(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0098598
(43) 공개일자 2017년08월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 253/02 (2006.01) *B01J 31/02* (2006.01)
C07C 253/32 (2006.01) *C07C 255/03* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 253/02 (2013.01)
B01J 31/0245 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0020715
(22) 출원일자 2016년02월22일
심사청구일자 2016년02월22일

(71) 출원인
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)
(72) 발명자
김진호
인천광역시 연수구 먼우금로 19, 101동 804호(동춘동, 동남아파트)
노지현
인천광역시 연수구 솔샘로134번길 18
(74) 대리인
차준용

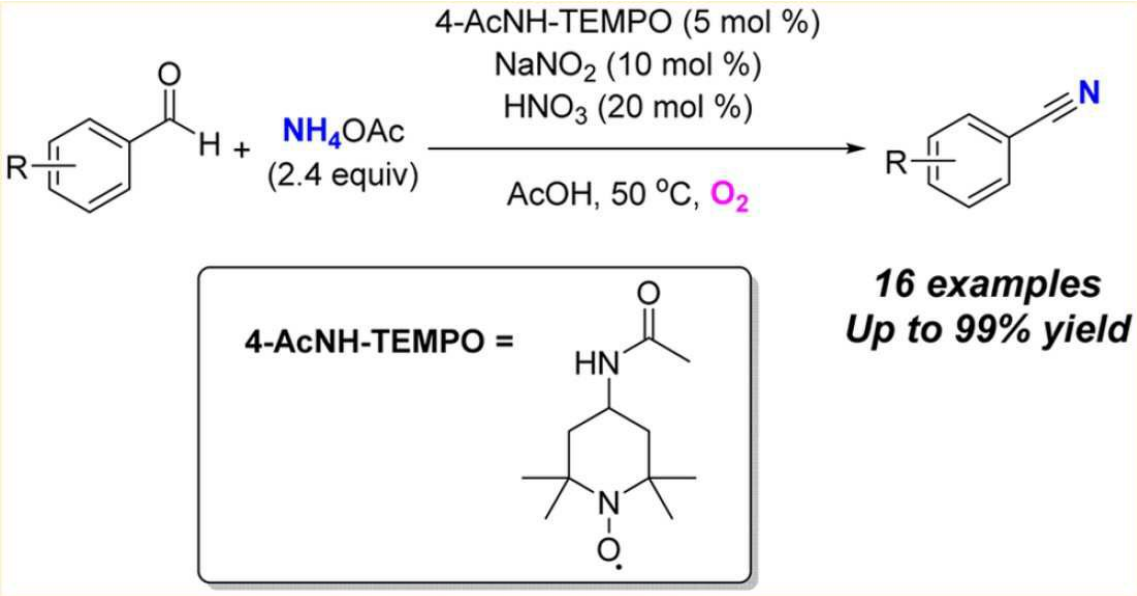
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **나이트록실/NOx 촉매 시스템을 이용한 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법**

(57) 요 약

본 발명은 방향족 알데히드(Aromatic aldehyde)를 나이트릴(Nitrile)로 유산소 산화적 전환(Aerobic oxidative conversion)하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 산소 조건 하에서 나이트록실 및 NO_x로 구성된 비금속 촉매 시스템을 이용하여 방향족 알데히드를 나이트릴로 산화 전환시킴으로써, 기존의 전이금속 촉매를 대체하여 다양한 기질에 대해 고수율의 나이트릴을 선택적으로 수득할 수 있고 그린 케미스트리에도 부응할 수 있는, 나이트록실/NO_x 촉매 시스템을 이용한 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법, 및 이에 적용되는 반응 조건들의 최적화에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07C 253/32 (2013.01)
C07C 255/03 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2015R1C1A1A02037185
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 신진연구자 지원사업
연구과제명 환경 친화적이고 경제적인 선택적 유산소 산화반응 개발
기 여 율 1/1
주관기관 인천대학교 산학협력단
연구기간 2015.07.01 ~ 2018.06.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

방향족 알데히드(Aromatic aldehyde)와 암모니아 소스(Ammonia source)를 출발물질로 사용하여 나이트릴(Nitrile)을 제조하는 방법으로서,

나이트록실(Nitroxyl) 라디칼; 및 질소산화물(NO_x);로 구성된 비금속 촉매 시스템을 사용하고,

산소(O_2)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되며,

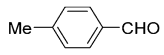
상기 나이트릴은 상기 방향족 알데히드와 암모니아 소스가 축합(Condensation)되어 형성된 이민(Imine) 화합물이 유산소 산화(Aerobic oxidation)됨으로써 수득되는 것을 특징으로 하는,

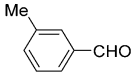
방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

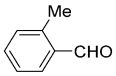
청구항 2

제1항에 있어서,

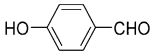
상기 방향족 알데히드는 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법:

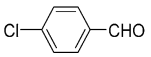
1 

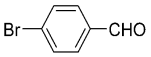
2 

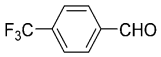
3 

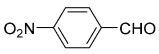
4 

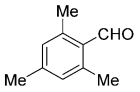
5 

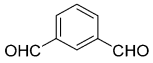
6 

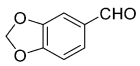
7 

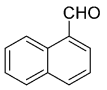
8 

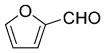
9 

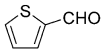
10 

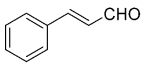
11 

12 

13 

14 

15 

16 

청구항 3

제1항에 있어서,

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

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 NH_4OAc는 2.4~4.8 당량(eq) 사용되는 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 나이트록실 라디칼은 4-AcNH-TEMPO(4-acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl)인 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 4-AcNH-TEMPO는 방향족 알데히드 대비 5~10 mol%의 양으로 사용되는 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 질소산화물(NO_x)은 HNO_3인 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 질소산화물(NO_x)은 HNO_3와 $NaNO_2$의 혼합물인 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 HNO_3 및 $NaNO_2$는 각각 방향족 알데히드 대비 20 mol% 및 10 mol%의 양으로 사용되는 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 산소(O_2)가 공급되는 조건은 산소 풍선(O_2 balloon)을 이용해 형성되는 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 용매는 아세트산인 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 12

제1항에 있어서,

50℃에서 12시간 동안 반응을 진행하는 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

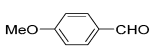
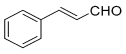
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

반응수율(Yield)이 40~99%인 것을 특징으로 하는, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 방향족 알데히드는  또는  이고,

상기 암모니아 소스는 NH_4OAc로서 2.4 당량(eq) 사용되고,

상기 나이트록실 라디칼은 4-AcNH-TEMPO로서 방향족 알데히드 대비 10 mol%의 양으로 사용되고,

상기 질소산화물(NO_x)은 HNO_3와 $NaNO_2$의 혼합물로서 각각 방향족 알데히드 대비 20 mol% 및 10 mol%의 양으로 사용되고,

상기 산소(O_2)가 공급되는 조건은 산소 풍선(O_2 balloon)을 이용해 형성되고,

상기 용매는 아세트산이고,

50℃에서 12시간 동안 반응을 진행하며,

반응수율(Yield)이 99%인 것을 특징으로 하는,

방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 방향족 알데히드(Aromatic aldehyde)를 나이트릴(Nitrile)로 유산소 산화적 전환(Aerobic oxidative conversion)하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 산소 조건 하에서 나이트록실 및 NO_x로 구성된 비금속 촉매 시스템을 이용하여 방향족 알데히드를 나이트릴로 산화 전환시킴으로써, 기존의 전이금속 촉매를 대체하여 다양한 기질에 대해 고수율의 나이트릴을 선택적으로 수득할 수 있고 그린 케미스트리에도 부응할 수 있는, 나이트록실/NO_x 촉매 시스템을 이용한 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법, 및 이에 적용되는 반응 조건들의 최적화에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 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.

[0003] 일반적으로, 나이트릴은 KCN, NaCN 또는 ZnCN과 같은 유독한 시안화물 소스를 이용한 이탈기의 친핵성(Nucleophilic) 치환을 통해 제조된다. 이러한 독성 금속 시안화물의 사용을 피하기 위해, 최근 수십 년간 독성이 적은 시안화 소스를 이용한 다양한 프로토콜들이 개발된 바 있다.

[0004] 그러나, 보고된 대부분의 프로토콜들은 전이금속을 촉매로 사용한 아릴 할라이드의 크로스 커플링에 의존하고 있는데, 이 경우 할라이드 부산물이 생성되고 제조가 어렵다는 단점이 있다.

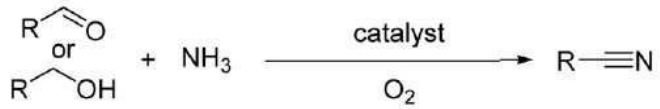
[0005] 그린 케미스트리(Green chemistry)의 관점에서, 암모니아 소스를 이용한 알데히드의 유산소 산화적 전환(Aerobic oxidative conversion)은 나이트릴 생성을 위한 매력적인 접근법이 될 수 있는바, 이 경우 알데히드와 암모니아의 축합 시 및 *in situ* 생성된 이민 중간체(Imine intermediate)의 유산소 산화 도중 물만이 부산물로 생성되기 때문이다.

[0006] 그러나, 현재까지 암모니아 소스를 이용하여 알데히드를 나이트릴로 유산소 산화적 전환한 구체적인 예는 단지 몇몇 케이스에 머무르고 있다. 반면 $(Bu_4N)_2S_2O_8$, 트리클로로이소시아누르산(TCCA), I_2, NBS, $NaICl_2$, 터트-부틸 하이드로퍼옥사이드(TBHP), 고원자가 요오드(Hypervalent iodine), $NaIO_4$, H_5OI_6 및 클로라민-T/KI와 같은 화학량론적 산화제를 이용한 무산소적(Anaerobic) 방법들은 다수 개발되어 있는 상태이다.

[0007] 2009년, Mizuno 연구진은 불균일 루테늄 촉매가 알데히드 또는 1차 알코올(Primary alcohol)에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환을 촉진한다고 보고한 바 있다(그림 1A-1). 또한 Tao, Huang, Muldoon 및 Stahl은 Cu/TEMPO 촉매 시스템을 이용한 균일 촉매 시스템으로 동일한 변환을 수행한 바 있다(그림 1A-2). 아울러 최근 Batra는 $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$를 촉매로 이용하여 알코올 또는 알데히드로부터 나이트릴을 유산소 산화적으로 합성한 바 있다(그림 1A-3).

[0008] [그림 1A] 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환(종래기술)

A. Transition-metal catalysis (previous work)



1. Heterogeneous catalyst
   - $Ru(OH)_x/Al_2O_3$, MnO_2, MnO_2/graphene oxide

2. Cu/nitroxyl catalysis
   - $Cu(NO_3)_2$/TEMPO, CuI/bpy/TEMPO, $Cu(OTf)_2$/bpy/TEMPO

3. Fe/nitroxyl catalysis
   - $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$/TEMPO

[0009]

[0010] 그러나, 이러한 예들은 모두 전이금속에 기반한 촉매 시스템을 이용한 것으로, 현재까지 전이금속을 사용하지 않는 유산소 산화적 전환법은 조사된 바가 없다.

[0011] TEMPO(2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl) 및 관련 유도체와 같은 안정한 나이트록실 라디칼은 Cu를 촉매로 이용한 알코올의 산화에서 조촉매로 활용되어 왔다.

[0012] 1984년, Sammelhack 등이 Cu/TEMPO를 촉매로 이용한 알코올 산화를 최초 보고한 이래, 촉매 반응성의 제고 및 기질 범위의 확대를 위해 다양한 Cu/나이트록실 라디칼 촉매 시스템이 개발되고 있다.

[0013] 2004년, Hu 연구진은 전이금속-free TEMPO 촉매를 이용한 알코올의 유산소 산화법을 최초로 개발하였는바, 그들은 $Br_2/NaNO_2$를 이용하여 TEMPO를 통한 유산소 촉매적 턴오버를 달성하였다. 이러한 연구 이후, 터트-부틸 나이

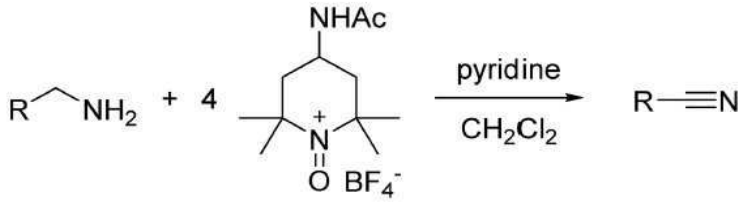
트라이트, NH_2OH, 및 NH_4NO_3와 같은 조촉매를 이용한 다양한 TEMPO-촉매 기반의 유산소 알코올 산화법이 제안되고 있다.

[0014] 또한, 최근에는 2-아자아다만탄-N-oxyl(AZADO), 9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-N-oxyl(ABNO) 및 그들의 유도체와 같은 입체적으로 방해가 적은 2고리 나이트록실 라디칼을 사용할 경우, 2차 및 입체적으로 방해된 1차 알코올 산화가 촉진된다는 내용도 보고된 바 있다.

[0015] 그러나, 알코올로부터 알데히드 또는 케톤을 제조함에 있어 나이트록실/NO_x 촉매 시스템에 관한 유의적인 진전이 있었음에도 불구하고, 아직까지 나이트릴 합성에 있어 나이트록실/NO_x를 적용한 예는 전무하다.

[0016] 한편, 최근에 Bailey 등은 4-acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxoammonium tetrafluoroborate를 화학량론적 양 사용하여 1차 아민으로부터 나이트릴을 산화적 합성한 바 있다(그림 2).

[0017] [그림 2] 옥소암모늄염-중개를 통한 아민의 나이트릴로의 산화



[0018]

[0019] 이에, 본 발명자들은 나이트록실/NO_x 촉매 시스템이 유산소 알코올 또는 아민 산화 외에 유산소 이민(Imine) 산화를 촉진할 가능성을 열어 두고 예의 연구를 거듭한 결과 본 발명을 도출하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

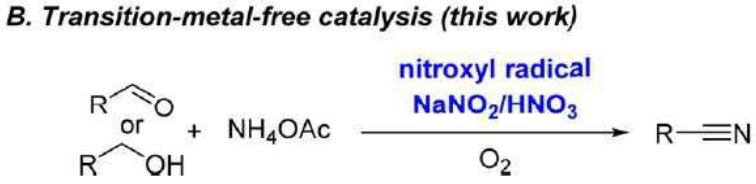
[0020] (비특허문헌 0001) Oishi, T.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 121, 6404.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0021] 본 발명은 나이트록실/NO_x 촉매 시스템을 이용한 알데히드(또는 1차 알코올)의 유산소 산화적 전환을 통해 나이트릴을 전이금속-free 조건으로 합성하는 새로운 방법(그림 1B)과, 이에 필요한 최적의 반응 조건을 제공함을 기술적 과제로 한다.

[0022] [그림 1B] 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환(본 발명)



[0023]

과제의 해결 수단

[0024] 상기한 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은

[0025] 방향족 알데히드(Aromatic aldehyde)와 암모니아 소스(Ammonia source)를 출발물질로 사용하여 나이트릴(Nitrile)을 제조하는 방법으로서,

[0026] 나이트록실(Nitroxyl) 라디칼; 및 질소산화물(NO_x);로 구성된 비금속 촉매 시스템을 사용하고,

[0027] 산소(O_2)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되며,

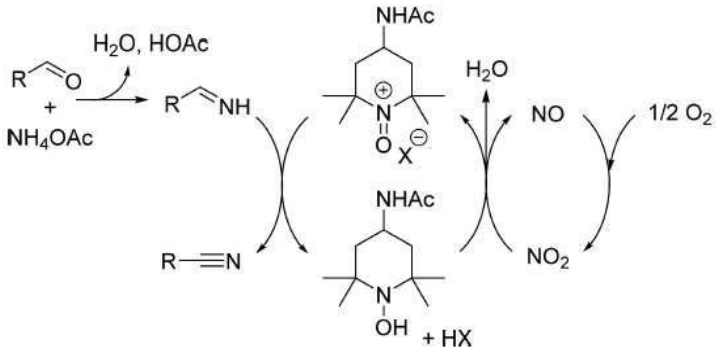
[0028] 상기 나이트릴은 상기 방향족 알데히드와 암모니아 소스가 축합(Condensation)되어 형성된 이민(Imine) 화합물이 유산소 산화(Aerobic oxidation)됨으로써 수득되는 것을 특징으로 하는,

[0029] 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법을 제공한다(도 1 참조).

[0030] 본 발명에 따른 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환과 관련된 메커니즘을 하기 그림 3에 나타내었다. 하기 그림 3에서 보듯이, 본 발명의 반응은 2개의 산화환원 사이클(Oxoammonium/Hydroxylamine 및 NO/NO_2)이 결합됨에 따라 산소분자를 최종 산화제로서 효율적으로 활용할 수 있게 된다.

[0031] 즉, 본 발명은 유산소 조건 하에서 나이트록실/NO_x 시스템을 촉매로 사용하여 알데히드를 나이트릴로 산화적 전환하는 것으로서, 다양한 방향족 알데히드(예컨대, 벤즈알데히드)가 암모니아 소스(예컨대, NH_4OAc)와 축합되고, 이어지는 유산소 산화를 통해 목적물질인 각각의 나이트릴(예컨대, 벤조나이트릴)을 선택적으로 합성할 수 있다.

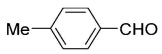
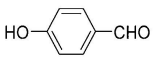
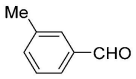
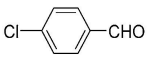
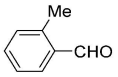
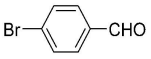
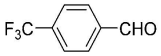
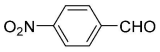
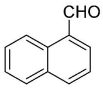
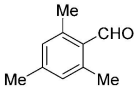
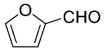
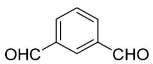
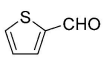
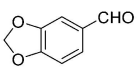
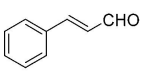
[0032] [그림 3] 본 발명에 따른 나이트록실/NO_x 시스템을 이용한 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환과 관련된 제안 메커니즘



[0033]

[0034] 본 발명에 있어서, 출발물질(반응물 내지 기질)로 사용되는 상기 방향족 알데히드는 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것일 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035]

1		5	
2		6	
3		7	
4		8	
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

[0036]

[0037] 또 다른 출발물질인 상기 암모니아 소스로는 방향족 알데히드와 축합하여 이민 화합물을 형성할 수 있는 NH_4X 형

태의 암모늄 화합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 NH_4OAc(Ammonium acetate)를 사용한다. 이때 암모니아 소스(예컨대, NH_4OAc)는 2.4~4.8 당량(eq) 정도로 사용하는 것이 적절하다.

[0038] 본 발명의 촉매 시스템은 나이트록실 + NO_x의 특정 조합으로 구성된 것으로서, 금속 내지 전이금속을 포함하지 않는 비금속 촉매 시스템이다.

[0039] 상기 나이트록실 라디칼로는 4-AcNH-TEMPO(4-acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl)를 사용하는 것이 수율 증대의 측면에서 특히 바람직하다.

[0040] 구체적으로, 본 발명자들은 4-AcNH-TEMPO를 사용한 경우 TEMPO, 또는 AZADO 및 ABNO와 같은 2고리 나이트록실 라디칼을 사용한 경우보다 더욱 높은 수율을 나타냄을 실험을 통해 확인하였다.

[0041] 상기 나이트록실 라디칼(예컨대, 4-AcNH-TEMPO)은 반응에 적합한 촉매량(Catalytic amount), 예컨대 방향족 알데히드 대비 5~10 mol% 정도의 양으로 사용될 수 있다.

[0042] 상기 질소산화물(NO_x)은 나이트릴로의 성공적인 변환을 위해 HNO_3를 필수적으로 포함하는 것이 바람직하며, HNO_3와 더불어 조촉매로서 $NaNO_2$를 함께 사용하는 것이 나이트릴의 수율 증대 측면에서 더욱 바람직하다.

[0043] 상기 질소산화물(NO_x)은 반응에 적합한 촉매량(Catalytic amount), 예컨대 방향족 알데히드 대비 HNO_3는 20 mol%, $NaNO_2$는 10 mol%의 양으로 사용될 수 있다.

[0044] 본 발명에 따른 반응은 산소가 공급되는 환경이라면 대기 조건에서도 진행이 가능하나, 가급적 산소만이 공급되는 조건에서 반응을 수행하는 것이 나이트릴의 수율 증대 측면에서 더욱 바람직하다.

[0045] 일 구체예에서, 본 발명의 산소(O_2) 분위기는 산소 풍선(O_2 balloon)을 이용해 조성될 수 있다.

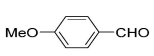
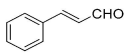
[0046] 본 발명에서 반응용매로는 아세트산(AcOH)을 사용하는 것이 바람직하다.

[0047] 구체적으로, 본 발명자들은 반응용매로 아세트산을 사용한 경우 높은 수율을 나타낸 반면, DMF 및 DMSO와 같은 다른 극성용매를 사용한 경우는 제조되는 나이트릴의 양이 미미함을 실험을 통해 확인하였다.

[0048] 본 발명에서, 반응온도 및 시간은 기질의 종류 등에 따라 적절히 조절될 수 있을 것이다. 다만 너무 높은 온도에서 반응을 진행할 경우 알데히드가 직접 산화되어 벤조산 등 다량의 부산물이 생성될 수 있는바 주의를 요한다.

[0049] 일 구체예에서, 본 발명의 반응은 50℃에서 12시간 동안 수행될 수 있다.

[0050] 본 발명에 따를 경우, 기질 및 반응 조건에 따라 40~99%의 수율(Yield)로 목적물질인 나이트릴을 수득할 수 있다.

[0051] 일 구체예에서, 방향족 알데히드로  또는  를 사용하고, 암모니아 소스로 NH_4OAc를 2.4 당량(eq) 사용하고, 나이트록실 라디칼로 4-AcNH-TEMPO를 방향족 알데히드 대비 10 mol%의 양으로 사용하고, 질소산화물(NO_x)로 HNO_3와 $NaNO_2$를 각각 방향족 알데히드 대비 20 mol% 및 10 mol%의 양으로 사용하고, 산소 풍선(O_2 balloon)을 이용해 산소(O_2) 공급 조건을 형성하고, 용매로 아세트산을 사용하여, 50℃에서 12시간 동안 반응을 진행한 경우, 99%에 이르는 매우 높은 반응수율(Yield)이 얻어졌다.

발명의 효과

[0052] 본 발명에 따르면, (전이)금속이 포함되지 않은 비금속 촉매 시스템(나이트록실/NO_x 시스템)을 이용하여 유기 합성 분야에서 활용도가 높은 나이트릴(Nitrile) 화합물을 고수율로 수득할 수 있다.

[0053] 또한, 다양한 방향족 알데히드 기질에 대해 선택적으로 상응하는 나이트릴을 얻을 수 있고, 보편적으로 높은 수율을 구현할 수 있어 그 활용범위가 넓다.

[0054] 또한, 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환과 관련된 최적의 반응 조건을 수립함으로써, 수율을 최대치로 끌어 올리고 반응효율을 극대화할 수 있다.

[0055] 또한, 독성이 있는 금속 시안화물을 사용하지 않고 할라이드 등의 부산물이 생성되지 않는바, 그린 케미스트리(Green chemistry) 정책에도 효과적으로 부응할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도 1은 본 발명에 따른 방향족 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법과 관련된 반응 과정의 일 예를 개략적으로 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 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.

[0058] **실시예**

[0059] (1) 실험 조건

[0060] 모든 화합물 및 용매는 다른 특별한 언급이 없는 한 상업적으로 입수한 그대로 사용한 것이다.

[0061] 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 프리코트 실리카 겔 60 F254 플레이트 상에서 수행하였다.

[0062] TLC 가시화(Visualization)는 UV 광(254 nm)의 사용 및 인몰리브덴산 착색(Phosphomolybdic acid stain) 처리 후 가열을 통해 수행하였다.

[0063] 플래쉬 크로마토그래피(Flash chromatography)는 실리카 겔(입자 크기 40~63 um, 230~400 mesh)을 사용해 수행하였다.

[0064] ^{1}H 및 $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR 스펙트럼은 400 MHz NMR(400 MHz for ^{1}H, 101 MHz for ^{13}C) 분광계 상에 기록되었다.

[0065] 화학 시프트 값은 내부 TMS(0.00 ppm for ^{1}H) 또는 $CDCl_3$(77.06 ppm for ^{13}C)에 대해 ppm 단위로 얻었다.

[0066] 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.

[0067] 커플링 상수(*J*)는 헤르츠 단위(Hz)로 기록하였다.

[0068] (2) 알데히드에서 나이트릴로의 나이트록실/NO_x-촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적화 절차(표 1)

[0069] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 나이트록실 라디칼(5 mol %, 0.025 mmol), NH_4X(2.4 equiv, 1.2 mmol) 및 $NaNO_2$(10 mol %, 0.05 mmol, 3.5 mg)를 넣고, 배기(소개)한 후 산소를 다시 채워 넣었다(3회 반복).

[0070] 용매 0.5 mL를 가한 후, 4-메틸 벤즈알데히드(0.5 mmol, 59.0 μL), HNO_3(20 mol %, 0.1 mmol, 6.4 μL) 및 용매(0.5 mL)를 차례대로 첨가하였다.

[0071] 얻어진 용액을 산소 풍선(O_2 balloon) 하에서 70℃의 온도로 교반하였다.

[0072] 지시된 시간이 경과한 후, 결과물을 실온까지 냉각하고 EtOAc 및 물을 가하여 희석하였다.

[0073] 2개의 층이 분리되었고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0074] 결합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과 및 진공농축하였다.

[0075] 내부 표준(1,1,2,2-tetrachloroethane)을 이용한 적분을 통해 목적물질의 ^{1}H NMR 수율을 결정하였다.

[0076] (3) 4-AcNH-TEMPO/$NaNO_2$/HNO_3를 촉매로 이용한 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환(표 2)

[0077] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 알데히드(0.5 mmol; 고체의 경우), 4-AcNH-TEMPO(5 mol %, 0.025 mmol, 5.4 mg), NH_4OAc(2.4 equiv, 1.2 mmol, 92.5 mg) 및 $NaNO_2$(10 mol

%, 0.05 mmol, 3.5 mg)를 넣고, 배기(소개)한 후 산소를 다시 채워 넣었다(3회 반복).

[0078] AcOH 0.5 mL를 가한 후, 알데히드(0.5 mmol; 액체의 경우), HNO_3(20 mol %, 0.1 mmol, 6.4 μL) 및 AcOH(0.5 mL)를 차례대로 첨가하였다.

[0079] 얻어진 용액을 산소 풍선(O_2 balloon) 하에서 50℃의 온도로 교반하였다.

[0080] 12시간 경과 후, 결과물을 실온까지 냉각하고 EtOAc 및 Na_2CO_3 포화 수용액을 가하여 희석하였다.

[0081] 2개의 층이 분리되었고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0082] 결합된 유기층을 증발기를 이용하여 약 20 mL 부피가 되도록 농축하였다.

[0083] 잔존하는 알데히드를 제거하기 위해, 1 M 소듐 메타바이설파이트(Sodium metabisulfite) 수용액(20 mL)을 유기층에 가하고 2시간 동안 교반하였다.

[0084] 이어서, 반응 혼합물을 분액 깔때기에 옮긴 후, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0085] 결합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과 및 진공농축하였다.

[0086] 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 나이트릴 생성물을 수득하였다.

[0087] (4) NMR 데이터

4-Methylbenzonitrile[8b] *(Table 2, entry 1).* EA/hexane = 1:5, 90% (52.6 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.7, 132.0, 129.8, 119.1, 109.3, 21.8.

3-Methylbenzonitrile[24] *(Table 2, entry 2).* EA/hexane = 1:5, 92% (53.7 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.2, 133.6, 132.5, 129.2, 129.0, 119.0, 112.2, 21.1.

2-Methylbenzonitrile[23] *(Table 2, entry 3).* EA/hexane = 1:5, 96% (56.1 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.9, 132.6, 132.5, 130.2, 126.2, 118.1, 112.8, 20.5.

4-Methoxybenzonitrile[8c] *(Table 2, entry 4).* EA/hexane = 1:5, 90% (59.8 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 133.9, 119.2, 114.7, 103.9, 55.5.

4-Hydroxybenzonitrile[25] *(Table 2, entry 5).* EA/hexane = 1:5, 43% (25.4 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3, 134.3, 119.3, 116.5, 103.0.

4-Chlorobenzonitrile[8c] *(Table 2, entry 6).* EA/hexane = 1:5, 94% (64.5 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.5, 133.4, 129.7, 117.9, 110.8.

4-Bromobenzonitrile[8c] *(Table 2, entry 7).* EA/hexane = 1:5, 97% (88.2 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 133.4, 132.6, 128.0, 118.0, 111.2.

[0088]

4-(Trifluoromethyl)benzonitrile[26] *(Table 2, entry 8).* EA/hexane = 1:5, 87% (74.3 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 134.5 (q, J_2 = 33.4 Hz), 132.7, 126.2 (q, J_3 = 3.7 Hz), 123.0 (q, J_1 = 273.0 Hz), 117.4, 116.0.

4-Nitrobenzonitrile[8c] *(Table 2, entry 9).* EA/hexane = 1:5, 91% (67.3 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.0, 133.5, 124.3, 118.3, 116.8.

2,4,6-Trimethylbenzonitrile[27] *(Table 2, entry 10).* EA/hexane = 1:5, 56% (40.7 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.32 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.8, 141.9, 128.2, 117.6, 110.3, 21.6, 20.6.

Isophthalonitrile[26] *(Table 2, entry 11).* Crude ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

Piperonitrile[8b] *(Table 2, entry 12).* EA/hexane = 1:5, 88% (64.6 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151.5, 148.0, 128.2, 118.9, 111.4, 109.1, 104.9, 102.2.

1-Naphthonitrile[8b] *(Table 2, entry 13).* EA/hexane = 1:5, 92% (70.5 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 133.3, 132.9, 132.6, 132.3, 128.6, 128.6, 127.5, 125.1, 124.9, 117.8, 110.2.

2-Furonitrile[8c] *(Table 2, entry 14).* Crude ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 7.1 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

Thiophene-2-carbonitrile[8c] *(Table 2, entry 15).* EA/hexane = 1:5, 73% (39.6 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65–7.61 (m, 2H), 7.15–7.13 (m, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 137.4, 132.5, 127.6, 114.2, 109.9.

Cinnamonitrile[8c] *(Table 2, entry 16).* EA/hexane = 1:5, 40% (25.9 mg); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45–7.37 (m, 6H), 5.87 (d, J = 16.7 Hz, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.6, 133.5, 131.2, 129.1, 127.4, 118.2, 96.3.

[0089]

[0090] **실험예**

[0091] (1) 최적 조건 탐색(표 1)

[0092] 나이트록실 라디칼, $NaNO_2$ 및 HNO_3이 존재할 때, 4-메틸 벤즈알데히드(1a)에서 4-메틸 벤조나이트릴(2a)로의 유산소 산화적 전환을 조사하였다(표 1).

[0093] 만족스럽게도, TEMPO/$NaNO_2$/HNO_3 시스템은 알데히드에서 나이트릴로의 산화적 전환을 촉매하는 것으로 확인되었고, 실험한 암모니아 소스 중 NH_4OAc가 최상의 결과를 나타내었다(entries 1~3).

[0094] 용매의 영향 또한 중요하였다. 아세트산(AcOH)을 용매로 사용한 경우 화합물 2a가 54% 수율로 얻어진 반면, DMF 및 DMSO와 같은 기타 극성 용매의 경우 극소량의 나이트릴이 얻어졌다(entries 4~6).

[0095] 또한, TEMPO 대신 4-AcNH-TEMPO를 사용한 경우 더욱 향상된 수율을 나타내었다. 그러나 AZADO 및 ABNO와 같은 2고리 나이트록실 라디칼을 사용한 경우 그 결과가 열악하였다(entries 7~9).

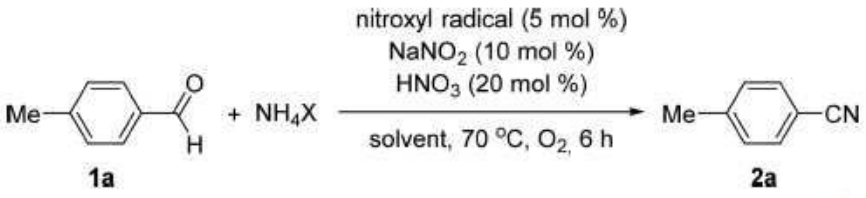
[0096] 최적화 과정 중, 알데히드의 직접 산화에 의해 얻어지는 4-메틸 벤조산이 주요 부산물로 생성됨을 관찰하였다.

[0097] 벤조산 형성을 감소시키기 위해, 반응온도를 낮추고 반응시간을 늘렸다. 이러한 정교한 조절을 통해 나이트릴을 선택적으로 91% 수율로 수득할 수 있었다(entry 10).

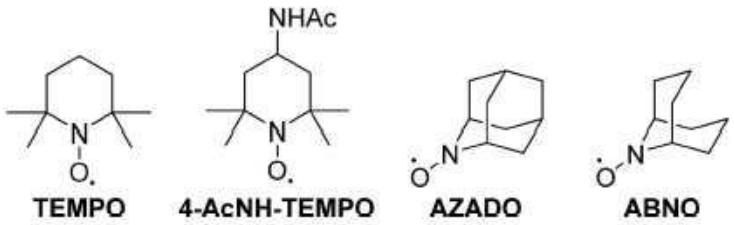
[0098] 또한, 성공적인 변환을 위해 4-AcNH-TEMPO, HNO_3 및 O_2가 필수적임이 대조 실험결과 밝혀졌다.

[0099] 본 발명의 방법은 $NaNO_2$ 없이도 또는 대기 조건 하에서도 반응이 진행되었다는 점은 주목할만하다(entries 11 및 12). 그러나 고수율의 나이트릴을 얻기 위한 추가 실험을 위해 $NaNO_2$ 조촉매 및 산소 풍선을 사용하기로 결정하였다.

[0100] [표 1] 나이트록실/NO_x-촉매를 이용한 산화적 나이트릴 합성 조건의 최적화 결과



entry	nitroxyl radical	NH_4X	solvent	yield (%)[b]
1	TEMPO	NH_3 (aq)	CH_3CN	5
2	TEMPO	NH_4Cl	CH_3CN	trace
3	TEMPO	NH_4OAc	CH_3CN	11
4	TEMPO	NH_4OAc	DMF	trace
5	TEMPO	NH_4OAc	DMSO	trace
6	TEMPO	NH_4OAc	AcOH	54
7	4-AcNH-TEMPO	NH_4OAc	AcOH	63
8	AZADO	NH_4OAc	AcOH	17
9	ABNO	NH_4OAc	AcOH	11
10[c]	4-AcNH-TEMPO	NH_4OAc	AcOH	91
11[c,d]	4-AcNH-TEMPO	NH_4OAc	AcOH	85
12[c,e]	4-AcNH-TEMPO	NH_4OAc	AcOH	63



[a]Reaction conditions: 1a (0.5 mmol), NH_4X (2.4 equiv), nitroxyl radical (5 mol %), $NaNO_2$ (10 mol %), and HNO_3 (20 mol %) in solvent (1.0 mL) under an O_2 balloon at 70 °C for 6 h. [b]Yield determined by ^1H NMR (internal standard: 1,1,2,2-tetrachloroethane). [c]Carried out at 50 °C for 12 h. [d]Without $NaNO_2$. [e]Under air.

[0101]

[0102] (2) 4-AcNH-TEMPO/$NaNO_2$/HNO_3를 촉매로 이용한 다양한 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환 실험(표 2)

[0103] 최적화된 조건에서(표 1의 entry 10), 본 발명의 범위 및 제한여부에 대해 추가적인 조사를 하였다(표 2).

[0104] 다양한 톨루알데히드(*o*-, *m*-, *p*-) 및 4-메톡시 벤즈알데히드가 산화적 전환되어 상응하는 나이트릴을 높은 수율로 수득할 수 있었다(entries 1~4).

[0105] Cu/TEMPO-촉매 유산소 산화에 있어 문제가 있었던 기질인 4-하이드록시 벤즈알데히드의 경우(Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901.)에도 4-하이드록시 벤조나이트릴이 적정 수율로 얻어졌다(entry 5).

[0106] 이어지는 커플링 반응에 사용 가능한 할라이드 치환기를 지닌 경우에도 문제가 없었다(entries 6 및 7).

[0107] 전자구인성(Electron-withdrawing) 치환기를 지닌 벤즈알데히드 또한 산화적 전환을 통해 높은 수율로 나이트릴을 생산하였다(entries 8 및 9).

[0108] 메시트알데히드(2,4,6-trimethyl benzaldehyde)와 같이 입체적으로 방해된 기질도 최적화된 조건에서 적정 수율을 나타내었다(entry 10).

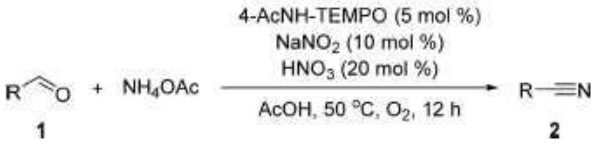
[0109] 2개의 알데히드기를 지닌 이소프탈알데히드의 경우, NH_4OAc 4.8 당량(equiv)이 존재할 때 산화되어 1,3-디시아노벤젠을 생성하였다(entry 11).

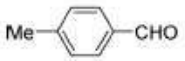
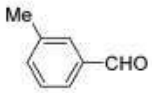
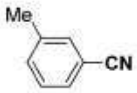
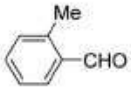
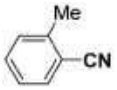
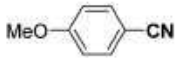
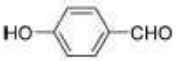
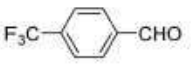
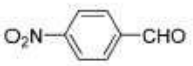
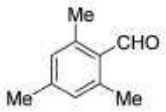
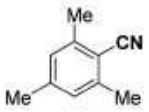
[0110] 피페로날, 1-나프트알데히드, 푸르푸랄 및 2-티오펜카르복스알데히드와 같은 다고리(다환) 및 헤테로방향족 기질도 상응하는 나이트릴로 효율적으로 변환되었다(entries 12~15).

[0111] 신남알데히드와 같은 알릴 알데히드의 경우, 전술한 최적화된 조건에서는 반응이 저조하였으나, 4-AcNH-TEMPO 촉매의 양을 10 mol%로 증가시킴에 따라 고수율의 신남산나이트릴을 수득할 수 있었다(entry 16).

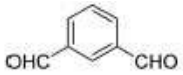
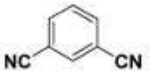
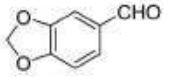
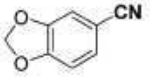
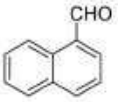
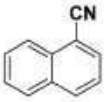
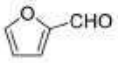
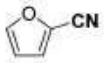
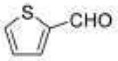
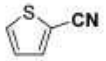
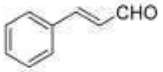
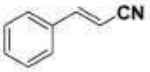
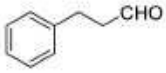
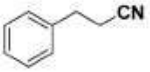
[0112] 반면, 지방족 알데히드의 산화적 전환은 문제가 있었다(entry 17).

[0113] [표 2] 최적화된 조건에서 기질별 나이트릴의 수율 결과



entry	aldehyde	nitrile	yield (%)
1			90
2			92
3			96
4			90, 99[b]
5			43
6			94
7			97
8			87
9			91
10			56

[0114]

11			68[c,d]
12			88, 94[b]
13			92
14			43[d], 60[b,d]
15			73, 80[b]
16			40, 99[b]
17			-

[a]Reaction conditions: 1 (0.5 mmol), NH_4OAc (2.4 equiv), 4-AcNH-TEMPO (5 mol %), $NaNO_2$ (10 mol %), and HNO_3 (20 mol %) in AcOH (1.0 mL) under an O_2 balloon at 50 °C for 12 h. [b]Used 10 mol % of 4-AcNH-TEMPO. [c]Used 4.8 equiv of NH_4OAc. [d]^1H NMR yield because of volatile product.

[0115]

도면

도면1

