

## Furfurylidene acetophenone 유도체에 대한 Thiourea의 친핵성 첨가반응 메카니즘과 그 반응속도론적 연구

이기창 · 목갑영 · 오세영 · 류정욱

명지대학교 화학공학과

### The Kinetics and Mechanism of the Nucleophilic Addition of Thiourea for Furfurylidene Acetophenone derivatives

Ki-Chang Lee · Gab-Young Mok · Se-Young Oh · Jung-Wok Ryu

*Dept. of chemical engineering, Myong Ji University*

(Received Dec., 15, 1996)

#### ABSTRACT

Furfurylidene acetophenone derivatives were synthesis, it was measured that nucleophilic addition made use of UV at a wide pH 1.0~13.0 range in 30% dioxane-H<sub>2</sub>O solution, 25°C.

On the basis of general base catalysis, substituent effect, confirmation of nucleophilic addition products, it was measured the reaction rate of furfurylidene acetophenone derivatives for the pH change. It may be concluded that a part was unrelated to pH and another part was in proportion to concentration of hydroxide ion: Above pH 10.0, sulfide anion adds to the double bond (Michael type addition), a part having no concern with pH, addition reaction to double bond is initiated by addition of neutral thiourea molecule.

From the result of measurement the reaction rate, nucleophilic addition of furfurylidene acetophenone derivatives confirmed to the irreversible first order, Through measurement the substituent effect, It found that reaction rate was accelerated by electron attracting group. On the basis of these findings, nucleophilic addition of thiourea for the furfurylidene acetophenone derivative was proposed a fitting mechanisms.

#### I. 서 론

탄소-탄소 이중결합에 대한 첨가반응은 보통 양이온의 첨가로부터 시작되는 친전자성 첨가반응<sup>1~4)</sup>이나 이중결합 옆에 전자유인성기가 있을 경우 유발효과와 공명효과에 의하여 이중결합의  $\beta$ -탄소가 부분적인 양전하를 띠게 되어 음이온이 먼저 첨가되는 친핵성 첨가반응, 이른바 Michael반응이 일어난다<sup>5)</sup>.

Michael반응이 쉽게 일어나느냐의 여부는 이중결

합을 가진 화합물인 수용체와 친핵체의 반응성에 좌우된다. 흔히 작용하는 친핵체로는 니트로알칸, 니트릴, mercaptan, Grignard시약, 이차아민 등이 있다<sup>5)</sup>. 친핵성 첨가로 시작되는 반응은 뒤따르는 반응양식에 따라 여러 생성물이 생기게 된다. 즉, 반응이 얼마나 빨리 그리고 어느 정도 진행될 것인가는 친핵체의 염기도와 수용체내의 탄소-탄소 이중결합의 극성에 달려 있다. Michael형의 반응은 첨가반응 뿐만 아니라 가수분해 반응에서도 찾아 볼 수 있다.

$\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 화합물들과 mercaptan화합물과의 반

응물은 항종양성 및 항균성을 지니며, 생리화학적으로  
는 여러 대사과정에서 inhibitor 역할을 하는 것으로  
알려져 있다<sup>6)</sup>.

본 연구에서는 전보와 같은 방법으로 furfurylidene  
acetophenone[FA]유도체를 합성하였고<sup>7)</sup>, 이들 유  
도체에 대한 Thiourea[TU]의 친핵성 첨가반응을  
UV를 이용하여 측정하여 실험사실을 잘 설명할 수 있  
는 반응속도식을 유도하고 반응속도에 미치는 pH의  
영향, 일반염기효과, 치환기효과 및 첨가생성물의 확  
인등으로 FA유도체에 대한 TU의 친핵성 첨가반응메  
카니즘을 제안하였다.

## II. 실험

### 1. 시약 및 기기

FA유도체의 합성에 사용된 시약으로서 푸르푸랄은  
Showa사의 특급시약, 아세토페논류(*p*-Cl, *p*-NO<sub>2</sub>,  
*p*-CH<sub>3</sub>, *p*-OCH<sub>3</sub>)는 Aldrich사제 특급시약, thio-  
urea는 Junsei사제 특급시약을 사용하였으며 그 외의  
시약은 전보에서와 같은 시약을 사용하였다.

### 2. Furfurylidene acetophenone유도체의 친핵성 첨가 반응속도 상수 측정

FA유도체[ I ]~[ IV ]의 반응속도상수 측정에 사용  
된 완충용액은 30% dioxane-H<sub>2</sub>O 혼합용액을 사용하  
였으며, pH의 조절과 농도변화 측정은 전보<sup>8)</sup>와 같은  
방법으로 제조하였고, UV를 이용하여 FA유도체[ I ]  
의 최대흡수파장( $\lambda_{max}$ )인 325nm에서 흡광도(A)의  
변화를 측정하였다.

## III. 결과 및 고찰

### 1. Furfurylidene acetophenone유도체의 친핵성 첨가 반응속도 상수 계산

FA유도체[ I ]의 흡광도변화를 2차 반응속도식에  
의하여 직접 구한 반응속도상수와 TU의 농도를 변화  
시켜 유사 1차반응으로 간접적으로 구한 반응속도상  
수를 비교하여 보았다.

pH 12.0에서 FA의 농도를  $2.0 \times 10^{-5} M$ 로 하였을때  
흡광도의 logA값을 시간에 대하여 TU의 농도변화에

Table 1. The rate constants for the nucleophilic addition of TU for FA derivatives in 30% dioxane-H<sub>2</sub>O at vari-  
ous pH & 40°C

pH	$k_t [M^{-1} \cdot sec^{-1}]$							
	-Cl		-NO <sub>2</sub>		-CH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>	
	k <sub>obs</sub>	k <sub>cal</sub>	k <sub>obs</sub>	k <sub>cal</sub>	k <sub>obs</sub>	k <sub>cal</sub>	k <sub>obs</sub>	k <sub>cal</sub>
1.0	$3.056 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.562 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.785 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.467 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
2.0	$3.043 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.594 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.809 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.487 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
3.0	$3.074 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.631 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.814 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.499 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
4.0	$3.052 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.572 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.799 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.471 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
5.0	$3.081 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.636 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.842 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.499 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
6.0	$3.073 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.529 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.808 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.481 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
7.0	$3.081 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.549 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.812 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.475 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
8.0	$3.078 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.539 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.811 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.465 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
8.5	$3.121 \times 10^{-5}$	$3.094 \times 10^{-5}$	$5.712 \times 10^{-5}$	$5.624 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.824 \times 10^{-5}$	$1.510 \times 10^{-5}$	$1.493 \times 10^{-5}$
9.0	$3.285 \times 10^{-5}$	$3.096 \times 10^{-5}$	$5.913 \times 10^{-5}$	$5.628 \times 10^{-5}$	$1.932 \times 10^{-5}$	$1.825 \times 10^{-5}$	$1.572 \times 10^{-5}$	$1.494 \times 10^{-5}$
9.5	$3.302 \times 10^{-5}$	$3.102 \times 10^{-5}$	$6.121 \times 10^{-5}$	$5.641 \times 10^{-5}$	$1.971 \times 10^{-5}$	$1.827 \times 10^{-5}$	$1.601 \times 10^{-5}$	$1.496 \times 10^{-5}$
10.0	$3.569 \times 10^{-5}$	$3.114 \times 10^{-5}$	$6.422 \times 10^{-5}$	$5.664 \times 10^{-5}$	$2.099 \times 10^{-5}$	$1.834 \times 10^{-5}$	$1.707 \times 10^{-5}$	$1.503 \times 10^{-5}$
10.5	$3.824 \times 10^{-5}$	$3.126 \times 10^{-5}$	$6.524 \times 10^{-5}$	$5.825 \times 10^{-5}$	$2.172 \times 10^{-5}$	$1.853 \times 10^{-5}$	$1.812 \times 10^{-5}$	$1.534 \times 10^{-5}$
11.0	$4.175 \times 10^{-5}$	$3.294 \times 10^{-5}$	$7.514 \times 10^{-5}$	$6.024 \times 10^{-5}$	$2.456 \times 10^{-5}$	$1.924 \times 10^{-5}$	$1.997 \times 10^{-5}$	$1.593 \times 10^{-5}$
12.0	$6.723 \times 10^{-5}$	$5.094 \times 10^{-5}$	$1.210 \times 10^{-4}$	$9.624 \times 10^{-4}$	$3.956 \times 10^{-5}$	$2.824 \times 10^{-5}$	$3.218 \times 10^{-5}$	$2.493 \times 10^{-5}$
13.0	$2.627 \times 10^{-4}$	$2.309 \times 10^{-4}$	$4.728 \times 10^{-4}$	$4.562 \times 10^{-4}$	$1.545 \times 10^{-4}$	$1.182 \times 10^{-4}$	$1.257 \times 10^{-4}$	$1.149 \times 10^{-4}$

따른 유사 1차반응속도  $k_{obs}=1.736 \times 10^{-4} M^{-1} sec^{-1}$ 를 구하였다.

한편, pH 12.0에서 FA와 TU의 처음 농도를  $2.0 \times 10^{-5} M$ 로 같게 하고, 시간에 따른 흡광도 변화를 측정하고, 흡광도(A)의 역수를 취하여 시간에 따른 변화를 도시하면, Fig. 1과 같이 되며 이때 직선의 기울기로부터 2차반응속도상수  $k_{obs}=1.575 \times 10^{-4} M^{-1} sec^{-1}$ 를 구하였다. 따라서 앞서 구한 값과 거의 일치하므로 이 반응이 2차반응임을 알 수 있었다. 이상과 같은 방법으로 FA 유도체[II]~[IV]에 대하여 여러 pH에서 반응시간에 따른 흡광도의 변화를 측정하여 친핵성 첨가반응속도상수를 구하였고, Table 1과 Fig. 2에 나타내었다.

2. 치환기효과

FA유도체[I]~[IV]의 친핵성 첨가반응에서의 치환기효과를 살펴보기 위해 pH 3.0과 pH 12.0에서 각 유도체들의  $\log k_{obs}$ 값을 Hammett 상수( $\sigma$ )값에 대하여 플롯한 결과는 Fig. 3과 같고, 직선의 기울기로부터  $\rho$ 값을 구해보니 각 pH에서  $\rho$ 값이 모두 양의 값을 가지는 것으로 보아 이 화합물은 전자 유인성기에 의해서 반응이 촉진됨을 알 수 있다.

즉, 전자유인성이 큰 치환기가 있을수록 반응속도는 증가하는데 이는 반응중심의 양전하가 클수록 친핵성 시약이 더욱 빨리 반응하며  $S_N2$ 형의 반응에 의하여 첨가반응이 진행된다.

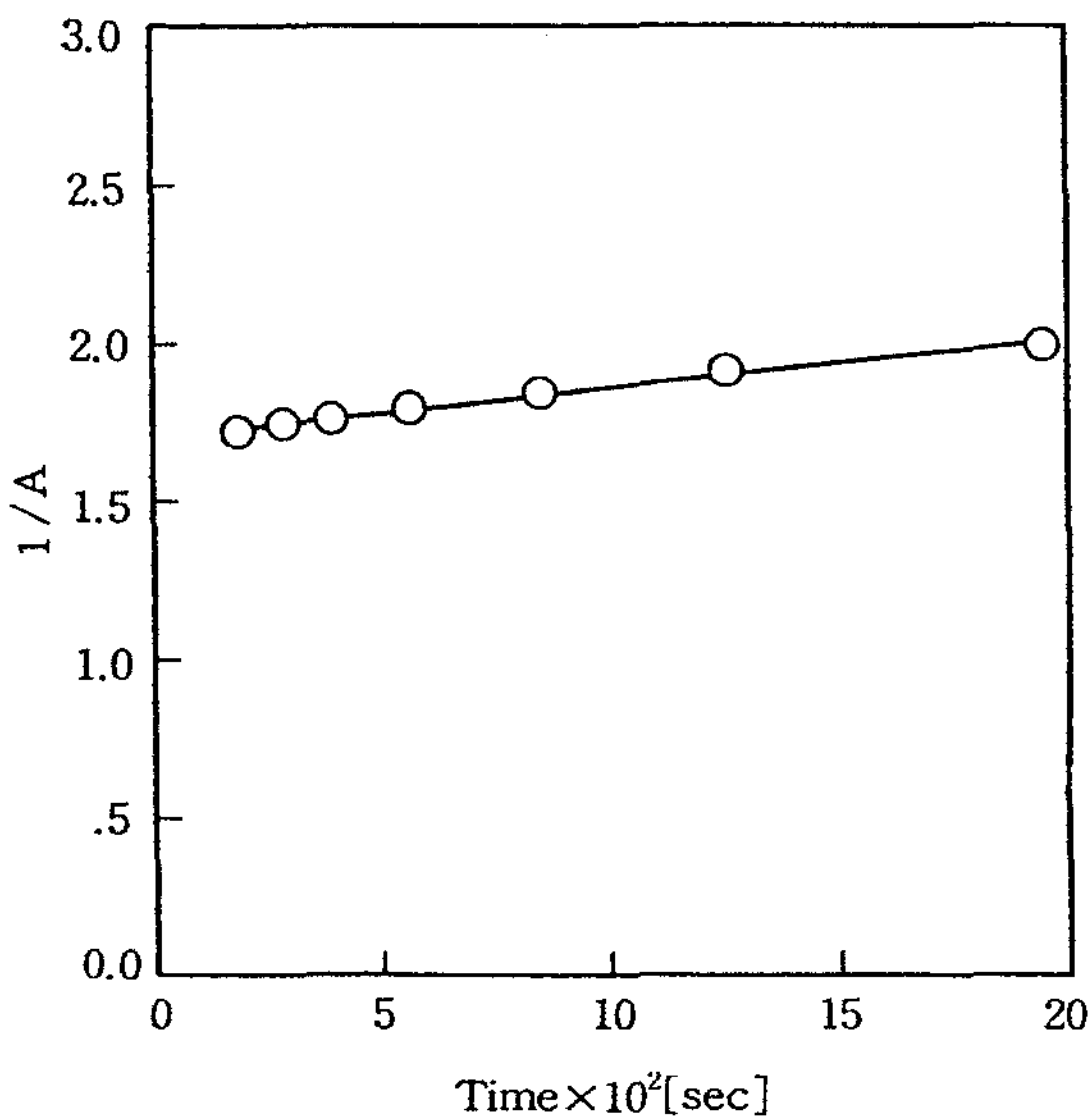


Fig. 1. The plot of 1/A(absorbance) vs. time for the nucleophilic addition of TU for FA[I] in 30% dioxane-H<sub>2</sub>O at pH 12.0, 40°C.

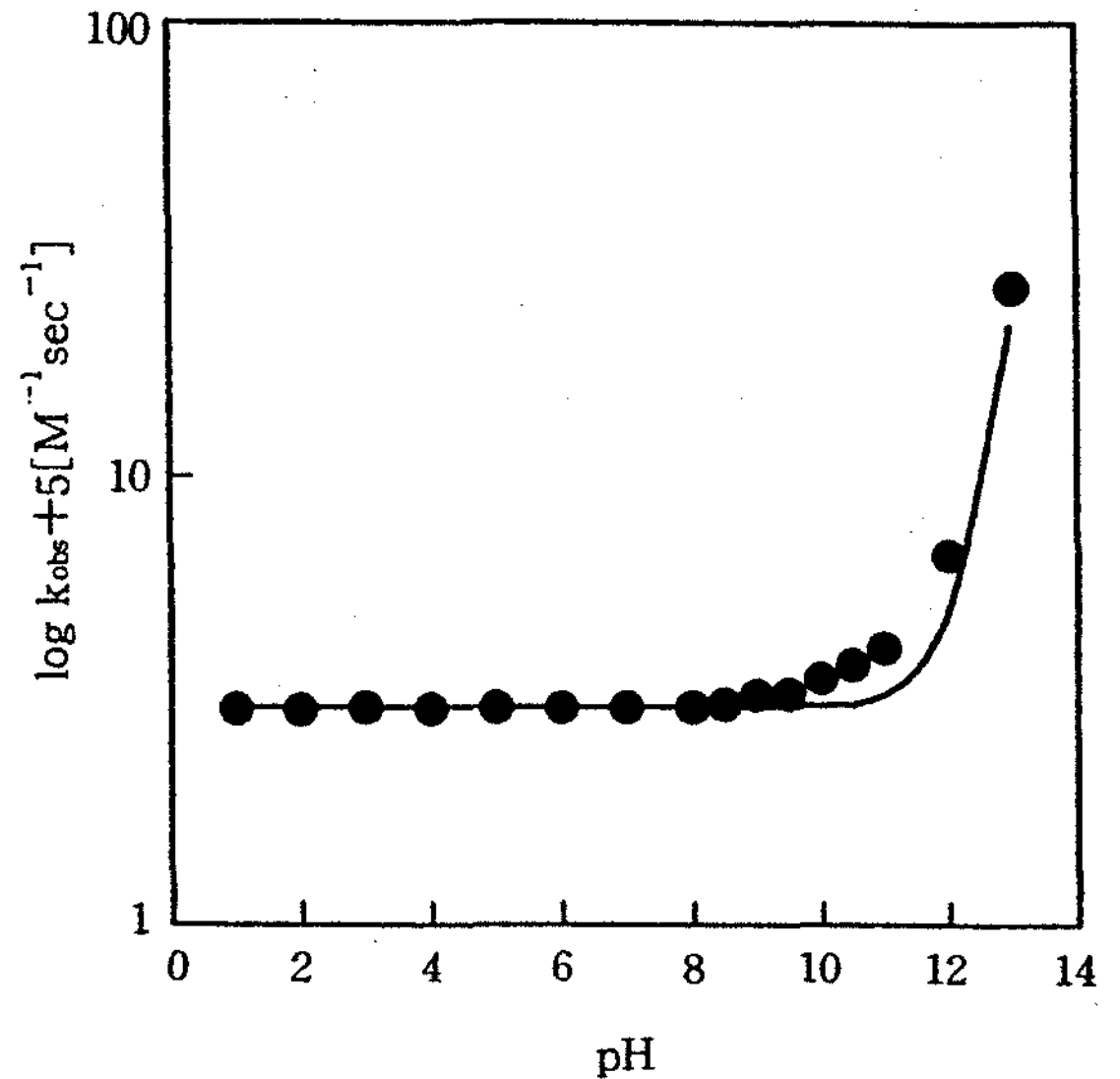


Fig. 2. pH-Rate profile for the nucleophilic addition of TU for FA[I] in 30% dioxane-H<sub>2</sub>O at various pH, 40°C.

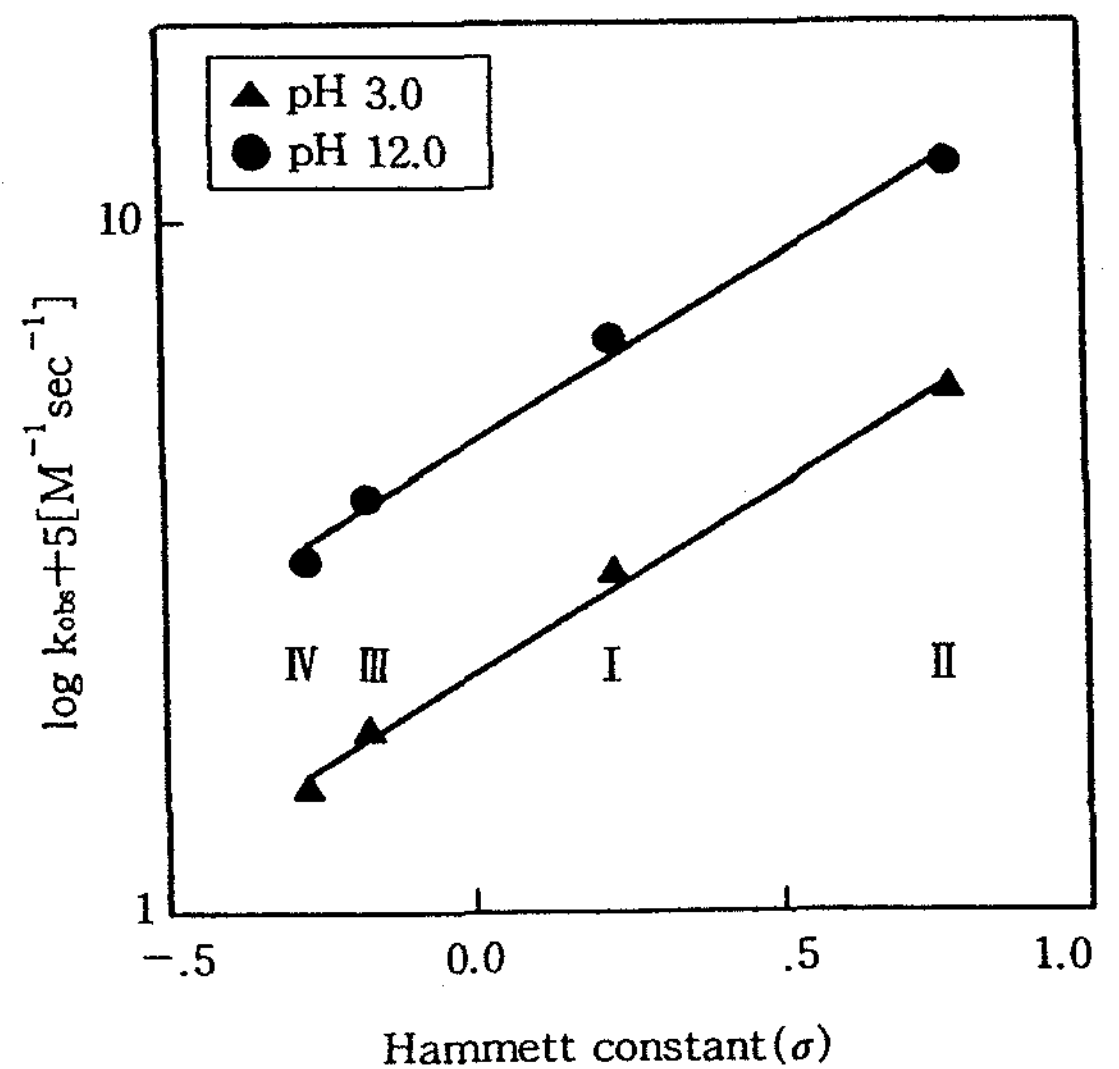


Fig. 3. Hammett plot for the nucleophilic addition of TU for FA derivatives in 30% dioxane-H<sub>2</sub>O at pH 3.0, pH 12.0 and 40°C.

3. 일반염기 효과

FA 유도체[ I ]~[ IV ]에 대한 TU의 친핵성 첨가반응이 일반 염기(B)에 의해 촉진되는가를 알아보기 위하여, 아세트산과 소듐아세테이트의 농도비를 1:1로 하여(pH 4.78) 아세테이트 음이온 농도 변화에 따른 FA[ I ]의 반응속도상수를 측정하였다. 그 결과, 이 반응은 일반염기의 영향이 거의 없음을 알 수 있었다.

4. 친핵성 첨가반응 반응속도식

FA 유도체에 대한 TU의 첨가반응은 FA의 농도와 TU의 농도에 비례하는 2차 반응이었다. Fig. 2에서와 같이 pH변화에 따라 친핵성 첨가반응속도가 변화하며, 또한 전체 반응속도상수값  $k_t$ 는 수산화이온  $[OH^-]$ 의 농도에 비례하는 부분과 pH와는 무관한 두 부분으로 생각할 수 있으므로 FA에 대한 TU의 친핵성 첨가반응 속도식은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\begin{aligned} \text{Addition rate} &= k_t[FA][TU] \\ &= \{k_0 + k^{OH^-}[OH^-]\}[FA][TU] \end{aligned}$$

따라서  $k_t = \{k_0 + k^{OH^-}[OH^-]\} \dots\dots\dots(1)$

(1)식에서  $k_0$ 는 pH에 무관한 반응속도상수값 즉,  $H_2O$ 의 촉매작용에 의하여 진행되는 반응속도상수이며,  $k^{OH^-}$ 는  $[OH^-]$ 농도에 비례하는 부분의 반응속도상수이다.

pH 10.0 이상에서의 반응속도상수는  $[OH^-]$ 농도에 비례하므로 이 반응의 반응속도식은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\text{Addition rate} = k^{OH^-}[OH^-][FA][TU] \dots\dots(2)$$

속도상수  $k^{OH^-}[OH^-]$ 는 수산화 이온농도에 비례하며 강염기 속에서 이중결합에 음이온이 첨가되는 Michael형 첨가반응임을 알 수 있었다. 즉, pH 10.0 이상에서 반응속도상수는  $[OH^-]$ 농도에만 비례하므로  $k^{OH^-}$ 의 값은 pH 11.0~13.0의  $k_{obs}$ 로 부터 기울기 값인  $k^{OH^-}[OH^-] = 2.0 \times 10^{-3} M^{-1}sec^{-1}$ 의 값을 얻었다.

한편, pH 1.0~9.0범위 에서의 첨가반응속도는 pH 값과는 무관하고,  $[OH^-]$ 농도에 비례하지 않으므로 측정된 반응속도상수의 평균값인  $3.094 \times 10^{-5} M^{-1}$

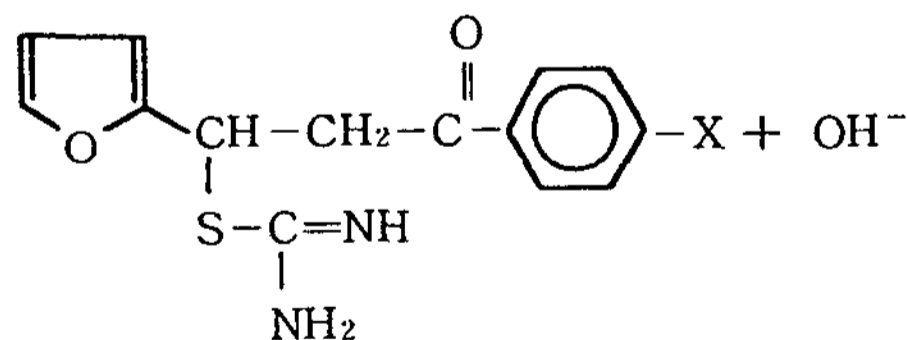
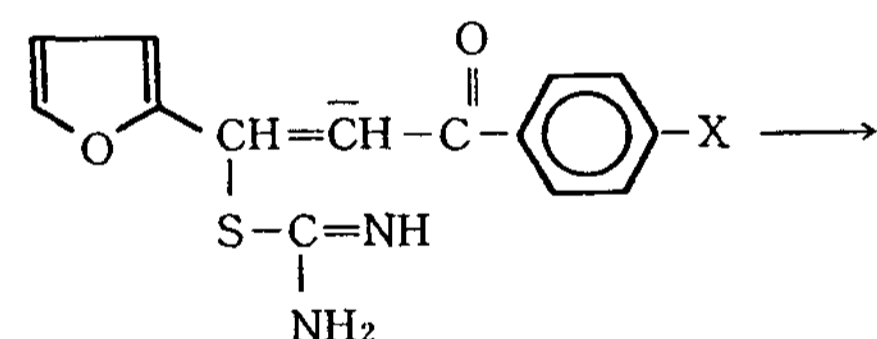
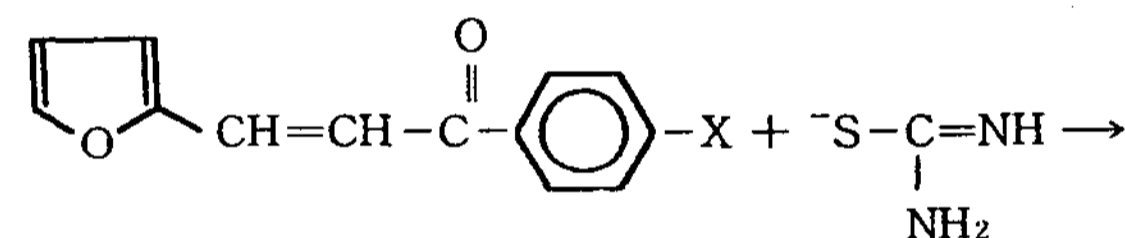
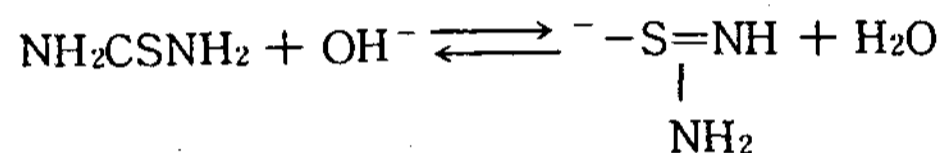
$sec^{OH^{-1}}$ 을 취하였다. 위에서 구한 상수를 (1)식에 대입하여 구한 전체 반응 속도는 다음과 같다.

$$\begin{aligned} k_t &= 3.094 \times 10^{-5} + 2.0 \times 10^{-3}[OH^-] \dots\dots\dots(3) \\ FA[II] k^t &= 5.624 \times 10^{-5} + 4.0 \times 10^{-3}[OH^-] \\ FA[III] k^t &= 1.824 \times 10^{-5} + 1.0 \times 10^{-3}[OH^-] \\ FA[IV] k^t &= 1.493 \times 10^{-5} + 1.0 \times 10^{-3}[OH^-] \end{aligned}$$

5. 친핵성 첨가반응 메카니즘

높은 pH범위에서는 수산화 이온농도에 비례하므로 다음 메카니즘으로 진행된다고 가정하여 보았다.

<pH 10.0 이상>

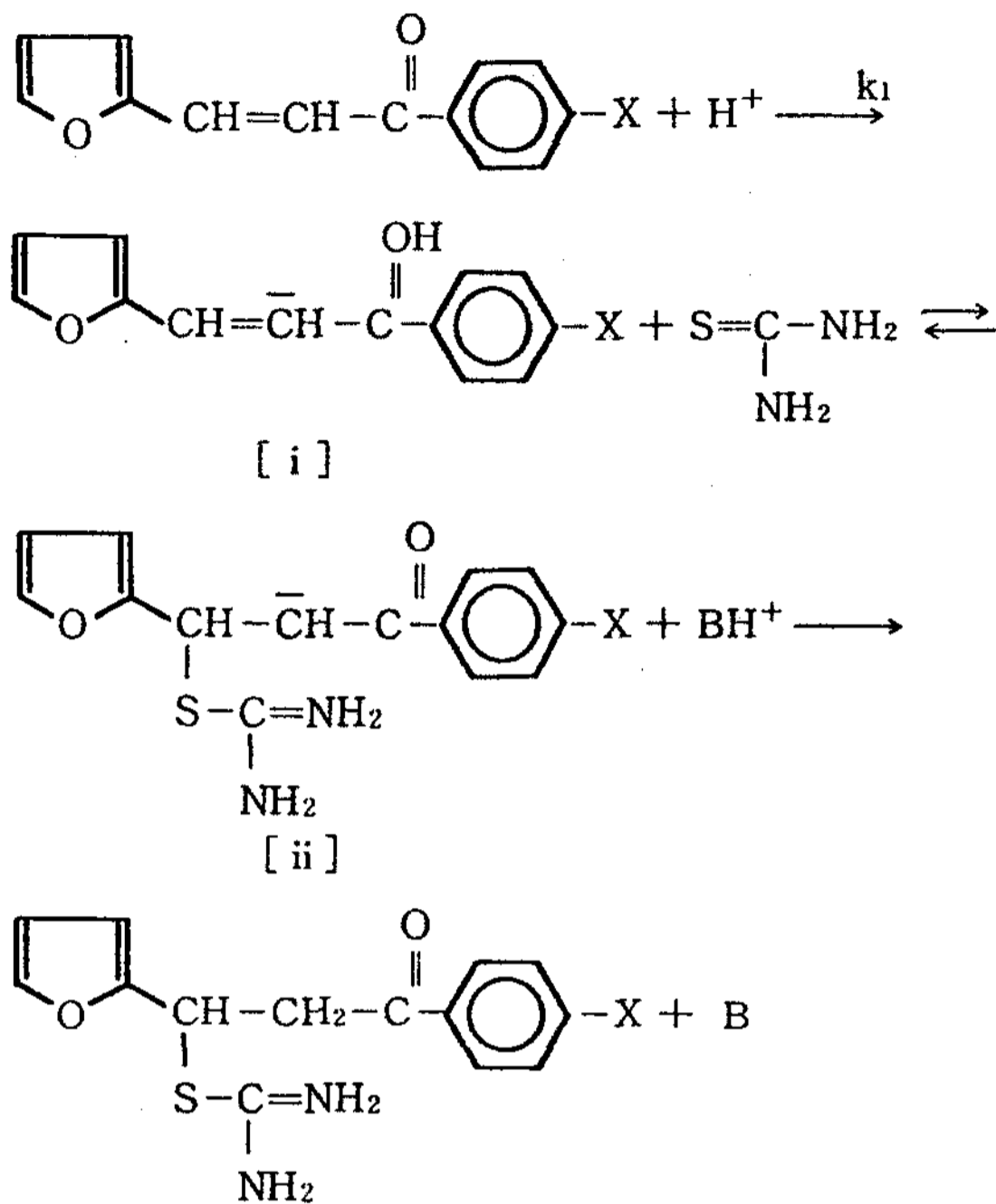


Scheme 1

pH에 무관한 부분에서는 대부분 중성의  $NH_2C-SNH_2$ 로 존재하고 있다.

이때 pH에 따라 농도비는 각각 다르지만 pH변화에 따라 속도상수변화가 거의 없으므로 두 물질의 반응성은 거의 비슷하다고 가정하였다. 그러므로, pH에 무관한 부분의 반응메카니즘은 다음과 같이 가정하였다.

<pH 1.0~9.0>



Scheme 2

여기서 B는 일반염기이다.

위의 메카니즘에서는 FA유도체에 중성의 TU가 직접 첨가되어 FA유도체와 평형을 이루어 중간체 [ i ] 이 생성된 후, 일반염기에 의하여 제2단계는 느리게 일어나서 중간체 [ ii ]이 생성되며, 이 때 중간체 [ ii ]와 같은 음이온이 양성자를 받아들이는 속도는 빠르므로 제3단계는 빠르게 진행될 것이다. 그러므로 일반염기가 중간 정도의 값을 가지므로 제1, 2단계가 율속단계에 영향을 줄 것이다. 그러나 중간체 [ i ]과 같은 쌍극성 이온을 분리하여 확인할 수는 없었지만 acrylonitrile 및 vinyl pyridine에 대한 thiourea의 반응에서 분리된 바 있어<sup>9-10)</sup>, 이와같은 가정을 통하여 실험 결과를 설명하였다.

6. 첨가 생성물 확인

FA[ I ] 1.16g(0.005mole)을 디옥산에 용해시키고 1N NaOH 10mL을 가하여 혼합물을 실온에서 교반하였다. 별도로 TU 1.52g(0.02mole)을 에탄올 10mL에 용해시키고, 이 용액에 위에서 제조한 혼합물을 분액 깔때기로 약 1시간에 걸쳐 적하하면서 약 25시간 정도

교반한 후, 이 용액을 약 72시간 동안 냉동보관하여 생긴 침전물을 여과한 다음 에탄올로 재결정하여 FA-β-TU의 흰색 결정 0.7g을 얻었다. FA-β-TU의 IR 스펙트럼에서 FA[ I ]에 있던 1,680cm<sup>-1</sup>의 -C=C-피이크가 소멸되었고, 또한 1,400cm<sup>-1</sup>에서 -CH<sub>2</sub>-의 굽힘진동과 3,000~3,300cm<sup>-1</sup>에서 TU의 -NH<sub>2</sub>의 신축진동이 새로이 나타나 있으므로 첨가 반응 생성물을 확인할 수 있었다.

IV. 결 론

푸르푸랄과 아세토페논류(p-Cl, p-NO<sub>2</sub>, p-CH<sub>3</sub>, p-OCH<sub>3</sub>)를 반응시켜 FA유도체를 합성하여 이들 유도체에 대한 TU의 친핵성 첨가반응속도상수를 구하였고 치환기효과, 일반염기효과 등을 살펴보고 그에 맞는 반응메카니즘을 제안하였다.

1. FA유도체들의 친핵성 첨가반응속도상수를 측정하여 넓은 pH 범위에서 적용될 수 있는 반응속도식을 구하였다.

2. 전자 유인성 치환기에 의해 반응속도가 촉진되었다. 반응성은 p-NO<sub>2</sub>>p-Cl>p-CH<sub>3</sub>>p-OCH<sub>3</sub>의 순이었다.

3. 친핵성 첨가반응속도식과 치환기효과, 일반염기효과등의 실험결과를 토대로 FA유도체의 친핵성 첨가반응 메카니즘을 제안하였다.

문 헌

1. R. A. Alarcon and J. Meiehofer, *Nature*, 233, 250(1971).
2. H. Zollner, *Biochem. Pharmacol.*, 22, 1171 (1973).
3. F. L. Scott and A. F. Hergarty, *J. Am. Chem. Soc.*, 1607(1971).
4. L. I. Smith, *Chem. Rev.*, 37, 193(1952).
5. T. R. Kim and Y. S. Choi, *J. Korea Chem. Soc.*, 12, 170(1968).
6. H. Zollner, *Biochem. Pharm.*, 22, 1171(1973).
7. Ki-Chang Lee, et al., *J. of Korean Oil Chemists' Soc.*, Vol. 12 No. 1, 35(1995).
8. Ki-Chang Lee, et al., *J. of Korean Oil Chemists'*

- Soc.*, Vol. 13 No. 1, 107(1996).
9. L. Bauer and T. L. Welsh, *J. Org. Chem.*, 26, 1443(1961)
  10. L. Bauer and L. A. Gardella, *J. Org. Chem.*, 26, 82(1961)
  11. E. Truce, M. M. Boudakian and R. H. Heine, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2743(1956).
  12. W. E. Truce, D. L. Goldhamer and R. B. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4931(1959).
  13. B. Dmuchovsky and F. B. Zienty, "The mechanism of the Base-Catalyzed Addition of Thiols to Maleic Anhydride," *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 2874(1964).
  14. L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", 1st Ed., McGraw-Hill Inc., New York (1940).
  15. Reda. A. Kabli, M. T. Zimaity, *J. Indian. Chem. Soc.*, 68, 47(1991).
  16. M. Masui, Yamaguchi, and K. Suda, *J. Chem. Soc.*, 115, 1958(1972).
  17. Z. Rapport and S. Geitter, *J. Chem. Soc.*, 1360 (1964).
  18. M. J. Kamlet and D. J. Glover, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 4556(1956).