



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0058651
(43) 공개일자 2015년05월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 225/22 (2006.01) B01J 23/04 (2006.01)
C07D 215/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0140641
(22) 출원일자 2013년11월19일
심사청구일자 2013년11월19일

(71) 출원인
창원대학교 산학협력단
경상남도 창원시 의창구 창원대학로 20(퇴촌동)
주식회사 대림화학
경상남도 함안군 칠서면 공단동1길 71
(72) 발명자
신동수
경상남도 창원시 진해구 동진로21번길 14 (이동)
102동 702호
서용생
경상남도 창원시 의창구 창원대학로 20 31호관
220호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
권오식, 김종관, 박창희

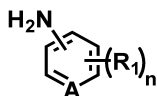
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 아닐린 유도체의 제조방법

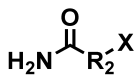
(57) 요약

본 발명에 따른 아닐린 유도체의 제조방법은 촉매, 염기 및 용매 존재 하에서, 하기 화학식 2를 하기 화학식 3과 반응시켜 하기 화학식 1을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

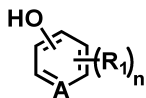
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



(상기 화학식 1 내지 3에서 A는 질소 또는 CR이며; 상기 R 및 R₁은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C1-C10)알킬, (C1-C10)알케닐, (C3-C10)시클로알킬, (C3-C10)헤테로시클로알킬, (C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴, 니트로, 또는 티올이며; 상기 R₂는 (C1-C5)알킬렌이며; 상기 n은 1 내지 4의 정수이며; 상기 X는 할로젠, 또는 OR₃이며; 상기 R₃은 p-톨루엔술포닐 또는 메틸술포닐이다.)

본 발명에 따른 아닐린 유도체 제조방법은, 단일 단계를 통해 제조할 수 있어서, 보다 간단하며, 반응 후에 감압 증류로 용매를 용이하게 제거할 수 있으며, 생성물은 플래시컬럼크로마토그래피 방법으로 쉽게 분리할 수 있으며, 또한 공정이 간단하여 에너지를 절약할 수 있어서 환경 친화적이며, 제조비용을 절약할 수 있다.

(72) 발명자

비제이쿠마르

경상남도 창원시 의창구 창원대학교로 20 31호관 220호

장기완

경상남도 김해시 장유면 번화1로 168 (삼문동, 한림리츠빌) 1004동 1304호

신홍현

서울특별시 강남구 도곡로43길 20 래미안그레이트아파트 102-704

한쌍수

경기도 수원시 영통구 이의동 광고센터럴파크 100번지 오드카운티 6404-701호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012-0422-0000

부처명 (주)대림화학

연구관리전문기관 창원대학교 산학협력단

연구사업명 연구용역(순수산업체과제)

연구과제명 신 POSS 물질의 개발 및 원천기술 확보

기 여 율 1/1

주관기관 창원대학교

연구기간 2012.12.01 ~ 2013.11.30

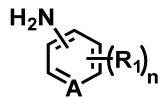
명세서

청구범위

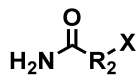
청구항 1

축매, 염기 및 용매 존재 하에 하기 화학식 2를 하기 화학식 3과 반응시켜 하기 화학식 1을 제조하는 단계를 포함하는 아닐린 유도체의 제조방법.

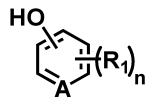
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



(상기 화학식 1 내지 3에서 A는 질소 또는 C이며;

상기 R 및 R₁은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C1-C10)알킬, (C1-C10)알케닐, (C3-C10)시클로알킬, (C3-C10)헤테로시클로알킬, (C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴, 니트로, 또는 티올이며;

상기 R₂는 (C1-C5)알킬렌이며;

상기 n은 1 내지 4의 정수이며;

상기 X는 할로젠, 또는 OR₃이며;

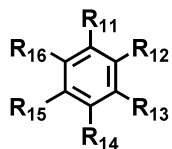
상기 R₃은 *p*-톨루엔술포닐 또는 메틸술포닐이다.)

청구항 2

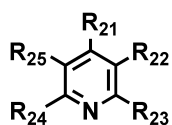
제 1항에 있어서,

상기 화학식 3은 하기 화학식 4 내지 6에서 선택되는 어느 하나인 아닐린 유도체의 제조방법.

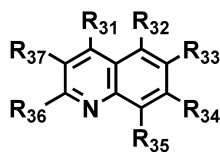
[화학식 4]



[화학식 5]



[화학식 6]



(상기 화학식 4 내지 6에서 R_{11} 내지 R_{16} , R_{21} 내지 R_{25} 및 R_{31} 내지 R_{37} 은 각각 독립적으로 수소, (C1-C5)알킬 또는 할로젠이며;

R_{11} 내지 R_{16} , R_{21} 내지 R_{25} 및 R_{31} 내지 R_{37} 중 어느 하나는 각각 반드시 히드록시이다.)

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 화학식 4 내지 6은 1-(4-히드록시페닐)에탄논, 1-(4-히드록시페닐)부탄-1-원, 4-히드록시벤조니트릴, 2,6-디클로로페놀, 2,4-디클로로페놀, 4-니트로페놀, 2-니트로페놀, 2-클로로피리딘-3-올, 5-클로로퀴놀린-8-올, 5,7-디클로로퀴놀린-8-올 및 5,7-디클로로-2-메틸퀴놀린-8-올에서 선택되는 어느 하나인 아닐린 유도체의 제조 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 촉매는 요오드화칼륨, 요오드화소듐, 브롬화칼륨, 브롬화소듐 등에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상인 아닐린 유도체의 제조 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 촉매는 상기 화학식 3 화합물 1 몰에 대하여, 0.01 내지 1 몰 비를 첨가하여 아닐린 유도체를 제조하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 염기는 수산화나트륨, 탄산세슘, 세슘아세테이트, 중탄산세슘, 브롬화세슘, 염화세슘, 불화세슘, 요오드화세슘, 탄산칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수소화리튬, 리튬-bis-트리메틸실릴아미드, 나트륨-bis-트리메틸실릴아미드, 칼륨-bis-트리메틸실릴아미드, *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬, *iso*-부틸리튬 및 *tert*-부틸리튬에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상인 아닐린 유도체의 제조 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 염기는 상기 화학식 3 화합물 1 몰에 대해 1 내지 5 몰 비를 첨가하여 아닐린 유도체를 제조하는 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 단계는 50 내지 200℃에서 반응시켜서 아닐린 유도체를 제조하는 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 단계는 80 내지 100℃에서 10 내지 90분간 반응시킨 후, 140 내지 160℃에서 2 내지 6시간 동안 반응시켜

서 아닐린 유도체를 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

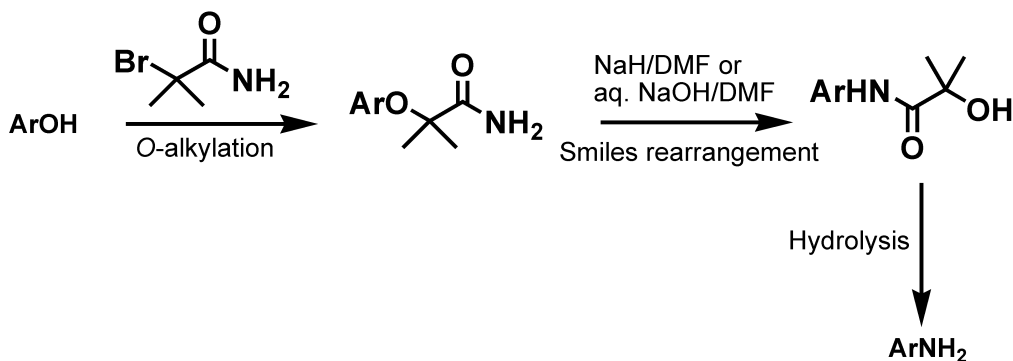
[0001] 본 발명은 스마일즈 자리옮김 반응을 이용하여, 페놀의 히드록시기 (-OH)를 아민기 (-NH₂)로 변환시켜서, 아닐린 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아닐린은 방향족 아민의 한 종류로서, 다양한 분야에서 폭넓게 사용되고 있으며, 상업적으로 중요한, 아진(azine), 아조(azo), 아옥시(azoxy) 등의 많은 염료의 제조에 사용되며, 전기전도성을 가지고 있기 때문에, 유기태양전지, 유기EL, 투명전도막과 같은 전도성고분자의 원료로도 사용된다. 또한 아세틸화된 에톡시아닐린인 페나세틴(phenacetin)은 진통해열제로 알려져 있으며, 이외에도 바이오센서, 금속촉매의 중합체, 농약 등의 주 원료로 제조되고 있다.

[0003] 아닐린을 합성하는 방법은 여러 가지 알려져 있으며, 치환기를 가지고 있는 방향족 화합물을 이용한 스마일즈 자리옮김 반응(Smiles rearrangement)도 있다. 스마일 자리옮김 반응은, 방향족 고리 상의 치환기에 연결되어있는 헤테로원자에서 다른 헤테로원자로의 이동을 일으키는 분자 내의 친핵성 방향족의 치환체로 산소, 황 및 질소 등의 다양한 헤테로원자를 대상으로 한다. 특히 헤테로사이클릭 페놀을 비롯한 페놀의 스마일즈 자리옮김 반응은, 코트(I.G.C. Coutts) 및 사우스코트(M.R. Southcott)의 문헌[J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990:767-771] 등에 알려져 있다. 이는 임의로 보다 큰 고리계에 융합된 방향족 고리 상의 히드록시기를 아미노기로 치환하는 방법으로, 각각의 중간체를 정제하는 단계를 포함하여 하기 반응식 1과 같이 3단계의 과정이 기재되어 있다.

[0004] [반응식 1]



[0005]

[0006] 그러나 이러한 방법을 이용하여, 페놀을 아닐린으로 전환하는 합성은 심각한 단점이 있다. 예를 들어, 4-클로로-2-페닐퀴나졸린의 변환은, 고온 및 염기성 조건에 내성을 가진 황화물에서만 가능하며, 이와 유사하게, 디에틸 포스페이트 에스테르에 의한 페놀의 전환 방법은, 액체 암모니아 속에서, 독성이 강한 디에틸클로로포스페이트 및 칼륨을 사용해야 한다. 부케리(Bucherer) 반응은 나프탈렌 및 관련 헤테로사이클 화합물에서, 반응이 잘 진행되지만, 반응에서 발열반응을 일으키는 수소화나트륨(NaH)이나 디메틸포름아미드(DMF) 등의 물질을 사용하기 때문에, 반응의 제어가 어렵다는 단점이 있다. 또한 이를 해소하기 위해 수산화나트륨/디메틸포름아미드(NaOH/DMF) 또는 수산화나트륨/디메틸아민(NaOH/DMA)를 사용하기도 하지만, 반응 시에 과량의 물을 사용하여 처리하기 때문에, 반응 후에 회수하기가 어려운 단점이 있다. 따라서 이러한 반응을 통한 아닐린의 대량합성은 현실적으로는, 상업화가 어려운 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) Coutts, Ian G. C.; Southcott, Mark R. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, 767-771.

(특허문헌 0002) Mizuno, M.; Yamano, M. Org. Lett. 2005, 7(17), 3629-3631.

(특허문헌 0003) Buckley, J.; Webb, R. L.; Laird, T.; Ward, R. J. Chem. Eng. News, 1982, 60(28), 5.

(특허문헌 0004) Zhang, T. Y.; Stout, J. R.; Keay, J. G.; Scriven, E. F. V.; Toomey, J. E.; Goe, G. L. Tetrahedron 1995, 51, 13177;

(특허문헌 0005) Choi, H. Y.; Chi, D. Y. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9202;

(특허문헌 0006) Lee, D.-Y.; Hartwig, J. F. Org. Lett. 2005, 7, 1169;

(특허문헌 0007) Wu, Z.; Jiang, Z.; Wu, D.; Xiang, H.; Zhou, X. Eur. J. Org. Chem. 2010, 2010, 1854;

(특허문헌 0008) Moon, B.-S.; Choi, H.-Y.; Koh, H.-Y.; Chi, D.-Y. Bull. Korean Chem. Soc. 2011, 32, 472.

발명의 내용

해결하려는 과제

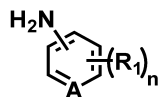
[0008] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해서, 스마일즈 자리옮김반응을 이용하여, 아닐린을 합성한 과정에서, 촉매를 사용함으로써, 기존의 아닐린 합성방법에 비해서, 보다 간단하고, 환경 친화적이며, 비용이 저렴한 새로운 아닐린 유도체 제조방법의 제공을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 아닐린 유도체 제조방법에 관한 것이다.

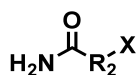
[0010] 본 발명의 반응에서는 촉매, 염기 및 용매 존재 하에서, 다음의 화학식 2를 화학식 3과 반응시켜서, 화학식 1을 합성하는, 즉, 아닐린 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

[0011] [화학식 1]



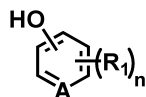
[0012]

[0013] [화학식 2]



[0014]

[0015] [화학식 3]



[0016]

[0017] (상기 화학식 1 내지 3에서 A는 질소 또는 C이며;

[0018] 상기 R 및 R₁은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C1-C10)알킬, (C1-C10)알케닐, (C3-C10)시클로알킬, (C3-C10)헤테로시클로알킬, (C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴, 니트로, 또는 티올이며;

[0019] 상기 R₂는 (C1-C5)알킬렌이며;

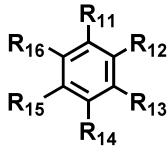
[0020] 상기 n은 1 내지 4의 정수이며;

[0021] 상기 X는 할로젠, 또는 OR₃이며;

[0022] 상기 R₃은 p-톨루엔술포닐 또는 메틸술포닐이다.)

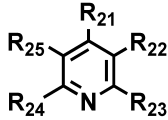
[0023] 본 발명의 다른 양태는 상기 화학식 3이 하기 화학식 4 내지 6에서 선택되는 어느 하나인 아닐린 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0024] [화학식 4]



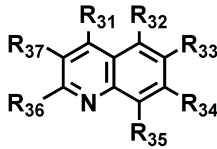
[0025]

[0026] [화학식 5]



[0027]

[0028] [화학식 6]



[0029]

[0030] (상기 화학식 4 내지 6에서 R₁₁ 내지 R₁₆, R₂₁ 내지 R₂₅ 및 R₃₁ 내지 R₃₇은 각각 독립적으로 수소, (C1-C5)알킬 또는 할로겐이며;

[0031] 상기 R₁₁ 내지 R₁₆, R₂₁ 내지 R₂₅ 및 R₃₁ 내지 R₃₇ 중 어느 하나는 각각 반드시 하이드록시이다.)

[0032] 본 발명의 또 다른 양태는 상기 화학식 4 내지 6이 1-(4-하이드록시페닐)에탄논, 1-(4-하이드록시페닐)부탄-1-원, 4-하이드록시벤조니트릴, 2,6-디클로로페놀, 2,4-디클로로페놀, 4-니트로페놀, 2-니트로페놀, 2-클로로피리딘-3-올, 5-클로로퀴놀린-8-올, 5,7-디클로로퀴놀린-8-올 및 5,7-디클로로-2-메틸퀴놀린-8-올에서 선택되는 어느 하나인 아닐린 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

[0033] 또한 상기 촉매는 요오드화칼륨, 요오드화소듐, 브롬화칼륨, 브롬화소듐 등에서 하나 또는 둘 이상일을 사용할 수 있으며, 상기 화학식 3 화합물을 1 몰 사용 시에 촉매는 0.01 내지 1 몰 비로 첨가할 수 있다.

[0034] 또한 상기 염기는 수산화나트륨, 탄산세슘, 세슘아세테이트, 중탄산세슘, 브롬화세슘, 염화세슘, 불화세슘, 요오드화세슘, 탄산칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수소화리튬, 리튬-bis-트리메틸실릴아미드, 나트륨-bis-트리메틸실릴아미드, 칼륨-bis-트리메틸실릴아미드, *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬, *iso*-부틸리튬 및 *tert*-부틸리튬 등에서 하나 또는 둘 이상을 사용할 수 있으며, 상기 화학식 3 화합물을 1 몰 사용 시에, 염기는 1 내지 5 몰 비로 첨가할 수 있다.

[0035] 또한 본 발명에 따른 아닐린 유도체 제조방법은, 반응 온도를 50 내지 200℃에서 수행할 수 있으며, 더욱 상세하게는 80 내지 100℃에서 10 내지 90 분간 반응시키고 정지한 후에, 이어서 140 내지 160℃에서 2 내지 6 시간 동안 반응시킬 수 있다.

발명의 효과

[0036] 본 발명에 따른 아닐린 유도체 제조방법은, 단일 단계 (one-pot)를 통해 제조할 수 있어서, 보다 간단하며, 반응 후에 감압증류에 의해 용매를 용이하게 제거할 수 있으며, 생성물은 실리카 등에 흡착되어 생성물의 분리가 매우 단순해지는 장점이 있다. 또한 공정이 간단하여 에너지를 절약할 수 있고, 환경 친화적이며, 제조비용이 절약할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 발명은 스마일즈 자리옮김반응을 이용한 아닐린 합성 과정에서, 촉매 존재 하에서, 단일 단계 반응 (one-pot)으로 진행할 수 있는 아닐린 유도체 제조방법에 관한 것으로, 상세하게는 촉매, 염기 및 용매 존재 하에서,

하기 화학식 2를 하기 화학식 3과 반응시켜 하기 화학식 1을 제조하는 단계를 포함하는 아닐린 유도체 제조방법에 관한 것이다.

[0038] 먼저, 본 발명에서 알킬은 탄소 수 1 내지 10 개의 직쇄상 또는 분쇄상의 지방족 포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 헥실, 헵틸 등이 포함될 수 있다.

[0039] 상기 알케닐은 탄소 수 1 내지 10 개의 직쇄상 또는 분쇄상의 불포화 지방족 기를 의미하며, 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 예를 들어 에테닐, 프로페닐, *시스*-2-부테닐, *트랜스*-2-부테닐, 3-부테닐, *시스*-2-펜테닐, *트랜스*-2-펜테닐, *시스*-3-펜테닐, *트랜스*-3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-메틸-3-부테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 도세닐 등이 포함될 수 있다.

[0040] 상기 시클로알킬은, 그 자체로 또는 다른 용어와 조합으로, 달리 언급하지 않는 한, 탄소 수 3 내지 10 개의 알킬, 알케닐 또는 알킬닐의 시클릭 형태, 또는 이들의 혼합을 나타낸다. 추가로, 시클로알킬은 융합된 고리를 함유할 수 있지만, 융합된 아릴 및 헤테로아릴기를 제외하고, 시클로알킬기는, 비치환된 것으로서 특별히 기재되지 않는 한, 치환될 수 있다. 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸 등이 포함될 수 있다.

[0041] 상기 헤테로시클로알킬은, 그 자체로 또는 다른 용어와 조합으로, 탄소 수 3 내지 10 개의 환상(annular)탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S, 바람직하게는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 환상 헤테로원자를 함유하는 시클로알킬 라디칼을 나타내고, 여기서 고리는 방향족이 아니지만, 불포화부분을 함유할 수 있다. 예를 들어 피롤리디닐, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 테트라히드로푸릴, 2,3-디히드로푸릴, 테트라히드로티오펜일 및 2,3-디히드로티오펜일, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 이속사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 이소티아졸리디닐 및 이소티아졸리닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 1,4,2-디티아졸릴 등을 포함할 수 있다.

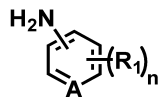
[0042] 상기 아릴은 달리 언급하지 않는 한, 탄소 수 5 내지 12 개의 방향족 탄화수소 기를 의미하며, 이는 단일 고리 또는 함께 융합된 다중 고리 (예를 들면, 1 내지 3 개의 고리)일 수 있다. 예를 들어 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 테트라히드로나프틸 등을 포함하지만, 여기에 한정되지는 않는다.

[0043] 상기 헤테로아릴은 탄소 수 3 내지 12의 단일 고리 또는 두 개 또는 세 개의 융합된 고리를 포함하는 기를 지칭하고, 여기서 고리 중 하나 이상은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 고리원으로서 함유하는 방향족 고리이고 (즉, 이는 하나 이상의 헤테로방향족 고리를 함유함), 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4차화된다. 예를 들어 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, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴 등을 포함할 수 있다.

[0044] 또한 본 발명에서 할로젠은 플루오르(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 및 요오드(I) 원소를 포함한다.

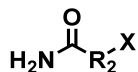
[0045] 본 발명에 따른 아닐린 유도체는 촉매, 염기 및 용매 존재 하에 하기 화학식 2를 하기 화학식 3과 반응시켜 하기 화학식 1을 제조할 수 있다.

[0046] [화학식 1]



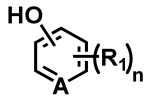
[0047]

[0048] [화학식 2]



[0049]

[0050] [화학식 3]



[0051]

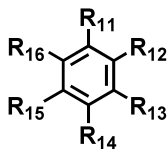
[0052] 상기 화학식 1 내지 3에서 A는 질소 또는 C이며, 상기 R 및 R₁은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C1-C10)알킬, (C1-C10)알케닐, (C3-C10)시클로알킬, (C3-C10)헤테로시클로알킬, (C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴, 니트로, 또는 티올이며, 상기 R₂는 (C1-C5)알킬렌이며, 상기 n은 1 내지 4의 정수이며, 상기 X는 할로젠, 또는 OR₃이며, 상기 R₃은 *p*-톨루엔술포닐 또는 메틸술포닐일 수 있다.

[0053] 상기 화학식 3은 단일 방향족 고리인 단순한 히드록시 방향족 화합물일 수 있으며, R₁기로 인해 다양한 포화도의 다중 탄소 융합고리를 형성할 수 있는 복합 히드록시 방향족 화합물 또는 고리 구조가 치환체로 붙어있는 복합 히드록시 방향족 화합물일 수 있다.

[0054] 상기 화학식 3에서 복합 고리구조로 피리딘, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 아크리딘 등과 같은 완전 방향족 복합 고리 구조뿐만 아니라, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 테트라히드로아크리딘 등과 같이 일부 및 완전히 포화된 복합 고리구조를 가질 수 있다.

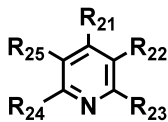
[0055] 보다 구체적으로 상기 화학식 3은 하기 화학식 4 내지 6에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0056] [화학식 4]



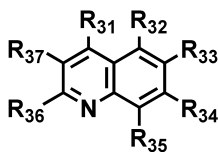
[0057]

[0058] [화학식 5]



[0059]

[0060] [화학식 6]



[0061]

[0062] 상기 화학식 4 내지 6에서 R₁₁ 내지 R₁₆, R₂₁ 내지 R₂₅ 및 R₃₁ 내지 R₃₇은 각각 독립적으로 수소, (C1-C5)알킬 또는 할로젠이며, R₁₁ 내지 R₁₆, R₂₁ 내지 R₂₅ 및 R₃₁ 내지 R₃₇ 중 어느 하나는 각각 반드시 히드록시이다.

[0063] 상기 화학식 4 내지 6으로 바람직하게는 1-(4-하이드록시페닐)에타논, 1-(4-하이드록시페닐)부탄-1-올, 4-하이드록시벤조니트릴, 2,6-디클로로페놀, 2,4-디클로로페놀, 4-니트로페놀, 2-니트로페놀, 2-클로로피리딘-3-올, 5-클로로퀴놀린-8-올, 5,7-디클로로퀴놀린-8-올 및 5,7-디클로로-2-메틸퀴놀린-8-올에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0064] 상기 화학식 2는 본 발명에서 알킬화제로 작용할 수 있다. 상기 알킬화제는 분자 내의 친핵성 치환 또는 스마일즈 자리옮김반응이 일어날 수 있는 치환기의 공여체로 작용한다.

[0065] 상기 화학식 2 중 상기 R₂는 (C1-C5)알킬렌, 더욱 바람직하게는 (C1-C3)알킬렌일 수 있다. 또한 상기 X는 이탈기로서, 예를 들어 할로젠 또는 OR₃일 수 있다. 상기 R₃은 *p*-톨루엔술포닐 또는 메틸술포닐이 바람직하다.

[0066] 본 발명에 따른 알킬화제는 아세트아미드류로 예를 들어 2-클로로아세트아미드, 2-브로모-2-메틸프로판아미드,

2-브로모-2-에틸부탄아미드 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 2-클로로아세트아미드를 사용하는 것이 수율 면에서 유리하다.

[0067] 상기 알킬화제는 원료인 화학식 3의 당량비로 첨가할 수 있으며, 종게는 화학식 3 화합물에, 1 몰 당 1 내지 2 몰 비로, 더욱 종게는 1 내지 1.5 몰 비로 첨가하는 것이 안정적인 수율을 얻을 수 있어서 좋다.

[0068] 본 발명에 따른 염기는 반응에 참여하는 히드록시 방향족 화합물의 히드록시기를 제거하거나, 전자전달촉진제로 작용할 수 있다. 상기 염기로 바람직하게는 수산화나트륨(NaOH), 탄산세슘(Cs_2CO_3), 세슘아세테이트, 중탄산세슘(CsHCO_3), 브롬화세슘(CsBr), 염화세슘(CsCl), 불화세슘(CsF), 요오드화세슘(CsI), 탄산칼륨(K_2CO_3), 수소화나트륨(NaH), 수소화칼륨(KH), 수소화리튬(LiH), 리튬-bis-트리메틸실릴아미드, 나트륨-bis-트리메틸실릴아미드, 칼륨-bis-트리메틸실릴아미드, *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬, *iso*-부틸리튬 및 *tert*-부틸리튬에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상을 사용할 수 있다.

[0069] 본 발명에서는 염기의 첨가량에 대해서는 한정하고 있지 않으나, 화학식 3 화합물의 당량비로 첨가할 수 있으며, 종게는 화학식 3 화합물의 1 몰 당 1 내지 5 몰 비로, 더욱 종게는 1.5 내지 2.5 몰 비를 첨가하는 것이 안정적인 수율을 얻을 수 있다.

[0070] 본 발명에서, 용매는 상기 알킬화제 및 염기를 포함하는 반응물을 용이하게 녹일 수 있는 물질로, 당 업계에서 통상적으로 사용할 수 있는 아미드 용매 또는 니트릴용매를 사용할 수 있다. 상기 용매로 예를 들면, 1-메틸-2-피롤리딘, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴에서 선택되는 어느 하나 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0071] 본 발명에서는 용매의 첨가량에 대해서는 한정하고 있지 않으나, 화학식 3 화합물의 당량비로 첨가할 수 있으며, 종게는 화학식 3 화합물의 농도가 0.1 몰비 내지 0.1 몰 비가 되도록 첨가하는 것이 좋다.

[0072] 본 발명에 따른 촉매는 발명의 수율 및 속도 속도를 향상시키기 위하여 첨가하는 것으로 할로젠화 금속 화합물(MX)을 사용할 수 있다. 상기 촉매로 예를 들면 요오드화칼륨, 요오드화소듐, 브롬화칼륨, 브롬화소듐 등에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 요오드화칼륨을 사용하는 것이 좋다.

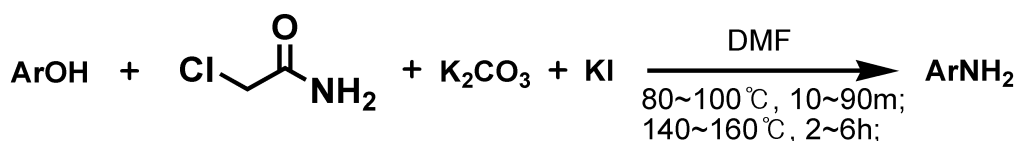
[0073] 본 발명에서 사용하는 촉매의 첨가량은 화학식 3 화합물의 당량비로 첨가할 수 있으며, 화학식 3 화합물의 1 몰 사용 시에는, 0.01 내지 1 몰 비로, 바람직하게는 0.05 내지 0.5 몰 비의 범위에서 사용하는 것이 좋다. 0.01 몰 비 미만 첨가하는 경우, 촉매 첨가에 따른 수율 증가의 효과를 누리기 어려우며, 1 몰 비 초과 첨가하는 경우에는 촉매로서의 의미가 없어진다.

[0074] 본 발명에 따른 아닐린 유도체는 촉매, 염기와 상기 화학식 2 및 화학식 3에 해당하는 단량체를 용매에 첨가하고, 반응시켜서 제조할 수 있다. 상기 반응은 50℃ 이상, 바람직하게는 50 내지 200℃에서 수행하는 것이 좋다. 반응온도가 50℃ 미만인 경우, 반응이 제대로 일어나지 않으며, 200℃를 초과하는 경우에는, 부산물이 발생하여서 경제성에 문제가 있을 수 있다.

[0075] 또한 상기 반응은 온도 변화없이 단일 온도에서 진행할 수 있으나, 두 번째 단계의 반응을 촉진시키기 위해서는, 두 단계 이상 온도 범위를 가지면서 진행하는 것이 바람직하며, 다만 두 단계 이상 온도 범위를 가지는 경우에도 상기와 같이 50 내지 200℃의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0076] 상기 반응은 두 단계 이상, 바람직하게는 두 단계의 온도 범위에서 진행하는 것이 좋으며, 더욱 바람직하게는 하기 반응식 2와 같이 80 내지 100℃에서 10 내지 90분간 반응시켜 정치한 후, 140 내지 160℃에서 2 내지 6시간 동안 반응시키는 것이 좋다.

[0077] [반응식 2]



[0078]

[0079] 이하 실시예를 바탕으로, 본 발명에 따른 아닐린 유도체의 제조방법을 더욱 상세히 설명한다. 다만 하기 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 하나의 예시일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0080] (실시예 1)

[0081] 화학식 3의 단량체로 1-(4-히드록시페닐)에타논 (2.72 g, 20 mmol, 1 equiv.), 탄산세슘 (16.25 g, 50 mmol, 2.5 equiv.), 2-클로로아세트아미드 (2.23 g, 24 mmol, 1.2 equiv.)과 용매인 디메틸포름아미드 (30 mL)를 혼합하여 반응을 진행하였다. 이때 반응은 90℃에서 1 시간 동안 반응하여 정치한 후에, 150℃에서 4 시간 동안 반응을 진행하였다. 반응 진행 후에, 감압 증류하여 디메틸포름아미드를 제거한 후에, 잔존물을 플래시컬럼크로마토그래피(flash column chromatography)로 분리하여, 아닐린(1-(4-아미노페닐)에타논)을 제조하였으며, 제조된 아닐린의 수율을 측정하여 하기 표 1에 기재하였다.

[0082] (실시예 2 내지 5)

[0083] 하기 표 1과 같이 염기, 용매, 촉매 및 반응조건을 달리한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 반응을 진행하여 아닐린을 제조하였으며, 제조된 아닐린의 수율을 측정하여 하기 표 1에 기재하였다.

[0084] [표 1]

실시예	염기	촉매	용매	반응조건	수율(%)
실시예 1	Cs ₂ CO ₃	-	DMF	90℃, 1 h; 150℃, 4 h	54
실시예 2	K ₂ CO ₃	-	DMF	90℃, 2 h; 150℃, 4 h	60
실시예 3	Na ₂ CO ₃	-	DMF	150℃, 4 h	0
실시예 4	K ₂ CO ₃	-	CH ₃ CN	reflux, 4 h	0
실시예 5	K ₂ CO ₃	KI	DMF	90℃, 1 h; 150℃, 4 h	68

[0085]

[0086] 상기 표 1과 같이 반응온도를 달리하여 반응을 진행한 실시예 1, 2 및 5는 단일 반응온도로 진행하였던 실시예 3, 4에 비해 수율이 높았으며, 촉매로서 KI를 첨가한 실시예 5의 경우 가장 수율이 좋은 것을 알 수 있었다.

[0087] (실시예 6 내지 16)

[0088] 하기 표 2에 기재된 히드록시 방향족 화합물/2-클로로아세트아미드/탄산칼륨/요오드화칼륨을 각각 1/1.2/2.5/0.2 몰 비로 하여 디메틸포름아미드 용매에 첨가하였으며, 90℃에서 1 시간 동안 진행한 후에, 150℃에서 4 시간 동안 반응하였다. 반응이 끝난 후에, 용매를 감압 증류하여 제거하고, 에틸아세테이트:hexanes (1:9, v/v)를 이용하여 플래시컬럼크로마토그래피로 분리하여, 각각 하기 표 2의 아닐린 유도체를 얻었다.

[0089]

[표 2]

실시예	히드록시 방향족	아닐린 유도체
실시예 6		
실시예 7		
실시예 8		
실시예 9		
실시예 10		
실시예 11		
실시예 12		
실시예 13		
실시예 14		
실시예 15		
실시예 16		

[0090]

[0091]

[표 3]

실시예	수율(%)	NMR분석
실시 예 6	68	Yellowish solid; mp 106.9-108.0 °C. ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ = 7.82-7.78 (m, 2H, ArH), 6.67-6.61 (m, 2H, ArH), 4.15 (s, 2H, N H ₂), 2.50 (s, 3H, CH ₃) ppm. Mass(EI): m/z = 135 [M] ⁺ .
실시 예 7	62	Yellowish solid; mp 96.0-97.3°C; ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 7.86-7.78 (m, 2H, ArH), 6.72-6.58 (m, 2H, ArH), 4.11(br s, 2H, NH ₂), 2.84 (t, J=7.6Hz, 2H, CH ₂), 1.69-1.78 (m, 2H, CH ₂), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H, CH ₃); ¹³ C NMR (100MHz, CDCl ₃): δ = 14.0, 18.3, 40.0, 113.8, 127.8, 130.5, 150.9, 198.8; Mass(EI) : m/z = 163(15%, [M] ⁺), 120(100%, [M-43] ⁺), 92(25%, [M-71] ⁺)
실시 예 8	84	Yellowish solid; mp 84.8-86.2 °C. ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ = 7.43-7.38(m, 2H, ArH), 6.66-6.62(m, 2H, ArH), 4.16(s, 2H, NH ₂) ppm. Mass(EI): m/z=118[M] ⁺ . (lit 1c)
실시 예 9	65	White solid; mp 38.0-38.9 °C. ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ=7.17(d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 4.44 (s, 2H, NH ₂) ppm. Mass(EI): m/z=161[M] ⁺ . (lit 1b)
실시 예 10	62	White solid; mp 59.8-61.5 °C. ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ=7.25(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H) ppm. Mass (EI): m/z = 161 [M] ⁺ . (lit 1c)
실시 예 11	78	Yellow solid; mp 147.8-149.5 °C. ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ = 8.10-8.03(m, 2H, ArH), 6.65-6.58(m, 2H, ArH), 4.40(s, 2H, NH ₂) ppm. Mass(EI): m/z=138[M] ⁺ . (lit 1c, d)
실시 예 12	92	Orange solid; mp 68.5-69.7 °C. ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ=8.12(dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H) ppm. Mass (EI): m/z = 138 [M] ⁺ . (lit 1b, c, d)
실시 예 13	42	White solid; mp 77.0-78.5 °C. ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ = 7.80-7.76 (m, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 4.12(s, 2H) ppm. Mass(EI): m/z=128[M] ⁺ . (lit 1a)
실시 예 14	51	Brown solid; mp 87.5-88.5°C; ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 8.79 (dd, J=4.0, 1.6Hz 1H), 8.46 (dd, J=8.4, 1.6Hz 1H), 7.48 (dd, J=8.4, 4.0Hz 1H), 7.38 (d, J=8.0, 1H), 6.82 (d, J=8.0, 1H), 5.02 (br s, 2H, NH ₂); ¹³ C NMR (100MHz, CDCl ₃): δ = 109.5, 118.1, 122.1, 126.6, 127.3, 132.9, 138.9, 143.4, 147.8; Mass(EI) : m/z = 178(100%, [M] ⁺)
실시 예 15	52	Yellowish solid; mp 122.5-123.9°C; ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 8.80 (dd, J=4.4, 1.6Hz 1H), 8.44 (dd, J=8.4, 1.6Hz 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 5.36 (br s, 2H, NH ₂); ¹³ C NMR (100MHz, CDCl ₃): δ = 113.5, 117.7, 122.0, 125.3, 127.6, 133.0, 138.6, 140.2, 148.5; Mass(EI) : m/z = 212(100%, [M] ⁺)
실시 예 16	63	Yellow solid; mp 133.5-134.8°C; ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 8.28 (d, J=8.6Hz 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.6Hz 1H), 5.30 (s, 2H), 2.72 (s, 3H); ¹³ C NMR (100MHz, CDCl ₃): δ = 157.65, 139.5, 138.0, 133.0, 126.4, 123.3, 122.7, 117.7, 113.4, 24.9; Mass(EI) : m/z = 226(100%, [M] ⁺)

[0092]