



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0088577  
(43) 공개일자 2013년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 209/46 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)  
B01J 23/46 (2006.01) B01J 31/16 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-0009903  
(22) 출원일자 2012년01월31일  
심사청구일자 2012년01월31일  
기술이전 희망 : 기술양도, 실시권허여, 기술지도

(71) 출원인  
울산대학교 산학협력단  
울산 남구 무거2동 산29  
(72) 발명자  
김인수  
울산광역시 남구 옥현로 92-12 211동604호 (무거동, 울산옥현(2)주공아파트)  
박언정  
울산광역시 남구 대암로 113 703호 (야음동)  
(74) 대리인  
특허법인 충정

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 로듐 촉매를 이용한 이소인돌린 유도체의 합성방법

(57) 요약

본 발명은 인돌린계 화합물의 합성방법에 관한 것으로, 구체적으로 로듐 촉매를 이용하여 1차 벤즈아마이드와 아릴 알데하이드로부터 산화적 아실화와 분자내 아미노고리화의 연속 반응으로 3-히드록시이소인돌린-1-원을 높은 수율로 제조하는 방법을 제공한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|        |                                                   |
|--------|---------------------------------------------------|
| 과제고유번호 | 2011-0005400                                      |
| 부처명    | 교육과학기술부                                           |
| 연구사업명  | 일반연구자지원사업                                         |
| 연구과제명  | 전이금속촉매 하 sp2 탄소-수소 또는 탄소-할로젠 결합의 카보닐 또는 이민첨가반응 개발 |
| 주관기관   | 울산대학교 산학협력단                                       |
| 연구기간   | 2011.05.01 ~ 2012.04.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업         |
| 과제고유번호 | 2011-2-80-81                                      |
| 부처명    | 환경부                                               |
| 연구사업명  | 연구개발사업                                            |
| 연구과제명  | 유해물질 배출 저감을 위한 친환경 합성법 개발                         |
| 주관기관   | 울산대학교 산학협력단                                       |
| 연구기간   | 2011.05.17 ~ 2011.12.31                           |

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

용매 중에서 로튬 촉매 및 산화제의 존재 하에 하기 화학식 1a의 1차 벤즈아마이드계 화합물을 하기 화학식 1b의 알데히드와 반응시켜 직접적으로 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 인돌린계 화합물의 합성방법:

<화학식 1a>



<화학식 1b>



<화학식 1>



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고, n이 0인 경우 5각환으로 연결되며;

Z는 탄소, 질소, 황 및 산소 중에서 선택되고;

R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, 및 R<sub>13</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 하이드록실, 아민, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴 중에서 선택되고, 2 이상이 상호 결합되어 환을 형성할 수 있으며;

R<sub>2</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴이고; R<sub>3</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴이다.

### 청구항 2

제1 항에 있어서,

상기 로튬 촉매는 로튬 전구체와 리간드로부터 유도된 양이온성 로튬 복합체인 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1a의 화합물에서 R<sub>3</sub>는 메틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 벤질, 및 페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법.

### 청구항 4

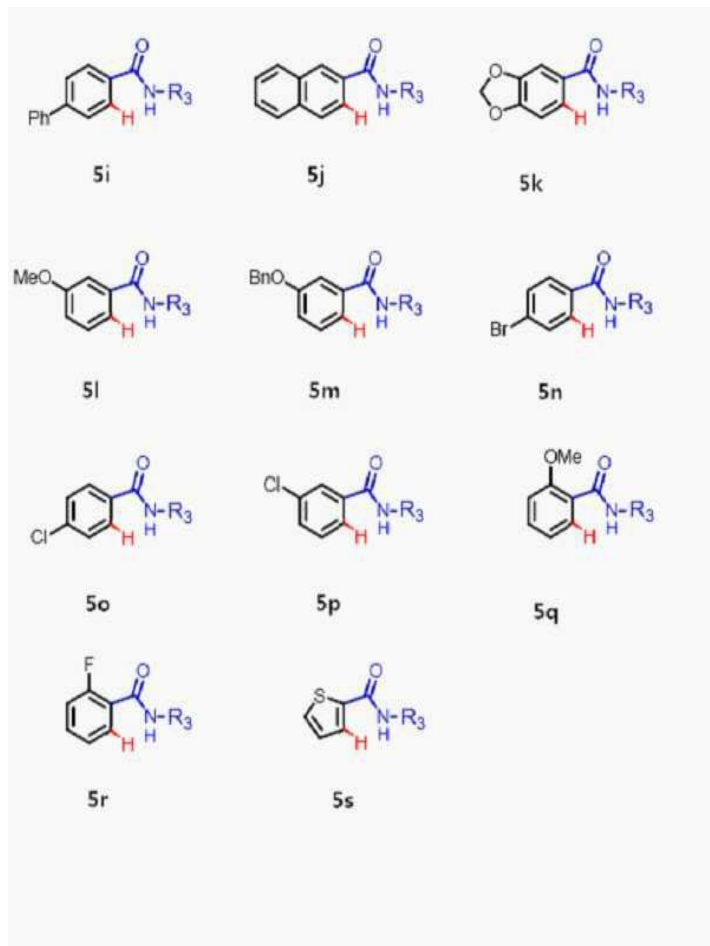
제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1a의 화합물에서  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , 및  $R_{13}$  는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 알콕시, 및  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 가 서로 연결되어 형성된 환 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성 방법.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 1a의 화합물은 하기 화학식 5i 내지 5s 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법.



#### 청구항 6

제 1 항에 있어서,

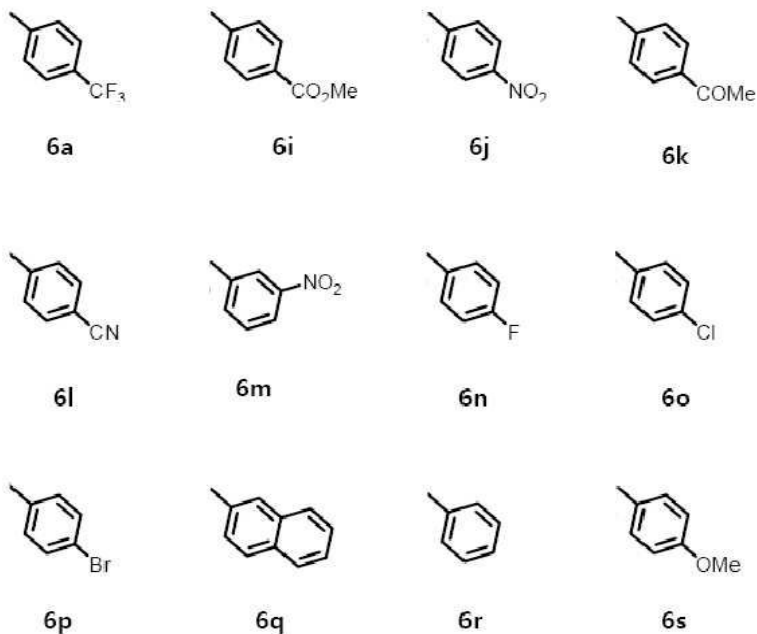
상기 화학식 1b의 알데하이드에서  $R_2$ 는 치환 또는 비치환의 페닐, 나프틸, 티에닐, 피리딘, 푸란, 피란, 티오펜 및 인돌로 이루어진 군 중에서 선택되고,

상기 치환된 경우 치환기는 할로겐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬, 시아노,  $-NO_2$ , OH 및 SH로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법.

#### 청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1b의 알데하이드에서  $R_2$ 는 하기 화학식 6i 내지 6s 로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법:



#### 청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 산화제는  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , 벤조퀴논,  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  및 tert-부틸히드로겐 퍼옥사이드로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법

#### 청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 용매는 테트라하이드로퓨란(THF), 1,4-디옥산 및 테트라하이드로피라닐(THP)로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법.

#### 청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 반응은 비활성 또는 진공 분위기 하에서 100 내지 180°C의 온도로 20 내지 48 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 인돌린계 화합물의 합성방법.

#### 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 제조된 인돌린계 화합물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 로뎀 촉매를 이용하여 이소인돌린 유도체를 직접적이고 효과적으로 합성하는 방법 및 이러한 방법으로 제조된 이소인돌린 유도체에 관한 것이다.

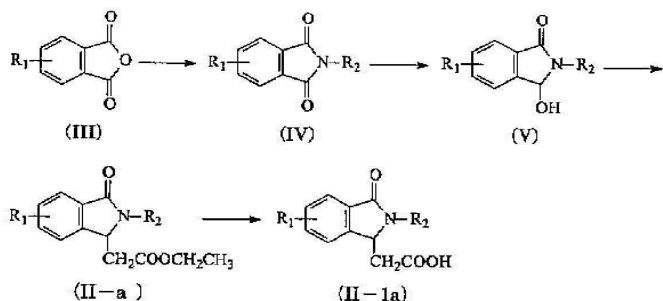
#### 배경기술

[0002] 3-히드록시이소인돌린-1-원은 수많은 합성 또는 천연의 이뇨제나 고혈압 치료제와 같은 바이오활성 화합물들에 매우 흔한 구조로, 종래 3-히드록시이소인돌린-1-원은 유기금속 시약 또는 기타 프탈이미드 유도체에 대한 친핵체를 첨가하는 위치선택적 부가반응으로 합성되었다. 또한, 유사산( $\Psi$ -acid chlorides) 클로라이드와 아민의 축

합으로 3-히드록시이소인돌린-1-원을 합성하는 기술이 개시되어 있다. 그 밖에, 카르복실산 유도체를 갖는 1차 아마이드 모이어티를 포함하는 화합물의 프리델-크래프츠 아실화한 후 분자내 고리화를 통해 합성하는 방법도 보고된 바 있다.

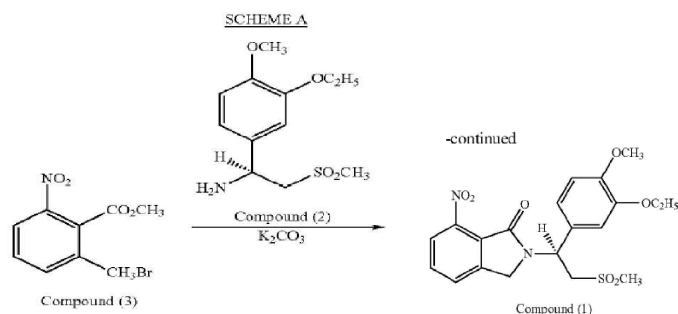
[0003] 그러나, 합성의 관점에서 이러한 방법들은 근본적인 문제를 갖고 있는 바, 오르가노메탈릭 시약을 다루는 것이 매우 까다롭고 관능기 저항성이 낮으며, 반응 조건이 엄격하고 커플링 부분을 미리 활성화할 필요가 있다는 점이다.

[0004] 한편, 이소인돌린의 유도체의 합성법과 관련하여 일본특허공개공보 제58-189163호와 이를 인용하는 한국공개특허 제2005-0070140 호는 화합물(IV)을 메탄올과 테트라히드로푸란의 혼합 용액 중에서 브롬화수소나트륨으로 환원하여 화합물(V)을 얻고, 톨루엔 중의 화합물(V)을  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$ 와 함께 가열하여 화합물(II-a)를 얻고, 그리고 나서 화합물(II-a)를 가수분해하여 화합물(II-1a)를 얻는 기술을 개시한다.



[0005]

[0006] 또한 미국공개특허 제2011/0087033호에 따르면, 하기 반응식A와 같이 포타슘 카보네이트 촉매를 이용하여 화합물2와 3을 반응시켜 이소인돌린-1-원 유도체를 제조하는 방법을 개시하고 있다.



[0007]

[0008] 따라서, 합성 단계가 적고 쉽게 이용할 수 있는 시작물질을 활용하는 3-히드록시이소인돌린-1-원의 합성 방법을 개발하는 것이 필요하다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

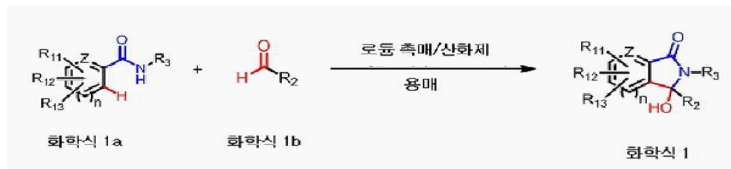
[0009] 그리하여, 본 발명의 목적은 직접적이고 용이한 방법으로 이소인돌린계 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 또한, 본 발명의 목적은 전이금속 촉매 하에서 산화적 아실화와 분자 내 고리화를 통해 인돌린계 화합물, 즉 3-히드록시이소인돌린-1-원을 합성하는 방법 및 상기 방법을 통해 제조된 인돌린계 화합물을 제공하고자 한다.

### 과제의 해결 수단

[0011] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 반응식 1과 같이, 용매 중에서 로듐 촉매 및 산화제의 존재 하에서 화학식 1a의 1차 벤즈아마이드계 화합물을 하기 화학식 1b의 알데히드와 반응시켜 직접적으로 하기 화학식 1의 화합물을 합성하는 단계를 포함하는 인돌린계 화합물의 합성방법을 제공한다.

[0012] <반응식 1>

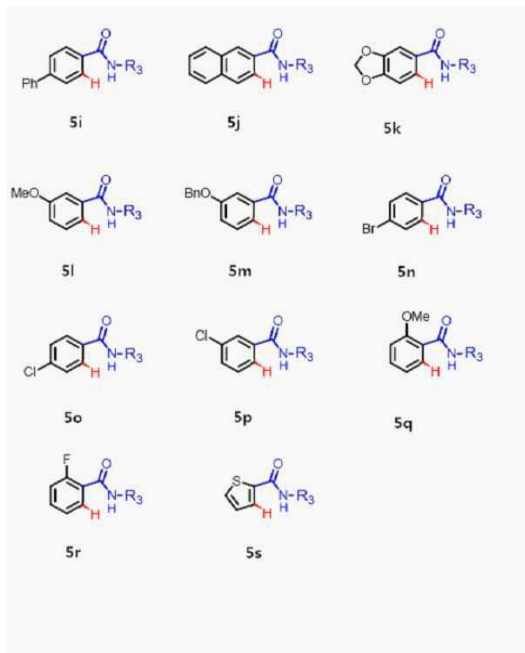


[0013]

[0014] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고, n이 0인 경우 5각환으로 연결되며, Z는 탄소, 질소, 황 및 산소 중에서 선택되고, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, 및 R<sub>13</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 하이드록실, 아민, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴 중에서 선택되고, 2 이상이 상호 결합되어 환을 형성할 수 있으며, R<sub>2</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴이고, R<sub>3</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴이다.

[0015] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 화학식 1a의 화합물에서 R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, 및 R<sub>13</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 알콕시, 및 R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>가 서로 연결되어 형성된 환 중에서 선택될 수 있다.

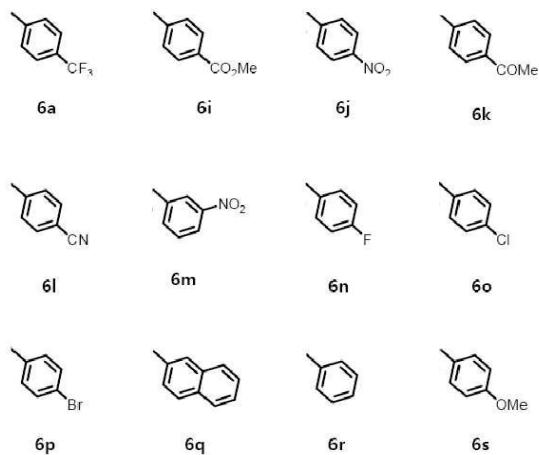
[0016] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 1a의 화합물은 하기 화학식 5i 내지 5s 중에서 선택될 수 있다.



[0017]

[0018] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 화학식 1b의 알데히드에서 R<sub>2</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴이고, 바람직하게는 치환 또는 비치환의 페닐, 나프틸, 티에닐, 피리딘, 퓨란, 피란, 티오펜 및 인돌로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다. 여기서 치환된 경우 치환기는 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 시아노, -NO<sub>2</sub>, OH 및 SH로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.

[0019] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 화학식 1b의 알데히드에서 R<sub>2</sub>는 하기 화학식 6i ~ 6s 로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.



[0020]

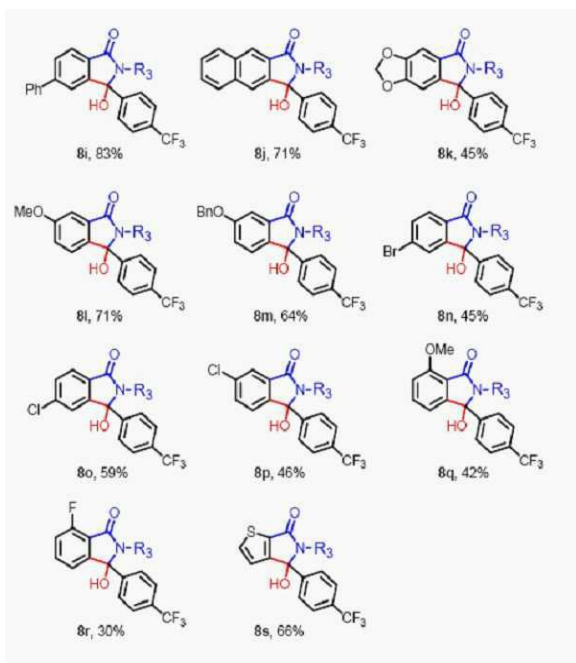
[0021] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 로듐 촉매는 로듐 전구체와 리간드로부터 유도된 양이온성 로듐 복합체일 수 있다.

[0022] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 산화제는  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , 벤조퀴논,  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  및 tert-부틸히드로겐 퍼옥사이드로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에서, 상기 용매는 테트라하이드로퓨란 (THF), 1,4-디옥산 및 THP로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.

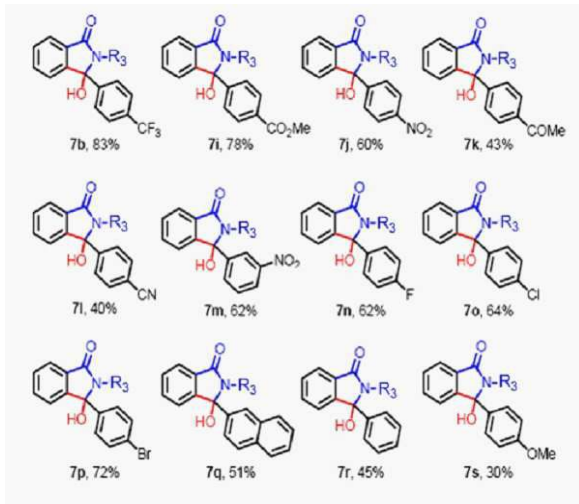
[0023] 상기 반응은 비활성 또는 진공 분위기 하에서 100 내지  $180^\circ\text{C}$ 의 온도로 20 내지 48 시간 동안 수행될 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명의 상술한 방법으로 제조된 인돌린계 화합물을 제공한다.

[0025] 본 발명의 일실시예에서, 상기 화합물은 3-히드록시이소인돌린-1-원 유도체이며, 하기 화합물들이 포함될 수 있다.



[0026]



[0027]

### 발명의 효과

[0028]

본 발명에 따른 이소인돌린계 화합물의 합성방법은 반응수율이 매우 높을 뿐만 아니라, 반응단계가 적고 핸들링이 용이하며, 쉽게 합성이 가능하거나 수득할 수 있는 시작물질을 활용하는 바, 공정성 및 경제성이 매우 우수하다는 효과가 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029]

본 발명은 용매 중에서 전이금속 촉매인 로듐 촉매와 산화제의 존재 하에서 1차 벤즈아마이드계 화합물을 알데히드와 반응시켜 직접적으로 인돌린계 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

[0030]

본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는 달리 정의되지 않는 이상, 하기의 정의를 가지며 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미에 부합된다. 또한 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.

[0031]

용어 "알킬"은 그 자체로 또는 또다른 치환체의 일부로서 달리 설명하지 않으면 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하고, 이는 완전 포화되거나, 일부 또는 전부 불포화될 수 있고, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>은 1 내지 10개 탄소를 의미한다) 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에틸닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0032]

용어 "알킬"은 달리 설명하지 않으면 또한 아래 보다 상세히 정의된 알킬의 유도체, 예를 들어 "헤테로알킬"을 포함하는 의미이다. 탄화수소기에 제한되는 알킬기는 "호모알킬"로 명명한다. 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또다른 용어와 조합하여 달리 설명하지 않으면, 언급된 수의 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 이루어지는 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4 급화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S 및 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 또는 알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 놓일 수 있다. 그 예는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, 및 -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>과 같이, 2개 이하의 헤테로원자는 연속될 수 있다.

[0033]

용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합으로 달리 설명하지 않으면 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 환식 버전을 나타낸다. 용어 "시클로알킬"은 달리 설명하지 않으면 "헤테로시클로알"

킬"을 포함하는 의미이다. 추가로, 헤테로시클로알킬에 대해, 헤테로원자는 헤테로환이 분자의 나머지에 부착되는 위치를 차지할 수 있다.

[0034] 시클로알킬의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헥틸 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 예는 1- (1,2,5,6-테트라히드로피리딘), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0035] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로 또는 또다른 치환체의 일부로서 달리 설명하지 않으면 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C1-C4)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하고 이로 제한되지 않는 것을 의미한다.

[0036] 용어 "아릴"은 달리 설명하지 않으면, 함께 융합되거나 공유 연결되는 단일 고리 또는 다중 고리 (바람직하게는 1 내지 3 고리)일 수 있는 다가불포화의 방향족 치환체를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기 (또는 고리)를 나타내고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4급화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0037] 아릴 및 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 벤질, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤조이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 각각의 상기 언급한 아릴 및 헤테로아릴 고리계에 대한 치환체는 아래 설명되는 허용되는 치환체의 군 중에서 선택된다.

[0038] 용어 "아릴"은 다른 용어와 조합으로 사용될 때 (예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬) 상기 정의된 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 탄소 원자 (예를 들어, 메틸렌기)가 예를 들어, 산소 원자로 교체된 알킬기를 포함하는 (예를 들어, 페녹시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등), 아릴기가 알킬기에 부착되는 라디칼 (예를 들어, 벤질, 페네틸, 피리딜메틸 등)을 포함하는 것을 의미한다.

[0039] 상기 각각의 용어 (예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")는 나타낸 라디칼의 치환 및 비치환 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다. 각각의 종류의 라디칼에 대한 바람직한 치환체를 아래 제공한다.

[0040] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼 (종종 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 및 헤테로시클로알케닐로서 칭하는 기를 포함)에 대한 치환체는 "알킬기"로 총칭하고, 0 내지 (2m'+1) (여기서, m'는 상기 라디칼 내의 탄소 원자의 총수이다) 범위의 수의 -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -할로젠, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R''', -NR'C(O)2R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)2R', -S(O)2NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN 및 -NO<sub>2</sub> 중에서 선택되고 이로 제한되지 않는 다양한 기 중 하나 이상일 수 있다. R', R'', R''' 및 R''''는 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 예를 들어, 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된 아릴, 치환 또는 비치환 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기 또는 아릴알킬기를 나타낸다.

[0041] 본 발명의 화합물이 하나 초과 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 독립적으로 선택되고, 하나 초과 R기가 존재할 때 각각의 R', R'', R''' 및 R''''기도 그러하다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 부착할 때, 이들은 질소 원자와 결합하여 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하고 이로 제한되지 않는 것을 의미한다. 상기 치환체의 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예를 들어 할로알킬 (예를 들어, -CF<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) 및 아실 (예를 들어, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 등)를 포함하는 것을 의미함을 이해할 것이다.

[0042] 알킬 라디칼에 대해 설명한 치환체와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환체는 "아릴기"로서 총칭한다. 치환체는 예를 들어, 0 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자의 총 수 범위의 수의 할로젠, -OR', =O, =NR',

=N-OR', -NR'R'', -SR', -할로젠, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R'R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)2NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN 및 -NO<sub>2</sub>, -R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, 플루오로(C1-C4)알콕시, 및 플루오로(C1-C4)알킬 중에서 선택되고; 여기서 R', R'', R''' 및 R''''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴 중에서 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 초과 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 독립적으로 선택되고, 하나 초과 R기가 존재할 때 각각의 R', R'', R''' 및 R''''기도 그러하다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 및 황 (S) 을 포함한다. 용어 "지향성기 (directing group, DG)"는 방향족 화합물로의 촉매의 접근을 용이하게 해주는 유기 구조를 포함한다.

[0044] 용어 "약"이라는 것은 참조 양, 수준, 값, 수, 빈도, 퍼센트, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이에 대해 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 정도로 변하는 양, 수준, 값, 수, 빈도, 퍼센트, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이를 의미한다.

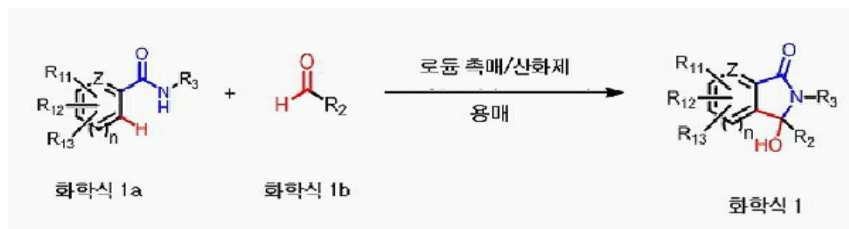
[0045] 본 명세서를 통해, 문맥에서 달리 필요하지 않으면, "포함하다" 및 "포함하는"이란 말은 제시된 단계 또는 원소, 또는 단계 또는 원소들의 군을 포함하나, 임의의 다른 단계 또는 원소, 또는 단계 또는 원소들의 군이 배제되지는 않음을 내포하는 것으로 이해하여야 한다.

[0046] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0047] 본 발명은 벤즈아마이드와 알데하이드를 이용하여 인돌린계 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 생성물은 3-히드록시이소인돌린-1-원(3-hydroxyisindolin-1-ones) 또는 그의 염일 수 있다.

[0048] 본 발명의 방법은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 용매 중에서 로듐 촉매 및 산화제의 존재 하에 하기 화학식 1a의 1차 벤즈아마이드계 화합물을 하기 화학식 1b의 알데하이드와 반응시키는 단계를 포함한다.

[0049] [반응식 1]



[0050]

[0051] 이때, 본 반응은 비활성 또는 진공 분위기 하에서 100~180℃ 온도로 20~48시간 동안 수행되는 것이 바람직하며, 본 발명에 사용되는 산화제는 Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 벤조퀴논, AgOAc, O<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 또는 tert-부틸히드로젠 퍼옥사이드 등이 있으며, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 사용되는 용매는 이에 제한되지는 않으나, 테트라하이드로퓨란(THF), 1,4-디옥산 또는 테트라하이드로피라닐(THP) 등이 사용될 수 있다.

[0052] 본 발명에 사용되는 상기 벤즈아마이드, 알데하이드, 촉매, 리간드 및 산화제는 시판제품을 사용하거나, 공지된 방법 또는 공지된 방법의 변형 방법들로 상기 방법에 적합하고 공지된 반응조건하에서 제조될 수 있다.

[0053] 본 발명의 이소인돌린 유도체의 제조방법은 전이금속과 지향성기(directing group)를 이용함으로써 탄소-수소 결합의 분리를 촉진하는데 유용하고, 이에 C-H 결합을 다양한 C-X (X = 탄소, 산소, 질소 및 할로젠) 결합으로 변형하는 것이 가능해진다.

[0054] 구체적으로 전이금속인 로듐 촉매를 이용하여 1차 벤즈아마이드와 아릴 알데하이드로부터 산화적 아실화와 분자 내 고리화를 하여 sp<sup>2</sup> 탄소-수소결합을 활성화하고 탄소-산소의 결합을 형성한다. 이와 같이 직접적이고 효과적으로 3-히드록시이소인돌린-1-원을 합성하는 본 발명은 시작물질을 제조하기 위해 복잡하고 다단계의 공정을 거쳐야 하는 종래기술에 비해 공정성 및 생산성이 현저히 우수하다.

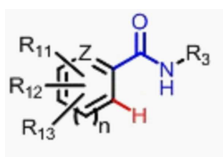
[0055] 이와 같이 전이금속 촉매를 이용하여 산화적 아실화를 하는 기술로서, 종래 Cheng 등은 팔라듐 촉매로 피리딘-방향성기를 갖는 환형 화합물과 알데하이드를 크로스 결합 반응시켜 아릴 케톤을 제조하는 기술을 개시한다

(Jia, X.; Zhang, S.; Wang, W.; Luo, F.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3120.). Li 등은 팔라듐 촉매로 지방족 알데하이드를 갖는 2-페닐피리딘의  $sp^2-sp^2$  커플링 반응을 개시하였다(Basle, O.; Bidange, J.; Shuai, Q.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1145.). Deng 과 Li 등은 팔라듐 촉매로 산화제로서 *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드의 존재 하에서 알코올산화로부터 2-아릴피리딘과 알콜의 산화적 아실화를 개시하였다(Xiao, F.; Shuai, Q.; Zhao, F.; Basle, O.; Deng, G.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1614.). Li 와 Kwong 등은 팔라듐 촉매로 아세트아닐리드와 알데하이드의 산화적 커플링 반응으로 *ortho*-아실 아세트아닐리드를 형성하는 기술을 개시하였다(Wu, Y.; Li, B.; Mao, F.; Li, X.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3258.). 또한, 본 출원의 발명자들은 최근에 로듐 촉매로 2차 벤즈아마이드와 알데하이드의 산화적 아실화를 통해 아릴 케톤을 제조하는 기술을 개시한 바 있다(Park, J.; Park, E.; Kim, A.; Lee, Y.; Chi, K.-W.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4390.).

- [0056] 이러한 연구들은 전이금속 촉매로 탄소-탄소 결합을 직접적으로 형성하는 합성법을 개발하는 것들이다.
- [0057] 한편, 본 발명자들은 일 구체예에서 1차 벤즈아마이드와 알데하이드로부터 C-H 결합 활성화와 아미노 고리화를 통해 3-히드록시이소인돌린-1-원을 효과적으로 합성하는 루트를 개발하였다.
- [0058] 즉, 산화제로서 은 카보네이트의 존재 하에 로듐 촉매를 이용하여 위치선택적 *ortho*-아실레이션과 분자내 고리화의 연속반응으로 3-히드록시이소인돌린-1-원을 매우 높은 수율로 획득하였다.
- [0059] 본 발명에서는 로듐 촉매를 이용하는 바, 본 발명의 일실시에서 바람직하게는 중성이 아닌 양이온성 로듐 촉매를 사용하고 있다.
- [0060] 이러한 전이금속 촉매의 첨가량은 특별히 제한되지 않지만 예를 들어, 1~10mol로 포함될 수 있다. 상기 전이금속 촉매를 이용한 반응에는 리간드가 더욱 첨가될 수 있으며, 이에 전이금속 전구체 및 리간드 시스템을 이룰 수 있다.
- [0061] 예를 들어 일 실시에서는  $[Cp^*RhCl_2]_2$ ,  $Rh(CO)_2(acac)$  등의 로듐 전구체와 리간드인  $AgSbF_6$ 를 함께 첨가하여,  $[Cp^*RhCl_2]_2$  내 Cl를  $SbF_6$ 로 바꾸어주는 한편  $Ag^+$  와 Cl-는  $AgCl$ 로 침전되어 양이온성 Rh(III) 촉매 시스템이만 들어진다. 상기 리간드는 전이금속 전구체 내 음이온과 결합하여 전이금속의 촉매 활성이 발휘되도록 한다. 예를 들어 전이금속은 +III가의 산화 상태로 존재하며, 따라서, 리간드의 결합 부위로 작용 가능한 2개의 자유 밸런스를 제공하는데, 3번째 자유 밸런스는 양전하로 작용하며 금속 배위 착물은 음이온성 벤즈아마이드에 대한 짝이온으로 작용한다.
- [0062] 본 발명의 일실시에 따르면,  $AgSbF_6$ ,  $AgOTf$ ,  $AgBF_4$ ,  $AgPF_4$ ,  $AgOAc$ 와 같은 리간드를 첨가할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 상기 리간드는 약 5 내지 30 mol%, 바람직하게는 약 10 내지 20 mol%, 더욱 바람직하게는 20mol%로 첨가된다.

[0063] 본 발명에서 화학식 1a의 벤즈아마이드는 아마이드 지향성기를 갖는 5~6각환의 구조를 갖는다.

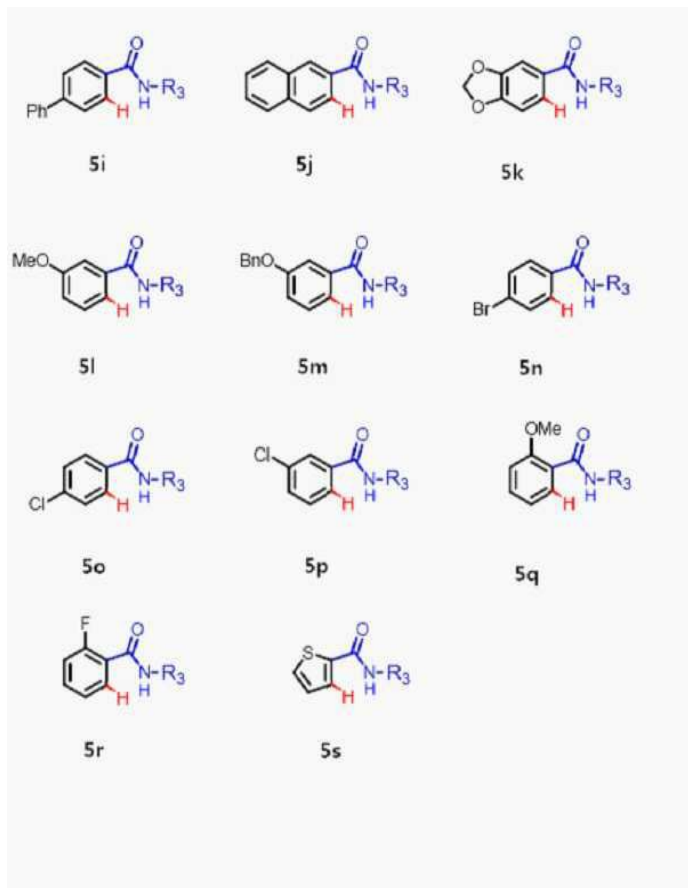
[0064] [화학식 1a]



- [0065] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고, n이 0인 경우 5각환으로 연결된다.
- [0066] Z는 탄소, 질소, 황 및 산소 중에서 선택된다.
- [0067] 상기 아릴환에 치환된 치환체  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , 및  $R_{13}$  는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 하이드록실, 아민, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_6$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_4-C_8$  아릴, 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_8$  헤테로아릴 중에서 선택되고, 2 이상이 상호 결합되어 환을 형성할 수 있다. 바람직하게는  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , 및  $R_{13}$  는 각각 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 알콕시, 및  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 가 서로 연결되어 형성된 환 중에서 선택될 수 있다.

[0069] 상기 아마이드 지향성기(directing group)인 CO-NH-R<sub>3</sub>에서 치환체 R<sub>3</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴이다. 바람직하게는, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 터트-부틸, 벤질, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0070] 그리하여, 상기 화학식 1a의 화합물은 하기 화학식 5i 내지 5s 중 하나일 수 있다.



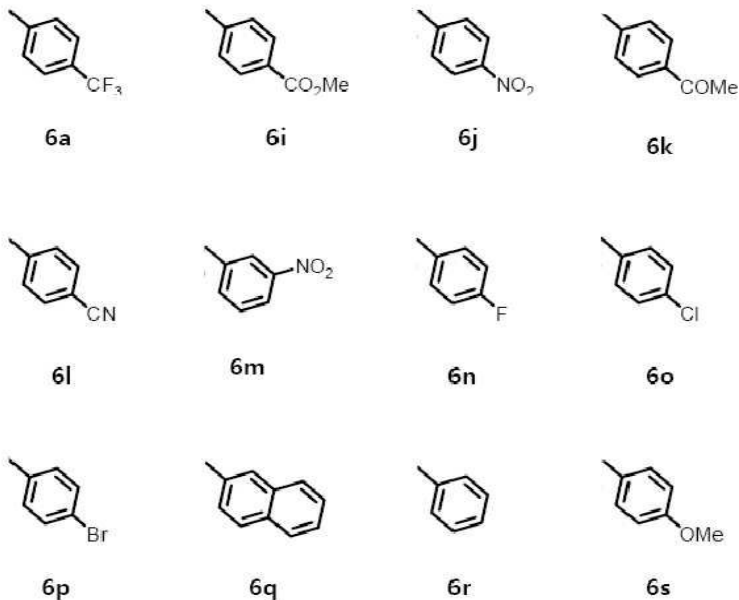
[0071]  
 [0072] 또한, 본 발명에서 화학식 1b의 알데히드는 아릴 알데히드이다.

[0073] [화학식 1b]



[0074]  
 [0075] 상기 식에서, 치환체 R<sub>2</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴이다. 바람직하게 치환 또는 비치환의 페닐, 나프틸, 티에닐, 피리딘, 퓨란, 피란, 티오펜 또는 인돌 일 수 있다. 여기서 치환된 경우는 벤질, 페닐, 나프틸이거나 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 시아노, -NO<sub>2</sub>, OH 및 SH로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.

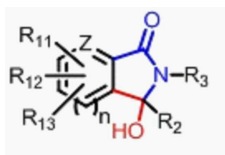
[0076] 그리하여, 상기 화학식 1b의 알데히드에서 R<sub>2</sub>는 하기 화학식 6i ~ 6s 중 하나일 수 있다.



[0077]

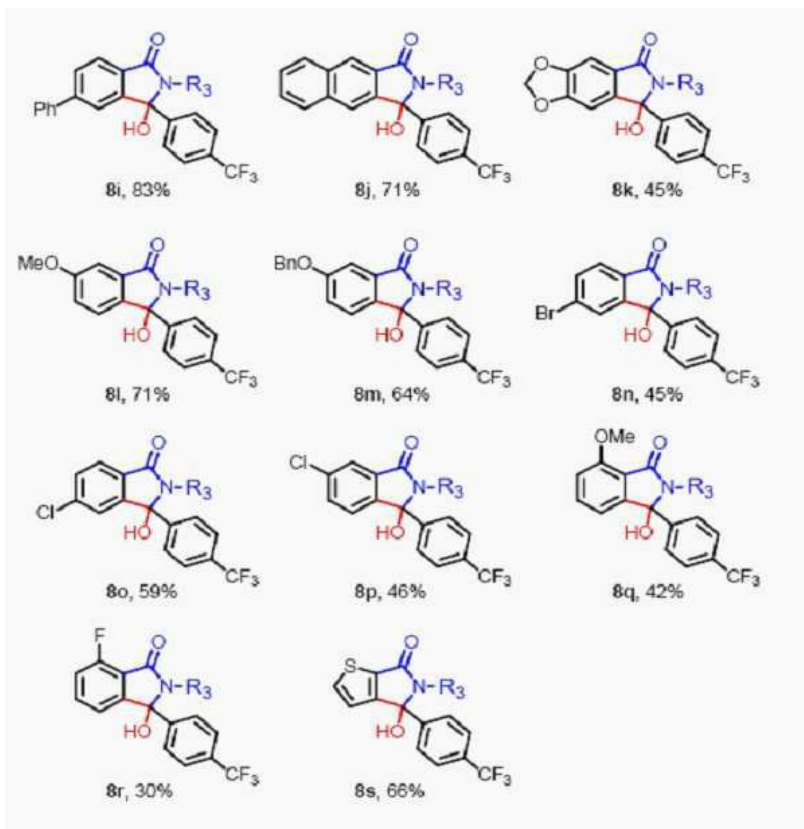
[0078] 본 발명의 상기 개시된 합성방법으로 제조된 인돌린계 화합물을 제공하며, 이는 하기의 화학식 1의 구조를 가질 수 있다.

[0079] [화학식 1]

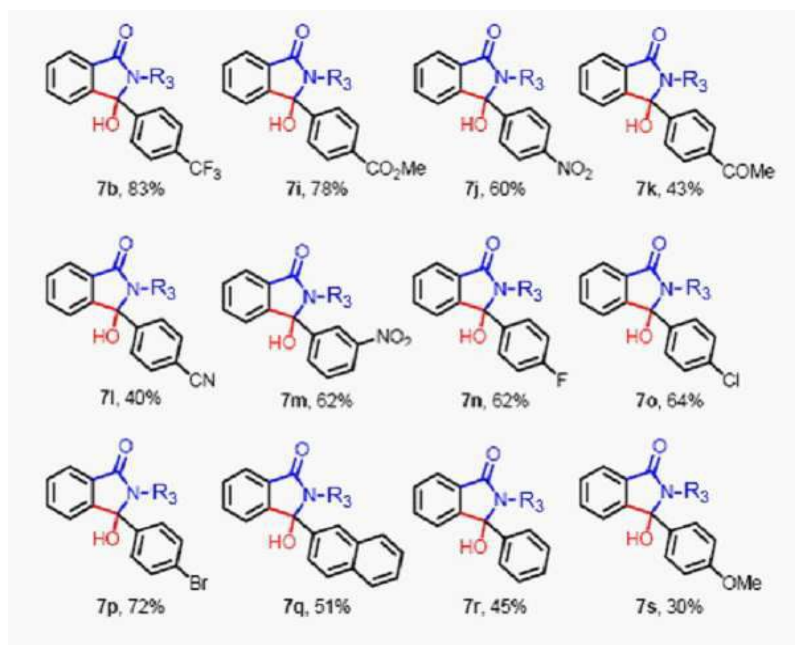


[0080]

[0081] 또한, 상기 인돌린계 화합물은 이에 제한되지는 않으나, 하기 나열된 3-히드록시이소인돌린-1-원 유도체들이 포함될 수 있다.



[0082]



[0083]

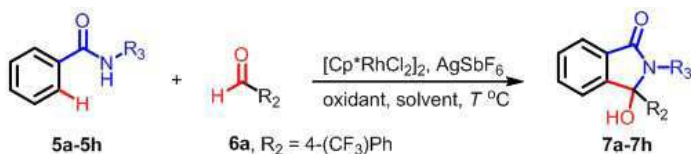
[0084] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다. 특히, 하기 실시예에서는 로듐 촉매와 특정 벤즈아마이드와 알데히드를 예시하였으나, 다른 종류의 촉매, 벤즈아마이드, 및 알데히드를 사용하는 것 역시 당업자에게 자명한 사항이라 할 것이다.

[0085] <실시예 1 ~ 16>

[0086] **반응조건을 달리한 발명에 따른 인돌린계 화합물의 제조**

[0087] 하기 반응식 2에서와 같이,  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  5 mol %와  $\text{AgSbF}_6$  20 mol %로부터 유도된 양이온성 로듐 복합체를 촉매로 하여, 용매 1mL 중에서 *N*-치환 벤즈아마이드(**5a-5h**) 0.3mmol와 4-(트리플로로메틸)벤즈 알데하이드(**6a**) 0.6mmol를 산화제  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  0.6mmol 의 존재 하에서 커플링 반응을 수행하였다. 반응은 110°C에서 20 시간 동안  $13 \times 100 \text{ mm}^2$  압력튜브 내에서  $\text{N}_2$  분위기로 수행하였다. 수율은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0088] < 반응식 2 >



[0089]

[0090] 실시예 2 내지 16에서 벤즈아마이드의 치환체, 산화제, 및 용매를 각각 달리하여 동일한 조건으로 합성을 실시하였고, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

**표 1**

[0091]

| 실시예 | $\text{R}_3$    | 벤즈아마이드    | 산화제                              | 용매      | 이소인돌린     | 수율(%) |
|-----|-----------------|-----------|----------------------------------|---------|-----------|-------|
| 1   | 메틸              | <b>5a</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7a</b> | 34    |
| 2   | 이소프로필           | <b>5b</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7b</b> | 64    |
| 3   | 이소부틸            | <b>5c</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7c</b> | 48    |
| 4   | <i>tert</i> -부틸 | <b>5d</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7d</b> | 23    |
| 5   | 벤질              | <b>5e</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7e</b> | 35    |
| 6   | 페닐              | <b>5f</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7f</b> | 12    |
| 7   | 메톡시             | <b>5g</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7g</b> | 0     |
| 8   | 토실(tosyl)       | <b>5h</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7h</b> | 0     |
| 9   | 이소프로필           | <b>5b</b> | $\text{AgOAc}$                   | THF     | <b>7b</b> | 0     |
| 10  | 이소프로필           | <b>5b</b> | $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ | THF     | <b>7b</b> | 0     |
| 11  | 이소프로필           | <b>5b</b> | 벤조퀴논                             | THF     | <b>7b</b> | 18    |
| 12  | 이소프로필           | <b>5b</b> | <i>t</i> -BuO <sub>2</sub> H     | THF     | <b>7b</b> | 0     |
| 13  | 이소프로필           | <b>5b</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | 1,4-디옥산 | <b>7b</b> | 19    |
| 14  | 이소프로필           | <b>5b</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THP     | <b>7b</b> | 40    |
| 15  | 이소프로필           | <b>5b</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7b</b> | 72    |
| 16  | 이소프로필           | <b>5b</b> | $\text{Ag}_2\text{CO}_3$         | THF     | <b>7b</b> | 83    |

[0092] **1차 벤즈아마이드의 *N*-치환체( $\text{R}_3$ )의 스크리닝**

[0093] 상기 표 1을 참조하면, 실시예 1~8는 다양한 *N*-모노-치환기들을 스크리닝한 결과로서, *N*-메틸 벤즈아마이드(**5a**)를 이용한 경우 얻은 화합물은 34% 수율로 얻었다(표 1, 실시예 1). 또한 벤즈아마이드에서 *N*-모노-치환기( $\text{R}_3$ )에 이소프로필(**5b**), 이소부틸(**5c**), *tert*-부틸(**5d**), 벤질(**5e**), 페닐(**5f**), 메톡시(**5g**), 토실(**5h**)을 각각 도입

한 화합물을 이용하였다. 가장 높은 수율은 *N*-이소프로필 벤즈아마이드(**5b**)를 이용하여 3-히드록시이소인돌린-1-원(실시예 2)을 얻은 경우로 나타났다. 반면, 실시예 7-8의 *N*-메톡시 벤즈아마이드 (**5g**), *N*-토실 벤즈아마이드 (**5h**)을 각각 도입한 화합물을 이용한 경우에는 이소인돌린 화합물이 얻어지지 않았다.

#### [0094] 산화제의 스크리닝

[0095] 본 발명의 실시에서는 산화제가 반응에 포함되는 바, 산화제는 환원되면서 전구체 상태의 전이금속을 산화시켜 촉매 활성을 발휘할 수 있도록 한다. 상기 산화제는 약 100 내지 400 mol%, 바람직하게는 약 300 mol%로 첨가될 수 있다. 산화제의 종류는 특별히 제한되지 않으며 예를 들어,  $Ag_2CO_3$ ,  $O_2$ , 벤조퀴논,  $(NH_4)_2S_2O_8$ , *tert*-부틸히드로젠 퍼옥사이드 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0096] 실시예 9~12는 실시예 2의 출발물질인 *N*-이소프로필 벤즈아마이드(**5b**)와 아릴 알데하이드(**6a**)를 각각 사용하되, 산화제  $Ag_2CO_3$ 를  $AgOAc$ ,  $K_2S_2O_8$ , 벤조퀴논 및 *t*-BuO<sub>2</sub>H로 각각 치환하였다. 그 결과  $Ag_2CO_3$ 에 비해 상대적으로 비효과적이었음을 알 수 있다.

#### [0097] 용매의 스크리닝

[0098] 적합한 용매는 반응 동안에 비활성인 것으로서 이는 반응이 진행되는 동안 소비되지 않는 것을 의미한다. 예시적인 용매는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 탄화수소류; 디클로로메탄( $CH_2Cl_2$ )과 같은 할로겐화 탄화수소류; 아세톤, 부탄올과 같은 케톤류; 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디옥산과 같은 에테르류; 아세트니트릴과 같은 니트릴류; 아세트산과 같은 카복실산류; 디메틸포름아미드와 같은 아미드류; 선택적으로 이들 용매와 다른 용매의 혼합물이 있다.

[0099] 실시예 13-14는 용매 스크리닝 결과로서 THF를 용매로 사용하였을 때 가장 좋은 결과가 나타난 반면, 1,4-디옥산, THP 등의 산소를 함유한 용매를 사용한 경우에는 덜 효과적이었음을 알 수 있다.

#### [0100] 반응조건 검토

[0101] 반응조건은 출발물질에 따라 광범위 내에서 가변적이며 특별히 제한되지 않는다. 일 예에서, 반응 분위기는 비활성 또는 진공 분위기일 수 있다. 반응시간은 사용되는 조건들에 따라 수분 내지 수일이고, 일 예에서, 1 시간 내지 48 시간 범위, 보다 바람직하게는 20 시간 내지 48 시간 범위, 및 더욱 바람직하게는 20 시간 내지 25 시간 범위이다. 또한, 반응온도는 30℃ 내지 180℃ 범위, 보다 바람직하게는 50℃ 내지 150℃ 범위, 및 더욱 바람직하게는 100℃ 내지 150℃ 범위이다. 저온에서는 반응이 불필요하게 느려지는 한편, 고온에서는 중합성 물질과 같은 부가의 유도체 형성을 유도할 수 있다.

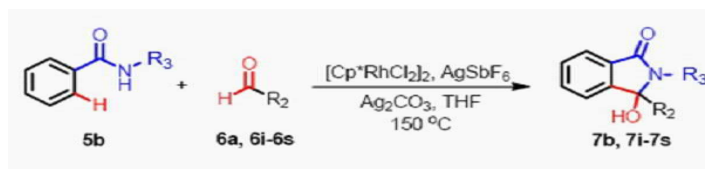
[0102] 실시예 15는 산화제인  $Ag_2CO_3$ 의 함량을 300 mol% 높인 결과이고, 실시예 16은 반응 온도를 150℃로 높인 경우의 결과로서 실시예 2의 결과(64% 수율)과 비교할 때 각각 72%와 83%로서 반응수율이 높아졌음을 알 수 있었다.

#### [0103] <실시예 17 ~ 27>

#### [0104] 알데히드의 종류를 달리한 본 발명에 따른 인돌린계 화합물의 제조

[0105] 하기 반응식 3에서와 같이,  $[Cp^*RhCl_2]_2$  5 mol %와  $AgSbF_6$  20 mol %로부터 유도된 양이온성 로듐 복합체를 촉매로 하여, 용매 THF 1mL 중에서 *N*-이소프로필 벤즈아마이드(**5b**) 0.3mmol과 다양한 치환체(R<sub>2</sub>)로 치환된 아릴 알데하이드(**6i** ~ **6s**) 0.6mmol를 산화제  $Ag_2CO_3$  0.9 mmol의 존재 하에서 커플링 반응을 수행하였다. 반응은 150℃에서 20 시간 동안 13×100 mm<sup>2</sup> 압력튜브 내에서 N<sub>2</sub> 분위기로 수행하였다. 수율은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0106] < 반응식 3 >

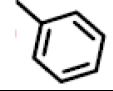
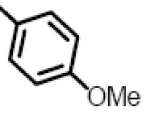


[0107]

표 2

[0108]

| 실시예 | R <sub>2</sub> | 알데하이드 | 이소인돌린 | 수율 (%) <sup>b</sup> |
|-----|----------------|-------|-------|---------------------|
| 16  |                | 6a    | 7b    | 83                  |
| 17  |                | 6i    | 7i    | 78                  |
| 18  |                | 6j    | 7j    | 60                  |
| 19  |                | 6k    | 7k    | 43                  |
| 20  |                | 6l    | 7l    | 40                  |
| 21  |                | 6m    | 7m    | 62                  |
| 22  |                | 6n    | 7n    | 62                  |
| 23  |                | 6o    | 7o    | 64                  |
| 24  |                | 6p    | 7p    | 72                  |
| 25  |                | 6q    | 7q    | 51                  |

|    |                                                                                   |    |    |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 26 |  | 6r | 7r | 45 |
| 27 |  | 6s | 7s | 30 |

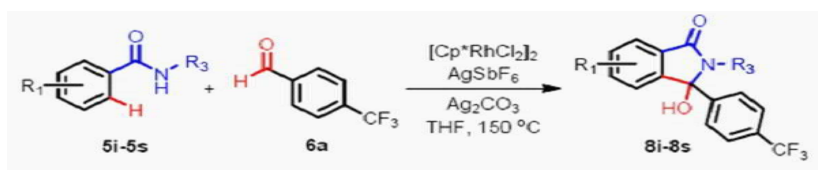
[0109] 표 2를 참조하면, 벤즈아마이드 **5b** 와 *para*- 또는 *meta*-치환된 전자 공여기를 갖는 다양한 알데하이드 **6i-6m**와 결합반응을 하여 대응하는 이소인돌린 화합물 **7i-7m** 을 높은 수율로 얻었다. 또한, 할로겐 치환된 알데하이드 **6n-6p**로부터 얻은 화합물 **7n-7p** 도 우수한 수율로 얻을 수 있었다. 특히 주목할만한 것은 추가적인 활성화 (functionalizatio)로 합성 핸들링을 하기에 까다로운 특성이 있는 클로로와 브로모기에 대한 내성(tolerance)이다. 또한, 2-나프탈데하이드 **6q** 와 벤즈알데하이드 **6r** 의 경우에도 반응이 순조롭게 진행되었고, 반면에 전자가 많은 알데하이드 **6s**의 경우에는 상대적으로 반응성이 낮았다. 이는 알데하이드의 C-H 결합을 분리하기가 어렵기 때문으로 추측된다.

[0110] <실시예 28 ~ 38>

[0111] 벤즈아마이드의 종류를 달리한 본 발명에 따른 인돌린계 화합물의 제조

[0112] 하기 반응식 4에서와 같이,  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  5 mol %와  $\text{AgSbF}_6$  20 mol %로부터 유도된 양이온성 로듐 복합체를 촉매로 하여, 용매 THF 1mL 중에서 *N*-이소프로필 벤즈아마이드(**5i-5s**) 0.3mmol와 4-(트리플로로메틸)벤즈 알데하이드(**6a**) 0.6mmol를 산화제  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  0.9 mmol 의 존재 하에서 커플링 반응을 수행하였다. 반응은  $150^\circ\text{C}$ 에서 20 시간 동안  $13 \times 100 \text{ mm}^2$  압력튜브 내에서  $\text{N}_2$  분위기로 수행하였다. 수율은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

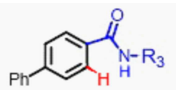
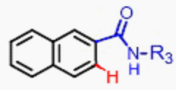
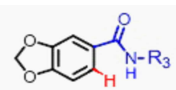
[0113] < 반응식 4 >

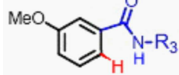
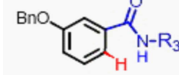
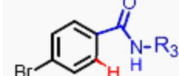
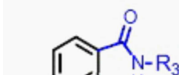
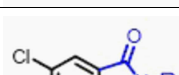
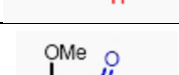
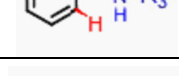
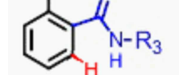


[0114]

표 3

[0115]

| 실시예 | 화합물 1a                                                                              | 기호 | 이소인돌린 | 수율 (%) <sup>b</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|---------------------|
| 28  |  | 5i | 8i    | 83                  |
| 29  |  | 5j | 8j    | 71                  |
| 30  |  | 5k | 8k    | 45                  |

|    |                                                                                    |    |    |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 31 |   | 5l | 8l | 71 |
| 32 |   | 5m | 8m | 64 |
| 33 |   | 5n | 8n | 45 |
| 34 |   | 5o | 8o | 59 |
| 35 |   | 5p | 8p | 46 |
| 36 |   | 5q | 8q | 42 |
| 37 |   | 5r | 8r | 30 |
| 38 |  | 5s | 8s | 66 |

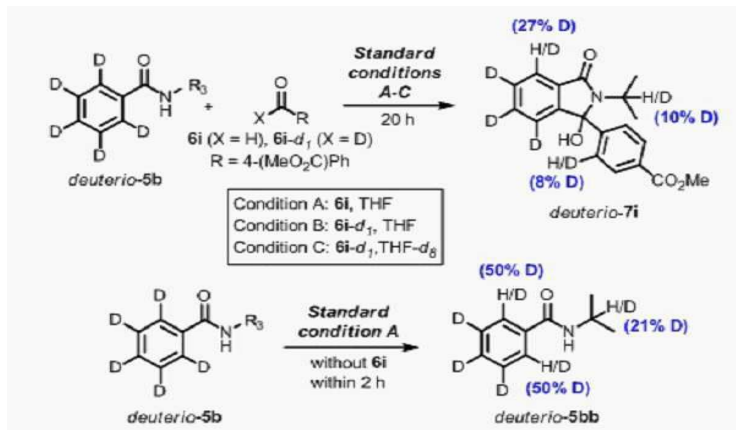
[0116] 전자-중성과 전자-공여성 벤즈아마이드 **5i-m**로부터 대응하는 이소인돌린 화합물 **8i-m**가 각각 매우 잘 합성되었다. 특히, 벤즈아마이드 **5j-m**와 *meta*-치환체의 반응은 입체적으로 더욱 접근가능한 구조로서 선호된다. 또한, 파라 또는 메타 위치에 할로젠기(Br, Cl)를 갖는 벤즈아마이드 **5n-p**는 목적물을 만들기 위해 추가적인 크로스 커플링 반응을 허용한다. 그러나, *ortho* 치환된 벤즈아마이드 **5q, 5r**의 경우에는 상대적으로 반응성이 낮게 나타났는데 이는 아로마틱 환 구조와 아마이드 모이어티가 동일 평면상에 형성됨으로써 서로 간섭현상이 발생했기 때문으로 보여진다. 헤테로사이클릭 아마이드 **5s**의 경우 산화적 커플링이 가능하며 높은 수율로 화합물 **8s**이 얻어졌다(66%).

[0117] <실험예 1>

[0118] 촉매 메커니즘 연구

[0119] 촉매 메커니즘을 증명하기 위해, 하기 반응식 5와 같이 *deuterio-5b*를 표준반응조건에 투입했다.

[0120] < 반응식 5 >



[0121]

[0122] 흥미롭게도, *deuterio-5b* 와 알데하이드 **6i** 를 THF 용매 (condition A) 중에서 반응시킨 결과 *deuterio-7i* 의 *ortho*-위치에서 현저한 듀테륨 손실 (27% D)이 나타났고, 뿐만 아니라 이소프로필기 내 sp<sup>3</sup> C-H 결합의 부분적 중수소화 반응 (10% D) 도 나타났다. 또한, condition B (**6i-d<sub>1</sub>** in THF) 또는 condition C (**6i-d<sub>1</sub>** in THF-d<sub>8</sub>) 의 경우에도 condition A 와 매우 유사한 결과가 나타났다. 이러한 결과는 신속하고 가역적인 *deuterio-5b* 의 금속화-프로토 (deutero) 중수소화 단계가 알데하이드 **6i** or **6i-d<sub>1</sub>**와의 크로스 커플링 반응에 앞서 일어나기 때문으로 추측된다. 방향족환 내 sp<sup>2</sup> C-H 결합에서도 부분적 중수소화 (8% D) 가 관찰되었다. 이는, 산화적 아실화 반응으로부터 얻은 아릴 케톤 중간체의 가역적인 프로톤부가-중수소화 단계 때문으로 추측된다. 결론적으로, C-H 결합을 분리하는 것은 속도 결정 단계에 가장 관련되어 있다는 것을 나타낸다.

[0123] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.