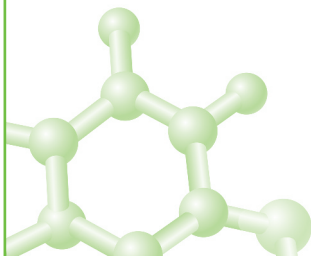


# Pd 촉매에 의한 연속적인 탄소-탄소 결합 형성 및 절단 반응과 아릴팔라듐(II) 종의 형성 증거



윤소원 | 한양대학교 화학과 sowony73@hanyang.ac.kr

최근 유기 화학 분야에서 가장 활발히 이루어지고 있는 연구 분야 중 하나는 바로 전이금속 촉매에 의해 변환 반응이다. 그 중 특히, 유기 화합물에 흔히 존재하고 비활성 결합으로 잘 알려져 있는 탄소-수소 또는 탄소-탄소<sup>2,3</sup> 결합의 절단을 수반하는 촉매 변환 반응은 고전적인 유기 반응들에 비해 훨씬 경제적이고 친환경적인 합성 도구로서 그 학문적인 가치 뿐 아니라 산업적인 용도로의 가능성이 매우 높아 여러 연구진에 의해 경쟁적으로 연구되고 있다. 탄소-수소 결합의 활성화에 비해 더욱 어렵다고 알려져 있고 상대적으로 연구가 덜 된 탄소-탄소 결합 활성화 반응은 크게 두 가지 경로, 즉 1) C-C 결합에 전이금속의 산화성 삽입 (oxidative insertion) 반응이나 2) 탄소-금속 (M-C-C-C) 또는 헤테로원자-금속 (M-O-C-C) 종의 β-탄소 제거 반응(β-carbon elimination)<sup>3</sup>으로 달성될 수 있다[그림 1]. 일반적으로

로 β-수소 제거 반응 (β-hydride elimination)이 β-탄소 제거 반응보다 수월하게 일어나기 때문에 고리 무리를 감소시키거나 상대적으로 안정한 중간체 형성을 유도함으로써 β-탄소 제거 반응을 촉진시키는 전략을 사용해 왔다. 따라서 잘 계획된 β-탄소 제거 반응의 개발과 유기합성에 있어서의 그 잠재적인 가능성 개발은 아직 더 연구가 필요한 큰 도전 과제이다.

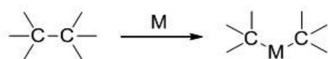
최근에 우리 연구실에서는 Pd(II) 촉매 하에서 알케닐 β-케토 에스터의 반응을 통해 1-나프톨 (1-naphthol) 생성과 함께 예상치 못했던 아릴팔라듐 (II) 종 (arylpalladium(II) species)의 형성을 관측할 수 있었다[그림 2].<sup>4</sup> 이 반응에서는 매우 독특한 형태의 탄소-탄소 결합 절단 반응이 일어났으며, 그 결과로 생성된 아릴팔라듐 (II) 종을 한 반응 용기 내에서 Mizoroki-Heck 반응을 통해 포착할 수 있었다. 여러 가지

## 윤소원 Youn, So Won

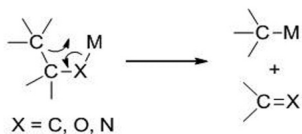


- 연세대학교 화학과 학사 (1992-1996)
- KAIST 화학과 석사 (1996-1998)
- KAIST 화학과 박사 (1998-2001)
- 컬럼비아대학교 화학과 박사후 연구원 (2001-2003)
- 부경대학교 화학과 전임강사, 조교수, 부교수 (2003-2010)
- 한양대학교 화학과 부교수 (2010-현재)

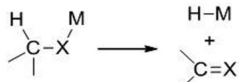
1) Oxidative Addition Pathway



2)  $\beta$ -Carbon Elimination Pathway

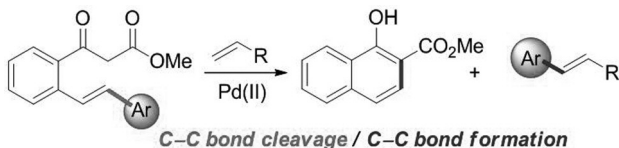


<  $\beta$ -Hydride Elimination >



[그림 1] 탄소-탄소 결합 활성화 반응

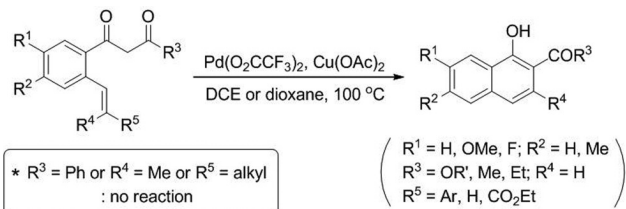
메커니즘 연구과 그 근거를 통해, 이 반응이 방향족화에 의해 촉진된  $\beta$ -탄소 제거 반응의 첫 번째 예임을 증명할 수 있었다. 결과적으로, 한가지의 팔라듐 촉매가 전혀 없는 방법으로 일련의 탄소-탄소 결합 형성 및 절단 반응을 촉진시키는 첫 번째 예를 보여 주었기에 이를 간단히 소개하고자 한다.



[그림 2] Pd 촉매에 의한 일련의 탄소-탄소 결합 형성 및 절단 반응

일련의 탄소-탄소 결합 형성 및 절단 반응에 대한 여러 가지 촉매 및 산화제 효과를 살펴본 결과, [그림 3]과 같이 Pd(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>와 Cu(OAc)<sub>2</sub>가 최적의 촉매와 산화제임을 알 수 있었다. 라디칼 억제제를 첨가하여도 반응에 대한 방해 효과가 없는 것으로 보아 이 반응은 라디칼 메커니즘으로 진행되는 것이 아님을 알 수 있었고, 수분이나 공기를 철저히 제거할 필요가 없다는 점에서 매우 다루기 쉬운 반응이라 할 수 있다. 최적 조건하에서 기질의 치환기 효과를 살펴보니, 아릴기의 치환기 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>의 효과는 크게 없었으나 R<sup>5</sup>가 알킬기인 경우에는 반응이 거의 진행되지 않는 것을 관측할 수 있었다. 이는 M-C-C-C(sp<sup>3</sup>) 중보다 M-C-C-C(sp<sup>2</sup>) 중 에서  $\beta$ -탄소 제거 반응이 더 수월히 일어나는 것을 설명해

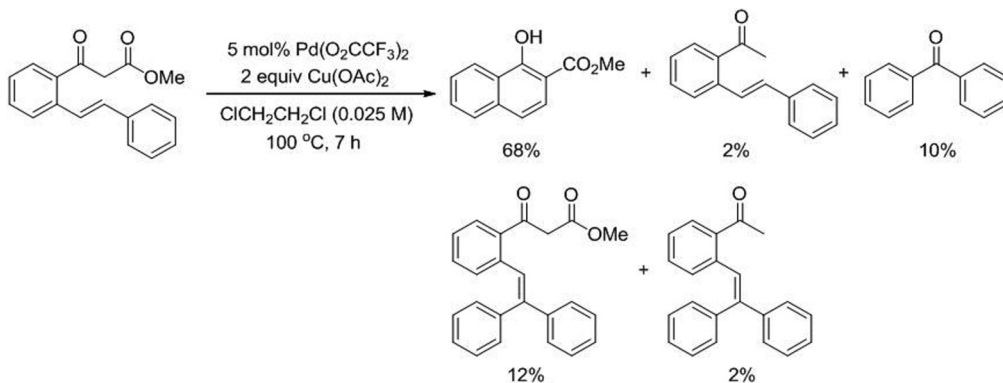
준다. R<sup>5</sup>가 아릴기인 경우에는 전자가 풍부할수록 그 반응 속도도 더 빨랐으며, 이는  $\beta$ -탄소 제거 반응에서 아릴기의 이동 용이도와 잘 일치하는 결과이다. 한편  $\beta$ -케토 에스터 뿐만 아니라 1,3-다이케톤 (R<sup>3</sup> = 알킬기)도 반응의 기질로 사용이 가능했으며, 세 개의 치환기를 가진 알켄 유도체(R<sup>4</sup> ≠ H) 경우엔 반응이 진행되지 않았다.



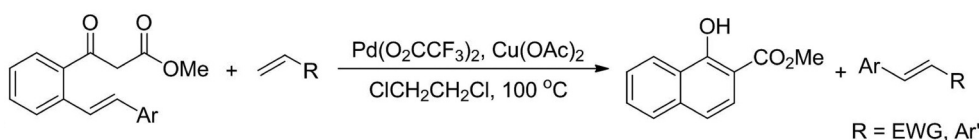
[그림 3] Pd 촉매에 의한 다양한 1-나프톨 합성

이 반응의 생성물 수율은 대략 50-70%대로써 그다지 높지 않다는 사실과 더불어 메커니즘에 대한 실마리를 얻기 위해, 이 반응에서 생성되는 부산물들을 가능한 한 분리하여 <sup>1</sup>H NMR 및 GC-MS 분석으로 확인해 보았다[그림 4]. 그 결과, Ph기가 하나 더 추가된 형태의 기질 및 탈카복실화 화합물, 벤조페논 등이 관측되었다. 특히 Ph기가 하나 더 추가된 형태의 기질 형성은 매우 흥미로운 결과로써 반응 중 Ar-Pd 종이 생성됨을 간접적으로 보여주고 있어, 반응에 적당한 친전자체를 추가로 넣어주면 Ar-Pd 종을 효과적으로 포착할 수 있을 것이라 생각하였다. 다양한 친전자체를 사용해 본 결과, 아크릴레이트를 포함한 여러 가지 전자끌개를 가진 올레핀 뿐만 아니라 스티렌 계열 화합물도 사용될 수 있었으며, 그 결과로 1-나프톨과 함께 기질에서 떨어져 나간 아릴기가 치환된 올레핀, 즉 신나메이트 (cinnamate) 및 스티벤 (stilbene) 유도체가 성공적으로 얻어졌다[그림 5].

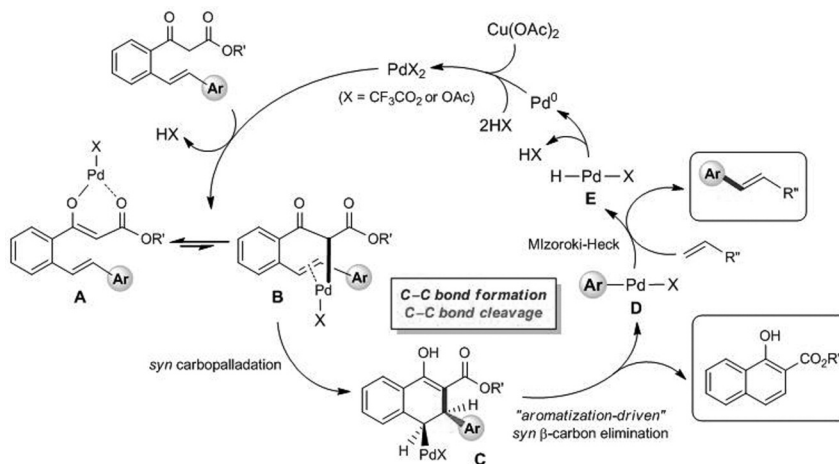
위 결과를 바탕으로 이 반응의 메커니즘을 [그림 6]과 같이 설명할 수 있다. Pd(II) 촉매와 기질의 반응에 의해 A와 같은 중간체가 먼저 형성되고 이는 알켄에 배위된 B와 같은 토모머로 자리옮김을 한 후, 분자내 올레핀과 반응하여 *syn* 탄소-Pd 첨가 반응 (carbopalladation)을 통해 새로운 탄소-탄소 결합을 형성하면서 C 중간체로 변환한다. C 중간체에서 서로 *syn* 위치에 놓인 Pd과 Ar 치환기가  $\beta$ -탄소 제거 반응을 통해 아릴팔라듐(II) 종 D를 만든다. 이때 Pd과 Ar 치환기의 *syn* 배위 뿐만 아니라 방향족화를 통해 1-나프톨이 형성되



[그림 4] 여러 가지 부산물



[그림 5] Pd 촉매에 의한 아릴 치환된 알케닐 β-케토 에스터와 올레핀간의 반응

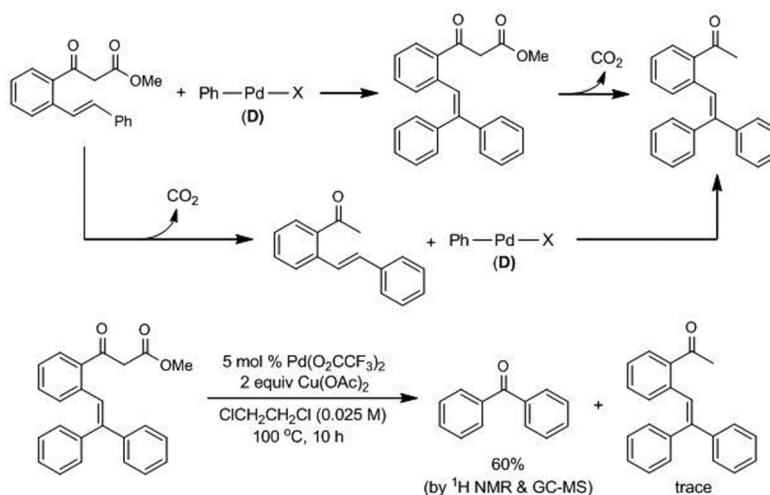


[그림 6] 반응 메커니즘

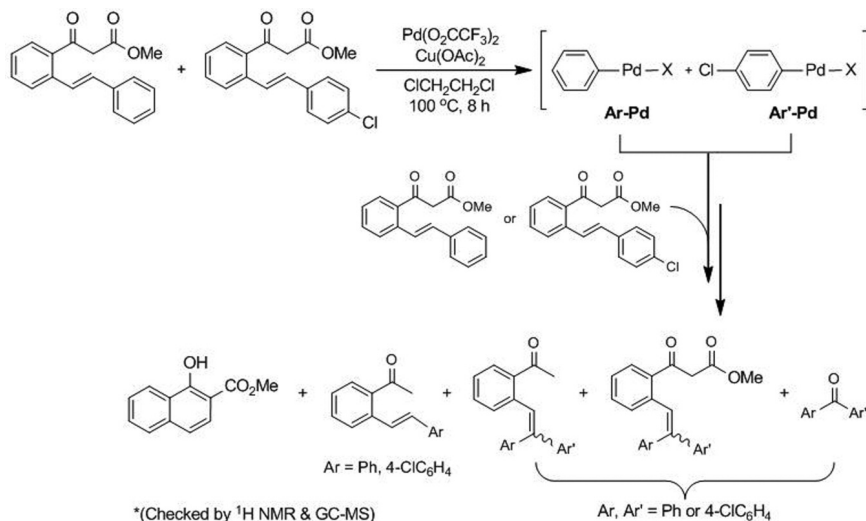
는 점이 β-탄소 제거 반응을 용이하게 하는 중요한 추진력이라 생각된다. 이후 추가적으로 첨가된 올레핀과 D가 반응하여 Mizoroki-Heck 반응 생성물을 만들고, 여기서 형성된 Pd(0)는 Cu(OAc)<sub>2</sub>에 의해 다시 Pd(II)로 산화된다.

이러한 반응 메커니즘을 더욱 뒷받침할 수 있는 증거로서 몇 가지 추가적인 실험을 수행하였다. 기질의 (Z)-이성질체를 사용하여 같은 조건에서 반응을 수행해본 결과 Ph이 떨

어져 나간 1-나프톨은 전혀 생성되지 않고, Ph이 그대로 달려있는 3-페닐-1-나프톨이 미량 형성되었다. 이 반응의 수율이 낮은 이유는 아마도 입체 장애에 의한 결과로 보인다. 한편 Cu(OAc)<sub>2</sub> 대신 CuCl<sub>2</sub>를 산화제로 사용한 경우에는 3-페닐-1-나프톨이 유일한 생성물로 형성되었는데, 이는 반응 내에서 생성된 PdCl<sub>2</sub>와 외부권 (outer-sphere) anti 탄소-Pd 첨가 반응 경로를 통해 진행되는 것임을 보여준다.



[그림 7] 부산물 생성 메커니즘



[그림 8] 교차 실험

부산물의 생성 경로는 다음과 같이 설명할 수 있다[그림 7]. 반응물이 D와 반응하여 Ph이 추가된 기질을 형성할 수 있고, 이 화합물이 탈카복실화 반응을 거치거나 또는 반응물 자체가 먼저 탈카복실화 반응을 거친 후 D와 반응할 수도 있다. Ph이 추가된 기질을 분리하여 본 조건하에서 반응시킨 결과, 올레핀의 산화성 절단 반응을 통해 벤조페논이 형성되는 것도 실험적으로 확인 할 수 있었다. 게다가, 다른 아릴 치

환기를 가진 반응물 간의 교차 반응을 통해 가능한 모든 조합의 부산물이 형성되는 것을 확인할 수 있었다[그림 8]. 이는 반응 중 Ar-Pd(& Ar'-Pd)이 형성된다는 사실을 확실히 보여주는 결과이다.

이상과 같이, 우리 연구실에서는 2-알케닐페닐 β-케토 에스테르와 올레핀 간의 Pd(II) 촉매 반응을 통해 1-나프톨과 신나메이트 또는 스틸벤 유도체가 동시에 형성되는 새로운

반응을 개발하였다. 이는 매우 독특하고 전례 없는 형태의 탄소-탄소 활성화를 통한 축매 반응이라는 점에서 그 의미가 크다. 단 한가지의 축매 시스템이 1) 내부권 (inner-sphere) *syn* 탄소-Pd 첨가 반응을 통해 분자내 탄소-탄소 결합을 형성하고, 2) 새로운 방식으로써 방향족화에 의해 촉진된 *syn* β-탄소 제거 반응을 거쳐 탄소-탄소 결합을 절단하며, 이어서 3) Mizoroki-Heck 반응을 통해 분자간 탄소-탄소 결

합 형성을 가능케 하였다. 이러한 Pd(II) 축매의 새로운 반응성에 대한 발견은, 여태까지 알려져 온 Pd(II) 축매의 반응성에 대한 이해를 넓히고 그것을 통한 연속 변환 반응의 범위를 확장시킬 것으로 기대된다. 현재 본 연구실에서는 좀 더 자세한 메커니즘 연구와 더불어 새로운 연속 변환 축매 반응 개발에 대한 연구를 진행 중이다.

#### 참고문헌

1. Selected recent reviews on C-H activation: (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (b) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624. (c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (d) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
2. Selected reviews on C-C activation: (a) Murakami, M.; Matsuda, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1100. (b) Bonesi, S. M.; Fagnoni, M. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 13572. (c) Seiser, T.; Cramer, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2835. (d) Necas, D.; Kotora, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1566. (e) Jun, C.-H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 610. (f) Mitsudo, T.; Kondo, T. *Synlett* **2001**, 309. (g) Murakami, M.; Ito, Y. *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 97. (h) Rytchinski, B.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 870.
3. Reviews on β-carbon elimination: (a) Aissa, C. *Synthesis* **2011**, 3389. (b) Murakami, M.; Makino, M.; Ashida, S.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1315. (c) Satoh, T.; Miura, M. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 1.
4. Youn, S. W.; Kim, B. S.; Jagdale, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11308.