

## 항균성, N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline의 가수분해 반응에 미치는 미셀 촉매효과

성낙도\* · 박천규 · 임치환

충남대학교 농과대학 농화학과

**초록** : 이온성 계면활성제인 sodium laurylsulfate(NaLs)와 cetyltrimethylammonium bromide (CTABr)의 존재하에서 항균성 N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline(BBA)분자의 가수 분해 반응에 미치는 미셀효과를 검토 한 바, NaLs가 존재하는 높은 pH에서 미셀 촉매효과가 나타났으며 결합상수(Ks)는  $1.45 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ 이었다. 이와 같은 미셀 촉매효과는 (BBA)의 소수성( $\pi$ : 4.93)보다 전이상태에서 생성되는 carbocation이 음이온성 미셀에 의한 정전기적 안정화에 기인한 결과로 보여진다(1994년 3월 14일 접수, 1994년 5월 9일 수리).

N-치환 benzotriazole 유도체들은 광범위한 생물학적 작용과 공업적 응용에 이르기까지 다양한 용도가 밝혀짐에 따라 합성가치가 많은 화합물로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

근래 저자들은 N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]anilines,<sup>2)</sup> N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]anilines,<sup>3)</sup> 및 1-(phenoxymethyl)benzotriazoles<sup>4)</sup> 유도체들을 합성하고 도열병균(*pyricularia oryzae*), 참깨 시들음병균(*Fusarium oxysporum f. sp. sesami*), 사과 부란병균(*Valsa ceratosperma*) 및 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cinerea*) 등에 대한 *in-vitro*에서의 항균활성(fungicidal activity)을 검토 한 바, 유의할 만한 활성이 있음을 확인하였으며<sup>2-4)</sup> 1-(phenoxymethyl)benzotriazoles 유도체는 항균활성 뿐 만 아니라, 광합성(PS-II) 저해작용으로 제초활성을 나타내기도하는 화합물임을 알았다.<sup>5)</sup> 또한 이들 N-치환 benzotriazole 유도체들의 반응성을 알아보기 위하여 한 예로 N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]anilines 유도체들의 가수분해 반응을 검토한 바, 주로 triazole 고리에 대한 nitrogen protonation이 일어난 다음에 전이상태를 경유하여 benzotriazolyl group이 이탈하는 A-SN<sub>2</sub>형 메카니즘<sup>6)</sup>으로 가수 분해반응이 일어남을 보고 하였다.<sup>7)</sup>

본 연구에서는 알려진 바 없는 이들 N-치환 benzotriazole 유도체들의 반응성 규명에 관련된 연구의 일환으로 amphiphilic organic molecule로써 비극성 물질을 미세 유화시켜 극성 용매속에서의 용해도를 증가시킬 뿐만 아니라, 생체속으로 흡수를 촉진하는데 있어서 중요한 역할을 하는 이온성 계면 활성제의 존재하에서<sup>8)</sup> 항균성,

N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline 분자의 가수분해<sup>9)</sup> 반응에 미치는 미셀 촉매효과<sup>9)</sup>에 대하여 검토하고자 한다.

### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

시료 물질로는 앞서의 연구에서<sup>7)</sup> 합성된(R/S) 혼합물인 N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline(BBA)을, 그리고 계면 활성제로는 BDH제 및 Kanto제 GR급인 음이온성 sodium laurylsulfate(NaLs)와 양이온성인 cetyltrimethylammonium bromide(CTABr)를 각각 사용하였다. 메탄올 등, 용매들은 재 증류하여 사용하였으며 완충용액으로는 acetate buffer와 sodium hydroxide 등을 사용하였다.

반응용액의 pH는 Fisher Accumet Model 525 Digital pH/ion meter로 완충용액을 가하여 조절하였고 반응 속도상수의 측정에는 Pye Unicam PU 8800 UV/Visible spectrophotometer를 이용하였다.

#### 반응 속도상수의 측정

25%(v/v) 메탄올 수용액에 소정의 완충용액을 가하여 pH 5.0과 12.0으로 각각 고정하고 반응용액에 sodium chloride용액을 넣어 이온의 세기가 0.1M이 되도록 한 후에 100 ml/들이 volumetric flask에 취하여 항온기 속에서 25°C 가 유지되도록 조절하였다. 다음에 저장용액( $2 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) (BBA)를 1~2 ml 넣고 임계 미셀농도(critical

Key words : Fungicidal N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline, Hydrolysis, Micellar effect.

\*Corresponding author : N.-D. Sung

micelle concentration, CMC)보다 작거나 큰 농도가 되도록 계면활성제(NaLs 및 CTABr)를 넣어 충분히 혼합하고 분광 광도법으로 252~254 nm의 최대 흡수파장(log<sub>e</sub>: 4.34)에서 시간의 경과에 따른 (BBA)의 농도변화를 Kinetic program<sup>10)</sup>에 적용하여 유사 1차반응 속도상수( $k_p$ )를 구하였다.

한편, (BBA)의 3차원 구조(Space filling model)는 Chem. 3D Plus program을 이용하여 그렸다.

## 결과 및 고찰

### 미셀 반응성과 (BBA) 분자의 형태

미셀에 관한 근래의 연구에 의하면, 약간의 반론이 제기되고는 있으나<sup>11)</sup> 미셀은 물 분자가 소수성 부분이 밀집되어있는 미셀내부로 침투할 수 있는 구조(Menger's reef model)를 가지고 있다고 알려져 있다.<sup>12)</sup> 뿐만 아니라, 계면활성제의 농도가 CMC 이상이 되면 탄화수소 부분의 self-association으로 인하여 미셀을 형성함으로써 계의 자유에너지가 감소하기 때문에 여러가지 물리적인 성질이 사뭇 달라지게 된다. 따라서 미셀은 비록 계면활성제 분자와 동적인 평형상태에 있으나<sup>9)</sup> 미셀 내부의 반응분자들을 잘 정돈시키고 운동성 등을 감소시켜 다른 용매계에서 나타나지 않는 선택적인 반응성을 보이기도 한다.<sup>13)</sup>

계면활성제가 존재하지않는 조건에서 (BBA)의 가수분해반응은 ionic dissociation recombination<sup>14)</sup>과정에서 물 분자나 hydroxide 음이온이 반응중심인 양하전을 띄는  $\alpha$ 탄소( $C_{10}$ )에 대한 친핵 치환반응(SN)에 의하여 전이상태를 거쳐 benzotriazolyl(BT) group이 이탈하는 반응으로 pH 9.0 이하에서는 triazole 고리에 대한 nitrogen protonation 반응에 따른 A-SN<sub>2</sub>형 반응이, 그리고 pH 10 이상에서는 SN<sub>2</sub>형 반응이 일어나며 이와 같은 반응성은<sup>7)</sup> 주로 steric effect와 charge effect에 의존적이다. 그러나, 미셀계에서의 반응은 micelle phase와 반응물, 전이상태 그리고 생성물 사이의 정전기적 및 소수성적 상호작용 등의 요인에 의하여 큰 영향을 받는다.

(BBA)분자의 3차원적 구조와 반응성을 이해하기 위하여 한 예로 (R)형의 분자내 원자나 원자단 사이의 상호작용 에너지가 최소인 torsion angle을 찾는 과정을 거친(minimized) 가장 안정한 형태 (R)에 대한 공간채움 모델을 Fig. 1에 나타내었다. 분자의 형태 (R)에서 알수 있는 바와 같이 평면구조를 나타내는 BT group과 N-phenyl group에 대하여 C-phenyl group은 수직으로 배열되어 있으며 분자의 표면에는 triazole group이 노출

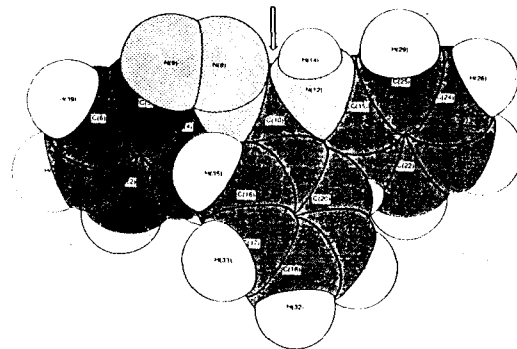


Fig. 1. Space-filling representation of the "active" conformation (R) for N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline.,  $C_{10}$  atom is active site (arrow) for hydrolysis.

되어 있고 가수분해 반응점인  $\alpha$ 탄소( $C_{10}$ ) 원자(sp<sup>3</sup>)는 소수성이 큰 bulky한 phenyl group들이 결합된 분자의 중심에 있다. 그러므로 반응시에 입체장애가 예상되며 더우기 octanol-물에서 (BBA)를 구성하고 있는 substructure들의 분배계수(log P)<sup>15)</sup>로부터 (BBA)는 비교적 큰 소수성( $\pi = \sum \log P = 4.93$ )을 갖는 화합물이므로 미셀과의 상호작용으로 용해도가 증가하여 미셀 핵으로 흡착되므로 어떤 형태로든 반응에 영향을 미칠것으로 판단된다.

한편, 광학활성인 미셀 존재하에서는 (R/S)혼합물이 반응성이 작은 입체 선택적인 촉매 반응성을 보이기도 하는데<sup>16)</sup> CTABr이나 NaLs는 광학활성인 계면활성제가 아니므로 입체 선택적인 촉매 반응성은 일어나지 않을 것이다.

### 미셀 촉매 효과

(BBA)의 가수 분해반응에 미치는 미셀 촉매효과를 검토하기위하여 Fig. 2와 3에는 A-SN<sub>2</sub> 반응이 일어나는 pH 5.0과 그리고 SN<sub>2</sub>반응이 일어나는 pH 12.0에서 NaLs와 CTABr의 농도 변화에 따라 미셀이 존재하지 않는 경우의 반응 속도상수( $k_0$ , pH 5.0:  $4.08 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$  및 pH 12.0:  $2.10 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ )와 미셀 존재하의 속도상수( $k_p$ )를 나타내었다. (BBA)의 큰 소수성에도 불구하고 일정한 반응성( $k_0 = k_p$ )을 나타내므로 본 반응은 pH와 미셀의 이온성에 의존적인 반응성을 나타내는 것으로 보아진다. CTABr이 존재하는 경우, (Fig. 2)에는 CMC ( $9.2 \times 10^{-4} \text{ M}$ )<sup>17)</sup>를 전후한 전영역( $k_p$ , pH 5.0:  $6.65 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$  및 pH 12.0:  $2.61 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ )에서 일반 산-촉매 반응(S; pKa, 8.37)<sup>7)</sup>으로 생성된 전자 끌개로 작용하는 benzotriazolium 양이온과 그리고 BT group에 의하여

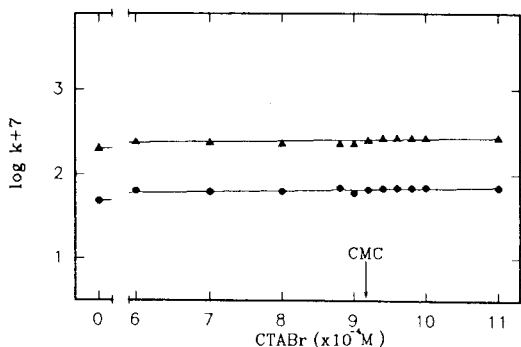


Fig. 2. Plots of the first order rate constants for the hydrolysis of (BBA) at 25°C vs. the concentration of CTABr in 25% aqueous methanol at pH 5.0 (●) and pH 12.0 (▲).

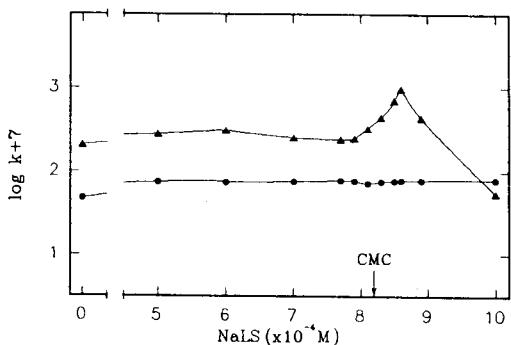


Fig. 3. Plots of the first order rate constants for the hydrolysis of (BBA) at 25°C vs. the concentration of NaLS in 25% aqueous methanol at pH 5.0 (●) and pH 12.0 (▲).

생성된 α탄소(C<sub>10</sub>)의 작은 양하전은 양이온 계면 활성제 존재하에서 미셀 촉매효과가 나타나지(k<sub>ψ</sub>/k<sub>o</sub>=1.24~1.63) 않았다. 이는 counter ion으로 bromide이온보다 농도가 큰 sodium cation과 benzotriazolium 양이온 및 양이온성을 띄는 α탄소와 양이온성 미셀의 head group사이에서 일어나는 반발작용으로 계의 안정화가 이루어지지 않을 뿐만 아니라, (BBA)의 큰 소수성(π=4.93)으로 미셀과의 Van der Waals 인력이 커져 미셀핵으로 침투가 용이하기 때문에 분자들의 운동이 제한을 받는 anchor effect<sup>18)</sup> 등으로 인하여 미셀 촉매효과가 나타나지 않는 것으로 요약된다.

한편, NaLS(CMC: 8.1×10<sup>-3</sup>M)<sup>17)</sup>가 존재하는 경우, (Fig. 3)에는 CTABr의 경우와는 다소 다른 경향을 나타내었다. 이 조건에서 일어나는 반응은 (BBA)와 미셀사

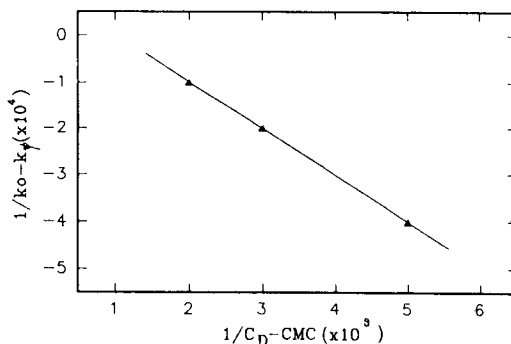


Fig. 4. The plots of 1/CD-CMC vs. 1/ko-k<sub>ψ</sub> for the hydrolysis of (BBA) in the presence of NaLS at pH 12.0.

이의 소수성적 회합보다 정전기적 상호작용이 미셀계의 안정화에 의존적인 반응성을 나타내는 것으로 판단된다. 왜냐하면, 이온성 계면활성제들에 의하여 생성되는 미셀은 전기적으로 이중층을 형성하여 미셀 외부의 수용액과 미셀 내부와의 경계면인 Stern층이 극성이어서 높은 전하를 띄고있기 때문에 반응물과 전이상태 등에서 정전기적 작용을 일으키게 된다. 이온성 미셀은 높은 전하보다 낮은 전하와 강력한 상호작용을 하는 것으로 알려져 있으므로<sup>17,19)</sup> 작은 양하전을 띄는 반응 중심인 α탄소원자(C<sub>10</sub>)와 음이온성 미셀과의 상호작용으로 미셀 촉매반응이 일어나는 것으로 판단된다. pH 5.0에서는 NaLS의 농도변화에따라 가수분해 반응속도 상수의 변화가 크지 않았으나(pH 5.0: k=7.65×10<sup>-6</sup> sec.<sup>-1</sup>, k<sub>ψ</sub>/k<sub>o</sub>=1.8) 특히, pH 12.0에서는 CMC 이상의 일정한 농도 범위(8.3×10<sup>-3</sup> M~8.7×10<sup>-3</sup> M)에서 반응속도(k<sub>ψ</sub>=9.90×10<sup>-6</sup> sec.<sup>-1</sup>)가 증가(k<sub>ψ</sub>/k<sub>o</sub>=77) 되었다가 감소하는 현상을 나타내었으며 이러한 미셀 촉매효과를 보이는 것은 이 반응계의 특성으로 생각된다. 이 조건에서 (BBA)와 미셀 사이의 회합정도에 대한 척도인 결합상수 (Ks)를 계산하기 위하여 미셀농도와 반응속도상수(k<sub>ψ</sub>)와의 관계식<sup>20)</sup> 중, 1/(CD-CMC)와 1/ko-k<sub>ψ</sub>에 대한 직선관계(Fig. 4)로부터 구한 결합상수 (Ks)값은 1.45×10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>이었다. 여기서 C<sub>D</sub>는 계면활성제의 전체 농도이다.

일반적으로, 음이온성 미셀에 의한 알칼리 가수분해 반응은 음하전들 사이의 반발에 의하여 hydroxide 음이온의 이동이라든가 palisades layer를 통과하는데 저해를 받기 때문에 반응속도가 감소하는 현상을 나타낸다.<sup>21)</sup> 그러나 음이온성 미셀에 대한 hydroxide 음이온의 결합에 관한 연구에서 p-nitrophenyldodecanoate의 가수분해 반응속도가 증가하는 이유로는 기질분자의 큰 소수

성과 그리고 sodium cation이온 농도가 증가할수록 counter ion으로 전환되는 미셀 해리반응에 기여하기 때문으로 설명된 바 있다.<sup>22)</sup>

NaLS존재시 pH 12.0에서 일어나는 미셀 촉매반응은 위에서 논의된 미셀 해리반응 이외에 다음과 같은 몇가지 이유에 기인하는 결과로 보아진다. 즉, 강한 친핵체이자 hydrophilic counter ion인 hydroxide 음이온 농도가 증가하게 되면 미셀구조가 커지는 변화를 초래함으로써<sup>23)</sup> micellar pseudophase내에서 반응속도가 증가하게 된다.<sup>24)</sup> 또한, (BBA)는 소수성적 및 정전기적 상호작용으로 인하여 수용액속에서 보다 용이하게 dissociation-recombination process<sup>14)</sup>가 이루어짐으로써 가수 분해반응의 전이상태에서 생성되는 carbocation이 음이온성 미셀에 의하여 정전기적 안정화가 이루어지므로써 촉매반응이 기대된다.<sup>25)</sup> 뿐만 아니라, 음이온 미셀의 Stern층 주위에 밀집되어 있는 counter ion인 sodium cation은 이탈기인 BT group의 약한 음이온과 회합될 가능성이 크기 때문에 기질 선택성보다 높은 생성물 선택성<sup>26)</sup>을 나타낼 것이다. 그리하여 결국, 반응계의 activation enthalpy가 증가하는 등의 복합적인 요인으로 인하여 미셀 촉매반응이 일어난 것으로 믿어진다.

본 반응에서 (BBA)의 가수분해 반응이 SN형 반응성을 나타내므로 이온성 미셀에 의하여 촉매효과가 기대되었으나<sup>27)</sup> 뚜렷한 미셀 촉매효과가 관찰되지 않았다. 그러므로 다음 연구로는 중성 pH에서 미셀과의 촉매반응성에 미치는 구체적인 이유를 알아보기 위하여 (BBA)의 소수성 ( $\pi$ ) 크기와 비 이온성 계면활성제의 HLB(Hydrophilic-Lipophilic Balance)<sup>28)</sup> 변화에 따른 반응성 그리고 zwitter ion성 및 광학활성 계면활성제 등이 존재하는 다양한 조건하에서 (R) 및 (S)형으로 분리된 시료물질에 대한 입체 선택적 반응성등이 정량적으로 검토되어야 하겠다.

## 참 고 문 헌

- Fimley, K. T. (1980) Chemistry Heterocyclic Compounds, 39, 1
- Sung, N. D., Kim, K. H., Choi, W. Y. and Kim, H. K. (1992) Antifungal activity of N-[1-(benzotriazol-1-yl)aryl]arylamine derivatives and quantitative structure-activity relationships (QSAR), J. Korean Agri. Chem., 35, 14
- Sung, N. D. (1993) Unpublished data
- Sung, N. D., Lim, C. H., Choi, W. Y., Ko, T. S. and Kwon, K. S. (1990) Synthesis and quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of 1-(phenoxymethyl)-benzotriazole derivatives as new fungicide, J. Korean Agri. Chem. Soc., 33, 231
- Sung, N. D., Park, H. J., Park, S. H. and Pyon, J. Y. (1991) Herbicidal activity and molecular design of benzotriazole derivatives, *ibid.*, 34, 287
- Isaacs, N. S. (1987) Physical Organic Chemistry, Ch. 9, p. 335, Longman Scientific & Technical, New York
- Sung, N. D., Park, C. K., Kwon, K. S. and Kim, T. R. (1993) Synthesis and hydrolysis mechanism of N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline derivatives, J. Korean Chem. Soc., 37, 1060
- Becher, P. (1983) Ed., Encyclopedia of Emulsion Technology, Vol. 1 & 2, MerceI Dekker, Inc., New York
- Fendler, J. H. and Fendler, E. J. (1975) Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems, Ch. 4~5, Academic Press, New York
- SMPLXKS. (1987) Kinetic Simulation, SERENA SOFTWARE, Box 3076, Bloomington, IN 47402-3076
- Lindman, B. (1980) Some aspects on the hydration of surfactant micelles, Pure Appl. Chem., 52, 1307
- Menger, F. M. (1979) On the structure of micelles, Acc. Chem. Res., 12, 111
- Tanford, C. (1980) The Hydrophobic Effect; Formation of Micelles and Biological Membranes, 2nd Ed., Ch. 6, Wiley-Interscience Pub.
- Katritzky, A. R. Skarjune, R. and Yannankopoulou, K. (1987) The chemistry of N-substituted benzotriazoles. Parts 7., The isomeric composition and mechanism of interconversion of some N-(aminoethyl)benzotriazole derivatives, J. Chem. Soc., Perkin Trans I. 3673
- Hansch, C. and Leo, A. (1979) Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, p. 201~205, John Wiley & Sons, New York
- Gold, V. (1980) Ed., Adv. Phys. Org. Chem., Vol. 17, p. 459, Academic Press, London & New York
- Bunton, C. A. and Robinson, L. (1968) Micellar-catalyzed hydrolysis of nitrophenyl phosphates., Micellar effects upon nucleophilic aromatic and aliphatic substitution, J. Am. Chem. Soc., 90, 5512 & 5972
- Hong, Y., Park, C. and Kim, J. (1985) Chemical reactions in surfactant solution (I), Substituent effects of 2-alkylbenzimidazolid ions on dephosphoryla-

- tion in CTABr solutions, J. Korean Chem. Soc., 29, 522
19. Bunton, C. A. and Robinson, L. (1969) Micellar effects upon the reaction of p-nitrophenyldiphenyl phosphate with hydroxide and fluoride ions, J. Org. Chem., 34, 1773 & 780
  20. Gold, V., (1970) Ed., Adv. Phys. Org. Chem., Vol. 8., p. 271-398, Academic Press, London & New York
  21. Myers, D. (1988) Surfactants Science and Technology, Ch. 4., p. 179, VCH Pub. Inc., New York
  22. Mittal, K. L. and Fendler, E. J. (1982) Solution Behavior of Surfactants, Theoretical and Applied Aspects. Vol. 2, Part. V., p. 1125~1137. Plenum press. New York and London
  23. Ref. 22., p. 975~992.
  24. Buist, G. J., Bunton, C. A., Robinson, L., Sepulveda, L. and Stam, M. (1970) Micellar effects upon the hydrolysis of bis-2,4-dinitrophenyl phosphate, J. Am. Chem. Soc., 92, 4072
  25. Dunlap, R. B. and Codes, E. H. (1968) Secondary Valence force catalysis. VI. Catalysis of hydrolysis of methyl orthobenzoate by sodium dodecylsulfate, *ibid.*, 90, 4395
  26. Singer, R., Eibler, E. and Sauer, J. (1982) Micell-phanomene bei Desaminierungsreaktionen, Tetrahedron Lett., 23, 1135
  27. Cordes, E. H. and Dunlap, R. B. (1969) Kinetics of organic reactions in micellar systems, Acc. Chem. Res., 2, 329
  28. Becher, P. (1973) Pesticide Formulations (Van Walkenberg, W. Ed.), p. 65, Dekker, New York

---

**Micellar Catalysis on the Hydrolysis of the Fungicidal N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline**

N. D. Sung, C. K. Park and C. W. Lim (Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University, Taejon, 305-764, Korea)

**Abstract:** The hydrolysis of fungicidal N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline (BBA) molecule in the presence of cationic cetyltrimethylammonium bromide (CTABr) and anionic sodium laurylsulfate (NaLs) micellar solutions has been studied kinetically. The Micellar catalysis effect shows that the rate is slightly accelerated by the addition of the anionic NaLs at high pH and the binding constant (Ks) is  $1.45 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ . This result presumably is due to the electrostatic stabilization by the anionic micelle of the developing carbocation in the transition state rather than the hydrophobic character ( $\pi$ : 4.93) of (BBA).