

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07C 229/30

(11) 공개번호 특2000-0035081  
(43) 공개일자 2000년06월26일

(21) 출원번호	10-1999-0046879
(22) 출원일자	1999년10월27일
(30) 우선권주장	60/107,796 1998년11월10일 미국(US)
(71) 출원인	룸 앤드 하스 캠페니 마크 에스. 아들러
(72) 발명자	미국 19106-2399 펜실바니아, 필라델피아, 인디펜덴스 몰 웨스트 100 오세이-기이마, 피터
(74) 대리인	미국, 펜실베니아19044, 호르삼, 헝드라이브141 박경재

심사청구 : 없음

(54) 2-(트리할로아세틸)-3-(치환된 아미노)-2-프로페노에이트 제조방법

요약

본 발명은 유기산의 존재하에서 아세탈과 트리할로아세틸기로 치환된 카르보닐 화합물의 반응에 의해 2-(트리할로아세틸)-3-(치환된 아미노)-2-프로페노에이트 및 관련 유도체의 제조를 위한 편리하고 새로운 원스텝 방법을 제공하는 것이다. 결과로 생긴 프로페노에이트는 약제학적 및 농업적 용도를 위한 트리할로메틸 치환 헤테로사이클릭 화합물의 구성을 위한 중간체로서 유용하다.

명세서

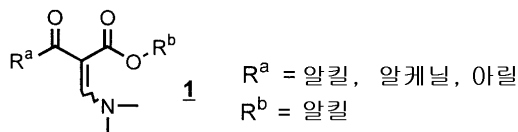
발명의 상세한 설명

발명의 목적

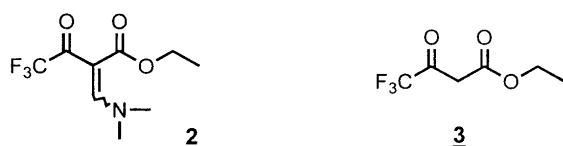
발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 2-(트리할로아세틸)-3-(치환된 아미노)-2-프로페노에이트와 이와 관련된 유도체의 제조를 위한, 편리하고 새로운 원스텝 공정을 제공하는 것이다. 이들 화합물은 제약 및 농업용의 트리할로메틸 치환된 헤테로사이클릭의 합성에서 유용한 중간체이다.

N,N-디메틸아미노 유도체는 유기합성에서 유용한 중간체로 알려져 있는데 예를들면 부르네트(Burnett) 등, Heterocycles, 45(1997)과 크랄(Kralj) 등, J.Heterocyclic Chem., 34, 247(1997)를 참조할 수 있다. 특히, β-케토에스테르의 N,N-디메틸아미노 메틸렌 유도체(1)가 치환된 헤테로사이클릭 화합물의 합성에 사용되어 왔고 이들 중 많은 것이 중요한 제약학적 및 농업적 용도를 갖고 있는 예를들면 겔린(Gelin) 등, Synthesis 566(1983)과 모스티(Mosti) 등, Farmaco, 47, 427(1992)을 참조할 수 있다.



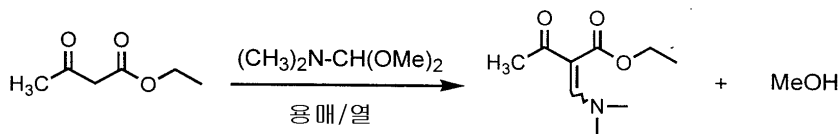
또한, 트리플루오로메틸(CF<sub>3</sub>)기는 그들이 치환될 수 있는 화합물의 물리-화학적 성질과 생물학적 활성을 매우 변형시킬 수 있는 것으로 인식되어 왔는데, 예를들면 뱅크스(Banks) 등, 편집자 'Organofluorine Chemistry, Principles and Applications', Plenum Press, New York, NY(1994)와 웰치(welch) 등, 편집자, 'Fluorine in Bioorganic chemistry', John Wiley and Sons, 뉴욕, NY(1991)을 참조할 수 있다. 따라서, 에틸트리플루오로아세토아세테이트(3)로 이루어진 N,N-디메틸아미노메틸렌 유도체(2)의 이용가능성은 단순하지만 제약학적 및 농경학적 용도를 위한 트리플루오로메틸 치환된 헤테로사이클릭의 구성을 위한 중요한 중간체로서 제공된다.



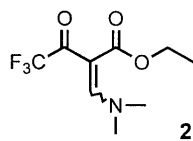
디메틸포름아미드(DMF)아세탈은 합성유기화학에서 많은 기능을 갖는데 그 기능 중 하나가 활성화된 알킬

위치를 갖는 N,N-디메틸아미노 메틸렌 유도체를 형성하는 것으로서, 예를들면 압둘라(Abdulla)등, Tetrahedron, 35, 1675(1975)을 참조할 수 있다. 따라서, 에틸 아세토아세테이트, 구성 1, 은 DMF 디메틸아세탈과 활성 메틸렌 부위에서 쉽게 반응하여 우수한 수율로 N,N-디메틸아미노메틸렌 유도체를 생성하는데, 예를들면 벡(Beck)등, J. Heterocyclic Chem., 24, 693(1987)을 참조할 수 있다.

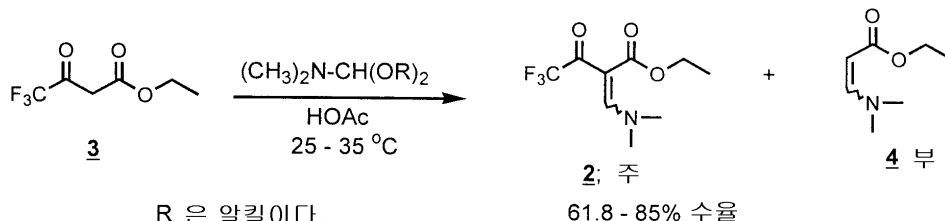
구성 1



다양한  $\beta$ -케토에스테르의 N,N-디메틸아미노메틸렌유도체가 문헌에 보고되어 있지만 에틸 트리플루오로아세토아세테이트(3)로부터 이러한 유도체의 제조는 성공적이지 않았다. 실제로, (3)과 DMF아세탈의 반응은(2)의 분리없는 바람직하지 않은 생성물을 생산하는 것으로 보고되었는데, 예를들면 벡등의, J. Heterocyclic Chem., 24, 739(1987)를 참조할 수 있다. 따라서, 화합물(2)는 생물학적으로 유용한 트리플루오로메틸 치환된 헤테로사이클의 합성에 이용할 수 없고 이것은 상업적으로 이용할 수 없다.



본 발명자는 놀랍게도 일반적인 원스텝 반응에 따라 에틸 트리플루오로아세토아세테이트와 DMF아세탈로부터 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트를 제조할 수 있는 조건을 발견했다. 특히, 본 발명자는 화합물(2)가 아세트산과 같은 유기산의 존재하에서 DMF아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트를 반응시키므로서 우수한 수율(61-85%)로 제조될 수 있다는 것을 발견했다. 이론에 의해 구속받기를 원하지 않지만 이러한 반응조건의 성공은 알콜 부산물의 공격을 통해(2)로부터의 트리플루오로아세틸기 손실 억제에 있는 것으로 보인다. 유기산 부재시, 에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(4)가 모든 경우에서 부 생성물로서 형성된다. 본 발명자에 의한 전체 결과는 구성 2에 도시되어 있다.

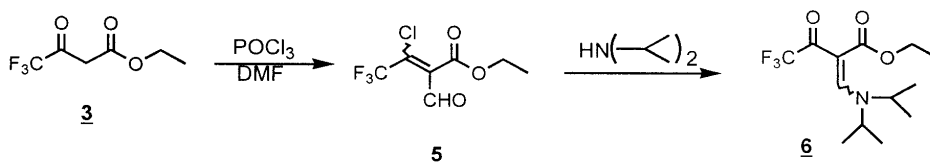


R 은 알킬이다.

2; 주 61.8 - 85% 수율

본 발명자의 결과는 촉매량의 P-톨루엔설폰산 존재하에서 DMF 디메틸 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트를 반응시키므로서 (2)를 제조하기 위해 시도한 벡 등의, Vide supra에 의해 보고된 결과를 고려할 때 특히 놀랍다. 반응은 75%수율로 에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(4)의 형성을 가져왔다. 메탄올 부산물이 표적 화합물(2)과 더 반응하여 예기치 않은 생성물과 메틸 트리플루오로아세테이트를 제공하는 것으로 추정된다.

문헌에 보고된 에틸 트리플루오로아세토아세테이트의 N,N-디알킬아미노메틸렌 유도체를 가져오는 다른 하나의 루트가 바르트니크(Bartnik)등, Tet. Letters 33, 8751(1996)에 보고되어 있다. 이들은 구성 3에 도시된 바와같이 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디이소프로필아미노)-2-프로페노에이트(6)을 제조했다. 이것은 원스텝  $\beta$ -케토에스테르/DMF 아세탈 반응에 의해 이루어진 것이 아니라 Vilsmeier 조건하에서 케토에스테르를 클로로아크롤레인(5)으로 전환시킨 후 이 중간체를 디이소프로필아민으로 처리하여 6을 제공하는 2단계로 달성된다.

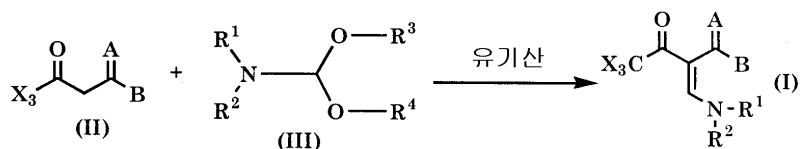


### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 방법은  $\text{POCl}_3$ 의 사용 및 이와 관련된 포스포러스와 클로라이드 부산물의 부수적인 처리와 관련된 문제를 피하고 있다. 또한, 본 발명이 단지 원스텝이기 때문에 이것은 단일반응 용기에서 매우 생산적이고 경제적인 조건하에서 수행될 수 있다.

따라서, 본 발명은 유기산과 임의의 용매 존재하에서 식(III)의 아세탈과 식(II)의 트리할로아세틸 화합물

을 반응시키므로서 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.



여기에서,

A는 산소원자 또는 황 원자이고,

B는 R, OR, N(R)<sub>2</sub> 또는 SR이고,

R은 수소원자, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 페닐 또는 할로, 알킬과 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 3개이하의 치환체로 치환된 페닐, 또는 펜알킬 또는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 3개이하의 치환체로 페닐고리상에서 치환된 펜알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 모두 알킬 또는 알케닐이거나 그들이 부착되는 질소원자와 함께 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 티오모르폴린-4-일, 1-피롤릴 또는 1-이미다졸릴을 형성하고,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 알킬, 사이클로알킬, 벤질 또는 펜에틸이거나 그들이 부착되는 탄소원자와 함께 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일 또는 카테크-2-일을 형성하고,

X는 플루오로 또는 클로로 및

유기산은 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 톨루익산 또는 페닐아세트산이다.

### 발명의 구성 및 작용

본 발명에서, 용어 알킬은 제한되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 및 n-헥실과 같은 직쇄(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 제한되는 것은 아니지만 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, 이소아밀 및 α-메틸네오펜틸과 같은 가지쇄(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알킬을 의미한다. 사이클로알킬은 사이클로펜틸과 사이클로헥실과 같은 사이클로(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다. 알케닐은 직쇄(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐기를 의미하는데 예를들면 알릴과 2-부테닐을 포함한다. 알키닐은 직쇄(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐기를 의미하는데 예를들면 프로파르길과 2-부티닐을 포함한다. 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다. 할로알킬은 하나 이상의 할로로 치환된 선형 또는 가지형(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬기를 의미하는데, 예를들면 트리플루오로메틸, 퍼플루오로에틸과 2,2,2-트리플루오로에틸을 포함한다. 펜알킬은 펜(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로서, 예를들면 벤질과 펜에틸을 포함한다.

본 발명의 바람직한 실시예에서,

A는 산소원자이고,

B는 R 또는 OR이며,

R은 수소원자, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알키닐, 페닐 또는 플루오로, 클로로, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬과 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 페닐, 또는 펜(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬 또는 플루오로, 클로로, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 페닐고리상에서 치환된 펜(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐이거나 그들이 부착된 질소원자와 함께 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 티오모르폴린-4-일, 1-피롤릴 또는 1-이미다졸릴을 형성하며,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 사이클로(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 벤질 또는 펜에틸이거나 그들이 부착된 탄소원자와 함께 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일 또는 카테크-2-일을 형성하고,

X는 플루오로 또는 클로로이며,

유기산은 포름산, 아세트산, 프로피온산 또는 페닐아세트산이다.

본 발명의 보다 바람직한 실시예에서

A는 산소원자이고,

B는 OR이며,

R은 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알키닐, 페닐 또는 펜(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐이거나 그들이 부착된 질소원자와 함께 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 티오모르폴린-4-일, 1-피롤릴 또는 1-이미다졸릴을 형성하며,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 사이클로헥실 또는 벤질이거나 그들이 부착된 탄소원자와 함께 1,3-디옥솔란-

2-일을 형성하고,

X는 플루오로이고,

유기산은 아세트산, 프로피온산 또는 페닐아세트산이다.

본 발명의 보다 더 바람직한 실시예에서,

A는 산소원자이고,

B는 OR이며,

R은 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 모두 메틸이며,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 사이클로헥실이거나 그들이 부착된 탄소원자와 함께 1,3-디옥솔란-2-일을 형성하고,

X는 플루오로이며,

유기산은 아세트산이다.

본 발명의 방법은 약 0-150°C의 온도 또는 반응 혼합물의 환류온도에서 편리하게 수행될 수 있는데 어느 쪽이든 낮은 것이 좋다. 약 18-35°C의 상온 조건은 매우 만족스럽다. 이들 온도에서 전형적인 반응 시간은 사용되는 아세탈의 형태에 따라 약 0.5-5시간이다.

반응은 용매 존재 또는 부재에 영향을 받을 수 있다. 어떤 용매도 사용되지 않을 때 화학양론적 초과량의 아세탈이 반응을 촉진시키기 위해 사용될 수 있다. 용매가 존재한다면, 바람직한 종류는 제한되는 것은 아니지만 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 및 1,4-디옥산과 같은 극성 형태이다. 헥산과 같은 비극성 용매가 사용된다면 용매와 반응물 사이의 2-상 시스템이 사용될 수 있고; 그럼에도 불구하고 반응은 이러한 용매 형태를 사용하여 성공적으로 진행된다.

보다 적당한 산은 제한되는 것은 아니지만 포름산, 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 톨루익산 또는 페닐아세트산과 같은 약유기산이다. 트리플루오로아세트산과 같은 강산도 효과적이지만 수율 감소시킬 수 있는 부산물을 생성할 수 있다.

전형적으로, 아세탈은 트리할로아세탈 화합물과 유기산의 교반된 혼합물에 첨가된다. 역침가 과정도 수용가능하다. 만약 사용된다면 용매는 아세탈, 트리할로아세탈 화합물 또는 모두로 존재될 수 있다. 화학양론적으로 2당량의 아세탈과 유기산이 1당량의 트리할로아세탈 화합물과 반응하기 위해 요구된다. 과량의 아세탈 및/또는 유기산도 수용가능하다.

반응 완료시, 반응 혼합물은 물에 부어진 후 메틸렌 클로라이드로 추출된다. 유기 추출물은 물로 세척되고 MgSO<sub>4</sub>와 같은 편리한 건조제를 사용하여 건조되고 농축되어 식(1)의 화합물을 제공한다. 소정의 생성물은 원할 경우 전형적인 용출액으로서 에틸 아세테이트/헥산 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 더 정제될 수 있다.

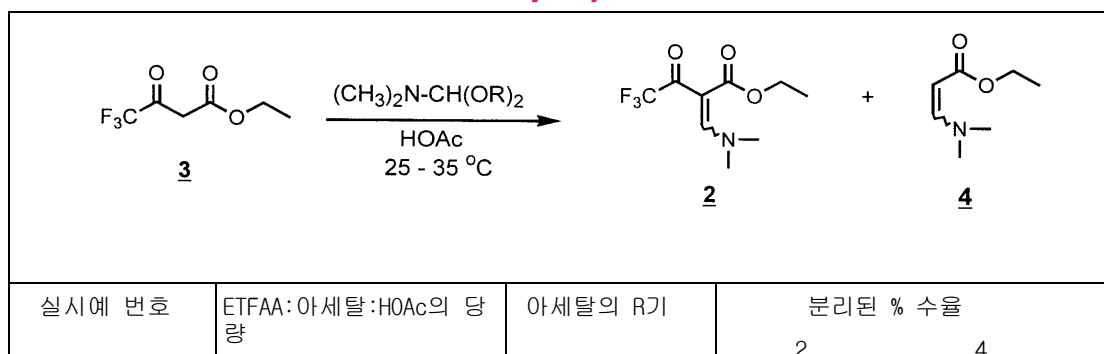
실시예

하기 실시예와 표 1은 본 발명의 유용성을 더 설명하고 당업자에게 추가 안내서로 제공하기 위해 제공된다.

표 1은 아세트산의 존재 또는 부재시 에틸 트리플루오로아세토아세테이트 (ETFAA)와 다양한 DMF아세탈의 반응으로부터의 소정의 화합물(2)의 수율과 부산물(4)의 수율을 비교한 것이다.

아세트산 존재시 DMF 디메틸아세탈로 표적 화합물(2) {에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트}가 61.8%수율로 얻어지는 것으로 쉽게 관찰된다. 아세트산 없이는, 생성물들의 수율이 역전되는데 바람직하지 않은 화합물(4) {에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트}이 주 생성물로 형성된다. 아세트산 존재시 DMF 디이소프로필아세탈 또는 DMF 디사이클로헥실아세탈로 표적 화합물(2)가 거의 독점적으로 얻어진다. 아세트산 부재시에는 다시 바람직하지 않은 화합물(4)가 주 생성물로 형성된다.

[표 1]



1	1:2:2	메틸	61.8	19.8
2	1:2:0	메틸	14.2	58.4
3	1:2:2	이소프로필	81.2	잔량
4	1:2:0	이소프로필	19.4	64.1
5	1:2:2	사이클로헥실	85.0	잔량
6	1:2:0	사이클로헥실	21.2	62.8

실시예 1 : 아세트산 존재시 DMF디메틸 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트의 반응

20ml의 건조한 테트라하이드로퓨란(THF)에 있는 에틸 트리플루오로아세토아세테이트(4.6g, 0.025몰)와 아세트산(3.0g, 0.05몰)의 교반된 혼합물에 DMF디메틸 아세탈(6.2g, 0.05몰)을 반응온도가 35°C를 초과하지 않는 속도로 적하첨가했다. 첨가후, 혼합물을 추가 30분동안 교반하여 박막 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터되었을때 반응을 완료시켰다. 노란색 반응 혼합물을 물에 붓고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출했다. 유기 추출물을 물, 소금물 세척하고 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 용매를 증발 제거하여 노란색 오일을 제공하였는데 이것을 생성물을 분리하기 위해 칼럼-크로마토그래피 했다(실리카겔; Et<sub>2</sub>O:헥산/7:3).

에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(칼럼 2 ; R<sub>f</sub>:0.3)를 방치시 고형화되는 오일로서 얻었다; 3.7g(61.8%). 화합물을 헥산/EtOAc혼합물로부터 재결정화하여 황색이 도는 흰색 고체를 제공했다 ; mp : 43-45°C ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.3(t,3H); 2.9(s, 3H); 3.3(s, 3H); 4.4(g, 2H); 7.3(s, 1H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>)-72ppm.

에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 4 ; R<sub>f</sub>:0.5)를 갈색-노란빛 오일로서 얻었다; 0.71g(19.8%); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(t, 3H); 2.9(br, 6H); 7.5(d, 1H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>)-71ppm.

실시예 2 : 아세트산 부재시 DMF디메틸 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트의 반응

반응 혼합물에 아세트산을 첨가하지 않는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복했다. 작업 후, 잔류 노란색 오일을 실리카겔(에테르:헥산/7:3) 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 생성물을 분리했다. 에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 4, R<sub>f</sub> =0.5)를 오일 형태의 주생성물로서 얻었다; 2.1g(58.4%). 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸 아미노)-2-프로페노에이트(화합물 2; R<sub>f</sub>=0.3)를 부 생성물로서 얻었다; 0.85g(14.2%)

실시예 3 : 아세트산 존재시 DMF디이소프로필 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트의 반응

에틸 트리플루오로아세토아세테이트(4.6g, 0.025몰)와 아세트산(3.0g, 0.05몰)의 교반된 혼합물에 5ml의 THF로 희석된 DMF디이소프로필 아세탈(8.75g, 0.05몰)을 반응온도가 35°C이하로 유지되는 속도로 적하첨가했다. 반응을 완료시키기 위해(TLC)3시간동안 상온에서 혼합물을 혼합한 후 이것을 물에 붓고 에테르로 추출했다. 에테르 추출물을 물, 소금물 용액으로 세척한 후 건조하고(MgSO<sub>4</sub>)응축시켰다. 잔류 노란색 오일을 실리카 겔(헥산:에틸 아세테이트/7:3) 상에서 섬광 칼럼 크로마토그래피하여 에틸 2-트리플루오로아세틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로피오네이트(화합물 2; R<sub>f</sub>:0.3)를 주생성물로서 제공했다; 4.85g(81.2%)

에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트 (화합물 4, R<sub>f</sub>=0.5)가 단지 미량(TLC)만이 이 반응으로부터 형성되었다.

실시예 4 : 아세트산 부재시 DMF디메틸 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트의 반응

반응 혼합물에 아세트산을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 실시예 3의 과정을 반복했다. 작업 후 잔류 노란색 오일을 실리카겔(헥산:에틸 아세테이트/7:3)상에서 칼럼 크로마토 그래피하여 생성물을 분리했다. 에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 4, R<sub>f</sub> =0.5)를 오일형태의 주생성물로서 얻었다 ; 2.3g(64.1%). 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트 (칼럼 2 ; R<sub>f</sub>=0.3)을 부생성물로서 얻었다 ; 1.15g(19.4%).

실시예 5 : 아세트산 존재시 DMF 디사이클로헥실 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토 아세테이트의 반응

실온에서 25ml의 건조한 THF에서 에틸 트리플루오로아세토아세테이트(3.0g, 0.016몰)과 아세트산(2.0g, 0.033몰)의 교반된 혼합물에 DMF 디사이클로헥실 아세탈(8.5, 0.033몰)을 반응온도가 35°C 이하로 유지되는 속도로 적하첨가했다. 반응을 완료하기 위해 (TLC) 상온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 이것을 물에 붓고 에테르로 추출했다. 에테르 추출물을 물과 소금물 용액으로 세척한 후 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 응축시켰다. 잔류 노란색 오일을 실리카겔(헥산:에틸 아세테이트/7:3)상에서 칼럼-크로마토그래피하여 단독 생성물로서 에틸 2-트리플루오로아세틸 -3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 2, R<sub>f</sub>=0.3)을 얻었다 ; 3.25g (85%).

실시예 6 : 아세트산 부재시 DMF디메틸 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트의 반응

반응 혼합물에 아세트산을 첨가하지 않는 것을 제외하고는 실시예 5의 과정을 반복했다. 작업 후 잔류 노란색 오일을 실리카겔(헥산 : 에틸 아세테이트/7:3)상에서 칼럼 크로마토그래피하여 생성물을 분리했다. 에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 4, R<sub>f</sub>=0.5)를 오일형태의 주생성물로서 얻었다 ; 1.45g (62.8%). 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 2 ; R<sub>f</sub>=0.3)를 부생성물로서 얻었다 ; 0.8g(21.2%).

실시예 7 : 용매없이 아세트산 존재하에서 DMF 디이소프로필 아세탈과 에틸 트리플루오로 아세토아세테이트의 반응

실온에서 에틸 트리플루오로아세토아세테이트 (4.6g, 0.025몰)와 아세트산(3.0g, 0.05몰)의 교반된 혼합물에 DMF 디이소프로필 아세탈 (8.75g, 0.05몰)을 반응온도가 35°C이하로 유지되는 속도로 적하첨가했다. 반응을 완료하기 위해 (TLC) 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 이것을 물에 붓고 에테르로 추출했다. 에테르 추출물을 물, 소금물 용액으로 세척한 후 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 응축시켰다. 잔류 노란색 오일을 실리카겔(헥산:에틸 아세테이트/7:3)상에서 칼럼-크로마토그래피하여 주 생성물로서 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 2-R<sub>f</sub>=0.3)을 얻었다 ; 4.5g(75%).

실시예 8 : 포름산 존재시 DMF 디메틸 아세탈과 에틸 트리플루오로아세토아세테이트의 반응

15ml의 THF에서 에틸 트리플루오로아세토아세테이트(4.6g, 0.025몰)과 포름산(2.3g, 0.05몰)의 교반된 혼합물에 DMF 디메틸 아세탈(6.2g, 0.05몰)을 반응온도가 35°C로 유지되는 속도로 적하첨가했다. 반응을 완료하기 위해 상온에서 45분동안 교반한 후, 이것을 물에 붓고 에테르로 추출했다. 에테르 추출물을 물과 소금물 용액으로 세척한 후 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 응축시켰다. 잔류 노란색 오일을 실리카겔(헥산-에틸 아세테이트/7:3)상에서 칼럼-크로마토그래피하여 주 생성물로서 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트(화합물 2 ; R<sub>f</sub>=0.3)를 얻었다 ; 3.2g (53%). 에틸 3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트 (화합물 4 ; R<sub>f</sub>=0.5)를 오일형태의 부생성물로서 얻었다 ; 0.85g (23.7%).

### 발명의 효과

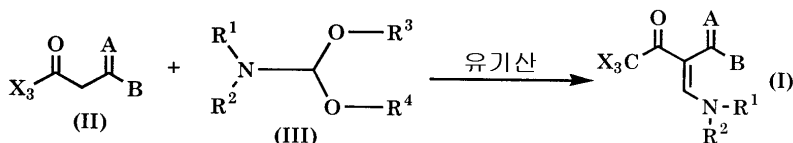
본 발명의 제조방법은 원스텝으로 이루어지므로 단일 반응용기에서 매우 생산적이고 경제적으로 수행될 수 있다.

본 발명에 대한 변화와 변경은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와같이 본 발명의 정신과 범위를 벗어나지 않고 행해질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

유기산과 임의의 용매 존재하에서 식(III)의 아세탈과 식(II)의 트리할로아세틸 화합물을 반응시키므로서 식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



여기에서,

A는 산소원자 또는 황 원자이고,

B는 R, OR, N(R)<sub>2</sub> 또는 SR이고,

R은 수소원자, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 페닐 또는 할로, 알킬과 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 3개이하의 치환체로 치환된 페닐, 또는 펜알킬 또는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 3개이하의 치환체로 페닐고리상에서 치환된 펜알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 모두 알킬 또는 알케닐이거나 그들이 부착되는 질소원자와 함께 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리닐, 티오모르폴린-4-일, 1-피롤릴 또는 1-이미다졸릴을 형성하고,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 알킬, 사이클로알킬, 벤질 또는 펜에틸이거나 그들이 부착되는 탄소원자와 함께 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일 또는 카테크-2-일을 형성하고,

X는 플루오로 또는 클로로 및

유기산은 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 톨루익산 또는 페닐아세트산이다.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

A는 산소원자이고,

B는 R 또는 OR이며,

R은 수소원자, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알키닐, 페닐 또는 플루오로, 클로로, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬과 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 페닐, 또는 펜(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬 또는 플루오로, 클로로, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬로 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 페닐고리

상에서 치환된 펜(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>은 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐이거나 그들이 부착된 질소원자와 함께 4-모르놀 리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 티오모르폴린-4-일, 1-피롤릴 또는 1-이미다졸릴을 형성하며,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 사이클로(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 벤질 또는 펜에틸이거나 그들이 부착된 탄소원자와 함께 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일 또는 카테크-2-일을 형성하고,

X는 플루오로 또는 클로로이며,

유기산은 포름산, 아세트산, 프로피온산 또는 페닐아세트산인 방법.

### 청구항 3

제 2항에 있어서,

A는 산소원자이고,

B는 OR이며,

R은 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알키닐, 페닐 또는 펜(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>은 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)알케닐이거나 그들이 부착된 질소원자와 함께 4-모르폴 리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 티오모르폴린-4-일, 1-피롤릴 또는 1-이미다졸릴을 형성하며,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 사이클로헥실 또는 벤질이거나 그들이 부착된 탄소원자와 함께 1,3-디옥솔란-2-일을 형성하고,

X는 플루오로이고,

유기산은 아세트산, 프로피온산 또는 페닐아세트산인 방법.

### 청구항 4

제 3항에 있어서,

A는 산소원자이고,

B는 OR이며,

R은 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 모두 메틸이며,

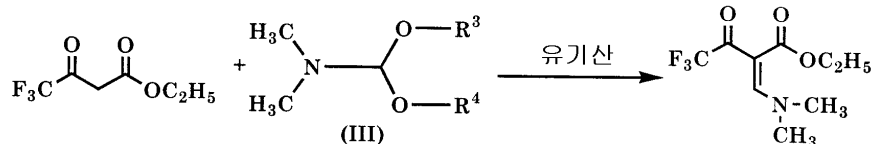
R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 사이클로헥실이거나 그들이 부착된 탄소원자와 함께 1,3-디옥솔란-2-일을 형성하고,

X는 플루오로이며,

유기산은 아세트산인 방법.

### 청구항 5

유기산과 임의의 용매 존재하에서 식(III)의 아세탈과 에틸, 트리플루오로아세트아세테이트를 반응시키므로서 에틸 2-트리플루오로아세틸-3-(N,N-디메틸아미노)-2-프로페노에이트를 제조하는 방법.



여기에서,

R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 알킬, 사이클로알킬, 벤질 또는 펜에틸 또는 그들이 부착되는 탄소원자와 함께 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일 또는 카텍크-2-일을 형성하고 유기산은 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 톨루익산, 페닐아세트산이다.

### 청구항 6

제 5항에 있어서, R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 사이클로(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 벤질 또는 펜에틸 또는 그들이 부착되는 탄소원자와 함께 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일 또는 카텍크-2-일을 형성하고 유기산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 페닐아세트산인 방법.

### 청구항 7

제 6항에 있어서, R<sup>3</sup>와 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 사이클로헥실 또는 벤질 또는 그들이 부착되는 탄소원자와 함께 1,3-디옥솔란-2-일을 형성하고 유기산은 아세트산, 프로피온산, 페닐아세트산인 방법.

**청구항 8**

제 7항에 있어서, R<sup>3</sup>와 R<sup>4</sup>는 모두 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 사이클로헥실 또는 그들이 부착되는 탄소원자와 함께 1,3-디옥솔란-2-일을 형성하고 유기산은 아세트산인 방법.

**청구항 9**

제 1항 또는 제 5항에 있어서, 용매의 부재하에서 수행되는 방법.

**청구항 10**

제 1항 또는 제 5항에 있어서, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 및 1,4-디옥산으로부터 선택된 극성용매에서 수행되는 방법.