Journal of the Korean Chemical Society
Vol. 35, No. 6, 1991
Printed in the Republic of Korea

단 신

유기 초음파화학, 초음파를 이용한 Reformatsky 반응

林菜錄 · 韓秉熙*
충남대학교 자연과학대학 화학과
(1991. 7. 8 접수)

Organic Sonochemistry. Ultrasonically Accelerated Reformatsky Reaction

Chai Log Lim and Byung Hee Han*
Department of Chemistry, College of Natural Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
(Received July 8, 1991)

Reformatsky가 알데히드나 케톤으로부터 새로운 탄소-탄소 결합에 의한 β-히드록시 에스테르 합성법을 보고한 후[1] 이에 관련된 합성 및 반응 메카니즘이 비교적 자세히 알려져 있다[2].

$$RR'C=O+BrCH_2CO_2Et \xrightarrow{Zn} RR'C(OH)CH_2CO_2Et$$

일반적인 가열, 교반 조건하에서의 Reformatsky 반응은 비교적 수율이 낮은데(약 45%) 이는 enolates[3], α-bromoacetoacetates[4], trioxanes[5], dialkyl succinates[6], 및 aldolization[6]의 생성 등에 기인된다. 뿐만 아니라 aldol 반응의 탈수화반응에 의해 생성된 물이 organozinc bromide와 부반응을 일으켜 더욱 수율을 저하시킨다. 따라서 그동안 새로운 방법에 의한 Reformatsky 반응에 관한 연구로 비교적 높은 수율의 β-히드록시 에스테르 합성법이 개발되었는데 활성화시킨 아연[7], 아연분말이 채워져 있는 가열된 column[8], zinc-trimethylborate-tetrahydrofuran[9], Zn-CuI[10], Zn-$TiCl_4$[11], $(n\text{-}Bu)_3As$-Zn[12], 등을 이용한 반응이고 그 밖에 Reformatsky type 반응을 이용한 유기합성법이 보고되고 있다[13-21]. 본인 및 Boudjouk은 초음파 세척기를 이용하여 Reformatsky 반응에 관한 연구[22]를 발표한 바 있으나 세척에 쓰이는 초음파기를 유기반응에 사용하는 관계로 많은 제약이 있어[23] 화학반응에 사용하기 편리한 초음파 반응기가 개발되었는데[24] 일반적으로 초음파를 이용한 유기합성은 가열, 교반과는 달리 반응조건이 온화하여 부반응이 전혀 일어나지 않고 불균일 유기반응에 특히 초음파 효과가 큰 것으로 밝혀졌다[25,26].

최근 본 연구자가 만든 새로운 초음파 반응기를 이용한 알코올의 산화반응[23], 수소 규소화반응[27], 니트로벤젠으로부터 azo 및 azoxy의 생성[28]에서 초음파 세척기를 이용한 결과보다 짧은 반응시간, 높은 수율의 기대되는 물질을 쉽게 얻을 수 있었다.

본 연구에서는 새로운 초음파반응기(Han's cup)를 이용한 Reformatsky 반응을 실시하여 이미 보고한[22] 결과와 비교하여 보았다. *Table*에서 보는 바와 같이 반응은 순조로히 진행되었으며 초음파조사 시작 2초만에 발열반응이 일어나면서 분말인 아연이 없어짐을 확인할 수 있었고 초음파세척기를 사용한 경우와는 달리 promoter로[29] I_2 나 KI 등의 첨가 없이도 빠르게 반응이 진행되며 생성물을 I_2로부터 분리해야 하는 번거로움도 없었다.

방향족 알데히드(entry, 3, 6), 방향족 케톤(entry, 4), 지방족 알데히드(entry, 1), 지방족 케톤(entry, 2, 5) 등이 기대되는 β-히드록시 에스테르 화합물로 100% 전환됨을 알 수 있었고 특히 cyclohexanone과 같은 수율이 낮은 고리화케톤인 경우에도 짧은 시간에 높은 수율로 얻을 수 있었다(entry, 7). 그러나 같은 조건하에서 cyclohexanone을 교반반응 했을 때 1시간 동안에 30% 얻을 수 있었고 더 이상 반응이 진행되지 않았다(entry, 7). 전형적인 실험방법 및 내용을 소개하면 건조시킨 Han's cup(초음파 반응기)에 질소를 채우고 10 ml의 dimethoxyethane

Table 1. Comparison of the Yields and Reaction Times for Reformatsky Reactions[a]

entry no.	RR'C=O	Yield[b],%; reaction time for $RR'C(OH)CH_2CO_2Me$ Han's cup[c]	Ultrasound Laboratory Cleaner[d]
1	$R=C_3H_7$: R'=H	100 ; 5 min	90 ; 5 min
2	$R=C_3H_7$: $R'=CH_3$	100 ; 5 min	
3	$R=C_6H_5$: R'=H	100(95[e]) ; 2 min	98 ; 5 min
4	$R=C_6H_5$: $R'=CH_3$	100 ; 1 min	90 ; 30 min
5	$R=CH_3$: $R'=CH_3$	100 ; 5 sec	
6	R=1-naphthyl : R'=H	100(95[e]) ; 5 min	100 ; 5 min
7	Cyclohexanone	100 ; 10 min, 30 ; 1 hr[f]	98 ; 30 min

[a]Reactions were run at 25℃ by using 13:16:30 mmol of carbonyl compound: methyl bromoacetate: Zn in 10 ml of dimethoxyethane; [b]GC. Yield after workup; [c]28 Khz and 100 watt were introduced; [d]See: ref. 22; [e]Isolated yields. [f]Stirring.

(DME), 13 mmol의 carbonyl 화합물, 16 mmol의 methyl bromoacetate 및 30 mmol의 아연을 가한다. 초음파를 조사하는 즉시 발열반응이 관찰되었으며 (entry, 1~5) 물을 순환시켜 반응온도를 조절하였고 반응 후 반응용액을 100 ml의 물(0℃)에 가한 후 CH_2Cl_2로 추출하였으며 추출용액을 무수 $CaCl_2$로 처리 후 유기용매를 감압증발기로 제거 순수한 β-히드록시 에스테르 화합물을 얻었다. 출발물질의 잔존여부와 생성물의 확인은 NMR, GC, IR로 하였고 히드록시 화합물을 얻기 위하여 산용액으로 처리하지 않아도 기대되는 화합물을 얻었으며 α,β-불포화 에스테르 화합물은 확인할 수 없었다. Zn-I_2 또는 Zn-KI와 초음파 세척기를 이용한 Reformatsky 반응에서도[22] 발열현상은 관찰할 수 있었으나 미진하였고 I_2나 KI를 사용하지 않으면 이러한 순간적인 발열현상은 일어나지 않으며 따라서 원하는 반응도 진행되지 않는다.

현재 본 연구자들은 Han's cup을 이용한 불균일 유기반응 중에서 특히 아연 및 활성화시킨 아연에 의한 유기작용기에 변환에 관하여 연구 중에 있으며 그 결과를 곧 발표할 예정이다.

본 연구는 1989년도 한국과학재단의 기초연구지원(Grant No. 891-0302-026-2)에 의하여 수행되었으며 이에 깊은 감사를 드립니다.

인 용 문 헌

1. S. N. Reformatsky, *Chem. Ber.*, **20**, 1210 (1887).
2. M. W. Rathke, "Organic Reaction" (N.Y), 22, 423~458 (1975).
3. M. S. Newman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 2131 (1942).
4. A. S. Hussey and M. S. Newman, *ibid.*, **70**, 3024 (1948).
5. J. W. Frankerfeld and J. J. Werner, *J. Org. Chem.*, **34**, 3689 (1969).
6. R. L. Shriver, "Organic Synthesis", Vol. 1, 4 (1942).
7. R. D. Rieke and S. J. Uhm, *Synthesis*, 452 (1975).
8. J. D. White and J. F. Ruppert, *J. Org. Chem.*, **39**, 269 (1974).
9. M. W. Rathke and A. Lindert, *ibid.*, **35**, 3966 (1970).
10. D. Apurba, I. Hiriyakkanavar, and J. Hiriyakkanava, *ibid.*, **55**, 21, 5589 (1990).
11. H. Hasariko, S. Motoyoshi, T. Taketo, and O. Nobuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commu.*, **10**, 767 (1990). T. Baile, E. Tagliavini, C. Trombini, and A. Umani-Ronchi, *ibid.*, 596 (1989).
12. Y. Shen, B. Yang, and G. Yuan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 144 (1989): *Tetrahedron Lett.*, **29**, 47, 6119 (1988).
13. L. W. Castle, R. N. Hayes, and M. L. Gross, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2**, 267 (1990).
14. K. Manabu and I. Takashi, *Bull, Chem. Soc. Jpn*, **63**, 2, 428 (1990).
15. P. Claudio, A. Jesus, and A. Natalia, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 15, 2205: 2209 (1990).
16. P. Maria V. *Chem. Ber.*, **122**(10), 2017 (1989).
17. F. Orsini, F. Pelizzoni, and L. M. Vallarino, *J. Or-*

ganomet. Chem., **367**(3), 375 (1989).
18. F. Shinidi, S. Norifuri, F. Tatsuo, and S. Shizuyoshi, *J. Org. Chem.*, **55**(5), 1628 (1990).
19. C. J. Francois, M. Leone, P. Gerand, and M. Philippe, *Syn. Commun.*, **19**(11~12), 2167 (1989).
20. B. Michel and S-P. Jacqueline, *ibid.*, **19**(13) 2355 (1989).
21. Y. Ho, Z. Huang, and X. Huang, *ibid.*, **19**(9~10) 1625 (1989).
22. B. H. Han and P. Boudjouk, *J. Org. Chem.*, **47**, 5030 (1982).
23. B. H. Han, D. H. Shin, D. G. Jang, and S. N. Kim, *Bull. Kor. Chem. Soc.*, **11**, 2, 157 (1990).
24. B. H. Han, "Sonochemistry" *J. Kor. Chem. Soc., chemical education*, **16**, 1, 38 (1989).
25. D. G. Jang and B. H. Han, *J. Kor. Chem. Soc.*, **35**, 2, 179 (1991) and recent important sonochemistry papers cited therein.
26. S. K. Nayak and A. Banerji, *J. Org. Chem.*, **56**, 1940 (1991).
27. D. G. Jang, D. H. Shin, and B. H. Han, *J. Kor. Chem. Soc.*, in Press.
28. C. L. Lim and B. H. Han, will be submitted for publication.
29. R. D. Rieke, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 301 (1977).