

교육학 석사 학위 논문

Aryl Thienylacetates의 케텐-형성
제거반응 연구 : 염기-용매와
 β -아릴기의 효과



2008년 8월

부경대학교 교육대학원

화학교육 전공

조 은 주

교육학석사학위논문

Aryl Thienylacetates의 케텐-형성
제거반응 연구 : 염기-용매와
 β -아릴기의 효과

지도교수 변 상 용

이 논문을 교육학석사 학위논문으로 제출함.

2008년 8월

부경대학교 교육대학원

화학교육 전공

조 은 주

조은주의 교육학석사 학위논문을 인준함.

2008년 8월 27일



주심 이학박사 김주창 (인)

위원 이학박사 윤소원 (인)

위원 이학박사 변상용 (인)

목 차

| | |
|-----------------------------------|----|
| I. 서 론 | 1 |
| II. 실 험 | 11 |
| II-1. 기기 및 시약 | 11 |
| II-2. Aryl thienylacetate 유도체의 합성 | 11 |
| II-3. 염기 - 용매의 준비 | 15 |
| II-4. 반응 생성물의 확인 | 16 |
| II-5. 반응 속도의 측정 | 17 |
| II-6. 활성화 에너지의 계산 | 18 |
| II-7. Control Experiments | 19 |
| III. 결 과 | 20 |
| IV. 고 찰 | 26 |
| V. 참 고 문 헌 | 30 |
| VI. 부 록 | 34 |

List of Tables

| | | |
|------------------|---|----|
| Table 1. | Kinetic predictions for base-promoted β -elimination. ^{4b} | 3 |
| Table 2. | Predictions for change of transition state structure for a central E2 reaction resulting from change in reaction conditions. ^{4c} | 8 |
| Table 3. | Rate Constant for Ketene-Forming Elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2^a$ Promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C. | 22 |
| Table 4. | Brönsted β Values for Elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$ Promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C. | 23 |
| Table 5. | Brönsted β_{1g} Values for elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$ promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C. | 24 |
| Table 6. | Effect of the solvent and β -Aryl Group on the Ketene-Forming E2 Reaction of $ArCH_2CO_2C_6H_3-2-CF_3-4-NO_2$ Promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C. | 25 |
| Table S1. | Observed Rate Constants for Elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$ Promoted by R_2NH -MeCN at 25.0 °C. | 34 |

Table S2. Observed Rate Constants for Elimination from 35
 $C_4H_3(S)CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$
Promoted by $R_2NH-MeCN$ at 25.0 °C.

Table S3. Observed Rate Constants for Elimination from 35
 $C_4H_3(S)CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$
Promoted by $R_2NH-MeCN$ at 25.0 °C.

Table S4. Observed Rate Constants for Elimination from 36
 $C_4H_3(S)CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$
Promoted by $R_2NH-MeCN$ at 25.0 °C.



List of Figures

- Figure 1.** Hammond postulate, (a) exothermic and (b) endo thermic process. 4
- Figure 2.** Variable E2 transition state structure. 5
- Figure 3.** diagram More O' Ferall–Jencks reaction coordinate. 6
- Figure 4.** Brönsted plots for the elimination from $C_4H_3(S)$ $-CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$ promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C. X = H (**1a**, ■), OMe (**1b**, ●), Cl (**1c**, ▲), CF_3 (**1d**, ▼), NO_2 (**1e**, ◆). 23
- Figure 5.** Plots $\log k_2^E$ versus pK_{lg} values of the leaving group for the elimination from $C_4H_3(S)$ $CH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2$ (**1a–e**) promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C. $R_2NH = Bz(i-Pr)NH$ (■), $i-Bu_2NH$ (●), $i-Pr_2NH$ (▲), 2,6-DMP (▼). 24
- Figure S1.** Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-H-4-NO_2$ (**1a**) promoted by R_2NH –MeCN at 25 °C. [$R_2NH = Bz(i-Pr)NH$ (●), $i-Bu_2NH$ (■), $i-Pr_2NH$ (▼), 2,6-DMP (▲)]. 36

- Figure S2.** Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2-\text{OCH}_3-4-\text{NO}_2$ (**1b**) promoted by $\text{R}_2\text{NH}-\text{MeCN}$ at 25 °C. [$\text{R}_2\text{NH} = \text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH}$ (●), $i\text{-Bu}_2\text{NH}$ (■), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (▼), 2,6-DMP (▲)]. 37
- Figure S3.** Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2-\text{Cl}-4-\text{NO}_2$ (**1c**) promoted by $\text{R}_2\text{NH}-\text{MeCN}$ at 25 °C. [$\text{R}_2\text{NH} = \text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH}$ (●), $i\text{-Bu}_2\text{NH}$ (■), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (▼), 2,6-DMP (▲)]. 37
- Figure S4.** Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2-\text{CF}_3-4-\text{NO}_2$ (**1d**) promoted by $\text{R}_2\text{NH}-\text{MeCN}$ at 25 °C. [$\text{R}_2\text{NH} = \text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH}$ (●), $i\text{-Bu}_2\text{NH}$ (■), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (▼), 2,6-DMP (▲)]. 38
- Figure S5.** Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2,4-(\text{NO}_2)_2$ (**1e**) promoted by $\text{R}_2\text{NH}-\text{MeCN}$ at 25 °C. [$\text{R}_2\text{NH} = \text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH}$ (●), $i\text{-Bu}_2\text{NH}$ (■), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (▼), 2,6-DMP (▲)]. 38
- Figure S6.** Arrhenius plot for Eliminations from $\text{ArCH}_2\text{CO}_2-\text{C}_6\text{H}_3-2-\text{CF}_3-4-\text{NO}_2$ Promoted by R_2NH in MeCN (Ar, base-solvent = thienyl, $\text{R}_2\text{NH}/\text{R}_2\text{NH}_2^+$ in 70 mol% MeCN(aq) (■), thienyl, $\text{R}_2\text{NH}-\text{MeCN}$ (●), phenyl, $\text{R}_2\text{NH}-\text{MeCN}$ (▲)). 39
- Figure S7.** Change of UV spectrum with time for reaction of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2-\text{H}-4-\text{NO}_2$ (**1a**) with $\text{R}_2\text{NH}-\text{MeCN}$. 39

| | | |
|--------------------|--|----|
| Figure S8. | Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S) - CH_2C(O)OC_6H_3-2-OCH_3-4-NO_2$ (1b) with $R_2NH-MeCN$. | 40 |
| Figure S9. | Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S) - CH_2C(O)OC_6H_3-2-Cl-4-NO_2$ (1c) with $R_2NH-MeCN$. | 40 |
| Figure S10. | Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S) - CH_2C(O)OC_6H_3-2-CF_3-4-NO_2$ (1d) with $R_2NH-MeCN$. | 41 |
| Figure S11. | Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S) - CH_2C(O)OC_6H_3-2,4-(NO_2)_2$ (1e) with $R_2NH-MeCN$. | 41 |
| Figure S12. | 1H -NMR spectrum of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_4-p-NO_2$. | 42 |
| Figure S13. | ^{13}C -NMR spectrum of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_4-4-NO_2$. | 42 |
| Figure S14. | 1H -NMR spectrum of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-OCH_3-4-NO_2$. | 43 |
| Figure S15. | ^{13}C -NMR spectrum of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-OCH_3-4-NO_2$. | 43 |
| Figure S16. | 1H -NMR spectrum of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-Cl-4-NO_2$. | 44 |
| Figure S17. | ^{13}C -NMR spectrum of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-Cl-4-NO_2$. | 44 |

- Figure S18.** ^1H -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2-\text{CF}_3-4-\text{NO}_2$. 45
- Figure S19.** ^{13}C -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2-\text{CF}_3-4-\text{NO}_2$. 45
- Figure S20.** ^1H -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2,4-(\text{NO}_2)_2$. 46
- Figure S21.** ^{13}C -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3-2,4-(\text{NO}_2)_2$. 46



Ketene-Forming Elimination Reactions from Aryl Thienylacetates Promoted
by R_2NH in MeCN.
Effects of Base-Solvent and β -Aryl Group

Eun Ju Cho

Graduate School of Education

Pukyong national university

Abstract

Ketene-forming eliminations from $C_4H_3(S)CH_2C(O)O-C_6H_3-2-X-4-NO_2$ (**1**) promoted by R_2NH in MeCN have been studied kinetically. The reactions are second-order and exhibit Bronsted $\beta = 0.51-0.62$ and $|\beta_{lg}| = 0.47-0.53$. Hence, an E2 mechanism is evident. The Bronsted β increased from 0.33 to 0.53 and $|\beta_{lg}|$ remained nearly the same by the change of the base-solvent from Bz(i-Pr)NH/Bz(i-Pr)NH₂⁺ in 70 mol% MeCN(aq) to Bz(i-Pr)NH-MeCN, indicating a change to a more symmetrical transition state with similar extents of C _{β} -H and C _{α} -OAr bond cleavage. When the β -aryl group was changed from thienyl to phenyl in MeCN, the β value increased from 0.53 to 0.73 and $|\beta_{lg}|$ decreased from 0.53 to 0.43. This indicates that the transition state became skewed toward more C _{β} -H bond breaking with less C _{α} -OAr bond cleavage. Noteworthy is the greater double bond stabilizing ability of the thienyl group in the ketene-forming transition state.

I. 서 론

이온성 유기 화학 반응은 치환, 첨가, 자리 옮김 및 제거 반응 등으로 나눌 수 있다. 이와 같은 화학 반응은 원자 또는 분자의 최외각 전자를 재배열하여 일어난다.

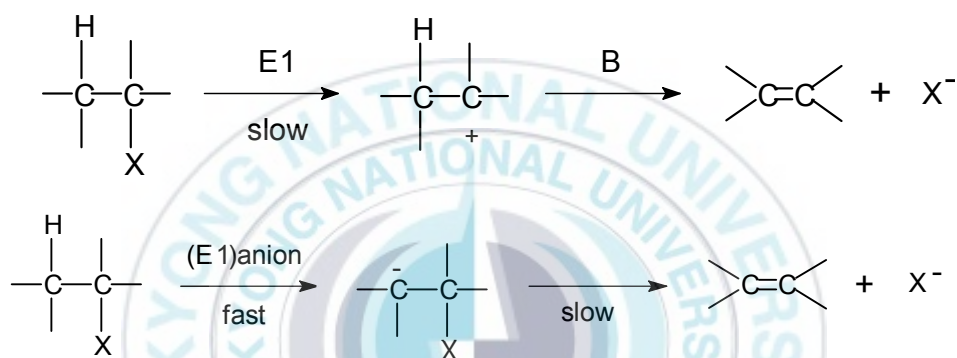
제거 반응은 유기 화학 반응의 기본 원리를 이해하고, 유기 반응의 설명 및 예측에 필요한 유기 화학 이론을 발전시키며, 유기 합성에 응용할 목적으로 많이 연구되고 있다. 제거 반응의 구조-반응성 관계는 할로젠화 알킬을 대상으로 널리 연구되었다.¹⁻⁴

올레핀이 형성되는 제거반응은 크게 일분자 제거 반응과 이분자 제거 반응으로 구분된다. 일분자 제거 반응으로는 염기와 반응하기 전에 $C_{\alpha}-X$ 결합이 끊어져 카르보 양이온이 생기고 양성자가 이탈되는 E1 반응과 $C_{\beta}-H$ 결합이 끊어져 카르보 음이온이 생기고, 속도 결정 단계에서 이탈기가 제거되는 $(E1)_{anion}$ 반응이 있다. 이분자 제거 반응으로는 염기에 의해 수소와 이탈기가 동시에 제거되는 E2 반응과 염기에 의해 수소가 먼저 제거되어 카르보 음이온 중간체를 거치는 E1cb 반응이 있다. 지금까지 밝혀

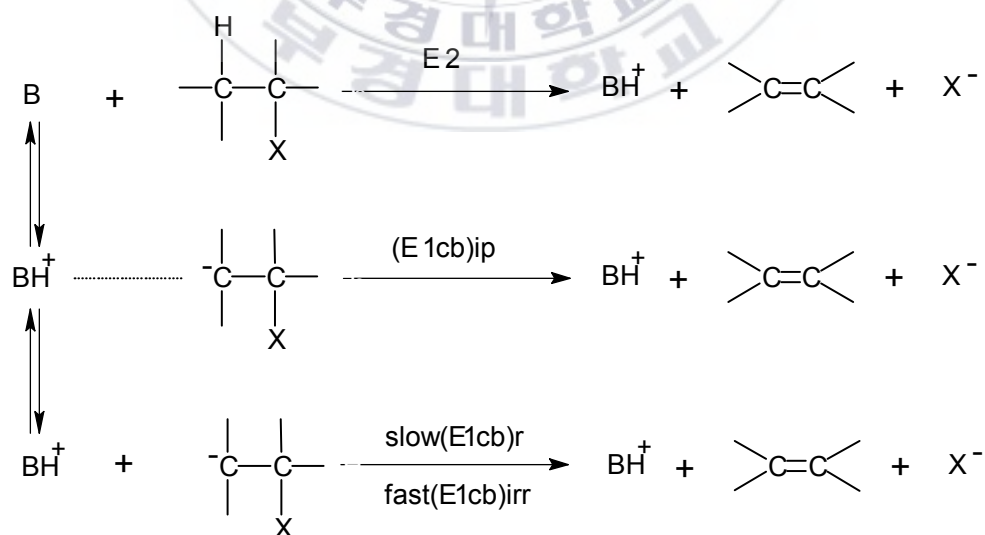
진 제거반응의 메커니즘을 Chart I에 정리하였다.

Chart I. Mechanism of Elimination Reaction

Unimolecular Reaction



Bimolecular Reaction



이와 같은 제거 반응의 메커니즘은 반응 차수, 염기 영향, 용매 영향, 온도

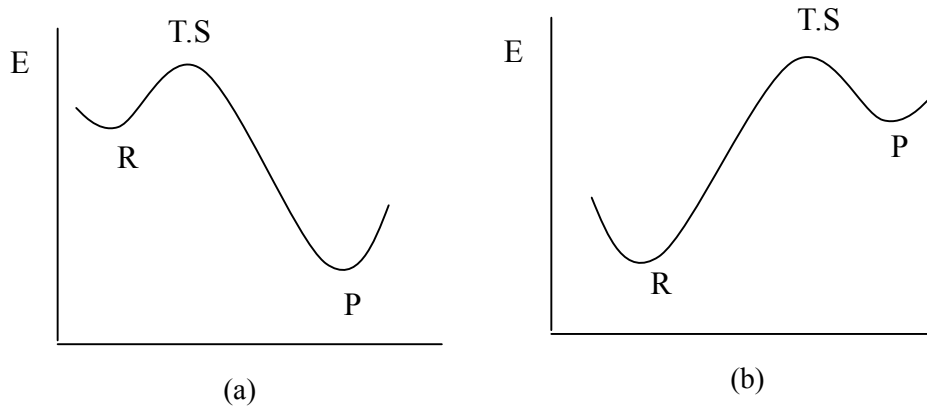
영향, 동위 원소 효과 및 치환기 효과 등을 이용하여 밝힐 수가 있다 (Table 1).

그 중에서도 E2반응의 전이상태는 C_β-H 와 C_α-X 결합이 끊어지고, 이중결합이 형성되는 복잡한 구조를 가졌으므로 반응조건이나 치환기 등이 전이상태에 미치는 영향에 대해 많은 연구가 있었으며 제거반응에 미치는 이들의 영향을 정성적으로 이해할 수 있게 되었다.

Table 1. Kinetic predictions for base-promoted β-elimination^{4b}.

| Mechanism | Kinetic order | β - Proton exchange faster than elimination | Base catalysis | k _H /k _D | Leaving group isotope effect |
|-----------------------|---------------|---|----------------|--------------------------------|------------------------------|
| E1 | 1 | Yes | General | 1.0 | Substantial |
| (E1) _{anion} | 1 | Yes | General | 1.0 | Substantial |
| (E1cb) _r | 2 | Yes | Specific | 1.0 | Substantial |
| (E1cb) _{ip} | 2 | No | General | 1.0 ~ 1.2 | Substantial |
| (E1cb) _{irr} | 2 | No | General | 2 ~ 8 | Small to Negligible |
| E2 | 2 | No | General | 2 ~ 8 | Small |

유기 화학 반응의 구조-반응성 관계를 설명하는데 가장 오래 사용된 이론으로 Hammond의 가정이 있다 (Figure 1).^{4a}



**Figure 1. Hammond postulate,
(a) exothermic and (b) endothermic process.**

이 가정은 전이 상태의 구조가 발열 반응에서는 반응물과 유사한 구조를 가지게 되고, 흡열 반응에서는 생성물과 유사한 구조를 가지게 된다는 이론이다. 그러나 E2 반응과 같이 복잡한 전이상태를 거치는 제거 반응에 대해서는 Hammond의 가정으로 설명할 수 없는 경우가 많다.

이와 같은 문제를 해결하기 위해 Bunnett은 variable E2 transition state theory를 제안하여 제거 반응에서의 전이 상태에 미치는 반응물 구조의 영향을 설명하였다 (Figure 2).⁵

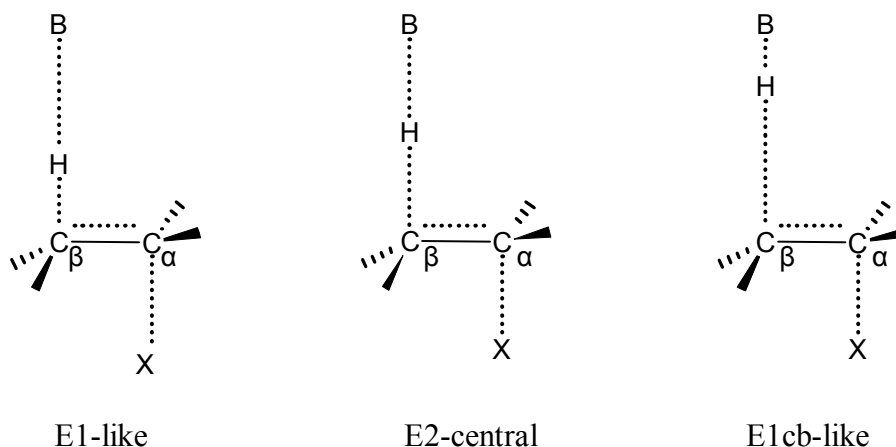


Figure 2. Variable E2 transition state structure.

이 이론에 의하면 전이 상태의 구조는 C_β -H 결합과 C_α -X 결합이 끊어진 정도에 따라 결정되며 C_α -X 결합의 끊어진 정도가 크면 E1-like, C_β -H 결합과 C_α -X 결합의 끊어진 정도가 같으면 E2-central, C_β -H 결합의 끊어진 정도가 크면 E1cb-like 구조라고 한다. 예를 들면 나쁜 이탈기를 사용할 경우, C_β -H 결합보다 C_α -X 결합이 끊어지기 어려우므로 E1cb-like 구조를 가질 것이라고 예측할 수 있다. 이 이론은 Hammond의 가정 보다는 잘 맞으나 여러 경우에 한계가 있음이 발견되었다.

현재 유기 화학 반응에서 전이 상태 구조의 설명과 예측에 가장 널리 이용되고 있는 이론은 Thornton, More O' Ferrall 및 Jencks 등에 의해 발

전된 3차원적 반응 좌표계 그림이다. 이 이론은 3차원적 반응 좌표계에 반응물과 생성물 및 각 중간체의 에너지에 따라 전이 상태의 위치를 나타낼 수 있다. 올레핀 형성 제거 반응에 대하여 3차원적 반응 좌표계 그림을 위에서 내려다 본 그림은 다음과 같다 (Figure 3).^{4c}

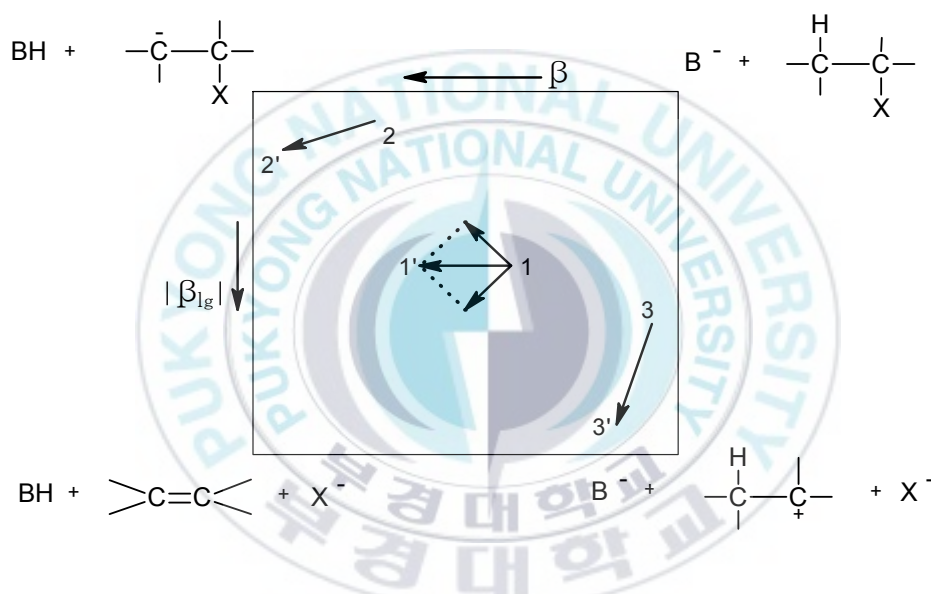


Figure 3. More O'Ferall-Jencks reaction coordinate diagram.

이 좌표계에서 가로축은 $C_{\beta}-H$ 결합의 형성 정도, 세로축은 $C_{\alpha}-X$ 결합의 형성 정도를 나타낸다. E1 반응은 반응물로부터 카르보 양이온 중간체를 거쳐 생성물이 형성되는 경로이며, E1cb 반응은 음이온 중간체를 거치는 경로로, E2 반응은 이 두 중간체의 사이를 거쳐 진행되는 경로로 표

시할 수 있다. 이 그림에서 반응물로부터 생성물로 향하는 반응 좌표계 방향은 Hammond의 가정과 같으며, 수직 방향은 Bunnett의 이론과 일치한다. 만일 E2 반응에서 나쁜 이탈기를 사용하면 반응물에 비해 생성물의 에너지가 높아지므로 반응 좌표계 방향으로 생성물 쪽으로 이동하며, 반응 좌표계에 수직 되는 방향으로 E1 중간체에 비해 E1cb 중간체의 에너지가 낮아지므로 E1cb 방향으로 전이 상태가 이동할 것이다. 따라서 전이 상태는 이 두 영향의 벡터합인 1' 방향으로 이동하게 되어 C_β-H 결합의 끊어진 정도는 증가되고, C_α-X 결합의 끊어진 정도에는 변함이 없을 것이다. 또한 E1 및 E1cb 반응의 경우에는 반응 좌표계에 수직인 방향은 무시할 수 있으므로, 나쁜 이탈기를 사용하면 전이 상태는 각각 2' 및 3' 로 이동하게 된다. E2 반응에 대한 염기, 이탈기 및 치환기의 영향을 Table 2에 정리하였다. 현재까지 연구된 대부분의 제거 반응에서의 전이 상태 구조는 모두 이 그림으로 설명할 수 있었다.

Aryl phenylacetates의 염기 촉매 반응에 대한 광범위한 연구는 가수분해에서부터 케텐-형성 제거반응까지의 다양한 메커니즘이 보고되어 있다.⁶⁻¹⁹ 양성자성 용매에서 수산화물 또는 alkoxide가 염기로 이용될 때, 반응은 가수분해 메커니즘에 의하여 진행되었다. 그러나 비양성자성

Table 2. Predictions for change of transition state structure for a central E2 reaction resulting from change in reaction conditions ^{4c}

| Condition change | C-H bond length | C-X bond Length | Carbanion Character at C _β | Double-bond formation |
|--|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Poorer leaving group | Longer | Same | More | Same |
| Strong base | Same | Shorter | More | Less |
| Electron-withdrawing group at C _β | Longer | Shorter | More | Less |
| Electron releasing group at C _α | Shorter | Longer | Less | Less |

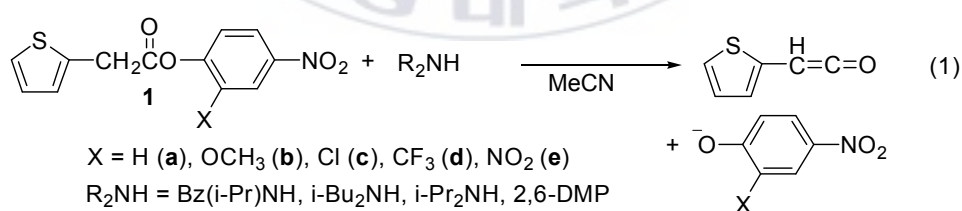
용매에 있는 아민 염기와의 제거반응이 유리하다. 이들 연구에서의 흥미 있는 결과 하나는 R₂NH/R₂NH₂⁺-70 mol% MeCN(aq) 염기용매에 의한 *p*-nitrophenyl *p*-nitrophenylacetates 의 제거반응은 E2 와 E1cb 의 경쟁 메커니즘으로 진행된 것으로 알려져 있다.¹⁵ E2 에서 경쟁 메커니즘을 거쳐 E1cb 로의 점차적인 메커니즘 변화를 2-Y-4-NO₂C₆H₃CH₂-CO₂C₆H₃-2-X-4-NO₂ 의 구조를 체계적으로 변화시켜 연구함으로써 설명할 수 있었다.²⁰ 이 연구에서의 메커니즘은 이탈기의 이탈 능력이

감소할수록 전이 상태는 E1cb-like 전이상태를 거치는 E2 메커니즘으로 진행되었고, 아릴 치환기가 더 강한 전자 끌개 치환기의 경우 예는 음이온 중간체가 안정화되어 더 이상 E2 메커니즘과 경쟁되지 않기 때문에 E1cb 메커니즘이 우월하게 진행되었다.

최근 본 연구실에서는 aryl thienylacetate 유도체 $[C_4H_3(S)-CH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2(1)]$ 와 $R_2NH/R_2NH_2^+$ in 70 mol% MeCN(aq)의 염기-용매의 반응에 대해 제거반응 메커니즘을 규명하였다.²⁰ 이탈기의 치환기가 $X = CF_3, NO_2$ 일때 반응은 E2메커니즘으로 진행되었다. 반면 이탈기의 이탈능력이 감소할수록 ($X = H, OCH_3, Cl$) E2로부터 E2와 E1cb의 두 개의 메커니즘이 공존하는 경쟁메커니즘으로 진행되었다. 그러나 aryl phenylacetate 유도체 $[PhCH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2(2)]$ 의 반응은 같은 조건에서 E2 메커니즘으로 진행되었다.^{19,21} 두 반응들간의 이러한 현저한 차이는 벤젠(36.0kcal/mol)보다 티오펜(28.7kcal/mol)의 공명화 에너지가 더 작다는 것에 기인한다.²² 이것은 티오펜에서 전자의 비편재화가 적기 때문에 부분적인 이중결합과 단일결합이 여전히 존재하고 전하를 분산시키거나 전달하는 능력이 더 큼을 의미한다. 또한 β -탄소와 치환기 사이의 거리도 티오펜에서 더 짧다. 그러므로 β -탄소의 음전하

밀도가 thienyl group에 의해 비편재화 되어 E1cb 중간체가 안정화되기 때문에 E1cb메커니즘과 경쟁하는 것으로 생각된다.

티오펜이 β -탄소의 음전하를 안정화시킬 수 있는 반면 또한 부분적으로 이중결합성격을 띠는 전이상태를 안정화 시켜줄 수 있다. Thienyl 기의 이중결합을 안정화 시키는 능력은 E2 메커니즘이 진행되는 비양성자성 용매하에서 더 잘 일어날 수 있다. MeCN에서는 증가된 음전하가 용매화에 의해 안정될 수 없기 때문에 전이 상태의 이중결합 특성이 증가할 것이다.^{19,21-23} 따라서 본 연구에서는 케텐-형성반응에서 E2 전이상태구조를 더 폭넓게 이해하기 위해서 aryl thienylacetate 유도체와 염기-용매 및 β -아릴기의 변화가 미치는 영향을 조사하였다 (eq.1).



II. 실험

II-1. 기기 및 시약

NMR, UV 및 IR 스펙트럼은 JNM-ECP 400(FT NMR, 400MHz), Milton Roy Spectronic 1201 및 Perkin Elmer Paragon 1000 FT-IR 이 용하여 얻었다. 속도측정에 이용한 항온조는 Neslab의 RTE-110을 사용 하였다.

합성에 필요한 시약은 Aldrich와 Junsei의 GR급 시약을 사용하였고, 속도상수 측정에 사용된 용매는 Aldrich의 Spectroscopy급 용매를 알려진 방법에 따라 정제하여 사용하였다.¹

II-2. Aryl thienylacetate 유도체의 합성

이 연구에서 사용한 에스테르 유도체 **1a-e**는 다음과 같은 방법으로 합성하였다.

50ml 이구플라스크에 2-thiophenacetic acid (0.256g, 1.8×10^{-3} mol)와 4-nitrophenol (0.255g, 1.8×10^{-3} mol)을 정제한 CH_2Cl_2 20ml에 녹인 후 Et_3N (0.5ml, 3.65×10^{-3} mol)을 넣었다. 이 반응 혼합물에 2-chloro-1-methylpyridinium iodide (0.6g, 2.85×10^{-3} mol)을 가하였다. 이 때 용액의 색깔이 변하며 약간의 발열이 있으나 ice bath는 사용하지 않았다. 이 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 반응 진행도는 Hexane : EtOAc(4:1) 전개용매를 사용하여 TLC로 관찰하였다.

반응이 완결된 후 용매를 감압 증류하여 완전히 제거하면 점도가 큰 주황색 액체가 남았다. 이 혼합물에 물과 에틸 에테르 또는 물과 EtOAc를 가한 후 유기층만 분리 하였다. 분리한 유기층을 물과 포화 NaCl로 여러 번 씻어준 후 MgSO_4 를 사용하여 물을 제거하고 감압하에 용매를 제거하여 고체 생성물을 얻을 수 있었다. 고체가 순수한 화합물인 경우는 더 이상 정제하지 않고 사용하였으며, 페놀 및 기타 불순물이 보이면 Hexane : EtOAc(4:1) 전개용매로 실리카겔 컬럼 분 리하여 사용하였다.

각 생성물의 수득율(%), IR (KBr, $\text{C}=\text{O}$, cm^{-1}), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , J values are in Hz), ^{13}C NMR (100 MHz) 및 Mass결과는

다음과 같다.

$\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2$ (1a): Yield 62%; IR 1762; ^1H NMR δ 4.13 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 3.50, 5.12$, 1H), 7.05 (d, $J = 3.50$, 1H), 7.29 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.12$, 2H); ^{13}C NMR δ 35.5, 122.3, 125.2, 25.7, 127.1, 127.5, 133.4, 145.5, 155.3, 167.9; HRMS(ED); m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ 263.0252, found 263.0255.

$\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_3-2-\text{OCH}_3-4-\text{NO}_2$ (1b): Yield 70%; IR 1772; ^1H NMR δ 3.89 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 3.48, 5.12$, 1H), 7.21 (d, $J = 8.60$, 1H), 7.28 (dd, $J = 5.12, 1.34$, 1H), 7.82 (d, $J = 2.42$, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.42, 8.60$, 1H); ^{13}C NMR δ 35.0, 56.4, 107.7, 116.4, 123.1, 125.5, 127.0, 127.4, 133.7, 144.9, 146.4, 151.6, 167.6; HRMS (ED); m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ 293.0358, found 293.0359.

$\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_3-2-\text{Cl}-4-\text{NO}_2$ (1c): Yield 61%; IR 1782; ^1H NMR δ 4.18 (s, 2H), 7.02 (t, $J = 3.42$, 1H), 7.08 (d, $J = 3.42$, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.32, 5.12$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.88$, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.72, 8.88$, 1H), 8.35 (d, $J = 2.72$, 1H); ^{13}C NMR δ 35.0, 123.1, 124.2, 125.7, 126.0, 127.0, 127.7, 128.3, 133.0, 145.8, 151.9, 167.1; HRMS(EI); m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_4\text{S}$ 296.9863, found 296.9861.

$\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_3-2-\text{CF}_3-4-\text{NO}_2$ (1d): Yield 65%; IR 1782; ^1H NMR δ 4.17 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 3.24, 4.84$, 1H), 7.05 (d, $J = 3.76$, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.08, 4.84$, 1H), 7.49 (d, $J = 9.12$, 1H), 8.45 (dd, $J = 2.68, 8.60$, 1H), 8.57 (d, $J = 2.68$, 1H); ^{13}C NMR δ 35.0, 120.2, 123.0, 125.5, 125.8, 127.2, 127.8, 128.2, 132.6, 145.0, 152.7, 167.4; LRMS (EI) m/z 331(20) $[\text{M}]^+$, 124(4), 97(100); HRMS (EI); m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 331.0126, found 331.0131.

$C_4H_3(S)CH_2CO_2C_6H_3-2,4-(NO_2)_2$ (**1e**): Yield 45%; IR 1788; 1H NMR δ 4.23 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 3.42, 5.14$, 1H), 7.08 (d, $J = 3.42$, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.04, 5.14$, 1H), 7.48 (d, $J = 8.88$, 1H), 8.51 (dd, $J = 2.74, 8.88$, 1H), 8.97 (d, $J = 2.74$, 1H); ^{13}C NMR δ 35.0, 120.2, 123.0, 125.5, 125.8, 127.2, 127.8, 128.2, 132.6, 145.0, 152.7, 167.4; HRMS(EI); m/z calcd for $C_{12}H_8N_2O_6S$ 308.0126, found 308.0123.

II-3. 염기 용매의 준비

반응 용매인 아세트니트릴은 문헌에 알려진 방법으로 CaH_2 를 넣고 1시간 동안 환류시킨 후 증류하여 정제하였다.¹ 염기인 $Bz(i-Pr)NH$, $i-Bu_2NH$, $i-Pr_2NH$ 및 2,6-DMP 등은 진공 분별 증류로 정제하였다. 염기들은 공기 중에서 서서히 변질되어 연한 황갈색을 나타내는데 반응 속도를 측정하기 직전에 정제하여 사용하였다. 염기의 무게를 정확히 달아 MeCN에 용해시켜 농도를 결정하였고 필요에 따라 묽혀서 사용하였다.

II-4. 반응 생성물의 확인

MeCN 에서 화합물 **1a**와 *i*-Bu₂NH의 반응에서는 4-nitrophenoxide와 *N,N*-di(isobutyl)thienylamide가 얻어졌다.¹⁹ 이 결과는 TLC와 GC로서 확인하였다. 이렇게 GC를 이용하여 구한 *N,N*-di(isobutyl) thienyl amide의 수득율은 91%이었다. 또한 **1a-e**와 R₂NH-MeCN 사이에 반응 생성물은 UV/VIS 분광광도계로 확인하였다. 그 결과 **1a-e**의 제거반응 UV 스펙트럼은 240~260nm에서 반응물의 최대 흡수 파장이 시간에 따라 감소하여 나타났으며 411~448nm에서 생성물의 aryl oxide의 최대 흡수 파장이 시간에 따라 증가함이 관찰되었다. **1a-e**에 대해 각각 등흡광점이 289, 289, 300, 295, 300nm에서 관찰됨을 확인함으로써 다른 부반응 없이 제거 반응이 정량적으로 진행됨을 확인하였다. Aryl oxide의 수득율은 반응 속도 측정에서 구한 A_∞ 값과 aryl oxide의 흡광도 계수를 비교하여 계산하였다. 이렇게 구한 수득율은 94~98 % 이었다.

앞서의 연구에서 **1**의 케텐 형성 제거 반응과 가아민 분해 반응이 경쟁하는지를 조사하였다. **1a**, **1e**와 2,6-DMP-MeCN의 반응에서 k₂^F값은 각각 0.390과 62.0 M⁻¹s⁻¹ 이었다 (Table 3). 반면 같은 조건에서 4-

nitrophenyl butyrate와 2,4-dinitrophenyl butyrate의 가아민 분해 반응 속도는 각각 $k_2 = 0$ 과 $0.292 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 값이 얻어졌다. 제거반응속도는 가아민 분해반응에 비해서 반응속도가 150배 이상 빠르게 진행되었다. Thieryl기는 butyl기와 입체효과가 비슷하게 작용하는 것으로 알려져 있다.²³ 따라서 위 반응 조건에서는 제거반응이 지배적으로 진행됨을 알 수 있다.

II-5. 반응속도의 측정

화합물 **1a-e**와 $\text{R}_2\text{NH-MeCN}$ 의 반응 속도는 aryl oxide의 λ_{max} 인 411~448nm에서 시간에 따른 흡광도의 증가로써 측정하였다. 반응조건은 측정 온도에서 염기의 농도가 기질 **1a-e**의 농도보다 10배 이상 과량인 유사 일차 반응 조건에서 수행하였다. 모든 반응에 대해 반응 시간에 따른 $\ln(A_\infty - A_t)$ 값은 반응이 80% 이상 진행될 때까지 좋은 직선 관계를 나타내었다. 이 직선의 기울기인 일차반응 속도 상수 k_{obs} 를 구하고, k_2^{F} 는 농도 변화에 따른 k_{obs} 값을 도시하여 직선의 기울기로부터 구하였으며 결과는 Table 3에 정리하였다.

II-6. 활성화 에너지의 계산

활성화에너지 파라미터를 구하기 위해 25°C, 35°C 및 45°C에서 온도변화에 따른 반응속도를 측정하였다. 각각의 온도변화에 반응 속도를 Arrhenius식 (1)에 대입하여 도기한 결과를 Figure S6 에 나타내었다.

$$\ln k_2 = -E_a/RT + \ln A \quad (1)$$

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT \quad (2)$$

$$= \Delta H^\ddagger + 0.592 \text{ kcal/mol (at 25}^\circ\text{C)}$$

$$A = (ekT/h) \exp(\Delta S^\ddagger + R)$$

$$\ln A = \ln(ekT/h) + (\Delta S^\ddagger + R) \quad (3)$$

여기서 $e = 2.718$

$$k = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}, \quad R = 1.987 \text{ cal/molK}$$

$$h = 6.63 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{S}$$

$$T = 298.15 \text{ K}$$

$$\Delta S^\ddagger = (\ln A - 30.46) \times 1.987 \text{ cal/molK} \quad (4)$$

Figure S6에서 직선의 기울기가 $-E_a/R$ 이므로 E_a 를 구하고 이 값을 식 (2)에 대입하여 ΔH^\ddagger 를 구하였다. 또한 직선의 Y절편이 $\ln A$ 이므로 이 값

을 식 (4)에 대입하여 ΔS^\ddagger 를 구하였다.

II-7. Control Experiments

1a-e의 안정성은 이미 보고된 바 있다.¹⁹⁻²¹ 실온에서 aryl thienyl-acetates **1a-d**는 MeCN 용액에서 적어도 2주 동안은 안정하였다. 그러나 **1e** 화합물은 단지 5일간만 안정하였다.



III. 결 과

Aryl thienylacetates **1a-e**는 문헌의 방법대로 2-thiophenacetic acid를 적당한 치환기가 있는 phenol 그리고 2-chloro-1-methylpyridinium, Et₃N 혼합물을 CH₂Cl₂를 용매로 하여 여러 시간 동안 환류시켜 얻었다.²⁰ 이 화합물들의 NMR 스펙트럼과 원소 분석 결과는 예상되는 구조와 잘 일치하였다 (Figure S7~S21).

본 연구실에서 화합물 **1a**를 *i*-Bu₂NH-MeCN과의 반응에서 *N,N*-di(isobutyl)thienylamide와 4-nitrophenoxide가 생성됨을 TLC와 GC분석을 통해 확인하였다.¹⁹ *N,N*-di(isobutyl)thienylamide의 수득률은 91%로 GC를 이용하여 얻었다.

이 반응에서 aryl oxide의 수득율은 반응 속도 측정에서 구한 A_∞값과 aryloxide의 흡광도 계수를 비교하여 계산하였다. 이렇게 구한 이론 수득율은 94-98% 이었다. 앞서 연구에서 케텐-형성 제거반응과 가아민 분해반응이 경쟁하는지를 조사하기 위하여 aryl alkanoate와 R₂NH의 반응으로부터 aryl oxide가 생성되는 속도를 측정하였다. 이 결과로부터 케텐 형

성 제거반응에서 이차 아민과 가아민 분해반응은 진행되지 않음을 알 수 있었다. 제거반응 속도는 aryl oxide의 λ_{\max} 인 411–448nm에서 시간에 따른 aryl oxide의 흡광도 증가량으로 측정하였다. 모든 반응에 대해 289–300nm 에서 등흡광점(isobestic point)이 뚜렷하게 보였다. 반응 시간에 따른 $\ln(A_{\infty}-A_t)$ 변화는 반감기가 세 번 이상 지날 때까지 매우 좋은 직선 관계를 보여주었다. 화합물 **1a–e**와 이차 아민의 반응을 염기 농도에 대한 k_{obs} 를 도기한 결과는 Figure S1 – S5에 나타내었다. 화합물 **1a–e**와 이차 아민의 반응에서 염기 농도에 대한 k_{obs} 값의 변화는 모두 원점을 통과하는 직선으로 나타났다. 이차 반응 속도 상수 값, k_2^E 는 이 직선의 기울기로부터 구하였다 (Table 3).

1a–e의 제거 반응에 대한 Brønsted plot은 좋은 직선 관계를 보여주었다 (Figure 4). β 값은 0.51 – 0.62 범위에 있다. 이 값들은 이탈기의 이탈 능력이 감소할수록, 그리고 β -아릴 치환기의 전자 끄는 능력이 증가할수록 증가하였다 (Table 4). 또한, k_2^E 값들은 이탈기의 pK_{lg} 값들과 좋은 직선 관계를 보여주었다 (Figure 5). $|\beta_{\text{lg}}|$ 값은 0.47–0.53 범위로 나타났다. 이 값들은 염기도에 관계 없이 거의 같은 값으로 나타났다 (Table 5).

1d와 염기-용매와의 제거반응 속도상수를 25, 35 및 45°C에서 각각 측정하여 Arrhenius plot를 한 결과 좋은 상관 관계를 나타내었다(Figure S6). Arrhenius plot에서 구한 ΔH^\ddagger 와 ΔS^\ddagger 값은 Table 6에 나타내었다.

Table 3. Rate Constant for Ketene-Forming Elimination from C₄H₃(S) CH₂C - (O)OC₆H₃-2-X-4-NO₂^a Promoted by R₂NH in MeCN at 25.0 °C

| R ₂ NH ^b | pK _a ^c | $k_2^E, M^{-1} s^{-1d,e}$ | | | | |
|--------------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | X = H (1a) | X = OMe (1b) | X = Cl (1c) | X = CF ₃ (1d) | X = NO ₂ (1e) |
| Bz(<i>i</i> -Pr)NH | 16.8 | 0.0212 | 0.0172 | 0.673 | 1.93 | 4.73 |
| <i>i</i> -Bu ₂ NH | 18.2 | 0.124 ⁱ | 0.0603 | 2.46 | 6.65 | 19.7 |
| <i>i</i> -Pr ₂ NH | 18.5 | 0.309 | 0.197 | 6.81 | 14.1 | 34.7 |
| 2,6-DMP ^f | 18.9 | 0.390 | 0.317 | 12.6 | 30.3 | 62.0 |

^a[Substrate] = 8.0 × 10⁻⁵M. ^b[R₂NH] = 2.0 × 10⁻³ to 5.0 × 10⁻² M.

^cReference 19. ^dAverage of three or more rate constants. ^eEstimated uncertainty, ± 3%. ^f*cis*-2,6-Dimethylpiperidine.

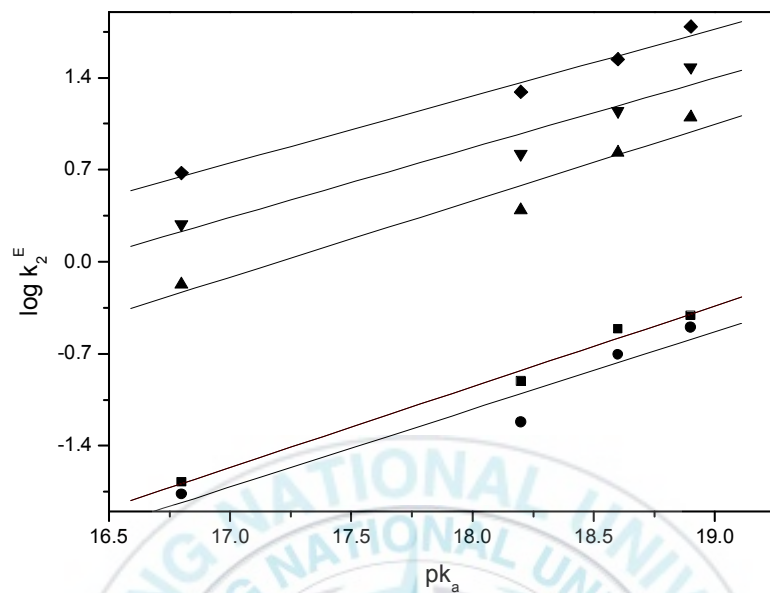


Figure 4. Brønsted plots for the elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2$ promoted by R_2NH in MeCN at 25.0°C. X=H (1a, ■), OMe (1b, ●), Cl (1c, ▲), CF_3 (1d, ▼), NO_2 (1e, ◆).

Table 4. Brønsted β Values for Elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2$ Promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C

| | X = H (1a) | X = OMe (1b) | X = Cl (1c) | X = CF_3 (1d) | X = NO_2 (1e) |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| pK_{lg}^a | 20.7 | 20.6 | 18.1 | 17.0 | 16.0 |
| β | 0.62 ± 0.05 | 0.59 ± 0.11 | 0.58 ± 0.10 | 0.53 ± 0.09 | 0.51 ± 0.04 |

^aReference 20.

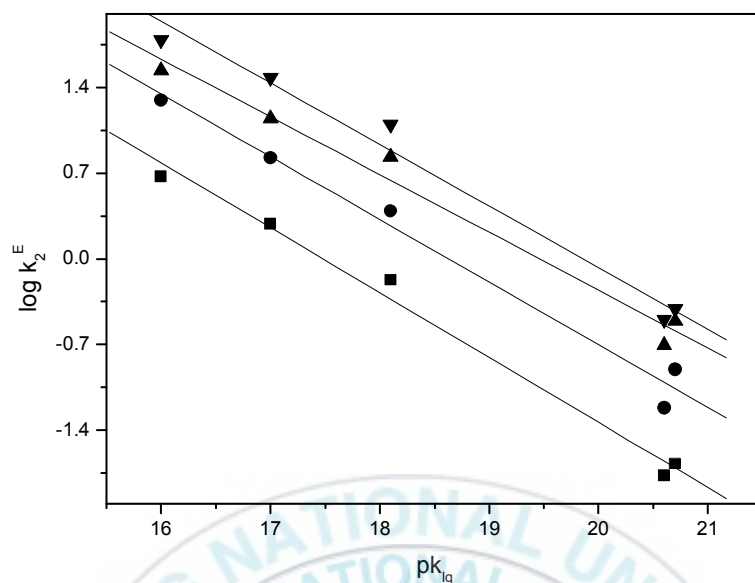


Figure 5. Plots $\log k_2^E$ versus pK_{lg} values of the leaving group for the elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2$ (1a-e) promoted by R_2NH in MeCN at 25.0°C. R_2NH = Bz(*i*-Pr)NH(■), *i*-Bu₂NH(●), *i*-Pr₂NH(▲), 2,6-DMP(▼).

Table 5. Brønsted β_{lg} Values for elimination from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-X-4-NO_2$ promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C

| R_2NH | Bz(<i>i</i> -Pr)NH | <i>i</i> -Bu ₂ NH | <i>i</i> -Pr ₂ NH | 2,6-DMP ^b |
|--------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|
| pK_a^a | 16.8 | 18.2 | 18.5 | 18.9 |
| β_{lg} | -0.53 ± 0.03 | -0.51 ± 0.03 | -0.47 ± 0.04 | -0.50 ± 0.03 |

^aReference 19. ^b*cis*-2,6-Dimethylpiperidine.

앞서 밝힌 바와 같이 가아민에 의한 경쟁 가능성은 배제시킬 수 있

다.^{21,19} 2,6-DMP- MeCN과 **1a**와 **1e**를 반응시킨 k_2^E 값은 각각 0.390와 62.0 $M^{-1}s^{-1}$ 로 얻어졌다 (Table 3). 그 값들은 이미 보고된 4-nitrophenylbutyrate와 2,4-dinitrophenyl butyrates 가아민 분해 반응의 k_2^E 값 (0, 0.292 $M^{-1}s^{-1}$) 보다 훨씬 더 큰 값 (≥ 150 -fold) 을 보여주었다.¹⁹ Thienyl와 butyl groups의 입체효과가 비슷한 것으로 알려져 있다. 따라서 제거반응이 주반응으로 진행됨을 알 수 있다.

Table 6. Effect of the solvent and β -Aryl Group on the Ketene-Forming E2 Reaction of $ArCH_2CO_2C_6H_3-2-CF_3-4-NO_2$ Promoted by R_2NH in MeCN at 25.0 °C

| | Ar = thienyl ^a | Ar = thienyl | Ar = phenyl |
|------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------------------|
| base-solvent | $R_2NH/R_2NH_2^+$ in 70 mol% MeCN(aq) | R_2NH -MeCN | R_2NH -MeCN |
| rel. rate (k_2^E) ^d | 1.0 | 1.1 | 0.03 ^c |
| β | 0.33 ± 0.05 | 0.53 ± 0.09 | 0.73 ± 0.05 ^c |
| β_{lg} | -0.49 ± 0.04 | -0.53 ± 0.03 | -0.43 ^b |
| ΔH^\ddagger , kcal/mol | 6.8 ± 0.5 | 4.4 ± 0.3 | 5.0 ± 0.6 |
| ΔS^\ddagger , eu | -34.4 ± 2.8 | -42.4 ± 1.2 | -46.1 ± 1.7 |

^aReference 15. ^bReference 14. ^cReference 23. ^d $R_2NH = Bz(i-Pr)NH$.

IV. 고찰

제거 반응 메커니즘

반응속도 측정 결과와 생성물의 확인 결과에 의하면 1과 R₂NH-MeCN의 반응은 E2 메커니즘으로 진행됨이 명백하다. 이 반응에서 가아민 분해 반응은 진행되지 않고, 반응은 2차 반응이므로 이분자 반응메커니즘 이외에는 모두 배제할 수 있다.^{21,19} 또한 E2와 E1cb 메커니즘은 β 와 $|\beta_{\text{gl}}|$ 값으로 구별할 수 있다.^{28,29} 이와 같은 결론은 상관 계수를 이용하여 추가적으로 입증할 수 있다. Table 2에서 이탈기의 이탈능력이 작아질수록 화합물 1a-e의 β 값은 증가하였다. 이 결과는 염기촉매와 이탈기의 상호작용을 나타내는 상관계수 $\rho_{\text{xy}} = \partial\beta/\partial K_{\text{g}} = \partial\beta/\partial K_{\text{BH}}$ 값이 양의 값을 갖는다는 사실과 잘 일치한다.^{28,29} 만약, 반응이 E1cb 반응으로 진행된다면 $\rho_{\text{xy}} = 0$ 값이 될 것이다. 따라서 이 반응은 E2 반응으로 진행됨이 명백하다.

염기용매의 효과

Table 4는 화합물 $\text{ArCH}_2\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_3-2-\text{CF}_3-4-\text{NO}_2$ 와 염기-용매의 제거반응에 대한 반응속도와 전이상태 파라미터 등을 정리하였다. 화합물 1과 $\text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH}$ 의 반응에서 용매를 70 mol% MeCN(aq) 에서 MeCN로 변화시키면 반응속도는 약간 증가하였다. Brønsted β 값은 0.33에서 0.53으로 증가하였고, $|\beta_{\text{lg}}|$ 값은 거의 비슷하게 나타났다. 이는 MeCN용매에서 $\text{C}_\beta\text{-H}$ 끊어진 정도와 $\text{C}_\alpha\text{-OAr}$ 끊어진 정도가 거의 비슷한 대칭적인 전이상태 구조로 진행됨을 의미한다. 이 결과는 용매효과로 설명할 수 있다. β 탄소에 형성된 음전하와 전이상태의 aryloxide는 MeCN의 용매화에 의해 안정화될 수 없기 때문에 E1 또는 E1cb-like 전이상태가 불안하게 되고 최대로 전하가 분산되어 반응이 진행되는 대칭 전이 상태 구조를 이루면서 반응이 진행될 것으로 생각된다. 이와 같은 해석은 $\text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH-MeCN}$ 염기용매가 더 작은 ΔH^\ddagger 값과 더 큰 음의 S^\ddagger 값으로 관찰된 결과와 잘 일치한다. 전이상태에서 형성된 부분적인 이중결합은 β -thienyl 작용기의 공명 효과에 의하여 안정화 되고 결과적으로 활성화 엔탈피는 작아질 것이다. 또한 활성화 엔트로피는 비양성자성 용매에서 형성된 전이상태의 부분 음전하를 용매화시키기 위해서는 큰 용매 재배열이 일어

나기 때문에 감소하는 것으로 설명할 수 있다.

β -Aryl 작용기의 효과

MeCN용매에서 β -aryl기를 thienyl에서 phenyl로 변화시켰을 때 속도는 30배 이상 더 감소하였다. 또한 β 값은 0.53에서 0.73으로 증가하였고 $|\beta_{lg}|$ 값은 0.53에서 0.43으로 감소하였다. 이것은 β -aryl 작용기를 변화시킴으로써 전이상태에서 C_α -OAr 결합의 끊어짐 정도는 감소하고 C_β -H 결합의 끊어짐 정도가 큼을 의미한다. 이 결과는 phenyl기 보다 thienyl 기가 이중결합을 안정화시키는 능력이 더 크다는 사실과 잘 일치한다. 만약 phenyl기가 thienyl기와 같이 크게 공명으로 부분 이중결합성을 안정화 시켜줄 수 없다면 전이상태의 β 탄소 부분음전하는 thienyl유도체만큼 효과적으로 α -탄소쪽으로 전하를 비편재화 시키지 못할 것이다. 위 결과는 전이상태에서 더 큰 C_β -H 끊어짐과 C_α -OAr 끊어짐 정도가 더 작은 비대칭인 전이상태를 거쳐 반응이 진행될 것이다. 결과적으로 이중 결합 형성이 적게 일어나 활성화엔탈피가 더 크고 반면 활성화엔트로피는 약간 작은 음의 값을 가질 것이다. 이 결과는 아마도 더 음으로 하전된 전이상태를 용매화 시키기 위해서는 더 큰 용매의 재배열이 요구되기 때문으

로 생각된다.

결론적으로 본 연구실에서는 $R_2NH-MeCN$ 와 **1**의 제거반응을 연구하였다. 반응은 E2-central 전이상태를 거쳐 E2메커니즘으로 반응이 진행되었다. 이 결과로부터 케텐 형성 반응에서 이중결합을 안정화시키는 능력이 phenyl기 보다 thienyl기가 더 크다는 것을 알 수 있었다.



V. 참고 문헌

- (1) Saunders Jr. W. H.; Cockerill, A. F. *Mechanism of Elimination Reaction*; Wiley: New York, 1973; pp 47-104, 165-203, 498-537.
- (2) Gandler, J. R. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*; Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons, Chichester, 1989; vol. 2, part 1, pp 734-797.
- (3) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 2nd Ed.; Plenum press: New York, 1984; Part A, pp 345-351.
- (4) Lowry, T. H.; Richardson, K.S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*; Harper and Row: New York, 1987; (a) pp 214-218. (b) pp 591-616. (c) pp 601-608. (d) pp 640-644.
- (5) (a) Hoffman, R. V.; Bartsch, R. A.; Cho, B. R. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 211-217. (b) Bunnett, J. F. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 225.
- (6) Holomquist, B.; Bruice, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2993-3002.

- (7) Holomquist, B.; Bruice, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3003-3006.
- (8) Pratt, R. F.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5956-5964.
- (9) Inoue, M.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1644-1653.
- (10) Inoue, M.; Bruice, T. C. *J. Org. Soc.* **1982**, *47*, 959-963.
- (11) Willian, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 808-812.
- (12) Willian, A.; Douglas, K. T. *Chem. Rev.* **1975**, 627-649.
- (13) Tagaki, W.; Kobayashi, S.; Kurihara, K.; Kurashima, K.; Yoshida, Y.; Yano,
J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 843-845.
- (14) Broxton, T. J.; Duddy, N.W. *J. Org. Soc.* **1981**, *46*, 1186-1191.
- (15) Chandrasekar, R.; Venkatasubramanian, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*
1982, 1625-1631.
- (16) Douglas, K. T.; Alborz, M.; Rullo, G. R.; Yaggi, N. F. *J. Chem. Soc., Chem.*
Commun. **1982**, 242-246.
- (17) Isaac, N. S.; Najem, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 557-562.

- (18) Chung, S.Y.; Yoh, S. D.; Choi, J. H.; Shim, K. T. *J. Korean Chem. Soc.* **1992**, *36*, 446.
- (19) Cho, B. R.; Kim Y. K; Maing Yoon, C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 691-697.
- (20) Cho, B. R.; Pyun, S. Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1198-1103.
- (21) Cho, B. R.; Kim Y. K; Seong, Y. J.; Pyun, S. Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1239-1241
- (22) Bernardi, F. *J. Mol. Struct.* **1988**, *163*, 173-177.
- (23) Charton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *972*, 1552-1556.
- (24) Cho, B. R.; Lee, S. J.; Kim, Y. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2072-2076.
- (25) Coetzee, J. F. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1965**, *4*, 45-92.
- (26) Cho, B. R.; Kim, N. S.; Kim, Y. K.; Son, K. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2**, **2000**, 1419-1423.
- (27) Coetzee, J. F. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1965**, *4*, 45-92.
- (28) Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic*

Chemistry; Harper and Row: New York, 1987; (a) pp214-218.

(b) pp591-616. (c) pp 640-644.

(29) Gandler, J. R. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*;

Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons: Chichester, 1989; vol. 2, part 1, pp

734-797.

(30) Cho, B. R.; Kim, N. S.; Kim, Y. K.; Son, K. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*
2 **2000**, 1419-1423.



VI. 부 록

Table S1. Observed Rate Constants for Elimination from C₄H₃(S) CH₂-C(O)O-C₆H₃-2-X-4-NO₂ Promoted by R₂NH-MeCN at 25.0°C

| Entry | [R ₂ NH] ^b M | <i>k</i> _{obs} , s ^{-1c,d} | | | | |
|-------|------------------------------------|--|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | X = H (1a) | X = OCH ₃ (1b) | X = Cl (1c) | X = CF ₃ (1d) | X = NO ₂ (1d) |
| 1 | 2.0 × 10 ⁻³ | 1.33 × 10 ⁻⁴ | 9.52 × 10 ⁻⁵ | 1.51 × 10 ⁻³ | 3.97 × 10 ⁻³ | 1.02 × 10 ⁻² |
| 2 | 4.0 × 10 ⁻³ | 2.94 × 10 ⁻⁴ | 1.81 × 10 ⁻⁴ | 2.70 × 10 ⁻³ | 7.48 × 10 ⁻³ | 1.94 × 10 ⁻² |
| 3 | 8.0 × 10 ⁻³ | 4.60 × 10 ⁻⁴ | 2.47 × 10 ⁻⁴ | 5.54 × 10 ⁻³ | 1.52 × 10 ⁻² | 3.95 × 10 ⁻² |
| 4 | 1.0 × 10 ⁻² | 4.52 × 10 ⁻⁴ | 3.02 × 10 ⁻⁴ | 6.80 × 10 ⁻³ | 1.90 × 10 ⁻² | 4.98 × 10 ⁻² |
| 5 | 3.0 × 10 ⁻² | 9.09 × 10 ⁻⁴ | 5.38 × 10 ⁻⁴ | 1.99 × 10 ⁻² | 5.68 × 10 ⁻² | 1.44 × 10 ⁻¹ |
| 6 | 5.0 × 10 ⁻² | 1.25 × 10 ⁻³ | 6.72 × 10 ⁻⁴ | 3.39 × 10 ⁻² | 9.66 × 10 ⁻² | 2.37 × 10 ⁻¹ |

^a [Substrate] = (3.0 – 5.0) × 10⁻⁵ M. ^b R₂NH = Bz(*i*-Pr)NH. ^c Average of three or more rate constants. ^d Estimated uncertainty, ± 5 %.

Table S2. Observed Rate Constants for Elimination from C₄H₃(S)CH₂C(O)O-C₆H₃-2-X-4-NO₂ Promoted by R₂NH-MeCN at 25.0 °C

| Entry | [R ₂ NH] ^b , M | <i>k</i> _{obs} , s ^{-1c,d} | | | | |
|-------|--------------------------------------|--|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | X = H (1a) | X = OCH ₃ (1b) | X = Cl (1c) | X = CF ₃ (1d) | X = NO ₂ (1d) |
| 1 | 2.0 × 10 ⁻³ | 6.11 × 10 ⁻⁴ | 3.18 × 10 ⁻⁴ | 5.79 × 10 ⁻³ | 1.43 × 10 ⁻² | 3.81 × 10 ⁻² |
| 2 | 4.0 × 10 ⁻³ | 8.85 × 10 ⁻⁴ | 4.58 × 10 ⁻⁴ | 1.02 × 10 ⁻² | 2.76 × 10 ⁻² | 7.56 × 10 ⁻² |
| 3 | 8.0 × 10 ⁻³ | 14.20 × 10 ⁻⁴ | 8.06 × 10 ⁻⁴ | 2.06 × 10 ⁻² | 5.73 × 10 ⁻² | 1.59 × 10 ⁻¹ |
| 4 | 1.0 × 10 ⁻² | 15.85 × 10 ⁻⁴ | 9.07 × 10 ⁻⁴ | 2.61 × 10 ⁻² | 6.94 × 10 ⁻² | 1.93 × 10 ⁻¹ |
| 5 | 3.0 × 10 ⁻² | 2.64 × 10 ⁻³ | 2.11 × 10 ⁻³ | 7.61 × 10 ⁻² | 1.94 × 10 ⁻¹ | – |
| 6 | 5.0 × 10 ⁻² | 3.66 × 10 ⁻³ | 3.24 × 10 ⁻³ | 1.23 × 10 ⁻¹ | 3.37 × 10 ⁻¹ | – |

^a [Substrate] = (3.0 – 5.0) × 10⁻⁵ M. ^b R₂NH = *i*-Bu₂NH. ^c Average of three or more rate constants. ^d Estimated uncertainty, ± 5 %.

Table S3. Observed Rate Constants for Elimination from C₄H₃(S)CH₂ C(O)O-C₆H₃-2-X-4-NO₂ Promoted by R₂NH-MeCN at 25.0 °C

| Entry | [R ₂ NH] ^b , M | <i>k</i> _{obs} , s ^{-1c,d} | | | | |
|-------|--------------------------------------|--|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | X = H (1a) | X = OCH ₃ (1b) | X = Cl (1c) | X = CF ₃ (1d) | X = NO ₂ (1d) |
| 1 | 2.0 × 10 ⁻³ | 1.48 × 10 ⁻³ | 1.03 × 10 ⁻³ | 1.48 × 10 ⁻² | 3.09 × 10 ⁻² | 6.52 × 10 ⁻² |
| 2 | 4.0 × 10 ⁻³ | 2.14 × 10 ⁻³ | 1.49 × 10 ⁻³ | 2.97 × 10 ⁻² | 6.33 × 10 ⁻² | 1.29 × 10 ⁻¹ |
| 3 | 8.0 × 10 ⁻³ | 3.78 × 10 ⁻³ | 2.45 × 10 ⁻³ | 5.92 × 10 ⁻² | 1.23 × 10 ⁻¹ | 2.72 × 10 ⁻¹ |
| 4 | 1.0 × 10 ⁻² | 4.76 × 10 ⁻³ | 2.93 × 10 ⁻³ | 7.60 × 10 ⁻² | 1.54 × 10 ⁻¹ | – |
| 5 | 3.0 × 10 ⁻² | 1.13 × 10 ⁻² | 6.75 × 10 ⁻³ | 2.10 × 10 ⁻¹ | – | – |
| 6 | 5.0 × 10 ⁻² | 1.62 × 10 ⁻² | 1.06 × 10 ⁻² | – | – | – |

^a [Substrate] = (3.0 – 5.0) × 10⁻⁵ M. ^b R₂NH = *i*-Pr₂NH. ^c Average of three or more rate constants.

^d Estimated uncertainty, ± 5 %.

Table S4. Observed Rate Constants for Elimination from C₄H₃(S)CH₂C-(O)OC₆H₃-2-X-4-NO₂ Promoted by R₂NH-MeCN at 25.0 °C

| Entry | [R ₂ NH] ^b , M | <i>k</i> _{obs} , S ^{-1c,d} | | | | |
|-------|--------------------------------------|--|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | X = H (1a) | X = OCH ₃ (1b) | X = Cl (1c) | X = CF ₃ (1d) | X = NO ₂ (1d) |
| 1 | 2.0 × 10 ⁻³ | 2.24 × 10 ⁻³ | 1.23 × 10 ⁻³ | 2.97 × 10 ⁻² | 6.45 × 10 ⁻² | 1.38 × 10 ⁻¹ |
| 2 | 4.0 × 10 ⁻³ | 3.13 × 10 ⁻³ | 1.88 × 10 ⁻³ | 5.93 × 10 ⁻² | 1.33 × 10 ⁻¹ | 2.78 × 10 ⁻¹ |
| 3 | 8.0 × 10 ⁻³ | 5.08 × 10 ⁻³ | 3.40 × 10 ⁻³ | 1.14 × 10 ⁻¹ | 2.42 × 10 ⁻¹ | – |
| 4 | 1.0 × 10 ⁻² | 5.29 × 10 ⁻³ | 3.62 × 10 ⁻³ | 1.44 × 10 ⁻¹ | – | – |
| 5 | 3.0 × 10 ⁻² | 1.42 × 10 ⁻² | 1.07 × 10 ⁻² | – | – | – |
| 6 | 5.0 × 10 ⁻² | 2.08 × 10 ⁻² | 1.59 × 10 ⁻² | – | – | – |

^a [Substrate] = (3.0 – 5.0) × 10⁻⁵ M. ^b R₂NH = 2,6-DMP. ^c Average of three or more rate constants.

^d Estimated uncertainty, ± 5 %.

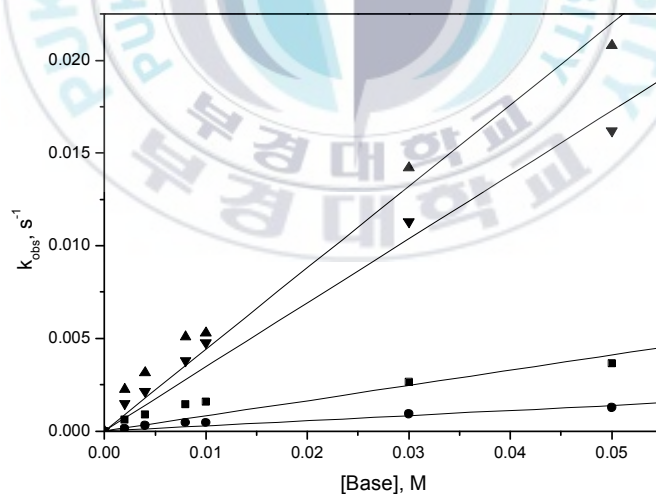


Figure S1. Plots of *k*_{obs} vs base concentration for eliminations from C₄H₃(S)CH₂C(O)OC₆H₃-2-H-4-NO₂ (1a) promoted by R₂NH-MeCN at 25 °C. [R₂NH = Bz(*i*-Pr)NH (●), *i*-Bu₂NH (■), *i*-Pr₂NH (▼), 2,6-DMP (▲)].

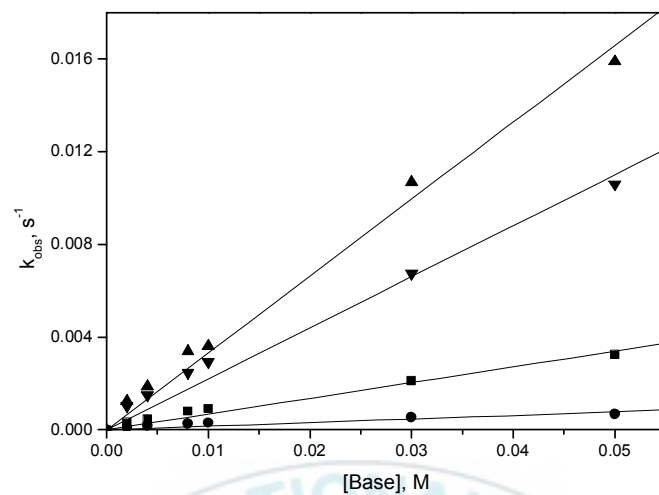


Figure S2. Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-OCH_3-4-NO_2$ (1b) promoted by $R_2NH-MeCN$ at 25 °C. [$R_2NH = Bz(i-Pr)NH$ (●), $i-Bu_2NH$ (■), $i-Pr_2NH$ (▼) 2,6-DMP (▲)].

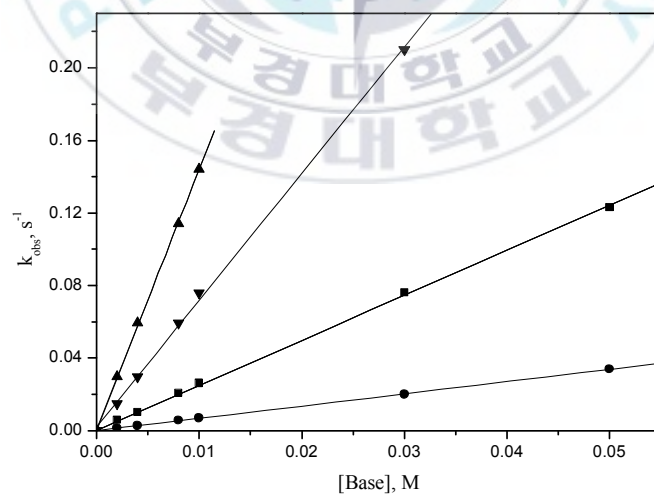


Figure S3. Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-Cl-4-NO_2$ (1c) promoted by $R_2NH-MeCN$ at 25 °C. [$R_2NH = Bz(i-Pr)NH$ (●), $i-Bu_2NH$ (■), $i-Pr_2NH$ (▼) 2,6-DMP (▲)].

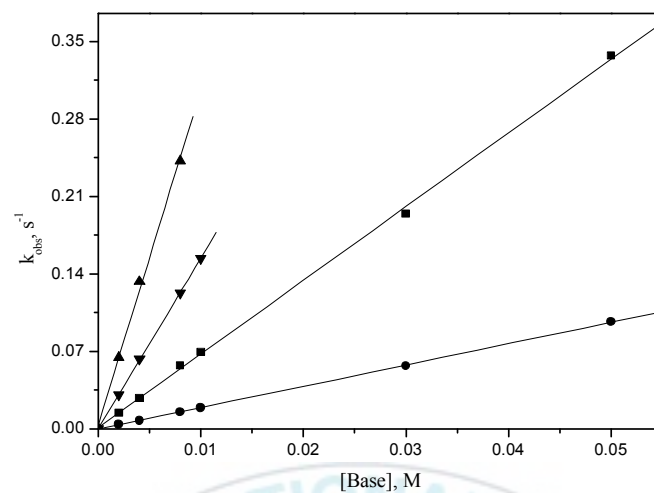


Figure S4. Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-}2\text{-CF}_3\text{-}4\text{-NO}_2$ (1d) promoted by $\text{R}_2\text{NH-MeCN}$ at 25 °C. [$\text{R}_2\text{NH} = \text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH}$ (●), $i\text{-Bu}_2\text{NH}$ (■), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (▼) 2,6-DMP (▲)].

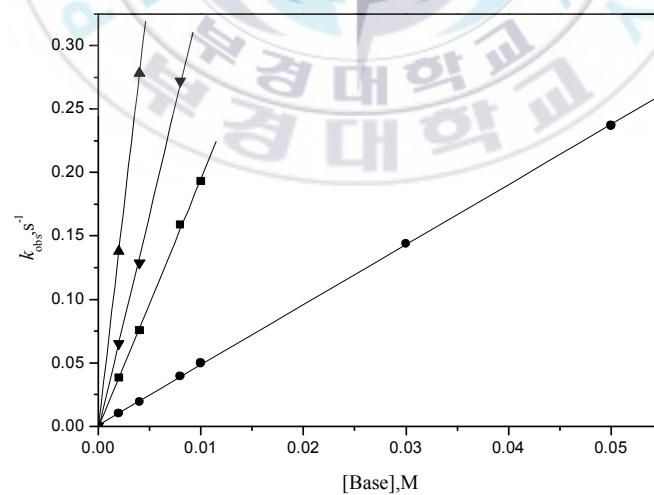


Figure S5. Plots of k_{obs} vs base concentration for eliminations from $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-}2,4\text{--}(\text{NO}_2)_2$ (1e) promoted by $\text{R}_2\text{NH-MeCN}$ at 25 °C. [$\text{R}_2\text{NH} = \text{Bz}(i\text{-Pr})\text{NH}$ (●), $i\text{-Bu}_2\text{NH}$ (■), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (▼) 2,6-DMP (▲)].

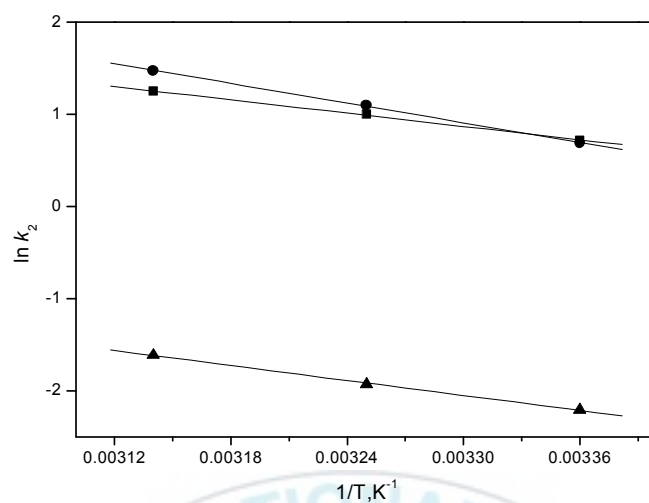


Figure S6. Arrhenius plot for Eliminations from ArCH₂CO₂C₆H₃-2-CF₃-4-NO₂ Promoted by R₂NH in MeCN (Ar, base-solvent = thienyl, R₂NH/R₂NH₂⁺ in 70 mol% MeCN(aq) (■), thienyl, R₂NH-MeCN (●), phenyl, R₂NH-MeCN (▲)).

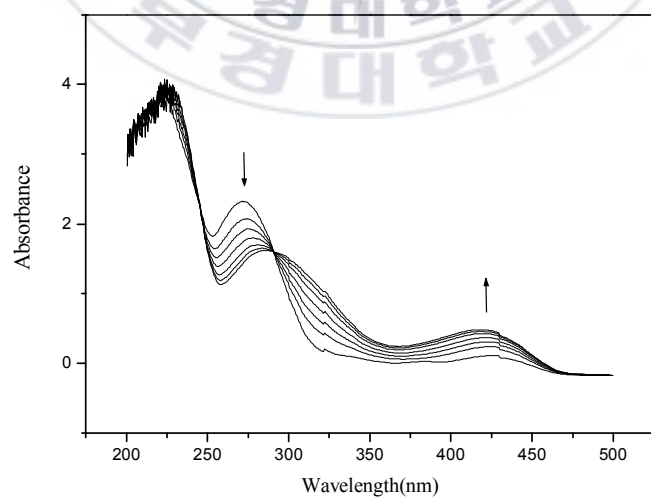


Figure S7. Change of UV spectrum with time for reaction of C₄H₃(S)CH₂C(O)OC₆H₃-2-H-4-NO₂ (1a) with R₂NH-MeCN.

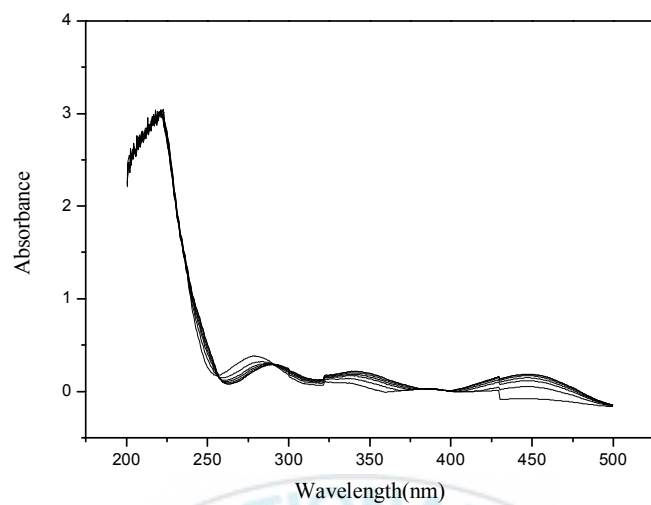


Figure S8. Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-OCH_3-4-NO_2$ (**1b**) with $R_2NH-MeCN$.

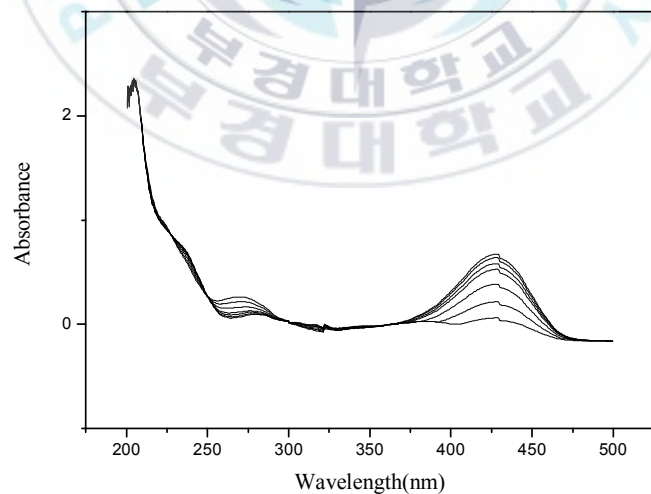


Figure S9. Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-Cl-4-NO_2$ (**1c**) with $R_2NH-MeCN$.

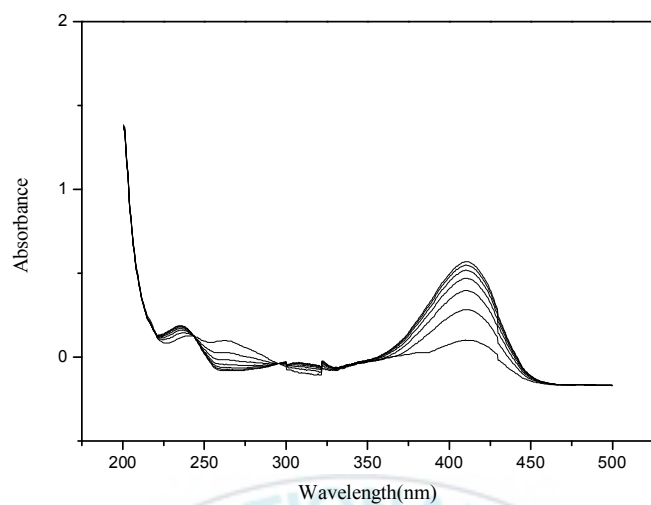


Figure S10. Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2-CF_3-4-NO_2$ (1d) with $R_2NH-MeCN$.

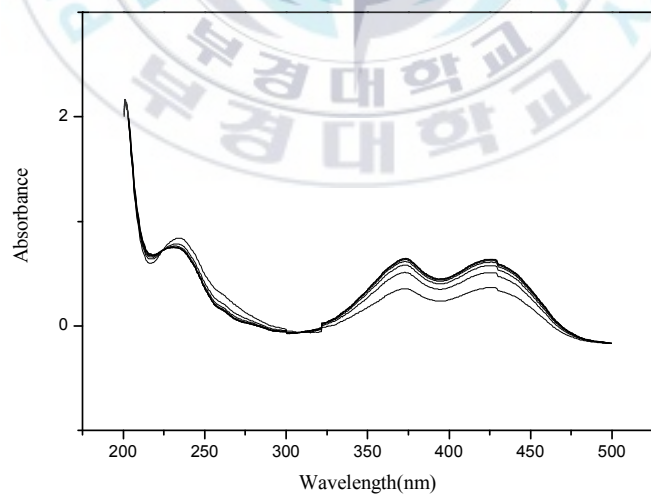


Figure S11. Change of UV spectrum with time for reaction of $C_4H_3(S)CH_2C(O)OC_6H_3-2,4-(NO_2)_2$ (1e) with $R_2NH-MeCN$.

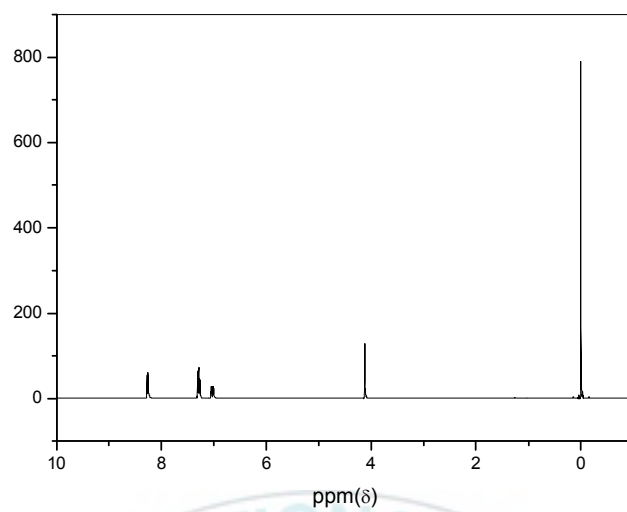


Figure S12. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-NO}_2$.

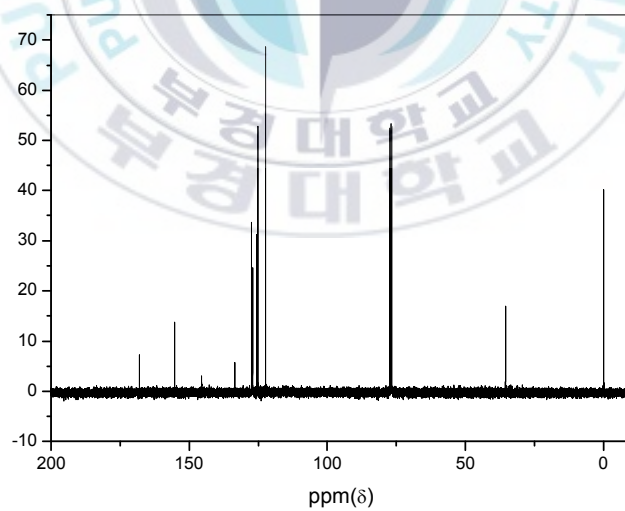


Figure S13. $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}4\text{-NO}_2$.

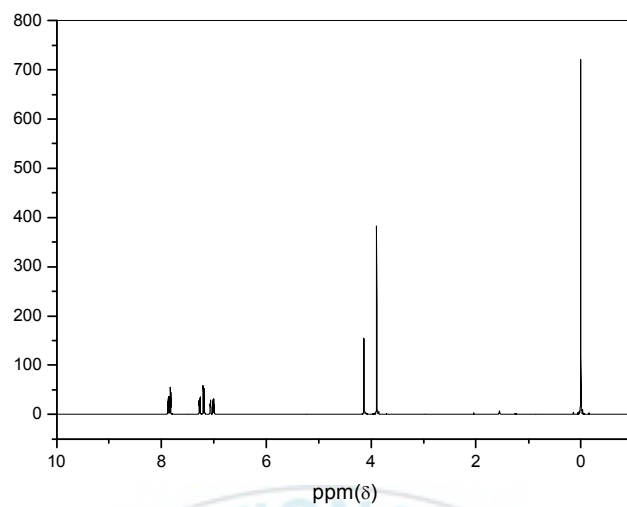


Figure S14. ^1H -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2-OCH}_3\text{-4-NO}_2$.

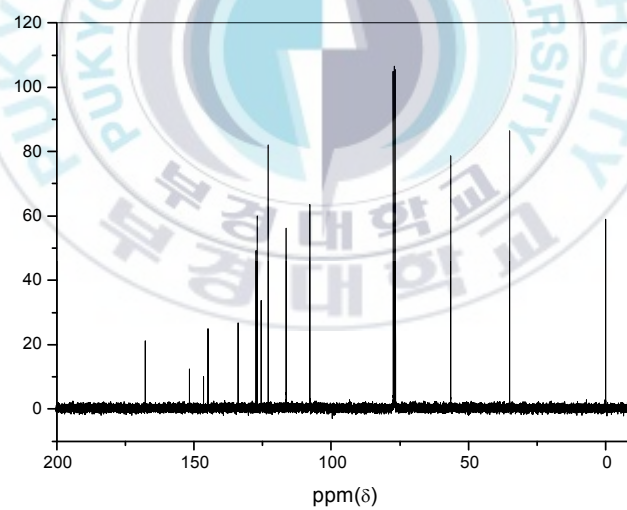


Figure S15. ^{13}C -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2-OCH}_3\text{-4-NO}_2$.

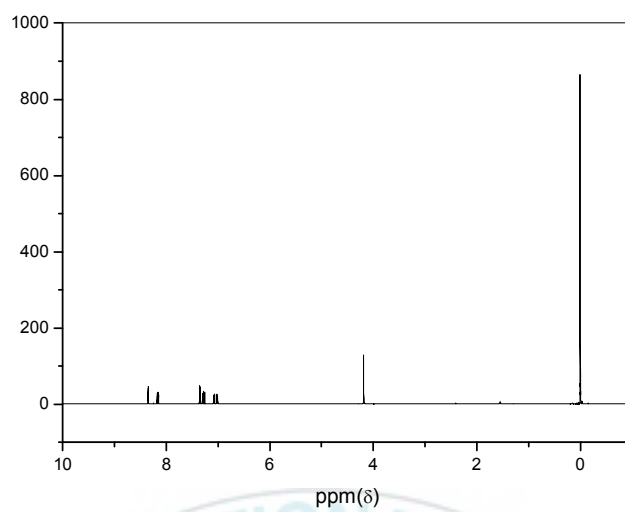


Figure S16. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2-Cl-4-NO}_2$.

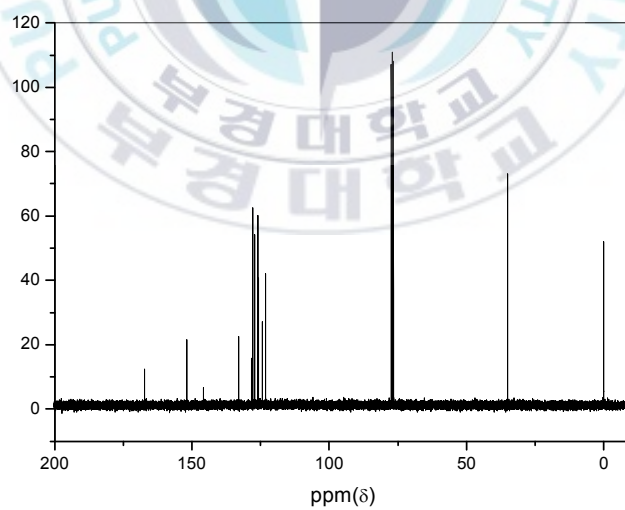


Figure S17. $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2-Cl-4-NO}_2$.

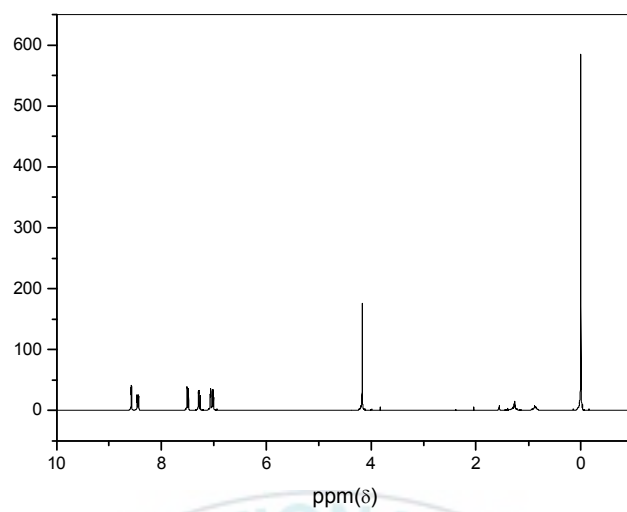


Figure S18. ^1H -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2-CF}_3\text{-4-NO}_2$.

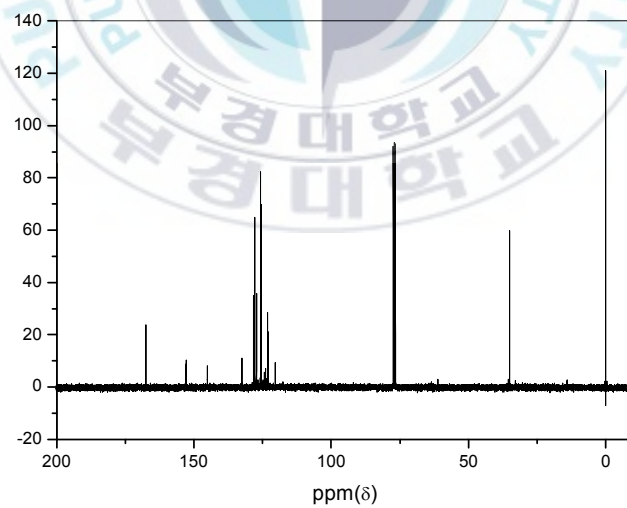


Figure S19. ^{13}C -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2-CF}_3\text{-4-NO}_2$.

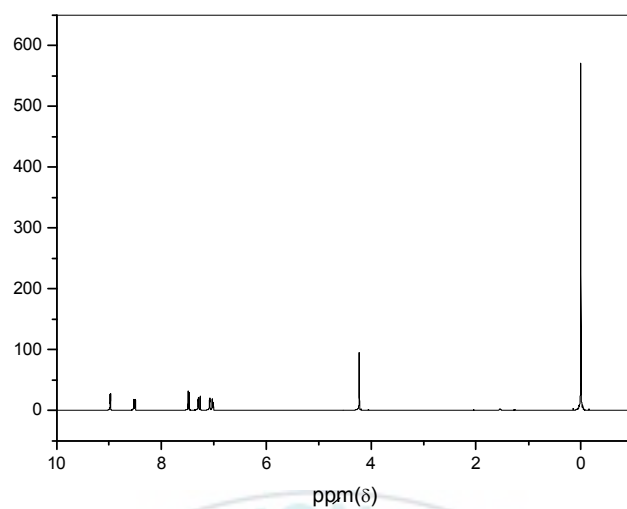


Figure S20. ^1H -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2,4-(NO}_2)_2$.

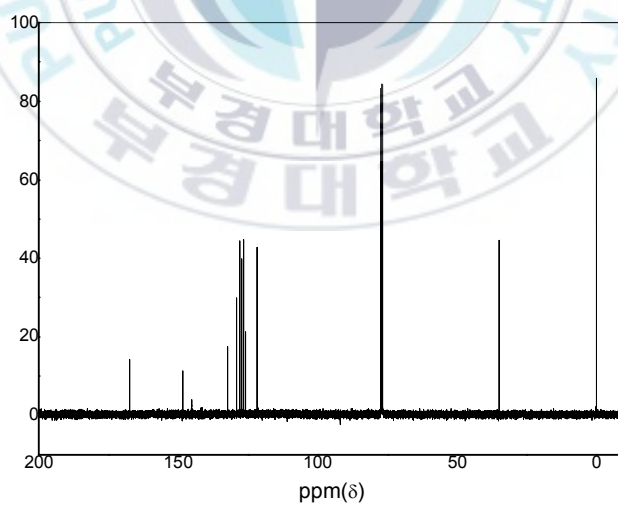


Figure S21. ^{13}C -NMR spectrum of $\text{C}_4\text{H}_3(\text{S})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_3\text{-2,4-(NO}_2)_2$