

N-(4-Chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl Chloride의 가수분해 반응 메카니즘

權奇星* · 興場鎭 · 成洛道†

충남대학교 자연과학대학 화학과

†충남대학교 농과대학 농화학과

(1996. 1. 6 접수)

Kinetics and Mechanism of the Hydrolysis of N-(4-Chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl Chloride

Ki-Sung Kwon*, Jang-Jin Oh, and Nack-Do Sung†

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

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

(Received January 6, 1996)

일반적으로 azomethine기를 가지고 있는 화합물들은 vinyl기나 carbonyl기를 포함하는 화합물들에 비하여 Schiff-염기로써 뿐만 아니라, 매우 다양한 반응성을 나타낸다.¹ 특히, 결합된 이탈기의 유형에 따라서 좋은 이탈기인 경우에는 친핵성 치환반응이 그리고 이탈기가 없거나 나쁜 이탈기인 경우에는 사면체 중간체를 지나는 acyl전이 반응 등이 일어난다.² 이들 화합물들의 가수분해 반응의 경우에는 이탈기가 단계적으로 모두 이탈되는 친핵성 치환반응이 주로 우세하게 일어나지만,³ 유기용매 중에서 친핵체가 다를 경우에는 상이한 반응이 일어나기도 한다.⁴ Azomethine 화합물들의 구조와 반응성에 대하여는 오래 전부터 많은 연구들이 보고되어 있으며⁵ 저자 등은 imidoyl chloride 유도체들의 가수분해 반응 메카니즘에 관한 연구를 수행하여 왔다.^{6,7}

본 연구에서는 이탈기로 염소원자와 benzotriazol기가 결합된 N-(4-chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl chloride에 대한 50% methanol 수용액 중에서의 가수분해 반응속도 상수를 측정하고 반응속도식, 생성물의 분석, 용매효과, 염효과, 일반 열기효과, 열역학적 활성화 파라미터 및 K_a 상수 등의 다양한 실험결과를 합리적으로 설명할 수 있는 반응 메카니즘을 제안하고자 한다.

실 험

시료의 합성에 쓰인 시약들은 대부분 Aldrich제 (GR급)이였으며 용매는 정제하여 사용하였다. 합성된 시료물질의 구조를 확인하기 위하여 Varian EM-360A ¹H NMR spectrometer(60 MHz) 및 JASCO IRA-1 IR spectrophotometer를 그리고 HP 5970 series의 GC/Mass를 각각 사용하였다. 반응속도는 Kontron UVICON 860 UV-Visible spectrophotometer로 측정하였으며 pH meter는 DP-135 model를 이용하여 조절하였다.

N-(4-Chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl chloride의 합성. 4-chlorobenzoylisothiocyanate (bp 80 °C, 0~1 mmHg)⁸를 0 °C의 chloroform 용액 50 mL에 녹이고 6시간 동안 염소화 반응시켜 얻은 기름상의 무색 액체인 4-chlorobenzoylcarbonimidoyl dichloride(bp 100~105 °C, 0~1 mmHg) 0.53 g(0.05 M)를 0.3 g(0.05 M)의 benzotriazole(1 eq.)과 함께 50 mL의 무수 benzene에 녹이고 0.5 mL의 triethylamine(0.34 g, 0.07 M)의 무수 benzene 용액을 저어주면서 천천히 첨가하여 생성된 triethylhydroammonium chloride를 여과한 다음에 여액을 진공증류하여 백색 고체인 시료(S) 물질(0.6 g, 75%)을

합성하고 무수 benzene 용액으로 2회 재결정하였다.

Mp 132~133 °C, IR(KBr); 1700(C=O), 1600(C=N) cm⁻¹, GC/MS, m/e(relative intensity); 139(100), 319(M⁺), ¹H NMR(CDCl₃); δ 7.4~7.9(m, 4H, benzotriazole), 8.4~8.8(m, 4H, 4-chlorophenyl)

속도상수의 측정과 생성물의 확인. 일정 pH에서 25 °C로 조절된 50% 메탄올(v/v) 수용액(μ=0.1; NaClO₄) 중의 시료(S) 물질에 대하여 시간의 경과에 따른 흡광도(λ_{max} 265 nm, logε 6.10)의 변화(isosbestic point: 250 및 227 nm)에 대한 직선관계의 기울기로부터 1차 반응 속도상수(sec⁻¹)를 구하였다.

가수분해 반응 메커니즘이 서로 다를 것으로 예상되는 pH 2.0과 pH 8.0에서의 반응생성물을 확인하기 위하여 50%(v/v) methanol 수용액(100 mL)에 1.5 g의 시료물질을 녹인 다음에 5시간 이상 환류하고 하루 동안 방치하였다. 용매를 감압증류하여 생성된 백색의 침전물을 증류수로 수차례 세척한 다음에 methanol로 2회 재결정하였다. 각 pH 조건에서 얻은 반응 생성물을 GC/MS로 분석한 바, 생성물은 공히, 4-chlorobenzamide(MS, m/e(relative intensity); 139(100), 155(M⁺))이었다.

결과 및 고찰

가수분해 반응속도식. pH에 따른 N-(4-chlorobenzoyl)-C-(benzotriazol)imidoyl chloride(S)에 대한 가수분해 반응 속도상수(logk)의 변화(sigmoid pH-rate profile)로부터 본 반응은 pH에 무관한 반응(k₁)과 hydroxide ion에 비례하는 특정염기 촉매반응(k_{OH})으로 구성되어 있으므로 속도식은 다음 (2)식과 같이 쓸 수 있다.

$$\text{Rate} = -\frac{d[S]}{dt} = k_{\text{obs}}[S]t \quad (1)$$

$$k_{\text{obs}} = (k_1 + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-])[SH^+] \quad (2)$$

(2)식에서 k₁은 pH 변화에 대하여 반응 속도상수가 비의존적으로 진행되는 반응속도 상수로써 정류상태 근사법을 적용하여 구할 수가 있으며 (3)식으로 정의된다.¹⁰ 이 때 일반염기로 작용하는 물분자(B)와 hydroxide 이온의 촉매상수는 각각 k₁/k₋₁(k₂^{H₂O}[H₂O]) = 1.38 × 10⁻⁴ sec⁻¹ 및 k₁/k₋₁(k₂^{OH-}[OH⁻]) = 6.80

× 10⁻⁴ sec⁻¹이었다.

$$k_1 = \frac{k_1 k_2 \Sigma[B]}{k_{-1} + k_2 \Sigma[B]} \quad (3)$$

한편, pH 10 이상에서 반응속도가 일정한 값(k_{H₂O})을 취하는 것은 기질분자의 K_b 상수가 관여(S + H₂O ⇌ SH⁺ + OH⁻)하기 때문이며 K_b[H⁺] ≫ K_w이므로 전체 속도식은 (4)식과 같이 쓸 수 있다. 여기서 K_w는 물의 이온화적이고 높은 pH에서 K_b[H⁺]는 무시될 정도로 작으므로 k₁ = k₁ + k_{OH} K_b가 되며 pH에 무관한 값을 갖게 된다.

$$k_{\text{obs}} = k_1 + \frac{K_b K_{\text{OH}} K_w}{K_w + K_b [H^+]} \quad (4)$$

높은 pH에서는 속도상수가 변화하는 pH 10.5에서의 속도상수(2.10 × 10⁻² sec⁻¹)와 k_{OH} = 1.40 × 10³을 (4)식에 대입하여 K_b = 1.84 × 10⁻⁵를 얻었다. 이 값은 측정치(Obs. K_b = 3.6 × 10⁻⁵)와 잘 일치하는 값이므로 Scheme에 제안된 반응메커니즘으로 반응이 진행될 것임을 시사하는 결과이며 전체 반응속도식은 다음 (5)식과 같다.

$$k_{\text{obs}} = \frac{7.39 \times 10^{-8} + 3.64[\text{OH}^-]}{6.74 \times 10^{-4} + 6.80 \times 10^3[\text{OH}^-]} + \frac{2.09 \times 10^{-16}}{1 \times 10^{-14} + 1.84 \times 10^{-5}[\text{H}^+]} \quad (5)$$

(5)식에 의하여 계산된 값(k_{calc})과 관측값(k_{obs})을 비교한 바, 서로 잘 일치하였다.

용매 및 염 효과. 반응 메커니즘이 다를 것으로 예상되는 두 pH(2.0 및 8.0)에서 반응 속도상수에 미치는 용매의 영향을 알아보기 위하여 Grunwald-Winstein식(logk/k₀ = mY)과 Kivinen식(logk_{obs} = logkn + nlog[Nu])¹¹에 적용한 결과, 두 pH에서 m = 0.2 및 n = 1.2의 값을 각각 얻었다. m와 n값의 크기에 따른 반응 메커니즘의 판단기준에 의하면 S_N1 반응에 의해 진행되는 반응에서는 m ≤ 1, n = 5~7의 값을 가지며, S_N2 및 Ad_NE 반응에서는 m < 1, n < 3의 값을 가지는 것으로 알려져 있다.¹² 한편, Hughes-Ingold 이론에 따라 하전이 전이상태에서 생기면 용매의 극성증가에 따라 반응속도가 증가하게 된다.¹³

그러나 두 pH에서 염의 효과를 알아보기 위하여 NaClO₄의 농도를 변화시켜 본 결과, 속도상수의 변화가 없었으므로 본 반응은 전하를 띤 중간체를 거치는 S_N1보다는 S_N2 반응이나 Ad_NE 반응으로 반응이 진행될 것으로 예상된다.¹⁴ 또한, 두 pH에서 MgCl₂의 농도별로 반응 속도상수의 변화가 대단히 작은 것으로 확인되므로써 공통이온의 영향은 거의 나타나지 않았다.⁸ 그러므로 이상과 같은 공통 이온효과, 용매효과 및 염 효과 등의 결과로부터 본 반응은 1분자적인 반응보다 2분자적인 반응으로 진행될 것으로 판단된다.

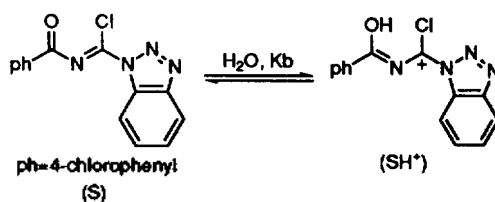
열역학적 활성화 파라미터. 본 실험에서 구한 반응 속도상수를 Arrhenius식¹⁵에 대입하여 활성화 에너지(E_{act}: pH 2.0; 9.45 및 pH 8.0; 9.00 kcal/mol)를 그리고 열역학 관계식으로부터 pH 2.0에서는 ΔH[‡]=9.45 kcal/mol, ΔS[‡]= -45.16 e.u. 그리고 pH 8.0에서는 ΔH[‡]=9.00 kcal/mol, ΔS[‡]= -39.87 e.u.를 각각 구하였다. 일반적으로 S_N2 및 Ad_NE 반응은 S_N1 반응에 비하여 상대적으로 낮은 ΔH[‡]값과 큰 음의 ΔS[‡]값을 가지며, Ad_NE 반응의 ΔH[‡]값은 8~10 kcal/mol, ΔS[‡]값은 -28~-40 e.u.의 값을 가지는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 그러므로 2분자적인 반응들은 1분자적인 반응에 비하여 상대적으로 이들 값이 훨씬 작으며, 각 pH에서 측정된 ΔH[‡]값과 ΔS[‡]값으로 미루어 pH 2.0과 pH 8.0에서 다같이 Ad_NE 반응이 진행되리라 예상된다.

일반염기 효과와 K_b상수. 반응속도가 일반염기(B)에 의해 촉진되는지 여부를 알아보기 위하여 pH 4.75에서 acetate ion의 농도 변화에 따른 반응 속도상수의 변화로부터 0.015 M 이상에서는 일정한 극대값(2.48×10⁻⁴)을 갖게 됨을 알았다. 이와 같은 사실로부터 pH에 무관한 반응속도를 보이는 pH 5.0 이하에서 만약, 일반 염기의 농도가 크면 Scheme에서 제 2단계(k₂)의 반응이 빠르게 일어나 제 1단계가 반응 속도 결정단계가 되며 반응속도 상수는 물 분자에 의한 일반염기(B) 촉매반응¹⁷으로 일정한 값 k₁을 갖게 됨을 잘 설명하고 있다.

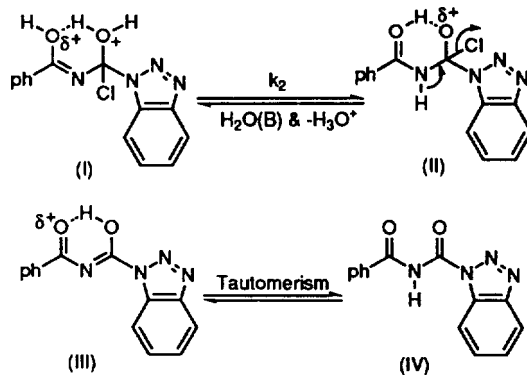
한편, 분광학적 방법으로 측정된 물 흡광계수(ε)와 pH와의 관계에서 시료물질의 pK_a값은 9.5이었으며 이 값으로부터 pK_b=4.5를 구하였다.

가수분해 반응 메카니즘. pH에 따른 반응속도

상수는 pH에 무관한 부분과 pH에 비례하는 두 부분으로 구성되어 있으므로 pH 5.0 이하의 산성과 pH 7.0 이상의 염기성에서 일어나는 반응은 용매효과, 염효과, 공통이온 효과, 열역학적 파라미터 및 생성물의 분석 등, 일련의 실험결과로부터 2분자적 친핵성 첨가-제거반응(Ad_NE)^{18(a)}으로 진행되는 Scheme과 같은 반응 메카니즘을 제안하였다.

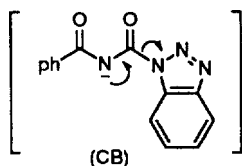


pH에 무관한 반응 속도상수를 나타내는 pH 5.0 이하의 낮은 pH에서 반응의 첫단계는 기질분자(S)의 carbonyl group에 대한 양성자화 반응으로 azocarbenium 이온(SH⁺)이 생성되는 preequilibrium 단계 (K_b=3.16×10⁻⁵)로써 반응속도가 pH변화에 무관한 일반 산-촉매 반응이 일어나는 단계이다. 그 결과, 2단계 반응은 양하전을 띄는 (SH⁺)에 대한 물 분자의 친핵성 반응이 일어나 (I)를 생성하는(k₁/k₋₁) 속도결정 단계가 될 것이다.

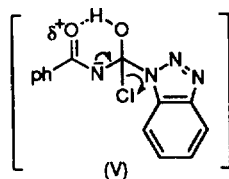


(I)의 생성은 용매효과(m=0.2 또는 n=1.2)와 열역학적 활성화 파라미터(ΔH[‡]=9.45 kcal/mol 및 ΔS[‡]= -45.16 e.u.) 뿐만 아니라, 염 효과 및 공통이온효과에서 속도 변화가 없음을 확인함으로써 2분자적 첨가-제거 반응에 따른 결과임을 알 수 있다. 2단계 반응(k₂)은 (I)에 대하여 물 분자가 일반 염기(B)¹⁷로 작용하여 사면체 중간체(II)를 생성하며 다시 물 분자에 의하여 imide기의 탈 양성자화로 염소원

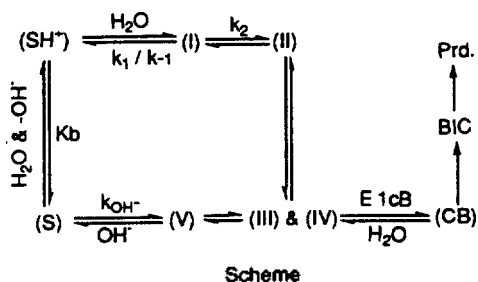
자가 이탈되므로써 토토머 현상과 분자내 회합으로 *cis*-enol(III)과 케토형 화합물(IV)을 생각할 수 있다.⁸ 이어지는 반응으로 (IV)는 두 carbonyl기 사이에 위치한 imide기의 양성자가 일반염기에 의하여 매우 용이하게 이탈되어 안정한 conjugate base(CB)를 경유하는 E1cB 반응으로 benzotriazolyl기가 이탈되면서 *p*-chlorobenzoylisocyanate(BIC)을 거쳐 생성물로 *p*-chlorobenzamide가 생성되는 것으로 설명된다.



한편, pH 7.0 이상의 높은 pH 영역에서 일어나는 반응은 강한 친핵체인 수산화 음이온이 기질(S) 분자의 azomethine 탄소원자를 공격(k_{OH^-})하여 불안정한 사면체 중간체(V)가 생성되는 단계가 속도 결정단계가 될 것이다. 여기에서 (V)는 활성화 파라미터($\Delta H^\ddagger = 9.00$ kcal/mol 및 $\Delta S^\ddagger = -39.8$ e.u.)와 용매 효과($m \ll 1$ 및 $n \ll 3$)¹¹에 따른 2분자적인 반응에 의하여 예상되는 중간체이다.



2단계 반응은 (V)에 있는 질소 원자상의 음이온 이동으로 탄소-질소 이중결합이 생성되면서 염소 원자가 이탈되는 반응으로 pH 5.0 이하의 낮은 pH에서와 같은 공통적인 E1cB 반응^{18(b)}에 따른 토오 토메리 구조(III 및 IV)를 거쳐 (CB)를 생성하게 된다.



이어지는 반응은 *p*-chlorobenzoylisocyanate(PIC)을 거쳐 4-chlorobenzamide가 생성되는 일련의 가수분해 반응이 예상된다. 그러나 반응 메커니즘의 확인에 관한 구체적인 연구가 더욱 이루어져야 하겠다.

이 연구는 1995년도 교육부 기초과학 육성 연구비(BSRI-95-3433)의 지원에 의해 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bonds*; Interscience: New York, 1970; Chap. 1.
- (a) Ernst, G.; Roly, P. *Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 100, 065. (b) Okujama, T.; Sahn, D. J.; Schmir, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2345. (c) *ibid.* **1972**, *94*, 8805.
- Hegarty, A. F.; Dignam, K. S. *J. Chem. Soc. Perkins II* **1975**, 1046.
- Hegarty, A. F. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 448.
- Patai, S. *The Chemistry Imidate and Amidine*; John Wiley and Sons: London, 1975; Chap. 8~9.
- (a) Sung, N. D.; Han, S. H.; Kwon, H. S.; Kim, T. R. *J. Korean Chem. Soc.* **1984**, *28*, 259. (b) Sung, N. D.; Kwon, K. S.; Kim, T. R. *ibid.* **1984**, *28*, 328. (c) Song, Y. Y.; Kwon, K. W. **1994**, *39*, 650.
- (a) Kwon, K. S.; Lee, Y. G.; Sung, N. D.; Kim, C. S. *J. Korean Chem. Soc.* **1993**, *37*, 618. (b) Kwon, K. S.; Kim, C. S.; Lee, Y. G.; Sung, N. D. *ibid.* **1992**, *36*, 589.
- Sung, N. D.; Chun, Y. G.; Kwon, K. S.; Kim, T. R. *ibid.* **1987**, *31*, 352.
- (a) Ambelong, J. A.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 632. (b) Ref. 3.
- Sung, N. D.; Kwon, K. S.; Kim, T. R. *J. Korean Chem. Soc.* **1989**, *33*, 120.
- Amis, E. S. *Solvent Effects in Reaction Rates and Mechanism*; Academic Press: New York & London, 1966; Chap. VI.
- (a) Kivinen, A. *Acta. Chem. Scand.* **1965**, *19*, 845. (b) Buncl, E.; Millington, J. P. Wilshire, J. F. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1401. (c) Ballistreri, F. P.; Macarone, E.; Musmarra, G.; Thomaselli, G. *A. J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1415.
- Gilliom, R. D. *Introduction to Physical Organic Chemistry*; Addison-Wesley. Co.: New York, 1979;

- Chap. 10.
14. Bateman, C. C.; Church, M. G.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Taher, N. A. *J. Chem. Soc.* **1940**, 979.
15. Maskill, H. *The Physical Basis of Organic Chemistry*; Oxford Science Pub.: London, 1984; Chap. 3.
16. (a) Carey, F. A.; Sandberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 2nd Ed.; Plenum Press: New York, 1979; p 418. (b) Alder, R. W.; Baker, R.; Brown, J. M. *Mechanism in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1970; p 5.
17. Ref. 15. Chap. 8. Catalysis.
18. (a) Patai, S. *The Chemistry of Alkenes*; Interscience: New York, 1964; Vol. 1, Chap. 8. (b) Williams, A.; Douglas, K. T. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 627.