



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0095839  
(43) 공개일자 2015년08월21일

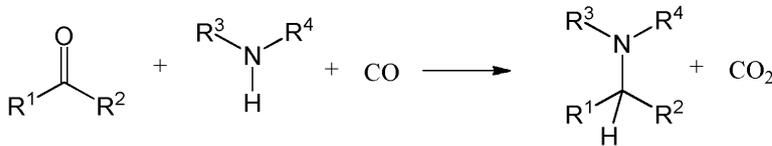
- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07C 209/28 (2006.01) C07C 211/44 (2006.01)<br/>C07C 211/56 (2006.01) C07C 213/08 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)<br/>C07C 209/28 (2013.01)<br/>C07C 211/44 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7018673</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년12월10일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년07월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/076093</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/090806<br/>국제공개일자 2014년06월19일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>12196518.0 2012년12월11일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>슈투디엔게젤샤프트 콜레 엠베하<br/>독일 45470 필하임 안 데어 루르 카이저-빌헬름-플라츠 1</p> <p>(72) 발명자<br/>리스트 벤자민<br/>독일 45470 필하임 안 데어 루르 렘케슈트라쎄 30<br/>쉴소브 데니스 알렉산드로비치<br/>러시아 127081 모스크바 플랫폼 88 케이 3 16 자포바드나야 스트리트</p> <p>(74) 대리인<br/>김진희, 김태홍</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 아민 제조 방법

(57) 요약

본 발명은, 촉매의 존재 하에, 카르보닐 모이어티를 포함하는 화학식 R<sup>1</sup>-CO-R<sup>2</sup>의 화합물을 화학식 HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>의 아민 화합물 및 일산화탄소와 반응시키는 것을 포함하는, 아민 제조 방법에 관한 것이다.

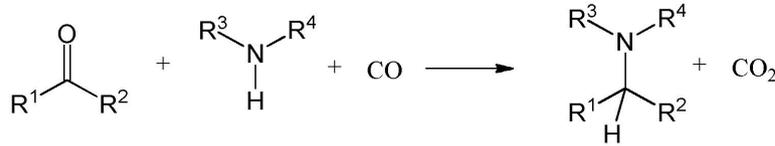


- (52) CPC특허분류(Coo. Cl.)  
*C07C 211/56* (2013.01)  
*C07C 213/08* (2013.01)  
*C07D 207/06* (2013.01)  
*C07D 295/023* (2013.01)  
*C07D 295/03* (2013.01)
-

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

촉매의 존재 하에, 카르보닐 모이어티를 포함하는 화학식 R<sup>1</sup>-CO-R<sup>2</sup>의 화합물을 화학식 HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>의 아민 화합물 및 일산화탄소와 반응시키는 것을 포함하는 아민 제조 방법:



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, 수소이거나, 동일하거나 상이할 수 있고 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태(arene-hydrogenated form), 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 각각 선택될 수 있는 탄화수소 기이고, 각 탄화수소 치환기는, 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 또는 헤테로치환기로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되며, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니며, 또는

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 임의로 불포화 결합(들)을 포함하는 4 내지 10 개의 고리 원자를 갖는 지환족 또는 헤테로지환족 고리 구조를 형성하며, 각 고리 구조는 헤테로치환기, 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 각 탄화수소는 하나 이상의 헤테로치환기에 의해 임의로 치환되며,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 수소이거나, 동일하거나 상이할 수 있고 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 각각 선택될 수 있는 탄화수소 기이고, 각 탄화수소 치환기는, 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 또는 헤테로치환기로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되며, 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니며, 또는

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 임의로 불포화 결합(들)을 포함하는 4 내지 10 개의 고리 원자를 갖는 지환족 또는 헤테로지환족 고리 구조를 형성하며, 각 고리 구조는 헤테로치환기, 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 각 탄화수소는 하나 이상의 헤테로치환기에 의해 임의로

치환된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 반응은 지방족, 지환족 또는 방향족 용매, 에스테르, 에테르 또는 이들의 혼합물, 예를 들어 헥산, 벤젠, 톨루엔, 지방족 알코올로부터 선택된, 바람직하게는 THF인 용매에서 수행되는 것인 방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 촉매는 Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Cu, Mn, Zn, 및 Fe, 황, 셀레늄 및 이의 촉매 활성 화합물로부터 선택된 불균일 및/또는 균일 금속 촉매로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 촉매는 로듐 화합물, 예를 들어 로듐 아세테이트,  $Rh(PPh_3)_3Cl$ ,  $Rh_6(CO)_{16}$ ,  $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ,  $[Rh(COD)Cl]_2$ ,  $HRh(PPh_3)_4$ , 바람직하게는 로듐 아세테이트와 같은 로듐 염을 포함하는 것인 방법.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 반응은 1 내지 200 bar, 바람직하게는 20 내지 150 bar, 보다 바람직하게는 80 내지 120 bar의 반응 압력에서 수행되는 것인 방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 반응은 50°C 내지 350°C의 고온에서 수행되는 것인 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 신규한 유기 반응 및 이러한 반응 생성물을 제조 및 사용하는 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 환원적 아미노화를 위한 신규한 반응 및 외부 수소원의 필요 없이 반응 생성물로부터 추가 생성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 카르보닐 화합물의 환원적 아미노화는 아민 제조의 핵심이며, 예외 없이, 수소원, 가장 흔하게는 수소 기체( $H_2$ ) 자체를 필요로 한다. 그러나, 수소가 저렴하고 산업 규모로 사용되는 반면, 수소는 공기와의 넓은 폭발 범위를 가지며 대규모 폭굉(detonation)을 일으킬 수 있다.

[0003] 또한, 오늘날 대부분의 수소는 화석 물질, 예컨대 천연 가스로부터 생산된다. 이를 달성하기 위한 주된 방법은 두 단계를 포함하는 스팀 메탄 개질(steam methane reforming, SMR) 공정에 의한 것이다. 제1 단계는 메탄( $CH_4$ )을 750-800°C에서 스팀과 반응시켜  $H_2$  및 CO를 제조하는 것을 수반한다. 이후 CO-부산물물은 수성 가스 전환(water gas shift, WGS) 반응으로 공지된 제2 단계로 연계되며, 여기서 CO-부산물물은 더 많은 스팀과 촉매 상에서 반응하여 추가  $H_2$  및 이산화탄소( $CO_2$ )를 형성한다. 상기 공정 자체는 350°C에서의 고온 전환 및 190-210°C에서의 저온 전환으로 이루어지는 2단계로 일어난다. 최종 단계에서, 수소는 이산화탄소, 메탄, 미반응한 일산화탄소, 및 물로부터 분리되어야 한다. 일단 정제되면, 생성되는 수소의 공급원은 환원적 아미노화를 비롯한 수많은 응용 분야에서 이용된다.

[0004] 다른 수소원들은 보다 덜 경제적이고 비싸거나 수분 및 공기에 불안정할 수 있다.

[0005] 아민은 매우 유용하고 대체 불가능한 유형의 화합물이다. 아민은 생성물(예컨대 제약, 염료, 가스 처리 등)로서 산업 및 실험실에서 사용될 뿐만 아니라 또한 시약 및 촉매로서도 사용된다. 따라서, 단순하고 효율적인 아민 제조 방법에 대한 요구가 존재한다.

[0006] 본 발명자들은 아민 제조를 위한 몇 가지 접근법을 연구하였다. 아민을 합성하는 가장 중요한 방법들 중 하나는 이민의 환원을 통한 것이다. 보다 직접적이고 경제적인 접근법으로서, 아민에 의한 카르보닐 화합물의 환원적 아미노화는 이민 형성의 별도 단계를 회피한다. 따라서 이 방법은 더 적은 정제 단계를 필요로 하며 더 적은 폐

용매를 생성한다.

[0007] 본 발명자들은 몇 가지 잠재적인 균일 및 불균일 촉매체를 연구하였고, 산업 응용 분야에 있어서, 환원제로서 직접 CO를 사용하는 것이 350℃ 이하로의 가열을 비롯한 3가지 단계와 같은 독특한 장점을 제공할 수 있고 최신 기술에서 사용되는 바와 같은 3가지 상이한 촉매가 잠재적으로 단일 촉매만을 사용하는 단일 조작으로 전환될 수 있다고 생각하였다.

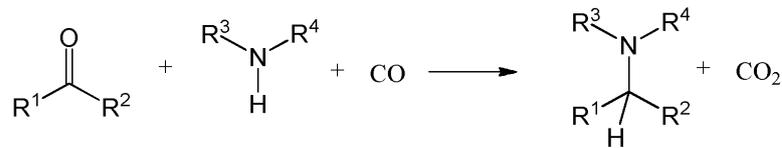
[0008] 일산화탄소와 아민 화합물의 반응은 종래 기술, 예컨대 문헌[Chan Sik Cho in Journal of Heterocyclic Chemistry, 1997, Pages 1371-1374]에 공지되어 있다. 그러나, 상기 공정은 주지된 아릴 할라이드와 CO의 카르보닐화 반응이며, 이는 알데히드의 추가 데옥소-이치환(deoxo-bisubstitution) 반응과 조합되고, 이로써 인돌리논 화합물을 형성한다. 상기 반응에서, 환원 반응은 일어나지 않고, 따라서 상기 공정은 본 발명에서와 같은 환원적 아미노화가 아니다.

[0009] 본 발명자들은 또한 다른 균일 및 불균일 금속 촉매를 시험하였고, 마침내, 본 발명자들은 로듐 아세테이트와 같은 로듐 염이, 일산화탄소 제공 N-벤질-4-메톡시아닐린의 존재 하에 p-아니시딘에 의한 벤즈알데히드와 같은 알데히드의 환원적 아미노화를 위한 특히 효율적인 촉매임을 확인하였다. 용매 스크리닝시, 로듐 아세테이트를 촉매로 한 반응이 다양한 용매 중에서 효율적으로 진행되며, THF에서 가장 높은 반응 속도에 도달한다는 것이 밝혀졌다. 로듐 공급원, 예컨대 Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl, Rh<sub>6</sub>(CO)<sub>16</sub>, [Rh(CO)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>, [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>, HRh(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 불균일 로듐 및 루테튬, 그러나 이들 모두는 다양한 촉매 활성을 나타내었다.

**발명의 내용**

[0010] 따라서, 본 발명은 환원적 아미노화의 신규 반응 및 이로부터 임의의 추가 생성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 반응은 하기 도 1에 도시되어 있다.

[0011] [도 1]



[0012]

[0013] 따라서, 본 발명은, 촉매의 존재 하에, 화학식 R<sup>1</sup>-CO-R<sup>2</sup>의 카르보닐 모이어티를 포함하는 화합물이 화학식 HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>의 화합물 및 일산화탄소와 반응하는 아민 제조 방법에 관한 것이다. 촉매는 특히 Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Cu, Mn, Zn, Fe, 황, 셀레늄 및 이들의 촉매 활성 화합물로부터 선택된 불균일 및/또는 균일 금속 촉매로부터 선택될 수 있다. 반응은 용매 중에서 또는 용매 없이 수행될 수 있다.

[0014] 상기 식에서,

[0015] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, 수소가거나, 동일하거나 상이할 수 있고 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태(arene-hydrogenated form), 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 각각 선택될 수 있는 탄화수소 기이고, 각 탄화수소 치환기는, 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 또는 헤테로치환기로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되며, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니며, 또는

[0016] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 임의로 불포화 결합(들)을 포함하는 4 내지 10 개의 고리 원자를 갖는 지환족 또는 헤테로지환족 고리 구조를 형성하며, 각 고리 구조는 헤테로치환기, 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub>

직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 각 탄화수소는 하나 이상의 헤테로치환기에 의해 임의로 치환되며,

[0017]

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 수소이거나, 동일하거나 상이할 수 있고 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 각각 선택될 수 있는 탄화수소 기이고, 각 탄화수소 치환기는, 임의로 헤테로 원자를 포함하고/하거나 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소 또는 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 또는 헤테로치환기로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되며, 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니며, 또는

[0018]

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 임의로 불포화 결합(들)을 포함하는 4 내지 10 개의 고리 원자를 갖는 지환족 또는 헤테로지환족 고리 구조를 형성하며, 각 고리 구조는, 헤테로치환기, 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 지방족 탄화수소, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 방향족 탄화수소, 예컨대 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 각 탄화수소는 하나 이상의 헤테로치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0019]

상기 식에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 특히 각각 독립적으로, 수소이거나, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐, 아릴, 바람직하게는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 카복실레이트, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐옥시, 아릴옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬티올, 아릴티올, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬설포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬설피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기일 수 있고, 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴, 바람직하게는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>14</sub> 아릴, 및 히드록시, 티올, 티오에테르, 케톤, 알데히드, 에스테르, 에테르, 아민, 이민, 아마이드, 니트로, 카르복시산, 디설파이드, 카보네이트, 이소시아네이트, 카르보디이미드, 카르보알콕시, 카바메이트, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 모이어티로 임의로 치환되고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니며,

[0020]

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로, 수소이거나, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐, 아릴, 바람직하게는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 카복실레이트, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐옥시, 아릴옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬티올, 아릴티올, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬설포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬설피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기일 수 있고, 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴, 바람직하게는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>14</sub> 아릴, 및 히드록시, 티올, 티오에테르, 케톤, 알데히드, 에스테르, 에테르, 아민, 이민, 아마이드, 니트로, 카르복시산, 디설파이드, 카보네이트, 이소시아네이트, 카르보디이미드, 카르보알콕시, 카바메이트, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 모이어티로 임의로 치환되고, 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니다.

[0021]

본 발명에 따라 상기 정의된 헤테로치환기는, =O, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, 모노할로게노메틸 기, 디할로게노메틸 기, 트리할로게노메틸 기, CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, N 원자를 통해 결합한 아민, -O-알킬(알콕시), -O-아릴, -O-SiR<sub>3</sub><sup>S</sup>, S-R<sup>S</sup>, S(O)-R<sup>S</sup>, S(O)<sub>2</sub>-R<sup>S</sup>, COOH, CO<sub>2</sub>-R<sup>S</sup>, C 또는 N 원자를 통해 결합한 아마이드, 포르밀 기, C(O)-R<sup>S</sup>, COOM(여기서 M은 Na 또는 K와 같은 금속일 수 있음)으로부터 선택될 수 있다. R<sub>3</sub><sup>S</sup>은 서로 독립적으로,

동일하거나 상이할 수 있고 각각 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향족 기일 수 있으며, 각각은 하나 이상의 헤테로치환기, 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향족 기에 의해 임의로 추가 치환된다.

- [0022] 알킬, 알케닐 및 알킬닐을 비롯한 지방족 탄화수소는 직쇄형, 분지쇄형 및 고리형 탄화수소를 포함할 수 있다.
- [0023] 헤테로지방족은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로 원자로 대체 또는 치환된 직쇄형, 분지쇄형 및 고리형 탄화수소를 포함할 수 있는 알킬, 알케닐 및 알킬닐을 비롯한 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소이다.
- [0024] 보다 상세히는, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알킬은 직쇄형 또는 분지쇄형일 수 있고 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 탄소 원자를 가진다. 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸프로필, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필일 수 있다. 치환된 알킬 기는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 1,1,1-트리플루오로에틸이다.
- [0025] 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸일 수 있다. 알케닐은 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐일 수 있다. 알킬닐은 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알킬닐일 수 있다.
- [0026] 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I이다.
- [0027] 알콕시는 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등이다.
- [0028] N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-헤테로시클로알킬은 바람직하게는 2,3-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 2,5-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 테트라히드로-2- 또는 -3-퓨릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라히드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 2,5-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 테트라히드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸릴, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸릴, 테트라히드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸릴, 1,4-디히드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리디닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2-, 3- 또는 4-모폴리닐, 테트라히드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사히드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사히드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-3,4-디히드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐이다.
- [0029] '임의로 치환된'은 탄화수소 상의 각 수소에 대해 비치환되거나 1치환, 2치환, 3치환, 4치환, 5치환, 또는 그 이상으로 치환된 것을 의미한다.
- [0030] 아릴은 페닐, 나프틸 또는 비페닐일 수 있다.
- [0031] 아릴알킬은 벤질일 수 있다.
- [0032] N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 헤테로아릴은 바람직하게는 2- 또는 3-퓨릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리디닐, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 또한 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 4- 또는 5-이소인돌릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 또한 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일 또는 2,1,3-벤조사디아졸-5-일이다.
- [0033] 환원제는 완전 기체 혼합물(complete gas mixture)로 지칭되는 90% .b.w. 함량 이하로 불순물로서의 다른 기체,

예컨대 질소, 메탄, 수소, 산소, 이산화탄소, 물, 염소, 아르곤, 헬륨, 네온, 제논 등을 함유할 수 있는 기체로서 반응 챔버에 공급되는 일산화탄소이다.

[0034] 본 발명의 반응은 일반적으로 1 내지 200 bar, 바람직하게는 50 내지 150, 보다 바람직하게는 80 내지 120 bar의 반응 압력에서 수행된다.

[0035] 용매에 따라, 본 발명의 반응은 일반적으로 50℃ 내지 350℃, 바람직하게는 80 내지 160℃의 고온에서 및 2 내지 20 시간, 바람직하게는 4 내지 15 시간의 반응 시간 동안 수행된다.

[0036] 반응은 임의의 용매의 존재 하에 또는 부재 하에 일어날 수 있으며 임의로 포블레이션 보조제(formulation auxiliary)를 포함할 수 있다. 공지된 보조제는 대전 방지제, 항산화제, 접착 촉진제, 증점제, 광 안정화제, 가소제, 염료, 안료, 충전제, 보강 섬유, 윤활제 및 탈형 증진제를 포함한다.

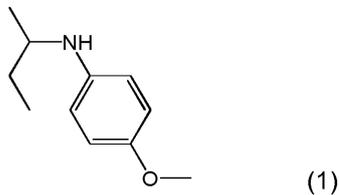
[0037] 본 발명의 방법에서 사용되는 용매는 지방족, 지환족 또는 방향족 용매, 에스테르, 에테르 또는 이들의 혼합물, 예컨대 헥산, 벤젠, 톨루엔, 지방족 알코올, 예컨대 THF, MeOH, DMSO, AcOH, 에틸 아세테이트 또는 디에틸 에테르로부터 선택될 수 있고 이들 중 THF가 바람직하다.

[0038] 촉매로서, 임의의 금속 촉매가 사용될 수 있고 Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Cu, Mn, Zn, Fe, 황, 셀레늄 및 이의 촉매 활성 화합물로부터 선택된 불균일 및/또는 균일 금속 촉매로부터 특히 선택될 수 있다. 로듐 화합물, 예컨대 로듐 아세테이트, Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl, Rh<sub>6</sub>(CO)<sub>16</sub>, [Rh(CO)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>, [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>, HRh(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>과 같은 로듐 염이 본 발명의 방법에서 유리하게 사용될 수 있으며 이들 중 로듐 아세테이트가 가장 유망하다. 촉매는 반응물의 몰비에 대하여 0.1 내지 5.0 mol-%의 촉매량으로 사용될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0039] 상기 설명된 바와 같이, 본 발명은 일반적으로 카르보닐 화합물의 일산화탄소와의 환원적 아미노화에 관한 것이며, 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0040] 실시예 1



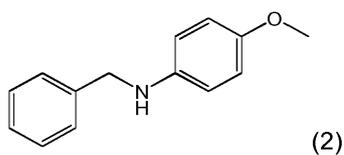
[0041]

[0042] 0.2 mg의 Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>를 넣었다. 이후 27.6 mg의 p-아니시딘을 첨가하였다. 반응 바이알을 진공 처리한 후 일산화탄소를 첨가하였다. 0.1 mL의 THF(3.7 ppm의 물)를 첨가하였다. 20 μL의 2-부탄올을 첨가하였다. 오토클레이브를 탈기한 후 일산화탄소를 첨가하였다. 20 bar의 CO-압력을 설정하였다. 오토클레이브를 120℃까지 가열하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 압력을 완화하였다. 생성물을 정량적 수율로 단리하였다.

[0043] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 1.55-1.67 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

[0044] <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 10.3, 20.1, 29.5, 50.7, 55.7, 114.6, 114.8, 141.9, 151.7

[0045] 실시예 2

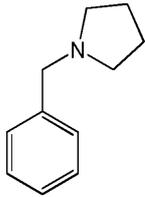


[0046]

[0047] 8.8 mg(0.2 mol%)의  $Rh_2(OAc)_4$ 을 36 ml 오토클레이브에 넣었다. 이후 1.21 g의 p-아니시딘을 첨가하였다. 오토클레이브를 탈기한 후 일산화탄소를 첨가하였다. 2 mL의 THF를 첨가하였다. 1 mL의 벤즈알데히드를 첨가하였다. CO의 압력은 20 bar였다. 오토클레이브를 120°C로 가열하였다. 6시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 압력을 완화하였다. 생성물을 97% 수율로 단리하였다.

[0048]  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 7.35-7.45 (m, 4H), 7.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (br s, 1H).  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 49.1, 55.7, 114.0, 114.8, 127.1, 127.5, 128.5, 139.6, 142.4, 152.1

[0049] 실시예 3



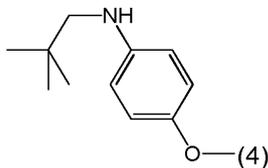
[0050]

[0051] 0.31 mg(0.21 mol %)의  $Rh_2(OAc)_4$ 를 넣었다. 이후 28  $\mu$ L(100 mol%)의 피롤리딘을 첨가하였다. 0.2 mL의 THF(18.1 ppm의 물)를 첨가하였다. 35  $\mu$ L의 벤즈알데히드를 첨가하였다. CO의 압력은 20 bar였다. 오토클레이브를 120°C로 가열하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 압력을 완화하였다. 85% 수율.

[0052]  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 7.20-7.45 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 2.50-2.60 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 4H).

[0053]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 23.4, 54.1, 60.7, 126.8, 128.1, 128.8, 139.3

[0054] 실시예 4



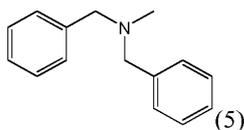
[0055]

[0056] 0.44 mg의  $Rh_2(OAc)_4$ 를 넣었다. 이후 56.9 mg(100 mol%)의 p-아니시딘을 첨가하였다. 0.1 mL의 THF(19.7 ppm의 물)를 첨가하였다. 50  $\mu$ L의 피브알데히드를 첨가하였다. CO의 압력은 20 bar였다. 오토클레이브를 120°C로 가열하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 압력을 완화하였다. 정량적 수율.

[0057]  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (br s, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)

[0058]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 27.6, 31.7, 55.7, 59.9, 113.8, 114.8, 143.4, 151.7

[0059] 실시예 5



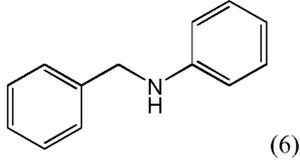
[0060]

[0061] 0.40 mg의  $Rh_2(OAc)_4$ 를 넣었다. 이후 21  $\mu$ L의 N-메틸-N-벤질아민을 첨가하였다. 0.1 mL의 THF(5.7 ppm의 물)를 첨가하였다. 18  $\mu$ L의 벤즈알데히드를 첨가하였다. CO의 압력은 20 bar였다. 오토클레이브를 140°C로 가열하였다. 12시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 압력을 완화하였다. 93% 수율.

[0062]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.10-7.33 (m, 10H), 3.44 (s, 4H), 2.10 (s, 3H).

[0063]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 42.2, 61.8, 126.9, 128.2, 128.9, 139.2

[0064] 실시예 6



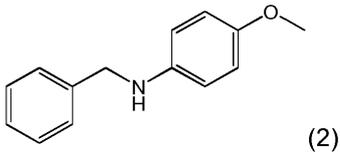
[0065]

[0066] 23 mg의 10% Rh/C를 넣었다. 이후 40  $\mu\text{L}$ 의 아닐린을 첨가하였다. 0.1 mL의 THF(21.3 ppm의 물)를 첨가하였다. 44  $\mu\text{L}$ 의 벤즈알데히드를 첨가하였다. CO의 압력은 100 bar였다. 오토클레이브를 140 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 42시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 압력을 완화하였다. 50% 수율.

[0067]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.26-7.44 (m, 5H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.63-6.79 (m, 2H), 4.35 (s, 2H).

[0068]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 48.2, 112.8, 117.5, 127.1, 127.4, 128.5, 129.2, 139.4, 148.1

[0069] 실시예 7



[0070]

[0071] 1.28 mg의  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 를 36 ml 오토클레이브에 넣었다. 이후 27.1 mg의 p-아니시딘을 첨가하였다. 오토클레이브를 탈기 후 일산화탄소를 첨가하였다. 0.15 mL의 THF(11.0 ppm의 물)를 첨가하였다. 20  $\mu\text{L}$ 의 벤즈알데히드를 첨가하였다. CO의 압력은 95 bar였다. 오토클레이브를 100 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 6시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 압력을 완화하였다. 생성물을 2% 수율로 단리하였다.

[0072]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.35-7.45 (m, 4H), 7.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 49.1, 55.7, 114.0, 114.8, 127.1, 127.5, 128.5, 139.6, 142.4, 152.1

[0073] 상기 나타난 바와 같이, 본 발명은 환원제로서 일산화탄소를 사용함으로써 직접적인 방식으로 단순하고 효율적인 아민 제조 방법을 제공한다. 이 신규한 본 발명의 방법은 안전에서의 장점을 갖고 경제적으로 실현 가능함을 보인다. 따라서, 본 발명자들은, 외부 수소원을 필요로 하지 않고 기질에 존재하는 수소 원자 및 일산화탄소(CO)를 말단 환원제로서 이용하는, 효율적이고, 강건하며, 일반 촉매성인 환원적 아미노화를 발견하였다.

[0074] 일산화탄소가 매우 유용한 C-1 빌딩 블록이고 주로 수성 가스 전환 반응을 통해 진행하면서, 환원제로서 작용함이 알려져 있는 점 외에도, 본 발명자들은 일산화탄소가 또한 임의의 외부 수소원이 없는 환원적 아미노화에서 환원제로서 사용될 수 있음을 증명하였으며, 상기 방법은 전혀 알려지지 않은 것이다.