(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0082675
(43) 공개일자 2019년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/34 (2006.01) *C07D 273/08* (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/34 (2013.01)
C07D 273/08 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0173117
(22) 출원일자 2018년12월28일
심사청구일자 2018년12월28일
(30) 우선권주장
1020180000421 2018년01월02일 대한민국(KR)

(71) 출원인
기초과학연구원
대전광역시 유성구 엑스포로 55(도룡동)
한국과학기술원
대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)
(72) 발명자
장석복
대전광역시 유성구 대학로 291
홍승윤
대전광역시 유성구 대학로 291
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **락탐 화합물의 제조방법 및 이로부터 제조된 락탐 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 특정한 리간드를 가지는 촉매 존재 하에 디옥사졸-온으로부터 락탐 화합물의 제조방법 및 이에 따라 제조된 락탐 화합물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
C07F 15/0033 (2013.01)
C07F 15/0046 (2013.01)
C07F 15/0073 (2013.01)
(72) 발명자
박윤수
대전광역시 유성구 대학로 291
황연규
대전광역시 유성구 대학로 291
김영범
대전광역시 유성구 대학로 291

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 IBS-R010-D1-2017-a00
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 기초과학연구원
연구사업명 캠퍼스연구단 연구사업
연구과제명 분자활성 촉매반응 연구 (6/6)
기 여 율 1/1
주관기관 기초과학연구원
연구기간 2017.01.01 ~ 2017.12.31

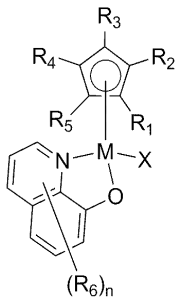
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 락탐 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

M은 이리듐, 로듐, 루테늄 또는 코발트이며;

X는 할로겐이며;

R_1 내지 R_5는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

R_6은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

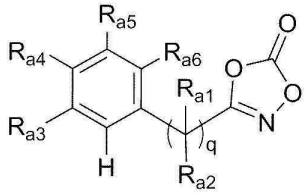
n은 0 내지 6의 정수이다.

청구항 2

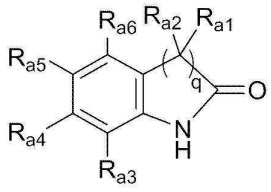
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 2의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 3의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 락탐 화합물의 제조방법:

[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 2 및 3에서,

R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

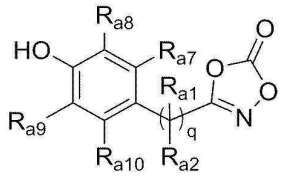
q는 1 또는 2의 정수이다.

청구항 3

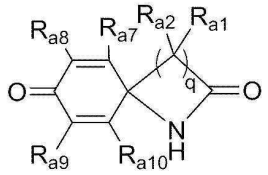
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 4의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 5의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 락탐 화합물의 제조방법:

[화학식 4]



[화학식 5]



상기 화학식 4 및 5에서,

R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

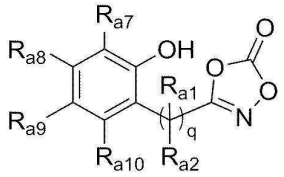
q는 1 또는 2의 정수이다.

청구항 4

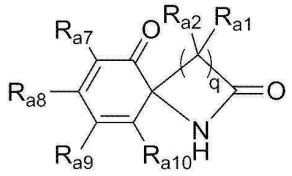
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 6의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 7의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 락탐 화합물의 제조방법:

[화학식 6]



[화학식 7]



상기 화학식 6 및 7에서,

R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

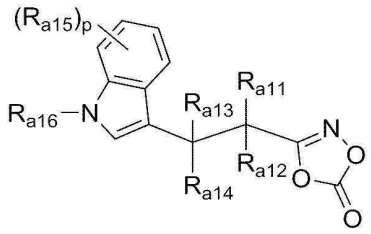
q는 1 또는 2의 정수이다.

청구항 5

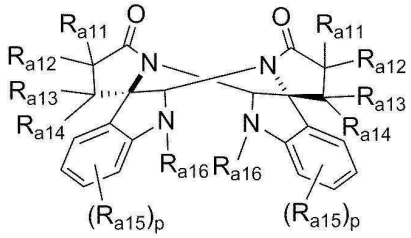
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 8의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 9의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 락탐 화합물의 제조방법:

[화학식 8]



[화학식 9]



상기 화학식 8 및 9에서,

R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

p은 0 내지 4의 정수이다.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 촉매는 상기 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 1몰에 대하여 0.01 내지 0.1몰로 사용되는 것인, 락탐 화합물의

제조방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 염기는 $NaBAr^{F}_{4}$, $AgSbF_6$, $AgNTf_2$, $AgBF_4$, $AgPF_6$, AgOTf 및 AgOAc 에서 선택되는 하나 또는 둘 이상인, 락탐 화합물의 제조방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 염기는 상기 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 1몰에 대하여 0.01 내지 0.1몰로 사용되는 것인, 락탐 화합물의 제조방법.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 아미드화는 20 내지 80℃에서 수행되는 것인, 락탐 화합물의 제조방법.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1에서, M은 이리듐이며, X는 클로로이며, R_1 내지 R_5는 서로 독립적으로 (C1-C20)알킬이며, R_6은 할로겐이며, n은 0 내지 2의 정수인, 락탐 화합물의 제조방법.

청구항 11

제 2항에 있어서,

R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C6-C20)아릴 또는 프탈이미도이며;

R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리를 형성할 수 있으며;

q은 1 내지 2의 정수인, 락탐 화합물의 제조방법.

청구항 12

제 3항 또는 제 4항에 있어서,

R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소 또는 프탈이미도이며;

R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리를 형성할 수 있으며;

q은 1 내지 2의 정수인, 락탐 화합물의 제조방법.

청구항 13

제 5항에 있어서,

R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소이며;

R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이며;

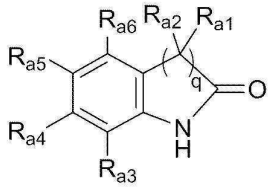
R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

p는 0 또는 1의 정수인, 락탐 화합물의 제조방법.

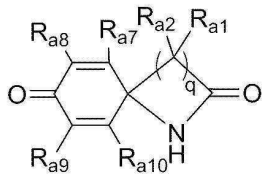
청구항 14

하기 화학식 3, 화학식 5, 화학식 7 또는 화학식 9로 표시되는 락탐 화합물:

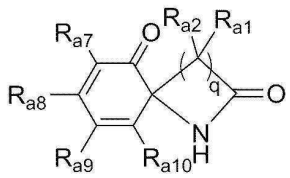
[화학식 3]



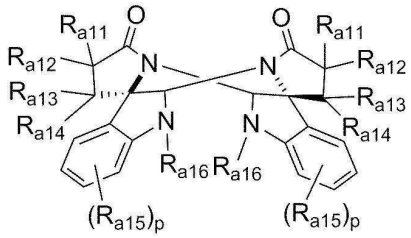
[화학식 5]



[화학식 7]



[화학식 9]



상기 화학식 3, 화학식 5, 화학식 7 또는 화학식 9에서,

R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

p은 0 내지 4의 정수이며;

q은 1 또는 2의 정수이다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 락탐 화합물 및 이로부터 제조된 락탐 화합물에 관한 것으로, 상세하게는 특정한 촉매를 이용한 락탐 화합물의 제조방법 및 이로부터 제조된 락탐 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 석유 또는 재생 가능한 바이오 매스 공급원에서 대량으로 공급되는 부가가치가 낮은 탄화수소를 부가가치가 높은 화학 물질로 정제하는 가장 바람직한 방법은 촉매를 이용하여 C-H 결합을 산화시키는 반응이다.

[0003] 따라서 촉매를 이용하여 C-H 결합을 산화시키는 반응은 화학에서 가장 중요한 반응중의 하나로 다뤄지고 있으며, 촉매를 이용한 C-H 결합을 가지는 지방족 화합물의 질소화 반응은 다양한 유기합성, 의약품 및 재료 화학에서 가장 흔하게 사용되는 매우 중요한 반응이다.

[0004] C-N 커플링 반응을 수행하기 위한 효과적이고 일반적인 방법은 금속촉매를 이용한 C-H 아민화 반응에서 친핵성 아미노 작용기를 반응성이 훨씬 더 강한 친전자성 니트렌으로 전환시키는 것이다.

[0005] 이러한 반응은 매우 효율적이어서 많은 연구자들에 의해 관련반응들이 오랜기간 동안 연구되어 왔다.

[0006] 일례로 Breslow 등에 의해 Fe(III) 또는 Rh(II)로 촉매화된 옥사티아졸리딘 합성에서 반응성 과산화물인 $ROSO_2N=IR'$(iminoiodinanes)이 sulfonylnitrene 전구체로 작용할 수 있음을 공지하였으며, 이후 이와 관련된 다양한 방법들이 연구되어 왔다.

[0007] 그러나, C-H 아미드화는 유기합성의 원료, 중간체 및 의약적 용도로 매우 유용한 락탐과 같은 고리형 아미드의 제조에 적용하기 위해서 해결되지 않은 과제를 안고 있었으며, 그 경로 또한 불분명하였다.

[0008] 고리형 아미드 화합물을 직접 제조할 수 있는 가장 단순한 전구체이자 가장 중요한 중간체는 in-situ 반응에서 생성된 카보닐니트렌(carbonylnitrenes)으로 알려져있다.

[0009] 따라서 원칙적으로 금속을 이용한 촉매반응은 주요금속-니트렌 중간체를 통해 반응이 진행되고 이어서 C-H 결합이 삽입되어 이에 상응하는 아자 헤테로고리 화합물이 생성될 것으로 판단된다.

[0010] 그러나 C-H 아미드화 반응으로 락탐 화합물을 합성할 수 없는 가장 주된 이유는 중간체로 여겨지는 금속-카보닐 니트렌 중간체가 불안정하여 Curtius 유형의 재배치를 통해 쉽게 이소시아네이트를 생성한다는 것이다.

[0011] 이러한 불안정성은 광분해, 열분해 및 전이금속 촉매조건 하에서 합성 전구체로서의 아실 아지이드로도 설명된다.

[0012] 따라서 아실 아자이드가 C-H 아미드화 반응의 아마이드 공급원으로 적합하지 않아 특정한 아마이드 공급원이 필요하며, 나아가 우수한 선택성 및 수율로 락탐 화합물을 제조하기 위한 촉매에 대한 연구도 필요한 실정이다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0013] (비특허문헌 0001) J. Am. Chem. Soc.105, 6728-6729 (1983).

발명의 내용

해결하려는 과제

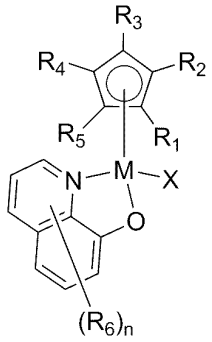
[0014] 본 발명자들은 상기와 같은 문제점을 해결하고자 노력하던 중 특정 작용기를 가지는 출발물질과 특정한 리간드를 가지는 특정 촉매의 조합을 이용하면 우수한 선택성 및 수율로 락탐 화합물을 제조할 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0015] 또한 본 발명은 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법에 따라 제조된 락탐 화합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명은 특정 촉매와 특정 출발물질의 조합으로 우수한 선택성 및 수율로 락탐 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 본 발명의 락탐 제조방법은 하기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다:

[0017] [화학식 1]

[0018] 

[0019] 상기 화학식 1에서,

[0020] M은 이리듐, 로듐, 루테늄 또는 코발트이며;

[0021] X는 할로겐이며;

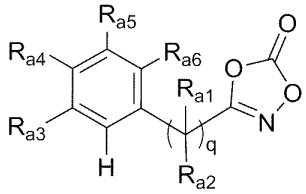
[0022] R_1 내지 R_5는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

[0023] R_6은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

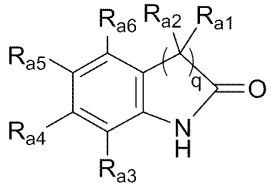
[0024] n은 0 내지 6의 정수이다.

[0025] 구체적인 본 발명의 일 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 2의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 3의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0026] [화학식 2]

[0027] 

[0028] [화학식 3]

[0029] 

[0030] 상기 화학식 2 및 3에서,

[0031] R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

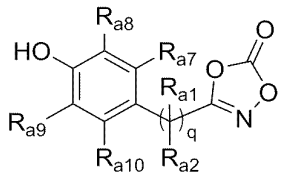
[0032] R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함

하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

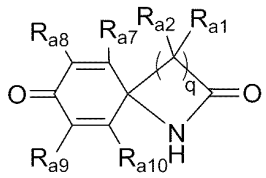
[0033] q는 1 또는 2의 정수이다.

[0034] 구체적인 본 발명의 두번째 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 4의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 5의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0035] [화학식 4]

[0036] 

[0037] [화학식 5]

[0038] 

[0039] 상기 화학식 4 및 5에서,

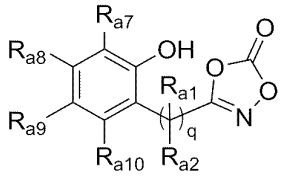
[0040] R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

[0041] R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

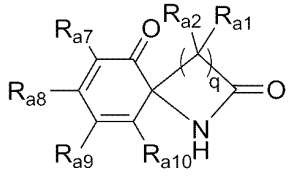
[0042] q는 1 또는 2의 정수이다.

[0043] 구체적인 본 발명의 세번째 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 6의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 7의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0044] [화학식 6]

[0045] 

[0046] [화학식 7]

[0047] 

[0048] 상기 화학식 6 및 7에서,

[0049] R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

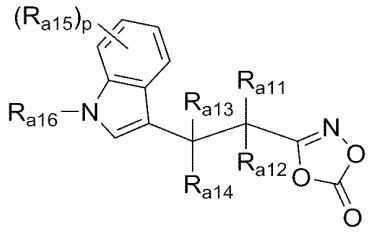
[0050] R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알

키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

[0051] q는 1 또는 2의 정수이다.

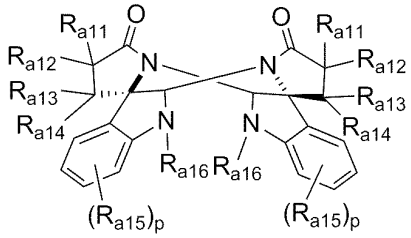
[0052] 구체적인 본 발명의 네번째 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 8의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 9의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0053] [화학식 8]



[0054]

[0055] [화학식 9]



[0056]

[0057] 상기 화학식 8 및 9에서,

[0058] R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

[0059] R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

[0060] R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

[0061] p은 0 내지 4의 정수이다.

[0062] 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 촉매는 상기 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 1몰에 대하여 0.01 내지 0.1몰로 사용될 수 있다.

[0063] 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 염기는 $NaBAr^{F}_{4}$ (Sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate), $AgSbF_6$ (Silver hexafluoroantimonate(V)), $AgNTf_2$ (Silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide), $AgBF_4$ (Silver tetrafluoroborate), $AgPF_6$ (Silver hexafluorophosphate), AgOTf (Silver trifluoromethanesulfonate) 및 AgOAc (Silver acetate)에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있으며, 상기 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 1몰에 대하여 0.01 내지 0.1몰로 사용될 수 있다.

[0064] 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 아미드화는 20 내지 80℃에서 수행될 수 있다.

[0065] 보다 향상된 선택성 및 수율을 가기지 위한 측면에서 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 1에서 M은 이리듐이며; X는 클로로이며; R_1 내지 R_5는 서로 독립적으로 (C1-C20)알킬이며; R_6은 할로겐이며; n은 0 내지 2의 정수일 수 있다.

[0066] 바람직하게 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법의 일 실시예에 따른 화학식 2 및 3에서, R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C6-C20)아릴 또는 프탈이미도이며; R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬,

할로(C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리를 형성할 수 있으며; q은 1 내지 2의 정수일 수 있다.

[0067] 바람직하게 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법의 일 실시예에 따른 화학식 4 내지 7에서, R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소 또는 프탈이미도이며; R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리를 형성할 수 있으며; q은 1 내지 2의 정수일 수 있다.

[0068] 바람직하게 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법의 일 실시예에 따른 화학식 8 및 9에서, R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소이며; R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이며; R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며; p는 0 또는 1의 정수일 수 있다.

[0069] 또한 본 발명은 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법에 따라 제조된 상기 화학식 3, 화학식 5, 화학식 7 또는 화학식 9로 표시되는 락탐 화합물을 제공한다.

발명의 효과

[0070] 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법은 특정한 리간드를 가지는 특정한 촉매 존재 하에 특정한 작용기를 가지는 출발물질을 사용함으로써 높은 선택성 및 수율로 고순도의 락탐 화합물을 용이하게 제조할 수 있으며, 이에 따라 제조된 락탐 화합물은 다양한 분야의 원료물질, 중간체 등으로 유용하게 사용가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 이하 본 발명의 특정 촉매 존재 하에 디옥사졸-온 화합물로부터 락탐 화합물의 제조방법을 상세하게 설명하나, 이에 한정이 있는 것은 아니다.

[0072] 본 명세서에 기재된 「알킬」, 「알콕시」 및 「알킬」을 포함하는 치환기는 탄소수 1 내지 20을 가지는 직쇄 또는 분쇄 형태의 탄화수소 라디칼을 의미한다.

[0073] 본 명세서에 기재된 「알케닐」은 하나 이상의 이중결합을 포함하는 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼이며,

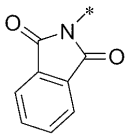
[0074] 본 명세서에 「알키닐」은 하나 이상의 이중결합을 포함하는 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼이다.

[0075] 본 명세서에 기재된 「할로알킬」은 상기 알킬의 하나 이상의 수소가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 것을 의미하며, 바람직하게는 불소일 수 있다.

[0076] 본 명세서에 기재된 「아릴」은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로서 페닐, 나프틸, 비페닐, 터페닐, 안트릴, 인데닐, 플루오레닐, 페난트릴, 트리페닐레닐, 피렌일, 페릴렌일, 크라이세닐, 나프타세닐, 플루오란텐일 등이 있다. 상기 나프틸은 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함하며, 안트릴은 1-안트릴, 2-안트릴 및 9-안트릴을 포함하며, 플루오레닐은 1-플루오레닐, 2-플루오레닐, 3-플루오레닐, 4-플루오레닐 및 9-플루오레닐을 모두 포함한다.

[0077] 본 명세서에 기재된 「헤테로아릴」은 방향족 고리 골격 원자로서 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 방향족 고리 골격 원자가 탄소인 아릴 그룹을 의미하는 것으로, 5 내지 6원 단환 헤테로아릴, 및 하나 이상의 벤젠환과 축합된 다환식 헤테로아릴이며, 부분적으로 포화될 수도 있다. 또한, 본 발명에서의 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로아릴이 단일결합으로 연결된 형태도 포함한다.

[0078] 본 명세서에 기재된 「헤테로시클로알킬」은 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 20개 탄소원자를 갖는 비방향족 일환식(monocyclic) 또는 다환식(multicyclic)고리 계



를 의미하는 것으로, 본 발명의 phthalimido ( )도 이에 포함된다.

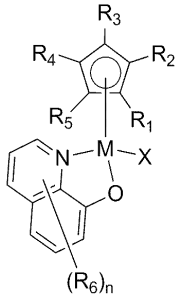
[0079] 본 명세서에 기재된 「융합고리를 포함하는 방향족 고리 또는 지환족고리」의 융합고리는 방향족 고리 또는 지

환족 고리일 수 있으며, 바람직하게 방향족 고리 또는 지환족 고리일 수 있으며, 구체적으로 C6-C12의 방향족고리 또는 C1-C12의 지환족고리일 수 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0080] 또한, 본 명세서에 기재되어 있는 '(C1-C20)알킬'기는 바람직하게는 (C1-C10)알킬이고, 더 바람직하게는 (C1-C7)알킬이며, '(C6-C20)아릴'기는 바람직하게는 (C6-C12)아릴이며, '(C3-C20)헤테로아릴'기는 바람직하게는 (C3-C12)헤테로아릴이고, '(C3-C20)헤테로시클로알킬'기는 바람직하게는 (C3-C12)헤테로시클로알킬이다.

[0081] 본 발명은 우수한 화학적 선택성으로 락탐 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법은 하기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

[0082] [화학식 1]

[0083] 

[0084] 상기 화학식 1에서,

[0085] M은 이리듐, 로듐, 루테늄 또는 코발트이며;

[0086] X는 할로겐이며;

[0087] R_1 내지 R_5는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

[0088] R_6은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

[0089] n은 0 내지 6의 정수이다.

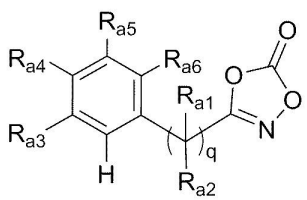
[0090] 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매외의 촉매로는 락탐 화합물을 제조할 수 없으며, 상기 화학식 1로 표시되는 촉매를 사용함으로써 온화한 조건하에서 높은 선택성 및 수율로 락탐 화합물을 얻을 수 있다.

[0091] 나아가 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매와 특정 출발물질인 3-치환된 디옥사졸-온 화합물의 조합으로 높은 선택성 및 수율로 락탐 화합물을 용이하게 제조할 수 있다.

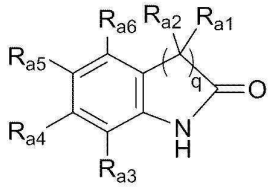
[0092] 즉, 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법은 종래의 출발물질로 사용하였던 카보닐니트렌(carbonylnitrenes) 대신 특정한 출발물질인 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 출발물질로 도입함으로써 불안정한 카보닐니트렌과 달리 락탐을 용이하게 제조할 수 있으며, 나아가 온화한 조건 하에서 높은 선택성으로 락탐 화합물을 제조할 수 있다.

[0093] 구체적인 본 발명의 일 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 2의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 3의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0094] [화학식 2]

[0095] 

[0096] [화학식 3]



[0097]

[0098] 상기 화학식 2 및 3에서,

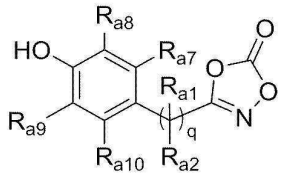
[0099] R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

[0100] R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

[0101] q는 1 또는 2의 정수이다.

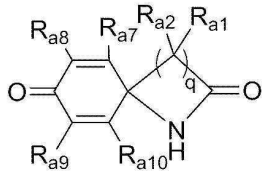
[0102] 구체적인 본 발명의 두번째 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 4의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 5의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0103] [화학식 4]



[0104]

[0105] [화학식 5]



[0106]

[0107] 상기 화학식 4 및 5에서,

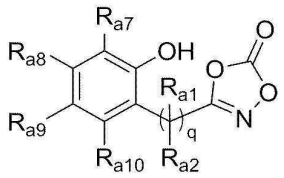
[0108] R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

[0109] R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

[0110] q는 1 또는 2의 정수이다.

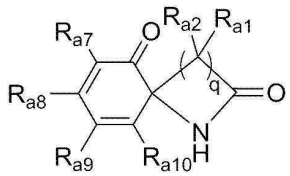
[0111] 구체적인 본 발명의 세번째 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 6의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 7의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0112] [화학식 6]



[0113]

[0114] [화학식 7]



[0115]

[0116] 상기 화학식 6 및 7에서,

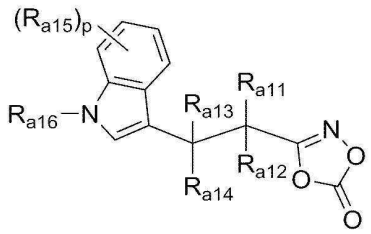
[0117] R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

[0118] R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

[0119] q는 1 또는 2의 정수이다.

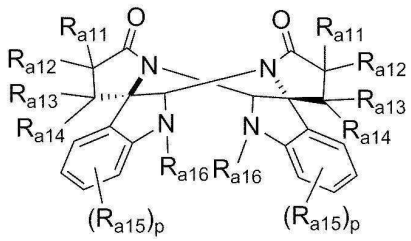
[0120] 구체적인 본 발명의 네번째 양태에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 상기 화학식 1로 표시되는 촉매 및 염기 존재 하에 하기 화학식 8의 3-치환된 디옥사졸-온 화합물을 아미드화하여 하기 화학식 9의 락탐 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다:

[0121] [화학식 8]



[0122]

[0123] [화학식 9]



[0124]

[0125] 상기 화학식 8 및 9에서,

[0126] R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

[0127] R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

[0128] R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

[0129] p은 0 내지 4의 정수이다.

[0130] 바람직하게 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법의 일 실시예에 따른 염기는 $NaBAr^{F}_{4}$ (Sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate), $AgSbF_6$ (Silver hexafluoroantimonate(V)), $AgNTf_2$ (Silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide), $AgBF_4$ (Silver tetrafluoroborate), $AgPF_6$ (Silver hexafluorophosphate), AgOTf (Silver trifluoromethanesulfonate) 및 AgOAc (Silver acetate)에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있으며, 바람직하게 $NaBAr^{F}_{4}$ (tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate), $AgSbF_6$, $AgNTf_2$ 및 $AgBF_4$에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있으며, 상기 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 1몰에 대하여 0.01 내지 0.1몰, 바람직하게는 0.03 내지 0.07몰로 사용될 수 있다.

[0131] 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 1의 촉매는 상기 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 1몰에 대하여 0.01 내지 0.1몰, 바람직하게는 0.03 내지 0.07몰로 사용될 수 있다.

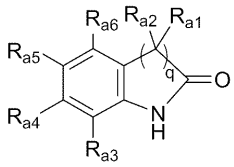
[0132] 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 아미드화는 20 내지 80℃, 바람직하게 40 내지 80℃에서 8 내지 24시간 동안, 바람직하게 8 내지 18시간동안 교반시켜 수행될 수 있다.

[0133] 본 발명의 일 실시예에 따른 락탐 화합물의 제조방법에서 아미드화는 유기용매 하에서 이루어질 수 있으며, 상기 반응물질을 용해할 수 있는 것이라면 유기용매에 제한을 둘 필요는 없다. 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 유기용매는 구체적으로 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올 (1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol), 다이클로로메탄 (dichloromethane), 다이클로로에탄 (dichloroethane), 니트로메탄 (nitromethane), 톨루엔 (toluene), 벤젠 (benzene)으로부터 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있으며, 반응물의 용해성 및 제거의 용이성을 고려하여 다이클로로메탄 (dichloromethane), 다이클로로에탄 및 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올로부터 선택되는 하나 이상을 용매로 사용할 수 있다.

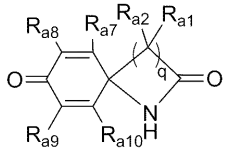
[0134] 높은 선택성 및 수율로 락탐 화합물을 제조하기 위한 측면에서 바람직하게 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법의 일 실시예에 따른 화학식 1에서, M은 이리듐이며; X는 클로로이며; R_1 내지 R_5는 서로 독립적으로 (C1-C20)알킬이며; R_6은 할로겐이며; n은 0 내지 2의 정수일 수 있으며, 일 실시예에 따른 화학식 2 및 3에서 R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C6-C20)아릴 또는 프탈이미도이며; R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리를 형성할 수 있으며; q은 1 내지 2의 정수일 수 있으며, 일 실시예에 따른 화학식 4 내지 7에서 R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소 또는 프탈이미도이며; R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리를 형성할 수 있으며; q은 1 내지 2의 정수일 수 있으며, 일 실시예에 따른 화학식 8 및 9에서 R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소이며; R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬 또는 (C1-C20)알콕시이며; R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며; p는 0 또는 1의 정수일 수 있다.

[0135] 또한 본 발명은 하기 화학식 3, 화학식 5, 화학식 7 또는 화학식 9로 표시되는 락탐 화합물을 제공한다:

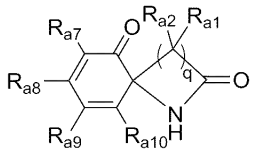
[0136] [화학식 3]

[0137] 

[0138] [화학식 5]

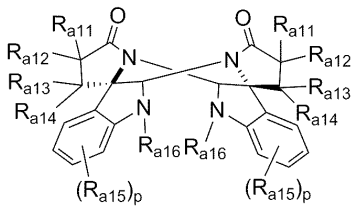
[0139] 

[0140] [화학식 7]



[0141]

[0142] [화학식 9]



[0143]

[0144] 상기 화학식 3, 화학식 5, 화학식 7 또는 화학식 9에서,

[0145] R_{a1} 및 R_{a2}는 서로 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로시클로알킬이며;

[0146] R_{a3} 내지 R_{a6}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

[0147] R_{a7} 내지 R_{a10}은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이거나, 인접한 치환기와 연결되어 융합고리를 포함하거나 포함하지 않는 방향족 고리 또는 지환족 고리를 형성할 수 있으며;

[0148] R_{a11} 내지 R_{a14}는 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

[0149] R_{a15}은 할로겐, (C1-C20)알킬, 할로(C1-C20)알킬, (C2-C20)알케닐, (C2-C20)알키닐, (C1-C20)알콕시, (C6-C20)아릴 또는 (C3-C20)헤테로아릴이며;

[0150] R_{a16}은 수소 또는 (C1-C20)알킬이며;

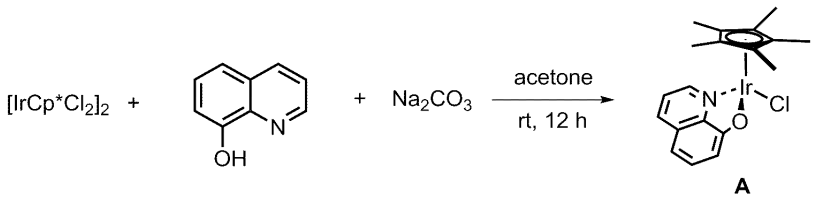
[0151] p은 0 내지 4의 정수이며;

[0152] q은 1 또는 2의 정수이다.

[0153] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성을 보다 구체적으로 설명하지만, 하기의 실시예들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 여기에 국한된 것은 아니다.

[0154] **실시예 Ⅰ : 촉매의 제조**

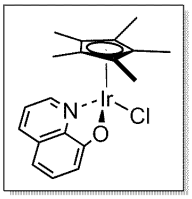
[0155] [실시예 1] 촉매 A의 제조



[0156]

[0157] 바이엘에 $[IrCp^{*}Cl_2]_2$ (Cp*: pentamethylcyclopentadienyl) (0.20 g, 0.25 mmol), quinolin-8-ol (72.6 mg, 0.50 mmol), sodium carbonate (0.21 g, 2.0 mmol) 및 acetone (10 mL)을 첨가하여 실온에서 12시간동안 교반시켰다. 반응이 완료되면 셀라이트로 여과(dichloromethane (15 mL × 3))하고 감압증류하여 용매를 제거한 후 칼럼크로마토그래피(*n*-hexane/acetone = 2:1~1:1)로 분리정제하여 촉매 A를 제조하였다.

[0158] 8-Hydroxyquinoline bound Cp^*-iridium complex (촉매 A)

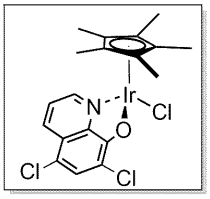


[0159] Orange solid (0.20 g, 80%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.73 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1, 146.0, 145.8, 137.7, 131.0, 130.7, 121.9, 115.6, 110.9, 84.8 (Cp^*), 8.9 (Cp^*); IR (cm^{-1}) 1564, 1455, 1367, 1320, 1111, 826, 751, 512; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{19}H_{21}ClIrNO$ $[M]^+$: 507.0941, found: 507.0943.

[0160] [실시예 2] 촉매 B의 제조

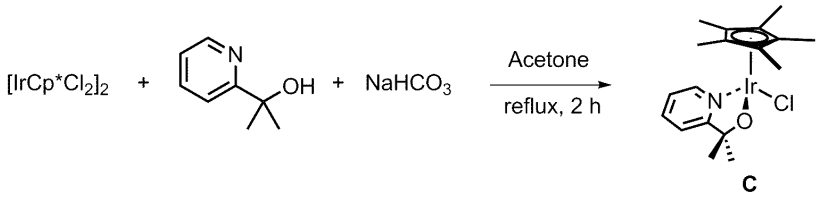
[0161] quinolin-8-ol 대신에 5,7-Dichloroquinolin-8-ol (0.50 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 촉매 B를 제조하였다.

[0162] 5,7-Dichloroquinolin-8-ol bound Cp^*-iridium complex (촉매 B)



[0163] Yellow solid (0.19 g, 67%); ^{1}H NMR (800 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.62 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 1.69 (s, 15H); ^{13}C NMR (200 MHz, CD_2Cl_2) δ 164.5, 148.2, 146.7, 135.6, 130.5, 127.6, 123.5, 118.9, 113.1, 85.9, 9.1; IR (cm^{-1}) 2920, 1441, 1368, 1193, 974, 745, 656; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{19}H_{19}Cl_3IrNO$ $[M]^+$: 575.0161, found: 575.0164.

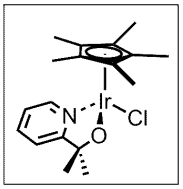
[0164] [비교예 1] 촉매 C의 제조



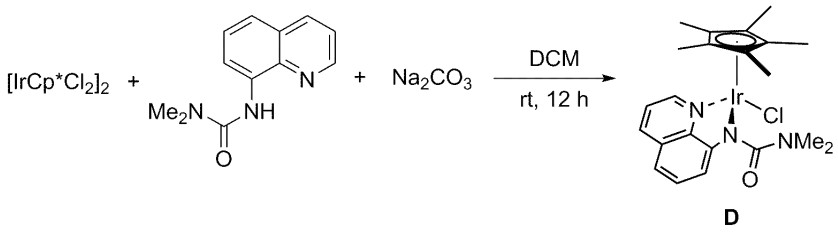
[0165]

[0166] 바이엘에 $[IrCp^*Cl_2]_2$ (Cp*: pentamethylcyclopentadienyl) (0.4106 g, 0.5154 mmol), 2-(2'-pyridyl)-2-propanol (0.1420 g, 1.036 mmol), sodium bicarbonate (0.345 g, 4.11 mmol) 및 acetone (50 mL)을 첨가하여 실온에서 2시간동안 교반시켰다. 반응이 완료되면 셀라이트로 여과(dichloromethane (15 mL × 3))하고 감압증류하여 용매를 제거한 후 칼럼크로마토그래피(*n*-hexane/acetone = 2:1~1:1)로 분리정제하여 촉매 C를 제조하였다.

[0167] 2-(2'-pyridyl)-2-propanolbound Cp^*-iridium complex (촉매 C)

[0168]  Yellow solid (0.416 g, 81%); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (dt, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 7.9,1.5 Hz, 1H), 7.467.31 (m, 2H), 1.67 (s, 15H), 1.46 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) δ 177.34, 150.97, 139.53, 125.54, 122.95, 85.97, 84.74, 33.67, 9.01.

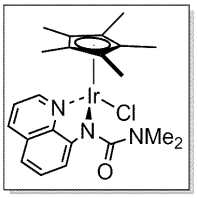
[0169] [비교예 2] 촉매 D의 제조

[0170] 

D

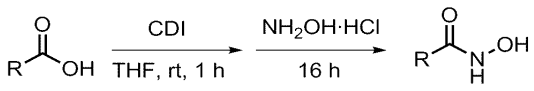
[0171] 바이엘에 $[IrCp^{*}Cl_2]_2$ (Cp*: pentamethylcyclopentadienyl) (0.20 g, 0.25 mmol), 8-[*N*-(*N*,*N*-Dimethylaminocarbonyl)amino]quinoline (0.50 mmol), sodium carbonate (0.16 g, 1.50 mmol), 및 dichloromethane (10 mL)를 첨가하여 실온에서 12시간동안 교반시켰다. 반응이 완료되면 셀라이트에 여과(dichloromethane (15 mL × 3))하고 감압증류하여 용매를 제거한 후 칼럼크로마토그리피(*n*-hexane/acetone = 2:1~1:1)로 분리정제하여 촉매 D를 얻었다.

[0172] 8-[*N*-(*N*,*N*-Dimethylaminocarbonyl)amino]quinoline bound Cp*-iridium complex (촉매D)

[0173]  Red solid (0.15 g, 51%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.17 (s, 6H), 1.62 (s, 15H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$, *two carbons merged to others*) δ 166.5, 154.8, 147.0, 145.0, 137.7, 130.5, 129.9, 121.7, 115.6, 111.6, 86.0 (Cp*), 8.4 (Cp*); IR (cm^{-1}) 2910, 1622, 1460, 1358, 1327, 1150, 811, 772; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{22}H_{27}ClIrN_3O$ $[M]^{+}$: 577.1472, found: 577.1475.

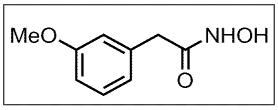
[0174] 제조예 I : 히드록사믹 산의 제조

[0175] Hydroxamic Acids from Carboxylic Acids의 One-Pot 합성

[0176] 

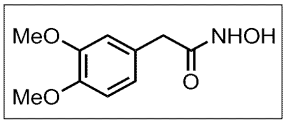
[0177] 건조된tetrahydrofuran (THF, 30 ml)에 carboxylicacid (10 mmol)을 첨가하고 여기에 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI, 15 mmol, 1.5 equiv)를 첨가하여 1시간동안 교반시켰다. 분말형태의 hydroxylamine hydrochloride (1.39 g, 20 mmol)를 첨가하고 16시간동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후 반응혼합물을 5% $KHSO_4$ 수용액 (30 mL)을 추가하고 EtOAc (2 × 30 mL)로 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물 (50 mL)로 씻고 $MgSO_4$로 건조시킨 후 농축시켜 칼럼크로마토그래피(eluent: *n*-hexane/EtOAc, 1:1~1:5)로 분리정제하여 목적하는 히드록사믹 산(hydroxamic acid) 화합물를 얻었다.

[0178] [제조예 1] 2-(3-Methoxyphenyl)acetylhydroxamic acid의 제조

[0179] 

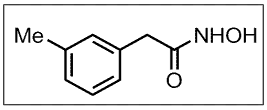
2-(3-methoxyphenyl)acetic acid(10 mmol scale)으로부터 제조; White solid (1.42 g, 78%); m.p. 115-117℃; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 166.9, 159.1, 137.5, 129.2, 121.2, 114.7, 111.8, 55.0, 39.4; IR (cm^{-1}) 3193, 3031, 2895, 1625, 1488, 1256, 1047, 761; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_9H_{11}NO_3$ $[M]^+$: 181.0739, found: 181.0736.

[0180] [제조예 2] 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetylhydroxamic acid의 제조

[0181] 

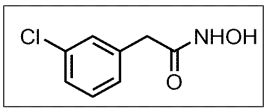
2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetic acid(5mmol scale)로부터 제조; White solid (0.57 mg, 54%); m.p. 144-146℃; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.20 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 167.2, 148.5, 147.5, 128.4, 120.9, 112.9, 111.8, 55.6, 55.4, 38.9; IR (cm^{-1}) 3169, 3010, 1631, 1515, 1259, 1160, 1019, 601; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{13}NO_4$ $[M]^+$: 211.0845, found: 211.0843.

[0182] [제조예 3] 2-(3-Methylphenyl)acetylhydroxamic acid의 제조

[0183] 

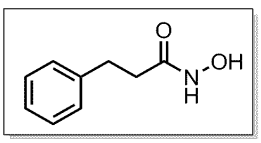
2-(3-methylphenyl)acetic acid(10 mmol scale)로부터 제조; White solid (1.17 g, 71%); m.p. 128-130℃; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6, *one carbon merged to others*) δ 167.0, 137.2, 135.9, 129.5, 128.1, 127.0, 126.0, 21.0; IR (cm^{-1}) 3159, 3004, 2865, 1628, 1555, 1049, 682, 542; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_9H_{11}NO_2$ $[M]^+$: 165.0790, found: 165.0788.

[0184] [제조예 4] 2-(3-Chlorophenyl)acetylhydroxamic acid의 제조

[0185] 

2-(3-chlorophenyl)acetic acid(10 mmol scale)로부터 제조; White solid (0.92 g, 50%); m.p. 128-130℃; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 166.4, 138.5, 132.8, 130.0, 128.7, 127.7, 126.4, 38.9; IR (cm^{-1}) 3174, 3009, 2897, 1633, 1538, 1052, 617; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_8H_8ClNO_2$ $[M]^+$: 185.0244, found: 185.0241.

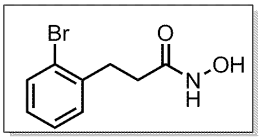
[0186] [제조예 5] 3-Phenylpropanyl hydroxamic acid의 제조

[0187] 

3-phenylpropanoic acid (5.0 mmol scale)로부터 제조; White solid (0.75 g, 91%);

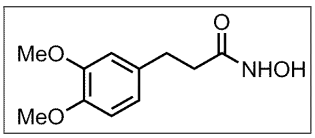
m.p. 87-89℃; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 168.2, 141.1, 128.3, 128.2, 125.9, 33.9, 30.8; IR (cm^{-1}) 3285, 2766, 1604, 1059, 694; HRMS (FAB) m/z calcd. for $C_9H_{11}NO_2$ [M+H]$^+$: 166.0868, found: 166.0869.

[0188] [제조예 6] 3-(2-Bromophenyl)propanyl hydroxamic acid의 제조

[0189] 

3-(2-bromophenyl)propanoic acid (5.0 mmol scale)로부터 제조; White solid (1.15 g, 85%); m.p. 104-106℃; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 1H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 167.8, 140.0, 132.5, 130.5, 128.3, 127.9, 123.6, 32.1, 31.2; IR (cm^{-1}) 3160, 3041, 1618, 1024, 743; HRMS (FAB) m/z calcd. for $C_9H_{10}BrNO_2$ [M+H]$^+$: 243.9973, found: 243.9975.

[0190] [제조예 7] 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propanoylhydroxamic acid의 제조

[0191] 

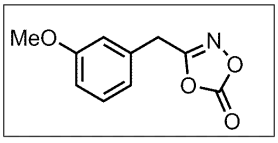
3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoic acid(10 mmol scale)로부터 제조; White solid (1.14 g, 50%); m.p. 105-107℃; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 168.3, 148.6, 147.1, 133.5, 119.9, 112.2, 111.9, 55.5, 55.4, 34.2, 30.5; IR (cm^{-1}) 3191, 3003, 2909, 1631, 1512, 1144, 553; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{15}NO_4$ [M]$^+$: 225.1001, found: 225.1003.

[0192] 제조예 II : 3-치환된-1,4,2-디옥사졸-5-온 화합물의 제조

[0193] dichloromethane (50 mL)에 히드록사믹 산(hydroxamic acid) 화합물 (5.0 mmol)를 녹이고, 여기에 실온에서 1,1'-carbonyldiimidazole (0.81 g, 5.0 mmol)를 한꺼번에 첨가하여 30분동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후 1 N HCl (30 mL)로 ?칭하고 dichloromethane으로 추출(50 mL × 3)하여 마그네슘 셀페이트로 건조하고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카로 여과하고 dichloromethane (10 mL × 2)으로 세척한 후 여액을 감압증류하여 표제 화합물을 얻었다.

[0194] 출발물질을 달리한 것을 제외하고는 상기와 같은 방법으로 하기의 화합물을 제조하였다.

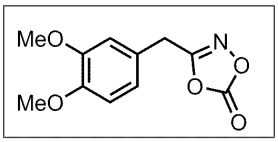
[0195] [제조예 8] 3-(3-Methoxybenzyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0196] 

2 mmol scale로 제조; White solid (331 mg, 92%); m.p. 44-46℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.27 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4, 160.3, 154.0, 131.9, 130.4, 121.3, 114.9, 113.9, 55.5, 31.4; IR (cm^{-1}) 3079, 3011, 2842, 1810, 1348, 1147, 986, 745; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_9NO_4$ [M]$^+$: 207.0532, found:

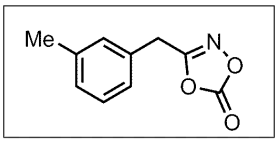
207.0532.

[0197] [제조예 9] 3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0198] 

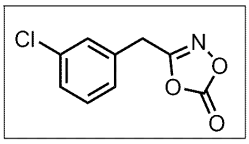
2 mmol scale로 제조; White solid (421 mg, 89%); m.p. 73-75℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88-6.82 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 154.1, 149.7, 149.4, 122.7, 121.6, 112.1, 111.9, 56.2, 56.1, 31.0; IR (cm^{-1}) 3001, 2929, 2845, 1821, 1511, 1142, 987; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_5$ $[M]^+$: 237.0637, found: 237.0639.

[0199] [제조예 10] 3-(3-Methylbenzyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0200] 

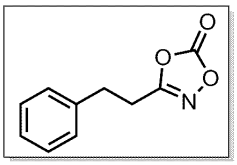
2 mmol scale로 제조; Colorless liquid (353 mg, 93%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.3 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5, 154.1, 139.2, 130.4, 129.8, 129.3, 129.2, 126.1, 31.2, 21.4; IR (cm^{-1}) 3022, 2922, 1824, 1349, 1143, 981, 744; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_9NO_3$ $[M]^+$: 191.0582, found: 191.0581.

[0201] [제조예 11] 3-(3-Chlorobenzyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0202] 

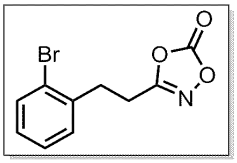
1mmol scale로 제조; White solid (187 mg, 88%); m.p. 49-51℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.29 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 153.8, 135.2, 132.3, 130.6, 129.3, 128.9, 127.3, 30.9; IR (cm^{-1}) 3064, 2921, 1865, 1831, 1245, 993, 721; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_9H_6ClNO_3$ $[M]^+$: 211.0036, found: 211.0035.

[0203] [제조예 12] 3-Phenethyl-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

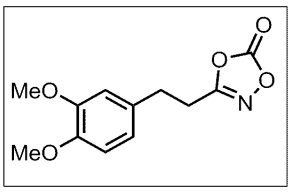
[0204] 

2.0 mmol scale로 제조; White solid (0.36 g, 95%); m.p. 38-40℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 154.1, 138.1, 129.0, 128.3, 127.3, 30.6, 26.8; IR (cm^{-1}) 1815, 1636, 1149, 980, 694; HRMS (FAB) m/z calcd. for $C_{10}H_9NO_3$ $[M+H]^+$: 192.0661, found: 192.0663.

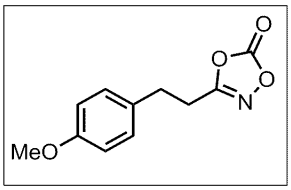
[0205] [제조예 13] 3-(2-Bromophenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0206]  5.0 mmol scale로 제조. White solid (1.04 g, 85%); m.p. 71-73℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 154.1, 137.5, 133.4, 130.6, 129.2, 128.1, 124.3, 31.3, 25.2; IR (cm^{-1}) 1862, 1831, 1632, 1150, 755; HRMS (FAB) m/z calcd. for $C_{10}H_8BrNO_3$ $[M+H]^+$: 269.9766, found: 269.9763.

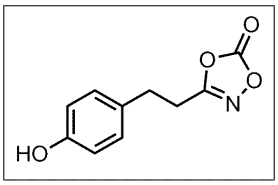
[0207] [제조예 14] 3-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0208]  2 mmol scale로 제조; White solid (409 mg, 82%); m.p. 59-61℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.1Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 154.1, 149.3, 148.3, 130.6, 120.3, 111.7, 111.6, 56.1, 56.0, 30.3, 27.1; IR (cm^{-1}) 2962, 2936, 2838, 1821, 1512, 1134, 754; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{12}H_{13}NO_5$ $[M]^+$: 251.0794, found: 251.0795.

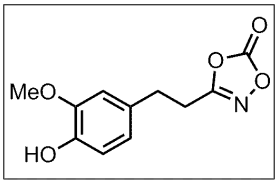
[0209] [제조예 15] 3-(4-Methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0210]  2 mmol scale로 제조; White solid (420 mg, 95%); m.p. 39-41℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 158.8, 154.2, 130.1, 129.4, 114.5, 55.4, 29.8, 27.1; IR (cm^{-1}) 3000, 2914, 2834, 1828, 1512, 1222, 750; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_4$ $[M]^+$: 221.0688, found: 221.0690.

[0211] [제조예 16] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

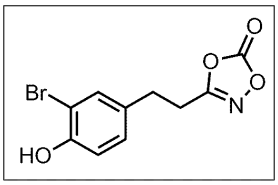
[0212]  2 mmol scale로 제조; White solid (0.20 g, 50%); m.p. 77-79℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.84 (br, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 154.8, 154.2, 130.3, 129.6, 115.9, 29.9, 27.1; IR (cm^{-1}) 3454, 2918, 1810, 1513, 1166, 985, 825; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_9NO_4$ $[M]^+$: 207.0532, found: 207.0529.

[0213] [제조예 17] 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0214] 

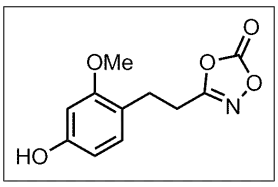
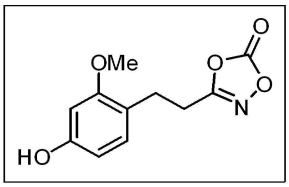
2 mmol scale로 제조; White solid (0.19 g, 41%); m.p. 96-98℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 154.2, 146.8, 144.9, 130.0, 121.0, 114.9, 110.9, 56.1, 30.4, 27.2; IR (cm^{-1}) 3471, 1827, 1510, 1257, 981, 817; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_5$ $[M]^+$: 237.0637, found: 237.0635.

[0215] [제조예 18] 3-(3-Bromo-4-hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0216] 

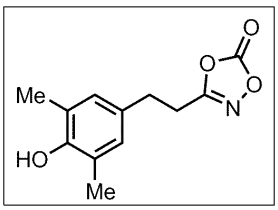
1 mmol scale로 제조; White solid (0.07 g, 24%); m.p. 71-73℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.45-2.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 154.0, 151.6, 131.8, 131.7, 129.2, 116.6, 110.6, 29.4, 26.9; IR (cm^{-1}) 3344, 1816, 1649, 1419, 1169, 985, 769; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_8BrNO_4$ $[M]^+$: 284.9637, found: 284.9639.

[0217] [제조예 19] 3-(4-Hydroxy-2-methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0218] 


1 mmol scale로 제조; Colorless oil (0.05 g, 22%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 158.6, 156.4, 154.6, 130.7, 118.5, 107.1, 99.2, 55.4, 25.8, 25.5; IR (cm^{-1}) 3333, 2938, 1817, 1596, 1288, 1151, 831; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_5$ $[M]^+$: 237.0637, found: 237.0639.

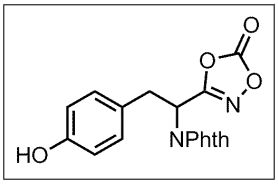
[0219] [제조예 20] 3-(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0220] 

1 mmol scale로 제조; White solid (0.08 g, 36%); m.p. 100-102℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.81 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.23 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2, 154.3, 151.4, 129.7, 128.4, 123.6, 29.9, 27.1, 16.0; IR (cm^{-1}) 3459, 2942, 1861, 1418, 1202,

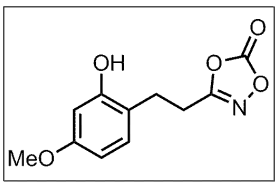
1149, 984; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{12}H_{13}NO_4$ $[M]^+$: 235.0845, found: 235.0843.

[0221] [제조예 21] 2-{2-(4-Hydroxyphenyl)-1-(5-oxo-1,4,2-dioxazol-3-yl)ethyl}isoindoline-1,3-dione의 제조

[0222] 

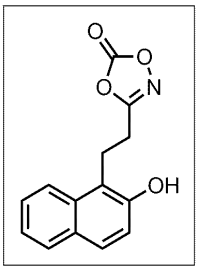
1 mmol scale로 제조; White solid (0.11 g, 31%); m.p. 153-155℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.79 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.54 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.63-3.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8, 163.8, 155.2, 153.4, 134.9, 131.2, 130.5, 126.4, 124.1, 115.9, 46.7, 33.1; IR (cm^{-1}) 3371, 1855, 1705, 1387, 1310, 991, 711; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{18}H_{12}N_2O_6$ $[M]^+$: 352.0695, found: 352.0699.

[0223] [제조예 22] 3-(2-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0224] 

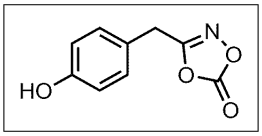
1 mmol scale로 제조; White solid (0.05 g, 22%); m.p. 59-61℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.57 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 160.0, 154.7, 154.5, 131.2, 117.2, 106.1, 102.4, 55.5, 25.5, 25.4; IR (cm^{-1}) 3417, 2951, 1823, 1521, 1212, 1113, 978; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_5$ [M]+: 237.0637, found: 237.0640.

[0225] [제조예 23] 3-{2-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)ethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0226] 

1 mmol scale로 제조; Yellow resin (0.07 g, 27%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (br, 1H), 3.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 154.5, 151.1, 132.8, 129.6, 129.3, 129.2, 127.4, 123.6, 121.8, 117.8, 116.4, 24.8, 20.4; IR (cm^{-1}) 3394, 3065, 1823, 1627, 1513, 1276, 988, 745; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{14}H_{11}NO_4$ $[M]^+$: 257.0688, found: 257.0689.

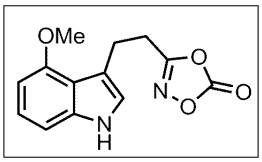
[0227] [제조예 24] 3-(4-Hydroxybenzyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0228] 

2 mmol scale로 제조; Colorless oil (0.22 g, 56%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15

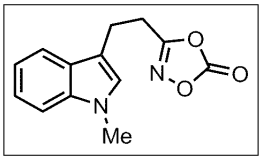
(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.34 (br, 1H), 3.85 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 155.9, 154.2, 130.5, 122.5, 116.3, 30.6; IR (cm^{-1}) 3413, 1818, 1513, 1215, 1145, 983, 756; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_9H_7NO_4$ $[M]^+$: 193.0375, found: 193.0371.

[0229] [제조예 25] 3-{2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조



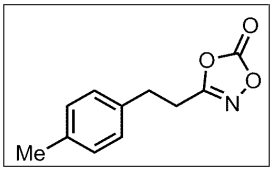
[0230] 1 mmol scale로 제조; Pale yellow solid (0.05 g, 26%); m.p. 131-133℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (br, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9, 154.6, 154.5, 138.3, 123.5, 121.0, 116.9, 113.4, 104.8, 99.8, 55.3, 27.4, 22.8; IR (cm^{-1}) 3414, 2926, 1812, 1507, 1079, 981, 734; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O_4$ $[M]^+$: 260.0797, found: 260.0794.

[0231] [제조예 26] 3-{2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조



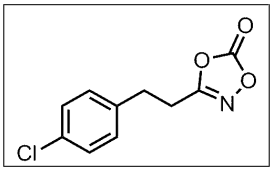
[0232] 1 mmol scale로 제조; Brown solid (0.12 g, 48%); m.p. 78-80℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4, 154.3, 137.2, 127.2, 126.8, 122.2, 119.4, 118.4, 111.1, 109.7, 32.8, 26.2, 20.6; IR (cm^{-1}) 2926, 1825, 1412, 1328, 1154, 976, 753; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O_3$ $[M]^+$: 244.0848, found: 244.0849.

[0233] [제조예 27] 3-(4-Methylphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조



[0234] 2 mmol scale로 제조; White solid (0.40 g, 97%); m.p. 35-37℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 154.2, 136.9, 135.1, 129.7, 128.2, 30.2, 26.9, 21.2; IR (cm^{-1}) 2924, 1861, 1815, 1629, 1337, 1147, 984, 788; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_3$ $[M]^+$: 205.0739, found: 205.0738.

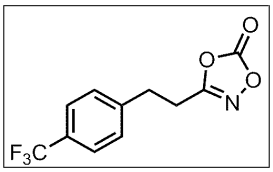
[0235] [제조예 28] 3-(4-Chlorophenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조



[0236] 2 mmol scale로 제조; Yellow oil (0.50 g, 98%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31

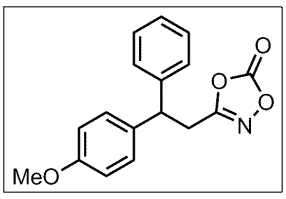
(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 154.0, 136.5, 133.3, 129.7, 129.3, 29.9, 26.7; IR (cm^{-1}) 1866, 1823, 1635, 1491, 1091, 978, 758; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_8ClNO_3$ $[M]^+$: 225.0193, found: 225.0192.

[0237] [제조예 29] 3-{4-(Trifluoromethyl)phenethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0238] 

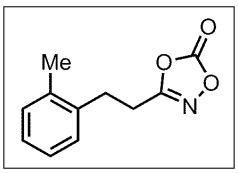
2 mmol scale로 제조; Yellow oil (0.32 g, 61%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 154.0, 142.1, 129.8 (q, J = 33.0 Hz), 128.8, 126.1, 124.2 (q, J = 271.9 Hz), 30.2, 26.4; ^{19}F NMR (564 MHz, $CDCl_3$) δ -62.6; IR (cm^{-1}) 1868, 1825, 1321, 1107, 979, 825, 760; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_8F_3NO_3$ $[M]^+$: 259.0456, found: 259.0454.

[0239] [제조예 30] 3-{2-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0240] 

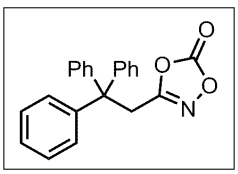
1 mmol scale로 제조; Yellow oil (0.28 g, 97%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (appt, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.2, 158.9, 154.0, 141.8, 133.4, 129.4, 129.1, 128.6, 127.5, 114.5, 55.4, 46.1, 31.5; IR (cm^{-1}) 2935, 2836, 1823, 1510, 1246, 979, 698; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{17}H_{15}NO_4$ $[M]^+$: 297.1001, found: 297.1004.

[0241] [제조예 31] 3-(2-Methylphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0242] 

2 mmol scale로 제조; White solid (0.38 g, 92%); m.p. 86-88℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.06 (m, 4H), 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 154.2, 136.4, 136.0, 130.9, 128.6, 127.5, 126.7, 28.1, 25.6, 19.3; IR (cm^{-1}) 3011, 1831, 1605, 1388, 1151, 984, 742; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_3$ $[M]^+$: 205.0739, found: 205.0739.

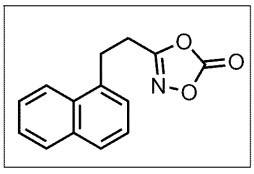
[0243] [제조예 32] 3-(2,2,2-Triphenylethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0244] 

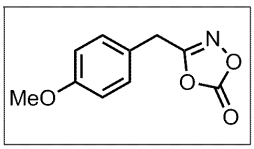
2 mmol scale로 제조; White solid (0.29 g, 43%); m.p. 170-172℃; ^{1}H NMR (600 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.40-7.23 (m, 15H), 4.00 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.0, 153.7, 144.8, 128.8, 128.4, 127.1, 56.3, 37.0; IR (cm^{-1}) 3056, 1818, 1366, 1149, 977, 697; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{22}H_{17}NO_3$ $[M]^+$: 343.1208, found: 343.1212.

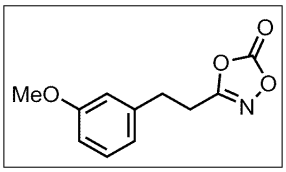
[0245] [제조예 33] 3-{2-(Naphthalen-1-yl)ethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0246]  2 mmol scale로 제조; White solid (0.20 g, 42%); m.p. 78-80℃; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98- 7.93 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$, *one carbon merged to others*) δ 166.1, 154.1, 134.2, 131.3, 129.4, 128.3, 126.8, 126.5, 126.1, 125.7, 122.8, 28.0, 26.1; IR (cm^{-1}) 3045, 1828, 1633, 1317, 1154, 986, 761; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{14}H_{11}NO_3$ $[M]^+$: 241.0739, found: 241.0739.

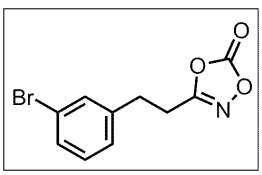
[0247] [제조예 34] 3-(4-Methoxybenzyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0248]  1 mmol scale로 제조; White solid (0.20 g, 96%); ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 159.8, 154.1, 130.3, 122.3, 114.8, 55.5, 30.6.

[0249] [제조예 35] 3-(3-Methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

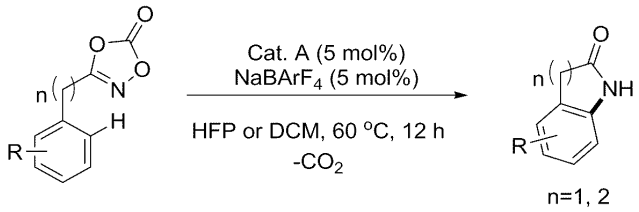
[0250]  2 mmol scale로 제조; White solid (0.43 g, 97%); m.p. 35-37℃; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 160.1, 154.1, 139.7, 130.1, 120.6, 114.3, 112.5, 55.4, 30.6, 26.7; IR (cm^{-1}) 2940, 1826, 1583, 1257, 1151, 982, 782, 693; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{11}NO_4$ $[M]^+$: 221.0688, found: 221.0686.

[0251] [제조예 36] 3-(3-Bromophenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one의 제조

[0252]  2 mmol scale로 제조; Colorless oil (0.51 g, 95%); ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.98-2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 154.0, 140.4, 131.5, 130.6, 130.5, 127.0, 123.1, 30.1, 26.6; IR (cm^{-1}) 1866, 1823, 1634, 1145, 978, 757, 684; HRMS (EI) m/z

calcd. for $C_{10}H_8BrNO_3$ $[M]^+$: 268.9688, found: 268.9690.

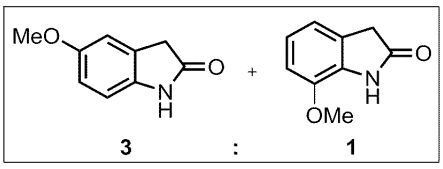
[0253] **실시예 II : 3-치환된 디옥사졸-온 화합물로부터 락탐 화합물의 제조**



[0254]

[0255] 아르곤 분위기 하에 잘 건조된 바이알에 이리듐 촉매 (촉매 A, 2.6 mg, 5.0 mol%), sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate ($NaBAr^F_4$, 4.43 mg, 5.0 mol%) 및 hexafluoro-2-propanol (HFP) 또는 dichloromethane (1.2 mL)를 첨가하여 1분동안 교반시킨 후 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 (0.1 mmol)를 첨가하고 아르곤 분위기로 바이알을 밀봉하였다. 이후 반응혼합물을 60℃에서 12시간동안 격렬하게 교반시킨 후 실온으로 냉각시켜 셀라이트로 여과하고 dichloromethane (10 mL × 4)으로 세척한 후 감압하에 농축하였다. 농축된 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개액: *n*-hexane/10% methanol-EtOAc solution, 2:1 ~ 1:1 또는 *n*-hexane/EtOAc, 2:1 ~ 1:2)로 분리정제하여 목적하는 락탐 화합물을 얻었다.

[0256] [실시예 3] 5-Methoxyindolin-2-one (1-A)/7-Methoxyindolin-2-one (1-B)의 제조

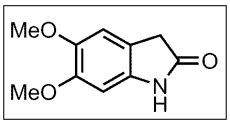


[0257] 용매로 DCM (1.2 mL)을 사용하고, 실온에서 반응을 수행함. White solid (15 mg, 90%); 3.0:1의 비율로 두개의 이성질체의 혼합물이 얻어졌다.

[0258] Major isomer (5-Methoxyindolin-2-one (1-A)) : White solid; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 155.9, 135.9, 126.8, 112.7, 112.0, 110.0, 56.0, 36.7.

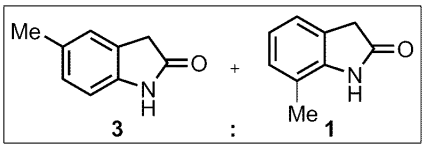
[0259] Minor isomer (7-Methoxyindolin-2-one (1-B)) : White solid; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 176.4, 143.8, 131.3, 126.1, 122.9, 117.1, 110.3, 55.8, 36.8.

[0260] [실시예 4] 5,6-Dimethoxyindolin-2-one (2)의 제조



[0261] 용매로 HFP (1.2 mL)를 사용함. White solid (18 mg, 93%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 149.5, 145.1, 136.2, 116.0, 109.8, 95.8, 57.0, 56.4, 36.6.

[0262] [실시예 5] 5-Methylindolin-2-one (3-A)/7-methylindolin-2-one (3-B)의 제조



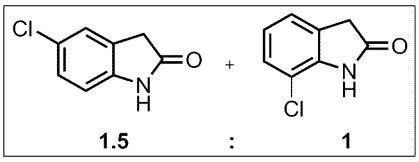
[0263] 용매로 HFP (1.2 mL)를 사용함. White solid (8 mg, 55%); 3.0 : 1의 비율로 두 이성질체의 혼합물을 얻었으며, 위치이성질체가 혼합된 혼합물의 ^{1}H NMR로부터 위치선택성

(Regioselectivity을 결정하였다.

[0264] Major isomer (5-Methylindolin-2-one (3-A)) : ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 140.1, 132.0, 128.3, 125.6, 125.5, 109.5, 36.4, 21.2.

[0265] Minor isomer (7-methylindolin-2-one (3-B)) : ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 141.6, 129.3, 125.0, 122.4, 122.1, 119.4, 36.8, 16.6.

[0266] [실시예 6] 5-Chloroindolin-2-one (4-A)/7-Chloroindolin-2-one (4-B)의 제조

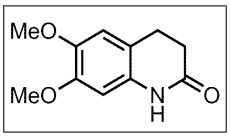
[0267] 

용매로 HFP (1.2 mL)를 사용함. White solid (7 mg, 40%); 1.5:1의 비율로 두개의 이성질체의 혼합물을 얻었다.

[0268] Major isomer (5-Chloroindolin-2-one (4-A)) : White solid; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 141.0, 128.1, 127.9, 127.0, 125.3, 110.6, 36.3.

[0269] Minor isomer (7-Chloroindolin-2-one (4-B)) : White solid; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 140.0, 127.8, 126.4, 123.2, 122.9, 114.7, 36.9.

[0270] [실시예 7] 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (5)의 제조

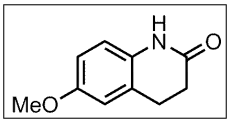
[0271] 

용매로 HFP (1.2 mL)를 사용함. White solid (20 mg, 96%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1, 148.6, 144.9, 130.8, 115.0, 111.8, 100.6, 56.5, 56.3, 31.1, 25.2.

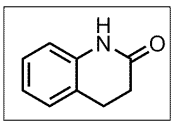
[0272] **실시예 III : 3-치환된 디옥사졸-온 화합물로부터 락탐 화합물의 제조**

[0273] 아르곤 분위기 하에 잘 건조된 바이알에 이리듐 촉매 (촉매 B, 2.9 mg, 5.0 mol%), sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate (4.43 mg, 5.0 mol%) 및 hexafluoro-2-propanol (1.2 mL)를 첨가하여 1분 동안 교반시킨 후 3-치환된 디옥사졸-온 화합물 (0.1 mmol)를 첨가하고 아르곤 분위기로 바이알을 밀봉하였다. 이후 반응혼합물을 60℃에서 12시간동안 격렬하게 교반시킨 후 실온으로 냉각시켜 셀라이트로 여과하고 dichloromethane (10 mL × 4)으로 세척한 후 감압하에 농축하였다. 농축된 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개액: *n*-hexane/10% methanol-EtOAc solution, 2:1 ~ 1:1 또는 *n*-hexane/EtOAc, 2:1 ~ 1:2)로 분리정제하여 목적하는 락탐 화합물을 얻었다.

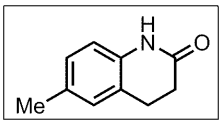
[0274] [실시예 8] 6-Methoxy-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (6)의 제조

[0275]  White solid (18 mg, 99%); m.p. 140-142℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8, 155.7, 131.0, 125.1, 116.4, 114.0, 112.6, 55.7, 30.8, 25.8; IR (cm^{-1}) 3191, 3054, 2934, 1660, 1499, 1240, 793; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO_2$ $[M]^+$: 177.0790, found: 177.0791.

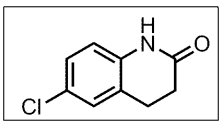
[0276] [실시예 9] 3,4-Dihydroquinolin-2(1*H*)-one (7)의 제조

[0277]  White solid (14 mg, 95%); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 137.4, 128.0, 127.7, 123.8, 123.2, 115.6, 30.9, 25.5.

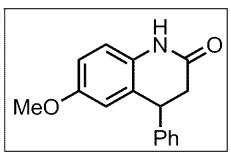
[0278] [실시예 10] 6-Methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (8)의 제조

[0279]  White solid (14 mg, 88%); m.p. 128-130℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 7.08-6.87 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1, 134.9, 132.8, 128.7, 128.1, 123.7, 115.5, 30.9, 25.5, 20.9; IR (cm^{-1}) 3189, 3051, 2918, 1667, 1504, 1373, 812; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO$ $[M]^+$: 161.0841, found: 161.0838.

[0280] [실시예 11] 6-Chloro-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (9)의 제조

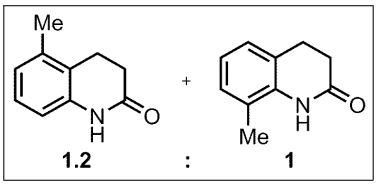
[0281]  White solid (17 mg, 94%); m.p. 158-160℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 136.1, 128.2, 128.1, 127.6, 125.4, 116.8, 30.5, 25.4; IR (cm^{-1}) 3193, 3051, 2895, 1669, 1406, 1186, 808; HRMS (EI) m/z calcd. for C_9H_8ClNO $[M]^+$: 181.0294, found: 181.0298.

[0282] [실시예 12] 6-Methoxy-4-phenyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (10)의 제조

[0283]  White solid (25 mg, 99%); m.p. 122-124℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.98-2.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9, 155.9, 141.5, 130.9, 129.1, 128.2, 127.9, 127.4, 116.8, 114.5, 112.9, 55.6, 42.4, 38.5; IR (cm^{-1}) 3208, 3082, 1681, 1492, 1258, 1096, 701; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{16}H_{15}NO_2$ $[M]^+$:

253.1103, found: 253.1099.

[0284] [실시예 13] 5-Methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (11-A)/8-Methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (11-B)의 제조

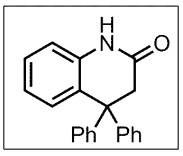
[0285] 

White solid (11 mg, 71%); 1.2:1의 비율로 두개의 이성질체의 혼합물을 얻었다.

[0286] Major isomer (5-Methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (11-A)) : White solid; m.p. 160-162℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5, 137.3, 136.3, 127.3, 125.2, 122.2, 113.5, 30.5, 22.1, 19.5; IR (cm^{-1}) 3140, 2915, 1672, 1390, 1218, 766; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO$ $[M]^+$: 161.0841, found: 161.0843.

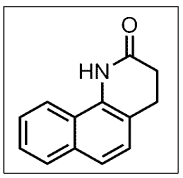
[0287] Minor isomer (8-Methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (11-B)) : White solid; m.p. 132-134℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 135.6, 129.2, 126.0, 123.8, 122.9, 122.8, 30.9, 25.8, 16.8; IR (cm^{-1}) 3233, 2848, 1659, 1381, 1191, 729; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO$ $[M]^+$: 161.0841, found: 161.0839.

[0288] [실시예 14] 4,4-Diphenyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (12)의 제조

[0289] 

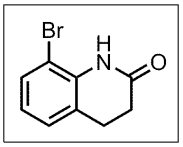
White solid (29 mg, 97%); m.p. 253-255℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.43-7.17 (m, 7H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.78 (m, 2H), 3.40 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3, 143.8, 137.1, 131.4, 129.6, 128.7, 128.5, 128.3, 127.2, 123.2, 116.3, 52.0, 44.6; IR (cm^{-1}) 3065, 2911, 1674, 1485, 1372, 757, 697; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{21}H_{17}NO$ $[M]^+$: 299.1310, found: 299.1313.

[0290] [실시예 15] 3,4-Dihydrobenzo[*h*]quinolin-2(1*H*)-one (13)의 제조

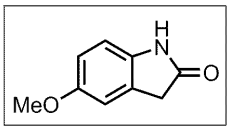
[0291] 

Brown solid (18 mg, 93%); m.p. 193-195℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1, 133.2, 132.1, 128.8, 126.6, 126.2, 125.9, 123.1, 122.5, 119.6, 119.4, 31.1, 26.1; IR (cm^{-1}) 3216, 2928, 1660, 1469, 1392, 816, 758; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{13}H_{11}NO$ $[M]^+$: 197.0841, found: 197.0842.

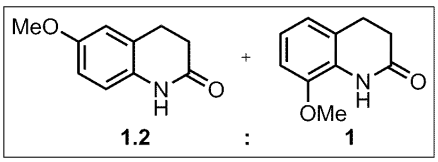
[0292] [실시예 16] 8-Bromo-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (14)의 제조

[0293]  White solid (17 mg, 75%); m.p. 77-79℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 135.3, 131.0, 127.3, 125.7, 123.9, 109.8, 30.8, 26.1; IR (cm^{-1}) 3185, 2915, 1674, 1467, 1193, 743; HRMS (EI) m/z calcd. for C_9H_8BrNO $[M]^+$: 224.9789, found: 224.9786.

[0294] [실시예 17] 5-Methoxyindolin-2-one (15)의 제조

[0295]  White solid (9 mg, 56%); ^{1}H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 155.6, 136.0, 126.8, 112.3, 111.7, 109.6, 55.6, 36.5.

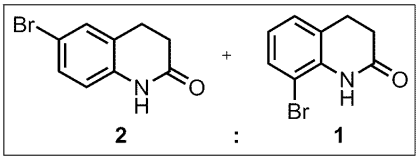
[0296] [실시예 18] 6-Methoxy-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (16-A)/8-Methoxy-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (16-B)의 제조

[0297]  White solid (18 mg, 99%); 1.2:1의 비율로 두개의 이성질체의 혼합물을 얻었다.

[0298] Major isomer (6-Methoxy-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (16-A)) : White solid; m.p. 140-142℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8, 155.7, 131.0, 125.1, 116.4, 114.0, 112.6, 55.7, 30.8, 25.8; IR (cm^{-1}) 3191, 3054, 2934, 1660, 1499, 1240, 793; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO_2$ $[M]^+$: 177.0790, found: 177.0791.

[0299] Minor isomer (8-Methoxy-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (16-B)) : White solid; m.p. 96-98℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.84-6.62 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5, 145.9, 126.6, 124.1, 122.8, 120.1, 109.1, 55.9, 30.8, 25.5; IR (cm^{-1}) 3204, 2953, 1666, 1377, 1261, 1092, 760; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO_2$ $[M]^+$: 177.0790, found: 177.0788.

[0300] [실시예 19] 6-Bromo-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (17-A)/8-Bromo-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (17-B)의 제조

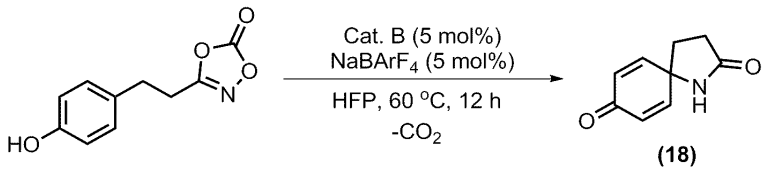
[0301] 

White solid (12 mg, 55%); 2:1의 비율로 두개의 이성질체의 혼합물을 얻었다.

[0302] Major isomer (6-Bromo-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (17-A)) : White solid; m.p. 156-158℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3, 136.5, 131.0, 130.6, 125.9, 116.9, 115.6, 30.5, 25.3; IR (cm^{-1}) 3050, 2895, 1669, 1487, 1250, 811, 542; HRMS (EI) m/z calcd. for C_9H_8BrNO $[M]^+$: 224.9789, found: 224.9787.

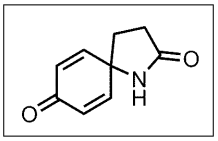
[0303] Minor isomer (8-Bromo-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (17-B)) : White solid; m.p. 77-79℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 135.3, 131.0, 127.3, 125.7, 123.9, 109.8, 30.8, 26.1; IR (cm^{-1}) 3185, 2915, 1674, 1467, 1193, 743; HRMS (EI) m/z calcd. for C_9H_8BrNO $[M]^+$: 224.9789, found: 224.9786.

[0304] [실시예 20] 1-Azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (18)의 제조

[0305] 

[0306] 아르곤 분위기 하에 잘 건조된 바이알에 이리듐 촉매 (촉매 B, 2.9 mg, 5.0 mol%), sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate (4.43 mg, 5.0 mol%) 및 hexafluoro-2-propanol (1.2 mL)를 첨가하여 1분 동안 교반시킨 후 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)를 첨가하고 아르곤 분위기로 바이알을 밀봉하였다. 이후 반응혼합물을 60℃에서 12시간동안 격렬하게 교반시킨 후 실온으로 냉각시켜 셀라이트로 여과하고 dichloromethane (10 mL × 4)으로 세척한 후 감압하에 농축하였다. 농축된 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개액: *n*-hexane/EtOAc, 2:1 ~ 1:2)로 분리정제하여 1-Azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (18)을 얻었다.

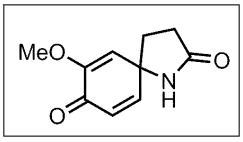
[0307] 1-Azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (18)

[0308] 

White solid (16 mg, 98%); m.p. 166-158℃; ^{1}H NMR (600 MHz, acetone-d_6) δ 7.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone-d_6, *one carbon merged to others*) δ 185.0, 177.0, 151.8, 128.5, 57.9, 32.8; IR (cm^{-1}) 3246, 1696, 1618, 1247, 859, 682; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_9H_9NO_2$ $[M]^+$: 163.0633, found: 163.0633.

[0309] [실시예 21] 7-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (19)의 제조

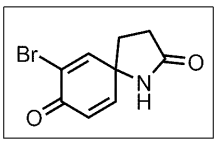
[0310] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 7-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (19)을 제조하였다.

[0311] 

White solid (19 mg, 99%); m.p. 221-223℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 180.0, 177.1, 150.8, 150.0, 127.9, 116.7, 59.1, 55.2, 33.6, 29.7; IR (cm^{-1}) 3301, 1671, 1640, 1395, 1209, 1109, 864; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO_3$ $[M]^+$: 193.0739, found: 193.0739.

[0312] [실시예 22] 7-Bromo-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (20)의 제조

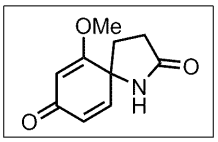
[0313] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-(3-Bromo-4-hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 7-Bromo-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (20)을 제조하였다.

[0314] 

White solid (23 mg, 95%); m.p. 187-189℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 177.2, 149.7, 149.6, 127.3, 124.9, 60.3, 32.1, 29.3; IR (cm^{-1}) 3144, 3053, 2854, 1667, 1334, 1098, 798, 665; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_9H_8BrNO_2$ $[M+H]^+$: 241.9817, found: 241.9815.

[0315] [실시예 23] 6-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (21)의 제조

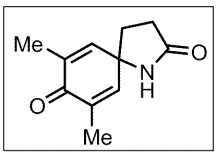
[0316] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-(4-Hydroxy-2-methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 6-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (21)을 제조하였다.

[0317] 

White solid (19 mg, 99%); m.p. 179-181℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 180.0, 177.1, 150.8, 150.0, 127.9, 116.7, 59.1, 55.2, 33.6, 29.7; IR (cm^{-1}) 3144, 3067, 2875, 1664, 1224, 855, 511; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO_3$ $[M]^+$: 193.0739, found: 193.0741.

[0318] [실시예 24] 7,9-Dimethyl-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (22)의 제조

[0319] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 7,9-Dimethyl-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (22)을 제조하였다.

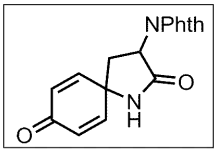
[0320] 

White solid (18 mg, 93%); m.p. 183-185℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 2.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz,

$CDCl_3$) δ 186.0, 177.7, 144.6, 135.2, 57.7, 32.6, 29.8, 16.0; IR (cm^{-1}) 3194, 2946, 1634, 1341, 902, 761; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{11}H_{13}NO_2$ $[M]^+$: 191.0946, found: 191.0948.

[0321] [실시예 25] 3-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (23)의 제조

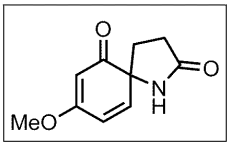
[0322] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 2-{2-(4-Hydroxyphenyl)-1-(5-oxo-1,4,2-dioxazol-3-yl)ethyl}isoindoline-1,3-dione (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 3-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-1-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (23)을 제조하였다.

[0323] 

White solid (28 mg, 91%); m.p. 260-262℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 2H), 7.19-7.06 (m, 1H), 7.06-6.88 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.37-6.20 (m, 2H), 5.17 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 184.2, 171.5, 167.4, 149.3, 148.4, 134.7, 131.8, 129.7, 128.8, 123.9, 54.7, 48.3, 35.8; IR (cm^{-1}) 3353, 1703, 1391, 1117, 860, 714; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{17}H_{12}N_2O_4$ $[M]^+$: 308.0797, found: 308.0801.

[0324] [실시예 26] 8-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-7,9-diene-2,6-dione (24)의 제조

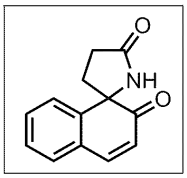
[0325] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-(2-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 8-Methoxy-1-azaspiro[4.5]deca-7,9-diene-2,6-dione (24)을 제조하였다.

[0326] 

White solid (19 mg, 99%); m.p. 127-129℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.19-6.07 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 199.7, 179.6, 170.7, 143.5, 123.1, 97.8, 64.3, 56.3, 32.4, 28.5; IR (cm^{-1}) 3210, 1673, 1572, 1412, 1206, 995, 633; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{11}NO_3$ $[M]^+$: 193.0739, found: 193.0741.

[0327] [실시예 27] 2*H*-Spiro[naphthalene-1,2'-pyrrolidine]-2,5'-dione (25)의 제조

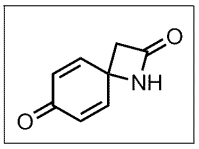
[0328] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-{2-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)ethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 2*H*-Spiro[naphthalene-1,2'-pyrrolidine]-2,5'-dione (25)을 제조하였다.

[0329] 

White solid (21 mg, 99%); m.p. 216-218℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 200.4, 179.3, 145.4, 143.4, 131.1, 130.1, 129.7, 128.8, 125.6, 123.5, 68.8, 36.7, 28.3; IR (cm^{-1}) 3167, 3070, 2922, 1672, 1353, 1086, 751; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{13}H_{11}NO_2$ $[M]^+$: 213.0790, found: 213.0792.

[0330] [실시예 28] 1-Azaspiro[3.5]nona-5,8-diene-2,7-dione (26)의 제조

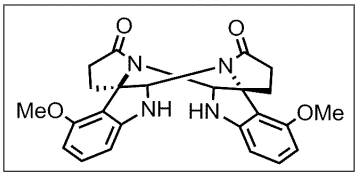
[0331] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-(4-Hydroxybenzyl)-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜 1-Azaspiro[3.5]nona-5,8-diene-2,7-dione (26)을 제조하였다.

[0332] 

White solid (9 mg, 63%); m.p. 158-160℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 6.58 - 6.12 (m, 3H), 3.26 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 184.6, 164.9, 148.2, 130.8, 51.0, 50.1; IR (cm^{-1}) 3292, 1748, 1661, 1617, 1396, 1260, 866; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_8H_7NO_2$ $[M]^+$: 149.0477, found: 149.0475.

[0333] [실시예 29] Di-spiroindoline compound A (27)의 제조

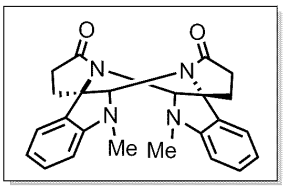
[0334] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3-{2-(4-Methoxy-1*H* -indol-3-yl)ethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜] Di-spiroindoline compound A (27)을 제조하였다.

[0335] 

Yellow solid (12 mg, 56%); m.p. 286-288℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 156.0, 150.0, 131.4, 115.0, 103.1, 101.4, 72.8, 65.8, 55.3, 34.2, 30.3; IR (cm^{-1}) 3272, 2939, 1676, 1608, 1365, 1252, 1083, 728; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{24}H_{24}N_4O_4$ $[M]^+$: 432.1798, found: 432.1801.

[0336] [실시예 30] Di-spiroindoline compound B (28)의 제조

[0337] 3-(4-Hydroxyphenethyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 대신에 3 3-{2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl}-1,4,2-dioxazol-5-one (0.1 mmol)을 출발물질로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일하게 반응시켜] Di-spiroindoline compound B (28)을 제조하였다.

[0338] 

Yellow solid (15 mg, 77%); m.p. 204-206℃; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 8H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 149.0, 130.0, 129.3, 122.1, 116.8, 105.1, 75.6, 65.4, 34.9, 30.2, 30.0; IR (cm^{-1}) 3053, 2927, 1686, 1607, 1343, 1226, 729; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{24}H_{24}N_4O_2$ $[M]^+$: 400.1899, found: 400.1899.

[0339] [비교예 3]

[0340] 실시예 3에서 촉매 A 대신 촉매 C를 사용한 것을 제외하고는 동일하게 5-Methoxyindolin-2-one를 제조하였다.

[0341] 그 결과, 5-Methoxyindolin-2-one과 7-Methoxyindolin-2-one가 각각 5% 이하로 얻어졌다.

[0342] [비교예 4]

[0343] 실시예 3에서 촉매 A 대신 촉매 D를 사용한 것을 제외하고는 동일하게 5-Methoxyindolin-2-one를 제조하였다.

[0344] 그 결과, 5-Methoxyindolin-2-one은 전혀 제조되지 않았다.

[0345] 본 발명의 실시예에 따른 락탐 화합물의 제조방법은 특정한 용매를 사용함으로써 락탐 화합물을 제조할 수 있었으나, 본 발명의 촉매와 상이한 리간드를 가지는 촉매인 촉매 C 및 촉매 D를 사용한 비교예 3 내지 4는 락탐 화합물이 제조되지 않았다.

[0346] 따라서 특정 촉매 및 특정 출발물질을 사용하는 본 발명의 락탐 화합물의 제조방법은 락탐 화합물의 제조에 매우 유용하게 사용할 수 있다.