



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0026249

(43) 공개일자 2015년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 37/88 (2006.01) C07C 39/26 (2006.01)

C07C 39/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0104819

(22) 출원일자 2013년09월02일

심사청구일자 2013년09월02일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

천철홍

경기도 오산시 운암로 45, 404동 1702호(오산동, 운암주공4단지아파트)

이춘영

서울 마포구 와우산로29라길 26, (서교동)

안수진

충남 서산시 안건로 365-10, 110동 702호 (읍내동, 서산롯데캐슬)

(74) 대리인

특허법인충현

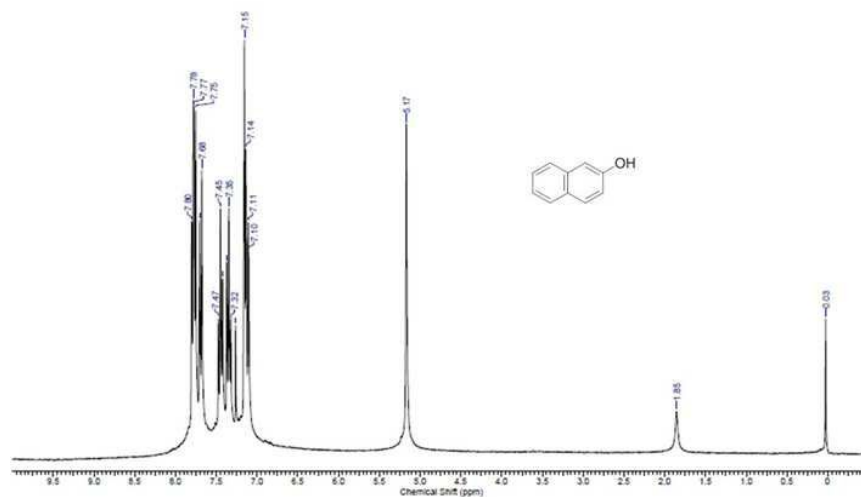
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 히드록시아렌 붕소산 화합물의 열적 탈붕소수소화 및 이를 이용하여 페놀계 화합물의 오르소 또는 메타 위치에 작용기를 도입시킨 히드록시아렌 화합물의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 히드록시아렌 붕소산 화합물의 열적 탈붕소수소화를 이용하여 페놀계 화합물의 오르소 또는 메타 위치에 작용기를 도입시킨 히드록시아렌의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 페놀의 오르소 또는 파라 위치를 붕소산으로 치환시킨 후, 오르소 또는 메타 위치에 작용기를 도입시켜 히드록시아렌 붕소산 화합물을 제조하고, 열적 탈붕소수소화를 이용하여 상기 붕소산을 제거함으로써 페놀로부터 오르소 또는 메타 위치에 작용기가 도입된 히드록시아렌 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 히드록시아렌 화합물의 제조방법은 팔라듐이나 이리듐과 같은 금속촉매를 필요로 하지 않으며, 강한 산 또는 염기조건, 저온 반응 및 무수조건의 반응과 같은 까다로운 공정을 필요로 하지 않으므로 경제적이고, 간단하게 페놀로부터 오르소 또는 메타 위치에 작용기를 도입시킨 히드록시아렌 화합물을 제조할 수 있다.

대표도 - 도1

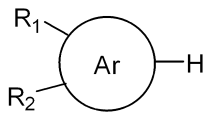


특허청구의 범위

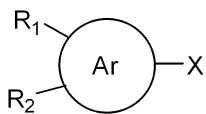
청구항 1

하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 디메틸설폭사이드 용매하에서 80-200 ℃로 반응시킴으로써 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에서,

Ar은 페놀, 나프톨, 안트라세놀, 페날레놀, 파이레놀 및 바이나프톨 중에서 선택되고,

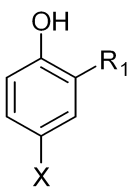
R₁, R₂는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6의 알킬기, C7-C15의 알킬기, C2-C10의 알켄기, C1-C6의 알콕시기, C2-C8의 알킬에스터, C2-C10의 알킬알콜기, C3-C9의 트리알킬실릴기, C1-C8의 알킬아민기 중에서 선택되며,

상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보롤기 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택된다.

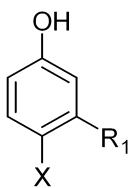
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 [화학식 2]는 하기 [화학식 3] 내지 [화학식 9] 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법:

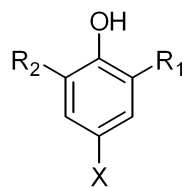
[화학식 3]



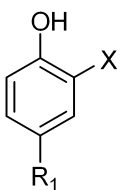
[화학식 4]



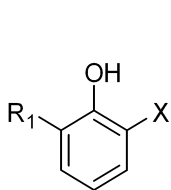
[화학식 5]



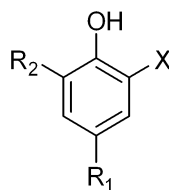
[화학식 6]



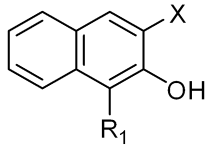
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 9]



상기 [화학식 3] 내지 [화학식 9]에서,

R_1 , R_2 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6의 알킬기, C7-C15의 알킬기, C2-C10의 알켄기, C1-C6의 알콕시기, C2-C8의 알킬에스터, C2-C10의 알킬알콜기, C3-C9의 트리알킬실릴기, C1-C8의 알킬아민기 중에서 선택되며,

상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보롤기 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택된다.

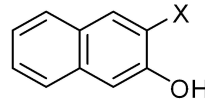
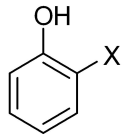
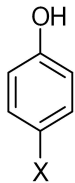
청구항 3

제2항에 있어서, 상기 [화학식 3] 내지 [화학식 9]는 하기 [화학식 10] 내지 [화학식 11]로부터 선택되는 어느 하나에 R_1 및 R_2 로 표시되는 치환기 중에서 선택되는 하나 이상을 도입시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법:

[화학식 9]

[화학식 10]

[화학식 11]



상기 R_1 , R_2 는 수소, 할로젠, C1-C6의 알킬기, C7-C15의 알킬기, C2-C10의 알켄기, C1-C6의 알콕시기, C2-C8의 알킬에스터, C2-C10의 알킬알콜기, C3-C9의 트리알킬실릴기, C1-C8의 알킬아민기 중에서 선택되며,

상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보롤기 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택된다.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 R_1 , R_2 는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 노말프로필, 이소프로필, 노말부틸, 이소부틸, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 하이드록시, 에테닐, 프로페닐, 페닐, 나프틸, 나프톨, 트리에틸실릴, 트리메틸실릴기로 구성된 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 반응은 1-36시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 반응은 물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 염기촉매를 더 포함하여 반응성을 향상시키는 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 X는 친전자성 방향족 치환반응을 차폐하는 블록킹 그룹인 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 X는 히드록시아렌 그룹의 메타위치에 작용기를 도입시킬 수 있는 다이렉팅 그룹인 것을 특징으로 하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 오르소 또는 파라 히드록시아렌 붕소산 화합물의 열적 탈붕소수소화 및 이를 이용하여 페놀계 화합물의 오르소 또는 메타 위치에 작용기를 도입시킨 히드록시아렌의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 페놀의 오르소 또는 파라 위치를 붕소산으로 치환시킨 후, 오르소 또는 메타 위치에 작용기를 도입시켜 히드록시아렌 붕소산 화합물을 제조하고, 열적 탈붕소수소화를 이용하여 상기 붕소산을 제거함으로써 페놀로부터 오르소 또는 메타 위치에 작용기가 도입된 히드록시아렌 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

페놀 및 페놀 유도체는 현대 화학에서 매우 중요한 화합물로 간주되고 있으며, 재료과학에서 의약 화학 전반에 걸쳐 주요한 전구체로 널리 사용되고 있다. 이와 같은 중요성으로 인해 페놀에 위치선택적으로 작용기를 도입하는 방법의 개발에 관한 많은 연구가 진행되어 왔다. 가장 대표적으로 페놀에 작용기를 도입하는 방법은 친친전자성 방향족 치환(electrophilic aromatic substitution; EAS) 반응이다. 그러나, 이 반응을 통해서 파라 위치에 작용기를 도입된 페놀 유도체는 쉽게 합성할 수 있지만, 그 이외의 위치에 작용기를 도입된 페놀, 특히 메타-위치에 치환체가 도입된 페놀의 합성법은 거의 개발되지 않았다.

[0003]

페놀의 메타(meta-) 위치에 작용기를 도입시키는 방법으로는 최근까지 몇 가지 방법이 도입되었다. Oishi 그룹에서는 트리카보닐 크롬이 치환된 방향족 고리를 이용하여 오르소 또는 메타 위치에 작용기가 도입된 페놀 화합물을 개시하고 있다. 그러나, 상기와 같은 방법은 반응에 n-부틸리튬을 사용하여 극저온에서 반응을 진행하여야 하며, 폭발성이 있어 주의를 요하는 등 반응조건이 까다롭고, 촉매제 등 여러 가지 시약을 함께 넣어주기 때문에 많은 부산물이 생기는 단점이 있다[Tetrahedron Lett. 1982, 23, 1605-1608].

[0004]

한편, Stahl 그룹에서는 시클로헥세논 유도체를 팔라듐 촉매 또는 팔라듐촉매/리간드 하에서 반응시켜 페놀화합물을 얻는 방법을 개시하고 있으며[a)Angew. Chem. 2013, 125, 3760-3763; b)Angew. Chem., Int. Ed. 2013, 52, 3672-3675], Hartwig 그룹에서는 이리듐 촉매하에서 아렌 화합물을 아릴보론에스터와 반응시켜 메타 위치에 작용기가 도입된 아렌화합물을 얻는 방법을 개시하고 있다. 그러나 상기와 같은 방법은 팔라듐 또는 이리듐과 같은 금속촉매를 필요로 하여, 금속 촉매에 의한 부반응이 발생되고, 반응이 종료된 이후에 금속을 제거하여도 완전히 제거되지 않고 잔존하는 금속이 있어 금속에 의한 독성문제가 발생하는 등 여러 가지 문제점을 가지고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005]

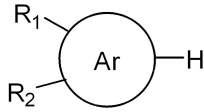
본 발명이 해결하고자 하는 과제는 오르소 또는 파라 히드록시아렌 붕소산 화합물의 열적 탈붕소수소화를 이용하여 히드록시아렌 화합물의 메타 또는 파라 위치에 작용기를 도입하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

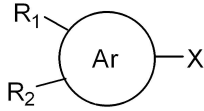
[0006]

상기 상술한 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 디메틸설폭사이드 용매 하에서 80-200 ℃로 반응시킴으로써 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법을 제공한다:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에서,

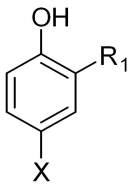
Ar은 페놀, 나프톨, 안트라세놀, 페날레놀, 파이레놀 및 바이나프톨 중에서 선택되고,

R₁, R₂는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6의 알킬기, C7-C15의 알킬기, C2-C10의 알켄기, C1-C6의 알콕시기, C2-C8의 알킬에스터, C2-C10의 알킬알콜기, C3-C9의 트리알킬실릴기, C1-C8의 알킬아민기 중에서 선택되며,

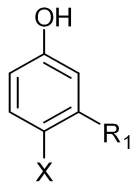
상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보롤기 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택된다.

본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 [화학식 2]는 하기 [화학식 3] 내지 [화학식 9] 중에서 선택될 수 있다:

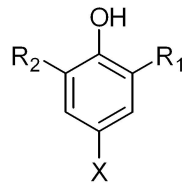
[화학식 3]



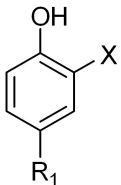
[화학식 4]



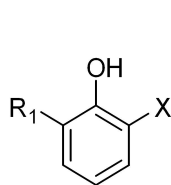
[화학식 5]



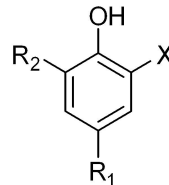
[화학식 6]



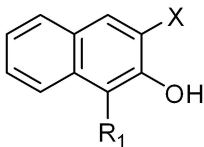
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 9]



상기 [화학식 3] 내지 [화학식 9]에서,

R₁, R₂는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6의 알킬기, C7-C15의 알킬기, C2-C10의 알켄기, C1-C6의 알콕시기, C2-C8의 알킬에스터, C2-C10의 알킬알콜기, C3-C9의 트리알킬실릴기, C1-C8의 알킬아민기 중에서 선택되며,

상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보롤기 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택된다.

- [0025] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 R_1 , R_2 는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 노말프로필, 이소프로필, 노말부틸, 이소부틸, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 하이드록시, 에테닐, 프로페닐, 페닐, 나프틸, 나프톨, 트리에틸실릴, 트리메틸실릴기로 구성된 군 중에서 선택될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 다른 일 실시예에 의하면, 상기 반응은 수분에 노출된 조건에서 1-36시간 동안 수행하여 제조될 수 있는데,
- [0027] 상기 수분은 붕소산과 시그마결합 치환을 일으키므로 반응에 첨가되는 것이 바람직하다.
- [0028] 한편, 본 발명에 따른 탈붕소산소화 반응은 염기촉매를 더 포함할 수 있다. 본 발명에 따르면 히드록시아렌 화합물의 파라위치에 결합된 상기 X에 따라 반응성이 달라질 수 있는데, 반응성을 높여주기 위하여 염기촉매를 더 포함할 수 있다. 예를 들어 X가 피나콜보로닐에스터이면, 탈붕소산소화 반응이 느려질 수 있는데, 상기 반응에 탄산칼륨을 더 포함시킴으로써 반응에 걸리는 시간을 크게 단축할 수 있다. 즉, 12-24시간 소요되던 반응을 1-2 시간 내에 모두 이루어지도록 할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 다른 일 실시예에 의하면, 상기 X는 친전자성 방향족 치환반응을 차폐하는 블록킹 그룹일 수 있으며,
- [0030] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 X는 히드록시아렌 그룹의 메타위치에 작용기를 도입시킬 수 있는 다이렉팅 그룹일 수 있다.

발명의 효과

- [0031] 본 발명에 따른 페놀로부터 히드록시아렌 화합물을 제조하는 방법은 붕소산을 이용하여 페놀의 오르소 또는 파라 위치를 블록킹하여, 페놀의 오르소 또는 메타 위치에 작용기를 도입시키고, 상기 작용기가 도입된 히드록시아렌 붕소산 화합물을 디메틸설폭사이드를 용매로하여 80-200 °C로 가열함으로써 손쉽게 붕소산이 제거된 히드록시아렌 화합물을 제조할 수 있다. 본 발명에 따른 히드록시아렌 화합물의 제조방법은 팔라듐이나 이리듐과 같은 금속촉매를 필요로 하지 않으며, 강한 산 또는 염기조건, 저온 반응 및 무수조건의 반응과 같은 까다로운 공정을 필요로 하지 않으므로 경제적이고, 간단하게 페놀로부터 오르소 또는 메타위치에 작용기를 도입시킨 히드록시아렌 화합물을 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 본 발명의 실시예 1에 따른 2-나프톨의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 2은 본 발명의 실시예 2에 따른 페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 3은 본 발명의 실시예 3에 따른 2-메톡시페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 4는 본 발명의 실시예 4에 따른 2-메틸페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 5는 본 발명의 실시예 5에 따른 2-플루오로페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 6은 본 발명의 실시예 6에 따른 4-플루오로페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 7은 본 발명의 실시예 7에 따른 4-클로로페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 8은 본 발명의 실시예 8에 따른 4-브로모페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.
- 도 9는 본 발명의 실시예 9에 따른 (R)-2,2'-디히드록시-1,1'-바이나프틸의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear

magnetic resonance spectrum)이다.

도 10은 본 발명의 실시예 10에 따른 2-브로모페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.

도 11은 본 발명의 실시예 11에 따른 2,6-디브로모페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.

도 12a는 실시예 12.1의 5-메톡시-1-트리에틸실릴-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤젠의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이며, 도 12b는 실시예 12.2의 3-(트리에틸실릴)페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.

도 13은 실시예 13의 메타-아이오도페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.

도 14a는 실시예 14.1의 4-(벤조[d][1,3,2]디옥사보롤-2-일)페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이며, 도 14b는 실시예 14.2의 4-(1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌-2(3H)-일)페놀의 ^1H -핵자기공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance spectrum)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

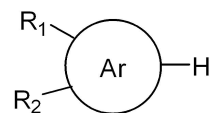
[0033] 일반적으로 붕소산 화합물의 탈 붕소수소화 반응은 금속을 이용한 짝지움 반응에서 가장 흔한 부반응 중의 하나지만, 대부분의 경우 금속촉매가 배제된 환경에서는 붕소산 화합물은 안정하다고 알려져 있다. 이러한 특성을 기초로 하여 오르소, 파라-페놀 붕소산 화합물들이 각각 100여 종 이상이 상업적으로 판매되고 있는 상황이다. 뿐만 아니라, 이와 같은 탈붕소수소화 반응의 구체적인 반응 매커니즘과 반응 인자에 대한 연구는 거의 진행되지 않았으며, 또한 유기화학에 있어서 유용성 있는 반응으로 간주되지 않았었다.

[0034] 그러나, 본 발명자들은 붕소산의 탈붕소수소화에 대한 반응 메커니즘 및 최적 반응조건에 대하여 예의 노력한 결과, 오르소, 파라-페놀 붕소산이 금속이 배제된 환경의 특정 용매하에서 용매의존성을 가지며, 쉽게 탈붕소수소화 반응을 진행한다는 것을 발견하였다. 특히 상기 반응은 히드록시기를 가지는 오르소, 파라-페놀 붕소산에서만 진행되는 것으로, 페놀의 히드록시기를 보호기로 보호시킨 경우에는 탈 붕소화가 진행되지 않았다. 이에 본 발명자들은 탈붕소수소화 반응을 이용하여 페놀계 화합물의 오르소 또는 메타 위치에 선택적으로 작용기를 손쉽게 도입시킬 수 있는 방법을 개발하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0035] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

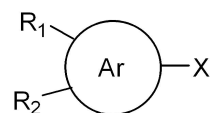
[0036] 본 발명은 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 디메틸설폭사이드 용매하에서 80-200 °C로 반응시킴으로써 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 히드록시아렌 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0037] [화학식 1]



[0038]

[0039] [화학식 2]



[0040]

[0041] 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에서,

[0042] Ar은 페놀, 나프톨, 안트라세놀, 페날레놀, 파이레놀 및 바이나프톨 중에서 선택되고,

[0043] R₁, R₂는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6의 알킬기, C7-C15의 알킬기, C2-C10

의 알켄기, C1-C6의 알콕시기, C2-C8의 알킬에스터, C2-C10의 알킬알콜기, C3-C9의 트리알킬실릴기, C1-C8의 알킬아민기 중에서 선택되며,

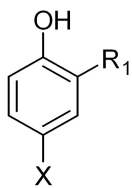
[0044] 상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보로닐 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택된다.

[0045] 본 발명에 따르면, 상기 반응은 용매로 디메틸설폭사이드를 사용하는 것이 반응수율이 높고, 짧은 시간에 탈붕소수소화 반응이 이루어지므로 매우 바람직하나 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 디메틸포름아미드를 용매로 사용하는 경우에도 반응은 진행되나, 반응시간이 길며, 수율이 낮으므로 바람직하지 않다.

[0046] 또한, 상기 탈붕소수소화는 80-200 °C에서 1-48 시간 동안 반응시킴으로써 수행될 수 있으며, 바람직하게는 100-140 °C에서 1-24 시간 동안 반응시킴으로써 수행될 수 있고, 더욱 바람직하게는 110-130 °C에서 1-4 시간 동안 반응시키는 것이 반응시간이 짧으면서도 반응 수율이 높으므로 바람직하다.

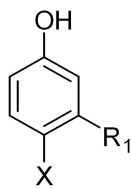
[0047] 본 발명에 따르면, 상기 [화학식 2]는 하기 [화학식 3] 내지 [화학식 9] 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다:

[0048] [화학식 3]

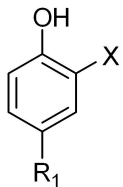


[0049]

[화학식 4]

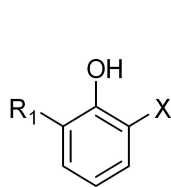


[0050] [화학식 6]

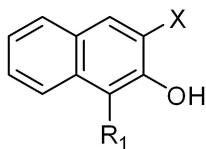


[0051]

[화학식 7]



[0052] [화학식 9]



[0053]

[0054] 상기 [화학식 3] 내지 [화학식 9]에서,

[0055] R₁, R₂는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6의 알킬기, C7-C15의 알킬기, C2-C10의 알켄기, C1-C6의 알콕시기, C2-C8의 알킬에스터, C2-C10의 알킬알콜기, C3-C9의 트리알킬실릴기, C1-C8의 알킬아민기 중에서 선택되며,

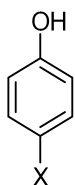
[0056] 상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보로닐 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택될 수 있다.

[0057] 상기 [화학식 3] 내지 [화학식 9]는 하기 [화학식 10] 내지 [화학식 11]로부터 제조될 수 있다.

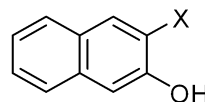
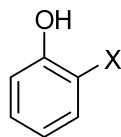
[0058] [화학식 9]

[화학식 10]

[화학식 11]



[0059]



[0060] 상술한 바와 같이, 상기 X는 히드록시보로닐, 피나콜보로닐에스터, 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐, 벤조[1,3,2]디옥사보로닐 및 2,3-디하이드로-1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌기 중에서 선택될 수 있는데,

[0061] 상기 X가 2-피라졸-5-닐아닐린보로닐기인 화합물은 상기 X가 히드록시보로닐인 화합물을 유기용매하에서 2-피라졸-5-닐아닐린과 반응시켜 제조될 수 있다.

[0062] 본 발명에 의하면, 상기 R₁, R₂는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 노말프로필, 이소프로필, 노말부틸, 이소부틸, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 하이드록시, 에테닐, 프로페닐, 페닐, 나프틸, 나프톨, 트리메틸실릴, 트리메틸실릴기로 구성된 군 중에서 선택될 수 있다.

[0063] 상기 반응은 수분에 노출된 조건에서 1-36시간 동안 수행하여 제조될 수 있는데,

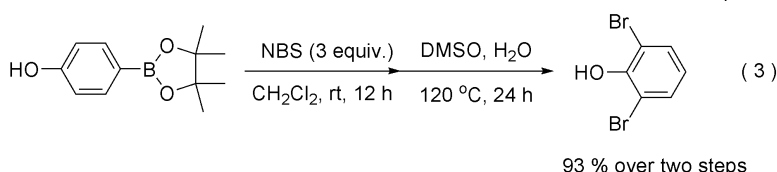
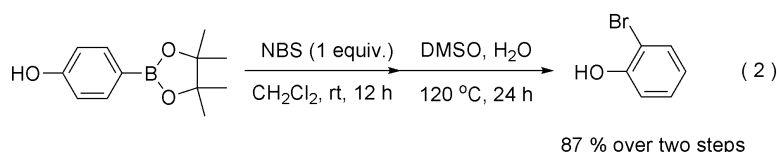
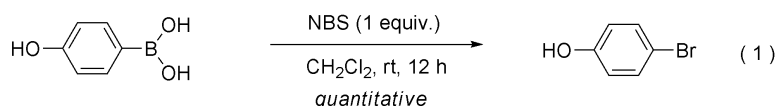
[0064] 상기 수분은 붕소산과 시그마결합 치환을 일으키므로 반응에 첨가되는 것이 바람직하다.

[0065] 한편, 상기 X는 친친전자성 방향족 치환 반응이 이루어지지 못하도록 차폐하는 블록킹 그룹으로 작용할 수 있다.

[0066] 상기 X가 블록킹 그룹으로 작용하면, 히드록시 아렌 붕소산 화합물의 오르소 위치에 작용기를 도입시킬 수 있으며, 본 발명에 따른 탈붕소수소화 반응을 통해 오르소위치에 작용기가 도입된 히드록시아렌 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들어, p-페놀 붕소산 화합물에 N-브로모숙신이미드(N-bromosuccinimide; 이하 NBS)를 첨가하여 페닐링에 브롬을 치환시키면, 일반적으로 하기 [반응식 1]의 (1)에 나타낸 바와 같이, 붕소산이 결합되어 있던 파라 위치에 브롬이 정량적으로 치환되게 된다. 반면, 붕소산을 피나콜보로닐에스터로 바꾸었더니, 브로모탈붕소반응을 막을 수 있었고, 붕소산이 효과적으로 블록킹 그룹으로 작용할 수 있다는 것을 증명하였다. 하기 [반응식 1]의 (2)에 나타낸 바와 같이 피나콜보로닐에스터에 의해, 브롬은 파라 위치로 치환되지 못하고, 메타 위치에 높은 수율로 치환되었다. 이어, 본 발명에 따라 수분이 함유된 디메틸설폭사이드 용매 하에서 120 °C로 24 시간 반응시킴으로써 피나콜보로닐에스터 역시 탈붕소수소화가 이루어져 금속 촉매 또는 강한 산이나 염기가 배제된 조건에서 메타 위치에 작용기를 도입시킨 히드록시아렌 화합물을 얻을 수 있다.

[0067] 본 발명에 따른 붕소산 블록킹 그룹은 과량의 NBS가 존재하는 환경에서도 매우 안정적이고 효율적인 블록킹 그룹으로 작동할 수 있다. 하기 [반응식 1]의 (3)에 나타낸 바와 같이 과량의 NBS가 첨가된 조건에서 2,6 위치에 브롬이 안정적으로 치환되었으며, 이어 탈붕소수소화 반응을 통해 붕소산 블록킹 그룹을 제거함으로써 2,6-디브로모페놀을 높은 수율로 얻을 수 있다.

[0068] [반응식 1]



[0069]

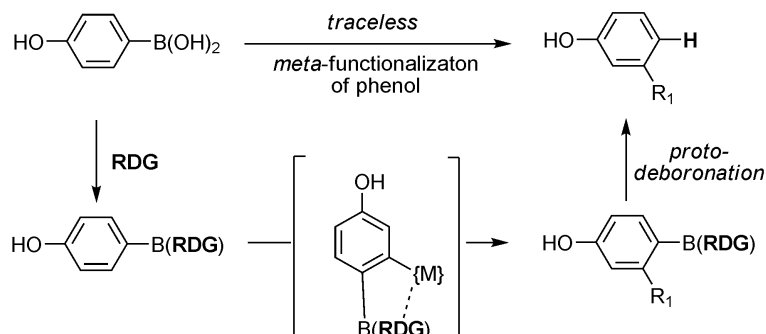
[0070] 또한, 본 발명은 상기 히드록시아렌 붕소산 화합물의 상기 X를 제거가능한 지향성기(removable directing group; 이하 RDG)로 치환시키는 단계를 더 포함할 수 있으며,

[0071] 상기 X는 히드록시아렌 그룹의 메타 위치에 작용기를 도입시킬 수 있는 다이렉팅 그룹(directing group)으로 작용할 수 있다.

[0072] 상기 X가 다이렉팅 그룹으로 작용하면, 히드록시 아렌 붕소산 화합물의 메타 위치에 작용기를 도입시킬 수 있으

며, 본 발명에 따른 탈붕소수소화 반응을 통해 메타 위치에 작용기가 도입된 히드록시아렌 화합물을 제조할 수 있으며, 이를 하기 [반응식 2]에 나타내었다. 다만 이 경우, 본 발명에 의하면, 붕소산 자체를 다이렉팅 그룹으로 적용시키기를 어렵고, 하기 [반응식 2]와 같이 붕소산에서 쉽게 제거할 수 있는 다이렉팅기(removable directing group; RDG)를 도입한 후에 이를 이용하여 붕소산화합물과 인근에 위치한 탄소에 작용기를 도입시켜 궁극적으로 메타 위치에 치환체가 도입된 페놀유도체를 합성할 수 있다.

[반응식 2]



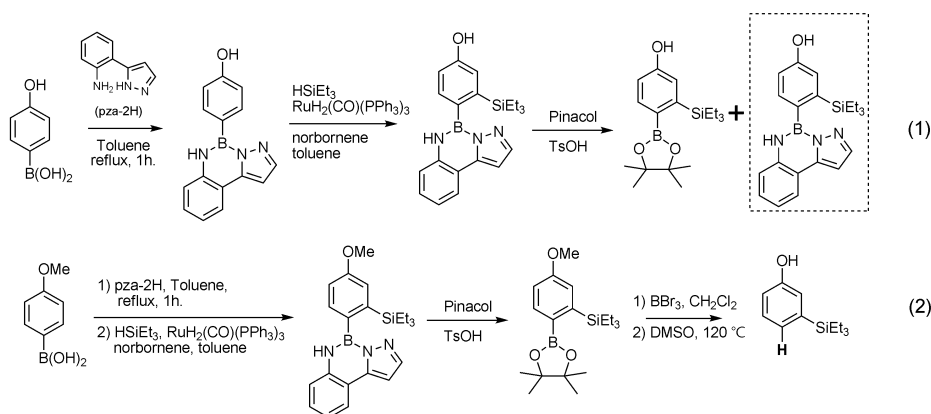
즉, 다이렉팅기를 도입한 B(RDG)와 {M} 사이에 오르소-C-H 기능화가 이루어져, 파라 위치의 붕소산화합물과 인근한 위치의 탄소에 작용기를 도입시킬 수 있고, 순차적으로 다이렉팅기와 붕소산을 모두 제거하여 궁극적으로 메타 위치에 작용기가 도입된 페놀 유도체를 도입할 수 있다.

상기 다이렉팅기(RDG)는 2-피라졸-5-닐아닐린일 수 있다.

상기 2-피라졸-5-닐아닐린(2-pyrazol-5-ylaniline; pza)을 사용한 반응은 하기 [반응식 3]으로 좀 더 상세하게 설명할 수 있다.

상기 2-피라졸-5-닐아닐린(2-pyrazol-5-ylaniline; pza)을 사용하는 반응은 히드록시아렌 붕소산 그룹의 히드록시기를 보호기로 보호한 후 반응시키는 것이 바람직한데, 히드록시기를 보호하지 않으면, 하기 [반응식 3]의 (1)과 같이 히드록시아렌 화합물의 파라위치가 피나콜보로닐에스터기로 치환된 형태와 2-피라졸-5-닐아닐린붕소산기가 그대로 붙어있는 형태가 모두 생성될 수 있어 히드록시기를 보호시킨 후 반응하는 것이 바람직하다.

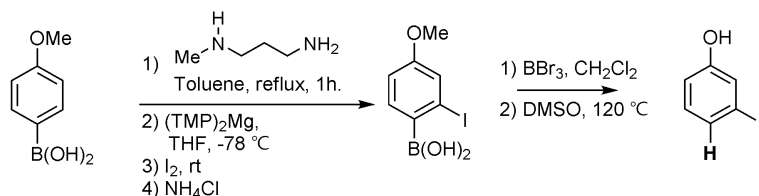
[반응식 3]



상기 [반응식 3]의 (2)와 같이, 히드록시기를 보호시키고, 붕소산에 다이렉팅기를 도입시킨 후, 메타 위치에 작용기를 도입시킬 수 있다. 이후, 순차적으로 붕소산에 도입시켰던 다이렉팅기를 제거하고, 히드록시를 보호한 보호기를 탈보호시킨 후, 본 발명에 따른 디메틸설폭사이드 용매하에서 가열하여 탈붕소수소화 반응을 진행시켜 메타위치에 작용기를 도입시킨 히드록시아렌 화합물을 제조할 수 있다.

또한, 메타 위치에 치환체가 도입된 페놀 유도체는 마그네슘을 이용한 오르소-메탈레이션과 순차적인 I₂와의 반응을 통해서 요오드 화합물을 완성한 후, 다이렉팅기와 붕소산을 모두 제거하는 반응을 통해서도 합성될 수 있으며, 이를 하기 [반응식 4]에 나타내었다.

[0083] [반응식 4]



[0084]

[0085] 상기 [반응식 4]에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따라 히드록시아렌 붕소산 화합물의 히드록시기를 보호기로 보호시키고, 붕소산에 다이렉팅기로 N-메틸-1,3-프로판디아민을 도입시킨 후, 순차적으로 (TMP)₂Mg (TMP=2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘)과 I₂를 반응시켜 히드록시기가 보호된 아렌 붕소산 화합물의 메타 위치에 요오드를 치환시킬 수 있다. 이어, 다이렉팅기를 제거하고, 히드록시기를 보호시킨 보호기를 제거한 후, 본 발명에 따른 열적 탈붕소수소화반응을 이용하여 붕소산기를 수소로 치환시켜 메타 위치에 요오드가 도입된 히드록시아렌 화합물을 제조할 수 있다.

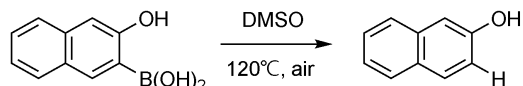
[0086] 한편, 본 발명에 따른 열적 탈붕소수소화는 붕소산 화합물의 루이스 산도에 따라 반응속도가 영향 받을 수 있다. 좀 더 구체적으로, 루이스 산도가 낮은 경우에는 반응성이 저하될 수 있으며, 루이스 산도가 높을 경우에는 반응속도가 향상될 수 있다.

[0087] 상기와 같이 루이스 산도에 따라 반응성이 저하되는 경우에는 염기촉매를 넣어 반응성을 향상시킬 수 있으며, 통상적으로 사용하는 염기촉매를 사용할 수도 있으나 바람직하게는 탄산칼륨일 수 있다.

[0088] 예를 들어, 카테콜보로닐, 디아미노나프탈렌 보로닐 및 피나콜보로닐에스테르기가 있는 히드록시 아렌의 경우, 탄산칼륨을 첨가하지 않은 디메틸설폭사이드, air 및 120 °C 조건하에서는 탈붕소수소화 반응에 걸리는 시간이 24 시간을 초과하나, 탄산칼륨을 첨가한 같은 조건의 반응에서는 2 시간 이내에 탈붕소수소화가 이루어질 수 있다.

[0089] 실시예.

[0090] 실시예 1. 2-나프톨의 제조

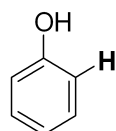


[0091]

[0092] 반응용기에 DMSO 1 ml 및 3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 0.20 mmol을 넣고 120 °C로 교반하여 탈붕소수소화를 시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 반응을 종료시킨 후, 에테르로 추출하였다. 유기층을 간수로 씻어주고, 건조제(마그네슘설페이트)로 건조시킨 후 감압 농축한 뒤, 헥산:에틸아세테이트=5:1인 용매를 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토 그래피법을 이용하여 분리하여 목적하는 화합물을 얻었다.

[0093] Yield: 28 mg, 98 %; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.42 Hz), 7.36 (t, J = 7.14 Hz), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.17 (s, 1H).

[0094] 실시예 2. 페놀의 제조



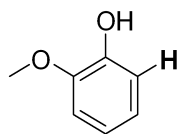
[0095]

[0096] 3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 2-히드록시페닐붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0097] Yield: 18 mg, 95 %; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 6.79-6.68

(m, 3H).

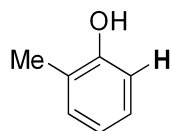
실시예 3. 2-메톡시페놀의 제조



3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 2-히드록시-3-메톡시페닐붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

Yield: 23 mg, 93 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.92-6.85 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 3H), 3.73 (s, 3H).

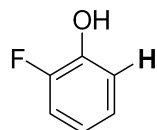
실시예 4. 2-메틸페놀의 제조



3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 2-히드록시-3-메틸페닐붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

Yield: 21 mg, 96 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).

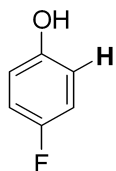
실시예 5. 2-플루오로페놀의 제조



3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 3-플루오로-2-히드록시페닐붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

Yield: 20. mg, 91 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.14-7.04 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 2H), 6.80-6.69 (m, 1H).

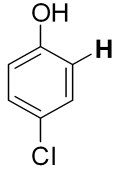
실시예 6. 4-플루오로페놀의 제조



3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 5-플루오로-2-히드록시페닐붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0113] Yield: 21 g, 94 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 7.01-6.90(m, 2H) 6.76-6.67 (m, 2H).

[0114] 실시예 7. 4-클로로페놀의 제조

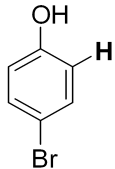


[0115]

[0116] 3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 5-클로로-2-히드록시페닐붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0117] Yield: 24 mg, 95 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.79 Hz, 2H).

[0118] 실시예 8. 4-브로모페놀의 제조

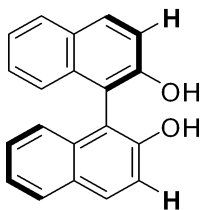


[0119]

[0120] 3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 5-브로모-2-히드록시페닐붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0121] Yield: 32 mg, 92 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.79 Hz, 2H).

[0122] 실시예 9. (R)-2,2'-디하이드록시-1,1'-바이나프틸

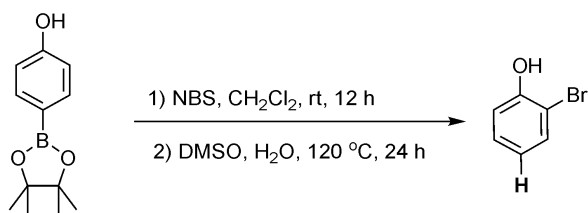


[0123]

[0124] 3-히드록시나프탈렌-2-닐붕소산 대신에 (R)-2,2'-디하이드록시-1,1'-바이나프틸-3,3'-디닐디붕소산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0125] Yield: 54 mg, 94 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, J = 8.79Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 5.05 (s, 3H).

[0126] **실시예 10. 2-브로모페놀의 제조**



[0127]

[0128] 반응용기에, 디클로로메탄 10 ml, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)페놀 2 mmol (0.44g) 및 NBS 2 mmol (0.36g)을 넣고 상온에서 12 시간 동안 교반하였다. 그 후, 물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트를 각각 30 ml을 첨가하여 3회 추출하였다. 유기층을 모아 건조제로 건조 시킨 후, 감압건조하여 농축시켜 크루드 화합물을 제조하였다.

[0129]

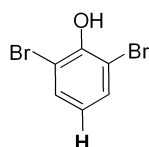
상기 크루드 화합물에 디메틸설파이드 10 ml와 물 2 ml을 첨가하여 120 °C로 24 시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 식히고, 에테르로 추출하였으며, 유기층을모아 건조제로 건조시키고, 감압하여 농축액을 제조하였다. 상기 농축액을 헥산:에틸아세테이트=5:1인 용매를 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피 방법을 이용하여 분리하여 무색 오일형태의 목적하는 화합물을 얻었다.

[0130]

Yield: 0.30 g, 87 %; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dd, *J* = 8.10, 1.24 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.69 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.10, 1.24 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.69 Hz, 1H).

[0131]

실시예 11. 2,6-디브로모페놀의 제조



[0132]

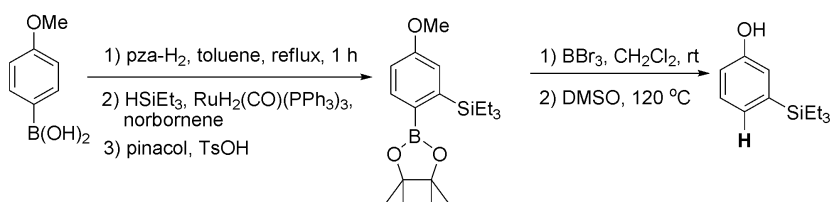
[0133] NBS 2 mmol 대신에 NBS 6 mmol을 첨가하여 반응시킨 것을 제외하고는 실시예 10의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0134]

Yield: 0.47 g, 93 %; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 7.97 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 7.97 Hz, 1H).

[0135]

실시예 12. 3-(트리에틸실릴)페놀의 제조



[0136]

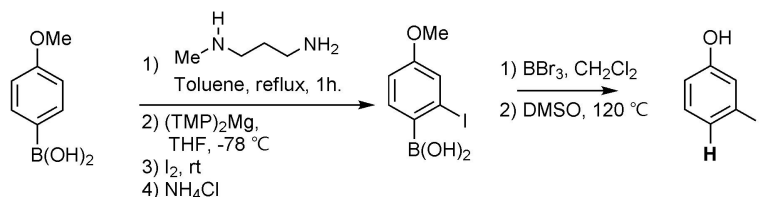
[0137] 가. 4-메톡시페닐붕소산 1.5 mmol, 2-피라졸-2-닐아닐린(pza) 1.5 mmol 및 톨루엔 6 ml을 반응용기에 넣고, Dean-Stark 콘덴서를 연결하여 1시간 동안 환류시켰다. 반응 종료 후, 반응물을 식히고 감압하여 용매를 제거하였다. 상기 혼합물에 RuH₂(CO)(PPh₃)₃ 0.09 mmol, 노보렌 7.5 mmol, 트리에틸실란(HSiEt₃) 7.5 mmol 및 톨루엔 2 ml을 넣고 아르곤 분위기하에서 135 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응물을 식히고 크루드 화합물에 피나콜 3.0 mmol, p-톨루엔설포닉산 일수화물(TsOH) 0.15 mmol 및 테트라하이드로퓨란(THF) 5 ml을 첨가하여 상온에서 반응시켰다. 반응이 종료된 뒤 감압하여 농축시킨 후, 헥산:에틸아세테이트=10:1의 혼합용매를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 방법으로 분리 정제하여 오일형태의 목적하는 5-메톡시-1-트리에틸실릴-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤젠을 얻었다.

[0138] Yield: 0.39 g, colorless oil, 75 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.24, 2.75 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 0.92 (s, 15H).

[0139] 나. 상기 가 단계에서 제조한 5-메톡시-1-트리에틸실릴-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤젠 0.29 mmol 및 디클로로메탄 3 ml를 반응용기에 넣고 삼브롬화붕소 0.72 mmol를 드랍와이즈하여 상온에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 상기 반응물에 물 10 ml를 넣고, 디클로로메탄 10 ml를 첨가하여 3회 추출하였다. 유기층을 건조제로 건조시키고 감압농축하였다. 상기 농축액을 디메틸설폭사이드 1.5 ml에 녹이고, 물 0.1 ml를 첨가하여 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반시키며 반응진행을 체크하였다. 반응이 완료된 후, 상온으로 식히고, 물을 첨가하여 반응을 종료시킨 뒤 에테르로 추출하였다. 유기층을 간수로 씻어준 뒤 건조제를 첨가하여 물을 제거하고 감압 농축하였으며, 헥산:에틸아세테이트=50:1의 혼합용매를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 방법으로 분리 정제하여 오일형태의 목적하는 화합물을 얻었다.

[0140] Yield: 54 mg, colorless oil, 93 %; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.20, 1H), 6.82 (dd, J = 7.97, 1.92 1H), 0.96 (t, J = 7.55 Hz, 9H), 0.81-0.73 (m, 6H).

[0141] 실시예 13. 메타-아이오도페놀의 제조



[0142]

[0143] 가. (TMP) $_2$ Mg의 제조

[0144] n-부틸리튬 10 mL(25 mmol, 2.5 M in hexanes)을 -78 $^{\circ}\text{C}$ 의 TMPH 4.2 mL(25 mmol in tetrahydropyran(THP))에 천천히 넣어준 후, -20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 반응시켜 THPLi를 만들었다. 상기 용액을 -78 $^{\circ}\text{C}$ 로 낮추고, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ 3.23 g(12.5 mmol)을 여러 번 나누어 10 분에 걸쳐 천천히 첨가한 후 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 반응시켜 THP에 용해된 (TMP) $_2$ Mg를 제조하였다.

[0145] 나. 메타-아이오도페놀의 제조

[0146] 4-메톡시페닐붕소산 2g (9.8 mmol), N-메틸-1,3-디아미노프로판 1.05 ml (10.1 mmol) 및 톨루엔 100 ml를 반응용기에 넣고, Dean-Stark 콘덴서를 연결하여 물을 제거시키면서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 종료 후 감압하여 용매를 제거한 후, 반응혼합물을 bulb-to-bulb 증류를 이용하여 다이렉팅기를 도입시킨 붕소화합물을 제조하였으며, 이를 다음 반응에 이용하였다. 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 THP에 용해시킨 (TMP) $_2$ Mg 용액에 상기 다이렉팅기가 도입된 붕소화합물을 첨가한 후, 반응혼합물을 상온에서 30분간 반응시킨 뒤, 추가로 2시간동안 환류시켰다. 그 다음 반응혼합물을 상온으로 냉각시킨 후, 테트라하이드로퓨란(200ml)에 용해시킨 I_2 15g(58.8 mmol)를 첨가하여 상온에서 천천히 하루 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압하여 농축시키고, 포화된 NH_4Cl 용액 10ml를 첨가하였다. 반응혼합물의 흰색현탁액을 상온에서 하루 동안 교반한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조제(마그네슘설페이트)를 사용하여 물을 제거하여, 메타 위치에 요오드를 도입시킨 크루드화합물을 제조하였다. 상기 크루드 화합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 디클로로메탄 100ml에 용해시키고, BBr_3 1.9 ml(20 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이후 상온에서 12시간 동안 반응시켰으며, 반응이 종료된 후, 물로 켄칭시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모아 농축한 후, 농축액을 디메틸설폭사이드 20ml에 용해시키고, 물 1 ml를 첨가시켜 120 $^{\circ}\text{C}$ 의 오픈플라스크 시스템으로 24 시간 동안 반응시켰다. 탈붕소수소화 반응이 완료된 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트로 추출한 뒤, 건조제를 사용하여 물을 제거하고 농축시켰다. 상기 반응농축물을 헥산:에틸아세테이트=4:1인 용매를 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피 방법으로 분리하여 오일형태의 메타-

아이오도페놀을 제조하였다.

Yield: 1.3 g, colorless oil, 58 % over 6 steps; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.20 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.97 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.24, 1.92 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H).

실시예 14. 히드록시아렌붕소산 중간체의 제조

실시예 14.1. 4-(벤조[d][1,3,2]디옥사보롤-2-일)페놀(카테콜-보로네이트)의 제조

4-히드록시페닐붕소산 1.0 mmol, 카테콜 1.5 mmol 및 분자체(4Å, 50mg)을 디메틸설폭사이드:톨루엔=1:10 인 혼합용매 3 ml에 녹인 후, Dean Stark 콘덴서를 이용하여 물을 제거하며 12 시간 동안 환류시켜 반응을 수행하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 종료시킨 후, 에틸아세테이트 20ml을 첨가하여 추출하였다. 유기층을 간수 20ml로 씻어주고, 건조제를 사용하여 물을 제거하였으며, 감압 농축하였다. 상기 농축액을 디클로로메탄:메탄올=10:1인 혼합용매를 전개액으로 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토 그래피 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

Yield : 0.20 g, white solid, 94 %; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 6.74-6.67 (m, 4H), 6.62-6.56 m, 4H.

실시예 14.2. 4-(1H-나프토[1,8-de][1,3,2]디아자보리닌-2(3H)-일)페놀 (DAN-보로네이트)

카테콜 대신에 1,8-디아미노나프탈렌을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 14.1의 방법으로 반응혼합물 농축액을 얻었으며, 에틸아세테이트:헥산=1:1인 혼합용매를 전개액으로 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토 그래피 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

Yield : 0.25g, red solid, 96 %; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.24 Hz), 7.05 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.97 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.69 Hz, 2H).

시험예 1.

탈붕소수소화의 조건 확립을 위하여, 유기용매, 온도, 시간을 변화시켜가며 2-히드록시페닐 붕소산을 이용하여 탈붕소수소화 반응을 수행하였으며, 이를 표 1 및 [반응식 5] 에 나타내었다.

[반응식 5]

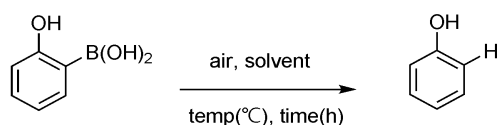


표 1

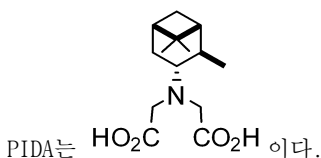
구분	용매	반응온도(°C)	반응시간(h)	수율(%)	기타
반응조건 1-1	DMSO	120	4	100	1.5eq. PIDA
반응조건 1-2	DMSO	120	4	100	-
반응조건 1-3	DMF	120	72	40	-
반응조건 1-4	dioxane	120	24	no reaction	-
반응조건 1-5	toluene	120	24	no reaction	-
반응조건 1-6	n-BuOH	120	24	no reaction	-
반응조건 1-7	DMSO	80	24	20	-
반응조건 1-8	DMSO	100	24	100	-
반응조건 1-9	DMSO	120	4	100	Ar 분위기
반응조건 1-10	DMSO	120	24	no reaction	4ÅMS

상기 표 1에서,

DMSO는 디메틸설폭사이드이며,

DMF는 디메틸포름아미드이고,

n-BuOH는 노말부탄올이며,



4ÅMS는 포어 크기가 4Å인 molecular sieves이다.

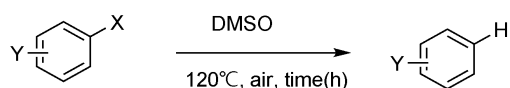
상기 표 1에서 확인할 수 있듯이, 상기 붕소산은 용매가 다이옥산, 톨루엔 및 부탄올인 조건에서는 반응이 진행되지 않았으며, 디메틸설폭사이드 조건에서는 소량 반응이 진행되어, 디메틸설폭사이드가 바람직한 용매인 것을 확인할 수 있다. 디메틸설폭사이드 용매하에서 반응온도 및 반응시간 변화에 따른 반응성 실험에서는 반응온도를 80 ℃로 수행하였더니 반응이 느리게 진행되었으며, 오랜 반응시간에도 낮은 수율을 나타냈다. 반면, 100 ℃에서 24시간 반응시켰을 때에는 붕소산이 모두 제거되어 히드록시페닐을 얻을 수 있었으며, 120 ℃의 경우에는 4시간 안에 모든 붕소산이 제거되어 히드록시페닐을 얻을 수 있었다.

한편, 4Å 분자체(molecular sieves)를 반응용기 안에 첨가함으로써 수분이 제거된 분위기에서 반응시킨 경우, 반응이 진행되지 않는 것으로 확인되어, 본 발명에 따른 열적 탈붕소수소화를 이용한 히드록시아렌의 제조방법은 수분을 필요로 하는 것으로 확인되었다.

시험예 2.

아렌 붕소산 화합물에 알콜이 아닌 다른 치환기와 치환된 경우의 탈붕소수소화를 확인하기 여러 종류의 치환기로 치환된 아렌 붕소산 화합물을 디메틸설폭사이드 용매하에서, 120 ℃로 반응시켰으며, 이를 표 2 및 [반응식 6]에 나타내었다.

[반응식 6]



상기 반응식에서,

X 및 Y는 하기 표 2와 같다.

표 2

구분	X	Y	시간(h)	수율(%)
반응조건 2-1	B(OH) ₂	2-OH	4	100
반응조건 2-2	B(OH) ₂	2-CH ₃	24	no reactio
반응조건 2-3	B(OH) ₂	2-OCH ₃	24	no reactio
반응조건 2-4	B(OH) ₂	2-OCH ₂ OCH ₃	24	no reactio
반응조건 2-5	B(OH) ₂	2-OBn	24	no reactio
반응조건 2-6	B(OH) ₂	3-OH	24	no reactio
반응조건 2-7	B(OH) ₂	4-OH	12	100
반응조건 2-8	B(OH) ₂	4-OCH ₃	24	< 5
반응조건 2-9	Bpin	2-OH	24	100

반응조건 2-10	Bpin	4-OH	24	100
-----------	------	------	----	-----

상기 표 2에서,

Bpin은 피나콜보로닐에스터이며,

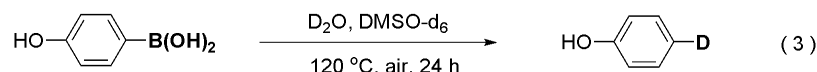
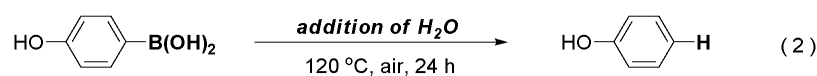
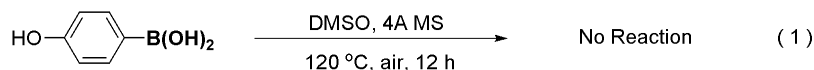
Bn은 벤질이다.

상기 표 2에서 확인할 수 있듯이, 알콜기를 가지는 아렌 붕소산 화합물은 알콜기의 위치 및 붕소산의 종류와 상관없이 탈붕소수소화가 진행되었다(반응조건 2-1, 2-7, 2-9 및 2-10). 반면, 메틸, 메톡시, 메톡시메톡시 및 벤질옥시를 작용기로 가지는 아렌 붕소산 화합물은 반응이 진행되지 않았으며, 이들 중 파라 위치에 메톡시기를 가지는 반응조건 2-8의 경우만 아주 소량 반응이 진행되는 것으로 나타나 탈붕소수소화는 알콜기를 포함하는 아렌 붕소산 화합물에서만 이루어지는 것으로 확인되었다.

시험예 3.

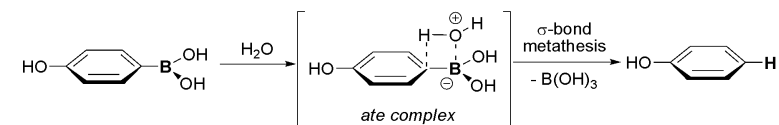
탈붕소수소화 반응에 있어서, 수분 유무에 따른 반응성 및 붕소산과 수분과의 메커니즘을 규명하기 위하여, 수분이 제거된 조건, 일반적인 수분이 제공되는 조건 및 플라스크의 수분을 완전히 제거시킨 후 중수소로 치환된 물을 첨가한 조건에서 반응을 수행하였으며, 상기 반응결과를 하기 [반응식 7]에 나타내었다.

[반응식 7]



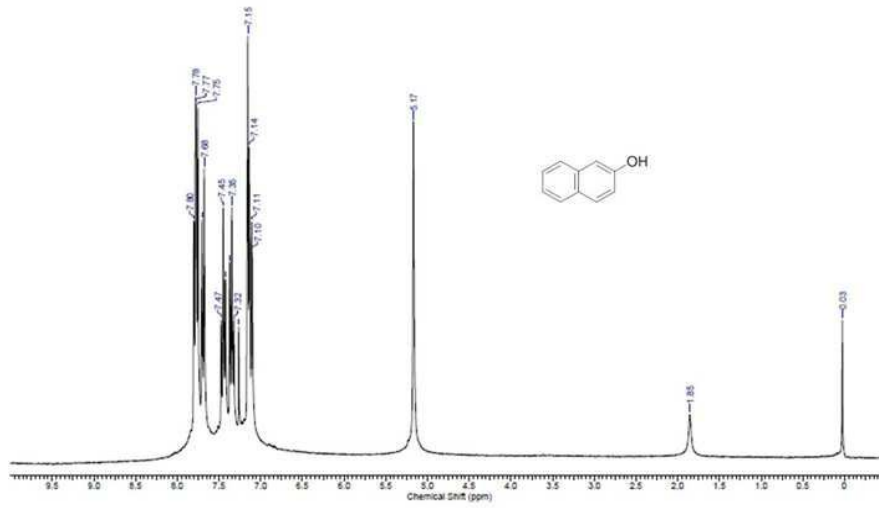
상기 결과와 같이 수분이 제거된 상태에서는 반응이 진행되지 않았으며, 중수소로 치환시킨 물을 첨가한 [반응식 7]의 (3)은 붕소산이 제거되고 중수소로 치환된 페놀이 제조되어 본 발명에 따른 발명은 물을 필요로 하는 반응임을 확인하였으며, 메커니즘은 하기 [반응식 8]에 나타내었다.

[반응식 8]

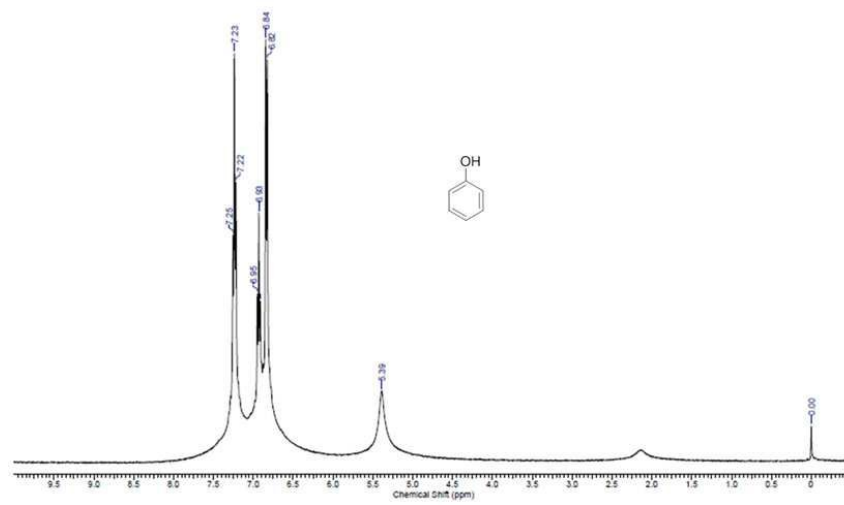


도면

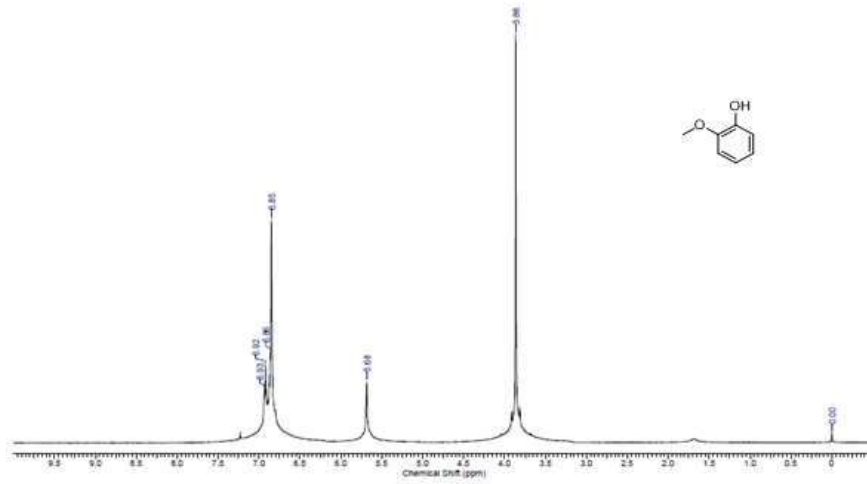
도면1



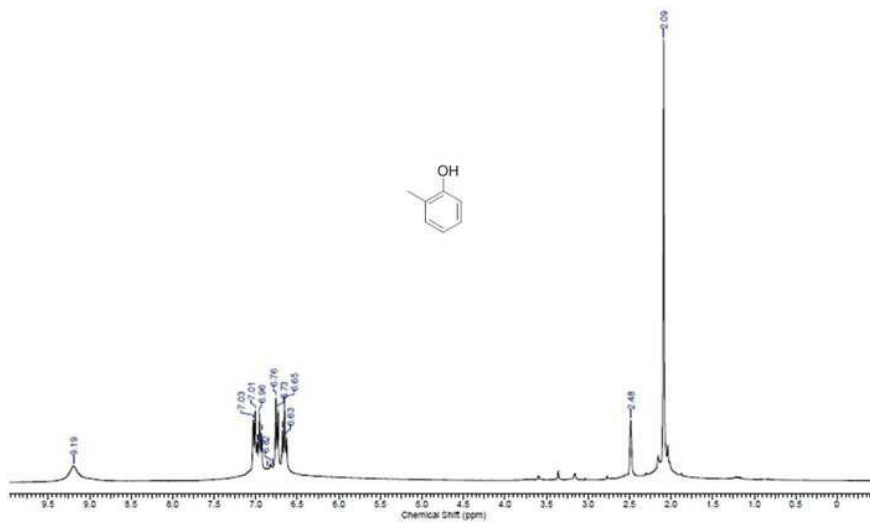
도면2



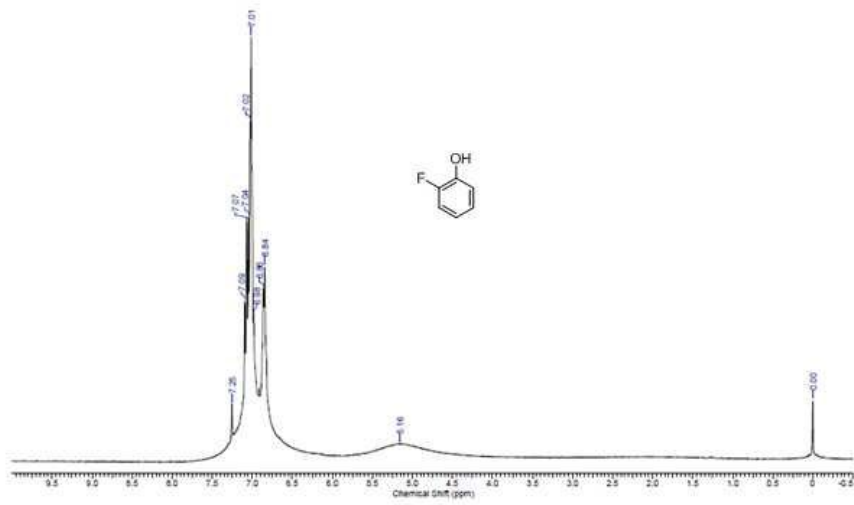
도면3



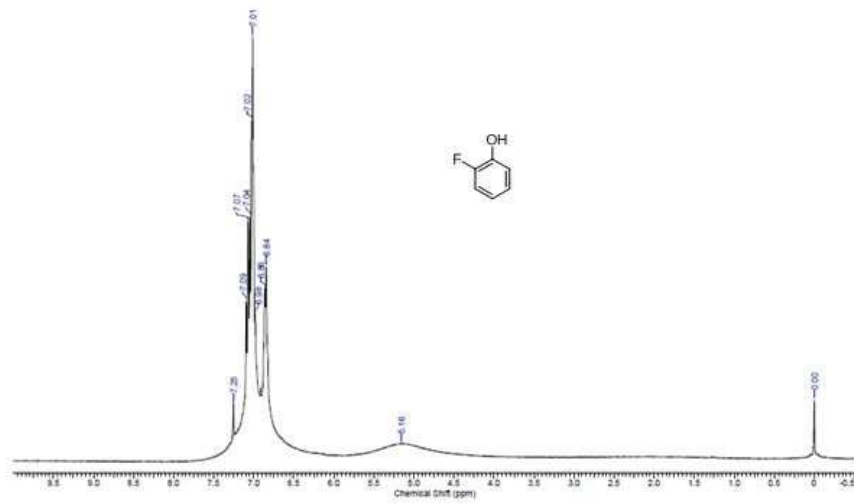
도면4



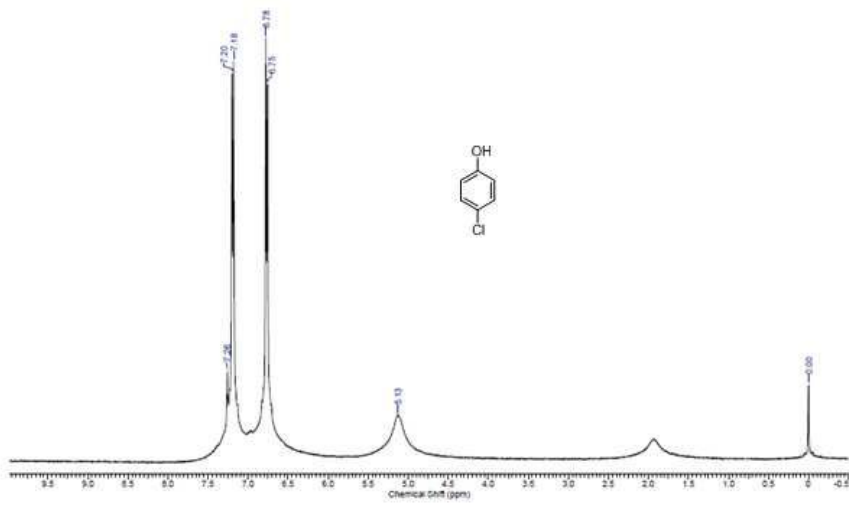
도면5



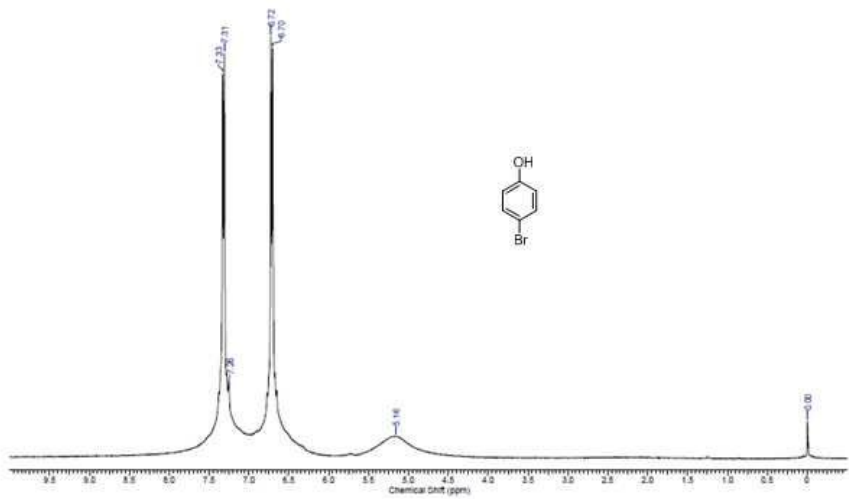
도면6



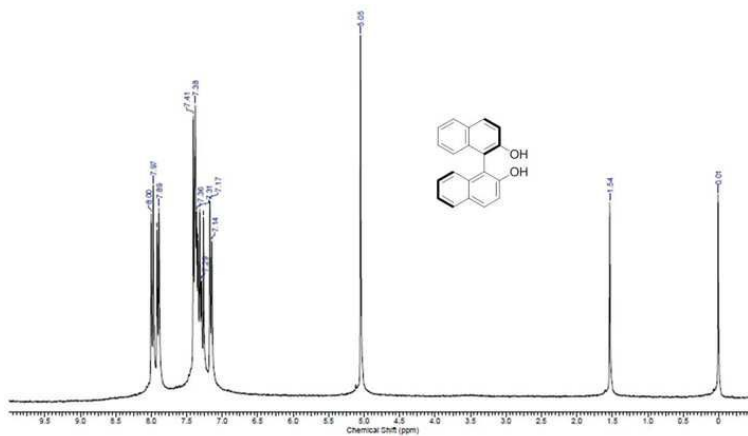
도면7



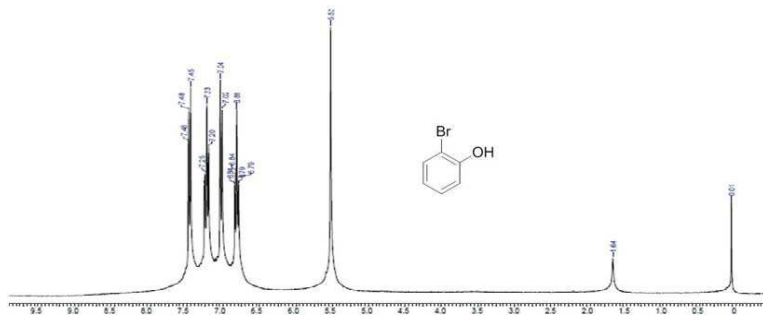
도면8



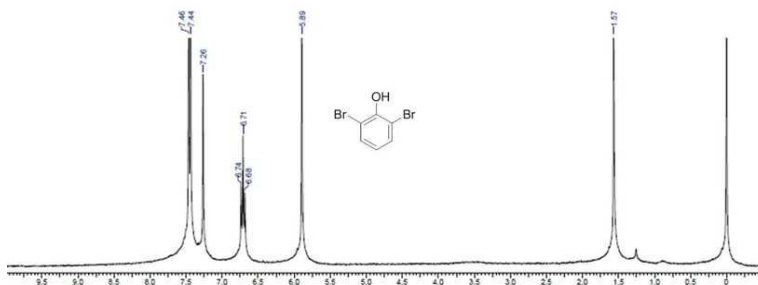
도면9



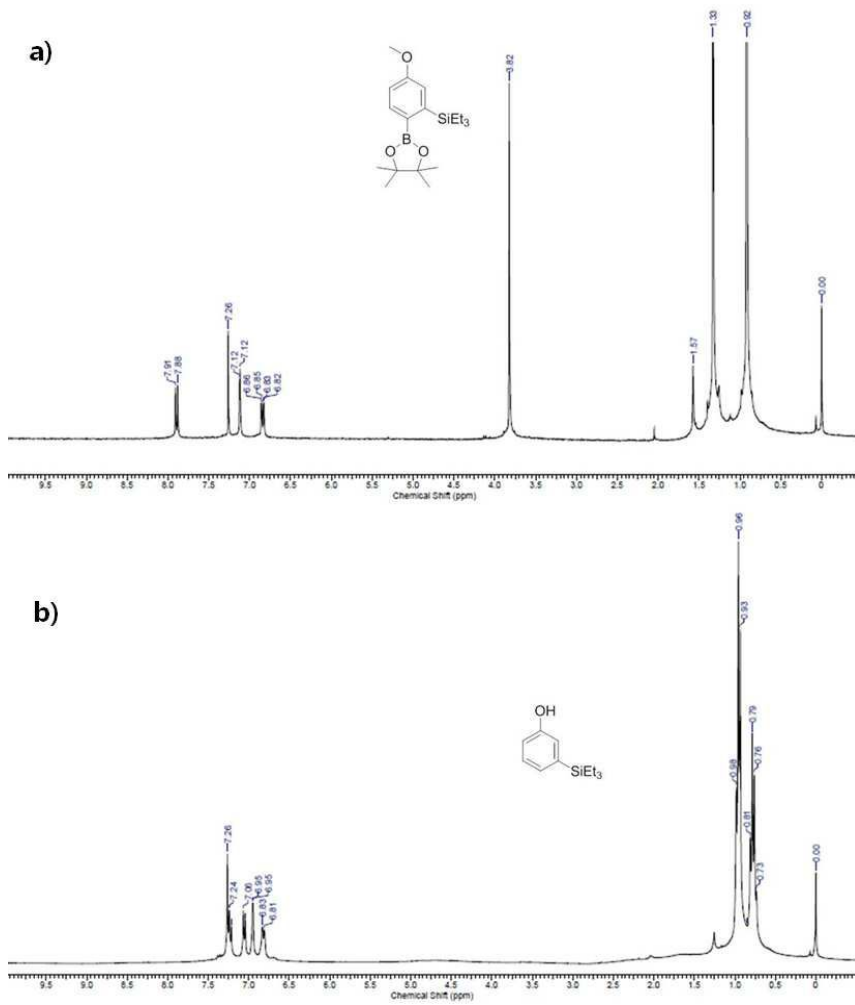
도면10



도면11



도면12



도면13

