



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0106583
(43) 공개일자 2019년09월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 253/24 (2006.01) C07C 253/32 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 253/24 (2013.01)
C07C 253/32 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0028280
(22) 출원일자 2018년03월09일
심사청구일자 2018년03월09일

(71) 출원인
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)
(72) 발명자
김진호
인천광역시 연수구 경원대로119번길 21 풍림2차아파트
김명진
인천광역시 부평구 대정로 83, 513호
(74) 대리인
차준용

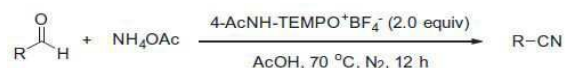
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 옥소암모늄 염을 이용한 지방족 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법

(57) 요약

본 발명은 NH₄OAc를 사용하여 지방족 알데히드(aliphatic benzaldehyde)를 나이트릴(Nitrile)로 옥소암모늄 염을 매개로 한 산화적 전환(oxidative transformation) 방법에 관한 것으로, 화학량론적 양의 옥소암모늄 염을 사용하여 지방족 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환과 관련된 최적의 반응 조건을 수립함으로써, 고수율의 나이트릴을 선택적으로 수득할 수고, 사용된 옥소암모늄 염은 간단한 방법에 의하여 산화시켜 재사용이 가능하다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711040516

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 개인연구지원

연구과제명 환경 친화적이고 경제적인 선택적 유산소 산화반응 개발

기 여 율 1/1

주관기관 인천대학교

연구기간 2016.07.01 ~ 2017.06.30

명세서

청구범위

청구항 1

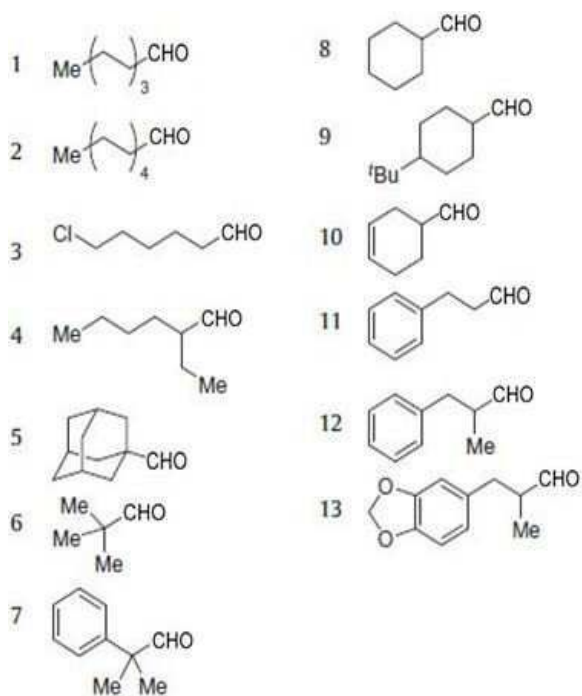
지방족 알데히드(aliphatic aldehyde) 및 암모니아 소스(Ammonia source)를 출발물질로 사용하여 나이트릴(Nitrile)을 제조하는 방법으로서,

옥소암모늄 염에 의하여 매개되며, N_2 조건으로 아세트산(AcOH) 용매 중에서 수행되며, 50 ~ 70℃에서 수행되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 지방족 알데히드는 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.



청구항 3

제1항에 있어서,

상기 암모니아 소스는 NH_4OAc (Ammonium acetate)인 것을 특징으로 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 NH_4OAc 는 알데히드에 대하여 2.4 ~ 4.0 당량(eq) 사용되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의

산화적 전환법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 옥소암모늄 염은 $4\text{-AcNH-TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ 인 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 옥소암모늄 염은 알데히드에 대하여 2.0 당량(eq) 사용되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 $4\text{-AcNH-TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ 은 반응 후 4-AcNH-TEMPO 로 환원되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 4-AcNH-TEMPO 는 플루오르붕산(HBF_4), 하이포아염소산나트륨(NaOCl) 및 플루오르화붕산염(NaBF_4)과 함께 산화시키면 $4\text{-AcNH-TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ 로 전환시켜 재사용할 수 있는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 질소(N_2) 조건은 N_2 풍선(N_2 balloon)을 이용해 형성되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 반응은 12시간 수행되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

반응수율(Yield)이 60% 이상인 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 NH_4OAc 를 사용하여 지방족 알데히드(aliphatic benzaldehyde)를 나이트릴(Nitrile)로 옥소암모늄 염을 매개로 한 산화적 전환(oxidative transformation) 방법에 관한 것으로, 화학량론적 양의 옥소암모늄 염을 사용하여 고수율의 나이트릴을 선택적으로 수득할 수 있는 반응 조건의 최적화에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 나이트릴(Nitrile)은 유기 합성에 있어 중요한 작용기로서, 다른 작용기(예컨대, 아미드, 아민, 케톤, 카르복실산 및 테트라졸)로의 변환을 위한 다목적 중간체로 사용될 뿐만 아니라, 농약, 염료 및 의약의 생산에서도 중요한 부분을 담당하고 있다. 나이트릴 제조의 가장 전통적인 방법은 Sandmeyer 반응 및 Rosenmund-von Braun 반응과 같은 금속 시안화물을 사용하는 치환 반응이다. 독성을 가진 금속 시안화물의 사용을 피하기 위해 몇 가지 유기 시안화물원이 조사되었다.
- [0004] 질소 함유 작용기로부터 나이트릴로의 작용기 변환은 시아노 그룹의 직접적인 결합이 필요하지 않은 또 다른 경로이다. 이러한 변형은 1차 아민의 이중 산화 및 아미드 또는 알도xim(aldoxime)의 탈수 반응을 포함한다. 이러한 접근법은 때때로 해시 반응 조건을 필요로 하며 기판 범위와 확장성에 대하여 몇 가지 한계를 나타낸다.
- [0005] 최근 알데히드 또는 알콜과 질소원의 산화적 변형이 많은 관심을 받고 있다. 나이트릴의 합성을 위해 $(n\text{-Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$, I_2 , NaICl_2 , $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ 를 포함한 다양한 산화제가 화학 양론적으로 사용되어왔다. 또한, 산소를 말단 산화제로 사용하는 호기성 산화성 나이트릴 합성이 개발되었지만, 안전 문제는 plant scale에서 고려되어야 한다. 옥소암모늄 염은 세 가지의 산화 상태를 갖는 흥미로운 산화제로; 옥소암모늄 염, 니트록실 라디칼 및 히드록실 아민을 포함한다.
- [0006] 금속이 없는 조건에서, 옥소암모늄 염은 산화제로서 작용하고 히드록실 아민이 생성된다(2전자 산화환원). 반면에, 니트록실 라디칼과 히드록실 아민 사이의 1-전자 산화 환원은 Cu와 같은 전이 금속 공촉매의 존재 하에서 산화를 촉진시키는 것으로 제안되었다.
- [0007] 옥소암모늄 염과 히드록실 아민 간의 산화 환원 시스템은 금속이 없고 재활용이 가능하기 때문에 매력적이다. 또한, 이러한 시스템은 온화한 조건에서 높은 선택적 산화를 제공한다. 따라서 알콜 산화, 아민 산화, 산화 에스테르화, 에테르의 산화적 분해, 교차 탈수소화 짝지음(cross dehydrogenative coupling, CDC) 반응, 실릴 에놀 전환 및 사이클로 다이엔 합성과 같은 다양한 산화적 변환이 화학양론적 또는 촉매적으로 달성되었다.
- [0008] 그러나, 옥소암모늄 염에 의해 매개되는 금속이 없는 알데히드의 나이트릴 전환의 예는 거의 보고되지 않았다.
- [0009] 2015년에 Bailey와 Leadbeater 등은 헥사메틸디실라잔(hexamethyldisilazane, HMDS)을 사용하여 알데히드 및 알코올로부터 나이트릴의 4-acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxoammonium tetrafluoroborate 매개 산화적 합성을 보고한 바 있다. 이 프로토콜은 온화한 조건에서 좋은 기질 범위와 작용기 허용도(functional group tolerance)를 보여 주었으나, 질소원으로 독성 HMDS의 사용은 이 프로토콜을 덜 매력적으로 만들었다.
- [0010] 2016년에 Shen 등은 촉매량의 2,2,6,6-tetramethylpiperidineN-oxyl(TEMPO)을 사용하여 산화성 알데히드로부터 나이트릴의 전환법을 개발하였으나 HMDS의 사용은 여전히 필요했다.
- [0011] 최근 본 발명자는 쉽게 구할 수 있는 NH_4OAc 를 사용하여 알데히드에서 나이트릴로의 4-acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl(4-AcNH-TEMPO) 촉매 유산소 산화적 전환법을 개발한 바 있다.
- [0012] 상기 촉매 시스템은 전자 공여 그룹 또는 전자 흡인 그룹을 갖는 다양한 벤조나이트릴이 양호한 수율로 얻어졌지만, 지방족 알데히드의 산화 전환은 문제가 되었다.
- [0013] 본 발명자는 NH_4OAc 와의 화학량론적 양의 옥소암모늄 염의 사용이 지방족 나이트릴 합성을 위한 합성 경로를 제

공할 것이라고 생각했다.

선행기술문헌

비특허문헌

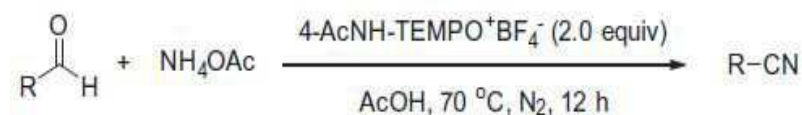
- [0015] (비특허문헌 0001) Kelly CB, Lambert KM, Mercadante MA, Ovian JM, Bailey WF, Leadbeater NE. Angew Chem Int Ed. 2015;54:4241-4245.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 본 발명은 NH_4OAc 를 사용하여 지방족 알데히드(aliphatic benzaldehyde)를 나이트릴(Nitrile)로 옥소암모늄 염을 매개로 한 산화적 전환(oxidative transformation) 방법을 제공하는 것을 기술적 과제로 한다.

- [0017] [반응식 1]



[0018]

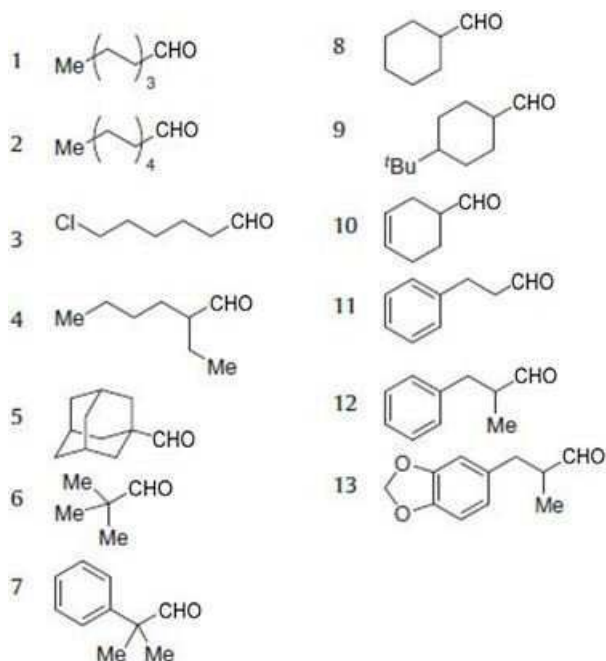
과제의 해결 수단

- [0019] 상기한 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은

- [0020] 지방족 알데히드(aliphatic aldehyde) 및 암모니아 소스(Ammonia source)를 출발물질로 사용하여 나이트릴(Nitrile)을 제조하는 방법으로서,

- [0021] 옥소암모늄 염에 의하여 매개되며, N_2 조건으로 아세트산(AcOH) 용매 중에서 수행되며, 50 ~ 70°C에서 수행되는 것을 특징으로 하는 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환법을 제공한다(도 1 참조).

- [0022] 본 발명에 있어서, 출발 물질로 사용되는 상기 지방족 알데히드는 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것일 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.



[0023]

[0025]

또 다른 출발물질인 상기 암모니아 소스로는 NH_4OAc (Ammonium acetate)이며, 알데히드에 대하여 2.4 ~ 4.0 당량(eq) 사용되는 것을 특징으로 하며, 바람직하게는 4.0 당량(eq) 사용되는 것이 적절하다.

[0026]

본 발명의 반응 매개물질인 옥소암모늄 염은 $4\text{-AcNH-TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ 인 것을 특징으로 하며, 상기 옥소암모늄 염은 알데히드에 대하여 1.0 ~ 2.0 당량(eq) 사용되는 것을 특징으로 하며, 바람직하게는 2.0 당량(eq) 사용한다. 상기 $4\text{-AcNH-TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ 은 반응 후 4-AcNH-TEMPO 로 환원되며, 환원된 형태인 4-AcNH-TEMPO 은 간단한 산-염기 추출에 의해 수집되었으며, 플루오르보산(HBF_4), 하이포아염소산나트륨(NaOCl) 및 플루오르화붕산염(NaBF_4)와 함께 산화시키면 $4\text{-AcNH-TEMPO}+\text{BF}_4^-$ 를 재생(50 %)할 수 있다.

[0027]

본 발명의 질소(N_2) 조건은 N_2 풍선(N_2 balloon)을 이용해 형성되는 것을 특징으로 하며, 본 발명의 반응시간은 12시간 수행되는 것을 특징으로 한다.

[0028]

본 발명의 전환율은 반응수율(Yield)이 60% 이상을 나타내는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0029]

본 발명의 옥소암모늄 염을 매개로 한 산화적 전환(oxidative transformation) 방법에 따르면, 화학량론적 양의 옥소암모늄 염을 사용하여 지방족 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환과 관련된 최적의 반응 조건을 수립함으로써, 고수율의 나이트릴을 선택적으로 수득할 수고, 사용된 옥소암모늄 염은 간단한 방법에 의하여 산화시켜 재사용이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0031]

도 1은 본 발명에 따른 옥소암모늄 염을 매개로 하는 알데히드로부터 나이트릴로의 산화적 전환 반응과 관련된 일 예를 개략적으로 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032]

이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐 어떠한 의미로든 본 발명의 범위가 이들 예로 한정되는 것은 아니다.

[0034] **실시예**

[0035] **(1) 실험 조건**

[0036] 모든 화합물 및 용매는 다른 특별한 언급이 없는 한 상업적으로 입수한 그대로 사용한 것이다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 프리코트 실리카 겔 60 F254 플레이트 상에서 수행하였다. TLC 가시화(Visualization)는 UV 광(254 nm)의 사용 및 인몰리브덴산 착색(Phosphomolybdic acid stain) 처리 후 가열을 통해 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피(Flash chromatography)는 실리카 겔 60(Merck, 입자 크기 40~63 μm , 230~400 mesh)을 사용해 수행하였다. ^1H 및 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR 스펙트럼은 400 MHz NMR(400 MHz for ^1H , 101 MHz for ^{13}C) 분광계 상에 기록되었다. 화학 시프트 값은 내부 TMS(0.00 ppm for ^1H) 또는 CDCl_3 (77.06 ppm for ^{13}C)에 대해 ppm 단위로 얻었다. 다음 약어들을 적절히 사용하여 피크 스플리팅(Peak splitting) 패턴을 기술하였다: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, m = multiplet, dd = double of doublet, dt = double of triplet, td = triple of doublet. 커플링 상수(J)는 헤르츠 단위(Hz)로 기록하였다.

[0038] **(2) 옥소암모늄 염-매개 나이트릴 합성의 최적화**

[0039] 옥소암모늄 염, 4-AcNH-TEMPO+BF₄⁻는 널리 알려진 방법에 따라 합성되었다.(Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Bobbitt, J. M.; Tilley, L. J.; Leadbeater, N. E. Nat. Protoc. 2013, 8, 666-676.)

[0040] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 옥소암모늄 염 (2.0 equiv, 0.6 mmol) 및 NH₄X (2.4 equiv, 0.72 mmol)를 넣고 배기(소개)한 후 질소를 다시 채워 넣었다(3회 반복).

[0041] 0.3 mL의 용매를 첨가 한 후, 옥탄올(0.3 mmol) 및 용매(0.3 mL)를 순서대로 첨가 하였다.

[0042] 반응 혼합물을 N₂ 풍선하에 50℃에서 12시간 동안 교반한 후, 실온에서 냉각 시켰다.

[0043] EtOAc를 첨가하여 반응물을 희석시키고 4M HCl 수용액으로 세척 하였다.

[0044] 2 개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0045] 결합된 유기층을 Na₂CO₃ 수용액으로 세척 하였다.

[0046] 유기층을 MgSO₄상에서 건조, 여과 및 진공 농축하였다.

[0047] 내부 표준(1,1,2,2-tetrachloroethane)을 이용한 적분을 통해 목적물질의 ^1H NMR 수율을 결정하였다.

[0049] **(3) 알데히드의 제조**

[0050] 6-클로로헥사날(6-chlorohexanal)은 6-클로로헥산올(6-chlorohexanol)의 산화에 의해 제조되었다.

[0051] 대응하는 카르복실산으로부터 아다만탄-1-카르보알데히드(Adamantane-1-carbaldehyde), 2-메틸-2-페닐프로판알(2-methyl-2-phenylpropanal) 및 4-(tert-부틸)시클로헥산카르보알데히드(4-(tert-butyl)cyclohexanecarbaldehyde)를 제조 하였다.

[0052] Heck 반응에 의해 2-메틸-3-페닐프로판알(2-Methyl-3-phenylpropanal)을 제조 하였다.

[0053] 기타 다른 알데히드는 상업적으로 이용 가능하다.

[0055] **(4) 4-AcNH-TEMPO⁺BF₄⁻ 매개 나이트릴 합성을 위한 일반적인 절차**

[0056] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 알데히드(0.3 mmol, 고체의 경우), 4-AcNH-TEMPO⁺BF₄⁻ (2.0 equiv, 0.6 mmol), 및 NH₄OAc (4.0 equiv, 1.2 mmol)를 넣고 배기(소개)한 후

질소를 다시 채워 넣었다(3회 반복).

[0057] 0.3 mL의 AcOH를 첨가 한 후, 알데히드(0.3 mmol, 액체의 경우) 및 AcOH (0.3 mL)를 순서대로 첨가 하였다.

[0058] 반응 혼합물을 N₂ 풍선하에 70℃에서 12시간 동안 교반한 후, 실온에서 냉각 시켰다.

[0059] EtOAc를 첨가하여 반응물을 회석시키고 4M HCl 수용액으로 세척 하였다.

[0060] 2개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0061] 결합된 유기층을 Na₂CO₃ 수용액으로 세척 하였다.

[0062] 유기층을 MgSO₄상에서 건조, 여과하고 증발기로 약 20mL의 부피로 농축하였다.

[0063] 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 나이트릴 생성물을 수득 하였다.

[0065] (5) 대량 생산 절차

[0066] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 둥근 바닥 플라스크(flame-dried round bottom flask)에 4-AcNH-TEMPO⁺BF₄⁻ (2.0 equiv, 20 mmol, 6.0 g), 및 NH₄OAc (4.0 equiv, 40 mmol, 3.2 g)를 넣고 배기(소개)한 후 질소를 다시 채워 넣었다(3회 반복).

[0067] 10 mL의 AcOH를 첨가 한 후, 옥탄알(10 mmol, 1.6mL) 및 AcOH (10 mL)를 순서대로 첨가 하였다.

[0068] 반응 혼합물을 N₂ 풍선하에 70℃에서 12시간 동안 교반한 후, 실온에서 냉각 시켰다.

[0069] EtOAc를 첨가하여 반응물을 회석시키고 4M HCl 수용액으로 세척 하였다.

[0070] 2개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0071] 결합된 유기층을 Na₂CO₃ 수용액으로 세척 하였다.

[0072] 유기층을 MgSO₄상에서 건조, 여과하고 증발기로 약 20mL의 부피로 농축하였다.

[0073] 잔류하는 옥탄알(octanal)을 제거하기 위해, 유기층에 2M Na₂S₂O₅ 수용액(100 mL)을 첨가하고 2시간 동안 교반 하였다.

[0074] 2개의 층을 분리하고, 유기층을 MgSO₄상에서 건조, 여과하고, 진공농축시켰다.

[0075] 잔류 물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옥탄 나이트릴(71 %, 0.9g)을 수득 하였다.

[0077] (6) 4-AcNH-TEMPO⁺BF₄⁻의 재활용

[0078] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 둥근 바닥 플라스크(flame-dried round bottom flask)에 4-AcNH-TEMPO⁺BF₄⁻ (2.0 equiv, 20 mmol, 6.0 g), 및 NH₄OAc (4.0 equiv, 40 mmol, 3.2 g)를 넣고 배기(소개)한 후 질소를 다시 채워 넣었다(3회 반복).

[0079] 10 mL의 AcOH를 첨가 한 후, 옥탄알(10 mmol, 1.6mL) 및 AcOH (10 mL)를 순서대로 첨가 하였다.

[0080] 반응 혼합물을 N₂ 풍선하에 70℃에서 12시간 동안 교반한 후, 실온에서 냉각 시켰다.

[0081] EtOAc를 첨가하여 반응물을 회석시키고 4M HCl 수용액으로 추출 하였다.

[0082] 얻어진 수성층(aqueous layer)에 Na₂CO₃ 수용액을 첨가 하였다.

[0083] 수성 혼합물을 EtOAc로 추출 하였다.

[0084] 암적색 용액을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다.

[0085] 미정제(crude) 4-AcNH-TEMPO인 오렌지-백색 고체를 수득 하였다.

[0086] 상기 미정제 4-AcNH-TEMPO를 HBF_4 , NaOCl , and NaBF_4 와 함께 산화시키면 4-AcNH-TEMPO $^+\text{BF}_4^-$ 가 생성된다.

[0087] 여과 후 재생된 4-AcNH-TEMPO $^+\text{BF}_4^-$ 를 50% (3.0 g) 수득하였다.

[0088] 재생된 4-AcNH-TEMPO $^+\text{BF}_4^-$ 의 순도는 CF_3COOD 에서 ^1H NMR 스펙트럼으로 분석하였다(용해점 185-186 $^\circ\text{C}$).

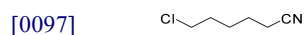
[0090] (7) NMR 데이터



[0092] **Octanenitrile**⁶ (Table 2, entry 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), δ 1.66 (p, J = 7.4 Hz, 2H), δ 1.44 (p, J = 7.2 Hz, 2H), δ 1.38-1.27 (m, 6H), δ 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 119.8, 31.4, 28.6, 28.4, 25.3, 22.5, 17.1, 14.0.



[0095] **Decanenitrile**³ (Table 2, entry 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), δ 1.66 (p, J = 7.3 Hz, 2H), δ 1.45 (p, J = 6.7 Hz, 2H), δ 1.33-1.23 (m, 10H), δ 0.89 (t, J = 6.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 119.4, 31.3, 28.8, 28.7, 28.3, 28.2, 24.9, 22.1, 16.6, 13.6.



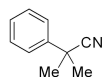
[0098] **6-Chlorohexanenitrile**⁷ (Table 2, entry 3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), δ 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), δ 1.88-1.77 (m, 2H), δ 1.75-67 (m, 2H), δ 1.67-1.59 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 119.4, 44.4, 31.6, 26.0, 24.7, 17.1.



[0101] **2-Ethylhexanenitrile**⁶ (Table 2, entry 4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.50-2.42 (m, 1H), δ 1.69-1.29 (m, 8H), δ 1.08 (t, J = 6.7 Hz, 3H), δ 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 121.8, 32.8, 31.1, 28.8, 25.1, 21.8, 13.3, 11.1.



[0104] **Adamantane-1-carbonitrile**³ (Table 2, entry 5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07-2.01 (m, 9H), δ 1.76-1.71 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 125.2, 39.9, 35.7, 30.3, 27.0.



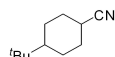
[0106]

[0107] **2-Methyl-2-phenylpropanenitrile**³ (Table 2, entry 7); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), δ 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), δ 7.27-7.21 (m, 1H), δ 1.58 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.4, 128.9, 127.8, 125.0, 124.5, 37.1, 29.1.



[0109]

[0110] **Cyclohexanecarbonitrile**⁶ (Table 2, entry 8); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.66-2.57 (m 1H), δ 1.91-1.80 (m, 2H), δ 1.80-1.63 (m, 4H), δ 1.57-1.35 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 122.2, 29.0, 27.5, 24.7, 23.6.



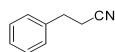
[0112]

[0113] **4-tert-Butylcyclohexanecarbonitrile**³ (Table 2, entry 9); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *Trans* : δ 2.31 (tt, *J* = 12.5, 3.4 Hz, 1H), δ 2.16 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), δ 1.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), δ 1.59-1.53 (m, 1H), δ 1.07-0.92 (m, 4H), δ 0.84 (s, 9H) *Cis* : δ 2.96-2.87 (m, 1H), δ 2.04 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), δ 1.77 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), δ 1.53-1.46 (m, 3H), δ 1.44-1.33 (m, 2H), δ 0.87 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) *Trans* : δ 123.0, 46.8, 32.4, 30.4, 27.4, 27.3, 23.4 *Cis* : δ 122.2, 47.6, 32.4, 29.0, 28.4, 27.1, 26.2.



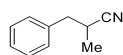
[0115]

[0116] **Cyclohex-3-enecarbonitrile**⁸ (Table 2, entry 10); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79-5.72 (m, 1H), δ 5.67-5.60 (m, 1H), δ 2.86-2.77 (m, 1H), δ 2.45-2.19 (m, 3H), δ 2.16-2.04 (m, 1H), δ 2.04-1.95 (m, 1H), δ 1.95-1.82 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 126.5, 122.8, 122.0, 27.7, 24.9, 24.2, 22.4.



[0118]

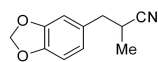
[0119] **3-Phenylpropanenitrile**³ (Table 2, entry 11); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), δ 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), δ 7.26-7.22 (m, 2H), δ 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), δ 2.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 128.4, 127.8, 126.8, 118.6, 31.1, 18.9.



[0121]

[0122] **2-Methyl-3-phenylpropanenitrile**³ (Table 2, entry 12); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 2H), δ

7.30-7.26 (m, 1H), δ 7.26-7.20 (m, 2H), δ 2.98-2.88 (m, 1H), δ 2.88-2.79 (m, 2H), δ 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 136.9, 129.1, 128.7, 127.3, 122.6, 40.0, 27.5, 17.6.



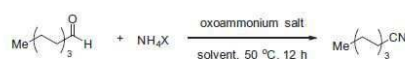
3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methylpropanenitrile⁹ (Table 2, entry 13); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), δ 6.72-6.66 (m, 2H), δ 5.92 (s, 2H), δ 2.85-2.71 (m, 3H), δ 1.30 (d, J = 5.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 146.8, 130.6, 122.5, 122.2, 109.3, 108.4, 101.1, 39.7, 27.8, 17.5.

실험예

(1) 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환에 관한 최적 조건 탐색

본 발명자는 octanal을 모델 기질(model substrate)로 하여 옥소암모늄 염-매개 산화적 나이트릴 합성을 연구하였다(표 1).

[표 1]



Entry	Oxoammonium salt	Solvent	NH_4X (equiv)	Yield (%) ^b
1	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₄ OAc (2.4)	50
2	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₄ OAc (2.4)	38
3	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	CH ₃ CN	NH ₄ OAc (2.4)	40
4	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂	NH ₄ OAc (2.4)	20
5	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	DMF	NH ₄ OAc (2.4)	33
6	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₄ Cl (2.4)	13
7	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₃ (aq) (2.4)	38
8 ^c	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₄ OAc (2.4)	48
9 ^d	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₄ OAc (2.4)	60
10 ^e	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₄ OAc (4.0)	73
11 ^{f,g}	4-AcNH-TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻	AcOH	NH ₄ OAc (4.0)	47

^a Reaction conditions: octanal (0.3 mmol), oxoammonium salt (2.0 equiv), NH_4X in solvent (0.6 mL) under N_2 balloon at 50 °C for 12 h.

^b Yield determined by ^1H NMR spectroscopy (internal standard: 1,1,2,2-tetrachloroethane).

^c At room temperature.

^d at 70 °C.

^e 1.0 equiv of oxoammonium salt was used.

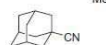
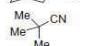
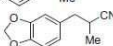
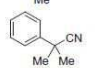
우선, 우리는 4-AcNH-TEMPO+BF₄⁻의 화학량론적 양으로 이전에 보고된 조건을 시험하였다. 만족스럽게, 옥탄나이트릴(octanenitrile)의 형성은 50% 수율로 관찰되었다(entry 1). 4-AcNH-TEMPO+BF₄⁻ 대신 TEMPO⁺BF₄⁻의 사용은 더 낮은 수율을 보여 주었다(entry 2). 산화적 나이트릴 합성은 CH₃CN, CH₂Cl₂, DMF 및 DMSO와 같은 다른 용매에서 수행되었지만, 이들 중 어느 것도 아세트산(acetic acid)보다 우수하지 않았다(entries 3-5). NH₄Cl 및 NH₃(aq)와 같은 다른 암모늄염의 사용은 나쁜 결과를 나타내었다(entries 6 and 7). 반응 온도 및 암모늄 염의 양이 증가시켰을 때 허용 가능한 수율이 얻어졌다(entries 8-10). 4-AcNH-TEMPO+BF₄⁻의 감소는 적당한 수율로 옥탄나이트릴(octanenitrile) 생성물을 수득 하였다(entry 11).

(2) 지방족 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환에 관한 최적 조건 탐색

본 발명자는 최적화된 조건(표 1, entry 10)을 사용하여 지방족 알데히드의 기질 범위를 조사하였다(표 2).

[0139] [표 2]

$$\text{R}-\text{CHO} + \text{NH}_4\text{OAc} \xrightarrow[\text{AcOH, 70 } ^\circ\text{C, N}_2, 12 \text{ h}]{4\text{-AcNH-TEMPO}^+\text{BF}_4^- (2.0 \text{ equiv})} \text{R-CN}$$

Entry	Product	Yield (%)	Entry	Product	Yield (%)
1		73	8		60
2		62	9		67
3		62	10		94
4		77	11		53
5		86	12		63
6		64 ^b	13		65
7		82			

^a Reaction conditions: aldehyde (0.3 mmol), 4-AcNH-TEMPO⁺BF₄⁻ (2.0 equiv), NH₄OAc (4.0 equiv) in AcOH (0.6 mL) under N₂ balloon at 70 °C for 12 h.
^b The yield was determined by GC.

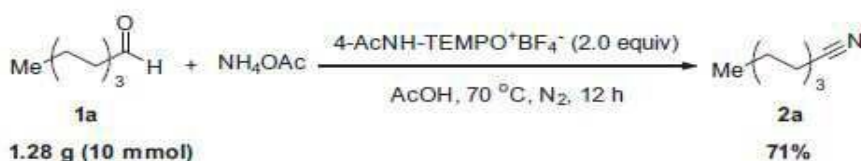
[0140]

[0142] 옥탄알(octanal), 데칸알(decenal) 및 6-클로로헥산알(chlorohexanal)를 포함하는 선형 알데히드 및 2-에틸헥산알(2-ethylhexanal)과 같은 분지형 알데히드 모두 양호한 수율을 나타내었다(entries 1-4). 흥미롭게도, 알파 프로톤(alpha proton)을 갖지 않는 알데히드는 보다 우수한 반응성을 나타내며 상응하는 나이트릴을 높은 수율로 생성했다(엔트리 5-7). 시클로헥산카르복스알데히드(cyclohexanecarboxaldehyde) 및 그 유도체는 완전한 전환을 나타내지만 생성물의 수율은 낮았다(entries 8 및 9). 3-시클로헥센-1-카르복스알데히드(3-cyclohexene-1-carboxaldehyde)의 이중 결합은 본 발명의 산화성 나이트릴 합성법에서 견딜 수 있었다(entry 10). 하이드로신남알데히드(Hydrocinnamaldehyde) 유도체는 적절한 수율로 상응하는 나이트릴로 전환되었다(항목 11-13).

[0144] (3) larger scale에서의 합성 효율 및 옥소암모늄 염의 재사용

[0145] 본 발명의 산화성 나이트릴 합성은 보다 큰 규모에서 효과적이었다(반응식 2).

[0147] [반응식 2]



[0148]

[0150] 옥탄알 10mmol을 본 발명의 반응 조건에 노출 시키면 옥탄나이트릴이 71% 수율로 얻어진다.

[0151] 대규모에서, 화학양론적 양의 옥소암모늄 염의 사용은 그럴듯하지 않았다. 그러나, 사용된 4-AcNH-TEMPO+BF₄⁻의 환원된 형태인 4-AcNH-TEMPO 라디칼은 간단한 산-염기 추출에 의해 수집되었다.

[0152] HBF₄, NaOCl 및 NaBF₄의 첨가는 4-AcNH-TEMPO+BF₄⁻를 재생(50 %) 할 수 있었다.

도면

도면1

