(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월06일
(11) 등록번호 10-1654787
(24) 등록일자 2016년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01J 31/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01J 31/12 (2013.01)
B01J 2231/40 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0047250
(22) 출원일자 2015년04월03일
심사청구일자 2015년04월03일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020070105280 A
Dong-Hwan Lee 외 3, Room temperature Stille cross-coupling reaction of unreactive aryl chlorides and heteroaryl chlorides, Chem. Commun., Vol.46, pp.478-480(2010)

(73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
박찬필
대전광역시 유성구 온천북로33번길 36-26 305호
김미진
대전광역시 대덕구 동춘당로114번길 60 선비마을 3단지아파트 308-1106
(74) 대리인
김원준

전체 청구항 수 : 총 5 항 심사관 : 서대종

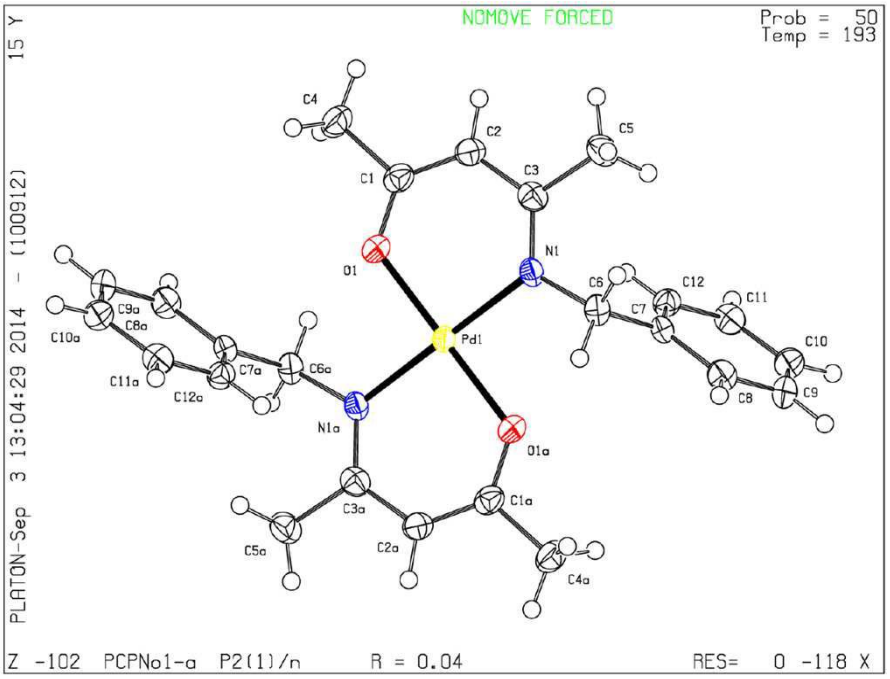
(54) 발명의 명칭 **팔라듐 케토이미네이트 착화합물을 함유하는 촉매 조성물 및 이를 이용한 크로스커플링 화합물의 제조 방법**

(57) 요 약

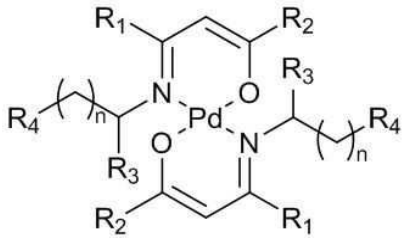
본 발명은 팔라듐 착화합물을 함유하는 크로스커플링 반응용 촉매 조성물 및 이를 이용한 크로스커플링 화합물의 제조 방법에 관한 것으로 보다 상세하게는, 하기 화학식 1로 표시되는 팔라듐 케토이미네이트 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 크로스커플링 반응용 촉매 조성물 및 이를 이용한 크로스커플링 화합물의 제조 방법에 관한

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



것이다.



[화학식 1]

이때, R_1과 R_2는 각각 독립적으로 C1~C2의 알킬기이고, R_3는 H, OH, 알콕시기 또는 아민기이며, R4는 실릴기, 메틸기, OH 또는 아릴기이며, n은 0~5이다.

(52) CPC특허분류
B01J 2531/824 (2013.01)

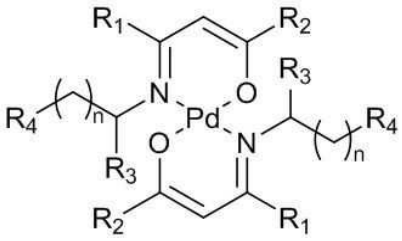
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 NRF-2012R1A1A1012596
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 일반연구자(신진연구)지원사업
연구과제명 미세유체소자 기반 그래핀 연구
기 여 율 1/1
주관기관 충남대학교
연구기간 2012.05.01 ~ 2015.04.30
공지예외적용 : 있음

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 팔라듐 케토이미네이트 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 크로스커플링 반응용 촉매 조성물.



[화학식 1]

이때, R_1과 R_2는 각각 독립적으로 C1~C2의 알킬기이고, R_3는 H, OH, 알콕시 또는 아민기이며, R_4는 실릴기, 메틸기, OH 또는 아릴기 이며, n은 0~5.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 지지체에 고정화되어 형태의 팔라듐 케토이미네이트 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 크로스커플링 반응용 촉매 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 지지체는 실리카겔 또는 자성비드인 것을 특징으로 하는 크로스커플링 반응용 촉매 조성물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 의한 촉매 조성물의 존재 하에 다음 반응식 1의 반응에 의해,

R_5-BY_2 또는 R_5-ZnX로 표시되는 화합물;과

R_6-X'로 표시되는 화합물;

을 크로스커플링 반응시켜 R-R'로 표시되는 크로스커플링 화합물을 제조하는 방법.

R_5-BY_2 또는 R_5-ZnX + R_6-X' → R_5-R_6 [반응식 1]

단, R_5과 R_6은 각각 독립적으로, 아릴기, 헤테로아릴기, 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알킬기, 또는 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알케닐기를 나타내고,

Y는 OH, 알콕시 또는 알킬기, X는 할로겐기를 나타내며,

X'는 할로겐기, 메탄설포네이트기, p-톨루엔설포네이트기 또는 트리플루오로메탄설포네이트기를 나타낸다.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 의한 촉매 조성물의 존재 하에 다음 반응식 2의 반응에 의해,

R_7-($CH=CH_2$)로 표시되는 화합물;과

R_8-X'로 표시되는 화합물;

을 크로스커플링 반응시켜 R-R'로 표시되는 크로스커플링 화합물을 제조하는 방법.

R_7-($CH=CH_2$) + R_8-X' → R_7-(CH=CH)-R_8 [반응식 2]

단, R_7은 아릴기, 헤테로아릴기, 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알킬기, 또는 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알케닐기를 나타내고,

R_8은 아릴기, 벤질기 또는 비닐기를 나타내며,

X'는 할로겐기, 메탄설포네이트기, p-톨루엔설포네이트기 또는 트리플루오로메탄설포네이트기를 나타낸다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 팔라듐 착화합물을 함유하는 크로스커플링 반응용 촉매 조성물 및 이를 이용한 크로스커플링 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 다양한 종류의 팔라듐 착화합물들은 Heck 반응, Negishi 반응, Suzuki-Miyaura 반응과 같은 커플링 반응에서 촉매제로 중요한 역할을 수행한다. 상기 반응들은 제약, 농약, 플라스틱 등에서 사용되는 물질이나 반도체나 OLED 물질의 전구체의 합성에서 C-C 결합의 형성에 매우 유용하게 이용된다. 팔라듐 착화합물들을 촉매로 사용한 반응의 효용성을 높이기 위해서는 팔라듐 화합물은 소량의 사용에 의해서도 반응이 효율적으로 일어날 수 있도록 반응성(촉매 활성)이 높아야 한다. 또한 부산물의 생성에 의한 수율 저하와 공정 추가에 의한 단가 상승을 억제하도록 특정 반응에 대한 선택성이 높아야 하고, 촉매의 보관이나 사용 및/또는 재생 시 활성이 쉽게 저하되지 않을 수 있도록 안정성이 높아야 한다. 그리고 제품의 단가 상승에 영향을 미치지 않도록 가격이 낮아야 하며, 합성 시 작업자의 안전은 물론 추가적인 보호설비를 필요로 하지 않도록 독성이 없거나 낮아야 한다. 그러나 대부분의 팔라듐 착화합물들은 이 중 몇몇 성질들에 대한 조건만을 충족하고, 몇몇 조건에 대해서는 단점을 갖고 있기 때문에 상기 반응들을 산업적으로 이용하는 데 제약 조건이 된다.

[0003] 예를 들어 포스핀(phosphine) 리간드는 전이금속 화합물과 다양한 착화합물을 형성하는데, 팔라듐 촉매 반응에서도 역시 중간체를 안정화시키고 높은 수율로 C-C 결합을 형성한다. 그러나 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)은 암이나 돌연변이를 유발할 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 가격이 비싸고, 실온의 공기중에서 저장하거나 반응에 사용되는 동안 짧은 시간 안에 팔라듐 블랙으로 변하기 때문에 촉매 활성이 쉽게 소실되므로 아르곤 분위기 하의 냉장고에서 저장하고 반응 중 다량의 촉매를 사용해야 하는 문제점이 있다.

[0004] NHCs(N-heterocyclic carbenes)와 금속의 착화합물은 금속-NHC σ-결합을 지니고 있어 활성 금속종의 안정성을 증가시키고, 높은 반응회전수(turnover number)를 나타내는 장점이 있다(T. M. Trnka 등, Acc. Chem. Res., 2001, 34, 18-29; G. M. Mahandru 등, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 3698-3699; H. Lebel 등, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 5046-5047). 그러나 이들 착화합물의 합성에는 여러 단계의 공정이 필요하고, 원하지 않는 형태의 착화합물을 부산물로 형성하기도 하는 등 합성이 매우 어렵고(B. R. M. Lake 등, Chem. Commun. 2012, 48, 4887-4889), 경제적이지 않아 산업적으로 이용하기에는 제한이 따른다.

[0005] NHCs와 금속의 착화합물의 일종인 팔라듐 케토이미네이트(Palladium Ketoiminate)는 $Pd(i\text{-}acac)_2$ (i-acac = 2-

imino-4-pentanonato)의 일반식을 갖는 화합물로 2009년 G. I. Zharkova 등에 의해 보고되었다(Polyhedron 28, 12, 2307-2312, 2009). 금속착화합물을 합성하는 과정에서는 유기물, 무기염 등을 포함하는 다양한 부산물과 다른 위치에 금속이 결합하는 이종 금속화합물이 형성되는 경우가 많다. 통상적으로 금속착화합물의 정제에는 용해도 차이를 이용한 재결정 방법이 시도되지만, 비용과 시간의 문제를 제외하더라도 적절한 조건을 찾기는 매우 힘들며, 성공하는 경우에도 만족할 만한 수득율을 얻기 어렵다. 팔라듐 케토이미네이트는 상대적으로 낮은 온도에서 높은 증기압을 갖고, 열에 대한 안정성이 높아 승화에 의한 정제가 용이하고, 안정성이 뛰어나고 독성이 적다는 장점이 있다. 이러한 성질을 이용하여 G. I. Zharkova 등은 상기 착화합물을 유기금속화학증착법(MOCVD)의 타겟으로 개발하였다. 그러나 이들 착화합물을 사용한 크로스커플링 반응에 대해서는 보고된 바 없다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) T. M. Trnka 등, Acc. Chem. Res., 2001, 34, 18-29.

(비특허문헌 0002) G. M. Mahandru 등, J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 3698-3699.

(비특허문헌 0003) H. Lebel 등, J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5046-5047.

(비특허문헌 0004) B. R. M. Lake 등, Chem. Commun. 2012, 48, 4887-4889.

(비특허문헌 0005) Polyhedron 28, 12, 2307-2312, 2009.

발명의 내용

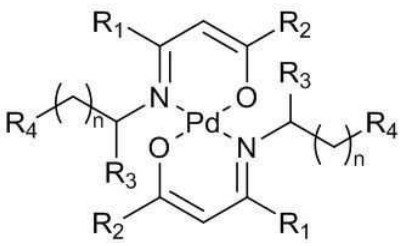
해결하려는 과제

[0007] 전술한 종래기술의 문제를 해결하기 위하여 본 발명은 합성 및 정제가 용이하고, 공기 중에서도 안정하여 보관 및 사용이 간편한 크로스커플링 반응용 촉매 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 또한 본 발명은 상기 촉매 조성물을 이용한 크로스커플링 방법을 제공하는 것을 또 다른 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 팔라듐 케토이미네이트 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 크로스커플링 반응용 촉매 조성물에 관한 것이다.



[0010] [화학식 1]

[0011] 이때, R_1과 R_2는 각각 독립적으로 C1~C2의 알킬기이고, R_3는 H, OH, 알콕시기 또는 아민기이며, R4는 실릴기, 메틸기, OH 또는 아릴기이며, n은 0~5이다.

[0012] 상기 팔라듐 케토이미네이트 화합물은 Pd(II) 원자와 배위된 케토이미네이트의 두 개의 산소 원자 및 두 개의 질소 원자가 동일 평면에서 평방 평면 배위를 이루고 있으며, 두 개의 산소가 서로 트랜스 위치에 있는 구조를

갖는다.

[0013] 상기 팔라듐 케토이미네이트 화합물은 열과 화학물질에 대한 안정성이 우수하다. 상기 화합물은 고온에서도 높은 촉매활성을 나타내며 반복 사용에서도 촉매활성의 손실이 적고 반응회전수가 높기 때문에 상기 조성물을 팔라듐 케토이미네이트가 반응물 중 0.005~0.5mol%만이 포함되도록 사용하는 경우에도 크로스커플링 반응이 빠르고 효과적으로 진행되었다.

[0014] 본 발명의 팔라듐 케토이미네이트 화합물은 안정성이 우수하여 반복 사용이 가능하므로, 상기 크로스커플링 반응용 조성물은 회수가 용이하도록 지지체에 고정화된 형태의 팔라듐 케토이미네이트 화합물을 함유하는 것이 바람직하다. 상기 지지체로는 실리카겔이나 자성비드, 레진 등을 예로 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 종래 촉매의 지지체로 사용되는 것은 어떤 것이든 사용이 가능하다.

[0015] 또한 본 발명은 상기 촉매 조성물을 사용한 크로스커플링 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는 상기 촉매 조성물의 존재 하에 다음 반응식 1의 반응에 의해, R_5-BY_2 또는 R_5-ZnX로 표시되는 화합물;과 R_6-X'로 표시되는 화합물;을 크로스커플링 반응시켜 R-R'로 표시되는 크로스커플링 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0016] R_5-BY_2 또는 R_5-ZnX + R_6-X' → R_5-R_6 [반응식 1]

[0017] 단, R_5과 R_6은 각각 독립적으로, 아릴기, 헤테로아릴기, 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알킬기, 또는 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알케닐기를 나타내고,

[0018] Y는 OH, 알콕시 또는 알킬기, X는 할로겐기를 나타내며,

[0019] X'는 할로겐기, 메탄설포네이트기, p-톨루엔설포네이트기 또는 트리플루오로메탄설포네이트기를 나타낸다.

[0020] 또는 본 발명에 의한 크로스커플링 화합물의 제조 방법은 상기 촉매 조성물의 존재 하에 다음 반응식 2의 반응에 의해, R_7-(CH=CH_2)로 표시되는 화합물;과 R_8-X'로 표시되는 화합물;을 크로스커플링 반응시켜 R-R'로 표시되는 크로스커플링 화합물을 제조하는 것이다.

[0021] R_7-(CH=CH_2) + R_8-X' → R_7-(CH=CH)-R_8 [반응식 2]

[0022] 단, R_7은 아릴기, 헤테로아릴기, 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알킬기, 또는 직선 형상, 분기 형상 또는 환 형상의 알케닐기를 나타내고,

[0023] R_8은 아릴기, 벤질기 또는 비닐기를 나타내며,

[0024] X'는 할로겐기, 메탄설포네이트기, p-톨루엔설포네이트기 또는 트리플루오로메탄설포네이트기를 나타낸다.

발명의 효과

[0025] 이상과 같이 본 발명에 의한 크로스커플링 반응용 촉매 조성물은 열안정성과 화학적 안정성이 우수하여 반복 사용에 의해서도 촉매 활성이 유지되므로 크로스커플링 촉매로서 경제적으로 이용될 수 있다.

[0026] 또한 본 발명에 의한 크로스커플링 반응용 촉매 조성물은 반응회전수가 높기 때문에 소량의 사용에 의해서도 빠른시간에 높은 수율로 반응을 완결시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 의한 팔라듐 착 화합물의 XRD 분석 결과 이미지.

도 2는 실리카겔에 고정화된 본 발명의 일 실시예에 의한 팔라듐 착화합물의 IR 스펙트럼.

도 3은 자성비드에 고정화된 본 발명의 일 실시예에 의한 팔라듐 착화합물의 XPS 스펙트럼.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

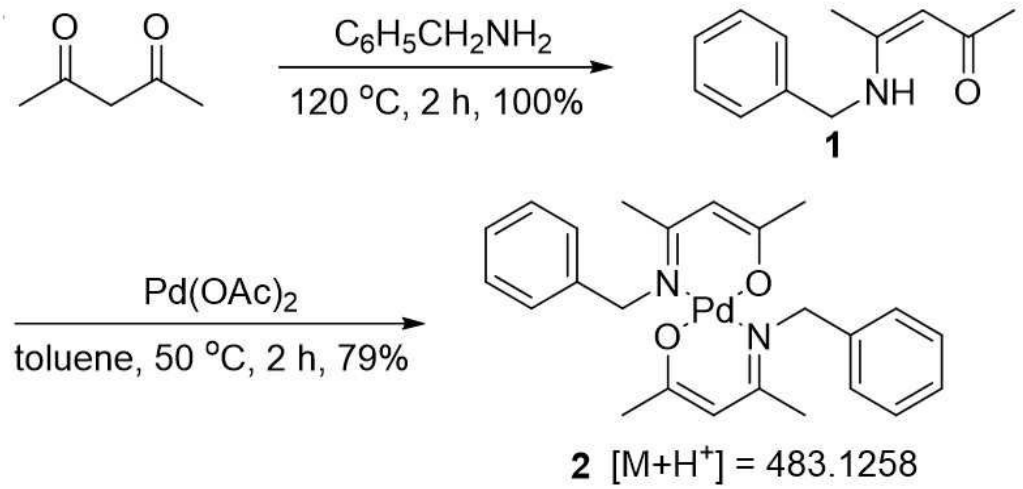
[0028] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

[0029] **실시예**

[0030] **실시예 1 : 팔라듐 착화합물의 합성**

[0031] 하기 반응에서 모든 시약은 Sigma-Aldrich 및/또는 Alfa Aesar에서 구매하여 별도의 정제과정 없이 사용하였다.

[0032] **제조예 1 : 팔라듐(β-벤질케토이미네이트)$_2$의 합성**



[0033]

[0034] 아세틸아세테이트(11.0 mmol) 1.1g과 벤질아민(10.0 mmol) 1.07g을 120℃에서 2시간 교반하여 (Z)-4-(벤질아미노)펜트-3-엔-2-온(1, (Z)-4-(benzylamino)pent-3- en-2-one)을 합성하였다. 화합물 1은 별도의 정제 공정없이 다음 반응에 사용하였다.

[0035] 화합물 1(1.0 mmol) 0.189g과 팔라듐 아세테이트(0.8mmol) 0.179g을 20ml 톨루엔에 넣고 50℃에서 2시간 교반하여 반응하였다. 반응이 완료되면 반응액을 셀라이트를 사용하여 여과한 후 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EA : Hex = 1 : 10)에 의해 정제하여 89%의 수율로 팔라듐(β-벤질케토이미네이트)$_2$(2, Pd(β-benzylketoiminate)$_2$)를 얻었다.

[0036] 컬럼 정제한 팔라듐(β-벤질케토이미네이트)$_2$은 다시 감압 승화(130℃(0.0068 mmHg))하여 결정 상태의 팔라듐(β-벤질케토이미네이트)$_2$를 총 79%의 수율로 합성하였다. 감압 승화에 의해 얻은 결정을 SC-XRD(Bruker AXS D8 Venture)로 분석한 결과는 도 1에 도시하였다. 도 1의 결과로부터 Pd(II) 원자와 케토이미네이트의 두 개의 산소 원자 및 두 개의 질소 원자가 동일 평면에서 평방 평면 배위(square planar coorination)하고 있으며, 두 개의 산소가 트랜스(trans) 위치에 있음을 확인할 수 있다. O-Pd-N의 결합각은 92.58° 로 평방 평면 배위의 특징인 90° 에 근접하였다.

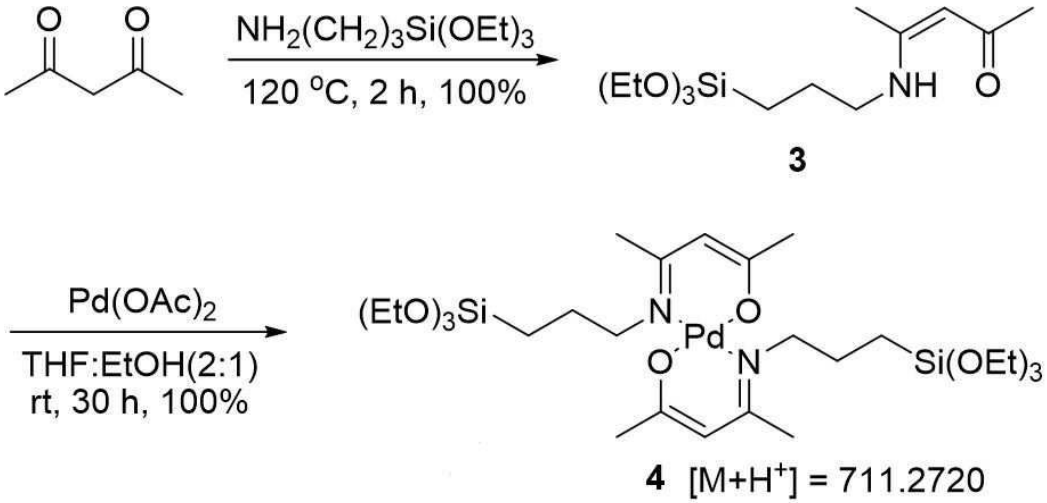
[0037] 중간체 1 및 착화합물 2의 분석결과는 다음과 같다.

[0038] (Z)-4-(benzylamino)pent-3-en-2-one **1** (100% yield). ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.15 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 5.01 (s, 1H), 4.40 (d, J = 6.19 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.19, 163.00, 138.07, 128.76, 127.37, 126.68, 95.88, 46.66, 28.86, 18.78.

[0039] Pd(β-benzylketoiminate)$_2$ **2** (79% yield (감압승화에 의한 정제)). ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δd7.37(d, J = 7.70Hz,2H),7.32(t, J = 7.70Hz,2H), 7.20(d, J = 7.33Hz,2H),4.82(s, 1H), 4.71(s, 2H), 1.90(s, 3H), 1.63(s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δd 174.97, 164.94, 141.17, 128.12, 126.51, 125.87, 99.21, 51.54, 23.98, 22.23. HRMS-ESI (m/z) [M+H$^+$] calcd for C24H29N2O2Pd : 483.1268, found : 483.1258. Selected angles (°): O(1)-Pd-N(1), 92.58; C(1)-O(1)-Pd, 124.5; C(3)-N(1)-Pd, 123.3; O(1)-C(1)-C(2), 126.4; C(1)-C(2)-C(3), 127.0; N(1)-C(3)-C(2), 124.0.

[0040] **제조예 2 : 팔라듐(β-(3-트리에틸실릴)프로필케토이미네이트)$_2$의 합성**



[0041]

[0042] 아세틸아세테이트(11.0 mmol) 1.1g과 3-아미노프로필트리에톡시실란(10.0 mmol) 2.21g을 120℃에서 2시간 교반하여 β-케토이미노프로필트리에톡시실란(3, β-ketoiminopropyltriethoxysilane)을 합성하였다. 화합물 3은 별도의 정제 공정없이 다음 반응에 사용하였다.

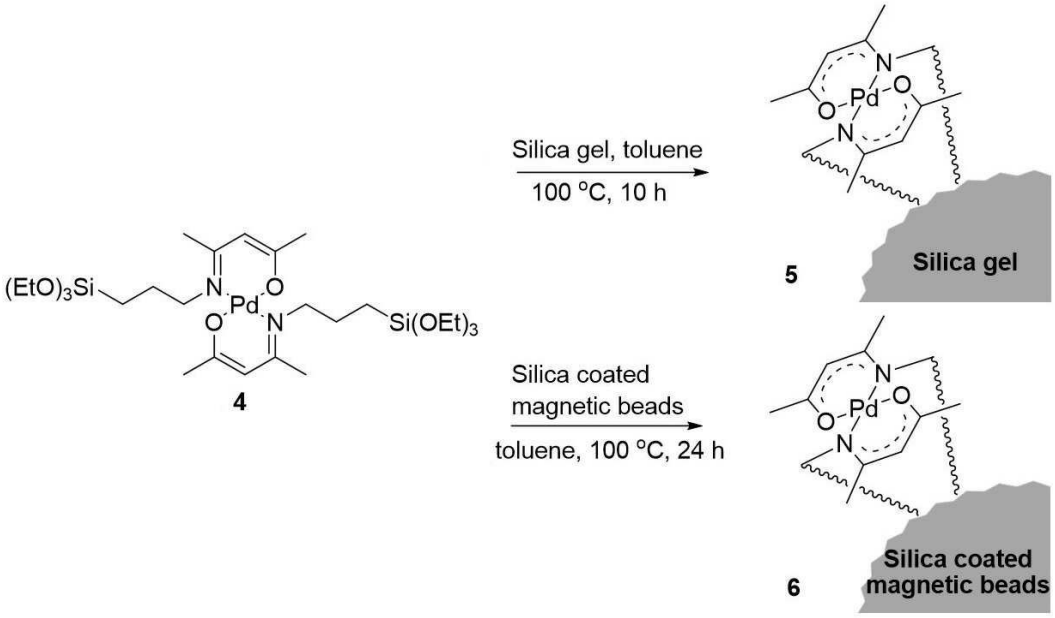
[0043] 화합물 3(1.0 mmol) 0.30g과 팔라듐 아세테이트(0.8mmol) 0.179g을 30ml 테트라하이드로퓨란:에탄올 2:1 (v/v) 혼합물에 넣고 상온에서 30시간 교반하여 반응하였다. 반응이 완료되면 반응액을 셀라이트를 사용하여 여과한 후 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EA : Hex = 1 : 1)에 의해 정제하여 94%의 수율로 팔라듐(β-(3-트리에틸실릴)프로필케토이미네이트)$_2$ (4, Pd(β-(3-triethylsilyl)propylketoiminate)$_2$)를 얻었고 감압 승화(120℃(0.0068 mmHg))에 의하여 89%의 정제된 촉매를 수득하였다.

[0044] 중간체 3 및 착화합물 4의 분석결과는 다음과 같다.

[0045] β-ketoiminopropyltriethoxysilane **3** (100% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δd10.86(s, 1H),4.95(s, 1H), 3.85(q, J = 7.45Hz, 6H),3.27(q, J = 7.45Hz, 2H),2.00(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.75(q, J = 7.45Hz, 2H), 1.25(t, J =6.95 Hz, 9H),0.70(t, J =8.46Hz, 3H) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δd 194.55, 162.95, 95.03, 58.40, 45.45, 28.68, 23.85, 18.71, 18.24, 7.61.

[0046] Pd(β-(3-triethylsilyl)propylketoiminate)$_2$ **4** (94%yield, oily yellow-brown compound). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δd4.79(s, 1H), 3.85(q, J = 7.07Hz, 6H),3.33(t, J = 7.77Hz, 2H),2.00(s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.72-1.61(m, 2H), 1.25(t, J =7.15 Hz, 9H),0.64(t, J =8.58Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δd 173.24, 162.46, 98.88, 58.36, 51.48, 24.73, 24.12, 21.67, 18.32, 7.66. HRMS-ESI (m/z) [M+H$^+$] calcd for C28H57N2O8PdSi2 : 711.2688, found : 711.2720.

[0047] **제조예 3 : 팔라듐(β-(3-트리에틸실릴)프로필케토이미네이트)$_2$의 고정화**



[0048]

[0049] 1) 착화합물이 고정화된 실리카겔 5의 제조

[0050] 제조예 2에서 제조한 화합물 4 0.15g과 실리카겔(평균 입경 50㎛)를 톨루엔 15ml에 가하고, 80℃에서 10시간 교반하였다. 반응액을 냉각한 후 여과하여 메틸렌 클로라이드 30ml로 세척하고 60℃에서 건조하였다.

[0051] 건조된 시료는 착화합물의 색인 노란 갈색을 나타내어 착화합물이 고정화된 것을 간접적으로 나타내었으며, IFR-IR에 의해서도 고정화가 성공적으로 이루어진 것을 확인하였다.

[0052] 도 2의 (a)는 착화합물 4, (b) 실리카겔, (c) 상기 방법에 의해 실리카겔에 착화합물이 고정화된 건조 시료의 FT-IR 스펙트럼(Bio-Rad Laboratories, Inc.)이다. 도 2의 (c)에의 스펙트럼에서 실리카겔 고유의 피크와 함께, 화합물 4의 C-O 결합(1100cm^{-1}), C=N 결합(1593cm^{-1}), C=C 결합(1517cm^{-1}), 알킬 사슬(2977, 2926, 1469cm^{-1}) 고유의 피크들이 관측되어 화합물 4가 실리카에 고정되어 있음을 확인할 수 있었다.

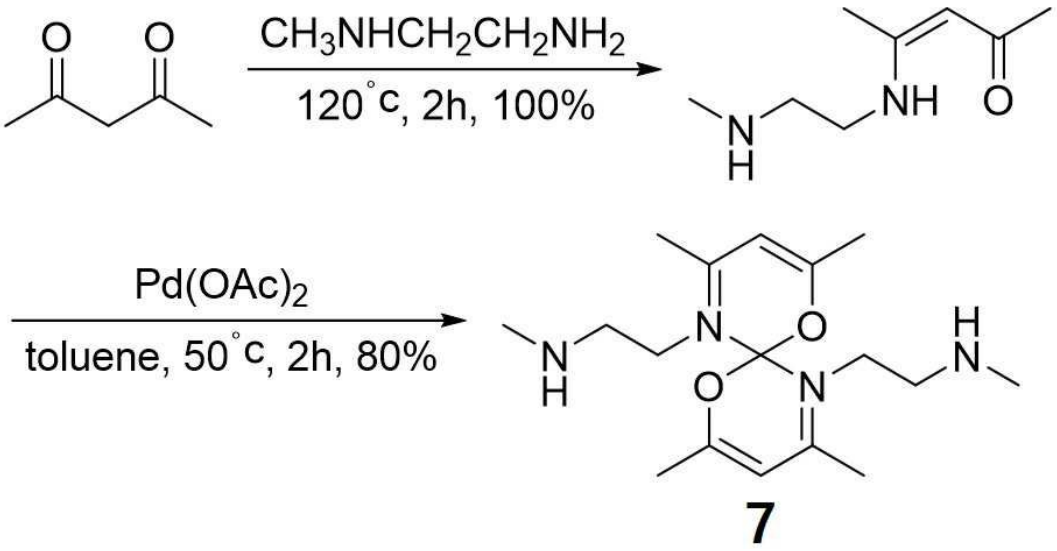
[0053] CP-AES(유도결합플라즈마-원자방출분광기)로 분석한 결과 화합물 4는 실리카겔에 0.19mmol/g의 농도로 고정화되어 있었다.

[0054] 2) 착화합물이 고정화된 자성비드 6의 제조

[0055] 제조예 2에서 제조한 화합물 4 0.25g과 실리카가 코팅된 자성비드(평균 입경 2.5㎛, 바이오니아, 한국)를 톨루엔 15ml에 가하고, 80℃에서 24시간 교반하였다. 반응액을 냉각한 후 자성비드를 수거하여 메틸렌 클로라이드 30ml로 세척하고 60℃에서 건조하였다.

[0056] 도 3은 건조한 자성비드의 XPS(X-ray photoelectron spectroscopy, Thermo MultiLab 2000) 스펙트럼으로 339.4와 344.7eV에서 Pd2+의 결합에너지에 해당하는 피크가 관측되어 자성비드에 Pd 착화합물이 고정화되어 있음을 확인할 수 있다.

[0057] **제조예 4 : 팔라듐(β-메틸아미노)에틸케토이미네이트$_2$의 합성**



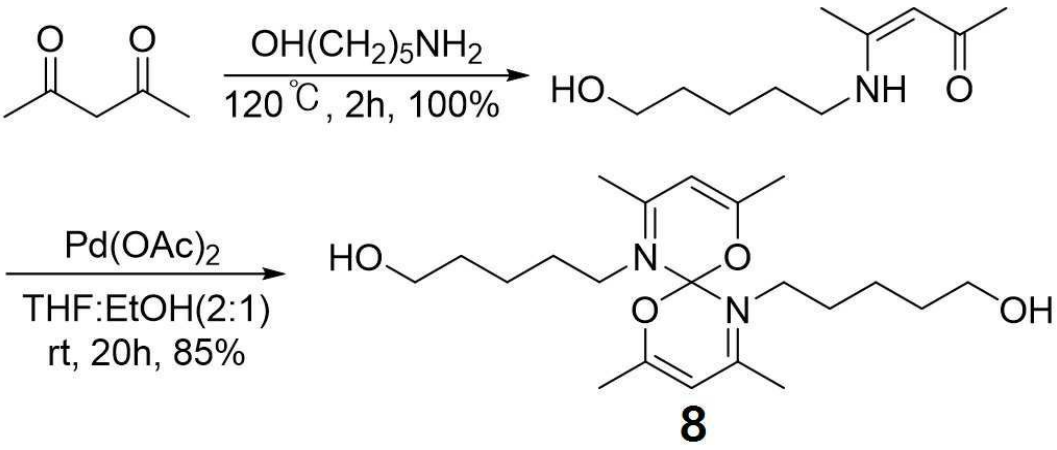
[0058]

[0059] 아세틸아세테이트(11.0 mmol) 1.1g과 N-메틸렌다이아민(10.0 mmol) 0.74g을 120℃에서 2시간 교반하여 (Z)-4-(2-(메틸아미노)에틸아미노)펜트-3-엔-2-온(1, (Z)-4-(2-(methylamino)ethylamino)pent-3-en-2-one)을 합성하였다. 생성물은 별도의 정제 공정없이 다음 반응에 사용하였다.

[0060] 1 단계 생성물 (1.0 mmol) 0.332g과 팔라듐 아세테이트(0.8mmol) 0.179g을 20ml 톨루엔에 넣고 50℃에서 5시간 교반하여 반응하였다. 반응이 완료되면 반응액을 셀라이트를 사용하여 여과한 후 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EA : Hex = 1 : 8)에 의해 정제하여 85%의 수율로 팔라듐(β-메틸아미노)에틸케토이미네이트$_2$ (Pd(β-metylamino)ethylketoiminate)$_2$)를 얻었다.

[0061] 컬럼 정제한 팔라듐(β-메틸아미노)에틸케토이미네이트$_2$은 다시 감압 승화(130℃(0.0068 mmHg))하여 결정 상태의 팔라듐(β-메틸아미노)에틸케토이미네이트$_2$를 총 80%의 수율로 합성하였다.

[0062] **제조예 5 : 팔라듐(β-(하이드록시)펜필케토이미네이트)$_2$의 합성**



[0063]

[0064] 아세틸아세테이트(11.0 mmol) 1.1g과 5-아미노펜탄-1-올(10.0 mmol) 0.74g을 120℃에서 2시간 교반하여 (Z)-4-(2-(메틸아미노)에틸아미노)펜트-3-엔-2-온(1, (Z)-4-(5-hydroxypentylamino)pent-3-en-2-one)을 합성하였다. 생성물은 별도의 정제 공정없이 다음 반응에 사용하였다.

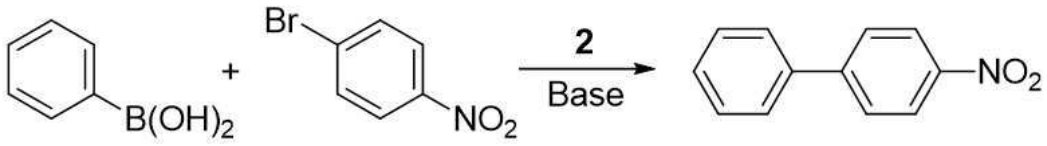
[0065] 1 단계 합성에서 수득한 생성물은 (1.0 mmol) 0.19g과 팔라듐 아세테이트(0.8mmol) 0.179g을 30ml 테트라하이드로퓨란:에탄올 2:1 (v/v) 혼합물에 넣고 상온에서 20시간 교반하여 반응하였다. 반응이 완료되면 반응액을 셀라이트를 사용하여 여과한 후 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EA : Hex = 1 : 5)에 의해 정제하여 87%의 수율

로 팔라듐(β-(하이드록시)펜필케토이미네이트)$_2$ (Pd(β-(hydroxy)pentylketoiminate)$_2$)를 얻었고 감압 승화(130℃(0.0068 mmHg))에 의하여 85%의 정제된 촉매를 수득하였다.

[0066] **실시예 2 : 팔라듐 착화합물을 이용한 Suzuki-Miyaura 커플링 반응**

[0067] 실시예 1에서 제조한 팔라듐 착화합물이 커플링 반응에 유용한 촉매로 이용될 수 있음을 확인하기 위하여 Suzuki-Miyaura 커플링 반응을 수행하였다.

[0068] 1) 제조예 1의 촉매를 사용한 커플링 반응



[0069]

[0070] 라운드 플라스크에 하기 표 1에 기재된 염기 375 μmol과 용매 4ml를 넣고, 페닐보릭 액시드 275μmol, 1-브로모-4-니트로벤젠 250 μmol 및 촉매로서 0.5 mol%의 화합물 **2**를 넣고 질소분위기에서 1시간 동안 반응하였다. 반응이 진행된 정도를 GC-MS(Agilent 5975C GS/MSD System)를 사용하여 확인하고, 그 결과를 표 1에 기재하였다.

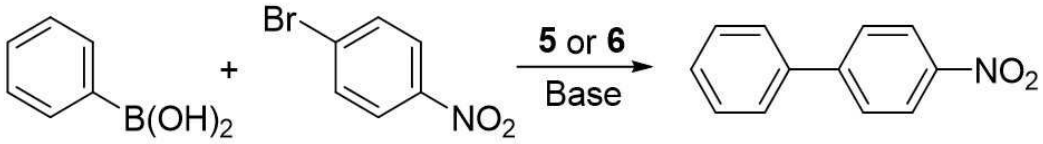
표 1

	용매	염기	수율(%)	비고
1	물	Et_3N	4	2시간 반응
2	물	Na_2CO_3	5	
3	물	NaOH	3	
4	물	Na_2HPO_4	2	
5	메탄올	Et_3N	67	
6	메탄올	NaOAc	76	2시간 반응
7	메탄올	Na_2CO_3	76	
8	메탄올	NaOH	92	
9	메탄올	Na_2HPO_4	54	
10	물	Na_2CO_3	23	PTC : TBAB(1.0mmol)
11	물	Na_2CO_3	99	PTC : TBAB(1.0mmol), 8시간 반응
12	아세토니트릴	Na_2CO_3	5	
13	톨루엔	Na_2CO_3	3	

[0071]

[0072] 표 1로부터 본 발명에 의한 팔라듐 촉매에 의한 커플링 반응에 대해 아세토니릴과 톨루엔은 용매로 적절하지 않았으며, 물은 상전이촉매(PTC, Phase Transfer Catalyst)를 사용하는 경우 반응속도가 크게 향상되었다. 메탄올을 용매로 사용하는 경우, 0.5mol%의 촉매를 사용하였음에도 반응이 매우 빠르게 진행되었다. NaOH를 염기로 사용하는 경우 반응은 가장 빠르게 진행되었으나, 촉매의 회수를 고려하면 Na_2CO_3가 가장 적합하였다.

[0073] 2) 제조예 3의 촉매를 사용한 커플링 반응



[0074]

[0075] 제조예 1에서 제조한 팔라듐 착화합물이 커플링 반응에서 촉매로서 유용함을 확인함에 따라, 촉매의 재사용이 용이한 형태의 고정화된 촉매인 5와 6을 사용하여 커플링 반응을 진행하였다.

[0076] 라운드 플라스크에 Na_2CO_3 375 μmol과 하기 표 1에 기재된 용매 4ml를 넣고, 페닐보릭 액시드 275μmol, 1-브로모-4-니트로벤젠 250 μmol 및 촉매로서 0.5mol%인 제조예 3에서 제조한 화합물 5 7.2mg 또는 1.0mol%인 화합물 6 9.2mg을 가하고 질소분위기에서 반응하였다. 촉매를 회수하기 위하여 반응액을 여과하거나 자석을 사용하여 촉매를 반응액으로 부터 분리하고 메틸렌클로라이드로 세척한 후 건조하였다. 세척액과 반응액을 합하여 농축한 후 농축잔사로부터 수율을 NMR을 사용하여 확인하고, 그 결과를 표 2에 기재하였다.

[0077] 표 2

	반응온도(℃)	촉매 5		촉매 6	
		반응시간	수율(%)	반응시간	수율(%)
1	상온	5.0	98	6	99
2	50	1.5	99	2	99
3	70	0.5	99	1	99
4*	상온	5.0	97	6	99
5+	170	0.25	99	-	-

* 촉매를 회수하여 5회 재활용하였을 때의 반응에 대한 결과임.
+ 용매로 에틸렌글리콜을 사용하고, 촉매를 0.005mol% 사용함.

[0078] 촉매가 고정화된 형태인 화합물 5 및 6은 모두 높은 수율로 커플링 반응을 진행시켰으며, 온도가 올라갈수록 반응 시간이 단축되었다. 화합물 6은 5와 유사한 속도의 반응속도를 얻기 위해서는 1mol%의 촉매가 필요하였는데, 이는 화합물 6이 응집(aggregate)되는 특성을 나타내기 때문이라 사료된다. 그러나 화합물 6의 경우 반응 후 촉매를 자석을 사용하여 용이하게 회수할 수 있다는 장점이 있다.

[0079] 화합물 5는 170℃에서도 촉매활성이 저하되지 않고 빠른 시간에 반응이 완료되어, 본 발명에 의한 촉매가 열에 대해 매우 안정함을 확인할 수 있었다. 또한, 회수 후 5회 재활용한 뒤의 반응속도 및 수율 역시 초기 반응속도 및 수율과 유사하여(#4 참조), 화학적으로도 매우 안정함을 알 수 있다. 실제로 5회 재활용 후 화합물 5를 회수하여 ICP-AES 분석한 결과 Pd 함량은 3%만이 감소하였다.

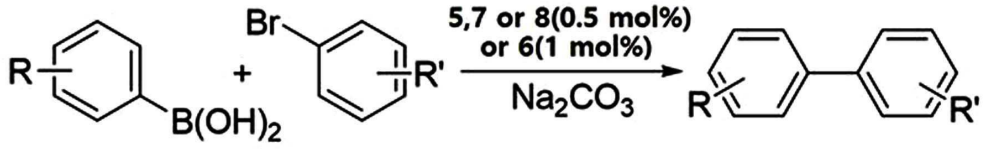
[0080] 3) 다양한 Suzuki-Miyaura 커플링 반응에의 적용

[0081] 본 발명에 의한 촉매들의 이용 가능성을 확인함에 따라 다양한 Suzuki-Miyaura 반응에 촉매로서 적용될 수 있는지 확인하였다.

[0082] 일반적인 반응 방법으로는 둥근 플라스크에 아릴 브로마이드 250μmol, 아릴 보릭액시드 275μmol, Na_2CO_3 375 μmol, MeOH 4ml와 촉매 5, 7, 또는 8 0.5mol% 또는 촉매 6 1.0mol%을 넣고 질소분위기 상온에서 반응하였다. 반응이 완료되면 반응액을 여과하거나 자석을 사용하여 촉매를 반응액으로부터 분리하고 메틸렌클로라이드로 세척한 후 건조하여 회수하였다. 세척액과 반응액을 합하여 농축한 후 컬럼 크로마토그래피에 의해 산물을 정제하고, 무게로 부터 수율을 계산하여 표 3에 기재하였다. 정제된 생성물은 NMR에 의해 구조를 확인하였으며, 생

성물의 NMR 데이터는 표 4에 기재하였다.

표 3

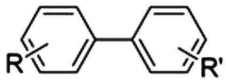


R=	R'=	촉매 5		촉매 6	
		반응시간	수율(%)	반응시간	수율(%)
H	4-NO_2	5	95	6	96
2-OMe	4-NO_2	1	94	2	97
4-OMe	4-NO_2	4	91	3	92
4-*t*-Bu	4-NO_2	2	96	1.5	96
2-OMe	4-CHO	2	85	3	87
4-CO_2Me	4-CHO	3	92	4	80
4-COMe	4-CHO	7	83	7	90
4-Me	4-CHO	0.5	97	-	--
4-OMe	4-COMe	3	92	4	83
4-*t*-Bu	4-COMe	2	90	4	85
3,5-Me_2	4-COMe	2[1)]	85[1)]	-	-
4-COMe	4-COMe	4[2)]	80[2)]	-	-

1) 촉매 5대신 촉매 7 0.5 mol%를 사용
2) 촉매 5대신 촉매 8 0.5 mol%를 사용

[0083]

표 4



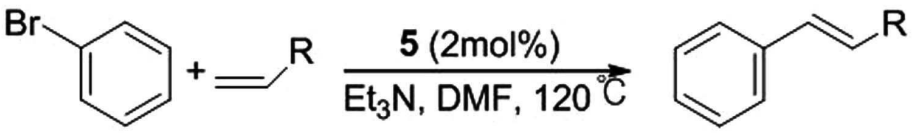
R=	R'=	NMR (δ in $CDCl_3$)	
		^{1}H NMR (300MHz)	^{13}C NMR (75MHz)
H	4-NO_2	8.30(d, J=8.78 Hz, 2H), 7.74(d, J= 8.78 Hz, 2H), 7.63(d, J=8.78 Hz, 2H), 7.54-7.46(m, 3H);	147.65, 147.11, 138.80, 129.17, 128.93, 127.82, 127.41, 124.13
2-OMe	4-NO_2	8.29 (d, J=8.95Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8.66Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.87Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.72Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)	156.42, 146.67, 145.47, 130.68, 130.35, 130.18, 128.30, 123.24, 121.10, 111.44, 55.59
4-OMe	4-NO_2	8.30(d, J=8.70Hz, 2H), 7.72(d, J= 8.70Hz, 2H), 7.61(d, J=9.04Hz, 2H), 7.05(d, J=8.73Hz, 2H), 3.89 (s, 3H);	160.44, 147.23, 146.53, 131.07, 128.61, 127.11, 124.18, 114.62, 55.46
4-*t*-Bu	4-NO_2	8.31(d, J=8.69Hz, 2H), 7.76(d, J =8.69Hz, 2H),7.61(d, J=8.18Hz, 2H), 7.54(d, J=8.18Hz, 2H), 1.39 (s, 9H);	173.24, 162.46, 98.88, 58.36, 51.48, 24.73, 24.12, 21.67, 18.32, 7.66.
2-OMe	4-CHO	10.06(s, 1H), 7.95(d, J=8.41Hz, 2H), 7.73(d, J=8.03Hz, 2H), 7.42- 7.35(m, 2H), 7.10-7.01(m, 2H), 3.85(s, 3H)	156.42, 146.67, 145.47, 130.68, 130.35, 130.18, 128.30, 123.24, 121.10, 111.44, 55.59
4-CO_2Me	4-CHO	10.09(s, 1H), 8.17(d, J=8.14Hz, 2H), 8.01(d, J=8.34Hz, 2H), 7.81(d, J=8.34Hz, 2H),7.73(d, J=8.34Hz, 2H), 3.97(s, 3H)	191.70, 166.70, 145.89, 144.05, 135.83, 130.30, 130.27, 130.04, 127.91, 127.35, 52.23.
4-COMe	4-CHO	10.09(s, 1H), 8.09(d, J=8.32Hz, 2H), 8.01(d, J=7.95Hz, 2H), 7.81(d, J=8.13Hz, 2H), 7.76(d, J=8.32Hz, 2H), 2.66(s, 3H)	197.49, 191.69, 145.75, 144.16, 136.80, 135.87, 130.33, 129.04, 127.91, 127.56, 26.69
4-Me	4-CHO	10.06(s, 1H), 7.96(d, J=8.16Hz, 2H), d7.77(d, J=8.16Hz, 2H), 7.57(d, J=8.16Hz, 2H), 7.32(d, J= 7.68Hz, 2H),2.43(s, 3H);	191.85, 147.17, 138.53, 136.83, 135.03, 130.26, 129.75, 127.41, 127.20, 21.17
4-OMe	4-COMe	8.03 (d, J=8.03 Hz, 2H), 7.67 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.97 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.97Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)	197.65, 159.96, 145.39, 135.35, 132.29, 128.94, 128.36, 126.62, 114.44, 55.38, 26.58
4-*t*-Bu	4-COMe	8.05(d, J=8.43Hz, 2H), 7.71(d, J= 8.42Hz, 2H), 7.61(d, J=8.42Hz, 2H), 7.53(d, J=8.43Hz, 2H), 2.65(s, 3H), 1.39(s, 9H);	197.65, 151.47, 145.64, 136.94, 135.68, 128.90, 127.00, 126.93, 125.93, 34.65, 31.31, 26.61
3,5-Me_2	4-COMe	8.04 (d, J=8.22 Hz, 2H), 7.69 (d, J =8.22Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 6H)	197.74, 146.10, 139.90, 138.51, 136.76, 129.87, 128.81, 127.23, 125.18, 26.62, 21.38
4-COMe	4-COMe	8.08(d, J=8.29Hz, 4H), 7.75(d, J= 8.29Hz, 4H), 2.66(s, 6H);	197.53, 144.35, 136.63, 129.00, 127.44, 26.66.

[0084]

[0085] **실시예 3 : 팔라듐 착화합물을 이용한 Mizoroki-Heck 커플링 반응**

[0086] Mizoroki-Heck 반응에 촉매로서 적용될 수 있는 지 확인하였다. 일반적인 반응 방법으로는 둥근 플라스크에 브로모벤젠 500μmol, 아릴 알켄 750μmol, Et_3N 750 μmol, DMF 2ml와 2mol% 촉매 **5** 를 넣고 120℃에서 반응하였다. 반응이 완료되면 반응액을 여과하여 촉매를 반응액으로부터 분리하고 메틸렌클로라이드로 세척한 후 건조하여 회수하였다. 세척액과 반응액을 합하여 농축한 후 컬럼 크로마토그래피에 의해 산물을 정제하고, 무게로부터 수율을 계산하여 표 5에 기재하였다.

표 5



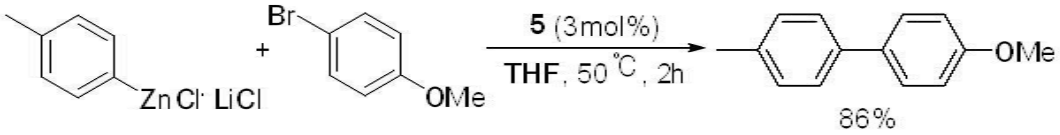
R=	촉매 5	
	반응시간	수율(%)
Ph	8	86
CO_2Bu	10	93

[0087]

[0088] **실시예 4 : 팔라듐 착화합물을 이용한 Negishi 반커플링 반응**

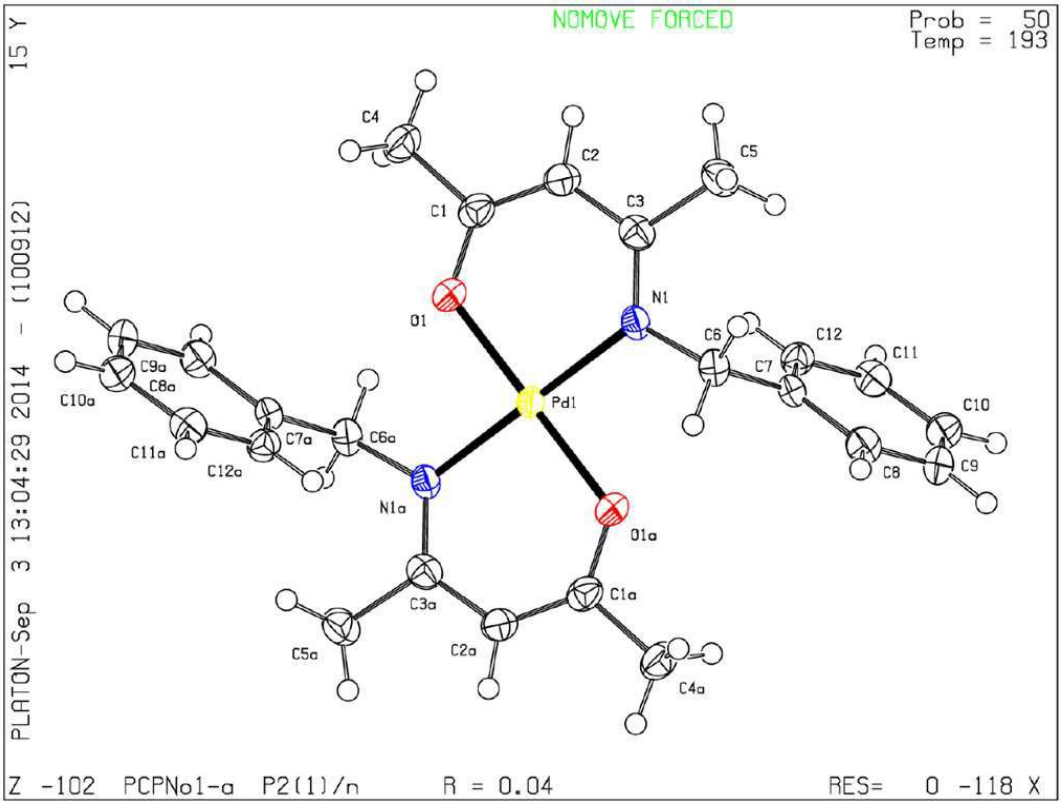
[0089] 다양한 Negishi 반응에 촉매로서 적용될 수 있는 지 확인하였다. 일반적인 반응 방법으로는 둥근 플라스크에 벤질징크클로라이드ㅇ리튬클로라이드 500㎛mol, 1-브로코-4메톡시벤젠 400㎛mol, THF 3ml와 3mol% 촉매 **5** 를 넣고 50℃에서 반응하였다. 반응이 완료되면 반응액을 여과하여 촉매를 반응액으로부터 분리하고 메틸렌클로라이드로 세척한 후 건조하여 회수하였다. 세척액과 반응액을 합하여 농축한 후 컬럼 크로마토그래피에 의해 산물을 정제하였다.

[0090]

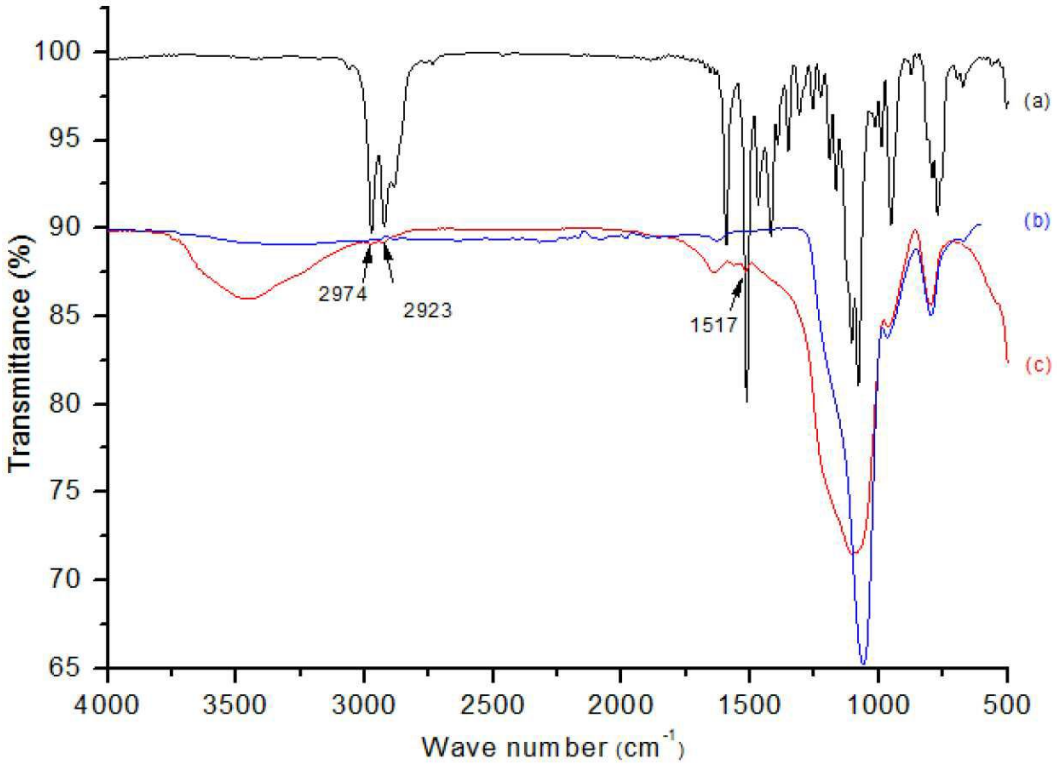


도면

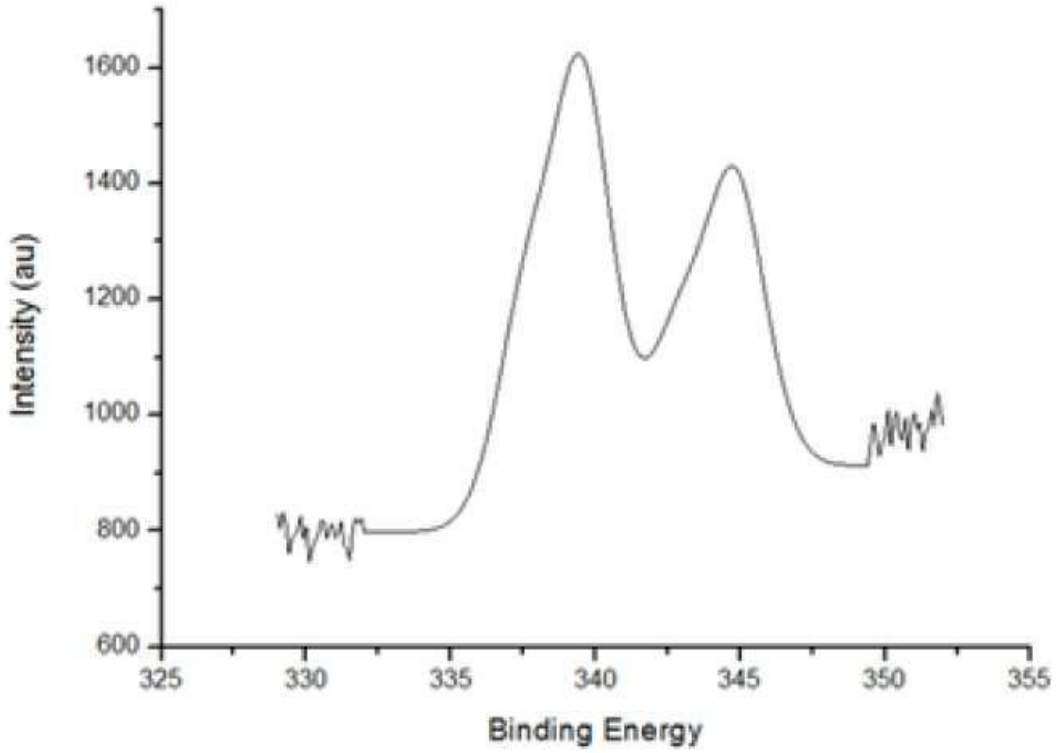
도면1


NOMOVE FORCED
Prob = 50
Temp = 193
15 Y
PLATON-Sep 3 13:04:29 2014 - (100912)
Z -102 PCPNo1-a P2(1)/n R = 0.04 RES= 0 -118 X
C4
C2
C5
C1
C3
O1
N1
C6
C12
C11
C7
C10
C9a
C8a
C10a
C11a
C7a
C6a
C12a
Pd1
C8
C9
N1a
O1a
C1a
C3a
C5a
C2a
C4a

도면2


Transmittance (%)
Wave number (cm-1)
100
95
90
85
80
75
70
65
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
2974
2923
1517
(a)
(b)
(c)

도면3


Intensity (au)
1600
1400
1200
1000
800
600
325
330
335
340
345
350
355
Binding Energy