

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0136745 (43) 공개일자 2013년12월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 39/14 (2006.01) C07C 37/11 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)	(71) 출원인 고려대학교 산학협력단 서울 성북구 안암동5가 1	
(21) 출원번호 10-2012-0060402	(72) 발명자 천철홍 경기도 오산시 운암로 45, 404동 1702호(오산동, 운암주공4단지아파트)	
(22) 출원일자 2012년06월05일 심사청구일자 2012년06월05일	이춘영 서울특별시 마포구 와우산로29라길 26 (서교동) 김라연 대전광역시 중구 당지로 45, 102동 1006호 (산성 동, 우성아파트)	
	(74) 대리인 특허법인충현	

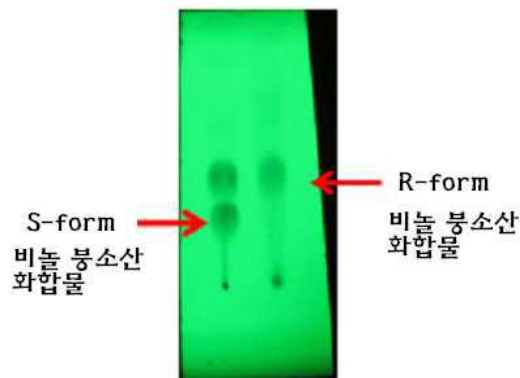
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 라세믹-비놀과 카이랄 붕소산 리간드 사이의 부분상거울상이성질체 현상을 이용한 (R)과 (S) 비놀의 분리법의 개발 및 분리된 비놀 화합물의 스즈키 반응을 통한 3,3'-위치에 치환체 도입을 통한 비놀 유도체의 개발

(57) 요약

본 발명은 라세믹 비놀 유도체에 카이랄 붕소산 리간드를 도입함으로써, 이성질체의 분리성이 향상된 카이랄 비놀 붕소산 화합물 및 이를 이용하여 제조된 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

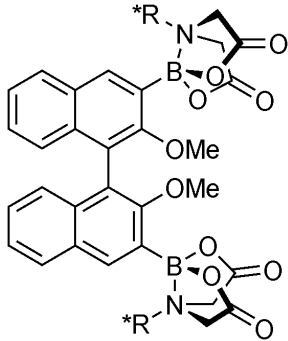


특허청구의 범위

청구항 1

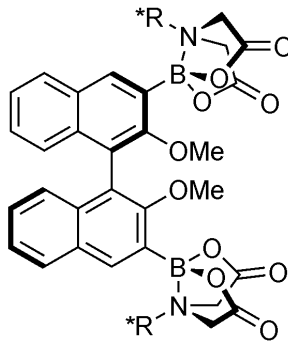
하기 화학식 1로 표현되는 카이랄 비놀 붕소산 화합물:

[화학식 1]

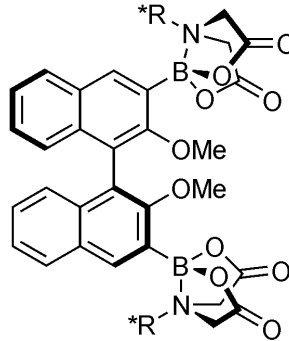


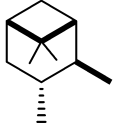
상기 화학식 1의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며;

<(R)-폼>



<(S)-폼>

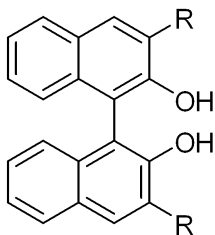


상기 화학식 1에서, *R은  이다.

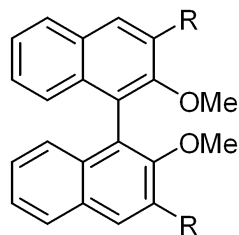
청구항 2

하기 화학식 3의 화합물을 디메틸레이션 시킴으로써 하기 화학식 2를 제조하는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 카이랄 비놀 유도체의 제조방법:

[화학식 2]



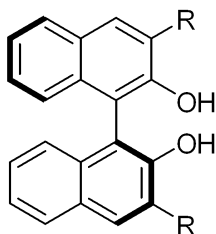
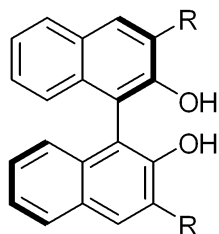
[화학식 3]



상기 화학식 2의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며;

<(R)-폼>

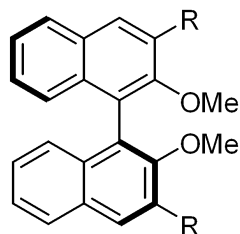
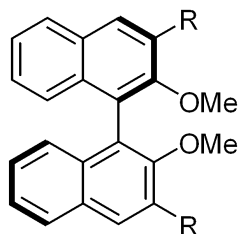
<(S)-폼>



상기 화학식 3의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있고;

<(R)-폼>

<(S)-폼>



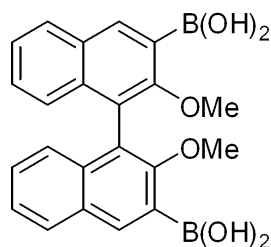
상기 화학식 2 및 3에서, R은 수소, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 알킬기, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 알콕시기, 탄소수 4 내지 18 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 아릴기일 수 있다.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물을 스즈끼 반응으로 치환시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조방법:

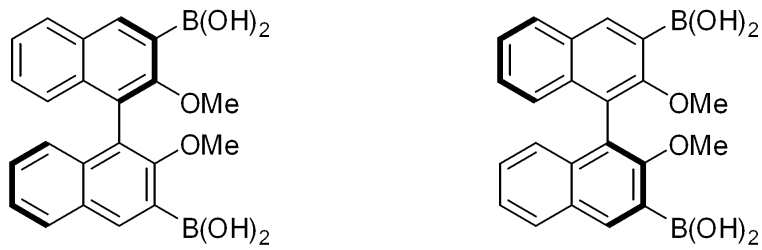
[화학식 4]



상기 화학식 4의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있다:

<(R)-폼>

<(S)-폼>

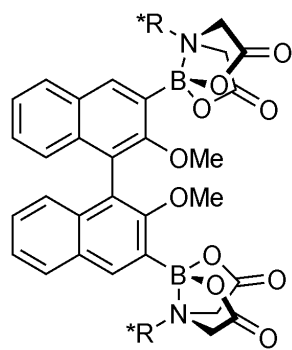


청구항 4

제 3항에 있어서,

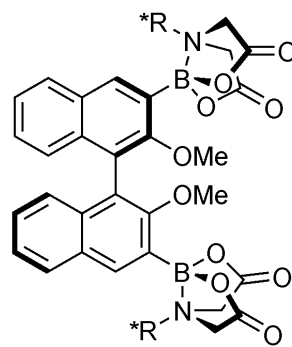
상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 1의 화합물로부터 카이랄 붕소산 리간드를 제거함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조방법:

[화학식 1]

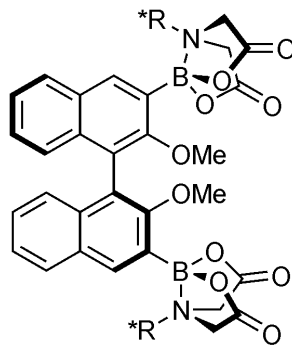


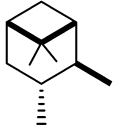
상기 화학식 1의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며;

<(R)-폼>



<(S)-폼>



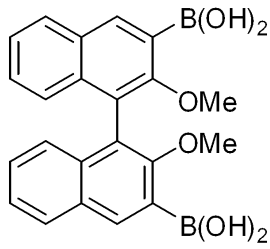
상기 화학식 1에서, *R은  이다.

청구항 5

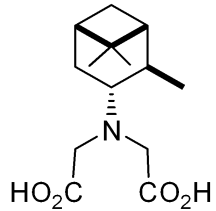
제 4항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물과 하기 카이랄 붕소산 리간드를 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조방법:

[화학식 4]

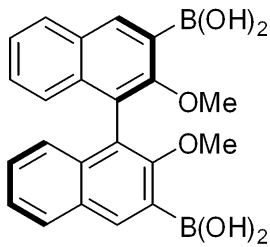


[카이랄 붕소산 리간드]

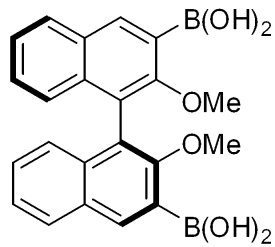


상기 화학식 4의 화합물은 (R)-폼과 (S)-폼의 라세믹 혼합물이다:

<(R)-폼>



<(S)-폼>

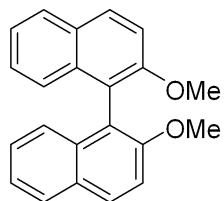


청구항 6

제 5항에 있어서,

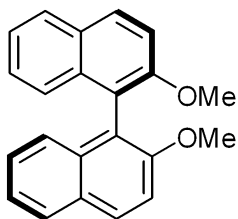
상기 화학식 4의 라세믹 혼합물은 하기 화학식 5의 화합물을 환원제를 사용하여 트리메틸보레이트와 반응시킨 후 산 처리 함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조방법:

[화학식 5]

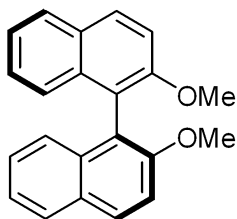


상기 화학식 5의 화합물은 (R)-폼과 (S)-폼의 라세믹 혼합물이다:

<(R)-폼>



<(S)-폼>

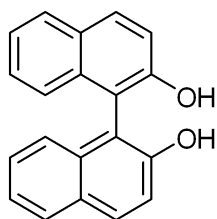


청구항 7

제 6항에 있어서,

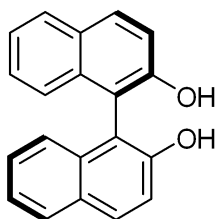
상기 화학식 5의 라세믹 혼합물은 하기 화학식 6의 화합물을 메틸레이션 시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조방법:

[화학식 6]

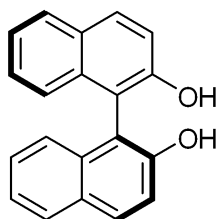


상기 화학식 6의 화합물은 (R)-폼과 (S)-폼의 라세믹 혼합물이다:

<(R)-폼>



<(S)-폼>



명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 카이랄 붕소산 리간드를 사용하여 라세믹 비놀 유도체에 부분입체이성질체를 형성시킴으로써 분리성이 향상된 치환체가 도입된 비놀 유도체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

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

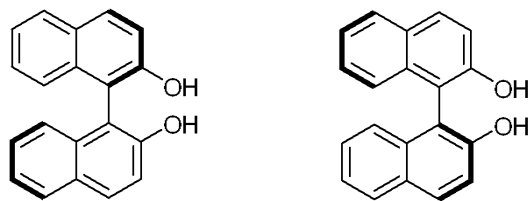
[0003] 카이랄성 분자의 한 쌍의 거울상체들은 동일한 화학적, 물리적 특성들을 가지지만 다른 카이랄성 환경에 놓이게 되면 서로 다른 활성도를 나타낸다. 특히 생체 조직의 경우, 거대 분자(micromolecule)들을 비롯한 대부분의 분자들은 카이랄성 요소를 가지고 있으며, 이러한 분자들은 생체 내 물질간의 상호작용 등 여러 반응에 있어서 근본이 되는데, 생체 내 대부분의 생물학적 기능들이 카이랄 성분들 간의 정확한 상호인식을 통해 작동하며, 한 쌍의 거울상체들은 각각 다른 물질로서 인식되어 다른 생리학적 특성을 나타나게 된다. 즉, 카이성 분자는 카이랄성 수용체에 특이적으로 결합하는 특성을 나타내며, 다른 카이랄성을 가지면 효소반응 등 생리기능이 정상적으로 작동하지 않게 된다.

[0004] 비카이랄성 신약과는 달리, 카이랄 신약의 경우, 입체선택적 순도가 화합물의 생리활성적 역할에 큰 영향을 미친다고 알려져 있다. 한 쌍의 거울상 이성질체중에서 하나의 이성질체는 큰 생리활성을 나타내어 효과적인 치료제로 작용하지만, 다른 거울상 이성질체는 생리적 활성이 없거나, 심지어 큰 독성을 지닌 경우도 있다. 세계적으로 시판되는 의약품 중 카이랄성 의약품은 50% 이상을 차지하며, 합성의 방법으로 얻어진 10% 이하의 카이랄성 의약품만이 순수한 형태로 판매되고 있으며, 대부분의 의약품은 거울상 이성질체가 반반씩 혼합되어 있는 라

세믹 상태로 판매되고 있다. 임상결과 안전한 것으로 생각되었으나, 이성질체로 인해 수십 년 후, 독성이 밝혀진 사례로 탈리도마이드, 도파, 케타민, 티몰롤, 페니실라민, 에탐부톨 등이 있으며, 이와 같은 부작용을 미연에 방지하기 위해 1980년부터 미국식품의약품안전청(FDA)에서는 "chiral drug" 이나 "chirotechnology"와 같은 용어를 만들어 카이랄 신약분야에서 개발된 신약의 광학적 순도에 대해 보다 높은 기준치를 세우고 있다.

[0005]

이러한 요구로 인해 입체화학적으로 순수한 화합물을 얻는 방법들이 많이 개발되었고, 특히 촉매량의 카이랄 화합물을 이용한 입체선택적 촉매반응 (enantioselective catalysis)을 이용한 합성의 중요성이 점점 강조되고 있다. 이와같은 입체선택적 촉매 반응의 발전은 카이랄 리간드의 개발과 병행되었다. 지금까지 많은 프리빌리지드 촉매가 개발되었고, 그 중에서 가장 많이 사용되는 화합물 중의 하나가 2,2'-디하이드록시-1,1'-바이나프탈렌 (BINOL; 비놀)이다.



(R)-BINOL

(S)-BINOL

[0006]

[0007]

비놀은 대표적인 일축 카이랄 분자로, 1873년 본 리히터에 의해 라세미체로 최초로 합성되었으며 현재까지 입체화학적으로 순수한 치환체가 도입된 비놀 유도체의 합성은 크게 두 가지 방법을 통해서 이루어져 왔다. 첫 번째 방법은 2-나프톨 유도체로부터 직접 입체선택적 짝지움 반응 (direct enantioselective coupling reaction)을 통해서 비놀 유도체를 합성하는 것이나, 상기 방법은 입체선택성이 도입되는 R기에 크게 의존할 뿐만 아니라, 3,3'-위치가 아닌 다른 위치에 치환체의 도입이 힘들다는 단점이 있고, 두 번째 방법은 카이랄 비놀의 하이드록시 그룹을 보호기로 보호하고, 치환체를 도입한 후, 탈보호시킴으로써 하이드록시 그룹을 복원하여 치환체가 도입된 비놀 유도체를 합성하는 것이나, 상기 방법은 새로운 치환체를 도입하기 위해 비교적 긴 합성 단계를 필요로 하며, 거울상 이성질체를 얻기 위해서는 4 단계의 합성 경로가 추가적으로 더 필요하다는 단점이 있으며, 출발물질로 사용되는 카이랄 비놀의 가격이 고가임으로 경제적이지 못하다 [a) Brunel, J. M. Chem. Rev. 2005, 105, 847; b) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. Chem. Rev. 2003, 103, 3155].

[0008]

따라서, 이러한 종래기술의 문제점들로 인해서, 짧은 합성 단계를 가지며, 다양한 위치에 치환기를 도입할 수 있는 카이랄 비놀 유도체를 합성할 수 있는 새로운 합성법에 대한 필요성이 절실한 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009]

본 발명이 해결하고자 하는 첫 번째 과제는 라세믹-비놀 유도체 (±)-1에 카이랄 붕소산 리간드를 도입함으로써, 이성질체의 분리성이 향상된 카이랄 비놀 붕소산 화합물을 제공하는 것이다.

[0010]

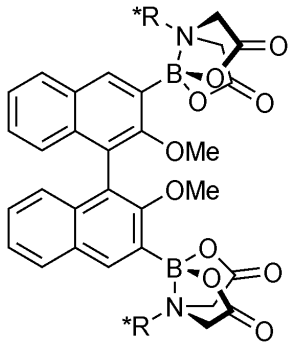
본 발명이 해결하고자 하는 두 번째 과제는 상기 카이랄 비놀 붕소산 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011]

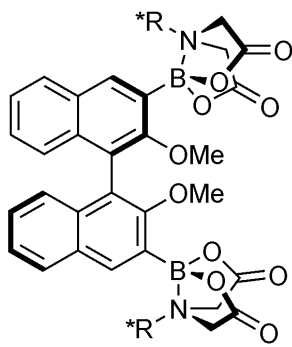
상술한 첫 번째 기술적 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표현되는 카이랄 비놀 붕소산 화합물을 제공한다:

[0012] [화학식 1]

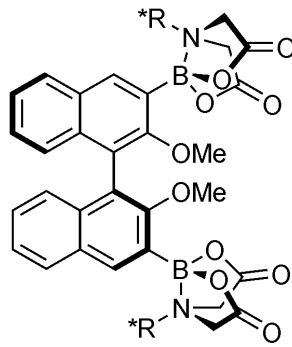


[0013]
[0014] 상기 화학식 1의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며;

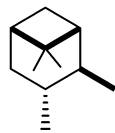
[0015] <(R)-폼>



<(S)-폼>



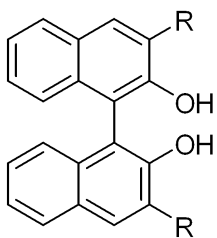
[0016]



[0017] 상기 화학식 1 에서, *R은 이다.

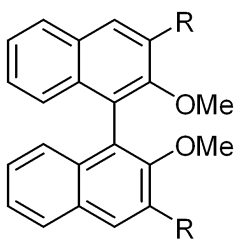
[0018] 상기 두 번째 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물을 디메틸레이션 시킴으로써 하기 화학식 2를 제조하는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 카이랄 비놀 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0019] [화학식 2]



[0020]

[0021] [화학식 3]



[0022]

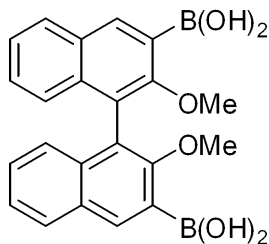
[0023] 상기 화학식 2 및 3의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며,

[0024] 상기 화학식 2 및 3에서, R은 수소, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는

알킬기, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 알콕시기, 탄소수 4 내지 18 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 아릴기일 수 있다.

[0025] 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물과 할라이드 화합물을 사용하여 유기용매 하에서 스즈키 반응으로 치환시킴으로써 제조될 수 있다:

[0026] [화학식 4]

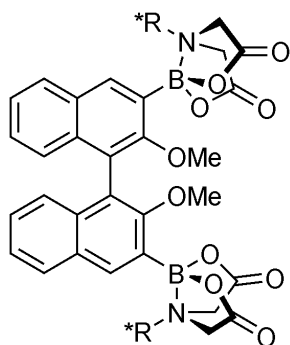


[0027]

[0028] 상기 화학식 4의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있다.

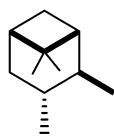
[0029] 또한, 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 1의 화합물로부터 카이랄 붕소산 리간드를 제거함으로써 제조될 수 있다:

[0030] [화학식 1]



[0031]

[0032] 상기 화학식 1의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며,

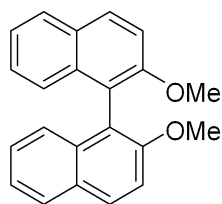


[0033] 상기 화학식 1에서, R은 이다.

[0034] 한편, 상기 화학식 1의 화합물은 라세믹 혼합물 상태의 상기 화학식 4의 화합물을 카이랄 붕소산 리간드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0035] 또한, 라세믹 혼합물 상태의 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 5의 화합물을 환원제를 사용하여 트리메틸보레이트와 반응시킨 후 산처리 함으로써 제조될 수 있다:

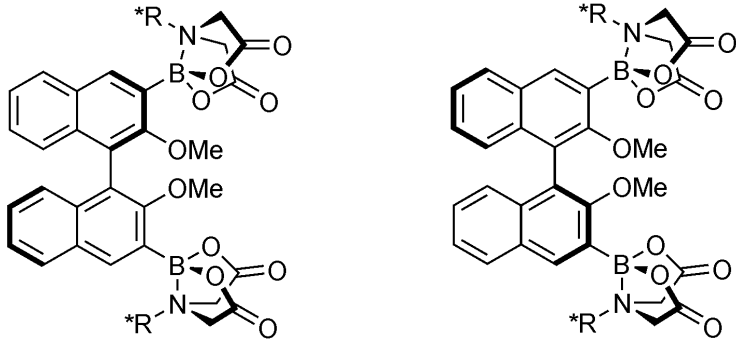
[0036] [화학식 5]



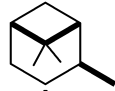
[0037]

[0038] 상기 화학식 5의 화합물은 (R)-폼과 (S)-폼의 라세믹 혼합물이다.

[0039] 또한 상기 화학식 5의 화합물은 하기 화학식 6의 화합물을 메틸레이션 시킴으로써 제조될 수 있다:



[0050]



[0051]

상기 화학식 1 에서, *R은  이다.

[0052]

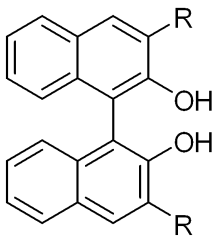
본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 도 1에 나타난 바와 같이 헥산:에틸아세테이트=10:1 용매시스템을 사용하여 얇은막 크로마토그래피로 반응을 확인하였을 때 (R)-폼과 (S)-폼의 분리성이 향상된 것을 알 수 있으며, 따라서 라세믹 상태의 비놀 화합물을 효과적으로 (R)-폼과 (S)-폼으로 분리할 수 있다.

[0053]

또한, 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물을 디메틸레이션 시킴으로써 하기 화학식 2를 제조하는 것을 특징으로 하는 치환체가 도입된 카이랄 비놀 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0054]

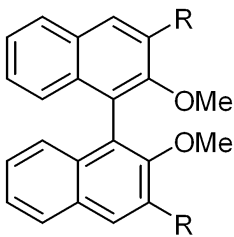
[화학식 2]



[0055]

[0056]

[화학식 3]



[0057]

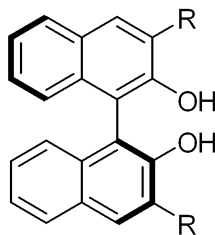
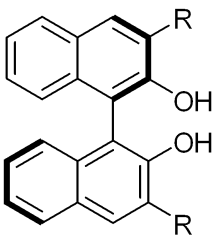
[0058]

상기 화학식 2의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며;

[0059]

<(R)-폼>

<(S)-폼>



[0060]

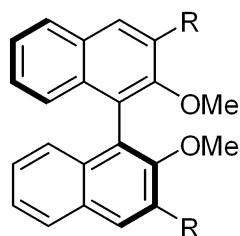
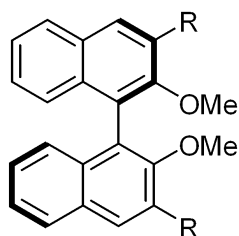
[0061]

상기 화학식 3의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있고;

[0062]

<(R)-폼>

<(S)-폼>



[0063]

[0064]

상기 화학식 2 및 3에서, R은 수소, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 알킬기, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 알콕시기, 탄소수 4 내지 18 개의 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 탄소사슬을 포함하는 아릴기일 수 있으며,

[0065]

상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 3의 화합물을 보론트리브로마이드를 사용하여 유기용매하에서 디메틸레이션 시킴으로써 제조될 수 있고,

[0066]

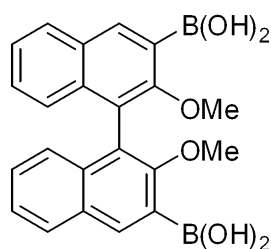
상기 유기용매는 N,N-디메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드를 포함하는 군 중에서 선택될 수 있으며, 메틸렌클로라이드가 좀더 바람직하나 이에 제한되지는 않는다.

[0067]

또한, 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물과 할라이드 화합물을 사용하여 유기용매 하에서 스즈끼 반응으로 치환시킴으로써 제조될 수 있다:

[0068]

[화학식 4]



[0069]

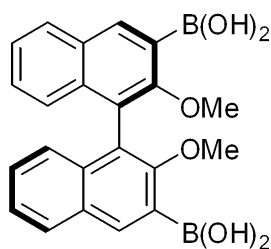
[0070]

상기 화학식 4의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며;

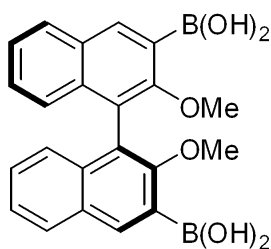
[0071]

<(R)-폼>

<(S)-폼>



[0072]



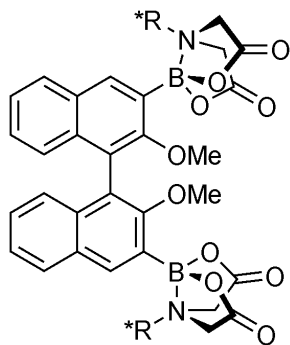
[0073]

상기 스즈끼 결합 반응에는 Pd(PPh₃)₄ 등의 팔라듐을 포함하는 촉매를 사용할 수 있고, 상기 유기용매는 N,N-디메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산을 포함하는 군 중에서 선택될 수 있으나 이에 한정되지는 않으며, 물을 첨가하여 사용할 수도 있으며, 상기 반응은 50 내지 200 °C 온도 범위에서 환류 교반 시킴으로써 제조될 수 있다.

[0074]

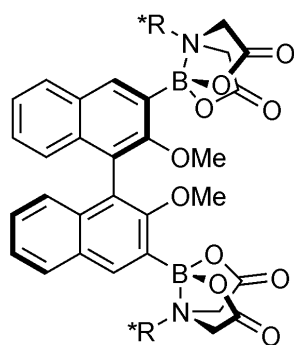
또한, 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 1의 화합물로부터 유기용매 하에서 베이스를 사용하여 카이랄 붕소산 리간드를 제거함으로써 제조될 수 있으며, 상기 베이스로는 NaOH, KOH를 사용할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다:

[0075] [화학식 1]

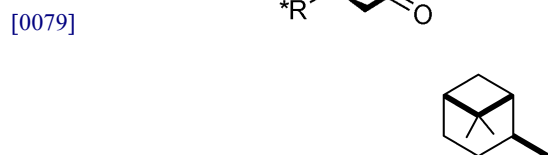
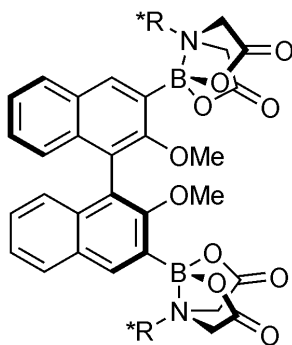


[0076] [0077] 상기 화학식 1의 화합물은 (R)-폼 또는 (S)-폼 일 수 있으며;

[0078] <(R)-폼>



<(S)-폼>

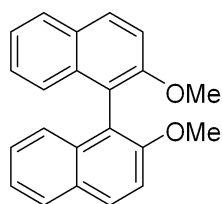


[0080] 상기 화학식 1에서, R은 이다.

[0081] 한편, 상기 화학식 1의 화합물은 라세믹 혼합물 상태의 상기 화학식 4의 화합물을 카이랄 붕소산 리간드와 반응 시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 화학식 1의 화합물은 카이랄 붕소산 리간드의 부분입체이성질성으로 인하여 분리성이 향상되어 (R)-폼과 (S)-폼을 Hex:EA=10:1 조건 하의 컬럼크로마토그래피 상에서 쉽게 분리할 수 있으나, 이에 한정되지는 않으며, 상기 카이랄 붕소산 리간드는 피넨-유도체 이미노디아세트 산 (Pinene-Derived Iminodiacetic Acid; PIDA)일 수 있다.

[0082] 또한, 라세믹 혼합물 상태의 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 5의 화합물을 환원제를 사용하여 트리메틸 보레이트와 반응시킨 후 산처리 함으로써 제조될 수 있다:

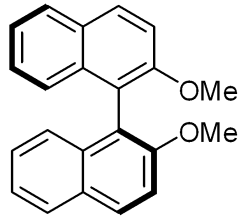
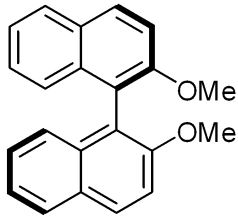
[0083] [화학식 5]



[0084] [0085] 상기 화학식 5의 화합물은 (R)-폼과 (S)-폼의 라세믹 혼합물이다:

[0086] <(R)-폼>

<(S)-폼>

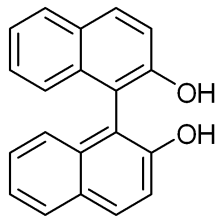


[0087]

[0088] 상기 환원제로는 부틸리튬(BuLi), 리튬하이드라이드(LiH), 리튬알루미늄하이드라이드(LiAlH₄)로 구성되는 군 중에서 선택되는 어느 하나 일수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

[0089] 또한 상기 화학식 5의 화합물은 하기 화학식 6의 화합물을 메틸레이션 시킴으로써 제조될 수 있다:

[0090] [화학식 6]

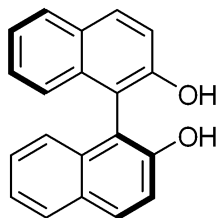
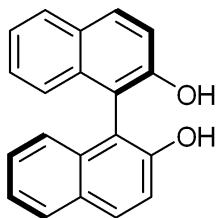


[0091]

[0092] 상기 화학식 6의 화합물은 (R)-폼과 (S)-폼의 라세믹 혼합물이다:

[0093] <(R)-폼>

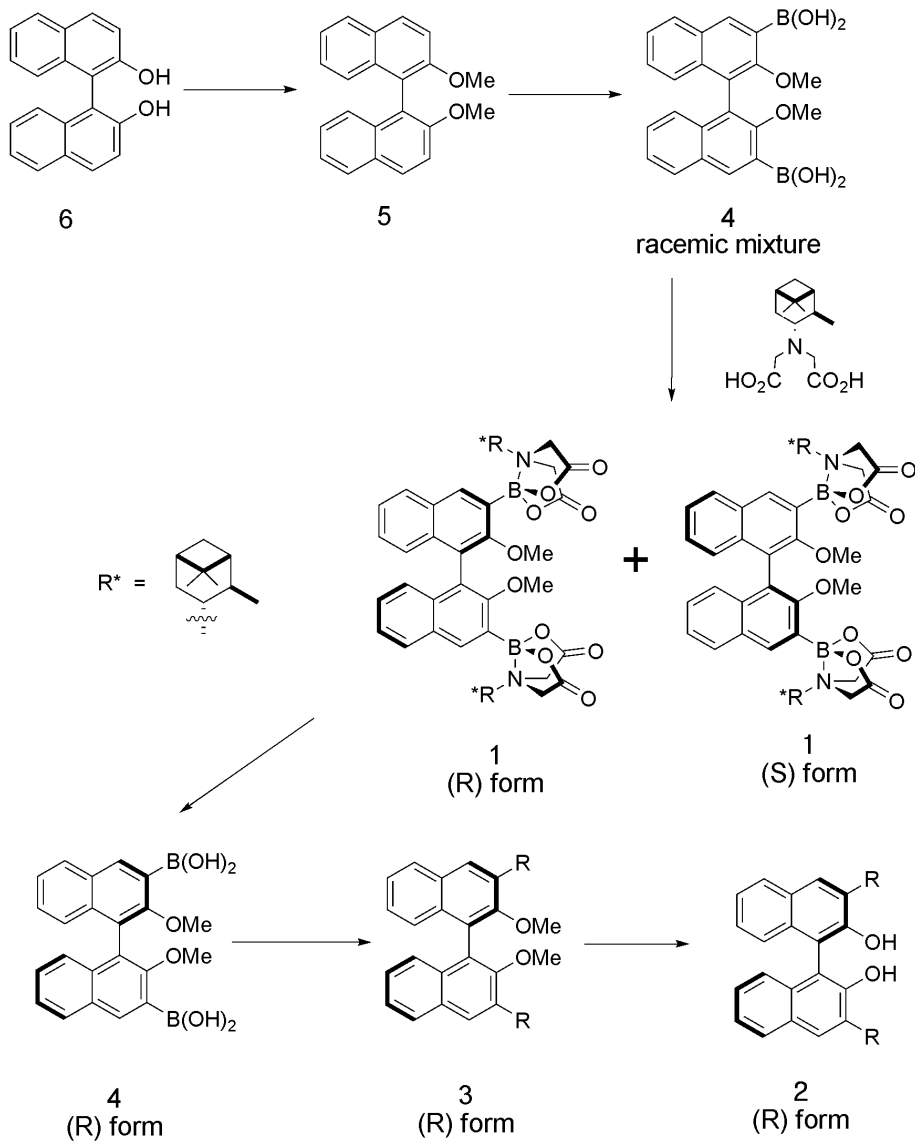
<(S)-폼>



[0094]

[0095] 참고로, 하기 반응식 1에는 화학식 6의 화합물로부터 화학식 2의 화합물을 제조하는 예시적인 개략 반응도를 나타내었다.

[0096] [반응식 1]

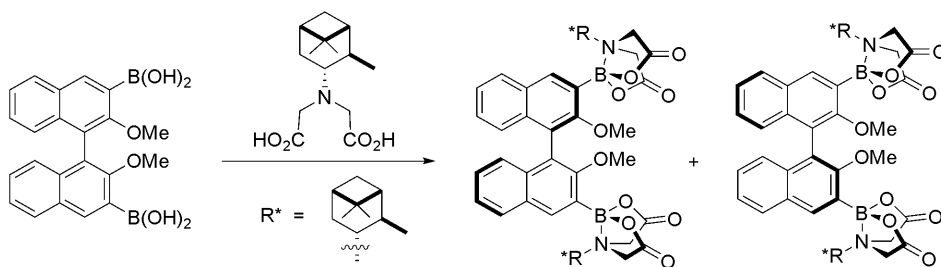


[0097]

[0098] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0099] 실시예.

[0100] 실시예 1. 카이랄 붕소산 비늘 화합물의 제조 [화학식 1]



[0101]

[0102] 2구 플라스크에 (±)-3,3'-비스(디하이드록시보란)-2,2'-디메톡시-1,1'-디나프틸 (0.162 g, 0.402 mmol), PIDA

(0.325 g, 1.206 mmol), 톨루엔 (10 mL)와 DMSO (1 mL)을 넣은 후 딥-스탁 트랩을 설치하고 그 위에 컨테서를 연결한 다음 110 °C에서 10 시간 동안 환류 교반한다. 반응 종료 후, 상온으로 식힌 다음 회전증발농축기를 이용하여 용매를 제거한다. 잔류물을 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출하고 얻은 유기층을 무수 MgSO_4 를 첨가하여 남아있는 물을 제거시키고, 여과하였다. 여과액을 회전증발농축기를 이용하여 용매를 제거한 후 실리카겔을 이용하여 전개액으로 헥산:에틸아세테이트=10:1 용매를 사용하여 컬럼크로마토그래피 방법으로 분리한다. 분리 후, 회전증발농축기를 이용하여 용매를 제거하고 진공상태에서 건조하여 하얀색 고체의 (R)-폼 화합물 (R)-Binol-PIDA (0.106 g) 와 (S)-form 화합물 (S)-Binol-PIDA (0.097 g)을 얻었다. 이때 각각의 수율은 44.4 %와 40.65 % 였다.

[0103] (R)-Binol-PIDA ; yield : 44.4 %

[0104] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) : 8.36 (s, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.20 (t, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.56-4.06 (m, 8H), 3.68 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.29 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 8H), 1.20 (d, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.00 (d, 2H), 0.76 (s, 6H)

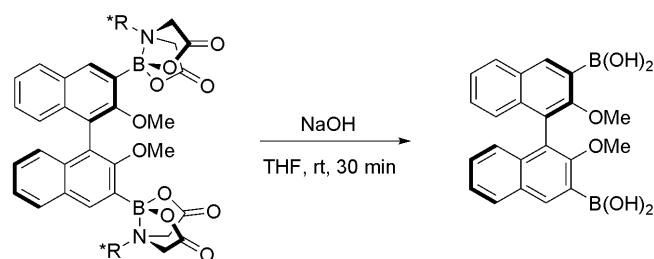
[0105] HRMS : calcd for 868.62, found 868.5

[0106] (S)-Binol-PIDA ; yield : 40.6 %

[0107] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) : 8.35 (s, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.31 (t, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.57-3.91 (m, 8H), 3.65 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.39 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.77 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.17 (d, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.00 (d, 2H), 0.59 (s, 6H)

[0108] HRMS : calcd for 868.62, found 868.5

[0109] 실시예 2. 카이랄 붕소산 리간드(PIDA)의 제거 ([화합식 4] (R)-form)

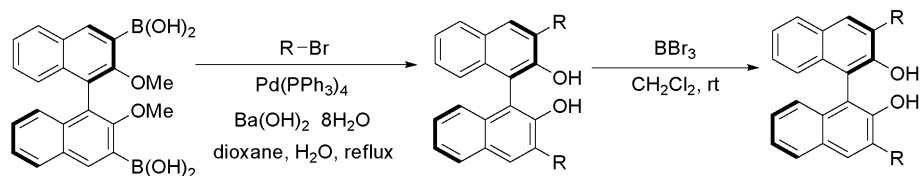


[0110]

[0111] 2구 플라스크에 화합물 2 (0.100g; 0.157 mmol)을 넣고 5 mL THF에 녹인 다음, 1.0 M NaOH 수용액 (0.5 mL) 가 하고, 혼합 용액을 실온에서 30 분 동안 교반 시키고, 반응물이 다 소비된 후, 회전증발농축기를 이용하여 용매를 제거한다. 잔류물을 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출하고 얻은 유기층을 무수 MgSO_4 를 첨가하여 남아있는 물을 제거시키고, 여과하였다. 여과액을 회전증발농축기를 이용하여 용매를 제거한 후 실리카겔을 이용하여 전개액으로 헥산:에틸아세테이트=2:1 용매를 사용하여 컬럼크로마토그래피 방법으로 분리한다. 분리 후, 회전증발농축기를 이용하여 용매를 제거하고 진공상태에서 건조하여 하얀색 고체 (R)-3,3'-비스(디하이드록시보란)-2,2'-디메톡시-1,1'-디나프틸을 얻었다 (60.0 mg, 95 % 수율)

[0112] ^1H NMR (acetone-d_6) : δ 3.42 (s, 6H), 7.12(dd, 2 H), 7.35 (td, 2H), 7.47 (td, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.56 (s, 2H)

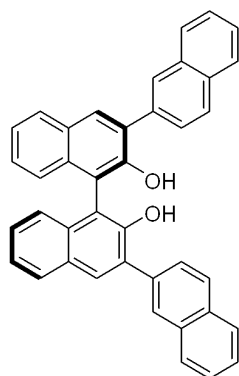
[0113] 실시예 3. 치환체가 도입된 비놀 유도체의 제조 ([화학식 2] (R)-form)



[0114]

[0115] 50 ml 2구 플라스크에 (R)-3,3'-비스(2-하이드록시보란)-2,2'-디메톡시-1,1'-디나프틸 (0.8g, 2 mmol), Ba(OH)₂ · 8H₂O (1.83g, 5.8mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.13g, 0.11mmol)을 넣고 질소로 충전을 한 다음, 1,4 Dioxane (13.5ml), H₂O (4.5ml)와 R-Br (6.3mmol) 을 넣고 100 내지 110 °C 에서 24 시간 동안 환류시킨다. 반응 종료 후, 메틸렌 클로라이드 (75ml) 와 1M HCl (100ml)로 추출하고 얻은 유기층을 무수 MgSO₄를 첨가하여 남아있는 물을 제거시키고, 여과한 후, 회전증발농축기를 이용하여 농축시켰다. 투명한 오일상태의 혼합물을 0℃ 에서 메틸렌클로라이드 (75ml)에 용해시킨 다음, BBr₃ (1.1ml) 를 10분에 걸쳐 천천히 넣어주고, 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 종료 후, 0℃에서 H₂O (150ml)를 넣은 다음, 추출하고, 얻은 유기층을 무수 MgSO₄를 첨가하여 남아있는 물을 제거시키고, 농축시켜 컬럼크로마토그래피 방법으로 분리하였다.

[0116] 실시예 3.1. (R)-3,3'-비스(2-나프틸)-2,2'-디하이드록시-1,1'-바이나프틸

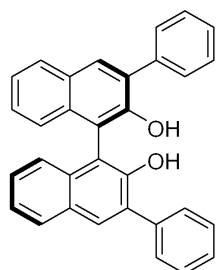


[0117]

[0118] 실시예 3의 합성방법으로 R-Br에 2-브로모나프탈렌을 사용하여 목적화합물 265 mg 을 얻었다.(수율: 25 %)

[0119] ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.47 (s, 2H), 7.36~7.54 (m, 10H), 7.87~7.98 (m, 10H), 8.15(s, 2H), 8.22(s, 2H)

[0120] 실시예 3.2. (R)-3,3'-디페닐-2,2'-디하이드록시-1,1'-바이나프틸

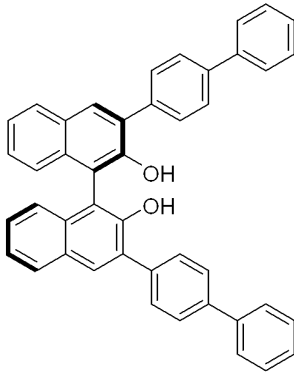


[0121]

[0122] 실시예 3의 합성방법으로 R-Br에 브로모벤젠을 사용하여 목적화합물 474 mg 을 얻었다.(수율: 54 %)

[0123] ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.36 (s, 2H), 7.22~7.52 (m, 12H), 7.91 (d, 2H), 8.03 (s, 2H)

[0124] 실시예 3.3 (R)-3,3'-비스(2-바이페닐)-2,2'-디하이드록시-1,1'-바이나프틸



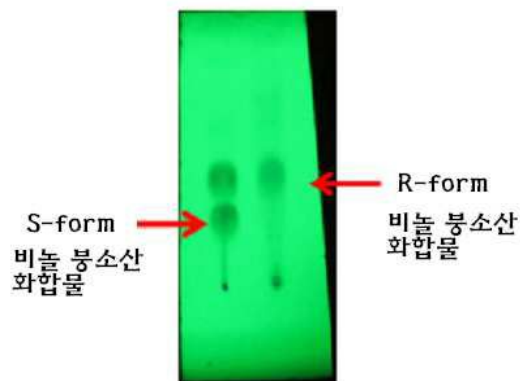
[0125]

[0126] 실시예 3의 합성방법으로 R-Br에 4-브로모바이페닐을 사용하여 목적화합물 260 mg 을 얻었다.(수율: 22 %)

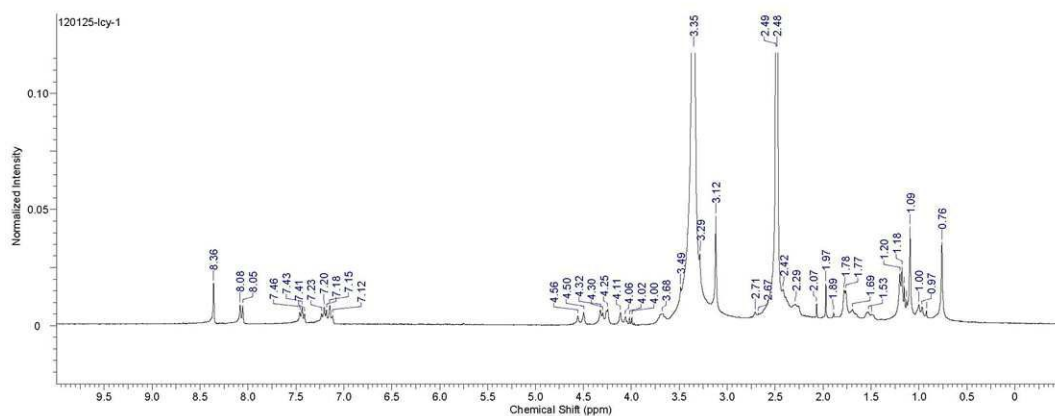
[0127] ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.42 (s, 2H), 7.35~7.48 (m, 12H), 7.66 (d, 4H), 7.75 (d, 4H), 7.86 (d, 4H), 7.97 (d, 2H), 8.11 (s, 2H)

도면

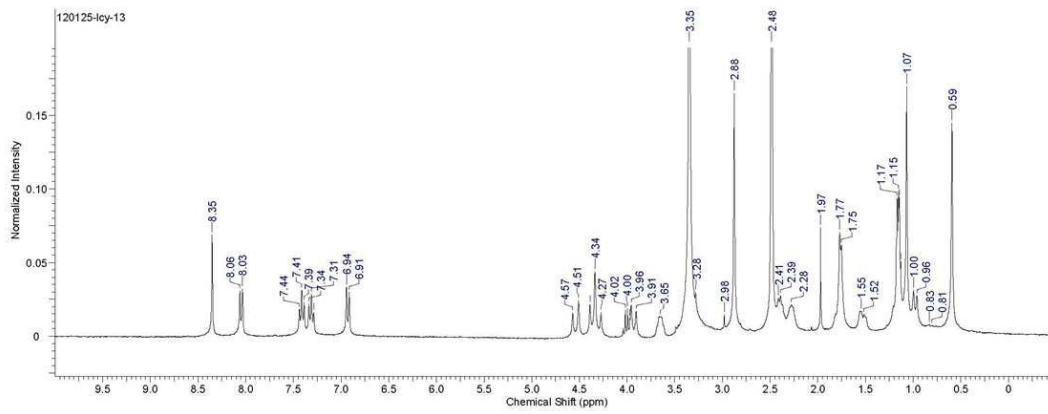
도면1



도면2



도면3



도면4

