



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월11일

(11) 등록번호 10-1817880

(24) 등록일자 2018년01월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 403/06 (2006.01) C07D 233/32 (2006.01)

C07D 249/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 403/06 (2013.01)

C07D 233/32 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-0158452

(22) 출원일자 2016년11월25일

심사청구일자 2016년11월25일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020150105875 A*

Chem. Commun., 2012, 48, 5856-5858*

Catalysts 2013, 3, 709-725

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

류재상

서울특별시 강남구 삼성로 150, 211동 1208호(대치동, 한보미도맨션)

정윤경

인천광역시 남구 인하로298번길 33, 106동 1503호(주안동, 진흥아파트)

(74) 대리인

김순웅

전체 청구항 수 : 총 11 항

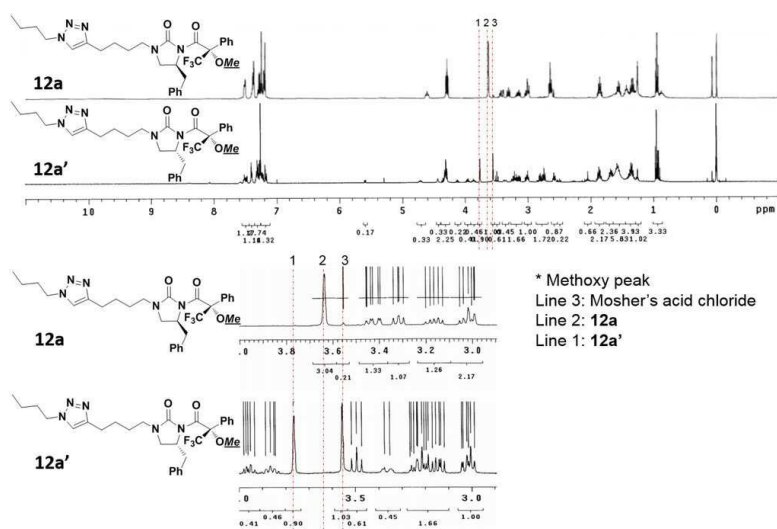
심사관 : 강신권

(54) 발명의 명칭 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제는 이온성 액체에 지지됨으로써 키랄 보조제의 분자 경제적인 효능을 만족하면서도 반응을 모니터링하기 용이하고, 고체상 합성과는 달리 균일 조건에서 수행 가능하며, 반응 종료 후 이온성 액체 및 기질/생성물의 용해도 차이를 이용하여 반응 생성물과의 분리가 용이하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07D 249/04 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014R1A2A1A11050112

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업(학술진흥)-중견연구자지원사업-도약연구지원사업(전략)(상향식)

연구과제명 키랄1,2,3-트리아졸륨이온성액체연구

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2014.12.01 ~ 2016.10.31

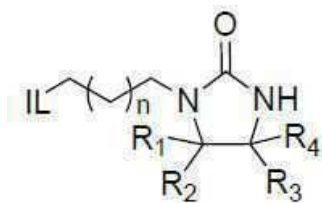
명세서

청구범위

청구항 1

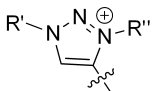
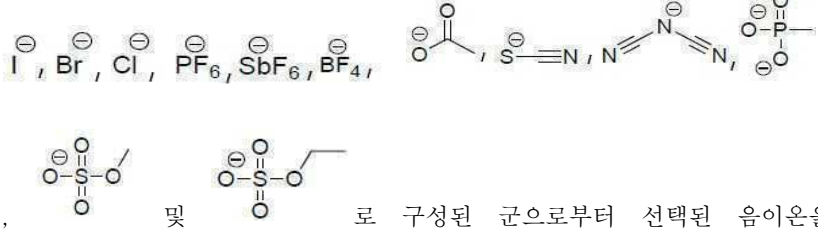
하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸리디논 키랄 보조제.

[화학식 1]



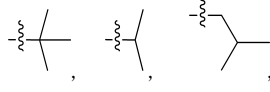
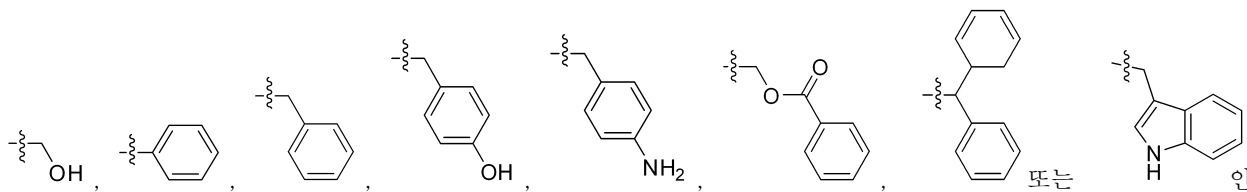
상기 화학식 1에 있어서,

R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알콕시, tert-부틸, 이소프로필, 이소부틸, 페닐, 벤질, 벤조산메틸, 인돌릴메틸, R₅로 치환된 C₁₋₁₀알킬 또는 R₅로 치환된 벤질이고, 여기서 R₅는 C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알콕시, 히드록시, 아민, 페닐 또는 벤질이며,

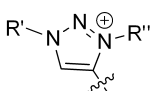
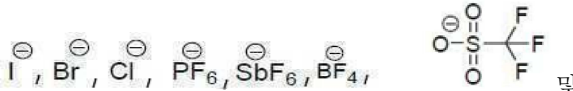
IL은  인 양이온 및  로 구성된 군으로부터 선택된 음이온을 포함하고, 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐 또는 벤질이며,

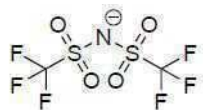
n은 1 내지 10의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, ,  것들 특징으로 하는, 이미다졸리디논 키랄 보조제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 IL은  인 양이온 및  및

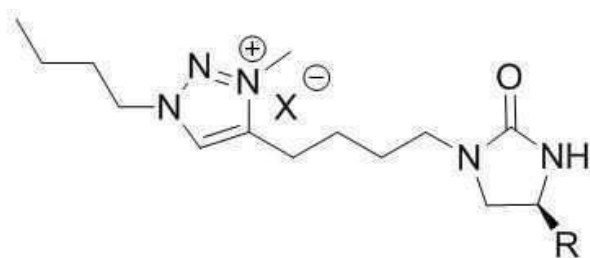


로 구성된 군으로부터 선택된 음이온을 포함하고, 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로, C₁₋₁₀알킬인 것을 특징으로 하는, 이미다졸리디논 키랄 보조제.

청구항 4

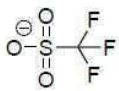
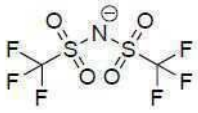
하기 화학식 2로 표시되는 이미다졸리디논 키랄 보조제.

[화학식 2]



상기 화학식 2에 있어서,

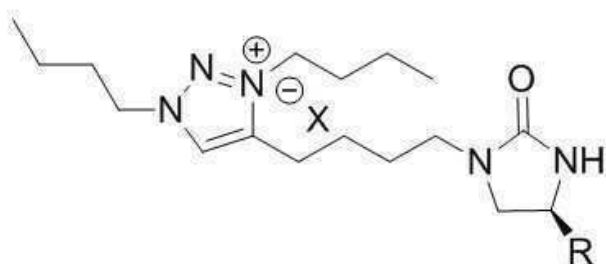
R은 C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알콕시, tert-부틸, 이소프로필, 이소부틸, 벤질 또는 페닐이고,

X⁻는 I⁻, Br⁻, Cl⁻, PF₆⁻, SbF₆⁻, BF₄⁻, , 또는  이다.

청구항 5

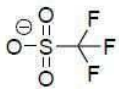
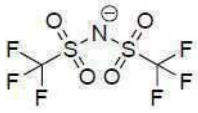
하기 화학식 3으로 표시되는 이미다졸리디논 키랄 보조제.

[화학식 3]

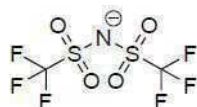


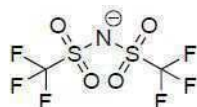
상기 화학식 3에 있어서,

R은 C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알콕시, tert-부틸, 이소프로필, 이소부틸, 벤질 또는 페닐이고,

X⁻는 I⁻, Br⁻, Cl⁻, PF₆⁻, SbF₆⁻, BF₄⁻, , 또는  이다.

청구항 6



제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 X⁻는  인 것을 특징으로 하는, 이미다졸리디논 키랄 보조제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 키랄 보조제는 비대칭 반응(Asymmetric Alkylation Reaction)에 사용되는 것을 특징으로 하는, 이미다졸리디논 키랄 보조제.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 키랄 보조제는 에반스 보조제(Evans' auxiliary)로 사용되는 것을 특징으로 하는, 이미다졸리디논 키랄 보조제.

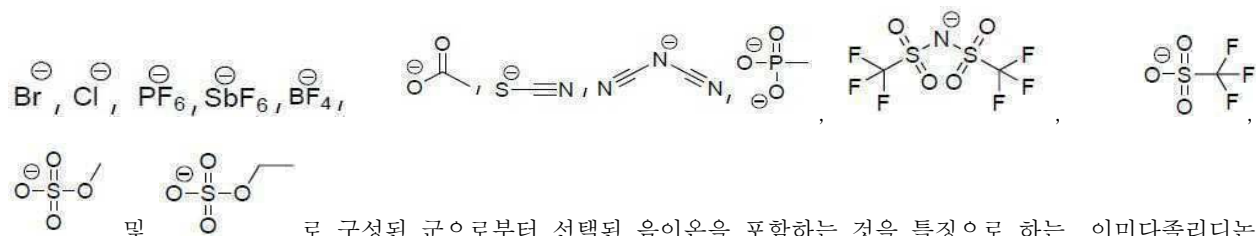
청구항 9

- (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아민과 (S)-Boc 보호된 아미노산을 반응시켜 (S)-Boc 보호된 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미드 화합물을 제조하는 단계;
- 상기 (S)-Boc 보호된 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미드 화합물을 TFA(trifluoroacetic acid) 용액과 반응시켜 Boc 보호기를 떼어내고 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미노아미드 화합물을 제조하는 단계;
- 상기 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미노아미드 화합물을 아미드 환원시켜 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄디아민 화합물을 제조하는 단계;
- 상기 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄디아민 화합물을 CDI(N'-Carbonyldiimidazole) 및 Et_3N 로 처리하여 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리디논을 제조하는 단계; 및
- 상기 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리디논을 요오드화알킬과 반응시켜 1,2,3-트리아졸류 요오드염으로 지지된 이미다졸리디논을 제조하는 단계;를 포함하는, 이미다졸리디논 키랄 보조제의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

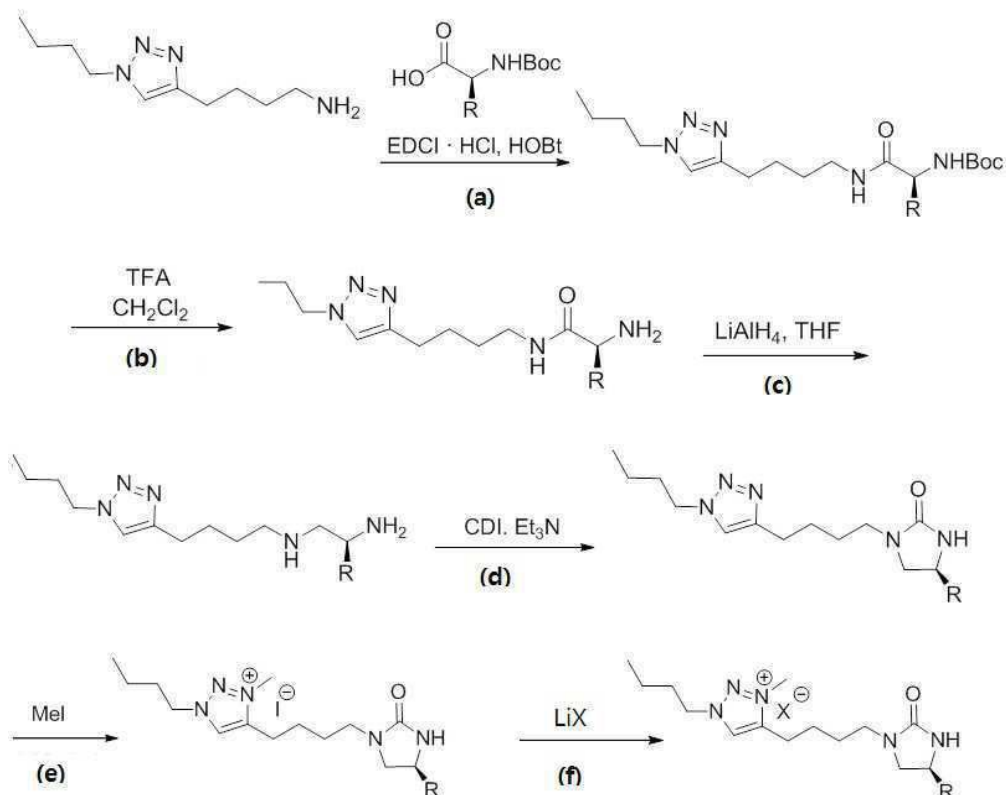
- 상기 1,2,3-트리아졸류 요오드염으로 지지된 이미다졸리디논을 이온성 수용액과 반응시켜 이온성 1,2,3-트리아졸류염으로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제를 제조하는 단계;를 더 포함하며, 상기 이온성 수용액은



청구항 11

제10항에 있어서, 상기 방법은 하기 반응식 1로 표시되는 것을 특징으로 하는, 이미다졸리디논 키랄 보조제의 제조방법.

[반응식 1]



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 광화합성 의약품의 규제강화와 더불어 비대칭 반응기술의 필요성은 그 중요성이 날로 증가되고 있으며, 특히 키랄 보조제를 이용한 비대칭 반응은 비대칭 탄소-탄소 결합을 만드는데 매우 중요한 반응이다. 이러한 키랄 보조제를 이용한 비대칭 반응기술은 키랄성이 없는 출발물질과 키랄 보조제를 결합하여 키랄 화합물로 전환한 다음, 키랄 보조제의 키랄성을 이용하여 최종 화합물에 새로운 키랄성을 도입하는 것을 기본 기술로 한다.

[0003] 지금까지 개발된 키랄 보조제의 경우 반응이 종결된 후, 키랄 보조제를 분리 회수할 때 컬럼크로마토그래피에 의해 반응 생성물로부터 키랄 보조제를 분리하여야 하는 어려움이 남아있다. 현재 키랄 보조제를 고체상에 도입함으로써 키랄 보조제의 분리 및 회수를 용이하게 하는 연구가 보고된 바 있으나(Tetrahedron Letters1996, 37, 8023; Tetrahedron Letters1997, 38, 8777; Tetrahedron Letters1998, 39, 2655), 비록 키랄 보조제의 분리가 용이할지라도 반응 진행시 종결의 확인이 불가능하고, 크기가 큰 고체 지지대로 인한 입체 방해, 그리고 시약을 과량 사용해야 하는 단점이 여전히 남아있어 키랄 보조제를 이용한 비대칭 반응에서 이용되기에는 여전히 부적합하다고 할 수 있다. 따라서, 경제적인 효능을 만족하고 반응 종료 후에는 반응 생성물과 키랄 보조제의 분리가 용이한 키랄 보조제의 개발이 요구되고 있다.

[0004] 한편, 이온성 액체는 유기 양이온 및 다양한 음이온으로 구성된 이온을 포함하는 액체로서, 무증기압, 낮은 융해점 및 높은 열 안정성을 갖는다. 이온성 액체를 구성하는 유기 양이온은 이미다졸륨, 피리디늄, 암모늄, 피롤리디늄, 포스포늄 등이 있으며, 가장 일반적으로 사용되는 이온성 액체는 1-부틸-메틸이미다졸륨(1-butyl-3-methylimidazolium; [bmim])과 같은 이미다졸륨 양이온이다.

[0005] 본 발명자들은 새로운 키랄 보조제에 대해 연구하던 중, 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논이 키랄 보조제로

서 경제적인 효능을 만족하면서도 반응을 모니터링하기 용이하고, 고체상 합성과는 달리 균일 조건에서 수행 가능하며, 반응 종료 후 반응 생성물과의 분리가 용이함을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 국내출원번호 10-2014-0027993

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Tetrahedron Letters, 1998, 39, 2655
 (비특허문헌 0002) Evans, D. A.; Takacs, J. M. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 4233.
 (비특허문헌 0003) Paquette, L. A. Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis. 1st edition, Wiley, 2003, p.57-58.
 (비특허문헌 0004) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 1737.
 (비특허문헌 0005) Chung, C. W. Y.; Toy, P. H. Tetrahedron Asym. 2004, 15, 387.
 (비특허문헌 0006) Burgess, K.; Lim, D. Chem. Commun. 1997, 785.
 (비특허문헌 0007) Nguyen, Q. P. B.; Kim, J. N.; Kim, T. H.; Tetrahedron Lett. 2009, 50, 4015.
 (비특허문헌 0008) Ngo, H. L.; LeCompte, K.; Hargens, L.; McEwen, A. B. Thermochim. Acta. 2000, 357, 97.

발명의 내용

해결하려는 과제

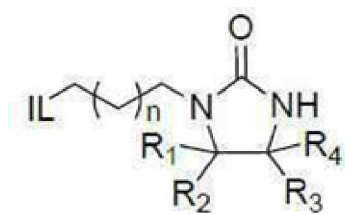
[0008] 본 발명의 목적은 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또다른 목적은 상기 이미다졸리디논 키랄 보조제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸리디논 키랄 보조제를 제공한다.

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 이미다졸리디논 키랄 보조제의 제조방법을 제공한다.

[0014] (a) (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아민과 (S)-Boc 보호된 아미노산을 반응시켜 (S)-Boc 보호된 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미드 화합물을 제조하는 단계;

[0015] (b) 상기 (S)-Boc 보호된 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미드 화합물을 TFA(trifluoroacetic acid) 용액과 반응시켜 Boc보호기를 떼어내고 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미노아미드 화합물을 제조하는 단계;

[0016] (c) 상기 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미노아미드 화합물을 아미드 환원시켜 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부

탄디아민 화합물을 제조하는 단계;

[0017] (d) 상기 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄디아민 화합물을 CDI(N'-Carbonyldiimidazole) 및 Et₃N로 처리하여 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리디논을 제조하는 단계;

[0018] (e) 상기 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리디논을 요오드화알킬과 반응시켜 1,2,3-트리아졸륨 요오드염으로 지지된 이미다졸리디논을 제조하는 단계; 및

[0019] (f) 상기 1,2,3-트리아졸륨 요오드염으로 지지된 이미다졸리디논을 이온성 수용액과 반응시켜 이온성 1,2,3-트리아졸륨염으로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제를 제조하는 단계.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제는 이온성 액체에 지지됨으로써 키랄 보조제의 분자 경제적인 효능을 만족하면서도 반응을 모니터링하기 용이하고, 고체상 합성과는 달리 균일 조건에서 수행 가능하며, 반응 종료 후 이온성 액체 및 기질/생성물의 용해도 차이를 이용하여 반응 생성물과의 분리가 용이하다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 화합물 모서 이미드인 (S)-4-벤질-1-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴부틸)-3-((S)-2-메톡시-2-트리플루오로메틸페닐아세틸)이미다졸리딘-2-온(12a) 및 (R)-4-벤질-1-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴부틸)-3-((S)-2-메톡시-2-트리플루오로메틸페닐아세틸)이미다졸리딘-2-온(12a')]의 ¹H NMR 스펙트럼을 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제를 제공한다.

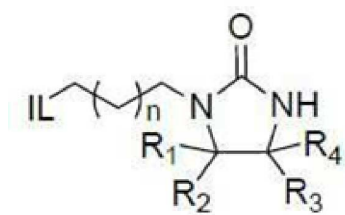
[0023] 이하 본 발명에 관하여 상세히 설명한다.

[0024] 본 발명에서 용어 "이온성 액체"는 유기 양이온 및 다양한 음이온으로 구성된 이온을 포함하는 액체로서, 무증기압, 낮은 용해점 및 높은 열 안정성을 갖는다.

[0025] 본 발명에서 "키랄 보조제"는 키랄성이 없는 출발물질에 결합하여 키랄 화합물로 전환한 후 키랄 보조제의 키랄성을 이용하여 최종 화합물에 새로운 키랄성을 도입하는 화합물을 의미한다.

[0026] 본 발명의 이미다졸리디논 키랄 보조제는 하기 화학식 1로 표시될 수 있다.

[0027] [화학식 1]



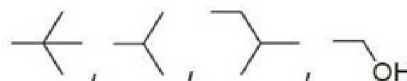
[0028]

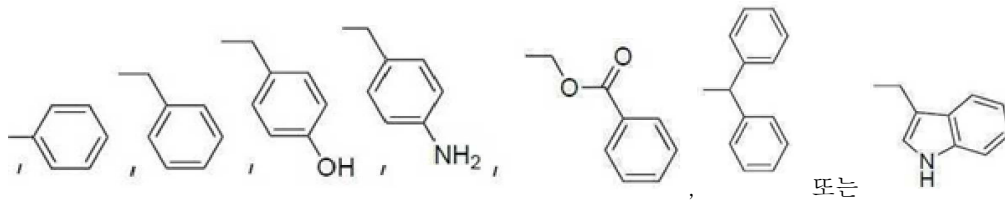
[0029] 상기 화학식 1에 있어서,

[0030] R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알콕시, tert-부틸, 이소프로필, 이소부틸, 페닐, 벤질, 벤조산메틸, 인돌릴메틸, R₅로 치환된 C₁₋₁₀알킬 또는 R₅로 치환된 벤질이고, 여기서 R₅는 C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알콕시, 히드록시, 아민, 페닐 또는 벤질이며,

[0031]

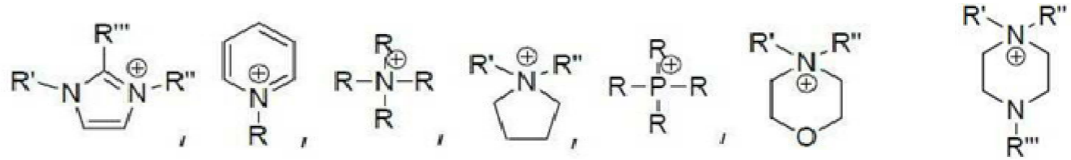
바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필,





[0032]

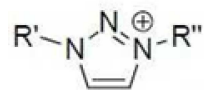
또는 이고,



[0033]

IL은

및



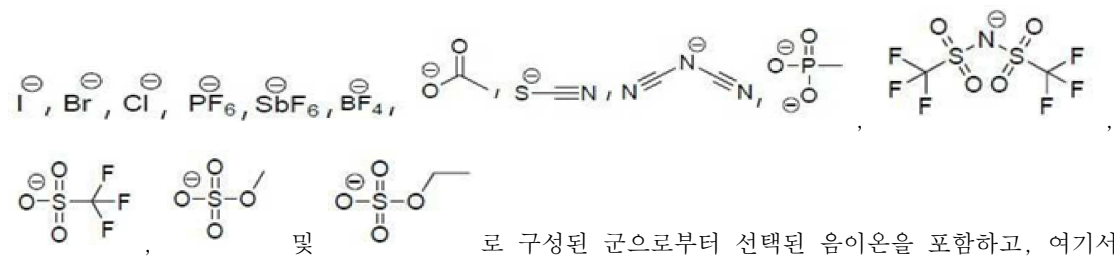
로 구성된

군으로부터

선택된

양이온

및



로 구성된 군으로부터 선택된 음이온을 포함하고, 여기서 R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐 또는 벤질이며,

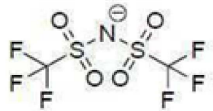
[0034]

바람직하게는

양이온 및



및



로 구성된 군으로부터 선택된 음이온을 포함하고, 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로, C₁₋₁₀알킬이다.

[0035]

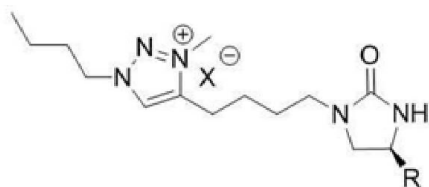
n은 1 내지 10의 정수이다.

[0036]

또한, 본 발명의 키랄 보조제는 바람직하게는 하기 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시될 수 있다.

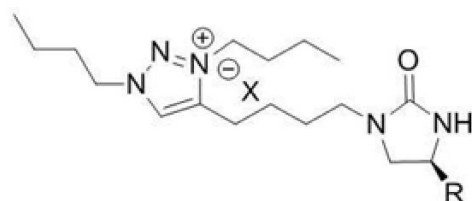
[0037]

[화학식 2]



[0038]

[0039] [화학식 3]

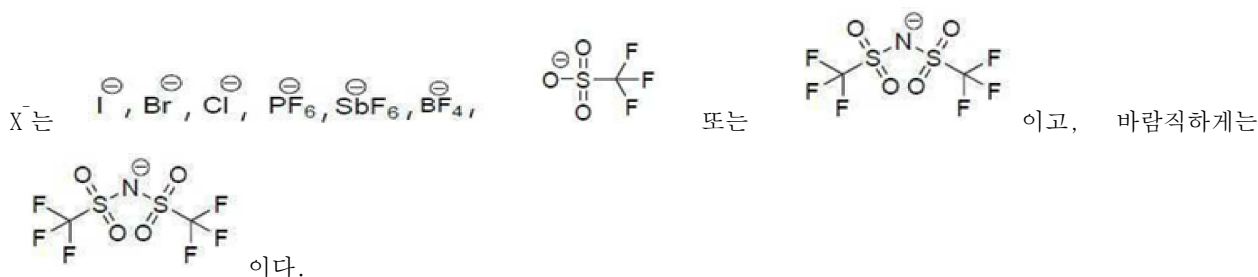


[0040]

[0041] 상기 화학식 2 또는 화학식 3에 있어서,

[0042] R은 C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알콕시, tert-부틸, 이소프로필, 이소부틸, 벤질 또는 페닐이고, 바람직하게는 벤질, tert-부틸 또는 이소프로필이고,

[0043]



[0044]

본 발명에 따른 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논은 키랄 보조제로서 키랄성이 없는 물질에 결합하여 키랄성을 도입할 수 있다.

[0045]

본 발명에 따른 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논은 이온성 액체에 지지됨으로써 모니터링하기 용이하고, 고체상 합성과는 달리 균일 조건에서 수행 가능하며, 반응 종료 후 이온성 액체 및 기질/생성물의 용해도 차이를 이용하여 반응 생성물과의 분리가 용이하므로 키랄 보조제로서 유용하게 사용될 수 있으며, 비대칭 반응에 사용될 수 있고, 바람직하게는 에반스 보조제(Evans' auxiliary)로 사용될 수 있다.

[0046]

또한 본 발명은 하기 단계를 포함하는 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제의 제조방법을 제공한다:

[0047]

(a) (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아민과 (S)-Boc 보호된 아미노산을 반응시켜 (S)-Boc 보호된 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미드 화합물을 제조하는 단계;

[0048]

(b) 상기 (S)-Boc 보호된 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미드 화합물을 TFA(trifluoroacetic acid) 용액과 반응시켜 Boc 보호기를 떼어내고 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미노아미드 화합물을 제조하는 단계;

[0049]

(c) 상기 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미노아미드 화합물을 아미드 환원시켜 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄디아민 화합물을 제조하는 단계;

[0050]

(d) 상기 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄디아민 화합물을 CDI(N'-Carbonyldiimidazole) 및 Et₃N로 처리하여 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리디논을 제조하는 단계; 및

[0051]

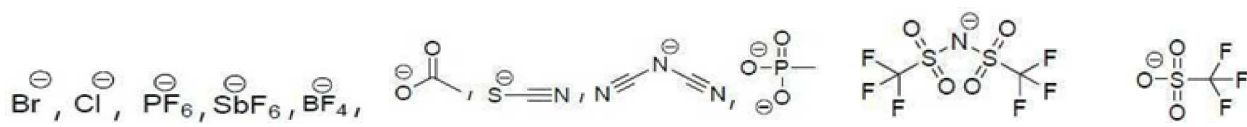
(e) 상기 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리디논을 요오드화알킬과 반응시켜 1,2,3-트리아졸륨 요오드염으로 지지된 이미다졸리디논을 제조하는 단계.

[0052]

본 발명에 있어서 상기 방법은

[0053]

(f) 상기 1,2,3-트리아졸륨 요오드염으로 지지된 이미다졸리디논을 이온성 수용액과 반응시켜 이온성 1,2,3-트리아졸륨염으로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제를 제조하는 단계;를 더 포함할 수 있으며, 이온성 수용액은





및 로 구성된 군으로부터 선택된 음이온을 포함할 수 있다.

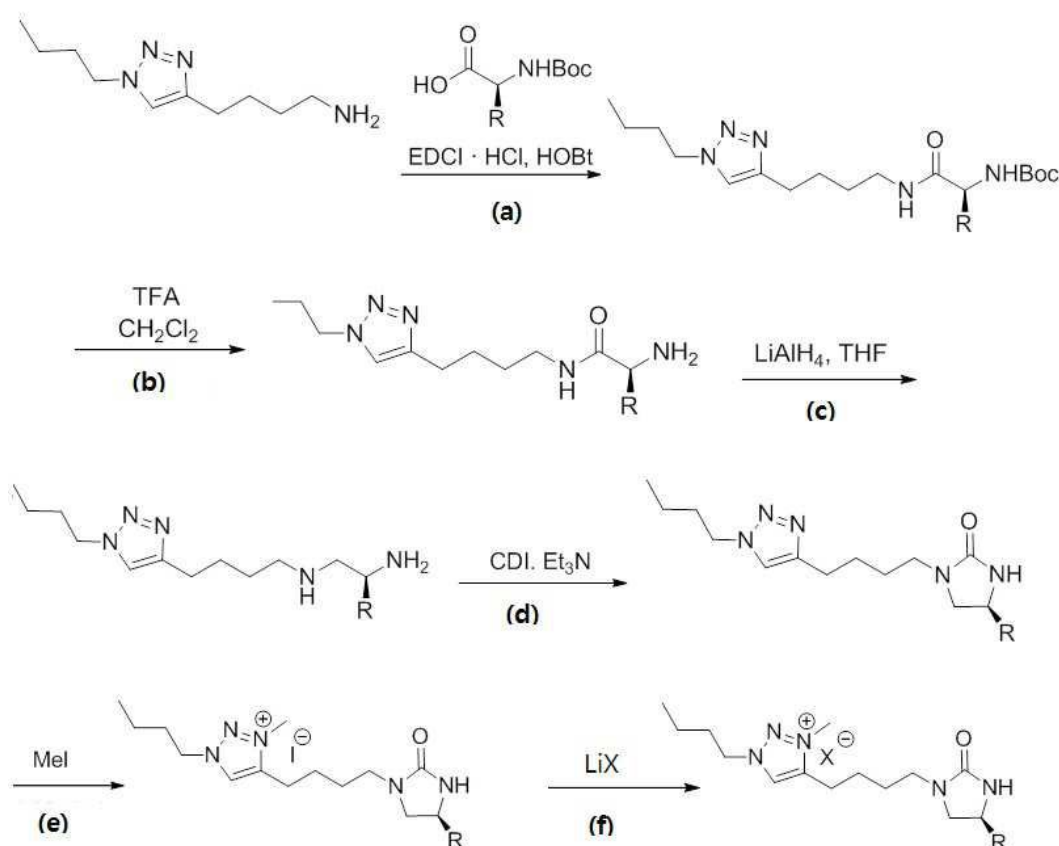
[0054] 상기 (a)단계에서, (S)-Boc 보호된 (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미드 화합물은 아민과 (S)-Boc 보호된 아미노산의 아미드 커플링 반응을 통해 제조될 수 있으며, 이때 커플링 시약은 EDCI 및 HOBT가 바람직하다.

[0055] 상기 (b) 단계에서, (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄아미노아미드 화합물은 Boc 탈보호 반응을 통해 제조될 수 있으며, 이때 용매는 CH_2Cl_2 가 바람직하다.

[0056] 상기 (c) 단계에서, (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄디아민 화합물은 LiAlH_4 를 이용한 아미드 환원을 통해 제조될 수 있다. (1-부틸-1,2,3-트리아졸릴)부탄디아민 화합물은 강한 극성으로 인해 TLC 모니터링 및 컬럼크로마토그래피에 의한 정제 중 매우 주의하여야 하는 화합물에 해당한다.

[0057] 상기 제조방법은 대표적으로 하기 반응식 1로 나타낼 수 있다.

[0058] [반응식 1]



[0059]

[0060] 상기 반응식 1에서,

[0061] R은 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, tert-부틸, 이소프로필, 이소부틸, 벤질 또는 페닐이고, 바람직하게는 벤질, tert-부틸 또는 이소프로필이고,

[0062] X^- 는 I^- , Br^- , Cl^- , PF_6^- , SbF_6^- , BF_4^- , 또는 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{CF}_3$ 이고, 바람직하게는 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{CF}_3$ 이다.

[0063] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

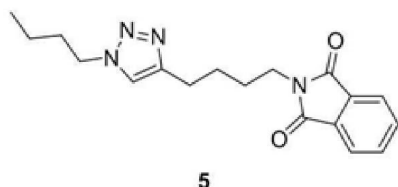
[0064] **준비에 1. 실험 재료 및 방법**

[0065] 모든 반응은 특별한 언급이 없는 한 Ar의 정압(positive pressure) 하에서 유리 마개가 장착된 화염 건조 유리 제품 내에서 자기 교반 하에 수행되었다. 공기 및 습기에 민감한 액체 및 용액을 주사기 또는 스테인리스 강 캐놀라(cannula)를 이용해 옮기고, 0.25 mm E. Merck 실리카겔 60 F₂₅₄ 플레이트상에서 TLC를 수행하였으며, UV 빛 (254 nm) 하에서 또는 세륨 암모늄 몰리브데이트(cerium ammonium molybdenate; CAM), 칼륨 과망간산염 (potassium permanganate; KMnO₄) 또는 *p*-아니스 알데히드(*p*-anisaldehyde)로 염색을 통해 시각화하였다. 그 후 E. Merck 230-400 메쉬 실리카겔 60 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하였다. 제제는 상업적으로 구입하여 추가 정제 없이 사용하였고, 용매는 760 mm Hg에서 Ar 대기 하에 적절한 건조제(CaH₂ 또는 Na wire)로부터 증류시켰다. 모든 수분 및/또는 산소에 민감한 고체는 N₂ 하의 글러브 박스에서 취급 및 보관하였다. NMR 스펙트럼은 24 에서 Varian Unity 400 기기를 사용하여 기록하였다. 화학적 이동(chemical shifts)은 TMS(¹H, 0 ppm), CDCl₃(¹H, 7.26 ppm; ¹³C, 77.2 ppm), DMSO-*d*₆(¹H, 2.50 ppm; ¹³C, 39.5 ppm), 아세톤-*d*₆(¹H, 2.05 ppm; ¹³C, 206.3, 29.9 ppm), CD₃OD(¹H, 3.31 ppm; ¹³C, 49.1 ppm), C₆H₅F(¹⁹F, -113.15ppm)에 대하여 ppm으로 나타내었고; 커플링 상수는 Hz로 나타내었다. 질량 스펙트럼은 VG trio-2 GC-MS 기기를 이용하여 얻었다. 고분해능 질량스펙트럼(HRMS)은 Agilent technologies 6220 TOF LC/MS 분광기(ESI) 또는 JEOL JMS-AX 505WA(FAB)를 이용하여 얻었다. 광학 회전은 아세톤, CHCl₃ 또는 MeOH 내 Jasco III 상에서 확인하였다.

[0066] **준비에 2. 기질의 합성 및 확인**

[0067] **2-1. 4-(1-부틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸아민(6)의 합성**

[0068] **2-1-1. *N*-[4-(1-부틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]프탈이미드(5)의 합성**

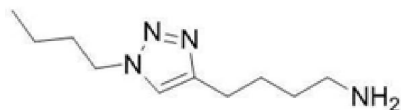


[0069]

[0070] 무수 DMF(11 mL) 내 1-브로모부탄(**3**, 1.02 g, 7.29 mmol) 및 소듐 아자이드(949 mg, 14.6 mmol)의 혼합물을 120 에서 14시간 동안 교반한 후 혼합물을 실온에서 냉각하였으며, 이에 *N*-(5-헥시닐)프탈이미드(1.66 g, 7.29 mmol) 및 CuI(139 mg, 730 mol)를 첨가하고, 80 에서 19시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 냉각 및 진공 농축시켰다. 그 후 실리카겔(3:1 헥산/EtOAc) 상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체인 프탈이미드 **5**(2.13 g, 89%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0071] **TLC:** R_f 0.21(3:1 hexanes/EtOAc). **Mp:** 73.4-74.8 . ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.84(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 4.31(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.72(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.87(quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77-1.71(m, 4H), 1.35(sextet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.95(t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): 168.6, 147.6, 134.1, 132.3, 123.3, 120.7, 50.0, 37.8, 32.5, 28.3, 26.9, 25.3, 19.9, 13.6. **HRMS(ESI)** *m/z* calcd for C₁₈H₂₃N₄O₂⁺ ([M + H]⁺) 327.1816, found 327.1822.

[0072] 2-1-2. 4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸아민(6)의 합성



6

[0073]

[0074] 실온에서 상기 프탈이미드 5(1.10 g, 3.38 mmol)를 무수 THF(5 mL)에 용해시켰다. 이에 히드라진 수화물(1.41 g, 28.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 40 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 Et₂O(70 mL)로 희석시키고 불용성 프탈히드라지드를 여과하였다. 여과액을 수성 10% NaOH(3 mL)을 이용하여 pH 12로 염기성화시키고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과, 및 진공 농축하여 무색 액체인 순수한 아민 6(648 mg, 98%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0075]

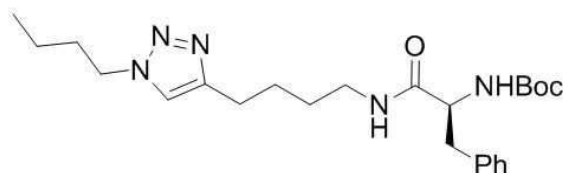
TLC: R_f 0.02(1:1 hexanes/EtOAc). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.26(s, 1H), 4.31(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73(t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.87(quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.72(quintet, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.52(m, 2H), 1.35(sextet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.95(t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): 147.9, 120.4, 49.8, 41.9, 33.3, 32.3, 26.7, 25.5, 19.7, 13.4. **HRMS(ESI)** *m/z* calcd for C₁₀H₂₀N₄Na⁺ ([M + Na]⁺) 219.1580, found 219.1578.

[0076]

2-2. tert-부틸 [3-알킬-1-[[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]amino]-1-옥소propan-2-yl]카바메이트 (7)의 합성

[0077]

2-2-1. (S)-tert-부틸 [1-[[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]카바메이트(7a)의 합성



7a

[0078]

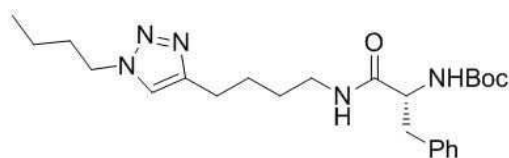
[0079] 상기 아민 6(261 mg, 1.33 mmol), Boc-L-Phe-OH(353 mg, 1.33 mmol), EDCI · HCl(286 mg, 1.46 mmol), 및 HOBt · 수화물(198 mg, 1.46 mmol)을 실온에서 무수 CH₂Cl₂(5.8 mL)에 용해시킨 후 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 10% wt 시트르산(11 mL)을 첨가하고 2개의 층을 분리하였다. 수층은 CH₂Cl₂(2×30 mL)로 추출하고 합쳐진 유기층은 포화된 NaHCO₃(15 mL) 수용액 및 브라인(brine)(15 mL)으로 순차적으로 세척하였다. 그 후 무수 MgSO₄ 상에서 건조, 여과, 및 진공 농축하고, 실리카겔(20:1 CH₂Cl₂/MeOH) 상에서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 발포체인 아미드 7a(566 mg, 96%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0080]

TLC: R_f 0.19(1:2 he벤질, tert-부틸anes/EtOAc). **Mp:** 98.8-100.8 °C. [α]_D^{21.4} = +4.2(c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.20(m, 6H), 5.78(br s, 1H), 5.04(br s, 1H), 4.32(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26(q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.19(q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.08(dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.01(dd, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.68(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88(quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.58(quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44(m, 2H), 1.36(se벤질, tert-부틸tet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.96(t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 155.6, 147.7, 137.0, 129.5, 128.8, 127.1, 120.7, 80.3, 56.2, 50.1, 39.3, 39.0, 32.5, 28.9, 28.4, 26.7, 25.2, 19.9, 13.7. **HRMS(ESI)** *m/z* calcd for C₂₄H₃₈N₅O₃⁺ ([M + H]⁺) 444.2969, found

444.2977.

[0081] 2-2-2. (R)-tert-부틸 [1-[[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]카바메이트(7a')의 합성



7a'

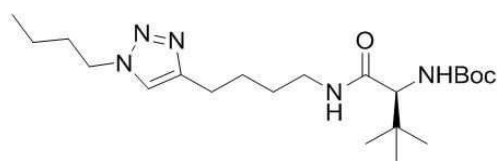
[0082]

[0083] 아민 6(719 mg, 3.66 mmol), Boc-D-Phe-OH(991 mg, 3.66 mmol), EDCI·HCl(772 mg, 4.03 mmol), 및 HOBt·hydrate(544 mg, 4.03 mmol)을 사용하여 상기 7a의 합성 절차와 동일한 방법으로 7a'를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0084] 수율: 1.60 g, 98%. 흰색 고체. TLC: R_f 0.19(1:2 he벤질, tert-부틸anes/EtOAc). Mp: 107.1-109.1 °C.

[α]_D^{22.5} = -5.7(c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.20(m, 6H), 5.78(br s, 1H), 5.04(br s, 1H), 4.32(t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26(q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.19(q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.08(dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.01(dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.68(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44(m, 2H), 1.36(se벤질, tert-부틸tet, J = 7.2 Hz, 2H), 0.96(t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 155.6, 147.7, 137.0, 129.5, 128.8, 127.1, 120.7, 80.3, 56.2, 50.1, 39.3, 39.0, 32.5, 28.9, 28.4, 26.7, 25.2, 19.9, 13.7. HRMS(ESI) m/z calcd for C₂₄H₃₈N₅O₃⁺ ([M + H]⁺) 444.2969, found 444.2969.

[0085] 2-2-3. (S)-tert-부틸 [1-[[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]아미노]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트(7b)의 합성



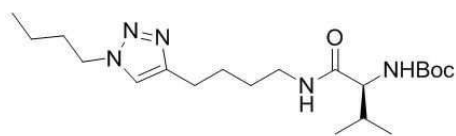
7b

[0086]

[0087] 아민 6(813 mg, 4.14 mmol), Boc-tert-Leu-OH(931 mg, 3.95 mmol), EDCI·HCl(832 mg, 4.34 mmol), 및 HOBt·hydrate(587 mg, 4.34 mmol)를 사용하여 상기 7a의 합성 절차와 동일한 방법으로 7b를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0088] 수율: 1.52 g, 94%. 무색 오일. TLC: R_f 0.43(10:1 CH₂Cl₂/MeOH). [α]_D^{21.7} = +1.3(c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.74(s, 1H), 6.48(br s, 1H), 5.32(br s, 1H), 4.46(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84(t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.32(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95(t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.96(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81(quintet, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60(quintet, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36(se벤질, tert-부틸tet, J = 7.2 Hz, 2H), 0.98(t, J = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 170.9, 155.8, 147.5, 120.6, 79.6, 62.5, 49.9, 39.1, 34.5, 32.3, 28.9, 28.3, 26.7, 26.6, 25.1, 19.7, 13.5. HRMS(ESI) m/z calcd for C₂₁H₄₀N₅O₃⁺ ([M + H]⁺) 410.3126, found 410.3129.

[0089] 2-2-4. (S)-tert-부틸 [1-[[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]아미노]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트(7c)의 합성



7c

[0090]

[0091]

아민 **6**(690 mg, 3.51 mmol), Boc-L-Val-OH(727 mg, 3.35 mmol), EDCI·HCl(706 mg, 3.68 mmol), 및 HOBt·hydrate(498 mg, 3.68 mmol)를 사용하여 상기 **7a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **7c**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0092]

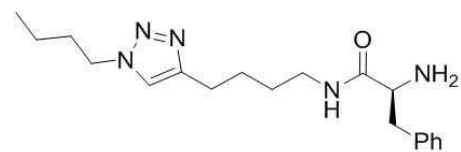
수율: 1.26 g, 95%. **흰색 고체**. **TLC**: R_f 0.52(10:1 CH₂Cl₂/MeOH). **Mp**: 81.5-83.5 °C. $[\alpha]_D^{21.6} = -15.4$ (c 1.0, MeOH). **¹H NMR**(400 MHz, CDCl₃): δ 7.27(s, 1H), 6.03(br s, 1H), 5.01(br s, 1H), 4.31(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84(dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.30(q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.73(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.13(m, 1H), 1.87(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.72(quintet, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.58(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.96(t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.90(d, $J = 7.2$ Hz, 3H). **¹³C NMR**(100 MHz, CDCl₃): δ 171.6, 155.9, 147.6, 120.6, 79.8, 60.1, 49.9, 39.1, 32.3, 30.9, 28.9, 28.3, 26.7, 25.1, 19.7, 19.3, 17.8, 13.5. **HRMS(ESI)** m/z calcd for C₂₀H₃₈N₃O₃⁺([M + H]⁺) 396.2969, found 396.2961.

[0093]

2-3. 3-알킬-2-아미노-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸] 프로판아미드(8)의 합성

[0094]

2-3-1. (S)-2-아미노-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3-페닐프로판아미드(8a)의 합성



8a

[0095]

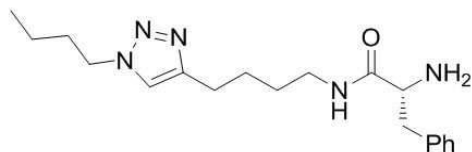
[0096]

Boc 보호된 아민 **7a**(1.87 g, 4.21 mmol)을 실온에서 CH₂Cl₂(33 mL)에 용해시킨 후, CH₂Cl₂(20% v/v, 48 mL) 내 TFA 용액을 2시간 동안 적가하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(30 mL)로 희석시키고, 0 °C로 냉각하였으며, 포화된 NaHCO₃(800 mL) 수용액으로 염기성화시켰다. 수층은 CH₂Cl₂(3 × 100 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 진공 농축하여 흰색 고체인 순수 아민 **8a**(1.52 g, 정량적 수율)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0097]

TLC: R_f 0.65(5:1 CH₂Cl₂/MeOH). **Mp**: 57.2-59.2 °C. $[\alpha]_D^{21.6} = -44.3$ (c 1.0, CHCl₃). **¹H NMR**(400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.21(m, 6H), 4.32(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.59(dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.29(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27(dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.73(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68(dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H), 1.87(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.70(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.56(m, 2H), 1.36(se벤질, tert-부틸tet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.96(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **¹³C NMR**(100 MHz, CDCl₃): δ 174.3, 147.8, 138.1, 129.4, 128.8, 126.9, 120.7, 56.6, 50.0, 41.2, 38.9, 32.4, 29.2, 26.9, 25.3, 19.9, 13.6. **HRMS(ESI)** m/z calcd for C₁₉H₃₀N₅O⁺([M + H]⁺) 344.2445, found 344.2442.

[0098] 2-3-2. (R)-2-아미노-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3-페닐프로판아미드(8a')의 합성



8a'

[0099]

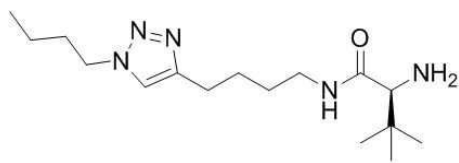
[0100] 아민 7a'(818 mg, 1.84 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(20% v/v, 16 mL) 내 TFA 용액을 사용하여 상기 8a의 합성 절차와 동일한 방법으로 8a'를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0101]

수율: 615 mg, 97%. 흰색 고체. TLC: R_f 0.65(5:1 CH₂Cl₂/MeOH). Mp: 62.5-64.5 °C. [α]_D^{20.6} = -16.9(c 1.0, MeOH). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.21(m, 6H), 4.32(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59(dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.29(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27(dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.73(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68(dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 1.87(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56(m, 2H), 1.36(se벤질, tert-부틸tet, J = 7.2 Hz, 2H), 0.96(t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 174.3, 147.8, 138.1, 129.4, 128.8, 126.9, 120.7, 56.6, 50.0, 41.2, 38.9, 32.4, 29.2, 26.9, 25.3, 19.9, 13.6. HRMS(ESI) m/z calcd for C₁₉H₃₀N₅O⁺ ([M + H]⁺) 344.2445, found 344.2445.

[0102]

2-3-3. (S)-2-아미노-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3,3-디메틸부탄아미드(8b)의 합성



8b

[0103]

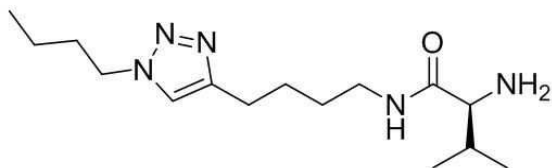
[0104] 아민 7b(1.16 g, 2.84 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(20% v/v, 30 mL) 내 TFA 용액을 사용하여 상기 8a의 합성 절차와 동일한 방법으로 8b를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0105]

수율: 871 mg, 99%. 흰색 고체. TLC: R_f 0.17(10:1 CH₂Cl₂/MeOH). Mp: 45.0-47.0 °C. [α]_D^{21.8} = +27.8(c 1.0, MeOH). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.27(s, 1H), 6.81(br s, 1H), 4.31(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29(m, 2H), 3.09(s, 1H), 2.74(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, J = 7.6 Hz, 2H), 0.96(t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 147.6, 120.6, 64.4, 49.9, 38.7, 34.0, 32.3, 29.1, 26.8, 26.7, 25.2, 19.7, 13.5. HRMS(ESI) m/z calcd for C₁₆H₃₂N₅O⁺ ([M + H]⁺) 310.2601, found 310.2605.

[0106]

2-3-4. (S)-2-아미노-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3-메틸부탄아미드(8c)의 합성



8c

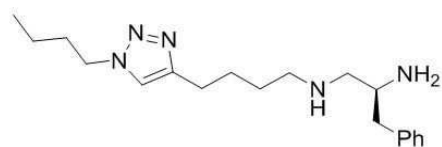
[0107]

[0108] 아민 7c(933 mg, 2.36 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(20% v/v, 20 mL) 내 TFA 용액을 사용하여 상기 8a의 합성 절차와 동일한 방법으로 8c를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0109] 수율: 687 mg, 99%. 상아색 고체. **TLC**: R_f 0.33(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). **Mp**: 58.9–60.9 °C. $[\alpha]_D^{21.9} = +5.9$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36(br s, 1H), 7.27(s, 1H), 4.31(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.30(m, 2H), 3.23(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.74(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30(m, 1H), 1.87(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.73(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.58(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.98(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95(t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.81(d, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 147.7, 120.6, 60.2, 49.9, 38.7, 32.3, 30.8, 29.2, 26.8, 25.2, 19.7, 19.7, 16.1, 13.5. **HRMS(ESI)** m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}^+ ([M + H]^+)$ 296.2445, found 296.2450.

[0110] 2-4. N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-2-알킬에탄-1,2-디아민(9)의 합성

[0111] 2-4-1. (S)-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3-페닐프로판-1,2-디아민(9a)의 합성



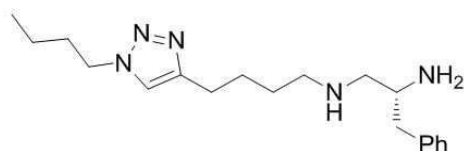
9a

[0112]

[0113] 실온에서 아마이드 **8a**(1.40 g, 4.09 mmol)를 무수 THF(16 mL)에 용해시킨 후 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하였으며 이에 LiAlH_4 (931 mg, 24.5 mmol)를 첨가하였다. 그 후 0 °C에서 30분 동안 교반하고 7시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응 완료 후, 생성된 회색 현탁액을 0 °C로 냉각하고, 포화된 Na_2SO_4 수용액으로 반응을 멈추고, EtOAc (70 mL)로 희석하였다. 침전물은 여과하고, 여과액을 회전 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물은 CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석하고 무수 K_2CO_3 , 상에서 건조, 여과 및 진공 농축시켰으며, 실리카겔(15:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} \rightarrow 10:1 \rightarrow \text{MeOH}$)상에서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 담황색 고체인 디아민 **9a**(1.17 g, 87%)을 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0114] **TLC**: R_f 0.04(MeOH). **Mp**: 38.1–40.1 °C. $[\alpha]_D^{21.0} = +6.3$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32–7.18(m, 6H), 4.31(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.09(dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.78(dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.73(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70(dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.64(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.50(dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.45(dd, $J = 11.6, 8.4$ Hz, 2H), 1.87(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.72(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.56(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.95(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 149.0, 140.2, 130.4, 129.6, 127.5, 123.1, 56.3, 53.3, 51.0, 50.5, 43.2, 33.4, 30.0, 28.3, 26.1, 20.7, 13.8. **HRMS(ESI)** m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_5^+ ([M + H]^+)$ 330.2652, found 330.2659.

[0115] 2-4-2. (R)-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3-페닐프로판-1,2-디아민(9a')의 합성



9a'

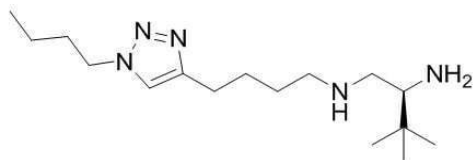
[0116]

[0117] 아마이드 **8a'**(425 mg, 1.24 mmol) 및 LiAlH_4 (299 mg, 7.88 mmol)를 사용하여 상기 **9a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **9a'**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0118] 수율: 361 mg, 88%. 흰색 고체. **TLC**: R_f 0.04(MeOH). **Mp**: 47.2–49.2 °C. $[\alpha]_D^{21.1} = -7.6$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32–7.18(m, 6H), 4.31(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.09(dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.78(dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.73(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70(dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.64(q, $J =$

7.2 Hz, 2H), 2.50(dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.45(dd, $J = 11.6, 8.4$ Hz, 2H), 1.87(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.72(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.56(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.95(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 149.0, 140.2, 130.4, 129.6, 127.5, 123.2, 56.4, 53.3, 51.0, 50.5, 43.2, 33.4, 30.0, 28.3, 26.1, 20.7, 13.8. **HRMS(ESI)** m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_5^+([\text{M} + \text{H}]^+)$ 330.2652, found 330.2658.

[0119] **2-4-3. (S)-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3,3-디메틸부탄-1,2-디아민(9b)의 합성**



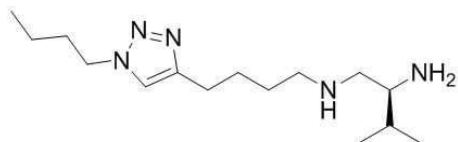
9b

[0120]

[0121] 아미드 **8b**(2.30 g, 7.42 mmol) 및 LiAlH_4 (1.69 g, 44.5 mmol)를 사용하여 상기 **9a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **9b**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0122] **수율:** 1.47 g, 67%(brsm: 83%). 무색 오일. **TLC:** R_f 0.07(MeOH). $[\alpha]_D^{21.7} = +23.8$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25(s, 1H), 4.31(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.76(dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.74(t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.67(dt, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.59(dt, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.46(dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.21(t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.87(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.73(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.57(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.95(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 146.8, 121.5, 59.1, 51.3, 49.2, 48.8, 33.3, 31.7, 29.3, 26.9, 26.3, 25.0, 19.1, 13.3. **HRMS(ESI)** m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_5^+([\text{M} + \text{H}]^+)$ 296.2809, found 296.2814.

[0123] **2-4-4. (S)-N-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]-3-메틸부탄-1,2-디아민(9c)의 합성**



9c

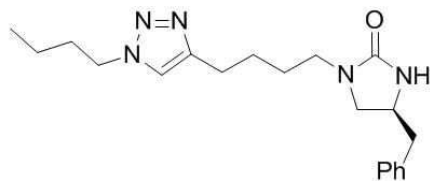
[0124]

[0125] 아미드 **8c**(900 mg, 3.05 mmol) 및 LiAlH_4 (482 mg, 18.3 mmol)를 사용하여 상기 **9a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **9c**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0126] **수율:** 694 mg, 81%(brsm: 89%). 유백색 오일. **TLC:** R_f 0.05(MeOH). $[\alpha]_D^{21.8} = +16.3$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25(s, 1H), 4.31(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.73(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.69-2.56(m, 4H), 2.34(dd, $J = 11.6, 9.6$ Hz, 1H), 1.87(quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.72(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.56(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.94(t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90(t, $J = 6.8$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 148.1, 120.4, 56.6, 54.2, 49.9(2C), 32.5, 32.3, 29.8, 27.3, 25.6, 19.8, 19.4, 17.8, 13.5. **HRMS(ESI)** m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_5^+([\text{M} + \text{H}]^+)$ 282.2652, found 282.2662.

[0127] **2-5. 4-알킬-1-(4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸)이미다졸리딘-2-온(10)의 합성**

[0128] 2-5-1. (S)-4-벤질-1-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]이미다졸리딘-2-온(10a)의 합성



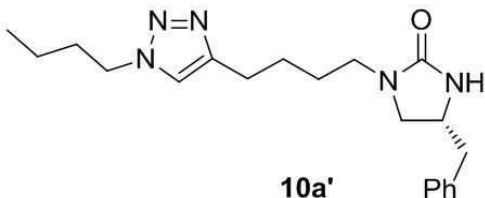
10a

[0129]

[0130] 디아민 **9a**(440 mg, 1.34 mmol)를 실온에서 무수 DMF(1.3 mL)에 용해시켰다. 이에 Et₃N(338 mg, 3.34 mmol) 및 CDI(335 mg, 2.00 mmol)를 첨가하고 120 °C에서 13시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각 및 진공 농축하였으며, 실리카겔(15:1 CH₂Cl₂/MeOH) 상에서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색 액체인 이미다졸리딘은 **10a**(470 mg, 99%)을 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0131] **TLC:** R_f 0.49(10:1 CH₂Cl₂/MeOH). [α]_D^{22.3} = -27.7(c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.30(m, 2H), 7.28-7.27(m, 2H), 7.19-7.17(m, 2H), 4.31(t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27(br s, 1H), 3.86(m, 1H), 3.50(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.20(dq, J = 10.4, 7.2 Hz, 2H), 3.13(dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 2.83(dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.77(dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.75(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, J = 7.2 Hz, 2H), 0.95(t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 161.7, 147.8, 137.2, 129.2, 128.9, 127.0, 120.7, 51.4, 50.3, 51.0, 43.0, 42.1, 32.4, 27.2, 26.7, 25.3, 19.8, 13.6. **HRMS(ESI)** m/z calcd for C₂₀H₃₀N₅O⁺ ([M + H]⁺) 356.2445, found 356.2440.

[0132] 2-5-2. (R)-4-벤질-1-[4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]이미다졸리딘-2-온(10a')의 합성



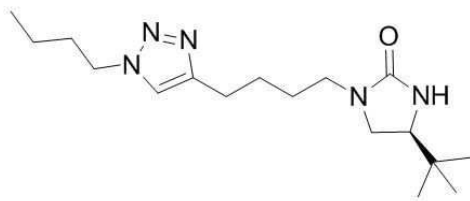
10a'

[0133]

[0134] 디아민 **9a'**(179 mg, 542 μmol), Et₃N(137 mg, 1.36 mmol) 및 CDI(132 mg, 814 μmol)를 사용하여 상기 **10a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **10a'**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0135] **수율:** 175 mg, 91%. 무색 액체. **TLC:** R_f 0.49(10:1 CH₂Cl₂/MeOH). [α]_D^{22.8} = +26.4(c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.30(m, 2H), 7.28-7.27(m, 2H), 7.19-7.17(m, 2H), 4.31(t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27(br s, 1H), 3.86(m, 1H), 3.50(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.20(dq, J = 10.4, 7.2 Hz, 2H), 3.13(dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 2.83(dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.77(dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.75(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.35(se벤질, tert-부틸tet, J = 7.2 Hz, 2H), 0.95(t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 161.7, 147.8, 137.2, 129.2, 128.9, 127.0, 120.7, 51.4, 50.3, 51.0, 43.0, 42.1, 32.4, 27.2, 26.7, 25.3, 19.8, 13.6. **HRMS(ESI)** m/z calcd for C₂₀H₃₀N₅O⁺ ([M + H]⁺) 356.2445, found 356.2452.

[0136] 2-5-3. (S)-4-(*tert*-부틸)-1-[4-(1-부틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]이미다졸리딘-2-온(10b)의 합성



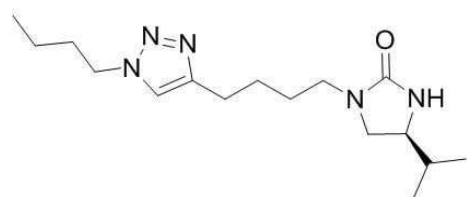
10b

[0137]

[0138] 디아민 9b(1.35 g, 4.55 mmol), Et₃N(1.15 g, 11.4 mmol) 및 CDI(1.11 g, 6.83 mmol)를 사용하여 상기 10a의 합성 절차와 동일한 방법으로 10b를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0139] 수율: 1.46 g, 정량적 수율. 무색 결정. TLC: R_f 0.29(30:1 CH₂Cl₂/MeOH(× 2)). Mp: 80.3-82.3 °C. [α]_D^{22.6} = -6.9(c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.78(s, 1H), 4.45(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.49(m, 2H), 3.42-3.11(m, 5H), 3.01(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.96(quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.79(quintet, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.64(sextet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37(sextet, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.98(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88(s, 9H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 161.9, 147.8, 120.6, 58.8, 49.9, 46.4, 42.9, 33.2, 32.3, 27.0, 26.6, 25.2, 25.0, 19.7, 13.5. HRMS(ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₃₂N₅O⁺ ([M + H]⁺) 322.2601, found 322.2603.

[0140] 2-5-4. (S)-4-이소프로필-1-[4-(1-부틸-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸]이미다졸리딘-2-온(10c)의 합성



10c

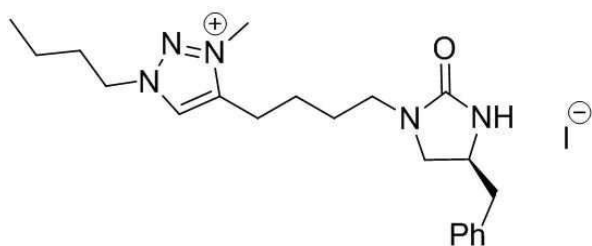
[0141]

[0142] 디아민 9c(2.05 g, 7.30 mmol), Et₃N(1.85 g, 18.2 mmol) 및 CDI(1.77 g, 10.9 mmol)를 사용하여 상기 10a의 합성 절차와 동일한 방법으로 10c를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0143] 수율: 1.78 g, 79%. 흰색 고체. TLC: R_f 0.29(30:1 CH₂Cl₂/MeOH(× 2)). Mp: 109.7-111.7 °C. [α]_D^{21.7} = -9.0(c 1.0, MeOH). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.27(s, 1H), 4.32(s, 1H), 4.31(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.36(ddd, *J* = 16.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.26(dt, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.14(dt, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.06(dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.75(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.87(quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.69(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.35(sextet, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.95(t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.92(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88(d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 162.0, 147.8, 120.6, 55.8, 49.9, 48.8, 43.0, 33.1, 32.3, 27.1, 26.6, 25.3, 19.7, 18.4, 17.9, 13.5. HRMS(ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₃₀N₅O⁺ ([M + H]⁺) 308.2445, found 308.2450.

[0144] 2-6. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸륨 요오드화물(11)의 합성

[0145] 2-6-1. (S)-4-[4-(4-벤질-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸륨 요오드화물(11a)의 합성



11a

[0146]

[0147]

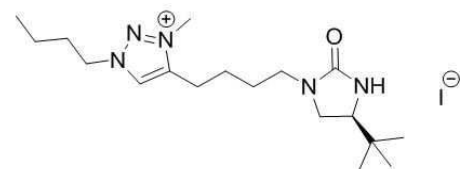
10a(161 mg, 454 μ mol) 및 MeI(64.4 mg, 454 μ mol)의 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 실리카겔(15:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 상에서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 담황색 점착성 검(gum)인 화합물 **11a**(183 mg, 81%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0148]

TLC: R_f 0.15(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $[\alpha]_D^{22.3} = -16.0$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.37(s, 1H), 7.34–7.30(m, 2H), 7.26–7.15(m, 3H), 4.69(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.36(br s, 1H), 3.97(m, 1H), 3.62(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.34(m, 1H), 3.20(dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.17(m, 1H), 3.02(m, 2H), 2.89(dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.78(dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.04(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.83(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.43(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.99(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 162.1, 144.5, 137.1, 129.6, 129.3, 128.8, 126.8, 54.0, 51.3, 50.2, 42.0, 41.8, 38.9, 31.3, 26.6, 24.0, 23.2, 19.5, 13.5. **LRMS(FAB)** m/z (rel int):(pos) 370($[\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}]^+$, 100). **HRMS(FAB)** m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}$ 370.2607, found 370.2603.

[0149]

2-6-2. (S)-4-[4-[4-(tert-부틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-yl]부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 요오드 화물(11b)의 합성



11b

[0150]

[0151]

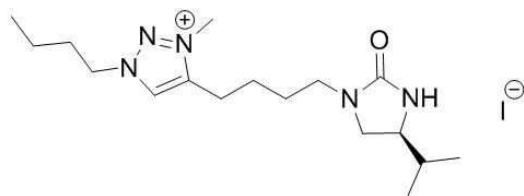
10b(1.46 g, 4.54 mmol) 및 MeI(644 mg, 4.54 mmol)를 사용하여 상기 **11a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **11b**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0152]

수율: 1.80 g, 86%. 황색 검. **TLC:** R_f 0.47(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $[\alpha]_D^{22.8} = -8.1$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.41(s, 1H), 4.70(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.53(br s, 1H), 4.26(s, 3H), 3.45(m, 2H), 3.36(dt, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.18(m, 2H), 3.04(td, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 2H), 2.04(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.86(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.73(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.44(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.99(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 162.2, 144.5, 129.7, 58.8, 54.0, 46.5, 41.7, 38.5, 33.3, 31.3, 26.4, 25.1, 24.0, 22.9, 19.5, 13.4. **LRMS(FAB)** m/z (rel int):(pos) 336($[\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}]^+$, 100). **HRMS(FAB)** m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ 336.2763, found 336.2758.

[0153]

2-6-3. (S)-4-[4-(4-이소프로필-2-옥소이미다졸리딘-1-yl)부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 요오드 화물(11c)의 합성



11c

[0154]

[0155]

10c(1.78 g, 5.78 mmol) 및 MeI(821 mg, 5.78 mmol)를 사용하여 상기 11a의 합성 절차와 동일한 방법으로 11c를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0156]

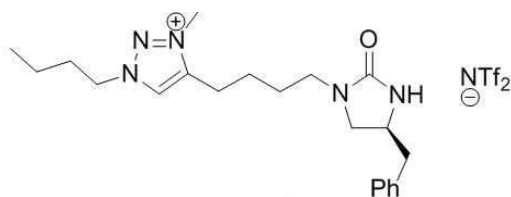
수율: 2.39 g, 92%. 무색 오일. **TLC**: R_f 0.26(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $[\alpha]_D^{21.8} = -6.0$ (c 0.50, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.39(s, 1H), 4.69(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.52(br s, 1H), 4.27(s, 3H), 3.56(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.46(qm, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.36(dt, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.19(dt, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.11(dd, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.04(m, 2H), 2.04(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.86(m, 2H), 1.73(m, 1H), 1.68(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.44(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.99(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.93(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89(d, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 162.5, 144.6, 129.8, 55.9, 54.0, 48.9, 41.8, 38.6, 33.1, 31.3, 26.4, 24.0, 23.1, 19.5, 18.5, 17.9, 13.4. **LRMS(FAB)** m/z (rel int):(pos) 322($[\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}]^+$, 100). **HRMS(FAB)** m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}$ 322.2607, found 322.2603.

[0157]

2-7. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(1)의 합성

[0158]

2-7-1. (S)-4-[4-(4-벤질-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(1a)의 합성



1a

[0159]

[0160]

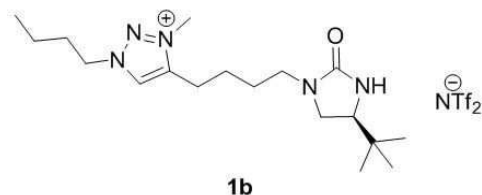
11a(463 mg, 930 μmol) 및 LiNTf_2 (267 mg, 930 μmol)를 탈이온수(1.6 mL)에 용해시킨 후 반응 혼합물을 40 $^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반하였으며, 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, CH_2Cl_2 (5 $\times$ 9 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였으며, 회전 증발에 의해 농축하여 담황색 액체인 1a(577 mg, 95%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0161]

TLC: R_f 0.10(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $[\alpha]_D^{22.4} = -6.5$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40(s, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.26-7.17(m, 3H), 4.53(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.34(br s, 1H), 4.21(s, 3H), 3.94(m, 1H), 3.57(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.34(dt, $J = 14.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.18(dt, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.17(dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.93(m, 2H), 2.87(dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.77(dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.99(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.41(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.99(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{acetone}-d_6$): δ 162.4, 145.9, 138.6, 130.2, 129.4, 129.1, 127.4, 121.1(q, $J_{\text{C-F}} = 319.6$ Hz), 54.4, 51.9, 50.4, 42.6, 42.5, 38.2, 32.0, 27.2, 24.7, 23.1, 20.0, 13.6. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ 79.3. **LRMS(FAB)** m/z (rel int):(pos) 370($[\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}]^+$, 100). **HRMS(FAB)** m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}$ 370.2607, found 370.2602.

[0162]

2-7-2. (S)-4-[4-[4-(tert-부틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(1b)의 합성



[0163]

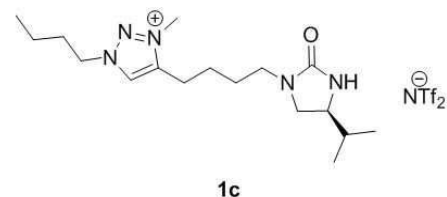
[0164] **11b**(331 mg, 714 mmol) 및 LiNTf₂(205 mg, 714 mmol)를 사용하여 상기 **1a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **1b**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0165]

수율: 417 mg, 95%. 무색 오일. **TLC:** R_f 0.56(10:1 CH₂Cl₂/MeOH). [α]_D^{22.9} = -5.7(c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.36(s, 1H), 4.53(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.42(s, 1H), 4.21(s, 3H), 3.44(m, 2H), 3.34(dt, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.20(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.15(m, 1H), 2.95(m, 2H), 1.99(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71(m, 2H), 1.41(sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 0.99(t, J = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 162.2, 144.8, 128.3, 119.8(q, J_{C-F} = 319.7 Hz), 58.8, 53.9, 46.3, 41.6, 37.4, 33.2, 31.0, 26.3, 24.9, 23.7, 22.3, 19.4, 13.2. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ 79.2. **LRMS(FAB)** m/z(rel int):(pos) 336([C₁₈H₃₄N₅O]⁺, 100). **HRMS(FAB)** m/z calcd for C₁₈H₃₄N₅O 336.2763, found 336.2760.

[0166]

2-7-3. (S)-4-[4-(4-이소프로필-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(1c)의 합성



[0167]

[0168] **11c**(1.92 g, 4.27 mmol) 및 LiNTf₂(1.23 g, 4.27 mmol)를 사용하여 상기 **1a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **1c**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0169]

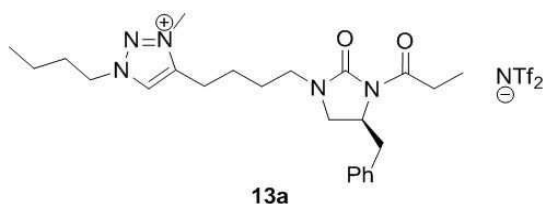
수율: 2.46 g, 96%. 무색 오일. **TLC:** R_f 0.39(10:1 CH₂Cl₂/MeOH). [α]_D^{21.7} = -3.9(c 1.0, MeOH). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.34(s, 1H), 4.52(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.50(s, 1H), 4.21(s, 3H), 3.52(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.42(qd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.34(dt, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.17(dt, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.09(dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 2.94(m, 2H), 1.98(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68(m, 2H), 1.41(sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 0.99(t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88(d, J = 6.4 Hz, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 162.4, 144.8, 128.2, 119.8(q, J_{C-F} = 319.7 Hz), 55.9, 53.9, 48.7, 41.7, 37.4, 33.0, 31.0, 26.3, 23.6, 22.4, 19.4, 18.2, 17.7, 13.2. **LRMS(FAB)** m/z(rel int):(pos) 322([C₁₇H₃₂N₅O]⁺, 100), 57([C₄H₉]⁺, 62). **HRMS(FAB)** m/z calcd for C₁₇H₃₂N₅O 322.2607, found 322.2607.

[0170]

2-8. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(13)의 합성

[0171]

2-8-1. (S)-4-[4-(4-벤질-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-methyl-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(13a)의 합성



[0172]

[0173]

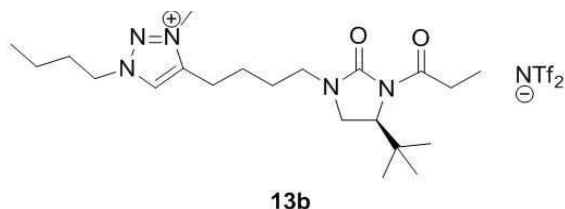
실온에서 벤질이미다졸리디논 이온성 액체 **1a**(576 mg, 885 μ mol)를 무수 THF(3.3 mL)에 용해시키고, *n*-부틸리튬 용액(390 μ L, 974 μ mol, 2.5 M)을 -78 $^{\circ}$ C에서 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 20분 동안 교반하고 염화프로피오닐(94.7 μ L, 1.06 mmol)을 적가하였다. -78 $^{\circ}$ C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가열하였으며, 포화된 NH_4Cl (11 mL) 수용액으로 반응을 멈춘 후, CH_2Cl_2 (55 mL)로 희석하였다. 그 후 혼합물은 10% NaOH (33 mL) 수용액으로 염기성화하고, 수층은 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 70 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 브라인(100 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조, 및 진공 농축하였으며, 실리카겔(20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 상에서 컬럼 크로마토그래피를 통해 무색 액체인 **13a**(566 mg, 90%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0174]

TLC: R_f 0.44(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $[\alpha]_D^{22.5} = +12.3$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32(s, 1H), 7.30-7.27(m, 2H), 7.22-7.16(m, 3H), 4.60(tt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.53(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.19(s, 3H), 3.38(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.23(dt, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.16(dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.10(dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.09(m, 1H), 2.92(dq, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 2H), 2.85(m, 2H), 2.00(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.64(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.42(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.19(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.99(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 155.6, 145.7, 137.7, 130.6, 129.4, 129.1, 127.6, 121.1(q, $J_{\text{C-F}} = 319.6$ Hz), 54.4, 52.6, 46.0, 42.9, 38.8, 38.2, 32.0, 29.6, 26.9, 24.6, 23.2, 20.0, 13.6, 9.3. **LRMS(FAB)** m/z (rel int):(pos) 426($[\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2]^+$, 72), 57($[\text{C}_4\text{H}_9]^+$, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$, 100). **HRMS(FAB)** m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ 426.2869, found 426.2871.

[0175]

2-8-2. (S)-4-[4-[4-(*tert*-부틸)-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-yl]부틸]-1-부틸-3-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(13b)의 합성



[0176]

[0177]

1b(704 mg, 1.14 mmol), *n*-부틸리튬 용액(500 μ L, 1.26 mmol, 2.5 M) 및 염화프로피오닐(120 μ L, 1.37 mmol)을 사용하여 상기 **13a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **13b**를 합성하였다.

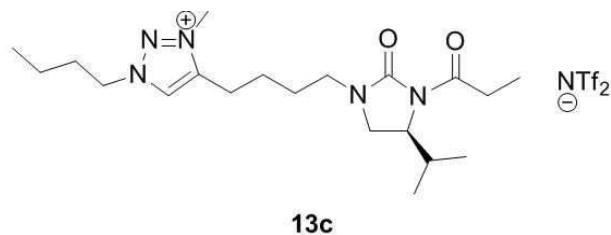
[0178]

수율: 683 mg, 89%. 무색 오일. **TLC:** R_f 0.67(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $[\alpha]_D^{22.9} = +11.5$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.33(s, 1H), 4.54(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.35(dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.22(s, 3H), 3.45(dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.30(dq, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 2H), 3.21(dd, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.02-2.92(m, 3H), 2.82(dq, $J = 16.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.00(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.83-1.70(m, 4H), 1.42(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.15(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.99(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 156.1, 144.5, 128.2, 119.8(q, $J_{\text{C-F}} = 319.6$ Hz), 57.7, 54.0, 44.5, 42.5, 37.5, 36.2, 31.0, 29.2, 26.3, 25.6, 24.0, 22.6, 19.4, 13.2, 9.3. **LRMS(FAB)** m/z (rel int):(pos) 392($[\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2]^+$, 100), 57($[\text{C}_4\text{H}_9]^+$, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$, 47). **HRMS** m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$ 392.3026, found 392.3026.

[0179]

2-8-3. (S)-4-[4-(4-이소프로필-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-yl)부틸]-1-부틸-3-메틸-1*H*-1,2,3-트리아

졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(13c)의 합성



[0180]

[0181]

1c(609 mg, 1.01 mmol), *n*-부틸리튬 용액(445 μ L, 1.11 μ mol, 2.5 M) 및 염화프로피오닐(112 mg, 1.21 mmol)을 사용하여 상기 13a의 합성 절차와 동일한 방법으로 13c를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 및 질량분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0182]

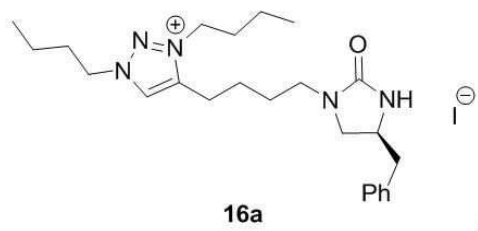
수율: 305 mg, 46%. 무색 오일. **TLC:** R_f 0.41(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $[\alpha]_D^{21.9} = +19.9$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34(s, 1H), 4.54(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.35(dt, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.22(s, 3H), 3.40(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.38(dt, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.27(dt, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.17(dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.96(m, 2H), 2.95(qq, $J = 17.6, 7.2$ Hz, 2H), 2.39(m, 1H), 2.00(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.84–1.72(m, 4H), 1.42(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.14(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.00(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.90(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.77(d, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 155.6, 144.5, 128.2, 119.8(q, $J_{\text{C-F}} = 319.6$ Hz), 55.4, 54.0, 42.4, 42.1, 37.5, 31.0, 29.1, 28.6, 26.3, 23.9, 22.6, 19.4, 17.9, 14.4, 13.2, 8.9. **LRMS(FAB)** m/z (rel int):(pos) 378($[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2]^+$, 100). **HRMS(FAB)** m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ 378.2869, found 378.2867.

[0183]

2-9. (S)-4-[4-(4-알킬2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 요오드화물(16)의 합성

[0184]

2-9-1. (S)-4-[4-(4-벤질-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 요오드화물(16a)의 합성



[0185]

[0186]

DMF(100 μ L) 내 10a(354 mg, 995 μ mol) 및 BuI(115 μ L, 995 μ mol)의 혼합물을 100 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 24 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 실리카겔(30:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 상에서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 황색 오일인 트리아졸륨 요오드화물 16a(467 mg, 92%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

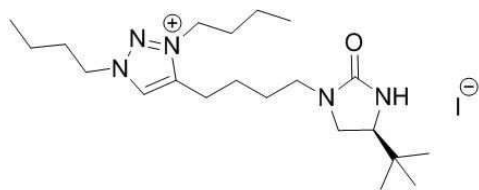
[0187]

TLC: R_f 0.36(20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.62(s, 1H), 7.33–7.30(m, 2H), 7.26–7.19(m, 3H), 4.73(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.71(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.27(br s, 1H), 3.97(m, 1H), 3.64(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.35(m, 1H), 3.22–3.14(m, 2H), 3.00–2.96(m, 2H), 2.90(dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.77(dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.05(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.42(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.42(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.01(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.99(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 161.8, 143.9, 137.1, 130.1, 129.1, 128.8, 126.9, 54.1, 51.4, 51.2, 50.4, 42.0, 41.6, 31.4, 31.0, 26.4, 24.2, 22.7, 19.6, 19.5, 13.4, 13.4.

[0188]

2-9-2. (S)-4-[4-(4-(tert-부틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 요오드화물

(16b)의 합성



16b

[0189]

[0190]

DMF(50 μ L) 내 **10b**(161 mg, 500 μ mol) 및 BuI(58 μ L, 500 μ mol)를 사용하여 상기 **16a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **16b**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0191]

수율: 229 mg, 91%. 황색 오일. **TLC:** R_f 0.16(20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 9.62(s, 1H), 4.74(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.49(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.36(br s, 1H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.21-3.14(m, 2H), 3.00(td, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 2H), 2.04(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.87(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.43(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.42(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.01(t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99(t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88(s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.1, 143.9, 130.1, 58.8, 54.1, 51.1, 46.5, 41.5, 33.3, 31.4, 31.0, 26.3, 25.1, 24.2, 22.6, 19.6, 19.5, 13.4, 13.4.

[0192]

2-9-3. (S)-4-[4-(4-이소프로필-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 요오드화물 (16c)의 합성

[0193]

DMF(50 μ L) 내 **10c**(154 mg, 500 μ mol) 및 BuI(58 μ L, 500 μ mol)를 사용하여 상기 **16a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **16c**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0194]

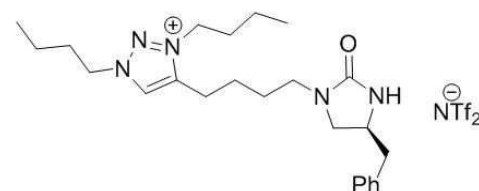
수율: 190 mg, 77%. 황색 오일. **TLC:** R_f 0.2(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 9.65(s, 1H), 4.74(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.48(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.34(br s, 1H), 3.58(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.45(qm, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.35(dt, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.18(dt, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.11(dd, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.99(m, 2H), 2.04(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95(quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.87(m, 2H), 1.74(m, 1H), 1.68(sextet, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.42(sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.01(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.99(t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.93(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90(d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.4, 144.1, 130.2, 56.0, 54.2, 51.3, 49.1, 41.7, 33.2, 31.5, 31.1, 26.5, 24.4, 22.8, 19.7, 19.6, 18.5, 18.1, 13.5, 13.5.

[0195]

2-10. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(2)의 합성

[0196]

2-10-1. (S)-4-[4-(4-벤질-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(2a)의 합성



2a

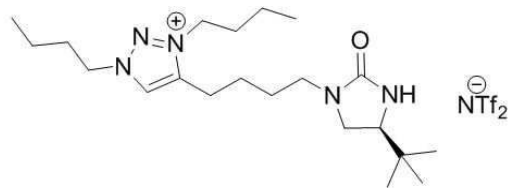
[0197]

[0198]

16a(280 mg, 547 μ mol) 및 LiNTf_2 (157 mg, 547 μ mol)를 탈이온수(0.91 mL)에서 용해시킨 후 반응 혼합물을 40 $^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, CH_2Cl_2 (3 $\times$ 5 mL)로 추출하였으며, 합쳐진 유기 추출물을 무수 MgSO_4 상에서 건조 및 여과하고, 회전 증발에 의해 농축시켜 황색 오일인 **2a**(320 mg, 84%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0199] **TLC:** R_f 0.53(15:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43(s, 1H), 7.33-7.30(m, 2H), 7.26-7.17(m, 3H), 4.56(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.45(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.28(brs, 1H), 3.94(m, 1H), 3.58(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.34(dt, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 3.21-3.14(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.88(dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.77(dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 1.99(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.41(sextet, J = 7.6 Hz, 4H), 1.00(t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.99(t, J = 7.6 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 161.9, 144.3, 137.0, 129.1, 128.8, 128.6, 126.9, 119.8(q, $J_{\text{C-F}}$ = 319.7 Hz), 54.0, 51.4, 50.9, 50.2, 41.9, 41.6, 31.1, 30.8, 26.3, 23.9, 22.3, 19.5, 19.4, 13.3, 13.2.

[0200] **2-10-2. (S)-4-[4-(4-(tert-부틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(2b)의 합성**



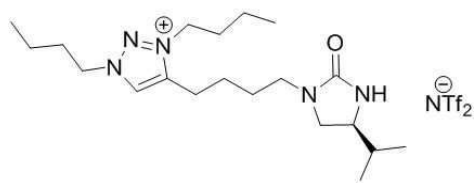
2b

[0201]

[0202] **16b**(199 mg, 393 μmol) 및 LiNTf_2 (113 mg, 393 μmol)를 사용하여 상기 **2a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **2b**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0203] **수율:** 204 mg, 79%. 담황색 오일. **TLC:** R_f 0.69(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\times 2)$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43(s, 1H), 4.54(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.46(t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.52-3.46(m, 2H), 3.37(m, 1H), 3.22-3.14(m, 2H), 2.92(td, J = 8.0, 4.8 Hz, 2H), 1.99(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79(sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71(m, 2H), 1.43(sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40(sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.01(t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.99(t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88(s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 162.5, 144.5, 128.8, 120.2(q, $J_{\text{C-F}}$ = 318.9 Hz), 59.4, 54.2, 51.1, 46.7, 42.0, 33.4, 31.3, 31.0, 26.5, 25.1, 24.1, 22.6, 19.7, 19.6, 13.5, 13.4. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -79.2.

[0204] **2-10-3. (S)-4-[4-(4-이소프로필-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(2c)의 합성**



2c

[0205]

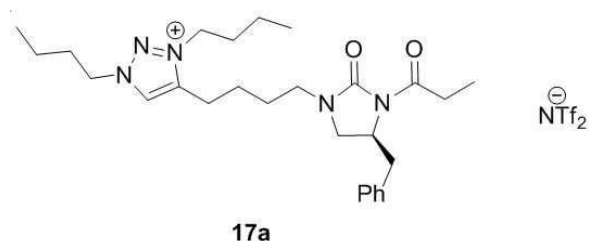
[0206] **16c**(169 mg, 343 μmol) 및 LiNTf_2 (98.6 mg, 343 μmol)를 사용하여 상기 **2a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **2c**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0207] **수율:** 197 mg, 89%. 무색 오일. **TLC:** R_f 0.26(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44(s, 1H), 4.55(t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.45(t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.56(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.46(m, 1H), 3.37(dt, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.18(dt, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 3.12(dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 2.92(m, 2H), 1.99(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95(quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87(m, 2H), 1.73-1.65(m, 3H), 1.47-1.36(m, 4H), 1.01(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99(t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89(d, J = 6.8 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 162.3, 144.3, 128.5, 119.8(q, $J_{\text{C-F}}$ = 319.6 Hz), 56.0, 53.9, 50.9, 48.8, 41.7, 33.0, 31.1, 30.8, 26.3, 24.0, 22.3, 19.5, 19.4, 18.2, 17.7, 13.3, 13.2. $^{19}\text{F NMR}$ (376

MHz, CDCl_3): δ -79.2.

[0208] 2-11. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(17)의 합성

[0209] 2-11-1. (S)-4-[4-(4-벤질-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(17a)의 합성

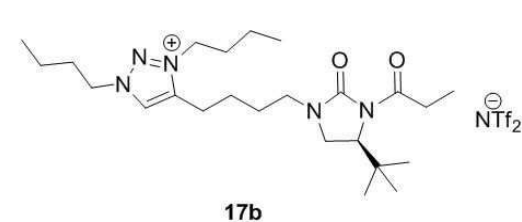


[0210]

[0211] 실온에서 벤질이미다졸리딘은 이온성 액체 **2a** (289 mg, 417 μmol)를 무수 THF (1.6 mL)에 용해시키고, -78°C 에서 *n*-부틸리튬 용액 (183 μL , 459 μmol , 2.5 M)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 20분 동안 교반하고 염화프로피오닐 (44.6 μL , 500 μmol)을 적가하였다. 이를 -78°C 에서 6시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가열하고, 포화된 NH_4Cl (4 mL) 수용액으로 반응을 멈추고, CH_2Cl_2 (20 mL)으로 희석하였으며, 혼합물을 10% NaOH (13 mL) 수용액으로 염기성화하였다. 수층은 분리 및 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 브라인 (30 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조, 여과, 및 감압 농축하였으며, 실리카겔 (40:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 오일인 **17a** (243 mg, 78%)를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0212] **TLC**: R_f 0.33 (10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.60 (tt, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.00 (quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 (quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.42 (sextet, J = 7.6 Hz, 4H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0213] 2-11-2. (S)-4-[4-(4-(*tert*-부틸)-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(17b)의 합성

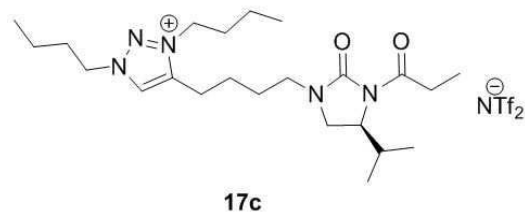


[0214]

[0215] **2b** (204 mg, 310 μmol), *n*-부틸리튬 용액 (137 μL , 341 μmol , 2.5 M) 및 염화프로피오닐 (33.3 μL , 372 μmol)를 사용하여 상기 **17a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **17b**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0216] **수율**: 218 mg, 98%. **담황색 오일**. **TLC**: R_f 0.39 (20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (s, 1H), 4.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 1.0, 8.8 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 2H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.82 (dq, J = 16.4, 7.6 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.44 (sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H).

[0217] 2-11-3. (S)-4-[4-(4-이소프로필-2-옥소-3-프로피오닐이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(17c)의 합성



[0218]

[0219]

2c(197 mg, 305 μmol), *n*-부틸리튬 용액(130 μL , 336 μmol , 2.5 M) 및 염화프로피오닐(33 μL , 366 μmol)을 사용하여 상기 **17a**의 합성 절차와 동일한 방법으로 **17c**를 수득하였으며, 이의 NMR 분석 결과를 하기에 나타내었다.

[0220]

수율: 182 mg, 85%. **담황색** 오일. **TLC**: R_f 0.47(10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 8.44(s, 1H), 4.56(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.45(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.32(dt, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.41(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.34(t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.29(t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.17(dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 2.97-2.83(m, 4H), 2.39(m, 1H), 2.04-1.94(m, 4H), 1.83-1.74(m, 4H), 1.44(sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41(sextet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.14(t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.02(t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.00(t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90(d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77(d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0221]

실시예 1. 이온성 액체로 지지된 키랄 이미다졸리딘논의 제조

[0222]

1-1. (S)-4-알킬-1-(4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸)이미다졸리딘-2-온(10)의 제조

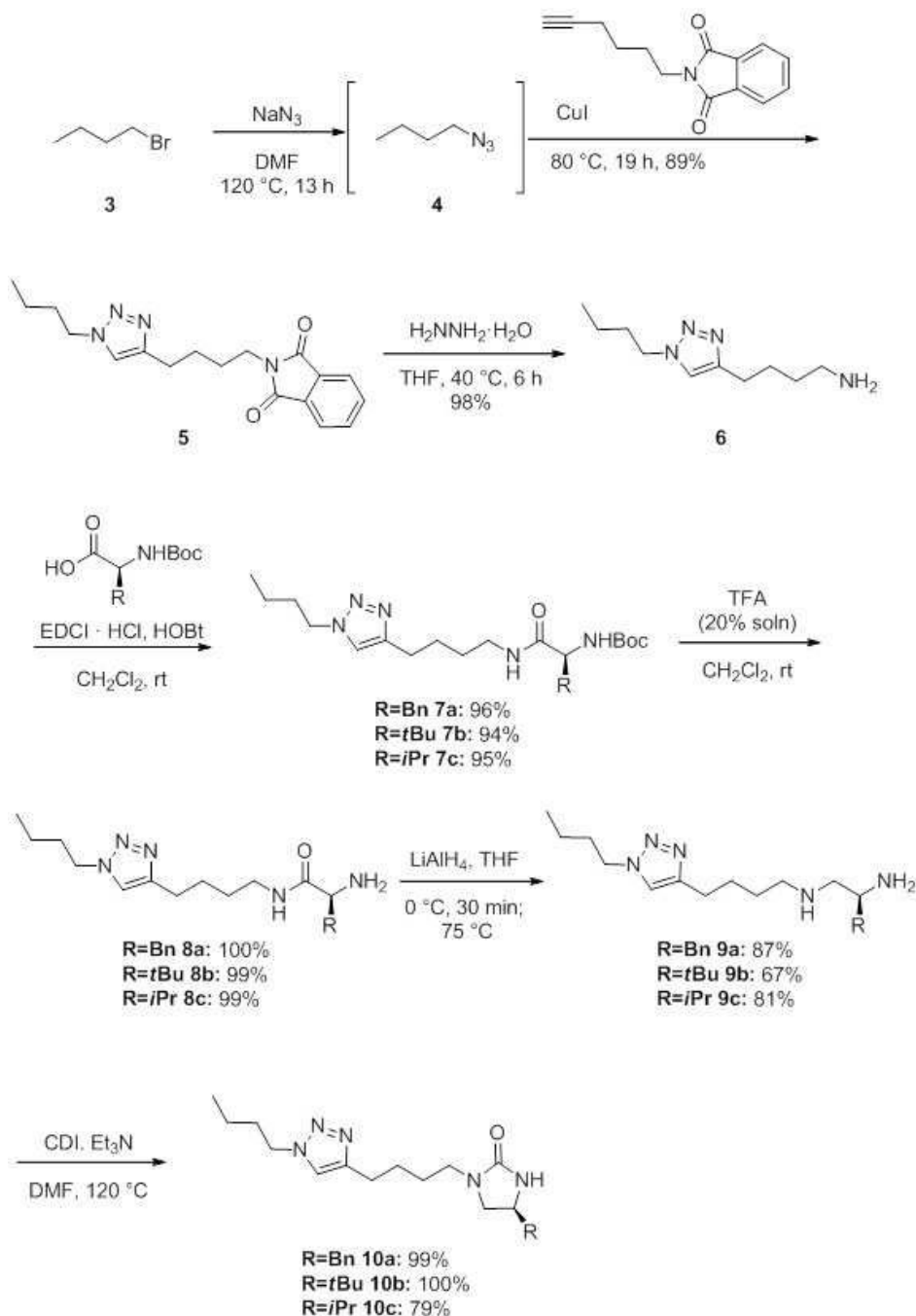
[0223]

키랄 이미다졸리딘논을 제조하기 위하여, 하기 반응식 2와 같이 (S)-4-알킬-1-(4-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-릴)부틸)이미다졸리딘-2-온(**10**)을 제조하였다. 먼저, 소듐 아자이드(sodium azide)를 이용한 브로모부탄(**3**)의 아자이드화를 통해 부틸 아자이드(Butyl azide)(**4**)를 수득하였다. 그 후, 정제 없이, *N*-5-헥시닐프탈이미드 및 촉매로서 CuI를 반응 혼합물에 첨가하여 89% 수율로 1,2,3-트리아졸(**5**)을 수득하였다. 그 후, 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 히드라진 수화물을 이용하여 프탈이미드 절단을 수행하여 98% 수율로 순수한 1차 아민(**6**)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0224]

EDCI 및 HOBt를 이용한 아민(**6**) 및 3개의 (S)-Boc 보호된 아미노산의 아미드 커플링을 통하여 아민(**6**)을 아미드 (**7a-c**)으로 전환하였다. 아미드 (**7a-c**)를 20% CH_2Cl_2 에서 TFA 용액과 반응시켜 Boc 보호기를 떼어내어 아미노아미드 (**8a-c**)를 제조하였으며, 이를 6 당량의 LiAlH_4 를 이용한 아미드 환원을 통해 강한 극성으로 인해 TLC 모니터링 및 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 중 매우 주의하여야 하는 디아민 (**9a-c**)을 수득하였다. 그 후, 디아민 (**9a-c**)를 CDI 및 Et_3N 로 처리하여 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리딘논 (**10a-c**)을 수득하였다.

[0225] [반응식 2]



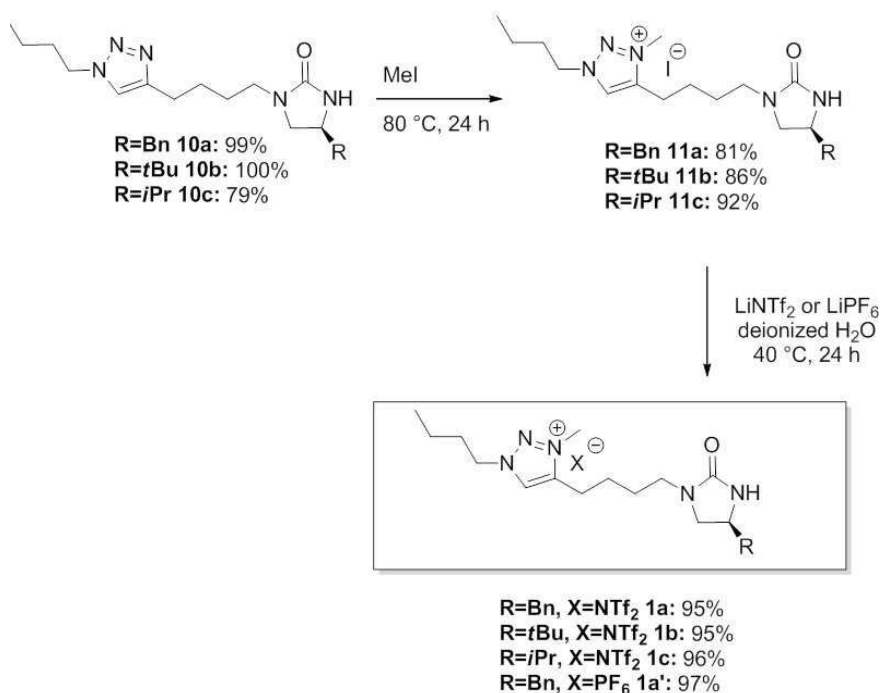
[0226]

[0227] 1-2-1. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨염의 제조

[0228]

이온성 액체로 지지된 키랄 이미다졸리딘을 제조하기 위하여, 하기 반응식 3과 같이, (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸륨염을 제조하였다. 먼저, 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리딘(10a-c)을 요오드화 메틸의 존재 하에서 1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-3-륨 요오드 염(11a-c)으로 전환하였다. 1-부틸-3-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-3-륨 요오드 염(11a-c)을 탈이온수에서 LiNTf_2 를 처리하여 1,2,3-트리아졸륨 NTf_2 염(1a-c)을 제조하였으며, 또한 (11a)로부터 음이온 복분해(metathesis)를 통하여 1,2,3-트리아졸륨 PF_6 (1a')을 제조하였다.

[0229] [반응식 3]



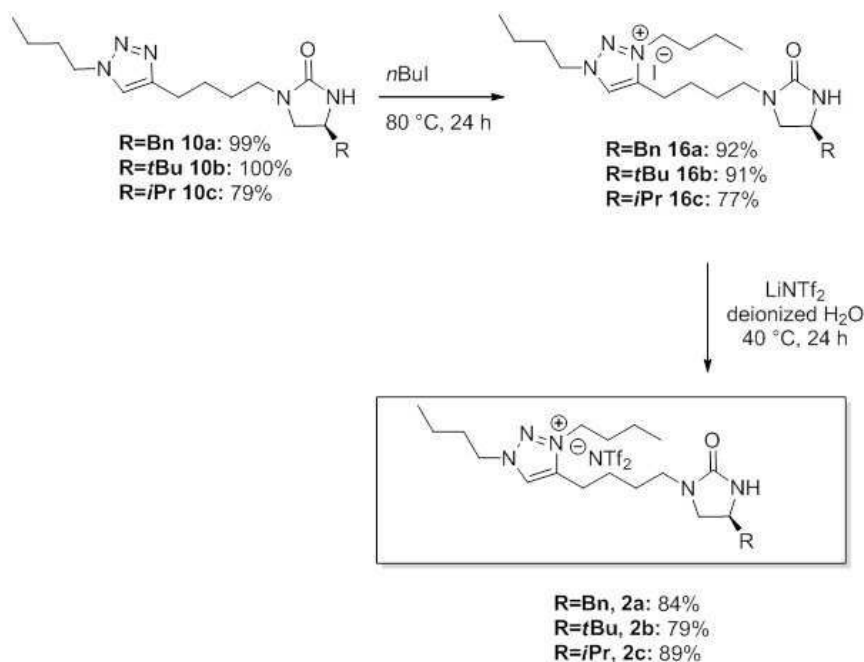
[0230]

[0231] 제조된 이온성 액체로 지지된 키랄 이미다졸리디논(11a-c), (1a-c), 및 (1a')은 모두 실온에서 액체였다. 1,2,3-트리아졸륨 NTf₂ 염(1a-c)은 -78 °C에서도 액체였으나, 트리아졸륨 PF₆ 염(1a')은 -78 °C에서 냉각되었다. 이는 NTf₂ 염(1a-c)이 PF₆ 염(1a')에 비해 저온 비대칭 반응에 더욱 적합함을 의미한다.

[0232] 1-2-2. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨염의 제조

[0233] 이온성 액체로 지지된 키랄 이미다졸리디논을 제조하기 위하여, 하기 반응식 4와 같이, (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨염을 제조하였다. 먼저, 1,2,3-트리아졸로 지지된 이미다졸리디논(10a-c)을 요오드화 부틸의 존재 하에서 1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸-3-륨 요오드 염(16a-c)으로 전환하였다. 1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸-3-륨 요오드 염(16a-c)을 탈이온수에서 LiNTf₂를 처리하여 1,2,3-트리아졸륨 NTf₂ 염(2a-c)을 제조하였다.

[0234] [반응식 4]

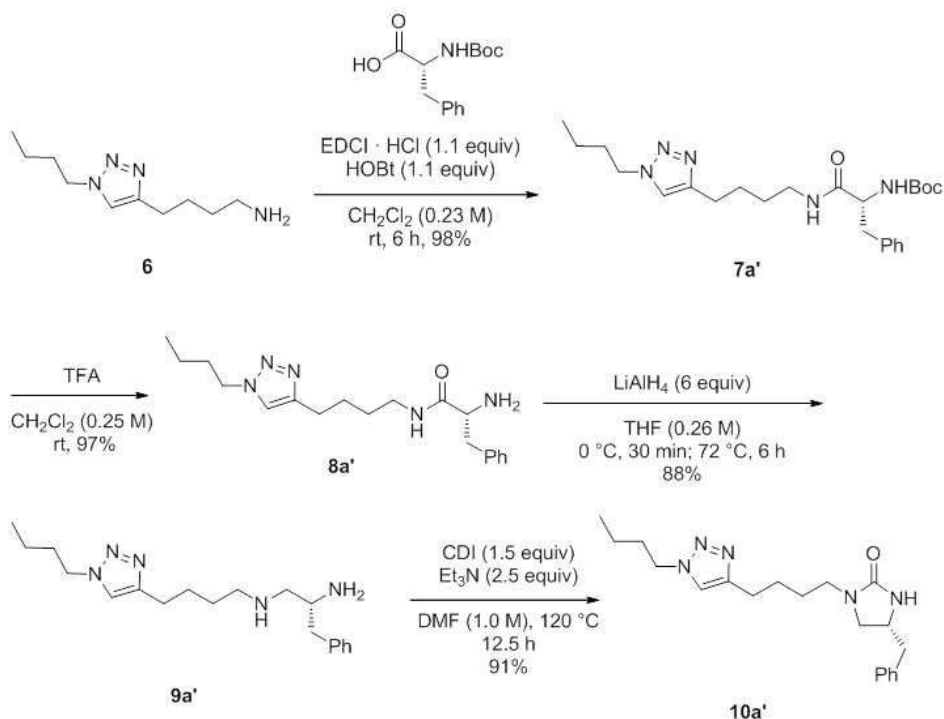


[0235]

[0236] 실시예 2. 광학순도(enantiopurity) 분석(모셔 이미드 분석)

[0237] 상기 실시예 1-1에서 제조된 1,2,3-트리아졸륨으로 지지된 (*S*)-이미다졸리딘은(**10a**)의 광학순도를 확인하기 위하여, 먼저 하기 반응식 5와 같이, Boc-L-Phe-OH를 Boc-D-Phe-OH로 치환하고, (**10a**)와 동일한 합성 경로를 통해 1,2,3-트리아졸로 지지된 (*R*)-이미다졸리딘은(**10a'**)의 합성을 수행하였다.

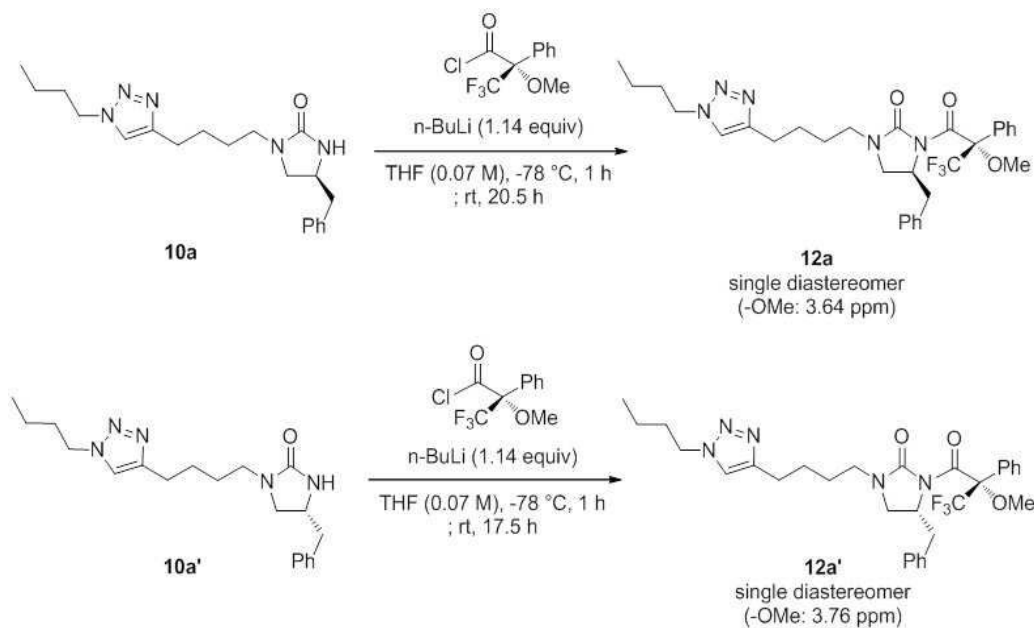
[0238] [반응식 5]



[0239]

[0240] 그 후 하기 반응식 6과 같이, 1,2,3-트리아졸로 지지된 (*S*)-이미다졸리딘은(**10a**) 및 1,2,3-트리아졸륨으로 지지된 (*R*)-이미다졸리딘은(**10b**)에 (*R*)-염화 모셔산(Mosher's acid chloride)을 각각 처리하여 모셔 이미드(Mosher's imide) (**12a**) 및 (**12b**)를 수득하였다.

[0241] [반응식 6]



[0242]

[0243] 상기에서 수득한 모서 이미드 (12a) 및 (12b)의 NMR 분석을 수행하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

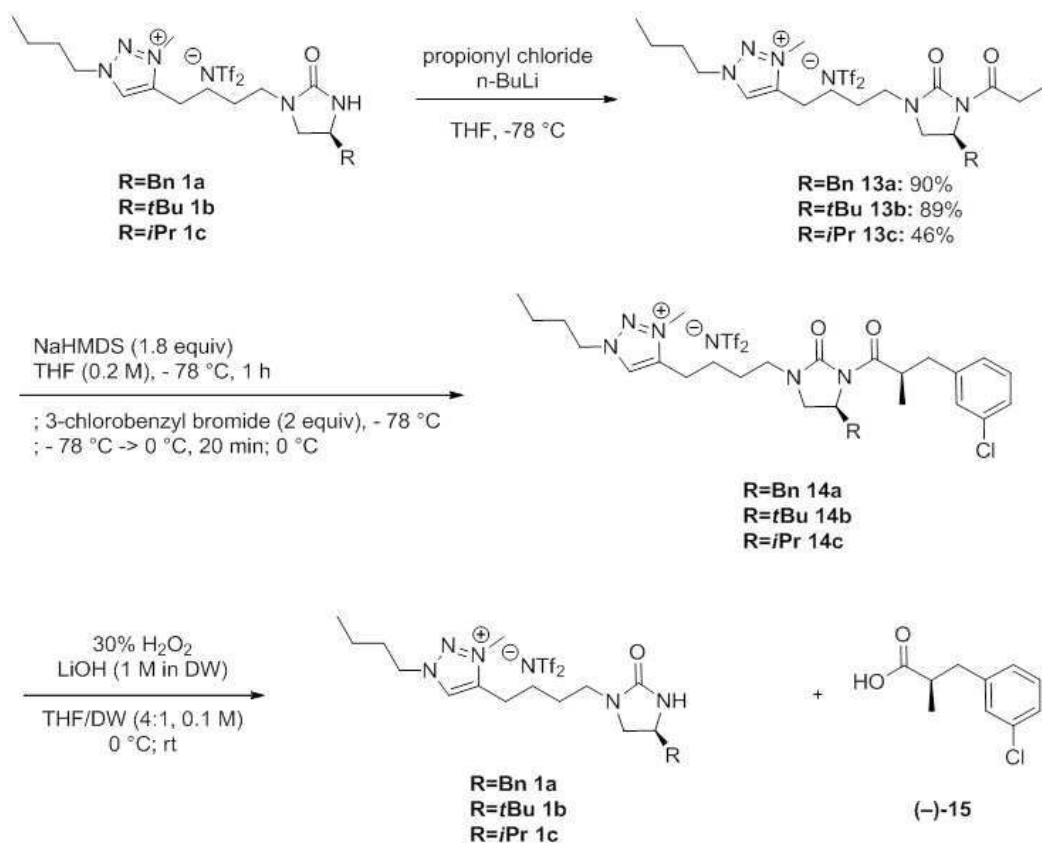
[0244] 도 1에 나타낸 바와 같이, (12a)의 메톡시가 3.64 ppm에서 넓은 이중선(doublet) 피크로 나타났으며, (12a')의 메톡시가 3.76 ppm에서 넓은 이중선 피크로 나타남을 확인하였다. 이는, (10a) 및 (10a') 모두 거울상 이성질적으로 순수한 것을 의미하며, 합성 중 에피머화(epimerization)는 일어나지 않았다.

[0245] 실험예 1. 비대칭 반응에 적용

[0246] 1-1. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1-부틸-3-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸륨염

[0247] 상기 실시예 1-2-1에서 합성된 키랄 보조제(1a-c)를 이용하여 비대칭 반응이 가능한지 확인하기 위하여, 하기 반응식 7과 같이, (1a-c)의 비대칭 알킬화-절단 반응을 실험하였다. 먼저 -78 °C에서 염화프로피오닐 및 염기로서 n-BuLi 용액을 이용하여 (1a-c)(100 μmol)의 프로피오닐화를 수행하고, 0 °C THF(0.2 M) 내 3-클로로벤질 브로마이드(3-chlorobenzyl bromide)(200 μmol) 및 염기로서 NaHMDS(180 μmol)를 처리하여 비대칭 알킬 반응을 수행하여 알킬화된 생성물 (14a-c)를 수득하였다. 그 후 절단반응을 위하여 실온에서 (14a-c)에 1,4-디옥산 용매 내 2*N* NaOH 수용액을 처리하여, 키랄(-)-3-(3-클로로페닐)-2-메틸프로피온산(15)을 제조하고, 1,2,3-트리아졸륨 NTf₂ 염(1a-c)을 재생성하였으며, (1a-c)의 수율 및 거울상 이성질 과잉(enantiomeric excess; ee)을 하기 표 1에 나타내었다.

[0248] [반응식 7]



[0249]

표 1

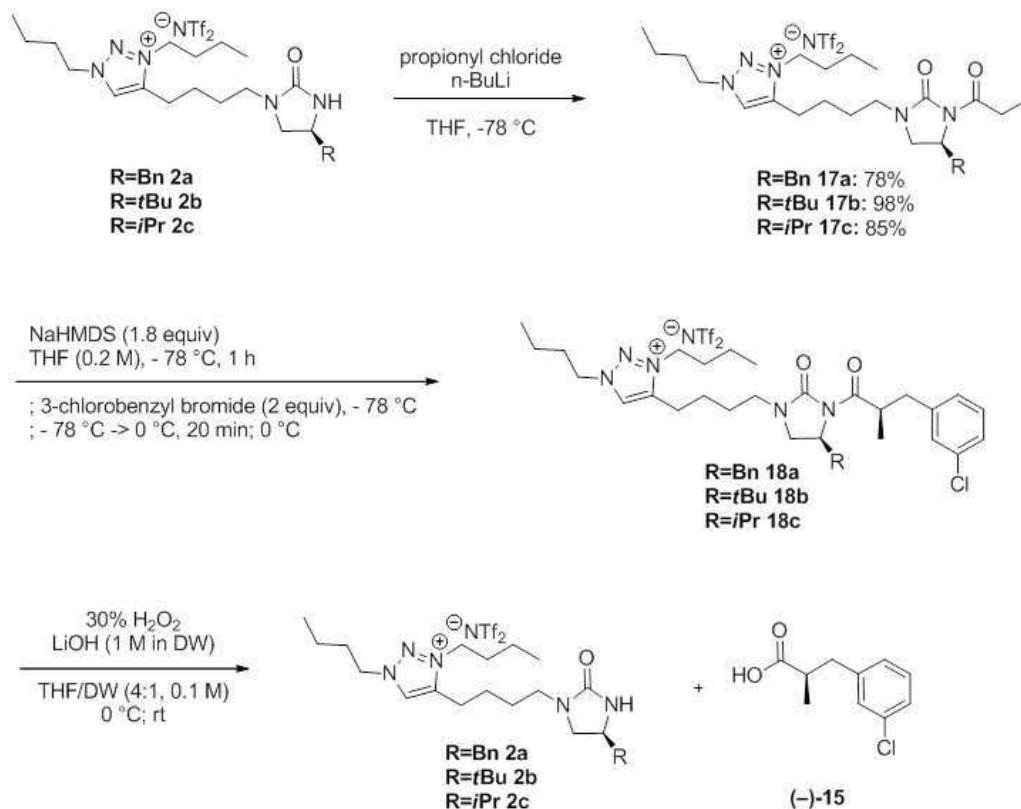
[0250]

	출발 물질	수율(%)	ee
1	1a	>70	>93
2	1b	>49	>93
3	1c	>59	>93

[0251] 1-2. (S)-4-[4-(4-알킬-2-옥소이미다졸리딘-1-일)부틸]-1,3-디부틸-1H-1,2,3-트리아졸륨염

[0252] 상기 실시예 1-2-2에서 합성된 키랄 보조제(2a-c)를 이용하여 비대칭 반응이 가능한지 확인하기 위하여, 하기 반응식 8과 같이, (2a-c)의 비대칭 알킬화-절단 반응을 실험하였다. 먼저 -78 °C에서 염화프로피오닐 및 염기로서 n-BuLi 용액을 이용하여 (2a-c)(100 μmol)의 프로피오닐화를 수행하고, 0 °C THF(0.2 M) 내 3-클로로벤질 브로마이드(3-chlorobenzyl bromide)(100 μmol) 및 염기로서 NaHMDS(180 μmol)를 처리하여 비대칭 알킬 반응을 수행하여 알킬화된 생성물 (18a-c)를 수득하였다. 그 후 절단반응을 위하여 실온에서 (18a-c)에 1,4-디옥산 용매 내 2N NaOH 수용액을 처리하여, 키랄(-)-3-(3-클로로페닐)-2-메틸프로피온산(15)을 제조하고, 1,2,3-트리아졸륨 NTf₂ 염(2a-c)을 재생성하였으며, (2a-c)의 수율 및 거울상 이성질 과잉(enantiomeric excess; ee)을 하기 표 2에 나타내었다.

[0253] [반응식 8]



[0254]

표 2

[0255]

	출발 물질	수율(%)	ee(%)
1	2a	>91	>90
2	2b	>81	>90
3	2c	>80	>90

[0256]

또한, 비대칭 알킬화 반응시 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 (2a)의 재활용 가능 여부를 실험하였다. 제1 반응 단계가 완료되면, (2a)로부터 Et₂O로 생성물을 추출하였으며, 이온성 액체를 감압 하에 건조시킨 후, 제2 단계를 수행하였으며, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0257]

주기	(-)-15	
	수율(%)	ee(%)
1	91	90
2	49	82
3	100	74

[0258]

표 3에 나타난 바와 같이, (2a)는 수율 및 거울상 이성질 과잉(enantiomeric excess; ee)의 유의한 손실 없이 최대 3회까지 재활용이 가능하였다.

[0259]

이상의 실험 결과를 통하여, 본 발명에 따른 이온성 액체로 지지된 이미다졸리디논 키랄 보조제가 이온성 액체에 지지됨으로써 모니터링하기 용이하고, 고체상 합성과는 달리 균일 조건에서 수행 가능하며, 반응 종료 후 이온성 액체 및 기질/생성물의 용해도 차이를 이용하여 반응 생성물과의 분리가 용이함을 확인하였다.

