

R₂NH/R₂NH₂⁺-20 mol% DMSO(aq)의 조건에서 2,4-dinitrophenyl 5-substituted-2-furoates의 아실 이동반응에 대한 반응속도론적 연구. 반응 메커니즘에 미치는 비이탈기와 이탈기의 효과

변상용* · 백규철[†] · 한만소[†] · 조봉래^{‡,*}
부경대학교 화학과
[†]대진대학교 생명화학부
[‡]고려대학교 화학과

(접수 2023. 3. 17; 게재확정 2023. 5. 5)

A Kinetic Study on the Nucleophilic Substitution Reaction of 2,4-dinitrophenyl 5-substituted-2-furoates Under R₂NH/R₂NH₂⁺ in 20 mol% DMSO(aq). Effects of Nonleaving Group and Leaving Group on the Reaction Mechanism

Sang Yong Pyun*, Kyu Cheol Paik[†], Man So Han[†], and Bong Rae Cho^{‡,*}

Department of Chemistry, Pukyong National University, Pusan 48513, Korea. *E-mail: sypyun@pknu.ac.kr

[†]Division of Life Science and Chemistry, Daejin University, Gyeonggi-do 11159, Korea.

[‡]Department of Chemistry, Korea University, Seoul 02841, Korea. *E-mail: Chobr@korea.ac.kr

(Received March 17, 2023; Accepted May 5, 2023)

요약. 본 연구에서는 2,4-dinitrophenyl-5-substituted-2-furoates (**1a-d**)와 R₂NH/R₂NH₂⁺-20 mol%DMSO(aq)의 아실 이동 반응을 반응속도론적으로 연구하였다. 이 반응은 이차반응이고, pK_a⁰ = 9.5, β₁ = 0.23-0.35 및 β₂ = 0.88-0.99의 결과와 함께 아래 방향으로 굽은 Brønsted plots이 관측되었다. k₁값은 5-furyl 치환기의 전자끄는 능력이 증가하고 친핵체의 친핵성도가 커질수록 증가하였다. 반면, k₂/k₁ 값 비율은 5-furyl 치환기에 관계없이 거의 일정하였다. 실험결과로 부터 반응은 속도결정단계가 변하는 단계반응 메커니즘으로 진행됨을 제안하였다.

주제어: 동시 및 단계반응, Bronsted-plot

ABSTRACT. Acyl transfer reactions of 2,4-dinitrophenyl-5-substituted-2-furoates (**1a-d**) promoted by R₂NH/R₂NH₂⁺ in 20 mol% DMSO(aq) have been studied kinetically. The reactions are second-order and exhibit downward curves of the Brønsted plots with pK_a⁰ = 9.5, β₁ = 0.23-0.35 and β₂ = 0.88-0.99. The k₁ values increased with a stronger nucleophile and as the electron-withdrawing ability of the 5-furyl substituent increases. In contrast, the k₂/k₁ values were nearly identical regardless of the 5-furyl substituents. From these results, a stepwise mechanism with a change in the rate-determining step(RDS) is proposed.

Key words: Concerted and stepwise reaction, Bronsted-plot

서론

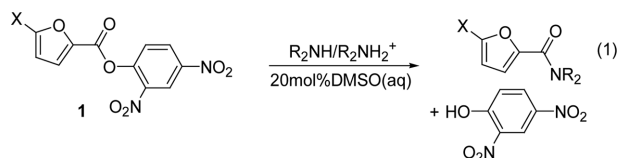
지난 수십 년 동안 arylbenzoate(XC₆H₄C(O)OC₆H₄Y)의 아실 이동반응에 대한 구조-반응성에 관한 연구가 광범위하게 이루어져 왔다.¹⁻⁷ 이들 선행 연구에서 반응물의 구조와 반응메커니즘 사이에 관계를 정성적으로 잘 이해할 수 있게 되었다. 아실 이동반응에서 가장 큰 관심사 중의 하나는 실험조건 또는 반응물의 구조가 변함에 따라 반응이 단계 (stepwise)반응 혹은 협동(concerted) 반응 메커니즘으로 진행되는가 이다.¹⁻⁸ Williams등은 *p*-nitrophenyl acetate,

phosphinate 및 sulfonate esters 와 aryloxides의 아실 이동반응에서 반응메커니즘이 협동반응으로 진행됨을 보고하였다.⁹⁻¹¹ 반면에, 양성이온(zwitterionic) 사면체 중간체를 거치는 단계반응 메커니즘은 치환된 phenyl acetates, phosphinates 그리고 sulfonates와 음이온 친핵체와의 반응에서 Buncl과 Campbell 등에 의하여 보고되었다.¹² 한편, aryl benzonates의 이동반응에서 *p*-nitrophenoxide보다 이탈기의 이탈능력이 증가된 2,4-dinitrophenoxide와 친핵체의 친핵성도가 더 증가된 조건에서는 반응속도 결정 단계가 2단계에서 1단계로 변하는 것으로 보고 되었다.^{7e,f,j} 그러

나, 아실이동 반응에서 헤테로 고리를 포함하는 방향족 화합물에 대한 연구는 phenylacetates에 비하여 많은 연구가 이루어 지지 않았다.

최근에 본 연구진은 4-nitrophenyl 5-substituted-2-furoates(**2**)와 $R_2NH/R_2NH_2^+$ - 20 mol% DMSO(aq)의 아실 이동반응에 대한 반응 메커니즘을 연구 한 결과,¹³ Brönsted plot에서 좋은 직선 상관관계와 함께 이탈기가 제거되는 2단계가 속도결정 단계인 첨가-제거 반응으로 진행됨을 보고하였다. 반면에, 본 연구진과 엄 등은 2,4-dinitrophenyl 5-substituted-2-thiophenecarboxylates(**3**)¹⁴와 2,4-dinitrophenyl X-substituted benzonates(**4**)^{7fj}의 친핵성 치환반응에서 직선에서 아래로 굽어진 비 직선성의 Brönsted plot이 관찰됨을 보고한 바 있다. 이와 같이 굽어진 Brönsted plot은 이탈기의 이탈능력이 좋은 에스테르의 친핵성 치환반응에서 많이 보고되었고, 이 결과는 굽어지는 점을 전후하여 속도결정 단계가 변하는 것으로 해석하였다.¹⁵⁻¹⁸ 즉 친핵체인 아민의 염기도가 이탈기 pK_a 보다 4-5정도 크면 반응속도결정 단계(RDS)는 중간 생성물의 분해단계(2단계)에서 생성단계(1단계)로 변하였다.¹⁵⁻¹⁸ 그러나 위 두 반응에 대한 전이상태 인자를 비교한 결과 반응의 전이상태 구조는 다르게 진행 된다고 보고되었다.

한편, 퓨란의 공명에너지는 16 kcal/mol로써 티오펜의 28.7 kcal/mol과 벤젠의 36 kcal/mol보다 작다.¹⁹ 즉 이는 퓨란에서 전자의 비편재화가 작기 때문에 전하를 분산시키거나 전달하는 능력이 더 크음을 의미한다. 따라서 반응자리에서 가까운 비이탈기를 티오펜이나 벤젠에서 퓨란으로 변화시키면 아실 이동반응의 전이상태에서 카보닐 전자 밀도나 카보닐 산소에 형성되는 부분 음전하의 안정도에 미치는 치환기의 영향이 다르게 나타날 가능성이 예상된다. 또한, 카보닐 탄소와 아릴 치환기의 거리도 퓨란에서 가장 짧다.²⁰ 그러므로 티오펜이나 벤젠에서 보다 반응속도도 빠르고 이탈기의 영향 및 치환기의 효과를 더 많이 받을 것이 예상된다. 본 연구에서는 비이탈기의 공명에



X= H(a), MeO(b), Me(c), Br(d)
 R_2NH =1-formylpiperazine, morpholine, *N*-(hydroxyethyl)piperazine, piperazine, 3-methylpiperidine, piperidine

Scheme 1. Reaction Mechanism of **1**.

너지 및 카보닐 탄소와 치환기 사이 거리 차이가 아실 이동 반응의 구조-반응성에 미치는 영향을 2,4-dinitrophenyl 5-substituted-2-furoate(**1a-d**)와 $R_2NH/R_2NH_2^+$ - 20 mol% DMSO(aq) 염기- 용매조건에서 조사하였다(Scheme 1). 또한 5- $XC_4H_2(O)C(O)OC_6H_4-4NO_2$ (**2**)¹³와 $ArC(O)OC_6H_3-2,4-(NO_2)_2$ [Ar =thiophene(**3**)¹⁴, phenyl(**4**)^{7fj}]의 선행 연구결과와 비교하여 아실 이동반응에 대한 비이탈기와 이탈기의 영향을 규명하였다.

결 과

2,4-Dinitrophenyl-5-substituted-2-furoates(**1a-d**) 유도체는 문헌에 알려진 방법대로 CH_2Cl_2 용매에서 5-substituted-2-furoyl chloride 유도체와 2,4-dinitrophenol을 Et_3N 촉매하에서 반응시켜 얻었다.²¹ 화합물 **1a-1d**를 $R_2NH/R_2NH_2^+$ - 20 mol% DMSO(aq) (R_2NH = morpholine) 완충용액과 반응시킨 결과 친핵성 치환반응 생성물인 2,4-dinitrophenoxide가 정량적으로 얻어졌다. 이 결과는 2,4-dinitrophenoxide만의 흡광도를 최대흡수 파장(λ_{max} = 426 nm)에서 측정하여 구한 흡광도 계수를 반응속도 측정 과정에서 구한 2,4-dinitrophenoxide의 흡광도 값에 적용하여 계산 하였으며, 반응물의 농도와 비교하여 구한 수득율은 97-98% 이었다.

화합물 **1**과 $R_2NH/R_2NH_2^+$ in 20 mol% DMSO(aq)의 반응 속도는 2,4-dinitrophenoxide의 최대 흡수 파장인 426 nm에

Table 1. Rate constants for the aminolysis of 5- $XC_4H_2(O)C(O)OC_6H_3-2,4-(NO_2)_2^a$ promoted by $R_2NH/R_2NH_2^+^b$ in 20 mol% DMSO(aq) at 25.0 °C

Amine ^c	pK_a^d	$k_N, M^{-1} s^{-1} e^f$ When X is			
		H (1a)	OCH ₃ (1b)	CH ₃ (1c)	Br (1d)
1-formylpiperazine	7.98	8.32	1.26	3.58	20.4
morpholine	8.65	45.9	5.82	15.2	81.5
<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)- piperazine	9.38	81.2	9.98	28.5	233
piperazine	9.85	220	23.4	70.0	528
3-methylpiperidine	10.8	395	46.0	109	1050
piperidine	11.02	447	47.1	110	1288

^a[Substrate] = 5.0×10^{-5} M. ^b[R_2NH]/[$R_2NH_2^+$] = 1.0. ^c[R_2NH] = (5.0×10^{-4} -0.02M) M. ^d pK_a data in 20 mol% DMSO(aq) taken from ref. 7f. ^eAverage of three or more rate constants. ^fEstimated uncertainty, $\pm 3\%$.

서 시간에 따른 흡광도의 증가로써 측정하였다. 반응조건은 측정온도에서 염기의 농도가 기질 **1a-d**의 농도보다 최소 10배 이상 과량인 유사 일차반응 조건에서 수행하였다. 모든 반응에 대해 반응시간에 따른 ln(A_∞-A_t) 값은 반응이 80% 이상 진행 될 때까지 좋은 직선관계를 나타내었다. 염기의 농도에 따른 유사 일차반응 속도상수(k_{obs})를 Supporting Information Table S1-S5에 정리하였다. 화합물 **1a-d**의 반응에서 염기 농도에 대한 k_{obs}의 변화는 모두 원점을 통과하는 직선으로 나타났다. 이 결과는 다음과 같은 사실을 의미한다. (i) 이 반응의 속도식은 염기와 기질에 대해 각각 1차식인 것을 의미한다. (ii) OH⁻ 혹은 용매는 반응속도에 영향을 주지 않는다. (iii) 직선의 기울기는 이차반응 속도상수 값 k_N을 나타낸다. **1a-d**의 치환기 변화에 따른 이차반응 속도 상수 k_N 값을 Table 1에 정리하였다.

반응 속도는 퓨릴 작용기의 전자 끄는 능력과 염기의 pK_a 값이 커질수록 증가하였다. 반응의 Brønsted plot은 친핵체의 염기도가 증가함에 따라 직선으로부터 음의 편차를 갖는 곡선으로 나타났다. 이와 같이 Brønsted plot이 굽어지는 경우, 굽어지는 점을 전후하여 반응메커니즘 또는 속도결정 단계가 변화하는 하는 것으로 앞서 연구에서 보고 되었다.^{7f,i,j,k} 따라서 **1**의 반응이 속도결정 단계의 변화를 수반하는 단계 반응메커니즘으로 진행된다는 가정하에 Brønsted plot을 semiempirical 식 (1)을 이용하여 pK_a⁰, β₁ 및 β₂값을 결정하였다.^{8b,17a}

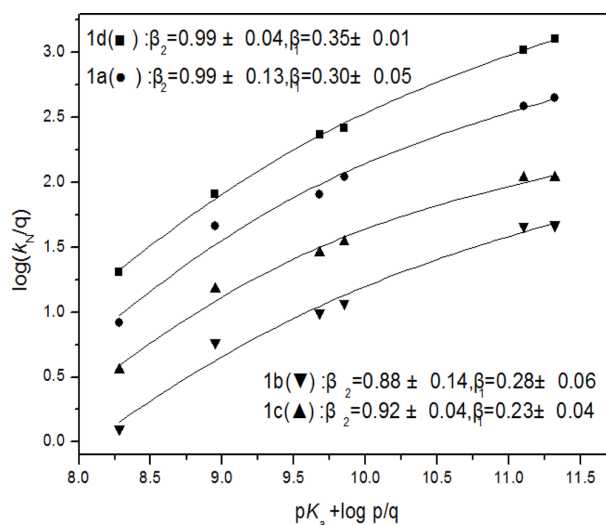


Figure 1. Brønsted plots for the reactions of 5-XC₄H₂(O)C(O)OC₆H₃-2,4-(NO₂)₂ with R₂NH/R₂NH₂⁺ in 20 mol% DMSO(aq) at 25.0 °C [X = H (**1a**, ●), OCH₃ (**1b**, ▼), CH₃ (**1c**, ▲), Br (**1d**, ■)].

$$\log(k_N/k_N^0) = \beta_2(pK_a - pK_a^0) - \log(1 + \alpha)/2$$

where $\log \alpha = (\beta_2 - \beta_1)(pK_a - pK_a^0)$ (1)

화합물 **1**의 반응에서 각각 pK_a⁰ = 9.5, β₁ = 0.23-0.35 및 β₂ = 0.88-0.99의 값들이 얻어졌다(Fig. 1).

k₂/k₁ 값은 퓨릴 치환기의 변화에 거의 같은 값이 얻어

Table 2. k₂/k₁ Values for the reactions of 5-XC₄H₂(O)C(O)OC₆H₃-2,4-(NO₂)₂^a with R₂NH/R₂NH₂^{+b} in 20 mol% DMSO(aq) at 25.0 °C

Amine ^c	pK _a ^d	k ₂ /k ₁			
		H (1a)	OCH ₃ (1b)	CH ₃ (1c)	Br (1d)
1-formylpiperazine	7.98	0.120	0.166	0.126	0.160
morpholine	8.65	0.352	0.412	0.302	0.406
N-(2-hydroxyethyl)-piperazine	9.38	1.84	1.68	1.81	1.69
piperazine	9.85	2.42	2.12	2.37	2.15
3-methylpiperidine	10.8	11.1	7.73	10.5	8.04
piperidine	11.02	15.8	10.4	14.8	10.9

^a[Substrate] = 5.0 × 10⁻⁵ M. ^b[R₂NH]/[R₂NH₂⁺] = 1.0. ^c[R₂N] = (5.0 × 10⁻⁴-0.02M) M. ^dpK_a data in 20 mol% DMSO(aq) taken from ref. 7f. ^eAverage of three or more rate constants. ^fEstimated uncertainty, ± 3%.

Table 3. k₁ Values for the reactions of 5-XC₄H₂(O)C(O)OC₆H₃-2,4-(NO₂)₂^a with R₂NH/R₂NH₂^{+b} in 20 mol% DMSO(aq) at 25.0 °C

Amine ^c	pK _a ^d	k ₁ /M ⁻¹ s ^{-1e,f}			
		H (1a)	OCH ₃ (1b)	CH ₃ (1c)	Br (1d)
1-formylpiperazine	7.98	77.6	11.5	31.9	148
morpholine	8.65	176	19.9	65.5	282
N-(2-hydroxyethyl)-piperazine	9.38	125	15.9	44.2	370
piperazine	9.85	311	34.4	99.5	774
3-methylpiperidine	10.8	431	51.9	119	1180
piperidine	11.02	448	51.6	117	1406

^a[Substrate] = 5.0 × 10⁻⁵ M. ^b[R₂NH]/[R₂NH₂⁺] = 1.0. ^c[R₂N] = (5.0 × 10⁻⁴-0.02M) M. ^dpK_a data in 20 mol% DMSO(aq) taken from ref. 7f. ^eAverage of three or more rate constants. ^fEstimated uncertainty, ± 3%.

졌지만, 친핵체의 염기도의 증가함에 따라 증가하였다 (Tables 2). 반면에 k_1 값은 퓨릴 작용기의 전자 끄는 능력과 염기도의 pK_a 값이 커질수록 증가하였다 (Table 3). 염기도의 $pK_a + \log(p/q)$ 값과 $\log k_2/k_1$ 와 $\log k_1$ 에 대한 각각의 Brønsted 도시는 좋은 직선관계가 보여 주었으며, 기울기는 β_1 and β_1 값을 나타낸다 (Figs. 2 and 3). 이 반응의 β_1 과 β_1 값은 각각 0.59-0.69와 0.21-0.30을 보여 주었다. 한편, $\log(k_2/q)$ 와 $\log k_1$ 에 대한 Brønsted plots에서 구한 β_1 값은 0.23-0.35로 앞서 구한 $\beta_1 = 0.21-0.30$ 값과 매우 유사하게 얻어졌다 (Fig. 1과 3). 따라서 위 분석방법으로 구한 실험 결과는 매우 신뢰할 만한 것으로 생각된다.

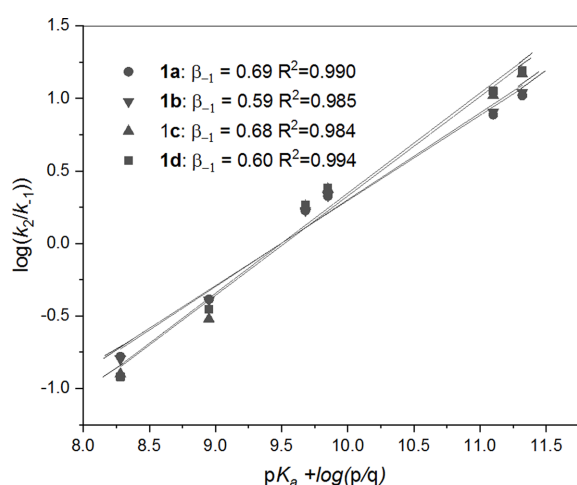


Figure 2. Plots of $\log(k_2/k_1)$ vs. $pK_a + \log(p/q)$ values of the nucleophiles for the reactions of 5- $XC_4H_2(O)C(O)OC_6H_3-2,4-(NO_2)_2$ with $R_2NH/R_2NH_2^+$ in 20 mol% DMSO(aq) at 25.0 °C [$X = H$ (1a, ●), OCH_3 (1b, ▼), CH_3 (1c, ▲), Br (1d, ■)].

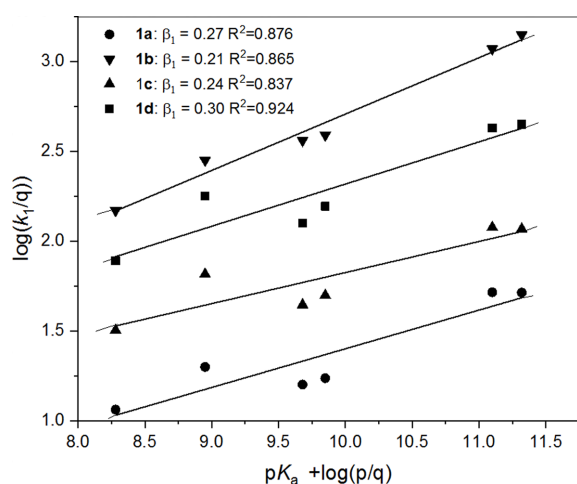


Figure 3. Plots of $\log(k_1)$ vs. $pK_a + \log(p/q)$ values of the nucleophiles for the reactions of 5- $XC_4H_2(O)C(O)OC_6H_3-2,4-(NO_2)_2$ with $R_2NH/R_2NH_2^+$ in 20 mol% DMSO(aq) at 25.0 °C [$X = H$ (1a, ●), OCH_3 (1b, ▼), CH_3 (1c, ▲), Cl (1d, ■)].

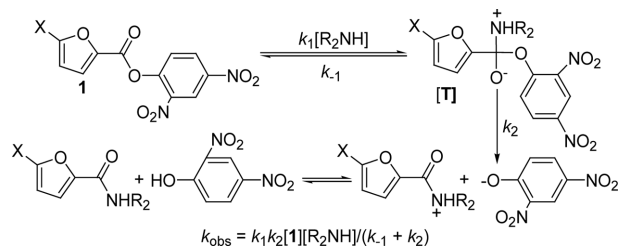
고 찰

1의 아민 친핵성 치환반응

메커니즘. 1a-d와 $R_2NH/R_2NH_2^+ - 20$ mol% DMSO(aq)의 반응은 반응속도론적 결과와 반응 생성물의 확인으로 염기 세기의 변화와 함께 반응속도 결정 단계가 변하는 단계 반응 메커니즘으로 진행되었다. 이 반응의 속도식은 염기도와 기질에 대해 각각 일차로 나타났다. 그러나 아실 이동반응이 동시반응 혹은 단계 반응 메커니즘이나 무관하게 이차반응이기 때문에 단지 반응속도식만으로 반응 메커니즘을 결정하는 것은 불가능하다. 두 반응메커니즘의 차이는 Brønsted 도시에 의하여 결정할 수 있다. 앞서 보고된 바에 의하면 아실 이동 반응에서 동시반응에 대한 Brønsted β_{nuc} 값은 0.4-0.7로 보고되었다.²² 반면에, 단계 반응메커니즘으로 반응이 진행되는 경우 아민 분해 반응에서 아민이 이탈기 보다 pK_a 단위로 4-5정도 더 염기도가 클 때 Brønsted β_{nuc} 값이 0.9 ± 0.2 에서 0.2 ± 0.1 로 감소하는 굽어진 Brønsted 그래프가 나타나는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁸ 따라서 본 연구에서 $pK_a^o = 9.5$ 와 함께 $\beta_2 = 0.88-0.99$ 에서 $\beta_1 = 0.23-0.35$ 로 감소하는 굽어진 형태의 Brønsted 그래프가 나타나는 것은 속도결정단계의 변화와 함께 단계 반응메커니즘으로 진행된 것과 잘 일치하는 결과이다. 위에서 pK_a^o 는 Brønsted 그래프가 굽어졌을 때, 꺾인 지점의 pK_a 값으로 정의하고 β_1 과 β_2 는 그래프에서 이탈기의 염기도가 작을 때와(1단계가 RDS)와 클 때(2단계가 RDS) 각각의 기울기를 의미한다 (Fig. 1). 이와 같은 결과는 2,4-dinitrophenyl 5-substituted-2-thiophenecarboxylates¹⁴, *O*-phenyl-*O*,2,4-dinitrophenyl thioncarbonate,²³ *O*-4-methylphenyl-*O*-4-nitrophenyl thiono carbonate 및²⁴ bis(*O*-4-nitrophenyl) thioncarbonate²⁵와 이차 아민 혹은 pyridines-EtOH(aq)의 아실 이동반응 등의 앞서 연구에서 보고된 적이 있다.

Scheme 2의 반응메커니즘에서 같이 쌍극성 이온 중간체(T)를 거치는 단계 반응메커니즘으로 진행된다고 하면 중간체 T에 대해 정류상태 근사법(steady-state approximation)을 적용하여 식 (2)로 나타낼 수 있다.^{4,17a}

$$k_N = k_1 k_2 / (k_{-1} + k_2) = k_1 (k_1 / k_2 + 1) \quad (2)$$



Scheme 2. Addition-elimination mechanism.

만약 중간체(T)가 대부분 처음 상태로 돌아간다면 식 (2)는 (3)이 된다.

$$k_N = k_1 k_2 / k_{-1}, \text{ when } k_2 \ll k_{-1} \quad (3)$$

(2단계가 속도결정 단계)

반면, 중간체(T)가 가역반응이 아니라면 식 (3)은 식 (4)으로 나타낼 수 있다.

$$k_N = k_1, \text{ when } k_2 \gg k_{-1} \quad (4)$$

(1단계가 속도결정 단계)

한편 β₁과 β₂는 다음 식 (5)과 (6)으로 각각 나타낼 수 있다.^{4c}

$$\beta_1 = d(\log k_1) / d(pK_a) \quad (5)$$

$$\beta_2 = d[\log(k_1 k_2 / k_{-1})] / d(pK_a) = \beta_1 + d(\log k_2 / k_{-1}) / d(pK_a) \quad (6)$$

식 (6)을 재배열 하면 β₂ - β₁로 표현되는 식 (7)로 나타낼 수 있다.

$$\beta_2 - \beta_1 = d(\log k_2 / k_{-1}) / d(pK_a) \quad (7)$$

식 (7)의 적분식은 식 (8)이 되며

$$\log(k_2 / k_{-1}) = (\beta_2 - \beta_1)(pK_a - pK_a^0) \quad (8)$$

여기서 k₂/k₋₁ = 1 일 때 pK_a = pK_a⁰

k₂/k₋₁ 값은 β₁, β₂ 및 pK_a 값을 식 (8)에 대입하여 구하였다. k₁ 값은 위에서 구한 k_N과 k₂/k₋₁ 값을 식 (3) 대입하여 구하였다. k₂/k₋₁과 k₁ 값은 Table 2과 Table 3에 정리하였다. k₂ 단계는 이탈기가 제거되는 단계이므로 염기에 무관하지만 k₁ 값은 친핵체의 염기도가 증가할수록 k₁ 값은 감소될 것이다. 그러므로 k₂/k₋₁ 값과 비율은 친핵체의 염기도가 강할수록 증가할 것이다(Table 2). 그 결과 아민의 염기도가 증가함에 따라 반응속도 결정 단계가 2단계(k₂/k₋₁ << 1; pK_a < 9.0)에서 1단계(k₂/k₋₁ >> 1; pK_a > 10.8)로 변하는 것으로 생각된다. 반면에, k₂/k₋₁과 β₁ 값은 5-thienyl 치환기의 변화에 거의 무관하였다. 단계반응에서 카보닐 탄소의

전자 밀도는 중간체(T)에서 출발물질로 돌아가거나(k₋₁) 혹은 생성물로 진행될 때(k₂) 감소 될 것으로 생각된다(Scheme 2). 그러므로 비이탈기의 전자를 끄는 작용기는 k₁과 k₂ 값을 둘 다 감소시키므로 k₂/k₋₁ 값은 비이탈기의 치환기의 변화에 거의 무관하게 나타날 것이다. k₁과 k₂/k₋₁ 값의 결과는 단계 반응메커니즘을 나타내는 추가적인 증거이다. 이와 같은 결과는 2,4-dinitrophenyl X-substituted benzoates^{7e,f,j}와 2,4-dinitrophenyl X-substituted benzene sulfonates²⁶의 친핵성 치환반응 보고 된 적이 있다.

이탈기의 효과

Aryl-5-substituted-2-furoates에서 이탈기를 4-nitrophenyl에서 2,4-dinitrophenyl로 변화시키에 따라 반응 속도는 110배 이상 증가하였다(Table 4). 4-Nitrophenyl 5-substituted-2-furoates (2)와 R₂NH/R₂NH₂⁺ - 20 mol% DMSO(aq)의 반응은 모든 친핵체에 대해서 2단계가 속도 결정 단계인 첨가-제거 반응 메커니즘으로 진행되었다.¹³

반면에, 같은 조건에서 이탈기의 이탈능력이 증가된 2,4-dinitrophenyl 5-substituted-2-furoates(1)의 반응에서는 친핵체의 염기의 세기 변화와 함께 반응속도 결정단계가 변하는 단계 반응 메커니즘으로 나타났다.

그러므로 두 반응에서 2단계가 속도결정 단계에 포함된다. 만약에 반응이 쌍극성이온 중간체를 거쳐 진행된다면 반응 속도식은 k_N = k₁k₂/k₋₁ + k₂로 나타낼 수 있다(Scheme 2). 위 단계반응 메커니즘에서 2단계가 속도결정 단계(k₂ << k₋₁)라면 반응 속도식은 k_N = k₁k₂/k₋₁로 쓸 수 있다. 동일한 친핵체에 대하여 1a와 2의 k₁과 k₋₁ 값은 이탈기에 관계없이 거의 일정한 값을 가질 것이다. 반면에 1a의 k₂ 단계는 2보다 더 빠르며, k₋₁ 단계는 친핵체의 염기도가 증가함에 따라 감소할 것이다. 그러므로 1a의 k₂/k₋₁ 값은 친핵체의 염기도가 증가와 함께 2보다 더 클 것이다. 이 결과로부터 1a의 반응속도가 2보다 110배 증가한 것은 2단계에서 이탈기의 이탈능력이 증가되었기 때문으로 생각 된다. 위 결과로 1a에서 반응속도 결정단계는 친핵체의 염기의

Table 4. Transition state parameters for reactions of ArC(O)OY with R₂NH/R₂NH₂⁺ in 20 mol% DMSO(aq) at 25.0 °C

	Y = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ^a		Y = 2,4-(NO ₂)C ₆ H ₃	
	Ar = Furyl(2)	Ar = Furyl(1a)	Ar = Thienyl ^b (3)	Ar = Phenyl ^c (4)
pK _a ^d (ArCOOH)	3.16		3.16 3.51 4.20	
Relative rate ^e	1	110	35	47
β _{nuc}	0.84 ± 0.05	-	-	-
β ₁	-	0.27 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.40
β ₂	-	0.99 ± 0.13	0.91 ± 0.08	0.66
β ₁	-	0.69 ± 0.05	0.63 ± 0.01	0.28
Brønsted plot	linear		downward curve	

^aReference 13. ^bReference 14. ^cReference 7f. ^dReference 26. ^eR₂NH = morpholine.

세기 변화와 함께 반응속도 결정단계가 변하는 반응으로 진행되는 것으로 설명할 수 있다. 한편, 염기 세기가 약한 친핵체에 대해서 화합물 **1a**에 대해 결정된 β_2 값은 화합물 **2**의 β_{muc} 값 0.84¹³ 보다 약간 더 큰 0.99로 나타났다(Fig. 1). 그렇지만 두 반응에 대한 전이상태 인자들은 두 번째 단계가 속도 결정 단계인 단계 반응메커니즘과 일치하였다.

비이탈기 작용기의 효과

$R_2NH/R_2NH_2^+$ - 20 mol% DMSO(aq)에서 비이탈기의 작용기를 싸이아닐(**3**)과 페닐(**4**)에서 퓨릴(**1a**)로 변화시켰을 때 반응속도가 약간 증가되었다(Table 4). 페닐과 싸이아닐 작용기에서 전이상태 구조가 크게 차이가 남에도 불구하고 반응속도가 비슷하게 나타난 것을 명확하게 설명하기는 어렵다. 그렇지만 두 작용기에 비하여 퓨릴 작용기에서 대략 3배정도 속도가 빠르게 나타난 것은 전자끄는 능력이 증가하였기 때문으로 생각된다. 한편, 비이탈기를 퓨릴에서 싸이아닐로 변화시켰을 때 β 값은 모두 비슷하게 나타났다. β_1 과 β_2 값은 속도결정 단계의 전이상태에서 친핵체인 아민의 하전 형성 정도와 이탈기의 이탈정도를 예측할 수 있는 인자이다. 비이탈기를 페닐에서 싸이아닐과 퓨릴로 변화시킨 결과 β_1 값은 0.40에서 0.27-0.28로 더 작게 나타났고, β_2 값은 0.66에서 0.91-0.99 그리고 β_1 값은 0.28에서 0.63-0.69로 각각 증가하였다. 위 결과는 비이탈기를 페닐(**4**)에서 퓨릴(**1a**)과 싸이아닐(**3**)로 변화시켰을 때 염기성이 작은 친핵체의 경우(β_2)는 아민의 염기도에 대해 큰 민감도를 보이고, 염기도가 큰 친핵체의 경우(β_1)는 작은 민감도를 나타내었다. 즉 큰 β_2 값은 전이상태에서 아민의 질소와 카보닐의 탄소간에 결합이 비교적 많이 형성됨을 나타내며 반대로 작은 β_1 값은 이들간의 결합이 작게 형성되었음을 의미한다. 으로 증가하였다. 그렇지만 세 반응 모두 친핵체의 염기도가 변함에 따라서 반응메커니즘의 속도결정단계 변화가 수반되는 단계 반응 메커니즘으로 진행되는 것을 의미하는 휘어진 형태의 Brønsted plot이 관찰되었다.

결 론

2,4-Dinitrophenyl 5-substituted-2-furoates(**2**)와 $R_2NH/R_2NH_2^+$ - 20 mol% DMSO(aq)의 아민 친핵성 치환반응은 친핵체의 염기세기 변화와 함께 반응속도 결정단계가 변하는 단계 반응으로 진행되었다. 또한, 비이탈기를 페닐(**4**)에서 퓨릴(**1a**)과 싸이아닐(**3**)로 변화시켰을 때 세 반응 모두 친핵체의 염기도가 변함에 따라서 반응메커니즘의 속도결정단계 변화가 수반되는 단계 반응 메커니즘으로 진행되는 것을 의미하는 휘어진 형태의 Brønsted plot이 관찰되었다. 이

연구에서 가장 흥미로운 결과는 4-nitrophenyl 5-substituted-2-furoates(**2**)와 $R_2NH/R_2NH_2^+$ - 20 mol% DMSO(aq)의 반응은 2단계가 속도 결정 단계인 첨가-제거 반응 메커니즘으로 진행된 반면, 같은 조건에서 이탈기의 이탈능력이 증가된 **1**의 반응에서는 친핵체의 염기도 세기가 변함에 따라서 반응속도 결정 단계가 2단계에서 1단계로 변하는 단계 반응메커니즘으로 진행되었다.

실 험

물질

2,4-Dinitrophenyl 5-substituted-2-furoates **1**은 문헌의 방법으로 methylene chloride에 Et_3N 을 같은 당량을 녹인 용액에 5-치환체-2-furoyl chloride와 2,4-dinitrophenol 첨가한 후 반응시켜 얻었다²¹. 화합물의 분광학적 분석결과는 제안된 구조와 잘 일치하였다. 새로운 화합물의 수득율(%), IR (KBr, C=O, cm^{-1}), 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$, J values are in Hz), ^{13}C NMR(100 MHz) 및 질량분석 결과는 다음과 같다.

$C_4H_3(O)C(O)OC_6H_3-2,4-(NO_2)_2$ (1a**)**. 수득율 85%; IR 1540, 1735 cm^{-1} ; 1H NMR δ 6.65 (dd, $J=1.36, 2.54$, 1H), 7.49 (d, $J=2.54$, 1H), 7.64 (d, $J=5.96$, 1H), 7.74 (d, $J=1.36$, 1H), 8.54-8.56 (dd, 1H, $J=2.29, 5.96$, 1H), 8.98 (d, $J=2.29$, 1H); ^{13}C NMR δ 112.8, 121.7, 122.0, 126.7, 129.0, 141.8, 142.0, 145.1, 147.9, 148.7, 154.5; HRMS-ESI(m/z): [$M+Na^+$] calcd for $C_{11}H_6N_2NaO_7$, 301.1641; found, 301.0069.

5-MeOC₄H₂(O)C(O)OC₆H₃-2,4-(NO₂)₂ (1b**)**. 수득율 82%; IR 1539, 1753 cm^{-1} ; 1H NMR δ 4.04 (s, 3H), 5.52 (d, 1H, $J=2.52$, 1H), 7.49 (d, 1H, $J=2.52$, 1H), 7.64 (d, $J=5.96$, 1H), 8.54-8.56 (dd, $J=1.80, 5.96$, 1H), 8.97 (d, $J=1.80$, 1H); ^{13}C NMR δ 58.2, 85.3, 121.7, 126.5, 126.7, 128.8, 132.0, 141.9, 144.8, 148.3, 153.9, 165.4. HRMS-ESI(m/z): [$M+Na^+$] calcd for $C_{12}H_8N_2NaO_8$, 331.1900; found, 331.0175.

5-MeC₄H₂(O)C(O)OC₆H₃-2,4-(NO₂)₂ (1c**)**. 수득율 86%; IR 1540, 1752 cm^{-1} ; 1H NMR δ 2.47 (s, 3H), 6.29 (d, $J=2.30$, 1H), 7.43 (d, $J=2.30$, 1H), 7.65 (d, $J=5.96$), 8.56 (dd, $J=1.84, 5.96$, 1H), 8.99 (d, $J=1.84$, 1H); ^{13}C NMR δ 14.2, 109.7, 121.7, 123.8, 126.7, 128.9, 140.4, 141.9, 145.0, 148.2, 154.5, 160.2; HRMS-ESI(m/z): [$M+Na^+$] calcd for $C_{12}H_8N_2NaO_7$, 315.1906; found, 315.0224.

5-BrC₄H₂(O)C(O)OC₆H₃-2,4-(NO₂)₂ (1d**)**. 수득율 81%; IR 1542, 1754 cm^{-1} ; 1H NMR δ 6.60 (d, $J=2.28$, 1H), 7.24 (d, $J=2.28$, 1H), 7.62 (d, $J=5.94$, 1H), 8.55 (d, $J=5.94$, 1H), 8.98 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 114.9, 121.8, 124.0, 126.6, 129.1, 130.7, 141.6, 143.6, 145.2, 147.7, 153.5; HRMS-ESI(m/z): [$M+Na^+$] calcd for $C_{11}H_5BrN_2NaO_7$, 380.0180; found, 380.9158.

Methylene chloride와 dimethyl sulfoxide(DMSO)는 Sigma-Aldrich company(99.9% purity)사의 시약을 정제없이 사용하였다. 이차 아민은 사용하기 전에 CaH₂ 을 넣고 분별증류 정제하여 사용하였다. 친핵체의 완충용액은 20 mol% DMSO(aq)에 아민과 그것의 짝산의 농도비가 1:1로 되도록 제조하였다.

반응속도 측정

1a-d와 아민의 반응속도는 친핵체의 농도가 10배 이상 유지된 유사반응 조건에서 자외선 분광기를 이용하여 이 탈기의 최대흡수 파장인 426 nm에서 시간에 따른 흡광도의 증가를 측정하여 구하였다. 용액을 큐벳에 넣고 20분 이상 기다려 용액이 원하는 온도에 도달한 다음 측정하였다. 모든 반응에 대해 시간에 따른 $\ln(A_{\mu} - A_t)$ 값은 반응이 80% 이상 진행될 때까지 좋은 직선 관계를 나타내었다. 이 직선의 기울기로부터 유사 일차 반응 속도 k_{obs} 를 구하였다. 유사 일차 반응속도 상수 k_{obs} 를 친핵체의 농도 변화에 도시한 결과 친핵체와 기질의 농도에 각각 1차인 전체 반응 차수가 2차인 원점을 지나는 직선이 얻어졌으며, 그 기울기로부터 이차반응속도 상수 k_{N} 을 구하였다.

반응 생성물 확인

UV/VIS 분광 광도계로 반응물을 주기적으로 흡광도의 변화를 조사한 결과 280-287 nm에서는 반응물의 감소가 관찰되었고, 426 nm에서는 생성 2,4-dinitrophenoxide의 흡광도의 증가로써 측정하였다. **1a-d**에 대하여 등흡광점이 325-330 nm에서 나타났다. 반응 수득율은 2,4-dinitrophenoxide만의 흡광도를 최대흡수 파장($\lambda_{\text{max}} = 426 \text{ nm}$) 측정하여 구한 흡광도 계수를 반응속도 측정과정에서 구한 2,4-dinitrophenoxide의 흡광도 값에 적용하여 계산 하였으며, 이렇게 구한 수득율은 97-98% 이었다.

반응물의 안정성 실험

반응물 **1a-d**의 안정성은 UV/VIS 스펙트럼을 주기적으로 측정하여 조사하였다. 반응물의 아세트니트릴 용액은 -20 °C에서 1주 이상 안정하였다.

Acknowledgment. This work was supported by the Pukyong National University Research Fund in 2023.

Supporting Information. Observed rate constants for elimination from **1a-d** promoted by R₂N/R₂NH⁺ in 20 mol% DMSO(aq), plots of k_{obs} vs base concentration, and Hammett plots, Yukawa-Tsuno plots and spectroscopic spectra for all compounds are available on request from the correspondence author (17 pages). e-mail:sypyun@pknu.ac.kr.

REFERENCES

- (a) Kirsh, J. F.; Clewell, W.; Simon, A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 127. (b) Kirsh, J. F.; Kline, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1841.
- Chaw, Z. S.; Fischer, A.; Happer, D. A. R. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1818.
- (a) Gresser, M. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7018. (b) Jencks, W. P. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 345. (c) Jencks, W. P. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 511.
- (a) Castro, E. A.; Steinfort, G. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2* **1983**, 453. (b) Castro, E. A.; Santander, C. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3595. (c) Castro, E. A.; Valdivia, J. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1668. (d) Castro, E. A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3505. (e) Castro, E. A.; Aliaga, M.; Campodonico, P. R.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8911. (f) Castro, E. A.; Bessolo, J.; Aguayo, R.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8157.
- (a) Campodonico, P. R.; Fueutealba, P.; Castro, E. A.; Santos, J. G.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1754. (b) Campodonico, P. R.; Toledo, R. O.; Ariman, A.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *498*, 221.
- Nummert, V.; Piirsalu, M.; Mäemets, V.; Koppel, I. A. *J. Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, *71*, 107.
- (a) Um, I. H.; Jeon, J. S.; Kwon, D. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1991**, *12*, 406. (b) Kwon, D. S.; Park, J. Y.; Um, I. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 860. (c) Um, I. H.; Oh, S. J.; Kwon, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *38*, 6903. (d) Um, I. H.; Kim, K. H.; Park, H. R.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3937. (e) Um, I. H.; Jeon, S. E.; Seok, J. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1237. (f) Um, I. H.; Lee, J. Y.; Ko, S. H.; Bae, S. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5800.
- (a) Page, M. I.; Williams, A. *Organic and Bio-organic Mechanisms*; Longman; Singapore, 1977; Chapter 7. (b) Gresser, M. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6970. (c) Cook, R. D.; Daouk, W. A.; Hajj, A. N.; Kabani, A.; Kurku, A.; Samaha, M.; Shayban, F.; Tanielian, O. V. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 213. (d) Williams, A. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 387. (e) Oh, H. K.; Park, J. E.; Sung, D. D.; Lee, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9285. (f) Castro, E. A.; Gazitua, M.; Santos, J. G. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 1003.
- (a) Deacon, T.; Farra, C. R.; Sikkell, B. J.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2525. (b) D'Rozario, P.; Smyth, P. R. L.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5027. (c) Ba-Saif, S.; Lurthra, A. K.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6362. (d) Bourne, N.; Hrystiuk, E.; Davis, A. M.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1890.
- Stefanidis, D.; Cho, S.; Dhe-Paganon, S.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1650.
- (a) Hengge, A. C.; Edens, W. A.; Elsing, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5045. (b) Hengge, A. C.; Hess, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11256. (c) Hess, R. A.; Hengge, A. C.; Cleland, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6980.

12. (a) Campbell, B.; Lapinskas, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5375. (b) Buncl, E.; Shaik, S. S.; Um, I. H.; Wolfe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1275. (c) Buncl, E.; Um, I. H.; Hoz., S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 971.
 13. Pyun, S. Y.; Paik, K. C.; Han, M. S.; Cho, B. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2021**, *42*, 994.
 14. Pyun, S. Y.; Paik, K. C.; Han, M. S.; Cho, B. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2019**, *40*, 983.
 15. Um, I. H.; Akhtar, K.; Shin, Y. H.; Han, J. Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3823.
 16. (a) Jencks, W. P.; Gilchrist, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2622. (b) Gresser, M. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6963.
 17. (a) Castro, E. A.; Ureta, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2153. (b) Castro, E. A.; Ureta, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1676. (c) Castro, E. A.; Ibanez, F.; Santos, J. G.; Ureta, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 1919. (d) Castro, E. A.; Ibanez, F.; Santos, J. G.; Ureta, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4908.
 18. Chapman, N. B.; Shorter, J. Eds.; *Advanced in Linear Free Energy Relationships*; Plenum: London, 1972.
 19. Bernardi, F. *J. Mol. Struct.* **1988**, *163*, 173.
 20. Cho, B. R.; Cho, N. S.; Song, S. H.; Lee, S. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8304.
 21. Lee, C. K.; Yu, J. S.; Lee, H. J. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 1207.
 22. (a) Barka, R. H.; Freiser, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3744. (b) Fersht, A. *Enzyme Structure and Mechanism*, 2nd ed.; W.H. Freeman and Company: New York, 1985; Chapter 12.
 23. Castro, E. A.; Cubillos, M.; Aliaga, M.; Evangelisti, S.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2411.
 24. Castro, E. A.; Garcia, P.; Leandro, L.; Quesich, N.; Rebolledo, A.; Santos, J. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9047.
 25. Castro, E. A.; Cubillos, M.; Santos, J. G.; Tellez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6568.
 26. Albert, A. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R. Ed.; Academic Press: London, 1963; vol. 1, p 44.
-