(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0093442
(43) 공개일자 2018년08월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 253/26 (2006.01) *B01J 21/18* (2006.01)
B01J 35/10 (2006.01) *B01J 37/08* (2006.01)
C07C 253/32 (2006.01) *C07C 255/50* (2006.01)
C07C 45/29 (2006.01) *C07C 45/86* (2006.01)
C07C 47/52 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 253/26 (2013.01)
B01J 21/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0019531
(22) 출원일자 2017년02월13일
심사청구일자 2017년02월13일

(71) 출원인
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)
(72) 발명자
김진호
인천광역시 연수구 경원대로119번길 21, 107동 904호(동춘동, 풍림2차아파트)
이창연
인천광역시 연수구 컨벤시아대로274번길 55 더샵 마스터뷰 2102동 1704호
(74) 대리인
차준용

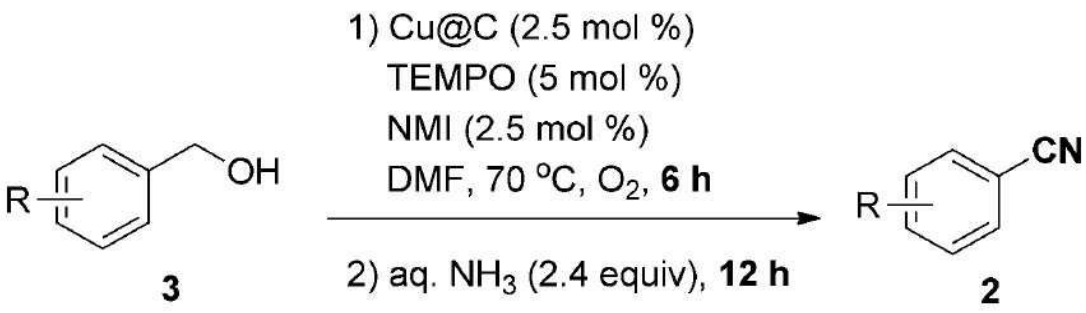
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **불균일 구리 촉매를 이용한 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법**

(57) 요 약

본 발명은 알코올을 나이트릴로 유산소 산화적 전환(Aerobic oxidative conversion)하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 금속-유기 골격체의 일종인 HKUST-1을 열분해 한 불균일 구리 촉매(Cu@C) 및 TEMPO를 이용하여, 방향족 1차 알코올(예컨대, 벤질알코올)을 방향족 알데히드(예컨대, 벤즈알데히드)로 산화 전환한 후 원-포트(One-pot) 방식으로 암모니아 소스(예컨대, 암모니아수)를 첨가하여 방향족 알데히드를 나이트릴(예컨대, 벤조나이트릴)로 산화 전환시킴으로써, 다양한 기질에 대해 높은 수율로 나이트릴을 수득할 수 있고 상기 불균일 구리 촉매가 암모니아 소스의 존재 하에서도 그 구조를 유지하여 촉매 활성의 유의적인 손실 없이 적어도 3번 이상 재사용할 수 있도록 한, 불균일 구리 촉매를 이용한 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법, 및 이에 적용되는 반응 조건들의 최적화에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B01J 23/72 (2013.01)
B01J 35/1052 (2013.01)
B01J 37/082 (2013.01)
C07C 253/32 (2013.01)
C07C 255/50 (2013.01)
C07C 45/29 (2013.01)
C07C 45/86 (2013.01)
C07C 47/52 (2013.01)
B01J 2219/0059 (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 1차 알코올(Aromatic primary alcohol)을 출발물질로 사용하여 나이트릴(Nitrile)을 제조하는 방법으로서,

방향족 1차 알코올을 유산소 산화(Aerobic oxidation)시켜 방향족 알데히드(Aromatic aldehyde)로 변환하는 제1단계; 및

방향족 알데히드가 생성된 동일한 반응용기에 반응물로서 암모니아 소스(Ammonia source)를 첨가하여 방향족 알데히드를 나이트릴로 변환하는 제2단계;를 포함하며,

상기 제1단계 및 제2단계는 불균일 구리 촉매(Heterogeneous copper catalyst)와 TEMPO(2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl)를 사용하여, 산소(O_2)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되고,

상기 불균일 구리 촉매는 HKUST-1(카퍼 벤젠-1,3,5-트리카르복실레이트; $Cu_3(BTC)_2$)이 열분해(Pyrolysis)된 것으로, 탄소 지지체에 구리가 담지된 형태(Cu@C)의 촉매이며,

상기 제1단계 및 제2단계는 원-포트 연속 반응(One-pot sequential reaction) 방식으로 수행되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 방향족 1차 알코올은 벤질알코올(Benzyl alcohol)인 것을 특징으로 하는,

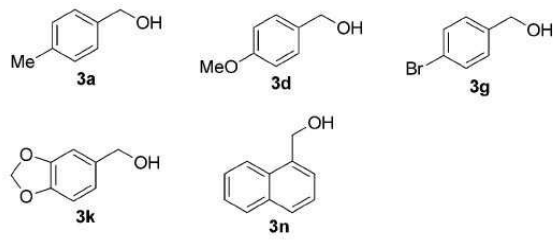
불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 방향족 1차 알코올은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법:



.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 암모니아 소스는 암모니아수(Aqueous ammonia)인 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 암모니아수는 1.2~4.8 당량(eq) 사용되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 불균일 구리 촉매는,

구리(Cu)가 결합된 금속-유기 골격체(Metal-Organic Framework; MOF)로서 HKUST-1(카퍼 벤젠-1,3,5-트리카르복실레이트; $Cu_3(BTC)_2$)을 준비하고,

상기 HKUST-1을 800~1000℃의 고온으로 6~10시간 동안 열분해하여,

탄소(C) 지지체에 구리(Cu)가 담지된 형태의 메조포러스(Mesoporous) 구조를 형성함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 불균일 구리 촉매는 방향족 1차 알코올 대비 2.5~5 mol%의 양으로 사용되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 불균일 구리 촉매는 최소 3회 재사용이 가능한 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 TEMPO는 방향족 1차 알코올 대비 5~10 mol%의 양으로 사용되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 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,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 용매는 DMF(N,N-다이메틸포름아미드) 또는 DMSO(다이메틸술폭시드)인 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 12

제1항에 있어서,

50~70℃에서 반응을 진행하는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 불균일 구리 촉매 및 TEMPO와 함께, 유기 염기로서 1-메틸이미다졸(NMI)을 첨가하여 사용하는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 암모니아 소스는 암모니아수로서 2.4 당량(eq) 사용되고,

상기 불균일 구리 촉매는 방향족 1차 알코올 대비 2.5 mol%의 양으로 사용되고,

상기 TEMPO는 방향족 1차 알코올 대비 5 mol%의 양으로 사용되고,

상기 1-메틸이미다졸(NMI)은 방향족 1차 알코올 대비 2.5 mol%의 양으로 사용되고,

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

상기 용매는 DMF이고,

상기 제1단계는 70℃에서 6시간 동안, 제2단계는 70℃에서 12시간 동안 반응이 진행되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법.

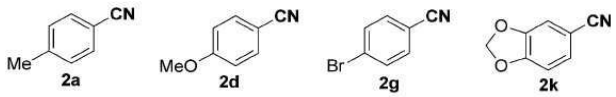
청구항 15

제14항에 있어서,

상기 나이트릴은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것이고,

반응수율(Yield)이 90% 이상인 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법:



.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 유산소 산화적 전환법에 따라 제조된,

나이트릴(Nitrile) 생성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 알코올을 나이트릴로 유산소 산화적 전환(Aerobic oxidative conversion)하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 금속-유기 골격체의 일종인 HKUST-1을 열분해 한 불균일 구리 촉매(Cu@C) 및 TEMPO를 이용하여, 방향족 1차 알코올(예컨대, 벤질알코올)을 방향족 알데히드(예컨대, 벤즈알데히드)로 산화 전환한 후 원-포트(One-pot) 방식으로 암모니아 소스(예컨대, 암모니아수)를 첨가하여 방향족 알데히드를 나이트릴(예컨대, 벤조나이트릴)로 산화 전환시킴으로써, 다양한 기질에 대해 높은 수율로 나이트릴을 수득할 수 있고 상기 불균일 구리 촉매가 암모니아 소스의 존재 하에서도 그 구조를 유지하여 촉매 활성의 유의적인 손실 없이 적어도 3번 이상 재사용할 수 있도록 한, 불균일 구리 촉매를 이용한 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법, 및 이에 적용되는 반응 조건들의 최적화에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 벤조나이트릴의 합성은 유기화학 분야에서 매우 유용하며, 이는 나이트릴 그룹이 다양한 작용기들 및 헤테로 고리들을 합성하기 위한 다목적 중간체로 사용되기 때문이다. 또한 나이트릴 그룹 자체는 의약 및 농약 화합물에 있어서도 핵심적인 부분(Moiety)이다.

[0004] 일반적으로, 벤조나이트릴의 합성은 전이금속을 촉매로 사용한 Ar-X(X = Cl, Br, I 또는 N_2)와 독성 금속 시안화물의 크로스 커플링에 의존하고 있다. 또한 최근 이러한 독성 금속 시안화물의 사용을 피하기 위해 $K_3[Fe(CN)_6]$와 같은 독성이 적은 시안화 소스와 비-금속 시안화 소스를 이용한 프로토콜들이 개발된 바 있다.

[0005] 그러나, 이러한 프로토콜들은 할라이드 부산물 또는 무기/유기 폐기물을 다량 생성하여 그린 케미스트리(Green chemistry)에 부응하지 못하는 단점이 있다.

[0007] 그린 케미스트리(Green chemistry)의 관점에서, 암모니아 소스를 이용한 벤즈알데히드의 유산소 산화적 전환(Aerobic oxidative conversion)은 벤조나이트릴 합성을 위한 친환경적인 접근법으로 여겨지고 있는바, 이 경우 비용이 저렴한 암모니아를 활용할 수 있고 단지 물만이 부산물로 생성되기 때문이다.

[0008] 그러나, 현재까지 암모니아 소스를 이용하여 알데히드 또는 알코올을 나이트릴로 유산소 산화적 전환한 예는 단지 몇몇 케이스에 머무르고 있다. 반면 $(Bu_4N)_2S_2O_8$, I_2, 터트-부틸 하이드로퍼옥사이드(TBHP) 및 고원자가 요오드(Hypervalent iodine)와 같은 화학량론적 산화제를 이용한 무산소적(Anaerobic) 방법들은 다수 보고되어 있는 상태이다.

[0010] 2009년, Mizuno 연구진은 THF에 용해된 암모니아 용액 사용시 알루미나에 담지된 불균일 루테늄 촉매가 알데히드 또는 알코올의 나이트릴로의 유산소 산화적 변환에 대해 효과적인 촉매로 작용한다고 밝힌 바 있다. 이러한

Mizuno의 연구 이후, MnO_2 등 다른 종류의 불균일 촉매 시스템들도 수립되었다.

[0011] 균일(Homogeneous) 촉매의 경우, Cu/TEMPO(TEMPO = 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl) 시스템은 유산소 알코올 산화에 있어 가장 효율적인 촉매 중 하나로서, 알데히드 또는 알코올의 나이트릴로의 유산소 산화적 전환을 성공적으로 촉진할 수 있다. 2013년, Tao, Huang, Muldoon 및 Stahl 연구진 각각은 암모니아수를 사용함에 따라 Cu/TEMPO 시스템이 상대적으로 온화한 조건 하에서 유산소 산화적 나이트릴 합성을 촉매할 수 있다고 밝힌 바 있다.

[0012] 그러나, 이러한 변환에 있어서 불균일 Cu 촉매를 적용한 예, 특히 불균일 Cu 촉매를 사용하여 출발물질인 알코올로부터 나이트릴을 단일의 반응용기에서 연속 과정으로 합성한 예는 전무하다.

[0014] HKUST-1($Cu_3(BTC)_2$, BTC = 1,3,5-benzenetricarboxylate)는 상업적으로 입수할 수 있는 MOF로서 다양한 유기화학적 변환에 있어서 불균일 Cu 촉매로 사용되고 있다.

[0015] 본 발명자들은 암모니아를 이용한 벤즈알데히드에서 벤조나이트릴로의 유산소 산화적 전환과 관련된 HKUST-1의 촉매 활성을 조사하였으며, 예비 테스트 결과 HKUST-1은 벤조나이트릴 합성을 촉매할 수 있는 것으로 확인되었다.

[0016] 그러나, 이 경우 HKUST-1의 MOF 구조가 없어져 반응 후에는 더 이상 불균일 촉매로서 존재할 수 없었는바, 이는 구리 및 암모니아 간의 강한 상호작용이 HKUST-1의 MOF 구조를 붕괴시켰기 때문으로 여겨진다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0018] (비특허문헌 0001) a) M. Sundermeier, A. Zapf, S. Mutyala, W. Baumann, J. Sans, S. Weiss, M. Beller, Chem. Eur. J. 2003, 9, 1828-1836; b) P. Anbarasan, T. Schareina, M. Beller, Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5049-5067.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명자들은 예의 연구를 거듭한 결과, 탄소 지지체에 구리가 담지된 형태의 불균일 촉매(Cu@C)가 암모니아 존재 하에서도 그 구조적 안정성을 유지할 수 있고, 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환은 물론, 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환을 위한 매우 효율적인 불균일 촉매가 될 수 있음을 확인하고 본 발명에 이르렀다.

[0020] 이에, 본 발명은 불균일 구리 촉매를 이용한 알코올 및 알데히드의 유산소 산화적 전환을 통해 나이트릴을 원-포트(One-pot) 합성하는 새로운 방법과, 이에 필요한 최적의 반응 조건을 제공함을 기술적 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0022] 상기한 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은

[0023] 방향족 1차 알코올(Aromatic primary alcohol)을 출발물질로 사용하여 나이트릴(Nitrile)을 제조하는 방법으로서,

[0024] 방향족 1차 알코올을 유산소 산화(Aerobic oxidation)시켜 방향족 알데히드(Aromatic aldehyde)로 변환하는 제1단계; 및

[0025] 방향족 알데히드가 생성된 동일한 반응용기에 반응물로서 암모니아 소스(Ammonia source)를 첨가하여 방향족 알

데히드를 나이트릴로 변환하는 제2단계;를 포함하며,

[0026] 상기 제1단계 및 제2단계는 불균일 구리 촉매(Heterogeneous copper catalyst)와 TEMPO(2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl)를 사용하여, 산소(O_2)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되고,

[0027] 상기 불균일 구리 촉매는 HKUST-1(카퍼 벤젠-1,3,5-트리카르복실레이트; $Cu_3(BTC)_2$)이 열분해(Pyrolysis)된 것으로, 탄소 지지체에 구리가 담지된 형태(Cu@C)의 촉매이며,

[0028] 상기 제1단계 및 제2단계는 원-포트 연속 반응(One-pot sequential reaction) 방식으로 수행되는 것을 특징으로 하는,

[0029] 불균일 구리 촉매를 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법(Aerobic oxidative conversion)을 제공한다(도 1 참조).

[0031] 즉, 본 발명은 Cu@C/TEMPO 촉매 시스템을 이용하여 방향족 1차 알코올을 알데히드로 유산소 산화적 변환시킨 후, 원-포트(One-pot)로 암모니아 소스를 첨가하여 나이트릴까지 유산소 산화적 변환시키는 새로운 합성법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 원-포트(One-pot) 방식 합성법은 「방향족 1차 알코올 → 알데히드」, 「알데히드로부터 생성된 이민 → 나이트릴」과 관련된 2개 산화반응이 성공적으로 이루어져 간편한 방법을 통해 목적물질인 나이트릴을 고수율로 수득할 수 있다.

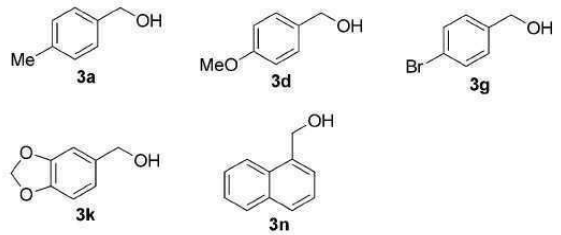
[0033] 상기 제1단계는 출발물질(기질)인 방향족 1차 알코올에 Cu@C/TEMPO 촉매 시스템, 산소 조건 및 반응용매를 적용하여 방향족 1차 알코올을 상응하는 방향족 알데히드로 변환하는 단계이다. 본 발명에 따른 방법은 원-포트 연속 반응(One-pot sequential reaction) 방식으로 진행되며, 제1단계에서 적용된 Cu@C/TEMPO 촉매 시스템, 산소 공급 조건 및 반응용매 등은 제2단계에서도 그대로 적용된다.

[0034] 상기 제2단계는 제1단계를 통해 생성된 방향족 알데히드에 원-포트(One-pot)로 암모니아 소스를 첨가, 반응 및 산화적 전환시켜 목적물질인 나이트릴을 최종 수득하는 단계이다.

[0036] 본 발명에서 나이트릴은 제1단계에서 생성된 방향족 알데히드와 제2단계에서 첨가된 암모니아 소스가 축합(Condensation)되어 형성된 이민(Imine) 화합물이 유산소 산화(Aerobic oxidation)됨으로써 수득된다.

[0037] 즉, 본 발명은 유산소 조건 하에서 불균일 구리 촉매 시스템을 사용하여 알코올을 나이트릴로 산화적 전환하는 것으로서, 다양한 방향족 1차 알코올(예컨대, 벤질알코올)이 방향족 알데히드(예컨대, 벤즈알데히드)로 전환된 후, 이러한 방향족 알데히드가 암모니아 소스(예컨대, 암모니아수)와 축합되고, 이어지는 유산소 산화를 통해 목적물질인 각각의 나이트릴(예컨대, 벤조나이트릴)을 선택적으로 합성할 수 있다.

[0039] 본 발명에 있어서, 목적물질인 나이트릴은 제1단계에서 출발물질(기질)로 사용되는 방향족 1차 알코올에 따라 결정되며, 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것일 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.



[0040]

[0042] 상기 암모니아 소스는 제2단계 반응을 위해 원-포트(One-pot)로 첨가되는 추가적인 반응물로서, 제1단계를 통해 생성된 방향족 알데히드와 축합하여 이민 화합물을 형성할 수 있는 NH_4X 형태의 암모늄 화합물을 사용할 수 있으

며, 바람직하게는 암모니아수(Aqueous ammonia)를 사용한다. 이때 암모니아 소스(예컨대, 암모니아수)는 1.2~4.8 당량(eq) 정도로 사용하는 것이 적절하다.

[0044] 한편, 본 발명의 제1단계에서는 제2단계와 달리 암모니아 소스(예컨대, 암모니아수)를 첨가하지 않는다.

[0045] 본 발명자들은 소정의 최적화된 조건에서 암모니아 소스(예컨대, 암모니아수)의 첨가 유무에 따른 방향족 1차 알코올 → 알데히드의 수율을 조사하였는바, 암모니아 소스를 첨가한 경우 첨가하지 않은 경우보다 수율이 낮게 나타났다. 이러한 결과는 제2단계에서의 나이트릴 합성에 필요한 암모니아 소스가 제1단계에서의 유산소 알코올 산화에는 오히려 방해가 됨을 의미한다.

[0047] 상기 불균일 구리 촉매는 탄소 지지체에 구리가 담지된 형태(Cu@C)이며, 구리(Cu)가 결합된 금속-유기 골격체(Metal-Organic Framework; MOF)로서 HKUST-1(카퍼 벤젠-1,3,5-트리카르복실레이트; $Cu_3(BTC)_2$)을 준비하고, 상기 HKUST-1을 800~1000℃의 고온으로 6~10시간 동안 열분해(Pyrolysis)하여, 탄소(C) 지지체에 구리(Cu)가 담지된 형태의 메조포러스(Mesoporous) 구조를 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0048] 상기 열분해를 통해 반응 도중이나 반응 후 구조가 무너지지 않고 안정하게 유지될 수 있는 MOF 기반의 유기반응 촉매를 제조할 수 있는바, 구체적으로 소정 조건의 열분해를 통해 HKUST-1에서 Cu(≠CuO)와 C만 남게 되고 이러한 열분해물은 탄소(C) 지지체에 구리(Cu)가 담지된 형태로 존재하여 2가의 Cu가 나이트릴 합성반응시 촉매로 작용하게 된다. 열분해 후 MOF의 표면적은 감소하며, 마이크로포러스(Microporous)에서 메조포러스(Mesoporous)로 기공 구조에도 변화가 일어난다.

[0049] 상기 열분해는 800℃의 온도로 6시간 동안 수행할 수 있다. 구체적으로, 상기 열분해는 HKUST-1가 담긴 알루미나 보트를 튜브 퍼니스 내부로 옮기고, 튜브 퍼니스 내부를 진공 상태로 만들어 준 다음, 상기 튜브 퍼니스 내부에 아르곤(Ar) 가스를 주입하여 흘려주고, 5℃/min의 속도로 800℃까지 승온시킨 다음, 800℃에서 6시간 동안 유지시킨 뒤 상온까지 자연냉각시키는 과정을 통해 수행될 수 있다.

[0051] 상기 불균일 구리 촉매는 반응에 적합한 촉매량(Catalytic amount), 예컨대 방향족 1차 알코올 대비 2.5~5 mol%의 양으로 사용될 수 있다.

[0052] 또한, 상기 불균일 구리 촉매는 우수한 촉매 활성 및 구조적 안정성과 더불어, 한번 사용한 촉매를 씻어서 적어도 3번 이상 재사용할 수 있을 정도로 재현성이 뛰어나다.

[0054] 본 발명의 촉매 시스템은 불균일 구리 촉매와 더불어 보조제로서 TEMPO(2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl)를 함께 사용한다.

[0055] 상기 TEMPO는 방향족 1차 알코올 대비 5~10 mol%의 양으로 사용하는 것이 수율을 극대화하는 측면에서 바람직하다.

[0057] 또한, 상기 불균일 구리 촉매 및 TEMPO와 함께, 유기 염기로서 1-메틸이미다졸(NMI)을 첨가할 경우, 방향족 1차 알코올에서 알데히드로의 전환과 관련된 반응성을 향상시킬 수 있다.

[0059] 본 발명에 따른 제1단계 및 제2단계 반응은 산소가 공급되는 환경이라면 대기 조건에서도 진행이 가능하나, 가급적 산소만이 공급되는 조건에서 반응을 수행하는 것이 나이트릴의 수율 증대 측면에서 더욱 바람직하다.

[0060] 일 구체예에서, 본 발명의 산소(O_2) 분위기는 산소 풍선(O_2 balloon)을 이용해 조성될 수 있다.

[0062] 본 발명에서 반응용매로는 DMF(N,N-다이메틸포름아미드) 및 DMSO(다이메틸술폭시드)와 같은 극성 용매를 사용하는 것이 바람직하다.

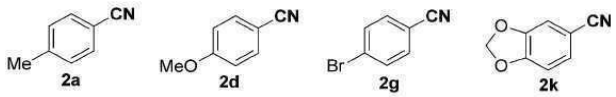
[0063] 구체적으로, 본 발명자들은 동일한 조건에서 반응용매로 DMF 또는 DMSO를 사용한 경우가 CH_3CN를 사용한 경우보다 수율이 더 높게 나옴을 실험을 통해 확인하였다.

[0065] 본 발명에서, 제1단계 및 제2단계의 반응온도와 시간은 기질(내지 중간생성물)의 종류 등에 따라 적절히 조절될 수 있을 것이다. 다만 너무 높은 온도에서 반응을 진행할 경우 제2단계에서 알데히드가 직접 산화되어 벤조산 등 다량의 부산물이 생성될 수 있는바 주의를 요한다.

[0066] 일 구체예에서, 본 발명의 반응은 50~70℃(예컨대, 70℃)의 온도 조건으로, 제1단계는 6시간, 제2단계는 12시간 동안 수행되는 것일 수 있다.

[0068] 본 발명의 원-포트(One-pot) 방식에 따를 경우, 기질 및 반응 조건에 따라 높은 수율(Yield)로 목적물질인 나이트릴을 수득할 수 있다.

[0069] 일 구체예에서, 암모니아 소스로서 암모니아수를 2.4 당량(eq) 사용하고, 불균일 구리 촉매를 방향족 1차 알코올 대비 2.5 mol%의 양으로 사용하고, TEMPO를 방향족 1차 알코올 대비 5 mol%의 양으로 사용하고, 1-메틸이미다졸(NMI)을 방향족 1차 알코올 대비 2.5 mol%의 양으로 사용하고, 산소 풍선(O_2 balloon)을 이용해 산소(O_2) 공급 조건을 형성하고, 용매로 DMF를 사용하여, 제1단계 반응을 70℃에서 6시간 동안, 제2단계 반응을 70℃에서



12시간 동안 진행한 경우, 이 90% 이상에 이르는 매우 높은 총 수율(Yield)로 얻어졌다.

발명의 효과

[0071] 본 발명에 따르면, 불균일 구리 촉매(Cu@C) 및 TEMPO를 이용한 원-포트(One-pot) 방식을 통해, 출발물질인 알코올로부터 유기 합성 분야에서 활용도가 높은 나이트릴(Nitrile) 화합물을 고수율로 수득할 수 있다.

[0072] 또한, 다양한 알코올 기질에 대해 선택적으로 상응하는 나이트릴을 얻을 수 있고, 보편적으로 높은 수율을 구현할 수 있어 그 활용범위가 넓다.

[0073] 또한, 본 발명의 불균일 구리 촉매(Cu@C)는 암모니아 소스 존재 하에서도 MOF 구조를 유지할 수 있어 안정성이 뛰어나고, 반응 후에 씻어서 적어도 3번 재사용할 수 있을 정도로 재현성이 우수하다.

[0074] 또한, 본 발명은 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환과 관련된 최적의 반응 조건을 수립함으로써, 수율을 최대치로 끌어 올리고 반응효율을 극대화할 수 있다.

[0075] 또한, 본 발명은 중간생성물 등을 단리 내지 정제할 필요 없이 원-포트(One-pot) 방식으로 나이트릴의 합성이 가능한바, 공정의 효율성 및 경제성이 뛰어나다.

[0076] 또한, 독성이 있는 금속 시안화물을 사용하지 않고 할라이드 등의 부산물이 생성되지 않는바, 그린 케미스트리(Green chemistry) 정책에도 효과적으로 부응할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0078] 도 1은 본 발명에 따른 불균일 구리 촉매를 이용한 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환법과 관련된 반응 과정의 일 예를 개략적으로 나타낸 도면이다.

도 2는 본 발명에 사용되는 불균일 구리 촉매의 리사이클링 테스트(Recycling test) 결과를 보여주는 도면이다. (* 반응 조건: 1h(5.0 mmol), aqueous NH_3(2.4 equiv), Cu@C(2.5 mol%), TEMPO(5 mol%), DMF(5 mL))

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] 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.

[0081] **실시예**

[0082] (1) 실험 조건

[0083] 모든 화합물 및 용매는 다른 특별한 언급이 없는 한 상업적으로 입수한 그대로 사용하였다.

[0084] 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 프리코트 실리카 겔 60 F254 플레이트 상에서 수행하였다.

[0085] TLC 가시화(Visualization)는 UV 광(254 nm)의 사용 및 인몰리브덴산 착색(Phosphomolybdic acid stain) 처리 후 가열을 통해 수행하였다.

[0086] 플래쉬 크로마토그래피(Flash chromatography)는 실리카 겔 60(Merck, 입자 크기 40~63 um, 230~400 mesh)을 사용해 수행하였다.

[0087] ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Agilent 400 MHz NMR(Agilent Technologies, 400 MHz for ^{1}H, 101 MHz for ^{13}C) 분광계 상에 기록되었다.

[0088] 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.

[0089] 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.

[0090] 커플링 상수(*J*)는 헤르츠 단위(Hz)로 기록하였다.

[0091] 고해상도 질량 스펙트럼(High resolution mass spectra)은 EI법에 의해 한국기초과학지원연구원(대구)으로부터 확보하였다.

[0092] 유도결합 플라즈마 원자방출 분광(ICP-AES)은 한국기초과학지원연구원(서울)에 의뢰하여 분석하였다.

[0094] (2) 불균일 구리 촉매(Cu@C) 제조

[0095] $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ 0.9314g을 증류수에 녹이고 트리메스산(Trimesic acid) 0.4402g을 에탄올에 완전히 녹였다.

[0096] 이어서, 각각의 솔루션을 Teflon 반응기에 넣고 밀봉한 후, 140℃의 오븐에서 24시간 동안 반응시켜 MOF(HKUST-1)를 합성하였다.

[0098] 상기 합성된 HKUST-1을 알루미나 보트에 약 500mg 넣고, 시료가 담긴 알루미나 보트를 튜브 퍼니스 내부로 옮긴 뒤, 튜브 퍼니스 내부를 진공 상태로 만들어 주었다.

[0099] 이어서, Ar 가스를 1NL/min의 속도로 주입하여 흘려준 뒤, 5℃/min의 속도로 온도를 올려 Target 온도(800℃)까지 도달하게 한 후, 그 온도에서 6시간 동안 유지시킨 뒤, 자연냉각을 통해 온도를 다시 상온까지 떨어뜨렸다. (* 열분해 후 중량 = 약 187mg)

[0101] (3) 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 Cu@C-촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적화 절차

[0102] 먼저, 제2단계에 해당하는 알데히드에서 나이트릴로의 Cu@C-촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적화 절차를 수행하였다(표 1).

[0104] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 Cu@C(40 wt% Cu), TEMPO 및

NH_4X(2.4 equiv, 2.4 mmol)를 채우고, 배기(소개)한 후 산소를 다시 채워 넣었다.

[0105] 용매 0.5 mL를 가한 후, 4-메틸벤즈알데히드(1 mmol) 및 용매(0.5 mL)를 차례대로 첨가하였다.

[0106] 얻어진 반응 혼합물을 산소 풍선(O_2 balloon) 하에서 70℃의 온도로 12시간 동안 교반한 후, 실온까지 냉각시켰다.

[0107] 결과물에 EtOAc 및 물을 가하여 희석하고, 실리카 플러그를 통해 여과하였으며, 실리카를 EtOAc로 수회 세척하였다.

[0108] 얻어진 용액에 EtOAc 및 물을 가하여 희석하였다.

[0109] 2개의 층이 분리되었고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0110] 결합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과 및 진공농축하였다.

[0111] 내부 표준(1,1,2,2-tetrachloroethane)을 이용한 적분을 통해 목적물질의 ^1H NMR 수율을 결정하였다.

[0113] 다음으로, 위에서 확보된 최적화 조건을 제1단계에 해당하는 방향족 1차 알코올에서 알데히드로의 Cu@C-촉매 유산소 산화적 전환에 접목하여, 제1단계 및 제2단계를 아우르는 최적의 조건을 도출하고자 하였다(그림 1).

[0115] (4) Cu@C를 촉매로 이용한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 원-포트(One-pot) 유산소 산화적 전환

[0116] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 Cu@C(2.5 mol%, 0.025 mmol), TEMPO(5 mol%, 0.05 mmol) 및 알코올(1 mmol; 고체의 경우)를 채우고, 배기(소개)한 후 산소를 다시 채워 넣었다.

[0117] DMF 0.5 mL를 가한 후, NMI (5 mol%, 0.05 mmol), 알코올(1 mmol; 액체의 경우) 및 DMF(0.5 mL)를 차례대로 첨가하였다.

[0118] 얻어진 용액을 산소 풍선(O_2 balloon) 하에서 70℃의 온도로 6시간 동안 교반한 후, NH_3(aq)(2.4 equiv, 2.4 mmol)를 가하였다.

[0119] 이어서, 반응 혼합물을 12시간 동안 교반한 후, 실온까지 냉각시켰다.

[0120] 결과물에 EtOAc를 가하여 희석하고, 실리카 플러그를 통해 여과하였으며, 실리카 플러그를 EtOAc로 수회 세척하였다.

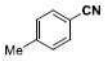
[0121] 얻어진 용액에 EtOAc 및 물을 가하여 희석하였다.

[0122] 2개의 층이 분리되었고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다.

[0123] 결합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조 및 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다.

[0124] 내부 표준(1,1,2,2-tetrachloroethane)을 이용한 적분을 통해 목적물질의 ^1H NMR 수율을 결정하였다.

[0126] (5) 다양한 나이트릴 생성물에 대한 NMR 데이터



4-Methylbenzonitrile[2] **(Table 2, 2a)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), δ 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), δ 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8, 132.1, 130.0, 119.2, 109.3, 22.0.

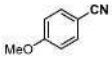


3-Methylbenzonitrile[3] **(Table 2, 2b)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.33 (m, 4H), δ 2.39 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.3, 133.8, 132.6, 129.4, 129.2, 119.1, 112.3, 21.3.

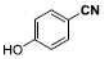


2-Methylbenzonitrile[3] **(Table 2, 2c)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), δ 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), δ7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), δ 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), δ 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.9, 132.8, 132.6, 130.3, 126.3, 118.2, 112.8, 20.6.

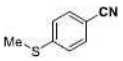
[0127]



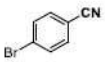
4-Methoxybenzonitrile[1] **(Table 2, 2d)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), δ 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), δ 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 134.0, 119.2, 114.8, 103.9, 55.6.



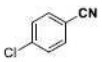
4-Hydroxybenzonitrile[2] **(Table 2, 2e)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), δ 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3, 134.3, 119.3, 116.5, 102.9.



4-(Methylthio)benzonitrile[4] **(Table 2, 2f)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), δ 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 2H), δ 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 146.1, 132.2, 125.5, 119.0, 107.5, 14.7.

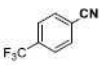


4-Bromobenzonitrile[1] **(Table 2, 2g)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 133.4, 132.6, 128.0, 118.0, 111.2.

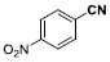


4-Chlorobenzonitrile[1] **(Table 2, 2h)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), δ 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.4, 133.3, 129.5, 117.8, 110.6.

[0128]

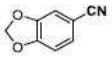


4-(Trifluoromethyl)benzonitrile[2] **(Table 2, 2i)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 134.6 (q, J = 8.5 Hz), δ 132.9, δ 126.3 (q, J = 3.3 Hz), δ 123.1 (q, J = 272.8 Hz), δ 117.5, δ 116.1.



4-Nitrobenzonitrile[1] **(Table 2, 2j)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), δ 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.0, 133.5, 124.3, 118.3, 116.8.

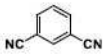
[0129]



Piperonitrile[4] **(Table 2, 2k)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), δ 7.03 (s, 1H), δ 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), δ 6.08 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151.5, 148.0, 128.2, 118.9, 111.4, 109.1, 104.9, 102.3.



2,4,6-Trimethylbenzonitrile[3] **(Table 2, 2l)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 2H), δ 2.47 (s, 6H), δ 2.32(s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.8, 141.9, 128.2, 117.6, 110.3, 21.6, 20.6.

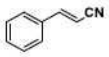


Isophthalonitrile[5] **(Table 2, 2m)**; crude ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), δ 7.90 (d, 2H), δ 7.64 (s, 1H).



1-Naphtonitrile[3] **(Table 2, 2n)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), δ 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), δ 7.84 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), δ 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), δ 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), δ 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 133.4, 132.9, 132.7, 132.3, 128.8, 128.6, 127.6, 125.1, 125.0, 117.9, 110.1.

[0130]



Cinnamonitrile[1] **(Table 2, 2o)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.36 (m, 6H), δ 5.88 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.6, 133.5, 131.2, 129.1, 127.3, 118.1, 96.3.

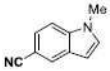


Thiophene-2-carbonitrile[1] **(Table 2, 2p)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.60 (m, 2H), δ 7.14 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 137.7, 133.1, 127.9, 114.3, 110.0.



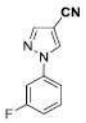
[0131]

2-Furonitrile[1] **(Table 2, 2q)**; crude ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), δ 7.17 (d, *J* =3.1 Hz 1H), δ 6.58 (d, *J* =1.3 Hz ,1H).



1-Methyl-1*H*-indole-5-carbonitrile[6] **(Table 2, 2r)**; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), δ 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), δ 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), δ 7.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), δ 6.51 (d, *J* = 2.6 Hz , 1H), δ 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.1, 131.3, 128.1, 126.3, 124.3, 121.0, 110.1, 102.1, 102.0, 33.1.

[0132]



[0133] **1-(3-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile**[7] **(2t)**; m.p. 120-121 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,) δ 9.32 (s, 1H), δ 8.33 (s, 1H), δ 7.83-7.64 (m, 2H), δ 7.57 (m, 1H), δ 7.24 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6,) δ 162.9 (d, J = 244.7 Hz), 144.2, 140.1 (d, J = 10.4 Hz), 135.0, 132.0 (d, J = 8.9 Hz), 115.5, 115.0 (d, J = 21.1 Hz), 113.8, 107.2 (d, J = 26.5 Hz), 94.0; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_6FN_3$ $[M]^+$: 187.0546, found 187.0547.

[0135] **실험예**

[0136] (1) 촉매 활성 조사 및 최적 조건 탐색

[0137] 먼저, 제2단계의 최적 조건과 관련하여, 4-메틸벤즈알데히드(1a)에서 4-메틸벤조나이트릴(2a)로의 유산소 산화적 전환에 대한 불균일 촉매 Cu@C의 촉매 활성을 TEMPO 존재 하에서 조사하였다(표 1).

[0139] 예상한 바와 같이, Cu@C/TEMPO 시스템은 70℃ 산소 분위기 하 CH_3CN 용매에서 1a와 암모니아의 유산소 산화적 전환을 촉매하여 2a를 생성할 수 있었고, NH_3(aq)는 적절한 암모니아 소스로 입증되었다(Entries 1-4).

[0141] 또한, DMF 및 DMSO와 같은 극성 용매에서의 반응이 CH_3CN의 경우보다 더 높은 수율을 나타내었다(Entries 4-6).

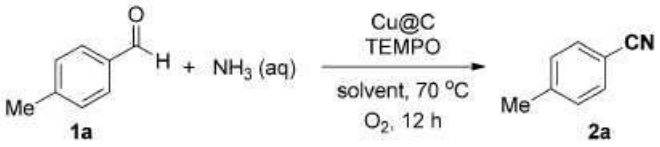
[0143] 한편, 반응온도의 감소를 시도하였으나, 반응온도가 낮아짐에 따라 수율은 감소하였다(Entries 6-8).

[0145] 또한, 2.4 당량의 NH_3(aq)를 사용한 경우, 2.5 mol%의 Cu@C 및 5 mol%의 TEMPO를 사용하였음에도 상당히 높은 수율을 나타내었다(Entries 9-10).

[0147] 대조 실험 결과, 본 발명의 변환에 있어 Cu@C 및 TEMPO가 필수적인 것으로 밝혀졌으며(Entries 11-12), 대기 조건 하에서는 유산소 산화적 변환이 상대적으로 부진하였다(Entry 13).

[0148] [표 1] Cu@C-촉매를 이용한 알데히드에서 나이트릴로의 유산소 산화적 합성 조건의 최적화 결과

Table 1. Optimization of Cu@C/TEMPO-catalyzed aerobic oxidative benzonitrile synthesis from benzaldehyde with ammonia.[a]



1a 2a

Entry	Cu@C [mol%]	Ammonia [equiv]	TEMPO [mol%]	T [°C]	Solvent	Yield [%][b]
1	5	NH_4OAc (1.2)	10	70	CH_3CN	25
2	5	NH_4Cl (1.2)	10	70	CH_3CN	7
3	5	NH_4Br (1.2)	10	70	CH_3CN	19
4	5	$NH_{3(aq)}$ (1.2)	10	70	CH_3CN	37
5	5	$NH_{3(aq)}$ (1.2)	10	70	DMSO	77
6	5	$NH_{3(aq)}$ (1.2)	10	70	DMF	88
7	5	$NH_{3(aq)}$ (1.2)	10	50	DMF	78
8	5	$NH_{3(aq)}$ (1.2)	10	rt	DMF	30
9	2.5	$NH_{3(aq)}$ (2.4)	10	70	DMF	>99
10	**2.5**	**$NH_{3(aq)}$ (2.4)**	**5**	**70**	**DMF**	**>99**
11	2.5	$NH_{3(aq)}$ (2.4)	–	70	DMF	10
12	–	$NH_{3(aq)}$ (2.4)	5	70	DMF	–
13[c]	2.5	$NH_{3(aq)}$ (2.4)	5	70	DMF	26

[a] Reaction conditions: 1a (1.0 mmol), ammonia, Cu@C, and TEMPO in solvent (1.0 mL) under an O_2 balloon at 70 °C for 12 h. [b] Yield determined by ^1H NMR spectroscopy. [c] Under air.

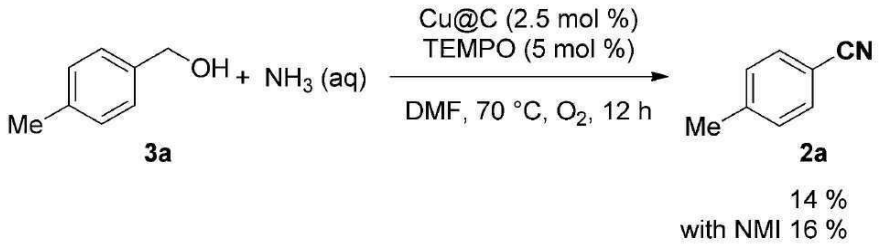
[0149]

[0151] 다음으로, 위에서 확보된 최적화 조건을 적용하여 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 Cu@C-촉매 유산소 산화적 전환을 테스트하였다.

[0153] 상기 확보된 최적화 조건에서, Cu@C/TEMPO 촉매 시스템을 이용하여 4-메틸벤질알코올(3a)을 4-메틸벤조나이트릴(2a)로 유산소 산화적 전환한 결과, 4-메틸벤즈알데히드(1a)와 4-메틸벤조나이트릴(2a)이 각각 68% 및 14%의 수율로 생성되었다.

[0154] 한편, 유기 염기로서 NMI를 사용하여 동일한 반응을 진행한 경우, 4-메틸벤조나이트릴(2a)의 수율이 16%로 증가되었는바, 이는 NMI의 존재에 의해 방향족 1차 알코올 → 알데히드로의 전환과 관련된 반응성이 향상되었기 때문이다.

[0155] [그림 1] Cu@C/TEMPO 촉매 시스템을 이용한 알코올에서 나이트릴로의 유산소 산화적 전환(예비 테스트)



[0156]

[0158] 그러나, NMI를 첨가한 경우에도 여전히 상당량의 미반응 알코올이 회수되었다.

[0159] 이러한 결과는 암모니아수의 존재에 의해 방향족 1차 알코올 → 알데히드로의 전환이 제한됨을 의미한다.

[0161] 암모니아수의 존재에 의해 알데히드 생성이 저하되는 것을 방지하기 위해, 원-포트 연속 반응(One-pot sequential reaction) 방식을 시도하였다.

[0162] DMF 내에 Cu@C, TEMPO 및 NMI가 존재하는 상태로 산소 조건 하에서 6시간 동안 반응시켜 3a를 일단 산화시키고, 그 다음 비로소 암모니아수를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다.

[0163] 이러한 원-포트 연속 반응(One-pot sequential reaction) 방식은 성공적이었으며, 2a의 수율은 무려 99%에 달하였다.

[0165] 요컨대, 본 발명에서 제1단계 및 제2단계를 아우르는 최적의 조건은,

[0166] 반응 방식: 원-포트 연속 반응(One-pot sequential reaction)

[0167] 암모니아 소스: 암모니아수(제2단계에서만 첨가)(예컨대, 2.4 당량)

[0168] Cu@C: 2.5 mol%

[0169] TEMPO: 5 mol%

[0170] NMI: 2.5 mol%

[0171] 산소(O_2) 공급 조건: 예컨대, 산소 풍선(O_2 balloon) 이용

[0172] 용매: DMF

[0173] 제1단계의 반응온도 및 시간: 70℃, 6시간

[0174] 제2단계의 반응온도 및 시간: 70℃, 12시간

[0175] 으로 예시될 수 있다(도 1).

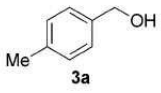
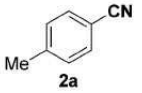
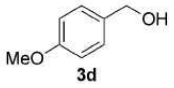
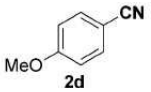
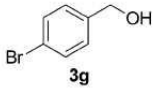
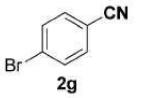
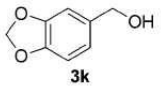
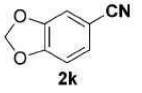
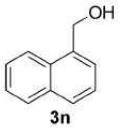
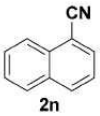
[0177] (2) Cu@C를 촉매로 이용한 다양한 방향족 1차 알코올에서 나이트릴로의 원-포트(One-pot) 유산소 산화적 전환 실험

[0178] 도출된 최적화된 조건에서, 다양한 방향족 1차 알코올들이 나이트릴로 전환될 수 있었으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0179] 하기 표 2에서 보듯이, 본 발명의 원-포트(One-pot) 유산소 산화적 전환법은 각 단계의 산화가 성공적으로 이루어져 다양한 기질에 대해 높은 총 수율(Overall yield)로 상응하는 나이트릴을 생산할 수 있음을 알 수 있다.

[0180] 구체적으로, 다양한 벤질알코올, 예컨대 4-메틸 또는 4-메톡시 벤질알코올이 산화적 전환되어 상응하는 나이트릴을 높은 수율로 수득할 수 있었다(2a, 2d). 커플링 반응에 사용 가능한 할라이드 치환기를 지닌 경우도 매우 높은 수율로 상응하는 나이트릴이 얻어졌다(2g). 다고리(다환) 기질도 상응하는 나이트릴로 매우 효율적으로 변환되었다(2k, 2n).

[0181] [표 2] 최적화된 조건에서 기질별 나이트릴의 수율 결과

Entry	Benzyl alcohol	Benzonitrile	Yield [%][b]
1	 3a	 2a	99
2	 3d	 2d	93
3	 3g	 2g	99
4	 3k	 2k	90
5	 3n	 2n	75

[a] Reaction conditions: **3** (1.0 mmol), Cu@C (2.5 mol%, 4 mg), TEMPO (5 mol%, 7.8 mg), and NMI (2.5 mol%, 4 μL) in DMF (1.0 mL) under an O_2 balloon at 70 °C. After 6 h, aqueous ammonia (2.4 equiv) was added, then the reaction mixture was stirred for 12 h. [b] Yield determined by ^{1}H NMR spectroscopy.

[0182]

[0184] (3) 촉매의 재사용성 테스트

[0185] Cu@C의 재사용성(Reusability)을 테스트하기 위해, 20 mg의 Cu@C 존재 하에서 5 mmol 스케일로 4-클로로 벤질 알코올에 대해 반응을 진행하였다.

[0186] 각 실험 후에, 원심분리법에 의해 분리된 촉매를 에틸아세테이트로 세척하고 건조시켰다.

[0187] 이어서, 수집된 촉매를 하소(Calcination)하지 않고 사용하였다.

[0189] 각 실험에서 약 83%의 촉매가 회수되었으며, 유의적인 활성 감소 없이 적어도 3번 재사용할 수 있었다(도 2).

[0190] 4번째 실험의 경우는 생성물의 수율이 다소 감소하였는바, 이는 분리 과정에서 Cu@C가 일부 소실되었기 때문으로 여겨진다.

[0191] 유도결합 플라즈마 원자방출 분광(ICP-AES) 분석 결과, 여과액에 35.4 ppm의 구리가 존재하는 것으로 확인되었는바, 이는 Cu@C 촉매의 전체 Cu 함량(중량) 중 단지 3.3%만이 반응 혼합물로 침출되었음을 의미한다.

[0193] (4) 생물학적 활성 화합물 합성에의 적용가능성 조사

[0194] 본 발명의 불균일 구리 촉매를 생물학적 활성 화합물의 합성에 적용해 보았다(그림 2).

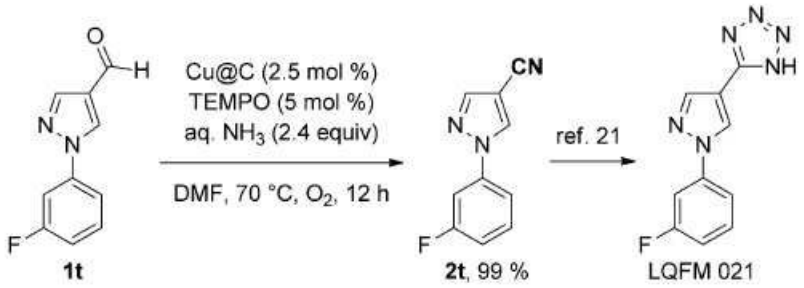
[0195] PDE-3 억제제로 사용될 수 있는 것으로 알려진 5-(1-(3-Fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2H-tetrazole(LQFM021)의 합성을 위해서는, 1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile)(2t)가 핵심 중간체로서 요구된다.

[0196] 기 보고된 2t 합성법은 NH_2OH 및 NaI를 이용한 알데히드 1t의 탈수에 의존한다.

[0198] "D. R. Martins, F. Pazini, V. de Medeiros Alves, S. Santana de Moura, L. M. Liao, M. T. Quezado de Magalhaes, M. C. Valadares, C. H. Andrade, R. Menegatti, M. L. Rocha, *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, 61,

524-531."에 기술된 바에 따라 화합물 1t를 합성한 후, 본 발명에 따른 프로토콜을 1t에 적용한 결과, 유산소 산화적 변환이 원활하게 일어나 2t의 수율이 99%에 달하였다.

[0199] [그림 2] Cu@C/TEMPO 시스템의 생물학적 활성 화합물 합성에 대한 적용예

[0200] 

[0202] **결과 검토**

[0203] 본 발명은 HKUST-1의 열분해에 의해 생성된 불균일 구리 촉매(Cu@C)를 이용하여 원-포트(One-pot) 방식을 통해 벤질알코올을 벤조나이트릴로 원활하게 유산소 산화적 전환할 수 있었다.

[0204] Cu@C/TEMPO 시스템에 의해, 다양한 벤질알코올로부터 생성된 벤즈알데히드가 암모니아 소스와 축합된 후 이어지는 유산소 산화를 거쳐 상응하는 벤조나이트릴로 변환되었다.

[0205] 또한, 본 발명에 따른 불균일 촉매는 적어도 3번 재사용할 수 있었다.

도면

도면1



도면2

