



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0034589
(43) 공개일자 2024년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 51/363 (2006.01) C07C 53/21 (2006.01)
C07C 53/23 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 51/363 (2013.01)
C07C 53/21 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0113808
(22) 출원일자 2022년09월07일
심사청구일자 2022년09월07일

(71) 출원인
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
이혁
대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)
박재성
대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)
(74) 대리인
특허법인 공간

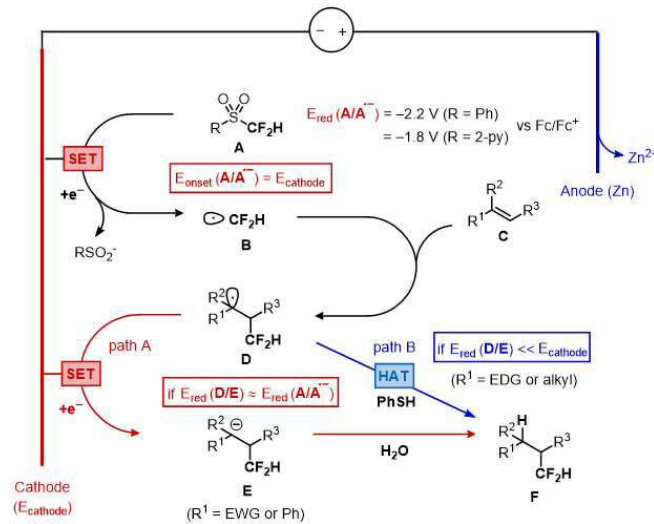
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 전기 환원적으로 트리거된 두 갈래 접근 방식을 통한 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화

(57) 요약

본 발명은 전기 환원적으로 트리거된 두 갈래 접근 방식을 통한 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법을 제공한다. 또한 본 발명의 두 전략의 주요 차이점은 고도로 환원되는 전기화학적 조건에서 다중 산화 환원 공정의 조절에서 비롯되며 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법은 제약 응용 분야에서 잠재적인 유용성이 높은 다양한 디플루오로메틸화 탄화수소 제품군의 접근성을 향상시킬 것으로 기대된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

C07C 53/23 (2013.01)

(72) 발명자

황건하

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

김현우

서울특별시 서대문구 이화여대길 52(대현동) 국제
기숙사 i-house B707

김선영

인천광역시 동구 송미로 6(송림동, 송림풍림아이원
아파트) 105동 1902

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711160166
과제번호	KK2232-00
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국화학연구원
연구사업명	한국화학연구원연구운영비지원(주요사업비)
연구과제명	다제내성 박테리아 치료·제어 기술 개발
기 여 율	5/10
과제수행기관명	한국화학연구원
연구기간	2022.01.01 ~ 2022.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711164609
과제번호	2021R1A4A3022415
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	상호협동성 융합촉매반응 개발 연구
기 여 율	2/10
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711167780
과제번호	2021R1C1C1004605
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	전기화학적으로 생성된 라디칼을 이용한 이례적 선택성의 탄화수소 산화 반응 개발
기 여 율	2/10
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345358442
과제번호	2020R1A6C101B194
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국기초과학지원연구원
연구사업명	이공학학술연구기반구축
연구과제명	핵심연구지원센터조성지원과제(나노바이오·에너지 소재 센터)
기 여 율	1/10
과제수행기관명	이화여자대학교 산학협력단
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 있어서,

상기 방법은;

기질(substrate)로서 공액 알켄(conjugated alkenes)과 CF_2H 라디칼 전구체를 선택하고;

최적조건 하에서 화학량론적 양의 물이 있는 상태에서 2~8 mA의 정전류를 적용하여;

원하는 히드로디플루오로메틸화 생성물을 얻는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 최적조건은 20~70 °C에서 전해질로 LiClO_4 , 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세트니트릴을 포함하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 공용매는 아민계 염류인 Triethylamine, Diethylamine, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidien, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane, Diethylamine, Diisopropylamine, Diisopropylethylamine, Piperidine, Hexamethyleneimine, Morpholine, 및 Piperazine 중에서 1종 이상을 선택하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 기질로서 공액 알켄(conjugated alkenes)은 알킬, 페닐, 메톡시, 할로젠화물, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 1종 이상 선택되는 작용기를 보유하는 말단 알켄(Terminal alkene) 또는 내부 알켄(Internal alkene)인 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 CF_2H 라디칼 전구체는 Difluoromethyl phenyl sulfone, Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone, Difluoromethyl chloro sulfone, 및 Difluoromethyl 2-benzothiazolyl sulfone 중에서 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 6

불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 있어서,

상기 방법은;

기질(substrate)로서 지방족(aliphatic) 및 전자가 풍부한 알켄과 CF_2H 라디칼 전구체 및 수소 원자 공여체로서 티오펜올을 선택하고;

최적조건 하에서 물 첨가제가 있는 상태에서 2~8 mA의 정전류를 적용하여;

원하는 히드로디플루오로메틸화 생성물을 얻는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 최적조건은 20~70 °C에서 전해질로 TBAPF₆, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세토니트릴을 포함하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 공용매는 아민계 염류인 Triethylamine, Diethylamine, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidien, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane, Diethylamine, Diisopropylamine, Diisopropylethylamine, Piperidine, Hexamethyleneimine, Morpholine, 및 Piperazine 중에서 1종 이상을 선택하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 기질로서 지방족 및 전자가 풍부한 알켄은 일치환된 알켄, 1,1-이치환된 알켄, 디플루오로메틸화 알킬붕소 생성물, 푸라노스 유도체, 펩타이드 유도체, 에스트론 유도체, 인도메타신 유도체, N-비닐카르바졸, 엔아미드, N-비닐라탐 및 비닐 에테르로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 CF₂H 라디칼 전구체는 Difluoromethyl Phenyl sulfone, Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone, Difluoromethyl chloro sulfone, 및 Difluoromethyl 2-benzothiazolyl sulfone 중에서 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 11

불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 있어서,

상기 방법은;

기질(substrate)로서 공액 알킨(conjugated alkyne)과 CF₂H 라디칼 전구체를 선택하고;

최적조건 하에서 화학량론적 양의 물이 있는 상태에서 2~8 mA의 정전류를 적용하여;

원하는 비스-히드로디플루오로메틸화 생성물을 얻는 것을 특징으로 하는 전기화학적 비스-히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 최적조건은 20~70 °C에서 전해질로 LiClO₄, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세토니트릴을 포함하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 공용매는 아민계 염류인 Triethylamine, Diethylamine, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidien, 1,4-

Diazabicyclo[2,2,2]octane, Diethylamine, Diisopropylamine, Diisopropylethylamine, Piperidine, Hexamethyleneimine, Morpholine, 및 Piperazine 중에서 1종 이상을 선택하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 14

제11항에 있어서,

상기 기질로서 공액 알킨(conjugated alkynes)은 알킬, 페닐, 메톡시, 할로젠화물, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 1종 이상 선택되는 작용기를 보유하는 말단 알킨(terminal alkyn)인 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 15

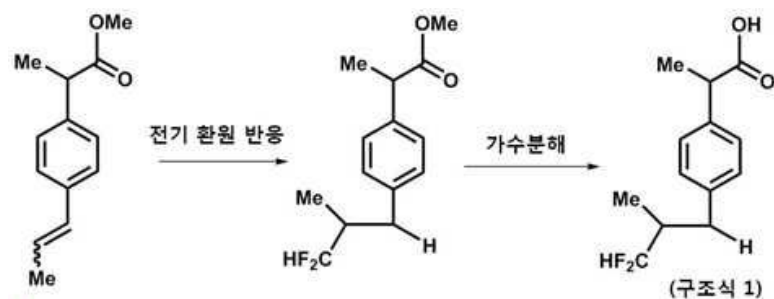
제11항에 있어서,

상기 CF_2H 라디칼 전구체는 Difluoromethyl Phenyl sulfone, Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone, Difluoromethyl chloro sulfone, 및 Difluoromethyl 2-benzothiazolyl sulfone 중에서 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법.

청구항 16

상기 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 방법에 있어서,

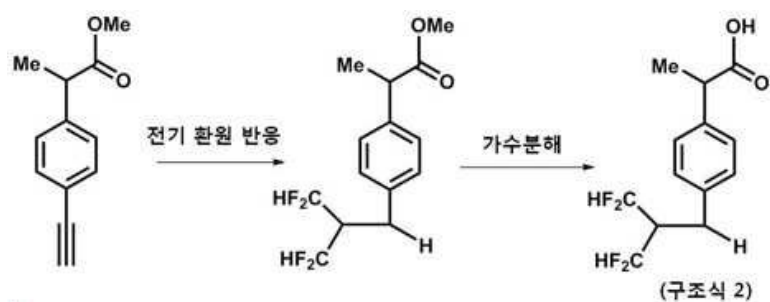
기질로서 공액 알켄(conjugated alkenes)인 Methyl 2-(4-(1-propenyl)phenyl)propanoate로부터 Difluoromethyl Phenyl sulfone, Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone, Difluoromethyl chloro sulfone, Difluoromethyl 2-benzothiazolyl sulfone의 라디칼 전구체 중에서 1종 이상을 선택하여, 20~70 °C에서 전해질로 $LiClO_4$, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세토니트릴 및 피페리딘을 사용한 전기화학반응 후 가수분해하여 이부프로펜 디플루오로메틸 유사체 화합물(구조식 1)의 제조방법.



청구항 17

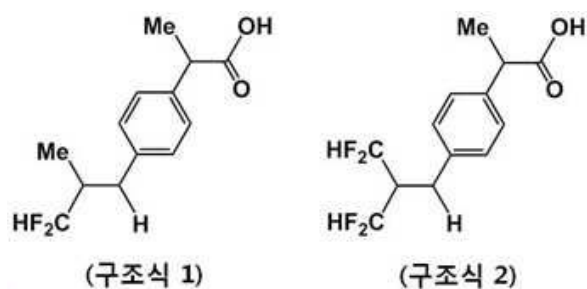
상기 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항의 방법에 있어서,

methyl 2-(4-ethynyl-phenyl)propanoate로부터 Difluoromethyl Phenyl sulfone, Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone, Difluoromethyl chloro sulfone, Difluoromethyl 2-benzothiazolyl sulfone의 라디칼 전구체 중에서 1종 이상을 선택하여, 20~70 °C에서 전해질로 $LiClO_4$, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세토니트릴 및 피페리딘을 사용한 전기화학반응 후 가수분해하여 이부프로펜의 제미날(geminal) 비스-디플루오로메틸화 생성물을 제조하는 것을 특징으로 하는 이부프로펜의 디플루오로메틸 유사체 화합물(구조식 2) 제조방법.



청구항 18

하기 (구조식 1) 또는 (구조식 2)의 이부프로펜 디플루오로메틸 유사체 화합물.



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 전기 환원적으로 트리거된 두 갈래 접근 방식을 통한 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 수소 원자를 불소로 대체하는 것은 새로운 화학 물질이 대사 안정성, 친유성, 수소 결합 능력 및 생체 이용률과 같은 물리화학적 및 생물학적 특성을 조절하는 전형적인 접근방식이 되었다. 특히 생체 관련 화학구조에서 CH_3 또는 CF_3 그룹 대신 디플루오로메틸(CF_2H) 치환은, 하이드록실, 티올 및 아민 그룹과 같이 수소 결합 공여체의 생체 동배체 역할을 하는 것으로 CF_2H 의 고도로 극성화된 C-H 결합으로 인해 약물개발에서 매우 중요하다.

[0003] 따라서, 디플루오로메틸 음이온, 카르벤 또는 라디칼 전구체가 CF_2H 단위의 직접 전달에 관여하는 디플루오로메틸화 작용화는 유기합성에서 활발하게 추궁되어 왔다. 특히, $\text{CF}_2\text{H}\cdot$ 및 $\text{H}\cdot$ 등가물이 불포화 C-C π 결합에 추가되는 라디칼 히드로디플루오로메틸화는 디플루오로메틸 그룹을 포함하는 다양한 지방족 탄화수소에 접근하기 위한 중심전략이 되었다. 여기에는 관심 있는 알켄과 함께 산화환원 활성 CF_2H 라디칼 전구체의 사용이 포함된다.(도 1A, 왼쪽그림) 예를 들어, 산화조건에서 생성된 CF_2H 라디칼은 히드로디플루오로메틸화 및 디플루오로메틸화 Heck 유형 커플링에 자주 사용되었다.(H. H. Xu *et al.*, 2019, J. Yang *et al.*, 2021) 추가로, 몇몇 그룹은 라디칼 트랩으로서 아릴 그룹의 존재 하에 알킨의 산화성 디플루오로메틸화 라디칼 고리화를 독립적으로 입증하였다.(도 1A, 오른쪽 그림)(P. Xiong *et al.*, 2018, Y. Zhang *et al.*, 2021)

[0004] 한편, 환원성 광촉매 또는 광감작에 의해 생성된 CF_2H 라디칼은 지방족 또는 전자 결핍 알켄의 히드로디플루오로메틸화도 가능하게 했다(도 1B).(X. J. Tang *et al.*, 2015, Q. Y. Lin *et al.*, 2016, C. F. Meyer *et al.*, 2019) 기존 방법은 원하는 반응성을 방해할 수 있는 산화 화학 종을 필요로 하거나 포함하여 반응의 일반성을 제한한다. 예를 들어, C=C 결합에 CF_2H 라디칼을 추가할 때 형성된 탄소 중심 라디칼 중간체 I은 상응하는 탄소 양이온(k_1)을 제공하기 위해 광촉매의 켄칭 주기에 의해 회생적으로 쉽게 산화될 수 있으며, 결국 친핵성 트래핑 시 덜 바람직한 이작용기화 생성물의 형성으로 이어진다.(T. Koike *et al.*, 2018) 또한, 이러한 라디칼의 고유한 일시적인 현상으로 인해 특히 R기가 방향족 또는 전자 공여 치환기(k_2)인 경우 반응 중간체의 분해가 종종 발

생한다.(C. F. Meyer *et al.*, 2019) 더욱이, 고분자량을 갖는 CF_2H 라디칼 공급원의 초화학량론적 양이 종종 사용되어 이러한 초기 선례의 잠재적 유용성을 상당히 제한할 수 있다. 모듈성 및 구조적 다양성 측면에서 이러한 본질적인 한계를 해결하기 위해 메카니즘적으로 독특하고 보다 일반적으로 유효한 히드로디플루오로메틸화 접근법 개발이 핵심과제로 남아 있다.

[0005]

이에 본 발명자는 전기 환원적으로 유발된 두 갈래 접근 방식을 통해 광범위한 불포화 C-C 결합으로 라디칼 히드로디플루오로메틸화를 성공적으로 구현하였다.(도 1C). 반응 조건은 관심 있는 알켄의 전자 특성을 기반으로 선택될 수 있으며, 이는 활성화되지 않은 알켄과 활성화된 알켄 모두의 히드로디플루오로메틸화를 강조한다. 특히, 새로 개발된 프로토콜은 위치 선택적 이중 히드로디플루오로메틸화에 의해 활용도가 낮은 1,1,3,3-테트라플루오로프로판-2-일 작용기에 대한 접근을 부여하여 알킨에 대한 독특한 반응성을 보여준다. 이 반응성은 알킨의 다중 디플루오로메틸화의 첫 번째 반응예를 보여준다. 또한, 이 전기화학적 접근은 상업적으로 이용 가능한 CF_2H 소스와 저렴한 H_2O 또는 PhSH 를 수소 소스로 사용하여 후기 기능화 및 약물 변형에 다양하게 적용할 수 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006]

- (비특허문헌 0001) H. H. Xu, J. Song, H.-C. Xu, *ChemSusChem*. 12, 3060-3063 (2019)
- (비특허문헌 0002) J. Yang, S. Zhu, F. Wang, F. L. Qing, L. Chu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 4300-4306; *Angew. Chem.* 133, 4346-4352 (2021)
- (비특허문헌 0003) P. Xiong, H. H. Xu, J. Song, H.-C. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* 140, 2460-2464 (2018)
- (비특허문헌 0004) Y. Zhang, C. Ma, J. Struwe, J. Feng, G. Zhu, L. Ackermann, *Chem. Sci.* 12, 10092-10096 (2021)
- (비특허문헌 0005) X. J. Tang, Z. Zhang, W. R. Dolbier Jr, *Chem. Eur. J.* 21, 18961-18965 (2015)
- (비특허문헌 0006) Q. Y. Lin, X. H. Xu, K. Zhang, F. L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 1479-1483; *Angew. Chem.* 128, 1501-1505 (2016)
- (비특허문헌 0007) C. F. Meyer, S. M. Hell, A. Misale, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 8829-8833; *Angew. Chem.* 131, 8921-8925 (2019)
- (비특허문헌 0008) T. Koike, M. Akita, *Chem.* 4, 409-437 (2018)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

본 발명의 목적은 전기 환원적으로 트리거된 두 갈래 접근 방식을 통한 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0008]

본 발명은 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 있어서, 상기 방법은;

[0009]

기질로서 공액 알켄(conjugated alkenes)과 CF_2H 라디칼 전구체를 선택하고;

[0010]

최적조건 하에서 화학량론적 양의 물이 있는 상태에서 2~8 mA의 정전류를 적용하여;

[0011]

원하는 히드로디플루오로메틸화 생성물을 얻는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법의 제공에 관한 것이다.

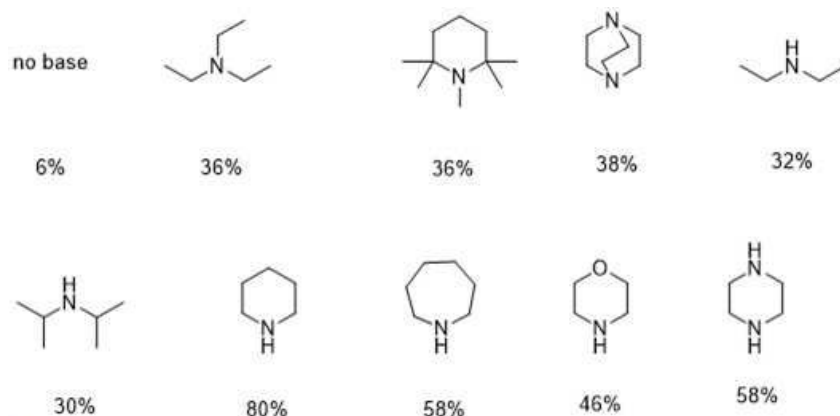
[0012]

상기 최적조건은 20~70 °C에서 전해질로 LiClO_4 , 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세토니트릴을 포함하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로

메틸화 방법이다.

[0013] 상기 방법에서 추가로 사용할 수 있는 공용매는 아래와 같은 아민계 염류(Triethylamine, Diethylamine, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidien, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane, Diethylamine, Diisopropylamine, Diisopropylethylamine, Piperidine, Hexamethyleneimine, Morpholine, Piperazine) 중에서 1종 이상을 선택하여 사용할 수 있으며 공용매 사용하지 않은 경우보다 공용매를 사용하는 경우에 증가된 수율(%)을 나타낸다.

[0014] <아민계 염류>



[0015]

[0016] 상기 기질로서 공액 알켄은 알킬, 페닐, 메톡시, 할로젠화물, 트리플루오로메틸 및 시아노와 같은 작용기를 보유하는 광범위한 말단 알켄(terminal alkene)과 내부 알켄(internal alkene)인 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법이다.

[0017] 또한 본 발명은 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 있어서, 상기 방법은;

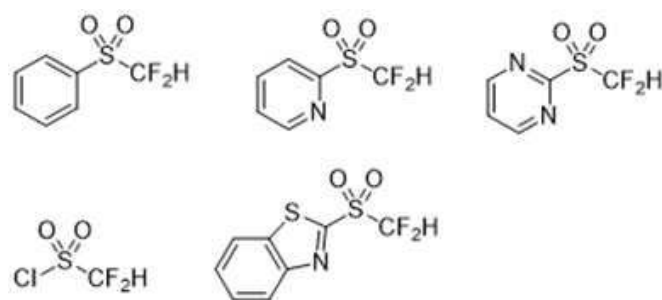
[0018] 기질로서 지방족 및 전자가 풍부한 알켄과 CF_2H 라디칼 전구체 및 수소 원자 공여체로서 티오펜올을 선택하고;

[0019] 최적조건 하에서 물 첨가제가 있는 상태에서 2~8 mA의 정전류를 적용하여;

[0020] 원하는 히드로디플루오로메틸화 생성물을 얻는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법의 제공에 관한 것이다.

[0021] 상기 CF_2H 라디칼 전구체로 적용 가능한 물질은 Difluoromethyl Phenyl sulfone, Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone, Difluoromethyl chloro sulfone, Difluoromethyl 2-benzothiazolyl sulfone 등의 라디칼 전구체 중에서 1종 이상을 선택하여 사용할 수 있다.

[0022] < CF_2H 라디칼 전구체>



[0023]

[0024] 상기 최적조건은 20~70 °C에서 전해질로 TBAPF₆, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세토니트릴을 포함하여 사용하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법이다.

[0025] 상기 기질로서 지방족 및 전자가 풍부한 알켄은 일치환된 알켄, 1,1-이치환된 알켄, 디플루오로메틸화 알킬붕소 생성물, 푸라노스 유도체, 펩타이드 유도체, 에스트론 유도체, 인도메타신 유도체, N-비닐카바졸, 엔아미드, N-비닐락탐 및 비닐 에테르인 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법이다.

- [0026] 또한 본 발명은 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 있어서, 상기 방법은;
- [0027] 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법에 있어서, 상기 방법은;
- [0028] 기질(substrate)로서 공액 알킨(conjugated alkyne)과 CF_3H 라디칼 전구체를 선택하고;
- [0029] 최적조건 하에서 화학량론적 양의 물이 있는 상태에서 2~8 mA의 정전류를 적용하여;
- [0030] 원하는 비스-히드로디플루오로메틸화 생성물을 얻는 것을 특징으로 하는 전기화학적 비스-히드로디플루오로메틸화 방법으로서, 상기 최적조건은 20~70 °C에서 전해질로 $LiClO_4$, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세트오니트릴을 포함하는 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법의 제공에 관한 것이다.
- [0031] 기질로서 공액 알킨(conjugated alkynes)은 알킬, 페닐, 메톡시, 할로젠화물, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 1종 이상 선택되는 작용기를 보유하는 말단 알킨인 것을 특징으로 하는 전기화학적 히드로디플루오로메틸화 방법이다.
- [0032] 상기 방법에서 추가로 사용할 수 있는 공용매는 아래와 같은 아민계 염류(Triethylamine, Diethylamine, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidien, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane, Diethylamine, Diisopropylamine, Diisopropylethylamine, Piperidine, Hexamethyleneimine, Morpholine, Piperazine) 중에서 1종 이상을 선택하여 사용할 수 있으며 공용매 사용하지 않은 경우보다 공용매를 사용하는 경우에 증가된 수율을 나타낸다.
- [0033] 상기 CF_3H 라디칼 전구체로 적용 가능한 물질은 Difluoromethyl Phenyl sulfone, Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone, Difluoromethyl chloro sulfone, Difluoromethyl 2-benzothiazolyl sulfone 등의 라디칼 전구체 중에서 1종 이상을 선택하여 사용할 수 있다.
- [0034] 또한, 본 발명은 상기의 방법으로 제조되는 것을 특징으로 하는 이부프로펜 디플루오로메틸 유사체 화합물의 제공에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명은 아릴알켄[methyl 2-(4-(1-propenyl)phenyl)propanoate]으로부터 20~70 °C에서 전해질로 $LiClO_4$, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세트오니트릴 및 피페리딘을 사용한 전기화학반응 후 가수분해하여 이부프로펜의 디플루오로메틸화 생성물을 제조하는 것을 특징으로 하는 이부프로펜의 디플루오로메틸 유사체 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- [0036] 본 발명은 아릴알킨[methyl 2-(4-ethynyl-phenyl)propanoate]으로부터 20~70 °C에서 전해질로 $LiClO_4$, 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세트오니트릴 및 피페리딘을 사용한 전기화학반응 후 가수분해하여 이부프로펜의 제미날(geminal) 비스-디플루오로메틸화 생성물을 제조하는 것을 특징으로 하는 이부프로펜의 디플루오로메틸 유사체 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

발명의 효과

- [0037] 본 발명은 전기 환원적으로 트리거된 두 갈래 접근 방식을 통한 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법을 제공한다. 또한 본 발명의 두 전략의 주요 차이점은 고도로 환원되는 전기화학적 조건에서 다중 산화환원 공정의 조정에서 비롯되며 이 메카니즘적으로 구별되는 모듈식 프로토콜이 제약 응용분야에서 잠재적인 유용성이 높은 다양한 디플루오로메틸화 탄화수소 제품군의 접근성을 향상시킬 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0038] 도 1은 불포화 C-C 결합의 라디칼 히드로디플루오로메틸화 방법으로서 선행기술인 산화적 디플루오로메틸화와 환원적 광촉매 반응과 본 발명에 해당되는 전기환원 히드로디플루오로메틸화 반응에 대한 설명이다.
- 도 2는 가설적 메카니즘 가정에 관한 그림이다.
- 도 3은 반응 파라미터 최적화에 관한 그림이다.
- 도 4는 예비적 메카니즘 조사에 관한 그림이다.
- 도 5는 Conjugated Alkenes(공액 알켄)의 기질 범위에 관한 그림이다.

도 6은 지방족 및 전자가 풍부한 알켄의 기질 범위에 관한 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.
- [0040] 덜 산화(less oxidizing)되는 히드로디플루오로메틸화 시스템을 발명하기 위해 희생 양극을 사용하는 전기환원 반응 조건을 예상하였다(도 2). **A**의 음극 환원은 CF_2H 라디칼(**B**)을 제공하며, 이는 알켄 기질에 첨가시 탄소 중심 라디칼 **D**를 제공한다. 사용된 알켄의 전자적 특성을 기반으로 두 가지 메카니즘적 시나리오가 구상된다. 이 라디칼 **D**는 $\text{D}[\text{E}_{\text{red}}(\text{D}/\text{E})]$ 의 환원 전위가 $\text{E}_{\text{red}}(\text{A}/\text{A}^{\cdot-})$ (path A, $\text{R}^1 = \text{EWG}$ 또는 아릴인 경우)와 같을 때 상응하는 탄소 음이온 **E**로 환원된다. 물을 사용한 후속 양성자는 ECEC 타입 라디칼-극성 교차 메커니즘을 구성하는 히드로디플루오로메틸화 생성물 **F**를 제공할 것이다. 선택적으로, 탄소 중심 라디칼 **D**는 $\text{E}_{\text{red}}(\text{D}/\text{E})$ 가 음극에서 환원되기에는 너무 음인 경우 티올과 같은 H 공여체의 존재 하에 수소 원자 이동(HAT, hydrogen-atom transfer)을 직접 수행하여 **F**를 형성한다(path B, $\text{R}^1 = \text{EDG}$ 또는 알킬인 경우).
- [0041] <실험예 1. 덜 산화되는 히드로디플루오로메틸화 시스템 발명을 위한 메카니즘: path A>
- [0042] 본 발명자는 CF_2H 라디칼 전구체 **2**를 사용하여 path A의 모델 기질로 공액 알켄 **1**을 선택하여 조사를 시작하였다(도 3). 최적화 후, 본 발명자는 화학량론적 양의 물이 있는 상태에서 4 mA의 정전류를 적용하면 원하는 히드로디플루오로메틸화 생성물 **3**을 80% 수율로 형성할 수 있음을 확인하였다.
- [0043] 최적조건은 50°C에서 전해질로 LiClO_4 , 캐소드 및 전기 방식용 양극(sacrificial anode) 탄소 펠트 및 아연 플레이트, 공용매로 아세토니트릴 및 피페리딘을 사용하였다. 메카니즘을 확인하기 위해 entry 1의 전기분해 동안 각 전극의 전압 프로파일을 모니터링하였다(도 3, inset box). 희생 Zn 양극은 예상되는 Zn 산화 개시 전위에서 작동한다($\text{E}_{\text{onset}} \approx -0.5 \text{ V vs Fc/Fc}^+$, 일반적으로 열역학적 전위보다 0.5 V 낮음). 마찬가지로, 초기 음극 전위 ($\text{E}_{\text{cathode}} = -1.8 \text{ V}$)는 **2**의 환원을 위한 개시 전위에 따른다. 주어진 음극 전위 하에서, 벤질 라디칼 중간체 **4**에 상응하는 카바니온(carbanion) **5**로의 동시 환원은 라디칼-극성 교차 메커니즘을 통해 발생한다.[도 2의 path A, $\text{E}_{\text{red}}(\text{4/5}) \approx -2.0 \text{ V}$].
- [0044] 예상대로 전류를 인가하지 않은 대조 실험에서 원하는 반응성을 위해서는 전해 조건이 필요하다는 것이 밝혀졌다(entry 2). 물이나 피페리딘 첨가제가 없는 경우 수율이 크게 감소하여 반응이 조기에 종료되었다(entries 3-4). 두 경우 모두 전기화학적 설정을 단락시키는 음극과 양극 사이에 아연 다리가 형성되는 것을 관찰하였다. 본 발명자는 이러한 첨가제가 전기화학적으로 보다 안정적인 Zn^{2+} 착물의 형성을 촉진하여 음극에서 노출된 Zn^{2+} 이온이 Zn^0 로 다시 비생산적으로 환원되는 것을 방지할 것이라고 생각한다. 테스트한 다양한 아민 첨가제 중에서 피페리딘이 반응 효율에 가장 유익한 것으로 밝혀졌다(entry 5). 중요하게는, CF_2H 라디칼 전구체를 **2**에서 **2-py**로 변경하여 보다 쉽게 환원 가능한 전위($\text{E}_{\text{red}} = -1.9 \text{ V}$)⁵ⁿ을 나타내는 것은 원하는 반응성에 좋지않다(entry 6). 본 발명자는 이 낮은 반응성이 정전류 전기분해에서 라디칼 전구체의 선택에 따른 반응 전위의 변화에 기인한다고 생각했다. 실제로, 음극 전압은 **2-py**가 존재할 때 -1.6 V의 덜 환원 전위로 이동하며, 이는 라디칼 중간체 **4**를 효율적으로 환원시키기엔 충분하지 않다. 유사하게, 보다 쉽게 환원될 수 있는 다양한 CF_2H 라디칼 공급원은 현재의 히드로디플루오로메틸화에 대해 완전히 비효율적이었다. 반면에 $\text{E}_{\text{cathode}} = -2.2 \text{ V}$ 의 정전위에서 전기분해를 했을 때 반응전류가 매우 높게 측정되었고(>20 mA) 급격히 떨어지는 것을 알 수 있으며, **1**의 완전한 회복과 함께 **2**의 급속한 분해로 이어짐에 주목하였다(entry 7). 이러한 결과는 라디칼 전구체와 주요 반응 중간체의 전자 전달 동역학의 정확한 균형이 반응 가능성을 예측하는 데 중요하다는 것을 확인한다. 반응은 또한 약간 감소된 수율(entry 8)에도 불구하고 실온에서 효율적인 것으로 입증되었다. 다른 산화 전위(예: Mg 또는 Al)를 갖는 희생 양극을 변경하는 것은 생산적이지 않다는 점을 확인하였다(entries 9-10).
- [0045] 중수소화 반응 성분을 사용한 일련의 제어 실험을 수행하여 반응 메카니즘을 확인하였다(도 4A). 예상한 바와

같이(eq. (1)) 최적화된 반응 조건에서 H₂O 대신 D₂O를 사용하면 상당한 양의 중수소 혼입이 관찰되었으며, 본 발명자는 피페리딘-d₁₁과의 반응이 낮은 중수소 결합을 초래한다는 것으로부터 아민 첨가제의 α C-H 결합이 H 원자 이동에 덜 관여하는 것임을 확인하였다(eq. (2)).

[0046] 라디칼 프로브 기질을 사용하여 추가 실험을 수행하였다(도 4B). 흥미롭게도, 더 높은 개환율 상수($k_{ph} \sim 10^8 \text{ s}^{-1}$)를 갖는 비닐 사이클로프로판 **6a**는 3원 고리(**8a**)의 개환을 겪었지만, **6b**($k_{ph} \sim 10^5 \text{ s}^{-1}$)의 사이클로프로필 고리는 표준 조건(**7b**)에서 전기분해 후에도 손상되지 않은 채로 남아 있었다. 이러한 결과는 벤질 라디칼 중간체(Int-**8**)의 환원이 원치 않는 부반응을 방지하기에 충분히 빠르며 라디칼-극성 교차 메커니즘을 구성함을 의미한다(도 2, path A).

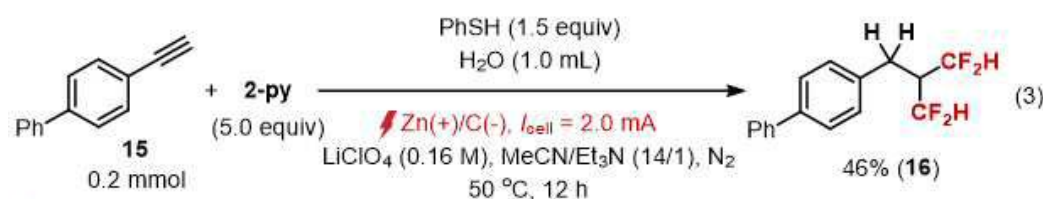
[0047] 최적화된 반응 매개변수를 식별한 후, 본 발명자는 다음으로 공액 알켄(conjugated alkenes)의 기질 범위를 조사하였다(도 5). 알킬(**10a-b**), 페닐(**10c**), 메톡시(**10d**), 할로겐화물(**10e-f**), 트리플루오로메틸(**10g**) 및 시아노(**10h**)와 같은 작용기를 보유하는 광범위한 말단 스티렌은 잘 반응한다. 잠재적으로 산화될 수 있는 비닐메시틸렌의 메틸 그룹은 제품 **10i**를 전달하기 위해 전기분해 후에도 손상되지 않은 채로 남아 있다. 본 발명자는 2-비닐나프탈렌이 또한 원하는 히드로디플루오로메틸화 생성물 **10j**를 양호한 수율로 제공한다는 것을 발견하였다. 말단 스티렌 외에도 더 까다로운 내부 스티렌이 독점적 위치선택성(**10m-p**, 도 5)으로 현재 전해 시스템과 호환되는 것으로 입증되었으며, 피롤, 티오펜 및 티아졸과 같은 비닐 헤테로아렌이 모두 적합한 기질이었고 만족스러운 수율(**10q-s**)로 원하는 생성물로 변형되었다. 또한, 티로신(**10t**) 및 에스트론(**10u**)과 같은 생체 관련 화학 구조에 대한 반응성이 성공적으로 확인되었다.

[0048] 본 발명자는 고도로 공액(conjugated) 또는 전자를 끄는(electron-withdrawing) 알켄이 반응을 받을 때 라디칼 전구체의 선택이 중요하다는 점에 주목하였다. 예를 들어, 1-페닐-1,3-부타디엔(**9v**)은 라디칼 전구체로서 보다 쉽게 환원가능한 **2-py**의 존재 하에 1,4-히드로디플루오로디플루오로메틸화 생성물 **10v**로 효율적으로 전환되었다. 본 발명자는 **2-py**의 사용에 의해 변조된 더 적은 음의 반응 전위가 고도로 공액된 라디칼 중간체 Int-**10v**의 원하는 극성 교차의 핵심이라고 확인하였으며, 전자 결핍 알켄은 반응에 원활하게 참여하여 실온에서 상응하는 히드로디플루오로메틸화 생성물(**10w-x**)을 제공하였다.

[0049] <실험예 2. 덜 산화되는 히드로디플루오로메틸화 시스템 발명을 위한 메카니즘: path B>

[0050] 본 발명자는 도 2, path B의 메카니즘을 기반으로 지방족 및 전자가 풍부한 알켄과 관련하여 현재 히드로디플루오로메틸화 반응의 범위를 추가로 확장하였다(도 6). 이 가설의 타당성은 CF₃H 라디칼 소스로 **2-py**가 존재하는 상태에서 티오펜올을 수소 원자 공여체로 선택함으로써 확인되었다. 반응 매개변수의 최적화 후, 본 발명자는 실온에서 MeCN에 2 mA의 정전류를 적용하여 전해질로 TBAPF₆을 사용하여 원하는 반응을 달성할 수 있음을 발견하였다. 또한, 아민(Et₃N) 및 물 첨가제의 함량을 약간 증가시키면 아연 침전으로 인한 단락(short-circuit) 방지에 최적인 것으로 나타났다.

[0051] 본 발명자는 광범위한 말단 지방족 알켄이 반응 조건(**12a-i**)과 양립할 수 있음을 발견하였다. 일치환(**12a-b**) 및 1,1-이치환된 알켄(**12c-d**) 둘 다로부터 유도된 히드로디플루오로메틸화 생성물은 우수한 수율을 제공하였다. 중요하게는, 디플루오로메틸화 알킬붕소 생성물(**12e**)은 마스킹된 비닐붕소산(**11e**)으로부터 쉽게 얻어질 수 있으며, 이는 교차 커플링을 통한 디플루오로알킬화 작용화에서 유용한 합성기로 작용할 수 있다. 또한, 현재 프로토콜의 합성 유틸리티는 생물학적 관련 구조(**12f-h**) 및 약물작용발생단(Indomethacin 파생물, **12i**)의 유도 체화에 적용하여 성공적으로 설명되었다. 중요하게는, N-비닐카르바졸(**11j**), 엔아미드(**11k**), N-비닐락탐(**11l-m**) 및 비닐 에테르(**11n**)와 같은 광촉매 히드로디플루오로메틸화에서 이전에 연구되지 않았던 전자가 풍부한 알켄이 동일한 반응 조건에서 좋은 수율로 해당 생성물로 원활하게 전환되었다. 마지막으로, radical clock substrate(**13**)은 표준 반응 조건하에서 고리화된 생성물(**14**)을 제공하였다.



[0053]

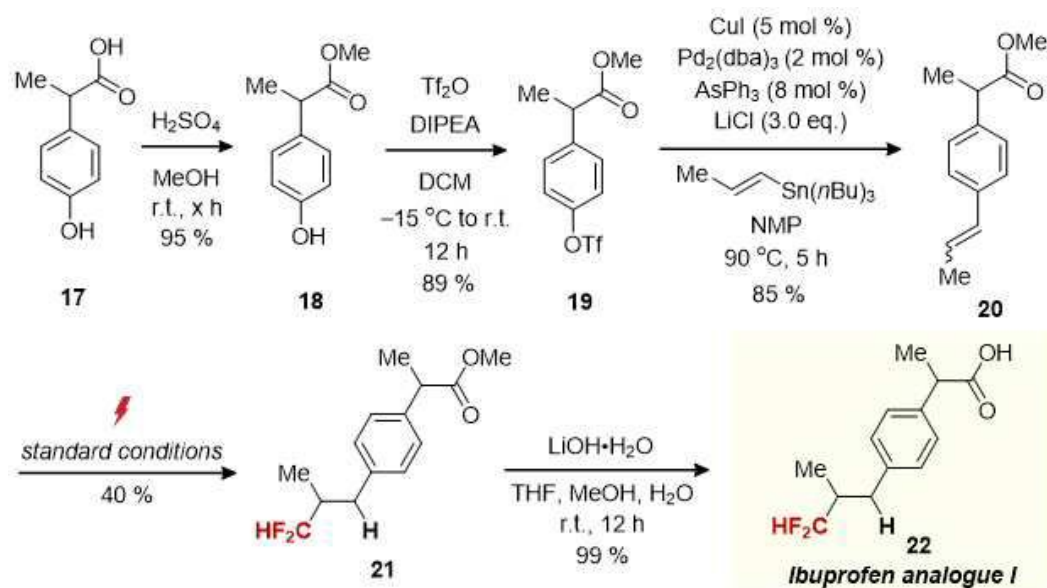
또한, 본 발명자는 두 개의 디플루오로메틸 그룹을 갖는 탄화수소가 희귀하게 남아 있지만 약물 발견을 위한 고유한 특성을 가져야 한다는 사실에 기반하여 알킨(alkyne)의 위치 선택적 연속 히드로디플루오로메틸화를 위한 새로운 플랫폼의 개발을 구상하였으며, 다중 디플루오로메틸기를 불포화 C-C 결합에 도입하는 능력은 현대 유기 화학에서도 어려운 반응에 해당된다. 구상한 바와 같이, 본 발명자는 아릴알킨 **15**의 다중 히드로디플루오로메틸화가 지방족 알켄 히드로디플루오로메틸화 반응과 동일한 조건에서 전해질로서 50 °C에서 **2-py**의 증가된 양으로 달성될 수 있고 성공적으로 단일 위치이성질체(eq. (3))로서 말단 위치에 제미날 비스-디플루오로메틸화 생성물 **16**을 생성할 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명자는 첫 번째 히드로디플루오로메틸화가 디플루오로메틸화된 비닐 라디칼 중간체의 HAT를 통해 진행되는 반면, 두 번째 반응은 사용된 알킨의 아릴 치환기에 의해 구동되는 라디칼-극성 교차 메커니즘을 통해 진행되는 것으로 이해하였다.

[0054]

<실시예 1. 이부프로펜의 디플루오로메틸 유사체의 합성>

[0055]

하기와 같이 이부프로펜의 디플루오로메틸 유사체를 합성하였다.



[0056]

[0057]

필수 출발 물질 **20**(methyl 2-(4-(1-propenyl)phenyl)propanoate)은 상업적으로 이용 가능한 2-(4-히드록시페닐)프로판산(**17**)으로부터 3단계로 좋은 효율로 준비되었다. 예상한 대로 원하는 히드로디플루오로메틸화가 표준 조건에서 원활하게 진행되었다. **21**의 가수분해는 염기성 조건에서 용이하여 28% 전체 수율(5단계)로 이부프로펜의 디플루오로메틸 유사체(**22**)를 합성하였다.

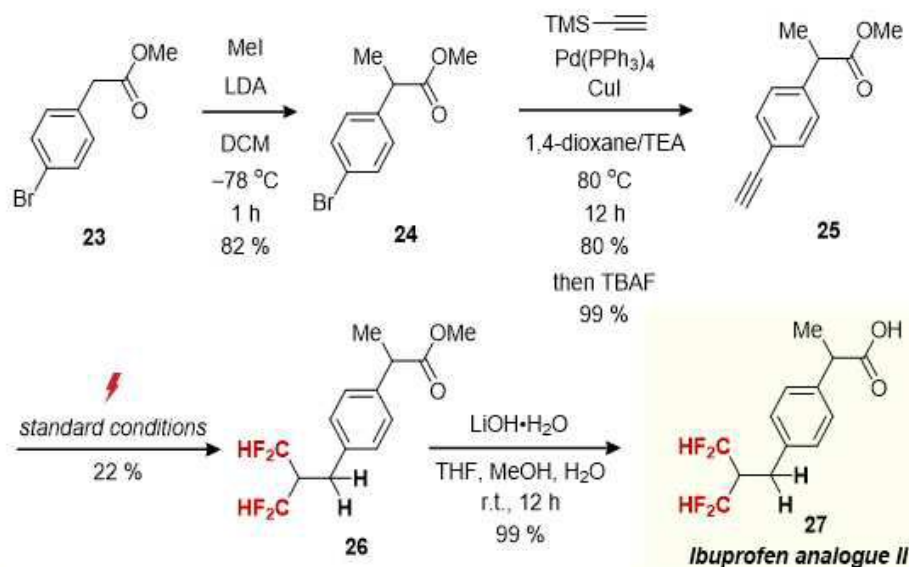
[0058]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.64 (td, *J* = 56.8, 3.5 Hz, 1H), 3.72 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.7, 9.1 Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 180.4, 138.0, 137.8, 129.5, 127.8, 118.5 (t, *J* = 242.4 Hz), 44.9, 39.2 (t, *J* = 20.2 Hz), 35.8 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz), 18.1, 12.0 (t, *J* = 10.1 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -123.2 - -126.9 (m)

[0059]

<실시예 2. 이부프로펜의 비스-디플루오로메틸 유사체의 합성>

[0060] 하기와 같이 이부프로펜의 비스-디플루오로메틸 유사체를 합성하였다.



[0061]

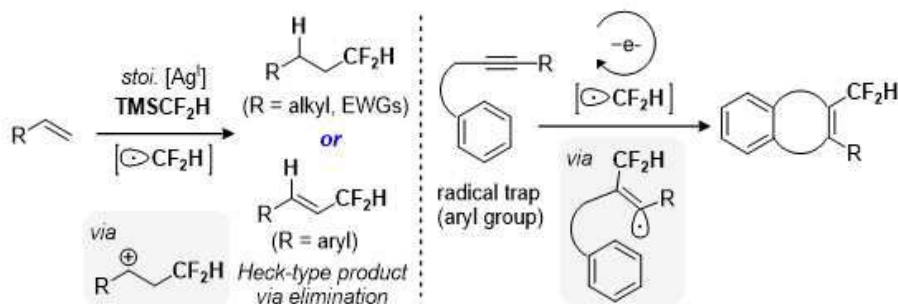
[0062] 본 발명의 이중 히드로디플루오로메틸화 프로토콜은 알킨 **25**(methyl 2-(4-ethynyl-phenyl)propanoate)을 해당 geminal 비스-디플루오로메틸화 생성물 **26**으로 전환할 수 있게 했다. 수성 조건에서 염기로 **26**을 처리하면 이부프로펜의 비스-디플루오로메틸 유사체(**27**)가 쉽게 얻어질 수 있다.

[0063] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.05 - 5.74 (m, 2H), 3.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 180.6, 138.7, 136.3, 129.5, 128.3, 114.6 (tt, *J* = 243.4, 6.1 Hz), 48.7 (p, *J* = 19.6 Hz), 45.1, 27.6 (p, *J* = 4.1 Hz), 18.2; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -123.8 - -124.0 (m).

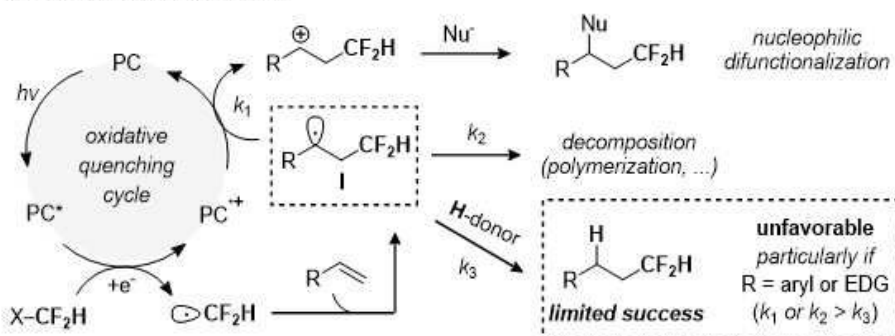
도면

도면1

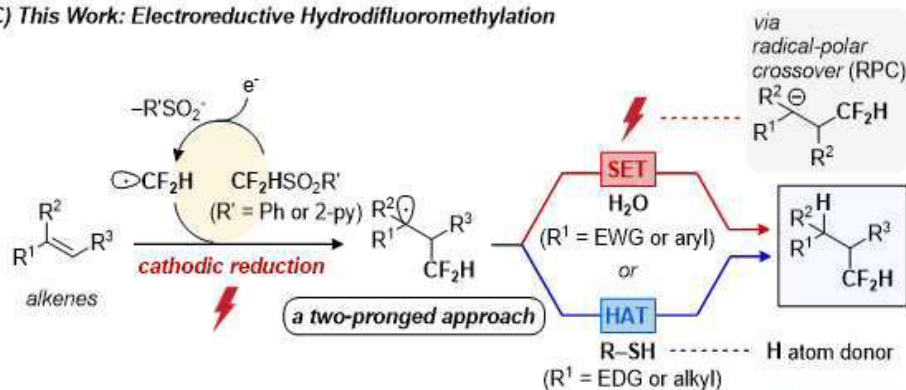
A) Prior Art: Oxidative Difluoromethylation



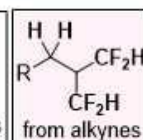
B) Reductive Photocatalysis



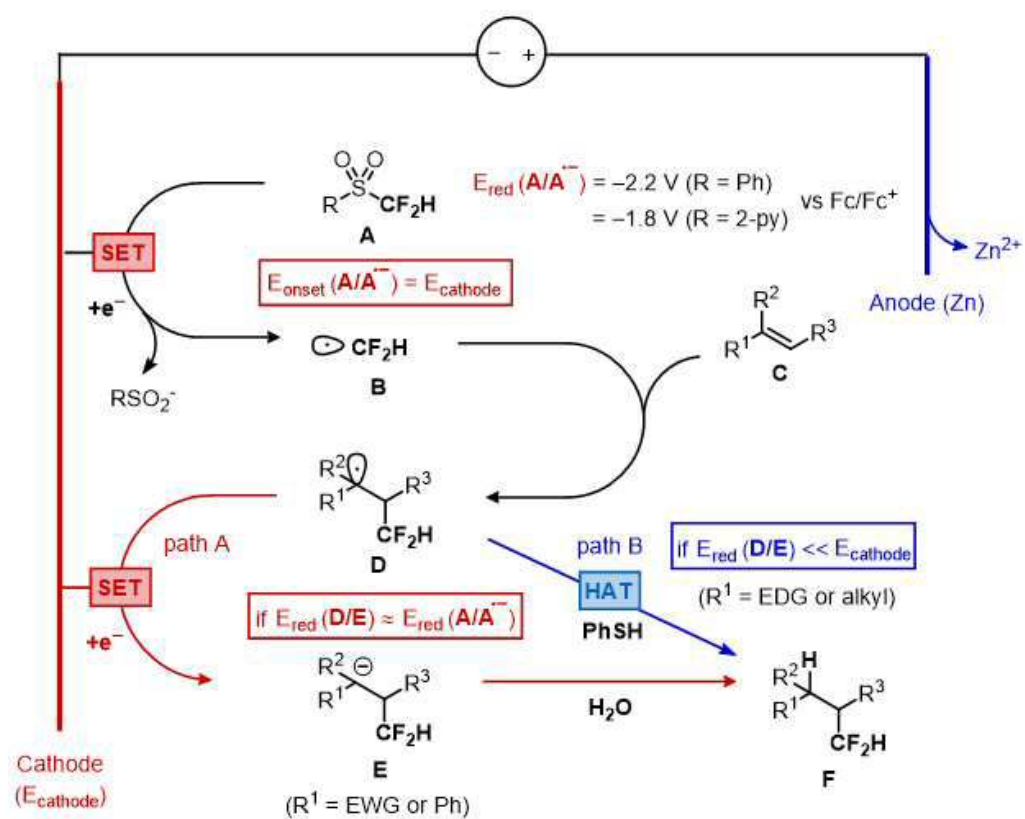
C) This Work: Electroreductive Hydrodifluoromethylation



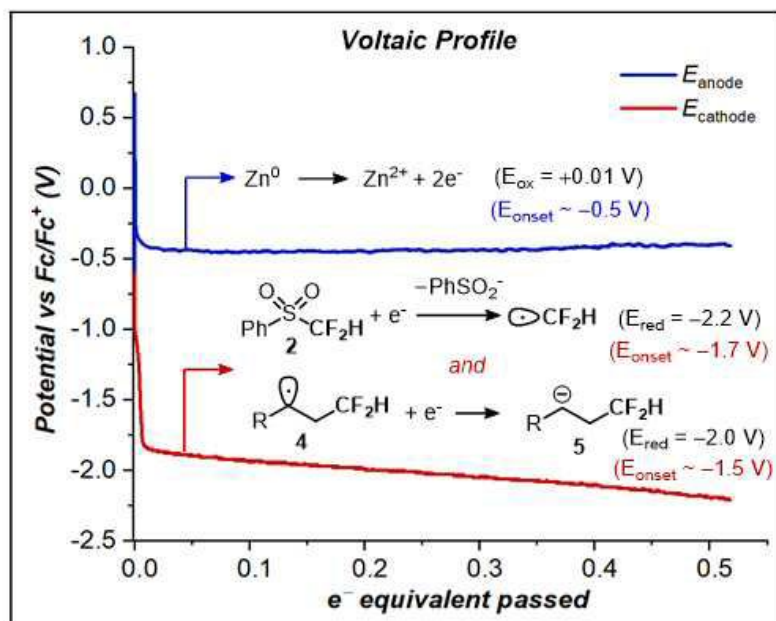
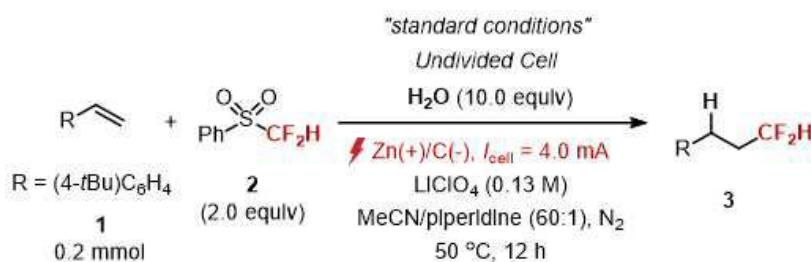
- Hydrodifluoromethylation of both unactivated & activated C-C multiple bonds
- CF_2H source choice upon the electronic properties of the employed substrates
- Late-stage functionalizations with commercially available radical CF_2H sources
- Access to underutilized 1,1-(bis)difluoromethylated functional groups from alkynes



도면2



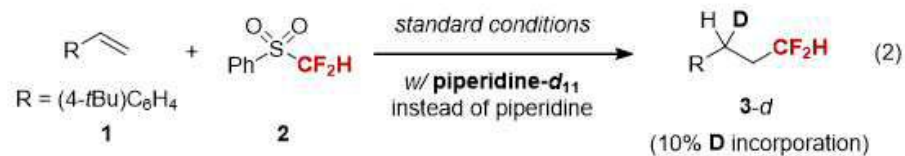
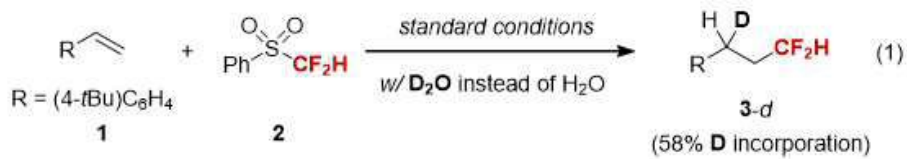
도면3



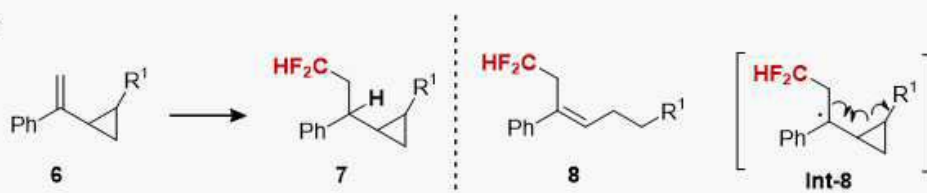
Entry	Variation from "standard conditions"	Yield of 3 (%)
1	none	87 (80)
2	w/o applied voltage	n.r.
3	w/o H_2O	2
4	w/o piperidine	6
5	Et_3N Instead of piperidine	36
6	2-py $\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H}$ (2-py) Instead of 2	<5%
7	under constant voltage ($E_{\text{cathode}} = -2.2 \text{ V}$)	<5%
8	at room temperature (22 °C)	77
9	Mg as a sacrificial anode	7
10	Al as a sacrificial anode	9

도면4

A

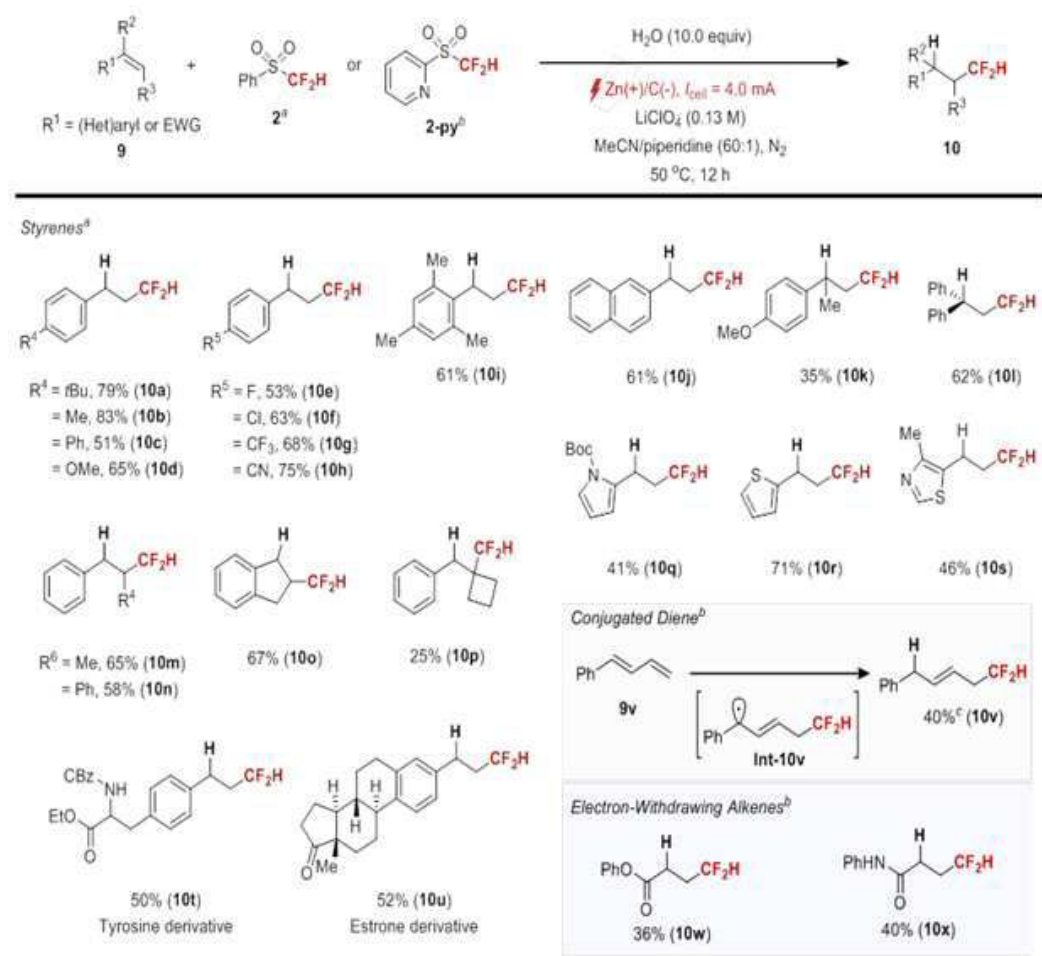


B



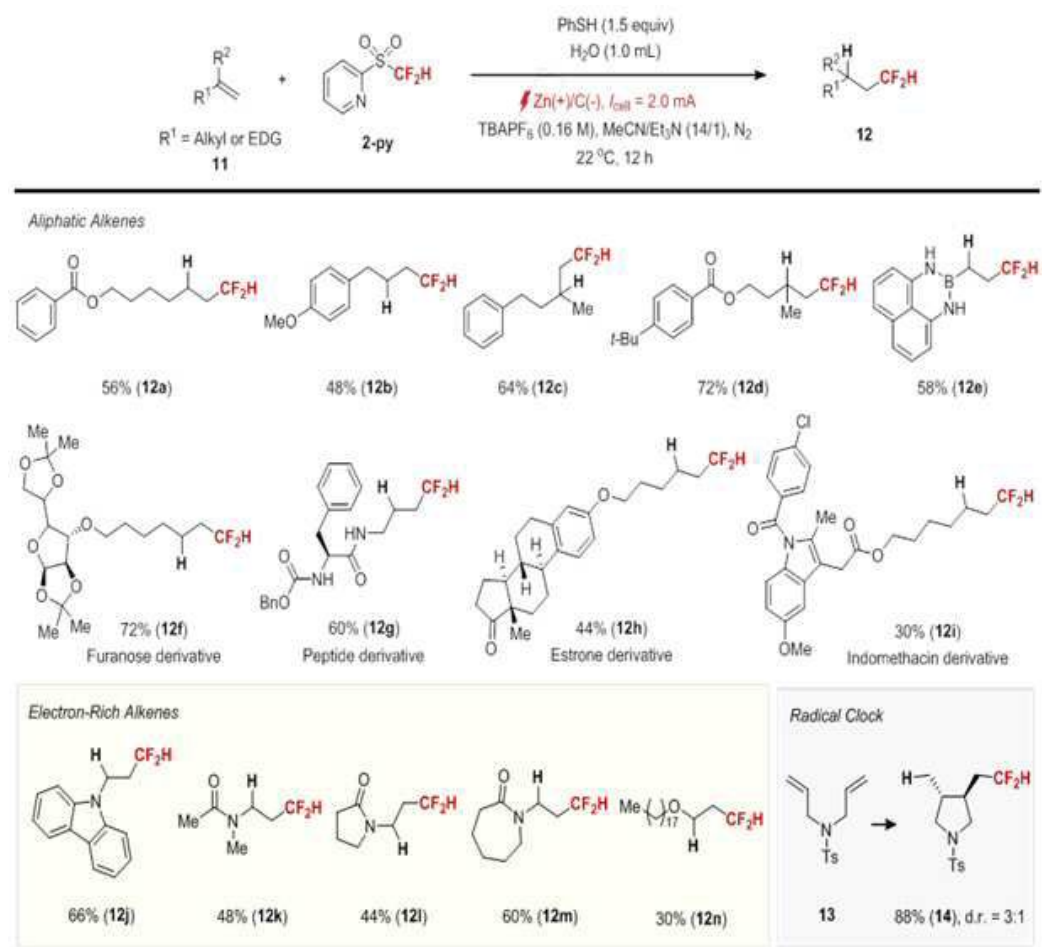
Substrate (6)	Products (7/8)		Rate constant (k_{R1})
R ¹ = Ph (6a)	not observed (7a)	36% (8a)	$k_{Ph} \sim 10^8 \text{ s}^{-1}$
R ¹ = H (6b)	99% (7b)	not observed (8b)	$k_H \sim 10^5 \text{ s}^{-1}$

도면5



^a9 (0.2 mmol), 2 (0.4 mmol), H₂O (2.0 mmol), LiClO₄ (0.8 mmol) in MeCN/piperidine (6.0 mL, 40:1) at 50 °C.
^b9 (0.2 mmol), 2-py (0.6 mmol), LiClO₄ (0.8 mmol) and H₂O (1.0 mL) in MeCN/Et₃N (14/1, 4.0 mL) at 22 °C.
 Isolated yields are reported unless otherwise noted.

도면6



11 (0.2 mmol), **2-py** (0.6 mmol), TBAPF₆ (0.8 mmol) and H₂O (1.0 mL) in MeCN/Et₃N (14/1, 4.0 mL) at 22 °C. Isolated yields are reported unless otherwise noted.