



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0054495

(43) 공개일자 2019년05월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

B01J 27/122 (2006.01)

(52) CPC특허분류

B01J 27/122 (2013.01)

B01J 31/0245 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0150840

(22) 출원일자 2017년11월13일

심사청구일자 2017년11월13일

(71) 출원인

인천대학교 산학협력단

인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)

(72) 발명자

김진호

인천광역시 연수구 먼우금로 19 동남아파트

정다현

인천광역시 강화군 불은면 불은북로407번길 25

김민혜

인천광역시 남동구 선수촌로 55

(74) 대리인

차준용

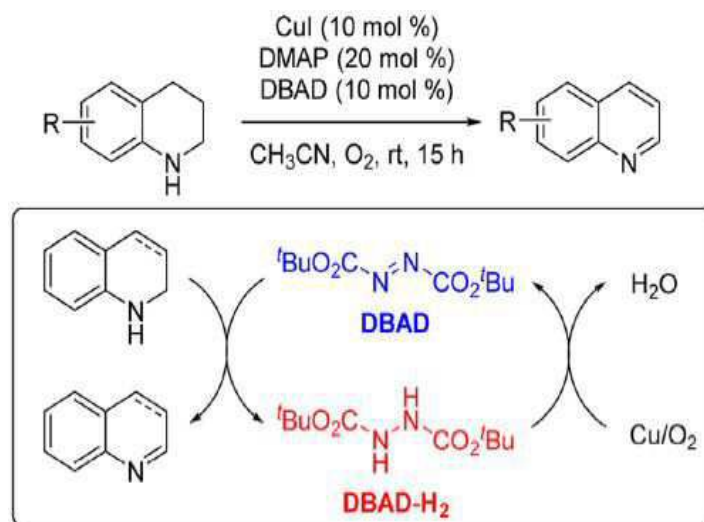
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템

(57) 요약

본 발명은 테트라히드로퀴놀린(tetrahydroquinoline) 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 산소 조건하에서 아조디카르복실레이트(zodiacarboxylate) 화합물; 피리딘(pyridine)계 화합물; 및 구리 할로겐화물을 포함하는 촉매 시스템을 이용하여 테트라히드로퀴놀린 유도체를 이에 상응하는 퀴놀린 유도체로 탈수소화시킴으로써, 촉매량의 아조화합물을 사용하고 최종 산화제로 산소를 사용하여 다양한 기질에 대해 고수율의 퀴놀린 유도체를 선택적으로 수득할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07D 215/04 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2017055907

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 신진연구자지원사업

연구과제명 환경 친화적이고 경제적인 선택적 유산소 산화반응 개발

기 여 율 1/1

주관기관 인천대학교 산학협력단

연구기간 2016.07.01 ~ 2017.06.30

명세서

청구범위

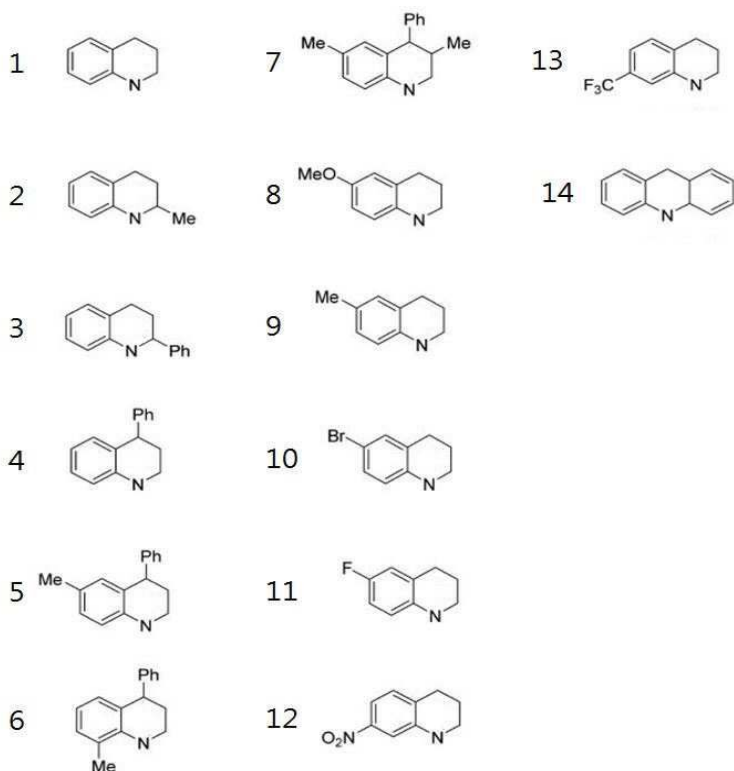
청구항 1

아조디카르복실레이트(zodicarboxylate) 화합물; 피리딘계 화합물; 및 구리 할로겐화물을 포함하고, 최종 산화제로서 산소(O_2)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 테트라히드로퀴놀린 유도체는 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템:



청구항 3

제1항에 있어서,

상기 구리 할로겐화물은 염화구리(I), 브롬화구리(I), 요오드화구리(I), 염화구리(II), 브롬화구리(II), 요오드화구리(II) 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 아조디카르복실레이트 화합물은 DEAD(diethyl azodicarboxylate), DIAD(diisopropyl azodicarboxylate) 및 DBAD(di-tert-butyl azodicarboxylate) 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 피리딘계 화합물은 피리딘, DMAP(4-dimethylaminopyridine) 또는 4-OMepy(4-methoxypyridine) 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 용매는 톨루엔(toluene), 아세토니트릴(CH_3CN) 또는 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,

상온에서 9시간 내지 15시간 동안 반응을 진행하는 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 촉매 시스템은 CuI, DMAP 및 DBAD를 포함하는 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 촉매 시스템은 CuI, 4-OMepy 및 DIAD를 포함하는 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 촉매 시스템은 아조디카르복실레이트에 의한 테트라히드로퀴놀린 화합물의 탈수소화(dehydrogenation) 및 최종 산화제로서 산소분자(O_2)를 사용하는 히드라조디카르복실레이트로부터 아조디카르복실레이트의 호기성 산화 재생(aerobic oxidative regeneration)로 구성된 공촉매 시스템인 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 아조디카복실레이트(zodicarboxylate) 화합물은 5 내지 15 mol%를 첨가한 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 피리딘계 화합물은 15 내지 25 mol%를 첨가한 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 구리 할로겐화물은 5 내지 15 mol%를 첨가한 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 촉매 시스템을 이용하여,

테트라히드로퀴놀린 유도체를 출발물질로 하여 퀴놀린 유도체를 제조하는 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 발명은 테트라히드로퀴놀린(tetrahydroquinoline) 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 산소 조건하에서 아조디카복실레이트(zodicarboxylate) 화합물; 피리딘계 화합물; 및 구리 할로겐화물을 포함하는 촉매 시스템을 이용하여 테트라히드로퀴놀린 화합물을 이에 상응하는 퀴놀린 화합물로 탈수소화시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

디에틸 아조디카복실레이트(diethyl azodicarboxylate, DEAD), 디아이소프로필 아조디카복실레이트(diisopropyl azodicarboxylate, DIAD) 및 디-tert-부틸 아조디카복실레이트(di-tert-butyl azodicarboxylate, DBAD)과 같은 아조디카복실레이트(azodicarboxylate)는 유기 합성에서 매우 다양한 목적으로 사용되는 시약이다. 아조디카복실레이트는 대표적으로 Mitsunobu 반응에서 사용된다. DEAD 및 트리페닐포스핀(triphenylphosphine)은 카복실산과 알코올 사이의 축합반응을 일으켜 이에 상응하는 에스테르를 생성한다. 또한 아조디카복실레이트는 전자 결핍 N=N 이중 결합을 가지기 때문에 [4 + 2] 고리화 첨가반응뿐만 아니라 친전자성 아미노화(electrophilic amination)에도 사용되었다. 또한 탄소 중심의 라디칼 트랩(carbon-centered radical trap)으로 활용할 수 있는 것으로 알려져 있다.

[0004]

아조디카복실레이트의 흥미로운 특징은 탈수소화 시약으로 사용되는 것이다. 알코올, 티올 및 아닐린과 같은 다양한 분자는 아조디카복실레이트의 존재하에 탈수소화가 이루어진다. 그러나 이들 탈수소화는 아조디카복실레이트의 화학양론적 양이 요구되고 상응하는 히드라조디카복실레이트(hydrazodicarboxylate)가 부산물로서 생성되기 때문에 지속 가능 및 그린 케미스트리의 관점에서 유용하지 않다.

- [0005] 히드라조디카르복실레이트의 산화와 관련하여 발연 질산, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, N-브로모숙신이미드(NBS) 및 Br_2 /피리딘을 이용한 혐기성 산화 방법이 확립됐지만 우리가 아는 한 히드라조디카르복실레이트의 아조디카르복실레이트로의 호기성 산화는 보고된 바가 없다.
- [0006] 1996년 Marko와 동료 연구자들은 Cu, 1,10-phenanthroline 및 DBAD의 조합이 알코올의 알데히드로의 호기성 산화를 촉매 할 수 있다고 보고 했다. 그들은 Cu/DBAD 복합체가 히드라지노-구리 종의 수소 추출에 의해 생성되었다고 제안했다. Jiao 그룹은 CuBr과 피리딘의 조합이 히드라조벤젠의 아조벤젠으로의 호기성 산화를 효과적으로 촉진한다는 것을 보여 주었다.
- [0007] 이러한 흥미로운 결과는 구리 촉매를 사용하여 히드라조디카르복실레이트의 아조디카르복실레이트로의 호기성 산화를 조사하도록 유도하였고, 본 발명자는 최종 산화제로 산소를 사용하여 히드라조디카르복실레이트로부터 아조디카르복실레이트의 유산소 산화 재생(oxidative regeneration) 및 아조디카르복실레이트-매개 탈수소화로 구성된 공촉매 시스템을 구상하였다.
- [0008] 본 명세서에서 산화제로서 산소를 사용하여 아조디카르복실레이트로의 히드라조디카르복실레이트 Cu-촉매 호기성 산화를 개시하며, 본 발명자는 온화한 유산소 조건에서 구리 및 아조디카르복실레이트의 공촉매 시스템을 이용하여 테트라히드로퀴놀린 화합물을 퀴놀린 화합물로의 유산소 탈수소화 반응을 개발하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

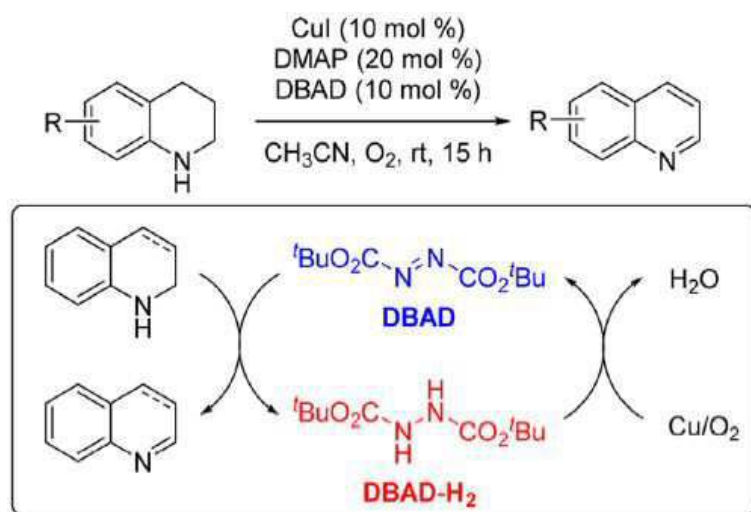
- [0010] (비특허문헌 0001) Zhang, C.; Jiao, N. Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 6174.
(비특허문헌 0002) Stone, M. T. Org. Lett. 2011, 13, 2326.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명은 Cu/아조디카르복실레이트 촉매시스템을 이용한 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응을 통해 퀴놀린 유도체를 합성하는 새로운 방법과 이에 필요한 최적의 반응 조건을 제공함을 기술적 과제로 한다.

- [0012] [그림 1]



- [0013]

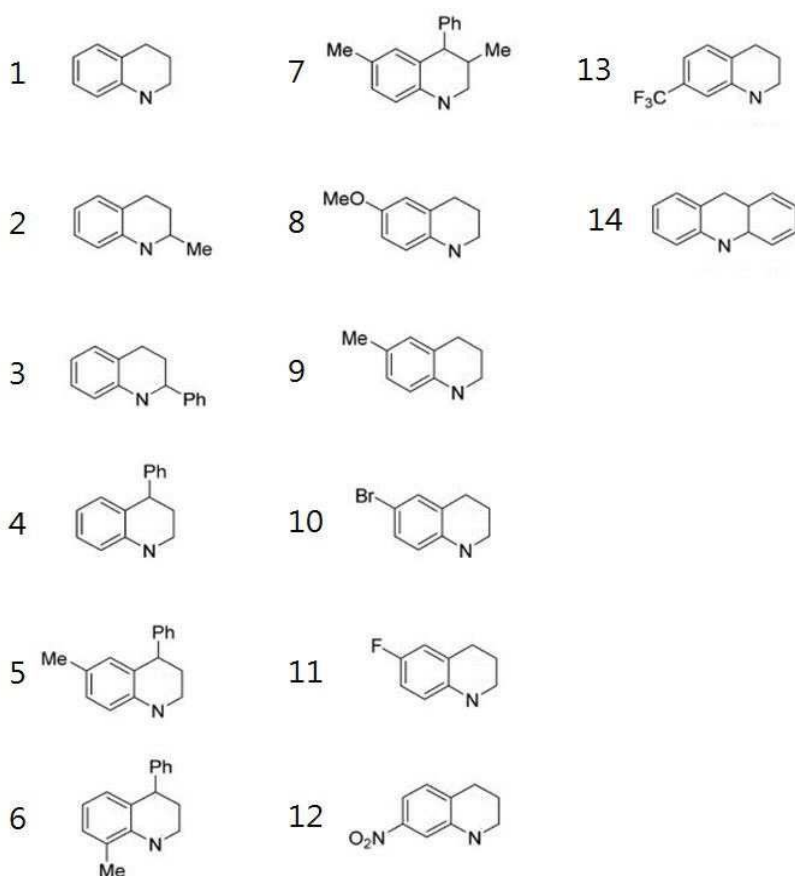
과제의 해결 수단

[0015] 상기한 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은

[0016] 아조디카르복실레이트(zodicarboxylate) 화합물; 피리딘계 화합물; 및 구리 할로젠화물을 포함하고, 최종 산화제로서 산소(O_2)가 공급되는 조건으로 용매 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소화 반응용 촉매 시스템을 제공한다(도 1 참조).

[0017] 도 1에서 보듯이, 본 발명의 반응은 2개의 산화환원 사이클(DBAD/DBAD- H_2 및 $Cu/O_2/H_2O$)이 결합됨에 따라 촉매량의 아조화합물을 사용하며, 산소분자를 최종 산화제로서 효율적으로 활용할 수 있다. 구체적으로 본 발명은 최종 산화제로 산소를 사용하여 히드라조디카르복실레이트로부터 아조디카르복실레이트의 유산소 산화 재생(oxidative regeneration) 및 아조디카르복실레이트-매개 테트라히드로퀴놀린의 탈수소화 반응이 결합되어 있다. 따라서 본 명세서에서 제안된 공촉매 시스템은 촉매량의 아조디카르복실레이트를 필요로 하고 유일한 부산물로서 물을 생성한다.

[0018] 본 발명에 있어서, 상기 테트라히드로퀴놀린 유도체는 하기 구조식으로 표시되는 화합물 그룹 중에서 선택될 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.



[0019]

[0020] 상기 구리 할로젠화물은 염화구리(I), 브롬화구리(I), 요오드화구리(I), 염화구리(II), 브롬화구리(II), 요오드화구리(II) 또는 이들의 조합을 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 요오드화구리(I) 또는 염화구리(I)를 사용하는 것이 수율 증대 측면에서 더욱 바람직하다.

[0021] 상기 아조디카르복실레이트 화합물은 DEAD(diethyl azodicarboxylate), DIAD(diisopropyl azodicarboxylate) 및 DBAD(di-tert-butyl azodicarboxylate) 또는 이들의 조합을 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 출발물질의 치환기에 따라서 적절하게 선택하여 사용할 수 있다.

[0022] 상기 피리딘계 화합물은 피리딘, DMAP(4-dimethylaminopyridine) 또는 4-*Omepy*(4-methoxypyridine) 중 어느 하나를 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 출발물질의 치환기에 따라서 적절하게 선택하여 사용할 수 있다.

[0023] 상기 아조디카르복실레이트(zodicarboxylate) 화합물, 피리딘계 화합물 및 구리 할로젠화물은 반응에 적합한 촉

매량(Catalytic amount), 예컨대 아조디카르복실레이트(zodicarboxylate) 화합물은 5 내지 15 mol%, 피리딘계 화합물은 15 내지 25 mol%, 상기 구리 할로겐화물은 5 내지 15 mol%의 양으로 사용될 수 있다.

[0024] 상기 용매는 톨루엔(toluene), 아세토니트릴(CH_3CN) 또는 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 중 어느 하나를 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 수율 증대 측면에서 극성용매인 아세토니트릴(CH_3CN) 또는 디클로로메탄(CH_2Cl_2)을 사용하는 것이 바람직하다.

[0025] 본 발명에 따른 반응은 산소가 공급되는 환경이라면 대기 조건에서도 진행이 가능하나, 가급적 산소만이 공급되는 조건에서 반응을 수행하는 것이 퀴놀린의 수율 증대 측면에서 더욱 바람직하며, 상온에서 9시간 내지 15시간 동안 반응을 진행하는 것이 바람직하다.

[0026] 구체적인 실시 예에서, 테트라히드로퀴놀린 유도체가 치환기에 의하여 입체장애가 있는 경우에는 CuI, 4-Omepy 및 DIAD를 포함하는 촉매 시스템을 사용하는 것이 수율 증대 측면에서 바람직하고, 테트라히드로퀴놀린 유도체에 치환기가 적거나 없어 입체장애가 없다면 CuI, DMAP 및 DBAD를 포함하는 촉매 시스템을 사용하는 것이 수율 증대 측면에서 바람직하다.

발명의 효과

[0028] 본 발명에 따르면, Cu/아조화합물로 이루어진 공촉매 시스템을 이용하는 테트라히드로퀴놀린 유도체의 유산소 탈수소 반응에 의하여 이에 상응하는 퀴놀린 유도체를 고수율로 수득할 수 있다. 본 발명의 공촉매 시스템은 촉매량의 아조화합물을 사용하고 최종 산화제로 산소를 사용한다는 점에서 기존의 방법에 비해 친환경적이다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 본 발명에 따른 테트라히드로퀴놀린에서 퀴놀린으로의 유산소 탈수소화 반응과 관련된 일 예를 개략적으로 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 실시 예 및 실험 예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐 어떠한 의미로든 본 발명의 범위가 이들 예로 한정되는 것은 아니다.

[0033] 실시예

[0034] (1) 실험 조건

[0035] 모든 화합물 및 용매는 다른 특별한 언급이 없는 한 상업적으로 입수한 그대로 사용한 것이다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 프리코트 실리카겔 60 F254 플레이트 상에서 수행하였다. TLC 가시화(Visualization)는 UV 광(254nm)의 사용 및 인몰리브덴산 착색(Phosphomolybdic acid stain) 처리 후 가열을 통해 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피(Flash chromatography)는 실리카겔 60(Merck, 입자 크기 40~63 μm , 230~400 mesh)을 사용해 수행하였다. ^1H 및 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR 스펙트럼은 400MHz NMR(400MHz for ^1H , 101MHz for ^{13}C) 분광계 상에 기록되었다. 화학 시프트 값은 내부 TMS(0.00 ppm for ^1H) 또는 CDCl_3 (77.06 ppm for ^{13}C)에 대해 ppm 단위로 얻었다. 다음 약어들을 적절히 사용하여 피크 스플리팅(Peak splitting) 패턴을 기술하였다: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, m = multiplet, dd = double of doublet, dt = double of triplet, td = triple of doublet. 커플링 상수(J)는 헤르츠 단위(Hz)로 기록하였다. 고분해 질량 스펙트럼은 EI 방법을 사용하여 한국 기초 과학 연구원에서 얻었다.

[0037] (2) DBAD- H_2 에서 DBAD로의 구리 촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적화

[0038] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 DBAD- H_2 (0.5mmol), 구리

(10mol%, 0.05mmol) 및 첨가제(20mol%, 0.1mmol)를 넣고, 배기(소개)한 후 산소를 다시 채워 넣었다. 그 후, 1mL의 용매를 첨가한 후, 반응 혼합물을 O₂ 풍선(O₂ balloon)하에 실온에서 3시간 동안 교반 하였다. EtOAc를 첨가하여 반응물을 희석하고 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 실리카 플러그를 EtOAc로 여러 번 세척하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 내부 표준(1,1,2,2-tetrachloroethane)을 이용한 적분을 통해 목적물질의 ¹H NMR 수율을 결정하였다.

[0040] (3) DIAD-H₂에서 DIAD로의 구리 촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적화

[0041] DIAD-H₂ 산화의 최적화는 DBAD-H₂ 산화의 최적화와 동일한 절차로 수행되었다.

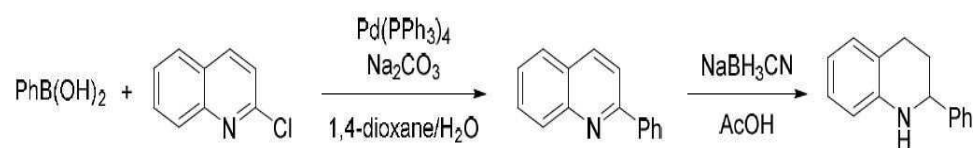
[0042] (4) DEAD-H₂에서 DEAD로의 구리 촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적화

[0043] DEAD-H₂ 산화의 최적화는 DBAD-H₂ 산화의 최적화와 동일한 절차로 수행되었다.

[0045] (5) 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린의 준비

[0046] 본 명세서에서 사용된 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 화합물 중 1a, 1b, 1h, 1i, 1k, 1l 및 1m은 상업적으로 구매하였고, 다른 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린은 아래의 방법에 의하여 합성하였다.

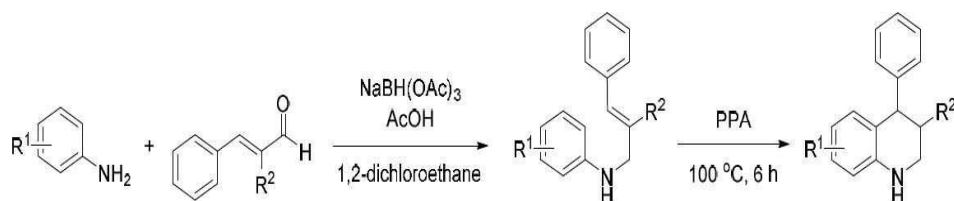
[0048] 1c의 준비



[0051] 마그네틱 교반 막대가 구비된 250mm 불꽃-건조 둥근 바닥 플라스크(Flame-dried round bottom flask)에 2-클로로퀴놀린(6.0mmol, 992mg), 페닐보론산(phenylboronic acid, 7.8mmol, 971mg), 탄산나트륨(sodium carbonate, 30 mmol, 3.2g), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(Tetrakis(triphenylphosphine) Palladium(0) 1mol%, 0.06mmol, 70mg)을 넣고, 환류 응축기를 장착하고 질소를 채워 넣었다. 1,4-다이옥세인/물의 4:1 혼합물(60mL)을 플라스크에 첨가하였다. 상기 용액을 N₂ 풍선하에 125 에서 15시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 셀라이트 패드를 EtOAc로 세척하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물을 첨가하여 희석시켰다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 2회 더 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 농축기상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc:헥산(1:20)을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 2-페닐퀴놀린을 수득하였다.

[0052] 마그네틱 교반 막대가 구비된 250mm 둥근 바닥 플라스크에 2-페닐퀴놀린 (2.9mmol, 591mg)을 넣고 빙초산(glacial acetic acid, 0.15 M)을 첨가하였다. 생성된 용액에 나트륨 시아노보로하이드라이드(Sodium cyanoborohydride, 5 당량)를 한 번에 교반하면서 첨가하였다. 플라스크를 격막(septum)으로 덮고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 플라스크에 EtOAc와 함께 탄산나트륨의 포화 수용액을 천천히 첨가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반 하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 더 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 농축기상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc:헥산(1:20)을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 2-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

[0054] 1d-1g의 준비

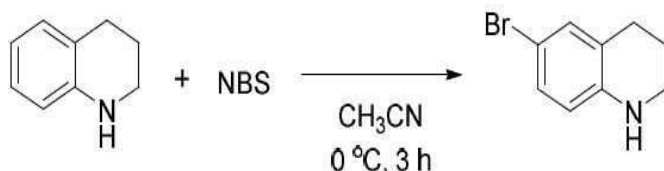


[0055]

[0056] 마그네틱 교반 막대가 구비된 100mm 둥근 바닥 플라스크(Flame-dried round bottom flask)에 아닐린(6.0mmol, in case of solid), 트랜스-신남알데이드(trans-cinnamaldehyde 5mmol, in case of solid) 및 나트륨 트리아세톡시보로수화물 (sodium triacetoxyborohydride, 12mmol)을 넣고, 환류 응축기를 장착하고 질소를 채워 넣었다. 1,2-디클로로에탄 10mL를 넣은 후, 아닐린(6mmol, in case of liquid), 트랜스-신남알데이드(trans-cinnamaldehyde 5mmol, in case of liquid), 아세트산(6mmol) 및 1,2- 디클로로에탄(10mL)을 순서대로 첨가하였다. 상기 용액을 질소 하에 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 퀀칭시켰다. EtOAc를 첨가하여 반응물을 회석시켰다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 2회 더 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 농축기상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc:헥산(1:5-10)을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-알릴아닐린을 수득하였다.

[0057] N-알릴아닐린 및 폴리포스포릭산(PPA, N-알릴아닐린의 3배 질량으로 과량 첨가)을 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 암모니아 수용액으로 퀀칭시켰다. EtOAc 및 물을 첨가하여 혼합물을 회석하고, 30분 동안 더 교반하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 2회 더 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 농축기상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc:헥산(1:5-20)을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

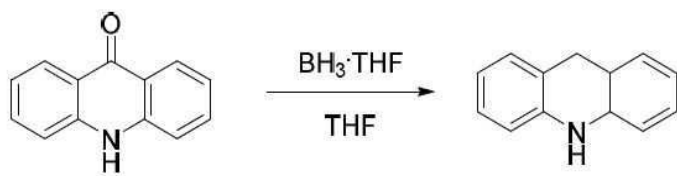
[0059] 1J의 준비



[0060]

[0062] 마그네틱 교반 막대가 구비된 100mm 둥근 바닥 플라스크(Flame-dried round bottom flask)를 배기(소개)한 후 질소를 다시 채워 넣었다. 그 후 0에서 10mL의 CH₃CN에 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(5mmol, 0.64mL)을 첨가한 후 30분마다 N-브로모석신이미드(NBS, 7.5mmol, 1.3g)를 4회 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 포화 중 황산나트륨을 첨가하여 퀀칭시켰다. 에틸 에테르를 첨가하여 반응물을 회석시켰다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 에틸 에테르로 2회 더 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 농축기상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc:헥산(1:15)을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

[0064] 1n의 준비



[0065]

[0066] 마그네틱 교반 막대가 구비된 100mm 둥근 바닥 플라스크(Flame-dried round bottom flask)에 9(10H)-아크리돈(5mmol, 986mg)을 넣고, 환류 응축기를 장착하고 질소를 채워 넣었다. 이후 테트라히드로푸란(10mL)을 첨가한 후, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M in THF; 73mmol, 7mL)을 적가 하였다. 용액을 N_2 풍선하에 70에서 90분 동안 환류시켰다. 완료 후, 반응을 0-5에서 냉각시키고 메탄올(5mL)을 조심스럽게 첨가한 후 회전식 농축기에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 9,10-디히드로아크리딘을 수득하였다.

[0068] (6) CuI /아조디카르복실레이트를 촉매로 이용한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린에서 퀴놀린으로의 유산소 탈수소화 반응

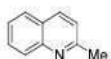
[0069] 마그네틱 교반 막대가 구비된 15mm 불꽃-건조 시험관(Flame-dried test tube)에 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(0.5mmol, in case of solid), CuI (10mol%, 0.05mmol), DMAP(20mol%, 0.1mmol) 및 DBAD(10mol%, 0.05mmol)를 넣고, 배기(소개)한 후 산소를 다시 채워 넣었다. CH_3CN 0.5mL를 넣은 후 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(0.5mmol, in case of liquid) 및 CH_3CN (0.5mL)을 순서대로 첨가하였다. 용액을 O_2 풍선하에서 실온에서 15시간 동안 교반 하였다. EtOAc를 첨가하여 반응물을 희석하고 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 실리카 플러그를 EtOAc로 여러 번 세척 하였다. EtOAc 및 물을 첨가하여 용액을 희석시켰다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 농축기상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc:헥산(1:1-5)을 사용하여 컬럼크로마토그래피로 정제하여 퀴놀린을 수득하였다.

[0071] (7) NMR 데이터



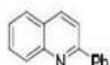
Quinoline¹ (Table 3, 2a); Yellow oil; 59 mg in method A; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.1, 4.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.3, 148.1, 136.0, 129.4, 129.3, 128.2, 127.7, 126.5, 121.0.

[0072]



2-Methylquinoline¹ (Table 3, 2b); Yellow solid; 55 mg in method B; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 147.7, 136.1, 129.4, 128.5, 127.4, 126.4, 125.6, 121.9, 25.3.

[0073]



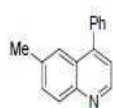
2-Phenylquinoline¹ (Table 3, 2c); White solid; 68 mg in method B; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.58-7.41 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 148.2, 139.6, 136.7, 129.7, 129.6, 129.3, 128.8, 127.5, 127.4, 127.1, 126.2, 119.0.

[0074]



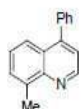
4-Phenylquinoline⁵ (Table 3, 2d); Yellow oil; 100 mg in method B; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.41 (m, 6H), 7.32 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 148.6, 148.5, 137.9, 129.7, 129.5, 129.3, 128.5, 128.4, 126.7, 126.6, 125.8, 121.3.

[0075]



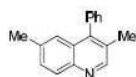
6-Methyl-4-phenylquinoline⁶ (Table 3, 2e); Yellow oil; 84 mg in method B; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.43 (m, 6H), 7.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 147.9, 147.5, 138.4, 136.7, 131.8, 129.7, 128.8, 128.5, 126.9, 124.7, 124.7, 121.6, 22.0.

[0076]



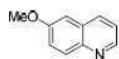
8-Methyl-4-phenylquinoline⁷ (Table 3, 2f); Yellow oil; 68 mg in method B; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 5H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.6, 148.6, 147.7, 138.4, 137.3, 129.5, 129.5, 128.4, 128.2, 126.7, 126.2, 123.9, 121.1, 18.6.

[0077]

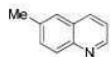


3,6-Dimethyl-4-phenylquinoline (Table 3, 2g); Yellow oil; 61 mg in method B; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58-7.42 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 151.6, 145.9, 145.4, 137.0, 136.2, 130.4, 129.2, 129.0, 128.5, 127.9, 127.7, 127.4, 124.5, 21.9, 17.5. HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₅N [M]⁺: 233.1204, found 233.1203.

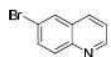
[0078]



6-Methoxyquinoline¹ (Table 3, 2h): Yellow solid; 44 mg in method A; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 16.7, 8.7 Hz, 2H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.7, 147.8, 144.3, 134.7, 130.7, 129.2, 122.2, 121.3, 105.0, 55.5.



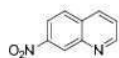
6-Methylquinoline¹ (Table 3, 2i): Yellow oil; 59 mg in method A; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.14-7.91 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.4, 146.7, 136.3, 135.3, 131.7, 128.9, 128.2, 126.5, 121.0, 21.5.



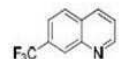
6-Bromoquinoline¹ (Table 3, 2j): Yellow oil; 88 mg in method A; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 146.7, 135.0, 132.9, 131.1, 129.7, 129.3, 121.8, 120.4.



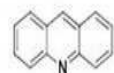
6-Fluoroquinoline¹ (Table 3, 2k): Brown oil; 71 mg in method A; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (d, *J* = 248.2 Hz), 149.6 (d, *J* = 2.1 Hz), 145.3, 135.3 (d, *J* = 4.6 Hz), 131.9 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.8 (d, *J* = 9.4 Hz), 121.7, 119.6 (d, *J* = 25.9 Hz), 110.6 (d, *J* = 21.7 Hz).



7-Nitroquinoline⁸ (Table 3, 2l): Yellow oil; 61 mg in method A; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (dd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.38-8.24 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 147.9, 147.0, 135.8, 131.3, 129.4, 125.7, 123.9, 120.0.



7-(Trifluoromethyl)quinoline⁹ (Table 3, 2m): White solid; 88 mg in method A; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 151.7, 147.1, 135.8, 131.2 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.6, 129.0, 127.3 (q, *J* = 4.4 Hz), 123.8 (q, *J* = 270.9 Hz), 122.8, 122.1 (q, *J* = 3.1 Hz).



Acridine¹⁰ (Table 3, 2n): Brown solid; 72 mg in method B; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.31-8.14 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 135.9, 130.2, 129.3, 128.1, 126.4, 125.5.

실험예

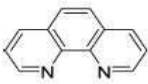
(1) DBAD-H₂에서 DBAD로의 구리 촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적 조건 탐색

[0085] 본 발명자는 먼저 DBAD-H₂를 모델 기질로 사용하여 Cu 공급원, 첨가제 및 용매를 스크리닝하였다(표 1).

[0086] [표 1]

$${}^t\text{BuO}_2\text{C}-\text{N}(\text{H})-\text{CO}_2{}^t\text{Bu} \xrightarrow[\text{solvent, O}_2, \text{rt, 3 h}]{\text{Cu (10 mol \%), additive (20 mol \%)}} {}^t\text{BuO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2{}^t\text{Bu}$$

entry	Cu	additive	solvent	yield ^b (%)
1	CuCl	1,10-phen	fluorobenzene	<1
2	CuBr	pyridine	toluene	45
3	CuBr	pyridine	CH ₃ CN	84
4	CuBr	pyridine	CH ₂ Cl ₂	80
5	CuCl	pyridine	CH ₃ CN	88
6	CuI	pyridine	CH ₃ CN	6
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	pyridine	CH ₃ CN	7
8	CuBr ₂	pyridine	CH ₃ CN	65
9	CuI	4-OMepy	CH ₃ CN	50
10	CuI	DMAP	CH ₃ CN	94
11	CuI	DBU	CH ₃ CN	9



1,10-phen



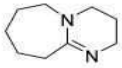
pyridine



4-OMepy



DMAP



DBU

^aReaction conditions: DBAD-H₂ (0.5 mmol), copper (10 mol %), and additive (20 mol %) in solvent (1.0 mL) under an O₂ balloon at room temperature for 3 h. ^bYield determined by ¹H NMR spectroscopy (internal standard: 1,1,2,2-tetrachloroethane).

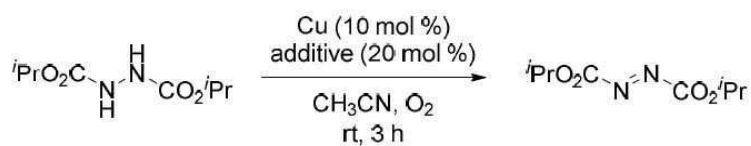
[0087]

[0089] DBAD-H₂의 호기성 산화(aerobic oxidation)는 Marko의 산화 조건하에서 발생하지 않았다(entry 1). 만족스럽게도, Jiao의 조건에서 유능한 촉매 시스템인 CuBr과 피리딘을 사용한 톨루엔 용매에서의 DBAD-H₂ 호기성 산화는 중간 정도의 수율로 DBAD를 생산하는 결과를 보여주었다(entry 2). 아세토니트릴 및 디클로로메탄과 같은 극성 용매의 사용은 톨루엔보다 높은 수율을 나타냈다(entries 3 및 4). CuI 또는 Cu(CH₃CN)₄PF₆를 사용하는 경우 DBAD-H₂의 호기성 산화는 부진하지만, 피리딘으로 스크리닝된 구리 공급원 중 CuCl이 가장 좋은 결과를 나타내었다(entries 5-7). CuBr₂와 같은 Cu^{II} 촉매의 사용은 DBAD의 적당한 수율을 보였다(entry 8). 흥미롭게도, 구리 공급원과 첨가제는 DBAD-H₂의 성공적인 호기성 산화에 중요한 역할을 하였다.

[0090] 본 발명자는 구리 공급원과 첨가제(entries 8-11)의 다양한 조합을 스크리닝하고 CuI와 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP)의 사용이 DBAD-H₂를 DBAD로 완전히 전환시키는 것을 관찰했다(entry 10). 이것은 실온에서 DMAP와 함께 저렴한 구리 촉매를 이용하여 DBAD-H₂에서 DBAD로의 호기성 산화의 첫 번째 관찰이다.

[0092] (2) DIAD-H₂에서 DIAD로의 구리 촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적 조건 탐색

[0093] [표 2]



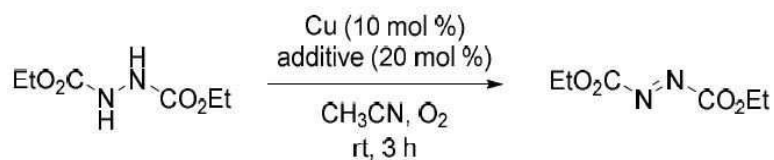
entry	Cu	additive	yield (%)
1	CuI	DMAP	60
2	CuBr	DMAP	45
3	CuCl	DMAP	42
4	CuBr ₂	DMAP	50
5	CuI	pyridine	48
6	CuI	4-OMepyrindine	78
7	CuI	2-fluoropyridine	53

[0094]

[0095] DIAD-H₂ 산화의 경우, DMAP 대신에 4-메톡시피리딘(4-OMepy)을 사용하면 DIAD를 78 %의 수율로 전환하는 좋은 결과를 보여 주었다.

[0097] (3) DEAD-H₂에서 DEAD로의 구리 촉매 유산소 산화적 전환에 관한 최적 조건 탐색

[0098] [표 3]



entry	Cu	additive	yield (%)
1	CuI	DMAP	4
2	CuI	4-OMepyrindine	23
3	CuI	2-fluoropyridine	0
4	CuI	pyridine	6
5	CuI	N-methylimidazole	0
6	CuBr	DMAP	36
7	CuBr	4-OMepyrindine	1
8	CuCl	DMAP	2
9	CuCl	4-OMepyrindine	0

[0099]

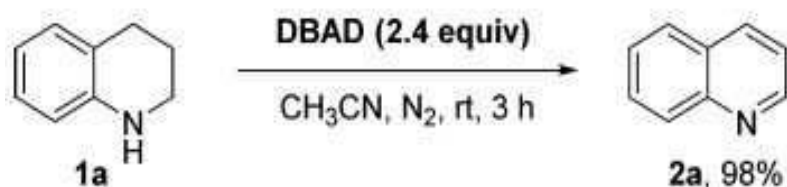
[0100] 불행하게도, DEAD-H₂의 DEAD로의 호기성 산화는 구리 시스템하에서의 낮은 전환율과 낮은 수율을 보였다.

[0102] **(4) CuI/아조디카르복실레이트를 촉매로 이용한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린에서 퀴놀린으로의 유산소 탈수소화 반응에 관한 최적 조건 탐색**

[0103] 퀴놀린은 생물학적 활성 화합물과 천연 생성물 모두에서 중요한 부분이다. 2011년에 Stone은 2.4당량의 DIAD를 이용한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린의 탈수소화가 퀴놀린의 합성을 위한 쉬운 경로를 제공한다고 보고했다. 이에 본 발명자는 아조디카르복실레이트를 이용한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린의 탈수소화가 촉매량의 DBAD를 사용하는 탈수소반응 및 DBAD-H₂로부터의 DBAD의 Cu 촉매 호기성 산화 재생(aerobic oxidative regeneration)으로 구성된 공촉매 시스템을 구현하기 위한 적합한 반응이라는 것을 예상하였다.

[0104] 본 발명자는 상온에서 2.4 당량의 DBAD를 사용하여 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(1a)의 DBAD-매개 탈수소화를 시험하였다. DIAD를 사용한 Stone의 결과와 유사하게 DBAD의 사용은 탈수소화를 촉진시켜 모(parent) 퀴놀린(2a)을 98%의 높은 수율로 생산하였다(화학식 1).

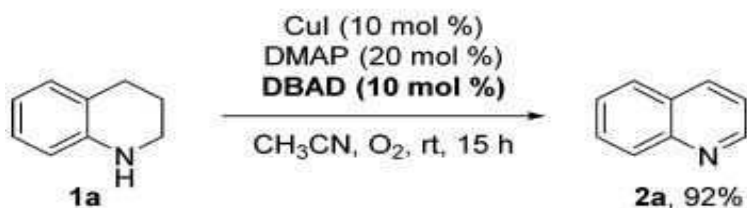
[0105] [화학식 1]



[0106]

[0108] 본 발명자는 다음 DBAD가 매개된 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(1a)의 탈수소화와 개발된 CuI/DMAP 촉매를 사용한 DBAD-H₂로부터 DBAD의 호기성 산화 재생 사이의 상호 작용을 조사하였다. 만족스럽게도, CuI, DMAP 및 산소의 존재하에서 촉매량의 DBAD로 모(parent) 퀴놀린(2a)이 92%의 수율로 생성된다는 것을 확인하였다(화학식 2). 더 짧은 반응 시간(9시간 동안 85%)에서도 모(parent) 퀴놀린(2a)의 양호한 수율이 관찰되었다.

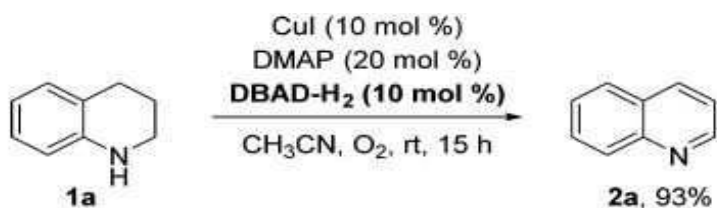
[0109] [화학식 2]



[0110]

[0112] DBAD 대신 촉매량의 DBAD-H₂를 사용하면 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(1a)가 모(parent) 퀴놀린(2a)으로 양호하게 전환되었고, 이는 93%의 수율을 보였다(화학식 3).

[0113] [화학식 3]

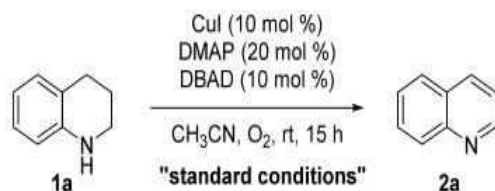


[0114]

[0116] 본 발명자는 개발된 호기성 탈수소화가 퀴놀린 합성을 위한 실용적인 경로를 제공했다는 것을 확신했다. 온화한 조건에서 값이 저렴한 구리 촉매와 최종 산화제로서의 산소가 사용되었기 때문이다.

[0118] 상기 개발된 탈수소화 반응에 대한 대조군 실험을 수행하였다(표 4).

[0119] [표 4]



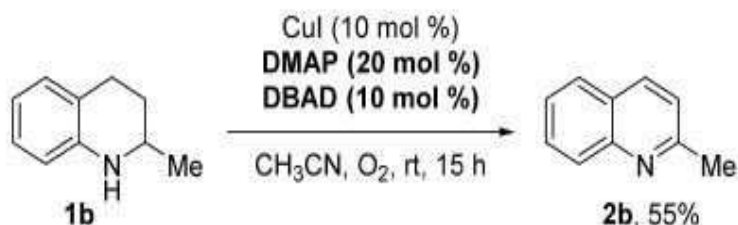
entry	change from the "standard conditions"	yield ^b (%)
1	none	92
2	no DBAD	20
3	no DBAD and CuI	0
4	no CuI	6
5	no DMAP	5
6	N ₂ instead of O ₂	7

[0120]

[0122] 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(1a)의 탈수소화 반응이 DBAD없이 진행될 때, 모(parent) 퀴놀린(2a)의 낮은 수율이 관찰되었다(entry 2). 이러한 결과는 Cu-촉매 직접 아민 산화(Cu-catalyzed direct amine oxidation)가 주요 경로가 아니라는 것을 의미한다. O₂에 의한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(1a)의 직접적인 탈수소화는 일어나지 않았다(entry 3). CuI, DMAP 또는 O₂가 표준 조건에서 제거되었을 때, DBAD (10 mol%)에 의한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(1a)의 화학양론적 탈수소화만이 일어났다(entries 4-6). 이러한 결과는 1a의 DBAD-매개 탈수소화 반응 및 DBAD의 Cu 촉매 호기성 재생으로 구성된 공촉매 메커니즘이 가장 그럴듯한 경로라는 것을 말해준다.

[0123] CuI/DMAP/DBAD 시스템은 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린의 호기성 탈수소화 반응에서 우수한 반응성을 보였다. 그러나 상기 촉매 시스템은 치환된 테트라히드로퀴놀린의 호기성 탈수소화 반응에 효율적이지 않았다. 이는 DBAD의 3차(tertiary) 부틸기와 치환체 사이의 입체 장애 때문인 것으로 예상된다. 예를 들어, 2-메틸테트라히드로퀴놀린(1b)의 호기성 탈수소화 반응은 2-메틸퀴놀린(2b)의 55% 수율을 제공하였다(화학식 4).

[0124] [화학식 4]

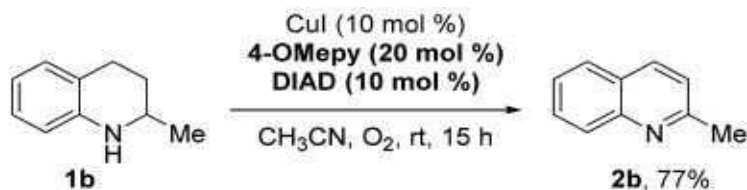


[0125]

[0128] 이러한 입체적인 문제를 해결하기 위해 본 발명자는 DBAD 대신 입체 장애가 적은 아조디카르복실레이트(예: DIAD)를 사용하였다. 흥미롭게도 DBAD와 DMAP 대신에 DIAD와 4-OMepy를 사용하는 경우, CuI에 의한 2-메틸테트라

라히드로퀴놀린의 탈수소화 반응은 2-메틸퀴놀린(2b)의 수율을 증가시켰다(화학식 5).

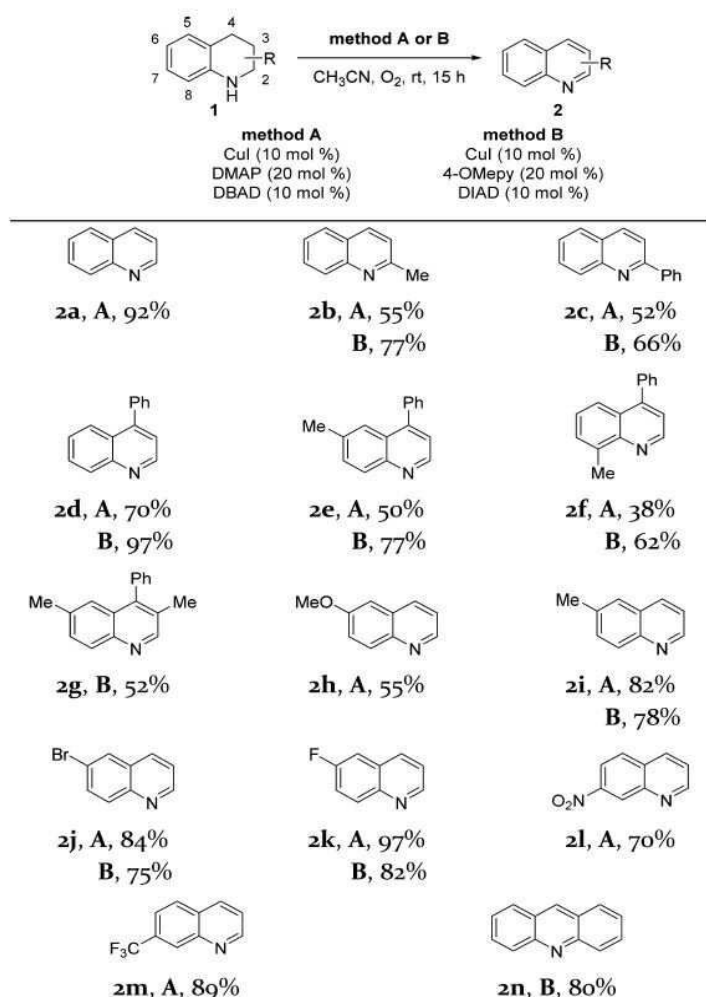
[화학식 5]



이러한 결과를 바탕으로 본 발명자는 두 가지 반응 조건을 설정하였다.

방법 A는 간단한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린에 대한 CuI/DMAP/DBAD-촉매 호기성 탈수소화 반응이고, 방법 B는 입체 장애가 있는 테트라히드로퀴놀린에 대한 CuI/4-OMepy/DIAD-촉매 호기성 탈수소화 반응이다. 상기 두 가지 방법을 사용하는 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린의 기질 범위는 그림 2에 나타나 있다.

[그림 2]



모(parent) 퀴놀린(2a)은 방법 A를 사용하여 92%의 수율로 수득되었다.

1b 및 1c와 같이 2-치환 테트라히드로퀴놀린의 호기성 탈수소화 반응은 방법 A에서 적당한 수율(55% 및 52%)을 나타내지만, 방법 B를 사용하는 경우에는 수율이 77% 및 66%로 개선되었다.

- [0140] 환원성 아미노화 및 고리화에 의해 합성된 일련의 4-페닐-치환 테트라히드로퀴놀린을 조사하였다(2d-g). 이는 일반적으로 방법 B에서 높은 수율을 나타내었다.
- [0141] 다양한 6-치환 테트라히드로퀴놀린의 호기성 탈수소화 반응을 조사하였다. 메톡시 및 메틸과 같은 전자 공여 그룹을 갖는 기질은 호기성 탈수소화 반응을 각각 적당히 및 고수율로 반응이 진행되었다 (2h 및 2i).
- [0142] 브로모 및 플루오로와 같은 할로젠 그룹은 방법 A 및 B에서 퀴놀린 생성물 (2j 및 2k)의 좋은 수율을 이끌어 냈다.
- [0143] 7번 위치에 니트로 또는 트리플루오로메틸기를 갖는 퀴놀린이 상응하는 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린으로부터 개발된 호기성 탈수소화 반응을 통해 용이하게 합성되었다(2l 및 2m). 나아가 9,10-디히드로아크리딘으로부터 아크리딘을 효율적으로 생산할 수 있었다(2n).
- [0145] 결론적으로 본 발명자는 CuI/DMAP가 DBAD-H₂에서 DBAD로의 호기성 산화를 촉매 할 수 있음을 밝혀냈다. 이 호기성 산화 반응을 이용하여 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린의 호기성 탈수소화 반응을 위한 CuI 및 DBAD 공촉매 시스템을 개발하여 온화한 조건에서 퀴놀린을 얻을 수 있었다. 다양한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 촉매량의 CuI, DBAD 및 DMAP의 존재하에 탈수소 반응시켜 상응하는 퀴놀린을 생성시키고, DBAD 및 DMAP 대신에 DIAD 및 4-메톡시피리딘의 사용은 입체 장애 물질의 탈수소화 반응에 효과적이라는 사실을 알 수 있었다.

도면

도면1

