

벤질알코올과 아세토나이트릴의 반응을 통한 β -hydroxynitrile의 전기화학적 합성

최혜빈^{*,**} · 안자운^{*,**} · 권기영^{*,**,†}

*경상국립대학교 화학과, **경상국립대학교 기초과학연구소
(2022년 6월 15일 접수, 2022년 7월 6일 수정, 2022년 7월 7일 채택)

Electrochemical Synthesis of β -Hydroxynitrile by addition of Acetonitrile into Benzyl Alcohol

Hyebin Choi^{*,**}, Jaun An^{*,**} and Ki-Young Kwon^{*,**,†}

^{*}Department of Chemistry, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea

^{**}Research Institute of Natural Science, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea

(Received June 15, 2022; Revised July 6, 2022; Accepted July 7, 2022)

초 록

벤질알코올의 전기화학적 산화를 통해 β -hydroxynitrile과 β -ketonitrile을 합성하였다. 이 생성물은 용매인 아세토나이트릴이 전기화학적으로 환원되어 생성된 아세토나이트릴 음이온과 벤질알코올이 산화된 벤즈알데하이드의 첨가반응을 통해 생성되었을 것이라고 예상된다. 그리고 20 mA의 전류를 3 h 인가하였을 때, cyanomethylation를 통해 생성된 β -hydroxynitrile이 전기화학적으로 산화되어 최종적으로 β -ketonitrile이 합성됨을 확인하였다. 본 연구에서는 상온에서 가장 범용적으로 사용되는 백금 전극을 이용하여 벤질알코올을 전기화학적으로 β -hydroxynitrile 또는 β -ketonitrile로 합성하는 것이 가능한 것을 입증하였다.

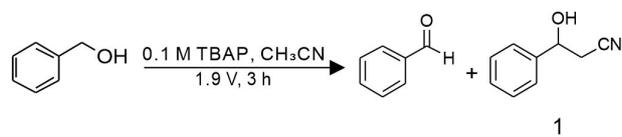
Abstract

β -Hydroxynitrile and β -ketonitrile were synthesized by the electrochemical oxidation of benzyl alcohol in an acetonitrile solvent. β -Hydroxynitrile was prepared by the reaction between benzaldehyde from the oxidation of benzyl alcohol and acetonitrile anion which was produced from the electrochemical reduction of acetonitrile. β -Hydroxynitrile was finally electrochemically converted into β -ketonitrile by applying 20 mA of current for 3 h. We demonstrated that β -hydroxynitrile or β -ketonitrile syntheses were prepared by electrochemical oxidation of benzyl alcohol with a commonly used Pt electrode at room temperature.

Keywords: Cyanomethylation, Electrooxidation, Tetrabutylammonium perchlorate, β -hydroxynitrile

1. 서 론

본 연구에서는 1차 알코올인 벤질알코올(BA, $C_6H_5CH_2OH$)을 전기화학적으로 산화시켜 벤즈알데하이드(BAD, C_6H_5CHO)로의 높은 선택성을 가지는 전기화학촉매 개발 연구를 진행하던 중 예상치 못한 벤질알코올에 아세토나이트릴(acetonitrile, CH_3CN)이 치환된 화합물 (1)이 합성되는 것을 확인하였다(Scheme 1). 이 화합물은 벤질알코올과 용매인 아세토나이트릴의 반응으로 생성될 것이라고 예상된다. 이러한 cyanomethylation의 결과로 얻어진 β -hydroxynitrile은 imidazoles, furans 등을 포함한 다양한 헤테로 고리 화합물 합성을 위한 물질로 사용될 수 있으며, 아민기 또는 카복실기 등과 같은 작용기로 전



Scheme 1. Electrochemical oxidation of benzyl alcohol into benzaldehyde and 3-phenyl-3-hydroxy propanenitrile at 1.9 V vs Pt wire for 3 h.

환될 수 있는 유용한 화합물이다[1-4]. 또한, C형 감염 항체 약물 또는 억제제와 같은 다양한 종류의 생물학적 또는 약학적으로 활성이 있는 합성을 위한 전구체로 β -hydroxynitrile 또는 β -ketonitrile이 널리 사용되어 왔다[4-8]. 이러한 β -hydroxynitrile 또는 β -ketonitrile를 합성하기 위해서 강염기 조건하 carboxyl substrate에 α -cyano carbanion 첨가 반응[9-13], α -bromoketone과 cyanide의 치환 반응[4,13], bromoacetonitrile과 cyanide의 인듐 매개 결합 등의 많은 실험이 진행되었다[4,14]. 또한, cyanomethylation 반응은 다양한 촉매 또는 전기화

† Corresponding Author: Gyeongsang National University
Department of Chemistry, Jinju 52828, Korea
Tel: +82-55-772-1493 e-mail: kykwon@gnu.ac.kr

학적으로 친핵성 경로로 반응이 진행된다는 것이 보고되었다[15,16]. 하지만 위와 같은 방법들은 반응 조건과 반응 준비 단계 과정이 까다로우며 반응에 소요되는 시간이 길다는 단점을 가지고 있다. 따라서, 본 연구에서는 전기화학적으로 가장 범용적으로 사용되는 백금 전극을 각각 기준 및 상대 전극으로 이용하여 β -hydroxynitrile 또는 β -ketonitrile 합성 연구에 대해 보고하고자 한다.

2. 실험

1차 알코올인 벤질알코올의 산화 반응은 전기화학적으로 진행되었다. 1구 둥근 플라스크에 전해질인 tetrabutylammonium perchlorate $[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{ClO}_4)]$, TBAP, 0.342 g를 용매 아세토나이트릴 10 mL에 첨가하여 용해시킨다. 그리고 반응물로 0.5 mmol 벤질알코올을 첨가한 후 교반시킨다. 3 전극 시스템으로 전기화학 실험을 진행하였으며, 두 개의 백금 판(Pt plate)이 각각 작업 전극(working electrode)과 상대 전극(counter electrode), 그리고 백금 선(Pt wire)이 기준 전극(reference electrode)으로 사용되었다. 인가 전압에 따른 벤질알코올의 전기화학적 산화 반응의 반응성을 조사하기 위해 1.5, 1.7, 1.8, 1.9 V (vs Pt wire)에서 각각 3 h 반응을 수행하였다. 또한, 20 mA의 일정 전류를 인가하며 전류 인가 시간에 따른(90~210 min) 변화를 확인하였다. 반응 후, 혼합 용액을 ethyl acetate (EA)로 추출한 후 증류수로 두 번 세척해주었다. 그 다음 기체 크로마토그래피(GC-FID, Agilent 7890A) 측정을 통해 반응물 및 생성물을 정량하였다. 정량을 위해 용액 추출 시 외부표준물질(ESTD)로 dodecane $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3]$ 을 사용하였다. 모든 실험은 상온에서 진행되었으며 전기화학 실험은 원아테크사의 전위차계(ZIVE SP1)를 이용하여 측정되었다.

3. 결과 및 고찰

산화제를 사용하지 않는 전기화학적 알코올의 산화 반응이 꾸준히 연구되어 왔다. 특히, 벤질알코올의 전기화학적 산화 반응은 질소가 도입된 탄소 나노 튜브에 루테튬 나노 입자를 올려 촉매로 사용한 An 그룹과 Lu 그룹의 다공성 전이금속 수산화물 $[\text{M}(\text{OH})_2]$, Ni or Co] 나노 시트/Ni 폼 전극을 통해 보고되었다[17,18]. 본 실험에서는, 전기화학적으로 벤질알코올을 벤즈알데하이드로 산화하여 높은 선택성을 가지도록 하는 전기화학촉매의 개발이 목표였다. 하지만 우연히 용매인 아세토나이트릴과 벤질알코올이 cyanomethylation 반응을 통해서 β -hydroxynitrile이 생성되고, 이 물질이 더 산화되어 최종적으로 β -ketonitrile이 생성됨을 확인하였다.

Figure 1은 벤질알코올 없이 전해질인 TBAP만 용매 아세토나이트릴에 존재할 때 측정한 cyclic voltammetry (CV) 그래프와 벤질알코올을 0.5 mmol 첨가한 후 CV 그래프를 각각 나타낸 것이다. 위 실험은 백금 선 대비 0~2.0 V의 범위에서 100 mV/s의 속도로 수행되었다. 벤질알코올이 없는 경우 전기화학 산화 반응이 거의 일어나지 않아 전류가 1 mA 이하로 매우 낮게 나타나는 것을 확인하였다. 반면, 용액에 벤질알코올이 존재할 때는 약 1.5 V부터 벤질알코올의 산화 반응이 발생하였으며 전해질만 있을 때와 비교하여 높은 전류(7 mA)가 흐르는 것을 확인하였다. 이러한 결과를 참고하여 벤질알코올의 산화 반응 시작 부근인 1.5 V부터 1.9 V까지 전압을 높여 벤질알코올의 전기화학적 산화 실험 진행 후, GC를 이용해 정량, 정성 분석을 진행하였다.

Figure 2(a)는 기준전극, 상대전극, 작업전극을 각각 백금 선과 백금

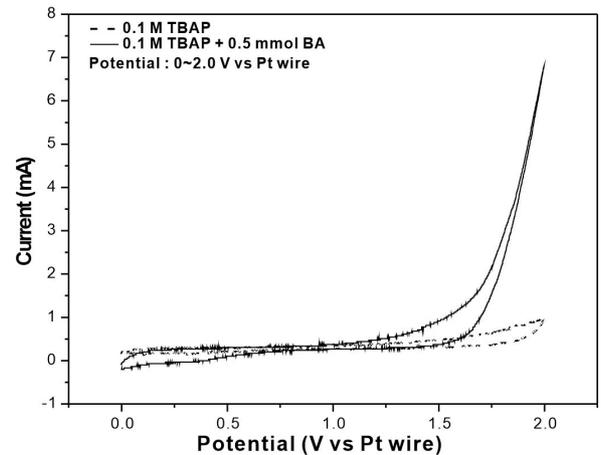


Figure 1. Cyclic Voltammograms of 0.1 M TBAP in acetonitrile solution without (Dotted Line) and with (Solid Line) 0.5 mmol benzyl alcohol.

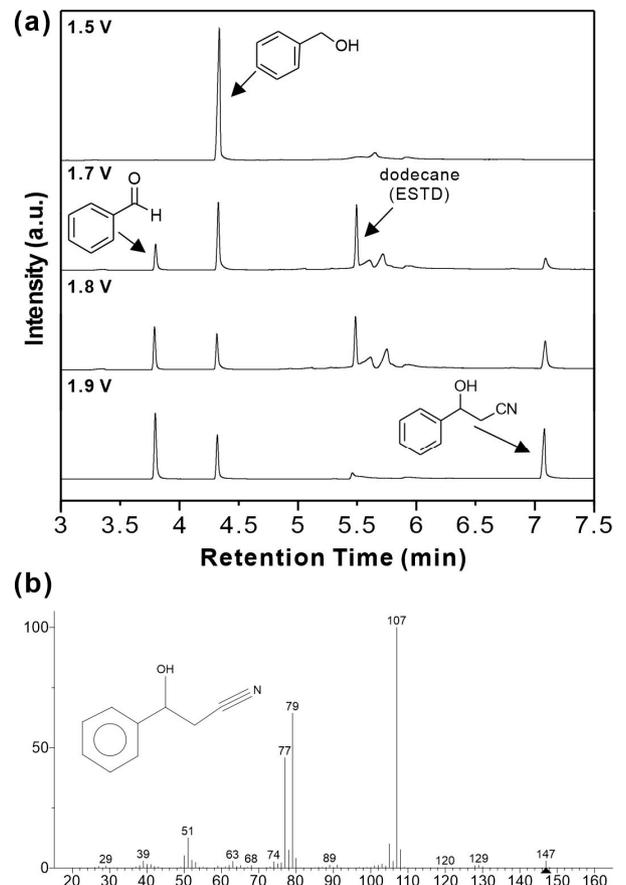


Figure 2. (a) Gas chromatogram after electrolysis of benzyl alcohol for 3 h by applying the potential from 1.5 V to 1.9 V, (b) Mass spectrum of β -hydroxynitrile after electrolysis for 3 h at 1.9 V.

판으로 이용하여 인가 전압에 따른 3 h의 전기화학 반응 후 반응 혼합물의 기체 크로마토그램이다. 1.5 V (vs Pt wire)의 전압을 인가해주었을 때 벤질알코올에서 벤즈알데하이드로의 산화 반응이 일어나지 않는 것을 확인하였다. 하지만 1.7 V 전압 하에서는 3.8 min의 벤즈알데

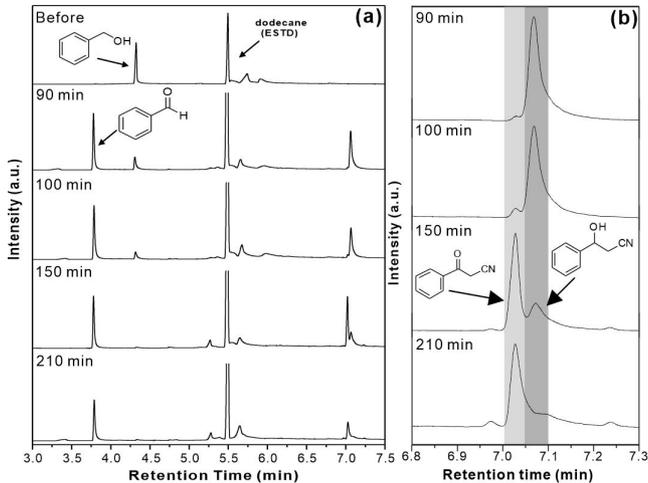
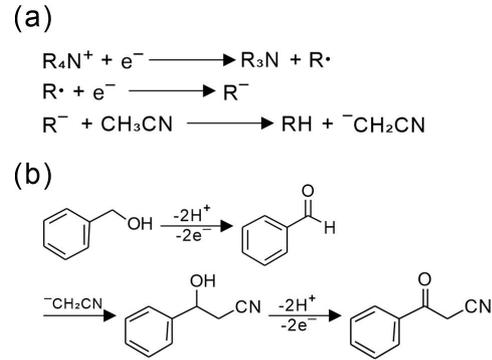


Figure 3. Gas chromatograms of electrochemical oxidation of benzyl alcohol at constant current of 20 mA at given time (a), magnified portion for cyanomethylation occurring at 7.1 min (b).

하이드 피크를 확인하였으며, 반응물 대비 피크의 면적비는 0.38이다. 그리고 7.1 min의 작은 새로운 피크도 확인하였다. GC/MS 결과 이 화합물은 3-phenyl-3-hydroxy propanenitrile (화합물 1)로서 β -hydroxynitrile 골격을 가지며, 이는 용매인 아세트나이트릴과 벤즈알데하이드의 반응으로 생성되었을 것으로 판단된다. 그리고 1.9 V에서 3 h 반응 후 mass spectrum을 통해 7.1 min의 생성물이 β -hydroxynitrile임을 확인하였다(Figure 2b). 더 높은 전압인 1.8 V와 1.9 V에서는 cyanomethylation으로 얻어진 화합물 1이 최대 36%의 수득율을 보였다.

Figure 3(a)는 반응 시간에 따른 일정 전류 20 mA를 가한 후 기체 크로마토그램이다. 첫째, 150 min 반응 후 4.3 min대에 나타나는 반응물인 벤질알코올이 거의 완전히 사라지는 것을 확인하였고 벤즈알데하이드와 cyanomethylation 화합물이 공존하는 것으로 나타났다. 하지만 GC/MS를 통해 7.1 min대에 생성물을 분석하였을 때 Figure 3(b)에서 나타난 것과 같이 반응 시간이 지남에 따라 β -hydroxynitrile이 β -ketonitrile 형태로 산화되는 것을 확인하였다. 반응 시작 90 min 후 cyanomethylation으로 얻어진 생성물은 β -hydroxynitrile이 95% 이상 이었고, β -ketonitrile은 5% 미만으로 분포하였다. 시간이 지남에 따라 점차 β -hydroxynitrile의 피크가 작아지고 β -ketonitrile 피크가 증가하면서, 반응 210 min 후 cyanomethylation의 결과로 발생한 주된 생성물이 β -hydroxynitrile에서 β -ketonitrile으로 변한 것을 확인하였다.

이와 같은 반응이 일어나는 자세한 메커니즘은 아직 정확하게 밝혀지지 않았으나, 실험 결과를 이용해 다음과 같은 메커니즘을 제안하였다(Scheme 2). 전해질로 사용한 TBAP를 포함한 아세트나이트릴 용액이 전기화학 반응을 통해 아세트나이트릴을 탈양성자화 시켜 cyanomethyl 음이온(CH_2CN^-)을 형성한다는 것이 문헌에 잘 보고 되어 있다[19,20]. Tetrabutylammonium 양이온($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}^+$)이 전극으로부터 단일 전자를 받아 butyl 라디칼과 tributylamine으로 다시 나눠져 형성된다. Butyl 라디칼이 전자를 받아 해당 음이온이 생성되어 아세트나이트릴을 탈양성자화 시킨다(Scheme 2a)[21]. 이렇게 전기화학적으로 생성된 cyanomethyl 음이온은 강한 염기, 친핵체로서 이용되며, tetrabutyl ammonium 양이온과 아주 약한 상호작용을 가지기 때문에 cyanomethyl 음이온이 보존되어 반응성이 굉장히 높다고 보고되었다[20]. 벤질알코올이 전기적으로 산화되어 두 개의 양성자, 두 개의 전자를 잃어 벤즈알데하이드를 생성하게 되고, cyanomethyl 음



Scheme 2. Proposed mechanisms for electrochemical oxidation of benzyl alcohol to β -hydroxynitrile and β -ketonitrile ($\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

이온이 벤즈알데하이드로 친핵성 첨가반응을 일으켜 β -hydroxynitrile이 합성된다[22]. 그리고 산화 전압을 계속 증가함으로써 β -hydroxynitrile이 두 개의 양성자, 두 개의 전자를 잃어 β -ketonitrile으로 전기화학적 산화가 발생하게 되었을 것이라고 예상된다(Scheme 2b).

4. 결 론

본 연구에서 벤질알코올과 용매인 아세트나이트릴의 전기화학적 반응을 통해 cyanomethylation이 발생하는 것을 확인하였다. 전기화학 반응에서 전압을 높게 증가할수록 cyanomethylation의 발생이 많이 일어난다는 것을 GC를 통하여 확인하였다. 일정 전류를 증가하여도 cyanomethylation이 발생하며, 반응 시간이 증가할수록 cyanomethylation을 통해 생성되는 주생성물이 β -hydroxynitrile에서 β -ketonitrile으로 변한다는 것을 GC를 통해 확인할 수 있었다. 우리가 수행한 반응 조건이 cyanomethylation로의 높은 선택성을 보여주는 조건이라 할 수는 없지만, 본 연구실에서는 cyanomethylation에 관한 최적의 조건을 찾기 위한 연구들이 계속 진행 중에 있다. 최종적으로 전기화학적으로 가장 범용적인 백금 전극을 사용하여, 상온에서 벤질알코올의 cyanomethylation 반응을 통해 β -hydroxynitrile 및 β -ketonitrile로의 합성이 가능한 것을 확인하였다.

감 사

이 연구는 2020년도 경상국립대학교 연구년제 연구교수 연구지원비와 2020년도 교육부의 재원으로 한국기초과학지원연구원 국가연구시설장비진흥센터의 지원을 받아 수행된 연구임(2019R1A6C1010042).

References

- S. A. Laufer, W. Zimmermann, and K. J. Ruff, Tetrasubstituted imidazole inhibitors of cytokine release: Probing substituents in the N-1 position, *J. Med. Chem.*, **47**, 6311-6325 (2004).
- J. Hu, Y. Wei, and X. Tong, Phosphine-catalyzed [3 + 2] annulations of γ -functionalized butynoates and 1C,3O-bisnucleophiles: Highly selective reagent-controlled pathways to polysubstituted furans, *Org. Lett.*, **13**, 3068-3071 (2011).
- E. Y. Ko, C. H. Lim, and K. H. Chung, Additions of acetonitrile and chloroform to aromatic aldehydes in the presence of tetrabutylammonium fluoride, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **27**, 432-434

- (2006).
- J. Shen, D. Yang, Y. Liu, S. Qin, J. Zhang, J. Sun, C. Liu, C. Liu, X. Zhao, C. Chu, and R. Liu, Copper-catalyzed aerobic oxidative coupling of aromatic alcohols and acetonitrile to β -ketonitriles, *Org. Lett.*, **16**, 350-353 (2014).
 - S. Lee, T. Kim, B. H. Lee, S. E. Yoo, K. Lee, and K. Y. Yi, 3-Substituted-(5-arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as NHE-1 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 1291-1295 (2007).
 - T. A. Farghaly, N. A. Abdel Hafez, E. A. Ragab, H. M. Awad, and M. M. Abdalla, Synthesis, anti-HCV, antioxidant, and peroxynitrite inhibitory activity of fused benzosuberone derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 492-500 (2010).
 - T. V. Hughes, S. L. Emanuel, A. K. Beck, S. K. Wetter, P. J. Connolly, P. Karnachi, M. Reuman, J. Seraj, A. R. Fuentes-Pesquera, R. H. Gruninger, S. A. Middleton, R. Lin, J. M. Davis, and D. F. C. Moffat, 4-Aryl-5-cyano-2-aminopyrimidines as VEGF-R2 inhibitors: Synthesis and biological evaluation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3266-3270 (2007).
 - S. Kamila, B. Koh, and E. R. Biehl, Microwave-assisted "green" synthesis of 2-alkyl/arylbenzothiazoles in one pot: A facile approach to anti-tumor drugs, *J. Heterocycl. Chem.*, **43**, 1609-1612 (2006).
 - S. Chakraborty, Y. J. Patel, J. A. Krause, and H. Guan, A robust nickel catalyst for cyanomethylation of aldehydes: Activation of acetonitrile under base-free conditions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 7523-7526 (2013).
 - A. Kamal, G. B. R. Khanna, and R. Ramu, Chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of fluoxetine, tomoxetine and nisoxetine: lipase-catalyzed resolution of 3-aryl-3-hydroxypropanenitriles, *Tetrahedron Asymmetry*, **13**, 2039-2051 (2002).
 - Y. Fukuda and Y. Okamoto, First total synthesis of (\pm)-AM6898A and (\pm)-AM6898D, *Tetrahedron*, **58**, 2513-2521 (2002).
 - H. Ankati, D. Zhu, Y. Yang, E. R. Biehl, and L. Hua, Asymmetric synthesis of both antipodes of β -hydroxy nitriles and β -hydroxy carboxylic acids via enzymatic reduction or sequential reduction/hydrolysis, *J. Org. Chem.*, **74**, 1658-1662 (2009).
 - S. Kamila, D. Zhu, E. R. Biehl, and L. Hua, Unexpected stereorecognition in nitrilase-catalyzed hydrolysis of β -hydroxy nitriles, *Org. Lett.*, **8**, 4429-4431 (2006).
 - B. W. Yoo, S. K. Hwang, D. Y. Kim, J. W. Choi, J. J. Ko, K. I. Choi, and J. H. Kim, Indium-mediated coupling of bromoacetonitriles with aromatic acyl cyanides: Convenient synthesis of aromatic α -cyano ketones, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4813-4815 (2002).
 - Y. Suto, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Kanai, and M. Shibasaki, Direct catalytic aldol-type reactions using RCH_2CN , *Org. Lett.*, **5**, 3147-3150 (2003).
 - R. Barhdadi, J. Gal, M. Heintz, M. Troupel, and J. Périchon, Aryl halides as precursors of electrogenerated bases: Utilization in coupling reactions of acetonitrile with various electrophilic compounds, *Tetrahedron*, **49**, 5091-5098 (1993).
 - P. Zhu, Y. Shen, L. Dai, Q. Yu, Z.-M. Zhang, and C. An, Accelerating anode reaction with electro-oxidation of alcohols over Ru nanoparticles to reduce the potential for water splitting, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **14**, 1452-1459 (2022).
 - L. Ming, X.-Y. Wu, S.-S. Wang, W. Wu, and C.-Z. Lu, Facile growth of transition metal hydroxide nanosheets on porous nickel foam for efficient electrooxidation of benzyl alcohol, *Green Chem.*, **23**, 7825-7830 (2021).
 - M. Feroci, M. Orsini, G. Sotgiu, L. Rossi, and A. Inesi, Electrochemically promoted C-N bond formation from acetylenic amines and CO_2 : Synthesis of 5-methylene-1,3-oxazolidin-2-ones, *J. Org. Chem.*, **70**, 7795-7798 (2005).
 - I. Chiarotto, L. Mattiello, and M. Feroci, The electrogenerated cyanomethyl anion: An old base still smart, *Acc. Chem. Res.*, **52**, 3297-3308 (2019).
 - C. E. Dahm and D. G. Peters, Electrochemical reduction of tetraalkylammonium tetrafluoroborates at carbon cathodes in dimethylformamide, *J. Electroanal. Chem.*, **402**, 91-96 (1996).
 - G. Bianchi, M. Feroci, and L. Rossi, Reaction of the electrogenerated cyanomethyl anion with carbonyl compounds: A clean and safe synthesis of β -hydroxynitriles, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3863-3866 (2009).

Authors

Hyebin Choi; M.Sc., Graduate Student, Department of Chemistry, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea; gpqls3214@gnu.ac.kr

Jaun An; M.Sc., Graduate Student, Department of Chemistry, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea; alxkdil@gnu.ac.kr

Ki-Young Kwon; Ph.D., Professor, Department of Chemistry, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea; kykwon@gnu.ac.kr