

단 신

***N*-Propionylbenzimidazole과 *N*-Propionyl-5-nitrobenzimidazole의 가수분해반응**

이종팔* · 이용희

동아대학교 자연과학대학 화학생명과학부

(2008. 5. 27 접수)

Hydrolysis of *N*-Propionylbenzimidazole and *N*-Propionyl-5-nitrobenzimidazole

Jong Pal Lee* and Yong Hee Lee

Department of Chemistry, Dong-A University, Busan 614-714, Korea

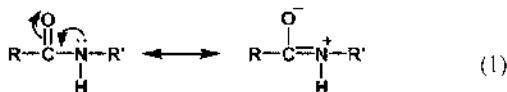
(Received May 27, 2008)

주제어: 가수분해반응, *N*-프로피오닐벤즈이미다졸, *N*-프로피오닐-5-니트로벤즈이미다졸

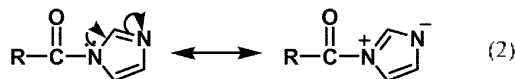
Keywords: Hydrolysis Reaction, *N*-Propionylimidazole, *N*-Propionyl-5-nitrobenzimidazole

서 론

아미드류는 식 (1)과 같이 공명현상으로 인해 낮은 반응성을 가짐은 잘 알려져 있다.



그러나, *N*-acylimidazole의 공명현상은 식 (2)과 같이 이탈기 이미다졸에서 우세하게 일어나 3번 질소 원자에 음 하전이 진전된다고 알려져 있으며,¹ 이는 *N*-acetylimidazole의 분자궤도함수 계산²에서도 카르보닐 탄소 0.287-, N-1 원자 0.475+ 그리고 N-3 원자 0.23- 의 하전을 가짐을 확인한 바 있다.



그러므로, *N*-acylimidazole의 반응성은 카르보닐 탄소에 친핵성 공격이 일반 아미드보다 쉽게 일어날 것이 예상된다. 이와 같은 구조적 특징을 지닌 *N*-acylimidazole 들은 acyl group과 이탈기 imidazole의 구조적 차이에 따라 종종 특이한 반응이 관찰되기도 한다. 예를

들면, *N*-acetyl-2,4,5-triphenylimidazole(**A**)의 가수분해 반응은³ pH 4-9 사이의 넓은 영역에서 pH에 무관한 반응(물 반응)과 pH 9 이상에서 OH⁻ 촉매반응만이 관찰되었으며, 촉매반응의 속도상수를 살펴보면 물 반응 $k_w=1.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (25°C), OH⁻ 촉매반응 $k_{OH}=180 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (25°C)로써, 이탈기에 치환기가 없는 *N*-acetylimidazole (**B**)⁴의 $k_w=8.3 \times 10^{-3}$ (25°C)값과 $k_{OH}=316 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (25°C) 값을 비교하면, **A**의 k_w 값은 **B**의 k_w 보다 큰 이탈기를 가진 물질인데도 불구하고 같은 온도에서 약 41 배나 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 경우³ $k_w=1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (15°C), $k_{OH}=1580 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (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.

본 연구는 선행 연구된 물질들이 이탈기 imidazole에 phenyl group과 같은 큰 치환기를 가질 때 비이상적인 속도론적 특징이 나타나므로, 이탈기가 큰 반응물질인 *N*-propionylbenzimidazole(**1a**)과 *N*-propionyl-5-nitrobenzimidazole(**1b**)의 가수분해반응을 고찰해 보고자 한다.

실 험

반응기질의 합성 및 확인

N-propionylbenzimidazole(**1a**)과 N-propionyl-5-nitrobenzimidazole(**1b**)의 합성은 10 mmol의 propionyl chloride에 대응되는 benzimidazole 10 mmol을 triethylamine 존재 하에서 천천히 가하여 환류시켰다. 반응의 진행 상태는 TLC상에서 확인하였으며, 정제과정을 거친 후 반응기질을 얻었다. 각 물질의 물리적 특성과 분광학적 자료는 다음과 같다.

N-Propionylbenzimidazole(**1a**)

흰색 고체, m.p 80~81°C, ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ1.28(t, J=7.3Hz, 3H), 3.05(q, J=7.3Hz, 2H), 7.39(t, J=2.1Hz, 3H), 7.79(t, J=2.5Hz, 2H), 8.24(t, J=2.5Hz, 2H), 8.40(s, 1H); FT-IR (KBr, cm⁻¹), 1276(C-N), 1715(C=O), 3421(N-H); Mass(m/z): 174(M⁺).

N-Propionyl-5-nitrobenzimidazole(**1b**)

연한 노란색고체, m.p.110-112°C, ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz), 1.42(t, J=1.3Hz, 2H), 3.11(q, J=6.5Hz, 3H), 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 8.34(t, J=2.0Hz, 2H), 8.65(t, J=9.1Hz, 2H), 9.16(s, 1H); FT-IR(KBr, cm⁻¹), 1328(C-N), 1733(C=O), 3454(N-H); Mass(m/z): 219(M⁺).

반응속도 측정

두 반응기질의 가수분해 반응속도 측정은 25°C에서 물질들의 최대흡수파장(λ_{max}=232~248 nm)의 사라짐에 따른 흡광도 감소를 일정 시간마다 측정하여 ln(A₀-A_t) 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 이온세기가 0.5 M 이 되도록 KCl용액으로 조절하였으며, 완충용액의 pH는 사용직전 25°C로 조절된 용액을 DP-215M 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

속도법칙

반응기질 **1a**와 **1b**의 가수분해 반응속도를 유사일차반응으로 진행시켜 분광광도법으로 측정하였다. pH의 변화를 따라 관측된 속도상수(k_{obs})의 대수 값을 Fig. 1에 나타내었다.

Fig. 1의 pH-rate profile을 살펴보면 **1a**의 경우 pH 5 이하에서 H₃O⁺ 촉매반응과 pH 8 이상에서 OH⁻ 촉매반응이 관찰되며 pH 7 부근의 좁은 영역에서 pH에 무관한 반응이 일어남을 알 수 있다. 그러나 **1b**의 경우, pH 8 이하에서 pH 1 부근 까지 pH에 무관한 반응과 pH 8 이상에서 OH⁻ 촉매반응만이 관찰되고 있다. 그러므로 k_{obs}는 식 (3)으로 나타낼 수 있다.

$$k_{obs} = k_H[H_3O^+] + k_0[H_2O] + k_{OH}[OH^-] \quad (3)$$

반응기질 **1a**의 k_{obs}는 식 (1)의 모든 항을 가질 것이며, **1b**의 경우는 pH 1 부근의 강산성영역에서도 H₃O⁺ 촉매반응이 관찰되지 않으므로 식 (3)의 2번째 항과 3번째 항의 합으로 k_{obs}를 나타낼 수 있다. 각 반응기질의 촉매반응 속도상수인 k_H, k₀ 그리고 k_{OH}값을 Table 1에 나타내었다.

H₃O⁺ 촉매반응

H₃O⁺ 촉매반응은 Scheme 1에서와 같이 반응기질의 짝산과 물 분자의 반응이므로 반응기질의 양성자화가 용이할수록 물 분자의 공격이 유리하게 되어 H₃O⁺ 촉매반응 속도상수(k_H)가 크게 나타날 것으로 예상된다.

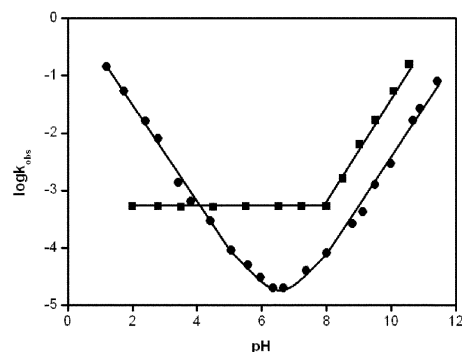


Fig. 1. Plot of logk_{obs} vs. pH for hydrolysis of N-propionyl-5-nitrobenzimidazole (■ : **1b**) and N-propionylbenzimidazole (● : **1a**) in H₂O with μ=0.5 M KCl at 25°C.

Table 1. Rate constants for hydrolysis of *N*-propionylbenzimidazole(**1a**), *N*-propionyl-5-nitrobenzimidazole(**1b**) and *N*-acetylbenzimidazole(**2a**) in H₂O with μ 0.5 M KCl at 25°C

Compound	k_1 (s ⁻¹)	$k_{\text{obs}}/[\text{H}^+]$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_0 (s ⁻¹) ($k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$)	k_{OH} (M ⁻¹ s ⁻¹)	pK _{a,app}
<i>N</i> -propionyl-(1a) benzimidazole	---	1.84	2.02×10^{-3} (1.01)	54.4	---
<i>N</i> -propionyl-5-(1b) nitrobenzimidazole	---	---	5.20×10^{-2} (0.97)	379	---
<i>N</i> -acetyl-(2a) benzimidazole	0.02 ^a	2.51 ^a	3.01×10^{-5} ^a	204 ^a	1.8 ^a

^aThe data were taken from ref. 5.

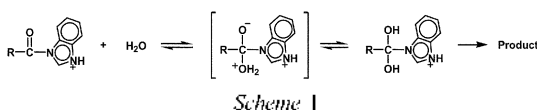


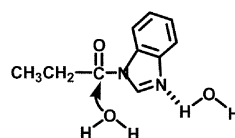
Table 1에서 보는바와 같이, 반응기질 **1a**의 k_{H} 값은 **1a**와 유사한 구조인 *N*-acetylbenzimidazole(**2a**)의 k_{H} 값 보다 작은 값을 보인다. 이와 같은 결과는 반응기질의 양성자화의 측도인 pK_{a,app} 값이 **2a**의 경우 1.8을 가지며⁵, **1a**의 경우는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 강산영역에서 pH에 무관한 반응이 관찰되지 않으므로 **1a**의 pK_{a,app}는 1.0 보다 작을 것으로 예측된다.

특정 산 촉매반응의 속도법칙에서 $k_{\text{H}}=k_1/K_a$ (k_{H} 는 H₃O⁺ 촉매반응 속도상수, K_a 는 반응기질의 짝산(SH⁺)의 해리상수 그리고 k_1 은 SH⁺의 반응속도상수) 이므로 반응기질의 짝산의 pK_a 값이 클수록 k_{H} 는 큰 값을 가지게 되므로, **1a**의 k_{H} 값이 **2a** 보다 작게 나타나는 현상은 타당한 결과를 알 수 있다.

한편, 반응기질 **1b**의 H₃O⁺ 촉매반응은 관찰되지 않는다. 이는 이탈기의 치환기가 강한 전자 끌개인 -NO₂로 인해 benzimidazole의 3번 질소 원자에 양성자화가 일어날 수 없을 정도로 낮은 전자 밀도를 만들기 때문으로 사료되며, 이와 같은 결과는 이탈기에 -NO₂ group을 가지는 모든 *N*-acylimidazole과 *N*-acylbenzimidazole에서 나타나는 현상이다.

pH에 무관한 반응

Table 1에서 보는 바와 같이, **1a**의 k_0 값이 **2a**보다 작음을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 k_0 값도 반응기질의 짝산의 pK_a값에 의존됨을 의미하며, **1a**의 짝산의 pK_a가 **2a**보다 작으므로 타당한 결과로 판단된다. 그러나 **1b**의 k_0 값은 **1a**보다 25배정도 빠르게 나타나고 있다. 이와 같은 결과는 **1b**의 이탈기의 -NO₂ 치환기로 인해 3번 질소 원자에 양성화는 불리하지만 카르보닐 탄소의 양하전은 **1a**보다 클 것으로 예상된다면 물 분자의 공격은 **1a**보다 훨씬 유리할 것임으



로 예상되며 타당한 결과임을 알 수 있다. 그러나 D₂O용액 동위원소 효과는 관찰되지 않는 것으로 보아 물 분자의 공격은 Scheme 2에서 보는 바와 같이 단일분자로 공격할 것으로 예상된다.

OH⁻ 촉매반응

두 반응기질 **1a**와 **1b**의 OH⁻ 촉매반응은 Fig. 1에서 보는 바와 같이 OH⁻농도 증가에 따라 k_{OH} 가 1차 비례함을 알 수 있다. k_{OH} 값은 **1b**가 **1a**보다 약 7배 빠르게 나타난다. k_{OH} 값에 기여하는 효과는 이탈기의 pK_a값이 작을수록, 이탈기의 치환기가 전자끌개일수록 크게 나타난다. 두 반응기질 **1a**와 **1b**의 이탈기의 pK_a값을 보면 benzimidazole이 12.8(25°C) 4-nitrobenzimidazole이 9.1(25°C)을 가짐은 중성분자에 OH⁻이 공격하여 이탈기의 pK_a값이 작은 반응기질이 보다 쉽게 이탈될 것으로 예상한다면 **1a**보다 **1b**의 k_{OH} 값이 크게 나타남은 타당한 결과임을 예측할 수 있다. 그러나 반응기질 **1b**의 -NO₂기에 의한 속도증가 효과는 그다지 크지 않다. 이와 같은 이유는 반응기질 **1b**의 이탈기가 상당히 큰 benzimidazole이므로 5번 위치의 -NO₂ 치환기와 카르보닐 탄소와의 전자적 상호작용은 이탈기가 작은 imidazole을 가진 반응기질보다 원거리 작용이 예상되므로 -NO₂기에 의한 속도 증가 효과가 크게 나타나지 않을 것으로 판단된다. 이탈기가 imidazole인 *N*-(β-phenylpropionyl)-4-nitroimidazole과 *N*-(β-phenylpropionyl)imidazole의 k_{OH} 값을 비교하면 전자가 후자보다 약 32배 정도 빠르게 관측됨은 위의 설명이 타당한 예측이라 사료된다.

Table 2. Thermodynamic parameters for hydrolysis of N-propionylbenzimidazole(1a) and N-propionyl-5-nitrobenzimidazole(1b) in H₂O with $\mu=0.5$ M KCl at 25°C

Compound	Ea [†] (kcal/mol)	ΔH^{\ddagger} (kcal/mol)	$-\Delta S^{\ddagger}$ (eu)
1a	¹ 18.9	¹ 17.9	¹ 72.6
	² 18.5	² 17.7	² 74.5
1b	² 26.2	² 25.6	² 73.5
	³ 6.92	³ 6.33	³ 64.3

¹acid region ²neutral region ³basic region

활성화파라미터

Table 2에 각 반응물질들의 가수분해반응에서 얻은 활성화 파라미터 ΔE^{\ddagger} , ΔH^{\ddagger} 및 ΔS^{\ddagger} 값을 나타내었다. 각 반응 영역에서 ΔS^{\ddagger} 값이 ΔH^{\ddagger} 보다 크게 나타남을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 산, 염기 촉매 반응과 같은 2분자 반응에서 전형적으로 나타나는 결과이며,⁸ 본 반응기질과 유사한 N-cyclopropionyl-imidazole 유도체들의 가수분해반응에서 관찰된 결과와 유사한 경향성을 보이고 있다.⁹

결론

N-propionylbenzimidazole(1a)과 N-propionyl-5-nitrobenzimidazole(1b)의 가수분해반응은 1a의 경우 H₃O⁺ 촉매반응, OH⁻ 촉매반응 및 pH에 무관한 반응이 관찰되었으며, 1b는 pH에 무관한 반응과 OH⁻ 촉매반응만이 관찰되었다.

pH에 무관한 반응에 대한 두 반응기질의 속도상수 (k_0)는 반응기질에 대한 양성자화의 용이함보다 이탈기의 치환기 효과가 더 크게 기여됨을 보였고, OH⁻

촉매반응에 대한 속도상수는 이탈기의 pKa값에 의해 영향을 받았다.

한편, H₃O⁺ 촉매반응의 속도상수(k_{11})를 반응기질 1a와 유사한 구조를 가지는 N-acetylbenzimidazole(2a)와 비교하면 양성자화가 용이한 2a가 큰 값을 가지므로 1a의 겔보기 pKa 값이 2a 보다 작음을 예상할 수 있었다.

이 논문은 동아대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

인용문헌

1. Fife, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 325.
2. Pullman, B.; Pullman, A. *Quantum Biochemistry*; Wiley Interscience: New York, 1963; 381.
3. Lee, J. P.; Bembí, R.; Fife, T. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2872.
4. Jencks, W. P.; Carriuolo, J. *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1272.
5. Fife, T. H.; Natarajan, R.; Werner, M. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *52*, 740.
6. Lee, J. P.; Lee, Y. H.; Cho, Y. S.; Lee, S. S.; Koo, I. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 392.
7. Kogan, R. L.; Fife, T. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5229.
8. (a) Koo, I. S.; Kwon, E. J.; Choi, H. J.; Yang, K. Y.; Park, J. K.; Lee, J. P.; Lee, I. C.; Bentley, T. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2377. (b) Adhikary, K. K.; Kim, C. K.; Lee, B. S.; Lee, H. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 191.
9. Lee, J. P.; Bang, H. Y.; Koo, I. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 123.