

## 단 신

### *N*-Benzoyl-2-phenylimidazole과 *N*-Benzoyl-4,5-diphenylimidazole의 가수분해반응

이종팔\* · 이용희

동아대학교 자연과학대학 화학생명과학부

(2007. 7. 23 접수)

### Hydrolyses of *N*-Benzoyl-2-phenylimidazole and *N*-Benzoyl-4,5-diphenylimidazole

Jong Pal Lee\* and Yong Hee Lee

Division of Chemistry and Biological Science, Dong-A University, Busan 614-714, Korea

(Received July 23, 2007)

주제어: 가수분해반응, 이양성자종, *N*-벤조일-2-페닐이미다졸

Keywords: Hydrolysis Reaction, Di-protonated species, *N*-Benzoyl-2-phenylimidazole

## 서 론

*N*-Acylimidazole 유도체들의 가수분해반응은 아미드의 반응성 연구와, 생체내의 acyl group 이동 반응의 특징을 고찰 할 수 있다는 관점에서 많은 연구가 행하여져 왔다.<sup>1,2</sup> 이들 화합물들의 가수분해반응의 특징은 대부분  $H_3O^+$  촉매반응,  $OH^-$  촉매반응 그리고 pH에 무관한 반응이 관찰되나, acyl group과 이탈기 imidazole의 구조적 차이에 따라 종종 특이한 반응이 관찰되기도 한다. 보고된 몇몇 비이상적 반응성을 나타내는 물질들을 살펴보면 이탈기 imidazole에 3개의 phenyl group이 치환된 *N*-acetyl-2,4,5-triphenylimidazole(A)의 경우<sup>4</sup> pH 4-9 사이의 넓은 영역에서 pH에 무관한 반응(물 반응)과 pH 9 이상에서  $OH^-$  촉매반응만이 관찰되었으며, 촉매반응의 속도상수를 살펴보면 물 반응  $k_w=1.1 \times 10^{-3} s^{-1}$  (25 °C),  $OH^-$  촉매반응  $k_{OH}=180 M^{-1}s^{-1}$  (25 °C)로써, 이탈기에 치환기가 없는 *N*-acetylimidazole(B)<sup>5</sup>의  $k_w(8.3 \times 10^{-5}, 25 °C)$ 값과  $k_{OH}(316 M^{-1}s^{-1}, 25 °C)$ 값을 비교하면, A의  $k_w$  값은 B의  $k_w$  보다 큰 이탈기를 가진 물질인데도 불구하고 같은 온도에서 약 41배나 빠르게 나타났으며,  $k_{OH}$  값은 0.7배 정도 작은 값을 보이고 있다.

또한, acyl group은 같고 이탈기 imidazole에 2개의 phenyl group을 갖는 *N*-acetyl-4,5-diphenylimidazole의 경우<sup>4</sup>  $k_w=1.5 \times 10^{-3} s^{-1}$  (15 °C),  $k_{OH}=1580 M^{-1}s^{-1}$  (15 °C)로써 B 보다 큰 이탈기를 가지고 있음에도 불구하고  $k_w$  값과  $k_{OH}$  값 모두가 온도가 낮은 데도 큰 값을 보이는 속도론적 특이성을 가지고 있음을 예측할 수 있다.

이탈기 변화에 대한 촉매 반응의 다양한 결과와 마찬가지로, acyl group의 변화에 대한 *N*-acylimidazole류의 가수분해 반응의 특징이 매우 특이하게 관찰된 물질들을 보면 acyl group이 hetero고리 화합물인 *N*-thenoyl-2-phenylimidazole<sup>6</sup>과 *N*-furoyl-2-phenylimidazole<sup>7</sup>의 경우는 산성영역에서 속도결정단계가 변하는 매우 복잡한 반응이 관찰되었던 결과로 볼 때 매우 흥미 있는 물질이 아닐 수 없다.

본 연구는 선행 연구된 물질들이 이탈기 imidazole이 phenyl 치환기를 가질 때 비이상적인 속도론적 특징이 나타나므로, *N*-acylimidazole류의 가수분해 반응에서 이탈기의 phenyl group의 효과를 조사하기 위하여 반응물질을 *N*-benzoyl-2-phenylimidazole(1a)과 *N*-benzoyl-4,5-diphenylimidazole(1b)을 선택하여 가수분해 반응의 특징을 알아보고자 한다.

## 실 험

**반응기질의 합성 및 확인:** *N*-Benzoyl-2-phenylimidazole(**1a**)과 *N*-Benzoyl-4,5-diphenylimidazole(**1b**)의 합성은 10 mmol의 benzoyl chloride에 대응되는 phenylimidazole을 10 mmol을 pyridine 존재 하에서 천천히 가하여, 정제과정을 거친 후 반응기질을 얻었다. 각 물질의 물리적 특성과 분광학적 자료는 다음과 같다.

***N*-Benzoyl-2-phenylimidazole(1a):** 노란색고체, m.p. 84–86 °C, <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.19-7.29(d, 2H, J=1.65Hz), 7.79-8.62(m, 5H), 7.42-7.56(m, 5H); FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>), 1180(C-N), 1780(C=O), 3150(C-H). Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: C, 77.39; H, 4.83; N, 11.27. Found: C, 77.42; H, 4.80; N, 11.32.

***N*-Benzoyl-4,5-diphenylimidazole(1b):** 연한갈색고체, m.p. 186-187 °C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), 7.24-7.52 (m, 10H), 7.54(d, J=5.6Hz, 2H), 7.64(m, 1H), 7.81(d, J=7.4Hz, 2H), 7.95(s, 1H). FT-IR(KBr, cm<sup>-1</sup>), 1340(C-N), 1718(C=O), 3109(C-H); Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: C, 81.48; H, 4.93; N, 8.64. Found: C, 80.74; H, 5.07; N, 8.49.

**반응속도 측정.** 두 반응기질의 가수분해 반응속도 측정은 25 °C에서 물질들의 최대흡수파장( $\lambda_{max}$  = 242–304 nm)의 사라짐에 따른 흡광도 감소분 일정 시간마다 측정하여  $\ln(A_t - A_\infty)$  vs. 시간에 대한 그래프의 기울기로부터 계산된 값을 얻을 수 있는 Hewlett Packard사의 89532 K Kinetic software(Serial No. 325G00380)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 이온세기 0.5 M이 되도록 KCl용액으로 조절하였으며, 완충용액의 pH는 사용직전 25 °C로 조절된 용액을 DP-215 M 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

반응기질(**1a**)와 (**1b**)의 가수분해 반응속도를 유사 일차반응으로 진행시켜 분광광도법으로 측정하였다. pH의 변화를 따라 관측된 속도상수( $k_{obs}$ )의 대수값을 Fig. 1에 나타내었다.

Fig. 1의 pH-rate profile을 살펴보면(**1a**)의 경우 산성영역에서 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응이 pH 6-7사이와 pH 3이하 두 영역에서에서 일어나며, pH 4-6 사이에서는 pH에 무관한 반응이 관찰된다. 이와같은 결과는 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응이 Scheme 1에서와 같이 높은 pH 영역에서는 양성자화가 보다 용이한 2-phenylimidazole의 3번 질소에 양성자화된 일양성자종(I)이 관여 할 것으로 예상되며, 이에 반해 산성이 강해질 수록 2차 양성자화가 가능한 카르보닐 산소에 양성자화된 이양성자종(II)이 반응을 일으킬 것으로 예상된다. 그러므로 속도법칙은 다음과 같이 식 (I)으로 나타낼 수 있다.

$$\text{Rate} = k_{11}[\text{H}_3\text{O}^+][\text{SH}^-] - k_{10}[\text{H}_2\text{O}][\text{SH}^-] - k_{11}[\text{H}_3\text{O}^+][\text{SH}^{2+}]$$

$$\therefore k_{obs} = k_{11}[\text{H}_3\text{O}^+] + k_{10}[\text{H}_2\text{O}] + k_{11}[\text{H}_3\text{O}^+] \quad (I)$$

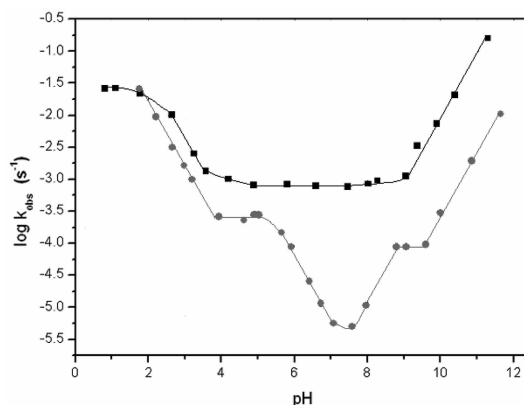
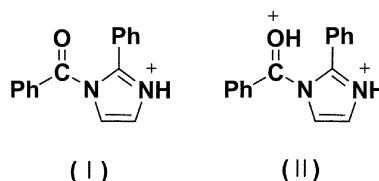


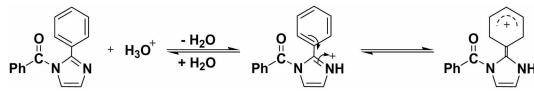
Fig. 1. Plot of  $\log k_{obs}$  vs. pH for the hydrolyses of *N*-benzoyl-2-phenylimidazole (■) and *N*-benzoyl-4,5-diphenylimidazole (●).



Scheme 1.

Table 1. Rate constants for hydrolysis of N-benzoyl-2-phenylimidazole and N-benzoyl-4,5-diphenylimidazole in H<sub>2</sub>O with  $\mu = 0.5 \text{ M KCl}$  at 25 °C

Compound	$k_1$ (s <sup>-1</sup> )	$k_{\text{OH}^-}$ (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )	$k_{\text{H}_3\text{O}^+}$ (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )	$k_0$ (s <sup>-1</sup> )	$k_{\text{OH}^-}$ (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )	pK <sub>a,app.</sub>
N-benzoyl-2-phenylimidazole	0.00026	1.52	66.6	$5.31 \times 10^{-6}$	$k_1 - 12.4, k_2 - 3.41$	5.4
N-benzoyl-4,5-diphenylimidazole	0.026	---	4.61	$8.09 \times 10^{-7}$	240	2.3



Scheme 2.

식 (1)으로부터 각 촉매반응 속도상수  $k_{\text{H}^+}, k_0$  그리고  $K_{\text{H}_3\text{O}^+}$  값을 Table 1에 나타내었다.

일양성자종이 관여하는 반응속도 상수( $k_{\text{H}^+}$ )가 이양성자종이 관여하는 반응속도 상수( $k_{\text{H}_2^+}$ )보다 훨씬 크게 나타남은 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응이 주로 일양성자종에 의해 일어남을 의미하며, pH 4~6사이의 pH에 무관한 반응은 (1a)의 이탈기인 2-phenylimidazole의 2번 위치에 있는 phenyl group과 imidazole 고리와의 공명 상호작용으로 인해 일양성자종의 양하전이 Scheme 2에서와 같이 크게 안정화되기 때문에 일어나는 반응으로 예측된다.

그러나 Lee<sup>8</sup> 등이 보고한 바와 같이 imidazole의 2번 위치의 phenyl과 유사한 전자적 상호작용이 일어날 수 있는 methyl group이 imidazole의 4번 위치에 치환된 N-benzoyl-4-methylimidazole의 가수분해 반응에서는 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응이 반응기질 (1a)에서와 같이 산성영역에서 pH에 무관한 반응이 관찰되지 않았다. 이와 같은 결과는 methyl group이 imidazole의 3번 질소에 전자밀도를 증가시키는 효과가 지배적으로 작용됨을 암시하고 있다.

한편, (1b)의 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응은 일반적인 N-acylimidazole에서 관찰되는 결과와 유사하게, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 농도 증가에

따라  $k_{\text{obs}}$ 가 증가하며 pH 3 이하에서 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 농도 증가에 대해 포화현상을 보임에 따라 속도법칙은 다음과 같이 식 (2)으로 나타낼 수 있다.

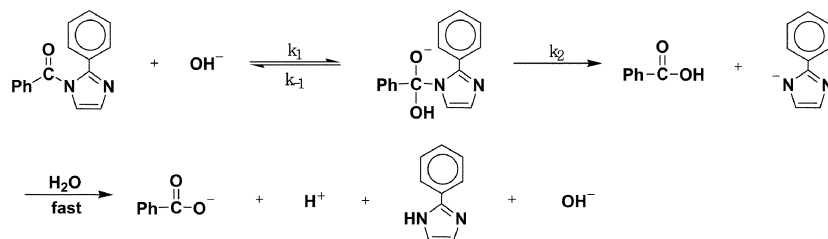
$$\text{Rate} = k_1 / K_a [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{S}]$$

$$k_{\text{obs}} = k_1 [\text{H}_3\text{O}^+] (k_{\text{H}^+} = k_1 / K_a) \quad (2)$$

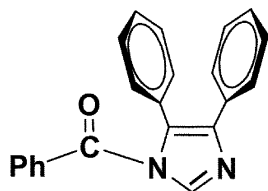
윗 식에서  $k_{\text{H}^+}$ 는 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응 속도상수,  $K_a$ 는 반응기질의 짝산(SH')의 해리상수 그리고  $k_1$ 은 SH'의 반응속도상수 이다. 두 반응물질 (1a)과 (1b)의 겉보기 pK<sub>a</sub>값이 대략 5.4와 2.3로 예측되는 바  $k_{\text{H}^+}$  값은 (1a)에서 크게 관측됨은 타당한 결과로 판단된다.

두 반응기질의 OH<sup>-</sup> 촉매반응은 OH<sup>-</sup> 농도 증가에 따라  $k_{\text{obs}}$ 가 1차 비례함을 알 수 있다. (1a)의 경우 pH 9부근에서 변곡점을 보이고 있다. 이는 OH<sup>-</sup> 촉매반응이 Scheme 3에서와 같이 음이온성 중간체(T-)를 거쳐 진행하고 있음을 암시하고 있다. OH<sup>-</sup> 농도가 작은 영역에서는 T-의 생성이 느리게 될 것이고, OH<sup>-</sup> 농도가 증가하는 높은 pH영역에서는 T-의 생성이 용이한 반응으로 진행 될 것으로 예측한다면, T-의 분해과정이 속도결정단계가 될 것으로 예상된다. Amide와 OH<sup>-</sup>의 친핵성반응에서 음이온성 중간체가 관련 된다는 사실은,<sup>9,10</sup> Lehr 등이<sup>10(a)</sup> 이론적으로 formamide와 OH<sup>-</sup>의 기상반응을 분자궤도함수로 계산하였을 때 음이온성 중간체가 생성된다는 사실을 밝힌바 있으나, 본 반응에서와 같이 속도론적 증거가 나타나는 경우는 매우 드문 현상이다.

한편 OH<sup>-</sup> 촉매반응의 속도상수( $k_{\text{OH}^-}$ )를 비교해보면



Scheme 3.



Scheme 4.

(1a)가 (1b)보다 크게 나타남을 알 수 있다. 일반적으로 OH<sup>-</sup> 촉매반응은 이탈기의 pKa값이 작을수록 빠르게 일어난다. (1b)의 이탈기 diphenylimidazolyl anion의 pKa (12.8, 25 °C)<sup>11</sup>값과 같은 이탈기의 pKa값을 갖는 *N*-benzoylbenzimidazole의 k<sub>OH</sub>값은 143M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> (30 °C)로써 반응기질 (1b)의 k<sub>OH</sub>값보다 작게 나타남은 전이 상태에서 반응기질 (1b)에 OH<sup>-</sup>이 훨씬 쉽게 공격할 수 있는 기하학적 구조를 가질 것으로 예상된다. 분자궤도함수 계산<sup>12</sup>에 의하면 Scheme 4와 같이 이탈기 imidazole의 두 개의 phenyl기가 반말에 의해 프로펠러처럼 서로가 비스듬한 구조로 있을 때가 평면으로 있을 때보다 안정하다고 하였다. 그러므로 이탈기가 평면구조인 *N*-benzoylbenzimidazole보다 전이 상태에서 에너지가 낮은 것으로 예측한다면, (1b)의 k<sub>OH</sub>값이 크게 나타남은 타당한 결과 일 것이다. 또한, (1b)의 OH<sup>-</sup> 촉매반응의 속도증가 효과가 이탈기, 4,5-diphenylimidazole의 기하학적 구조에 기인된다면, 카르보닐의 산소와 인접한 phenyl group의 H원자 사이의 전자적 상호작용이 예상되는데, 결과적으로 카르보닐 탄소의 친핵성을 증가될 것 이므로, 반응기질 (1b)의 k<sub>OH</sub>값이 (1a)보다 큰 값을 갖는 것은 타당한 결과로 판단된다. 이와 같은 가정은, k<sub>OH</sub>값과 마찬가지로, 중성 H<sub>2</sub>O의 공격도 (1a)보다 (1b)에서 쉽게 일어날 것으로 예상되는데, k<sub>H</sub>값 또한 (1b)에서 크게 나타남을 Table 1에서 볼 수 있다.

## 결 론

*N*-Benzoyl-2-phenylimidazole (1a)와 *N*-benzoyl-4,5-diphenylimidazole (1b)의 가수분해반응은 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매 반응, OH<sup>-</sup> 촉매 반응 및 pH에 무관한 반응이 관찰되

었다. H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응의 경우 (1a)는 일양성자종 과 이양성자종이 관련되며, (1b)는 일양성자종 만이 관련되었다. 두 물질의 겉보기 pKa값은 근사적으로 (1a)은 5.4, (1b)는 2.3임을 보였다.

(1a)의 OH<sup>-</sup> 촉매반응의 특징은 음이온성 중간체가 관련된 pH 증가에 따라 속도결정단계가 변하는 반응이었으며, (1b)의 경우는 중간체 관련 여부에 대한 속도론적 증거는 나타나지 않았지만 전이 상태에서 이탈기 imidazole의 두 개의 phenyl 치환기의 기하학적 구조가 OH<sup>-</sup> 촉매반응속도와 물 반응속도를 촉진 시키는데 기여함을 알 수 있었다.

이 논문은 2006학년도 동아대학교 학술연구비(공모과제)에 의해 연구되었음.

## 인 용 문 헌

1. Kogen, R. L.; Fife, T. H. *Biochemistry* **1984**, *23*, 2983.
2. Chio, M.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1428.
3. (a) Hogg, J. L.; Philips, M. K.; Jergens, D. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2495. (b) Gopalakrishnan, G.; Hogg, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2038.
4. Lee, J. P.; Bembi, R.; Fife, T. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2872.
5. Jencks, W. P.; Carriuolo, J. *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1272.
6. Lee, J. P.; Park, H. S.; Uhm, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1298.
7. Lee, J. P.; Uhm, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 29.
8. Lee, J. P.; Im, C. Y.; Lim, G. T.; Lee, Y. H.; Koo, I. S.; Ryu, Z. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1569.
9. Schweizer, W. B.; Proctor, G.; Kaftory, M.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2783.
10. (a) Alagona, G.; Scrocco, E.; Tomas, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6976. (b) Lehn, J. M.; Wipff, G. *Ibid.* **1980**, *102*, 1347.
11. Walba, H.; Isensee, R. W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2789.
12. Bennet, A. J.; Wang, Q. P.; Selbocka-Tilk, H.; Somayaji, V.; Brown, R. S.; Santarsiero, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6383.