

3, 5-디메톡시벤질알콜의 합성

김영화, 림정원, 주윤희

경애하는 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《과학연구부문에서 최첨단돌파전을 힘있게 벌려 경제발전과 국방력강화, 인민생활향상에 이바지하는 가치있는 연구성과들을 많이 내놓아야 합니다.》

3, 5-디메톡시벤질알콜은 사립체기능보호제인 레스베라트롤을 비롯한 여러가지 향산화제들의 합성[1, 2]에 중요한 기초물질로 리용된다.[3, 4]

어떤 구조의 출발물질에 기초하는가에 따라 합성방법들이 달라지지만 대체로 환원제를 리용하는 방법으로 3, 5-디메톡시벤질알콜을 합성한다.

우리는 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르와 3, 5-디메톡시안식향산을 출발물질로 하고 테트라히드로붕산나트륨(NaBH_4)을 환원제로 리용하여 3, 5-디메톡시벤질알콜을 합성하였다.

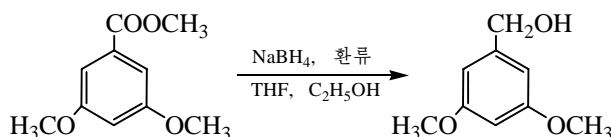
1. 실험재료 및 실험방법

시약으로는 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르(순), 3, 5-디메톡시안식향산(순), NaBH_4 (순), 테트라히드로푸란(순), 에틸알콜(순), 초산에틸에스테르(순), 요드(순)를 리용하였다.

3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르를 출발물질로 하는 3, 5-디메톡시벤질알콜의 합성방법 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르 2.0g, 테트라히드로푸란(THF) 17mL, NaBH_4 3.78g을 반응기에서 충분히 혼합한 다음 여기에 에틸알콜 5mL를 넣고 12h동안 환류시켰다.

반응혼합물을 증류수로 세척려과하였다. 러액을 초산에틸에스테르로 추출하고 증류수로 세척한 다음 유기상을 무수류산나트륨으로 건조시키고 감압농축하였다.

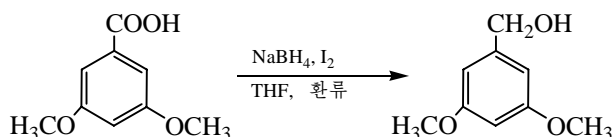
반응식은 다음과 같다.



3, 5-디메톡시안식향산을 출발물질로 하는 3, 5-디메톡시벤질알콜의 합성방법 테트라히드로푸란 47mL와 NaBH_4 2.3g을 반응기에서 충분히 혼합한 다음 3, 5-디메톡시안식향산 5.5g과 요드 4.8g을 첨가하고 12h동안 환류시켰다.

반응혼합물을 증류수로 세척려과하였다. 러액을 초산에틸에스테르로 추출하고 증류수로 세척한 다음 유기상을 무수류산나트륨으로 건조시켰다.

반응식은 다음과 같다.



2. 3, 5-디메톡시벤질알코올의 합성

1) 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르를 출발물질로 하는 경우

물질량비의 영향 반응거듭됨에 미치는 테트라히드로붕산나트륨과 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르의 물질량비의 영향은 표 1과 같다.

표 1. 반응거듭됨에 미치는 물질량비의 영향

물질량비	0.5	1.0	5.0	10.0	15.0
거듭됨/%	26.0	50.4	86.8	88.1	91.2

반응시간 12h

우 힘들게 일어나므로 환원제인 테트라히드로붕산나트륨의 양이 3, 5-디메톡시안식향산에스테르의 양보다 5배이상 더 많아야 한다는것을 보여준다.

반응시간의 영향 반응거듭됨에 미치는 반응시간의 영향은 표 2와 같다.

표 2에서 보는바와 같이 반응시간이 길어짐에 따라 반응거듭됨은 급격히 증가하다가 12h이상에서는 천천히 증가한다. 이것은 비프로톤용매인 테트라히드로푸란속에서 NaBH_4 에 의한 수소화반응이 매우 느리게 진행된다는것을 보여준다. 따라서 반응거듭됨을 높이기 위하여서는 12h이상 반응시켜야 한다.

표 1에서 보는바와 같이 물질량비가 커짐에 따라 반응거듭됨은 급격히 증가하다가 5.0 이상에서는 크게 증가하지 않는다. 이것은 3, 5-디메톡시안식향산에스테르의 환원반응이 매

표 2. 반응거듭됨에 미치는 반응시간의 영향

반응시간/h	3	6	9	12	15
거듭됨/%	30.6	63.7	80.6	89.1	90.3

물질량비 5.0

테트라히드로푸란첨가량의 영향 환원제로 NaBH_4 을 리용하는 경우 용매로는 NaBH_4 의 분해를 막고 환원반응에 유리한 영향을 미치는 무수상태의 비프로톤용매들인 알킬에테르들이 리용된다. 반응거듭됨에 미치는 테트라히드로푸란첨가량의 영향은 표 3과 같다.

표 3. 반응거듭됨에 미치는 테트라히드로푸란첨가량의 영향

첨가량/mol	0.02	0.05	0.10	0.15	0.20
거듭됨/%	63.5	77.4	84.3	88.6	90.2

반응시간 12h, 물질량비 5.0

알코올에 대하여 2배, 출발물질인 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르의 20배(물질량비)정도이면 충분하다.

표 3에서 보는바와 같이 테트라히드로푸란의 첨가량이 많아짐에 따라 반응거듭됨은 증가한다.

테트라히드로푸란의 첨가량은

2) 3, 5-디메톡시안식향산을 출발물질로 하는 경우

비프로톤용매에서 NaBH_4 에 의한 카르복실기의 수소화반응은 매우 힘들게 일어나므로 브롬 또는 요드화합물을 촉매로 리용하여야 한다.[5] 우리는 카르복실기의 환원반응촉매로 요드를 선택하였다.

물질량비의 영향 반응거듭됨에 미치는 테트라히드로붕산나트륨과 3, 5-디메톡시안식향산의 물질량비의 영향은 표 4와 같다.

표 4에서 보는바와 같이 물질량비가 커짐에 따라 반응거듭률은 증가하다가 3.0이상에서는 변화가 거의 없다. 따라서 환원제의 양을 3, 5-디메톡시안식향산의 3.0배(물질량비) 정도로 하는것이 좋다.

이것은 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르를 출발물질로 리용하는 경우에 비하여 필요한 환원제의 양이 거의 0.5배정도 작은 조건에서도 같은 거듭률을 보장할수 있다는것을 보여준다.

반응시간의 영향 반응거듭률에 미치는 반응시간의 영향은 표 5와 같다.

표 5. 반응거듭률에 미치는 반응시간의 영향

반응시간/h	3	6	9	12	15
거듭률/%	40.1	67.3	84.5	88.6	92.2

물질량비 1 : 3.0

경우에 비하여 환원반응이 보다 빨리 일어난다.

이것은 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르의 환원반응에 비하여 반응계에 알콜이 없어도 요드가 카르복실기의 산소와 호상작용하면서 3, 5-디메톡시안식향산의 환원반응을 보다 쉽게 하여준 결과라고 볼수 있다.

요드첨가량의 영향 반응거듭률에 미치는 요드첨가량의 영향은 표 6과 같다.

표 6에서 보는바와 같이 요드첨가량이 많아짐에 따라 반응거듭률은 급격히 증가하다가 0.03mol이상에서는 변화가 거의 없다. 즉 환원제인 요드의 양을 0.03mol정도로 하는것이 좋다.

표 4. 반응거듭률에 미치는 물질량비의 영향

물질량비	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0
거듭률/%	75.3	84.5	86.7	89.2	92.2

반응시간 12h

표 5에서 보는바와 같이 반응시간이 길어짐에 따라 반응거듭률은 급격히 증가하다가 9h 이상에서는 천천히 증가한다. 즉 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르를 출발물질로 하는

표 6. 반응거듭률에 미치는 요드첨가량의 영향

요드첨가량/mol	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05
거듭률/%	55.1	76.6	91.5	92.0	92.4

반응시간 12h, 물질량비 1:3.0

3. 3, 5-디메톡시벤질알콜의 분리정제 및 확인

1) 얇은층크로마토그래프분석

생성물을 일정한 량의 초산에틸에스테르로 추출하고 물로 세척한 다음 유기상을 갈라내어 분리정제하는 조작을 얇은층크로마토그램에서 단일점이 나타날 때까지 반복하여 진행하였다. 이때 전개용매로 초산에틸에스테르+에틸알콜+증류수(10 : 7 : 2)용액을, 발색시약으로 요드증기를 리용하였다.

얇은층크로마토그램에서 3, 5-디메톡시벤질알콜의 R_f 값은 0.51이다.

2) 녹음점결정

모세관법으로 결정한 3, 5-디메톡시벤질알콜의 녹음점은 $46\sim 47^{\circ}\text{C}$ ($47\sim 50^{\circ}\text{C}$ [5])이다.

3) 3, 5-디메톡시벤질알콜의 적외선흡수스펙트럼

3, 5-디메톡시벤질알콜의 적외선흡수스펙트르는 그림과 같다.

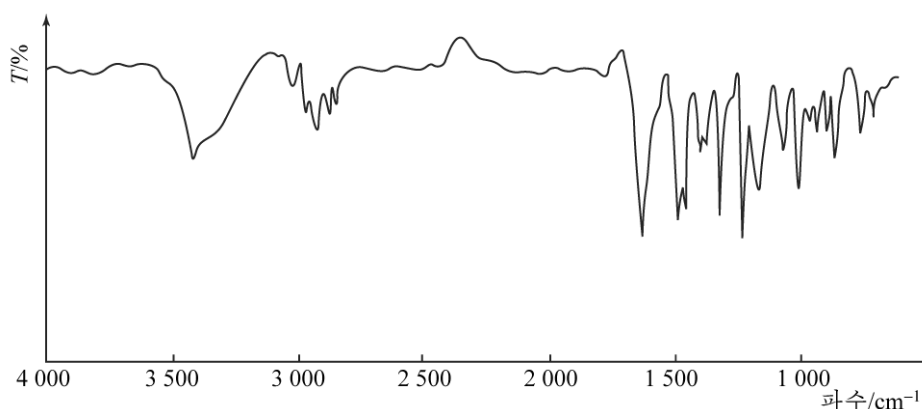


그림. 3, 5-디메톡시벤질알코올의 적외선흡수스펙트럼

그림에서 보는바와 같이 $3392, 1056\text{cm}^{-1}$ 에서 히드록실기에 해당하는 흡수띠가, 1294cm^{-1} 에서 메톡시기에 해당하는 흡수띠가, $701, 826, 1596\text{cm}^{-1}$ 에서 벤질의 트리치환체에 해당하는 흡수띠가 나타났다. 이것은 반응생성물이 3, 5-디메톡시벤질알코올이라는것을 보여준다.

맺는 말

3, 5-디메톡시안식향산으로부터 3, 5-디메톡시벤질알코올을 합성할 때 3, 5-디메톡시안식향산메틸에스테르로부터 합성할 때보다 환원제인 테트라히드로붕산나트륨의량을 절반정도 줄일수 있다는것을 확정하였다.

참고 문헌

- [1] Wehrli Christof; WO 20121080120 A1, 2012.
- [2] Vervandier Fasseur; WO 2013008175 A1, 2013.
- [3] 丁春杰 等; CN 101693647 A, 2010.
- [4] 甘李; CN 101875600 A, 2010.
- [5] 侯建 等; 中国医药工业杂志, 39, 1, 1, 2008.

주체104(2015)년 11월 5일 원고접수

Synthesis of 3, 5-dimethoxy Benzyl Alcohol

Kim Yong Hwa, Rim Jong Won and Ju Yun Hui

We conformed that we can reduce the amount of tetra hydrido sodium borate by half when 3, 5-dimethoxy benzyl alcohol synthesized from 3, 5-dimethoxy benzoic acid than 3, 5-dimethoxy benzoic methylester.

Key word: 3, 5-dimethoxy benzyl alcohol