(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0122121
(43) 공개일자 2020년10월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 311/13 (2006.01) *C07C 303/36* (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01) *C07D 249/12* (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 311/13 (2013.01)
B01J 19/0093 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0044985
(22) 출원일자 2019년04월17일
심사청구일자 2020년03월18일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
김원석
대전광역시 서구 둔산로 201, 104동 309호 (둔산동, 국화아파트)
권용주
서울특별시 영등포구 시흥대로 589-8, 6층 201-602호 (대림동, 신대림자이)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

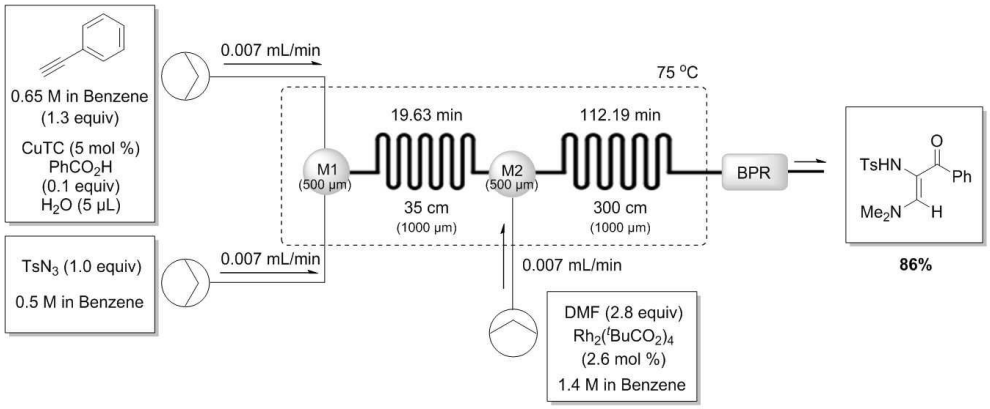
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **연속 흐름 공정을 이용한 cis-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법**

(57) 요 약

연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B01J 23/464 (2013.01)
B01J 23/72 (2013.01)
C07C 303/36 (2013.01)
C07C 311/29 (2013.01)
C07D 249/12 (2013.01)
C07D 295/12 (2013.01)
B01J 2219/00033 (2013.01)
B01J 2219/00166 (2013.01)
(72) 발명자
전영교
서울특별시 서대문구 이화여대8길 62, 105동 1002호 (북아현동, 두산아파트)
임세영
서울특별시 서대문구 이화여대1길 33, 802호 (대현동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711074781
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 브룩 재배열 반응을 이용한 아린 형성 전구체 개발 및 응용
기 여 율 1/2
과제수행기관명 이화여자대학교 산학협력단
연구기간 2018.03.01 ~ 2019.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1415160187
부처명 산업통상자원부
과제관리(전문)기관명 한국에너지기술평가원
연구사업명 신재생에너지핵심기술개발(R&D)
연구과제명 유기태양전지용 신규 Buffer Layer(정공수송층, 전자수송층) 소재 개발
기 여 율 1/2
과제수행기관명 한국화학연구원
연구기간 2018.08.01 ~ 2019.05.31

명 세 서

청구범위

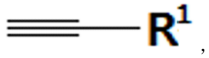
청구항 1

(a) Cu 촉매와 하기 화학식 1의 화합물을 포함하는 제 1 용액과 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 제 2 용액을 제 1 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급하여 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 수득하고;

(b) Rh 촉매와 하기 화학식 4의 디메틸포름아마이드 또는 하기 화학식 5의 모폴린-4-카르브알데하이드(morpholine-4-carbaldehyde)를 포함하는 제 3 용액과 상기 수득된 화학식 3의 화합물을, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기와 연결된 제 2 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급하여 반응시켜 하기 화학식 6또는 하기 화학식 7의 *cis*-다이아미노 에논(enone)계 화합물을 수득하는 것

을 포함하는, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법:

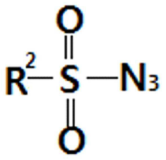
[화학식 1]



,

상기 화학식에서 상기 R^1은 알킬기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고;

[화학식 2]

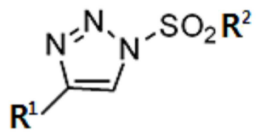


,

상기 화학식에서 상기 R^2는 알킬기, 아릴기 또는 $-NR_3R_4$이고,

상기 R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이고;

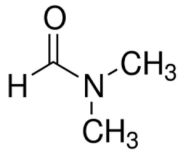
[화학식 3]



,

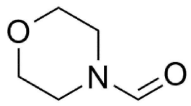
상기 화학식에서 상기 R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 동일하고;

[화학식 4]



,

[화학식 5]

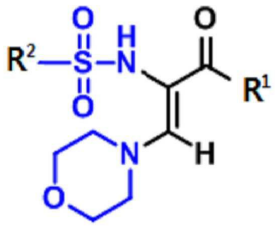


[화학식 6]



,

[화학식 7]



.

상기 화학식에서 상기 R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 동일함.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 (a)의 반응 과정에서 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간과 상기 (b)의 반응 과정에서 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간의 비율을 1 : 1 내지 10인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 (a)의 반응 과정에서 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간은 0.1 분 내지 50 분이고, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간은 0.1 분 내지 500 분인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 (a)에서 상기 화학식 3의 화합물의 수득률 및 상기 (b)에서 상기 화학식 5의 화합물의 수득률은 각각 독립적으로 80% 이상인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도 및 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도는 서로 동일하거나 상이하며 25℃ 내지 75℃인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 1 마이크로코일 반응관의 직경과 상기 제 2 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 2 마이크로코일 반응관의 직경은 동일하고,

상기 제 1 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 1 마이크로코일 반응관의 길이와 상기 제 2 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 2 마이크로코일 반응관의 길이의 비율은 1 : 1 내지 10인 것인,

연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 제 1 마이크로코일 반응관은 30 cm 내지 400 cm의 길이와 500 μm 내지 1,000 μm의 직경을 갖는 것이고,

상기 제 2 마이크로코일 반응관은 30 cm 내지 400 cm의 길이와 500 μm 내지 1,000 μm의 직경을 갖는 것이고,

연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 용액 내지 상기 제 3 용액의 공급 유속은 서로 동일하거나 상이하며 0.001 mL/min 내지 0.01 mL/min인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물과 상기 화학식 2의 화합물의 몰비는 1 : 0.5 내지 1 인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 마이크로플로우 반응기의 유출구 (outlet)의 압력을 역압력 조절기 (back pressure regulator)에 의하여 20 psi 내지 40 psi로 조절하는 것을 추가 포함하는, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 용액은 벤조산을 추가 포함하는 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 용액 내지 제 3 용액은 각각 동일하거나 상이한 유기 용매를 포함하는 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 R^1은 할로겐 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 또는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 아릴기 또는 헤테로아릴기이고,

상기 R^2 내지 R^4는 각각 독립적으로 할로겐 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 또는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 아릴기인,

연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 14

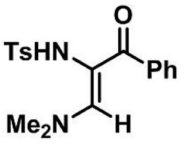
제 1 항에 있어서,

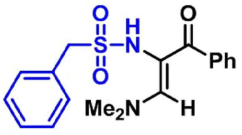
상기 아릴기는 페닐기이고, 상기 헤테로아릴기는 S의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴기인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

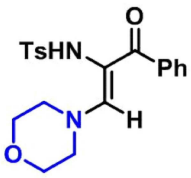
상기 화학식 5의 화합물은 하기 화합물인 것인, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법:

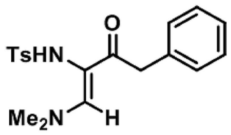


,


,




,


, 또는


.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 연속 흐름 화학(continuous flow chemistry)은, 기존의 공정 방법인 일괄 화학(batch chemistry)과는 달리 친환경적인 공정 방법으로 잘 알려져 있으며 (1) 짧은 확산 경로로 인한 반응물의 효과적인 혼합; (2) 넓은 표면적으로 인한 효과적인 온도 제어; (3) 마이크로 튜브 및 채널의 이용으로 인한 정확한 반응물들의 체류 시간 조절; 및 (4) 쉬운 자동화, 높은 안정성, 확실한 재현성과 같은 장점으로 인하여, 학교뿐 아니라 산업체에서도 유용하게 사용되고 있다.

[0003] 그러나, 화합물의 종류에 따라 연속 흐름 공정의 구체적인 조건들이 상이하여 목표 화합물을 연속 흐름 공정에 의하여 합성하기 위한 구체적인 공정 조건, 사용되는 마이크로반응기의 형태 등을 설계하는 것에 기술적 어려움이 있다.

[0004] [선행기술문헌]

[0005] 대한민국 공개특허 10-2010-0117569.

발명의 내용

해결하려는 과제

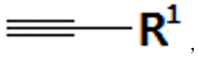
[0006] 본원은, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법을 제공하고자 한다.

[0007] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본원의 제 1 측면은, (a) Cu 촉매와 하기 화학식 1의 화합물을 포함하는 제 1 용액과 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 제 2 용액을 제 1 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급하여 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 수득하고; (b) Rh 촉매와 하기 화학식 4의 디메틸포름아마이드 또는 하기 화학식 5의 모폴린-4-카르브알데하이드 (morpholine-4-carbaldehyde)를 포함하는 제 3 용액과 상기 수득된 화학식 3의 화합물을, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기와 연결된 제 2 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급하여 반응시켜 하기 화학식 6 또는 하기 화학식 7의 *cis*-다이아미노 에논(enone)계 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법을 제공한다:

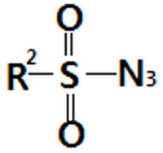
[0009] [화학식 1]

[0010] 

,

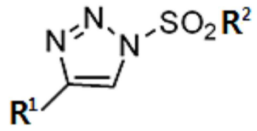
[0011] 상기 화학식에서 상기 R^1은 알킬기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고;

[0012] [화학식 2]

[0013] 
,

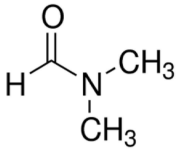
[0014] 상기 화학식에서 상기 R^2는 알킬기, 아릴기 또는 $-NR_3R_4$이고, 상기 R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이고;

[0015] [화학식 3]

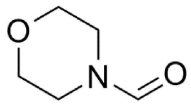
[0016] 
,

[0017] 상기 화학식에서 상기 R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 동일하고;

[0018] [화학식 4]

[0019] 
,

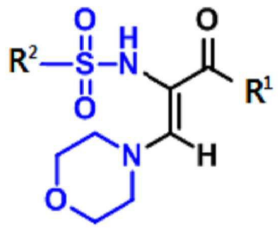
[0020] [화학식 5]

[0021] 
,

[0022] [화학식 6]

[0023] 
,

[0024] [화학식 7]

[0025] 
,

[0026] 상기 화학식에서 상기 R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 동일함.

발명의 효과

[0027] 본원의 구현예들에 따르면, 연속 흐름 공정을 이용한 제 1 마이크로플로우 반응기 및 제 2 마이크로플로우 반응기를 통해, Cu 촉매 하에 설포닐 또는 설파모일 트라이아졸계 화합물을 수득하고, 상기 설포닐 또는 설파모일 트라이아졸계 화합물로부터 Rh 촉매 하에 *cis*-다이아미노 에논계 화합물을 높은 수율로 빠른 시간 내에 합성할 수 있다.

[0028] 본원의 구현예들에 따르면, 기존의 공정 방법인 일괄 화학 (batch chemistry)과는 달리, 마이크로플로우 반응기는 환경적인 공정 방법으로서 짧은 확산 경로로 인하여 반응물들을 효과적으로 혼합할 수 있고, 넓은 표면적으로 인하여 효과적으로 온도를 제어할 수 있으며, 마이크로 튜브 및 채널을 통해 반응물들의 체류 시간을 조절할 수 있다. 이에 따라, 빠른 시간 내에 다양한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물을 용이하게 합성할 수 있으며, 추후 자동화 단계를 이용할 수 있고, 대량 생산 시 확실한 재현성으로 상기 *cis*-다이아미노 에논계 화합물을 효과적으로 확보할 수 있다는 장점을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은, 본원의 일 실시예에 있어서, *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 합성을 위한 마이크로플로우 시스템을 나타낸 것이다.

도 2는, 본원의 일 실시예에 있어서, *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 합성 공정 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0031] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 “연결”되어 있다고 할 때, 이는 “직접적으로 연결”되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 “전기적으로 연결”되어 있는 경우도 포함한다.

[0032] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 “상에” 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0033] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “약”, “실질적으로” 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~(하는) 단계” 또는 “~의 단계”는 “~ 를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

[0034] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 “이들의 조합(들)”의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0035] 본원 명세서 전체에서, “A 및/또는 B”의 기재는 “A 또는 B, 또는 A 및 B”를 의미한다.

[0036] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬기"는 통상적으로, 1 내지 10 개의 탄소 원자, 1 내지 6 개의 탄소 원자, 1 내지 5 개의 탄소 원자, 1 내지 4 개의 탄소 원자, 1 내지 3 개의 탄소 원자, 1 내지 2 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형의 알킬기를 나타낸다. 상기 알킬기가 알킬기로 치환되는 경우, 이는 "분지형의 알킬기"로도 상호교환하여 사용된다. 상기 알킬기에 치환될 수 있는 치환기로는, 할로(예를 들어, F, Cl, Br, I), 할로알킬(예를 들어, CCl_3 또는 CF_3), 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 카르복시(-C(O)-OH), 알킬옥시카르보닐(-C(O)-O-R), 알킬카르보닐옥시(-O-C(O)-R), 아미노(-NH_2), 카르바모일(-NHC(O)OR- 또는 -O-C(O)NHR-), 우레아(-NH-C(O)-NHR-) 및 티올(-SH)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 들 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 아울러, 앞서 기술된 상기 알킬기 중 탄소수 2 이상의 알킬기는 적어도 하나의 탄소 대 탄소 이중 결합 또는 적어도 하나의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 메

틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

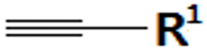
[0037] 본원 명세서 전체에서 "아릴"이라는 용어는, 예를 들어, 페닐, 치환 페닐 등과 같은 모노시클릭뿐 아니라, 예를 들어, 나프틸, 페난트레닐 등과 같은 융합된 비시클릭과 같은 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리를 의미한다. 이에, 아릴기는 적어도 6 개의 원자를 갖는 적어도 1 개의 고리를 함유하며, 5 개 이하의 상기 고리는 22 개 이하의 원자를 함유하며, 인접하는 탄소 원자 또는 적합한 이형 원자들 사이에서 이중 결합이 교대(공명)한다. 아릴기는 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 알킬옥시카르보닐, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노, 시클로알킬, 시아노, 알킬 S(O) m (m = 0, 1,2) 또는 티올을 포함하나, 이에 제한되지 않는 기 중 1 개 이상의 기로 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, 본원 명세서 전체에서 치환 또는 비치환된 C_{6-50} 아릴기는, 벤젠 고리, 톨루엔 고리, 나프탈렌고리, 안트라센 고리, 페난트렌 고리, 펜타렌 고리, 인덴 고리, 비페닐렌 고리, 페날렌 고리, 아줄렌 고리, 헵타렌 고리, 아세나프틸렌 고리, 플루오렌 고리, 테트라센 고리, 트리페닐렌 고리, 피렌 고리, 크리센 고리, 에틸-크리센 고리, 피센 고리, 페릴렌 고리, 펜타펜 고리, 펜타센 고리, 테트라페닐렌 고리, 헥사펜 고리, 헥사센고리, 루비센 고리, 코로넨 고리, 트리나프틸렌 고리, 헵타펜 고리, 헵타센 고리, 피란트렌 고리, 오바렌 고리, 플로란센 고리, 벤조플로란센 고리, 9-안트릴기, 2-안트릴기, 9-페난트릴기, 2-페난트릴기, 1-피렌일기, 크라이센일기, 나프타센일기 및 코로닐기 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 본원 명세서 전체에서 "아릴"은 C_{4-50} 아릴기로서, 페닐기, 벤질기, 안트릴기, 나프틸기, 또는 페난트릴기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본원 명세서 전체에서, 용어 "헤테로아릴기"는 피롤, 피리딜, 싸이오페닐, 인도릴 등 또는 여타의 선형 또는 분지형의 알킬기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로아릴기를 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0040] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되지 않을 수 있다.

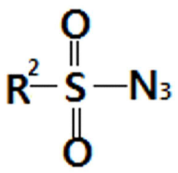
[0042] 본원의 제 1 측면은, (a) Cu 촉매와 하기 화학식 1의 화합물을 포함하는 제 1 용액과 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 제 2 용액을 제 1 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급하여 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 수득하고; (b) Rh 촉매와 하기 화학식 4의 디메틸포름아마이드 또는 하기 화학식 5의 모폴린-4-카르브알데하이드 (morpholine-4-carbaldehyde)를 포함하는 제 3 용액과 상기 수득된 화학식 3의 화합물을, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기와 연결된 제 2 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급하여 반응시켜 하기 화학식 6 또는 하기 화학식 7의 *cis*-다이아미노 에논(enone)계 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 연속 흐름 공정을 이용한 *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0043] [화학식 1]

[0044] 
,

[0045] 상기 화학식에서 상기 R^1은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아릴기 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴기이고;

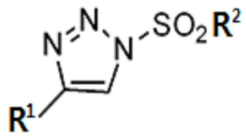
[0046] [화학식 2]

[0047] 
,

[0048] 상기 화학식에서 상기 R^2는 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아릴기 또는 치환될 수 있는 $-NR_3R_4$이고, 상

기 R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 치환될 수 있는 알킬기 또는 치환될 수 있는 아릴기이고;

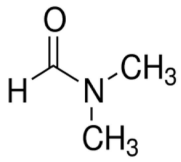
[0049] [화학식 3]

[0050] 

,

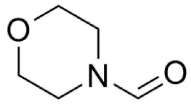
[0051] 상기 화학식에서 상기 R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 동일하고;

[0052] [화학식 4]

[0053] 

,

[0054] [화학식 5]

[0055] 

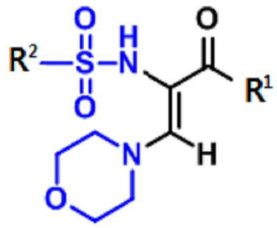
,

[0056] [화학식 6]

[0057] 

,

[0058] [화학식 7]

[0059] 

,

[0060] 상기 화학식에서 상기 R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 동일함.

[0061] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)에서 상기 화학식 3의 화합물의 수득률 및 상기 (b)에서 상기 화학식 5의 화합물의 수득률은 각각 독립적으로80% 이상일 수 있다. 예를 들어, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기를 통해 상기 화학식 3의 화합물을 약 80% 이상, 약 82% 이상, 약 84% 이상, 약 86% 이상, 또는 약 90% 이상의 수득률로 합성할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기를 통해 상기 화학식 5의 화합물을 약 80% 이상, 약 82% 이상, 약 84% 이상, 약 86% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상의 수득률로 합성할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0062] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 용액은 벤조산을 추가 포함할 수 있다.

[0063] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 용액 내지 제 3 용액은 각각 동일하거나 상이한 유기 용매를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 디메틸포름아미드(DMF), 모폴린-4-카벨더하이드(morpholine-4-carbaldehyde), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0064] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 이전에 제 1 믹서가 추가 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 Cu 촉매와 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 제 1 용액과 상기 화학식 2의 화합물을 포함하는 제 2 용액이 상기 제 1 믹서에서 혼합된 뒤, 제 1 마이크로플로우 반응기로 연속적으로 공급되어 상기 화학식 3의 화합물이 수득되는 것일 수 있다.

[0065] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 이전에 제 2 믹서가 추가 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 Rh 촉매와 상기 화학식 4의 디메틸포름아마이드를 포함하는 제 3 용액과 상기 화학식 3의 화합물이, 상기 제 2 믹서에서 혼합된 뒤 제 2 마이크로플로우 반응기로 연속적으로 공급되어 상기 화학식 5의 화합물이 수득되는 것일 수 있다.

[0066] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 믹서와 상기 제 2 믹서의 직경은 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 예를 들어, 약 100 μm 내지 약 1,000 μm, 약 100 μm 내지 약 800 μm, 약 100 μm 내지 약 600 μm, 또는 약 400 μm 내지 약 800 μm일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0067] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 Rh 촉매와 화학식 4의 디메틸포름아마이드를 포함하는 제 3 용액과 상기 화학식 3의 화합물이 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내에 연속적으로 공급되어 화학식 5의 화합물이 수득되는 것은, 먼저 상기 화학식 3의 화합물과 상기 Rh 촉매가 반응하여 아자바이닐 카벤(azavinyl carbine)을 형성하고, 상기 형성된 아자바이닐 카벤이 상기 디메틸포름아마이드와 반응하여 화학식 5의 화합물이 수득되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0068] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기의 유출구 (outlet)의 압력을 역압력 조절기(back pressure regulator)에 의하여 약 20 psi 내지 약 40 psi 이하로 조절하는 것을 추가 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 3의 화합물과 상기 제 3 용액이 반응하여 상기 화학식 5의 *cis*-다이아미노 에논계 화합물이 수득되는 과정에서, 연속적으로 형성되는 질소 기체(N_2)에 의해 유출구의 압력이 증가할 수 있으며, 상기 증가한 압력을 상기 역압력 레귤레이터를 통해 약 20 psi 내지 약 40 psi 이하로 조절할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0069] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)의 반응 과정에서 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간과, 상기 (b)의 반응 과정에서 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간의 비율은 약 1 : 1 내지 10일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간과 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간의 비율은 약 1 : 1 내지 10, 약 1 : 1 내지 8, 약 1 : 1 내지 6, 약 1 : 1 내지 4, 약 1 : 1 내지 2, 약 1 : 2 내지 10, 약 1 : 2 내지 8, 약 1 : 2 내지 6, 약 1 : 2 내지 4, 약 1 : 4 내지 10, 약 1 : 4 내지 6, 또는 약 1 : 6 내지 10일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0070] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 Cu 촉매와 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 상기 제 1 용액과 상기 화학식 2의 화합물을 포함하는 상기 제2 용액이 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급되어 상기 화학식 3의 화합물을 수득하는 과정에서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간은 약 0.1 분 내지 약 50 분일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 Cu 촉매는 CuTC (copper thiophene-2-carboxylate)일 수 있다.

[0071] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간이 약 0.1 분 미만일 경우 반응이 진행되지 않을 수 있기 때문에, 상기 체류 시간은 약 0.1 분 내지 약 50 분이 바람직하다. 예를 들어, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간은 약 0.1 분 내지 약 50 분, 약 0.1 분 내지 약 40 분, 약 0.1 분 내지 약 30 분, 약 0.1 분 내지 약 20 분, 약 0.1 분 내지 약 10 분, 약 0.1 분 내지 약 5 분, 약 5 분 내지 약 50 분, 약 5 분 내지 약 40 분, 약 5 분 내지 약 30 분, 약 5 분 내지 약 20 분, 약 5 분 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 50 분, 약 10 분 내지 약 30 분, 또는 약 30 분 내지 약 50 분일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0072] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 Rh 촉매와 상기 화학식 4의 디메틸포름아마이드를 포함하는 제 3 용액과 상기

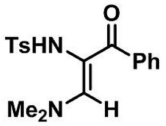
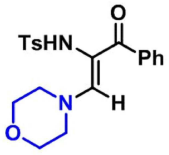
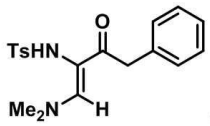
화학식 3의 화합물이 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내로 연속적으로 공급되어 상기 화학식 5의 화합물이 수득되는 과정에서, 상기 제 2 마이크로플로우 내 체류 시간은 0.1 분 내지 500 분일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 Rh 촉매는 $Rh_2(^tBuCO_2)_4$일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0073] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간이 약 0.1 분 미만일 경우 반응이 진행되지 않을 수 있기 때문에, 상기 체류 시간은 약 0.1 분 내지 약 500 분이 바람직하다. 예를 들어, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 체류 시간은 약 0.1 분 내지 약 500 분, 약 0.1 분 내지 약 300 분, 약 0.1 분 내지 약 200 분, 약 0.1 분 내지 약 100 분, 약 0.1 분 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 500 분, 약 10 분 내지 약 300 분, 약 10 분 내지 약 200 분, 약 10 분 내지 약 100 분, 약 100 분 내지 약 500 분, 약 100 분 내지 약 300 분, 약 100 분 내지 약 200 분, 약 200 분 내지 약 500 분, 약 200 분 내지 약 300 분, 또는 약 300 분 내지 약 500 분일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0074] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1 및 화학식 5에 있어서, 상기 R^1은 할로겐 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 또는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 아릴기 또는 헤테로아릴기일 수 있고, 상기 R^2 내지 R^4는 각각 독립적으로 할로겐 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 또는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시기에 의하여 치환될 수 있는 아릴기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0075] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1 및 화학식 5에 있어서, 상기 R^1 내지 R^4 정의 중 상기 헤테로아릴기는 S, N, S 및 O 중 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0076] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1 내지 화학식 5에 있어서, 상기 R^1 내지 R^4 정의 중 상기 아릴기는 페닐기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0077] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물은, , , , , , 또는 를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0078] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물의 수집 시간 (collection time)은 약 10 분 내지 약 100 분 일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 5의 화합물의 수집 시간은 약 10 분 내지 약 100 분, 약 10 분 내지 약 85 분, 약 10 분 내지 약 60 분, 약 10 분 내지 약 40 분, 약 10 분 내지 약 40 분, 약 40 분 내지 약 100 분, 약 40 분 내지 약 85 분, 또는 약 70 분 내지 약 85 분일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0079] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도 및 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0080] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0081] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도가 약 25℃ 미만일 경우 반응물이 효과적으로 소모되지 않을 수 있고, 반응 온도가 약 75℃를 초과할 경우 아지드 사용에 의해 폭발 위험이 발생할 수 있으므로, 상기 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃, 약 25℃ 내지 약 60℃, 약 25℃ 내지 약 50℃, 약 25℃ 내지 약 40℃, 약 40℃ 내지 약 75

℃, 약 40℃ 내지 약 60℃, 약 40℃ 내지 약 50℃, 약 50℃ 내지 약 75℃, 약 50℃ 내지 약 60℃, 또는 약 60℃ 내지 약 75℃일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0082] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0083] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내 반응 온도가 약 25℃ 미만일 경우 반응물이 효과적으로 소모되지 않을 수 있고, 반응 온도가 약 75℃를 초과할 경우 아지드 사용에 의해 폭발 위험이 발생할 수 있으므로, 상기 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃, 약 25℃ 내지 약 60℃, 약 25℃ 내지 약 50℃, 약 25℃ 내지 약 40℃, 약 40℃ 내지 약 75℃, 약 40℃ 내지 약 60℃, 약 40℃ 내지 약 50℃, 약 50℃ 내지 약 75℃, 약 50℃ 내지 약 60℃, 또는 약 60℃ 내지 약 75℃일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0084] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 1 마이크로코일 반응관의 직경과 상기 제 2 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 2 마이크로코일 반응관의 직경은 동일할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0085] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 1 마이크로코일 반응관의 길이와 상기 제 2 마이크로플로우 반응기에 포함되는 제 2 마이크로코일 반응관의 길이의 비율은 1 : 1 내지 10일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 길이와 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 길이 비율은 약 1 : 1 내지 10, 약 1 : 1 내지 8, 약 1 : 1 내지 6, 약 1 : 1 내지 4, 약 1 : 1 내지 2, 약 1 : 2 내지 10, 약 1 : 2 내지 8, 약 1 : 2 내지 6, 약 1 : 2 내지 4, 약 1 : 4 내지 10, 약 1 : 4 내지 6, 또는 약 1 : 6 내지 10일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0086] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로플로우에 포함되는 제 1 마이크로코일 반응관은 약 30 cm 내지 약 400 cm의 길이와 약 500 μm 내지 약 1,000 μm의 직경을 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0087] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로플로우에 포함되는 제 2 마이크로코일 반응관은 약 30 cm 내지 약 400 cm의 길이와 약 500 μm 내지 약 1,000 μm의 직경을 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0088] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 길이가 약 400 cm를 초과할 경우 화합물들의 반응 효율이 감소될 수 있으며, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 길이가 약 30 cm 미만일 경우 체류 시간이 너무 길어져 반응 시간이 오래 소요되어 반응물들이 모두 소모될 수 있기 때문에, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 길이는 약 30 cm 내지 약 400 cm인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 길이는 약 30 cm 내지 약 400 cm, 약 30 cm 내지 약 300 cm, 약 30 cm 내지 약 200 cm, 약 30 cm 내지 약 100 cm, 약 30 cm 내지 약 50 cm, 약 50 cm 내지 약 400 cm, 약 50 cm 내지 약 300 cm, 약 50 cm 내지 약 200 cm, 약 50 cm 내지 약 100 cm, 약 100 cm 내지 약 400 cm, 약 100 cm 내지 약 300 cm, 약 100 cm 내지 약 200 cm, 약 200 cm 내지 약 400 cm, 약 200 cm 내지 약 300 cm, 또는 약 300 cm 내지 약 400 cm일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0089] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 직경이 약 500 μm 미만일 경우 반응물들이 효과적으로 흐르지 않을 수 있거나, 또는 체류 시간이 너무 짧아 반응물들이 효과적으로 반응하지 못할 수 있으며, 또한 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 직경이 약 1,000 μm을 초과할 경우 체류 시간이 너무 길어져 반응 시간이 오래 소요되어 반응물들이 모두 소모될 수 있기 때문에, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 직경은 약 500 μm 내지 약 1,000 μm인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 직경은 약 500 μm 내지 약 1,000 μm, 약 500 μm 내지 약 800 μm, 약 500 μm 내지 약 750 μm, 약 500 μm 내지 약 600 μm, 약 600 μm 내지 약 1,000 μm, 약 600 μm 내지 약 800 μm, 약 600 μm 내지 약 750 μm, 약 750 μm 내지 약 1,000 μm, 약 750 μm 내지 약 800 μm, 또는 약 800 μm 내지 약 1,000 μm일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0090] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 길이가 약 400 cm를 초과할 경우 화합물들의 반응 효율이 감소될 수 있으며, 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 길이가 약 30 cm 미만일 경우 체류 시간이 너무 길어져 반응 시간이 오래 소요되어 반응물들이 모두 소모될 수 있기 때문에, 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 길이는 약 30 cm 내지 약 400 cm인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 길이는 약

30 cm 내지 약 400 cm, 약 30 cm 내지 약 300 cm, 약 30 cm 내지 약 200 cm, 약 30 cm 내지 약 100 cm, 약 30 cm 내지 약 50 cm, 약 50 cm 내지 약 400 cm, 약 50 cm 내지 약 300 cm, 약 50 cm 내지 약 200 cm, 약 50 cm 내지 약 100 cm, 약 100 cm 내지 약 400 cm, 약 100 cm 내지 약 300 cm, 약 100 cm 내지 약 200 cm, 약 200 cm 내지 약 400 cm, 약 200 cm 내지 약 300 cm, 또는 약 300 cm 내지 약 400 cm일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0091] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 직경이 약 500 μm 미만일 경우 반응물들이 효과적으로 흐르지 않을 수 있거나, 또는 체류 시간이 너무 짧아 반응물들이 효과적으로 반응하지 못할 수 있으며, 또한 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 직경이 약 1,000 μm을 초과할 경우 체류 시간이 너무 길어져 반응 시간이 오래 소요되어 반응물들이 모두 소모될 수 있기 때문에, 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 직경은 약 500 μm 내지 약 1,000 μm인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 제 2 마이크로코일 반응관의 직경은 약 500 μm 내지 약 1,000 μm인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 제 1 마이크로코일 반응관의 직경은 약 500 μm 내지 약 1,000 μm, 약 500 μm 내지 약 800 μm, 약 500 μm 내지 약 750 μm, 약 500 μm 내지 약 600 μm, 약 600 μm 내지 약 1,000 μm, 약 600 μm 내지 약 800 μm, 약 600 μm 내지 약 750 μm, 약 750 μm 내지 약 1,000 μm, 약 750 μm 내지 약 800 μm, 또는 약 800 μm 내지 약 1,000 μm일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0092] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 용액 내지 상기 제 3 용액의 공급 유속은 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 예를 들어, 약 0.001 mL/min 내지 약 0.01 mL/min, 약 0.001 mL/min 내지 약 0.006 mL/min, 약 0.001 mL/min 내지 약 0.004 mL/min, 약 0.004 mL/min 내지 약 0.01 mL/min, 또는 약 0.006 mL/min 내지 약 0.01 mL/min범위일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0093] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물과 상기 화학식 2의 화합물의 몰비는 약 1 : 0.5 내지 1일 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 1의 화합물과 상기 화학식 2의 화합물의 몰비는 약 1 : 0.5 내지 1, 약 1 : 0.5 내지 0.8, 또는 약 1 : 0.8 내지 1일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0095] 도 1을 통해, 본원의 일 구현예에 따른 연속 흐름 공정을 설명할 수 있다. 먼저, 상기 화학식 1의 화합물과 상기 Cu 촉매를 포함하는 제 1용액과, 상기 화학식 2의 화합물을 포함하는 제 2 용액을 제 1 마이크로플로우 반응기 내로 공급한다.

[0096] 이 때, 상기 제1용액은 벤조산을 추가 포함할 수 있으며, 상기 제1용액과 제2용액은 제1믹서(M1)에서 혼합되어 상기 제 1 마이크로플로우 반응기로 연속적으로 공급되는 것일 수 있다. 상기 제 1 마이크로플로우 반응기는 약 50 cm 내지 약 400 cm의 길이와 약 500 μm 내지 약 1,000 μm의 직경을 갖는 것일 수 있다. 상기 제1 용액의 공급 유속은 0.001 mL/min 내지 0.01 mL/min일 수 있으며, 상기 화학식 1의 화합물과 상기 화학식 2의 화합물의 몰비는 약 1 : 0.5 내지 1일 수 있다.

[0097] 상기 마이크로플로우의 반응기 내 반응 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃일 수 있으며, 상기 반응기 내에서, 상기 화학식 1의 화합물과 상기 화학식 2의 화합물은 약 0.1 분 내지 약 50 분 동안의 체류 시간 동안 반응하여, 상기 화학식 3의 화합물을 생성할 수 있다.

[0098] 그리고, 상기 수득된 화학식 3의 화합물은, 상기 Rh 촉매와 상기 화학식 4를 포함하는 제 3 용액과 함께 제 2 마이크로플로우 반응기 내로 공급된다. 이 때, 상기 수득된 화학식 3의 화물과 상기 제3용액은 제2믹서(M2)에서 혼합되어 상기 제 2 마이크로플로우 반응기로 연속적으로 공급되는 것일 수 있다. 상기 제 2 마이크로플로우 반응기는 약 50 cm 내지 약 400 cm의 길이와 약 500 μm 내지 약 1,000 μm의 직경을 갖는 것일 수 있으며, 상기 제3 용액의 공급 유속은 0.001 mL/min 내지 0.01 mL/min일 수 있다.

[0099] 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내에서, 상기 화학식 3의 화합물과 상기 Rh 촉매가 반응하여 아자바이닐 카벤을 형성하고, 상기 형성된 아자바이닐 카벤이 상기 디메틸포름아마이드와 반응하여 화학식 5의 화합물이 수득되는 것일 수 있다. 또한, 상기 화학식 3의 화합물과 상기 제 3 용액이 반응하여 상기 화학식 5의 화합물이 수득되는 과정에서, 연속적으로 형성되는 질소 기체(N_2)에 의해 증가한 유출구의 압력이 역압력 레귤레이터를 통해 약 20 psi 내지 약 40 psi 이하로 조절될 수 있다.

[0100] 상기 제 1 마이크로플로우 반응기 및 상기 제 2 마이크로플로우 반응기 내에서 일어나는 반응은 모두 연속적으로 수행되는 것으로, 상기 연속적으로 수행되는 연속 흐름 공정에 의해 화학식 5의 *cis*-다이아미노 에논계 화합

물이 약 80% 이상의 수득률로 수득될 수 있다.

[0102] 이하, 본원의 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것 일뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0104] **[실시예]**

[0105] 본 실시예에서 사용된 마이크로플로우 시스템은, 2 개의 T 형 마이크로 믹서 (M1 및 M2), 2 개의 마이크로플로우 반응기 (R1 및 R2), 및 3 개의 튜브 온도 사전 유지 장치 (P1, P2 및 P3)을 포함한다 (도 1).

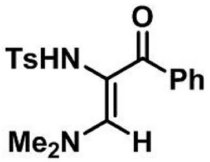
[0107] ***cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 - 1**

[0108] 먼저, CuTC (벤젠 중 0.025 M), 1-페닐 아세틸렌(벤젠 중 0.65 M), $PhCO_2H$ (벤젠 중 0.10 M) 용액을 첨가한 증류수를 포함하는 제 1 반응 용액을 30 분 동안 초음파 처리하였다. 토실 아자이드(TsN_3) 용액 (벤젠 중 0.5 M)과 증류수를 1: 56으로 혼합하여 제 2 반응 용액을 제조하였다(아자이드 1 eq 기준). 그 후, 상기 제 1 반응 용액과 상기 제 2 반응 용액을 T형 마이크로믹서인 M1 (제 1 믹서, 직경 500 μm)에서 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 35 cm의 제 1 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다.

[0109] 상기 제 1 마이크로플로우 반응기를 통과한 용액을 직경 500 μm의 M2 (제 2 믹서)에서 수득한 후, DMF (벤젠 중 1.4 M) 및 $Rh_2(tBuCO_2)_4$ (벤젠 중 1.3 M)의 용액과 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 300 cm 의 제 2 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다. 통과시킨 용액을 80 분 동안 수집한 후, 즉시 0℃에서 감압 농축하여 생성물을 수득하였다. 수득된 생성물을 실리카겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물인 하기 *cis*-다이아미노 에논계 화합물-1을 86%의 수득률로 수득하였다.

[0110] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.23 (brs, 6H), 2.33 (s, 3H).

[0111] [*cis*-다이아미노 에논계 화합물 1]

[0112] 

.

[0114] ***cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 - 2**

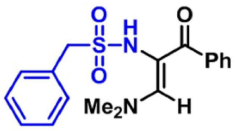
[0115] 먼저, CuTC (벤젠 중 0.025 M), 1-페닐 아세틸렌(벤젠 중 0.65 M), $PhCO_2H$ (벤젠 중 0.10 M) 용액을 첨가한 증류수를 포함하는 제 1 반응 용액을 30 분 동안 초음파 처리하였다. 페닐 메테인 설포닐 아자이드 용액 (벤젠 중 0.5 M)과 증류수를 1: 56으로 혼합하여 제 2 반응 용액을 제조하였다(아자이드 1 eq 기준). 그 후, 상기 제 1 반응 용액과 상기 제 2 반응 용액을 T형 마이크로믹서인 M1 (제 1 믹서, 직경 500 μm)에서 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 35 cm의 제 1 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다.

[0116] 상기 제 1 마이크로플로우 반응기를 통과한 용액을 직경 500 μm의 M2 (제 2 믹서)에서 수득한 후, DMF (벤젠 중 1.4 M) 및 $Rh_2(tBuCO_2)_4$ (벤젠 중 1.3 M)의 용액과 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 300 cm 의 제 2 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다. 통과시킨 용액을 80 분 동안 수집한 후, 즉시 0℃에서 감압 농축하여 생성물을 수득하였다. 수득된 생성물을 실리카겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물인 하기 *cis*-다이아미노 에논계 화합물-2를 65%의 수득률로 수득하였다.

[0117] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.38 (s, 3H), 3.25 (brs, 6H), 3.52 (brs, 2H), 6.32 (brs, 1H), 6.87-6.90 (m,

2H), 7.14-7.26 (m, 6H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H) ppm.

[0118] [*cis*-다이아미노 에논계 화합물 2]



[0119] .

[0121] **<u>*cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 - 3</u>**

[0122] 먼저, CuTC (벤젠 중 0.025 M), 1-페닐 아세틸렌(벤젠 중 0.65 M), $PhCO_2H$ (벤젠 중 0.10 M) 용액을 첨가한 증류수를 포함하는 제 1 반응 용액을 30 분 동안 초음파 처리하였다. 4-메톡시 벤젠 설포닐 아자이드 용액 (벤젠 중 0.5 M)과 증류수를 1: 56으로 혼합하여 제 2 반응 용액을 제조하였다(아자이드 1 eq 기준). 그 후, 상기 제 1 반응 용액과 상기 제 2 반응 용액을 T형 마이크로믹서인 M1 (제 1 믹서, 직경 500 μm)에서 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 35 cm의 제 1 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다.

[0123] 상기 제 1 마이크로플로우 반응기를 통과한 용액을 직경 500 μm의 M2 (제 2 믹서)에서 수득한 후, DMF (벤젠 중 1.4 M) 및 $Rh_2(tBuCO_2)_4$ (벤젠 중 1.3 M)의 용액과 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 300 cm 의 제 2 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다. 통과시킨 용액을 80 분 동안 수집한 후, 즉시 0℃에서 감압 농축하여 생성물을 수득하였다. 수득된 생성물을 실리카겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물인 하기 *cis*-다이아미노 에논계 화합물-3을 70%의 수득률로 수득하였다.

[0124] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.32 (m, 10H), 7.11 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.19 (brs, 6H).

[0125] [*cis*-다이아미노 에논계 화합물 3]



[0126] .

[0128] **<u>*cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 - 4</u>**

[0129] 먼저, CuTC (벤젠 중 0.025 M), 1-페닐 아세틸렌(벤젠 중 0.65 M), $PhCO_2H$ (벤젠 중 0.10 M) 용액을 첨가한 증류수를 포함하는 제 1 반응 용액을 30 분 동안 초음파 처리하였다. 4-클로로벤젠 설포닐 아자이드 용액 (벤젠 중 0.5 M)과 증류수를 1: 56으로 혼합하여 제 2 반응 용액을 제조하였다(아자이드 1 eq 기준). 그 후, 상기 제 1 반응 용액과 상기 제 2 반응 용액을 T형 마이크로믹서인 M1 (제 1 믹서, 직경 500 μm)에서 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 35 cm의 제 1 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다.

[0130] 상기 제 1 마이크로플로우 반응기를 통과한 용액을 직경 500 μm의 M2 (제 2 믹서)에서 수득한 후, DMF (벤젠 중 1.4 M) 및 $Rh_2(tBuCO_2)_4$ (벤젠 중 1.3 M)의 용액과 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 300 cm 의 제 2 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다. 통과시킨 용액을 80 분 동안 수집한 후, 즉시 0℃에서 감압 농축하여 생성물을 수득하였다. 수득된 생성물을 실리카겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물인 하기 *cis*-다이아미노 에논계 화합물-4를 78%의 수득률로 수득하였다.

[0131] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.13-7.15 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.54 (brs, 1H), 3.25 (brs, 6H).

[0132] [*cis*-다이아미노 에논계 화합물 4]

[0133] 

.

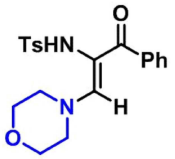
[0135] *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 - 5

[0136] 먼저, CuTC (벤젠 중 0.025 M), 1-페닐 아세틸렌(벤젠 중 0.65 M), $PhCO_2H$ (벤젠 중 0.10 M) 용액을 첨가한 증류수를 포함하는 제 1 반응 용액을 30 분 동안 초음파 처리하였다. 토실 아자이드 용액 (벤젠 중 0.5 M)과 증류수를 1: 56으로 혼합하여 제 2 반응 용액을 제조하였다(아자이드 1 eq 기준). 그 후, 상기 제 1 반응 용액과 상기 제 2 반응 용액을 T형 마이크로믹서인 M1 (제 1 믹서, 직경 500 μm)에서 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 35 cm의 제 1 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다.

[0137] 상기 제 1 마이크로플로우 반응기를 통과한 용액을 직경 500 μm의 M2 (제 2 믹서)에서 수득한 후, 모폴린-4-카벨더하이드(morpholine-4-carbaldehyde, 벤젠 중 1.4 M) 및 $Rh_2(tBuCO_2)_4$ (벤젠 중 1.3 M)의 용액과 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 300 cm 의 제 2 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다. 통과시킨 용액을 80 분 동안 수집한 후, 즉시 0℃에서 감압 농축하여 생성물을 수득하였다. 수득된 생성물을 실리카겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물인 하기 *cis*-다이아미노 에논계 화합물-5를 75%의 수득률로 수득하였다.

[0138] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (brs, 1H), 3.78 (brs, 8H), 2.33 (brs, 3H).

[0139] [*cis*-다이아미노 에논계 화합물 5]

[0140] 

.

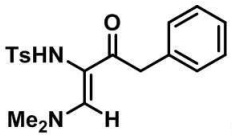
[0142] *cis*-다이아미노 에논계 화합물의 제조 - 6

[0143] 먼저, CuTC (벤젠 중 0.025 M), 2-프로파이닐벤젠 (벤젠 중 0.65 M), $PhCO_2H$ (벤젠 중 0.10 M) 용액을 첨가한 증류수를 포함하는 제 1 반응 용액을 30 분 동안 초음파 처리하였다. 토실 아자이드 용액 (벤젠 중 0.5 M)과 증류수를 1: 56으로 혼합하여 제 2 반응 용액을 제조하였다(아자이드 1 eq 기준). 그 후, 상기 제 1 반응 용액과 상기 제 2 반응 용액을 T형 마이크로믹서인 M1 (제 1 믹서, 직경 500 μm)에서 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 35 cm의 제 1 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다.

[0144] 상기 제 1 마이크로플로우 반응기를 통과한 용액을 직경 500 μm의 M2 (제 2 믹서)에서 수득한 후, DMF (벤젠 중 1.4 M) 및 $Rh_2(tBuCO_2)_4$ (벤젠 중 1.3 M)의 용액과 혼합하여, 직경 1,000 μm 및 길이 300 cm 의 제 2 마이크로플로우 반응기를 0.007 ml/분의 유속으로 통과시켰다. 통과시킨 용액을 80 분 동안 수집한 후, 즉시 0℃에서 감압 농축하여 생성물을 수득하였다. 수득된 생성물을 실리카겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물인 하기 *cis*-다이아미노 에논계 화합물-6을 72%의 수득률로 수득하였다.

[0145] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.38 (s, 3H), 3.25 (brs, 6H), 3.52 (brs, 2H), 6.32 (brs, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 6H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H) ppm.

[0146] [*cis*-다이아미노 에논계 화합물 6]

[0147] 

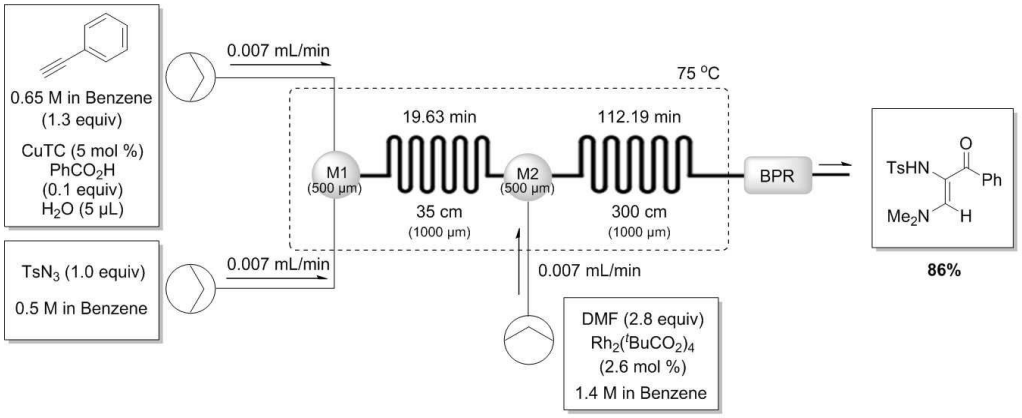
.

[0149] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

[0150] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2

