

불균일염산성매질에서 3,5-디메톡시벤질클로리드의 합성

림정원, 주윤희

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《당의 과학기술중시로선을 철저히 관철하여 첨단과학기술분야를 개척하며 나라의 과학기술을 높은 수준에 올려세워야 합니다.》(《김정일선집》 증보판 제23권 502페이지)

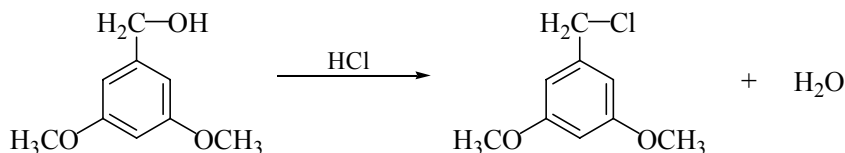
세포의 면역기능을 강화하여 세포의 노화를 억제하고 세포의 수명을 늘이기 위한 각이한 천연 및 합성생물조절제들 가운데서 레스베라트롤을 합성하고 리용하기 위한 연구[3-5]가 세계적인범위에서 광범히 진행되고있다.

레스베라트롤의 두번째 합성단계인 3,5-디메톡시벤질알콜로부터 3,5-디메톡시할로젠화물의 합성반응은 염화티오닐과 같은 유독한 할로젠화시약을 리용[2]하거나 값비싼 염화아연을 반응촉진제로 리용[1]하는것으로 하여 큰 규모의 합성에 적용하기 힘들다.

우리는 할로젠화시약들을 리용하지 않고 직접 불균일염산성매질에서 3,5-디메톡시벤질클로리드를 합성하기 위한 기초연구를 하였다.

1. 이론적고찰

3,5-디메톡시벤질클로리드의 합성반응식은 다음과 같다.



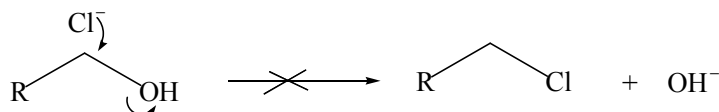
3,5-디메톡시벤질알콜의 히드록실기를 할로젠으로 치환하는 경우 치환반응속도와 반응물립새에 미치는 몇가지 인자들의 영향을 다음과 같이 설명할수 있다.

용매의 영향 극성용매에서는 일정한 조건에서 히드록실기가 Br^- 에 의하여 쉽게 치환되지만 Cl^- 에 의하여서는 잘 치환되지 않는다. 그것은 Cl^- 의 친핵성이 Br^- 의 친핵성보다 크지만 극성용매에서는 기질과 친핵시약의 호상작용을 방해하는 용매분자에 의하여 Cl^- 이 더 잘 용매화되는것과 관련된다.

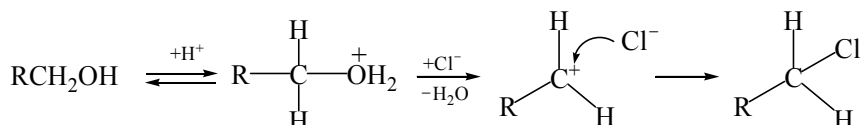
일반적으로 할로젠이온의 프로톤성용매에서의 친핵성은 $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$ 로 되지만 비프로톤성매질에서의 친핵성은 이와 반대로 된다. 이것은 벤질알콜의 히드록실기를 Cl^- 으로 치환하려는 경우 Cl^- 의 친핵성을 보다 높여주기 위하여 반응매질에 무극성용매를 첨가하면 강한 루이스시약이 없이도 Cl^- 에 의하여 히드록실기를 보다 쉽게 치환할수 있다는것을 의미한다. 특히 3,5-디메톡시벤질알콜의 경우 히드록실기가 결합한 탄소가 1급탄소이지만 3,5-디메톡시페닐기가 메틸렌기에 결합되어있으므로 벤질알콜의 히드록실기를 염소로 치환하는 반응은 대체로 $\text{S}_\text{N}1$ 반응과 $\text{S}_\text{N}2$ 반응이 동시에 일어나는 반응으로 진행된다고 볼수 있다. 그러므로 과도상태에서 형성되는 벤질양이온은 벤질의 π 궤도와 공액을

이루면서 안정화되므로 다른 기름족알콜에서 히드록실기를 할로젠으로 치환하는 경우에 비하여 치환반응이 보다 쉽게 일어날수 있다. 보통 벤질알콜에서 S_N2 반응과 S_N1 반응의 평균상대반응속도는 기름족알콜에서보다 약 100배이상 더 빠르다. 특히 벤질고리에 탄소양이온을 안정화시킬수 있는 치환기가 있는 경우에 치환반응속도는 훨씬 더 빨라지게 된다.

친핵시약농도의 영향 일반적으로 알콜에서 히드록실기의 친핵성은 불소음이온의 친핵성보다 크다. 따라서 히드록실기를 염소이온으로 직접 치환하기 어렵다.



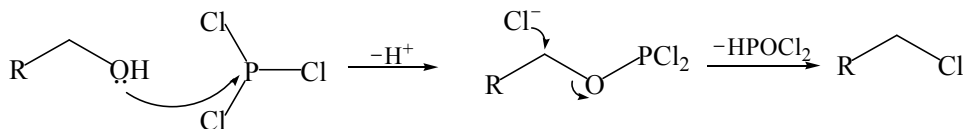
그러나 히드록실기와 결합된 탄소원자사이의 결합을 약화시키는 방법으로 할로젠이온으로 치환시킬수 있다. 즉 히드록실기를 프로톤화하여 C-O사이의 결합력을 약화시키는 방법을 적용할수 있다. 실제로 알콜의 히드록실기를 질은 염산매질에서 프로톤화하여 벤질양이온을 형성시키면서 Cl^- 로 치환시킬수 있다.



이와 같이 히드록실기를 가진 화합물에서의 친핵치환반응은 주로 S_N1 반응으로 진행된다.

히드록실기의 프로톤화를 실현하기 위하여 류산을 할로젠산과 함께 리용할수 있다. 이 경우에는 히드록실기의 프로톤화가 강하게 진행되므로 1급알콜의 경우에는 S_N2 반응이 일어날수 있다.

산소와의 강한 결합력을 가진 린화합물이나 류황화합물을 작용시킬수도 있다. 이 경우 린화합물은 OH기와 반응하여(린에서 S_N2 반응) C-O결합을 약화시키고 탄소에 대한 친핵시약의 공격을 가능하게 하여 치환반응이 일어나게 한다.



이상에서 본바와 같이 3,5-디메톡시벤질알콜에서 할로젠에 의한 히드록실기의 치환반응은 주로 반응매질, 친핵시약의 농도 및 할로젠의 종류에 따라 반응속도와 반응물립새에서 차이나게 된다. 그러므로 3,5-디메톡시벤질알콜로부터 3,5-디메톡시벤질클로리드를 합성하는 경우에 SOCl_2 이나 촉매를 쓰지 않고 반응매질이나 친핵시약의 농도를 합리적으로 변화시키는 방법으로 3,5-디메톡시벤질클로리드를 합성할수 있다. 그리고 합성반응은 주로 S_N1 물립새로 진행된다고 볼수 있다.

2. 실험 방법

실험기구 및 시약 기구로는 교반기가 달린 반응플라스크, 항온수욕조, 분액깔때기, 온도계($0\sim 100^\circ\text{C}$), 회전증발기, 푸리에변환적외선분광기(《FTIR-8101》)를, 시약으로는 3,5-디메톡시벤질알콜(분석순), 36% 염산(순), 초산에틸에스테르(순), 톨루올(순)을 리용하였다.

제조방법 반응기에 3,5-디메톡시벤질알콜 2g을 넣은 다음 일정한 량의 무극성용매를 첨가하고 0~5°C에서 완전히 풀었다. 반응혼합물에 해당한 농도의 염산을 첨가하고 교반하면서 40°C에서 2h동안 반응시켰다. 반응이 끝난 다음 유기상을 분액깔때기로 분리하고 증류수 5mL로 두번 세척하였다. 생성물이 들어있는 유기상액체를 회전증발기에서 감압제거하여 생성물을 얻었다.

3. 실험결과 및 해석

1) 용매의 영향

초산에틸에스테르농도의 영향 3,5-디메톡시벤질클로리드의 합성반응에 리용되는 소수성용매로 초산에틸에스테르를 선택하고 계에서 소수성용매의 농도를 검토하였다. 염산농도는 초산에틸에스테르의 안정성에 미치는 영향을 고려하여 25%로 고정하였다. 초산에틸에스테르의 농도에 따르는 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거동률변화는 표 1과 같다.

표 1에서 보는바와 같이 초산에틸에스테르농도 75%에서 반응거동률이 최대로 되었으며 그 이상에서는 점차 낮아진다. 초산에틸에스테르농도 75%이상에서 반응거동률이 낮아지는것은 친핵시약의 농도가 작아지기때문이라고 볼수 있다.

표 1. 초산에틸에스테르의 농도에 따르는 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거동률변화

초산에틸에스테르농도/%	15	35	55	75	95
생성물량/g	1.2	1.4	1.7	1.9	1.88
거동률/%	53.8	62.7	76.2	85.2	80.7

염산농도 30%, 반응온도 40°C, 반응시간 60min, 총체적 46mL

톨루올농도의 영향 3,5-디메톡시벤질클로리드의 합성반응매질로서 톨루올을 선택하고 톨루올농도에 따르는 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거동률변화를 고찰한 결과는 표 2와 같다.

표 2. 톨루올의 농도에 따르는 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거동률변화

톨루올농도/%	36	56	76	86	96
생성물량/g	1.1	1.4	1.6	1.8	1.7
거동률/%	49.3	62.8	71.7	80.7	76.2

염산농도 30%, 반응온도 40°C, 반응시간 60min, 총체적 46mL

표 2에서 보는바와 같이 톨루올농도가 높아지면서 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거동률도 점차 높아지며 톨루올농도 86%에서 최대로 된다. 톨루올농도 86%이상에서는 거동률이 점차 작아진다. 그것은 친핵시약인 염산의 농도가 상대적으로 낮아지기때문이라고 볼수 있다.

우에서 본바와 같이 3,5-디메톡시벤질클로리드의 합성반응에 미치는 소수성용매들인 초산에틸에스테르와 톨루올의 영향은 매우 크다. 특히 초산에틸에스테르를 리용하는 경우 반응온도 40°C에서 소수성매질로 톨루올을 리용하는 경우보다 거동률이 높다. 이것은 소수성용매에 대한 반응출발물질과 생성물의 풀림도, 친핵시약의 활성화정도가 차이난기때문이라고 볼수 있다.

2) 반응온도의 영향

초산에틸에스테르를 리용하는 경우 반응온도의 영향 소수성용매로 초산에틸에스테르를 리용하는 경우 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거동률에 미치는 반응온도의 영향은 표 3과 같다.

표 3. 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거둬들임에 미치는 반응온도의 영향

반응온도/°C	10	20	30	40	50
생성물량/g	1.1	1.5	1.8	1.9	1.8
거둬들임/%	53.8	67.3	82.7	87.6	85.2

초산에틸에스테르의 농도 75%

되기에 때문이라고 설명할 수 있다.

톨루올을 리용하는 경우 반응온도의 영향 소수성용매로 톨루올을 리용하는 경우 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거둬들임에 미치는 반응온도의 영향은 표 4와 같다.

표 4에서 보는바와 같이 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거둬들임은 반응온도 50°C까지는 증가하며 그 이상에서는 점차 감소한다. 이것은 50°C이상의 높은 온도에서는 역반응을 비롯한 부반응생성물들이 형성되기 때문이라고 보아진다.

표 4. 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거둬들임에 미치는 반응온도의 영향

반응온도/°C	20	30	40	50	60
생성물량/g	1.4	1.7	1.9	2.0	1.9
거둬들임/%	62.7	76.2	85.2	90.0	85.2

톨루올의 농도 86%

3) 반응시간의 영향

소수성용매로 톨루올을 리용하는 경우 반응시간에 따르는 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거둬들임변화는 표 5와 같다.

표 5. 반응시간에 따르는 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거둬들임변화

반응시간/h	1	2	3	4	5
생성물량/g	1.1	1.6	1.9	2.0	2.0
거둬들임/%	45.0	71.7	85.2	90.0	90.0

표 5에서 보는바와 같이 반응시간 3h까지는 3,5-디메톡시벤질클로리드의 거둬들임이 급격히 증가하지만 그 이상에서는 크게 증가하지 않았다. 이것은 반응시간 3h정도에서 85%이상의 거둬들임을 보장할 수 있다는 것을 보여준다.

4) 3,5-디메톡시벤질클로리드의 분리정제 및 확인

얇은층크로마토그래프분석 합성한 3,5-디메톡시벤질클로리드를 일정한 량의 톨루올에 풀고 물로 여러번 세척한 다음 유기용매를 감압(0.01MPa)하에서 제거하여 생성물을 얻었다. 얇은층크로마토그램상에서 단일점이 나타날 때까지 반복하여 진행하였다.

고정상으로서 실리카겔, 전개용매로서 톨루올 : 물 : 아세토니트릴=4 : 1 : 2(체적비), 발색시약으로 요드증기를 리용하였다.

얇은층크로마토그램상에서 3,5-디메톡시벤질클로리드의 R_f 는 0.75이다.

녹음점 및 3,5-디메톡시벤질클로리드의 IR흡수스펙트럼 모세관법으로 결정한 3,5-디메톡시벤질클로리드의 녹음점은 45~46°C(46~47°C[1])이다.

생성물의 IR흡수스펙트럼은 그림과 같다.

그림에서 보는바와 같이 벤졸고리에 결합된 메톡시기에 해당하는 흡수띠는 1204cm^{-1} 에서, 벤졸의 트리치환체에 해당하는 흡수띠는 839cm^{-1} 에서, 클로로메틸기에 해당하는 흡수띠는 717cm^{-1} 에서 나타난다. 이로부터 생성물이 3,5-디메톡시벤질클로리드라는 것을 확인하였다.

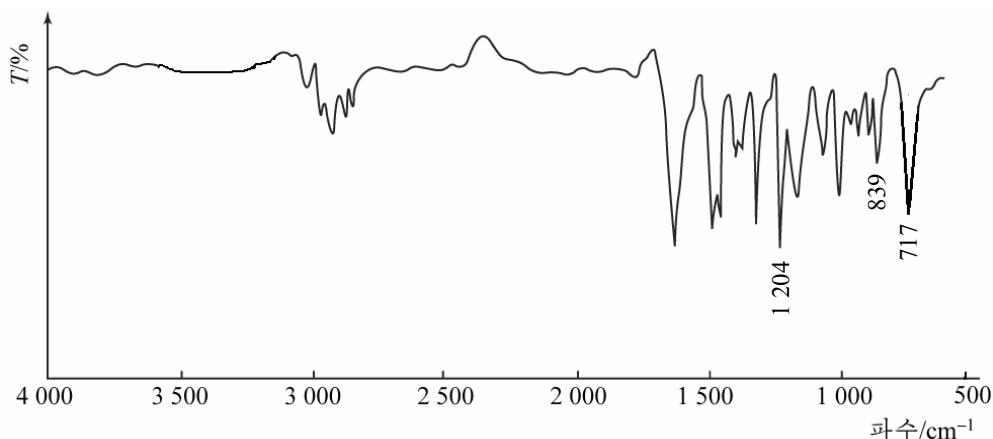


그림. 생성물의 적외선 흡수스펙트르

맺는 말

톨루올과 초산에틸에스테르를 리용한 불균일염산성매질에서 3,5-디메톡시벤질클로리드 합성반응의 최적조건을 확정하고 분리정제 및 구조확인을 진행하였다.

참고 문헌

- [1] Samira Rahmani Nezhad et al.; Synthetic Communications, **45**, 751, 2015.
- [2] J. Nicolett et al.; J. Agric. Food Chem., **55**, 9, 3304, 2007.
- [3] Vervandier Fasseur et al.; WO 2013008175A1, 2013.
- [4] S. A. Snyder et al.; WO 2013049364A1, 2013.
- [5] 姚倩; 中国药学杂志, **41**, 6, 442, 2006.

주체107(2018)년 7월 5일 원고접수

Synthesis of 3,5-Dimethoxybenzylchloride under the Heterogeneous Hydrochloric Acid Medium

Rim Jong Won, Ju Yun Hui

We confirmed the optimal conditions for synthesis of 3,5-dimethoxybenzylchloride under the heterogeneous hydrochloric acid medium using toluene or ethyl acetate, and conducted its isolation and purification. Each yield of 3,5-dimethoxybenzylchloride was 85.2 and 80.7% under HCl-toluene or HCl-ethyl acetate medium.

Key words: 3,5-dimethoxybenzylchloride, synthesis, 3,5-dimethoxybenzylalcohol