

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0128034 (43) 공개일자 2009년12월15일
(51) Int. Cl. <i>C07C 213/00</i> (2006.01) <i>C07C 219/20</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-0054013 (22) 출원일자 2008년06월10일 심사청구일자 2008년06월10일	(71) 출원인 이화여자대학교 산학협력단 서울 서대문구 대현동 11-1 이화여자대학교내 (72) 발명자 이상기 서울특별시 영등포구 당산동1가 코오롱스타폴리스 304호 (74) 대리인 유수미	

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트의 제조방법

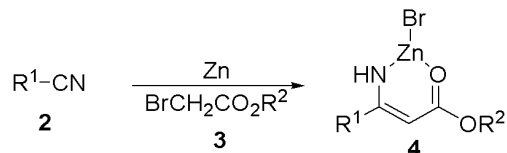
(57) 요약

본 발명은 생리활성을 나타내는 헤테로고리 화합물의 합성을 위한 중요한 중간체로 사용될 수 있는 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트의 신규한 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 제조방법에 따르면, 블레이즈 반응 중간체를 이용하여 다양한 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 용이하게 효과적으로 제조할 수 있다.

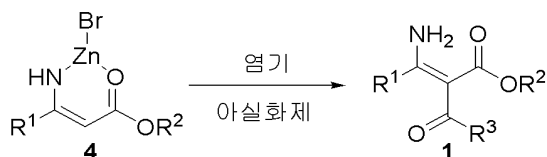
특허청구의 범위

청구항 1

(i) 하기 화학식 2의 니트릴 화합물을 하기 화학식 3의 알킬 브로모아세테이트 및 아연과 반응시켜 하기 화학식 4의 엔아미노진케이트를 수득하는 단계; 및



(ii) 하기 화학식 4의 엔아미노진케이트를 염기의 존재하에 아실화제와 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트의 제조방법:



상기 식에서, R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기이고,

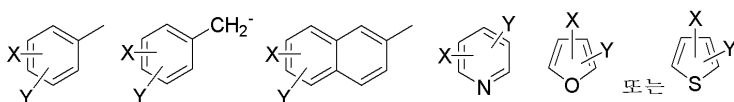
R₂는 C₁-C₁₀의 알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁ 및 R₃가 각각 독립적으로 C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, 아릴기 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기 또는 아릴기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁ 및 R₃가 각각 독립적으로 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₁₀의 알킬기,



이며, 상기 식에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 단계 (i)에서 수득된 화학식 4의 엔아미노진케이트를 분리 과정 없이 바로(*in situ*) 단계 (ii)에서 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 단계 (ii)에서 염기가 알킬리튬, 아릴리튬, 그리나드 시약(Grignard reagent), 알칼리금속 헥사메틸디실라자이드, 알칼리금속 알콕사이드, 금속 하이드라이드, 알킬 아민 또는 아릴 아민인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 염기가 n-부틸리튬인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 단계 (ii)에서 아실화제가 $(R_3CO)_2O$ 로 표시되는 산무수물(acid anhydride) 또는 R_3COCl 로 표시되는 산염화물(acid chloride)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 아실화제가 $(R_3CO)_2O$ 로 표시되는 산무수물(acid anhydride)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 단계 (ii)에서 아실화제와 반응시킨 다음 약산성, 중성 또는 알칼리성 수용액을 첨가하여 가수분해시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

명세서

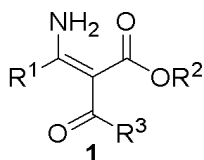
발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 본 발명은 생리활성을 나타내는 헤테로고리 화합물의 합성을 위한 중요한 중간체로 사용될 수 있는 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트의 신규한 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 블레이즈 반응 중간체를 이용하여 다양한 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 용이하게 효과적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

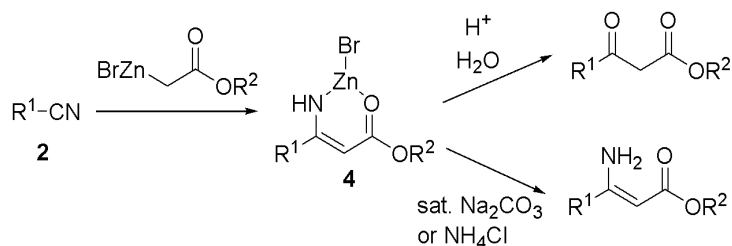
배경기술

- <2> 하기 화학식 1 표시되는 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트는 아민, 알켄 및 에스테르의 서로 다른 3종류의 작용기를 가지는 다작용기 화합물로서, 생리활성을 나타내는 많은 화합물들의 중요한 파마코포어(pharmacophore)로 이용되어지고 있는 피라졸(pyrazole), 피리미딘(pyrimidine) 및 옥사졸(oxazole)과 같은 헤테로고리 화합물의 합성을 위한 중요한 중간체로 이용되어질 가능성이 매우 높은 화합물이다.



- <3>
- <4> 그러나 지금까지 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 제조하기 위한 방법은 베타-케토 에스테르(beta-keto ester)와 니트릴(nitrile)을 당량의 독성이 강한 $SnCl_4$ 의 존재하에서 반응시키는 방법만이 공지되어 있을 뿐[B. Corain, M. Basato, A. C. Veronese, *J. Mol. Catalysis*, **1993**, 81, 133], 효과적으로 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 제조하는 방법은 알려져 있지 않다.
- <5> 한편, 블레이즈(Blaise) 반응은 약 100여년 전에 알려진 방법으로[E. E. Blaise, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1901**, 132, 478; **1901**, 132, 978], 하기 반응식 1에 제시된 바와 같이, 레포맷스키 시약(Reformatsky reagent)과 니트릴(nitrile)을 반응시켜 하기 화학식 4의 엔아미노진케이트(enaminozincate) 중간체를 합성하고, 상기 중간체를 산성 수용액에서 후처리(work-up)하면 베타-케토 에스테르(beta-keto ester)가 얻어지며, 중성 또는 알칼리성 수용액으로 처리하면 베타-엔아미노 에스테르(beta-enamino ester)가 합성되어지는 것으로 알려져 있다[R. Pcamo, W. R. Dolbier, Jr., *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325; J. Cason, K. L. Rinehart, Jr., S. D. Thornton, Jr., *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1594; H. B. Kagan, Y. H. Suen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 1819; S. M. Hannick, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3833].

<6> [반응식 1]



<7>

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

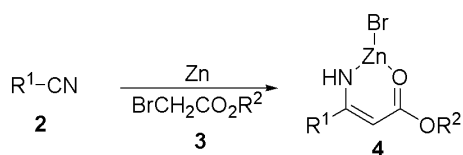
<8> 본 발명자는 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트의 효과적인 제조방법을 개발하기 위해 예의 연구 검토한 결과, 블레이크스 반응에서 중간체로 생성되는 상기 화학식 4의 엔아미노진케이트를 직접 이용하여 다양한 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 용이하게 효과적으로 제조할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

<9> 따라서, 본 발명의 목적은 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트의 효과적인 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

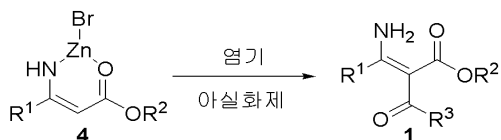
<10> 본 발명은 하기 화학식 1의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트의 신규한 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 제조방법은

<11> (i) 하기 화학식 2의 니트릴 화합물을 하기 화학식 3의 알킬 브로모아세테이트 및 아연과 반응시켜 하기 화학식 4의 엔아미노진케이트를 수득하는 단계; 및



<12>

<13> (ii) 하기 화학식 4의 엔아미노진케이트를 염기의 존재하에 아실화제와 반응시키는 단계를 포함한다.



<14>

<15> 상기 식에서, R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 또는 아릴기이고,

<16> R₂는 C₁-C₁₀의 알킬기이다.

<17> 본 명세서에서 사용되는 C₁-C₁₀의 알킬기는 탄소수 1 내지 10개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

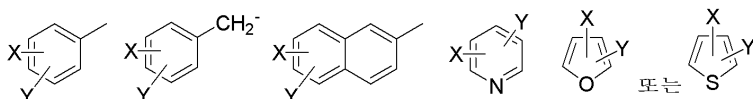
<18> 본 명세서에서 사용되는 C₃-C₁₀의 사이클로알킬기는 탄소수 3 내지 10개로 구성된 고리형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

<19> 본 명세서에서 사용되는 아릴기는 아로메틱기와 헤테로아로메틱기 및 그들의 부분적으로 환원된 유도체를 모두 포함한다. 상기 아로메틱기는 5 내지 15각형으로 이루어진 단순 또는 융합 고리형이며, 헤테로아로메틱기는 산소, 황 또는 질소를 하나 이상 포함하는 아로메틱기를 의미한다. 대표적인 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 피리디닐(pyridinyl), 푸라닐(furanyl), 티오펜일(thiophenyl), 인돌릴(indolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이미다

졸리닐(imidazoliny), 옥사졸릴(oxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 테트라히드로나프틸 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

<20> 상기 C₁-C₁₀의 알킬기, C₃-C₁₀의 사이클로알킬기 및 아릴기는 한 개 또는 그 이상의 수소가 C₁-C₅의 알킬기, C₂-C₆의 알케닐기, C₂-C₆의 알키닐기, C₃-C₁₀의 시클로알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, C₁-C₅의 티오알콕시기, 아릴기, 아실기, 히드록시, 티오(thio), 할로젠, 아미노, 알콕시카보닐, 카복시, 카바모일, 시아노, 니트로 등으로 치환될 수 있다.

<21> 상기 본 발명의 제조방법에 있어서, R₁ 및 R₃는 바람직하게는 각각 독립적으로 C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기, 아릴기 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기 또는 아릴기이다. 보다 바람직하게는, R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 치환되지 않은 C₁-C₁₀의 알킬기, 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C₁-C₁₀의 알킬기,

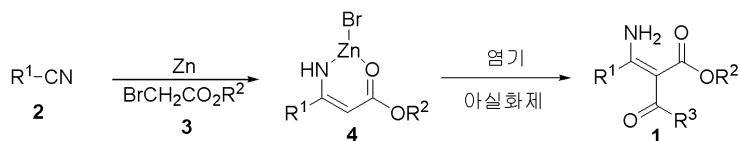


<22>

<23> 이며, 상기 식에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 알콕시기 또는 할로젠이다.

<24> 이하, 본 발명의 제조방법을 하기 반응식 2를 참조로 보다 상세히 설명하고자 한다. 하기 반응식 2에 기재된 방법은 대표적으로 사용된 방법을 예시한 것일 뿐 단위조작의 순서, 반응시약, 반응조건 등은 경우에 따라 얼마든지 변경될 수 있다.

<25> [반응식 2]



<26>

<27> 블레이즈 반응 중간체인 엔아미노진케이트(4)는 니트릴 화합물(2)을 알킬 브로모아세테이트(3) 및 아연, 바람직하게는 아연 분말(zinc dust)과 반응시켜 제조한다.

<28> 반응용매로는 테트라히드로푸란, 2-메틸 테트라히드로푸란, 디메틸 에테르, 디에틸 에테르 등을 사용하는 것이 바람직하며, 반응온도는 가열환류 조건이 바람직하다.

<29> 엔아미노진케이트(4)는 분리 과정 없이 바로(*in situ*) 다음 공정에 사용할 수 있다.

<30> 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1)는 엔아미노진케이트(4)를 염기의 존재하에 아실화제와 반응시켜 제조한다.

<31> 상기 염기로는 무기 또는 유기 염기를 모두 사용할 수 있다. 무기 염기의 구체적 예로는 CH₃Li, EtLi, n-BuLi, t-BuLi, s-BuLi 등과 같은 알킬리튬, PhLi 등과 같은 아릴리튬, CH₃MgBr, PhMgBr 등과 같은 그리나드 시약(Grignard reagent), 리튬 헥사메틸디실라자이드(lithium hexamethyldisilazide: LiHMDS), 소듐 헥사메틸디실라자이드(sodium hexamethyldisilazide: NaHMDS) 등과 같은 알칼리금속 헥사메틸디실라자이드, 포타슘 t-부톡사이드, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드 등과 같은 알칼리금속 알콕사이드, 소듐 하이드라이드, 칼슘 하이드라이드, 포타슘 하이드라이드 등과 같은 금속 하이드라이드 등을 들 수 있다. 유기 염기의 구체적 예로는 트리에틸아민 등의 알킬 아민, 피리딘 등의 아릴 아민 등을 들 수 있다. 가장 바람직하게는 염기로서 n-BuLi를 사용한다. 염기의 사용량은 바람직하게는 0.1~1.2 당량, 보다 바람직하게는 약 1.0 당량이다.

<32> 본 발명의 제조방법에 따르면, 염기를 사용함으로써 아실화 반응의 반응성과 선택성을 현저히 증가시켜 N-아실화된 부산물 없이 C2-아실화된 생성물만을 고수율로 선택적으로 합성할 수 있다.

<33> 상기 아실화제로는 (R₃CO)₂O로 표시되는 산무수물(acid anhydride) 또는 R₃COCl로 표시되는 산염화물(acid chloride)을 사용하는 것이 바람직하며, (R₃CO)₂O로 표시되는 산무수물을 사용하는 것이 가장 바람직하다.

<34> 아실화 반응 단계 후에 약산성, 중성 또는 알칼리성 수용액을 첨가하여 가수분해시키는 단계를 포함할 수도 있

다.

효 과

- <35> 본 발명의 제조방법에 따르면, 생리활성을 나타내는 헤테로고리 화합물의 합성을 위한 중요한 중간체로 사용될 수 있는 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 블레이즈 반응 중간체를 이용하여 용이하게 효과적으로 제조할 수 있다. 특히, 엔아미노진케이트(4)의 아실화 반응시 염기를 사용함으로써 반응성과 선택성을 현저히 증가시켜 N-아실화된 부산물 없이 C2-아실화된 생성물만을 고수율로 선택적으로 합성할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <36> 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

<37> 실시예 1: 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1a)의 제조

- <38> 아연 분말 현탁액(Aldrich, 10 μ m, 0.65 g, 10 mmol)에 THF(2.5 mL)에 용해된 5 몰%의 메탄술폰산을 교반시키면서 가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 가열환류시켰다. 반응 혼합물에 벤조니트릴(0.52 mL, 5 mmol)을 가한 다음, 에틸 브로모아세테이트(0.83 mL, 7.5 mmol)를 1시간 동안 실린지 펌프를 사용하여 적가하고 환류시켰다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고 n-BuLi (시클로헥산 중 2M, 2.5 mL, 5 mmol)을 적가한 다음, 아세트산 무수물(0.62 mL, 6.5 mmol)을 가하였다. 반응온도를 상온이 되도록 방지하고 4시간 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 수용액을 가하여 반응을 중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 소금물로 세척하고 MgSO_4 로 건조시킨 다음, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck 60, 230-400 메쉬)하여 표제 화합물(0.93 g, 4 mmol, 80 %)을 수득하였다.

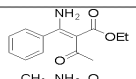
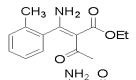
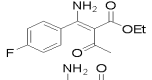
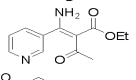
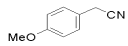
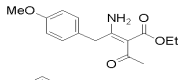
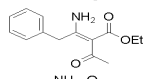
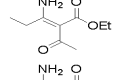
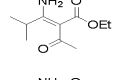
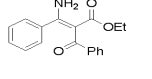
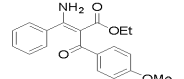
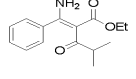
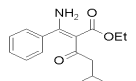
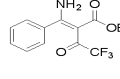
- <39> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 11.00 (bs, 1H), 7.45 ~ 7.36 (m, 5H), 5.49 (bs, 1H), 3.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

- <40> ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 13.3, 29.4, 60.0, 104.1, 126.6, 128.6, 130.0, 138.4, 166.9, 169.8, 197.1

<41> 실시예 2-13: 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1b-1m)의 제조

- <42> 벤조니트릴 대신 하기 표 1에 도시된 니트릴 화합물, 아세트산 무수물 대신에 하기 표 1에 도시된 산 무수물을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 하기 화학식 1b 내지 1m의 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트를 하기 표 1에 기재된 수율로 수득하였다.

표 1

실시예	R ¹ -CN	(R ² CO) ₂ O	생성물	수율(%) ^[a]
1		(CH ₃ CO) ₂ O		1a 82
2		(CH ₃ CO) ₂ O		1b 72
3		(CH ₃ CO) ₂ O		1c 53
4		(CH ₃ CO) ₂ O		1d 57
5		(CH ₃ CO) ₂ O		1e 60
6		(CH ₃ CO) ₂ O		1f 95
7		(CH ₃ CO) ₂ O		1g 59
8		(CH ₃ CO) ₂ O		1h 57
9 ^[b]		(PhCO) ₂ O		1i 80
10 ^[b]		(<i>p</i> -MeOPhCO) ₂ O		1j 89
11		(<i>i</i> so-PrCO) ₂ O		1k 45
12		(<i>sec</i> -BuCO) ₂ O		1l 94
13		(CF ₃ CO) ₂ O		1m 81

[a] 크로마토그래피후 분리된 생성물의 수율

[b] E/Z 혼합물의 수율

2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1b)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.24 (bs, 1H), 7.29~7.11(m, *J*= 6.8Hz, 4H), 5.52 (bs, 1H), 3.72 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 1H). 0.69 (t, *J*= 6.8Hz, 3H)

¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ 13.30, 19.20, 30.00, 59.80, 103.30, 125.60, 128.90, 129.80, 130.10, 135.90, 137.70, 165.90, 168.30, 198.30

2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1c)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.96 (bs, 1H), 7.37(dd, *J*= 8.0Hz, 2H), 7.11(dd, *J*=8.0Hz, 2H), 5.51 (bs, 1H), 3.80 (q, *J*= 8.0Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.81 (t, *J*= 8.0Hz, 3H)

¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ 14.10, 29.50, 53.50, 60.10, 104.30, 115.60, 116.20, 128.50, 116.00, 134.40, 165.70, 169.70, 197.00

2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1d)

- <54> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.99 (bs, 1H), 8.74(dd, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.61(d, 1H), 7.76(m, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (m, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.00 (bs, 1H), 3.78 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H). 2.38 (s, 3H), 0.79 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)
- <55> ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 13.60, 30.00, 60.20, 104.50, 123.80, 134.90, 135.50, 147.10, 150.40, 163.00, 168.70, 197.80
- <56> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1e)**
- <57> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.26 (bs, 1H), 7.13(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.89(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 5.57 (bs, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). 1.33 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)
- <58> ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 14.20, 30.00, 39.70, 55.20, 60.30, 103.20, 114.50, 126.50, 130.80, 159.00, 168.70, 169.60, 196.80
- <59> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1f)**
- <60> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 11.37 (bs, 1H), 7.41 ~ 7.21 (m, 5H), 5.56 (bs, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H)
- <61> ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 14.2, 30.1, 40.6, 60.3, 103.4, 127.6, 128.6, 129.8, 134.6, 168.0, 169.6, 196.9
- <62> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1g)**
- <63> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.23 (bs, 1H), 5.62 (bs, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.53 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H). 1.33 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)
- <64> ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.50, 14.20, 28.90, 29.90, 60.30, 102.90, 169.80, 171.50, 197.00
- <65> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1h)**
- <66> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.26 (bs, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.12 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 3H). 1.33 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H)
- <67> ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 14.20, 20.90, 29.90, 31.20, 60.00, 103.00, 170.10, 173.90, 196.30
- <68> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1i)**
- <69> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 10.68 (bs, 1H), 7.76 ~ 7.73 (m, 2H), 7.54 ~ 7.20 (m, 8H), 5.72 (bs, 1H), 3.62 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 0.63 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H) **minor**
- <70> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 9.04 (bs, 1H), 7.76 ~ 7.73 (m, 2H), 7.54 ~ 7.20 (m, 8H), 5.27 (bs, 1H), 4.04 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H) - **major**
- <71> **minor : major = 0.5 : 1.0**
- <72> ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 13.2, 13.9, 59.5, 60.2, 100.0, 103.7, 126.5, 126.8, 127.4, 127.9, 128.0, 128.6, 128.9, 129.9, 130.0, 130.1, 131.8, 137.0, 137.3, 140.7, 142.5, 164.7, 167.2, 168.8, 169.4, 194.6, 195.5
- <73> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1j)**
- <74> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 10.74 (bs, 1H), 7.54 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.42 ~ 7.19 (m, 5H), 6.86 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 5.49 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 0.70 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H) - **minor**

<75> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 8.96 (bs, 1H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 ~ 7.19 (m, 5H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.18 (bs, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.03(t, $J = 7.1$ Hz, 3H) - **major**

<76> **minor : major = 0.3 : 1.0**

<77> ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 13.4, 14.1, 55.4, 59.5, 60.2, 99.9, 103.6, 113.1, 113.2, 126.8, 127.4, 128.5, 128.8, 130.0, 131.3, 133.4, 134.8, 137.0, 137.6, 161.4, 162.7, 163.5, 166.5, 168.7, 169.7, 193.5, 194.0

<78> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1k)**

<79> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 11.22 (bs, 1H), 7.45 ~ 7.37 (m, 5H), 5.47 (bs, 1H), 3.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.35 ~ 3.24 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

<80> ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 13.3, 19.6, 36.6, 60.2, 103.7, 126.6, 128.7, 130.0, 138.4, 166.4, 170.0, 203.5

<81> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1l)**

<82> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 11.39 (bs, 1H), 7.47 ~ 7.35 (m, 5H), 5.58 (bs, 1H), 3.73 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.22 ~ 2.11 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

<83> ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 13.3, 22.8, 25.5, 49.4, 60.1, 104.6, 126.6, 128.6, 130.0, 138.4, 166.4, 169.9, 199.1

<84> **2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1m)**

<85> ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 10.68 (bs, 1H), 7.51 ~ 7.35 (m, 5H), 6.15 (bs, 1H), 3.88 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

<86> ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 13.4, 61.2, 100.7, 126.1, 126.6, 128.9, 129.2, 131.0, 135.9, 166.9, 170.7

<87> **실시예 14-18: 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1a)의 제조**

<88> $n\text{-BuLi}$ 대신 하기 표 2에 기재된 염기를 하기 표 2에 기재된 당량으로 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 하기 표 2에 기재된 수율로 수득하였다.

<89> 표 2

실시예	염기	당량	수율 ^[a]
1	$n\text{-BuLi}$	1.0	82
14	LiHMDS	1.0	61
15	NaHMDS	1.0	69
16	tert-BuOK	1.0	57
17	$n\text{-BuLi}$	0.5	78
18	$n\text{-BuLi}$	0.1	67

<90>

<91> [a] 크로마토그래피후 분리된 생성물의 수율

<92> **비교예 1: 2-아실-3-아미노-2-알케노에이트(1a)의 제조**

<93> 염기를 사용하지 않는 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(18%)을 수득하였다. N-아실화된 부산물이 27% 생성되었다.