

Sodium Hydrogensulfite를 이용한 환원반응에서 2-Hydroxyphenyl Diazonium 유도체의 입체장애에 관한 연구

권오준 · 김지연 · 박세민 · 김근식 · 윤순도^{*,†}

케이에스랩(주), *전남대학교 공학대학 화학생명공학과
(2019년 7월 9일 접수, 2019년 7월 22일 심사, 2019년 7월 25일 채택)

Effects of Steric Hindrance of 2-Hydroxyphenyl Diazonium Derivatives in the Reductive Reaction by Using Sodium Hydrogensulfite

O-Zoon Kwon, Jieun Kim, Se-Min Park, Keun-Sik Kim, and Soon-Do Yoon^{*,†}

Knowledge Industry Center #303, Jeonnam Techno-Park, Yulchonsandan 4-ro 13, Haeryong-myeon, Suncheon-si, Jeonnam 58034, South Korea

^{*}Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Chonnam National University, Yeosu 59626, Republic of Korea
(Received July 9, 2019; Revised July 22, 2019; Accepted July 25, 2019)

초 록

정밀화학 및 의약품, 화장품에 사용되는 hydrazine 유도체는 diazonium salt로부터 환원반응을 통해 합성할 수 있다. SnCl₂를 이용한 환원방법은 반응 전환이 용이하나 반응 후 최종 제품에 중금속 잔류문제가 민감한 경우 사용에 제한을 받는다. 중금속이 없는 라말린(Ramalin)을 제조하기 위해 NaHSO₃를 이용한 환원방법을 개발하였으며, 이때 보호된 (2-hydroxyphenyl)diazonium 유도체의 diazonium 그룹을 hydrazine 그룹으로 전환하기 위한 환원반응에서, 하이드록시 그룹의 보호기 크기에 따른 입체장애 영향을 확인하였고, 보호기의 크기는 C₁~C₅ 직쇄형 보호기가 바람직하였다. 라말린 제조를 위한 경제성과 공업적 생산을 고려하여 다양한 보호기를 검토한 결과, 비교적 안정한 조건에서 탈보호할 수 있는 알릴 그룹을 사용할 경우 2-(allyloxy)aniline으로부터 2-(allyloxyphenyl)hydrazine을 수율 85%, 순도 99.7%로 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었다.

Abstract

Hydrazine derivatives used in fine chemicals, pharmaceuticals and cosmetics can be synthesized by reduction reaction from diazonium derivatives. The reduction method using SnCl₂ facilitates the reaction conversion, but the use of SnCl₂ is limited when residual heavy metals are issued in the final product. For the conversion of protected (2-hydroxyphenyl)diazonium derivatives into its hydrazine derivatives in Ramalin preparation process, the reduction method was developed by using NaHSO₃. In this study, the effect of steric hindrance according to the protected 2-hydroxygroupinphenyldiazonium derivatives was found, and linear C₁~C₅ alkyl groups for the hydroxy protection were preferable during the diazonium reduction reaction. Considering the economical efficiency and industrial production for the preparation of Ramalin, a variety of protecting groups were investigated. As a result, 2-(allyloxyphenyl)hydrazine was obtained with 85% yield and 99.7% purity when the hydroxy protecting group was used as an allyl group that could be easily deprotected.

Keywords: Hydrazine, Reduction, Diazonium, Sodium sulfite, Ramalin

1. 서 론

일반적으로 페닐하이드라진(phenylhydrazine)은 카르보닐 화합물과

반응하여 하이드라존(hydrazone) 화합물을 합성하며, 인돌(indole) 화합물 또는 여러 헤테로고리(heterocyclic ring) 화합물을 형성하는 중요한 반응물이다[1]. 페닐디아조늄염(phenyldiazonium salt)으로부터 페닐하이드라진을 합성하는 환원방법은 Na₂SO₃, SnCl₂/HCl, Zn/NiCl₂을 이용하는 방법과 ascorbic acid를 이용하는 방법이 보고되어있다[2,3].

2-Hydroxyphenyl hydrazine의 경우 라말린의 합성에 사용되는 물질로서 보고되어 있으며, bidentate Schiff base 리간드로 전이금속 촉매 합성에 사용된 것 외에는 보고된 바 없다[4,5]. 하이드록시기가 보호된 페닐하이드라진은 아닐린(aniline) 유도체를 사용하여 페닐디아조

[†] Corresponding Author: Chonnam National University,
Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Yeosu 59626, Republic of Korea
Tel: +82-61-659-7297 e-mail: yunsd03@chonnam.ac.kr

늄염 유도체를 경유한 환원반응을 통해 얻을 수 있다. 가장 보편화된 페닐디아조늄염의 환원반응은 SnCl_2 등의 중금속을 이용한 방법이지만, 최종물질인 라말린에 중금속인 주석(Sn)이 잔류하여 독성에 문제가 있다. 이런 단점을 극복하기 위해서 NaHSO_3 를 이용한 경제적인 친환경 합성법을 연구하였고, 환원반응에서 아닐린의 *ortho*-하이드록시 보호기에 따른 입체장애효과를 발견하며, 입체장애영향을 최소화 하면서 경제적이고, 공업적 생산이 가능한 보호기의 크기와 종류를 연구하고자 하였다.

2. 실험

2.1. 기기 및 시약

반응에 사용된 아닐린 유도체는 보고된 문헌을 이용하며 합성하여 사용하였다[6]. NaNO_2 , 35% HCl, NaHSO_3 는 대정화금에서 구매하여 정제 없이 사용하였다.

합성한 화합물의 구조분석을 위해 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Bruker), 합성된 물질의 순도는 HPLC (1200 model, Agilent)를 이용하였으며, Waters Xbridge™ C18, 5 μm , 4.6 × 250mm column을 사용하고, 분석 파장 254 nm이며, 이동상은 acetonitrile : water (9 : 1)를 사용하였다.

2.2. Hydroxyl 그룹이 보호된 phenyl hydrazine의 합성

기계식 교반기와 온도계가 장착된 3구 둥근 플라스크에 하이드록시기가 보호된 aniline 유도체(0.437 mole, 1 eq.)와 정제수(100 mL)를 투입 후 20~25 °C에서 교반하였다. 35% HCl (100 g, 0.960 mole, 2.2 eq.)와 정제수(76 mL)를 사용하여 희석한 HCl 수용액을 20~25 °C에서 15 min간 투입 후 0 °C로 냉각하였다. 정제수(57 mL)에 NaNO_2 (37 g, 0.437 mole, 1 eq.)를 용해한 수용액을 5 °C 이하에서 1 h 동안 투입하였다.

별도의 3구 둥근 플라스크에 20~25 °C에서, NaHSO_3 (112 g, 1.08 mole, 2.47 eq.), 정제수(217 mL), 30% NaCl 수용액(357 g)을 투입하고 1 h 동안 교반하였다. 암모니아수를 투입하여 pH 6.0으로 조절하고 반응 내부온도를 60 °C로 승온한 후 다시 pH 6.0으로 조절하였다. 온도를 60 °C 유지하면서, 준비된 NaNO_2 수용액이 투입된 반응액을 40 min간 투입하였다. 투입 완료 시 75 °C로 승온하여 1 h 교반 후 5 °C로 냉각하고, 5 °C를 유지한 상태에서 35% HCl (254 g, 2.91 mole, 6.65 eq.) 1 h 동안 투입하였다. 이때 pH는 0~1 정도로 유지하였다. 반응 온도를 20~25 °C로 승온하여 1 h 30 min간 교반 후 다시 10 °C로 냉각하고, 10 °C를 유지한 상태에서 50% NaOH 수용액을 사용하여 pH 10~11으로 조절하였다. Toluene (300 mL)을 사용하여 추출하였으며, 무수 sodium sulfate로 건조 후 toluene을 감압 농축하여 제거한다. 농축 잔분에 노란색 고체 또는 오일의 phenylhydrazine 유도체를 얻었다.

• (2-Benzyloxyphenyl)hydrazine

Colorless crystals, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.8 (s, 1H, NH), 3.83 (s, 2H, NH_2), 5.06 (s, 2H, CH_2), 6.68~6.97 (m, 4H, ArH), 7.33~7.46 (m, 5H, ArH)

• (2-Allyloxyphenyl)hydrazine

Yellowish oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.8 (s, 1H, NH), 3.82 (s, 2H, NH_2), 4.56 (dt, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 2H, CH_2), 5.28 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H, = CH_2), 5.41 (dq, $J = 17.4, 1.5$ Hz, 1H, = CH_2), 6.04 (ddt, $J = 10.5, 17.4, 5.4$ Hz, 1H, = CH), 6.68~6.95 (m, 4H, ArH)

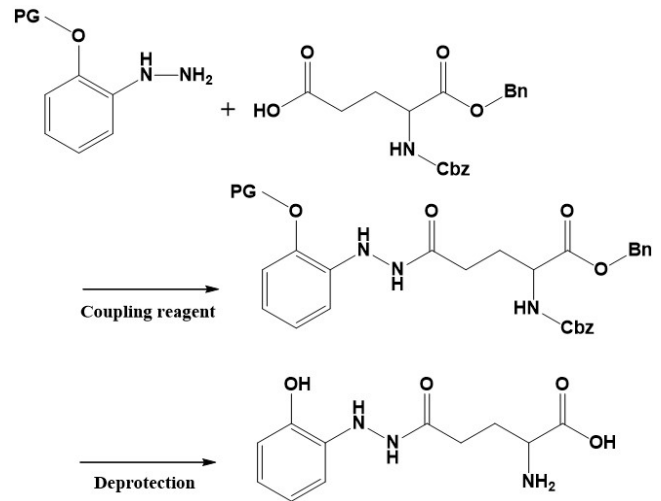


Figure 1. Synthesis of Ramalin using protected phenyl hydrazine derivatives.

• (2-Pentyloxyphenyl)hydrazine

Yellowish oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), δ : 1.8 (s, 1H, NH), 1.32~1.51 (m, 4H, CH_2), 1.77~1.86 (m, 2H, CH_2), 3.80 (s, 2H, NH_2), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 6.68~7.02 (m, 4H, ArH)

• (2-Dodecyloxyphenyl)hydrazine

Yellowish oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.26 (s, 16H, CH_2), 1.44~1.46 (m, 2H, CH_2), 1.76~1.85 (m, 2H, CH_2), 3.93 (s, 2H, NH_2), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 6.70~6.80 (m, 4H, ArH)

• (2-Isopropoxyphenyl)hydrazine

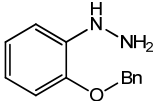
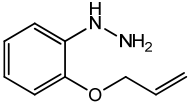
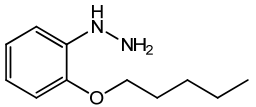
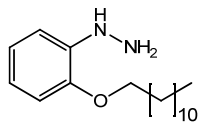
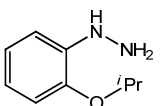
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3), 3.79 (s, 2H, NH_2), 4.53 (m, 1H, CH), 6.67~6.82 (m, 4H, ArH)

3. 결과 및 고찰

라말린은 남극의 천연물 유래의 물질로 최근 화학적 합성이 가능한 물질로서 페닐하이드라진의 2번 위치에 하이드록시기가 보호된 물질을 출발물질로 사용한다(Figure 1). 이를 합성하기 위해서는 아닐린 유도체를 페닐디아조늄염으로 전환 후, NaHSO_3 를 이용한 환원반응을 통해 페닐하이드라진 유도체를 얻는 과정을 Figure 2에서 볼 수 있다.

Table 1에서 아닐린 유도체에 도입된 보호기의 종류와 종류별 크기에 따른 환원반응 결과를 나타내었다. 보호기의 크기가 클수록 NaHSO_3 를 이용한 환원반응에 수율 저하가 나타났으며, entry 1의 벤질그룹이 치환된 아닐린 유도체의 경우 환원반응이 전혀 진행되지 않았다. Entry 5의 이소프로필(isopropyl) 그룹도 C_3 의 탄소수를 가지고 있지만 측쇄형 구조의 입체장애 영향으로 반응 수율이 15%로 낮았으며, entry 4의 도데실(dodecyl) 그룹의 경우 측쇄 형태가 아니지만 반응 수율이 13%로 매우 낮았다. 이는 기존 문헌에 제시한 바와 같이 Na_2SO_3 를 이용한 diazonium의 환원반응의 메커니즘에서 아민 원자에 각각의 $-\text{SO}_3\text{Na}$ 가 결합된 중간체를 형성할 때 분자 부피가 커지며, 페닐디아조늄 유도체의 *ortho*-하이드록시에 부피가 큰 보호기인 벤질그룹, 또는 C_3 이상의 *n*-알킬그룹이 위치할 경우 입체장애영향(steric hindrance effect)이 나타나는 것으로 판단된다[7].

Table 1. Comparison of Reactivity for Protected Aniline Derivatives

Entry	Reactants	Products	Yield	Purity
1	2-(benzyloxy)aniline		0	-
2	2-(allyloxy)aniline		85	99.5
3	2-(n-pentyloxy)aniline		73	99.2
4	2-(n-dodecyl)aniline		13	98.5
5	2-(isopropyl)aniline		15	97.9

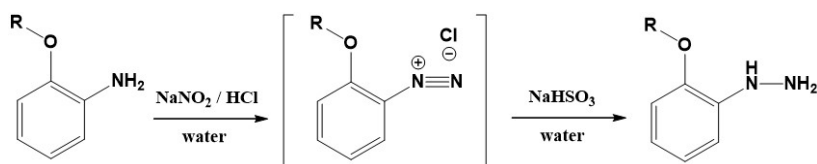


Figure 2. Synthesis of phenyl hydrazine derivatives.

본 연구의 핵심주제는 라말린을 제조하기 위해 보호된 2-하이드록시페닐디아조늄염으로부터 중금속을 사용하지 않는 환원반응을 통해 페닐하이드라진 유도체를 확보하는 것으로, 히드록시 보호기의 선정 시, NaHSO_3 를 이용한 환원반응의 입체장애효과를 최소화 할 수 있는 크기를 만족하고, 비교적 안정한 조건에서 탈보호할 수 있는 알릴 그룹이 향후 공업적 생산적용에 효과가 높을 것으로 판단된다.

4. 결 론

본 논문에서는 라말린의 구성체인 (2-hydroxyphenyl)hydrazine을 도입하기 위해 환원제로서 SnCl_2 등의 중금속을 배제하고, NaHSO_3 를 이용한 최적의 환원반응을 도출하였다. 이때 페닐디아조늄 유도체에 도입된 보호기의 입체장애영향을 통해 환원반응에 차이가 발생하였으며, 비교적 안정한 조건으로 탈보호할 수 있는 알릴기로 하이드록시 그룹을 보호한 2-(allyloxyphenyl)diazonium salt의 NaHSO_3 환원반응을 통해 수율 85%, 순도 99.7%의 (2-hydroxyphenyl)hydrazine을 얻었으며, 친환경적이고, 공업적 적용에 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

감 사

본 연구는 2018 전라남도 지역수요맞춤형 연구개발사업(B008071-1000435)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

1. B. Robinson, The Fischer indole synthesis, *Chem. Rev.*, **63**(4), 373-401 (1963).
2. (a) S. D. Barton, W. D. Ollis, and I. O. Sutherland (eds), *Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and reactions of Organic Compounds: Volume 2, Nitrogen Compounds, Carboxylic Acids, Phosphorus Compounds*, pp. 154-159, Pergamon, Oxford (1979), (b) H. Zollinger, *Diazo Chemistry. I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds*, VCS (1994), (c) S. Patai (ed.), *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Wiley, New York (1978).
3. D. L. Browne, I. R. Baxendale, and S. V. Ley, Piecing together the puzzle: Understanding a mild, metal free reduction method for the large scale synthesis of hydrazines, *Tetrahedron*, **67**, 10296-10303 (2011).
4. S. N. Vidyarthi, D. Kumar, R. Singh, and S. Tiwari, Synthesis and characterization of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of bidentate Schiff base, *Asian J. Chem.*, **20**(5), 3828-3832 (2008).
5. J. H. Yim, I. C. Kim, S. G. Lee, and D. K. Kim, Method for preparing ramalin, *US Patent 8,865,934B2* (2014).
6. R. Wang and J. Xu, Selective alkylation of aminophenols, *ARKIVOC*, **9**, 293-299 (2010).
7. Z. Yu, G. Tong, X. Xie, P. Zhou, Y. Lu, and W. Su, Continuous flow process for the synthesis of 2-ethylphenylhydrazine hydrochloride, *Org. Process Res. Dev.*, **19**(7), 892-896 (2015).