



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년09월21일

(11) 등록번호 10-1554539

(24) 등록일자 2015년09월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 231/06 (2006.01) C07C 231/22 (2006.01)

C07C 233/64 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0028373

(22) 출원일자 2014년03월11일

심사청구일자 2014년03월11일

(56) 선행기술조사문헌

논문 JACS, Vol. 70, pp. 4045-4048 (1948)

논문 Tetrahedron, Vol. 69, pp. 6565-6573 (2013)

논문 JACS, Vol. 70, pp. 3702-3707 (1948)

논문 Advanced Synthesis and Catalysis, Vol. 354, pp. 2992-2996 (2012)

(73) 특허권자

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

천철홍

서울특별시 광진구 영화사로 58 401호(중곡동, 삼성로얄아파트)

조연호

충북 청원군 오창읍 오창중앙로 83, 712동 404호 (대우이안아파트)

(74) 대리인

특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 10 항

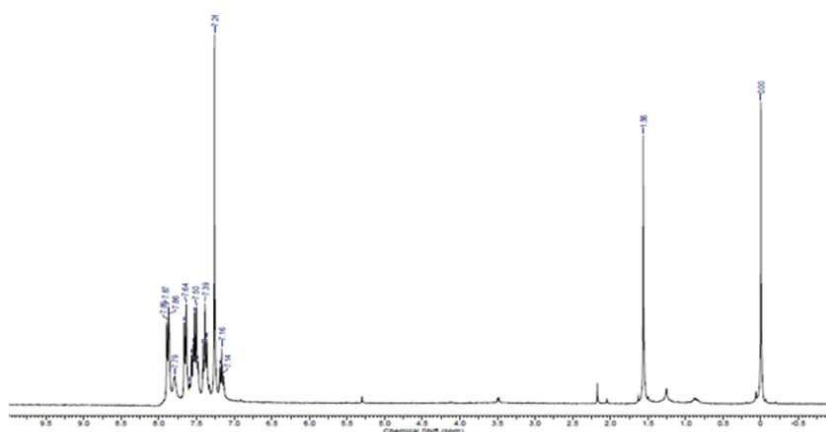
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 금속이 배제된 호기성 산화 아민화 반응을 이용한 아마이드 화합물의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 시안화물을 촉매로 사용하여 금속이 배제된 유기용매 하에서 산소원을 산화제로 사용하는 호기성 산화 아민화 반응을 이용하여 아마이드 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 고가의 금속촉매를 필요로 하지 않아 잔존하는 금속에 의한 독성 문제가 없으며, 원자경제성이 우수하다. 또한, 강산, 저온 반응 및 무수조건의 반응과 같은 까다로운 공정을 필요로 하지 않아 산업상 이용이 용이하다.

대표도 - 도1



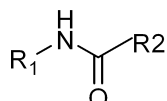
명세서

청구범위

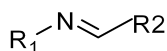
청구항 1

하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 유기용매 하에서 시안화물을 촉매로 첨가하여 60 내지 200 ℃로 반응시킴으로써 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에서,

R₁은 나프틸기; 임의의 탄소 원자 1 내지 3개가 R₃으로 치환된 페닐기; N 및 S로부터 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴기; (CH₂)_n(C₆H₅R₃), (CH₂)_n(C₆H₄R₃R₄) 및 (CH₂)_n(C₆H₃R₃R₄R₅) 중에서 선택되는 알킬아릴기; C1-C6의 알킬카보닐기; C1-C6의 알킬에스테르기; 아릴설폰닐기; 및 아릴포스포닐기 중에서 선택되고,

R₂는 나프틸기; 임의의 탄소 원자 1 내지 3개가 R₃으로 치환된 페닐기; 및 N 및 S로부터 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴기 중에서 선택되며,

R₃, R₄ 및 R₅는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, C1-C6의 알킬기 및 C1-C6의 알콕시기 중에서 선택되고,

n은 1 내지 5의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R₁ 또는 상기 R₂의 상기 헤테로아릴기는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 티오펜-3-일, 티오펜-5-일, 2H-피롤-2-일, 2H-피롤-3일, 3H-피라졸-3-일, 디메틸티오펜-3-일, 디메틸티오펜-5-일, 티아졸릴 및 C1-C6의 알킬티오펜일로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 C1-C6의 알킬카보닐기는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 및 이소부티릴 중에서 선택되고,

C1-C6의 알킬에스테르기는 tert-부톡시포르밀이며,

아릴설폰닐기는 토실이고,

아릴포스포닐기는 디페닐포스포닐기인 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 R_3 , R_4 및 R_5 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸 및 헥실 중에서 선택된 C1-C6의 알킬기; 또는

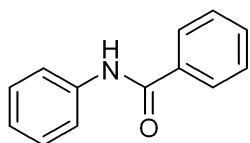
메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부틸옥시, 펜틸옥시 및 헥실옥시 중에서 선택된 C1-C6의 알콕시기인 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법.

청구항 5

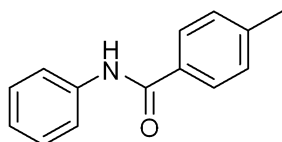
제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5] 내지 [화학식 20]으로 이루어진 군 중에서 선택되는 어느 하나 또는 2종 이상인 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법:

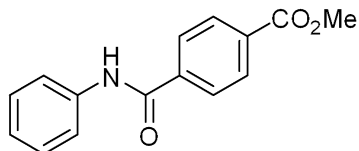
[화학식 5]



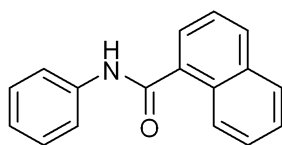
[화학식 7]



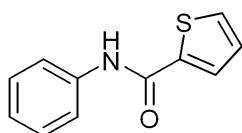
[화학식 9]



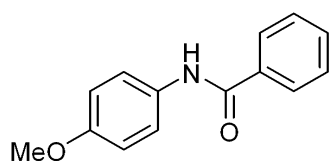
[화학식 11]



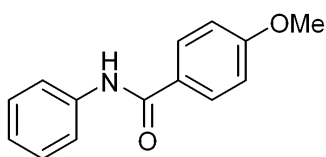
[화학식 13]



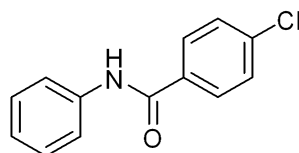
[화학식 15]



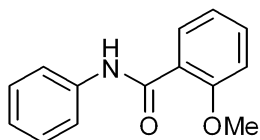
[화학식 6]



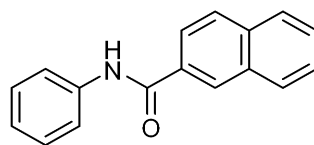
[화학식 8]



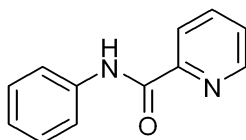
[화학식 10]



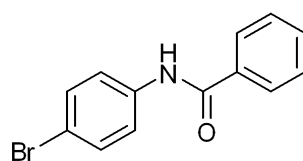
[화학식 12]



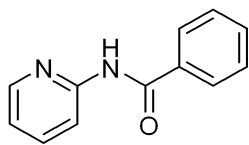
[화학식 14]



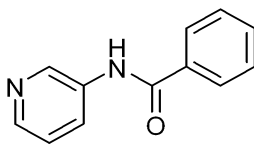
[화학식 16]



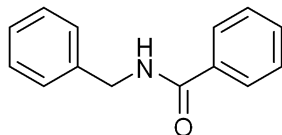
[화학식 17]



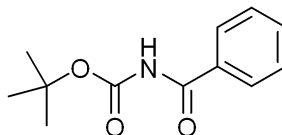
[화학식 18]



[화학식 19]



[화학식 20]



청구항 6

제1항에 있어서,

상기 반응은 산소 분위기 하 또는 대기 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 유기용매는 N,N-디메틸포름아마이드 및 디메틸설폭사이드 중에서 선택되는 어느 하나 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 시안화물은 시안화나트륨 및 시안화칼륨 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 반응은 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 몰에 대하여 시안화물 50 내지 300 몰%의 비율로 첨가하여 수행되는 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 [화학식 2]의 화합물은 하기 [화학식 3]의 화합물과 하기 [화학식 4]의 화합물을 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법:

[화학식 3]



[화학식 4]



발명의 설명

기술 분야

본 발명은 금속이 배제된 호기성 산화 아민화 반응을 이용하여 아마이드 화합물을 제조하는 방법에 관한

[0001]

것으로, 더욱 상세하게는 시안화물을 촉매로 사용하여 금속이 배제된 유기용매 하에서 산소원을 산화제로 사용하는 호기성 산화 아민화 반응을 이용하여 아마이드 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 아마이드 결합은 천연물이나 고분자, 의학 용도의 화합물 등에서 매우 빈번히 발견되는 작용기로 전통적으로 많은 합성법이 연구개발되어 왔다. 특히, 2007년 세계 6대 다국적 제약회사에서 21세기 의약화학 중에서 가장 우선적으로 해결하여야 할 12개 연구분야를 선정하면서 그 중 가장 시급하게 해결해야 할 연구분야로 원자경제성이 큰 친환경적 아마이드 합성법 개발이 선정된바 있다.
- [0003] 전통적인 아마이드 결합은 카르복시산과 아민을 탈수화용 시약 존재하에서 축합반응을 통해 합성하거나 카르보닐 클로라이드와 같은 반응성이 큰 카르복시산 유도체와 아민을 염기 존재하에서 반응시킴으로써 수행되어 왔는데, 상기와 같은 반응은 많은 부산물을 생성하기 때문에 원자경제성(atom-economy)이 낮을 뿐만 아니라, 부식성과 위험성이 큰 부산물이 발생하기 때문에 반응 후, 반응 혼합물로부터 생성된 아마이드를 분리하여야 한다는 단점이 있다.
- [0004] 상기 반응들의 대안으로 알데히드와 아민 사이의 직접 산화법을 통한 아마이드 결합 형성 반응이 개발되었다. 그러나 지금까지 개발된 상기 알데히드와 아민 사이의 직접 산화법을 통한 아마이드 결합 형성 반응은 금속 촉매 존재하에서 강한 산화제를 사용하여야 하므로 반응 후 많은 부산물이 형성되기 때문에 반응 용액에서 원하는 화합물을 분리하는데 많은 시간이 들며, 고가의 금속 촉매를 사용하므로 경제적이지 않다는 문제점이 있다.
- [0005] Wolf 그룹에서는 알데히드 화합물과 2차 아민 화합물을 산화제로 tert-부틸 히드로퍼옥사이드를 사용하여 금속 이 배제된 환경에서 산화 아민화 반응을 수행하여 아마이드 화합물을 제조하는 방법을 제시하고 있으나[Organic letters 2007, 9, 3429-3432], 상기 발명은 2차 아민을 이용하므로, 최종으로 제조되는 화합물이 3차 아마이드 화합물이어서 추가로 치환기를 도입하거나 작용기를 이탈시키기 용이하지 않다는 단점이 있다.
- [0006] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 최근에는 산소를 직접 반응에 이용하는 호기성산화(aerobic oxidation)가 유기화학 분야에서 주목받고 있다. Nakagawa 그룹에서는 니켈 촉매의 존재 하에서 산화 아민화 반응을 이용하여 알데하이드 화합물을 아민 화합물과 반응시켜 아마이드 화합물을 제조하는 방법을 제시하고 있고[Chem. Commun, 1966, 17-18], Milstein 그룹에서는 루테튬 촉매의 존재하에서 알콜 화합물을 아민 화합물과 반응시켜 아마이드 화합물을 제조하는 방법을 제시하고 있으나[Science 2007, 317, 790-792], 상기와 같은 방법들은 금속 촉매를 이용하고 있어 많은 부산물이 생성되고 수율이 낮아 원자경제성이 낮다는 단점이 있다.
- [0007] 한편, 미국특허 제5,169,973호는 알데히드 화합물과 아민 화합물을 트리메틸실릴 시아나이드 존재하에서 반응시키는 특징을 개시하고 있으나, 상기 반응은 산소가 배제된 환경에서 반응을 진행하고 있어 시아나이드 화합물이 촉매로 작용하지 않고 반응에 직접 참여하여 알파-아미노니트릴 화합물이 제조되는 문제점이 있다.

발명의 내용

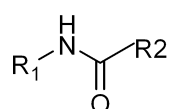
해결하려는 과제

- [0008] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 금속이 배제된 유기용매 하에서 시안화물을 촉매로 사용하는 호기성 산화 아민화 반응을 이용하여 아마이드 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 상기 상술한 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 유기용매하에서 시안화물을 촉매로 첨가하여 60 내지 200 ℃로 반응시킴으로써 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법을 제공한다.

- [0010] [화학식 1]



- [0011]

- [0012] [화학식 2]
- [0013]
$$R_1-N\equiv R_2$$
- [0014] 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에서,
- [0015] R_1 은 나프틸기; 임의의 탄소 원자 1 내지 3개가 R_3 으로 치환된 페닐기; N 및 S로부터 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴기; $(CH_2)_n(C_6H_5R_3)$, $(CH_2)_n(C_6H_4R_3R_4)$ 및 $(CH_2)_n(C_6H_3R_3R_4R_5)$ 중에서 선택되는 알킬아릴기; C1-C6의 알킬카보닐기; C1-C6의 알킬에스테르기; 아릴설폰닐기; 및 아릴포스포닐기 중에서 선택되고,
- [0016] R_2 는 나프틸기; 임의의 탄소 원자 1 내지 3개가 R_3 으로 치환된 페닐기; 및 N 및 S로부터 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴기 중에서 선택되며,
- [0017] R_3 , R_4 및 R_5 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, C1-C6의 알킬기 및 C1-C6의 알콕시기 중에서 선택되고,
- [0018] n 은 1 내지 5의 정수이다.
- [0019] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 R_1 또는 상기 R_2 의 상기 헤테로아릴기는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 티오펜-3-일, 티오펜-5-일, 2H-피롤-2-일, 2H-피롤-3일, 3H-피라졸-3-일, 디메틸티오펜-3-일, 디메틸티오펜-5-일, 티아졸릴 및 C1-C6의 알킬티오펜일로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 다른 일 실시예에 의하면, 상기 C1-C6의 알킬카보닐기는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 및 이소부티릴 중에서 선택되고,
- [0021] C1-C6의 알킬에스테르기는 tert-부톡시포르밀이며,
- [0022] 아릴설폰닐기는 토실이고,
- [0023] 아릴포스포닐기는 디페닐포스포닐기일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면,
- [0025] 상기 R_3 , R_4 및 R_5 의 상기 C1-C6의 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸 및 헥실 중에서 선택될 수 있고, 상기 C1-C6의 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부틸옥시, 펜틸옥시 및 헥실옥시 중에서 선택될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 반응은 산소 분위기 하 또는 대기 중에서 수행될 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 유기용매는 N,N-디메틸포름아마이드 및 디메틸설폭사이드 중에서 선택되는 어느 하나 또는 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 시안화물은 시안화나트륨 및 시안화칼륨 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 몰에 대하여 시안화물 50 내지 300 몰%의 비율로 첨가하여 수행될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 [화학식 2]의 화합물은 하기 [화학식 3]의 화합물과 하기 [화학식 4]의 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0030] [화학식 3]
- [0031] R_1NH_2
- [0032] [화학식 4]
- [0033] R_2CHO
- [0034] 상기 [화학식 3] 및 [화학식 4]에서,

[0035] R_1 및 R_2 는 전술한 바와 같다.

발명의 효과

[0036] 본 발명에 따른 아마이드 화합물의 제조방법은 산소원을 산화제로 사용하며, 친핵체인 시안화물을 촉매로 사용하여 N,N-디메틸포름아마이드 및 디메틸설폭사이드와 같은 유기용매 하에서 열만 제공함으로써 친환경적으로 이민화합물을 아마이드 화합물로 제조할 수 있다. 본 발명에 따른 아마이드 화합물의 제조방법은 고가의 금속촉매를 필요로 하지 않아 잔존하는 금속에 의한 독성 문제가 없으며, 원자경제성이 우수하다. 또한, 강산, 저온 반응 및 무수조건의 반응과 같은 까다로운 공정을 필요로 하지 않아 산업상 이용이 용이하다. 또한 본 발명에 따라 제조되는 아마이드 화합물은 이탈 가능한 수소를 포함하는 2차 아마이드 구조를 가지므로, 치환기를 도입시킬 수 있어 다양한 화합물의 제조에 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

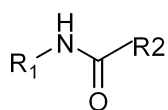
[0037] 도 1은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 2는 본 발명의 실시예 2에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 3은 본 발명의 실시예 3에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 4는 본 발명의 실시예 4에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 5는 본 발명의 실시예 5에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 6은 본 발명의 실시예 6에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 7은 본 발명의 실시예 7에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 8은 본 발명의 실시예 13에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.
 도 9는 본 발명의 실시예 20에 따라 제조된 아마이드 화합물의 NMR 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

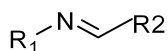
[0039] 본 발명은 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 유기용매 하에서 시안화물을 촉매로 첨가하여 60 내지 200 °C로 반응시킴으로써 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 아마이드 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0040] [화학식 1]



[0041]

[0042] [화학식 2]



[0043]

[0044] 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에서,

[0045] R_1 은 나프틸기; 임의의 탄소 원자 1 내지 3개가 R_3 으로 치환된 페닐기; N 및 S로부터 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴기; $(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{H}_5\text{R}_3)$, $(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3\text{R}_4)$ 및 $(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{H}_3\text{R}_3\text{R}_4\text{R}_5)$ 중에서 선택되는 알킬아릴기, C1-C6의 알킬카보닐기; C1-C6의 알킬에스테르기; 아릴설폰닐기; 및 아릴포스포닐기 중에서 선택되고,

[0046] R_2 는 나프틸기; 임의의 탄소 원자 1 내지 3개가 R_3 으로 치환된 페닐기; 및 N 및 S로부터 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴기 중에서 선택되며,

[0047] R_3 , R_4 및 R_5 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, C1-C6의 알킬기 및 C1-C6의 알콕시기 중에서 선택되고,

[0048] n 은 1 내지 5의 정수이다.

[0049] 본 발명에 있어서, 상기 R_1 또는 상기 R_2 의 상기 헤테로아릴기는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 티오펜-3-일, 티오펜-5-일, 2H-피롤-2-일, 2H-피롤-3일, 3H-피라졸-3-일, 디메틸티오펜-3-일, 디메틸티오펜-5-일, 티아졸릴 및 C1-C6의 알킬티오펜일 중에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0050] 본 발명에 있어서, 상기 C1-C6의 알킬카보닐기는 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴 및 이소부틸릴 중에서 선택될 수 있고,

[0051] C1-C6의 알킬에스테르기는 tert-부톡시포르밀이며,

[0052] 아릴설포닐기는 토실이고,

[0053] 아릴포스포닐기는 디페닐포스포닐기일 수 있다.

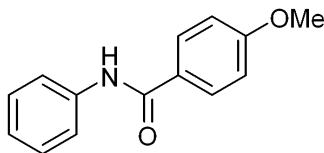
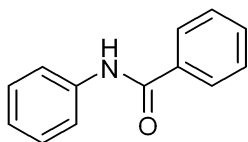
[0054] 본 발명에 있어서, 상기 C1-C6의 알킬티오펜일은 2-메틸티오펜-3-일, 2-메틸티오펜-5-일, 4-메틸티오펜-3-일, 4-메틸티오펜-5-일, 2-에틸티오펜-3일, 2-에틸티오펜-5-일, 4-에틸티오펜-3-일 및 4-에틸티오펜-5-일 중에서 선택될 수 있다.

[0055] 본 발명에 있어서, 상기 R_3 , R_4 및 R_5 의 상기 C1-C6의 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸 및 헥실 중에서 선택될 수 있고, 상기 C1-C6의 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부틸옥시, 펜틸옥시 및 헥실옥시 중에서 선택될 수 있다.

[0056] 본 발명에 따른 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 구체적으로 하기 [화학식 5] 내지 [화학식 20]으로 이루어진 군 중에서 선택되는 어느 하나 또는 2종 이상일 수 있다.

[0057] [화학식 5]

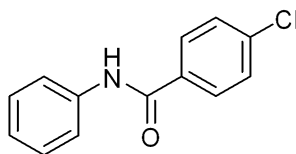
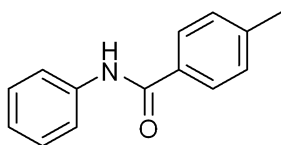
[화학식 6]



[0058]

[0059] [화학식 7]

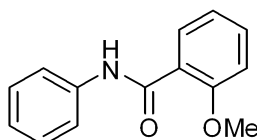
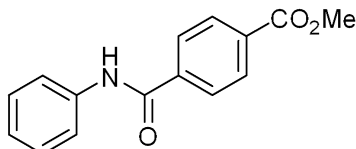
[화학식 8]



[0060]

[0061] [화학식 9]

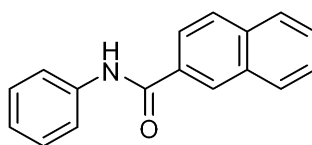
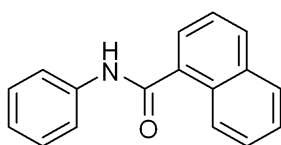
[화학식 10]



[0062]

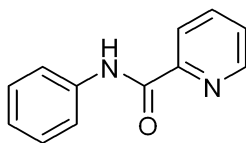
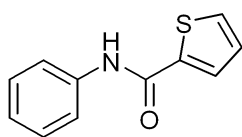
[0063] [화학식 11]

[화학식 12]

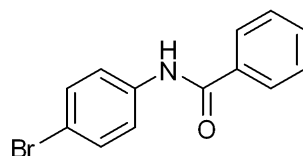
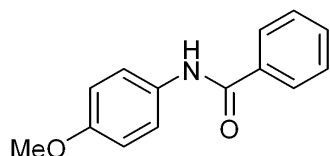


[0064]

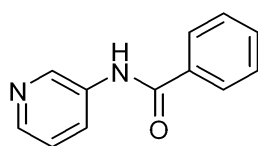
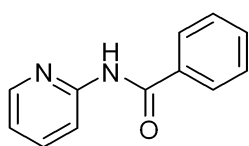
[0065] [화학식 13] [화학식 14]



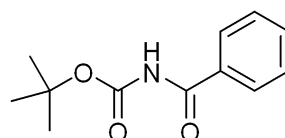
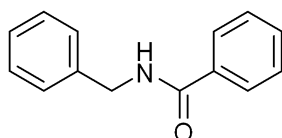
[0066] [화학식 15] [화학식 16]



[0068] [화학식 17] [화학식 18]



[0070] [화학식 19] [화학식 20]



[0072] 본 발명에 따른 상기 반응은 산소 분위기 하 또는 대기 중에서 수행되는 호기성 산화를 특징으로 하는데, 상기 반응을 산소 분위기 하에서 수행하는 경우에는 빠른 시간 내에 높은 수율로 이민 화합물을 아마이드 화합물로 제조할 수 있어서 바람직하며, 반응물이 대기에 노출될 수 있도록 반응용기를 밀폐시키지 않고 입구를 개방시킨 오픈 플라스크 시스템을 사용하여 반응을 수행하는 경우에는 산업상 이용 시 경제적이며 안전함으로 바람직하다.

[0074] 본 발명에 따르면, 상기 반응은 유기용매로 N,N-디메틸포름아마이드(DMF) 및 디메틸설폭사이드(DMSO) 중에서 선택되는 어느 하나 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 금속 촉매를 사용하지 않고도 반응 수율이 높고 짧은 시간 내에 호기성 산화 아민화 반응이 이루어져 아마이드 화합물을 제조할 수 있으므로 바람직하며, 용매 중에 수분이 일부 포함이 되어 있어도 무방하다.

[0075] 본 발명에 따르면, 상기 시안화물은 시안화나트륨 및 시안화칼륨 중에서 선택되는 어느 하나 일 수 있으며, 상기 시안화물은 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 몰에 대하여 시안화물 50 내지 300 몰%의 비율로 첨가하여 수행될 수 있는데, 바람직하게는 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 몰에 대하여 90 내지 200몰%의 비율로 첨가하는 것이 반응시간이 짧으며, 높은 수율로 아마이드 화합물을 제조할 수 있으며, 경제적이어서 바람직하다.

[0076] 본 발명에 따르면, 상기 호기성 산화 아민화 반응을 이용한 아마이드의 제조는 60 내지 200 °C에서 1 내지 48시간 동안 반응시킴으로써 수행될 수 있으며, 바람직하게는 80 내지 120 °C에서 1 내지 8시간 동안 반응시키는 것이 반응시간이 짧으면서도 반응 수율이 높으므로 바람직하다.

[0077] 본 발명에 따라 제조된 아마이드 화합물은 이탈 가능한 수소를 가진 2차 아마이드 화합물이므로, 추가 치환기의 도입이 가능하다.

[0078] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 [화학식 2]로 표시되는 이민 화합물의 제조방법은 특별히 제한은 없으며, 통상적인 이민 제조방법을 통해 제조될 수 있고, 예를 들어, 하기 [화학식 3]으로 표시되는 아민 화합물과 하기 [화학식 4]로 표시되는 알데히드 화합물과 축합시켜 제조될 수도 있다.

[0079] [화학식 3]

[0080]

R_1NH_2

[0081]

[화학식 4]

[0082]

R_2CHO

[0083]

상기 [화학식 3] 및 [화학식 4]에서,

[0084]

상기 R_1 및 R_2 는 전술한 바와 같다.

[0085]

이하, 본 발명을 바람직한 실시예를 참고로 하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 여기에서 설명하는 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0086]

실시예

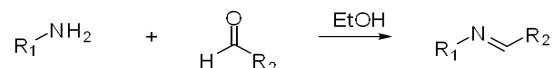
[0087]

하기 실시예에서 별도로 명시하지 않은 한 모든 반응은 반응물을 공기와 노출시키는 분위기에서 수행되었으며, 얇은박크로마토그래피법을 이용하여 반응 진행도를 체크하였다. 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 화합물들은 베리안 제미니 300(Varian Gemini 300; 300 MHz), 베리안 제미니 400(Varian Gemini 400; 400 MHz) 또는 브루커 600(Bruker 600; 600 MHz) 이용하여 핵자기공명(Nuclear magnetic resonance; NMR)스펙트럼을 측정하였다.

[0088]

제조예: 이민화합물의 제조

[0089]



[0090]

[화학식 3]으로 표시되는 아민 화합물을 [화학식 4]로 표시되는 알데히드 화합물과 반응시켜 [화학식 2]로 표시되는 이민 화합물을 제조하였다.

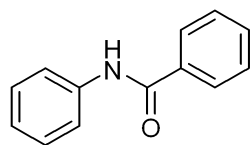
[0091]

아닐린(1.0 mmol)과 벤즈알데히드(1.0 mmol)을 에탄올 10 ml에 용해시킨 후 교반하였다. 반응이 종료된 후, 감압 증류하여 용매를 제거하여 (E)-N-벤질리덴아닐린을 제조하였다.

[0092]

실시예 1. N-phenyl-benzamide의 제조(화학식 5)

[0093]



[0094]

반응용기에 (E)-N-벤질리덴아닐린(1.0 mmol) 및 NaCN(1.0 mmol)을 DMF 10 ml에 용해시킨 뒤, 반응용기 입구를 개방하여 공기와 노출되는 분위기를 조성하고 80 °C에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온으로 냉각시킨 뒤 감압 증류하여 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 컬럼크로마토그래피법으로 분리하여 목적하는 [화학식 5]의 화합물을 얻었다. White solid. Yield: 140 mg (71 %). $R_f = 0.4$ (EtOAc:hexanes = 1:5).

[0095]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.86-7.89 (m, 2H), 7.79 (br, 1H), 7.65 (d, $J = 7.69$ Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.39 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.42$ Hz, 1H).

[0096]

실시예 2. 4-Methoxy-N-phenyl-benzamide의 제조(화학식 6)

[0097]

제조예의 방법으로 (E)-N-(4-methoxybenzylidene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 6]의 화합물을 제조하였다.

- [0098] Yellow solid. Yield: 127 mg (56 %). Rf = 0.4 (EtOAc:hexanes = 1:3).
- [0099] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.85 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.63 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.69 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).
- [0100] **실시예 3. 4-Methyl-N-phenyl-benzamide의 제조(화학식 7)**
- [0101] 제조예의 방법으로 (E)-N-(4-methylbenzylidene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 7]의 화합물을 제조하였다.
- [0102] Yellow solid. Yield: 160 mg (76 %). Rf = 0.4 (EtOAc:hexanes = 1:5).
- [0103] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.78 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.69 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.97 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).
- [0104] **실시예 4. 4-Chloro-N-phenyl-benzamide의 제조(화학식 8)**
- [0105] 제조예의 방법으로 (E)-N-(4-chlorobenzylidene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 8]의 화합물을 제조하였다.
- [0106] Yield: 113 mg (49 %). Rf = 0.3 (EtOAc:hexanes = 1:5).
- [0107] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.82 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.69 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.42 Hz, 1H).
- [0108] **실시예 5. 4-Methylester-N-phenyl-benzamide의 제조(화학식 9)**
- [0109] 제조예의 방법으로 (E)-methyl 4-((phenylimino)methyl)benzoate을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 9]의 화합물을 제조하였다.
- [0110] White solid. Yield: 196 mg (77 %). Rf = 0.3 (EtOAc:hexanes = 1:4).
- [0111] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.17 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.42 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).
- [0112] **실시예 6. 2-Methoxy-N-phenyl-benzamide의 제조(화학식 10)**
- [0113] 제조예의 방법으로 (E)-N-(2-methoxybenzylidene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 10]의 화합물을 제조하였다.
- [0114] Yellow solid. Yield: 111 mg (49 %). Rf = 0.3 (EtOAc:hexanes = 1:3).
- [0115] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9.81 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.97 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.52 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.97 Hz, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).
- [0116] **실시예 7. N-Phenyl-1-naphthamide의 제조(화학식 11)**
- [0117] 제조예의 방법으로 (E)-N-(naphthalen-1-ylmethylene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 11]의 화합물을 제조하였다.
- [0118] White solid. Yield: 146 mg (59 %). Rf = 0.3 (EtOAc:hexanes = 1:5).

[0119] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.38 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.65(d, J = 6.87 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.42 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.42 Hz, 1H).

[0120] **실시예 8. N-phenyl-2-naphthamide의 제조(화학식12)**

[0121] 제조예의 방법으로 (E)-N-(naphthalen-2-ylmethylene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 12]의 화합물을 제조하였다.

[0122] Yield: 56%

[0123] **실시예 9. N-phenylthiophene-2-carboxamide의 제조(화학식13)**

[0124] 제조예의 방법으로 (E)-N-(thiophen-2-ylmethylene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 13]의 화합물을 제조하였다.

[0125] Yield: 49%

[0126] **실시예 10. N-phenylpicolinamide의 제조(화학식14)**

[0127] 제조예의 방법으로 (E)-N-(pyridin-2-ylmethylene)aniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 14]의 화합물을 제조하였다.

[0128] **실시예 11. N-(4-methoxyphenyl)benzamide의 제조(화학식15)**

[0129] 제조예의 방법으로 (E)-N-benzylidene-4-methoxyaniline을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 15]의 화합물을 제조하였다.

[0130] Yield: 29%

[0131] **실시예 12. N-(pyridin-2-yl)benzamide의 제조(화학식17)**

[0132] 제조예의 방법으로 (E)-N-benzylidenepyridin-2-amine을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 17]의 화합물을 제조하였다.

[0133] Yield: 40%

[0134] **실시예 13. N-(pyridin-3-yl)benzamide의 제조(화학식 18)**

[0135] 제조예의 방법으로 (E)-N-benzylidenepyridin-3-amine을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 18]의 화합물을 제조하였다.

[0136] Brown oil. Yield: 85 mg(43 %). R_f = 0.3 (MeOH : CH_2Cl_2 = 1:20).

[0137] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.68 (br, 1H), 8.40 (br, 1H), 8.32 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.55 Hz, 3H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.32-7.35(m, 1H).

[0138] **실시예 14. N-benzylbenzamide의 제조(화학식 19)**

[0139] 제조예의 방법으로 (E)-N-benzylidene-1-phenylmethanamine을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 19]의

화합물을 제조하였다.

실시예 15. N-(tert-Butoxycarbonyl) benzamide의 제조(화학식 20)

제조예의 방법으로 (E)-tert-butyl benzylidenecarbamate을 제조한 뒤, 실시예 1의 방법으로 [화학식 20]의 화합물을 제조하였다.

White solid. R_f = 0.2 (EtOAc:hexanes = 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.94 (br, 1H), 7.81 (d, J = 7.14 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

시험예 1. 친핵체 종류에 따른 반응성 확인 및 호기성 산화 반응의 증명

제조예의 화합물을 이용하여 금속이 배제된 호기성 산화 아민화 반응을 이용한 아마이드 화합물의 제조 시, 시안화물이 아닌 다른 친핵체(Nucleophile, Nu)의 존재 하에서도 반응이 진행되는지 여부를 확인하였으며, 이를 하기 표 1에 나타내었다.

또한, 시안화물에 의한 반응이 호기성 산화에 의한 아민화 반응인 것을 확인하기 위하여 산소가 배제된 환경의 아르곤 기류하에서 반응을 실시하였으며, 이를 하기 표 1에 함께 나타내었다.

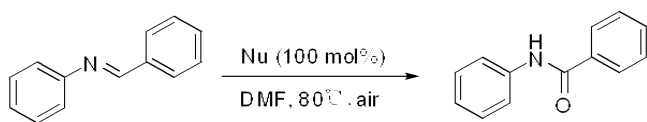


표 1

구분	Nu	반응시간	수율(%) ^a	기타
반응조건 1.1	없음	48	No reaction	air
반응조건 1.2	NaCN	8	71 ^a (89) ^b	air
반응조건 1.3	NaOPh	48	No reaction	air
반응조건 1.4	KI	48	No reaction	air
반응조건 1.5	DMAP	48	No reaction	air
반응조건 1.6	Et ₃ N	48	No reaction	air
반응조건 1.7	Cu(I)CN	48	No reaction	air
반응조건 1.8	NaCN	48	< 5	Ar

[a]는 NMR 수율이며, [b]는 NMR 전환 수율이다.

상기 표 1에서 확인할 수 있듯이, 시안화물이 아닌 다른 친핵체를 반응에 이용하는 경우에는 아마이드 화합물이 생성되지 않았으며, 일반적으로 친핵체로 사용되는 시안화물이 본 발명에서는 촉매로 사용되었음을 확인할 수 있었다. 또한, 산소원이 제공되지 않은 아르곤 기류 하에서는 반응이 거의 진행되지 않아 본 발명이 호기성 산화법에 의한 아민화 반응임을 증명하였다.

시험예 2. 용매효과 확인

본 발명에 따른 아마이드 화합물의 제조방법에 있어서 용매에 따른 영향을 확인하기 위하여 반응온도는 80 °C로 고정하고 제조예의 화합물을 다양한 종류의 용매를 사용하여 반응시켰으며, 이를 하기 표 2에 나타내었다. 또한, 용매 내 수분 함유에 따른 영향도 확인하였으며, 이를 하기 표 2에 같이 나타내었다.

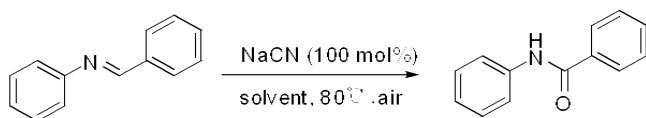


표 2

구분	용매종류	반응시간	수율(%) ^a	기타
반응조건 2.1	DMF	8	71 ^a (89) ^b	-
반응조건 2.2	DMSO	8	65	-
반응조건 2.3	MeCN	48	No reaction	-
반응조건 2.4	acetone	48	No reaction	-
반응조건 2.5	2-propanol	48	No reaction	-
반응조건 2.6	dioxane	48	No reaction	-
반응조건 2.7	THF	48	No reaction	-
반응조건 2.8	toluene	48	No reaction	-
반응조건 2.9	DMF	8	71 ^a (89) ^b	4 Å MS첨가

상기 표 2에서,

[a]는 NMR 수율이며, [b]는 NMR 전환 수율이고,

THF는 테트라하이드로퓨란이며,

4 Å MS는 포어 크기가 4 Å인 molecular sieves이다.

상기 표 2에 나타난 바와 같이, 다른 용매들에서는 반응이 진행되지 않으며, DMF 또는 DMSO가 적합한 것을 확인하였다. 또한, 포어 크기가 4 Å인 molecular sieves(분자체)를 첨가한 경우, 이를 사용하지 않은 조건과 반응성이 동일한 것으로 나타나 용매 내 수분의 존재는 반응성에 영향을 미치지 않는 것으로 판단되었다.

시험예 3. 촉매 당량의 효과

촉매로 사용되는 시안화물의 함량에 따른 반응성을 확인하기 위하여 반응온도는 80 °C로 고정하고 제조예의 화합물을 이용하여 시안화나트륨의 함량에 따른 반응성을 확인하였으며, 이를 표 3에 나타내었다.

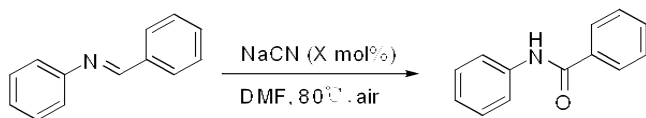
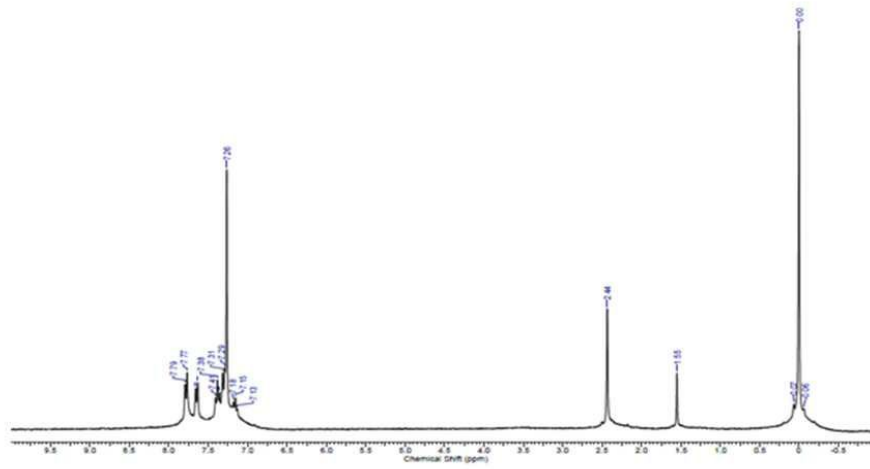


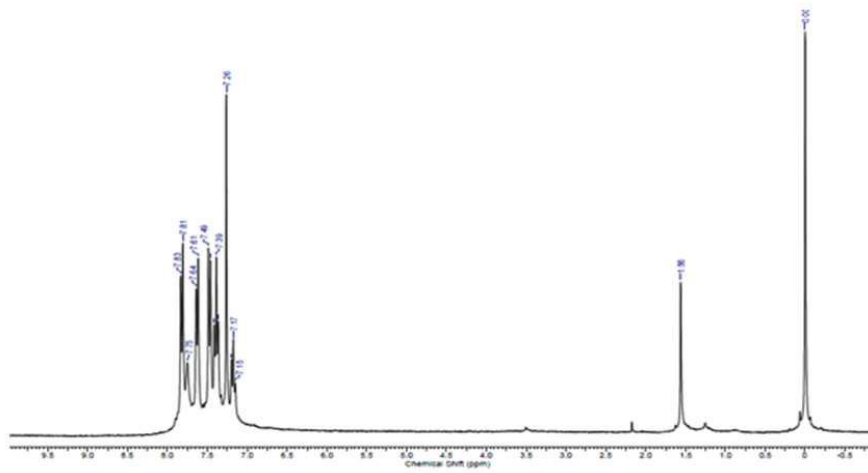
표 3

구분	NaCN (mol%)	반응시간	수율(%) ^a
반응조건 3.1	300	5	97 ^a (100) ^b
반응조건 3.2	200	5	95 ^a (100) ^b
반응조건 3.3	100	8	89 ^a (100) ^b
반응조건 3.4	50	48	57 ^a (99) ^b
반응조건 3.5	10	72	13 ^a (45) ^b

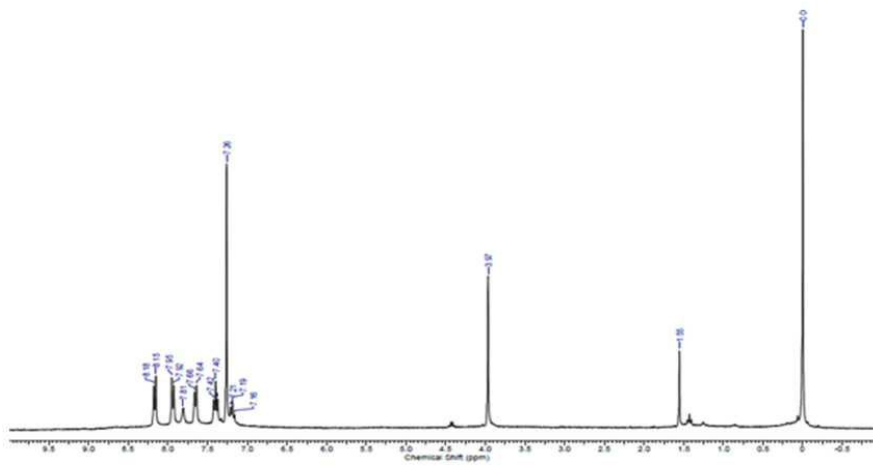
도면3



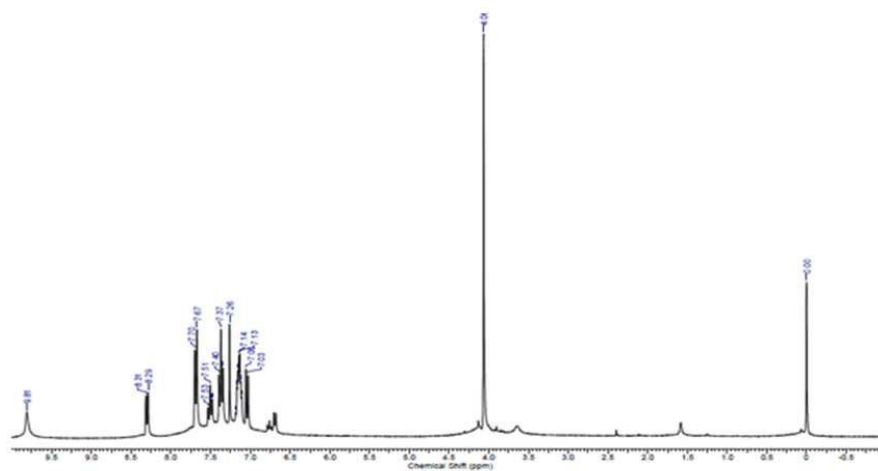
도면4



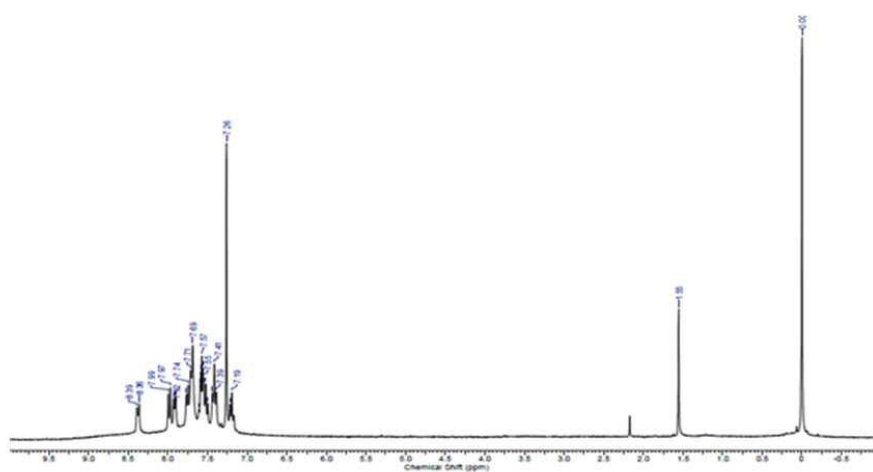
도면5



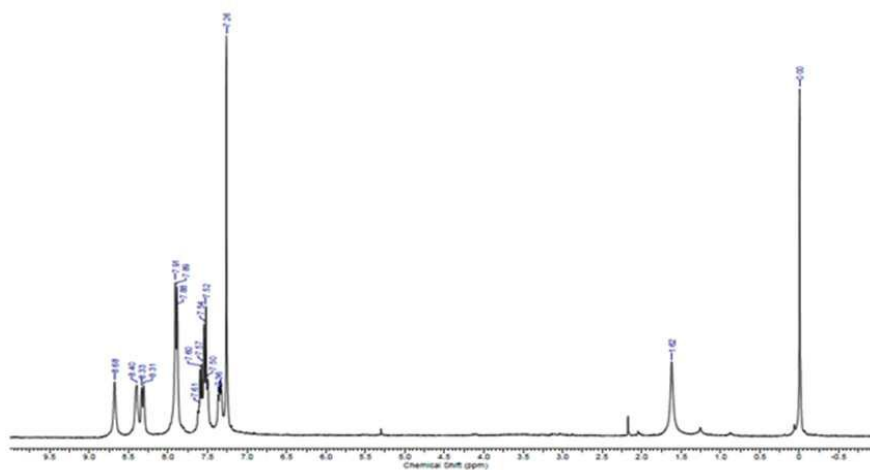
도면6



도면7



도면8



도면9

