

촉매량의 Piperidine-1-oxyl과 NaOCl을 이용한 비대칭 벤질 에테르들의 선택 산화반응

趙南淑* · 鄭榮朝
忠南大學校 化學科
(1995. 7. 12 접수)

A Selective Oxidation of Unsymmetric Benzyl Ethers with Sodium Hypochlorite Mediated by Piperidine-1-oxyl

Nam Sook Cho* and Young Jo Jung
Department of Chemistry, Chungnam National University,
Taejeon 305-764, Korea
(Received July 12, 1995)

4-Methoxy-2,2,4,4-tetramethylpiperidine-1-oxyl (4-methoxy-TEMPO)를 촉매량 사용하여 실험실에서 용이하게 구할 수 있는 NaOCl 산화제로 이상용매계에서 *N*-oxo-4-methoxy-2,2,4,4-tetramethylpiperidinium(*N*-oxoammonium) 염을 생성 순환시키므로써 *N*-oxoammonium 염으로 벤질 에테르들이 벤조산에스테르로 산화됨을 보고하였다.¹² 반응의 진행을 위하여 조촉매인 KBr과 반응 중 반응액의 pH를 8.0 이하로 유지하도록 NaHSO₄를 첨가하여야 한다. 이 반응에서 벤질 에틸 에테르 유도체들은 벤조산에스테르와 아세트산에스테르로 산화되었다.² 또한 *N*-oxoammonium 염 자체에 의한 알코올의 산화반응에서 일차 알코올들과 이차 알코올들이 선택적으로 산화되는 것이 보고되었다.³ 본 연구에서는 벤질 알킬 에테르들의 벤조산에스테르로의 선택적 산화 반응을 좀더 알아보기 위하여 반응 온도에 따른 산화반응의 선택성과 알킬기의 입체 효과에 따른 선택성을 조사하였다.

4-Methoxy-TEMPO는 4-hydroxy-TEMPO로부터 Williamson 에테르 합성법에 의하여 합성하였다.³ NaOCl은 유효염소량이 12%인 것을 사용하였는데 실험하기 전에 요오드 적정법으로 농도를 측정하여 냉장고에 보관하여 사용하였다. 벤질 알킬 에테르 유도체들의 합성은 sodium hydride를 알코올 유도

체들과 반응시킨 후 할로젠화 알킬 유도체들과 반응시켜 얻었다.⁴⁵

벤질 알킬 에테르 유도체들의 산화. 선택성이 나타나는 벤질 에테르 유도체들의 반응 조건을 검토하기 위하여 반응 온도에 따른 산화 반응을 수행하였다. 반응 조건은 보고된 반응 조건을¹² 변형하여 다음과 같이 하였다. NaOCl(5몰 당량), 4-methoxy-TEMPO(0.03몰 당량), 조촉매 KBr(0.03몰 당량)과 반응 중 pH를 8.0 이하로 유지토록 NaHSO₄(1.25몰 당량)를 사용하여 CCl₄ 용매에서 반응하였다. Table 1에서 보여주는 바와 같이 낮은 반응 온도(-10~-5°C)에서 디벤질 에테르 및 벤질 메틸 에테르는 벤조산에스테르로의 산화가 증가하였다. 상대적으로 높은 온도인 0~5°C에서는 벤조산에스테르의 가수분해 결과인 벤조산의 생성 비율이 높았다. 그러나 -10~-5°C에서는 산의 생성이 감소되고 벤조산에스테르의 생성이 증가되었다. 3.3시간 반응에서 벤조산에스테르의 수율이 가장 좋았다. 이 반응 시간은 최적은 아니지만 상대적 산화반응을 고찰하는 데는 적절하였다. 선택성이 나타나는 벤질 에틸 에테르의 산화는 -10~-5°C에서 벤조산에스테르 대 아세트산에스테르의 생성비가 4.5:1로 -5~0°C에서 보다 벤조산에스테르 생성이 1.6배나 증가하였다. 그러나 다양한 온도 변화에 따른 고찰은 H₂O의 이

Table 1. The Effect of reaction temperature on the oxidation of benzyl ethers^a

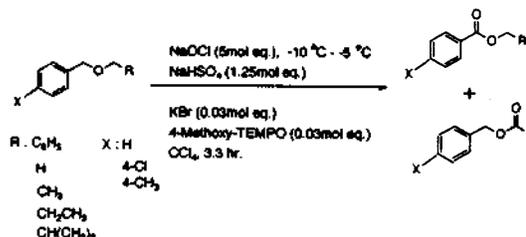
R	Yields of Products (%) ^b							
	Reaction temp. (°C)	Reaction time (hr)	Benzyl benzoate (A)	Acetate (B)	Benzaldehyde	Benzoic acid	Unreacted ether	A/B
Ph	0~5	2.5	59.4		4.5	19.2	0	
Ph	-10~-5	2.5	66.4		6.8	4.6	6.5	
Ph	-10~-5	3.0	71.7		2.5	6.2	6.4	
Ph	-10~-5	3.3	72.2		6.0	8.5	6.0	
H	0~5	2.5	54.0		5.0	10.1	15.0	
H	-10~-5	3.3	64.0		10.0	10.8	12.1	
CH ₃	0~5	2.5	34.3	12.0	8.8	12.2	8.7	2.8
CH ₃	-10~-5	3.3	60.5	13.5	9.6	4.2	8.8	4.5

^aBenzyl ether (4 mmol), NaOCl (1.06 M, 20 mmol), 4-methoxy-TEMPO (0.12 mmol), KBr (0.12 mmol) and NaHSO₄ (5 mmol) in CCl₄ (13 mL). ^bIsolated yields whose purities were corrected by NMR. ^cBenzyl formate was not detected.

상용매에서 수행되는 반응이므로 더 낮은 온도에서의 반응에는 한계가 있었다.

Scheme 1에서 보여주는 바와 같은 반응조건을 이용하여 벤질 에테르 유도체들의 상대적 산화반응 결과는 Table 2와 같다.

산소의 α와 α'의 위치에 다른 수소가 존재하는 벤질 알킬 에테르 유도체들은 두 가지의 수소 모두가 산화작용을 받는다. 따라서 벤질 위치의 수소가 산화된 벤조산에스테르와 알킬의 수소가 산화된 산의 에스테르가 형성된다. Table 2에서 보여주는 바와 같이 벤질의 수소가 알킬의 수소에 비해 4.1~5.6배 더 잘 산화됨을 볼 수 있다. 즉 수소의 산성도에 영향을 받음을 보여준다. 비대칭 디벤질 에테르인 파라-클로로벤질 벤질 에테르과 파라-메틸벤질 벤질 에테르의 산화에서는 벤조산에스테르 대 파라-클로로벤조산에스테르와 파라-메틸벤조산에스테르로의 산화가 각각 1.3와 1.4배로 벤질의 치환기에 따른 영향을 보였다. 즉 치환기의 효과는 나타나나 염소의 전자 끌개기와 메틸기의 전자 주개기의 차이가 거의 없다는 것이다. 디벤질 에테르들의 벤조산에스테르로의 선택적 산화는 이와 같이 저조하며 전기적 효과만으로는 이해하기 어렵다. 벤질 알킬 에테르들에서 입체적으로 알킬기가 커짐에 따라 산의 에스테르에 비해 벤조산에스테르의 생성율은 isobutyl>propyl>ethyl 순서로 증가되었다. 파라-메틸벤질 에테르들의 경우 알킬기에 따라 그 선택성의 증가는



Scheme 1.

벤질의 치환기도 선택성에 영향을 미침을 보여준다. 반면 전체적 에스테르로의 산화율은 ethyl>propyl>isobutyl 순으로 감소하였다. 이는 부피가 큰 알킬기의 수소에 거대한 N-oxoammonium염이 입체적으로 접근하기가 어려움을 증명해준다. 따라서 벤질 에테르의 산화반응으로 제안한 반응 메카니즘에서^{1,2} 반응 속도 결정단계는 양성자의 이탈 반응만 이라고는 볼 수 없고 N-oxoammonium염이 에테르의 수소를 공격하는 단계와 양성자 이탈 반응이 서로 보완적으로 영향을 미친다고 사료된다.

파라메틸벤질 에틸 에테르의 산화반응. 50 mL 삼구 둥근 바닥 플라스크에 파라메틸벤질 에틸 에테르 0.60 g(4 mmol)과 CCl₄ 용매 13 mL, 4-methoxy TEMPO 0.02 g(0.12 mmol), 0.12 M KBr 용액 1 mL를 넣고 반응하는 동안 pH를 8.0 이하로 유지하기 위하여 NaHSO₄를 0.77 g(5 mmol)을 가하였다. 소금-얼음 욕을 사용하여 온도를 -10~-5 °C로 유지시키며 0.95 M NaOCl 27.9 mL(20 mmol)을 2시간 50분

Table 2. Selective oxidation of benzyl ethers^a

XC ₆ H ₄ CH ₂ OCH ₂ R		Yields of products (%) ^b					
X	R	Benzoate (A)	Carboxylic acid-ester (B)	Benzaldehyde	Benzoic acid	Unreacted ether	A/B
H	CH ₃	60.5	13.5	9.6	4.2	8.8	4.5
H	CH ₂ CH ₃	64.6	8.6	2.0	4.4	0.0	7.5
H	CH(CH ₃) ₂ ^c	44.4	3.3	4.9	6.6	11.2	13.8
4-Cl	CH ₃	58.0	14.0	8.7	3.6	0.0	4.1
4-Cl	CH ₂ CH ₃	50.1	7.0	4.6	2.3	0.9	7.1
4-Cl	CH(CH ₃) ₂ ^c	45.4	3.8	3.6	3.3	13.7	11.9
4-Cl	C ₆ H ₅ ^c	36.0	28.1	6.8 ^d	4.7 ^d	7.3	1.3
4-CH ₃	CH ₃	52.6	5.3	7.1	7.1	18.4	9.9
4-CH ₃	CH ₂ CH ₃	66.7	4.4	5.5	12.1	3.2	15.6
4-CH ₃	C ₆ H ₅	31.4	22.6	7.5 ^d	14.6 ^d	15.1	1.4

^aSee the corresponding notes in Table 1. ^bNaOCl (0.95 M). ^c% Yield of either two benzaldehydes or two benzoic acids mixture.

동안 적가하고 소금-얼음 욕을 제거한 후 30분 동안 교반한다. 반응 후 유기층과 물층을 분리하고 물층을 에틸 에테르로 3번 추출하여 분리한 유기층에 가하여 무수 MgSO₄로 건조하여 감압 농축기로 용매를 제거한다. 추출 후 남은 물층은 6N HCl로 산성화하고 에틸 에테르로 3번 추출하여 무수 MgSO₄로 건조하고 감압 농축기로 용매를 제거한다. 유기층에서는 ethyl 4-methylbenzoate 0.35 g(52.6%), 4-methylbenzyl acetate 0.01 g(5.3%), 4-methylbenzaldehyde 0.01 g(7.1%)과 반응되어지지 않은 에테르 0.03 g(18.4%)을, 물 층에서는 4-methylbenzoic acid 0.01 g(7.1%)을 얻었다. 본 수득물은 분리한 화합물과 ¹H NMR 및 gc/mass로 순도를 확인하여 구한 것이다. ethyl 4-methyl benzoate, 4-methylbenzyl acetate, 4-methylbenzaldehyde와 4-methylbenzoic acid의 확인은 시약과 비교함과 아울러 보고된 ¹H NMR과 IR을 비교함으로써 확인하였다.

고찰된 모든 벤질 에테르 유도체들의 산화 반응도

위의 동일한 방법으로 수행하였다.

본 연구는 학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비(1991년)와 교육부 기초과학연구 육성 학술연구조성비(1993년)의 도움으로 수행되었다. 학부 논문 실습 과정 중 본 연구에 도움을 준 배은미 양에게 감사를 포함한다.

인 용 문 헌

1. Cho, N. S.; Park, C. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 924.
2. Cho, N. S.; Park, C. H. *J. Korean Chem. Soc.* **1995**, *39*, 657.
3. Miyazawa, T.; Endo, T.; Shiihashi, S.; Okawara, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1332.
4. Boyd, J. W.; Schmalz, P. W.; Miller, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3856.
5. Bal, B. S.; Kochhar, K. S.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1492.