(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0066870
(43) 공개일자 2024년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 471/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 471/04* (2022.08)
(21) 출원번호 10-2022-0148180
(22) 출원일자 2022년11월08일
심사청구일자 2022년11월08일

(71) 출원인
**경희대학교 산학협력단**
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
**유은정**
경기도 용인시 기흥구 서그내로 31, 104동 1502호(서천동, 용인서천 효성해링턴플레이스)
**이주영**
경기도 수원시 영통구 매영로415번길 53, B03(영통동)
(74) 대리인
**특허법인 천지**

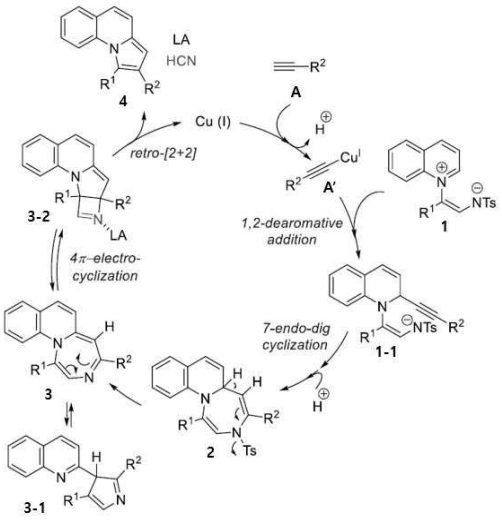
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속 반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린의 제조방법**

## (57) 요 약

본 발명은 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 질소-방향족 양쪽성이온과 알카인 화합물의 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용하여, 기존의 유기 반응으로 합성하기 어려운 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 높은 수율로 제조할 수 있다.

*대 표 도* - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

| | |
|---|---|
| 과제고유번호 | 1711148150 |
| 과제번호 | 2019R1A2C1087134 |
| 부처명 | 과학기술정보통신부 |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단 |
| 연구사업명 | (유형1-1) 중견연구 |
| 연구과제명 | 방사형 고리화첨가 반응 개발을 위한 빠진 고리 찾기 |
| 기 여 율 | 1/1 |
| 과제수행기관명 | 경희대학교 |
| 연구기간 | 2019.09.01 ~ 2022.02.28 |

# 명 세 서

## 청구범위

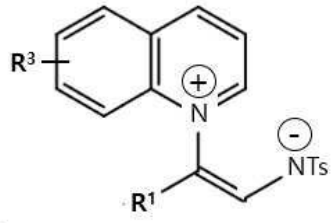
### 청구항 1

화학식 1로 표시되는 질소-방향족 양쪽성이온과, 알카인 화합물을 구리 촉매 하에서, [5+2] 고리화첨가 반응을 통해 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀을 생성하는 제1 단계;

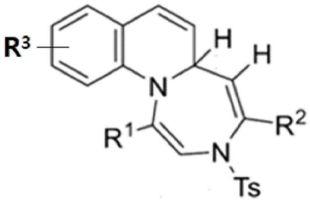
상기 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀을 원자가 토토머화 반응(valence tautomerization)시켜 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)을 형성하는 제2 단계; 및

상기 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)을 고리축소 반응시켜 화학식 4로 표시되는 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 형성하는 제3 단계를 포함하는, 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

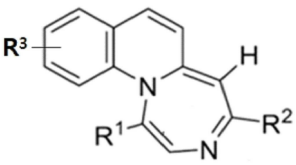
[화학식 1]



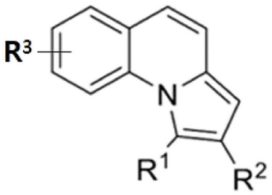

[화학식 2]




[화학식 3]




[화학식 4]




(상기 $R^1$과 $R^2$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노기, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알킬옥시기, 치환 또는 비치환된 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 치환 또는 비치환된 아릴아민기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 톨루엔설폰(토실, Ts), $-SO_2CF_3$, 니트로기, 술폰산기, 설포네이트기, 아실기, 알데하이드기, 카르복시기, 알콕시카보닐기, 치환 또

는 비치환된 아미노카보닐기 및 니트로소기(-N=O) 중 어느 하나이고,

상기 $R^3$는 수소, 알킬기, 알케닐기, 할로겐, 카르복시기, 아미노기, 수산기, 알콕시기, 알킬아미드기, 아실옥시기, (디)알킬포스피노기, 알킬티오기, 설프히드릴기, 페닐기, 비닐기 및 알킬기 중 어느 하나이다.)

**청구항 2**

제1항에 있어서,

상기 제1 단계에서, 상기 구리 촉매와 함께 루이스 산(Lewis Acid)을 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 3**

제2항에 있어서,

상기 루이스 산은 구리 화합물, 티타늄 화합물, 지르코늄 화합물, 알루미늄 화합물 및 은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 이들 중 2종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 4**

제2항에 있어서,

상기 루이스 산은 은 화합물인 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

상기 반응들은 극성 용매 하에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

상기 극성 용매는 N,N-디메틸포름아미드(DMF, N,N-dimethylformamide)인 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서,

상기 반응들은 50 ℃ 내지 120 ℃의 온도 범위에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

상기 $R^3$는 카르복시기, 아미노기, 수산기, 알콕시기, 알킬아미드기, 아실옥시기, (디)알킬포스피노기, 알킬티오기, 설프히드릴기, 페닐기, 비닐기 및 알킬기 중 어느 하나의 전자공여성 치환기인 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 9**

제1항에 있어서,

상기 $R^1$은 $-SO_2CF_3$, 니트로기, 술폰산기, 설포네이트기, 아실기, 알데하이드기, 카르복시기, 알콕시카보닐기, 치환 또는 비치환된 아미노카보닐기 및 할로겐 중 어느 하나의 전자를 끄는 치환기인 것을 특징으로 하는 고리화

첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

상기 $R^2$는 $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, 나프틸기 및 페난트레일기 중 어느 하나의 치환기인 것을 특징으로 하는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] 본 발명은 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속 반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 기존의 유기반응으로 합성하기 어려운 헤테로고리 화합물인 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 합성할 수 있는 제조방법에 관한 것이다.

### 배 경 기 술

[0003] 헤테로원자를 포함하고 있는 고리화합물은 의약품의 가장 중심이 되는 골격구조에 해당하며, 관련 화합물의 효과적인 합성법 개발에 많은 연구개발이 이루어지고 있다. 퀴놀린 구조에 5각형의 고리가 융합된 형태의 피롤로[1,2-a]퀴놀린(pyrrolo[1,2-a]quinolines)은 다양한 약리효과는 물론, 발광 물질로 다양하게 사용되고 있는 고리형의 분자 구조체이다. 기존의 방법으로는 피롤로[1,2-a]퀴놀린에 전자주개(electron donating functional group)가 치환된 분자를 합성하기 어렵다. 또한, 5각형의 고리 화합물을 합성하기 위해 다단계의 출발물질을 만들어야 하는 등의 단점이 지적되었다.

[0004] 따라서, 이러한 단점들을 해소하고자 다양한 연구가 진행되고 있으나, 현재까지 주목할 만한 성과가 나오고 있지 않은 상황이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

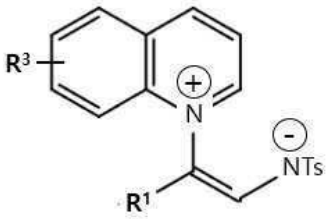
[0006] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 유도하여 기존의 유기반응으로 합성하기 어려운 헤테로고리 화합물을 합성할 수 있는 제조방법을 제공하는데 있다.

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

### 과제의 해결 수단

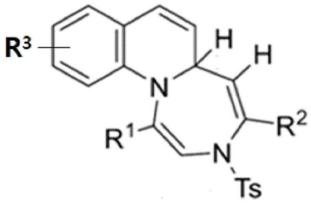
[0009] 본 발명은 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로 [1,2-a]퀴놀린 제조방법에 관한 것으로, 화학식 1로 표시되는 질소-방향족 양쪽성이온과, 알카인 화합물을 구리 촉매 하에서, [5+2] 고리화첨가 반응을 통해 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀을 생성하는 제1 단계, 상기 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀을 원자가 토토머화 반응(valence tautomerization)시켜 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)을 형성하는 제2 단계; 및 상기 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)을 고리축소 반응시켜 화학식 4로 표시되는 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 형성하는 제3 단계를 포함한다.

[0010] [화학식 1]



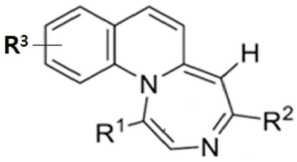
[0011]

[0012] [화학식 2]



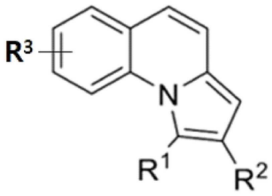
[0013]

[0014] [화학식 3]



[0015]

[0016] [화학식 4]



[0017]

[0018] (상기 $R^1$과 $R^2$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노기, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알킬옥시기, 치환 또는 비치환된 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 치환 또는 비치환된 아릴아민기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 톨루엔설폰(토실, Ts), $-SO_2CF_3$, 니트로기, 술폰산기, 설포네이트기, 아실기, 알데하이드기, 카르복시기, 알콕시카보닐기, 치환 또는 비치환된 아미노카보닐기 및 니트로소기(-N=O) 중 어느 하나이고, 상기 $R^3$는 수소, 알킬기, 알케닐기, 할로겐, 카르복시기, 아미노기, 수산기, 알콕시기, 알킬아미드기, 아실옥시기, (디)알킬포스피노기, 알킬티오기, 설프히드릴기, 페닐기, 비닐기 및 알킬기 중 어느 하나이다.)

[0019] 상기 제1 단계에서, 상기 구리 촉매와 함께 루이스 산(Lewis Acid)을 추가로 첨가할 수 있다.

[0020] 상기 루이스 산은 구리 화합물, 티타늄 화합물, 지르코늄 화합물, 알루미늄 화합물 및 은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 이들 중 2종 이상의 혼합물

[0021] 상기 루이스 산은 은 화합물일 수 있다.

[0022] 상기 반응들은 극성 용매 하에서 이루어질 수 있다.

[0023] 상기 극성 용매는 N,N-디메틸포름아미드(DMF, N,N-dimethylformamide)일수 있다.

[0024] 상기 반응들은 50 ℃ 내지 120 ℃의 온도 범위에서 이루어질 수 있다.

[0025] 상기 $R^3$는 카르복시기, 아미노기, 수산기, 알콕시기, 알킬아미드기, 아실옥시기, (디)알킬포스피노기, 알킬티오

기, 설프히드릴기, 페닐기, 비닐기 및 알킬기 중 어느 하나의 전자공여성 치환기일 수 있다.

[0026] 상기 $R^1$은 $-SO_2CF_3$, 니트로기, 술폰산기, 설포네이트기, 아실기, 알데하이드기, 카르복시기, 알콕시카보닐기, 치환 또는 비치환된 아미노카보닐기 및 할로겐 중 어느 하나의 전자를 끄는 치환기일 수 있다.

[0027] 상기 $R^2$는 $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, 나프틸기 및 페난트레일기 중 어느 하나의 치환기일 수 있다.

## 발명의 효과

[0029] 본 발명에 따른 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조방법은 구리 촉매 하 질소-방향족 양쪽성이온과 알카인 화합물의 고리화 첨가 반응 후 원자가 토토머리즘(valence tautomerism) 반응성을 이용하여 고리축소 반응을 하나의 용기에서 연속 반응시켜 제조함으로써, 기존의 유기 반응으로 합성하기 어려운 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 높은 수율로 용이하게 합성할 수 있는 효과를 제공한다.

[0030] 또한, 루이스 산을 상기 반응에 첨가함으로써, 고리축소 반응을 촉진시켜 높은 수율로 피롤로[1,3-a]퀴놀린을 합성할 수 있는 효과를 제공한다.

[0031] 또한, 특정 치환기들을 질소-방향족 양쪽성이온과 알카인에 도입함으로써, 다양한 기질의 치환된 피롤로[1,3-a]퀴놀린을 높을 수율로 합성할 수 있는 효과를 제공한다.

## 도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 질소-방향족 양쪽성이온의 고리화첨가 반응 및 고리축소 반응 경로를 도시한 것이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명하기로 한다.

[0035] 이하에서 설명할 본 발명의 실시예들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 명확하게 설명하기 위하여 제공되는 것이고, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서에서 사용되는 단수 형태의 용어는 문맥상 다른 경우를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"이라는 용어는 언급한 형상, 단계, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 하나 이상의 다른 형상, 단계, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다. 또한, 본 명세서에서 사용된 "연결"이라는 용어는 어떤 부재들이 직접적으로 연결된 것을 의미할 뿐만 아니라, 부재들 사이에 다른 부재가 더 개재되어 간접적으로 연결된 것까지 포함하는 개념이다.

[0037] 그리고, 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 이하의 용어 및 어구는 아래와 같은 의미를 갖는다.

[0038] "알킬"은 노말(normal), 2차(secondary), 3차(tertiary) 또는 고리형 탄소원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C1-C20 알킬), 1 내지 10개의 탄소원자(즉, C1-C10 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C1-C6 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬기의 예는 메틸(Me, $-CH_3$), 에틸(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸(n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실(-

$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 및 옥틸($-(CH_2)_7CH_3$)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0039] "알콕시"는 앞에 정의한 알킬기가 산소 원자를 통하여 모 화합물에 부착되어 있는 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미한다. 알콕시기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C1-C20 알콕시), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C1-C12 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C1-C6 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예는 메톡시($-O-CH_3$ 또는 -OMe), 에톡시($-OCH_2CH_3$ 또는 -OEt), t-뷰톡시($-O-C(CH_3)_3$ 또는 -O-tBu) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0040] "할로알킬"은 앞에서 정의한 알킬기의 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐 원자로 치환된 알킬기이다. 할로알킬기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C1-C20 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C1-C12 할로알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C1-C6 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$ 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0041] "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소원자로부터 1개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 방향족 탄화수소 작용기를 의미한다. 예를 들면, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소원자, 6 내지 14개의 탄소원자, 또는 6 내지 12개의 탄소원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴기는, 벤젠(예를 들면, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유도되는 작용기를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0042] "알케닐"은 하나 이상의 불포화 영역, 즉 탄소-탄소, sp2 이중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 고리형의 탄소원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소원자(즉, C2-C20 알케닐), 2 내지 12개의 탄소원자(즉, C2-C12 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소원자(즉, C2-C6 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐기의 예는 에틸렌 또는 비닐($-CH=CH_2$), 알릴($-CH_2CH=CH_2$), 사이클로펜테닐($-C_5H_7$), 및 5-헥세닐($-CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0043] "알키닐"은 하나 이상의 불포화 영역, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 고리형 탄소원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소원자(즉, C2-C20 알키닐), 2 내지 12개의 탄소원자(즉, C2-C12 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소원자(즉, C2-C6 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐기의 예는 아세틸렌닉(-C≡H), 프로파길(-CH2C≡H) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0044] "아릴 알킬"은 탄소원자, 통상적으로 말단 또는 sp3 탄소원자에 결합된 1개의 수소 원자가 아릴 작용기로 치환된 비(非) 고리형 알킬 작용기를 지칭한다. 전형적인 아릴알킬기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소원자, 예를 들면, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하고 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소원자를 포함할 수 있다.

[0045] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소원자가 O, N 또는 S와 같은 헤테로 원자로 치환되어 있는 알킬기를 지칭한다. 예를 들면, 모 분자에 부착되어 있는 알킬기의 탄소원자가 헤테로원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 알콕시 기(예를 들면, $-OCH_3$ 등), 아민(예를 들면, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬기(예를 들면, $-SCH_3$)이다. 모 분자에 부착되어 있지 않은 알킬기의 비(非)-말단 탄소원자가 헤테로원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 알킬 에터(예를 들면, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 등), 알킬 아민(예를 들면, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 에터(예를 들면, $-CH_2-S-CH_3$)이다. 알킬기의 말단 탄소원자가 헤테로원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 하이드록시알킬기(예를 들면, $-CH_2CH_2-OH$), 아미노알킬기(예를 들면, $-CH_2NH_2$), 또는 알킬 티올 기(예를 들면, $-CH_2CH_2-SH$)이다. 헤테로알킬기는 예를 들면, 1 내지 20개의 탄소원자, 1 내지 10개의 탄소원자, 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가질 수 있다. C1-C6 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 헤테로알킬기를 의미한다.

[0046] "헤테로고리" 라는 용어는 고리 화합물 중 고리를 이루는 원소가 2개 이상을 포함하는 것을

의미한다. 치환된 헤테로고리는 예를 들면, 카보닐기를 비롯한, 임의의 치환기로 치환된 헤테로고리를 포함하며, 헤테로고리의 예는, 피리딜, 디하이드로피리딜, 테트라하이드로피리딜(피페리딜), 티아졸릴, 테트라하이드로티오페닐, 황 산화 테트라하이드로티오페닐, 피리미디닐,퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 잔테닐, 페녹잔티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸리(indazoly), 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐,나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4H-카바졸릴, 카바졸릴, β-카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 벤즈옥사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라하이드로퓨라닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0047] "헤테로아릴"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 헤테로방향족 고리를 지칭한다. 방향족 고리에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적인 예는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴의 비제한적인 예는 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 퓨라닐, 티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 카바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질 등을 비롯하여, "헤테로아릴"의 정의에 나열된 모든 것들을 포함한다.

[0048] "헤테로아릴알킬"은, 수소 원자가 본원에 정의된 헤테로아릴기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 헤테로아릴알킬의 비제한적인 예는 $-CH_2$-피리디닐, $-CH_2$-피롤릴, $-CH_2$-옥사졸릴, $-CH_2$-인돌릴, $-CH_2$-이소인돌릴, $-CH_2$-퓨리닐, $-CH_2$-퓨라닐, $-CH_2$-티에닐, $-CH_2$-벤조퓨라닐, $-CH_2$-벤조티오페닐, $-CH_2$-카바졸릴, $-CH_2$-이미다졸릴, $-CH_2$-티아졸릴, $-CH_2$-이속사졸릴, $-CH_2$-피라졸릴, $-CH_2$-이소티아졸릴, $-CH_2$-퀴놀릴, $-CH_2$-이소퀴놀릴, $-CH_2$-피리다질, $-CH_2$-피리미딜, $-CH_2$-피라질, $-CH(CH_3)$-피리디닐, $-CH(CH_3)$-피롤릴, $-CH(CH_3)$-옥사졸릴, $-CH(CH_3)$-인돌릴, $-CH(CH_3)$-이소인돌릴, $-CH(CH_3)$-퓨리닐, $-CH(CH_3)$-퓨라닐, $-CH(CH_3)$-티에닐, $-CH(CH_3)$-벤조퓨라닐, $-CH(CH_3)$-벤조티오페닐, $-CH(CH_3)$-카바졸릴, $-CH(CH_3)$-이미다졸릴, $-CH(CH_3)$-티아졸릴, $-CH(CH_3)$-이속사졸릴, $-CH(CH_3)$-피라졸릴, $-CH(CH_3)$-이소티아졸릴, $-CH(CH_3)$-퀴놀릴, $-CH(CH_3)$-이소퀴놀릴, $-CH(CH_3)$-피리다질, $-CH(CH_3)$-피리미딜, $-CH(CH_3)$-피라질 등을 포함한다.

[0049] 알킬 등에 관하여 "치환된"이라는 용어, 예를 들면, "치환된 알킬" 등은 각각 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비(非)수소 치환기로 치환된 알킬, 등을 의미한다. 전형적인 치환기는 -X, -R, $-O^-$, =O, -OR, -SR, -S-, $-NR_2$, $-N^+R_3$, =NR, $-CX_3$, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, -NHC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR $-S(=O)_2O^-$ , $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, -S(=O)R, $-OP(=O)(OR)_2$, $-N(=O)(OR)_2$,$-N(=O)(O^-)_2$, $-N(=O)(OH)_2$, -N(O)(OR)(O-), -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR(여기서, 각 X는 독립적으로 할로겐: F, Cl, Br, 또는 I이고, R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로고리, 또는 보호기나 전구약물 부분임)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

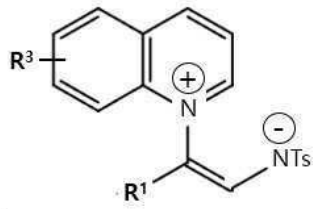
[0051] 종래의 합성 방법으로는 피롤로[1,2-a]퀴놀린에 전자주개(electron donating functional group)가 치환된 분자를 합성하기 어려고, 5각형의 고리 화합물을 합성하기 위해 다단계의 출발물질을 만들어야 하는 등의 단점이 있었다.

[0052] 이에 본 발명자들은 질소-방향족 양쪽성이온과 알카인 화합물의 고리화첨가 반응에 연이은 원자가 토토머리즘(valence tautomerism) 반응성을 탐색하고, 이를 이용한 고리축소 반응을 개발하여 피롤로[1,2-a]퀴놀린 합성법을 완성하였다. 개발한 방법은 여러 단계를 거쳐 진행되는 반응임에도 전체 수율이 높으며, 다양한 작용기 선택성을 보였다. 또한, 구리 촉매와 은 화합물 첨가제가 높은 수율을 제공하는 역할을 한다는 것을 확인하였다.

[0054] 이하, 본 발명을 상세히 설명하도록 한다.

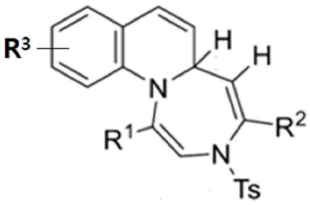
[0055] 본 발명의 일 실시예에 따른, 고리화첨가 반응과 고리축소 반응의 연속반응을 이용한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 제조 방법은, 화학식 1로 표시되는 질소-방향족 양쪽성이온과, 알카인 화합물을 구리 촉매 하에서, [5+2] 고리화첨가 반응을 통해 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀을 생성하는 제1 단계; 상기 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀을 원자가 토토머화 반응(valence tautomerization)시켜 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)을 형성하는 제2 단계; 및 상기 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)을 고리축소 반응시켜 화학식 4로 표시되는 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 형성하는 제3 단계를 포함한다.

[0056] [화학식 1]



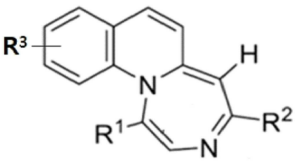

[0057]

[0058] [화학식 2]



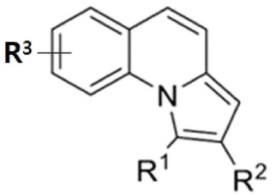

[0059]

[0060] [화학식 3]




[0061]

[0062] [화학식 4]




[0063]

[0064] 이때, 상기 $R^1$과 $R^2$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노기, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알킬옥시기, 치환 또는 비치환된 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 치환 또는 비치환된 아릴아민기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 톨루엔설폰(토실, Ts), $-SO_2CF_3$, 니트로기, 술폰산기, 설포네이트기, 아실기, 알데하이드기, 카르복실기, 알콕시카보닐기, 치환 또는 비치환된 아미노카보닐기 및 니트로소기(-N=O) 중 어느 하나일 수 있고, 상기 $R^3$는 수소, 알킬기, 알케닐기, 할로겐, 카르복시기, 아미노기, 수산기, 알콕시기, 알킬아미드기, 아실옥시기, (디)알킬포스피노기, 알킬티오기, 설프히드릴기, 페닐기 및 비닐기 중 어느 하나일 수 있다.

[0065] 최근 디아조신(diazocine)의 원자가 토토머(valence tautomer)에 배위하는 루이스 산을 추가하여 소분자의 방출을 유도하는 디아조신에 대한 선택적 고리 수축 방법이 개발되었는데, 원자가 토토머화 반응을 통한 루이스 산

매개 고리축소 반응은 필요한 출발 물질, 즉, 공액 8π-전자 디아제핀 및 기타 8π-전자 고리 골격을 얻는 것이 매우 어렵다. 본 발명자들은 연구를 진행한 결과, 구리 촉매의 작용을 통해 질소-방향족 양쪽성이온과, 알카인 화합물로부터 고리를 만들어 8π-전자 1,4-디아제핀을 형성하고, 상기 고리축소 반응을 통해 피롤로[1,2-a]퀴놀린(pyrrolo[1,2-a]quinoline)을 합성하는 원-포트(one-pot) 캐스케이드 반응을 확립하는데 성공하였다. 기존의 반응은 주로 전자 탈리 에스테르, 아미드 또는 니트릴 부분으로 치환된 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 제공하는 반면, 본 발명자들이 개발한 방법은 다양한 아릴 또는 알킬 치환된 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 제공할 수 있는 장점이 있다.

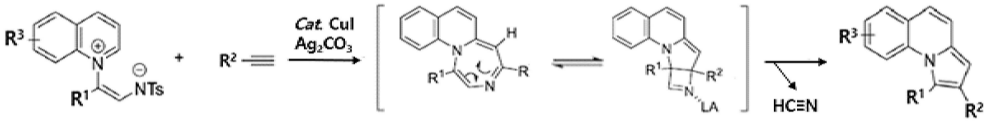
[0066] 화학식 1의 질소-방향족 양쪽성이온은 5-원자 신톤(synthon)으로 작용할 수 있고, 1,4-디아제핀 유도체를 제공할 수 있는 물질로, 알카인, 벤진, 일렌아미드, 또는 케텐과 함께 [5+2] 고리화첨가 반응([5+2] cycloadditions reaction)을 거쳐 융합된 1,4-디아제핀을 형성할 수 있다. 그 중에서도 알카인과 상기 질소-방향족 양쪽성이온을 반응시켰을 때, 높은 수율로 고리화 반응이 일어나 화학식 2의 1,4-디아제핀을 형성할 수 있다.

[0067] 상기 제1 단계에서, 구리 촉매는 알카인 화합물과 반응하여 수소의 탈리에 의해 알카인-구리 화합물을 형성하는데, 상기 알카인-구리 화합물은 질소-방향족 양쪽성이온(화학식 1)의 고리의 질소 부분을 위치 선택적으로 공격하여 알카인이 고리에 결합하게 되고, N-tosyl 말단기와 결합하는 [5+2] 고리화 첨가반응을 통해 화학식 2의 1,4-디아제핀을 생성하게 된다.

[0068] 알카인과 같은 삼중 결합의 양쪽에 전자 끌개 그룹이 있는 삼중 결합 물질을 사용하는 경우, [5+2] 고리화 첨가반응이 잘 진행되기는 하지만, 기질(substrate)이 한정되는 단점이 있는데, 본 발명과 같이 구리 촉매를 이용할 경우, 상기 삼중 결합 물질의 말단이 산성을 띄기 때문에 구리와 쉽게 반응하여 구리-아세틸라이드(copper acetylide) 화합물이 쉽게 형성되는 장점이 있다. 상기 구리-아세틸라이드는 친핵성이 매우 높은 물질로, 화학식 1의 질소-방향족 양쪽성이온과 반응할 경우 화학식 2의 1,4-디아제핀을 쉽게 형성할 수 있는 효과가 있다.

[0069] 하기의 반응식 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 피롤로[1,2-a]퀴놀린의 제조 반응을 나타내는 반응식을 개략적으로 나타낸 것이다.

[0070] [반응식 1]

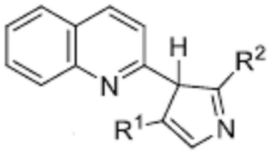
[0071] 


[0072] 상기 화학식 2 및 반응식 1에서 $R^2$는 알카인으로부터 수소 탈리에 의해 결합된 치환기로 상기 $R^1$과 $R^2$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노기, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 알킬옥시기, 치환 또는 비치환된 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 치환 또는 비치환된 아릴아민기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 톨루엔설폰(토실, Ts), $-SO_2CF_3$, 니트로기, 술폰산기, 설포네이트기, 아실기, 알데하이드기, 카르복실기, 알콕시카보닐기, 치환 또는 비치환된 아미노카보닐기 및 니트로소기(-N=O) 중 어느 하나일 수 있다.

[0073] 상기 제1 단계의 고리화첨가 반응으로 형성된 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀을 보면, [5+2] 고리화 첨가반응에 의해 팔각 고리가 형성되어 있는데, 상기 팔각 고리는 tosyl(Ts)기로 인해 완전히 컨쥬게이션(conjugation)되어 있지 않다. 상기 제2 단계에서는 상기 화학식 2로 표시되는 1,4-디아제핀 화합물을 원자가 토토머화 반응(valence tautomerization)시켜 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)을 생성하게 된다. 상기 원자가 토토머화 반응은 1,4-디아제핀을 염기 처리하여 이루어지며, 화학식 2의 팔각 고리에 결합된 Tosyl(Ts)가 탈리된다. 그 결과, 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)은 완전히 컨쥬게이션된다.

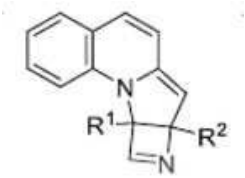
[0074] 상기 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀은 구조적으로 불안정하게 되며, 동적 평형에 의해서 하기 화학식 3-1과, 하기 화학식 3-2의 원자가 토토머(valence isomer)를 형성하게 된다.

[0075] [화학식 3-1]



[0076]

[0077] [화학식 3-2]



[0078]

[0079] 위와 같이 불안정한 완전히 컨쥬게이션된 화학식 3으로 표시되는 컨쥬게이션 1,4-디아제핀(공액 8π-전자 디아제핀)에 루이스 산(Lewis Acid)이 첨가되면, 화학식 3-2의 중간체에서 질소 원자와 루이스 산이 배위되면서, 상기 제3 단계의 고리축소 반응을 통해 피롤로[1,2-a]퀴놀린이 형성된다.

[0080] 상기 루이스 산은 구리 화합물, 티타늄 화합물, 지르코늄 화합물, 알루미늄 화합물 및 은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 이들 중 2종 이상의 혼합물일 수 있고, 나아가, 붕소, 주석, 아연, 구리, 비스무스, 몰리브덴, 텅스텐 및 바나듐 등의 금속염으로 구성된 군으로부터 선택된 1종일 수 있다. 본 발명에서 사용되는 구리 촉매는 상기 루이스 산 역할을 하기 때문에 추가의 루이스 산을 투입하지 않더라도 제3 단계의 고리축소 반응이 일어날 수 있다. 그러나, 추가의 루이스 산을 첨가할 경우 보다 높은 수율로 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 수득할 수 있다.

[0081] 더욱 구체적으로는, $Ag_2CO_3$와 같은 은염(silver salt)의 루이스 산을 사용하는 경우, 피롤로[1,2-a]퀴놀린의 수율이 가장 높게 형성될 수 있다.

[0082] 상기 제3 단계에서의 고리축소 반응은 50 내지 120 ℃에서 이루어지는 것이 바람직하다. 상기 고리축소 반응은 반응온도에 민감할 수 있는데, 반응온도가 50 ℃ 미만이면 고리축소 반응이 억제될 수 있고, 120 ℃를 초과하면 반응 결과물이 분해되는 단점이 있다. 특히 반응온도가 80 ℃ 이상일 경우 가장 높은 수율로 화학식 4로 표시되는 목적 화합물을 수득할 수 있다.

[0083] 또한, 제3 단계에서의 고리축소 반응은 원료 물질 기질(substrate)마다 다소 차이가 있으나, 6시간 이상 반응을 시키는 것이 바람직하다. 상기 반응 시간이 6시간 미만이면, 반응이 충분히 이루어지지 않아 목적 화합물의 수율이 떨어지는 단점이 있다.

[0084] 본 발명에 따른 고리화첨가 반응과 고리축소 반응을 통한 피롤로[1,2-a]퀴놀린의 제조방법에 사용되는 용매로는 극성 용매가 바람직하며, 극성 용매가 아닌 경우, 반응물질인 질소-방향족 양쪽성이온이 용매에 잘 용해되지 않기 때문에 고리화 첨가 반응과 고리 축소 반응은 잘 일어나지 않게 된다. 극성 용매라면 특별히 제한을 두는 것은 아니나, N,N-디메틸포름아미드(DMF, N,N-dimethylformamide)를 사용했을 경우 목적 화합물의 수율이 보다 높게 형성될 수 있다.

[0085] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 질소-방향족 양쪽성이온의 고리화첨가 반응 및 고리축소 반응 경로를 도시한 것으로, 도 1을 통해 본 발명의 일 실시예에 따른 피롤로[1,2-a]퀴놀린의 제조 과정을 보다 구체적으로 설명한다.

[0086] 도 1을 참조하면, 상기 구리 아세틸라이드 A' 는 구리 촉매와 말단 알카인 A의 반응에 의해 쉽게 형성된다. 질소-방향족 양쪽성이온 1이 구리 아세틸라이드 A'에 의해 위치 선택적으로 공격을 받아, 중간체 1-1로 쉽게 전환된다. 중간체 1-1의 추가 7-endo-dig cyclization화를 통해 N-토실-1,4-디아제핀(N-tosyl-1,4-diazepine) 중간체 2가 형성된다. 탈양성자화 의해 유발된 중간체 2의 탈토실화는 완전히 컨쥬게이션된 1,4-디아제핀 중간체 3으로 전환되는데, 상기 8π-전자 중간체 3은 불안정하며, 원자가 토토머(valence tautomers)인 3-1 및 3-2와 동적 평형상태에 있을 것으로 보인다. 여기에 은염과 같은 루이스 산에 의해 원자가 토토머인 IV의 retro-[2+2] 고리축소 반응이 촉진되면, HCN의 가스 발생과 함께 화합물 3-1이 아닌 피롤로[1,2-a]퀴놀린 화합물 4가 최종

생성물로 생성된다.

[0087] 한편, 다양한 기질을 통해 치환된 피롤로[1,2-a]퀴놀린의 합성을 통해, 생성 목적물인 화학식 4의 $R^3$가 전자공여성 치환기일 경우 반응속도를 가속화하여 상기 목적 생성물의 수율을 향상시킬 수 있다는 점을 확인하였다.

[0088] 상기 전자공여성 치환기로는, 카르복시기, 아미노기, 수산기, 알콕시기, 알킬아미드기, 아실옥시기, (디)알킬포스피노기, 알킬티오기, 설프히드릴기, 페닐기, 비닐기 및 알킬기 등이 해당되는데, 특히 알콕시기인 경우 반응속도를 가장 가속화할 수 있어 바람직하다.

[0089] 이와는 상이하게 $R^1$이 메톡시기와 같은 전자공여성 치환기일 경우에는 목적 화합물의 수율이 보다 낮아졌고, $R^1$이 전자를 끄는 치환기인 경우, 목적 생성물의 수율이 높게 형성되었다. 상기 전자를 끄는 치환기는 $-SO_2CF_3$, 니트로기, 술폰산기, 설포네이트기, 아실기, 알데하이드기, 카르복시기, 알콕시카보닐기, 치환 또는 비치환된 아미노카보닐기 및 할로겐 등이 있으며, 그 중에서도 $-CF_3$, $-NO_2$인 경우 반응 속도를 더욱 가속화시킬 수 있어 바람직하다.

[0090] $R^2$ 또한, 전자를 끄는 그룹은 목적 화합물의 반응 수율을 가속시킬 수 있는데, 그 중에서도 $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, 나프틸기 및 페난트레일기도 목적 화합물의 수율을 향상시킨다.

[0091] **1. 실험예 1**

[0092] 하기 반응식 2는 5a의 질소 방향족 양쪽성이온과 6a로 표시되는 알카인 화합물을 DMF 용매에 10 mol%의 CuI 촉매, 1.0 equiv의 $Ag_2CO_3$ 루이스 산의 첨가 및 100 ℃에서 16시간의 반응 조건 하, 7a의 피롤로[1,2-a]퀴놀린을 생성하는 것을 나타내는 것으로, 상기 반응 결과를 조건 1로 설정하고, 조건 2 ~ 8에서 반응 조건을 달리하여 각 조건의 수율을 하기 표 1과 같이 도출하였다.

[0093] [반응식 2]

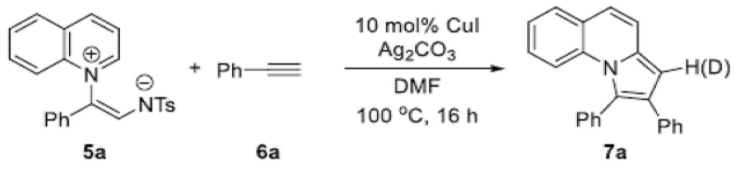
[0094] 


표 1

[0095]

| 조건 | 반응 조건 | 수율(%)[b] |
|---|---|---|
| 1 | - | 80(76[c]) |
| 2 | 6a 대신 ethyl propiolate | <1[d] |
| 3 | $Ag_2CO_3$ 사용하지 않음 | 42 |
| 4 | $Ag_2CO_3$ 대신 $K_2CO_3$ | 65 |
| 5 | $Ag_2CO_3$ 대신 $TiCl_4$ | <1 |
| 6 | $Ag_2CO_3$ 대신 $Sc(OTf)_3$ | <1 |
| 7 | 25℃ 이하에서 반응 | 6 |
| 8 | 용매로 DMF/D2O [1:1 (v/v)] 사용 | 75[e] |

[0096] ※ 조건: 5a (0.1mmol), 6a (1.5 equiv), CuI(10 mol%), $Ag_2CO_3$ (1.0 equiv), DMF(3 mL), 100 ℃, 16h. b는 internal standard로 1,1,2,2-tetrachloroethane에 기초한 H NMR 수율, c는 격리된 수율, d는 해당 제품의 수율, e는 76% 수주의 D 혼입이 관찰됨.

[0098] 반응식 2에서 반응 조건의 변화 없이 실시한 조건 1의 경우의 수율은 80%였다. 페닐-아세틸렌 6a와 달리 에틸

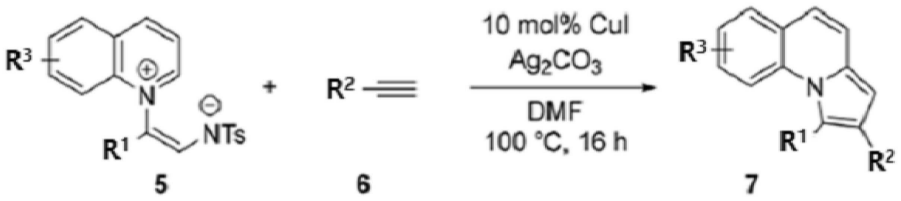
프로피올레이트를 사용하는 경우인 조건 2는 생성물 7a로 변형되지 않았다. 또한, 조건 3 및 4와 같이 $Ag_2CO_3$가 제거되면 생성물 7a의 수율이 감소하기 때문에 은 염도 본 반응에 있어서 중요한 역할을 하는 것을 확인할 수 있다.

[0099] 한편, 조건 5 및 6에서 보는 바와 같이 컨쥬게이션된 8원 고리화합물의 원자가 토토머의 재배열을 돕는 것으로 알려진 루이스 산은 상기 반응식 2의 반응을 완전히 억제하는 것으로 나타났다. 조건 7에서 보는 바와 같이, 25 ℃ 이하에서는 반응이 거의 진행되지 않아 고리화첨가 반응 및 고리수축 반응은 온도에 민감한 것으로 나타났다. 또한, DMF와 D2O를 용매로 사용한 조건 8의 경우 5a와 6a를 반응시켰을 때 7a의 C3에서 중수소의 76% 혼입이 관찰되었으며, 이는 7-endo digcyclization이 구리-아세틸라이드의 디아로마티브 어디션(dearomative addition) 첨가 후에 일어날 수 있음을 암시한다.

[0100] **2. 실험예 2**

[0101] 하기 반응식 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 질소-방향족 양쪽성이온의 [3+2] 고리화첨가 및 고리축소 반응을 개략적으로 나타낸다.

[0102] [반응식 3]



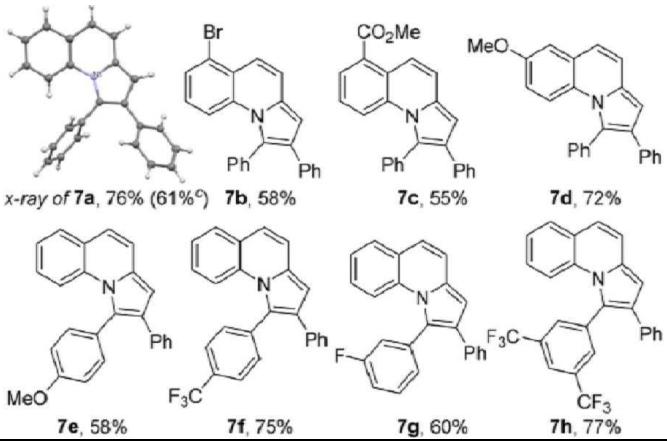

[0103]

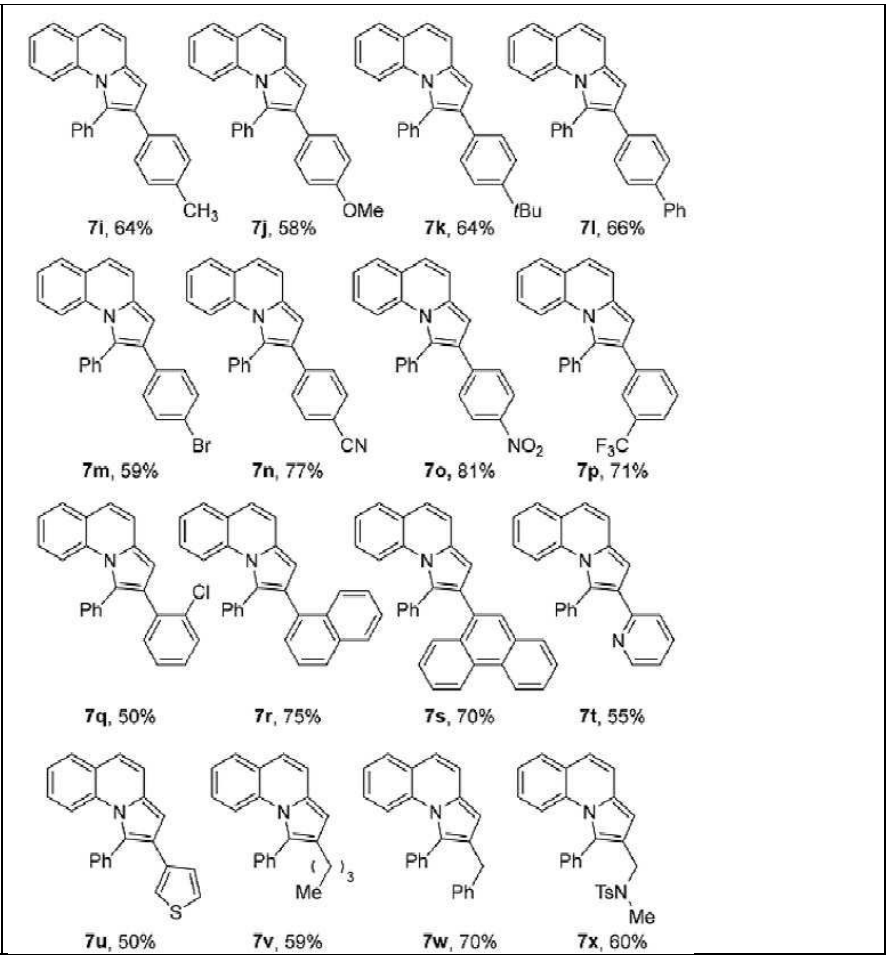
[0104] 반응조건: N-aromatic zwitterion (5, 0.1 mmol), alkyne(6, 1.5 equiv), CuI (10 mol%), $Ag_2CO_3$ (1.0 equiv), DMF (3 mL), 100 ℃, 16 h. c는 하기 조건의 수율 - 2.5 mmol (1.0 g) of 5a, 3.75 mmol (0.41 mL) of 6a, CuI (10 mol%), Ag2CO3 (2.6 mmol), and DMF (30 mL) at 100 ℃ for 16 h.

[0105] 또한, 하기 표 2는 다양한 질소-방향족 양쪽성이온과 알카인 화합물의 기질들을 상기 반응식 3 제조방법에 따라 반응시켜 제조한 피롤로[1,2-a]퀴놀린 화합물들의 구조와 수율을 나타낸 것이다.

표 2

[0106]

| | |
|---|---|
| N-aromatic zwitterion vatiraions |  |

| | |
|---|---|
| alkyne variations |  |

[0108] 상기 표 2에서 7a ~ 7d는 각각 퀴놀리늄(Quinolinium) 백본에 형성된 치환기 $R^3$의 종류에 따른 목적 생성물을 나타낸 것으로, 퀴놀리늄 백본에 치환기($R^3$)가 없는 경우(수소 원자인 경우인 7a)와 메톡시($R^3$)가 형성된 경우의 수율이 각각 76%와 72%로 수율이 높은 것으로 나타났다. 특히 전자공여성 치환기인 메톡시기는 반응속도를 가속화하여 10시간 내에 생성물 7d를 수율 72%로 형성하였다.

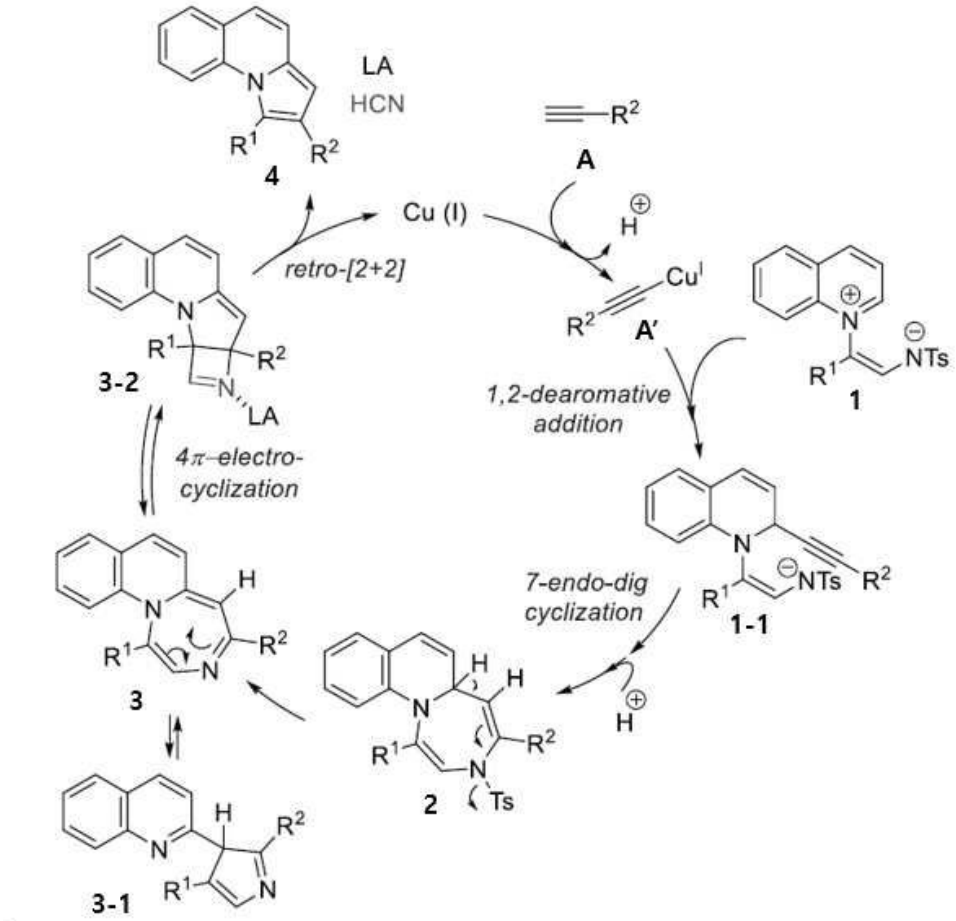
[0109] 한편, 7e ~ 7h는 $R^1$의 종류에 따른 목적 생성물을 나타낸 것인데, 퀴놀리늄 백본에 메톡시기가 형성된 경우와 달리 $R^1$ 부분에 메톡시벤젠을 갖는 경우 수율이 낮은 것을 확인할 수 있다. 반면, 7f ~ 7h는 $R^1$이 각각 $F_3C$, F, $CF_3$의 치환기가 형성된 벤젠인 경우를 나타내는데, 상기 $F_3C$, F, $CF_3$는 전자를 끄는 치환기로 구리 촉매의 영향을 보다 효과적으로 받아 최적화된 반응 조건에서 어려움 없이 목적 생성물 7f ~ 7h를 형성한다는 것을 확인할 수 있다.

[0110] 한편, 7i ~ 7x는 다양한 말단을 갖는 알카인 6이 기질로 사용될 경우의 목적 생성물의 구조와 수율을 나타낸 것이다. 그 중 7i ~ 7o는 아릴 알카인을 나타낸 것으로, 거의 모든 아릴 알카인은 파라 위치의 치환기에 상관없이 고리수축 경로를 포함한 캐스케이드 반응에 원활하게 참여하여 높은 수율로 목적 생성물을 수득할 수 있는 것으로 나타났다. 특히, 니트릴 및 니트로 치환된 아릴 알카인과 같은 강한 전자 결핍 알카인과의 반응이 반응 효율면에서 우수하였음을 확인하였다.

[0111] 또한, 7q와 같이 $R^2$가 1-클로로-2-에트닐벤젠(1-chloro-2-ethnylbenezene)일때, 수율이 50%인 반면, 부피가 큰 나프틸기(7r) 및 페난트레닐기(7s) 치환된 알카인은 7q보다 높은 수율(각각 75%, 70%)을 나타내는 것으로 나타났다. 7q와 유사하게 헤테로아렌으로 치환된 알카인의 경우도 다소 낮은 수율을 보였으며, 알킬 치환된 알카인인 7v ~ 7x의 경우에는 중간 정도 수준의 수율(각각 59%, 70%, 60%)을 나타내었다.

도면

도면1


LA
HCN
4
A
Cu (I)
retro-[2+2]
3-2
A'
1,2-dearomative addition
1
NTs
4π–electro-cyclization
7-endo-dig cyclization
1-1
3
2
Ts
3-1