

산소분자와 NaBH_4 를 이용한 (살렌)망간(III) 착물 촉매 하의 올레핀 산화반응의 메카니즘에 대한 연구

이남호, 백종석, 변중철, 한충훈, 한성빈
제주대학교 자연과학대학 화학과

Mechanism for the Oxidation of Olefins Using Molecular Oxygen and NaBH_4 under the (Salen)Mn(III) Catalyst

Nam Ho Lee, Jong Seok Baik, Jong Chul Byun, Chung Hun Han, Sung-bin Han
Department of Chemistry, Cheju National University, Cheju 690-756

Abstract

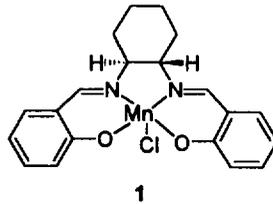
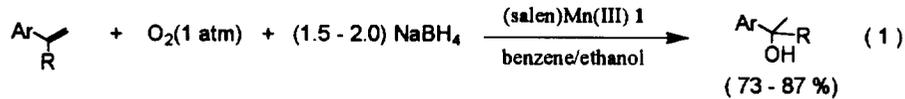
The mechanism of (salen)Mn(III)-catalysed olefin oxygenation to the alcohol in the presence of NaBH_4 was investigated. In the case of styrene, the oxidation proceeds through acetophenone to phenethyl alcohol, which was proved using NaBH_3CN as reducing agent. The overall catalytic cycle was suggested to involve Mn(+2) and Mn(+3) species rather than Mn(+5) oxo intermediate. In addition, hydride radical and peroxy radicals are considered to play a pivot role in this oxygenation system.

서 론

산소(molecular oxygen)는 자연계에서 생물체의 산화 대사과정에 참여하여 에너지를 얻고 생명을 유지하는 데에 필수적으로 이용되고 있다. 산업적인 면에서도 산소는 가장 경제적이고 친환경적인 산화제로 인식되고 있다. 따라서, 유기화학 분야에서는 오래 전부터 산소를 산화제로 이용하는 실용적인 산화방법을 개발하고자 꾸준히 노력하여 오고 있다. 산소를 이용한 알콜의 산화반응의 경우, 최근의 예를 보면, Marko 등은 Cu(I) 혹은 Ru(VII) 착물을 촉매로 이용한 산화방법을 발표하였으며,^{1,2} Sheldon 등은 수용성 Pd(II)을 이용하여 수용액 중에서 산화되는 방법을 개발하였다.³ 이 방법에서 이용되는 당량의 반응물은 유일하게

산소분자이므로 환경친화적인 산화방법으로서, 앞으로 더욱 다양한 산화반응에서 이러한 방법의 개발에 관심이 모아지리라 생각한다.

본 연구실에서는 (Salen)Mn(III) 착물을 촉매로 이용하고 산소를 산화제로 이용하여 올레핀을 알콜로 전환하는 새로운 산화반응을 개발한 바 있다 (식 1).⁴ 이 반응에서는 당량의 일산화 환원제로서 NaBH₄가 필수적으로 이용되었다. 반응은 실온에서 비교적 짧은 시간에 진행되고 있다. 본 연구에서는 이러한 산소산화반응의 메카니즘에 대하여 고찰하려고 한다.



실 험 방 법

실 험 재 료

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.⁵ 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 Mn(OAc)₂ · 4H₂O 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 교반하면서 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%

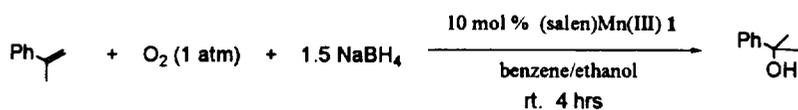
산화 반응 과정

다음은 대표적인 산화반응 과정을 나타낸 것이다. 50mL의 둥근플라스크에 α -methylstyrene(1.0mmol, 118mg), (salen)Mn(III) 착물(0.05mmol, 20mg)을 넣고 벤젠 20mL를 넣는다. 반응 용기에 산소 풍선을 장착한 후 용기를 진공/충진 과정을 통하여 반응용기를 산소로 3회에 걸쳐 flushing 한다. 이 반응 용기에 에탄올 4mL에 용해된 NaBH₄(1.5mmol, 56mg)를 syringe를 통하여 20분에 걸쳐 주입한다. 혼합물을 실온에서 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. 유기물 용액을 감압 농축한 후, silica gel flash column을 이용하여 생성물을 분리 정제하여, 2-phenyl-2-propanol(116mg, 85% yield)을 얻었다.

결과 및 고찰

반응 조건의 검토

α -methylstyrene을 기질로 이용하여 산소화반응에 대한 여러 가지 반응 조건을 검토하였으며 그 결과를 표 1에 요약하였다.



Entry	Benzene (mL)	Ethanol (mL)	Comment	Product (%) ^a
1	10	2.0		92
2	10	0		39
3	10	2.0	Air	34 ^b
4	10	2.0	N ₂	7 ^c
5	1.0	2.0		94 ^d

^aGC yields using dodecane as an internal standard.

^bAir was used as an oxidant instead of oxygen.

^cReaction was performed under nitrogen.

^dReaction was performed using 5 mol % catalyst.

Table 1. Examination of the reaction conditions for the oxygenation of α -methylstyrene in the presence of (salen)Mn(III) complex 1 as the catalyst.

산소(1 기압)와 보조 환원제인 NaBH₄의 존재 하에서 vinyl 화합물이 hydration 반응이 진행 된 형태인 알콜로 변환됨을 알 수 있다. 우선, 10%의 (salen)Mn(III) 착물을 촉매로 이용하여 반응을 진행시킨 결과 생성물인 1,1-dimethylbenzyl alcohol이 92%의 높은 수율로 얻어졌다(entry 1). 유사한 결과가 고농도 벤젠 용액(entry 5 참조) 하에서 착물 1을 5 mol %만 이용한 경우에도 얻어졌다. 따라서, 착물 1의 촉매 활성도는 매우 높다고 하겠다. 실험 결과 이 반응에는 산소가 산화제로서 필수적으로 이용됨을 알 수 있었다. 공기 중에서도 반응이 진행될 수 있으나 효율이 매우 낮았다(entry 3). 반응이 질소 조건 아래에서 이루어진 경우, 거의 생성물이 얻어지지 않았다(entry 4). 본 실험에서는 ethanol이 필수적으로 이용되었으며(entry 2), 그 이유는 반응 중에 proton이 필요하기 때문이라 여겨진다. 또한 NaBH₄의 용해도를 높이기 위한 목적으로도 이용되고 있다. 물, MeOH 혹은 *i*-PrOH 등의 protic solvent의 사용은 반응 효율의 저하를 초래하였다.

NaBH₄ 및 촉매의 역할

α -methylstyrene을 기질로 이용하여 NaBH₄의 역할 및 촉매의 안정성을 조사하여 보았다(Figure 1).

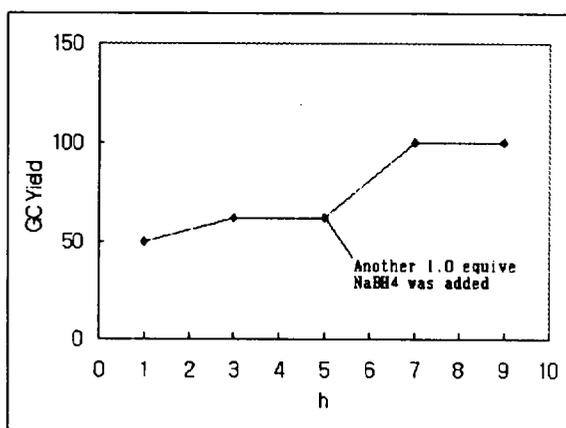


Figure 1. Plot of GC yield vs. the amount of NaBH₄ added to the reaction mixture in Table 1.

본 실험은 0.5 당량의 NaBH₄ 및 5 mol %의 촉매를 사용하여 반응을 진행시킨 후, 5시간 후에 반응 혼합물에 1.0 당량의 NaBH₄를 첨가하여 반응을 계속 진행시켰다. 반응의 진행 상황은 1시간 후 2시간 간격으로 GC를 이용하고 dodecane을 internal standard로 사용하여 추적하였다. 그 결과 반응은 매우 빠르게 진행되며, 0.5 당량의 NaBH₄ 사용은 생성물이 50% 이상의 수율로 얻어지며, 더 이상 반응이 진행되지 않음을 알 수 있다. 5시간 후, 1당량의 NaBH₄를 첨가하고 2시간 후 반응을 추적한 결과 출발 물질이 사라지고 생성물이 >95%의 수율로 얻어졌다. 이 사실은 반응의 진행에는 NaBH₄가 당량의 비율로 요구되고 있음을 나타낸다. 또한, (salen)Mn(III) 착물은 주어진 반응조건에서 매우 안정하며, 5시간 이후에도 촉매의 활성이 유지되고 있음을 보여주고 있다. 참고로 salen ligand를 형성하고 있는 imine 작용기는 NaBH₄의 조건에서 환원되기 쉬운 성질을 보유하고 있다. 그러나 (salen)Mn(III) 착물의 imine group은 NaBH₄에 의하여 쉽게 환원되지 않은 것으로 판단된다. 그 이유는 살렌-망간의 경우, imine group이 망간에 chelate 되어 있어서, 환원 반응에 대한 반응성이 감소되었기 때문이라고 여겨진다.

망간-옥소(Mn=O) 중간체의 검토

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.⁶ 따라서, 본 산화 과정에서 생각하여 볼 수 있는 가능성은 vinyl arene 화합물이 망간-옥소 활성인자와 반응하여 에폭시 화합물을 형성하고, 이어서 NaBH₄에 의하여 epoxide가 환원되는 과정을 생각할 수 있다. 따라서, 본 반응 조건에서 에폭시 화합물의 고리 열림 반응이 진행되는지의 여부를 확인하여 보았다(Figure 2). Styrene oxide(3)를 본 반응의 조건에서 반응을 진행시켜 본 결과, 환원된 알콜 4가 전혀 얻어지지 않고, 출발물질이 전량 회수됨을 관찰하였다. 이러한 관찰은 산소화반응이 Mn=O에 의한 반응경로로 반응이 진행되지 않음을 나타낸다고 할 수 있다.

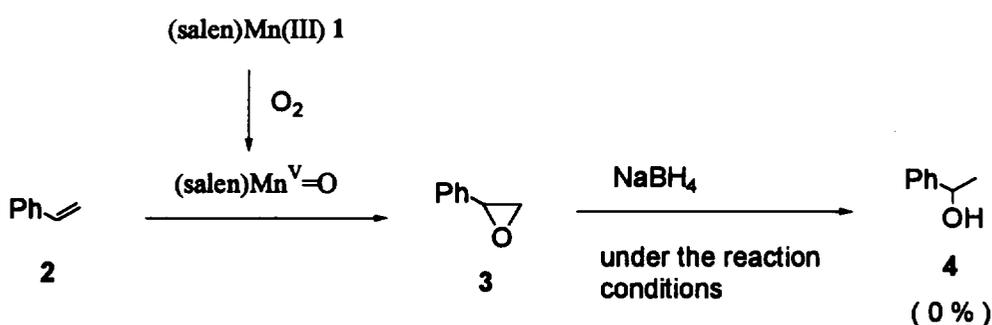
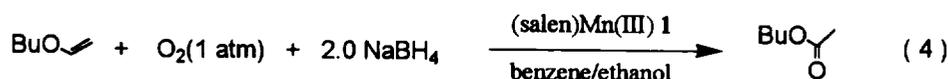
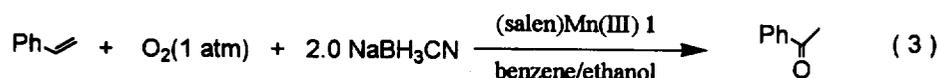
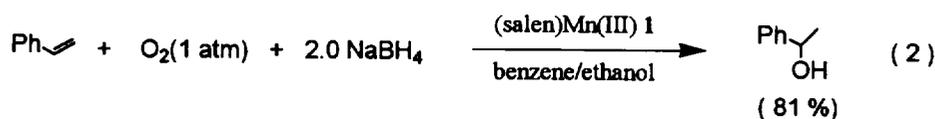


Figure 2. Styrene oxide 3 was not reduced with NaBH₄, which eliminates the Mn^V=O species as the possible intermediate.

카르보닐 중간체의 존재

Styrene의 경우 반응 카르보닐 화합물인 acetophenone이 GC 분석에 의하여 미량(<5%) 검출된다. 따라서, 반응 과정에서 acetophenone이 생성되고 나서 NaBH₄에 의하여 알콜로 환원되고 있다고 판단되었다. 이러한 중간체를 포집하기 위하여 NaBH₄ 대신에 NaBH₃CN을 이용하여 반응을 진행시켰다. 그 결과 카르보닐 화합물인 acetophenone이 얻어졌으며, 알콜은 얻어지지 않았다. 주어진 반응조건에서 NaBH₃CN은 카르보닐 화합물을 알콜로 환원하지 않는다. 카르보닐 화합물의 생성을 보여주는 또다른 반응으로 vinyl ether 화합물의 산화과정을 살펴볼 수 있다. NaBH₄의 존재 하에서 vinyl ether는 아세틸 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 화합물은 NaBH₄에 의하여 환원되지 않으므로, 카르보닐 기의 존재 여부를 직접확인 할 수 있다. 실제 butyl vinyl ether를 이용한 실험에서 butyl acetate가 유일한 생성물로 얻어졌다. 따라서, 반응 과정에서 카르보닐 기가 먼저 얻어지고 있음을 알 수 있다.



메카니즘의 제안

본 산화반응에서 촉매로 이용되는 살렌-망간(+3)의 촉매 cycle은 망간(+2)와 망간(+3)을 상호 변환하는 과정이라고 생각된다.⁷



이러한 추론을 가능케 하는 이유 중의 하나는 반응과정에서 발생하는 착물의 색깔 변화이다. 반응용액은 반응 조건 하에서 망간(+3)인 촉매 1에 의하여 매우 진한 보라빛을 띤다. 그러나, 산소의 공급이 부족한 상태에서 반응 용액은 거의 무색에 가까운 상태로 색깔이 변함을 알 수 있다. 이 사실은 망간(+3)이 NaBH₄에 의하여 환원되어 망간(+2)로 변화되었음을 강하게 시사하고 있다. 이때 충분한 산소의 공급이 이루어지면 다시 반응용액의 색깔은 진한 보라빛으로 다시 되돌아옴을 알 수 있다. 즉, 산소의 영향에 의하여 Mn(+2)가 Mn(+3)으로 산화되고 있음을 보여준다. 이러한 사실에 근거하여 다음과 같은 반응 메카니즘을 제안할 수 있다 (Figure 3).

(살렌)망간(+3) 촉매 1은 산화제로 작용하여 hydride(H⁻)를 수소 라디칼(H[•])로 변환하고 (살렌)망간(+2)로 환원된다. 이 때 생성된 수소 라디칼은 vinyl arene 화합물에 첨가되어 벤질 라디칼 B를 형성한다. 벤질 라디칼은 벤젠 고리의 resonance 작용에 의하여 안정화된다. 안정화된 탄소 라디칼은 산소와 반응하여 과산화 라디칼(peroxy radical) C를 형성하게 된다. 과산화 라디칼은 망간(+2)에 포획되어 망간-과산화물 D를 형성한다고 판단된다. 과산화 라디칼과 배위되면서 망간(+2)은 산소의 전자 전이에 의하여 망간(+3)으로 산화될 것이다. 혹은 전자가 풍부한 형태의 망간(II)은 산소와 결합하여 LMn(III)O₂를 형성하고, 형성된 LMn(III)O₂가 탄소 라디칼 B와 반응하여 망간-과산화물 D를 형성할 가능성도 있다. 생성된 중간체 D는 기질의 종류에 따라 불균등화(disproportionation) 과정을 거쳐 ketone을 생성하기도 하고, O-O 분열(cleavage)에 의하여 3차 알콜이 얻어지기도 한다. 생성된 ketone E는 주어진 반응조건에서 NaBH₄에 의하여 알콜로 환원된다. ketone이 중간체로 얻어진다는 사실은 이미 앞에서 언급한 바와 같다.

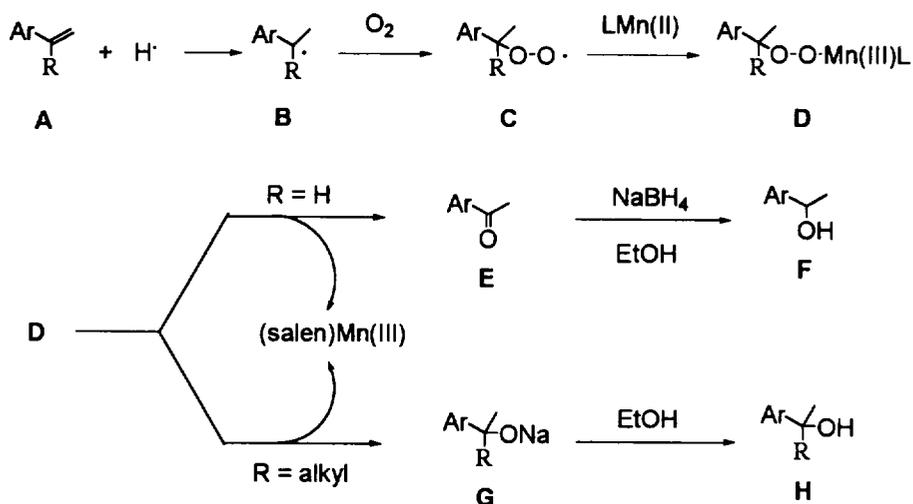
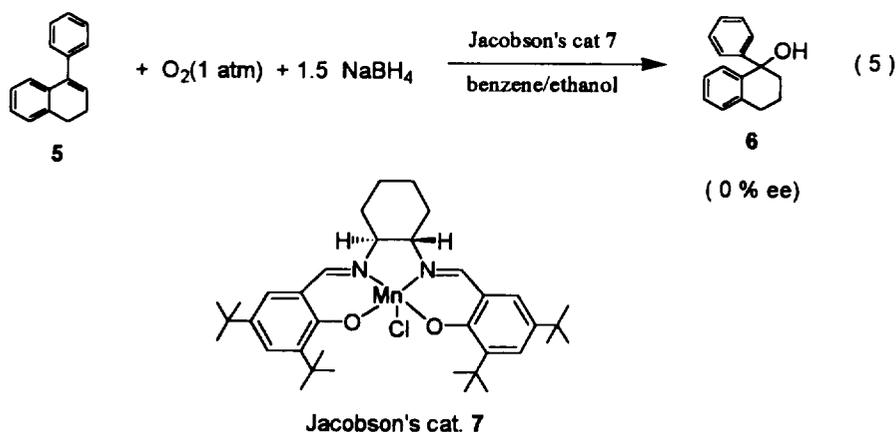


Figure 3. Proposed mechanism of the oxygenation of vinyl arenes to the corresponding alcohols in the presence of NaBH₄ and (salen)Mn(III) catalyst.

올레핀 **A**에서 탄소 라디칼 **B** 및 과산화 라디칼 **C**가 형성되는 과정에서 또다른 가능성은 올레핀과 망간 착물이 배위(coordination)되어 있는가 하는 점이다. 그러나, 올레핀과 금속 배위는 이루어지지 않는 것으로 판단된다. 만일 배위되어 있다면, 광학 활성인 (살렌)망간(III) 착물을 촉매로 이용한 실험에서 어느 정도 chirality가 전이되리라 판단된다. 그러나, 광학 활성인 Jacobson 촉매를 이용한 실험에서 생성물인 알콜 **6**의 거울상 선택성이 전혀 얻어지지 않음을 알 수 있었다 (식 5). 거울상 선택성은 NMR에서 chiral shift reagent인 Eu(hfc)₃을 이용하여 측정되었다.



결 론

본 연구에서는 (살렌)망간(III) 촉매하에서 올레핀이 산소화되어 알콜이 얻어지는 반응경로를 서술하였다. 본 반응에서는 NaBH_4 가 당량의 반응보조제 혹은 일산화 환원제로 사용되고 있다. 반응은 실온에서 진행되며, 1기압 하의 산소가 이용된다. 따라서, 매우 온화한 반응조건을 보유하고 있으므로, 유기합성에서 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

반응 메카니즘적으로, 본 반응 시스템은 망간(+3)과 망간(+2)이 산화·환원되는 과정을 반복하면서 촉매 cycle을 형성하는 것으로 판단된다. 망간(+3)이 망간(+2)로 환원되는 과정에는 NaBH_4 가 관여하고 있으며, 망간(+2)이 망간(+3)으로 산화되는 과정에는 산소가 산화제로 작용하고 있다고 판단된다. 따라서 산소는 올레핀 산화제 및 금속 착물의 산화제로서 두가지 역할을 동시에 하고 있는 것이다. 반응은 전체적으로 라디칼 메카니즘을 통하여 진행되고 있다. 이러한 사실은 라디칼 저해제인 페놀의 존재하에서 반응이 진행되지 않음을 통하여 확인할 수 있다. 라디칼 개시제로는 NaBH_4 의 수소 음이온이 산화된 수소 라디칼(H)이 이용되고 있다. 올레핀의 수소 라디칼 첨가로 생성된 탄소 라디칼은 산소 분자를 포획하여, 과산화 라디칼을 형성한다. 형성된 과산화 라디칼은 Mn(II)을 Mn(III)으로 산화시키고 불균등반응 혹은 O-O 균열반응을 통하여 카르보닐 혹은 알콜을 형성한다. 생성된 카르보닐은 반응조건 하에서 알콜로 환원된다. 본 연구에서는 생성된 카르보닐의 존재를 여러 가지 방법으로 확인하였다.

본 연구에서 제안된 산화 메카니즘은 향후 NaBD_4 혹은 EtOD 등의 시약을 이용한 중수소 합체(incorporation) 실험을 통하여 더욱 명확히 하여야 할 것이다. 본 연구에서 얻어진 메카니즘에 대한 이해를 바탕으로 하여 새로운 유기합성 반응을 개발하는 데에 이용되리라 생각한다. 또한, 이러한 산소화 반응에 대한 이해는 생체 산소화 반응의 기전을 이해하는 데에도 도움이 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science*, **1996**, *274*, 2044.
2. Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chelle-Regnaut, I.; Urch, C. I.; Brown, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12661.
3. Brink, G-J. T.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science*, **2000**, *287*, 1636.
4. Lee, N. H.; Baik, J. S.; Hahn, S-B. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1999**, *20*, 867.
5. Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.
6. (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.
7. Takeuchi, M.; Kano, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1726