

광학활성 분리능을 갖는 유기화합물의 친핵성치환반응에서 키랄성의 유지 및 반전에 미치는 용매효과

Solvent Effect on Preservation and Inversion of the Chirality in the Processes of Nucleophilic Substitution Reaction of Organic Compound bearing Optical Activity Resolution

이 용 회*, 이 영 세**
Yong-Hee Lee*, Young-Sei Lee**

<Abstract>

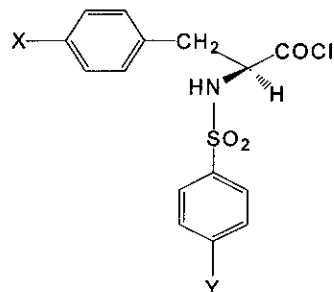
A systematic investigation for the reactivity and solvent effect was studied on the reaction of optical resolving agents with the optically active assistant compounds. The reaction rate constants of the nucleophilic substitution reactions were determined by means of conductometric method. The linear solvent energy relationship based on the solvent parameters and the thermodynamic parameters was discussed on the reactions of various physiological active compounds and optical resolving agents. The reaction mechanism was discussed from the kinetic results compared with the optical purity.

Key-words : solvent effect, optical resolving agents, conductometric method, physiological active compounds

1. 서론

광학활성물질은 생명체내에서 대사물질로서 중요한 역할¹⁾을 한다. 1860년에 Louis Pasteur가 자연계에서 광학활성을 갖는 물질이 있음을 확인한 후, 수많은 연구가 이루어지고 있으며 그 결과로써 식품, 의약 및 생리대사 등의 응용에 크게 이바지 하고 있다.²⁾ 따라서 생리활성물질의 합성에 중요하게 쓰이는 광학활성 물질로 잘 알려진 물질 중에는 특히 알코올(alcohol)반응에 광학활성을 크게 나타내는 물질인 술포닐(sulfonyl)기를 갖는 방향족 고리화합물의 산업 화물이 있다.³⁾ 이들 화합물들은 모두 α-탄소원에 있는 탄소원자가 키랄(chiral)중심을 갖고

있다. Ikegami⁴⁾ 등의 연구에 의하면 *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl chloride를 (S)-1-octyn-3-ol과 반응시켰을 때 반응 중



X = H, CH₃, OCH₃
Y = H, OCH₃, Cl, NO₂

* 정희원, 동의대학교 기초과학연구소, 理博

** 정희원, 국립상주대학교 응용화학공학부, 부교수, 工博

E-mail yslee@sangju.ac.kr

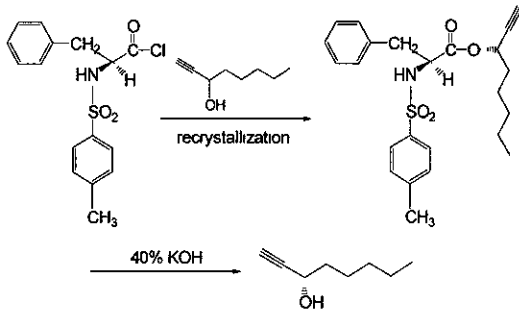
* Research Institute of Basic Sciences, Dongguk University

** School of Chem, Eng, Sangju National University

To whom correspondence should be address

E-mail yslee@sangju.ac.kr

간체인 *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl octynoate는 (S)-광학 이성질체로 광학활성이 유지되고 이것을 다시 40% KOH 수용액에서 가수분해 시키면 원래의 (S)-1-octyn-3-ol로 회수됨을 보고하였다.

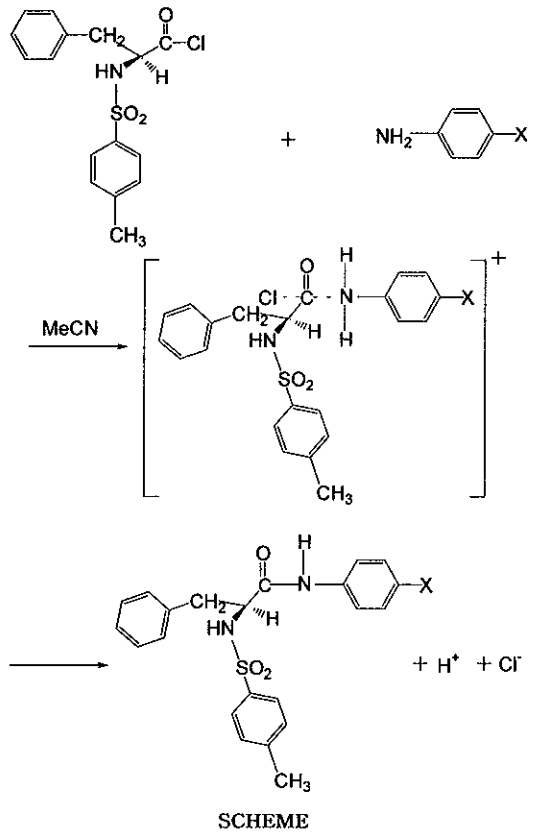


그러나 이러한 Ikegami 등의 연구결과는 키랄성을 갖는 특정 알코올의 반응에서는 잘 알려져 있으나 서로 다른 친핵체와 극성 혹은 비극성 용매의 존재하에서도 광학활성이 보존될 것인가에 대한 연구는 잘 알려져 있지 않다. 만일 반응중심원자에 반응하는 반응물이 공격해 올 때 반응중심 탄소원자가 키랄성을 갖는다면 지금까지의 연구결과에 의하면 일분자적 친핵성 치환반응으로 진행된다.⁵⁾

최근 Lee 등의 연구결과에 의하면 키랄중심을 갖는 아릴술포닐(arylsulfonyl)화합물과 아닐린(aniline)의 친핵성치환반응에서 키랄중심을 갖는 탄소원자의 광학활성이 보존된다고 하였다.⁶⁾

앞서 Ikegami 등의 연구는 친핵체가 알코올인 경우이고 Lee 등의 연구에서 친핵체는 아닐린이다 알코올과 아닐린의 pK_a 는 각각 17.2와 21.6으로 큰 차이가 난다.⁷⁾ 아닐린은 친핵성도가 커 (S)-1-octyn-3-ol보다 반응성이 크고 반응메카니즘도 달라질 것이 예상된다. 본 연구에서는 키랄중심을 갖는 반응기질인 *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl chloride와 *p*-치환 아닐린의 친핵성치환반응에서 반응중간체와 전이상태 그리고 반응생성물의 반응중심원자의 키랄성이 그대로 보존될 것인가 혹은 반전될 것인가에 대해 알아 보고자 한다. 만일 반응기질과 친핵체의 반응물구조가 전이상태에서 보존된다면 S_N1 전이상태가 경쟁적으로 일어날 것이 예상된다 그에 따라 생리활성 및 대사물질로 잘 알려진 광학활성 분리능을 갖는 반응물들 간의 연구를 수행함으로써 생리활성

반응의 메카니즘 규명에 기여할 수 있을 것이다.



2 실험

2.1 시약 및 기기

반응기질인 *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl chloride(T1444)는 Tokyo Kasei제 특급 시약을 구입하여 물리화학적 상수 값들이 문헌치와 일치하는 지를 확인한 후, 사용하였다. 친핵체인 *p*-nitroaniline, *p*-chloroaniline, aniline, *p*-toluidine, *p*-anisidine를 각각 Aldrich제 특급 시약을 구입하여 정제한 후 사용하였다. 반응용매로 사용한 아세토니트릴(CH_3CN)은 Tokyo Kasei제 특급시약을 정제한 후 사용하였다.

2.2 반응속도상수의 결정

초기농도 혹은 이에 대응하는 물리적 양을 알고 무한 시간 후의 농도나 혹은 이에 비례하는 물리적 양을 측정할 수 없는 1차반응은 다음과 같은 Guggenheim 식⁸⁾으로 속도상수를 결정할 수 있다 즉 어느 시간 t_1 에서의 농도에 비례하는 물리적 양을 λ_1 , 어느 일

정한 시간 증가분 Δt 후의 시간($t_1 + \Delta t$)에서의 양을 λ_1' 라 하면 1차반응일 경우 다음과 같다.

$$(\lambda_1 - \lambda_0) = (\lambda_0 - \lambda_\infty) \cdot \exp(-kt_1) \quad \text{-----} \quad (1)$$

$$(\lambda_1' - \lambda_\infty) = (\lambda_0 - \lambda_\infty) \cdot \exp[-k(t_1 + \Delta t)] \quad \text{-----} \quad (2)$$

여기서 λ_1 또는 λ_1' 는 각각 시간 t_1 과 $(t_1 + \Delta t)$ 에서의 농도에 비례한 물리적 성질이고 λ_∞ 는 무한 시간 후의 농도에 비례하는 값이다. 그리고 λ_0 는 초기상태에서의 농도에 비례하는 값이다. (1)과 (2)식의 차이를 구하면

$$\lambda_1 - \lambda_1' = \exp(-kt_1)(\lambda_0 - \lambda_\infty)[1 - \exp(-k\Delta t)] \quad \text{----} \quad (3)$$

이 고 양변에 대수를 취하면 1차반응에 대해서는

$$(\lambda_0 - \lambda_\infty)[1 - \exp(-k\Delta t)] = \text{constant} \quad \text{-----} \quad (4)$$

이 된다 따라서 (3)식은

$$\ln(\lambda_1 - \lambda_1') + kt_1 = \text{constant} \quad \text{-----} \quad (5)$$

이 된다. 또한 t_2, t_3, \dots, t_i 에 대해서도 위와 같은 관계식이 성립한다. 그러므로 t_i 시간에서의 속도식은

$$\ln(\lambda_i - \lambda_1') + kt_i = \text{constant} \quad \text{-----} \quad (6)$$

이 된다. (5)식과 (6)식을 간단히 정리하면

$$\ln(\lambda_i - \lambda_1') + kt_i = \text{constant} \quad \text{-----} \quad (7)$$

이 된다. 본 연구에서는 (7)식의 λ 및 λ_1' 는 각각 시간 t 및 $t + \Delta t$ 시간에서의 전기전도도 값을 측정하였다. Δt 는 상수 증가분으로서 반감기의 3배에 해당하는 시간 간격으로 잡았다. 이렇게 구한 측정치들을 식(7)에 대입하여 도시한 직선의 기울기로부터 유사1차반응속도상수 k_{obs} 와 친핵체의 농도변화에 따른 k_{obs} 와의 상관관계로부터 2차반응속도상수를 구하였다. 각각의 친핵체의 농도 $[Nu]$ 에서의 유사1차반응속도상수 k_{obs} 를 구한 후, 이들의 상관관계를 다음식과 같이 구해 보았다.

$$k_{obs} = k_1 + k_2[Nu] \quad \text{-----} \quad (8)$$

여기서 k_1 는 반응기질인 친핵체가 없을 때 반응기질 T1444가 분해되는 속도상수로서 본 연구에서는 $k_1 \ll k_2 [Nu]$ 임이 관찰되었다. 친핵체의 농도는 각각 0.16M, 0.32M, 0.49M로 변화시켰고, 이 때의 각 k_{obs} 값을 친핵체의 농도, $[Nu]$ 에 대해 그래프상에서 도시하였더니 좋은 직선상관관계가 얻어졌다. 이 직선의 기울기로부터 2차속도상수 k_2 를 구하였다. 이렇게 구한 모든 k_{obs} 와 k_2 를 Table 1에 나타내었다.

3 결과 및 고찰

Table 1에서 보면 아세토니트릴 속에서 키랄 중심을 갖는 반응기질인 T1444 (*p*-toluenesulfonyl)-L-phenylalanyl chloride와 친핵체의 친핵성치환반응의 2차속도상수는 같은 온도에서 친핵체의 para-위치에 치환된 치환기가 전자받개기에서 전자주개기로 바뀔수록 커지고 있다. 이러한 경향을 Hammett그림표로 나타내면 Figure 1과 같다. 일반적으로 Hammett식은

$$\log K/K_0 \text{ (or } \log k/k_0) = \rho\sigma \quad \text{-----} \quad (9)$$

로 표현된다. 여기서 K_0 와 K 는 각각 치환기가 없는 benzoic acid와 *p*-위치에 치환기를 갖는 benzoic acid의 이온화상수이고 k_0 와 k 는 각각 치환기가 없는 benzoic acid와 *p*-위치에 치환기를 갖는 benzoic acid 산해리 반응속도상수이며, σ 는 치환기상수이다. Hammett식 (9)에서 구한 ρ 는 반응지수를 나타낸다. 본 연구에서 구한 ρ 값은 Table 2와 같다.

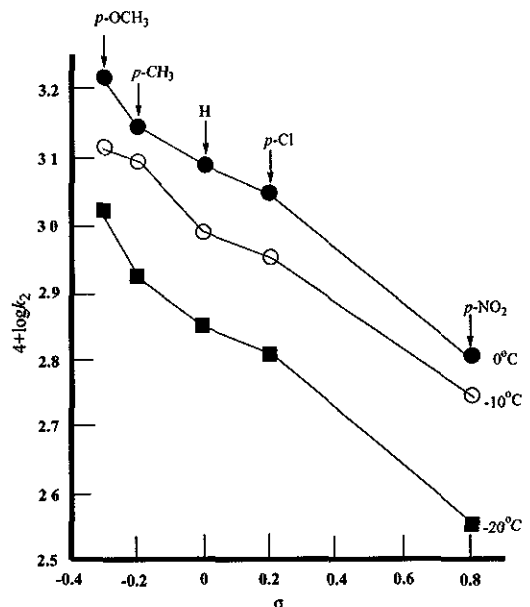


Figure 1. Hammett plots of the reaction of *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-L-phenylalanyl chloride with *p*-substituted aniline.

Figure 1과 Table 2에서 보면 Hammett식에서 구한 ρ 값은 $-0.428 \sim -0.440$ 의 값을 보인다. 이것은 반응기질인 T1444의 반응중심원자인

탄소원자에 양(+)의 하전이 증가됨을 뜻한다

일반적으로 친핵성치환반응에서 ρ 값이 음(-)의 값을 보이면 기질의 반응중심 탄소원자에는 (+) 하전이 진전되고 반면에 ρ 값이 (+)의 값일 때는 (-)하전이 진전된다.⁹⁾ 즉 scheme에서 보는 바와 같이 반응기질 T1444의 반응중심원자에 결합되어 있던 이탈기 염소원자가 반응중심원자로부터 멀리 떨어져 나간 상태이고 친핵체는 아직 기질의 반응중심원자와 반응하지 않은 상태에 있게 된다.

Table 1. Pseudo-first order rate constants ($k_{obs} \times 10^3 \text{ sec}^{-1}$) and second order rate constants ($k_2 \times 10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-2}$) for the reactions of *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl chloride with *p*-substituted anilines in acetonile at 253K, 263K and 273K

X	Temperature								
	253K			263K			273K		
	[Nu] $\times 10^3 \text{ mol L}^{-1}$	k_{obs}	k_2	[Nu] $\times 10^3 \text{ mol L}^{-1}$	k_{obs}	k_2	[Nu] $\times 10^3 \text{ mol L}^{-1}$	k_{obs}	k_2
<i>p</i> -NO ₂	0.16	2.86		0.16	3.69		0.16	4.55	
	0.32	6.45	3.51	0.32	8.38	4.63	0.32	10.5	6.16
	0.49	9.87		0.49	13.0		0.49	16.9	
<i>p</i> -Cl	0.16	19.8		0.16	31.1		0.16	46.5	
	0.32	26.3	6.55	0.32	38.9	8.40	0.32	56.9	10.8
	0.49	32.9		0.49	47.8		0.49	68.1	
H	0.16	21.9		0.16	34.1		0.16	46.3	
	0.32	28.6	7.10	0.32	43.9	9.45	0.32	58.6	12.0
	0.49	35.4		0.49	53.0		0.49	70.2	
<i>p</i> -CH ₃	0.16	31.6		0.16	41.2		0.16	52.3	
	0.32	39.5	8.65	0.32	52.8	11.8	0.32	66.8	14.2
	0.49	48.9		0.49	64.7		0.49	80.7	
<i>p</i> -OCH ₃	0.16	41.1		0.16	52.1		0.16	60.1	
	0.32	50.6	10.4	0.32	64.7	13.2	0.32	76.4	16.5
	0.49	61.8		0.49	78.6		0.49	93.1	

Table 2. Hammett ρ values for the reaction of *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl chloride with *p*-substituted anilines in acetonile at 253K, 263K and 273K

Temperature	ρ
253K	-0.428
263K	-0.439
273K	-0.440

scheme과 같은 반응의 전이상태는 일반적으로 친핵성치환반응에서는 S_N1과 S_N2반응 메카니즘의 중간에 해당하는 dissociative S_N2로 해

석할 수 있다.¹⁰⁾

지금까지 알려진 바에 의하면 S_N1 반응메카니즘은 반응기질의 반응중심원자에 공격하는 친핵체에 의하여 반응중심원자의 입체구조는 전혀 영향을 받지 않는다. 그리고 dissociative S_N2는 중심원자의 입체구조가 완전히 반전되는 S_N2반응과 비교했을 때 약 50%의 S_N1성격과 S_N2성격을 동시에 갖는 구조를 나타낸다. 이로부터 미루어 볼 때 T1444와 친핵체가 반응할 때 친핵체인 아닐린이 공격할 때 이미 이탈기가 먼저 많이 떨어져 나간 상태인 전이상태구조를 갖게됨을 알 수 있고, 이때 기질의 반응중심인 카르보닐 탄소의 구조는 키랄성이 유지되는 경향을 보인다고 하겠다. 그러나 친핵체인 아닐린의 치환기가 전자주게 치환기로 치환된 경우에는 기질의 반응중심 카르보닐 탄소원자의 구조가 S_N2경향을 약간 띠는 경향도 보일 것으로 예상된다

4 결론

생명체를 구성하는 생체분자인 비대칭탄소들은 특정한 배열을 가지고 있기 때문에 생체반응, 즉 생명현상은 분자의 비대칭적 상호작용에서 시작된다 따라서 이 키랄 상호작용을 잘 이용하는 것이 앞으로 인류의 후생복지 증진에 필요한 의약품, 농약, 향장재료 등을 더 잘 개발할 수 있는 첩경이 된다. 그래서 키랄성 반응중심을 갖는 반응기질인 *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl chloride와 *p*-치환 아닐린과의 친핵성치환반응을 전기전도도법에 의하여 수행한 결과 반응기질의 카르보닐 탄소원자에는 (+)의 하전이 증가함을 알 수 있었다. 이것은 이탈기인 염소원자가 반응중심 원자로부터 많이 떨어져나간 상태임을 뜻하고 친핵체인 아닐린은 공격하지 않은 dissociative S_N2전이상태임을 알 수 있었다

광학활성을 갖는 *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*L*-phenylalanyl chloride가 친핵성도가 아주 큰 아닐린과의 반응에서 *p*-위치에 전자주게 치환기의 성격이 강한 치환기를 제외하고는 대부분 키랄성이 보존됨을 알 수 있었다. 따라서 생체물질대사 산물은 광학활성 분리능을 갖는 중간체를 이용하여 라세미체 혼합물에서 원하는 화합물만을 분리할 수 있다. 그러므로 훌륭한 광

학활성 분리능의 보조물질로 널리 쓰일 수가 있을 것이다

참고문헌

- 1) Richardson, G. M.: The foundations of stereochemistry, American Book company (1901)
 - 2) Eliel, E. L.: Stereochemistry of carbon compounds, McGraw-Hill, London (1962)
 - 3) Lee, I.: Nucleophilic substitution reactions of benzyl benzenesulfonates with benzylamine in acetonitrile and methanol, *Bull Korean Chem. Soc.*, 12, 282 (1991)
 - 4) Ikegami, S.: Enhancement of enantioselectivity in intramolecular C-H insertion reactions of α -diazo β -keto esters catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxylates, *Tetrahedron Letters*, 34, 5109 (1993)
 - 5) Jencks, W. P.: Catalysis in chemistry and enzymology, McGraw Hill, New York (1969)
 - 6) Lee, I., Kim, H. Y., Kang, H. K., and Lee, H. W.: Nucleophilic substitution reactions of 1-phenylethyl benzenesulfonates with anilines in methanol-acetonitrile, *J Org Chem*, 53, 2678 (1988)
 - 7) Brown, H. C. and McDanel, D. H.: In determination of organic structures by physical methods, Academic Press, New York (1955)
 - 8) Laidler, K. J.: Chemical kinetics, Haper Collins publishers, third edition (1987)
 - 9) Shorter, J. and Chapman, N. B.: Advances in linear free energy relationships, Plenum Press, London (1972)
 - 10) Johnson, C. D.: The Hammett equation, Cambridge University Press (1973)
-
- (2004년 4월10일 접수, 2004년 8월20일 채택)