



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0095081
(43) 공개일자 2020년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01J 31/16 (2006.01) B01J 31/02 (2006.01)
C07D 215/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01J 31/1616 (2013.01)
B01J 31/0235 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0012718
(22) 출원일자 2019년01월31일
심사청구일자 2019년01월31일

(71) 출원인
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)
(72) 발명자
김진호
인천광역시 연수구 경원대로119번길 21, 107동
904호
정다현
인천광역시 남동구 인주대로518번길 28-17, 202호
(74) 대리인
차준용

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체 탈수소화 반응용 촉매 시스템

(57) 요약

본 발명은 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체 탈수소화 반응용 촉매 시스템에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 전이금속-프탈로시아닌(phthalocyanine) 착물; 및 [화학식 1]로 표시되는 알킬 2-페닐 아조카르복실레이트를 포함하는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체 탈수소화 반응용 촉매 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 촉매량의 Mn(Pc) 및 에틸 2-(4-니트로페닐)히드라조카르복실레이트의 존재하에 다양한 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 탈수소 반응을 수행하여 상응하는 퀴놀린을 생성시켰다.

(52) CPC특허분류

C07D 215/06 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2018R1A1A1A05019774

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 (구)신진연구지원사업

연구과제명 하이드라진의 전이 금속 촉진 유산소 산화 반응을 이용하는 환경 친화적인 유기 반응에 관한 연구

기 여 율 1/1

주관기관 인천대학교 산학협력단

연구기간 2017.07.01 ~ 2018.06.30

명세서

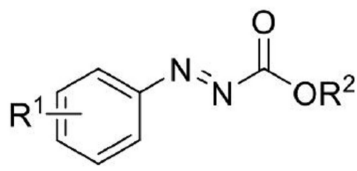
청구범위

청구항 1

전이금속-프탈로시아닌(phthalocyanine) 착물; 및

[화학식 1]로 표시되는 알킬 2-페닐 아조카르복실레이트를 포함하는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체 탈수 소화 반응용 촉매 시스템;

[화학식 1]



여기서, R¹은 -CN 또는 -NO₂ 이고, R²는 C₁-₆알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

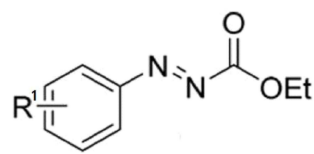
상기 전이금속은 Mn 또는 Fe 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 촉매 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 알킬 2-페닐 아조카르복실레이트는 [화학식 2]로 표시되는 에틸 2-페닐 아조카르복실레이트인 것을 특징으로 하는 촉매 시스템;

[화학식 2]



여기서, R¹은 -CN 또는 -NO₂ 이다.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 R¹은 페닐기의 4번 탄소와 결합된 것을 특징으로 하는 촉매 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 촉매 시스템은 CH_3CN 용매 상에서 사용되는 것을 특징으로 하는 촉매 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 촉매 시스템은 호기성 조건에서 사용되는 것을 특징으로 하는 촉매 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 촉매 시스템은 말단 산화제로 산소를 사용하는 것을 특징으로 하는 촉매 시스템.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 촉매 시스템을 이용한 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체에서 퀴놀린으로의 전환법.

청구항 9

제8항에 있어서,

반응 온도는 50 내지 70℃인 것을 특징으로 하는 전환법.

청구항 10

제8항에 있어서,

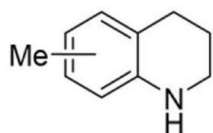
반응수율(Yield)이 70% 이상인 것을 특징으로 하는 전환법.

청구항 11

제8항에 있어서,

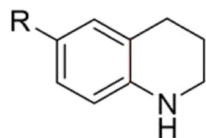
상기 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체는 하기 [화학식 3] 내지 [화학식 6] 중 어느 하나인 것을 선택되는 것을 특징으로 하는 전환법;

[화학식 3]



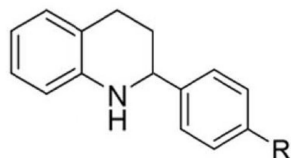
여기서, -Me는 2번, 3번, 4번, 6번 또는 8번 탄소 중 어느 하나와 결합한다,

[화학식 4]



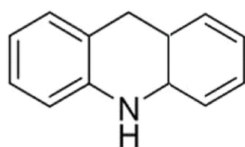
여기서, R은 -H 또는 -OMe이다,

[화학식 5]



여기서, R은 -H, -OMe 또는 -Me 중 어느 하나이다,

[화학식 6]



발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체 탈수소화 반응용 촉매 시스템에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 전이금속-프탈로시아닌(phthalocyanine) 착물; 및 [화학식 1]로 표시되는 알킬 2-페닐 아조카르복실레이트를 포함하는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체 탈수소화 반응용 촉매 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

산소 분자는 저렴하고 쉽게 접근할 수 있고 많은 경우 부산물로서 물만 생산하기 때문에 산소 분자를 사용하는 선택적 산화 변형은 유기 합성에서 중요하다. 그러나 일중항 유기 기질로부터 삼중항 산소 분자로의 전자 전달을 위한 고에너지 장벽으로 인해, O_2 에 의한 유기 기질의 직접 산화는 용이하지 않다. 고에너지 장벽을 피하기 위해, 종종 전이 금속(M^{n+2}/M^n)일 수 있는 기질 선택적 촉매를 사용하는 촉매 산화 반응이 개발되었다. 사용된 촉매는 유기 기질을 원하는 생성물로 산화시키고, 비반응성 환원 촉매가 생성된다. 그 다음, 환원된 촉매는 활성 촉매의 재생을 위해 산소 분자에 의해 후속적으로 재산화된다. O_2 에 의해 사용된 촉매의 재생을 촉진하기 위해 때로는 ETM(electron transfer mediators)를 포함하는 하나 이상의 결합된 산화 환원 시스템이 필요했다.

[0004]

산화 환원 활성 유기 분자는 또한 기질 선택적 촉매로서 사용될 수 있다. 퀴논은 다양한 호기성 산화 변형, 주로 아민 산화에서 촉매로 사용되는 대표적인 산화 환원 활성 유기 분자이다. 예를 들어, Wendlandt와 Stahl은 2차 아민과 질소 함유 헤테로 사이클의 bioinspired 1,10-phenanthroline-5,6-dione(phd)-촉매 호기성 산화법을 개발했다. 나이트록실 라디칼은 또한 호기성 알코올 산화에서 기질 선택적 촉매로서 사용된다. 촉매 사이클에서, 옥소암모늄 염은 유기 물질을 산화시키고, 환원된 히드록실아민의 호기성 산화는 NO_x 산화 환원을 통해 일어난다. 최근에, 본 발명자는 DBAD(di-tert-butyl azodicarboxylate)가 CuI와 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)의 존재하에서 1,2,3,4-테트라하이드로 퀴놀린의 호기성 탈수 소화를 촉매할 수 있음을 밝혔다. 그러나 이들 산화 환원 활성 유기 분자는 다양한 전자 환경을 갖는 그들의 유도체의 합성이 상당히 제한되어 있기 때문에 제한된 산화 환원 전위를 나타냈다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Zhang, C.; Jiao, N. Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 6174.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 아조화합물을 이용한 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체의 탈수소화 반응을 통해 퀴놀린 유도체를 합성하는 새로운 방법과 이에 필요한 최적의 반응 조건을 제공함을 기술적 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 새로운 호기성 산화 환원법 개발에 대한 본 발명자의 지속적인 관심은 두 가지 이유 때문에 호기성 산화 환원에 서 산화 가능한 전위 조절 촉매로서 알킬 2-페닐 히드라진카르복실레이트의 가능성을 연구하도록 자극했다.

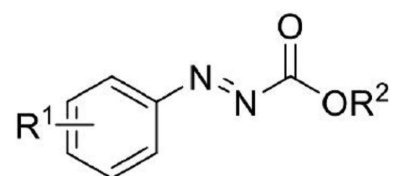
[0010] 첫째, 방향족 고리 상에 다른 전자 환경을 갖는 다양한 알킬 2-페닐 히드라진카르복실레이트(2-phenyl hydrazocarboxylate)는 상응하는 페닐히드라진(phenylhydrazine)과 알킬 클로로포르메이트(alkyl chloroformate)의 커플링에 의해 쉽게 합성될 수 있다. 본 발명자는 알킬 2-페닐 히드라진카르복실레이트(alkyl 2-phenyl hydrazocarboxylate)의 산화 전위가 페닐기상의 치환기의 변형을 통해 조절될 수 있다고 생각했다.

[0011] 둘째, 알킬 2-페닐 히드라진카르복실레이트의 호기성 산화는 CuI 및 Fe(Pc)(Pc=phthalocyanine)와 같은 저렴한 금속 복합체에 의해 촉매될 수 있었다. 이에 본 발명자는 조정 가능한 유기 분자의 산화 전위와 1,2,3,4-테트라 하이드로퀴놀린의 호기성 탈수소화에 대해 그 촉매 적용을 기술한다.

[0013] 상기 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은

[0014] 전이금속-프탈로시아닌(phthalocyanine) 착물 및 [화학식 1]로 표시되는 알킬 2-페닐 아조카르복실레이트를 포함하는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체 탈수소화 반응용 촉매 시스템을 제공한다;

[0015] [화학식 1]



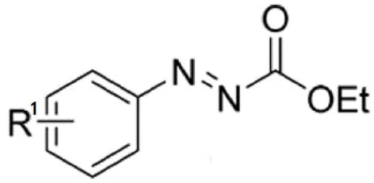
[0016]

[0017] 여기서, R¹은 -CN 또는 -NO₂ 이고, R²는 C₁-₆ 알킬기이다.

[0018] 상기 전이금속은 Mn 또는 Fe 중 어느 하나이며, 바람직하게는 Mn이다.

[0019] 상기 알킬 2-페닐 아조카르복실레이트는 [화학식 2]로 표시되는 에틸 2-페닐 아조카르복실레이트이다;

[0020] [화학식 2]



[0021]

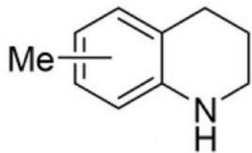
[0022] 여기서, R^1 은 -CN 또는 $-NO_2$ 이며, 바람직하게는 $-NO_2$ 이고, R^1 은 페닐기의 4번 탄소와 결합된다.

[0023] 상기 촉매 시스템은 CH_3CN 용매 상에서 호기성 조건으로 사용되는 것이 바람직하고, 산소를 말단 산화제로 사용한다.

[0024] 다른 실시 예로, 본 발명은 상기 촉매 시스템을 이용한 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체에서 퀴놀린으로의 전환법을 제공한다. 이때 반응 온도는 50 내지 70℃이며 바람직하게는 70℃이다. 상기 전환법은 온도가 올라갈수록 퀴놀린의 반응수율이 증가하고, 70% 이상이다.

[0025] 상기 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체는 하기 [화학식 3] 내지 [화학식 6] 중에서 선택될 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

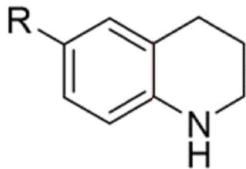
[0027] [화학식 3]



[0028]

[0029] 여기서, -Me는 2번, 3번, 4번, 6번 또는 8번 탄소 중 어느 하나와 결합한다,

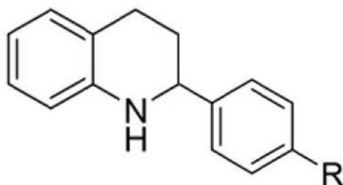
[0031] [화학식 4]



[0032]

[0033] 여기서, R은 -H 또는 -OMe이다,

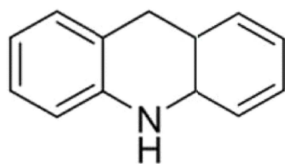
[0035] [화학식 5]



[0036]

[0037] 여기서, R은 -H, -OMe 또는 -Me 중 어느 하나이다,

[0039] [화학식 6]



[0040]

발명의 효과

[0042] 본 발명은 촉매량의 Mn(Pc) 및 에틸 2-(4-니트로페닐)히드라조카르복실레이트의 존재하에 다양한 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 탈수소 반응을 수행하여 상응하는 퀴놀린을 생성시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

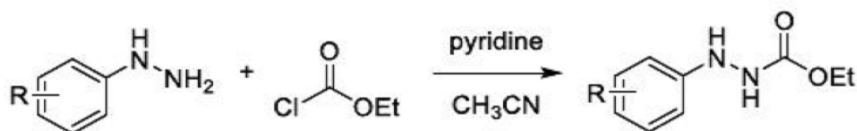
[0044] 이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐 어떠한 의미로든 본 발명의 범위가 이들 예로 한정되는 것은 아니다.

실험예

(1) 실험 조건

[0048] 모든 화합물 및 용매는 다른 특별한 언급이 없는 한 상업적으로 입수한 그대로 사용한 것이다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 프리코트 실리카겔 60 F254 플레이트 상에서 수행하였다. TLC 가시화(Visualization)는 UV 광(254nm)의 사용 및 인몰리브덴산 착색(Phosphomolybdic acid stain) 처리 후 가열을 통해 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피(Flash chromatography)는 실리카겔 60(Merck, 입자 크기 40~63 μm , 230~400mesh)을 사용해 수행하였다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 400MHz NMR(400 MHz for ^1H , 101MHz for ^{13}C) 분광계 상에 기록되었다. 화학 시프트 값은 내부 TMS(0.00 ppm for ^1H) 또는 CDCl_3 (77.06 ppm for ^{13}C)에 대해 ppm 단위로 얻었다. 다음 약어들을 적절히 사용하여 피크 스플리팅(Peak splitting) 패턴을 기술하였다: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, m = multiplet, dd = double of doublet, dt = double of triplet, td = triple of doublet. 커플링 상수(J)는 헤르츠 단위(Hz)로 기록하였다.

(2) 에틸 2-페닐 히드라조카르복실레이트의 합성

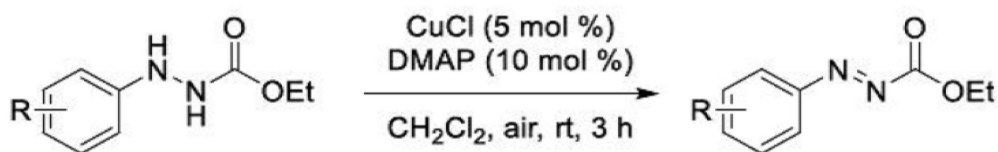


[0051]

[0052] 에틸 2-페닐 히드라조카르복실레이트는 문헌 방법에 따라 합성하였다.

[0053] 자기 교반 막대가 구비된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 페닐히드라진 또는 적절한 양의 페닐히드라진 하이드로클로라이드(5.0 mmol), 피리딘(1.1 equiv, 5.5 mmol, 0.45 mL) 및 CH_3CN (5.0 mL)을 첨가하였다. 용액을 0°C 로 냉각시키고, 에틸 클로로포르메이트(1.1 equiv, 5.5 mmol, 0.52 mL)를 적가 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 를 첨가하여 희석시키고 4M HCl 수용액으로 세척하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축시켰다.

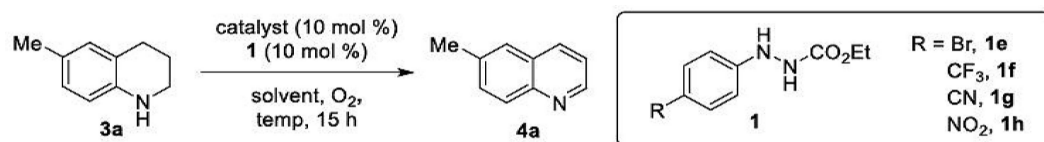
[0055] (3) 에틸 2-페닐 아조카르복실레이트의 합성



[0056]

[0057] 에틸 2-페닐 아조카르복실레이트는 문헌 방법에 따라 합성하였다. 자기 교반 막대가 구비된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-페닐 히드라진카르복실레이트(1.0 mmol), CuCl(5 mol%, 0.05 mmol, 5.0 mg), DMAP(10 mol%, 0.1 mmol, 12.4 mg) 및 CH₂Cl₂(4.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 공기하에 1 또는 3 시간 동안 교반 하였다(교반속도: 900 rpm). CH₂Cl₂를 첨가하여 반응물을 희석시키고 NH₄Cl의 포화 수용액으로 켄칭시켰다. 2 개의 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아조산물을 수득하였다.

[0059] (4) 결합된 촉매 시스템을 이용한 6-메틸 테트라하이드로퀴놀린의 탈수소화 반응 최적화



[0060]

entry	Catalyst	1	Solvent (mL)	Atmosphere	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ^{a,b}
1	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	rt	15	70
2	Fe(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	rt	15	29
3	Mn(acac) ₃	1h	CH ₃ CN	O ₂	rt	15	40
4	Mn(Pc)	1h	DMF	O ₂	rt	15	62
5	Fe(Pc)	1h	DMF	O ₂	rt	15	34
6	Mn(acac) ₃	1h	DMF	O ₂	rt	15	38
7 ^c	Mn(Pc)	1h	toluene	O ₂	rt	15	12
8 ^c	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	50	15	79
9	Fe(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	50	15	53
10	Mn(acac) ₃	1h	CH ₃ CN	O ₂	50	15	60
11	Mn(Pc)	1h	DMF	O ₂	50	15	76
12	Mn(acac) ₃	1h	DMF	O ₂	50	15	72
13	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	70	15	90
14	Fe(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	70	15	63
15	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	70	12	80
16	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	O ₂	70	9	43
17	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	open air	70	15	29
18	Mn(Pc)	1e	CH ₃ CN	O ₂	70	15	63
19	Mn(Pc)	1f	CH ₃ CN	O ₂	70	15	26
20	Mn(Pc)	1g	CH ₃ CN	O ₂	70	15	52
21	-	1h	CH ₃ CN	O ₂	70	15	0
22	Mn(Pc)	-	CH ₃ CN	O ₂	70	15	6
23	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	N ₂	70	15	8
23	-	-	CH ₃ CN	O ₂	70	15	0

[0061]

[0063] (5) Mn(Pc) 및 1h 산화 환원 쌍을 이용한 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 호기성 탈수소화 반응의 일반적인 과정

- [0064] 자기 교반 막대가 구비되고, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.5 mmol, 고체의 경우), Mn(Pc)(10 mol%, 0.05 mmol) 및 1h(10mol%, 0.05mmol 또는 30mol%, 0.15mmol)으로 충전된 15 mm 불꽃 건조 시험관을 비우고 산소로 채웠다. CH₃CN 0.5 mL를 넣은 후 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.5 mmol, 액체의 경우)과 CH₃CN(0.5 mL)을 순서대로 첨가하였다.
- [0065] 반응 혼합물을 O₂ 풍선 하에서 70℃에서 15시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 EtOAc를 첨가하여 희석시키고 실리카 및 셀 라이트의 패드를 통해 여과시켰다. 실리카 및 셀 라이트 패드를 EtOAc로 여러 번 세척 하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 퀴놀린을 수득하였다.
- [0067] **(6) 6-메틸 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(1 mmol scale)의 호기성 탈수소화 반응**
- [0068] 자기 교반 막대가 구비되고, 6-메틸 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.5 mmol, 147 mg), Mn(Pc)(10 mol%, 0.05 mmol) 및 1h (10mol%, 0.05mmol)으로 충전된 15 mm 불꽃 건조 시험관을 비우고 산소로 채웠다. 이어서, 2.0 mL의 CH₃CN을 첨가하였다. 반응 혼합물을 O₂ 풍선 하에서 70℃에서 15시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 EtOAc를 첨가하여 희석시키고 실리카 및 셀 라이트의 패드를 통해 여과시켰다. 실리카 및 셀 라이트 패드를 EtOAc로 여러 번 세척 하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산=1:5)로 정제하여 80%(114mg)의 6-메틸퀴놀린을 수득하였다.
- [0070] **(7) NMR 데이터**
- [0071] **6-Methylquinoline (4a)**; 82% (58.7 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.84 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDC13) δ 149.4, 146.8, 136.4, 135.4, 131.7, 129.0, 128.3, 126.5, 121.0, 21.5.
- [0072] **2-Methylquinoline (4b)**; 77% (55.1 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:3, ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDC13) δ 159.0, 147.8, 136.2, 129.4, 128.5, 127.4, 126.4, 125.6, 122.0, 25.3.
- [0073] **Methylquinoline⁴ (4c)**; 71% (50.8 mg), colorless oil, EtOAc/hexane=1:5, ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDC13) δ 152.3, 146.4, 134.5, 130.3, 128.9, 128.3, 128.0, 127.0, 126.4, 18.5.
- [0074] **3-Methylquinoline⁴ (4d)**; 70% (50.1 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDC13) δ 150.1, 147.9, 144.3, 129.9, 129.1, 128.3, 126.3, 123.8, 121.8, 18.7.
- [0075] **8-Methylquinoline⁴ (4e)**; 80% (57.3 mg), pale yellow oil, CHCl₃/hexane=1:1, ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.90 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 2.78 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDC13) δ 149.1, 147.2, 137.0, 136.2, 129.5, 128.2, 126.2, 125.8, 120.7, 18.1.
- [0076] **Quinoline³ (4f)**; 74% (47.8 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.5

Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.2, 148.1, 136.0, 129.3, 129.2, 128.1, 127.7, 126.4, 120.9.

[0077] **6-Methoxyquinoline**³ (**4g**); 75% (59.7 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 147.9, 144.3, 134.8, 130.8, 129.3, 122.3, 121.3, 105.1, 55.5.

[0078] **6-Fluoroquinoline**⁴ (**4h**); 80% (58.9 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 159.1, 149.6 (d, J = 2.7 Hz), 145.3, 135.4 (d, J = 5.4 Hz), 131.9 (d, J = 9.2 Hz), 128.8 (d, J = 10.1 Hz), 121.7, 119.7 (d, J = 25.8 Hz), 110.6 (d, J = 21.6 Hz).

[0079] **6-Bromoquinoline**³ (**4i**); 62% (64.5 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96-8.91 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.43 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.7, 146.8, 135.0, 132.9, 131.2, 129.8, 129.3, 121.9, 120.4.

[0080] **2-Phenylquinoline**³ (**4j**); 85% (87.2 mg), white solid, CHCl_3 /hexane=1:1, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (m, 4H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 148.3, 139.7, 136.7, 129.3, 128.8, 127.6, 127.4, 216.3, 119.0.

[0081] **2-(4-Methoxyphenyl)quinoline** (**4k**); 91% (107.1 mg), yellow solid, EtOAc/hexane=1:10, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 156.9, 148.3, 136.6, 132.2, 129.5, 128.9, 127.4, 126.9, 125.9, 118.5, 114.2, 55.4.

[0082] **2-(4-Methylphenyl)quinoline** (**4l**); 92% (100.9 mg), yellow solid, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0

[0083] Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 148.3, 139.4, 136.8, 136.6, 129.6, 129.6, 127.4, 127.1, 126.1, 118.8, 21.4.

[0084] **2-(4-Trifluoromethylphenyl)quinoline** (**4m**); 82% (112.0 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.21 (m, 3H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 148.2, 142.9, 137.1, 131.0 (q, J = 32.7 Hz), 130.0, 129.8, 127.8, 127.5, 127.4, 126.8, 125.7 (q, J = 4.0 Hz), 124.2 (q, J = 273.7 Hz), 118.7.

[0085] **2-(4-Cyanophenyl)quinoline** (**4n**); 78% (89.8 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.24 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 148.2, 143.6, 137.2, 132.6, 130.1, 129.9, 128.0, 127.5, 127.4, 127.1, 118.8, 118.6, 112.7.

[0086] **4-Phenylquinoline** (**4o**); 52% (53.4 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.31 (d, J = 4.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 148.5, 148.4, 137.8, 129.7, 129.4, 129.2, 128.5, 128.3, 126.5, 125.7, 121.2.

[0087] **6-Methyl-4-phenylquinoline** (**4p**); 72% (78.9 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 6H), 7.27 (d, J =

4.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 147.8, 147.2, 138.2, 136.5, 133.9, 131.6, 129.5, 129.5, 128.5, 128.3, 126.7, 124.5, 123.3, 121.4, 21.8.

[0088] **8-Methyl-4-phenylquinoline (4q)**; 56% (61.4 mg), yellow oil, $\text{CHCl}_3/\text{hexane}=10:1$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 5H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 147.7, 138.4, 137.3, 129.6, 129.5, 128.4, 128.2, 126.7, 126.2, 123.9, 121.2, 18.6.

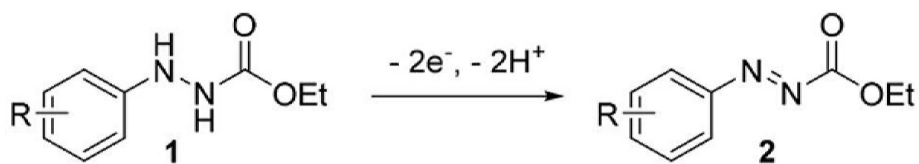
[0089] **Acridine (4r)**; 100% (89.1 mg), yellow solid, $\text{EtOAc}/\text{hexane}=1:5$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 136.0, 130.3, 129.4, 128.2, 126.5, 125.6.

[0090] **7-Trifluoromethylquinoline (4s)**; 27% in ^1H NMR yield, ^1H NMR (crude, 400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H).

[0091] **7-Nitroquinoline (4t)**; 10% in ^1H NMR yield, ^1H NMR (crude, 400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H).

[0093] 실시예

[0094] (1) 6-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 탈수소화 반응

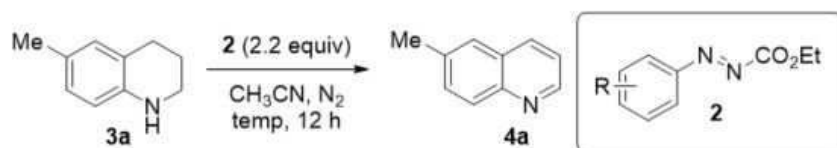


$\text{R} = \text{OMe}, \text{Me}, \text{F}, \text{H}, \text{Br}, \text{CF}_3, \text{CN}, \text{NO}_2$

[0095]

[0096] 본 발명자는 페닐기의 파라 위치에 상이한 치환기를 갖는 일련의 에틸 2-페닐 히드라조카르복실레이트(1)를 합성하고, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 호기성 탈수소화 반응에서 (1)을 촉매로 사용하려고 시도했다. 우선, (1)의 산화 형태인 에틸 2-페닐 아조카르복실레이트(2)의 반응성을 6-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(3a)의 화학량론적 탈수소화 반응에서 조사하였다(표 1).

[0097] [표 1]



entry	R		yield (%) ^c	
			rt	70 °C
1	OMe	2a	0	7
2	Me	2b	1	16
3	F	2c	3	34
4	H	2d	4	37
5	Br	2e	11	74
6	CF ₃	2f	36	99
7	CN	2g	98	99
8	NO ₂	2h	100	99

[0098]

[0099]

흥미롭게도, (2)의 탈수소화 활성은 페닐기의 치환기에 크게 의존한다. 전자-끌리는 치환기가 많은 (2)는 보다 높은 수율을 나타내었다. 예를 들어 에틸 2-(4-니트로페닐)아조카르복실레이트(2h)의 사용은 실온에서 정량적 수율로 (3a)의 탈수소화를 효과적으로 매개한다(항목 8). 이러한 결과는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 화학량론적 탈수소화가 사용된 아조 화합물의 친전자성(electrophilicity)에 의해 크게 영향을 받는다는 것을 나타낸다.

[0101]

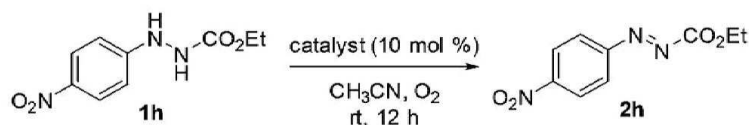
(2) 다양한 금속 프탈로시아닌(phthalocyanine)의 촉매활성

[0102]

촉매량의 (2h)를 사용하여 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 호기성 탈수소화를 달성하기 위해, 다양한 금속 프탈로시아닌(phthalocyanine) 착물을 에틸 2-(4-니트로페닐)아조카르복실레이트(1h)의 호기성 산화에 대해 조사하였다(표 2).

[0103]

[표 2]



entry	catalyst	yield (%) ^b
1	Mn(Pc)	94
2	Fe(Pc)	93
3	Co(Pc)	0
4	Mn(acac) ₃	88
5	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O	0
6	MnO ₂	1
7	FeCl ₃	0
8	-	0

[0104]

[0105]

Mn(Pc)와 Fe(Pc)는 우수한 촉매 활성을 나타내었다; 그러나 Co(Pc)는 (1h)의 호기성 산화를 촉매할 수 없었다(항목 1-3). Mn(acac)₃은 상당한 수율을 보였으나 Mn(OAc)₂·4H₂O 또는 MnO₂를 사용한 (1h)의 호기성 산화는 느

리게 일어났다(항목 4-6). 촉매로서의 FeCl_3 의 사용은 (1h)의 호기성 산화를 촉매할 수 없었다(항목 7). 12시간 동안 (1h)의 자동 산화는 관찰되지 않았다(항목 8).

[0107] (3) Mn(Pc)를 포함하는 최적의 촉매 시스템 검토

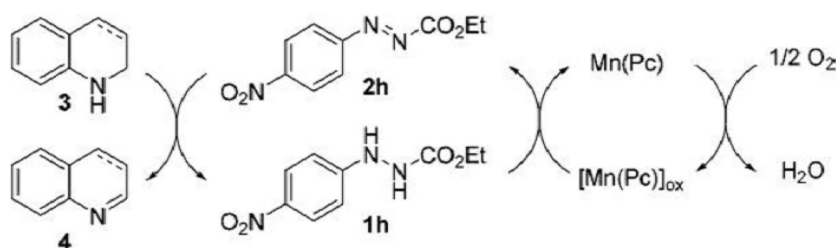
[0108] 본 발명자는 Mn(Pc), Fe(Pc), Mn(acac)₃를 포함한 3가지 강한 촉매를 사용하여 (2h)에 의해 매개되는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 탈수소화와 (2h)의 호기성 산화 재생 사이의 협력을 조사하였다(표 3).

[0109] [표 3]

entry	catalyst	hydrazine 1	solvent	temp (°C)	yield (%) ^b
1	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	rt	70
2	Fe(Pc)	1h	CH ₃ CN	rt	29
3	Mn(acac) ₃	1h	CH ₃ CN	rt	40
4	Mn(Pc)	1h	DMF	rt	62
5	Mn(Pc)	1h	toluene	rt	12
6	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	50	79
7	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	70	90
8	Mn(Pc)	1f	CH ₃ CN	70	26
9	Mn(Pc)	1g	CH ₃ CN	70	52
10 ^c	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	70	29
11	-	1h	CH ₃ CN	70	0
12	Mn(Pc)	-	CH ₃ CN	70	6
13 ^d	Mn(Pc)	1h	CH ₃ CN	70	8

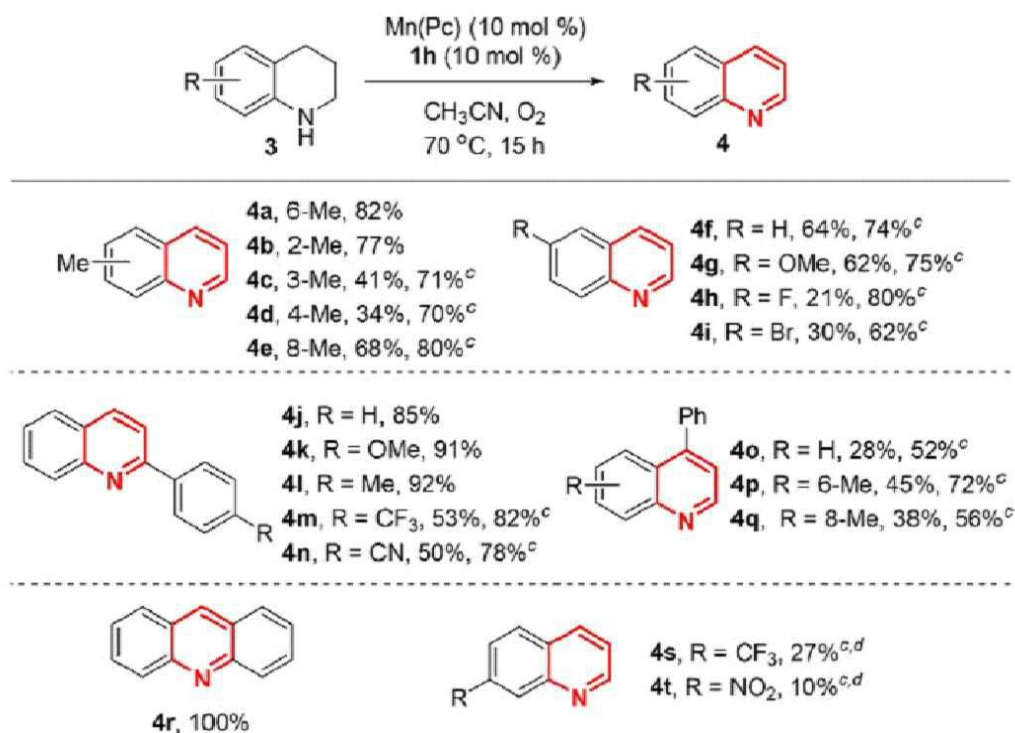
[0112] 만족스럽게, (1h), Mn(Pc) 및 O₂를 포함하는 결합된 촉매 시스템은 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 탈수소화 반응을 촉진하였고, Fe(Pc), Mn(acac)₃는 열악한 협력관계를 나타내었다(항목 1-3). CH₃CN 대신에 DMF나 톨루엔과 같은 다른 용매의 사용은 생성물의 수율을 증가시키지 못했다(항목 4 및 5). 높은 수율은 반응 온도가 증가할수록 증가하였다(항목 6 및 7). 촉매로 (1h) 대신에 (1f) 또는 (1g)을 사용하면 각각 26% 또는 52%의 수율로 (4a)가 생성되었다(항목 8 및 9). 현재 결합된 촉매 시스템이 공기 중에서 수행될 때, 29%의 퀴놀린만이 생성되었다(항목 10). (2h)-매개되는 탈수소화 및 (2h)의 호기성 재생이 독립적으로 수행되었는지 확인하기 위해 대조 실험을 수행하였다. Mn(Pc)이 없는 경우 퀴놀린의 생성이 관찰되지 않았다(항목 11). 히드라진 또는 O₂를 사용하지 않고 (3a)의 탈수소화 반응을 수행하면, (4a)의 빈수율이 관찰되었다(항목 12 및 13). 이 결과는 (1h)의 자동 산화가 일어나지 않았음을 나타낸다; Mn(Pc)-촉매화된 (3a)의 직접 산화는 잘 일어나지 않는다; 그리고 분자 산소는 필수적인 말단 산화제이다. 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 개발된 호기성 탈수소화에 대한 단순화된 메커니즘이 [반응식 1]에 묘사되어 있다.

[0113] [반응식 1]



[0116] 본 발명의 결합 촉매 시스템(표 3, 항목 7)을 사용하는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 기질 범위는 [반응식 2]에서 설명된다.

[0118] [반응식 2]



[0119]

[0121] (3a) 및 (3b)의 호기성 탈수소화는 상응하는 퀴놀린을 양호한 수율로 생성하지만, 다른 위치에 메틸기를 갖는 다른 테트라하이드로퀴놀린은 낮은 수율을 나타냈다. 증가된 수율은 증가된 양의 히드라진(30mol%)이 사용되었을 때 얻어질 수 있었다(4c-4e). 모 퀴놀린 및 다른 6-치환 퀴놀린은 양호한 수율로 변형된 반응 조건에 의해 합성되었다(4f-4i). 다양한 2-페닐 테트라하이드로퀴놀린이 개발된 탈수소화 반응에서 연구되었다. 흥미롭게도, 2-페닐기의 치환기가 반응성을 나타냄이 밝혀졌다. 파라 위치에 치환기 또는 전자 공여(electron donating)가 없는 2-페닐 테트라하이드로퀴놀린은 본 발명의 탈수소화 반응을 효과적으로 수행하지만(4j-4l), (3m) 및 (3n)의 탈수소화는 수용 가능한 수율을 수득하기 위해 (1h)의 증가된 양이 요구되었다. 환원성 아미노화 및 순차 고리화에 의해 합성된 4-페닐 테트라하이드로퀴놀린이 30mol%의 (1h) 존재하에 상응하는 퀴놀린으로 전환되는 것이 관찰되었다(4o-4q). 아크리딘(Acridine)은 9,10-dihydroacridine(4r)의 호기성 탈수소화에 의해 효과적으로 합성될 수 있다. (3s) 및 (3t)와 같은 전자-결핍 테트라하이드로퀴놀린의 탈수소화는 (1h)의 고하중 일 때조차도 양호한 질량 균형으로 열악한 전환율을 나타냈다(3s와 3t의 질량 균형은 각각 91%와 96%). [표 1]의 데이터와 관련하여, 이러한 결과는 아조 화합물의 전자적 환경과 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 친핵성이 본 발명의 탈수소화에 결정적임을 암시한다.