



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

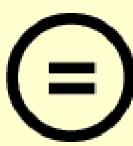
다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원 저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리와 책임은 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)



약학석사 학위논문

**Transition Metal-Free Base-Mediated
C-N Bond Formation with Organoazides**

전이 금속이 포함되지 않은 염기 매개
Organoazides를 사용한 탄소-질소 결합 형성 반응

2023년 2월

서울대학교 대학원

약학과 약품제조화학전공

이 진 우

**Transition Metal-Free Base-Mediated
C-N Bond Formation with Organoazides**

전이 금속이 포함되지 않은 염기 매개

Organoazides를 사용한 탄소-질소 결합 형성 반응

지도교수 흥 석 창

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함

2022년 12월

**서울대학교 대학원
약학과 약품제조화학전공
이 진 우**

이 진 우의 약학석사 학위논문을 인준함

2023년 1월

위 원 장 _____

부위원장 _____

위 원 _____

국 문 초 록

C-N bond는 C-C bond와 더불어 화학구조에 가장 흔하게 존재하는 결합 중 하나이며, 여러 의약품 및 생체분자를 구성하는 주요 결합이다. C-N bond를 형성하는 방법 중 alcohol을 사용한 방법들은 대부분 amine 기질을 사용한 transition metal 매개 N-alkylation 반응들에 국한된다. Transition metal은 다양한 반응을 매개할 수 있는 촉매로 사용되지만, 의약품의 합성 과정에서는 경제성 및 안전성 측면에서 부적합할 수 있다.

이렇게 transition metal을 포함하지 않는 새로운 합성법의 개발이 필요한 상황에서, 기존의 반응보다 개선된 Meerwein-Poondorf-Verley(MPV) type reduction 반응들이 최근 보고되었다. MPV type reduction 반응은 transition metal을 포함하지 않고 고비용의 촉매를 사용하지 않으며 높은 chemoselectivity를 가지는 장점이 있다. 하지만 MPV type reduction을 활용한 C-N bond formation 반응의 기질은 대부분 amine에 국한되어 있으며, azide를 활용한 방법은 아직 보고된 바가 없다.

따라서 본 연구에서는 transition metal이 포함되지 않은, potassium base 단일 시약으로 매개되는 azide와 alcohol의 C-N bond 형성 방법을 개발하였다. Transition metal 촉매가 수행하는 반응들과는 다르게 이 반응은 단순하게 준비할 수 있고, 다루기 힘든 촉매를 준비하지 않아도

된다는 측면에서 장점이 있다. 다양한 작용기를 포함하는 기질을 사용하여 반응의 적용 범위를 탐색하였고, 복잡한 구조의 생리활성물질 유도체의 C-N bond 형성 반응 또한 수행하였다. Mechanistic study는 KOtBu와 alcohol 존재 하에서 azide가 amine으로 환원되며 반응이 개시됨을 보여준다. 생성된 amine은 alcohol의 산화 형태인 aldehyde와 imine 중간체를 형성한 후, potassium이 매개하는 MPV-type 수소 이동화 반응을 통해 환원되어 C-N bond를 형성할 수 있다. 또한 수소이동화 과정에서 hydroxyl group의 수소와 alcohol의 α -수소가 참여하는 것을 확인하였다.

주요어 : C-N bond formation, Transition-metal free, KOtBu, Azide, Alcohol

학 번 : 2021-22187

목 차

국문초록.....	i
목 차	iii
Figure 목록	v
Scheme 목록	vi
Table 목록	vii
I. 서 론	1
1. 의약품에 존재하는 Secondary 및 Tertiary amine 구조	1
2. 기존에 보고된 Secondary amine의 합성법.....	2
3. Secondary amine 구조 C-N bond의 새로운 합성 전략	8
II. 본 론	10
1. 반응 조건의 최적화.....	10
1.1. 초기 반응 조건 탐색.....	10
1.2. Alkali metal base 탐색.....	11
1.3. 온화한 반응 조건의 시도	14
2. 기질 범위 탐색	16
2.1. Alcohol 기질의 범위	16
2.2. Azide 기질의 범위.....	18
3. 반응 기전 연구	21
3.1. 수소 이동화 과정의 확인	21
3.2. 라디칼 반응 경로 배제 실험	23
3.3. Potassium의 역할 확인.....	25
3.4. 수소 이동화 과정에 참여하는 alcohol의 수소 확인.....	26
3.5. 반응 기전의 제안	28
III. 결 론	30

IV. 실험	31
1. 기질 합성	32
2. Secondary amine의 합성	39
2.1. 일반적인 합성법	39
2.2. 분리된 화합물의 실험적 데이터: alcohol 기질 범위	39
2.3. 분리된 화합물의 실험적 데이터: azide 기질 범위	68
3. 반응 기전 연구	80
3.1. Amine 중간체의 확인	80
3.2. Carbonyl 중간체의 확인	82
3.3. Radical clock experiment	84
3.4. Deuterium-labeling experiment	87
V. 참고문헌	89
VI. 부록	94
VII. Abstract	150

Figure 목록

Figure 1.	Secondary 및 tertiary amine 구조를 포함하고 있는 약물 구조	2
Figure 2.	수소 이동화 반응을 통한 C-N bond 형성에 사용되는 transition metal 촉매들	4
Figure 3.	반응에 실패한 aliphatic azide 기질	20
Figure 4.	MPV-type 수소 이동화 과정이 포함된 반응 기전 제안	29
Figure S1.	분리한 1e'의 NMR 스펙트럼	81
Figure S2.	분리한 2ae'의 NMR 스펙트럼	83
Figure S3.	분리한 d-3eb의 NMR 스펙트럼	88

Scheme 목록

Scheme 1. Hydrogen source를 사용하는 secondary amine의 합성법	3
Scheme 2. Meerwein-Poondorf-Verley (MPV) reduction과 Oppenauer oxidation 과정	5
Scheme 3. Alkali metal base를 사용한 MPV-type의 C-C bond 형성 연구	7
Scheme 4. Alkali metal base를 사용한 MPV-type의 C-N bond 형성 연구	7
Scheme 5. Azide와 alcohol을 기질로 하는 secondary amine의 새로운 합성 전략	9
Scheme 6. Amine과 carbonyl 중간체의 확인	21
Scheme 7. 수소 이동 파트너가 없는 조건에서의 반응	23
Scheme 8. 라디칼 반응 경로 배제 실험	24
Scheme 9. 18-crown-6 ether를 사용한 potassium 제거 실험	25
Scheme 10. 수소 이동화 과정에 참여하는 수소의 확인	27
Scheme 11. Deuterium-labeling experiment	28

Table 목록

Table 1.	초기 반응 조건 설정 및 최적화	11
Table 2.	Alkali metal base 탐색 및 최적화	13
Table 3.	추가적인 반응 조건 탐색	15
Table 4.	Alcohol 기질 범위	17
Table 5.	Azide 기질 범위	19

I. 서 론

1. 의약품에 존재하는 Secondary 및 Tertiary

amine 구조

C-N bond는 C-C bond와 더불어 가장 보편적으로 존재하는 화학 결합이며, 의약품 및 생체분자를 비롯한 여러 화합물의 주요 골격을 이루는 중요한 결합이다.¹ Secondary 혹은 tertiary amine 구조는 다양한 생리 활성을 가지는 데 있어 중요한 역할을 하는 구조이다. 이런 이유에서 secondary 및 tertiary amine은 pharmaceutical industry에서 지속적인 관심을 가지는 구조로, 현재까지 많은 의약품이 개발되어 사용되고 있다.² 그 예시로 dihydrofolate reductase inhibitor인 Trimetrexate³, loop계 이뇨제인 Furosemide⁴, 진해거담제인 Ambroxol⁵, 칼슘 채널 길항제인 Bepridil⁶, 대사길항 항암제인 Raltitrexed⁷, 항말라리아 치료제인 Primaquine⁸, multi-kinase inhibitor인 Pexidartinib⁹, 항히스타민제인 Antazoline¹⁰ 등이 있다 (Figure 1).

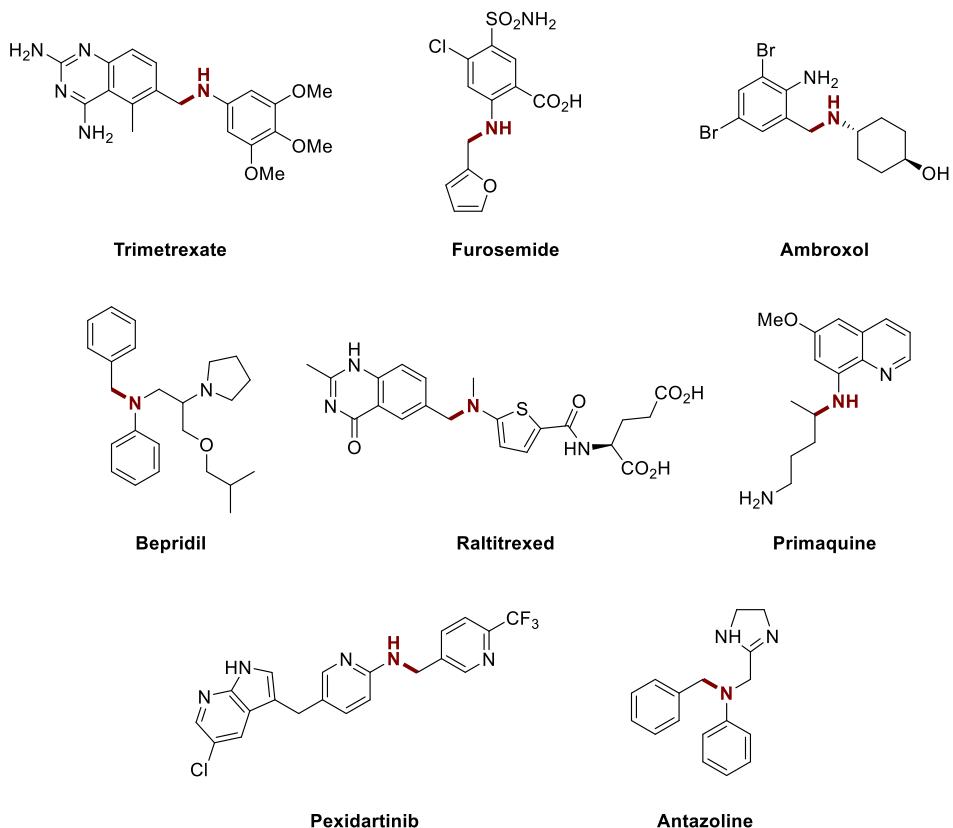


Figure 1. Secondary 및 tertiary amine 구조를 포함하고 있는 약물 구조

2. 기존에 보고된 Secondary amine의 합성법

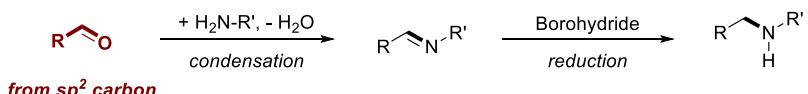
Secondary amine 구조의 C-N bond를 형성하기 위해서는 reductive amination 방법이 가장 흔히 사용된다.² sp^2 탄소를 포함하는 carbonyl 화합물에서 시작하여 amine 친핵체와 condensation 과정을 거쳐 imine 화합물을 형성하게 된다. 이후 sodium borohydride 혹은 sodium cyanoborohydride 등 borohydride 계열의 hydride source에 의한

reduction 과정을 거쳐 secondary amine 생성물을 얻을 수 있다 (Scheme 1a).¹¹ 그러나 sp^2 탄소를 포함하는 carbonyl 화합물은 상대적으로 불안정하며 그 범위가 제한적이기 때문에 상업적으로 구하기 어렵거나 가격이 비싸다는 단점을 가지고 있다.

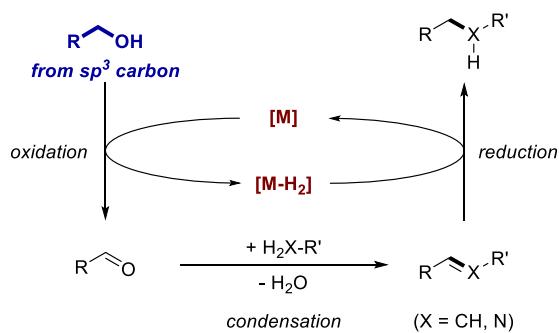
Scheme 1. Hydrogen source를 사용하는 secondary amine의 합성법

(a) Reductive amination을 통한 secondary amine 형성 방법. (b) Transition metal 촉매를 활용한 수소 이동화 반응.

(a) Conventional way to synthesize secondary amines: Reductive amination

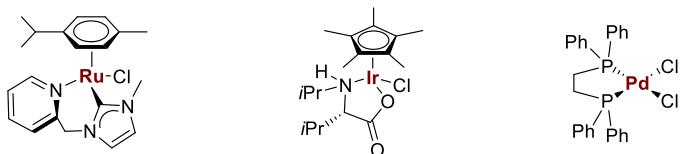


(b) Transition metal catalyst: Transfer hydrogenation method



이러한 단점을 극복하기 위해 sp^3 탄소를 가진 alcohol을 반응물로 사용하는 secondary amine 합성법들이 다수 보고되어 왔다. 그 중 하나로 수소 이동화 반응이 많이 제안되어 왔으며,¹² transition metal에 의한 alcohol의 oxidation, 친핵체와의 condensation, metal-hydrogen complex에 의한 reduction으로 secondary amine 구조를 형성하게 된다 (Scheme 1b).

수소 이동화 반응 (transfer hydrogenation)을 활용한 secondary amine 합성법은 carbonyl 화합물이 가지는 한계점을 극복할 수 있다. Alcohol 화합물은 상대적으로 더 넓은 scope과 안정한 구조를 가지며 상업적으로 구매하기 용이하다는 점에서 큰 장점이 있다. 그렇기 때문에 많은 연구 그룹에서 효율적인 transition metal 촉매를 찾기 위한 노력을 기울여 왔다. 지금까지 수소 이동화 반응을 통해 C-N bond 형성에 사용될 수 있는 transition metal 촉매가 다양하게 보고된 바 있다 (Figure 2).¹²



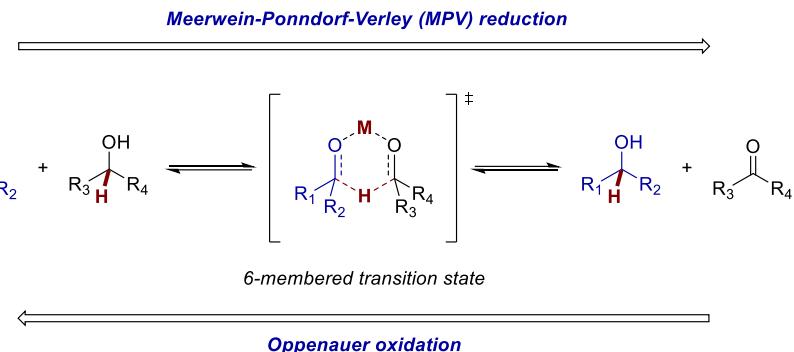
Organometallics **2012**, *31*, 6868. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 266. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2536.

Figure 2. 수소 이동화 반응을 통한 C-N bond 형성에 사용되는 transition metal 촉매들

그러나 함께 사용되는 transition metal 촉매는 가격이 비싸고 촉매를 합성하기 위한 준비 과정이 필요하며, 대다수 bench-unstable한 특성을 가지고 있다. 무엇보다도, 의약품 합성 시 사용되는 transition metal이 완전히 제거되지 못하고 의약품에 잔류할 수 있다. 남아 있는 transition metal은 의약품의 장기 복용 시 인체에 축적되고 장기적으로 독성을 유발할 수 있다. 이러한 관점에서, transition metal을 활용하여 의약품 합성 과정을 구성하기에는 다소 어려움이 있다.

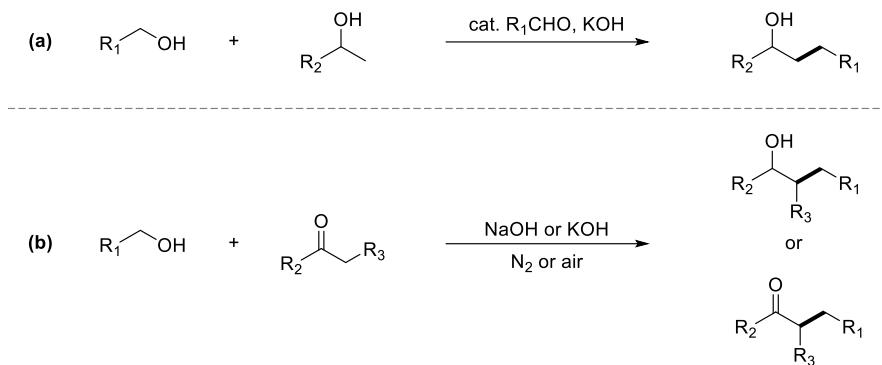
이러한 단점을 극복하고자, Meerwein-Poondorf-Verley (MPV) 반응을 활용한 C-C bond 및 C-N bond 형성 연구가 많이 제안되고 있다.¹³⁻¹⁶ Alcohol과 carbonyl 화합물은 transition metal이 아닌 금속의 존재 하에서도 각각 oxidation과 reduction을 거칠 수 있다. 금속에 coordination한 alcohol에서 α -위치의 수소가 carbonyl 화합물로 이동하며 수소 이동화 과정이 진행된다. Carbonyl 화합물의 관점에서 alcohol로 reduction되는 과정을 MPV reduction이라 하고, alcohol이 carbonyl 화합물로 oxidation되는 MPV reduction의 역반응을 Oppenauer oxidation이라 한다 (Scheme 2). 이 두 반응은 기본적인 유기 반응이자 수소 이동화 과정을 통한 가장 대표적인 합성법이다.

Scheme 2. Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) reduction과 Oppenauer oxidation 과정



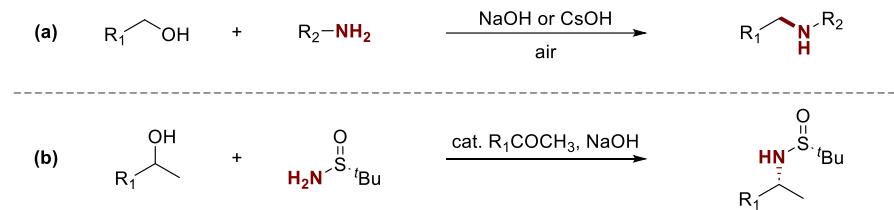
고전적인 MPV-type 반응에서 aluminum을 사용하는 것과는 다르게, 최근의 연구들은 sodium과 potassium 같은 alkali metal base를 사용하여 C-C 및 C-N bond를 형성한다. Xu 그룹은 primary alcohol과 secondary alcohol을 carbonyl 촉매와 KOH 조건 하에서 반응시켜 alcohol의 oxidation 이후 base에 의한 condensation과 MPV-type reduction을 통해 C-C bond가 형성된 β -alkylated carbinol 생성물을 얻은 바 있다 (Scheme 3a).¹³ 이후 primary alcohol과 carbonyl 화합물을 질소 기체 또는 air, NaOH 또는 KOH 조건에서 반응시켜 alkylated carbinol 혹은 ketone 생성물을 선택적으로 합성하는 연구 또한 보고되었다 (Scheme 3b).¹⁴

Scheme 3. Alkali metal base를 사용한 MPV-type의 C-C bond 형성 연구



유사한 반응 조건에서 amine 기질을 alcohol과 반응시켜, air oxidation으로 생성되는 aldehyde와 amine의 condensation과 MPV-type reduction을 거치는 secondary amine 합성법도 연구되었다 (Scheme 4a).¹⁵ 또한 최근에는 Ellman's chiral sulfinamide를 기질로 활용하여 racemic alcohol로부터 diastereoselective한 chiral amine을 형성하는 방법 또한 보고된 바 있다 (Scheme 4b).¹⁶

Scheme 4. Alkali metal base를 사용한 MPV-type의 C-N bond 형성 연구

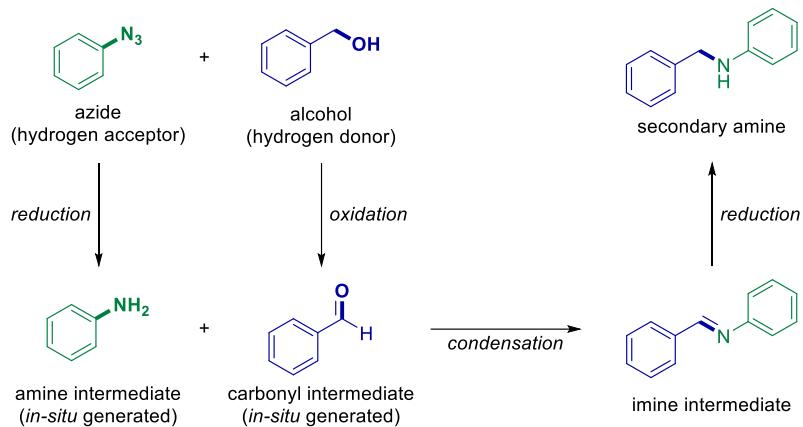


3. Secondary amine 구조 C-N bond의 새로운 합성 전략

보고된 합성법들을 바탕으로, 본 연구에서는 구하기 쉬운 시약들을 활용해 secondary amine을 합성하는 간단하고 편리한 방법을 개발하고자 하였다. Carbonyl 화합물 및 transition metal의 사용으로 인해 가지게 되는 한계점들을 극복하기 위해 MPV-type 반응을 바탕으로 반응을 설계하고자 하였다. 개발된 반응은 쉽게 구할 수 있는 alcohol과 alkali metal base를 사용하기 때문에 경제적인 측면에서 큰 장점을 가진다.

MPV-type의 반응을 설계하기 위해서는 alcohol이 제공하는 수소를 전달받을 수 있는 hydrogen acceptor를 필요로 한다. 따라서 hydrogen acceptor로 활용 가능한 azide를 기질로 하여, *in situ*로 amine 중간체가 생성되도록 설계하였다. 동시에 hydrogen donor인 alcohol은 oxidation을 거쳐 aldehyde 중간체로 전환된다. 두 중간체는 condensation되어 imine이 되고, MPV reduction을 통해 secondary amine를 형성할 수 있다 (Scheme 5). 이를 통해 amine에 국한되어 있던 기존의 기질 범위를 amine의 전구체인 azide로 확장할 수 있다.

Scheme 5. Azide와 alcohol을 기질로 하는 secondary amine의 새로운 합성 전략



상기 연구 설계를 바탕으로, 본 연구에서는 MPV-type 반응을 활용하여 alcohol과 azide로부터 secondary amine의 C-N bond를 형성하는 새로운 방법을 개발하고자 하였다.

II. 본 론

1. 반응 조건의 최적화

1.1. 초기 반응 조건 탐색

먼저 초기 기질로써 azidobenzene **1a**를 한계 반응물로 설정하고 반응 용매는 0.5 mL의 toluene으로, 반응 시간은 24시간으로 고정하였다. 또한 MPV-type의 수소 이동화 과정에서 가장 많이 활용된 KOH를 활용하였다. **1a**와 2당량의 alcohol **2a**를 1당량의 KOH 존재 하에서 130 °C에서 반응시키면 소량의 imine 생성물 **4aa**를 얻을 수 있었다 (Table 1, entry 1). 목표로 하는 secondary amine 구조의 **3aa**를 얻기 위해 KOH를 2당량으로 높이고 온도를 150 °C까지 높였을 때 소량의 **3aa**를 확인할 수 있었다 (Table 1, entries 2-3). 남아 있는 **4aa**의 reduction을 더 유도하기 위해 hydrogen donor인 **2a**를 4당량까지 높여보았고, 98%의 높은 수율로 원하는 생성물 **3aa**를 선택적으로 얻을 수 있었다 (Table 1, entries 4-5).

Table 1. 초기 반응 조건 설정 및 최적화

entry	base (equiv.)	2a (equiv.)	T (°C)	3aa	4aa	yield ^a (%)
1	KOH (1.0)	2.0	130	-	20	
2	KOH (2.0)	2.0	130	-	50	
3	KOH (2.0)	2.0	150	15	57	
4	KOH (2.0)	3.0	150	48	45	
5	KOH (2.0)	4.0	150	98 (97)	trace	

Reaction condition: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.2-0.4 mmol), base (0.1-0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h. ^aNMR yields were determined from ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using dimethyl sulfone as the internal standard. Yields in parenthesis are for the isolated products.

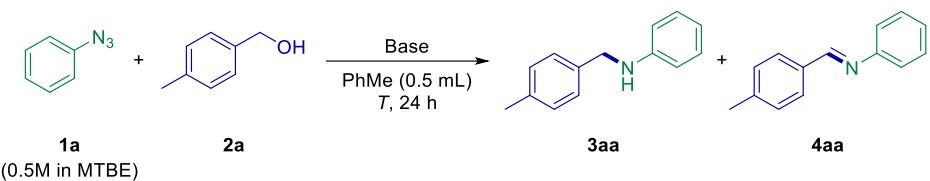
1.2. Alkali metal base 탐색

상기 얻어진 반응 조건을 기반으로 base의 종류에 따른 반응의 진행도와 선택성을 탐색하였다 (Table 2). 좋은 수율과 선택성을 보여주었던 KOH 대신 다른 alkali metal을 포함하는 hydroxide 계열의 base인 NaOH, LiOH를 사용해보았으나 생성물 **3aa**는 잘 생성되지 않았다 (Table 2, entries 2-3). Hydroxide 계열보다 basicity가 약한

carbonate 계열 base인 Na_2CO_3 , K_2CO_3 와 Cs_2CO_3 (Table 2, entries 4-6) 및 phosphate 계열의 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Table 2, entry 7) 또한 반응을 잘 진행시키지 못하였다. Sodium alkoxide 형태의 NaOMe 와 $\text{NaO}t\text{Bu}$ 또한 좋지 못한 수율을 보여주었다 (Table 2, entries 8-9). 반면, potassium alkoxide인 $\text{KO}t\text{Bu}$ 를 사용했을 때에는 KOH 를 사용했던 것과 비견할 만한 좋은 수율과 선택성으로 원하는 생성물 **3aa**를 얻을 수 있었다 (Table 2, entry 10).

좋은 결과를 보여준 $\text{KO}t\text{Bu}$ 와 KOH 모두 potassium을 갖는 base이며, hydroxide 및 alkoxide 계열의 base에서 다른 alkali metal에 비해 우수한 반응성을 보여주었다 (entry 1 vs. entries 2-3 / entry 10 vs. entry 9). 이를 통해 potassium의 존재가 반응의 진행에 중요한 역할을 한다고 예상할 수 있다. 또한 $\text{KO}t\text{Bu}$ 는 KOH 보다 상대적으로 친핵성이 낮아 특정 작용기 존재 하에서 발생하는 부반응을 줄일 수 있을 것이라 생각되었다. 따라서 친핵성 공격의 영향을 줄일 수 있는 $\text{KO}t\text{Bu}$ 를 최적의 base로 선정하였다.

Table 2. Alkali metal base 탐색 및 최적화



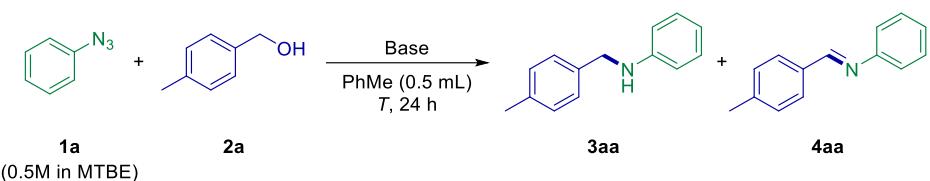
entry	base (equiv.)	2a (equiv.)	T (°C)	yield ^a (%)	
				3aa	4aa
1	KOH (2.0)	4.0	150	98 (97)	trace
2	NaOH (2.0)	4.0	150	9	45
3	LiOH (2.0)	4.0	150	-	24
4	Na ₂ CO ₃ (2.0)	4.0	150	-	trace
5	K ₂ CO ₃ (2.0)	4.0	150	-	11
6	Cs ₂ CO ₃ (2.0)	4.0	150	-	18
7	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O (2.0)	4.0	150	-	14
8	NaOMe (2.0)	4.0	150	trace	43
9	NaOtBu (2.0)	4.0	150	25	41
10	KOrBu (2.0)	4.0	150	99 (99)	trace

Reaction condition: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.4 mmol), base (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h. ^aNMR yields were determined from ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using dimethyl sulfone as the internal standard. Yields in parenthesis are for the isolated products.

1.3. 온화한 반응 조건의 시도

앞서 base로 KO₂Bu를 사용하였을 때 좋은 수율과 선택성으로 **3aa**가 생성됨을 관찰하였기 때문에, 이를 사용하여 더 온화한 조건에서도 반응이 진행될 수 있는지 확인하였다 (Table 3). Table 3의 entry 1을 기준으로 반응 온도를 낮추거나 (Table 3, entry 2), alcohol **2a**의 당량 (Table 3, entry 3) 또는 base인 KO₂Bu의 당량을 낮추었을 때 (Table 3, entry 4) 모두 반응의 수율과 선택성이 감소하는 모습을 관찰하였다. 얻어진 결과를 기반으로 Table 3의 entry 1을 최적화된 반응 조건으로 설정하였다.

Table 3. 추가적인 반응 조건 탐색



entry	base (equiv.)	2a (equiv.)	T (°C)	yield ^a (%)	
				3aa	4aa
1	KOtBu (2.0)	4.0	150	99 (99)	trace
2	KOtBu (2.0)	4.0	140	82	14
3	KOtBu (2.0)	3.0	150	86	14
4	KOtBu (1.0)	4.0	150	87	11

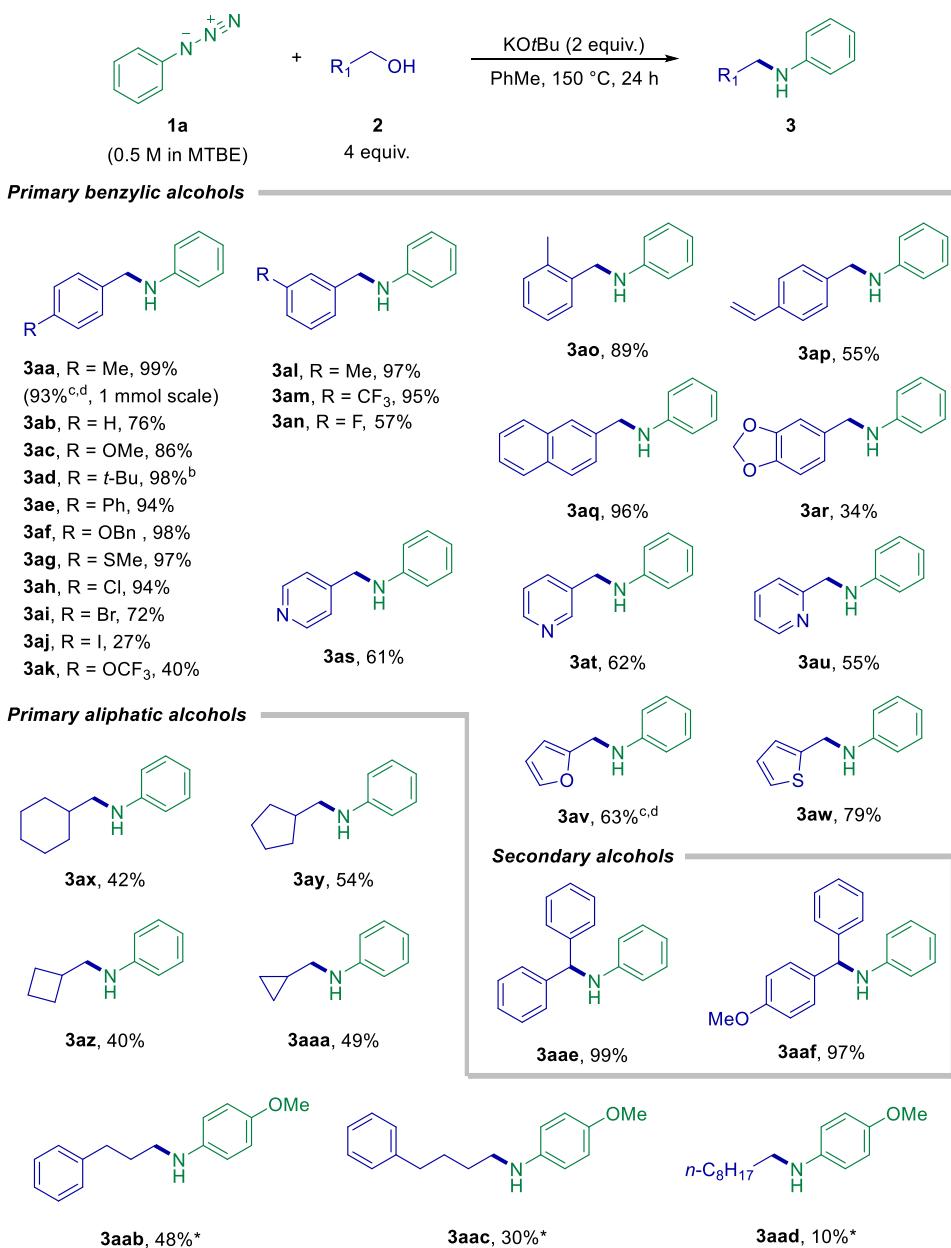
Reaction condition: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.3-0.4 mmol), base (0.1-0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h. ^aNMR yields were determined from ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using dimethyl sulfone as the internal standard. Yields in parenthesis are for the isolated products.

2. 기질 범위 탐색

2.1. Alcohol 기질의 범위

최적화 과정을 통해 얻어진 반응 조건을 적용하여 hydrogen donor로 작용하는 alcohol 기질 범위를 탐색하여 보았다 (Table 4). 먼저 benzyl alcohol의 경우 *para* 위치에 수소를 포함하여 alkyl, alkoxy, phenyl, sulfide group이 치환되었을 때 모두 좋은 반응성을 보였다 (**3aa-3ag**). Halogen 원소가 치환된 기질에서도 반응이 진행되었으나 Cl (**3ah**) > Br (**3ai**) > I (**3aj**) 순으로 낮은 수율을 보였다. 이는 electronic effect보다는 dehalogenation로 인한 부반응에 기인한 결과로 예상되었다. 다만 fluorine이 benzene 고리에 직접적으로 치환된 benzyl alcohol 기질에서는 알 수 없는 부산물들이 관찰되며 생성물을 얻지 못하였고 오직 *meta* 위치에 도입된 기질에서만 생성물을 얻을 수 있었다 (**3an**). *meta* 위치에 치환체가 도입된 benzyl alcohol의 경우, 뚜렷한 치환체의 electronic effect을 관찰할 수는 없었다 (**3al**, **3am**). Methyl group이 치환된 위치에 따른 steric effect가 크게 관찰되지는 않았지만 *ortho* 위치에 치환된 기질에서는 소폭 감소한 수율을 보여주었다 (**3aa**, **3al**, **3ao**). Vinyl과 acetal group 존재 하에서는 낮은 수율로 반응이 진행되었으나, 뚜렷한 부산물이 관찰되지는 않았다 (**3ap**, **3ar**). Benzyl alcohol뿐만 아니라 naphthyl과 heteroaryl group이 도입된 alcohol에서도 준수한 수율로 생성물을 얻을 수 있었다 (**3aq**, **3as-3aw**).

Table 4. Alcohol 기질 범위



Reaction condition: **1a** (0.1 mmol), **2** (0.4 mmol), KOtBu (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h, 150 °C. ^aYields are isolated yields. ^bPhMe 1.0 mL, ^c48 h, ^d160 °C. *Modified condition: **1e** (0.1 mmol), **2** (0.8 mmol), KOH (0.4 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 48 h, 160 °C.

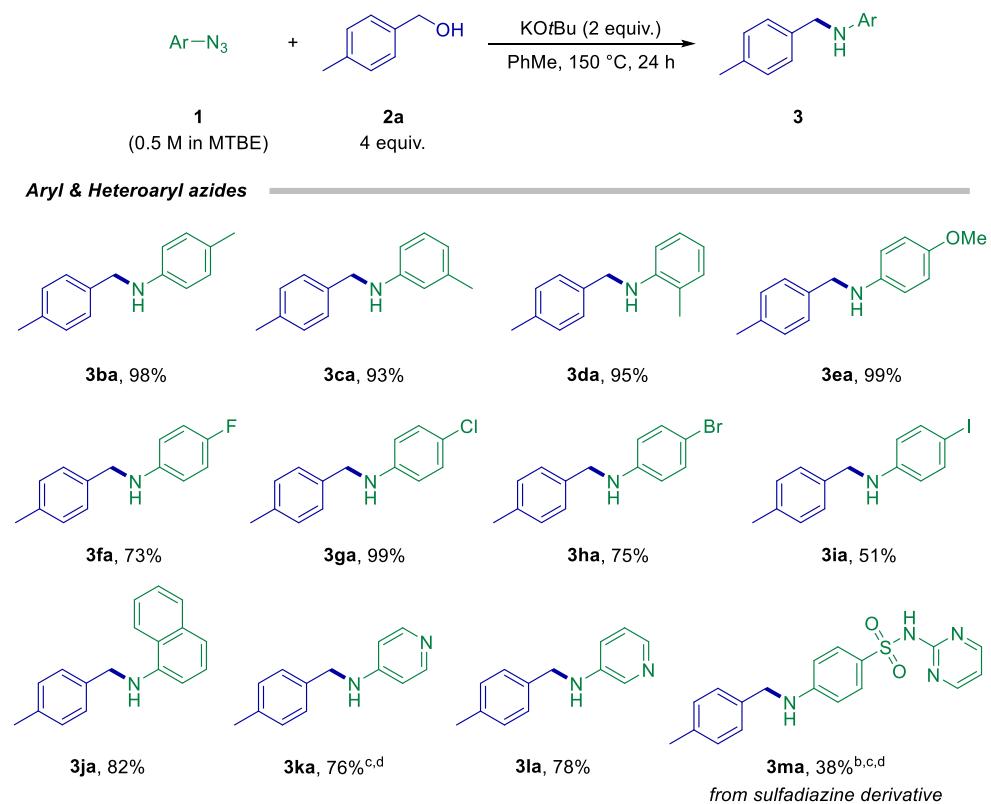
추가로 aliphatic alcohol의 기질 범위도 탐색하여 보았다. Aliphatic alcohol을 사용하는 경우 alcohol 기질의 oxidation이 잘 진행되지 않아 전반적으로 benzyl alcohol에 비해 반응이 잘 진행되지 않았으며, 기질에 따라 반응 조건을 조절하며 진행하였다 (**3ax-3aad**). 특히 단순한 사슬형 alcohol에서는 매우 낮은 수율이 관찰되었다 (**3aad**). Primary alcohol과 더불어 secondary alcohol로도 기질 범위를 확장시킬 수 있었다. Alcohol 기질의 oxidation 후에 생성되는 ketone 중간체가 aldehyde에 비해 친전자성이 감소하여 반응성이 떨어질 것이라는 우려와는 다르게 높은 수율로 생성물이 생성되었다 (**3aae, 3aaf**). 이를 통해 carbonyl과 amine 중간체 간의 condensation보다는 alcohol의 oxidation이 반응에 더 중요한 역할을 한다고 예상할 수 있다.

2.2. Azide 기질의 범위

Hydrogen acceptor로 작용하는 azide 기질에서도 여러 작용기의 도입 가능성 및 반응의 확장성을 확인해보았다 (Table 5). Alcohol과 마찬가지로 aryl azide에서 methyl 치환기의 위치에 의한 steric effect는 크게 나타나지 않았다 (**3ba-3da**). *para* 위치에 halogen이 치환된 aryl azide에서도 alcohol과 유사한 경향성을 보였으며, Cl (**3ga**) > Br (**3ha**) > I (**3ia**) 순으로 수율이 감소하였다. Iodine이 치환된 **3ia**를 얻는 반응에서 dehalogenation이 진행된 부산물을 분리하여 확인하였고, 개발된 반응

조건 하에서 halogen이 포함된 기질의 수율이 감소하는 원인을 파악할 수 있었다. 다만 fluorine이 치환된 **3fa**의 경우 이러한 경향성을 벗어나는 양상을 보였다. Naphthalene과 pyridine에 도입된 azide 기질에서도 준수한 수율을 확인하였으며 (**3ja-3la**), sulfadiazine 유래의 azide 유도체에서도 C-N bond 형성 반응을 진행시킬 수 있었다 (**3ma**).

Table 5. Azide 기질 범위



Reaction condition: **1** (0.1 mmol), **2a** (0.4 mmol), KO*t*Bu (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h, 150 °C. ^aYields are isolated yields. ^bPhMe 1.0 mL, ^c48 h, ^d160 °C.

추가적으로 반응의 기질 범위를 확장하기 위해 aliphatic azide 기질을 동일한 반응 조건에 적용해보았으나, 부반응으로 인한 다양한 부산물이 생성되어 원하는 secondary amine을 얻을 수 없었다 (Figure 3). 이를 통해 개발된 반응은 aryl azide에 한정된 기질 범위를 갖는 것을 확인하였다.

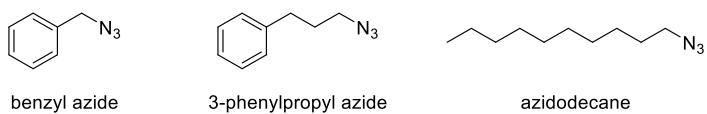


Figure 3. 반응에 실패한 aliphatic azide 기질

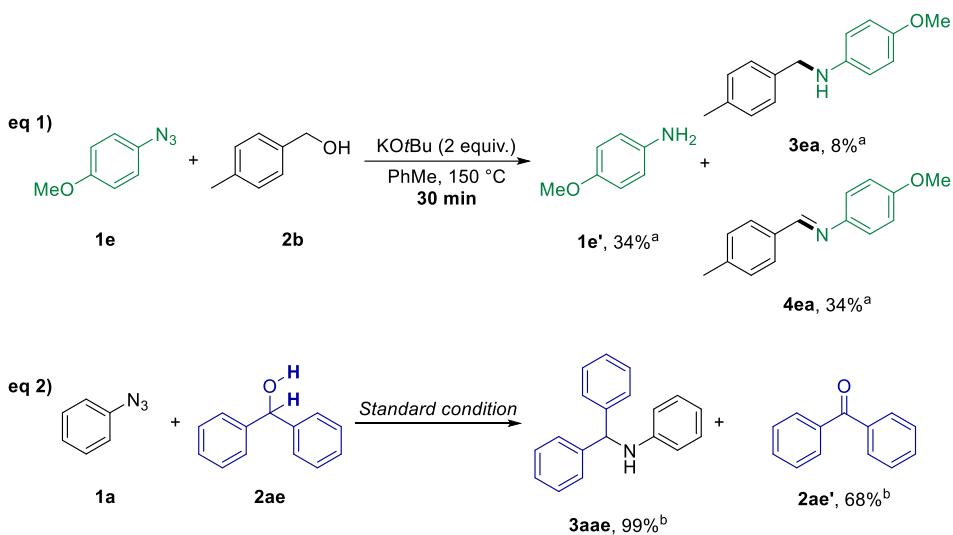
3. 반응 기전 연구

3.1. 수소 이동화 과정의 확인

반응 기전을 규명하기 위한 몇 가지 추가적인 실험을 설계하였다.

Hydrogen acceptor인 azide는 hydrogen donor인 alcohol로부터 수소 이동 과정을 통해 reduction 되어 aniline을 형성할 수 있다. 동일하게, hydrogen donor인 alcohol은 수소를 전달하여 oxidation되고 carbonyl 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 수소 이동 과정의 원리를 바탕으로 aniline과 carbonyl 화합물 중간체를 확인하는 실험을 시도하였다.

Scheme 6. Amine과 carbonyl 중간체의 확인



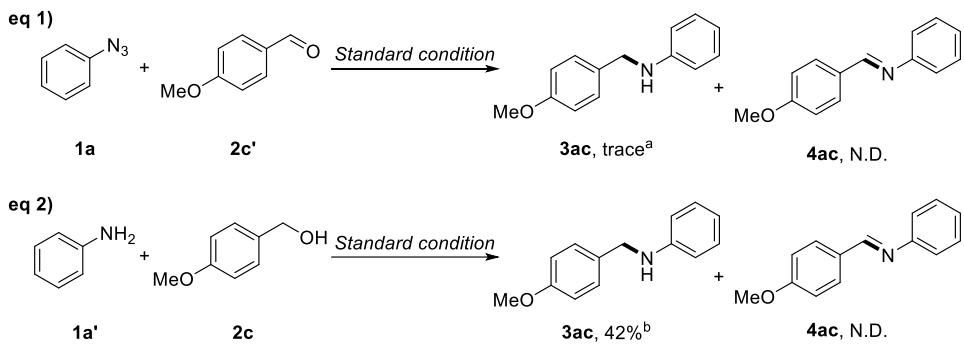
Standard condition: **1** (0.1 mmol), **2** (0.4 mmol), KOtBu (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h, 150 °C. ^aNMR yields were determined from ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using dimethyl sulfone as the internal standard.

^bYields are isolated yields.

Azide **1e**를 standard condition에서 반응시켜 aniline **1e'**의 생성을 확인하고자 하였다. **1e**를 alcohol **2a**와 standard condition에서 30 분만에 반응을 종결시키고 crude mixture를 ^1H NMR로 확인하였을 때, aniline **1e'**와 aniline 유래의 생성물인 **3ea**, **4ea**를 각각 34%, 8%, 34%로 확인할 수 있었다 (Scheme 6, equation 1). 또한 alcohol **2ae**를 사용한 반응에서 ketone **2ae'**을 분리하여 (Scheme 6, equation 2) 반응 중 carbonyl 중간체가 생성됨을 확인하였다.

Aniline과 carbonyl 화합물을 중간체로 확인한 후, azide와 alcohol을 수소 이동 과정의 파트너가 없는 조건에서 각각 반응시켜 보았다. Hydrogen donor인 alcohol이 없는 조건으로, azide **1a**와 aldehyde **2c'**을 standard condition에서 반응시켰을 때 (Scheme 7, equation 1) 원하는 생성물 **3ac**는 거의 생성되지 않았다. Hydrogen acceptor인 azide 대신 aniline **1a'**을 alcohol **2c**와 반응시켰을 경우 원하는 생성물 **3ac**의 수율이 42%로 관찰되었으며 (Scheme 7, equation 2), 기존 azide를 사용한 반응 (Table 4, **3ac**, 86% yield)에 비해 크게 감소하였다. Alcohol은 hydrogen acceptor와의 수소 이동화 과정 없이도 base에 의한 dehydrogenative oxidation를 통해 carbonyl 중간체가 생성될 수 있으며,¹⁷ 이를 통해 반응이 일부 진행되어 소량의 **3ac**가 생성된 것으로 생각된다.

Scheme 7. 수소 이동 파트너가 없는 조건에서의 반응



Standard condition: **1** (0.1 mmol), **2** (0.4 mmol), KOtBu (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h, 150 °C. ^aNMR yields were determined from ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using dimethyl sulfone as the internal standard.

^bYields are isolated yields.

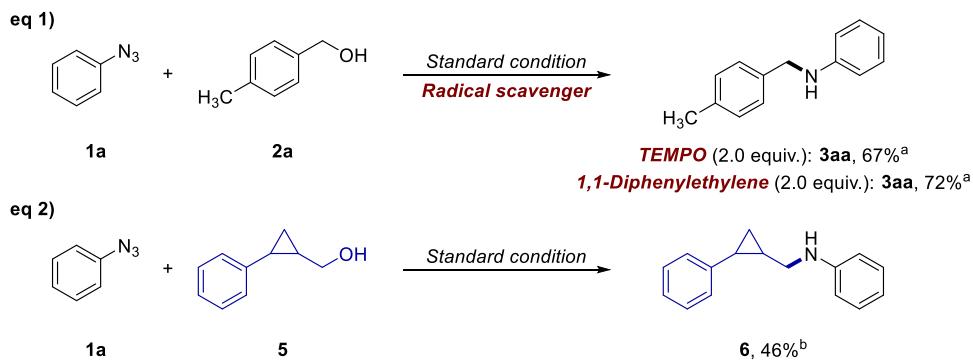
상기 수소 이동화 과정의 확인 실험을 통하여 azide와 alcohol이 각각 hydrogen acceptor와 hydrogen donor로써 수소 이동화 과정에 참여하고 있음을 확인하였다. 또한 수소 이동화 과정을 거쳐 aniline과 carbonyl 중간체가 생성되고 추가적인 반응 과정을 통해 원하는 secondary amine 생성물이 형성되는 것을 알 수 있다.

3.2. 라디칼 반응 경로 배제 실험

Azide는 nitrene 중간체를 거쳐 라디칼 반응 경로를 진행하기로 잘 알려진 물질이다.¹⁸ 또한 최근 KOtBu에 의해 매개되는 라디칼 반응이 보고된 바 있다.¹⁹ 따라서 반응 중 라디칼 중간체의 참여를 확인하기

위한 radical scavenging test와 radical clock experiment를 진행하였다 (Scheme 8). Radical scavenger인 TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine N-oxide) 또는 1,1-diphenylethylene의 존재 하에서 반응을 진행시켰으나 이와 무관하게 반응은 잘 진행되었다 (Scheme 8, equation 1). 더불어 radical clock을 유도할 수 있는 cyclopropane으로 연결된 alcohol 5를 사용하였을 때 cyclopropane 고리 구조의 개환 없이 생성물 6을 얻을 수 있었다 (Scheme 8, equation 2). 이와 같은 실험 결과를 바탕으로 본 반응에는 라디칼 반응 과정이 포함되지 않음을 확인하였다.

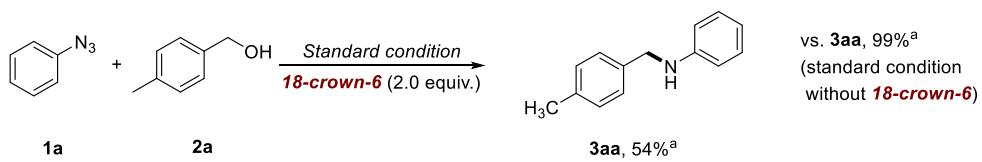
Scheme 8. 라디칼 반응 경로 배제 실험



3.3. Potassium의 역할 확인

반응 조건의 최적화 및 base 탐색 과정에서 potassium base는 다른 alkali metal base에 비해 좋은 수율과 선택성을 보여주었다 (Table 2). 이러한 실험 결과를 바탕으로, potassium의 중요성을 확인하기 위해 potassium이 제거된 반응계를 설계하고자 하였다.

Scheme 9. 18-crown-6 ether를 사용한 potassium 제거 실험



Standard condition: **1** (0.1 mmol), **2** (0.4 mmol), KO*t*Bu (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h, 150 °C. ^aYields are isolated yields.

Standard condition의 반응 (Table 4, **3aa**, 99% yield)과 비교하여, potassium을 제거하기 위해 18-crown-6 ether를 사용하였을 때 원하는 생성물 **3aa**의 수율이 감소하는 것을 확인하였다 (Scheme 9, 54% yield). 하지만 **3aa**의 생성이 완전히 억제되지는 않았는데, 이는 높은 온도에서 potassium-crown ether complex의 decomplexation으로 인해²⁰ 반응계의 potassium이 완전히 제거되지 못한 영향으로 예상되었다.

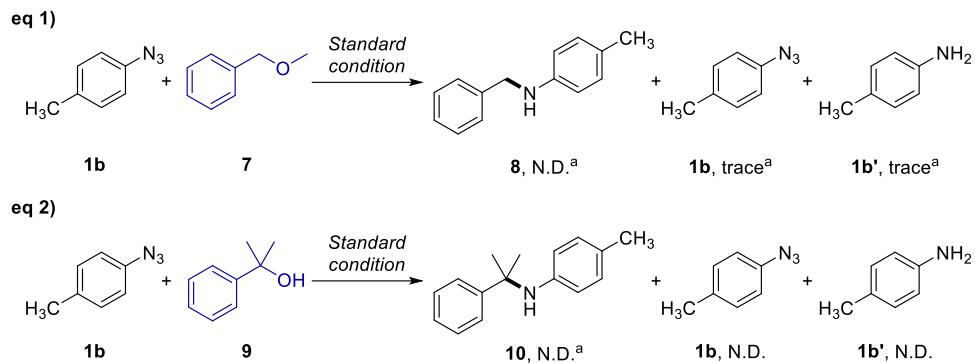
Base 탐색 과정에서 관찰되는 alkali metal의 차이에 의한 반응의

진행 정도와 crown ether를 사용한 실험을 통해 반응의 진행에 potassium의 존재가 중요함을 확인할 수 있다.

3.4. 수소 이동화 과정에 참여하는 alcohol의 수소 확인

반응의 hydrogen donor로 사용되는 alcohol에서 hydroxyl group의 수소와 alcohol의 α -수소가 수소 이동화에 참여할 것으로 예상하였다. 이에 각각의 수소가 methyl로 대체된 기질 **7**과 **9**을 사용하여 수소 이동화 과정에 참여하는 수소를 확인하고자 하였다 (Scheme 10). 두 기질 모두 azide **1b**와 반응시켰을 때 원하는 생성물인 secondary amine 형태의 생성물 **8**과 **10**이 생성되지 않았다. 더불어, azide **1b**와 수소를 받아 생성될 수 있는 중간체인 aniline **1b'** 모두 관찰하지 못하였다. 이로부터 hydrogen acceptor인 azide가 수소를 받지 못하고 열분해를 통해 모두 다른 부산물로 전환되었다고 예상할 수 있다.¹⁸ 두 실험의 결과를 기반으로 hydrogen donor인 alcohol에서 hydroxyl group의 수소와 alcohol의 α -수소가 모두 azide로의 수소 이동 과정을 비롯한 반응 기전에 있어 매우 중요함을 확인하였다.

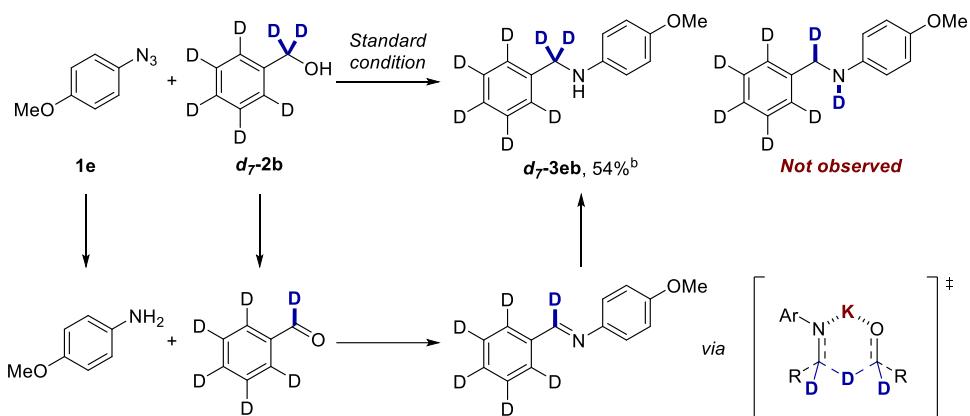
Scheme 10. 수소 이동화 과정에 참여하는 수소의 확인



Standard condition: **1b** (0.1 mmol), **7 or 9** (0.4 mmol), KO*t*Bu (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h, 150 °C. ^aNMR yields were determined from ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using dimethyl sulfone as the internal standard.

또한 예상되는 imine 중간체 역시 hydrogen donor인 alcohol과의 수소 이동을 통해서 reduction 되게 된다. 이 때 alcohol에서 전달되는 수소를 확인하고자 α -수소가 deuterium으로 치환된 alcohol **d₇2b**를 사용하여 deuterium-labeling experiment를 진행하였다 (Scheme 11). Standard condition에서 반응을 진행하였을 때 기존 α -위치의 deuterium이 모두 유지된 **d₇3eb**만 생성되었으며, 다른 위치로 deuterium이 치환된 생성물은 관찰되지 않았다. 이로부터 imine 중간체가 MPV reduction 과정의 6각 고리 전이 상태를 거쳐 alcohol의 α -위치 deuterium을 받아 reduction되는 과정을 제안할 수 있다.

Scheme 11. Deuterium-labeling experiment



Standard condition: **1e** (0.1 mmol), **d7-2b** (0.4 mmol), KO*t*Bu (0.2 mmol), PhMe (0.5 mL) in a sealed tube under argon, 24 h, 150 °C. Yields are isolated yields. ^aH/D ratio was determined by ¹H-NMR analysis.

3.5. 반응 기전의 제안

앞선 반응 기전에 관련된 실험 결과에 기반하여 Figure 4와 같이 반응 기전을 제안할 수 있다 (Figure 4). 기질로 사용된 azide **1**과 alcohol **2**는 KO*t*Bu가 존재하는 반응계에서 수소 이동화 과정을 거치게 된다. Hydrogen acceptor인 azide **1**은 수소를 전달받아 질소 기체의 이탈과 함께 reduction되며 aniline **1'**으로 전환된다. Alcohol **2**는 수소를 제공하는 hydrogen donor로, 수소 전달 후 oxidation된 형태의 carbonyl 중간체 **2'**으로 전환된다 (Figure 4, 1st transfer hydrogenation). 생성된 **1'**과 **2'**은 염기 조건에서 매개되는 condensation을 통해 imine 중간체 **4**를 형성한다. 이후 potassium base 조건 하에서 alcohol **2**와 imine **4**가

6각 고리 전이 상태 **TS-1**를 통한 MPV-type reduction을 거친다 (Figure 4, 2nd transfer hydrogenation). 이 때 alcohol의 α -위치에 존재하는 수소가 imine으로 이동하여 secondary amine 구조의 생성물 **3**을 얻게 된다. 두 번의 수소 이동화 과정을 거치면서 사용된 과량의 alcohol은 carbonyl 중간체 **2'**로 oxidation 되어 반응 종료 후에 남아 있음을 관찰하였다.

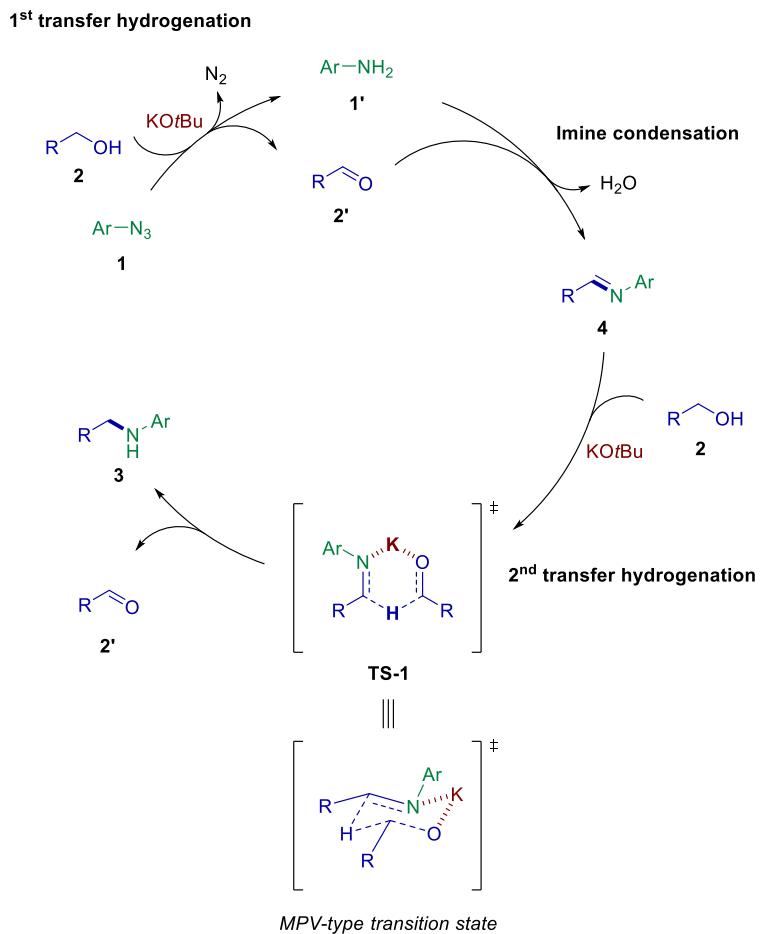


Figure 4. MPV-type의 수소 이동화 과정이 포함된 반응 기전 제안

III. 결 론

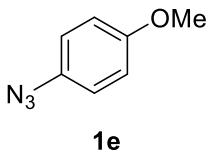
본 연구에서는 potassium-base를 단일 시약으로 사용하여 alcohol과 azide 간의 새로운 C-N bond 형성 방법을 개발하였다. 개발된 반응에서 alcohol은 hydrogen donor로, azide는 hydrogen acceptor로 사용되며 potassium-base 존재 하에서 수소 이동화 과정을 거쳐 carbonyl과 amine 중간체가 *in situ*로 생성되게 된다. 이후 생성된 두 중간체들은 condensation을 통해 imine을 형성한 후, MPV-type reduction을 거쳐 secondary amine이 최종적으로 생성된다. 반응 기전 연구를 통해 일련의 수소 이동화 과정과 중간체들을 확인하였으며, potassium이 수소 이동화 과정을 매개하는 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있었다. 개발된 반응은 접근성이 좋은 시약들을 사용하여 경제적인 측면에서 효율적이며, 단일 base 하에서 반응이 수행되어 매우 간단한 조작으로 secondary amine을 합성할 수 있는 방법이다. 또한 transition metal을 사용하지 않아 secondary amine을 포함하는 의약품 합성에서도 충분히 적용 가능하다.

IV. 실험

상업적으로 구입 가능한 시약과 용매들은 추가적인 정제과정 없이 사용하였으며 모든 반응은 Fisher scientific (Fisherbrand™ Disposable Borosilicate Glass Tubes with Threaded End)에서 구입한 Borosilicate Glass Tubes에서 진행되었다. 반응의 경과는 254 nm, 365 nm 파장의 UV (VL-4.LC, Vilber Lourmat, Eberhardzell, Germany)에서 TLC (silica gel 60 F254 plate, Merck, Darmstadt, Germany)를 통해 관찰하였다. 정제과정을 위한 column chromatography는 230~400 mesh의 실리카 겔을 사용하여 진행하였으며, *n*-hexane과 ethyl acetate를 적정 비율로 배합하여 전개 용매로 사용하였다. 녹는점 측정은 Büchi B-540 melting point 장비를 사용하였다. IR 스펙트럼은 JASCO, FT/IR-4200 적외선 분광광도계를 사용해 cm^{-1} 단위로 측정하였다. Nuclear magnetic resonance spectra는 JEOL JNM-ECZ 400s [400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)] spectrometer를 사용하였으며, ^1H -NMR & ^{13}C -NMR spectra는 CDCl_3 (δ 7.26 in ^1H and δ 77.16 in ^{13}C), $\text{DMSO}-d_6$ (δ 2.50 in ^1H and δ 39.52 in ^{13}C)를 내부 기준으로 하여 측정하였다. Chemical shift는 part per million (ppm) 단위로, coupling constant (J)는 Hz로 표기하였다. High-resolution mass spectra (HRMS)는 Agilent, Q-TOF 6530 MS / Agilent, 1290 Infinity 장비를 사용하여 측정하였다.

1. 기질 합성

1-Azido-4-methoxybenzene (1e)



Ice bath를 사용해 0 °C를 유지한 상태에서, p-anisidine (1.23 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.)이 녹아 있는 2 M HCl (30.0 mL) 용액에 NaNO₂ (1.03 g, 15.0 mmol, 1.5 eq.)를 H₂O (15.0 mL)에 녹여 dropwise 한다. 반응 용기를 ice bath에서 꺼내 30 분간 room temperature에서 교반한 후 NaN₃ (1.30 g, 20.0 mmol, 2.0 eq.)가 물 (20.0 mL)에 녹아 있는 용액을 dropwise 한다. 질소 기체가 모두 방출되어 기포가 잦아든 후 30 분간 더 교반한다. 기포가 발생하지 않을 때까지 NaHCO₃를 소량씩 넣어 용액을 중화시킨 후 dichloromethane과 H₂O를 사용해 work-up 한다. 유기층을 얻어 감압 증류하여 용매를 제거하고, flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1)를 통해 orange oil의 생성물 **1e** (1.24 g, 83%)를 얻는다. **1e**의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²¹

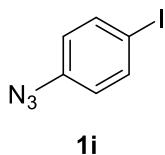
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (td, J = 6.1, 3.4 Hz, 2H), 6.89 (td, J = 6.1, 3.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.04, 132.32, 119.98, 115.11, 55.47

IR (neat) ν 2955, 2835, 2104, 1585, 1505, 1464, 1285, 1245, 1181, 1108,

1305, 825, 625 cm^{-1}

1-Azido-4-iodobenzene (1i)



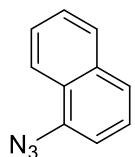
Ice bath를 사용해 0 °C를 유지한 상태에서, 4-iodoaniline (1.10 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.)이 녹아 있는 2 M HCl (15.0 mL) 용액에 NaNO_2 (517.5 mg, 7.5 mmol, 1.5 eq.)를 H_2O (7.5 mL)에 녹여 dropwise 한다. 반응 용기를 ice bath에서 꺼내 30 분간 room temperature에서 교반한 후 NaN_3 (650.1 mg, 10.0 mmol, 2.0 eq.)가 물 (10.0 mL)에 녹아 있는 용액을 dropwise 한다. 질소 기체가 모두 방출되어 기포가 잦아든 후 30 분간 더 교반한다. 기포가 발생하지 않을 때까지 NaHCO_3 를 소량씩 넣어 용액을 중화시킨 후 dichloromethane과 H_2O 를 사용해 work-up 한다. 유기층을 얻어 감압 증류하여 용매를 제거하고, flash column chromatography (silica gel, n -hexane : ethyl acetate = 20 : 1)를 통해 yellow oil의 생성률 **1i** (1.20 g, 98%)를 얻는다. **1i**의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²²

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dt, J = 9.5, 2.5 Hz, 2H), 6.79 (dt, J = 9.5, 2.5 Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.11, 138.84, 121.18, 88.35

IR (neat) ν 2413, 2127, 2089, 1573, 1479, 1292, 1267, 1129, 1005, 818 cm⁻¹

1-Azidonaphthalene (**1j**)



1j

Ice bath를 사용해 0 °C를 유지한 상태에서, 1-naphthylamine (715.9 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq.)이 녹아 있는 2 M HCl (15.0 mL) 용액에 NaNO₂ (517.5 mg, 7.5 mmol, 1.5 eq.)를 H₂O (7.5 mL)에 녹여 dropwise 한다. 반응 용기를 ice bath에서 꺼내 30 분간 room temperature에서 교반한 후 NaN₃ (650.1 mg, 10.0 mmol, 2.0 eq.)가 물 (10.0 mL)에 녹아 있는 용액을 dropwise 한다. 질소 기체가 모두 방출되어 기포가 잦아든 후 30 분간 더 교반한다. 기포가 발생하지 않을 때까지 NaHCO₃ 를 소량씩 넣어 용액을 중화시킨 후 dichloromethane과 H₂O를 사용해 work-up 한다. 유기층을 얻어 감압 증류하여 용매를 제거하고, flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1)를 통해 red brown oil의 생성물 **1j** (747.0 g, 88%)를 얻는다. **1j**의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²³

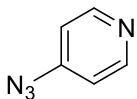
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.13 (m, 1H), 7.83 (td, J = 6.4, 3.7 Hz,

1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56-7.44 (3H), 7.27 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.64, 134.46, 127.85, 127.01, 126.53,
126.27, 125.78, 124.82, 122.67, 114.04

IR (neat) ν 309, 2290, 2102, 1592, 1574, 1506, 1461, 1288, 1163, 1077,
1004, 791, 768, 655 cm^{-1}

4-Azidopyridine (**1k**)²⁴



1k

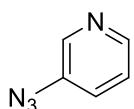
4-Chloropyridine·HCl (750.0 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq.)와 NaOH (200.0 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq.)를 H_2O (5.0 mL)에 녹여 pH를 6 정도로 맞춘 후 methanol (10.0 mL)를 넣어 모두 녹인다. 이후 NaN_3 (650.1 mg, 10.0 mmol, 2.0 eq.)가 물 (10.0 mL)에 녹아 있는 용액을 넣고 reflux 한다. 반응이 모두 진행된 후 용액을 감압 증류하여 methanol을 제거하고 ether를 사용해 H_2O 층을 씻는다. 유기층을 얻어 감압 증류하여 용매를 제거하여 dark purple oil의 생성물 **1k** (541.5 mg, 90%)를 얻는다. **1k**의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²⁴

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 151.28, 148.81, 114.20

IR (neat) ν 3272, 2138, 2113, 1582, 1565, 1494, 1415, 1300, 1214, 814, 671 cm^{-1}

3-Azidopyridine (1I)



1I

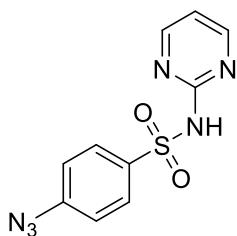
Ice bath를 사용해 0 °C를 유지한 상태에서, 3-aminopyridine (470.6 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq.)이 녹아 있는 2 M HCl (15.0 mL) 용액에 NaNO₂ (517.5 mg, 7.5 mmol, 1.5 eq.)를 H₂O (7.5 mL)에 녹여 dropwise 한다. 반응 용기를 ice bath에서 꺼내 30 분간 room temperature에서 교반한 후 NaN₃ (650.1 mg, 10.0 mmol, 2.0 eq.)가 물 (10.0 mL)에 녹아 있는 용액을 dropwise 한다. 질소 기체가 모두 방출되어 기포가 잦아든 후 30 분간 더 교반한다. 기포가 발생하지 않을 때까지 NaHCO₃ 를 소량씩 넣어 용액을 중화시킨 후 dichloromethane과 H₂O를 사용해 work-up 한다. 유기층을 얻어 감압 증류하여 용매를 제거하고, flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 10 : 1)를 통해 yellow oil의 생성물 **1I** (595.8 mg, 99%)를 얻는다. **1I**의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36-8.39 (m, 2H), 7.35 (dq, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.18, 141.46, 137.19, 125.99, 124.24

IR (neat) ν 2428, 2135, 1572, 1475, 1422, 1305, 1238, 1140, 1020, 801, 702, 687, 817 cm^{-1}

4-Azido-*N*-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide (1m**)**



1m

Ice bath를 사용해 0 °C를 유지한 상태에서, sulfadiazine (750.8 mg, 3.0 mmol, 1.0 eq.)이 녹아 있는 2 M HCl (15 mL) 용액에 NaNO_2 (310.5 mg, 4.5 mmol, 1.5 eq.)를 H_2O (4.5 mL)에 녹여 dropwise 한다. 반응 용기를 ice bath에서 꺼내 30분간 room temperature에서 교반한 후 NaN_3 (390.1 mg, 6.0 mmol, 2.0 eq.)가 물 (6.0 mL)에 녹아 있는 용액을 dropwise 한다. 질소 기체가 모두 방출되어 기포가 잦아든 후 30분간 더 교반한다. 기포가 발생하지 않을 때까지 NaHCO_3 를 소량씩 넣어 용액을 중화시킨 후 filter 한다. H_2O 와 dichloromethane과 사용해 여러 번 씻어내어 white solid의 생성물 **1m** (613.0 mg, 98%)를 얻는다.

m.p. 234-236 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H),

7.98 (dt, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 2H), 7.29 (dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.37, 156.80, 144.13, 136.46, 129.61, 119.41, 115.78

IR (neat) ν 2138, 1582, 1492, 1442, 1414, 1306, 1306, 1291, 1165, 1090, 949, 797, 714, 616 cm^{-1}

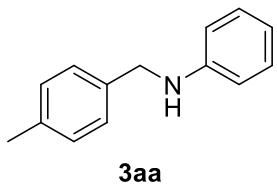
2. Secondary amine의 합성

2.1. 일반적인 합성법

Borosilicate Glass Tubes에 KOtBu (0.2 mmol, 22.4 mg, 2 eq.)를 넣고 rubber septum으로 막은 후 vacuum pump로 진공 상태를 형성한다. Argon 풍선을 꽂은 후 vacuum pump를 사용해 3번 재치환한다. 이후 argon 치환된 tube에 alcohol **2** (0.4 mmol, 4 eq.), toluene (0.5 mL), azide **1** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)를 넣어준다. Rubber septum을 제거하고 screw cap을 닫은 후 기체가 새어나가지 않도록 강하게 막는다. Heating block (dry block heater)을 사용해 150 °C에서 교반한다 (1000 rpm). 24 시간 교반 후 반응 혼합물을 상온에서 식히고 NH₄Cl 포화 수용액 (2 mL)을 사용해 quench 한다. Dichloromethane (10 mL x 3)로 추출하여 얻은 유기층을 MgSO₄로 건조 및 filter하고 감압 증류한다. 얻어낸 혼합물을 flash column chromatography로 분리하여 원하는 생성물을 얻는다.

2.2. 분리된 화합물의 실험적 데이터: alcohol 기질 범위

N-(4-methylbenzyl)aniline (3aa)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 pale yellow solid의 **3aa** (19.6 mg, 99%)를 얻는다.

m.p. 39-41 °C

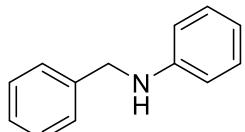
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.29 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 4H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.36, 137.01, 136.49, 129.44, 129.39, 127.66, 117.63, 112.96, 48.22, 21.24

IR (neat) ν 3418, 3019, 2921, 1603, 1506, 1429, 1325, 1251, 1179, 1095, 806, 748, 691 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆N⁺ [M+H]⁺ 198.1277, found 198.1273

***N*-benzylaniline (3ab)**



3ab

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 benzyl alcohol **2b** (0.4 mmol, 0.041 mL, 4 eq.)를

기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 white solid의 **3ab** (14.0 mg, 76%)를 얻는다.

m.p. 36-38 °C

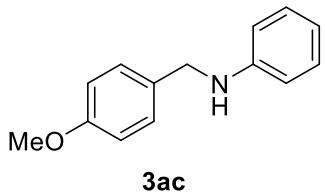
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.41 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65-6.67 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.05 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.28, 139.57, 129.39, 128.76, 127.64, 127.36, 117.69, 112.97, 48.45

IR (neat) ν 3820, 3648, 3613, 1748, 1704, 1647, 1601, 1508, 1489, 1338, 783, 692 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₄N⁺ [M+H]⁺ 184.1121, found 184.1127

***N*-(4-methoxybenzyl)aniline (3ac)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methoxybenzyl alcohol **2c** (0.4 mmol, 0.050 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 30 : 1)을 통해 white solid의 **3ac**

(22.1 mg, 86%)를 얻는다.

m.p. 44-46 °C

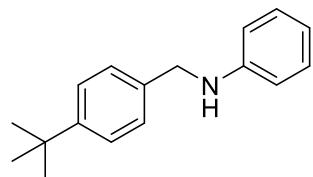
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.5, 7.6 Hz, 2H), 6.88 (dt, J = 9.2, 2.4 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63-6.65 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.99, 148.34, 131.54, 129.38, 128.94, 117.63, 114.15, 112.96, 55.43, 47.92

IR (neat) ν 3820, 3756, 3648, 3613, 1747, 1705, 1647, 1564, 1508, 1488, 1363, 1216, 783 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₆NO⁺ [M+H]⁺ 214.1226, found 214.1229

N-(4-(*tert*-butyl)benzyl)aniline (3ad)



3ad

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-*tert*-butylbenzyl alcohol **2d** (0.4 mmol, 0.071 mL, 4 eq.)를 기질로 하고 toluene 1.0 mL를 사용하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 white solid의 **3ad** (23.5 mg, 98%)를 얻는다.

m.p. 70-72 °C

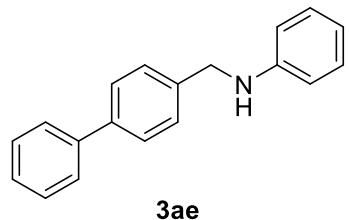
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.42 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 1.36 (s, 9H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.35, 148.39, 136.48, 129.38, 127.50, 125.67, 117.58, 112.90, 48.10, 34.63, 31.51

IR (neat) ν 3820, 3756, 3648, 2962, 1748, 1670, 1647, 1603, 1507, 1429, 1363, 1324, 1267, 823, 747, 691 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₂N⁺ [M+H]⁺ 240.1747, found 240.1740

N-([1,1'-biphenyl]4-ylmethyl)aniline (3ae)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-Biphenylmethanol **2e** (0.4 mmol, 73.7 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, n-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 white solid의 **3ae** (24.5 mg, 94%)를 얻는다.

m.p. 83-85 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.64 (m, 4H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.18 (2H), 6.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8

Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.23, 140.95, 140.31, 138.63, 129.41,

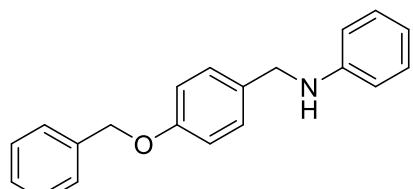
128.90, 128.03, 127.49, 127.39, 127.17, 117.73, 112.99, 48.10

IR (neat) ν 3859, 3048, 2825, 2309, 1748, 1601, 1500, 1486, 1428, 1305,

1248, 1180, 872, 826, 758, 747, 689 cm^{-1}

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$ [M] 259.1361, found 259.1353

N -(4-(benzyloxy)benzyl)aniline (3af)



3af

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-benzyloxybenzyl alcohol **2f** (0.4 mmol, 85.7 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 30 : 1)을 통해 white solid의 **3af** (28.5 mg, 98%)를 얻는다.

m.p. 67-69 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.47 (m, 4H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.31

(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (t, J =

7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 1H)

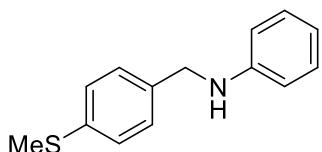
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.18, 148.31, 137.12, 131.81, 129.38,

128.95, 128.72, 128.10, 127.60, 117.62, 115.09, 112.94, 70.17, 47.89

IR (neat) ν 3859, 3756, 2348, 2309, 1748, 1602, 1508, 1453, 1318, 1240, 1174, 1013, 823, 737, 693 cm^{-1}

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$ [M] 289.1467, found 289.1473

***N*-(4-(methylthio)benzyl)aniline (3ag)**



3ag

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 (4-(methylthio)phenyl)methanol **2g** (0.4 mmol, 61.7 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 pale orange solid의 **3ag** (22.2 mg, 97%)를 얻는다.

m.p. 37-39 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.49 (s, 3H)

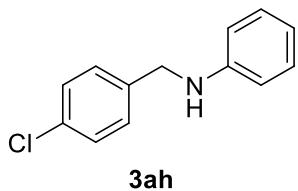
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.14, 137.27, 136.50, 129.38, 128.13, 127.08, 117.74, 112.98, 47.95, 16.14

IR (neat) ν 3859, 3819, 3647, 2348, 2309, 1748, 1715, 1602, 1508, 1489,

1429, 1363, 1216, 808, 688, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NS} [\text{M}+\text{H}]^+$ 229.0925, found 229.0923

***N*-(4-chlorobenzyl)aniline (3ah)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-chlorobenzyl alcohol **2h** (0.4 mmol, 57.0 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 yellow oil의 **3ah** (20.5 mg, 94%)를 얻는다.

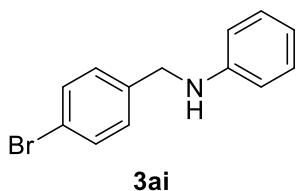
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (t, J = 15.1 Hz, 4H), 7.18 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 147.96, 138.13, 133.00, 129.43, 128.88, 128.82, 117.94, 113.02, 47.74

IR (neat) ν 3872, 3756, 3648, 3418, 3049, 2922, 17474, 1603, 1507, 1489, 1429, 1324, 1269, 1179, 1091, 1014, 813, 750, 692 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 218.0731, found 218.0725

N-(4-bromobenzyl)aniline (3ai)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-bromobenzyl alcohol **2i** (0.4 mmol, 74.8 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 yellow oil의 **3ai** (19.0 mg, 72%)를 얻는다.

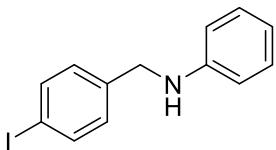
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.92, 138.67, 131.84, 129.44, 129.17, 121.06, 117.95, 113.01, 47.77

IR (neat) ν 3872, 3756, 3648, 1747, 1602, 1507, 1487, 1429, 1322, 1070, 1010, 810, 749, 691 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₃BrN⁺ [M+H]⁺ 262.0226, found 262.0221

N-(4-iodobenzyl)aniline (3aj)



3aj

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-iodobenzyl alcohol **2b** (0.4 mmol, 93.6 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 colorless oil의 **3aj** (8.2 mg, 27%)를 얻는다.

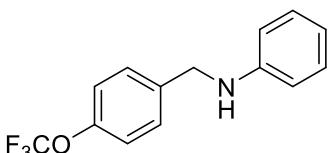
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.94, 139.40, 137.82, 129.47, 129.45, 117.98, 113.04, 92.52, 47.88

IR (neat) ν 3858, 3756, 3647, 2922, 2852, 1747, 1602, 1506, 1482, 1429, 1400, 1322, 1268, 1179, 1005, 807, 748, 691 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₃I N⁺ [M+H]⁺ 310.0087, found 310.0082

N-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)aniline (3ak)



3ak

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-(trifluoromethoxy)benzyl alcohol **2k** (0.4 mmol, 0.058 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 30 : 1)을 통해 yellow oil의 **3ak** (10.1 mg, 40%)를 얻는다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 6.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H)

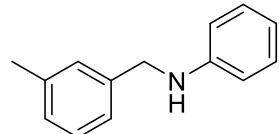
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.51, 147.42, 137.99, 129.49, 128.95, 121.88, 121.30, 118.43, 113.40, 47.95

¹⁹F-NMR (375 MHz, CDCl₃) δ -57.77

IR (neat) ν 3859, 3756, 1646, 2348, 2309, 1748, 1602, 1508, 1374, 1227, 806, 686, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₃F₃NO⁺ [M+H]⁺ 268.0944, found 268.0940

***N*-(3-methylbenzyl)aniline (3al)**



3al

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 3-methylbenzyl alcohol **2l** (0.4 mmol, 0.048 mL, 4

eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 yellow oil의 **3al** (19.2 mg, 97%)를 얻는다.

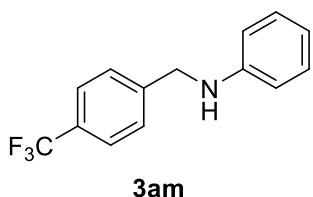
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 5H), 6.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.65-6.67 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.39 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.43, 137.13, 136.48, 130.55, 129.42, 128.39, 127.56, 126.30, 117.59, 112.81, 46.51, 19.07

IR (neat) ν 3820, 3756, 3739, 1648, 3613, 2922, 1747, 1705, 1647, 1602, 1541, 1508, 1488, 1374, 1216, 781, 691 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆N⁺ [M+H]⁺ 198.1277, found 198.1280

***N*-(3-(trifluoromethyl)benzyl)aniline (3am)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 3-(trifluoromethyl)benzyl alcohol **2m** (0.4 mmol, 0.054 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 yellow oil의 **3am** (25.5 mg, 95%)를 얻는다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H)

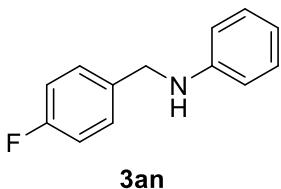
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.63, 140.58, 131.25, 130.92, 130.83, 129.49, 129.23, 125.61, 124.30, 124.26, 124.22, 122.90, 118.32, 113.24, 48.16

¹⁹F-NMR (375 MHz, CDCl₃) δ -62.43

IR (neat) ν 3859, 3756, 3647, 2348, 2309, 1748, 1603, 1508, 1328, 1164, 1123, 1072, 800, 750, 692, 670 cm⁻¹

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₃F₃N⁺ [M+H]⁺ 252.0995, found 252.0991

N-(3-fluorobenzyl)aniline (3an)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 3-fluorobenzyl alcohol **2n** (0.4 mmol, 0.043 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, n-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 brown oil의 **3an** (11.4 mg, 57%)를 얻는다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.18 (q, J =

7.9 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (s, 1H)

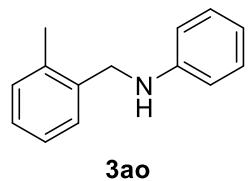
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 164.47, 162.02, 147.91, 142.47, 142.40, 130.27, 130.19, 129.42, 122.90, 122.87, 117.92, 114.37, 114.27, 114.16, 114.06, 112.98, 47.87

$^{19}\text{F-NMR}$ (375 MHz, CDCl_3) δ -112.88

IR (neat) ν 3419, 3052, 2923, 2309, 1747, 1603, 1507, 1487, 1449, 1324, 1266, 1136, 939, 915, 869, 781, 750, 691 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}^+$ [M+H]⁺ 202.1027, found 202.1030

***N*-(2-methylbenzyl)aniline (3ao)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 2-methylbenzyl alcohol **2o** (0.4 mmol, 48.7 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 pale brown solid의 **3ao** (17.6 mg, 89%)를 얻는다.

m.p. 37-39 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 5H),

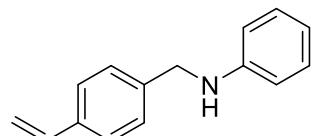
6.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.65-6.67 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.39 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.43, 137.13, 136.48, 130.55, 129.42, 128.39, 127.56, 126.30, 117.59, 112.81, 46.51, 19.07

IR (neat) ν 6417, 3049, 3019, 2923, 2854, 1746, 1601, 1505, 1428, 1321, 1251, 1179, 1090, 991, 868, 746, 691 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198.1277, found 198.1274

***N*-(4-vinylbenzyl)aniline (3ap)**



3ap

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-vinylbenzyl alcohol **2p** (0.4 mmol, 53.7 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 pale yellow oil의 **3ap** (11.6 mg, 55%)를 얻는다.

m.p. 39-41 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06

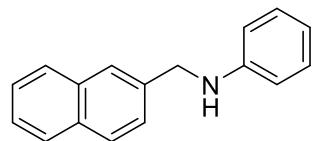
(s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.20, 139.19, 136.75, 136.59, 129.40, 127.78, 126.60, 117.73, 113.85, 112.99, 48.17

IR (neat) ν 3647, 2348, 2309, 1748, 1647, 1602, 1508, 1489, 1363, 1228, 831, 686, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}^+$ [M+H] $^+$ 210.1277, found 210.1273

***N*-(naphthalen-2-ylmethyl)aniline (3aq)**



3aq

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 2-naphthalenemethanol **2q** (0.4 mmol, 63.3 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 yellow solid의 **3aq** (22.3 mg, 96%)를 얻는다.

m.p. 55-57 °C

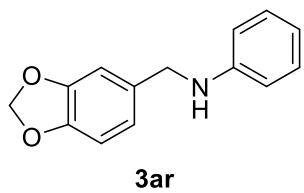
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.87 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.25-7.17 (2H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.30, 137.07, 133.62, 132.89, 129.42,

128.50, 127.88, 127.83, 126.28, 126.03, 125.85, 117.76, 113.06, 48.63
 IR (neat) ν 3756, 3647, 2348, 2309, 1748, 1601, 1508, 1316, 1248, 815,
 689, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{17}\text{H}_{16}\text{N}^+$ [M+H] $^+$ 234.1277, found 234.1274

N-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)aniline (3ar)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 piperonyl alcohol **2r** (0.4 mmol, 60.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 pale yellow solid의 **3ar** (7.7 mg, 34%)를 얻는다.

m.p. 77-79 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (s, 1H)

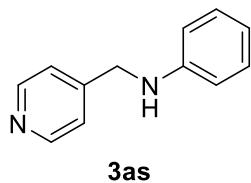
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.18, 148.04, 146.87, 133.49, 129.40, 120.72, 117.75, 113.00, 108.44, 108.19, 101.13, 48.28

IR (neat) ν 3647, 2348, 2309, 1748, 1704, 1647, 1508, 1489, 1374, 1229,

806, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₄NO₂⁺ [M+H]⁺ 228.1019, found 228.1013

***N*-(pyridin-4-ylmethyl)aniline (3as)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-pyridinemethanol **2s** (0.4 mmol, 43.7, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1)을 통해 pale yellow solid의 **3as** (11.3 mg, 61%)를 얻는다.

m.p. 97-99 °C

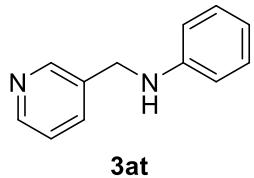
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (q, J = 2.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (dt, J = 8.7, 1.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.24 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.14, 149.07, 147.56, 129.48, 122.17, 118.20, 113.00, 47.20

IR (neat) ν 3647, 2348, 2309, 1748, 1704, 1647, 1601, 1508, 1216, 799, 670 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₃N₂⁺ [M+H]⁺ 185.1073, found 185.1070

N-(pyridin-3-ylmethyl)aniline (3at)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 3-pyridinemethanol **2t** (0.4 mmol, 0.041 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 2 : 1)을 통해 white solid의 **3at** (11.5 mg, 62%)를 얻는다.

m.p. 80-82 °C

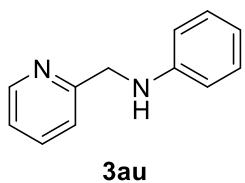
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.33, 148.89, 147.75, 135.23, 135.03, 129.49, 123.68, 118.21, 113.10, 45.96

IR (neat) ν 3288, 3028, 2923, 1478, 1577, 1507, 1425, 1312, 1267, 1180, 1094, 1026, 989, 869, 799, 751, 712, 693 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₃N₂⁺ [M+H]⁺ 185.1073, found 185.1078

N-(pyridin-2-ylmethyl)aniline (3au)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 2-pyridinemethanol **2u** (0.4 mmol, 0.039 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 2 : 1)을 통해 brown oil의 **3au** (10.1 mg, 55%)를 얻는다.

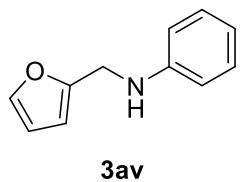
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 3H), 6.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67-6.69 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.47 (s, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.63, 149.31, 147.98, 136.74, 129.35, 122.20, 121.69, 117.69, 113.14, 49.39

IR (neat) ν 3295, 3049, 1603, 1507, 1428, 1323, 1269, 1180, 994, 869, 750, 693 cm⁻¹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₂H₁₃N₂ [M+H] 185.1079, found 185.1082

N-(furan-2-ylmethyl)aniline (3av)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 furfuryl alcohol **2v** (0.4 mmol, 0.035 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 160 °C에서 48 시간 동안 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 orange oil의 **3ab** (10.9 mg, 63%)를 얻는다.

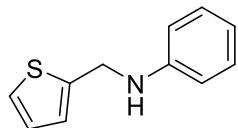
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 2H), 6.34 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.86, 147.76, 142.04, 129.37, 118.15, 113.28, 110.46, 107.12, 41.56

IR (neat) ν 1647, 2348, 2309, 1748, 1704, 1603, 1507, 1319, 1216, 807, 731, 689 cm⁻¹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₁H₁₁NO [M] 173.0841, found 173.0846

N-(thiophen-2-ylmethyl)aniline (3aw)



3aw

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 2-thiophenemethanol **2w** (0.4 mmol, 0.038 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography

(silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 white solid의 **3ab** (15.0 mg, 79%)를 얻는다.

m.p. 43-45 °C

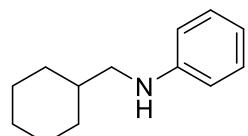
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.24 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.73, 143.06, 129.40, 126.97, 125.15, 124.70, 118.21, 113.29, 43.61

IR (neat) ν 1647, 1348, 2309, 1748, 1704, 1647, 1602, 1507, 1429, 1312, 1251, 823, 689 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₂NS⁺ [M+H]⁺ 190.0685, found 190.0681

***N*-(cyclohexylmethyl)aniline (3ax)**



3ax

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 cyclohexanemethanol **2x** (0.4 mmol, 0.049 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-pentane : ether = 30 : 1)을 통해 yellow oil의 **3ab** (7.9 mg, 42%)를 얻는다.

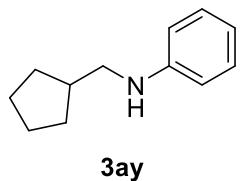
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.19 (m, 2H), 6.67 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 2.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.67-1.77 (m, 3H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.16-1.32 (m, 3H), 0.99 (qd, J = 12.0, 2.9 Hz, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.79, 129.35, 117.01, 112.76, 50.74, 37.74, 31.46, 26.74, 26.12

IR (neat) ν 3419, 2922, 2850, 1602, 1507, 1448, 1322, 1259, 1179, 747, 691 cm⁻¹

HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₃H₁₉N [M] 189.1517, found 189.1510

N-(cyclopentylmethyl)aniline (3ay)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 cyclopentanemethanol **2y** (0.4 mmol, 0.043 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, n-pentane : ether = 30 : 1)을 통해 brown oil의 **3ay** (9.5 mg, 54%)를 얻는다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.21 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.04 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.11-2.23

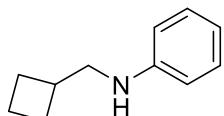
(m, 1H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 4H), 1.24-1.32 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.70, 129.33, 117.20, 112.81, 49.62, 39.58, 30.81, 25.42

IR (neat) ν 3416, 3050, 3019, 2949, 2864, 2348, 2309, 1747, 1602, 1507, 1470, 1320, 1252, 1178, 747, 691 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{12}\text{H}_{18}\text{N}^+$ [M+H] $^+$ 176.1434, found 176.1437

N -(cyclobutanemethyl)aniline (3az)



3az

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 cyclobutanemethanol **2z** (0.4 mmol, 0.038 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-pentane : ether = 30 : 1)을 통해 brown oil의 **3az** (6.4 mg, 40%)를 얻는다.

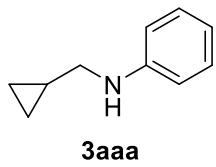
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.57, 129.33, 117.38, 112.97, 49.99, 35.06, 26.21, 18.67

IR (neat) ν 3647, 2348, 2309, 1748, 1715, 1647, 1602, 1508, 1363, 1216, 798, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}^+$ [M+H]⁺ 162.1277, found 162.1274

***N*-(cyclopropylmethyl)aniline (3aaa)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 cyclopropylmethanol **2aa** (0.4 mmol, 0.032 mL, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-pentane : ether = 30 : 1)을 통해 yellow oil의 **3ab** (7.2 mg, 49%)를 얻는다.

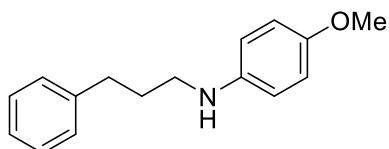
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.21 (m, 2H), 6.71 (td, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.61-6.64 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 2.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06-1.16 (m, 1H), 0.54-0.58 (m, 2H), 0.25 (td, J = 5.3, 4.3 Hz, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.62, 129.36, 117.39, 112.90, 49.20, 11.04, 3.59

IR (neat) ν 3410, 3004, 2924, 2924, 2853, 2348, 2309, 1748, 1604, 1507, 1471, 1430, 1318, 1253, 1179, 1018, 747, 691 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}^+$ [M+H]⁺ 148.1121, found 148.1117

4-Methoxy-*N*-(3-phenylpropyl)aniline (3aab)



3aab

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-methoxybenzene **1e** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 3-phenyl-1-propanol **2ab** (0.8 mmol, 0.109 mL, 8 eq.)를 기질로 하고 KOH (0.4 mmol, 22.4 mg, 4 eq.)를 사용해 160 °C에서 48 시간 동안 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1)을 통해 brown oil의 **3aab** (11.6 mg, 48%)를 얻는다.

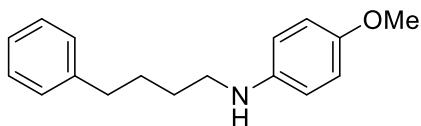
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19-7.22 (m, 3H), 6.78 (td, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 6.56 (td, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.17, 142.72, 141.87, 128.54, 126.06, 115.00, 114.25, 55.96, 44.60, 33.57, 31.32

IR (neat) ν 3025, 2926, 2854, 2348, 2309, 1512, 1454, 1236, 1179, 1037, 818, 700, 647 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NO⁺ [M+H]⁺ 242.1539, found 242.1533

4-Methoxy-*N*-(4-phenylbutyl)aniline (3aac)



3aac

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-methoxybenzene **1e** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-phenyl-1-butanol **2ac** (0.8 mmol, 0.121 mL, 8 eq.)를 기질로 하고 KOH (0.4 mmol, 22.4 mg, 4 eq.)를 사용해 160 °C에서 48 시간 동안 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1)을 통해 brown oil의 **3aac** (7.7 mg, 30%)를 얻는다.

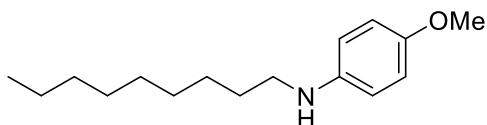
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 3H), 6.79 (td, J = 6.3, 3.8 Hz, 2H), 6.58 (td, J = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62-1.79 (m, 4H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.11, 142.84, 142.37, 128.54, 128.46, 125.92, 115.00, 114.18, 55.95, 45.00, 35.81, 29.38, 29.10

IR (neat) ν 3734, 2931, 2856, 2359, 2348, 2309, 1748, 1647, 1512, 1234, 1036, 818, 699, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₇H₂₁NO [M] 255.1623, found 255.1620

4-Methoxy-*N*-nonylaniline (**3aad**)



3aad

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-methoxybenzene **1e** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 1-nonal 2ad (0.8 mmol, 0.140 mL, 8 eq.)를 기질로 하고 KOH (0.4 mmol, 22.4 mg, 4 eq.)를 사용해 160 °C에서 48 시간 동안 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1)을 통해 yellow oil의 **3aab** (2.6 mg, 10%)를 얻는다.

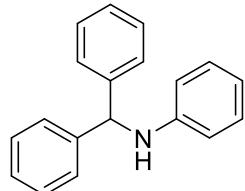
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.79 (td, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 6.59 (td, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 14H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.05, 142.99, 114.99, 114.13, 55.94, 45.15, 32.01, 29.82, 29.69, 29.62, 29.41, 22.81, 14.25

IR (neat) ν 3396, 2977, 2925, 2854, 1512, 1465, 1404, 1244, 1041, 817, 750 cm⁻¹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₆H₂₇NO [M] 249.2093, found 249.2085

N-benzhydrylaniline (3aae)



3aae

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 benzhydrol **2ae** (0.4 mmol, 73.7 mg, 4 eq.)를

기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 pale yellow oil의 **3aae** (25.8 mg, 99%)를 얻는다.

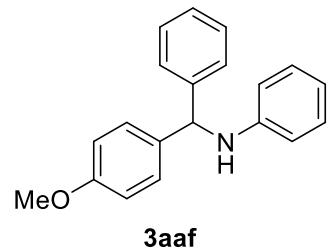
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.42 (m, 8H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.28 (s, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.46, 143.04, 129.24, 128.87, 127.57, 127.47, 117.76, 113.59, 63.15

IR (neat) ν 3407, 3025, 2923, 2852, 2348, 2309, 1748, 1600, 1501, 1452, 1426, 1313, 1027, 746, 699 cm⁻¹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₉H₁₇N [M] 259.1361, found 259.1359

***N*-(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl aniline (3aaf)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methoxybenzhydrol **2af** (0.4 mmol, 85.7 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1)을 통해 white oil의 **3aaf** (28.0 mg, 97%)를 얻는다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.39 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.14 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 2H), 6.88 (dt, J = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)

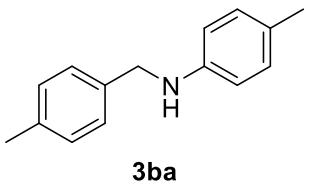
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.93, 147.51, 143.28, 135.29, 129.23, 128.83, 128.72, 127.46, 127.37, 117.68, 114.19, 113.57, 62.48, 55.39

IR (neat) ν 3734, 2348, 2309, 1748, 1647, 1601, 1508, 1312, 1247, 1176, 1031, 689, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₀H₁₉NO [M] 289.1467, found 289.1471

2.3. 분리된 화합물의 실험적 데이터: azide 기질 범위

4-Methyl-N-(4-methylbenzyl)aniline (3ba)



3ba

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 4-azidotoluene **1b** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, n-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 white solid의 **3ba** (20.7 mg, 98%)를 얻는다.

m.p. 47-49 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz,

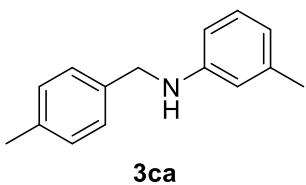
2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.15, 136.91, 136.73, 129.87, 129.41, 127.64, 126.81, 113.12, 48.55, 21.24, 20.53

IR (neat) ν 3756, 3734, 2379, 2359, 2348, 2309, 1748, 1647, 1541, 1516, 1489, 1374, 1216, 807, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}^+$ [M+H]⁺ 212.1434, found 212.1437

3-Methyl-*N*-(4-methylbenzyl)aniline (3ca)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 3-azidotoluene **1c** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 colorless oil의 **3ca** (19.6 mg, 93%)를 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

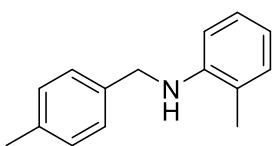
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.44, 139.16, 136.97, 136.61, 129.42,

129.27, 127.68, 118.59, 113.75, 110.09, 48.26, 21.76, 21.24

IR (neat) ν 3734, 2379, 2359, 2348, 2309, 1748, 1704, 1679, 1647, 1541, 1509, 1489, 1374, 1216, 719, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}^+$ [M+H] $^+$ 212.1434, found 212.1431

2-Methyl-N-(4-methylbenzyl)aniline (3da)



3da

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 2-azidotoluene **1d** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 white solid의 **3da** (20.1 mg, 95%)를 얻는다.

m.p. 41-43 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

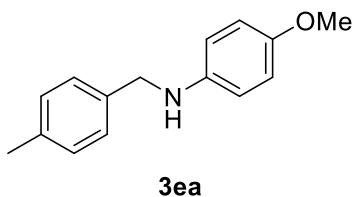
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.26, 137.04, 136.53, 130.16, 129.47, 127.70, 127.28, 122.00, 117.21, 110.03, 48.19, 21.26, 17.70

IR (neat) ν 2922, 2854, 2348, 2309, 1748, 1606, 1587, 1513, 1447, 1375,

1319, 1254, 1129, 800, 745, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212.1434, found 212.1431

4-Methoxy-*N*-(4-methylbenzyl)aniline (3ea)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-methoxybenzene **1e** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 30 : 1)을 통해 dark orange solid의 **3ea** (22.1 mg, 97%)를 얻는다.

m.p. 63-65 $^\circ\text{C}$

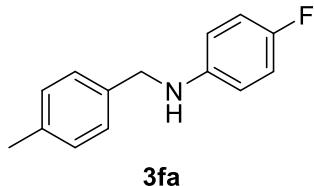
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.80 (td, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 6.62 (td, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 152.28, 142.68, 136.90, 136.75, 129.39, 127.66, 115.03, 114.22, 55.93, 49.12, 21.22

IR (neat) ν 3734, 2379, 2359, 2348, 2309, 1748, 1715, 1679, 1647, 1516, 1362, 1240, 1038, 823, 671, 648 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.1383, found 228.1387

4-Fluoro-N-(4-methylbenzyl)aniline (3fa)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-fluorobenzene **1f** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 white solid의 **3fa** (15.8 mg, 73%)를 얻는다.

m.p. 68-70 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.55-6.60 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)

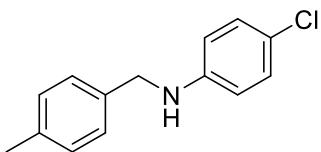
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.17, 154.85, 144.57, 137.06, 136.21, 129.47, 127.64, 115.89, 115.67, 113.86, 113.79, 48.85, 21.24

¹⁹F-NMR (375 MHz, CDCl₃) δ -127.80

IR (neat) ν 3734, 2359, 2348, 2309, 1748, 1704, 1647, 1509, 1489, 1362, 1216, 819, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅FN⁺ [M+H]⁺ 216.1183, found 216.1180

4-Chloro-N-(4-methylbenzyl)aniline (3ga)



3ga

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-chlorobenzene **1f** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 white solid의 **3ga** (22.9 mg, 99%)를 얻는다.

m.p. 69-71 °C

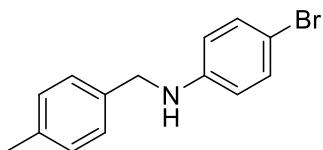
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (dt, J = 9.5, 2.6 Hz, 2H), 6.54 (td, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.82, 137.17, 135.96, 129.50, 129.17, 127.55, 122.11, 114.01, 48.21, 21.25

IR (neat) ν 3734, 2379, 2359, 2348, 2309, 1748, 1715, 1647, 1599, 1508, 1362, 1216, 810, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅ClN⁺ [M+H]⁺ 232.0888, found 232.0890

4-Bromo-*N*-(4-methylbenzyl)aniline (**3ha**)



3ha

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-bromobenzene **1h** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 white solid의 **3ha** (20.7 mg, 75%)를 얻는다.

m.p. 80-82 °C

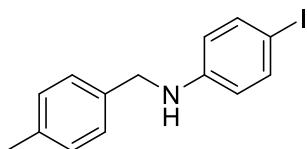
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.49-6.53 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.23, 137.18, 135.90, 132.04, 129.50, 127.53, 114.52, 109.14, 48.10, 21.24

IR (neat) ν 3734, 2380, 2348, 2309, 1748, 1715, 1679, 1647, 1593, 1498, 1397, 1311, 1245, 1122, 808, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅BrN⁺ [M+H]⁺ 278.0363, found 278.0359

4-Iodo-N-(4-methylbenzyl)aniline (**3ia**)



3ia

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azido-4-iodobenzene **1i** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 yellow solid의 **3ia** (16.5 mg, 51%)와 부산물인 **3aa** (4.9 mg, 25%)를 얻는다.

m.p. 88-90 °C

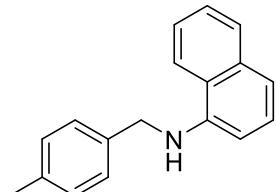
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dt, J = 9.5, 2.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.41 (dt, J = 9.5, 2.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.79, 137.88, 137.17, 135.85, 129.50, 127.50, 115.17, 78.13, 47.92, 21.24

IR (neat) ν 3734, 2380, 2359, 2348, 2309, 1748, 1704, 1647, 1508, 1489, 1374, 1216, 808, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅NI⁺ [M+H]⁺ 324.0244, found 324.0238

N-(4-methylbenzyl)naphthalen-1-amine (3ja)



3ja

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 1-azidonaphthalene **1j** (0.1 mmol, 0.5

M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. Flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 40 : 1)을 통해 purple solid의 **3ja** (20.3 mg, 82%)를 얻는다.

m.p. 56-58 °C

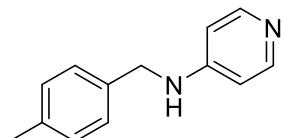
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.40, 137.20, 136.13, 134.39, 129.52, 128.81, 127.88, 126.76, 125.85, 124.83, 123.45, 120.03, 117.64, 104.77, 48.49, 21.28

IR (neat) ν 3734, 2379, 2359, 2348, 2309, 1748, 1704, 1679, 1647, 1509, 1488, 1374, 1216, 785, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₈N⁺ [M+H]⁺ 248.1434, found 248.1438

***N*-(4-methylbenzyl)pyridin-4-amine (3ka)**



3ka

: 상기된 일반적인 합성법을 따라 4-azidopyridine **1k** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg,

4 eq.)를 기질로 하여 160 °C에서 48 시간 동안 반응을 진행하였다. 반응 혼합물에 2 M HCl (2 mL)를 가한 후 dichloromethane으로 3번 씻어 수증을 얻는다. 기포가 발생하지 않을 때까지 NaHCO₃를 얹어낸 수층에 가하여 중화시킨 후 dichloromethane으로 3회 추출하여 유기층을 모은다. 이후 유기층을 감압 증류하여 white solid의 **3ka** (15.1 mg, 76%)를 얻는다.

m.p. 120-122 °C

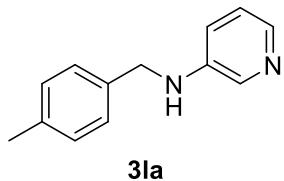
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 21.5, 8.2 Hz, 4H), 6.46 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.31 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.37, 150.06, 137.49, 134.91, 129.62, 127.46, 107.82, 46.79, 21.24

IR (neat) ν 3734, 2380, 2348, 2309, 1748, 1704, 1647, 1509, 13962, 1216, 808, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₃H₁₅N₂ [M+H] 199.1235, found 199.1240

***N*-(4-methylbenzyl)pyridin-3-amine (3la)**



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 3-azidopyridine **1I** (0.1 mmol, 0.5 M in

MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하여 반응을 진행하였다. 반응 혼합물에 2 M HCl (2 mL)를 가한 후 dichloromethane으로 3번 씻어 수층을 얻는다. 기포가 발생하지 않을 때까지 NaHCO₃를 얹어낸 수층에 가하여 중화시킨 후 dichloromethane으로 3회 추출하여 유기층을 모은다. 이후 유기층을 감압 증류하여 white solid의 **3la** (15.4 mg, 78%)를 얻는다.

m.p. 110-112 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 6.88 (dq, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

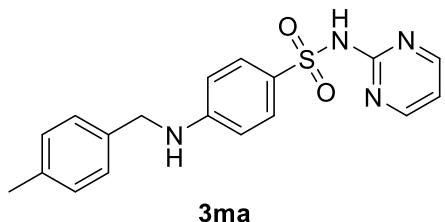
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.37, 138.26, 137.32, 135.78, 135.42, 129.55, 127.52, 123.98, 118.94, 47.67, 21.22

IR (neat) ν 3901, 3756, 3734, 2380, 2359, 2348, 2309, 1748, 1704, 1679, 1588, 1509, 1488, 1417, 1216, 792, 671, 648 cm⁻¹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₃H₁₅N₂ [M+H] 199.1235, found 199.1240

4-((4-methylbenzyl)amino)-N-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide

(**3ma**)



: 상기된 일반적인 합성법을 따라 4-azido-*N*-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide **1m** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)와 4-methylbenzyl alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 기질로 하고 toluene 1.0 mL를 사용하여 160 °C에서 48 시간 동안 반응을 진행하였다. 반응 혼합물에 2 M HCl (2 mL)를 가한 후 dichloromethane으로 3번 씻어 유기층을 얻는다. 이후 유기층을 감압 증류하고 flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 1 : 2)을 통해 white oil의 **3ma** (13.3 mg, 38%)를 얻는다.

m.p. 244-246 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.00 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.25, 157.22, 152.16, 135.99, 135.93, 129.57, 128.96, 127.16, 125.23, 115.50, 110.76, 45.58, 20.66

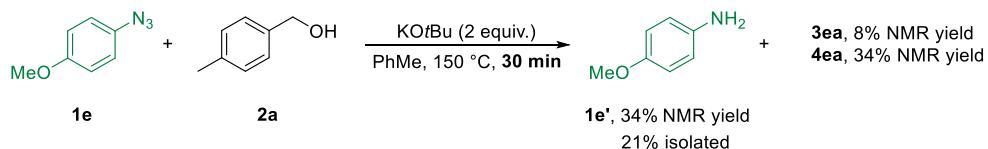
IR (neat) v 3124, 2311, 1597, 1513, 1406, 1260, 1222, 1153, 750, 630 cm⁻¹

1

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₈H₁₉N₄O₂S [M+H] 355.1229, found 355.1235

3. 반응 기전 연구

3.1. Amine 중간체의 확인

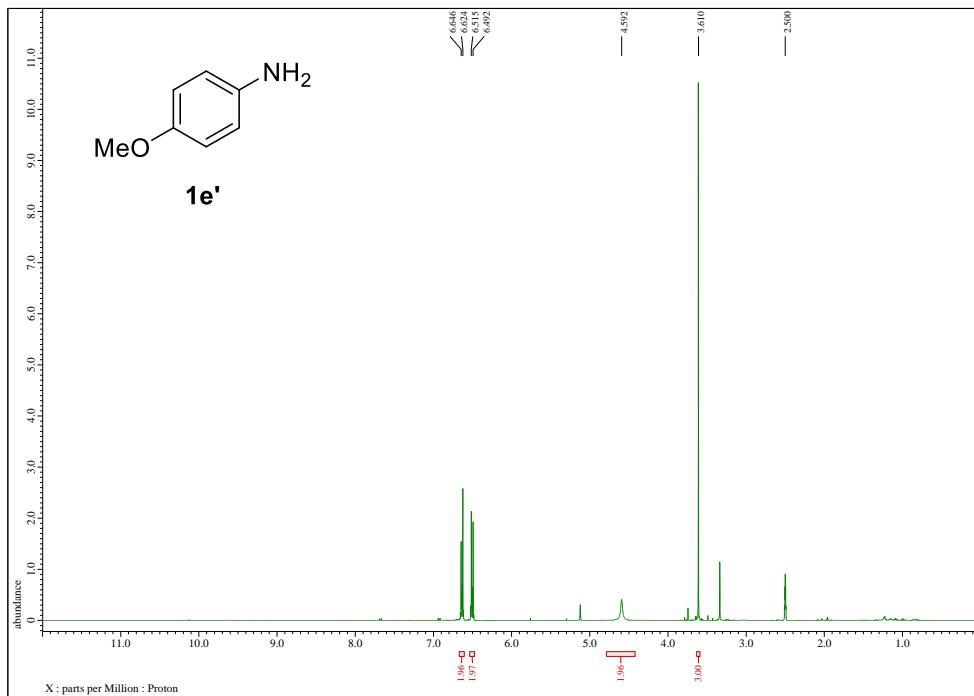


Borosilicate Glass Tubes에 $\text{KO}t\text{Bu}$ (0.2 mmol, 22.4 mg, 2 eq.)와 alcohol **2a** (0.4 mmol, 48.9 mg, 4 eq.)를 넣고 rubber septum으로 막은 후 vacuum pump로 진공 상태를 형성한다. Argon 풍선을 꽂은 후 vacuum pump를 사용해 3번 재치환한다. 이후 argon 치환된 tube에 toluene (0.5 mL), azide **1e** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)를 넣어준다. Rubber septum을 제거하고 screw cap을 닫은 후 기체가 새어나가지 않도록 강하게 막는다. Heating block (dry block heater)을 사용해 150°C 에서 교반한다 (1000 rpm). 30분간 교반 후 반응 혼합물을 상온에서 식힌다. 감압 증류를 통해 반응 용매를 제거한 후 internal standard인 dimethyl sulfone (0.05 mmol, 4.7 mg)을 넣고 CDCl_3 로 녹인다. ^1H NMR을 통해 aniline **1e'** (34%, NMR yield)과 생성물 **3ea** (8%, NMR yield), **4ea** (34%, NMR yield)의 생성 정도를 확인한다.

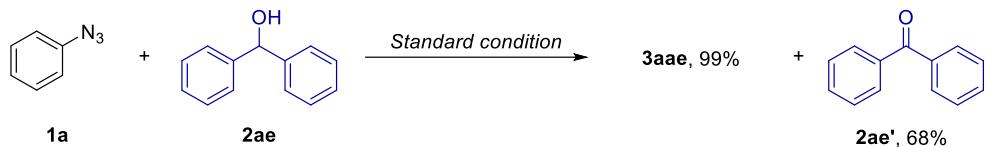
동일하게 교반한 반응 혼합물을 상온에서 식힌 후, prep-TLC (n -hexane : ethyl acetate : triethylamine = 4 : 2 : 1)을 통해 분리하여 dark brown solid의 **1e'** (2.6 mg, 21%)를 얻는다. 1-Azido-4-methoxybenzene **1e'**의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²⁶

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)

Figure S1. 분리한 **1e'**의 NMR 스펙트럼 ($^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6)



3.2. Carbonyl 중간체의 확인

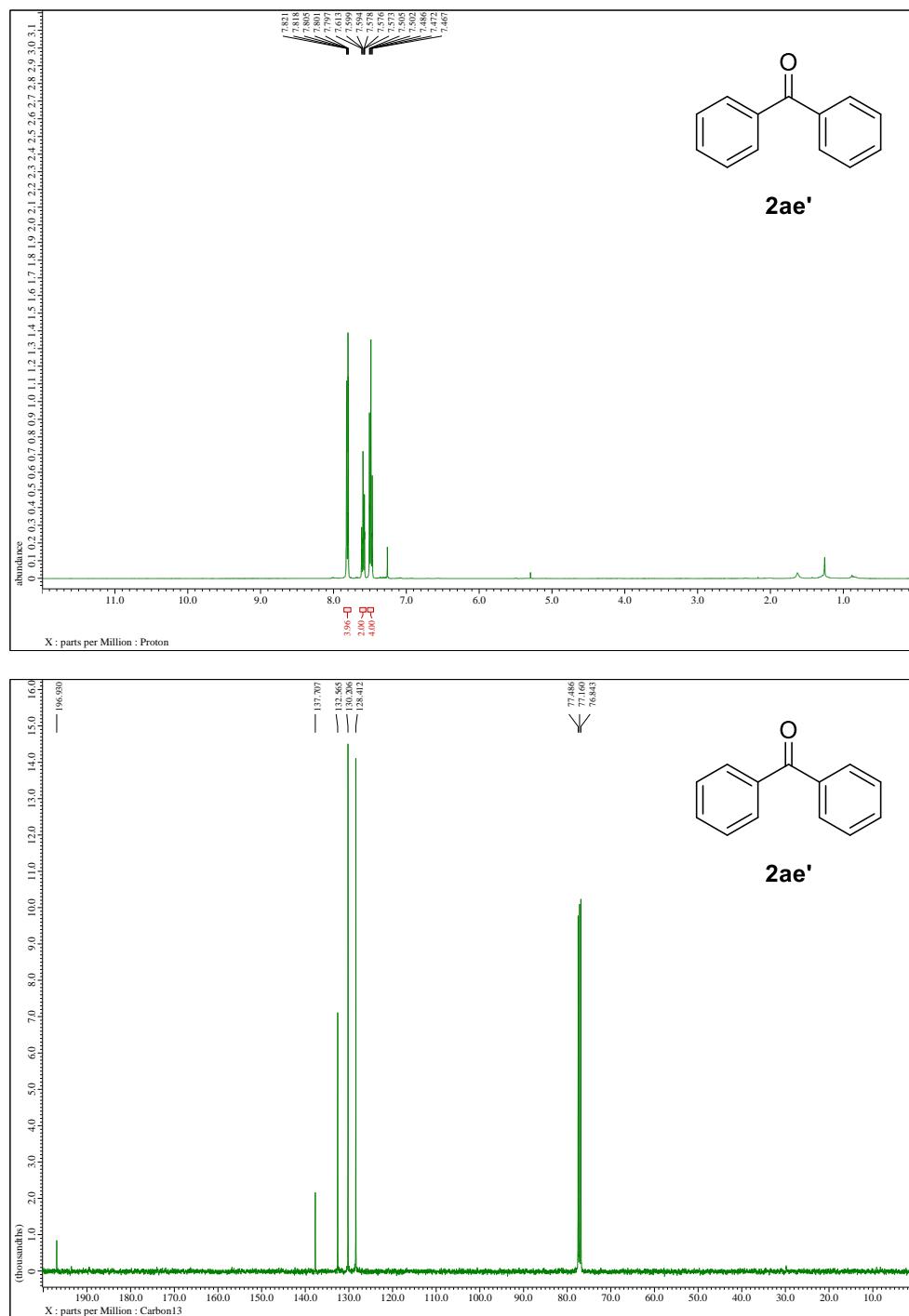


Borosilicate Glass Tubes에 KO*t*Bu (0.2 mmol, 22.4 mg, 2 eq.)와 benzhydrol **2ae** (0.4 mmol, 73.7 mg, 4 eq.)를 넣고 rubber septum으로 막은 후 vacuum pump로 진공 상태를 형성한다. Argon 풍선을 꽂은 후 vacuum pump를 사용해 3번 재치환한다. 이후 argon 치환된 tube에 toluene (0.5 mL), azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)를 넣어준다. Rubber septum을 제거하고 screw cap을 닫은 후 기체가 새어나가지 않도록 강하게 막는다. Heating block (dry block heater)을 사용해 150 °C에서 교반한다 (1000 rpm). 24시간 교반 후 반응 혼합물을 상온에서 식힌다. 감압 증류를 통해 반응 용매를 제거한 후 prep-TLC (*n*-hexane : ethyl acetate = 50 : 1)을 통해 분리하여 white solid의 **2ae'** (12.3 mg, 68%)를 얻는다. Benzophenone **2ae'**의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²⁷

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.82 (m, 4H), 7.59 (tt, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.47-7.51 (m, 4H)

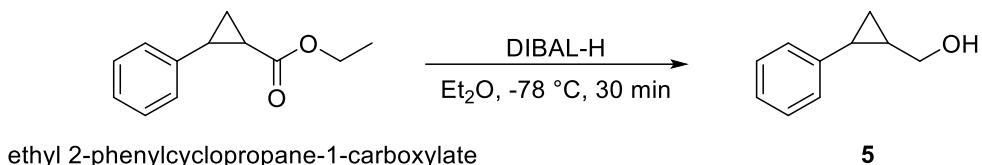
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.93, 137.71, 132.57, 130.21, 128.41

Figure S2. 분리한 **2ae'**의 NMR 스펙트럼 (위: ^1H -NMR, CDCl_3 , 아래: ^{13}C -NMR, CDCl_3)



3.3. Radical clock experiment

(2-Phenylcyclopropyl)methanol (5)

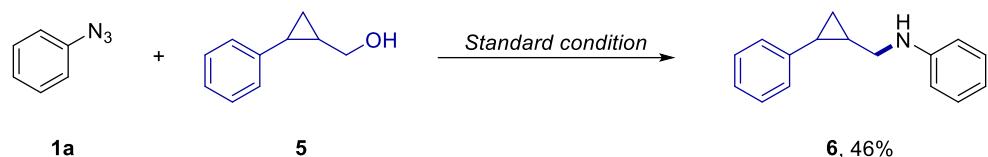


오븐에서 건조한 RBF를 rubber septum으로 막고 argon 치환한 뒤 -78 °C 조건에서 식힌다. 동일한 온도 조건에서 ether (4.5 mL)와 diisobutylaluminum hydride solution (3.4 mL, 1 M in dichloromethane, 2.5 eq.)을 가한다. Ethyl 2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (1.35 mmol, 256.8 mg, 1 eq.)를 가한 후 30분간 교반한다. 반응이 모두 진행된 후 과량의 H₂O와 dichloromethane (10 mL)을 사용해 quench한다. 유기층을 H₂O로 씻어 모으고, 감압 증류하여 용매를 제거한다. 남은 혼합물을 flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane : ethyl acetate = 5 : 1)로 분리하여 colorless oil의 5 (161.7 mg, 81%, *trans* : *cis* = 3 : 4)를 얻는다. 5의 스펙트럼 데이터는 기존에 보고된 바와 동일하다.²⁸

¹H-NMR (*trans*-5, 400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.06-7.24 (m, 3H), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.44-1.49 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 1H); **¹H-NMR (*cis*-5, 400 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.06-7.24 (m, 3H), 3.48 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.5, 8.7 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 14.7, 8.7 Hz, 1H), 1.44-1.49 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 1H)

¹³C-NMR (*trans*-5, 100 MHz, CDCl₃) δ 142.57, 128.39, 125.86, 125.68, 66.45, 25.33, 21.33, 13.93; ¹³C-NMR (*cis*-5, 100 MHz, CDCl₃) δ 138.33, 128.93, 128.34, 126.25, 62.84, 20.90, 20.76, 7.77
IR (neat) ν 3854, 3744, 3628, 2373, 2318, 1733, 1699, 1653, 1560, 1436, 1264, 749 cm⁻¹

N-((2-phenylcyclopropyl)methyl)aniline (6)



Borosilicate Glass Tubes에 KOtBu (0.2 mmol, 22.4 mg, 2 eq.)와 alcohol 5 (0.4 mmol, 59.3 mg, 4 eq.)를 넣고 rubber septum으로 막은 후 vacuum pump로 진공 상태를 형성한다. Argon 풍선을 꽂은 후 vacuum pump를 사용해 3번 재치환한다. 이후 argon 치환된 tube에 toluene (0.5 mL), azidobenzene **1a** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)를 넣어준다. Rubber septum을 제거하고 screw cap을 닫은 후 기체가 새어나가지 않도록 강하게 막는다. Heating block (dry block heater)을 사용해 150 °C에서 교반한다 (1000 rpm). 24시간 교반 후 반응 혼합물을 상온에서 식힌다. 감압 증류를 통해 반응 용매를 제거한 후 flash column chromatography (*n*-hexane : ethyl acetate = 30 : 1)을 통해 분리하여 yellow oil의 **6** (10.2 mg, 46%)를 얻는다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz,

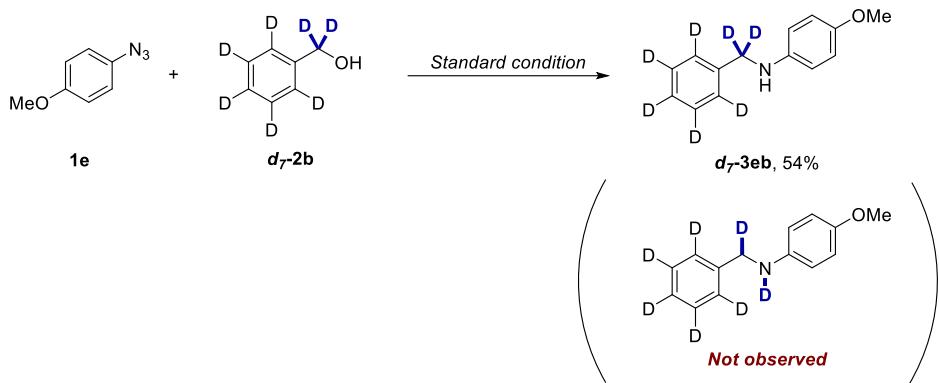
3H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.84-1.88 (m, 1H), 1.44-1.52 (m, 1H), 0.96-1.04 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.43, 142.78, 129.41, 128.50, 125.85, 125.77, 117.55, 112.90, 48.48, 23.02, 22.25, 14.90

IR (neat) ν 3411, 3023, 2920, 1602, 1505, 1320, 1253, 1179, 1030, 870, 749, 694 cm^{-1}

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$ [M] 223.1361, found 223.1365

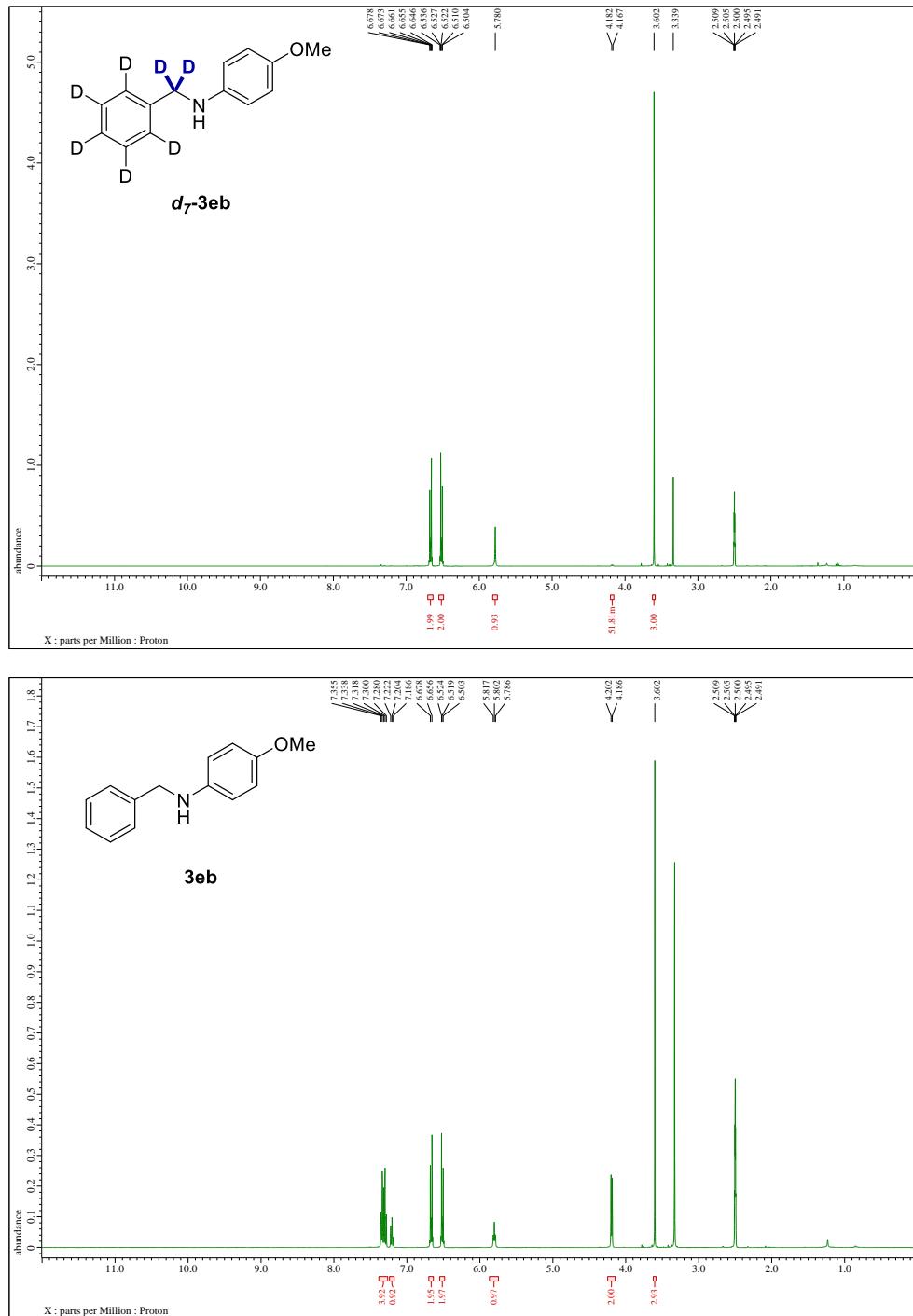
3.4. Deuterium-labeling experiment



Borosilicate Glass Tubes에 KO*t*Bu (0.2 mmol, 22.4 mg, 2 eq.)를 넣고 rubber septum으로 막은 후 vacuum pump로 진공 상태를 형성한다. Argon 풍선을 끊은 후 vacuum pump를 사용해 3번 재치환한다. 이후 argon 치환된 tube에 deterated benzyl alcohol **d₇-2b** (0.4 mmol, 0.041 mL, 4 eq.), toluene (0.5 mL), 1-azido-4-methoxybenzene **1e** (0.1 mmol, 0.5 M in MTBE, 0.2 mL, 1 eq.)를 넣어준다. Rubber septum을 제거하고 screw cap을 닫은 후 기체가 새어나가지 않도록 강하게 막는다. Heating block (dry block heater)을 사용해 150 °C에서 교반한다 (1000 rpm). 24시간 교반 후 반응 혼합물을 상온에서 식힌다. 감압 증류를 통해 반응 용매를 제거한 후 flash column chromatography (*n*-hexane : ethyl acetate = 25 : 1)을 통해 분리하여 colorless oil의 **d₇-3eb** (12.0 mg, 54%)를 얻는다. ¹H-NMR을 통해 deuterium retention 되는 정도를 비교한다.²⁹

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₄H₈D₇NO [M] 220.1593, found 220.1588

Figure S3. 분리한 *d*₇-3eb의 NMR 스펙트럼 (위: *d*₇-3eb, ¹H-NMR, DMSO-*d*₆ 아래: 3eb, ¹H-NMR, DMSO-*d*₆)



V. 참 고 문 헌

1. Lawrence, S. A. *Amines: Synthesis Properties and Applications*; Cambridge University Press: Cambridge, U.K., **2004**.
2. (a) Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usano, D. L.; Chusov, D. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857-11911. (b) Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. Synthesis of secondary amines. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785-7811.
3. Wong, B. K.; Woolf, T. F.; Chang, T.; Whitfield, L. R. Metabolic disposition of trimetrexate, a nonclassical dihydrofolate reductase inhibitor, in rat and dog. **1990**, *Drug Metab. Dispos.* *18*, 980-986.
4. Roush, G. C.; Kaur, R.; Ernst, M. E. Diuretics: A Review and Update. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **2014**, *19*, 5-13.
5. Malerba, M.; Ragnoli, B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update, *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 1119-1129.
6. Imai, S.; Saito, F.; Takase, H.; Enomoto, M.; Aoyama, H.; Yamaji, S.; Yokoyama, K.; Yagi, H.; Kushiro, T.; Hirayama, A. Use of Bepridil in Combination with Ic Antiarrhythmic Agent in Converting Persistent Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm, *Circ. J.* **2008**, *72*, 709-715.
7. Widemann, B. C.; Balis, F. M.; Godwin, K. S.; McCully, C.; Adamson, P. C. The plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of the thymidylate synthase inhibitor raltitrexed (Tomudex) in a nonhuman primate model. *Cancer Chemother. Phamacol.* **1999**, *44*, 439-443.
8. Vale, N.; Moreira, R.; Gomes, P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 937-953.
9. Lamb, Y. N. Pexidartinib: First Approval. *Drugs* **2019**, *79*, 1805-1812.

10. Abelson, M. B.; Allansmith, M. R.; Friedlaender, M. H. Effects of Topically Applied Ocular Decongestant and Antihistamine. *Am. J. Ophthalmol.* **1980**, *90*, 254-257.
11. (a) Lane, C. F. Sodium Cyanoborohydride – A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups. *Synthesis* **1975**, *3*, 135-146. (b) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862. (c) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. The Cyanohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
12. (a) Fernández, F. E.; Puerta, M. C.; Valerga, P. Ruthenium(II) Picolyl-NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity in Amine N-alkylation and Transfer Hydrogenation Reactions. *Organometallics* **2019**, *31*, 6868-6879. (b) Wetzel, A.; Wöckel, S.; Schelwies, M.; Brinks, M. K.; Rominger, F.; Hofmann, P.; Limbach, M. Selective Alkylation of Amines with Alcohols by Cp*-Iridium(III) Half-Sandwich Complexes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 266-269. (c) Dang, T. T.; Ramalingam, B.; Shan, S. P.; Seayad, A. M. An Efficient Palladium-Catalyzed N-Alkylation of Amines Using Primary and Secondary Alcohols. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2536-2540.
13. Xu, Q.; Chen, J.; Liu, Q. Aldehyde-Catalyzed Transition Metal-Free Dehydrative β -Alkylation of Methyl Carbinols with Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 697-704.
14. Xu, Q.; Chen, J.; Tian, H.; Yuan, X.; Li, S.; Zhou, C.; Liu, J. Catalyst-Free Dehydrative α -Alkylation of Ketones with Alcohols: Green and Selective Autocatalyzed Synthesis of Alcohols and Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 225-229.
15. (a) Donthiri, R. R.; Pappula, V.; Mohan, D. C.; Gaywala, H. H.; Adimurthy, S. Sodium Hydroxied Catalyzed N-Alkylation of (Hetero) Aromatic Primary Amines with N₁, C₅-Dialkylation of 4-Phenyl-2-aminothiazoles with Benzyl Alcohols. *J.*

Org. Chem. **2013**, *78*, 6775-6781. (b) Li, S.; Li, X.; Li, Q.; Yuan, Q.; Shi, X.; Xu, Q. Structure-dependent tautomerization induced catalyst-free autocatalyzed *N*-alkylation of heteroaryl amines with alcohols. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3260-3265. (c) Li, X.; Li, S.; Li, Q.; Dong, X.; Li, Y.; Yu, X.; Xu, Q. Efficient and practical catalyst-free-like dehydrative *N*-alkylation of amines and sulfinamides with alcohols initiated by aerobic oxidation of alcohols under air. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 264-272.

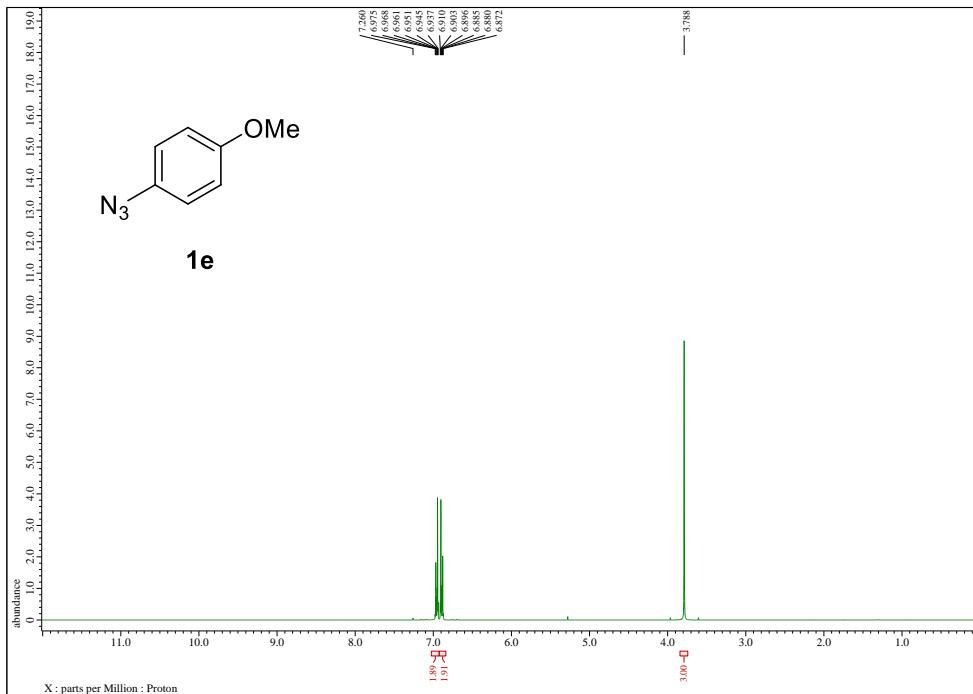
16. Xiao, M.; Yue, X.; Xu, R.; Tang, W.; Xue, D.; Li, C.; Lei, M.; Xiao, J.; Wang, C. Transition-Metal-Free Hydrogen Autotransfer: Diastereoselective *N*-Alkylation of Amines with Racemic Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10528-10536.
17. L, Q.-Q.; Xiao, Z.-F.; Yao, C.-Z.; Zheng, H.-X.; Kang, Y.-B. Direct Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by Base. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5328-5331.
18. Kvaskoff, D.; Lüerssen, H.; Bednarek, P.; Wentrup, C. Phenylnitrene, Phenylcarbene, and Pyridylcarbenes. Rearrangements to Cyanocyclopentadiene and Fulvenallene. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15203-15214.
19. (a) Jumar, A.; Janes, T.; Chakraborty, S.; Daw, P.; von Wolff, N.; Carmieli, R.; Diskin-Posner, Y.; Milstein, D. C-C Bond Formation of Benzyl Alcohols and Alkynes Using a Catalytic Amount of KO^tBu: Unusual Regioselectivity through a Radical Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3373-3377. (b) Azizi, K.; Madsen, R. Radical condensation between benzylic alcohols and acetamides to form 3-arylpropanamides. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7800-7806.
20. (a) Mihelj, T.; Tomašić, V.; Biliškov, N.; Liu, F. Temperature-dependent IR spectroscopic and structural study of 18-crown-6 chelating ligand in the complexation with sodium surfactant salts and potassium picrate. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, *124*, 12-20. (b) Braga, D.; Modena, E.; Polito, M.; Rubini, K.; Grepioni, F. Crystal forms of highly “dynamic” 18-crown[6] complexes with M[HSO₄] and M[H₂PO₄] (M⁺ = NH₄⁺, Rb⁺, Cs⁺): thermal behaviour and solid-state preparation. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1718-1724.

21. Hu, M.; Li, J.; Yao, S. Q. In Situ “Click” Assembly of Small Molecule Matrix Metalloprotease Inhibitors Containing Zinc-Chelating Groups. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5529-5531.
22. Tolnai, G. L.; Nilsson, U. J.; Olofsson, B. Efficient O-Functionalization of Carbohydrates with Electrophilic Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11226-11230.
23. Zhao, Y.; van Nguyen, H.; Male, L.; Craven, P.; Buckley B. R.; Fossey, J. S. Phosphino-Triazole Ligands for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling. *Organometallics* **2018**, *37*, 4224-4241.
24. Kwok, S. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V. V. Transition-Metal-Free Catalytic Synthesis of 1,5-Diaryl-1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217-4219.
25. Xie, S.; Zhang, Y.; Ramström, O.; Yan, M. Base-catalyzed synthesis of aryl amides from aryl azides and aldehydes. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 713-718.
26. Su, Y.; Li, X.; Wang, Y.; Zhong, H.; Wang, R. Gold nanoparticles supported by imidazolium-based porous organic polymers for nitroarene reduction. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 16896-16903.
27. Deng, Y.; Wei, X. -J.; Wang, H.; Sun, Y.; Noël, T.; Wang, X. Disulfide-Catalyzed Visible-Light-Mediated Oxidative Cleavage of C=C Bonds and Evidence of an Olefin-Disulfide Charge-Transfer Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 832-836.
28. (a) Voituriez, A.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. Preparation of a Storable Zinc Carbenoid Species and Its Application in Cyclopropanation, Chain Extension, and [2,3]-Sigmatropic Rearrangement Reactions. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1244-1250.
(b) Mauleón, P.; Krinsky, J. L.; Toste, D. Mechanistic Studies on Au(I)-Catalyzed [3,3]-Sigmatropic Rearrangements using Cyclopropane Probes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513-4520.

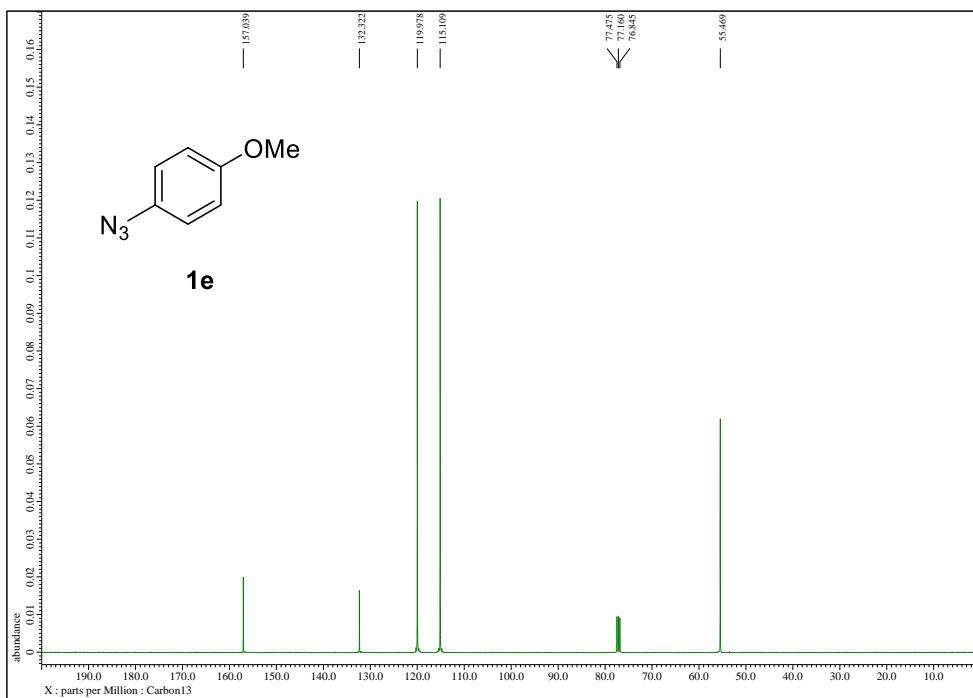
29. Mastalir, M.; Tomsu, G; Pittenauer, E.; Allmaier, G; Kirchner, K. Co(II) PCP Pincer Complexes as Catalysts for the Alkylation of Aromatic Amines with Primary Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3462-3465.

VI. 부 롤

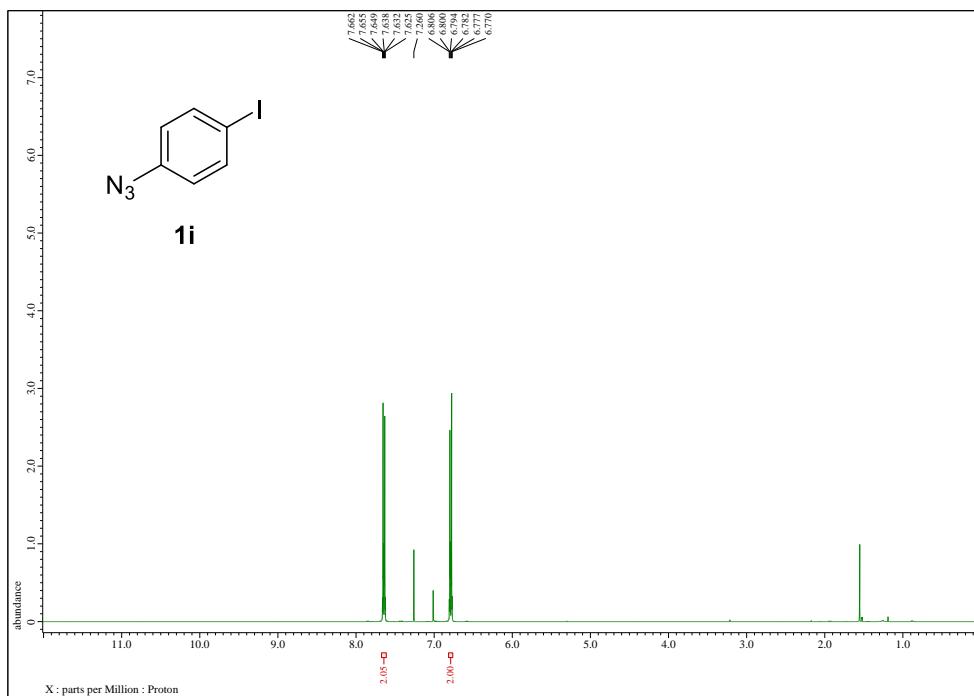
¹H-NMR of compound **1e** (CDCl₃, 400 MHz)



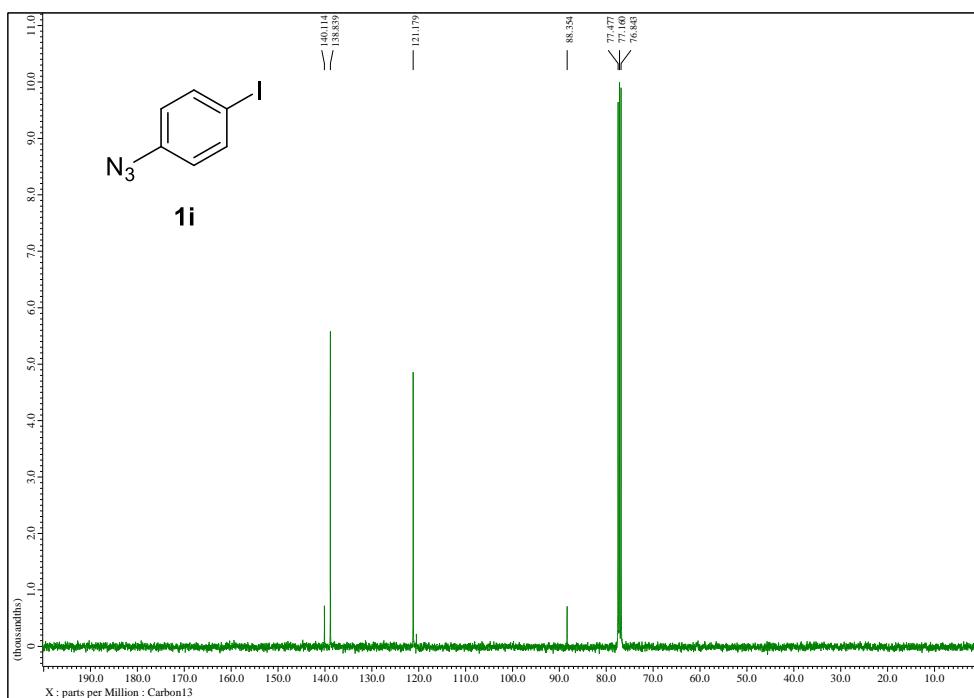
¹³C-NMR of compound **1e** (CDCl₃, 100 MHz)



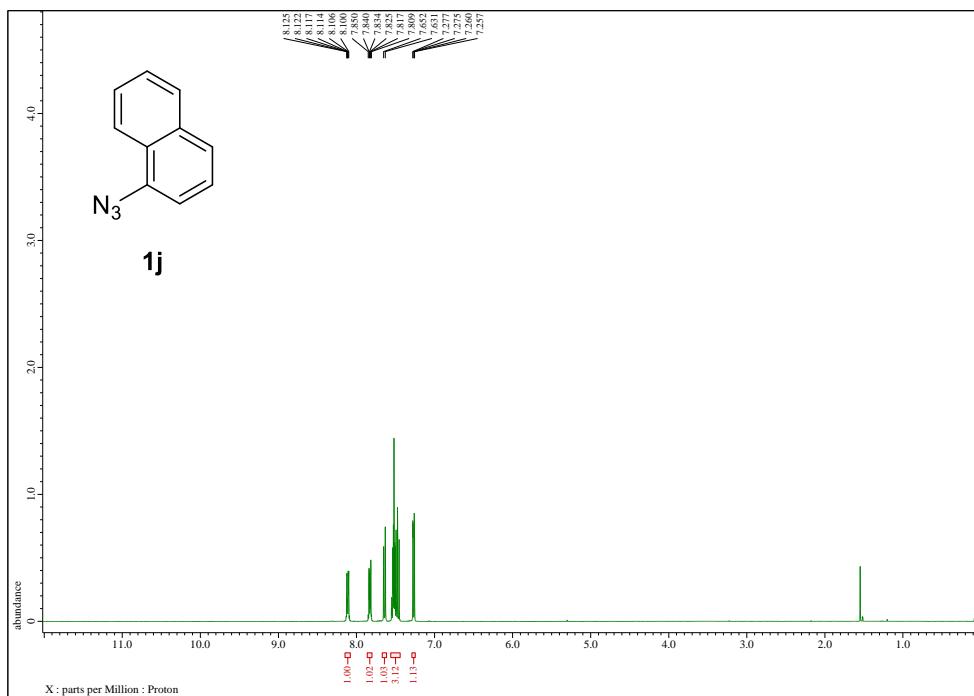
¹H-NMR of compound **1i** (CDCl₃, 400 MHz)



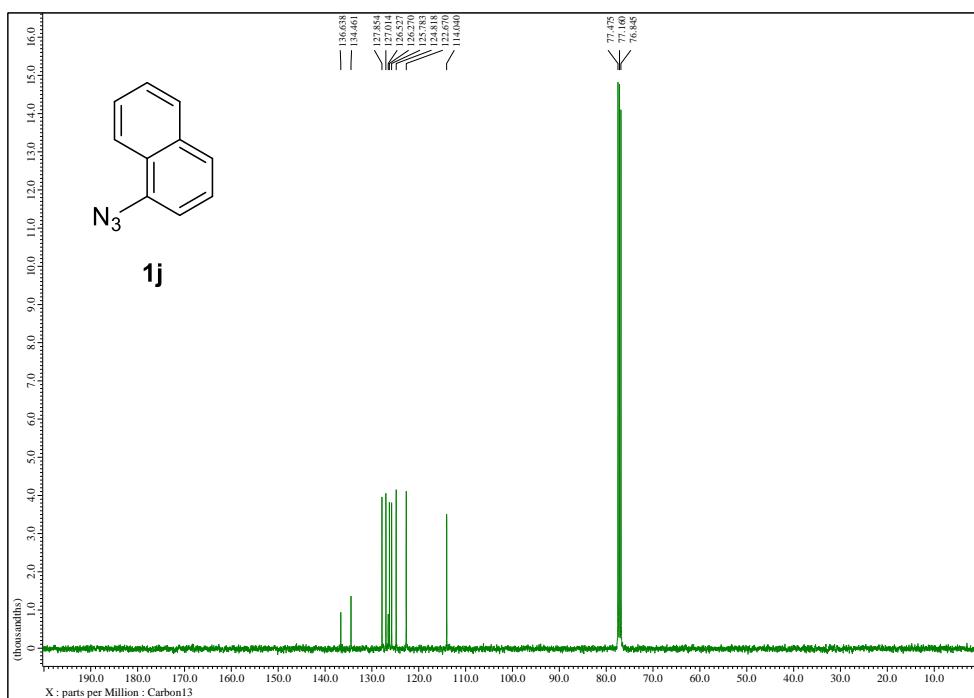
¹³C-NMR of compound **1i** (CDCl₃, 100 MHz)



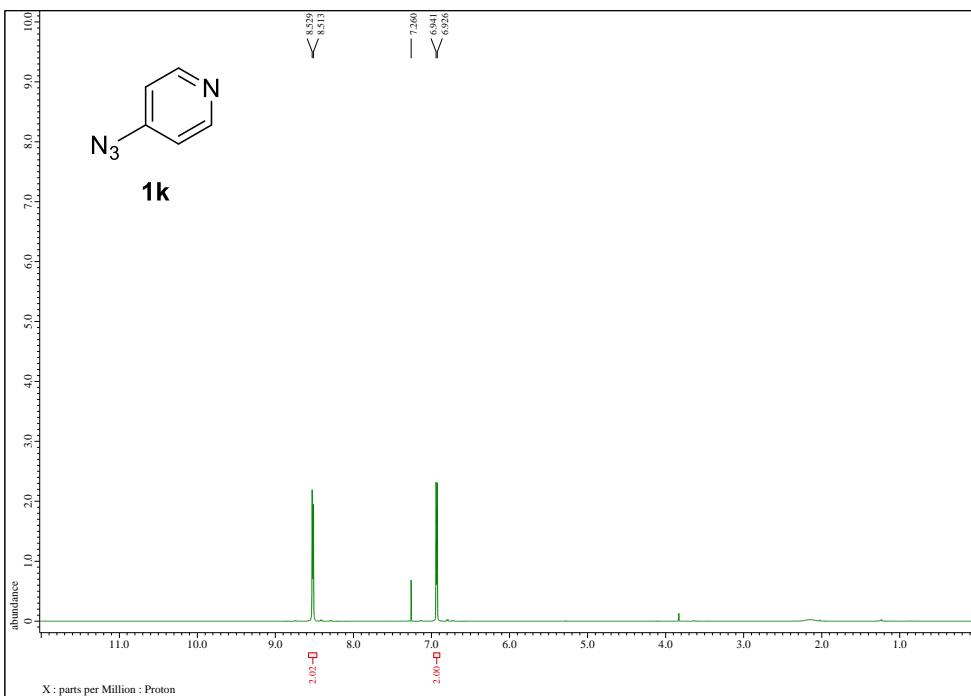
¹H-NMR of compound **1j** (CDCl₃, 400 MHz)



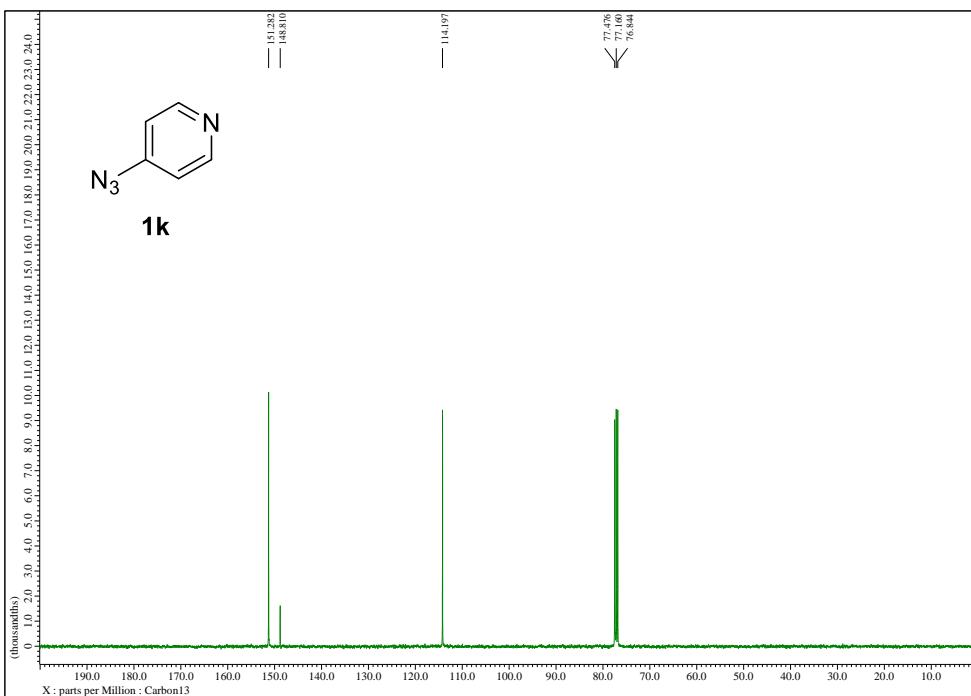
¹³C-NMR of compound **1j** (CDCl₃, 100 MHz)



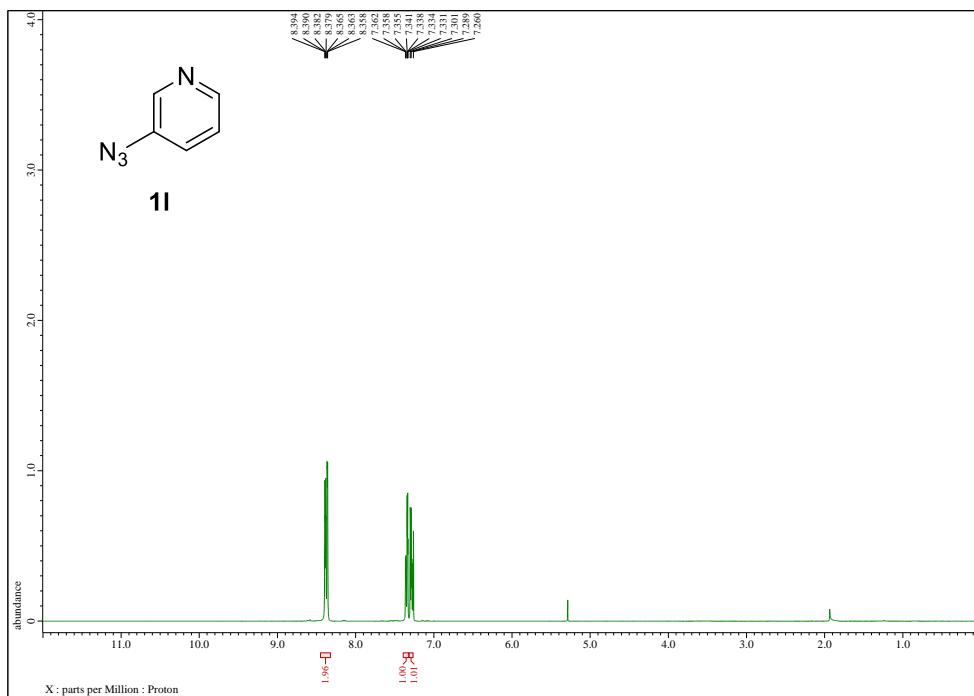
¹H-NMR of compound **1k** (CDCl₃, 400 MHz)



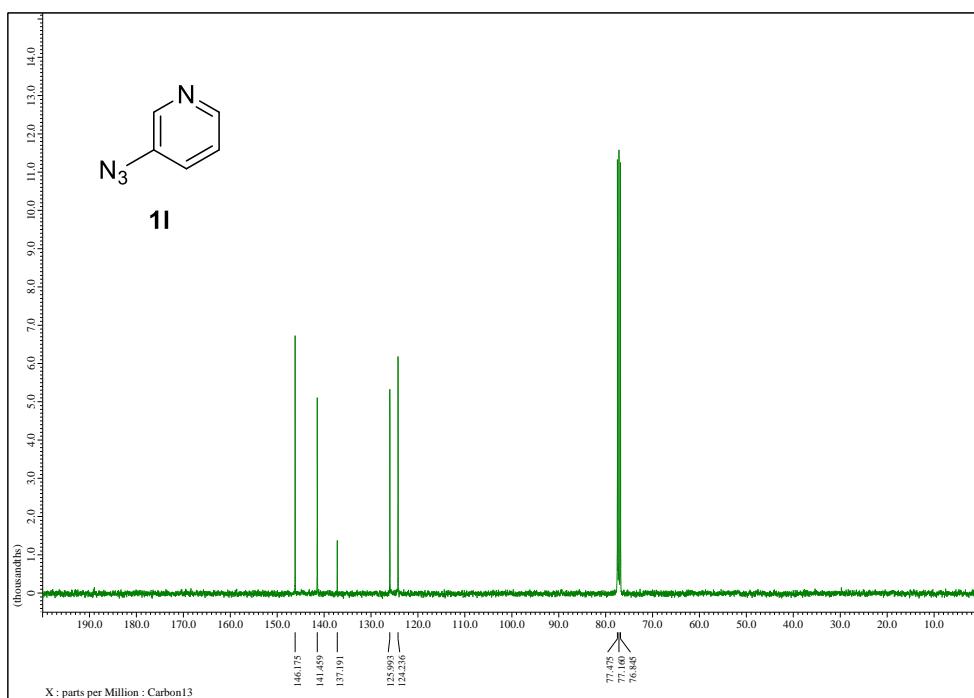
¹³C-NMR of compound **1k** (CDCl₃, 100 MHz)



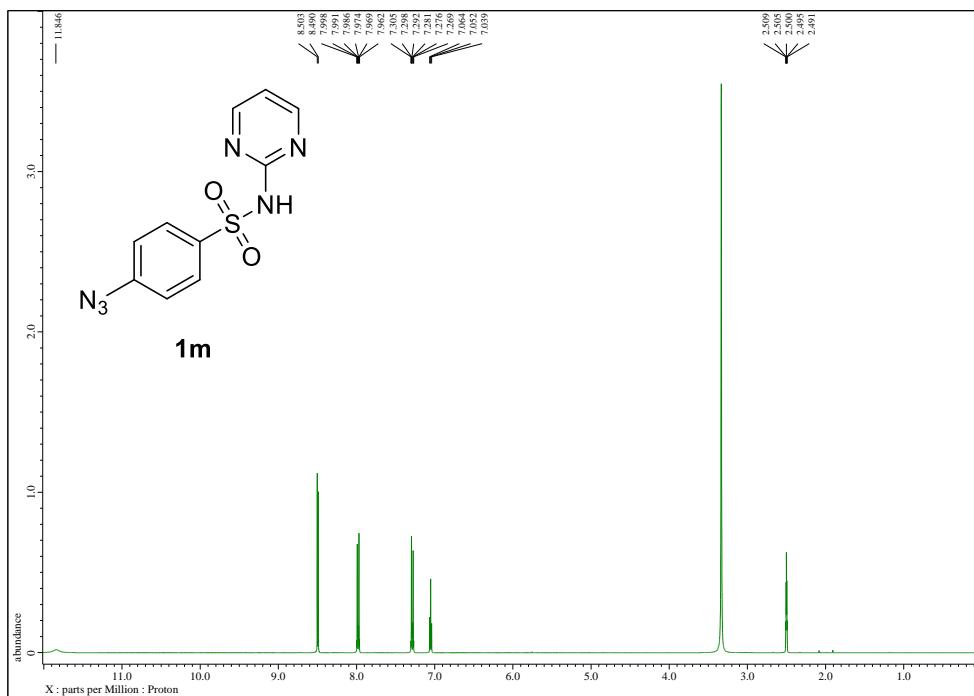
¹H-NMR of compound **1I** (CDCl₃, 400 MHz)



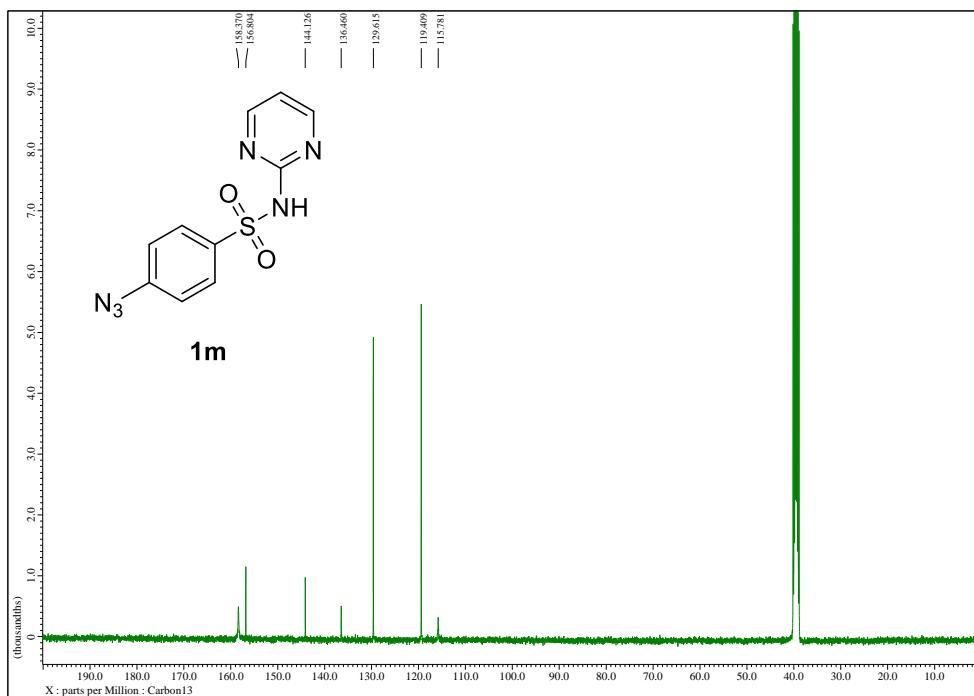
¹³C-NMR of compound **1I** (CDCl₃, 100 MHz)



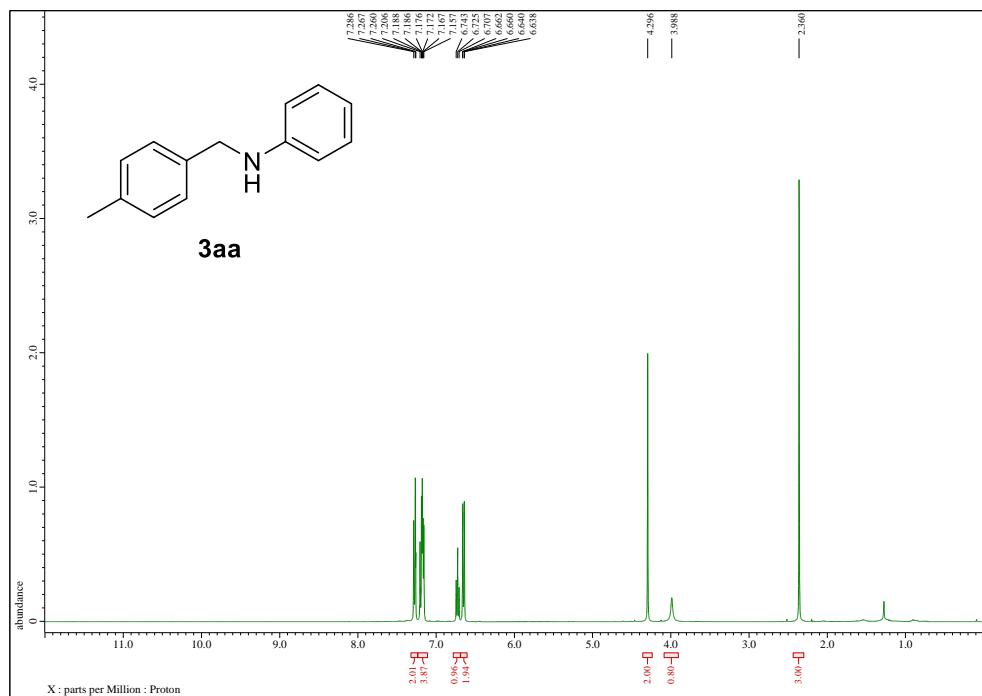
¹H-NMR of compound **1m** (DMSO-*d*₆, 400 MHz)



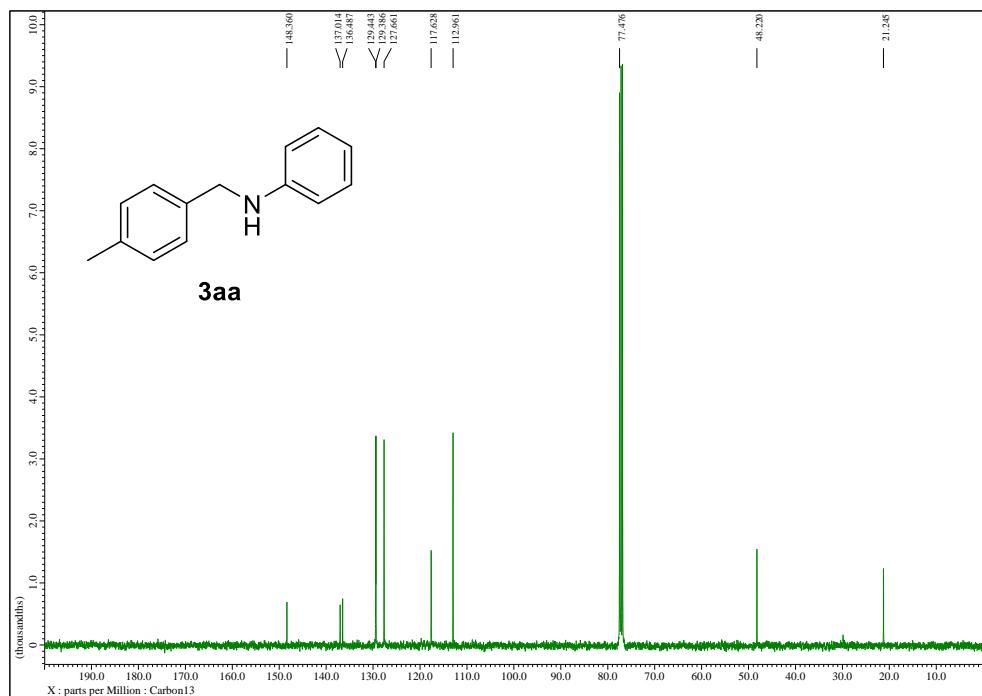
¹³C-NMR of compound **1m** (DMSO-*d*₆, 100 MHz)



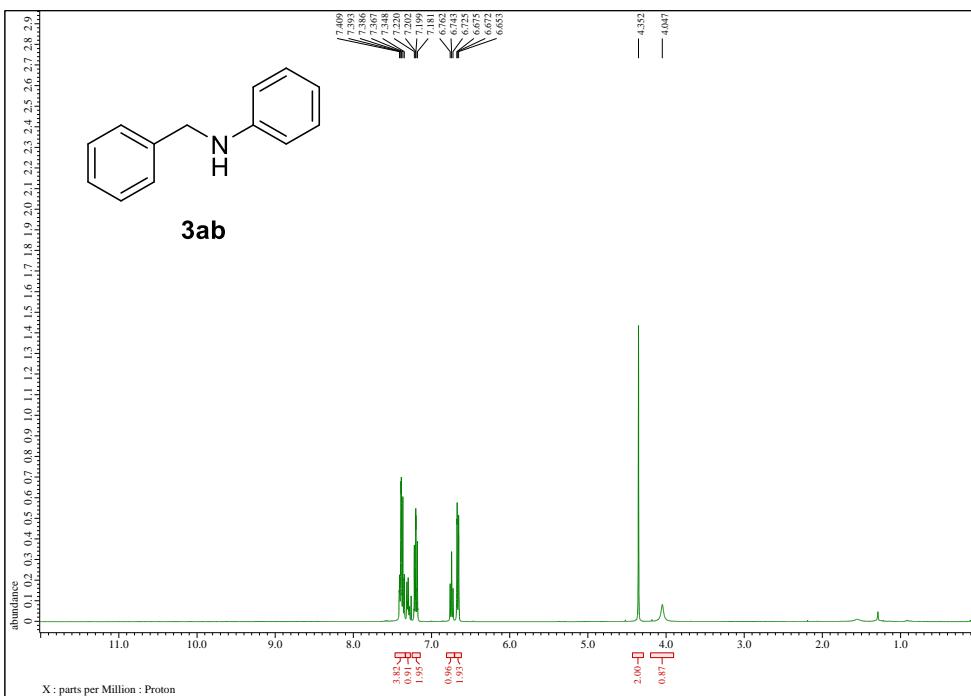
¹H-NMR of compound 3aa (CDCl₃, 400 MHz)



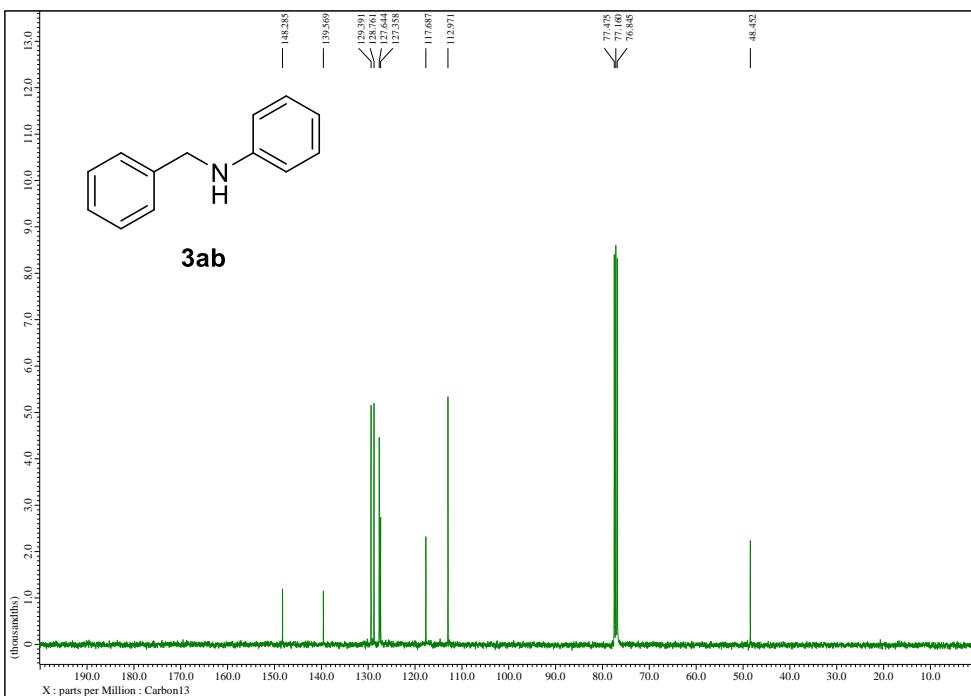
¹³C-NMR of compound 3aa (CDCl₃, 100 MHz)



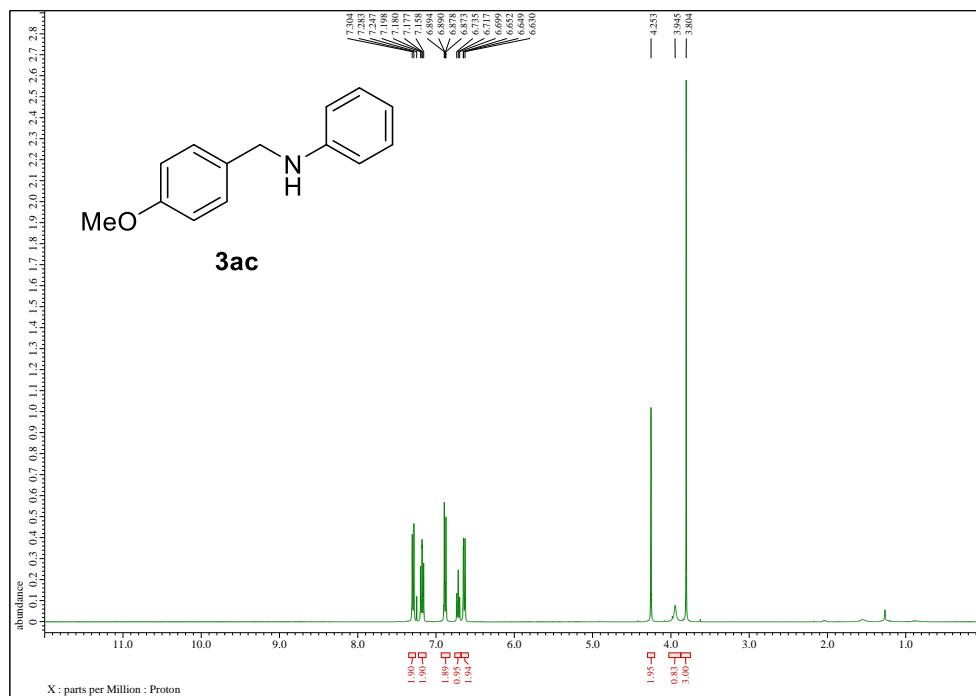
¹H-NMR of compound **3ab** (CDCl₃, 400 MHz)



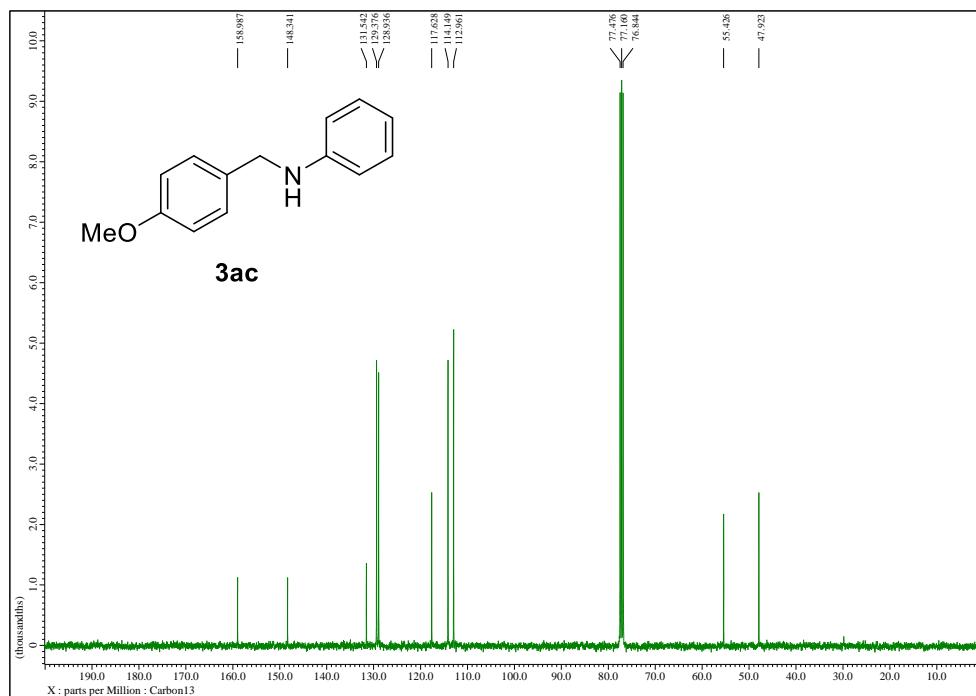
¹³C-NMR of compound **3ab** (CDCl₃, 100 MHz)



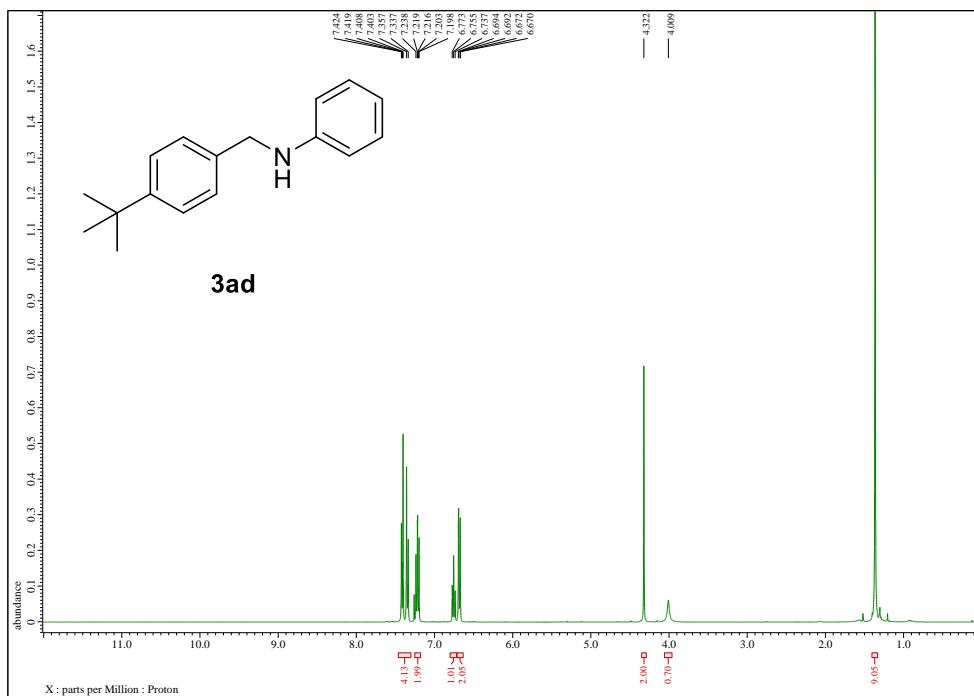
¹H-NMR of compound 3ac (CDCl₃, 400 MHz)



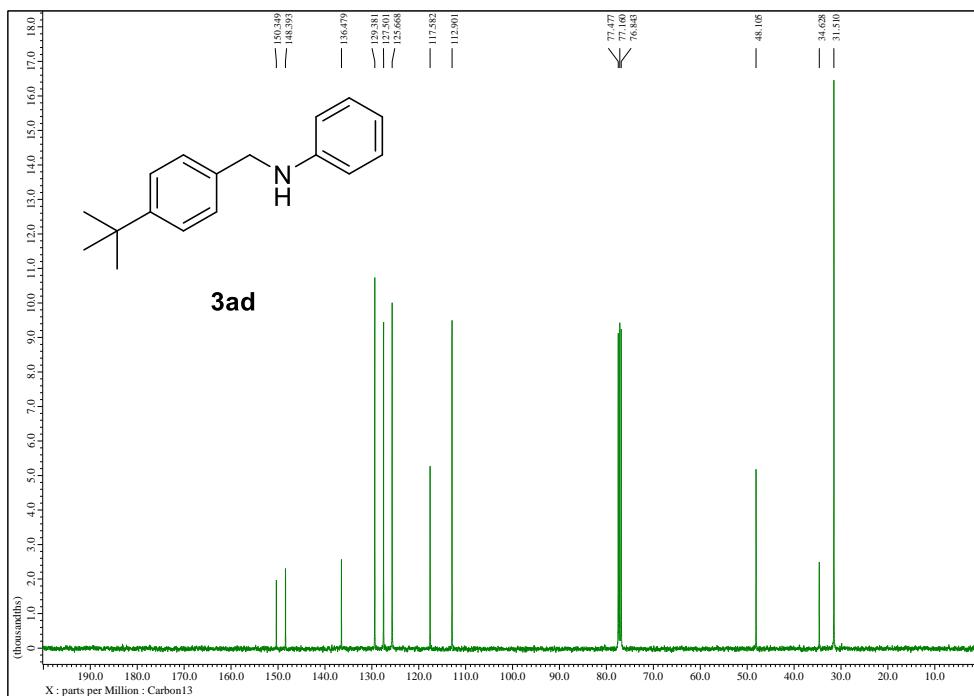
¹³C-NMR of compound 3ac (CDCl₃, 100 MHz)



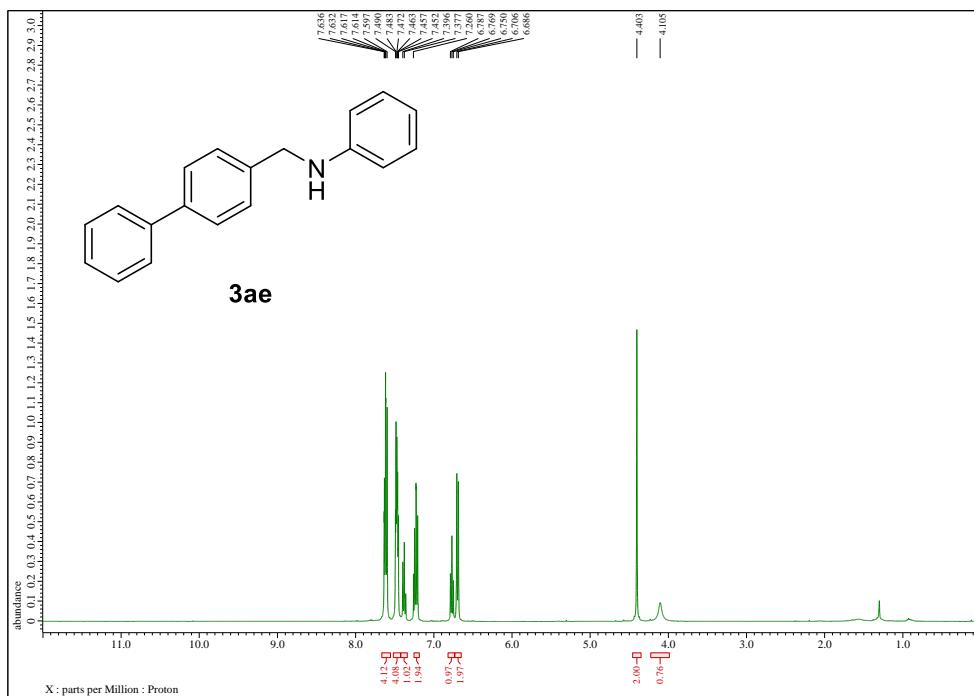
¹H-NMR of compound 3ad (CDCl₃, 400 MHz)



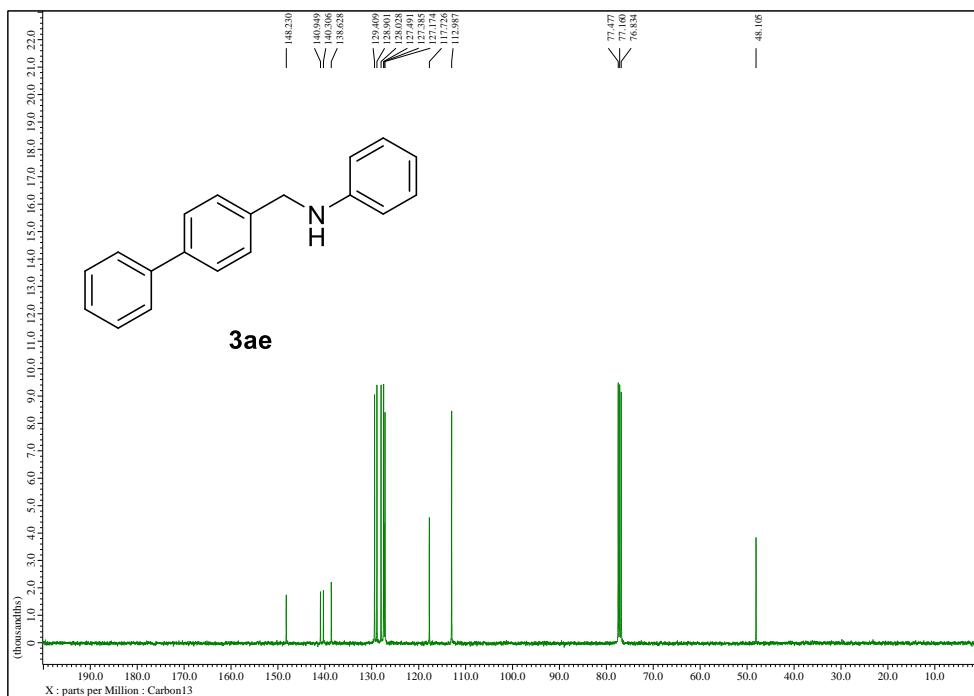
¹³C-NMR of compound 3ad (CDCl₃, 100 MHz)



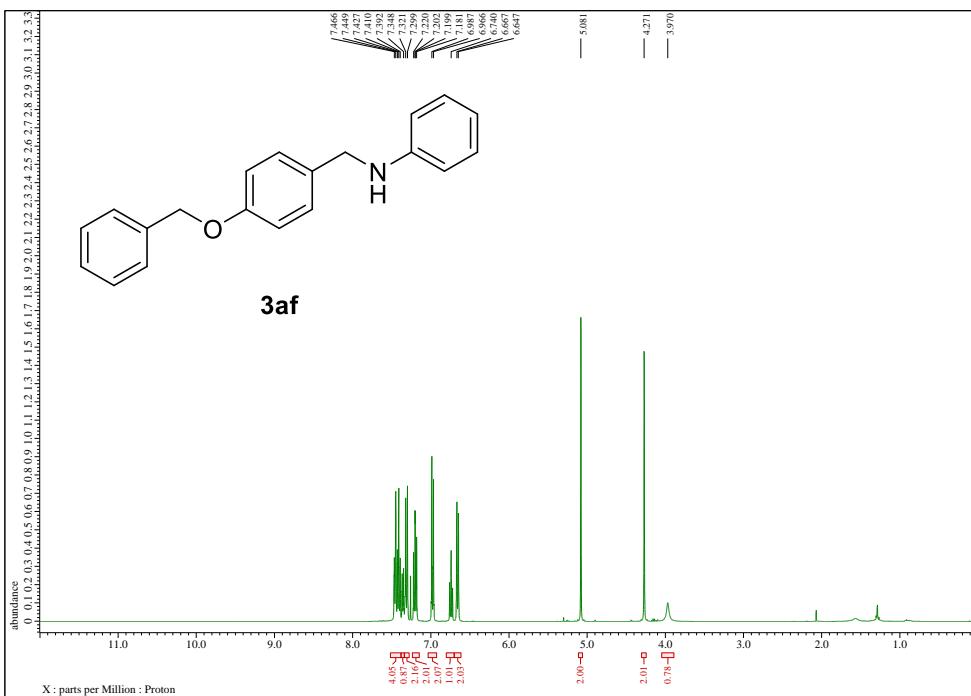
¹H-NMR of compound 3ae (CDCl₃, 400 MHz)



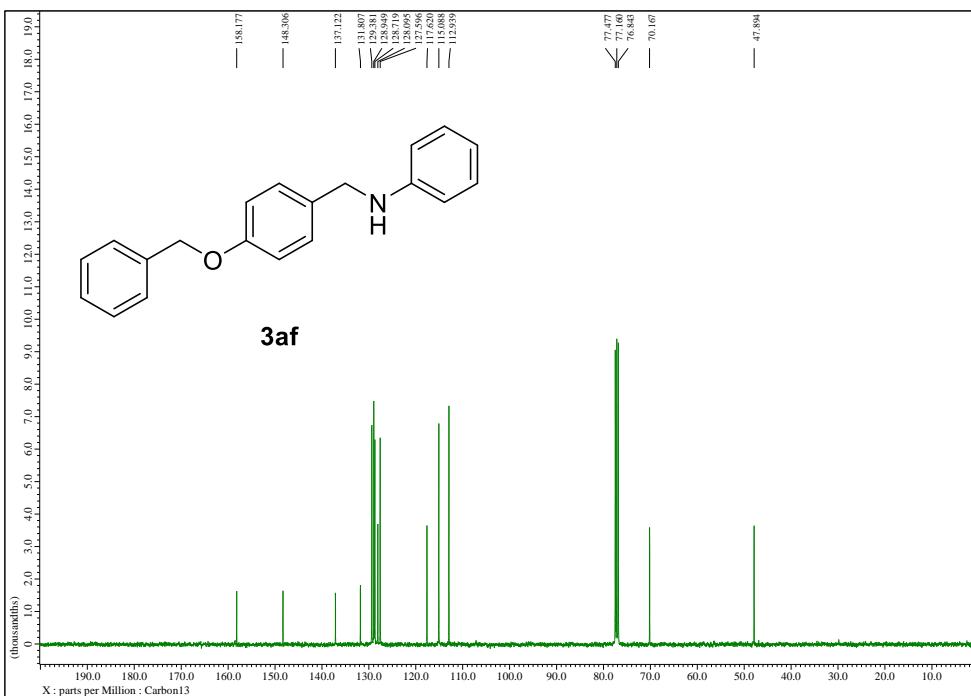
¹³C-NMR of compound 3ae (CDCl₃, 100 MHz)



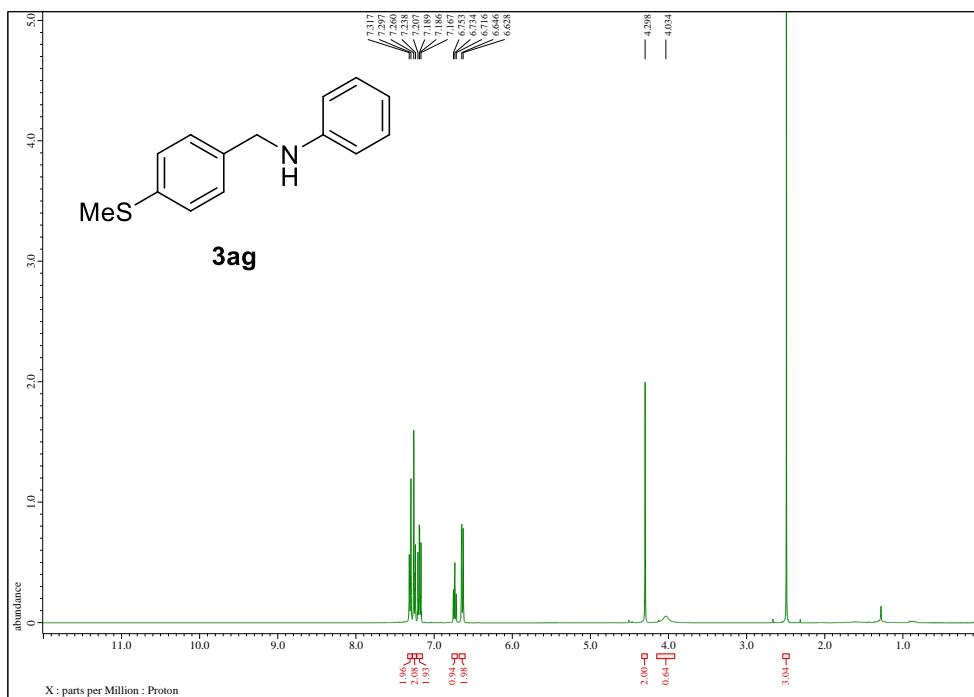
¹H-NMR of compound 3af (CDCl₃, 400 MHz)



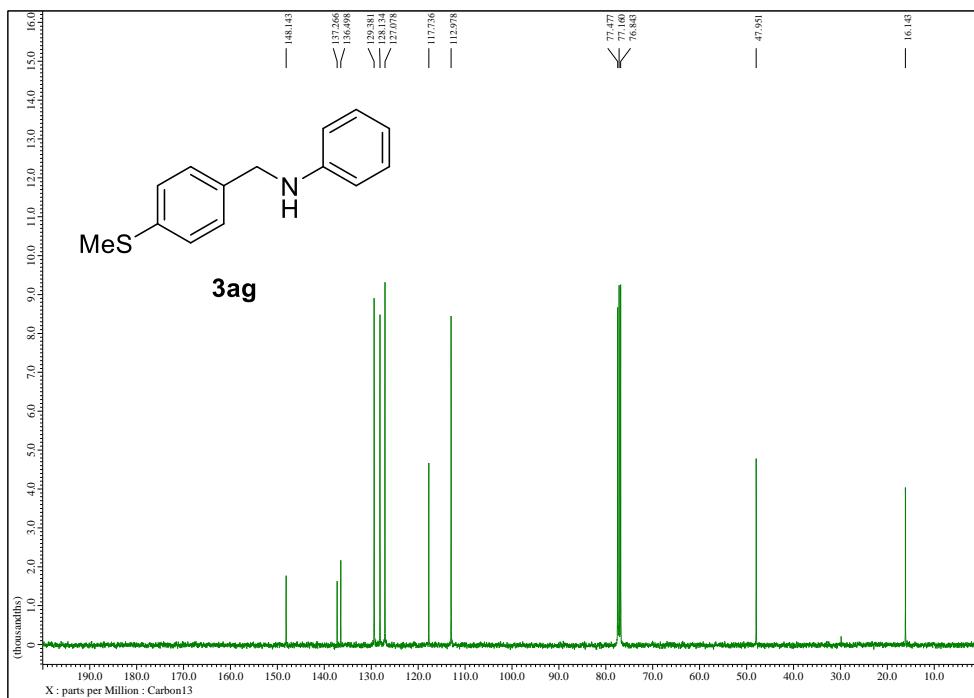
¹³C-NMR of compound 3af (CDCl₃, 100 MHz)



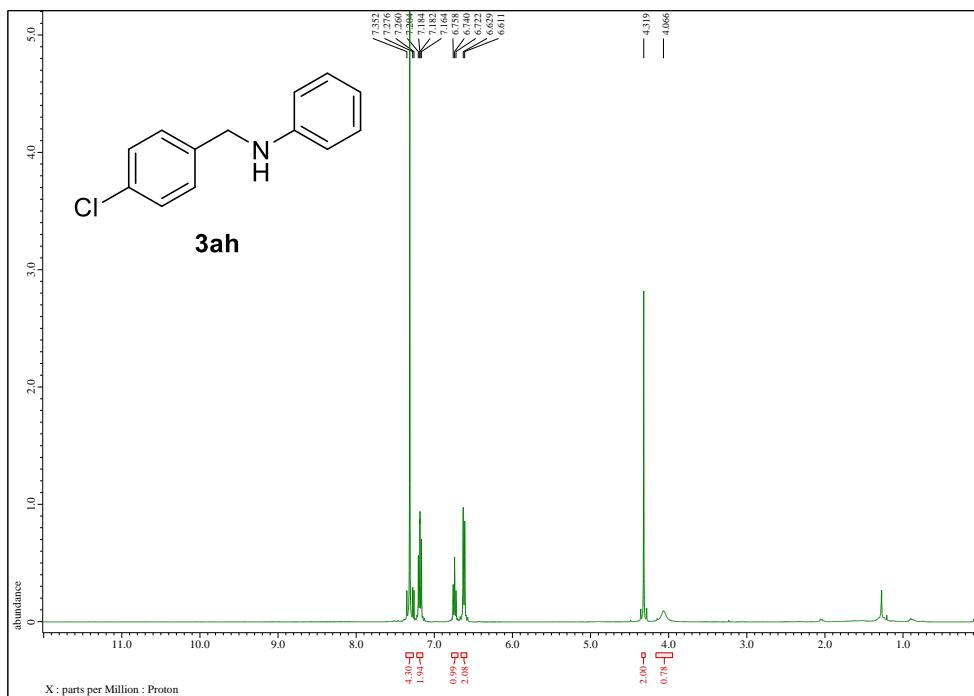
¹H-NMR of compound 3ag (CDCl₃, 400 MHz)



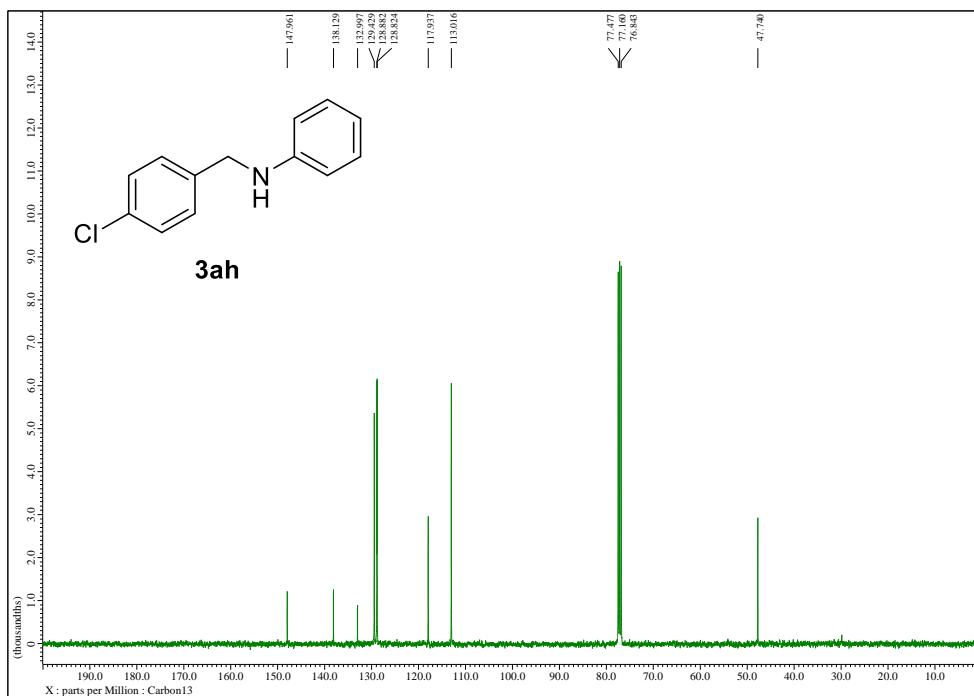
¹³C-NMR of compound 3ag (CDCl₃, 100 MHz)



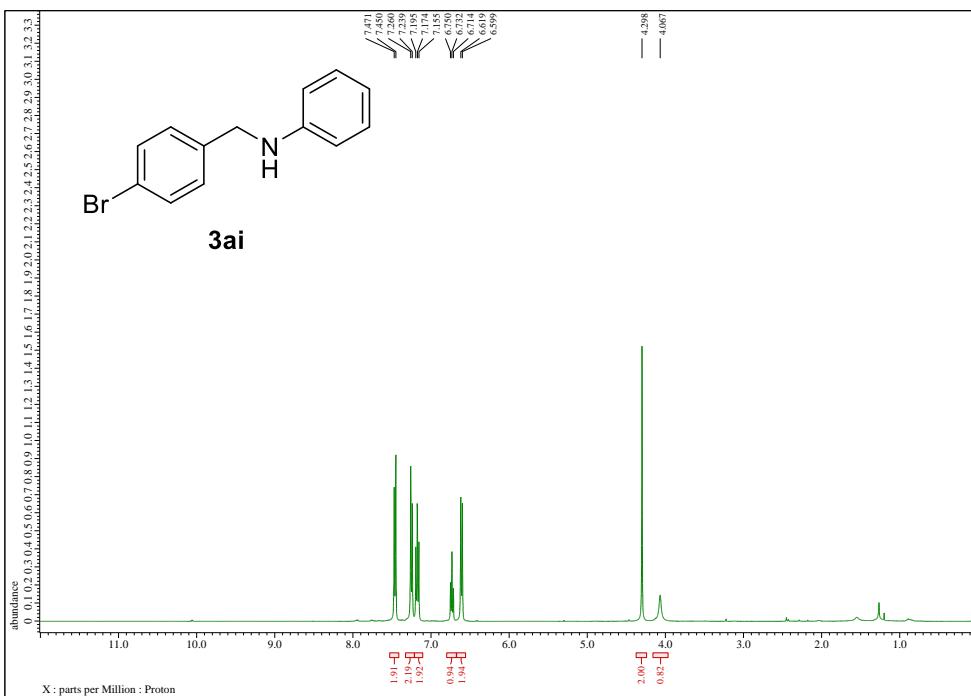
¹H-NMR of compound **3ah** (CDCl₃, 400 MHz)



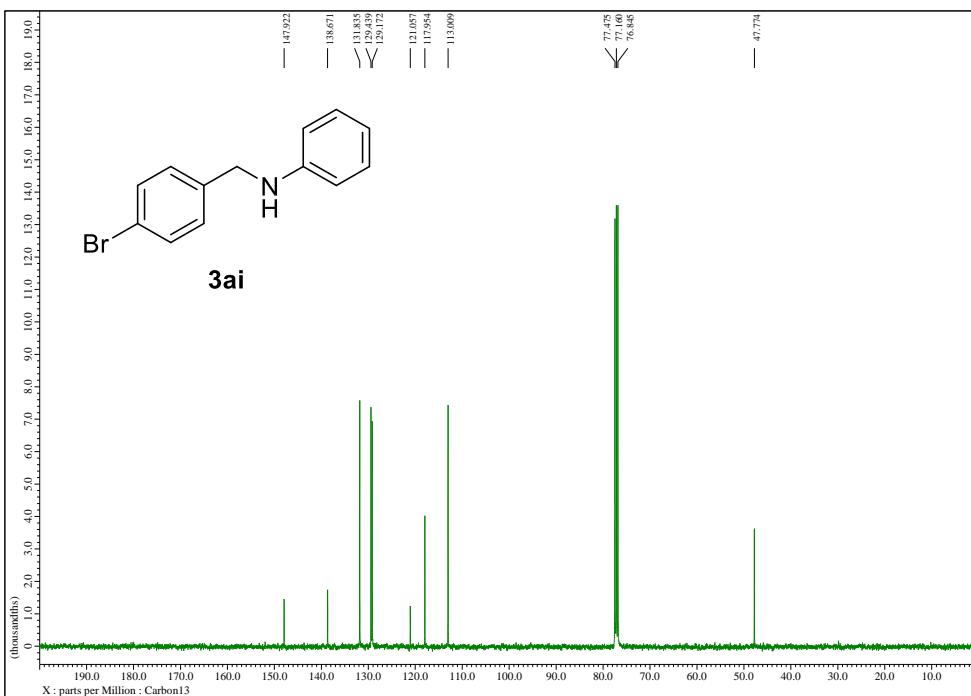
¹³C-NMR of compound **3ah** (CDCl₃, 100 MHz)



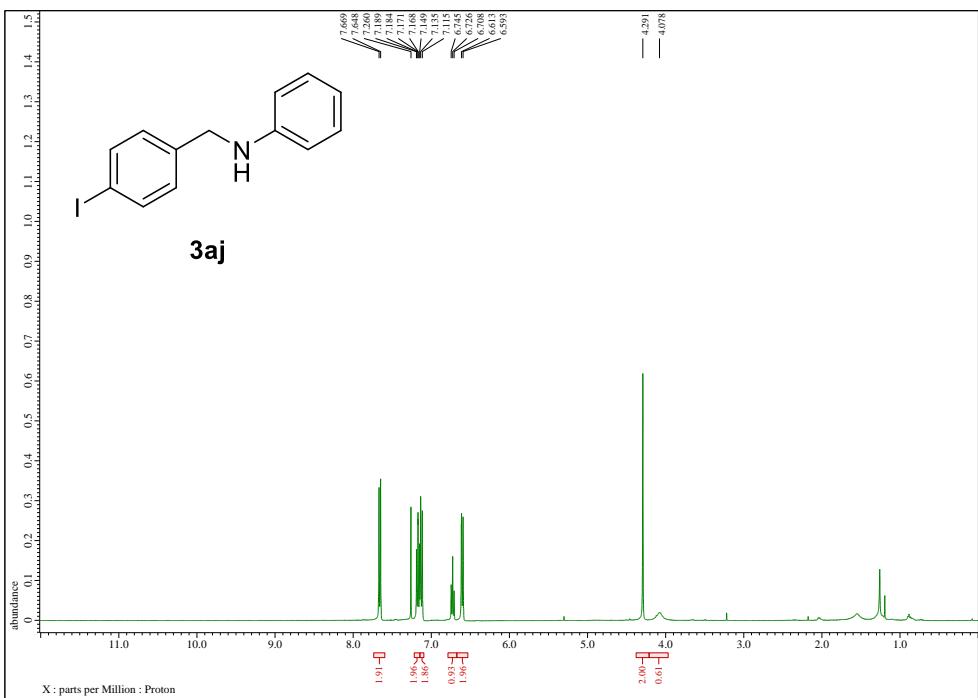
¹H-NMR of compound 3ai (CDCl₃, 400 MHz)



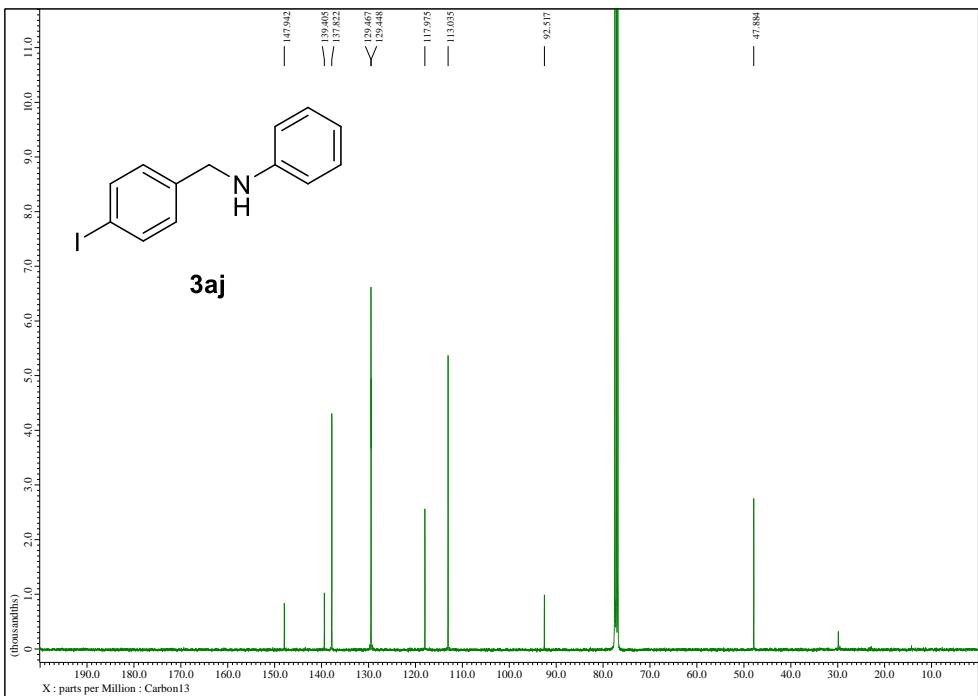
¹³C-NMR of compound 3ai (CDCl₃, 100 MHz)



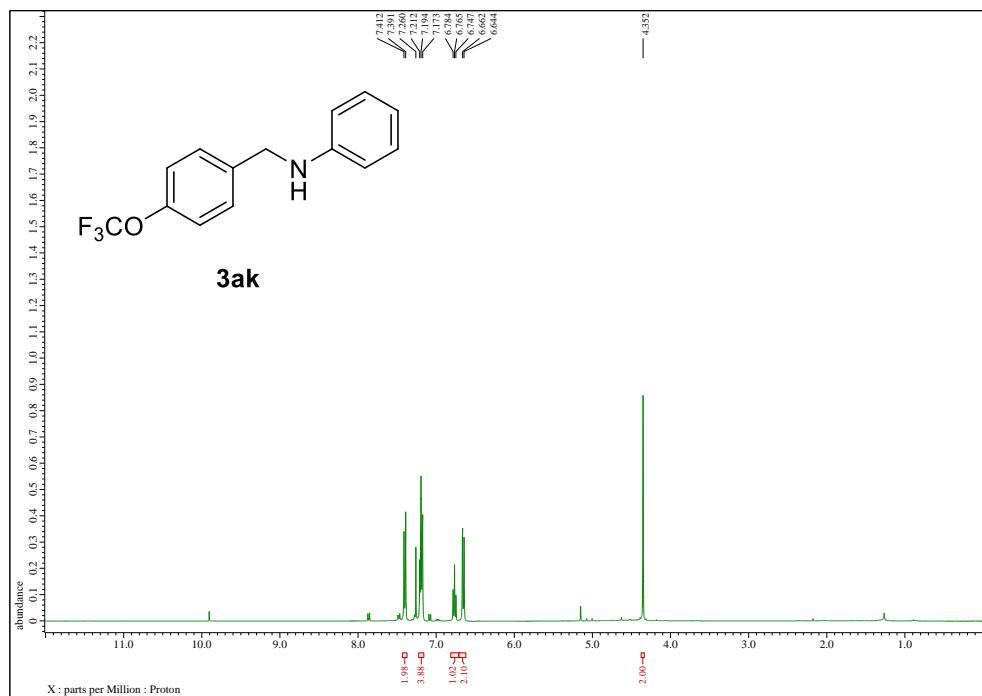
¹H-NMR of compound 3aj (CDCl₃, 400 MHz)



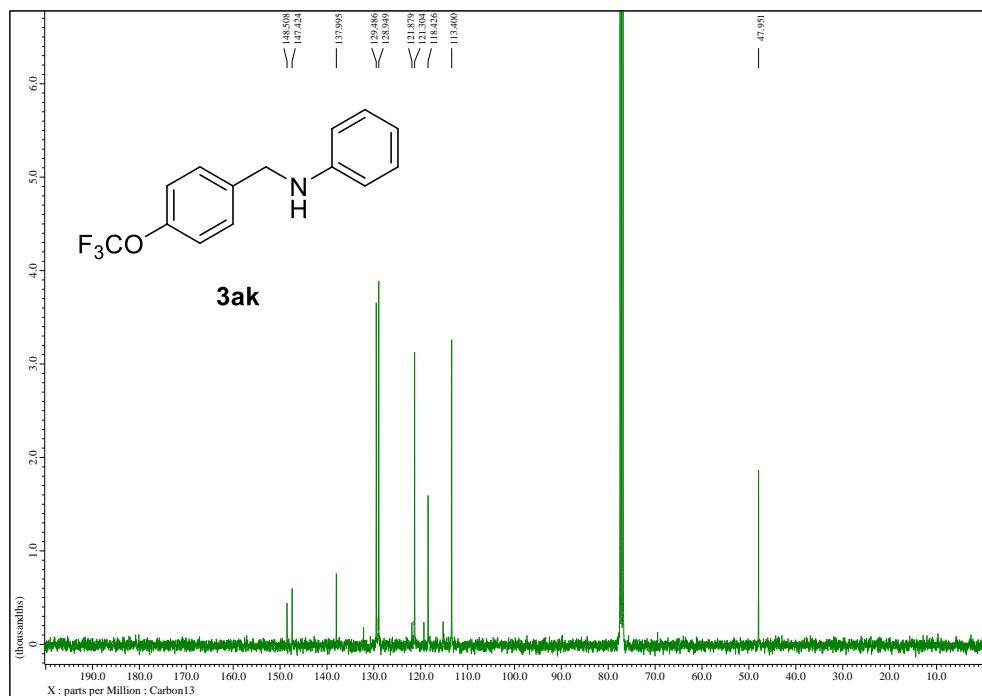
¹³C-NMR of compound 3aj (CDCl₃, 100 MHz)



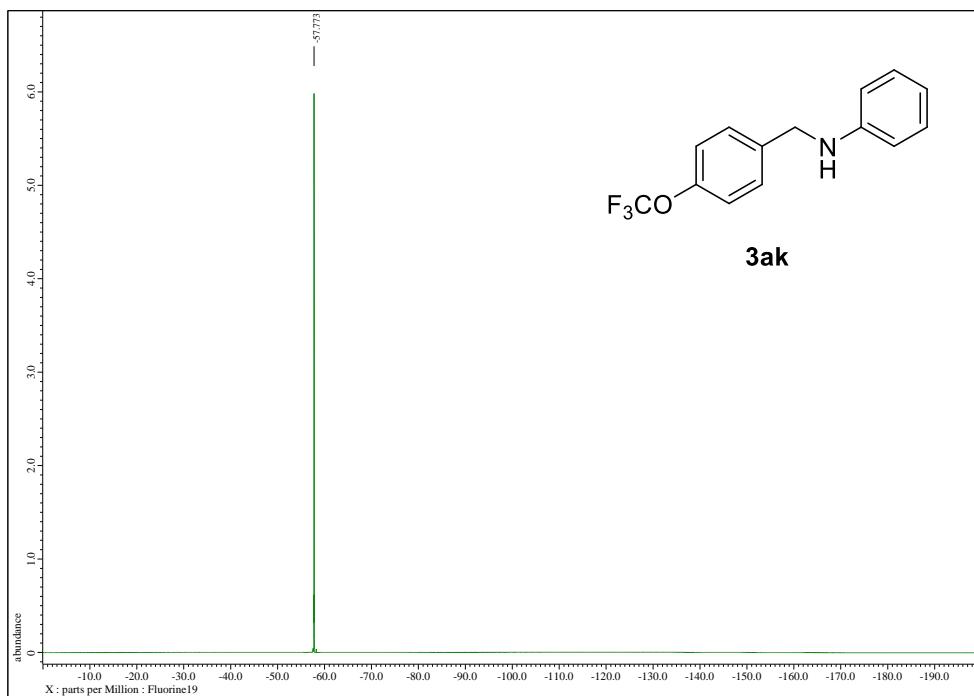
¹H-NMR of compound **3ak** (CDCl₃, 400 MHz)



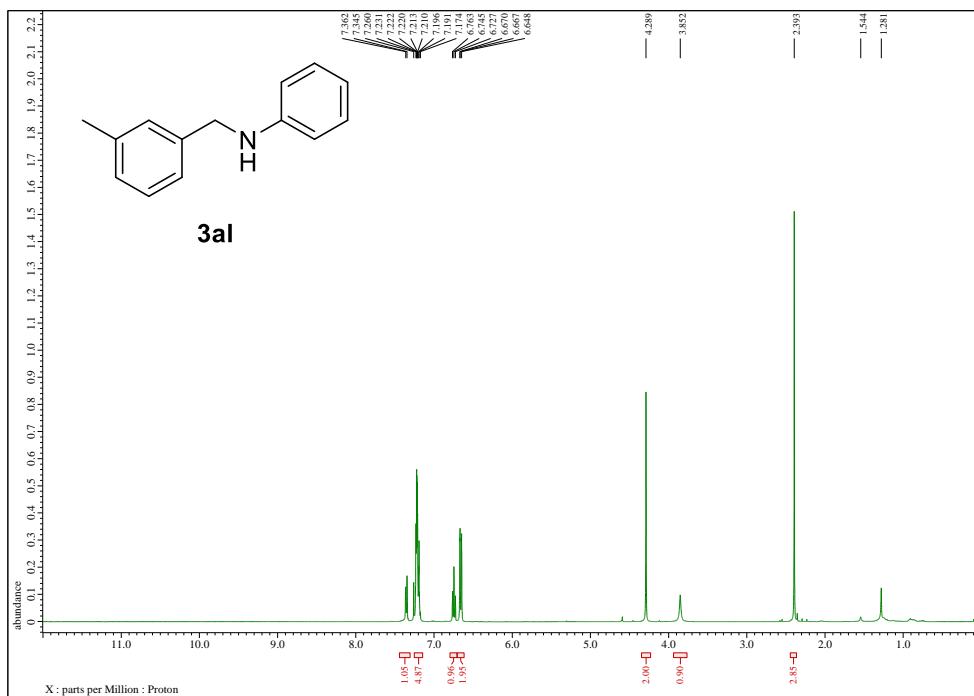
¹³C-NMR of compound **3ak** (CDCl₃, 100 MHz)



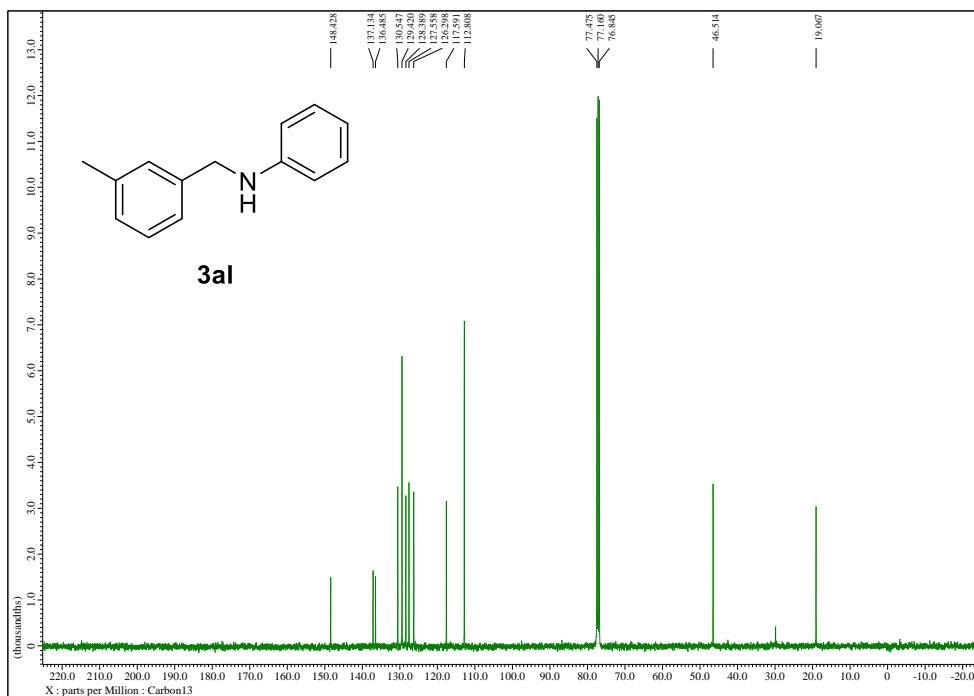
¹⁹F-NMR of compound **3ak** (CDCl₃, 375 MHz)



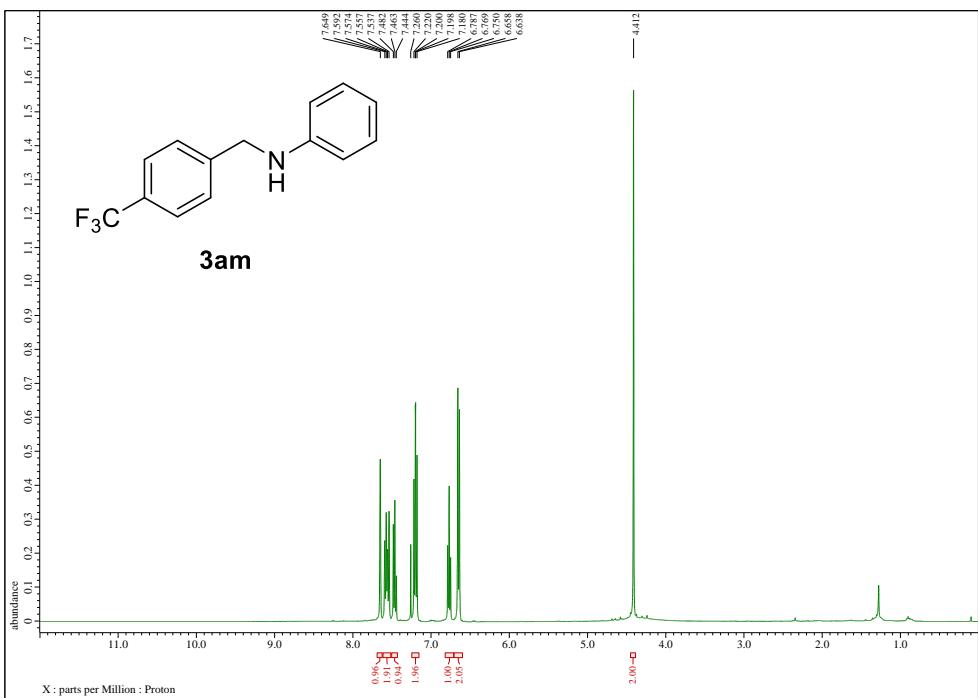
¹H-NMR of compound 3al (CDCl₃, 400 MHz)



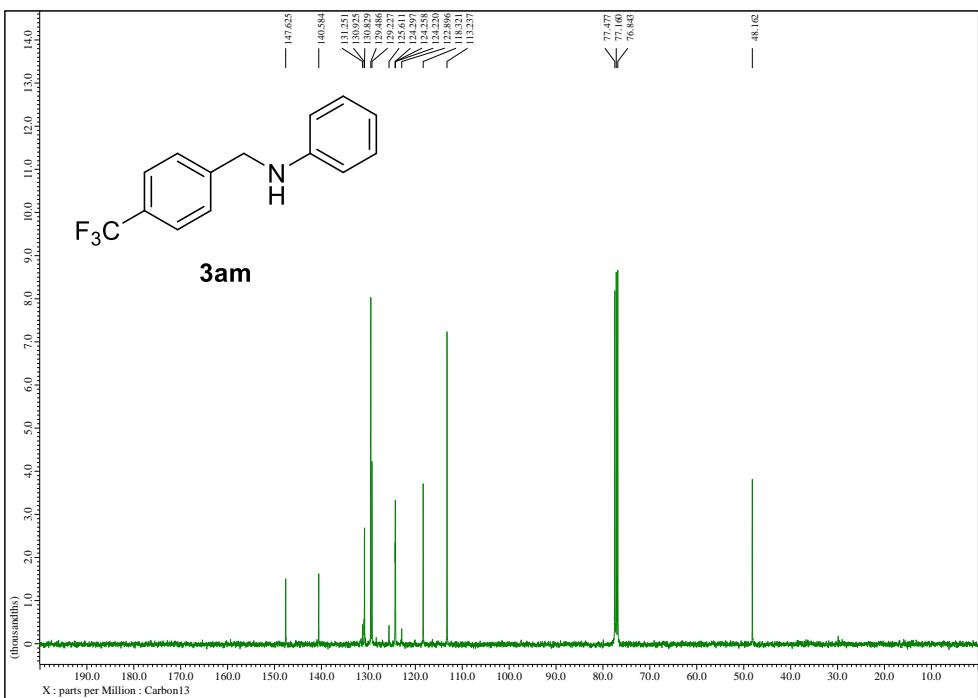
¹³C-NMR of compound 3al (CDCl₃, 100 MHz)



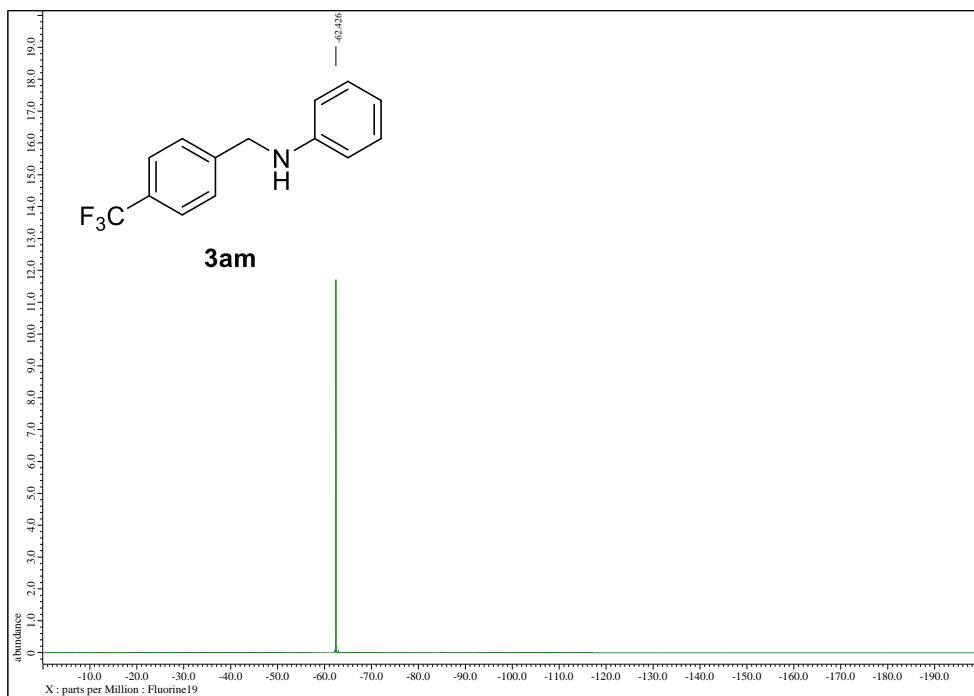
¹H-NMR of compound **3am** (CDCl₃, 400 MHz)



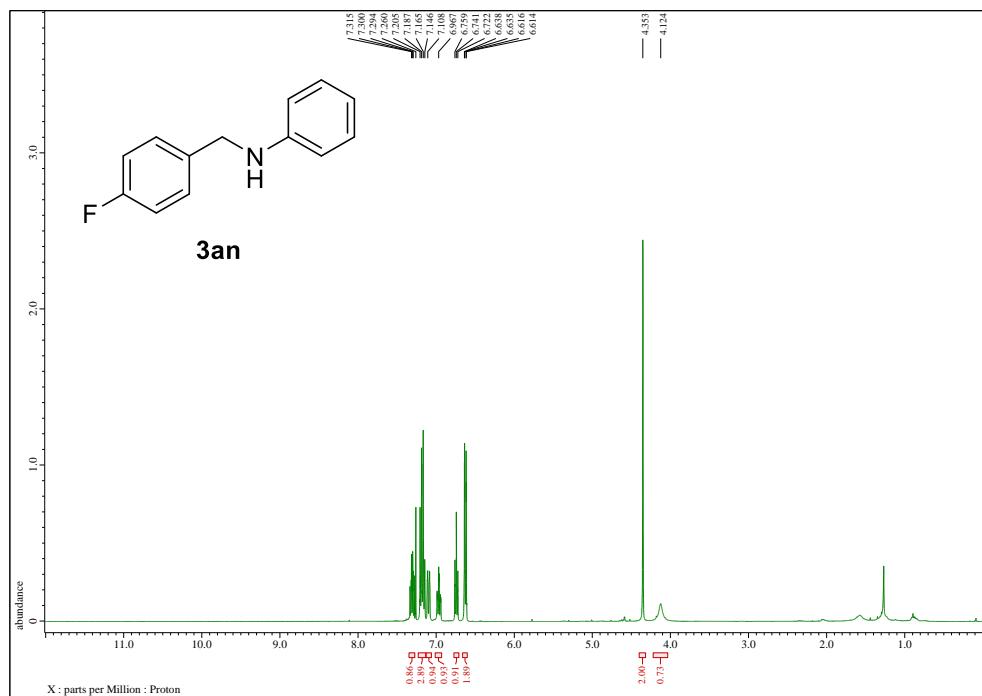
¹³C-NMR of compound **3am** (CDCl₃, 100 MHz)



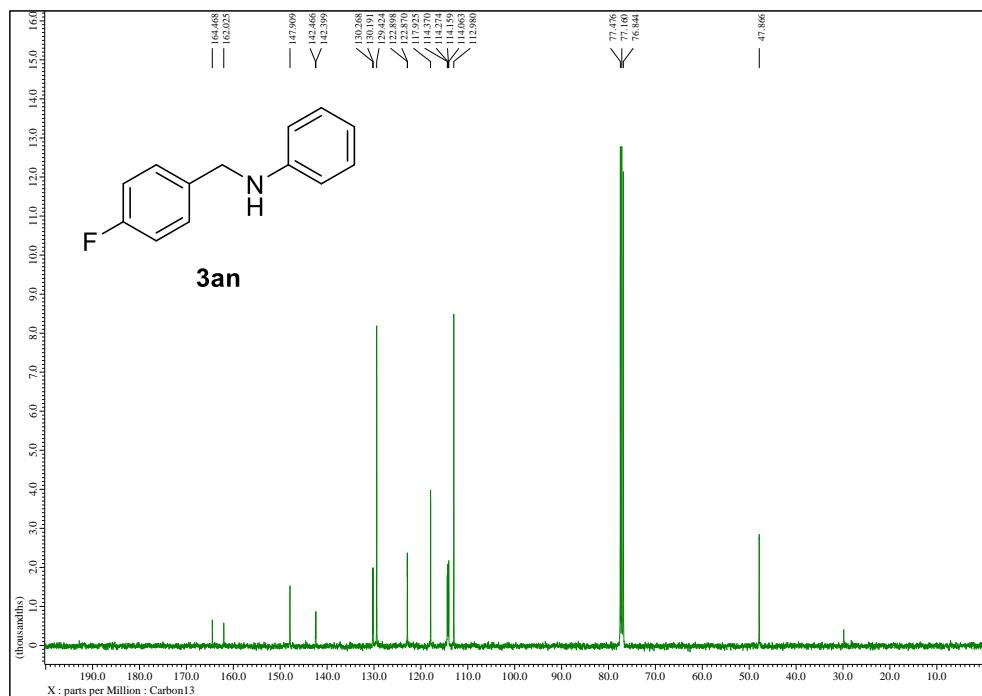
¹⁹F-NMR of compound **3am** (CDCl₃, 375 MHz)



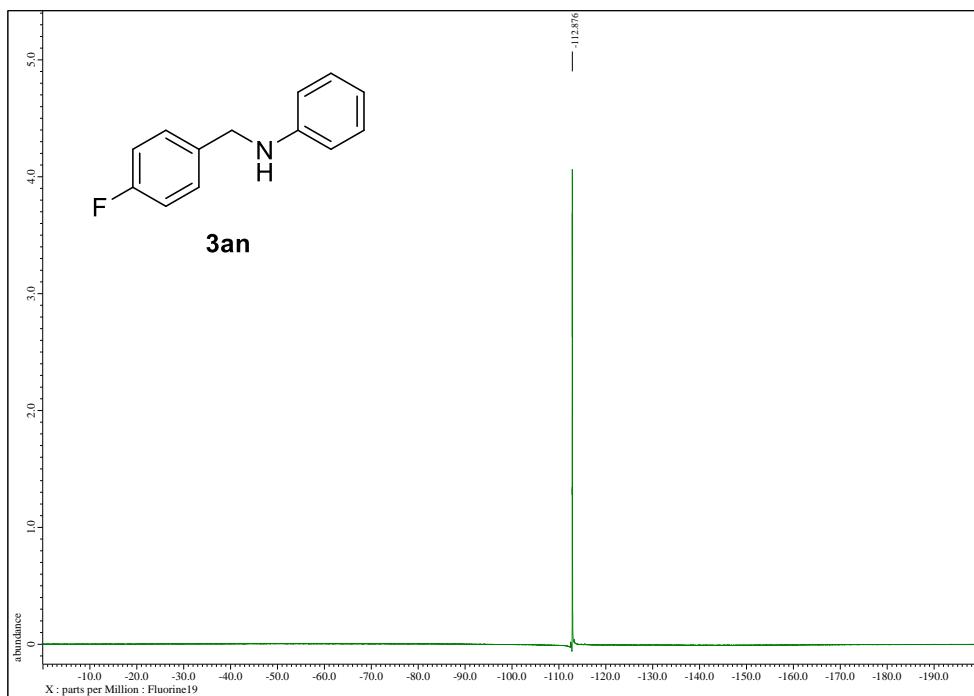
¹H-NMR of compound **3an** (CDCl₃, 400 MHz)



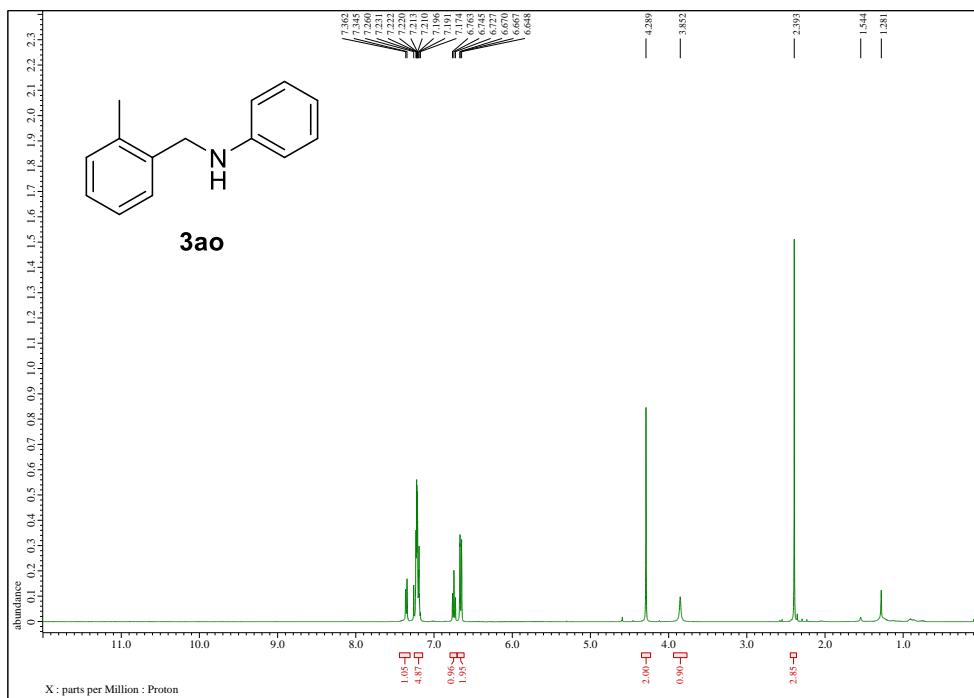
¹³C-NMR of compound **3an** (CDCl₃, 100 MHz)



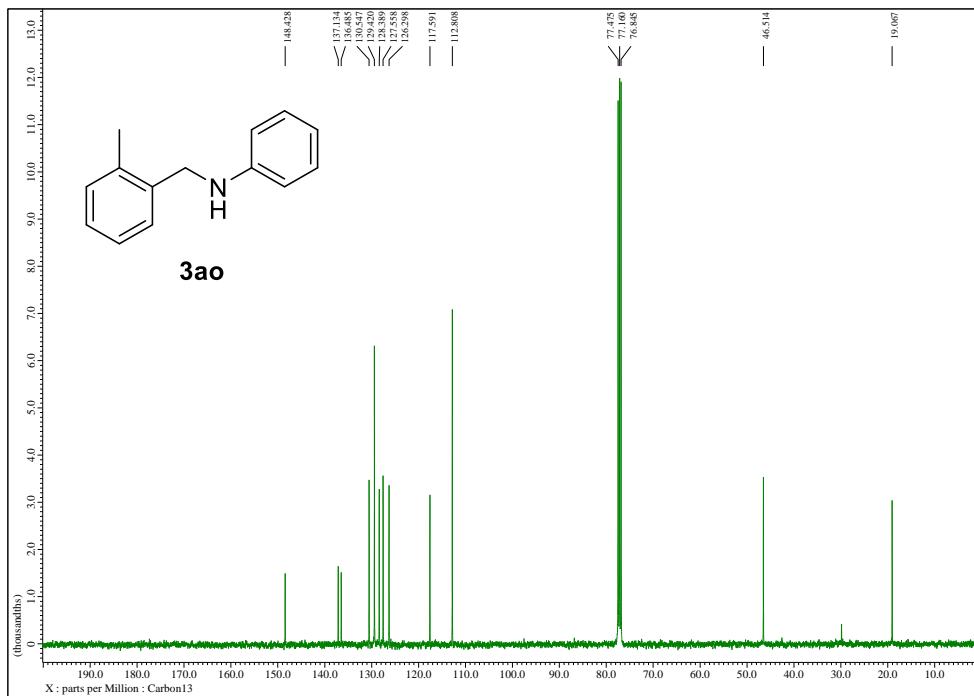
¹⁹F-NMR of compound **3an** (CDCl₃, 375 MHz)



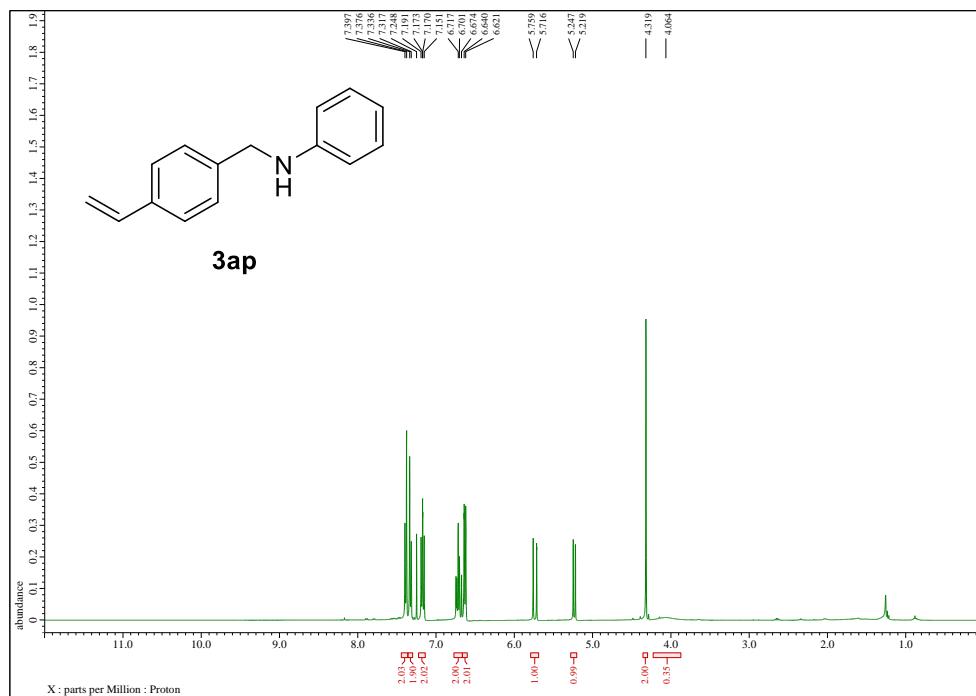
¹H-NMR of compound 3ao (CDCl₃, 400 MHz)



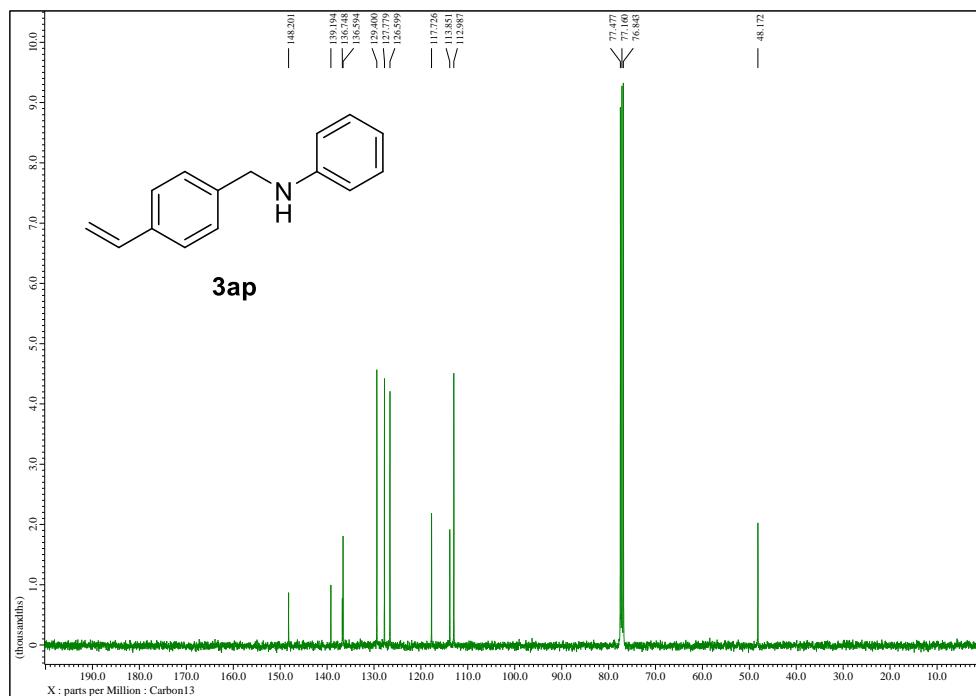
¹³C-NMR of compound 3ao (CDCl₃, 100 MHz)



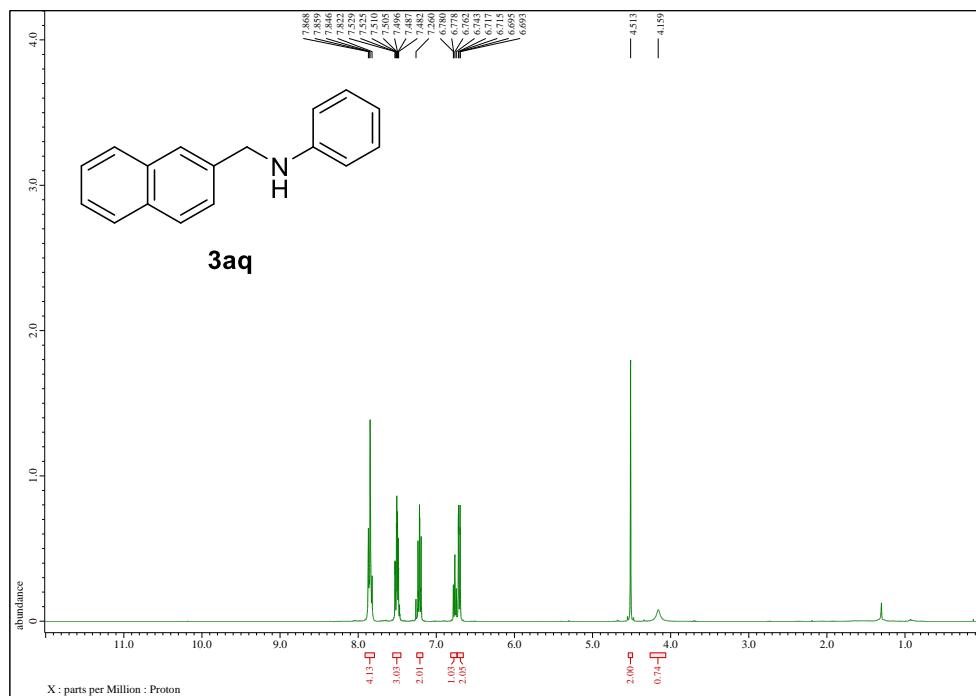
¹H-NMR of compound 3ap (CDCl₃, 400 MHz)



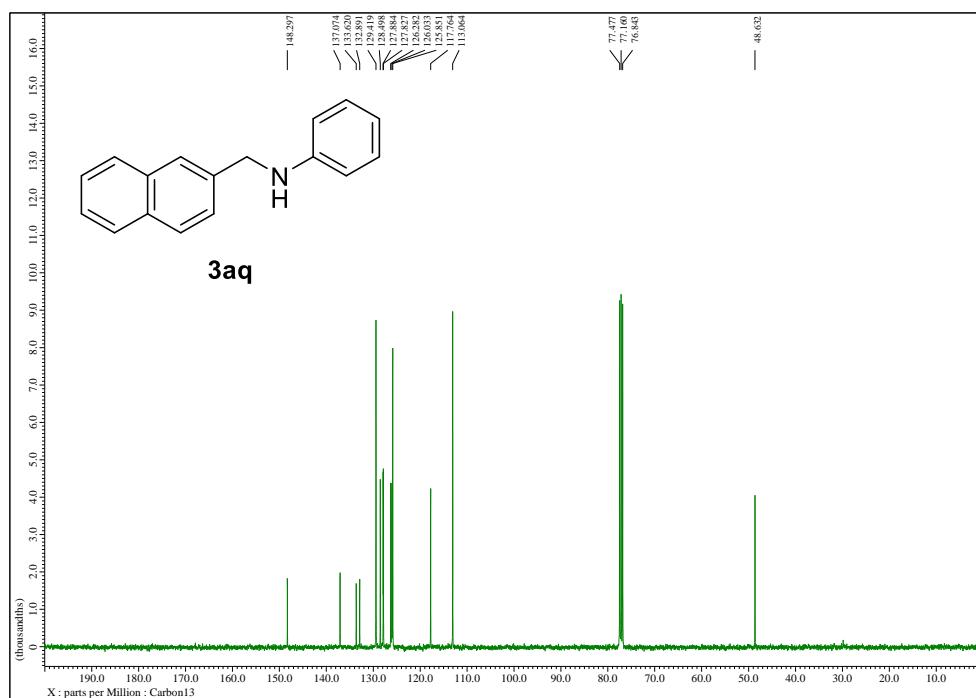
¹³C-NMR of compound 3ap (CDCl₃, 100 MHz)



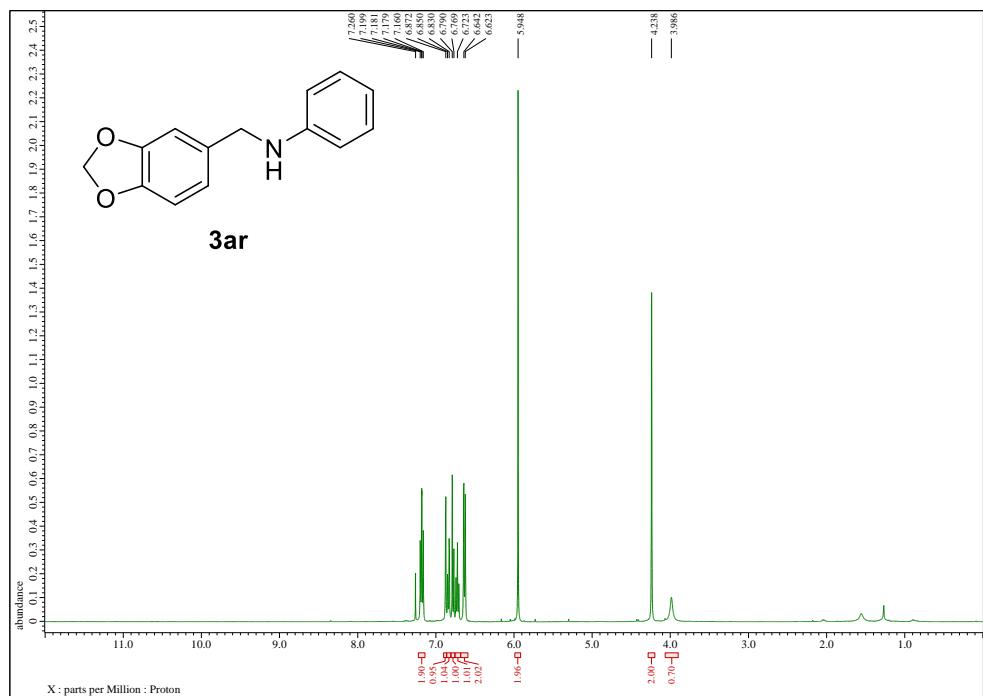
¹H-NMR of compound 3aq (CDCl₃, 400 MHz)



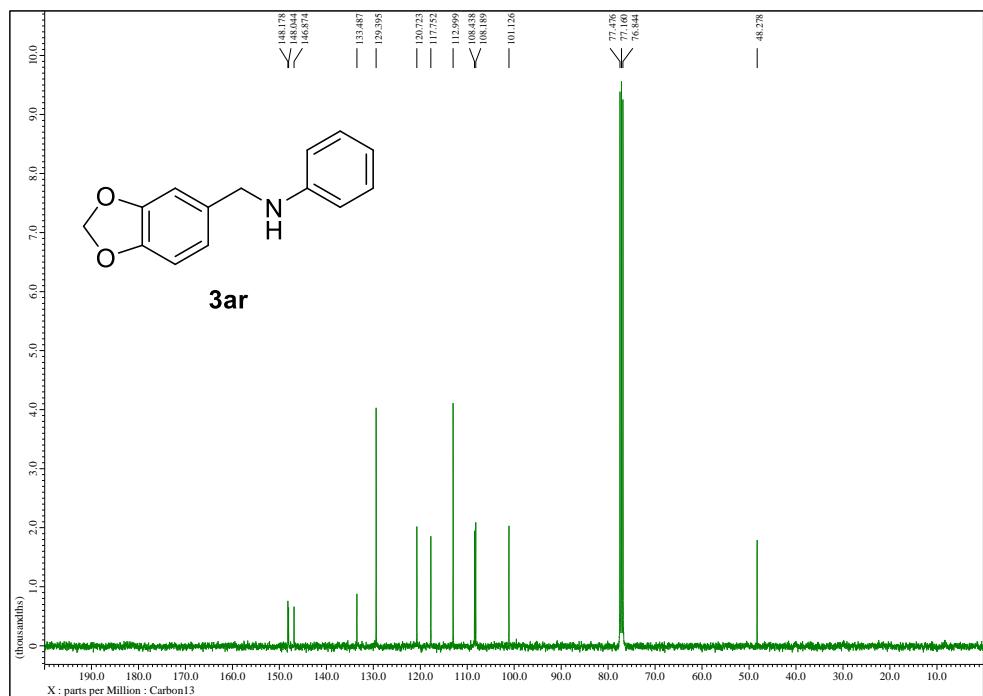
¹³C-NMR of compound 3aq (CDCl₃, 100 MHz)



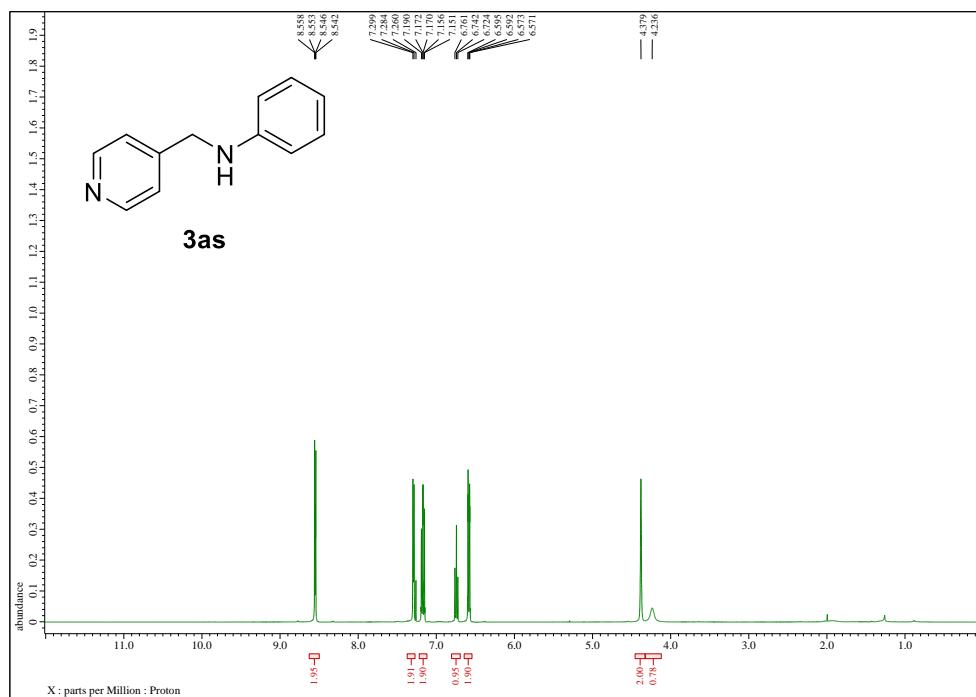
¹H-NMR of compound 3ar (CDCl₃, 400 MHz)



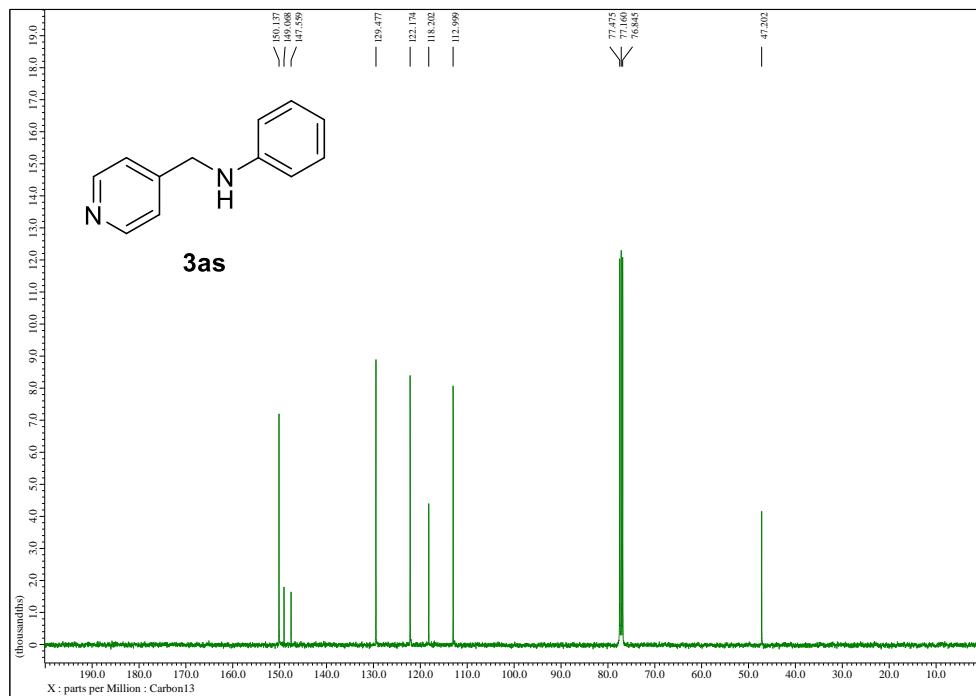
¹³C-NMR of compound 3ar (CDCl₃, 100 MHz)



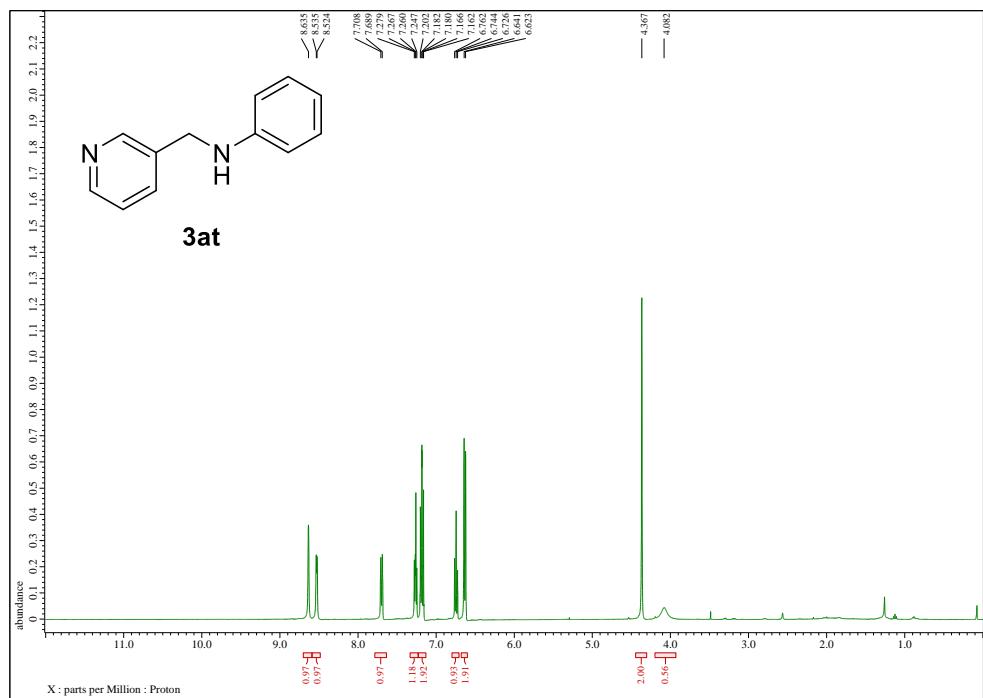
¹H-NMR of compound 3as (CDCl₃, 400 MHz)



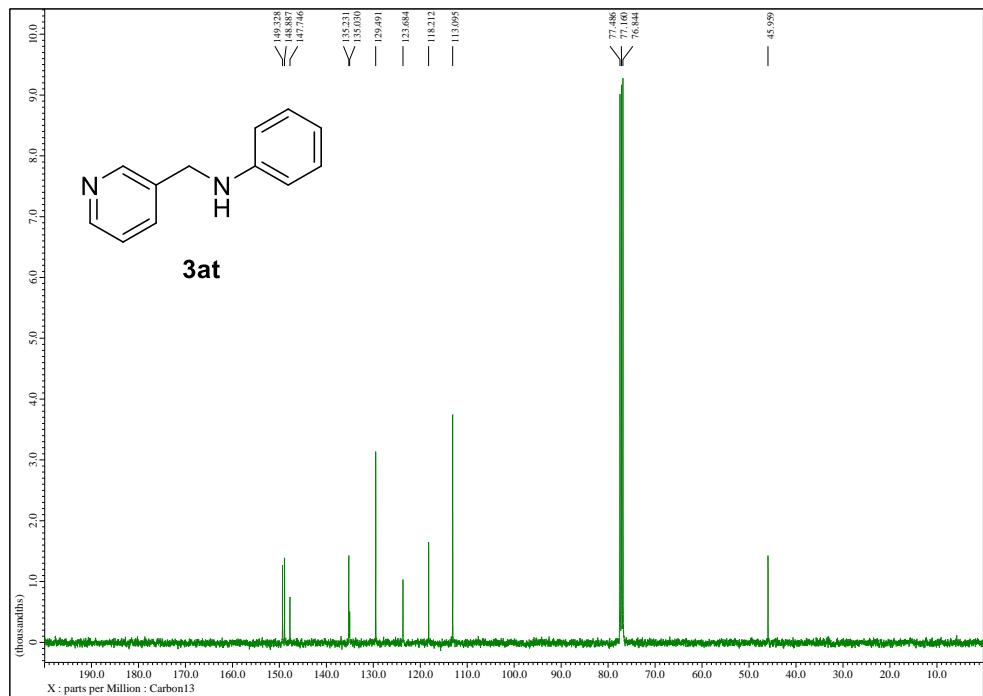
¹³C-NMR of compound 3as (CDCl₃, 100 MHz)



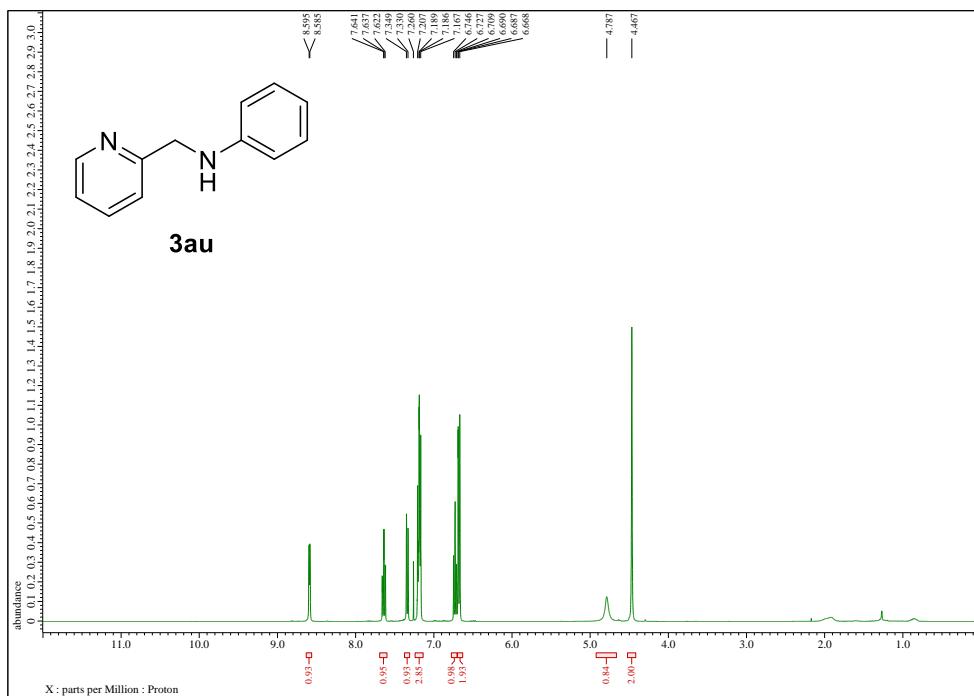
¹H-NMR of compound 3at (CDCl₃, 400 MHz)



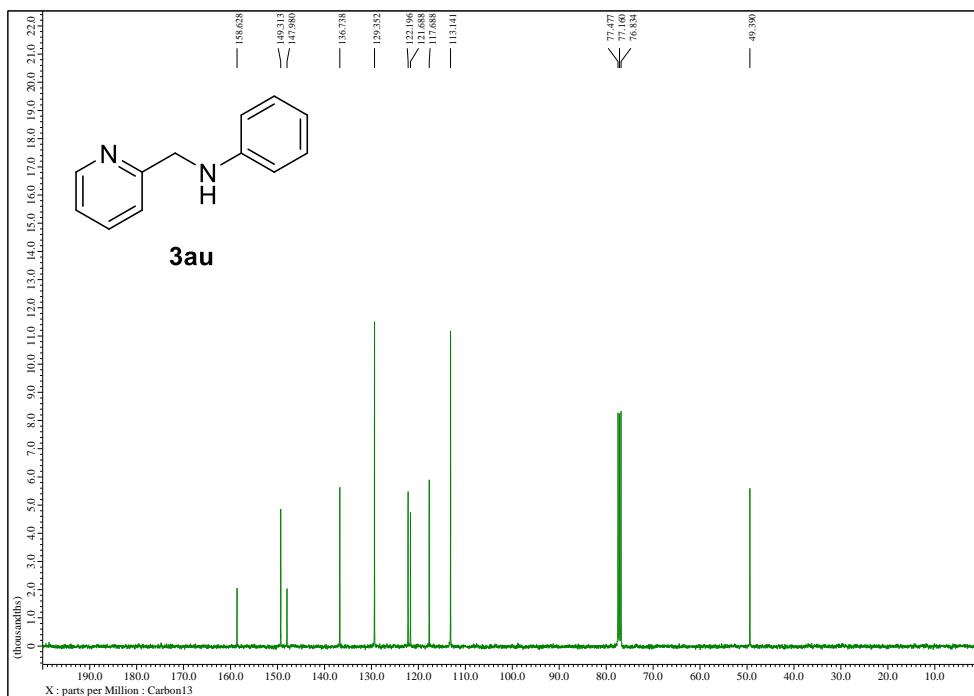
¹³C-NMR of compound 3at (CDCl₃, 100 MHz)



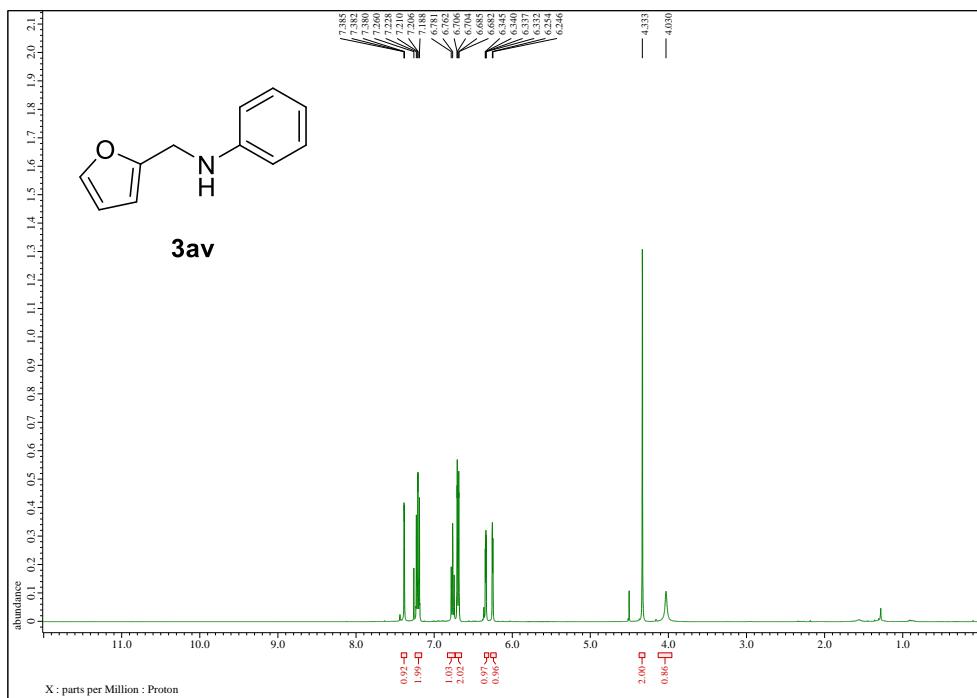
¹H-NMR of compound 3au (CDCl₃, 400 MHz)



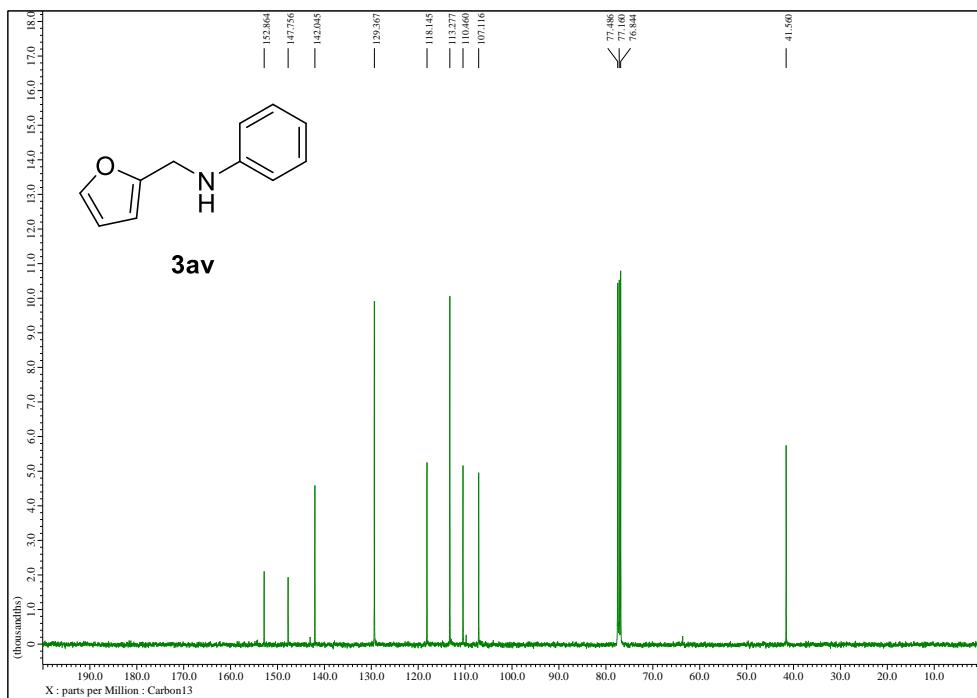
¹³C-NMR of compound 3au (CDCl₃, 100 MHz)



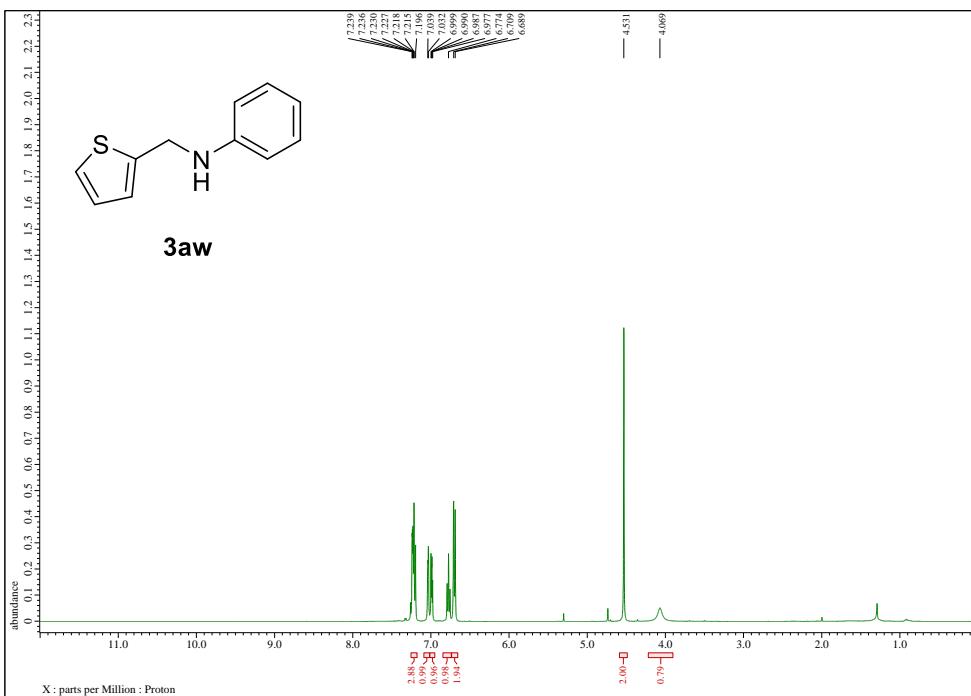
¹H-NMR of compound 3av (CDCl₃, 400 MHz)



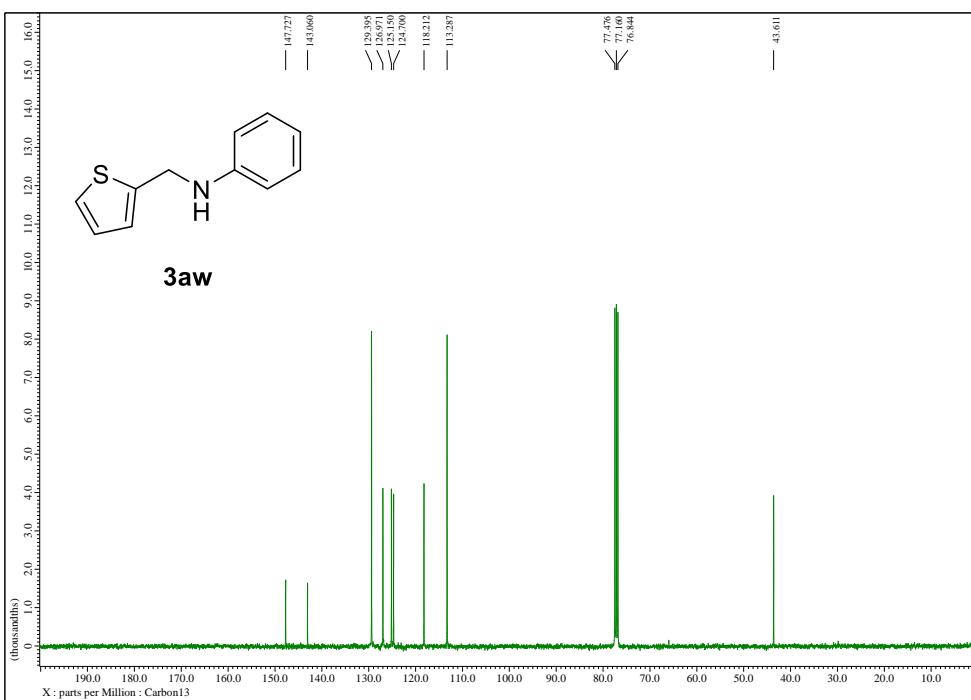
¹³C-NMR of compound 3av (CDCl₃, 100 MHz)



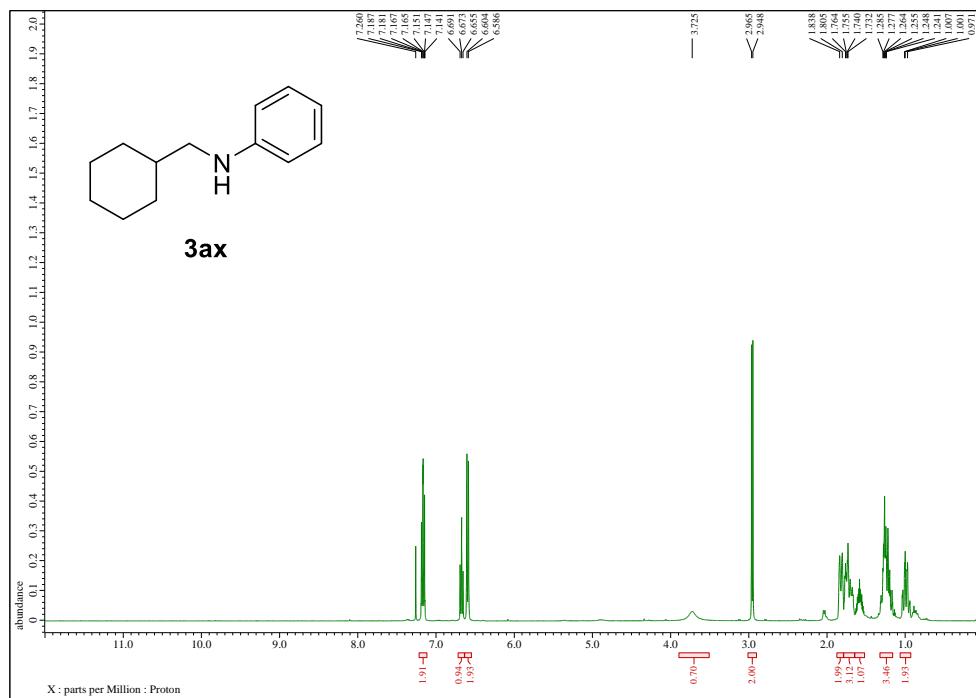
¹H-NMR of compound 3aw (CDCl₃, 400 MHz)



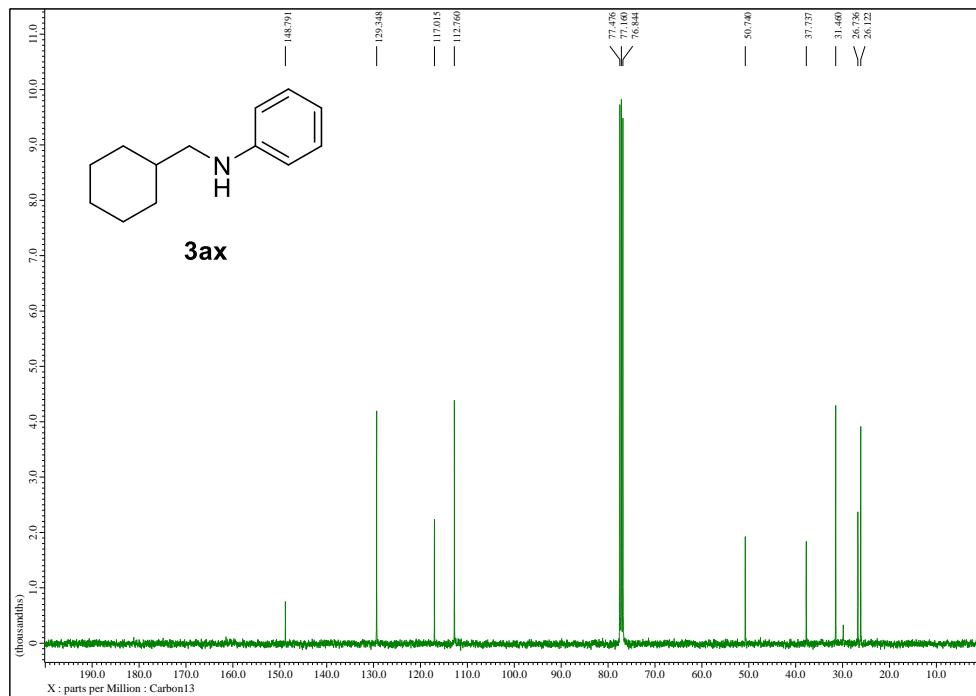
¹³C-NMR of compound 3aw (CDCl₃, 100 MHz)



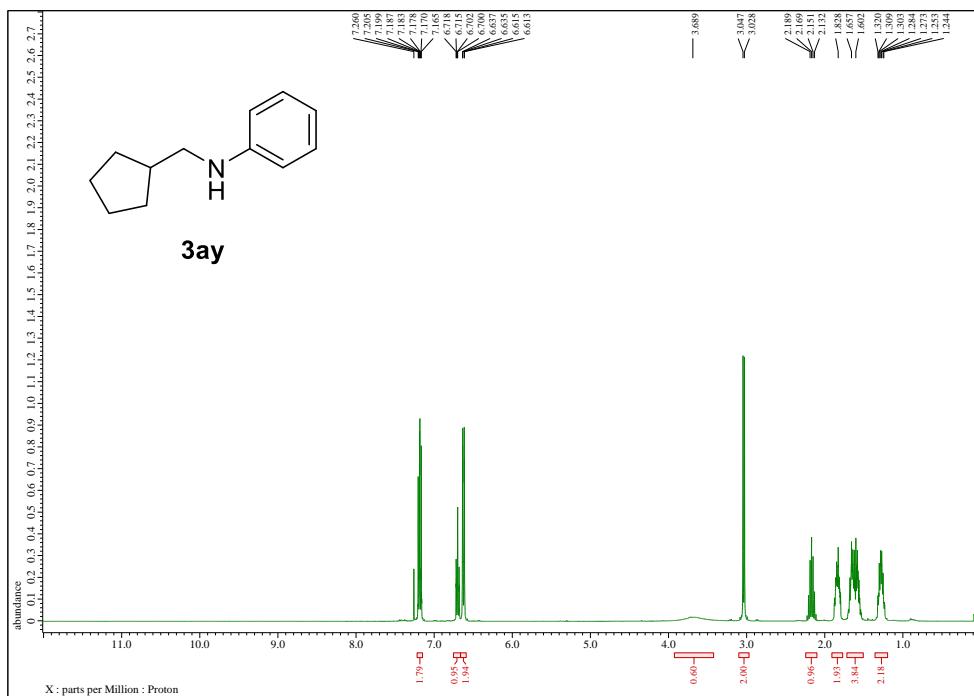
¹H-NMR of compound 3ax (CDCl₃, 400 MHz)



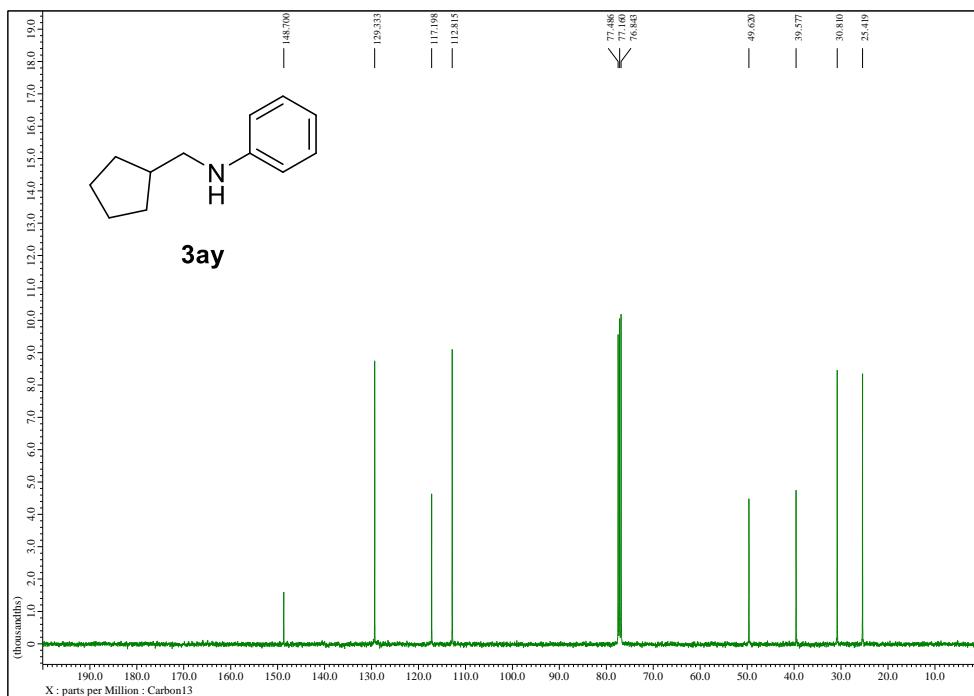
¹³C-NMR of compound 3ax (CDCl₃, 100 MHz)



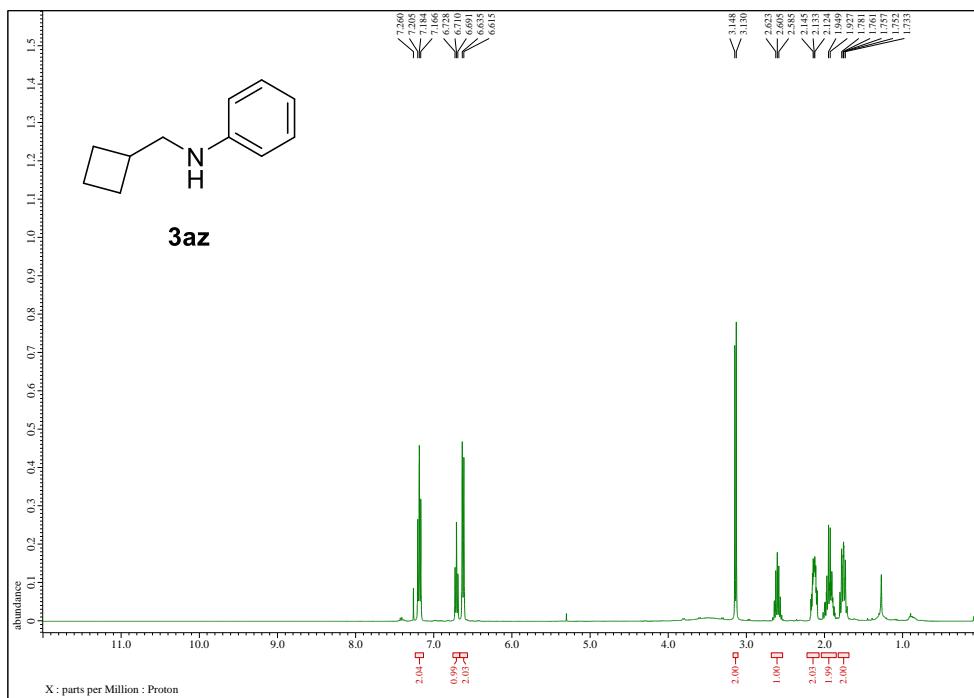
¹H-NMR of compound 3ay (CDCl₃, 400 MHz)



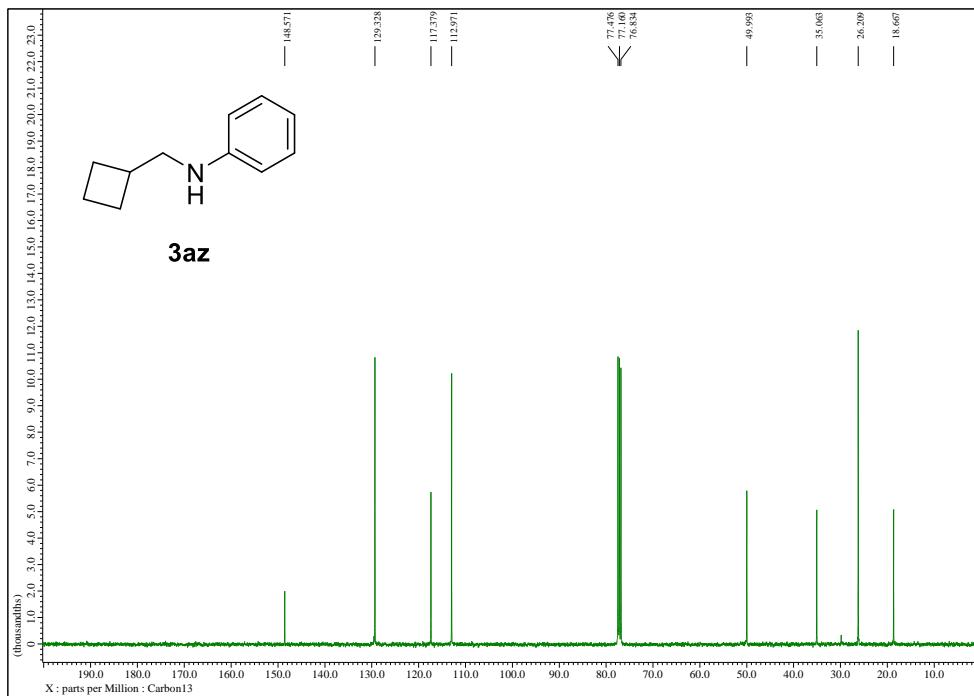
¹³C-NMR of compound 3ay (CDCl₃, 100 MHz)



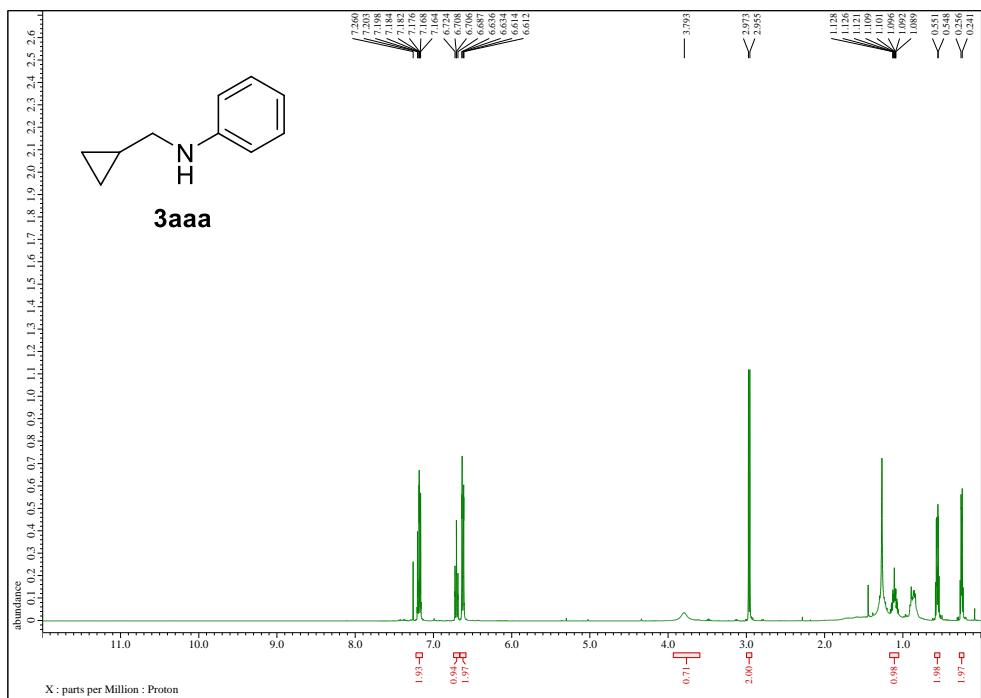
¹H-NMR of compound 3az (CDCl₃, 400 MHz)



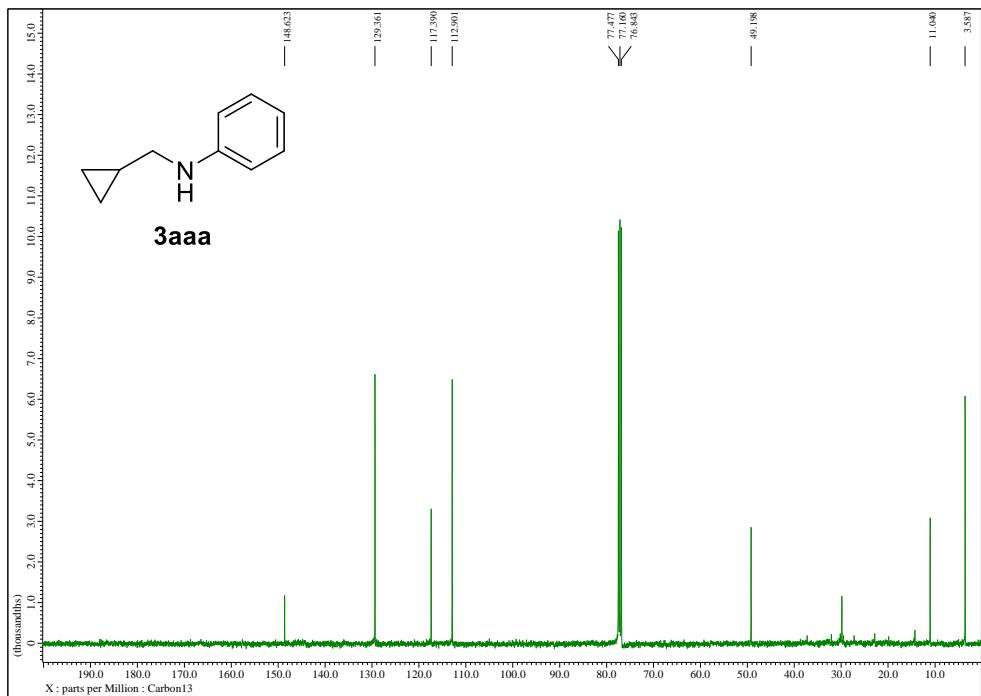
¹³C-NMR of compound 3az (CDCl₃, 100 MHz)



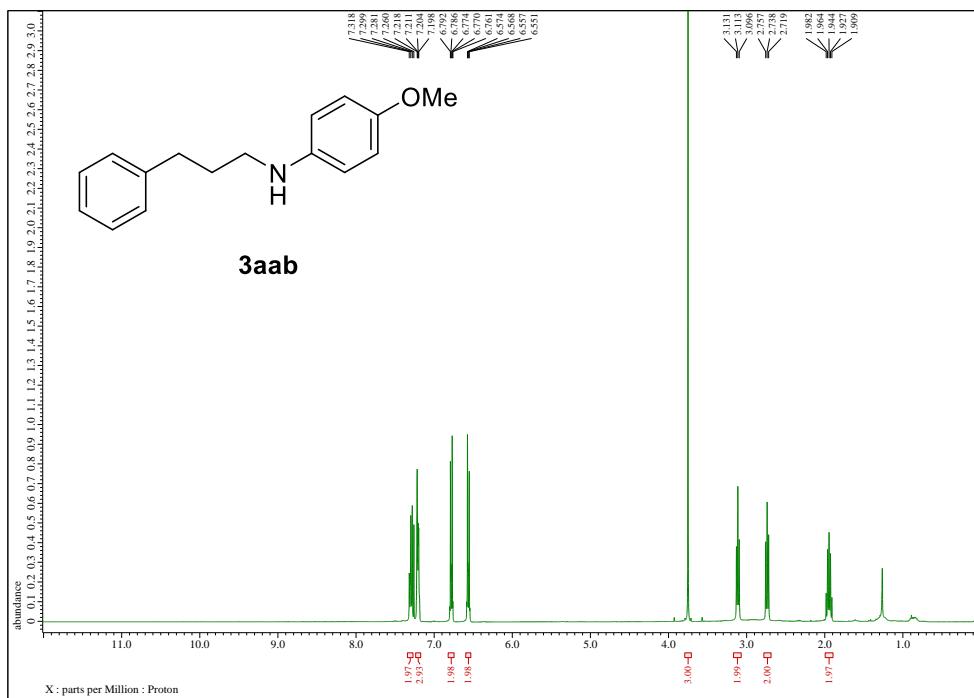
¹H-NMR of compound **3aaa** (CDCl₃, 400 MHz)



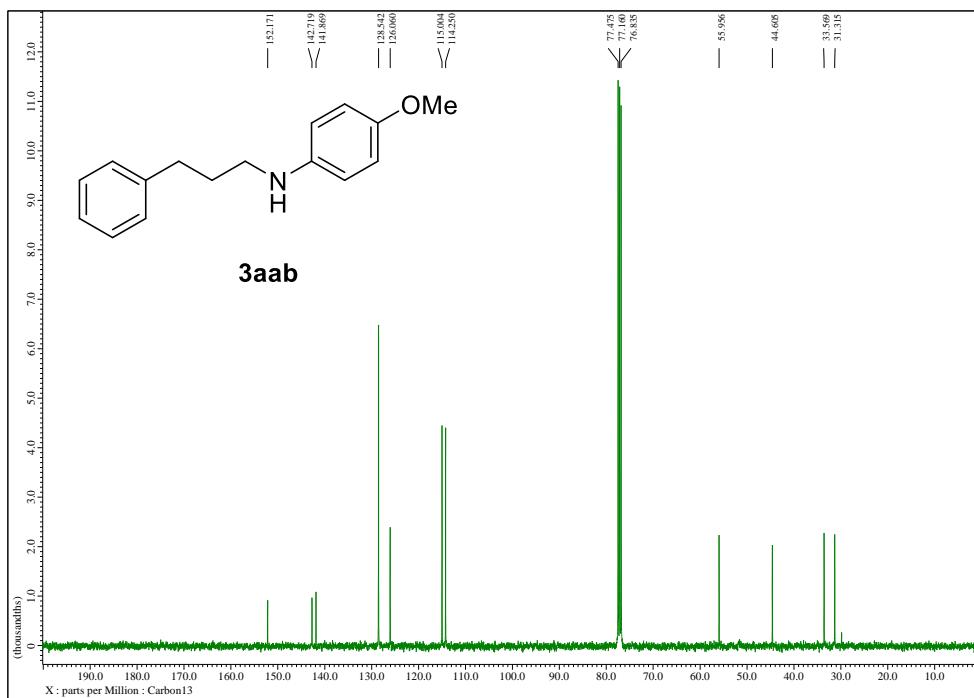
¹³C-NMR of compound **3aaa** (CDCl₃, 100 MHz)



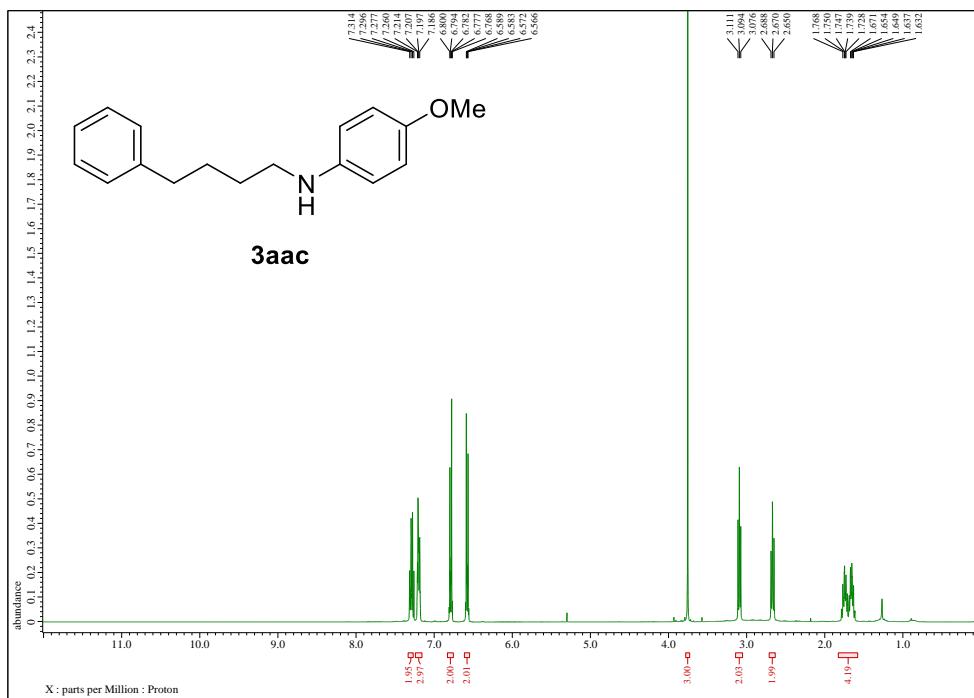
¹H-NMR of compound **3aab** (CDCl₃, 400 MHz)



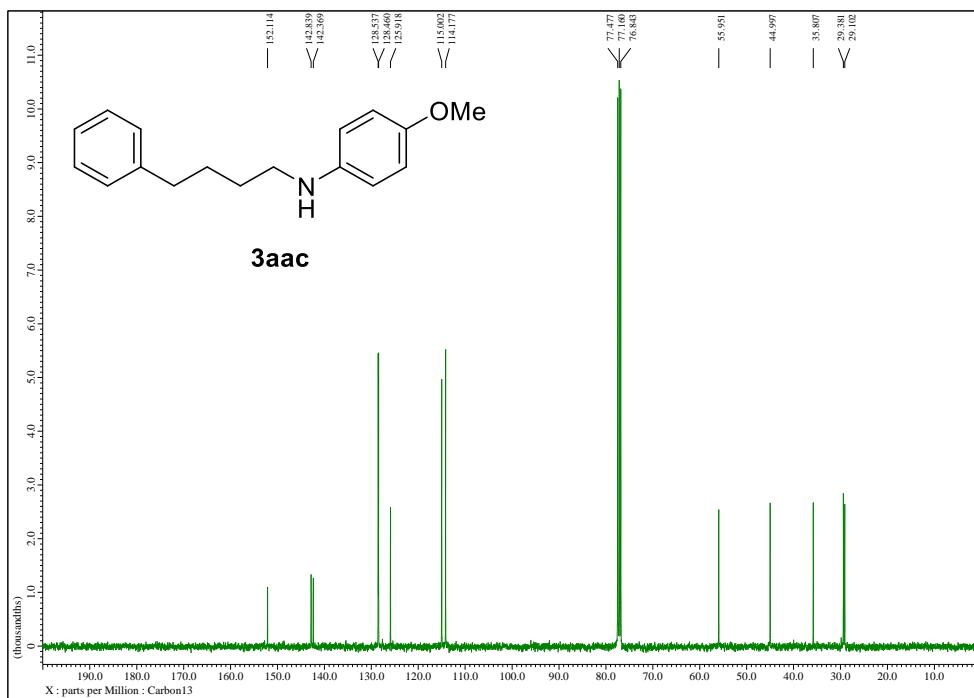
¹³C-NMR of compound **3aab** (CDCl₃, 100 MHz)



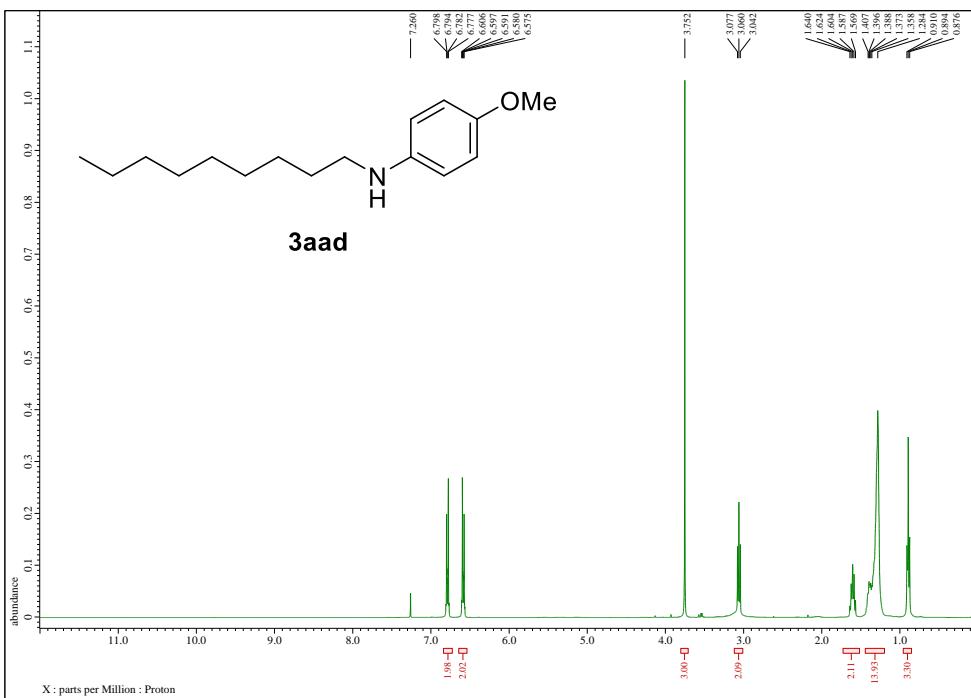
¹H-NMR of compound 3aac (CDCl₃, 400 MHz)



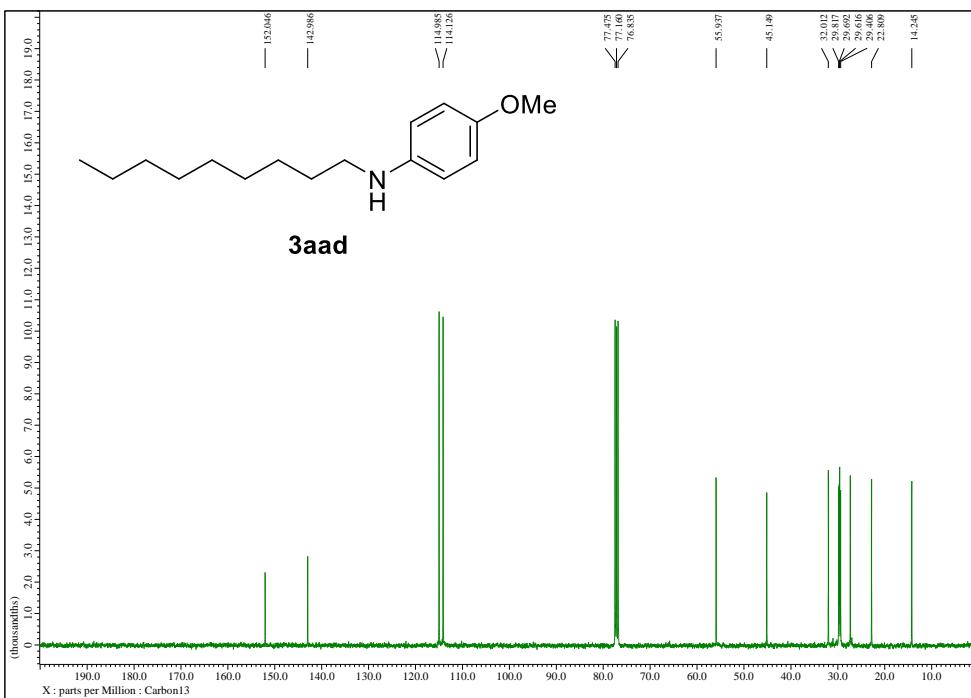
¹³C-NMR of compound 3aac (CDCl₃, 100 MHz)



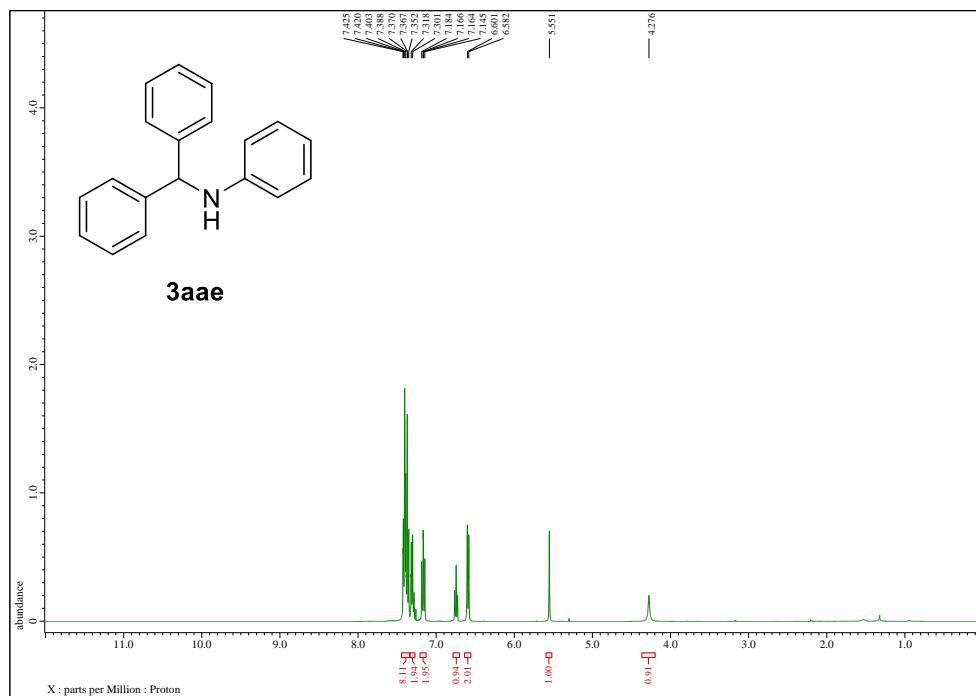
¹H-NMR of compound 3aad (CDCl₃, 400 MHz)



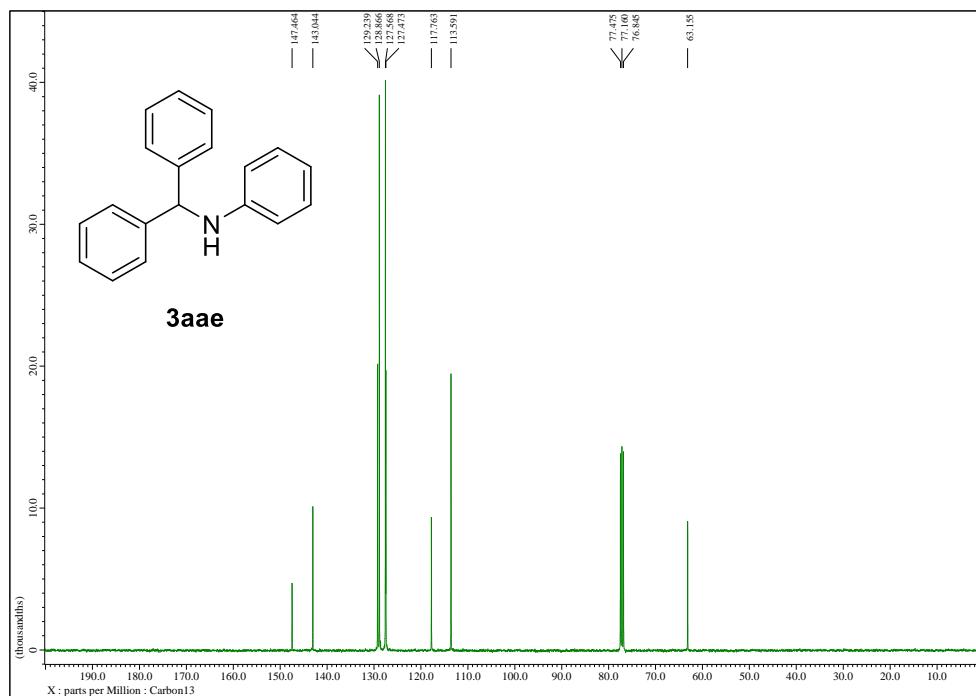
¹³C-NMR of compound 3aad (CDCl₃, 100 MHz)



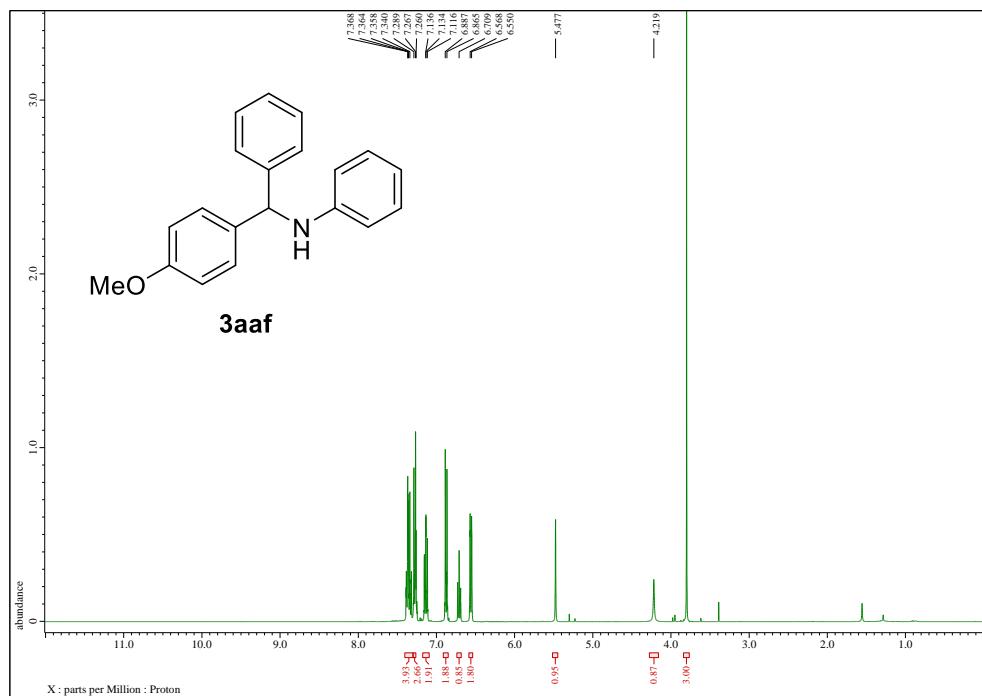
¹H-NMR of compound 3aae (CDCl₃, 400 MHz)



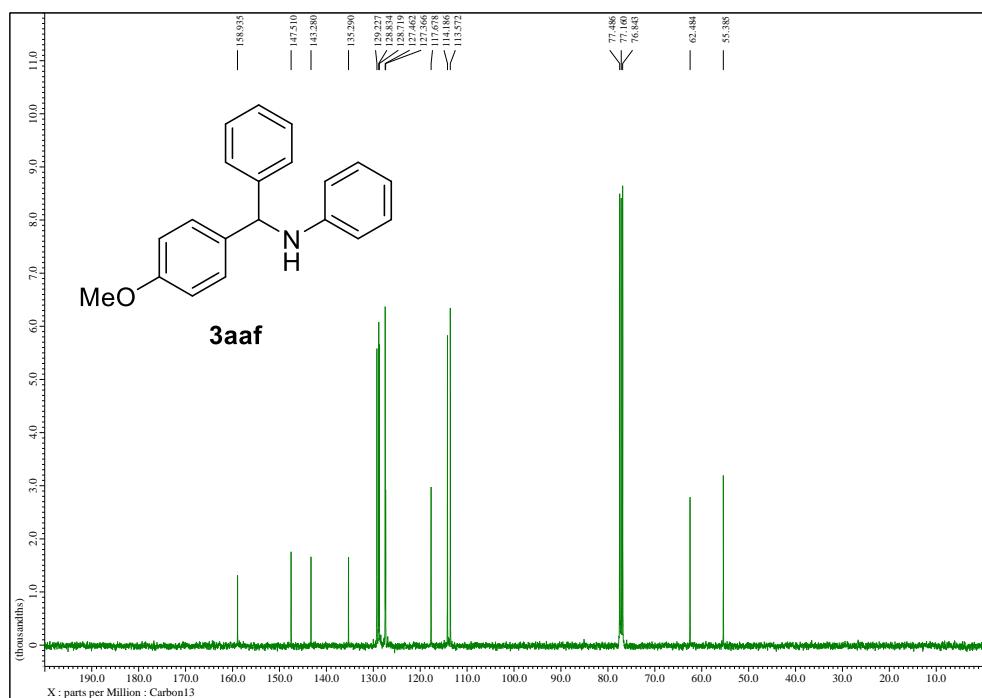
¹³C-NMR of compound 3aae (CDCl₃, 100 MHz)



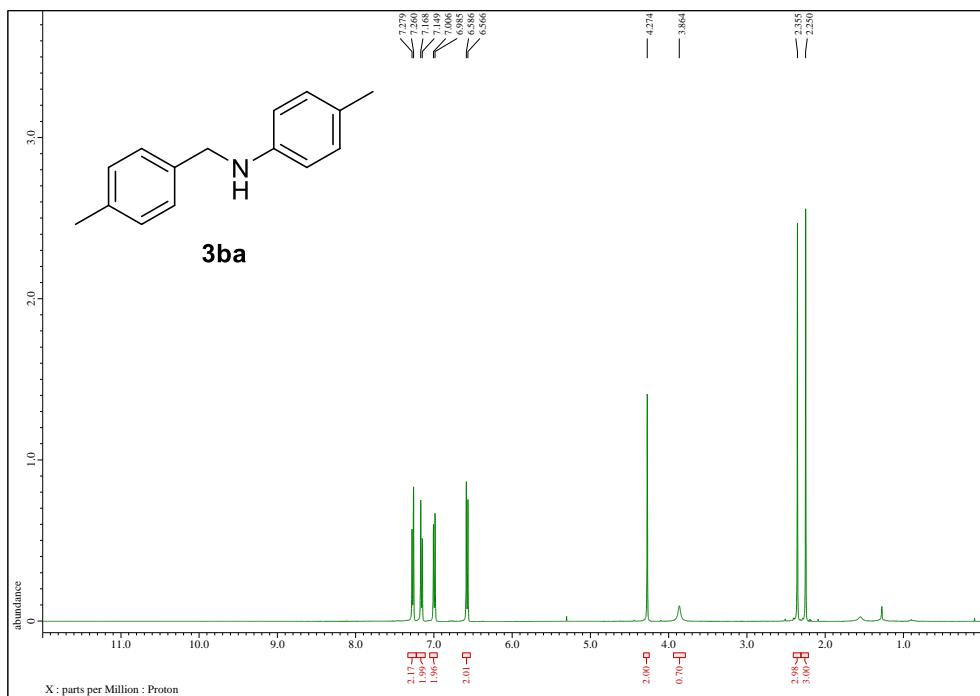
¹H-NMR of compound 3aaf (CDCl₃, 400 MHz)



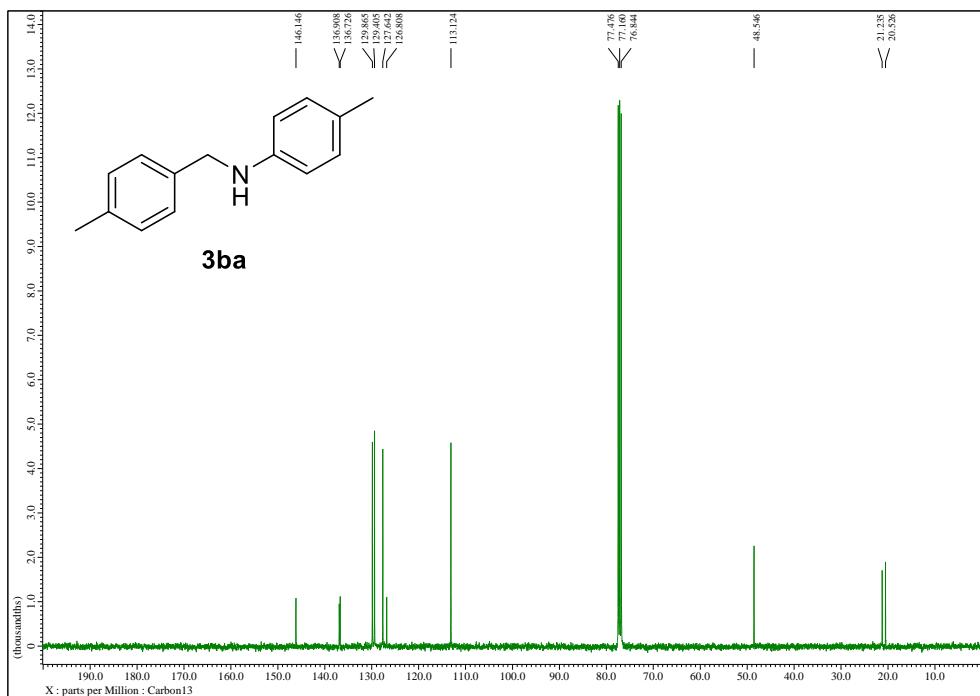
¹³C-NMR of compound 3aaf (CDCl₃, 100 MHz)



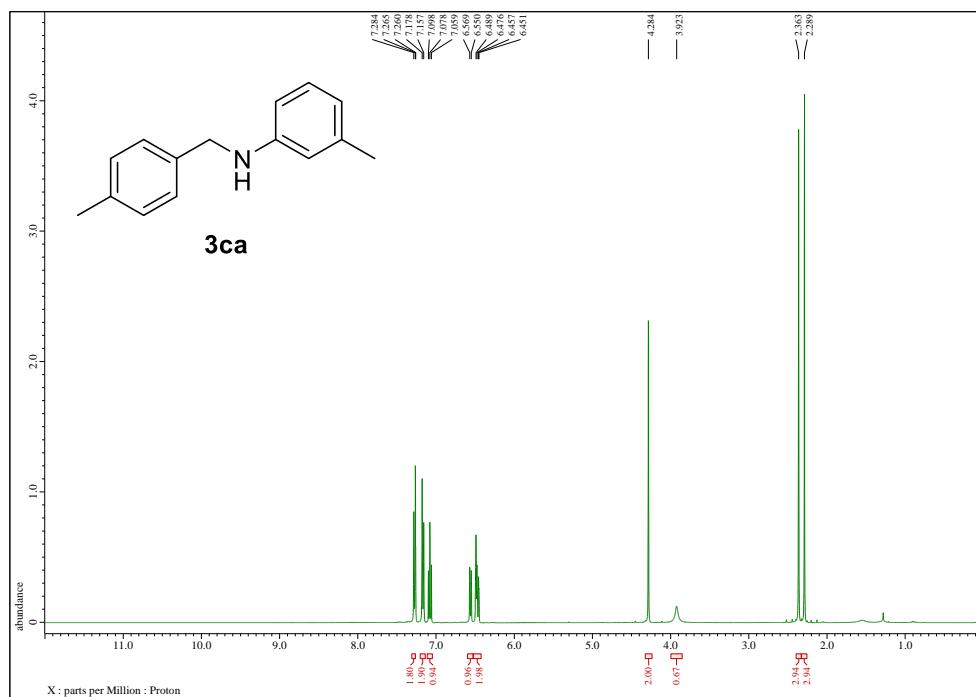
¹H-NMR of compound **3ba** (CDCl₃, 400 MHz)



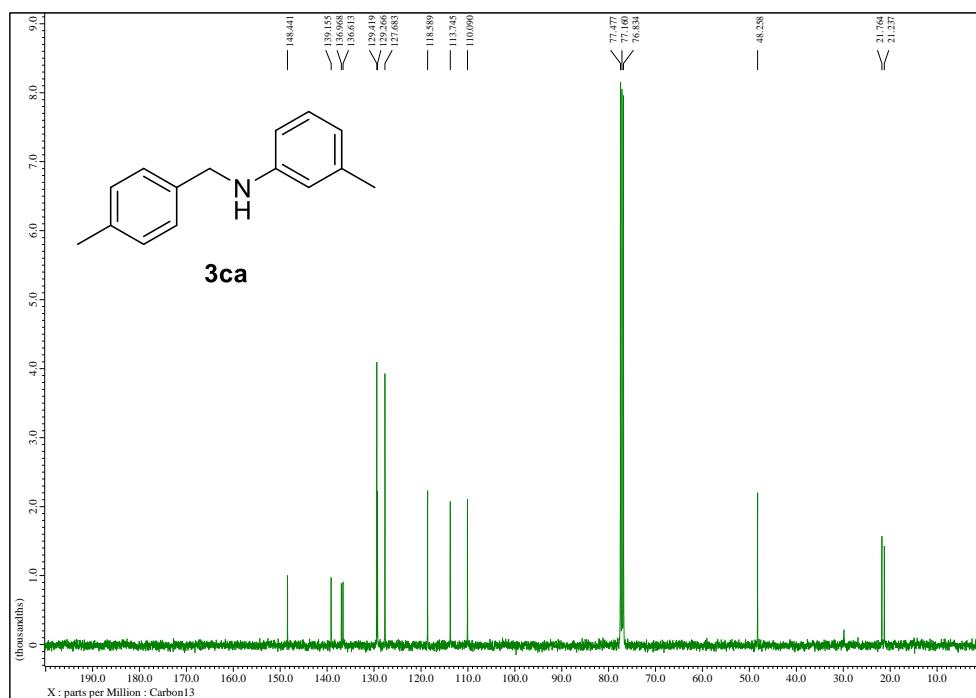
¹³C-NMR of compound **3ba** (CDCl₃, 100 MHz)



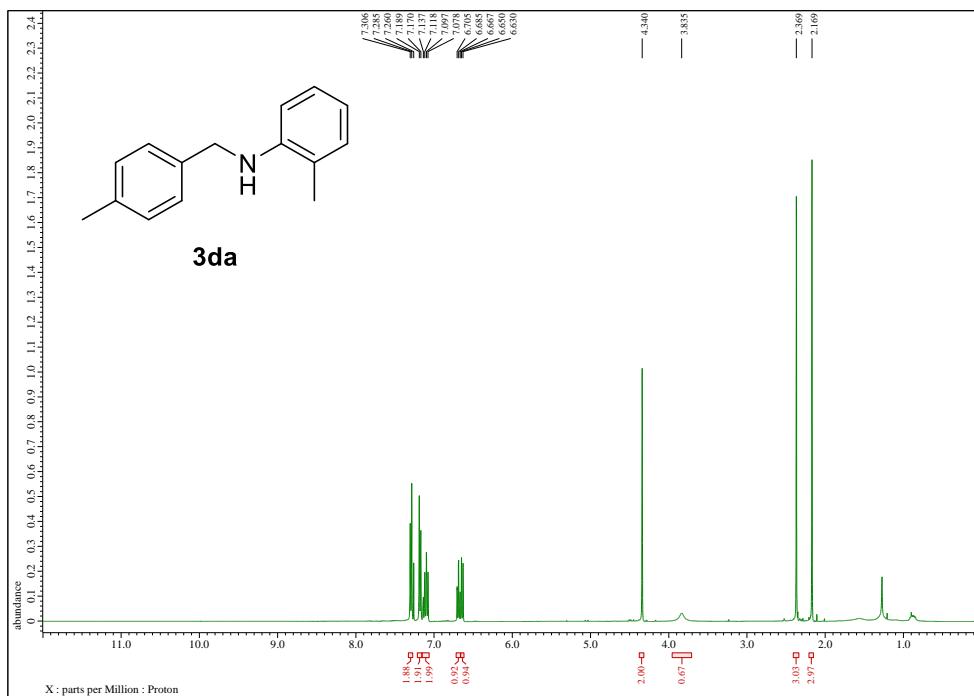
¹H-NMR of compound **3ca** (CDCl₃, 400 MHz)



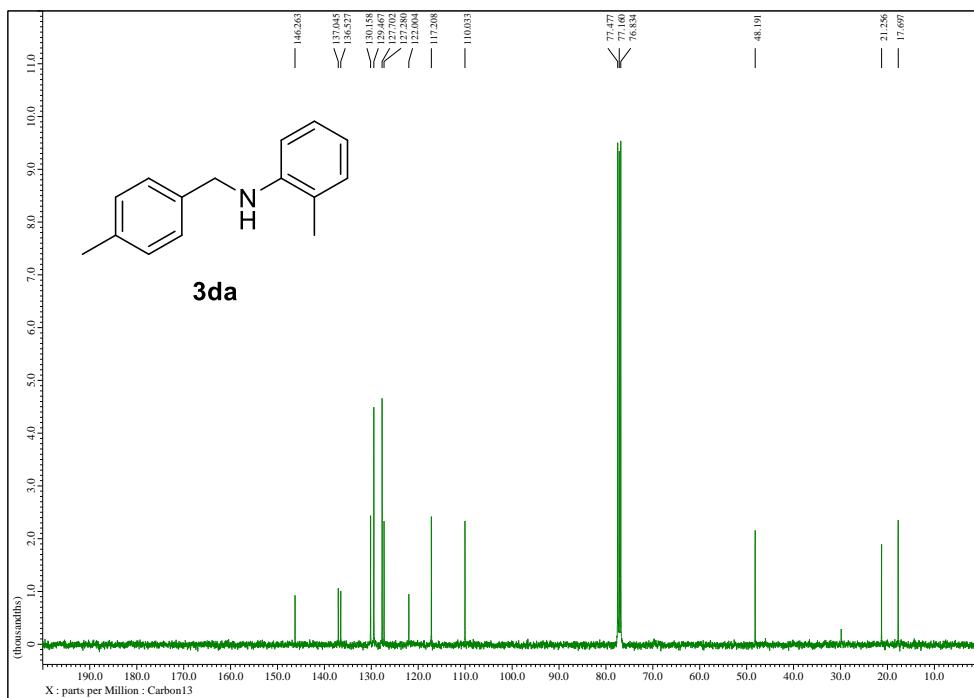
¹³C-NMR of compound **3ca** (CDCl₃, 100 MHz)



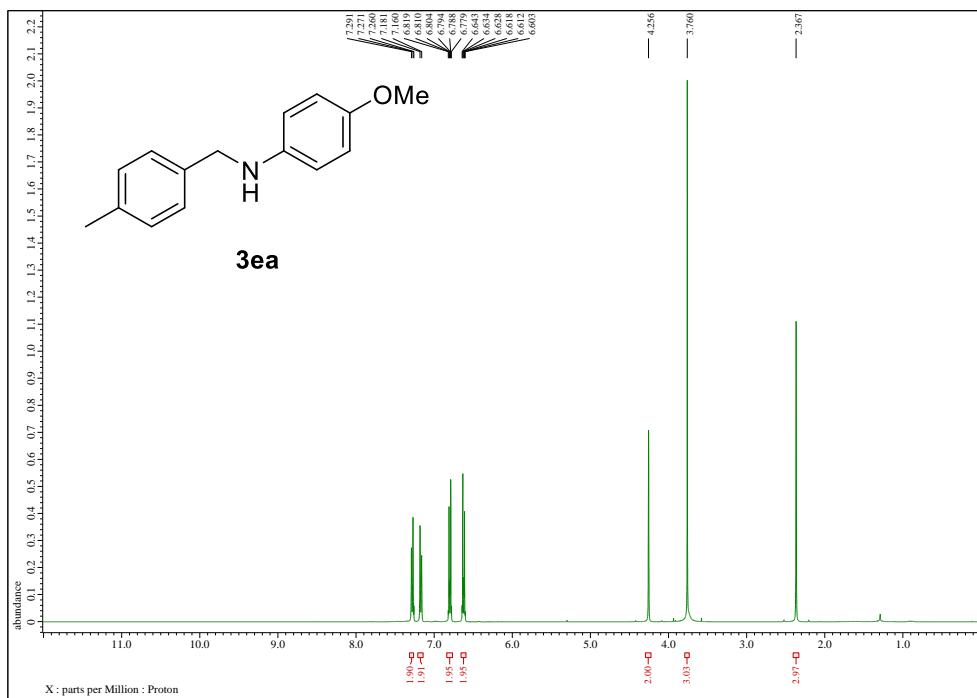
¹H-NMR of compound 3da (CDCl₃, 400 MHz)



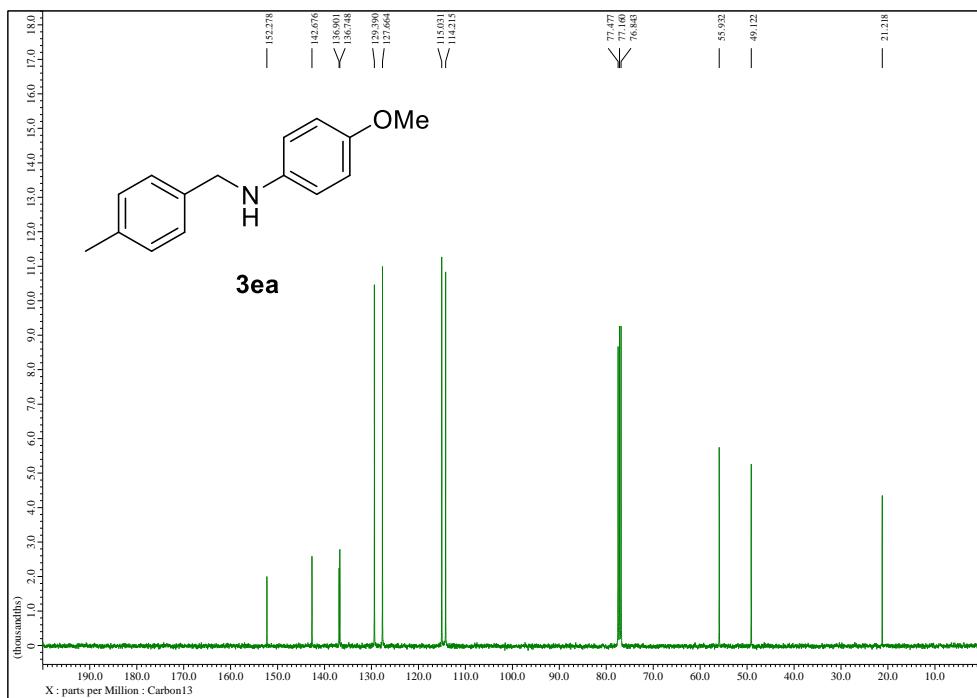
¹³C-NMR of compound 3da (CDCl₃, 100 MHz)



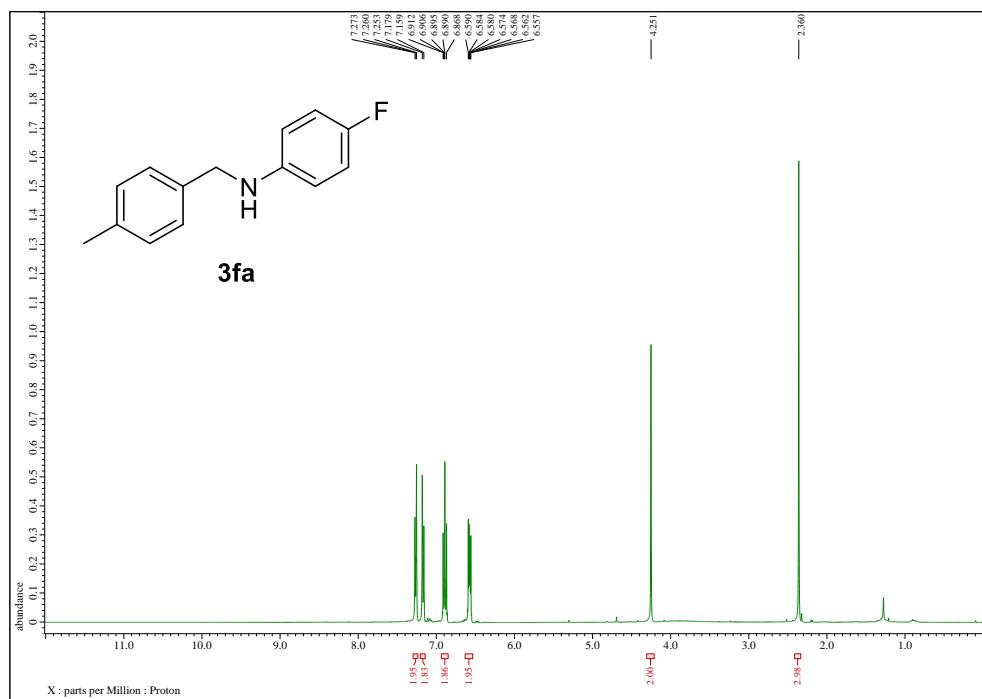
¹H-NMR of compound 3ea (CDCl₃, 400 MHz)



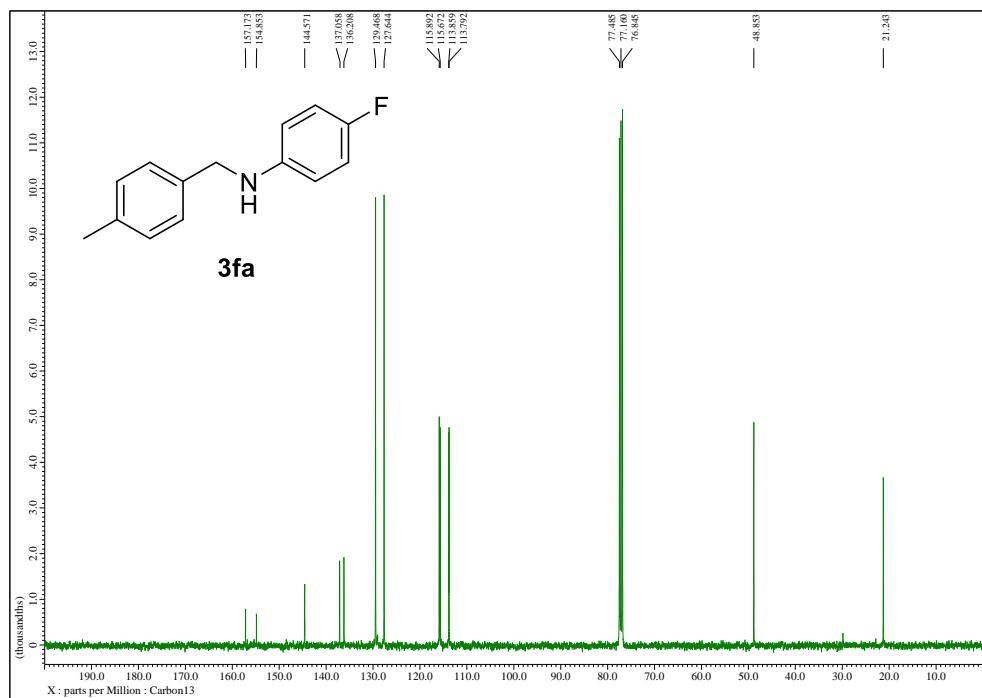
¹³C-NMR of compound 3ea (CDCl₃, 100 MHz)



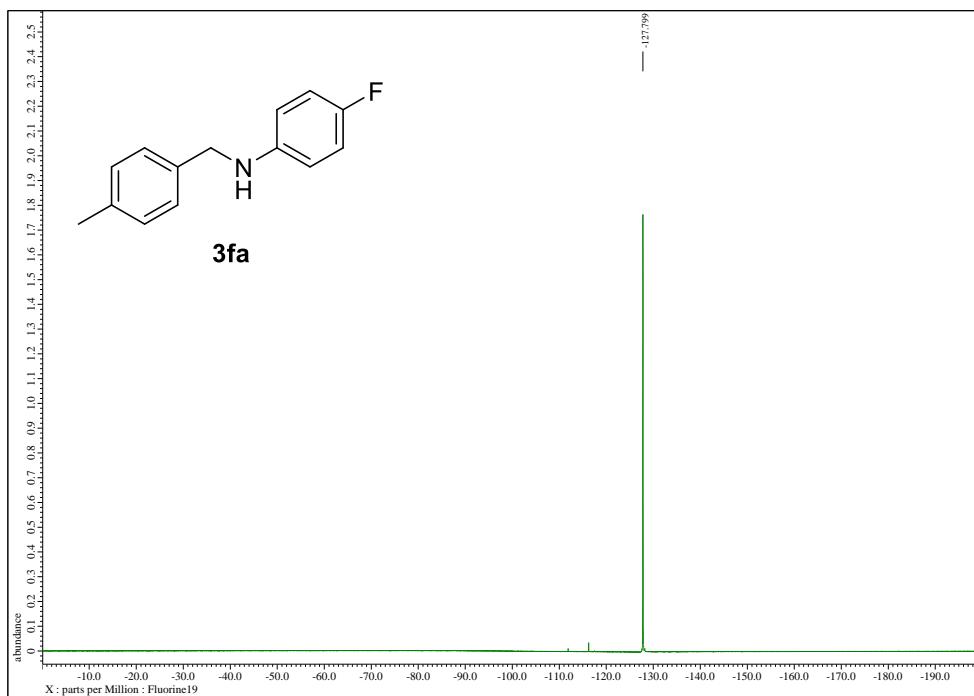
¹H-NMR of compound 3fa (CDCl₃, 400 MHz)



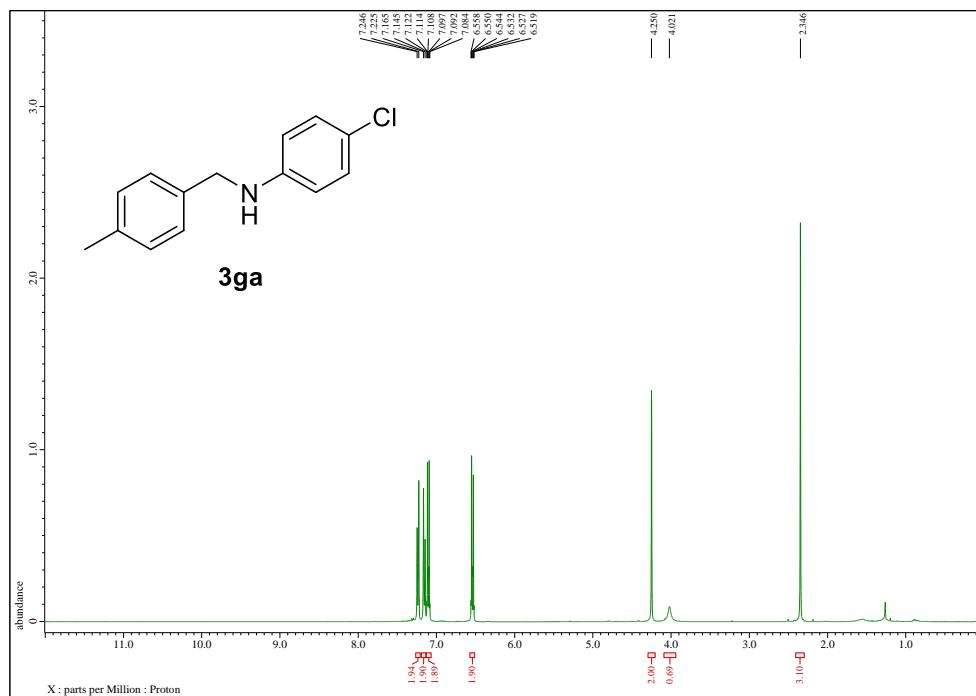
¹³C-NMR of compound 3fa (CDCl₃, 100 MHz)



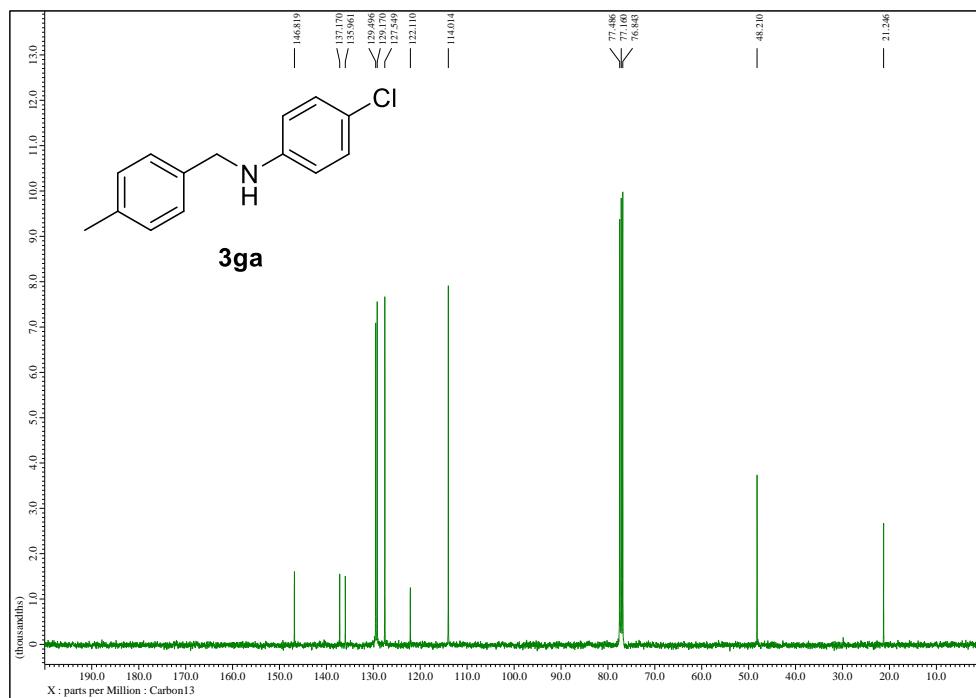
¹⁹F-NMR of compound **3fa** (CDCl₃, 400 MHz)



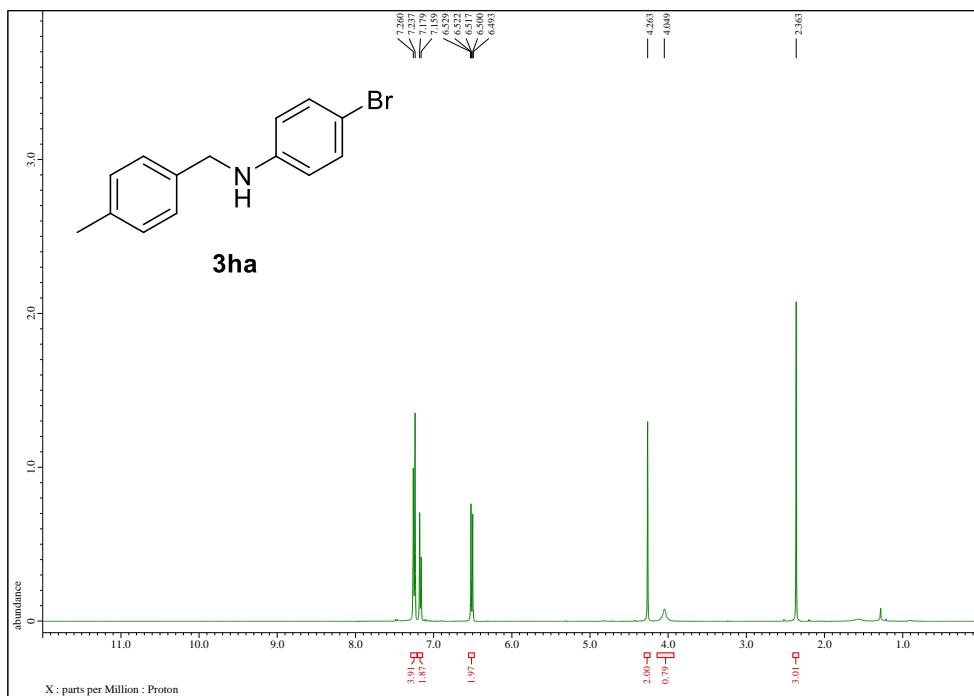
¹H-NMR of compound 3ga (CDCl₃, 400 MHz)



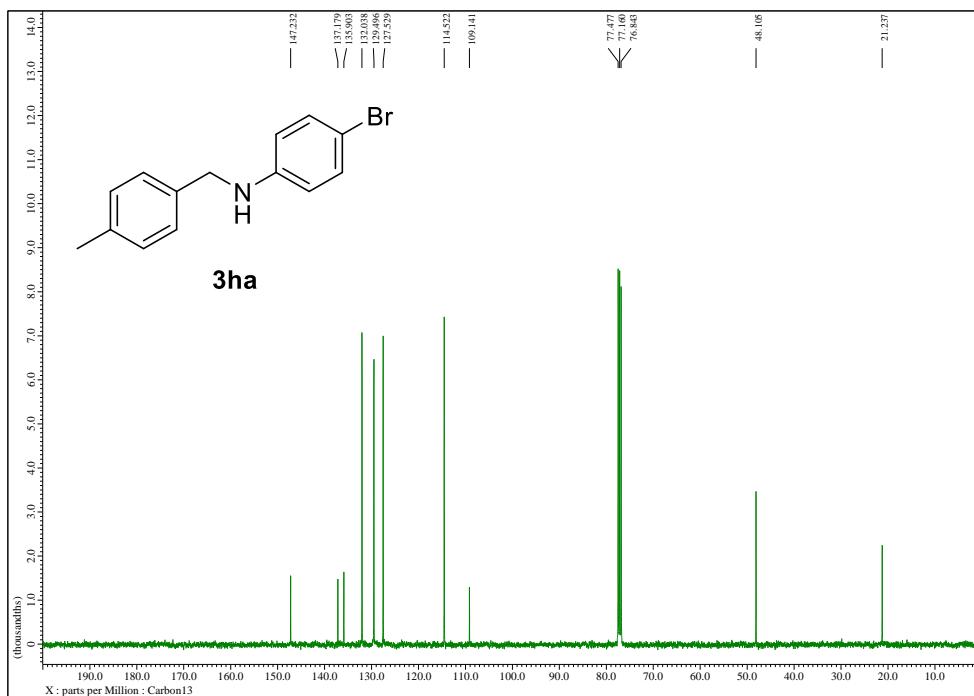
¹³C-NMR of compound 3ga (CDCl₃, 100 MHz)



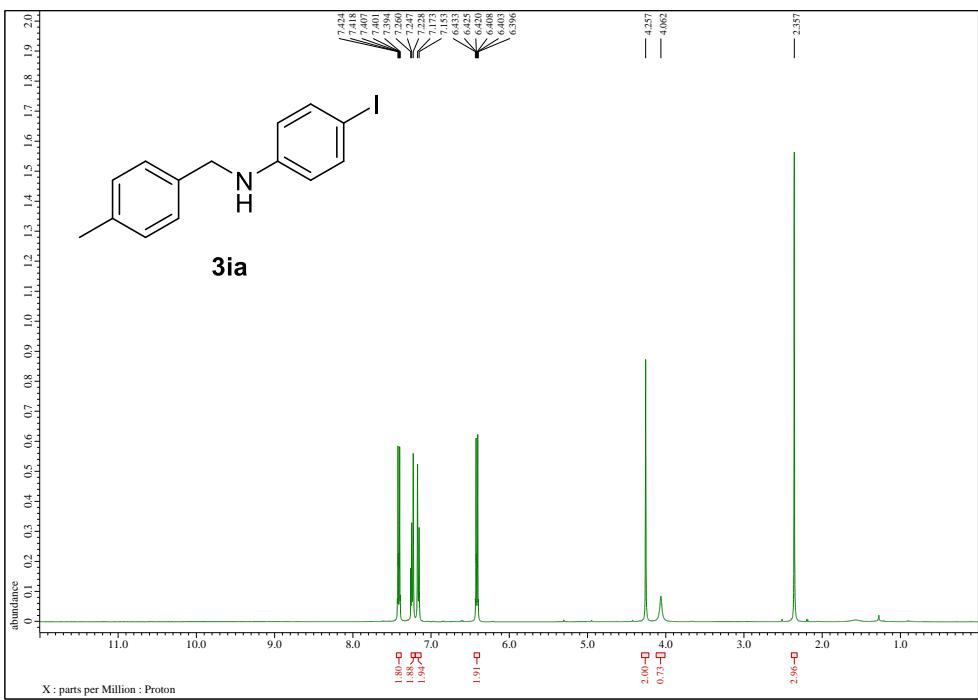
¹H-NMR of compound **3ha** (CDCl₃, 400 MHz)



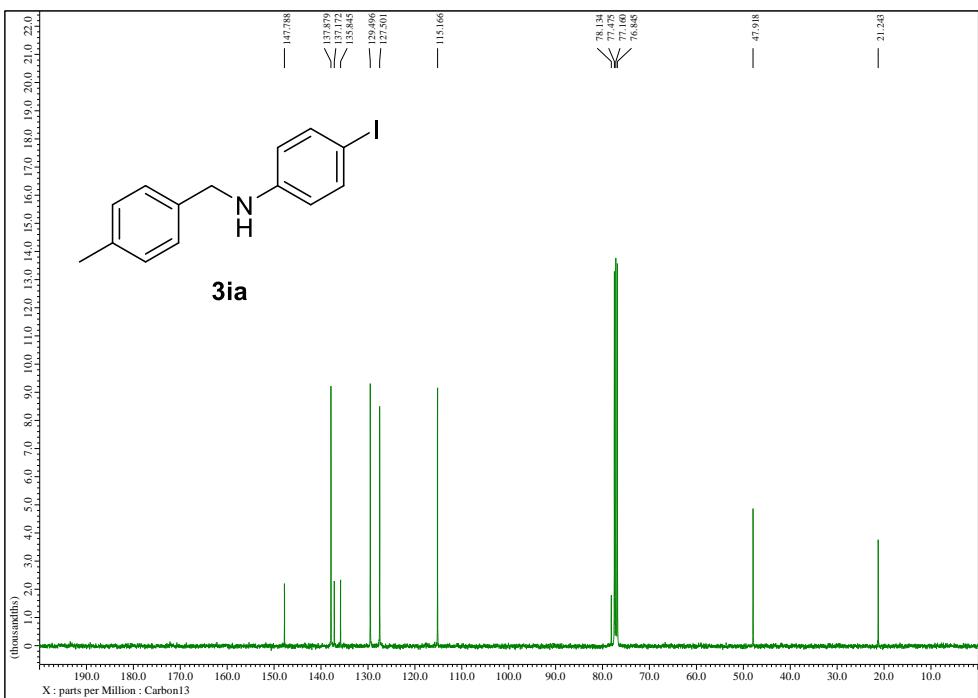
¹³C-NMR of compound **3ha** (CDCl₃, 100 MHz)



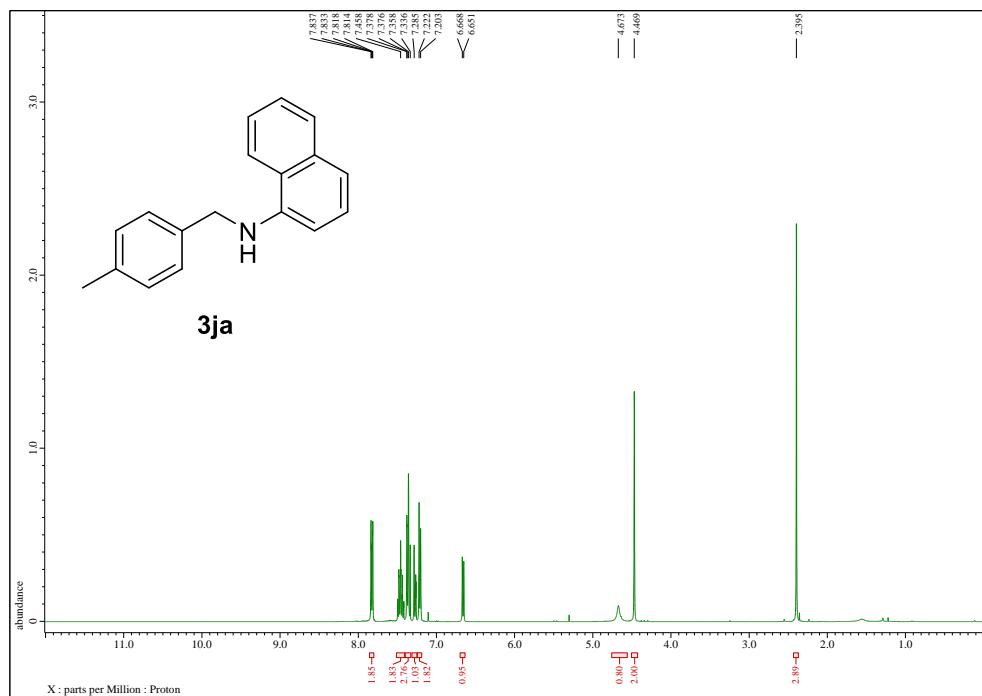
¹H-NMR of compound 3ia (CDCl₃, 400 MHz)



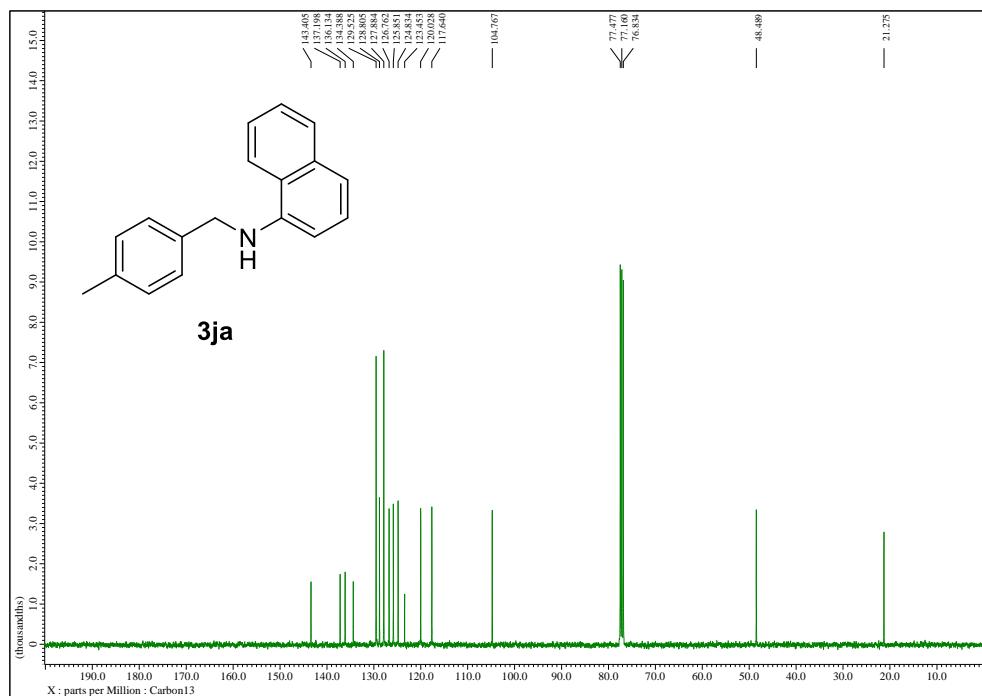
¹³C-NMR of compound 3ia (CDCl₃, 100 MHz)



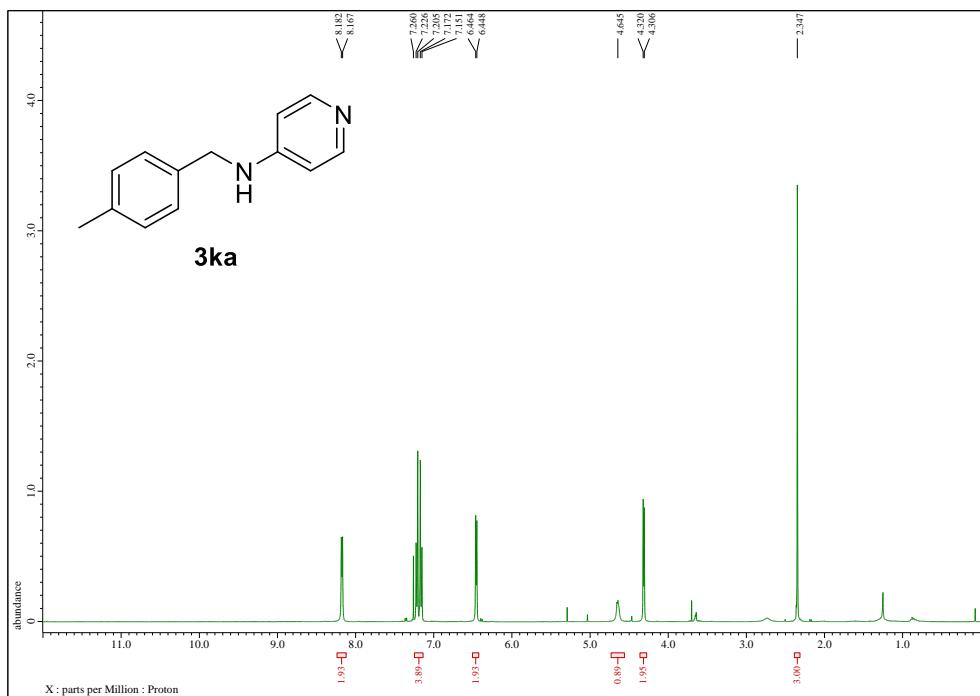
¹H-NMR of compound 3ja (CDCl₃, 400 MHz)



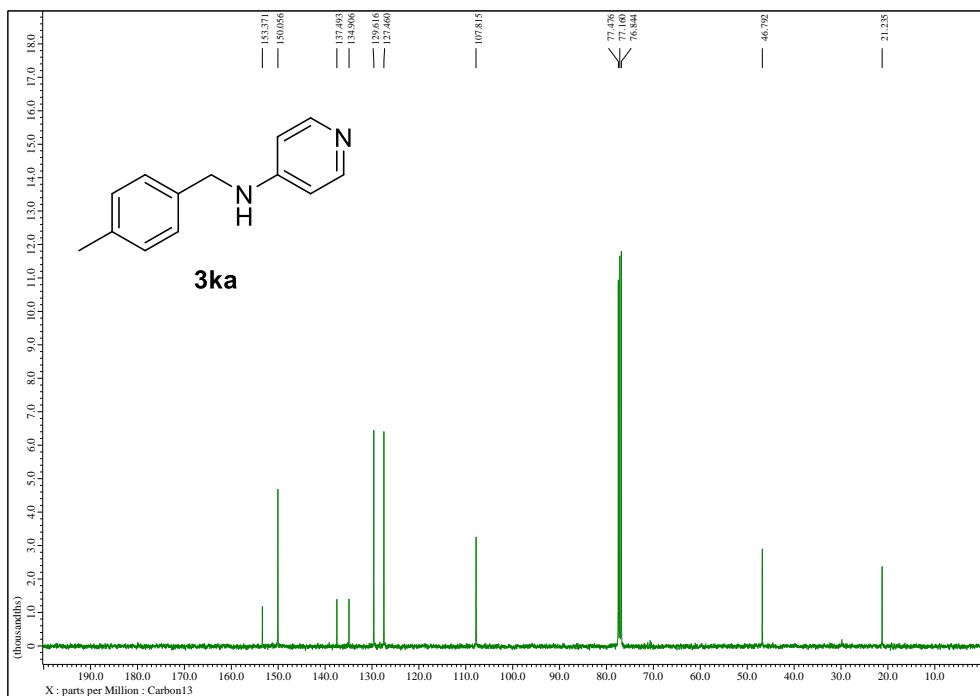
¹³C-NMR of compound 3ja (CDCl₃, 100 MHz)



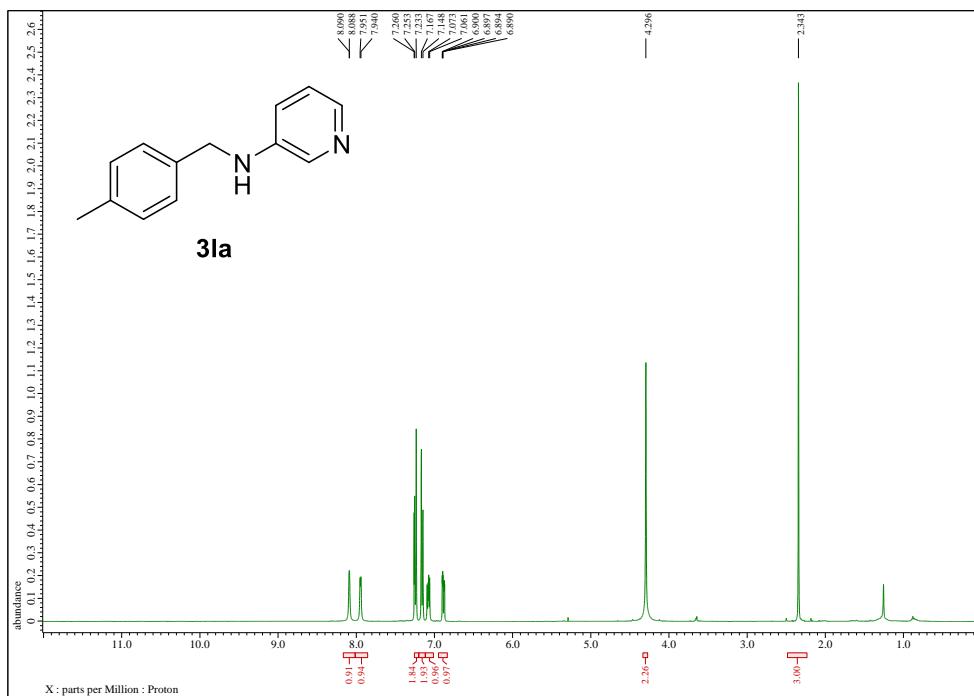
¹H-NMR of compound 3ka (CDCl₃, 400 MHz)



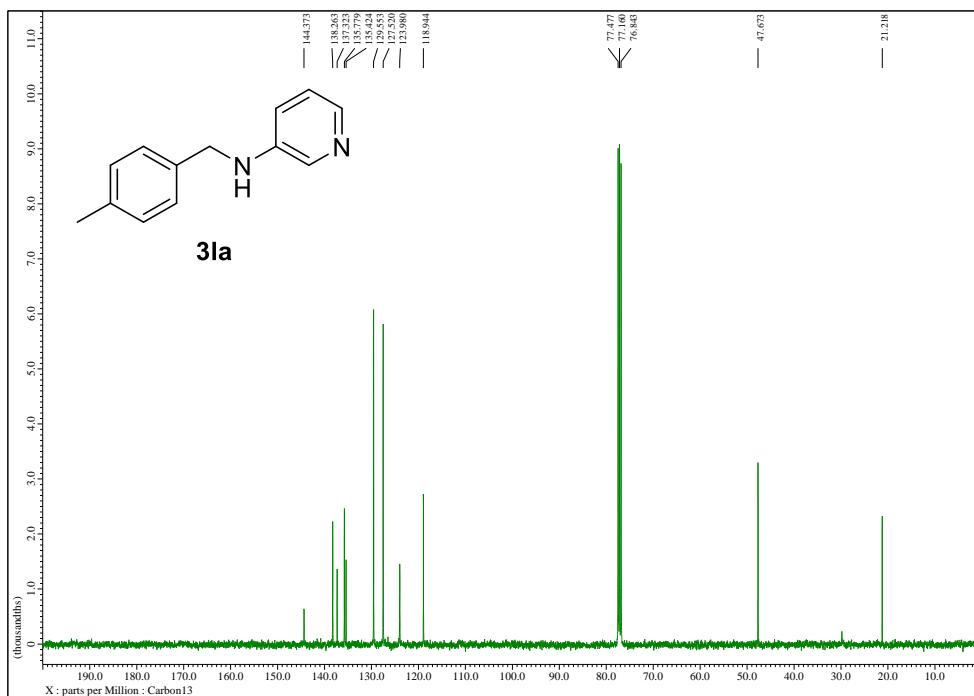
¹³C-NMR of compound 3ka (CDCl₃, 100 MHz)



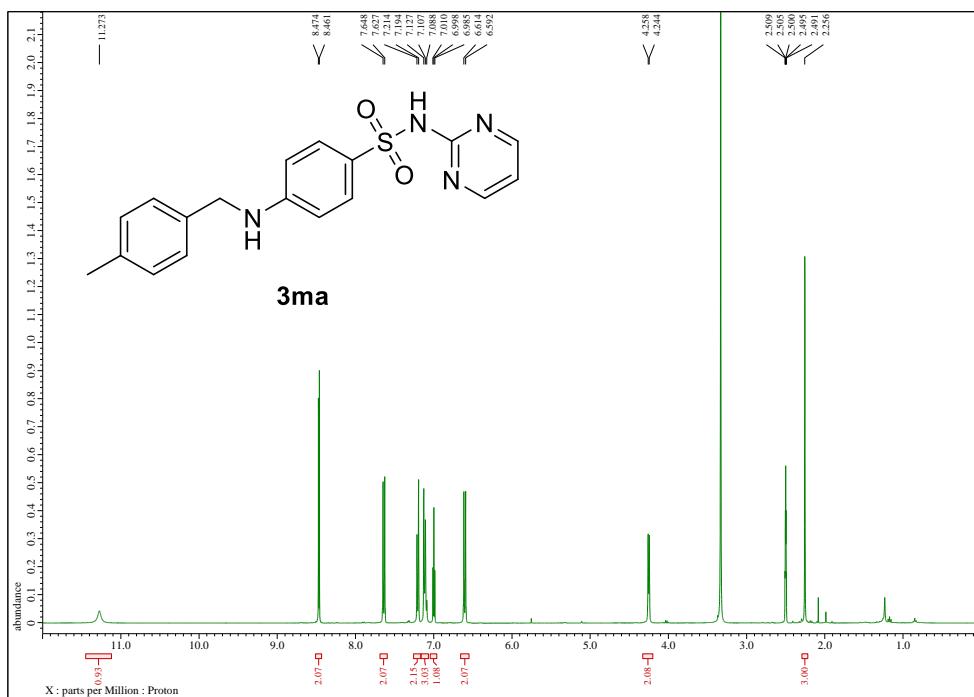
¹H-NMR of compound 3la (CDCl₃, 400 MHz)



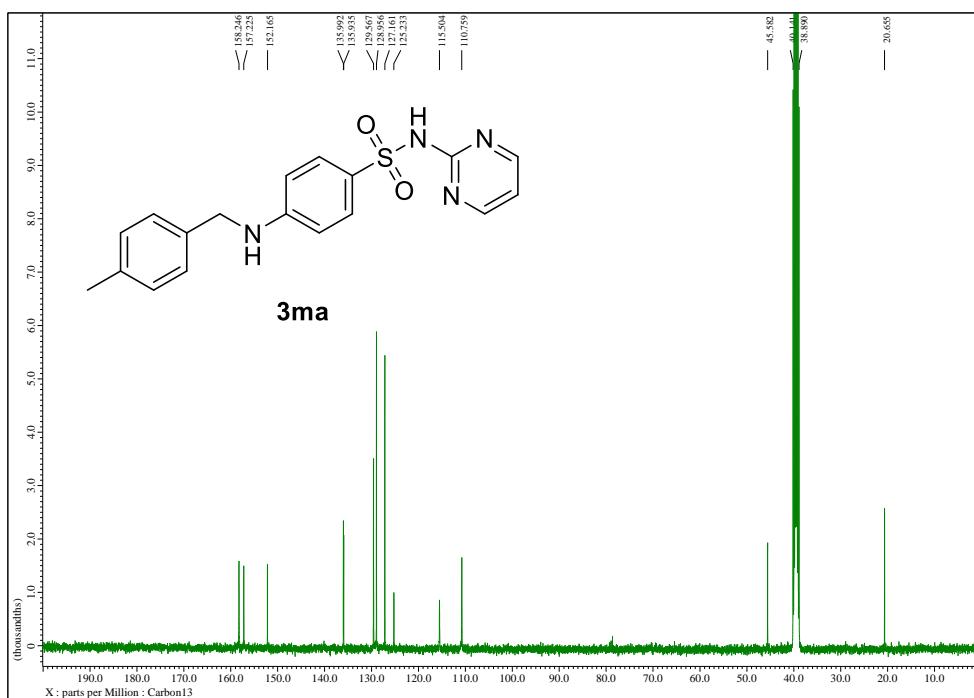
¹³C-NMR of compound 3la (CDCl₃, 100 MHz)



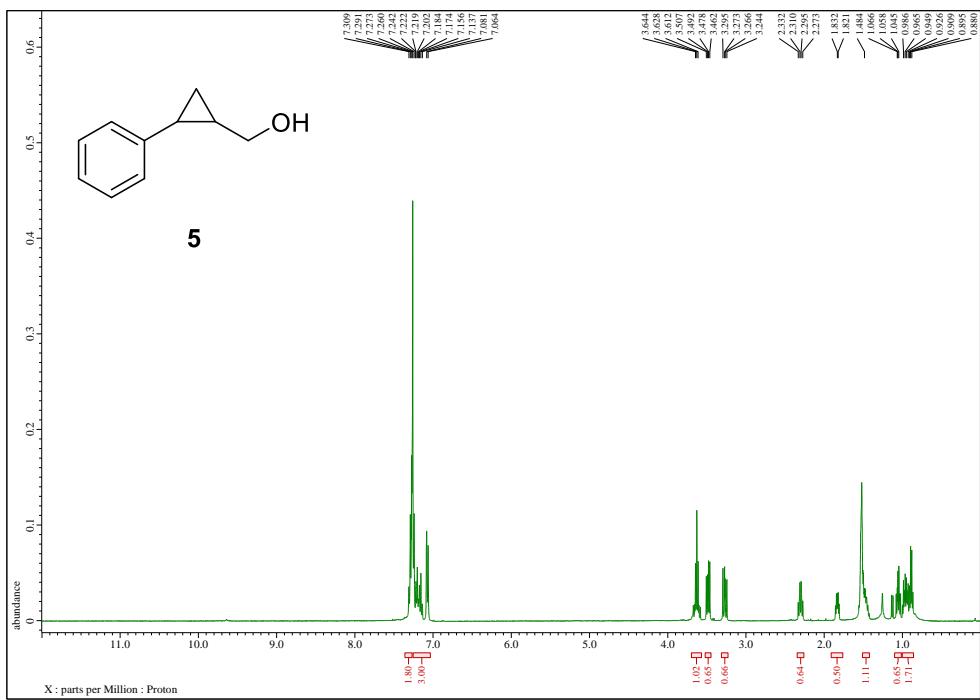
¹H-NMR of compound **3ma** (DMSO-*d*₆, 400 MHz)



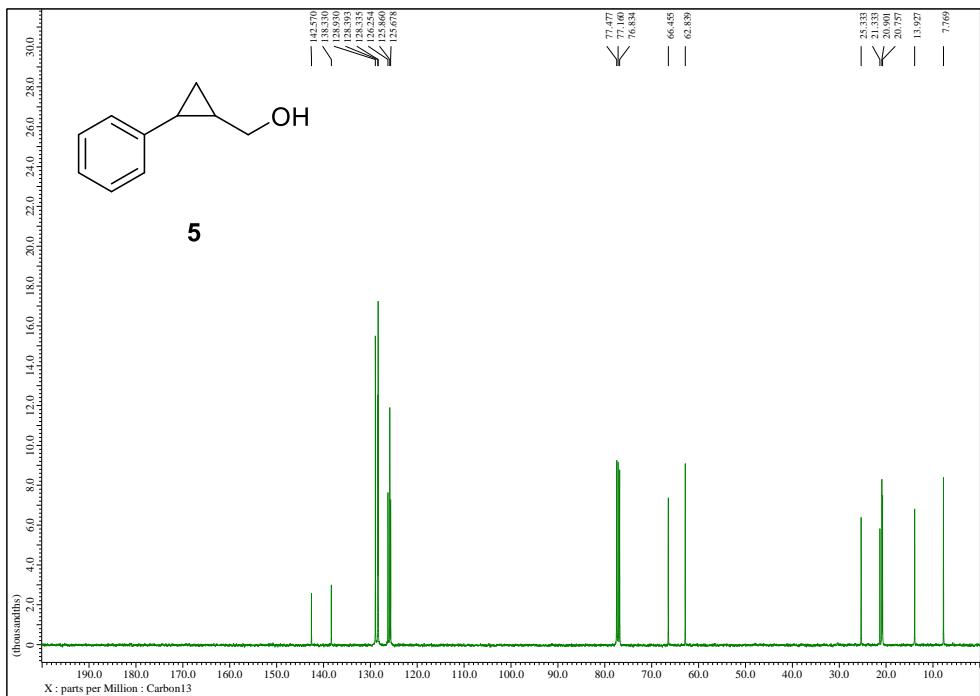
¹³C-NMR of compound **3ma** (DMSO-*d*₆, 100 MHz)



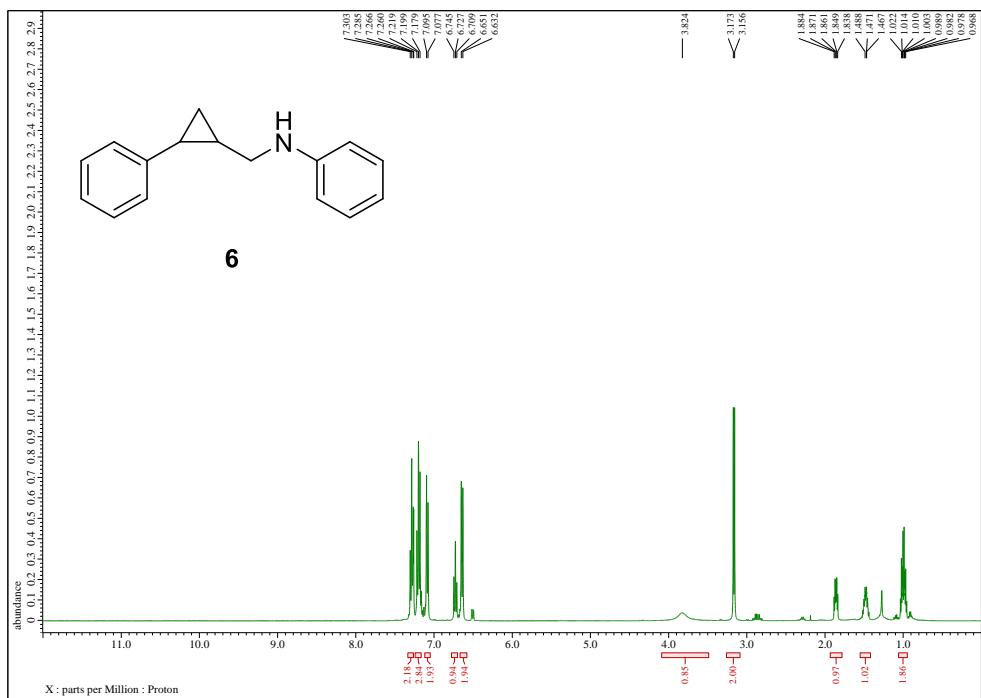
¹H-NMR of compound **5** (CDCl₃, 400 MHz)



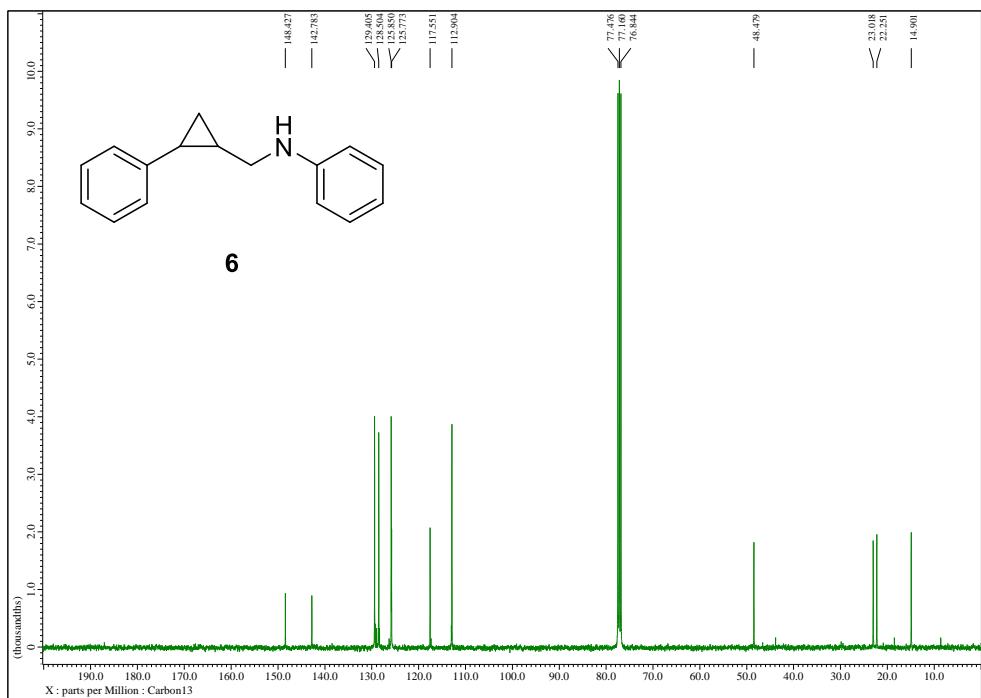
¹³C-NMR of compound **5** (CDCl₃, 100 MHz)



¹H-NMR of compound **6** (CDCl₃, 400 MHz)



¹³C-NMR of compound **6** (CDCl₃, 100 MHz)



VII. Abstract

Jinwoo Lee

Pharmaceutical synthetic chemistry

Department of pharmacy, Graduate school of Seoul National University

C-N bonds are easily found in chemical structures, which have important roles to build major skeletons in pharmaceuticals and biomolecules. C-N bond forming methods using alcohols are mostly restricted to transition-metal mediated N-alkylation methods with amine substrates. Although transition metals have shown their utility on mediating several reactions, using transition metal-mediated methodologies in drug synthesis may not be suitable because of high-cost and human toxicity.

Therefore, the development of transition metal-free method is still in demand. Recently, several researches using Meerwein-Poondorf-Verley(MPV) type reduction with modified conditions has been reported. Reactions with MPV-type reduction are highly chemoselective without using high-price transition metal catalysts. However, the substrates of C-N bond forming reactions using MPV-type reduction are restricted in amines and studies for azide substrates are not proceeded yet.

Here, we developed a transition metal-free azide-alcohol C-N bond forming methodology enabled by potassium-base as a sole reagent. In contrast to transition metal-catalyzed reactions, this method is operationally-simple with no need to

prepare complex catalysts. Substrate scope was demonstrated using substrates containing various functional groups including C-N bond formation of a complex biomolecule derivative. Mechanistic studies showed that the reaction is initiated by the reduction of azides to amines under the presence of KOtBu and alcohols. Imine intermediates generated from amine and carbonyl intermediates which is oxidized from alcohols, subsequently reduced to form C-N bond via potassium-mediated MPV-type hydrogenation. The importance of hydrogens in hydroxyl group and α -position of alcohol for transfer hydrogenation process was confirmed.

keyword : C-N bond formation, Transition-metal free, KOtBu, Azide, Alcohol

Student number : 2021-22187