

Cyclitol 誘導體 合成에 관한 研究

—*myo*-inositol 과 carbonyl 化合物의 反應에 관한 反應速度論的 考察—

孫 周 煥*

Study on the Synthesis of Cyclitol Derivatives

—Kinetics of the reaction of *myo*-inositol with carbonyl compounds—

Joo Hwan Sohn*

Dept. of Chem. Eng., Inha Institute of Technology

Abstract

The *myo*-inositol has a very suitable structure for stereochemical study. By the use of carbonyl compounds such as cyclohexanone, acetophenone and furfural, *myo*-inositol has been into 1,2-*O*-substituted derivatives.

The presence of two contiguous hydroxyl groups in *ax*.-*eq*. position is necessary for reaction to occur predominantly. In this case, however, *di-O*-substituted derivatives have been obtained, in other words, contiguous hydroxyl groups in *eq*.-*eq*. position have reacted.

The rate constants for the reaction of *myo*-inositol with carbonyl compounds and activation energies were evaluated.

From the values obtained above, it was found that this reaction was pseudo-first reaction and the order of reaction could be represented as cyclohexanone > acetophenone > furfural.

1. 緒 論

Cyclitol 中 inositol 은 現在 有機化學分野에서 많이 論議되는 立體化學의 研究에 알맞는 分子構造이며, 9種 立體異性體中 *myo*-inositol 만이 米糠에서 工業的으로 製造되고 있다. 著者は *myo*-inositol 을 出發原料로 擇하여 이것의 stereomer의 하나인 *muco*-inositol 의 合成을 試圖하였고 서로 隣接된 水酸基를 保護하기 위한手段으로 carbonyl 化合物를 反應시켜 環狀 ketal 의 合成을 先行시켰다. inositol 과 carbonyl 化合物와의 反應

에 關하여는 Angyal¹⁾²⁾이 acetone 및 cyclohexanone 을, Mager³⁾는 benzaldehyde 를 反應시켰고 著者⁴⁾⁵⁾는 acetophenone 및 furfural 을 反應시켜 生成物을 分離 確認하였던 바 Angyal 이 生覺한바와 같이 隣接된 水酸基의 *ax*.-*eq*. 位置에 優先的으로 反應되는 立體特異性 이 있으나 한편 *eq*.-*eq*. 의 關係인 水酸基에도 反應되었다. 그러나 지금까지의 研究은 단지 反應生成物을 分離 確認한 定性的 研究이며 이들 反應機構에 關하여 論한 文獻을 찾아 볼 수 없다.

著者は *myo*-inositol 에 esocyclic ketone 인 cyclohexanone, 脂肪-芳香 ketone 인 acetophenone, 헤테로

*仁荷工科大学 化學工學科

環狀 aldehyde 인 furfural 을 각각 反應시켜 몇가지 反應溫度에서의 反應速度 定數 그리고 activation energy 等を 求하여 反應機構을 檢討하였다.

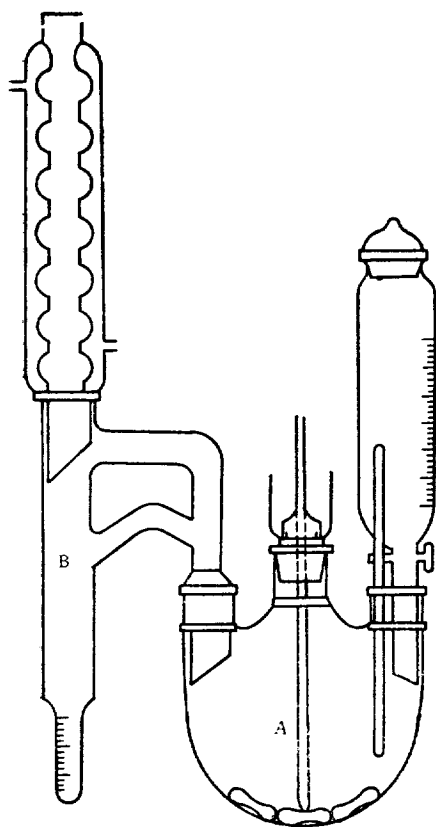
2. 實 驗

2.1. 試 藥

myo-inositol (이하 my-I 로 略함)은 E. Merk(G. R.) 製를 120°C에서 12時間 乾燥하여 agate mortar을 使用하여 300 mesh 程度의 微粉末로 만들었고 (mp. 223°C), acetic anhydride 는 Nakarai 製 特級試藥을, cyclohexanone (CH), acetophenone (AP) 및 furfural (FF) 은 Nakarai 製 特級을 減壓(10mm-Hg) 蒸溜하였고 그 밖의 試藥, benzene, ethanol 및 KOH 等도 Nakarai 製特級試藥을 使用하였다.

2.2. 實驗裝置⁴⁾

이 實驗에서 反應容器는 pyrex 유리로 만들어 Dean-stark separator를 改良하여서 反應에서 副生되는 물을



A: Hirschberg stirrer, B: Dean-stark separator,
Fig. 1 Apparatus for Reaction

蒸溜하여 捕集할 수 있도록 考案하였고, Hirschberg stirrer로 一定하게 密閉攪拌할 수 있도록 製作하였다. 이 裝置는 Fig. 1 에 圖示한 바와 같다.

2.3. 實驗方法

my-I 3.6g 을 反應容器 (A)에 넣고 CH, AP, FF, 各各 40 ml, *p*-toluene sulfonic acid 0.01g 을 각각 넣어 300 rpm 程度로 一定하게 攪拌하면서 反應시켰다. 反應溫度는 反應系에 benzene을 加하여 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 範圍로 調節할 수 있었으며 副生되는 물은 azeotropic distillation 하여 Dean-stark separator 에 모았고, 一定時間 反應시켜 남아있는 my-I 를 각각 다음과 같이 定量하였다.

my-I 의 定量

my-I 의 定量은 Bandelin의 inositol 定量法⁶⁾을 改良하여 行하였다. 一定한 反應溫度에서 一定時間 反應시킨 反應物質을 減壓(10mm-Hg)下에 溶媒를 溜去하고 眞空乾燥器內에서 乾燥한 다음 理論量보다 過剩量인 一定量의 acetic anhydride로 acetylation 하고 남아있는 酸을 alkalimetry 하였다. 즉, 反應物質에 acetic-anhydride 15 ml (S. G. = 1.084)를 넣어 水浴에서 2時間 加熱反應시킨 다음 30~40°C 로 冷却하고, 溫水 50 ml 에 희석하고, 이것 約 1g을 精秤하여 50 % alcohol 水溶液 10 ml 에 溶解하여 $N/10$ -알코올性 KOH 로 남아 있는 酸을 滴定하여 定量하였다. (指示藥: phenol phthaline)

my-I 에 CH는 90°C, 100°C, 110°C, 120°C 에서, AP 는 100°C, 110°C, 120°C, 130°C 에서, FF는 85°C, 90°C, 95°C, 100°C 에서 一定時間 反應시켜 各 反應物質에 대하여 위에 記述한 方法에 의하여 定量하여 my-I 의 量을 다음 式에 의하여 算出하였다.

$$M = \left(1 - \frac{0.06005(V_2 - V_1)f}{S}\right) \cdot N$$

이 結果는 Table 1, 2, 3. 에 表示하였다.

3. 實驗結果

Table 1, 2, 3 을 各 反應溫度에 대하여 my-I 의 $[M]/[M]_0$ 와 反應時間과의 關係를 plot 하면 Fig. 2, 3, 4 와 같다.

Table 1. Determination of *my*-I (CH)

<i>t</i> (min.)	90°C $S(V_2-V_1)f M$			100°C $S(V_2-V_1)f M$			110°C $S(V_2-V_1)f M$			120°C $S(V_2-V_1)f M$		
30	1.125	0.51	3.497	1.305	1.22	3.383	1.167	2.42	3.134	1.235	4.26	2.810
60	1.086	1.03	3.384	1.006	1.79	3.195	1.165	2.67	2.880	1.127	6.68	2.173
90	1.076	1.50	3.281	1.184	3.33	2.957	1.087	5.13	2.522	1.109	8.90	1.764
120	1.168	3.35	3.195	1.257	3.94	2.882	1.123	6.53	2.270	1.263	12.09	1.408
150	1.236	2.98	3.076	1.135	4.35	2.725	1.257	8.49	2.057	1.123	12.33	1.089
180	1.257	3.32	2.995	1.246	5.27	2.651	1.093	8.22	1.881	1.134	12.83	1.008
210	1.134	3.28	2.939	1.357	5.81	2.453	1.138	9.82	1.627	1.253	14.94	0.873
240	1.357	4.45	2.849	1.076	6.05	2.315	1.145	10.63	1.476	1.367	16.94	0.761
270	1.080	4.03	2.745	1.158	6.98	2.121	1.116	11.00	1.348	1.187	15.56	0.621
300	1.007	4.09	2.671	1.267	8.38	2.088	1.154	10.78	1.287	1.133	15.45	0.513
330	1.356	5.94	2.597	1.453	10.05	2.018	1.134	11.94	1.190	1.145	16.08	0.389
360	1.405	6.59	2.527	1.356	9.82	1.944	1.125	12.31	1.096	1.177	15.28	0.293

Table 2. Determination of *my*-I (AP)

<i>t</i> (min.)	100°C $S(V_2-V_1)f M$			110°C $S(V_2-V_1)f M$			120°C $S(V_2-V_1)f M$			130°C $S(V_2-V_1)f M$		
120	1.204	1.50	3.315	1.134	2.57	3.101	1.121	7.29	2.195	1.147	10.89	1.548
240	1.183	2.28	3.161	1.154	3.82	2.810	1.153	10.28	1.672	1.145	12.71	1.209
480	1.176	4.33	2.743	1.097	7.13	2.195	1.108	13.07	1.398	1.106	13.52	0.957
720	1.215	5.93	2.393	1.126	9.83	1.713	1.116	11.23	1.301	1.204	14.02	0.936
960	1.247	8.22	2.068	1.234	12.47	1.415	1.135	13.03	0.976	1.168	13.30	0.725
1200	1.187	9.33	1.802	1.217	12.25	1.298	1.204	14.95	0.756	1.154	14.59	0.394
1440	1.195	9.63	1.696	1.134	12.18	1.116	1.191	15.36	0.650	1.136	16.36	0.297
1680	1.087	9.86	1.525	1.167	31.22	1.008	1.154	14.89	0.648	1.213	17.53	0.293
1920	1.131	10.38	1.408	1.144	13.07	1.006	1.214	15.66	0.648	1.138	16.50	0.283
2160	1.157	11.25	1.377	1.087	12.42	0.983	1.116	14.30	0.646	1.154	16.74	0.281
2400	1.164	11.55	1.325	1.114	10.75	0.974	1.145	14.78	0.640	1.163	16.50	0.277

Table 3. Determination of *my*-I (FF)

<i>t</i> (min.)	85°C $S(V_2-V_1)f M$			90°C $S(V_2-V_1)f M$			95°C $S(V_2-V_1)f M$			100°C $S(V_2-V_1)f M$		
60	1.136	0.77	3.265	1.188	1.66	3.281	1.125	2.43	3.137	1.098	5.12	2.739
120	1.131	2.30	3.197	1.176	3.09	2.999	1.130	3.90	2.810	1.112	5.56	2.250
180	1.145	2.98	3.002	1.183	4.63	2.704	1.117	5.31	2.515	1.068	8.25	1.832
240	1.162	3.34	2.881	1.163	5.27	2.569	1.121	6.62	2.248	1.135	8.44	1.588
360	1.171	5.33	2.559	1.173	7.69	2.092	1.118	8.79	1.800	1.206	11.55	1.084
480	1.146	6.11	2.385	1.184	9.46	1.668	1.131	10.66	1.444	1.214	14.25	0.916
600	1.134	7.11	2.163	1.166	10.09	1.620	1.125	12.34	1.294	1.155	15.22	0.685
720	1.142	7.78	2.025	1.169	11.04	1.440	1.128	12.40	1.083	1.078	14.38	0.531
840	1.128	7.91	1.994	1.157	11.27	1.372	1.115	12.37	1.060	1.168	16.11	0.445

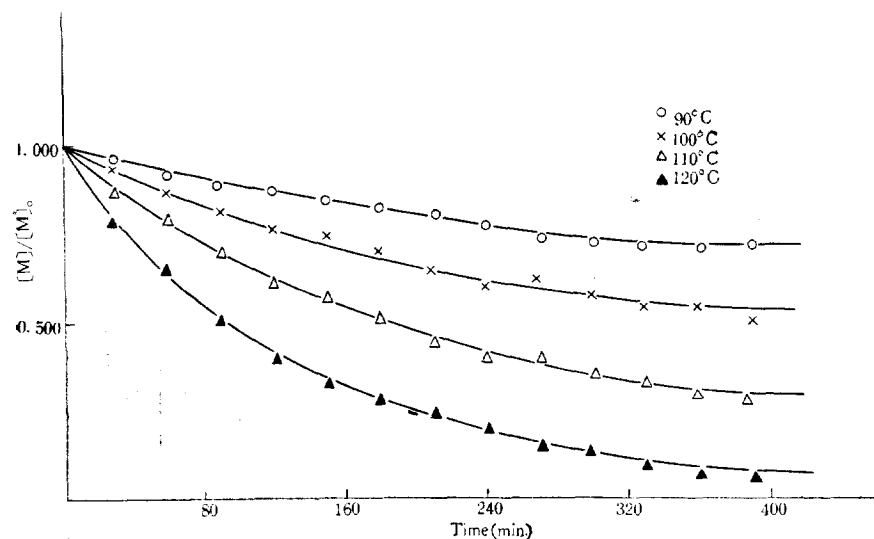


Fig 2. Reaction Time and $[M]/[M]_0$ of *my*-I with CH at 90°C, 100°C, 110°C and 120°C

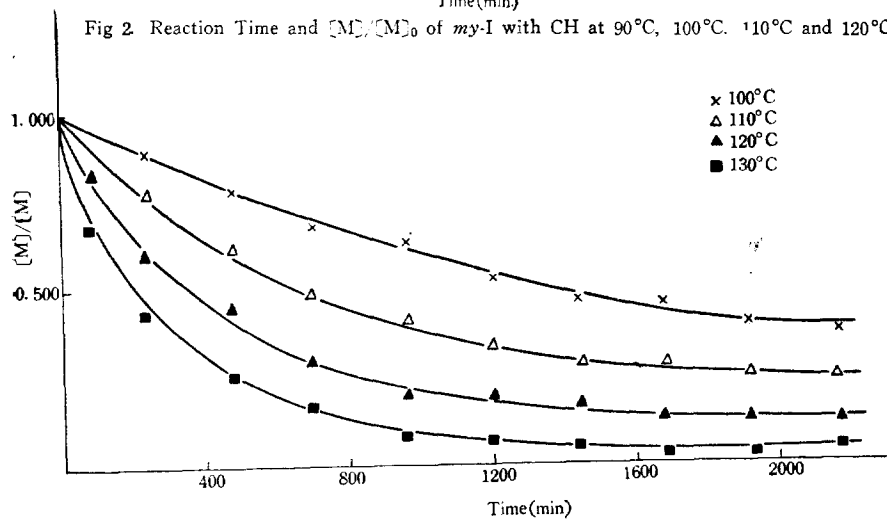


Fig 3. Reaction Time and $[M]/[M]_0$ of *my*-I with AP at 100°C, 110°C, 120°C and 130°C

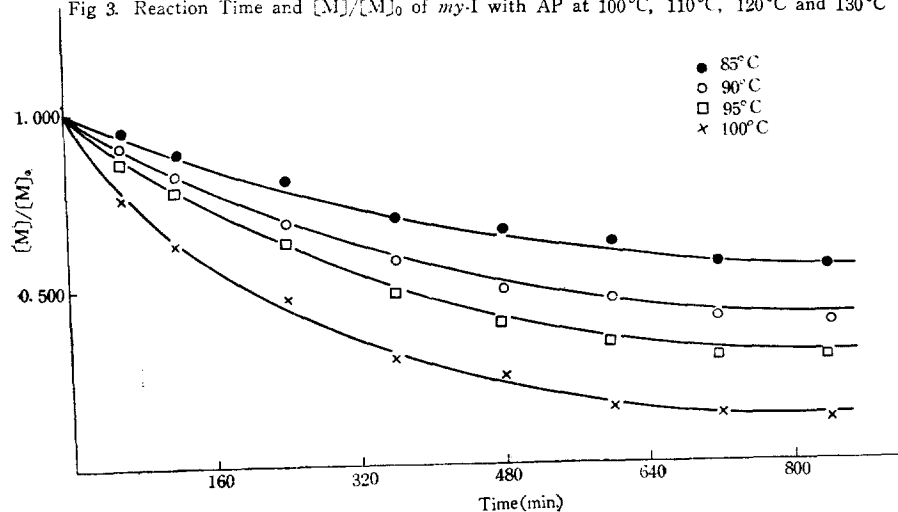
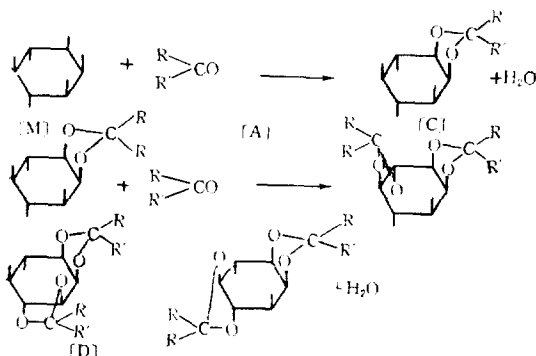


Fig 4. Reaction Time and $[M]/[M]_0$ of *my*-I with FF at 85°C, 90°C, 95°C and 100°C

4. 反應結果의 解析

이 反應은 Angyal 및 著者가 報告한 바 參考로 적어 보던 다음과 같다.



M=my-I, A=CH, AP, FF, C=monoketal, D=diketal

이 實驗에서 my-I 이 carbonyl 化合物과 反應되어 生成되는 물은 Dean-stark separator 에 azeotropic distillation 되어 계속 除去 되었으므로 逆反應은 無視 된다.

이 反應型을 다음과 같이 假定하고, 이의 妥當性을 證明하고자 한다.



지금 각 物質의 濃度を 각각 [A], [M], [C], [D] 라 하고 反應初期濃度を [A]₀, [M]₀. 그리고 carbonyl 化合物 이 my-I 에 비하여 大過剩量 存在하므로 my-I 에 關하여 擬 1次反應이라고 하면 다음 關係가 이루어 진다.

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A][M] - k_2[A][C] \quad (3)$$

$$\frac{d[M]}{dt} = -k_1[A][M] \quad (4)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[A][M] - k_2[A][C] \quad (5)$$

이 實驗에서 [M]를 定量 하였으므로

$$[C] = \frac{k_1}{k_2 - k_1} [M] \left\{ 1 - \left(\frac{[M]}{[M]_0} \right)^{\frac{k_2 - k_1}{k_1}} \right\} \quad (6)$$

$$[D] = [M]_0 - \left\{ \frac{k_2}{k_2 - k_1} - \frac{k_1}{k_2 - k_1} \left(\frac{[M]}{[M]_0} \right)^{\frac{k_2 - k_1}{k_1}} \right\} [M] \quad (7)$$

$$\frac{[M]}{[M]_0} = x \text{ 에서 } \frac{d[M]}{dx} = [M]_0 \frac{dx}{dt} \text{ 이고}$$

Frost 및 Schwermer⁷⁾의 생각을 引用하여

[A]₀ = 2[M]₀인 경우에는

$$\frac{dx}{dt} = -k_1[A]_0 \left(\frac{[M]}{[M]_0} \right) \cdot \frac{[A]}{[A]_0} \quad (8)$$

$$\frac{[A]}{[A]_0} = y = \frac{1}{2} \left\{ \frac{2k_2 - k_1}{k_2 - k_1} - \frac{k_1}{k_2 - k_1} x - \frac{k_2 - k_1}{k_1} \right\} x \quad (9)$$

(9)를 (8)에 代入하여

$$\frac{dx}{dt} = -k_1[M]_0 \left\{ \frac{2k_2 - k_1}{k_2 - k_1} - \frac{k_1}{k_2 - k_1} x - \frac{k_2 - k_1}{k_1} \right\} x^2 \quad (10)$$

$$\frac{k_2}{k_1} = K, \quad k_1[M]_0 t = \tau \text{ 로 놓면}$$

$$\tau = \frac{K-1}{2K-1} \int_x^1 \frac{dx}{\left\{ 1 - \frac{1}{2K-1} x^{K-1} \right\} x^2} \quad (11)$$

$$\left(K \neq 1, \frac{1}{2} \right)$$

trial and error method 에 의하여 K=0.1로 하여 k₁ 은 [M]가 一定하게 減少되었을 때 Simpson rule 에 의하여 τ를 計算하여 時間 t로 나누면 나온다. 이 計算을 위하여 使用된 값들과 結果를 Table 4.에 表示하였다.

k₂ 는 [M]가 90, 80, 70, 60, 50 % 減少함에 所要되는 時間이 t₉₀, t₈₀, t₇₀, t₆₀, t₅₀, 이라면 CH와 AP는 t₃₀과 t₆₀, FF는 t₅₀과 t₇₀ 사이를 實驗値에서 補間法에 의하여 풀어서 Table 5를 얻어 k₂를 구하여 Table 6에 表示하였다. (11)式에 의하여 計算된 Table 4에 의하여 x와 時間 t와의 關係를 Fig. 2, 3, 4에 實線으로 表示하여 이 反應은 實驗値와 良好하게 一致하므로 이 反應型이 이 解析의 처음에서 假定한 바와 같은 擬 1次的 混合反應型(mixed reaction type)임을 알 수 있다. 각 反應速度定數와 反應溫度에 따라 作圖한 Fig. 5, 6의 Arrhenius plot는 良好한 直

[illegible]

Table 5. Relationship between of K and Time Ratio for Conbonyl Compounds. (CH, AP, FF)

	t_a/t_b	t ratio 90°C	1/K	t ratio 100°C	1/K	t ratio 110°C	1/K	t ratio 120°C	1/K
CH	t_{50}/t_{90}	7.808	10.589	7.507	10.435	7.560	10.598	7.504	10.415
	t_{50}/t_{80}	3.741	10.695	3.423	10.395	3.436	10.485	3.360	10.406
	t_{50}/t_{70}	2.248	10.765	2.105	10.356	2.100	10.576	2.042	10.398
	t_{80}/t_{90}	1.516	10.683	1.413	10.456	1.389	10.635	1.445	10.386
	t_{80}/t_{70}	5.150	10.556	5.321	10.578	5.440	10.458	5.166	10.456
	t_{90}/t_{80}	2.462	10.895	2.422	10.408	2.472	10.596	2.320	10.438
			10.679		10.415		10.578		10.405
AP		100°C		110°C		120°C		130°C	
	t_{50}/t_{90}	7.539	10.675	7.595	10.584	7.564	10.436	7.539	10.546
	t_{50}/t_{80}	3.510	10.638	3.465	10.546	3.457	10.429	3.438	10.582
	t_{50}/t_{70}	2.090	10.628	2.083	10.568	2.105	10.437	2.076	10.568
	t_{80}/t_{90}	1.410	10.696	1.424	10.502	1.415	10.398	1.485	10.603
	t_{80}/t_{70}	5.348	10.692	5.333	10.598	5.351	10.386	6.285	10.554
	t_{90}/t_{80}	2.453	10.675	1.341	10.540	2.426	10.468	2.314	10.557
			10.668		10.556		10.424		10.570
FF		85°C		90°C		95°C		100°C	
	t_{50}/t_{90}	5.339	10.436	7.507	9.458	7.463	8.498	7.539	10.546
	t_{50}/t_{80}	2.431	10.508	3.453	9.436	3.482	8.504	3.438	10.582
	t_{50}/t_{70}	1.484	10.426	2.123	9.477	2.089	8.510	2.076	10.590
	t_{80}/t_{90}	3.568	10.443	1.409	9.446	1.444	8.513	1.485	10.554
	t_{80}/t_{70}	1.638	10.395	5.331	9.456	5.327	8.496	6.285	10.570
			10.458		9.456		8.501		10.570

Table 6. Pseudo-First order Rate constants for the Reaction of *my*-I with CH, AP and FF at Various Temperatures

	CH				AP				FF			
	90°C	100°C	110°C	120°C	100°C	110°C	120°C	130°C	85°C	90°C	95°C	100°C
$k_1 \times 10^{-3}$	1.437	2.907	6.494	11.540	0.909	1.729	3.370	6.499	1.447	2.357	3.130	6.202
$k_2 \times 10^{-4}$	1.345	2.722	6.604	13.102	0.852	1.637	3.233	6.149	1.369	2.224	2.965	6.941

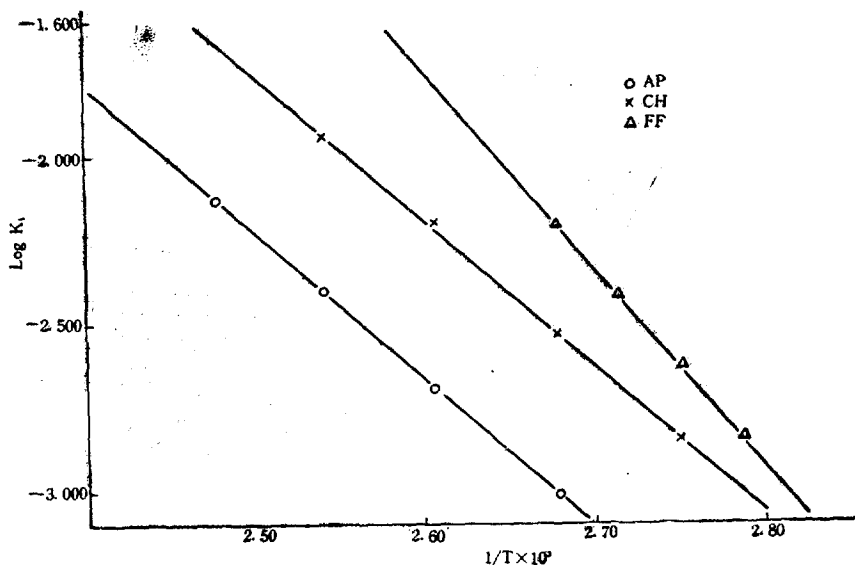


Fig 5. Arrhenius plot of Monoketals

線을 나타내며 여기서 求한 activation energy 는 Table 7. 과 같다. 이로 부터 monoketal 生成反應이 diketal

生成反應에 비하여 더욱 잘 이루어날 可能性이 있음을 알 수 있다.

Table 7. Activation Energy

E (Kcal/mole)	Monoketal			Diketal		
	CH	AP	FF	CH	AP	FF
	18.7263	21.6176	26.5379	22.1158	29.57612	26.6976

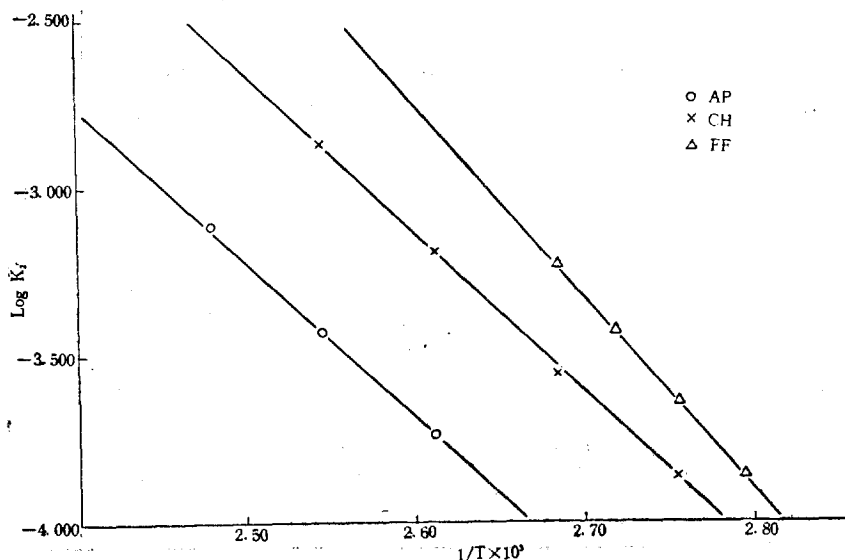


Fig 6. Arrhenius plot of Diketals

5. 實驗結果의 考察

앞의 實驗結果의 解析에서 my-I 과 CH, AP, FF 등 carbonyl 化合物과의 反應은 carbonyl 化合物이 my-I 에 비하여 大過剩이기 때문에 이 두 段階反應은 擬1 次的 混合反應型임을 알았다.

Table 6 에 表示된 各 溫度에서의 反應速度定數는 $k_1 \gg k_2$ 이어서 第1段階反應速度는 第2段階反應速度보다 매우 크다는 것을 알 수 있다. 이는 Angyal²⁾ 및 著者⁴⁾가 合成하여 分離했던 이른바 monoketal(1,2-O-substituted myo-inositol, ax. -eq. 結合)이 優先적으로 生成한다는 過去の 實驗結果와도 一致하는 것 같다.

各 carbonyl 化合物의 反應에서 activation energy 는 각각 Table 7 에 表示된 바와 같은데 著者의 合成實驗에서 my-I 과 CH 와의 反應物質은 FF 와의 反應物質보다 쉽게 얻을 수 있다는 事實과 一致된다.

6. 結 論

1. CH, AP, FF 등 carbonyl 化合物과 my-I 과의 反應은 混合反應型으로서 각각 擬1次反應이었고, 이實

驗의 反應溫度範圍內에서 實驗式이 實測値와 良好한 一致를 나타내고 있다.

2. 第1段階로 反應되는 1次反應은 monoketal 의 生成반응이고, 第2段階로 反應되는 1次反應은 diketal 의 生成반응으로서 第1段階의 反應速度定數는 第2段階의 反應速度定數보다 約 10배나 크다.

3. Monoketal 을 주로 얻고자 할 때의 最適反應條件은 (10)式의 $\frac{dx}{dt} = 0$ 로 얻었으며 CH 에서는 365 min. 117°C, AP 에서는 1680 min. 125°C, FF 에서는 920 min. 99°C이다. 이는 著者가 앞서 實驗하여 報告한 結果와 잘 一致된다.

4. Activation energy 로 보아 反應性은 monoketal 의 生成은 $FF < AP < CH$, diketal 의 生成은 $AP < FF < CH$ 의 順으로 커지며 monoketal 은 diketal 보다 빠르게 生成한다.

5. 溫度上昇에 따라 反應速度가 커지는 것으로 보아 이 두 段階反應은 모두 吸熱反應이다.

이 研究는 仁荷産業科學技術研究所 연구조성비로 이루어졌기에 感謝를 드린다.

使用記號

- V_1 =Consumption of N/10-ethanolic KOH solution at blank test [ml]
 V_2 =Consumption of N/10-ethanolic KOH solution at analysis [ml]
 S =Weight of sample (my-I) [g]
 f =Factor of N/10-ethanolic KOH solution [—]
 M =Weight of unreacted my-I [g]
 N =Weight of used my-I [g]
 t_i =Reaction time [min]
 T =Reaction temperature [°K]
 k_1 =Rate constant for monoketal [$\text{mole}^{-1} \cdot \text{min.}^{-1}$]
 k_2 =Rate constant for diketal [$\text{mole}^{-1} \cdot \text{min.}^{-1}$]
 E_i =Activation energy [Kcal/mole]

引用文獻

1. S. J. Angyal, C. G. Macdonald: *J. Chem. Soc.*, 686 (1952).
2. S. J. Angyal, M. E. Tate, S. D. Gero: *J. chem. Soc.*, 4116 (1961).
3. S. Mager: *Rev. Roumaine Chim.* **10**, 649 (1965).
4. 손·온: 전북대학교논문집, **11**, 135 (1969).
5. 손·박: 충북대학교논문집, **3**, 179 (1970).
6. F. J. Bandelin: *J. Am. Pharm. Assoc. Scientific Ed.*, **43**, 577 (1954).
7. A. A. Frost, W. C. Schwermer: *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1268 (1952).