

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0095796 (43) 공개일자 2017년08월23일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07F 5/02 (2006.01) C07C 15/14 (2006.01) C07D 317/46 (2006.01) C07D 407/04 (2006.01)	(71) 출원인 고려대학교 산학협력단 서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)	
(52) CPC특허분류 C07F 5/025 (2013.01) C07C 15/14 (2013.01)	(72) 발명자 천철홍 서울특별시 광진구 영화사로 58, 401호 (중곡동, 삼성로알아파트)	
(21) 출원번호 10-2017-0103133(분할)	이춘영 서울특별시 마포구 와우산로29라길 26 (서교동)	
(22) 출원일자 2017년08월14일 심사청구일자 없음	윤정민 서울특별시 성북구 종암로24가길 53, 105동 702호 (종암동, SK아파트)	
(62) 원출원 특허 10-2015-0122763 원출원일자 2015년08월31일 심사청구일자 2015년08월31일	(74) 대리인 특허법인충현	

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 라세믹-보로닉 산의 부분입체이성질 현상을 이용한 축상 키랄성 화합물의 합성방법

(57) 요약

본 발명은 라세믹-보로닉 산의 부분입체이성질 현상을 이용하여 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물; 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체를 제조하는 방법 및 이를 이용하여 축상 키랄성 화합물을 합성하는 신규한 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07D 317/46 (2013.01)

C07D 407/04 (2013.01)

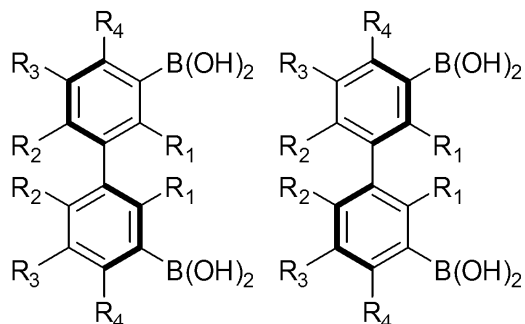
명세서

청구범위

청구항 1

하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물:

[화학식 1a] [화학식 1b]



상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서,

R₁은 (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬옥시, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

R₂는 히드록시, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되고,

R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

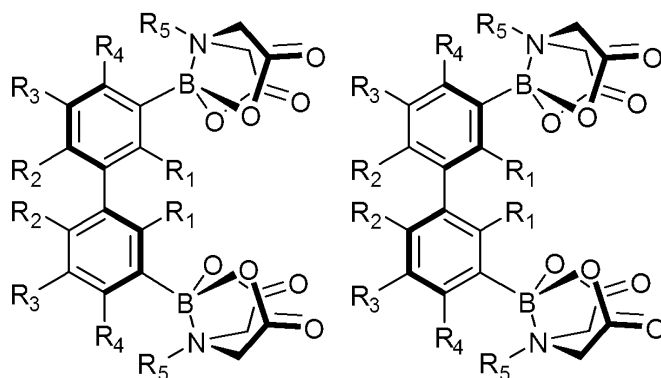
인접한 R₂ 및 R₃ 또는 R₃ 및 R₄는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

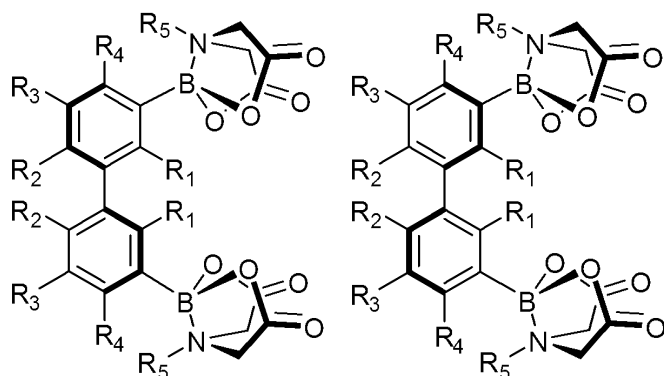
m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 2

하기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 화합물 제조용 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체:

[화학식 2a] [화학식 2b]





상기 [화학식 2a], [화학식 2b], [화학식 4] 또는 [화학식 4]에서,

R₁은 (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬옥시, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

R₂는 히드록시, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되고,

R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

R₅는 키랄성 C₁₋₆알킬,  및  중에서 선택되고,

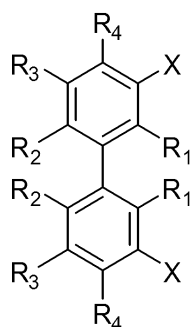
m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 [화학식 3]으로 표시되는 라세믹 바이페닐 보론산 화합물은 하기 [화학식 5]으로 표시되는 화합물을 B(OR₁₄)₃와 반응시킨 뒤, 산처리하여 제조되는 것을 특징으로 하는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체의 제조 방법:

[화학식 5]



상기 [화학식 5]에서,

X는 할로젠이고,

R_1 은 $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

R_2 는 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되고,

R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

R_{14} 는 메틸 또는 아이소프로필이고,

상기 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 할로젠 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

인접한 R_2 및 R_3 또는 R_3 및 R_4 는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

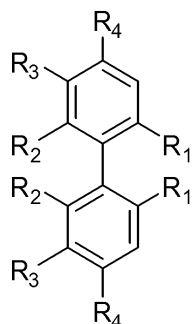
m 및 n 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 [화학식 5]으로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 6]으로 표시되는 화합물을 할로겐화시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체의 제조방법:

[화학식 6]



상기 [화학식 6]에서,

R_1 은 $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

R_2 는 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되고,

R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 할로젠 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

인접한 R_2 및 R_3 또는 R_3 및 R_4 는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

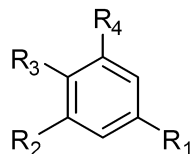
m 및 n 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 [화학식 6]의 화합물은 하기 [화학식 7]의 화합물을 부틸리튬과 반응시켜 중간체를 제조하고, 염화철을 더 포함하여 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체의 제조방법:

[화학식 7]



상기 [화학식 7]에서,

R₁은 (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬옥시, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

R₂는 히드록시, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되고,

R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

인접한 R₂ 및 R₃ 또는 R₃ 및 R₄는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

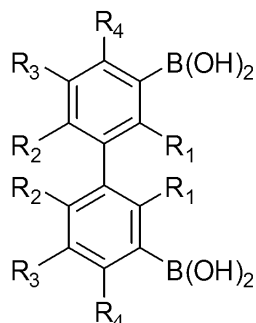
m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 7

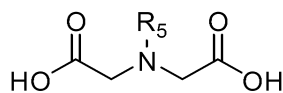
하기 [화학식 3]으로 표시되는 라세믹 바이페닐 보론산 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 키랄 보조 리간드와 반응시켜 하기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체를 제조하는 단계; 및

염기를 첨가하여 가수분해시키는 단계;를 포함하는 하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물의 제조방법:

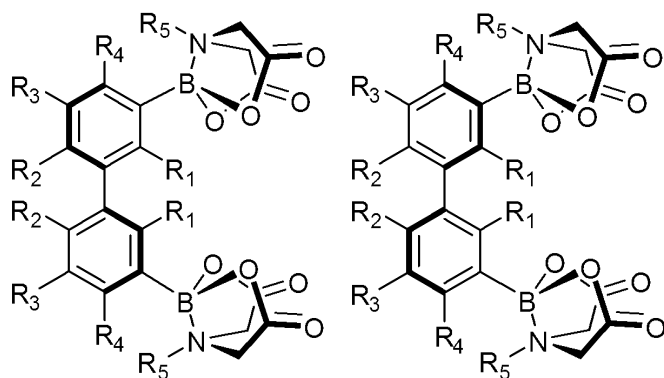
[화학식 3]



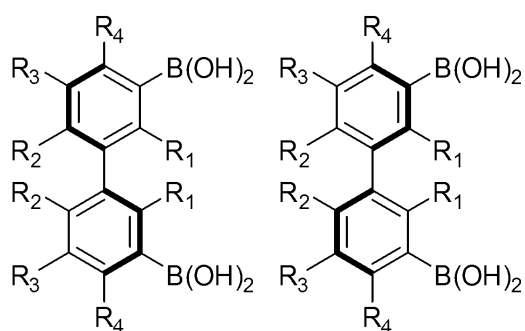
[화학식 4]



[화학식 2a] [화학식 2b]



[화합식 1a] [화합식 1b]



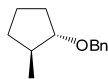
상기 [화합식 1a], [화합식 1b], [화합식 2a], [화합식 2b], [화합식 3] 또는 [화합식 4]에서,

R₁은 (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬옥시, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

R₂는 히드록시, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되고,

R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

R₅는 키랄성 C₁₋₆알킬,  및  중에서 선택되고,

m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

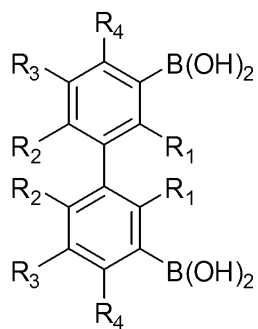
청구항 8

하기 [화합식 3]으로 표시되는 라세믹 바이페닐 보론산 화합물을 하기 [화합식 4]로 표시되는 키랄 보조 리간드와 반응시켜 하기 [화합식 2a] 또는 [화합식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체를 제조하는 단계;

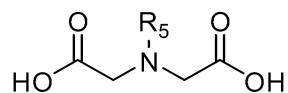
염기를 첨가하여 가수분해시켜 하기 [화합식 1a] 또는 [화합식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 [화합식 1a] 또는 [화합식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 탈보론화 또는 산화시키는 단계;를 포함하는 하기 [화합식 8a] 내지 [화합식 8d]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 중간체의 제조방법:

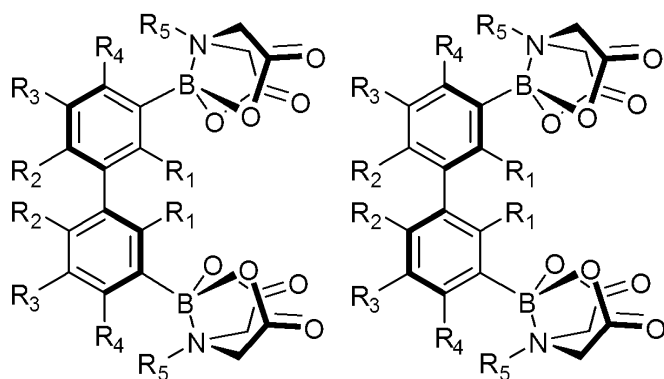
[화학식 3]



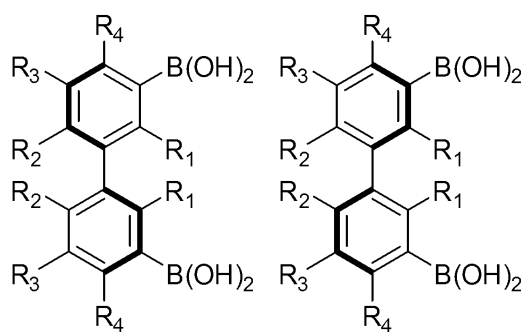
[화학식 4]



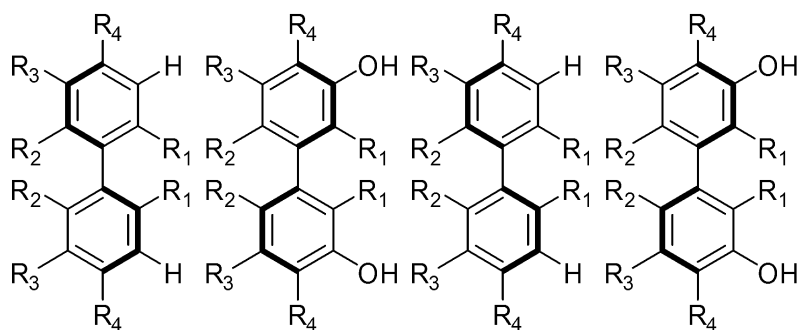
[화학식 2a] [화학식 2b]



[화학식 1a] [화학식 1b]



[화학식 8a] [화학식 8b] [화학식 8c] [화학식 8d]



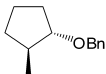
상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 2a], [화학식 2b], [화학식 3], [화학식 4] 및 [화학식 8a] 내지 [화학식 8d]에서,

R_1 은 $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

R_2 는 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되고,

R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 할로젠 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

R_5 는 키랄성 C_{1-6} 알킬,  및  중에서 선택되며,

인접한 R_2 및 R_3 또는 R_3 및 R_4 는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

m 및 n 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 9

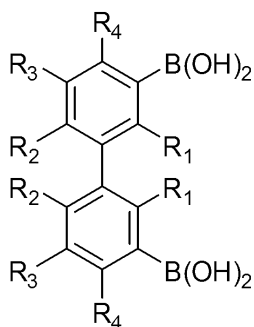
하기 [화학식 3]으로 표시되는 라세믹 바이페닐 보론산 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 키랄 보조 리간드와 반응시켜 하기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체를 제조하는 단계;

염기를 첨가하여 가수분해시켜 하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 제조하는 단계;

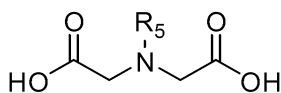
상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 탈보론화 또는 산화시켜 하기 [화학식 8a] 내지 [화학식 8d]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 중간체를 제조하는 단계; 및

상기 [화학식 8a] 내지 [화학식 8d]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 중간체의 3, 3', 4, 4', 5 및 5' 중 적어도 하나의 위치에 치환기를 도입시키는 단계;를 포함하는 키랄 축상 화합물의 제조방법;

[화학식 3]

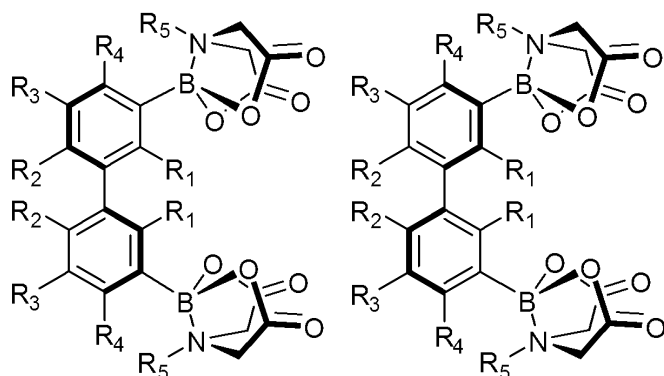


[화학식 4]

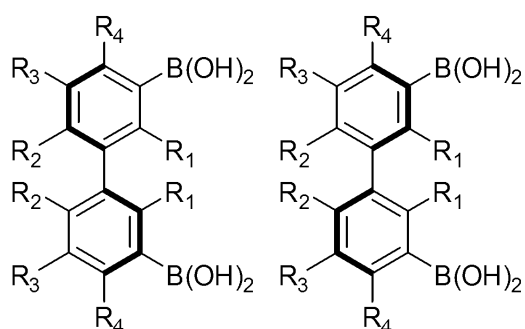


[화학식 2a]

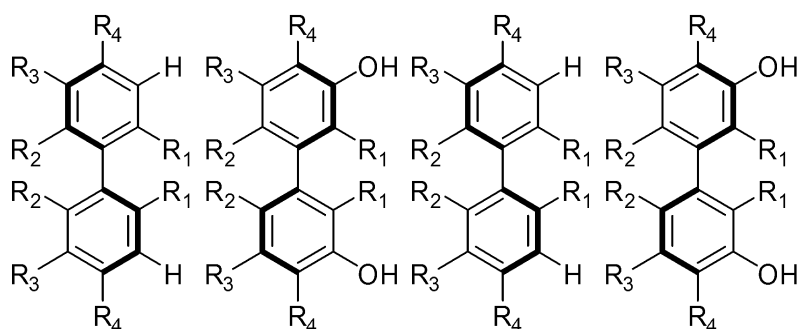
[화학식 2b]



[화학식 1a] [화학식 1b]



[화학식 8a] [화학식 8b] [화학식 8c] [화학식 8d]

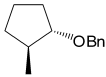


R_1 은 $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

R_2 는 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되고,

R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

R_5 는 키랄성 C_{1-6} 알킬,  및  중에서 선택되며,

인접한 R_2 및 R_3 또는 R_3 및 R_4 는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이며,

상기 치환기는 R_6 , R_6' 및 R_6'' 중에서 선택되는 것으로, 상기 치환기가 둘 이상이면 상기 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 아틸, 헤테로아틸, C_{1-6} 알킬옥시, $C(O)R_7$, $C(OR)=C(CH_2)_kCOCl$, $COOR_8$, $C(O)NR_9R_{10}$ 및 $CR_{11}NHR_{12}$ 중에서 선택되고, 인접한 탄소, 산소 또는 질소와 축합하여 고리를 형성할 수 있고,

R_7 은 C_{1-6} 알킬 또는 아틸 C_{2-8} 알케닐이며,

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬 및 아틸 중에서 선택되며,

상기 아틸 또는 헤테로아틸의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 히드록시, 산소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 $COOR_{13}$ 으로 치환될 수 있고,

R_{13} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며,

n, m 및 k는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

분자내 전자 이동이 되는 것을 특징으로 하는 키랄 축상 화합물의 제조방법.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 축상 키랄성 화합물은 aurofusamin, xanthomegnin, hibaricimicinone, biphyscion, cardinalin, tetramethylcupressuflavone, (R)-desmethylkotanin, michellamine B, (R)-kotanin 및 (R)-biflavone 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 축상 키랄성 화합물의 제조방법.

청구항 12

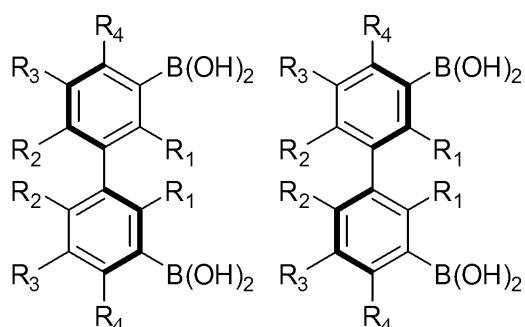
하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 산화시켜 하기 [화학식 9a] 또는 [화학식 9b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

상기 [화학식 9a] 또는 [화학식 9b]로 표시되는 화합물을 디알킬레이션 시켜 하기 [화학식 10a] 또는 [화학식 10b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

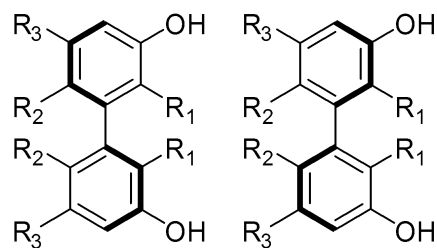
상기 [화학식 10a] 또는 [화학식 10b]로 표시되는 화합물과 클로로아이오도메탄을 반응시켜 하기 [화학식 11a] 또는 [화학식 11b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 [화학식 11a] 또는 [화학식 11b]로 표시되는 화합물을 디알킬레이션 시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 하기 [화학식 12a] 또는 [화학식 12b]로 표시되는 축상 키랄성 디올 리간드의 제조방법:

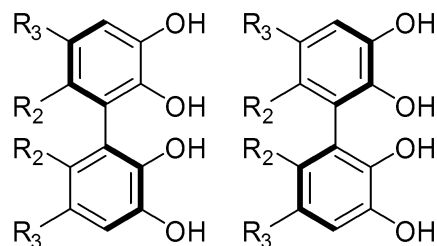
[화학식 1a] [화학식 1b]



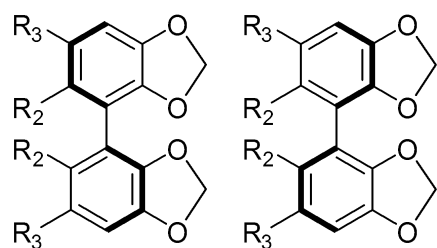
[화학식 9a] [화학식 9b]



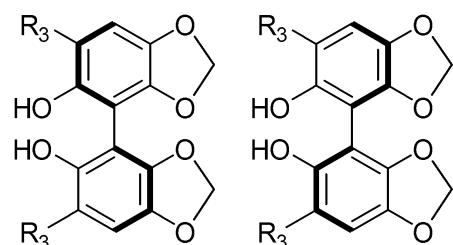
[화학식 10a] [화학식 10b]



[화학식 11a] [화학식 11b]



[화학식 12a] [화학식 12b]



상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 9a] 내지 [화학식 12a] 및 [화학식 9b] 내지 [화학식 12b] 중에서,
R₁ 및 R₂은 C₁₋₆알킬옥시이고,

R₄는 수소이며,

R₃는 할로젠, C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

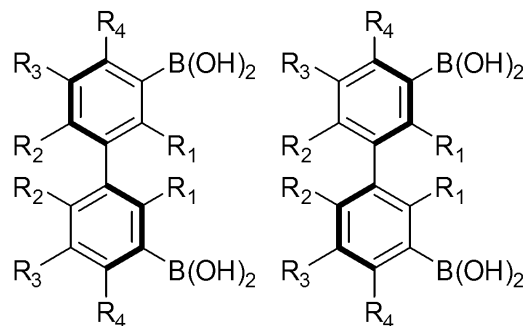
m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 13

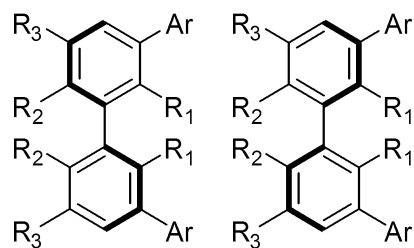
하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물과 아릴브로마이드를 반응시켜 하기 [화학식 13a] 또는 [화학식 13b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 [화학식 13a] 또는 [화학식 13b]로 표시되는 화합물을 환원반응시키는 단계;를 포함하는 하기 [화학식 14a] 또는 [화학식 14b]로 표시되는 축상 키랄성 디올 리간드의 제조방법:

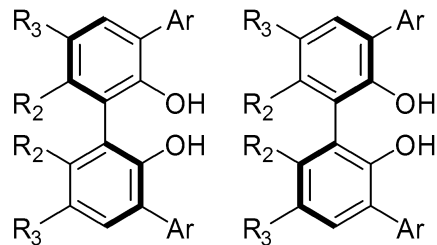
[화학식 1a] [화학식 1b]



[화학식 13a] [화학식 13b]



[화학식 14a] [화학식 14b]



상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 13a], [화학식 13b], [화학식 14a] 및 [화학식 14b] 중에서,

R_1 은 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 또는 히드록시이며,

R_2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고,

R_3 및 R_4 는 수소이며,

Ar은 아틸이고,

상기 아틸은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐 중에서 선택될 수 있으며, 상기 아틸의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 4개는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있다.

청구항 14

하기 [화학식 17]로 표시되는 화합물을 산화결합시켜 하기 [화학식 18]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

상기 [화학식 18]의 화합물을 할로젠 첨가반응 및 보론산 첨가반응을 순차적으로 수행하여 하기 [화학식 19]로

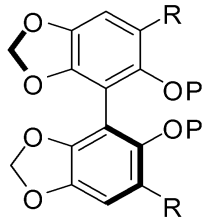
표시되는 화합물을 제조하는 단계;

상기 [화학식 19]로 표시되는 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 키랄 보조 리간드와 반응시켜 하기 [화학식 20]으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

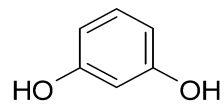
상기 [화학식 20]으로 표시되는 화합물을 산화시켜 하기 [화학식 21]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 [화학식 21]의 화합물에 치환기 R을 도입하여 하기 [화학식 16]으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 축상 키랄성 디올 리간드의 제조방법:

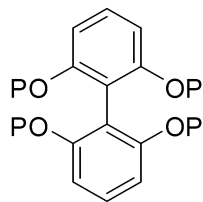
[화학식 16]



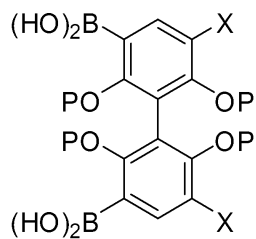
[화학식 17]



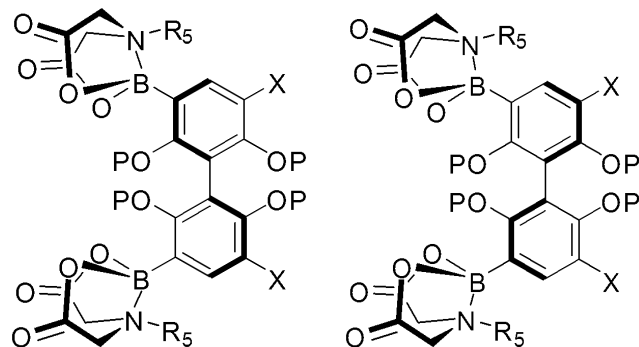
[화학식 18]



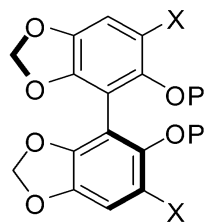
[화학식 19]



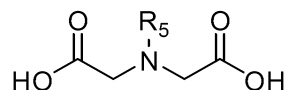
[화학식 20a] [화학식 20b]



[화학식 21]



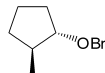
[화학식 4]



상기 [화학식 17] 내지 [화학식 21] 또는 [화학식 4]에 있어서,

X는 할로젠이고,

P는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며,

R₅는 키랄성 C₁₋₆알킬,  및  중에서 선택되고,

R은 C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 라세믹-보로닉 산의 부분입체이성질 현상을 이용하여 축상 키랄성 화합물을 합성하는 신규한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 카이랄(chiral)이란 왼손과 오른손이 서로 겹쳐질 수 없는 거울상의 관계에 있음에 비유된 그리스어로 '손'을 의미하며, 키랄성(chirality) 또는 손대칭성 분자란 거울상 영상으로, 서로 겹쳐질 수 없는 분자구조를 나타내는데 사용되는 용어이다. 카이랄성을 지닌 거울상 이성질체 또는 광학 이성질체의 경우 오른손, 왼손에 비유하여 왼손잡이성(left-handedness) 내지는 오른손잡이성(right-handedness)으로 구분 짓기도 하며, 두 거울상 이성질체가 동일한 양이 섞여있는 혼합물을 라세믹 혼합물이라고도 한다.

[0003] 축상 키랄성을 갖는 천연물(axially chiral natural products)은 현재까지 1000 종 이상 발견되었고, 다양한 생리활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한, 축상 키랄성 화합물은 비대칭성 반응에서 리간드로 사용할 수 있기 때문에 축상 키랄성을 갖는 화합물의 합성법 개발은 화학 분야에서 주목받고 있다.

[0004] 지금까지 축상 키랄성을 갖는 천연물의 합성은 주로 축상 키랄성을 도입하는 반응의 개발에 집중하여 이루어졌다. Bringmann 그룹에서는 바이아릴 화합물의 오르소 위치에 락톤을 만들고, 상기 락톤 결합을 비대칭성 반응을 통해서 축상 키랄성을 도입하는 반응을 개발한바 있다[Acc. Chem. Res., 2001, 34, 615]. 또한, Meyers 그룹에서는 오르소 위치에 키랄 보조제를 도입한 후 부분입체 선택적인 짝지움 반응을 통해서 키랄성을 도입하는 반응을 개발한바 있다[J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 2762]. 그러나 상기와 같은 방법들은 몇 가지 문제점을 가지고 있는데, 첫 번째는 상기와 같은 반응을 통해서 얻어진 화합물의 입체선택성이 치환체에 크게 의존한다는 점

이며, 두 번째는 축상 키랄성을 도입하기 위해서 키랄 축의 오르소 위치에 새로운 작용기를 도입하여야 하기 때문에 작용기를 도입하는 합성경로와 이를 제거하는 합성경로를 반드시 수반하여야 하기 때문에 합성 자체의 경로 효율성이 좋지 못하다. 세 번째는 각각의 합성이 하나의 타깃 분자를 정하고 이루어졌기 때문에 각각의 타깃 분자마다 다른 합성 경로를 개발하여야 하는 문제점도 있다.

[0005] 이와 같은 키랄 축을 직접 도입하는 방법과는 달리 축상 키랄성을 갖는 라세믹 화합물의 부분입체이성질 현상을 이용한 분리법은 축상 키랄성 화합물의 또 다른 합성방법이다. 그러나 기존의 부분입체이성질 현상을 이용한 축상 키랄성 화합물의 합성은 크게 주목받지 못하였는데, 이는 축상 키랄성을 갖는 화합물이 주로 late stage에서 이루어지기 때문에 하나의 합성 경로를 통해서 다양한 천연물의 합성이 불가능하였으며, 축상 키랄성을 갖는 화합물의 합성은 주로 OH기를 이용하여야 하기 때문에 OH기에 키랄 보조체를 도입하는 단계와 키랄 보조체를 제거하는 단계가 반드시 필요하기 때문에 합성적인 측면에서 그다지 매력적이지 못한 탓이다.

[0006] 이러한 종래기술의 문제점들로 인해서, 하나의 합성 경로가 하나의 타깃 분자가 되는 것이 아니라 하나의 합성 경로를 통해서 얻어진 중간체를 이용하여 다양한 천연물 및 리간드를 합성할 수 있는 중간체 화합물의 개발이 절실한 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명이 해결하고자 하는 첫 번째 과제는 다양한 천연물, 의약품의 제조를 위한 중간체로 유용하게 이용될 수 있는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명이 해결하고자 하는 두 번째 과제는 라세믹-보론산 화합물로부터 부분입체이성질 현상을 이용하여 상기 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

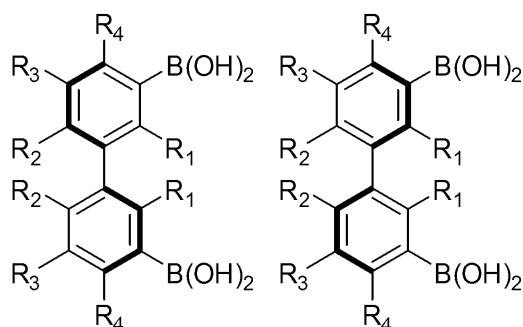
[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 세 번째 과제는 상기 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 이용하여 경제적으로 다양한 키랄성 천연물들을 합성하는 방법을 제공한다.

[0010] 본 발명이 해결하고자 하는 네 번째 과제는 상기 축상키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 이용하여 다양한 키랄성 화합물을 만들 수 있는 축상 키랄성 디올 리간드를 합성하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 상술한 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 제공한다.

[0012] [화학식 1a] [화학식 1b]



[0013]

[0014] 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서,

[0015] R₁은 (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬옥시, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

[0016] R₂는 히드록시, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되고,

[0017] R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아

릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

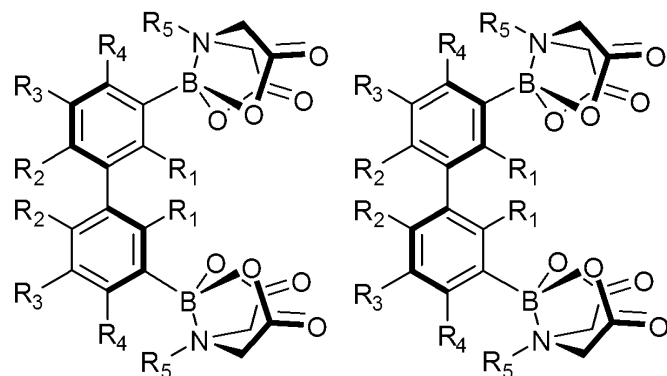
[0018] 상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로겐화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

[0019] 인접한 R₂ 및 R₃ 또는 R₃ 및 R₄는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

[0020] m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

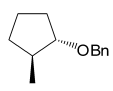
[0021] 또한, 본 발명은 하기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체를 제공한다.

[0022] [화학식 2a] [화학식 2b]



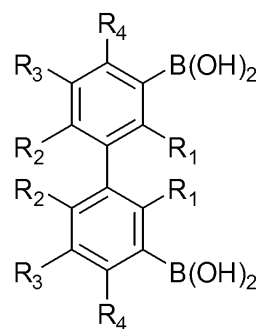
[0023]

[0024] 상기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄의 정의는 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]의 정의와 동일하며,

[0025] R₅는 키랄성 C₁₋₆알킬,  및  중에서 선택될 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명은 하기 [화학식 7]의 화합물을 부틸리튬과 반응시켜 중간체를 제조하고, 염화철을 포함하여 반응시킴으로써, 하기 [화학식 6]의 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 6]으로 표시되는 화합물을 할로겐화시켜 하기 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 5]으로 표시되는 화합물을 B(OR₁₄)₃과 반응시킨 뒤, 산처리하여 하기 [화학식 3]으로 표시되는 라세믹 바이페닐 보론산 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 3]으로 표시되는 라세믹 바이페닐 보론산 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 키랄 보조 리간드와 반응시켜 상기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체의 제조방법을 제공한다.

[0027] [화학식 3]

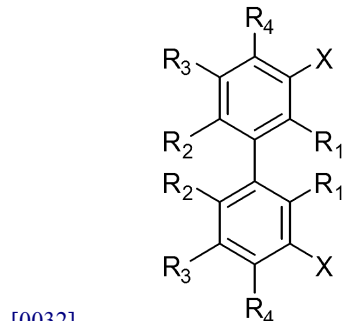


[0028]

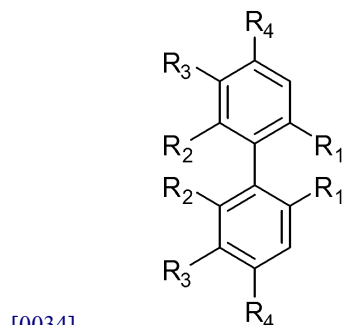
[0029] [화학식 4]



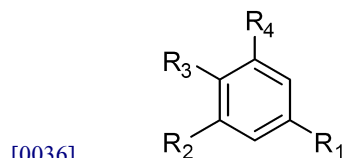
[0031] [화학식 5]



[0033] [화학식 6]



[0035] [화학식 7]



[0037] 상기 [화학식 3] 내지 [화학식 7]에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄의 정의는 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]의 정의와 동일하며,

[0038] R₅는 키랄성 C₃₋₉알킬, 및 중에서 선택되고,

[0039] R₁₄는 메틸 또는 아이소프로필이다.

[0040] 또한, 본 발명은 상기 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 이용하여 다양한 축상 키랄성 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

[0041] 또한, 본 발명은 상기 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 이용하여 축상키랄성 디올 리간드를 합성하는 방법을 제공한다.

[0042] 발명의 효과

본 발명에 따른 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물의 제조방법은 라세믹 바이페닐 화합물을 우수한 수율과 높은 광학적 순도를 가지면서도 간단한 방법으로 축상 키랄성을 가지는 바이페닐 보론산 화합물의 합성이 가능하다. 본 발명에 따른 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물은 보론산기를 다른 작용기로 변환시키는 것이 용이하

므로, 축상 키랄성을 갖는 천연물, 의약품의 합성 중간체 및 리간드로 용이하게 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 출발물질로 이용하면 종래의 축상 키랄성 화합물의 합성반응 스텝이 줄어들 뿐만 아니라, 우수한 수율로 다양한 축상키랄성 물질의 합성이 가능하다.

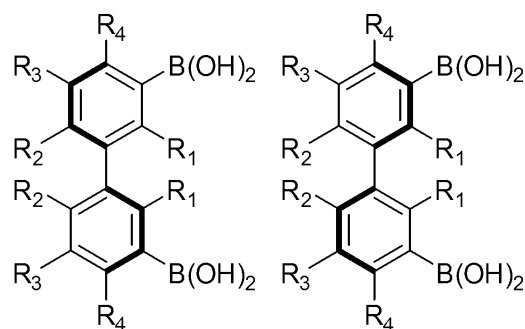
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0044] 본 발명은 축상 키랄성을 가지는 다양한 천연물 및 리간드를 손쉽게 합성할 수 있는 합성 중간체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

[0045] 이를 위해, 본 발명은 하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 제공한다.

[0046] [화학식 1a] [화학식 1b]



[0047] 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서,

[0048] R₁은 (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬옥시, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

[0049] R₂는 히드록시, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되고,

[0050] R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

[0051] 상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로겐화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있으며,

[0052] 인접한 R₂ 및 R₃ 또는 R₃ 및 R₄는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있고,

[0053] m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

[0054] 본 발명에 있어서, 상기 C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실 중에서 선택될 수 있다.

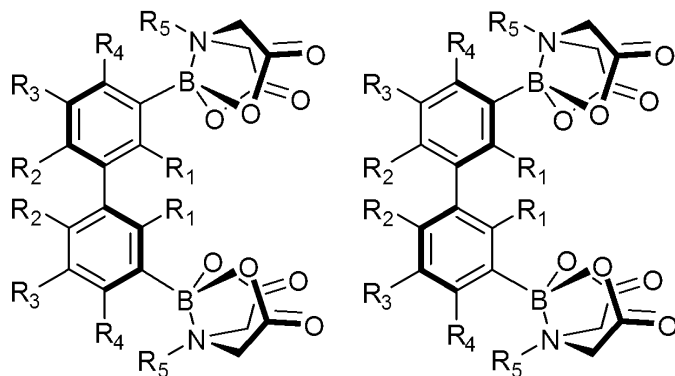
[0055] 본 발명에 있어서, 상기 C₁₋₆알킬옥시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부틸옥시 및 펜틸옥시 중에서 선택될 수 있다.

[0056] 본 발명에 있어서, 상기 아릴C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실에 연결된 아릴일 수 있으며, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 바이페닐 중에서 선택될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0057] 본 발명에 있어서, 할로겐화C₁₋₆알킬은 예를 들어, 트리플루오로메틸일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

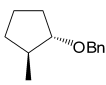
[0058] 또한, 본 발명은 하기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 화합물 제조용 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체를 제공한다.

[0060] [화학식 2a] [화학식 2b]



[0061]

[0062] 상기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 의 정의는 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]의 정의와 동일하며,

[0063] R_5 는 키랄성 C_{1-6} 알킬,  및  중에서 선택될 수 있다.

[0064] 또한, 본 발명은 상기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체로부터 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 보론산 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

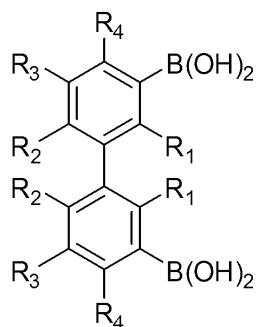
[0065] 본 발명에 의하면, 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 보론산 화합물은 상기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체에 염기를 첨가하여 가수분해시킴으로써 제조될 수 있다.

[0066] 상기 염기로는 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨 일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 유기용매와 물의 공용매 하에서 반응이 수행될 수 있다.

[0067] 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 디에틸에테르 및 톨루엔일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며 바람직하게는 테트라하이드로퓨란일 수 있다.

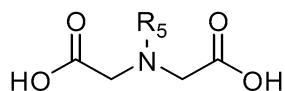
[0068] 다음으로 상기 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 중간체는 하기 [화학식 3]으로 표시되는 라세믹 바이페닐 보론산 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 키랄 보조 리간드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0069] [화학식 3]



[0070]

[0071] [화학식 4]



[0072]

[0073] 상기 [화학식 3] 또는 [화학식 4]에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 의 정의는 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서 정의

한 바와 동일하며, R_5 의 정의는 [화학식 2a] 또는 [화학식 2b]에서 정의한 바와 동일하다.

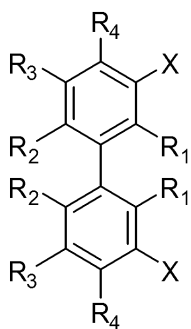
[0074] 상기 반응은 무수조건의 유기용매하에서 환류시킴으로써 제조될 수 있다.

[0075] 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 디에틸에테르 및 톨루엔 중에서 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며 바람직하게는 톨루엔과 디메틸설폭사이드 혼합용매 하에서 수행될 수 있다.

[0076] 본 발명에 의하면, 상기 무수조건은 통상의 무수조건을 만족시키는 방법이면 제한은 없으며, 바람직하게는 반응시 폴리클라시브를 첨가하여 반응시키는 것일 수 있다.

[0077] 다음으로, 상기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5]으로 표시되는 화합물을 $B(OR_{14})_3$ 과 반응시킨 뒤, 산처리하여 제조될 수 있다.

[0078] [화학식 5]



[0079]

[0080] 상기 [화학식 5]에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 의 정의는 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서 정의한 바와 동일하고, R_{14} 는 메틸 또는 아이소프로필이며, X는 할로겐이다.

[0081] 본 발명에 의하면, 상기 반응을 보다 상세하게 설명하면, -50 내지 -80 °C의 저온에서 염기 존재하의 유기용매에서 0.5 내지 2시간 동안 반응시킨 뒤, -50 내지 -80 °C의 저온에서 $B(OR_{14})_3$ 를 첨가한 뒤, 상온으로 온도를 서서히 올리면서 반응시키는 것일 수 있다.

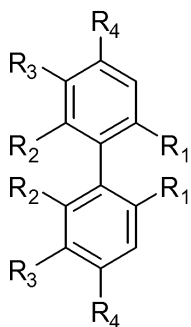
[0082] 상기 유기 용매는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 디에틸에테르 및 톨루엔 중에서 선택되는 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 디에틸에테르일 수 있다.

[0083] 상기 염기로는 부틸리튬(BuLi) 또는 알킬그리나드시약(alkyl Grignard reagent)일 수 있다.

[0084] 상기 산처리에 사용되는 산으로는 특별히 제한은 없으며, 예를 들어 염산일 수 있고, 20 내지 120 분간 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0085] 다음으로, 상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 6]으로 표시되는 화합물을 할로겐화시켜 제조할 수 있다.

[0086] [화학식 6]



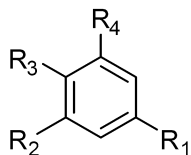
[0087]

[0088] 상기 [화학식 6]에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 의 정의는 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서 정의한 바와 동일하다.

[0089] 상기 반응에서 할로젠화는 유기용매하에서 할로젠원자 소스, 바람직하게는 Br₂ 또는 N-bromosuccinimide(NBS)를 첨가하여 수행될 수 있다.

[0090] 다음으로, 상기 [화학식 6]으로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 7]의 화합물을 부틸리튬과 반응시켜 중간체를 제조하고, 염화철을 더 포함하여 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0091] [화학식 7]



[0092]

[0093] 상기 [화학식 7]에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 의 정의는 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서 정의한 바와 동일하다.

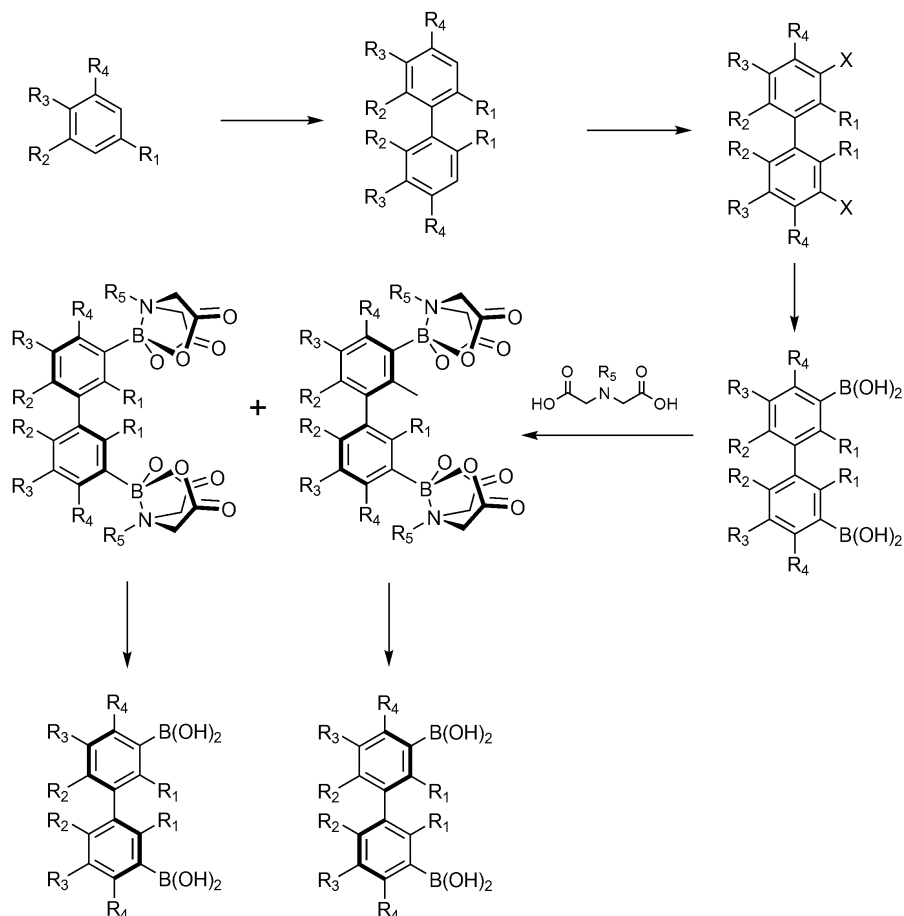
[0094] 구체적으로, 상기 반응은 유기용매 하의 -60 내지 -80 °C의 저온에서 염기를 첨가하여 1 내지 3시간 동안 반응시켜 중간체를 형성시킬 수 있는데, 상기 염기로는 부틸리튬(BuLi) 또는 알킬그리나드시약(alkyl Grignard reagent)일 수 있다.

[0095] 또한, 상기 염화철을 더 포함한 반응은 -60 내지 -80 °C 의 저온에서 서서히 상온으로 온도를 상승시키면서 6 내지 15 시간 동안 반응시키는 것일 수 있다.

[0096] 상기 유기용매로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산을 포함하는 군 중에서 선택되는 1종 이상일 수 있으며, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란일 수 있다.

[0097] 본 발명에 따른 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 화합물의 제조방법을 간략하게 표현하면 하기 반응식 1로 나타낼 수 있다.

[0098] [반응식 1]

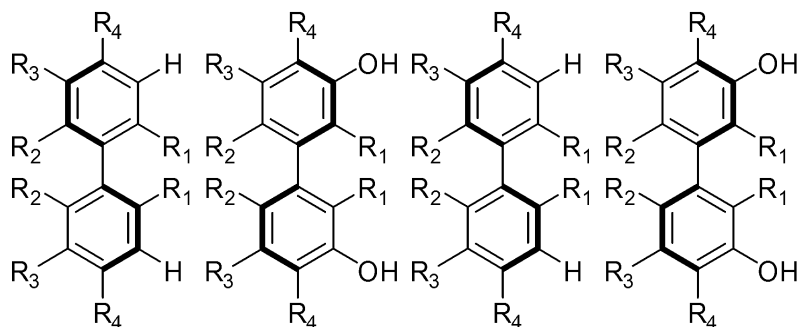


[0099]

[0100] 한편, 본 발명에 따른 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물은 다양한 축상 키랄성 화합물, 특히, 키랄성 구조를 가지는 천연물을 경제적으로 합성하는데 유용하다.

[0101] 상기 축상 키랄성 화합물은 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물은 탈보론화 또는 산화시킴으로써 하기 [화학식 8a] 내지 [화학식 8d]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 중간체를 제조하고, 상기 [화학식 8a] 내지 [화학식 8d]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 중간체의 3, 3', 4, 4', 5 및 5' 중 적어도 하나의 위치에 치환기를 도입시킴으로써 제조될 수 있다.

[0102] [화학식 8a] [화학식 8b] [화학식 8c] [화학식 8d]



[0103]

[0104] 본 발명에 의하면, 상기 치환기의 도입은 1-step으로 이루어질 수도 있으나, 2 내지 10 step 또는 10 step 이상으로 이루어질 수도 있다.

[0105] 상기 치환기는 R_6 , R_6' 및 R_6'' 중에서 선택되는 것으로, 상기 치환기가 둘 이상이면 상기 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬옥시, $C(O)R_7$, $C(OR)=C(CH_2)_kCOC1$, $COOR_8$, $C(O)NR_9R_{10}$ 및 $CR_{11}NHR_{12}$ 중에서 선택되고, 인접한 탄소, 산소 또는 질소와 축합하여 고리를 형성할 수 있고,

[0106] R_7 은 C_{1-6} 알킬 또는 아릴 C_{2-8} 알케닐이며,

[0107] R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬 및 아릴 중에서 선택되며,

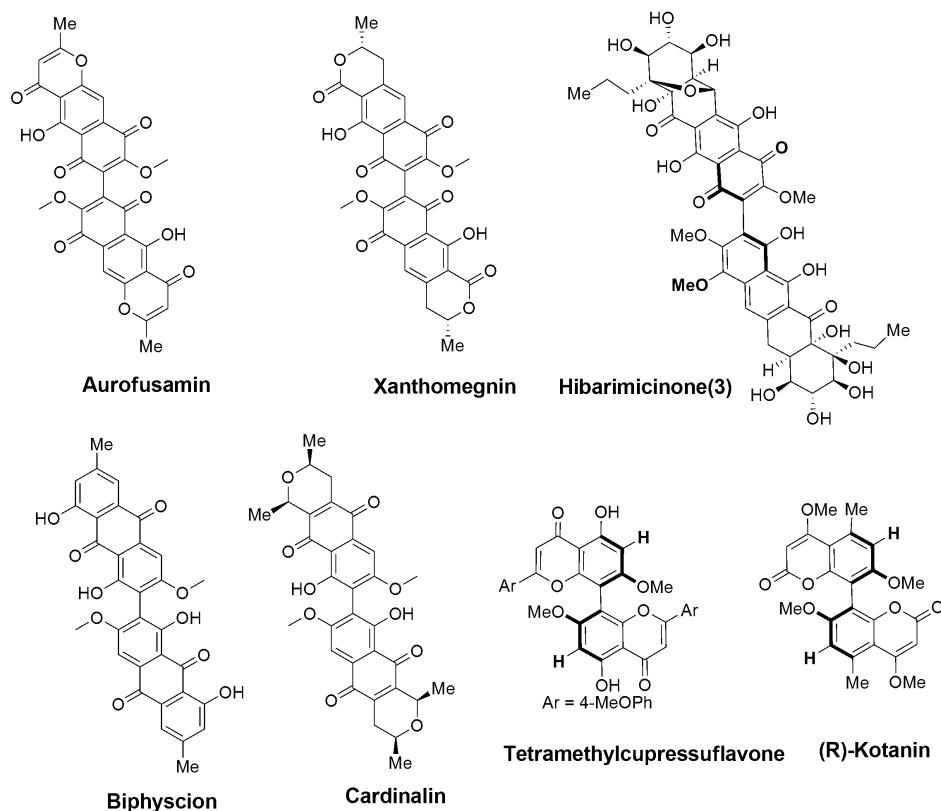
[0108] 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 히드록시, 산소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 $COOR_{13}$ 으로 치환될 수 있고,

[0109] R_{13} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며,

[0110] k 는 0 내지 6의 정수이다.

[0111] 본 발명에 의하면, 상기 키랄 축상 화합물은 분자내 전자 이동이 가능하며, 따라서 전하이동에 의해 형성된 새로운 구조 역시 본 발명의 범위에 포함되는 것은 당연하다.

[0112] 본 발명에 의하면, 상기 축상 키랄성 화합물의 구체적인 예로는 aurofusamin, xanthomegnin, hibaricimicinone, biphyscion, cardinalin, tetramethylcupressuflavone, (R)-kotanin, (R)-biflavone 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.



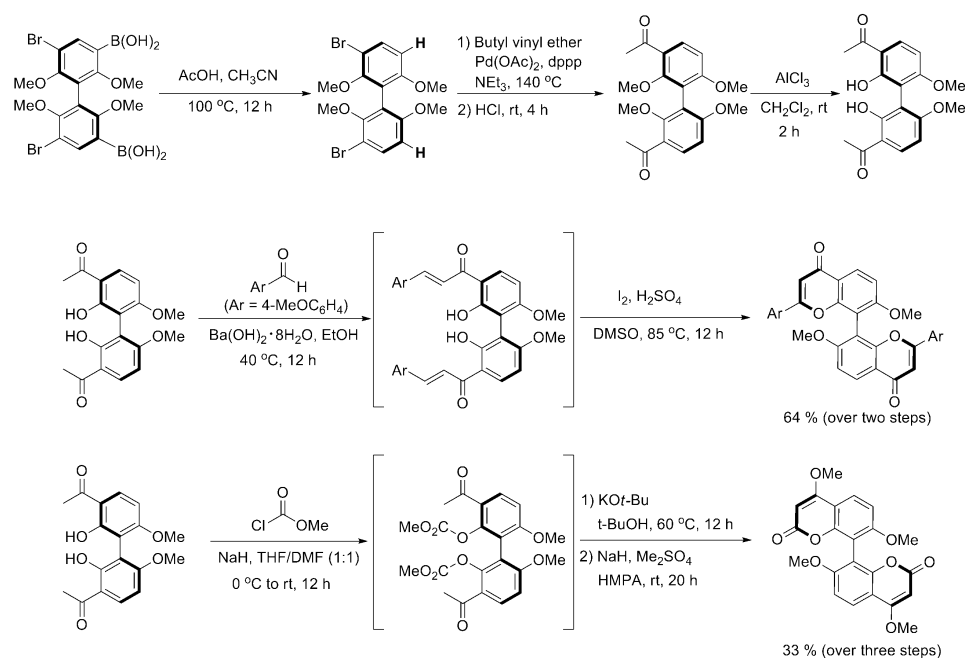
[0113]

[0114]

본 발명에 의하면, 상기 (R)-biflavone 또는 (R)-kotanin은 본 발명에 따른 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 출발물질로 하여 하기 반응식 2에 나타난 합성경로를 통해 합성될 수 있다.

[0115]

[반응식 2]

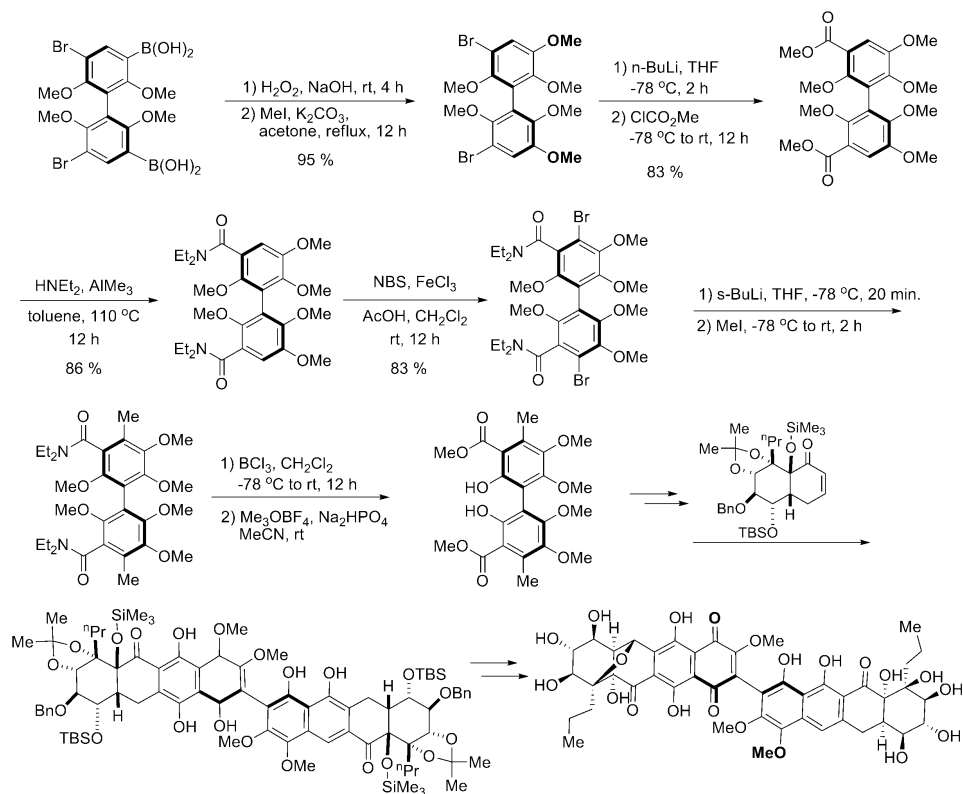


[0116]

[0117]

한편, 상기 hibarimicinone은 본 발명에 따른 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 출발물질로 하여 하기 반응식 3과 같이 순차적으로 치환시켜 제조될 수 있다.

[0118] [반응식 3]

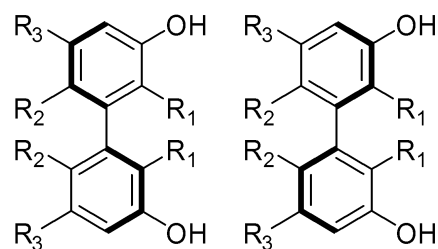


[0119]

[0120] 또한, 본 발명은 하기 [화학식 12a] 또는 [화학식 12b]로 표시되는 축상 키랄성 디올 리간드를 제공한다.

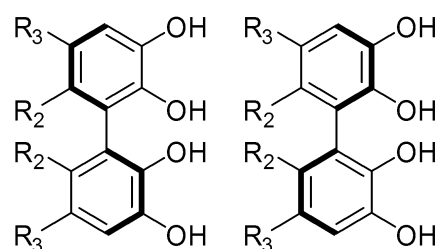
[0121] 본 발명에 따른 하기 [화학식 12a] 또는 [화학식 12b]로 표시되는 축상 키랄성 디올 리간드는 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물을 산화시켜 하기 [화학식 9a] 또는 [화학식 9b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 9a] 또는 [화학식 9b]로 표시되는 화합물을 디알킬레이션 시켜 하기 [화학식 10a] 또는 [화학식 10b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 10a] 또는 [화학식 10b]로 표시되는 화합물과 클로로아이오도메탄을 반응시켜 하기 [화학식 11a] 또는 [화학식 11b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 [화학식 11a] 또는 [화학식 11b]로 표시되는 화합물을 디알킬레이션 시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0122] [화학식 9a] [화학식 9b]



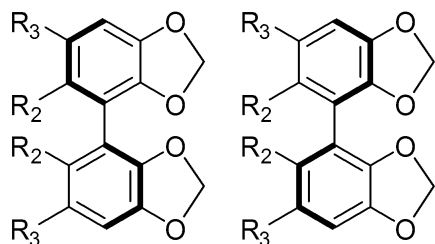
[0123]

[0124] [화학식 10a] [화학식 10b]



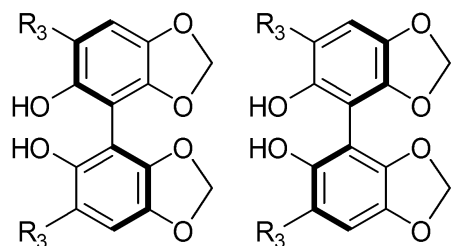
[0125]

[0126] [화학식 11a] [화학식 11b]



[0127]

[0128] [화학식 12a] [화학식 12b]



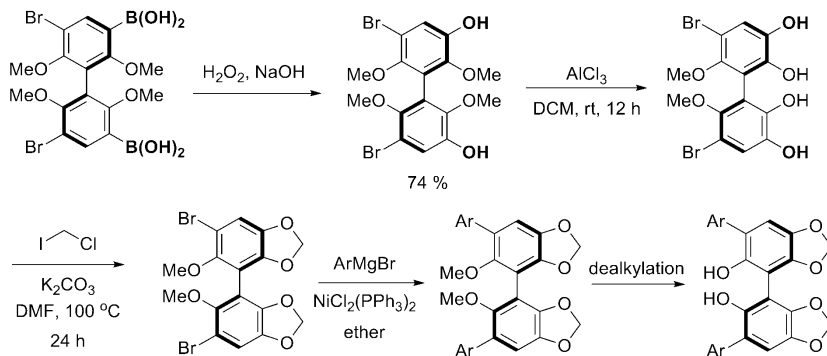
[0129]

[0130] 상기 [화학식 9a] 내지 [화학식 12a] 및 [화학식 9b] 내지 [화학식 12b] 중에서,

[0131] R_1 , R_2 및 R_3 의 정의는 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서 정의한 바와 동일할 수 있으며, 바람직하게는 R_1 및 R_2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, R_3 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴 C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬옥시 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬옥시 중에서 선택되는 것일 수 있다.

[0132] 상기 단계는 구체적으로 예를 들면, 하기 반응식 4로 나타낼 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0133] [반응식 4]

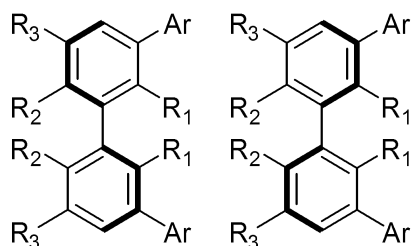


[0134]

[0135] 또한, 본 발명은 하기 [화학식 14a] 또는 [화학식 14b]로 표시되는 축상 키랄성 디올 리간드를 제공한다.

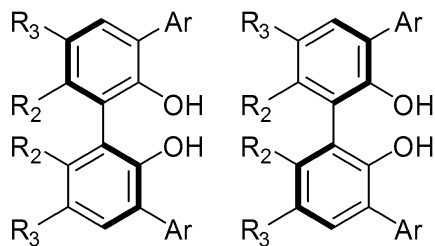
[0136] 상기 [화학식 14a] 또는 [화학식 14b]로 표시되는 축상 키랄성 디올 리간드는 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물과 아릴브로마이드를 반응시켜 하기 [화학식 13a] 또는 [화학식 13b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및 환원시키는 단계를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0137] [화학식 13a] [화학식 13b]



[0138]

[0139] [화학식 14a] [화학식 14b]



[0140]

[0141] 상기 [화학식 13a], [화학식 13b], [화학식 14a] 및 [화학식 14b] 중에서,

[0142] R₁은 (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬옥시, 히드록시 및 C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며, 바람직하게는 R₁은 아릴C₁₋₆알킬옥시 또는 히드록시이고,

[0143] R₂는 히드록시, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되고, 바람직하게는 C₁₋₆알킬옥시이고,

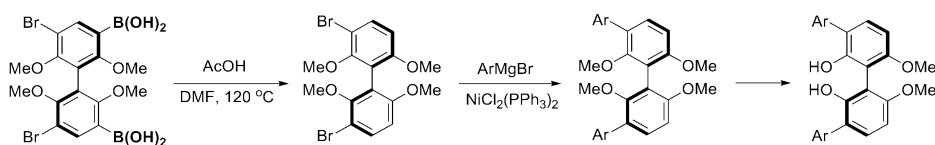
[0144] R₃은 수소이며,

[0145] Ar은 아릴이고, 상기 아릴은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐 중에서 선택될 수 있으며, 상기 아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 4개는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로젠 및 할로겐화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있고,

[0146] m 및 n은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

[0147] 또한, 본 발명은 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 축상 키랄성 바이페닐 보론산 화합물로부터 하기 반응식 5과 같은 방법으로 하기의 [화학식 15]로 표시되는 축상 키랄성 디올 리간드를 제조할 수 있다.

[0148] [반응식 5]

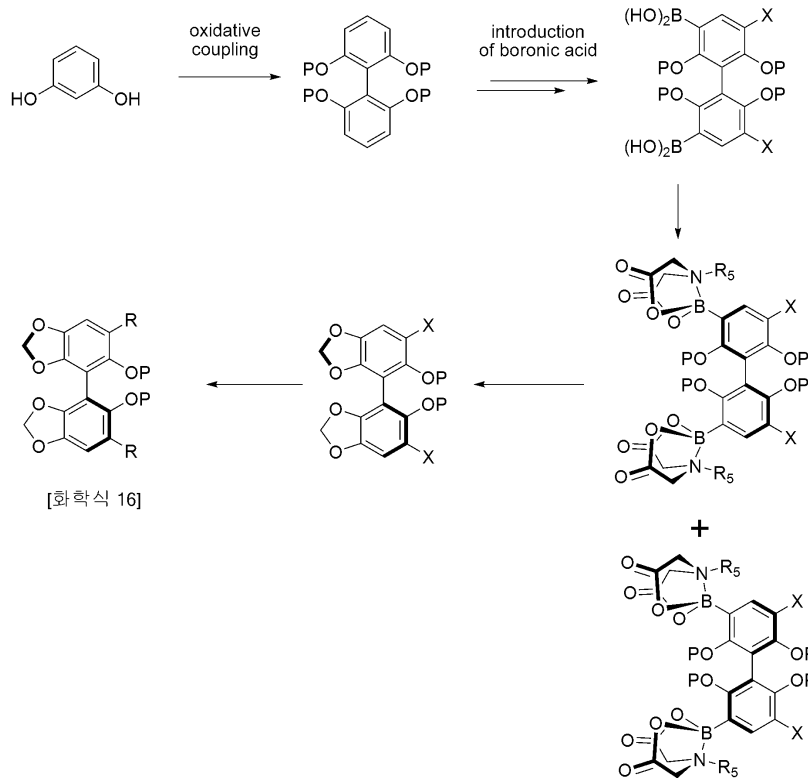


[0149]

[화학식 15]

[0150] 또한, 본 발명은 하기 반응식 6에 따라 축상키랄성 바이페닐 보론산 리간드로부터 하기 [화학식 16]으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0151] [반응식 6]

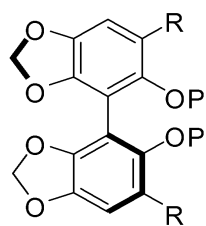


[화학식 16]

[0152]

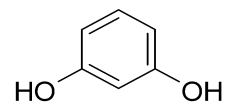
[0153] 좀더 상세하게 상기 반응식 6에 따라 제조되는 축상 키랄성 디올 리간드는 하기 [화학식 17]로 표시되는 화합물을 산화결합시켜 하기 [화학식 18]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 18]의 화합물을 할로겐 첨가반응 및 보론산 첨가반응을 순차적으로 수행하여 하기 [화학식 19]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 19]로 표시되는 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 키랄 보조 리간드와 반응시켜 하기 [화학식 20]으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 20]으로 표시되는 화합물을 산화시켜 하기 [화학식 21]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 [화학식 21]의 화합물에 치환기 R을 도입하여 하기 [화학식 16]으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0154] [화학식 16]



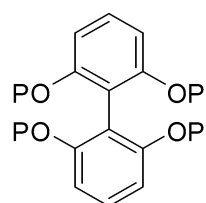
[0155]

[0156] [화학식 17]



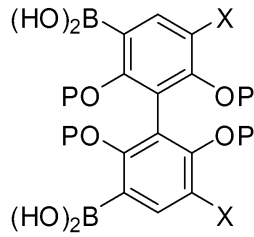
[0157]

[0158] [화학식 18]



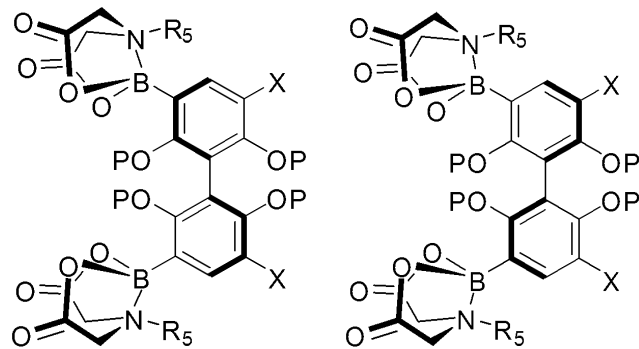
[0159]

[0160] [화학식 19]



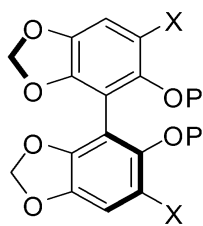
[0161]

[0162] [화학식 20a] [화학식 20b]



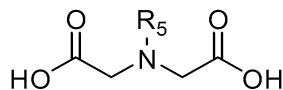
[0163]

[0164] [화학식 21]



[0165]

[0166] [화학식 4]

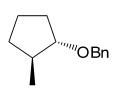


[0167]

[0168] 상기 [화학식 17] 내지 [화학식 21] 또는 [화학식 4]에 있어서,

[0169] X는 할로겐이고,

[0170] P는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며,

[0171] R₅는 키랄성 C₁₋₆알킬,  및  중에서 선택되고,

[0172] R은 C₁₋₆알킬, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시 중에서 선택되며,

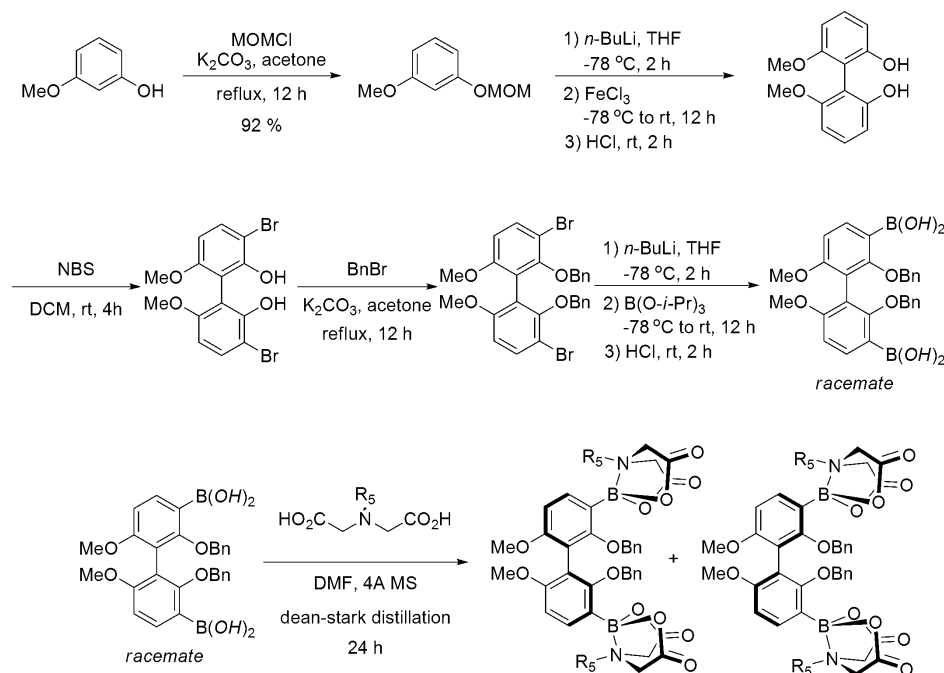
[0173] 상기 아릴C₁₋₆알킬, 아릴C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬옥시 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬옥시의 아릴 또는 헤테로아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소원자 1 내지 5개는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로겐 및 할로겐화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 작용기로 치환될 수 있다.

[0174] 또한, 상기 카이랄 이성질체에 의해 합성된 S-form의 구조 역시 본 발명의 범위에 포함되는 것은 당연하다.

[0175] 본 발명에 따르면, 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]에서 바이페닐의 2-위치와 6-위치의 치환기는 동일할 수

도 있으며 또는 상이할 수도 있는데, 구체적으로 바이페닐의 2-위치와 6-위치의 치환기를 상이하게 하는 방법은 예를 들어 하기 반응식 7을 통해서 이루어질 수 있다.

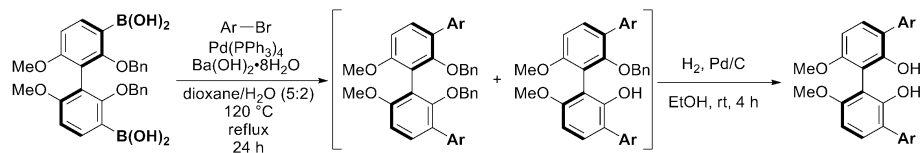
[0176] [반응식 7]



[0177]

[0178] 상기 반응식 7을 통해 얻어진 축상 키랄성 바이페닐 보론산 리간드를 이용하여 하기 반응식 8에 따른 방법으로 다양한 축상 키랄성 화합물을 제조할 수도 있다.

[0179] [반응식 8]



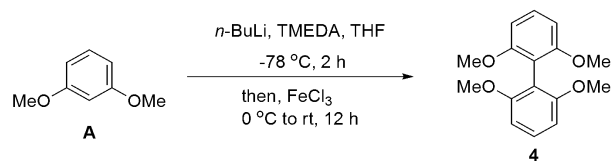
[0180]

[0181] 이하, 본 발명을 바람직한 실시예를 참고로 하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 여기에서 설명하는 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0182] 실시예

[0183] 실시예 1

[0184] 1 단계



[0185]

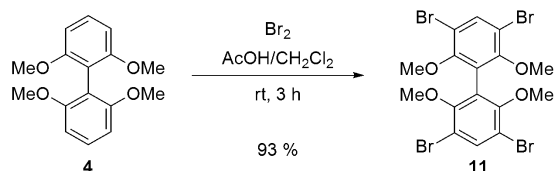
[0186] 플라스크에 A (23 g, 167 mmol), TMEDA (27.5 g, 183.7 mmol)을 THF 500 ml에 용해시킨 뒤, 상기 플라스크를 -78 °C, 아르곤 기류로 만들고 n-BuLi (1.6 M solution in hexane, 110 mL, 175 mmol)을 천천히 한방울씩 첨가하였다. 2시간 뒤, 플라스크를 0 °C로 상승시킨 다음 FeCl3 (29.8 g, 183.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물의

온도를 실험실 온도까지 천천히 상승시키고, 추가 반응시켰다. 12시간 뒤, 반응이 종료된 것을 확인하고, 1N HCl을 이용하여 퀀칭하고 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 모은 뒤, 건조제를 사용하여 수분을 제거하고 농축시킨 뒤, 컬럼크로마토그래피법(silica gel, EtOAc : hexanes = 1 : 5)으로 정제하여 목적하는 화합물을 얻었다.

[0187] white solid, 수율: 66 %(15.2 g)

[0188] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (t, J = 9.34 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.24 Hz, 4H), 3.72 (s, 12H)

[0189] 2 단계



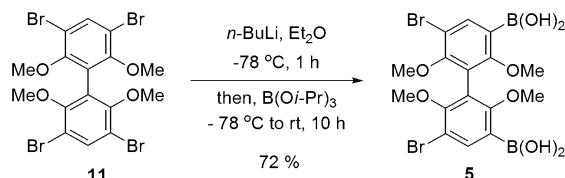
[0190]

[0191] 1 단계의 화합물 (9.38 g, 34.2 mmol)을 메틸렌클로라이드에 용해시킨 뒤, AcOH (0.59 mL, 10 mmol) 및 Br_2 (7.7 mL, 150 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 반응시키고 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 퀀칭한 뒤 유기층을 분리하였고, 수층은 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 모았다. 모아진 유기층은 brine으로 세척한 뒤, 건조제를 사용하여 수분을 제거하고, 감압 농축하여 프래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피법(CH_2Cl_2 : Hx = 1 : 10 $\rightarrow$ EtOAc : Hx = 1 : 10)으로 정제하였다.

[0192] white solid, 수율 93 %(18.66 g)

[0193] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (s, 2H), 3.64 (s, 12H)

[0194] 3 단계



[0195]

[0196] 2 단계의 화합물 (17.95 g, 41.8 mmol)를 무수 디에틸에테르 300 ml에 용해시킨 뒤, -78 °C의 아르곤 기류하에서 n-BuLi (2.5 M in hexane, 35.2 mL, 87.9 mmol)를 천천히 한방울씩 첨가하였다. 1시간 뒤, triisopropylborate (48 mL, 209 mmol)을 첨가하고 천천히 반응 온도를 상온으로 상승시키면서 10시간동안 반응시켰다. 반응 종료후 물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 brine으로 세척한 뒤, 수분을 제거하고 감압 농축하여 프래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피 법(EtOAc: Hx = 2 : 1)으로 정제하였다.

[0197] white solid, 수율 72 %(15.6 g)

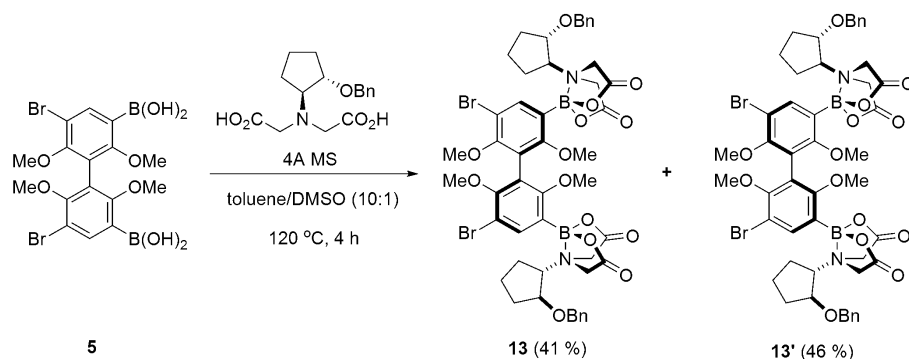
[0198] ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6) δ : 7.97 (s, 2H), 7.32 (s, 4H), 3.64 (s, 12H).

[0199] ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 206.2, 164.4, 158.4, 140.4, 124.8, 112.1, 62.2, 61.0.

[0200] ^{11}B NMR (190 MHz, acetone- d_6) δ : 29.90.

[0201] HRMS (ESI) calculated for $[M, C_{16}H_{18}B_2Br_2O_8]^+$: 519.9534

[0202] 4 단계



[0203]

[0204] 상기 3단계에서 제조한 화합물 (2.4 g, 4.65 mmol)와 4 Å 물리클라시브 (2.0 g)를 디메틸설폭사이드/톨루엔 (1:10) 110 ml에 넣은 후, 키랄보조제 (5 g, 16.3 mmol)를 첨가하여 환류시키되, Dean-Stark 콘텐서를 설치하여 물을 제거하면서 반응이 되도록 하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 에틸아세테이트를 첨가하였다. 다음으로, 반응혼합물을 여과하여 물리클라시브를 제거한 뒤, brine으로 세척하고 건조제를 사용하여 수분을 제거한 다음 감압농축하였다. 농축된 반응혼합물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : hexanes = 2 : 1, 3% acetone)으로 정제하여 목적하는 화합물을 얻었다.

[0205] 13 : a white solid (2.27 g, 46 %).

[0206] 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (s, 2H), 7.42-7.30 (m, 10H), 4.66 (d, J = 11.44 Hz, 2H), 4.48-4.39 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.82 (d, J = 17.02 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 12H), 3.38 (s, 6H), 1.98 (br, 2H), 1.67-1.53 (m, 8H), 1.35-1.27 (m, 2H).

[0207] ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.5, 167.8, 160.9, 157.1, 139.7, 136.6, 128.8, 128.4, 127.9, 122.4, 111.6, 79.6, 73.1, 71.5, 62.4, 60.6, 60.0, 56.7, 29.9, 26.0, 21.5.

[0208] ^{11}B NMR (193 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.00.

[0209] HRMS (ESI) calculated for $[M^+Na, C_{48}H_{52}B_2Br_2N_2NaO_{14}]^+$: 1083.1869; found: 1083.1879.

[0210] 13' : a white solid (2.02 g, 41 %)

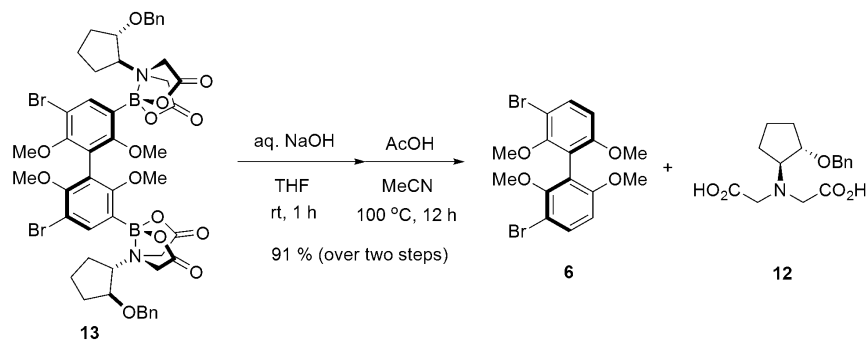
[0211] 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (s, 2H), 7.40-7.28 (m, 10H), 4.57-4.48 (m, 4H), 4.36 (d, J = 15.85 Hz, 2H), 3.86-3.79 (m, 8H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 4H), 1.86 (br, 2H), 1.62 (br, 2H), 1.47-1.37 (m, 6H), 1.23 (br, 2H).

[0212] ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.5, 167.8, 161.8, 157.7, 139.8, 136.4, 128.9, 128.8, 128.6, 123.3, 111.9, 79.0, 73.0, 72.2, 62.2, 61.2, 61.1, 57.1, 29.3, 25.3, 20.3.

[0213] ^{11}B NMR (193 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.65.

[0214] HRMS (ESI) calculated for $[M^+Na, C_{48}H_{52}B_2Br_2N_2NaO_{14}]^+$: 1083.1869; found: 1083.1874.

[0215] 합성예 1.1



[0216]

[0217] 4 단계에서 제조한 화합물 (0.3 g, 0.28 mmol)를 테트라하이드로퓨란 20 mL에 용해시킨 뒤, 1M NaOH 수용액 (1.7 mL, 1.7 mmol)을 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 포스페이트 버퍼 (pH 7, 0.50 M, 40 mL)로 퀀칭하고, 에틸아세테이트를 첨가하였다. 유기층과 물층을 분리한 뒤, 물층은 에틸아세테이트를 첨가하여 추출하였다. 다음으로 물층을 증발시켜 얻은 흰색의 고체는 아세톤으로 세척한 뒤, 여과하였다. 여과액 (filtrate)을 농축하여 키랄 보조 리간드를 회수하였다.

[0218] 유기층을 모아 건조제로 수분을 제거한 뒤 농축하였고, 농축된 반응 혼합물은 MeCN 20 mL에 용해시킨 뒤, AcOH (0.8 mL)을 첨가하여 100 °C에서 12 시간동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각시킨 뒤, 물을 첨가하여 퀀칭하고, 에틸아세테이트로 추출한 다음, 건조제로 수분을 제거하여 농축시키고, 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : hexanes = 1 : 5)으로 정제하여 목적하는 화합물을 얻었다.

[0219] white solid; 수율 91 %(0.11 g)

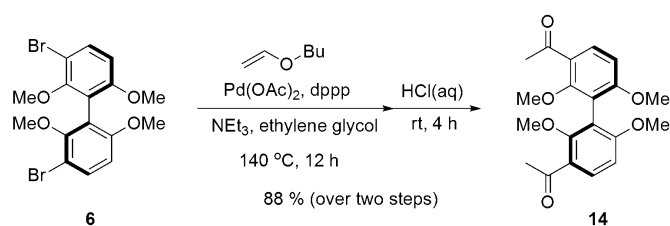
[0220] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.56 (s, 6H).

[0221] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.1$ (c = 1, CHCl_3).

[0222] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{NaO}_4]^+$: 452.9308; found: 453.9306.

[0223] HPLC: Chiralpak OJ-H, 25 °C, *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), flow rate = 0.5 mL/min, t_{R} = 24.6 min.

[0224] 합성예 1.2



[0225]

[0226] 합성예 1.1의 화합물 (0.95 g, 2.2 mmol), 트리에틸아민 (1.23 mL, 8.8 mmol), 1,3-비스디페닐포스피노프로판 (1,3-bis(diphenylphosphino)propane;dppp) (0.36g, 0.88 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (99 mg, 0.44 mmol)를 탈기한 에틸렌글리콜 50 mL에 용해시킨 다음 아르곤 기류하의 140 °C에서 5분간 반응시켰다. 다음으로 상기 반응 혼합물에 부틸비닐이서(butyl vinyl ether) (1.14 mL, 8.8 mmol)를 첨가하여 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각시키고, 염산 수용액 (5%, 30 mL)을 첨가하여 4시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 물을 첨가하여 퀀칭한 뒤, 메틸렌클로라이드를 이용하여 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 잔류하는 물 분자는 건조제로 제거한 뒤, 농축시켜 실리카겔 컬럼크로마토그래피법 (EtOAc : hexanes = 1 : 1)으로 정제하였다.

[0227] white solid; 수율 88 %(0.69 g)

[0228] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.47 (s, 6H), 2.63 (s, 3H).

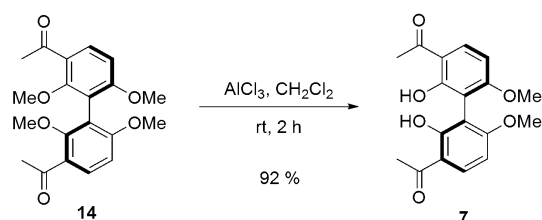
[0229] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.9, 162.1, 159.8, 132.1, 126.1, 117.4, 106.7, 61.7, 56.3, 30.7.

[0230] $[\alpha]_D^{25} = -40.4$ (c = 0.27, C_6H_6); 문헌값 $[\alpha]_D = -34.8$ (c = 0.67, C_6H_6)

[0231] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}_6]^+$: 381.1309; found: 381.1309.

[0232] HPLC: Chiralpak AD-H, 25 $^\circ\text{C}$, n-hexane/i-PrOH (97:3), flow rate = 0.5 mL/min, t_R = 94.6 min.

[0233] 합성예 1.3



[0234]

[0235] 합성예 1.2의 화합물 (0.11 g, 0.31 mmol), AlCl_3 (0.2 g, 1.5 mmol)을 메틸렌클로라이드 10 mL에 용해시켜, 아르곤 기류하의 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후 물로 퐁칭한 뒤, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모은 뒤, 잔류하는 수분은 건조제로 제거하였고, 농축시켜 실리카겔 컬럼크로마토그래피법 (EtOAc : hexanes = 1 : 1)으로 정제하였다.

[0236] white solid; 수율 92 % (93 mg)

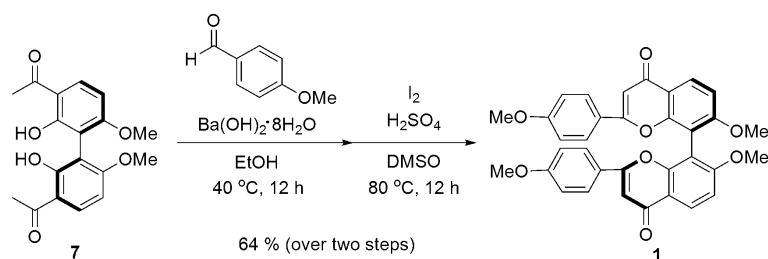
[0237] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.47 (s, 6H), 2.63 (s, 3H).

[0238] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.1, 163.9, 162.1, 132.8, 114.8, 109.9, 102.8, 56.4, 26.5.

[0239] $[\alpha]_D^{25} = 64.3$ (c = 0.05, CH_2Cl_2).

[0240] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_6]^+$: 353.0996; found: 353.0994.

[0241] 합성예 1.4 : Deshydroxytetramethylcupressuflavone의 합성



[0242]

[0243] 합성예 1.3의 화합물 (80 mg, 0.24 mmol), p-anisaldehyde (69 mg, 0.51 mmol), $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (0.16 g, 0.51 mmol)를 에탄올 20 mL에 용해시켜 40 $^\circ\text{C}$ 에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각시키고 염산을 이용하여 pH를 7로 조절한 뒤, 물과 에틸아세테이트를 첨가하여 추출하였다. 유기층은 분리한 뒤, brine으로 세척하였다. 유기층에 잔류하는 수분은 건조제로 제거하고, 농축하였다. 상기 농축물은 메탄올을 이용하여

재침전시켜 노란색의 침전물을 얻었다.

[0244] 상기 노란색 침전물을 디메틸설폭사이드 5 mL에 용해시키고, 요오드 (61 mg, 0.24 mmol) 및 H₂SO₄ 을 첨가하여 80 °C에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 실온으로 냉각시키고, 물과 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모아 잔류하는 수분을 건조제로 제거한 후, 농축시키고 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(에틸아세테이트 이용)로 정제하여 Deshydroxytetramethylcupressuflavone을 합성하였다.

[0245] 수율: 64 % (86 mg).

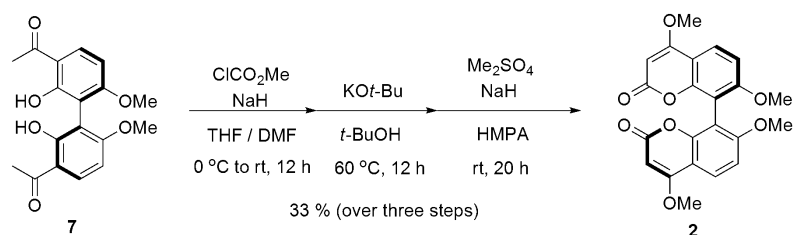
[0246] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.40 (d, J = 9.03 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.79 H, 4H), 7.22 (d, J = 9.03 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.03 Hz, 4H), 6.69 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.79 (s, 6H).

[0247] ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.4, 163.2, 162.4, 161.7, 155.0, 127.7, 127.6, 123.9, 118.2, 114.6, 109.6, 109.3, 105.4, 56.6, 55.6.

[0248] [α]_D^{rt} = -8.4 (c = 0.15, CH₂Cl₂).

[0249] HRMS (ESI) calculated for [M⁺Na, C₃₄H₂₆NaO₈]⁺: 585.1520; found: 585.1519.

[0250] 합성예 1.5 : Desmethylkotanin의 합성



[0251]

[0252] 합성예 1.3의 화합물 (99 mg, 0.3 mmol), NaH (60 %, 30 mg, 0.75 mmol)를 0 °C의 무수 DMF/THF 1:1 공용매 10 mL에 용해시킨 뒤, chloromethylformate (0.14 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 상온으로 옮겨 12시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 물과 에틸아세테이트를 이용하여 추출한 뒤, 유기층을 모아 잔류하는 수분을 건조제로 제거시키고 농축하여 흰색 고체를 얻었다. 다음으로 t-BuOH 10 mL을 첨가하여 용해시키고, KOt-Bu (0.34 g, 3 mmol)를 첨가하여 60 °C에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 퀀칭한 뒤, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 분리하고, 수층은 1 N 염산과 에틸아세테이트를 첨가하여 재추출하였다. 유기층을 모은 뒤, 잔류하는 수분을 건조제로 제거하고, 농축하여 고체를 얻었다.

[0253] 얻어진 고체는 HMPA 5 mL에 용해시킨 뒤, NaH (60 %, 30 mg, 0.75 mmol)와 Me₂SO₄ (0.11 g, 0.9 mmol)를 첨가하여 상온에서 20 시간 반응시켰다. 반응 종료 후, 물과 에틸아세테이트로 퀀칭한 뒤, 유기층은 분리하고, 물층은 에틸아세테이트로 재추출하였다. 유기층을 모아 잔류하는 수분을 건조제로 제거한 뒤, 농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : CH₂Cl₂ = 1 : 1)으로 분리하여 목적하는 화합물인 (-)-desmethylkotanin을 얻었다.

[0254] 수율: 33 % (43 mg).

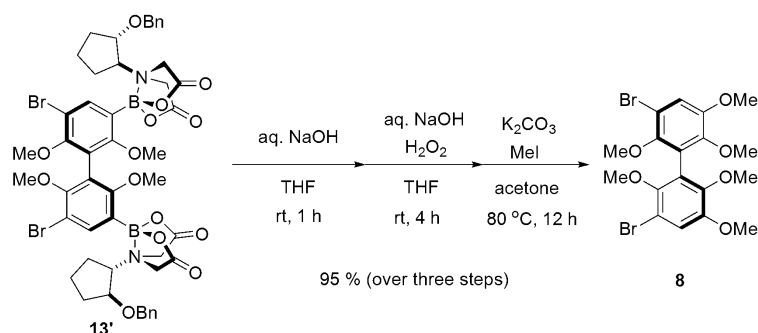
[0255] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.85 H, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.82 (s, 6H).

[0256] ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.1, 163.6, 161.1, 152.5, 124.4, 109.8, 109.2, 107.8, 88.1, 56.6, 56.5.

[0257] [α]_D^{rt} = -28.1 (c = 0.11, CH₂Cl₂).

[0258] HRMS (ESI) calculated for $[M+Na, C_{22}H_{18}NaO_8]^+$: 433.0894; found: 433.0896.

[0259] 합성예 2.1



[0260]

[0261] 실시예 1의 4 단계에서 합성한 화합물(13') (2.26 g, 2.13 mmol)을 THF 100 mL에 용해시킨 뒤, 1M NaOH (12.8 mL, 12.8 mmol)을 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 반응시키고, 포스페이트 버퍼 (0.5 M, pH 7, 200 mL)를 첨가하여 퀀칭한 뒤, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 모으고, 수층은 에틸아세테이트로 재추출한 다음 유기층을 모아 잔류하는 수분을 제거한 뒤, 농축하여 고체를 얻었다. 상기 얻어진 고체는 아세톤으로 세척하여 여과하였고, 여과액(filtrate)을 농축하여 키랄 보조 리간드를 회수하였다.

[0262] 유기층은 모아 잔류하는 수분을 건조제로 제거시키고 농축하여 고체를 얻었다. 상기 고체는 THF 100 mL에 용해시킨 뒤, 1M NaOH (6.4 mL, 6.4 mmol)과 H₂O₂ (35 wt%, 8 mL)를 첨가하여 4 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 물과 아세테이트를 첨가하여 추출하고, 물층은 1 N 염산을 첨가한 뒤, 에테르로 추출하였다. 유기층은 모아 잔류하는 수분을 제거한 뒤, 농축하여 고체를 얻었다.

[0263] 다음으로, 상기 얻어진 고체를 아세톤 50 mL에 용해시키고, K₂CO₃ (1.27 g, 9.2 mmol) 및 MeI (0.57 mL, 9.2 mmol)를 첨가하여 80 °C에서 12 시간 동안 환류시켰다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각시키고, 물과 에틸아세테이트로 추출한 뒤, 잔류하는 수분을 제거 후, 농축하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : hexanes = 1 : 5)으로 분리하였다.

[0264] white solid; 수율 95 % (0.99 g).

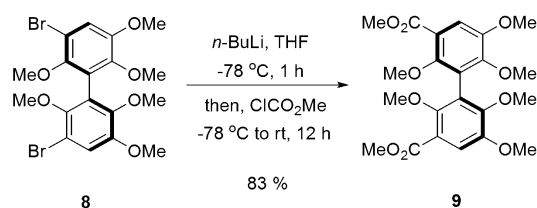
[0265] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.14 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.66 (s, 6H), 3.58 (s, 6H).

[0266] ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.9, 149.1, 146.9, 124.8, 116.3, 110.9, 61.1, 60.8, 56.4.

[0267] $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ (c = 0.21, CH₂Cl₂).

[0268] HRMS (ESI) calculated for $[M^+Na, C_{18}H_{20}Br_2NaO_6]^+$: 512.9519; found: 512.9520.

[0269] 합성예 2.2



[0270]

[0271] 합성예 2.1의 화합물 (0.78 g, 1.6 mmol) 을 무수 THF 20 mL에 용해시킨 뒤, -78 °C, 아르곤 기류하에서 n-BuLi (2.5 M solution in hexane, 1.5 mL, 3.8 mmol)을 천천히 한방울씩 추가하여 반응시켰다. 1시간 뒤, methyl chloroformate (0.62 mL, 8.0 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 서서히 상온으로 승온시키면서 12 시간

동안 추가 반응하였다. 반응 종료 후, 물로 퀀칭하고, 유기층을 분리하고 물층은 에틸아세테이트로 재추출하였다. 유기층을 모아 brine으로 세척하고, 잔류하는 수분을 제거한 뒤 농축시켜 실리카겔 컬럼크로마토그래피법 (EtOAc : hexanes = 1 : 2)으로 정제하였다.

[0272] colorless oil; 수율 83% (0.6 g)

[0273] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 3.58 (s, 6H).

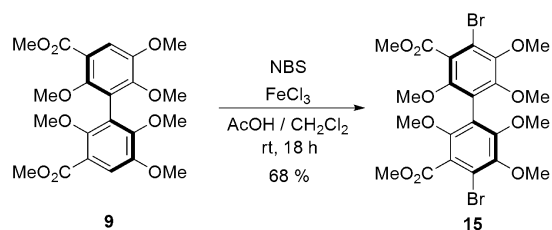
[0274] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.5, 153.5, 151.4, 148.7, 124.6, 119.2, 114.4, 62.3, 60.9, 56.3, 52.4.

[0275] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.5$ (c = 0.26, CH_2Cl_2).

[0276] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}]^+$: 473.1418; found: 473.1419.

[0277] HPLC: Chiralpak OD-H, 25 °C, n-hexane/i-PrOH (95:5), flow rate = 1 mL/min, t_{R} = 12.5 min.

[0278] 합성예 2.3



[0279]

[0280] 합성예 2.2의 화합물 (88 mg, 0.20 mmol)을 $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:10 공용매 11 mL에 용해시킨 뒤, N-브로모숙신이미드 (NBS) (0.10 g, 0.60 mmol) 및 FeCl_3 (0.16 g, 1.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 18 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 1 N HCl과 에틸아세테이트를 첨가하였다. 유기층은 분리하고, 수층은 에틸아세테이트로 재추출하여 유기층을 모았다. 잔류하는 수분을 제거한 후 농축시키고, 실리카겔컬럼크로마토그래피법(EtOAc : hexanes = 1 : 4)으로 정제하였다.

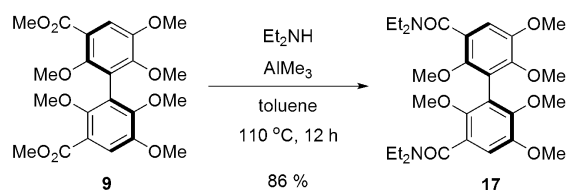
[0281] yellowish oil; 수율 68 % (80 mg)

[0282] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 3.54 (s, 6H).

[0283] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 153.0, 152.0, 147.0, 130.0, 122.1, 115.4, 62.3, 60.9, 60.7, 52.9.

[0284] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{NaO}_{10}]^+$: 628.9628; found: 628.9629.

[0285] 합성예 2.4



[0286]

[0287] 무수 톨루엔 40 mL에 Et_2NH (0.9 mL, 8.7 mmol)를 넣은 후, 0 °C 아르곤 기류하에서 AlMe_3 (2 M solution in hexane, 3.5 mL, 8.7 mmol)을 한방울씩 천천히 적가하였다. 10 분 뒤, 무수 톨루엔 10 mL에 용해시킨 합성예 3.2의 화합물 (0.49 g, 1.1 mmol)을 첨가하여 110 °C에서 12 시간 동안 환류시켰다. 반응 종료 후, 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 퀀칭한 뒤, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 모아 brine으로 세척한 뒤, 잔류

하는 수분을 제거하고 농축시켜 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(에틸아세테이트 이용)로 정제하였다.

[0288] colorless oil; 수율 86 % (0.50 g).

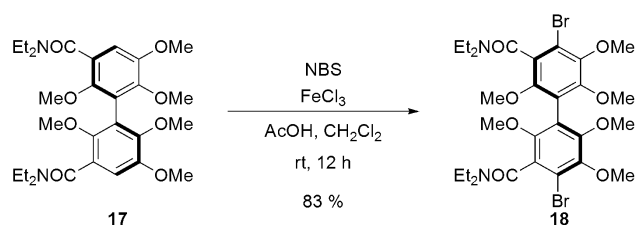
[0289] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , some peaks split due to amide rotamers) δ : 6.82 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.80–3.69 (br, 2H) 3.62 (s, 6H), 3.54 and 3.50 (s, 6H) 3.42–3.12 (br, 6H), 1.21 (t, J = 7.08 Hz, 6H), 1.06–0.97 (m, 6H).

[0290] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , some peaks split due to amide rotamers) δ : 168.89, 149.48, 149.31, 148.19, 148.02, 126.11, 123.42, 111.19, 110.99, 62.03, 61.65, 60.59, 60.17, 56.17, 43.12, 39.21, 14.22, 12.89.

[0291] $[\alpha]_D^{25} = -105.7$ (c = 0.023, CH_2Cl_2).

[0292] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+$: 555.2677; found: 555.2678.

[0293] 합성예 2.5



[0294]

[0295] 합성예 2.4의 화합물을 메틸렌클로라이드 20 mL에 용해시킨 뒤, NBS (0.23 g, 1.3 mmol), FeCl_3 (0.35 g, 2.2 mmol) 및 AcOH (2.0 mL)을 첨가하여 아르곤 기류하의 상온에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 1N HCl로 퀀칭하고, 에틸아세테이트로 추출한 뒤, 유기층을 brine으로 세척하였다. 잔류하는 수분을 제거한 후, 실리카겔 프레스 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : hexanes = 1 : 1)으로 정제하였다.

[0296] colorless oil; 수율 83 % (0.24 g).

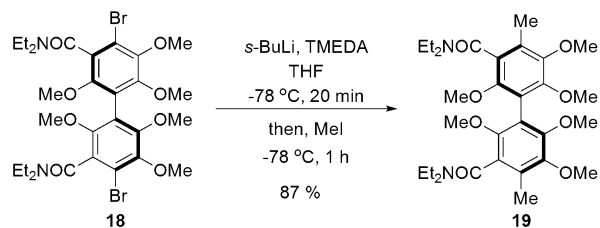
[0297] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , some peaks split due to amide rotamers) δ : 3.86 and 3.85 (d, J = 2.44Hz, 6H), 3.77–3.51 (m, 3H), 3.72 and 3.70 (s, 6H), 3.62 and 3.57 (s, 6H) 3.38 (s, 1H), 3.20–3.10 (m, 4H), 1.29–1.24 (m, 6H), 1.18–1.05 (m, 6H).

[0298] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , some peaks split due to amide rotamers) δ : 164.89 , 164.85, 151.15, 151.14, 150.75, 150.13, 150.09, 149.82, 146.38, 146.31, 145.82, 128.62, 128.42, 128.06, 122.02, 121.93, 120.85, 120.80, 114.43, 114.32, 114.26, 61.29, 61.05, 60.56, 59.62, 59.59, 59.57, 59.32, 42.12, 42.02, 41.85, 41.80, 38.27, 38.20, 38.01, 37.95, 29.91, 28.68, 12.84, 12.78, 12.24, 11.52, 11.49.

[0299] $[\alpha]_D^{25} = 8.5$ (c = 0.28, CH_2Cl_2).

[0300] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_2\text{NaO}_8]^+$: 713.0872; found: 713.0872.

[0301] 합성예 2.6



[0302]

[0303] 합성예 2.5의 화합물 (66 mg, 0.096 mmol), TMEDA (0.65 mL, 0.77 mmol)를 무수 THF 10 mL에 용해시켰다. -78 °C의 아르곤 기류하에서 s-BuLi (1.2 M solution in cyclohexane, 0.115 mL, 0.77 mmol)를 한방울씩 천천히 적가한 뒤, 20 분 동안 반응시키고, MeI (0.12 mL, 1.9 mmol)를 첨가하여 1 시간 동안 추가 반응하였다. 반응 종료 후, 물로 퀀칭하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 brine으로 세척한 뒤, 유기층에 잔류하는 물을 제거하고 농축시켜 실리카겔 프레스 컬럼크로마토그래피법(에틸아세테이트 이용)로 정제하였다.

[0304] colorless oil; 수율 87 % (47 mg).

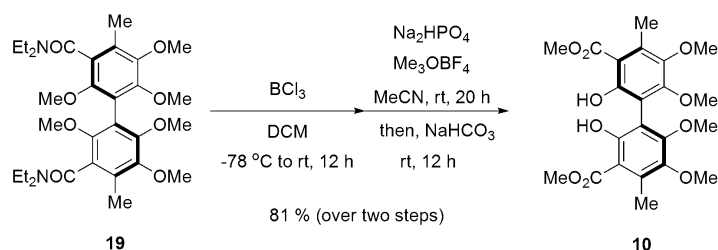
[0305] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , some peaks split due to amide rotamers) δ : 3.79 and 3.77 (s, 6H), 3.70-3.43 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.58 and 3.53 (s, 6H), 3.33 (s, 1H), 3.23-3.08 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 1.28-1.22 (m, 8H), 1.10-0.99 (m, 6H).

[0306] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , some peaks split due to amide rotamers) δ : 168.34, 168.28, 151.91, 151.87, 151.52, 150.47, 150.43, 150.15, 148.21, 148.12, 147.74, 129.16, 129.03, 128.98, 127.94, 127.68, 127.37, 121.44, 121.36, 120.29, 61.98, 61.75, 61.25, 60.37, 60.29, 60.07, 43.18, 42.91, 42.87, 39.21, 38.96, 38.92, 31.11, 29.88, 14.18, 14.10, 13.59, 12.99, 12.93, 12.80, 12.71.

[0307] $[\alpha]_D^{25} = 11.3$ (c = 0.20, CH_2Cl_2).

[0308] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+$: 583.2990; found: 583.2988.

[0309] 합성예 2.7



[0310]

[0311] 합성예 2.6의 화합물 (37 mg, 0.066 mmol)을 무수 메틸렌클로라이드 5 mL에 용해시킨 다음, -78 °C의 아르곤 기류하에서 BCl_3 (0.145 mL, 1M in DCM, 0.145 mmol)를 한방울씩 천천히 적가하였다. 혼합물을 상온으로 승온시켜 12 시간동안 반응시키고, 종료 후 물을 첨가하여 퀀칭한 뒤, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 brine으로 세척하고, 잔류하는 수분을 제거한 뒤 농축하였다. 농축물은 MeCN 10 mL에 용해시킨 다음 Me_3OBF_4 (56 mg, 0.4 mmol)과 Na_2HPO_4 (28 mg, 0.2 mmol)를 첨가하여 20 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 포화 NaHCO_3 수용액 1.2 mL를 첨가하여 12 시간 동안 추가 반응한 뒤, 물로 퀀칭하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 brine으로 세척하고, 잔류하는 수분을 제거한 뒤 농축하여 실리카겔 프레스 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : hexanes = 1 : 4)으로 정제하였다.

[0312] colorless oil; 수율 81 % (24 mg)

[0313] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.50 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 2.53 (s, 6H).

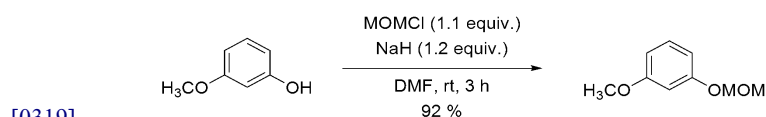
[0314] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 158.0, 157.3, 144.6, 134.8, 114.3, 108.4, 60.7, 52.3, 29.9, 15.1.

[0315] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.9$ ($c = 0.26$, CH_2Cl_2).

[0316] HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}^+\text{Na}, \text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}]^+$: 473.1418; found: 473.1417.

[0317] 실시예 2

[0318] 1 단계: 1-methoxy-3-(methoxymethoxy)benzene

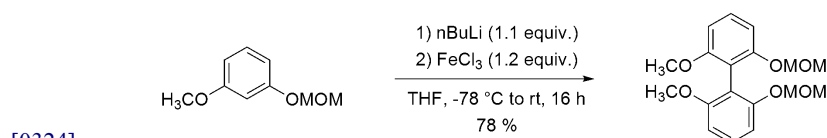


0 °C DMF 300 ml에 3-methoxyphenol (12.41 g, 100 mmol) 및 NaH (4.8 g, 120mmol; 60 wt% powder)를 용해시켰다. 혼합물을 0 °C에서 30분간 반응시킨 뒤, 상온에서 추가로 30분간 반응시켰다. 그 후, chloromethyl methyl ether (MOMCl; 8.35 mL, 110 mmol)를 한방울씩 천천히 첨가한 뒤 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 물을 사용하여 추출한 뒤 유기층을 모아 잔류하는 수분을 건조제(MgSO_4)로 제거한 뒤 농축하였으며, 쏫 프레쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(Hx : EtOAc)으로 정제하여 목적하는 화합물을 얻었다.

[0321] colorless oil. 수율 90 % (15.13 g).

[0322] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.52 – 6.68 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

[0323] 2 단계: 2,2'-dimethoxy-6,6'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl



1 단계에서 합성한 1-methoxy-3-(methoxymethoxy)benzene(15.13 g, 90 mmol) 및 TMEDA (14.81 mL, 99 mmol)를 - 78 °C의 THF에 용해시킨 다음 n-BuLi (2.5 M in hexane, 39.6 mL, 99 mmol)을 천천히 한방울씩 첨가하였다. 2시간 뒤, 플라스크를 실온으로 상승시킨 뒤 2 시간 동안 반응시켰다. 이후 0 °C로 상승시켜 30분간 추가 반응한 뒤, FeCl_3 (17.52 g, 108 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물의 온도를 실험실 온도까지 천천히 상승시켰다. 12 시간 뒤, 반응 혼합물을 감압농축하고, 프레쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : Hx)으로 정제하여 목적하는 화합물을 얻었다.

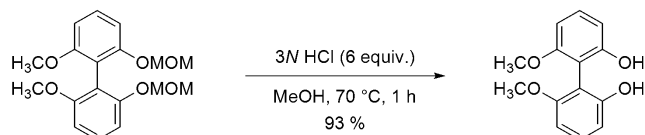
[0326] off-white solid. 수율 78 % (23.5 g).

[0327] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.28 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.02 (q, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.78 (s, 12H), 3.35 (s, 12H).

[0328] ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 158.3, 156.0, 128.8, 113.9, 108.4, 105.2, 95.0, 55.9, 55.6.

[0329] HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ 357.1316, found 357.1310

[0330] 3 단계: 6,6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol



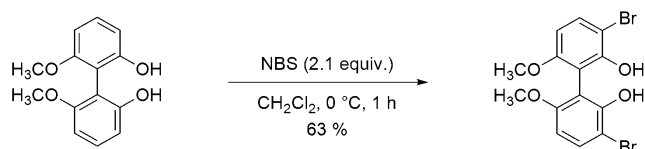
[0331]

[0332] 2,2'-dimethoxy-6,6'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl (11.73 g, 35.1 mmol)를 메탄올 200 ml에 용해시킨 다음 3 N HCl (70 mL)을 첨가하여 1시간 동안 환류시켰다. 반응혼합물을 농축한 뒤, 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 모아 건조 및 농축시키고 솟 프래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(EtOAc : Hx)으로 정제하였다.

[0333] white solid. 수율 93%

[0334] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.31 (t, J = 8.25 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.77 (s, 6H).

[0335] 4 단계: 3,3'-dibromo-6,6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol



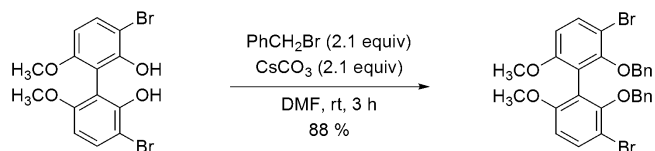
[0336]

[0337] 0 °C에서 2,2'-dimethoxy-6,6'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl (8.64 g, 35.1 mmol)가 용해된 메틸렌클로라이드 250 ml에 메틸렌클로라이드 100 ml에 용해시킨 NBS (13.1 g, 73.5 mmol)를 천천히 첨가하여 30분간 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHSO_4 수용액으로 퀀칭한 뒤, 유기층을 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기층을 모아 건조제(마그네슘 설페이트)로 수분을 제거한 뒤, 농축시키고, 프래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(Hx : EtOAc)으로 정제하였다.

[0338] white solid. 수율 70 %(20.7 g)

[0339] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.48 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.74 (s, 6H).

[0340] 5 단계: 2,2'-bis(benzyloxy)-3,3'-dibromo-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl



[0341]

[0342] 3,3'-dibromo-6,6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol (9.87 g, 24.6 mmol) 및 CsCO_3 (16.83 g, 52.7 mmol)를 DMF 200 ml에 용해시켜 실온에서 30 분간 반응시킨 뒤, benzyl bromide (6.15 mL, 51.7 mmol)를 천천히 한방울씩 첨가하여 2시간 동안 추가 반응시켰다. 반응 종료 후, 물과 에틸아세테이트로 추출한 뒤, 유기층을 모아 마그네슘설페이트로 건조시키고, 농축한 뒤, 솟 프래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(Hx : EtOAc)으로 정제하였다.

[0343] off-white, 수율 88%

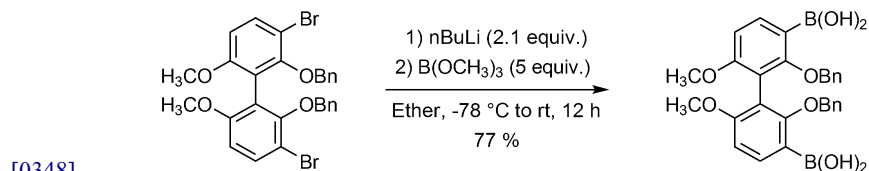
[0344] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 6H), 6.95 - 7.05 (m, J = 2.60, 6.50 Hz, 4H), 6.64 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 10.45 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 10.73 Hz, 2H),

3.65 (s, 6H).

[0345] ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 157.5, 154.3, 136.6, 132.3, 127.7, 127.6, 127.3, 119.4, 108.3, 108.0, 74.3, 55.7.

[0346] HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{O}_4\text{Na}$ 604.9941, found 604.9937.

[0347] 6 단계: (2,2'-bis(benzyloxy)-6,6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-diyl)diboronic acid

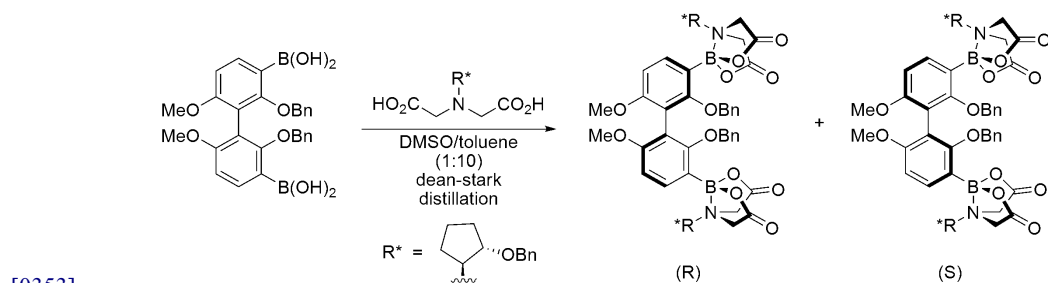


[0349] 2,2'-bis(benzyloxy)-3,3'-dibromo-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl을 무수 디에틸에테르에 용해시킨 뒤, 아르곤 기류하 -78 °C에서 n-BuLi (2.1 eq)를 천천히 첨가하여 1시간 동안 반응시켰다. 그 후, tri-isopropylborate (5 eq)를 첨가하여 상온에서 10 시간 동안 반응시켰다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출한 뒤, 유기층을 모아 건조 및 농축하고, 프래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(Hx : EtOAc = 1 : 2)로 분리하였다.

[0350] white solid. 수율: 77 %

[0351] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.94 (dd, J = 2.89, 8.39 Hz, 2H), 7.11 - 7.32 (m, 6H), 6.74 - 6.99 (m, 6H), 5.66 - 5.82 (m, 2H), 4.49 - 4.62 (m, 2H), 4.43 (d, J = 10.45 Hz, 2H), 3.77 - 3.95 (m, 6H).

[0352] 7 단계:



[0354] 2,2'-bis(benzyloxy)-6,6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-diyl)diboronic acid, Chiral ligand를 DMSO:toluene (1:10) 혼합용매 200 mL에 용해시키고, 아르곤 기류하에서 Dean-stark 콘덴서를 장착하여 환류시키면서 물을 제거하는 반응을 수행하였다. 12시간 후 반응혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물로 퀀칭한 뒤, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모아 건조제로 건조한 뒤, 농축하고, 농축물을 프래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피(법Hx : EtOAc)으로 정제하였다.

[0355] (R) form

[0356] white solid. 수율: 43 %

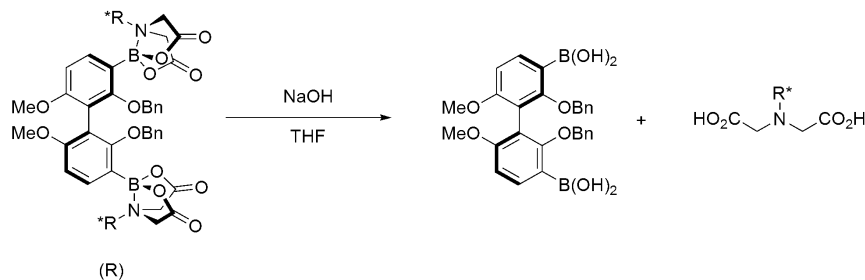
[0357] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.74 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.20 - 7.38 (m, 6H), 7.06 - 7.18 (m, 6H), 6.84 - 7.01 (m, 8H), 6.79 (d, J = 7.98 Hz, 2H), 4.95 (br. s., 4H), 4.27 (d, J = 11.28 Hz, 2H), 3.94 - 4.15 (m, 4H), 3.71 (m, 10H), 3.29 (d, J = 16.50 Hz, 6H), 0.84 - 1.99 (m, 12H).

[0358] (S) form

[0359] white solid. 수율 43 %

[0360] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.68 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 5.50 Hz, 6H), 7.20 (d, J = 7.15 Hz, 2H), 7.05 – 7.17 (m, 8H), 6.97 (d, J = 7.15 Hz, 4H), 6.73 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 10.18 Hz, 2H), 4.46 – 4.64 (m, 4H), 4.20 – 4.38 (m, 4H), 3.69 – 3.88 (m, 6H), 3.66 (s, 6H), 3.43 (d, J = 17.60 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 15.95 Hz, 2H), 1.76 – 2.02 (m, 4H), 1.27 – 1.66 (m, 6H), 1.03 – 1.22 (m, 2H).

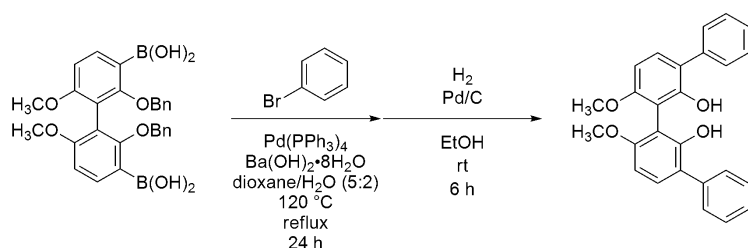
[0361] 8 단계:



[0362]

[0363] THF에 용해시킨 뒤, 1M NaOH 수용액을 첨가하여 1시간 동안 상온에서 반응시켜 키랄 보조 리간드를 제거하여 목적하는 실시예 2의 화합물을 제조하였다.

[0364] 합성예 3.1



[0365]

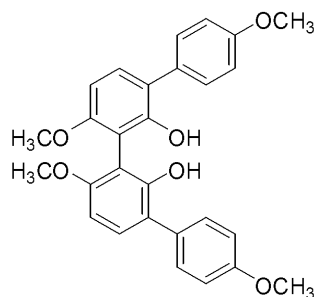
[0366] 실시예 2의 화합물(80 mg, 0.20 mmol), phenyl bromide, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (180 mg, 0.58 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.010 mmol)을 1,2-dioxane:물(5:2) 공용매에 용해시킨 뒤 아르곤 기류하의 상온에서 10분간 반응시키고, 이어 120 °C에서 24 시간 반응시켰다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각시키고, 1 N HCl을 첨가하여 퀀칭한 뒤, 메틸렌클로라이드로 추출하고, 건조 및 농축하였다. 반응 농축물을 에탄올에 용해시킨 뒤 Pd/C 파우더를 첨가하여 상온의 수소 기류하에서 6시간 동안 반응시켰다. 반응혼합물을 Celite로 필터링한 뒤, 메틸렌클로라이드로 세척하고, 농축시킨다음 프래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피(Hx : MC)로 정제하였다.

[0367] off-white solid. 수율 82 % (0.065 g)

[0368] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.58 (d, J = 7.43 Hz, 4H), 7.18 – 7.50 (m, 8H), 6.72 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.80 (s, 6H).

[0369] ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 157.8, 152.0, 138.1, 131.7, 129.5, 128.6, 127.1, 122.4, 107.9, 104.0, 56.3.

[0370] 합성예 3.2



[0371]

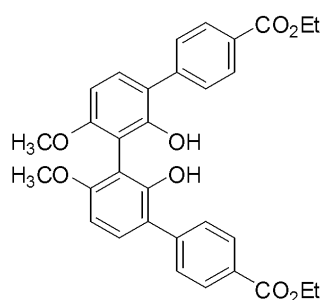
[0372] 합성예 3.1과 동일한 방법으로 목적하는 화합물 23.5 g을 얻었다(수율 78 %).

[0373] off-white solid. 수율 67 % (0.061 g)

[0374] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.50 (d, J = 8.80 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.53 Hz, 4H), 6.70 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.79 (s, 6H).

[0375] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 158.8, 157.5, 152.0, 131.4, 130.6, 130.4, 122.1, 114.1, 107.9, 103.9, 56.3, 55.5.

[0376] 합성예 3.3



[0377]

[0378] 합성예 3.1과 동일한 방법으로 목적하는 화합물 23.5 g을 얻었다(수율 78 %).

[0379] off-white solid. 수율 60 % (23.5 g)

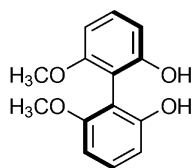
[0380] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.09 (d, J = 7.98 Hz, 4H), 7.67 (d, J = 7.70 Hz, 4H), 7.43 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 5.33 (br. s., 2H), 4.39 (q, J = 6.69 Hz, 4H), 3.81 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.01 Hz, 6H).

[0381] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.8, 158.3, 152.3, 142.8, 132.1, 129.8, 129.4, 128.9, 121.5, 107.5, 104.2, 61.1, 56.3, 14.6.

[0382] 합성예 3.4

[0383] 실시예 2의 화합물을 탈보론화 및 탄벤질화를 통해 상기 화합물의 절대적 입체화학을 결정하였다. off-white solid. 수율 90 % (0.022 g)

[0384] (R)-6,6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol

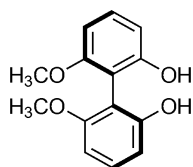


[0385]

[0386] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.31 (t, J = 8.25 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.77 (s, 6H).

[0387] Enantiomeric excess (ee) was determined by HPLC with a Chiralcel AS-H column(hexane:2-propanol = 90:10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm), $\text{tr}(\text{major})$ = 20.4 min., $\text{tr}(\text{minor})$ = 23.2 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +153.6 (c = 0.77, CHCl_3) (Lit.2 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -144.0 (c = 0.77, CHCl_3)).

[0388] (S)-6,6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol



[0389]

[0390] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.31 (t, J = 8.25 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.77 (s, 6H).

[0391] Enantiomeric excess (ee) was determined by HPLC with a Chiralcel AS-H column(hexane:2-propanol = 90:10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm), $\text{tr}(\text{major})$ = 21.2 min., $\text{tr}(\text{minor})$ = 19.3 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -144.0 (c = 0.77, CHCl_3) (Lit.2 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -144.0 (c = 0.77, CHCl_3)).