

명세서

발명의 명칭: 물 또는 다양한 산을 첨가제로 이용한 새로운 마이클-첨가 반응을 통하여 화합물을 제조하는 방법

기술분야

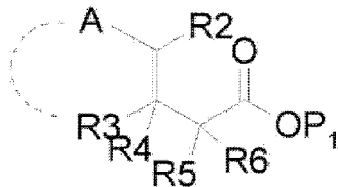
- [1] 본 발명은, 의약품이나 농약, 전자재료 또는 액정 등의 중간체로 사용될 수 있는 화학식 1의 화합물을 물 또는 다양한 산을 첨가제로 이용한 새로운 마이클-첨가 반응(Michael-addition reaction)을 통하여 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 화학식 1의 화합물은 다양한 골격을 가지고 있고, 또한 생물학적 활성을 가지고 있기 때문에 의약품이나 농약, 전자재료 또는 액정재료 등을 합성하는 중간체로서 많이 사용되고 있다.

- [3] [화학식 1]

[4]



- [5] 상기 화학식 1에서,

- [6] A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬설폰, 또는 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴설폰이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 10-원(10-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C₆-C₁₀ 시클로알킬을 형성하고,

- [7] R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬 설폰으로 이루어진 군에서 선택되며,

- [8] R5 및 R6은 각각 독립적으로 수소; 할로젠(즉, F, Cl, Br, 또는 I); 및 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

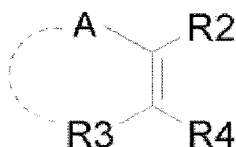
- [9] P₁는 벤질기, 메틸기, 에틸기, i-프로필기 및 t-부틸기로 이루어진 군에서 선택된다.

- [10] 화학식 1은 다른 기질로 쉽게 치환할 수 있는 에스터 골격을 가지고 있기 때문에 다양한 유기 화합물 합성에 유용하게 사용되는 장점을 가지고 있다. 따라서 화학식 1의 제조 방법에 대한 연구는 광범위하게 이루어져 있고, 유기

- 합성 화학자들에 의해 다양한 합성법이 개발되어 많은 문헌에 보고되어 있다.
- [11] 화학식 1 화합물 중에서 유기불소 유도체를 가진 화합물이 활발히 연구되고 있는데, 특히 Itsumaro Kumadaki 그룹 (Setsunan University, Japan)에서 많이 연구되고 있다. 그러나 마이클-첨가 반응을 통해 이런 유기불소 유도체를 가진 화합물을 합성하는 데에는 많은 한계점들이 존재한다. 그러한 한계점들로는 첫째, 과량의 구리 분말 사용(6 당량 이상), 둘째, 비교적 긴 반응 시간(1 내지 7시간), 마지막으로 비교적 낮은 수율(20 내지 70%)을 들 수 있다. 이는 기존의 반응을 이용하여 대량으로 합성할 때 비용 및 시간 등의 측면에서 문제가 될 수 있다 [Chem. Pharm. Bull. **1999**, 47, 1023; Chem. Pharm. Bull. **2000**, 48, 1023; J. Fluorine Chem. **2003**, 121, 105; J. Fluorine Chem. **2004**, 125, 509].
- [12] 화학식 1 화합물을 합성할 수 있는 것으로 알려진 방법의 일 예로서, 구리 분말을 이용하여 하기 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물을 마이클-첨가 반응하는 방법이 있다.

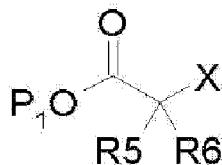
[13] [화학식 2]

[14]



[15] [화학식 3]

[16]



- [17] 상기에서, A, R2 내지 R6 및 P₁은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하고, X는 할로젠(즉, F, Cl, Br, 또는 I)이다.
- [18] 그러나, 단순히 구리분말만을 사용하는 기존의 마이클-첨가 반응은 비교적 긴 반응 시간을 필요로 하는 문제가 있고, 불순물 생성 등으로 인해 화학식 1 화합물을 높은 수율로 얻기 힘들다는 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [19] 본 발명은 화학식 1 화합물을 높은 수율로 제조할 수 있는 새로운 제법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

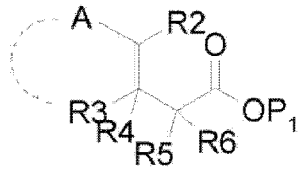
과제 해결 수단

- [20] 따라서 본 발명은 화학식 1 화합물의 새로운 제법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 구리 분말의 존재 하에 하기 화학식 2 화합물과 하기 화학식 3 화합물의 마이클-첨가 반응(Michael-addition reaction)을 통해 하기 화학식 1 화합물을

제조함에 있어서, 물 또는 산 또는 이들의 혼합물을 반응 혼합물에 첨가하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법이 제공된다:

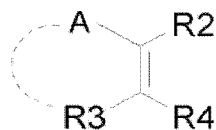
[21] [화학식 1]

[22]



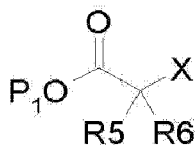
[23] [화학식 2]

[24]



[25] [화학식 3]

[26]



[27] 상기에서,

[28] A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬설폰일, 또는 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴설폰일이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 10-원(10-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C₆-C₁₀ 시클로알킬을 형성하고,

[29] R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬 설폰일로 이루어진 군에서 선택되며,

[30] R5 및 R6은 각각 독립적으로 수소; 할로젠(즉, F, Cl, Br, 또는 I); 및 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

[31] P₁은 벤질기, 메틸기, 에틸기, i-프로필기 및 t-부틸기로 이루어진 군에서 선택되며,

[32] X는 할로젠(즉, F, Cl, Br, 또는 I)이다.

[33] 본 발명에서 ‘알킬’은 탄소수 1 내지 10(또는 1 내지 4)의 직쇄상 또는 분지상의 탄소사슬을 일컫는다. 구체적으로는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 네오-펜틸, 헥실, 이소헥실 등이 포함될 수 있다.

[34] 본 발명에서 ‘시클로알킬’은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 포화 또는

부분 불포화된 모노- 또는 폴리-카보시클릭 고리를 일컫는다. 구체적으로는, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸 등이 포함될 수 있다.

[35] 본 발명에서 ‘아릴’은 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 방향족 모노- 또는 폴리-카보시클릭 고리를 일컫는다. 구체적으로는, 페닐, 나프탈레닐 등이 포함될 수 있다.

[36] 본 발명에서 ‘헤테로아릴’은 헤테로 원자로서 1 내지 2개의 산소, 질소 또는 황을 포함하여 5 내지 10개의 고리 구성 원자로 이루어진 방향족 고리를 일컫는다. 구체적으로 퓨란, 피란, 이소벤조퓨란, 크로멘 등이 포함될 수 있다.

[37] 본 발명에서 ‘알콕시’는 탄소수 1 내지 5의 직쇄상 또는 분지상의 탄소사슬 말단 산소가 결합된 그룹을 일컫는다. 구체적으로는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 네오-펜톡시 등이 포함될 수 있다.

[38] 본 발명에서 A, 및 R1 내지 R6가 치환된 그룹인 경우, 이는 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 및 아세틸 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것임을 의미한다.

[39] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1 및 2에서 독립적으로,

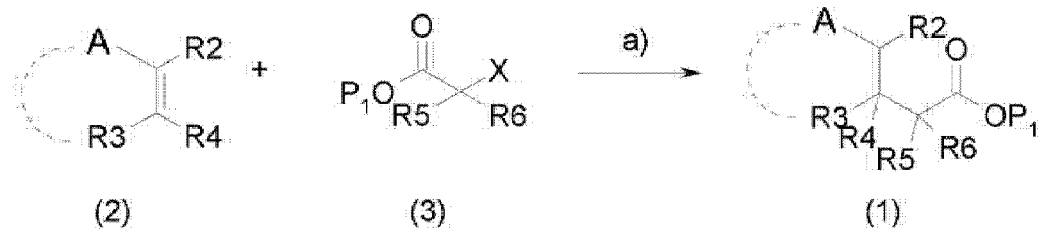
[40] A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬설폰일, 또는 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴설폰일이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₆ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₈ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 8-원(8-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시로 이루어진 군에서 보다 바람직하게 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C₆-C₁₀ 시클로알킬을 형성하고,

[41] R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₆ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₈ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 8-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬 설폰일로 이루어진 군에서 보다 바람직하게 선택된다.

[42] 본 발명에 따른 상기 화학식 1 화합물의 제조방법은 상기 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물을 구리 분말의 존재 하에 마이클-첨가 반응함에 있어서 물 또는 다양한 산을 첨가제로 사용하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 예컨대 다음 반응식 1을 통하여 화학식 1 화합물이 제조될 수 있다.

[43] [반응식 1]

[44]



- [45] 상기 반응식 1에서,
- [46] a는 구리 분말, 첨가제(물 또는 다양한 산), 아민 화합물 및 용매이고,
- [47] A, R2, R3, R4, R5, R6, P₁ 및 X는 상기에서 정의한 바와 같다.
- [48] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법에 있어서, 구리 분말의 사용량에는 특별한 제한을 두지 않으나, 여러 가지 여건을 고려하였을 때 상기 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 1.0 내지 6.0 당량 범위로 사용하는 것이 바람직하고, 2.0 당량 이상의 범위로 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [49] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법에서는 반응의 특정 첨가제로서 물 또는 다양한 산 또는 이들의 혼합물을 이용한다. 본 발명에서 사용가능한 산으로는 염산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산; 또는 포름산, 초산, 주석산 등의 유기산을 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용할 수 있으며, 특히 반응의 안정성 및 편의성 등을 고려할 때, 상기 첨가제로서 물 또는 초산을 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서 상기 첨가제로서 물 또는 산의 사용량은 상기 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량의 범위인 것이 바람직하고, 0.1 내지 1 당량 범위로 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [50] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법은 아민 화합물의 존재 하에서 수행될 수 있다. 이 경우, *N,N,N',N'*-테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA; *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamine), *N,N,N',N'*-테트라메틸-1,3-프로판디아민(TMPDA; *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propanediamine), *N,N,N',N',N'*-펜타메틸디에틸렌트리아민(PMDTA; *N,N,N',N',N'*-Pentamethyldiethylenetriamine), 2-(디메틸아미노)에틸 에테르(2-(Dimethylamino)ethyl ether), *N,N*-디메틸-2-(4-메틸-1-1-피페라질릴)에탄아민(*N,N*-dimethyl-2-(4-methyl-1-1-piperazyl)ethanamine) 등의 아민 화합물을 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 아민 화합물의 사용량은 상기 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량 범위로 사용하는 것이 바람직하고, 0.1 내지 1 당량 범위로 사용하는 것이 보다 바람직하다. 본 발명의 일 구체예에서는 대표적으로 TMEDA를 사용한다.
- [51] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법에 사용되는 용매는 통상의 유기 용매이며, 아세토니트릴, 지방족 니트릴류, 할로젠화 지방족 탄화수소류(예컨대, 디클로로메탄, 디클로로에탄 등) 또는 고리화 에테르(예컨대, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산 등)를 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구체예에서는 대표적으로 테트라히드로퓨란을 사용한다.

[52] 상기 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물의 마이클-첨가 반응은 15°C 내지 환류 온도까지의 범위 내의 어느 온도에서도 수행될 수 있다.

[53] 본 발명의 반응 시간은 반응물질, 용매의 종류 및 용매의 양 등의 조건에 따라 달라질 수 있으나, 동등한 조건의 종래 방법에 비해서는 반응시간을 대폭 줄일 수 있다. TLC, ¹H NMR, HPLC, GC 등을 통하여 출발물질인 화학식 2 화합물이 모두 소모되었음을 확인한 후 반응을 종결시킨다. 반응이 종결되면 감압하에서 용매를 증류시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 등의 통상의 방법을 통하여 화학식 1 화합물을 분리 및 정제할 수 있다.

발명의 효과

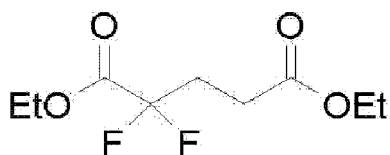
[54] 본 발명에 따르면, 지금까지 시도된 바가 없는 물 또는 다양한 산 또는 그의 혼합물을 첨가제로 이용하여 화학식 1 화합물을 제조할 수 있고, 선행 기술과 비교하여 획기적으로 반응시간을 단축시키고 합성 수율을 높일 수 있다. 따라서 본 발명의 제조방법을 활용하여 약품이나 농약, 전자재료 또는 액정재료 등의 중간체로 유용한 화학식 1 화합물을 상업적으로 대량생산할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[55] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명에 대해 하기의 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 하기의 실시예들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것으로서 본 발명의 범위가 여기에 국한된 것은 아니다.

[56] 실시예 1: 디에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트(Diethyl 2,2-difluoropentanedioate)의 합성

[57]



[58] 구리 분말(700 mg)과 테트라히드로퓨란(5.8 mL)을 반응 용기에 넣고 50 °C에서 교반시킨 뒤, 여기에 에틸 아크릴레이트(0.50 g)와 에틸 브로모디플루오로아세테이트(2.53 g)를 첨가하고, TMEDA(0.29 g)와 초산(0.27 g)을 차례로 적가한 뒤, 0.5시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 디에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트(1.09 g, 수율: 97.4%)를 수득하였다.

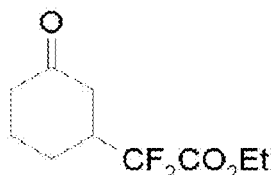
[59] 또한, 상기 방법과 동일하게 하되 초산 대신 물(0.10 g)을 사용하여 디에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트(1.08 g, 수율: 96.4%)를 수득하였다.

[60]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 2H), 2.55 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J=7.2$ Hz, 2H).

[61] 실시예 2: 에틸 2,2-디플루오로-2-(3-옥소시클로헥실)아세테이트(Ethyl 2,2-difluoro-2-(3-oxocyclohexyl)acetate)의 합성

[62]



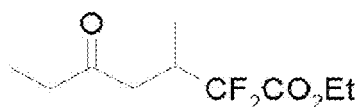
[63] 구리 분말(1.65 g)과 테트라히드로퓨란(7.60 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건하에 교반시킨 뒤, 여기에 2-시클로헥센-1-온(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(2.64 g)를 첨가하고, TMEDA(0.30 g)와 초산(0.28 g)을 차례로 적가한 뒤, 4시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸 2,2-디플루오로-2-(3-옥소시클로헥실)아세테이트(1.12 g, 수율: 97.8%)를 수득하였다.

[64]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.70 - 1.66 (m, 9H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

[65] 실시예 3: 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸-5-옥소헵타노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-3-methyl-5-oxoheptanoate)의 합성

[66]



[67] 구리 분말(1.94 g)과 테트라히드로퓨란(7.4 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건하에 교반시킨 뒤, 여기에 4-헥센-3-온(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(2.59 g)를 첨가하고, TMEDA(0.30 g)과 초산(0.28 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸-5-옥소헵타노에이트(1.04 g, 수율: 91.9%)를 수득하였다.

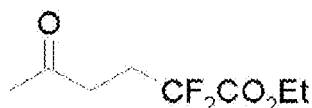
[68]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=17.7$, 4.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 3H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

[69] 실시예 4:

에틸-2,2-디플루오로-5-옥소헥사노에트(Ethyl-2,2-difluoro-5-oxohexanoate)의 합성

[70]



[71] 구리 분말(0.48 g)과 테트라히드로퓨란 (5.21 mL)을 반응 용기에 넣고 실온에서 교반시킨 뒤, 여기에 메틸 비닐케톤(0.25 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(1.14 mL)를 첨가하고, TMEDA(0.21 g)와 초산(0.19 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸-2,2-디플루오로-5-옥소헥사노에트(0.63 g, 수율: 91.0%)를 수득하였다.

[72] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

[73] 실시예 5: 에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에트(Ethyl 4-cyano-2,2-difluorobutanoate)의 합성

[74]



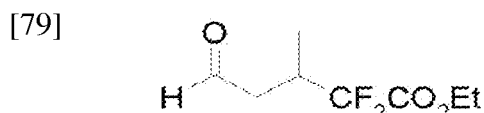
[75] 구리 분말(1.26 g)과 테트라히드로퓨란(13.8 mL)을 반응 용기에 넣고 실온에서 교반시킨 뒤, 여기에 아크릴로니트릴(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(4.78 g)를 첨가하고, TMEDA(0.55 g)와 초산(0.51 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에트(1.52 g, 수율: 91.1%)를 수득하였다.

[76] 또한, 상기 방법과 동일하게 하되 초산 대신 물(0.17g)을 사용하여

에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에트(1.48 g, 수율: 88.7%)를 수득하였다.

- [77] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

- [78] 실시예 6: 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸-5-옥소펜타노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-3-methyl-5-oxopentanoate)의 합성

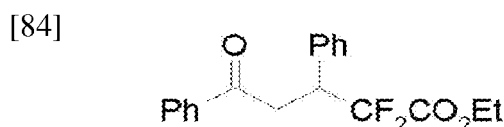


- [80] 구리 분말(1.81 g)과 테트라히드로퓨란(10.40 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건 하에서 교반시킨 뒤, 여기에 크로토알데히드(0.50 g)와 에틸 브로모디플루오로아세테이트(3.62 g)를 적가하고, TMEDA(0.41 g)와 초산(0.39 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에이트(0.79 g, 수율: 57.0%)를 수득하였다.

- [81] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 4.34 (1, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.84 (dd, $J=18.0$, 4.0 Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J=18.0$, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

- [82] 본 실시예에서는 종래 기술(*J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 105)의 수득률(23%) 및 반응시간(3시간) 대비 34%의 수득률 향상 및 2시간의 반응시간 단축을 달성할 수 있었다.

- [83] 실시예 7: 에틸 2,2-디플루오로-5-엑소-3-페닐헥사노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-5-exo-3-phenylhexanoate)의 합성



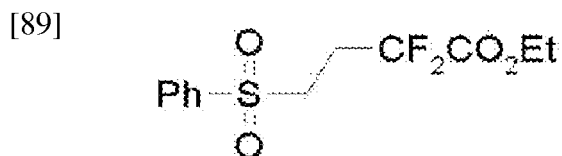
- [85] 구리 분말(0.32 g)과 테트라히드로퓨란(10.4 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건 하에서 교반시킨 뒤, 여기에 찰콘(chalcone)(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(1.22 g)를 적가하고, TMEDA(0.14 g)와 초산(0.13 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로

추출하여 에틸 2,2-디플루오로-5-엑소-3-페닐헥사노에이트(833 mg, 수율: 34.8%)를 수득하였다.

- [86] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.14 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

- [87] 본 실시예에서는 종래 기술(*J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 105)의 수득률(23%) 대비 11.8%의 수득률 향상을 달성할 수 있었다. 또한, 본 반응시간(1시간) 자체는 종래 기술과 동일하였지만, 종래 기술에서는 다른 반응물들을 넣고 1시간 교반 후 TMEDA를 첨가하게 되는 반면 본 발명에서는 이러한 과정이 필요없기 때문에 총 소요시간을 실질적으로 더 단축시킬 수 있었다.

- [88] 실시예 8: 에틸 2,2-디플루오로-4-(페닐설폰닐)부타노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-4-(phenylsulfonyl)butanoate)의 합성



- [90] 구리 분말(0.40 g)과 테트라히드로퓨란(4.40 mL)를 반응 용기에 넣고 50 °C 에서 교반시킨 뒤, 여기에 페닐 비닐설폰(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(1.51 g)를 적가하고, TMEDA(0.17 g)와 초산(0.16 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸 2,2-디플루오로-4-(페닐설폰닐)부타노에이트(0.74 g, 수율: 85.2%)를 합성하였다.

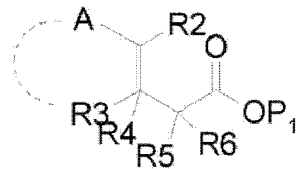
- [91] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 - 9.96 (m, 2H), 7.80 (tt, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

청구범위

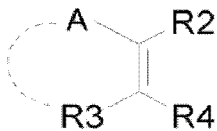
[청구항 1]

구리 분말의 존재 하에 하기 화학식 2 화합물과 하기 화학식 3 화합물의 마이클-첨가 반응(Michael-addition reaction)을 통해 하기 화학식 1 화합물을 제조함에 있어서, 물 또는 산 또는 이들의 혼합물을 반응 혼합물에 첨가하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법:

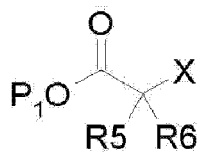
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기에서,

A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬설폰, 또는 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴설폰이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 10-원(10-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C₆-C₁₀ 시클로알킬을 형성하고, R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬; 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬 설폰으로 이루어진 군에서 선택되며, R5 및 R6은 각각 독립적으로 수소; 할로젠(즉, F, Cl, Br, 또는 I); 및 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

- P₁은 벤질기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기 및 t-부틸기로 이루어진 군에서 선택되며,
X는 할로겐이다.
제1항에 있어서,
[청구항 2]
A는 R₁-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬설폰, 또는 치환 또는 비치환 C₆-C₁₀ 아릴설폰이고, 여기서 R₁은 수소, 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C₆-C₈ 아릴, 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 8-원(8-membered) 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는, A가 R₃에 결합되는 경우, A, R₃ 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C₆-C₁₀ 시클로알킬을 형성하고, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C₆-C₈ 아릴, 치환 또는 비치환 5-원 내지 8-원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알콕시, 니트릴, 및 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬설폰으로 이루어진 군에서 보다 바람직하게 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.
제1항에 있어서, 구리 분말을 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 1.0 내지 6.0 당량 범위로 사용하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.
제1항에 있어서, 상기 산이 염산, 황산, 질산 및 인산으로부터 선택된 무기산, 포름산, 초산 및 주석산으로부터 선택된 유기산, 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.
제1항에 있어서, 물 또는 산의 사용량이 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량의 범위인 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물의 반응시 아민 화합물을 반응 혼합물에 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.
제6항에 있어서, 테트라메틸에틸렌디아민을 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량 범위로 사용하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.