

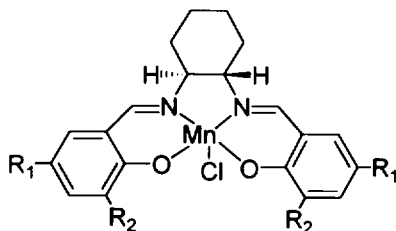
(살렌)망간(III) 착물을 촉매로 이용한 알콜 및 보호된 알콜의 산화반응에 대한 연구

이 남 호*

I. 서 론

최근, (살렌)망간(III) 착물은 산화반응의 촉매로서 유기합성에서 주목을 받고 있다. 주목 받는 이유 중의 하나는 입체적 혹은 전기적으로 다양한 살렌-망간 착물을 비교적 손쉽게 합성할 수 있다는 데에 있다. 또 다른 이유는 망간(III) 착물은 공기 및 습기에 안정하여 실험실에서 다루기 쉽다는 장점이 있다. 이러한 이유로, (살렌)망간은 에폭시화반응¹ 및 C-H 산화반응²의 촉매로서 다양하게 연구되어져 오고 있다.

본 연구실에서도, 여러 가지 (살렌)망간(III) 착물을 합성하여 C-H 산화반응,³ 알콜산화반응⁴ 및 올레핀 산소화반응⁵ 등의 촉매로 사용하여 오고 있다. 본 실험실에서 주로 이용되는 착물은 화합물 1-4와 같다.



- | | | |
|---|--------------------|--------------------|
| 1 | R ₁ = H | R ₂ = H |
| 2 | = Cl | = Cl |
| 3 | = Cl | = H |
| 4 | = ^t Bu | = ^t Bu |

본 연구에서는, 착물 1-4를 촉매로 이용한 알콜 산화 반응에 대한 결과를 기술하였다. 또한, 단순한 알콜과 더불어 보호기로 보호된 알콜이 직접 카르보닐 화합물로 산화되는 가능성을 검토하고자 하였다. 알콜의 산화반응은 유기화학에서 가장 오래된 합성 방법 중의 하나이다. 그러나, 기존의 방법은 KMnO_4 혹은 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 등과 같이 금속이 포함된 물질이 당량의 산화제로 사용됨으로서, 반응 후 처리의 불편 및 환경오염의 문제 등을 수반하였다.⁶ 따라서, 현재는 친환경적이고 경제적인 산화방법을 개발하려고 노력하고 있다. 그러한 노력 중에서 과산화수소 및 차아염소산나트륨 등과 같은 친환경적인 산화제를 이용하고 금속 촉매를 이용한 방법에 많은 관심이 모아지고 있다. 본 연구도 이러한 의도로 연구되어졌다.

II. 실험 및 방법

실험 재료 촉매로 사용한 (살렌)망간(III) 착물은 본 실험실에서 합성하여 사용하였으며, 산화 반응에 사용한 기질 및 산화제는 Aldrich 제품을 구입하여 사용하였다. Thin Layer Chromatography(TLC)는 E. Merck사 제품의 precoated silica gel aluminum sheet(Silica Gel 60F-254, 0.2mm)을 사용하였다. Gas Chromatography(GC)는 영린 600D 모델의 제품에 비극성 캐필러리 칼럼(HP-5)을 장착하여 사용하였다. GC-MSD는 HP-5 칼럼이 장착된 HP 5972A를 사용하였다.

(살렌)망간(III) 촉매의 합성 다음과 같이 착물 1이 합성되었다.⁷ 둥근 플라스크에 *trans*-1,2-diaminocyclohexane (Aldrich, 2.85g, 0.025mol), salicylaldehyde (Aldrich, 6.71g, 0.055mol)를 넣고 에탄올 150mL를 가한 후 reflux condenser를 연결시킨 후 oil bath에서 80°C를 유지하면서 50분 동안 교반하였다. 반응 후 실온에서 냉각시켜 얻은 고체를 여과하고, 에탄올(30ml)로 세척 여과하여 진공 하에서 건조시켜 노란색의 salen ligand (6.25g, 78% yield)를 얻었다.

Three-neck flask에 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 11.4g (46.6mmol)과 에탄올 109mL를 넣고, toluene 46mL에 용해된 살렌 리간드 5.0g (15.5mmol)을 addition funnel을 이용하여 20-30분 간에 걸쳐 천천히 가한다. 이 혼합물을 80-85°C에서 환류시키고, 1시간 동안 air bubbling 한 다음 포화 NaCl 용액 17mL를 가하고 교

반하면서 실온으로 냉각한 후 H₂O 50mL를 가하여 20분 간 교반하였다. 반응 혼합물을 sintered glass로 여과하면 갈색의 고체를 얻는다. 이 고체 물질을 H₂O 50mL와 toluene 30mL로 세척한 후 진공 건조시켜 (salen)Mn(III) 착물 5.46g (85% yield)을 갈색 powder 상태로 얻었다.

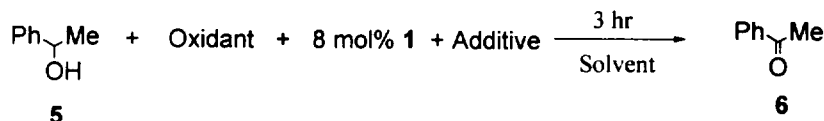
Mass Analysis (low resolution): 375 (M-Cl)⁺. elemental analysis, calcd for C₂₀H₂₀N₂O₂MnCl: C, 58.47%; H, 4.87%; N, 6.82%; O, 7.79%; Mn, 13.40%; Cl, 8.65%, found: C, 58.15%; H, 4.87%; N, 6.60%

산화 반응 과정 다음은 대표적인 산화반응 과정을 나타낸 것이다. Vial에 phenethyl alcohol(0.5mmol, 61mg), (salen)Mn(III) 착물 1(0.08mmol, 17mg), 35% H₂O₂ (2.5mmol, 0.25ml), imidazole(0.25 mmol, 20mg)을 넣고 CH₃CN 1.5mL를 넣는다. 반응 용기를 ice bath에 넣고 교반 하면서 반응온도를 서서히 실온으로 올린다. 4시간 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액에 부은 후, 유기층을 diethyl ether로 추출한다. 분리된 유기물 층을 anhydrous MgSO₄로 처리하여 dry한 후, Gas chromatography를 이용하여 반응의 진행 상태를 확인하였다.

III. 결과 및 고찰

Benzylic alcohol의 산화반응 조건 검토 대표적인 벤질위치(benzylic) 알콜로서 phenethyl alcohol 5을 기질로 선택하여 여러 가지 조건에서 산화반응을 검토하였다. 그 결과를 Table 1에 요약하였다.

Table 1. Oxidation of phenethyl alcohol 5 under various reaction conditions.



Entry	Oxidant	Additive	Solvent	Temperature	Yield (%) ^a
1	5 H ₂ O ₂	-	CH ₃ CN	RT	37
2	5 H ₂ O ₂	0.5 imidazole	CH ₃ CN	RT	51
3	5 H ₂ O ₂	-	CH ₂ Cl ₂	0°C	13
4	5 H ₂ O ₂	0.1 <i>n</i> -Bu ₄ NBr	CH ₂ Cl ₂	0°C	24
5	5 H ₂ O ₂	0.1 <i>n</i> -Bu ₄ NBr + N-Me-imidazole	CH ₂ Cl ₂	RT	24
6	10 H ₂ O ₂	0.1 <i>n</i> -Bu ₄ NBr	CH ₂ Cl ₂	RT	12
7	4 NaOCl	-	CH ₂ Cl ₂	0°C	91
8	1.5 PhI=O	-	CH ₃ CN	0°C	93

^aYields based on GC analysis

산화반응의 촉매로서 (살렌)망간 착물 1을 8 mol% 사용하였다. 우선 과산화수소(H₂O₂)를 산화제로 이용하여 acetonitrile(CH₃CN) 용매 하에서 반응을 진행하였다 (entry 1). 그 결과 원하는 산화물인 acetophenone(6)이 얻어졌다. 그러나, 반응 수율은 37%로서 그리 높은 편이 아니었다. 그러나, 과산화수소가 산화제로 이용될 수 있는 가능성을 얻었다는 데에 의미가 있다. 왜냐하면, 과산화수소는 가장 친환경적이며 경제적인 산화제이다. 따라서, 대부분의 산화반응에서 가장 선호하고 있는 산화제이다. 그러나, 일반적으로 반응성이 높지 않기 때문에 유기화학 반응에서의 산화제로는 한계성을 지니고 있다. 본 연구에서는 산화제로서 과산화수소의 활용성을 넓히기 위하여 다른 조건 하에서 반응을 검토하였다. 우선 첨가제로서 imidazole을 사용하여 반응을 검토하였다 (entry 2). 그 결과 수율이 51%로 향상되었다. indazole은 에폭시화반응(epoxidation)에서 (살렌)망간(III) 착물의 산화 촉매활성을 증가시킨다는 보고가 있다.⁸ 여기에서도, 금속 망간에 배위되어 산화 촉매 활성을 증가시키고 있다고 판단된다. 다음으로, 반응용매를 CH₃CN대신 dichloromethane(CH₂Cl₂)을 사용하여 반응을 진행시켰다 (entry 3). 반응성이 오히려 감소하는 결과를 얻었다. 이러한 낮은 반응성은 산화제인 과산화수소가 유기용매인 CH₂Cl₂에 용해하지 않기 때문에 나타난 결과라고 판단되었다. 따라서, 서로 이동이 가능하도록

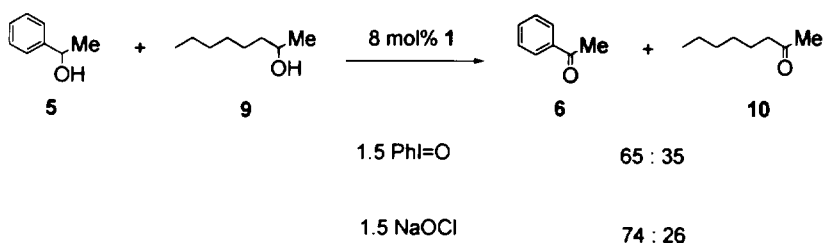
하기 위하여 phase transfer catalyst인 *n*-Bu₄NBr을 첨가하여 반응을 진행시켰다 (entry 4). 그 결과 수율이 조금 향상되었으나, 만족할만한 결과와는 거리가 있었다. 위 실험 조건에 imidazole을 첨가하여 반응을 진행시켜 보았으나, 뚜렷한 차이점은 관찰되지 않았다 (entry 5). 과산화수소의 양을 2배로 첨가하여 반응을 진행시켜 보았다 (entry 4 및 6 비교). 오히려, 반응수율이 감소하였다. 아마도, 과량의 산화제로 말미암아 오히려 촉매의 산화 분해(oxidative degradation)가 촉진된 결과가 아닌가 하고 추측된다. 이상에서 살펴본 바와 같이 과산화수소는 본 산화 시스템에서는 부분적인 반응성만 나타남을 알 수 있었다.

(살렌)망간(III) 촉매 하에서 사용되는 다른 산화제로서 차아염소산나트륨 (NaOCl)이 있다. NaOCl은 비교적 다루기 쉬우면 값이 싼 산화제이다. NaOCl을 산화제로 이용한 반응에서는 원하는 산화물을 91%의 수율로 얻을 수 있었으며, 매우 우수한 산화 시스템을 확인 할 수 있었다.

또한, iodobenzene(PhI=O)을 산화제로 이용하는 경우에도, 산화물 6을 93%의 수율로 얻을 수 있었다. 이 또한 본 산화 시스템에서 매우 우수한 산화제임을 알 수 있었다. 이상에서 살펴본 바와 같이 (살렌)망간 착물 1을 촉매로 이용하는 경우, NaOCl 혹은 PhI=O는 매우 우수한 벤질위치 알콜의 산화제임을 확인 할 수 있었다.

일반적으로 벤질위치 알콜은 포화알콜(saturated alcohol)에 비하여 높은 반응성을 지니고 있다. 따라서, 두 종류의 알콜이 동시에 존재하는 경우 선택적으로 벤질알콜이 산화되는 경우가 많다. 본 실험에서는 이러한 선택성의 정도를 알아보기 위하여 다음과 같은 실험을 진행하였다(Scheme 1).

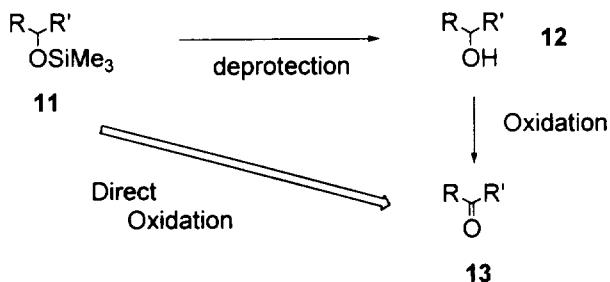
Scheme 1. Competitive oxidation of benzylic and saturated alcohols.



동일 플라스크 내에 벤질위치 알콜 5와 포화알콜(2-octanol, 9)를 넣고 촉매 1의 존재 하에서 산화반응을 진행시켰다. 이 때 얻어지는 산화물인 카르보닐 화합물 6과 10의 비율을 계산 분석하였다. 1.5 당량의 $\text{PhI}=\text{O}$ 가 산화제로 이용된 경우, 65/35(1.9/1)의 비율로 벤질알콜에 대한 선택성이 얻어졌다. NaOCl 이 산화제로 이용된 경우, 74/26(2.8/1)의 비율로 선택성이 얻어졌다. 비교적 무난한 선택성이 얻어졌으나, 유기화학 실험에 이용될 정도의 선택적인 산화제에 미치지 못하는 것이다. 다른 면에서, 언급할 수 있는 점은 $\text{PhI}=\text{O}$ 의 경우 NaOCl 보다 선택성이 낮다는 점이다. 일반적으로 선택성과 반응성은 반비례하므로, 이것은 $\text{PhI}=\text{O}$ 의 반응성이 NaOCl 에 비하여 높다는 해석이 가능하다. 대부분의 (살렌)망간 촉매 하의 산화반응에서 $\text{PhI}=\text{O}$ 는 가장 반응성이 높은 산화제로 인식되고 있다. 본 실험에서도 이러한 일관된 경향성이 나타나고 있다.

Silyl Protected Alcohol의 직접 산화반응(direct oxidation) 보호기(protecting group)로 보호된 알콜의 경우, 카르보닐 화합물로 전환하려면 보호기제거(deprotection) 및 산화(oxidation)의 2단계 과정을 거쳐야 한다. 예를 들면 trimethylsilyl(SiMe_3)로 보호된 화합물 11은 알콜 12를 거쳐 산화물 13을 얻는 것이 일반적인 합성경로이다 (Scheme 2). 그러나, 보호알콜 11을 직접산화(direct oxidation)하여 카르보닐 화합물 13을 얻을 수 있다면 매우 효과적인 산화방법이 될 것이다.⁹

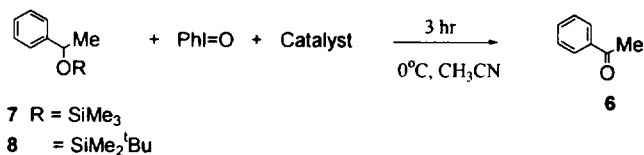
Scheme 2. Direct oxidation of silyl protected alcohol.



본 연구에서는 이러한 직접산화반응의 가능성을 검토하였다. Table 1에서 얻어진 가장 반응성이 좋은 조건(Table 1, entry 8)을 이용하여 반응을 진행시켰

다. 반응기질로는 trimethylsilyl(TMS)로 보호된 알콜 **7**을 이용하였다. 반응 결과를 Table 2에 요약하였다. 우선 1.5 당량의 PhI=O를 이용한 기질 **7**의 산화 실험에서 원하는 카르보닐 화합물 **6**이 55% 얻어짐이 관찰되었다. 반응은 비교적 깨끗한 편이었으나, 반응성이 alcohol에 비하여 낮아짐이 관찰되었다. 반응에서 생성되리라 유추되는 라디칼 화학종이 반응에 영향을 미치는 지 관찰하기 위하여, 질소 조건 혹은 산소 조건에서 반응을 진행시켜 보았다(entry 2, 3). 반응 결과, 이러한 요소는 반응에 뚜렷한 영향이 없음을 관찰하였다. 산화제의 당량을 두배로 증가시켜 보았다(entry 4). 반응 수율이 75%로 증가하였다. 이러한 실험 결과는, 반응 수율에 영향을 미치는 가장 중요한 요소는 활성인자인 $Mn^V=O$ 의 농도임을 시사하여 주고 있다. 따라서, $Mn=O$ 의 농도를 높이기 위하여 (살렌)망간(III) 촉매의 양을 16mol%로 두배 증가시켰다(entry 5). 그 결과 원하는 산화물이 93%의 수율로 얻어졌다. 이러한 결과는 본 산화반응 시스템은 TMS 보호 알콜의 직접산화반응에 이용될 수 있음을 나타내고 있다.

Table 2. Direct oxidation of silyl protected alcohols to the carbonyl compound under salen-Mn(III) catalysts.



Entry	Substrate	Equivalent of PhI=O	Catalyst	Equivalent of Catalyst	Yield(%) ^a
1	7	1.5	1	0.08	55
2 ^b	7	1.5	1	0.08	57
3 ^c	7	1.5	1	0.08	57
4	7	3.0	1	0.08	75
5	7	3.0	1	0.16	93
6	7	3.0	2	0.16	33
7	7	3.0	3	0.16	41
8	7	3.0	4	0.16	5
9 ^d	7	3.0	4	0.16	5
10	8	1.5	1	0.08	25

^aYields based on GC analysis.

^bReaction was run under N₂ balloon.

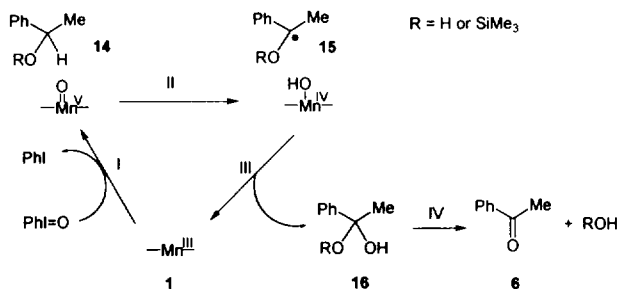
^cReaction was run under O₂ balloon.

^dReaction was run using CH₂Cl₂ instead of CH₃CN as a solvent.

본 실험에서는 또한 여러 가지 (살렌)망간(III) 착물을 합성하고, 그 활성도를 검토하였다. 즉, 망간 착물 2, 3, 4의 활성을 비교 검토하여 보았다(entries 6-9). 그 결과 착물 1에 비하여 활성이 훨씬 감소함을 알 수 있었다. 이것은, 알콜의 산화반응에서 얻은 경향성과 매우 유사하다. 살렌 리간드 주위의 전기적인 영향에 따라, 살렌-망간 착물의 활성이 변하고 있음을 말하여 준다. 그 중 가장 활성이 있는 촉매는 착물 1임을 알 수 있다. 본 실험에서는 알콜의 보호기로 TMS 대신에 *t*-butyldimethylsilyl(TBDMS)로 치환된 기질 8을 이용하여 반응을 진행시켜 보았다(entry 10). 일반적으로 유기합성에서 TBDMS는 TMS 보다 더욱 단단한 보호 효과를 나타낸다. 실험결과 기질 8은 예상대로 기질 7에 비하여 산화반응에 무감각(inert)한 경향을 보이고 있다. 이상에서 살펴본 바와 같이, silyl 보호 알콜의 산화는 가능하지만, 최적의 반응조건을 이용하여야 효율적으로 진행됨을 알 수 있었다.

산화반응 메카니즘 고찰 살렌-망간을 이용한 산화 과정은 올레핀의 에폭시화 반응 및 C-H, 혹은 CH-OH의 산화 과정이 잘 알려져 있다. 이러한 산화 과정은 망간 착물이 산화제와 반응하여 망간-옥소(Mn^V=O) 중간체를 형성하여 진행된다고 알려져 있다.¹ 본 반응에서도 이러한 합성 경로를 따르고 있으리라 추정된다. 예상되는 반응 메카니즘을 Scheme 3에 요약하여 놓았다.

Scheme 3. Proposed mechanism of the oxidation process using (salen)Mn complex as the catalyst.



(살렌)망간(III)은 $\text{PhI}=\text{O}$ 에 의하여 산화되어 망간-옥소 화합물인 $\text{Mn(V)}=\text{O}$ 로 변환된다(Process I). 망간-옥소 화합물은 기질 **14**에서 산소에 인접한 수소를 포획(abstraction)하여 라디칼(radical) **15**를 생성한다. 동시에 $\text{Mn(V)}=\text{O}$ 는 $\text{Mn(IV)}-\text{OH}$ 로 환원된다(Process II). 이 과정은 이분자적 반응으로 본 산화반응의 속도결정단계에 해당한다. 따라서, $\text{Mn}=\text{O}$ 의 농도가 높을수록 반응 효율이 높아지고 있다. Silyl 보호기 기질(**14**, $\text{R} = \text{SiMe}_3$)이 알콜(**14**, $\text{R} = \text{H}$)에 비하여 반응성이 현저하게 낮은 이유는, 최소한 부분적으로나마, TMS에 의한 입체 장애효과에 기인하고 있다고 판단된다. TMS에 의한 입체적 장애 때문에 **14**로부터 수소 포획이 상당부분 감소되고 있는 것이다. 이 반응에서 중간체로 라디칼이 생성된다는 것은 기존 문헌을 통하여 유추할 수 있다. 반응경로 II에서 얻어진 라디칼 **15**와 Mn(IV) 는 hydroxy rebound에 의하여 화합물 **16**을 생성한다(Process III). 동시에 Mn(IV) 는 (salen) Mn(III) 으로 변화하고, 재 생성된 Mn(III) **1**은 다시 반응 cycle에 참여하여 촉매로서의 역할을 수행하게 된다. 생성된 acetal **16**은 반응조건에서 카르보닐 화합물 **6**으로 변화하여, 산화반응을 완성하게 된다. 현재까지의 실험결과는 반응 cycle에서 가장 중요하게 여겨지는 단계는 II단계라고 판단된다.

IV. 결 론

본 연구에서는 (살렌)망간(III) 촉매 하에서 여러 가지 산화제를 이용하여 alcohol 혹은 protected alcohol이 카르보닐 화합물로 산화되는 반응을 서술하였다. 검토된 산화제로는 과산화수소(H_2O_2), 차아염소산나트륨(NaOCl), iodosylbenzene($\text{PhI}=\text{O}$)이 있다. 알콜 산화의 경우, 반응성은 $\text{PhI}=\text{O}$, NaOCl , 그리고 H_2O_2 의 순서로 감소되고 있었다. $\text{PhI}=\text{O}$ 및 NaOCl 의 경우, (살렌)망간 촉매 하 알콜의 산화제로서 매우 효율적이었다. H_2O_2 를 산화제로 사용하는 경우, 아직까지 효율성이 높지 않았다. 그러나, 향후 새로운 촉매의 개발과 더불어 반응성이 개선되리라 판단한다. 규소 화합물(특히 TMS)로 보호된 알콜의 산화에도, 본 산화반응 조건이 사용될 수 있음을 확인하였다. 산화제로 $\text{PhI}=\text{O}$ 를 사용하고, 16mol%의 촉매를 사용함으로써 만족할만한 결과를 도출할 수 있었다. 예상했던 바대로, 알콜에 비하여 반응성은 많이 감소하였다. 여기에서 서술한 산화반응은 실온 혹은 0°C 에서 반응이 진행되고, 공기 및 습기에도 별 영향을 받

지 않는다. 따라서, 매우 온화한 반응조건을 보유하고 있으므로, 유기합성에서 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

반응 메카니즘적으로, 본 반응 시스템은 (살렌)망간(III)과 (살렌)망간(V)=O 이 서로 반복되면서 촉매반응이 진행되고 있다. 특히, 효율적인 망간(V)=O의 생성이 반응수율의 향상에 크게 기여하고 있다고 판단된다. 반응 중간체로 라디칼 화학종이 관여하고 있다고 유추하고 있다. 반응메카니즘의 정확한 이해와 더불어, 더욱 효율적인 촉매화 산화반응 시스템의 개발이 꾸준히 이어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. (a) Zhang, W.; Leobach, J. L.; Wilson, R. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801. (b) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063. (c) Lee, N. H.; Muci, A. R.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5055. (d) Chang, S-B.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6939. (e) Zhang, W.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 425.
2. (a) Kaufman, M. D.; Grieco, P. A.; Bougie, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11684. (b) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12129. (c) Katsuki, T.; Irie, R.; Hamachi, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4979.
3. Lee, N. H.; Lee, C-S.; Jung, D-S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1385.
4. Lee, N. H.; Baik, J. S.; Han, S-B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 726.
5. Lee, N. H.; Baik, J. S.; Hahn, S-B. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1999**, *20*, 867.
6. Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; American Chemical Society: Washington, 1990.
7. Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.
8. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*; VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, pp. 604.
9. Yamada, T.; Imagawa, K.; Nagata, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, *35*, 941.