

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2022-0169970
(43) 공개일자 2022년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 7/18 (2006.01) C07C 209/68 (2006.01)
C07C 211/50 (2006.01) C07C 213/08 (2006.01)
C07C 217/64 (2006.01) C07C 217/74 (2006.01)
C07C 217/80 (2006.01) C07C 323/33 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01) C07D 295/135 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07F 7/1804 (2018.08)
C07C 209/68 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0080029

(22) 출원일자 2021년06월21일

심사청구일자 2021년06월21일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

김원석

서울특별시 성북구 길음로 118, 415동 1403호 (길음동, 길음뉴타운)

전영교

서울특별시 서대문구 이화여대8길 62, 105동 1002호 (북아현동, 두산아파트)

주은혜

전라북도 군산시 의료원로 136, 101동 902호 (나운동, 대우아파트)

(74) 대리인

특허법인엠에이피에스

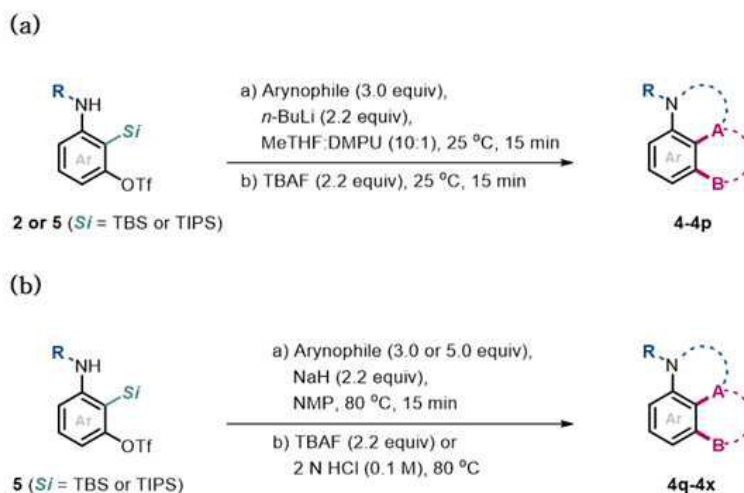
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 아자-브룩 재배열을 이용한 아미노벤자린 및 다중 치환 유기질소 화합물의 합성 방법 및 이를 이용하여 제조된 다중 치환 유기질소 화합물

(57) 요약

본원은 아자-브룩 재배열을 이용한 아미노벤자린의 합성 방법, 이로부터의 다중 치환 유기질소 화합물의 합성 방법 및 이를 이용하여 제조된 다중 치환 유기질소 화합물에 관한 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C07C 211/50 (2013.01)
C07C 213/08 (2013.01)
C07C 217/64 (2013.01)
C07C 217/74 (2013.01)
C07C 217/80 (2013.01)
C07C 323/33 (2013.01)
C07D 207/06 (2013.01)
C07D 211/14 (2013.01)
C07D 295/135 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711130568
과제번호	2021R1H1A2014525
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	유동 및 배치 화학을 이용한 위치 선택적 다성분 반응 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711127186
과제번호	2019M1A2A2072417
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기후변화대응기술개발(R&D)
연구과제명	도시 생활구조물 CIGS 태양전지용 고효율 고색순도 컬러링 원천기술 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31

명세서

청구범위

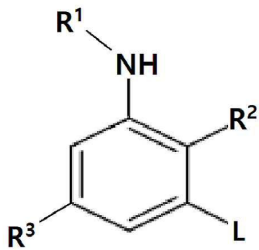
청구항 1

하기 화학식 1의 화합물을 포함하는 전구체 조성물을 반응물로서 포함하고,

1,3-아자-브룩 재배열을 통해 수행되는,

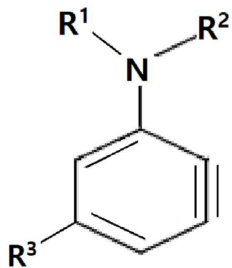
하기 화학식 2로서 표시되는 아미노벤자인의 합성 방법:

<화학식 1>



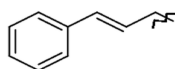
;

<화학식 2>



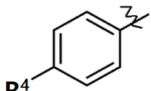
;

상기 화학식 1 및 화학식 2에서

R^1 은 수소, 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 포함하는 알킬 페닐기, , 및  중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고,

R^2 는 터트-부틸다이메틸실릴 및 트리이소프로필실릴 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고,

L은 이탈기이고,

R^3 는 수소 및  중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고,

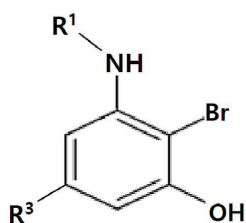
R^4 는 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알콕시기, 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알킬기, 및 할라이드 기 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것임.

청구항 2

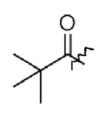
제 1 항에 있어서,

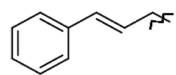
상기 화학식 1의 합성은 하기 화학식 3의 화합물의 실릴화, 실릴기 이동, 및 이탈기 부착의 순서를 포함하는 합성법을 통해 수행되는 것인, 아미노벤자인의 합성 방법:

<화학식 3>



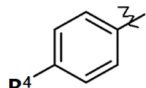
;

상기 화학식 3에서 R¹은 수소, 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 포함하는 알킬 페닐기, , 및



중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고,

R³는 수소 및



중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고,

R⁴는 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알콕시기, 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알킬기, 및 할라이드 기 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것임.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 전구체 조성물은 염기를 포함하는 것이고, 상기 염기는 짝산의 pK_a가 16 이상인 것인, 아미노벤자인의 합성 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 전구체 조성물은 아세트니트릴, 아세트니트릴 보다 상대 극성도가 큰 비양성자성 극성 용매, 또는 아세트니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매를 포함하는 것인, 아미노벤자인의 합성 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 전구체 조성물이 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매를 포함하는 경우, 상기 전구체 조성물은 DMPU 및/또는 NMP를 포함하는 극성 용매를 상기 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매의 5 중량% 내지 20 중량%로 포함하는, 아미노벤자인의 합성 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 아미노벤자인의 합성 방법은 -100°C 내지 100°C 에서 수행되는 것인, 아미노벤자인의 합성 방법.

청구항 7

제 1 항에 따른 화학식 2로 표시되는 아미노벤자인 및 아라이노필을 반응시켜 유기질소 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 유기질소 화합물의 합성 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 아라이노필은 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 다이이소프로필아민, 2-(3,4-다이에톡시페닐)-N-메틸에탄-1-아민, 다이벤질아민, 사이클로헥실아민, (3-메톡시페닐)메탄아민, 싸이오펜-2-일메탄아민, N-메틸아닐린, N,4-다이에틸아닐린, 4-브로모-N-메틸아닐린, 2-플루오로-N-메틸아닐린, 4-메톡시페놀, 벤젠싸이올, 1,1-다이에톡시에틸렌, (Z)-N-터트-부틸-1-페닐메탄아민 옥사이드, 및 2,5-다이에틸퓨란 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인, 유기질소 화합물의 합성 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 유기질소 화합물의 합성은 친핵체 첨가 반응 또는 고리화 첨가 반응을 통해 수행되는 것인, 유기질소 화합물의 합성 방법.

청구항 10

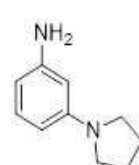
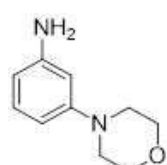
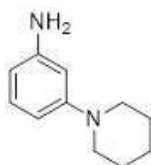
제 7 항에 있어서,

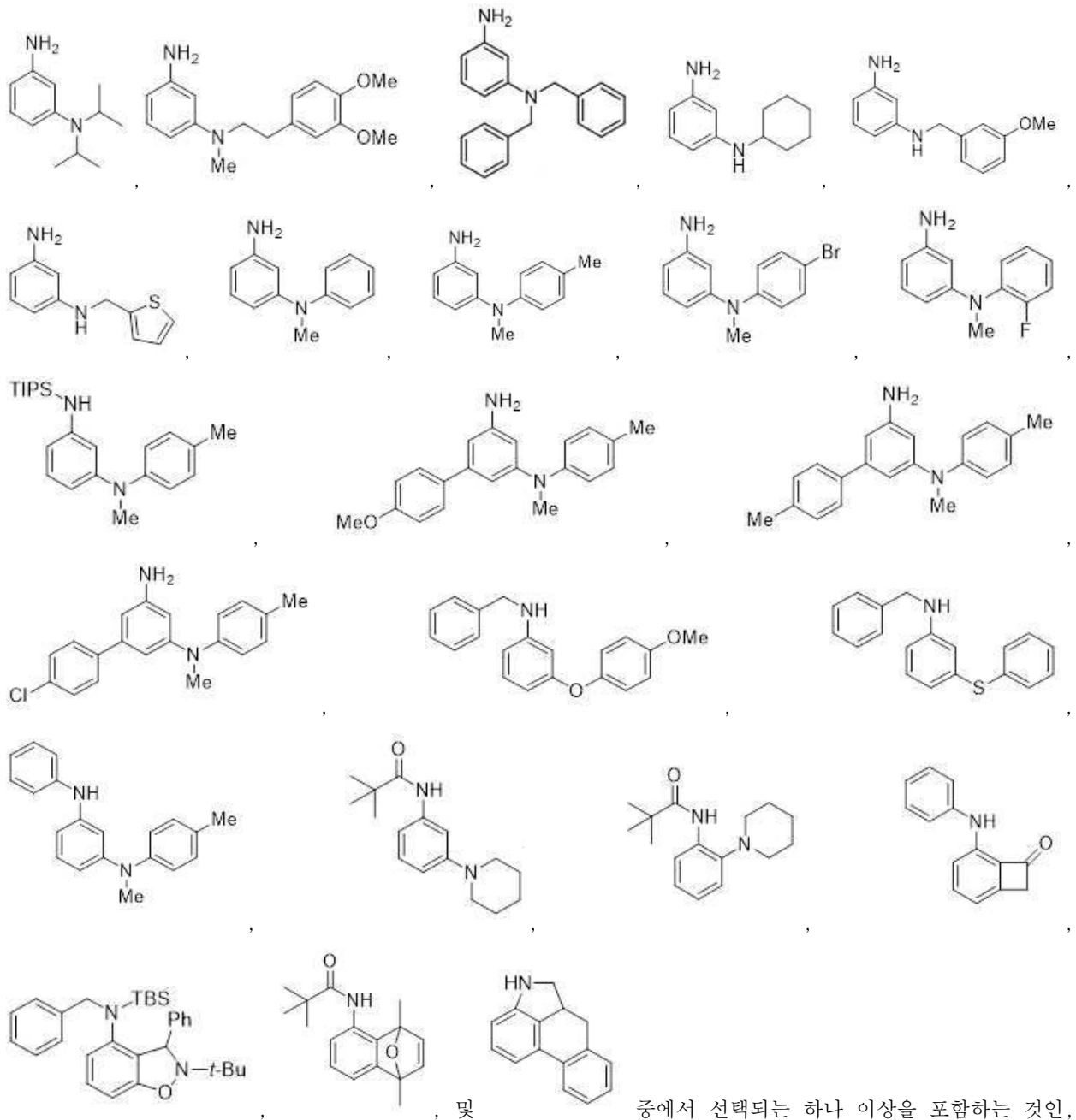
상기 유기질소 화합물을 수득하는 단계 후 탈실릴화 단계를 추가 포함하는, 유기질소 화합물의 합성 방법.

청구항 11

제 7 항에 있어서,

상기 유기질소 화합물은





유기질소 화합물의 합성 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본원은 아자-브룩 재배열을 이용한 아미노벤자린의 합성 방법, 이로부터의 다중 치환 유기질소 화합물의 합성 방법 및 이를 이용하여 제조된 다중 치환 유기질소 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

1958년에 브룩과 동료들에 의해 처음 정의된 브룩 재배열(brook rearrangement)은 유기 화학에서 탄소-탄소 결합을 생성하는 방법으로서 조사되었다. 이 재배열은 초원자가 실리온 중간체를 거쳐 탄소에서 산소로의 실릴기의 분자 내 음이온 이동을 의미한다. 그 반대의 과정, 즉 산소에서 탄소로의 실릴기 이동은 일반적으로 레트로-브룩(retro-brook) 재배열이라고 불린다. 브룩 및 레트로-브룩 재배열은 가역적으로 진행되며, 알콕사이드(alkoxide)와 탄소음이온(carbanion) 사이의 평형 위치는 해당 음이온 종의 상대적 안정성에 의해 결정된다.

[0003]

한편, 오쏘-실릴아릴 트리플레이트(ortho-silylaryl triflates)는 마일드한 조건(mild condition)과 높은 작용

기 내성(functional group tolerance)으로 인해, 아라인(aryne)(=벤자인) 생성에 가장 널리 사용되는 전구체이다. 예를 들어, 호소야와 그의 동료는 N-실릴아민(N-silylamines)과 3-(트리플리옥시)아라인(3-(triflyoxy)arynes)의 위치선택적 실릴아민화(regioselective silylation)를 통하여, 불소 매개 아미노아라인(aminoaryne) 전구체의 효율적인 합성을 입증하였다 [문헌 Yoshida, S.; Nakamura, Y.; Uchida, K.; Hazama, Y.; Hosoya, T. "Aryne Relay Chemistry en Route to Aminoarenes: Synthesis of 3-Aminoaryne Precursors via Regioselective Silylation of 3-(Triflyoxy)arynes", Org. Lett. 2016, 18, 6212-6215 참조].

[0004] 또한, 매우 최근에, Li et al.은 열적 아로마틱 1,3-실릴 이동을 통하여, 3-실릴아라인(3-silylarynes) 및 알릴 설폭사이드(allyl sulfoxides)로부터 1,2,3,5-사치환된 벤젠(1,2,3,5-tetrasubstituted benzenes)의 합성을 보고하였다. 특히, 최근 벤자인 화학에서의 오쏘-실릴아릴 트리플레이트의 진보를 고려하면, 벤자인의 생성은 브룩 재배열을 제어함으로써 조절할 수 있기 때문에, 벤자인(benzyne)의 형성에 대한 브룩 재배열의 응용은 매우 가치 있다. 2011년에, 스미스와 그의 동료는 1,4-C-O 실릴 이동(1,4-brook) 후, 이탈기를 제거하여 벤자인을 형성한 후 다양한 고리화 첨가반응을 보여주었다 [문헌 Smith A. B.; Kim, W.-S. "Diversity-oriented synthesis leads to an effective class of bifunctional linchpins uniting anion relay chemistry (ARC) with benzyne reactivity" Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011, 108, 6787-6792 참조]

[0005] 대조적으로, 탄소에서 질소로의 실리콘 전달인 아자-브룩 재배열(aza-brook)에 대한 보고는 거의 없었다. 일부 원인으로, 아자-브룩 재배열에 필요한 잘 설계된 아민 전구체가 상대적으로 부족하고, 또한 O-Si 결합에 비해 N-Si 결합이 약하므로 열역학적 추진력이 작기 때문이다. 따라서, 다양한 합성 응용을 위해 아자-브룩 재배열을 위한 아민 전구체의 설계, 합성 및 검증에 대한 연구가 여전히 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

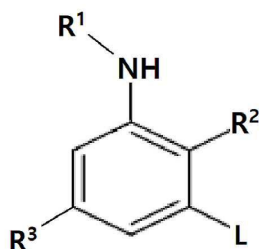
[0006] 본원은 아자-브룩 재배열을 이용한 아미노벤자인의 합성 방법, 이로부터의 다중 치환 유기질소 화합물의 합성 방법 및 이를 이용하여 제조된 다중 치환 유기질소 화합물을 제공하고자 한다.

[0007] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

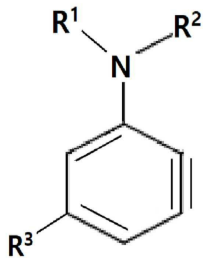
[0008] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1의 화합물을 포함하는 전구체 조성물을 반응물로서 포함하고, 1,3-아자-브룩 재배열을 통해 수행되는, 하기 화학식 2로서 표시되는 아미노벤자인의 합성 방법을 제공한다:

[0009] <화학식 1>



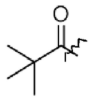
[0010] ;

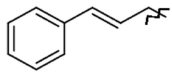
[0011] <화학식 2>



[0012] ;

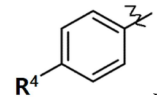
[0013]

상기 화학식 1 및 화학식 2에서 R¹은 수소, 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 포함하는 알킬 페닐기, , 및



중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고, R²는 터트-부틸다이메틸실릴 및 트리이소프

로필실릴 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고, L은 이탈기이고, R³는 수소 및



중에서

선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고, R⁴는 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알콕시기, 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알킬기, 및 할라이드기 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것임.

[0014]

본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 화학식 2로 표시되는 아미노벤자인 및 아라이노필을 반응시켜 유기질소 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 유기질소 화합물의 합성 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0015]

본원의 구현예들에 따른 상기 아미노벤자인의 합성 방법은, 아닐린의 1,3-아자-브룩 재배열을 통해 수행되는 것으로서, 염기의 선택, 온도 조절, 용매의 조절을 통해 쉽게 아미노벤자인을 제조할 수 있는, 종래에 알려지지 않은 신규한 합성 방법이다.

[0016]

본원의 구현예들에 따른 상기 유기질소 화합물의 합성 방법을 통해 다양한 아미노벤자인 및 아라이노필을 반응시켜 메타-위치 또는 오쏘-위치 선택적인 유기질소 화합물을 효율적으로 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017]

도 1은, 본원의 일 실시예에 따른 1차 아미노벤자인 전구체의 합성 과정이다.

도 2는, 본원의 일 실시예에 따른 2차 아미노벤자인 전구체의 합성 과정이다.

도 3은, 본원의 일 실시예에 따른 유기질소 화합물의 일반적인 합성 절차 A(a), 및 합성 절차 B(b)이다.

도 4는, 본원의 일 실시예에 따라 합성된 유기질소 화합물의 종류이다.

도 5는, 본원의 일 실시예에 따른 천연물 자일라니그리폰즈 A의 제조 과정이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0019]

본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0020] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0021] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[0022] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

[0023] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

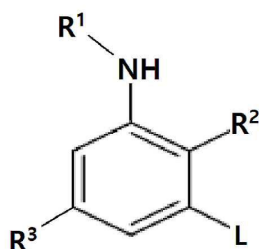
[0024] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.

[0025] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬" 또는 "알킬기"는, 1 내지 12 개의 탄소 원자, 1 내지 10 개의 탄소 원자, 1 내지 8 개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬기 및 이들의 모든 가능한 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 상기 알킬 또는 알킬기는 메틸기(Me), 에틸기(Et), n-프로필기(ⁿPr), iso-프로필기(ⁱPr), n-부틸기(ⁿBu), iso-부틸기(ⁱBu), tert-부틸기(tert-Bu, ^tBu), sec-부틸기(sec-Bu, ^{sec}Bu), n-펜틸기(ⁿPe), iso-펜틸기(^{iso}Pe), sec-펜틸기(^{sec}Pe), tert-펜틸기(^tPe), neo-펜틸기(^{neo}Pe), 3-펜틸기, n-헥실기, iso-헥실기, 헵틸기, 4,4-디메틸펜틸기, 옥틸기, 2,2,4-트리메틸펜틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 및 이들의 이성질체들 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0027] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.

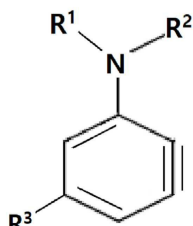
[0029] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1의 화합물을 포함하는 전구체 조성물을 반응물로서 포함하고, 1,3-아자-브룩 재배열을 통해 수행되는, 하기 화학식 2로서 표시되는 아미노벤자인의 합성 방법을 제공한다:

[0030] <화학식 1>



[0031] ;

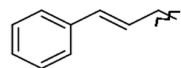
[0032] <화학식 2>



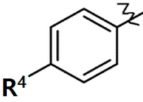
[0033] ;

[0034]

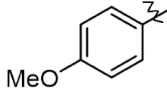
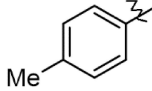
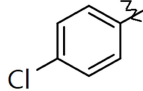
상기 화학식 1 및 화학식 2에서 R^1 은 수소, 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 포함하는 알킬 페닐기, , 및



중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고, R^2 는 터트-부틸다이메틸실릴 및 트리이소프

로필실릴 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고, L은 이탈기이고, R^3 는 수소 및  중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고, R^4 는 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알콕시기, 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알킬기, 및 할라이드기 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것임.

[0035]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^3 는 수소, , , 및  중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0036]

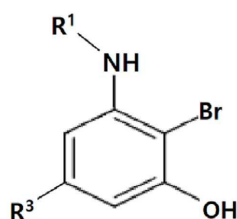
본원의 일 구현예에 있어서, 상기 1,3-아자-브룩 재배열은 탄소에서의 질소로의 실릴기 이동인 것일 수 있다.

[0037]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1의 합성은 하기 화학식 3의 화합물의 실릴화, 실릴기 이동, 및 이탈기 부착의 순서를 포함하는 합성법을 통해 수행되는 것일 수 있다:

[0038]

<화학식 3>

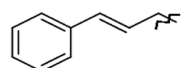


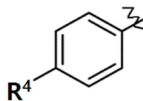
[0039]

;

[0040]

상기 화학식 3에서 R^1 은 수소, 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 포함하는 알킬 페닐기, , 및



중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것이고, R^3 는 수소 및  중에서 선택되는

하나 이상을 포함하는 것이고, R^4 는 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알콕시기, 탄소수 1 내지 5의 선형 또는 분지형 알킬기, 및 할라이드기 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것임.

[0041]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 이탈기는 트리플레이트일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0042]

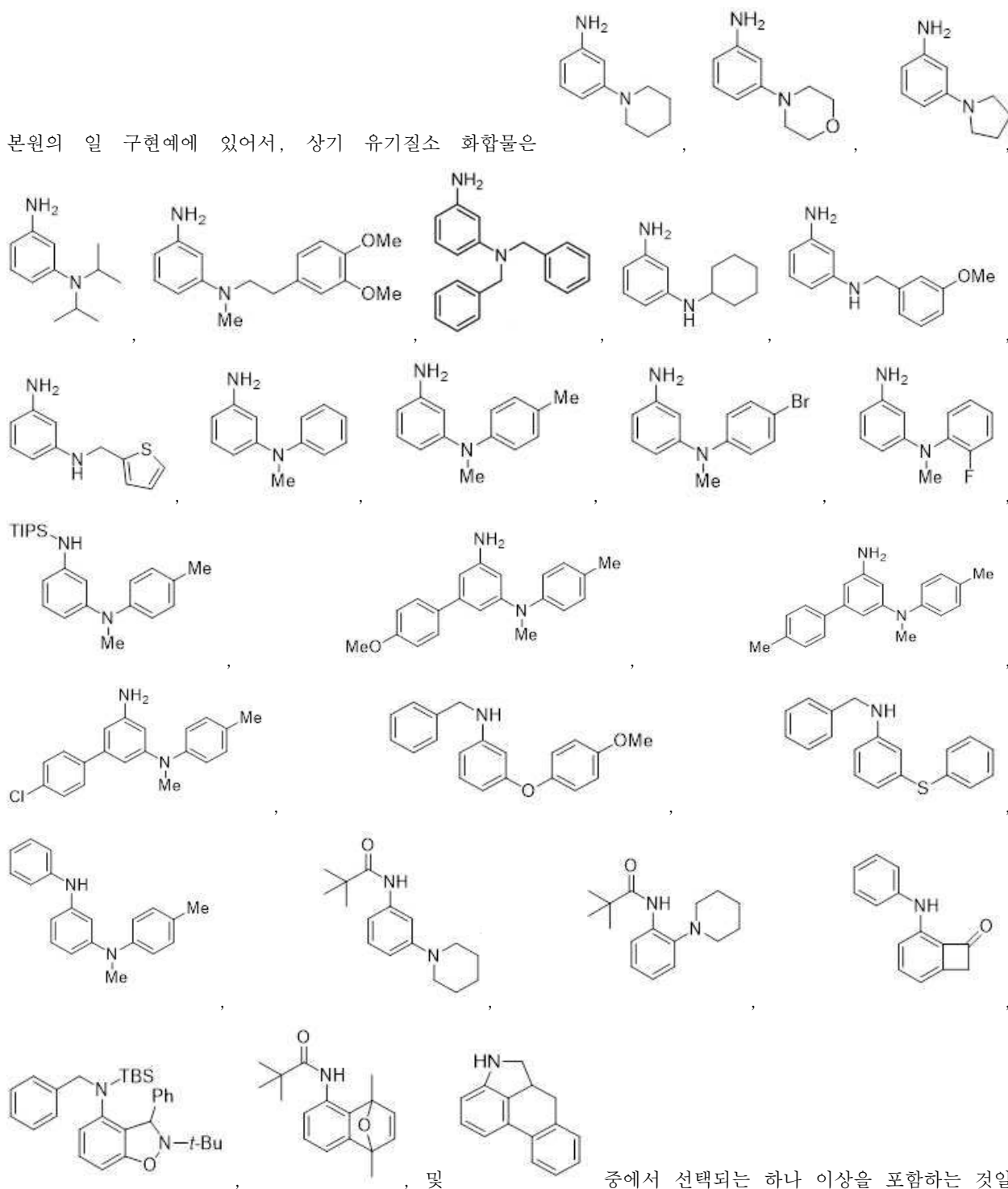
본원의 일 구현예에 있어서, 상기 전구체 조성물은 염기를 포함하는 것이고, 상기 염기는 짝산의 pK_a 가 16 이상인 것일 수 있다. 구체적으로 상기 염기는 포타슘 터트-부톡사이드(potassium tert-butoxide, KOtBu), 소듐 터트-부톡사이드(sodium tert-butoxide, NaOtBu), 리튬 터트-부톡사이드(lithium tert-butoxide, LiOtBu), 소듐 하이드라이드(sodium hydride), 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드(sodium bis(trimethylsilyl)amide, NaHMDS), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(lithium bis(trimethylsilyl)amide, LiHMDS), 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미

트(potassium bis(trimethylsilyl)amide, KHMDs), n-부틸리튬(n-butyllithium, nBuLi), 리튬 다이이소프로필아미드(lithium diisopropylamide, LDA), 및 RMgCl(그리냐르 시약) 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 구체적으로, 상기 1,3-아자-브룩 재배열은 강염기의 반응 조건에서 수행될 수 있으며, 짝산의 pK_a 가 16 이상인 경우 정반응이 진행될 수 있다.

- [0043] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 전구체 조성물은 아세토니트릴(acetonitrile), 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 큰 비양성자성 극성 용매, 또는 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매를 포함하는 것일 수 있다.
- [0044] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 전구체 조성물이 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매를 포함하는 경우, 상기 전구체 조성물은 N,N'-다이메틸프로필우레아(N,N'-dimethylpropyleneurea, DMPU) 및/또는 N-메틸-2-피롤리돈(N-methyl-2-pyrrolidone, NMP)을 포함하는 극성 용매를 상기 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매의 약 5 중량% 내지 약 20 중량%로 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 1,3-아자-브룩 재배열은 아세토니트릴 및 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 큰 비양성자성 극성 용매의 반응 조건에서 수행될 수 있으며, 상기 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매의 반응 조건의 경우 DMPU 및/또는 NMP를 추가할 수 있다. 예를 들어, 상기 전구체 조성물이 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매를 포함하는 경우, 상기 전구체 조성물은 DMPU 및/또는 NMP를 포함하는 극성 용매를 상기 아세토니트릴 보다 상대 극성도가 작은 비양성자성 극성 용매의 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 약 7 중량% 내지 약 20 중량%, 약 7 중량% 내지 약 15 중량%, 약 7 중량% 내지 약 10 중량%, 약 9 중량% 내지 약 20 중량%, 약 9 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 9 중량% 내지 약 10 중량%로 포함할 수 있다.
- [0045] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아미노벤자인의 합성 방법은 약 -100℃ 내지 약 100℃에서 수행되는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 아미노벤자인의 합성 방법은 약 -100℃ 내지 약 100℃, 약 -78℃ 내지 약 80℃, 약 -70℃ 내지 약 80℃, 약 -60℃ 내지 약 80℃, 약 -50℃ 내지 약 80℃, 약 -40℃ 내지 약 80℃, 약 -30℃ 내지 약 80℃, 약 -20℃ 내지 약 80℃, 약 -10℃ 내지 약 80℃, 약 0℃ 내지 약 80℃, 약 10℃ 내지 약 80℃, 약 20℃ 내지 약 80℃, 약 25℃ 내지 약 80℃, 약 -78℃ 내지 약 60℃, 약 -70℃ 내지 약 60℃, 약 -60℃ 내지 약 60℃, 약 -50℃ 내지 약 60℃, 약 -40℃ 내지 약 60℃, 약 -30℃ 내지 약 60℃, 약 -20℃ 내지 약 60℃, 약 -10℃ 내지 약 60℃, 약 0℃ 내지 약 60℃, 약 10℃ 내지 약 60℃, 약 20℃ 내지 약 60℃, 약 25℃ 내지 약 60℃, 약 -78℃ 내지 약 40℃, 약 -70℃ 내지 약 40℃, 약 -60℃ 내지 약 40℃, 약 -50℃ 내지 약 40℃, 약 -40℃ 내지 약 40℃, 약 -30℃ 내지 약 40℃, 약 -20℃ 내지 약 40℃, 약 -10℃ 내지 약 40℃, 약 0℃ 내지 약 40℃, 약 10℃ 내지 약 40℃, 약 20℃ 내지 약 40℃, 또는 약 25℃ 내지 약 40℃에서 수행되는 것일 수 있다.
- [0046] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 전구체 조성물의 염기도가 낮을수록 상기 아미노벤자인의 합성 방법은 고온에서 수행될 수 있다.
- [0048] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 화학식 2로 표시되는 아미노벤자인 및 아라이노필을 반응시켜 유기질소 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 유기질소 화합물의 합성 방법을 제공한다.
- [0049] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유기질소 화합물은 다중 치환 유기질소 화합물일 수 있으며, 구체적으로, 치환된 아닐린 유도체 또는 다중 고리 화합물일 수 있다.
- [0050] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아라이노필은 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 다이이소프로필아민, 2-(3,4-다이메톡시페닐)-N-메틸에탄-1-아민, 다이벤질아민, 사이클로헥실아민, (3-메톡시페닐)메탄아민, 싸이오펜-2-일메탄아민, N-메틸아닐린, N,4-다이메틸아닐린, 4-브로모-N-메틸아닐린, 2-플루오로-N-메틸아닐린, 4-메톡시페놀, 벤젠싸이올, 1,1-다이메톡시에틸렌, (Z)-N-터트-부틸-1-페닐메탄이민 옥사이드, 및 2,5-다이메틸퓨란 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0051] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유기질소 화합물의 합성은 친핵체 첨가 반응 또는 고리화 첨가 반응을 통해 수행되는 것일 수 있다.
- [0052] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 친핵체 첨가 반응은 상기 유기질소 화합물의 아민기를 기준으로 메타(meta)-위치 선택적 또는 오쏘(ortho)-위치 선택적으로 수행되는 것일 수 있다.
- [0053] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유기질소 화합물을 수득하는 단계 후 탈실릴화 단계를 추가 포함할 수 있다.

구체적으로, 상기 탈실릴화 단계는 반응 혼합물에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(tetra-n-butylammonium fluoride, TBAF) 및 염산 중에서 선택되는 하나 이상을 첨가하여 수행되는 것일 수 있다.

[0054] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유기질소 화합물은



중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0055] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아미노벤자인의 합성 방법 및 유기질소 화합물의 합성 방법은 하나의 반응 용기 내에서 연속적으로 수행되는 것일 수 있다.

[0056] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아미노벤자인의 합성 방법을 통하여 천연물 방향족 화합물을 합성할 수 있다. 구체적으로, 상기 천연물 방향족 화합물은 티게싸이클린(tigecycline), 리세르그산 디에틸아미드(lysergic acid diethylamide), 자일라니그리폰 A(xylanigripones A), 및 이마니티프(imatinib) 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0057] 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면에 대해 설명한

내용은 본원의 제 2 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

[0059] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0061] [실시예]

[0062] <실시예 1. 3-아미노벤자민(3-Aminobenzene) 전구체의 합성>

[0063] 1차 아미노벤자민 전구체의 합성 (도 1)

[0064] 1-1. 3-아미노-2-(tert-부틸다이메틸실릴)페닐 트리플루오로메탄설포네이트(3-Amino-2-(tert-butyldimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 2)의 합성

[0065] 1) 2-브로모-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]아닐린(2-Bromo-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]aniline) (화합물 2b)

[0066] 3-아미노-2-브로모페놀(3-amino-2-bromophenol) 화합물 2a (1.000 g, 5.319 mmol) 용액, tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(tert-butyldimethylsilyl chloride) (1.042 g, 6.915 mmol) 및 다이메틸포름아미드(dimethylformamide, DMF) (10.3 mL)에 용해된 이미다졸(imidazole) (0.905 g, 13.298 mmol)을 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 염화암모늄(NH₄Cl)으로 반응 혼합물의 반응을 종결시킨 후, 다이에틸에터(diethyl ether, Et₂O) (3x100 mL)를 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘(anhydrous MgSO₄)으로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과한 후 모았다. 조생성물(crude product)을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피(column chromatography)로 정제하여, 노란색 오일의 순수한 화합물 2b (1.593 g, 5.266 mmol, 99%)를 수득하였다.

[0067] 2) 3-아미노-2-(tert-부틸다이메틸실릴)페놀(3-Amino-2-(tert-butyldimethylsilyl)phenol) (화합물 2c)

[0068] 무수 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF) (anhydrous THF) (16.5 mL)에 용해된 화합물 2b (1.000 g, 3.308 mmol) 용액을 -78℃까지 냉각시킨 후, 온도를 유지한 채 tert-부틸리튬(tert-Butyllithium, t-BuLi) (7.8 mL, 13.232 mmol; 1.7 M in pentane)을 첨가하였다. 얼음 배스(bath)에서 1.5 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl로 반응을 종결시키고, Et₂O (3x100 mL)를 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과한 후 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 흰색 고상의 순수한 2c (0.636 g, 2.845 mmol, 86%)를 수득하였다.

[0069] 3) 3-아미노-2-(tert-부틸다이메틸실릴)페닐 트리플루오로메탄설포네이트 (화합물 2)

[0070] 무수 THF(22.4 mL)에 용해된 화합물 2c (1.000 g, 4.476 mmol) 용액을 0℃까지 냉각하고, 소듐 하이드라이드(sodium hydride) (0.358 g, 8.952 mmol; 60%로 미네랄오일에 분산된)를 첨가하였다. 0℃에서 10분간 교반한 후, N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이미드)(N-Phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide)) (2.079 g, 5.819 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, NH₄Cl로 반응을 종결시킨 후, Et₂O (3x100 mL)를 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 흰색 고상의 순수한 화합물 2(1.384 g, 3.894 mmol, 87%)를 수득하였다.

[0071] 1-2. 3-아미노-2-(트리이소프로필실릴)페닐 트리플루오로메탄설포네이트 (3-Amino-2-(triisopropylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5a)의 합성

[0072] 1) 2-브로모-3-[(트리이소프로필실릴)옥시]아닐린(2-Bromo-3-[(triisopropylsilyl)oxy]aniline) (화합물 5aa)

[0073] 3-아미노-2-브로모페놀(3-amino-2-bromophenol) (1.000 g, 5.319 mmol) 용액, 클로로트리이소프로필실란(chlorotriisopropylsilane) (1.333 g, 6.915 mmol) 및 DMF (10.3 mL)에 용해된 이미다졸 (0.905 g, 13.298 mmol)을 18 시간 동안 상온에서 교반하였다. NH₄Cl(sat.)로 반응을 종결시킨 후, Et₂O (3x100 mL)를 이용하여 추출하였다. 유기물을 모은 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 흰색 고상의 순수한 화합물 5aa

(1.740 g, 5.053 mmol, 95%)을 수득하였다.

[0074] 2) 3-아미노-2-(트리이소프로필실릴)페닐 트리플루오로메탄설포네이트 (화합물 5a)

[0075] 무수 THF에 용해된 화합물 5aa (1.000 g, 2.904 mmol) 용액을 -78℃까지 냉각시킨 후, 온도를 유지한 채 *t*-BuLi (6.8 mL, 11.616 mmol; 1.7 M in pentane)을 한방울씩 첨가하였다. 얼음 베스에서 1.5 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl로 반응을 종결 시키고, Et₂O (3x100 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 더 이상의 정제 과정 없이 조생성물을 다음 단계에서 사용하였다. 무수 THF (14.5 mL)에 용해된 조생성물 용액을 0℃까지 냉각시킨 후, 소듐 하이드라이드 (0.232 g, 5.808 mmol; 60% 미네랄 오일에 분산된)를 첨가하였다. 0℃에서 10 분 동안 교반한 후, N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트) (1.349 g, 3.775 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, NH₄Cl로 반응을 종결시키고, Et₂O (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 갈색 오일의 순수한 화합물 5a (0.900 g, 2.265 mmol, 78%)을 수득하였다.

[0076] 1-3. 5-아미노-4-(tert-부틸다이메틸실릴)-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5b)

[0077] 1) 4-브로모-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-아민(4-Bromo-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-amine) (화합물 5bb)

[0078] 3-아미노-2,5-다이브로모페놀(3-amino-2,5-dibromophenol) 화합물 5ba (1.000 g, 3.746 mmol) 용액, (4-메톡시페닐)보로닉산((4-methoxyphenyl)boronic acid) (1.138 g, 7.492 mmol), 팔라듐 아세테이트(Palladium(II) acetate, Pd(OAc)₂) (0.084 g, 0.375 mmol) 및 탄산나트륨(Na₂CO₃) (1.191 g, 11.238 mmol)을 물 (53.5 mL)과 아세톤 (37.5 mL)에 첨가한 후, 38℃에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 H₂O 로 반응 종결시킨 후, 아세트산에틸(EtOAc) (3x100 mL)로 추출하였다. 모아진 유기물은 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물은 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. 조생성물 용액, tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (0.847 g, 5.619 mmol) 및 DMF (18.7 mL)에 용해된 이미다졸 (0.765 g, 11.238 mmol)을 상온에서 교반하였다. 3 시간 후, NH₄Cl을 반응 혼합물에 첨가하고, Et₂O (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 5:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 노란색 오일의 순수한 5bb (0.994 g, 2.435 mmol, 65%)를 수득하였다.

[0079] 2) 5-아미노-4-(tert-부틸다이메틸실릴)-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-올(5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-ol) (화합물 5bc)

[0080] 무수 THF (12.2 mL)에 용해된 화합물 5bb (1.000 g, 2.449 mmol) 용액을 -78℃까지 냉각시킨 후, *t*-BuLi (5.8 mL, 9.796 mmol; 1.7 M in pentane)를 온도를 유지한 채 한방울씩 첨가하였다. 얼음 베스에서 1 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl로 반응 종결시키고, Et₂O (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 30:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5bc를 수득하였다.

[0081] 3) 5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl trifluoromethanesulfonate (화합물 5b)

[0082] 무수 THF (15.2 mL)에 용해된 화합물 5bc (1.000 g, 3.035 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시킨 후, 소듐 하이드라이드(0.243 g, 6.070 mmol; 60% dispersion in mineral oil)를 첨가하였다. 그 후, 0℃에서 10 분간 교반한 후, N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트) (1.410 g, 3.946 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가의 소듐 하이드라이드(0.243 g, 6.070 mmol; 60% 미네랄 오일에 분산된)를 첨가하고, 0℃에서 10 분간 교반한 후, 추가의 N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트) (1.410 g, 3.946 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 NH₄Cl로 반응 종결시킨 후, Et₂O (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 조건 하에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 30:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5b (1.135 g,

2.458 mmol, 81%)를 수득하였다.

[0083] 1-4. 5-아미노-4-(tert-부틸다이메틸실릴)-4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일(trifluoromethanesulfonate 5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5c)의 합성

[0084] 1) 4-브로모-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-아민 4-Bromo-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-amine (화합물 5ca)

[0085] 화합물 5ba (1.000 g, 3.746 mmol) 용액, (4-메틸페닐)보로닉산((4-methylphenyl)boronic acid) (1.019 g, 7.492 mmol), Pd(OAc)₂ (0.084 g, 0.375 mmol) 및 Na₂CO₃ (1.191 g, 11.238 mmol)을 물(53.5 mL)과 아세톤(37.5 mL)에 첨가한 후, 38℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, H₂O로 반응 종결시킨 후, EtOAc (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물은 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 바로 사용되었다. 조생성물 용액, t-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (t-butyldimethylsilyl chloride) (0.847 g, 5.619 mmol) 및 DMF (18.7 mL)에 용해된 이미다졸 (0.765 g, 11.238 mmol)을 상온에서 교반하였다. 3 시간 후, NH₄Cl을 반응 혼합물에 첨가하고 Et₂O (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 1 차 정제물을 실리카겔 (헥산/다이에틸에터 = 10:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5ca (0.882 g, 2.248 mmol, 60%)를 수득하였다.

[0086] 2) 5-아미노-4-(tert-부틸다이메틸실릴)-4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-올(5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol) (화합물 5cb)

[0087] 무수 THF (12.7 mL)에 용해된 화합물 5ca (1.000 g, 2.548 mmol) 용액을 -78℃까지 냉각한 후, t-BuLi (6.0 mL, 10.192 mmol; 1.7 M in pentane)을 온도를 유지한 채 한방울씩 첨가하였다. 얼음 베스에서 1 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl로 반응 종결시킨 후, Et₂O (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하여 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 10:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 흰색 고상의 순수한 화합물 5cb (0.487 g, 1.554 mmol, 61%)를 수득하였다.

[0088] 3) 5-아미노-4-(tert-부틸다이메틸실릴)-4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5c)

[0089] 무수 THF (16.0 mL)에 용해된 화합물 5cb (1.000 g, 3.190 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시킨 후, 소듐 하이드라이드 (0.255 g, 6.380 mmol; 60% 미네랄 오일에 분산된)를 첨가하였다. 0℃에서 10 분간 교반한 후, N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트) (1.481 g, 4.147 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가의 소듐 하이드라이드 (0.255 g, 6.380 mmol; 60% 미네랄 오일에 분산된)를 첨가하였다. 0℃에서 10 분 동안 교반한 후, 추가의 N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트) (1.481 g, 4.147 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. NH₄Cl로 반응 종결시키고, Et₂O (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 1 차 정제물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 10:1)의 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5c (1.194 g, 2.680 mmol, 84%)를 수득하였다.

[0090] 1-5. 5-아미노-4-(tert-부틸다이메틸실릴)-4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5d)의 합성

[0091] 1) 4-브로모-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-아민 4-Bromo-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-amine (화합물 5da)

[0092] 화합물 5ba (1.000 g, 3.746 mmol) 용액, (4-클로로페닐)보로닉산(4-chlorophenyl)boronic acid (1.172 g, 7.492 mmol), Pd(OAc)₂ (0.084 g, 0.375 mmol) 및 Na₂CO₃ (1.191 g, 11.238 mmol)을 물 (53.5 mL)과 아세톤 (37.5 mL)에 첨가한 후, 38℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, H₂O로 반응 종결시킨 후, EtOAc (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물은 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 바로 사용되었다. 조생성물 용액, tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (0.847 g, 5.619 mmol) 및 DMF (18.7 mL)에 용해된 이미다졸 (0.765 g, 11.238 mmol)을 상온에서 교반하

었다. 3 시간 후, NH_4Cl 을 반응 혼합물에 첨가하고, Et_2O (3x100 mL)로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5da (1.098 g, 2.660 mmol, 71%)을 수득하였다.

[0093] 2) 5-아미노-4-(tert-부틸메틸실릴)-4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-올(5-Amino-4-(tert-butyldimethylsilyl)-4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-ol) (화합물 5db)

[0094] 무수 THF (12.1 mL)에 용해된 화합물 5da (1.000 g, 2.422 mmol) 용액을 -78°C 까지 냉각시킨 후, 동일한 온도에서 t-BuLi (5.7 mL, 9.688 mmol; 1.7 M in pentane)을 한방울씩 첨가하였다. 0°C 의 얼음 배스에서 40 분 동안 교반한 후, NH_4Cl 로 반응 종결하고 Et_2O (3x100 mL)로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 흰색 고상의 순수한 화합물 5db (0.485 g, 1.453 mmol, 60%)를 수득하였다.

[0095] 3) 5-아미노-4-(tert-부틸다이메틸실릴)-4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 (화합물 5d)

[0096] 무수 THF (15.0 mL)에 용해된 화합물 5db (1.000 g, 2.995 mmol) 용액을 0°C 까지 냉각시킨 후, 소듐 하이드라이드 (0.240 g, 5.990 mmol; 60% 미네랄 오일에서 분산된)를 첨가하였다. 0°C 에서 10 분 동안 교반한 후, N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트) (1.391 g, 3.894 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 0°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 추가의 소듐 하이드라이드 (0.240 g, 5.990 mmol; 60% 미네랄 오일에서 분산된)를 온도를 유지하며 첨가하였다. 0°C 에서 10 분 동안 교반한 후, 추가의 N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트) (1.391 g, 3.894 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 로 반응 종결시킨 후, Et_2O (3x100 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 조건 하에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 20:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5d (0.991 g, 2.126 mmol, 71%)를 수득하였다.

[0097] 2차 아미노벤자민 전구체의 합성 (도 2)

[0098] 1-6. 2-(tert-부틸다이메틸실릴)-3-(페닐아미노)페닐 트리플루오로메탄설포네이트(2-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(phenylamino)phenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5e)의 합성

[0099] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 용액 및 아세토니트릴(acetonitrile, MeCN) (2.8 mL)에 용해된 CsF (0.0896 g, 0.590 mmol)에 2-(트리메틸실릴)페닐 트리플루오로메탄설포네이트(2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate) (0.14 mL, 0.562 mmol)를 상온에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 80°C 에서 20 시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 로 반응 종결한 후, Et_2O (3x10 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(hexane)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일의 순수한 화합물 5e (0.061 g, 0.141 mmol, 50%)을 수득하였다.

[0100] 1-7. 3-(벤질아미노)-2-(tert-부틸다이메틸실릴)페닐 트리플루오로메탄설포네이트(3-(Benzylamino)-2-(tert-butyldimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5f)의 합성

[0101] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 용액, 벤즈알데히드(benzaldehyde) (0.09 mL, 0.843 mmol), 앰버리스트사(amberlyst®)의 15 수소 폼(hydrogen form) (0.281 g) 및 THF (2.8 mL)의 분자체(molecular sieves) 4Å 파우더 (0.281 g)를 60°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 상온까지 냉각시키고, NaBH_3CN (0.053 g, 0.843 mmol)을 첨가하였다. 동일한 온도에서 30 분 동안 교반한 후, H_2O 로 반응 종결시키고, EtOAc (10 mL x4)의 규조토(celite) 패드로 여과하였다. 여과액을 EtOAc (3x50 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이에틸에터 = 200:1)의 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5f (0.096 g, 0.216 mmol, 77%)를 수득하였다.

[0102] 1-8. 2-(tert-부틸다이메틸실릴)-3-피발아미도페닐 트리플루오로메탄설포네이트(2-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-pivalamidophenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5g)의 합성

[0103] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 용액 및 피리딘(pyridine) (0.94 mL)에 용해된 4-(다이메틸아미노)피리딘(4-(dimethylamino)pyridine) (0.010 g, 0.084 mmol)에 피바로일 클로라이드(pivaloyl chloride) (0.07 mL,

0.563 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 교반하였다. 18 시간 후, NH₄Cl 및 CuSO₄을 반응 혼합물에 첨가하고, Et₂O (3x10 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/에틸아세테이트 = 15:1)의 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5g (0.122 g, 0.278 mmol, 99%)를 수득하였다.

1-9. 2-(tert-부틸다이메틸실릴)-3-(신나밀아미노)페닐 트리플루오로메탄설포네이트(2-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(cinnamylamino)phenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 5h)의 합성

화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 용액, NaI (0.051 g, 0.337 mmol) 및 아세토니트릴(MeCN) (0.6 mL)에 용해된 K₂CO₃ (0.078 g, 0.562 mmol)에 3-브로모-1-페닐-1-프로펜(3-bromo-1-phenyl-1-propene) (0.055 g, 0.281 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 플라스크를 알루미늄 호일로 감싸고 반응 혼합물을 상온에서 교반하였다. 24 시간 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 및 Na₂S₂O₃로 반응 종결시키고, Et₂O (3x10 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 여과하고 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(hexane)의 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 흰색 고상의 순수한 화합물 5h (0.081 g, 0.171 mmol, 61%)를 수득하였다.

<실시예 2. 반응 조건 최적화>

1,3-C-N 실릴 이동으로부터 생성되는 아미노벤자린의 친핵성 첨가 반응의 최적화 조건을 얻기 위하여, 화합물 2 및 피페리딘(piperidine)으로부터 3-(피페리딘-1-일)아닐린(3-(Piperidin-1-yl)aniline) 화합물 4를 합성하고 각각의 반응 조건 별 수율을 계산하였다. 하기 표 1은 반응 조건(염기의 종류, 극성 용매의 종류, 반응 온도, 및 반응 시간)에 따른 화합물 4의 수율을 정리한 것이다.

표 1

entry	base	conditions	yield ^b (%)
1 ^c	<i>n</i> -BuLi	THF, 25 °C, 18 h	72 (80) ^f
2	<i>n</i> -BuLi	THF:DMPU (5:1), 25 °C, 15 min	78
3	<i>n</i> -BuLi	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 15 min	90
4 ^d	<i>n</i> -BuLi	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 15 min	70
5 ^{c,e}	<i>n</i> -BuLi	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 18 h	48 (75) ^f
6	LDA	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 15 min	77
7	KHMDS	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 15 min	84
8	KO ^t Bu	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 15 min	81
9	NaH	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 3.5 h	80
10	MeMgCl	MeTHF:DMPU (10:1), 25 °C, 8 h	81
11	K ₂ CO ₃	MeTHF:DMPU (10:1), 60 °C, 18 h	0
12	<i>n</i> -BuLi	MeTHF:DMPU (10:1), 0 °C, 15 min	72
13	<i>n</i> -BuLi	MeTHF:DMPU (10:1), -20 °C, 15 min	77
14	<i>n</i> -BuLi	MeTHF:DMPU (10:1), -78 °C, 30 min	54

25℃에서 THF, *n*-BuLi(2.2당량)이 사용되었을 때, N-실릴화된 생성물(N-silylated product)이 1H NMR 스펙트럼에 감지되었다. 정제 과정에서 불안정한 N-Si 결합으로 인한 불편함을 방지하기 위하여, N-실릴화된 생성물을 1 N HCl 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(tetra-*n*-butylammonium fluoride, TBAF)로 탈실릴화 시켰다. 그 결과, 메타-선택적 생성물 4가 80%의 전환율로 72% 수득되었다 (표 1의 entry 1). N,N'-다이메틸프로필렌우레아(N,N'-dimethylpropyleneurea, DMPU)를 사용하여 용매 극성을 높이는 것은 벤자린 생성을 위한 1,3-C-N 실릴 이동을 촉진하여 15 분 내에 78% 수율의 화합물 4를 제공한다 (표 1의 entry 2). 25℃, THF 조건 대신 2-메틸테트라하이드로퓨란(MeTHF)의 DMPU를 사용하여 반응을 수행했을 때, 90% 수율에서 화합물 4를 제공하는 최상의 결과를 얻었다 (표 1의 entry 3). 또한, 결합된 화합물 4는 더 적은 양의 피페리딘 또는 *n*-BuLi (표 1의 entry 4 내지 5)로 더 낮은 수율로 얻어졌다. 다음으로, 1,3-아자-브룩 재배열에 대한 염기(base)의 영향을 조

사하였다. 리튬 디아소프로필아마이드(lithium diisopropylamide, LDA)의 사용은 다이이소프로필아민(diisopropylamine)의 경쟁적인 친핵성 첨가로 인해 낮은 수율로 화합물 4를 제공했다(표 1의 entry 6). 칼륨 염기 또는 나트륨 염기를 사용하여 반응을 시도했을 때, 아미노 벤자인은 3.5 시간 이내에 원활하게 생성되어 80% 내지 84% 범위의 수율로 화합물 4를 제공했다(표 1의 entry 7 내지 9). MeTHF : DMPU (10 : 1)의 MeMgCl을 사용하여 8 시간 후 81% 수율로 화합물 4를 얻었다(표 1의 entry 10). K₂CO₃를 60℃에서 사용했을 때 18 시간 후에도 전환이 관찰되지 않았다(표 1의 entry 11).

<실시예 3. 유기질소 화합물의 합성(도 4)>

일반적인 합성 절차 A (도 3의 a):

아미노벤자민 전구체인 화합물 2 또는 화합물 5 (1.0 당량) 및 무수 MeTHF:DMPU (10:1, 0.1 M)에 용해된 아라이노필(aryneophile) (3.0 당량)의 용액에 *n*-BuLi (2.2 당량; 2.5 M in hexane)를 -78℃에서 한방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 25℃ 오일 베스에서 교반하였다. 15 분 후, TBAF (2.2 당량; 1.0 M in THF)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15 분 더 교반하였다. 반응 혼합물은 NH₄Cl로 반응 종결되었으며, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 조건하에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

일반적인 합성 절차 B(도 3의 b):

아미노벤자민 전구체인 화합물 5 (1.0 당량) 및 무수 N-메틸-2-피롤리돈(N-methyl-2-pyrrolidone, NMP) (0.1 M)에 용해된 아라이노필(3.0 또는 5.0 당량)의 용액에 NaH (2.2 당량; 60% 미네랄 오일에서 분산된)를 상온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 15 분 후, TBAF (2.2 당량; 1.0 M in THF) 또는 2 N HCl (0.1 M)을 반응 혼합물에 첨가하고, 동일한 온도에서 교반하였다. 박막 크로마토그래피(thin-layer chromatography, TLC) 분석으로 추적하며 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl로 반응 종결 시키고, Et₂O (3 X 10 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 조건하에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 원하는 생성물을 수득하였다.

먼저, 실시예 2에서 얻은 최적화 조건을 사용하여, 화합물 2와 다양한 아민을 사용하여 친핵성 첨가 반응의 범위를 조사하였다.

3-1. 3-(피페리딘-1-일)아닐린(3-(Piperidin-1-yl)aniline) (화합물 4)의 합성

화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 피페리딘 (0.08 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (1:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일의 순수한 화합물 4 (0.045 g, 0.253 mmol, 90%)를 수득하였다.

3-2. 3-모폴리노아닐린(3-Morpholinoaniline) (화합물 4a)의 합성

화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 모르폴린(morpholine) (0.07 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 (1:2))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 고상의 순수한 화합물 4a (0.040 g, 0.225 mmol, 80%)를 수득하였다.

3-3. 3-(피롤리딘-1-일)아닐린(3-(Pyrrolidin-1-yl)aniline) (화합물 4b)의 합성

화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 피롤리딘(pyrrolidine) (0.07 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (2:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 순수한 화합물 4b (0.037 g, 0.225 mmol, 80%)를 수득하였다.

3-4. N¹,N¹-다이이소프로필벤젠-1,3-다이아민(N¹,N¹-Diisopropylbenzene-1,3-diamine) (화합물 4c)의 합성

화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 다이이소프로필아민(diisopropylamine) (0.12 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 (5:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4c (0.050 g, 0.259 mmol, 92%)를 수득하였다.

3-5. N¹-(3,4-다이메톡시페네틸)-N¹-메틸벤젠-1,3-다이아민(N¹-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N¹-methylbenzene-

1,3-diamine) (화합물 4d)의 합성

[0127] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 2-(3,4-다이메톡시페닐)-N-메틸에탄-1-아민(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methylethan-1-amine) (0.16 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 (2:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고상의 순수한 화합물 4d (0.064 g, 0.225 mmol, 80%)를 수득하였다.

[0128] 3-6. N¹,N¹-다이벤질벤젠-1,3-다이아민(N¹,N¹-Dibenzylbenzene-1,3-diamine) (화합물 4e)의 합성

[0129] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 다이벤질아민(dibenzylamine) (0.16 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (5:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 흰색 고상의 순수한 화합물 4e (0.065 g, 0.225 mmol, 80%)를 수득하였다.

[0130] 3-7. N¹-사이클로헥실벤젠-1,3-다이아민(N¹-Cyclohexylbenzene-1,3-diamine) (화합물 4f)의 합성

[0131] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 사이클로헥실아민(cyclohexylamine) (0.10 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/에틸아세테이트 (4:1)) 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고상의 순수한 화합물 4f (0.036 g, 0.191 mmol, 68%)를 수득하였다.

[0132] 3-8. N¹-(3-메톡시벤질)벤젠-1,3-다이아민(N¹-(3-Methoxybenzyl)benzene-1,3-diamine) (화합물 4g)의 합성

[0133] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 (3-메톡시페닐)메탄아민((3-methoxyphenyl)methanamine) (0.11 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(hexane/ethyl acetate (3:1)) 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4g (0.056 g, 0.247 mmol, 88%)를 수득하였다.

[0134] 3-9. N¹-(싸이오펜-2-일메틸)벤젠-1,3-다이아민(N¹-(Thiophen-2-ylmethyl)benzene-1,3-diamine) (화합물 4h)의 합성

[0135] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 싸이오펜-2-일메탄아민(thiophen-2-ylmethanamine) (0.09 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/에틸아세테이트 (3:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4h (0.041 g, 0.202 mmol, 72%)를 수득하였다.

[0136] 3-10. N¹-메틸-N¹-페닐벤젠-1,3-다이아민(N¹-Methyl-N¹-phenylbenzene-1,3-diamine) (화합물 4i)의 합성

[0137] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 N-메틸아닐린(N-methylaniline) (0.09 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (2:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4i (0.050 g, 0.250 mmol, 89%)를 수득하였다.

[0138] 3-11. N¹-메틸-N¹-(p-톨릴)벤젠-1,3-다이아민(N¹-Methyl-N¹-(p-tolyl)benzene-1,3-diamine) (화합물 4j)의 합성

[0139] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 N,4-다이메틸아닐린(N,4-dimethylaniline) (0.11 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (2:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4j (0.056 g, 0.264 mmol, 94%)를 수득하였다.

[0140] 3-12. N¹-(4-브로모페닐)-N¹-메틸벤젠-1,3-다이아민(N¹-(4-Bromophenyl)-N¹-methylbenzene-1,3-diamine) (화합물 4k)의 합성

[0141] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 4-브로모-N-메틸아닐린(4-bromo-N-methylaniline) (0.11 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (2:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4k (0.071 g, 0.256 mmol, 91%)를 수득하였다.

[0142] 4-13. N¹-(2-플루오로페닐)-N¹-메틸벤젠-1,3-다이아민(N¹-(2-Fluorophenyl)-N¹-methylbenzene-1,3-diamine) (화합물 4l)의 합성

[0143] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol) 및 2-플루오로-N-메틸아닐린(2-fluoro-N-methylaniline) (0.10 mL, 0.843 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (2:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4l (0.055 g, 0.253 mmol, 90%)를 수득하였다.

- [0144] 대부분의 지방족 아민(4-4h) 또는 방향족 아민(4i-4l)은, 전자-중성, 전자-기여 및 전자-흡인 그룹과 함께, 15 분 이내에 68% 내지 94% 범위의 우수한 수율로 메타 위치 선택적 유기질소 화합물을 제공하였으며, 이것은 아마도 아라인(aryne)의 N-TBS기로부터 발생하는 전자적 및 입체적 효과에 의한 것으로 추정된다. 특히, 플루오로(fluoro) 및 브로모(bromo)기를 포함하는 2차 방향족 아민의 사용은, 추가 벤자린 형성 또는 리튬-할로젠 교환 없이, 최적화된 조건에서 우수한 수율로 4k 및 4l를 제공하였다.
- [0145] 1,3-아자-브록 재배열을 통해 유도된 아미노벤자린의 유용성을 추가로 입증하기 위하여, 아미노벤자린 전구체 5 및 상응하는 아라이노필(arynophile)을 사용하여 다양한 분자간 또는 분자내 고리화 첨가반응; 및 친핵성 첨가 반응을 수행하였다.
- [0146] 3-14. N^1 -메틸- N^1 -(p-톨릴)벤젠-1,3-다이아민(N^1 -Methyl- N^1 -(p-tolyl)benzene-1,3-diamine) (화합물 4m)의 합성
- [0147] 화합물 5a (0.100 g, 0.252 mmol) 및 N,4-다이메틸아닐린 (0.10 mL, 0.756 mmol)을 탈실릴화(desilylation) 단계없이 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(hexane/ethyl acetate (100:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 순수한 화합물 4m (0.089 g, 0.242 mmol, 96%)을 수득하였다. NTIPS 보호된 유기질소 화합물 4m의 생성은 아미노벤자린이 C-to-N 실릴 이동을 통해 생성된다는 것을 입증하는 것이다.
- [0148] 메타-아릴화 아미노벤자린 전구체(meta-arylated aminobenzynes) 화합물 5b 내지 5d를 사용하여 수율 89% 내지 90% 범위의 화합물 4n 내지 4p를 수득하였다.
- [0149] 3-15. 4'-메톡시- N^3 -메틸- N^3 -(p-톨릴)-[1,1'-바이페닐]-3,5-다이아민(4'-Methoxy- N^3 -methyl- N^3 -(p-tolyl)-[1,1'-biphenyl]-3,5-diamine) (화합물 4n)의 합성
- [0150] 화합물 5b (0.100 g, 0.217 mmol) 및 N,4-다이메틸아닐린 (0.08 mL, 0.651 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (1:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 노란색 오일의 순수한 화합물 4n (0.062 g, 0.195 mmol, 90%)을 수득하였다.
- [0151] 3-16. N^3 ,4'-다이메틸- N^3 -(p-톨릴)-[1,1'-바이페닐]-3,5-다이아민 (N^3 ,4'-Dimethyl- N^3 -(p-tolyl)-[1,1'-biphenyl]-3,5-diamine)(화합물 4o)의 합성
- [0152] 화합물 5c (0.100 g, 0.224 mmol) 및 N,4-다이메틸아닐린 (0.08 mL, 0.672 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (3:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일의 순수한 화합물 4o (0.060 g, 0.199 mmol, 89%)를 수득하였다.
- [0153] 3-17. 4'-클로로- N^3 -메틸- N^3 -(p-톨릴)-[1,1'-바이페닐]-3,5-다이아민 (4'-Chloro- N^3 -methyl- N^3 -(p-tolyl)-[1,1'-biphenyl]-3,5-diamine) (화합물 4p)의 합성
- [0154] 화합물 5d (0.100 g, 0.215 mmol) 및 N,4-다이메틸아닐린 (0.08 mL, 0.645 mmol)을 합성 절차 A에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (2:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 순수한 화합물 4p (0.063 g, 0.194 mmol, 90%)를 수득하였다.
- [0155] 3-18. N-벤질-3-(4-메톡시페녹시)아닐린(N-benzyl-3-(4-methoxyphenoxy)aniline) (화합물 4q)의 합성
- [0156] 화합물 5f (0.100 g, 0.224 mmol) 및 4-메톡시페놀(4-methoxyphenol) (0.083 g, 0.672 mmol)을 합성 절차 B(NaH (5.0 당량), 80°C, 15 분)에 따라 합성하고, TBAF (0.47 mL, 0.466 mmol; 1.0 M in THF)을 이용하여 15 분 동안 탈실릴화(desilylation) 반응을 수행한 후, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (8:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 노란색 오일의 순수한 화합물 4q (0.055 g, 0.181 mmol, 81%)를 수득하였다.
- [0157] 3-19. N-벤질-3-(페닐싸이오)아닐린(N-benzyl-3-(phenylthio)aniline) (화합물 4r)의 합성
- [0158] 화합물 5f (0.100 g, 0.224 mmol) 및 벤젠싸이올(benzenethiol) (0.07 mL, 0.672 mmol)을 수정된 합성 절차 B(NaH (5.0 당량), 80°C, 15 분)에 따라 합성하고, TBAF (0.47 mL, 0.466 mmol; 1.0 M in THF)을 이용하여 15 분 간 탈실릴화 반응을 수행한 후, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (30:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 노란색 오일의 순수한 화합물 4r (0.062 g, 0.213 mmol, 95%)를 수득하였다.
- [0159] 3-20. N^1 -메틸- N^3 -페닐- N^1 -(p-톨릴)벤젠-1,3-다이아민(N^1 -Methyl- N^3 -phenyl- N^1 -(p-tolyl)benzene-1,3-diamine)(화합물 4s)의 합성

- [0160] 화합물 5e (0.100 g, 0.232 mmol) 및 N,4-다이메틸아닐린 (0.09 mL, 0.696 mmol)을 합성 절차 B에 따라 합성하고, 2.0 N HCl (2.3 mL)을 이용하여 2 시간 동안 탈실릴화 반응을 수행한 후, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (30:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일의 순수한 화합물 4s (0.054 g, 0.188 mmol, 81%)을 수득하였다.
- [0161] 3-21. N-[3-(피페리딘-1-일)페닐]피발아미드(N-[3-(Piperidin-1-yl)phenyl]pivalamide) (화합물 4t) 및 N-[2-(피페리딘-1-일)페닐]피발아미드(N-[2-(Piperidin-1-yl)phenyl]pivalamide) (화합물 4tt)의 합성
- [0162] 화합물 5g (0.100 g, 0.228 mmol) 및 피페리딘 (0.07 mL, 0.684 mmol)을 탈실릴화 단계 없이 합성 절차 B에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (기울기 15:1 내지 3:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 4t (0.042 g, 0.160 mmol, 70%) 및 흰색 고상의 순수한 화합물 4tt (0.007 g, 0.027 mmol, 12%)를 수득하였다.
- [0163] 80℃에서 5e 및 NMP, NaH를 사용하여 합성 절차 B에 따라 반응이 수행되었을 때, 4q 및 4r은 각각 수율 81% 및 95%로 얻어졌다. 특히, 아미도벤자인(amidobenzynes) 전구체 5 g의 사용은 메타- 및 오소- 치환된 생성물(meta- and ortho-substituted products) 4t 및 4tt를 6:1의 비율로 81%의 수율로 수득하였다.
- [0164] 분자 간 [2+2], [3+2] 및 [4+2] 고리화첨가(cycloadditions)의 가능성을 보여주기 위하여, 화합물 2의 자유 아미노기의 경쟁적인 친핵성 첨가를 방지하는 N-모노치환된(N-monosubstituted) 벤자인 전구체를 사용하였다. 더욱이, DMPU는 벤자인 중간체와 반응하여 벤조다이아제핀(benzodiazepine) 유도체를 생성하기 때문에, 실릴 이동을 촉진하기 위하여 NMP가 사용되었다.
- [0165] 3-22. 5-(페닐아미노)바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-7-원(5-(Phenylamino)bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-one) (화합물 4u)의 합성
- [0166] 화합물 5e (0.100 g, 0.232 mmol) 및 1,1-다이에톡시에틸렌(1,1-diethoxyethylene) (0.135 g, 1.160 mmol)을 합성 절차 B에 따라 합성하고, 2.0 N HCl (2.3 mL)을 이용하여 12 시간 동안 탈실릴화 반응을 수행한 후, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (3:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일의 순수한 화합물 4u (0.029 g, 0.139 mmol, 60%)를 수득하였다.
- [0167] 3-23. N-벤질-2-(tert-부틸)-N-(tert-부틸다이메틸실릴)-3-페닐-2,3-다이하이드로벤조[d]이소옥사졸-7-아민(N-Benzyl-2-(tert-butyl)-N-(tert-butyldimethylsilyl)-3-phenyl-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazol-7-amine) (화합물 4v)의 합성
- [0168] 화합물 5f (0.100 g, 0.224 mmol) 및 (Z)-N-tert-부틸-1-페닐메탄이민 옥사이드((Z)-N-tert-butyl-1-phenylmethanimine oxide) (0.199 g, 1.120 mmol)를 탈실릴화 단계 없이 합성 절차 B에 따라 합성하고, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (15:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 4v (0.091 g, 0.193 mmol, 86%)를 수득하였다.
- [0169] 3-24. N-(1,4-다이메틸-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌-5-일)피발아미드(N-(1,4-Dimethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalen-5-yl)pivalamide) (화합물 4w)의 합성
- [0170] 화합물 5g (0.100 g, 0.228 mmol) 및 2,5-다이메틸퓨란(2,5-dimethylfuran) (0.24 mL, 2.275 mmol)을 탈실릴화 단계 없이 합성 절차 B를 이용하여 합성하고, 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 (3:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 순수한 화합물 4w (0.053 g, 0.194 mmol, 85%)를 수득하였다.
- [0171] 3-25. 4,5,5a,6-테트라하이드로나프토[3,2,1-cd]인돌(4,5,5a,6-Tetrahydronaphtho[3,2,1-cd]indole) (화합물 4x)의 합성
- [0172] 화합물 5h (0.100 g, 0.212 mmol)를 수정된 합성 절차 B (MeTHF:NMP (10:1, 0.03 M), 80℃, 15 분)에 따라 합성하고, TBAF (0.47 mL, 0.466 mmol; 1.0 M in THF)를 이용하여 탈실릴화 반응을 20 분 간 수행한 후, 실리카겔(헥산/다이에틸에터 (5:1))의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 순수한 화합물 4x (0.040 g, 0.195 mmol, 92%)를 수득하였다.
- [0173] 화합물 5f 및 1,1-다이에톡시에틸렌(1,1-diethoxyethylene)을 80℃에서 NaH 및 NMP으로 처리하면, 디에틸 아세탈(diethyl acetal)이 제거된 후, 단일 위치 이성질체(a single regioisomer)인 화합물 4u 가 60% 수율로 얻어졌다. [3+2] 고리화 첨가의 경우, 니트론 8(nitrone 8)을 사용했을 때, 단일 위치 이성질체인 화합물 4v가 86% 수율로 얻어졌다. 화합물 4u 및 화합물 4v의 입체화학은 NOESY 및 단결정 X-ray 분석에 의해 얻었다. 또한,

2,5-다이메틸퓨란(2,5-dimethylfuran) 및 화합물 5g의 디스-알더(Diels-Alder) 반응은 85% 수율로 화합물 4w를 제공하였다. 마지막으로, 분자내 [4+2] 고리화첨가 반응의 검증은, 92% 수율로 화합물 4x를 제공하는 80℃에서 NaH, 10:1 로 희석된 MeTHF:NMP(0.03 M)의 반응으로 수행되었다. 사이클로부가물 화합물 4x 는 광범위한 생리적 및 약학적 활성을 가진 맥각형 알칼로이드(ergot alkaloids) 및 아리스토틀락탐(aristolactams)의 유사체로 변환될 수 있는 [6,5,6,6]-테트라사이클릭 모이어티([6,5,6,6]-tetracyclic moiety)를 포함한다.

[0175] <실시예 4: 천연물 자일라니그리폰즈 A(Xylanigripones A)의 제조(도 5)>

[0176] 맥각형 천연물(ergot-type natural product)인 자일라니그리폰즈 A(xylanigripones A)을 2로부터 2 단계로 제조했다.

[0177] 1) (E)-2-(tert-부틸다이메틸실릴)-3-((3-(5-메틸피리딘-2-일)알릴)아미노)페닐 트리플루오로메탄설포네이트 ((E)-2-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-((3-(5-methylpyridin-2-yl)allyl)amino)phenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 18)

[0178] 화합물 2 (0.300 g, 0.844 mmol)의 용액, (E)-3-(5-methylpyridin-2-yl)acrylaldehyde (0.621 g, 2.532 mmol), amberlyst® 15 hydrogen form (0.844 g) 및 THF (8.4 mL)에 혼합된 4Å 분자체 파우더(0.844 g)를 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 -78℃까지 냉각하고 L-selectride (3.46 mL, 3.460 mmol; 1.0 M in THF)을 천천히 첨가하였다. -30℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 MeOH 및 H₂O을 이용하여 반응 종결시키고, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL X 3)의 구조토 패드로 여과하였다. 여과액을 EtOAc (3 x 30 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/다이클로로메탄 = 기울기 1:1 내지 1:5)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 18 (0.238 g, 0.490 mmol, 58%)을 수득하였다.

[0179] 2) (E)-2-(tert-부틸다이메틸실릴)-3-[3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴아미도]페닐 트리플루오로메탄설포네이트 ((E)-2-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-[3-(5-methylpyridin-2-yl)acrylamido]phenyl trifluoromethanesulfonate) (화합물 18a)

[0180] 화합물 2 (0.100 g, 0.281 mmol)의 용액, (E)-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴로일 클로라이드((E)-3-(5-methylpyridin-2-yl)acryloyl chloride) (0.078 g, 0.562 mmol) 및 DMF (0.94 mL)에 용해된 K₂CO₃ (0.905 g, 0.562 mmol)을 80℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl(sat.) 을 이용하여 반응 종결시킨후, Et₂O (3x10 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(헥산/에틸아세테이트 = 4:1)의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고상의 순수한 화합물 18a (0.124 g, 0.247 mmol, 88%)을 수득하였다.

[0181] 3) 9-메틸인돌로[4,3-fg]퀴놀린-5(4H)-원(9-Methylindolo[4,3-fg]quinolin-5(4H)-one) (Xylanigripones A, 화합물 20)

[0182] 무수 MeTHF (6.21 mL)에 용해된 화합물 18 (0.100 g, 0.205 mmol)에 NaH (0.023 g, 0.574 mmol; 60% 미네랄 오일에 분산된) 및 무수 NMP (0.62 mL)을 상온에서 첨가하였다. 80℃에서 15 분 간 교반한 후, 반응 혼합물을 상온까지 냉각시키고 물 (0.14 mL) 및 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, DDQ) (0.140 g, 0.615 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 12 시간 동안 보관한 후, 반응 혼합물을 1 N NaOH (2.1 mL)으로 반응 종결시키고 EtOAc (3 X 10 mL)을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 조건에서 여과하고 모았다. 조생성물을 실리카겔(다이에틸에테르/에틸아세테이트 = 2:1)의 칼럼 크로마토그래피로 여과하여 노란색 고상의 순수한 화합물 20 (0.033 g, 0.141 mmol, 69%)을 수득하였다.

[0183] 본 발명의 자일라니그리폰즈 A의 합성은 3-아미노-2-브로모페놀로부터 3 단계의 74%의 전체 수율로 제조된 화합물 2로부터 시작되었다. 환원적 아민화는 알데히드 17을 사용하여 원-팟 방법(one-pot method)으로 수행되어 58% 수율로 화합물 18을 수득하였다. 최종적으로, 80℃의 10:1로 희석된 MeTHF:NMP, 및 NaH을 이용하여 화합물 18의 분자내 [4+2] 고리화첨가가 수행되었을 때, 반응은 1,3-아자-브룩 재배열을 통해 15 분 이내에 잘 진행되고, 사이클로부가물 19를 DDQ로 직접 처리하여 69% 수율로 화합물 20을 제공하였다. 맥각형의 천연물인 자일라니그리폰즈 A(xylanigripones A) 화합물 20의 합성은 상업적으로 이용가능한 3-아미노-2-브로모페놀의 전체 수

을 30%로 5개의 선형 단계로 성공적으로 달성되었다.

[0185]

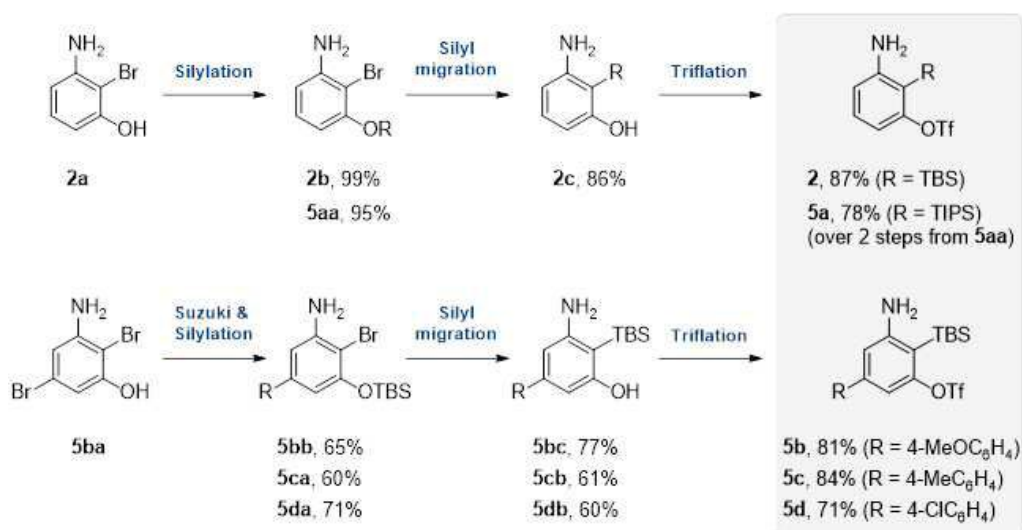
전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

[0186]

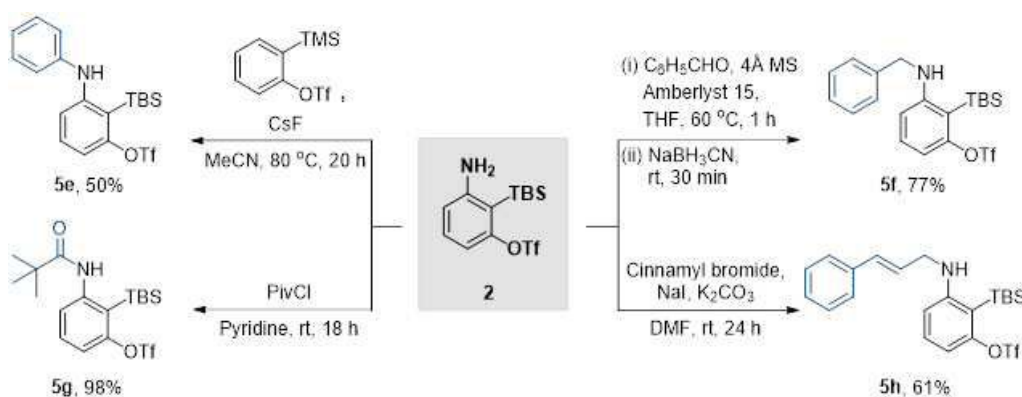
본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

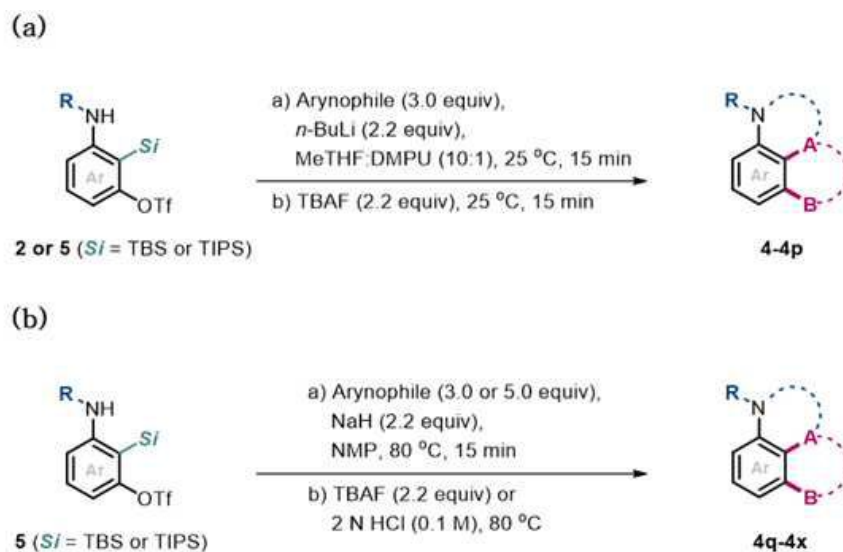
도면1



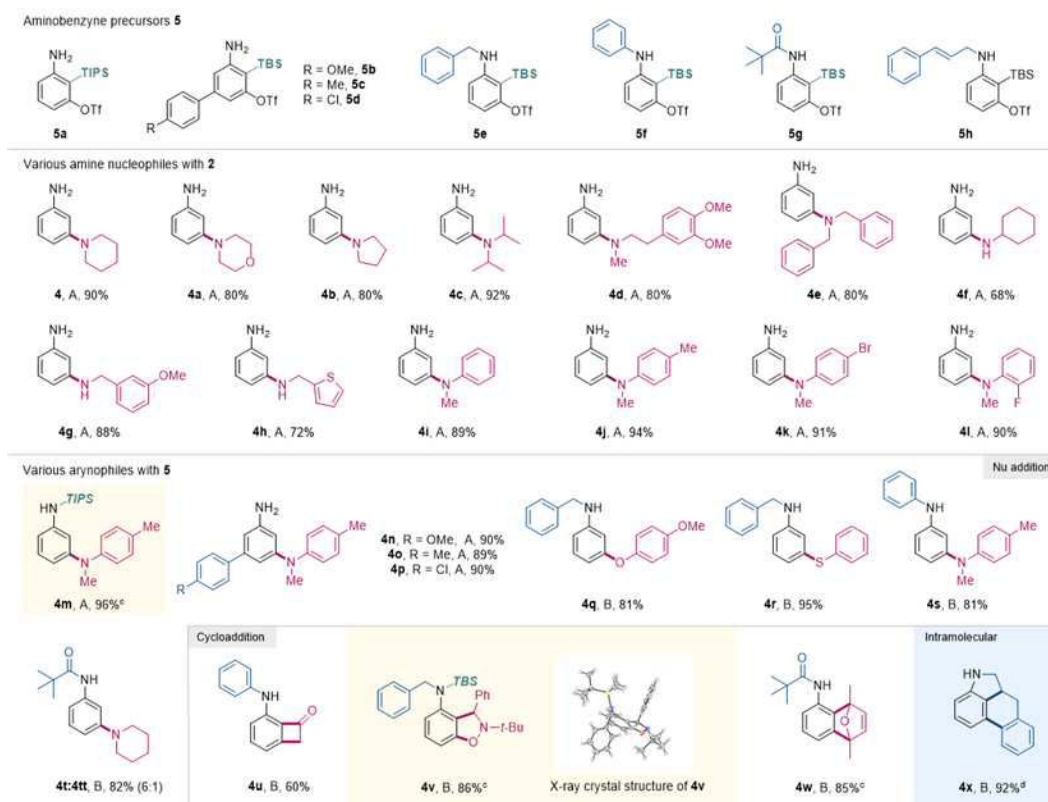
도면2



도면3



도면4



도면5

