

Acid and Nucleophile Catalysed Hydrolyses of Benzenesulfinamides

Jong Pal Lee and Young Su Cho^{1*}*Department of Chemistry, Dong-A University, Busan 614-714, Korea*¹*Department of Biotechnology, Dong-A University, Busan 604-714, Korea*

Received October 12, 2010 / Accepted December 15, 2010

Acid and halide ion catalyses for the hydrolysis of benzenesulfinamides were kinetically investigated. The rates of hydrolysis increased with increasing concentration of both acid and halide ions and also showed to speed up as the electron donating ability of the benzenesulfinyl moiety and the electron withdrawing ability in the leaving group increased. The reactivity of halide ions was in the order of $\text{Br} > \text{Cl}$. The reaction mechanism may be accommodated by including a hypervalent intermediate and sulfonium cation.

Key words : Hydrolysis reaction, hypervalent intermediate, tri-coordinated sulfur compound

서 론

Carboxamide의 가수분해반응은 생체 내 효소 반응의 정보를 얻을 수 있다는 관점에서 많은 연구가 이루어져 왔다 [2,3,6]. 그러나 drug chemistry에서 중요한 sulfonamide의 가수분해반응 연구는 carboxamide에 비해 매우 제한적이다. Sulfonamide의 반응은 carboxamide의 친핵성 치환반응과 유사하여 협주적 $\text{S}_{\text{N}}2$ 반응이나, 중간체가 관여되는 첨가 제거형 반응으로 진행된다고 알려져 있다. 3배위 황 화합물의 반응에서 중간체의 존재에 대한 증거는 Okuyama 등이 sulfonamide의 산 촉매 가수분해반응 연구에서 산소 동위원소 ^{18}O 교환반응과 pH-rate profile의 속도론적 증거로부터 제시한 바 있다[8].

한편, 술폰산 유도체가 산 촉매 가수분해반응 될 때 할로젠 이온들에 의해 촉매작용을 받는다는 사실은 Kice 등이 aryl sulfinyl sulfone의 가수분해반응에서 관찰된 것 이외 약간의 연구 보고가 있다[4,5,10]. Tillet는 *N*-(*p*-tosyl)benzenesulfonamide의 가수분해반응은 할로젠 이온의 촉매작용이 반응용액의 산의 농도에 무관하며, 반응 메커니즘은 할로젠 이온이 공격하는 단계가 속도결정단계라고 하였다[1].

본 연구는 sulfonamide의 산 촉매 가수분해반응에서 할로젠 이온의 촉매작용을 체계적으로 검토하기 위하여, 몇 가지 sulfonamide를 합성하고, 염소 이온과 브롬 이온의 촉매작용과 이들 촉매작용이 산의 농도에 영향을 받는지를 속도론적으로 검토하여, 촉매반응의 메커니즘을 제안하고자 본 실험을 행하였다.

재료 및 방법

반응기질의 합성 및 확인

N-arylsulfonamide의 합성은 이미 보고한 바와 같이[7,8] sulfinyl chloride에 aniline 유도체들을 같은 당량으로 반응시켜 반응기질 1a, 1b, 1c, 그리고 1d를 얻었으며 각 물질의 물리적 특성과 분광학적 자료는 다음과 같다.

N-(2-methyl-5-methoxyphenyl)-benzenesulfonamide (1a): pale green solid; m.p. 89-91°C; FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1305(S=O), 3438(N-H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.27(s, CH_3), 3.77(s, OCH_3), 5.89(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.56(d, $J=8.0$ MHz, 1H), 7.03(d, $J=8.0$ MHz, 1H), 7.56~7.40(m, 3H), 7.69~7.71(m, 2H); Mass (m/z): 260(M^+).

N-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1b): yellow solid; m.p. 115-117°C; FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1325(S=O), 3220(N-H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.43(s, CH_3), 6.93(m, 2H), 7.02~7.06(m, 2H), 7.31~7.35(m, 2H), 5.09(s, NH), 7.63~7.67(m, 2H); Mass (m/z): 249(M^+).

N-(4-ethylphenyl)-benzenesulfonamide (1c): pale yellow solid; m.p. 116-118°C; FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1290(S=O), 3434(N-H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 6.21(s, NH), 2.60(q, 2H), 1.19(t, 3H), 7.05~7.10(m, 2H), 7.33~7.30(m, 3H), 7.52~7.56(m, 2H), 7.71~7.76(m, 2H); Mass (m/z): 245(M^+).

N-(4-fluorophenyl)-benzenesulfonamide (1d): brown solid; m.p. 103-105°C; FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1375(S=O), 3436(N-H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 6.02(s, ArH), 6.97~7.01(m, 2H), 7.02~7.05(m, 2H), 7.55~7.52(m, 3H, ArH), 7.75~7.77(m, 2H), 7.52~7.56(m, 2H), 7.71~7.76(m, 2H); Mass (m/z): 235(M^+).

*Corresponding author

Tel : +82-51-200-7586, Fax : +82-51-200-7505

E-mail : choys@dau.ac.kr

반응속도측정

각 반응기질의 산 및 친핵체의 촉매반응을 25°C에서 유사 일차 반응으로 진행시켜 각 물질의 최대흡수파장(λ_{max} =238-246 nm)의 사라짐에 따른 흡광도의 변화를 일정시간 마다 측정하여, 이온세기가 0.1 M (NaClO₄)로 조절된 1.0~10⁻³M HClO₄ 수용액에서 할로젠 이온의 농도를 0.01~0.1 M까지 변화시켜가며 UV/Vis 분광광도법으로 측정하여 Hewlett Packard 사의 89532 Kinetic Program을 이용하여 유사일차 반응속도상수(k_{obs})를 구하였다.

결과 및 고찰

10⁻³M HClO₄ 수용액에서 *N*(4-ethylphenyl)-benzenesulfineamide가 가수분해 될 때 염화이온과 브롬화이온의 농도 변화에 따른 유사일차 반응속도상수를 Table 1과 Fig. 1에 도시하였다. 할로젠 이온의 농도가 증가함에 따라 유사일차 반응속도상수가(k_{obs}) 증가하므로 속도식은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

Table 1. Rate constants for halide ion catalyzed reactions of *N*(p-ethylphenyl)-benzenesulfonamide in 10⁻³M HClO₄ solution with ionic strength 0.1M at 25°C

[Nu:]/M	10 ³ k_{obs} (s ⁻¹)	
	[Cl ⁻]	[Br ⁻]
0.000	1.12	1.12
0.010	-	-
0.020	-	3.42
0.025	1.62	-
0.050	2.20	7.21
0.075	2.70	10.8
0.100	3.27	-

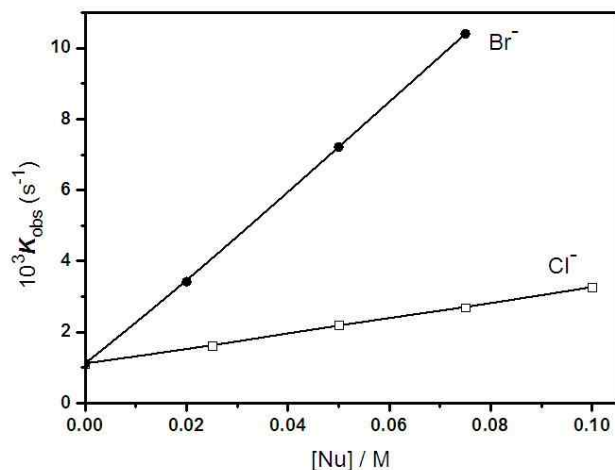


Fig. 1. Plots of k_{obs} vs. halide ion concentrations for the hydrolysis of *N*(p-ethylphenyl)-benzenesulfonamide in 10⁻³M HClO₄ at 25°C.

$$k_{obs} = k_0 + k_1 [\text{Nu}]$$

위 식에서 k_0 는 비촉매 속도상수이며 k_1 은 친핵체 할로젠 이온의 촉매 속도상수이다. 이 값은 Fig. 1에서와 같이 유사일차 반응속도상수를 할로젠 이온의 농도변화로 도시한 기울기로부터 구하였으며 모든 반응 기질에 대한 할로젠 이온의 촉매 속도상수를 Table 2에 요약하였다. 모든 반응 기질에 대한 할로젠 이온의 반응성은 일반적인 경향성과 마찬가지로 브롬 이온이 염소 이온보다 크게 나타남을 볼 수 있다. 이는 hard and soft acid and base 이론[9]에서 제시하는 바와 같이 브롬 이온이 염소 이온보다 soft 하므로 soft한 황 원자를 보다 쉽게 공격 할 것으로 예상되는 결과이며, 또한 수용액에서 두 이온의 친핵도가 브롬 이온이 염소 이온보다 크다는 사실과도 일치하는 현상이다.

한편, 각 반응 기질의 촉매 속도상수(k_1)는 이탈기 아닐린에 전자 받게 치환기를 가진 1d가 전자 주게 치환기를 가진 1a와 1c 보다 크게 나타남을 볼 수 있고, 반응 기질 1d와 이탈기의 치환기가 같고 benzenesulfinyl group에 전자 주게 치환기를 가진 1b의 촉매 속도상수는 1d 보다 작게 나타난다. 이와 같은 결과는 반응 기질 내에 전자 주게 기와 전자 받게 기의 상호 보상 작용에 의해 촉매 속도상수가 작게 나타남을 예상 할 수 있다.

친핵체의 촉매 작용이 반응 용액의 산의 농도에 영향을 받는지를 검토하기 위하여, *N*(4-ethylphenyl)-benzenesulfonamide가 염소 이온에 의해 촉매 작용을 받아 가수분해 될 때 반응 용액의 산의 농도를 0.2~5.0×10⁻³M 농도로 변화시켰다. Table 3과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 유사일차 반응속도상수가 산의 농도에 일차 비례함을 알 수 있다. 이상과 같은 결과로부터, 술폰아미드가 가수분해 될 때 산 및 친핵체의 촉매 작용에 대한 메카니즘은 Asefi 등[1]이 연구한 sulfinate와 *N*(tosyl)-arylsulfonamide의 산 촉매 가수분해반응에서 나타난 치환기 효과와 비슷한 것으로 보아, 본 반응도 이들이 제안한 메카니즘인 pre-equilibrium protonation 단계와 친핵체가 공격하는 두 단계로 진행될 것으로 예상된다. 즉, 반응 기질이 용액중의 산에 의해 양성자화 되어 반응 기질을 활성화시킨

Table 2. Rate constants for halide ion catalyzed reactions of sulfonamides (YC₆H₄S(O)NHC₆H₄Z) in 10⁻³M HClO₄ aqueous solution with ionic strength 0.1M at 25°C

	YC ₆ H ₄ S(O)NHC ₆ H ₄ Z		k_1 (M ⁻¹ · s ⁻¹)	
	Y	Z	[Cl ⁻]	[Br ⁻]
1-a	H	2-CH ₃ ,5-OCH ₃	0.092	1.578
1-b	4-CH ₃	4-F	0.084	0.184
1-c	H	4-C ₂ H ₅	0.027	1.128
1-d	H	4-F	0.140	2.073
1f ^e	4-CH ₃	H	0.037	0.120
1g ^a	4-Cl	H	0.0042	0.019

^aTaken from reference 9.

Table 3. Rate constants for the chloride ion catalyzed hydrolyses of *N*-(*p*-ethylphenyl)-benzenesulfonamide in various acid concentrations at 25°C

[Cl ⁻]/M	10 ³ k _{obs} (s ⁻¹), [HClO ₄] ⁺ × 10 ³ / [M]		
	10	5.0	1.0
0.000	12.3	5.88	1.12
0.025	17.9	9.54	1.62
0.050	23.8	13.4	2.20
0.075	33.0	15.8	2.70
0.100	39.9	19.5	3.27
k _{Cl⁻} (M ⁻¹ .s ⁻¹)	282	134	21.5

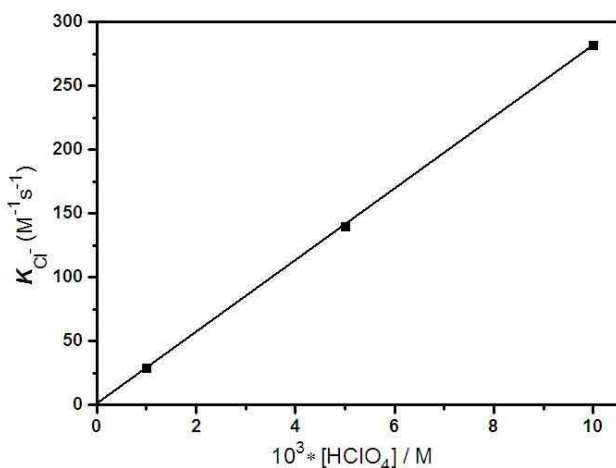
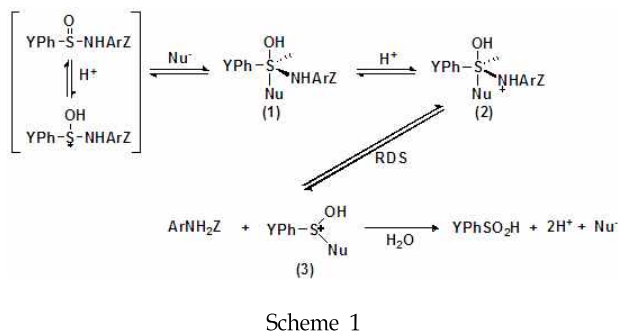


Fig. 2. Effect of acid concentrations on the chloride ion catalyzed hydrolysis of *N*-(*p*-ethylphenyl)-benzenesulfonamide at 25°C.

후 친핵체가 sulfinyl sulfur에 공격하여 (1)과 같은 중간체가 만들어질 것으로 예상되며 Table 2의 각 반응 기질에 대한 친핵체의 촉매속도상수 *k_i* 값의 경향으로부터 이탈기 아닐린의 벤젠고리에 전자 받개기를 가진 반응 기질 1d의 *k_i* 값이 가장 크게 나타남으로 보아 (2)와 같은 중간체의 생성이 예상된다면, 이탈기 아닐린에 양성자화된 질소원자의 “+” 하전은 전자 받개기에 의해 쉽게 안정화되어 중성 아닐린의 형태로 이탈될 것으로 예상된다.

Scheme 1에서 보는 바와 같이 중성인 형태로 아닐린이 이탈된 후 (3)과 같은 sulfonium cation의 생성이 가능할 것이라고 예상되는 속도론적 근거는 benzenesulfinyl group의 벤젠고리에 전자 주개 치환기를 가진 반응기질 1f가 전자 받개 치환기를 가진 1g 보다 촉매속도상수가 크게 나타남으로도 예상되는 결과와 일치하는 현상으로 볼 수 있다.

본 연구는 benzenesulfonamide류의 가수분해반응은 산 및 halide ion 에 의해 촉매작용을 받으며, halide ion의



촉매반응 메카니즘은 sulfonium cation을 거쳐 진행 될 것으로 예상된다.

감사의 글

이 논문은 동아대학교 학술연구비 지원에 의해 연구되었음.

References

- Asefi, H. and J. G. Tillett. 1979. Nucleophilic substitution at Sulfur. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1579-1582.
- Fife, T. H. 1993. Kinetic and mechanistic effects of C-N bond breaking in amide hydrolysis. *Acc. Chem. Res.* **26**, 325-331.
- Fife, T. H., R. Najarajan, and M. H. Werner. 1987. Effect of the leaving group in the hydrolysis of N-acylimidazoles. *J. Org. Chem.* **52**, 740-746.
- Finley, K. T., R. S. Kaiser, R. L. Reeves, and G. Werimint. 1969. Addition of arenesulfinic acids to N,N-dialkylquinone-diimines. *J. Org. Chem.* **34**, 2083-2090.
- Kice, J. L. and G. Guaraldi. 1967. Mechanism of substitution at sulfinyl sulfur. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4113-4121.
- Lee, J. P., B. Ramesh, and T. H. Fife. 1997. Steric effect in the hydrolysis reactions of N-acylimidazoles. *J. Org. Chem.* **62**, 2872-2876.
- Lee, J. P., W. R. Kim., Y. H. Lee, and I. S. Koo. 2006. Kinetic evidence for hypervalent intermediate in acid hydrolysis of N-arylbenzenesulfonamides. *Bull. Korean Chem. Soc.* **27**, 941-943.
- Okuyama, T., J. P. Lee, and K. Ohnishi. 1994. Evidence for hypervalent intermediate in acid hydrolysis of sulfonamide. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 6480-6481.
- Pearson, R. G. and J. Songstad. 1967. Application of the principle of hard and soft acids and bases to organic chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1827-1836.
- Rappoport, Z. 1969. Nucleophilic vinylic substitution, pp. 1-108, In Gold. V. (ed.), *Adv. Phys. Org. Chem.* Vol. 7, Academic Press Inc., New York.

초록 : 벤젠술폰아미드의 가수분해반응에서 산 및 할라이드 이온의 촉매작용

이종팔 · 조영수^{1*}

(동아대학교 화학과, ¹동아대학교 생명공학과)

Benzenesulfinamide류의 가수분해반응에서 산 및 할라이드 이온의 촉매작용을 속도론적으로 조사하였다. 반응속도는 산 및 할라이드 이온의 농도가 증가함에 따라 증가하였고, benzenesulfinyl group에 전자주개기와 이탈기에 전자받개기를 가진 반응기질에서 빠르게 나타났다. 할라이드 이온의 반응성은 브롬 이온이 염소이온 보다 크게 나타남을 알 수 있었다. 반응 메카니즘은 초원가 중간체와 술폰늄 양이온을 거쳐 진행 될 것으로 예상 할 수 있었다.