

II. 알코올 Alcohol의 합성과 반응

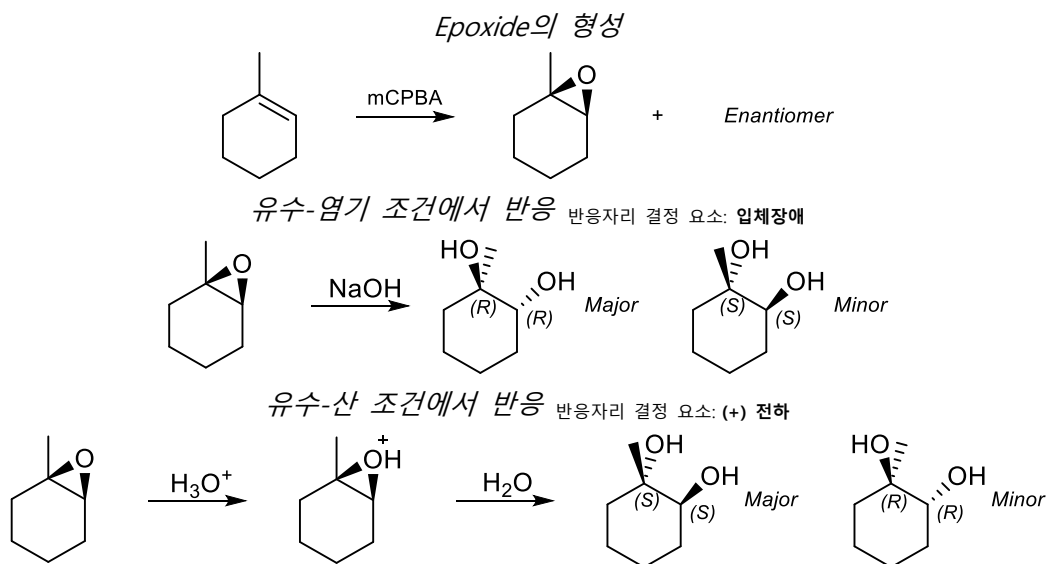
1. 알코올의 제법
2. 알코올의 반응
3. 알코올의 보호
4. 유기금속 화합물의 반응

1. 알코올의 제법

(1) 알켄이 출발물질일 때

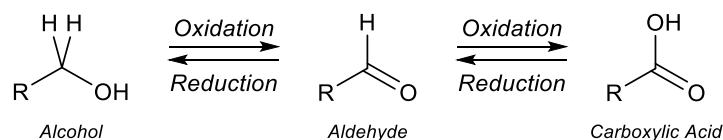
유수조건 Aqueous Condition에서 반응을 진행할 필요가 있다. 가장 대표적인 세 가지 방식으로, i) 알켄에 유수-산조건을 부여하는 방식과 ii) 옥시수은화-탈수은화 반응 iii) 수소화 붕소 첨가-산화반응이 있다. Markovnikov product가 만들어지는 지 여부와 입체화학(배위)의 변화를 확인할 필요가 있다.

응용된 방식으로는 Epoxide를 경유하여 알코올을 합성하는 방식이 있다. 알켄에 mCPBA와 같은 과산을 첨가하여 주면 Epoxide가 형성된다. 에폭사이드는 유수-염기조건이나 유수-산조건에서 Vicinal Diol이 된다. 아래는 각 반응의 예시이다. 이 때에는 반응자리 및 입체화학이 주로 문제된다.



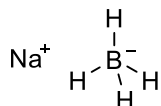
(2) 카르보닐 기가 출발물질일 때

알코올과 몇몇 작용기는 아래와 같은 상관관계가 성립한다. 이는 우리의 일상생활에서 흔히 관찰되는 작용기의 변환이다.

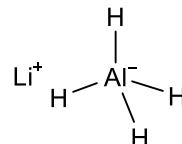


또다른 양식의 알코올 제법으로 환원반응을 이용하는 방식이 있다. 대표적인 환원제로 NaBH_4 와 LAH 가 있다. 환원력은 LAH 가 NaBH_4 에 비하여 월등히 뛰어나다.

NaBH_4 약환원제

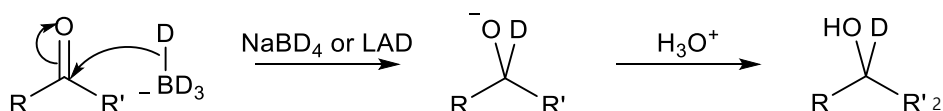


LAH Lithium Aluminium Hydride 강환원제¹



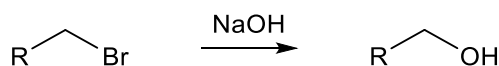
페이지 | 2

케톤의 환원반응 메커니즘



(3) 할라이드가 출발물질일 때

1차 할라이드인 경우에는 쉽게 알코올로 변환할 수 있다. 반응 양식은 $\text{S}_{\text{N}}2$ 이다. 다만 2차 이상의 할라이드는 1단계만에 알코올로 변환하기가 쉽지 않다. $\text{E}2$ 반응이 $\text{S}_{\text{N}}2$ 반응에 우세하기 때문이다. 때문에 별도의 방법을 고안할 필요가 있다.

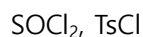


2. 알코올의 반응

(1) 할라이드로의 치환반응

Hydroxyl group($-\text{OH}$ 기)은 좋은 이탈기가 아니므로 분자 내에 Hydroxyl group이 있다고 하더라도 일반적으로 친핵체와 반응하지 않는다. 그렇다고 하여, OH 기를 좋은 이탈기로 변환하고자 산조건에서 반응³을 진행하는 경우에는 친핵체의 친핵성도 또한 떨어지는 결과가 된다. 때문에 OH 기를 친핵체와 반응시키기 위해서는 특단의 대책이 요구된다. 가장 대표적인 방식으로 OH 기를 할라이드로 변환시키는 방법이 있다. 특정 시약을 사용하면 Chloride와 Bromide의 도입이 손쉽게 이루어진다.

Chloride 도입 시약



Bromide 도입 시약

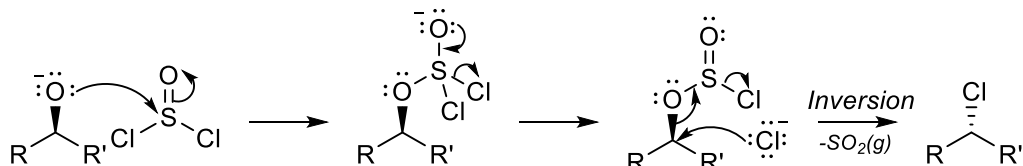


¹ LAH 가 NaBH_4 에 비하여 강한 환원제인 까닭은 여러가지 있겠으나, 그 중에서 제일 중요한 요소는 Al 원자의 크기가 B 에 비하여 더 크다는 점이다. 결합의 길이가 길기 때문에 $\text{Al}-\text{H}$ 결합이 $\text{B}-\text{H}$ 결합에 비하여 더 쉽게 끊어지며, H^- 이온이 더 용이하게 전달된다.

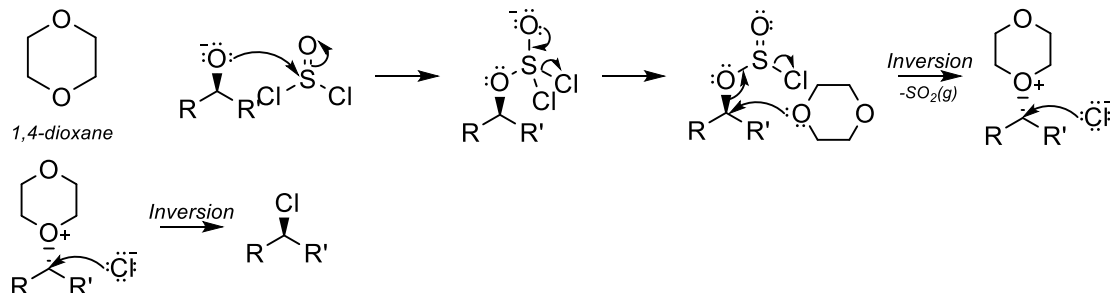
² LAH 와 NaBH_4 는 Carboxylic Acid를 환원시킬 수 있는 지 여부에서 결정적인 차이점을 보인다. LAH 는 항상 Carboxylic Acid를 알코올까지 환원시키는 반면에 NaBH_4 는 일절 환원시키지 못한다.

³ 염기조건에서 반응시키면 알코올이 산-염기 반응결과 알콕사이드가 된다. 알콕사이드는 좋은 친핵체로서 절대로 친핵체와 반응하지 않는다. (-) 전하에 의해 친핵체끼리는 서로를 배척한다.

SOCl_2 + Pyridine - 단순 염기조건: **Inversion**

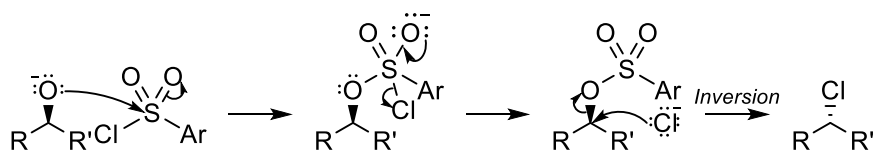


SOCl_2 + Pyridine + **1,4-Dioxane** - 친핵체 첨가조건: **Retention**

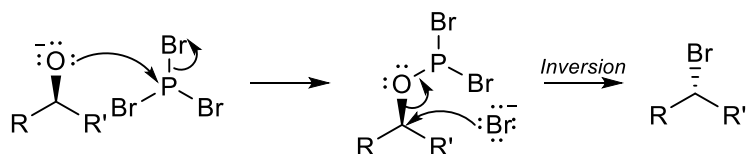


SOCl_2 반응 결과 요약	$\text{R-CH(OH)-R'} \xrightarrow[\text{Pyridine}]{\text{SOCl}_2} \text{R-CH(Cl)-R'}$ Inversion	$\text{R-CH(OH)-R'} \xrightarrow[\text{Pyridine, 1,4-Dioxane}]{\text{SOCl}_2} \text{R-CH(Cl)-R'}$ Retention
--------------------------	---	--

TsCl Tosyl Chloride의 활용 메커니즘: **Inversion**

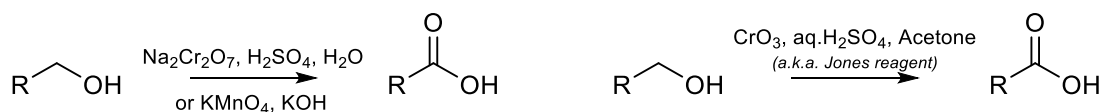


PBr_3 의 활용 메커니즘: **Inversion**



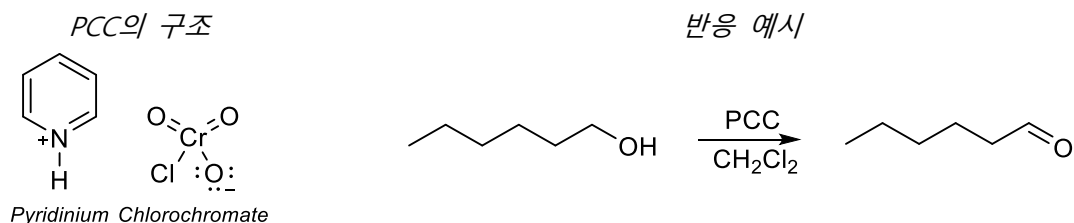
(2) 산화반응

1차 알코올은 수소를 두 개 제거하여 Carboxylic Acid까지 산화될 수 있으며, 2차 알코올은 수소를 하나 제거하여 Ketone까지 산화될 수 있다. 3차 알코올은 제거될 수소가 없으므로 산화되지 않는다. Chrome과 Manganese을 활용한 산화반응이 대표적이다.

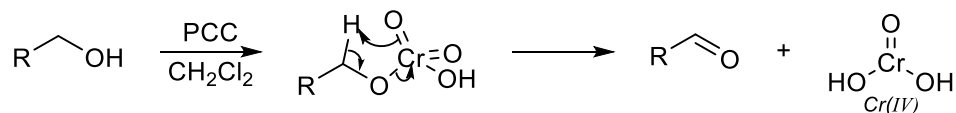


다만 1차 알코올을 알데하이드까지만 산화시키는 것은 통상의 산화조건에서 쉽지 않다. 크롬산이나 과산화망간을 이용한 반응 내지 Jones reagent와 같은 경우에는 1차 알코올이 Carboxylic acid

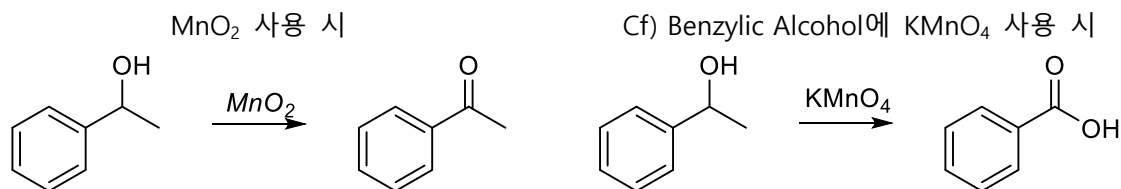
가 되어 산화가 완결될 때까지 반응이 진행된다. 때문에 산화 반응과 관련하여 특히 중요한 Reagent로 **PCC**, **Pyridinium Chlorochromate**가 있다. PCC는 1차 알코올을 알데하이드까지만 산화시킨다. PCC 사용시 무수 조건에서 반응이 진행되어 헤미-아세탈이 형성되지 않기 때문이다. 아세탈에 대해서는 후술하기로 한다.



Cr을 사용한 산화반응의 일반적인 메커니즘은 아래와 같다. 다만 참조만 하도록 하자.



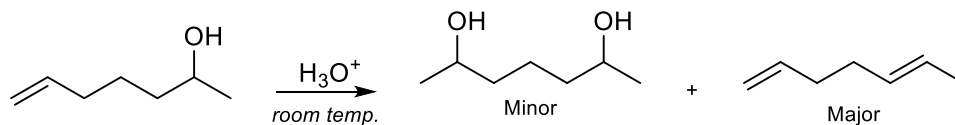
PCC 이외의 특징적인 산화반응으로는 MnO_2 를 활용한 반응이 있다. MnO_2 는 CrO_3 에 비하여 산화력이 충분하지 아니하여, 통상적인 알코올은 산화시키지 못한다. 다만 Allylic Alcohol이나 Benzylic Alcohol을 특징적으로 산화시킬 수 있다⁴.



3. 알코올의 보호

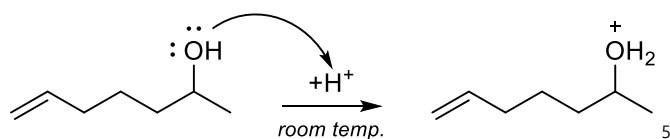
(1) 보호기의 필요성

알코올의 반응성이 좋다는 점은 장점이기도 하지만 종종 단점이 되기도 한다. 가령 알코올은 그 대로 둔 채로 다른 자리에서 반응을 진행하고자 할 때에는 알코올이 먼저 반응하여, 정작 원하던 자리에서는 반응이 일어나지 않고 알코올만 변형되는 일이 빈번하다. 아래의 예시를 살펴보자. 출발물질에 새로운 OH 기를 도입하고자 했으나, 상온에서 도리어 기존의 OH 기가 제거 되는 반응이 더 우세하게 일어난다.

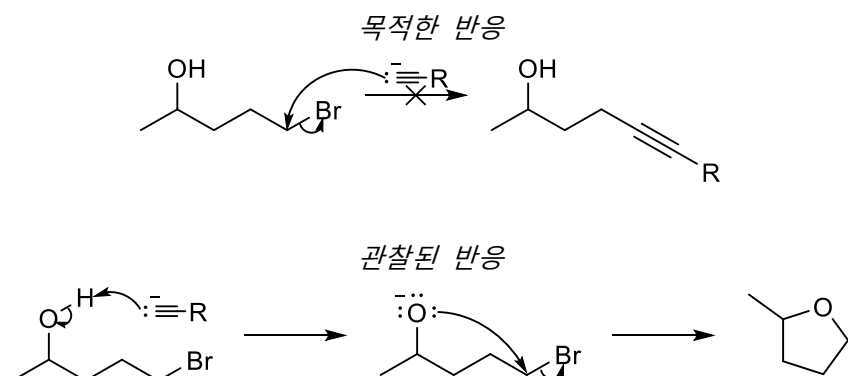


⁴ 이는 알릴(벤질) 자리의 σ 결합이 매우 약하기 때문이다. Conjugation과 관련된 내용이므로 자세한 사항은 후술하기로 한다. 그 외의 용례로는 IO_4 와 같이 Vicinal Diol을 분해하는데 사용된다.

그 이유는 아래와 같은 산-염기 반응이 우세하기 때문이다. 알켄에 비해 OH 기가 더 좋은 염기이다.

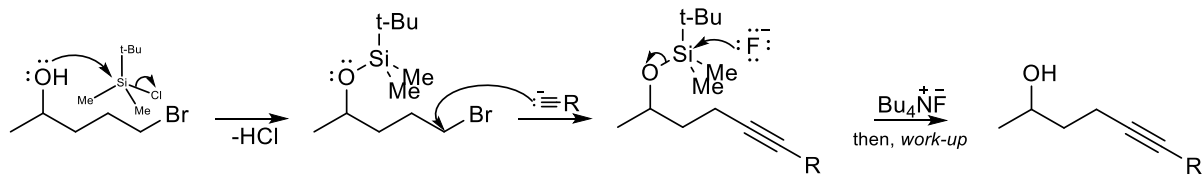


산 조건과 반대로 염기조건에서도 비슷한 문제를 생각해볼 수 있다. 분자 내에 삼중결합을 도입하고자 Alkynide를 사용할 시에는 산-염기 반응이 우선하지는 않는 지 꼼꼼히 살펴봐야한다.



(2) Trialkyl Silyl group (R_3Si-) : S_N2 반응의 활용

Hydroxyl group의 산-염기 반응을 제한하고 나아가서 친핵체로서 반응에 참여하지 못하게 막는 방식으로 규소(Si)을 활용하는 방안이 있다. 규소는 탄소와 동족이면서 주기는 더 커서 S_N2 반응에 더 수월하게 참여한다. 대표적인 보호기로 TMS(Trimethyl Silyl group), TBDMS(tert-Butyl dimethyl Silyl group)이 있다. 이 보호기는 염기조건에서 반응을 진행해야 할 때에 특히 유리하다.



보호기의 도입과 이탈 시의 반응 메커니즘은 모두 S_N2 와 동일하게 진행된다. S_N2 반응에 의해서 안정한 Si-O 결합이 새로이 형성되며, 산-염기 반응의 가능성이 미연에 차단된다. 마찬가지로 S_N2 반응에 의해서 Si-F 결합이 형성되며, 다시 알코올이 회복된다. Si-F 결합은 가장 안정한 단일 결합 중에 하나이다.

보호기의 도입
 $R_3Si - Cl, NaH$ (반응촉진)

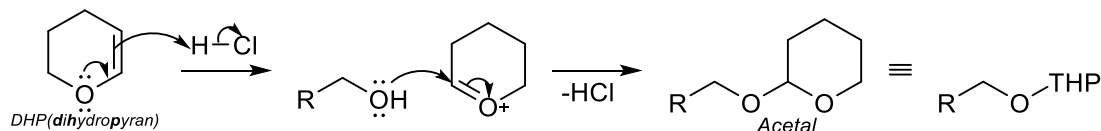
보호기의 제거
 F^- (보통 $Bu_4N^+F^-$)

보호 목적
 염기 및 친핵체와의 반응방지

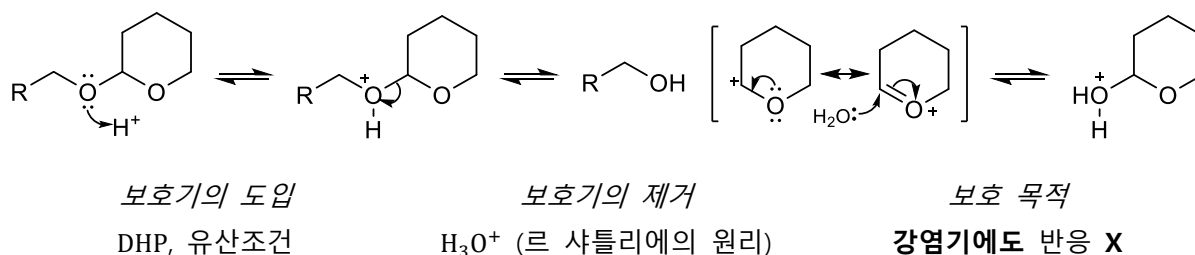
⁵ 이와 같은 반응을 막기 위한 방식으로는 Benzylic group을 활용하는 방안이 있다. Benzylic group에 대해서는 후술하기로 한다. (Benzylic group = $Ph - CH_2 - X = Bn$)

(3) THP (Tetrahydropyran) group: 친전자성 첨가반응의 활용

일반적으로 R_3Si group이 염기조건에서 도입되는 것과 달리 산-조건에서 도입되는 보호기도 있다. 대표적인 사례가 바로 THP group이다. THP 기는 산조건에서 도입되며, R_3Si group과 마찬가지로 산-염기 반응을 방지하는 역할을 한다. 도입에 있어서 핵심적인 메커니즘은 아래와 같다.



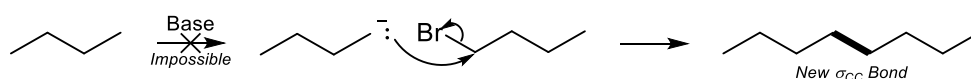
THP 보호기는 H_3O^+ 조건에서 분리된다. 이탈 반응은 화학평형의 측면에서 유도되며, 보호기의 완전한 제거를 위해서는 과량의 물 첨가가 요구된다. 메커니즘은 아래와 같다⁶.



4. 유기금속 화합물의 반응

(1) 유기금속 화합물의 일반적인 경향성

유기화학의 뼈대가 되는 결합은 바로 탄소 간의 단일 결합이다. 만일 원하는 분자에 탄소 간의 삼중결합이 있는 경우에는 별도의 조치 없이도 쉽게 분자의 설계가 가능하다. 삼중결합은 염기조건 하에서 비교적 쉽게 친핵체로 변환되기 때문이다. 그러나 이를 일반화하여 Reagent에 단일결합만 존재하는 경우에 어떻게 탄소 간의 σ 결합을 새로이 만들어낼지는 오랜 기간 난제로 남아 있었다. 삼중결합이 존재하는 경우와 같이 단순 염기 조건에서 음이온을 만들어 반응을 진행하는 방식은 sp^3 혼성인 탄소의 $pK_a \approx 50$ 이므로 불가능하다.



이와 같은 문제를 해결한 방식이 바로 유기금속 화합물을 활용하는 방안이다. 분자 내에 C-X 결합이 있는 경우에는 유기금속 화합물을 합성하여, 쉽게 친핵체로 사용할 수 있다. 대표적인 유기금속 화합물의 예시는 아래와 같다.

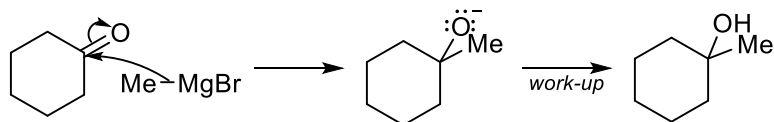
구조식 (명칭)	$R-Li$ (Organolithium)	$R-MgBr$ (Grignard reagent)	R_2CuLi (Gilman reagent)
준비	$R-X + 2 Li$	$R-Br + Mg$	$R-Cu + R-Li$
친핵성	매우 좋음	좋음	약함

⁶ 후술하게 될 아세탈의 분해반응(Deacetalization)과 정확하게 동일한 메커니즘이다.

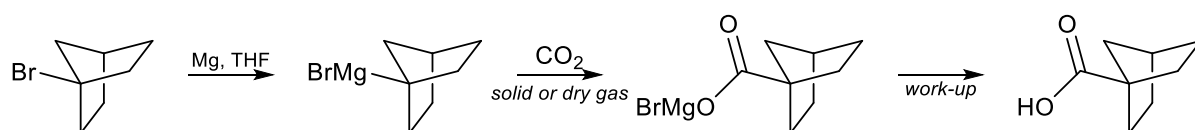
(2) 유기금속 반응의 예시

일반적으로 유기금속 화합물은 좋은 염기에 속한다⁷. 때문에 산-염기 반응이 항상 수반된다는 전제하에 다루어야 한다. 아래와 같이 알코올을 만드는데 알킬 리튬과 그리냐 시약이 흔히 사용된다.

페이지 | 7



특히 그리냐 시약의 경우(물론 알킬 리튬도)에는 dry CO₂ (g)와 반응하여 Carboxylic Acid가 형성되는 반응도 가능하다. 아래는 널리 알려진 반응의 예시이다.



⁷ 때문에 분자내에 산-염기 반응이 가능한 양성자가 있을 때에는 분자내 산-염기 반응이 다른 반응에 비하여 우선적으로 일어난다. 이와 같은 문제점을 해결하기 위해서 사용되는 것이 보호기이다.

기껏 만든 그리냐 시약이...!

