Journal of the Korean Chemical Society
2009, *Vol. 53, No. 2*
Printed in the Republic of Korea

단 신

N-Cyclopropanecarbonylimidazole과 *N*-Propionylimidazole의 가수분해반응

이 종 팔*
동아대학교 자연과학대학 화학과
(2009. 3. 10 접수)

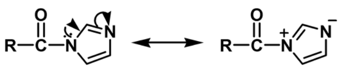
Hydrolysis of *N*-Cyclopropanecarbonylimidazole and *N*-Propionylimidazole

Jong Pal Lee*
Department of Chemistry, Dong-A University, Busan 614-714, Korea
(Received March 10, 2009)

주제어: 가수분해반응, *N*-시클로카르보닐이미다졸, *N*-프로피오닐이미다졸
Keywords: Hydrolysis Reaction, *N*-Cyclopropanecarbonylimidazole. *N*-Propionylimidazole

서 론

Amide의 반응성 연구에 대한 model 화합물로서는 *N*-acylimidazole이 선택된다. 이는 일반 아미드에 비해 식(1)과 같이 분자내 공명현상이 이탈기 이미다졸에서 우세하게 일어나 3번 질소 원자에 음 하전이 진전되기 때문이며,[1] 이는 *N*-acetylimidazole의 분자궤도


(1)

함수 계산[2]에서도 카르보닐 탄소 0.287+, N-1 원자 0.475+ 그리고 N-3 원자 0.23- 의 하전을 가짐을 확인한 바 있다. 그러므로, *N*-acylimidazole의 반응성은 카르보닐 탄소에 친핵성 공격이 일반 아미드보다 쉽게 일어날 것으로 예상된다. 이와 같은 구조적 특징을 지닌 *N*-acylimidazole들은 acyl group과 이탈기 imidazole의 구조적 차이에 따라 종종 비이상적인 반응이 관찰되기도 한다.

예를 들면, acyl group이 hetero고리화합물인 *N*-furoyl-2-phenylimidazole과 *N*-thenoyl-2-phenylimidazole의 가수분해반응은 산성영역에서 속도결정단계가 변하는 현상이 관찰되었으며, acyl group이 방향족인 *N*-benzoyl-2-phenylimidazole의 가수분해반응은 산성영역에서 일양성자종과 이양성자종이 모두가 관여됨을 알 수 있었다.[3,4]

그러나 큰 이탈기를 가진 *N*-benzoyl-4,5-diphenylimidazole의 경우에는 산성영역에서 *N*-benzoyl-2-phenylimidazole과는 달리 일양성자종 만이 반응에 관여함을 알 수 있었다.[5]

또한, 비이상적인 속도현상이 관찰된 경우를 보면 *N*-acetyl-2,4,5-triphenylimidazole(**A**)[6]과 *N*-acetylimidazole(**B**)[7]에서 pH에 무관한반응의 속도상수가 (**A**)가 (**B**)에 비해 아주 큰 이탈기를 가짐에도 불구하고 같은 온도에서 약 17배 정도 빠르게 나타났으며, 염기촉매속도상수는 (**A**)보다 이탈기가 작은 *N*-acetyl-4,5-diphenylimidazole(**C**)가 (**B**)보다 약 5배 빠르게 관측됨은 *N*-acylimidazole이 구조적 차이에 따라 속도론적 특이성을 가지고 있음을 예측 할 수 있다.

본 연구는 *N*-acylimidazole의 acyl group이 지방족 고리에서 선형으로 변할 때 가수분해반응의 특징을 살펴보기 위하여 *N*-cyclopropanecarbonylimidazole(**1a**)과 *N*-propionylimidazole(**1b**)을 반응기질로 선택하였다.

실 험

반응기질의 합성 및 확인: *N*-cyclopropanecarbonylimidazole(**1a**)과 *N*-propionylimidazole(**1b**)의 합성은 imidazole에 대응되는 acid chloride를 triethylamine 존재 하에서 천천히 가하여 환류시켰다. 반응의 진행 상태는 TLC상에서 확인하였으며, 정제과정을 거친 후 반응기질을 얻었다. 각 물질의 물리적 특성과 분광학적 자료는 다음과 같다.

***N*-Cyclopropanecarbonylimidazole(1a)**; 갈색oil; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200MHz), δ 0.99-1.09(dd, J=3.36Hz, 2H), 1.14-1.22(dd, J=3.03Hz, 2H), 2.04-2.16(m, 1H), 6.94(s, 1H), 8.13(s, 1H); FT-IR(KBr, cm^{-1}), 1234(C-N), 1720(C=O); Mass(m/z): 136(M^+).

***N*-Propionylimidzole(1b)**; 흰색 고체; m.p 80~81°C, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 200MHz) δ1.28(t, J=7.3Hz, 3H), 3.05(q, J=7.3Hz, 2H), 7.39(t,t, J=2.1Hz, 3H), 7.79(t, J=2.5Hz, 2H), 8.24(t, J=2.5Hz, 2H), 8.40(s, 1H); FT-IR (KBr, cm^{-1}), 1276(C-N), 1715(C=O); Mass(m/z): 174(M^+).

반응속도 측정: 두 반응기질의 가수분해 반응속도 측정은 분광광도기에 의해 25°C에서 물질들의 최대흡수파장 (λ_{max}= 232~243nm)의 사라짐에 따른 흡광도 감소를 일정 시간마다 측정하여, ln(A_o-A_t) vs 시간에 대한 그래프의 기울기로부터 계산된 값을 얻을 수 있는 Hewelett Packad사의 89532K Kinetic software (Serial No. 325GOO380)를 이용하여 반감기의 10배까지의 흡광도 값을 측정하여 반응속도상수를 계산하였다. 반응속도 측정에 사용한 완충용액은 HCl (pH=1.0~2.4), formate (pH=2.5~4.15), acetate (pH=4.15~4.92), MES (pH=5.5~6.7), cacodylate(5.0~7.4), imidazole (pH=6.2~8.0), *N*-ethylmorpholine (pH=6.6~8.6), tris (pH=7.0~9.0), carbonate (pH=9.6~11.0) 그리고 phosphate (pH=10.9~12.0)를 이온세기가 0.5M이 되도록 KCl용액으로 조절하였으며, 완충용액의 pH는 사용직전 25°C로 조절된 용액을 DP-215M pH meter를 이용하여 측정하였다. 가수분해 반응이 완충용액에 의해 촉매작용을 받으므로, 완충용액의 농도가 zero가 되는 지점까지 외연장하여 반응속도상수를 계산하였으며, 촉매반응속도 상수는 완충용액의 농도를 나눈 값을 평균하여 계산하였다.

결과 및 고찰

속도법칙

반응기질 **1a**와 **1b**의 가수분해 반응속도를 유사일차반응으로 진행시켜 분광광도법으로 측정하였다. pH의 변화를 따라 관측된 속도상수(k_{obs})의 대수 값을 *Fig.* 1에 나타내었다.

Fig. 1의 pH-rate profile을 살펴보면 **1a**의 경우 pH 6 이하에서 H_3O^+ 촉매반응과 pH 6~8 사이에서 pH에 무관한 반응이 관찰되며, pH 8 이상에서 OH^- 촉매반응이 일어나며 pH 9~10사이에서 변곡점이 나타나는 특이한 현상이 관찰된다. 반면 **1b**의 경우, OH^- 촉매반응은 **1a**와는 달리 OH^- 농도증가에 따라 k_{obs}는 일차 비례하여 증가하며, **1a**에서 관찰된 pH 9 근방에서의 변곡점은 관찰되지 않았다. H_3O^+촉매반응은 **1a**와 유사하게 pH 7이하에서 관찰되었으며, pH에 무관한 반응은 거의 관찰되지 않았다. 그러므로 k_{obs}는 (1)식과 같이 나타낼 수 있다.

$$k_{obs} = k_1\left\{\frac{[H^+]}{K_a + [H^+]}\right\} + (k_0 + k_{OH}[OH^-])\left\{\frac{K_a}{K_a + [H^+]}\right\} \quad (1)$$

(1)식에서 k_1과 Ka는 반응기질의 짝산의 물반

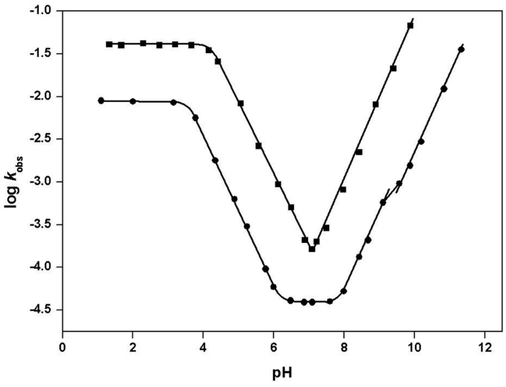


Fig. 1. Plot of logk_{obs} vs pH for hydrolysis of *N*-cyclopropanecarbonylimidazole(**1a:●**) and *N*-propionylimidazole(**1b:■**) in H_2O (μ = 0.5M with KCl) at 25°C.

Table 1. Rate constants for hydrolysis of *N*-cyclopropanecarbonylimidazole(**1a**) and *N*-propionylimidazole(**1b**) in H_2O (μ = 0.5M with KCl) at 25°C

Compound	$k_1(s^{-1})$	$k_{H(SH^+)}$ $(M^{-1}\cdot s^{-1})$	$k_o(s^{-1})$	k_{OH} $(M^{-1}\cdot s^{-1})$	$pKa_{app.}$
N-cyclopropanecar-bonylimidazole	0.01	50.3	4.05×10^{-5}	42.5[a)] 17.5[b)]	3.7
N-propionylimidazole	0.11	963	----	885	4.3

a) pH <9.11 b) pH >9.11

응 속도상수와 해리상수이며, k_o와 k_{OH}는 중성반응기질의 물반응 속도상수와 OH^- 촉매반응 속도상수를 나타낸다. 각 반응기질의 촉매속도상수인 k_1, k_H, k_O 그리고 k_{OH}를 *Table* 1에 나타내었다.

H_3O^+ 촉매반응

H_3O^+촉매반응은 *Scheme* 1에서와 같이 반응기질의 짝산과 물 분자의 반응이므로 반응기질의 양성자화가 용이할수록 물 분자의 공격이 유리하게 되어 H_3O^+촉매반응 속도상수(k_H)가 크게 나타날 것으로 예상된다.

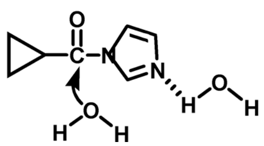
Table 1에서 보는바와 같이, 반응기질 **1b**의 k_H 값이 **1a**보다 약 19배 빠르게 나타난다. 이와 같은 결과는 반응기질의 양성자화의 척도인 $pKa_{app.}$ 값이 **1b**가 **1a**보다 약 0.6 정도 크게 나타난다. 특정 산 촉매반응의 속도법칙에서 $k_H = k_1/K_a$ (k_H는 H_3O^+ 촉매반응 속도상수, K_a는 반응기질의 짝산(SH^+)의 해리상수 그리고 k_1은 SH^+의 반응속도상수)이므로 반응기질의 짝산의 pKa 값이 클수록 k_H는 큰 값을 가지게 되므로, **1b**의 k_H 값이 **1a** 보다 작게 나타나는 현상은 타당한 결과임을 알 수 있다.

한편, acyl group이 반응기질 **1b**와 같이 지방족 선형구조인 *N*-acylimidazole류의 k_H 값을 보면 *N*-acetylimidazole의 경우[7] acyl group이 반응기질 **1b** 보다 작은데도 불구하고 약 5배 정도 작은 값을 가짐은 acyl group이 커짐에 따라 k_H 값도 크게 나타나는 속도론적 특이성을 가짐을 알 수 있다. 이와 같은 현상은 acyl group이 반응기질 **1b** 보다 큰 *N*-(β-phenylpropionyl)imidazole의 k_H 값이[8] *N*-acetylimidazole 보다 약 3배 정도 크게 관측되는 결과와도 유사한 현상임을 알 수 있다.

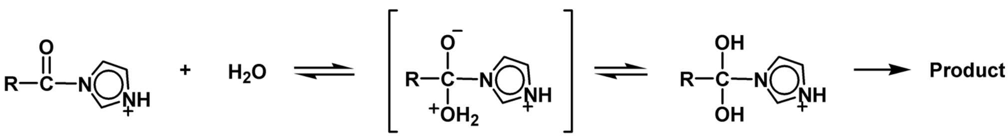
pH에 무관한 반응

Fig. 1에서 보는바와 같이 **1b**는 거의 pH에 무관한 반응이 관찰되지 않으며 **1a**의 k_o 값은 **1a**와 유사한 구조인 *N*-acetylimidazole($k_o = 8.3 \times 10^{-5}$)[7]의 k_o 값보다는 약 2배 정도 작게 나타난다. 이는 물의 공격이 카르보닐 탄소에서 일어나므로 acyl group과 카르보닐 탄소와의 전자적 상호작용이 클수록 k_o 값은 클 것으로 예상된다.

한편 **1a**의 pH에 무관한 반응에 대한 D_2O용매 동위원소 효과는 1.21로 그다지 큰 효과를 보이지 않음은 중성 반응기질에 물 분자의 공격이 *Scheme* 2에서 보는 바와 같이 단일분자의 공격이 우세하게 일어날 것으로 예상된다. *N*-acylimidazole류의 pH에 무관한 반응에 대한 D_2O용매 동위원소 효과는 대략 k_{H2O}/k_{D2O} = 2.7 - 3.5[8]의 값을 보이나*N*-acylimidazole의 구조적 차이에 따라 본 반응에서와 같이 D_2O용매 동위원소 효과가 관찰되지 않는 경우도 종종 관찰된다.



Scheme 2



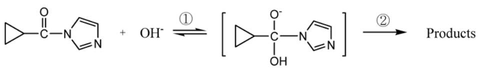
Scheme 1

OH^- 촉매반응

k_{OH} 값은 **1b**가 **1a**보다 빠르게 나타난다. 일반적으로 k_{OH} 값에 기여하는 효과는 이탈기의 pk_a 값이 작을수록 크게 나타난다. 그러나 본 반응에서는 이탈기가 두 반응기질에서 동일하기 때문에 OH^-의 친핵적 공격이 유리 할수록 k_{OH} 값이 클 것으로 예상된다. 카르보닐 탄소와 alkyl group과의 전자적 상호작용이 **1a**보다 **1b**가 클 것으로 예상되므로 k_{OH}값이 **1b**가 크게 나타남은 타당한 결과임을 예측할 수 있다.

한편 두 반응기질에 대한 OH^- 촉매반응의 특징을 보면 **1b**의 경우 OH^-의 농도증가에 따라 k_{obs} 값은 1차 비례하여 증가하나, **1a**의 경우 pH 9-10 사이에서 k_{obs} vs pH 그래프가 끊으짐을 보이고 있다. 이와 같은 결과는 OH^- 촉매반응이 pH가 변함에 따라 반응 메카니즘이 변함을 의미 한다.

일반적으로 알려진 *N*-acylimidazole의 OH^- 촉매반응은 식 (2)와 같이 사면체 중간체를 거쳐 진행된다고 알려져 있다.

 (2)

그러므로 반응기질 **1a**의 OH^- 촉매반응은 식 (2)와 같이 사면체 중간체를 거쳐 두 단계로 진행될 것으로 예상되며 pH가 증가함에 따라 속도결정단계가 변할 것으로 예상된다.

Lee 등[9]은 *N*-cyclopropanecarbonylimidazole의 가수분해반응에서 이탈기의 치환기 효과로부터 OH^- 촉매반응 메카니즘이 pH 9.11 이하에서는 중간체의 생성단계(①)가, pH 9.11 이상에서는 중간체의 분해단계(②)가 각각 속도결정단계임을 밝힌바 있다.

그러나 본 반응에서와 같이 단지 acyl group이 선형에서 고리 형으로 변함에 따라 OH^- 촉매반응의 특징이 매우 다르게 나타나는 현상은 매우 특이한 결과로 참고 될 수 있을 것이다.

활성화파라미터

Table 2에 각 반응물질들의 가수분해반응에서 얻은 활성화 파라미터 $\triangle E^{\ddagger}$, $\triangle H^{\ddagger}$ 및 $\triangle S^{\ddagger}$ 값을 나타내었다. 각 반응 영역에서 $\triangle S^{\ddagger}$ 값이 $\triangle H^{\ddagger}$ 보다 크게 나타남을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 산, 염기 촉매반응과 같은 2분자 반응에서 전형적으로 나타나는 결과이며,[10] 본 반응기질과 유사한 *N*-cyclopropionylimidazole 유도체들의 가수분해반응에서 관찰된 결과와 유사한 경향성을 보이고 있다.[11]

결 론

N-cyclopropanecarbonylimidazole(**1a**)과 *N*-propionylimidazole(**1b**)의 가수분해반응은 H_3O^+ 촉매반응과 OH^- 촉매반응이 두 반응기질 모두에서 관찰되었으며 pH에 무관한 반응은 **1a**에서만 관찰되었다.

1b의 큰 pK_a 값은 H_3O^+ 촉매반응 속도상수(k_H)가 **1b**가 **1a** 보다 클 것이라는 예상과 일치하였다.

1a의 OH^- 촉매반응은 pH의 변화에 따라 속도결정단계가 변하는 매우 특이한 현상이 관찰되었으며, OH^-의 친핵성 공격은 반응기질의 이탈기 효과보다는 alkyl group과 카르보닐 탄소의 전자적 상호작용의 효과가 크게 작용됨을 예측할 수 있었다.

이 논문은 동아대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

Table 2. Thermodynamic parameters for hydrolysis reaction of *N*-cyclopropanecarbonylimidazole(**1a**) and *N*-propionylimidazole(**1b**) in H_2O (μ = 0.5M with KCl) at 25 °C

Compound	$Ea^{\neq}$(kcal/mol)	$\Delta H^{\neq}$(kcal/mol)	$-\Delta S^{\neq}$(e.u)
1a	1)6.95 2)17.3	1)6.35 2)16.7	1)69.6 2)68.7
1b	1)16.7 2)24.0	1)16.3 2)22.9	1)65.7 2)68.3

1) acid region 2) basic region

인 용 문 헌

1. Fife, T. H. *Acc. Chem. Res*. **1993**, *26*, 325.
2. Pullman, B.; Pullman, A. *Quantum Biochemistry*; Wiley Interscience: New York, **1963**; 381.
3. (a) Lee, J. P.; Park, H. S.; Uhm, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1298. (b) Lee, J. P.; Uhm, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc*. **2000**, *21,* 29-30.
4. (a) Lee, J. P.; Lee, S. S. *Bull Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 151-153.
5. Lee, J. P.; Lim, G. T.; Lee, Y. H.; Lee, S. S.; Koo, I. S.; Ryu, Z. H. Bull *Korean Chem. Soc*. **2003**, *24,* 1357-1360.
6. Lee, J. P.; Bembi, R.; Fife, T. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2872.
7. Jencks, W. P.; Carriuolo, J. *J. Biol. Chem*. **1959**, *234*, 1272.
8. Fife, T. H.; Natarajan, R.; Werner, M. H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 740.
9. Lee, J. P.; Park, C. H.; Sung, D. D.; Koo, I. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1403.
10. (a) Koo, I. S.; Kwon, E. J.; Choi, H. J.; Yang, K. Y.; Park, J. K.; Lee, J. P.; Lee, I. C.; Bentley, T. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2377. (b) Adhikary, K. K.; Kim, C. K.; Lee, B. S.; Lee, H. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 191.
11. Lee, J. P.; Bang, H. Y.; Koo, I. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 123.