

인돌유도체 I, 1-Benzylindole-3-acetophenone 유도체에 대한 Thiourea의 친핵성 첨가반응 메카니즘과 그 반응속도론적 연구

이기창 · 황성규 · 류정욱 · 황용현 · 성기천

명지대학교 화학공학과

Indole Derivatives I, The Kinetics and Mechanism of the Nucleophilic Addition of Thiourea to 1-Benzylindole-3-Acetophenone

Lee, Ki-Chang · Hwang, Sung-Kwu · Ryu, Jung-Wook · Hwang, Young-Hyun · Sung, Ki-Chun

Dept. of Chemical Engineering, Myong Ji University

(Received Sept. 20, 1991)

ABSTRACT

The kinetics of the addition of 1-benzylindole-3-(p-substituted) acetophenone derivatives was investigated by ultraviolet spectrophotometry in 30% dioxane - H₂O at 25°C.

A rate equation which can be applied over wide pH range was obtained.

The Substituent effects on 1-benzylindole-3-(p-substituted) acetophenone derivatives were studied, and addition were facilitated by electron attracting groups.

On the base of the rate equation, substituent effect, and general base effect the plausible addition mechanism was proposed: Below pH 3.0, only neutral thiourea molecule was added to the carbon-carbon double bond, and in the range of pH 0.0~14.0, neutral thiourea molecule and thiourea anion competitively attacked the double bond. By contrast, above pH 10.0, the reaction was dependent upon only the addition of thiourea anion.

I. 서 론

탄소-탄소 이중결합에 대한 첨가 반응은 보통 양이온의 첨가로 시작되는 친전자성 첨가 반응이나 이중결합 옆에 인접한 치환기가 전자유인성기일 경우에는 이

중결합의 β -탄소가 부분적인 양전하를 띄게 되어 음이온이 먼저 첨가되는 친핵성 첨가반응이 일어난다.¹⁾ 이때 사용되는 친핵제로 thiol²⁾, HCN³⁾, H₂O⁴⁾ 등이 연구되어 왔다. 또한 이와같은 Michael첨가 반응에 관한 연구로는 Ogata⁵⁾, Jones⁶⁾, Kim⁷⁾ 등의 보고가 있다.

α , β -불포화 화합물들과 효소 및 mercaptan화합물

과의 반응생성물은 항중양성 및 항균성을 가지고 있으며, 생화학적으로는 여러 대사과정에서 inhibitor 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

Hetero 고리 화합물인 인돌은 자스민 기름이나 오렌지꽃 기름과 같이 천연적으로 존재하는 화합물에서도 많이 볼 수 있다.⁸⁾

인돌화합물은 반응성이 매우 커서 많은 유도체를 생성할 수 있기 때문에 그 활용범위가 점차 확대되어 향료 및 염료공업에서 뿐만 아니라 의약과 농약 등에서 널리 사용되고 있다.

본 연구에서는 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체에 대한 thiourea의 친핵성 첨가 반응 속도를 넓은 pH범위에서 측정, 이를 잘 설명할 수 있는 반응 속도식을 유도하고, 반응 속도에 미치는 pH의 영향, general base효과 및 치환기효과 등으로부터 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체에 대한 thiourea의 친핵성 첨가반응 메커니즘을 구명하고자 한다.

II. 실험

1. 합성실험

출발물질인 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체는 3-aldehyde indole과 아세트 페논류 (p-H, p-OCH₃, p-Cl, p-Br)를 축합하여 합성하였다.

합성된 화합물은 IR, NMR 및 MS 스펙트럼과 융점 측정 등으로 확인 하였다.

2. 반응 속도 상수의 측정

반응 속도 상수측정에 사용한 완충용액은 전보⁹⁾와 같이 제조 하였으며, 반응 속도 상수측정은 자외선 분광기(Uvikon-820)를 사용하였다.

즉, 100ml메스플라스크에 98ml의 완충용액을 넣어 25°C로 조절된 항온조 속에서 온도 평형이 이루어지게 한 다음, 2.0×10^{-3} M의 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체 dioxane용액 1.0ml와 2.0×10^{-3} M의 thiourea용액 1ml를 가하고, 각각의 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체들의 최대흡수파장(λ_{nm} : p-H:392, p-OCH₃:392, p-Br:400, p-Cl:396)에서 시간에 따른 흡광도의 변화를 측정하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 반응 차수의 확인

1-Benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체들에 대한 thiourea 첨가 반응 차수를 확인하기 위하여 시간에 따른 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체의 흡광도 변화를 2차 반응 속도식에 의하여 직접 구한 반응 속도 상수와 thiourea의 농도를 변화시켜 유사 1차 반응으로 간접적으로 구한 반응 속도 상수를 비교하여 보았다.

즉, pH 12에서 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone의 농도를 1.5×10^{-5} M로 일정하게 하고, thiourea의 농도를 변화시켜 가면서 반응에 따른 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone의 흡광도 변화를 측정하였다.

pH 12에서 thiourea의 농도를 2.0×10^{-5} M로 하여 시간에 따른 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone의 흡광도(A)의 변화를 측정하여, 흡광도 A에 log를 취한 후 시간에 대하여 plot한 결과 직선이 되므로 전형적인 유사 1차 반응임을 알 수 있었다.

같은 방법으로 구한 유사 1차 반응 속도 상수를 thiourea의 농도에 대하여 plot한 결과 Fig. 1과 같이 직선이 되었다. 따라서 이 직선의 기울기로 부터 2차 반응 속도 상수 $k_{abs} = 1.020 \times 10^{-5} (M^{-1} sec^{-1})$ 을 구하였다.

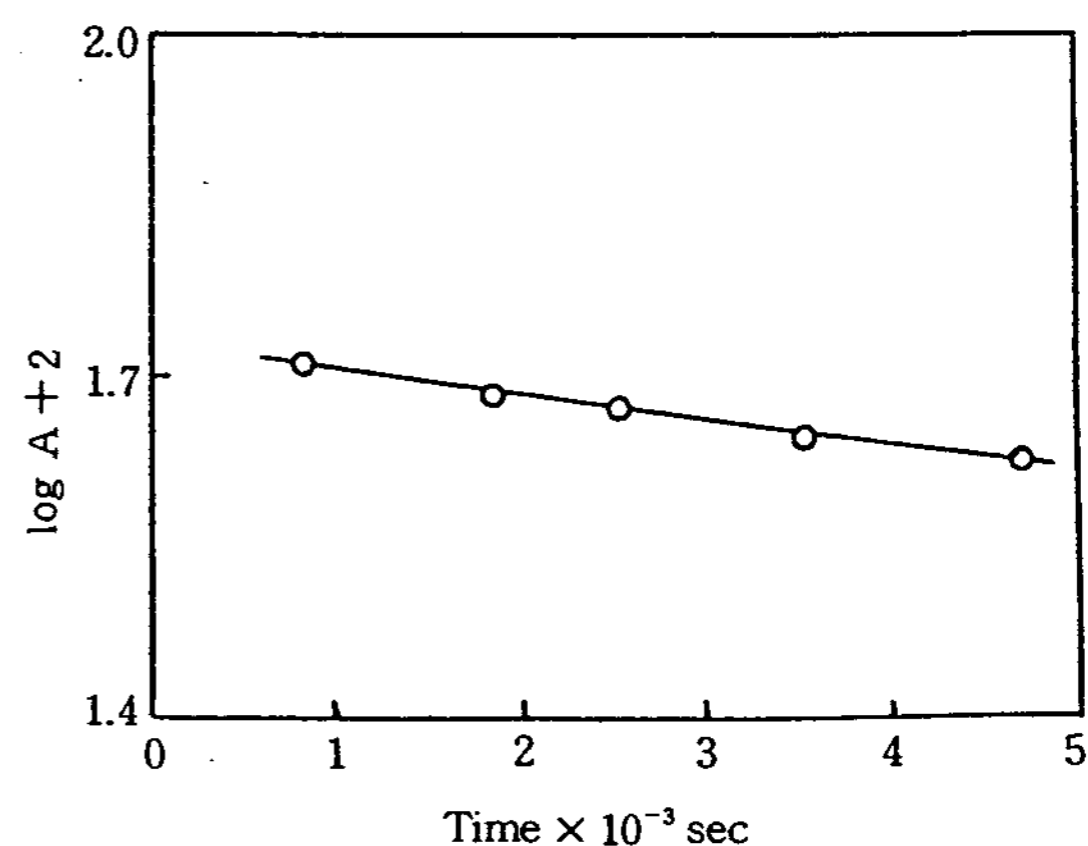


Fig. 1. The plot of log A(absorbance) vs. time for the nucleophilic addition of thiourea(2.0×10^{-5} M) to 1-benzylindole-3-acetophenone at pH 12.0 and 25°C.

한편 pH 12.0에서 1-benzylindole-3-(p-substituted) acetophenone과 thiourea의 처음 농도를 2.0×10^{-5} M로 똑같이 하고, 시간에 따른 흡광도 변화를 측정하여 흡광도(A)의 역수를 취하여 시간에 대하여 plot한 결과 Fig. 2와 같이 직선이 되므로 2차 반응 속도 상수 $k_{\text{obs}} = 2.0 \times 10^{-5} \text{ M} (\text{M}^{-1} \text{ sec}^{-1})$ 를 구하였다. 따라서 앞서 구한 값과 거의 일치 함으로 이 반응이 2차 반응임을 알 수 있었다.

같은 방법으로 1-benzylindole-3-(p-substituted) acetophenone 유도체에 thiourea가 넓은 pH범위에서 첨가되는 첨가 반응 속도 상수를 Table 1에 나타내었으며, pH와 $\log k_{\text{obs}}$ 와의 관계를 Fig. 3에 나타내었다.

2. 치환기 효과

1-Benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone 유도체의 친핵성 첨가 반응에서의 치환기 효과를 살펴 보기 위하여 pH 4.0과 pH 2.0에서 각 유도체들의 $\log k_{\text{obs}}$ 값을 Hammett constant σ 값에 대하여 plot한 결과는 Fig. 4와 같으며, 이 직선의 기울기로 부터 얻은 ρ 값은 0.53과 0.46으로서 다같이 $\rho > 0$ 임을 알 수 있었다.

즉, 전자흡인성이 큰 치환기가 있을수록 반응속도가 증가되었는데 이것은 반응중심의 양전하가 클수록 친핵성 시약이 더욱 빨리 반응하고 $\text{S}_{\text{N}}2$ 형의 반응에 의하여 첨가반응이 진행되는 것이라고 설명할 수 있다.

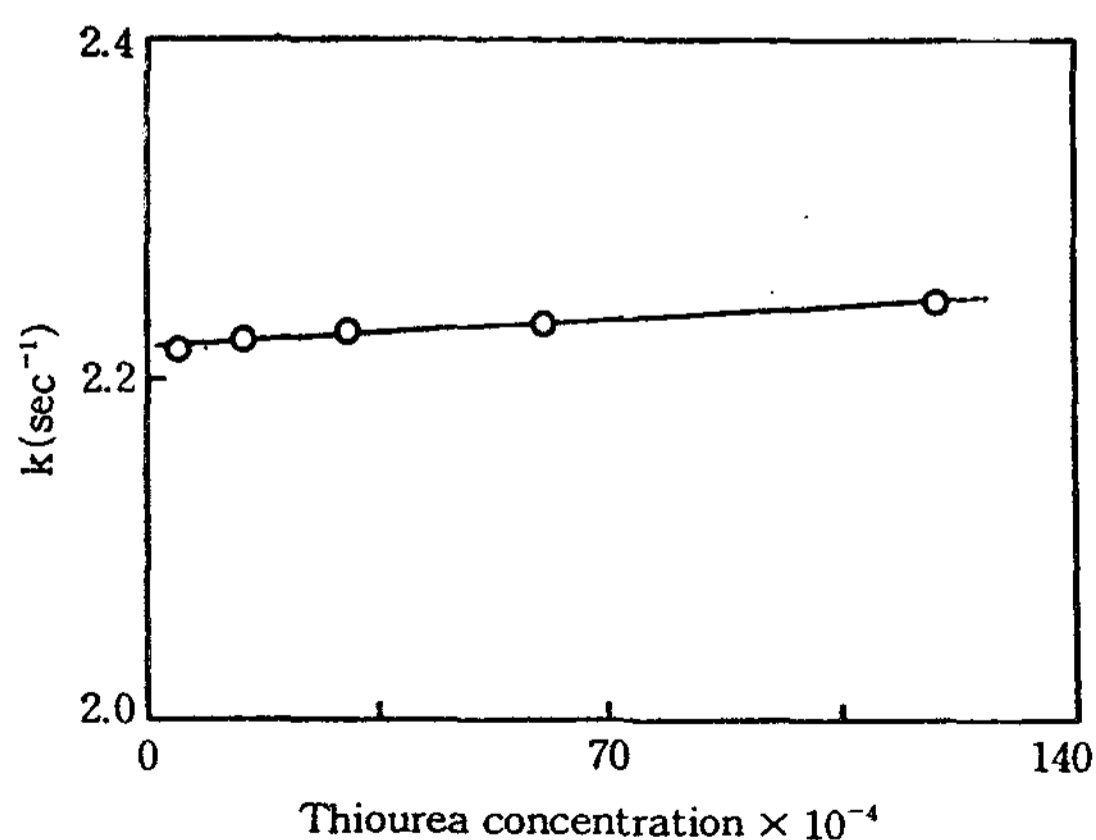


Fig. 2. The plot pseudo-first order rate constants vs. concentration of thiourea to 1-benzylindole-3-acetophenone [II] in 30% dioxane- H_2O at pH 12.0 and 25°C.

3. General base 효과

1-Benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone [BIA]에 대한 thiourea의 친핵성 첨가 반응이 general base에 의하여 촉진되는가를 알아보기 위하여, 아세트산과 sodium acetate 농도비를 1:1로 하여 아세트산이온 농도 변화에 따른 반응 속도 상수를 측정하여, Fig. 5와 같은 결과를 얻었으며, 이 반응은 pH 4.78에서 general base에 의해 촉진되기는 하지만 acetate ion의 농도가 어느 정도 커지면 극대값을 갖게 됨을 알 수 있다.

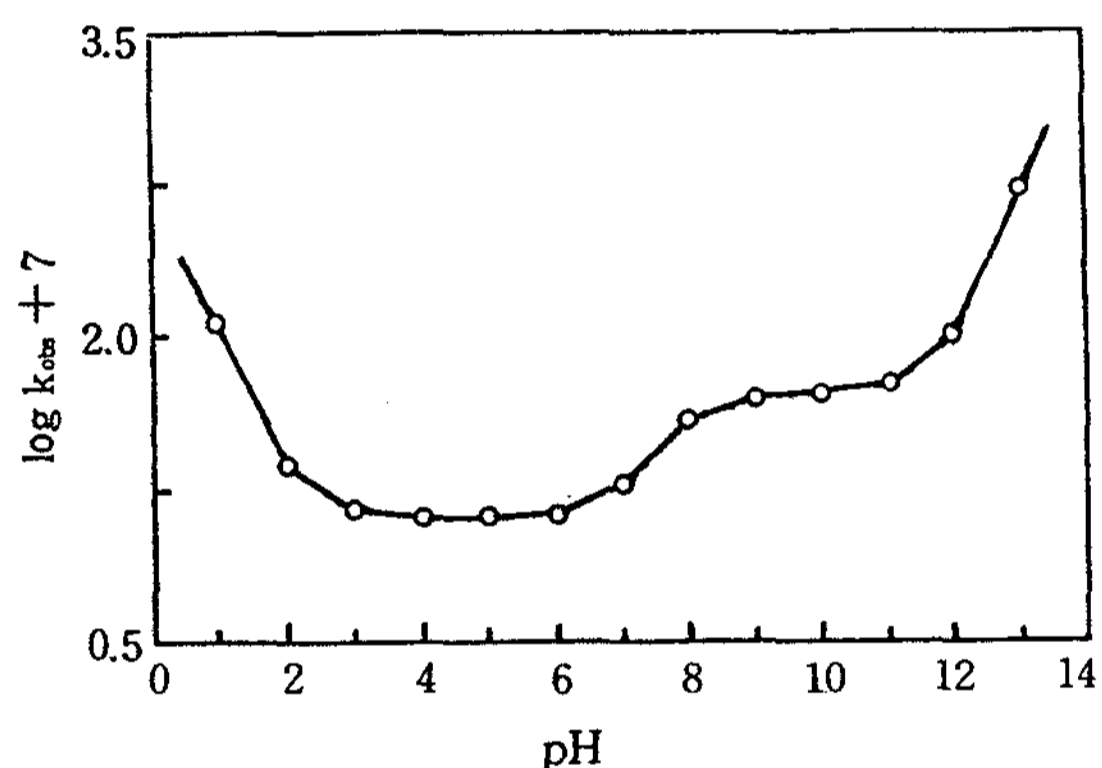


Fig. 3. pH-Rate profile for the nucleophilic addition of thiourea to 1-benzylindole-3-acetophenone [II] in 30% dioxane- H_2O at various pH and 25°C.

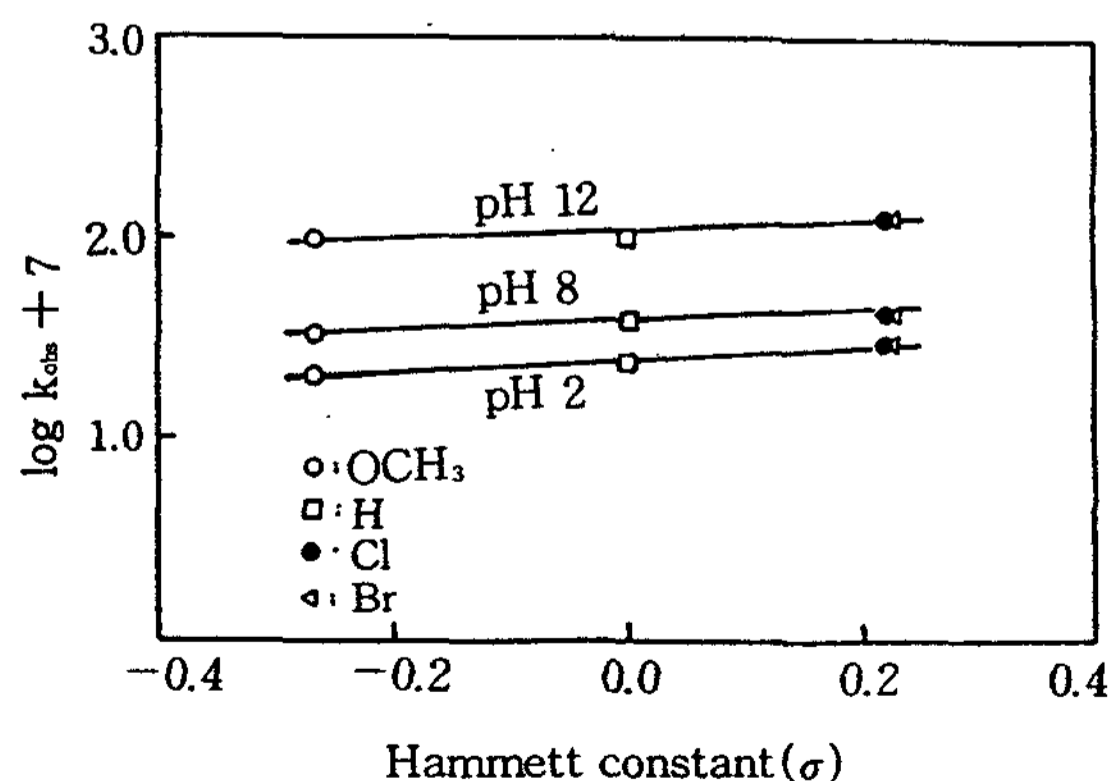


Fig. 4. Hammett plots for the nucleophilic addition of thiourea to 1-benzylindole-3-(p-substituted)acetophenone derivatives [III]~[V] in 30% dioxane- H_2O at pH 2.0, 8.0, 12.0 and 25°C.

thiourea의 첨가반응에서 확인한 보고가 있다.¹⁰⁾

위에서 가정한 반응 메카니즘을 토대로 하여 제1단계가 가역 반응, 제2단계가 비가역 반응이고, 또한 dipolar ion인 중간체 [i]은 매우 불안정하며 반응중에 농도가 변하지 않고 미량 존재한다고 하면, 중간체 [i]에 대하여 steady-state approximation을 적용시켜 측정할 수 있는 반응 속도 상수(k°)를 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\text{Rate} = k^\circ [\text{BIA}] [\text{TU}] = [\text{BIA} - \text{TU} - \text{H}_2\text{O}]^* \Sigma k_2^B [\text{B}] \dots\dots(3)$$

여기서 [BIA - TU - H₂O]* = [i] 이므로

$$\frac{[di]}{dt} = 0 = k_1^{\text{TU}} [\text{BIA}]^* [\text{TU}]^* - \{k_{-1}^{\text{TU}} [i] + [i] \Sigma k_2^B [\text{B}]\} \dots\dots(4)$$

$$[i] = \frac{k_1^{\text{TU}} [\text{BIA}]^* [\text{TU}]^*}{k_{-1}^{\text{TU}} + \Sigma k_2^B [\text{B}]} \dots\dots(5)$$

식 (4)를 식(2)에 대입하면

$$\text{Rate} = k^\circ [\text{BIA}] [\text{TU}] = \frac{k_1^{\text{TU}} \cdot [\text{BIA}]^* [\text{TU}]^* \Sigma k_2^B [\text{B}]}{k_{-1}^{\text{TU}} + \Sigma k_2^B [\text{B}]} \dots\dots(6)$$

$$\text{여기서, } k_o = \frac{k_1^{\text{TU}} \cdot \Sigma k_2^B [\text{B}]}{k_{-1}^{\text{TU}} + \Sigma k_2^B [\text{B}]} \dots\dots(7)$$

또는,

$$\frac{1}{k_o} = \frac{k_{-1}^{\text{TU}} + \Sigma k_2^B [\text{B}]}{k_1^{\text{TU}} \cdot \Sigma k_2^B [\text{B}]} = \frac{1}{k_1^{\text{TU}}} + \frac{1}{(k_1^{\text{TU}}/k_{-1}^{\text{TU}}) \cdot \Sigma k_2^B [\text{B}]} \dots\dots(8)$$

위의 식(8)에서 general base의 농도가 커지면 k°가 k₁^{TU}와 같아짐을 알 수 있다.

산성에서는 촉매작용을 하는 general base로서 물과 hydroixde ion을 생각할 수 있으므로 (8)식은 (9)식과 같이 쓸 수 있다.

$$\frac{1}{k^\circ} = \frac{1}{k_1^{\text{TU}}} + \frac{1}{(k_1^{\text{TU}}/k_{-1}^{\text{TU}}) \cdot \{k_2^{\text{H}_2\text{O}} [\text{H}_2\text{O}] + k_2^{\text{OH}^-} [\text{OH}^-]\}} \dots\dots(9)$$

pH 3.0 이하에서는 hydroxide ion의 농도가 매우 작으므로 무시할 수 있으며 (7)식은 (8)식으로 표현할 수 있고 각 항을 구성하는 속도상수는 실험적으로 구할 수 있다.

$$\frac{1}{k^\circ} = \frac{1}{k_1^{\text{TU}}} + \frac{1}{(k_1^{\text{TU}}/k_{-1}^{\text{TU}}) \cdot \{k_2^{\text{H}_2\text{O}} [\text{H}_2\text{O}]\}} \dots\dots(10)$$

식 (8)에서 general base의 농도가 커지면 k_o는 극대값 k₁^{TU}를 취하게 되는데, k°의 극대값 k₁^{TU}은 Fig. 5와 같이 5.4 × 10⁻⁶ M⁻¹ sec⁻¹가 된다. (10)식이 적용되는 낮은 pH범위, 즉 pH 4.0에서의 k_{obs} (1.325 × 10⁻⁶ M⁻¹ sec⁻¹)를 k°로 취하고, 두 속도 상수를 (10)식에 대입하면

$$\frac{1}{1.325 \times 10^{-6}} = \frac{1}{5.400 \times 10^{-6}} + \frac{1}{(k_1^{\text{TU}}/k_{-1}^{\text{TU}}) \cdot \{k_2^{\text{H}_2\text{O}} [\text{H}_2\text{O}]\}}$$

(k₁^{TU}/k₋₁^{TU}) · {k₂^{H₂O}} = 1.756 × 10⁻⁶을 얻었다.

(9)식에서 (k₁^{TU}/k₋₁^{TU}) · k₂^{H₂O}[H₂O]는 hydroxide ion의 농도가 비교적 커서 general base로서의 촉매작용을 무시할 수 없는 경우에 나타나므로 pH 8.0에서 측정된 k_{obs} = 3.918 × 10⁻⁶ M⁻¹ sec⁻¹를 k_o로 취하고 k₁^{TU} = 5.400 × 10⁻⁶, (k₁^{TU}/k₋₁^{TU}) · k₂^{H₂O}[H₂O] = 1.756 × 10⁻⁶의 상수들을 (9)식에 대입하여 다시 쓰면

$$\frac{1}{3.918 \times 10^{-6}} = \frac{1}{5.400 \times 10^{-6}} + \frac{1}{1.756 \times 10^{-6} + (k_1^{\text{TU}}/k_{-1}^{\text{TU}}) k_2^{\text{OH}^-} [\text{OH}^-]} (k_1^{\text{TU}}/k_{-1}^{\text{TU}}) k_2^{\text{OH}^-} [\text{OH}^-] = 1.252 \times 10^{-5} (k_1^{\text{TU}}/k_{-1}^{\text{TU}}) k_2^{\text{OH}^-} = \frac{1.252 \times 10^{-5}}{[10^{-6.0}]} = 12.520 \text{ sec}^{-1}$$

을 얻었다.

위에서 구한 모든 상수값을 식(9)에 대입하면 k°는 (11), (12)식으로 나타낼 수 있다.

$$\frac{1}{k^\circ} = \frac{1}{5.400 \times 10^{-6}} + \frac{1}{1.756 \times 10^{-6} + 12.520 [\text{OH}^-]} = \frac{(5.400 \times 10^{-6}) + (1.756 \times 10^{-6}) + 12.520 [\text{OH}^-]}{(9.482 \times 10^{-12}) + 6.761 \times 10^{-5} [\text{OH}^-]}$$

$$\dots\dots\dots(11)$$

$$\therefore k^{\circ} = \frac{(9.482 \times 10^{-12}) + 6.761 \times 10^{-5} [\text{OH}^{-}]}{(1.756 \times 10^{-6}) + 12.520 [\text{OH}^{-}]} \dots\dots\dots(12)$$

위에서 구한 $k^{\text{H}^+} [\text{H}_3\text{O}^+]$, k° 및 k^{OH^-} 를 식(1)에 대입하면 pH에 따른 전체 반응 속도 상수 k_t 는 다음과 같은 식으로 나타낼 수 있다.

$$k_t = 1.062 \times 10^{-4} [\text{H}_3\text{O}^+] + \frac{9.482 \times 10^{-12} + 6.761 \times 10^{-5} [\text{OH}^{-}]}{(1.756 \times 10^{-6}) + 12.520 [\text{OH}^{-}]} + 4.922 \times 10^{-4} [\text{OH}^{-}] \dots\dots\dots(13)$$

같은 방법으로 구한 1-benzylindole-3-(*p*-substituted)acetophenone 유도체 [III]~[V]의 첨가 반응 속도 상수는 다음과 같다.

$$\text{1-Benzylindole-3-(p-methoxy)acetophenone [III]} \\ k_t = 9.223 \times 10^{-5} [\text{H}_3\text{O}^+] + \frac{7.690 \times 10^{-12} + 4.390 \times 10^{-5} [\text{OH}^{-}]}{(6.824 \times 10^{-6}) + 8.130 [\text{OH}^{-}]} + 4.467 \times 10^{-4} [\text{OH}^{-}] \dots\dots\dots(14)$$

$$\text{1-Benzylindole-3-(p-chloro)acetophenone [IV]} \\ k_t = 1.433 \times 10^{-4} [\text{H}_3\text{O}^+] + \frac{1.241 \times 10^{-11} + 9.477 \times 10^{-5} [\text{OH}^{-}]}{(7.698 \times 10^{-6}) + 17.550 [\text{OH}^{-}]} + 7.088 \times 10^{-4} [\text{OH}^{-}] \dots\dots\dots(15)$$

$$\text{1-Benzylindole-3-(p-bromo)acetophenone [V]} \\ k_t = 1.612 \times 10^{-4} [\text{H}_3\text{O}^+] + \frac{1.098 \times 10^{-11} + 1.046 \times 10^{-4} [\text{OH}^{-}]}{(7.433 \times 10^{-6}) + 19.370 [\text{OH}^{-}]} + 7.004 \times 10^{-4} [\text{OH}^{-}] \dots\dots\dots(16)$$

IV. 결 론

1. 1-Benzylindole-3-(*p*-substituted)acetophenone 유도체들에 대한 thiourea의 첨가 반응 속도 상수를 측정하여, 넓은 pH범위에서 적용 될 수 있는 반응 속도식을 구하였다.

2. 1-Benzylindole-3-(*p*-substituted)acetophenone에 thiourea를 첨가반응시켜 1-benzylindole-3-(*p*-substituted)acetophenonethiourea를 합성하였다.

3. 첨가 반응에서 치환기에 따르는 1-benzylindole-3-(*p*-substituted) acetophenone 유도체의 반응성은 $p\text{-Br} > p\text{-Cl} > p\text{-H} > p\text{-OCH}_3$ 의 순이었다.

4. 첨가 반응 속도식과 치환기 효과, general base 효과 결과로부터 이 반응의 친핵성 첨가 반응 메커니즘을 구명하였다.

문 헌

1. A. Michael, *J. Prakt. Chem.*, **35**, 251(1887)
2. E. Boylend, and R. Nery, *J. Chem. Soc.*, 3141 (1963)
3. N. G. Clack, and E. Cawkill, *Tetrahedron Letters*, **31**, 2717(1975)
4. V. Belavita, *Gazzetta*, **70**, 584(1940)
5. V. Ogata, and I. Kishi, *J. Chem. Soc.*, (B), 703 (1968)
6. W. J. Jones, *J. Chem. Soc.*, **105**, 1547(1914)
7. T. R. Kim, and Y. S. Choi., *J. Kor. Chem. Soc.*, **12**, 170(1968)
8. N. L. Allinger, et al., "Organic Chemistry", 733, Worth Publishers, Inc., New York (1971)
9. K. C. Lee, et al., *Kor. Oil Chem. Soc.*, **8**(1), 1 (1991)
10. L. Bauer, and T. L. Welsh, *J. Org. Chem.*, **26**, 1443(1961)