Journal of the Korean Chemical Society
1997, *Vol. 41, No. 7*
Printed in the Republic of Korea

단 신

N-(4-Chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)-imidoyl chloride의 가수분해 반응 메카니즘

權奇星 · 許貞男[†] · 金千石[†] · 李龍九 · 成洛道[‡]
충남대학교 자연과학대학 화학과
[†]한국인삼연초연구소
[‡]충남대학교 농과대학 응용생물화학부
(1997. 2. 4 접수)

Kinetics and Mechanism of the Hydrolysis of N-(4-Chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)imidoyl chloride

Ki-Sung Kwon, Jeong-Nam Heo[†], Cheon-suk Kim[†], Yong-Gu Lee, and Nack-Do Sung[‡]
Department of Chemistry, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea
[†]Korea Ginseng and Tabaco Research Institute, 302 Shinsung-Dong, Yusung-Ku, Taejon 305-345, Korea
[‡]Division of Applied Biology and Chemistry, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea
(Received February 4, 1997)

탄소-질소 이중결합으로 이루어진 amidines, imidates, thioimidates, imidoyl chloride, amidrazones 및 imidine 등 imidic acid의 유도체들은 N원자보다 주로 azomethine 탄소원자에 결합된 이탈기의 유무와 이탈능력에 따라 친핵성치환, 첨가, 제거, 자리옮김 및 이성질화 반응 등 다양한 반응성을 나타낸다.[1] 특히, azomethin 탄소원자에 N, S 및 O 등 헤터로 원자가 결합된 foramidine, thioformimidate 및 formimdate등은 친핵성 치환반응과 친전자성 첨가반응이 모두 일어날 수 있다.[2]

이들 화합물들의 반응성에 대하여는 많은 연구들이 이루어지고 있으며[1] 저자들도 이와 관련된 다수의 연구들을 보고한 바 있다.[3] 이 중에서 N-(4-chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl chloride는 전 pH영역에서 친핵성 첨가-제거(AdN-E)반응 메카니즘으로 가수분해 반응이 일어난다.[3c]

본 연구에서는 염소 기와 5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-thio기 등 이탈정도가 서로 다른 2개의 이탈기가 azomethine탄소원자에 결합된 N-(4-chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2thio)imidoyl chloride분자의 가수분해 반응 속도상수를 넓은 pH범위(pH 2.0~13.0)에서 측정하고 속도론적 및 비 속도론적 실험 결과들로부터 반응 메카니즘을 제안하고 검토하였다.

실 험

시약 및 기기. 시료의 합성에 쓰인 4-chlorobenzoylchloride, 2-mercarto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole 등은 Aldrich제(G.R급)를, 그리고 염소 기체는 국내 시판용을 썼으며 benzene, methanol, triethylamine 및 potassium thiocyanate 등 용매와 염류는 Fluka제와 Junsei제 EP급 시약을 사용하였다.

반응속도 측정은 Kortron UVIKON 860 UN-Visible spectrophotometer를, 그리고 구조확인을 위하여 Pye Unicam Sp 3220 Infra-red spectrophotometer, JEOL JMS-DX 303 GC/MS spectrometer 및 Bruker AM-300 model(300 MHz) NMR spectrometer 등을 각각 사용하였다. 또한, 녹는점은 Fisher 모델의 융점 측정기로 측정하여 자료화하였다.

N-(4-Chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)imidoyl chlorides(S)의 합성. 4-chlorobenzoylcarbonimidoyl dichloride,[3c] 2.4 mL (0.1 M)와 2-mecarto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole, 1.32 g(0.1 M)을 100 mL의 무수 벤젠에 함께 녹인 다음에 triethylamine, 1.4 mL(1 g, 0.1 M)를 저어주면서 30분 동안 천천히 첨가하였다. 생성된 triethylamine hydrochloride염은 여과하여 제거하고 여액을 진공 농축하여 시료물질 2.32

g(70%)을 합성하고 벤젠용액으로 2회 재결정하였다.

Obs. mp(°C): 175~176. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.1(s, 3H CH_3), 6.8~8.2(m, 4H, ph), GC/MS(m/e, relative intensity); 139(100), 331(1) M^+, IR(KBr); 1650(s, C=O), 1620(m, C=N), 2980(m, C-H) cm $^{-1}$.

속도상수 측정과 생성물 확인. 25 °C의 일정한 온도에서 소정의 완충용액으로 pH와 이온의 세기가 조절된(μ=0.1 M, $NaClO_4$) 50%(v/v) methanol 수용액 중에서 시간의 경과에 따른 흡광도 변화(isosbestic point: 260 nm)를 274 nm(logε: 4.58)에서 측정하여 직선관계의 기울기로부터 1차반응 속도상수(sec^{-1})를 얻었다. 이와 같은 방법으로 일정한 pH와 온도 및 용매조건에서 가수분해 반응 속도상수를 측정하여 pH효과 및 용매 효과등에 관한 자료를 구하였다.

한편, 유사한 반응 메카니즘으로 진행될 것으로 판단되는 pH 6.0 및 10.0에서의 반응생성물을 확인하기 위하여 반응속도 측정시와 같은 용매조건에서 시료물질을 8시간 이상 환류하였다. 용매를 진공증발 시키고 얻어진 백색의 침전물을 증류수로 수차 씻은 다음에 chloroform으로 재결정하여 가수분해반응 생성물(prd.)로써 *p*-chlorobenzamide, mp 173~174(lit. 173~175) °C, GC/MS, (m/e); 139(100), 155(M^+)를, 그리고 여액으로부터 흰색 결정인 2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole를 각각 확인하였다. mp(°C): 188-190 °C, IR(KBr); 1620(m, C=N) cm^{-1}.

Table 1. first order rate constants ($k\times10^5$ sec^{-1}) for the hydrolysis of N-(4-chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)imidoyl chloride in 50% aqueous methanol at 25 °C

pH	Buffer solution	$k_{obs.}$	$k_{calc.}$ [a]
2.0	$HClO_4$	1.42	1.65
2.8	$HClO_4$	1.71	1.65
4.5	HAc+NaAc	1.49	1.65
5.5	HAc+NaAc	1.65	1.65
6.9	K_2HPO_4+KH_2PO_4	1.36	1.67
7.7	K_2HPO_4+KH_2PO_4	1.77	1.76
8.3	K_2HPO_4+KH_2PO_4	1.96	2.10
8.8	K_2HPO_4+KH_2PO_4	3.25	3.09
10.0	NaOH+H_3BO_3	23.40	24.45
11.0	NaOH+H_3BO_3	275	230.00
12.0	NaOH+H_3BO_3	2740	2280
13.0	NaOH	6760	22800

[a] The values were calculated according to the rate equation(4).

결과 및 고찰

가수분해 반응 속도식. 넓은 pH 범위(pH 2.0~13.0)에서 측정된 N-(4-Chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)imidoyl chloride(S)의 가수분해 반응 속도상수(*Table* 1)에 따른 pH rate profile(*Fig.* 1)로부터 시료 물질(S)의 가수분해 반응은 물 분자가 일반 염기촉매(k_{H_2O})로 작용하여 일정한 반응속도 상수를 나타내는 부분(k_0)과 hydroxide 음이온이 특정 염기촉매(k_{OH^-})[4]로 작용하는 부분으로 구성되어 있으므로 반응 속도식은 (3)식과 같이 표현 될 수 있다.

$$\text{Rate} = -d[S]/dt = k_{obs.}[S]$$
$$= \{k_o + k_{OH^-}[OH^-]\}[S] \quad (1)$$
$$k_{obs.} = k_o + k_{OH^-}[OH^-] \quad (2)$$
$$= k_o + k_{OH^-}\,KW/[H_3O^+] \quad (3)$$

(2)식에서 k_o는 pH에 무관한 pH 2.0~8.0에서 측정된 평균값(k_o=1.65×10^{-5}), 그리고 pH 10.0 이상에서는 hydroxide 음이온 농도에 비례하는 직선의 기울기(k_{OH^-}=2.28)와 물의 이온적 상수(K_W)을 대입하여 (4)식을 얻었으며 실험 측정값($k_{obs.}$)과 (4)식으로 계산($k_{cal.}$)된 두 값이 잘 일치(*Table* 1)하였다.

$$k_{obs.} = 1.65\times10^{-5} + 2.28\times10^{-14}/[H_3O^+] \quad (4)$$

N-benzoyl-C-(N-methylanilino)imidoyl chloride의 경우에도 이와 유사한 일반 및 특정 염기촉매 반응

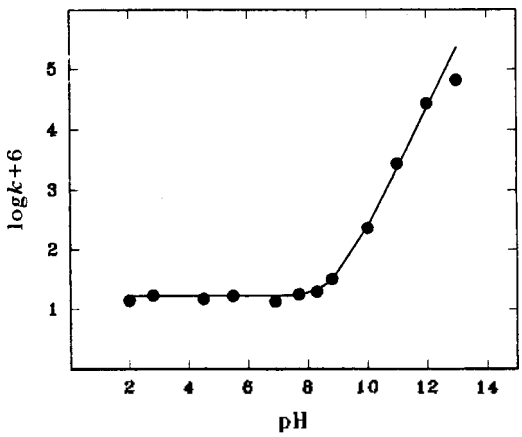


Fig. 1. pH-rate profile for the hydrolysis of N-(4-chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)imidoyl chloride at 25°.

으로 진행되는 가수분해 반응이 보고된 바 있다.[3a]

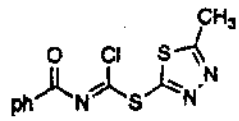
용매 및 염 효과. 일정 pH에서 반응속도 상수에 미치는 용매의 조성 비율(%, v/v)에 따른 영향을 정량적으로 알아보기 위하여 Grunwald-Weinstein식으로부터 용매의 이온화력 척도(Y)에 따른 감도(m)를, 그리고 Kivinen식으로는 전이상태에 관여하는 물분자의 수(n)에 해당하는 값(pH 6.0; m=0.62, n=3.10 및 pH 10.0; m=0.30, n=1.50)을 각각 얻었다. 이들 값의 크기에 따른 기준(S_N1:m > 1, n= 5~7 및 S_N2: m < 1, n < 3)[5]에 의하면 염기성(pH 10.0~13.0)에서는 전이상태를 거치는 S_N2형 반응이, 그리고 pH 2.0~8.0에서는 전하의 증가가 뚜렷한 카르보 양이온과 같은 중간체를 지나는 S_N1형 반응이 일어날것이 예상된다.

Hughes-Ingold이론에 의하면 이온하전이 전이상태에서 생기거나 한곳에 집중되면 그 반응 속도는 용매의 극성 증가에 따라 증가되므로 Ad_N-E반응보다 S_N1반응에서 이온세기의 효과가 더 현저하게 나타난다.[6] 공통 이온효과에 의한 반응 속도변화를 알아보기 위하여 pH 6.0 및 10.0의 용액에는 lithium chloride를, pH 6.0에는 magnessium chloride를 농도별로 가하여 반응속도 상수를 측정한 결과, pH 6.0에서만 이 반응속도가 감소됨으로써 공통이온 효과가 미치고 있음을 알았다. 대부분의 S_N1반응은 공통이온의 영향에 의해 반응 속도가 감소하는 반면, Ad_N-E 반응의 경우에는 크게 영향을 받지않는 것으로 알려져 있다. 따라서 반응속도가 pH에 의존적이지 않는 pH 2.0~8.0 구간에서의 반응은 이탈된 chloride 음이온과의 공통이온 효과로 인한 반응속도의 감소가 예측되므로 일반염기 촉매반응이 일어나는 S_N1형의 반응으로 가수분해가 진행 될 것이다.

반응속도가 pH에 무관한 중간 pH영역에서 가수분해 반응의 일반염기(B)[4] 촉매효과를 알아보기 위하여 pH 4.75(AcONa/AcOH=1 : 1)의 일정한 pH에서 acetate ion의 농도 변화에 따른 반응 속도상수를 측정한 결과, 묽은 acetate ion농도에서 반응속도가 급격히 증가한 다음에 0.05 M 이상에서 일정한 극대값(k_1=1.5 × 10^{-5}sec^{-1})을 나타내었다. 이러한 현상은 반응속도가 pH에 무관한 pH 2.0~8.0 사이에서 일어나는 반응이 물 분자에 의한 일반염기(B) 촉매 작용으로 가수분해 반응이 진행됨을 잘 설명하고 있다.

가수분해 반응메카니즘. Azomethin 질소원자에 aroyl group이 결합된 N-aroylimidoyl chloride 유도체들은 azomethin 탄소원자에 결합된 헤테로 원자가 N > S > O의 순서로 반응속도가 촉진됨을 보고한 바 있다.[7] 저자들의 연구에서도 N-(4-chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl chloride[3c] > N-benzoyl-C-(N-methylanilino)imidoyl chloride[3a]> (S) 등이 위와 같은 순서로 반응속도를 나타냄을 알았다.

본 연구에서는 앞서의 속도론적 및 비속도론적 실

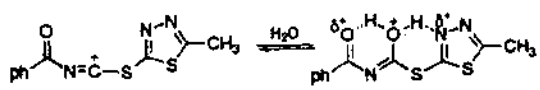


ph = 4-chlorophenyl

(S)

험 결과들을 합리적으로 설명할 수 있는 반응 메카니즘을 scheme에 제안하였다. 즉, 반응속도 상수가 pH에 의존적이지 않은 산성 및 중성(pH 2.0~8.0) 용액에서는 S_N1반응이 일어난다. 중성 pH에서 chloro기와 benzotriazolyl기 등 2개의 이탈기가 azomethine 탄소원자에 결합된 N-(p-chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol) imidoyl chloride의 경우에는 AdN-E반응이 일어남을 보고한 바 있다.[3c] 이는 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio기가 benzotriazolyl기 보다 전자밀게로서 카르보 양이온을 안정화하기 때문으로 설명된다.

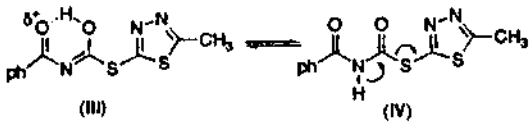
S_N1 반응의 첫 단계는 chloro기가 이탈되는 속도결정단계(slow)를 경유하여 생성된 azocarbonium이온(I)에 대하여 물 분자가 친핵 첨가된(II) 다음에 또 하나의 물 분자는 일반염기(B) 촉매(k_{H_2O})로 작용하여[8] hydronium 이온으로 이탈된다.



(I) (II)

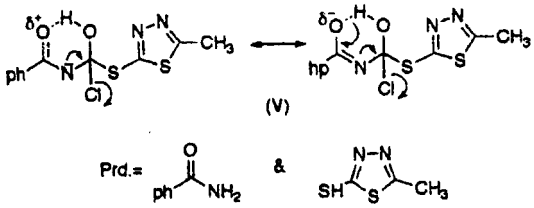
동시에 carbonyl group이 재생되면서[9] 양성자성(prototropic) 토토머인 *cis*-enol(III)과 keto(IV)형의 중간체를 거쳐 E1CB반응[10]에 따라 imid group이 탈양성자화된 짝염기(CB)와 isocyanate를 경유하여 생성물(prd.)로 이어지는 일련의 반응이 일어날 것이다.

pH 10.0 이상에서 특정 염기-촉매 반응(k_{OH^-})이 일어나는 친핵성 첨가-제거(Ad_N-E)[11] 반응의 첫 단계는 azomethine 탄소원자에 대한 hydroxide 음이온의 친핵첨가 반응으로 사면체(sp^3) 중간체(V)를 생성하는

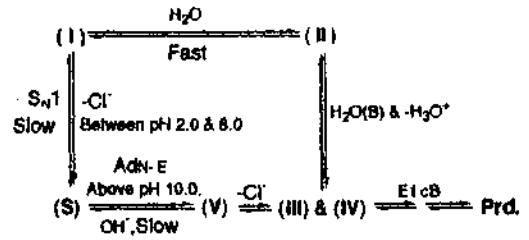


속도결정 단계가 될 것이다.

2단계 반응으로는 chloro 기가 이탈된 다음에 S_N1 반응의 경우와 같이 양성자성 토토머(III 및 IV)를 거



쳐 E1cB 반응[10]으로 최종 생성물(prd.)인 p-chlorobenzamide와 2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole이 생성되는 일련의 반응이 일어날 것으로 예상된다.



Scheme

한편, pH 7.0~9.0에서는 S_N1반응과 Ad_N-E반응이 경제적으로 일어나는 영역이 될 것이다. 그러나 pH 2.0 이하의 강산성 영역 뿐만 아니라, 전 pH구간에서 일어나는 반응 메카니즘의 확인에 관련된 속도론적 연구가 더욱 구체적으로 이루어져야 하겠다.

인 용 문 헌

1. Patai, S. Ed.; *The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bonds*; Interscience: New York, 1970.
2. Patai, S. Ed.; *The Chemistry of Imidate and Amidine*; John Wiley and Sons: London, 1975; Ch. 9, 418.
3. (a) Kwon, K. S.; Lee, Y. G.; Sung, N. D.; Kim, C. S. *J. Korean Chem. Soc.* **1993**, *37*, 618. (b) Sung, N. D.; Kim, H. Y.; Park, C. K. *J. Agri. Chem. & Biotech.* **1994**, *37*, 124. (c) Kwon, K. S.; Oh, J. J.; Sung, N. D. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, *40*, 139.
4. Maskill, H.; *The Physical Basis of Organic Chemistry*; Oxford Science Pub.: London, 1984; Ch. 8, 352.
5. (a) Kivinen, A. *Acta. Chem. Scand.* **1965**, *19*, 845. (b) Ballistreri, F. P.; Macarone, E.; Musmarra, G.; Thomaselli, G. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1415
6. Gilliom, R. D.; *Introduction to Physical Organic Chemistry*; Addition-Wesley, Co.: New York, 1979; Ch. 10.
7. Hegarty, A. F.; Dignam, K. J. *J. Chem. Soc., Perkin* II, 1975, 1046
8. March, J.; *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1992; Ch. 10, 379.
9. Patai, S. Ed.; *The Chemistry of the Carbonyl Group*; Interscience: New York, 1966; Ch. 9, 426-451.
10. Menger, F. M.; Glass, L. E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2469.
11. (a) Modena, G. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 73. (b) Sung, N. D.; Yun, T. Y.; Kwon, K. S. *J. Korean Chem. Soc.* **1990**, *34*, 483.