

5,6-Dihydro-1,4-thiazine 유도체의 가수분해 메카니즘과 반응속도론적 연구

李光一 · 李錫雨 · 郭仁根 · 張炳萬 · 金榮珠 · 李基昌[†]

경기대학교 이과대학 화학과

[†]명지대학교 공과대학 화학공학과

(1993. 11. 17 접수)

A Study on the Kinetics and Mechanism of the Hydrolysis of 5,6-Dihydro-1,4-thiazine Derivatives

Kwang-Il Lee, Suck-Woo Lee, Chun-Geun Kwak, Byung-Man Jang,
Young-Ju Kim, and Gi-Chang Lee[†]

Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 440-760, Korea

[†]Department of Chemical Engineering, Myongji University, Seoul 120-120, Korea

(Received November 17, 1993)

요 약. 5,6-Dihydro-1,4-thiazine 유도체의 가수분해 반응속도를 25°C의 수용액중에서 자외선 분광기를 사용하여 측정하고 넓은 pH 범위에서 적용될 수 있는 반응속도식을 유도하였다. 가수분해 반응속도에 미치는 치환기 효과를 검토하기 위하여 Hammett plot한 결과 전자 주는기에 의하여 반응속도가 촉진됨을 확인할 수 있었다. 가수분해 최종생성물은 2-(N-acetylaminoethylthio)-acetoacetanilide enol형 이었으며 가수분해 반응속도상수 측정실험과 반응속도식의 유도과정, general base 효과, 활성화 파라미터 및 최종생성물의 결과로부터 5,6-dihydro-1,4-thiazine 유도체의 가수분해 반응은 pH 1.0~10.0에서는 중성의 물분자에 의해서 시작되며, pH 10.0~11.0에서는 물분자와 히드록시 이온의 경쟁적인 반응이 pH 11.0 이상에서는 히드록시 이온에 의하여 진행됨을 알 수 있었다. 이러한 실험결과를 토대로 하여 5,6-dihydro-1,4-thiazine 유도체의 가수분해 반응메카니즘을 규명하였다.

ABSTRACT. The kinetics of the hydrolysis of 5,6-dihydro-1,4-thiazine derivatives was investigated by ultraviolet spectrophotometry in H₂O at 25°C. A rate equation which can be applied over a wide pH range was obtained. The substituent effects on the hydrolysis of 5,6-dihydro-1,4-thiazine derivatives were studied and the rate of hydrolysis was shown to be accelerated by electron donating groups. Final product of the hydrolysis was 2-(N-acetylaminoethylthio)-acetoacetanilide enol form. Judging from the results of the rate equation, general base effect, activation parameters and final products, the hydrolysis of 5,6-dihydro-1,4-thiazine derivatives seemed to be initiated by the neutral H₂O molecule which does not dissociate at pH below 10.0, but proceeded by the hydroxide ion at pH above 11.0, and those two reactions occurred competitively at pH 10.0~11.0 range. On the basis of these findings a plausible mechanism for the hydrolysis of 5,6-dihydro-1,4-thiazine derivative was proposed.

서 론

탄소-탄소 이중결합에 대한 첨가반응은 양이온의 첨가로서 친전자성 첨가반응이다. 그러나 이중결합 옆에 전자를 끄는기가 있으면 이 이중결합은 보통의

이중결합과 달리 음이온의 첨가 단계가 전체 반응 속도를 지배하는 이른 바, Michael형의 반응을 한다¹⁻⁴. 전자끌게로서 carbonyl, nitro 및 nitrile기들이 있게 되면 α-탄소에 대한 친핵성 첨가가 일어나

공명효과를 나타나게 한다⁵.

Michael형의 반응은 첨가반응 뿐만 아니라 가수분해 반응에서도 찾아볼 수 있다. Stewart⁶는 알칼리 존재하에서 4-hydroxy-3-methoxy- β -nitrostyrene의 분해반응을 연구한 결과 히드록시이온 농도에 비례하여 반응속도가 촉진되는 2차 반응임을 밝혔다. Kim 등⁷은 종전에 센 염기에서만 일어난다고 생각 하였던 Michael형의 첨가 반응이 산성에서도 일어나며 그 가수분해 메카니즘은 염기성 용액과는 전혀 다른 경로로 진행함을 반응속도론적으로 밝혔다.

Lee 등⁸은 α -cyano- β -piperonylacrylic acid(CPA)의 가수분해 반응속도상수를 측정하여 pH 5.0에서 pH 7.5까지는 CPA와 CPA염에 물이 경쟁적으로 첨가되며, pH 8.0에서는 CPA염에 물이 첨가되고, pH 12.0 이상에서는 CPA염에 OH⁻만이 첨가되는 그리고 pH 4.0 이하에서는 CPA에 물이 첨가되어 가수분해되는 메카니즘을 밝혔다.

한편 5,6-dihydro-1,4-thiazine계열의 화합물은 분자의 기본구조에 황 및 질소원자와 이들의 고립전자쌍 사이의 conjugated double bond를 가지고 있는 헤테로고리 화합물로서 분자의 각 위치에 기능단을 도입하면 성질이 다양해질 수 있는 매우 흥미로운 화합물이다. 따라서 5,6-dihydro-1,4-thiazine 유도체는 탄소-탄소 이중결합 옆에 carbonyl기가 conjugation되어 있으므로 Michael 반응이 일어날 수 있다. 5,6-Dihydro-1,4-thiazine계열 중에는 생물학적 활성이 있는 유도체가 보고된 바 있고, 특히 의약품과 농약으로서의 사용 가능성이 있는 것으로 알려져 있다⁹⁻¹².

따라서 본 연구에서는 5,6-dihydro-1,4-thiazine 유도체를 합성하여 넓은 pH 범위에서 가수분해 반응속도를 측정하여 실험결과로 밝혀진 사실을 잘 설명할 수 있는 반응속도식을 유도하고, 반응속도에 미치는 pH의 영향, 열역학적 인자 및 최종생성물의 확인 등의 결과로부터 5,6-dihydro-1,4-thiazine 유도체의 가수분해 반응메카니즘을 밝히고자 한다.

실 험

Methyl acetoacetate와 sulfonyl chloride로부터 methyl α -chloroacetoacetate를 합성한 후 여기에

methanol에 녹인 aminoethanthiol hydrochloride를 적가하여 5,6-dihydro-3-methyl-1,4-thiazine-2-carboxylic acid methyl ester를 합성하였다. 이것을 무수아세트산과 환류하여 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-1,4-thiazine-2-carboxylic acid methyl ester를 합성하고 이것을 다시 수산화 나트륨과 함께 가열환류 반응한 후 결정화하여 미황색 결정을 얻었다.

이것을 벤젠에 녹인 후 thionyl chloride와 aniline과 함께 반응시켜 백색결정인 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-1,4-thiazine-2-carboxanilide를 기존의 3-acetyl-1,3-thiazolidine의 환평창에 의한 방법¹³과 다르게 합성하였다.

같은 방법으로 aniline 대신 *p*-chloroaniline, *p*-methylaniline, *p*-anisidine을 반응시켜 각각의 새로운 5,6-dihydro-1,4-thiazine 유도체를 합성하였다.

4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide
mp. 146~148°C

IR(KBr): 3240(NH), 3200~3000(CH), 1670, 1640(C=O), 1598~1498(C=C), 825 cm⁻¹(C-Cl)

¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 2.30(s, 3H, CH₃), 2.43(s, 3H, CH₃CO), 3.20(t, 2H, CH₂S), 3.82(t, 2H, CH₂N), 7.20~7.70(m, 4H, ArH), 8.35(br, s, H, NH)

C, H, N 원소분석(%): C₁₄H₁₅O₂N₂SCl에 대한 실험치(이론치) C: 54.21(54.10), H: 4.82(4.86), N: 9.05(9.01)

4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-1,4-thiazine-2-carboxanilide
mp. 136~138°C

IR(KBr): 3240(NH), 3200~3000(CH), 1710, 1660(C=O), 1625, 1599, 1540 cm⁻¹(C=C)

¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 1.10(s, 3H, CH₃), 1.31(s, 3H, CH₃CO), 2.16(t, 2H, CH₂S), 2.72(t, 2H, CH₂N), 6.10~6.50(m, 5H, ArH), 7.15(br, s, H, NH)

C, H, N 원소분석(%): C₁₄H₁₆O₂N₂S에 대한 실험치(이론치) C: 60.80(60.84), H: 5.80(5.83), N: 10.10(10.14)

4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-methylphenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide
mp. 156~158°C

IR(KBr): 3240(NH), 3200~3000(CH), 1680, 1660 (C=O), 1600, 1540 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 2.10(s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, ArCH_3), 2.30(s, 3H, CH_3CO), 3.20(t, 2H, CH_2S), 3.82(t, 2H, CH_2N), 6.90~7.40(m, 4H, ArH), 8.15(br, s, H, NH)

C, H, N 원소분석(%): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 에 대한 실험치 (이론치) C: 62.12(60.04), H: 6.28(6.24), N: 9.72 (9.64)

4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-methoxyphenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide
mp. 134~136°C

IR(KBr): 3250(NH), 3200~3000(CH), 1640(C=O), 1600, 1540(C=C), 1240, 1200 cm^{-1} (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 2.20(s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3CO), 3.20(t, 2H, CH_2S), 3.60(t, 2H, CH_2N), 3.80(s, 3H, ArOCH_3), 6.80~7.50(m, 4H, ArH), 8.15(br, s, H, NH)

C, H, N 원소분석(%): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ 에 대한 실험치 (이론치) C: 58.72(58.80), H: 5.90(5.92), N: 9.14 (9.18)

반응속도 측정에 사용된 용액은 pH 3.0 이하에서는 HCl을 pH 4.0~6.0 사이에서는 acetate buffer를 pH 7.0에서는 phosphate buffer를 pH 8.0~10.0에서는 boric acid와 NaOH를 사용하였다. 모든 반응용액은 NaCl을 가하여 이온세기가 0.1이 되도록 조절하였다. 100 ml 메스플라스크에 완충용액 99 ml를

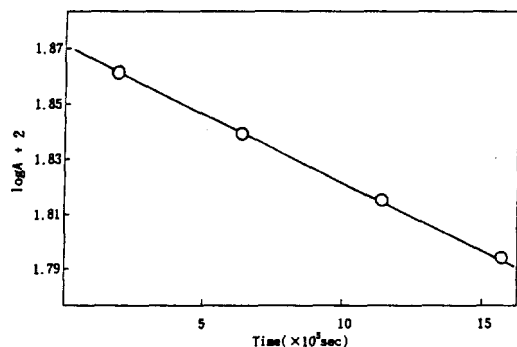


Fig. 1. The plot of log absorbance vs. time for the hydrolysis of 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide at various pH 11.5 and 25°C.

넣고 25°C 항온조속에 담구어 미리 온도 평형이 이루어지게 한 다음 시간에 따른 thiazine의 농도변화 즉, 흡광도 변화를 자외선 분광기로 최대흡수파장에서 측정하였다.

결과 및 고찰

가수분해 반응속도상수. 여러 pH에서 thiazine의 농도를 $4.0 \times 10^{-5} M$ 로 일정하게 하고 시간에 따른 농도변화 즉, 흡광도변화(A)를 측정하여 $\log A$ 를 시간에 대해 그려본 결과 전형적인 일차반응임을 알았다. 한 예로 pH 11.5에서 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide을 256.5 nm에서 흡광도 변화를 측정한 결과는 Fig. 1과 같으며, 이 기울기에서 구한 일차반응속도상수 k_{obs} 는 $7.160 \times 10^{-2} \text{ sec}^{-1}$ 이다. Table 1은 같은 방법으로 구한 일차반응 속도상수 값들이다. 이 k_{obs} 의 log값을 여러 pH에서 그려본 결과는 Fig. 2와 같다.

Table 1. Rate constants for the hydrolysis of 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide at various pH and 25°C

Buffer solution	pH	$k_i \times 10^2 (\text{sec}^{-1})$	
		$k_{\text{obs}} (\text{sec}^{-1})$	$k_{\text{cat}} (\text{sec}^{-1})$
HCl	1.0	1.796	1.600
	1.5	1.803	1.600
	2.0	1.689	1.600
	2.5	1.505	1.600
	3.0	1.625	1.600
HAc + NaAc	4.0	1.761	1.600
	5.0	1.603	1.600
	6.0	1.754	1.600
$\text{K}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$	7.0	1.532	1.600
$\text{H}_3\text{BO}_3 + \text{NaOH}$	8.0	1.489	1.600
	9.0	1.469	1.600
	10.0	1.535	1.800
	11.0	4.216	3.400
NaOH	11.5	7.160	7.200
	12.0	20.13	19.30
	12.5	65.82	57.50
	13.0	170.0	178.4
	13.5	612.1	560.7

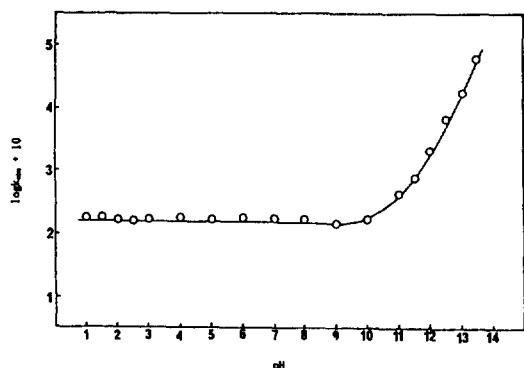


Fig. 2. pH-Rate profile for the hydrolysis of 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-carboxamide at 25°C; points are experimental, the solid line represents values calculated from the equation (2).

Thiazine의 가수분해 반응속도식. 4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide의 가수분해반응은 Fig. 1에서 보는 바와 같이 일정한 pH에서는 그 속도가 thiazine의 농도에 비례하는 일차반응이었으며, Fig. 2에서 보는 바와 같이 pH에 따른 속도상수 k_{obs} 는 pH에 무관한 부분과 히드록시이온 농도에 비례하는 두가지 경우로 구성되어 있다.

따라서 반응속도식은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\text{Rate} = \frac{-d[\text{Thiazine}]}{dt} = k_{obs}[\text{Thiazine}] \\ = \{k_0 + k_{OH}[\text{OH}^-]\}[\text{Thiazine}]$$

따라서

$$k_{obs} = k_0 + k_{OH}[\text{OH}^-] \quad (1) \\ = k_0 + k_{OH} \frac{K_w}{[\text{H}_2\text{O}^+]}$$

여기서 k_0 는 pH에 무관한 속도상수값 즉, 물의 촉매작용에 의한 속도상수이며, k_{OH} 는 히드록시이온의 촉매작용으로 인하여 진행되는 가수분해 속도상수이다. k_0 는 pH 1.0~10.0 사이에서 측정된 속도상수의 평균값인 1.629×10^{-8} 을 취하였고, k_{OH} 는 pH 11.0과 pH 12.0에서 직선의 기울기 값인 1.768×10^{-5} 을 얻었다.

위에서 구한 모든 상수를 (1)식에 대입하면 pH에

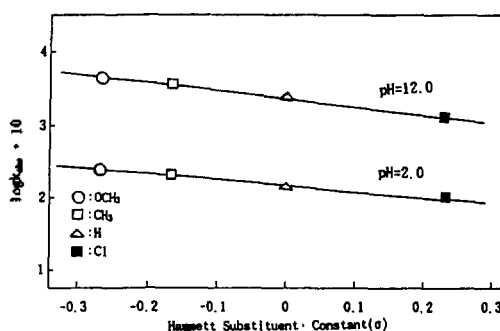


Fig. 3. Hammett plots for the hydrolysis of 5,6-dihydro-1,4-thiazine derivatives at pH 2.0, 12.0 and 25°C.

따르는 전체반응속도상수 k_{obs} 는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$k_{obs} = 1.629 \times 10^{-8} + 1.768 \times 10^{-5}[\text{OH}^-] \quad (2)$$

Table 1에서 보는 바와 같이 실험치와 이론치가 잘 일치함을 알 수 있다. 같은 방법으로 5,6-dihydro-1,4-thiazine 유도체에 대해서 구한 가수분해 반응속도상수는 다음과 같다.

4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-1,4-thiazine-2-carboxanilide

$$k_{obs} = 1.663 \times 10^{-8} + 2.641 \times 10^{-5}[\text{OH}^-]$$

4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-methoxyphenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide

$$k_{obs} = 1.710 \times 10^{-8} + 3.586 \times 10^{-5}[\text{OH}^-]$$

4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-methylphenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide

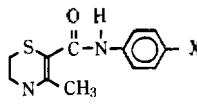
$$k_{obs} = 1.699 \times 10^{-8} + 2.914 \times 10^{-5}[\text{OH}^-]$$

치환기 효과. 가수분해 반응속도에 미치는 치환기 효과를 알아보기 위하여 pH 2.0과 pH 12.0에서 치환기 상수(σ)¹⁴에 대한 $\log k_{obs}$ 값을 Hammett plot한 결과는 Fig. 3과 같다.

이 직선의 기울기로부터 Hammett의 ρ 값을 구해보면 pH 2.0에서 $\rho = -0.023$, pH 12.0에서 $\rho = -0.05$ 로서 $\rho < 0$ 임을 알 수 있다. 따라서 이 반응은 전자 주는기에 의해 촉진됨을 알 수 있다.

활성화 파라미터. 5,6-Dihydro-1,4-thiazine 유도

Table 2. The rate constants and activation parameter for the hydrolysis of 5,6-dihydro-1,4-thiazine derivatives at various temperatures and pH 12.0

Parameter	Temp. (°C)				
		-Cl	-H	-CH ₃	-OCH ₃
$k_{obs}[(\text{sec}^{-1}) \times 10^6]$	25	2.57	2.96	3.35	3.67
	35	4.55	4.90	5.57	6.19
	45	7.54	8.42	9.50	10.49
	55	12.85	14.22	15.58	17.40
$E_a(\text{kcal/mol})$		10.96	10.61	10.40	10.32

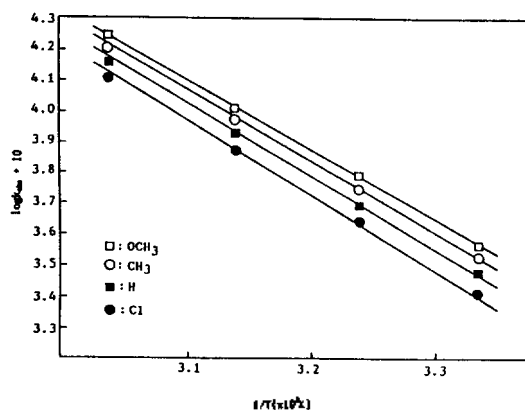


Fig. 4. Arrhenius plots for the hydrolysis of 5,6-dihydro-1,4-thiazine derivatives at pH 12.0.

체의 활성화 파라미터를 알아보기 위하여 pH 12.0일 때 25, 35, 45, 55°C 에서 가수분해 반응속도상수를 측정하였으며, 이를 Table 2에 나타내었고, 속도상수 k_{obs} 와 그 때의 온도로 Arrhenius plot¹⁵ 결과는 Fig. 4와 같았으며 그 기울기로부터 활성화에너지(E_a)를 구하였다. 이때 활성화에너지 값은 실제로 반응속도상수값이 가장 컸던 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-methoxyphenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide가 가장 작았고, 반응속도상수값이 가장 작았던 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-*N*-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide가 가장 컸다.

가수분해 생성물의 확인. 4-Acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-1,4-thiazine-2-carboxanilide을 메탄올에 용해시키고 흔탁하지 않을 때까지 증류수를 가하여

pH 7.0과 12.0이 되도록 조절하였다. 반응 혼합물을 4시간 가열 환류반응한 후 메틸렌클로라이드로 추출, 감압증발하여 백색결정성 고체를 얻었다. 이 결정을 분석하여 2-(*N*-acetylaminoethylthio)-acetoacetanilide enol임을 확인하였다.

mp. 124~125°C

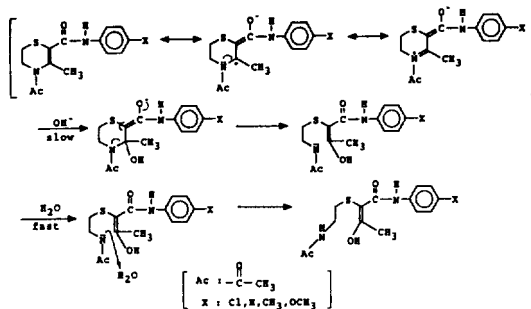
IR(KBr): 3259(NH), 3090(OH), 1633(C=O), 1586 (C=C), 1374(CO-CH₃), 750 cm⁻¹(CH₂-S-CH₂)

¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃): δ 1.94(s, 3H, CH₃), 2.35(s, 3H, CH₃CO), 2.65(t, 2H, CH₂S), 3.25~3.48 (m, 2H, CH₂N), 6.03(br, s, H, NH), 7.13~7.70(m, 5H, ArH), 9.17(s, H, NH), 15.42(s, H, OH)

C, H, N 원소분석(%): C₁₄H₁₆O₃N₂S에 대한 실험치 (이론치) C : 57.20(57.12), H : 6.13(6.16), N : 9.47 (9.51)

가수분해 반응메카니즘. 5,6-Dihydro-1,4-thiazine 유도체의 가수분해 반응속도상수는 Fig. 2에서 알 수 있는 바와 같이 히드록시이온 농도에 비례하는 부분과 pH에 무관한 부분, 즉 물의 촉매작용으로 진행되는 부분으로 되어 있음을 알 수 있었고, 가수분해 최종생성물은 2-(*N*-acetylaminoethylthio)-acetoacetanilide enol형임을 확인하였다.

따라서 pH 11.0 이상에서는 가수분해 반응은 히드록시이온 농도에 직접 비례하므로 다음과 같은 메카니즘으로 진행될 것으로 생각된다.



탄소-탄소 이중결합에 히드록시이온이 직접 첨가되는 친핵성 첨가반응으로 음이온인 질소원자에 양성자가 결합되는 2단계는 빠르게 진행되며 전자 주는기에 의해 빠르게 진행되므로 이 반응은 히드록시이온이 탄소에 첨가되는 1단계가 속도결정단계이다.

pH 1.0~10.0에서는 중성의 물분자가 가수분해되

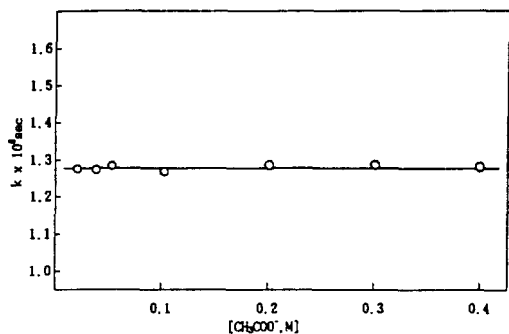
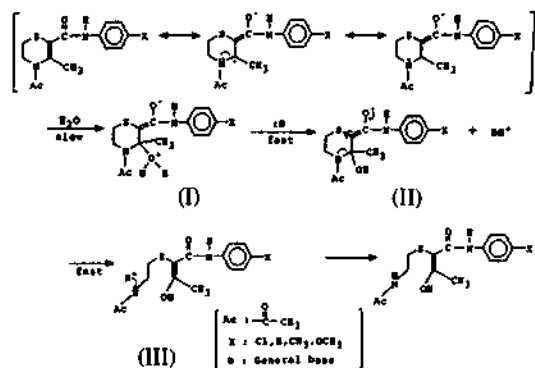


Fig. 5. Effect of general base concentration on the hydrolysis rate of 4-acetyl-5,6-dihydro-3-methyl-N-(*p*-chlorophenyl)-1,4-thiazine-2-carboxamide at pH 4.78 and 25°C.

어지는 반응물에 직접 첨가되는 부분으로 반응속도 상수가 pH에 무관하고 Fig. 5에 나타난 것처럼 general base에 의한 촉매작용이 없으므로 이때의 가수분해 반응은 다음과 같은 메카니즘으로 진행되리라 생각된다.



중성의 물분자가 먼저 탄소-탄소 이중결합에 반응하여 (I)과 같은 dipolar ion을 생성하고 이것이 general base에 의해 deprotonation되어 음이온이

생긴 다음 general acid가 빠르게 반응하여 (III)이 생성된다. 따라서 general base에 의해 반응속도가 촉진되지 않고 전자주는기에 의해 반응이 촉진되므로 dipolar ion이 생성되는 1단계가 속도결정단계이다.

인용문헌

- House, H. O. *Modern Synthetic Reaction*, 2nd Ed.; Benzamin, W. A., Inc.: U. S. A., 1972; p 595.
- Bergman, E. D. *Organic Reactions*; John Willy and Sons, Inc.: New York, U. S. A., 1959; Vol. 10, p 191.
- Royals, E. A. *Advanced Organic Chemistry*; Prentice-Hall, Inc.: New York, U. S. A., 1958; p 794.
- March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed.; John Willy and Sons, Inc.: New York, U. S. A., 1992; p 795.
- Michael, A. *J. Parht. Chem.* **1887**, *35*, 251.
- Stewart, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4531.
- Kim, T. R.; Im, M. I. *J. Kor. Chem. Soc.* **1973**, *17*, 130.
- Lee, K. I.; Kim, T. R. *J. Kor. Chem. Soc.* **1973**, *17*, 265.
- Goodman, L.; Ross, L. O.; Baker, B. R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1954.
- Reist, E. J.; Spencer, R. R.; Baker, B. R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1957.
- Reist, E. J.; Spencer, R. R.; Baker, B. R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1251.
- Rossi, S.; Bacchetti, T.; Maiorora, S. C. A. **1963**, *59*, 5253f.
- 마혜덕, 경기대학논문집 **1984**, 제14권, 293.
- Taft, R. W.; Deno, N. C.; Skell, P. S. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1958**, *9*, 287.
- Laidler, K. J. *Reaction Kinetics*, 3rd Ed.; Pergaman Press: Oxford, U. K., 1970; Vol. 1, p 45.