



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월10일
(11) 등록번호 10-2498878
(24) 등록일자 2023년02월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/93 (2006.01) B01J 23/46 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 307/93 (2013.01)
B01J 23/468 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0000622
(22) 출원일자 2021년01월05일
심사청구일자 2021년01월05일
(65) 공개번호 10-2022-0098832
(43) 공개일자 2022년07월12일
(56) 선행기술조사문헌
Organic Letters, Vol. 22(18), pp.
7267-7272(2020)
KR1020050088041 A
KR1020070048188 A

(73) 특허권자
강원대학교산학협력단
강원도 춘천시 강원대학길 1 (효자동)
(72) 발명자
이필호
강원도 춘천시 강원대학길 1 자연과학대학 화학과
맹찬영
강원도 춘천시 강원대학길 1 자연과학대학 화학과
(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 김영국

(54) 발명의 명칭 아줄레노푸라는 화합물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 생리활성 및 약리활성을 갖는 천연물의 중요 골격 구조로 사용될 수 있는 다중고리 화합물인 아줄레노푸라는 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
C07D 409/04 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711121076
과제번호	2020R1H1A3101244
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	제도약연구
연구과제명	전이금속 촉매를 사용한 아줄렌의 작용기화
기 여 율	1/1
과제수행기관명	강원대학교
연구기간	2020.09.01 ~ 2021.08.31
공지예외적용	: 있음

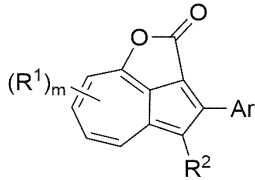
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 아줄레노피라논 화합물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 는 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

m 은 0 내지 3의 정수로, m 이 2 이상의 정수인 경우 R^1 은 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

R^2 는 수소, C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R^2 의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, 나이트로, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, $-NHSO_2R'$ 및 C6-C20아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

R' 는 C1-C20알킬, C6-C20아릴, C6-C20아릴C1-C20알킬 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고;

Ar 은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

상기 R^1 및 Ar 의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴옥시, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

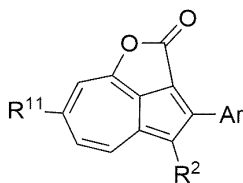
상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다.)

청구항 2

제 1항에 있어서,

하기 화학식 2로 표시되는 아줄레노피라논 화합물:

[화학식 2]



(상기 화학식 2에서, R^2 및 Ar 은 청구항 제1항의 화학식 1에서의 정의와 동일하고;

R^{11} 는 수소, C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로

C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이다.)

청구항 3

제 2항에 있어서,

R¹¹는 수소, C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고;

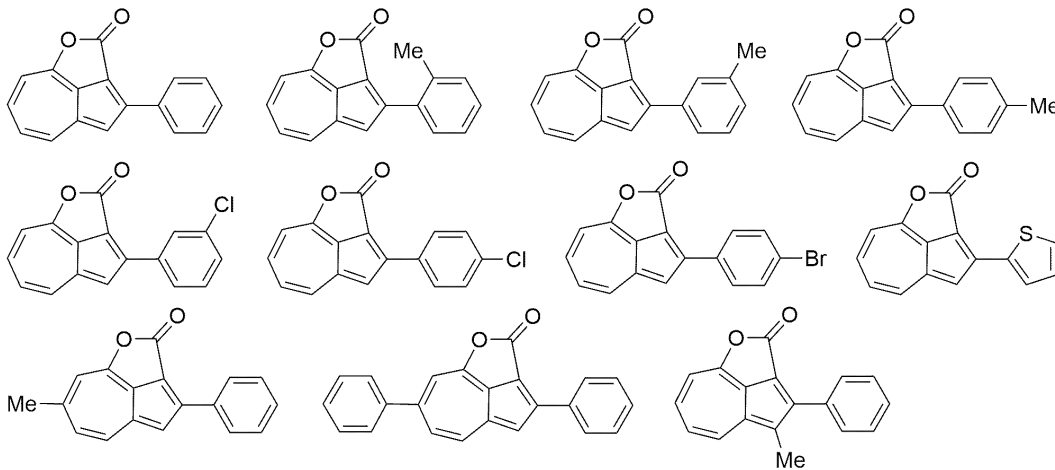
R²는 수소, C1-C20알킬 또는 C6-C20아릴이고, 상기 R²의 알킬 및 아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠 및 C6-C20아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

Ar은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있는 것인, 아줄레노피라는 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

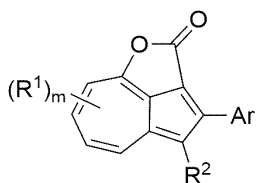
하기 구조에서 선택되는 것인, 아줄레노피라는 화합물:



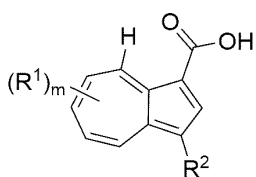
청구항 5

이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 하기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 및 화학식 4의 다이아릴아이오도늄염 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1의 아줄레노피라는 화합물을 제조하는 방법:

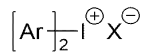
[화학식 1]



[화학식 3]



[화학식 4]



(상기 화학식 1, 3 및 4에서,

R¹는 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

m은 0 내지 3의 정수로, m이 2 이상의 정수인 경우 R¹은 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

R²는 수소, C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R²의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, 나이트로, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, -NHSO₂R' 및 C6-C20아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

R'는 C1-C20알킬, C6-C20아릴, C6-C20아릴C1-C20알킬 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고;

Ar은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

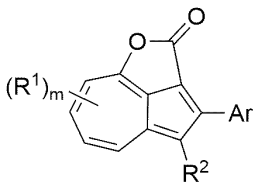
상기 R¹ 및 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴옥시, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

X⁻는 1가 음이온이다.)

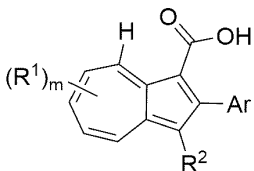
청구항 6

이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 하기 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물을 분자내 고리화 반응시켜 하기 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물을 제조하는 방법:

[화학식 1]



[화학식 3A]



(상기 화학식 1 및 3A에서,

R¹는 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

m은 0 내지 3의 정수로, m이 2 이상의 정수인 경우 R¹은 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

R^2 는 수소, C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R^2 의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, 나이트로, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, $-NHSO_2R'$ 및 C6-C20아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

R' 는 C1-C20알킬, C6-C20아릴, C6-C20아릴C1-C20알킬 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고;

Ar은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

상기 R^1 및 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴옥시, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다.)

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 X^- 는 할라이드, 테트라플루오로보레이트(tetrafluoroborate, BF_4^-), 트리플레이트(triflate, $CF_3SO_3^-$, OTf^-) 토실레이트(tosylate, $CH_3C_6H_4SO_3^-$, OTs^-), 헥사플루오로포스페이트(hexafluorophosphate, PF_6^-) 또는 아세테이트(acetate, OAc^-)인, 제조방법.

청구항 8

제 5항 또는 제6항에 있어서,

상기 이리듐(Ir) 촉매는 $[Cp^*IrCl_2]_2$ (Cp^* =pentamethylcyclopentadienyl), $Ir(acac)_3$, $IrCl_3$, $Ir(ppy)_3$ (ppy =2-phenylpyridine), $[(ppy)_2IrCl]_2$, $(ppy)_2Ir(acac)$, $Ir[(ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$, $[Ir(cod)Cl]_2$ 및 $IrCp^*(OAc)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상인, 제조방법.

청구항 9

제 5항 또는 제6항에 있어서,

상기 이리듐(Ir) 촉매는 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 또는 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물에 대해 0.5 내지 20 mol% 범위로 사용하는 것인, 제조방법.

청구항 10

제 5항에 있어서,

상기 화학식 4의 다이아릴아이오도늄염 화합물은 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 1 당량에 대해 1 내지 3 당량 범위로 사용하는 것인, 제조방법.

청구항 11

제 5항 또는 제6항에 있어서,

상기 은 산화제는 AgO , Ag_2O , Ag_2CO_3 , $AgOAc$, $AgSbF_6$, $AgNO_3$, $AgNTf_2$ 및 $AgOTf$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상인, 제조방법.

청구항 12

제 5항 또는 제6항에 있어서,

상기 은 산화제는 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 또는 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합

물 1 당량에 대해 1 내지 5 당량 범위로 사용하는 것인, 제조방법.

청구항 13

제 5항 또는 제6항에 있어서,

상기 아세트산염 첨가제는 KOAc, LiOAc, NaOAc 및 CsOAc로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상인, 제조방법.

청구항 14

제 5항 또는 제6항에 있어서,

상기 아세트산염 첨가제는 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 또는 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 1 당량에 대해 0.5 내지 3 당량 범위로 사용하는 것인, 제조방법.

청구항 15

제 5항 또는 제6항에 있어서,

상기 반응은 50 내지 100℃에서 수행되는 것인, 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생리활성 및 약리활성을 갖는 천연물의 중요 골격 구조로 사용될 수 있는 다중고리 화합물인 아줄레노피라논 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

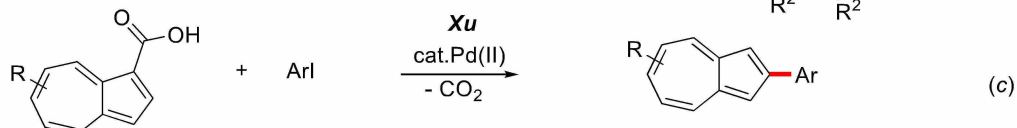
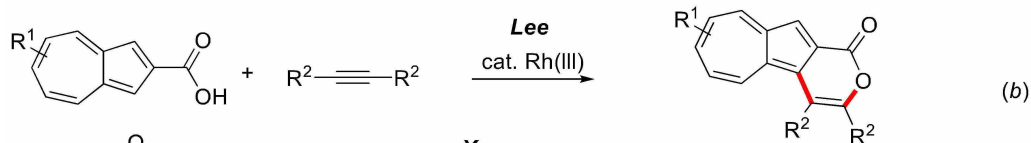
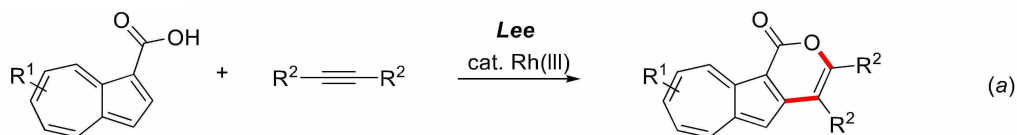
[0002] 융합된 카보사이클은 자연계에서 분자의 핵심 구조적 요소로, 천연물을 합성하는데 기본적인 골격 또는 의약품의 기본골격이 되는 중요한 구조가 되므로 많은 합성법의 개발이 시도되고 있다.

[0003] 그 중에서도, 비-벤제노이드 방향족 탄화수소(non-benzenoid aromatic hydrocarbon)의 대표적인 화합물로 널리 알려진 아줄렌 유도체는 천연물, 약학적 활성 물질, 및 기능성 물질에 존재하고 있어 다양한 분야에서 주목받고 있다. 비-벤제노이드 방향족 화합물인 아줄렌은 1.08D의 쌍극자 모멘트[이는 일반적인 벤제노이드 방향족 화합물(예, 나프탈렌 = 0의 쌍극자 모멘트)과는 상이하다]를 가지기 때문에, 벤제노이드 방향족 화합물에 적용되는 다양한 유기 반응은 종종 아줄렌의 작용기화에 적용되지 않는 문제점이 발생된다. 따라서, 아줄렌 유도체에 적용될 수 있는 신규 합성법의 개발은 매우 중요하고 의미있다.

[0004] 최근, 탄소-수소 활성화에 대한 다양한 연구가 보고되고 있으며, 이로부터 종래의 합성법에 의해 전혀 합성될 수 없었던 다양한 작용기가 도입된 화합물의 합성이 가능해지고 있다. 그러나, 기보고된 방법은 주로 방향족 고리 상에 다수의 치환체를 도입하거나 추가적인 고리를 확장시킬 수 있는 벤제노이드 방향족 탄화수소에 대해서만 제한적으로 수행되었다.

[0005] 즉, 지향성기(directing group)를 이용한 탄소-수소 활성화 반응은 벤제노이드 방향족 화합물이나 지방족 탄화수소에 국한되어 있으며, 비벤제노이드 방향족 화합물에 지향성기를 도입하여 사용한 예는 없다. 비벤제노이드 방향족 화합물은 벤제노이드 방향족 화합물과 성질이 크게 다르기 때문에 이에 대한 연구 및 이를 이용한 새로운 합성법 개발은 매우 중요하다. 그러나, 지금까지 비벤제노이드 방향족 화합물을 이용한 작용기화 반응들은 많이 보고되어 있지 않다.

[0006] 기보고된 비벤제노이드 방향족 화합물의 작용기화 반응은 아줄렌카르복실산과 알킨의 Rh-촉매 산화[4+2]고리화 반응을 통한 아줄레노락톤의 합성(a, b), 과량의 TRIPS와 함께 아줄렌-1-카르복실산과 아릴 요오드화물로부터 탈카르복실화 Pd-촉매된 2-아릴화 반응을 통한 2-아릴아줄렌의 합성(c) 등이 있다.



[0007]

[0008]

기보고된 상기 합성법의 경우 분자 간 고리화반응이거나, 탈카복실화 반응이 수반된다. 카복실산 기가 흔적이 없는 미량의 지향기로 사용되는 것도 중요하지만, 원-팟(one-pot) 반응에서 C-H 활성화를 통한 C(2)-아릴화 반응 후 카복실산의 유지, 잇따른 두번째 C-H 활성화를 통한 상기 카복실산의 다른 유용한 작용기로서의 변형은 다기능화된 아줄렌의 합성 가능성 때문에 훨씬 어려운 것으로 간주된다.

[0009]

따라서, 탈카복실화 없이 원-팟으로 보다 효율적으로 아줄렌-1-카복실산 화합물로부터 C(2)-아릴화 및 분자내 C-O 결합 형성을 통해 아줄레노피라논 화합물을 높은 선택성과 수율로 제조할 수 있는 방법이 요구된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010]

(특허문헌 0001) KR 10-2081806 B1

비특허문헌

[0011]

(비특허문헌 0001) J. Org. Chem. 2020, 85, 3824-3837.

(비특허문헌 0002) Org. Lett. 2020, 22, 5009-5013.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012]

이에 본 발명자들은 비-벤제노이드 방향족 탄화수소 화합물의 탄소-수소 활성화 반응에 대해 연구한 결과, 비-벤제노이드 방향족 탄화수소 화합물인 아줄렌에 대해 5원 고리 상에 카복실산 기를 지향기로 도입시킨 아줄렌-1-카복실산 및 다이아릴아이오도늄염 화합물을 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 하에서 반응시킴으로써 탈카복실화 없이 C(2)-아릴화 및 분자내 C-O 결합 형성을 통해 높은 선택성으로 아줄레노피라논 화합물이 원-팟으로 제조됨을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0013]

본 발명은 천연물, 의약품 및 생물학적 활성 화합물에서 핵심 구조로 작용하는 신규한 아줄레노피라논 화합물을 제공하는데 목적이 있다.

[0014]

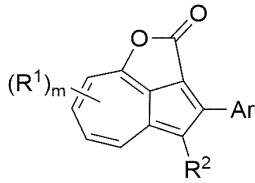
또한 본 발명은 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 아줄렌-1-카복실산 화합물 및 다이아릴아이오도늄염 화합물을 반응시켜 아줄레노피라논 화합물을 효율적으로 제조하는 방법을 제공하는데 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0015]

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 아줄레노피라논 화합물을 제공한다.

[0016] [화학식 1]



[0017]

[0018] (상기 화학식 1에서,

[0019] R¹는 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

[0020] m은 0 내지 5의 정수로, m이 2 이상의 정수인 경우 R¹은 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

[0021] R²는 수소, C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R²의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, 나이트로, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, -NHSO₂R' 및 C6-C20아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

[0022] R'는 C1-C20알킬, C6-C20아릴, C6-C20아릴C1-C20알킬 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고;

[0023] Ar은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

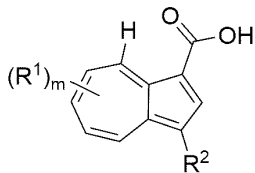
[0024] 상기 R¹ 및 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴옥시, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

[0025] 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다.)

[0026] 본 발명은 탈카복실화 없이 우수한 선택성 및 수율로 상기 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0027] 본 발명의 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물의 제조방법으로서, 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 하기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 및 화학식 4의 다이아릴아이오도늄염 화합물을 반응시켜 상기 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0028] [화학식 3]



[0029]

[0030] [화학식 4]



[0031]

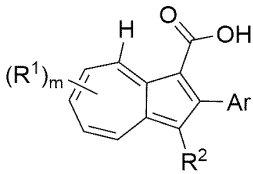
[0032] (상기 화학식 3 및 4에서, R¹, R², Ar 및 m은 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하고;

[0033] X⁻는 1가 음이온이다.)

[0034] 본 발명의 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물의 제조방법으로서, 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 하기 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물을 분자내 고리화 반응시켜 상기 화학식 1의

아줄레노피라는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0035] [화학식 3A]



[0037] (상기 화학식 3A에서, R¹, R², Ar 및 m은 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

발명의 효과

[0038] 본 발명에 따른 아줄레노피라는 화합물은 생리활성 및 약리활성을 나타내는 천연물의 핵심 골격으로 작용할 수 있는 다중 탄소고리 형태의 신규 화합물로, 다양한 치환체가 도입될 수 있어, 의약화학, 재료화학 등의 분야에서 중요 원료물질 또는 중간체로서 유용하게 이용될 수 있다.

[0039] 또한, 본 발명에 따른 아줄레노피라는 화합물은 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하 아줄렌-1-카복실산 화합물 및 다이아릴아이오도늄염 화합물의 순차적 반응, 즉 C(2)-아릴화 및 분자내 C-O 결합 형성을 통해 원팟(one-pot)으로 제조될 수 있다.

[0040] 본 발명에 따르면, 아줄렌-1-카복실산 화합물 및 다이아릴아이오도늄염 화합물로부터 탈카복실화 없이 이리듐-촉매화된 위치선택적 C(2)-아릴화로부터 유도되는 2-아릴아줄렌-1-카복실산의 생성을 통해 원활하게 순차 반응이 진행되어 다양한 치환체가 도입된 아줄레노피라는 화합물을 효율적으로 제조할 수 있다.

[0041] 또한, 본 발명에 따르면, 대량생산이 가능하며, 반응 후 부산물의 제거를 위한 공정이 필요치 않은 장점이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명은 생리활성 및 약리활성을 갖는 천연물의 중요 골격 구조로 사용될 수 있는 다중고리 화합물인 아줄레노피라는 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0043] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0044] 이때, 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가진다. 또한, 종래와 동일한 기술적 구성 및 작용에 대한 반복되는 설명은 생략하기로 한다.

[0045] 본 명세서에서, 용어 "C_A-C_B"는 "탄소수가 A 이상이고 B 이하"인 것을 의미한다.

[0046] 본 명세서 내 용어 "알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 1가의 직쇄 또는 분쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 상기 알킬은 1 내지 10개의 탄소원자를 가질 수 있다. 상기 알킬은 1 내지 7개의 탄소원자를 가질 수 있다. 이러한 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0047] 본 명세서 내 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 포함되지만 이에 한정되지는 않는다.

[0048] 본 명세서 내 용어 "아릴"은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로서는 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 플루오레닐, 인데닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0049] 본 명세서 내 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴옥시 라디칼의 예는 페녹시, 나프톡시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0050] 본 명세서 내 용어 "아릴알킬"은 적어도 하나의 아릴로 치환된 알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴'

및 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴알킬 라디칼의 예는 벤질, 트리틸 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0051] 본 명세서 내 용어 "아릴알킬옥시"는 아릴알킬-O* 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴알킬옥시 라디칼의 예는 벤질옥시, 트리틸옥시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0052] 본 명세서 내 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 할로겐족 원소를 나타내며, 예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0053] 본 명세서 내 용어 "할로알킬"은 적어도 하나의 할로겐으로 치환된 알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 브로모메틸, 퍼플루오로에틸 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0054] 본 명세서 내 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 골격 원자로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하고, 나머지 방향족 고리 골격 원자가 탄소인 아릴 그룹을 의미하는 것으로, 5 내지 6원 단환 헤테로아릴, 및 하나 이상의 벤젠환과 축합된 다환식 헤테로아릴이다. 또한, 본 발명에서의 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로아릴이 단일결합으로 연결된 형태도 포함한다. 구체적인 예로 퓨릴, 싸이오펜일, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피리딜 등의 단환 헤테로아릴, 벤조퓨란일, 다이벤조퓨란일, 다이벤조티오펜일, 벤조티오펜일, 이소벤조퓨란일, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 카바졸릴 등의 다환식 헤테로아릴 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0055] 본 명세서에 기재된 "알킬카보닐"은 알킬-C(=O)* 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알킬카보닐 라디칼의 예는 메틸카보닐, 에틸카보닐, 이소프로필카보닐, 프로필카보닐, 부틸카보닐, 이소부틸카보닐, t-부틸카보닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0056] 본 명세서에 기재된 "알콕시카보닐"은 알콕시-C(=O)* 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알콕시'는 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알콕시카보닐 라디칼의 예는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 이소부톡시카보닐, t-부톡시카보닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

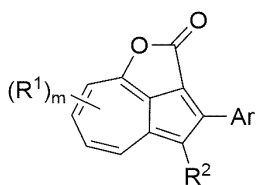
[0057] 본 명세서에 기재된 "아릴카보닐"은 아릴-C(=O)* 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴카보닐 라디칼의 예는 페닐카보닐, 나프틸카보닐, 안트릴카보닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0058] 본 명세서에 기재된 "아릴옥시카보닐"은 아릴옥시-C(=O)* 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴옥시'는 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴옥시카보닐 라디칼의 예는 페녹시카보닐, 나프톡시카보닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0059] 본 발명은 약리활성 및 생리활성을 갖는 천연물의 중요 골격 구조로 사용될 수 있는 신규 구조의 아줄레노피라는 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0060] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 아줄레노피라는 화합물을 제공한다:

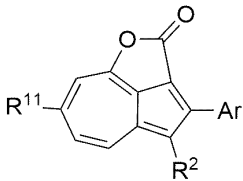
[0061] [화학식 1]



[0062] [0063] (상기 화학식 1에서,

[0064] R¹는 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로겐, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

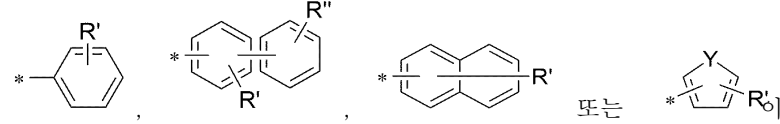
- [0065] m은 0 내지 5의 정수로, m이 2 이상의 정수인 경우 R¹은 서로 동일하거나 상이할 수 있고;
- [0066] R²는 수소, C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R²의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, 나이트로, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, -NHSO₂R' 및 C6-C20아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;
- [0067] R'는 C1-C20알킬, C6-C20아릴, C6-C20아릴C1-C20알킬 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고;
- [0068] Ar은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;
- [0069] 상기 R¹ 및 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴옥시, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;
- [0070] 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다.)
- [0071] 일 실시예에 있어서, 상기 m은 0 내지 3의 정수일 수 있으며, R¹의 위치는 제한되지않으며, m이 2 및 3인 경우 R¹은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0072] 일 실시예에 있어서, 상기 m은 0 또는 1의 정수일 수 있다.
- [0073] 일 실시예에 있어서, 상기 아줄레노피라논 화합물은 하기 화학식 2로 표시될 수 있다:
- [0074] [화학식 2]



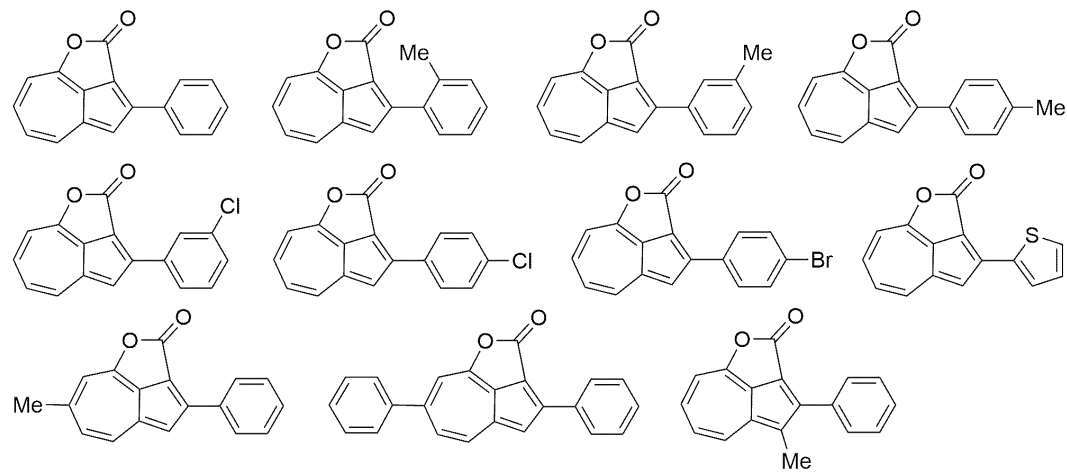
- [0075]
- [0076] (상기 화학식 2에서, R² 및 Ar은 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하고;
- [0077] R¹¹는 수소, C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이다.)
- [0078] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 R¹¹는 수소, C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고; R²는 수소, C1-C20알킬 또는 C6-C20아릴이고, 상기 R²의 알킬 및 아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠 및 C6-C20아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고; Ar은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.
- [0079] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 R¹¹는 수소, C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, C6-C12아릴C1-C10알킬, C6-C12아릴 또는 C1-C10알킬C6-C12아릴이고; R²는 수소, C1-C10알킬 또는 C6-C12아릴이고, 상기 R²의 알킬 및 아릴은 C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 할로젠 및 C6-C12아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고; Ar은 C6-C12아릴 또는 C3-C10헤테로아릴이고, 상기 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 할로젠, C1-C10알킬카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C12아릴, C6-C12아릴카보닐 및 C6-C12아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.
- [0080] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 R¹¹는 수소, C1-C10알킬 또는 C6-C12아릴이고; R²는 수소 또는

C1-C10알킬이고; Ar은 C6-C12아릴 또는 C3-C10헤테로아릴이고, 상기 Ar의 아릴은 C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 할로겐 및 C1-C10알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0081] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 R¹¹는 수소, C1-C5알킬, 페닐 또는 나프틸이고; R²는 수소 또는

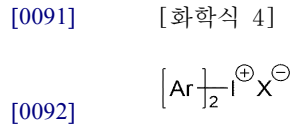
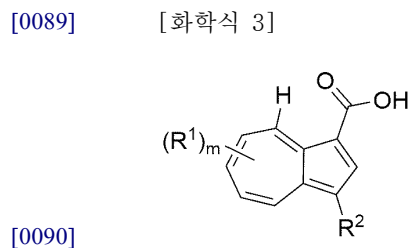
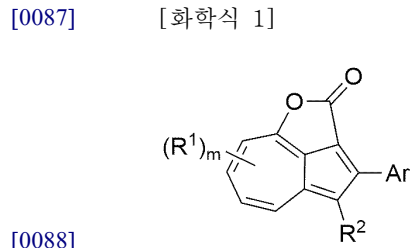
C1-C5알킬이고; Ar은 , R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소, C1-C5알킬, 할로C1-C5알킬, 할로겐, C1-C5알콕시카보닐이고; Y는 O 또는 S이다.

[0082] 일 실시예에 따른 아줄레노피라논 화합물은 보다 구체적으로 하기의 구조에서 선택될 수 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다.



[0083] 이하, 본 발명에 따른 아줄레노피라논 화합물의 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.
 [0084] 본 발명은 탈카르복실화 없이 우수한 선택성 및 수율로 상기 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0085] 본 발명의 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물의 제조방법으로서, 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 하기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 및 화학식 4의 다이아릴아이오도늄염 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0093] (상기 화학식 1, 3 및 4에서,

[0094] R^1 는 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

[0095] m 은 0 내지 5의 정수로, m 이 2 이상의 정수인 경우 R^1 은 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

[0096] R^2 는 수소, C1-C20알킬, 할로젠, C1-C20알콕시, 할로C1-C20알콕시, C1-C20알킬카보닐, 할로C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, 할로C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴카보닐, C6-C20아릴C1-C20알킬옥시, C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R^2 의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, 나이트로, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, $-NHSO_2R'$ 및 C6-C20아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

[0097] R' 는 C1-C20알킬, C6-C20아릴, C6-C20아릴C1-C20알킬 또는 C1-C20알킬C6-C20아릴이고;

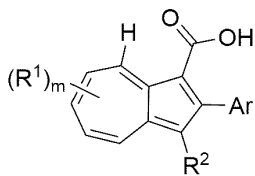
[0098] Ar은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고;

[0099] 상기 R^1 및 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C20알킬, 할로C1-C20알킬, C1-C20알콕시, 할로젠, C1-C20알킬카보닐, C1-C20알콕시카보닐, C6-C20아릴, C6-C20아릴옥시, C6-C20아릴카보닐 및 C6-C20아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

[0100] X^- 는 1가 음이온이다.)

[0101] 또한, 본 발명은 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물의 제조방법으로서, 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 하기 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물을 분자내 고리화 반응시켜 상기 화학식 1의 아줄레노피라논 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0102] [화학식 3A]

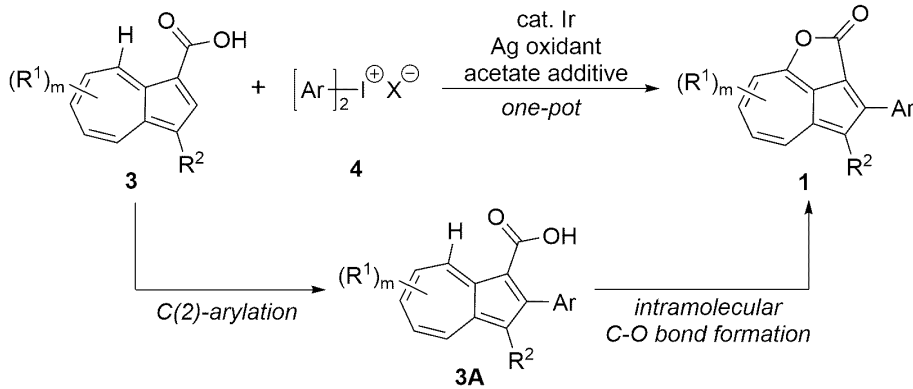


[0103] (상기 화학식 3A에서, R^1 , R^2 , Ar 및 m 은 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

[0105] 본 발명의 제조방법에 따르면, 특정 금속 촉매인 이리듐(Ir) 촉매와 특정 산화제와 첨가제인 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 사용으로 인하여 비-벤제노이드 방향족 탄화수소 화합물인 아줄렌-1-카복실산 화합물(화학식 3) 및 다이아릴아이오도늄염 화합물(화학식 4)의 순차 반응, 즉 C(2)-아릴화 및 분자내 C-O 결합 형성을 통해 원팟(one-pot)으로 다양한 치환체가 도입된 아줄레노피라논 화합물(화학식 1)을 고선택적으로 효율적으로 제조할 수 있다.

[0106] 즉, 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하, 아줄렌-1-카복실산 화합물(화학식 3) 및 다이아릴아이오도늄염 화합물(화학식 4)로부터 탈카복실화 없이 이리듐-촉매화된 위치선택적 C(2)-아릴화로 유도되는 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물(화학식 3A)이 생성되고 연이어 분자내 고리화 반응이 진행되어 분자내 C-O 결합을 형성하여 아줄레노피라논 화합물(화학식 1)이 원-팟으로 고수율로 제조될 수 있다.

[0107] [반응식 1]



[0108]

[0109] (상기 반응식 1에서, R¹, R², Ar 및 m은 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하고; X⁻는 상기 화학식 4에서의 정의와 동일하다.)

[0110] 일 실시예에 따른 이리듐(Ir) 촉매는 [Cp*IrCl₂]₂ (Cp*=pentamethylcyclopentadienyl) (Pentamethylcyclopentadienyliridium(III) chloride dimer), Ir(acac)₃ (Iridium(III) acetylacetonate), IrCl₃ (Iridium(III) chloride), Ir(ppy)₃ (ppy=2-phenylpyridine) (Tris[2-phenylpyridinato-C²,N]iridium(III)), [(ppy)₂IrCl]₂ (Dichlorotetrakis(2-(2-pyridinyl)phenyl)diiridium(III)), (ppy)₂Ir(acac) (Bis[2-(2-pyridinyl-N)phenyl-C](acetylacetonato)iridium(III)), Ir[(ppy)₂(dtb-bpy)]PF₆ ([4,4'-Bis(1,1-dimethylethyl)-2,2'-bipyridine-M1,M']bis[2-(2-pyridinyl-N)phenyl-C]iridium(III) hexafluorophosphate), [Ir(cod)Cl]₂ (Bis(1,5-cyclooctadiene)diiridium(I) dichloride) 및 IrCp*(OAc)₂ (Cp*=pentamethylcyclopentadienyl)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있으며, 보다 우수한 반응성 및 수율 측면에서 바람직하게는 [Cp*IrCl₂]₂를 사용할 수 있다.

[0111] 상기 이리듐(Ir) 촉매는 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 또는 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물에 대해 0.5 내지 20 mol%, 바람직하게는 1.0 내지 10.0 mol%, 보다 바람직하게는 1.0 내지 5.0 mol% 범위로 사용할 수 있다.

[0112] 일 실시예에 따른 상기 화학식 4에서 상기 X⁻는 1가 음이온으로, 구체적으로는 할라이드, 테트라플루오로보레이트(tetrafluoroborate, BF₄⁻), 트리플레이트(triflate, CF₃SO₃⁻, OTf⁻) 토실레이트(tosylate, CH₃C₆H₄SO₃⁻, OTs⁻), 헥사플루오로포스페이트(hexafluorophosphate, PF₆⁻) 또는 아세테이트(acetate, OAc⁻)일 수 있다.

[0113] 일 실시예에 따른 상기 화학식 4의 다이아릴아이오도늄염 화합물은 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 1 당량에 대해 1 내지 3 당량, 바람직하게는 1 내지 2 당량, 보다 바람직하게는 1 내지 1.5 당량 범위로 사용할 수 있으며, 상기 범위로 사용할 경우 수율 및 경제성 측면에서 가장 바람직할 수 있다.

[0114] 일 실시예에 따른 은 산화제는 AgO (silver(II) oxide), Ag₂O (silver(I) oxide), Ag₂CO₃ (silver carbonate), AgOAc (silver acetate), AgSbF₆ (silver hexafluoroantimonate(V)), AgNO₃ (silver nitrate), AgNTf₂ (silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide) 및 AgOTf (silver trifluoromethanesulfonate)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있으며, 경제성, 반응성 및 수율 측면에서 바람직하게는 AgOAc을 사용할 수 있다.

[0115] 상기 은 산화제는 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 또는 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 1 당량에 대해 1 내지 5 당량, 바람직하게는 1 내지 3 당량 범위로 사용할 수 있다. 상기 범위 내에서 은 산화제를 사용할 경우 보다 향상된 반응성 및 수율을 나타낼 수 있다.

[0116] 일 실시예에 따른 아세트산염 첨가제는 아세트산 알칼리금속염으로, 구체적으로 KOAc (potassium acetate), LiOAc (lithium acetate), NaOAc (sodium acetate) 및 CsOAc (cesium acetate)로 이루어진 군으로부터 선택되

는 하나 또는 둘 이상일 수 있으며, 경제성, 반응성 및 수율 측면에서 바람직하게는 KOAc를 사용할 수 있다.

[0117] 상기 아세트산염 첨가제는 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 또는 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 1 당량에 대해 0.5 내지 3 당량, 바람직하게는 1 내지 1.5 당량 범위로 사용할 수 있다. 상기 범위 내에서 아세트산염 첨가제를 사용할 경우 보다 향상된 반응성 및 수율을 나타낼 수 있다.

[0118] 일 실시예에 따른 이리듐 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제는 바람직하게는 $[Cp^*IrCl_2]_2$, AgOAc 및 KOAc의 조합일 수 있다.

[0119] 일 실시예에 있어서, 상기 반응은 유기용매 하에서 이루어질 수 있다. 상기 반응에 참여하는 반응물질들을 용해할 수 있는 것이라면 유기용매에 제한을 둘 필요는 없다. 구체적으로 사용가능한 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 디클로로에탄(DCE), 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란(THF), t-부틸알콜, t-아밀알콜, 트리플루오로에탄올, 자일렌, 헥사플루오로이소프로판올, 아세토나이트릴(MeCN), 톨루엔, 디메틸포름아마이드(DMF), 나이트로메탄, 클로로포름, 아세톤 등으로, 이로 제한되지는 않으나, 반응물의 용해성 등의 용이성을 고려하여 디클로로메탄(DCM), 디클로로에탄(DCE), 아세토나이트릴(MeCN) 및 클로로포름으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 또는 둘 이상의 유기용매를 사용할 수 있으며, 보다 향상된 반응성 측면에서 디클로로에탄(DCE), 디메틸포름아마이드(DMF) 또는 이들의 혼합용매를 사용하는 것이 좋다.

[0120] 일 실시예에 따른 상기 반응은 50 내지 100°C, 바람직하게는 60 내지 80°C에서 수행될 수 있으나, 반응온도가 이로 제한되는 것은 아니며, 필요에 따라 조절될 수 있다. 또한, 반응시간 역시 반응물질, 용매의 종류 및 용매의 양 등에 따라 달라질 수 있으며, TLC 등을 통하여 출발물질이 소모됨과 동시에 생성물을 확인한 후 반응을 완결시킨다. 반응이 완결되면 감압 하에서 용매를 증류시킨 후, 컬럼 크로마토그래피, 재결정 등의 통상의 방법을 통하여 목적물을 분리 정제할 수 있다.

[0121] 일 실시예에 있어, 상기 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물은 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 포스페이트계 첨가제의 존재 하, 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 및 화학식 4의 다이아릴아이오도늄염 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다.

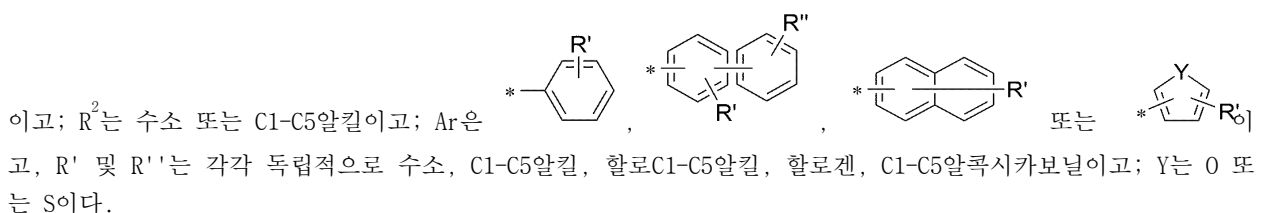
[0122] 상기 이리듐(Ir) 촉매 및 은 산화제의 종류와 함량은 상술한 바와 동일하다.

[0123] 상기 포스페이트계 첨가제는 K_3PO_4 , KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Li_3PO_4 및 LiH_2PO_4 로 이루어진 군으로부터 하나 또는 둘 이상일 수 있으며, 반응성 및 수율 측면에서 바람직하게는 Na_2HPO_4 를 사용할 수 있으며, 상기 화학식 3의 아줄렌-1-카복실산 화합물 1 당량에 대해 0.5 내지 3 당량, 바람직하게는 1 내지 1.5 당량 범위로 사용할 수 있다. 상기 포스페이트계 첨가제의 사용으로 인하여 아줄렌-1-카복실산 화합물(화학식 3) 및 다이아릴아이오도늄염 화합물(화학식 4)로부터 탈카복실화 없이 이리듐-촉매화된 위치선택적 C(2)-아릴화로 유도되는 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물(화학식 3A)만을 선택적으로 제조할 수 있다.

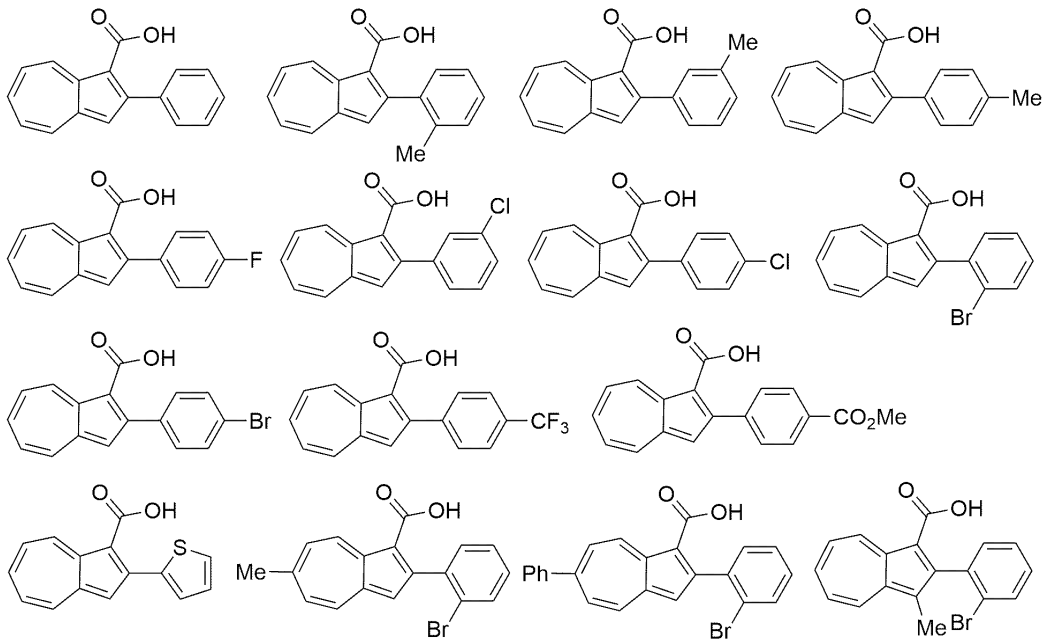
[0124] 상기 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물을 제조하기 위한 반응 온도는 제한되는 것은 아니나, 60 내지 80°C, 바람직하게는 60 내지 70°C일 수 있다.

[0125] 일 실시예에 따른 상기 화학식 3A에 있어서, 상기 R^1 는 C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, C6-C12아릴C1-C10알킬, C6-C12아릴 또는 C1-C10알킬C6-C12아릴이고; m은 0 또는 1의 정수이고; R^2 는 수소, C1-C10알킬 또는 C6-C12아릴이고, 상기 R^2 의 알킬 및 아릴은 C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 할로젠 및 C6-C12아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고; Ar은 C6-C12아릴 또는 C3-C10헤테로아릴이고, 상기 Ar의 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 할로젠, C1-C10알킬카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C12아릴, C6-C12아릴카보닐 및 C6-C12아릴옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0126] 일 실시예에 따른 상기 화학식 3A에 있어서, 상기 R^1 는 C1-C5알킬, 페닐 또는 나프틸이고; m은 0 또는 1의 정수



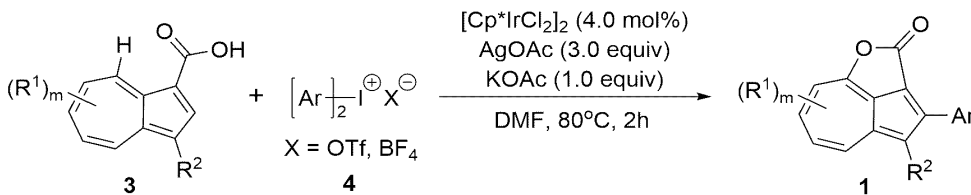
[0127] 일 실시예에 따른 화학식 3A의 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물은 하기 구조로 예시될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.



[0128]

[0129] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성을 보다 구체적으로 설명하지만, 하기의 실시예들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 여기에 국한된 것은 아니다.

[0130] **실시예 I : 아줄레노퓨라논(azulenofuranone) 화합물 (1)의 제조**

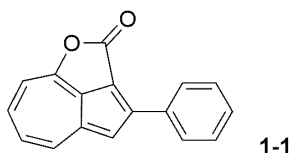


[0131]

[0132] 질소 대기 하에서 아줄렌-1-카복실산 화합물 (3) (0.2 mmol, 1.0 equiv), 다이아릴아이오도늄염 화합물 (4) (0.24 mmol, 1.2 equiv, X=OTf (실시예 1-4,6-11), BF₄ (실시예 5)), [Cp*IrCl₂]₂ (4.0 mol%, 6.4 mg), AgOAc (3.0 equiv, 100.2 mg), KOAc (1.0 equiv, 19.7 mg) 및 DMF (1.0 mL)을 혼합하고, 80°C에서 2시간 또는 60°C에서 6시간 동안 교반시켰다. 교반 완료 후 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드로 여과시킨 다음, 감압 하에서 여액을 농축시켰다. 농축된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물인 아줄레노퓨라논 화합물 (1)을 수득하였다.

[0133] 상기 기재된 방법을 이용하여 다양한 아줄레노퓨라논 화합물 (1)을 제조하였다.

[0134] [실시예 1] 3-Phenyl-1H-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-1)의 제조



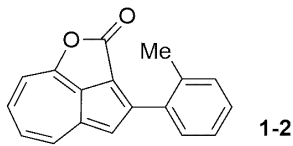
[0135]

[0136] 반응온도: 80°C; 반응시간 : 2시간

[0137] Yield: 43.3 mg (88%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 106-108°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37-8.32 (m, 3H), 7.94 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 156.8, 148.6, 145.1, 138.3, 137.5, 137.4,

134.1, 129.9, 129.2, 128.6, 128.4, 117.3, 113.9, 110.2; IR (film): 3060, 2360, 1760, 1633, 1495, 1348, 1219, 1104, 756, 668 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_2$ 246.0681; Found 246.0684.

[0138] [실시예 2] 3-(*o*-Tolyl)-1*H*-azuleno[1,8-*bc*]furan-1-one (화합물 1-2)의 제조

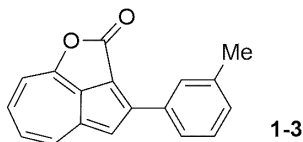


[0139]

[0140] 반응온도: 80°C; 반응시간 : 2시간

[0141] Yield: 36.4 mg (70%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 125-127°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.63 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 2.61 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 157.3, 149.1, 144.3, 138.6, 137.8, 137.2, 136.9, 134.3, 131.3, 131.3, 129.1, 128.2, 126.3, 121.7, 113.7, 112.0, 21.2; IR (film): 2359, 2340, 1769, 1634, 1496, 1455, 1337, 1219, 756 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 260.0837; Found 260.0834.

[0142] [실시예 3] 3-(*m*-Tolyl)-1*H*-azuleno[1,8-*bc*]furan-1-one (화합물 1-3)의 제조

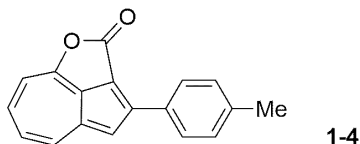


[0143]

[0144] 반응온도: 80°C; 반응시간 : 2시간

[0145] Yield: 37.5 mg (72%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 181-183°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.90 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 156.8, 149.0, 145.2, 138.8, 138.2, 137.6, 137.4, 134.1, 130.9, 129.19, 129.16, 128.3, 126.0, 117.3, 113.9, 110.4, 21.7; IR (film): 2363, 1759, 1634, 1490, 1389, 1218, 741 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 260.0837; Found 260.0836.

[0146] [실시예 4] 3-(*p*-Tolyl)-1*H*-azuleno[1,8-*bc*]furan-1-one (화합물 1-4)의 제조



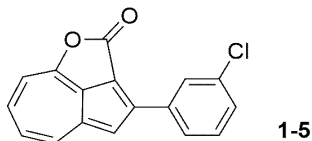
[0147]

[0148] 반응온도: 80°C; 반응시간 : 2시간

[0149] Yield: 37.5 mg (72%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 186-188°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 156.5, 148.9, 145.1, 140.4, 137.8, 137.6, 137.1, 131.5, 129.9, 128.6, 128.3, 116.8, 113.9, 110.2, 21.7; IR (film): 2916, 1758, 1635, 1496, 1455, 1341, 1218, 802, 772, 739 cm^{-1} ; HRMS (EI)

m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₈H₁₂O₂ 260.0837; Found 260.0839.

[0150] [실시예 5] 3-(3-Chlorophenyl)-1*H*-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-5)의 제조

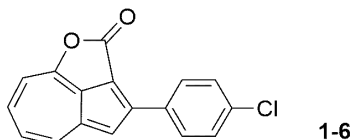


[0151]

[0152] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 6시간

[0153] Yield: 29.2 mg (52%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 184-186°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 1H), 7.99 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.0, 151.9, 142.0, 140.3, 140.1, 139.7, 138.6, 137.8, 131.8, 130.8, 129.0, 127.9, 127.5, 127.0, 122.5, 119.5, 115.7; IR (film): 2915, 2359, 1768, 1537, 1455, 1106, 741 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₇H₉³⁵ClO₂ 280.0291, C₁₇H₉³⁷ClO₂ 282.0261; Found 280.0289, 282.0340.

[0154] [실시예 6] 3-(4-Chlorophenyl)-1*H*-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-6)의 제조

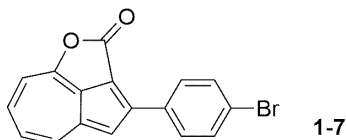


[0155]

[0156] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 6시간

[0157] Yield: 42.8 mg (76%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 173-175°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.92 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 157.0, 147.1, 145.1, 138.6, 137.7, 137.5, 135.8, 132.6, 129.8, 129.4, 128.6, 117.3, 114.1, 110.2; IR (film): 2359, 2341, 1780, 1635, 1495, 1113, 1093, 539 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₇H₉³⁵ClO₂ 280.0291, C₁₇H₉³⁷ClO₂ 282.0261; Found 280.0291, 282.0273.

[0158] [실시예 7] 3-(4-Bromophenyl)-1*H*-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-7)의 제조



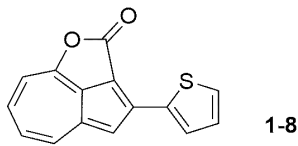
[0159]

[0160] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 6시간

[0161] Yield: 50.6 mg (78%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 199-201°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 157.1, 147.2, 145.1, 138.7, 137.8, 137.5, 133.0, 132.4, 130.0, 128.6, 124.3, 117.4, 114.2, 110.2; IR (film): 2926, 2360, 1755, 1635, 1493, 1460, 1336, 1262, 1103, 801 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₇H₉⁷⁹BrO₂

323.9786, $C_{17}H_9^{81}BrO_2$ 325.9766; Found 323.9788, 325.9782.

[0162] [실시예 8] 3-(Thiophen-2-yl)-1*H*-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-8)의 제조

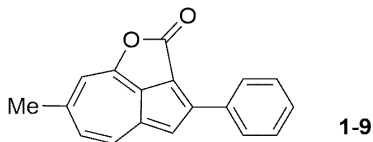


[0163]

[0164] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 6시간

[0165] Yield: 32.9 mg (65%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 115-117°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26-8.24 (m, 2H), 7.87 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 161.8, 155.7, 144.1, 139.6, 139.5, 138.4, 137.6, 137.4, 130.2, 130.1, 129.9, 129.1, 117.0, 115.1, 107.7; IR (film): 2918, 2360, 1763, 1628, 1498, 1338, 1098, 566 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ Calcd for $C_{15}H_9O_2S$ 252.0245; Found 252.0246.

[0166] [실시예 9] 7-Methyl-3-phenyl-1*H*-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-9)의 제조

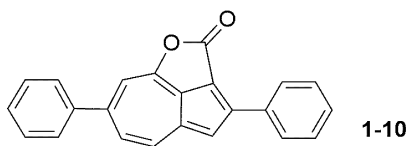


[0167]

[0168] 반응온도: 80°C; 반응시간 : 2시간

[0169] Yield: 37.4 mg (72%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 184-186°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 2H), 2.83 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 156.1, 151.6, 147.5, 144.3, 136.5, 136.1, 134.4, 130.1, 129.7, 129.2, 128.5, 117.3, 115.5, 110.0, 29.9; IR (film): 2928, 2362, 1768, 1644, 1496, 828, 754 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ Calcd for $C_{18}H_{12}O_2$ 260.0837; Found 260.0836.

[0170] [실시예 10] 3,7-Diphenyl-1*H*-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-10)의 제조

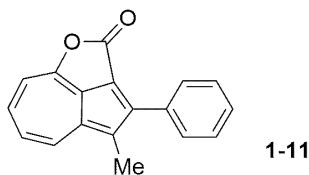


[0171]

[0172] 반응온도: 80°C; 반응시간 : 2시간

[0173] Yield: 41.2 mg (64%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 195-197°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35-8.31 (m, 3H), 7.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 5H), 7.44-7.40 (m, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 155.9, 153.2, 148.5, 144.9, 144.4, 136.6, 136.3, 134.3, 129.9, 129.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 117.5, 114.7, 110.5; IR (film): 2915, 2360, 1770, 1638, 1498, 691, 512 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ Calcd for $C_{23}H_{14}O_2$ 322.0994; Found 322.0996.

[0174] [실시예 11] 4-Methyl-3-phenyl-1H-azuleno[1,8-bc]furan-1-one (화합물 1-11)의 제조

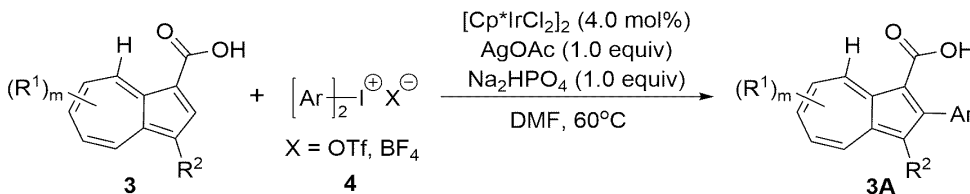


[0175]

[0176] 반응온도: 80°C; 반응시간 : 2시간

[0177] Yield: 40.1 mg (77%); R_f = 0.4 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 198-200°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 2H), 2.74 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 156.9, 145.2, 143.7, 138.3, 137.6, 135.7, 134.6, 130.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.1, 113.0, 110.7, 12.7; IR (film): 2914, 2359, 1759, 1631, 1501, 748, 606 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 260.0837; Found 260.0840.

[0178] **실시예 II : 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 (3A)의 제조**

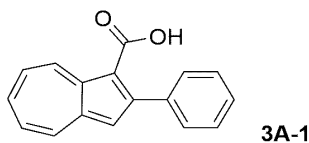


[0179]

[0180] 질소 대기 하에서 아줄렌-1-카복실산 화합물 (3) (0.2 mmol, 1.0 equiv), 다이아릴아이오도늄염 화합물 (4) (0.24 mmol, 1.2 equiv, X=OTf (실시예 12-16,18,20-23), BF_4 (실시예 17,19,24-26)), $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (4.0 mol%, 6.4 mg), AgOAc (1.0 equiv, 33.4 mg), Na_2HPO_4 (1.0 equiv, 28.4 mg) 및 DMF (1.0 mL)을 혼합하고, 60°C에서 2시간 또는 12시간 동안 교반시켰다. 교반 완료 후 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드로 여과시킨 다음, 감압 하에서 여액을 농축시켰다. 농축된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물인 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 (3A)을 수득하였다.

[0181] 상기 기재된 방법을 이용하여 다양한 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 (3A)을 제조하였다.

[0182] [실시예 12] 2-Phenylazulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-1)의 제조

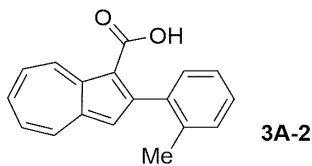


[0183]

[0184] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0185] Yield: 43.2 mg (87%); R_f = 0.2 (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 228-230°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.67-7.45 (m, 2H), 7.59 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.34 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 154.9, 143.6, 143.3, 138.7, 138.2, 137.9, 137.8, 130.0, 128.7, 128.1, 127.9, 127.8, 120.5, 113.1; IR (film): 2916, 2360, 1646, 1455, 1416, 1341, 1240, 768, 697 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 248.0837; Found 248.0836.

[0186] [실시예 13] 2-(*o*-Tolyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-2)의 제조

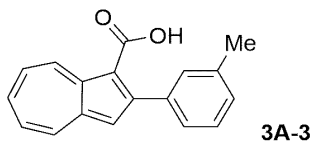


[0187]

[0188] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0189] Yield: 41.0 mg (78%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 220-222°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 2.20 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.4, 153.6, 142.1, 140.7, 139.1, 138.8, 138.0, 137.2, 135.2, 129.3, 129.0, 127.8, 127.4, 127.1, 125.0, 119.6, 115.8, 20.0; IR (film): 1646, 1454, 1433, 1413, 1341, 1239, 768, 605 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 262.0994; Found 262.0997.

[0190] [실시예 14] 2-(*m*-Tolyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-3)의 제조

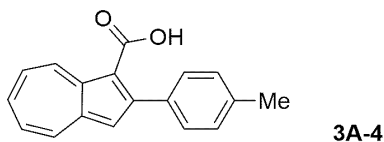


[0191]

[0192] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0193] Yield: 40.4 mg (77%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane = 1:4); Blue solid; Melting point: 226-228°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.0, 152.4, 141.7, 140.8, 138.8, 137.9, 137.3, 136.9, 136.8, 130.1, 128.2, 127.8, 127.3, 127.0, 126.8, 118.9, 115.5, 21.1; IR (film): 2915, 2359, 1645, 1454, 1412, 1339, 1239, 767, 733 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 262.0994; Found 262.0994.

[0194] [실시예 15] 2-(*p*-Tolyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-4)의 제조

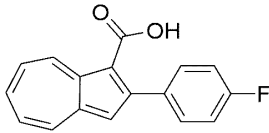


[0195]

[0196] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0197] Yield: 39.5 mg (75%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 186-188°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.94 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.1, 152.2, 141.7, 140.8, 138.6, 137.7, 137.0, 136.6, 134.4, 129.6, 128.6, 127.3, 127.0, 118.7, 115.3, 20.8; IR (film): 2361, 2341, 1631, 1451, 1437, 1413, 1345, 806 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 262.0994; Found 262.0992.

[0198] [실시예 16] 2-(4-Fluorophenyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-5)의 제조



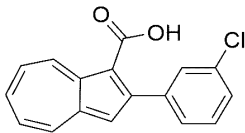
3A-5

[0199]

[0200] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0201] Yield: 40.7 mg (76%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 225-227°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.50 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ 167.0, 164.6, 162.2, 153.3, 143.5, 142.8, 139.7, 138.6 (d, $J = 34.0$ Hz), 135.3 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.7, 132.6, 128.4 (d, $J = 39.1$ Hz), 120.3, 115.5, 115.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -114.48; IR (film): 2359, 2341, 1647, 1417, 1223, 669, 606 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ 266.0743; Found 266.0742.

[0202] [실시예 17] 2-(3-Chlorophenyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-6)의 제조



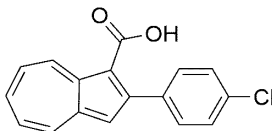
3A-6

[0203]

[0204] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0205] Yield: 41.8 mg (74%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 202-204°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.46 (s, 1H), δ 9.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 4H), 7.50-7.43 (m, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.6, 150.5, 141.8, 140.8, 139.7, 139.5, 138.6, 137.6, 132.5, 129.7, 129.2, 128.3, 127.7, 127.4, 127.3, 119.2, 115.2; IR (film): 2922, 2360, 1638, 1455, 1338, 1241, 1093, 887, 782, 691 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{35}\text{ClO}_2$ 282.0448, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{37}\text{ClO}_2$ 284.0418; Found 282.0446, 284.0837.

[0206] [실시예 18] 2-(4-Chlorophenyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-7)의 제조



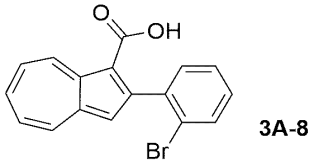
3A-7

[0207]

[0208] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0209] Yield: 44.0 mg (78%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 216-218°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.7, 150.9, 141.8, 140.9, 139.3, 138.4, 137.4, 136.4, 132.5, 131.4, 127.89, 127.88, 127.7, 127.4, 119.0; IR (film): 2360, 2341, 1641, 1439, 1412, 1345, 1240, 1098 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{35}\text{ClO}_2$ 282.0448, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{37}\text{ClO}_2$ 284.0418; Found 282.0450, 284.0412.

[0210] [실시예 19] 2-(2-Bromophenyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-8)의 제조

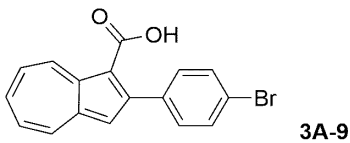


[0211]

[0212] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0213] Yield: 47.2 mg (72%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 218-220°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.0, 151.9, 142.0, 140.3, 140.1, 139.7, 138.6, 137.8, 131.8, 130.8, 129.0, 127.9, 127.5, 127.0, 122.5, 119.5, 115.7; IR (film): 2915, 2348, 2360, 1646, 1537, 1118, 668 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : [M] $^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{79}\text{BrO}_2$ 325.9942, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{81}\text{BrO}_2$ 327.9922; Found 325.9940, 327.9923.

[0214] [실시예 20] 2-(4-Chlorophenyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-9)의 제조

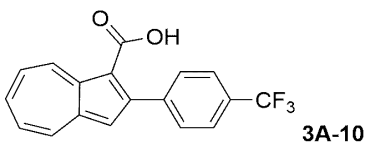


[0215]

[0216] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0217] Yield: 51.1 mg (78%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 244-246°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.45 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.7, 151.0, 141.9, 140.9, 139.3, 138.4, 137.4, 136.7, 131.7, 130.8, 127.8, 127.4, 121.2, 118.9, 115.0; IR (film): 2360, 2341, 1537, 1451, 1254, 1105, 750, 668 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : [M] $^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{79}\text{BrO}_2$ 325.9942, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{81}\text{BrO}_2$ 327.9922; Found 325.9943, 327.9931.

[0218] [실시예 21] 2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-10)의 제조



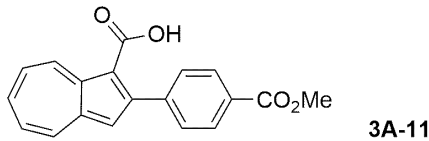
[0219]

[0220] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0221] Yield: 44.1 mg (69%); $R_f = 0.2$ (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 238-240°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 4H), 7.62 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.5, 150.6, 141.9, 140.9, 139.8, 138.9, 137.9, 130.33, 130.32, 127.9, 127.7 (q, $J = 31.8$ Hz), 127.6, 124.6 (q, $J = 3.9$ Hz), 124.5 (q, $J = 272.0$ Hz), 119.3, 115.1; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.84; IR (film): 2928, 2360, 1652, 1455, 1328, 1123, 1067, 808, 668 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : [M] $^+$ Calcd

for C₁₈H₁₁F₃O₂ 316.0711; Found 316.0710.

[0222] [실시예 22] 2-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-11)의 제조

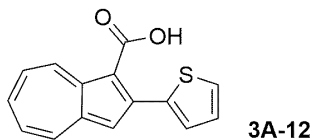


[0223]

[0224] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0225] Yield: 45.9 mg (75%); *R_f* = 0.2 (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 240-242°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.96 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.6, 166.2, 150.9, 142.5, 141.9, 140.9, 139.7, 138.9, 137.7, 130.0, 128.7, 128.4, 127.9, 127.6, 119.2, 115.2, 52.2; IR (film): 2923, 2361, 1715, 1649, 1454, 1281, 605 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₉H₁₄O₄ 306.0892; Found 306.0892.

[0226] [실시예 23] 2-(Thiophen-2-yl)azulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-12)의 제조

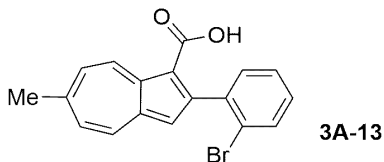


[0227]

[0228] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 2시간

[0229] Yield: 34.3 mg (68%); *R_f* = 0.2 (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 187-189°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.12 (s, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ 167.4, 145.4, 143.1, 142.9, 140.0, 139.2, 138.3, 137.9, 130.4, 128.9, 128.61, 128.60, 128.2, 119.6, 115.3; IR (film): 2919, 2361, 2341, 1647, 1455, 1241, 607 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀O₂S 254.0402; Found 254.0401.

[0230] [실시예 24] 2-(2-Bromophenyl)-6-methylazulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-13)의 제조



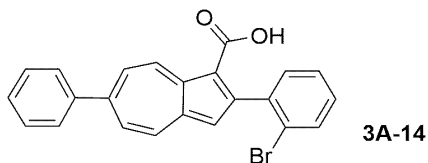
[0231]

[0232] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 12시간

[0233] Yield: 40.8 mg (60%); *R_f* = 0.2 (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 233-235°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.72 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.1, 151.8, 150.6, 140.6, 140.2, 139.0, 137.7, 136.9, 131.8, 130.8, 129.3, 128.9, 128.8, 126.9, 122.6, 119.4, 115.6, 27.5; IR (film): 2739, 1772, 1638, 1454, 1265, 829, 615 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₈H₁₃⁷⁹BrO₂ 340.0099,

$C_{18}H_{13}^{81}BrO_2$ 342.0079; Found 340.0102, 342.0072.

[0234] [실시예 25] 2-(2-Bromophenyl)-6-phenylazulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-14)의 제조

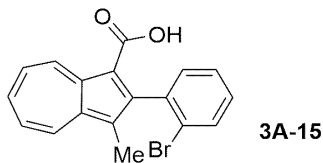


[0235]

[0236] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 12시간

[0237] Yield: 44.3 mg (55%); R_f = 0.2 (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 238-240°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 9.61 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 10.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165.5, 151.6, 151.6, 143.2, 140.4, 139.8, 138.8, 137.4, 136.8, 131.5, 130.5, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.4, 126.9, 126.5, 122.2, 119.4, 116.1; IR (film): 3409, 2341, 2114, 1560, 1234, 669, 588 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : [M] $^+$ Calcd for $C_{23}H_{15}^{79}BrO_2$ 402.0255, $C_{23}H_{15}^{81}BrO_2$ 404.0235; Found 402.0255, 404.0244.

[0238] [실시예 26] 2-(2-Bromophenyl)-3-methylazulene-1-carboxylic acid (화합물 3A-15)의 제조

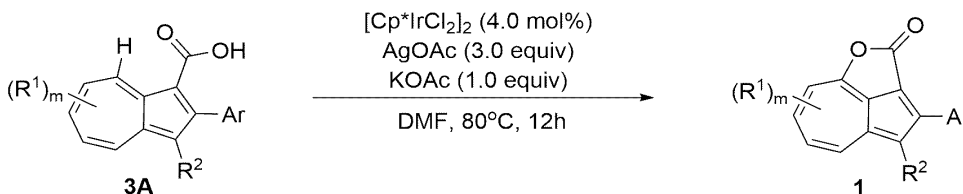


[0239]

[0240] 반응온도: 60°C; 반응시간 : 12시간

[0241] Yield: 36.1 mg (53%); R_f = 0.3 (Acetone:Hexane=1:4); Blue solid; Melting point: 220-222°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 9.56 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165.9, 151.3, 140.0, 139.7, 139.4, 139.4, 137.2, 135.8, 131.7, 130.6, 128.9, 127.2, 127.0, 126.2, 124.2, 122.5, 114.5, 10.6; IR (film): 3351, 2252, 2126, 1663, 1028, 824, 761, 618 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : [M] $^+$ Calcd for $C_{18}H_{13}^{79}BrO_2$ 340.0099, $C_{18}H_{13}^{81}BrO_2$ 342.0079; Found 340.0097, 342.0083.

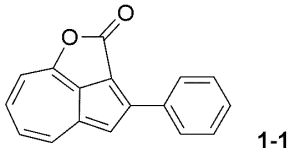
[0242] **실시예 III : 아즐레노푸라논(azulenofuranone) 화합물 (1)의 제조**



[0243]

[0244] 질소 대기 하에서 2-아릴아즐렌-1-카복실산 화합물 (3A) (0.2 mmol, 1.0 equiv), $[Cp^*IrCl_2]_2$ (4.0 mol%, 6.4 mg), AgOAc (3.0 equiv, 100.2 mg), KOAc (1.0 equiv, 19.7 mg) 및 DMF (1.0 mL)을 혼합하고, 80°C에서 12시간 동안 교반시켰다. 교반 완료 후 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드로 여과시킨 다음, 감압 하에서 여액을 농축시켰다. 농축된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물인 아즐레노푸라논 화합물 (1)을 수득하였다.

[0245] [실시예 27] 3-Phenyl-1*H*-azuleno[1,8-*bc*]furan-1-one (화합물 1-1)의 제조



[0246]

[0247] Yield: 39.4 mg (80%); $R_f = 0.4$ (Acetone:Hexane=1:4); Red solid; Melting point: 198-200°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.93 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 2H), 2.74 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 156.9, 145.2, 143.7, 138.3, 137.6, 135.7, 134.6, 130.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.1, 113.0, 110.7, 12.7; IR (film): 2914, 2359, 1759, 1631, 1501, 748, 606 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 260.0837; Found 260.0840.

[0248] 이로부터, 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 (3A)는 아줄렌-1-카복실산 화합물 (3)과 다이아릴아이오도늄염 화합물 (4)의 반응으로부터 아줄레노피란 화합물 (1)을 제조하기 위한 중간체임을 알 수 있다.

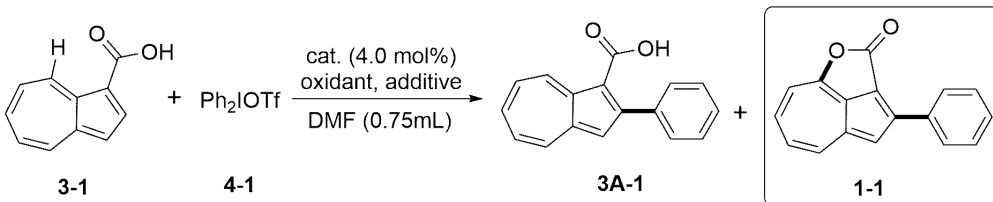
[0249] [비교예 1]

[0250] 상기 실시예 27에서 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ 를 사용하지 않는 것을 제외하고는 상기 실시예 27과 동일하게 반응시켰다. 그 결과, 목적 화합물인 3-Phenyl-1*H*-azuleno[1,8-*bc*]furan-1-one (화합물 1-1)을 얻지 못하였다.

[0251] 이로부터, 반드시 이리듐 촉매가 존재하는 경우 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 (3A)의 분자 내 고리화 반응을 통해 목적하는 아줄레노피란 화합물 (1)이 제조됨을 알 수 있다. 즉, 이리듐 촉매는 2-아릴아줄렌-1-카복실산 화합물 (3A)의 분자 내 C-O 결합 형성에 필수임을 알 수 있다.

[0252] [실시예 28 및 비교예 2-7]

[0253] 반응조건에 따른 아줄레노피란 화합물 (1)의 원-팟 제조 여부를 알아보기 위하여 하기와 같이 실험하였다.



[0254]

[0255] 아줄렌-1-카복실산 (3-1) (0.15 mmol, 1.0 equiv), 비스(4-플루오로페닐)아이오도늄 트리플레이트 (4-1) (1.2 equiv), 촉매 (4.0 mol%), 산화제 (1.0-3.0 equiv), 첨가제 (0.5-1.0 equiv) 및 DMF (0.75 mL)을 사용하여 목적 화합물인 3-Phenyl-1*H*-azuleno[1,8-*bc*]furan-1-one (화합물 1-1)을 제조하였다. 반응 조건에 따른 반응 결과를 하기 표 1에 기재하였다.

표 1

[0256]

		실시예	비교예					
		28	2	3	4	5	6	7
촉매		$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$			$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	
산화제	AgOAc	3.0 eq	-	1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq
	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	-	1.0 eq	-	-	-	-	-

첨가제	KOAc	1.0 eq	-	-	-	-	-	-
	Li ₂ CO ₃	-	0.5 eq	-	-	-	-	-
	LiH ₂ PO ₄	-	-	1.0 eq	-	-	-	-
	NaH ₂ PO ₄	-	-	-	1.0 eq	-	-	-
	Na ₂ HPO ₄	-	-	-	-	1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq
반응 온도	80℃	60℃	60℃	60℃	60℃	60℃	60℃	
반응 시간(h)	2	12	2	2	2	2	2	
화합물 1-1의 NMR 수율 (%) ^[1]	91%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
화합물 3A-1의 NMR 수율 (%) ^[1]	0%	14%	9%	5%	90%	0%	0%	
^[1] NMR 수율은 내부 표준으로 디브로모메탄(CH ₂ Br ₂)을 이용하여 산출됨.								

[0257] 상기 표 1의 결과로부터, 본 발명에 따르면 이리듐(Ir) 촉매, 은 산화제 및 아세트산염 첨가제의 존재 하에서 아줄렌-1-카복실산 화합물 (3) 및 다이아릴아이오도늄염 화합물 (4)의 반응을 통해 C(2)-아릴화 및 분자내 C-O 결합 형성이 순차적으로 일어나 원-팻으로 아줄레노퓨라논 화합물 (1)을 고선택적으로 제조함을 알 수 있다.

[0258] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.