

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0091976 (43) 공개일자 2017년08월10일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 37/02 (2006.01) B01J 23/72 (2006.01) C07C 37/88 (2006.01) C07C 39/04 (2006.01)	(71) 출원인 성신여자대학교 산학협력단 서울특별시 성북구 보문로34다길 2 (동선동3가, 성신여자대학교)	
(52) CPC특허분류 C07C 37/02 (2013.01) B01J 23/72 (2013.01)	(72) 발명자 채정현 서울특별시 강북구 도봉로76가길 55 성신여자대학 교운정그린캠퍼스 A동 443호	
(21) 출원번호 10-2016-0012939	김지혜 서울특별시 강북구 도봉로76가길 55 성신여자대학 교운정그린캠퍼스 A동 435호	
(22) 출원일자 2016년02월02일 심사청구일자 2016년02월02일	(74) 대리인 특허법인다울	

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 금속 촉매를 이용한 페놀의 합성방법

(57) 요약

본 발명은 금속 촉매를 이용한 페놀의 합성방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 금속 촉매 존재 하에서 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시켜 교차-커플링 반응의 산물인 페놀을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면, 금속 촉매의 존재 하에서 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시켜 교차-커플링 반응의 산물로 페놀을 높은 수율로 합성할 수 있다. 또한 치환기를 갖는 다양한 페놀(phenol)의 합성이 가능하다.

(52) CPC특허분류

C07C 37/88 (2013.01)

C07C 39/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

금속 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시키는 단계를 포함하여 구성되고,

상기 아릴은 6 ~ 24의 탄소수를 갖는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 금속 촉매는 구리 촉매인 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 금속 촉매는 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuI , Cu_2O , CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{OH})_2$, CuSO_4 및 CuO 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 강염기는 KOH , NaOH 및 CsOH 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 아릴 할라이드는 아릴 플로라이드, 아릴 클로라이드, 아릴 브로마이드 또는 아릴 아이오다이드인 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 아릴 할라이드는 탄소수 1 ~ 4의 알킬기, 탄소수 6 ~ 12의 아릴기, 탄소수 1 ~ 4의 알콕시기, 카르복시기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 탄소수 1 ~ 4의 알킬아미노기, 아세틸기, 트리플루오로메틸기 및 할로기로 이루어진 군에서 선택되는 치환기를 갖는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 반응은 용매 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 용매는 DMSO, H₂O, DMF, BuOH, 다이옥산 및 톨루엔으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 반응은 50 ~ 150 °C에서 12 ~ 30 시간 동안 수행하는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법.

청구항 10

구리 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아이오도톨루엔과 2-다이메틸아미노에탄올을, DMSO와 H₂O가 3:0.5~4의 부피비로 혼합된 용매 하에서 50 ~ 150 °C에서 12 ~ 30 시간 동안 반응시키는 단계를 포함하여 구성되는 페놀의 합성방법.

청구항 11

금속 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시키는 단계를 포함하여 구성되고,

상기 아릴은 6 ~ 24의 탄소수를 갖는 것을 특징으로 하는, 시아니딘 합성용 페놀의 합성방법.

청구항 12

금속 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시키는 단계를 포함하여 구성되고,

상기 아릴은 6 ~ 24의 탄소수를 갖는 것을 특징으로 하는, 레스베라트롤 합성용 페놀의 합성방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 금속 촉매를 이용한 페놀의 합성방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 금속 촉매 존재 하에서 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시켜 교차-커플링 반응의 산물인 페놀을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

C-C 결합반응은 유기화학에서 매우 중요한 근원 반응으로 역사적으로 다양한 유기 화학 반응이 개발되었다. 특히 지난 세기부터 현재까지 전이 금속을 촉매로 이용한 일반적인 온화한 C-C 결합반응이 활발히 연구되고 있다. 대표적으로 Pd를 이용한 C-C 결합반응으로는 Stille reaction (Sn), Suzuki-Miyaura reaction (B), Hiyama reaction (Si) 등이 있다.

[0003]

C-C 결합반응과 함께 유사한 방법으로 C-헤테로원자 (heteroatom = N, O, S, P, Si 등) 결합반응도 함께 연구 개발되고 있다. C-헤테로원자 (heteroatom) 결합반응으로 생성되는 화합물은 사용하는 친핵체의 종류에 따라 다

양한 교차 커플링(짝지움) 결과물이 생성된다.

[0004] C-C 및 C-헤테로원자(heteroatom) 결합반응에 이용되는 주된 금속 촉매는 팔라듐(Pd), 니켈(Ni), 구리(Cu), 철(Fe) 등으로 이 중 저렴한 가격, 안정성 및 재현성의 강점을 가진 구리 촉매를 이용한 반응들이 선호되고 있다. 구리 촉매를 이용한 결합반응은 1890년대 Ullmann에 의해 보고되었다. C-C 결합반응의 고전적인 Ullmann 반응 및 C-헤테로원자(heteroatom) 결합반응의 Ullmann 타입 반응 등이 보고된 바 있다.

[0005] C-헤테로원자 결합반응으로 생성되는 화합물 중 C-O 결합 생성물인 페놀(phenol)은 천연 또는 합성 물질들의 중요한 중간체로 유기 합성 연구에서 매우 중요하다.

[0006] 촉매를 이용한 페놀의 합성법이 개발되기 이전에 전통적으로는 아로마틱 설폰릭 애시드(aromatic sulfonic acid)를 NaOH 염기와 함께 반응 용기에 넣고 높은 온도에서 가열하여 페놀(phenol)을 얻었다. 유사하게 산업적인 공정으로 1928년에 클로로벤젠(chlorobenzene)을 묶은 NaOH 수용액에서 340 °C, 170 atm에서 반응하여 대단위 규모로 페놀(phenol)을 제조한 바 있다 (Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G.; Industrial Organic Chemicals in Perspective; Part One: Raw Materials and Manufacture; Wiley-Interscience, New York, 1980.). 그러나 이런 방법은 온도가 너무 높고 반응 시간이 오래 걸릴 뿐 아니라 치환기를 갖는 다양한 페놀(phenol) 합성에는 부적합하다는 단점을 가지고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G.; Industrial Organic Chemicals in Perspective; Part One: Raw Materials and Manufacture; Wiley-Interscience, New York, 1980.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 금속 촉매를 이용한 페놀의 합성방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

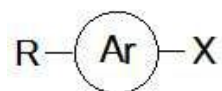
[0009] 본 발명은 금속 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시키는 단계를 포함하여 구성되고, 상기 아릴은 6 ~ 24의 탄소수를 갖는 것을 특징으로 하는 페놀의 합성방법을 제공한다.

[0010] 상기 아릴 할라이드는 아릴 플로라이드, 아릴 클로라이드, 아릴 브로마이드 또는 아릴 아이오다이드일 수 있다.

[0011] 상기 아릴 할라이드는 탄소수 1 ~ 4의 알킬기, 탄소수 6 ~ 12의 아릴기, 탄소수 1 ~ 4의 알콕시기, 카르복시기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 탄소수 1 ~ 4의 알킬아미노기, 아세틸기, 트리플루오로메틸기 및 할로기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다.

[0012] 상기 아릴 할라이드는 하기 화학식 1로 표시될 수 있다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 상기 화학식 1에서,

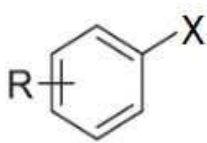
[0016] Ar은 탄소수 6~24의 아릴기이고,

[0017] X는 F, Cl, Br 또는 I이며,

[0018] R은 탄소수 1 ~ 4의 알킬기, 탄소수 6 ~ 12의 아릴기, 탄소수 1 ~ 4의 알콕시기, 카르복시기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 탄소수 1 ~ 4의 알킬아미노기, 아세틸기, 트리플루오로메틸기, 할로기 또는 수소이다.

[0019] 상기 아릴 할라이드는 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

[0020] [화학식 2]



[0021]

[0022] 상기 화학식 2에서, R 및 X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0023] 상기 금속 촉매는 구리 촉매일 수 있다.

[0024] 상기 금속 촉매는 Cu(OAc)₂, CuI, Cu₂O, CuCl₂, Cu(OH)₂, CuSO₄ 및 CuO로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0025] 상기 강염기는 KOH, NaOH 및 CsOH로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0026] 상기 반응은 용매 하에서 수행될 수 있다.

[0027] 상기 용매는 DMSO(dimethyl sulfoxide), H₂O, DMF(dimethylformamide), BuOH(butanol), 다이옥산(dioxane) 및 톨루엔(toluene)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있고, 바람직하게는 DMSO(dimethyl sulfoxide), DMF(dimethylformamide), BuOH(butanol), 다이옥산(dioxane) 및 톨루엔(toluene)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 유기 용매와 H₂O가 혼합된 것일 수 있다. 이 때 유기용매와 H₂O는 3: 0.5 ~ 4의 부피비로 혼합될 수 있다. 바람직하게는 DMSO와 H₂O가 3: 1~3의 부피비로 혼합된 것일 수 있다.

[0028] 상기 반응은 50 ~ 150 °C에서 12 ~ 30 시간 동안 수행할 수 있고, 바람직하게는 60 ~ 130 °C에서 24 시간 동안 수행할 수 있다.

[0029] 상기 페놀은 탄소수 1 ~ 4의 알킬기, 탄소수 6 ~ 12의 아릴기, 탄소수 1 ~ 4의 알콕시기, 카르복시기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 탄소수 1 ~ 4의 알킬아미노기, 아세틸기, 트리플루오로메틸기 및 할로기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다.

[0030] 상기 페놀의 합성방법은, 아릴 할라이드 1 mmol 일 때 2-다이메틸아미노에탄올을 0.1 ~ 5 당량(equiv)의 비율로 반응시키는 방법으로 수행될 수 있다. 이 때 강염기는 1 ~ 6 당량일 수 있고, 금속 촉매는 1 ~ 30 mol%일 수 있다. 바람직하게는 아릴 할라이드 1 mmol 일 때 2-다이메틸아미노에탄올 1 ~ 3당량(equiv)의 비율로 반응시키는 방법으로 수행될 수 있다. 이 때 강염기는 2 ~ 4 당량일 수 있고, 금속 촉매는 5 ~ 20 mol%일 수 있다.

[0031] 본 발명의 일 실시예에 따른 페놀의 합성방법은, 구리 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아이오도톨루엔과 2-다이메틸아미노에탄올을, DMSO와 H₂O가 3:0.5~4의 부피비로 혼합된 용매 하에서 50 ~ 150 °C에서 12 ~ 30 시간 동안 반응시키는 단계를 포함하여 구성될 수 있다.

[0032] 상기 방법으로 제조되는 C-O 결합 생성물인 페놀(phenol)은 시아니딘(cyanidin), 레스베라트롤(resveratrol) 등과 같은 물질을 합성하는데 있어서 중요한 중간체로 활용될 수 있다.

[0033] 따라서 본 발명의 일 실시예에 따르면, 금속 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시키는 단계를 포함하여 구성되고, 상기 아릴은 6 ~ 24의 탄소수를 갖는 것을 특징으로 하는, 시아니딘(cyanidin) 합성용 페놀의 합성방법을 제공할 수 있다. 또한 본 발명은 금속 촉매 및 강염기의 존재 하에서, 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시키는 단계를 포함하여 구성되고, 상기 아릴은 6 ~ 24의 탄소수를 갖는 것을 특징으로 하는, 레스베라트롤(resveratrol) 합성용 페놀의 합성방법을 제공할 수 있다.

발명의 효과

[0034] 본 발명에 따르면, 금속 촉매의 존재 하에서 아릴 할라이드와 2-다이메틸아미노에탄올을 반응시켜 교차-커플링 반응의 산물로 페놀을 높은 수율로 합성할 수 있다. 특히 2-다이메틸아미노에탄올을 이용하는 경우, 다른 1,2-이관능성 에탄(1,2-difunctionalized ethane)을 이용하는 경우와 달리 합성의 부산물이 휘발성 물질(예, oxirane)이 아닌 위크업 과정에서 물로 제거 가능한 수용성 물질(4차 암모늄염: Me₂N(CH₂)₂)이고 온화해진 반응조건(낮아진 온도 및 적은 염기 사용)에서 반응이 수행될 수 있는 장점이 있다. 반응의 부산물이 휘발성 기

체인 경우, 가스 배출 등의 어려움이 따르므로 산업적 생산에 불리하다. 또한 본 발명에 따르면, 치환기를 갖는 다양한 페놀(phenol)의 합성이 가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 본 발명의 목적, 특징, 장점은 이하의 실시예를 통하여 쉽게 이해될 것이다. 본 발명은 여기서 설명하는 실시예에 한정되지 않고, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 여기서 소개되는 실시예는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 따라서 이하의 실시예에 의해 본 발명이 제한되어서는 안 된다.

[0036] 실시예 1: 페놀의 제조

[0037] 자기 막대를 포함하는 테스트 튜브에 아릴 할라이드 (4-iodotoluen, 1.0 mmol), Cu₂O (14.3 mg, 0.1 mmol), KOH (169 mg, 3.0 mmol), 2-다이메틸아미노에탄올 (2-dimethylaminoethanol, 0.3 mL, 3.0 mmol), 및 DMSO/H₂O (1.5 mL/0.5 mL)를 첨가하였다. 아르곤으로 플러싱(flushing)한 후, 혼합물을 100℃에서 24 시간 동안 예열된 오일조(oil bath)에서 교반하였다. 상온(ambient temperature)으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(5%)과 에틸 아세테이트에서 디스트리뷰션(distribution)하였다. 유기층을 물과 염수(brine)로 워싱(washing)하고 무수(anhydrous) MgSO₄로 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물(crude product)을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/n-Hexane)로 정제하여 페놀을 얻었다.

[0038] 실험예 1: NMR 분석

[0039] *p*-Cresol (**3a**) [CAS 106-44-5]

[0040] 실시예 1에 따라 화학식 **3a**로 표시되는 화합물을 수득(92%, 100 mg, 무색 액체(colorless liquid))하고 NMR 분석을 수행하였다.

[0041] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.25, 130.06, 129.91, 115.11, 20.46; MS (EI) *m/z* = 108 (M⁺).

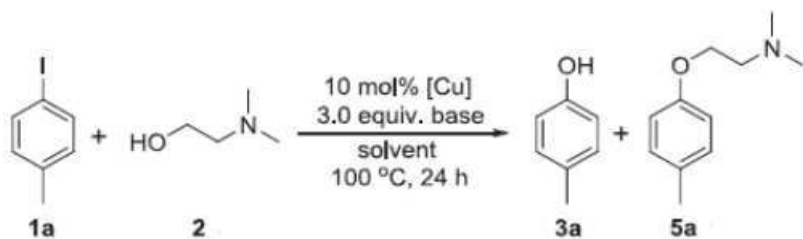
[0042] 실험예 2: 수율 분석

[0043] 다양한 조건 하에서, 페놀 합성을 위한 구리-촉매 반응을 분석하고 그 결과를 표 1에 나타내었다. 2-다이메틸아미노에탄올의 양이 작아짐에 따라 페놀 **3a**의 수율이 낮아지는 것으로 확인되었고, 유용한 결과를 위해서는 2-다이메틸아미노에탄올의 화학량론적 양(stoichiometric amount) 이상이 필요하다는 것이 확인되었다(entry 1-6). 이는 2-다이메틸아미노에탄올(2-dimethylaminoethanol)이 단순히 리간드가 아닌 커플링 파트너로서 기능한다는 것을 나타내는 것이다. 그 다음에, 페놀은 분자 내 S_N2 (intramolecular S_N2, nitrogen as the nucleophile)반응에 의해 **5a**의 C(알킬)-O 결합(bond)이 분해(cleavage)됨으로써 합성될 수 있다.

[0044] 또한 분해 반응(cleaving reaction)은 워터 코솔벤트 솔루션(water cosolvent solution)에서 촉진될 수 있다. 물이 반응 혼합물에 추가되었을 때, *O*-아릴화 생성물(*O*-arylated product) **5a**는 거의 검출되지 않았다(entry 1 - 18). 그러나 DMSO, 다이옥산(dioxane), 및 톨루엔(toluene) 등과 같은 드라이 솔벤트(dry solvent)에서는 상당한 양의 **5a**가 관찰되었다(entry 19 - 21). 테스트된 구리 염 중에서는 구리(I) 옥사이드가 가장 효과적인 것으로 확인되었다(entry 8 - 14). 또한 2-다이메틸아미노에탄올을 사용하는 반응에서도 여전히 강염기가 필요한 것으로 확인되었다(entry 15 - 18). 표 1에 나타난 실험 결과를 고려할 때, 최적의 반응 조건은 다음과 같이 설정할 수 있다: 1 mmol의 아릴 아이오다이드(aryl iodide), 10 mol%의 구리(I) 옥사이드, 3 당량(equiv)의 2-다이메틸아미노에탄올(2-dimethylaminoethanol), 및 3 당량(equiv)의 포타슘 하이드록사이드(potassium hydroxide); DMSO (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL); 100 °C, 24 h.

[0045] [표 1]

[0046] 2-다이메틸아미노에탄올을 이용한 수율 분석^a



[0047]

Entry	2c (equiv)	[Cu]	Base	Solvent (1.5 mL/0.5 mL)	Yield (%) ^b	
					3a	5ac
1	1.5	Cu(OAc) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	85	0
2	1.0	Cu(OAc) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	61	0
3	0.3	Cu(OAc) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	8	0
4	0	Cu(OAc) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	0	0
5	2.0	Cu(OAc) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	86	0
6	3.0	Cu(OAc) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	97	0
7 ^c	0	Cu(OAc) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	32	0
8	2.0	Cu (Powder)	KOH	DMSO/H ₂ O	75	0
9	2.0	CuI	KOH	DMSO/H ₂ O	84	0
10	2.0	Cu ₂ O	KOH	DMSO/H ₂ O	91 (98 ^d)	0
11	2.0	CuCl ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	76	0
12	2.0	Cu(OH) ₂	KOH	DMSO/H ₂ O	73	0
13	2.0	CuSO ₄	KOH	DMSO/H ₂ O	72	0
14	2.0	CuO	KOH	DMSO/H ₂ O	78	0
15	3.0	Cu ₂ O	NaOH	DMSO/H ₂ O	99	0
16	3.0	Cu ₂ O	CsOH	DMSO/H ₂ O	99	0
17	3.0	Cu ₂ O	K ₂ CO ₃	DMSO/H ₂ O	0	0
18	3.0	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	DMSO/H ₂ O	4	0
19 ^e	3.0	Cu ₂ O	KOH	DMSO	64	27
20 ^e	3.0	Cu ₂ O	KOH	Dioxane	57	36
21 ^e	3.0	Cu ₂ O	KOH	Toluene	58	36
22 ^f	3.0	Cu ₂ O	KOH	DMSO/H ₂ O	89	0
23 ^g	3.0	Cu ₂ O	KOH	DMSO/H ₂ O	53	0
24 ^h	3.0	Cu ₂ O	KOH	DMSO/H ₂ O	79	0

[0048] ^a 반응 조건: 4-아이오도톨루엔 (4-iodotoluene, 1.0 mmol), 다이메틸아미노에탄올 (dimethylaminoethanol), [Cu] (10 mol %), 용매 (3.0 equiv), 용매 (1.5 mL), 100 °C, 24 h.

[0049] ^b 내부 표준(internal standard)으로 *n*-도데칸(*n*-dodecane)을 이용한 GC를 사용하여 수율을 측정함.

[0050] ^c 120 °C.

[0051] ^d 3.0 equiv 2.

[0052] ^e Dry solvent 2.0 mL.

[0053] ^f DMSO/H₂O (1.0 mL/1.0 mL).

[0054] ^g 80 °C.

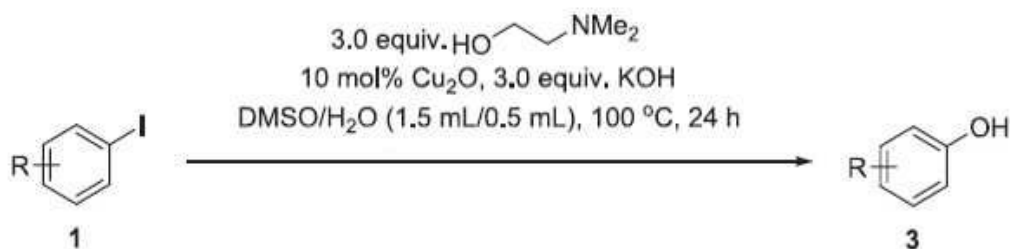
[0055] ^h 5 mol % Cu₂O.

[0056] 이후, 최적의 반응 조건을 다양한 아릴 아이오다이드에 적용하여 페놀을 합성하고 그 결과를 표 2에

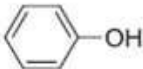
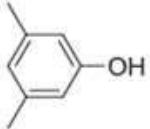
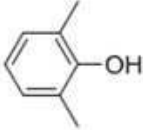
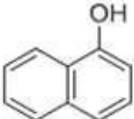
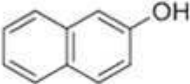
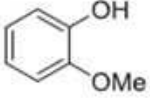
나타내었다. 구리-촉매 반응은 전자-풍부(electron-rich), 전자-중립(electron-neutral), 및 전자-결핍(electron-deficient) 아릴 아이오다이드(aryl iodides)에 적용될 수 있는 것으로 확인되었다. 알킬 또는 페닐 치환체를 갖는 아릴 아이오다이드는 상응하는 페놀을 높은 수율로 제공하였다(entry 1 - 3, 5). 1- 및 2-아이오도나프탈렌의 반응 또한 순조롭게 진행되어 나프톨(naphtol)을 생성하였다(entry 6 및 7). 상기 구리-촉매 반응은 2,6-다이메틸 아이오도벤젠(2,6-dimethyl iodobenzene)과 같은 입체 장애 아릴 아이오다이드(sterically hindered aryl iodides)에 대해서도 효과적인 것으로 확인되었다(entry 4). 오쏘-포지션(ortho-position)에서 하이드록실(hydroxyl) 및 메톡시(methoxy)와 같은 강한 전자 공여 그룹(electron-donating groups)을 갖는 아릴 아이오다이드 또한 높은 수율의 상응하는 페놀로 전환되었다(entry 8, 10, 12). 2-아이오도페놀에 수산기를 도입하는 시도(attempt of hydroxylating 2-iodophenol)는 카테콜 대신 종종 페놀을 생성하기 때문에, 본 발명의 일 실시예에 따른 구리 촉매 반응은 오쏘-하이드록시 아이오도- 또는 브로모 벤젠(ortho-hydroxy iodo- or bromo-benzenes, entry 12)으로부터 카테콜을 제조하는데 유용할 수 있다. 하이드록실기 및 알콕시기(hydroxyl and alkoxy groups) 이외에 알킬아미노, 아세틸, 카르복실, 할로, 니트로, 트리플루오로메틸(alkylamino, acetyl, carboxyl, halo, nitro, trifluoromethyl) 등과 같은 다른 많은 관능기(functional groups)를 포함하는 경우에도, 반응이 순조롭게 진행되는 것으로 확인되었다(entry 14-25). 반응 조건의 약간의 변형은 종종 특정 관능기를 갖는 특정 기질(specific substrates)에 대하여 더 나은 결과를 나타내었다(entry 15 및 16). 니트로-치환 아릴 아이오다이드(nitro-substituted aryl iodides)의 반응은 더 낮은 온도와 더 낮은 양의 구리 및 염기조건에서 반응을 수행하였다(entry 22 및 23). 클로로- 및 플루오로-치환 아릴 아이오다이드(chloro- and fluoro-substituted aryl iodides)를 사용하였을 때, 카본 베어링 아이오다인(carbon bearing iodine)에서 화학선택적으로(chemoselectively) 페놀이 형성되는 것으로 확인되었다(entry 19-21). 또한 활성화된 아릴 브로마이드 및 클로라이드(activated aryl bromide and chloride)의 경우에도 반응이 순조롭게 진행되는 것으로 확인되었다(entry 23).

[0057] [표 2]

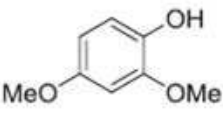
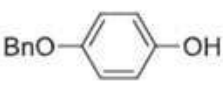
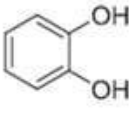
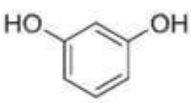
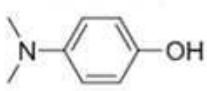
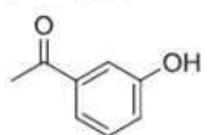
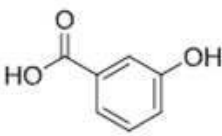
[0058] 2-다이메틸아미노에탄올을 이용한 페놀의 합성^a



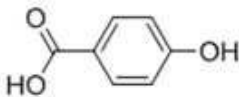
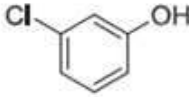
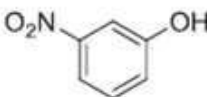
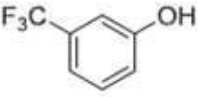
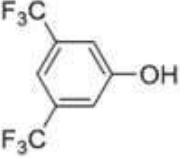
[0059]

Entry	Product (3)		Yield (%) ^b
1		3a	92
2		3b	N.T. ^c
3		3c	99
4		3d	65 ^d
5		3e	90
6		3f	81
7		3g	99
8		3h	56
9		3i	97

[0060]

Entry	Product (3)		Yield (%) ^b
10		3j	64
11		3k	76
12		3l	72, 70 ^a
13		3m	87
14		3n	72 ^c
15		3o	N.T. ^c
16		3p	N.T. ^c
17		3q	77

[0061]

Entry	Product (3)	Yield (%) ^b
18		77
19		91
20		80
21		96
22		85 ^{g,i,k}
23		86, ^{f,i,k} 78, ^{f,n} 89 ^o
24		65
25		N.T. ^c

[0062]

[0063] ^a 반응 조건: ArI (1.0 mmol), 2-다이메틸아미노에탄올(3.0 equiv), Cu2O (10 mol %), KOH (3.0 equiv), DMSO/H₂O (1.5 mL/0.5 mL), 100 °C, 24 h.

[0064] ^b Isolated yield.

[0065] ^c Not tested.

[0066] ^d 130 °C.

[0067] ^e 110 °C.

[0068] ^f 80 °C.

[0069] ^g 60 °C.

[0070] ^h 20 mol % [Cu].

[0071] ⁱ 5 mol % [Cu].

[0072] ^k DMSO/H₂O (1.0 mL/1.0 mL).

[0073] ⁿ From ArBr.

[0074] ^o From ArCl

[0075] 본 발명의 일 실시예에 따른 구리 촉매 반응에 따르면, 2-다이메틸아미노에탄올을 구리 촉매 조건 하에서 아릴 아이오다이드와 반응시켜 다양한 C-N 및/또는 C-O 교차-커플링된 산물을 제공할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서 2-다이메틸아미노에탄올과, 다양한 아릴 아이오다이드를 이용한 테스트에서 효과적으로 상응하는 페놀이 형성되는 것을 확인하였다. 2-다이메틸아미노에탄올을 이용한 구리 촉매 반응에서, C(alkyl)-O 분해(cleavage)가 발생한 이후 C(aryl)-O 커플링이 발생하였고 여기서 2-다이메틸아미노에탄올은 커플링파트너 및 리간드로서 작용하였다. 또한 2-다이메틸아미노에탄올을 이용한 구리 촉매 반응은 관능성 페놀(functionalized phenols)의 유용한 합성 루트를 제공하는 것으로 확인되었다.