

## 단 신

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

權奇星 · 許貞男<sup>†</sup> · 金千石<sup>†</sup> · 李龍九 · 成洛道<sup>‡</sup>

충남대학교 자연과학대학 화학과

<sup>†</sup>한국인삼연초연구소

<sup>‡</sup>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<sup>†</sup>, Cheon-suk Kim<sup>†</sup>, Yong-Gu Lee, and Nack-Do Sung<sup>‡</sup>

Department of Chemistry, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

<sup>†</sup>Korea Ginseng and Tabaco Research Institute, 302 Shinsung-Dong, Yusung-Ku, Taejon 305-345, Korea

<sup>‡</sup>Division of Applied Biology and Chemistry, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received February 4, 1997)

탄소-질소 이중결합으로 이루어진 amidines, imides, thioimides, imidoyl chloride, amidrazone 및 imidine 등 imidic acid의 유도체들은 N원자보다 주로 azomethine 탄소원자에 결합된 이탈기의 유무와 이탈능력에 따라 친핵성 치환, 첨가, 제거, 자리옮김 및 이성질화 반응 등 다양한 반응성을 나타낸다.<sup>1</sup> 특히, azomethine 탄소원자에 N, S 및 O 등 헤터로 원자가 결합된 foramidine, thioformimidate 및 formimidate 등은 친핵성 치환반응과 친전자성 첨가반응이 모두 일어날 수 있다.<sup>2</sup>

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

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

## 실험

**시약 및 기기.** 시료의 합성에 쓰인 4-chlorobenzoylchloride, 2-mercato-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-thiadiazole-2-thio)imidoyl chlorides(S)의 합성.** 4-chlorobenzoyl-carbonimidoyl dichloride,<sup>3c</sup> 2.4 mL (0.1 M)와 2-mecato-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 hydrochloride 염은 여과하여 제거하고 여액을 진공 농축하여 시료물질 2.32

g(70%)을 합성하고 벤젠용액으로 2회 재결정하였다.

Obs. mp( $^{\circ}\text{C}$ ): 175~176.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.1(s, 3H  $\text{CH}_3$ ), 6.8~8.2(m, 4H, ph), GC/MS(m/e, relative intensity); 139(100), 331(1)  $\text{M}^+$ , IR(KBr); 1650(s, C=O), 1620(m, C=N), 2980(m, C-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

**속도상수 측정과 생성물 확인.**  $25^{\circ}\text{C}$ 의 일정한 온도에서 소정의 완충용액으로 pH와 이온의 세기가 조절된 ( $\mu=0.1 \text{ M}$ ,  $\text{NaClO}_4$ ) 50%(v/v) methanol 수용액 중에서 시간의 경과에 따른 흡광도 변화(isosbestic point: 260 nm)를 274 nm( $\log \epsilon$ : 4.58)에서 측정하여 직선관계의 기울기로부터 1차반응 속도상수( $\text{sec}^{-1}$ )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 반응생성을 확인하기 위하여 반응속도 측정시와 같은 용매조건에서 시료 물질을 8시간 이상 환류하였다. 용매를 진공증발시키고 얹어진 백색의 침전물을 중류수로 수차 씻은 다음에 chloroform으로 재결정하여 가수분해반응 생성물(prd.)로써 *p*-chlorobenzamide, mp 173~174(lit. 173~175)  $^{\circ}\text{C}$ , GC/MS, (m/e); 139(100), 155( $\text{M}^+$ )를, 그리고 여액으로부터 흰색 결정인 2-mercaptop-5-methyl-1,3,4-thiadiazole를 각각 확인하였다. mp( $^{\circ}\text{C}$ ): 188~190  $^{\circ}\text{C}$ ,

Table 1. first order rate constants ( $k \times 10^5 \text{ sec}^{-1}$ ) for the hydrolysis of N-(4-chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)imidoyl chloride in 50% aqueous methanol at  $25^{\circ}\text{C}$

| pH   | Buffer solution                                 | $k_{\text{obs.}}$ | $k_{\text{calc.}}^a$ |
|------|---|-------------------|----------------------|
| 2.0  | $\text{HClO}_4$                                 | 1.42              | 1.65                 |
| 2.8  | $\text{HClO}_4$                                 | 1.71              | 1.65                 |
| 4.5  | $\text{HAc}+\text{NaAc}$                        | 1.49              | 1.65                 |
| 5.5  | $\text{HAc}+\text{NaAc}$                        | 1.65              | 1.65                 |
| 6.9  | $\text{K}_2\text{HPO}_4+\text{KH}_2\text{PO}_4$ | 1.36              | 1.67                 |
| 7.7  | $\text{K}_2\text{HPO}_4+\text{KH}_2\text{PO}_4$ | 1.77              | 1.76                 |
| 8.3  | $\text{K}_2\text{HPO}_4+\text{KH}_2\text{PO}_4$ | 1.96              | 2.10                 |
| 8.8  | $\text{K}_2\text{HPO}_4+\text{KH}_2\text{PO}_4$ | 3.25              | 3.09                 |
| 10.0 | $\text{NaOH}+\text{H}_3\text{BO}_3$             | 23.40             | 24.45                |
| 11.0 | $\text{NaOH}+\text{H}_3\text{BO}_3$             | 275               | 230.00               |
| 12.0 | $\text{NaOH}+\text{H}_3\text{BO}_3$             | 2740              | 2280                 |
| 13.0 | NaOH  | 6760              | 22800                |

<sup>a</sup>The values were calculated according to the rate equation(4).

IR(KBr); 1620(m, C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

## 결과 및 고찰

**가수분해 반응 속도식.** 낮은 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( $k_{\text{H}_2\text{O}}$ )로 작용하여 일정한 반응속도 상수를 나타내는 부분( $k_0$ )과 hydroxide 음이온이 특정 염기 촉매( $k_{\text{OH}^-}$ )로 작용하는 부분으로 구성되어 있으므로 반응 속도식은 (3)식과 같이 표현 될 수 있다.

$$\begin{aligned} \text{Rate} &= -d[\text{S}]/dt = k_{\text{obs.}} [\text{S}] \\ &= \{k_0 + k_{\text{OH}^-}[\text{OH}^-]\} [\text{S}] \end{aligned} \quad (1)$$

$$k_{\text{obs.}} = k_0 + k_{\text{OH}^-}[\text{OH}^-] \quad (2)$$

$$= k_0 + k_{\text{OH}^-} \frac{K_w}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \quad (3)$$

(2)식에서  $k_0$ 은 pH에 무관한 pH 2.0~8.0에서 측정된 평균값( $k_0=1.65 \times 10^{-5}$ ), 그리고 pH 10.0 이상에서는 hydroxide 음이온 농도에 비례하는 직선의 기울기( $k_{\text{OH}^-}=2.28$ )와 물의 이온적 상수( $K_w$ )를 대입하여 (4)식을 얻었으며 실험 측정값( $k_{\text{obs.}}$ )과 (4)식으로 계산( $k_{\text{cal.}}$ )된 두 값이 잘 일치(Table 1)하였다.

$$k_{\text{obs.}} = 1.65 \times 10^{-5} + 2.28 \times 10^{-14}/[\text{H}_3\text{O}^+] \quad (4)$$

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

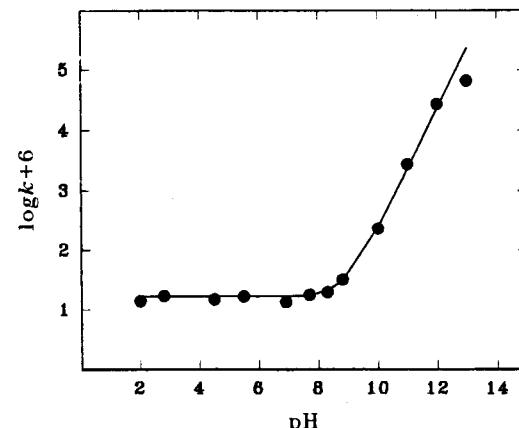


Fig. 1. pH-rate profile for the hydrolysis of N-(4-chlorobenzoyl)-C-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio)imidoyl chloride at  $25^{\circ}\text{C}$ .

으로 진행되는 가수분해 반응이 보고된 바 있다.<sup>3a</sup>

**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. 이를 값의 크기에 따른 기준( $S_N1:m > 1$ , n= 5~7 및  $S_N2: m < 1, n < 3$ )<sup>5</sup>에 의하면 염기성(pH 10.0~13.0)에서는 전이상태를 거치는  $S_N2$ 형 반응이, 그리고 pH 2.0~8.0에서는 전하의 증가가 뚜렷한 카르보 양이온과 같은 중간체를 지나는  $S_N1$ 형 반응이 일어날것이 예상된다.

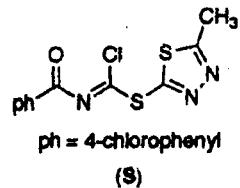
Hughes-Ingold이론에 의하면 이온하전이 전이상태에서 생기거나 한곳에 집중되면 그 반응 속도는 용매의 극성 증가에 따라 증가되므로  $Ad_{N-E}$ 반응보다  $S_N1$ 반응에서 이온세기의 효과가 더 현저하게 나타난다.<sup>6</sup> 공통 이온효과에 의한 반응 속도변화를 알아보기 위하여 pH 6.0 및 10.0의 용액에는 lithium chloride를, pH 6.0에는 magnesium chloride를 농도별로 가하여 반응속도 상수를 측정한 결과, pH 6.0에서만이 반응속도가 감소됨으로써 공통이온 효과가 미치고 있음을 알았다. 대부분의  $S_N1$ 반응은 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  $S_N1$ 형의 반응으로 가수분해가 진행 될 것이다.

반응속도가 pH에 무관한 중간 pH영역에서 가수분해 반응의 일반염기(B)<sup>4</sup> 촉매효과를 알아보기 위하여 pH 4.75(AcONa/AcOH=1:1)의 일정한 pH에서 acetate ion의 농도 변화에 따른 반응 속도상수를 측정한 결과, 묽은 acetate ion 농도에서 반응속도가 급격히 증가한 다음에 0.05 M 이상에서 일정한 극대값( $k_1=1.5 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ )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

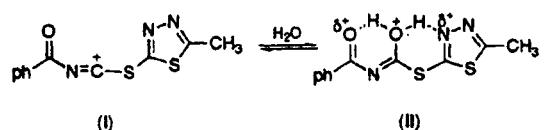
aroyl group<sup>o</sup> 결합된 N-aroylimidoyl chloride 유도체들은 azomethin 탄소원자에 결합된 헤테로 원자가 N>S>O의 순서로 반응속도가 촉진됨을 보고한 바 있다.<sup>7</sup> 저자들의 연구에서도 N-(4-chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl chloride<sup>3c</sup> > N-benzoyl-C-(N-methylanilino)imidoyl chloride<sup>3a</sup> > (S) 등이 위와 같은 순서로 반응속도를 나타냄을 알았다.

본 연구에서는 앞서의 속도론적 및 비속도론적 실



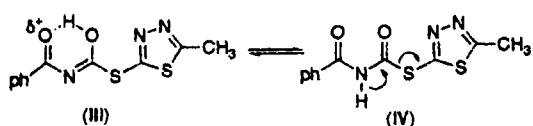
험 결과들을 합리적으로 설명할 수 있는 반응 메카니즘을 scheme에 제안하였다. 즉, 반응속도 상수가 pH에 의존적이지 않은 산성 및 중성(pH 2.0~8.0) 용액에서는  $S_N1$ 반응이 일어난다. 중성 pH에서 chloro기와 benzotriazolyl기 등 2개의 이탈기가 azomethine 탄소원자에 결합된 N-(p-chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl chloride의 경우에는  $Ad_{N-E}$ 반응이 일어남을 보고한 바 있다.<sup>3c</sup> 이는 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thio기가 benzotriazolyl기 보다 전자밀계로서 카르보 양이온을 안정화하기 때문으로 설명된다.

$S_N1$  반응의 첫 단계는 chloro기가 이탈되는 속도 결정단계(slow)를 경유하여 생성된 azocarbonium<sup>o</sup>온(I)에 대하여 물 분자가 친핵 첨가된(II) 다음에 또 하나의 물 분자는 일반염기(B) 촉매( $\text{K}_{\text{H}_2\text{O}}$ )로 작용하여<sup>8</sup> hydronium 이온으로 이탈된다.



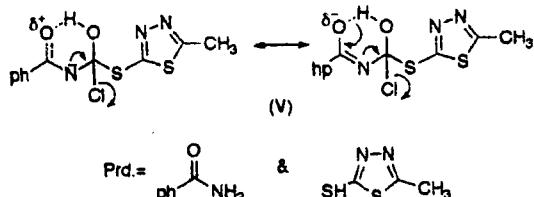
동시에 carbonyl group<sup>o</sup> 재생되면서<sup>9</sup> 양성자성(prototropic) 토토메인 cis-enol(III)과 keto(IV)형의 중간체를 거쳐 E1CB반응<sup>10</sup>에 따라 imid group<sup>o</sup> 탈양성자화된 짹염기(CB)와 isocyanate를 경유하여 생성물(prd.)로 이어지는 일련의 반응이 일어날 것이다.

pH 10.0 이상에서 특정 염기-촉매 반응( $k_{\text{OH}}^-$ )이 일어나는 친핵성 첨가-제거( $Ad_{N-E}$ )<sup>11</sup> 반응의 첫 단계는 azomethine 탄소원자에 대한 hydroxide 음이온의 친핵첨가 반응으로 사면체( $\text{sp}^3$ ) 중간체(V)를 생성하는

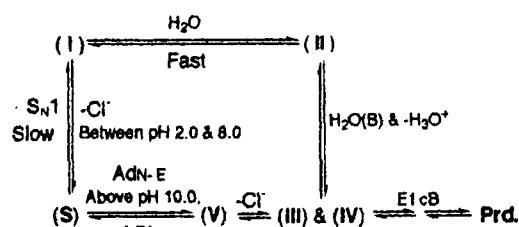


속도결정 단계가 될 것이다.

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



쳐 E1cB 반응<sup>10</sup>으로 최종 생성물(prd.)인 p-chloro-benzamide와 2-mercaptop-5-methyl-1,3,4-thiadiazole[생성되는 일련의 반응이 일어날 것으로 예상된다.



### Scheme

한편, pH 7.0~9.0에서는  $S_N1$ 반응과  $Ad_N-E$ 반응이 경제적으로 일어나는 영역이 될 것이다. 그러나 pH 2.0 이하의 강산성 영역 뿐만 아니라, 전 pH 구간에서 일어나는 반응 메카니즘의 확인에 관련된 속도론적 연구가 더욱 구체적으로 이루어져야 하겠다.

인 융 무 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*; Addison-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.