

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0018972 (43) 공개일자 2013년02월25일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 233/58</i> (2006.01) <i>A61K 31/4164</i> (2006.01) <i>B01J 23/44</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-0013105(분할) (22) 출원일자 2013년02월05일 심사청구일자 2013년02월05일 (62) 원출원 특허 10-2011-0052926 원출원일자 2011년06월01일 심사청구일자 2011년06월01일		(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교) (72) 발명자 김학원 서울특별시 강남구 도곡동 타워팰리스오피스텔 G동 504호 박윤영 서울특별시 광진구 자양2동 로얄동아아파트 102-2103 (뒷면에 계속) (74) 대리인 서재승

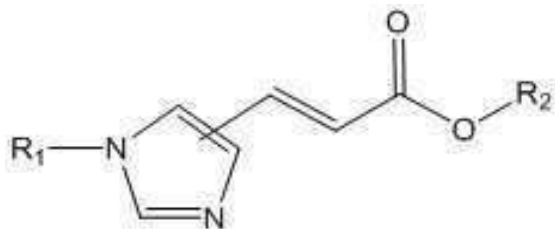
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **우로카닌산의 제조를 위해 유용한 신규 중간체 화합물의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 우로카닌산의 제조를 위해 유용한 중간체 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 본 발명은 하기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물 및 이의 제조방법을 제공한다.

[화학식 4]



본 발명에 따른 중간체 화합물의 제조방법은 우로카닌산 제조시 염기 하에서 2-아미노-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산을 요오드메탄과 반응시키는 종래의 제조방법과 달리 1-아릴알킬-4(5)-브로모 이미다졸을 금속 촉매 하에서 반응시키므로 생성물의 정제와 반응 종결이 용이하다. 또한, 본 발명에 따른 중간체 화합물인 (E)-알킬 3-(1-아릴알킬-1H-이미다졸-4(5)-일)아크릴레이트로부터 널리 알려진 탈보호화 반응을 통해 (E)-알킬 3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴레이트를 얻을 수 있고, 이후 일반적인 가수분해 반응을 통해 우로카닌산[(E)-3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴산]을 수득할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 중간체 화합물은 우로카닌산을 비롯한 다양한 산업 분야에서 유용하게 사용되는 화합물을 제조하는데 이용될 수 있다.

(72) 발명자

김수정

서울특별시 동작구 노량진동 신동아리버파크아파트
705동 1102호

오세한

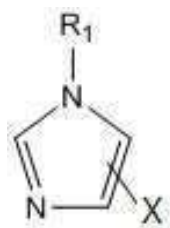
경기도 성남시 분당구 이매동 이매촌동신아파트
305동 203호

특허청구의 범위

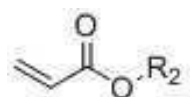
청구항 1

염기 및 금속 촉매의 존재 하에서 하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물의 제조방법.

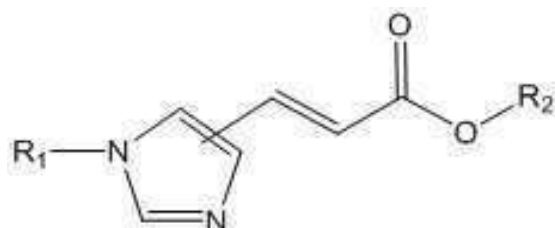
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 2, 화학식 3 및 화학식 4에서 R₁은 탄소수 1 내지 10의 알킬 중 적어도 하나의 수소 원자가 탄소수 6 내지 14의 아릴로 치환된 아릴알킬, 할로젠기로 치환된 벤질 및 탄소수 1 내지 3의 알콕시기로 치환된 벤질 중 어느 하나이고, R₂는 탄소수 1 내지 10의 알킬이고, X는 할로젠 원자이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 금속 촉매는 팔라듐 촉매인 것을 특징으로 하는 중간체 화합물의 제조방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐인 것을 특징으로 하는 중간체 화합물의 제조방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 염기는 트리에틸아민 또는 탄산칼륨인 것을 특징으로 하는 중간체 화합물의 제조방법.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₁은 벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 메톡시벤질, 디메톡시벤질, 플루오로벤질, 클로로벤질 및 디클로로벤질 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 중간체 화합물의 제조 방법.

청구항 6

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₂는 메틸, 에틸 및 프로필 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 중간체 화합물의 제조방법.

명세서

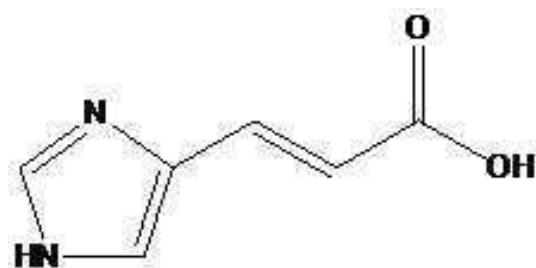
기술분야

[0001] 본 발명은 신규 중간체 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 우로카닌산의 제조를 위해 유용한 중간체 화합의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 우로카닌산(urocanic acid)은 히스티딘분해과정의 중간대사물질로서 하기 화학식 1로 표시되며, IUPAC 명명법에 의할 때 (E)-3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴산[(E)-3(1H-imidazol-4-yl)acrylic acid]로 명명된다.

[0003] [화학식 1]

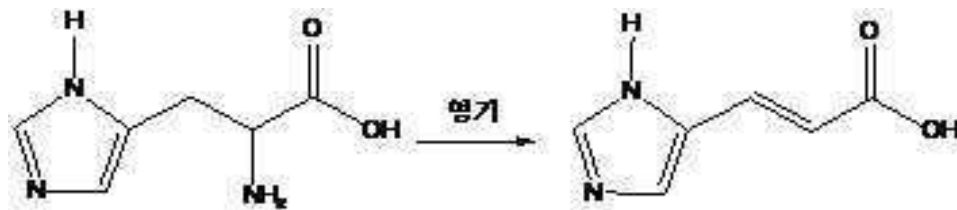


[0004]

[0005] 우로카닌산(urocanic acid)은 각질층 내 NMF(천연보습인자)성분의 하나이고, 천연 자외선 흡수체로서 특히 UVB에 의해 유도되는 DNA 손상의 방어에 기여한다고 알려져 있으며, 그 밖에도 다양한 생리활성으로 보이는 것으로 알려져 있다. 또한 대한민국 등록특허 공보 제10-0533247호에는 우로카닌산으로 수식이 된 키토산 유도체 및 이의 용도로서 엔도솜에서 빠르게 방출을 유도함으로써 유전자 발현율을 높일 수 있는 새로운 유전자 전달체 및 이를 유효 성분으로 하는 유전질환 치료제가 개시되어 있다.

[0006] 상기 우로카닌산(urocanic acid)을 제조하는 종래의 기술을 살펴보면 하기의 반응식 1과 같다.

[0007] [반응식 1]



[0008]

[0009] 반응식 1에서 보이는 바와 같이 종래에는 염기의 존재하에서 2-아미노-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산[2-amino-3-(1H-imidazol-5-yl)propanoic acid]을 요오드메탄(Iodomethane)과 반응시켜 우로카닌산(urocanic acid)을 제조하였다[Chemistry of Natural Compounds, 2007, 43, 143-148]. 그러나 상기의 제조방법에서는 반응 종결 과정에서 과량의 산을 사용하기 때문에 안전상에 문제가 있고 환경적으로도 유해하다는 문제가 있다. 또한, 최종 생성물의 용해도 문제로 인해 정제가 쉽지 않다는 단점을 가진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

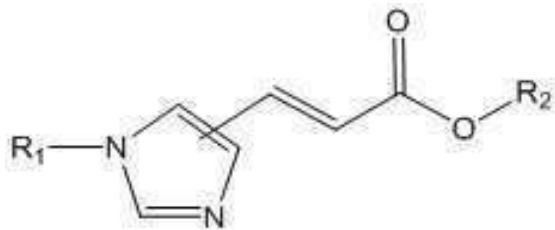
[0010] 본 발명은 종래의 문제점을 해결하기 위해 도출된 것으로서, 본 발명의 일 목적은 우로카닌산의 제조를 위해 유용한 신규 중간체 화합물을 제공하는데 있다.

[0011] 또한, 본 발명의 다른 목적은 우로카닌산의 제조를 위해 유용한 신규 중간체 화합물의 제조방법을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 목적을 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물을 제공한다.

[0013] [화학식 4]

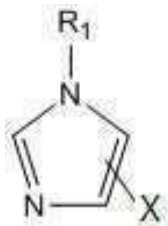


[0014]

[0015] 상기 화학식 4에서 R₁은 탄소수 1 내지 10의 알킬 중 적어도 하나의 수소 원자가 탄소수 6 내지 14의 아릴로 치환된 아릴알킬, 할로젠기로 치환된 벤질, 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기로 치환된 벤질 중 어느 하나이고, R₂는 탄소수 1 내지 10의 알킬이다.

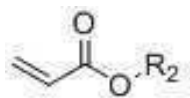
[0016] 또한, 본 발명의 다른 목적을 해결하기 위하여, 본 발명은 용매 내에서 염기 존재 하에 하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0017] [화학식 2]



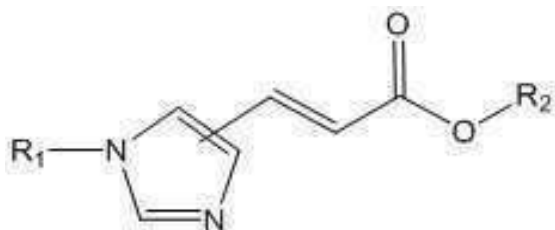
[0018]

[0019] [화학식 3]



[0020]

[0021] [화학식 4]



[0022]

[0023] 상기 화학식 2, 화학식 3 및 화학식 4에서 R₁은 탄소수 1 내지 10의 알킬 중 적어도 하나의 수소 원자가 탄소수

6 내지 14의 아릴로 치환된 아릴알킬, 할로겐기로 치환된 벤질, 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기로 치환된 벤질 중 어느 하나이고, R_2 는 탄소수 1 내지 10의 알킬이고, X는 할로겐 원자이다.

발명의 효과

[0024] 본 발명에 따른 중간체 화합물의 제조방법은 우로카닌산 제조시 염기 하에서 2-아미노-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산을 요오드메탄과 반응시키는 종래의 제조방법과 달리 1-아릴알킬-4(5)-브로모 이미다졸을 금속 촉매 하에서 반응시키므로 생성물의 정제와 반응 종결이 용이하다. 또한, 본 발명에 따른 중간체 화합물인 (E)-알킬 3-(1-아릴알킬-1H-이미다졸-4(5)-일)아크릴레이트로부터 널리 알려진 탈보호화 반응을 통해 (E)-알킬 3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴레이트를 얻을 수 있고, 이후 일반적인 가수분해 반응을 통해 우로카닌산[(E)-3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴산]을 수득할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 중간체 화합물은 우로카닌산을 비롯한 다양한 산업 분야에서 유용하게 사용되는 화합물을 제조하는데 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

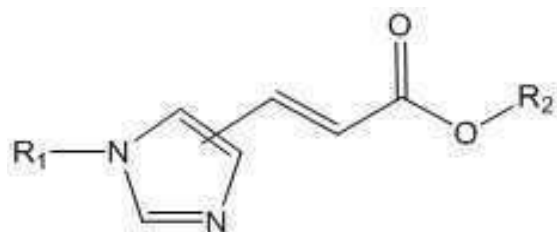
[0025] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명한다.

[0026] 본 발명의 일 측면은 우로카닌산의 제조를 위해 유용한 중간체 화합물에 관한 것이다.

[0027] 중간체 화합물

[0028] 본 발명에 따른 중간체 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물이다.

[0029] [화학식 4]



[0030]

[0031] 상기 화학식 4에서 R_1 은 탄소수 1 내지 10의 알킬 중 적어도 하나의 수소 원자가 탄소수 6 내지 14의 아릴로 치환된 아릴알킬, 할로겐기로 치환된 벤질, 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기로 치환된 벤질 중 어느 하나이고, R_2 는 탄소수 1 내지 10의 알킬이다. 이때, R_1 은 보호기(Protecting group)로 작용하며 바람직하게는 벤질(benzyl), 디페닐메틸(diphenylmethyl), 트리페닐메틸(trimethyl methyl), 메톡시벤질(methoxybenzyl), 디메톡시벤질(dimethoxybenzyl), 플루오로벤질(fluorobenzyl), 클로로벤질(chlorobenzyl), 또는 디클로로벤질(dichlorobenzyl) 중에서 선택되는 어느 하나이고, 상업적 입수 용이성 및 보호 기능의 적합성을 고려할 때 벤질(benzyl), 또는 트리페닐메틸(trimethyl methyl)인 것이 보다 바람직하다. 또한, R_2 는 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물을 제조하는데 사용되는 알킬아크릴레이트의 알킬에 해당하는 기능기로서, 바람직하게는 메틸, 에틸, 또는 프로필 중에서 선택되는 어느 하나이고, 상업적 입수 용이성 및 제조 편의성을 고려할 때 메틸, 또는 에틸인 것이 보다 바람직하다.

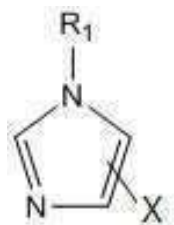
[0032] 본 발명에 따른 중간체 화합물은 다양한 신규 화합물을 제조하는데 사용될 수 있으며, 바람직하게는 우로카닌산의 제조를 위한 중간체로 사용된다. 본 발명에 따른 중간체 화합물로부터 우로카닌산을 제조하는 방법은 공지된 탈보호화 및 가수분해 반응을 이용하며, 후술하는 "중간체 화합물로부터 우로카닌산을 제조하는 방법"에서 보다 상세하게 설명한다.

[0033] 본 발명의 다른 측면은 우로카닌산의 제조를 위해 유용한 중간체 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0034] 중간체 화합물의 제조방법

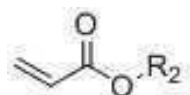
[0035] 본 발명에 따른 하기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물의 제조방법은 염기 및 금속 촉매의 존재 하에서 하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0036] [화학식 2]



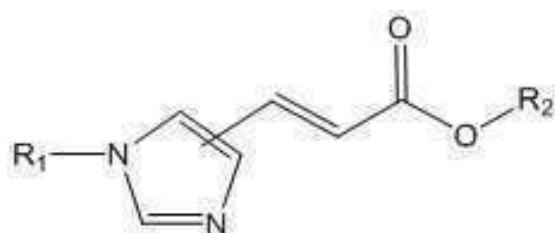
[0037]

[0038] [화학식 3]



[0039]

[0040] [화학식 4]



[0041]

[0042] 상기 화학식 2, 화학식 3 및 화학식 4에서 R_1 은 탄소수 1 내지 10의 알킬 중 적어도 하나의 수소 원자가 탄소수 6 내지 14의 아릴로 치환된 아릴알킬, 할로겐기로 치환된 벤질, 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기로 치환된 벤질 중 어느 하나이고, R_2 는 탄소수 1 내지 10의 알킬이고, X는 할로겐 원자이다. 이때, R_1 은 보호기(Protecting group)로 작용하며 바람직하게는 벤질(benzyl), 디페닐메틸(diphenylmethyl), 트리페닐메틸(trimethyl methyl), 메톡시벤질(methoxybenzyl), 디메톡시벤질(dimethoxybenzyl), 플루오로벤질(fluorobenzyl), 클로로벤질(chlorobwnzyl), 또는 디클로로벤질(dichlorobenzyl) 중에서 선택되는 어느 하나이고, 상업적 입수 용이성 및 보호 기능의 적합성을 고려할 때 벤질(benzyl), 또는 트리페닐메틸(trimethyl methyl)인 것이 보다 바람직하다. 또한, R_2 는 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물을 제조하는데 사용되는 알킬아크릴레이트의 알킬에 해당하는 기능기로서, 바람직하게는 메틸, 에틸, 또는 프로필 중에서 선택되는 어느 하나이고, 상업적 입수 용이성 및 제조 편의성을 고려할 때 메틸, 또는 에틸인 것이 보다 바람직하다. 또한, X는 상업적 입수 용이성 및 반응성을 고려할 때 염소 또는 브롬인 것이 바람직하다.

[0043] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 일반적으로 1-아릴알킬-4(5)-할로 이미다졸[1-arylalkyl-4(5)-halo imidazole]로 명명되며, 상업적으로 입수되거나 다양한 방법 등을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어 4(5)-할로-1H-이미다졸[구체적인 예로 4(5)-브로모-1H-이미다졸]과 아릴알킬할라이드[구체적인 예로 벤질클로라이드, 트리페닐메틸클로라이드]를 반응시켜 수득할 수도 있고, 1-아릴알킬 이미다졸[구체적인 예로 1-벤질 이미다졸, 1-트리페닐메틸 이미다졸]과 N-할로숙신이미드[구체적인 예로 N-브로모숙신이미드(NBS), N-클로로숙신이미드(NCS), N-플로로숙신이미드(NFS), N-아이오도숙신이미드(NIS)]를 반응시켜 수득할 수도 있다.

[0044] 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 일반적으로 알킬아크릴레이트로 명명되며, 상업적으로 입수되거나 다양한 방법 등을 통해 제조될 수 있다.

[0045] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물의 제조방법을 염기 및 금속 촉매의 존재 하에서 수행되는데 이때 사용되는 염기로는 그 종류가 크게 제한되지 않으며, 예를 들어 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 또는 트리벤질아민 등에서 1종 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 탄산칼륨 또는 트리에틸아민을 사용할 수 있다. 또한, 금속 촉매는 백금 촉매, 바나듐 촉매, 팔라듐 촉매 등 화학식 2로 표시되는 화합물의 할로겐(X)을 화합물 3으로 표시되는 화합물로 치환시키는 작용을 하는 것이라면 그 종류가 크게 제한되지 않으며, 촉매의 선택성 및 반응성을 고려할 때 팔라듐 촉매인 것이 바람직하다.

[0046] 이하, 이하, 본 발명에 따른 상기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물의 제조방법을 하기 반응식 2를 통해 상세하게 설명한다. 하기 반응식 2는 상기 화학식 2로 표시되는 화합물로 1-아릴알킬-4(5)-브로모 이미다졸을 이용하고 금속 촉매로 팔라듐 촉매를 이용한다.

[0047] [반응식 2]



[0048]

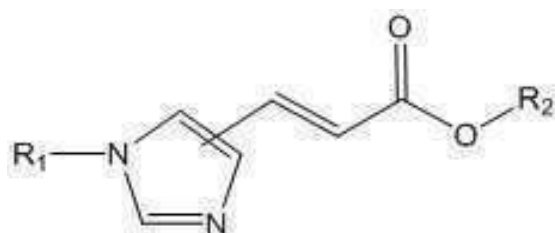
[0049] 상기 반응식 2의 반응은 유기 용매 중에서 수행되는데, 이때 유기 용매는 공지된 불활성화 유기 용매라면 그 종류가 크게 제한되지 않으며, 예를 들어 아세토니크릴, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, 헥산, 시클로헥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 아세톤, 이소부틸메틸케톤, 에틸메틸케톤 등에서 1종 이상 선택될 수 있고, 반응의 안정성 등을 고려할 때 바람직하게는 아세토니크릴, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드 등을 사용할 수 있다. 먼저 유기 용매에 화학식 2로 표시되는 화합물로 1-아릴알킬-4(5)-브로모 이미다졸과 팔라듐 촉매를 녹이고, 이후 화학식 3으로 표시되는 알킬아크릴레이트 및 염기 화합물을 가한 뒤 소정의 반응온도로 승온하고 소정의 시간 동안 반응시켜 화학식 4로 표시되는 (E)-알킬 3-(1-아릴알킬-이미다졸-4(5)-일)아크릴레이트를 제조한다. 이때, 알킬아크릴레이트는 1-아릴알킬-4(5)-브로모 이미다졸 1몰 당량 대비 약 2몰 당량 내지 2.5몰 당량을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 팔라듐 촉매는 활성 성분으로 팔라듐을 포함하는 것이라면 그 종류가 제한되지 않으며, 상업적 입수 용이성, 촉매의 선택성 및 반응성을 고려할 때 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐인 것이 바람직하다. 팔라듐 촉매의 사용량은 1-아릴알킬-4(5)-브로모 이미다졸 1몰 당량 대비 약 0.1몰 당량 내지 0.25몰 당량인 것이 바람직하다. 또한, 반응온도는 약 60~120℃, 바람직하게는 80~110℃, 보다 바람직하게는 90~100℃이고, 반응시간은 2~36시간, 바람직하게는 10~30 시간, 보다 바람직하게는 20~28 시간이다.

[0050] 본 발명에 따른 중간체 화합물은 그 용도가 크게 제한되지 않으나, 바람직하게는 우로타닌산의 제조를 위해 사용된다. 이하, 본 발명에 따른 중간체 화합물을 이용하여 우로타닌산을 제조하는 방법을 설명한다.

[0051] 중간체 화합물로부터 우로타닌산을 제조하는 방법

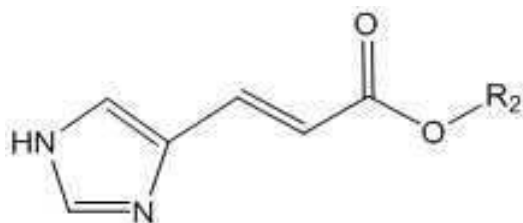
[0052] 본 발명에 따른 하기 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물은 탈보호화 반응을 통해 하기 화학식 5로 표시되는 화합물로 변환되고, 이후 가수분해 반응을 통해 우로카닌산으로 변환될 수 있다.

[0053] [화학식 4]



[0054]

[0055] [화학식 5]

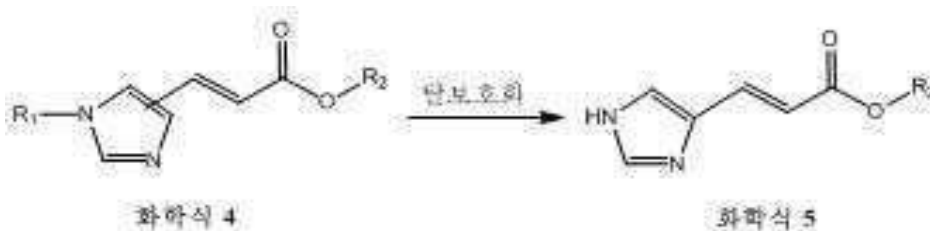


[0056]

[0057] 상기 화학식 4 및 화학식 5에서 R₁은 탄소수 1 내지 10의 알킬 중 적어도 하나의 수소 원자가 탄소수 6 내지 14의 아릴로 치환된 아릴알킬, 할로젠기로 치환된 벤질, 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기로 치환된 벤질 중 어느 하나이고, R₂는 탄소수 1 내지 10의 알킬이다.

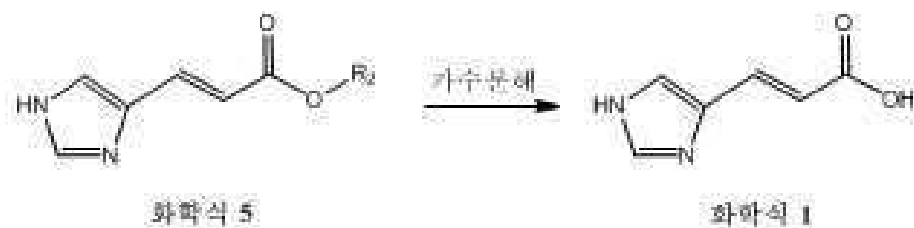
[0058] 본 발명에 따른 중간체 화합물로부터 우로카닌산을 제조하는 방법은 보다 구체적으로 하기 반응식 3 및 반응식 4로 표시될 수 있다.

[0059] [반응식 3]



[0060]

[0061] [반응식 4]



[0062]

[0063] 상기 반응식 3은 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물을 탈보호화 반응시켜 화학식 5로 표시되는 (E)-알킬 3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴레이트를 생성시키는 과정을 나타낸다. 이때, 탈보호화 반응은 가수소 분해반응 (Hydrogenolysis)으로서 공지의 방법을 이용해 수행할 수 있다 [Tetrahedron Letters 2002, 43, 399-402]. 예를 들어 탈보호화 반응은 칼륨 t-부톡사이드의 존재하에 산소를 공급하여 수행될 수 있으며, 팔라듐/카본(Pd/C) 촉매를 이용하여 수행될 수도 있다. 이때 상기 팔라듐/카본(Pd/C) 촉매로 활성탄, 카본 블랙 또는 활성 카본 에어로젤에 팔라듐이 담지된 촉매를 사용할 수 있고, 이를 이용한 탈보호화 반응은 상압의 수소 존재하에서 이루어진다. 또한, 상기 반응식 4는 화학식 5로 표시되는 (E)-알킬 3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴레이트를 가수분해 반응시켜 화학식 1의 우로카닌산[urocanic acid, IUPAC 명명법에 의할 때 (E)-3(1H-imidazol-4-yl)acrylic acid]을 생성시키는 과정을 나타낸다. 이때, 가수분해 반응은 공지의 방법을 이용해 수행할 수 있으며 [Tetrahedron Letters 2007 48, 8230-8233], 예를 들어 염기성 조건에서 수행된다. 이때 사용되는 염기로는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등에서 1종 이상 선택될 수 있다.

[0064] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 보다 구체적으로 설명한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명을 명확히 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 보호범위를 한정하는 것은 아니다.

[0065] **1. 1-벤질-4(5)-브로모 이미다졸의 제조**

[0066] 제조예 1.

[0067] 반응기에 아세톤 14ml를 넣고 여기에 4(5)-브로모-1H-이미다졸 306mg과 탄산칼슘(K_2CO_3) 374mg을 넣고 30분 동안 실온에서 교반하여 용해시켰다. 이후, 반응기에 벤질클로라이드 0.31ml를 가한 후, 반응 온도를 80℃로 승온하고 48시간 동안 환류교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 녹지 않은 고체를 여과하고 제거하여 제1여과액을 얻은 후 이를 감압 농축하였다. 이후, 감압 농축된 오일 형태의 제1여과액에 물 80ml를 넣고 디클로로메탄 100ml로 3번 추출하였다. 이후 디클로로메탄 유기층에 황산나트륨(Na_2SO_4) 20g을 넣어 교반한 다음 물을 완전히 제거한 후 여과하여 제2여과액을 수득하였다. 제2여과액을 감압 농축하여 얻어진 유상물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였고, 이때 전개 용매로는 에틸아세테이트와 헥산의 용량비가 80:1인 혼합용매를 사용하였다. 목적 화합물을 감압 농축하여 유상물인 1-벤질-4-브로모 이미다졸과 1-벤질-5-브로모 이미다졸을 얻었다. 이때 수득한 1-벤질-4(5)-브로모 이미다졸의 총량은 356mg이었고, 수율은 72%이었다. 수득한 1-벤질-4(5)-브로모 이미다졸을 1H -NMR로 분석하였고, 그 결과는 다음과 같다.

[0068] 1-벤질-4-브로모 이미다졸의 1H -NMR (Acetone- d_6 , ppm) : δ 7.7 (s, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.2 (s, 1H), 5.3 (s, 2H)

[0069] 1-벤질-5-브로모 이미다졸의 1H -NMR (Acetone- d_6 , ppm) : δ 7.9 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (s, 1H) 5.3 (s, 2H)

[0070] 제조예 2.

[0071] 반응기에 N,N-디메틸포름아미드 26ml를 넣고 여기에 1-벤질 이미다졸 4g을 넣고 용해시켰다. 이후 N,N-디메틸포름아미드 60ml에 반응기에 N-브로모숙신이미드(NBS) 5g을 녹여 별도로 준비하고, 이것을 반응기에 약 시간 30분 동안 천천히 가하고 하루동안 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 녹지 않은 고체를 여과하고 제거하여 제1여과액을 얻은 후 이를 감압 농축하였다. 이후, 감압 농축된 오일 형태의 제1여과액에 에틸아세테이트 100ml를 가하고 물 80ml로 에틸아세테이트 유기층을 3번 세척하였다. 이후 에틸아세테이트 유기층에 황산나트륨(Na_2SO_4) 20g을 넣어 교반한 다음 물을 완전히 제거한 후 여과하여 제2여과액을 수득하였다. 제2여과액을 감압 농축하여 얻어진 유상물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였고, 이때 전개 용매로는 에틸아세테이트와 헥산의 용량비가 1:3인 혼합용매를 사용하였다. 목적 화합물을 감압 농축하여 유상물인 1-벤질-4-브로모 이미다졸과 1-벤질-5-브로모 이미다졸을 얻었다. 이때 수득한 1-벤질-4(5)-브로모 이미다졸의 총량은 1.8g이었고, 수율은 30%이었다.

[0072] **2. (E)-에틸 3-(1-벤질-이미다졸-4-일)아크릴레이트의 제조**

[0073] 실시예 1.

[0074] 반응기에 N,N-디메틸포름아미드 26ml를 넣고 여기에 1-벤질-4-브로모 이미다졸 200mg과 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 59mg을 넣고 용해시켰다. 이후 반응기에 에틸 아크릴레이트 0.22ml와 트리에틸아민(Et_3N) 0.94ml를 가한 후, 반응 온도를 약 90~100℃로 승온하고 약 24시간 동안 환류교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 녹지 않은 고체와 팔라듐 금속 촉매를 여과하고 제거하여 제1여과액을 얻은 후 이를 감압 농축하였다. 이후, 감압 농축된 오일 형태의 제1여과액에 에틸아세테이트 100ml를 가하고 물 80ml로 에틸아세테이트 유기층을 3번 세척하였다. 이후 에틸아세테이트 유기층에 황산나트륨(Na_2SO_4) 20g을 넣어 교반한 다음 물을 완전히 제거한 후 여과하여 제2여과액을 수득하였다. 제2여과액을 감압 농축하여 얻어진 갈색 유상물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였고, 이때 전개 용매로는 에틸아세테이트와 헥산의 용량비가 1:1인 혼합용매를 사용하였다. 목적 화합물을 감압 농축하여 유상물인 (E)-에틸 3-(1-벤질-이미다졸-4-일)아크릴레이트를 얻었다. 이때 수득한 (E)-에틸 3-(1-벤질-이미다졸-4-일)아크릴레이트의 총량은 190mg이었고, 수율은 90%이었다.

[0075] 수득한 (E)-에틸 3-(1-벤질-이미다졸-4-일)아크릴레이트를 1H -NMR로 분석하였고, 그 결과는 다음과 같다.

[0076] $^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6 , ppm) : δ 7.8 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (m, 5H), 6.5(d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 1.3 (m, 3H)

[0077] 이상에서와 같이 본 발명을 상기의 실시예를 통해 설명하였지만 본 발명이 반드시 여기에만 한정되는 것은 아니며 본 발명의 범주와 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 변형실시가 가능함은 물론이다. 또한, 본 발명의 본질적인 범주를 벗어나지 않고서도 많은 변형을 실시하여 특정 상황 및 재료를 본 발명의 교시내용에 채용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 보호범위는 본 발명을 실시하는데 계획된 최상의 양식으로서 개시된 특정 실시태양으로 국한되는 것이 아니며, 본 발명에 첨부된 특허청구의 범위에 속하는 모든 실시태양을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.