

3-Phenyloxadiazole 유도체의 1,3-dipolar Cycloaddition 반응에 미치는 온도의 영향

황성규 · 이기창 · 최봉종* · 이광일**

명지대학교 화학공학과
*관동대학교 환경공학과
**경기대학교 화학과

Effect of Temperature on the 1,3-dipolar Cycloaddition of 3-phenyloxadiazole Derivatives

Hwang, Sung-Kwy · Lee, Ki-Chang · Choi, Bong-Jong* · Lee, Kwang-III**

Dept. of chemical engineering, Myong Ji University
**Dept. of Environmental Engineering, Kwan Dong University*
***Dept. of Chemistry, Kyung Ki University*

(Received Oct., 30, 1997)

ABSTRACT

Ultraviolet spectrophotometric investigation has been carried out on the rate constants for 1,3-dipolar cycloaddition of 4-substituted-3-phenyloxadiazole derivatives with dipolarophiles such as phenyl acetylene, propiolic acid methyl ester and dimethylacetylene dicarboxylate. From there, the rate constants for 1,3-dipolar cycloaddition were determined at 80, 100 and 120°C, and the reaction rates were increased with increasing temperature. From these rate constants, the values of the thermodynamic activation parameters were obtained. Some thermodynamic activation parameters such as E_a , ΔH^* , ΔS^* and ΔG^* from Arrhenius equation were also calculated for the electrophilic 1,3-dipolar cycloaddition of 3-phenyloxadiazole derivatives with dipolarophiles. In order to the proposal the mechanism and reactivity of 1,3-dipolar cycloaddition reaction, the effect of substituents having various kinds of electron withdrawing or releasing groups were examined. Considering the effect of substituents, an electron withdrawing group attached at the 4-carbon position in 3-phenyloxadiazole derivatives decreases the reaction rate because of the lack of electron density in 3-phenyloxadiazole ring.

I. 서 론

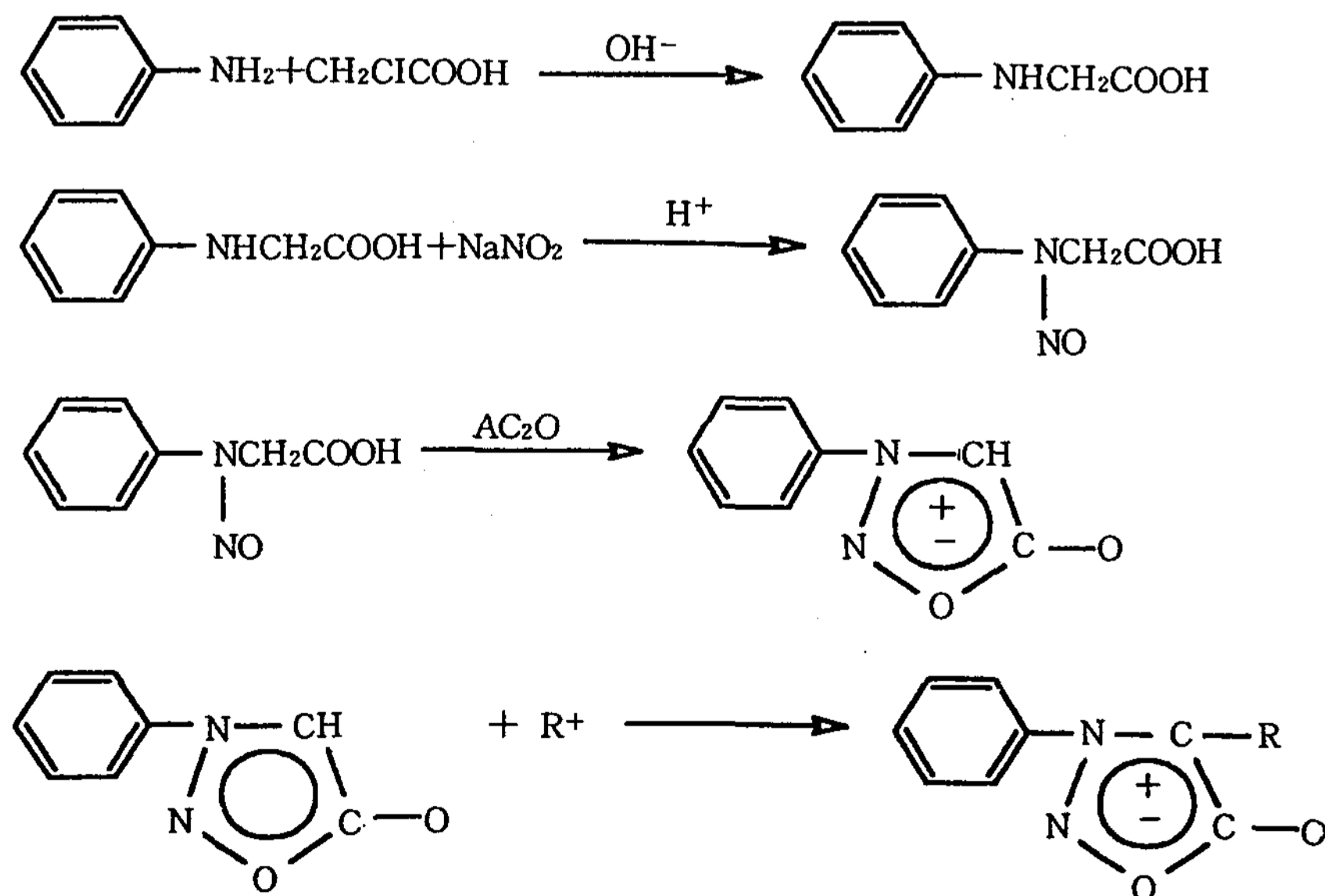
3-Phenyloxadiazole은 Earl과 Mackney¹⁾가 N-

nitroso-N-phenylglycine과 무수초산으로 합성한 이래로 이 계열의 물질들은 그 구조의 특이성과 안정성 때문에 많은 관심을 모아 왔다. Oxadiazole의 구조^{2, 3)}는 dipolar 또는 tetrapolar인 공명구조를 가

지며 이런 mesoion성 화합물의 예로는 diphenyl ketene 이합체가 있으며 이 구조도 역시 dipolar 또는 tetrapolar인 공명구조를 가진다. 특히 oxadiazoleimine류가 잘 알려진 mesoion성 화합물이다. Oxadiazole 구조에 대한 연구는 Schmidt, Stewart 등⁴⁾에 의한 X-ray 구조분석을 통하여 벤젠구조와 oxadiazole 구조가 동일 평면에 존재하는 구조라고 보고하였으며, 특히 3-phenyloxadiazole의 4번 위치 탄소가 벤젠의 탄소보다도 친전자성 치환반응이 용이하게 일어난다고 보고하였다. 이제까지 알려진 친전자성 치환반응에 대한 일반적 사실로는 4번 위치의 탄소에 전자유인성기인 술폰기, 니트로기 등으로 치환된 물질은 있으나, 전자공여성기인 아미노기 혹은 메틸기로 치환된 물질은 합성이 된 바 없다⁵⁾. 이와같이 oxadiazole이 친전자성 치환반응이 가능한 이유는 고리 안의 π 전자가 푸란, 벤젠, 피롤, tropylium 양이온 등과 같이 6개의 π 전자를 가지고 있는 방향족성이 큰 물질이기 때문이다^{6,7)}. Hashimoto와 Ohta⁸⁾는 3-phenyl-4-methyloxadiazole의 메틸기도 벤젠의 메틸기와 같이 카르복시기로 전환할 것을 예상하여 아세트산에 과망간산 칼륨을 녹인 용액과 반응을 시켰더니 아세트페논이 생성된다고 보고하였

다. 이 반응이 일어나는 이유는 3-phenyloxadiazole이 분해되어 생긴 phenyl free radical이 3-phenyloxadiazole의 4번 탄소를 공격하여 생긴 free radical rearrangement 때문이다. Oxadiazole의 고리는 산성용액 중에서 개환되어 hydrazine 유도체로 전환된다. Oxadiazole의 cycloaddition반응에 관하여는 Vasileva 등⁹⁾이 oxadiazole 유도체와 α, β -불포화산 유도체간의 반응에서 그 메카니즘을 밝힌 바 있다. 이와 같이 oxadiazole 유도체와 dipolarophile간의 반응을 통한 pyrazole의 합성은 다양한 pyrazole 유도체를 얻을 수 있는 장점이 있다. 한편, pyrazole은 알코올에 대한 수소이탈 효소작용을 방지하는 역할을 하기 때문에 알코올 중독 치료제로 사용되고 또한 제초제, 살균제 및 염료 등으로 사용된다^{10,11)}.

본 연구에서는 3-phenyloxadiazole 유도체와 dipolarophile인 phenyl acetylene(PA), propiolic acid methyl ester(PAME) 및 dimethyl acetylene dicarboxylate(DMAD)에 의한 반응을 전보¹²⁾에서 보고한 반응속도를 이용하여 온도변화에 따른 열역학적인 인자를 고려해 보고 1,3-dipolar cycloaddition 반응에 미치는 온도의 영향을 연구하였다.



Scheme 1.

II. 실험

1. 시약 및 기기

실험에 사용된 시약은 전보에서 사용되는 시약을 그대로 사용하였으며 합성물의 분석과 확인을 위하여 Perkin Elmer 1320형 IR, ZEOL사제 NMR 90MHz, Buchi512형 m.p 측정장치 등의 기기를 사용하였으며 반응속도를 측정할 때에는 Varian사의 Cary17-1756형 UV를 사용하였다.

2. 3-Phenyloxadiazole 유도체와 dipolarophile과의 반응

3-Phenyloxadiazole 유도체는 전보에서 합성한 방법을 그대로 사용하였으며 반응경로는 Scheme 1과 같고 유도체의 물리, 화학적 성질을 Table 1에 나타내었다. 또한 합성한 3-phenyloxadiazole과 dipolarophile로써 PA, PAME, DMAD와의 1,

3-dipolar cycloaddition 반응 생성물은 Table 2에 나타내었다.

3. 자외선 분광분석법에 의한 흡광도 측정

디옥산에 녹은 3-phenyloxadiazole 유도체의 농도변화에 따른 흡광도 값을 10^{-4} ~ 10^{-5} M에서 측정 한 결과 Fig. 1과 같이 Lambert 법칙을 비교적 잘 만족시켰다. 또한 dipolarophile로 PA, DMAD, PAME를 반응시켰을 때 반응물이 용매에 녹은 2×10^{-4} M용액은 시간이 경과함에 따라 흡광도는 감소하는 피크가 Fig. 2와 같이 나타났다. 그러므로 3-phenyloxadiazole 유도체의 최대흡수 파장에서 시간과 온도변화에 따른 흡광도를 측정하였다.

4. 열역학적 활성화 파라미터

3-Phenyloxadiazole 유도체와 dipolarophile과의 1,3-dipolar cycloaddition 반응에서 일어나는 반응속도 상수와 온도 의존성을 알아보기 위하여

Table 1. Physical and chemical properties, values of yield for 3-phenyloxadiazole derivatives

Compound No.	X	mp(°C)	IR	¹ H-NMR	Yield(%)	UV(λ_{max})
I	-H	136~137	1750(vs, C=O), 3110(m), 1460(s)	7.75(s, 5H) 6.78(s, 1H)	78	318
II	<i>p</i> -Br	140~141	1760(vs, C=O), 3100(m), 1460(s), 1350(m)	7.70(s, 5H)	83	318
III	<i>p</i> -CHO	149~150	1760(vs, C=O), 2980(w), 1430(s), 1100(m)	7.70(s, 5H) 9.80(s, 1H)	52	360
IV	<i>p</i> -COOH	150~152	1765(vs, C=O); 2900~3400(vs), 1100(s), 1250(m)	7.70(s, 5H) 9.68(s, 1H)	54	315
V	<i>p</i> -Ph	182~183	1765(vs, C=O), 3120(m), 1350(m), 1000(m)	6.90(s, 5H) 7.2 (s, 5H)	32	340

Table 2. Physical and chemical properties, values of yield for the product of 3-phenyloxadiazole with dipolarophiles

Reactant	Dipolarophile	mp(°C)	IR	¹ H-NMR	Yield(%)	UV(λ_{max})
	PA	150~151	1650(m, C=C), 3100(CH)	6.80(s, 5H)	78	256
3-Phenyl oxadiazole	PAME	124~126	1725(vs, C=O), 1100(m)	4.0(s, 3H) 7.70(s, 5H)	84	277
	DMAD	99~100	1715(vs, C=O), 717, 763(m, Ar)	4.1(s, 3H) 7.7(s, 5H)	92	272

80, 100, 120°C로 온도를 변화시켜 가면서, 각 온도에서 구한 반응속도 상수 k_{obs} 와 그 때의 온도를 Arrhenius plot를 하여 Fig. 3에 나타내었다. Arrhenius식 [$k=A_{Exp}(-E_a/RT)$]으로부터 활성화 에너지 (E_a)를 구하고 열역학 관계식 [$\Delta H^*=E_a-RT$ 및 $\Delta S^*=R\ln(hk_b/kT)+\Delta H^*/T$]으로 계산된 열역학적 활성화 파라미터를 구하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 3-Phenyloxadiazole 유도체의 반응속도 상수

전보에서 나타내었던 실험결과 측정된 흡광도의 값들은 3-phenyloxadiazole 유도체들의 농도에 대하여 1차 반응속도식에 대입하여 온도변화 및 3-phenyloxadiazole 유도체의 치환기에 따르는 반응속도 상수를 Table 3에 나타내었으며 이 실험적 사실로부터 dipolarophile의 반응성은 동일 온도, 동

일 치환체에 대하여 항상 $PA < PAME < DMAD$ 의 순으로 증가됨을 알 수 있었으며, 온도가 증가 할수록 반응속도도 역시 증가함을 알 수 있었다.

일반적으로 온도 상승시 반응속도가 증가한다는 것은 높은 에너지를 가지는 분자수가 증가하여 반응에 참여하는 분자수도 많아지기 때문이라 생각된다.

또한 4번 위치의 치환체에 대한 반응속도 상수값을 검토한 결과, $-Ph > -H > -Br > -CHO > -COOH$ 순으로 작아짐을 확인할 수 있었다. 이러한 사실은 1,3-dipolar cycloaddition 반응메카니즘이 이미 잘 알려진 Diels-Alder 반응에서 처럼 diene과 dienophile이 반응할 경우 diene에 전자유인성

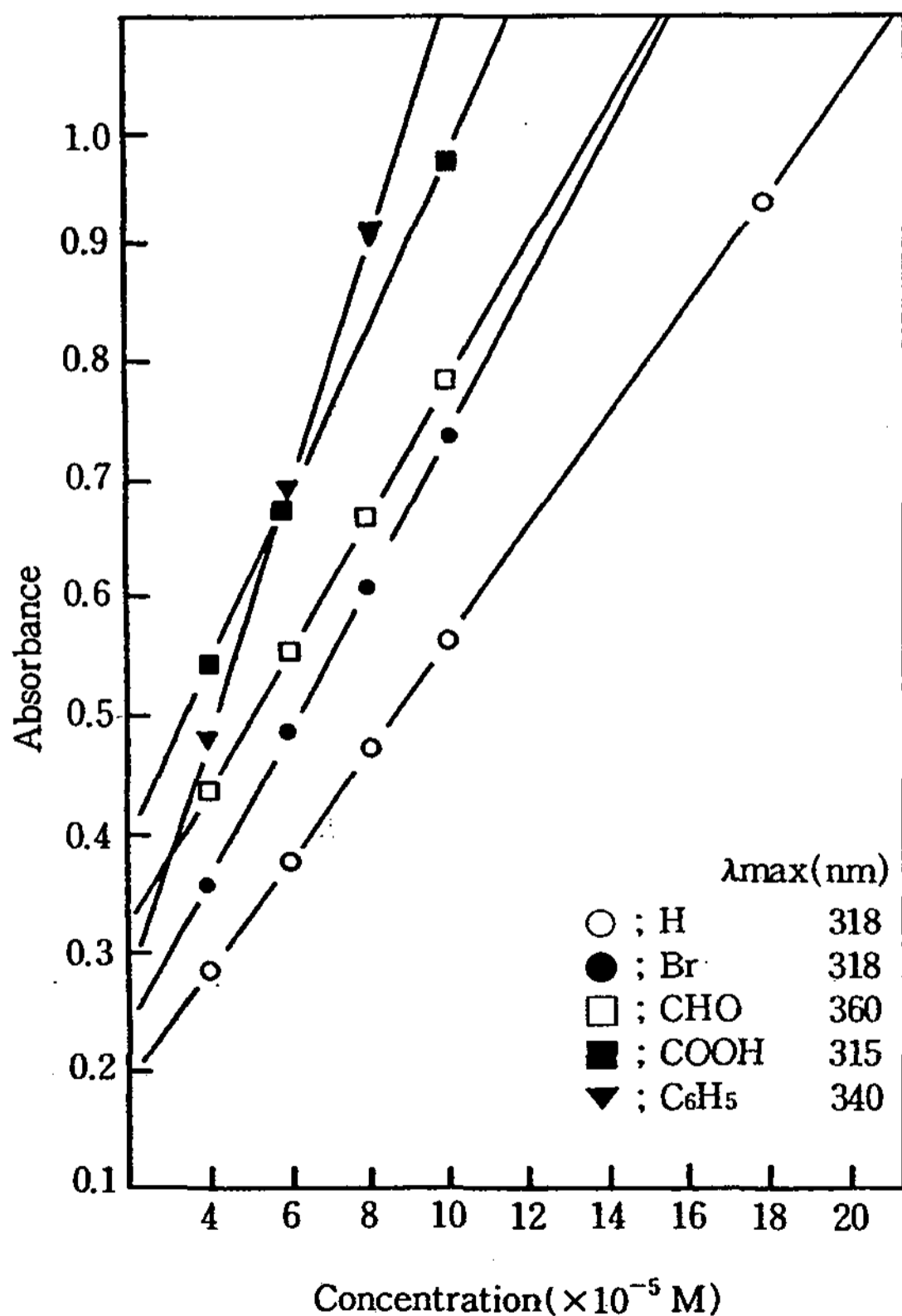


Fig. 1. Concentration calibration curve of 4-substituted-3-phenyloxadiazole derivatives.

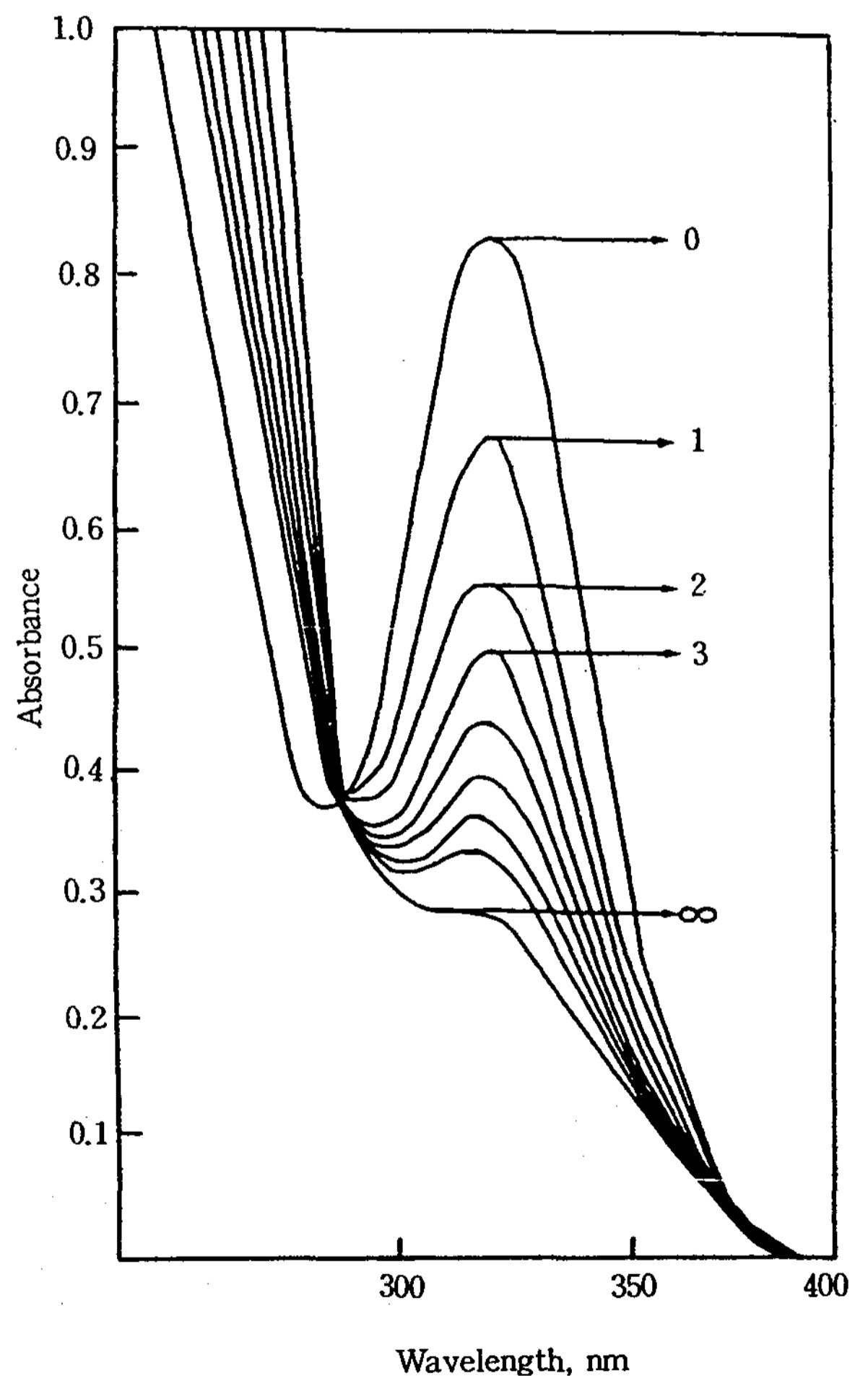


Fig. 2. UV spectra for the reaction mixture of $2 \times 10^{-4} M$ 3-phenyloxadiazole with DMAD on various time intervals in dioxane at 120°C.

Table 3. First-order rate constant k for the reaction of 3-phenyloxadiazole derivatives with dipolarophiles at various temperatures

Compound	Temp.(°C)	Dipolarophile		
		PA	PAME	DMAD
3-Phenyloxadiazole	80	4.43×10^{-2}	4.93×10^{-2}	9.35×10^{-2}
	100	9.16×10^{-2}	1.51×10^{-1}	1.81×10^{-1}
	120	1.81×10^{-1}	1.96×10^{-1}	3.30×10^{-1}
4-Bromo-3-phenyloxadiazole	80	2.12×10^{-2}	2.70×10^{-2}	5.78×10^{-2}
	100	4.50×10^{-2}	6.39×10^{-2}	1.22×10^{-1}
	120	9.10×10^{-2}	1.10×10^{-1}	2.23×10^{-1}
4-Formyl-3-phenyloxadiazole	80	1.50×10^{-2}	2.02×10^{-2}	3.40×10^{-2}
	100	4.15×10^{-2}	5.50×10^{-2}	7.42×10^{-2}
	120	9.40×10^{-2}	1.22×10^{-1}	1.48×10^{-1}
3-Phenyloxadiazole-4-carboxylic acid	80	—	—	1.20×10^{-3}
	100	1.20×10^{-3}	1.90×10^{-3}	3.80×10^{-3}
	120	8.30×10^{-3}	9.20×10^{-3}	1.32×10^{-2}
3,4-Diphenyloxadiazole	80	1.52×10^{-1}	1.65×10^{-1}	2.14×10^{-1}
	100	1.74×10^{-1}	1.92×10^{-1}	2.37×10^{-1}
	120	1.97×10^{-1}	2.03×10^{-1}	2.57×10^{-1}

Table 4. Activation thermodynamic parameter for the cycloaddition of 3-phenyloxadiazole derivatives [I] ~ [V] with dipolarophile at various temperature

Compound	Parameter Dipolarophile	Ea (kcal/mol)	ΔH^* (kcal/mol)			$-\Delta S^*$ (kcal/mol · K)			ΔG^* (kcal/mol)		
			Temp. (K)	353	373	393	353	373	393	353	373
3-Phenyloxadiazole	PA	9.66	8.96	8.92	8.88	47.7	47.9	47.9	25.8	26.8	27.7
	PAME	9.46	8.76	8.72	8.68	48.3	48.2	48.1	25.8	26.7	27.6
	DMAD	8.63	7.93	7.89	7.85	49.2	49.4	49.5	25.3	26.3	27.3
4-Bromo-3-Phenyloxadiazole	PA	9.94	9.24	9.20	9.16	48.6	48.3	48.7	26.4	27.2	28.3
	PAME	9.59	8.89	8.85	8.81	49.0	48.9	49.1	26.2	27.1	28.1
	DMAD	9.25	8.55	8.51	8.47	48.6	48.5	48.7	25.7	26.7	27.6
4-Formyl-3-Phenyloxadiazole	PA	12.6	11.9	11.9	11.8	41.6	41.6	42.0	26.6	27.4	28.3
	PAME	12.3	11.6	11.6	11.5	41.9	41.8	42.2	26.4	27.2	28.1
	DMAD	10.1	9.4	9.36	9.32	47.0	47.3	47.5	26.0	27.0	28.0
3-Phenyloxadiazole-4-carboxylic acid	PA	27.5	26.8	26.8	26.7	—	85.8	89.1	—	30.0	30.4
	PAME	22.4	21.7	21.7	21.6	—	21.4	21.6	—	29.7	30.1
	DMAD	16.4	15.7	15.7	15.6	36.0	36.2	36.1	28.4	29.2	29.8
3,4-Diphenyl-oxadiazole	PA	1.78	1.08	1.04	1.00	67.8	67.7	67.9	25.0	26.3	27.7
	PAME	1.44	0.74	0.70	0.66	68.4	68.6	68.8	24.9	26.3	27.7
	DMAD	1.23	0.53	0.49	0.45	70.0	68.7	68.8	24.7	26.1	27.5

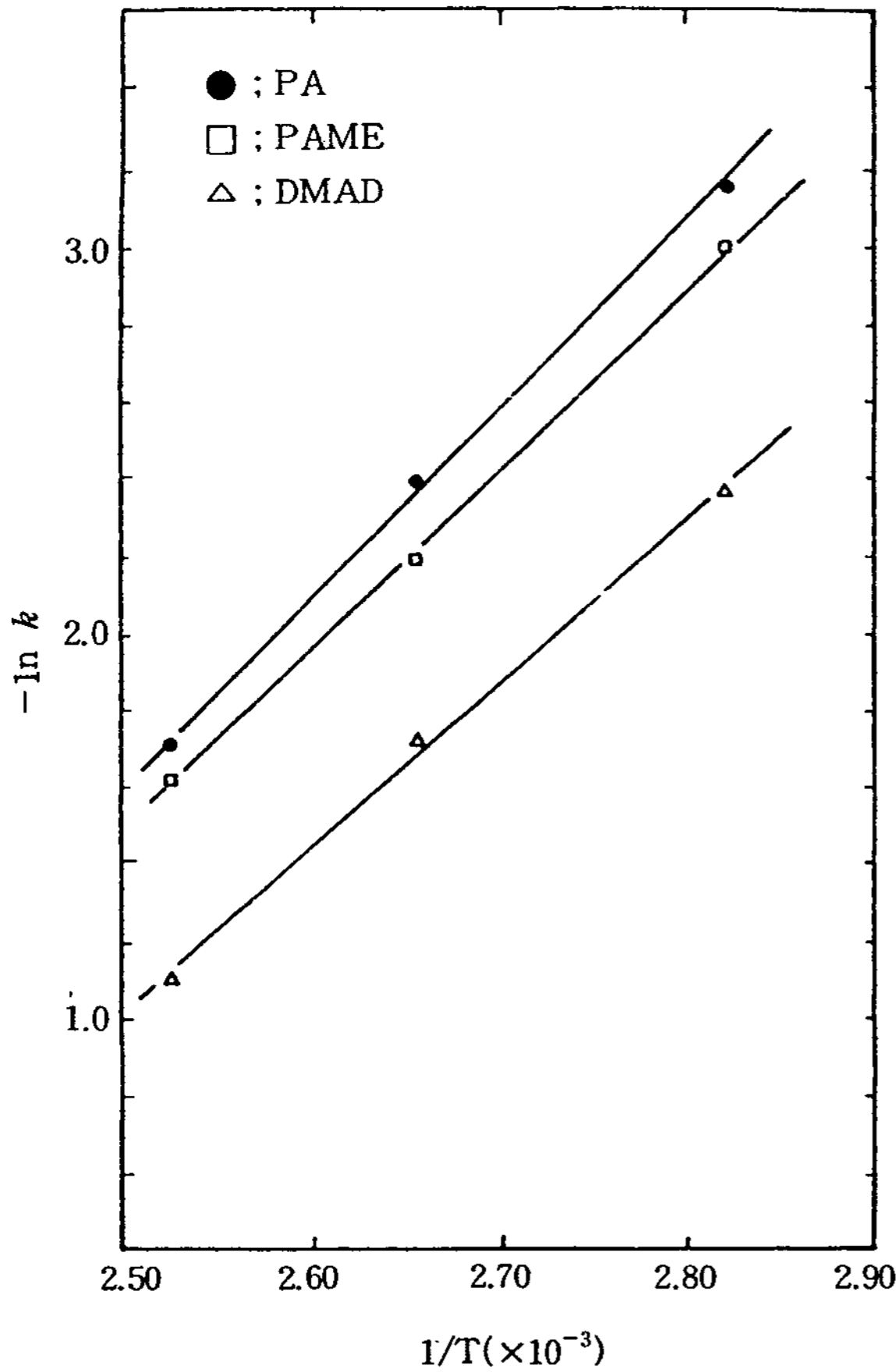


Fig. 3. Arrhenius plot for the 1,3-dipolar cycloaddition of 3-phenyloxadiazole[1] with dipolarophile at various temperature.

기가 있으면 반응성이 감소되는 원리와 잘 상응하고 있음을 알 수 있다.

2. 3-Phenyloxadiazole 유도체의 열역학적 활성화 파라미터

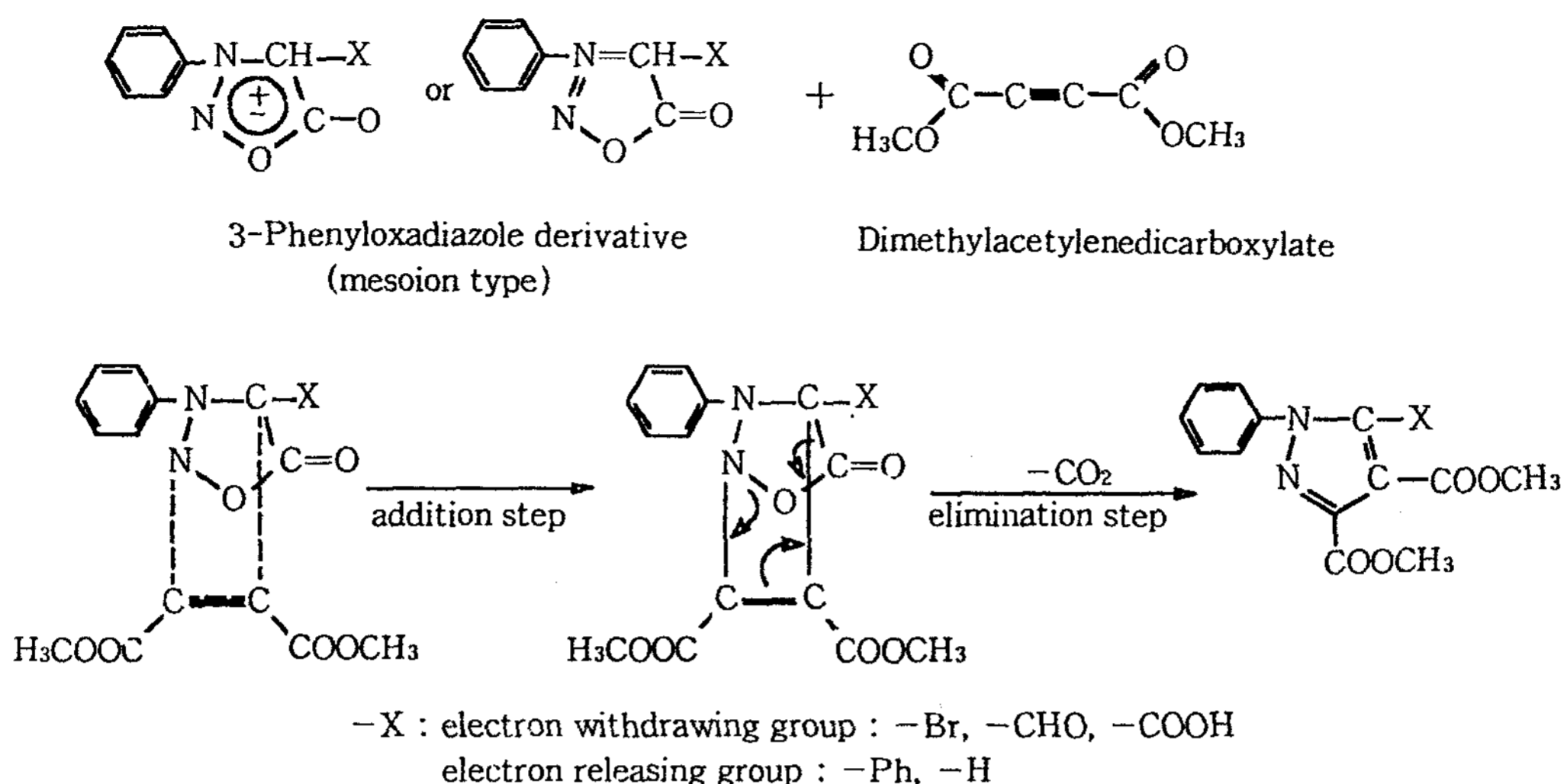
3-Phenyloxadiazole 유도체의 열역학적 활성화 파라미터를 살펴보기 위하여 각 유도체에 대하여 활성화 에너지(E_a), 활성화엔탈피(ΔH*), 활성화 엔트로피(ΔS*)를 구하여 Table 4에 나타내었다. 활성화 에너지(E_a) 값은 3-phenyloxadiazole 유도체에 대하여 1.2~27kcal/mole을 나타내고 있다. 이와같이 활성화 에너지(E_a)값이 차이를 나타내고 있는 것은 3-phenyloxadiazole 유도체의 4번 위치에 붙은 치환기가 oxadiazole 고리 내의 전자밀도에 영향을 주

는 것으로 생각되며, 실제로 반응속도 상수값이 가장 컸던 3,4-diphenyloxadiazole[V]의 경우 1.2~1.8kcal/mole로 가장 낮은 활성화 에너지(E_a)값을 나타내었고, 반응속도가 가장 느린 3-phenyl oxadiazole-4-carboxylic acid[IV]의 경우 16.4~27.5 kcal/mole의 큰 활성화 에너지(E_a)값을 나타내고 있다.

또한 활성화 엔탈피(ΔH*)값은 ΔH*=E_a-RT의 식에서 구하였으며, Table 4에 나타낸 바와 같이 0.5~27kcal/mole의 값을 나타내었다. 즉 동일 치환체와 동일 dipolarophile에 대하여는 온도변화에 따른 활성화 엔탈피(ΔH*)값의 변화가 크지 않았으나 치환체가 변화함에 따라 비교적 큰 변화를 나타내고 있다. 이러한 치환기 변화에 따른 활성화 엔탈피(ΔH*)값의 변화도 앞서 설명한 활성화 에너지(E_a)나 반응속도 상수들과도 같은 방법으로 생각할 수 있다. 화학반응에서 반응속도 상수와 활성화 파라미터들 사이에서는 다음과 같은 관계식이 성립된다.

$$\ln(k/T) = -(\Delta H^*/R)(1/T) + (\Delta S^*/R) + \ln(k_b/h)$$

여기서 k_b는 Boltzmann 상수이고, h는 Plank 상수이다. 이 식에 의하여 활성화 엔트로피(ΔS*)를 구하였고, 계산된 값으로 볼 때 약 -90~-21kcal/mole · K 정도의 큰 (-)값을 나타내었다. 이와 같이 활성화 엔트로피(ΔS*)값이 큰 음의 값을 가지는 것은 반응속도 결정단계에서의 전이상태가 상당히 제한된 무질서도를 가지고 있다는 것을 시사하여 주므로 반응속도 결정단계에서 전이상태는 고리형의 중간체가 아닌 복잡한 이온상태의 중간체일 것이라고 생각된다. 즉, 이러한 무질서도가 감소한 상태의 전이상태에서는 일반적으로 전하를 가진 전이상태이거나 고리형의 전이상태를 가진다는 Scheimer¹³⁾와 또한 반응속도가 증가한다는 것은 용매인 디옥산의 온도변화에 따른 유전상수(ε)가 변화되면 전이상태는 안정화되며 이로 인하여 활성화 에너지가 감소하여 반응속도가 증가한다는 Winstein¹⁴⁾이 주장한 이론들과 본 연구에 의하여 얻어진 열역학적 활성화 파라미터가 잘 일치함을 알 수 있었다.



Scheme 2.

3. 1,3-Dipolarcycloaddition 반응메카니즘

1,3-Dipolar cycloaddition 반응메카니즘으로 반응 진행시 oxadiazole의 addition-elimination 반응은 첨가반응이 진행된 후 CO_2 가 제거되는 것으로 알려져 있다⁹⁾. Table 3과 같이 강한 전자유인성기가 치환되어 있을수록 반응속도는 느려짐을 알 수 있었다. 이것은 oxadiazole 고리 내의 전자밀도와 관계되는 것으로 생각된다. 3-phenyloxadiazole [I]과 DMAD의 1,3-dipolar cycloaddition 반응은 DMAD의 acetylenic 탄소가 oxadiazole의 2번 위치의 질소와 4번 위치 탄소를 공격하여 이루어지는 것으로 보고된 바 있다¹⁵⁾.

열역학적 인자들의 확인결과로 3-phenyloxadiazole 유도체는 4번 위치의 탄소에 강한 전자끄는기가 치환되어 있을 경우 반응이 느리며, 전자주는기가 있다면 반응이 빨리 진행된다. 그러므로 일반적인 단계적 반응과는 달리 dipolarophile이 3-phenyloxadiazole [I]에 첨가시 oxadiazole 고리에 평행하게 첨가되는 것이 아니라 oxadiazole 고리에 acetylenic 탄소 중 1개가 먼저 공격하는 일정한 기울기를 가지고 공격하는 것으로 생각한다. 즉, 1,3-dipolar cycloaddition 반응시 dipolarophile과 3-phenyloxadiazole 유도체에 치환된 치환체의 종류에 따라 반응속도가 다르므로 전이상태일 때가 반

응속도 결정단계라 생각된다.

IV. 결 론

3-Phenyloxadiazole 유도체와 dipolarophile과의 1,3-dipolar cycloaddition 반응속도를 간편하고 정확한 UV를 이용하여 측정하였으며 열역학적 인자를 고려하여 반응메카니즘을 제안하였다.

3-phenyloxadiazole 유도체의 반응속도는 온도가 증가할수록 증가하며 같은 온도에서는 $\text{-Ph} > \text{-H} > \text{-Br} > \text{-CHO} > \text{-COOH}$ 순으로 전자공여성이 큰 치환기일수록 증가하였는데 Diels-Alder 반응에서 처럼 diene과 dienophile이 반응할 경우 diene에 전자유인성기가 있다면 반응성이 감소되는 원리와 잘 상응하고 있음을 알 수 있었다. 같은 조건 하에서 1,3-dipolar cycloaddition의 반응성은 dipolarophile인 $\text{DMAD} > \text{PAME} > \text{PA}$ 의 순이었으며, 3-phenyloxadiazole 유도체는 dipolarophile과 반응시 치환체의 변화에 따라 비교적 낮은 활성화 엔탈피(ΔH^*)를 나타내고 활성화 엔트로피(ΔS^*)값은 $-90 \sim -21 \text{ kcal/mole} \cdot \text{K}$ 정도의 큰 음의 값을 나타내었다. 반응속도 결정단계의 전이상태는 치환기의 영향을 고려하면 고리형의 중간체가 아니고 복잡한 이온상태의 중간체일 것이라고 생각된다.

문헌

1. J. C. Earl and A. W. Mackney, *J. Chem. Soc.*, 899(1935).
2. F. H. C. Stewart, *Chem. Ind.*, 1929(1963).
3. W. E. Thiessen, *J. Chem. Soc.*, 5977(1967).
4. F. H. C. Stewart, *Chem. Rev.*, 134(1964).
5. H. Yamada and K. Konzima, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1543(1960).
6. W. Baker and W. D. Ollis, *Chem. Ind.*, 15 (1955).
7. H. Kato and M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 282(1959).
8. M. Hashimoto and M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 31, 1048(1958).
9. V. F. Vasileva and V. G. Yashunskii, *Zh. Obshch. Khim.*, 31, 1501(1961).
10. B. R. Tolf and co-worker, *Acta. Chem. Scand. (Ser. B)*, 33, 483(1979).
11. R. Bromstand and co-worker, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, 76, 3499(1979).
12. K. C. Lee, *J. Kor. Oil Chem. Soc.*, 14. 1. 95 (1997).
13. P. Scheimer and J. H. Schomaker *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 306(1956).
14. A. H. Fainberg and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2770(1956).
15. H. Gotthardt and F. Reiter, *Chem. Ber.*, 112, 1193(1979).