

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0068417 (43) 공개일자 2018년06월22일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 303/40 (2006.01) B01J 21/18 (2006.01) B01J 23/72 (2006.01) B01J 37/02 (2006.01) B01J 37/08 (2006.01) C07C 303/42 (2006.01) C07C 311/18 (2006.01)		(71) 출원인 인천대학교 산학협력단 인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)
(52) CPC특허분류 C07C 303/40 (2013.01) B01J 21/18 (2013.01)		(72) 발명자 김진호 인천광역시 연수구 경원대로119번길 21, 107동 904호(동춘동, 풍림2차아파트)
(21) 출원번호	10-2016-0170060	이창연 인천광역시 연수구 컨벤시아대로274번길 55 더샵 마스터뷰 2102동 1704호
(22) 출원일자	2016년12월14일	(74) 대리인 차준용
심사청구일자	2016년12월14일	

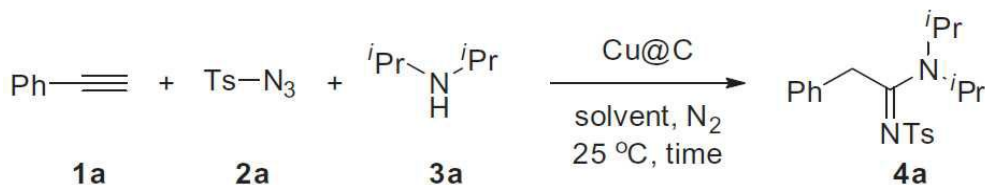
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법

(57) 요약

본 발명은 N-술폰아미딘을 합성하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 금속-유기 골격체의 일종인 HKUST-1을 열분해 한 불균일 구리 촉매(Cu@C)를 이용하여 말단 알카인(Terminal alkyne), 술폰닐 아지드(Sulfonyl azide) 및 아민(Amine)을 삼성분 짝지음 반응(Three-component coupling reaction)시킴으로써, 다양한 기질들에 대해 높은 수율로 상응하는 N-술폰아미딘을 수득할 수 있고 상기 불균일 구리 촉매가 구조적 안정성을 지녀 촉매 활성의 유의적인 손실 없이 적어도 4번 이상 재사용될 수 있도록 한, 불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법, 및 이에 적용되는 반응 조건들의 최적화에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

B01J 23/72 (2013.01)

B01J 37/0201 (2013.01)

B01J 37/082 (2013.01)

C07C 303/42 (2013.01)

C07C 311/18 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

말단 알카인(Terminal alkyne), 술폰일 아지드(Sulfonyl azide) 및 아민(Amine)을 삼성분 짝지음 반응(Three-component coupling reaction)시켜 N-술폰아미딘(N-sulfonyl amidine)을 합성하는 방법으로서,

불균일 구리 촉매(Heterogeneous copper catalyst)를 사용하고,

질소(N_2)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되며,

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 촉매인 것을 특징으로 하는,

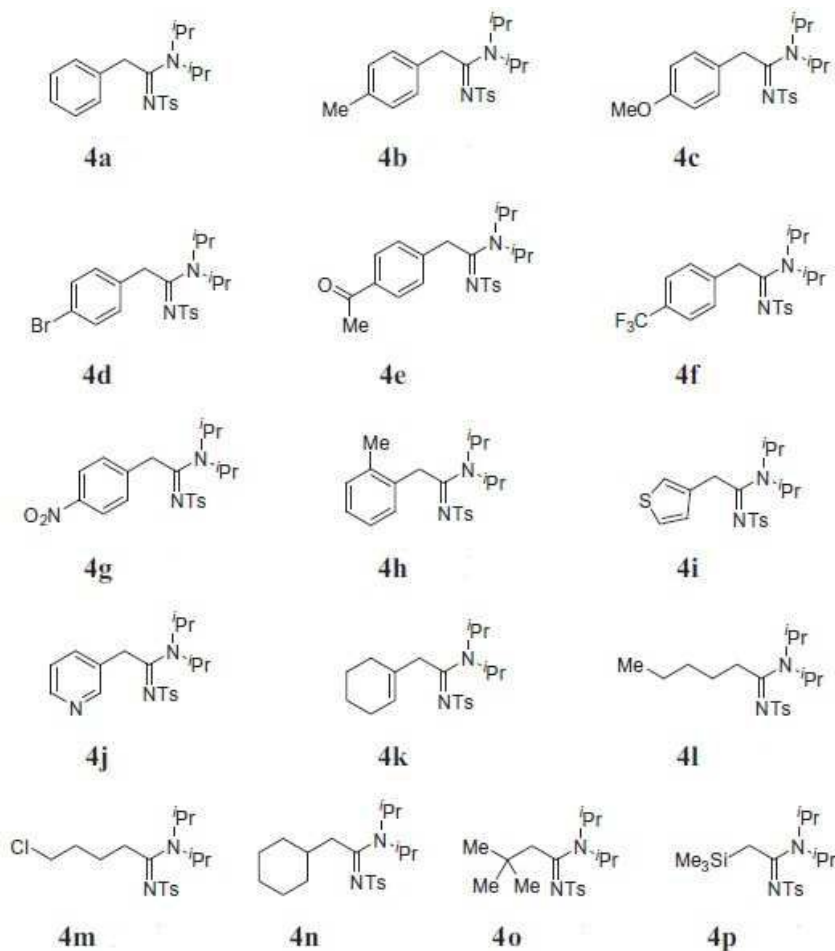
불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 N-술폰아미딘은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법:



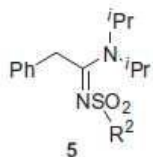
상기 식에서, Ts는 p-톨루엔술폰일이다.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 N-술폰아미딘은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법:



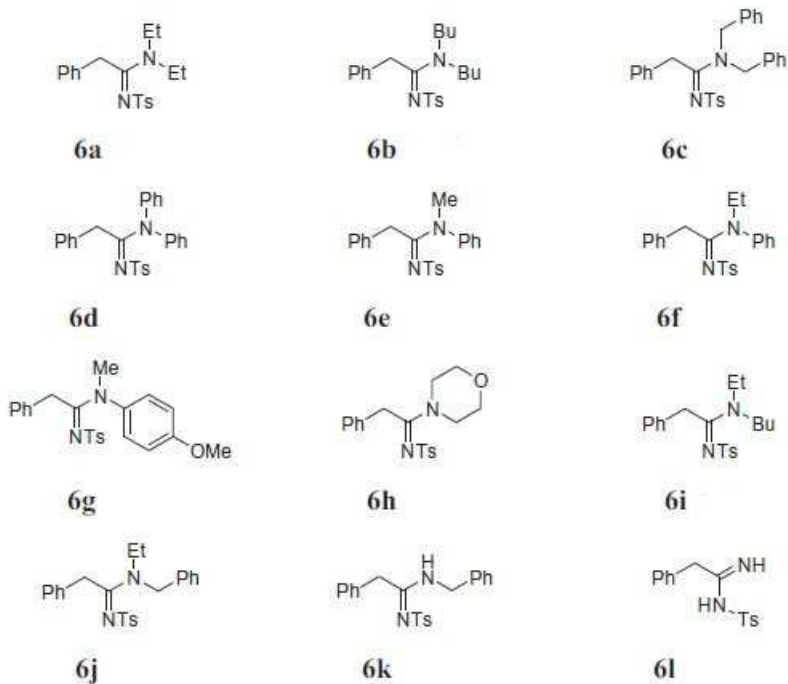
상기 식에서, R^2 는 페닐, 4-브로모페닐, 메틸, n-부틸 또는 사이클로헥실이다.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 N-술폰아미딘은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법:



상기 식에서, Ts는 p-톨루엔술폰이다.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 불균일 구리 촉매는,

구리(Cu)가 결합된 금속-유기 골격체(Metal-Organic Framework; MOF)로서 HKUST-1(카피 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 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

청구항 6

제1항에 있어서,
상기 불균일 구리 촉매는 말단 알카인 대비 2.5~5 mol%의 양으로 사용되는 것을 특징으로 하는,
불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

청구항 7

제1항에 있어서,
상기 불균일 구리 촉매는 이를 재사용시 반응수율(Yield)이 80% 이상인 것을 특징으로 하는,
불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

청구항 8

제1항에 있어서,
상기 질소(N₂)가 공급되는 조건은 질소 풍선(N₂ balloon)을 이용해 형성되는 것을 특징으로 하는,
불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

청구항 9

제1항에 있어서,
상기 용매는 CH₃CN(아세토나이트릴)인 것을 특징으로 하는,
불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

청구항 10

제1항에 있어서,
25℃에서 1~12시간 동안 반응을 진행하는 것을 특징으로 하는,
불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

청구항 11

제1항에 있어서,
상기 불균일 구리 촉매는 말단 알카인 대비 5 mol%의 양으로 사용되고,
상기 질소(N₂)가 공급되는 조건은 질소 풍선(N₂ balloon)을 이용해 형성되고,

상기 용매는 CH_3CN 이고,

25°C에서 3시간 동안 반응을 진행하는 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법.

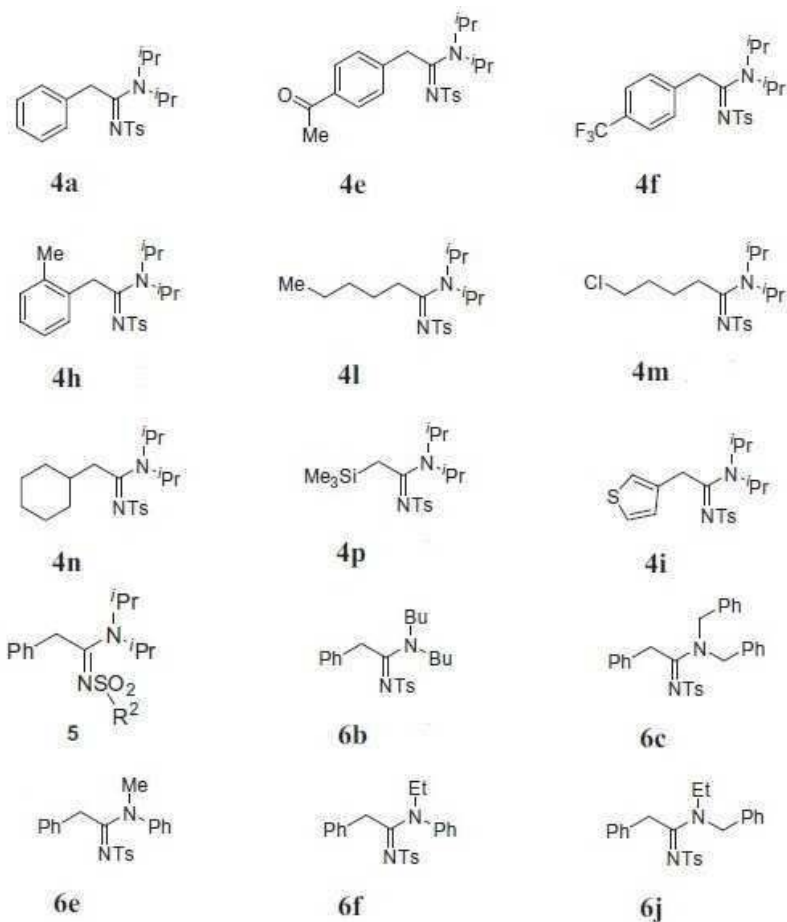
청구항 12

제11항에 있어서,

상기 N-술폰아미딘은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것이고,

반응수율(Yield)이 90% 이상인 것을 특징으로 하는,

불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법:



상기 식에서, Ts는 p-톨루엔술포닐이고; R^2 는 페닐 또는 4-브로모페닐이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 N-술폰아미딘을 합성하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 금속-유기 골격체의 일종인 HKUST-1을 열분해 한 불균일 구리 촉매(Cu@C)를 이용하여 말단 알카인(Terminal alkyne), 술폰일 아지드(Sulfonyl azide) 및 아민(Amine)을 삼성분 짝지음 반응(Three-component coupling reaction)시킴으로써, 다양한 기질들에 대해 높은 수율로 상응하는 N-술폰아미딘을 수득할 수 있고 상기 불균일 구리 촉매가 구조적 안정성을 지녀 촉매 활성의 유의적인 손실 없이 적어도 4번 이상 재사용될 수 있도록 한, 불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분

짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법, 및 이에 적용되는 반응 조건들의 최적화에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 아미딘(Amidine)은 유기화학에 있어 중요한 다목적 작용기이다. 아미딘은 헤테로고리 및 생물학적 활성 화합물의 합성에서 빌딩 블록으로 널리 활용되고 있으며, 그 특유의 구조로 인해 전이금속에 대한 리간드로도 사용되고 있다.
- [0004] 일반적인 아미딘 합성방법은 나이트릴 및 알독심과 같은 전구체로부터의 작용기 변환에 의존하며, 최근 전이금속 촉매작용에 의해 아미딘을 제조하려는 다양한 방법이 시도되고 있다.
- [0006] 2005년, Chang 연구진은 Cu 촉매를 이용하여 말단 알카인, 술폰일 아지드 및 아민을 삼성분 짝지음 반응시켜 N-술폰아미딘을 합성하였다고 보고한 바 있다.
- [0007] 삼성분 짝지음 반응의 메커니즘은 언뜻 보기에는 1,4-이치환된 1,2,3-트리아졸에 대한 Cu-촉매 위치선택적 고리화첨가(Cycloaddition) 반응처럼 보이지만, 술폰기의 전자를 끄는 효과가 트리아졸 고리를 개환시켜 질소 가스를 방출하면서 케텐이민 중간체를 생성한 뒤, 이러한 케텐이민 중간체에 아민의 친핵성 첨가가 이루어지면 N-술폰아미딘이 생성되는 것이다.
- [0008] Chang 연구진의 보고 이후, 술폰일 아지드를 이용한 N-술폰아미딘의 합성법이 일부 개발된 바 있다. Li 등은 3차 아민의 산화적 탈수소화에 의해 발생된 비닐 아민과 함께 술폰일 아지드의 1,3-쌍극성 고리화첨가가 일어나 N-술폰아미딘이 생성되었다는 관찰 결과를 언급하였다. 또한 Ashfeld는 포스파이트-매개 Beckmann-타입 재배치에 술폰일 아지드를 활용하여 N-술폰아미딘을 합성하였다. 아울러 술폰일 아지드를 사용하지 않고 아미딘을 합성한 몇몇 예도 보고된 바 있다. 이러한 예들은 팔라듐을 촉매로 이용한 Ynamide의 재배치, 술폰아미드와 포름아미드 또는 DMF-DMA(N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈)의 축합, 및 유산소 산화적 짝지음을 포함하고 있다.
- [0009] 그러나, 여전히 Chang 연구진의 Cu-촉매 삼성분 짝지음 반응이 실용적이면서도 원자 효율적인 반응으로 여겨지고 있는바, 이는 저렴한 구리 촉매 외에 어떠한 다른 첨가제 없이도 온화한 조건 하에서 반응이 일어나고, 질소 가스만이 유일한 부산물로 남기 때문이다.
- [0011] 한편, 불균일 촉매는 실용성 및 재사용성의 측면에서 장점이 우수한 촉매이다.
- [0012] 그러나, 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성에 있어 불균일 Cu-촉매를 적용한 예는 거의 전무하다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0014] (비특허문헌 0001) Patai, S.; Rappoport, Z. The Chemistry of Amidines and Imidates; Wiley: New York, 1991.

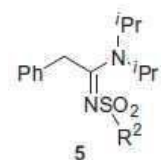
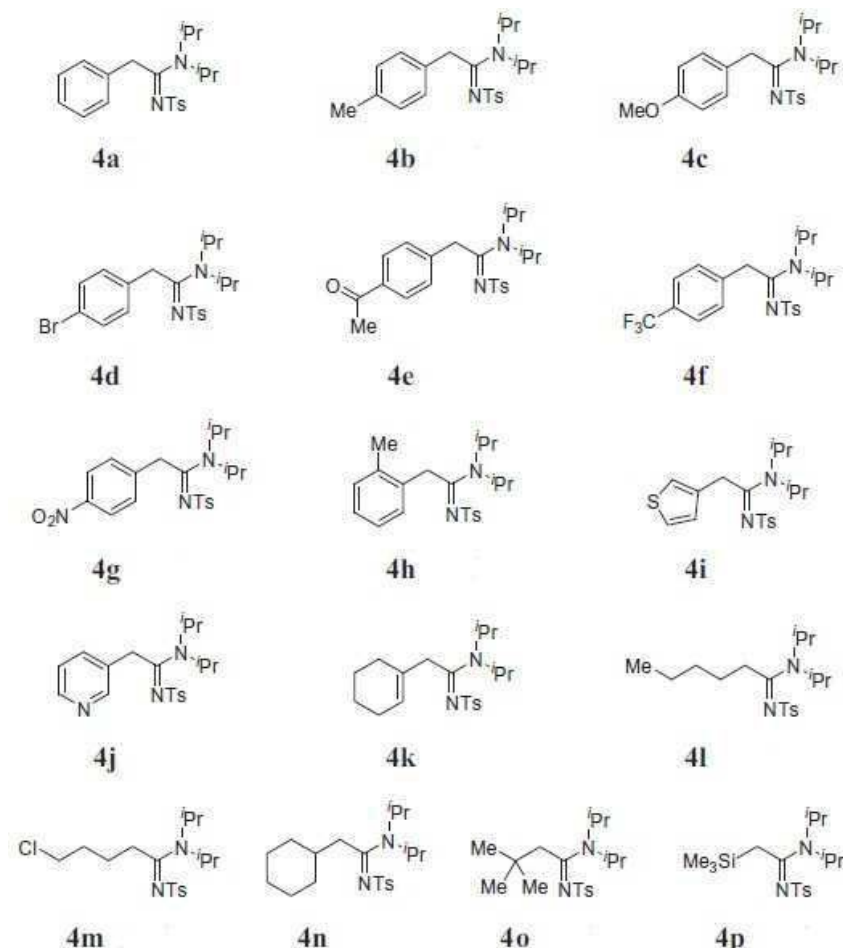
발명의 내용

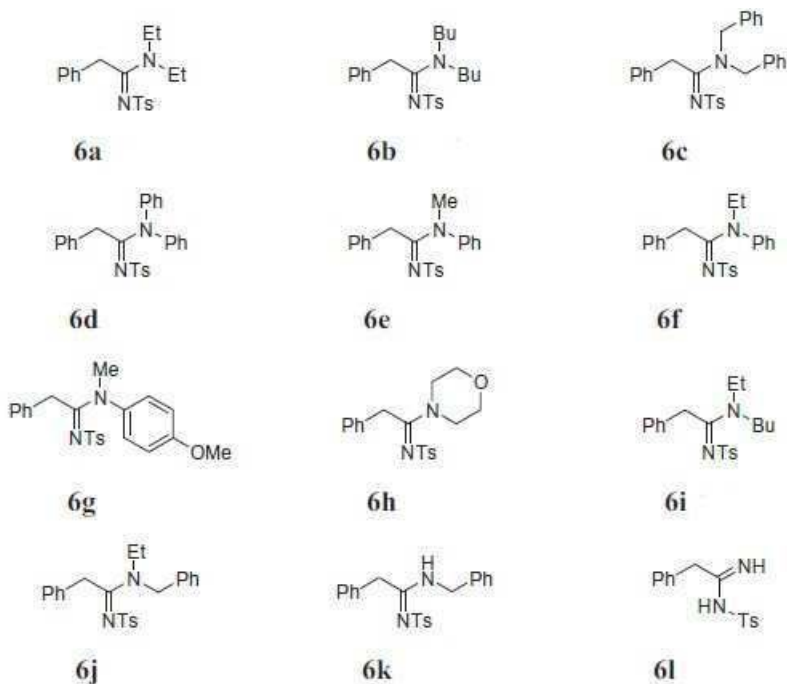
해결하려는 과제

- [0015] 본 발명자들은 예의 연구를 거듭한 결과, 탄소 지지체에 구리가 담지된 형태의 불균일 촉매(Cu@C)가 N-술폰아미딘의 합성과 관련된 삼성분 짝지음 반응을 효과적으로 촉진한다는 흥미로운 결과를 확인하고 본 발명에 이르렀다.
- [0016] 이에, 본 발명은 불균일 구리 촉매(Cu@C)를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법과, 이에 필요한 최적의 반응 조건을 제공함을 기술적 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0018] 상기한 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은
- [0019] 말단 알카인(Terminal alkyne), 술폰닐 아지드(Sulfonyl azide) 및 아민(Amine)을 삼성분 짝지음 반응(Three-component coupling reaction)시켜 N-술폰아미딘(N-sulfonyl amidine)을 합성하는 방법으로서,
- [0020] 불균일 구리 촉매(Heterogeneous copper catalyst)를 사용하고,
- [0021] 질소(N₂)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되며,
- [0022] 상기 불균일 구리 촉매는 HKUST-1(카피 벤젠-1,3,5-트리카르복실레이트; Cu₃(BTC)₂)이 열분해(Pyrolysis)된 것으로, 탄소 지지체에 구리가 담지된 형태(Cu@C)의 촉매인 것을 특징으로 하는,
- [0023] 불균일 구리 촉매를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법을 제공한다(도 1 참조).
- [0025] 본 발명에 있어서, 목적물질인 N-술폰아미딘은 출발물질(반응물 내지 기질)로 사용되는 삼성분의 종류에 따라 결정되며, 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것일 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.





[0028]

[0029] (상기 식에서, Ts는 p-톨루엔술포닐이고; R²는 페닐, 4-브로모페닐, 메틸, n-부틸 또는 사이클로헥실이다.)

[0031] 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; Cu₃(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.

[0032] 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 N-술포아미딘 합성반응시 촉매로 작용하게 된다. 열분해 후 MOF의 표면적은 감소하며, 마이크로포러스(Microporous)에서 메조포러스(Mesoporous)로 기공 구조에도 변화가 일어난다.

[0033] 상기 열분해는 800℃의 온도로 6시간 동안 수행할 수 있다. 구체적으로 상기 열분해는 HKUST-1가 담긴 알루미늄 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.

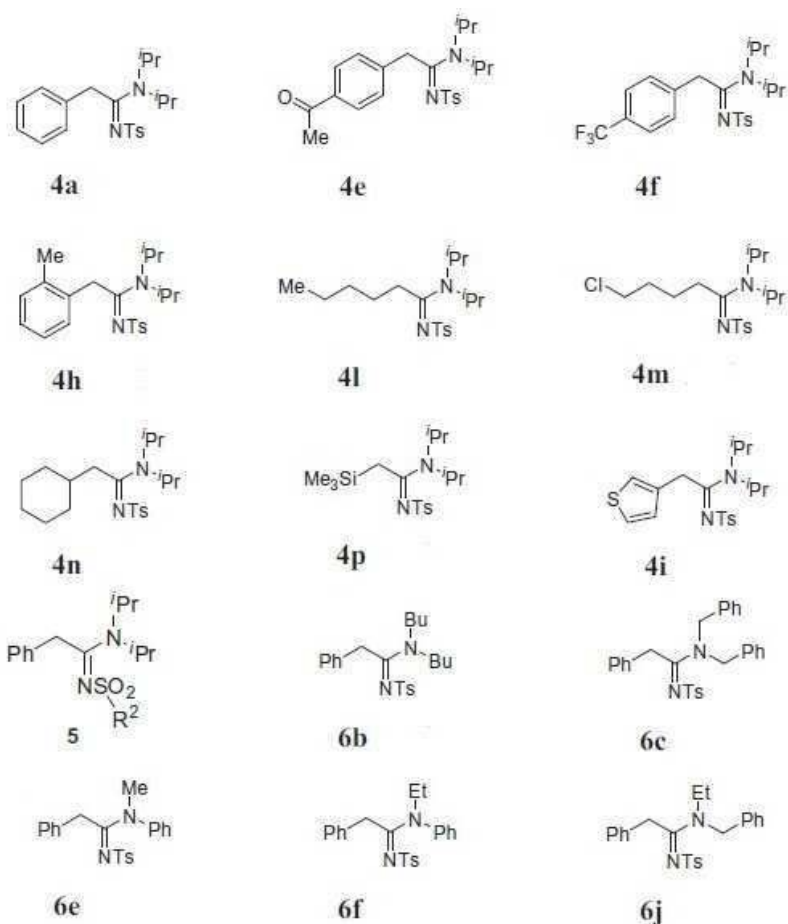
[0034] 상기 불균일 구리 촉매는 반응에 적합한 촉매량(Catalytic amount), 예컨대 말단 알카인 대비 2.5~5 mol%의 양으로 사용될 수 있다.

[0035] 또한, 상기 불균일 구리 촉매는 우수한 촉매 활성(반응성) 및 구조적 안정성과 더불어, 한번 사용한 촉매를 1~4번 더 재사용한 후의 반응수율(Yield)이 80% 이상일 정도로 재현성이 뛰어나다.

[0037] 본 발명에 따른 반응은 질소(N₂)가 공급되는 환경, 예를 들어 질소 풍선(N₂ balloon)을 이용한 질소 공급 분위기 하에서 수행될 수 있다.

[0039] 본 발명에서 반응용매로는 CH₃CN(아세토나이트릴)을 사용하는 것이 바람직하다. 구체적으로 본 발명자들은 동일한 조건에서 반응용매로 CH₃CN을 사용한 경우가 1,4-디옥산, CH₂Cl₂, DMF, DMSO 및 톨루엔 등 다른 용매를 사용한 경우 대비 수율이 가장 높게 나옴을 실험을 통해 확인하였다.

- [0041] 본 발명에서, 반응온도 및 시간은 기질의 종류 등에 따라 적절히 조절될 수 있을 것이다.
- [0042] 일 구체예에서, 본 발명의 반응은 25℃의 온화한 온도에서 1~12시간(예컨대, 3시간) 동안 수행될 수 있다.
- [0044] 본 발명에 따를 경우, 기질 및 반응 조건에 따라 높은 수율(Yield)로 목적물질인 N-술폰아미딘을 수득할 수 있다.
- [0045] 일 구체예에서, 불균일 구리 촉매를 말단 알카인 대비 5 mol%의 양으로 사용하고, 질소 풍선(N_2 balloon)을 이용해 질소(N_2) 공급 조건을 형성하고, 용매로 CH_3CN 을 사용하여, 25℃에서 3시간 동안 반응을 진행한 경우, 하기 구조식의 화합물들을 90% 이상에 이르는 매우 높은 반응수율(Yield)로 수득할 수 있었다.



- [0046]
- [0047] (상기 식에서, Ts는 p-톨루엔술포닐이고; R^2 는 페닐 또는 4-브로모페닐이다. 또한 6e 및 6f의 경우는 Et_3N 을 첨가하여 반응시킨 것이다.)

발명의 효과

- [0049] 본 발명에 따르면, 새로운 형태의 불균일 구리 촉매($Cu@C$)를 이용하여 유기 합성 분야에서 활용도가 높은 N-술폰아미딘 화합물을 고수율로 수득할 수 있다.
- [0050] 또한, 다양한 삼성분(말단 알카인, 술폰닐 아지드 및 아민) 기질들에 대해 선택적으로 상응하는 N-술폰아미딘을 얻을 수 있고, 보편적으로 높은 수율을 구현할 수 있어 그 활용 범위가 넓다.
- [0051] 또한, 사용된 불균일 구리 촉매($Cu@C$)는 원심분리에 의해 쉽게 분리되고, 반응성의 유의적인 손실 없이 적어도 4번 재사용할 수 있을 정도로 재현성이 우수하다.

- [0052] 또한, 본 발명은 Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성과 관련된 최적의 반응 조건을 수립 함으로써, 수율을 최대치로 끌어올리고 반응효율을 극대화할 수 있다.
- [0053] 아울러, 본 발명자들은 여과 실험을 통해 본 발명의 Cu@C 촉매에 의한 반응이 근본적으로 불균일 반응이라는 점을 입증하였다.

도면의 간단한 설명

- [0055] 도 1은 본 발명에 따른 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘의 합성법과 관련된 반응 과정의 일 예를 개략 적으로 나타낸 도면이다.
- 도 2는 본 발명에 따른 삼성분 짝지음 반응에서 Cu@C의 리사이클링 테스트(Recycling test) 결과를 보여주는 도 면이다.
- 도 3은 Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응에 대한 여과 실험 결과로서, (A) 검정색 원(●) = Cu@C-촉매의 반응 프로 파일을 나타내고, (B) 흰색 사각형(□) = 30분(20% 수율)에서 시린지 필터를 이용해 촉매를 여과한 후 반응 프 로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0056] 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 사용하였다.
- [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 60(Merck, 입자 크기 40~63 μm , 230~400 mesh)을 사용해 수행하였다.
- [0064] ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Agilent 400 MHz NMR(Agilent Technologies) 분광계 상에 기록되었다.
- [0065] 화학 시프트 값은 내부 TMS(0.00 ppm for ^1H) 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] 고해상도 질량 스펙트럼(High resolution mass spectra)은 EI 및 FAB 방법에 의해 한국기초과학지원연구원(대구)으로부터 확보하였다.
- [0069] 녹는점은 융점 분석 장치(SMP30, Stuart)를 이용해 측정하였다.
- [0070] XPS 데이터는 PHI 5000 Versa Probe X-선 광전자 분광계를 이용해 수집하였다.

[0072] (2) 불균일 구리 촉매(Cu@C)의 제조

- [0073] $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 0.9314g을 증류수에 녹이고 트리메스산(Trimesic acid) 0.4402g을 에탄올에 완전히 녹였다.

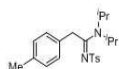
- [0074] 이어서, 각각의 솔루션을 Teflon 반응기에 넣고 밀봉한 후, 140℃의 오븐에서 24시간 동안 반응시켜 MOF(HKUST-1)를 합성하였다.
- [0076] 상기 합성된 HKUST-1을 알루미늄 보트에 약 500mg 넣고, 시료가 담긴 알루미늄 보트를 튜브 퍼니스 내부로 옮긴 뒤, 튜브 퍼니스 내부를 진공 상태로 만들어 주었다.
- [0077] 이어서, Ar 가스를 1NL/min의 속도로 주입하여 흘려준 뒤, 5℃/min의 속도로 온도를 올려 Target 온도(800℃)까지 도달하게 한 후, 그 온도에서 6시간 동안 유지시킨 뒤, 자연냉각을 통해 온도를 다시 상온까지 떨어뜨렸다. (* 열분해 후 중량 = 약 187mg)
- [0079] (3) 술폰닐 아지드의 제조
- [0080] "Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2009**, *29*, 389." 및 "Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693."에 기술된 바에 따라 술폰닐 아지드를 합성하였다.
- [0081] 아세톤(12 mL) 및 H₂O(12 mL) 내 술폰닐 클로라이드(4.0 mmol) 용액을 0℃에서 소듐 아지드(4.0 mmol)로 조심스럽게 처리하였다.
- [0082] 2.5시간 후, 0℃ 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 부피를 절반으로 만들었다.
- [0083] 용액에 디에틸에테르 및 물을 첨가하여 회석하였다.
- [0084] 2개의 층이 분리되었고, 수성층을 디에틸에테르로 추출하였다.
- [0085] 결합된 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조, 여과 및 진공농축하여, 각각의 상응하는 술폰닐 아지드를 수득하였다.
- [0086] 메탄술폰닐 아지드 및 사이클로헥산술폰닐 아지드의 경우, 6.0 mmol의 소듐 아지드 및 18 mL의 H₂O를 사용하였다.
- [0088] (4) Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응의 최적화 절차(표 1)
- [0089] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 Cu@C(40 wt% Cu)를 채우고, 배기(소개)한 후 질소를 다시 채워 넣었다.
- [0090] 용매 0.5 mL를 가한 후, 페닐 아세틸렌, 디이소프로필 아민, p-톨루엔술폰닐 아지드, 및 용매(0.5 mL)를 차례대로 첨가하였다.
- [0091] 얻어진 반응 혼합물을 질소 풍선(N₂ balloon) 하에서 실온으로 지시된 동안 교반하였다.
- [0092] 결과물에 EtOAc를 가하여 회석하고, 실리카 플러그를 통해 여과하였다.
- [0093] 실리카를 EtOAc로 수회 세척하고, 진공 하에서 용매를 제거하였다.
- [0094] 내부 표준(1,1,2,2-tetrachloroethane)을 이용한 적분을 통해 목적물질의 ¹H NMR 수율을 결정하였다.
- [0096] (5) Cu@C를 촉매로 이용한 N-술폰아미딘의 합성 절차(표 2 내지 표 4)
- [0097] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15 mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 Cu@C(5 mol%, 0.025 mmol)를 채우고, 배기(소개)한 후 질소를 다시 채워 넣었다.
- [0098] CH₃CN 0.5 mL를 가한 후, 말단 알카인(0.5 mmol), 아민(0.6 mmol), 술폰닐 아지드(0.6 mmol) 및 CH₃CN(0.5 mL)을 차례대로 첨가하였다. (* 필요시 아민을 첨가하기 전에 트리에틸아민(0.6 mmol)을 첨가하였다.)
- [0099] 얻어진 용액을 질소 풍선(N₂ balloon) 하에서 실온으로 3시간 동안 교반하였다.

- [0100] 결과물에 EtOAc 또는 DMF(4b, 4d, 4g 및 6d의 경우)를 가하여 회석하고, 실리카 플러그를 통해 여과하였다.
- [0101] 실리카를 EtOAc로 수회 세척하고, 진공 하에서 용매를 제거하였다.
- [0102] EtOAc:헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피를 통해 미정제 잔류물을 정제하여 N-술폰아미딘 생성물을 수득하였다.

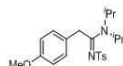
[0104] (6) NMR 데이터



N¹,N¹-Diisopropyl-N²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-phenylacetamidine³ (Table 2, 4a); White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 7H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 141.6, 141.5, 134.9, 129.0, 128.8, 128.0, 126.7, 126.2, 50.4, 48.0, 38.7, 21.4, 19.8.

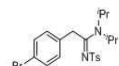


N¹,N¹-Diisopropyl-N²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(4-methylphenyl)acetamidine³ (Table 2, 4b); White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.00 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 141.6, 141.5, 136.2, 131.7, 129.4, 129.0, 127.8, 126.2, 50.4, 48.0, 38.2, 21.4, 21.0, 19.8.

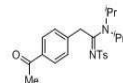


N¹,N¹-Diisopropyl-N²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamidine³ (Table 2, 4c); White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 158.3, 141.6, 141.5, 129.0, 129.0, 126.8, 126.1, 114.2, 55.2, 50.4, 47.9, 37.8, 21.4, 19.8, 19.8.

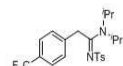
[0105]



N¹,N¹-Diisopropyl-N²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(4-bromophenyl)acetamidine³ (Table 2, 4d); White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.54-3.36 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 141.7, 141.3, 133.9, 131.8, 129.7, 129.0, 126.1, 120.6, 50.4, 48.1, 37.9, 21.4, 19.9, 19.7.

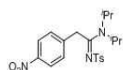


N¹,N¹-Diisopropyl-N²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(4-acetylphenyl)acetamidine³ (Table 2, 4e); White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.54-3.37 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 139.8, 139.3, 138.6, 133.7, 127.1, 126.9, 126.2, 124.1, 48.6, 46.2, 36.5, 27.7, 24.6, 19.4, 17.9, 17.8.



N¹,N¹-Diisopropyl-N²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(4-trifluoromethylphenyl)acetamidine³ (Table 2, 4f); White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 139.9, 139.3, 137.2, 127.1, 127.0 (q, *J*₂ = 32.4 Hz), 126.4, 124.1, 123.6 (q, *J*₃ = 3.7 Hz), 122.1 (q, *J*₁ = 273.1 Hz), 48.6, 46.2, 36.1, 27.7, 19.3, 17.8, 17.7.

[0106]



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(4-nitrophenyl)acetamidine (Table 2, 4g)**; Yellow solid; mp 203-204 °C; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.6, 146.8, 142.6, 142.0, 141.0, 129.1, 128.9, 126.1, 124.0, 50.6, 48.3, 38.4, 21.4, 20.0, 19.7; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C₂₁H₂₇N₃O₄S [M+H]⁺: 418.1801, found 418.1797.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(2-methylphenyl)acetamidine (Table 2, 4h)**; White solid; mp 178-179 °C; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.18-7.00 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.68 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 141.5, 141.3, 135.1, 132.9, 130.2, 128.9, 126.8, 126.6, 126.3, 126.1, 50.4, 48.0, 35.4, 21.4, 19.9, 19.7; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₂₂H₃₀N₂O₂S [M]⁺: 386.2028, found 386.2026.



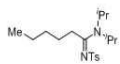
***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(thien-3-yl)acetamidine⁴ (Table 2, 4i)**; White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 141.6, 141.5, 134.3, 129.0, 127.8, 126.1, 126.0, 121.9, 50.5, 48.0, 33.6, 21.4, 19.8, 19.8.



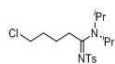
***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(pyridin-3-yl)acetamidine⁴ (Table 2, 4j)**; Yellow solid; EtOAc:hexane = 3:1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53-8.42 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.93 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 149.2, 148.2, 141.8, 141.1, 135.5, 130.8, 129.1, 126.1, 123.7, 50.4, 48.2, 35.9, 21.4, 19.9, 19.7.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(cyclohexen-1-yl)acetamidine³ (Table 2, 4k)**; White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.71 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.94 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 141.6, 141.3, 131.0, 128.8, 126.2, 123.2, 50.2, 47.9, 39.6, 28.4, 25.1, 22.6, 21.9, 21.4, 20.2, 20.0.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-hexanamidine⁴ (Table 2, 4l)**; White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 141.9, 141.3, 128.9, 125.9, 49.9, 47.8, 32.6, 31.8, 26.9, 22.1, 21.3, 20.5, 20.0, 13.8.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-5-chloropentanamide³ (Table 2, 4m);** White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.75 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.13-3.97 (m, 1H), 3.66-3.41 (m, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.73 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 141.7, 141.5, 129.0, 125.9, 50.0, 47.9, 44.3, 32.0, 31.6, 24.2, 21.4, 20.6, 19.9.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-cyclohexylacetamide⁵ (Table 2, 4n);** White solid; mp 113-114 °C; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.12 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 17H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.8, 142.0, 141.1, 128.9, 126.0, 50.3, 47.9, 38.6, 37.1, 32.6, 26.4, 25.9, 21.4, 20.6, 20.1.



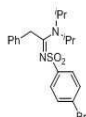
***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-3,3-dimethylbutanamide⁵ (Table 2, 4o);** White solid; mp 104-105 °C; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.23 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.59-3.39 (m, 1H), 3.08 (br, s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.30-1.07 (m, 21H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 142.1, 141.0, 128.8, 126.0, 50.5, 47.9, 41.4, 32.3, 31.0, 21.4, 20.6, 20.4.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-(trimethylsilyl)acetamide⁵ (Table 2, 4p);** White solid; mp 105-106 °C; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.93 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.16 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 142.0, 141.1, 128.8, 125.9, 49.8, 47.6, 24.3, 21.3, 20.5, 20.4.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(benzenesulfonyl)-2-phenylacetamide³ (Table 3, entry 1);** White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.99 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 144.2, 134.8, 131.2, 128.8, 128.4, 127.9, 126.8, 126.1, 50.5, 48.0, 38.7, 19.7.



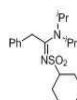
***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(4-bromobenzenesulfonyl)-2-phenylacetamide³ (Table 3, entry 2);** White solid; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32-7.15 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 143.3, 134.5, 131.6, 128.9, 127.9, 126.9, 125.8, 50.6, 48.1, 38.8, 19.8.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(methanesulfonyl)-2-phenylacetamide⁴ (Table 3, entry 3);** White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.99 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 134.8, 128.8, 128.0, 126.8, 50.3, 47.9, 43.7, 39.4, 19.9, 19.7.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(butanesulfonyl)-2-phenylacetamide³ (Table 3, entry 4);** White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.16 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 8H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 135.0, 128.8, 128.0, 126.7, 55.3, 50.3, 47.7, 39.5, 25.5, 21.7, 19.9, 19.8, 13.7.



***N*¹,*N*¹-Diisopropyl-*N*²-(cyclohexanesulfonyl)-2-phenylacetamide (Table 3, entry 5);** White solid; mp 141-142 °C; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.15 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.38-1.14 (m, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 135.2, 128.7, 128.0, 126.6, 62.6, 50.3, 47.6, 39.5, 26.4, 25.5, 25.4, 20.0, 19.8; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C₂₀H₃₂N₂O₂S [M+H]⁺: 365.2263, found 365.2265.



***N*¹,*N*¹-Diethyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-phenylacetamide³ (Table 4, 6a);** White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 7.9, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 141.7, 141.2, 134.3, 129.0, 128.8, 127.8, 126.7, 126.1, 43.4, 43.2, 36.4, 21.4, 13.4, 11.9.



***N*¹,*N*¹-Dibutyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-phenylacetamide³ (Table 4, 6b);** Yellow solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 7H), 4.38 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 141.6, 141.4, 134.5, 128.9, 128.8, 127.9, 126.7, 126.2, 49.0, 48.8, 36.8, 30.4, 28.7, 21.4, 20.2, 19.9, 13.7, 13.6.



***N*¹,*N*¹-Dibenzyl-*N*²-(4-methylbenzenesulfonyl)-2-phenylacetamide³ (Table 4, 6c);** Clear oil; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.10 (m, 15H), 6.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 142.0, 140.9, 136.0, 134.9, 134.0, 129.1, 129.0, 129.0, 128.6, 128.3, 128.1, 127.8, 127.0, 126.4, 51.1, 51.0, 37.0, 21.5.



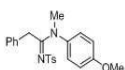
N',N'-Diphenyl-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamide⁵ (Table 4, 6d); White solid; mp 147-148 °C; EtOAc:hexane = 1:3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.02 (m, 13H), 6.93 (d, *J* = 3.3 Hz, 4H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 142.0, 140.5, 134.6, 129.2, 129.0, 128.5, 128.4, 126.6, 126.2, 38.4, 21.5.



N¹-Methyl-N¹-phenyl-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamide⁴ (Table 4, 6e); White solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 5H), 7.13-6.99 (m, 3H), 6.82-6.72 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 142.5, 142.0, 141.0, 134.7, 129.5, 129.1, 128.4, 128.2, 127.2, 126.4, 41.1, 37.6, 21.5.



N¹-Ethyl-N¹-phenyl-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamide (Table 4, 6f); White solid; mp 88-89 °C; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 6.83-6.64 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.80 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 142.0, 141.1, 140.9, 134.8, 129.4, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 126.3, 47.9, 37.8, 21.5, 12.0; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₂₃H₂₄N₂O₂S [M+H]⁺: 392.1558, found 392.1555.



N¹-Methyl-N¹-(4-methoxyphenyl)-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamide (Table 4, 6g); Yellow oil; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.03 (m, 3H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 159.2, 142.0, 141.1, 135.2, 134.8, 129.1, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 126.4, 114.5, 55.5, 41.3, 37.6, 21.4; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₂₃H₂₄N₂O₃S [M+H]⁺: 408.1508, found 408.1506.



N²-Morpholinyl-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamide⁶ (Table 4, 6h); White solid; EtOAc:hexane = 1:1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 142.1, 140.8, 134.0, 129.1, 129.0, 127.9, 127.0, 126.4, 66.2, 66.1, 46.9, 45.0, 36.7, 21.4.



N¹-Butyl-N¹-ethyl-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamide³ (Table 4, 6i); Yellow solid; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.06 (m, 7H), 4.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.17-0.89 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 164.5, 141.6, 141.6, 141.4, 141.3, 134.4, 134.4, 129.0, 128.9, 128.8, 127.9, 127.8, 126.7, 126.7, 126.2, 126.1, 48.6, 48.1, 43.8, 43.7, 36.6, 36.6, 30.4, 28.7, 21.4, 20.2, 19.9, 13.7, 13.6, 13.4, 11.8.



N¹-Benzyl-N²-ethyl-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamidine (Table 4, 6j); White solid (in NMR, two isomers were observed with a ratio 1:1); mp 138-139 °C; EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.77 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.07 (m, 21H), 6.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 3.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 141.9, 136.3, 135.1, 134.3, 134.0, 129.6, 129.1, 129.0, 129.0, 128.9, 128.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 126.9, 126.3, 126.3, 51.5, 50.6, 44.2, 43.1, 36.8, 36.7, 21.4, 13.1, 11.5; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C₂₄H₂₇N₂O₂S [M+H]⁺: 407.1793, found 407.1791.



N¹-Benzyl-N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamidine⁴ (Table 4, 6k); White solid (a mixture of two isomers with a ratio 1:8, which is tentatively assigned as *Z/E* of the generated imino C=N double bond); EtOAc:hexane = 1:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), δ 7.34-7.18 (m, 10H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.80 (br, s, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 142.2, 140.6, 136.4, 133.0, 130.0, 129.4, 129.1, 128.7, 128.1, 127.7, 127.5, 126.3, 45.9, 39.6, 21.5.



N²-(4-methylbenzensulfonyl)-2-phenylacetamidine⁷ (Table 4, 6l); White solid; EtOAc:hexane = 1:1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br, s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.82 (br, s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 143.0, 139.1, 133.3, 129.6, 129.4, 129.2, 128.1, 126.4, 43.7, 21.5.

[0115]

[0117]

실험예

[0118]

(1) 촉매의 반응성(활성) 조사 및 최적 조건 탐색(표 1)

[0119]

먼저, 페닐 아세틸렌 1a, p-톨루엔술포닐 아지드 2a 및 디이소프로필 아민 3a의 삼성분 짝지움에 있어 Cu@C의 반응성을 테스트하였다(표 1).

[0121]

만족스럽게도, Cu@C는 균일(Homogeneous) 구리 시스템에서 최선으로 나타났던 THF 용매에서의 N-술포아미딘 합성을 촉매할 수 있었다(Entry 1).

[0123]

Cu@C의 반응성을 높이기 위해, 용매 스크리닝을 수행하였다.

[0124]

흥미롭게도, CH₃CN을 사용한 경우 가장 높은 N-술포아미딘 수율(47%)이 얻어진 반면, 1,4-디옥산, CH₂Cl₂, DMF, DMSO 및 톨루엔과 같은 기타 용매의 경우는 만족스러운 결과를 보여주지 못했다(Entries 2-7).

[0126]

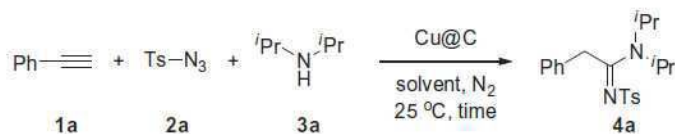
최대한의 전환을 이루고자, CH₃CN 용매에서 반응시간을 증가시켰으며, 그 결과 높은 수율의 4a가 얻어졌다(Entry 8).

[0128]

반응시간 3시간 조건에서 촉매 로딩을 감소시킨 경우, 보통 수준의 수율이 얻어졌으나, 반응시간을 연장한 경우 다시 수율이 증가하였다(Entries 9 및 10).

[0129] [표 1] Cu@C 촉매를 이용한 N-술폰아미딘 합성 조건의 최적화 결과

Optimization for Cu@C-catalyzed N-sulfonyl amidine synthesis^a



Entry	Solvent	Cu@C (mol %)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	THF	5	1	13
2	1,4-Dioxane	5	1	5
3	CH ₂ Cl ₂	5	1	10
4	CH ₃ CN	5	1	47
5	DMF	5	1	4
6	DMSO	5	1	3
7	Toluene	5	1	2
8	CH ₃ CN	5	3	92
9	CH ₃ CN	2.5	3	75
10	CH ₃ CN	2.5	12	90

^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), **3a** (0.6 mmol), and Cu@C in solvent (1.0 mL) under N₂ balloon at 25 °C.

^b Yield determined by ¹H NMR.

[0130]

[0132] (2) 다양한 말단 알카인을 이용한 N-술폰아미딘의 합성 실험(표 2)

[0133] 다음으로, 최적화된 조건(표 1, Entry 8)에서 말단 알카인의 기질 범위를 조사하였다(표 2).

[0135] 다양한 치환된 페닐 아세틸렌이 치환기의 전자적 성질과 무관하게 불균일 구리-촉매 삼성분 짝지음 반응을 거쳐 양호 내지 우수한 수율로 상응하는 N-술폰아미딘을 생성하였다(4a-4h).

[0136] 본 발명에 따른 촉매의 실현가능성을 보기 위해, 10 mmol 스케일(1.0 g의 페닐 아세틸렌)로 4a의 합성을 수행한 결과, 생성물 4a가 92%의 수율(3.4 g)로 얻어졌다.

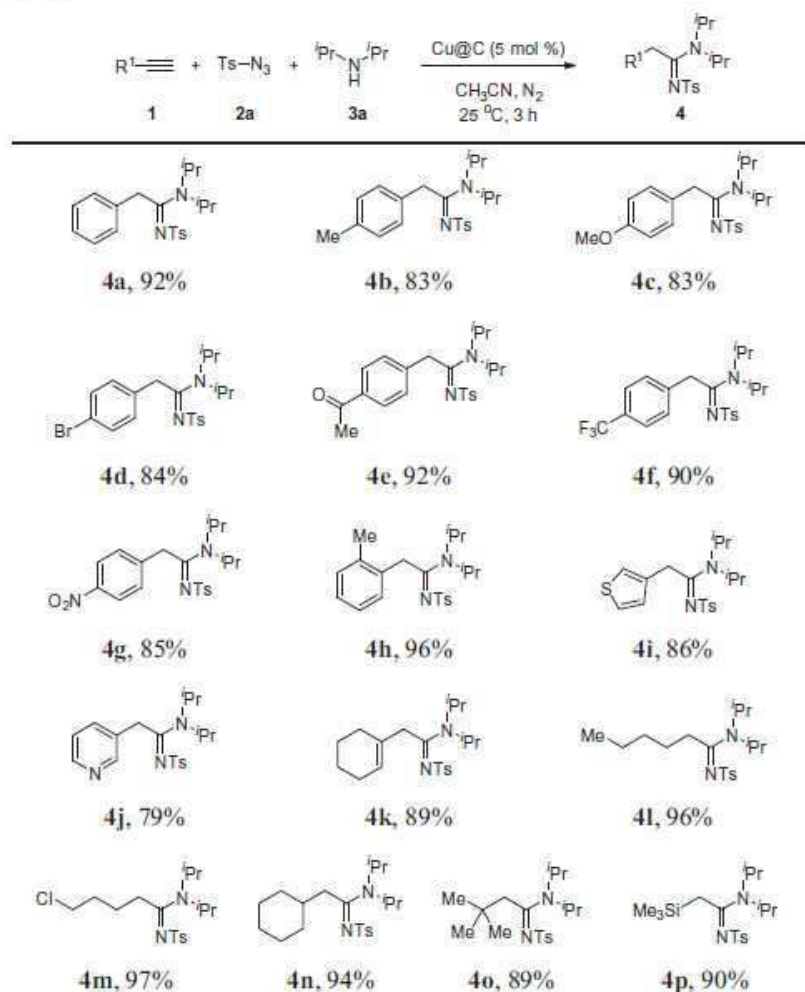
[0138] 1i 및 1j와 같은 헤테로방향족 알카인의 경우 수율이 다소 낮게 나타났는데, 이는 헤테로-원자가 구리에 배위되었기 때문으로 여겨진다(4i 및 4j).

[0140] 페닐 알카인 뿐만 아니라 지방족 알카인 역시 본 발명의 프로토콜에 이용될 수 있었으며, 우수한 반응성을 나타내었다(4k-4p).

[0141] 기 보고된 불균일 Cu-촉매 삼성분 짝지음 반응에서 촉매의 크기 영향에 의해 열악한 반응성을 보였던, 1o 및 1p와 같은 입체적으로 벌크한 알카인 또한 본 발명에서는 높은 수율을 나타내었다.

[0142] [표 2] Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응에서 말단 알카인의 기질 범위

Substrate scope of terminal alkynes in the Cu@C-catalyzed three-component coupling^{a,b}



^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), **3a** (0.6 mmol), and Cu@C (5 mol %, 4 mg) in CH₃CN (1.0 mL) under N₂ balloon at 25 °C.
^b Isolated yield.

[0143]

[0145] (3) 다양한 술폰일 아지드를 이용한 N-술폰아미딘의 합성 실험(표 3)

[0146] 또한, 술폰일 아지드의 기질 범위를 조사하였다(표 3).

[0148] 방향족 술폰일 아지드의 경우 우수한 결과를 보였지만, 지방족 술폰일 아지드를 이용한 N-술폰아미딘의 합성은 부진한 것으로 관찰되었다.

[0150] 본 발명의 Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응에서, 커플링 파트너로서 술폰일 아지드 대신 포스포릴 아지드를 사용해 보았다.

[0151] 그 결과, 디페닐포스포릴 아지드 및 디에틸포스포릴 아지드와 같은 포스포릴 아지드는 N-포스포릴 아미딘을 생성할 수 없었다.

[0152] [표 3] Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응에서 술폰일 아지드의 기질 범위

Substrate scope of sulfonyl azides in the Cu@C-catalyzed three-component coupling^{a,b}

Entry	R ² =	Yield ^b (%)
1	Phenyl	93
2	4-Bromophenyl	93
3	Methyl	33
4	<i>n</i> -Butyl	63
5	Cyclohexyl	50

^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.6 mmol), **3a** (0.6 mmol), and Cu@C (5 mol %, 4 mg) in CH₃CN (1.0 mL) under N₂ balloon at 25 °C.
^b Isolated yield.

[0153]

[0155] (4) 다양한 아민을 이용한 N-술폰아미딘의 합성 실험(표 4)

[0156] 또한, Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응에 다양한 아민을 적용해 보았다(표 4).

[0158] 디에틸아민, 디부틸아민 및 디벤질아민과 같은 대칭 구조의 디아민의 경우, 높은 수율로 상응하는 N-술폰아미딘이 생성되었다(6a-6c).

[0160] 디페닐아민의 경우, 최적화된 조건에서는 수율이 다소 낮았으나, 트리에틸아민(1.2 equiv)의 존재 하에서는 받아들일 만한 수준의 수율(54%)을 나타내었다(6d).

[0161] 이는 트리에틸아민을 첨가함에 따라 삼성분 짝지음 반응의 중요한 중간체인 구리 아세틸리드의 생성이 촉진되었기 때문에 여겨진다.

[0163] 다른 아닐린 유도체도 아민 친핵체로 이용될 수 있었으며, 상응하는 아미딘을 생성하였다(6e-6g).

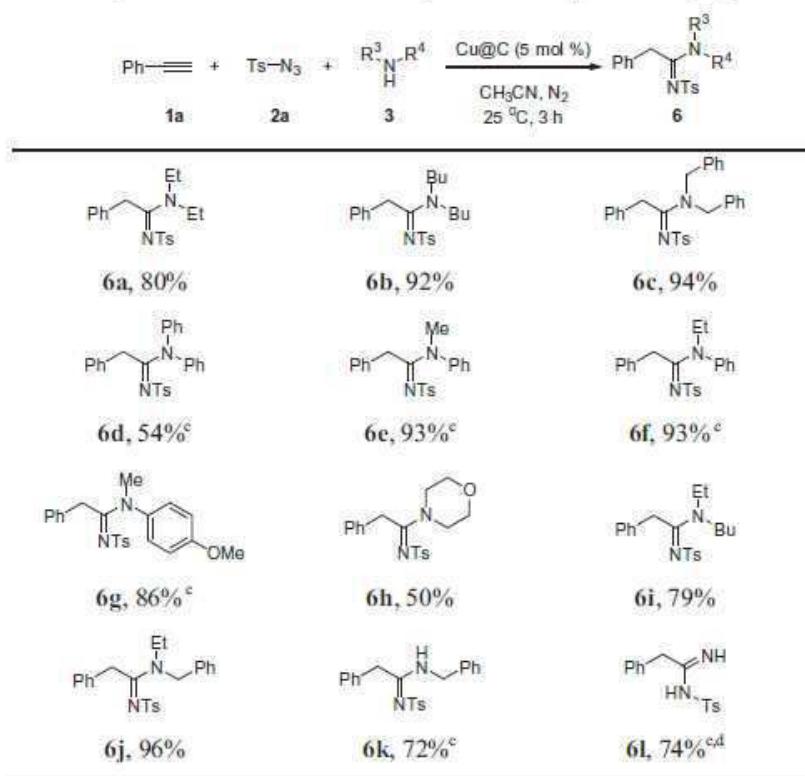
[0165] 모르폴린과 같은 고리형 아민의 경우는 트리에틸아민의 존재와 무관하게 보통 수준의 생성물 수율이 얻어졌다(6h).

[0167] 3i 및 3j와 같은 비대칭 구조의 디아민도 우수한 반응성을 나타내었다(6i 및 6j)

[0169] 벤질 아민과 같은 1차 아민 뿐만 아니라 암모니아도 본 발명에서는 친핵체로서 성공적으로 이용될 수 있었다(6k 및 6l).

[0170] [표 4] Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응에서 아민의 기질 범위

Substrate scope of amines in the Cu@C-catalyzed three-component coupling^{a, b}



^a Reaction conditions: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), 3 (0.6 mmol), and Cu@C (5 mol %, 4 mg) in CH₃CN (1.0 mL) under N₂ balloon at 25 °C.

^b Isolated yield.

^c Et₃N (0.6 mmol) was added.

^d Aqueous ammonia (25–28%) was used.

[0171]

[0173] (5) 촉매의 재사용성 테스트

[0174] 불균일 촉매 시스템에서, 사용된 촉매의 재사용성(Reusability)은 중요한 촉매 특성이 된다.

[0175] Cu@C의 재사용성을 조사하기 위해, 20 mg의 Cu@C 존재 하에서 2.5 mmol 스케일로 1a, 2a 및 3a를 이용해 Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응을 진행하였다.

[0176] 사용한 Cu@C를 간단한 원심분리법에 의해 분리하고, 에틸아세테이트로 세척하였다.

[0177] 진공건조 후 약 82%의 Cu@C가 회수되었으며, 수집된 촉매를 하소(Calcination)와 같은 추가적인 처리 없이 바로 재사용하였다.

[0178] 회수된 촉매는 유의적인 생성물 수율 감소 없이 적어도 4번 재사용할 수 있었다(도 2).

[0179] 5번째 실험의 경우는 생성물의 수율이 다소 감소하였는바, 이는 분리 과정에서 촉매가 일부 소실되었기 때문으로 여겨진다.

[0181] (6) 불균일계 반응 여부 판명

[0182] 본 발명에 따른 촉매작용이 불균일인지 균일인지를 연구하기 위해, 여과 실험을 수행하였다(도 3).

[0183] 실험은 최적화된 조건 하에서 1a, 2a 및 3a와 Cu@C 촉매를 이용하는 것으로 설정하였다.

[0184] 30분 후, 반응 혼합물을 2개의 부분(A 및 B)으로 분리하였다.

[0185] 부분 A는 Cu@C를 포함한 상태로 150분 동안 추가적인 반응을 진행하는 한편, 부분 B는 시린지 필터를 이용해 여

과하여 불균일 구리를 제거하고, 얻어진 여과액을 150분 동안 교반하였다.

[0186] 추가적인 150분 경과 후, 부분 A는 1a가 최대한 전환되어 92%(72%p 증가)의 아미딘 수율을 나타내었다.

[0187] 그러나, 부분 B는 연장된 반응시간(12시간)에 불구하고 아미딘 수율이 매우 소폭만 증가(7%p 증가)하였다.

[0188] 60분에 부분 A 및 B를 분리하고 이들을 12시간 동안 교반한 결과에서도, 부분 B의 수율 증가는 미미하였다.

[0189] 이러한 결과는 본 발명에 따른 Cu@C-촉매 삼성분 짝지음 반응이 근본적으로 불균일계 반응이라는 점을 입증해 주는 것이다.

[0191] 결과 검토

[0192] 본 발명에서는 Cu@C를 이용한 삼성분 짝지음 반응을 통한 N-술폰아미딘 합성이라는 새로운 불균일 촉매작용을 제안하였으며, 이러한 Cu@C는 HKUST-1을 열분해하여 쉽게 제조할 수 있었다.

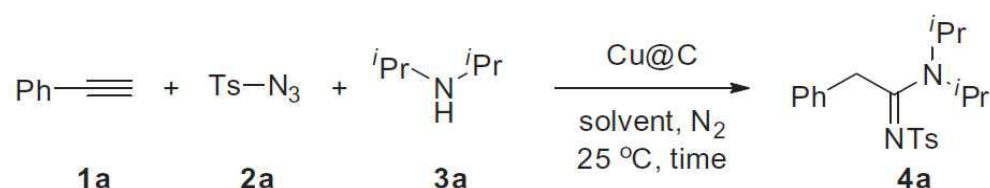
[0193] 본 발명에 따른 불균일 촉매작용은 넓은 범위의 말단 알카인, 술폰닐 아지드 및 아민 기질에 대해 효과적으로 적용될 수 있었고, 스케일 업 과정 또한 10 mmol의 스케일로 달성할 수 있었다.

[0194] 아울러, 본 발명의 Cu@C 촉매는 반응성의 유의적인 감소 없이 적어도 4번 이상 재사용할 수 있었다.

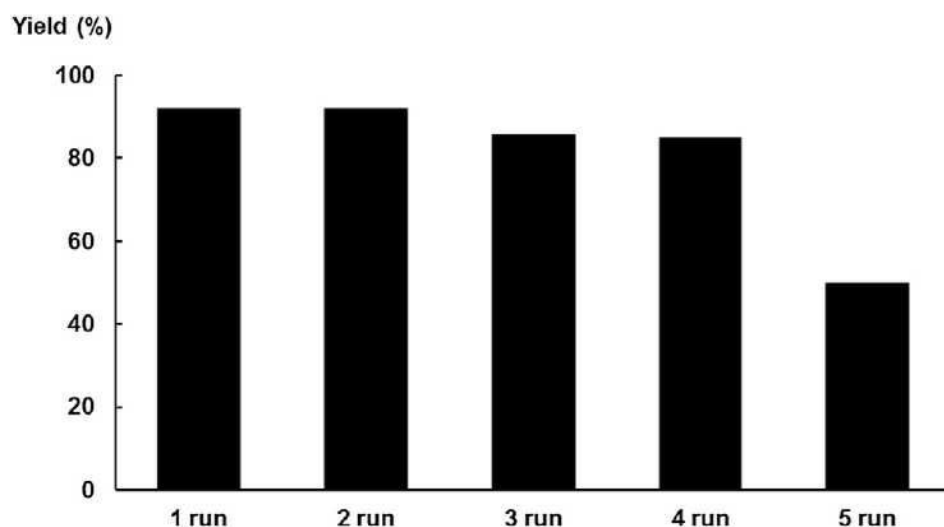
[0195] 또한, 본 발명의 Cu@C 촉매작용은 근본적으로 불균일계라는 점이 여과 실험 결과 확인되었다.

도면

도면1



도면2



도면3

