(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0013232
(43) 공개일자 2014년02월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/82 (2006.01) *A61K 31/465* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0079722
(22) 출원일자 2012년07월22일
심사청구일자 2013년07월19일

(71) 출원인
미래파인켐 주식회사
경기도 안산시 상록구 한양대학로 55, 창업보육센타 504호 (사동, 한양대학교 안산캠퍼스)
(72) 발명자
황성관
서울 성북구 성북로4길 52, 103동 1104호 (돈암동, 한신한진아파트)
박장하
경기 안산시 상록구 해양1로 11, 620동 2201호 (사동, 안산고잔6차푸르지오)
양우람
경기도 안산시 단원구 원곡본동 797-6 101호
(74) 대리인
안소영

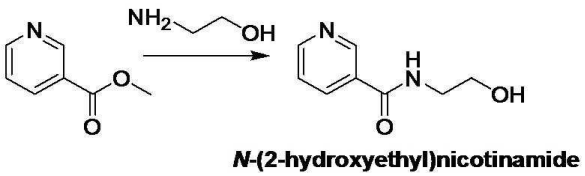
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 및 니코란딜의 제조방법**

(57) 요 약

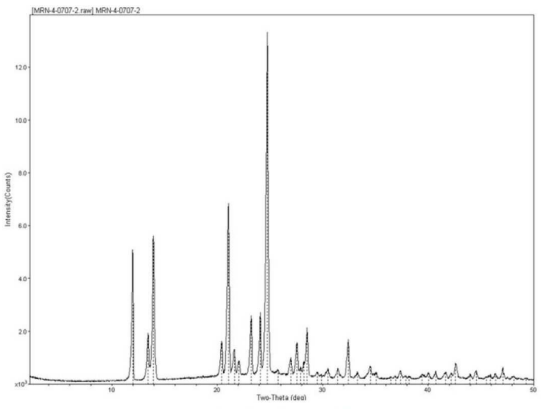
본 발명은 하기 [반응식 1]과 같이 용매 없이 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조함으로써, N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 합성하는데 있어 오랜 시간이 걸린다는 단점을 극복하고, 향상된 수율을 제공할 수 있는 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 및 니코란딜의 새로운 제조 방법을 제공한다.

[반응식 1]



***N*-(2-hydroxyethyl)nicotinamide**

대 표 도 - 도2



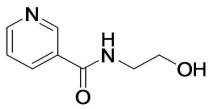
N-(2-하이드록시에틸)니코틴아미드 XRD

특허청구의 범위

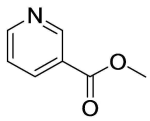
청구항 1

하기 [화학식 2]의 화합물 및 하기 [화학식 3]의 화합물을 용매없이 반응시키는 단계를 포함하는 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법:

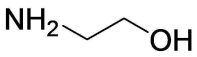
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 [화학식 2] 화합물 및 상기 [화학식 3]의 화합물을 용매없이 반응시키는 단계는,

고체인 상기 [화학식 2]의 화합물을 액체인 상기 [화학식 3]의 화합물과 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

상기 혼합물을 가열하여 상기 [화학식 2]의 화합물과 상기 [화학식 3]의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 것인 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 [화학식 2]의 화합물을 상기 [화학식 3]의 화합물과 반응시키는 단계는 상기 혼합물은 50-70℃로 가열하면서 교반하는 것인 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 혼합물을 제조하는 단계 후,

상기 [화학식 2]의 화합물과 [화학식 3]의 화합물을 포함하는 혼합물을 교반하는 단계를 더 포함하는 것인 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 [화학식 2]의 화합물과 상기 [화학식 3]의 화합물을 반응시킨 후,

이소프로필알콜을 첨가하여 용액을 제조하는 단계; 및

상기 용액을 50-70℃로 교반하는 단계를 더 포함하는 것인 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 용액을 교반하는 단계 후,

상기 용액을 30-50℃로 냉각하는 단계;

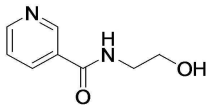
상기 용액에 이소프로필에테르를 투입하는 단계; 및

이소프로필에테르가 투입된 용액을 냉각시키는 단계를 더 포함하는 것인 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법.

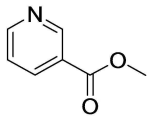
청구항 7

하기 [화학식 2]의 화합물 및 하기 [화학식 3]의 화합물을 용매없이 반응시켜 [화학식 1]의 화합물을 생성하는 단계 및; [화학식 1]의 화합물을 발연질산과 반응시키는 단계를 포함하는 니코란딜을 제조하는 방법:

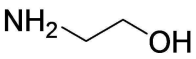
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



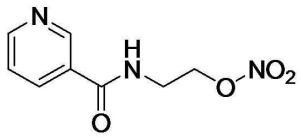
명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 니코란딜(Nicorandil) 제조에 있어 중간체인 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드(N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide) 및 니코란딜의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 본 발명의 최종생성물인 니코란딜은 2-[(피리딘-3일카르보닐)아미노]에틸니트레이트 또는 N-[2-(니트로옥시)에틸]-3-피리딘카르복사미드로 불리우며, 그 구조는 하기와 같다.

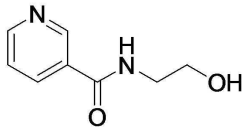
[0003] 

[0004] 니코란딜은 혈관 확장 작용, 관동맥 연축 억제 작용을 갖고, 심혈행동태, 심기능에 미치는 영향이 적은 각종 병형의 협심증 치료제로서 유효한 약물이다.

[0005] 니코란딜은 영국, 호주 및 유럽의 대부분 지역에서 Ikorel, 스위스에서는 Dancor, 인도에서는 Nikoran, 필리핀에서는 Aprior, 일본에서는 Nitorubin 그리고 국내에서는 Sigmart라는 상품명으로 시판되고 있다.

[0006] 니코란딜은 이를 제조하는 과정에 있어 하기 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 그 중간체로 하며, 이는 미국등록특허 제 4,200,640호에 개시되어 있다. 또한 국제공개특허 제 WO 92/01668호에는 그 출발물질을 벤조산으로 하는 유사한 제조방법이 개시되어 있다.

[0007] [화학식 1]



[0008]

[0009] 한편, 미국등록특허 제4,200,640호 및 국제공개특허 제 WO 92/01668호에서는 상기 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 합성하는데 있어 메틸렌클로라이드 또는 클로로포름 용매 하에서 반응을 진행시키지만, 상당히 오랜 시간이 걸리고 반응의 수율이 떨어져 높은 순도를 가지는 니코란딜을 제조하는데 제한이 있었다.

[0010] European Journal of Medicinal Chemistry 41(2006) 1167-1179에서는 160-165℃에서 에틸렌글리콜을 사용하여 상기 문헌과 유사한 반응을 수행하지만, 반응이 끝난 후 에틸렌글리콜을 제거하기가 쉽지 않고 반응의 수율이 62%로 낮게 나타난다는 단점이 있다.

[0011] 따라서, 상기 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 합성하는데 있어 오랜 시간이 걸린다는 단점을 극복하고, 향상된 수율을 제공할 수 있는 니코란딜의 제조방법이 여전히 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 미국등록특허 제4,200,640호

(특허문헌 0002) 국제공개특허 제 WO 92/01668호

비특허문헌

[0013] (비특허문헌 0001) European Journal of Medicinal Chemistry 41(2006) 1167-1179

발명의 내용

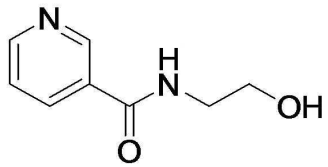
해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 니코란딜 제조에 있어 중간체인 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 효율적인 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 [화학식 1]의 니코란딜 제조에 있어 중간체인 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 제조방법을 제공한다.

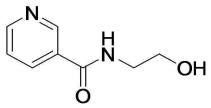
[0016] [화학식 1]



[0017]

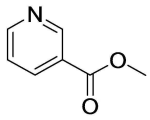
[0018] 본 발명은 하기 [화학식 2]의 화합물 및 하기 [화학식 3]의 화합물을 용매없이 반응시키는 단계를 포함하는 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법을 제공한다.

[0019] [화학식 1]



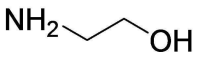
[0020]

[0021] [화학식 2]



[0022]

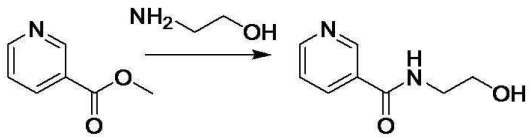
[0023] [화학식 3]



[0024]

[0025] 또한 본 발명은 하기 [반응식 1]의 새로운 제조 방법을 제공한다.

[0026] [반응식 1]



[0027]

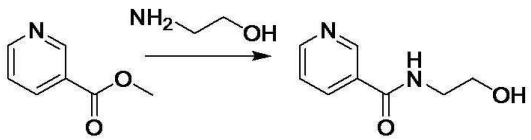
[0028] 백색의 고체인 메틸 니코티네이트(Methyl nicotinate)에 용매를 사용함이 없이 액체의 모노에탄올아민을 투입하여 교반을 하면서 60℃로 가열을 하면 4시간 후에 반응이 종료되며 다른 불순물이 없어 크로마토그래피와 같은 복잡한 분리공정 없이 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 높은 수율 및 순도로 획득할 수 있다.

[0029] 메틸 니코티네이트(Methyl nicotinate)와 모노에탄올아민의 반응 종결 후 반응물에 이소프로필알콜을 가하고 온도를 낮춘 후 이소프로필에테르를 이소프로필알콜의 4배를 가하여 95% 이상의 고순도의 깨끗한 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 백색 결정을 얻을 수 있다.

발명의 효과

[0030] 본 발명은 하기 [반응식 1]에 따라 용매없이 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조함으로써 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 합성하는데 있어 오랜 시간이 걸린다는 단점을 극복하고, 향상된 수율 및 순도를 제공할 수 있는 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 및 니코란딜의 새로운 제조 방법을 제공한다.

[0031] [반응식 1]



[0032]

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 NMR 그래프이다.

도 2는 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 XRD 그래프이다.

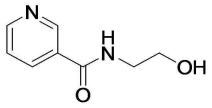
도 3은 고순도 니코란딜 결정의 NMR 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

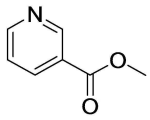
[0034] **[N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 제조 방법]**

[0035] 본 발명은 하기 [화학식 2]의 화합물 및 하기 [화학식 3]의 화합물을 용매 없이 반응시키는 단계를 포함하는 [화학식 1]의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법을 제공한다.

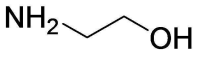
[0036] [화학식 1]

[0037] 

[0038] [화학식 2]

[0039] 

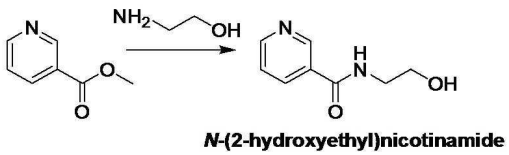
[0040] [화학식 3]

[0041] 

[0042] 상기 제조방법은, 고체인 상기 [화학식 2]의 화합물을 액체인 상기 [화학식 3]의 화합물과 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 혼합물을 가열하여 상기 [화학식 2]의 화합물을 상기 [화학식 3]의 화합물에 반응시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0043] 상기 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 제조하는 방법은 하기의 반응식 1에 따라 진행될 수 있다.

[0044] [반응식 1]

[0045] 

[0046] 본 발명의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 제조방법은 상기 [화학식 2]의 화합물 및 상기 [화학식 3]의 화합물을 포함하는 혼합물을 50-70℃로 가열하면서 교반하여 제조하는 것일 수 있다. 상기 혼합물은 바람직하게는 60℃로 가열되어 교반될 수 있다.

[0047] 본 발명의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 제조방법에 있어 상기 혼합물의 가열 및 교반공정은 30분 내지 10시간 동안 수행될 수 있으며, 바람직하게는 4시간 동안 수행될 수 있다.

[0048] 본 발명의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 제조방법은 상기 혼합물을 제조하는 단계 후, 상기 [화학식 2]의 화합물과 상기 [화학식 3]의 화합물을 포함하는 혼합물을 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0049] 본 발명의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 제조방법은 상기 [화학식 2]의 화합물과 상기 [화학식 3]의 화합물을 반응시킨 후, 이소프로필알콜을 첨가하여 용액을 제조하는 단계; 및 상기 용액을 50-70℃로, 바람직하게는 60℃로 가열하면서 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0050] 본 발명의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 제조방법은 상기 용액을 교반하는 단계 후, 상기 용액을 30-45℃, 바람직하게는 40℃로 냉각하는 단계; 상기 용액에 이소프로필에테르를 투입하는 단계; 및 이소프로필에테르가 투입된 용액을 냉각시키는 단계를 더 포함할 수 있다.

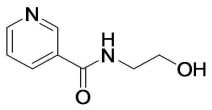
[0051] 본 발명의 방법에 따라 수득된 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드는 결정일 수 있다. 상기 결정은 상기 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 결정형은 Cu-Kα 방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 스펙트럼 2Θ(±0.2)값이 11.980, 13.441, 13.959, 20.420, 21.060, 23.238, 24.097, 24.760, 28.521, 32.438에서 상대세기가 10% 이상인 피크를 가지는 것일 수 있다.

[0052] 본 발명은 상기 제조방법으로 제조된 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드로부터 제조된 니코란딜을 제공한다.

[0053] 본 발명은 하기 [화학식 2]의 화합물 및 하기 [화학식 3]의 화합물을 용매없이 반응시켜 [화학식 1]의 화합물을 생성하는 단계 및; [화학식 1]의 화합물을 발연질산과 반응시키는 단계를 포함하는 니코란딜을 제조하는 방법을

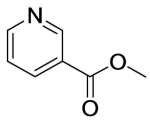
제공한다.

[0054] [화학식 1]



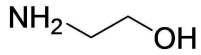
[0055]

[0056] [화학식 2]



[0057]

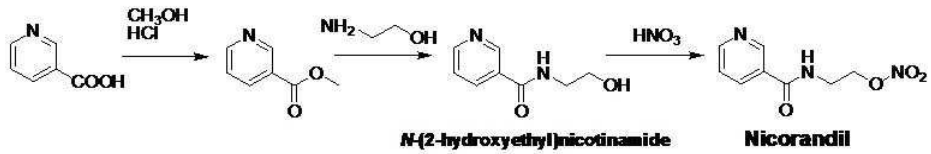
[0058] [화학식 3]



[0059]

[0060] 본 발명의 제조 목적물이 되는 니코란딜은 하기 [반응식 2]의 반응으로 제조할 수 있다.

[0061] [반응식 2]



[0062]

[0063] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예, 실험예 및 비교예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예, 실험예 및 비교예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예, 실험예 및 비교예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0064] 니코틴산(Nantong acetic acid chemical, 중국), 메탄올아민(삼전시약), 발연질산(Matsunoen chemicals, 일본) 및 염산(삼전시약)을 준비하였다. 상기 실험 방법 중 특별한 언급이 없는 시약은 모두 Sigma, Aldrich 제품을 사용하였다.

[0065] 물질의 녹는점(M.P)은 BUCHI Melting Point B-540를 이용하여, 온도를 5℃/ Min의 속도로 40℃까지 상승시키며 측정하고 기록하였다.

[0066] 생성된 결정의 1H-NMR(500 MHz, DMSO-d6)은 Varian 500MHz Superconducting FT-NMR Spectrometer console 1 set를 이용하여 측정하였다.

[0067] 결정의 X-선 분말회절(XRD) 스펙트럼은 Rigaku사 D/MAX 2500 model을 이용하여 하기의 조건으로 측정하였다.

[0068] - 18kW rotating anode type의 high power 사용, Multi Purpose attachment, JADE Software

[0069] - oniometer: RINT2000 wide angle goniometer

[0070] - Attachment: Standard sample holder

[0071] - Monochromater: Fixed Monochromator

[0072] - ScanningMode: 2Theta/Theta

[0073] - ScanningType: Continuos Scanning

[0074] - X-Ray: 40kV/100mA

[0075] - DivSlit: 1 deg.

[0076] - DivH.L.Slit: 10mm

[0077] - SctSlit: 1 deg.

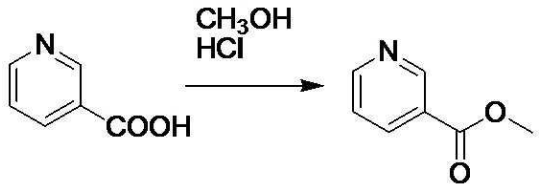
[0078] - RecSlit: 0.15mm

[0079] - Monochro RS: 0.8mm

[0080] - Start: 2.2

[0081] - Stop: 50

[0082] **<제조예 1> 메틸니코티네이트의 제조**



[0083]

[0084] (1) 26℃에서 니코틴산 100g(0.812 mol)에 메탄올 0.8kg을 가하고 교반하였다.

[0085] (2) 염산 216g(36%, 2.13 mol, 1.2eq)을 가한 다음 반응물을 70℃로 가열하여 reflux 하에 24시간 교반하였다.

[0086] (3) 상온 냉각 후 40℃ bath에서 감압 농축하여 메탄올을 증류하였다.

[0087] (4) 반응물에 얼음물 600g을 천천히 투입하고, 정제수 1.76kg에 $NaHCO_3$ 160g을 녹인 용액을 반응물에 천천히 교반하면서 가하여 pH 7로 중화하였다.

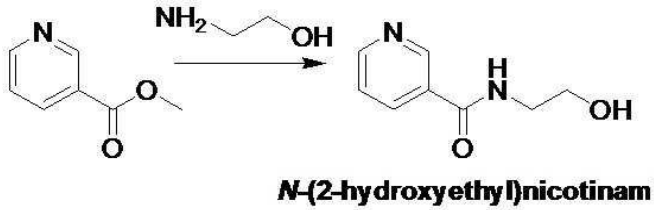
[0088] (5) Methylene Chloride 800g으로 수층을 2회 추출하였다.

[0089] (6) 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4) 20g으로 건조한 후, 유기층을 bath 온도 30℃ 에서 감압 농축하였다.

[0090] (7) 농축물에 헥산(Hexane) 200g을 가하고 60℃로 가열하여 reflux 하에 1시간동안 교반하였다.

[0091] (8) reflux 후 반응물의 온도를 상온으로 내린 후 1시간동안 교반하였고 다시 5℃로 냉각시킨 후 4시간 동안 교반하여 86g(77%, M/M)의 메틸니코티네이트(methyl nicotinate, Mp: 38-41℃)를 얻었다.

[0092] **<실시예 1> N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 제조**



N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide

[0093]

[0094] (1) 메틸니코티네이트 86g(0.627 mol)을 반응기에 투입한 후 모노에탄올아민 46g(0.752 mol, 1.2eq)을 넣고 10분간 25℃에서 교반하였다.

[0095] (2) 반응물을 60℃로 가열하면서 4시간 동안 교반하였다.

[0096] (3) 반응물에 이소프로필알콜 31g을 가하고 60℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0097] (4) 반응물을 40℃로 냉각시킨 후 이소프로필에테르 125g을 천천히 30분간 투입하였다.

[0098] (5) 반응물을 상온으로 냉각 한 다음 1시간 동안 교반하였고, 다시 반응물을 5℃로 냉각한 다음 4시간 동안 교반하였다.

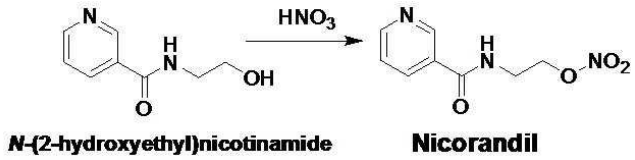
[0099] (6) 생성된 결정을 여과하고 이소프로필에테르 125g으로 세척한 다음 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드(Mp: 78-80℃) 101g(97%, M/M)의 깨끗한 백색 결정을 얻었다.

[0100] 도 1은 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 NMR을 나타내는 그래프이며, 그 측정치는 δ 3.35(dd, 2H), 3.54(t,

2H), 4.67(m, 1H), 7.52(m, 1H), 8.22(m, 1H), 8.68(s, 1H), 8.70(s, 1H), 9.02 (s, 1H)과 같다.

[0101] 도 2는 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드의 XRD를 나타내는 그래프이며, Cu-Kα 1.540562Å 방사선을 사용할 때, 2Θ(±0.2)의 값이 11.980, 13.441, 13.959, 20.420, 21.060, 23.238, 24.097, 24.760, 28.521, 32.438에서 상대세기가 10% 이상인 피크를 가지는 것으로 측정된다.

[0102] **<실시예 2>**

[0103] 

***N*-(2-hydroxyethyl)nicotinamide** **Nicorandil**

[0104] (1) 발연질산(Fuming nitric acid) 4.74g(75.3mmol)을 반응기에 넣고 0℃로 냉각하였다.

[0105] (2) 상기 발연질산에 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 1.31g(7.89mmol)을 5℃에서 천천히 가한 후 5℃를 유지하도록 냉각하면서 1시간 동안 교반하였다.

[0106] (3) 준비해둔 얼음물 600ml에 반응물을 15℃를 유지하면서 천천히 투입하였다.

[0107] (4) 정제수 1.05L에 탄산나트륨 256g을 넣은 용액을 반응물에 천천히 가하면서 pH 8로 맞춘다.

[0108] (5) 반응물을 5℃에서 3시간 동안 교반한 후 생성된 결정을 여과하였다.

[0109] (6) 정제수 612g을 55℃로 가열하면서 여과한 결정을 투입하여 완전 용해시킨 후 55℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0110] (7) 반응물을 상온으로 천천히 냉각하며 1시간 동안 교반한 후 다시 반응물을 5℃ 냉각하면서 3시간 동안 교반하였다.

[0111] (8) 생성된 결정을 여과하고 이소프로필에테르로 세척하고 감압 건조하여 79g(66%, M/M)의 고순도 니코란딜 결정(Mp: 88.5-93.5℃)을 얻었다.

[0112] 도 3은 고순도 니코란딜 결정의 NMR을 나타내는 그래프이며, 그 측정치는 NMR Data : IH NMR(500 MHz, CDCl3): δ 3.81(dd, 2H), 4.66(t, 2H), 7.12(m, 1H), 7.42(m, 1H), 8.15(m, 1H), 8.72(d, 1H), 9.01(d, 1H)과 같다.

[0113] **<비교예 1>**

[0114] (1) 에탄올(EtOH) 50ml를 용매로 하여 메틸니코티네이트 1g(7.29 mmol)을 반응기에 투입한 후 모노에탄올아민 2.67g(43.74 mmol, 6eq)을 넣고 10분간 상온 교반하였다.

[0115] (2) 반응물을 21시간동안 70℃에서 reflux 하였다.

[0116] (3) 반응물을 감압증류 후 컬럼에 전개하여(전개용매 MeOH:MC=1:1) N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 1g(83%)을 얻었다.

[0117] **<비교예 2>**

[0118] (1) Dimethyl Formamide 10ml를 용매로 하여 모노에탄올아민 0.89g(14.58 mmol, 2eq)을 반응기에 넣고 K_2CO_3 2g(14.58 mmol, 2eq) 을 넣고 10분간 25℃에서 교반하였다.

[0119] (2) 반응물에 메틸니코티네이트 1g(7.29 mmol)을 넣고 25℃에서 4일 동안 교반한다.

[0120] (3) 반응물을 여과하여 K_2CO_3를 제거하고 메틸렌클로라이드로 세척한 후 여액을 감압 하에 농축하여 오일형태의 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드 1.1g(85%)을 얻었다.

[0121] **<비교예 3>**

[0122] (1) Ethylene Glycol 4.98g(80.19 mmol, 11eq)을 용매로 하여 메틸니코티네이트 1g(7.29 mmol)을 반응기에 투입한 후 모노에탄올아민 0.89g(14.58 mmol, 2eq)을 넣고 10분간 상온 교반하였다.

[0123] (2) 반응물을 160℃로 가열하면서 1시간 동안 교반하였다.

[0124] (3) 상기 반응물에 대해 감압농축 공정을 수행하였으나 Ethylene Glycol이 제거되지 아니하여 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 수득하는데 실패하였다.

[0125] **<비교예 4>**

[0126] (1) 아세토니트릴(Acetonitrile) 50ml를 용매로 하여 메틸니코티네이트 1g(7.29 mmol)을 반응기에 투입한 후 모노에탄올아민 0.54g(8.75 mmol, 1.2eq)을 넣고 10분간 상온 교반하였다.

[0127] (2) 반응물을 6시간 동안 70℃에서 reflux 하였다.

[0128] (3) 반응물을 TLC (톨루엔:에탄올 = 5:2)로 확인하였지만 반응이 진행되지 아니하여 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 수득하는데 실패하였다.

[0129] **<비교예 5>**

[0130] (1) Dioxane을 50ml를 용매로 하여 메틸니코티네이트 1g(7.29 mmol)을 반응기에 투입한 후 모노에탄올아민 0.54g(8.75 mmol, 1.2eq)을 넣고 10분간 상온 교반하였다.

[0131] (2) 반응물을 8시간 동안 70℃에서 reflux 하였다.

[0132] (3) 반응물을 TLC (톨루엔:에탄올 = 5:2)로 확인하였지만 반응이 진행이 되지 아니하여 N-(2-히드록시에틸)니코틴아미드를 수득하는데 실패하였다.

[0133] 상기 비교예 1 내지 5의 반응 조건 및 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0134] [표 1]

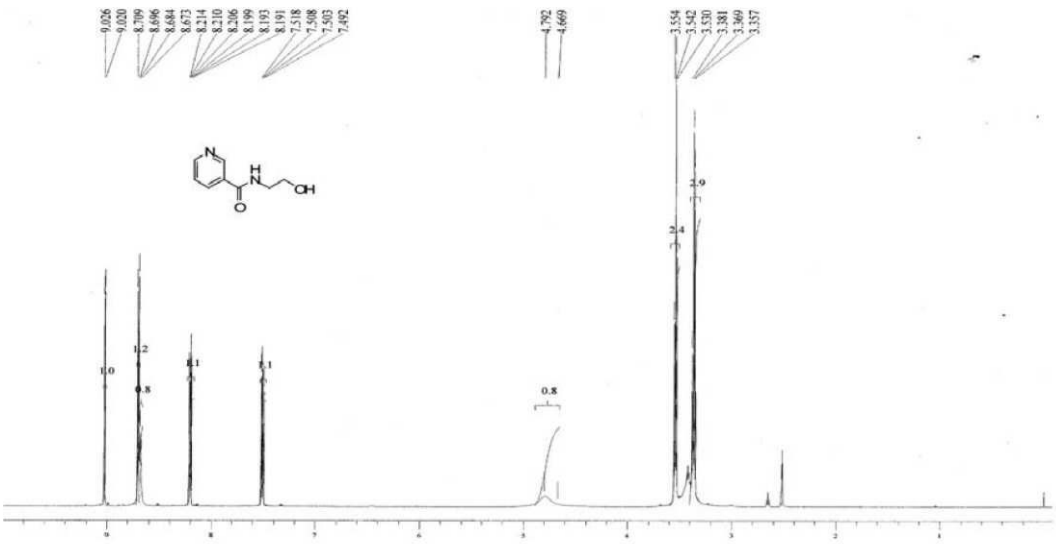
번호	1	2	3	4	5
용매	EtOH	DMF	Ethylene glycol	ACN	Dioxane
반응온도	Reflux	상온	160℃	Reflux	Reflux
시간(hrs)	21hrs	4일	1hr	6hrs	8hrs
비고	컬럼	-	Ethylene glycol 분리실패	진행안됨	진행안됨
수율	83%	85%	-	-	-

[0135]

[0136] 상기 표 1의 결과로부터 알 수 있듯이, 화합물을 반응물이 아닌 용매에 용해시켜서 사용하는 경우에는 오히려 반응속도가 저하되거나 아예 반응이 진행되지 않았으며 수율의 저하가 나타났다. 또한 상기 용매가 추후 수득된 생성물로부터 쉽게 증발되지 않는 등 불순물로 작용함을 알 수 있었다. 특히 에틸렌글리콜 같은 경우는 반응은 1시간 만에 완료되었지만 에틸렌글리콜을 제거하지 못하여 분리하는데 실패하였으며, 아세토나이트릴, 디메틸포름아미드 등의 용매를 사용하는 경우 전혀 반응이 진행되지 않았다.

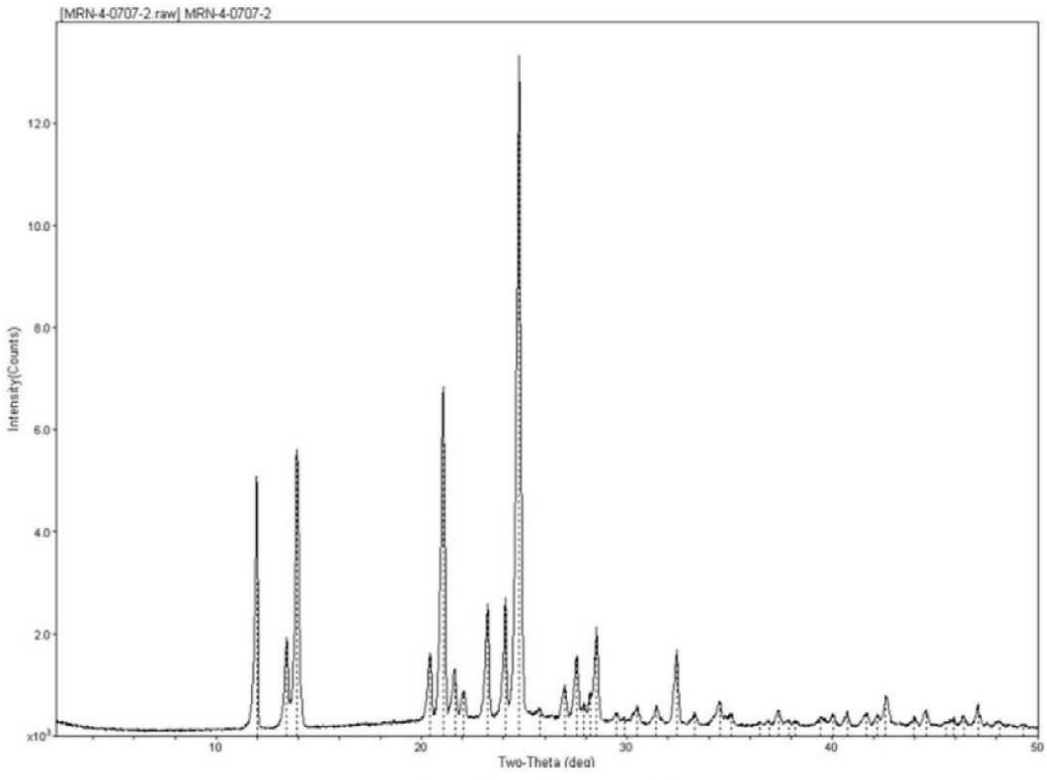
도면

도면1



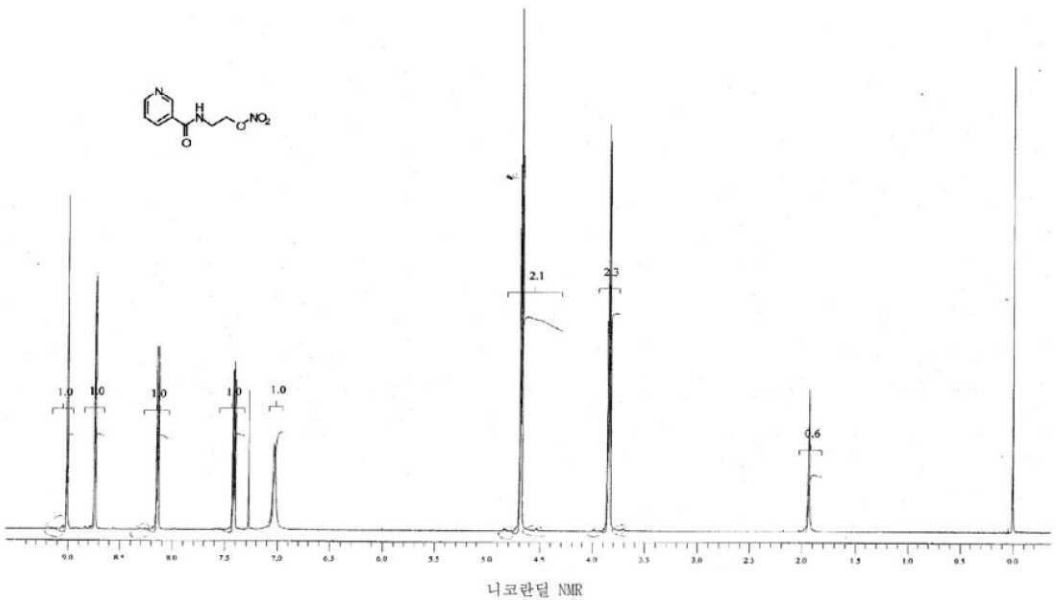
N-(2-하이드록시에틸)니코틴아미드 NMR

도면2



N-(2-하이드록시에틸)니코틴아미드 XRD

도면3



니코란딜 NMR