



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월19일
(11) 등록번호 10-1819824
(24) 등록일자 2018년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/89 (2006.01) C07D 215/60 (2006.01)
C07D 217/08 (2006.01) C07D 241/52 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 213/89 (2013.01)
C07D 215/60 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-0073066
(22) 출원일자 2016년06월13일
심사청구일자 2016년06월13일
(65) 공개번호 10-2017-0140832
(43) 공개일자 2017년12월22일
(56) 선행기술조사문헌
Metal-free Methylation of Pyridine N-Oxides
C-H Bond by Using Peroxides, Org. Biomol.
Chem.*
Copper-Catalyzed Diastereoselective Addition
of Diborylmethane to N-tert-Butanesulfinyl
Aldimines: Synthesis of β -aminoboronates,
Organic letters.*
Regioselective Metal-Free Cross-Coupling of
Quinoline N-Oxides with boronic Acids,
Organic letters.
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
포항공과대학교 산학협력단
경상북도 포항시 남구 청암로 77 (지곡동)

(72) 발명자
조승환
경상북도 포항시 남구 지곡로 155 6동 1003호 (교
수아파트)
김정훈
경상남도 김해시 진례면 고모로 220 106동 806호
(송현리, 현대아파트)
조우현
서울특별시 노원구 노해로 508 주공APT 626동 90
4호

(74) 대리인
박상훈

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 1,1-알킬 이불소 화합물을 이용한 헤테로고리 N-옥사이드의 위치 선택적 알킬화 방법

(57) 요약

본 발명은 헤테로고리 N-옥사이드의 위치 선택적 알킬화 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 1,1-알킬 이불소 화합물을 이용한 헤테로고리 N-옥사이드의 위치 선택적 알킬화 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 방법은 헤테로고리 N-옥사이드 화합물과 1,1-알킬 이불소 화합물을 염기로 반응시켜 알킬화한다.

본 발명에 의해서 N-헤테로 고리 화합물을 전이금속이 없이도 선택적으로 알킬화할 수 있는 방안이 개시되었다. 또한, 선택적 알킬화가 가능하여 알킬화 공정의 순서를 선택적으로 조절할 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07D 217/08 (2013.01)

C07D 241/52 (2013.01)

C07F 5/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015036326

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 재단법인한국연구재단

연구사업명 일반연구자지원사업(신진연구)

연구과제명 1,1-알킬보론 화합물의 화학 및 입체 선택적 축매반응 개발

기여율 1/1

주관기관 포항공과대학교 산학협력단

연구기간 2015.07.01 ~ 2016.06.30

명세서

청구범위

청구항 1

헤테로고리 N-옥사이드 화합물을 알킬화시키는 방법에 있어서,

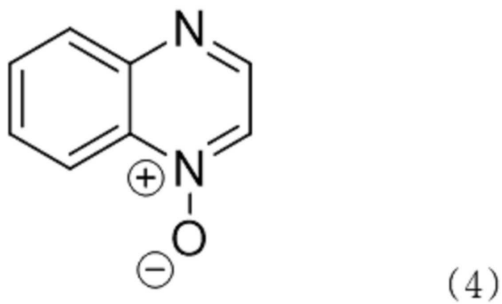
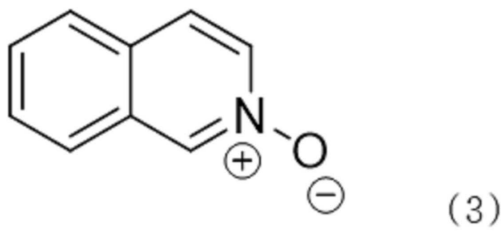
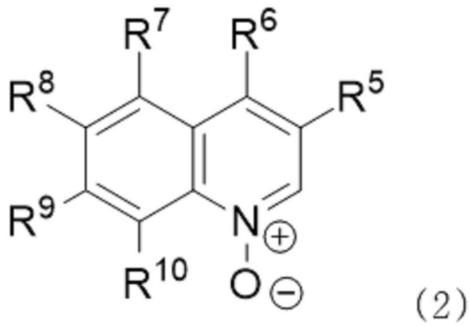
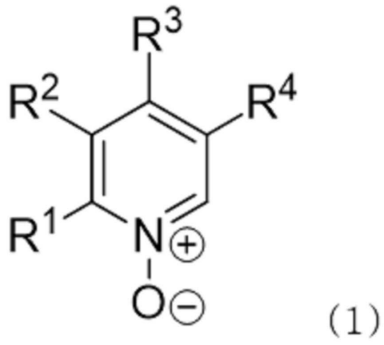
헤테로고리 N-옥사이드 화합물과 1,1-알킬이붕소 화합물을 염기로 반응시켜, N-옥사이드기는 환원시키고, N-옥사이드기의 옆에 위치한 2번 탄소는 알킬화시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 2번 탄소는 -H기를 가지는 2차 탄소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

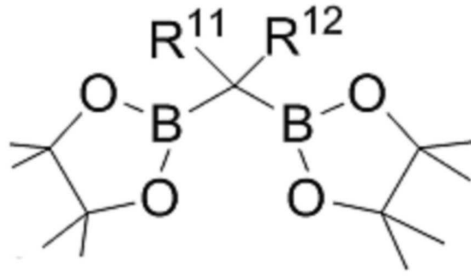
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 헤테로 고리 N-옥사이드 화합물은 하기 화학식 (1), (2), (3) 또는 (4)로 표현되는 것을 특징으로 하는 방법.



여기서, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 R10은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬, 아릴, 할로젠화물, 복소환기, 및 질소, 산소 원자 또는 이들의 유도체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 알킬 이붕소 화합물은 하기 일반식 (5)로 표현되는 것을 특징으로 하는 방법.



(5)

여기서, R11 또는 R12는 독립적으로 상이하거나 동일한 수소 또는 탄소수 1-20의 알킬.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 염기는 알칼리염 (Li, Na, K)을 포함하는 탄소수 1-6의 알콕시 염기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 염기는 MX로 표현되며,

여기서, Li, Na, K, Cs로 이루어진 그룹에서 하나 이상 선택되는 알칼리염이며, X는 F, Cl, Br, I에서 선택되는 하나 이상의 할로젠 화합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 반응은 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 또는 이들의 혼합물 용매에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 반응은 50-120 °C에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

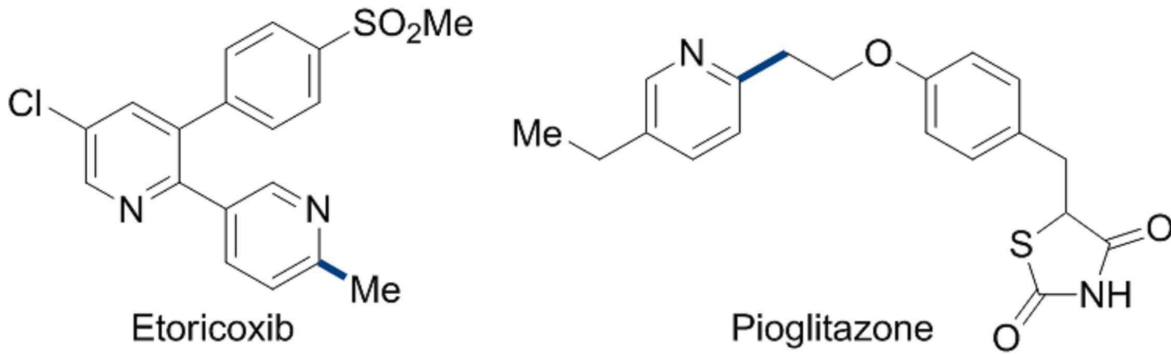
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 헤테로고리 N-옥사이드의 위치 선택적 알킬화 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 1,1-알킬 이봉소 화합물을 이용한 헤테로고리 N-옥사이드의 위치 선택적 알킬화 방법에 관한 것이다.

배경 기술

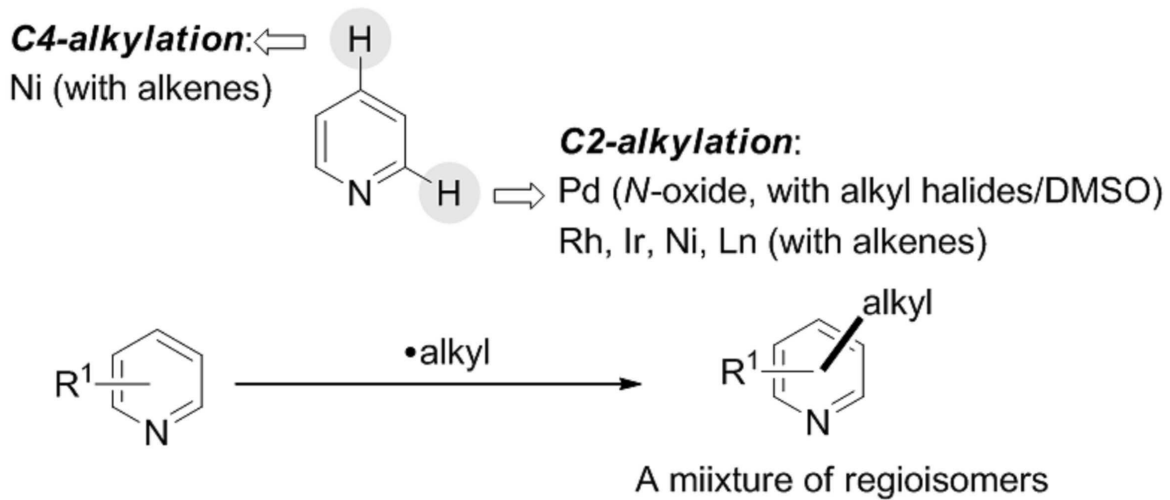
[0002] N-헤테로 고리 화합물에의 직접적인 알킬화 반응은 다양한 생물학, 제약, 농학 등에서 사용되는 알킬화된 N-헤테로 고리 화합물을 만드는 편리하고 경제적인 방법으로 각광받고 있다. 하기는 알킬 그룹을 포함하는 대표적인 약품이다.



[0003]

[0004]

따라서, 알킬화된 N-헤테로 고리 화합물을 합성하기 위해 다양한 후전이 금속 또는 란타늄 금속촉매를 이용한 N-헤테로 고리 화합물의 선택적 탄소-수소 활성화를 통한 알킬화 개발되었다. 광(光)촉매, 금속촉매, 혹은 당량의 산화제를 이용한 라디칼 알킬화 반응 또한 폭넓게 연구되었다.



[0005]

[0006]

그러나 금속촉매는 비싼 가격과 반응 후 금속 부산물이 남아서 대량스케일로의 확장이 어렵고, 제약(製藥)산업에 활용하기에는 많이 제약(制弱)이 존재한다. 또한, 라디칼 접근법은 분리가 불가능한 구조 이성질체를 다량으로 만드는 경우가 많다. 따라서 전이금속촉매를 사용하지 않는 효율적이고 위치선택적인 알킬화 반응, 특히 메틸화 반응을 개발하는 것은 중요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

본원 발명에서 해결하고자 하는 다른 과제는 전이금속 촉매를 사용하지 않고 헤테로고리 N-옥사이드를 위치선택적으로 알킬화하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008]

상기와 같은 과제를 해결하기 위해서, 본 발명은

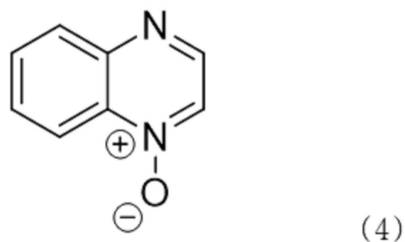
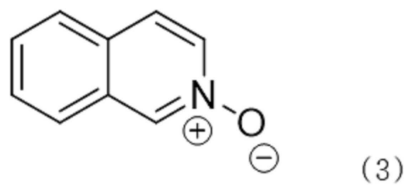
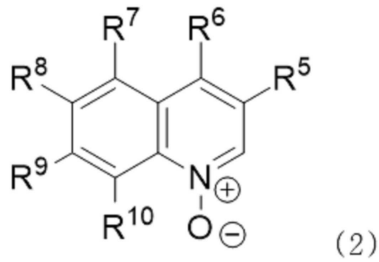
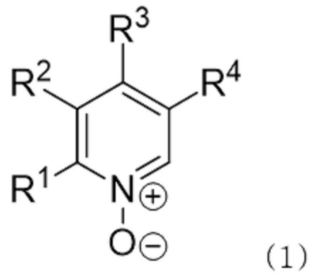
[0009]

헤테로고리 N-옥사이드 화합물을 1,1-알킬 이불소 화합물과 염기로 반응시켜 알킬화하는 것을 특징으로 한다.

[0010]

본 발명에 있어서, 상기 헤테로고리 N-옥사이드 화합물은 산소원자가 결합된 적어도 하나의 질소 원자를 고리에 포함하는 치환 또는 비치환된 복소환기로서, 방향족성을 가질 수 있으며, 통상 3~20원, 바람직하게는 3~14원, 보다 바람직하게는 5~10원의 단환식 복소환 또는 다환식 복소환 화합물일 수 있다. 단환식 복소환 화합물의 경우에는 5~6원의 것이 바람직하게, 다환식 복소환유래의 기의 경우에는 9~10원, 특히 9원의 것이 바람직하다.

[0011] 본 발명에 실시예에 있어서, 상기 헤테로고리 N-옥사이드 화합물은 하기 화학식 (1), (2), (3), 또는 (4)로 표현될 수 있다.



[0012]

[0013] 여기서, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 R10은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬, 아릴, 할로젠화물, 복소환기, 및 질소, 산소 또는 이들의 유도체일 수 있으며, 산소원자가 결합된 질소 원자에 인접한 탄소는 적어도 하나는 비치환된 상태이다.

[0014] 본 발명에 있어서, R1~R10은 치환기로서 탄소수 1~20, 바람직하게는 탄소수 1~6의 알킬기(alkyl group), 탄소수 1~20, 바람직하게는 탄소수 1~6의 알콕시기(alkoxy group), 탄소수 2~20, 바람직하게는 탄소수 2~7 알콕시카르보닐(carbalkoxy)기, 탄소수 2~20, 바람직하게는 탄소수 2~12의 알킬(alkyl) 카바모일(carbamoyl)기, 탄소수 6~14의 아릴기(aryl), 클로로기 및 탄소수 2~12의 알킬 아미노기(alkylamino group)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1~6개의 치환기를 가질 수 있다.

[0015] 일반식 (1) 또는 (2)의 R1~10 치환기로서 상기 탄소수 1~6의 알킬기(alkylgroup)인 경우에는 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필(propyl)기, 이소프로필(isopropyl)기, n-부틸기, 이소부틸(isobutyl)기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸(pentyl)기, 아이소펜틸(isopentyl)기, sec-펜틸(pentyl)기, tert-펜틸(pentyl)기, 네오펜틸(neopentyl)기, n-헥실(hexyl)기, 이소헥실(isohexyl)기, sec-헥실(hexyl)기, tert-헥실(hexyl)기, 네오헥실기 등을 들 수 있으며, 메틸기 또는 tert-부틸기 등이 바람직하다.

[0016] 일반식 (1) 또는 (2)의 R1~10 치환기로서 탄소수 1~6의 알콕시기(alkoxy group)는 예를 들면 메톡시(methoxy)기, 에톡시기(ethoxy group), n-프로폭시기(propoxy group), 이소프로폭시(isopropoxy)기, n-부톡시(butoxy)기, ISO 부톡시(butoxy)기, sec-부톡시(butoxy)기, tert-부톡시(butoxy)기,

n-펜틸옥시(pentyloxy)기, 이소펜틸옥시기, sec-펜틸옥시(pentyloxy)기, tert-펜틸옥시(pentyloxy)기, 네오펜틸옥시기, n-헥시르옥시기(hexyloxy)기, 이소헥시르옥시기, sec-헥시르옥시기(hexyloxy)기, tert-헥시르옥시기(hexyloxy)기, 네오헥시르옥시기 등을 들 수 있으며, 메톡시기, 벤질옥시 등이 바람직하다.

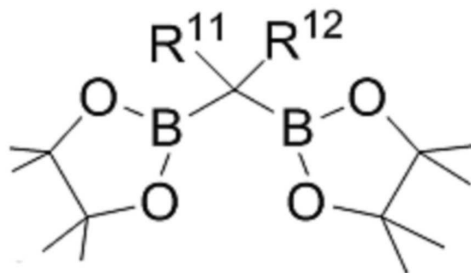
[0017] 일반식 (1) 또는 (2)의 R1~10 치환기로서 탄소수 2~7 알콕시카르보닐(carbalkoxy)기는 구체적으로는 예를 들면 메톡시카르보닐(methoxycarbonyl)기, 에톡시카르보닐(ethoxycarbonyl)기, n-프로폭시카르보닐기, 이소프로폭시(isopropoxy) 카르보닐기(carbonyl group), n-부톡시카르보닐(butoxycarbonyl)기, ISO 부톡시카르보닐(butoxycarbonyl) 기, sec-부톡시카르보닐(butoxycarbonyl) 기, tert-부톡시카르보닐(butoxycarbonyl) 기, n-펜틸옥시카르보닐기, 이소펜틸옥시 카르보닐기, sec-펜틸옥시카르보닐기, tert-펜틸옥시카르보닐기, 네오펜틸옥시 카르보닐기, n-헥시르옥시카르보닐기, 이소헥시르옥시카르보닐기, sec-헥시르옥시카르보닐기, tert-헥시르옥시카르보닐기, 네오헥시르옥시카르보닐기 등을 들 수 있으며, tert-부톡시카르보닐기등이 바람직하다.

[0018] 일반식 (1) 또는 (2)의 R1~10 치환기로서 탄소수 2~12의 알킬(alkyl) 카바모일(carbamoyl) 기로서는 카바모일(carbamoyl)(-CONH2)기의 수소원자(hydrogen atom) 2개가 탄소수 1~6, 바람직하게는 탄소수 1~3의 알킬기(alkyl group)로 치환된 것을 들 수 있어 구체적으로는 예를 들면 N,N-메틸에틸케톤(methylethyl) 카바모일(carbamoyl) 기, N,N-메틸-n-프로필(methylpropyl)카바모일(carbamoyl) 기, N,N-메틸이소프로필 카바모일(carbamoyl) 기, N,N-메틸-n-부틸 카바모일(carbamoyl) 기, N,N-메틸-tert-부틸 카바모일(carbamoyl) 기, N,N-메틸-n-헥시르카르바모일(hexylcarbamoyl)기, N,N-메틸시클로헥실(methylcyclohexyl) 카바모일(carbamoyl) 기, N,N-디메틸(dimethyl) 카바모일(carbamoyl) 기, N,N-디에틸(diethyl)카바모일(carbamoyl) 기, N,N-디시클로헥시르카르바모일기 등을 들 수 있으며, N,N-디에틸카바모일기 등이 바람직하다.

[0019] 일반식 (1) 또는 (2)의 R1~10 치환기로서 탄소수 6~14의 아릴기(aryl)로서는 예를 들면 페닐기(phenyl group), 나프틸기(naphthyl group), 안트라세닐기 등을 들 수 있다.

[0020] 일반식 (1) 또는 (2)의 R1~10 치환기로서 탄소수 2~12의 알킬 아미노기(alkylamino group)로서는 아미노기(amino group)(-NH2)의 수소원자(hydrogen atom) 2개가 탄소수 1~6, 바람직하게는 탄소수 1~3의 알킬기(alkyl group)로 치환된 것을 들 수 있어 구체적으로는 예를 들면 N,N-메틸에틸아미노기(methylethylamino), N,N-메틸-n-프로필아미노기(propylamino), N,N-메틸이소프로필 아미노기(amino group), N,N-메틸-n-부틸아미노기(butylamino), N,N-메틸-tert-부틸아미노기(butylamino), N,N-메틸-n-헥시르아미노기, N,N-메틸시클로헥실(methylcyclohexyl) 아미노기(amino group), N,N-메틸에틸아미노기(methylethylamino), N,N-디시클로 아미노기(amino group), N,N-디메틸아미노기 등(dimethylamino function)을 들 수 있다.

[0021] 본 발명에 있어서, 상기 알킬 이불소 화합물은 하기 일반식 (5)로 표현될 수 있다.



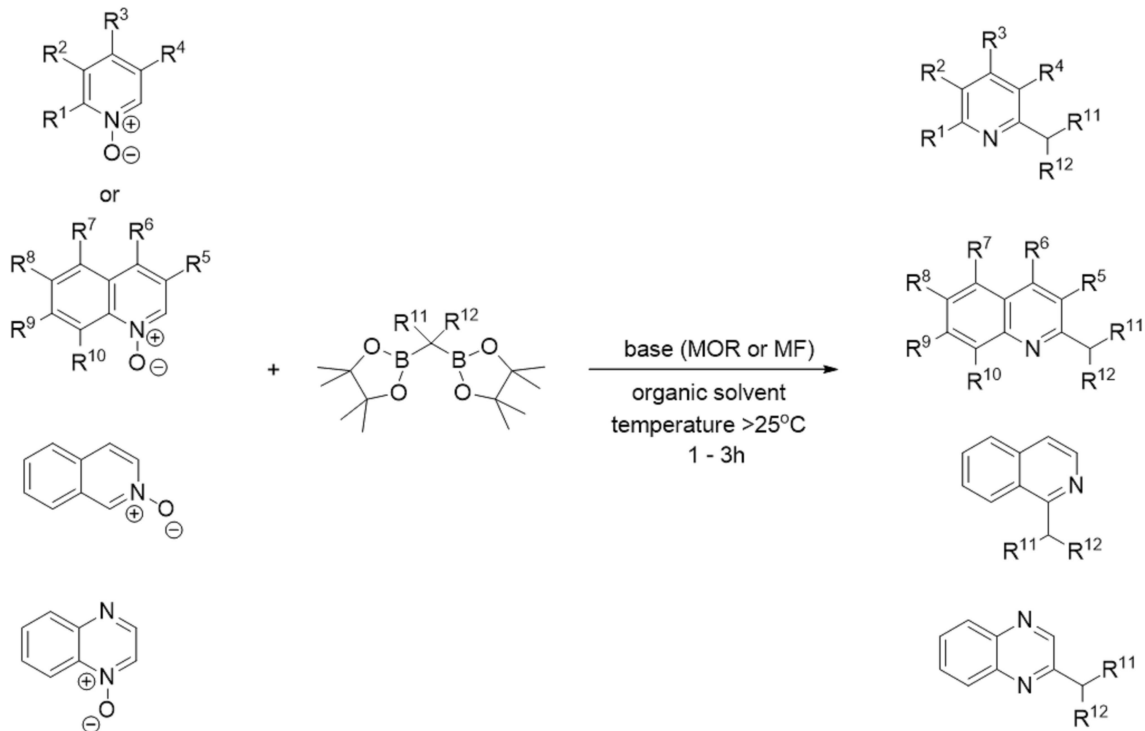
(5)

[0022] 여기서, R11 또는 R12 독립적으로 상이하거나 동일한 수소 또는 탄소수 1~20, 바람직하게는 탄소수 1~8의 알킬기이다.

[0024] 상기 일반식 (5)에서 R11, 및 R12의 탄소수 1~8의 알킬은 선형, 가지형에서도 좋고, 바람직하게는 탄소수 1~3, 보다 바람직하게는 탄소수 1의 것을 들 수 있다. 구체적으로는 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필(propyl)기, 이소프로필(isopropyl)기, n-부틸기, 이소부틸(isobutyl) 기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸(pentyl)기, 아 이소펜틸(isopentyl)기, sec-펜틸(pentyl)기, tert-펜틸(pentyl)기, 네오펜틸(neopentyl)기, 2-메틸부틸(methylbutyl)기, 1-에틸프로필기, n-헥실(hexyl)기, 이소헥실(isohexyl)기, sec-헥실(hexyl)기, tert-헥

키실(hexyl)기, 네오헥시실기, 2-메틸 펜틸기, 3-메틸 펜틸기, 1,2-디메틸부틸(dimethylbutyl)기, 2,2-디메틸부틸(dimethylbutyl)기, 1-에틸부틸기, 2-에틸부틸기, 시클로프로필(cyclopropyl)기, 시클로 부틸기, 시클로 펜틸(pentyl)기, 시클로헥실(cyclohexyl)기 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 메틸기, 에틸기가 바람직하다.

- [0025] 본 발명에 있어서, 상기 반응은 염기(Base) 조건하에서 이루어질 수 있다.
- [0026] 본 발명의 실시예에 있어서, 상기 염기는 알칼리염 (Li, Na, K)을 포함하는 알콕시 염기 (R : 알킬)를 사용할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 실시예에 있어서, 나트륨알콕사이드(sodium alkoxide)로서는 통상 탄소수 1~6, 바람직하게는 탄소수 1~4의 것을 들 수 있어 구체적으로는 나트륨메톡사이드(sodium methoxide), 나트륨(sodium) tert-부톡사이드 등이 바람직하다.
- [0028] 본 발명과 관련된 칼륨 알콕사이드로서는 통상 탄소수 1~6, 바람직하게는 탄소수 1~4의 것을 들 수 있어 구체적으로는 칼륨(potassium) tert-부톡사이드가 바람직하다.
- [0029] 본 발명과 관련된 리튬 알콕사이드로서는 통상 탄소수 1~6, 바람직하게는 탄소수 1~4의 것을 들 수 있어 구체적으로는 리튬 메톡사이드(Methoxide), 리튬(lithium) tert-부톡사이드(butoxide)등이 바람직하다.
- [0030] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 염기는 알칼리염 (Li, Na, K, Cs)을 포함하는 불소화 염기 (MF)를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 CsF이다.
- [0031] 본 발명에 있어서, 상기 유기 용매는 반응 원료나 첨가 물질들을 용해시킬 수 있는 한 특별한 제한 없이 사용할 수 있으며, 높은 수율을 얻기 위해서는 벤젠 및 벤젠 고리 유도체 용매 또는 테트라하이드로 푸난 및 그 유도체, 예를 들어 디옥산 또는 에테르 계열 용매, 또는 그 혼합 용매를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0032] 본 발명에 있어서, 상기 반응은 50 °C 이상의 반응 온도에서 이루어질 수 있으며, 적절한 반응 속도를 얻기 위해서는 80~120°C의 온도 범위가 바람직하다.
- [0033] 본 발명에 있어서, 상기 반응의 시간은 적절한 수율을 얻기 위해서는 1시간 이상의 반응 시간이 필요하며, 보다 높은 수율을 얻기 위해서는 3시간 이상, 예를 들어 3~24시간의 반응 시간, 보다 바람직하게는 3~12 시간의 범위에서 반응시키는 것이 좋다.
- [0034] 본 발명에 있어서, 1,1-알킬이불소 화합물을 이용한 알킬화 반응은 하기 반응식에 의해서 이루어질 수 있다.



[0035]

- [0036] R¹~R¹⁰은 수소, 알킬, 아릴, 할로젠화물, 복소환기, 및 질소, 산소 또는 이들의 유도체이며,
- [0037] R¹¹~R¹²은 수소, 또는 알킬 유도체이며,
- [0038] Base는 알칼리염 (Li, Na, K)을 포함하는 알콕시 염기 (R : 알킬) 또는 알칼리염(Li, Na, K, Cs)을 포함하는 불소 (F)염기이며,
- [0039] 유기용매는 반응에 악영향을 주지 않는 모든 유기 용매를 사용할 수 있으며 보다 바람직하게는 벤젠 및 벤젠고리 유도체 용매 또는 테트라하이드로 퓨란 (THF) 및 그 유도체 (dioxane, ether 계열)를 사용하는 것이 좋으며,
- [0040] 반응 온도는 80 °C의 반응 온도를 적용 가능하며, 바람직하게는 80°C를 적용하는 것이 좋다.
- [0041] - 반응 시간은 대부분 1시간 이상이면 적절한 수율이 얻어지며, 바람직하게는 3-6시간의 반응 시간을 적용 하는 것이 좋다.

발명의 효과

- [0042] 본 발명에 의해서 *N*-헤테로 고리 화합물을 전이금속이 없이도 선택적으로 알킬화할 수 있는 방안이 개시되었다. 또한, 선택적 알킬화가 가능하여 알킬화 공정의 순서를 선택적으로 조절할 수 있다.

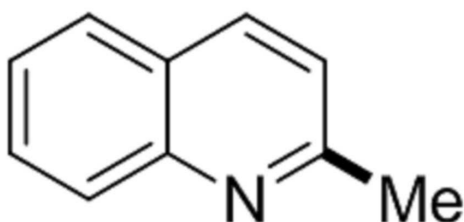
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 구체적으로 기술한다. 하기 실시 예는 본원 발명을 한정하기 위한 것이 아니며, 본 발명을 예시하기 위한 것이다.

[0044] 실시예 1

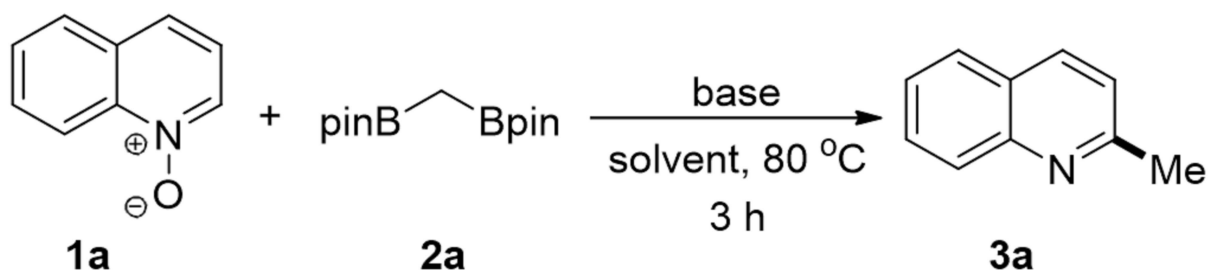
- [0045] 질소로 충전된 글러브 박스에서 4 mL 바이알(vial)에 퀴놀린 *N*-옥사이드 (29 mg, 0.20 mmol, **1a**), 메톡시 나트륨 (22 mg, 0.40 mmol), 이붕소화메테인 (110 mg, 0.4 mmol, **2a**)를 첨가하였다. 이 바이알은 PTFE/실리콘으로 코팅된 뚜껑으로 봉인된 채 글러브 박스에서 꺼내졌고, 80 °C 조건에서 3시간동안 교반(攪拌)기에서 반응을 진행하였다. 이후 반응 혼합물을 셀라이트 필터에서 여과(濾過)시킨 뒤 20 mL의 아세트산에틸로 세척하였고, 이를 감압조건에서 농축시켰다. 반응하지 않고 남은 이붕소화메테인을 제거하기 위해 여과액을 20mL 바이알에 옮겼으며, 과붕산나트륨(NaBO₃·4H₂O, 93 mg, 0.6 mmol)과 THF/증류수 (6.0 mL, 1:1)를 첨가한 뒤, 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 이후 혼합용액은 5.0 mL의 염수(鹽水, Brine)를 첨가해 반응을 종료시켰고, 아세트산에틸(10 mL x 3)로 유기층을 추출하였다. 이후 추출액을 황산마그네슘을 이용해 건조시킨 뒤 여과하였고, 감압조건에서 농축시켰다. 반응 혼합물은 실리카 겔 관 크로마토그래피를 통해 분리, 정제되어 (용리액 조건: *n*-헥세인:아세트산에틸 = 5:1) 노란색 액체 상태의 순수한 생성물 2-메틸퀴놀린 (**3a**)을 24 mg (85% 수득률) 구하였다.

- [0046] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 - 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 148.0, 136.3, 129.5, 128.8, 127.6, 126.6, 125.8, 122.1, 25.6.



- [0047]
- [0048] 실시예 1-1

- [0049] 하기 반응식(1-1)에 따라서, 실시예 1에서 반응 온도와 용매 및 염기를 변경하는 것을 제외하고는 동일하게 실시하였으며, 결과를 표 1에 나타내었다.



[0050]

[0051] (1-1)^[a]

entry	염기	용매	반응온도 (°C)	반응 수득률 (%) ^b
1	KOtBu	toluene	80	43
2	NaOtBu	toluene	80	68
3	LiOtBu	toluene	80	42
4	KOMe	toluene	80	<1
5	NaOMe	toluene	80	87(85 ^c)
6	LiOMe	toluene	80	2
7	CsF	toluene	120	40
8	NaOMe	THF	80	80
9	NaOMe	dioxane	80	79
10	NaOMe	toluene	50	69
11	-	toluene	80	<1

[0052]

[0053] ^a반응조건: **1a** (0.2 mmol), **2a** (2.0 당량), 염기 (2.0 당량), 용매 (2.0 mL)를 80 °C 조건에서 3시간동안 진행함. ^b¹H-NMR 수득률은 1,1,2,2-사염화에테인을 기준물질로 사용하였음. ^c 순수하게 분리된 생성물의 수득률임.

[0054]

α -불소화 탄소 음이온이 헤테로고리 N-옥사이드에 친핵성 방향족 치환반응이 가능할 것이라 추측하였다. 우리의 가설을 확인하기 위해 우선 퀴놀린 N-옥사이드, 이불소화메테인, tert-부톡시 칼륨을 톨루엔 용매에서 80로 반응을 보냈다. 놀랍게도, 유일한 생성물로 산소가 제거된 2-메틸퀴놀린이 순수한 수득률으로 합성됨을 관찰하였다 (Table 1, entry 1). 이후 다양한 염기를 테스트한 결과 (Table 1, entries 2-7), 메톡시 나트륨 (Table 1, entry 5)이 가장 좋은 수득률을 보였다. THF나 1,4-디옥산과 같은 다른 용매도 확인해봤지만 기존에 비해 수득률이 다소 낮았다 (Table 1, entries 8-9). 온도를 50 이하로 낮출 경우 수득률이 감소하였지만 여전히 반응이 진행됨을 관찰 하였다 (Table 1 entry 10). 하지만 염기를 첨가하지 않을 시에는 반응이 진행되지 않았다 (Table 1 entry 11).

[0055]

이후 최적화시킨 반응 조건을 사용하여 많은 종류의 헤테로고리 N-옥사이드에 메틸화 반응을 진행하였다. 우선 다양한 퀴놀린 유도체 계열(**3b-3e**)의 시료들이 모두 메틸화 반응에서 높은 수득률을 보였다. 3당량의 이불소화 메테인 조건에서 벤조[h]퀴놀린 N-옥사이드(**3f**)는 85%의 수득률을 보였다. 2, 4번 자리가 방향족으로 치환된 피리딘 N-옥사이드(**3g, 3i**)에서도 반응은 잘 진행되었다. 벤질옥실기(**3i**), 아마이드기(**3j, 3r**), 보호된 알데하이드기(**3l**), 보호된 알코올기(**3s, 3t**), 보호된 아민기(**3r**), 알킬기(**3v**)가 치환된 피리딘 N-옥사이드 역시 좋은 수

득률을 보였다. 3-페닐피리딘 *N*-옥사이드(**3n**)의 경우, 2-메틸-5-페닐피리딘과 2-메틸-3-페닐피리딘이 1:1의 비율로 총 36% 합성되었다. 이 반응은 기존의 질소위치가 아닌 아이소퀴놀린 *N*-옥사이드(**3o**), 2자리 질소계열 리간드의 전구체로 많이 쓰이는 비대칭한 2,2-바이피리딘 *N*-옥사이드(**3n**), 1,10-페난트롤린(**3q**)에서도 활용될 수 있었다.

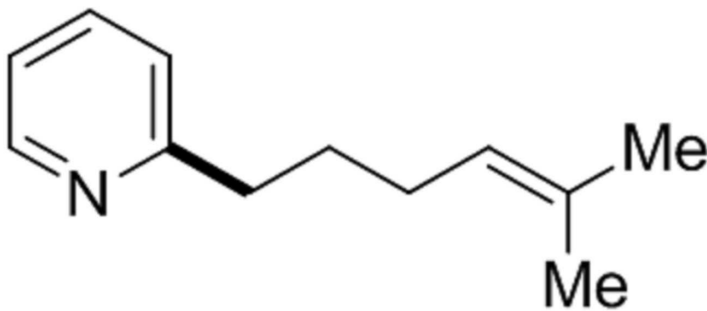
[0056] 또한 반응의 규모를 5 mmol로 크게 늘린 경우에도 퀴놀린 *N*-옥사이드는 아무 문제없이 **3a**로 반응하였다. *N*-헤테로 고리화합물의 메틸화 반응이 어렵고, 반응물과 생성물의 분리 역시 매우 어려운 상황에서, 본 반응은 메틸화 반응 결과물의 획기적이고 간단한 분리법을 제시하였다.

[0057] 실시예 2

[0058] **2-(5-메틸헥스-4-엔-1-일)피리딘 (3aa)**

[0059] 질소로 충전된 글러브 박스에서 4 mL 바이알(vial)에 피리딘 *N*-옥사이드 (19 mg, 0.20 mmol), 메톡시 나트륨 (32 mg, 0.60 mmol), 1,1-알킬이붕소 화합물 (140 mg, 0.4 mmol, **2d**)를 첨가하였다. 이 바이알은 PTFE/실리콘으로 코팅된 뚜껑으로 봉인된 채 글러브 박스에서 꺼내졌고, 80 °C 조건에서 3시간동안 교반(攪拌)기에서 반응을 진행하였다. 이후 반응 혼합물을 셀라이트 필터에서 여과(濾過)시킨 뒤 20 mL의 아세트산에틸로 세척하였고, 이를 감압조건에서 농축시켰다. 반응하지 않고 남은 1,1-알킬이붕소 화합물을 제거하기 위해 여과액을 20mL 바이알에 옮겼으며, 과붕산나트륨(NaBO₃·4H₂O, 93 mg, 0.6 mmol)과 THF/증류수 (6.0 mL, 1:1)를 첨가한 뒤, 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 이후 혼합용액은 5.0 mL의 염수(鹽水, Brine)를 첨가해 반응을 종료시켰고, 아세트산에틸(10 mL x 3)로 유기층을 추출하였다. 이후 추출액을 황산마그네슘을 이용해 건조시킨 뒤 여과하였고, 감압 조건에서 농축시켰다. 반응 혼합물은 실리카 겔 관 크로마토그래피를 통해 분리, 정제되어 (용리액 조건, *n*-헥세인:아세트산에틸 = 10:1) 노란색 액체 상태의 순수한 생성물 2-(5-메틸헥스-4-엔-1-일)피리딘(**3aa**)을 15 mg (42% 수득률) 구하였다.

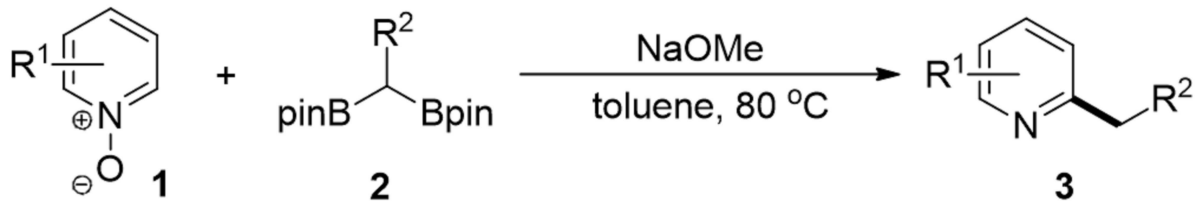
[0060] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.52 - 8.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 149.3, 136.4, 132.0, 124.3, 122.9, 121.0, 38.1, 30.2, 27.8, 25.9, 17.9; HRMS (EI) calc'd for C₁₂H₁₇N (M⁺) 175.1361, found 175.1359.



[0061]

[0062] 실시예 2-1

[0063] 하기 반응식(2-1)에 따라서, 실시예 2에서 헤테로사이클릭 화합물과 이붕소 화합물의 알킬기를 변경하는 것을 제외하고는 동일하게 실시하였으며, 결과를 표 2에 나타내었다.

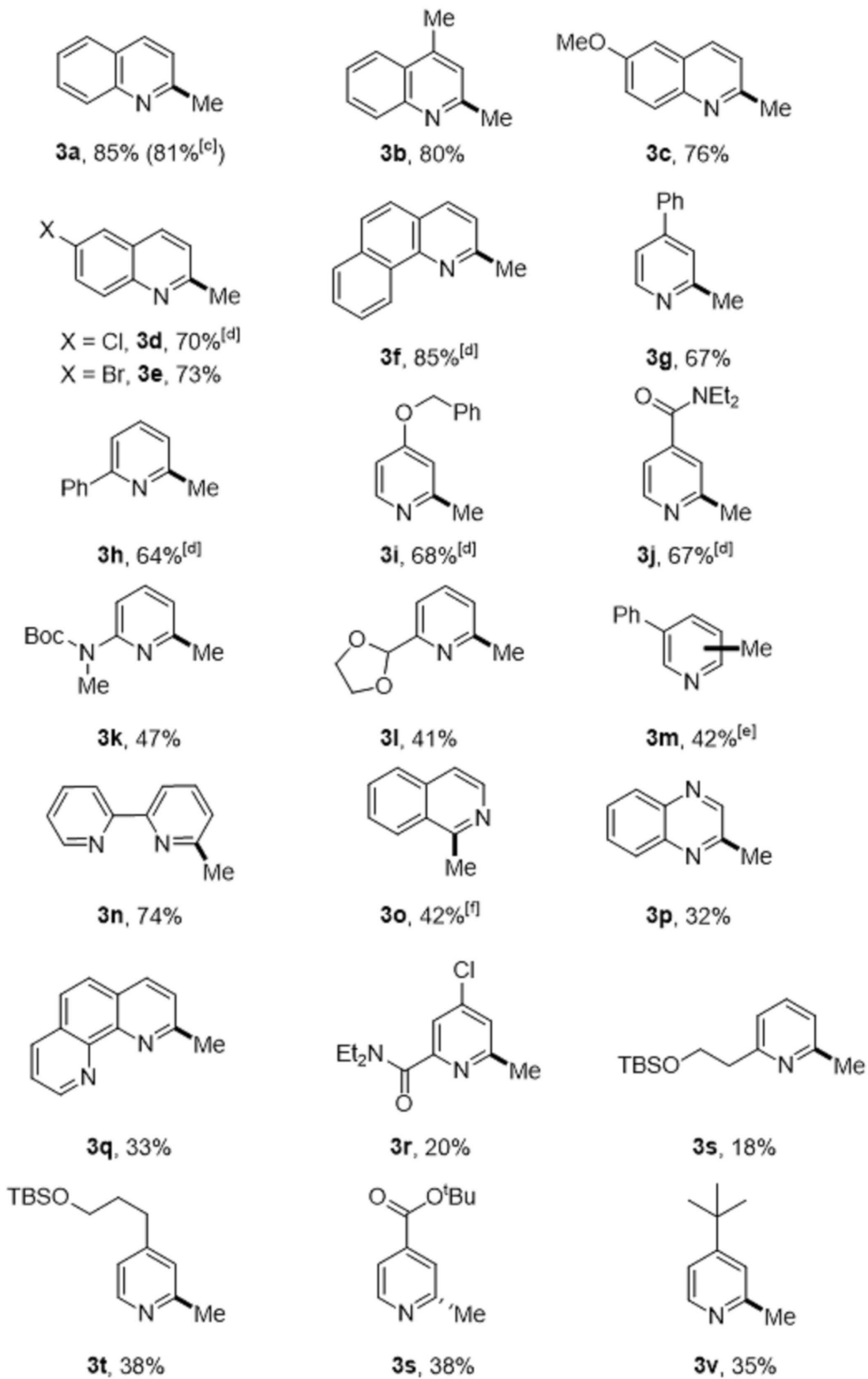


[0064]

[0065]

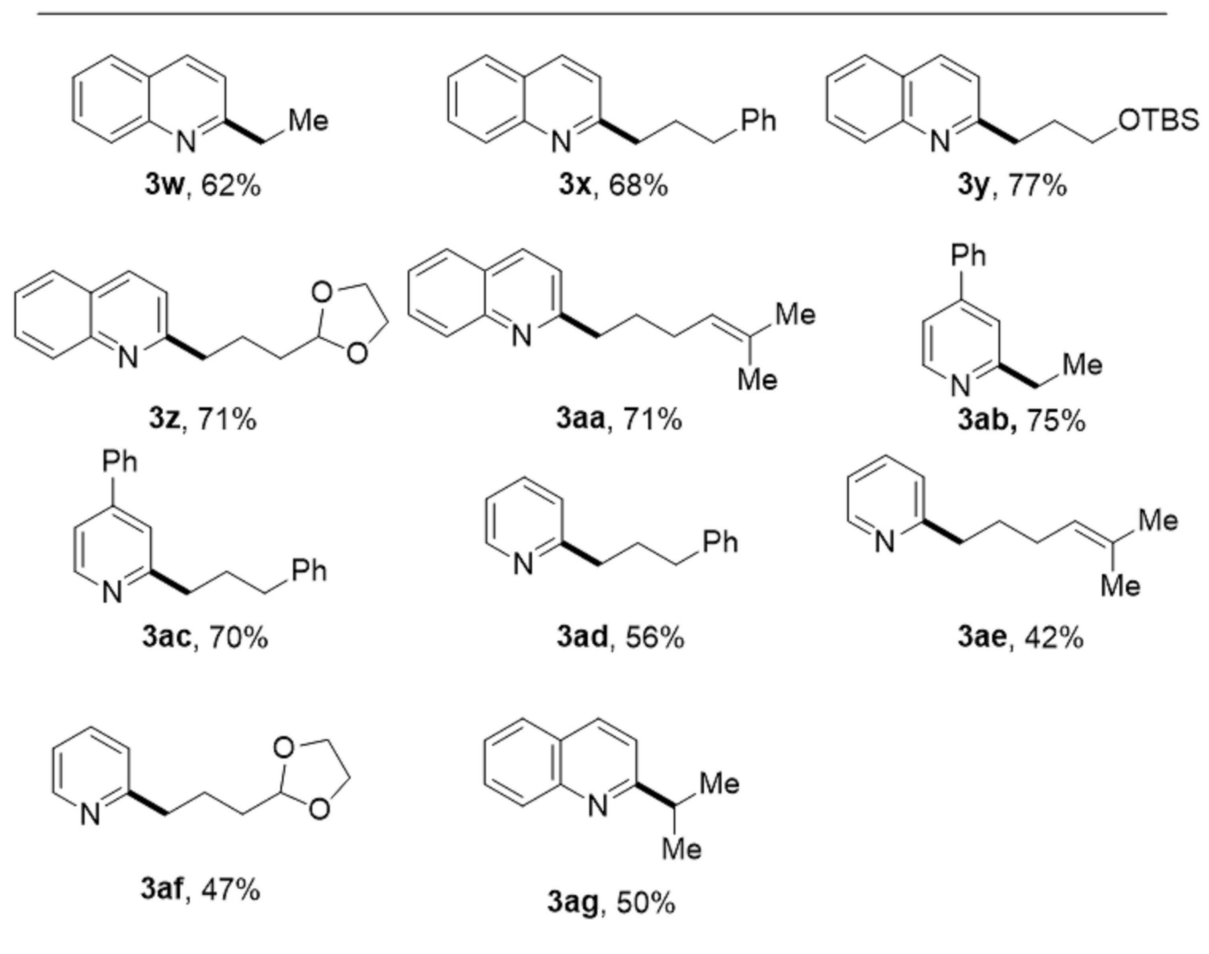
^a반응조건: **1** (0.2 mmol), **2** (2.0 당량), NaOMe (2.0-3.0 당량), 톨루엔 (2.0 mL)을 80 °C 조건에서 3시간동안 진행함. ^b순수하게 분리된 생성물의 수득률. ^c괄호 안의 수치는 반응물을 5.0 mmol 규모로 반응을 진행되었을 때에 측정된 수득률임. ^d**2a** 가 3.0당량 사용됨. ^e생성물의 분석결과 1:1 비율의 구조이성질체 혼합물로 분석됨.

[0071] [표 2]^[a,b]



[0072]

[표2-계속]



[0073]

[0075]

앞서 최적화된 반응 조건을 사용해 다양한 범위의 1,1-이불소화 알케인을 3당량의 메톡시 나트륨과 반응을 진행하였다. 우리는 퀴놀린 N-옥사이드가 1,1-이불소화 에테인(**3w**)과 1,1-이불소화 프로필벤젠(**3x**)과 반응해 높은 수득률을 보임을 확인하였다. 또한 TBS-보호화 알코올(**3y**), 보호된 알데하이드(**3z**), 알켄(**3aa**), 가 결합한 1,1-이불소화알케인 역시 좋은 수득률로 반응이 진행되었다. 4-페닐피리딘 N-옥사이드와 단순한 피리딘 N-옥사이드에서도 알킬화 반응이 잘 일어났다. (**3ab-3af**) 마지막으로 퀴놀린 N-옥사이드에 두 개의 메틸기가 치환된 이불소화알케인을 사용하는 2차 알킬화 반응에서도 아이소프로필기가 잘 치환되었다. (**3ag**)

[0077]

실시예 3

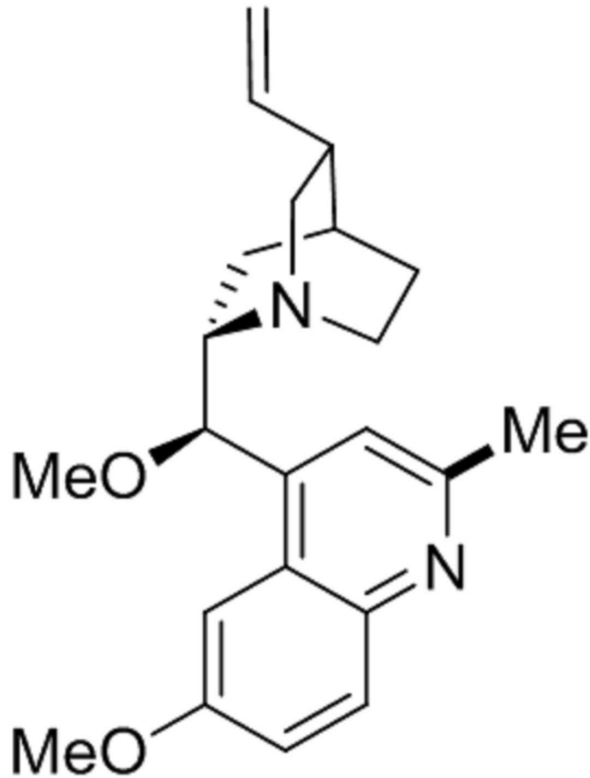
[0078]

9-O-메틸-2'-메틸퀴닌 (5a)

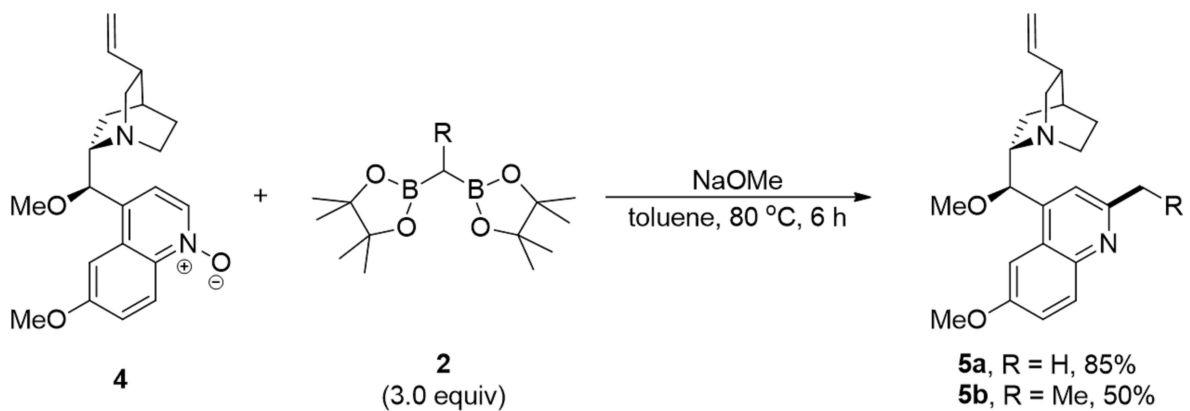
[0079]

질소로 충전된 글러브 박스에서 4 mL 바이알(vial)에 9-O-메틸퀴닌 N-옥사이드 (91 mg, 0.20 mmol, **4**), 메톡시 나트륨 (32 mg, 0.60 mmol), 이불소화메테인 (160 mg, 0.6 mmol, **2a**)를 첨가하였다. 이 바이알은 PTFE/실리콘으로 코팅된 뚜껑으로 봉인된 채 글러브 박스에서 꺼내졌고, 80 °C 조건에서 6시간동안 교반(攪拌)기에서 반응을 진행하였다. 이후 반응 혼합물을 셀라이트 필터에서 여과(濾過)시킨 뒤 20 mL의 아세트산에틸로 세척하였고, 이를 감압조건에서 농축시켰다. 반응하지 않고 남은 1,1-알킬이불소 화합물을 제거하기 위해 여과액을 20mL 바이알에 옮겼으며, 과붕산나트륨($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 93 mg, 0.6 mmol)과 THF/증류수 (6.0 mL, 1:1)를 첨가한 뒤, 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 이후 혼합용액은 5.0 mL의 염수(鹽水, Brine)를 첨가해 반응을 종료시켰고, 아세트산에틸(10 mL x 3)로 유기층을 추출하였다. 이후 추출액을 황산마그네슘을 이용해 건조시킨 뒤 여과하였고, 감압조건에서 농축시켰다. 반응 혼합물은 실리카 겔 관 크로마토그래피를 통해 분리, 정제되어 (용리액 조건, 이염화메테인:메탄올 = 40:1) 노란색 액체 상태의 순수한 생성물 9-O-메틸-2'-메틸퀴닌 (**5a**)을 60 mg (85% 수득률) 구하였다.

[0080] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ? 7.93 - 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.68 - 5.61 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (dt, $J = 29.2, 10.4$ Hz, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) ? 157.8, 155.8, 144.5, 140.2, 131.0, 125.4, 122.0, 119.3, 115.5, 101.3, 80.6, 59.9, 57.2, 56.6, 56.2, 43.5, 39.0, 27.6, 26.6, 25.3, 20.9



[0081]
 [0083] 실시예 3-1
 [0084] 하기 반응식(3-1)에 따라서, 실시예 3 에서 반응물을 변경하여 실시하였다.



[0085]
 [0086] (3-1)
 [0087] 실시예 4 반응 메카니즘 확인
 [0088] 반응의 메커니즘을 확인하기 위해 중수소 치환실험을 진행하였다. 2번 탄소의 수소가 중수소로 치환된 퀴놀린

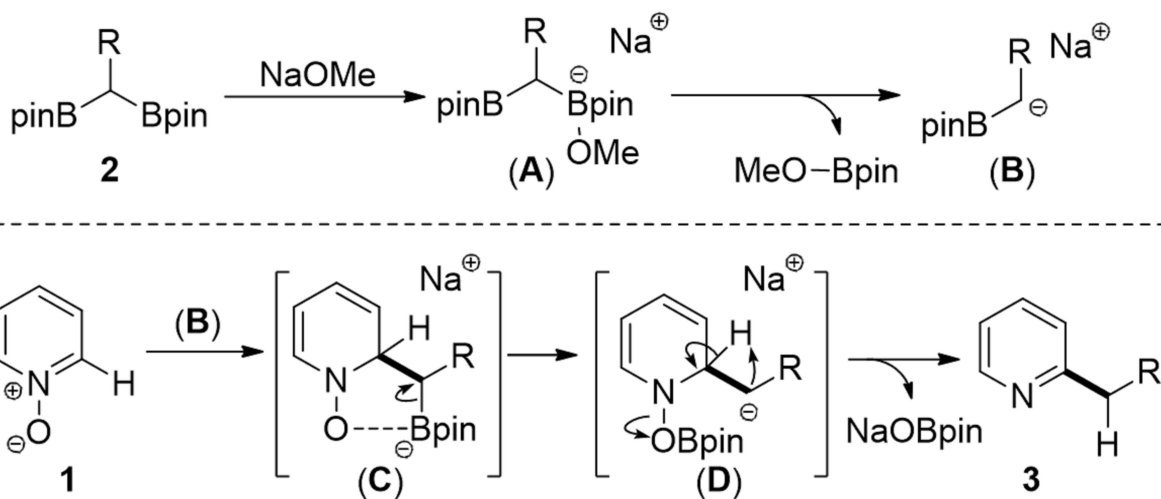
N-옥사이드, [D]-**1a**를 이불소화메테인, 메톡시 나트륨과 반응을 진행한 결과, 벤질 위치에 중수소가 93% 치환된 2-메틸퀴놀린 **3a**가 합성되었다. 1,1-이불소화메테인을 사용한 실험결과 역시 같은 결과를 보였다. 이 실험결과 는 퀴놀린 *N*-옥사이드의 2번 탄소에 결합된 수소가 탈불소반응에서 양성자 공급원으로 사용됨을 나타낸다.

[0089] 이후 분자 내 양성자의 이동과정을 검증하기 위해 교차혼합 실험을 진행하였다. 중수소로 치환된 퀴놀린 *N*-옥사이드 [D]-**1a**와 일반 4-페닐피리딘 *N*-옥사이드를 동시에 투입한 뒤 같은 반응 조건으로 이불소화메테인, 메톡시 나트륨을 첨가하여, 생성물에서 메틸화 부분의 수소비율이 어떻게 변화하는지를 관측하였다. 실험결과 2-메틸퀴 놀린 **3a**는 메틸화된 부위에서 ¹H의 비율이 NMR 스펙트럼에서 2H로 분석되었고, 2-메틸-4-페닐퀴놀린 **3h**는 ¹H의 비율이 3H로 분석되었다. 이는 반응이 진행되면서 각 분자의 수소가 서로 외부로 교환되지 않고 분자 내에서만 이동하면서 반응이 이루어진다는 중요한 사실을 확인할 수 있었다.

[0090] 추가적으로 반응 조건과 중간체의 확인을 위해 두 가지 실험을 진행하였다. 우선 염기를 첨가하지 않고 퀴놀린 *N*-옥사이드를 반응을 보낸 결과 반응이 전혀 진행되지 않았다. 이를 통해 염기가 반드시 첨가되어야 반응이 진 행됨을 확인하였다. 또한 반응 중간체를 검증하기 위해 하나의 가설인 메톡시 피나콜붕소화에스터 (**10**)를 넣고 반응을 진행시켰다. 만일 이 중간체가 퀴놀린 *N*-옥사이드의 2번자리 수소를 제거하는 역할을 맡는다면 NMR 스펙 트럼 상에서의 변화가 감지되었을 것이다. 하지만 확인결과 아무런 변화가 감지되지 않았으며, 이를 통해 메톡 시 피나콜붕소화에스터는 생성되지 않음을 확인하였다.

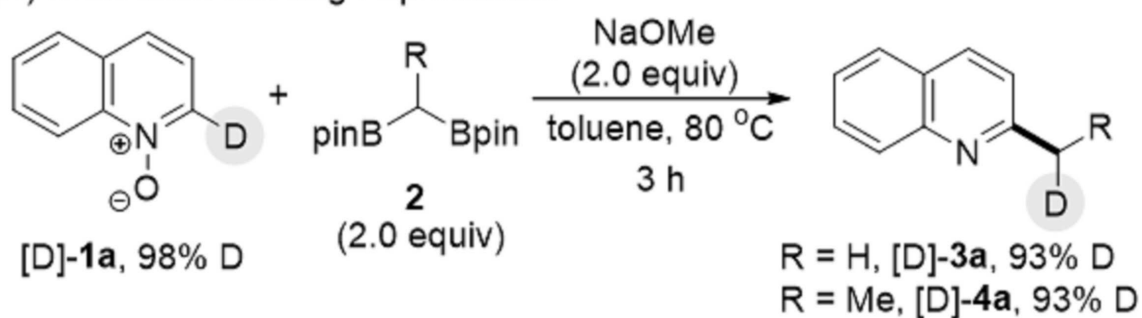
[0091] 본 실험결과와 지금까지의 다양한 선행연구 결과들을 통해 우리는 다음과 같은 메커니즘을 제시한다. 제일 먼저 1,1-이불소화알케인이 메톡시 나트륨과 반응하면서 한쪽 붕소에 음이온이 생성되는 **A** 과정을 거쳐 α-불소화 탄 소 음이온 중간체 **B**가 생성된다. 이 중간체 **B**는 피리딘 *N*-옥사이드에 친핵성 치환반응을 통해 중간체 **C**를 생성 한다. 이후 2번 탄소에 결합한 수소 원자가 바로 옆에 있는 탄소 음이온에 의해 제거되면서 재방향족화(再芳香 族化)되며, NaOBpin이 제거되면서 중간체 **D**가 생성된다. 마지막으로, 메탄올이 수소 양이온 공급원으로 작용하 여 생성물 **3**을 만든다.

[0092] 정리하자면, 우리는 금속 촉매를 사용하지 않는, 1,1-이불소화알케인을 알킬기로 사용하는 염기에 의한 헤테로 고리 *N*-옥사이드에의 직접적인 알킬화 반응을 처음으로 개발하였다. 이 방법은 C2-알킬화 헤테로고리 화합물을 합성하는 데에 사용법이 간편하며 범위의 확장 또한 가능한 것으로 나타났다. 또한 이 반응은 다단계의 작용기 화 반응에서 복잡한 분자에서도 잘 진행되었다.

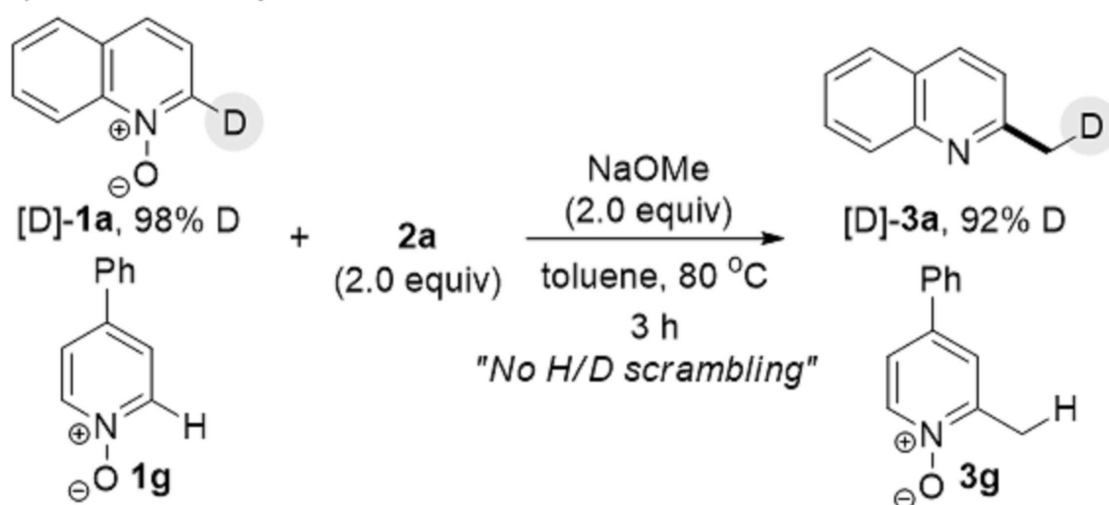


[0093]

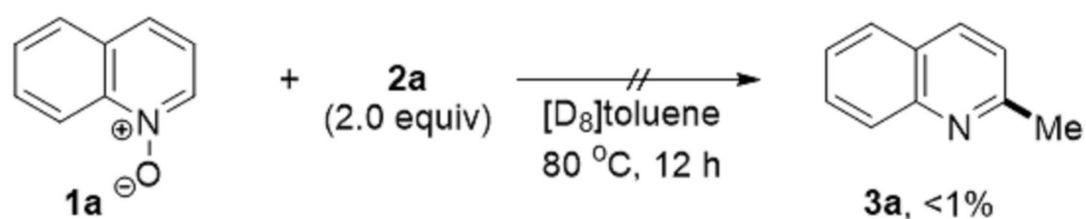
(A) Deuterium-labeling Experiments



(B) Crossover experiment



(C) ^1H and ^{11}B -NMR experiment of 1a with 2a



(D) ^1H and ^{11}B -NMR experiment of 1a with 10

