

芳香族 活性 Chloro化合物의 Alkoxy基 置換에 關한 研究

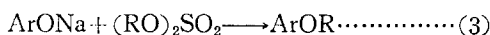
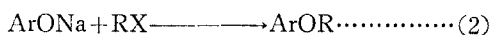
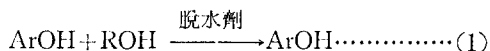
趙 潤 相 · 孔 榮 植

(Received March 6, 1975)

Youn Sang Cho and Yung Sik Kong: Studies on the Substitution of the Activated Aromatic Chloride with Alkoxy Group.

Abstract—*p*-Chloronitrobenzene(substrate) and *p*-nitrophenetole (product) were quantitatively analyzed to know the degree of extent of reaction in the process of time. The calibration curve was prepared by the internal standard method in gaschromatography. 2,6-Dimethylnaphthalene was used as internal standard. The rate constant(*k*), the reaction velocity in various concentrations and amounts of ethanol, the change of reaction velocity with the amounts of NaOH altered, and the formation of byproducts(azo-compound and *p*-nitrophenol) with the amounts of MnO₂ and NaOH altered, were studied. From the results of these experiments, this reaction was second order and the rate constant was $k=10.3 \times 10^{-3} \text{ mole}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. When *p*-chloronitrobenzene 1 pt., NaOH 0.56pts. MnO₂ 0.5pts., and ethanol 25 pts.were reacted about 10 hours, *p*-nitrophenetole was nearly quantitatively obtained without byproducts.

醫藥品, 染料, 化粧品, 農藥 등에서 흔히 볼수있는 置換基로서 phenol 性水酸基의 水素를 alkyl基로 置換한 Ether型化合物 即 alkoxy基를 많이 볼수 있다. 지금까지 알려져있는 alkoxy基의 導入方法을 大別하면

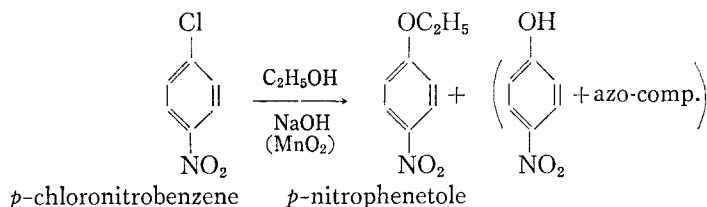


From the Department of Organic Pharmaceutical Manufacturing Chemistry, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.

등이 있는데 이러한 方法中 反應條件, 經濟性等으로 보아 Williamson 法이라 불리우는 (2) 의 方法이 널리 利用되어지는 反應이다. 그러나 이 反應에서는 RX의 R 또는 X의 種類에 따라 取扱 및 RX 自身の 製造에 애로點이 따른다. 이런 缺點의 補完策으로서 aromatic halide 와 alcohol 類와의 反應으로 alkoxy 基를 導入시키고저 하는 反應이 옛부터 알려져 있으나 이때에 halogene 과 同一芳香環에 $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$ 등의 置換基가 共存함으로써 halogene 의 活性을 띄우게 함이 必須條件이다.

이러한 方法을 利用하여 製造하는 化合物의 一例로 醫藥品 등의 合成中間原料로 많이 使用하는 *p*-nitrophenetole 의 製法에 對하여 檢討하였다.

p-Nitrophenetole 의 合成法으로는 *p*-chloronitrobenzene (P.C.N.B)을 NaOH와 alcohol 中에서 ethoxylation시켜서 *p*-nitrophenetole(P.N.Ph.)을 製造하는 方法은 이미 널리 알려져 있으며 그 代表的인 例는 Richardson¹⁻³⁾의 常壓法, Schwyzer⁴⁾의 K_2SO_3 使用法, 青山⁵⁾ 등의 MnO_2 와 CoO를 利用하는 觸媒法等을 들수 있다.



Richardson의 常壓法은 *p*-chloronitrobenzene 0.8mole과 NaOH 1mole을 95% alcohol 中에서 60°로 140時間 反應시켜 90%의 收率로 P.N.Ph.를 얻었다. 그러나 이 方法에서 使用되는 alcohol은 aldehyde를 含有치 않아야하며 이때문에 dichloroazoxybenzene의 生成을 誘發하여 着色의 原因이되므로 alcohol은 *m*-phenylenediamin·HCl로 處理하여 使用하여야하고 反應時間도 長時間을 要하는 短點이 있었다. Schwyzer는 45°에서 ethanol에 KOH를 녹힌후 觸媒로서 K_2SO_3 를 加하며 80°가 되면 12時間 恒溫으로 反應시킨후 沈澱된 potassium chloride를 여과한 濾液에 다시 K_2SO_3 를 넣어주고 3時間 反應시켜 反應을 完結시켰다. 이렇게 함으로서 反應時間을 約 半으로 줄였으며 dichloroazoxybenzene의 生成도 防止되었으며 收率도 거의 定量的으로 얻었다하나 反應中間에 한번 濾過하여 生成된 potassium chloride를 除去하는 不便이 있었다.

今後 觸媒에 關한 研究가 繼續되어 青山, 七井, 森田 등은 觸媒로 MnO_2 , CoO 등을 使用함으로써 着色物質인 dichloroazoxybenzene의 生成을 防止하고 反應時間도 短縮할수 있었다. 그러나 當時는 分析機器의 未發達로 주로 mp로 純度를 測定하였으며 反應完結後만이 yield의 算出이 可能하였으므로 反應關與物質인 P.C.N.B, NaOH, ethanol 및 MnO_2 등의 添加比에 對하여 反應速度論的인 考察이 不可能하였다.

最近에는 Klebanov⁶⁾ 등이 反應中 MnO_2 의 變化에 對하여 報告하였고 Haug 및 Ulrich⁷⁾

등이 P.C.N.B.의 96% ethanol 과 NaOH의 ethanol 溶液을 75°에서 反應器에 同時에 넣으면 酸素로 bubbling 시켜 yield 87~90%의 *p*-nitrophenetole 을 얻었다고 報告하고 있으나 酸素使用等 여러가지 問題點이있고 아직까지 反應速度論的으로 檢討된 것은 接하지 못하였으며 實際製造에 있어서도 經驗을 土臺로 한 非合理的인 點이 없지 않았다.

著者は 이러한 點을 勘案하여 觸媒로서 MnO_2 를 使用하여 *p*-nitrochlorobenzene 에서 *p*-nitrophenetole 의 製造를 再檢討할 目的으로 各條件下에서 時間의 經過에 따른 反應狀態를 gas-liq.-chromatography(GLC)를 利用하여 內部標準法⁸⁻¹⁰⁾ (2,6-dimethyl naphthalene 使用)으로 原料物質인 P.C.N.B. 및 生成物인 *p*-nitrophenetole 을 定量하여 ethanol 의 濃度와 量에 따른 速度定數(k), 反應速度, NaOH의 添加量에 따른 反應速度의 變化, MnO_2 使用量에 따른 副產物의 生成與否等を 檢討함으로써 實際 生産에 有意義한 知見을 얻었다.

實 驗

反應系의 分析法——GLC를 利用하여 內部標準法으로 *p*-chloronitrobenzene 의 減量과 *p*-nitrophenetole 및 其他 生成物의 動態를 定量하였다. 內部標準物로는 原料物質인 P.C.N.B.와 生成物인 P.N.Ph.의 GLC peak 의 中間程度에 位置하며 反應및 分析에 全히 影響을 주지않는 物質로 感度도 適當한 것으로 2,6-dimethylnaphthalene(2,6-D.M.N.)를 選定하여 使用하였다.

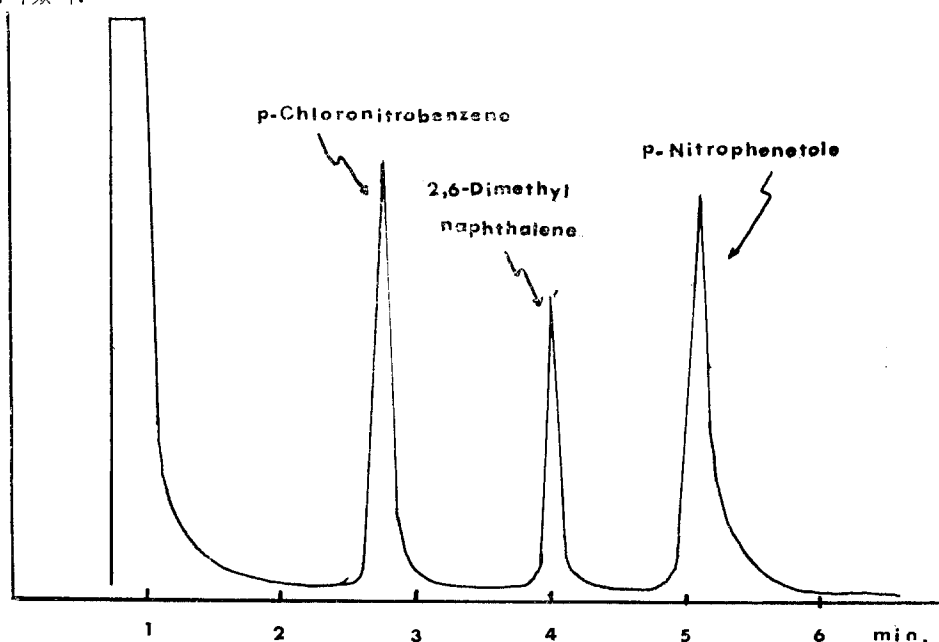


Fig. 1—The schematic GLC (F.I.D.) of standard. Column; OV-17/chromosorb W, 60-80 mesh, 4mm×2m. Temp; Column 180°, inj. 270°, Det. 310°. Carrier gas; N_2 40ml/min, Sens. 32×10^2 .

GLC條件 및 peak 는 Fig.1과 같고 P.C.N.B./2,6-D.M.N., P.N.Ph./2,6-D.M.N.의 重量比를 變化시켰을때 GLC上的 peak 높이의 比를 plot하여 Fig. 2와 같은 calibration curve 를 얻었다.

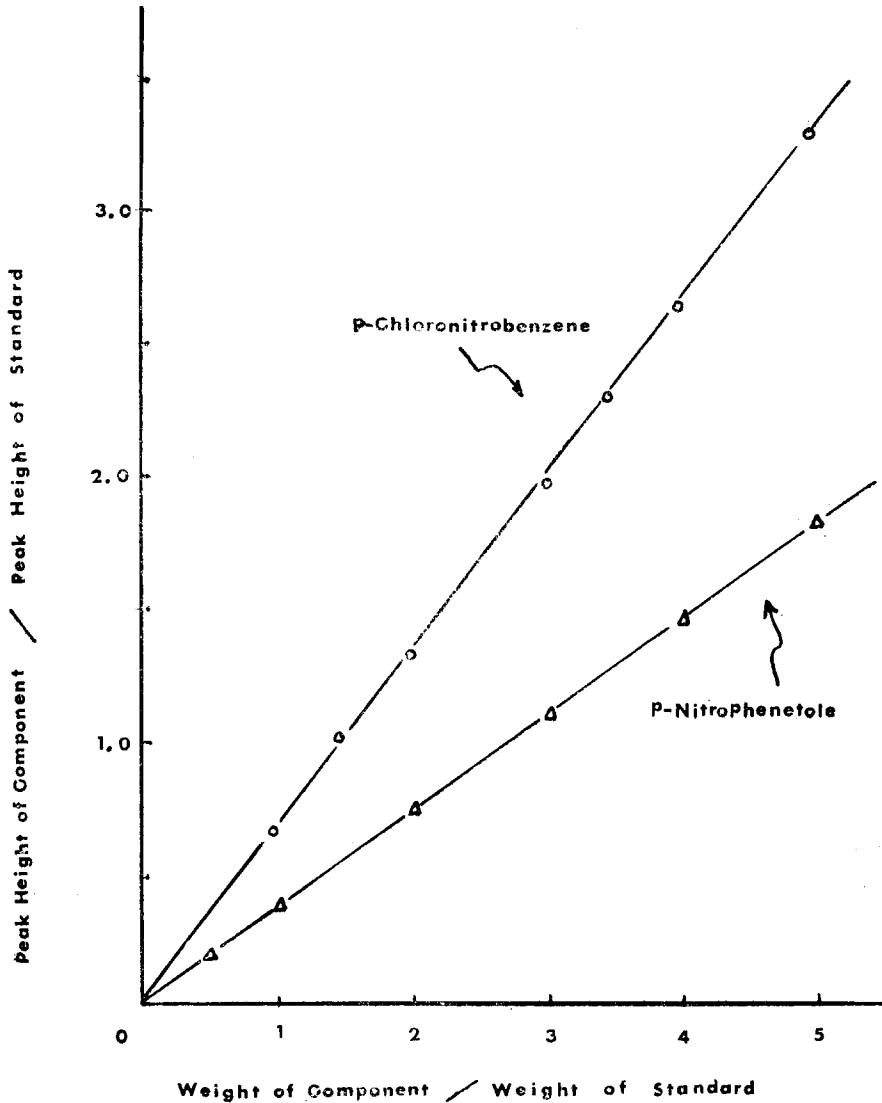


Fig. 2—Calibration curve.

反應 및 速度定數(k)—P.C.N.B. 2g(0.0127 mole), NaOH 1.12g(0.0127×2.2 mole), MnO₂ 2g, 2,6-dimethylnaphthalene 0.4g을 three neck flask 에 넣고 95% ethanol 100ml에 녹힌후 浴의 溫度를 85°로 維持하면서 還流시키면서 每時間 檢體를 採取하여 GLC로 觀察하였다.

反應中 및 檢體採取途中 溶媒의 蒸發로 인한 誤差를 막기 위하여 內部標準物質을 처음부터 함께 넣고 反應시켰다. 檢體는 每時間마다 約 1 ml을 取하여 10% HCl 2滴을 加하여 HCl 酸性으로 한 후 ether 3ml로 抽出하여 anhydrous sodium sulfate로 乾燥시켜 GLC로 觀察하였으며 그 實驗結果 및 反應次數의 檢討結果는 Table I과 같이 2nd order¹¹⁻¹³⁾로서 *p*-chloronitrobenzene과 NaOH의 濃度가 反應에 關與한다는 것을 알았으며 平均 *k*의 값은 $10.3 \times 10^{-3} \text{ mole}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 이었다.

Table I-Ethoxylation of *p*-chloronitrobenzene.

Time hr.	P.C.N.B.		P.N.Ph.		<i>a</i> - <i>x</i> mole/l	<i>b</i> - <i>x</i> mole/l	$\left[\frac{a-x}{b-x} \cdot \frac{b}{a} \right]$	log()	<i>k</i> × 10 ⁻³
	ht. r.	mole	ht. r.	mole					
0	3.30	0.0127			0.280	0.127			
1	2.78	0.0107	0.27	0.0019	0.260	0.107	1.104	0.0429	10.8
2	2.35	0.0091	0.53	0.0035	0.244	0.091	1.213	0.0837	10.5
3	2.04	0.0079	0.72	0.0047	0.232	0.079	1.332	0.1244	10.4
4	1.80	0.0070	0.87	0.0057	0.225	0.070	1.453	0.1642	10.2
5	1.53	0.0059	1.03	0.0068	0.212	0.059	1.627	0.2113	10.6
6	1.35	0.0052	1.14	0.0075	0.205	0.052	1.791	0.2530	10.6
7	1.19	0.0046	1.24	0.0081	0.199	0.046	1.962	0.2927	10.5
8	1.06	0.0041	1.33	0.0087	0.194	0.041	2.146	0.3316	10.4
9	0.95	0.0037	1.38	0.0091	0.190	0.037	2.329	0.3672	10.2
10	0.86	0.0033	1.43	0.0094	0.186	0.033	2.557	0.4077	10.2
11	0.78	0.0030	1.47	0.0097	0.183	0.030	2.767	0.4420	10.1
12	0.70	0.0027	1.52	0.0100	0.180	0.027	3.024	0.4806	10.2
13	0.64	0.0025	1.55	0.0102	0.178	0.025	3.275	0.5152	9.9
14	0.57	0.0022	1.60	0.0105	0.175	0.022	3.608	0.5573	10.0
15	0.53	0.0020	1.64	0.0107	0.174	0.020	3.839	0.5842	9.8
							average		<i>k</i> =10.3

ht. r. =height ratio(See Fig. 2)

a: Initial concentration of NaOH(mole/l)

b: Initial concentration of P.C.N.B. (mole/l)

$$k = \frac{2.303}{(a-b)t} \cdot \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

Alcohol 濃度의 影響——alcohol의 濃度가 反應에 미치는 影響을 檢討할 目的으로 다른條件은 前과 같게 하고 alcohol의 濃度만을 90%, 80%, 70%, 60%로 變化시켜 反應을 施行하였다. 即 P.C.N.B. 2g, NaOH 1.12g, MnO₂ 2g 그리고 內部標準物質 0.4g을 各濃度의 ethanol 100ml에 녹혀 reflux 시키면서 時間의 經過에 따른 反應狀態를 觀察하여 Fig. 3와 같은 結果를 얻었다.

Alcohol의 濃度가 低下됨에 따라 反應速度도 느려졌으며 95% ethanol일 때에는 줄어든 P.C.N.B.에 對應하는 P.N.Ph.이 生成되었는데 비해 60%일 때에는 若干의 差異가 있었는데 이

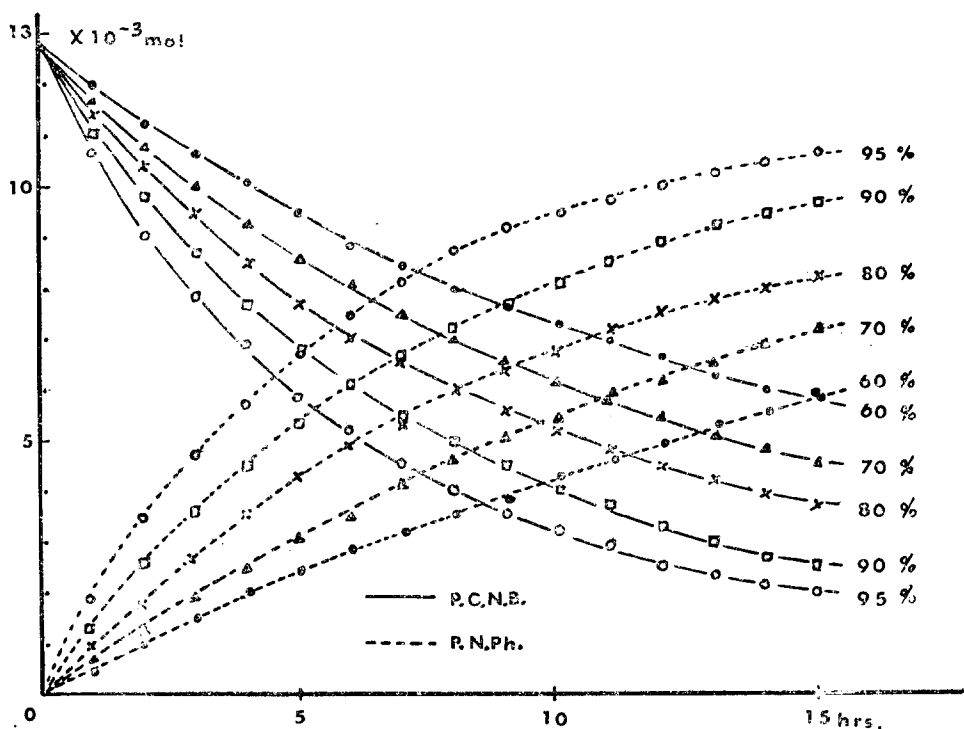


Fig. 3—Influence on k value of the concentration of ethanol. The materials used are as follows. EtOH; 100ml, P.C.N.B.; 0.0127mole, NaOH; 0.0127 \times 2mole, MnO₂; 2g

는 *p*-nitrophenol 에 基因된 것임을 알았으며 그때의 k 의 값의 平均價는 95% alcohol 에서는 10.3×10^{-3} , 90% 일때는 8.24×10^{-3} , 80% 일때는 6.23×10^{-3} , 70% 일때는 4.9×10^{-3} 이며 60% 일때는 3.71×10^{-3} 이었다.

各 ethanol 의 濃度에 對한 平均 k 의 값에 있어 95% ethanol 일때의 反應速度를 1 이라하면 90% 일때 0.80, 80% 일때 0.60, 70% 일때는 0.45 이며 60% 에서는 0.36 임을 알수있다. 即 alcohol 의 濃度가 클수록 反應速度가 빠르며 副產物도 안생긴다는 것을 알았다.

NaOH의 影響—위의 NaOH가 反應에 關與하며 alcohol 의 濃度가 높을수록 反應速度가 커짐을 알았으므로 95% alcohol 을 使用했을때 NaOH 의 量이 反應에 미치는 影響을 檢討하였다. 即 95% ethanol 100ml 에 P.C.N.B. 2g, MnO₂ 2g, 2,6-dimethylnaphthalene 0.4g 을 使用하여 NaOH 의 量을 P.C.N.B. 1 mole 에 對하여 1.2mole 을 使用하였으며 여기에 1mole 씩 追加시켜 反應시켜 Fig. 4와 같은 結果를 얻었다.

NaOH 의 量을 增加시키에 따라 反應速度도 增加됨을 볼수있으며 3.2mole 使用할때까지는 P.C.N.B.의 減少量만큼 *p*-nitrophenetole 이 生成되었지만 4.2mole 에서는 過量의 NaOH 로 因하여 *p*-nitrophenole 이 比較的 多量生成되었다. 그때의 平均 k 의 값은 NaOH 1.2 mole 使用時 10.5×10^{-3} , 2.2 mole 때 10.3×10^{-3} , 3.2 mole 때 10.4×10^{-3} 이며 4.2mole 使用

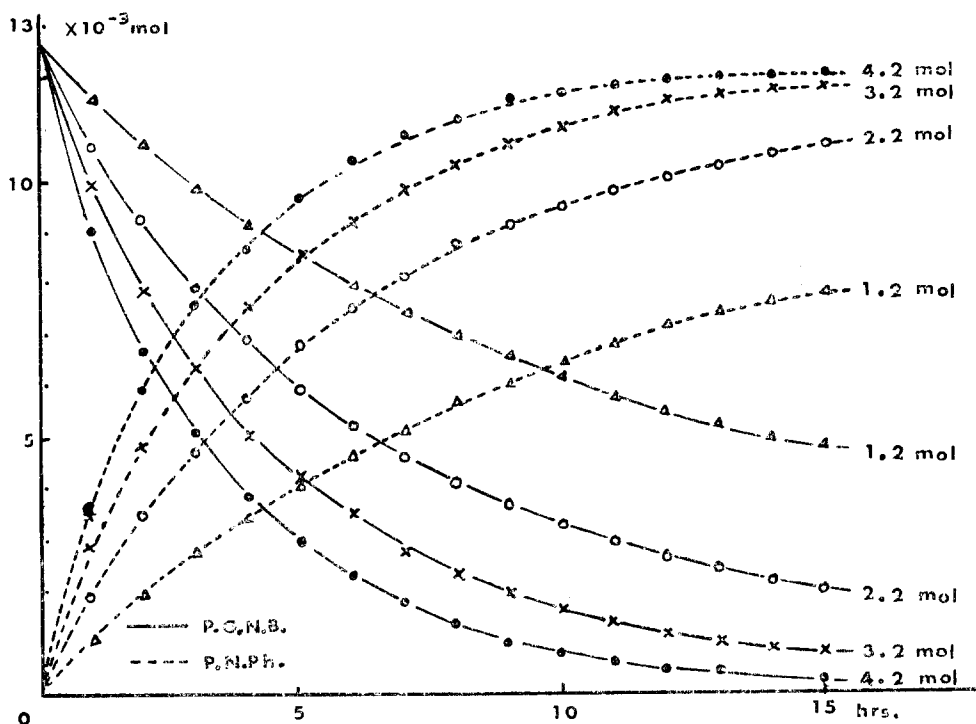


Fig. 4—Influence on k value of the amount of NaOH. The materials used as follows.
EtOH; 95% 100ml, P.C.N.B.; 0.0127mol, MnO_2 2g

했을때 10.3×10^{-3} 으로서 대개 비슷한 값을 나타냈다.

MnO_2 의 影響— MnO_2 의 量이 反應速度에 미치는 影響을 檢討키 위하여 다른 條件은 同一하게하고 MnO_2 의 量을 P.C.N.B.의 重量比로 100%, 50%, 25%를 使用하여 보았다. 卽 P.C.N.B. 2g, NaOH 1.12g, 內部標準物質 0.4g을 95%ethanol 100 ml 에 녹히고 MnO_2 2g, 1g, 0.5g 를 넣고 反應시킨 結果 反應速度는 모두 같았으며 단지 0.5g 使用했을때 反應液이 甚하게 着色(黃)하여 azo-compound인 dichloroazoxybene 이 生成되었음을 알수있다. 따라서 MnO_2 의 量은 反應速度와는 無關하며 50%以上 使用하면 azo-compound의 生成없이 同一效果를 얻었다.

Alcohol量에 對한 檢討—P.C.N.B. 2g, NaOH 1.12g, MnO_2 1g, 2,6-D.M.N. 0.4g을 95% ethanol 100ml, 50ml, 30ml 에 녹혀 反應을 시키본 結果는 Fig. 5와 같으며 反應速度는 alcohol의 量이 적을수록 빨랐으며 P.C.N.B.의 減少量만큼 對應해서 P.N.Ph.이 生成되었으나 30ml 일때는 azo-compound가 生成되어 反應液이 甚하게 着色하였고 MnO_2 를 2g(100%)使用해도 역시 着色되었으며 그때 平均 k 의 값은 alcohol 100ml 使用時 10.3×10^{-3} , 50ml 일때 10.24×10^{-3} 이며 30ml의 alcohol 存在下 反應시켰을때 10.25×10^{-3} 을 나타내어 서로 비슷한 數値를 나타 내었다(Fig. 5).

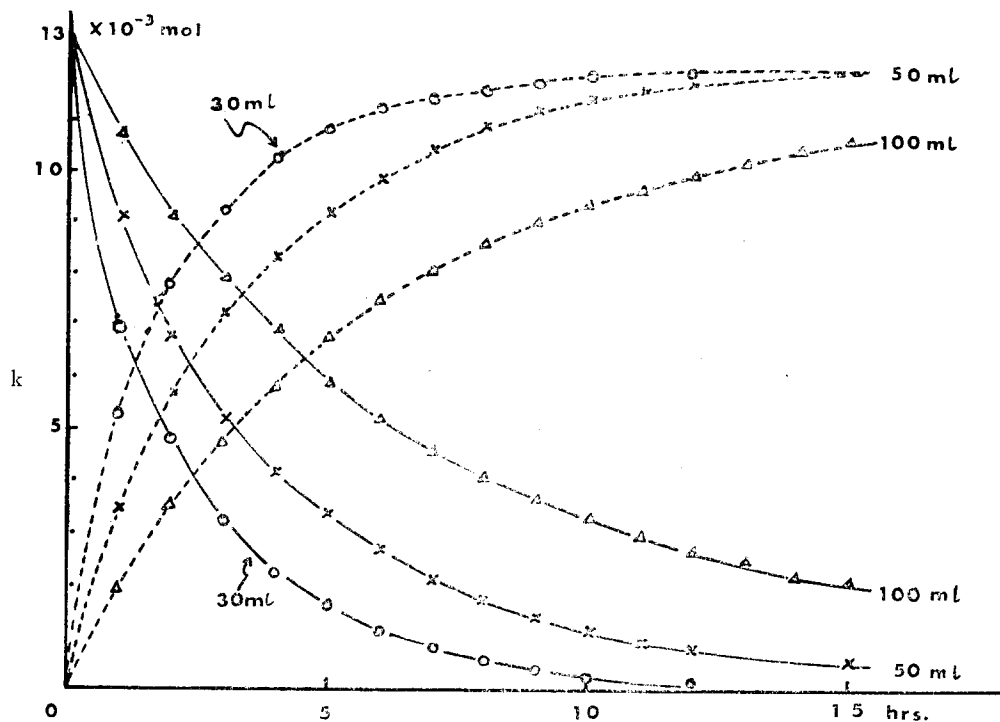


Fig. 5-Influence on k value of the quantity of ethanol. The materials used are as follows. EtOH; 95%, P.C.N.B.; 0.0127mole, NaOH; 0.0127 \times 2.2mole, MnO₂; 1g.

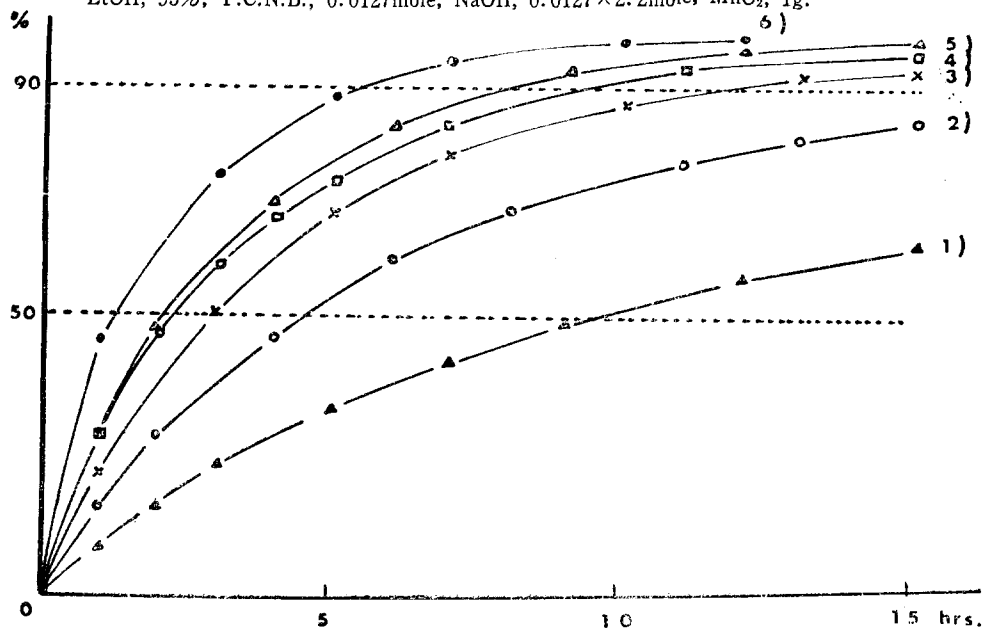


Fig. 6-Reaction velocity in various conditions. The quantities of P.C.N.B., MnO₂, NaOH and EtOH (95%) used are, respectively, as followings.

- 1); 2g, 1g, 0.61g and 100ml, 2); 2g, 1g, 1.12g and 100ml, 3); 2g, 2g, 1.63g and 100ml, 4); 2g, 1g, 1.12g and 50ml, 5); 2g, 2g, 2.13g and 100ml, 6); 2g, 1g, 1.12g and 30ml.

위의 實驗의 綜合 即 NaOH添加量, alcohol使用量에 따른 P.C.N.B.의 反應程度를 百分率로 表示하면 Fig. 6과 같다.

考察 및 結論

1. *p*-Chloronitrobenzene에 alcohol과 NaOH, MnO₂를 使用하여 *p*-nitrophenetole을 製造하는 反應에 있어 本實驗條件, 即 大過量的 alcohol存在下의 反應次數는 2次反應이며 速度定數는 $k=10.3 \times 10^{-3} \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ 이다.

2. 本實驗에서 內部標準物質로 使用한 2,6-dimethylnaphthalene은 本 ethoxylation에 아무런 影響을 주지않으며 感度도 良好하여 內部標準物質로 適當하였으며 처음부터 함께 넣고 反應시킴으로서 分析에 있어 溶媒의 蒸發로 因한 誤差를 除去할 수 있었다.

3. 本反應에서 alcohol의 濃도가 클수록 反應速度가 빨랐으며 速度定數 *k*가 增加하였다. 이것은 alcohol의 溶媒效果에 起因한다.

4. NaOH의 添加量에 따라 反應速度는 增加하나 *p*-chloronitrobenzene 1mole에 對해 3.2 mole 以上에서는 *p*-nitrophenol이 比較의 多量生成됨으로 보아 NaOH를 多量使用함은 禁해야 될 것이다.

5. MnO 使用量에 따른 反應速度의 變化는 없었고, ethanol(95%)의 使用量은 적을수록 좋으나 MnO₂ 및 alcohol의 使用量에 따라 副反應(azo-compounds의 生成)에 相當한 影響을 끼치는 것을 알수있다.

6. 以上の 結果를 綜해 볼때의 本反應條件으로는 *p*-chloronitrobenzene 1 pts.에 對하여 95% ethanol 25 pts. NaOH 0.56 pts., MnO₂ 0.5 pts.를 使用하면 副產物의 生成없이 *p*-nitrophenetole을 얻을 수 있으며 約10時間 程度에서 反應을 終息시킴이 經濟적으로 適當하다고 思料된다.

文 獻

1. D.H. Richardson, *J. Chem. Soc.*, 1936, 522.
2. *Ibid.*, *J. Soc. Chem. Ind.*, 45, 200T₂(1926).
3. *Ibid.*, U.S. Pat. 1,801,901.
4. J. Schwyzer, *Die Fabrikation Pharmazeutischer U. Chemischtechnische Produkt*, 1931, p-212.
5. 青山, 七井, 森田, 日衛試報, 42, 235 (1933).
6. G.S. Klebanov *et al.*, *C.A.*, 66, 51160v (1967).
7. Haug and Ulrich, *C.A.*, 76, 72217t (1972).
8. Funasaka and Ikekawa; *Modern Gaschromatography*, Hirokawa Pub. 1970, [1]307.
9. 舟阪, 小島, 木本, 分析化學, 12, 247 (1963).

10. E.H. Lee, and G.D. Oliver, *Anal. Chem.*, **31**, 1925 (1959).
11. J.D. Morris, *A Biologist's Physical Chem.*, 231.
12. E.S. Gould, *Mechanism and Structure in Org. Chem.*, 452.
13. J.F. Bunnet *et al.*, *J.A.C.S.*, **79**, 389 (1957).