

(살렌)망간(III) 촉매 하 알콜 산화반응의 선형 자유에너지 관계식에 관한 연구

이 남 호

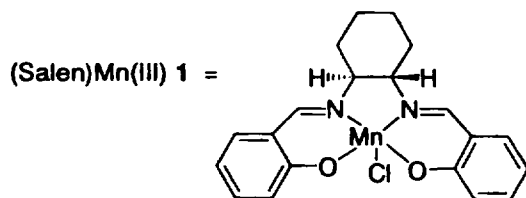
제주대학교 화학과

I. 서 론

알콜(alcohol)을 카르보닐(carbonyl) 화합물로 산화하는 반응은 유기합성에서 매우 중요하게 사용된다. 알콜 산화방법은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째는 촉매 없이 산화제를 당량 이용하는 비촉매방법(non-catalytic procedure)이다. 이 경우 산화제 자체가 활성인자(active species)로서 높은 반응성을 지니고 있다. 대표적인 산화제로서, 금속-옥소 화합물(MnO₂ 및 pyridinium chlorochromate),¹ 고배위(high valent) 요오드 화합물(Dess-Martin oxidation),² 그리고 활성화 dimethyl sulfoxide(Swern oxidation)³ 등이 개발되어 있으며, 독특한 반응성과 선택성 때문에 유기 합성에 자주 이용된다. 두 번째

방법은 금속촉매를 이용하고 값이 싸고 사용이 편리한 당량 산화제를 이용하는 촉매 방법(catalytic procedure)이다. 여기에는 산화제로서 산소(O₂),⁴ 과산화수소(H₂O₂),⁵ 차아염소산나트륨(NaOCl)⁶ 등이 사용된다. 경제적이며 친환경적인 산화제이지만 자체적인 반응성이 낮아서 반드시 적당한 촉매가 필요하다. 현재 이러한 촉매산화방법을 개발하려는 노력이 활발히 연구되고 있다.

본 연구실에서는 새로운 알콜 산화방법으로서 (살렌)망간(III) 착물을 촉매로 이용하는 방법을 개발한 바 있다(Scheme 1). 이 방법에서는 산화제로서 NaOCl 혹은 iodosobenzene(PhI=O)을 이용하였다.⁶ 특히, NaOCl의 경우 가정용 표백제로서, 가격이 저렴하며 다루기 쉽고 친환경적이므로 실용적인 산화제라고 할 수 있다.



Scheme 1. Oxidation of alcohols using NaOCl (or PhI=O) as an oxidant and (salen)Mn(III)Cl complex as a catalyst.

(살렌)망간 착물은 유기합성에서 에폭시화 반응(epoxidation) 등의 산화반응에서 폭넓게 이용되고 있다. 에폭시화반응은 고배위 망간-옥소($Mn^V=O$)가 생성되어 활성인자로 작용한다고 알려져 있다. 에폭시화는 concerted mechanism이 아니며 단계별(stepwise)로 진행되며, 중간체로서 라디칼(radical)이 생성되는 과정을 거친다.⁷ 반면, 본 연구실에서 개발된 알콜의 산화반응에 대한 메카니즘 연구는 아직 이루어지지 않은 상태이다. 단지, 에폭시화반응 메카니즘에 준용하여 라디칼 경로를 제시하고 있다. 따라서, 본 연구에서는 이에 대한 정확한 반응경로를 파악하고자 하였다. 특히, 반응경로가 라디칼 경로(radical process) 혹은 친전자적 경로(electrophilic process)인지를 확인하려 하였다. 이에 대한 연구방법으로는 선형 자유에너지 관계식(Linear Free Energy Relationship, LFER)을 이용하였다. LFER 방법은 친전자(electrophilic), 친핵(nucleophilic), 라디칼(radical) 반응 경로를 구분하는 데에 중요한 수단이 된다.⁸ 반응의 패턴 및 반응중간체(intermediate)의 성질을 파악함으로써 반응메카니즘을 규명하고자 하였다.

II. 실험 및 방법

실험 재료 : 반응에 사용한 기질은 모두 Aldrich 제품을 구입하여 사용하였다. Thin Layer Chromatography(TLC)는 E. Merck사 제품을 사용하였다. 반응 분석에 사용한 가스 크로마토그래피는 영린 M600D GC를 사용하였으며, HP-5 capillary column을 장착하

여 사용하였다.

알콜 산화반응의 상대적 반응성(relative reactivity, k_{rel}) 측정 : 반응 용기에 1-phenyl ethanol (61mg, 0.5mmol), α -methyl-4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol (95mg, 0.5mmol), dodecane (internal standard, 85mg, 0.5mmol), CH_3CN (2ml)를 넣고 0°C bath를 이용하여 반응온도를 조절한다. 이 때 50 μ l의 반응액을 취하여, GLC 분석을 한다 (H_i : 반응 전 반응물인 1-phenyl ethanol의 양, X_i : 치환된 1-aryl ethanol의 양). 반응액에 PhI=O (55 mg, 0.25 mmol) 및 (살렌)망간(III) 촉매 1 (10mg, 0.05mmol)을 넣고 30분간 교반한다. 교반 후, 반응액을 취하여 alcohol이 소모된 양을 GLC를 이용하여 측정한다 (H_f : 1-phenyl ethanol의 양, X_f : 치환된 1-aryl ethanol의 양). 상대적인 반응성은 (식 1)에 의하여 계산된다.

$$k_{rel} = k_x/k_H = \log(X_f/X_i)/\log(H_f/H_i) \quad (1)$$

여기에 사용된 H_i , H_f , X_i , X_f 는 모두 internal standard 대비 상대적인 스펙트럼 면적에 의하여 계산된다(Table 1, 2 참조).

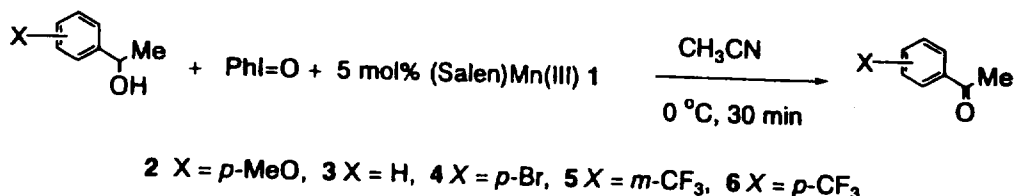
III. 결과 및 고찰

벤젠 위치가 치환된 일련의 1-aryl ethanol을 5mol%의(살렌)망간(III) 착물 하 PhI=O를 산화제로 이용하여 산화반응을 진행하였다. 1-phenyl ethanol(0.5mmol) 및 1-aryl ethanol(0.5mmol)을 같은 반응용기에 넣고 산화제인 PhI=O(0.25mmol)를 당량 이하로 취

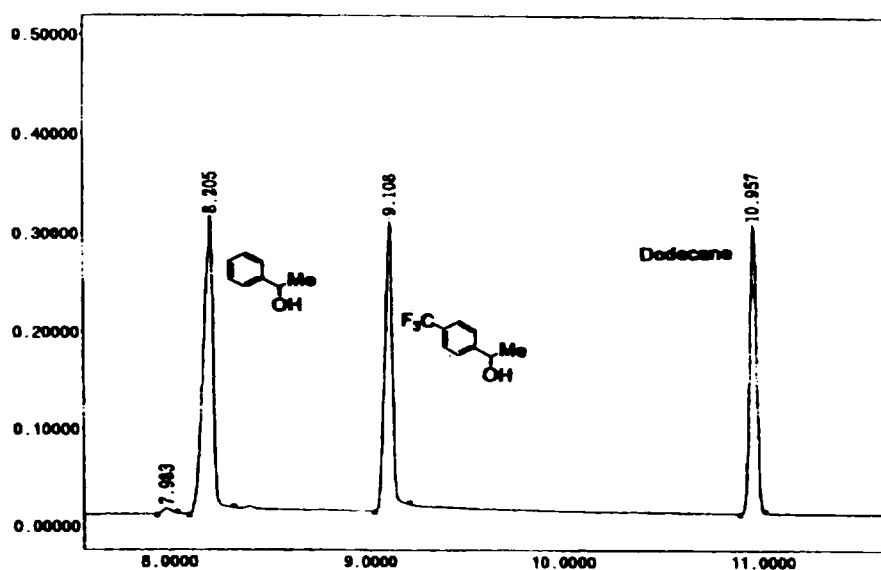
하여 경쟁반응을 진행하였다(Scheme 2). 속도 상수의 신빙성을 높이기 위하여 초기 30 분간의 상대적 반응속도(k_{rel})를 구하였다. 상대반응속도는 (식 1)에 의하여 계산되었다.

여기에 사용된 H_i , H_r , X_i , X_r 는 모두 GLC를

이용하여 dodecane(internal standard) 대비 상대적인 스펙트럼 면적에 의하여 계산되었다. 1-phenyl ethanol(2)과 α -methyl-4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol(3)을 이용한 실험 결과의 GC 스펙트럼과 계산 결과를 Figure



Scheme 2. (Salen)Mn(III)-catalyzed oxidation of substituted phenyl ethanols for the LFER studies.

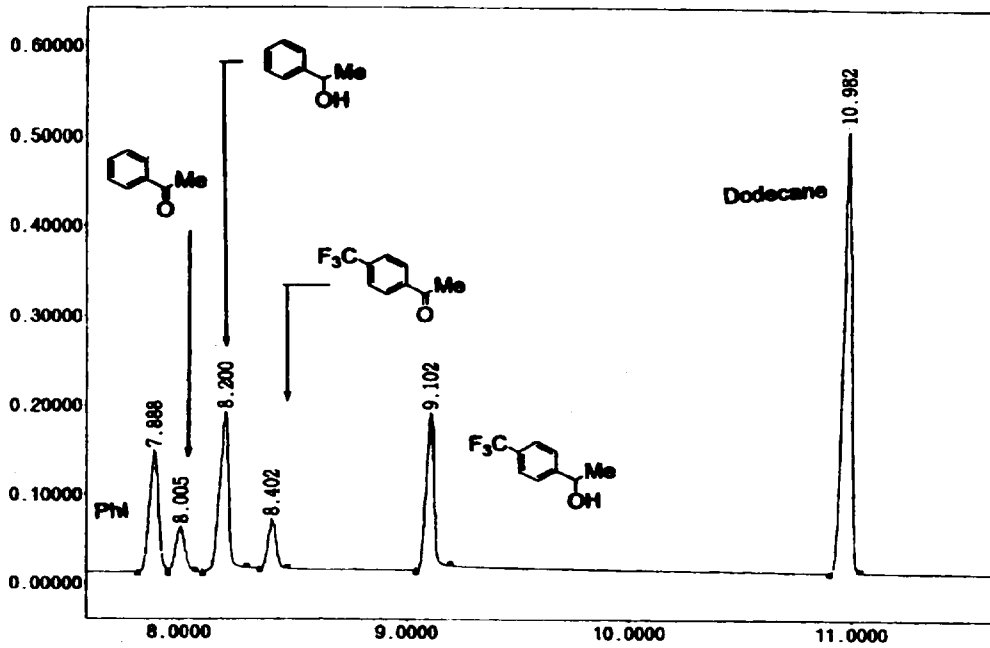


Peak no.	Retention Time (min)	Area (%)	Relative Quantity	
			H_i	X_i
1	8.205	38.66	$38.66/27.56 = 1.40$	-
2	9.108	32.34	-	$32.34/27.56 = 1.73$
3	10.957	27.56	-	-

Figure 1. GLC spectrum of 1-phenyl ethanol, α -methyl-4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol and dodecane(internal standard) to determine H_i and X_i .

1 및 Figure 2에 제시하였다. 출발물질인 알콜 2와 3은 GC 머무름시간이 각각 8.2분 및 9.1분이며, 반응 전 기준물질 대비 스펙트럼 면적비율은 1.40(H_f) 및 1.73(X_f)임을 알 수 있다 (Figure 1). 반응 후의 GC 스펙트럼을 살펴보면, 출발물질은 감소되어 X_f 및 X_f 는 각각 0.38 및 0.34로 나타나 있다. 생성물인 ke-

tone은 머무름 시간 8.0분 및 8.4분에서 피크가 나타나며 각각 25% 정도 conversion되고 있음을 알 수 있다. R_f 7.89분의 피크는 산화제가 환원된 PhI의 피크에 해당된다. 이 결과를 (식1)에 대입하면 상대반응속도(k_{rel})는 0.944로 계산되어진다.



Peak no.	Retention Time (min)	Area (%)	Relative Quantity	
			H_f	X_f
1	7.888	13.05	-	-
2	8.005	4.92	-	-
3	8.200	16.87	$16.87/44.40 = 0.38$	-
4	8.402	4.71	-	-
5	9.102	14.96	-	$14.96/44.40 = 0.34$
6	10.982	44.40	-	-

Figure 2. GLC spectrum of oxidated 1-phenyl ethanol and α -methyl-4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol to determine H_f and X_f .

모두 5개의 벤젠 치환 알콜을 선정하여 Figure 1 및 2와 같은 방법으로 k_{rel} 및 $\log k_{rel}$ 을 계산하였으며, 그 결과를 Table 1에 요약 하였다. 사용된 benzyl alcohol의 치환체로는 전자주개 치환체인 *para*-methoxy(σ -0.27), 그리고 전자받개 치환체인 *para*-Cl(σ +0.27), *meta*-CF₃(σ +0.43), *para*-CF₃(σ +0.54)가 있다. 여기서 σ 값이 크면 클수록 치환체가 전자를 당기고 있음을 나타낸다. 이러한 치환체의 전기적 효과(electronic effect)가 반응성에 어떠한 영향을 미치는지 확인함으로써 전이상태 혹은 중간체의 전기적환경을 추측할 수

한다. ρ 값이 매우 작은 경우는, 반응이 전기적인 영향을 거의 받지 않는 라디칼(radical) 혹은 협동고리화반응(pericyclic reaction) 등으로 반응이 진행됨을 의미한다.

$$\log(k_X/k_H) = \log k_{rel} = \rho\sigma \quad (2)$$

식 2에 따른 그래프를 Figure 3에 나타내었다. 오차 범위 내에서 치환상수(σ)에 따라 $\log k_{rel}$ 의 변화는 직선성이 얻어지고 있다. 여기서 ρ 의 값이 -0.016임을 나타낸다. 이 값은 매우 작은 값이다. 따라서, 산화반응은 거의 전기적인 효과에 영향이 없음을 나타내고

Entry	X	k_{rel}	$\log k_{rel}$	σ
1	<i>p</i> -MeO	0.969	-0.014	-0.27
2	H	1.00	0.00	0.00
3	<i>p</i> -Br	1.02	0.0086	+0.23
4	<i>m</i> -CF ₃	0.944	-0.025	+0.43
5	<i>p</i> -CF ₃	0.953	-0.021	+0.54

Table 1. Summary of relative rate data and substituents constants used in the LFER plots.

있게 된다. 치환체의 변화에 k_{rel} 이 민감하게 반응한다면, 전이상태에서 양이온 혹은 음이온이 발생되었음을 나타내고 있다. Table 1에서 살펴보면, k_{rel} 의 값이 거의 변화하지 않고 있다. 따라서, 전기적 효과에 큰 영향을 미치지 않고 있음을 나타낸다.

선형 자유에너지관계식(LFER)인 Hammett equation은 다음과 같이 나타내어진다(식 2). 여기서 σ 는 치환상수(substituent constant)이며, ρ 는 전기적 효과에 대한 반응의 민감도(sensitivity)를 나타낸다. $\rho > 1$ 이면, 전이상태 혹은 중간체에 음이온이 발생됨을 의미하고, $\rho < -1$ 이면 양이온이 발생됨을 의미

있다. 따라서, 반응은 라디칼 중간체를 통하여 진행되고 있음을 나타내고 있다.

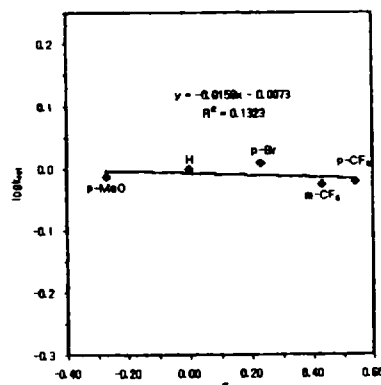
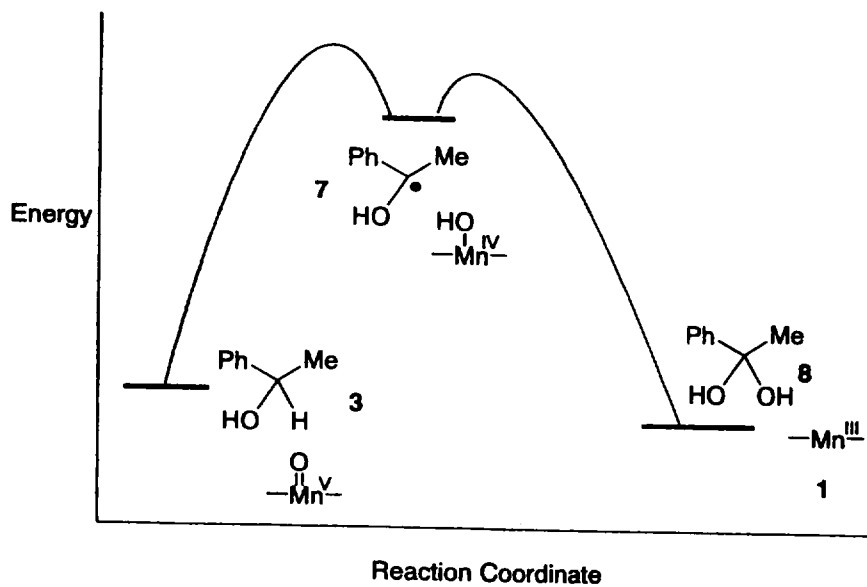


Figure 3. LFER plot of $\log k_X/k_H$ versus σ for the reaction in scheme 2.

산화반응의 메카니즘을 규명하는데, LFER을 사용한 예는 많다. 최근, Che 등은 Ru(III) 착물을 촉매로 이용하고 *t*-BuOOH를 산화제로 이용하여 벤질알코올의 산화반응을 발표하였으며, 반응 메카니즘을 LFER 방법을 통하여 연구하였다. 이 연구결과에서, ρ 값을 -0.47로 규명하였으며, 반응은 라디칼 경로를 통하여 진행된다고 제시하고 있다.⁹ 따라서, 본 연구에서 얻은 -0.0016의 ρ 값은 라디칼 중간체의 존재를 충분히 제시하여 주고 있다. 참고로, 양이온 착물인 $[Ru^{VI}O_2]^{2+}$ 을 이용한 유사한 실험에서는, ρ 값을 -1.2~-1.9로 확인하였으며, 이 경우 반응은 양이온 중간체를 거치는 친전자적(electrophilic) 반응경로를 제시하고 있다.¹⁰

살렌-망간을 이용한 산화 과정은 올레핀의 에폭시화 반응⁷ 및 C-H의 산화 과정¹¹이 보고되어 있다. (살렌)망간(III) 착물은 우선 산화제인 $PhI=O$ 와 반응하여 망간-옥소($Mn^V=O$) 화학종을 형성한다고 알려져 있다. 망간-옥소($Mn=O$) 화합물은 실제 산화과정에 참여하는 활성인자이며, 기질 3에서 산소에 인접한 수소(H)를 포획(abstraction)하여 중간체 7을 형성한다. 알콜 산화에서 발생하는 중간체는 탄소라디칼 혹은 탄소양이온(carbocation)이 대부분이다. 본 반응의 경우, LFER 연구결과에 의하여 라디칼(radical) 중간체가 발생한다고 판단된다. 동시에 $Mn(V)=O$ 는 $Mn(IV)-OH$ 로 환원된다. 이 과정은 이분자적(bimolecular) 반응으로 본 산화반응의 속도



Scheme 3. Reaction profile of 1-phenyl ethanol using $PhI=O$ as an oxidant and (salen)Mn(III)Cl complex as a catalyst.

결정단계(rate determining step)에 해당한다. 반응에서 얻어진 라디칼 7과 Mn(IV)는 hydroxy rebound에 의하여 acetal 8을 생성한다. 동시에 Mn(IV)는 (salen)Mn(III)으로 변화하고, 재 생성된 Mn(III) 1은 다시 반응 cycle에 참여하여 촉매로서의 역할을 수행하게 된다. 생성된 acetal 화합물 8은 반응조건에서 카르보닐 화합물 6으로 변화하여, 산화반응을 완성하게 된다(Scheme 3).

IV. 결 론

알콜의 산화반응은 유기합성에서 매우 중요한 위치를 차지하고 있다. 본 연구실에서는 알콜 산화반응의 촉매로서 (살렌)망간(III) Cl 착물 1을 개발한 바 있다. 이러한 촉매반응의 메카니즘을 규명하는 것은 반응의 본질을 이해하고 반응성을 향상시키기 위하여 매우 중요한 작업이다. 본 연구에서는 선형 자유에너지관계식(LFER)을 이용하여 반응의 전이상태 및 중간체의 본질을 이해하고자 하였다. 산화제로서 $\text{PhI}=\text{O}$ 를 사용하였으며, 기질로서는 5개의 치환된 phenyl ethanol 유도체(2-6)를 이용하였다. Hammett equation을 이용한 그래프에서 ρ 의 값 -0.016 을 얻었다. 이 값은 거의 zero(0)에 육박하는 수치로서, 반응이 기질의 전기적인 변화에 거의 영향을 받지 않고 있음을 나타낸다. 따라서, 전이상태에서 새로운 전하($\delta+$ 혹은 $\delta-$)가 발생하지 않고 있으며, 중성인 라디칼($\delta\cdot$)이 나타나고 있음을 의미하고 있다. 따라서, 반응은 전체적으로 라디칼 경로를 따라서 진행되고 있다. 이러한 (살렌)망간(III) 착물의 산화 촉매로서의 반응성은 기타 에폭시화반응 등에서 규명된 반응성과 유사함을 나타내고 있다.

V. 참 고 문 헌

1. (a) Ley, S. V.; Madin, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol 7, p 251. (b) Mijs, W. J.; Dejong, C. R. H. I. *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*; Plenum: New York, 1986.
2. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155.
3. Lee, T. V. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol 7, p 291.
4. For recent examples, see (a) Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science*, 1996, 274, 2044. (b) Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chelle-Regnaut, I.; Urch, C. I.; Brown, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12661. (c) Brink, G-J. T.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science*, 2000, 287, 1636.
5. For a recent example, see Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J.; Zimmerman, K.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 2287.
6. Lee, N. H.; Baik, J. S.; Han, S-B. *Bull. Korean Chem. Soc.* 1998, 19, 726.
7. Pospisil, P. J.; Carstein, D. H.; Jacobsen, E. N. *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 974 and references cited therein.
8. For a recent example, see Murray, R. W.; Gu, H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5673.
9. Fung, W-H.; Yu, W-Y.; Che, C-H. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2873.
10. (a) Che, C-M.; Tang, E. -T.; Lee, W.-O.;

Wong, K.-Y.; Lau, T.-C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1992, 1551. (b) Cheng, W.-C.; Yu, W.-Y.; Li, C.-K.; Che, C.-M. *J.*

Org. Chem. 1995, 60, 6840.
11. Lee, N. H.; Lee, C.-S.; Jung, D.-S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1385.

Linear Free Energy Relationship Studies of the (Salen)Mn(III)-Catalyzed Alcohol Oxidation Reactions

Nam Ho Lee

Department of Chemistry, Cheju National University, Cheju 690-756

Abstract

Reaction mechanism of alcohol oxidation using (salen)Mn(III) catalyst and PhI=O oxidant was investigated, where linear free energy relationship(LFER) method was employed. Plot of Hammett equation revealed ρ value to be -0.016, which strongly supports the development of radical species in the reaction intermediate.