

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0034405 (43) 공개일자 2012년04월12일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 17/12 (2006.01) C07C 25/02 (2006.01) C07C 201/12 (2006.01) C07C 253/30 (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-0095951 (22) 출원일자 2010년10월01일 심사청구일자 없음 기술이전 희망 : 기술양도, 실시권허여, 기술지도		(71) 출원인 울산대학교 산학협력단 울산 남구 무거2동 산29 (72) 발명자 지기환 울산광역시 중구 우정3길 9, 104동 903호 (우정동, 선경아파트1차) (74) 대리인 특허법인 충정

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법**

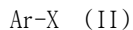
(57) 요약

본 발명은 방향족 아민으로부터 방향족 할로겐화물을 합성하는 방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 방향족 아민화합물에 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염, p-TsOH 및 이온성 할로겐화물을 첨가한 후 유기용매를 사용하지 않고 최소량의 물을 첨가하고 기계적으로 가는 방법만으로 방향족 아민으로부터 방향족 할로겐화물을 합성하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따르면 합성방법이 매우 간단하고 반응조건이 온화하며, 구리염을 단지 촉매량으로 사용하여 다양한 치환기를 갖는 방향족 아민화합물로부터 해당 방향족 브롬화물 또는 염소화물을 성공적으로 높은 수율로 합성할 수 있어 효율적이고 경제적인 방향족 할로겐화물을 합성할 수 있는 효과가 있으며, 유기용매와 강한 무기산을 사용하지 않고 최소량의 물만을 사용하기 때문에 유해한 폐기물을 최소화할 수 있어 환경 친화적이며 경제적인 합성방법을 제공할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식(I)의 방향족 아민화합물에 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염, p-TsOH 및 이온성 할로겐화물을 첨가한 후 유기용매를 사용하지 않고 최소량의 물을 첨가하고 기계적으로 가는 방법만으로 방향족 아민으로부터 하기 식(II)의 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 식(I)에서 Ar은 페닐, 피리딜, 피페로닐, 나프틸, 안트라닐, 푸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조옥사졸릴, 페난트릴, 피리미딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 아미다졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴 및 티노디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴기이며,

이때, 임의의 치환체는 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 히드록시로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 식(I)에서 Ar은 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-CNC₆H₄, 2-CNC₆H₄, 4-IC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 2-OCH₃C₆H₄ 및 4-NO₂-2-OCH₃C₆H₃, 2-NO₂-4-OCH₃C₆H₃로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 식(II)에서 X는 브롬 또는 염소인 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 이온성 할로겐화물은 소듐 브로마이드(sodium bromide; NaBr), 포타시움 브로마이드(potassium bromide; KBr), 테트라부틸 암모늄 브로마이드(Tetrabutyl ammonium bromide; TBAB) 및 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드(Benzyltriethyl ammonium chloride; BTAC)로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 방향족 아민화합물 1당량에 대해 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염은 0.5 ~ 2 당량, 이온성 할로겐화물은 0.5 ~ 2 당량, p-TsOH 0.5 ~ 2 당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 소량의 물은 방향족 아민 1 mmol 당 물 0 ~ 1ml의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터

터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 반응은 0 ~ 80℃에서 5 ~ 60분 동안 수행하는 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

촉매량의 0.5 ~ 5.0 mol% 구리(I)염 또는 구리(II)염을 더 첨가하는 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 구리(I)염은 CuBr 또는 CuCl이고, 상기 구리(II)염은 CuBr₂ 또는 CuCl₂인 것을 특징으로 하는 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 높은 수율로 합성하는 신규한 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 디아조늄염은 각종 유기합성 반응에서 반응성이 매우 큰 중간체로 보고되었으며, 그들의 다양한 유용성 때문에 합성화학 뿐만 아니라 산업적으로도 주목받고 있는 물질이다.

[0003] 한편, 본 발명자는 이러한 디아조늄염의 특성을 이용하여 방향족 아민을 간단하고 효과적으로 디아조화-요오드화하는 방법을 연구하였다. 디아조화와 할로겐화 반응은 산의 존재하에서 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염을 처리함으로써 진행되는 아민의 디아조화 반응과 구리염의 존재하에서 또는 부재하에서 할로겐화 시약의 연속적인 반응을 포함하는 2단계의 one-pot 과정이다.

[0004] 방향족 할로겐화물은 Suzuki cross-coupling, Heck-type 반응과 같은 유기합성 반응에서 중요한 빌딩 블록으로 알려져 있다. 방향족 아민으로부터 방향족 요오드화물을 합성하기 위한 가장 유명한 방법의 하나로 소위 Sandmeyer 반응이 보고된 바 있다. 또한, 치환 탈아미노화 반응을 통하여 무수 구리염(II)의 존재 하에서 알킬 아질산염에 의해 방향족 아민의 할로겐화를 위한 성공적인 방법이 Doyle에 의해 보고되었다. 최근에는 DMSO 용매 상에서 HI/KNO₂를 사용하거나, CH₃CN 용매 상에서 KI/NaNO₂/p-TsOH를 사용하여 방향족 유도체를 요오드화하는 1 스텝 방법이 보고되었다.

[0005] 그러나, 종래에 개발된 기술은 고가의 유기용매를 반응용매로 사용하거나, 다량의 강산을 사용하고, 또는 구리염 등 환경에 유해한 물질을 반응시약으로 다량 사용하는 등의 환경적 문제를 야기하는 문제점이 있다. 따라서, 효과적으로 방향족 할로겐화물을 합성하는 방법의 개발에 대한 필요성이 대두되고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에 본 발명자들은 유기용매 등을 사용하지 않고 최소량의 물만을 반응물에 첨가하여 아렌디아조늄 토실레이트

염(arenediazonium tosylate salts)이 중간체로 제조되는 디아조화-할로젠화 반응을 통해 각종 방향족 아민을 브롬화 또는 염소화함으로써 경제적이면서도 효과적으로 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 one-pot으로 합성할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 방향족 아민으로부터 유기용매를 사용하지 않고 기계적으로 가는 방법을 사용하는 디아조화-할로젠화 반응으로 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 높은 수율로 합성하는 방법을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 식(I)의 방향족 아민화합물에 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염, p-TsOH 및 이온성 할로젠화물을 첨가한 후 유기용매를 사용하지 않고 최소량의 물을 첨가하고 기계적으로 가는 방법만으로 방향족 아민으로부터 하기 식(II)의 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성하는 방법을 제공한다.

[0009] Ar-NH_2 (I)

[0010] Ar-X (II)

[0011] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 식(I)에서 Ar은 페닐, 피리딜, 피페로닐, 나프틸, 안트라닐, 푸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조옥사졸릴, 페난트릴, 피리미딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 아미다졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴 및 티노디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 기이며, 이때, 임의의 치환체는 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 히드록시로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0012] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 식(I)에서 Ar은 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- CNC_6H_4 , 2- CNC_6H_4 , 4- IC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 2- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 및 4- NO_2 -2- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_3$ 및 2- NO_2 -4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_3$ 로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0013] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 식(II)에서 X는 브롬 또는 염소일 수 있다.

[0014] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 이온성 할로젠화물은 소듐 브로마이드(sodium bromide; NaBr), 포타시움 브로마이드(potassium bromide; KBr), 테트라부틸 암모늄 브로마이드(Tetrabutyl ammonium bromide; TBAB) 및 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드(Benzyltriethyl ammonium chloride; BTAC)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0015] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 방향족 아민화합물 1당량에 대해 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염은 0.5 ~ 2 당량, 이온성 할로젠화물은 0.5 ~ 2 당량, p-TsOH 0.5 ~ 2 당량으로 사용할 수 있다.

[0016] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 소량의 물은 방향족 아민 1 mmol 당 물 0 ~ 1mL의 양으로 사용할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 반응은 0 ~ 80°C에서 5 ~ 60분 동안 수행할 수 있다.

[0018] 본 발명의 일실시예에 있어서, 촉매량의 0.5 ~ 5.0 mol% 구리(I)염 또는 구리(II)염을 더 첨가할 수 있다.

[0019] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 구리(I)염은 CuBr 또는 CuCl이고, 상기 구리(II)염은 CuBr₂ 또는 CuCl₂일 수 있다.

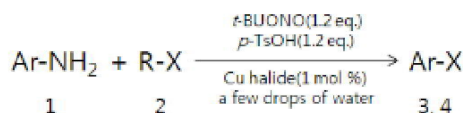
발명의 효과

[0020] 본 발명에 따르면 합성방법이 매우 간단하고 반응조건이 온화하며, 구리염을 단지 촉매량으로 사용하여 다양한 치환기를 갖는 방향족 아민화합물로부터 해당 방향족 브롬화물 또는 염소화물을 성공적으로 높은 수율로 합성할 수 있어 효율적이고 경제적인 방향족 할로젠화물을 합성할 수 있는 효과가 있으며, 유기용매와 강한 무기산을 사용하지 않고 최소량의 물만을 사용하기 때문에 유해한 폐기물을 최소화할 수 있어 환경 친화적이며 경제적인 합성방법을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 본 발명에서는 아렌디아조늄 토실레이트염(arenediazonium tosylate salts)이 방향족 아민의 할로젠화 반응에서 새로운 효율적인 시약 또는 중간체로 사용될 수 있음을 최초로 규명하였으며, 따라서 본 발명은 디아조화-할로젠화 반응을 통해 중간체로 형성되는 아렌디아조늄 토실레이트염(arenediazonium tosylate salts)을 이용하여 방향족 아민화합물로부터 방향족 할로젠화물을 합성하는 신규하고 경제적인 방법을 제공함에 그 특징이 있다.
- [0022] 아렌디아조늄 토실레이트염(arenediazonium tosylate salts)은 그들의 다양한 유용성 때문에 합성화학 뿐만 아니라 산업적으로도 주목받고 있는 물질이다. 디아조늄 양이온에 있는 질소 원자와 토실레이트 음이온에 있는 산소 원자 사이의 가까운 다중 접촉은 이들 염의 안정성에 영향을 미친다. 일반적으로 아렌디아조늄염은 각종 유기합성 반응에서 반응성이 매우 큰 중간체로 보고되었으며, 질소분자가 탈리된 아조늄의 나머지 양이온 또는 연이어 환원된 라디칼은 탄소 또는 다른 원자와 공유 결합하게 된다.
- [0023] 본 발명에서 “디아조화(diazotization)”는 방향족 1차 아민과 아질산을 반응시켜 디아조늄염을 얻는 반응을 말한다. 이 반응은 1858년 P. 그리스에 의해 처음으로 발견되었고, 그 후 여러 가지 디아조늄염에 관한 연구가 이루어졌다. 페닐고리에 연결된 아미노기를 디아조늄염으로 바꾸는 반응이며 디아조늄염은 반응성이 매우 강하여 그 반응을 디아조반응이라고 하는데, 이 반응은 유기화합물의 합성에서 중요한 반응이다. 특히 아조화합물을 얻을 수 있는 다이아조결합은 아조염료를 제조하는 데 매우 중요하다.
- [0024] 또한, 본 발명에서 “디아조늄염(diazonium salt)”은 방향족 1차 아민을 아질산으로 다이아조화하여 얻는 화합물을 말하며, 디아조작지음반응을 일으켜, 염료 및 기타 유기합성 화합물에 사용된다. 화학식 $(ArN \equiv N)^+ X^-$ (Ar는 아릴기, X^- 는 할로젠, 황산 등의 음이온). 다이아조화를 발견한 P. 그리스는 벤젠다이아조늄염이 $C_6H_5N_2$ 기의 염이라고 생각하였고, 후에 F. A. 케쿨레는 $C_6H_5-N \equiv N-X$ 의 구조를 갖는다고 주장하였으나, 현재는 $C_6H_5-N^+ \equiv N \leftrightarrow C_6H_5-N \equiv N^+$ 의 공명혼성체로서 그 구조가 설명되고 있다. 화학적으로 매우 불안정하며, 상온에서도 질소를 방출하고 분해하여 페놀로 되는 것이 많고, 고체는 폭발하기 쉽다.
- [0025] 한편, 본 발명에 따른 방향족 아민으로부터 방향족 할로젠화물을 합성하는 방법은 보다 구체적으로 하기 식(I)의 방향족 아민화합물에 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염, p-TsOH 및 이온성 할로젠화물을 첨가한 후 유기용매를 사용하지 않고 최소량의 물을 첨가하고 기계적으로 가는 방법만으로 하기 식(II)의 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 합성한다.
- [0026] $Ar-NH_2$ (I)
- [0027] $Ar-X$ (II)
- [0028] 상기 식(I)에서 Ar은 페닐, 피리딜, 피페로닐, 나프틸, 안트라닐, 푸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조옥사졸릴, 페난트릴, 피리미딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 아미다졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴 및 티노디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴기를 나타낸다. 이때, 임의의 치환체는 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 히드록시로 이루어진 군에서 선택된다. 보다 바람직하게 Ar은 임의로 치환된 페닐기이고, 임의의 치환체는 할로젠, 니트로, 시아노 및 메톡시기 중에서 선택된다.
- [0029] 또한, 상기 식(II)에서 X는 브롬 또는 염소이며, 본 발명에서 방향족 할로젠화물은 브롬화물 또는 염소화물인 것이 바람직하다.
- [0030] 본 발명의 일실시예에 따르면, 하기 반응식 1과 같이, 방향족 아민화합물에 p-톨루엔설폰산(이하, ‘p-TsOH’라 함), 아질산염, 이온성 할로젠화물 등의 반응물을 가한 후 막자사발에서 출발기질이 없어질 때까지 막자로 교반하면 디아조화 반응을 통해 중간체로 아렌디아조늄 토실레이트염(ArN_2^+, TsO^-)이 생성되며, 이러한 아렌디아조늄 토실레이트염을 할로젠화 반응시켜 방향족 할로젠화물을 높은 수율로 합성할 수 있다.

[0031] <반응식 1>



[0032]

[0033] 상기 반응식 1에서, 1, 3, 4의 Ar은 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-CNC₆H₄, 2-CNC₆H₄, 4-IC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 2-OCH₃C₆H₄, 4-NO₂-2-OCH₃C₆H₃ 및 2-NO₂-4-OCH₃C₆H₃ 중 어느 하나를 나타내며, 2는 소듐 브로마이드(sodium bromide; NaBr), 포타시움 브로마이드(potassium bromide; KBr), 테트라부틸 암모늄 브로마이드(Tetrabutyl ammonium bromide; TBAB) 및 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드(Benzyltriethyl ammonium chloride; BTAC) 중 어느 하나를 나타내며, 2, 3, 4의 X는 브롬 또는 염소를 나타낸다.

[0034] 일반적으로 브롬화물 및 염소화물이 요오드화물 보다 더 낮은 친핵성(nucleophilicity)을 가지므로, 본 발명에서는 이러한 점을 고려하여 방향족 아민화합물로부터 방향족 할로젠화물을 합성할 때 효과적인 브롬화와 염소화를 위해 단지 최소량의 물만을 사용하여 반응을 진행시키는 것이 바람직하다. 이때, 사용하는 물의 양은 방향족 아민 1 mmol 당 1ml 이하로 사용하는 것이 바람직하다. 이와 같이 유기용매 또는 강한 무기산을 사용하지 않고 물만을 최소량으로 사용함으로써 유해한 폐기물을 최소화할 수 있어 환경 친화적인 합성기술을 제공할 수 있다.

[0035] 본 발명에서는 반응 물질로 p-TsOH를 사용하고, 아질산염과 각종 할로젠화 시약을 이용하여 방향족 아민화합물의 디아조화-할로젠화 반응을 통해 one-pot으로 방향족 브롬화물과 방향족 염소화물을 합성한다. 본 발명의 일 실시예에서, p-TsOH이 디아조화-할로젠화 반응에 미치는 영향을 확인하고자 p-TsOH의 존재 또는 부재하에서 합성반응을 진행한 결과, p-TsOH가 없을 때에는 수율이 매우 낮게 나타났다. 따라서, p-TsOH는 본 발명의 디아조화 반응 과정에서 아렌디아조늄 토실레이트의 생성과 효과적인 할로젠화 반응에 관여한다는 사실을 확인하였다.

[0036] 또한, 본 발명에서 디아조화-할로젠화 반응은 0 ~ 80℃에서 수행되는 것이 바람직하며, 만약 상기 온도 범위를 벗어나 낮은 온도에서 반응이 진행되면 반응이 완전히 이루어지지 않는 문제가 야기될 수 있고, 상기 온도 범위보다 높은 온도에서 반응이 진행되면 부반응의 발생 문제가 야기될 수 있다. 또한, 반응시간은 반응온도에 따라 달라지는데, 상기 온도범위에 따라 5 ~ 60분 동안 반응을 진행하는 것이 좋다.

[0037] 또한, 본 발명에서는 방향족 아민화합물 1당량에 대해 아질산염은 0.5 ~ 2 당량, 할로젠화 시약은 0.5 ~ 2 당량, p-TsOH 0.5 ~ 2 당량으로 사용하여 합성반응을 진행한다.

[0038] 본 발명에서 사용하는 할로젠화 시약으로 브롬화 시약은 소듐 브로마이드(sodium bromide; NaBr), 포타시움 브로마이드(potassium bromide; KBr) 또는 테트라부틸 암모늄 브로마이드(Tetrabutyl ammonium bromide; TBAB)를 사용할 수 있으며, 테트라부틸 암모늄 브로마이드(Tetrabutyl ammonium bromide; TBAB)를 사용하는 것이 바람직하며, 염소화 시약은 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드(Benzyltriethyl ammonium chloride; BTAC)를 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명에서 아질산염은 아질산나트륨 또는 알킬 아질산염을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 t-부틸 아질산염을 사용할 수 있다.

[0039] 본 발명에서는 상기 방향족 아민화합물의 종류, 아질산염의 종류, 할로젠화 시약의 종류, p-TsOH의 유무, 반응 온도, 반응 시간 등의 반응조건에 따라 아렌디아조늄 토실레이트의 수득율이 변화될 수 있으며, 이에 따라 본 발명의 최종 산물인 방향족 브롬화물 또는 염소화물의 수득율이 변화할 수 있다. 따라서, 반응조건을 적절히 조절함으로써 원하는 수득율을 달성할 수 있다.

[0040] 각종 반응 조건 하에서 최소량의 물을 첨가하고 아질산염, p-TsOH, 할로젠화 시약을 이용하여 방향족 아민화합물을 반응시키면, 빠르게 많은 질소가 발생되고 방향족 할로젠화물이 형성된다. 용액 내에서 자유 할로젠 이온의 성질은 반응 속도를 결정하는 주요 요인으로, 브롬 이온이 반응 후에 오직 아릴 염화물로만 변환시키는 염소 이온보다 반응을 빠르게 한다.

[0041] 한편, 본 발명에서 디아조화-브롬화 반응의 최종 생성물과 디아조화-염소화 반응의 최종 생성물을 비교해보면, 염소화물이 브롬화물보다 수율이 낮게 나타나는데 이는 두 할로젠 음이온의 산화 전위에 의해 설명될 수 있다. 즉, Cl⁻의 높은 산화 전위 때문에 Br⁻보다 전자 이동이 어려워져 이로 인해 낮은 수율이 나타나게 된다. Br⁻보다

Cl^- 의 낮은 친핵성도도 염소화물의 수율이 낮은 원인일 수 있다.

[0042] 또한, 본 발명에서는 수율을 조금 더 높이기 위해 촉매량의 0.5 ~ 5.0 mol% 구리(I)염 또는 구리(II)염을 더 첨가할 수 있다. 이러한 구리(I)염으로는 CuBr 또는 CuCl 을 사용할 수 있고, 구리(II)염으로는 CuBr_2 또는 CuCl_2 을 사용할 수 있다.

[0043] Cu(I) 염과 Cu(II) 염은 모두 아릴 할로젠화물의 합성에서 수율을 증가시키는데 효과적으로 작용하였으며, Cu(I) 과 Cu(II) 할로젠화물의 종류에는 상관이 없는 것으로 확인되었다. 한편, Sandmeyer 치환 반응에서는 Cu(I) 염이 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌으나, 본 발명에서는 Cu(II) 염도 효과적으로 작용하였고 그 이유는 이들이 반응 도중에 Cu(I) 으로 환원됨을 가정할 수 있다. 무엇보다도, 본 발명에서는 원하는 생성물의 우수한 수율을 얻는 반응 조건으로 요구되는 Cu 염은 촉매량 정도의 적은 양으로도 충분하다는 것이 확인되었다.

[0044] 본 발명에서는 디아조화-할로젠화 반응을 통해 얻은 방향족 할로젠화물을 최종적으로 정제하는 과정을 더 수행하여 더 순수한 물질로 얻을 수 있는데, 이때 정제방법은 당업계에 공지된 정제방법이라면 어떠한 방법을 사용하여도 무방하며, 공지된 방법에 따라 정제될 수 있다. 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피법을 사용하여 정제할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0045] 본 발명에 따르면 디아조화-할로젠화 반응을 통해 한 단계의 반응으로 간단하게 방향족 아민화합물로부터 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물을 높은 수율로 환경 친화적으로 합성할 수 있는 장점이 있다. 또한, 본 발명은 전자끌기(electron-withdrawing) 뿐만 아니라 전자주기(electron-donating) 그룹을 포함하는 방향족 아민화합물에 모두 균일하게 적용할 수 있다.

[0046] 따라서, 본 발명을 통해 얻은 방향족 브롬화물 또는 방향족 염소화물은 생체활성 물질 및 전자재료 또는 그 중간체의 합성 시 유용한 물질로 활용될 수 있다.

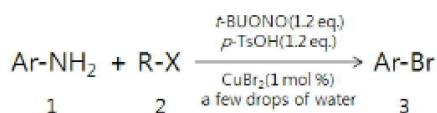
[0047] 이하, 본 발명을 실시예 및 도면을 참조하여 상세히 설명하기로 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0048] <실시예 1>

[0049] 방향족 아민화합물로부터 방향족 브롬화물의 합성

[0050] 본 발명자들은 아릴 브롬화물을 합성하기 위하여, 다양한 방향족 치환기를 갖는 아닐린을 시작물질로 하여 t-부틸 아질산염, 브롬화 시약, 구리염 및 p-TsOH을 포함하는 반응물과 하기 반응식 2와 같이 디아조화-브롬화 반응을 시켜 아릴 브롬화물을 합성하였다. 합성에 사용한 모든 종류의 시약은 Aldrich로부터 구입하여 정제없이 사용하였다.

[0051] <반응식 2>



[0053] 여기서, 본 발명자들은 브롬화 시약의 종류를 다르게 하여 총 2가지의 방법으로 합성을 수행하였다.

[0054] 각각의 방법에서 사용된 반응물은 다음과 같다.

[0055] 방법 1 : t-부틸 아질산염(t-BuONO), p-TsOH, CuBr_2 , NaBr

[0056] 방법 2 : t-부틸 아질산염(t-BuONO), p-TsOH, CuBr_2 , TBAB

[0057] 우선, 각 방법에 따라 아닐린(1.0eq), p-TsOH(1.2eq), t-부틸 아질산염(1.2eq), 브롬화시약으로 NaBr 또는 TBAB(1.2eq), 촉매량의 CuBr₂(1 mol%)을 반응물로 하고 여기에 소량의 물(0 ~ 0.3 ml/아닐린 1 mmol)을 막자사 발에서 혼합한 후, 막자로 15 ~ 20분간 교반시켰다. 이때, N₂가 생성되는 것을 바로 확인할 수 있었다. 반응이 완료된 후(TLC에 의해 확인) 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거한 후, 용매가 제거되고 남은 고체는 물로 세척하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 결과물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 용매를 감소된 압력 하에서 제거하였다. 다음으로, 헥산을 사용한 컬럼 크로마토그래피법을 이용하여 생성물을 정제하여 더 순수한 최종 생성물을 제조하였다. 이때, 용리용매로는 디클로로메탄을 사용하였다. 또한, 최종 생성물의 끓는점(Mp)은 MEL-TEMP II를 사용하여 측정하였다.

표 1

[0058] 아닐린의 브롬화 수율

실시예	Ar의 종류	방법1의 수율(%)	방법2의 수율(%)	Mp(°C)
1	2-NO ₂ C ₆ H ₄ (1a)	55	71	38~39.5 (40 ^a)
2	3-NO ₂ C ₆ H ₄ (1b)	58	77	51~52 (52 ^a)
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (1c)	65	87	123~124 (124 ^a)
4	2-CNC ₆ H ₄ (1d)	42	68	52~54 (53~57 ^a)
5	4-CNC ₆ H ₄ (1e)	54	82	109~111 (110 ^a)
6	4-IC ₆ H ₄ (1f)	30	64	87~89 (89 ^a)
7	4-BrC ₆ H ₄ (1g)	16	60	82~84 (83 ^a)
8	4-ClC ₆ H ₄ (1h)	10	46	64~66 (64~67 ^a)
9	2-MeOC ₆ H ₄ (1i)	0	44	oil (2 ^a)
10	4-MeOC ₆ H ₄ (1j)	0	45	oil (9 ^a)
11	4-NO ₂ -2-MeOC ₆ H ₄ (1k)	24	801	101~102
12	2-NO ₂ -4-MeOC ₆ H ₄ (1l)	25	78	31~33 (32~33 ^a)

[0059] ^a reference mp(Aldrich handbook of fine chemicals)

[0060] 그 결과 브롬화 시약으로 NaBr 대신에 TBAB을 반응 혼합물에 첨가한 상기 방법 2의 경우 NaBr을 첨가한 상기 방법 1의 경우보다 최종 생성물의 수율이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는, 방법 2의 경우 방법 1과는 달리 전자끌기(electron-withdrawing) 뿐만 아니라 전자주기(electron-donating) 그룹을 포함하는 아닐린에 균일하게 적용할 수 있음을 입증한다.

[0061] 또한, 상기에서 얻은 순수 분리한 생성물들의 ¹H-NMR 분석결과를 하기에 나타내었다. ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker 300 MHz spectrometer를 사용하여 CDCl₃에서 측정하였다.

[0062] **1-bromo-2-nitrobenzene (3a)**. Yellow powder, mp:38-40°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.83(m, 1H, J=7.2Hz), 7.73(m, 1H, J=6.9Hz), 7.43(m, 2H).

[0063] **1-bromo-3-nitrobenzene (3b)**. Yellow powder, mp:51-52°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.37(s, 1H), 8.16(d, 1H, J=8.1Hz), 7.81(d, 1H, J=7.8), 7.42(t, 1H, J=8.1Hz).

[0064] **1-bromo-4-nitrobenzene (3c)**. Creamy yellow solid, mp:123-124°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.09(d, 2H,

J=6.9Hz), 7.67(d, 2H, J=6.9Hz).

[0065] **2-bromobenzonitrile (3d)**. Light brown solid, mp:53-54°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.65(m, 2H), 7.43(m, 2H).

[0066] **4-bromobenzonitrile (3e)**. Pale yellow solid, mp:109-111°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.62(d, 2H, J=8.7Hz), 7.51(d, 2H, J=8.4Hz).

[0067] **1-bromo-4-iodobenzene (3f)**. Light brown solid, mp:87-89°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.42(d, 2H, J=8.7), 7.11(d, 2H, J=8.4Hz).

[0068] **1,4-dibromobenzene (3g)**. White solid, mp:82-84°C, mp:82-84°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.34(s, 4H).

[0069] **1-bromo-4-chlorobenzene (3h)**. Light yellow solid, mp:64-66°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.40(d, 2H, J=8.7Hz), 7.19(d, 2H, J=8.7Hz).

[0070] **1-bromo-2-methoxybenzene (3i)**. White oil, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.52(d, 1H, J=7.8Hz), 7.25(t, 1H, J=7.2Hz), 6.84(m, 2H), 3.87(s, 3H).

[0071] **1-bromo-4-methoxybenzene (3j)**. Pale yellow oil, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.36(d, 2H, J=9.0Hz), 6.76(d, 2H, J=9.0Hz), 3.76(s, 3H).

[0072] **1-bromo-2-methoxy-4-nitrobenzene (3k)**. Light creamy solid, mp:101-102°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.71(m, 3H), 3.99(s, 3H).

[0073] **1-bromo-4-methoxy-2-nitrobenzene (3l)**. Brownish yellow solid, mp:31-33°C, ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.58(d, 1H, J=8.7Hz), 7.35(d, 1H, J=3.0Hz), 6.97(m, 1H, J=9.0Hz), 3.84(s, 3H).

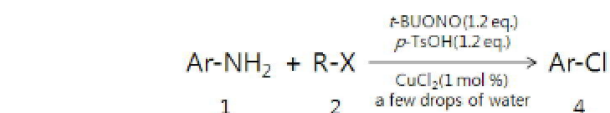
[0074] 상기와 같은 결과를 통해, 본 발명의 디아조화-브롬화 반응을 통해 방향족 아민으로부터 방향족 브롬화물을 간단하게 높은 수율로 합성할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0075] <실시예 2>

[0076] 방향족 아민화합물로부터 방향족 염소화물의 합성

[0077] 본 발명자들은 아릴 염소화물을 합성하기 위하여, 다양한 방향족 치환기를 갖는 아닐린을 시작물질로 하여 t-부틸 아질산염, 염소화 시약, 구리염 및 p-TsOH를 포함하는 반응물과 하기 반응식 3과 같이 디아조화-염소화 반응시켜 아릴 염소화물을 합성하였다.

[0078] <반응식 3>



[0080] 여기서, 반응에 사용된 반응물은 다음과 같다: t-부틸 아질산염(t-BuONO), p-TsOH, CuCl₂, BTAC

[0081] 우선, 아닐린(1.0eq), p-TsOH(1.2eq), t-부틸 아질산염(1.2eq), 염소화시약으로 BTAC(1.2eq), 촉매량의 CuCl₂(1 mol%)를 막자사발에서 혼합한 후 소량의 물(0 ~ 0.3 ml/아닐린 1 mmol)을 넣고 막자로 20 ~ 30분간 교

반하였다. 이때, N_2 가 생성되는 것을 바로 확인할 수 있었다. 반응이 완료된 후(TLC에 의해 확인) 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거한 후, 용매가 제거되고 남은 고체는 물로 세척하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 결과물을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 감소된 압력 하에서 제거하였다. 다음으로, 헥산을 사용한 컬럼 크로마토그래피법을 이용하여 생성물을 정제하여 더 순수한 최종 생성물을 제조하였다. 이때, 용리용매로는 디클로로메탄을 사용하였다. 또한, 최종 생성물의 끓는점(Mp)은 MEL-TEMP II를 사용하여 측정하였다.

표 2

아닐린의 염소화 수율

실시예	Ar의 종류	수율(%)	Mp(°C)
1	2- $NO_2C_6H_4$ (1a)	53	oil (33 ^a)
2	3- $NO_2C_6H_4$ (1b)	65	46~47 (47 ^a)
3	4- $NO_2C_6H_4$ (1c)	70	80~81 (81 ^a)
4	2- CNC_6H_4 (1d)	33	41~43 (43 ^a)
5	4- CNC_6H_4 (1e)	54	90~92 (91 ^a)
6	4-MeOC $_6H_4$ (1j)	54	87~89 (89 ^a)
7	4- NO_2 -2-MeOC $_6H_3$ (1k)	65	76~80
8	2- NO_2 -4-MeOC $_6H_3$ (1l)	69	38~41 (41 ^a)

^a reference mp(Aldrich handbook of fine chemicals)

또한, 상기에서 얻은 순수 분리한 생성물들의 1H -NMR 분석결과를 하기에 나타내었다. 1H NMR 스펙트럼은 Bruker 300 MHz spectrometer를 사용하여 $CDCl_3$ 에서 측정하였다.

1-chloro-2-nitrobenzene (4a). Yellow oil, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86(d, 1H, $J=8.7Hz$), 7.51(m, 2H), 7.40(m, 1H).

1-chloro-3-nitrobenzene (4b). Yellow solid, mp:46~47°C, 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22(t, 1H, $J=2.1Hz$), 8.12(d, 1H, $J=8.1Hz$), 7.67(d, 1H, $J=8.1$), 7.42 (t, 1H, $J=8.4Hz$).

1-chloro-4-nitrobenzene (4c). Yellow solid, mp:80~81°C, 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16(d, 2H, $J=8.7Hz$), 7.50(d, 2H, $J=9.0Hz$).

2-chlorobenzonitrile (4d). White solid, mp:41~43°C, 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66(d, 1H, $J=8.7Hz$), 7.52(m, 2H), 7.52(m, 1H).

4-chlorobenzonitrile (4e). Pale yellow solid, mp:90~92°C, 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58(d, 2H, $J=8.7Hz$), 7.49(d, 2H, $J=8.7Hz$).

1-chloro-2-methoxy-4-nitrobenzene (4k). White solid, mp:76~80°C, 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71(m, 2H), 7.71(d, 1H, $J=8.4Hz$), 3.99(s, 3H).

1-chloro-4-methoxy-2-nitrobenzene (4l). Yellow solid, mp:38~41°C, 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37(m, 2H), 7.03(m, 1H), 3.83(s, 3H).

- [0092] 상기와 같은 결과를 통해, 본 발명의 디아조화-염소화 반응을 통해 방향족 아민으로부터 방향족 염소화물을 간단하게 높은 수율로 합성할 수 있음을 확인할 수 있었다.
- [0093] 한편, 본 발명에서 디아조화-브롬화 반응의 최종 생성물과 디아조화-염소화 반응의 최종 생성물을 비교해보면, 염소화물이 브롬화물보다 수율이 낮게 나타나는데 이는 두 할로겐 음이온의 산화 전위에 의해 설명될 수 있다. 즉, Cl^- 의 높은 산화 전위 때문에 Br^- 보다 전자 이동이 어려워져 이로 인해 낮은 수율이 나타나게 된다. Br^- 보다 Cl^- 의 낮은 친핵성도도 염소화물의 수율이 낮은 원인일 수 있다.
- [0094] 또한, 본 발명에서는 원하는 생성물의 우수한 수율을 얻는 반응 조건으로 요구되는 Cu염은 촉매량 정도의 적은 양으로도 충분하다는 것이 확인되었다.
- [0095] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.