

벤조산유도체 I, Nitrone 유도체에 대한 Thiourea의 친핵성 첨가반응메카니즘과 그 반응속도론적 연구

김동환 · 이기창 · 류정욱 · 최봉종*

명지대학교 화학공학과
*관동대학교 환경공학과

Benzoic Acid Derivatives I, The Kinetics and Mechanism of the Nucleophilic Addition of Thiourea to Nitrone Derivatives

Kim, Dong-Hwan · Lee, Ki-Chang ·
Ryu, Jung-Wook · Choi, Bong-Jong*

Dept. of Chemical Engineering, Myong Ji University
**Dept. of Environmental Engineering, Kwan Dong University*

(Received May. 20, 1991)

ABSTRACT

The rate constants for the addition reaction of thiourea to nitrone derivatives were determined at various pH and reaction rate equation which could be applied over a wide pH were obtained.

The substituent effects and general base catalysis for the addition of thiourea to nitrone derivatives were observed.

On the basis of these findings, a plausible reaction mechanism for the nucleophilic addition of thiourea to nitrone was proposed.

I. 서 론

탄소-질소 이중결합은 결합길이, 결합에너지, 쌍극자 능률값 및 수용액 반응에서 탄소-산소 이중결합과 탄소-탄소 이중결합의 중간적인 성질을 나타낸다.¹⁾

탄소-질소 이중결합에서, 비공유 전자를 가져 전자밀도가 큰 질소원자에는 친전자성 반응이 일어나지만, 탄소원자 부근에 전자를 끄는 기가 있으면 탄소원자의 전자밀도가 감소하여 양하전을 띠게 되므로 친핵제가 먼저 첨가되는 친핵성 첨가반응이 일어나게 된다.²⁾

Azomethine의 질소원자에 산소가 결합된 nitrone에도 이중결합이 있으므로 친핵성 첨가반응이 일어나며 친핵제로는 Grignard시약,³⁾ thiol,⁴⁾ HCN,⁵⁾ H₂O⁶⁾ 등이 연구되어 왔다.

Masui등은⁷⁾ nitrone에 thiol을 첨가반응시킨 결과 1,3-첨가반응이 일어나며 탈수되어 시아노 이민이됨을 확인하였다.

이와 같이 nitrone에 대한 첨가반응은 질소원자와 결합된 산소원자의 활성 때문에 1,3-첨가반응이 지배적으로 일어난다.

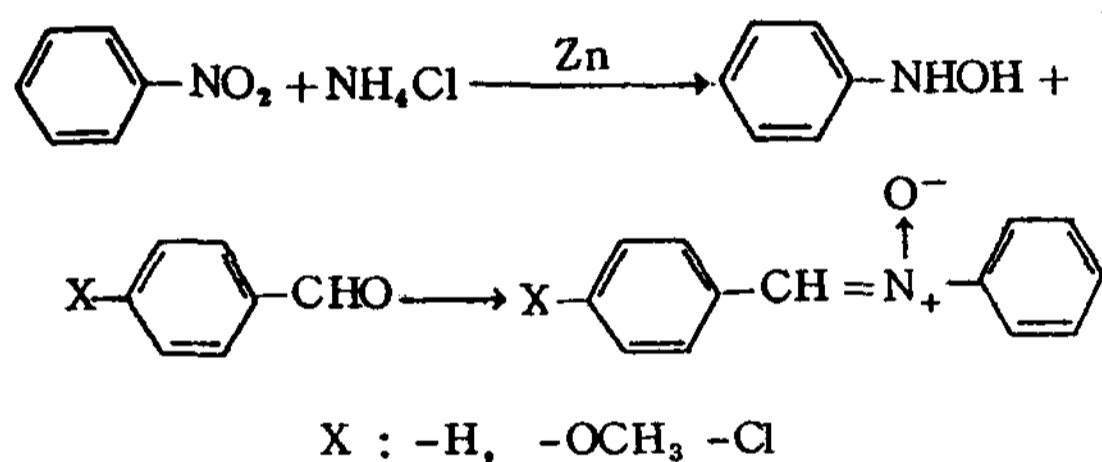
본 연구에서는 nitrone계 화합물 중 N, α -diphenyl

nitrone 및 그 유도체를 합성하여 넓은 pH범위에서 thiourea와의 친핵성 첨가반응 속도 상수를 측정하고, 반응속도에 영향을 미치는 인자, 즉 pH의 영향, 치환기 효과, general base인 acetate ion의 영향 등을 조사하여 이 결과로부터 반응속도식을 유도하고 N, α -diphenyl nitrone에 대한 thiourea의 친핵성 첨가반응 메카니즘을 구명하였다.

II. 실험

1. 합성실험

시료로 사용된 N, α -diphenyl nitrone 유도체는 nitrobenzene을 출발물질로 하여 중간물질인 N-phenyl hydroxylamine을 거쳐 다음과 같은 경로로 합성하였다.



합성된 화합물들은 IR, NMR 스펙트럼과 융점 측정 등으로 확인하였다.

- N, α -Diphenyl nitrone : 수율 71%, mp 114°C
 UV(MeOH-H₂O) λ_{max} : 306.5nm
- α -(*p*-Chlorophenyl)-N-phenyl nitrone
 UV(MeOH-H₂O) λ_{max} : 314.1nm
- α -(*p*-Methoxyphenyl)-N-phenyl nitrone
 UV(MeOH-H₂O) λ_{max} : 324.7nm

2. 첨가반응 속도상수 측정

친핵성 첨가반응 속도상수 측정에 사용한 용액은, pH 3.0에서 HCl을, pH 4.0에서 6.0사이에서는 acetate buffer를, pH 7.0에서는 phosphate buffer, pH 8.0에서 10.0사이에서는 borate-NaOH buffer, pH 11.0 이상에서는 NaOH를 사용했으며 모든 pH용액은 NaCl을 가해 이온 강도가 0.1이 되도록 하였다.

N, α -Diphenyl nitrone과 thiourea를 각각 methanol에 용해하여 3×10^{-3} M 용액으로 만들었다. 100ml 메스플라스크에 완충용액 98ml를 넣어 25°C 항온수조 속에서 온도평형이 이루어지게 한 다음 여기에 3×10^{-3} M의 nitrone과 thiourea 용액 1ml씩을 각각 가하여 306.5nm에서 시간에 따른 nitrone의 농도 변화를 측정하였다.

α -(*p*-chlorophenyl)-N-phenyl nitrone과 α -(*p*-methoxyphenyl)-N-phenyl nitrone에 대해서도 같은 방법으로 314.1nm, 324.7nm에서 흡광도 변화를 각각 측정하였다.

3. 반응차수의 확인

pH 5.0에서 N, α -diphenyl nitrone의 농도를 3×10^{-5} M로 일정하게 하고 thiourea의 농도를 변화시켜 반응시간에 따른 흡광도 변화 즉, nitrone의 농도변화를 측정하였다. 측정된 흡광도의 대수값을 시간에 대해 나타내면 직선이 되므로 이 반응이 유사 일차반응임을 알 수 있고, 각 직선의 기울기로부터 유사 일차반응 속도상수를 각각 구하여 thiourea의 농도에 대해 그림으로 나타내어 직선을 얻었다. 이 직선의 기울기 즉, 이차반응 속도상수 $k_2 = 4.3 \times 10^{-5} (\text{M}^{-1}, \text{sec}^{-1})$ 를 구하였다.

이와는 다른 방법으로, pH5.0에서 nitrone과 thiourea의 초기농도를 3×10^{-5} M로 일정하게 하여 시간의 변화에 따른 흡광도의 변화를 측정하고 그 역수를 취해 시간과의 관계를 그림으로 나타내어 직선을 얻었다. 따라서 이 반응이 이차반응임을 알 수 있었고, 직선의 기울기에서 이차반응 속도상수 $k_2 = 6.24 \times 10^{-5} (\text{M}^{-1}, \text{sec}^{-1})$ 을 구하였다.

Table 1. The time dependency of absorbance of N, α -diphenyl nitrone at 306.5nm, pH5.0 & 25°C

Time ($\times 10^4$)	Absorbance
0.180	0.597
0.378	0.587
0.738	0.456
1.098	0.434
1.458	0.406
1.818	0.373
2.178	0.355
2.538	0.318

Table 2. The rate constants for the addition of thiourea to N, α -diphenylnitron and its derivatives at various pH & 25°C

pH	$k_i (M^{-1} \cdot sec^{-1})$					
	-H		-OCH ₃		-Cl	
	$k_{obs.}$	$k_{calc.}$	$k_{obs.}$	$k_{calc.}$	$k_{obs.}$	$k_{calc.}$
3.0	6.43×10^{-3}	6.43×10^{-3}	2.72×10^{-3}	2.72×10^{-3}	1.27×10^{-2}	1.27×10^{-2}
4.0	7.96×10^{-4}	6.44×10^{-4}	—	—	—	—
5.0	6.24×10^{-5}	6.51×10^{-5}	3.16×10^{-5}	2.75×10^{-5}	1.08×10^{-4}	1.30×10^{-4}
6.0	2.65×10^{-6}	7.22×10^{-6}	—	—	—	—
7.0	9.05×10^{-7}	1.44×10^{-6}	3.16×10^{-7}	5.89×10^{-7}	2.63×10^{-6}	4.30×10^{-6}
8.0	7.90×10^{-7}	9.04×10^{-7}	—	—	—	—
9.0	2.06×10^{-6}	1.29×10^{-6}	5.01×10^{-7}	4.08×10^{-7}	3.24×10^{-6}	4.00×10^{-6}
10.0	4.06×10^{-6}	5.72×10^{-6}	—	—	—	—
11.0	3.49×10^{-5}	5.01×10^{-5}	6.46×10^{-5}	9.22×10^{-5}	6.61×10^{-5}	9.86×10^{-5}
12.0	3.39×10^{-4}	4.94×10^{-4}	—	—	—	—
13.0	4.93×10^{-3}	4.93×10^{-3}	8.90×10^{-4}	8.90×10^{-3}	9.56×10^{-3}	9.56×10^{-3}

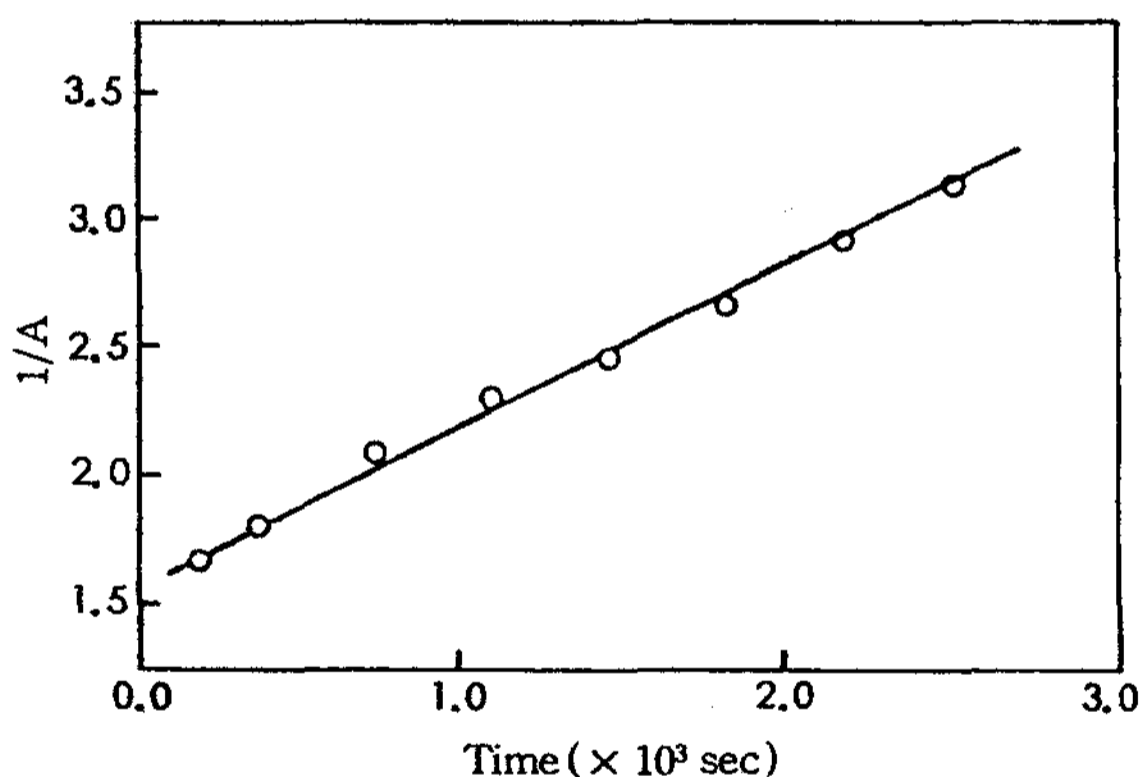


Fig. 1. The plot of 1/A vs. time at pH 5.0 & 25°C

이와 같이 간접적으로 구한 속도상수와 직접적으로 구한 속도상수가 일치하므로 이 반응이 이차반응임을 확인하였으며, pH변화에 따른 nitron 및 그 유도체에 대한 thiourea의 첨가반응속도 상수는 직접적인 방법으로 구하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 반응속도식의 유도

N, α -Diphenyl nitron에 대한 thiourea의 친핵성 첨가반응은 일정한 pH에서 그 속도가 nitron농도와

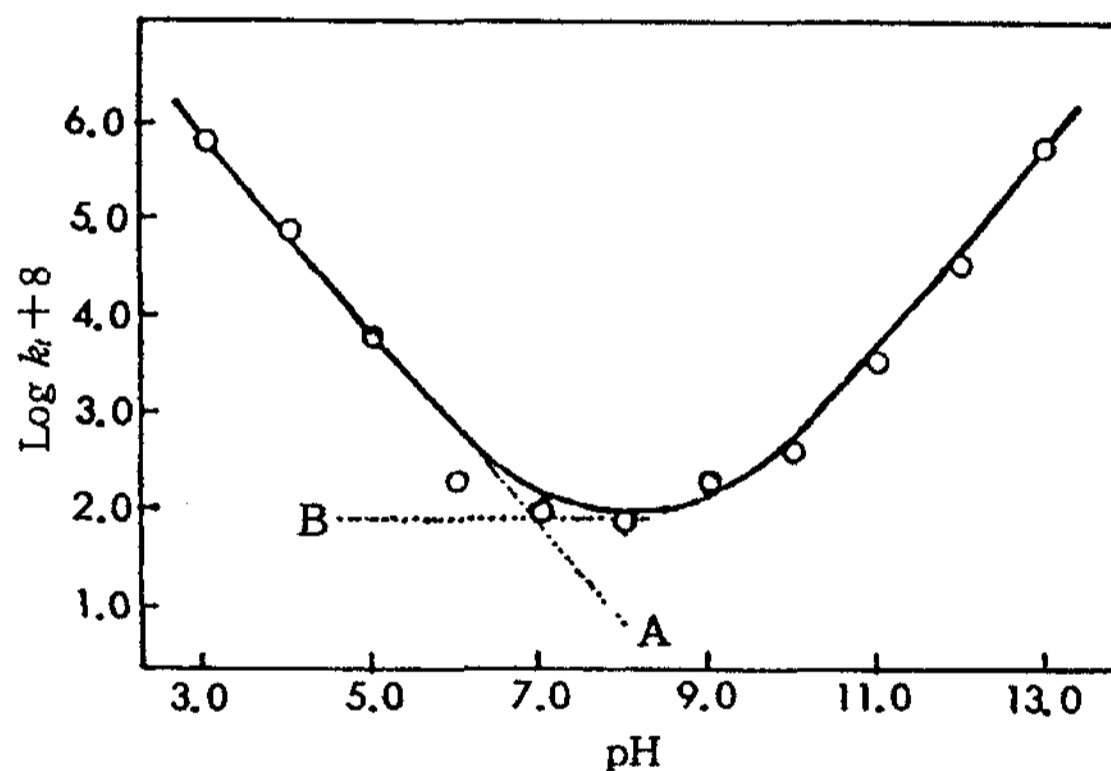


Fig. 2. pH-Rate profile for the addition of thiourea to N, α -diphenyl nitron at 25°C. Circles are experimental point and curve (A) and (B) are drawn according to equation (2), (4) and (5) respectively.

thiourea농도에 비례하는 이차반응이며, pH변화에 따른 반응속도 상수 실험값 k_{obs} 는 수소이온 농도와 hydroxy이온 농도에 비례하는 부분, pH에 무관한 세 부분으로 구성되어 있다고 생각할 수 있다.

산성에서의 전체 반응속도 :

$$Rate = [RSH]_T [H_3O^+] [Nitron] \dots\dots\dots (1)$$

$$[RSH]_T = [RS^-] + [RSH]$$

산성용액중에서 thiourea는 대부분이 해리되지 않은 중성분자로 존재하며 이것이 nitrone에 직접 첨가된다고 생각할 수 있으므로 $[RSH]_T = [RSH]$ 가 된다.

$$\begin{aligned} \text{Rate} &= k_i^H [RSH]_T [H_3O^+] [\text{Nitrone}] \\ &= k_i^H [RSH] [H_3O^+] [\text{Nitrone}] \end{aligned}$$

$[RSH] [\text{Nitrone}] = \text{const.}$ 로 놓으면 산성에서 측정할 수 있는 k_i 는 다음과 같다.

$$k_i = k_i^H [H_3O^+] \dots\dots\dots (2)$$

pH 3.0에서 $[H^+] = 1 \times 10^{-3}$, $k_{\text{obs}} = 6.43 \times 10^{-3}$ ($M^{-1} \text{sec}^{-1}$)이므로 (2)식에 대입하여 $k_i^H = 6.43 (M^{-1} \text{sec}^{-1})$ 를 구하였다. 따라서 산성에서의 반응속도상수는 $k_i = 6.43 [H_3O^+]$ 가 된다.

염기성에서의 전체 반응속도:

$$\begin{aligned} \text{Rate} &= [RSH]_T [OH^-] [\text{Nitrone}] \dots\dots\dots (3) \\ [RSH]_T &= [RS^-] + [RSH] \end{aligned}$$

$[RSH]$ 의 해리상수를 K_a 라하면,

$$K_a = \frac{[RS^-][H^+]}{[RSH]}, [RS^-] = \frac{K_a[RSH]}{[H^+]}$$

가 되므로 염기성에서의 반응속도는

$$\begin{aligned} \text{Rate} &= k_i^{OH} [RSH]_T [OH^-] [\text{Nitrone}] \\ &= k_i^{OH} [OH^-] \left\{ [RS^-] + \frac{[RS^-][H^+]}{K_a} \right\} [\text{Nitrone}] \\ &= k_i^{OH} [OH^-] \left\{ 1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a} \right\} [RS^-] [\text{Nitrone}] \end{aligned}$$

$[RS^-] [\text{Nitrone}] = \text{const.}$ 로 놓으면

$$k_t = k_i^{OH} [OH^-] \left\{ 1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a} \right\} \dots\dots\dots (4)$$

pH 13.0에서 $[OH^-] = 10^{-1}$, $[H_3O^+] = 10^{-3}$, thiourea의 해리상수 $K_a = 9.33 \times 10^{-3}$, $k_{\text{obs.}} = 4.93 \times 10^{-2} (M^{-1} \text{sec}^{-1})$ 을 대입하여 구하였다.

$$k_i = 4.93 \times 10^{-3} [OH^-] \left\{ 1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a} \right\}$$

중성 부근에서는 $[H^+]$, $[RS^-]$, $[OH^-]$, $[RSH]$ 등이 경쟁적으로 작용하여 반응속도에 영향을 미치므로 이

를 포함하는 상수 k_{10} 을 고려하였다. 결국, 산성, 중성, 염기성에서의 전체 반응 속도 상수는

$$\begin{aligned} k_i &= k_i^H [H_3O^+] + k_i^{OH} [OH^-] \left\{ 1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a} \right\} \\ &+ k_{10} \end{aligned}$$

따라서 산성, 중성, 염기성에서의 실험값을 대입하면 다음과 같이 정리된다.

$$k_i = 6.43 [H_3O^+] + 4.93 \times 10^{-2} [OH^-] + 7.9 \times 10^{-7} \dots\dots\dots (5)$$

같은 방법으로 nitrone유도체에 대한 thiourea의 친핵성 첨가반응 속도상수를 구하였다.

α -(*p*-Chlorophenyl)-N-phenyl nitrone :

$$k_i = 12.7 [H_3O^+] + 9.56 \times 10^{-2} [OH^-] + 2.63 \times 10^{-6} \dots\dots\dots (6)$$

α -(*p*-Methoxyphenyl)-N-phenyl nitrone :

$$k_i = 2.72 [H_3O^+] + 8.90 \times 10^{-3} [OH^-] + 3.16 \times 10^{-7} \dots\dots\dots (7)$$

2. 치환기 효과

pH 3.0, 7.0, 13.0에서 nitrone유도체에 대한 thiourea의 친핵성 첨가반응 속도상수와 각 치환기, 즉 -Cl, -H, -OCH₃의 Hammett 상수 σ 값과의 관계를 그림으로 나타내고, Hammett equation에 의해 각각의 ρ 값 1.34, 1.84, 2.06을 얻었다.

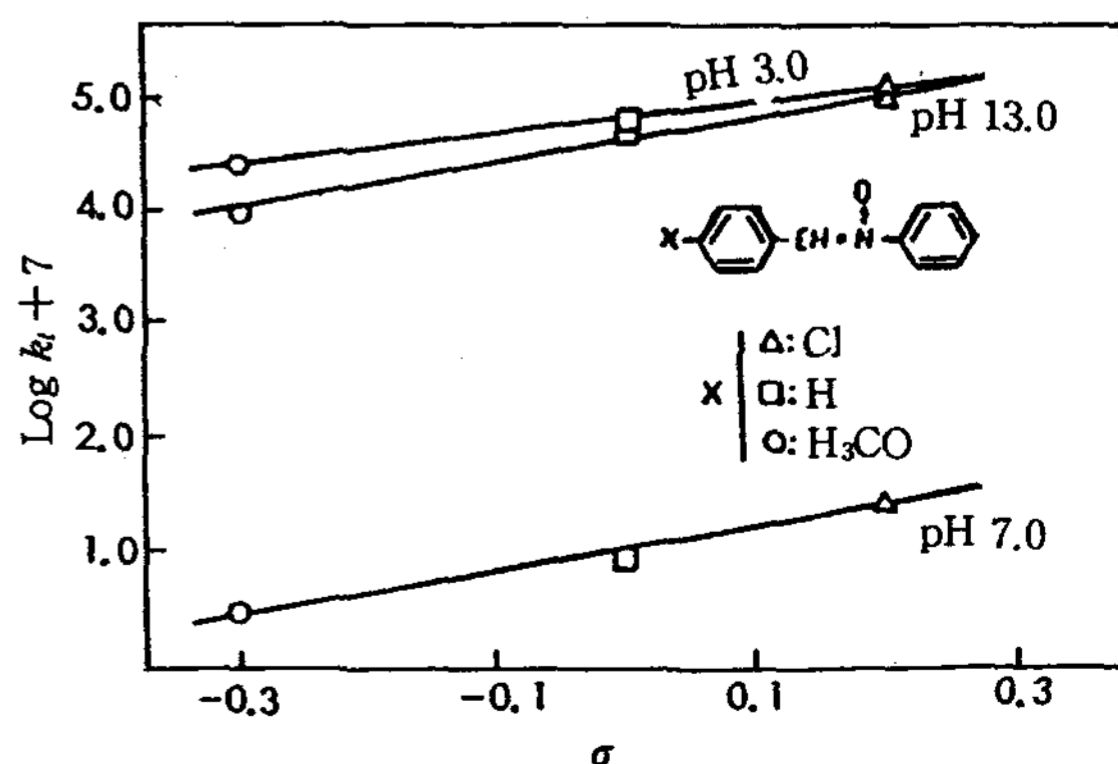


Fig. 3. Hammett plots for the addition reaction of thiourea to N, α -diphenyl nitrone derivatives at various pH.

이와 값이 ρ값이 0보다 크므로 이 반응은 electron attraction group에 의해 촉진되며, pH 13.0에서 ρ값이 가장 크다는 사실로 염기성에서의 친핵제인 [RS⁻]가 중성이나 산성에서의 [RSH]보다 빨리 첨가됨을 알 수 있다.

3. General base의 효과

Acetic acid와 sodium acetate의 농도비를 1:1로 하여(이때 pH 4.78) acetate ion농도 변화에 따른 nitron과 thiourea의 첨가반응 속도 상수를 측정하였다. 그 결과 acetate ion농도 변화에 대해 반응속도상수는 거의 일정하므로 이 반응은 general base인 acetate ion농도에 의해 촉진되지 않음을 확인하였다.

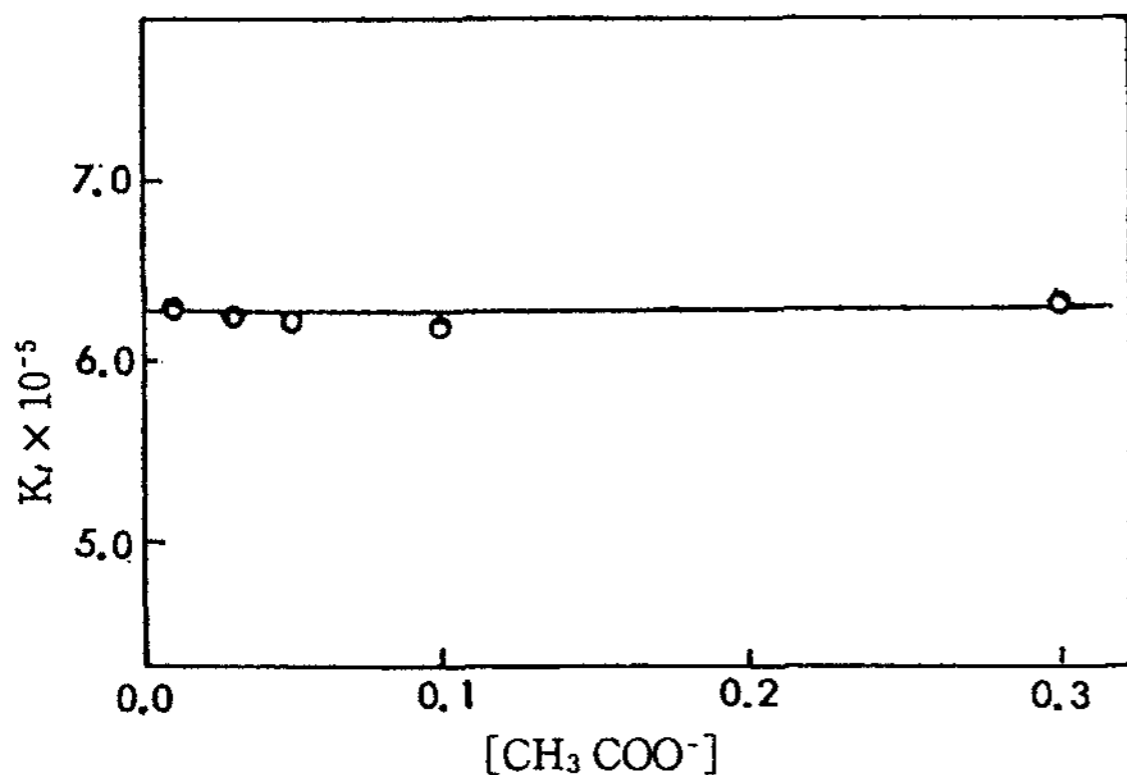
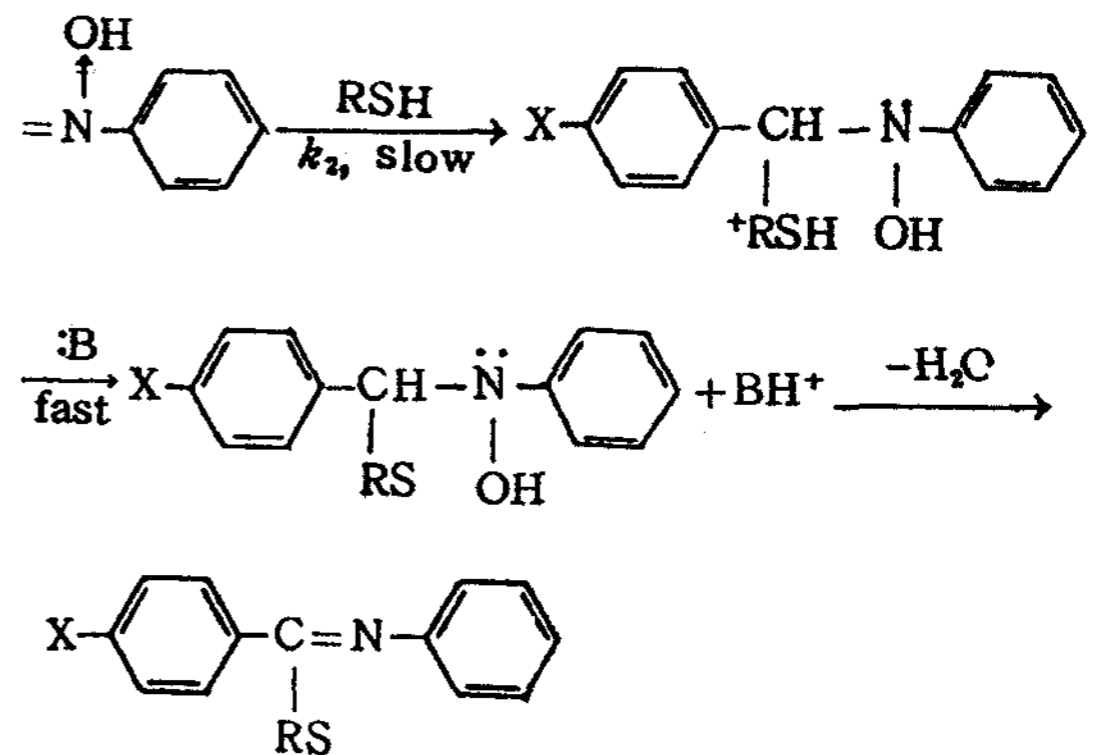
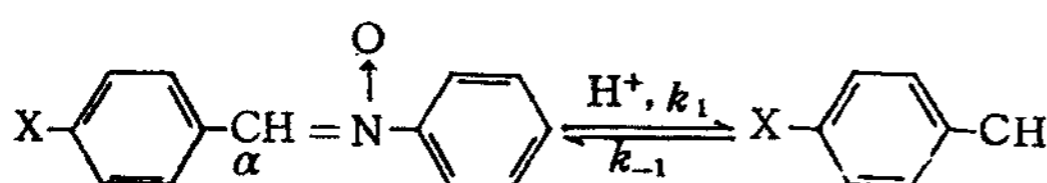


Fig. 4. The plot of rate constants vs concentration of acetate ion at pH 4.78 & 25°C

4. 반응메카니즘

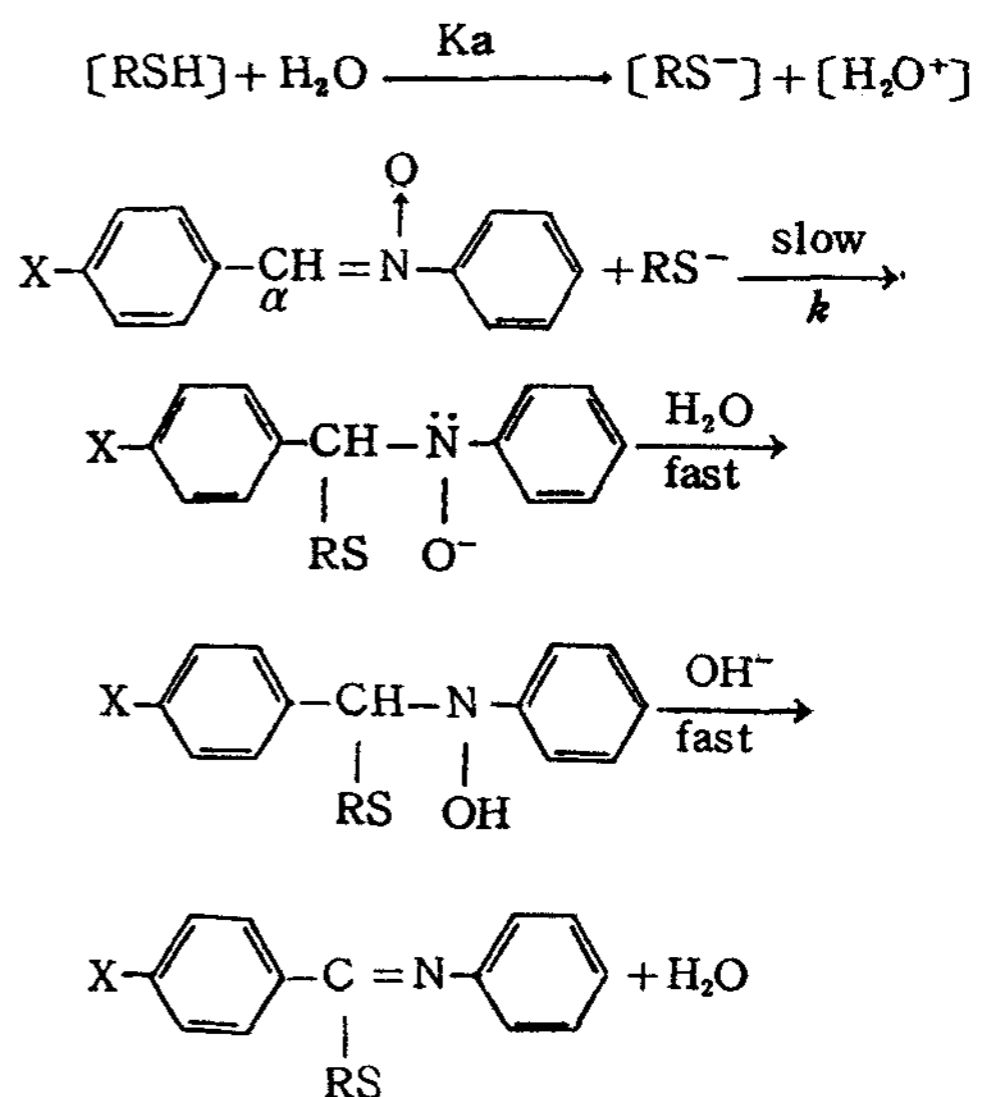
N, α-Diphenyl nitron 및 그 유도체에 대한 thiourea의 친핵성 첨가 반응은, 산성과 염기성에서는 각각 [H⁺]이온 농도와 [OH⁻]이온 농도에 비례하고 중성 부근에서는 [RSH], [RS⁻], [H⁺], [OH⁻]등이 경쟁적으로 반응에 참여하여 거의 일정한 속도 상수값을 가짐을 알 수 있었다.

따라서, 산성에서의 반응은 다음과 같이 [H⁺]이온이 먼저 nitron에 첨가된 다음 중성분자인 [RSH]가 탄소를 공격하는 순서로 진행될 것이 예상된다.



여기서, 산성용액 (pH 4.78)에서는 general base (:B) 농도에 의해 반응이 촉진되지 않으므로 3단계는 속도 결정단계가 아니며, 1단계도 electron donating group에 의해 반응이 촉진되므로 속도 결정단계가 아니다. 따라서 electron attraction group에 의해 반응이 촉진되는 2단계가 속도 결정단계가 된다.

염기성 용액에서 [RSH]는 물과 결합하여 [RS⁻]와 [H₃O⁺]로 해리되므로 다음과 같은 반응 메카니즘을 생각할 수 있다.



이 반응메카니즘에서는 X가 electron attraction group일 때 탄소의 전자밀도가 줄어들어 [RS⁻]이온이 쉽게, 또한 빨리 첨가될 것이며, 이러한 사실은 치환기 효과에서 ρ값이 0보다 크다는 것으로 잘 설명된다. 결

국 염기서에서는 $[RS^-]$ 이온이 탄소를 공격하는 1단계가 속도 결정단계가 된다.

IV. 결 론

본 실험에서는 N, α -diphenyl nitron 유도체에 대한 thiourea의 친핵성 첨가반응 속도상수를 넓은 pH범위에서 측정하고 이 범위에서 잘 적용되는 반응속도식을 구하였다.

1. N, α -Diphenyl nitron 유도체에 대한 thiourea의 친핵성 첨가반응 속도식은 다음과 같다.

N, α -Diphenyl nitron :

$$k_t = 6.43 [H_3O^+] + 4.93 \times 10^{-2} [OH^-] + 7.90 \times 10^{-7}$$

α -(*p*-Chlorophenyl)-N-phenyl nitron :

$$k_t = 12.7 [H_3O^+] + 9.56 \times 10^{-2} [OH^-] + 2.63 \times 10^{-6}$$

α -(*p*-Methoxyphenyl)-N-phenyl nitron :

$$k_t = 2.72 [H_3O^+] + 8.90 \times 10^{-3} [OH^-] + 3.16 \times 10^{-7}$$

2. 치환기 효과를 실험한 결과 산성, 중성 및 염기성에서의 ρ 값은 각각 1.34, 1.84, 2.06이었다. 이 사실로써

산성 및 염기성에서는 electron attraction group에 의해 반응속도가 촉진됨을 알 수 있었다.

3. 반응속도식, 치환기 효과, general base로써 acetate ion의 영향 등의 실험사실을 토대로 반응 메커니즘을 구명하였다.

문 헌

1. Patai, S., "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", p.2, John Wiley and Sons, New York, (1970)
2. Heine, H. W., and H.S. Bender, *J. Org. Chem.*, **B**, 461(1960)
3. Delpierre, G. R., and M. Lamehen, *Quart. Rev (London)*, **19**, 329(1965)
4. Boyland, E., and r. Nery, *J. Chem. Soc.*, 3141 (1963)
5. Clack, N.G., and E. Cawkill, *Tetrahedron Letters*, **31**, 2717(1975)
6. Cope, A.C., and A.C. Haven, *J. Am. Soc.*, **72**, 4896(1950)
7. Masui, M., M. Yamauchi, & K. Suda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **15**, 1955(1972)