

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0120621 (43) 공개일자 2012년11월02일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 231/12 (2006.01) C07C 235/84 (2006.01) C07D 207/08 (2006.01) C07D 265/28 (2006.01)		(71) 출원인 울산대학교 산학협력단 울산 남구 무거2동 산29
(21) 출원번호 10-2011-0038321		(72) 발명자
(22) 출원일자 2011년04월25일		김인수
심사청구일자 2012년05월31일		울산광역시 울주군 언양읍 서부리 서울산두산위브 아파트 108동 1103호
기술이전 희망 : 기술양도, 실시권허여, 기술지도		박지혜 경상북도 구미시 봉곡동 장원하이츠 B동 202호
		박기호 부산광역시 북구 화명3동 2306번지 대림쌍용 강변 타운 708동 802호
		(74) 대리인 특허법인 충정
전체 청구항 수 : 총 12 항		

(54) 발명의 명칭 전이금속 촉매를 이용한 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법

(57) 요약

본 발명은 벤즈아마이드계 화합물을 카보닐화하는 방법에 관한 것으로, 구체적으로 전이금속 촉매를 이용하여 벤즈아마이드와 알데히드를 반응시킴으로써 탄소-탄소 직접 결합에 의한 카보닐화를 달성함으로써 유해한 유기금속 부산물이 발생하지 않아 환경친화적이며, 공정 효율 및 경제성이 우수하다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-0002465

부처명 교육과학기술부

연구사업명 기초연구사업(일반연구자지원사업)

연구과제명 전이금속촉매 하 sp² 탄소-수소 또는 탄소-할로젠 결합의 카보닐 또는 이민첨가반응 개발

주관기관 울산대학교

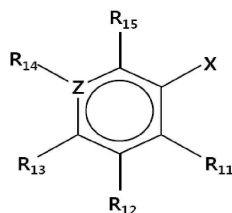
연구기간 2010.05.01 ~ 2013.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

촉매량의 전이 금속 존재 하에서 하기 화학식 1의 벤즈아마이드계 화합물을 알데히드와 반응시켜 카보닐화하는 단계를 포함하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법:

[화학식 1]



상기 식에서,

Z는 탄소, 질소 및 산소 중에서 선택되고,

X는 아마이드 지향성기(directing group)이고,

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 치환 또는 비치환의 하이드록실, 치환 또는 비치환의 아민, 치환 또는 비치환의 황, 치환 또는 비치환의 알킬, 치환 또는 비치환의 헤테로알킬, 치환 또는 비치환의 아릴, 치환 또는 비치환의 시클로알킬, 치환 또는 비치환의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환의 헤테로시클로알킬 중에서 선택되고, 2 이상이 상호 결합되어 환을 형성할 수 있다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 전이금속 촉매는 코발트, 니켈, 루테튬, 로듐, 팔라듐, 이리듐 및 플래티늄으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 반응에는 리간드가 더 포함되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 리간드는 AgSbF₆, AgOTf, AgBF₄, AgPF₄ 및 AgOAc으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1에서 아마이드 지향성기(X)는 CO-NH₂, CO-NHMe, CO-NMe₂, CO-NEt₂, CO-pyrrolidine, CO-morpholine, CO-N(Me-Ph)₂ 및 CO-NBn₂으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 알데히드는 방향족 알데히드, 포화알데히드(nonanal) 및 불포화알데히드(cinnamaldehyde)로 이루어진 군

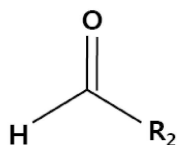
중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 알데히드는 하기 화학식 2의 알데히드인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법:

[화학식 2]



상기 식에서,

R_2 는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 R_2 는 치환 또는 비치환 벤젠, 피리딘, 퓨레인, 싸이오페인 및 인돌로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 치환된 경우 치환기는 할로겐, 저급알킬, CO_2Et , OMe , $-\text{NO}_2$, OH 및 SH 로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 반응에는 산화제가 더 포함되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 산화제는 Ag_2CO_3 , O_2 , 벤조퀴논, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 및 tert-부틸히드로젠 퍼옥사이드로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 전이금속 촉매는 1 내지 10 mol%로 첨가되고, 상기 리간드는 10 내지 20 mol%로 첨가되고, 상기 산화제는 100 내지 400 mol%로 첨가되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 반응은 비활성 또는 진공 분위기 하에서 100 내지 150 °C의 온도로 20 내지 48 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법.

명세서

기술분야

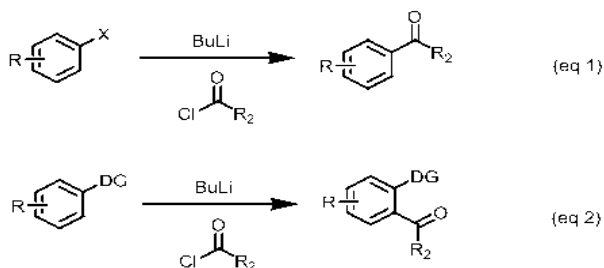
[0001]

전이금속 촉매를 이용한 벤즈아마이드계 화합물의 직접적인 카보닐화 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일반적으로 카보닐화는 유기 화합물 내로 카보닐 또는 카보닐기를 삽입하는 것으로 이해된다. 현재까지 보고된 sp^2 탄소의 카보닐화 반응은 크게 두 가지로 요약할 수 있다. 하기 반응식 4의 식 1(eq 1)에서 보이는 것처럼 아릴 할라이드 화합물에 당량의 강염기(BuLi)를 저온에서 가한 후 아릴 클로라이드를 가해서 목적하는 카보닐 화합물을 얻는 방법이 있다. 또한, 식 2 (eq 2)에서처럼 지향성기(directing group)를 이용하여 아렌(arene) 화합물의 C-H 결합에 리튬(Li)을 도입한 후 아릴 클로라이드를 가해서 목적하는 화합물을 얻는 것이다. 그러나 이러한 반응은 당량의 강염기를 저온에서 사용해야 하는 문제점을 내포하고 있으며, 특히 아릴 할라이드 화합물을 사용할 경우 당량의 유기금속 부산물(LiX)이 생성되어 환경 파괴 및 부산물 처리에 많은 비용이 들어가고 있는 실정이다.

[0003] [반응식 4]



[0004]

발명의 내용

해결하려는 과제

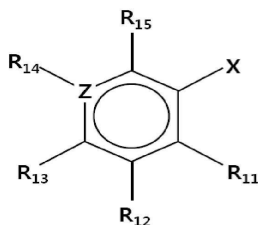
[0005] 이에 본 발명자들은 유기금속 부산물을 생성하지 않는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법을 고안하기 위해 연구하던 중, 본 발명을 완성하였다.

[0006] 따라서 본 발명의 목적은 전이금속 촉매 하에서 벤즈아마이드와 알데히드를 반응시킴으로서 탄소-탄소 직접 결합에 의한 카보닐화 반응을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 촉매량의 전이 금속 존재 하에서 하기 화학식 1의 벤즈아마이드계 화합물을 알데히드와 반응시켜 카보닐화 하는 단계를 포함하는 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법을 제공한다.

[0008] [화학식 1]



[0009]

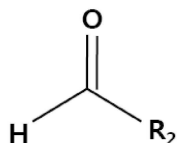
[0010] 상기 식에서, Z는 탄소, 질소 및 산소 중에서 선택되며, X는 아마이드 지향성기(directing group)이고, 바람직한 예로서 CO-NH₂, CO-NHMe, CO-NMe₂, CO-NEt₂, CO-pyrrolidine, CO-morpholine, CO-N(Me-Ph)-₂, 또는 CO-NBn₂ 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0011] 상기 R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 치환 또는 비치환의 하이드록실, 치환 또는 비치환의 아민, 치환 또는 비치환의 황, 치환 또는 비치환의 알킬, 치환 또는 비치환의 헤테로알킬, 치환 또는 비치환의 아릴, 치환 또는 비치환의 시클로알킬, 치환 또는 비치환의 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환의 헤테로시클로알킬 중에서 선택되고, 2 이상이 상호 결합되어 환을 형성할 수 있다. 바람직한 예로서, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, OMe, NO₂, NH₂, SH 및 OH 중에서 선택될 수 있다.

[0012] 상기 전이금속 촉매는 예를 들어, 코발트, 니켈, 루테튬, 로듐, 팔라듐, 이리듐 및 플래티늄 중에서 선택될 수 있으며, 바람직하게는 양이온성 로듐(III) 촉매일 수 있다.

[0013] 상기 알데히드는 예를 들어 방향족 알데히드, 포화알데히드(nonanol) 및 불포화알데히드(cinnamaldehyde)를 포함한다. 일실시예에 따르면 하기 화학식 2의 알데히드가 해당된다.

[0014] [화학식 2]



[0015]

[0016] 상기 식에서, R₂는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 바람직하게는 치환 또는 비치환 벤젠, 피리딘, 퓨레인, 싸이오페인, 또는 인돌이고, 여기서 치환된 경우 치환기는 할로젠, 저급알킬, CO₂Et, -OMe, -NO₂, OH 및 SH 중에서 선택될 수 있다.

[0017] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 반응에는 리간드가 더 포함될 수 있는 바, 예를 들어 AgSbF₆, AgOTf, AgBF₄, AgPF₄ 및 AgOAc 중에서 선택될 수 있다.

[0018] 또 다른 실시예에 따르면, 상기 반응에는 산화제가 더 포함될 수 있다. 상기 산화제는 예를 들어, Ag₂CO₃, O₂, 벤조퀴논, (NH₄)₂S₂O₈ 및 tert-부틸히드로젠 퍼옥사이드 중에서 선택될 수 있다.

[0019] 상기 전이금속 촉매는 약 1 내지 10 mol%, 바람직하게는 10 mol%로 첨가된다. 상기 리간드는 약 10 내지 20 mol%, 바람직하게는 20 mol%로 첨가된다. 상기 산화제는 약 100 내지 400 mol%, 바람직하게는 200 mol%로 첨가될 수 있다.

[0020] 상기 반응은 비활성 또는 진공 분위기 하에서, 100°C 내지 150 °C의 온도로 20내지 48 시간 동안 수행될 수 있다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법은 반응 부산물로서 유기금속 등의 유해한 물질이 생성되지 않는 직접 탄소-탄소 결합반응에 기반하고 있는 바, 환경친화적일 뿐만 아니라, 반응 부산물의 제거를 위한 별도 공정을 거칠 필요가 없으므로 공정성 및 경제성이 우수하므로, 매우 유용하게 사용될 수 있다는 효과가 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명에서 사용되는 용어에 대한 정의는 이하와 같다.

[0023] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 또다른 치환체의 일부로서 달리 설명하지 않으면 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하고, 이는 완전 포화되거나, 일부 또는 전부 불포화일 수 있고, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (예를 들어, C₁-C₁₀은 1 내지 10개 탄소를 의미한다) 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 용어 "알킬"은 달리 설명하지 않으면 또한 아래 보다 상세히 정의된 알킬의 유도체, 예를 들어 "헤테로알킬"을 포함하는 의미이다. 탄화수소기에 제한되는 알킬기는 "호모알킬"로 명명한다.

[0024] 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하고 -CH₂CH₂CH₂CH₂-로 예시되고 이로 제한되지 않고, "헤테로알킬렌"으로서 아래 설명된 기를 추가로 포함한다. 일반적으로, 알킬 (또는 알킬렌)기는 1 내지 24개 탄소 원자를 가질 것이고, 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 본

발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 보다 단쇄의 알킬 또는 알킬렌기이다.

[0025] 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또다른 용어와 조합하여 달리 설명하지 않으면, 언급된 수의 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 이루어지는 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S 및 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 또는 알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 놓일 수 있다. 그 예는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ 과 같이, 2개 이하의 헤테로원자는 연속될 수 있다.

[0026] 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합으로 달리 설명하지 않으면 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 환식 버전을 나타낸다. 추가로, 헤테로시클로알킬에 대해, 헤테로원자는 헤테로환이 분자의 나머지에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 예는 1- (1,2,5,6-테트라히드로피리디), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0027] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로 또는 또다른 치환체의 일부로서 달리 설명하지 않으면 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C1-C4)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하고 이로 제한되지 않는 것을 의미한다.

[0028] 용어 "아릴"은 달리 설명하지 않으면, 함께 융합되거나 공유 연결되는 단일 고리 또는 다중 고리 (바람직하게는 1 내지 3 고리)일 수 있는 다가불포화의 방향족 치환체를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기 (또는 고리)를 나타내고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4급화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 벤질, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 각각의 상기 언급한 아릴 및 헤테로아릴 고리계에 대한 치환체는 아래 설명되는 허용되는 치환체의 군 중에서 선택된다.

[0029] 용어 "아릴"은 다른 용어와 조합으로 사용될 때 (예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬) 상기 정의된 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 탄소 원자 (예를 들어, 메틸렌기)가 예를 들어, 산소 원자로 교체된 알킬기를 포함하는 (예를 들어, 페녹시메틸, 2-피리디닐옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등), 아릴기가 알킬기에 부착되는 라디칼 (예를 들어, 벤질, 페네틸, 피리디메틸 등)을 포함하는 것을 의미한다.

[0030] 상기 각각의 용어 (예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")는 나타낸 라디칼의 치환 및 비치환 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다. 각각의 종류의 라디칼에 대한 바람직한 치환체를 아래 제공한다.

[0031] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼 (중중 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 및 헤테로시클로알케닐로서 칭하는 기를 포함)에 대한 치환체는 "알킬기"로 총칭하고, 0 내지 $(2m+1)$ (여기서, m '는 상기 라디칼 내의 탄소 원자의 총수이다) 범위의 수의 $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{할로겐}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ 및 $-\text{NO}_2$ 중에서 선택되고 이로 제한되지 않는 다양한 기 중 하나 이상일 수 있다. R' , R'' , R''' 및 R'''' 는 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 예를 들어, 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 치환 또는 비치환 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기 또는 아릴알킬기

를 나타낸다.

[0032] 본 발명의 화합물이 하나 초과 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 독립적으로 선택되고, 하나 초과 상기 기가 존재할 때 각각의 R', R'', R''' 및 R''''기도 그러하다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 부착할 때, 이들은 질소 원자와 결합하여 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리딘 및 4-모르폴리딘을 포함하고 이로 제한되지 않는 것을 의미한다. 상기 치환체의 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예를 들어 할로알킬 (예를 들어, -CF₃ 및 -CH₂CF₃) 및 아실 (예를 들어, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ 등)를 포함하는 것을 의미함을 이해할 것이다.

[0033] 알킬 라디칼에 대해 설명한 치환체와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환체는 "아릴기"로서 총칭한다. 치환체는 예를 들어, 0 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자가의 총 수 범위의 수의 할로젠, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -할로젠, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR'', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, 플루오로(C1-C4)알콕시, 및 플루오로(C1-C4)알킬 중에서 선택되고; 여기서 R', R'', R''' 및 R''''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴 중에서 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 초과 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 독립적으로 선택되고, 하나 초과 상기 기가 존재할 때 각각의 R', R'', R''' 및 R''''기도 그러하다.

[0034] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 및 황 (S) 을 포함한다. 또한 용어 "리간드"는 금속 원소 로듐에 배위하는 화합물을 포함하며, 용어 "지향성기(directing group)"는 방향족 화합물로의 촉매의 접근을 용이하게 해주는 유기 구조를 포함한다.

[0035] 용어 "약"이라는 것은 참조 양, 수준, 값, 수, 빈도, 퍼센트, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이에 대해 30, 25, 20, 25, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 정도로 변하는 양, 수준, 값, 수, 빈도, 퍼센트, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이를 의미한다.

[0036] 본 명세서를 통해, 문맥에서 달리 필요하지 않으면, "포함하다" 및 "포함하는"이란 말은 제시된 단계 또는 원소, 또는 단계 또는 원소들의 군을 포함하나, 임의의 다른 단계 또는 원소, 또는 단계 또는 원소들의 군이 배제되지는 않음을 내포하는 것으로 이해하여야 한다.

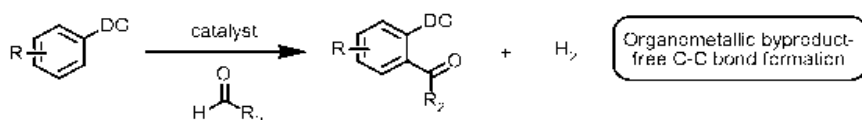
[0037] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.

[0038] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0039] 본 발명은 벤즈아마이드계 화합물의 카보닐화 방법을 제공한다. 이러한 카보닐화 방법의 생성물은 카보닐화 된 벤즈아마이드 또는 그의 약제학적 허용되는 염일 수 있다. 상기 방법은 촉매량의 전이 금속 존재 하에서 벤즈아마이드계 화합물을 알데히드와 반응시켜 카보닐화하는 단계를 포함한다.

[0040] 본 발명의 방법은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 지향성기(directing group, DG)을 가지고 있는 아렌(arene) 화합물이 전이금속 촉매를 이용하여 알데히드와 직접적인 탄소-탄소 결합반응을 수행한다.

[0041] [반응식 1]



[0042]

[0043] 상기 방법에 따르면 반응 후 유기금속 부산물 발생하지 않는바 친환경적일 뿐만 아니라 부산물의 제거를 위한 별도의 공정을 수행할 필요가 없다. 따라서, 경제성 및 공정 효율이 우수하다.

[0044] 상기 전이금속 촉매는 예를 들어 코발트, 니켈, 루테튬, 로듐, 팔라듐, 이리듐, 플래티늄 중에서 선택될 수 있

으며, 본 발명의 일실시예에서 바람직하게는 중성이 아닌 양이온성 로튬 촉매를 사용하고 있으나, 이에 한정되지 않음은 물론이다. 이러한 전이금속 촉매의 첨가량은 특별히 제한되지 않지만 예를 들어, 1~10 mol%, 바람직하게는 10 mol%로 포함될 수 있다.

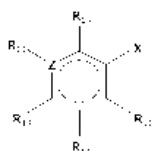
[0045] 본 발명의 일실시예에서, 상기 전이금속 촉매를 이용한 반응에는 리간드가 더욱 첨가될 수 있으며, 이에 전이금속 전구체 및 리간드 시스템을 이룰 수 있다. 예를 들어 일 실시예에서는 전이금속 전구체 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 와 리간드인 AgSbF_6 를 함께 첨가하여, $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 내 Cl를 SbF_6 로 바꾸어주는 한편 Ag^+ 와 Cl-는 AgCl 로 침전되어 양이온성 Rh(III) 촉매 시스템이 만들어진다.

[0046] 상기 전이금속 전구체는 한정되지 않으며, 예를 들어, $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ 등과 같은 로튬 전구체, $[\text{Ir}(\text{COD})_2\text{Cl}]_2$ 등과 같은 이리듐 전구체, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 등과 같은 팔라듐 전구체, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh})_3$ 등과 같은 루테튬 전구체 등을 들 수 있다.

[0047] 상기 리간드는 전이금속 전구체 내 음이온과 결합하여 전이금속의 촉매 활성이 발휘되도록 한다. 예를 들어 전이금속은 +III가의 산화 상태로 존재하며, 따라서, 리간드의 결합 부위로 작용 가능한 2개의 자유 밸런스를 제공하는데, 3번째 자유 밸런스는 양전하로 작용하며 금속 배위 착물은 음이온성 벤즈아마이드에 대한 짝이온으로 작용한다. 본 발명의 일실시에 따르면, AgSbF_6 , AgOTf , AgBF_4 , AgPF_4 , AgOAc 와 같은 리간드를 첨가하고 있으나 이에 한정되지 않는다. 상기 리간드는 약 5 내지 30 mol%, 바람직하게는 약 10 내지 20 mol%, 더욱 바람직하게는 10mol%로 첨가된다.

[0048] 본 발명의 일실시예에서 상기 벤즈아마이드는 하기 화학식 1에 나타난 바와 같이 아마이드 지향성기를 갖는 벤젠환의 구조를 갖는다.

[0049] [화학식 1]



[0050]

[0051] 상기 식에서,

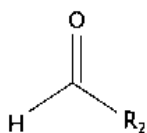
[0052] Z는 탄소, 질소, 산소 중에서 선택된다.

[0053] X는 아마이드 지향성기(directing group)이고, 상기 아마이드 지향성기의 바람직한 예로는 CO-NH_2 , CO-NHMe , CO-NMe_2 , CO-NEt_2 , CO-pyrrolidine , CO-morpholine , CO-N(Me-Ph)_2 , CO-NBn_2 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 치환 또는 비치환의 알킬 또는 헤테로알킬, 치환 또는 비치환의 하이드록실, 치환 또는 비치환의 아민, 치환 또는 비치환의 황, 치환 또는 비치환의 아릴, 치환 또는 비치환의 시클로알킬, 치환 또는 비치환의 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환의 헤테로시클로알킬 중에서 선택되고, 2 이상이 상호 결합되어 환을 형성할 수 있다. 상기 R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 는 바람직하게는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, OMe, NO_2 , NH_2 , SH 및 OH 중에서 선택될 수 있다.

[0055] 또한, 본 발명의 일실시예에서, 상기 알데히드는 방향족 알데히드, 포화알데히드(nonanal) 및 불포화알데히드(cinnamaldehyde)를 포함한다. 일실시에 따르면, 하기 화학식 2의 알데히드가 이용된다.

[0056] [화학식 2]



[0057]

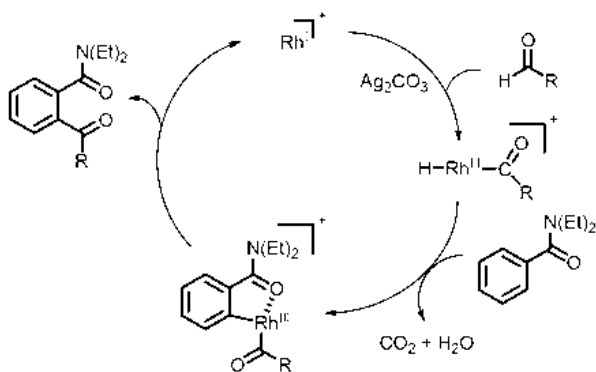
[0058] 상기 식에서,

[0059] R_2 는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 바람직한 예에서, 상기 R_2 는 치환 또는 비치환 벤젠, 피리딘, 또는 퓨레인, 싸이오페인, 인돌이고, 여기서 치환된 경우 치환기는 할로젠, 저급알킬, CO_2Et , $-\text{OMe}$, $-\text{NO}_2$, OH 및 SH 중에서 선택될 수 있다.

[0060] 본 발명의 일실시에 따르면, 상기 반응에는 산화제가 더 포함될 수 있는 바, 예를 들어, Ag_2CO_3 , O_2 , 벤조퀴논, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, tert-부틸히드로젠 퍼옥사이드 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 이러한 산화제는 환원되면서 전구체 상태의 전이금속을 산화시켜 촉매 활성을 발휘할 수 있도록 한다. 상기 산화제는 약 100 내지 400 mol%, 바람직하게는 약 200 mol%로 첨가될 수 있다.

[0061] 본 발명에 따른 카보닐화 방법의 메커니즘은 현재 명확하게 밝혀지지 않았다. 다만, 본 발명자들이 추측하는 메커니즘을 일 구체예로서 2-벤조일-N,N-디에틸벤즈아마이드를 들어 살펴보면, 하기 반응식 2와 같은 촉매회로(catalytic cycle)로 나타난다.

[0062] [반응식 2]



[0063]

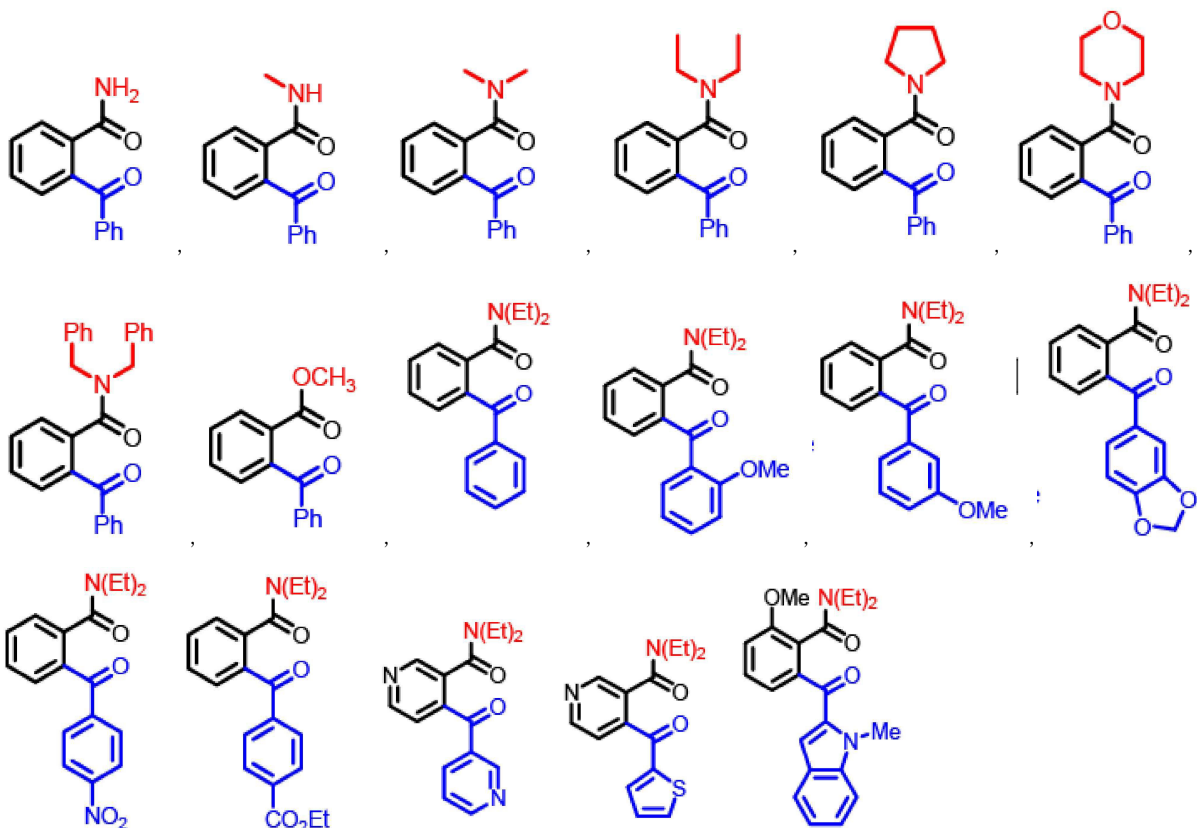
[0064] 우선, 산화제인 Ag_2CO_3 에서 Ag(I) 가 Ag(0) 로 환원되면서 로듐(I)을 산화시키고 알데히드와 결합하여 로듐(III)-복합체가 형성된다. 이에 따라 로듐의 촉매 활성이 일어난다. 즉, 양이온성 복합체가 벤즈아마이드와 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 의 화학양론적 고리 금속화(cyclometalation)의 활성 금속화 촉매로 작용한다. 로듐(III)-복합체는 디에틸벤즈아마이드와 반응하여 5원 양이온성 금속환을 형성한다. 따라서, 전이금속 전구체 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, AgSbF_6 , 및 Ag_2CO_3 가 혼합되어 알데하이드를 활성화하고, 벤즈아마이드와 결합하여 고리화 금속 중간체를 형성하며 로듐(III) 촉매가 환원되면서 벤즈아마이드의 오르소(ortho) 위치가 카보닐화 된다.

[0065] 이러한 카보닐화 방법에 따르면 전이금속 촉매에 의해 탄소-탄소 직접 반응이 일어나고 부수물로서 이산화탄소와 물이 발생하는 바, 기존의 강염기(BuLi)를 사용하는 카보닐화 반응에서 발생하는 환경에 유해한 유기금속 부수물이 생성되지 않는다. 본 발명에 사용되는 벤즈아마이드, 알데히드, 전이금속 촉매, 리간드 및 산화제는 시판제품을 사용하거나, 공지된 방법으로 상기 방법에 적합하고 공지된 반응조건하에서 제조될 수 있다. 공지된 방법의 변형 방법들도 사용될 수 있지만, 본 명세서에서는 상세하게 언급하지 않는다.

[0066] 상기 반응에 적합한 용매는 카보닐화 반응 동안에 비활성인 것으로서 반응이 진행되는 동안 소비되지 않는 것을 의미한다. 예시적인 용매는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 탄화수소류; 디클로로메탄(CH_2Cl_2)과 같은 할로젠화 탄화수소류; 아세톤, 부탄온과 같은 케톤류; 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디옥산과 같은 에테르류; 아세토니트릴과 같은 니트릴류; 아세트산과 같은 카복실산류; 디메틸포름아미드와 같은 아미드류; 선택적으로 이들 용매와 다른 용매의 혼합물이 있다.

[0067] 본 발명의 방법에서, 반응조건은 원료물질에 따라 광범위 내에서 가변적이며 특별히 제한되지 않는다. 일 예에서, 반응 분위기는 비활성 또는 진공 분위기일 수 있다. 반응시간은 사용되는 조건들에 따라 수분 내지 수일이고, 일 예에서, 1 시간 내지 48 시간 범위, 보다 바람직하게는 20 시간 내지 48 시간 범위, 및 더욱 바람직하게는 20 시간 내지 25 시간 범위이다. 또한, 반응온도는 30°C 내지 180°C 범위, 보다 바람직하게는 50°C 내지 150°C 범위, 및 더욱 바람직하게는 100°C 내지 150°C 범위이다. 저온에서는 반응이 불필요하게 느려지는 한편, 고온에서는 중합성 물질과 같은 부가의 유도체 형성을 유도할 수 있다.

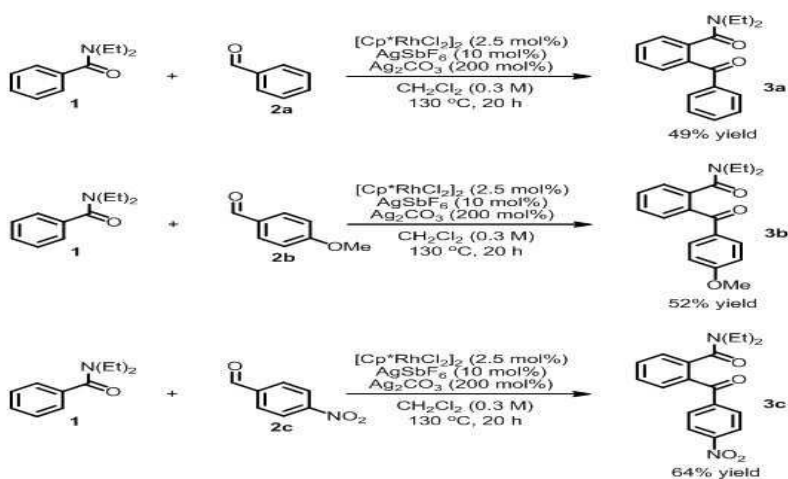
[0068] 본 발명의 실시예에 따른 방법으로 제조된 카보닐화된 벤즈아마이드의 구체적인 예는 하기와 같으나 이에 한정되지 않는다:



[0070] 이하, 하기 반응식 3을 참조하여 실시예를 통하여 본 발명을 추가적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0071] 특히, 하기 실시예에서는 로듐 촉매와 특정 벤즈아마이드와 알데히드만을 예시하였으나, 다른 종류의 촉매, 벤즈아마이드, 및 알데히드를 사용하는 것 역시 당업자에게 자명한 사항이라 할 것이다.

[0072] [반응식 3]



[0073]

[0074] <실시예 1>

[0075] 2-벤조일 -N,N-디에틸벤즈아마이드(3a)의 제조

[0076] 상기 반응식 3에 나타난 것과 같이, 반응기(sealed tube, 13mm×100mm)에 펜타메틸시클로펜타디에닐로듐 클로라

이드 다이머 ($[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, 4.6 mg, 0.0075 mmol, 2.5 mol%), AgSbF_6 (10.3 mg, 0.030 mmol, 10 mol%), Ag_2CO_3 (165.5 mg, 0.60 mmol, 200 mol%), *N,N*-디에틸벤즈아마이드 (1) (53.2 mg, 0.30 mmol, 100 mol%), 벤즈알데히드 (2a) (38.2 mg, 0.36 mmol, 120 mol%)를 차례대로 가한 후 용기 내 공기를 아르곤 가스로 치환한다. 이후 CH_2Cl_2 (1 mL, 0.3 M)을 가한 후 130 °C에서 20 시간 동안 교반한다. 반응기를 냉각 후 용매를 농축하고 컬럼크로마토그래피 정제를 통해 화합물 2-벤조일 -*N,N*-디에틸벤즈아마이드(3a)를 49%의 수율로 얻었다.

[0077] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36-7.77 (m, 7H), 7.77-7.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 12.3, 13.9, 39.0, 43.4, 126.9, 128.3, 128.5, 130.0, 130.5, 131.0, 133.2, 137.1, 137.4, 138.5, 170.1, 171.3, 196.9.

[0078] <실시예 2>

[0079] *N,N*-디에틸-2-(4-메톡시벤조일)벤즈아마이드(3b)의 제조

[0080] 벤즈알데히드(2a) 대신에 하기 화학식의 벤즈알데히드(2b)를 첨가하였다는 점을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 *N,N*-디에틸-2-(4-메톡시벤조일)벤즈아마이드(3b)를 제조하였다.

[0081] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.34-7.52 (m, 4H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 12.4, 13.9, 39.0, 43.4, 55.7, 113.7, 126.9, 128.3, 129.4, 130.2, 130.5, 132.9, 137.6, 138.0, 163.9, 170.1, 195.5.

[0082] <실시예 3>

[0083] *N,N*-디에틸-2-(4-니트로벤조일)벤즈아마이드(3c)의 제조

[0084] 벤즈알데히드(2a) 대신에 하기 화학식의 벤즈알데히드(2c)를 첨가하였다는 점을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 *N,N*-디에틸-2-(4-니트로벤조일)벤즈아마이드(3c)를 제조하였다.

[0085] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (br, 3H), 1.20 (br, 3H), 3.20 (br, 2H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.24-7.74 (m, 4H), 8.16-8.32 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.0, 14.1, 39.4, 43.7, 115.2, 124.0, 126.4, 127.9, 128.8, 129.9, 131.2, 135.1, 151.0, 163.4, 169.7, 197.2.

[0086] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.