



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0080190  
(43) 공개일자 2017년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 245/06 (2006.01) B01J 31/16 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 245/06 (2013.01)  
B01J 31/1616 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0191488  
(22) 출원일자 2015년12월31일  
심사청구일자 2015년12월31일

(71) 출원인  
강원대학교산학협력단  
강원도 춘천시 강원대학길 1 (효자동)

(72) 발명자  
유은정  
강원도 춘천시 강원대학길 1, 자연과학대학 1호관 411호 (효자동)

이동진  
강원도 춘천시 강원대학길 1, 자연과학대학 1호관 410호 (효자동)

고동욱  
강원도 춘천시 강원대학길 1, 자연과학대학 1호관 410호 (효자동)

(74) 대리인  
김정수

전체 청구항 수 : 총 8 항

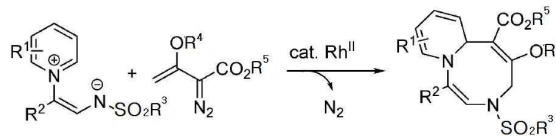
(54) 발명의 명칭 1,5-쌍극자의 [5+3] 고리화 첨가 반응을 이용한 8원 헤테로 고리 화합물의 제조 방법 및 이에 의해 제조된 8원 헤테로 고리 화합물

(57) 요약

본 발명은, 1,5-쌍극자(1,5-dipole); 및 엔올 디아조아세트산(enol diazoacetate)을 금속 촉매 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 8원 헤테로 고리 화합물의 제조 방법을 제공한다.

본 발명의 제조 방법에 따르면, 로듐 촉매 존재하에서 1,5-쌍극자와 엔올 디아조아세트산 화합물에 [5+3] 고리화 첨가 반응을 유도해 높은 수율로 8원 헤테로 고리 화합물을 제조할 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류  
**C07D 471/04** (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|          |   |
|----------|---|
| 과제고유번호   | C1010010-01-03                            |
| 부처명      | 미래창조과학부                                   |
| 연구관리전문기관 | 한국연구재단                                    |
| 연구사업명    | 신진연구지원사업                                  |
| 연구과제명    | 탄소-수소 결합 활성을 이용한 새로운 포스핀 리간드의 합성과 응용연구    |
| 기여율      | 90/100                                    |
| 주관기관     | 강원대학교 산학협력단                               |
| 연구기간     | 2013.06.01 ~ 2016.05.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업 |
| 과제고유번호   | -   |
| 부처명      | 포스코                                       |
| 연구관리전문기관 | 포스코청암재단                                   |
| 연구사업명    | 청암과학펠로십                                   |
| 연구과제명    | 금속촉매를 이용한 Azomethine Ylide의 합성과 응용연구      |
| 기여율      | 10/100                                    |
| 주관기관     | 강원대학교 산학협력단                               |
| 연구기간     | 2015.01.01 ~ 2016.12.31                   |

---

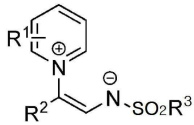
명세서

청구범위

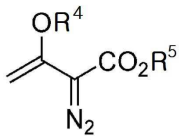
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 1,5-쌍극자(1,5-dipole); 및 하기 화학식 2로 표시되는 엔올 디아조아세트산(enol diazoacetate)을 금속 촉매 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 3으로 표시되는 8원 헤테로고리 화합물의 제조 방법:

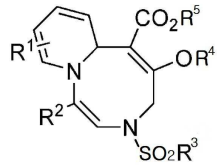
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



(상기 화학식 1 내지 3에서,

R<sup>1</sup>은 수소 원자, 할로젠 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;

R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;

R<sup>3</sup>는 치환 또는 비치환된 페닐기이고;

R<sup>4</sup>는 실릴에스테르기이고;

R<sup>5</sup>는 탄소수가 1 내지 8인 알킬기임).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐기, 탄소수 1 내지 5인 알킬기 또는 나프틸기이고;

R<sup>3</sup>는 톨루일, Ph, (4-OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 또는 4-CF<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)이고;

R<sup>4</sup>는 트리이소프로필실릴(triisopropylsilyl)기 또는 tert-부틸디메틸실릴(tert-butyl dimethylsilyl)기이고;

R<sup>5</sup>는 탄소수 1 내지 5인 알킬기인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 금속 촉매는, 비스[로듐 α, α, α', α' -테트라메틸-1,3-벤젠디프로피온산](Bis[rhodium(α, α, α', α' -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid)], [Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>]), 로듐피발레이트 다이머(Rhodium(II)pivalate dimer, [Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>]), 테트라키스[(S)-(+)-(1-아다만틸)-(N-프탈리미도)아세타토]디로듐(II)(Tetrakis[(S)-(+)-(1-adamantyl)-(N-phthalimido)acetato]dirhodium(II), [Rh<sub>2</sub>(S-PTAD)<sub>4</sub>]), 테트라키스[(S)-N-프탈로일발리데이트]디로듐(II)(Tetrakis[(S)-N-phthaloylvalide]dirhodium(II), [Rh<sub>2</sub>(S-PTV)<sub>4</sub>]) 및 디로듐(II)트리스(N-프탈로일-(S)-tert-류시네이트)(dirhodium(II)tris(N-phthaloyl-(S)-tert-leucinate), [Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub>])로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 로듐 촉매인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

0 내지 60 °C에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

디클로로메탄, 디클로로에탄 또는 톨루엔을 용매로 사용하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

### 청구항 6

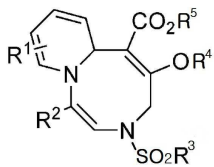
제1항에 있어서,

흡착제를 추가로 첨가하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

### 청구항 7

화학식 3으로 표시되는 8원 헤테로 고리 화합물:

[화학식 3]



(상기 화학식 1 내지 3에서,

R<sup>1</sup>은 수소 원자, 할로겐 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;

R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;

된 헤테로아릴알킬기이고;

R<sup>3</sup>는 치환 또는 비치환된 페닐기이고;

R<sup>4</sup>는 실릴에스테르기이고;

R<sup>5</sup>는 탄소수가 1 내지 8인 알킬기임).

### 청구항 8

제7항에 있어서,

8원 헤테로 고리 화합물이 하기 화합물 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 8원 헤테로 고리 화합물:

- 1) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 2) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(p-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(p-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 3) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 4) (1Z,5Z)-메틸-10-(4-(tert-부틸)페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-10-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 5) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-플루오로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 6) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-클로로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 7) (1Z,5Z)-메틸-10-(4-아세틸페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-10-(4-acetylphenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 8) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(m-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(m-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 9) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(3-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트 {(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 10) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(나프탈렌-2-일)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(naphthalen-2-yl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 11) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-9-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-9-methyl-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- 12) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-8-methyl-1,10-

diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

13) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(p-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(p-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

14) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-메톡시페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

15) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

16) (1Z,5Z)-메틸-1-(4-브로모페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-1-(4-bromophenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

17) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(4-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

18) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(m-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(m-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

19) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(3-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

20) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-(페닐술포닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-(phenylsulfonyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

21) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-((4-메톡시페닐)술포닐)-1,10-디페닐-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,10-diphenyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

22) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-((4-(트리플루오로메틸)페닐)술포닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 금속 촉매를 기반으로 하여 1,5-쌍극자의 [5+3] 고리화 첨가 반응을 통해 8원 고리 화합물을 제조하는 방법 및 이에 의해 제조된 8원 헤테로 고리 화합물(eight-membered heterocycles)에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 쌍극성 고리화 첨가 반응(dipolar cycloaddition)은 부산물이 생성되지 않는 단일 공정으로 헤테로 고리 화합물(heterocyclic compounds)의 합성을 위해 효과적인 방법이다.

[0003] 종래에는, 1,3-쌍극자(1,3-dipoles)를 2π-친쌍극자체(2π-dipolarophiles)와 반응시키는 [3+2] 고리화 첨가 반응에 초점을 맞추어 연구가 진행되어 왔고, 1,2-쌍극자, 1,4-쌍극자 또는 1,5-쌍극자 등의 추가적인 변형체(additional variants)를 도입하여 크기가 각기 다른 5원 고리 이외의 헤테로 고리 화합물의 형성을 위해 방법

이 연구되었으나, 제한적이었다.

- [0004] 일례로, 2-알킬-2,3-부타디엔오에이트(2-alkyl-2,3-butadienoate) 및 1,4-쌍극자 신티온(1,4-dipole synthon)을 사용하여 [4+2] 고리화 첨가 반응을 통해 6원 헤테로 고리 화합물(six-membered heterocycles)을 생성하는 방법이 개시된 바 있고, 비정형(atypical) 1,2-쌍극자인 2-아크릴사이클로프로판-1,1-디카르복실산(2-arylcyclopropane-1,1-dicarboxylate)이 유사한 고리화 첨가 반응을 통해 테트라린(tetralin)을 생성하는 이량체화(dimerization) 반응에 대해 개시된 바 있다.
- [0005] 상기와 같은 예시들은 쌍극자 및 친쌍극자체의 관계에서 고리화 구조 뿐만 아니라 생성물의 복합화 등의 화합가 능한 일치성(compatible match)을 명확히 밝혔고, 조절이 가능함이 알려짐에 따라, 결국, 새로운 1,n-쌍극자의 개발이 절실히 요구된다.
- [0006] 한편, 8원 헤테로 고리 화합물(eight-membered heterocycles)은 생물학적으로 중요한 수많은 자연 생성물 및 의약품에서 구조적인 핵심(structural core)을 형성하는 화합물로서, 가장 주목받는 화합물 중 하나이다. 비록, 고차 고리화 첨가 반응이 단일 공정을 이용한 8원 헤테로 고리 화합물을 제조하는 효율적인 합성법이나, 고차 고리화 첨가반응을 방해하는 엔탈피 및 엔트로피적 요소들로 인해 그 방법이 매우 제한적이다. 이러한 이유로 대부분의 8원 헤테로 고리 화합물은 짝지움 반응 (cross-coupling reaction), Heck 반응 (Heck reaction) 또는 고리 형성 복분해 반응 (ring-closing metathesis) 등에 의해 합성되고 있다.
- [0007] 종래에는, 상기와 같은 8원 헤테로 고리 화합물의 합성을 위한 [5+3] 고리화 첨가 반응에 관한 단지 몇 가지만 의 선구적인 연구가 보고된 바 있다. 일례로, 도 1(a)에 나타낸 바와 같이, 아세톡시피라논(acetoxypyranone)으로부터 in situ 합성된 3-옥시도피릴륨 양쪽성 이온성 중간체(3-oxidopyrylium zwitterionic intermediate)는 이량체화에 의해 이중으로 연결된 8원 헤테로 고리 화합물을 생성한다는 사실이 보고된 바 있다(Hendrickson et al., 1980).
- [0008] 또한, 도 1(b)에 나타낸 바와 같이, 루이스산 촉매를 이용하여 몰리브데넘 p 복합체(molybdenum p complexes) 및 알릴 아세탈(allylic acetals) 사이에 [5+3] 고리화 첨가 반응을 유도하여 옥사-(oxa-) 또는 아자-(aza-)[3.3.1] 이중 고리 복합체(bicyclic complexes)를 생성하는 방법에 관해 보고된 바 있다(Liebeskind et al.).
- [0009] 상기 예와 같은 in situ 합성된 1,5-양쪽성 이온 중간체를 이용하여 분자내 고리 첨가에 의해 8원 고리 화합물을 합성하는 방법이 개시된 바 있으나, 그 범위는 매우 제한적이다.
- [0010] 이에 따라, 신규한 1,n-쌍극자를 이용하여 [5+3] 고리화 첨가 반응을 통해 높은 수율로 8원 헤테로 고리 화합물을 생성하는 방법에 관한 연구가 필요하다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) (a) X. Xu, M. P. Doyle, *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 1396; (b) K. V. Gothelf, K. A. J. Jørgensen, *Chem. Rev.* 1998, 98, 863; (c) 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1 & 2 (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, 1984, p. 1521.
- (비특허문헌 0002) Selected references for 1,2- and 1,4-dipole precursors: (a) R. Huisgen in *Topics in Heterocyclic Chemistry*(Ed.: R. Castle), Wiley, New York, 1969, chap. 8; (b) A. Padwa, S. R. Harring, M. A. Semones, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 44; (c) I. Ungureanu, P. Klotz, A. Schoenfelder, A. Mann, *Chem. Commun.* 2001, 958; (d) V. Nair, A. R. Sreekanth, N. Abhilash, M. M. Bhadbhade, R. C. Gonnade, *Org. Lett.* 2002, 4, 3575; (e) B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, C. Løzaro-Milla, *Chem. Commun.* 2015, 51, 3395; (f) Y. Li, X. Su, W. Zhou, W. Li, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 4224.
- (비특허문헌 0003) (a) X.-F. Zhu, J. Lan, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4716; (b) R. A. Novikov, A. V. Tarasova, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 3187; *Angew. Chem.* 2014, 126, 3251.
- (비특허문헌 0004) Recent review: K. C. Majumdar, *RSC Adv.* 2011, 1, 1152.
- (비특허문헌 0005) Selected references: (a) P. A. Wender, A. G. Correa, Y. Sato, R. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7815; (b) M. Potowski, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann,

Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 9512; Angew. Chem. 2012, 124, 9650; (c) Z.-L. He, H.-L. Teng, C.-J. Wang, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 2934; Angew. Chem. 2013, 125, 3006; (d) Z.-L. He, C.-J. Wang, Chem. Commun. 2015, 51, 534.

(비특허문헌 0006) (a) J. B. Hendrickson, J. S. Farina, J. Org. Chem. 1980, 45, 3361; (b) R. G. Arrayos, L. S. Liebeskind, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9026.

(비특허문헌 0007) (a) E. O. M. Orlemans, B. H. M. Lammerink, F. C. J. M. V. Veggel, W. Verboom, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, J. Org. Chem. 1988, 53, 2278; (b) F. A. G. El-Essawy, S. M. Yassin, I. A. El-Sakka, A. F. Khattab, I. S. Skatofte, J. Madsen, A. Senning, J. Org. Chem. 1998, 63, 9840; (c) D. Garayalde, C. Nevado, ACS Catal. 2012, 2, 1462.

## 발명의 내용

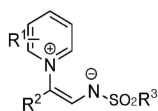
### 해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 상기한 바와 같은 종래기술의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 신규한 1,5-쌍극자(1,5-dipole)를 이용하여 [5+3] 고리화 첨가 반응을 통해 높은 수율로 8원 헤테로 고리 화합물을 생성하는 방법에 관한 기술 내용을 제공하고자 하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

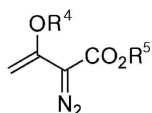
[0013] 상기한 바와 같은 기술적 과제를 달성하기 위해서 본 발명은, 하기 화학식 1로 표시되는 1,5-쌍극자(1,5-dipole); 및 하기 화학식 2로 표시되는 엔올 디아조아세트산(enol diazoacetate)을 금속 촉매 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 3으로 표시되는 8원 헤테로 고리 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0014] [화학식 1]



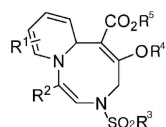
[0015]

[0016] [화학식 2]



[0017]

[0018] [화학식 3]



[0019]

[0020] (상기 화학식 1 내지 3에서,

[0021] R<sup>1</sup>은 수소 원자, 할로젠 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알킬닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;

[0022] R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알킬닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;

- [0023] R<sup>3</sup>는 치환 또는 비치환된 페닐기이고;
- [0024] R<sup>4</sup>는 실릴에스테르기이고;
- [0025] R<sup>5</sup>는 탄소수가 1 내지 8인 알킬기임).
- [0026] 또한, 상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐기, 탄소수 1 내지 5인 알킬기 또는 나프틸기이고;
- [0027] R<sup>3</sup>는 톨루일, Ph, (4-OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 또는 4-CF<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)이고;
- [0028] R<sup>4</sup>는 트리아이소프로필실릴(triisopropylsilyl)기 또는 터트-부틸디메틸실릴(tert-butyl dimethylsilyl)기이고;
- [0029] R<sup>5</sup>는 탄소수 1 내지 5인 알킬기인 것을 특징으로 한다.
- [0030] 또한, 상기 금속 촉매는, 비스[로듐 α, α, α', α' -테트라메틸-1,3-벤젠디프로피온산](Bis[rhodium(α, α, α', α' -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid)], [Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>]), 로듐피발레이트 다이머(Rhodium(II)pivalate dimer, [Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>]), 테트라키스[(S)-(+)-(1-아다만틸)-(N-프탈리미도)아세타토]디로듐(II)(Tetrakis[(S)-(+)-(1-adamantyl)-(N-phthalimido)acetato]dirhodium(II), [Rh<sub>2</sub>(S-PTAD)<sub>4</sub>]), 테트라키스[(S)-N-프탈로일발리데이트]디로듐(II)(Tetrakis[(S)-N-phthaloylvalide]dirhodium(II), [Rh<sub>2</sub>(S-PTV)<sub>4</sub>]) 및 디로듐(II)트리스(N-프탈로일-(S)-터트-류시네이트)(dirhodium(II)tris(N-phthaloyl-(S)-tert-leucinate), [Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub>])로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 로듐 촉매인 것을 특징으로 한다.
- [0031] 또한, 상기 제조방법은 0 내지 60 °C에서 반응시키는 것을 특징으로 한다.
- [0032] 또한, 상기 제조방법은 디클로로메탄, 디클로로에탄 또는 톨루엔을 용매로 사용하여 반응시키는 것을 특징으로 한다.
- [0033] 또한, 상기 제조방법은 흡착제를 추가로 첨가하여 반응시키는 것을 특징으로 한다.
- [0034] 또한, 본 발명은 화학식 3으로 표시되는 8원 헤테로 고리 화합물을 제공한다:
- [0035] [화학식 3]
- 
- [0036]
- [0037] (상기 화학식 1 내지 3에서,
- [0038] R<sup>1</sup>은 수소 원자, 할로겐 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;
- [0039] R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기이고;
- [0040] R<sup>3</sup>는 치환 또는 비치환된 페닐기이고;

- [0041] R<sup>4</sup>는 실릴에스테르기이고;
- [0042] R<sup>5</sup>는 탄소수가 1 내지 8인 알킬기임).
- [0043] 또한, 상기 8원 헤테로 고리 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나인 것을 특징으로 한다:
- [0044] 1) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0045] 2) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(p-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(p-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0046] 3) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0047] 4) (1Z,5Z)-메틸-10-(4-(tert-부틸)페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-10-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0048] 5) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-플루오로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0049] 6) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-클로로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0050] 7) (1Z,5Z)-메틸-10-(4-아세틸페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-10-(4-acetylphenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0051] 8) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(m-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(m-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0052] 9) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(3-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트 {(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0053] 10) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(나프탈렌-2-일)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(naphthalen-2-yl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0054] 11) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-9-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-9-methyl-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0055] 12) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-8-methyl-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0056] 13) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(p-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(p-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0057] 14) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-메톡시페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도

[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

- [0058] 15) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0059] 16) (1Z,5Z)-메틸-1-(4-브로모페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-1-(4-bromophenyl)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0060] 17) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(4-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0061] 18) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(m-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(m-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0062] 19) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(3-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0063] 20) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-(페닐술포닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-(phenylsulfonyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0064] 21) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-((4-메톡시페닐)술포닐)-1,10-디페닐-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,10-diphenyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0065] 22) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-((4-(트리플루오로메틸)페닐)술포닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}.

**발명의 효과**

[0066] 본 발명에 따른 8원 헤테로 고리 화합물의 제조 방법에 따르면, 로툼 촉매 존재하에서 1,5-쌍극자와 엔올 디아조아세트산 화합물에 [5+3] 고리화 첨가 반응을 유도해 높은 수율로 8원 헤테로 고리 화합물을 제조할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0067] 도 1은 종래의 [5+3] 고리화 첨가 반응에 따라 8원 고리 화합물을 제조하는 과정을 나타낸 반응식을 나타내는 도면이다.

도 2는 본 발명에 따른 8원 헤테로 고리 화합물의 제조 방법에 따라 8원 헤테로 고리 화합물을 제조하는 과정을 나타낸 반응식을 나타내는 도면이다.

도 3은 본 발명의 일례에 따라, 로툼 촉매하에서 피리디늄 양쪽성 이온 1,5-쌍극자와 엔올 디아조아세트산을 반응시켜 8원 헤테로 고리 화합물을 제조하는 반응의 예상 메커니즘을 나타내는 도면이다.

도 4는 실시예 1-4에 따른 방법에 의해 제조된 고리 화합물의 X-선 결정 분석 결과 및 화학식을 나타내는 도면이다.

도 5는 실시예 2-1 내지 2-12에 따른 방법에 의해 제조된 고리 화합물의 화학식을 나타내는 도면이다.

도 6은 실시예 2-13 내지 2-22에 따른 방법에 의해 제조된 고리 화합물의 화학식을 나타내는 도면이다.

도 7은 실시예 3-1 내지 3-6의 방법에 따라 8원 헤테로 고리 화합물의 제조하는 과정을 나타낸 반응식 및 수율을 나타내는 도면이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0068] 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 것이다.
- [0069] 본 발명의 개념에 따른 실시예는 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있으므로 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본 명세서 또는 출원에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명의 개념에 따른 실시예를 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0070] 본 명세서에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 실시된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0071] 그리고, 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 이하의 용어 및 어구는 아래와 같은 의미를 갖는다.
- [0072] "알킬"은 노말(normal), 2급(secondary), 3급(tertiary) 또는 사이클릭 탄소원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬), 1 내지 10개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬기의 예는 메틸(Me, -CH<sub>3</sub>), 에틸(Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-펜틸(n-펜틸, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-펜틸(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-펜틸(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-메틸-2-부틸(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-메틸-1-부틸(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-메틸-1-부틸(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-헥실(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-헥실(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-헥실(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-디메틸-2-부틸(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-디메틸-2-부틸(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 및 옥틸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0073] "알콕시"는 앞에 정의한 알킬기가 산소 원자를 통하여 모 화합물에 부착되어 있는 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미한다. 알콕시기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알콕시), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예는 메톡시(-O-CH<sub>3</sub> 또는 -OMe), 에톡시(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -OEt), t-부톡시(-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 또는 -O-tBu) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0074] "할로알킬"은 앞에서 정의한 알킬기의 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠 원자로 치환된 알킬기이다. 할로알킬기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 할로알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬기의 예는 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0075] "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소원자로부터 1개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소원자, 6 내지 14개의 탄소원자, 또는 6 내지 12개의 탄소원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는, 벤젠(예를 들면, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유도되는 라디칼을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0076] "알케닐"은 하나 이상의 불포화 영역, 즉 탄소-탄소, sp<sup>2</sup> 이중 결합을 갖는 노말, 2급, 3급 또는 사이클릭 탄소

원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소원자(즉, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐), 2 내지 12개의 탄소원자(즉, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소원자(즉, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐기의 예는 에틸렌 또는 비닐(-CH=CH<sub>2</sub>), 알릴(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 사이클로헥테닐(-C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>), 및 5-헥세닐(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0077] "알키닐"은 하나 이상의 불포화 영역, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는 노말, 2급, 3급 또는 사이클릭 탄소원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소원자(즉, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐), 2 내지 12개의 탄소원자(즉, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소원자(즉, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐기의 예는 아세틸렌(-C≡H), 프로파길(-CH<sub>2</sub>C≡H) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0078] "아릴알킬"은 탄소원자, 통상적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소원자에 결합된 1개의 수소 원자가 아릴 라디칼로 치환된 비(非) 고리형 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소원자, 예를 들면, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하고 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소원자를 포함할 수 있다.

[0079] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소원자가 O, N 또는 S와 같은 헤테로 원자로 치환되어 있는 알킬기를 지칭한다. 예를 들면, 모 분자에 부착되어 있는 알킬기의 탄소원자가 헤테로 원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 알콕시 기(예를 들면, -OCH<sub>3</sub> 등), 아민(예를 들면, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 등), 또는 티오알킬기(예를 들면, -SCH<sub>3</sub>)이다. 모 분자에 부착되어 있지 않은 알킬기의 비(非)-말단 탄소원자가 헤테로 원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 알킬 에터(예를 들면, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> 등), 알킬 아민(예를 들면, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 등), 또는 티오알킬 에터(예를 들면, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>)이다. 알킬기의 말단 탄소원자가 헤테로 원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 하이드록시알킬기(예를 들면, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), 아미노알킬기(예를 들면, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 또는 알킬티올기(예를 들면, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH)이다. 헤테로알킬기는 예를 들면, 1 내지 20개의 탄소원자, 1 내지 10개의 탄소원자, 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가질 수 있다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 헤테로알킬기를 의미한다.

[0080] "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"이라는 용어는 포화 고리, 부분적으로 불포화된 고리, 및 방향족 고리(즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 치환된 헤테로사이클은 예를 들면, 카보닐 기를 비롯한, 임의의 치환기로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함하며, 헤테로사이클의 예는, 피리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘(피페리딘), 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황 산화 테트라하이드로티오펜, 피리미디닐, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 잔테닐, 페노잔티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸리(indazoly), 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4H-카바졸릴, 카바졸릴, β-카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 벤즈옥사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라하이드로퓨라닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0081] "헤테로아릴"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릭을 지칭한다. 방향족 고리에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적인 예는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예는 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 퓨라닐, 티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 카바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미디, 피라질 등을 비롯하여, "헤테로사이클릭"의 정의에 나열된 모든 것들을 포함한다.

[0082] "헤테로아릴알킬"은, 수소 원자가 본원에 정의된 헤테로아릴 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를

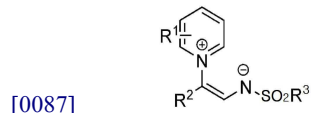
지칭한다. 헤테로아릴 알킬의 비제한적인 예는 -CH<sub>2</sub>-피리디닐, -CH<sub>2</sub>-피롤릴, -CH<sub>2</sub>-옥사졸릴, -CH<sub>2</sub>-인돌릴, -CH<sub>2</sub>-이소인돌릴, -CH<sub>2</sub>-퓨리닐, -CH<sub>2</sub>-퓨라닐, -CH<sub>2</sub>-티에닐, -CH<sub>2</sub>-벤조퓨라닐, -CH<sub>2</sub>-벤조티오펜닐, -CH<sub>2</sub>-카바졸릴, -CH<sub>2</sub>-이미다졸릴, -CH<sub>2</sub>-티아졸릴, -CH<sub>2</sub>-이속사졸릴, -CH<sub>2</sub>-피라졸릴, -CH<sub>2</sub>-이소티아졸릴, -CH<sub>2</sub>-퀴놀릴, -CH<sub>2</sub>-이소퀴놀릴, -CH<sub>2</sub>-피리다질, -CH<sub>2</sub>-피리미딜, -CH<sub>2</sub>-피라질, -CH(CH<sub>3</sub>)-피리디닐, -CH(CH<sub>3</sub>)-피롤릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-옥사졸릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-인돌릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-이소인돌릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-퓨리닐, -CH(CH<sub>3</sub>)-퓨라닐, -CH(CH<sub>3</sub>)-티에닐, -CH(CH<sub>3</sub>)-벤조퓨라닐, -CH(CH<sub>3</sub>)-벤조티오펜닐, -CH(CH<sub>3</sub>)-카바졸릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-이미다졸릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-티아졸릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-이속사졸릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-피라졸릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-이소티아졸릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-퀴놀릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-이소퀴놀릴, -CH(CH<sub>3</sub>)-피리다질, -CH(CH<sub>3</sub>)-피리미딜, -CH(CH<sub>3</sub>)-피라질 등을 포함한다.

[0083] 알킬 등에 관하여 "치환된"이라는 용어, 예를 들면, "치환된 알킬" 등은 각각 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비(非)수소 치환기로 치환된 알킬, 등을 의미한다. 전형적인 치환기는 -X, -R, -O<sup>-</sup>, =O, -OR, -SR, -S<sup>-</sup>, -NR<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>, =NR, -CX<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -N(=O)(OR)<sub>2</sub>, -N(=O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -N(=O)(OH)<sub>2</sub>, -N(O)(OR)(O<sup>-</sup>), -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR(여기서, 각 X는 독립적으로 할로겐: F, Cl, Br, 또는 I이고, R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 보호기나 전구약물 부분임)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

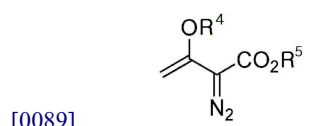
[0084] 이하, 본 발명을 상세히 설명하도록 한다.

[0085] 본 발명에 따른 하기 화학식 3으로 표시되는 8원 헤테로 고리 화합물의 제조 방법은, 하기 화학식 1로 표시되는 1,5-쌍극자(1,5-dipole); 및 하기 화학식 2로 표시되는 엔올 디아조아세트산(enol diazoacetate)을 금속 촉매 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하며, 필요에 따라 그 외의 공정을 더 포함할 수 있다.

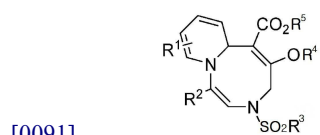
[0086] [화학식 1]



[0088] [화학식 2]



[0090] [화학식 3]



[0092] 보다 상세히 설명하면, 본 발명에 따른 8원 헤테로 고리 화합물은 도 2에 나타난 반응식과 같이하여 생성될 수 있다. 이때, 8원 헤테로 고리 화합물의 생성 수율은 1,5-쌍극자의 안정성 또는 입체 구조에 영향을 받지 않는다.

[0093] 상기 1,5-쌍극자에서, R<sup>1</sup>은 수소 원자, 할로겐 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알킬닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기인 것이 바람직하다.

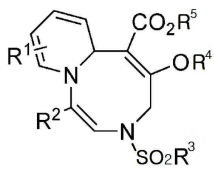
- [0094] 또한, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알킬닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로 알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기인 것이 바람직하다.
- [0095] 그리고, R<sup>3</sup>는 치환 또는 비치환된 페닐기인 것이 바람직하고, R<sup>4</sup>는 실릴에스테르기인 것이 바람직하며, R<sup>5</sup>는 탄소수가 1 내지 8인 알킬기인 것이 바람직하다.
- [0096] 보다 바람직하게는, 상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐기, 탄소수 1 내지 5인 알킬기 또는 나프틸기일 수 있고, R<sup>3</sup>는 톨루일, Ph, (4-OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 또는 4-CF<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)일 수 있다. 또한, 보다 바람직하게는, 상기 R<sup>4</sup>는 트라이소프로필실릴(triisopropylsilyl)기 또는 터트-부틸디메틸실릴(tert-butyl dimethylsilyl)기일 수 있고, R<sup>5</sup>는 탄소수 1 내지 5인 알킬기일 수 있다.
- [0097] 특히, 상기 1,5-쌍극자는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>를 포함하는 피리디늄 양쪽성 이온(pyridinium zwitterions) 또는 N-술포닐기 치환된 피리디늄 양쪽성 이온(N-sulfonyl-pyridinium zwitterions) 화합물일 수 있다.
- [0098] 또한, 본 발명에 따른 8원 고리 화합물의 제조방법에서는, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>를 포함하는 상기 엔올 디아조아세트산의 형태에는 특별히 제한받지 않고, 우수한 수율로 8원 고리 화합물을 생성할 수 있다.
- [0099] 또한, 상기 반응에 투입되는 금속 촉매는, 비스[로듐 α, α, α', α' -테트라메틸-1,3-벤젠디프로피온산][Bis[rhodium(α, α, α', α' -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid)], [Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>], 로듐피발레이트 다이머(Rhodium(II)pivalate dimer, [Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>]), 테트라키스[(S)-(+)-(1-아다만틸)-(N-프탈리미도)아세타토]디로듐(II)(Tetrakis[(S)-(+)-(1-adamantyl)-(N-phthalimido)acetato]dirhodium(II), [Rh<sub>2</sub>(S-PTAD)<sub>4</sub>]), 테트라키스[(S)-N-프탈로일발리데이트]디로듐(II)(Tetrakis[(S)-N-phthaloylvalide]dirhodium(II), [Rh<sub>2</sub>(S-PTV)<sub>4</sub>]) 또는 디로듐(II)트리스(N-프탈로일-(S)-터트-류시네이트)(dirhodium(II)tris(N-phthaloyl-(S)-tert-leucinate), [Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub>])를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0100] 한편, 상기 반응은 불활성 용매의 존재 하에서 실시하는 것이 바람직한데, 상기 불활성 용매의 종류는 상기 반응의 진행을 현저하게 저해하지 않는 것이면 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어, 물; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류; 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류; 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 등의 쇠상 또는 환상 에테르류; 아세트산에틸, 아세트산부틸 등의 에스테르류; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류; 아세톤, 메틸이소부틸케톤, 시클로헥사논 등의 케톤류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 1,3-디메틸-2-이미다졸리딘, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드류; 아세트니트릴 등의 니트릴류; 디메틸설폭사이드 등을 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 디클로로메탄, 디클로로에탄 또는 톨루엔을 사용할 수 있다.
- [0101] 또한, 상기 반응은 0 내지 60 °C에서 4 내지 12 시간 동안 실시하여 상기 다성분 [5+3] 고리화 첨가 반응을 유도하는 것이 바람직하며, 반응온도가 상기의 범위를 벗어나면, 8원 헤테로 고리 화합물의 수율이 급격히 떨어질 수 있다.
- [0102] 상기와 같은 반응을 통해 얻어진 상기 화학식 3으로 표시되는 8원 헤테로 고리 화합물 유도체는, 반응 종료 후에 반응계로부터 통상적인 방법에 따라 단리(單離)하면 되고, 필요에 따라 재결정, 컬럼 크로마토그래피, 증류 등의 추가적인 공정을 실시하여 정제할 수 있다.
- [0103] 상기와 같은 8원 헤테로 고리 화합물 제조시 상기 반응 혼합물에 흡착제를 더 포함하도록 구성하여 반응 생성물의 생성 수율을 증가시킬 수 있으며, 상기와 같은 흡착제로 4Å M.S.를 대표적인 예로 들 수 있다.
- [0104] 앞서 상세히 설명한 본 발명에 따른 8원 헤테로 고리 화합물의 제조방법을 일례를 들어 보다 상세히 설명하면, 도 3에 나타난 바와 같이, 디클로로 메탄을 용매로 하여 1,5-쌍극자 양쪽성 이온(1a) 및 엔올 디아조아세트산(2a)이 용해된 반응 용해물에서 로듐 촉매([Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>)에 의해 [5+3] 고리화 첨가 반응이 유도되어 8원 헤테로 고리 화합물(3a)이 생성된다.

[0105] 상기한 8원 헤테로 고리 화합물(3a) 생성에서, 첫 번째 과정은, 금속-카르벤(metal-carbene) 및 비닐족체 위치(vinyllogous positions) 사이에 친전자적 반응부(electrophilic reaction sites)를 가지는 로듐(II) 촉매에 의해 유도되어 엔올 디아조아세트산으로부터의 질소 가스가 소실된다. 그리고, 로듐(II) 촉매의 비닐족체 위치(vinyllogous positions)에서 분자내 고리화 반응에 따라 1,5-쌍극자 양쪽성 이온(1a)의 친핵성 공격반응(nucleophilic attack)이 유도되어 8원 헤테로 고리 화합물(3a)이 생성되며, 이에 의해, 8원 헤테로 고리 화합물로(1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}가 생성된다.

[0106] 따라서, 앞서 상세히 설명한 본 발명에 따른 8원 헤테로 고리 화합물의 제조방법은, 로듐 촉매 존재하에서, 1,5-쌍극자 및 엔올 디아조아세트산이 반응하여 [5+3] 고리화 첨가 반응을 통해 8원 헤테로 고리 화합물을 제조하는 방법으로서, 사용자에게 친화적이며, 사용자가 원하는 구조의 8원 헤테로 고리 화합물 유도체를 제조할 수 있다.

[0107] 또한, 본 발명은 화학식 3으로 표시되는 화합물로서, 하기 화합물 중 어느 하나 인 것을 특징으로 하는 8원 헤테로 고리 화합물 유도체를 제공한다:

[0108] [화학식 3]



[0109]

[0110] 상기 1,5-쌍극자에서, R<sup>1</sup>은 수소 원자, 할로젠 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기인 것이 바람직하다.

[0111] 또한, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 알키닐기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기인 것이 바람직하다.

[0112] 그리고, R<sup>3</sup>는 치환 또는 비치환된 페닐기이고인 것이 바람직하고, R<sup>4</sup>는 실릴에스테르기인 것이 바람직하며, R<sup>5</sup>는 탄소수가 1 내지 8인 알킬기인 것이 바람직하다.

[0113] 또한, 상기 8원 헤테로 고리 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[0114] 1) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

[0115] 2) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(p-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(p-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

[0116] 3) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

[0117] 4) (1Z,5Z)-메틸-10-(4-(tert-부틸)페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-10-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

[0118] 5) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-플루오로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리

도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

- [0119] 6) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-클로로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0120] 7) (1Z,5Z)-메틸-10-(4-아세틸페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-10-(4-acetylphenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0121] 8) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(m-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(m-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0122] 9) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(3-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트 {(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0123] 10) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(나프탈렌-2-일)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(naphthalen-2-yl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0124] 11) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-9-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-9-methyl-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0125] 12) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-8-methyl-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0126] 13) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(p-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(p-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0127] 14) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-메톡시페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0128] 15) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0129] 16) (1Z,5Z)-메틸-1-(4-브로모페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-1-(4-bromophenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0130] 17) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(4-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0131] 18) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(m-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(m-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}
- [0132] 19) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(3-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

[0133] 20) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-(페닐술포닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-(phenylsulfonyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

[0134] 21) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-((4-메톡시페닐)술포닐)-1,10-디페닐-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,10-diphenyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}

[0135] 22) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-((4-(트리플루오로메틸)페닐)술포닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate}.

[0136] 이하, 본 발명을 실시예를 들어 더욱 상세히 설명하도록 한다. 제시된 실시예 및 실험예는 본 발명의 구체적인 실시예일 뿐이며, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아니다.

[0137] 실시예 1-1 내지 실시예 1-11 : 반응 조건별 8원 고리 화합물의 제조

[0138] 하기 표 1에 도시한 바와 같이, 다양한 종류의 1,5-쌍극자 양쪽성 이온(0.2 mmol), 로튬(II) 촉매(2.0 mol%), 용매(1.0 mL) 및 온도 조건(0 °C, 25 °C 및 60 °C)에서 [5+3] 고리화 첨가 반응을 유도하여 8원 고리 화합물 유도체를 제조하였고, 안정한 구조의 엔올 디아조아세트산(3.0 당량)을 각종 용매 혼합하여 사용하였으며, 엔올 디아조아세트산은 tert-butyl dimethylsilyl(TBS) 보호기 치환된 엔올 디아조아세트산 또는 Triisopropylsilyl(TIPS) 보호기 치환된 엔올 디아조아세트산을 반응시켰다. 또한, 실시예 1-9의 반응 혼합물에는 생성 수율을 증가시키기 위해 흡착제(4Å M.S.)를 추가로 첨가하여 반응을 수행하였다.

표 1

|          | 촉매                                       | 엔올 디아조아세트산 | 용제                              | 온도(°C) | 수율(%) |
|----------|--|------------|---------------------------------|--------|-------|
| 실시예 1-1  | [Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> ]    | tBu/TIPS   | 1,2-DCE                         | 25     | 5     |
| 실시예 1-2  | [Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> ]    | Me/TIPS    | 1,2-DCE                         | 25     | 10    |
| 실시예 1-3  | [Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> ]    | tBu/TBS    | 1,2-DCE                         | 25     | 40    |
| 실시예 1-4  | [Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> ]    | Me/TBS     | 1,2-DCE                         | 25     | 39    |
| 실시예 1-5  | [Rh <sub>2</sub> (S-PTTL) <sub>4</sub> ] | Me/TBS     | 1,2-DCE                         | 25     | 22    |
| 실시예 1-6  | [Rh <sub>2</sub> (S-PTV) <sub>4</sub> ]  | Me/TBS     | 1,2-DCE                         | 25     | 30    |
| 실시예 1-7  | [Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub> ]   | Me/TBS     | 1,2-DCE                         | 25     | 40    |
| 실시예 1-8  | [Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub> ]   | Me/TBS     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25     | 43    |
| 실시예 1-9  | [Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub> ]   | Me/TBS     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25     | 64    |
| 실시예 1-10 | [Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub> ]   | Me/TBS     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0      | 6     |
| 실시예 1-11 | [Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub> ]   | Me/TBS     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 60     | 27    |

[0139] 보다 구체적으로, 리플럭스 효과(reflux effect)를 위해 길이가 긴 시험관(15 X 150 mm)을 사용하였으며, 질소 분위기하에서 트라이앵글 형상의 교반봉이 구비된 시험관에 양쪽성 이온, 로튬 촉매를 용매에 혼합하여 반응 혼합물을 제조하였다. 용매(0.5 mL)에 혼합된 엔올 디아조아세트산 용액을 시린지 펌프(syringe pump)를 통해 3분 동안 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 내지 7 시간 동안 교반하여 고리 화합물을 제조하고, 교반이 완료된 반응 혼합물을 셀라이트(celite) 패드에 통과시켜 여과한 후, 10 mL의 용매로 3회 세척하였다. 반응 혼합물로부터 유기 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여, 실시예 1-1 내지 1-11에 따른 고리 화합물을 얻었다. 내부 표준물질(CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>)을 고리 화합물에 첨가하여 화학적 인테그레이션(integration)을 통해 생성물의 NMR 수율을 결정하였다. 이들 각각에 대한 수율은 상기의 표 1에 나타내었다.

[0141] 아울러, 실시예 1-4에 따른 방법에 의해 제조된 고리 화합물을 단일 결정 x-선 분석을 실시하였으며, 분석결과를 도 4에 나타내었다.

[0142] 도 4에 나타난 바와 같이, 결정 x-선 분석 결과를 통해 제조된 고리 화합물은 8원 헥테로 고리 화합물이 제조되

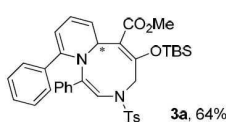
있음을 명확하게 확인하였다.

[0143] 실시예 2-1 내지 2-22 : 1,5-쌍극자 양쪽성 이온의 종류별 8원 고리 화합물의 제조

[0144] 다양한 종류의 1,5-쌍극자 양쪽성 이온(0.1 mmol), [Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>] 촉매(2.0 mol%), 디클로로메탄(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.0 mL) 및 온도 조건에서 [5+3] 고리화 첨가 반응을 유도하여 8원 고리 화합물 유도체를 제조하였고, 각종 용매에 TBS 보호기 치환된 엔올 디아조아세트산(3.0 당량)을 반응시켰다. 이때, 또한, 8원 고리 화합물의 제조에서 반응 수율을 증가시키기 위해 실시예 2-1 내지 2-3, 실시예 2-5, 실시예 2-10 및 실시예 2-19의 반응 혼합물에는 40 mg의 흡착제(4Å M.S.)를 추가로 첨가하였고, 실시예 1-1과 동일한 온도로 반응을 수행하여, 실시예 2-1 내지 2-22에 따른 8원 헤테로 고리 화합물을 얻었으며, 이들 각각에 대한 특성 분석 데이터는 아래와 같다. 또한, 내부 표준물질(CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>)을 사용한 인테그레이션(integration)을 통해 생성물의 NMR 수율을 결정하였으며, 제조한 8원 고리 화합물을 도 5 및 도 6에 나타내었다.

[0145] <실시예 2-1>

[0146] 1) 1) (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3a):

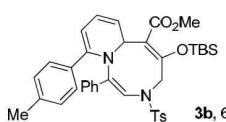


Pale yellow solid (64%); m.p. 159-161 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 6H), 6.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.16-6.13 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H) 3.60(s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 148.9, 143.9, 141.6, 141.0, 138.3, 137.1, 134.8, 129.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.3, 126.9, 124.7, 121.0, 113.6, 113.6, 107.7, 55.8, 52.3, 51.2, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -4.0; IR (solid) ν 3059, 2951, 2932, 2857, 1718, 1651, 1345, 1293, 1250, 1162, 1023 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 655.2662, found: 655.2665.

[0147]

[0148] <실시예 2-2>

[0149] (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(p-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(p-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3b):

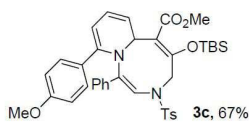


Pale yellow solid (63%); m.p. 162-164 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07-6.08 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.91-4.83 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 17.6, 2.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.22 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 148.8, 143.9, 141.6, 141.0, 137.2, 137.1, 135.4, 134.7, 129.8, 128.2, 127.6, 127.6, 127.4, 127.2, 126.8, 124.8, 121.0, 113.7, 113.2, 107.2, 55.9, 52.2, 51.1, 25.6, 21.6, 21.0, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3038, 2950, 2931, 2857, 1720, 1653, 1345, 1294, 1251, 1161, 1020 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 669.2818, found: 669.2816.

[0150]

[0151] <실시예 2-3>

[0152] (1Z,5Z)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1Z,5Z)-methyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3c):



Pale yellow solid (67%); m.p. 149-151 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 17.6, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 158.9, 148.8, 143.9, 141.2, 141.0, 137.2, 134.7, 131.0, 129.8, 128.9, 127.7, 127.4, 127.2, 126.6, 124.9, 121.0, 113.7, 112.9, 106.6, 56.0, 51.1, 52.1, 51.1, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -4.0; IR (solid) ν 3032, 2951, 2933, 2857, 1718, 1652, 1508, 1347, 1294, 1251, 1161, 1040 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi [*M*+1]: 685.2768, found: 685.2766.

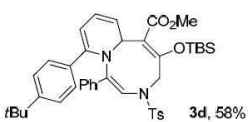
[0153]

[0154]

<실시예 2-4>

[0155]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-10-(4-(tert-부틸)페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-10-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3d):



Pale yellow solid (58%); m.p. 136-138 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04-6.94 (m, 5H), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.91-4.83 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 150.4, 148.7, 143.8, 141.6, 141.2, 137.2, 135.5, 134.7, 129.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 126.9, 124.8, 124.3, 121.0, 113.4, 113.1, 106.9, 55.7, 52.2, 51.1, 34.3, 31.0, 25.6, 21.6, 18.1, -3.8, -3.9; IR (solid) ν 3044, 2952, 2931, 2857, 1723, 1650, 1348, 1300, 1251, 1161, 1020 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 711.3288, found: 711.3287.

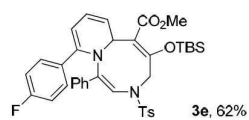
[0156]

[0157]

<실시예 2-5>

[0158]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-플루오로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-10-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3e):



Pale yellow solid (62%); m.p. 159-161 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 4H), 6.15-6.12 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25-0.24 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 163.2, 160.7, 148.9, 144.0, 140.8, 140.5, 137.0, 134.7, 134.5, 129.8, 129.4, 129.3, 127.8, 127.6, 127.2, 126.8, 124.6, 121.0, 114.6, 114.4, 113.9, 113.7, 107.5, 55.7, 52.3, 51.2, 25.6, 21.6, 18.1, -3.8, -4.0; IR (solid) ν 3063, 2952, 2934, 2858, 1720, 1652, 1504, 1342, 1293, 1251, 1162, 1021 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 673.2568, found: 673.2570.

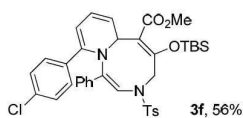
[0159]

[0160]

<실시예 2-6>

[0161]

6) (1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(4-클로로페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-10-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3f):



Pale yellow solid (56%); m.p. 162-164 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.15-6.12 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.24-0.23 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 149.0, 144.0, 140.7, 140.4, 136.9, 136.8, 134.7, 133.2, 129.8, 128.8, 127.8, 127.7, 127.2, 126.8, 124.5, 121.0, 114.0, 113.9, 107.9, 55.7, 52.3, 51.2, 25.6, 21.6, 18.1, -3.8, -4.0; IR (solid) ν 3059, 2953, 2932, 2857, 1721, 1654, 1342, 1294, 1251, 1161, 1015 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 689.2272, found: 689.2275.

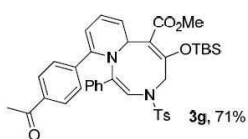
[0162]

[0163]

<실시예 2-7>

[0164]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-10-(4-아세틸페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트 ((1*Z*, 5*Z*)-methyl-10-(4-acetylphenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate) (3g):



Pale yellow solid (71%); m.p. 107-109 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 5H), 6.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 17.8, 2.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.4, 167.7, 149.1, 144.0, 142.9, 140.7, 140.3, 136.6, 135.5, 134.6, 129.8, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 126.9, 124.4, 120.9, 115.0, 113.7, 109.0, 55.5, 52.3, 51.2, 26.5, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3056, 2949, 2931, 2857, 1731, 1717, 1682, 1347, 1296, 1252, 1161, 1017 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi [*M*+1]: 697.2768, found: 697.2765.

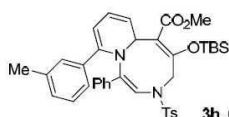
[0165]

[0166]

<실시예 2-8>

[0167]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-페닐-10-(*m*-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트 ((1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-phenyl-10-(*m*-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate) (3h):



Pale yellow solid (63%); m.p. 158-160 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.65-6.59 (m, 4H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.91-4.85 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 148.8, 143.8, 141.7, 141.1, 138.3, 137.1, 136.9, 134.7, 129.8, 128.6, 128.0, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 126.9, 124.9, 124.6, 121.0, 113.4, 113.4, 107.5, 55.8, 52.3, 51.1, 25.6, 21.6, 21.1, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3042, 2951, 2932, 2857, 1720, 1651, 1346, 1293, 1250, 1162, 1023 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 669.2818, found: 669.2820.

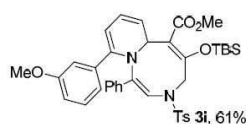
[0168]

[0169]

<실시예 2-9>

[0170]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(3-메톡시페닐)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트 ((1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate) (3i):



Pale yellow solid (61%); m.p. 148-150 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.57 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 158.9, 148.9, 143.9, 141.5, 141.0, 139.8, 137.1, 134.8, 129.8, 128.4, 127.7, 127.5, 127.3, 127.0, 124.6, 121.0, 120.3, 113.7, 113.6, 113.4, 113.3, 107.7, 55.7, 55.0, 52.3, 51.1, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -4.0; IR (solid) ν 3077, 2955, 2930, 2856, 1719, 1651, 1346, 1295, 1252, 1159, 1053, 1014 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi [*M*+1]: 685.2768, found: 685.2771.

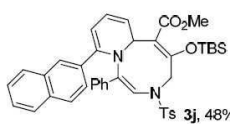
[0171]

[0172]

[0173]

<실시예 2-10>

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-(나프탈렌-2-일)-1-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-(naphthalen-2-yl)-1-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3j):



Pale yellow solid (48%); m.p. 139-141 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.99-6.89 (m, 4H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.21-6.18 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 149.0, 143.9, 141.4, 141.1, 137.0, 135.8, 134.7, 132.5, 132.4, 129.8, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 125.9, 125.4, 124.7, 121.1, 113.8, 113.7, 108.3, 55.9, 52.4, 51.2, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9; IR (solid) ν 3055, 2951, 2931, 2857, 1717, 1647, 1346, 1300, 1253, 1160, 1020 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 705.2818, found: 705.2821.

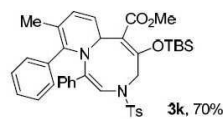
[0174]

[0175]

[0176]

<실시예 2-11>

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-9-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-9-methyl-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3k):



Pale yellow solid (70%); m.p. 99-101 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16-6.95 (m, 6H), 6.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 17.6, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.31-0.30 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 148.9, 143.8, 140.8, 137.7, 136.7, 135.6, 134.9, 129.8, 129.7, 128.5, 127.8, 127.5, 127.2, 126.9, 126.7, 120.9, 115.1, 114.6, 113.1, 54.8, 52.6, 51.0, 25.5, 21.6, 18.1, 16.6, -3.7, -3.8; IR (solid) ν 3057, 2949, 2930, 2857, 1730, 1647, 1347, 1300, 1251, 1161, 1028 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 669.2818, found: 669.2815.

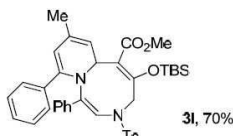
[0177]

[0178]

[0179]

<실시예 2-12>

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-메틸-1,10-디페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-8-methyl-1,10-diphenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3l):



Pale yellow solid (70%); m.p. 168-170 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04-6.95 (m, 6H), 6.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.22 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 148.2, 143.8, 141.1, 140.9, 138.3, 137.2, 134.8, 133.3, 129.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.3, 127.3, 126.8, 121.6, 113.4, 110.6, 109.3, 56.2, 52.2, 51.1, 25.6, 21.6, 20.0, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3062, 2947, 2930, 2855, 1730, 1647, 1347, 1289, 1251, 1161, 1051 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 669.2818, found: 669.2819.

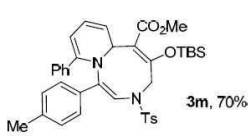
[0180]

[0181]

<실시예 2-13>

[0182]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(*p*-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(*p*-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3m):



Pale yellow solid (70%); m.p. 156-158 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.85-6.79 (m, 4H), 6.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 17.7, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 148.9, 143.8, 141.6, 141.0, 138.4, 137.4, 134.7, 134.3, 129.7, 128.3, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 126.7, 124.6, 121.0, 113.6, 113.0, 107.6, 55.7, 52.3, 51.1, 25.6, 21.6, 21.0, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3048, 2951, 2931, 2856, 1716, 1646, 1343, 1297, 1251, 1161, 1024 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ED) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 669.2818, found: 669.2816.

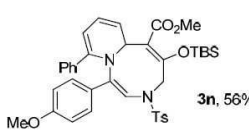
[0183]

[0184]

<실시예 2-14>

[0185]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-메톡시페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3n):



Pale yellow solid (56%); m.p. 99-101 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.55 (q, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.14-6.11 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 17.7, 2.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 159.2, 148.9, 143.8, 141.6, 140.7, 138.4, 134.7, 129.8, 128.1, 127.5, 127.3, 127.2, 124.6, 121.0, 113.7, 113.1, 112.2, 107.7, 55.6, 55.1, 52.4, 51.1, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3063, 2952, 2928, 2855, 1719, 1648, 1509, 1346, 1298, 1248, 1161, 1023 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi [*M*+1]: 685.2768, found: 685.2769.

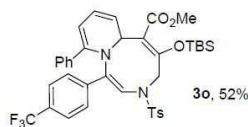
[0186]

[0187]

<실시예 2-15>

[0188]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3o):



Pale yellow solid (52%); m.p. 104-106 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.18-6.14 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6, 148.9, 144.2, 141.2, 140.6, 139.6, 138.0, 134.6, 129.9, 129.5, 129.2, 127.8, 127.7, 127.7, 127.2, 127.0, 125.3, 124.8, 124.7, 124.6, 122.6, 120.9, 115.2, 113.8, 107.9, 55.9, 52.1, 51.2, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -4.0; IR (solid) ν 3056, 2955, 2931, 2857, 1730, 1650, 1614, 1349, 1322, 1252, 1161, 1124, 1067, 1016 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 723.2536, found: 723.2533.

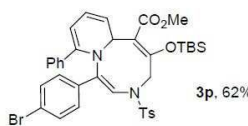
[0189]

[0190]

<실시예 2-16>

[0191]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-1-(4-브로모페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-1-(4-bromophenyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3p):



Pale yellow solid (62%); m.p. 106-108 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.15-6.12 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 17.7, 2.1 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 148.9, 144.0, 141.3, 139.9, 138.1, 136.1, 134.7, 130.8, 129.9, 128.3, 127.7, 127.6, 127.2, 124.7, 121.6, 120.9, 114.0, 113.8, 107.9, 55.8, 52.2, 51.2, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -4.0; IR (solid) ν 3044, 2948, 2929, 2857, 1724, 1649, 1348, 1295, 1250, 1161, 1008 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 733.1767, found: 733.1769.

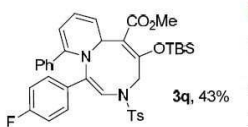
[0192]

[0193]

<실시예 2-17>

[0194]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(4-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(4-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3q):



Pale yellow solid (43%); m.p. 156-158 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.69 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.61-6.58 (m, 2H), 6.15-6.12 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 163.5, 161.0, 148.9, 144.0, 141.3, 140.1, 138.3, 134.7, 133.2, 133.1, 129.8, 128.6, 128.5, 127.6, 127.5, 127.5, 127.2, 124.6, 120.9, 114.7, 114.5, 113.8, 113.2, 107.9, 55.6, 52.3, 51.1, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3065, 2950, 2932, 2857, 1718, 1651, 1508, 1345, 1295, 1251, 1161, 1024 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 673.2568, found: 673.2570.

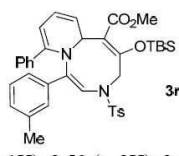
[0195]

[0196]

<실시예 2-18>

[0197]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-10-페닐-1-(*m*-톨릴)-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-d][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-10-phenyl-1-(*m*-tolyl)-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyr ido[1,2-d][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3r):



3r, 51%  
Pale yellow solid (51%); m.p. 145-147 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.47-6.44 (m, 2H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 148.9, 143.8, 141.7, 141.1, 138.3, 137.2, 137.0, 134.8, 129.8, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 124.6, 124.0, 121.1, 113.5, 113.3, 107.5, 55.8, 52.3, 51.1, 25.6, 21.6, 21.1, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3036, 2949, 2931, 2857, 1717, 1651, 1344, 1293, 1250, 1160, 1022 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z* calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 669.2818, found: 669.2816.

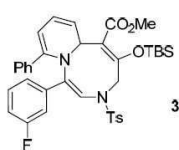
[0198]

[0199]

<실시예 2-19>

[0200]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-플루오로페닐)-10-페닐-3-토실-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-*d*][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(3-fluorophenyl)-10-phenyl-3-tosyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-*d*][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3s):



3s, 72%  
Pale yellow solid (72%); m.p. 158-160 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07-6.92 (m, 4H), 6.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.74 (td, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.17-6.14 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 17.7, 2.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 163.5, 161.1, 148.8, 144.0, 141.2, 139.7, 139.4, 139.3, 138.0, 134.6, 129.8, 129.1, 129.1, 127.7, 127.6, 127.6, 127.2, 124.7, 122.4, 122.4, 120.9, 114.4, 114.2, 113.7, 113.6, 113.4, 107.8, 55.8, 52.1, 51.1, 25.6, 21.6, 18.1, -3.9, -4.0; IR (solid) ν 3063, 2950, 2932, 2857, 1720, 1651, 1346, 1293, 1250, 1162, 1023 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 673.2568, found: 673.2571.

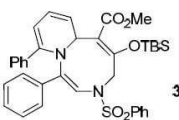
[0201]

[0202]

<실시예 2-20>

[0203]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,10-디페닐-3-(페닐술포닐)-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-*d*][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1,10-diphenyl-3-(phenylsulfonyl)-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-*d*][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3t):



3t, 62%  
Pale yellow solid (62%); m.p. 157-159 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.07-6.96 (m, 6H), 6.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.92-4.87 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 17.7, 2.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 148.6, 141.5, 141.2, 138.3, 137.5, 137.0, 132.9, 129.3, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.2, 126.8, 124.7, 121.0, 113.6, 113.4, 107.7, 55.8, 52.3, 51.1, 25.6, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3056, 2944, 2933, 2857, 1731, 1653, 1347, 1288, 1248, 1163, 1024 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 641.2505, found: 641.2508.

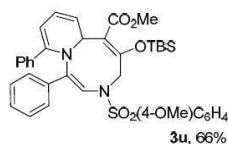
[0204]

[0205]

<실시예 2-21>

[0206]

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-((4-메톡시페닐)술포닐)-1,10-디페닐-4,6a-디하이드로-3H-피리도[1,2-*d*][1,4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,10-diphenyl-4,6a-dihydro-3H-pyrido[1,2-*d*][1,4]diazocine-6-carboxylate} (3u):



Pale yellow solid (66%); m.p. 140-142 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.07-6.96 (m, 8H), 6.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.17-6.14 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 17.7, 2.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 163.2, 149.0, 141.6, 140.9, 138.3, 137.1, 129.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.8, 124.7, 121.0, 114.3, 113.8, 113.5, 107.6, 56.0, 55.7, 52.2, 51.1, 25.6, 18.1, -3.9, -3.9; IR (solid) ν 3056, 2950, 2930, 2856, 1718, 1652, 1345, 1295, 1251, 1159, 1027 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi [*M*+1]: 671.2611, found: 671.2609.

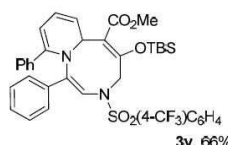
[0207]

[0208]

[0209]

<실시예 2-22>

(1*Z*, 5*Z*)-메틸-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1, 10-디페닐-3-((4-(트리플루오로메틸)페닐)술포닐)-4, 6a-디하이드로-3H-피리도[1, 2-*d*][1, 4]디아조신-6-카르복실레이트{(1*Z*, 5*Z*)-methyl-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1, 10-diphenyl-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-4, 6a-dihydro-3H-pyrido[1, 2-*d*][1, 4]diazocine-6-carboxylate} (3*v*):



Pale yellow solid (66%); m.p. 147-149 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 6H), 6.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.16-6.13 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.21 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 148.2, 141.8, 141.5, 140.8, 138.1, 136.7, 135.0, 134.6, 134.3, 134.0, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5, 127.5, 126.9, 126.4, 126.4, 125.0, 124.6, 121.9, 121.0, 112.9, 107.9, 56.3, 52.4, 51.1, 25.6, 18.1, -3.9, -4.0; IR (solid) ν 3060, 2949, 2931, 2857, 1719, 1650, 1401, 1351, 1321, 1294, 1249, 1167, 1132, 1061, 1022 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z* calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+1]: 709.2379, found: 709.2376.

[0210]

[0211]

실시예 3-1 내지 3-6 : 로듐 촉매 및 로듐 촉매 키랄 리간드의 입체 선택성 반응에 의한 8원 고리 화합물의 제조

[0212]

1,5-쌍극자 양쪽성 이온(0.1 mmol), 다양한 형태의 로듐 촉매 또는 로듐 촉매 키랄 리간드(2.0 mol%), 톨루엔(1.0 mL) 및 온도 조건에서 비대칭 고리화 첨가 반응을 유도하여 8원 고리 화합물 유도체를 제조하였고, 톨루엔(0.5 mL)에 TBS 보호기 치환된 엔올 디아조아세트산(3.0 당량)을 0 °C에서 5시간 동안 교반하여 고리 화합물을 제조하고 실시예 1-1과 동일한 방법으로 유기 용매를 제거하고, 세척 및 여과하여 실시예 3-1 내지 3-6에 따른 8원 고리 화합물을 제조하였다. 또한, 내부 표준물질(CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>)을 사용한 인테그레이션(integration)을 통해 생성물의 NMR 수율을 결정하였고, 실시예 3-1 내지 3-6에 따른 8원 고리 화합물의 제조과정을 나타낸 반응식과 이성질체 과잉율(enantiomeric excess, ee)을 도 7 및 하기의 표 2에 나타내었다.

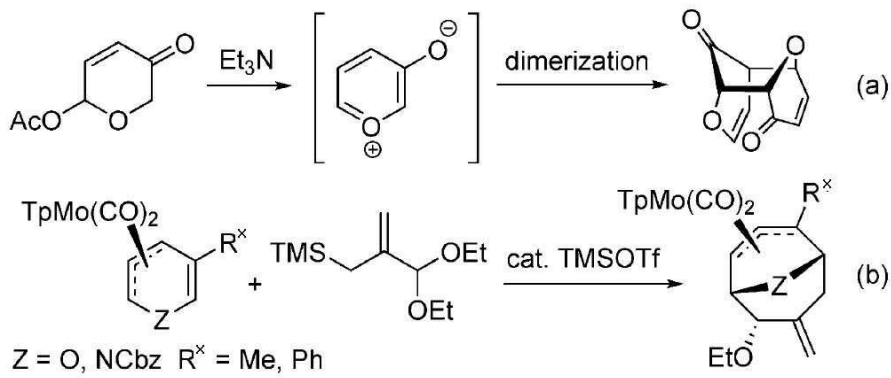
표 2

|         | 촉매  | 엔올 디아조아세트산 | 용제  | 온도(°C) | ee(%) |
|---------|---|------------|-----|--------|-------|
| 실시예 3-1 | [Rh <sub>2</sub> (S-PTV) <sub>4</sub> ]                   |            |     |        | 47    |
| 실시예 3-2 | iPr <sub>2</sub> [Rh <sub>2</sub> (S-PTV) <sub>4</sub> ]  |            |     |        | 62    |
| 실시예 3-3 | [Rh <sub>2</sub> (S-PTTL) <sub>4</sub> ]                  | Me/TBS     | 톨루엔 | 0      | 23    |
| 실시예 3-4 | tBu <sub>2</sub> [Rh <sub>2</sub> (S-PTTL) <sub>4</sub> ] |            |     |        | 67    |
| 실시예 3-5 | [Rh <sub>2</sub> (S-PTAD) <sub>4</sub> ]                  |            |     |        | 63    |
| 실시예 3-6 | 1-adamantyl;[Rh <sub>2</sub> (S-PTAD) <sub>4</sub> ]      |            |     |        | 90    |

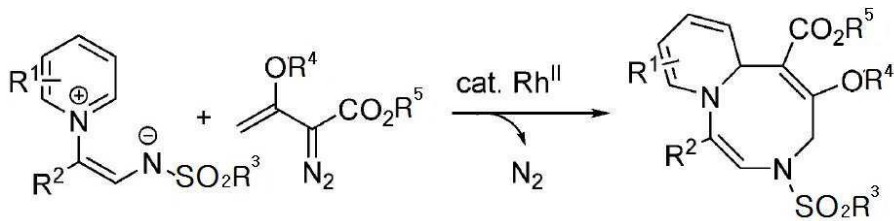
[0213]

도면

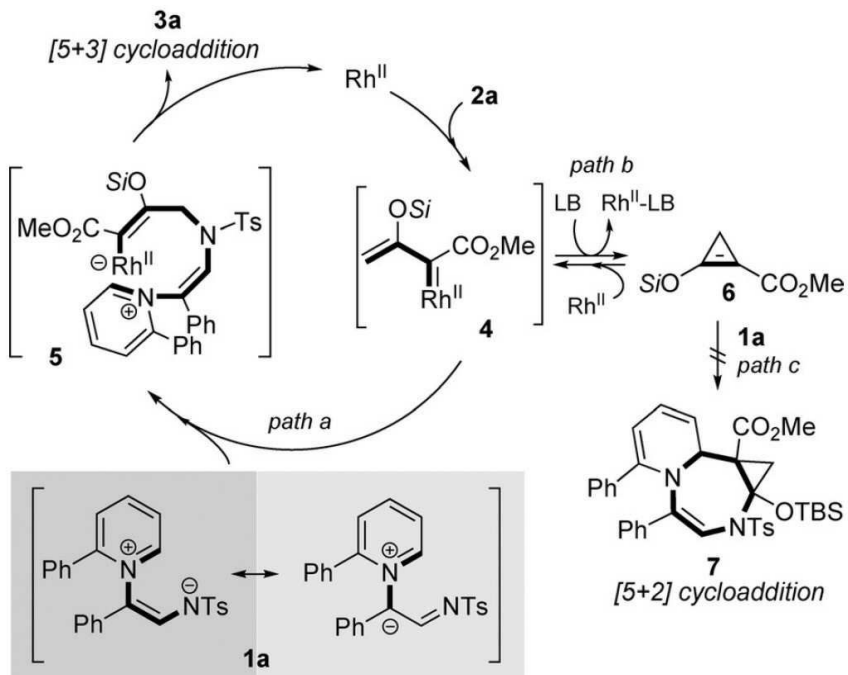
도면1



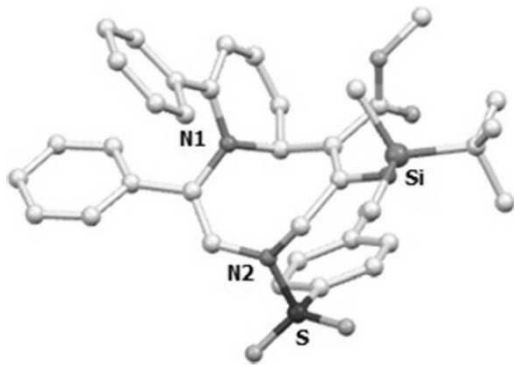
도면2



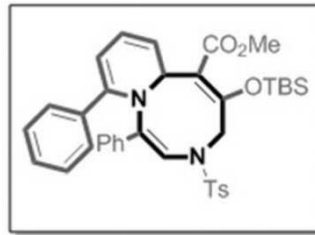
도면3



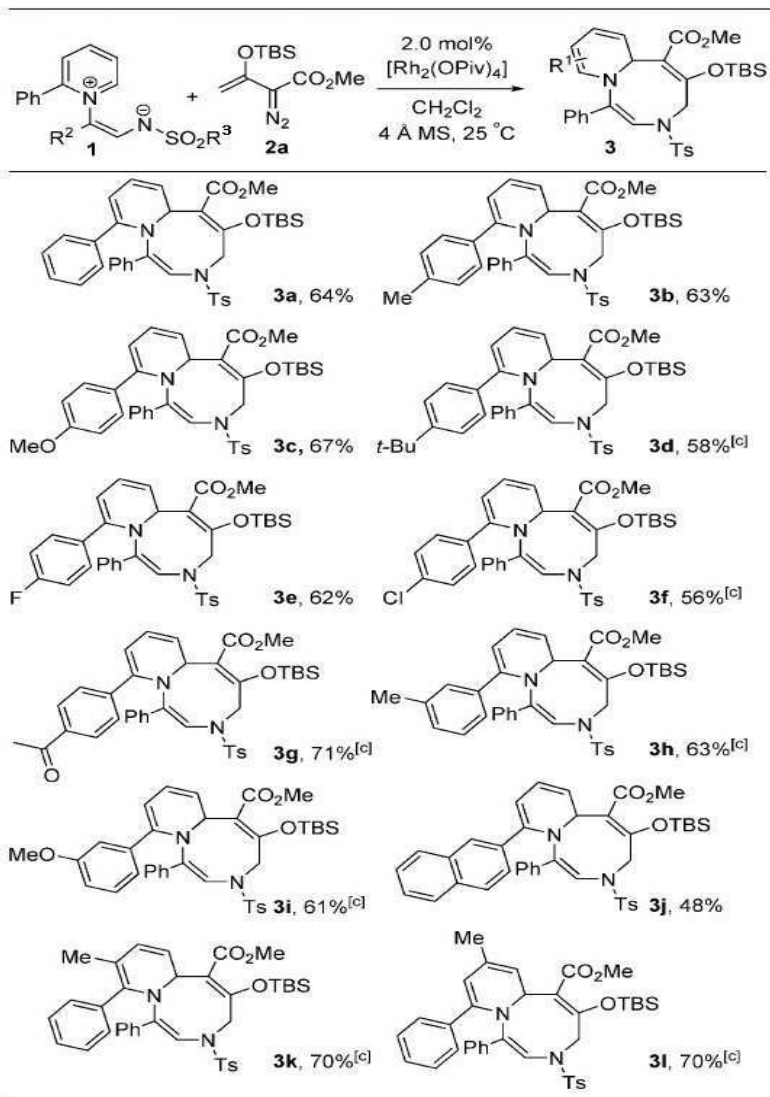
도면4



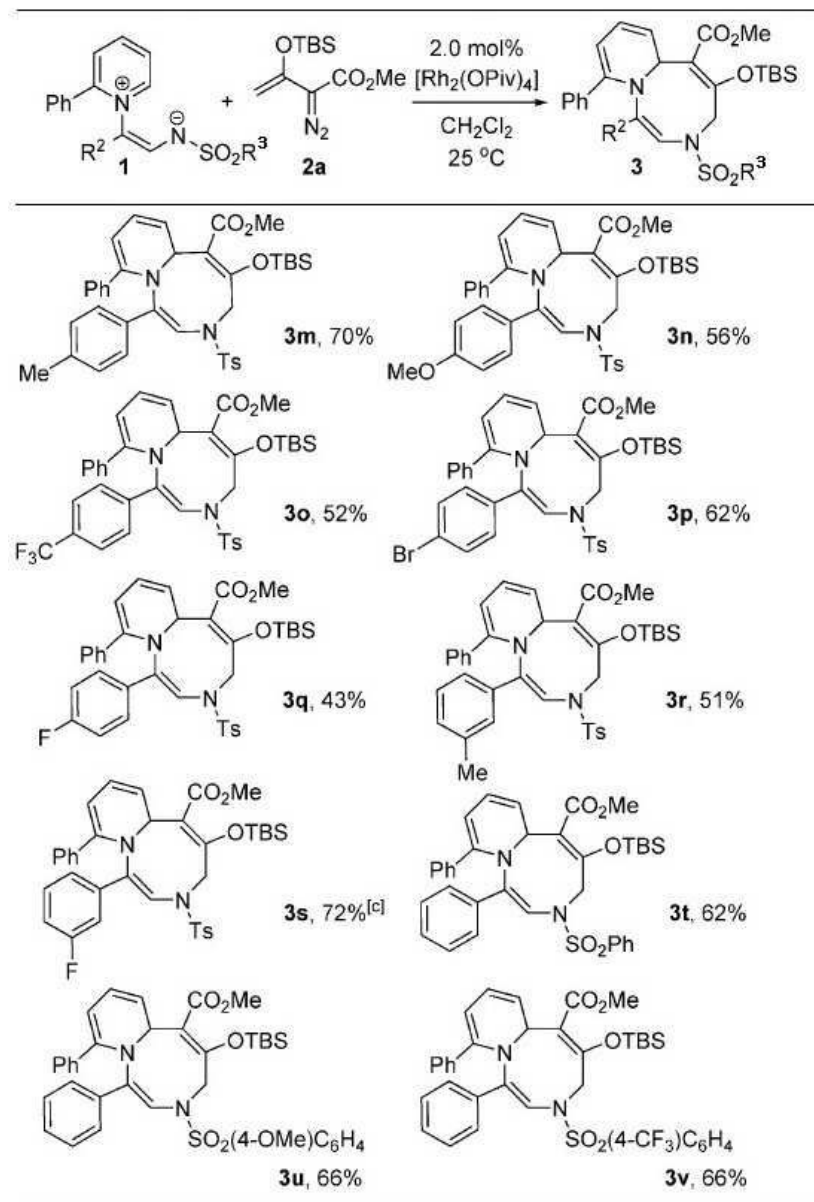
실시예 1-4



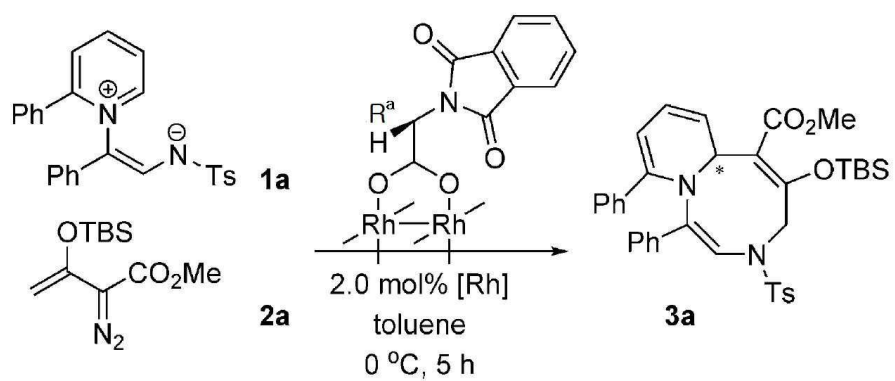
도면5



도면6



도면7



$R^a = i\text{Pr}$ ;  $[\text{Rh}_2(\text{S-PTV})_4]$  47%, 62% ee

$R^a = t\text{Bu}$ ;  $[\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4]$  23%, 67% ee

$R^a = \mathbf{1\text{-adamantyl}}$ ;  $[\text{Rh}_2(\text{S-PTAD})_4]$  **63%, 90% ee**