

## 단신

# *N*-Cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole과 *N*-Propionyl-4-methylimidazole의 가수분해반응

이종팔\*

동아대학교 자연과학대학 화학과

(접수 2009. 9. 24; 수정 2009. 10. 14; 게재확정 2009. 11. 30)

## Hydrolysis of *N*-Cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole and *N*-Propionyl-4-methylimidazole

Jong Pal Lee\*

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

(Received September 24, 2009; Revised October 14, 2009; Accepted November 30, 2009)

**주제어:** 가수분해반응, *N*-시클로카르보닐-4-메틸이미다졸, *N*-프로피오닐-4-메틸이미다졸

**Keywords:** Hydrolysis Reaction, *N*-Cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole, *N*-Propionyl-4-methylimidazole

### 서론

*N*-acylimidazole의 가수분해반응은 생체내의 효소 반응과 아미드의 반응성에 대한 중요한 정보를 얻을 수 있다는 관점에서 많은 연구가 이루어져 왔다.<sup>1,2</sup> 최근 연구에서 *N*-Cyclopropanecarbonylimidazole(A)의 가수분해반응은 산( $H_3O^+$ ) 촉매 반응과 pH에 무관한반응이 관찰되었으며, 염기(OH<sup>-</sup>) 촉매반응의 경우 pH 9-10 부근에서 속도결정 단계가 변하는 매우 특이한 결과가 관찰되었다. (A)와 유사한 구조를 가진 *N*-Cyclopropanecarbonyl-4-nitroimidazole(B)의 경우는 이탈기의 치환기  $NO_2$  기로 인해  $H_3O^+$  촉매반응은 관찰되지 않았지만, (A)의 이탈기인 imidazolium ion 보다 pKa가 작음에도 불구하고 OH<sup>-</sup> 촉매반응이 (A)에서와 같이 속도결정단계가 변하는 현상은 매우 특이한 물질이 아닐 수 없다.<sup>3</sup> 반면, (A), (B)와 유사한 구조로서 acyl group이 지방족 선형인 *N*-propionylimidazole과 *N*-propionyl-4-nitroimidazole의 경우는 앞의 물질들과 동일한 촉매반응이 관찰되나 OH<sup>-</sup> 촉매반응의 경우 속도결정단계가 변하지 않음을 보였다.<sup>4</sup>

*N*-acylimidazole류의 가수분해반응은 일반적인

로  $H_3O^+$  촉매반응, pH에 무관한반응 그리고 OH<sup>-</sup> 촉매반응이 관찰되나 OH<sup>-</sup> 촉매반응에서 속도결정 단계가 변하는 경우는 매우 이례적인 결과가 아닐 수 없다. *N*-acylimidazole류의 반응성이 비 이상적으로 관찰되는 경우는 acyl group과 이탈기의 종류에 따라 그리고 전이상태나 중간체의 안정도에 따라 나타나는 현상으로 예측된다.

앞서 서술한 바와 같이 *N*-acylimidazole의 acyl group이 지방족 선형에서 지방족 고리로 바뀔 때 염기성 가수분해반응의 특징이 달라지는 현상은 이들 물질들에 대한 체계적인 연구의 필요성을 느낀다.

본 연구는 *N*-acylimidazole의 이탈기는 같고 acyl group이 지방족 고리에서 선형으로 바뀔 때 가수분해반응의 특징을 살펴보기 위하여 *N*-cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole(1a)과 *N*-propionyl-4-methylimidazole(1b)을 반응기질로 선택하였다.

### 실험

반응기질의 합성 및 확인: *N*-cyclopropanecar-

bonyl-4-methylimidazole(1a)과 N-propionyl-4-methylimidazole(1b)의 합성은 4-methylimidazole에 대응되는 acid chloride를 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-Cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole(1a);** 갈색 고체; m.p 70 ~ 72 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.09-1.19 (dd, J = 3.2 MHz, 2H, cyclopropane), 1.21-1.34 (dd, J = 3.15 MHz, 2H, cyclopropane), 2.10 (m, 1H, cyclopropane), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.25 (s, 1H, Imidazole), 8.18 (s, 1H, Imidazole); FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>), 1254 (C-N), 1717 (C=O); Mass (m/z): 150 (M<sup>+</sup>).

**N-Propionyl-4-methylimidazole(1b);** 연노랑 고체; m.p 67 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.23-1.31 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.78-2.89 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.15 (s, 1H, Imidazole), 8.06 (s, 1H, Imidazole); FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>), 1338 (C-N), 1732 (C=O); Mass (m/z): 138 (M<sup>+</sup>).

**반응속도 측정:** 두 반응기질의 가수분해 반응 속도 측정은 분광광도기에 의해 25 °C에서 물질들의 최대흡수파장 (λ<sub>max</sub> = 216 ~ 244 nm)의 사라짐에 따른 흡광도 감소를 일정 시간마다 측정하여, ln(A<sub>0</sub>-A<sub>t</sub>) vs. 시간에 대한 그래프의 기울기로부터 계산된 값을 얻을 수 있는 Hewlett Packard사의 89532K Kinetic software (Serial No. 325GOO380)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 이온 세기가 0.5 M이 되도록 KCl 용액으로 조절하였으며, 완충용액의 pH는 사용지진 25 °C로 조절된 용액을 DP-215M pH meter를 이용하여 측정하였다. 가수분해 반응이 완충용액에 의해 촉매작용을 받으므로, 완충용액의 농도가 zero가 되는 시점까지 외인장하여 반응속도상수를 계산하였으며, 촉매반응속도 상

수는 완충용액의 농도를 나눈 값을 평균하여 계산하였다.

## 결과 및 고찰

### 속도법칙

반응기질 1a와 1b의 가수분해 반응속도를 유사 일차반응으로 진행시켜 분광광도법으로 측정하였다. pH의 변화를 따라 관측된 속도상수(k<sub>obs</sub>)의 대수 값을 Fig. 1에 나타내었다.

Fig. 1의 pH-rate profile을 살펴보면, 두 반응기질 모두 pH 7 이하에서 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응과 pH 7 ~ 8 사이에서 pH에 무관한 반응이 관찰되며 pH 9 이상에서 OH<sup>-</sup> 촉매반응이 일어남을 알 수 있다. 또한 두 반응기질의 짝산의 pH에 무관한 반응이 1a의 경우 pH 3 이하, 1b의 경우 pH 5 이하에서 관찰되었다. 그러므로 k<sub>obs</sub>는 (1)식과 같이 나타낼 수 있다.

$$k_{obs} = k_1 \left\{ \frac{[H^+]}{K_a + [H^+]} \right\} + (k_o + k_{OH}[OH^-]) \left\{ \frac{K_a}{K_a + [H^+]} \right\} \quad (1)$$

(1)식에서 k<sub>1</sub>과 K<sub>a</sub>는 반응기질의 짝산의 물반응 속도상수와 해리상수이며, k<sub>o</sub>와 k<sub>OH</sub>는 중성반응기질의 불반응 속도상수와 OH<sup>-</sup> 촉매반응 속도상수를 나타낸다. 각 반응기질의 촉매속도상수인

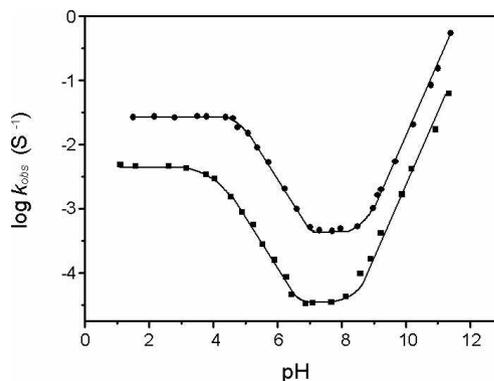
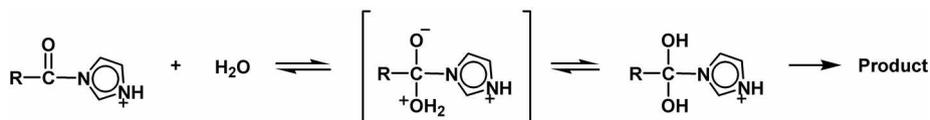


Fig. 1. Plot of log k<sub>obs</sub> vs pH for hydrolysis of N-cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole (1a: ■) and N-propionyl-4-methylimidazole (1b: ●) in H<sub>2</sub>O (μ = 0.5 M with KCl) at 25 °C.

Table 1. Rate constants for hydrolysis of *N*-cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole (**1a**) and *N*-propionyl-4-methylimidazole (**1b**) in H<sub>2</sub>O ( $\mu = 0.5$  M with KCl) at 25 °C

Compound	$k_I$ (s <sup>-1</sup> )	$k_H(\text{SH}^-)$ (M <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$k_o$ (s <sup>-1</sup> )	$k_{OH}$ (M <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	p <i>K</i> <sub>a,app</sub>
<b>1a</b>	0.007	70.0	$3.38 \times 10^{-5}$ (1.12) <sup>c</sup>	22.2	4.0
<b>1b</b>	0.740	3347	$3.63 \times 10^{-4}$ (1.10) <sup>c</sup>	119	5.0

<sup>a</sup>pH < 9.11 <sup>b</sup>pH > 9.11 <sup>c</sup> $k_{H_2O}/k_{D_2O}$



Scheme 1

$k_I$ ,  $k_H$ ,  $k_o$  그리고  $k_{OH}$ 를 Table 1에 나타내었다.

### H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응

H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응은 Scheme 1에서와 같이 반응기질의 짝산과 물 분자의 반응이므로 반응기질의 양성자화가 용이할수록 물 분자의 공격이 유리하게 되어 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응 속도상수( $k_H$ )가 크게 나타날 것으로 예상된다.

Table 1에서 보는바와 같이, 반응기질 **1b**의  $k_H$  값이 **1a**보다 약 47배 빠르게 나타난다. 이와 같은 결과는 **1b**가 **1a**보다 쉽게 양성자를 받아 짝산을 만든다는 것을 의미하며, 두 반응기질의 pH-rate profile로부터 반응기질의 양성자화의 척도인 p*K*<sub>a,app</sub> 값이 **1b**가 **1a**보다 약 1.0 정도 큰 값을 가짐을 알 수 있다.

특정 산 촉매반응의 속도법칙에서  $k_H = k_I/K_a$  ( $k_H$ 는 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응 속도상수,  $K_a$ 는 반응기질의 짝산(SH)의 해리상수 그리고  $k_I$ 은 SH<sup>+</sup>의 반응속도상수)이므로 반응기질의 짝산의 p*K*<sub>a</sub> 값이 클수록  $k_H$ 는 큰 값을 가지게 되므로, **1b**의  $k_H$  값이 **1a**보다 크게 나타남은 타당한 결과이다.

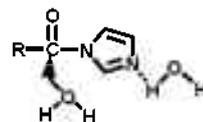
한편, acyl group이 반응기질 **1b**와 같이 지방족 선형구조인 *N*-acylimidazole류의  $k_H$  값을 보면 *N*-acetylimidazole의 경우<sup>5</sup> acyl group이 반응기질 **1b**보다 작음에도 불구하고 약 5배 정도 작은 값을 가짐은 acyl group이 커짐에 따라  $k_H$  값도 크게 나타나는 속도론적 특이성을 가짐을 알 수 있다. 이와 같은 현상은 acyl group이 반응기질 **1b**보다 큰

*N*-(β-phenylpropionyl)imidazole의  $k_H$  값이<sup>6</sup> *N*-acetylimidazole 보다 약 3배 정도 크게 관측되는 결과와도 유사한 현상임을 알 수 있다.

### pH에 무관한 반응

중성인 반응기질에 물의 공격으로 진행되는 pH에 무관한 반응은 Table 1에서 보는바와 같이 **1b**의  $k_o$  값이 **1a**보다 크게 나타난다. 이는 전이상태에서 카르보닐 탄소의 양전기적 특성이 acyl group의 영향에 의해 **1b**가 **1a**보다 크게 진전될 것으로 예상된다.

한편, 두 반응기질에 대한 D<sub>2</sub>O용매 동위원소 효과는 1.10 정도로 그다지 큰 효과를 보이지 않음은 중성 반응기질에 물 분자의 공격이 Scheme 2에서 보는바와 같이 단일분자의 공격이 우세하게 일어날 것으로 예상된다. *N*-acylimidazole류의 pH에 무관한 반응에 대한 D<sub>2</sub>O용매 동위원소 효과는 대략  $k_{H_2O}/k_{D_2O} = 2.7 - 3.5^7$ 의 값을 보이나 *N*-acylimidazole의 구조적 차이에 따라 본 반응에서와 같이 D<sub>2</sub>O용매 동위원소 효과가 나타나지 않는 경우도 종종 관찰된다.



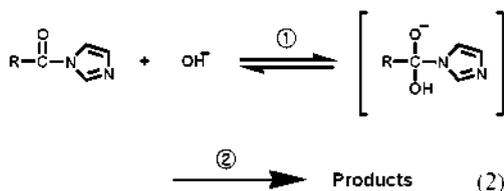
Scheme 2

### OH 촉매반응

$k_{OH}$  값은 **1b**가 **1a**보다 빠르게 나타난다. 일반적으로  $k_{OH}$  값에 기여하는 효과는 이탈기의  $pK_a$  값이 작을수록 크게 나타난다. 그러나 본 반응에서는 이탈기가 두 반응기질에서 동일하기 때문에 OH<sup>-</sup>의 친핵적 공격이 유리 할수록  $k_{OH}$  값이 클 것으로 예상된다. 카르보닐 탄소와 alkyl group과의 전자적 상호작용이 **1a**보다 **1b**가 클 것으로 예상되므로  $k_{OH}$  값이 **1b**가 크게 나타남은 타당한 결과임을 예측할 수 있다.

한편, 두 반응기질에 대한 OH<sup>-</sup> 촉매반응의 특징은 OH<sup>-</sup>의 농도증가에 따라  $k_{obs}$  값은 1차 비례하여 증가함을 보이고 있다. 이는 N-cyclopropanecarbonylimidazole과 N-cyclopropanecarbonyl-4-nitroimidazole의 OH<sup>-</sup> 촉매반응이 pH 9.0 부근에서 속도결정단계가 변하는 결과와 비교해 볼 때 매우 특이한 결과가 아닐 수 없다.<sup>3</sup>

일반적으로 알려진 N-acylimidazole의 OH<sup>-</sup> 촉매반응은 식 (2)와 같이 사면체 중간체를 거쳐 두 단계로 진행된다고 알려져 있다. 속도결정단계는 중간체의 안정도에 따라 달라질 수 있으므로 N-cyclopropanecarbonylimidazole 유도체들의 OH<sup>-</sup> 촉매반응은 이탈기의 치환기에 따라 중간체의 안정도가 크게 변할 것으로 예상된다.



### 활성화파라미터

Table 2에 각 반응물질들의 가수분해반응에서 얻은 활성화 파라미터  $\Delta E^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  및  $\Delta S^\ddagger$  값을 나타내었다. 각 반응 영역에서  $\Delta S^\ddagger$  값이  $\Delta H^\ddagger$  보다 크게 나타남을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 산, 염기 촉매반응과 같은 2분자 반응에서 전형적으로 나타나는 결과이며,<sup>8</sup> 본 반응기질과 유사한 N-acylimidazole 유도체들의 가수분해반응에서 관찰된 결과와 유사한 경향성을 보이고 있다.<sup>4</sup>

Table 2. Thermodynamic parameters for hydrolysis reactions of N-cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole (**1a**), N-propionyl-4-methylimidazole (**1b**) in H<sub>2</sub>O ( $\mu = 0.5$  M with KCl) at 25 °C

Compound	$E_a^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$-\Delta S^\ddagger$ (e.u)
<b>1a</b>	13.7 <sup>a</sup>	13.1 <sup>a</sup>	69.8 <sup>a</sup>
	11.8 <sup>b</sup>	11.2 <sup>b</sup>	64.0 <sup>b</sup>
<b>1b</b>	6.61 <sup>a</sup>	5.71 <sup>a</sup>	66.9 <sup>a</sup>
	18.8 <sup>b</sup>	17.8 <sup>b</sup>	66.3 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>acid region. <sup>b</sup>basic region.

### 결론

1. N-cyclopropanecarbonyl-4-methylimidazole (**1a**) 과 N-propionyl-4-methylimidazole (**1b**)의 가수분해반응은 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응과 OH<sup>-</sup> 촉매반응 그리고 pH 에 무관한 반응이 관찰되었다.
2. **1b**의 큰  $pK_a$  값은 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 촉매반응 속도상수 ( $k_H$ )가 **1b**가 **1a**보다 클 것이라는 예상과 일치하였다.
3. 두 반응기질의 OH<sup>-</sup> 촉매반응은 이탈기에 의해 반응 중간체의 안정도가 크게 달라질 수 있음을 예측할 수 있었다.

이 논문은 동아대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음

### REFERENCES

1. (a) Lee, J. P.; Bembe, R.; Fife, T. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2872. (b) Lee, J. P.; Park, H. S.; Uhm, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1298. (c) Lee, J. P.; Uhm, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 29. (d) Lee, J. P.; Lee, S. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 151. (e) Lee, J. P.; Lim, G. T.; Lee, Y. H.; Lee, S. S.; Koo, I. S.; Ryu, Z. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1357.
2. (a) Fife, T. H.; Natarajan, R.; Werner, M. H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 740. (b) Smith, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3598. (c) Fife, T. H.; Kogan, R. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5229.
3. Lee, J. P.; Park, C. H.; Sung, D. D.; Koo, I. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1403.
4. Lee, J. P.; Bang, H. Y.; Koo, I. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 123.

5. Jencks, W. P.; Carriuolo, J. *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1272.
  6. Fife, T. H.; Natarajan, R.; Werner, M. H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 740.
  7. Fife, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 325.
  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.
-