(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0117789
(43) 공개일자 2022년08월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C25B 3/05 (2021.01) *C07D 209/44* (2006.01)
C07D 209/90 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C25B 3/20 (2021.01)
(52) CPC특허분류
C25B 3/05 (2021.01)
C07D 209/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0135937
(22) 출원일자 2021년10월13일
심사청구일자 2021년10월13일
(30) 우선권주장
1020210021311 2021년02월17일 대한민국(KR)

(71) 출원인
울산과학기술원
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(72) 발명자
박철민
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
심정우
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

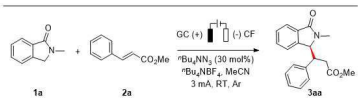
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **γ-락탐계 유도체의 제조 방법 및 이로부터 제조된 γ-락탐 유도체 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 γ-락탐류 화합물와 수소 전달 촉매가 접촉하여 γ-락탐류 라디칼 중간체를 형성하는 단계; 및 상기 γ-락탐류 라디칼 중간체와 개질제의 라디칼 첨가 반응 또는 라디칼-라디칼 커플링 반응, 또는 분자내 고리화 반응에 의하여 치환기가 도입되는 단계;를 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법 및 이로부터 합성된 γ-락탐류 유도체에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



Entry	Variation from the standard conditions	Yield (%)
1	none	78 (82)[b]
2	6 mA	75
3	2.5 V	55
4	$LiClO_4$ instead of $^nBu_4NBF_4$	NR
5	$^nBu_4NPF_6$ instead of $^nBu_4NBF_4$	76
6	DMF instead of MeCN	53
7	DCM instead of MeCN	NR
8	MeOH instead of MeCN	NR
9	C (+)|C (-) instead of GC (+)|CF (-)	59
10	GC (+)|C (-) instead of GC (+)|CF (-)	70
11	C (+)|CF (-) instead of GC (+)|CF (-)	69
12	NaN_3 instead of $^nBu_4NN_3$	trace
13	DABCO instead of $^nBu_4NN_3$	28
14	quinuclidine instead of $^nBu_4NN_3$	4
15	methyl thioglycolate instead of $^nBu_4NN_3$	NR
16	$^nBu_4NN_3$ (5 mol%)	45
17	$^nBu_4NN_3$ (1 equiv.)	79
18	no $^nBu_4NN_3$	NR
19	no electricity	NR
20	under air	14

(52) CPC특허분류
C07D 209/90 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C25B 3/20 (2021.01)
(72) 발명자
류보경
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
최민영
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
이창주
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

명 세 서

청구범위

청구항 1

γ-락탐류 화합물와 수소 전달 촉매가 접촉하여 γ-락탐류 라디칼 중간체를 형성하는 단계; 및

상기 γ-락탐류 라디칼 중간체와 개질제의 라디칼 첨가 반응 또는 라디칼-라디칼 커플링 반응, 또는 분자내 고리화 반응에 의하여 치환기가 도입되는 단계;

를 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 γ-락탐류 화합물은 치환 또는 비치환된 γ-락탐, 또는 치환 또는 비치환된 이소인돌리논인, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 수소 전달 촉매는 테트라부틸암모늄 아지드, NaN_3, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 퀴누클리딘, 메틸 티오글리콜레이트 또는 이들의 혼합물인, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 라디칼 첨가 반응을 위한 개질제는 적어도 하나의 C=C 결합을 포함하는 화합물인, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 화합물은 적어도 하나의 전자 당김기(electron withdrawing group)을 더 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 라디칼-라디칼 커플링 반응을 위한 개질제는 적어도 하나의 C=N 결합을 포함하는 화합물인, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

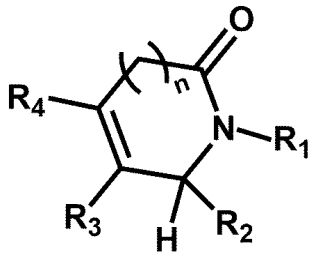
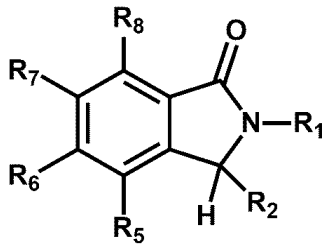
상기 화합물은 설포닐기를 더 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 γ-락탐류 화합물은 하기 화학식 1-1 또는 화학식 1-2로 표시되는, γ-락탐류 유도체의 제조방법:

<화학식 1-1> <화학식 1-2>

상기 화학식 1 중,

n은 0 내지 2 중에서 선택된 정수이고, n이 0인 경우 아실기의 탄소(C)와 R_4가 결합된 고리 형성 탄소(C)가 단일결합으로 연결되고,

R_1 내지 R_8는 서로 독립적으로, 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알케닐기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알키닐기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴옥시기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴티오기, $-C(=O)(Q_1)$, $-C(=O)N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)O(Q_1)$, $-S(=O)_2(Q_1)$, 또는 $-P(=O)(Q_1)(Q_2)$이고,

상기 R_1 내지 R_4 중 서로 인접한 그룹은 선택적으로(optionally) 결합하여, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, 또는 R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기를 형성할 수 있고,

상기 R_{10}은 중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기;

중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20}알킬기 또는 C_1-C_{60}알콕시기;

중수소, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기 C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{20} 아릴티오기; 또는

$N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$;이고,

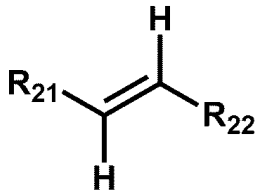
Q_1, Q_2, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 수소; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1-C_{20} 알킬기; C_2-C_{20}알케닐기; C_2-C_{20}알키닐기; C_1-C_{20}알콕시기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, 또는 C_6-C_{20} 아릴알킬기;이다.

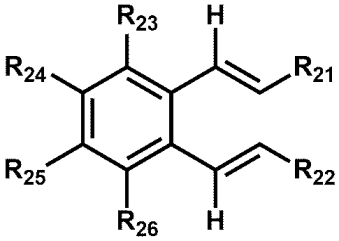
청구항 9

제1항에 있어서,

상기 라디칼 첨가 반응을 위한 개질제는 하기 화학식 2-1' 또는 화학식 2-2'로 표시되는, γ-락탐류 유도체의 제조방법:

<화학식 2-1'>　　<화학식 2-2'>





상기 화학식 2-1' 및 2-2' 중,

R_{21}, R_{23} 내지 R_{26}은 서로 독립적으로 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알케닐기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알키닐기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴옥시기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴티오기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 폴리시클릭 그룹, 또는 R_{20}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 헤테로폴리시클릭 그룹이고,

R_{22}는 -F, -Cl, -Br, -I, 시아노기, $-C(=O)(Q_1)$, $-C(=O)N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)O(Q_1)$, $-S(=O)_2(Q_1)$, 또는 $-P(=O)(Q_1)(Q_2)$이고,

R_{20}은 중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기;

중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20}알킬기 또는 C_1-C_{60}알콕시기;

중수소, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기 C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{20} 아릴티오기; 또는

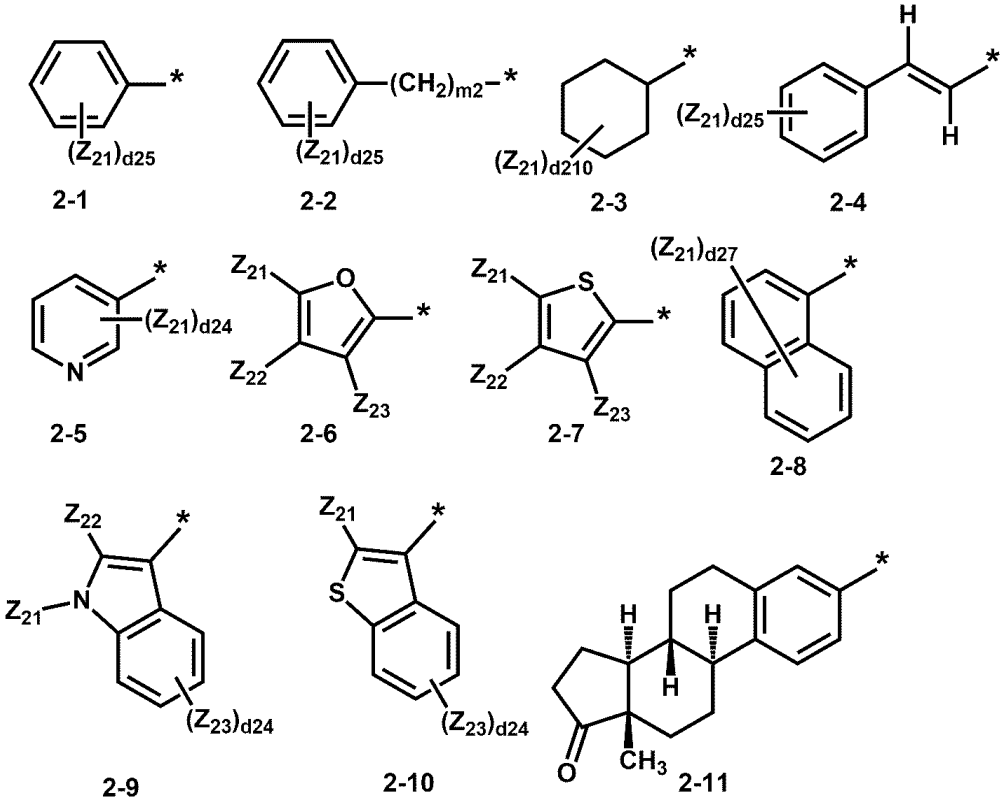
$-N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$;이고,

Q_1, Q_2, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 수소; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1-C_{20} 알킬기; C_2-C_{20}알케닐기; C_2-C_{20}알키닐기; C_1-C_{20}알콕시기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, 또는 C_6-C_{20} 아릴알킬기;이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화학식 2 중 R_{21}은 수소, C_1-C_{20} 알킬기, 및 하기 화학식 2-1 내지 2-11 중에서 선택되고, R_{22}는 시아노기, $C(=O)(Q_1)$, $-C(=O)N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)O(Q_1)$, $-S(=O)_2(Q_1)$, 또는 $-P(=O)(Q_1)(Q_2)$이고, γ-락탐류 유도체의 제조방법:



상기 화학식 2-1 내지 2-11 중,

m2은 1 내지 5에서 선택된 정수이고,

Z_{21} 내지 Z_{23}은 서로 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_{20} 알킬기, C_1-C_{20} 알콕시기, $-N(Q_{31})(Q_{32})$, $C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$이고,

Q_1, Q_2, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 C_1-C_{20}알킬기 또는 C_5-C_{20} 아릴기이고,

d24은 1 내지 4 중에서 선택된 정수이고,

d25은 1 내지 5 중에서 선택된 정수이고,

d27은 1 내지 7 중에서 선택된 정수이고,

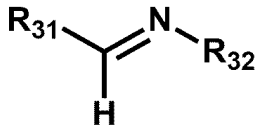
d210은 1 내지 10 중에서 선택된 정수이다.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 라디칼-라디칼 커플링 반응을 위한 개질제는 하기 화학식 3으로 표시되는, γ-락탐류 유도체의 제조방법:

<화학식 3>



상기 화학식 3 중,

R_{31}은 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알케닐기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알키닐기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테

로시클로알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴옥시기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴티오기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 폴리시클릭 그룹, 또는 R_{30}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 헤테로폴리시클릭 그룹이고,

R_{32}는 $-S(=O)_2(Q_1)$이고,

R_{30}은 중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기;

중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20}알킬기 또는 C_1-C_{60}알콕시기;

중수소, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기 C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{20} 아릴티오기; 또는

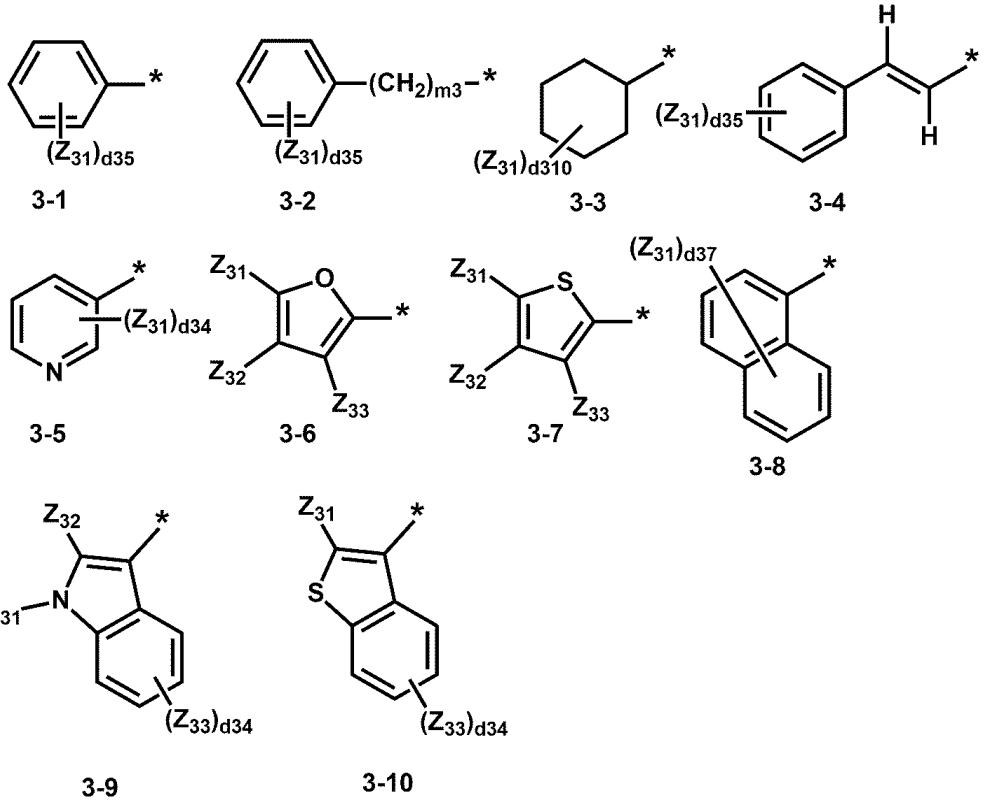
$-N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$;이고,

Q_1, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 수소; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1-C_{20}알킬기; C_2-C_{20}알케닐기; C_2-C_{20}알키닐기; C_1-C_{20}알콕시기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, 또는 C_6-C_{20} 아릴알킬기;이다.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 화학식 3 중, R_{31}은 수소, C_1-C_{20} 알킬기, 및 하기 화학식 3-1 내지 3-10 중에서 선택되는, γ-락탐류 유도체의 제조방법:



상기 화학식 3-1 내지 3-10 중,

m3은 1 내지 5에서 선택된 정수이고,

Z_{31} 내지 Z_{33}은 서로 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_{20} 알킬기, C_1-C_{20} 알콕시기, $-N(Q_{31})(Q_{32})$, $C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$이고,

Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 C_1-C_{20}알킬기 또는 C_5-C_{20} 아릴기이고,

d34은 1 내지 4 중에서 선택된 정수이고,

d35은 1 내지 5 중에서 선택된 정수이고,

d37은 1 내지 7 중에서 선택된 정수이고,

d310은 1 내지 10 중에서 선택된 정수이다.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 γ-락탐류 유도체의 제조방법은 단일 전기분해 셀 내에서 수행되는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 전기분해 셀은 유리질 탄소 양극 및 탄소 펠트 음극을 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 전기분해 셀은 전해질로서 $n\text{-}Bu_4NBF_4$ 또는 $n\text{-}Bu_4NPF_6$를 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 전기분해 셀은 용매로서 MeCN 또는 DMF를 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 17

제13항에 있어서,

상기 전기분해 셀은 수소 전달 촉매를 산화시키기에 충분하며, 이와 동시에 γ-락탐류 화합물은 산화시키지 않는 전압에서 작동되는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 18

제14항에 있어서,

상기 수소 전달 촉매가 테트라부틸암모늄 아지드이고,

상기 양극에서 아지도 라디칼(N_3^-)이 생성된 후, 상기 아지도 라디칼이 γ-락탐류 화합물의 β-탄소 위치의 수소와 반응하여 HN_3 생성물 및 γ-락탐류 라디칼 화합물을 생성하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 음극에서 상기 HN_3 생성물이 환원되어 아지도 라디칼을 생성하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따라 제조된 γ-락탐류 유도체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 전기 분해를 통해 γ-락탐계 유도체를 제조하는 신규한 합성 방법 및 이에 의하여 합성된 γ-락탐계 유도체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 활성화되지 않은 C-H 결합의 기능화에 의한 C-C 결합 형성은 기질의 사전 기능화를 방지할 수 있으므로 집중적인 연구와 노력이 이루어지고 있다. 이러한 노력을 실현하기 위한 초석으로 전이금속 촉매가 개발되고 있지만 귀금속의 사용, 미량의 금속 제거의 어려움, 폐기물로 인한 환경영향 등의 한계가 존재한다. 한편, 전기화학적 합성은 이러한 문제를 해결할 수 있는 강력한 해결책으로 부상했습니다. 화학 반응을 촉진하기 위한 산화 환원 시약으로 전기를 사용하면 환경 오염이 감소한다는 이점과 함께 전위를 간단히 조정하여 반응성과 선택성을 보다 쉽게 조절할 수 있다.

[0003] 알릴계 또는 벤질계 $C(sp^3)$-H 결합의 활성화에 의한 $C(sp^3)$-$C(sp^3)$ 형성에 대한 이전의 연구는 화학양론적 양의 산화제와 함께 Pd, Ni, Cu 및 Fe를 포함한 전이 금속 촉매를 사용하여 안정화된 친핵체의 커플링 반응을 포함한다. 알릴계 및 벤질계 $C(sp^3)$-H 결합의 기능화를 위한 다른 방법으로는 전기 합성 및 광촉매에 기반한 수소 원자 이동(HAT)을 활용한 합성법이 있다.

[0004] γ-락탐류(예, 아이소인돌리논)은 항불안, 항염증 및 항종양 활성을 포함한 다양한 생물학적 활성을 갖는 의약적으로 중요한 부류의 화합물이다. 일반적인 접근 방식은 락탐의 N-α 위치에서 이탈 그룹을 제거하여 생성된 N-아실이미늄(NAI) 중간체에 친핵성 첨가반응을 진행한다. 이와 관련하여 루이스산브뢴스테드산 전이금속촉매 및 유기촉매가 이탈 그룹의 제거를 촉진하기 위해 사용되었다. 가혹하지만 직접적인 C-H 결합 활성화는 아릴 할라이드와 팔라듐 촉매 결합을 사용하여 강한 염기성 조건에서도 가능하다.

[0005] 또한, 아미드 및 카바메이트의 전기화학적 기능화는 주로 NAI를 기반으로 개발되었으며, 이는 이후에 친핵체에 의해 포획된다. NAI는 일반적으로 기재의 직접적인 2 전자 산화, 전기 보조제의 양극 산화, 아졸 매개 HAT에 이

어 양극 산화 및 TEMPO 매개 수소화물 전달에 의해 형성된다. 이러한 방법은 일반적으로 분해를 피하기 위해 알코올 및 아졸을 포함하여 산화 전위가 높은 친핵체를 사용하여야 한다. 친핵체 범위를 확장하기 위해 종래에는 분할된 셀에서 저온 전기분해로 NAI의 사전 형성에 의존하는 "양이온 풀" 전략을 사용했다. 그 후, 비전해 조건에서 알릴 실란 및 그리냐르 시약을 포함한 친핵체의 첨가 또는 라디칼 첨가용 전극을 전자 결핍 올레핀으로 교환하여 NAI를 환원함으로써 다양한 커플링 반응을 유도하였다.

[0006] 아미드와 카바메이트의 기능화를 위한 양이온 풀의 전기화학적 접근이 그 유용성을 보여주긴 했지만, NAI의 매개체는 커플링 파트너의 범위를 친핵체로 제한한다는 제약이 있다. 또한, 낮은 온도에 대한 요구 사항과 함께 분할된 셀의 운영상 복잡한 공정으로 인해 분할되지 않은 셀에서 수행할 수 있는 온화한 조건에 대한 개발의 요구가 여전히 존재하는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 전기 분해를 통해 γ-락탐계 유도체(예, γ-락탐 유도체 또는 아이소인돌리논 유도체)를 제조하는 신규한 합성 방법 및 이에 의하여 합성된 γ-락탐계 유도체를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 일 측면에 따라, γ-락탐류 화합물와 수소 전달 촉매가 접촉하여 γ-락탐류 라디칼 중간체를 형성하는 단계; 및 상기 γ-락탐류 라디칼 중간체와 개질제의 라디칼 첨가 반응 또는 라디칼-라디칼 커플링 반응, 또는 분자내 고리화 반응에 의하여 치환기가 도입되는 단계;를 포함하는, γ-락탐류 유도체의 제조방법이 제공된다.

[0009] 일 구현예에 따르면, 상기 γ-락탐류 유도체의 제조방법은 단일 전기분해 셀 내에서 수행될 수 있다.

[0010] 일 측면에 따르면, 전술한 γ-락탐류 유도체의 제조방법에 따라 제조된 γ-락탐류 유도체가 제공된다.

발명의 효과

[0011] 일 측면에 따라른 γ-락탐류 유도체의 제조방법에 의하여 실온의 온화한 조건에서 γ-락탐류 유도체 화합물의 제조가 가능할 뿐만 아니라, 전기분해 장치의 구동 전압 등의 반응 조건을 조절함으로써 치환기 및 치환율을 조정할 수 있는 효과를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 전기분해 셀의 최적화 조건의 검토 결과를 보여주는 표이다.

도 2는 본 발명의 일 구현예에 따른 합성법에 의해 합성한 다양한 화합물을 보여주는 도면이다.

도 3은 본 발명의 일 구현예에 따른 합성법에 의해 합성한 다양한 화합물을 보여주는 도면이다.

도 4는 본 발명의 일 구현예에 따른 합성법에 의해 합성한 다양한 화합물을 보여주는 도면이다.

도 5는 본 발명의 일 구현예에 따른 합성법에 의해 합성한 다양한 화합물을 보여주는 도면이다.

도 6은 그램-규모에서의 합성한 γ-락탐류 유도체를 활용하여 합성한 다양한 화합물을 보여주는 도면이다.

도 7은 수소 전달 촉매가 미치는 영향을 확인하는 반응식이다.

도 8은 N-설포닐 이민을 수반하는 합성 반응 메커니즘을 검토하는 반응식이다.

도 9는 본 발명의 일 구현예에 따른 γ-락탐류 유도체의 제조방법의 합성 메커니즘을 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있고, 특정한 실시 형태에 대해 한정하여 해석하면 안되며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0014] 본 명세서에서, 용어 “C_x-C_y”는 탄소수 x 내지 y를 의미하는 것으로서, 예를 들어, C_1-C_{20} 알킬기는 탄소수 1

내지 20의 알킬기를 의미하며 예를 들어, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기 등을 포함한다.

[0015] 본 명세서에서, 용어 "C2-C20 알케닐기"는 탄소수 2 내지 20의 적어도 하나의 C=C 결합을 포함하는 1가의 탄화수소기를 의미한다.

[0016] 본 명세서에서, 용어 "C2-C20 알키닐기"는 탄소수 2 내지 20의 적어도 하나의 C≡C 결합을 포함하는 1가의 탄화수소기를 의미한다.

[0017] 본 명세서에서, 용어 "C1-C20 알콕시기"는 $-OA_{101}$를 의미한다(여기서, A101은 탄소수 1 내지 20의 알킬기임).

[0018] 본 명세서에서 용어 "C3-C10 시클로알킬기"는 탄소수 3 내지 10의 고리형성 원자로부터 형성된 포화 탄화수소 고리를 의미한다.

[0019] 본 명세서에서 용어 "C1-C10 헤테로시클로알킬기"는 탄소수 1 내지 10의 고리형성 원자를 포함하고, 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, N, B, O, S, P, Si 등)를 포함하는 헤테로고리를 의미한다.

[0020] 본 명세서에서 용어 "C5-C20 아릴기"는 탄소수 5 내지 20의 방향족 고리를 의미한다.

[0021] 본 명세서에서 용어 "C1-C20 헤테로아릴기"는 탄소수 1 내지 20의 고리 형성 원자를 포함하고, 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, N, B, O, S, P, Si 등)를 포함하는 헤테로 방향족 고리를 의미한다.

[0022] 본 명세서에서 용어 "C6-C20 아릴알킬기"는 $-A_{102}A_{103}$으로 표시되는 1가 그룹이고(이때, A_{102}는 C1-C15 알킬기이고, A_{103}은 C5-C19 아릴기임), 용어 "C6-C20 아릴옥시기"는 $-OA_{104}$로 표시되는 1가 그룹이고(이때, A_{104}는 C5-C20 아릴기임), 용어 "C6-C20 아릴티오기"는 $-OA_{105}$로 표시되는 1가 그룹이다(이때, A_{105}는 C5-C20 아릴기임).

[0023] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다.

[0024] 일 측면에 따른 γ-락탐류 유도체의 제조방법은 γ-락탐류 화합물와 수소 전달 촉매가 접촉하여 γ-락탐류 라디칼 중간체를 형성하는 단계; 및 상기 γ-락탐류 라디칼 중간체와 개질제의 라디칼 첨가 반응 또는 라디칼-라디칼 커플링 반응, 또는 분자내 고리화 반응에 의하여 치환기가 도입되는 단계;를 포함할 수 있다.

[0025] 일 구현예에 따르면, 상기 γ-락탐류 화합물은 치환 또는 비치환된 γ-락탐, 또는 치환 또는 비치환된 이소인돌리논일 수 있다.

[0026] 일 구현예에 따르면 상기 수소 전달 촉매는 테트라부틸암모늄 아지드, NaN_3, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 퀴누클리딘, 메틸 티오글리콜레이트 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 상기 수소 전달 촉매는 테트라부틸암모늄 아지드일 수 있다.

[0027] 일 구현예에 따르면, 상기 라디칼 첨가 반응을 위한 개질제는 적어도 하나의 C=C 결합을 포함하는 화합물일 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 적어도 하나의 전자 당김기(electron withdrawing group)을 더 포함할 수 있다.

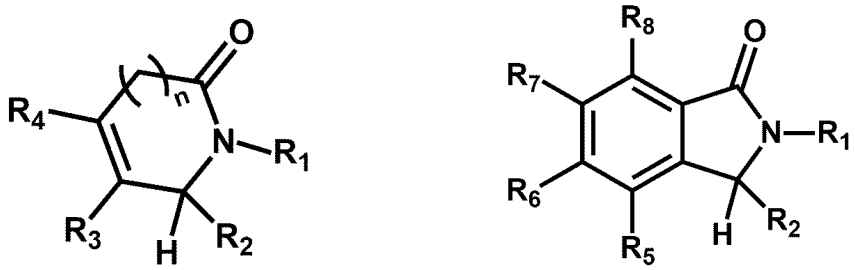
[0028] 일 구현예에 따르면, 상기 라디칼 첨가 반응을 위한 개질제는 적어도 하나의 C=C 결합을 포함하고, 일 말단에 전자 당김기를 포함할 수 있다. 이때, 전자 당김기로는 예를 들어, -F, -Cl, -Br, -I 등의 할로겐 그룹, 적어도 하나의 할로겐 그룹이 치환된 메틸기, 시아노기, $-C(=O)(Q_1)$, $-C(=O)N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)O(Q_1)$, $-S(=O)_2(Q_1)$, 또는 $-P(=O)(Q_1)(Q_2)$일 수 있으며, 상기 Q1 및 Q2는 후술하는 내용을 참고한다.

[0029] 일 구현예에 따르면, 상기 라디칼-라디칼 커플링 반응을 위한 개질제는 적어도 하나의 C=N 결합을 포함하는 화합물일 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 설포닐기를 더 포함할 수 있다.

[0030] 일 구현예에 따르면, 상기 라디칼-라디칼 커플링 반응을 위한 개질제는 C=N 결합을 포함하고, N과 직접 결합하는 설포닐기를 더 포함할 수 있다.

[0031] 일 구현예에 따르면, 상기 γ-락탐류 화합물은 하기 화학식 1-1 또는 화학식 1-2로 표시될 수 있다:

[0032] <화학식 1-1> <화학식 1-2>

[0033] 

[0034] 상기 화학식 1 중,

[0035] n은 0 내지 2 중에서 선택된 정수이고, n이 0인 경우 아실기의 탄소(C)와 R_4가 결합된 고리 형성 탄소(C)가 단일결합으로 연결되고,

[0036] R_1 내지 R_8는 서로 독립적으로, 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알케닐기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알키닐기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴옥시기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴티오기, $-C(=O)(Q_1)$, $-C(=O)N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)O(Q_1)$, $-S(=O)_2(Q_1)$, 또는 $-P(=O)(Q_1)(Q_2)$이고,

[0037] 상기 R_1 내지 R_4 중 서로 인접한 그룹은 선택적으로(optionally) 결합하여, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, 또는 R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기를 형성할 수 있고,

[0038] 상기 R_{10}은 중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기;

[0039] 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20}알킬기 또는 C_1-C_{60}알콕시기;

[0040] 중수소, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기 C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{20} 아릴티오기; 또는

[0041] $N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$;이고,

[0042] Q_1, Q_2, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 수소; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1-C_{20} 알킬기; C_2-C_{20}알케닐기; C_2-C_{20}알키닐기; C_1-C_{20}알콕시기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, 또는 C_6-C_{20} 아릴알킬기;이다.

[0043] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1 중, n은 0 또는 1일 수 있다.

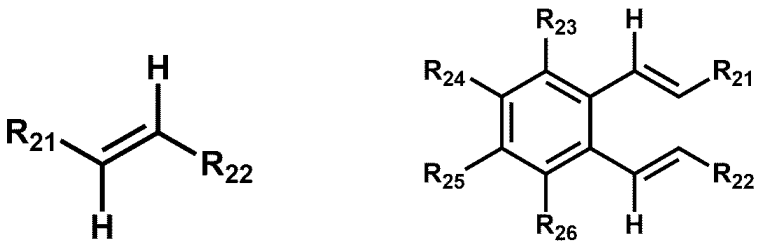
[0044] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1 중, R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 수소, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, 또는 R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기일 수 있다. 예를 들어, R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_{20} 알킬기; 또는 C_1-C_{20} 알킬기 중 적어도 하나로 치환 또는 비치환된 페닐기 또는 벤질기일 수 있다.

[0045] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1 중 R_3 및 R_4는 서로 독립적으로, 수소, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, 또는 R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기일 수 있다. 예를 들어, R_3 및 R_4는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_{20} 알킬기, C_1-C_{20} 알콕시기; 또는 C_1-C_{20} 알킬기 및 C_1-C_{20} 알콕시기 중 적어도 하나로 치환 또는 비치환된 페닐기 또는 벤질기일 수 있다.

[0046] 일 구현예에 따르면, 상기 R_5 내지 R_8은 서로 독립적으로 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 시아노기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, 또는 R_{10}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기일 수 있다. 예를 들어, 상기 R_5 내지 R_8은 서로 독립적으로 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 시아노기; -F, -Cl, -Br, -I, 및 시아노기 중 적어도 하나로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기 또는 C_1-C_{20} 알콕시기; 또는 -F, -Cl, -Br, -I, 시아노기, C_1-C_{20} 알킬기 및 C_1-C_{20} 알콕시기 중 적어도 하나로 치환 또는 비치환된 페닐기 또는 벤질기일 수 있다.

[0047] 일 구현예에 따르면, 상기 라디칼 첨가 반응을 위한 개질제는 하기 화학식 2-1' 또는 화학식 2-2'로 표시될 수 있다:

[0048] <화학식 2-1'> <화학식 2-2'>

[0049] 

[0050] 상기 화학식 2-1' 및 2-2' 중,

[0051] R_{21}, R_{23} 내지 R_{26}은 서로 독립적으로 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알케닐기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알키닐기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴옥시기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴티오기, R_{20}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 폴리시클릭 그룹, 또는 R_{20}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 헤테로폴리시클릭 그룹이고,

[0052] R_{22}는 -F, -Cl, -Br, -I, 시아노기, $-C(=O)(Q_1)$, $-C(=O)N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)O(Q_1)$, $-S(=O)_2(Q_1)$, 또는 $-P(=O)(Q_1)(Q_2)$이고,

[0053] R_{20}은 중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기;

[0054] 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20}알킬기 또는 C_1-C_{60}알콕시기;

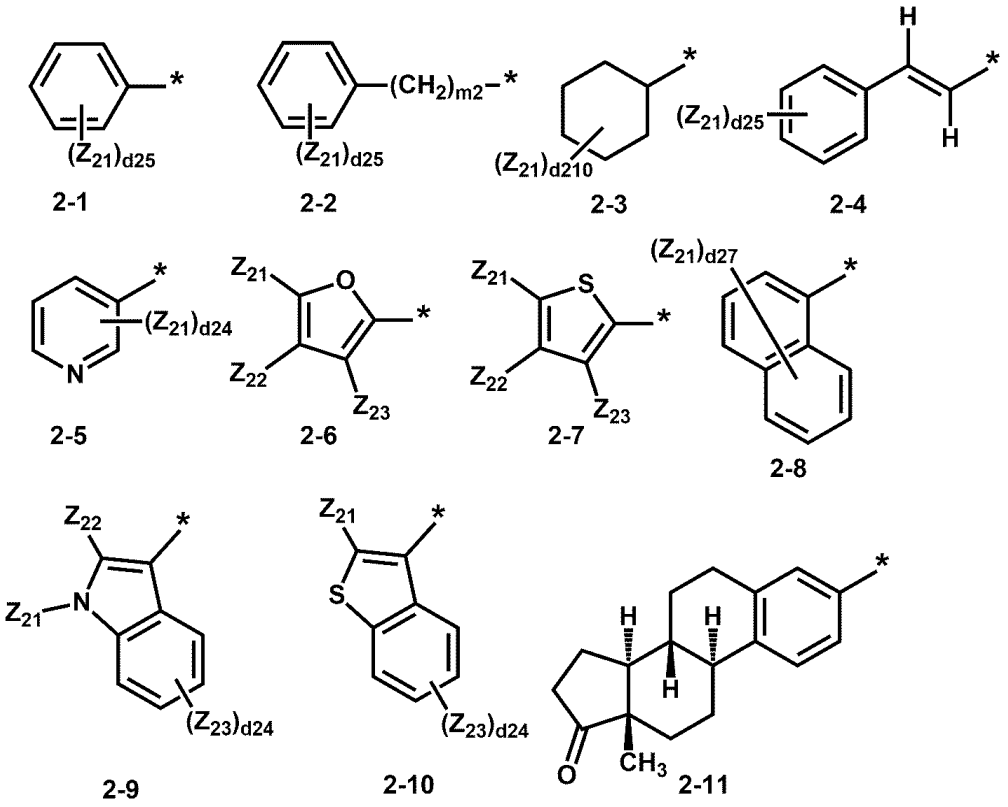
[0055] 중수소, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기 C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20}

헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{20} 아릴티오기; 또는

[0056] $-N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$;이고,

[0057] Q_1, Q_2, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 수소; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1-C_{20} 알킬기; C_2-C_{20}알케닐기; C_2-C_{20}알키닐기; C_1-C_{20}알콕시기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, 또는 C_6-C_{20} 아릴알킬기;이다.

[0058] 예를 들어, 상기 화학식 2-1' 및 2-2' 중 R_{21}은 수소, C_1-C_{20} 알킬기, 및 하기 화학식 2-1 내지 2-11 중에서 선택되고, R_{22}는 시아노기, $C(=O)(Q_1)$, $-C(=O)N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)O(Q_1)$, $-S(=O)_2(Q_1)$, 또는 $-P(=O)(Q_1)(Q_2)$일 수 있다:



[0059]

[0060] 상기 화학식 2-1 내지 2-11 중,

[0061] m2은 1 내지 5에서 선택된 정수이고,

[0062] Z_{21} 내지 Z_{23}은 서로 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_{20} 알킬기, C_1-C_{20} 알콕시기, $-N(Q_{31})(Q_{32})$, $C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$이고,

[0063] Q_1, Q_2, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 C_1-C_{20}알킬기 또는 C_5-C_{20} 아릴기이고,

[0064] d24은 1 내지 4 중에서 선택된 정수이고,

[0065] d25은 1 내지 5 중에서 선택된 정수이고,

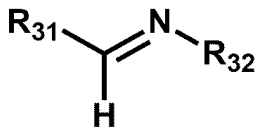
[0066] d27은 1 내지 7 중에서 선택된 정수이고,

[0067] d210은 1 내지 10 중에서 선택된 정수이다.

[0068] 일 구현예에 따르면, R_{23} 내지 R_{26}은 서로 독립적으로 수소, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 또는 n-펜틸기일 수 있다. 예를 들어, R_{23} 내지 R_{26}은 모두 수소일 수 있다.

[0069] 일 구현예에 따르면, 상기 라디칼-라디칼 커플링 반응을 위한 개질제는 하기 화학식 3으로 표시될 수 있다:

[0070] <화학식 3>

[0071] 

[0072] 상기 화학식 3 중,

[0073] R_{31}은 수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알케닐기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알키닐기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알콕시기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_5-C_{20} 아릴기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로아릴기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴알킬기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴옥시기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{20} 아릴티오기, R_{30}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 폴리시클릭 그룹, 또는 R_{30}으로 치환 또는 비치환된 1가 비-방향족 헤테로폴리시클릭 그룹이고,

[0074] R_{32}는 $-S(=O)_2(Q_1)$이고,

[0075] R_{30}은 중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기;

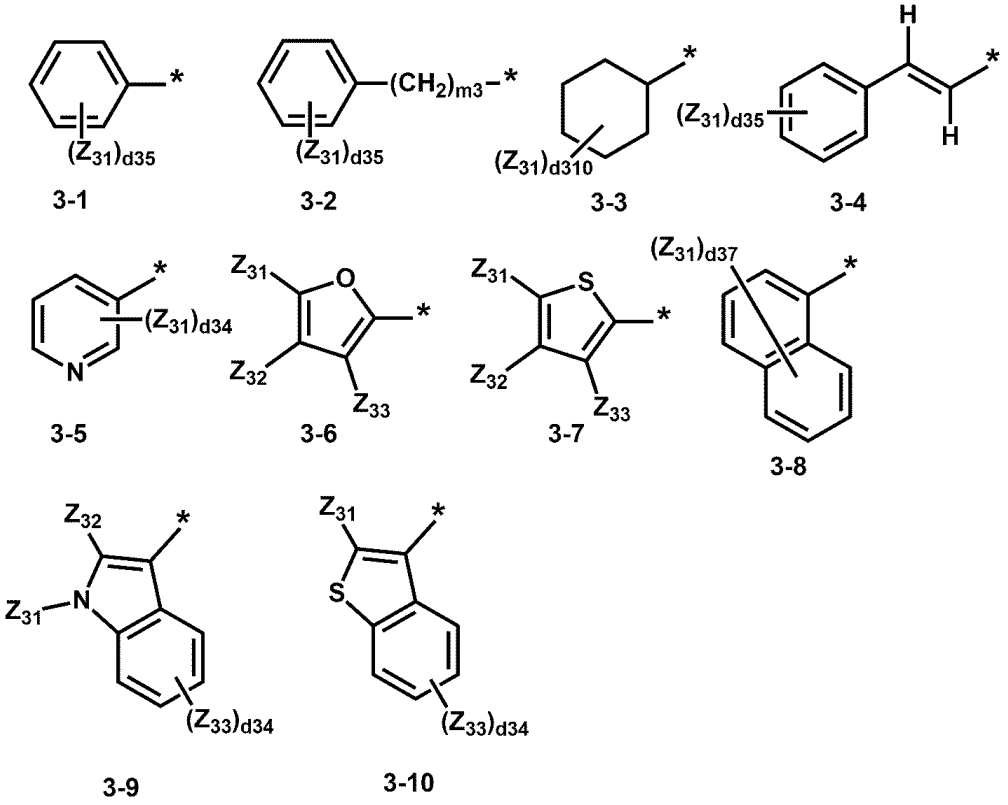
[0076] 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록시기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20}알킬기 또는 C_1-C_{60}알콕시기;

[0077] 중수소, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기 C_1-C_{20} 알콕시기 C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, C_6-C_{20} 아릴티오기 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{10} 시클로알킬기, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, C_6-C_{20} 아릴알킬기, C_6-C_{20} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{20} 아릴티오기; 또는

[0078] $-N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$;이고,

[0079] Q_1, Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 수소; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1-C_{20}알킬기; C_2-C_{20}알케닐기; C_2-C_{20}알키닐기; C_1-C_{20}알콕시기, C_5-C_{20} 아릴기, C_1-C_{20} 헤테로아릴기, 또는 C_6-C_{20} 아릴알킬기;이다.

[0080] 예를 들어, 상기 화학식 3 중, R_{31}은 수소, C_1-C_{20} 알킬기, 및 하기 화학식 3-1 내지 3-10 중에서 선택될 수 있다:



[0081]

[0082] 상기 화학식 3-1 내지 3-10 중,

[0083] m3은 1 내지 5에서 선택된 정수이고,

[0084] Z_{31} 내지 Z_{33}은 서로 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_{20} 알킬기, C_1-C_{20} 알콕시기, $-N(Q_{31})(Q_{32})$, $C(=O)(Q_{31})$, $-C(=O)N(Q_{31})(Q_{32})$, $-C(=O)O(Q_{31})$, $-S(=O)_2(Q_{31})$, 또는 $-P(=O)(Q_{31})(Q_{32})$이고,

[0085] Q_{31} 및 Q_{32}는 서로 독립적으로 C_1-C_{20}알킬기 또는 C_5-C_{20} 아릴기이고,

[0086] d34은 1 내지 4 중에서 선택된 정수이고,

[0087] d35은 1 내지 5 중에서 선택된 정수이고,

[0088] d37은 1 내지 7 중에서 선택된 정수이고,

[0089] d310은 1 내지 10 중에서 선택된 정수이다.

[0090] 일 구현예에 따르면, 상기 γ-락탐류 유도체의 제조방법은 단일 전기분해 셀 내에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 γ-락탐류 유도체의 제조방법은 단일 전기분해 셀 내에서 수행됨으로써, 공정이 간단하여 제어가 용이하다. 또한, 상기 전기분해 셀은 실온 및 아르곤 분위기에서 구동될 수 있다.

[0091] 일 구현예에 따르면, 상기 전기분해 셀은 유리질 탄소 양극 및 탄소 펠트 음극을 포함할 수 있다. 이러한 양극 및 음극을 사용함으로써 γ-락탐류 화합물에 전기분해에 의해 치환기의 도입이 가능하다.

[0092] 일 구현예에 따르면, 상기 전기분해 셀은 전해질로서 $n\text{-}Bu_4NBF_4$ 또는 $n\text{-}Bu_4NPF_6$를 포함할 수 있다. 이러한 전해질을 포함함으로써, γ-락탐류 화합물에 전기분해에 의한 치환기의 도입이 가능하며, 원하는 수율의 γ-락탐류 유도체의 제조가 가능하다.

[0093] 일 구현예에 따르면, 상기 전기분해 셀은 용매로서 MeCN 또는 DMF를 포함할 수 있다.

[0094] 일 구현예에 따르면, 상기 전기분해 셀은 수소 전달 촉매를 산화시키기에 충분하며, 이와 동시에 γ-락탐류 화합물은 산화시키지 않는 전압에서 작동될 수 있다. 예를 들어, 상기 전압은 0.7V 이상 2.2V 이하일 수 있다.

[0095] 일 구현예에 따르면, 상기 수소 전달 촉매가 테트라부틸암모늄 아지드이고, 상기 양극에서 아지도 라디칼(N_3^-)이

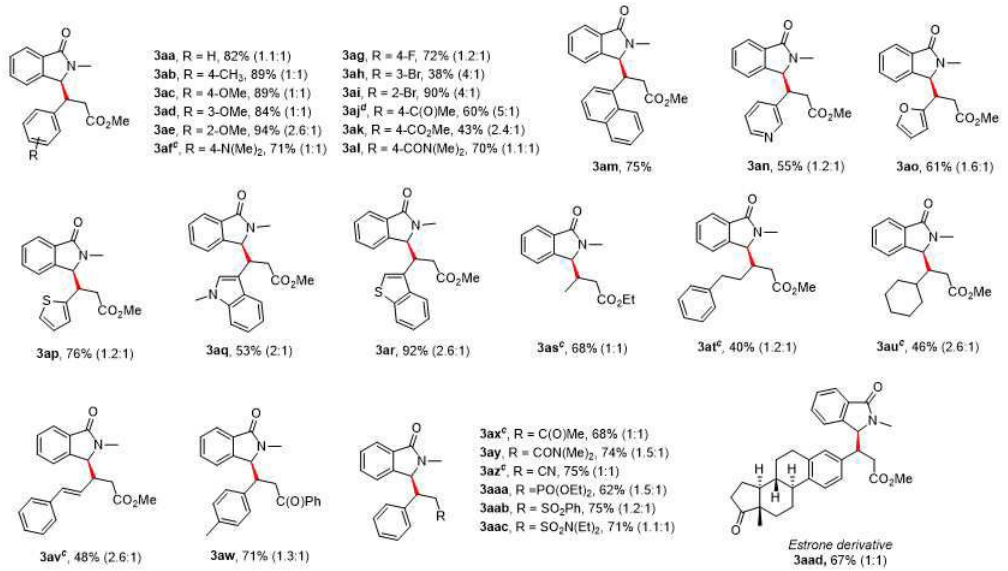
생성된 후, 상기 아지도 라디칼이 γ-락탐류 화합물의 β-탄소 위치의 수소와 반응하여 HN_3 생성물 및 γ-락탐류 라디칼 화합물을 생성할 수 있다. 구체적인 반응 메커니즘은 후술의 내용을 참고한다.

[0096] 일 구현예에 따르면, 상기 음극에서 상기 HN_3 생성물이 환원되어 아지도 라디칼을 생성할 수 있다. 이에 의하여, 라디칼 첨가 반응 또는 라디칼-라디칼 커플링 반응이 반복하여 진행될 수 있다.

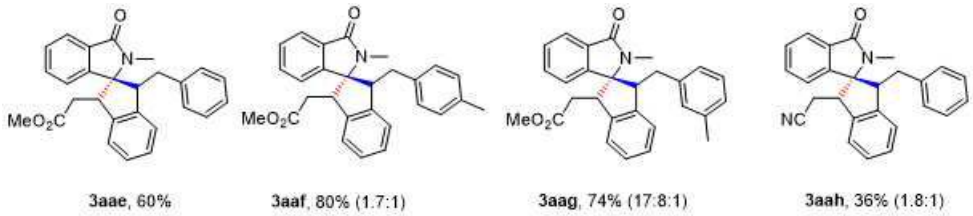
[0097] 일 측면에 따르면, 전술한 γ-락탐류 유도체의 제조방법에 따라 제조된 γ-락탐류 유도체가 제공된다.

[0098] 일 구현예에 따르면, 상기 γ-락탐류 유도체는 하기 화합물 중에서 선택될 수 있다:

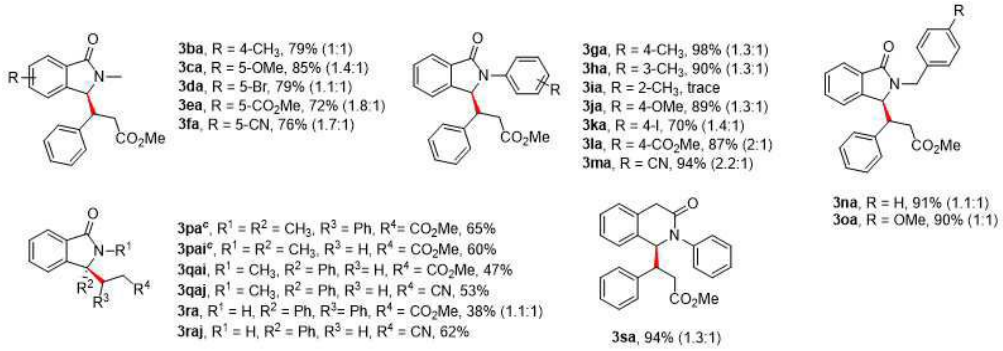
[0099]



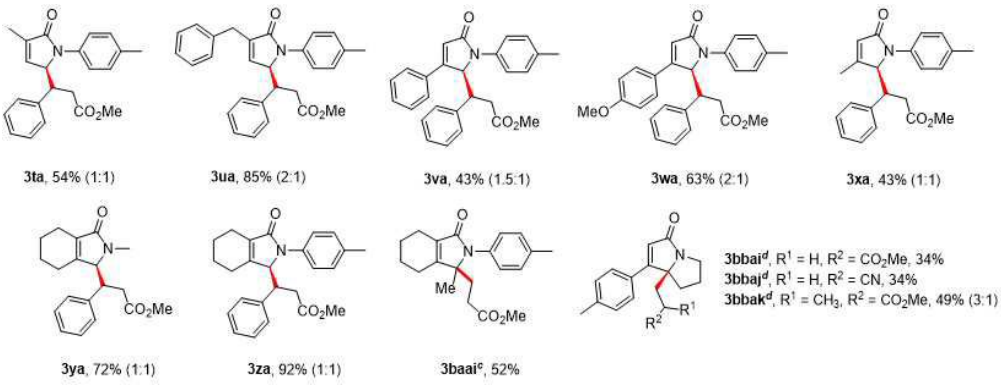
[0100]



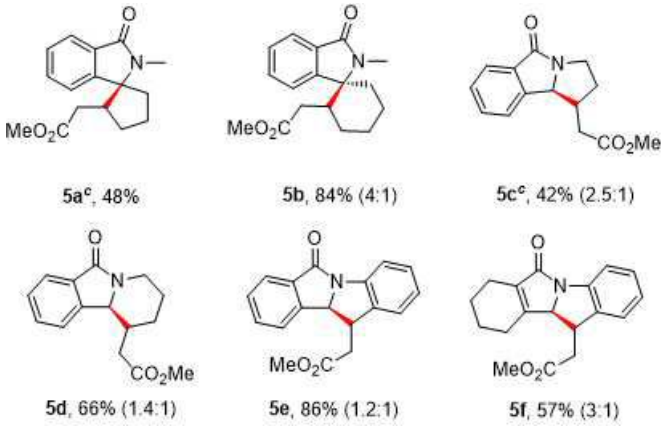
[0101]



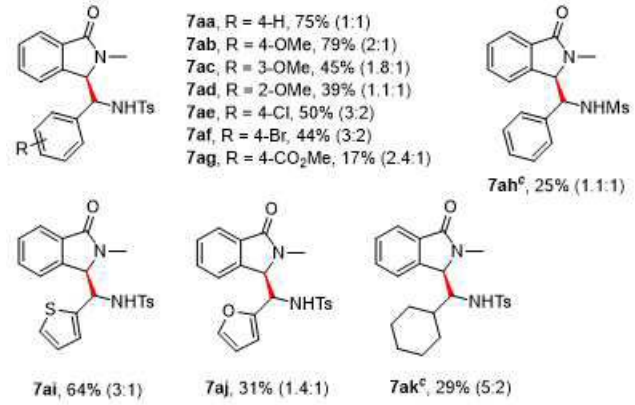
[0102]



[0103]



[0104]



[0105] 이하의 실시예를 통하여 본 발명의 일 구현예에 따른 γ-락탐류 유도체의 제조방법이 보다 명확히 이해될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0106] **[실시예]**

[0107] 실시예에서 사용한 기호 및 번호는 도면 및 전술한 구체예 화합물과 관련되는 것으로 이해되어야 한다.

[0108] **1. 전기분해 셀의 최적화 조건의 검토**

[0109] N-methyl isoindolinone 1a 0.1 mmol와 methyl cinnamate 2a 0.15mol를 커플링 파트너로 사용하여 반응 조건을 스크리닝하기 시작했으며(도 1), 촉매량의 nBu_4NN_3 0.03mmol와 nBu_4NBF_4 0.1M를 전해질로 사용하여 반응이 1시간 만에 82% 수율로 진행됨을 발견했다. (정전류 3mA, 유리질 탄소(GC) 양극 및 탄소 펠트(CF) 음극, 실온, 아세토니트릴(MeCN) 0.03 M, 분리되지 않은 셀). 더 높은 전류 또는 정전압에서 더 낮은 수율을 얻었다(도 1, 항목 2 및 3). 전해질의 선택은 반응 효율에 상당한 영향을 미쳤다. nBu_4NPF_6은 최적인 것으로 판명되었지만 $LiClO_4$에서는 반응이 관찰되지 않았다(도 1, 항목 4 및 5). 용제 효과도 조사했다.

[0110] MeCN의 사용이 가장 높은 수율을 제공한 반면, DMF는 열등했고 DCM 및 MeOH에서는 반응이 관찰되지 않았다(도 1, 항목 6-8). 음극 또는 양극을 흑연 전극으로 교체하면 수율이 감소했다(도 1, 항목 9-11). NaN_3, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 퀴누클리딘 및 메틸 티오글리콜레이트를 포함한 다른 HAT 매개체는 결합 해리 에너지(BDE)가 1a에 대한 HAT를 촉진하기에 충분하지만 수율을 낮추었다(도 1, 항목 12 -15). HAT 매개체 nBu_4NN_3의 로딩을 5mol%로 감소시키면 전환율이 감소했다(도 1, 항목 16). 전류 또는 nBu_4NN_3이 없을 때 반응은 생성물을 생성하지 않았고 공기는 해로운 영향을 미쳤다. (도 1, 항목 18-20).

[0111] **2. 다양한 기질(출발물질)을 이용한 합성 실험**

[0112] **(실험조건)**

[0113] 1a - 0.1 mmol; 2 - 0.15 mmol; MeCN - 0.03 M; Ar 분위기; 괄호 - 부분이성질체 비율;

[0114] 단, 위첨자 c로 표시된 화합물의 경우 알켄 2의 양을 3 당량으로 사용하여 실험을 진행함

[0115] **(실험결과)**

[0116] 최적화된 조건에서 다양한 알켄 2를 사용하여 기질 범위를 조사했다. 도 2에서 볼 수 있듯이 광범위한 기능화된 이소인돌리논 3을 중간 내지 우수한 수율로 합성할 수 있다. 알켄 2의 전자적 효과는 다양한 치환된 신나메이트를 사용하여 조사했다. 전자가 풍부한 기질은 높은 전환율(3ab-3af)을 보인 반면, 전자가 부족한 신나메이트(3ak)에서는 중간 정도의 수율을 얻었다. 아미노, 브로모 및 케토 그룹을 포함하는 잠재적인 산화환원 가능성이 있는 관능기들은 반응 조건에서 안정적인 것으로 밝혀졌다(3af 및 3ah-3aj). 또한 나프탈렌(3am), 피리딘(3an), 퓨란(3ao), 티오펜(3ap), 인돌(3aq) 및 벤조티오펜(3ar)을 포함한 다양한 아릴 및 헤테로아릴 그룹의 반응 호환성을 조사했다.

[0117] 그 결과, 이러한 기질에서도 동일한 반응이 진행되어 예상한 바와 같이 치환기가 도입되었다. 아릴-치환된 알켄을 알킬기로 대체하면 중간 정도의 수율(3as-3au)로 상응하는 생성물을 얻을 수 있는 것으로 밝혀졌다. 1,3-디엔의 경우 베타 치환의 배타적 형성이 관찰되었다(3av). 에스테르 함유 알켄 외에도 케톤, 아미드, 니트릴, 포스포네이트, 페닐 설폰 및 설폰아미드를 포함한 다양한 전자 끄는 그룹이 원활하게 참여하여 원하는 생성물을 양호한 수율(3aw-3aac)로 산출했다. 에스트론 유도체가 해당 제품(3aad)을 제공하기 위해 잘 견디는 후기 단계 기능화가 조사되었다.

[0118] 탠덤 C-C 결합 형성은 반응 효율 및 분자 복잡성 구축에 큰 이점을 제공한다. 4차 탄소 중심의 존재와 함께 스피로사이클은 독특한 합성 문제를 제시한다. 이와 같이, 스피로사이클 합성을 위한, 단일 단계에서 2개의 C-C 결합 형성을 위한 이중 HAT 공정의 가능성을 조사했다. 그 결과, 탠덤 분자간 고리화는 1,2-디비닐 치환된 아렌을 수용체(3aae-3aah)로 사용하여 해당하는 스피로사이클을 좋은 수율로 제공하도록 원활하게 진행되었음을 확인했다.

[0119] **3. 이소인돌리논 및 α,β-불포화 락탐의 반응성 검토**

[0120] **(실험조건)**

[0121] 1 - 0.1 mmol; 2 - 0.15 mmol; MeCN - 0.03 M; Ar 분위기; 괄호 - 부분이성질체 비율;

[0122] 단, 윗첨자 c로 표기된 화합물의 경우 알켄 2 양을 3 당량으로 사용하여 실험을 진행한 것이며, 윗첨자 d로 표기된 화합물의 경우 정전압모드 2.5V에서 실험을 진행함

[0123] **(실험결과)**

[0124] 이소인돌리논의 아릴 부분의 전자적 영향에 주의를 기울였습니다(도 3). 전자를 주는 그룹과 전자를 당기는 그룹이 모두 있는 그룹은 좋은 수율(3ba-3fa)을 제공하는 것으로 나타났다. 마찬가지로, 다양한 정도의 전자 효과를 갖는 광범위한 치환기는 isoindolinone의 N-치환체(3ga-3ma)에 대해 잘 반응한다. 또한, 산화환원 불안정성 요오드-치환된 이소인돌리논은 높은 수율을 제공하였다. 위치 선택성을 조사하기 위해 우리는 N-benzyl isoindolinones을 반응 조건에 적용했고 isoindolinones의 N-α methylene에 대한 완전한 선택성이 benzyl 그룹(3na-3oa)의 선택성을 능가한다는 것을 발견했다. C-C 결합 형성에 대한 입체적 영향을 조사하기 위해, 3-메틸 이소인돌리논 및 3-페닐 이소인돌리논을 각각 포함하는 3차 C-H 결합을 갖는 기질에 반응 조건을 적용하였다. 메틸 치환된 이소인돌리논은 아크릴레이트 및 입체적으로 더 밀집된 페닐아크릴레이트 둘 모두와 원활하게 반응하여 4차 중심을 갖는 상응하는 생성물을 제공하는 반면(3pai 및 3pa, 각각 60% 및 65%), 페닐아크릴레이트 및 아크릴로니트릴과 반응하는 경우 페닐 치환된 아크릴레이트가 중간 정도의 수율(3qai 및 3qaj, 각각 47% 및 53%)을 보였다. 또한, N-H 이소인돌리논과 페닐아크릴레이트 및 아클리로니트릴이 각각 반응하여 각각 커플링 생성물 3ra 및 3raj를 생성하였다. 더욱이, 우리는 1,2-디히드로이소퀴놀리논과의 반응이 94% 수율로 3sa를 제공한다는 사실을 발견하였다.

[0125] 이소인돌리논 외에도 다양한 α,β-불포화 락탐이 반응에 원활하게 참여하는 것으로 나타났다. 지방족 및 아릴기를 함유하는 α-치환 및 β-치환 락탐 모두 양호한 수율 내지 중간 수율(3ta-3xa)로 커플링 생성물을 제공하였다. 구조적으로 더 복잡한 α, β-이치환된 이환식 락탐과의 반응은 또한 우수한 수율로 상응하는 커플링 생성물을 산출하였다. 우리는 또한 bicyclic lactam의 고리 접합부에서 C-C 결합 형성의 가능성을 조사했습니다. 기쁘게도 다양한 기능화된 락탐이 얻어졌습니다(3ta- 3bbak).

[0126] **4. γ-락탐류 유도체의 분자내 고리화 반응의 검토**

[0127] **(실험조건)**

[0128] 4 - 0.1 mmol; MeCN - 0.03 M; Ar 분위기; 괄호 - 부분이성질체 비율;

[0129] 단, 윗첨자 c로 표기된 화합물의 경우 Mg 캐소드를 사용하여 실험을 진행함

[0130] **(실험결과)**

[0131] 분자간 커플링의 범위가 설정됨에 따라 프로토콜이 분자내 환형으로 확장될 수 있는지 여부에 대하여 확인하였다 (도 4). 테더 부착 부위에 따라 spiro- 및 fused-cycle이 중간 내지 우수한 수율로 합성되었다. 스피로사이클과 관련하여 5원 및 6원 탄소환의 형성이 입증되었다(5a, 5b). N2 위치에 대한 대체 테더 부착으로 다양한 융합 링 시스템(5c-5f)을 준비할 수 있다.

[0132] **5. 이소인돌리논과 N-설포닐 이민의 커플링 반응**

[0133] **(실험조건)**

[0134] 1a - 0.4 mmol; 6- 1.2 mmol; MeCN - 0.1 M; Ar 분위기; 괄호 - 부분이성질체 비율;

[0135] 단, 윗첨자 c로 표기된 화합물의 경우 정전압모드 6V에서 실험을 진행함

[0136] **(실험결과)**

[0137] 다음으로, N-설포닐 이민을 커플링 파트너로 조사하였다(도 5). 1a 및 N-설포닐 이민(6a)를 기질로 사용한 초기 시도는 알켄과의 반응을 위한 표준 조건에서 33% 수율로 설폰아미드 7aa를 제공했지만 0.1M의 더 높은 농도에서 수행할 때 훨씬 개선된 75% 수율을 얻었다. 최적화된 조건에서 범위 반응에 대해 조사했다. 다양한 치환된 이민이 해당하는 설폰아미드를 양호한 수율에서 중간 정도의 수율로 제공한 반면, 전자 결핍 이민인 메틸 벤조에이트 설폰 아미드(7ag)는 내성이 좋지 않은 것으로 나타났습니다. 우리는 또한 티오펜이 퓨란에 대해 우수한 반응성을 나타내는 티오펜 및 퓨란을 포함한 헤테로아릴 이민의 반응성을 조사했다. 또한, 낮은 수율에도 불구하고, 알킬 이민을 사용하여 상응하는 생성물 7ak을 얻었다.

[0138] **6. 그램-규모에서의 합성 반응**

[0139] **(실험조건)**

[0140] 괄호 - 부분이성질체 비율;

[0141] **(실험결과)**

[0142] 우리는 1.03g의 1a로 반응을 수행하여 그램-규모에서의 반응에 대한 방법을 조사했으며, 이는 77% 수율로 3aa를 제공했다(도 6A). 기능화된 이소인돌리논의 유용성은 dihydroari-stolactam 및 aristolactam 스캐폴드 8a 및 8b로의 손쉬운 변환에 의해 입증되었다(도 6B). 또한, pyrrolizidines은 isoindoli-none 3ja로부터 8d를 제조할 수 있는 다양한 중요한 생물학적 활성을 갖는 것으로 알려져 있다(도 6C).

[0143] **7. 수소 전달 촉매가 미치는 영향의 검토**

[0144] 알켄과 이민 사이의 반응 효율의 상당한 농도 의존성을 관찰한 결과, 우리는 별개의 반응 메커니즘이 작동 중일 수 있다고 추측했다. 알켄과 관련된 메커니즘을 설명하기 위해 몇 가지 제어 실험과 밀도 기능 이론(DFT) 계산을 수행했으며, 반응은 도 7에서 보는 바와 같다. 첫째, 1a의 활성화가 1a의 직접 산화가 아닌 azide의 양극 산화에 의해 형성된 azido 라디칼에 의한 HAT를 포함한다는 것을 확인하기 위해 nBu_4NN_3가 없는 상태에서 반응을 수행했으며 전환을 찾지 못했다(도 7A-i). 산화환원 과정에 대한 통찰력을 얻기 위해 1a, 2a 및 HAT 매개체 아지드에 대한 순환 전압전류법(CV)을 수행했다.

[0145] 이 정보를 바탕으로 전압 제어 실험을 수행했습니다. azide를 산화시키기에 충분하지만(Ep/2ox = 0.7 V vs. SCE) 1a를 산화시킬 수 없는 1.8 V에서 반응을 수행했을 때(Ep/2ox = 2.25 V vs. SCE), 3aa의 형성이 관찰되었다. (도 7 A-ii). 이 관찰은 반응이 HAT 메커니즘을 통해 진행된다는 것을 뒷받침한다. azido 라디칼에 의한 1a의 HAT는 계산된 BDE(SMD (MeCN)의 B3LYP-D3/6-31G(d)에서 DFT 계산 결과, 1a의 경우 78.7kcal/mol vs HN_3의 경우 88.4kcal/mol)를 기반으로 하는 유리한 프로세스인 것으로 보인다. 또한, 라디칼 소거제인 2,6-Di-tert-부틸-4-메틸페놀(BHT)의 첨가가, HRMS에 의해 확인된 1a-BHT 부가물 동정과의 반응을 완전히 억제함을 관찰함으로써 라디칼 중간체의 존재를 확인하였다. (도 7B).

[0146] **8. N-설포닐 이민을 수반하는 합성 반응 메커니즘의 검토**

[0147] 다음으로, 우리는 N-sulfonyl imine과 관련된 반응 메커니즘을 조사했다(도 8). 알켄과의 반응과 유사하게, 아지드가 없는 반응은 미량의 7aa만을 제공했다. 더 중요하게는, 우리는 18% 수율로 이민 이량체 6'aa의 형성을 관찰했으며, 이는 6a에서 파생된 라디칼 종의 형성을 시사한다(도 8A). 이것은 1a의 부재 하에 반응을 수행함으로써 추가로 확증되었고, 이는 29% 수율로 6'aa의 형성을 초래하였다(도 8B). 또한, 해당 BHT 부가물을 관찰하여 1a에서 유래한 라디칼 종의 형성을 확인하였다(도 8C). 이러한 결과는 N-설포닐 라디칼 음이온(C)과 1a 라디칼 중간체(A)를 포함하는 반응을 강력하게 시사한다.

[0148] **9. 반응 메커니즘의 검토**

[0149] 대조 실험 및 DFT 계산을 기반으로 하여 반응 메커니즘이 도 9에 제안되었다. 아지드의 양극 산화는 azido 라디칼을 제공하며, 이는 1a에서 HAT를 매개하여 A를 형성했다. 이후에 2a에 A를 추가하면 dG‡ = 20 kcal/mol인 B가 제공되었다. B는 HAT 후 커플링 제품 3aa를 제공하였다(도 9A).

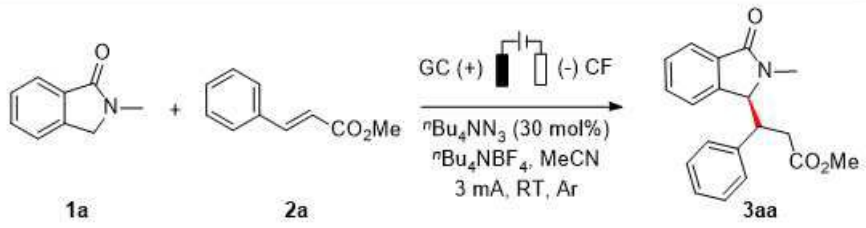
[0150] 다른 한편으로, 대조군 실험에 기초하여 라디칼-라디칼 교차 결합을 포함하는 N-술포닐 이민과의 반응에 대해 별개의 메커니즘이 제안된다(도 9B, 9C). 따라서, HAT에 의해 초기에 형성된 라디칼 종 A는 6a의 음극 환원에 의해 형성된 라디칼 음이온 C와 커플링을 겪었다(도 9D). 메커니즘을 확증하기 위해 우리는 무장애(barrierless) 커플링이 dG = -24.8 kcal/mol인 고도의 격렬한 반응으로 이어지는 DFT 계산을 수행했다. 우리는 또한 6a에 대한 A의 라디칼 첨가를 수반하는 대체 반응 경로를 조사했는데, 이는 dG‡ = 24.2 kcal/mol에서 바람직하지 않은 것으로 판명되었다(도 9C).

[0151] **10. 결론**

[0152] 결론적으로, HAT를 통한 C(sp3)-H 결합의 전기화학적 활성화를 기반으로 하여 γ-락탐류 화합물의 기능화가 가능하였고, 촉매량의 nBu_4NN_3를 HAT 매개체로 사용함으로써 γ-락탐류 화합물과 알켄 및 N-설포닐 이민의 커플링 반응이 광범위한 기질 범위로 진행되었다. 더욱이, 분자간 방식으로 메틸렌 그룹으로부터 4차 탄소 중심의 구조화는 이중 HAT 공정을 기반으로 달성되었음을 메커니즘을 통해 확인할 수 있다. 실험 및 DFT 계산을 포함한 자세한 기계 연구는 반응 경로를 설명했다.

도면

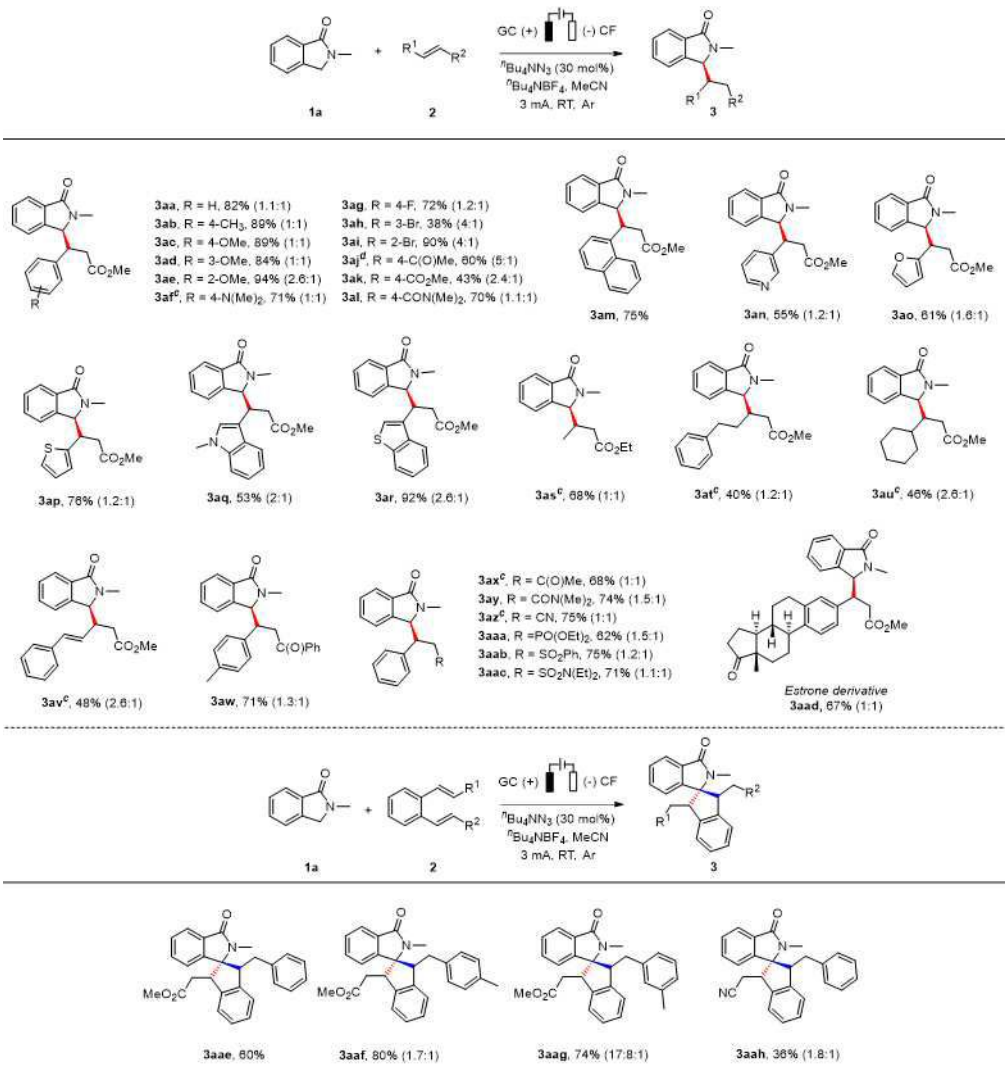
도면1



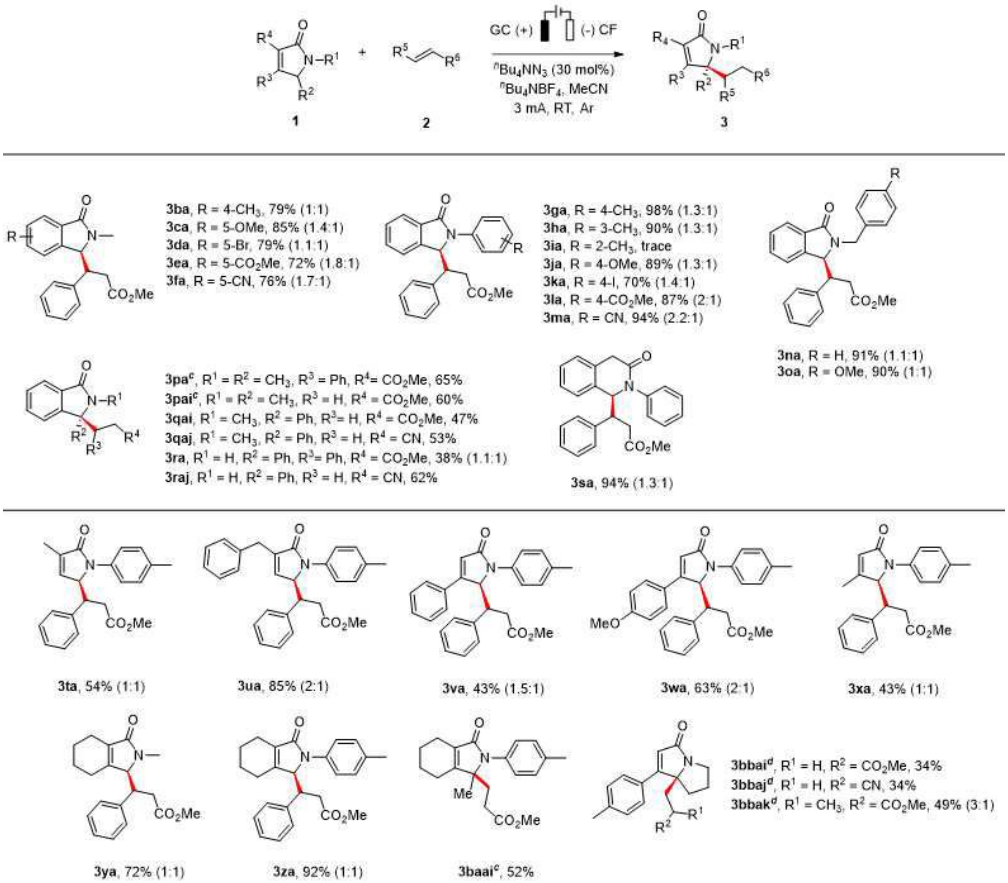
1a 2a 3aa

Entry	Variation from the standard conditions	Yield (%)
1	none	78 (82)[b]
2	6 mA	75
3	2.5 V	55
4	$LiClO_4$ instead of $^nBu_4NBF_4$	NR
5	$^nBu_4NPF_6$ instead of $^nBu_4NBF_4$	76
6	DMF instead of MeCN	53
7	DCM instead of MeCN	NR
8	MeOH instead of MeCN	NR
9	C (+)|C (-) instead of GC (+)|CF (-)	59
10	GC (+)|C (-) instead of GC (+)|CF (-)	70
11	C (+)|CF (-) instead of GC (+)|CF (-)	69
12	NaN_3 instead of $^nBu_4NN_3$	trace
13	DABCO instead of $^nBu_4NN_3$	28
14	quinuclidine instead of $^nBu_4NN_3$	4
15	methyl thioglycolate instead of $^nBu_4NN_3$	NR
16	$^nBu_4NN_3$ (5 mol%)	45
17	$^nBu_4NN_3$ (1 equiv.)	79
18	no $^nBu_4NN_3$	NR
19	no electricity	NR
20	under air	14

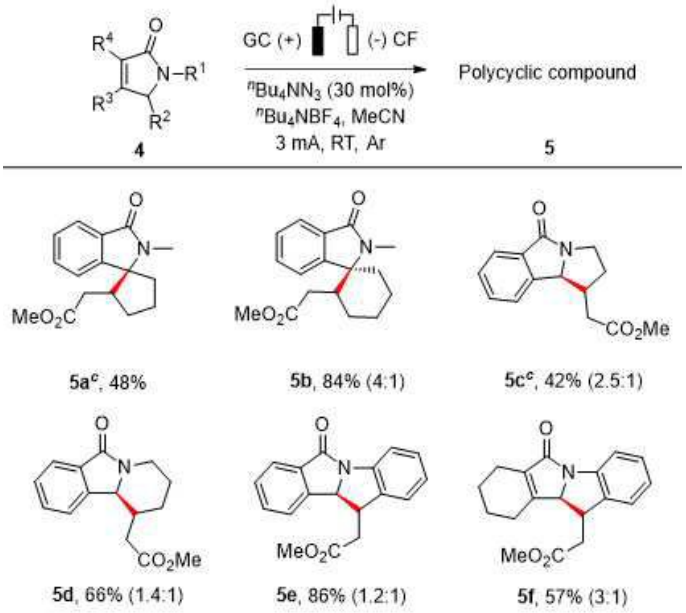
도면2


GC (+) (-) CF
nBu4NN3 (30 mol%)
nBu4NBF4, MeCN
3 mA, RT, Ar
1a
2
3
3aa, R = H, 82% (1.1:1)
3ab, R = 4-CH3, 89% (1:1)
3ac, R = 4-OMe, 89% (1:1)
3ad, R = 3-OMe, 84% (1:1)
3ae, R = 2-OMe, 94% (2.6:1)
3af[c], R = 4-N(Me)2, 71% (1:1)
3ag, R = 4-F, 72% (1.2:1)
3ah, R = 3-Br, 38% (4:1)
3ai, R = 2-Br, 90% (4:1)
3aj[d], R = 4-C(O)Me, 60% (5:1)
3ak, R = 4-CO2Me, 43% (2.4:1)
3al, R = 4-CON(Me)2, 70% (1.1:1)
3am, 75%
3an, 55% (1.2:1)
3ao, 61% (1.6:1)
3ap, 76% (1.2:1)
3aq, 53% (2:1)
3ar, 92% (2.6:1)
3as[c], 68% (1:1)
3at[c], 40% (1.2:1)
3au[c], 46% (2.6:1)
3av[c], 48% (2.6:1)
3aw, 71% (1.3:1)
3ax[c], R = C(O)Me, 68% (1:1)
3ay, R = CON(Me)2, 74% (1.5:1)
3az[c], R = CN, 75% (1:1)
3aaa, R =PO(OEt)2, 62% (1.5:1)
3aab, R = SO2Ph, 75% (1.2:1)
3aac, R = SO2N(Et)2, 71% (1.1:1)
Estrone derivative
3aad, 67% (1:1)
GC (+) (-) CF
nBu4NN3 (30 mol%)
nBu4NBF4, MeCN
3 mA, RT, Ar
1a
2
3
3aae, 60%
3aaf, 80% (1.7:1)
3aag, 74% (17:8:1)
3aah, 36% (1.8:1)

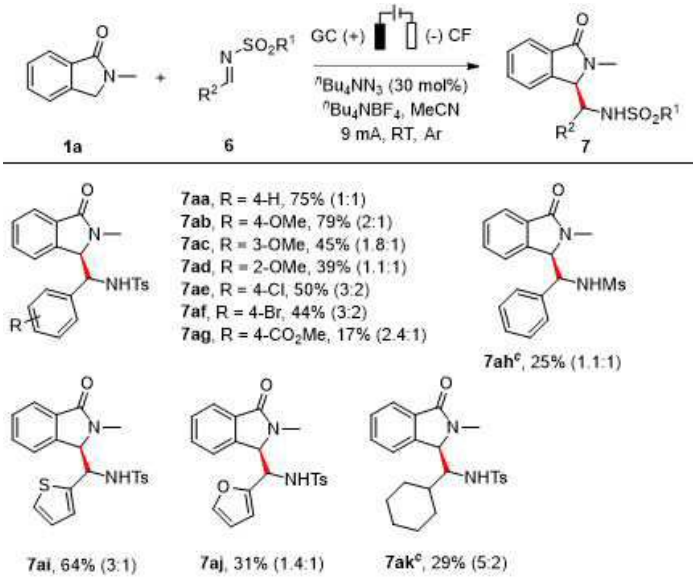
도면3


GC (+) (-) CF
^{n}Bu$_4$NN$_3$ (30 mol%)
^{n}Bu$_4$NBF$_4$, MeCN
3 mA, RT, Ar
1
2
3
3ba, R = 4-CH$_3$, 79% (1:1)
3ca, R = 5-OMe, 85% (1.4:1)
3da, R = 5-Br, 79% (1.1:1)
3ea, R = 5-CO$_2$Me, 72% (1.8:1)
3fa, R = 5-CN, 76% (1.7:1)
3ga, R = 4-CH$_3$, 98% (1.3:1)
3ha, R = 3-CH$_3$, 90% (1.3:1)
3ia, R = 2-CH$_3$, trace
3ja, R = 4-OMe, 89% (1.3:1)
3ka, R = 4-I, 70% (1.4:1)
3la, R = 4-CO$_2$Me, 87% (2:1)
3ma, R = CN, 94% (2.2:1)
3na, R = H, 91% (1.1:1)
3oa, R = OMe, 90% (1:1)
3pa[c], R^1 = R^2 = CH$_3$, R^3 = Ph, R^4= CO$_2$Me, 65%
3pai[c], R^1 = R^2 = CH$_3$, R^3 = H, R^4 = CO$_2$Me, 60%
3qai, R^1 = CH$_3$, R^2 = Ph, R^3= H, R^4 = CO$_2$Me, 47%
3qaj, R^1 = CH$_3$, R^2 = Ph, R^3 = H, R^4 = CN, 53%
3ra, R^1 = H, R^2 = Ph, R^3= Ph, R^4 = CO$_2$Me, 38% (1.1:1)
3raj, R^1 = H, R^2 = Ph, R^3 = H, R^4 = CN, 62%
3sa, 94% (1.3:1)
3ta, 54% (1:1)
3ua, 85% (2:1)
3va, 43% (1.5:1)
3wa, 63% (2:1)
3xa, 43% (1:1)
3ya, 72% (1:1)
3za, 92% (1:1)
3baai[c], 52%
3bbai[d], R^1 = H, R^2 = CO$_2$Me, 34%
3bbaj[d], R^1 = H, R^2 = CN, 34%
3bbak[d], R^1 = CH$_3$, R^2 = CO$_2$Me, 49% (3:1)

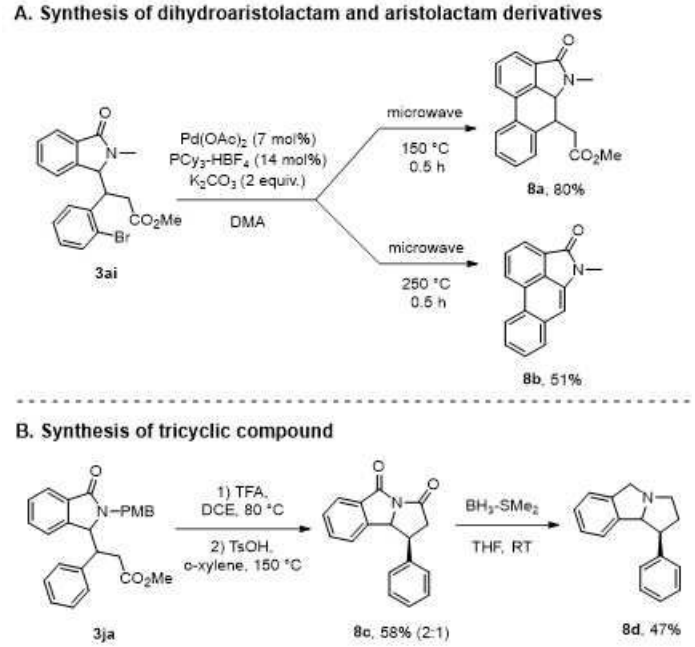
도면4


GC (+) (-) CF
^{n}Bu$_4$NN$_3$ (30 mol%)
^{n}Bu$_4$NBF$_4$, MeCN
3 mA, RT, Ar
Polycyclic compound
4
5
5a[c], 48%
5b, 84% (4:1)
5c[c], 42% (2.5:1)
5d, 66% (1.4:1)
5e, 86% (1.2:1)
5f, 57% (3:1)

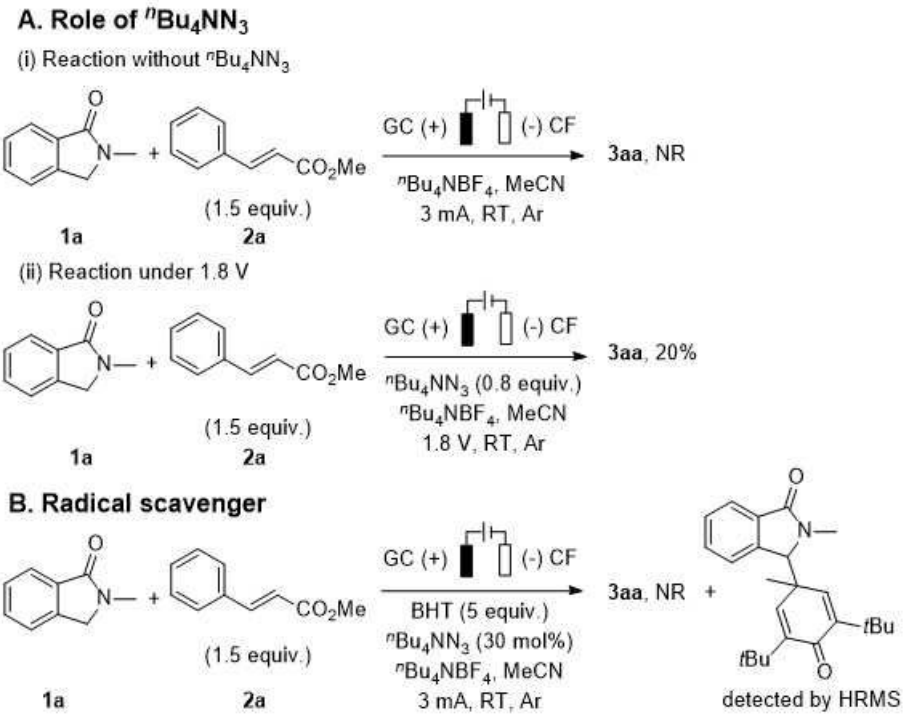
도면5


GC (+)
(-) CF
^{n}Bu$_4$NN$_3$ (30 mol%)
^{n}Bu$_4$NBF$_4$, MeCN
9 mA, RT, Ar
1a
6
7
7aa, R = 4-H, 75% (1:1)
7ab, R = 4-OMe, 79% (2:1)
7ac, R = 3-OMe, 45% (1.8:1)
7ad, R = 2-OMe, 39% (1.1:1)
7ae, R = 4-Cl, 50% (3:2)
7af, R = 4-Br, 44% (3:2)
7ag, R = 4-CO$_2$Me, 17% (2.4:1)
7ah^c, 25% (1.1:1)
7ai, 64% (3:1)
7aj, 31% (1.4:1)
7ak^c, 29% (5:2)

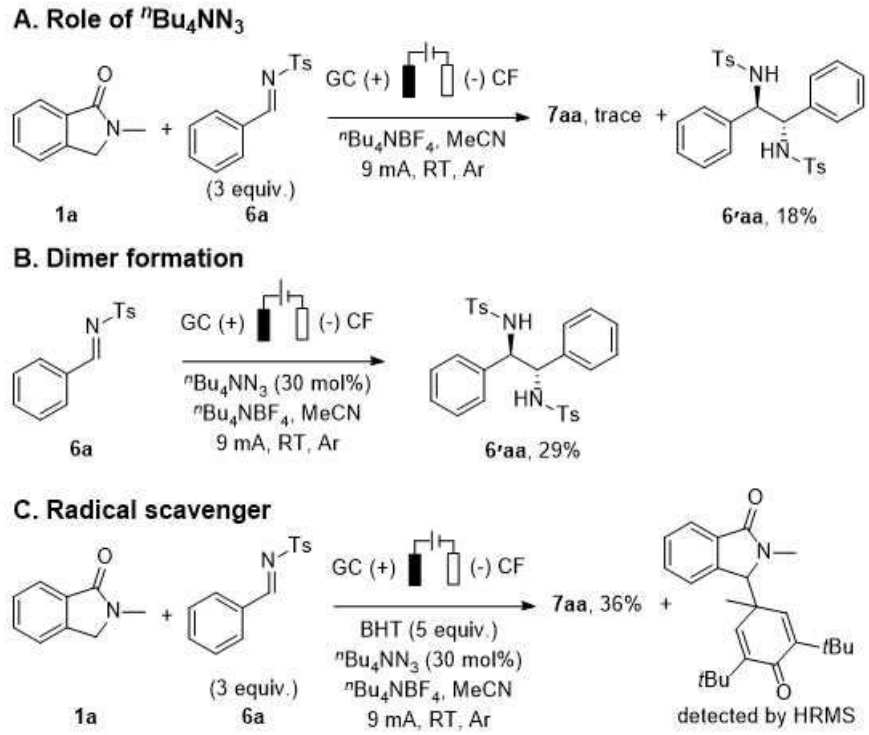
도면6


A. Synthesis of dihydroaristolactam and aristolactam derivatives
Pd(OAc)$_2$ (7 mol%)
PCy$_3$-HBF$_4$ (14 mol%)
K$_2$CO$_3$ (2 equiv.)
DMA
microwave
150 °C
0.5 h
microwave
250 °C
0.5 h
3ai
8a, 80%
8b, 51%
B. Synthesis of tricyclic compound
1) TFA,
DCE, 80 °C
2) TsOH,
o-xylene, 150 °C
BH$_3$-SMe$_2$
THF, RT
3ja
8c, 58% (2:1)
8d, 47%

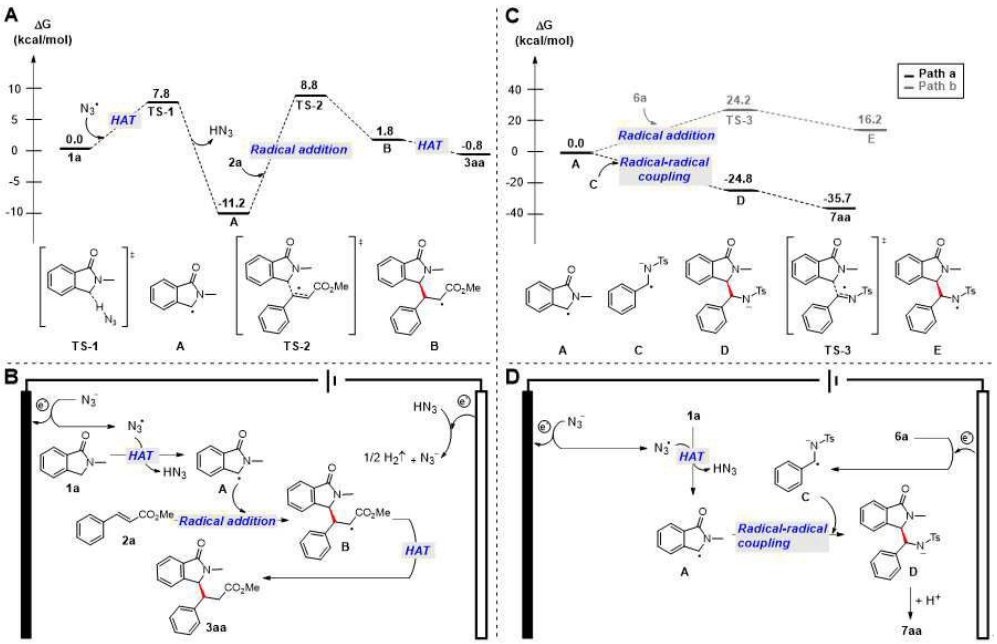
도면7


A. Role of $^{n}Bu_4NN_3$
(i) Reaction without $^{n}Bu_4NN_3$
GC (+) (-) CF
$^{n}Bu_4NBF_4$, MeCN
3 mA, RT, Ar
3aa, NR
(1.5 equiv.)
1a
2a
(ii) Reaction under 1.8 V
GC (+) (-) CF
$^{n}Bu_4NN_3$ (0.8 equiv.)
$^{n}Bu_4NBF_4$, MeCN
1.8 V, RT, Ar
3aa, 20%
(1.5 equiv.)
B. Radical scavenger
GC (+) (-) CF
BHT (5 equiv.)
$^{n}Bu_4NN_3$ (30 mol%)
$^{n}Bu_4NBF_4$, MeCN
3 mA, RT, Ar
3aa, NR
detected by HRMS

도면8


A. Role of $^{n}Bu_4NN_3$
GC (+) (-) CF
$^{n}Bu_4NBF_4$, MeCN
9 mA, RT, Ar
7aa, trace
6'aa, 18%
(3 equiv.)
1a
6a
B. Dimer formation
$^{n}Bu_4NN_3$ (30 mol%)
6'aa, 29%
C. Radical scavenger
BHT (5 equiv.)
7aa, 36%
detected by HRMS

도면9


A
ΔG (kcal/mol)
10
5
0
-5
-10
0.0
1a
HAT
7.8
TS-1
HN3
-11.2
A
Radical addition
2a
8.8
TS-2
1.8
B
HAT
-0.8
3aa
TS-1
A
TS-2
B
C
ΔG (kcal/mol)
40
20
0
-20
-40
Path a
Path b
6a
24.2
TS-3
16.2
E
0.0
A
C
Radical addition
Radical-radical coupling
-24.8
D
-35.7
7aa
A
C
D
TS-3
E
B
1a
HAT
HN3
A
2a
Radical addition
B
HAT
3aa
1/2 H2↑ + N3
D
1a
HAT
HN3
6a
C
Radical-radical coupling
A
D
+ H+
7aa