

치환 Phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidates의 열기성 가수분해 반응에 대한 속도론적 연구

孫景和 · 申甲澈*

경상대학교 자연과학대학 화학과
(1998. 8. 19 접수)

Kinetic Study on the Alkaline Hydrolysis of the Substituted Phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidates

Kyoung-Hwa Shon and Gap-Cheol Shin*

Department of Chemistry, Gyeongsang National University, Chin-ju 660-701, Korea
(Received August 19, 1998)

요 약. Phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidate 및 그 유도체들의 열기성 가수분해 반응속도 상수를 분광 광도법으로 측정하였다. 속도 상수로부터 열역학적 파라메타(E_a , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger)를 구하였고, 이탈기의 치환기 효과는 Hammett 식을 이용하여 얻었다. 이들 실험 자료에 의하면 가수분해 반응은 활성화 엔트로피가 양의 값이나 작은 음의 값을 갖고 카르보음이온 생성이 수반되는 해리반응 보다는 이중피라미드 중간체 또는 전이상태를 경유하는 회합 메카니즘을 강력히 암시하고 있다. 반응속도론적 연구 결과에 의하면 치환 phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidates의 가수분해 반응은 회합성 메카니즘으로 진행됨을 알 수 있었다.

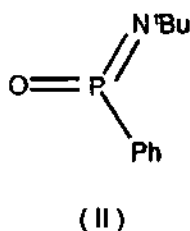
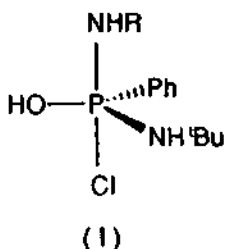
ABSTRACT. The second order rate constants for the hydrolysis of substituted phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidates (2,4-(NO₂)₂, 4-NO₂, 4-CN, 4-Cl, 4-H) in 20% dioxane-water (v/v) have been determined by UV/Vis spectrophotometric method at various temperatures. The activation parameters (E_a , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger) were calculated from the rate constants and the reaction constant (ρ) was also estimated by Hammett equation. The activation entropies of the title reactions show considerably negative values, this result is not consistent with a dissociative mechanism (EA) in which a positive or a slightly negative value of the entropy of activation should be expected. Further, kinetic evidence for an associative mechanism (AE) was obtained from the linear free energy relationship. By the results of kinetic study for the alkaline hydrolysis of substituted phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidates, it may be concluded that these reactions proceed through an associative mechanism.

서 론

Phosphate 에스테르는 생체내에서 대사 작용이나 유전 과정에서 쉽게 형성되는 물질이다. 이것이 가수분해하여 생명 활동의 원동력인 에너지를 내놓는다. 따라서 이 물질의 가수분해 과정은 화학자들의 관심 분야이며 많은 연구가 진행되고 있다. 인-에스테르의 다양한 가수분해 메카니즘¹은 화학자들에게 매력적인 연구 과제이다. Freeman² 등에 의하면 *N*-*t*-butyl-*P*-phenylphosphonamidic chloride는 친핵성 치

환 반응을 할때 최소한 두 경로로 진행 된다는 것을 밝혔다. 하나는 5배위 포스포란 중간체(I)를 경유하는 회합성 S_N2(P) 과정이다. 즉 phosphonamidic chloride의 치환 반응에서 4배위된 5가 인에서 5배위 삼각 2중 피라미드(TBP) 중간체 또는 전이상태를 경유하는 회합성 첨가-이탈 (AE)경로로 진행됨을 밝혔다. TBP 전이상태로 주어지는 과정은 포화 탄소원자에서 2분자 친핵성 치환 반응을 일으키는 것과 닮았기 때문에 S_N2(P)로 나타내며, 이 경우도 인 원자에

서 배열의 반전이 일어난다.



한편, monomeric metaphosphate와 닮은 3배위체(II)를 경유 하는 이탈-첨가(EA 또는 E1cB)경로도 발표 되었다. 흔히 인산 유도체^{3,7}의 염기성 가수분해 반응에서 많이 관찰되는 해리성 경로는 기질에 좋은 이탈기 및 3배위체를 안정화 시킬 수 있는 배위자가 인 원자에 결합되어 있으면 유리하다. 몇 종류의 인산 유도체에서 배위자가 산소⁸ 및 질소⁹일 경우 해리과정으로 진행 된다고 보고하고 있다. 그리고, 비공유 전자쌍을 내놓을 수 있는 리간드는 π -결합을 통해 전자를 줄 수 있어 평면 3배위 중간체(II)를 안정화 시킬수 있으므로 해리과정이 더 유리할 수 있다. 그러나 인 화합물 들의 결합 및 전자구조는 폭 넓게 논의해야 할 대상이며 종종 이론적 예상¹⁰으로 부터 크게 벗어나는 결과를 초래할 경우도 있다.

탄소-, 인-, 및 황을 기저로 하는 아실 자리에서의 아실 이동 반응에 대한 많은 자료들을 검토해 보면, 반응 경로는 이탈기의 이탈 능력, 기질의 내부 친핵성도 그리고, 불포화된 중간체(3배위체)의 안정도에 의해 조절 되어짐을 알 수 있었다. 즉 해리 경로는 기질의 낮은 pKa 값, 좋은 이탈 능력 및 안정된 중간체 생성등으로 유리 해진다. 그러나 구조적으로 거의 유사한 두 물질 4-nitrophenyl(methylsulfonyl)methylphenylphosphinate와 4-nitrophenyl-N-phenyl-P-phenylphosphonamidate는 서로 다른 경로^{3,7}로 반응이 진행되는데 전자의 경우는 회합과정 $S_N2(P)$ 로 진행되는 반면, 후자는 해리과정 E1cB으로 진행 된다고 발표하였다. 이 두 에스테르의 구조를 비교해보면 모든 환경이 거의 동일하고 단지 이온화할 수 있는 수소원자의 이온화 능력이 조금 차이 날 뿐이다.¹¹

이와 같이 인을 포함하는 에스테르의 가수분해를 조사해 보면 리간드의 종류 및 구조가 거의 유사하지만 가수분해 과정이 완전히 다르게 진행 된다고 보고하고 있다. 최근 우리 실험실에서도 phenyl-P-

ethylbenzylphosphonate 및 유도체들의 가수분해 과정이 첨가-이탈과정을 거쳐 진행됨을 열역학적 및 속도론적 근거로 제시하였다.¹² 그리고, Cevasco¹³ 등은 이온화할 수 있는 α -수소 원자를 가진 카르보 음이온에 의한 해리 반응으로 진행될 것으로 예상되던 arylphosphinate의 염기성 가수분해 반응이 회합성 $S_N2(P)$ 으로 진행됨을 보고한 바 있다.

일반적으로 질소가 결합되어 있는 인-에스테르의 가수분해는 해리과정이 우세한 것으로 보고되고 있다. Williams 등은 치환된 phenylphosphoro- 및 phosphorothiodiamidate의 염기성 가수분해 과정이 E1cB 경로를 통해 진행됨을 속도론적 근거로 제시 하였다.^{14,15} 그 외 많은 문헌¹⁶⁻²⁰에서 해리 과정의 유리함을 제안하고 있다. 이 결과들을 살펴보면, 모두 α -수소가 질소에 존재하는 인-에스테르임을 알 수 있었다. 이것은 질소에 α -수소가 존재하는 인-에스테르의 경우 수소의 pKa 값이 작아서 중간체에서 P=N 형성이 에너지적으로 더 안정함을 설명하는 것이다. 그렇다면, α -수소가 질소에 없는 인-에스테르의 경우는 어떠한가 생각하지 않을 수 없다. 따라서 우리 실험실에서는 치환 phenyl N,N-diethyl-P-benzylphosphonamidate의 염기성 가수분해 과정에 관심을 두게 되었다. 우리의 연구 대상 물질인 phenyl-N,N-diethyl-P-benzylphosphonamidate 및 그 유도체 들은 질소의 α -수소를 배재함으로써 중간체에서 P=N 형성을 방지 하였고, 벤질기를 도입하여 벤질기의 α -수소 이탈에 의한 P=C 형성을 기대할 수 있는 기질이다.

실 험

시약 및 기기. 실험에 사용한 모든 시약은 Aldrich사의 특급 시약을 정제하지 않고 사용하였으며, Et_3N 과 Et_2NH 는 CaH_2 로 정제하여 사용 하였고, CH_2Cl_2 는 sodium 과 benzophenone을 사용하여 질소 기류하에서 정제하여 사용하였다. 반응의 진행 정도는 얇은 막 크로마토 그래피(TLC)로 확인하였으며 TLC판은 상용화된 Merk사의 실리카 겔 Art.5735를 사용하였고, 관 크로마토그래피용 실리카 겔은 Merk사의 Art.7734를 사용하였다. 합성된 출발물질의 확인을 위해 사용한 녹는점 측정장치는 Thomas-Hoover사의 제품을 사용하였고 이때 온도계는 보정

하지 않았다. 그리고 ^1H , ^{13}C , 및 ^{31}P NMR(Varian, 300 MHz)로 분석하였다. 이때의 내부 기준 물질은 TMS로 하였다. 반응속도 측정은 Beckman사의 DU-70 Spectrophotometer와 Applied Photophysics사의 SX.18MV Stopped-Flow Reacton Analyser를 사용하였다. 가수분해 최종생성물 확인에 사용한 질량 분광기는 Shimadzu GCMS-QP1000를 이용하였다.

출발물질 합성. 합성과정을 종합하면 Scheme 1와 같다. Benzylphosphonyl dichloride는 Kinnear²¹ 방법으로 만들었으며, 이것을 염화메틸렌에 녹인 후 여기에 2당량의 디에틸아민과 당량의 4-치환된 페놀을 순서대로 넣는다. 그리고 당량의 트리에틸아민을 넣어준다. 얻어진 생성물은 관 크로마토그래피로 정제하였다. 그리고 핵산-염화메틸렌 혼합용매(8:2)에서

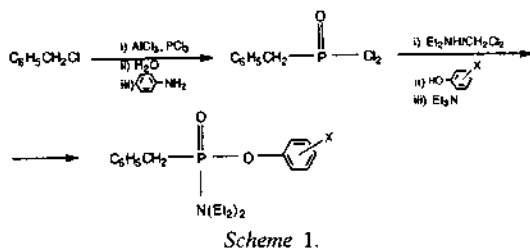


Table 1. Analytical and spectral data of substituted phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidate derivatives

X	m.p. (°C) ^a	λ_{max} ^b (nm)	^1H NMR ^c (ppm)	yield (%)
2,4-(NO ₂) ₂	107~108	232	7.23~8.74 (m, 8H) 3.00~3.58 (m, 6H) 0.92~0.96 (t, 6H)	66
4-NO ₂	122~123	282	7.26~8.21 (m, 9H) 2.90~3.43 (m, 6H) 0.81~0.88 (t, 6H)	86
4-CN	80~83	236	7.26~7.65 (m, 9H) 2.96~3.41 (m, 6H) 0.80~0.91 (t, 6H)	72
4-Cl	90~91	270	7.11~7.37 (m, 9H) 2.95~3.37 (m, 6H) 0.79~0.86 (t, 6H)	90
4-H	50~52	262	7.07~7.38 (m, 10H) 2.91~3.41 (m, 6H) 0.80~0.85 (t, 6H)	80

^aTomas-Hoover Co. m.p. Apparatus. ^bBeckman DU-70 Spectrophotometer, substrates λ_{max} in EtOH. ^c ^1H NMR: Varian (300 MHz).

재결정 하였다. 화합물의 분석 결과를 Table 1에서 나타내었다.

반응속도 측정. 반응속도 측정은 NaOH 용액에서 수행하였으며, 이때 이온세기를 일정하게 유지시키기 위하여 KCl를 사용하여 이온세기가 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$ 이 되도록 하였다. 반응은 1 mL 친핵체를 석영 셀에 넣고 열평형($25 \pm 0.02^\circ\text{C}$)이 될 때까지 두었다가 여기에 $1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$ 농도의 기질 5.0 mL 넣어($5.0 \times 10^{-5} \text{ M}$) 시간에 따라 유리되어 나오는 치환 phenoxide 이온의 흡광도 변화를 각 λ_{max} 에서 측정하였다.

가수분해 최종생성물의 확인. 가수분해 최종 생성물 중 이탈기로 유리되어 나오는 치환 phenoxide 이온과 구입한 치환 페놀을 염기성 용액에서 녹인 후 λ_{max} 을 비교한 결과 같은 값을 얻을 수 있었고, 반응물을 염산으로 처리하여 그 생성물의 질량 스펙트럼을 얻은 결과 4-치환 페놀을 확인하였다.

결과 및 고찰

Phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidate 및 그 유도체에 대한 염기 촉매 가수분해 반응속도를 여러 온도 및 여러 pH 수용액(20% 디옥산)에서 측정 하였으며, 20% 디옥산 수용액의 $\text{pK}_a=14.62^{22}$ 이다. 그리고 가수분해 속도는 시간에 따라 유리되어 나오는 치환 phenoxide 이온의 농도를 UV-Vis. 및 Stopped-Flow Spectrophotometer를 사용하여 측정 하였다. 반응에서 친핵체의 농도를 과량으로 두어 유사일차로 진행하였고 그때의 속도상수(k_{obs})는 수산화이온의 농도에 비례하는 식 (1)의 속도법칙에 따랐다.

$$k_{\text{obs}} = k_o + k_{\text{OH}} [\text{OH}^-] \quad (1)$$

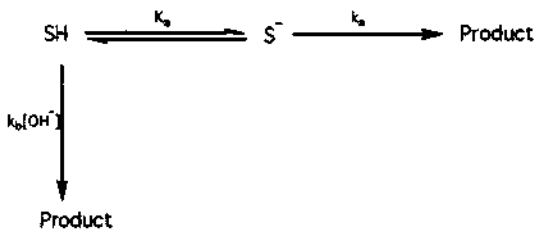
여기서 k_o 는 무촉매 속도상수이며, k_{OH} 는 2차 반응 속도 상수를 나타낸다.

그리고 Table 2에서 2차 반응속도 상수 k_{OH} 와 더불어 실험을 수행한 pH 범위를 나타내었다. 여기서 가장 낮은 pH 값이 해당 인-에스테르의 염기 촉매 가수분해 반응의 하한 값을 나타 내는데 강한 염기 성에서만 반응이 진행 되었고, 수산화 이온의 농도가 증가할 수록 염기촉매 효과도 증가 하였다(Fig. 1). 여기서 k_{OH} 는 중성기질(Scheme 2에서 k_b)에 수산화 이온의 공격에 대한 2분자 반응속도 상수로 생각

Table 2. Second order rate constants (k_{OH}) for the hydrolysis of the substituted phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphoramidates at 25 °C and $\mu=0.1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

Subs.	λ_{max}^a	pH	n^b	$k_{OH}/\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	σ
2,4-(NO ₂) ₂	358	13.15~13.67	9	$(9.81 \pm 0.15) \times 10^{-2}$	1.62 ^c
4-NO ₂	400	13.15~13.67	9	$(3.32 \pm 0.11) \times 10^{-3}$	0.81 ^d
4-CN	274	13.15~13.67	9	$(9.46 \pm 0.02) \times 10^{-4}$	0.71 ^d
4-Cl	298	13.25~13.67	7	$(2.38 \pm 0.04) \times 10^{-5}$	0.34 ^d
4-H	288	13.35~13.67	5	$(1.32 \pm 0.18) \times 10^{-5}$	0

^aWavelength for kinetic runs, ^bNumber of data point, ^c $\Sigma\sigma$. A σ value of 0.81 was employed for 2-NO₂ (Shorter H. and Chapman N. B. in *Advances in Linear Free Energy Relationships*, 1972, Plenum Press, London). ^dIsaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, 1987, ch. 4.



Scheme 2.

할 수도 있고 기질의 공액염기로부터 이탈기의 일부가 제거와 관련된 걸보기 2차 반응속도 상수($k_a K_a / K_w$)일 수도 있다.

치환 phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphoramidates의 2차 반응속도 상수값 k_{OH} 는 이탈기의 이탈능력에 따라 크게 차이남을 보여주고 있다(Table 2). 이탈기가 전자를 강하게 당길수록 반응속도가 빨라지는데, 이 결과는 Shon¹² 등에 의해 회합과정을 거쳐 가수분해가 진행 된다고 알려진 4-치환 phenyl-*P*-ethylbenzylphosphonates의 경우와 동일하다. 이로서 치환 phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphoramidates의 염기성 가수분해 과정도 회합과정이 우세함을 예상할 수 있다.

치환 phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphoramidates의 염기성 가수분해 반응이 회합과정을 거쳐 진행되는 하나의 증거를 자유에너지 직선 관계로부터 얻을 수 있다. Fig. 2는 반응속도 상수(k_{OH})와 치환기상수 σ 의 상관관계를 나타내었는데, 그래프는 좋은 직선 관계를 보여 주고 있으며($r=0.983$), 아래의 식 (2)로 나타낼 수 있다.

$$\log k_{OH} = 2.50\sigma - 4.41 (\pm 0.15) \quad (2)$$

Hammett식으로 부터 구한 반응상수 ρ 값은 2.50이 있다. 이 값은 4-치환 phenyl-*P*-ethylbenzylphosphon-

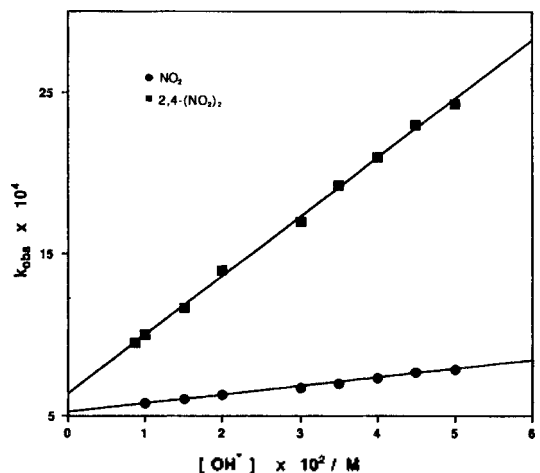


Fig. 1. The plots of k_{obs} vs. hydroxide ion concentration for the alkaline hydrolysis of 4-nitro- and 2,4-dinitrophenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphoramidate at 25 °C.

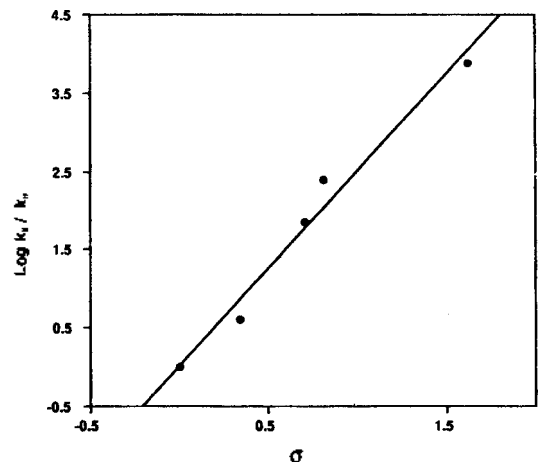
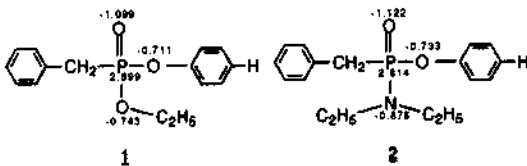


Fig. 2. Hammett plot for the alkaline hydrolysis of substituted phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphoramidate at 25 °C.

ates의 염기성 가수분해 반응¹²($\rho=1.89$) 보다는 큰 값을 갖는다. 이것은 부분적으로 양의 하전을 띄고 있는 인 원자의 안정도로 설명할 수 있다. 인-에스테르에서 인 원자의 양의 하전은 이웃하고 있는 이탈기의 산소와 디에틸아민의 질소, 에톡시기의 산소 및 인 원자와 이중결합하고 있는 산소원자에 의해 안정화될 수 있다. 우리는 semiempirical법의 하나인 RHF/AM1방법²³을 사용하여 phenyl-*P*-ethylbenzylphosphonate와 phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidate의 전자밀도를 계산하였다(1, 2). 그 결과를 살펴보면 phosphonamidate의 인 원자의 양의 하전이 주변 원자들의 음의 하전에 의해 phosphonate의 인 원자보다 더 안정화 되어 있음을 알 수 있었다. 이것으로 전이상태에서 이탈기의 이탈능력이 좋을수록 인 원자의 안정도는 나빠진다고 설명할 수 있다. 즉, 이탈기가 전자를 강하게 당길수록 반응중심이 친핵체의 공격에 더 민감할 수 있다. 이것은 phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidate의 반응중심이 친핵체의 공격에 더 민감하게 반응하는 것을 설명할 수 있다.



반응상수(ρ)는 반응자리에 대한 전자효과 전달능력의 척도인데, phosphonamidate와 phosphonate의 치환기상수의 반응자리에 대한 감도를 구해보면 $10^{2.50-1.89}=4$ 로서 phosphonamidate가 phosphonate보다 4배 더 민감함을 알 수 있다. 이 사실은 회합과정으로 가수분해가 진행됨이 입증된 phenyl-*P*-ethylbenzylphosphonate와 마찬가지로 phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidate도 반응중심 P=O에 대한 OH⁻의 공격이 반응의 활성화 단계라는 사실을 확인하는 결과이다. 만약 회합과정이 아니라 이탈과정으로 반응이 진행된다면 반응상수의 크기는 반대경향일 것이다. 일반적으로 인-에스테르가 회합과정으로 가수분해가 진행될 경우 그때의 ρ 값은 0.9에서 2.1 범위인 것으로 보고되고 있다.^{11,15,24-25} 한편, 인-에스테르가 해리과정을 거쳐 가수분해가 진행될때는 치환기 상수(σ^-) 값에 대한 반응속도 상수의 감도는 훨씬

더 큰($2.5 < \rho < 3.5$)것으로 알려져 있다.^{10,15,26-28} 그리고 반응상수 값이 양의 기울기를 갖는 것은 친핵체의 공격에 의해 반응물의 중간 단계에서 기질의 전자밀도가 증가된 것으로 설명할 수 있으며, 이탈기의 이탈능력이 좋을수록 반응자리에 대한 전자효과 전달능력이 뛰어난을 의미한다. 즉, 전자를 강하게 당기는 치환기 일수록 반응속도가 빨라짐을 설명한다. 한편, 반응속도 상수가 치환기 상수 σ 와 좋은 직선성을 보여주는 것으로 보아 전이상태에서 인 원소와 이탈기의 산소 사이의 P-O 결합이 끊어 지지 않음을 암시해 준다. 이것은 속도결정 단계에서 이탈기에 전하가 거의 생기지 않았다는 것을 증명한다. 즉, 이 반응은 전이상태에서 결합형성이 결합이탈 보다 더 유리하게 진행된 구조임을 예상할 수 있다. 따라서 친핵체가 인 원자를 공격하여 5배위 전이상태를 거치는 과정으로 반응이 진행된다고 할 수 있다.

열역학적 관점에서 보면 대체적으로 큰 음의 값을 갖는 활성화 엔트로피는 우리들이 예상하는 회합성 메커니즘을 잘 설명해 주고있다. 열역학적 파라미터를 구하기 위해 온도를 변화 시키면서 반응속도를 측정하였다. 그리고 활성화 에너지를 얻기 위한 Arrhenius 도시는 Fig. 3에 나타내었다.

그래프의 기울기와 절편으로 부터 활성화 엔탈피와 활성화 엔트로피 값을 각각 얻었으며, 이것은 식 (3)를 따랐다. 그 결과를 Table 3에 나타내었다.

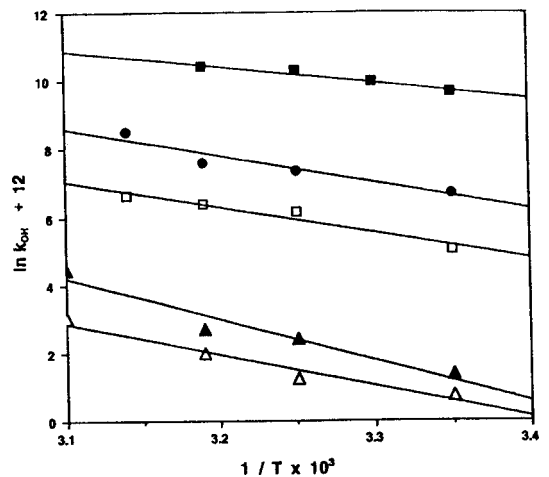
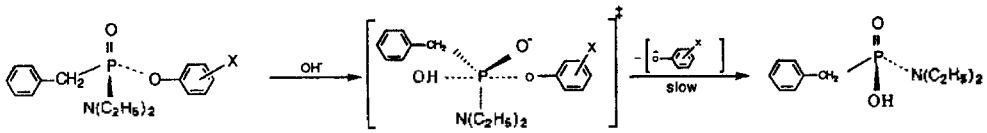


Fig. 3. Arrhenius plots for the alkaline hydrolysis of substituted phenyl *N,N*-diethyl-*P*-benzylphosphonamidates (■: 2,4-(NO₂)₂ ●: NO₂ □: CN ▲: Cl △: H).



Scheme 3.

Table 3. Activation parameters for the alkaline hydrolysis of substituted phenyl N,N-diethyl-P-benzylphosphoramidates

Substituent	ΔH^\ddagger (KJ·mol ⁻¹)	$-\Delta S^\ddagger$ (J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)	Ea (KJ·mol ⁻¹)
2,4-(NO ₂) ₂	36.5	141	39.0
4-NO ₂	45.1	138	47.6
4-CN	63.2	90.9	64.0
4-Cl	90.6	31.3	93.2
4-H	95.4	24.4	98.0

$$\ln k_{OH} = \ln (k_B T/h) + \Delta S^\ddagger / R - \Delta H^\ddagger / RT \quad (3)$$

일반적으로 인-에스테르가 해리과정을 거쳐 가수분해가 진행되는 경우의 활성화 엔트로피는 양의 값을 갖던지 작은 음의 값을 갖는다고 알려져 있다. 하지만, 본 실험에서는 이와 상반되는 결과를 보여 주고 있으며, 반응이 빠르게 진행 될수록 특히 큰 음의 값을 갖는다. 이것은 이분자 반응에 의해 일어나는 2차 반응에서 자주 관찰되는 현상으로서 이러한 경우에 ΔS^\ddagger 값은 두 반응쪽이 결합하여 하나의 전이상태로 되는데 따른 엔트로피 손실을 나타낸다. 즉, 전이상태 구조가 보다 단단한 회합성 과정을 경유하여 반응이 진행 된다고 생각할 수 있다.

α -수소의 pKa값으로 부터도 치환 phenyl N,N-diethyl-P-benzylphosphoramidates의 가수분해가 해리과정 보다 회합과정의 유리함을 논의 할 수 있다. 황산과 인산의 pKa는 각각 -3과 2.1이고,²⁹ 4-nitrophenyl benzylaminosulfonate의 pKa 값은 25°C 물에서 8.19이며³⁰ 4-nitrophenyl N-phenyl-P-phenylphosphoramidate의 pKa 값은 50% 에탄올 수용액에서 12.37 이다.^{8,10} 비록 동일 용매가 아닐지라도 이것으로부터 포스포닐 유도체의 pKa 값은 유사한 구조를 갖는 술폰릴 화합물 보다 pKa값이 4-5정도 크다고 비교 설명할 수 있다. 이러한 유용성 때문에 치환 phenyl N,N-diethyl-P-benzylphosphoramidates와 알려진 치환 phenyl phenylmethanesulfonates의 산도를 비교 할

수 있는데, 치환 phenyl phenylmethanesulfonates의 각 치환체들의 pKa 값을 살펴보면 4-nitro(21.7), 4-cyano(22.0), 4-chloro(22.6), 그리고 phenyl phenylmethanesulfonate(22.8)이다.³¹ 따라서 치환 phenyl N,N-diethyl-P-benzylphosphoramidates의 pKa 값은 이 화합물 보다 4-5정도의 큰 값을 갖는다고 예상할 수 있다. 반응이 해리과정으로 진행되기 위해서는 짝염기가 많이 생성되어야 하는데, 짝염기의 농도는 수소의 산도와 직접적인 관련이 있다. 즉, α -수소의 pKa 값이 작을수록 해리가 잘되고 따라서 짝염기의 농도가 높아지며 반응속도는 빨라질 것이다. 하지만 치환 phenyl N,N-diethyl-P-benzylphosphoramidates의 경우 해리과정으로 가수분해가 진행되기에는 α -수소의 pKa 값이 커서(α -수소의 산도가 낮아) 생성되는 짝염기의 양이 해리과정을 효과적으로 진행시킬 만큼 충분하지 못할 것으로 생각된다.

이상의 결과로부터 반응조건이 강한 염기성이므로 짝염기에 의해 반응이 진행될 수 있음도 무시할 수 없지만 Hammett 도식의 반응상수값이 양의 기울기를 갖고, 열역학적 활성화 엔트로피 값이 대체로 큰 음의 값을 갖는 치환 phenyl N,N-diethyl-P-benzylphosphoramidates의 염기성 가수분해 반응은 전이상태의 구조가 결합이탈 보다는 결합형성이 유리한 회합성 S_N2(P) 과정으로 가수분해가 진행됨을 예상할 수 있었다(Scheme 3).

인 용 문 헌

- (a) Thatcher, G. R. J.; Klugel, R. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1989**, 25, 99. (b) Wilkie, J.; Gani, D. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 783.
- Freeman, S.; Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 81.
- Westeimer, F. H. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 813.
- Regitz, M.; Maas, G. *Top. Curr. Chem.* **1981**, 97, 71.
- Heath, D. F. *J. Chem. Soc.* **1956**, 3796.

6. Traylor, P. S.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 553.
7. Bourne, N.; Williams, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 265.
8. Friedman, J. M.; Freeman, S.; Knowles, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1268.
9. (a) Harger, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 2127. (b) Williams, A.; Douglas, K. T.; Loran, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1010.
10. (a) Messer, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 433. (b) Reed, A. E.; Schleyer, P. von R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 434. (c) Streitwieser Jr. A.; Rajca, A.; Medowell, R. S.; Glaser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4184.
11. Williams, A.; Douglas, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 1727.
12. Shon, K. H.; Park, K. K.; Lee, B. Y.; Shin, G. C. *J. Kor. Chem. Soc.* **1997**, *41*, 299.
13. Cevasco, G.; Thea, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1103.
14. Williams, A.; Douglas, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 318.
15. Williams, A.; Douglas, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 1454.
16. Wiseman, J.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4246.
17. Clapp, C. H.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6710.
18. Rebek, J.; Gavina, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1591.
19. Rebek, J.; Gavina, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3453.
20. Douglas, K. T.; Ateltner, A. *J. C. S. Chem. Commun.* **1975**, 353.
21. Kinnear, A. M.; Perren, E. A. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3437.
22. Harned, H. S.; Fallon, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2374.
23. Dewar, M.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4497.
24. Williams, A.; Douglas, K. T. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 627.
25. Williams, A.; Naylor, R. A. *J. Chem. Soc. B.* **1971**, 1967.
26. Cook, R. D.; Araby, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3147.
27. Williams, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 808.
28. Hegarty, A. F.; Frost, L. N. *J. Chem. Soc.* **1973**, 1719.
29. Albert, A.; Serjeant, E. P. *Ionization Constants of Acids and Bases*, Methuen and Co: London, 1962.
30. Cevasco, G.; Thea, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1103.
31. Davy, M. B.; Douglas, K. T.; Loran, J. S.; Ateltner, A.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 1196.