

촉매량의 Piperidine-1-oxyl과 NaOCl계에서 벤질 에테르 유도체들의 산화 반응

趙南淑* · 朴贊憲
忠南大學校 化學科
(1995. 4. 14 접수)

Oxidation of Benzyl Ethers in Sodium Hypochlorite Mediated Piperidine-1-oxyl System

Nam Sook Cho* and Chan Heun Park
Department of Chemistry, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea
(Received April 14, 1995)

요 약. 여러가지 비대칭 벤질 에테르들과 벤질 알킬 에테르들을 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -NaOCl수용액 (6.6 mol eq.)의 2상 용매계에서 4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl(0.03 mol eq., 4-methoxy-TEMPO)을 이용하여 산화시키면 벤조에이트로 산화가 일어난다. 4-Methoxy-TEMPO는 2차 산화제인 NaOCl에 의하여 본 반응의 산화제인 *N*-oxo-4-methoxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidium 염(*N*-oxoammonium 염)으로 변환된다. *N*-oxoammonium 염은 에테르를 산화시키고 *N*-hydroxy-4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine(hydroxy-amine)으로 환원된다. Hydroxy-amine은 NaOCl에 의하여 *N*-oxoammonium 염으로 순환 재생되므로 4-methoxy-TEMPO는 촉매량 사용하였다. 이 반응은 또한 조촉매인 KBr(0.03 mol eq.)가 필수적이고 반응 중 pH는 8.0 이하로 유지되어야 한다. 0~5°C의 반응 온도로 2.5시간 반응시키면 대부분 벤조에이트로 산화되었다. 벤질 알킬 에테르들의 선택성 산화는 수소의 산도와 알킬기의 입체효과에 영향을 받음이 관찰되었다.

ABSTRACT. The oxidation of various benzyl ethers and benzyl alkyl ethers to benzoates has been studied in two-phase system of $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ and aqueous NaOCl (6.6 mol eq.). The oxidant *N*-oxo-4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidium bromide (*N*-oxoammonium salt) was prepared *in situ* and recycled by addition of 4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (0.03 mol eq., 4-methoxy-TEMPO), co-catalyst KBr (0.03 mol eq.) and second oxidant NaOCl. Thus the catalytic amount of 4-methoxy-TEMPO was used. An adjustment of the pH value of below 8.0 was also required for this reaction with 2.5 hr of reaction time at 0~5°C. Under these conditions benzyl ethers were oxidized to benzoates. The selectivity of oxidation of benzyl alkyl ethers is dependent on the acidity of hydrogen and steric effect of alkyl group.

서 론

탄수화물과 뉴클레오사이드 화학에서 중요한 반응인 에테르(ROR')의 산화반응은 에테르를 에스터로 산화시키는 반응¹⁻⁹과 산화절단반응으로 R과 R'으로 해리되어 R과 R'기가 이차 알킬기이면 케톤으로 산화되고 R나 R'기가 일차 알킬기이면 알데히드로 산화되고 더욱 산화가 진행되면 산으로 변환되기도

한다.¹⁰⁻³² 중금속 화합물들이 이와 같은 산화반응에 많이 이용되었으나 공해문제 때문에 비금속 산화제들의 개발이 중요하게 되었다. 이들 중 *N*-oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidium 염(*N*-oxoammonium 염)이 좋은 산화제로 알려져³³ 알콜들,³³⁻³⁹ 디올들,⁴⁰ hydroxide 이온,⁴¹ 포스핀들,⁴² 페놀들,⁴² 아민들,^{36,41-44} enolizable 케톤^{36,42}과 indole들의⁴⁵ 산화 반응에 대한

연구들이 수행되어지고 있다. *N*-oxoammonium 염을 응용한 산화 방법은 다양하여 첫째로 *N*-oxoammonium 염을 산화제로 이용하는 것과³³⁻⁴⁵ 둘째는 *N*-oxoammonium 염을 매개체로 촉매량 사용하고 제 2의 산화제로 이를 재생 순환시키는 방법이 있다.⁴⁶⁻⁵³ 셋째는 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl(TEMPO)를 산촉매에 의해서 불균형 분해시켜 *N*-oxoammonium 염을 형성하여 산화반응에 이용하는 것이다.⁵⁴

N-oxoammonium 염이 에테르의 산화반응에 이용된 방법은 이상에서 열거한 반응 중 첫째 방법으로 에테르가 알데히드와 알킬 할라이드로 절단되는 연구만 보고되었다.⁵⁵ 이 반응의 중간체로 [PhCH⁺OR]를 제시하였는데 이는 H₂O와 반응하면 헤미아세탈로 변환될 수 있다. 헤미아세탈은 전기화학적 방법에 의하여 벤질 에테르를 벤조에이트로 산화시키는 반응에서 중간체로 보고된 화합물이다.⁵⁶ 따라서 두번째 방법으로 수용액과 이상 용매계에서 반응시키면 에테르가 절단산화반응이 아닌 에스테르의 산화반응이 가능한가를 검토한 결과 4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl(4-methoxy-TEMPO)을 촉매량 사용하여 실험실에서 용이하게 구할 수 있는 산화제 NaOCl로 *N*-oxoammonium 염을 용기내에서 순환 재생시키면 벤질 에테르들이 벤조에이트로 산화되므로 이를 속보로 발표한 바 있다.⁵⁷ 따라서 본 연구는 이 반응에 미치는 영향들을 고찰하여 최적 반응 조건을 검토하고 이 반응 메커니즘을 이해하고자 한다.

실 험

시약 및 기기. 본 실험에서 사용한 4-methoxy-TEMPO는 4-hydroxy-TEMPO로부터 Endo의 방법으로 합성하였다.⁴¹ 에테르들의 합성에 사용한 벤질 알콜 유도체와 할로젠화 알칸들은 정제하지 않고 사용하였으며, NaOCl은 사용하기 전에 요오드 적정법으로 농도를 측정하여 냉장고에 보관 사용하였다. 4-Methoxy-TEMPO의 합성에 필요한 DMF용매 정제는 수분을 제거하기 위하여 sodium wire를 가하고 3~4시간 환류시킨 후 단순증류하였다. 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 6304 녹는점 측정기를

사용하였으며 보정은 하지 않았다. Ir spectra는 JASCO A-1 분광광도계로, ¹H NMR과 ¹³C NMR spectra는 FT NMR Bruker AC-80 모델과 FT NMR Bruker AM-300 모델을 사용하여 얻었다. MPLC는 Yamazen UV-detector prep UV-10A와 pump 540을, GC/Mass 분광광도계는 Jeol JMS-DX 303으로 column은 SPB-5(0.25 mm×30 m, capillary)를 사용하였다.

에테르 유도체들의 합성.^{58,59} 얼음욕에서 100 mL 삼구 플라스크에 질소를 주입하면서 무수 DME 50 mL에 95% sodium hydride 0.78 g(31 mmol)을 가한 후 벤질 알콜 유도체 25 mmol을 서서히 적하하고 기포(H₂ 가스)의 발생이 완료될 때까지 교반하였다. 기포의 발생이 멈추면 할로젠화 알칸 유도체 31 mmol을 역시 서서히 적하하였다. 이 혼합물을 실온에서 반응물에 따라 약 5~24시간 동안 교반하였다. 반응 후 플라스크에 50 mL의 증류수를 가하고 생성물을 CH₂Cl₂ 또는 CCl₄로 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압 농축기로 유기 용매를 제거하였다. Kugelrohr 증류, column chromatography 또는 MPLC로 합성된 에테르를 분리하고 ¹H NMR과 IR로 표준 spectra와 비교 확인하였다. 합성 수율은 거의 90% 이상이었다.

벤질 메칠 에테르의 산화반응. 50 mL 삼구 플라스크에 벤질 메칠 에테르 0.49 g(4 mmol)과 CH₃-CO₂Et 용매 13 mL, 4-Methoxy-TEMPO 0.02 g(0.12 mmol)과 0.12 M KBr 용액 1 mL를 넣었다. 반응 중 pH를 8.0 이하로 유지하기 위하여 NaHSO₄ 1.0 g(6.6 mmol)을 가한 후 얼음욕을 사용하여 온도를 0~5 °C로 유지시켰다. 1.29 M NaOCl 20.5 mL(26.4 mmol)을 2시간 20분 동안 적가하고 얼음욕을 제거한 후 10분 동안 더 교반하였다. 반응 후 유기층과 물층을 분리한 후 물층을 에칠 에테르로 3번 추출하였다. 분리한 유기층과 추출한 에테르 용액을 무수 MgSO₄로 건조 후 감압 농축기로 용매를 제거하였다. 또한 추출하고 남은 물층은 6N HCl로 산성화하여 에칠 에테르로 3번 추출한 후 무수 MgSO₄로 건조하고 감압 농축기로 용매를 제거하였다. 유기층에서는 methyl benzoate 0.35 g(64%), benzaldehyde 0.01 g(11%)과 반응되어지지 않은 에테르 0.02 g(12%) 그리고 물층에서는 benzoic acid 0.02 g(11%)을 얻었다.

연구들이 수행되어지고 있다. *N*-oxoammonium 염을 응용한 산화 방법은 다양하여 첫째로 *N*-oxoammonium 염을 산화제로 이용하는 것과³³⁻⁴⁵ 둘째는 *N*-oxoammonium 염을 매개체로 촉매량 사용하고 제 2의 산화제로 이를 재생 순환시키는 방법이 있다.⁴⁶⁻⁵³ 셋째는 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl(TEMPO)를 산촉매에 의해서 불균형 분해시켜 *N*-oxoammonium 염을 형성하여 산화반응에 이용하는 것이다.⁵⁴

N-oxoammonium 염이 에테르의 산화반응에 이용된 방법은 이상에서 열거한 반응 중 첫째 방법으로 에테르가 알데히드와 알킬 할라이드로 절단되는 연구만 보고되었다.⁵⁵ 이 반응의 중간체로 [PhCH⁺OR]를 제시하였는데 이는 H₂O와 반응하면 헤미아세탈로 변환될 수 있다. 헤미아세탈은 전기화학적 방법에 의하여 벤질 에테르를 벤조에이트로 산화시키는 반응에서 중간체로 보고된 화합물이다.⁵⁶ 따라서 두번째 방법으로 수용액과 이상 용매계에서 반응시키면 에테르가 절단산화반응이 아닌 에스테르의 산화반응이 가능한가를 검토한 결과 4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl(4-methoxy-TEMPO)을 촉매량 사용하여 실험실에서 용이하게 구할 수 있는 산화제 NaOCl로 *N*-oxoammonium 염을 용기내에서 순환 재생시키면 벤질 에테르들이 벤조에이트로 산화되므로 이를 속보로 발표한 바 있다.⁵⁷ 따라서 본 연구는 이 반응에 미치는 영향들을 고찰하여 최적 반응 조건을 검토하고 이 반응 메커니즘을 이해하고자 한다.

실 험

시약 및 기기. 본 실험에서 사용한 4-methoxy-TEMPO는 4-hydroxy-TEMPO로부터 Endo의 방법으로 합성하였다.⁴¹ 에테르들의 합성에 사용한 벤질 알콜 유도체와 할로젠화 알칸들은 정제하지 않고 사용하였으며, NaOCl은 사용하기 전에 요오드 적정법으로 농도를 측정하여 냉장고에 보관 사용하였다. 4-Methoxy-TEMPO의 합성에 필요한 DMF용매 정제는 수분을 제거하기 위하여 sodium wire를 가하고 3~4시간 환류시킨 후 단순증류하였다. 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 6304 녹는점 측정기를

사용하였으며 보정은 하지 않았다. Ir spectra는 JASCO A-1 분광광도계로, ¹H NMR과 ¹³C NMR spectra는 FT NMR Bruker AC-80 모델과 FT NMR Bruker AM-300 모델을 사용하여 얻었다. MPLC는 Yamazen UV-detector prep UV-10A와 pump 540을, GC/Mass 분광광도계는 Jeol JMS-DX 303으로 column은 SPB-5(0.25 mm×30 m, capillary)를 사용하였다.

에테르 유도체들의 합성.^{58,59} 얼음욕에서 100 mL 삼구 플라스크에 질소를 주입하면서 무수 DME 50 mL에 95% sodium hydride 0.78 g(31 mmol)을 가한 후 벤질 알콜 유도체 25 mmol을 서서히 적하하고 기포(H₂ 가스)의 발생이 완료될 때까지 교반하였다. 기포의 발생이 멈추면 할로젠화 알칸 유도체 31 mmol을 역시 서서히 적하하였다. 이 혼합물을 실온에서 반응물에 따라 약 5~24시간 동안 교반하였다. 반응 후 플라스크에 50 mL의 증류수를 가하고 생성물을 CH₂Cl₂ 또는 CCl₄로 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압 농축기로 유기 용매를 제거하였다. Kugelrohr 증류, column chromatography 또는 MPLC로 합성된 에테르를 분리하고 ¹H NMR과 IR로 표준 spectra와 비교 확인하였다. 합성 수율은 거의 90% 이상이었다.

벤질 메칠 에테르의 산화반응. 50 mL 삼구 플라스크에 벤질 메칠 에테르 0.49 g(4 mmol)과 CH₃-CO₂Et 용매 13 mL, 4-Methoxy-TEMPO 0.02 g(0.12 mmol)과 0.12 M KBr 용액 1 mL를 넣었다. 반응 중 pH를 8.0 이하로 유지하기 위하여 NaHSO₄ 1.0 g(6.6 mmol)을 가한 후 얼음욕을 사용하여 온도를 0~5 °C로 유지시켰다. 1.29 M NaOCl 20.5 mL(26.4 mmol)을 2시간 20분 동안 적가하고 얼음욕을 제거한 후 10분 동안 더 교반하였다. 반응 후 유기층과 물층을 분리한 후 물층을 에칠 에테르로 3번 추출하였다. 분리한 유기층과 추출한 에테르 용액을 무수 MgSO₄로 건조 후 감압 농축기로 용매를 제거하였다. 또한 추출하고 남은 물층은 6N HCl로 산성화하여 에칠 에테르로 3번 추출한 후 무수 MgSO₄로 건조하고 감압 농축기로 용매를 제거하였다. 유기층에서는 methyl benzoate 0.35 g(64%), benzaldehyde 0.01 g(11%)과 반응되어지지 않은 에테르 0.02 g(12%) 그리고 물층에서는 benzoic acid 0.02 g(11%)을 얻었다.

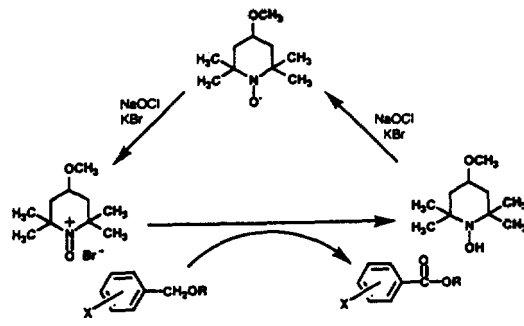
이 수득율은 분리한 화합물의 무게와 ¹H NMR과 gc/mass로 순도를 확인하여 계산으로 구한 것이다. Benzaldehyde와 methyl benzoate 및 benzoic acid의 확인은 보고된 표준 ¹H NMR과 IR을 비교함은 물론 시약과 비교하여 확인하였다.

파라메틸벤질 에칠 에테르의 산화반응. 50 mL 삼구 플라스크에 파라메틸벤질 에칠 에테르 0.60 g(4 mmol), CH₃CO₂Et 용매 13 mL, 4-methoxy-TEMPO 0.02 g(0.12 mmol)과 0.12 M KBr 용액 1 mL를 넣었다. 반응 중 pH를 8.0 이하로 유지하기 위하여 NaHSO₄ 1.0 g(6.6 mmol)을 가하고 얼음욕을 사용하여 온도를 0~5 °C로 유지시켰다. 1.29 M NaOCl 20.5 mL(26.4 mmol)을 2시간 20분 동안 적가하고 얼음욕을 제거한 후 10분 동안 더 교반하였다. 반응 후 유기층과 물층을 분리하고 물층을 에칠 에테르로 3번 추출하였다. 분리한 유기층과 추출한 에테르를 무수 MgSO₄로 건조 후 감압 농축기로 용매를 제거하였다. 또한 추출하고 남은 물층은 6N HCl로 산성화하여 에칠 에테르로 3번 추출한 후 무수 MgSO₄로 건조하여 감압 농축기로 용매를 제거하였다. 유기층에서는 ethyl 4-methylbenzoate 0.35 g(53%), 4-methylbenzyl acetate 0.01 g(5%), 4-methylbenzaldehyde 0.01 g(7%)과 반응되어지지 않은 에테르 0.03 g(18%) 그리고 물층에서는 4-methylbenzoic acid 0.01 g(7%)을 얻었다. 이 수득율은 분리한 화합물의 무게와 ¹H NMR과 gc/mass로 순도를 확인하여 구한 것이다. 4-methyl benzoate, 4-methylbenzyl acetate, 4-methylbenzaldehyde와 4-methylbenzoic acid의 확인은 보고된 표준 ¹H NMR과 IR을 비교할 뿐만 아니라 시약과 비교함으로써 확인하였다.

고찰된 모든 벤질 에테르 유도체들의 산화 반응들은 위의 동일한 방법으로 수행 확인하였다.

결과 및 고찰

본 산화반응계에서는 촉매량(0.03 mol eq.)의 4-methoxy-TEMPO와 2차 산화제인 NaOCl에 조촉매인 KBr을 이용하여 2상 용매계에서 N-oxoammonium 염을 형성시키고 결국 N-oxoammonium 염이 벤질 에테르를 산화시키는 것이다. N-oxoammonium 염은 에테르를 산화시키고 자신은 N-hyd-



Scheme 1.

roxy-4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine(hydroxyamine)으로 환원된다. 이 hydroxyamine은 NaOCl에 의해 다시 4-methoxy-TEMPO 및 N-oxoammonium 염으로 Scheme 1과 같이 재생 순환된다.

벤질 에테르의 산화 반응에 미치는 여러가지 영향. 에테르의 산화 반응에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 디벤질 에테르를 출발 물질로 반응들을 시도하였다. 반응은 얼음욕(0~5 °C)에서 4-methoxy-TEMPO를 촉매량 가하고 NaOCl을 산화제로 이상 용매계에서 수행하였다. 수용액 pH는 NaHSO₄를 첨가하여 조절하였다. 디벤질 에테르의 산화 반응에 미치는 여러 반응 조건은 다음과 같다.

4-Methoxy-TEMPO 및 용매의 영향. 디벤질 에테르의 산화 반응에서 4-methoxy-TEMPO의 영향과 이상용매계에서의 용매 효과를 고찰하기 위하여 CH₂Cl₂, CH₃CN, CH₃CO₂Et와 CCl₄ 용매를 사용하여 4-methoxy-TEMPO를 가한 경우와 가하지 않은 경우를 비교 검토하였다(Table 1).

Table 1에서 볼 수 있듯이 4-methoxy-TEMPO를 사용하지 않고 산화제인 NaOCl만을 사용하여 디벤질 에테르를 반응시켰을 때에는 사용한 4가지 용매에서 모두 벤조에이트로 산화되지 않고 대부분 반응되지 않은 에테르만 회수되었다. 이에 반하여 4-methoxy-TEMPO 존재하에 NaOCl로 반응시킨 결과는 사용한 4가지 용매에서 모두 벤조에이트가 생성되었다. 즉 NaOCl도 산화제이지만 NaOCl 그 자체만으로는 디벤질 에테르를 벤조에이트로 산화시키지 못하였다. 따라서 4-methoxy-TEMPO는 본 반응계의 필요한 산화 전구체로 작용함을 알 수 있다.

Table 1. The effect of 4-CH₃O-TEMPO and solvents on the oxidation of dibenzyl ether^a

Solvent	TEMPO (mol eq.)	Ether Conc. (M)	NaOCl (mol eq.) (M)	Reaction time (hr.)	Yield (%) ^b			
					Benzyl benzoate	Benzal- dehyde	Benzoic acid	Unreacted ether
CH ₂ Cl ₂	0.00	0.40	3.75 (0.73)	8.00	0	6	6	83
	0.03	0.22	3.75 (0.84)	5.00	32	16	9	33
CH ₃ CN	0.00	0.19	3.75 (0.73)	5.00	0	6	6	77
	0.03	0.19	3.75 (0.73)	5.00	41	6	20	31
CH ₃ CO ₂ Et	0.00	0.31	6.60 (1.29)	2.85	0	7	2	84
	0.03	0.31	6.60 (1.29)	3.17	80	3	16	0
CCl ₄	0.00	0.11	5.00 (0.83)	1.50	0	0	0	99
	0.03	0.11	5.00 (0.83)	1.50	74	3	9	6

^aReaction condition: dibenzyl ether (4 mmol), KBr (0.12 mmol), reaction temperature (0~5 °C) KHSO₄ (5 mmol).

^bIsolated yield.

Table 2. The effect of the mole equivalent of 4-methoxy-TEMPO on the oxidation of dibenzyl ether^a

Solvent	4-Methoxy- TEMPO (mol eq.)	Ether Conc. (M)	NaOCl (mol eq.) (M)	Reaction time (hr.)	Yield (%) ^b			
					Benzyl benzoate	Benzal- dehyde	Benzoic acid	Unreacted ether
CH ₂ Cl ₂	0.01	0.09	5.0 (0.92)	2.00	60	0	21	3
CH ₂ Cl ₂	0.03	0.08	5.0 (0.83)	1.50	74	3	9	6
CH ₃ CO ₂ Et	0.03	0.30	6.6 (1.29)	3.00	80	3	16	0
CH ₃ CO ₂ Et	0.04	0.29	4.4 (0.89)	2.50	64	5	28	2

^aSee corresponding footnotes in Table 1.

용매의 효과는 동일한 반응조건에서 고찰한 것은 아니지만 Table 1에서는 CH₂Cl₂과 CH₃CN이 CH₃CO₂Et과 CCl₄보다 벤조에이트 수율이 저조함을 보여주며 Table 6에서는 CCl₄가 CH₃CO₂Et보다 낮은 벤조에이트 수율을 보여주므로 네가지 용매중 CH₃CO₂Et 용매가 벤조에이트의 산화 수율이 가장 좋았다. 따라서 CH₃CO₂Et 용매를 에테르의 산화에 미치는 반응 영향을 고찰하는데 사용하기로 하였다.

4-methoxy-TEMPO양이 반응에 미치는 영향은 Table 2에서 보여주는 바와 같이 반응 조건은 약간 다르게 설정되었을지라도 용매의 종류에 관계없이 0.03 당량이면 양호한 수율로 벤조에이트가 얻어졌다.

KBr의 영향. N-oxoammonium 염을 직접 산화제로 사용하는 경우 방관이온에 따라 산화 능력의 차이가 나타남이 보고되었고 특히 Br염이 Cl염보다 반응성이 강함이 알려졌다.⁴⁰ 4-Methoxy-TEMPO와 NaOCl계에서 알콜의 산화반응에서도 KCl 첨가시

보다 KBr 첨가시에 반응이 월등히 잘 진행되었다.^{46,49-51} 또한 KCl이나 KBr이 존재하지 않을 때는 대단히 저조한 산화력을 보여주었다.^{46,49-51} 따라서 KBr의 양이 산화 반응에 미치는 영향을 검토하였다 (Table 3). KBr의 양이 산화제로 사용한 4-methoxy-TEMPO와 같은 당량을 사용한 경우에 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었다. N-Oxoammonium 염보다 과량의 KBr을 가하였을 때는 반응이 저조하다. 이는 과량의 방관 이온이 존재하면 방관 이온들이 N-oxoammonium 염의 해리를 방해하는 공동 이온 효과가 아닌가 사료된다.

NaSO₄(pH)에 따른 영향. NaOCl의 산화력은 반응액의 pH에 따라 다르므로^{46,49,59} 반응액의 pH를 NaHSO₄로 조절하였다. pH가 반응 중에 변화하므로 NaOCl과 NaHSO₄의 몰비에 따른 산화 반응성으로 그 영향을 검토하였다. 또한 CH₃CO₂Et 용매에서 CCl₄, CH₂Cl₂와 CH₃CN 용매에서 보다 높은 수율로 에스터가 생성됨을 재확인할 수 있었다. CH₃CO₂Et

Table 3. The effect of the mole equivalent of KBr on the oxidation of dibenzyl ether^a

KBr (mol eq.)	Ether Conc. (M)	NaOCl mol eq. (0.84 M)	Yield (%) ^b			
			Benzyl benzoate	Benzaldehyde	Benzoic acid	Unreacted ether
0.015	0.21	4	62	5	25	4
0.030	0.11	5	78	6	16	1
0.300	0.11	5	74	3	9	6
1.250	0.11	5	44	6	0	38

^aReaction condition: dibenzyl ether (4 mmol), 4-MeO-TEMPO (the same amount of KBr), KHSO₄ (5 mmol) in CH₃CO₂Et and reaction temperature (0~5 °C). ^bIsolated yield.

Table 4. The effect of NaHSO₄ on the oxidation of dibenzyl ether^a

Solvent	NaHSO ₄ : NaOCl (M) mol eq. ratio	Ether Conc. (M)	Reaction time (hr)	Yield (%) ^b			
				Benzyl benzoate	Benzaldehyde	Benzoic acid	Unreacted ether
CCl ₄	0 : 16.0 (0.92)	0.23	2.0	0	0	0	99
	1 : 7.7 (0.92)	0.23	1.0	5	3	3	86
	1 : 4.0 (0.92)	0.29	1.0	58	6	7	24
	1 : 3.8 (0.84)	0.11	1.5	74	3	9	6
	1 : 3.5 (0.84)	0.17	1.0	59	3	10	15
CH ₃ CO ₂ Et	1 : 5.2 (0.92)	0.22	2.5	59	0	5	9
	1 : 4.3 (0.92)	0.22	2.5	72	0	19	5
	1 : 4.0 (1.29)	0.29	2.7	83	3	18	6
	1 : 3.3 (0.92)	0.23	1.5	60	3	20	7
CH ₂ Cl ₂	1 : 1.4 (0.84)	0.22	5.0	66	2	15	21
	0 : 10.8 (0.73)	0.40	8.0	0	3	4	93
CH ₃ CN	1 : 1.4 (0.84)	0.22	5.0	32	16	9	33
	1 : 1.6 (0.73)	0.19	5.0	41	6	20	31

^aReaction condition: dibenzyl ether (4 mmol), KBr (0.12 mmol), 4-MeO-TEMPO (0.12 mmol) and reaction temperature (0~5 °C). ^bIsolated yield. NaHCO₃ was used instead of NaHSO₄.

용매에서 NaOCl : NaHSO₄의 당량비가 4 : 1인 경우가 가장 좋은 결과를 나타냈고 이와 같은 반응액은 반응 중 pH가 8.0 이하인 약산성으로 나타났다.

강산성 용액에서 4-methoxy-TEMPO는 N-oxoammonium 염과 hydroxylamine으로 불균등화 반응이 일어나 4-methoxy-TEMPO가 산화 작용을 함이 알려졌다.⁵⁵ 따라서 강산성에서는 불균등화 반응이 우세하여 본 반응 순환계에서 4-methoxy-TEMPO가 N-oxoammonium 염으로의 산화 반응이 저조하게 일어나는 것이 아닌가 사료된다. 그러나 약산성에서는 이와 같은 불균등화 반응보다는 반응순환계에서 NaOCl에 의한 N-oxoammonium 염의 생성이 우세한 것으로 본다. 한편 이 반응계는 알칼리성

용액에서 불안정한 것으로 알려졌다.⁴⁹

NaOCl의 당량비와 에테르의 농도에 대한 영향. NaOCl은 온도와 반응조건에 따라서 쉽게 분해되므로 NaOCl 당량비는 산화에 직접적으로 영향을 미친다. 또한 이 산화 반응계는 이상 용매제이므로 유기용매의 양과 수용액의 양 즉 유기용매와 수용액의 비율도 반응에 영향을 미친다. 따라서 NaOCl의 당량비와 에테르의 농도에 대한 수율을 고찰하였다. Table 5는 NaOCl의 당량비 및 에테르의 농도에 따른 산화반응에 대한 영향이다.

CH₃CO₂Et 용매에서는 NaOCl의 당량비가 6.6이며 디벤질 에테르의 농도가 0.27 M일 때 가장 좋은 조건임을 보여준다. 디벤질 에테르 농도에 따른 수율은

Table 5. The effect of concentration of ether and mole eq. of NaOCl on the oxidation of dibenzyl ether^a

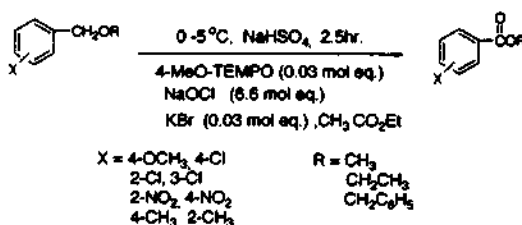
NaOCl (1.29 M) (mol eq.)	Concentration of dibenzyl ether (M)	Yield (%) ^b			
		Benzyl benzoate	Benzaldehyde	Benzoic acid	Unreacted ether
3.0 ^c	0.50	26	5	9	26
	0.30	30	3	8	37
4.0 ^c	0.40	46	10	24	5
	0.23	56	3	17	6
	0.15	66	7	7	13
4.4	0.39	49	2	23	10
	0.29	77	3	16	15
	0.27	74	2	7	23
5.0 ^c	0.30	65	6	18	9
	0.23	72	7	10	7
	0.18	72	9	8	13
5.5	0.27	83	3	16	10
6.0 ^c	0.19	61	6	6	15
	0.15	73	3	10	10
6.0	0.34	76	0	19	5
	0.31	83	3	18	6
6.6	0.31	80	3	20	0
	0.27	87	3	15	6

^aReaction condition: ether (4 mmol), NaHSO₄ (5 mmol), 4-CH₃O-TEMPO (0.12 mmol), KBr (0.12 mmol) in solvent CH₃CO₂Et at reaction temperature (0~5 °C). ^bIsolated yield. ^cSolvent CCl₄.

동일한 NaOCl의 당량비에서 디벤질 에테르의 농도가 진할수록 즉 용매의 양이 적어져 벤조산의 생성이 증가되는 것을 볼 수 있었다. CCl₄ 용매에서도 CH₃CO₂Et 용매에서와 마찬가지로 에테르의 농도가 진할수록 벤조산의 생성이 증가됨을 관찰할 수 있었다.

에테르를 에스터로 산화시키는데 이론적으로 사용되는 NaOCl 산화제의 당량비는 3당량인데 CH₃CO₂Et 용매에서는 6.6당량이 소모되었다. 이 소모량은 에테르의 산화반응에서 일어나는 부반응인 산화 분해반응으로 생성되는 알데히드나 알콜을 산까지 산화하는데 소요되는 양과 반응 중에 HClO로 변환되어 반응에 참여하지 못하고 파괴되는 양을 포함한다고 볼 수 있다.

디벤질 에테르를 에스터로 산화에 미치는 영향을 고찰한 Table 1~5의 결과들로부터 밝혀진 다음 조건으로 치환기에 따른 벤질 에테르들의 산화 반응을 검토하기 위하여 여러가지 벤질 에테르의 산화를 시도하였다. CH₃CO₂Et 용매에서 에테르의 농도 0.27 M, 4-methoxy-TEMPO 0.12당량, NaOCl(1.29 M) 6.6당량, aq. KBr 0.12당량을 사용하고 NaHSO₄ 1.7



Scheme 2. Reaction conditions in oxidation of benzyl ethers to esters.

당량을 가하여 반응 중 pH를 8.0 이하로 유지시켜며 얼음욕(0~5 °C)에서 2시간 30분 반응시켰다. 고찰된 반응 조건에 따라 산화를 시도한 에테르들은 Scheme 2와 같다.

벤질 메틸 에테르들의 산화. 위의 반응 조건으로 여러 가지 벤질 메틸 에테르 유도체들에 대한 산화 반응 결과는 Table 6와 같다.

벤젠 치환체에 따른 벤질 메틸 에테르 유도체들의 벤조에이트로의 산화 반응 영향을 살펴보면 H>4-CH₃>4-Cl=2-Cl>4-NO₂>4-OCH₃>2-CH₃으로 나타났다. 파라화합물 중에서는 4-OCH₃ 화합물이 가장 낮은 수율을 보였다. 이는 벤질 알콜이 벤즈알데히

드로 산화되는 반응에서도 유사한 결과를 보였다.⁴⁶ CH₃기 화합물들의 에스터 생성 수율은 치환기의 위치 즉 2 위치(50%)와 4 위치(71%)에 따라 크게 차이가 났으나, Cl 경우는 2와 4 위치 화합물들의 에스터로 산화 수득율(68%)은 동일하였다. 이로 보아 각 치환체에 공통적으로 관찰되지는 않지만 2 위치의 화합물은 *N*-oxoammonium 염이 입체적으로 거대함으로 산화반응시 입체적 장애는 배제할 수는 없으나 본 산화반응은 치환기의 정전기적 효과와 입체효과가 서로 영향을 미친다. 따라서 이 효과들이 각각 정량적으로 얼마나 큰가에 관하여는 좀 더 자

세한 연구가 요구된다. 또한 formate는 반응 생성물에서 검출할 수 없었다.

벤질 에칠 에테르 및 비대칭 디벤질 에테르의 산화. α, α'의 수소를 가진 벤질 에틸 에테르 및 비대칭 디벤질 에테르의 산화반응을 시도하였다(Table 7). 벤질 에칠 에테르의 α와 α'의 수소는 벤질기와 에칠기로 산도가 다른 수소가 존재하나 두 개의 수소 모두가 산화 작용을 받아 벤질 위치의 수소가 산화된 벤조에이트 유도체들과 에틸기가 산화된 아세테이트 유도체들의 두 가지 에스터들이 형성되었다. 그러나 벤질 위치에 수소의 산도가 더 크므로 에틸기의 수소보다 선택적으로 더 잘 산화되었다.

벤질 에틸 에테르의 산화 반응에서도 벤젠 고리 치환기의 위치에 따른 벤조 에이트로의 산화성은 4-CH₃>4-Cl>2-Cl>2-NO₂으로 나타났다. 이는 앞의 벤질 메틸 에테르들의 산화에서와 같이 2 위치의 치환기는 입체장애 때문에 *N*-oxoammonium 염의 공격을 방해하는 것과 유사하다. 아세테이트의 수율에 미치는 치환기의 영향은 2-Cl>4-Cl>2-NO₂>4-CH₃으로 벤조에이트 형성의 경우와는 대략 반대 성향을 보여준다. 한편 아세테이트에 대한 벤조에이트의 선택성 비율은 4-CH₃>4-Cl>2-NO₂>2-Cl 순이다. 비대칭 디벤질 에테르의 경우는 두 가지의 벤조 에이트가 형성되는데 치환기에 따라 벤질 수소의 산도 차이는 있지만 두 벤조 에이트의 생성 비율은 거의 유사하다. 이것에 대한 설명은 반응 메커니즘 연구로나 가능하리라 본다.

반응 메커니즘. 얻어진 반응에 영향을 미치는 여러가지 조건을 고려하여 반응 메커니즘을 추론하

Table 6. Oxidation of substituted benzyl methyl ethers^a

X-C ₆ H ₄ CH ₂ OCH ₂ -R		Yield (%) ^b			
X	R	Benzyl benzoate	Benzaldehyde	Benzoic acid	Unreacted ether
H	C ₆ H ₅	88	3	12	0
H	H	75	2.7	20	2.7
4-CH ₃	H	71	6	25	13
4-Cl	H	68	0	6	19
4-NO ₂	H	62	6	20	8
4-OCH ₃	H	58	0	5	46
2-Cl	H	68	0	20	19
2-CH ₃	H	50	2	31	14
2-NO ₂	H	23	0	2	74
3-CF ₃	H	55	4	7	18

^aReaction condition: ether (4 mmol), NaOCl (26.4 mmol), KBr (0.12 mmol), 4-CH₃O-TEMPO (0.12 mmol), NaHSO₄ (6.6 mmol) in solvent CH₃CO₂Et (15 ml), for 2.5 hr reaction time. ^bIsolated yield. ^cCCl₄ solvent was used instead of CH₃CO₂Et.

Table 7. Oxidation of substituted unsymmetric benzyl ethers^a

X-C ₆ H ₄ CH ₂ OCH ₂ -R		Yield (%) ^b				
X	R	Benzyl benzoate	Alkyl ester	Benzaldehyde	Benzoic acid	Unreacted ether
4-CH ₃	CH ₃	60	7	0	5	46
4-Cl	CH ₃	53	16	2.7	20	2.7
2-Cl	CH ₃	37	17	3	12	0
2-NO ₂	CH ₃	34	14	6	20	8
4-CH ₃	C ₆ H ₅	33(26 ^c)		9 ^d	8 ^e	15
4-Cl	C ₆ H ₅	33(30 ^c)		6 ^d	25 ^e	13

^aReaction condition: ether (4 mmol), NaOCl (26.4 mmol), KBr (0.12 mmol), 4-CH₃O-TEMPO (0.12 mmol), NaHSO₄ (6.6 mmol) in solvent CH₃CO₂Et (15 mL), for 2.5 hr reaction time. ^bIsolated yield. ^cYield of substituted benzoate.

^dYield of mixture of two benzaldehydes. ^eYield of mixture of two benzoic acids.

면 속보에서 제안한 것과 유사하다.⁵⁷ 즉 촉매로 사용된 4-methoxy-TEMPO는 산화제 NaOCl에 의하여 산화되고 KBr에 의하여 *N*-oxoammonium⁺Br⁻을 형성한다. 벤질 에테르가 벤즈알데히드와 알킬 할라이드로 산화 분해시 *N*-oxoammonium 염은 one electron transfer reagent로 제안되었다.⁵⁵ 따라서 에테르의 비공유 전자쌍이 *N*-oxoammonium 염에 전자가 2회 전이된 후 탈양성자화 반응이 진행되어 oxonium 양이온(C₆H₅CH=O⁺R)을 형성한다. 이 반응은 *N*-oxoammonium 염에 의해서 알데히드와 알킬 할라이드로 산화절단되는 반응에서 제안된 것이다. 그러나 이 과정 중 에테르로부터 *N*-oxoammonium 염에 전자가 1회 전이되어 생성된 중간체 C₆H₅CH-O⁺RBr⁻가 탈양성자화 되고 다시 4-MeO-TEMPO에 전자를 전이시켜 oxonium 양이온(C₆H₅CH=O⁺RBr)과 4-MeO-TEMPO⁻(>N-O⁻)를 형성 4-MeO-TEMPO⁻은 양성자화 되어 hydroxyamine이 될 수도 있다. 다음 oxonium 양이온은 H₂O가 첨가 되어 헤미아세탈 화합물이 된다. 헤미아세탈 화합물은 전기화학적으로 에테르가 에스테르로 변환될 때 중간체로 알려진 화합물이다.⁵⁶ 헤미아세탈의 산화는 알콜 산화의 반응 속도에 미치는 수소의 중수소 동위원소 영향의 실험 결과로³⁷ 제안된 *N*-oxoammonium 염의 질소 양이온이 헤미아세탈에 OH의 비공유전자쌍을 공격하여 입체적으로 안정한 다섯 고리를 형성하면서 산성도가 큰 벤질 위치의 양성자를 떼는 반응으로 이해할 수 있다. 한편 이 반응도 역시 oxonium 양이온(C₆H₅CH=O⁺R)의 형성과 같이 전자 전이 반응으로 설명이 가능하다. 즉 C₆H₅CH(OH)-OR의 전자가 *N*-oxoammonium로 전이가 일어나 C₆H₅CH(OH)-O⁺R과 4-MeO-TEMPO가 생성되고 C₆H₅CH(OH)-O⁺R의 탈양성자 반응 후 이 화합물의 전자가 4-MeO-TEMPO로 전이되어 C₆H₅C(OH)=O⁺R과 4-MeO-TEMPO⁻(>N-O⁻)를 형성한다. C₆H₅C(OH)=O⁺R는 탈양성자화되어 최종적으로 에스테르가 생성되고 4-MeO-TEMPO⁻은 양성자화 되어 hydroxyamine가 되는 것이다.

위에서 제안된 메카니즘으로 보면 탈양성자화 반응 과정이 존재하므로 벤질 위치나 알킬 수소의 산성도는 반응에 직접적으로 영향을 미치며 거대한 *N*-oxoammonium 염이 전자 전이에 직접 관여하므로

반응물의 입체적 효과도 기대된다. 그러나 이 반응 단계들 중 속도결정단계는 특정한 어느 한 단계가 아니고 서로 보완적 관계가 있지 않은가 사료된다.

KBr의 효과는 *N*-oxoammonium⁺Br⁻ 염이 *N*-oxoammonium 이온과 평형을 형성하는데 Br 방편 이온이 있을 때가 Cl 방편 이온보다 *N*-oxoammonium 이온으로 해리가 쉽지가 않은가 사료된다. 또한 Table 3에서 보여주는 바와 같이 KBr이 과량일 때 반응성이 저하되는 것도 이 평형으로 고려될 수 있다.

본 연구는 학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비(1991년)와 교육부 기초과학연구소 육성 학술연구조성비(1993년)의 도움으로 수행되었다. 또한 학부논문 실습과정에서 본 연구에 도움을 준 배은미양에게 감사를 포함한다.

인 용 문 헌

1. Kajigaeshi, S.; Kawamukai, H.; Fujisaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1989**, *62*, 2585.
2. Bressan, M.; Morvillo, A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 421.
3. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
4. Berkowitz, L. M.; Rylander, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6682.
5. Juenge, E. C.; Corey, M. D.; Beal, D. A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2671.
6. Bonadies, F.; Di Fabio, R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1647.
7. Wolfe, S.; Ingold, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7755.
8. Ho, T. L.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3097.
9. Nwaukwa, S. O.; Keehn, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 35.
10. Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 752.
11. Musgrave, O. C. *Chem. Rev.* **1966**, *69*, 499.
12. Snyder, C. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 227.
13. Olah, G. A.; Welch, J.; Ho, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6717.
14. Olah, G. A.; Welch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5396.
15. Bal, B. S.; Kochhar, K. S.; Pinnick, H. W. *J. Org.*

- Chem.* 1981, 46, 1492.
16. Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 4000.
 17. Schmidt, H. J.; Schafer, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 69.
 18. Olah, G. A.; Balaram Gupta, B. G.; Fung, A. P. *Synthesis* 1980, 897.
 19. Nishiguchi, T.; Bougauchi, M. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5606.
 20. Nishiguchi, T.; Bougauchi, M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3001.
 21. Deno, N. C.; Potter, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3550.
 22. Franzen, V.; Edens, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1970, 47, 735.
 23. Pollart, K. A.; Miller, R. E. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2392.
 24. Shono, T.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2803.
 25. Oku, A.; Harada, T.; Kita, K. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 681.
 26. Barua, N. C.; Sharma, R. P.; Baruah, J. N. *Tetrahedron Lett.* 1982, 24, 1189.
 27. Olah, G. A.; Ho, T. L. *Synthesis* 1976, 609.
 28. Ho, T. L.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3097.
 29. Olah, G. A.; Welch, J. *Synthesis* 1977, 419.
 30. Ogawa, T.; Matsui, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 1629.
 31. Jung, M. E.; Speltz, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7882.
 32. Schmidt, W.; Steckhan, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 673.
 33. Semmelhack, M. F.; Chous, C. S.; Cortes D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4492.
 34. Yamahuchi, M.; Takata, T.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5672.
 35. Yamahuchi, M.; Takata, T.; Endo, T. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1490.
 36. Bobbitt, J. M.; Flores, M. C. L. *Heterocycles* 1988, 27, 509.
 37. Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes, D. A. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1119.
 38. Miyazawa T.; Endo, T.; Shiihashi, S.; Okawara, M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1332.
 39. Semmelhack, M. F.; Chou, C. S.; Cortes, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4492.
 40. Miyazawa, T.; Endo, T. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3930.
 41. Endo, T.; Miyazawa, T.; Shiihashi, S.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3877.
 42. Hunter, D. H.; Barton, D. H. R.; Motherwell, W. *J. Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 603.
 43. Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6732.
 44. Hunter, D. H.; Racok, J. S.; Rey, A. W.; Ponce, Y. Z. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1278.
 45. Bobbitt, J. M.; Flores, M. C. G.; Ma Z.; Tang, H. *Heterocycles* 1990, 30, 1131.
 46. Cho, N. S.; Kim, Y. H. *J. Korean Chem. Soc.* 1994, 38, 328.
 47. Miyazawa, T.; Endo, T. *J. Molecular Catalysis* 1985, 31, 217.
 48. Miyazawa, T.; Endo, T. *J. Molecular Catalysis* 1985, 32, 357.
 49. Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2559.
 50. Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2970.
 51. Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Nishiyama, T.; Torii, S. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 462.
 52. Siedlecka, R.; Skarzewski, J.; Mlochowski, J. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2177.
 53. Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3374.
 54. Ma, Z.; Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6110.
 55. Miyazawa, T.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3395.
 56. Boyd, J. W.; Schmalzl, P. W.; Miller, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 3856.
 57. Cho, N. S.; Park, C. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* 1994, 15, 924.
 58. Bal, B. S.; Kochhar, K. S.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 1492.
 59. Forouni, H. E.; Kriahman, S.; Kuhn, D. G.; Hamilton, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7672.