

## 유기금속화합물에 의한 Cyanopyridines의 치환반응에 관한 연구

金正均\* · 劉同植 · 文聖煥 · 朴晉一 · 朴垣雨

부산대학교 자연과학대학 화학과

(1993. 5. 13 접수)

## Substitution Reactions of Cyanopyridines with Organometallics

Jung Gyun Kim\*, Dong-Sik Yu, Sung-Hwan Moon,

Jin Il Park, and Won-Woo Park

Department of Chemistry, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea

(Received May 13, 1993)

**요 약.** 3-Cyanopyridine을 organolithium이나 Grignard 시약과 반응시키면 6-위치에 첨가반응이 일어나 2-치환된 5-cyanopyridine류(6-치환된 3-cyanopyridine류)가 합성되었다. 반면, 2- 또는 4-cyanopyridine을  $\text{CH}_3\text{Li}$ 이나  $\text{CH}_3\text{MgI}$ 와 반응시키면, 각각 2-acetylpyridine과 4-acetylpyridine이 합성되었다.

**ABSTRACT.** 3-Cyanopyridine, when treated with organolithium or Grignard reagents, gives addition to the 6-position and provides a series of 2-substituted 5-cyanopyridines (6-substituted 3-cyanopyridines). Alternatively, 2- and 4-cyanopyridine react with  $\text{CH}_3\text{Li}$  or  $\text{CH}_3\text{MgI}$  and provide 2-acetylpyridine and 4-acetylpyridine, respectively.

### 서 론

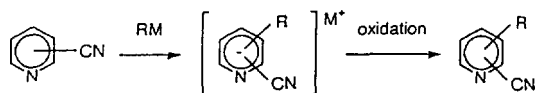
피리딘유도체들이 천연물에서 많이 발견 또는 합성되어, 약학, 의학, 화학적으로 많은 관심의 대상이 되고 있다<sup>1-6</sup>. 특히 피리딘고리의 치환반응은 오래 전부터 중요한 합성의 대상이며 또한 많은 방법들이 개발되었으나, 대부분이 브로모피리딘류에 직접적인 할로젠금속의 치환반응이었다<sup>7</sup>. 최근까지 피리딘류에 직접 메탈화시키는 방법은 매우 드물게 보고되고 있다(Scheme 1)<sup>8</sup>. 그러나 피리딘유도체의 직접적인 알킬화 또는 알릴화 반응은 지난 10여년간 유기금속화합물을 이용해 중요한 발전을 가져왔다.

Frank 등<sup>9</sup>은 nicotinonitrile과 n-propylmagnesium iodide와의 반응연구에서, 특이하게도 1,4-addition 그 다음에는 산화가 일어나서 cinchomeronic

acid가 합성됨을 보고하였다. 최근에는 유기금속화합물을 이용해 직접적인 중간체가 분리되어 피리딘유도체와 유기금속화합물의 반응메카니즘 규명에 많은 도움이 되고 있다<sup>10,11</sup>. 피리딘고리의 유기금속화합물에 의한 직접적인 알킬화는 일반적으로 2-, 4-, 6-위치에 monoalkylation이 되거나, 또는 2,4-, 2,6-위치에 dialkylation이 주로 일어나며, 3-, 5-위치의 직접적인 알킬화 반응은 매우 어렵다<sup>10-14</sup>. 본 연구에서는 거의 보고된 바가 없는<sup>9</sup> cyanopyridine류와 Grignard 시약( $\text{CH}_3\text{MgI}$ , *t*-BuMgCl) 또는 alkyllithium( $\text{CH}_3\text{Li}$ , *t*-BuMgLi) 등과의 반응성 및 피리딘고리에서의 위치선택성(regioselectivity) 등에 대한 반응이 어떻게 결정되는지를 고찰하고자 하였다.

### 실 험

본 실험에 사용한 시약은 2-cyanopyridine, 4-cyanopyridine과 methyliodide는 Fluka제를, 3-cyanopyridine, methylithium(1.6M)과 *t*-butyllithium(2.3M)은 Aldrich제를 magnesium powder는 Hayashi



Scheme 1.

제를 그리고 *t*-butyl chloride는 알코올로부터 직접 만들어 사용하였다. TLC판은 시판용 Silica-gel GF<sub>254</sub> (type 60 Merk, 20×20 cm, 두께 0.2 mm)를 사용하였고, preparative TLC는 Silica-gel GF<sub>254</sub>(type 60 Merk) 20 g을 중류수 100 ml에 섞어 교반하고 20×20 cm, 두께 2 mm인 유리판에 입힌 후 2일간 자연 건조시킨 후 건조기에서 110°C로 2시간 건조시켜 사용하였다. 반응용매로 사용한 에틸에테르는 금속 나트륨으로 1차 정제한 다음 아르곤 기체하에서 금속 나트륨과 벤조페논을 넣어 완전 탈수시킨 후 즉시 사용하였다. 녹는점은 Buchi melting point apparatus로 측정하였으며 그 측정치는 보정하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 710B IR spectrophotometer로, <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 CDCl<sub>3</sub>을 용매로 하여 Varian EM-360A(60 MHz) spectrometer로 얻었다.

**3-Cyanopyridine과 Methylmagnesium iodide의 반응.** 무수 아르곤하에서 잘 건조된 반응용기에 입자가 작은 마그네슘 1.80 g(74 mmol)를 넣고 무수 에틸에테르 30 ml를 dropping funnel을 통해 가하였다. Methyliodide 4.48 ml(74 mmol)를 무수 에테르 30 ml와 혼합하여 dropping funnel에 넣고 소량의 요오드를 가한 뒤 methyliodide 2~3방울을 첨가하여 약한 열로 반응을 시작하였다. 이때 반응의 진행여부는 적색 반응물이 무색으로 변했을 때 알 수 있었다. 반응이 시작되면 메틸요오드용액을 2시간 동안 교반하면서 천천히 첨가하였다. 첨가 중에 열이 너무 발생하면 반응요기를 약간 냉각시킨 후 계속 부가하였다. 반응은 마그네슘의 잔해가 거의 없을 때까지 시켜 짙은 회색의 methylmagnesiumiodide (Grignard 시약)를 얻었다.

무수 에테르 40 ml에 녹인 3-cyanopyridine 2.5 g(24 mmol)을 위에서 만든 Grignard 시약에 dropping funnel을 통해서 1시간 30분 동안 부가하였다. 한 시간 후 물중탕을 사용하여 천천히 가열하여 환류시키고 반응 중간에 반응을 확인하였다. 환류 24시간만에 출발물질은 TLC상에 별다른 변화가 없음을 확인하였다. 진노랑색의 반응물을 냉각시키고 NH<sub>4</sub>-Cl 포화용액 200 ml을 천천히 반응용기에 가하여 반응을 정지시켰다. 수용액층으로부터 유기층을 분리시키고 수용액층을 5%-HCl로 산성화시킨 다음

다시 5%-NaOH로 염기화하여 에틸에테르 50 ml로 8번 반복 추출한 뒤 위의 유기층과 합쳐 무수 MgSO<sub>4</sub>로 1시간 동안 건조하여 여과하고 감압농축시켜 진한 황색의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 산소기체하에서 1주일간 방치시켜 preparative TLC(PLC, 에틸에테르 : Cyclohexane = 2 : 1)로 분리하여 5-cyano-2-methylpyridine(1) 64 mg, 3-cyano-4-methylpyridine(3) 56 mg와 3-acetyl-pyridine(5) 477 mg을 얻었다(전체수율 20%).

1 : mp. 82~84°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55(d, H<sub>6</sub>), 7.64(two d, H<sub>4</sub>), 7.06(d, H<sub>5</sub>), 2.50(s, 3H), *J*<sub>3,6</sub>=0 Hz, *J*<sub>3,4</sub>=8 Hz, *J*<sub>4,5</sub>=2 Hz; IR(KBr Disc) 2230 cm<sup>-1</sup>(C-N). *R*<sub>f</sub>=0.49(EtOAc : Cyclohexane = 3 : 1).

3 : mp. 42~43°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58(s, H<sub>2</sub>), 8.40(d, H<sub>6</sub>), 7.10(d, H<sub>5</sub>), 2.52(s, 3H); IR(KBr Disc) 2210 cm<sup>-1</sup>(C-N). *R*<sub>f</sub>=0.43(EtOAc : Cyclohexane = 3 : 1)

5 : <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68(d, H<sub>2</sub>), 8.30(q, H<sub>6</sub>), 7.78(m, H<sub>4</sub>), 7.00(q, H<sub>5</sub>), 2.32(s, 3H), *J*<sub>2,5</sub>=*J*<sub>2,6</sub>=0 Hz; IR(Neat) 1700 cm<sup>-1</sup>(C=O Stretching). *R*<sub>f</sub>=0.23(EtOAc : Cyclohexane = 3 : 1)

**3-Cyanopyridine과 Methylithium의 반응.** 무수 아르곤하에서 3-cyano-pyridine 1 g(9.6 mmol)을 50 ml의 에테르에 녹여 반응용기에 넣고 methylithium 6 ml(1.6 M, 9.6 mmol)를 dropping funnel을 통해서 실온에서 30분간에 걸쳐 가하였다. 반응을 20시간 동안 진행시킨 후 진한 황색 반응물을 100 ml의 찬물에 천천히 붓고 유기층을 분리한 후 수용층을 50 ml의 에테르로 7번 반복 추출하였다. 위 유기층을 한데 모우고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압농축하여 진한 황색의 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 preparative PLC(EtOAc : Cyclohexane = 2 : 1)로 분리하여 3-acetylpyridine(3) 252 mg과 5-cyano-2-methylpyridine(1) 27 mg을 얻었다(전체수율 24%).

본 실험은 유기금속시약(CH<sub>3</sub>Li)과 반응물과의 비 부가방법(유기금속시약에 반응물을 부가하여 실시하는 normal method와 이 역순으로 부가되는 inverse method), 부가시의 온도, 반응시의 온도 그리고 반응시간 등 반응조건을 달리하고 반응물 처리를 위와 같은 방법으로 하여 5-cyano-2-methylpyridine

(1), 3-acetylpyridine, 5-acetyl-2-methylpyridine(6) 등을 얻었다.

6:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  9.04(d,  $\text{H}_6$ ), 8.14(two d,  $\text{H}_4$ ), 7.26(d,  $\text{H}_3$ ), 2.61(s, 3H), 2.13(s, 3H),  $J_{3,6}=0$  Hz,  $J_{3,4}=8$  Hz,  $J_{4,6}=2$  Hz; IR(Neat)  $1690\text{ cm}^{-1}$ (C=O Stretching)

**3-Cyanopyridine과 tert-Butylmagnesium Chloride의 반응.** 1.5 mol의 HCl(12 M)와 2-methyl-2-propanol 0.5 mol을 잘 섞어 분액깔대기에 넣고 1 분기량 혼든 후 내압을 제거하고 3분간 더 흔들어서 주었다. 완전히 두 층으로 분리하여 유기층을 포화 NaCl 용액 50 ml와  $\text{NaHCO}_3$  포화용액 50 ml로 세척하였다. 다시 물 40 ml 가량으로 세척한 후 포화 NaCl 40 ml로 세척하여 수층층을 제거하였다. 세척된 유기층을 단순 증류시켜 tert-butyl chloride을 얻었다. 무수 아르곤하에서 1.45 g의 Mg(57 mmol)와 6.2 ml의 tert-butyl chloride(57 mmol)을 써서 Grignard 시약을 합성하였다(이때 반응이 진행되지 않아 1,2-이브로모에탄올 약간 가하여 반응을 진행하였다.

위에서 조제된 Grignard 시약에 2 g의 3-cyanopyridine(19 mmol)을 50 ml 무수 에테르에 녹여 30분간 걸쳐 적가하였다. 반응온도를 서서히 높여 42시간 환류시키고 preparative TLC(에틸에테르: n-hexane=1:2)로 분리하여 2-tert-butyl-5-cyanopyridine(2) 54 mg와 4-t-butyl-3-cyanopyridine(4) 143 mg을 얻었고(전체수율 6%) 3-cyanopyridine 825 mg(최수율 41%)을 회수하였다.

2:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.76(d,  $\text{H}_6$ ), 7.90(two d,  $\text{H}_4$ ), 7.43(d,  $\text{H}_3$ ), 1.39(s, 9H),  $J_{3,6}=0$  Hz,  $J_{4,6}=2$  Hz,  $J_{3,4}=9$  Hz; IR(Neat)  $2230\text{ cm}^{-1}$ (C $\equiv$ ).  $R_f=0.64(\text{Et}_2\text{O}: n\text{-Hexane}=1:2)$

4:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.70(s,  $\text{H}_2$ ), 8.57(d,  $\text{H}_6$ ), 7.30(d,  $\text{H}_5$ ), 1.48(s, 9H),  $J_{2,5}=J_{2,6}=0$  Hz,  $J_{5,6}=6$  Hz; IR(Neat)  $2220\text{ cm}^{-1}$ (C $\equiv$  N).  $R_f=0.31(\text{Et}_2\text{O}: n\text{-Hexane}=1:2)$

**3-Cyanopyridine과 tert-Butyllithium의 반응.** 무수 아르곤 기류하에서 1 g의 3-cyanopyridine(9.6 mmol)과 tert-butyllithium 5 ml(2.3 M, 9.6 mmol)을 무수 에테르 용매하에서 inverse method로 실온에서 20시간 반응시켰다. 찬 증류수 150 ml로 반응을 정지시키고 유기층을 분리하고 수층층을 에테르로

5회 정도 추출하여 위 유기층과 한데 모아  $\text{MgSO}_4$ 로 건조, 여과시켜 감압농축하였다. 노란색의 혼합물을 preparative TLC(diethyl ether: n-hexane=1:2)로 분리하여 526 mg의 2-tert-butyl-5-cyanopyridine(2)을 얻었다(전체수율 34%).

**2-Cyanopyridine과 Methylmagnesium iodide의 반응.** Mg 1.45 g과 methyl iodide 3.6 ml로 57.6 mmol의  $\text{CH}_3\text{MgI}$ 을 같은 방법으로 만들고 2 g의 2-cyanopyridine(19.2 mmol)을 무수 에테르 40 ml에 녹여 Grignard 시약에 부가하여 60시간 환류시켜 반응을 완결하였다. 알과 같은 방법으로 반응물을 처리하여 얻은 저색의 혼합물을 preparative TLC(에틸에테르)로 분리하여 549 mg의 2-acetyl-pyridine(7)을 얻었다(전체수율 24%).

7:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.50(m,  $\text{H}_6$ ), 7.92~7.14(m, 3H), 2.65(s, 3H); IR(Neat)  $1720\text{ cm}^{-1}$ (C=O Stretching).  $R_f=0.73(\text{Et}_2\text{O})$

**2-Cyanopyridine과 Methylithium의 반응.** 반응 조건을 3-cyanopyridine과  $\text{CH}_3\text{Li}$ 의 반응과 같이 반응물을 처리하여 2-acetylpyridine(7)과 2-acetyl-6-methylpyridine(8)을 preparative TLC(에틸에테르)로 분리하였다.

8:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.82~7.10(m, 3H), 2.59(s, 3H), 2.70(s, 3H); IR(Neat)  $1700\text{ cm}^{-1}$ (C=O Stretching).  $R_f=0.80(\text{Et}_2\text{O})$

**4-Cyanopyridine과 Methylmagnesium iodide의 반응.** 4-cyanopyridine 2 g(19.2 mmol)과  $\text{CH}_3\text{MgI}$  (57.6 mmol)을 3-cyanopyridine과  $\text{CH}_3\text{MgI}$ 와 동일한 방법으로 반응시켜 암황색의 혼합물을 얻어 preparative TLC(에틸에테르)로 분리하여 667 mg의 4-acetyl pyridine(9)을 얻었다(전체수율 29%).

9:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.70(m, 2H), 7.64(m, 2H), 2.26(s, 3H); IR(Neat)  $1720\text{ cm}^{-1}$ (C=O Stretching).  $R_f=0.40(\text{Et}_2\text{O})$

**4-Cyanopyridine과 Methylithium의 반응.** 무수 아르곤하에서 무수 에테르 50 ml에 녹인 1 g의 4-cyanopyridine(9.6 mmol)을  $\text{CH}_3\text{Li}$  6 ml(1.6 M, 9.6 mmol)에  $-18^\circ\text{C}$ 에서 천천히 부가하고 18시간 동안 실온에서 반응시켜, 위와 같은 방법으로 처리하여 얻은 황색의 반응물을 preparative TLC(에틸아세테이트)로 분리하여 556 mg의 4-acetylpyridine(9)만을

얻었다(전체수율 48%).

4-cyanopyridine과 CH<sub>3</sub>Li의 비를 1:3과 1:8로 하여 노란색의 혼합물을 얻었다. 이 혼합물은 preparative TLC나 감압증류(3 mmHg, 85°C에서만 증류되었다.)에 의해서 분리되지 않았다. 단지 9만을 표준물질로 하고 이 혼합물을 GC(Schimazu GC-6A, column; 16ft×1/8 in, carbowax 20 M on chromosorb W, FI detector, inlet gas; 30 ml/min N<sub>2</sub>, injection temp. 80°C)에 의해 확인한 결과 4-acetyl pyridine(9, retention time 19.5 min)과 (10)(unknown, retention time, 20 min)이 47:45의 비율로 된 혼합물임을 알 수 있었다.

결과 및 고찰

Frank<sup>9</sup>의 보고에 의하면 3-cyanopyridine과 과량의 *n*-propylmagnesium bromide와의 반응에서는 4-위치의 선택에 의해 4-*n*-propyl-3-pyridyl *n*-propyl ketone을 얻었다고 설명하였다. 본 연구에서 3-cyanopyridine과 alkylmagnesium halide를 에틸에테르 용매하에서 환류시켰을 때, 유기금속화합물의 알킬

기에 따라 4-위치의 6-위치에서만 알킬기가 도입되는 것이 관찰되었다(Table 1). 2-위치에 알킬기가 치환되지 않는 것은 3-위치의 cyano기에 의해 입체적으로 매우 불리함을 알 수가 있다(Scheme 2). 알킬기가 크면 클수록 Flank의 결과와 일치한다.

3-위치 또는 5-위치에 전자를 끄는 기가 있는 pyridine 유도체의 경우에는 비교적 안정하여 분리가 매우 용이하다<sup>10-11</sup>. 본 연구에서 3-cyanopyridine과 *t*-BuMgCl의 반응에서 직접적으로 중간체를 분리할 수 있었고, <sup>1</sup>H-NMR에 의해 피리딘유도체의 proton peak 영역인 δ 7.0~9.5에서의 peak가 사라지고 δ 7.0 이하의 upfield에서 이중결합의 peak를 확인할 수 있었다. 이러한 중간체를 공기 중에서 산화시켜, 다시 <sup>1</sup>H-NMR로 확인해 본 결과 δ 8.7~8.5(m), 7.9~7.7(m), 7.4~7.2(m)의 전형적인 피리딘유도체의 peak

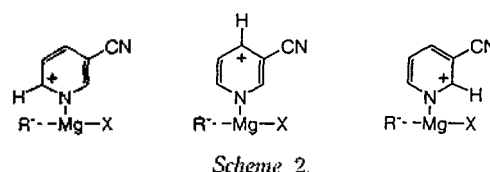


Table 1. Addition of organometallics to cyanopyridines

Entry No.	(2,3, or 4)-cyanopyridine	Reaction conditions				Overall yield (%)	Products (relative yield)
		Reagent (eq)	Temp. (a)°C	time (hr)	Method		Pyridine derivatives (%)
1	3	CH <sub>3</sub> MgI(3)	rt(rt)	60	n	20	5-CN-2-Me(10), 3-CN-4-Me(9), 3-Ac(81)
2	3	<i>t</i> -BuMgCl(3)	rt(rt)	42	n	6	2- <i>t</i> Bu-5-CN(27), 4- <i>t</i> Bu-3-CN(73), 41 <sup>b</sup>
3	3	CH <sub>3</sub> Li(1)	rt(rt)	20	i	24	5-CN-2-Me(10), 3-Ac(90)
4	3	CH <sub>3</sub> Li(1)	rt(rt)	18	n	22	5-CN-2-Me(8), 3-Ac(92)
5	3	CH <sub>3</sub> Li(1)	rt(-18)	20	i	27	5-CN-2-Me(5), 3-Ac(95)
6	3	CH <sub>3</sub> Li(3)	rt(-15)	24	i	13	5-CN-2-Me(8), 3-Ac(63), 5-Ac-2-Me(29)
7	3	<i>t</i> -BuLi(1)	rt(rt)	20	i	34	2- <i>t</i> Bu-5-CN, trace <sup>b</sup>
8	2	CH <sub>3</sub> MgI(3)	rt(rt)	60	n	24	2-Ac
9	2	CH <sub>3</sub> Li(1)	rt(-16)	18	i	19	2-Ac
10	2	CH <sub>3</sub> Li(1)	rt(-18)	18	i	25	2-Ac
11	2	CH <sub>3</sub> MgI(3)	rt(rt)	43	n	7	2-Ac(42), 2-Ac-6-Me(58)
12	4	CH <sub>3</sub> MgI(3)	rt(rt)	48	n	29	4-Ac
13	4	CH <sub>3</sub> Li(1)	rt(rt)	40	i	24	4-Ac
14	4	CH <sub>3</sub> Li(1)	rt(-18)	18	i	48	4-Ac
15	4	CH <sub>3</sub> Li(3)	rt(rf)	40	i	26 <sup>c</sup>	4-Ac(47), unknown(45)
16	4	CH <sub>3</sub> Li(8)	rt(rf)	43	n	28 <sup>c</sup>	4-Ac, unknown

rf: reflux, rt: room temperature, n: normal addition, i: inverse addition, a: dropping temperature, b: recovered yield, c: mixture yield.

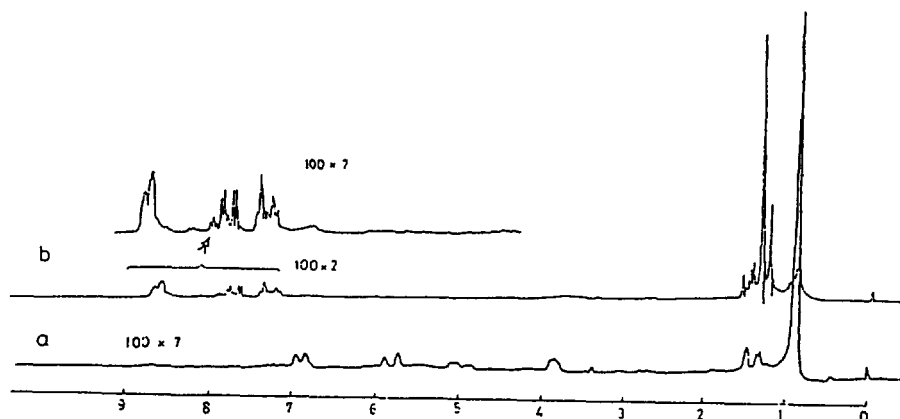


Fig. 1.  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of 3-cyanodihydropyridine intermediate. a: Dihydropyridine, b: 3-cyanopyridine.

가 다시 나타나므로써 중간체인 dihydropyridine 유도체를 확인할 수 있었다(Fig. 2).

피리딘유도체와 alkyllithium과의 반응은 Grignard 시약과는 다른 위치 선택성을 보인다(Table 1). Meyers<sup>26</sup>의 연구결과에 의하면 bulky alkyllithium과의 반응에서 kinetically favor한 위치에 첨가가 일어난다고 설명하고 있다. 즉, 피리딘의 질소원자에 가까운 탄소가 가장 유리하게 반응한다. 3-Cyanopyridine 경우도 Meyers의 결과와 유사한 경향을 보인다(Table 1). 즉, 피리딘유도체와 organolithium의 반응에서는 주로 2-위치와 6-위치에 지향되며, *t*-BuLi과 3-cyanopyridine과의 반응에서는 6-위치에 kinetically addition이 일어났다. Organolithium과 3-cyanopyridine과의 반응에서도 Grignard 시약과의 반응과 같이  $^1\text{H-NMR}$ 에 의해서 dihydropyridine 유도체를 확인할 수 있었다.

2-cyano와 4-cyanopyridine 유도체와 organometallics와의 반응은 cyano기에만 반응하고 피리딘고리에는 반응하지 않았다. 단지 3배의 methyl lithium을 이용했을 때는 2-위치에 치환된 2-acetyl-6-methylpyridine을 28%(relative yield)를 얻을 수 있었다. 즉 2- 또는 4-cyanopyridine의 경우에는 알킬기가 cyano기에 첨가되는 경우와 피리딘고리에 첨가되는 경우의 경쟁반응에서 피리딘고리는 deactivation되고 cyano기가 먼저 반응한 것으로 보여진다.

결론적으로 cyanopyridine 유도체와 유기금속과의

반응에서 3-cyanopyridine의 경우에 pyridine 고리가 가장 활성화되고, 2- 또는 4-cyanopyridine의 경우는 cyano기가 pyridine 고리보다 더 활성화된다. 위치 선택적인 경향은 alkylmagnesium halide가 4-cyanopyridine이 가장 우선하고, alkyllithium의 경우에는 6-cyanopyridine이 가장 우선하며, 알킬기가 클수록 위치선택성이 커진다.

본 연구는 교육부학술연구조성비의 지원과 일부 문교부 기초과학연구비(BSRI-92-308)의 지원으로 이루어진 것으로 이에 깊은 감사를 드립니다.

#### 인 용 문 헌

1. P. R. Sleath, A. L. Handlon, and N. J. Oppenheimer, *J. Org. Chem.*, **56**, 3508 (1991).
2. R. Amann and D. Spitzner, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **30**, 1320 (1991).
3. J. Barluenga, F. J. Gonzalez, and R. P. Carlon, *J. Org. Chem.*, **56**, 6751 (1991).
4. P. E. Joos, E. L. Esmans, R. A. Domminse, J. A. Lepoivre, and F. C. Alderweireldt, *Nucleosides and Nucleotides*, **10**(1~3), 323 (1991).
5. J. Kobayashi, T. Murayama, S. Kosuge, F. Kanda, M. Ishibashi, H. Kobayashi, Y. Ohizumi, T. Ohta, and S. Nozoe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 3301 (1990).
6. (a) J. G. Cannon, J. C. Kim, and M. A. Aleem, *J. Med. Chem.*, **15**, 348 (1972); (b) J. G. Cannon,

- T. Lee, and H. D. Goldman, *J. Med. Chem.*, **23**, 1 (1980).
7. (a) K. Schofield, "Heteroaromatic Nitrogen Compounds. Pyrroles and Pyridines", Plenum Press; pp. 162~163, 379~384, New York, (1967); (b) W. E. Parhams and R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.*, **42**, 257 (1977).
8. (a) Paradisi "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 4, Chapter 2.1, B. M. Trost and I. Fleming Eds., Pergamon; Oxford (1991) Vol. 4: pp. 423~450; (b) A. I. Meyers and R. A. Gabel, *J. Org. Chem.*, **47**, 2633 (1982); (c) M. Reuman and A. I. Meyers, *Tetrahedron*, **41**, 837 (1985).
9. R. L. Frank and C. Weatherbee, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3482 (1948).
10. C. S. Giam and J. L. Stout, *Chem. Communi.*, 478 (1970).
11. S. G. Davies and M. R. Shipton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 757 (1991).
12. R. F. Francis, W. Davis, and J. T. Wisener, *J. Org. Chem.*, **39**, 59 (1974).
13. R. F. Francis, J. T. Wisener, and J. M. Paul, *Chem. Communi.*, 1420 (1971).
14. D. Bryce-Smith, P. J. Morris, and B. J. Wakefield, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1977 (1976).