

## 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylviny)benzo-15-crown-5의 알칼리 가수분해반응: 기질-금속이온 착물형성이 반응속도에 미치는 영향

李龍九\* · 趙顯星 · 金泰淳 · 李東求 · 金千石' · 李永信

한국화학연구소

'한국인삼연초연구원

(1998. 3. 10 접수)

## Alkaline Hydrolysis of 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylviny)benzo-15-crown-5: Effect of Metal Ion Complexation on the Reaction Rate

Yong Gu Lee\*, Hyun Sung Cho, Tae Soon Kim, Dong Koo Lee,

Cheon Suk Kim<sup>1</sup>, and Young K. Lee

Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejon 305-600, Korea

<sup>1</sup>Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Taejon 305-345, Korea

(Received March 10, 1998)

탄소-탄소 이중결합에 대한 친핵성 첨가 반응은 이중 결합에 전자받개가 있으면 Michael형 반응이 일어난다.<sup>1</sup> 반응성은 친핵체의 염기도와 이중결합의 극성에 좌우되며 일반적으로 니트릴, 에스테르, 케톤 순으로 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 한편 거대고리 리간드와 금속이온들간의 착물형성에 관한 연구가 꾸준히 진행되고 있는 가운데<sup>3,4</sup> 반응 중심을 포함하고 있는 거대고리 리간드의 반응성에 미치는 금속 이온의 영향에 대한 연구가 보고된 바 있다.<sup>5,6</sup>

본 연구에서는 새로운 크라운 화합물인 4-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylviny)benzo-15-crown-5(I)(Fig. 1)를 합성한 다음 pH를 달리한 알칼리 영역의 50%(v/v) 디옥산-물 용매에서, 합성된 화합물(I)의 벤젠고리 부분에 결합되어 있는 반응 중심인 탄소-탄소 이중결합의 가수분해 반응성에 관하여 알아보았다. Benzo-15-crown-5와 결합할 수 있는 알칼리 금속 이온들(Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>)을 첨가하여 착물 형성이 반응속도에 미치는 영향을 중심으로 가수분해 반응 속도상수를 구하여 pH 의존도, 금속이온 효과, 그리고 용매효과를 알아보고 또한 생성물 분석을 통하여 가수분해반응 메커니즘을 간단히 검토하였다.

### 실 험

**시약 및 기기.** 시료의 합성에 쓰인 tetraethyleneglycol, thionylchloride, 3,4-dihydroxybenzaldehyde, ethylcyanoacetate, 그리고 금속염인 LiCl, NaCl, KCl, RbCl, CsCl은 Aldrich사의 G.R.급을 사용하였다. 반응속도 측정은 Perkin-Elmer Lambda 3B UV-Vis spectrophotometer를, 그리고 합성한 화합물 및 반응 생성물 확인은 Bruker AM-300 NMR spectrometer와 Hewlett Packard 5971 Mass spectrometer를 각각 사용하였다.

**4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylviny)benzo-15-crown-5의 합성.** Tetraethyleneglycol(0.50 g, 2.57 mmol)과 pyridine(1.12 g, 12.85 mmol)을 무수 dioxane(30 mL)에 녹인 다음 얼음으로 냉각시킨 thionylchloride(1.53 g, 12.85 mmol)에 서서히 첨가시켰다. 실온에서 밤새 저어준 후 여과하여 진공증류시킨 후 추출(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1M-HCl)하여 기름상의 생성물 1,11-dichloro-3,6,9-trioxundecane을 합성하였다. n-butanol에 3,4-dihydroxybenz aldehyde(0.35 g, 2.57 mmol)을 녹인 후 물에 녹인 NaOH(0.22 g, 5.40 mmol)을 첨가한 다음 질소기체하에서 30분동안 환류시켰다. 이 용액에 앞서 합성한 1,11-dichloro-3,6,9-trioxund-

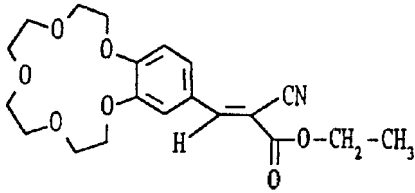


Fig. 1. Structure of 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylvinyl)benzo-15-crown-5.

ecane(0.59 g, 2.57 mmol)을 서서히 첨가한 후 40시간 동안 환류시켜 냉각시킨 다음 6N-HCl로 중화시켜 여과하였다. 여액을 진공증류시킨 후 더운 n-heptane으로 연속적으로 추출하여 흰색 결정의 2,3-(4'-formylbenzo)-1,4,7,10,13-pentaoxacyclopentadeca-2-ene을 합성하였다.<sup>8</sup>

n-Heptane으로 재결정한 2,3-(4'-formylbenzo)-1,4,7,10,13-pentaoxacyclopentadeca-2-ene(0.76 g, 2.57 mmol)과 ethylcyanoacetate(0.29 g, 2.57 mmol)을 ethanol(50 mL)에 녹여 0.1N-NaOH를 촉매량만큼 첨가한 후 7시간동안 환류시켰다. 용매를 진공증류한 후 얻은 결정을 ethanol로 재결정하였다.<sup>9</sup> 수율 74%; mp 157-159°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01(3H, t, CH<sub>3</sub>), 3.85(12H, m, OCH<sub>2</sub>), 4.23(4H, m, OCH<sub>2</sub>), 4.31(2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.90(1H, m, ArH), 7.45(1H, m, ArH), 7.78(1H, m, ArH), 8.15(1H, s, =CH); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2218, 1718, 1583, 1512; Mass(rel. intensity, %): 259(100), 391(25)M<sup>+</sup>.

**반응생성물 확인.** 가수분해반응 생성물을 확인하기 위하여 반응속도 측정시와 같은 조건(50%(v/v) dioxane-water, pH 11.0, 25°C)에서 시료물질을 3일

간 반응시켰다. 용매를 진공증류시킨 후 얻은 침전물을 더운 n-heptane으로 연속적으로 추출하여 흰색 결정을 얻었다. 이 결정을 확인한 결과 반응생성물은 2,3-(4'-formylbenzo)-1,4,7,10,13-pentaoxacyclopentadeca-2-ene(II)이었다. 수율 37%; mp 80-81°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.70-4.30(16H, m, OCH<sub>2</sub>), 6.95(1H, d, ArH), 7.38(1H, s, ArH), 7.45(1H, d, ArH), 9.83(1H, s, CHO); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1682, 1585, 1512; Mass(rel. intensity, %): 163(100), 296(29)M<sup>+</sup>.

### 결과 및 고찰

**가수분해반응 속도상수.** 사용된 완충용액은 pH 7.7-8.7에 0.1 M tris(hydroxy methyl)-aminomethane과 0.1 M HCl, pH 9.2-9.7에 0.2 M diethylamine과 0.2 M HCl, 그리고 pH 10.3-11.2에 0.2 M butylamine과 0.1 M HCl을 각각 사용하였으며 염화알칼리금속염(LiCl, NaCl, KCl, RbCl, CsCl)을 포함하지 않는 완충용액은 이온강도가 0.01이 되게 하였다.

반응속도는 시간에 따른 기질의 농도변화를 자외선분광광도법을 이용하여 금속염이 포함되지 않는 완충용액에서의 기질의 최대 흡광파장이 농도를 달리한 각 금속염(0.01-0.40 M)이 포함된 완충용액에서의 최대 흡광파장과 크게 다르지 않다는 것을 확인한 후 361 nm에서 측정된 직선관계의 기울기로부터 유사 일차반응 속도상수를 구하였다. Table 1은 각 pH에서 구한 속도상수들을 종합한 것이며 Fig. 2, 3은 속도상수의 log값들을 pH에 대하여 그림으로 나타낸 것이다.

Table 1. Pseudo-first-order rate constants ( $k_{obs} \times 10^6 \text{sec}^{-1}$ ) of the hydrolysis of 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylvinyl)benzo-15-crown-5 in 50% (v/v) dioxane-water in the presence of  $2 \times 10^{-1} M$  metal ions at 25°C

pH	Buffer <sup>a</sup>	Salts				
		LiCl	NaCl	KCl	RbCl	CsCl
7.7	1.77	2.00	6.67	5.48	3.17	2.37
8.2	3.80	5.33	9.85	8.75	8.73	7.32
8.7	20.5	23.5	45.2	38.3	30.5	27.8
9.2	52.0	50.0	130	138	82.5	77.2
9.7	137	110	301	262	292	207
10.3	653	503	1400	1210	730	712
10.7	1710	1500	4520	3150	2830	2300
11.0	3200	3300	5440	4070	3880	3800
11.2	7780	8790	13700	10600	8860	9760

<sup>a</sup>μ=0.01.

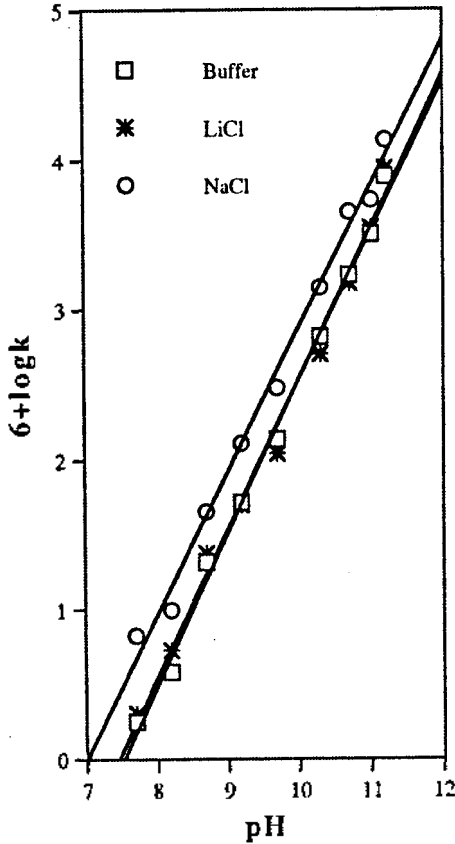


Fig. 2. pH-Rate profiles of the hydrolysis of 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylvinyl) benzo-15-crown-5 in 50% (v/v) dioxane-water in the presence of  $2 \times 10^{-1} M$  metal ions (buffer, LiCl, NaCl) at 25 °C.

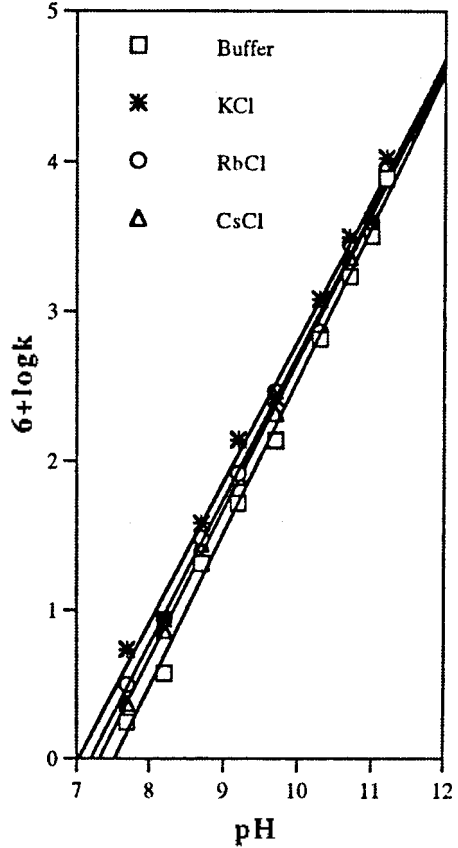
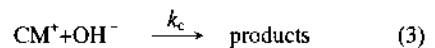
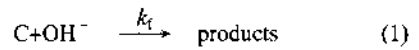


Fig. 3. pH-Rate profiles of the hydrolysis of 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylvinyl) benzo-15-crown-5 in 50% (v/v) dioxane-water in the presence of  $2 \times 10^{-1} M$  metal ions (buffer, KCl, RbCl, CsCl) at 25 °C.

**pH 의존도.** pH 변화가 반응속도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 여러 알칼리성 pH에서 완충용액과 금속이온이 각각 포함된 용액에서의 가수분해 반응 속도상수를 구한 결과, Fig. 2, 3에서와 같이 pH가 증가함에 따라 모든 가수분해반응 속도상수가 비례하여 증가하는 것은 hydroxide 음이온이 완충용액과 금속이온이 포함된 용액에서 특정 염기축매로 작용한다는 것을 의미하며<sup>10</sup> 각 금속이온 용액의 경우 hydroxide 음이온 농도에 비례하는 직선에 가까운 기울기(기울기: 0.99-0.94;  $r=0.9983-0.9950$ )을 나타내는 것은, 양성자가 금속이온과 리간드의 착물 형성에 경쟁적으로 작용하여 pH에 따라 착물의 안정도상수가 변할 수 있는 산성 pH와 달리 측정된 알칼리성 pH에서는 pH 변화에 관계없이 각각의 금속

이온이 기질과 어느 정도 일정한 안정도상수를 유지한다는 것을 보여주고 있다.<sup>11,12</sup>

**금속이온효과.** NaCl, KCl, RbCl, 그리고 CsCl이 각각 포함된 알칼리성 용액에서 금속이온 농도에 따른 반응속도상수의 변화에 대한 반응속도론적 결과는 식 (1)-(3)에 나타난 메카니즘항으로 설명할 수 있다.



여기에서 식 (1)은 착물을 형성하지 않는 기질과 hydroxide 이온과의 반응을 의미하며 식 (2), (3)은 기질이 금속이온과 착물을 형성하여 평형상태를 이룬 후

hydroxide 이온과의 반응을 말한다.

$$K = [CM^*]/[C][M^*] \quad (4)$$

$$-d[C_{st}]/dt = -(d[C]/dt + d[CM^*]/dt) \quad (5)$$

$$k_{obs} = (k_f[C] + k_c[CM^*])/[C_{st}] \quad (6)$$

$$k_{obs} = (k_f + k_c K[M^*])/(1 + K[M^*]) \quad (7)$$

또한 평형상수는 식 (4)로 나타낼 수 있으며 착물을 이룬 기질과 착물을 이루지 않은 기질 총농도의 감소속도는 식 (5)와 같이 주어지는데 여기에서 총농도  $[C_{st}]$ 는 hydroxide 이온농도와 금속이온  $[M^*]$ 보다 낮다. 속도상수  $k_{obs}$ 는 식 (6)으로 나타내어 식 (4)와 결합하면 식 (7)을 얻을 수 있는데 식 (7)로부터 금속이온 농도변화에 따른 2차반응 속도상수의 의존도와, 전체 기질이 착물을 형성할 수 있을 정도의 높은 금속이온 농도에서는 극한값,  $k_{obs} = k_c$ 에 이르게 됨을 예상할 수 있다. 그러나 실험결과는 식 (7)에 의해 예상되는 것과 정성적으로는 비슷하겠지만 그 결과로부터  $K$ 와  $k_c$ 의 계산치를 얻기 위해서는 염농도 변화에 따른 이온세기의 변화가 반응속도에 미치는 영향에 대한 보정뿐만 아니라, 자유금속이온은 용액 중에서 이온쌍을 이루게 되어 용액의 이온세기와 화학량적 값이 서로 다르게 되므로 이에 대한 보정 또한 필요하다.<sup>6</sup>

각 염의 농도 변화(0-0.40 M)에 따른 2차반응 속도상수를 구한 결과 LiCl을 제외한 염에 있어서는 0.18 M 부근에서부터 극대값을 나타내었는데 이것은 용액 중의 금속이온 농도가 증가함에 따라 기질-금속이온 착물이 극한농도에 이르게 됨을 의미하는 것으로서 이 결과에 따라 Table 1에서와 같이 금속이온이 포함된 용액에서의 반응속도( $k_{obs}$ )는 금속이온 농도를  $2 \times 10^{-1} M$ 로 하여 측정하였다.

한편 Table 2에서와 같이 LiCl의 농도변화에 따른 2차반응 속도상수를 구한 결과 속도상수가 거의 일정한 값을 보여주고 있는데 이것은  $Li^+$ 가 기질과 착물을 이루지 못할 뿐만 아니라 이온세기 또한 속도상수에 영향을 주지 못한다는 것을 의미한다.

Table 1에서의 각 pH에서 금속이온이 포함되지 않는 완충용액에서의 속도상수값( $k_{out}$ )을 단위로 한 각 금속이온 0.2 M이 포함된 용액에서의 속도상수값( $k_{salt}$ )들의 상대값( $k_{salt}/k_{out}$ )을 구해 종합하여 보면 LiCl: 0.77-1.40, NaCl: 1.70-3.77, KCl: 1.27-3.10, RbCl: 1.12-2.30, CsCl: 1.09-1.92이었다. 이 결과에 의하면 가장 작은 값의  $Li^+$ 의 경우, Table 2의 결과와 마찬가지로 다른 금속이온과 비교해 볼 때 용액 중에서 기질과 착물을 거의 이루지 못하여  $k_{obs} \approx k_f$ 임을 예측할 수 있으며 가장 큰 값을 얻는  $Na^+$ 의 경우에는 다른 금속들보다 착물평형상수( $K$ )가 커  $k_{obs}$ 에  $k_f$ 보다  $k_c$ 가 훨씬 더 크게 작용한다고 말할 수 있다. 이러한 경향은 benzo-15-crown-5의 개략적 공동 직경(170-220 pm)과  $Li^+$ (136),  $Na^+$ (196),  $K^+$ (266),  $Rb^+$ (296), 그리고  $Cs^+$ (334)의 이온직경(pm)크기 순서와 모순되지 않으며 착물의 안정도는 크라운 에테르의 공동/금속이온 크기의 상관관계로 이루어지고 있음을 보여주고 있는데 용매화가 많이 된  $Li^+$ 는 크기가 너무 작아 크라운 에테르의 모든 산소원자와 동시에 상호작용을 할 수 없기 때문에 착물형성이 어려울 것이며 착물형성에 적당한 크기를 가지고 있는  $Na^+$ 의 경우에는 안정한 착물을 이룰 수 있을 것이다.<sup>6</sup>

**용매효과.** 반응속도에 미치는 용매의 영향을 정량적으로 알아보기 위하여 반응용액의 조성비에 따른 반응속도상수를 Table 3에 나타내었다. 물의 농도, 10-70%에서는 물농도의 증가에 비례하여 반응속도가 거의 선형적으로 증가하였다. 70%보다 큰 물

Table 2. Effect of lithium chloride concentration on the rate constants ( $k_{obs} \times 10^6 \text{ sec}^{-1}$ ) of the hydrolysis of 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylvinyl)benzo-15-crown-5 in 50% (v/v) dioxane-water at 25°C

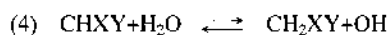
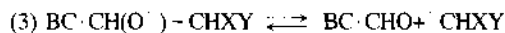
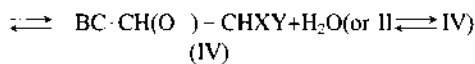
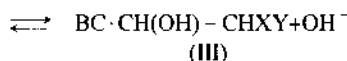
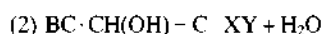
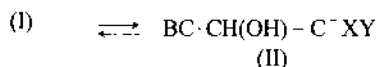
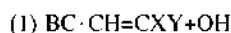
LiCl (mol)	0.00	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40
$k_{obs} \times 10^6$	1.06	1.08	1.00	1.12	1.11	1.10	1.16	1.12	1.15

Table 3. Effect of solvent composition on the rate constants ( $k_{obs} \times 10^4 \text{ sec}^{-1}$ ) of the hydrolysis of 4'-(2-Cyano-2-ethoxycarbonylvinyl)benzo-15-crown-5 in dioxane at pH 11.0 and 25°C

H <sub>2</sub> O (% v/v)	10	20	30	40	50	60	70
$k_{obs} \times 10^3$	4.86	8.00	15.2	18.1	32.4	59.0	100

농도에서는 기질의 낮은 용해도로 인하여 반응속도 상수를 구하지 않았다. 한편 가수분해반응 메카니즘 유형을 알아보기 위하여 Grunwald-Winstein식<sup>13</sup>에 적용한 바 반응속도상수는 Y-값에 대하여 직선관계가 성립되지 않았다.

**가수분해반응 메카니즘.** 가수분해 생성물 분석 시 얻어진 화합물(II), 알칼리 조건에서 반응속도상수가 hydroxide 이온농도에 비례하는 점, 그리고 용매효과 및 금속이온효과의 실험결과를 종합해 볼 때, 알칼리 pH에서의 반응메카니즘은 탄소-탄소 이중결합에 hydroxide 이온이 먼저 첨가되는 Michael 형 첨가반응으로 다음과 같은 염기-촉매 가수분해반응 메카니즘을 예상할 수 있다.<sup>14</sup>



(BC=Benzo-15-crown-5, X=Cyano, Y=Ethoxycarbonyl)

## 인용문헌

1. House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed.; Benjamin, W.A., Inc.: U.S.A., 1972; p 595.
2. Koelsch, C. F.; Rolfsen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1897.
3. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7617.
4. Pedersen, C. J.; Frensdorf, H. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 16.
5. Dix, J. P.; Witfenbrink-Dix, A.; Vögtle, F. *Naturwissenschaften* **1980**, *67*, 91.
6. Hedderwick, R. J. M.; Hibbert, F.; Gold, V. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 579.
7. Izatt, R. M.; Terry, R. E.; Nelson, D. P.; Chan, Y.; Eatough, D. J.; Bradshaw, J. S.; Hansen, L. D.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7626.
8. Ungaro, R.; Elhaj, B.; Smid, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5198.
9. Patai, S.; Rappoport, Z. *J. Chem. Soc.* **1962**, 383.
10. Maskill, H. *The Physical Basis of Organic Chemistry*; Oxford Science Pub.: London, 1984; p 352.
11. Beck, N. T. *The Chemistry of Complex Equilibria*; Van Nostrand Reinhold: London, 1970.
12. Martell, A. E.; Motekatis R. J. *The Determination and Use of Stability Constants*; VCH Pub.: Germany, 1988; p 105.
13. Grunwald, E.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 846.
14. Patai, S.; Rappoport, Z. *J. Chem. Soc.* **1962**, 392.