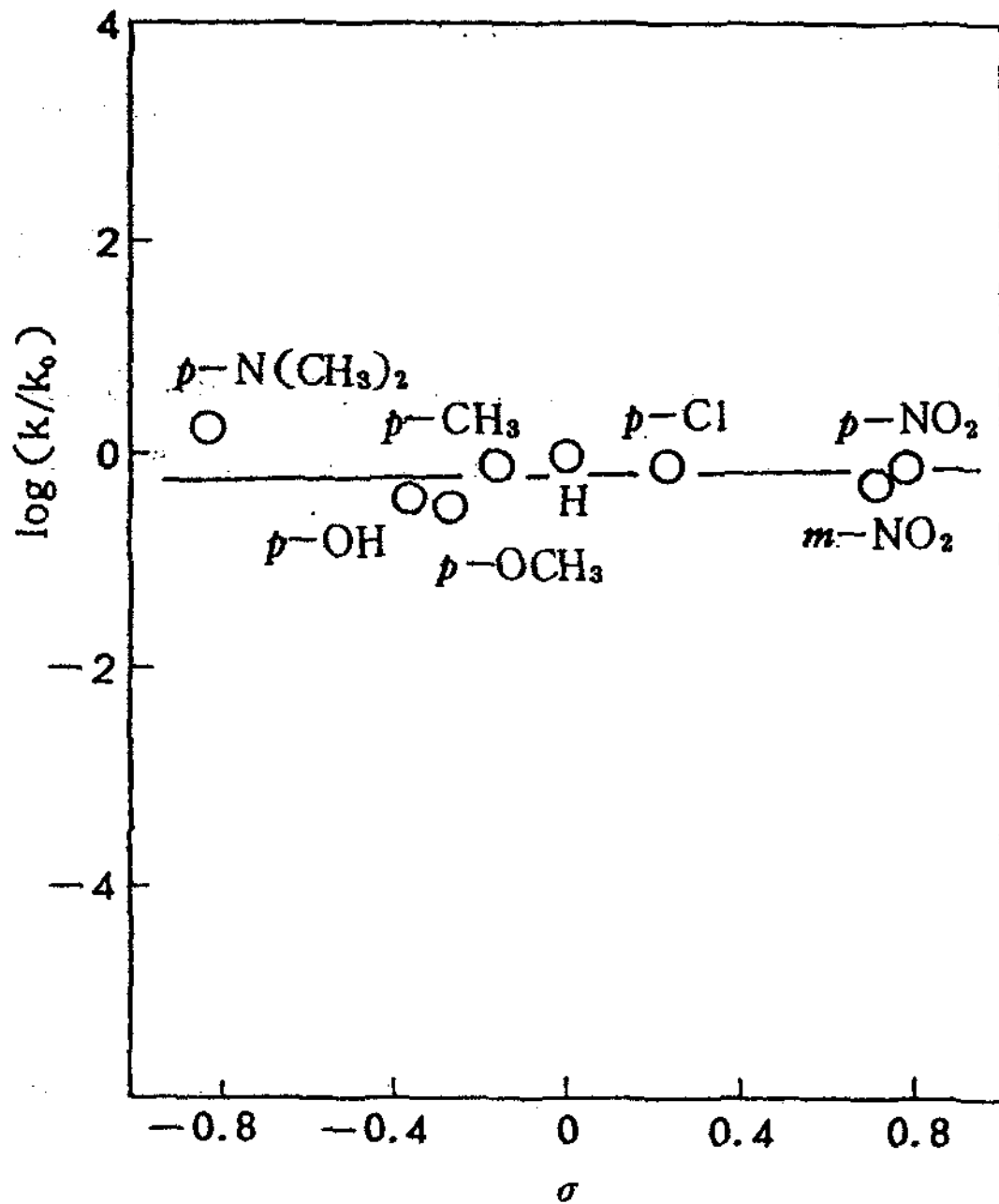
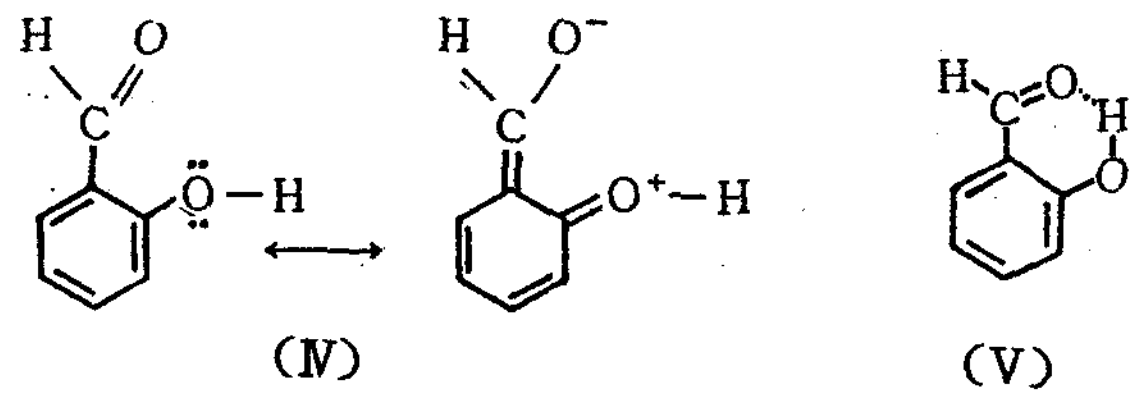
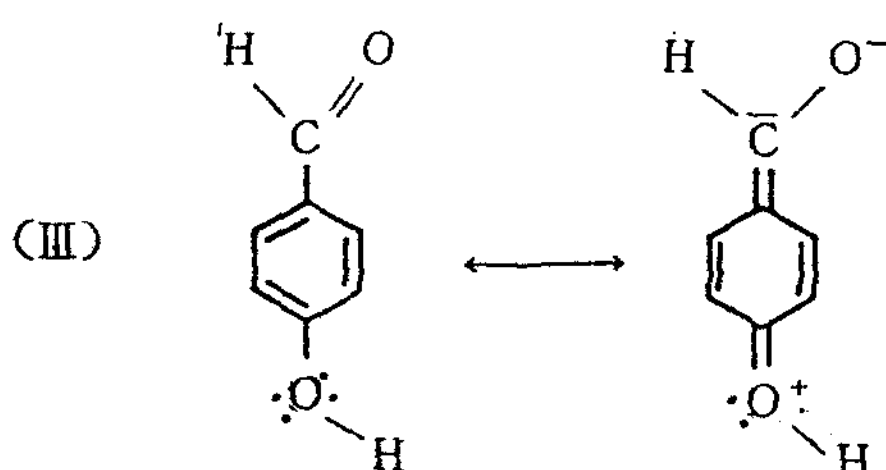


Fig. 12. Hammett plot the rate of semicarbazone formation of monosubstituted benzaldehydes at pH 7.1 and 25°C

8. O-hydroxybenzaldehyde 반응에서의 Ortho effect

Table 2를 보면 pH 2.75와 15°C에서 o-hydroxybenzaldehyde의 반응속도는 p-hydroxybenzaldehyde의 반응속도보다 17배나 빠른 것을 알 수 있다. Knorre는 95%메탄올 중에서 hydroxybenzaldehyde semicarbazone생성반응의 ortho: para rate ratio는 2.2이고, p-toluidine과의 schiff base 생성반응에서는 4.7, oxime 생성반응에서는 7.2로 보고하였으며,³⁹⁾ Bloch-Chaude는 p-toluidine과 methoxybenzaldehyde schiff base생성의 ortho: para rate ratio는 11.2로 ortho effect에 대하여 고찰하였다.³⁸⁾



본 연구에서도 o-hydroxybenzaldehyde가 p-hydroxybenzaldehyde보다 반응성이 크게 나타났는데 이는 (III)과 (IV)에서 보는 바와 같이 공명에 의한 전자공여가 ortho 위치에서 보다 para 위치로 부터 이루어지는 것이 더 효과적이며 따라서 상대적으로 안정한 (III)의 경우보다 덜 안정한 o-hydroxybenzaldehyde의 반응성이 더 커진다고 생각된다.

또한 o-hydroxyl 치환기와 반응중심에 있는 carbonyl기의 산소원자 사이에 (V)와 같은 분자내 수소결합이 형성되어 carbonyl 탄소로부터 결합전자를 끌어당기므로 carbonyl 탄소 원자의 양전하를 증가시켜 친핵성시약의 공격이 쉽게 일어나기 때문이다.

IV. 결 론

20% 메탄올 완충용액중에서 9종의 benzaldehyde 1 치환 유도체와 semicarbazide hydrochloride를 반응온도 15°, 25°, 35°, 45°C에서 semicarbazone 생성반응을 검토한 결과는 다음과 같다.

1. p-nitrobenzaldehyde는 benzaldehyde보다 2.7배 빠르게 반응하고, p-hydroxybenzaldehyde는 3.6배 느리게 반응하며 p-chlorobenzaldehyde, benzaldehyde, p-methylbenzaldehyde, p-methoxybenzaldehyde, p-hydroxybenzaldehyde, p-dimethylaminobenzaldehyde의 활성화 에너지는 5.80, 6.19, 6.57, 7.06, 8.03, 6.46 kcal/mol로 각각 계산되었다.

2. 본 반응의 속도결정단계는 pH의 증가에 따라 첨가단계로부터 탈수단계로 변화되며, 이러한 전이 상태의 범위는 benzaldehyde의 경우 pH 5 부근에서 일어난다.

3. ΔS*가 큰 음의 값을 갖고 있으며, 이온강도의 영향이 작으므로, 본 반응은 산촉매분자와 carbonyl기의 산소원자 사이에 수소결합 및 free base의 친핵공격 등이 관여하는 중성분자들 사이의 반응에

가깝다.

4. citric acid의 농도에 따른 영향으로 부터 pH 5.3에서는 일반산 촉매농도에 민감하지 못한 dehydration 단계가 속도결정 단계로 본다.

5. 20%, 50% 메탄올과 에탄올 수용액을 사용한 semicarbazone 생성반응에서 용매의 효과는 없다.

6. 반응온도 15°C에서 *o*-hydroxybenzaldehyde는 공명정화와 분자내 수소결합에 의한 극성효과의 차이로 *p*-hydroxybenzaldehyde보다 약 17배 빠르게 반응하였다.

7. Hammett 식의 적용에서 pH 2.75인 경우는 전자받는기의 존재로 반응은 빨라지나 σ 의 positive value 범위에서 직선관계가 약간 벗어나고 pH 7.1인 경우는 $\rho = 0.14$ 인 직선관계를 이룬다. pH 5.4에서는 직선관계가 이루어지지 않는데 이는 속도결정 단계가 변하고 있음을 나타낸다.

문 헌

1. J.P. Phillips, *J. Org. Chem.*, **29**, 982(1964)
2. I.R. Hunter and M.K. Walden, *J. of G.C.*, **4**, 246 (1966)
3. B.J. Camp and Frances O'Brien, *J. Chromatog.*, **20**, 178(1965)
4. 최세천, 김창배, 김정균, 장향동 공저: "유기 화학실험" 학연사, 120-121, (1983)
5. R.M. Roberts, J.C. Gilbert, L.B. Rodewald, A.S. Wingrove, "Modern Experimental Organic Chemistry", 4th Ed. Chap. 21, 27
6. A.I. Meyers, "Heterocycles in Organic Synthesis" John Wiley & Sons Inc. 85-88, 256-260(1974)
7. S. Patai, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", Interscience. Pub. London, Chap. 1 & 2 (1971)
8. G.R. Newkome and W.W. Paudler, "Contemporary Heterocyclic Chemistry", John Wiley & Sons, New York, 40-41, (1982)
9. R.M. Acheson, "An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compound" 3rd Ed. Wiley Interscience (1976)
10. C.G. Hughes and A.H. Ress, *Chem. Ind.(London)*, 1439(1971)
11. C-C, Cheng and S-J. Yan, *Org. React.*, **28**, 38 (1982)
12. S.Patai, "The Chemistry of the Carbonyl Group" Interscience Pub. London, Part 1, Chap. 12, (1966)
13. J.W. Haas, Jr., and R.E. Kadunce, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4910(1962)
14. W. Pigman and D. Horton, "Carbohydrates", 2nd Ed., Academic Press, New York, Vol. IB, 929-988 (1980)
15. J.B. Conant and P.D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 2881(1932)
16. F.H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1962 (1934)
17. D.S. Noyce, A.T. Bottini, and S.G. Smith, *J. Org. Chem.*, **23**, 752(1958)
- 18) F.P. Price, Jr., and L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2387(1941)
- 19) F.W. Fitzpatrick and J.D. Gettler, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 530(1956)
- 20) R. Wolfenden and W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2763(1961)
21. W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 475 (1959)
22. B.M. Anderson and W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1773(1960)
23. J.M. Sayer, B. pinsky, A. Schonbrunn, and W. Washtien, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7998(1974)
24. W.P. Jencks and M. Gillchrist, *J. Am. Chem. Soc.*, **6**, 5626(1964)
25. L.D. Amaral, W.A. Sandstrom and E.H. Cordes, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2225(1966)
26. P. Geneste, G. Lamaty and J.P., Rogue, *Tetrahedron Lett.*, **57**, 5007(1970)
27. W.P. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 161(1980)
28. L.D. Amaral and M.P. Bastos, *J. Org. Chem.*, **36**, 3412(1971)
29. L.D. Amaral, *J. Org. Chem.*, **37**, 1433(1972)
30. M.P. Bastos and L.D. Amaral, *J. Org. Chem.*,

- 44, 980(1979)
31. K.B. Alves, M.P. Bastos and L.D. Amaral, *J. Org. Chem.*, **43**, 4032(1978)
32. M.P. Bastos, K.B. Alves, G. De. Oliveira. Neto and L.D. Amaral, *J. Org. Chem.*, **46**, 3342(1981)
33. Leo A. Flexser, Louis P. Hammett and Andrew Dingwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2103(1935)
34. E.H. Cordes and W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4319(1962)
35. Irwin D. Fiarman and Joseph D. Gettler, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 961 (1962)
36. J.M. Sayer and W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6353(1969)
37. 한치선 : “화학공공업의 진보”, 제 2권, 제 3 호, 37 - 42
38. O. Block-Chaude, *Compt. rend.*, **239**, 804(1954)
39. D.G. Knorre and N.M. Emanuel, *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.*, **31**, 1163(1953)
40. V. Ravinder & P. Lingaiah, *Indian Journal of Chemistry.*, Vol. 21B, 701-702, July (1982)