

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0057258

(43) 공개일자 2021년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 5/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07F 5/02 (2013.01)**C07F 5/025** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0143477

(22) 출원일자 2019년11월11일

심사청구일자 2019년11월11일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

천철홍

서울특별시 광진구 아차산로 552, 6동 1303호 (광장동, 광장극동아파트)

조영인

경기도 부천시 소사동로72번길 32 413동 501호 (소사본동, 소사주공뜨란채4단지아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이정훈, 진현정

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **페놀의 산화 탈방향족화 반응을 통한 신규한 화합물의 합성법 및 이의 응용****(57) 요약**

본 발명은 페놀의 산화 탈방향족화 반응을 통한 신규한 화합물 및 이의 응용에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 페놀의 산화 탈방향족화 반응을 통해 신규의 화합물을 제조하고 적당한 친다이엔체(dienophile)와의 분자간 딜스-알더(Diels-Alder) 반응을 이용하여 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

윤주연

서울특별시 성북구 삼선교로2길 21-4 2층

박진재

서울특별시 성북구 보문로26길 83-7 101호 (안암동1가)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2018R1D1A1A02086110

부처명 한국연구재단

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 이공분야기초연구사업> 이공학 개인기초연구지원사업> 기본연구지원사업> 기본연구
지원사업(SGER)

연구과제명 및 전합성 응용 페놀의 산화 탈방향족화 반응을 이용한 키랄 시클로헥사-2,4-디에논의 합성법 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 고려대학교

연구기간 2018.11.01 ~ 2020.10.31

명세서

청구범위

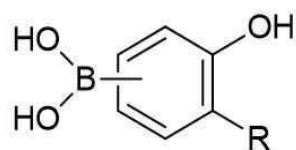
청구항 1

1) 질소(N) 및 산소(O) 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드 화합물과 하기 화학식 1의 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계;

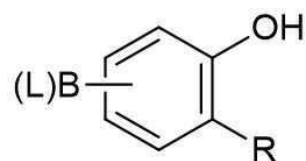
2) 화학식 2의 화합물을 유기 용매 중에서 산화제와 함께 친핵체(Nu-H)와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계; 및

3) 화학식 3의 화합물을 분자 간 디스-알더 반응(Diels-Alder reaction)이 가능한 친디엔체(dienophile)와 반응시키는 단계를 포함하는 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물을 제조하는 방법;

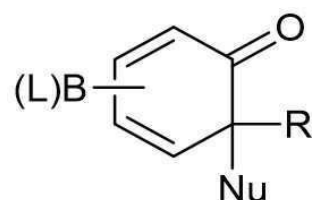
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



여기서, R은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알케닐 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

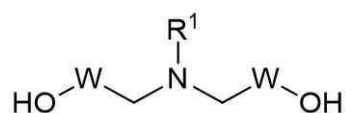
L은 질소(N) 및 산소(O) 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드이며;

Nu는 친핵체와의 반응으로 생성된 치환기를 의미한다.

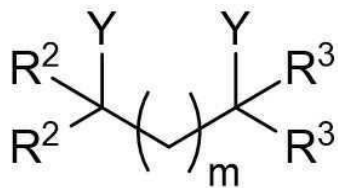
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 리간드 화합물은 하기 화학식 4 또는 화학식 5로 표시되는 화합물인 천연물을 제조하는 방법;

[화학식 4]



[화학식 5]



여기서,

W는 메틸렌기 또는 카보닐기이며, R^1 은 H 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 OH 또는 NH_2 이며;

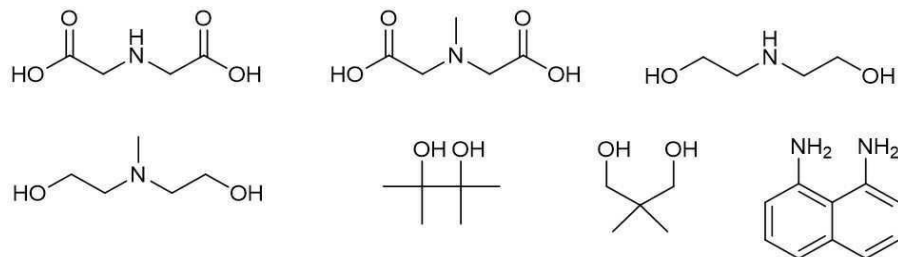
R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 는 서로 연결되어 포화 또는 불포화된 C_{6-12} 사이클로 알킬 또는 C_{6-10} 아릴기를 형성할 수 있으며;

m은 0 내지 2의 정수이며, m이 1 또는 2인 경우, 메틸렌기는 하나 이상의 C_{1-10} 알킬로 치환되거나 치환되지 않는다.

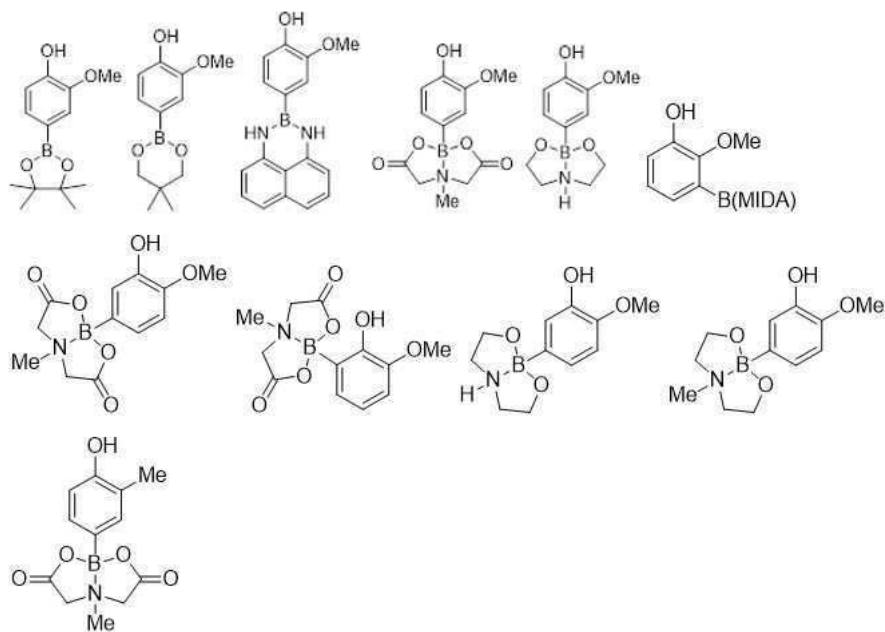
청구항 3

제2항에 있어서, 상기 리간드 화합물은 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연물을 제조하는 방법:



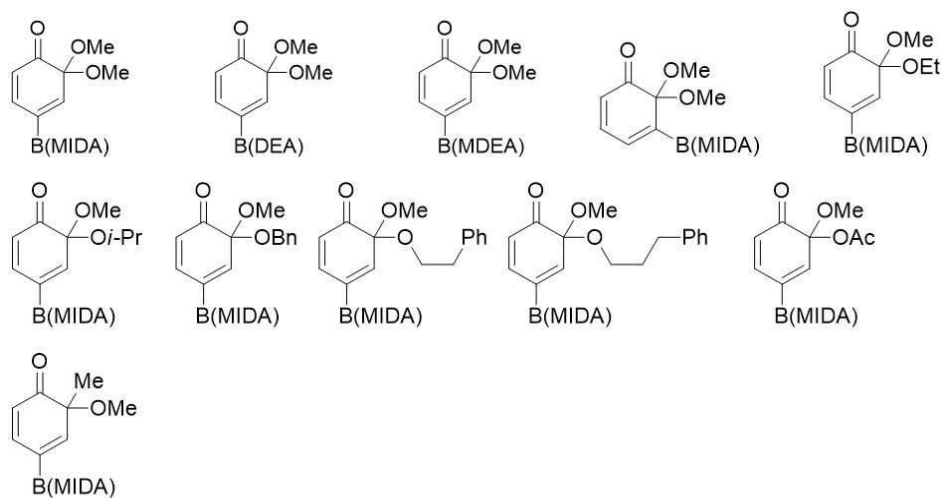
청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물이 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연물을 제조하는 방법:



청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화학식 3의 화합물이 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연물을 제조하는 방법:



청구항 6

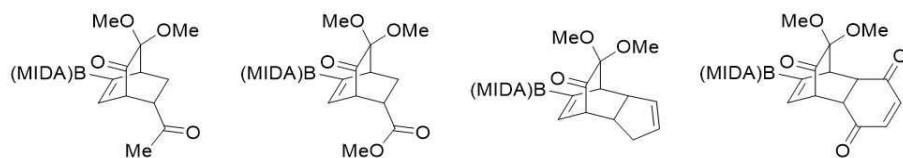
제1항에 있어서, 상기 친핵체가 R'OH이고, 여기서 R'은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬 카보닐 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₂₋₁₀ 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연물을 제조하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₂₋₁₀ 알케닐은 중수소, 할로젠 및 C₆₋₁₀ 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 추가로 치환되는 천연물을 제조하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 3) 단계로부터 생성되는 화합물이 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인 천연물을 제조하는 방법:



청구항 9

제1항에 있어서, 상기 단계 1)에 사용되는 염기가 K_3PO_4 , CS_2CO_3 , KOH, 트리에틸아민(Et_3N), N,N-디이소프로필에틸아민($i-Pr_2Net$) 또는 이들의 혼합물인 천연물을 제조하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 단계 2)에 사용되는 용매가 나이트로메탄인 천연물을 제조하는 방법.

청구항 11

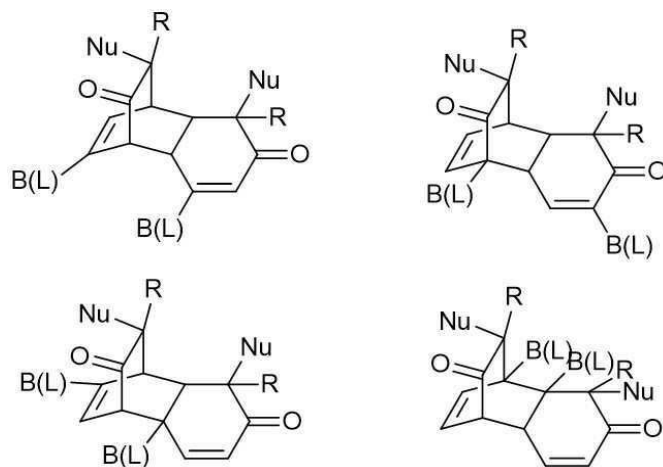
제1항에 있어서, 상기 단계 2)에 사용되는 산화제가 초원자가 요오드 화합물 (hypervalent iodine) 인 천연물을 제조하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 초원자가 요오드 화합물이 아이오도소벤젠 다이아세테이트(PIDA) 또는 아이오도소벤젠 비스(트리플루오로아세테이트) (PIFA)인 천연물을 제조하는 방법.

청구항 13

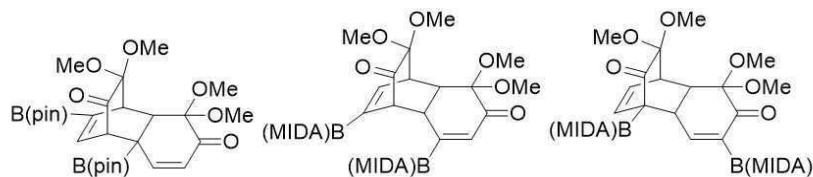
제1항에 있어서, 상기 단계 3) 대신에 화학식 3의 화합물끼리 분자 간 딜스-알더 반응시켜 하기 화학식으로 표시되는 이합체들 중 어느 하나를 제조하는 단계를 포함하는 천연물을 제조하는 방법:



여기서, R, Nu 및 L은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 14

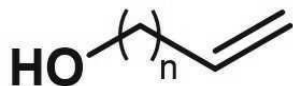
제13항에 있어서, 상기 이합체가 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연물을 제조하는 방법:



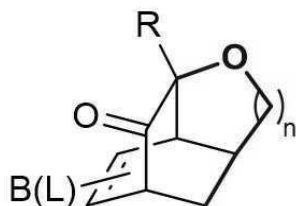
청구항 15

제1항에 있어서, 친핵체가 하기 화학식 6의 구조를 갖는 경우, 상기 단계 3) 대신에 화학식 3의 화합물의 분자 내 딜스-알더 반응을 통해 하기 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 천연물을 제조하는 방법.

[화학식 6]



[화학식 7]

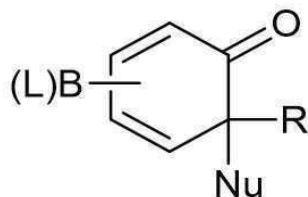


여기서, n은 1 또는 2의 정수이다.

청구항 16

하기 화학식 3으로 표시되는 유기 붕소 화합물:

[화학식 3]



여기서,

R은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은 질소(N) 및 산소(O) 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드이며;

Nu는 친핵체(Nu-H)와의 반응으로 생성된 치환기를 의미한다.

청구항 17

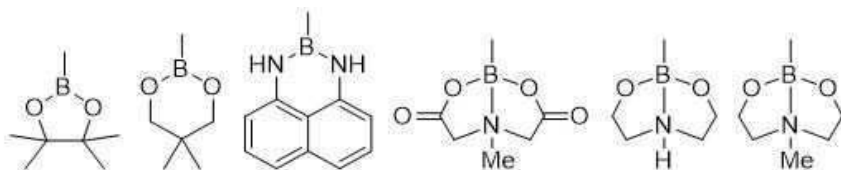
제16항에 있어서, 상기 Nu가 -OR'이고, 여기서 R'은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬 카보닐 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₂₋₁₀ 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 붕소 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₂₋₁₀ 알케닐이 중수소, 할로젠 및 C₆₋₁₀ 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 추가로 치환되는 유기 붕소 화합물.

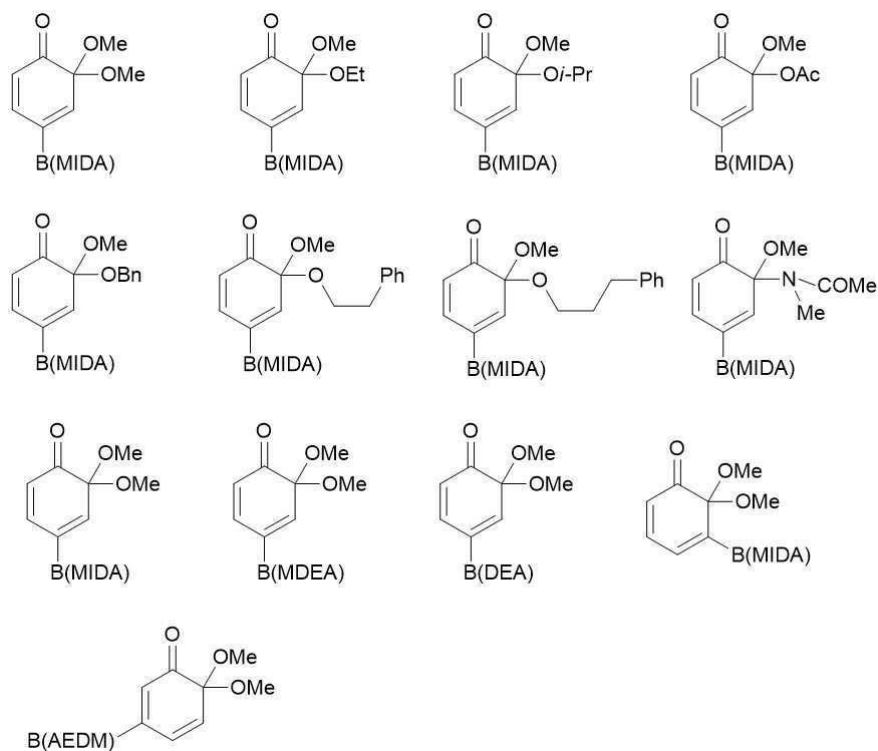
청구항 19

제16항에 있어서, -B(L)이 아래 화학식의 구조로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 붕소 화합물:



청구항 20

제16항에 있어서, 상기 유기 붕소 화합물이 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 붕소 화합물:



발명의 설명

기술 분야

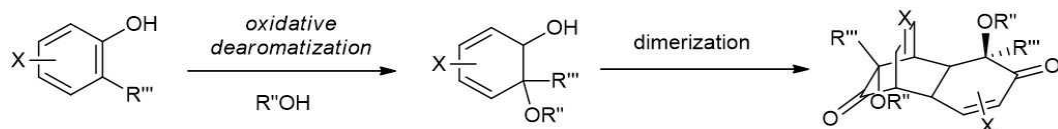
[0001] 본 발명은 페놀의 산화 탈방향족화 반응을 통한 신규한 화합물 및 이의 응용에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 페놀의 산화 탈방향족화 반응을 통해 신규의 화합물을 제조하고 적당한 친다이엔체(dienophile)와의 분자간 딜스-알더(Diels-Alder) 반응을 이용하여 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 구조적 복잡성을 갖는 다양한 천연물의 전합성에서 핵심 중간체로 사용할 수 있는 시클로헥사-2,4-디엔, 시클로헥사-2,5-디엔 또는 시클로헥사-2,6-디엔은 o-치환된 페놀의 산화 탈방향족화 반응으로부터 매우 효율적으로 합성할 수 있기 때문에, 해당 분야에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다.

[0003] 하지만, 지금까지 개발된 o-치환된 페놀의 산화 탈방향족화 반응의 경우, 얻어진 시클로헥사-2,4-디엔 등이 분자간 딜스-알더 반응(Diels-Alder reaction)을 진행하여 이합체(dimer)인 화합물을 형성하기 때문에 이 화합

물을 단량체 형태로 합성하기가 힘들다는 문제점 등으로 인하여 그 응용성이 크게 제한되어 왔다.



[0004]

[0005]

(여기서, X는 할로젠이며, R'' 및 R'''은 각각 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬을 나타낸다)

[0006]

뿐만 아니라, 상술한 제조 방법에 기반한 기존의 천연물 합성법의 경우, 목표로 하는 각각의 천연물 구조마다 이에 상응하는 구조를 갖는 페놀을 출발물질로 사용하여 개별적인 산화 탈방향족화 반응을 진행할 수 밖에 없기 때문에 합성적 효율성 측면에서도 많은 개선점이 요구되는 등의 문제점이 존재하였다.

[0007]

이에 본 발명자들은 상기와 같은 문제를 해결함과 동시에 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 다양한 천연물의 전합성에 일반적으로 적용할 수 있는 제조 방법을 다각도로 연구하던 중, o-치환된 페놀 보로닉산을 출발물질로 하고 상기 화합물의 붕소 원자에 적절한 리간드를 반응시켜 3배위 또는 4배위 유기 붕소 화합물을 제조하는 경우, 산화 탈방향족화 반응시 비교적 안정하여 단량체 화합물로서 분리가 가능하면서도 필요시 이 합체형 및 비이합체형의 다양한 천연물 합성에 응용할 수 있는 유용한 신규의 화합물이 될 수 있다는 점을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008]

본 발명의 목적은 페놀의 산화 탈방향족화 반응을 통해 얻어지는 신규의 화합물 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0009]

본 발명의 다른 목적은 신규의 화합물 자체의 이합체 반응 또는 적당한 친다이엔체(dienophile)와의 분자간 딜스-알더(Diels-Alder) 반응을 이용한 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010]

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은

[0011]

1) 질소(N) 및 산소(O) 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드 화합물과 하기 화학식 1의 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계;

[0012]

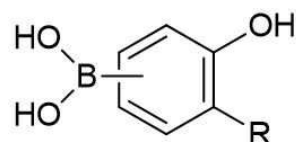
2) 화학식 2의 화합물을 유기 용매 중에서 산화제와 함께 친핵체(Nu-H)와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0013]

3) 화학식 3의 화합물을 분자 간 딜스-알더 반응(Diels-Alder reaction)이 가능한 친다이엔체(dienophile)와 반응시키는 단계를 포함하는 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물을 제조하는 방법을 제공한다:

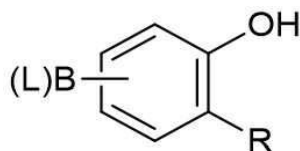
[0014]

[화학식 1]



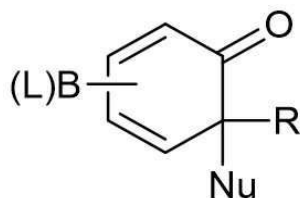
[0015]

[0016] [화학식 2]



[0017]

[0018] [화학식 3]



[0019]

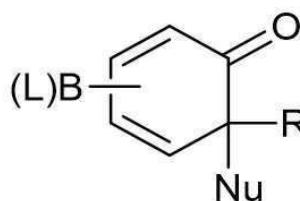
[0020] 여기서, R은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알케닐 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] L은 질소(N) 및 산소(O) 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드이며;

[0022] Nu는 친핵체와의 반응으로 생성된 치환기를 의미한다.

[0023] 또한, 본 발명은 하기 화학식 3으로 표시되는 신규한 유기 붕소 화합물을 제공한다.

[0024] [화학식 3]



[0025]

[0026] 여기서,

[0027] R은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0028] L은 질소(N) 및 산소(O) 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드이며;

[0029] Nu는 친핵체(Nu-H)와의 반응으로 생성된 치환기를 의미한다.

[0030] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0031] 본 출원 명세서 전반에 걸쳐 사용된 약어는 아래와 같다:

[0032] MIDA: N-메틸이미노디아세트산(N-methyliminodiacetic acid)

[0033] DEA: 디에탄올아민(diethanolamine)

[0034] MDEA: N-메틸디에탄올아민(N-methyldiethanolamine)

[0035] DAN: 1,8-디아미노나프탈렌(1,8-diaminonaphthalene)

[0036] Pin: 피나콜(pinacol)

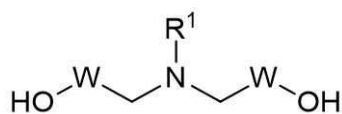
[0037] 본 발명에서 사용되는 용어, "리간드(ligand)"는 배위결합하고 있는 화합물의 중심 금속 또는 비금속 이온의 주위에 결합하고 있는 분자나 이온을 의미하며, "리간드 화합물"은 이러한 리간드로서 제공될 수 있는 화합물을 의미한다. 또한, 본 발명에서, "2자리 리간드 화합물"은 중심 금속 또는 비금속 이온과 동시에 형성할 수 있는 배위결합이 2개인 화합물을 의미한다.

[0038] 이러한 리간드 화합물이, 중심 금속 또는 비금속 이온에 비공유 전자쌍을 제공하여 배위결합이 형성되므로 리간드로 작용하기 위해서는 반드시 비공유 전자쌍을 가지고 있어야 한다. 본 발명에서는 비공유 전자쌍을 가져 중심 금속 또는 비금속에 비공유 전자쌍을 제공하여 배위결합을 형성시키는 주개 원자(donor atom)로서 질소(N) 또는 산소(O) 원자를 가지는 리간드 화합물을 사용하는 것을 특징으로 한다. 즉, 본 발명에서 사용되는 용어, "질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드"는 주개 원자(donor atom)로서 질소 또는 산소원자를 가지며 상기 질소 또는 산소 원자 위치에서 2자리 또는 3자리 배위결합이 가능한 리간드 화합물을 의미할 수 있다.

[0039] 바람직한 일 구체예로서, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드 화합물은, 2개 이상의 아민기 또는 히드록시기를 가지며 상기 아민기 또는 히드록시기에 포함된 각각의 질소 또는 산소 원자 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 화합물을 의미한다.

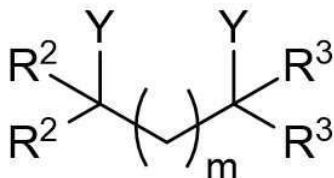
[0040] 바람직한 일 구체예로서, 본 발명에 사용되는 "질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드" 화합물은 하기 화학식 4 또는 화학식 5로 표시되는 화합물일 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다:

[0041] [화학식 4]



[0042]

[0043] [화학식 5]



[0044]

[0045] 여기서,

[0046] W는 메틸렌기 또는 카보닐기이며, R¹은 H 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

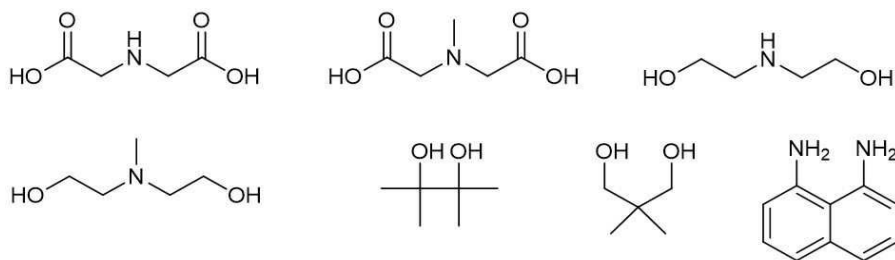
[0047] Y는 OH 또는 NH₂이며;

[0048] R² 및 R³는 각각 독립적으로 H 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0049] R² 및 R³는 서로 연결되어 포화 또는 불포화된 C₆₋₁₂ 사이클로 알킬 또는 C₆₋₁₀ 아릴기를 형성할 수 있으며;

[0050] m은 0 내지 2의 정수이며, m이 1 또는 2인 경우, 메틸렌기는 하나 이상의 C₁₋₁₀ 알킬로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0051] 바람직한 일 구체예로서, 본 발명에 사용되는 "질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드" 화합물은 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다:

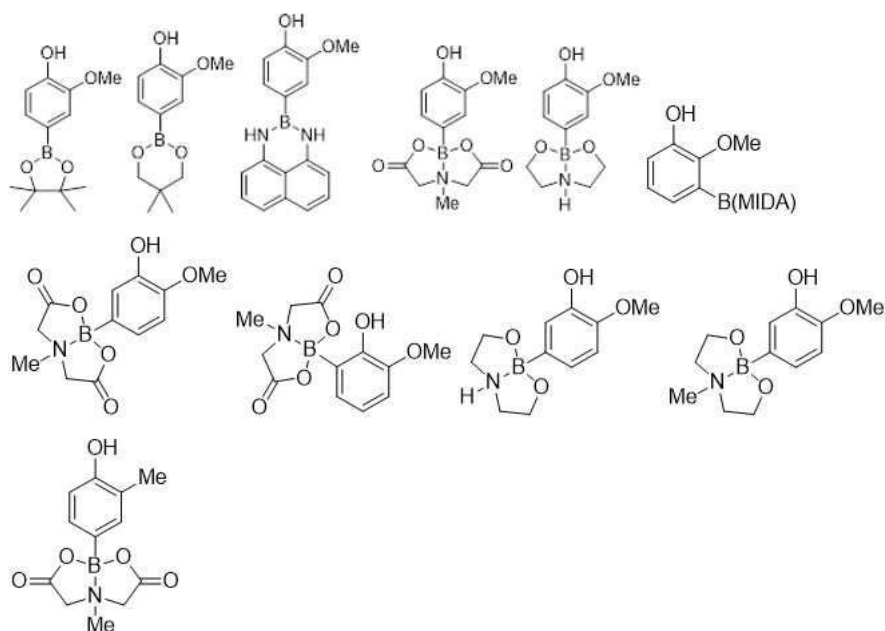


[0052]

[0053] 본 발명에서는 출발물질로서 상업적으로 입수가 용이한 o-치환된 페놀 보로닉산 화합물을 사용하는 것을 특징으로 한다. 여기에 상술한 리간드 예컨대, N,0-2자리 리간드, 0,0-2자리 리간드, N,N-2자리 리간드, 0,N,0-3자리

리간드 등에 의해 2자리 또는 3자리가 배위되면서 결과적으로 3배위 또는 4배위의 유기 붕소 화합물을 형성할 수 있다.

[0054] 바람직한 일 구체예로서, 본 발명에 사용되는 화학식 2의 화합물은 아래 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다:



[0055]

[0056] 상기 단계 1)은 화학식 1의 화합물인 *o*-치환된 페놀 보로닉산에 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드 화합물을 염기 존재 하에 반응시켜 화학식 2의 화합물인 3배위 또는 4배위 유기 붕소 화합물을 제조하는 단계이다.

[0057] 여기서, 상기 단계 1)에 사용되는 염기는 당해 분야에 인지되는 통상적인 유기 또는 무기 염기가 모두 사용될 수 있다. 본 발명의 일 구체예로서, 상기 단계 1)에 사용되는 염기는 K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , KOH , 트리에틸아민(Et_3N), N,N -디이소프로필에틸아민($i-Pr_2Net$) 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0058] 상기 단계 2)는 상기 단계 1)에서 생성된 화학식 2의 화합물을 유기 용매 중에서 산화제와 함께 친핵체($Nu-H$)와 반응시켜 화학식 3의 화합물인 단량체 형태의 키랄 시클로헥사-2,4-디엔을 제조하는 단계이다. 상기 단량체는 자체로 분리될 수 있지만, 일부 치환기의 경우에는 구조적 특성상 부반응으로 동종 이합체 형태의 생성물을 형성할 수 있는데 이는 본 단계의 수율 및 전체 합성의 수율에 영향을 줄 수 있다.

[0059] 원칙적으로 상기 단계 2)에서 사용될 수 있는 친핵체($Nu-H$)는 당해 분야에 인지되어 있으며, 반응성 전자쌍을 지닌 화학적 잔기를 의미한다. 이러한 친핵체의 예로는 물, 아민, 메르캅탄 및 알코올과 같은 하전되지 않은 화합물, 및 알콕시드, 티올레이트, 카보음이온 및 다양한 유기 및 무기 음이온과 같은 하전된 잔기를 포함한다. 예시적인 음이온성 친핵체로는 하이드록사이드, 아지드, 시아나이드, 티오시아네이트, 아세테이트, 포메이트 또는 클로로포메이트, 및 비실라이트와 같은 간단한 음이온이 있다. 오가노큐프레이트(*organocuprate*), 오가노징크(*organozinc*), 오가노리튬, 그리나드 시약, 에놀레이트, 아세틸라이드 등과 같은 유기금속 시약은 적당한 반응 조건하에서 적합한 친핵체일 수 있다.

[0060] 본 발명의 일 구체예로서, 상기 단계 2)에서 사용되는 친핵체($Nu-H$)는 $R'OH$ 이고, 여기서 R' 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬 카보닐 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{2-10} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 추가적으로 상기 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{2-10} 알케닐은 중수소, 할로젠 및 C_{6-10} 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있다.

[0061] 상기 단계 2)에서 사용될 수 있는 산화제는 당해 분야에 인지된 모든 산화제가 적용 가능하다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 단계 2)에서 사용되는 산화제는 초원자가 요오드 화합물(*hypervalent iodine*)이 바람직하며, 아

이오도소벤젠 다이아세테이트(PIDA) 또는 아이오도소벤젠 비스(트리플루오로아세테이트) (PIFA)가 가장 바람직하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 상기 단계 2)에서 사용되는 유기 용매로는 나이트로메탄이 바람직하지만, 이것으로 제한되는 것은 아니다.

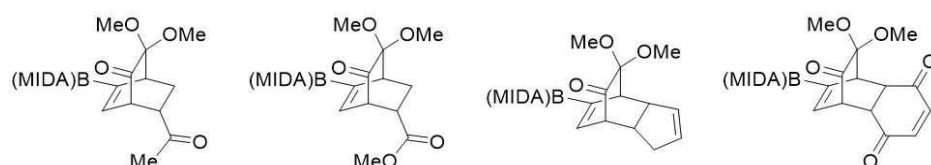
[0062] 상기 단계 3)은 상기 단계 2)에서 생성된 화학식 3의 화합물을 분자 간 딜스-알더 반응(Diels-Alder reaction)이 가능한 친디엔체(dienophile)와 반응시키는 단계를 포함하는 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물을 제조하는 단계이다.

[0063] 본 발명에서 사용될 수 있는 친디엔체(dienophile)는 컨쥬게이트된 디엔과 디엘즈-엘더 반응을 할 수 있는 올레핀계(olefinic) 화합물 또는 아세틸렌계(acetylenic) 화합물이다. 따라서, 에틸렌, 프로필렌, 시스-2-부텐 등과 같은 간단한 불포화된 알켄이나, 아세틸렌, 프로핀(propyne), 1-헵틴(1-heptyne) 등과 같은 간단한 아세틸렌계 탄화수소가 친디엔체가 될 수 있다. 또한, 본 발명의 공정에서는 분자내에 적절한 치환체를 도입하여 반응성을 높인 친디엔체를 사용할 수도 있다. 이러한 친디엔체 중에서 하나 이상의 전자-끌개기 예컨대, -COOH, 나이트로기 등과 같은 전자-끌개기로 치환되어 반응성이 향상된 에틸렌 결합(ethylenic linkage)을 갖는 알켄이 바람직하다. 다른 바람직한 친디엔체의 예로는 하나 이상의 전자-끌개기로 치환되어 아세틸렌계 결합의 반응성을 높인 알킨을 들 수 있다.

[0064] 본 발명에서 사용될 수 있는 친디엔체의 구체적인 예로는, 말레산 무수물; 말레산의 모노메틸 에스터, 다이메틸 말레이트, 다이에틸말레이트 등과 같은 말레산의 에스터; 테트라시아노에틸렌; 크로톤알데하이드; 시스 또는 트랜스 신남산; 1-나이트로프로펜; 아크릴로나이트릴; 아크롤레인; 에틸 아크릴레이트 등과 같은 아크릴산의 에스터; N-페닐말레이미드; 디메틸 푸마레이트 등과 같은 푸말산의 에스터; β-나이트로스타이렌; 에틸렌; 테트라플루오로에틸렌; 케텐(ketene); p-벤조퀴논, 톨루퀴논 등과 같은 퀴논; 시트라콘산 무수물; 아세틸렌디카복실산 및 이의 에스터; 아세틸렌; p-페닐아조말레이나일; α-아세톡시아크릴로나이트릴; C₅₋₁₂ 사이클로알켄 등이 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0065] 원칙적으로는 화학식 3의 화합물인 단량체 형태의 키랄 시클로헥사-2,4-디에논을 분리할 수도 있지만, 일부 치환기 및 반응 조건에 의하여 생성된 단량체가 매우 불안정하여 동종 이합체를 형성하는 경향이 우세하다면, 상기 단량체보다 반응성이 좋은 친디엔체를 상기 반응 전, 반응 중간, 또는 반응 후에 적절히 투입하거나 기타 반응 조건의 조절에 의하여 원하는 전합성을 수행할 수도 있다.

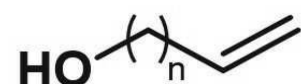
[0066] 본 발명의 일구체예에서, 상기 3) 단계로부터 생성되는 화합물은 아래 화학식의 화합물들일 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.



[0067]

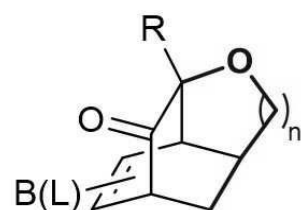
[0068] 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 단계 2)에 사용된 친핵체가 하기 화학식 6의 구조를 갖는 경우에는 상기 단계 3)에 사용되는 별도의 친디엔체를 추가하지 않고도 화학식 3의 화합물의 분자내 딜스-알더 반응을 통해 하기 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다:

[0069] [화학식 6]



[0070]

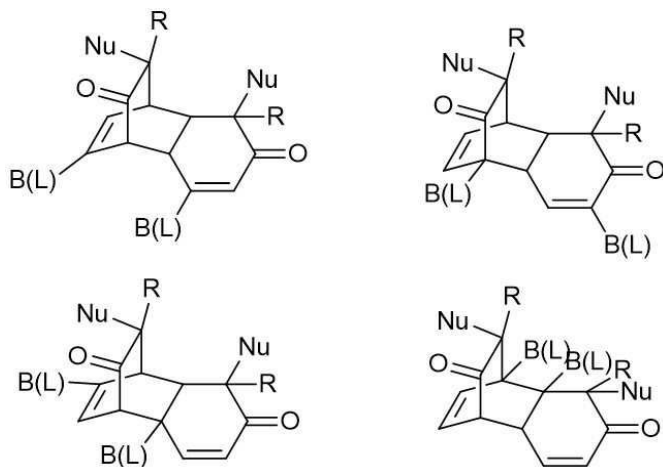
[0071] [화학식 7]



[0072]

[0073] 여기서, n은 1 또는 2의 정수이다.

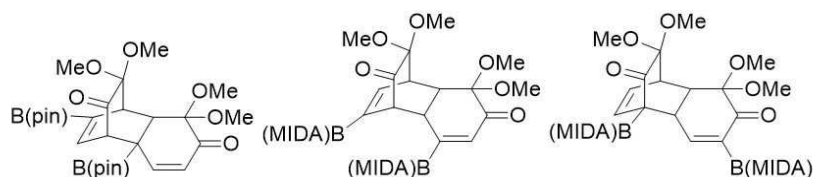
[0074] 필요한 경우, 본 발명의 일 구체예에 따르면 상기 단계 3) 대신에 화학식 3의 화합물끼리 동종 이합체를 형성하도록 딜스-알더 반응시켜 하기 화학식으로 표시되는 이합체들 중 어느 하나를 제조할 수도 있다:



[0075]

[0076] 여기서, R, Nu 및 L은 상기 화학식 3에서 정의한 바와 같다.

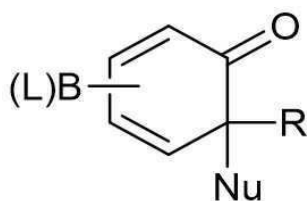
[0077] 본 발명의 일 구체예에서, 상술한 동종 이합체가 아래 화학식의 화합물들일 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.



[0078]

[0079] 또한, 본 발명에 따르면 하기 화학식 3으로 표시되는 신규의 유기 붕소 화합물이 제공된다. 이러한 유기 붕소 화합물은 별도로 분리하거나 정제될 수 있으며 추후 여러가지 천연물의 합성에 필요한 중요한 합성 중간체로 응용될 수 있다:

[0080] [화학식 3]



[0081]

[0082] 여기서,

[0083] R은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

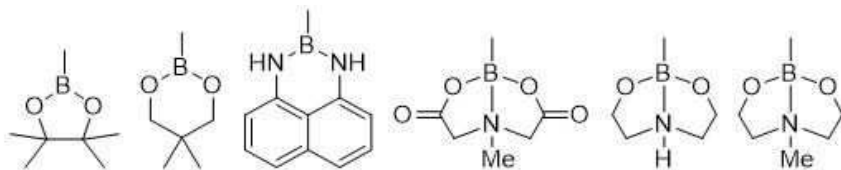
[0084] L은 질소(N) 및 산소(O) 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 질소 또는 산소 위치에서 2자리 또는 3자리 배위 결합이 가능한 리간드이며;

[0085] Nu는 친핵체(Nu-H)와의 반응으로 생성된 치환기를 의미한다.

[0086] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 Nu는 -OR'이고, 여기서 R'은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬 카보닐 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₂₋₁₀ 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한, 상기 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₂₋₁₀ 알케닐이 중수소, 할로겐 및 C₆₋₁₀ 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0087] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 3의 -B(L)을 아래 화학식의 구조로 나타낼 수 있으나, 이들로 제한되는

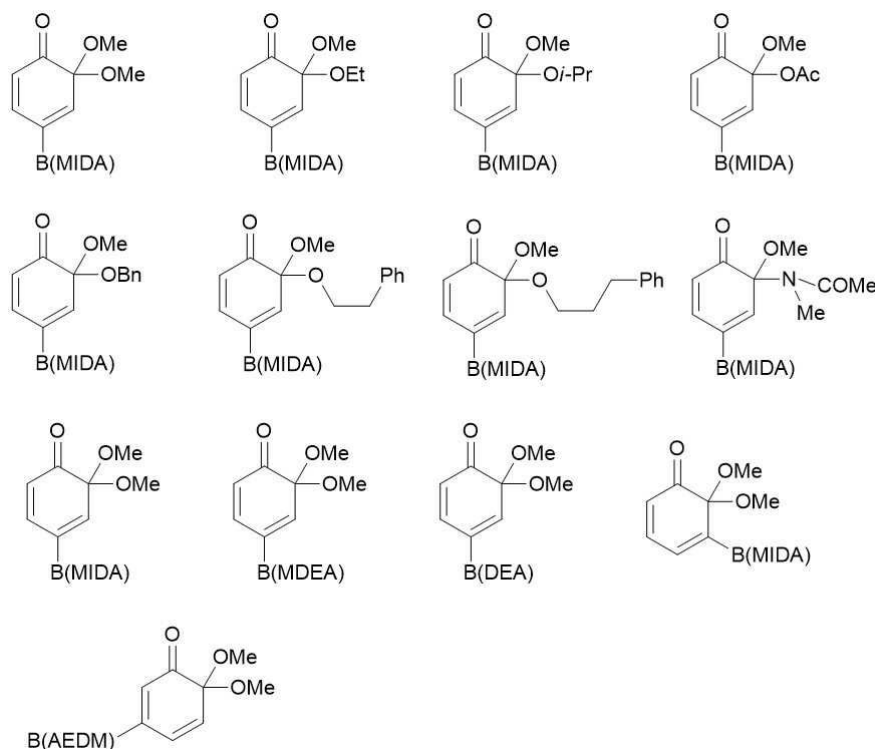
것은 아니다:



[0088]

[0089]

본 발명의 일 구체예에서, 본 발명에 의하여 제공되는 유기 붕소 화합물을 아래 화학식의 화합물들로 나타낼 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다:



[0090]

발명의 효과

[0091]

본 발명에 따라 페놀의 산화 탈방향족화 반응을 통해 얻어지는 신규의 화합물 및 이의 제조 방법이 제공된다. 더 나아가 본 발명은 상술한 신규의 화합물 및 적당한 친다이엔체(dienophile)와의 분자간 딜스-알더(Diels-Alder) 반응을 이용하여 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물의 제조 방법을 제공할 수 있는 장점이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0092]

이하 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되지는 않는다.

[0093]

일반적인 절차

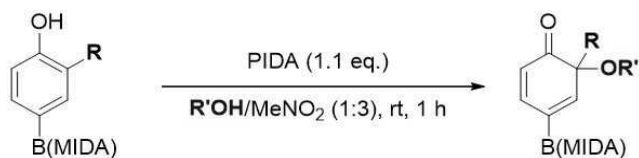
[0094]

달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 아르곤 분위기 하에서 오븐-건조된 글라스웨어에서 수행하였다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응은 자기 교반하였고 F254 지시약을 이용하여 사전 코팅된 실리카 겔 유리 플레이트 (0.25 mm)를 사용하는 분석 박막 크로마토그래피(TLC)로 모니터링 하였으며, UV 광 (254 nm)으로 시각화하였다. 나타낸 용리액으로 실리카겔 60 (230 - 400 메시)을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 상용 등급 시약을 추가 정제없이 사용하였다. 달리 언급되지 않는 한, 수율은 크로마토그래피 및 분광학적으로 순수한 화합물을 지칭한다. ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 각각 500 MHz 및 125 MHz 분광계에서 기록하였다. 테트라메틸실란(δ_{TMS} : 0.0ppm) 및 잔류 NMR 용매 (CDCl_3 (δ_{H} : 7.26ppm, δ_{C} : 77.16ppm) 또는 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (δ_{H} : 2.50ppm,

δ_c : 39.52ppm)를 각각 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼의 내부 표준으로 사용하였다. 양성자 스펙트럼은 δ (양성자 위치, 다중도, 결합 상수 J , 양성자 수)로 나타내었다. 다중도는 s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), p(quintet), m(multiplet) 및 br(broad)로 나타내었다. 이온화 방법으로서 전자 분무 이온화(ESI)를 사용하여 4중 극자 비행 시간 질량 분석기(QTOF-MS)에서 고해상도 질량 스펙트럼(HRMS)을 기록하였다.

[0095] 사용된 주요 시약으로는 아이오도소벤젠 다이아세테이트{Iodosobenzene diacetate (PIDA): 98+%, Alfa Aesar}, 나이트로메탄(MeNO_2 : 99+% for analysis, Acros), 메탄올(MeOH : For analysis, ACS grade, Carlo Erba Reagents) 등이 있다.

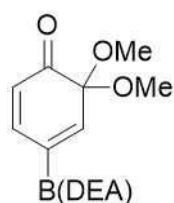
[0096] **실험예 1. 붕소 치환된 마스크된 오르쏘-벤조퀴논의 합성**



[0097]

[0098] 일반적인 절차: 자기 교반 막대가 장착된 오븐-건조된 시험관에, PIDA(35 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고 아르곤 분위기하에 MeOH (0.3 mL) 및 MeNO_2 (0.4 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 용기에 MeNO_2 (0.5 mL)에 용해된 페놀보론산 에스테르(0.1 mmol)를 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소진 후, 반응 혼합물을 농축시키고 DCM 또는 에테르 등의 유기 용매로 재결정하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[0099] **실시예 1: (3,3-디메톡시-4-옥소사이클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 DEA 에스테르**

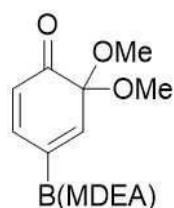


[0100]

[0101] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(19 mg, 73 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0102] ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.05 (br, 1 H), 7.01 (dd, $J = 9.7, 1.6$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H), 5.82 (dd, $J = 9.7, 0.7$ Hz, 1 H), 3.80 (td, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 2 H), 3.70 (ddd, $J = 9.7, 6.4, 3.6$ Hz, 2 H), 3.20 (s, 6 H), 3.03 - 3.10 (m, 2 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H)

[0103] **실시예 2: (3,3-디메톡시-4-옥소사이클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MDEA 에스테르**

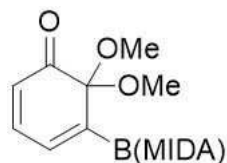


[0104]

[0105] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 황색 고체로서 표제의 화합물(27 mg, 88%)을 수득하였다.

[0106] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, $J = 9.8, 1.5$ Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.92 (dd, $J = 9.8, 0.6$ Hz, 1 H), 4.10 (ddd, $J = 10.1, 8.4, 5.4$ Hz, 2 H), 4.00 (ddd, $J = 10.3, 6.3, 4.2$ Hz, 2 H), 3.34 (s, 6 H), 3.15 - 3.21 (m, 2 H), 2.97 (ddd, $J = 11.6, 8.3, 6.6$ Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H)

[0107] 실시예 3: (6,6-디메톡시-5-옥소사이클로헥사-1,3-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르

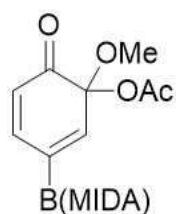


[0108]

[0109] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 황색 고체로서 표제의 화합물(16 mg, 51 %)을 수득하였다.

[0110] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.85 (ddd, J = 9.8, 5.8, 0.8 Hz, 1 H), 6.05 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.87 (d, J = 16.5 Hz, 2 H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 2 H), 3.35 (s, 6 H), 2.89 (s, 3 H)

[0111] 실시예 4: (3-아세틸-3-메톡시-4-옥소사이클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르

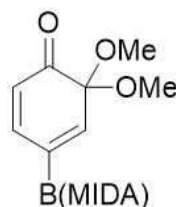


[0112]

[0113] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 갈색 고체로서 표제의 화합물(25 mg, 74 %)을 수득하였다.

[0114] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.06 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 9.8, 0.7 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 17.4 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 4.10 (d, J = 17.4 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H)

[0115] 실시예 5: (3,3-디메톡시-4-옥소사이클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르

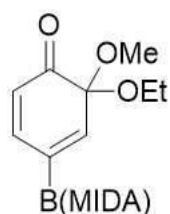


[0116]

[0117] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(27 mg, 88 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0118] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.06 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J = 9.8, 0.6 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 2 H), 4.14 (d, J = 17.1 Hz, 2 H), 3.24 (s, 6 H), 2.79 (s, 3 H)

[0119] 실시예 6: (3-에톡시-3-메톡시-4-옥소사이클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르

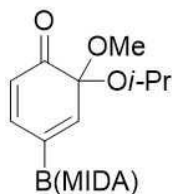


[0120]

[0121] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(25 mg, 77 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0122] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.05 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J = 9.8, 0.7 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 17.2, 3.4 Hz, 2 H), 4.13 (dd, J = 17.2, 3.4 Hz, 2 H), 3.55 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)

[0123] 실시예 7: (3-이소프로폭시-3-메톡시-4-옥소시클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르

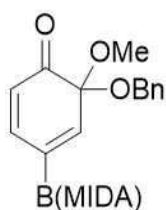


[0124]

[0125] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(21 mg, 62 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0126] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (dd, $J = 9.9, 1.8$ Hz, 1 H), 6.48 - 6.51 (m, 1 H), 6.00 (dd, $J = 9.8, 0.6$ Hz, 1 H), 4.33 (dd, $J = 17.3, 12.4$ Hz, 2 H), 4.09 - 4.21 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 1.05 (dd, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 6 H)

[0127] 실시예 8: (3-(벤질옥시)-3-메톡시-4-옥소시클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르

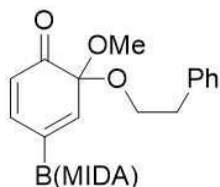


[0128]

[0129] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 얻은 황색 고체로서 표제의 화합물(20 mg, 52 %)을 수득하였다.

[0130] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.26 - 7.36 (m, 5 H), 7.09 (dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 6.03 (dd, $J = 9.8, 0.7$ Hz, 1 H), 4.62 (dd, $J = 15.4, 11.9$ Hz, 2 H), 4.32 (dd, $J = 17.2, 4.3$ Hz, 2 H), 4.14 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 4.05 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H)

[0131] 실시예 9: (3-메톡시-4-옥소-3-페네폭시시클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르

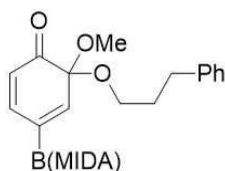


[0132]

[0133] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(16 mg, 41 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0134] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.04 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 5.97 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 17.2, 9.0$ Hz, 2 H), 4.12 (dd, $J = 17.2, 13.0$ Hz, 2 H), 3.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.75 - 2.81 (m, 5 H)

[0135] 실시예 10: (3-메톡시-4-옥소-3-(3-페닐프로폭시)시클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르



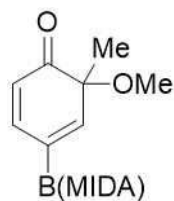
[0136]

[0137] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(27 mg, 65 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0138] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.25 - 7.29 (m, 2 H), 7.16 - 7.20 (m, 3 H), 7.06 (dd, $J = 9.8, 1.6$ Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.99 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.33 (dd, $J = 17.2, 8.9$ Hz, 2 H), 4.12 (t, $J = 17.9$ Hz, 2 H), 3.46 - 3.52 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.74 - 1.81 (m, 2 H)

H)

[0139] 실시예 11: (3-메톡시-3-메틸-4-옥소시클로헥사-1,5-디엔-1-일)보론산 MIDA 에스테르



[0140]

[0141] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(21 mg, 71 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

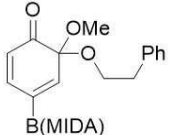
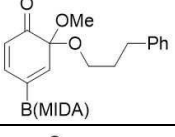
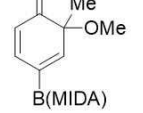
[0142] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.18 (dd, $J = 9.8, 2.0$ Hz, 1 H), 6.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 6.06 (dd, $J = 9.8, 0.6$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 17.3, 5.9$ Hz, 2 H), 4.13 (dd, $J = 17.2, 2.7$ Hz, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H)

[0143] 상술한 실시예에 따른 각 화합물의 수득률을 아래 표 1에 정리하였다.

표 1

[0144]

구분	생성물	수율(%)
실시예 1	 B(DEA)	73
실시예 2	 B(MDEA)	88
실시예 3	 B(MIDA)	51
실시예 4	 B(MIDA)	74
실시예 5	 B(MIDA)	88
실시예 6	 B(MIDA)	77
실시예 7	 B(MIDA)	62
실시예 8	 B(MIDA)	52

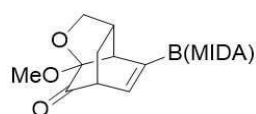
실시예 9		41
실시예 10		65
실시예 11		71

[0146] 실험예 2. 바이사이클로[2.2.2] 옥테논을 모핵 구조로 갖는 천연물의 합성

[0147] 2-1. 분자 내 딜스-알더 반응

[0148] 일반적인 절차: 자기 교반 막대가 장착된 오븐-건조된 시험관에, PIDA(35 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고 아르곤 분위기 하에서 알코올(0.3 mL) 및 MeNO₂(0.4 mL)에 용해시켰다. MeNO₂ (0.5 mL)에 용해된 4-하이드록시-3-메톡시페닐 보론산 MIDA 에스테르(28 mg, 0.1 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소진 후, 반응 혼합물을 농축시키고 DCM 또는 에테르 등의 유기 용매로 재결정하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[0149] 실시예 12: (7a-메톡시-7-옥소-2,3,3a,6,7,7a-헥사하이드로-3,6-메타노벤조푸란-4-일)보론산 MIDA 에스테르

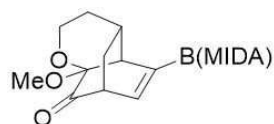


[0150]

[0151] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(26 mg, 77 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0152] ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 6.49 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 3.97 - 4.03 (m, 2 H), 3.69 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.43 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.05 - 3.08 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.42 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1 H), 1.74 - 1.79 (m, 1 H), 1.65 - 1.71 (m, 1 H)

[0153] 실시예 13: (8a-메톡시-8-옥소-3,4,4a,7,8,8a-헥사하이드로-2H-4,7-메타노크로멘-5-일)보론산 MIDA 에스테르



[0154]

[0155] 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(8.0 mg, 23 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

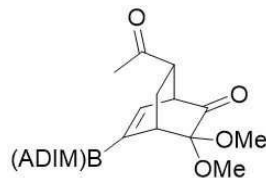
[0156] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 12.6, 5.6 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 3.60 (td, J = 12.7, 2.8 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.20 - 3.24 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.58 (dd, J = 3.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.24 (dt, J = 11.3, 3.3 Hz, 1 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H), 1.91 (ddd, J = 13.7, 11.4, 2.7 Hz, 1 H), 1.66 (dt, J = 13.5, 2.9 Hz, 1 H), 1.55 - 1.61 (m, 1 H)

[0157] 2-2. 분자간 딜스-알더 반응

[0158] 일반적인 절차: 자기 교반 막대가 장착된 오븐-건조된 시험관에, (3,3-디메톡시-4-옥소시클로헥사-1,5-디엔-

1-일)보론산 MIDA 에스테르(31 mg, 0.1 mmol)를 MeNO₂ (1.0 mL)에 첨가하고, N₂ 대기 하에 용해시켰다. 친디엔체를 첨가하고 반응 혼합물을 20 내지 60 °C에서 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소진 후, 반응 혼합물을 농축시키고 재침전시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

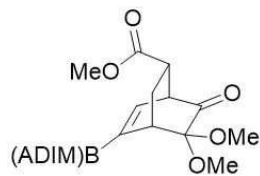
실시예 14: ((1S,4S,8S)-8-아세틸-6,6-디메톡시-5-옥소바이사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2-일)보론산 MIDA 에스테르



메틸아크릴레이트(0.05 mL, 0.5 mmol)를 친디엔체로 사용하였다. 잔류물을 아세톤에 용해시키고 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(24 mg, 60 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 6.26 (dd, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 1 H), 4.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 4.21 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 3.43 (dd, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1 H), 3.22 (d, *J* = 2.6 Hz, 6 H), 3.11 – 3.15 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.02 (ddd, *J* = 13.0, 10.0, 3.1 Hz, 1 H), 1.54 (ddd, *J* = 13.1, 6.3, 2.7 Hz, 1 H)

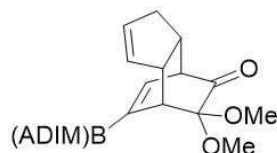
실시예 15: ((1S, 4S, 8S)-6,6-디메톡시-8-(메톡시카르보닐)-5-옥소바이사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2-일)보론산 MIDA 에스테르



메틸아크릴레이트(0.05 mL, 0.5 mmol)를 친디엔체로 사용하였다. 잔류물을 아세톤에 용해시키고 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(24 mg, 60 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 6.31 (dd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 1 H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 4.23 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 4.06 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.36 (dd, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 3.15 (q, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 3.05 (ddd, *J* = 9.9, 5.8, 1.7 Hz, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 2.13 (ddd, *J* = 13.2, 10.1, 2.9 Hz, 1 H), 1.57 (ddd, *J* = 13.4, 5.9, 2.9 Hz, 1 H)

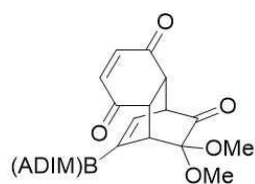
실시예 16: ((3aR,4S,7R,7aS)-9,9-디메톡시-8-옥소-3a,4,7,7a-테트라하이드로-1H-4,7-에타노인텐-5-일)보론산 MIDA 에스테르



시클로펜타디엔(0.04 mL, 0.5 mmol)을 친디엔체로 사용하였다. 잔류물을 아세톤에 용해시키고 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 얻은 황색 고체로서 표제의 화합물(30 mg, 80 %)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.68 (dd, *J* = 5.6, 1.9 Hz, 1 H), 5.39 (dd, *J* = 5.4, 2.1 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.22 – 3.27 (m, 2 H), 3.17 – 3.19 (m, 1 H), 2.82 – 2.90 (m, 4 H), 2.48 – 2.55 (m, 1 H), 2.10 (dd, *J* = 14.8, 3.1 Hz, 1 H)

[0171] 실시예 17: ((1S,4S,4aS,8aR)-10,10-디메톡시-5,8,9-트리옥소-1,4,4a,5,8,8a-헥사하이드로-1,4-에타노나프탈렌-2-일)보론산 MIDA 에스테르



[0172]

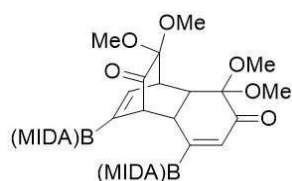
[0173] p-벤조퀴논(54mg, 0.5mmol)을 친디엔체로 사용하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 에테르로부터 재침전시켜 얻은 갈색 고체로서 표제의 화합물(31 mg, 76 %)을 수득하였다.

[0174] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 6.83 (s, 2 H), 6.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.24 (d, $J = 16.9$ Hz, 1 H), 4.21 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 16.9$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.53 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 1 H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 1.5$ Hz, 1 H), 3.44 (dd, $J = 9.7, 1.8$ Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H)

[0175] 2-3. 이합체 딜스-알더 반응

[0176] 일반적인 절차: 자기 교반 막대가 장착된 오븐-건조된 시험관에, PIDA(35 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고 아르곤 분위기 하에서 알코올(0.3 mL) 및 MeNO_2 (0.4 mL)에 용해시켰다. MeNO_2 (0.5 mL)에 용해된 3-하이드록시-4-메톡시페닐 보론산 MIDA 에스테르(28 mg, 0.1 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소진 후, 반응 혼합물을 농축시키고 DCM 또는 에테르 등의 유기 용매로 재결정하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[0177] 실시예 18: ((1R,4R)-5,5,9,9-테트라메톡시-6,10-디옥소-1,4,4a,5,6,8a-헥사하이드로-1,4-에탄 나프탈렌-2,8-디일)디보론산 MIDA 에스테르

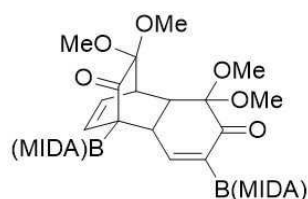


[0178]

[0179] 3-하이드록시-4-메톡시페닐 보론산 MIDA 에스테르 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 담황색 고체로서 표제의 화합물(19 mg, 61 %)을 수득하였다.

[0180] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 4.26 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 4.21 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.11 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 3.99 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 3.80 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 3.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.98 - 3.03 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H)

[0181] 실시예 19: ((1S,4R)-5,5,9,9-테트라메톡시-6,10-디옥소-4a,5,6,8a-테트라하이드로-1,4-에탄 나프탈렌-1,7(4H)-디일)디보론산 MIDA 에스테르

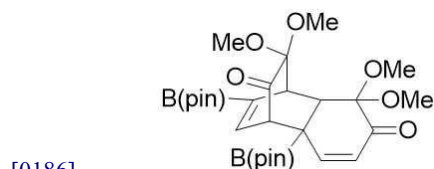


[0182]

[0183] 출발물질로 2-하이드록시-3-메톡시페닐 보론산 MIDA 에스테르를 사용하고 반응 후 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재침전시켜 담황색 고체로서 표제의 화합물(9 mg, 28 %)을 수득하였다.

[0184] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 6.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 6.10 - 6.15 (m, 1 H), 5.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H), 4.44 (d, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 4.14 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 4.07 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 4.05 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H), 3.99 (d, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 3.92 (d, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.18 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 3.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 2.92 - 2.97 (m, 4 H), 2.78 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H)

[0185] 실시예 20: ((1S,4S,4aS)-8,8,10,10-테트라메톡시-7,9-디옥소-1,7,8,8a-테트라히드로-1,4-에탄나프탈렌-2,4a(4H)-디일)디보론산 피나콜 에스테르



[0187] 출발물질로 4-하이드록시-3-메톡시페닐 보론산 피나콜 에스테르를 사용하고 반응 후 잔류물을 디클로로 메탄으로부터 재침전시켜 표제의 화합물(18 mg, 65 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0188] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.33 - 3.35 (m, 1 H), 3.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H), 1.23 (s, 6 H)