

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C07C 103/34

C07C 102/06

**B01J 27/08**

(45) 공고일자 1987년05월16일

(11) 공고번호 87-000981

(21) 출원번호

특 1982-0001480

(65) 공개번호

특 1983-0010048

(22) 출원일자

1982년04월03일

(43) 공개일자

1983년12월24일

(30) 우선권주장

294, 101 1981년08월21일 미국(US)

(71) 출원인

스타우퍼 케미칼 캄파니 키아스 마아빈 오버베크

미합중국 06881 코넥티컷주 웨스트포오트 (번지 없음)

(72) 발명자

리차아드 더글러스 글레스 쥬니어

미합중국 캘리포니아주 오클랜드 로우즈크레스트 드라이브 1918

(74) 대리인

김서일

**심사관 : 김영우 (책자공보 제1295호)****(54) α-할로알킬아미드의 제조방법****요약**

내용 없음.

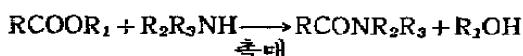
**명세서**

[발명의 명칭]

α-할로알킬아미드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본원 발명은 반응을 촉진시키는 물질의 존재하에서 에스테르와 아민과를 반응시킴으로써 이루어지는 α-할로알킬아미드의 제조방법에 관한 것이다. 상기 반응은 일반적으로 하기 반응식과 같이 이루어진다 :



식중, R은 α-할로-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-알킬이며, R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬이며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬이고 동일한 또는 다른 알킬그룹일 수도 있다.

“알킬”이라함은 이 형태의 직쇄 및 분지쇄 그룹 모두를 포함한다. “α-할로-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-알킬”이라함은 카르복실лот에 인접한 (α)탄소원자에 결합된 할로겐원자(염소, 불소 또는 브롬, 가급적 염소)를 가진 직쇄 및 분지쇄그룹 모두를 포함한다. 이 할로-알킬롯의 알킬부분은 기타 탄소원자에 결합된 추가의 할로겐원자에 의하여 임의로 치환될 수 있다.

바람직한 실시예에 있어서는 본원 발명의 제조방법에 의한 생성물은 광학적 활성 아미드류이며, 가장 바람직한 실시예에 있어서는 α-탄소원자(그것에 할로겐이 결합되는)은 광학적 활성이 있다. 또한 바람직한 실시예에 있어서는 R<sub>1</sub>은 α-할로-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고, R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, R<sub>2</sub>은 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, R<sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다.

상기 반응을 촉진하기 위하여 적합한 것으로 알려진 물질은 26이상의 분자량을 가진 IIIa족, 및 IVb족의 금속의 할로겐화물로 구성된 그룹에서 선택된다. IIIa족 금속할로겐화물중에서 알루미늄의 할로겐화물, 특히 알루미늄 트리클로라이드 및 알루미늄 트리브로마이드가 바람직하다. IVb족 중에서는 티타늄 및 지르코늄의 할로겐화물, 특히 테트라클로라이드가 바람직하며, 가장 바람직한 것은 지르코늄 테트라클로라이드이다.

그 가장 바람직한 형태에 있어서, 본원 발명은 저급 α-할로알킬 카르복실산의 광학적 활성 아미드류의 제조방법을 제공한다. 가장 바람직하기에는 본원 발명의 제조방법은 상용 L-(저급알킬)-2-할로프로피오네이트, 가급적으로 L-메틸-2-할로프로피오네이트로부터의 한단계 제조공정에 의하여, L-N, N-디에틸-2-할로프로피온아미드 및 특히 이 형태의 클로로프로피온아미드의 제조에 관한 것이다.

이와 같은 화합물의 제조방법의 일부는 스衲즈케(Santzke)등에 의한 문헌 (Chem. Bar., 106, 2072-2075면 1973년도)에 기술되어 있다. 이것들은 광학적 활성 젖산과 티오닐 클로라이드와의 반응 및 HCl 또는 HBr의 존재하에서 알라닌과 나트륨 니트라이트와의 반응을 포함한다. 전자의 방법에 의하면, 단지 약 23% 수율의 원하는 생성물이 생성되며, 후자의 방법은 수개의 공정을 필요로 한다.

아미드류를 제조하기 위한 에스테르와 아민과의 반응에 관하여는 종래 기술분야에서 잘 알려져 있다. 예를들면, 야자와(Yazawa)에 의한 문헌(Tetrahedron Letters, No. 46, 3995-3996면, 1974년도)에 있어서는 보론 트리브로마이드의 존재하에서 에스테르와 아민과를 반응시킴에 의하여 아미드류를 생성하는 방법이 설명되어 있다. 또 다른 문헌, 체드러(Chandra)등에 의한 간행물 (J. Chem. Soc. (C), 1969년도, 2565-2568면)에서는 카르복실산, 무수물 및 에스테르를 포함하는 카르보닐화합물과 금속아미드(특히, 티타늄아미드)와의 반응에 관하여 설명되어 있으며, 선택적으로 티타늄 테트라클로라이드와 제 20민과의 반응에 의하여 형성된 복합체를 사용하는데 관하여 설명되어 있다. 이와 같은 공정에 있어서는 금속아미드의 생산 또는 구입을 필요로 하며, 제조비가 높고, 또한 최소한 2단계의 공정을 필요로 한다.

미합중국 특허 제3,655,690호에는 카르복실산 또는 그 염과 아민과의 반응에 의하여 생성되는 아미드류의 제조방법에 관하여 설명되어 있다. 어떤 금속할로겐화물은 상기 반응을 위한 유용한 촉매로서 알려져 있다. 미합중국 특허 제3,763,234호에는 촉매로서 루이스산(Lewis acids), 가급적 우라늄 염의 존재하에 에스테르와 아민과의 반응에 의하여 이루어지는 아미드류의 제조 방법에 관하여 설명되어 있다. 이 방법에 있어서 루이스산은 최소한 0.005몰%로 사용된다. 반응시간은 0.1-48시간의 범위내에서 변동된다. 상기 루이스산이 25몰%보다 많은 양으로 사용되었을때에 어떤 특별한 이점은 없었다고 설명되어 있다.

간단히 말하면, 본원 발명은 하기 일반식(II)의 에스테르와 하기 일반식(III)의 아민과를 260이상의 원자량을 가진 IIIa족 금속, 또는 IVb족 금속의 할로겐화물로 이루어지는 약 50-300몰%(상기 에스테르를 기준으로 하여)의 촉매의 존재하에서 반응시킴으로써 이루어지는 하기 일반식의 아미드의 제조방법에 관한 것이다.



식중, R은  $\alpha$ -할로- $\text{C}_1\text{-C}_8$ -알킬이며,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_3$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -알킬이다.



식중, R은 위에서 정의된 바와 같으며,  $\text{R}_1$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬이다.

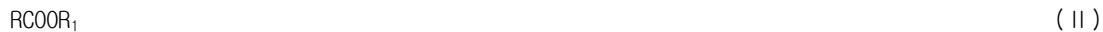


식중,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_3$ 은 위에서 정의된 바와 같다.

비람직한 실시예에 있어서는, 본원 발명은 하기 일반식(II)의 에스테르와 하기 일반식(III)의 아민과를 260이상의 원자량을 가진 IIIa족 금속, 또는 IVb족 금속의 할로겐화물로 이루어지는 약 50-300몰%(상기 에스테르를 기준으로 하여)의 촉매의 존재하에서 반응시킴으로써 이루어지는 하기 일반식(I)의 아미드의 제조방법에 관한 것이다.



식중, R은  $\alpha$ -할로- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고,  $\text{R}_2$ 는  $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알킬이고,  $\text{R}_3$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다.



식중,  $\text{R}_1$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다.



식중,  $\text{R}_1, \text{R}_2$  및  $\text{R}_3$ 은 위에서 정의된 바와 같다.

가장 바람직한 실시예에 있어서는, 본원 발명은 하기 일반식(II)의 화합물과 디에틸아민과를 알루미늄 트리할라이드, 지르코늄트라할라이드 또는 티타늄 테트라할라이드의 존재하에서 후술하는 특정된 양으로 반응시킴으로써 이루어지는 하기 일반식(I)의 화합물, 특히 광학적 활성 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



식중, R은 1-할로에틸이며,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_3$ 은 각기 에틸이다.



식중, R은 1-할로에틸이며,  $\text{R}_1$ 은 메틸이다.

본원 발명의 제조방법에 의하여 생성될 수 있는 아미드류는 많은 공정에 있어서의 중간 생성물로서 유용하다.

2-할로 프로피온아미드, 특히 N,N-디에틸-2-클로로 또는 브로모-프로피온아미드류는 미합중국 특허 제3,480,671호, 제3,718,455호 및 제3,998,880호에서 설명되어 있는 바와 같이,  $\alpha$ -나프톨 및 나트륨 메톡시드 또는 알칼리금속 하이드록시드와의 반응에 의한  $\alpha$ -나프톡시 알킬아미드류의 제조에 있어서의 화학적 중간 생성물로서 유용한 사실이 발견되었다. 특히, 화합물 D-( $\text{--}$ )N,N-디에틸-2-( $\alpha$ -나프톡시) 프로피온 아미드는 제조제로서 활성이 있다. 상기 이 화합물 및 그 제조방법은 미합중국 특허 제3,718,455호에 설명되어 있다. 그 제조방법에 있어서는 라세믹(racemic) 2-( $\alpha$ -나프톡시)프로피온산이 그 광학이성체내로 용해된 후에, 아실클로라이드로 각기 변환되고, 그리고 디에틸아민과 반응됨으로써 아미드의 광학이성체가 생성되었다.

본원 발명은 한단계 공정으로 대용 L-메틸-2-클로로-또는 브로모-프로피오네이트로부터의 L-이성체 L-N, N-디에틸-2-클로로-또는 브로모-프로피온아미드의 제조방법을 제공하며, 이 방법에 의해 L-이성체 그 자체의 우수한 수율뿐만 아니라 양호한 전반적 수율을 달성하게 된다. 기타의 광학이성체의 생성도 종전기술에 의한 방법과는 달리 크게 감소된다.

일반적으로 상기 반응을 수행함에 있어서는 질소 또는 불활성 기체의 소제기와 촉매첨가수단이 구비된 플라스크 또는 용기에 에스테르, 아민 및 용제를 넣는다. 용제는 반응작용기를 갖고 있지 않은 일반적 유기용제의 하나이면 좋다. 예를들면, 메틸렌 클로라이드 및 툴루엔과 같은 방향족 탄화수소 용제이다.

촉매는 가급적 무수분말로서, 만약 필요하면 온도조절을 할수 있는 기간동안 상기 혼합물에 첨가된다. 상기 촉매의 첨가는 일반적으로 1분 내지 1시간, 가급적 1~25분동안 실시된다.

일반적으로 상기 반응시간은 촉매의 첨가 종료후부터 시작하여 약 10분 또는 수시간동안이며, 반응시간을 연장함에 의하여 수율 또는 광학적 순도에 미치는 영향은 없다. 반응시간은 10~60분 범위가 바람직하다.

일반적으로 반응혼합물의 온도는 약 -20~+150°C, 바람직하게는 약 5~50°C로 유지된다.

일반적으로 아민은 약 100~600몰%(에스테르를 기준으로 하여)의 양으로 사용되며, 촉매는 하기와 같이 사용되는 촉매 이하에 따라 에스테르에 대한 양으로 사용된다. IIIa족 금속의 할로겐화물, 예를들면 알루미늄 트리할라이드-약 67~200몰%, IVb족 금속의 할로겐화물-약50~300몰%, 더 상세히 말하면 지르코늄 테트라할라이드 -약50~200몰%, 그리고 티타늄 테트라할라이드 -약100~300몰%의 양으로 사용된다.

에스테르 및 아민의 혼합순서는 일반적으로 공정을 수행함에 있어 중요한 것은 아니다. 그러나 광학적 활성시약이 사용될때에는 하기와 같은 순서로, 즉 할라이드촉매를 용제내에서 아민과 먼저 혼합한 후에, 이 혼합체를 에스테르에 첨가함에 의하여 더 양호한 광학적 수율이 얻어질 수 있다.

반응 종료 후에, 반응혼합물은 수성산에 의하여 세척되고, 황산마그네슘과 같은 건조제 위에서 건조되며, 용제가 증발됨으로써 원하는 생산물이 제공된다.

상기의 양으로 촉매를 사용함에 의하여 종래 기술, 특히 미합중국 특허 제3,763,234호에서의 방법에 비하여 우수한 결과를 가져오게 한다. 왜냐하면, 실질적으로 더 짧은 반응시간으로 실질적으로 더 높은 수율의 원하는 생성물(50~95%의 이론치)이 얻어질 수 있기 때문이다(종래의 약 30%에 비교). 또한, 상기 양으로 사용된 촉매는 생성된 알콜올을 흡수하여, 이 부생성물을 분리시키는데요하는 공정단계가 불필요하다.

하기 실시예들은 L-(-)-메틸-2-클로로프로피오네이트와 L-(-)-이소부틸-2-클로로프로피오네이트와 디메틸아민과의 반응에 의하여 L-(+)-N,N-디에틸-2-클로로프로피온아미드의 제조에 적용된 것과 같은 공정에 대하여 설명한다. 그러나, 앞서 말한 바와 같이 이들 실시예는 상기 반응의 수행을 예시하는데 불과하며, 여기에서 설명되는 공정은 광학적 활성의 것 및 광학적 활성을 지나지 않은 것들을 모두 포함하며, 더 넓은 부류의 아미드류의 제조에 적용될 수 있다.

#### [실시예 1]

본 실시예는 촉매로서 알루미늄 클로라이드를 사용하는 공정의 실시예를 설명한다.

아르곤 소제기가 구비된 플라스크내에 8.84㎖(10.0g, 0.0817몰)의 L-(-)-메틸-2-클로로프로피오네이트(95% L 이성체), 16.9㎖(12.0g, 0.0163몰)의 디에틸아민 및 500㎖의 툴루엔을 넣는다. 그 다음에 구치(Gooch)튜브를 통하여 13분동안에 걸쳐 7.4g(0.055몰)의 알루미늄 클로라이드가 첨가되고, 냉각되었다. 반응혼합물의 온도는 상기 첨가가 끝났을 때에 27°C였다.

50분 후에 상기 반응혼합물은 100㎖의 3M HCl에 첨가되었다. 혼합물의 온도는 35°C까지 상승되었다. 유기상(相)은 분리되고, 수성산상(相)은 50㎖의 툴루엔에 의하여 세척되고, 유기추출물은 혼합되어, 50㎖의 포화 수성나트륨 클로라이드에 의하여 세척되고, 황산마그네슘에서 건조되어 어과되고, 용제를 제거함으로써 변색되지 않는 11.86g의 워터-화이트(water-white) 조액(粗液)이 생성되었다.

상기 생성물의 11.5g가 105~108°C의 온도 및 10mmHg압력하에 증류됨에 의하여 9.88g의 N,N-디에틸-2-클로로프로피온아미드가 산출되었으며, 가스크로마토그래피 분석결과에 의하면, 순도는 97.5%였다. 이것은 이론값의 74%수율에 해당된다.

핵자기공명(nmr)분석에 의한 상기 생성물의 분석결과 L:D이성체의 비율은 88:12이었다.

#### [실시예 2]

본 실시예는 촉매로서 지르코늄 테트라클로라이드가 사용되었을 때의 공정을 설명한다.

플라스크에 8.41㎖(9.5g, 0.077몰)의 L-(-)-메틸-2-클로로프로피오네이트 (95% L 이성체) 17㎖(12.1g, 0.165몰)의 디에틸 아민 및 50㎖의 메틸렌클로라이드를 넣었다. 그 다음에, 30분 동안에 걸쳐 18.1g(0.077몰)의 지르코늄 테트라클로라이드가 첨가되었다. 반응혼합물은 반응이 진행됨에 따라 담황색에서 갈황색, 적갈색으로 변색되었다. 온도는 약 10~20°C로 유지되었다. 지르코늄 테트라클로라이드의 첨가가 완료된지 40분 후에, 반응혼합물은 100㎖ 3N HCl내로 주입되었다. 지르코늄 염류의 분해로 인하여 약간의 열이 발생되었다. 상기 층은 분리되고, 수성층은 50㎖의 메틸렌클로라이드에 의하여 추출되었다. 유기층은 혼합되고 건조되어, 실시예 1에서와 같이 스트립핑됨에 의하여 10.77g의 연한 오렌지색 오일이 생성되었다. 이것을 102~104°C 및 4mmHg하에 증류함으로써 9.29g(이론치 수율의 75%)의 N,N-디에틸-2-클로로프로피온 아미드가 산출되었다.

상기 생성물의 선광(旋光)은 20cm셀(cell)내의 10mℓ클로로포름으로 측정되었으며, L : D이성체의 비율은 87 : 13으로 나타났으며, 이것은 L-이성체의 91.7%광학적 수율에 해당된다.

#### [실시예 3]

본 실시예는 이 공정을 촉매로서 티타늄 테트라클로라이드가 사용되었을 때의 공정을 설명한다.

아르곤 소제기가 구비된 플라스크내에 8.6mℓ(9.72g, 0.079몰)의 L-(-)-메틸-2-클로로프로피오네이트(95% L-이성체), 17mℓ(12g, 0.164몰)의 디에틸아민 및 40mℓ의 메틸렌 클로라이드를 넣었다. 그 다음에, 7분동안에 걸쳐 15.5g(0.082몰)의 티타늄 테트라클로라이드가 첨가되었다. 촉매의  $\frac{1}{3}$ 의 양을

먼저 첨가하는 동안에 심한 발열현상이 나타났으나, 촉매의 나머지  $\frac{2}{3}$ 의 양을 첨가하는 동안에는 실질적으로 발열 현상은 나타나지 않았다. 상기 반응혼합물의 온도는 27°C이하로, 일반적으로 약 10~20°C로 유지되었다. 그 결과 흑녹색용액이 생성되었으며, 그것을 100mℓ의 1M HCl내로 부었다. 유기상은 분리되고, 수상은 2못의 50mℓ의 메틸렌 클로라이드에 의하여 세척되고, 유기층은 결합되고, 활산마그네슘 위에서 건조되어 여과되고, 용해는 스트립핑되었다. 결과 생성물은 91~92°C 및 5mmHg 하에서 증류됨으로써 6.70g의 워터-화이트액체가 생성되었으며, 분석에 의하여 96.9%의 N,N-디에틸-2-클로로 프로피온 아미드(이론값 수율의 51%)인 것이 알려졌다. L : D이성체의 비율은 57 : 43으로 나타났다.

#### [실시예 4]

본 실시예는 반응물로서 이소부틸에스테르가 사용되었을 때의 공정을 설명한다.

질소 소제기가 구비된 플라스크내에 5.93g(0.045몰)의 알루미늄 클로라이드 및 50mℓ의 툴루엔을 넣었다. 그 다음에, 50°C이하의 온도하에서 13.75mℓ(0.133몰)의 디에틸아민이 첨가되었다. 10분 후에 10.0g(0.061몰)의 L-(-)-이소부틸-2-클로로프로피오네이트(>95% L-이성체)가 5분 동안에 걸쳐 첨가되고, 온도는 20~25°C로 유지되었다. 다시 2.5시간 후에, 상기 혼합물은 75mℓ의 수성 3M HCl로 세척되고, 상(相)분리되었다. 54.6g의 툴루엔용액이 회수되었으며, 분석 결과 그것은 16.8중량%(이론값 수율의 92%)의 L-(+)-N,N-디에틸-2-클로로프로피온 아미드를 함유하는 것으로 나타났다. L : D이성체의 비율은 95 : 5인 것으로 측정되었다.

상기한 본원 발명에 의한 제조방법의 기타 변형 및 실시예는 이 기술분야에 속련된 사람들에게는 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 일반식(Ⅰ)의 에스테르와 하기 일반식(Ⅲ)의 아민과를 알루미늄 클로라이드, 지르코늄 테트라클로라이드 또는 티타늄 테트라클로라이드로 이루어지는 약 50~300몰%(에스테르를 기준으로 하여)의 촉매의 존재하여 반응시킴으로써 이루어지는 하기 일반식(Ⅰ)의  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.



식중, R은  $\alpha$ -할로- $\text{C}_1\text{-C}_8$ -알킬이며,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_3$ 은 동일한 또는 상이한  $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬이고,



식중,  $\text{R}_1$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬이고,



식중,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_3$ 은 위에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 아미드가 광학적 활성이 있는  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 아미드가 L-(+)-광학적 배치를 가진  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 광학적 활성이 산잔기(酸殘基)내의  $\alpha$ -탄소원자에 존재하는  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서,  $\text{R}_1$ 이  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬인  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, R<sub>1</sub>이  $\alpha$ -할로에틸이며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 각기 에틸인  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 7

제 1항, 제 2항 또는 제 6항에 있어서, 촉매가 알루미늄 트리할라이드이며, 에스테르를 기준으로 하여 약 67-200몰%의 양으로 존재하는  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 8

제 1항, 제 2항 또는 제 6항에 있어서, 촉매가 지르코늄 테트라할라이드이며, 에스테르를 기준으로 하여 약 50-200몰%의 양으로 존재하는  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 9

제 1항, 제 2항 또는 제 6항에 있어서, 촉매가 티타늄 테트라할라이드이며, 에스테르를 기준으로 하여 약 100-300몰%의 양으로 존재하는  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.

#### 청구항 10

제 1항에 있어서, 반응시간이 약 10-60분의 범위인  $\alpha$ -할로알킬아미드의 제조방법.