



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월20일

(11) 등록번호 10-2732899

(24) 등록일자 2024년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 209/26 (2006.01) C07C 45/44 (2006.01)
C07C 45/54 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 209/26 (2013.01)
C07C 45/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014790
(22) 출원일자(국제) 2018년11월14일
심사청구일자 2021년11월10일
(85) 번역문제출일자 2020년05월22일
(65) 공개번호 10-2020-0083995
(43) 공개일자 2020년07월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/081257
(87) 국제공개번호 WO 2019/096860
국제공개일자 2019년05월23일
(30) 우선권주장
201711041030 2017년11월16일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015178846 A1
KR1020160029089 A
KR1020060114395 A
KR1020060092257 A

(73) 특허권자
신젠타 크롭 프로텍션 아게
스위스 바젤 로젠탈슈트라쎄 67 (우: 4058)
(72) 발명자
두메우니어, 라파엘
스위스 4332 슈타인 샤프하우저슈트라쎄 신젠타
크롭 프로텍션 아게
스메즈칼, 토마스
스위스 4332 슈타인 샤프하우저슈트라쎄 신젠타
크롭 프로텍션 아게
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 박종훈

(54) 발명의 명칭 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민 및 아미드를 제조하기 위한 공정

(57) 요약

본 발명은 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민 및 아미드를 제조하기 위한 공정에 관한 것으로, 상기 공정은 (a) 사이클로프로필카르보니트릴을 사이클로프로필카르브알데하이드에 반응시키고, (b) 사이클로부탄온에 추가로 반응시키거나 (d') 엔아미드에 추가로 반응시키고, (c) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민에 추가로 반응시키거나 (d) 엔아미드 및 (e) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부틸아미드에 추가로 반응시켜 (f) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민을 수득하고, (g) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아미드에 추가로 반응시킴으로써 이루어진다.

(52) CPC특허분류

C07C 45/54 (2013.01)

C07B 2200/07 (2013.01)

C07C 2601/02 (2017.05)

C07C 2601/04 (2017.05)

(72) 발명자

미스라, 브리즈난단, 프렘나스

인도 403 110 고아 일라스 콜럼 신젠타 바이오사이
언시스 프라이버트 리미티드 산타 모니카 워크스

고팔사무티람, 비자야고팔, 라만

인도 403 110 고아 일라스 콜럼 신젠타 바이오사이
언시스 프라이버트 리미티드 산타 모니카 워크스

고디네우, 에두아르

스위스 4332 슈타인 샤프하우저슈트라쎄 신젠타 크
롭 프로텍션 아게

오 ' 설리반, 앤서니, 코넬리우스

스위스 4332 슈타인 샤프하우저슈트라쎄 신젠타 크
롭 프로텍션 아게

명세서

청구범위

청구항 1

거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아미드를 제조하기 위한 공정으로서,

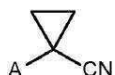
(a) 화학식 I의 화합물의 니트릴 모이어티를 알데하이드로 환원시키는 단계로서, H_2 및 금속 촉매를 적용하여 상응하는 중간체 이민에 대한 부분 수소첨가 이후 상기 화학식 II의 화합물로의 후속적인 가수분해를 통해 상기 화학식 I의 화합물의 니트릴 모이어티의 환원이 실시되는 단계;

(b) 이어서 루이스산의 존재 하에 상기 화학식 II의 화합물을 반응시켜 화학식 III의 화합물을 수득하는 단계; 및

(c) 키랄 전이 금속 촉매의 존재 하에 화학식 III의 화합물을 암모늄염 및 H_2 와 반응시켜 화학식 IV의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 아민을 수득하는 단계를 포함하며,

화학식 VII의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 아미드를 형성하기 위해 상기 화학식 IV의 아민을 화학식 X의 화합물과 추가로 반응시키는 단계를 포함하는 것인, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아미드를 제조하기 위한 공정:

[화학식 I]

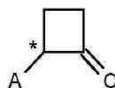


(상기 식에서, A는 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐 및 C_3-C_7 -사이클로알킬로부터 선택되며, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐 및 C_3-C_7 -사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_1-C_6 -알킬설퍼닐, C_1-C_6 -할로알킬설퍼닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -할로알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설폰닐, C_1-C_6 -할로알킬설폰닐, C_2-C_6 -할로알케닐 및 C_2-C_6 -할로알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨)

[화학식 II]

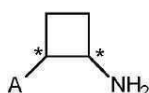


[화학식 III]



(상기 식에서, *는 입체중심을 나타냄)

[화학식 IV]



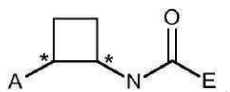
(상기 식에서, *는 입체중심을 나타냄)

[화학식 X]



(상기 식에서, Y는 OH, OR 및 할로젠으로부터 선택되는 이탈기이고, R은 C₁-C₆-알킬이고, E는 아릴, 헤테로아릴, 수소, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬로부터 선택되며, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₁-C₆-알킬설폰닐, C₁-C₆-할로알킬설폰닐, C₂-C₆-할로알케닐 및 C₂-C₆-할로알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨)

[화학식 VII]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 A 및 E는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이때 상기 아릴 및 헤테로아릴은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시 및 C₁-C₆-할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 것인 공정.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 A는 페닐이고, 상기 E는 헤테로아릴이며, 이때 상기 페닐 및 헤테로아릴은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시 및 C₁-C₆-할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 것인 공정.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (b)에서는 AlCl₃ 및 GaCl₃으로부터 선택되는 루이스산의 존재 하에 상기 화학식 II의 화합물을 반응시키는 것인 공정.

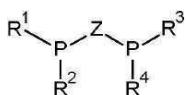
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 단계 (b)에서는 상기 화학식 II의 화합물 대비 1.0몰 내지 1.5몰 당량의 AlCl₃ 또는 GaCl₃을 첨가하는 것인 공정.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 단계 (c)에서의 상기 키랄 전이 금속 촉매는 Ru, Rh, Ir 및 Pd로부터 선택되는 전이 금속 및 일반 화학식 VIII의 이좌배위자 인광체(bidentate phosphor)를 갖는 키랄 리간드를 포함하는 것인 공정:

[일반 화학식 VIII]



(상기 식에서, Z는 연결기이고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆-알킬 및 C₁-C₆-사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 치환되어 있지 않거나, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨).

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 연결기인 Z는 (R 및 S)-1,1'-비나프틸, (R 및 S)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔, (R 및 S)-2,2',6,6'-테트라메톡시-3,3'-비피리딘, (R 및 S)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐, (R 및 S)-4,4',6,6'-테트라메톡시-1,1'-비페닐, 2,2'-비스-[(R)-cx-(디메틸아미노)벤질]페로센, 페로세닐메틸, 페로센, 벤젠 및 에틸로부터 선택되는 것인 공정.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 키랄 리간드는,

(R)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸,

(R)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸,

(R)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸,

(R)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

(R)-5,5'-비스(디[3,5-크실릴]포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

(R)-5,5'-비스[디(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

(S)-1,13-비스(디페닐포스피노)-7,8-디하이드로-6H-디벤조[f,h][1,5]다이옥신,

(R)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디(3,5-크실릴)포스피노)-3,3'-비피리딘,

(R)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,

(R)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-4,4',6,6'-테트라메톡시-1,1'-비페닐,

(R)-6,6'-비스(디페닐포스피노)-2,2',3,3'-테트라하이드로-5,5'-비-1,4-벤조다이옥신,

(R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,

(R)-(+)-2,2'-비스(디-3,5-크실릴포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,

(R)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-2,2,2',2'-테트라플루오로-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

(S)-1-[(S)-1-[디(3,5-크실릴)포스피노]에틸]-2-[2-[디(3,5-크실릴)포스피노]페닐]페로센, 및

(S)-1-[(S)-1-[비스[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노]에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센으로부터 선택되는 것인 공정.

청구항 9

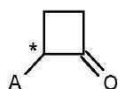
제6항에 있어서, 상기 키랄 전이 금속 촉매는 $[\text{RuCl}(\textit{p}\text{-시멘})((\text{S})\text{-DM-SEGPHOS})]\text{Cl}$, $[\text{RuCl}(\textit{p}\text{-시멘})((\text{R})\text{-DM-SEGPHOS})]\text{Cl}$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{S})\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-binap}]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{S})\text{-binap}]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-xylbinap}]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{S})\text{-xylbinap}]$, $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{R},\text{R})\text{-dpen}]$ 및 $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S},\text{S})\text{-dpen}]$ 으로부터 선택되는 것인 공정.

청구항 10

화학식 III의 화합물을 제조하기 위한 공정으로서,

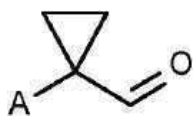
화학식 II의 화합물을 루이스산과 반응시키는 단계를 포함하는 것인, 화학식 III의 화합물을 제조하기 위한 공정:

[화학식 III]



(상기 식에서, A는 제1항에 정의된 바와 같고, *는 입체중심을 나타냄)

[화학식 II]

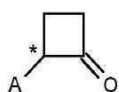


청구항 11

화학식 III의 화합물을 제조하기 위한 공정으로서,

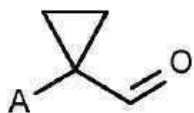
화학식 II의 화합물을 AlCl_3 및 GaCl_3 으로부터 선택되는 루이스산과 반응시키는 단계를 포함하는 것인, 화학식 III의 화합물을 제조하기 위한 공정:

[화학식 III]



(상기 식에서, A는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, *는 입체중심을 나타냄)

[화학식 II]



청구항 12

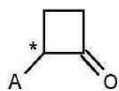
제11항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물 대비 1.0몰 내지 1.5몰 당량의 AlCl_3 또는 GaCl_3 를 첨가하는 것인 공정.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 화학식 III의 화합물은 키랄 전이 금속 촉매의 존재 하에 암모늄염 및 H_2 와 추가로 반응하여 화학식 IV의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 아민을 수득하고,

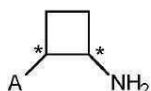
상기 화학식 IV의 아민은 화학식 VII의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 아마이드를 형성하기 위해 화학식 X의 화합물과 추가로 반응하는 것인 공정:

[화학식 III]



(상기 식에서, A는 제1항에 정의된 바와 같고, *는 입체중심을 나타냄)

[화학식 IV]



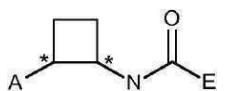
(상기 식에서, *는 입체중심을 나타냄)

[화학식 X]



(상기 식에서, Y는 OH, OR 및 할로겐으로부터 선택되는 이탈기이고, R은 C₁-C₆-알킬이고, E는 아릴, 헤테로아릴, 수소, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬로부터 선택되며, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나, 할로겐, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₂-C₆-할로알케닐 및 C₂-C₆-할로알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨)

[화학식 VII]



청구항 14

제13항에 있어서, 상기 키랄 전이 금속 촉매는 제6항에서 정의된 바와 같은 것인 공정.

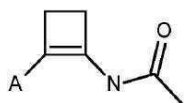
청구항 15

화학식 V의 화합물을 제조하기 위한 공정으로서,

AlCl₃ 및 GaCl₃으로부터 선택되는 루이스산의 존재 하에 화학식 II의 화합물을 반응시켜 화학식 III의 화합물을 수득하는 단계; 및

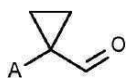
상기 화학식 III의 화합물을 아세토니트릴 및 첨가제와 추가로 반응시키는 단계로서, 상기 첨가제는 아실 염화물, 무수물 또는 에스테르로부터 선택되는 단계를 포함하는 것인, 화학식 V의 화합물을 제조하기 위한 공정:

[화학식 V]

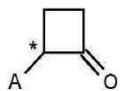


(상기 식에서, A는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같음)

[화학식 II]



[화학식 III]



청구항 16

제1항에 있어서, 화학식 (X) 중 Y는 클로로기인 공정.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (b)에서는 AlCl₃의 존재 하에 상기 화학식 II의 화합물을 반응시키는 것인 공정.

청구항 18

제6항에 있어서, 전이 금속은 Ru인 공정.

청구항 19

제6항에 있어서, 연결기 Z는 (R 및 S)-1,1'-비나프틸인 공정.

청구항 20

제11항에 있어서, 루이스산은 $AlCl_3$ 인 공정.

청구항 21

제13항에 있어서, 화학식 (X) 중 Y는 클로로기인 공정.

청구항 22

제15항에 있어서, 루이스산은 $AlCl_3$ 인 공정.

청구항 23

제15항에 있어서, 상기 첨가제는 염화아세틸, 이소프로페닐 아세테이트, 4-메톡시벤조일 클로라이드 및 *p*-아니스산 무수물로부터 선택되는 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민 및 아미드를 제조하기 위한 공정에 관한 것으로, 상기 공정은 (a) 사이클로프로필카르보니트릴을 사이클로프로필카르보알데하이드에 반응시키고, (b) 사이클로부탄온에 추가로 반응시키거나 (d') 엔아미드에 추가로 반응시키고, (c) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민에 추가로 반응시키거나 (d) 엔아미드 및 (e) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄아미드에 추가로 반응시켜 (f) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민을 수득하고, (g) 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아미드에 추가로 반응시킴으로써 이루어진다.

[0002] 본 발명은 하기 반응식 1에 따라 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민 및 아미드를 제조하기 위한 공정에 관한 것이다.

배경 기술

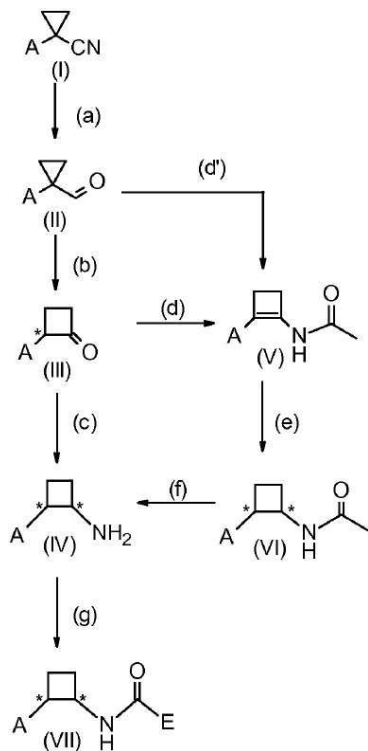
[0003] 반응식 1의 화학식 VII의 화합물의 제조 방법은 W02013/143811 및 W02015/003951에 기술되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 개선된 방법, 특히 방법의 단계 (a), 단계 (b), 단계 (c), 단계 (d), 단계 (d'), 단계 (e), 단계 (f) 및 단계 (g)에 관한 것이다:

[0005] [반응식 1]



[0006]

[0007]

상기 식에서, A는 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬로부터 선택되며, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₂-C₆-할로알케닐 및 C₂-C₆-할로알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; E는 아릴, 헤테로아릴, 수소, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬로부터 선택되며, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐 및 C₃-C₇-사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₁-C₆-알킬설퍼닐, C₁-C₆-할로알킬설퍼닐, C₂-C₆-할로알케닐 및 C₂-C₆-할로알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 별표(*)는 입체중심을 나타낸다.

[0008]

바람직하게는, 반응식 1에서의 A 및 E는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이때 상기 아릴 및 헤테로아릴은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시 및 C₁-C₆-할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 보다 바람직하게는, A는 페닐이고, E는 헤테로아릴이며, 이때 상기 페닐 및 헤테로아릴은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시 및 C₁-C₆-할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, A는 1개 또는 2개의 할로젠으로 치환된 페닐이고, E는 하나의 C₁-C₆-할로알킬로 치환된 피리딘이며, 특히 A는 2개의 클로로로 치환된 페닐이고, E는 트리플루오로메틸로 치환된 3-피리딘이며, 보다 구체적으로는 A는 2,4-디클로로페닐이고, E는 (2-트리플루오로메틸)-피리드-3-일이다.

[0009]

본 발명의 제1 양태에서, 화학식 II의 화합물을 제조하기 위한 공정 (a)가 제공되며, 이때 상기 공정 (a)는 화학식 I의 화합물의 니트릴 모이어티를 알데하이드로 환원시키는 단계로서, H₂ 및 금속 촉매 또는 금속 수소화물을 적용하여 상응하는 중간체 이민에 대한 부분 수소첨가 이후 화학식 II의 화합물로의 후속적인 가수분해를 통해 화학식 I의 화합물의 니트릴 모이어티의 환원이 실시되는 단계를 포함하며, 여기서 A는 반응식 1에 정의된 바와 같다. 특히, 금속 촉매는 (a1) Pd/C(탄소 상의 팔라듐) 및 (a2) 라니(Raney) 니켈(Ra/Ni)으로부터 선택되

고, 금속 수소화물은 (a3) DIBAL(디이소부틸알루미늄 수소화물) 및 (a4) REDAL(소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물)로부터 선택된다.

[0010] 반응 (a)에 대한 전형적인 반응 매개변수는 하기와 같다:

[0011] (a1) Pd/C를 이용한 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형:

[0012] 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형은 전형적으로 H_2 , 적합한 지지체 또는 담체 물질 상의 팔라듐과 같은 촉매, 선택적으로는 알코올 또는 탄화수소(특히, MeOH(메탄올), 톨루엔 또는 메틸사이클로헥산)와 같은 용매, 유기산 또는 무기산(특히, HCl 또는 트리플루오로아세트산) 및 물의 존재 하에 실시된다.

[0013] 반응식 1의 공정 (a1)에 대한 바람직한 반응 매개변수는 하기와 같다:

[0014] 반응 (a1)은 바람직하게는 $-10^{\circ}C$ 와 $150^{\circ}C$ 사이, 보다 바람직하게는 $0^{\circ}C$ 와 $50^{\circ}C$ 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 약 $5^{\circ}C$ 의 온도에서 실시된다.

[0015] 반응 용기 내의 수소 기체 압력은 0.1 bar와 100 bar 사이, 바람직하게는 0.1 bar와 20 bar 사이, 및 보다 바람직하게는 0.5 bar와 3 bar 사이일 수 있다.

[0016] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 대비 1몰 내지 35몰 당량, 보다 바람직하게는 2몰과 16몰 당량 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 3몰과 6몰 당량 사이의 물로 채워진다.

[0017] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 대비 1몰 내지 50몰 당량, 보다 바람직하게는 2몰과 30몰 당량 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 4몰과 20몰 당량 사이의 산으로 채워진다.

[0018] 적합한 지지체 또는 담체 물질 상의 팔라듐: 구체적으로는, 화학식 I의 화합물 대비 0.001몰과 1.0몰 당량 사이의 Pd/C가 첨가된다. 보다 구체적으로는, 화학식 I의 화합물 대비 0.001몰과 0.01몰 당량 사이의 Pd/C가 첨가된다.

[0019] 바람직한 조건은, 화학식 I의 화합물의 농도가 총 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%가 되는 것이다.

[0020] (a2) 라니 니켈(Ra/Ni)을 이용한 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형:

[0021] 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형은 전형적으로 H_2 , 라니 니켈 촉매, 유기산(특히, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산), 선택적으로는 촉매 불활성화 첨가제(특히, 피리딘 또는 퀴놀린) 및 물의 존재 하에 구현된다.

[0022] 반응식 1의 공정 (a2)에 대한 바람직한 반응 매개변수는 하기와 같다:

[0023] 반응 (a2)는 바람직하게는 $-10^{\circ}C$ 와 $150^{\circ}C$ 사이, 보다 바람직하게는 $0^{\circ}C$ 와 $50^{\circ}C$ 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 약 $25^{\circ}C$ 의 온도에서 실시된다.

[0024] 반응 용기 내의 수소 기체 압력은 0.1 bar와 100 bar 사이, 바람직하게는 0.1 bar와 20 bar 사이, 및 보다 바람직하게는 0.5 bar와 3 bar 사이일 수 있다.

[0025] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 대비 1몰 내지 60몰 당량, 보다 바람직하게는 2몰과 40몰 당량 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 5몰과 12몰 당량 사이의 물로 채워진다.

[0026] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 대비 1몰 내지 66몰 당량의 산으로 채워진다.

[0027] 반응 혼합물은 선택적으로는 화학식 I의 화합물 대비 0.1몰 내지 25몰 당량의 촉매 불활성화 첨가제로 채워진다.

[0028] Ra/Ni: 구체적으로는, 화학식 I의 화합물 대비 0.01몰과 1.0몰 당량 사이, 바람직하게는 0.1몰 내지 0.5몰 당량의 Ra/Ni 촉매가 첨가된다.

[0029] 바람직한 조건은, 화학식 I의 화합물의 농도가 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%가 되는 것이다.

[0030] (a3) DIBAL을 이용한 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형:

[0031] 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형은 전형적으로 DIBAL 및 유기 용매의 존재 하에 구현된 후, 산성 후처리 공정(acidic work-up)에 의해 구현된다.

[0032] 반응 (a3)에 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 에테르 또는 염소화 또는 비염소화 탄화수소 또는 방향족 화

합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 헥산, 헵탄, 크실렌, 톨루엔 및 사이클로헥산을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 용매는 톨루엔 및 *o*-크실렌이다.

- [0033] 반응식 1의 공정 (a3)에 대한 바람직한 반응 매개변수는 하기와 같다:
- [0034] 반응 (a3)은 바람직하게는 -20℃와 100℃ 사이, 보다 바람직하게는 -10℃와 20℃ 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 약 0℃의 온도에서 실시된다.
- [0035] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 대비 1몰 내지 2몰 당량의 DIBAL로 채워진다.
- [0036] 바람직한 반응 조건은, 화학식 I의 화합물의 농도가 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%가 되는 것이다.
- [0037] (a4) REDAL을 이용한 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형:
- [0038] 화학식 I의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 변형은 REDAL, 유기 용매의 존재 하에 구현된 후, 바람직하게는 산성 후처리 공정에 의해 구현된다.
- [0039] 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 에테르 또는 비염소화 탄화수소 또는 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 THF(테트라하이드로푸란), 크실렌 및 톨루엔을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 용매는 톨루엔 및 THF이다.
- [0040] 반응식 1의 공정 (a4)에 대한 바람직한 반응 매개변수는 하기와 같다:
- [0041] 반응 (a4)는 바람직하게는 -20℃와 100℃ 사이, 보다 바람직하게는 -10℃와 25℃ 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 0℃ 내지 25℃의 온도에서 실시된다.
- [0042] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 대비 0.5몰 내지 1.2몰 당량의 REDAL로 채워진다.
- [0043] 바람직한 조건은, 화학식 I의 화합물의 농도가 반응 혼합물의 1 중량% 내지 35 중량%가 되는 것이다.
- [0044] 공정 (a1), 공정 (a2), 공정 (a3) 및 공정 (a4) 각각에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 각각 공정 (a1), 공정 (a2), 공정 (a3) 및 공정 (a4)의 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 각각 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.
- [0045] 본 발명의 제2 양태에서, 화학식 III의 화합물을 제조하기 위한 공정 (b)가 제공되며, 이때 상기 공정 (b)는 적합한 루이스산의 존재 하에 화학식 II의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 A는 상기 반응식 1에서 정의된 바와 같다. 구체적으로는, 루이스산은 $AlCl_3$ 및 $GaCl_3$ 으로부터 선택되며, 바람직하게는 $AlCl_3$ 이다. 바람직하게는, 공정 (b)는 비활성 조건 하에, 예를 들어 질소 기체 하에 실시되며, 적합한 용매에서 실시된다.
- [0046] 당업자라면 반응식 1의 반응 (b)가 적합한 용매에서 실시된다는 것을 이해한다. 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 염소화 탄화수소 또는 염소화 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 디클로로메탄, 클로로벤젠 또는 디클로로벤젠을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 용매는 염소화 방향족 용매, 특히 디클로로벤젠 및 클로로벤젠이다.
- [0047] 반응식 1의 공정 (b)에 대한 바람직한 반응 매개변수는 하기와 같다:
- [0048] 반응 (b)는 바람직하게는 0℃와 100℃ 사이, 보다 바람직하게는 20℃와 80℃ 사이, 및 보다 바람직하게는 50℃ 내지 60℃의 온도에서 실시된다.
- [0049] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 II의 화합물 대비 1.0몰 내지 1.5몰 당량의 $AlCl_3$ 또는 $GaCl_3$ 으로 채워진다.
- [0050] 화학식 II의 화합물의 농도는 바람직하게는 반응 혼합물의 1 중량% 내지 40 중량%이다.
- [0051] 공정 (b)을 위한 공정 조건은 특히 효과적인 것으로 나타나 있으며, 즉 이들 조건에 의해 보다 높은 수율의 화학식 III의 화합물이 얻어진다.
- [0052] 공정 (b)에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 공정 (b)에 대한 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.
- [0053] 본 발명의 제3 양태에서, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 사이클로부탄 아민을 제조하기 위한 공정 (c)가 제공되며, 이때 상기 공정 (c)는 키랄 전이 금속 촉매의 존재 하에 화학식 III의 화합물을 암모늄염 및 H_2 와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 A는 상기 반응식 1에서 정의된 바와 같다. 선택적으로는, 반응 혼합물

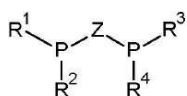
에는 하나 이상의 첨가제가 첨가된다.

[0054] 키랄 전이 금속 촉매는 Ru, Rh, Ir 및 Pd로부터 선택되는 전이 금속 및 키랄 리간드를 포함한다.

[0055] 키랄 리간드는 당해 기술분야에 알려져 있고, 본 발명에서 사용될 수 있으며, 이의 예는 문헌["Catalytic asymmetric synthesis", Iwao Ojima, third Edition, Wiley-VCH 2010] 및 본원에서 인용된 문헌에 나타나 있고; 당업자에게 알려져 있는 전형적인 부류로는 TADDOL($\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -테트라아틸-2,2-이중치환 1,3-디옥솔란-4,5-디메탄올), DUPHOS(포스폴란 리간드), BOX(비스(옥사졸린) 리간드), BINAP(2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸), BINOL(1,1'-비-2-나프톨), DIOP(2,3-O-이소프로필리덴-2,3-디하이드록시-1,4-비스(디페닐포스피노)부탄), WALPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, JOSIPHOS, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, SEGPPOS, CHIRAPHOS, PPHOS, TUNEPHOS 및 SYNPHOS를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0056] 바람직하게는, 키랄 리간드는 일반 화학식 VIII의 이좌배위자 인광체 함유 리간드(bidentate phosphor-containing ligand)이다:

[0057] [일반 화학식 VIII]



[0058]

[0059] 상기 식에서, Z는 연결기이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 -알킬 및 C_1 - C_6 -사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이의 각각은 치환되어 있지 않거나 치환되어 있다. R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 에 대한 전형적인 치환기는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알킬 및 할로젠으로부터 선택된다. 바람직하게는, 연결기인 Z는 (*R* 또는 *S*)-1,1'-비나프틸, (*R* 또는 *S*)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔, (*R* 또는 *S*)-2,2',6,6'-테트라메톡시-3,3'-비피리딘, (*R* 또는 *S*)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐, (*R* 또는 *S*)-4,4',6,6'-테트라메톡시-1,1'-비페닐, 2,2'-비스-[(*R* 또는 *S*)-*cx*-(디메틸아미노)벤질]페로센, 페로세닐메틸, 페로센, 벤젠 및 에틸로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 VIII의 이좌배위자 리간드는 BINAP, WALPHOS, JOSIPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, MeO-BIPHEP, PPHOS, DUPHOS, TUNEPHOS, SYNPHOS 및 SEGPPOS 부류의 리간드로부터 선택된다. 본 발명에서 적합한 키랄 리간드로는,

[0060] (*R*)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸,

[0061] (*S*)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸,

[0062] (*R*)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸,

[0063] (*S*)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸,

[0064] (*R*)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸,

[0065] (*S*)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸,

[0066] (*R*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

[0067] (*S*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

[0068] (*R*)-5,5'-비스(디[3,5-크실릴] 포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

[0069] (*S*)-5,5'-비스(디[3,5-크실릴] 포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,

[0070] (*R*)-1,13-비스(디페닐포스피노)-7,8-디하이드로-6H-디벤조[f,h][1,5]다이옥신,

[0071] (*S*)-1,13-비스(디페닐포스피노)-7,8-디하이드로-6H-디벤조[f,h][1,5]다이옥신,

[0072] (*R*)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디페닐포스피노)-3,3'-비피리딘,

[0073] (*S*)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디페닐포스피노)-3,3'-비피리딘,

[0074] (*R*)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디(3,5-크실릴)포스피노)-3,3'-비피리딘,

[0075] (*S*)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디(3,5-크실릴)포스피노)-3,3'-비피리딘,

- [0076] (*R*)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0077] (*S*)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0078] (*R*)-비스(디페닐포스피노)-4,4',6,6'-테트라 메톡시-1,1'-비페닐,
[0079] (*S*)-비스(디페닐포스피노)-4,4',6,6'-테트라 메톡시-1,1'-비페닐,
[0080] (*R*)-6,6'-비스(디페닐포스피노)-2,2',3,3'-테트라하이드로-5,5'-비-1,4-벤조다이옥신,
[0081] (*S*)-6,6'-비스(디페닐포스피노)-2,2',3,3'-테트라하이드로-5,5'-비-1,4-벤조다이옥신,
[0082] (*R*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-2,2,2',2'-테트라플루오로-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
[0083] (*S*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-2,2,2',2'-테트라플루오로-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
[0084] (*R*)-(-)-5,5'-비스[디(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
[0085] (*S*)-(+)-5,5'-비스[디(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
[0086] (*S*,*S*)Fc-1,1'-비스[비스(3,5-디메틸페닐)포스피노]-2,2'-비스[(*S*,*S*)_C-(*N*,*N*-디메틸아미노)페닐메틸]페로센,
[0087] (*R*,*R*)Fc-1,1'-비스[비스(3,5-디메틸페닐)포스피노]-2,2'-비스[(*R*,*R*)_C-(*N*,*N*-디메틸아미노)페닐메틸]페로센,
[0088] (*R*)-2,2'-비스[비스(3,5-다이소프로필-4-디메틸아미노페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0089] (*S*)-2,2'-비스[비스(3,5-다이소프로필-4-디메틸아미노페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0090] (*S*)-2,2'-비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스피노]-4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시-1,1'-비페닐,
[0091] (*R*)-2,2'-비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스피노]-4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시-1,1'-비페닐,
[0092] (*R*)-1-디페닐포스피노-2-[(*R*)-(N,N-디메틸아미노)[2-(디페닐포스피노)페닐]메틸]페로센,
[0093] (*S*)-1-디페닐포스피노-2-[(*S*)-(N,N-디메틸아미노)[2-(디페닐포스피노)페닐]메틸]페로센,
[0094] (*R*)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,
[0095] (*S*)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,
[0096] (*R*)-1-[(*R*)-1-[비스(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)포스피노]에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센,
[0097] (*S*)-1-[(*S*)-1-[비스(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)포스피노]에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센,
[0098] (*R*)-2,2'-비스[비스(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0099] (*S*)-2,2'-비스[비스(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0100] (*R*)-2,2'-비스[디-3,5-크실릴포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0101] (*S*)-2,2'-비스[디-3,5-크실릴포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0102] (*R*)-1-[(*R*)-1-(디페닐포스피노)에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센,
[0103] (*S*)-1-[(*S*)-1-(디페닐포스피노)에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센,
[0104] (*R*)-2,2'-비스(디-*p*-디메틸아미노페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0105] (*S*)-2,2'-비스(디-*p*-디메틸아미노페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0106] (*R*)-2,2'-비스[비스(3,5-디-*tert*-부틸페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0107] (*S*)-2,2'-비스[비스(3,5-디-*tert*-부틸페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
[0108] (*R*)-1-[(*R*)-1-[디(3,5-크실릴)포스피노]에틸]-2-[2-[디(3,5-크실릴)포스피노]페닐]페로센,
[0109] (*S*)-1-[(*S*)-1-[디(3,5-크실릴)포스피노]에틸]-2-[2-[디(3,5-크실릴)포스피노]페닐]페로센,
[0110] (*R*)-2,2'-비스(디-*m*-디메틸아미노페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,

- [0111] (S)-2,2'-비스(디-*m*-디메틸아미노페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0112] (R)-2,2'-비스[비스(3,5-디이소프로필-4-디메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0113] (S)-2,2'-비스[비스(3,5-디이소프로필-4-디메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0114] (-)-1,2-비스[(2S,5S)-2,5-디이소프로필포스폴라노]벤젠,
- [0115] (+)-1,2-비스[(2R,5R)-2,5-디이소프로필포스폴라노]벤젠,
- [0116] (R)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0117] (S)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0118] (R)-2,2'-비스(디-6-메톡시-2-나프탈레닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0119] (S)-2,2'-비스(디-6-메톡시-2-나프탈레닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0120] (R)-2,2'-비스[비스(3,5-디이소프로필페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0121] (S)-2,2'-비스[비스(3,5-디이소프로필페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0122] 1-디사이클로헥실포스피노-1'-[(S)_P-[(S)_{Fe}-2-[(R)_C-1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스피노]페로센,
- [0123] 1-디사이클로헥실포스피노-1'-[(R)_P-[(R)_{Fe}-2-[(S)_C-1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스피노]페로센을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0124] 바람직한 키랄 리간드는,
- [0125] (R)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸,
- [0126] (S)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸,
- [0127] (R)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸,
- [0128] (S)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸,
- [0129] (R)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸,
- [0130] (S)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸,
- [0131] (R)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0132] (S)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0133] (R)-5,5'-비스(디[3,5-크실릴]포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0134] (S)-5,5'-비스(디[3,5-크실릴]포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0135] (R)-5,5'-비스(디[3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시페닐]포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0136] (S)-5,5'-비스(디[3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시페닐]포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0137] (R)-1,13-비스(디페닐포스피노)-7,8-디하이드로-6H-디벤조[f,h][1,5]다이옥신,
- [0138] (S)-1,13-비스(디페닐포스피노)-7,8-디하이드로-6H-디벤조[f,h][1,5]다이옥신,
- [0139] (R)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디페닐포스피노)-3,3'-비피리딘,
- [0140] (S)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디페닐포스피노)-3,3'-비피리딘,
- [0141] (R)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디[3,5-크실릴]포스피노)-3,3'-비피리딘,
- [0142] (S)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디[3,5-크실릴]포스피노)-3,3'-비피리딘,
- [0143] (R)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0144] (S)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,

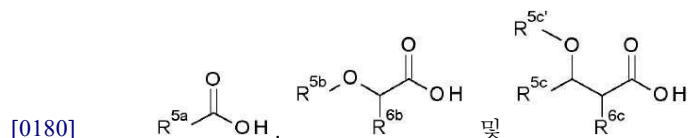
- [0145] (*R*)-비스(디페닐포스피노)-4,4',6,6'-테트라메톡시-1,1'-비페닐,
- [0146] (*S*)-비스(디페닐포스피노)-4,4',6,6'-테트라메톡시-1,1'-비페닐,
- [0147] (*R*)-6,6'-비스(디페닐포스피노)-2,2',3,3'-테트라하이드로-5,5'-비-1,4-벤조다이옥신,
- [0148] (*S*)-6,6'-비스(디페닐포스피노)-2,2',3,3'-테트라하이드로-5,5'-비-1,4-벤조다이옥신,
- [0149] (*R*)-(+) -2,2'-비스(디페닐포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,
- [0150] (*S*)-(-) -2,2'-비스(디페닐포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,
- [0151] (*R*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-2,2,2',2'-테트라플루오로-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0152] (*S*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-2,2,2',2'-테트라플루오로-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0153] (*R*)-1-[(*R*)-1-[디(3,5-크실릴)포스피노]에틸]-2-[2-[디(3,5-크실릴)포스피노]페닐]페로센,
- [0154] (*S*)-1-[(*S*)-1-[디(3,5-크실릴)포스피노]에틸]-2-[2-[디(3,5-크실릴)포스피노]페닐]페로센,
- [0155] (*R*)-1-[(*R*)-1-[비스[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노]에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센, 및
- [0156] (*S*)-1-[(*S*)-1-[비스[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노]에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센으로부터 선택된다.
- [0157] 보다 바람직하게는, 키랄 리간드는,
- [0158] (*R*)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸,
- [0159] (*R*)-2,2'-비스(디-*p*-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸,
- [0160] (*R*)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸,
- [0161] (*R*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0162] (*R*)-5,5'-비스(디[3,5-크실릴]포스피노)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0163] (*R*)-5,5'-비스[디(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0164] (*S*)-1,13-비스(디페닐포스피노)-7,8-디하이드로-6H-디벤조[f,h][1,5]다이옥신,
- [0165] (*R*)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디(3,5-크실릴)포스피노)-3,3'-비피리딘,
- [0166] (*R*)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0167] (*R*)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-4,4',6,6'-테트라메톡시-1,1'-비페닐,
- [0168] (*R*)-6,6'-비스(디페닐포스피노)-2,2',3,3'-테트라하이드로-5,5'-비-1,4-벤조다이옥신,
- [0169] (*R*)-(+) -2,2'-비스(디페닐포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,
- [0170] (*R*)-(+) -2,2'-비스(디-3,5-크실릴포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸,
- [0171] (*R*)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-2,2,2',2'-테트라플루오로-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔,
- [0172] (*S*)-1-[(*S*)-1-[디(3,5-크실릴)포스피노]에틸]-2-[2-[디(3,5-크실릴)포스피노]페닐]페로센, 및
- [0173] (*S*)-1-[(*S*)-1-[비스[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노]에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센으로부터 선택된다.
- [0174] 더욱 더 바람직하게는, 키랄 리간드는 (*R*)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸이다.
- [0175] 전이 금속 촉매는 예비 형성된 복합체로 이루어질 수 있다. 이 같은 예비 형성된 복합체는 일반적으로 키랄 리간드를 적합한 전이 금속 전구체 화합물과 반응시킴으로써 형성될 수 있다.
- [0176] 그 이후, 이렇게 수득된 복합체는 반응식 1의 공정 (c)에서 촉매로서 사용될 수 있다. 전이 금속 전구체 화합물은 적어도 Ru, Rh, Ir 및 Pd로부터 선택되는 전이 금속을 포함하고, 전형적으로는 키랄 리간드에 의해 쉽게 대체되는 리간드를 포함하거나, 이는 수소첨가에 의해 쉽게 제거되는 리간드를 포함할 수 있다. 바람직한 전이 금

속 촉매는 Ru 복합체이다.

[0177] 적합한 전이 금속 전구체 화합물로는 RuCl_3 , $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-벤젠})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-시멘})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-메시틸렌})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-헥사메틸벤젠})]_2$, $[\text{RuBr}_2(\eta_6\text{-벤젠})]_2$, $[\text{RuI}_2(\eta_6\text{-벤젠})]_2$, 트랜스- $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuCl}_2(\text{COD})$ (여기서 COD는 1,5-사이클로옥타디엔임), $\text{Ru}(\text{COD})(\text{메틸알릴})_2$, $\text{Ru}(\text{COD})(\text{트리플루오로아세테이트})_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}$, $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, $\text{Rh}(\text{COD})_2(\text{OTf})_2$ 및 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{OAc})_2$ 를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 전이 금속 전구체 화합물은 $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-벤젠})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-시멘})]_2$, $\text{RuCl}_2(\text{COD})$, $\text{Ru}(\text{COD})(\text{메틸알릴})_2$ 및 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{트리플루오로아세테이트})_2$ 로부터 선택된다.

[0178] 예비 형성된 Ru 촉매 복합체의 예로는 $[\text{RuCl}(\text{p-시멘})((S)\text{-DM-SEGPHOS})]\text{Cl}$, $[\text{RuCl}(\text{p-시멘})((R)\text{-DM-SEGPHOS})]\text{Cl}$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((S)\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-binap}]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(S)\text{-binap}]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-xylbinap}]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(S)\text{-xylbinap}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}][(\text{R},\text{R})\text{-dpn}]$ 및 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xylbinap}][(\text{S},\text{S})\text{-dpn}]$ 을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 Ru 촉매 복합체는 $[\text{RuCl}(\text{p-시멘})((R)\text{-xylbinap})]\text{Cl}$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-xylbinap}]$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-H8-binap}))_2(\text{u-Cl})_3]$, $[\text{RuCl}(\text{p-시멘})((R)\text{-H8-binap})]\text{Cl}$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-H8-binap}]$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-H8-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$, $[\text{RuCl}(\text{p-시멘})((R)\text{-H8-xylbinap})]\text{Cl}$, $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-H8-xylbinap}]$, $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((S)\text{-1-}[(S)\text{-1-}[\text{비스}[3,5\text{-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노)에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센})_2(\text{u-Cl})_3]$, $[\text{RuCl}(\text{p-시멘})((S)\text{-1-}[(S)\text{-1-}[\text{비스}[3,5\text{-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노)에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센})]\text{Cl}$ 및 $(S)\text{-1-}[(S)\text{-1-}[\text{비스}[3,5\text{-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노)에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센}]$ 으로부터 선택된다. 보다 바람직한 Ru 촉매 복합체는 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 및 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-xylbinap}]$ 로부터 선택된다.

[0179] 상기에서 언급한 바와 같이, 반응식 1에서의 공정 (c)에서는 암모늄염의 존재가 또한 요구된다. 암모늄염은 암모니아 및 적절한 산을 첨가함으로써 원위치(*in situ*)에서 생성될 수 있다. 특히, 산은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:



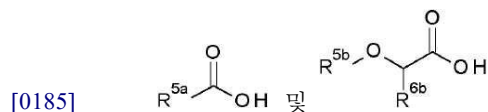
[0181] 상기 식에서, R^{5a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-헤테로사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-NR}^{5a1}\text{R}^{5a2}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-아릴}$ 및 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-헤테로아릴}$ 로부터 선택되며, 이때 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-헤테로사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-아릴}$ 및 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-헤테로아릴}$ 은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-할로알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-할로알콕시}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; R^{5a1} 및 R^{5a2} 는 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0182] R^{5b} 및 $R^{5c'}$ 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{C(=O)OH}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-아릴}$ 및 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-헤테로아릴}$ 로부터 선택되며, 이때 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-아릴}$ 및 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-헤테로아릴}$ 은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-할로알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-할로알콕시}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0183] R^{5c} , R^{6b} 및 R^{6c} 는 수소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-아릴}$ 및 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-헤테로아릴}$ 로부터 선택되며, 이때 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-사이클로알킬}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-아릴}$ 및 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬})\text{-헤테로아릴}$ 은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-할로알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-할로알콕시}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

아릴 및 $-(C_0-C_3-알킬)-헤테로아릴$ 은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, $C_1-C_6-알킬$, $C_1-C_6-할로알킬$, $C_1-C_6-알콕시$ 및 $C_1-C_6-할로알콕시$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0184] 특히, 산은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:



[0186] 상기 식에서, R^{5a} 는 $C_1-C_6-알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-C_3-C_6-사이클로알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-C_3-C_6-헤테로사이클로알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-아릴$ 및 $-(C_0-C_3-알킬)-헤테로아릴$ 로부터 선택되며, 이때 상기 $C_1-C_6-알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-C_3-C_6-사이클로알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-C_3-C_6-헤테로사이클로알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-아릴$ 및 $-(C_0-C_3-알킬)-헤테로아릴$ 은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, OH, $C_1-C_6-알킬$, $C_1-C_6-할로알킬$, $C_1-C_6-알콕시$ 및 $C_1-C_6-할로알콕시$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0187] R^{5b} 는 $C_1-C_6-알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-C_3-C_6-사이클로알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-아릴$ 및 $-(C_0-C_3-알킬)-헤테로아릴$ 로부터 선택되며, 이때 상기 $C_1-C_6-알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-C_3-C_6-사이클로알킬$, $-(C_0-C_3-알킬)-아릴$ 및 $-(C_0-C_3-알킬)-헤테로아릴$ 은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, $C_1-C_6-알킬$, $C_1-C_6-할로알킬$, $C_1-C_6-알콕시$ 및 $C_1-C_6-할로알콕시$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0188] R^{6b} 는 수소, 할로젠, $C_1-C_6-알킬$, $C_3-C_6-사이클로알킬$, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이때 상기 $C_1-C_6-알킬$, $C_3-C_6-사이클로알킬$, 아릴 및 헤테로아릴은 치환되어 있지 않거나, 할로젠, $C_1-C_6-알킬$, $C_1-C_6-할로알킬$, $C_1-C_6-알콕시$ 및 $C_1-C_6-할로알콕시$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0189] 보다 구체적으로는, 산은 아세트산, 메톡시아세트산, 2-메톡시프로피온산, 테트라하이드로푸란-2-카르복실산, *o*-메톡시벤조산, *p*-메톡시벤조산, 페녹시아세트산, 2-푸란-카르복실산, *p*-클로로페녹시아세트산, 살리실산, 4-*tert*-부틸페녹시아세트산, 아세트산 및 클로로아세트산으로부터 선택되고, 더욱 더 구체적으로는 페녹시아세트산이다.

[0190] 또한 암모늄염을 첨가하여 반응 혼합물로 예비 형성할 수 있다. 특히, 암모늄염은 암모늄아세테이트, 암모늄 2-메톡시프로피오네이트, 암모늄 테트라하이드로푸란-2-카르복실레이트, 암모늄 *o*-메톡시벤조에이트, 암모늄 *p*-메톡시벤조에이트, 암모늄 클로로아세테이트, 암모늄 메톡시아세테이트, 암모늄 페녹시아세테이트, 암모늄 *p*-클로로페녹시아세테이트, 암모늄 4-*tert*-부틸페녹시아세테이트, 암모늄 푸란-2-카르복실레이트 및 암모늄 살리실레이트로부터 선택되고, 보다 구체적으로는 암모늄 페녹시아세테이트이다.

[0191] 당업자라면 반응식 1의 공정 (c)가 적합한 용매에서 실시된다는 것을 이해한다. 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 알코올, 에테르, 에스테르, 염소화 또는 비염소화 탄화수소 및 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 메탄올, 에탄올, 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올, 디클로로메탄 및 톨루엔을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 용매는 알코올, 특히 메탄올이다.

[0192] 반응식 1의 공정 (c)는 수소 기체(H_2)의 존재 하에 실시된다. 반응 용기 내의 수소 기체 압력은 1 bar와 500 bar 사이, 특히 1 bar와 250 bar 사이, 보다 구체적으로는 1 bar와 50 bar 사이, 및 더욱 더 구체적으로는 5 bar와 30 bar 사이일 수 있다.

[0193] 전형적으로, 반응식 1의 공정 (c)의 온도는 $0^{\circ}C$ 와 $150^{\circ}C$ 사이, 바람직하게는 $30^{\circ}C$ 와 $120^{\circ}C$ 사이, 보다 바람직하게는 $50^{\circ}C$ 와 $100^{\circ}C$ 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 $70^{\circ}C$ 와 $90^{\circ}C$ 사이이다.

[0194] 또한 반응식 1의 공정 (c)에 첨가제를 첨가할 수 있다. 적합한 첨가제는 암모늄염, 암모니아, 산, 분자체 및 황산마그네슘과 같은 건조제, 요오드 및 알코올로부터 선택될 수 있다. 첨가 가능한 첨가제의 예로는 클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 메톡시아세트산, 살리실산, 페녹시아세트산, 푸란-2-카르복실산, 2-메톡시벤조산, N-메틸글리신, 아세트산, 브롬화암모늄, 염화암모늄, 요오드, 2,2,2-트리플루오로에탄올, 황산마그네슘, 분자체 물질을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 첨가제는 암모늄염 또는 산, 예를 들어 NH_4Cl 과 같은 암

모늄 할로젠 또는 페녹시아세트산과 같은 카르복실산이다.

- [0195] 당업자라면 반응 혼합물의 pH가 반응의 결과에 영향을 미칠 수 있다는 것을 이해한다. 전형적으로, 반응 혼합물의 pH는 pH 2와 pH 7 사이, 바람직하게는 pH 4와 pH 7 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 pH 6과 pH 7 사이이다.
- [0196] 반응식 1의 반응 (c)에 대한 바람직한 공정 매개변수는 하기와 같다:
- [0197] 전이 금속 촉매는 화학식 III의 화합물 대비 0.0001몰 및 0.1몰 당량의 양으로 반응 혼합물에 첨가된다. 구체적으로는, 화학식 III의 화합물 대비 0.0005몰과 0.01몰 당량 사이의 양으로 첨가된다.
- [0198] 전이 금속 촉매는 예비 형성될 수 있거나, 키랄 리간드 및 전이 금속 전구체를 반응 혼합물 내에 첨가함으로써 원위치에서 형성될 수 있다. 당업자라면, 예를 들어 EP1153908A2에 개시된 바와 같이, 전이 금속 촉매의 원위치 형성에 대해 잘 알고 있다.
- [0199] 반응 혼합물은 바람직하게는 원위치에서 암모늄염을 형성하기 위해 (i) 화학식 III의 화합물 대비 1몰 내지 10몰 당량의 예비 형성된 암모늄염으로 채워지거나, (ii) 화학식 III의 화합물 대비 1몰 내지 10몰 당량의 암모니아 및 상응하는 산으로 채워진다.
- [0200] 화학식 III의 화합물의 농도는 바람직하게는 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%이다.
- [0201] 선택적으로는, 화학식 III의 화합물 대비 0.01몰 내지 2몰 당량의 하나 이상의 첨가제가 반응 혼합물에 첨가된다.
- [0202] 바람직하게는, 공정 (c)에 의해 화학식 IV의 화합물의 시스-입체 이성질체가 50% 이상, 바람직하게는 75% 이상 및 보다 바람직하게는 80% 이상의 *e.e.*로 제공된다. 보다 바람직하게는, 공정 (c)에 의해 화학식 IV의 화합물의 시스-입체 이성질체가 50% 이상, 바람직하게는 75% 이상 및 보다 바람직하게는 80% 이상의 *e.e.*(*S,S*)로 제공된다.
- [0203] 공정 (c)에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 공정 (c)의 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.
- [0204] 본 발명의 제4 양태에서, 화학식 V의 화합물을 제조하기 위한 공정 (d)가 제공되며, 이때 상기 공정 (d)는 루이스산 또는 브뢴스테드산(Bronsted acid) 및 적합한 첨가제의 존재 하에 화학식 III의 화합물을 아세트오니트릴과 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 A는 상기 반응식 1에서 정의된 바와 같다.
- [0205] 반응식 1의 공정 (d)는 아세트오니트릴 또는 적합한 용매 중 하나에서 실시된다. 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 염소화 탄화수소 또는 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 디클로로메탄, 클로로벤젠 또는 디클로로벤젠을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 용매는 염소화 방향족 화합물, 특히 1,2-디클로로벤젠이다.
- [0206] 적합한 루이스산 또는 브뢴스테드산으로는 $AlCl_3$, $GaCl_3$, $FeCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $HBF_3 \cdot Et_2O$, 트리플산(triflic acid), 노나플산(nonaflic acid; 퍼플루오로부탄설폰산), $MeSO_3H$ 및 이튼 시약(Eaton's reagent; 메탄설폰산 중의 7.7 중량%의 5산화인)을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0207] 적합한 첨가제는 염화아실, 무수물 또는 에스테르일 수 있다. 첨가 가능한 첨가제의 예로는 염화아세틸, 이소프로페닐 아세테이트, 4-메톡시벤조일 클로라이드 및 *p*-아니스산 무수물을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0208] 반응식 1의 공정 (d)에 대한 바람직한 반응 매개변수는 하기와 같다:
- [0209] 반응 (d)에 있어서, 0℃와 100℃ 사이의 온도가 바람직하고, 20℃와 80℃ 사이의 온도가 보다 바람직하고, 약 50℃의 온도가 더욱 더 바람직하다.
- [0210] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 III의 화합물 대비 1.0몰 내지 2.5몰 당량의 루이스산 또는 브뢴스테드산으로 채워진다.
- [0211] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 III의 화합물 대비 1몰 내지 10몰 당량의 아세트오니트릴로 채워진다.
- [0212] 반응 혼합물은 바람직하게는 화학식 III의 화합물 대비 0.25몰 내지 2.0몰 당량의 첨가제로 채워진다.
- [0213] 화학식 III의 화합물의 농도는 바람직하게는 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%이다.
- [0214] 공정 (d)에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 공정 (d)의 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 조합될 수 있

는 것으로 인지될 것이다.

- [0215] 본 발명의 제5 양태에서, 화학식 V의 화합물은, 공정 (b)와 공정 (d)를 조합한 것인 공정 (d')를 통해 제조될 수 있으며, 이때 공정 (d')는 화합물(화학식 III)이 단리되지는 않지만 직접 화합물(화학식 V)로 변형된다는 점에서 차이가 있다. 화합물(화학식 II)의 화합물(화학식 III)로의 변형은 본 발명의 제2 양태에서 기술된 바와 같이 루이스산의 존재 하에 구현된다. 화합물(화학식 III)의 화합물(화학식 V)로의 후속적인 변형은 본 발명의 제4 양태에서 기술된 바와 같이 아세토니트릴 및 첨가제를 첨가함으로써 구현된다. 바람직하게는, 공정 (d')는 비활성 조건 하에, 예를 들어 질소 기체 하에 실시되며, 적합한 용매에서 실시된다.
- [0216] 당업자라면 반응식 1의 공정 (d) 및 공정 (d')가 적합한 용매에서 실시된다는 것을 이해한다. 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 염소화 탄화수소 또는 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 디클로로에탄, 클로로벤젠 또는 디클로로벤젠을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 용매는 염소화 방향족, 특히 1,2-디클로로벤젠이다.
- [0217] 적합한 촉매/ 루이스산으로는 $AlCl_3$ 및 $GaCl_3$, 바람직하게는 $AlCl_3$ 을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0218] 적합한 첨가제는 염화아실, 무수물 또는 에스테르일 수 있다. 첨가 가능한 첨가제의 예로는 염화아세틸, 이소프로페닐 아세테이트, 4-메톡시벤조일 클로라이드 또는 *p*-아니스산 무수물을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0219] 반응식 1의 공정 (d')에 대한 바람직한 반응 매개변수는 화합물(화학식 II)의 화합물(화학식 III)로의 변형(단계 b) 및 화합물(화학식 III)의 화합물(화학식 V)로의 변형(단계 d)에 대해 이미 기술한 바람직한 반응 조건에 상응한다(본 발명의 제2 양태 및 제4 양태).
- [0220] 공정 (d')에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 공정 (d') 및 공정 (d)의 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.
- [0221] 본 발명의 제6 양태에서, 화학식 VI의 화합물을 제조하기 위한 공정 (e)가 제공되며, 이때 상기 공정 (e)는 WO 2015/003951에 개시되어 있는 바와 비슷하게 키랄 또는 거울상 이성질체 풍부 촉매의 존재 하에 화학식 V의 화합물을 H_2 와 반응시키는 단계를 포함한다.
- [0222] 키랄 전이 금속 촉매는 Ru 및 Rh로부터 선택되는 전이 금속 및 키랄 리간드를 포함한다.
- [0223] 키랄 리간드는 당해 기술분야에 알려져 있고, 본 발명에서 사용될 수 있으며, 이의 예는 문헌["Catalytic asymmetric synthesis", Iwao Ojima, third Edition, Wiley-VCH 2010] 및 본원에서 인용된 문헌에 나타나 있고; 당업자에게 알려져 있는 전형적인 부류로는 TADDOL($\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -테트라아릴-2,2-이중치환 1,3-디옥솔란-4,5-디메탄올), DUPHOS(포스폴란 리간드), BOX(비스(옥사졸린) 리간드), BINAP(2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸), BINOL(1,1'-비-2-나프톨), DIOP(2,3-0-이소프로필리덴-2,3-디하이드록시-1,4-비스(디페닐포스피노)부탄), WALPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, JOSIPHOS, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, SEGPPOS, CHIRAPHOS, PPHOS, QUINOX-P, NORPHOS, TUNEPHOS 및 SYNPHOS를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0224] 바람직하게는, 키랄 리간드는 일반 화학식 IX의 이좌배위자 인광체 함유 리간드이다:
- [0225] [일반 화학식 IX]
- $$\begin{array}{c} R^7 \quad \quad X \quad \quad R^9 \\ \diagdown \quad \diagup \\ P \quad \quad P \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^8 \quad \quad R^{10} \end{array}$$
- [0226]
- [0227] 상기 식에서, X는 연결기이고, R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 -알킬 및 C_1 - C_6 -사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이때 이들 각각은 치환되어 있지 않거나 치환되어 있다. 바람직하게는, 연결기인 X는 (*R* 또는 *S*)-1,1'-비나프틸, (*R* 또는 *S*)-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔, (*R* 또는 *S*)-2,2',6,6'-테트라메톡시-3,3'-비피리딘, (*R* 또는 *S*)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐, (*R* 또는 *S*)-4,4',6,6'-테트라메톡시-1,1'-비페닐, 2,2'-비스-[(*R* 또는 *S*)-*cx*-(디메틸아미노)벤질]페로센, 페로세닐메틸, 페로센, 벤젠 및 에틸로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 IX의 이좌배위자 리간드는 BINAP, MANDYPHOS, JOSIPHOS, MeO-BIPHEP, TANIAPHOS, CHENPHOS, QUINOX-P 및 DUPHOS 부류의 리간드로부터 선택된다.
- [0228] 본 발명에서 적합한 키랄 리간드로는,

- [0229] (*R*)-1-[(*S*)-2-(*di-tert*-부틸포스포노)페로세닐]에틸디-*o*-톨릴포스핀,
- [0230] (*R,R*)_{Fc}-1,1'-비스[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]-2,2'-비스[(*S,S*)_C-(*N,N*-디메틸아미노)페닐메틸]페로센,
- [0231] (*R*)-1-[(*S*)-2-사이클로헥실포스포노]페로세닐]에틸비스(2-메틸페닐)-포스핀,
- [0232] (*S*)-1-디페닐포스포노-2-[(*S*)-(N,N-디메틸아미노)[2-(디페닐포스포노)페닐]메틸]페로센,
- [0233] (*R,R*)-(-)-2,3-비스(*tert*-부틸메틸포스포노)퀴녹살린,
- [0234] (2*S*,3*S*)-(-)-2,3-비스(디페닐포스포노)비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔,
- [0235] (*S*)-2,2'-비스(디이소프로필포스포노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0236] (2*S*,4*S*)-(-)-2,4-비스(디페닐포스포노)펜탄,
- [0237] 1,1'-비스[(*R*)_P-(*R*)_{Fc}-2-[(*S*)_C-1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스포노]페로센,
- [0238] 1-디사이클로헥실포스포노-1'-[(*S*)_P-(*S*)_{Fc}-2-[(*R*)_C-1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스포노]페로센,
- [0239] (*R*)-1-[(*S*)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디(3,5-크실릴)포스핀,
- [0240] (*R*)_{Fc}-1-[(*S*)_P-*tert*-부틸포스포노일]-2-[(*S*)-1-(디페닐포스포노)에틸]페로센,
- [0241] (*S*)-1-[(*R*)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디-*tert*-부틸포스핀,
- [0242] (*S*)-1-[(*R*)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀 에탄올 부가생성물,
- [0243] (*R*)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0244] (*R*)-(+)-1,2-비스(디페닐포스포노)프로판,
- [0245] (*R*)-1-[(*S*)-2-[디(1-나프틸)포스포노]페로세닐]에틸디-*tert*-부틸포스핀,
- [0246] (*S*)-1-[(*R*)-2-[디(2-푸릴)포스포노]페로세닐]에틸디-*tert*-부틸포스핀,
- [0247] (*R*)-1-[(*S*)-2-(*di-tert*-부틸포스포노)페로세닐]에틸디페닐포스핀,
- [0248] (*S*)-1-[(*R*)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디-*tert*-부틸포스핀,
- [0249] (*R*)-1-[(*S*)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀,
- [0250] (*S*)-1-[(*R*)-2-비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀,
- [0251] (*S*)-1-[(*R*)-2-비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]페로세닐]에틸디-*tert*-부틸-포스핀,
- [0252] (*S*)-(+)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴) 포스포노]-1,1'-비나프틸,
- [0253] (*S*)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴포스포노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0254] (-)-1,2-비스((2*S*,5*S*)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠,
- [0255] (*S,S*)_{Fc}-1,1'-비스[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]-2,2'-비스[(*R,R*)_C-(N,N-디메틸아미노)페닐메틸]페로센,
- [0256] (*R*)-1-디페닐포스포노-2-[(*R*)-(N,N-디메틸아미노)[2-(디페닐포스포노)페닐]메틸]페로센,
- [0257] (*R*)-2,2'-비스[비스(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스포노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,
- [0258] (*S*)-1-[(*R*)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디(3,5-크실릴)포스핀,
- [0259] (*S,S*)-(-)-2,3-비스(*tert*-부틸메틸포스포노)퀴녹살린,
- [0260] (2*S*,3*S*)-(+)-2,3-비스(디페닐포스포노)부탄,
- [0261] (*S*)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐,

- [0262] (S)-(+)-1,2-비스(디페닐포스피노)프로판,
- [0263] (S, S)-(+)-1,2-비스(*t*-부틸메틸포스피노)벤젠,
- [0264] (-)-1,2-비스[(2S,5S)-2,5-디메틸포스폴라노]벤젠,
- [0265] (+)-1,2-비스[(2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노]벤젠,
- [0266] (-)-1,2-비스((2R,5R)-2,5-디에틸포스폴라노)에탄올 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0267] Rh가 조합된 바람직한 키랄 리간드는,
- [0268] (R)-1-[(S)-2-(디-*tert*-부틸포스피노)페로세닐]에틸디-*o*-톨릴포스핀,
- [0269] (R)-1-[(S)-2-사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸비스(2-메틸페닐)-포스핀, 및
- [0270] (R)-1-[(S)-2-(디-*tert*-부틸포스피노)페로세닐]에틸디페닐포스핀으로부터 선택된다.
- [0271] Ru가 조합된 바람직한 키랄 리간드는,
- [0272] (S)-(+)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴) 포스피노]-1,1'-비나프틸,
- [0273] (-)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠,
- [0274] (S, S)-(-)-2,3-비스(*tert*-부틸메틸포스피노)퀴녹살린,
- [0275] (S, S)-(+)-1,2-비스(*t*-부틸메틸포스피노)벤젠,
- [0276] (-)-1,2-비스[(2S,5S)-2,5-디메틸포스폴라노]벤젠,
- [0277] (+)-1,2-비스[(2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노]벤젠,
- [0278] (S)-1-[(R)-2-[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스피노]페로세닐]에틸디-*tert*-부틸-포스핀, 및
- [0279] (S)-1-[(R)-2-[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스피노]페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀으로부터 선택된다.
- [0280] 전이 금속 촉매는 예비 형성된 복합체로 이루어질 수 있다. 이 같은 예비 형성된 복합체는 일반적으로 키랄 리간드를 적합한 전이 금속 전구체 화합물과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 그 이후, 이렇게 형성된 복합체는 반응식 1의 공정 (e)에서 촉매로서 사용될 수 있다. 전이 금속 전구체 화합물은 적어도 전이 금속인 Ru 및 Rh를 포함하고, 전형적으로는 키랄 리간드에 의해 쉽게 대체되는 리간드를 포함하거나, 이는 수소첨가에 의해 쉽게 제거되는 리간드를 포함할 수 있다.
- [0281] 적합한 전이 금속 전구체 화합물로는 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{O}_3\text{SCF}_3$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BARF}$ (여기서, BARF는 테트라키스[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]보레이트임), $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ (여기서, nbd는 노르보나디엔임), 비스(2-메트알릴)(COD)루테늄, 비스(COD)테트라[μ-트리플루오로아세테이트]디루테늄(II) 수화물 및 $[\text{Ru}(\text{COD})(2\text{-메트알릴})_2]$ 를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0282] 예비 형성된 Rh 촉매 복합체의 예로는,
- [0283] $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(디-}tert\text{-부틸포스피노)페로세닐]에틸디-}o\text{-톨릴포스핀})]\text{BF}_4$,
- [0284] $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸비스(2-메틸페닐)-포스핀})]\text{BF}_4$,
- [0285] $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(디-}tert\text{-부틸포스피노)페로세닐]에틸디페닐포스핀})]\text{BF}_4$,
- [0286] $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(디-}tert\text{-부틸포스피노)페로세닐]에틸디-}o\text{-톨릴포스핀})]\text{O}_3\text{SCF}_3$,
- [0287] $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸비스(2-메틸페닐)-포스핀})]\text{O}_3\text{SCF}_3$, 및
- [0288] $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(디-}tert\text{-부틸포스피노)페로세닐]에틸디페닐포스핀})]\text{O}_3\text{SCF}_3$ 을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0289] 반응식 1의 공정 (e)에 대한 바람직한 반응 매개변수:

- [0290] 당업자라면 반응식 1의 공정 (e)가 적합한 용매에서 실시된다는 것을 이해한다. 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 알코올, 에테르, 에스테르, 염소화 또는 비염소화 탄화수소 또는 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. Rh 촉매가 사용되는 경우에 바람직한 용매는 메탄올, 이소프로판올 및 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올로부터 선택된다. 바람직한 용매는 알코올, 특히 트리플루오로에탄올 및 이소프로판올이다. Ru 촉매가 사용되는 경우에 바람직한 용매는 알코올로부터 선택되며, 특히 이소프로판올이다.
- [0291] 반응식 1의 공정 (e)는 수소 기체(H_2)의 존재 하에 실시된다. 반응 용기 내의 수소 기체 압력은 1 bar와 500 bar 사이, 특히 1 bar와 250 bar 사이, 보다 구체적으로는 1 bar와 50 bar 사이, 및 더욱 더 구체적으로는 10 bar와 50 bar 사이일 수 있다.
- [0292] 전형적으로, 반응식 1의 공정 (e)의 온도는 0℃와 150℃ 사이, 바람직하게는 30℃와 120℃ 사이, 보다 바람직하게는 20℃와 100℃ 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 25℃와 60℃ 사이이다.
- [0293] 전이 금속 촉매는 화학식 V의 화합물 대비 0.0001몰 내지 0.1몰 당량의 촉매량으로 첨가된다. 구체적으로는, 화학식 V의 화합물 대비 0.0001몰과 0.005몰 당량 사이의 전이 금속 촉매가 첨가된다. 전이 금속 촉매는 예비 형성될 수 있거나, 키랄 리간드 및 전이 금속 전구체를 반응 혼합물 내에 첨가함으로써 원위치에서 형성될 수 있다.
- [0294] 화학식 V의 화합물의 농도는 바람직하게는 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%이다.
- [0295] 이러한 공정 (e)에 의해 화학식 VI의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 농후 아미드가 75% 이상, 바람직하게는 80% 이상의 e.e.(거울상 이성질체 과량)로 제공된다. 바람직하게는, 공정 (e)에 의해 화학식 IV의 화합물의 시스-거울상 이성질체가 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상의 e.e.로 제공된다.
- [0296] 공정 (e)에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 공정 (e)의 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.
- [0297] 본 발명의 제7 양태에서, 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 공정 (f)가 제공되며, 이때 상기 공정 (f)는 산성 또는 염기성 조건 하에, 바람직하게는 산성 조건 하에 화학식 VI의 화합물을 반응시키는 단계를 포함한다.
- [0298] 적합한 산으로는 HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , 메탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산 및 트리플루오로메탄설폰산을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0299] 당업자라면 반응식 1의 공정 (f)가 적합한 용매에서 실시된다는 것을 이해한다. 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 물, 알코올, 에테르, 에스테르, 염소화 또는 비염소화 탄화수소 또는 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 물 및 톨루엔을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 용매는 물이다.
- [0300] 반응식 1의 공정 (f)에 대한 전형적인 반응 매개변수는 하기와 같다:
- [0301] 탈아세틸화를 위한 바람직한 조건은 온도가 0℃와 200℃ 사이, 보다 상세하게는 100℃와 180℃ 사이이고, 특히 상응하는 시스템에 대한 환류 조건에 있다.
- [0302] 산: 화학식 VI의 화합물 대비 1.0몰 내지 7.0몰 당량으로 적용하는 것이 바람직한 것으로 입증되었다.
- [0303] 반응 부피: 전형적인 조건은 화학식 VI의 화합물의 농도가 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%가 되는 것이다.
- [0304] 공정 (f)에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 공정 (f)의 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.
- [0305] 본 발명의 제8 양태에서, 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 공정 (g)가 제공되며, 이때 상기 공정 (g)는 화학식 IV의 화합물을 화학식 X의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다:
- [0306] [화학식 X]
-
- [0307]
- [0308] 상기 식에서, Y는 OH, OR 또는 할로젠, 바람직하게는 클로로와 같은 적합한 이탈기이고, R는 C_1 - C_6 -알킬이고, A

및 E는 앞서 반응식 1에서 정의된 바와 같다.

- [0309] 화학식 IV의 화합물의 화학식 X의 화합물과의 반응은 당업자에게 알려져 있는 전형적인 아미드 결합 형성 조건 하에 실시된다. 예를 들어, 반응 (g)는 적합한 염기의 첨가를 포함한다. 적합한 염기로는 Et_3N , NaHCO_3 및 NaOH 를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0310] 당업자라면 반응식 1의 반응 (g)가 적합한 용매에서 실시된다는 것을 이해한다. 적합한 용매는 하기 부류의 용매, 즉 에테르, 에스테르, 염소화 또는 비염소화 탄화수소 또는 방향족 화합물로부터 선택될 수 있다. 적합한 용매로는 톨루엔, 크실렌, THF, MeTHF(메틸 테트라하이드로푸란) 및 아세토니트릴을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0311] 반응식 1의 공정 (g)에 대한 바람직한 반응 매개변수는 하기와 같다:
- [0312] 반응 (g)는 바람직하게는 0°C 와 200°C 사이, 보다 바람직하게는 100°C 와 180°C 사이, 및 더욱 더 바람직하게는 40°C 와 60°C 사이의 온도에서 실시된다.
- [0313] 바람직하게는, 화학식 IV의 화합물 대비 1.0몰 내지 3.0몰 당량의 염기가 첨가된다.
- [0314] 바람직하게는, 화학식 IV의 화합물 대비 0몰 내지 20몰 당량의 물이 반응 혼합물에 첨가된다.
- [0315] 화학식 IV의 화합물의 농도는 바람직하게는 반응 혼합물의 1 중량% 내지 30 중량%이다.
- [0316] 공정 (g)에 대한 바람직한 특징들 중 임의의 것은 공정 (g)에 대한 하나 이상의 기타 바람직한 특징과 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0317] **정의:**
- [0318] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬"이란 용어는 - 단리 시 또는 화학적 기의 일부로서 - 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,2-디메틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,2-디메틸프로필, 1,3-디메틸부틸, 1,4-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸부틸 및 2-에틸부틸을 나타낸다. 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *s*-부틸 또는 *t*-부틸이 바람직하다.
- [0319] "알케닐"이란 용어는 - 단리 시 또는 화학적 기의 일부로서 - 바람직하게는 2개 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 예를 들어 비닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 2-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,2-디메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-메틸-2-펜테닐, 2-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-3-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-메틸-4-펜테닐, 2-메틸-4-펜테닐, 3-메틸-4-펜테닐, 4-메틸-4-펜테닐, 1,1-디메틸-2-부테닐, 1,1-디메틸-3-부테닐, 1,2-디메틸-2-부테닐, 1,2-디메틸-3-부테닐, 1,3-디메틸-2-부테닐, 2,2-디메틸-3-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-3-부테닐, 1-에틸-2-부테닐, 1-에틸-3-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 2-에틸-3-부테닐, 1,1,2-트리메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐 및 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐을 나타낸다. 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기, 예를 들어 2-프로페닐, 2-부테닐 또는 1-메틸-2-프로페닐이 바람직하다.
- [0320] "알키닐"이란 용어는 - 단리 시 또는 화학적 기의 일부로서 - 바람직하게는 2개 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 예를 들어 2-프로피닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-2-프로피닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-메틸-3-부티닐, 2-메틸-3-부티닐, 1-메틸-2-부티닐, 1,1-디메틸-2-프로피닐, 1-에틸-2-프로피닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐, 1-메틸-2-펜티닐, 1-메틸-3-펜티닐, 1-메틸-4-펜티닐, 2-메틸-3-펜티닐, 2-메틸-4-펜티닐, 3-메틸-4-펜티닐, 4-메틸-2-펜티닐, 1,1-디메틸-3-부티닐, 1,2-디메틸-3-부티닐, 2,2-디메틸-3-부티닐, 1-에틸-3-부티닐, 2-에틸-3-부티닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로피닐 및 2,5-헥사디닐을 나타낸다. 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알키닐, 예를 들어 에티닐, 2-프로피닐 또는 2-부티닐-2-프로페닐이 바람직하다.

- [0321] "사이클로알킬"이란 용어는 - 단리 시 또는 화학적 기의 일부로서 - 바람직하게는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 일환식, 이환식 또는 삼환식 탄화수소, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 비사이클로[2.2.1]헵틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸 또는 아다만틸을 나타낸다.
- [0322] "헤테로사이클릴"이란 용어는 - 단리 시 또는 화학적 기의 일부로서 - O, N 및 S로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 교체되는 적어도 하나의 탄소 원자를 갖는, 바람직하게는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 일환식, 이환식 또는 삼환식 탄화수소, 예를 들어 테트라하이드로푸란, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜을 나타낸다.
- [0323] "아릴"이란 용어는 바람직하게는 6개 내지 14개, 보다 바람직하게는 6개 내지 10개의 고리형 탄소 원자를 갖는 일환식, 이환식 또는 다환식 방향족 시스템, 예를 들어 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트레닐, 바람직하게는 페닐을 나타낸다. 또한 "아릴"은 다환식 시스템, 예를 들어 테트라하이드로나프틸, 인데닐, 인다닐, 플루오레닐, 비페닐을 나타낸다. 아릴알킬은 아릴 또는 알킬 부분 둘 모두에서 동일하거나 상이한 치환기로 추가로 치환될 수 있는 치환된 아릴의 예이다. 벤질 및 1-페닐에틸은 이 같은 아릴알킬의 예이다.
- [0324] "헤테로아릴"이란 용어는 헤테로방향족 기, 즉 상기 헤테로사이클에 대한 정의 내에 포함되는 완전 불포화 방향족 헤테로환식 기를 나타낸다. 5원 내지 7원 고리를 갖는 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 내지 3개, 바람직하게는 1개 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 갖는다. "헤테로아릴"의 예로는 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 1,2,3- 및 1,2,4-트리아졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- 및 1,2,5-옥사디아졸릴, 아제피닐, 피롤릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-, 1,2,4- 및 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- 및 1,2,6-옥사지닐, 옥세피닐, 티에피닐, 1,2,4-트리아졸로닐 및 1,2,4-디아제피닐이 있다.
- [0325] "할로겐" 또는 "할로"란 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 구체적으로는 플루오로, 클로로 또는 브로모를 나타낸다. 할로겐, 예를 들어 할로알킬, 할로사이클로알킬, 할로알킬옥시, 할로알킬설퍼닐, 할로알킬설퍼닐 또는 할로알킬설퍼닐로 치환되는 화학적 기는 할로겐으로 치환되며, 이때 치환기는 하나 또는 최대 개수이다. "알킬", "알케닐" 또는 "알키닐"이 할로겐으로 치환되는 경우, 할로겐 원자는 동일하거나 상이할 수 있고, 동일한 탄소 원자 또는 상이한 탄소 원자에서 결합될 수 있다.
- [0326] "거울상 이성질체 농후"란 용어는 화합물의 거울상 이성질체들 중 하나가 기타 거울상 이성질체와 비교하여 과량으로 존재한다는 것을 의미한다. 이후로 이러한 과량은 거울상 이성질체 과량 또는 *e.e.*로서 지칭될 것이다. *e.e.*는 키랄 GC 또는 HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다. *e.e.*는 거울상 이성질체의 양의 합으로 나눈 거울상 이성질체의 양의 차이와 동일하며, 이의 몫은 100으로 곱한 이후의 비율(%)로서 나타낼 수 있다.
- [0327] **실험예**
- [0328] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 이에 제한되는 것으로 이해되어서는 안 된다.
- [0329] **계측**
- [0330] **HPLC 방법**
- [0331] **방법 1**
- [0332] HPLC 장치: 써모 일렉트론 코퍼레이션(Thermo Electron Corporation); 스펙트라시스템(SpectraSystem) P200, 스펙트라시스템 AS1000 및 스펙트라시스템 UV1000
- [0333] 칼럼: CHIRALPAK IA-3, 3 μm , 4.6 mm x 100 mm
- [0334] 온도: 실온(*rt.*)
- [0335] 이동상: EtOH + 0.1% 디에틸아민/MeOH + 0.1% 디에틸아민(50/50).
- [0336] 유속: 1.0 ml/분
- [0337] 구배: 등용매
- [0338] 검출: 223 nm
- [0339] 샘플 크기: 10 μl

[0340] (1S,2S)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로-부탄아민의 Rt(체류 시간): 4.8분

[0341] (1R,2R)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로-부탄아민의 Rt: 3.0분

[0342] 방법 2

[0343] HPLC 장치: 애질런트 테크놀로지스 1260 인피니티(Agilent Technologies 1260 Infinity)

[0344] 칼럼: 애질런트 XDB-C18, 1.8 μm , 4.6 mm x 50 mm

[0345] 온도: 실온

[0346] 이동상: A: 아세트니트릴; B: MeOH; C: H₂O + 0.1% H₃PO₄

[0347] 유속: 1.5 ml/분

[0348] 구배:

시간(분)	A(%)	B(%)	C(%)
0.00	5.0	82.5	12.5
0.50	5.0	82.5	12.5
7.00	85.0	2.5	12.5
9.00	5.0	82.5	12.5

[0349]

[0350] 검출: 220 nm

[0351] 샘플 크기: 1 μl

[0352] 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄아민의 시스-이성질체의 Rt: 2.8분

[0353] 방법 3

[0354] HPLC 장치: 애질런트 테크놀로지스 1200 시리즈

[0355] 칼럼: 페노메넥스 키네텍스(Phenomenex Kinetex) XB C18, 2.6 μm , 4.6 mm x 150 mm

[0356] 온도: 40℃

[0357] 이동상: A: H₂O + 0.1%(v/v) H₃PO₄; B: 아세트니트릴

[0358] 유속: 1.0 ml/분

[0359] 구배:

시간(분)	A(%)	B(%)
0.0	70	30
15.0	50	50
20.0	10	90
25.0	10	90
25.1	70	30
33.0	70	30

[0360]

[0361] 검출: 223 nm

[0362] 샘플 크기: 5 μl

- [0363] *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]아세트아미드의 시스-이성질체의 Rt: 9.2분
- [0364] 방법 4
- [0365] HPLC 장치: 애질런트 테크놀로지스 1200 시리즈
- [0366] 칼럼: CHIRALPAK IA-3, 3 μ m, 4.6 mm x 100 mm
- [0367] 온도: 실온
- [0368] 이동상: *n*-헥산/에탄올(98/2)
- [0369] 유속: 1.0 ml/분
- [0370] 구배: 등용매
- [0371] 검출: 223 nm
- [0372] 샘플 크기: 5 μ l
- [0373] *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]아세트아미드의 Rt: 12.4분
- [0374] *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]아세트아미드의 Rt: 15.6분
- [0375] 제1 양태:
- [0376] **반응식 1의 반응 (a1):**
- [0377] 실시예 1.1:
- [0378] 진공 연결부, 이중 압력 풍선(twin pressure balloon) 및 자석 교반봉이 구비된 50 ml의 화염 건조된 2구 플라스크에 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르보니트릴(1.0 g, 4.61 mmol) 및 트리플루오로아세트산(6 ml)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공화(evacuation)시키고, 질소로 진공을 2회 해소하였다. 이어서, 토탄 탄소(peat carbon) 상의 5% 팔라듐(물로 50% 습윤됨)(50 mg, 0.013 mmol)을 반응 플라스크에 첨가하고, 수소 풍선이 부착되기 전에 플라스크를 질소로 퍼징(purging)하였다. 반응 혼합물을 rt.(실온)에서 2시간 내지 4시간 동안 교반하였다. 전환율이 98%를 초과하면 수소를 방출하고, 반응 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 여과하였다. 트리플루오로아세트산을 감압 하에 증류 제거하고, 잔류물을 MTBE로 희석하고 물로 세척하였다. 상을 분리하고, 하부 수상을 MTBE로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 물로 세척하고, 감압 하에 농축하여 오일로서 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르보알데하이드(1.1 g)를 수득하였다.
- [0379] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H).
- [0380] 실시예 1.2:
- [0381] 진공 연결부, 질소 유입구, 및 수소 유입구에 연결된 밸브가 구비되어 있는 100 ml의 반응기에 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르보니트릴(9.49 g, 44.0 mmol), 트리플루오로아세트산(70 g), 물(4.7 g) 및 탄소 상의 5% 팔라듐(물로 50% 습윤됨)(300 mg, 0.15 mol%)을 첨가하였다. 반응기를 진공화시키고, 질소로 진공을 3회 해소하였다. H_2 를 이용하여 동일한 과정을 반복한 후, 반응 혼합물을 1.5 bar의 H_2 압력 하에 5°C에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 수소를 방출하고, 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 셀라이트(celite) 패드(TFA로 세척됨)를 통해 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하고, 톨루엔에 희석하고, 물로 2회 세척하였다. 얻어진 유기층을 감압 하에 농축하여 투명 갈색 오일로서 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르보알데하이드(4.2 g)를 수득하였다.
- [0382] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H).
- [0383] **반응식 1의 반응 (a2):**
- [0384] 실시예 2.1:
- [0385] 진공 연결부, 이중 압력 풍선 및 자석 교반봉이 구비되어 있는 50 ml의 화염 건조된 2구 플라스크에 1-(2,4-디

클로로페닐)사이클로프로판카르보니트릴(1.0 g, 4.64 mmol), 아세트산(17.5 mL) 및 물(5 mL)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공화시키고, 질소로 진공을 2회 해소하였다. 이어서, 물로 50% 습윤된 라니 니켈(50% 강도 (w/w))(201 mg, 0.71 mmol)을 반응 플라스크에 첨가하고, 수소 풍선을 부착하기 전에 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 내지 10시간 동안 교반하였다. 전환율이 98%를 초과하면 수소를 방출하고, 반응 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 질소 분위기 하에 셀라이트 층을 통해 반응물을 여과하였다. 여과액을 진한 HCl 수용액을 이용하여 pH 1.0까지 산성화하고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 15% 탄산나트륨 수용액으로 추출하고, 이어서 물로 추출하였다. 감압 하에 용매를 제거하여 오일로서 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르브알데하이드(0.81 g)를 수득하였다.

[0386] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H).

[0387] 실시예 2.2:

[0388] 진공 연결부, 질소 유입구, 및 H_2 유입구에 연결된 밸브가 구비되어 있는 100 mL의 반응기에 DCP-니트릴(9.50 g, 44.0 mmol), 트리플루오로아세트산(70 g), 물(7.0 g) 및 라니 니켈(520 mg, 20 mol%)을 첨가하였다. 반응기를 진공화시키고, 질소로 진공을 3회 해소하였다. 이어서, 0.5 bar의 H_2 분압을 가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 교반하였다. 전환이 완료된 후, H_2 를 방출하고, 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 셀라이트 패드(TFA로 세척됨)를 통해 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하고, 톨루엔에 희석하고, 물로 세척하였다. 얻어진 유기층을 감압 하에 농축하여 연황색 오일로서 DCP-알데하이드(7.4 g)를 수득하였다.

[0389] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H).

[0390] **반응식 1의 반응 (a3):**

[0391] 실시예 3:

[0392] 온도가 -5°C와 0°C 사이에서 유지되는 방식으로 톨루엔(40 g) 중의 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르보니트릴(20 g, 91.5 mmol) 용액에 톨루엔 중의 DIBAL(75.2 g, 105 mmol) 용액(1.2 M)을 첨가하였다. 첨가 후 30분 동안 교반한 후, -20°C에서 반응 혼합물에 2 M HCl 수용액을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물이 실온에 도달하도록 방치하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 추출하였다. 상을 분리하고, 수상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 모은 유기상을 물 및 염수로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압 하에 용매를 제거하였다. 황색 오일로서 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르브알데하이드(20.1 g)를 단리하였다.

[0393] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).

[0394] **반응식 1의 반응 (a4):**

[0395] 실시예 4.1:

[0396] 0°C의 온도에서 톨루엔(212 g) 중의 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르보니트릴(84.8 g, 400 mmol) 용액에 톨루엔 중의 REDAL(87.6 g, 260 mmol)의 60% 용액을 4시간에 걸쳐 투여하였다. 첨가 후 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물의 온도를 25°C 미만으로 유지하는 방식으로 50% 아세트산 수용액(384 g, 3.2 mol) 상에 반응 혼합물을 투여하였다. 그 후, 혼합물에 32% HCl 수용액(137 g, 1.2 mol)을 투여하였다. 상을 분리하고, 유기상을 물(75 g)로 2회 추출한 후, 감압 하에 유기상의 용매를 제거하였다. 오렌지색 오일로서 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르브알데하이드(81.0 g)를 단리하였다.

[0397] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H).

[0398] 실시예 4.2:

[0399] 20°C 내지 25°C의 온도에서 톨루엔(182 g) 중의 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르보니트릴(120.0 g,

0.54 mmol) 용액에 톨루엔 중의 REDAL(97.3 g, 0.34 mol)의 70% 용액을 80분에 걸쳐 투입하였다. 첨가 후 20℃ 내지 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물의 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 50% 아세트산 수용액(266.0 g, 2.19 mol) 및 35% HCl 수용액(160.0 g, 1.54 mol)으로 이루어진 혼합물 상에 반응 혼합물을 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 물(60 g)로 2회 추출한 후, 유기상의 용매를 감압 하에 제거하였다. 질은 오렌지색 오일로서 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르브알데하이드(118.4 g)를 분리하였다.

[0400] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H).

[0401] 제2 양태:

[0402] 반응식 1의 반응 (b):

[0403] 실시예 5.1:

[0404] 온도계 및 버블러(bubbler)가 구비된, 아르곤 하에 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르브알데하이드(1.4 g, 6.0 mmol)를 함유하는 10 ml의 화염 건조된 2구 플라스크에 클로로벤젠(6 ml)을 첨가한 후, 무수 AlCl_3 (1.2 g, 9.0 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 45℃에서 1시간 동안 가열하였다.

[0405] 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 차가운 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 모은 유기상을 1 N HCl로 1회 세척하고 염수로 1회 세척한 후, 고형 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 갈색 오일로서 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(1.35 g)을 분리하였다.

[0406] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.2 및 8.4 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

[0407] 실시예 5.2:

[0408] 50℃ 내지 55℃의 내부 온도(Ti)에서 1,2-디클로로벤젠(100.0 g, 0.68 mol) 중의 AlCl_3 (87.6 g, 0.65 mol)의 현탁액에 1,2-디클로로벤젠(64.8 g, 0.44 mol) 중의 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르브알데하이드(109.9 g, 0.5 mol) 용액을 90분에 걸쳐 첨가하였으며; 투입 동안 및 첨가 후 교반 기간 동안 현탁액을 경질의 질소 스트림으로 퍼징하였다. 본질적으로 완전한 전환은 50℃ 내지 55℃의 Ti에서 첨가 후 1시간 동안 교반한 후에 구현되었다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, Ti가 40℃ 미만으로 유지되는 방식으로 14% HCl 수용액(352.7 g, 1.34 mol) 상에 투입하였다. 상을 분리하기 전에 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 그 후, 유기상을 물(83.3 g, 4.6 mol 및 80.0 g, 4.4 mol)로 2회 추출한 후, 유기상을 감압 하에 농축하였다. 갈색 오일로서 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(110.6 g)을 분리하였다.

[0409] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.2 및 8.4 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

[0410] 실시예 6 내지 실시예 9:

[0411] 하기 화합물을 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다:



[0412]

표 1

실시예	R'	R''	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
6	H	Cl	7.31-7.10 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).
7	F	F	7.22 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

[0413]

8	Br	Cl	7.35 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).
9	Cl	F	7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

제3 양태:

반응식 1의 반응 (c):

실시예 10 내지 실시예 18:

압력 오토클레이브(pressure autoclave)를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(0.5 mmol), [RuCl(*p*-시멘)((*S*)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.005 mmol), 상응하는 암모늄염(0.5 mmol; 표 2 참조) 및 MeOH(5 mL)로 채웠다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 22시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 키랄 HPLC(방법 1) 및 ¹H NMR을 통해 분석하였다.

표 2

실시예	암모늄염	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
10	암모늄아세테이트	79	83
11	암모늄벤조에이트	94	74
12	암모늄 살리실레이트	85	76
13	암모늄 <i>o</i> -클로로벤조에이트	79	78
14	암모늄 <i>m</i> -클로로벤조에이트	99 초과	72
15	암모늄 <i>p</i> -메톡시벤조에이트	84	73
16	암모늄 클로로아세테이트	n.d.	83
17	암모늄 디클로로아세테이트	19	n.d.
18	암모늄 트리클로로아세테이트	13	n.d.
n.d.: 측정 불가			

실시예 19 내지 실시예 24:

압력 오토클레이브를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(0.5 mmol), [RuCl(*p*-시멘)((*S*)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.005 mmol), 상응하는 암모늄염(0.6 mmol; 표 3 참조) 및 MeOH(2.5 mL)로 채웠다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 18.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H₂O(20 mL) 및 HCl(1 M, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 MTBE(20 mL)로 추출하였으며, 유기층을 HCl 수용액(2 mL의 1 M HCl 및 20 mL의 H₂O)로 추출하였다. NaOH 수용액(5 M, 2 mL)을 이용하여 수상을 염기성화하였으며, 이를 MTBE(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였으며, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 키랄 HPLC(방법 1) 및 ¹H NMR을 통해 분석하였다.

표 3

실시예	암모늄염	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
19	암모늄 <i>p</i> -클로로벤조에이트	58	70
20	암모늄 하이드록시아세테이트	58	86
21	암모늄락테이트	57	80
22	암모늄 (<i>S</i>)-락테이트	40	80
23	암모늄 메톡시아세테이트	72	82
24	암모늄 2-아세톡시아세테이트	60	84

실시예 25 및 실시예 26:

실온에서 (10% 암모늄염 용액을 수득하기 위한 동일한 정도로) MeOH 중의 상응하는 산 혼합물(110 mmol)에 MeOH 중의 7 N 암모니아 용액(108 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 교반하였으며, 직접 비대칭 환원적 아미노화 단계에 사용할 준비가 완료되었다.

[0424] 직접 비대칭 환원적 아미노화

[0425] 압력 오토클레이브를 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-xylbinap}))_2(\mu\text{-Cl})_3](0.135 \text{ mmol})$, 앞서 제조된 MeOH 중의 상응하는 10% 암모늄염 용액(108 mmol, 표 4 참조) 및 MeOH(44 g)로 채웠다. 반응 혼합물을 80℃까지 가열하고, 30 bar의 수소 압력을 가하였다. 그 후, 오토클레이브에 MeOH(20 g) 중의 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온 용액(624 mmol)을 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 염기성화하고, 키랄 HPLC(방법 1) 및 비키랄 HPLC(방법 2)를 통해 분석하였다.

표 4

실시예	암모늄염	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
25	암모늄 페녹시아세테이트	73	84
26	암모늄 푸란-2-카르복실레이트	73	77

[0427] 실시예 27 내지 실시예 46:

[0428] 스크리닝 플랫폼(screening platform)에서 다양한 첨가제를 시험하였다. 반응 용기를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(2.0 mmol), $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-xylbinap}))_2(\mu\text{-Cl})_3](0.25 \text{ mol}\%)$, 암모니아세테이트(2.4 mmol), 상응하는 첨가제(표 5 참조) 및 MeOH(2.5 ml)로 채웠다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 키랄 HPLC(방법 1) 및 비키랄 HPLC(방법 2)를 통해 분석하였다.

표 5

실시예	첨가제	첨가제(당량)	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
27	부재	해당 없음	68	73
28	클로로아세트산	1.0	67	70
29	클로로아세트산	0.1	77	74
30	트리플루오로아세트산	1.0	36	74
31	트리플루오로아세트산	0.1	76	71
32	메톡시아세트산	1.0	81	71
33	메톡시아세트산	0.1	77	74
34	살리실산	1.0	55	61
35	살리실산	0.1	74	75
36	2-메톡시벤조산	1.0	46	67
37	2-메톡시벤조산	0.1	71	74
38	<i>N</i> -메틸글리신	1.0	33	80
39	<i>N</i> -메틸글리신	0.1	67	76
40	HOAc	1.0	80	70
41	NH_4Br	0.1	75	77
42	요오드	0.1	75	80
43	2,2,2-트리플루오로에탄올	1.0	77	75
44	2,2,2-트리플루오로에탄올	0.1	75	75
45	MgSO_4		61	71
46	분자체		73	75

[0430] 실시예 46.1 및 실시예 46.2:

[0431] 압력 오토클레이브를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(93.0 mmol), $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-xylbinap}))_2(\mu\text{-Cl})_3](0.1 \text{ mol}\%)$, 암모늄 페녹시아세테이트(158.4 mmol), 상응하는 첨가제(표 5.2 참조) 및 MeOH(4.1 mol)로 채웠다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 키랄 HPLC(방법 1) 및 비키랄 HPLC(방법 2)를 통해 분석하였다.

【표 5.2】

실시예	첨가제	첨가제(당량)	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
46.1	NH ₄ Cl	0.1	69	82
46.2	페녹시아세트산	0.25	71	83

실시예 47 내지 실시예 51:

압력 오토클레이브를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(0.5 mmol), [RuCl(*p*-시멘)((*S*)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.005 mmol), 암모늄아세테이트(0.6 mmol) 및 상응하는 용매(5.0 ml)로 채웠다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 19시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H₂O(20 ml) 및 1 M HCl 수용액(2 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 MTBE(20 ml)로 추출하고, 유기층을 HCl 수용액(2 ml의 1 M HCl 및 20 ml의 H₂O)으로 추출하였다. 5 M NaOH 수용액(2 ml)을 이용하여 수상을 염기성화하였으며, 이를 MTBE(3 x 20 ml)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 키랄 HPLC(방법 1) 및 ¹H NMR을 통해 분석하였다.

표 6

실시예	용매	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
47	MeOH	67	81
48	CF ₃ CH ₂ OH	38	55
49	EtOH	61	74
50	CH ₂ Cl ₂	60	57
51	톨루엔	17	63

실시예 52:

압력 오토클레이브를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(1.4 mmol), [RuCl(*p*-시멘)((*S*)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.014 mmol), 암모늄 메타클로르벤조에이트(1.4 mmol) 및 MeOH(13.8 ml)로 채웠다. 5 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. H₂O(50 ml) 및 1 M HCl 수용액(5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 MTBE(50 ml)로 추출하고, 유기층을 HCl 수용액(5 ml의 1 M HCl 및 20 ml의 H₂O)으로 추출하였다. 5 M NaOH 수용액(5 ml)을 이용하여 수상을 염기성화하였으며, 이를 MTBE(3 x 50 ml)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 키랄 HPLC(방법 1) 및 ¹H NMR을 통해 분석하였다.

실시예 53:

압력 오토클레이브를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(0.5 mmol), [RuCl(*p*-시멘)((*S*)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.005 mmol), 암모늄 메타클로르벤조에이트(0.5 mmol) 및 MeOH(5 ml)로 채웠다. 10 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 키랄 HPLC(방법 1) 및 ¹H NMR을 통해 분석하였다.

실시예 54:

압력 오토클레이브를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(0.46 mmol), [RuCl(*p*-시멘)((*S*)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.0046 mmol), 암모늄 메타클로르벤조에이트(0.55 mmol) 및 MeOH(2.3 ml)로 채웠다. 10 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 19시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. H₂O(20 ml) 및 1 M HCl 수용액(2 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 MTBE(20 ml)로 추출하고, 유기층을 HCl 수용액(2 ml의 1 M HCl 및 20 ml의 H₂O)으로 추출하였다. 5 M NaOH 수용액(2 ml)을 이용하여 수상을 염기성화하

였으며, 이를 MTBE(3 x 20 ml)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 키랄 HPLC(방법 1) 및 ¹H NMR을 통해 분석하였다.

[0442] 실시예 52 내지 실시예 54의 결과는 표 7에 요약되어 있다.

표 7

실시예	H ₂ 압력(bar)	반응 시간(시간)	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
52	5	16	70	70
53	10	17	73	71
54	30	19	69	69

[0444] 실시예 55 및 실시예 56:

[0445] 압력 오토클레이브를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(4.0 mmol), Ru(OAc)₂[(*R*)-xylbinap](0.02 mmol), 암모니아아세이트(4.8 mmol), 아세트산(6.4 mmol) 및 MeOH(10 ml)로 채웠다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 상응하는 기간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 혼합물을 MTBE 및 물로 희석하고, 1 M HCl 용액을 첨가하였다. 유기상을 1 M HCl 용액으로 2회 추출하였다. 5 M NaOH 수용액을 이용하여 모은 수상을 염기성화하였으며, 이를 MTBE로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였으며, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 키랄 HPLC(방법 1) 및 ¹H NMR을 통해 분석하였다.

표 8

실시예	온도(℃)	반응 시간(시간)	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
55	50	16	18	n.d.
56	80	4	76	75

[0447] 실시예 57 내지 실시예 66:

[0448] 스크리닝 플랫폼에서 다양한 예비 형성된 Ru-촉매를 시험하였다. 반응 용기를 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(2.0 mmol), 상응하는 촉매(표 9 참조), 암모니아아세이트(2.4 mmol) 및 MeOH(2.5 ml)로 채웠다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 키랄 HPLC(방법 1) 및 비키랄 HPLC(방법 2)를 통해 분석하였다

표 9

실시예	촉매	촉매 적재량(mol%)	수율(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
57	[NH ₂ Me ₂][(RuCl((<i>R</i>)-xylbinap)) ₂ (μ-Cl) ₃]	0.25	68	73
58	[NH ₂ Me ₂][(RuCl((<i>R</i>)-xylbinap)) ₂ (μ-Cl) ₃]	0.125	57	74
59	Ru(OAc) ₂ [(<i>R</i>)-xylbinap]	0.25	58	73
60	Ru(OAc) ₂ [(<i>R</i>)-xylbinap]	0.125	20	72
61	[RuCl(<i>p</i> -시멘)((<i>R</i>)-xylbinap)]Cl	0.25	70	75
62	[RuCl(<i>p</i> -시멘)((<i>R</i>)-xylbinap)]Cl	0.125	53	74
63	RuCl ₂ [(<i>R</i>)-xylbinap][(R)-daipen]	0.25	60	75
64	RuCl ₂ [(<i>R</i>)-xylbinap][(R)-daipen]	0.125	20	73
65	RuCl ₂ [(<i>R</i>)-xylbinap][(R,R)-dpen]	0.25	74	75
66	RuCl ₂ [(<i>R</i>)-xylbinap][(R,R)-dpen]	0.125	58	74

[0450] 실시예 67 내지 실시예 93:

[0451] 스크리닝 플랫폼에서 루테튬이 조합된 다양한 키랄 리간드를 시험하였다. [Ru(Me-알릴)₂(cod)] 및 상응하는 리간드(표 10 참조)를 아세톤(2.5 ml)에 용해하고, 그 이후에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상

때까지 증발시키고, MeOH를 첨가하였으며, 촉매 용액(0.25 mol%)을 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄온(2.0 mmol), 암모늄아세테이트(2.4 mmol) 및 MeOH(2.5 mL)와 함께 오토클레이브 내로 전달하였다. 30 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 키랄 HPLC(방법 1) 및 비키랄 HPLC(방법 2)를 통해 분석하였다.

표 10

실시예	리간드	수율(%)	e. e. (%)
67	(R)-(-)-5,5'-비스[디(3,5-디- <i>tert</i> -부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔	27.0	66.5(S,S)
68	(S)-1,13-비스(디페닐포스피노)-7,8-디하이드로-6H-디벤조[f,h][1,5]디옥소닌	20.4	64.2(S,S)
69	(S,S) _{FC} -1,1'-비스[비스(3,5-디메틸페닐)포스피노]-2,2'-비스[(R,R) _C -(N,N-디메틸아미노)페닐메틸]페로센	20.7	67.7(S,S)
70	(R)-2,2'-비스[비스(3,5-디이소프로필-4-디메틸아미노페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	35.3	63.1(S,S)
71	(S)-2,2'-비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스피노]-4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시-1,1'-비페닐	14.0	78.2(R,R)
72	(R)-(+)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴) 포스피노]-1,1'-비나프틸	50.9	74.1(S,S)
73	(R)-1-디페닐포스피노-2-[(R)-(N,N-디메틸아미노)[2-(디페닐포스피노)페닐]메틸]페로센	32.9	16.6(S,S)
74	(R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-5,5',6,6',7,7',8,8'-옥타하이드로-1,1'-비나프틸	65.8	73.5(S,S)
75	(R)-1-[(R)-1-비스[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]포스피노]에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센	49.5	88.8(R,R)
76	(R)-2,2'-비스[비스(3,5-디- <i>tert</i> -부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	16.4	71.5(S,S)
77	(S)-2,2'-비스[디-3,5-크실릴포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	43.9	73.7(R,R)
78	(R)-(+)-2,2',6,6'-테트라메톡시-4,4'-비스(디(3,5-크실릴)포스피노)-3,3'-비피리딘	47.3	76.7(S,S)
79	(R)-1-[(R)-1-(디페닐포스피노)에틸]-2-[2-(디페닐포스피노)페닐]페로센	69.4	34.6(R,R)
80	(S)-2,2'-비스(디- <i>p</i> -디메틸아미노페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	17.3	46.5(R,R)
81	(R)-2,2'-비스[비스(3,5-디- <i>tert</i> -부틸페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	26.2	70.8(S,S)
82	(S)-(-)-6,6'-비스(디페닐포스피노)-2,2',3,3'-테트라하이드로-5,5'-비-1,4-벤조다이옥신	24.4	69.0(R,R)
83	(R)-1-[(R)-1-[디(3,5-크실릴)포스피노]에틸]-2-[2-[디(3,5-크실릴)포스피노]페닐]페로센	63.6	50.5(R,R)
84	(R)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	24.4	69.6(S,S)
85	(S)-2,2'-비스(디- <i>m</i> -디메틸아미노페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	39.2	63.8(S,S)
86	(R)-2,2'-비스[비스(3,5-디이소프로필-4-디메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	19.4	68.2(S,S)
87	(R)-(+)-5,5'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔	43.7	72.9(S,S)
88	(+)-1,2-비스[(2R,5R)-2,5-디이소프로필포스폴라노]벤젠	71.9	11.2(R,R)
89	(S)-2,2'-비스(디- <i>p</i> -톨릴포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	18.9	65.9(R,R)
90	(S)-2,2'-비스(디-6-메톡시-2-나프탈레닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	14.7	75.8(R,R)
91	(R)-2,2'-비스[비스(3,5-디이소프로필페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	15.4	67.0(S,S)
92	1-디사이클로헥실포스피노-1'-[(S) _P -(S) _{FC} -2-[(R) _C -1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스피노]페로센	17.6	44.7(S,S)
93	(S)-(-)-5,5'-비스(디페닐포스피노)-2,2,2',2'-테트라플루오로-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔	15.6	75.2(R,R)

실시예 94:

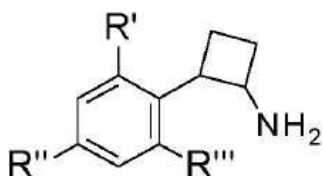
압력 반응기에 MeOH 중의 암모늄 메톡시아세테이트 용액(323 g, 301 mmol), 메탄올(123 g) 및 디아세테이트((R)-(+)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸)루테늄(0.72 g, 0.75 mmol)을 채웠다. 반응기를 밀봉하고, 교반 없이 N₂(6 bar)로의 3회 압력 변환(pressure swing) 후 교반 하의 H₂(6 bar)로의 3회 압력 변환

을 실시하였으며, 혼합물을 55℃까지 가열하였다. 수소를 이용하여 압력을 10 bar까지 증가시키고, 반응기를 80℃까지 가열하였다. 80℃에서 압력을 30 bar까지 증가시켰다. 반응기에 MeOH 중의 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄은 용액(110 g, 249 mmol)을 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 수소의 흡입이 중단될 때까지 반응 혼합물을 8시간 동안 교반하였다. 압력을 해소하고, N₂(6 bar)로의 3회 압력 변환을 실시하였다. 이어서, 반응물을 진공(60℃, 90 mbar) 하에 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 조질의 생성물에 물(450 ml) 및 에틸 아세테이트(300 ml)을 첨가하였다. pH 1에 도달하도록 32% HCl 수용액(37.5 g)을 첨가하고, 상이 분리되도록 방치하였다. 하부 수상을 제거하고, 상부 유기상을 1 M HCl 수용액(50 ml)으로 세척하였으며, 상이 분리되도록 방치하였다. 하부 수상을 이전의 수상과 조합하였으며, 상부 유기상을 폐기하였다. 모든 수상에 톨루엔(100 ml)을 첨가하고, 2상 시스템을 10℃까지 냉각시켰다. 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 pH 10에 도달하도록 30% NaOH 수용액(80 g)을 첨가하였다. 상이 분리되도록 방치하였다. 하부 수상을 제거하고, 톨루엔(2 x 100 ml)으로 2회 세척하였다. 모든 유기층 및 톨루엔 층을 물(100 ml)로 세척하고, 감압 하에 농축하여 오일로서 (1S,2S)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄아민(45.5 g)을 수득하였다.

[0455] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1 Hz, 2H); 3.85-3.75 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.15 (br s, 2H).

[0456] 실시예 95 내지 실시예 98:

[0457] 표 11의 하기 화합물을 실시예 10 내지 실시예 94와 유사한 방식으로 제조하였다:



[0458]

표 11

항목	R'	R'	R''	¹ H NMR
95	F	F	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.30-7.20 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H).
96	CF ₃	H	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H).
97	F	CF ₂ H	H	¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ -109.7, -114.1.
98	F	F	F	¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ -135.6 (d, J = 21 Hz, 2F), -164.3 (t, J = 21 Hz, 1F).

[0460] 제4 양태:

[0461] 반응식 1의 반응 (d):

[0462] 실시예 99:

[0463] 실온에서 클로로벤젠(23.2 ml) 중의 2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄은(5.00 g, 23.2 mmol) 용액에 AlCl₃(4.65 g, 34.9 mmol), CH₃CN(6.08 ml, 116 mmol) 및 AcCl(2.48 ml, 34.9 mmol)을 첨가하였다. AcCl를 첨가할 때 약간의 발열이 관찰되었다. 황색을 띤 얻어진 현탁액을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 4 N NaOH(116 ml)과 50 ml의 톨루엔의 차가운 수용액(0℃)에 적가하였다. 첨가 도중에 연황색의 침전물이 형성하였다. 여과 이후에 백색 고체로서 N-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(3.56 g)가 수득되었다.

[0464] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (bs, 1H); 7.51 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (m, 2H),

1.92 (s, 3H).

[0465] 실시예 100 내지 실시예 107:

[0466] 표 12의 하기 화합물을 실시예 99와 유사한 방식으로 제조하였다:



[0467]

표 12

[0468]

실시예	R'	R''	¹ H NMR
100	H	OCF ₃	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.30–7.13 (m, 5H), 3.05 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.1 (s, 3H).
101	H	OCHF ₂	¹ H NMR (400 MHz, 아세톤-d ₆) δ 9.05 (bs, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).
102	CF ₃	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38–7.30 (m, 2H), 3.05 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H).
103	CF ₃	F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40–7.30 (m, 2H), 7.22–7.09 (m, 2H), 3.05 (t, J = 3 Hz, 2H), 2.69 (bs, 2H), 2.02 (s, 3H).
104	Br	F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.47 (bs, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4 및 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.6 및 6.1 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.6 및 8.3 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).
105	Cl	Br	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (bs, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.44 및 1.83 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.04 (bs, 2H), 2.67 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H).
106	Cl	F	¹ H NMR (400 MHz, 아세톤-d ₆) δ 8.94 (bs, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6 및 6.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8 및 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 2.5 및 8.4 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).
107	F	F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (bs, 1H), 7.09 (dt, J = 6.6 및 8.4 Hz, 1H), 6.92–6.77 (m, 2H), 3.09 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

[0469] 실시예 108 내지 실시예 119:

[0470] N-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(화학식 VI의 화합물)을 실시예 108 내지 실시예 119에서 언급된 반응 매개변수를 적용하여 실시예 99와 유사하게 제조할 수 있다:

표 13

[0471]

실시예	루이스산/브뢴스테드산(당량)	CH ₃ CN (당량)	첨가제(당량)	온도(℃)	t (시간)	용매	CC ^a (mol/ℓ)	화학적 수율(%)
108	AlCl ₃ (1.5)	5	p-MeOC ₆ H ₄ COCl(0.25)	50	3	C ₆ H ₅ Cl	1	80%
109	FeCl ₃ (1)	5	AcCl(2)	25	1.25	DCE	0.33	42%
110	BF ₃ · Et ₂ O(1.5)	5	AcCl(2)	40	18	DCE	0.33	56%
111	HBF ₄ · Et ₂ O(1.5)	5	AcCl(2)	25	3.5	DCE	0.33	57%
112	HBF ₄ · Et ₂ O(1.5)	5	p-아니스산 무수물(0.5)	50	18	C ₆ H ₅ Cl	0.5	46%
113	HBF ₄ · Et ₂ O(1.5)	5	이소프로페닐 아세테이트(0.5)	25	16	C ₆ H ₅ Cl	0.5	53%

114	트리플산(1.5)	5	AcCl(2)	25	0.5	DCE	0.33	62%
115	노나플산(1.5)	5	AcCl(1.5)	50	6	DCE	0.33	52%
116	MeSO ₃ H(5)	5	AcCl(2)	30	16	DCE	0.11	28%
117	MeSO ₃ H(2.5)	10	p-아니스산 무수물(0.5)	25	1	부재	-	31%
118	이튼 시약(2.5)	5	AcCl(2)	25	23	C ₆ H ₅ Cl	0.5	33%
119	이튼 시약(2.5)	10	이소프로페닐 아세 테이트(1)	25	1.5	부재	-	44%
^a : 화학식 III의 화합물 대비 농도								

제5 양태:

반응식 1의 반응 (d'):

실시예 120:

실온에서 클로로벤젠(9 ml) 중의 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카르브알데하이드(2.1 g, 9.3 mmol) 용액에 AlCl₃(1.9 g, 14 mmol)을 첨가하였다. 황색을 띤 얻어진 현탁액을 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 35℃까지 냉각한 후, CH₃CN(4.38 ml, 83.7 mmol) 및 AcCl(1.70 ml, 23.3 mmol)을 첨가하였다. AcCl를 첨가할 때 약간의 발열이 관찰되었다. 반응물을 30분 동안 50℃까지 가열하였으며, 그 이후 5℃까지 냉각한 후 반응 혼합물을 4 N NaOH(46 ml)과 50 ml의 톨루엔의 차가운 수용액(0℃)에 적가하였다. 첨가 도중에 연황색의 침전물이 형성하였다. 내부 온도를 0℃와 5℃ 사이로 유지하였다. 2상 현탁액을 200 ml의 톨루엔이 담겨 있는 250 ml의 분리 깔때기 내로 전달하였다. 수상을 톨루엔(250 ml 및 50 ml)으로 2회 추출하고, 모은 유기상을 1 N NaOH 수용액(50 ml)로 1회 세척하고, 물(2 x 50 ml)로 (수상의 pH가 중성이 될 때까지) 세척하였다. 이어서, 모은 유기물을 고형 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 황색 고체로서 N-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(2.3 g)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).

실시예 121 내지 실시예125:

표 14의 하기 화합물을 실시예 120과 유사한 방식으로 제조하였다:



표 14

실시예	R'	R''	R'''	¹ H NMR
121	F	F	F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51 (bs, 1H), 6.65 (m, 2H), 3.1 (bs, 2H), 2.76 (bs, 2H), 2.08 (s, 3H).
122	H	Cl	H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (bs, 1H), 7.36 (s, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.02 (s, 3H).
123	Cl	H	H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (bs, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H).
124	Cl	F	H	¹ H NMR (400 MHz, 아세톤-d ₆) δ 8.94 (bs, 1H), 7.41 (dd, J = 8.62 및 6.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8 및 2.6 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 2.6 및 8.4 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

125	F	F	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (bs, 1H), 7.09 (dt, J = 6.6 및 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 3.09 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).
-----	---	---	---	---

[0481] 제6 양태:

[0482] 반응식 1의 반응 (e):

[0483] 실시예 126 내지 실시예 131:

[0484] 촉매의 예비 형성

[0485] 글러브 박스(glove box) 내에서 바이알(vial)을 비스(COD)로듐(I)트리플루오로메탄설포네이트 전촉매(0.01 mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디-*tert*-부틸포스포노)페로세닐]에틸디-*o*-톨릴포스핀(0.011 mmol)으로 채웠다. 그 이후, 상응하는 용매(10.0 ml)를 첨가하고, 용액을 실온에서 90분 동안 교반하였다.

[0486] 비대칭 수소첨가:

[0487] 압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(0.97 mmol), 상응하는 용매(1.50 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액(1.00 ml)으로 채웠다. 10 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0488] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 정량적 ¹H NMR 및 키랄 HPLC(방법 4)에 의해 분석하였다.

표 15

실시예	용매	전환율(%)	선택도(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
126	TFE	99 초과	99 초과	86
127	THF	67	99 초과	92
128	DCE	38	99 초과	90
129	EtOAc	50	99 초과	90
130	MeTHF	45	99 초과	88
131	아세톤	50	99 초과	86

TFE: 2,2,2-테트라플루오로에탄올; DCE: 1,2-디클로로에탄. 상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.

[0490] 실시예 132 및 실시예 133:

[0491] 촉매의 예비 형성

[0492] 글러브 박스 내에서 바이알을 비스(COD)로듐(I)트리플루오로메탄설포네이트 전촉매(0.01 mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디-*tert*-부틸포스포노)페로세닐]에틸디-*o*-톨릴포스핀(0.011 mmol)으로 채웠다. 그 이후, MeOH(5.00 ml)를 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[0493] 비대칭 수소첨가:

[0494] 압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(0.98 mmol), MeOH(4.00 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액(1.00 ml)으로 채웠다. 상응하는 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0495] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 정량적 ¹H NMR 및 키랄 HPLC(방법 4)에 의해 분석하였다.

표 16

실시예	H ₂ 압력(bar)	전환율(%)	선택도(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
132	10	99 초과	90 초과	85
133	50	99 초과	90 초과	88

상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.

[0497] 실시예 134 및 실시예 135:

[0498] 촉매의 예비 형성

[0499] 글러브 박스 내에서 바이알을 비스(COD)로듐(I)트리플루오로메탄설포네이트 전촉매(0.01 mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디-*tert*-부틸포스포노)페로세닐]에틸디-*o*-톨릴포스핀(0.011 mmol)으로 채웠다. 그 이후, MeOH(5.00 ml)를 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[0500] 비대칭 수소첨가:

[0501] 압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(0.98 mmol), MeOH(4.00 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액(1.00 ml)으로 채웠다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 표에 명시된 온도까지 가열하였다. 표에 명시된 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였다.

[0502] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 정량적 ¹H NMR 및 키랄 HPLC(방법 4)에 의해 분석하였다.

표 17

실시예	온도(°C)	전환율(%)	선택도(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
134	실온	98	90 초과	88
135	50	100	90 초과	89
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.				

[0504] 실시예 136 내지 실시예 139:

[0505] 촉매의 예비 형성

[0506] 글러브 박스 내에서 바이알을 상응하는 전촉매(0.01 mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디-*tert*-부틸포스포노)페로세닐]에틸디-*o*-톨릴포스핀(0.011 mmol)으로 채웠다. 그 이후, 상응하는 용매(10.0 ml)를 첨가하고, 용액을 실온에서 90분 동안 교반하였다.

[0507] 비대칭 수소첨가:

[0508] 압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(0.97 mmol), 상응하는 용매(1.50 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액(1.00 ml)으로 채웠다. 10 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50°C까지 가열하였다. 50°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0509] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 정량적 ¹H NMR 및 키랄 HPLC(방법 4)에 의해 분석하였다.

표 18

실시예	Rh 전촉매	용매	전환율(%)	선택도(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
136	[Rh(COD) ₂]O ₃ SCF ₃	THF	67	99 초과	88
137	[Rh(COD) ₂]BF ₄	THF	21	99 초과	88
138	[Rh(COD) ₂]BARF	THF	77	99 초과	90
139	[Rh(nbd) ₂]BF ₄	THF	63	99 초과	92
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.					

[0511] 실시예 140 내지 실시예 149:

[0512] 스크리닝 플랫폼에서 다양한 예비 형성된 Rh-촉매를 시험하였다. 반응 용기를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(31.7 μmol), 상응하는 촉매(0.158 μmol) 및 상응하는 용매(500 μl)로 채웠다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50°C까지 가열하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 비키랄 HPLC(방법 3) 및 키랄 HPLC(방법 4)를 통해 분석하였다.

표 19

[0513]

실시예	촉매	용매	전환율 (%)	선택도 (%)	e.e. (S,S) (%)
140	[Rh(COD)((1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-디- <i>tert</i> -부틸-2,3,2',3'-테트라하이드로-1H,1'H(1,1')비소포스핀돌릴)]BF ₄	MeOH	47.6	55.8	6.1
141	[Rh(COD)((1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-디- <i>tert</i> -부틸-2,3,2',3'-테트라하이드로-1H,1'H(1,1')비소포스핀돌릴)]BF ₄	THF	52.6	41.3	5.5
142	[Rh(COD)((R,R)-1,2-비스[(2-메톡시페닐)(페닐포스피노)]에탄)]BF ₄	MeOH	93.2	82.1	0.9
143	[Rh(COD)((R,R)-1,2-비스[(2-메톡시페닐)(페닐포스피노)]에탄)]BF ₄	THF	99.8	81.9	-14.7
144	[Rh(COD)((S)- <i>tert</i> -부틸메틸포스피노-디- <i>tert</i> -부틸포스피노메탄)]BF ₄	MeOH	100.0	90.3	32.7
145	[Rh(COD)((S)- <i>tert</i> -부틸메틸포스피노-디- <i>tert</i> -부틸포스피노메탄)]BF ₄	THF	100.0	90.2	28.4
146	[Rh(COD)((-)-1,2-비스[(2R,5R)-2,5-디에틸포스폴라노]벤젠)]O ₃ SCF ₃	MeOH	69.7	49.3	-1.3
147	[Rh(COD)((-)-1,2-비스[(2R,5R)-2,5-디에틸포스폴라노]벤젠)]O ₃ SCF ₃	THF	60.9	47.0	-7.2
148	[Rh(COD)(3,4-비스[(2R,5R)-2,5-디메틸포스폴라노-1-일]푸란-2,5-디온)]O ₃ SCF ₃	MeOH	70.7	55.2	0.5
149	[Rh(COD)(3,4-비스[(2R,5R)-2,5-디메틸포스폴라노-1-일]푸란-2,5-디온)]O ₃ SCF ₃	THF	72.2	57.2	7.0
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.					

[0514]

실시예 150 내지 실시예 166:

[0515]

촉매의 예비 형성

[0516]

글러브 박스 내에서 바이알을 [Rh(COD)₂]₂O₃SCF₃ (0.158 μmol) 및 상응하는 키랄 리간드(0.190 μmol)로 채웠다. 그 이후, 디클로로에탄을 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다.

[0517]

비대칭 수소첨가:

[0518]

앞서 제조된 촉매에 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(31.7 μmol) 및 MeOH(500 μl)를 첨가하였다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0519]

반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 비키랄 HPLC(방법 3) 및 키랄 HPLC(방법 4)를 통해 분석하였다.

표 20

[0520]

실시예	리간드	수율(%)	선택도(%)	e.e.(%)
150	(R)-1-[(S)-2-(디- <i>tert</i> -부틸포스피노)페로세닐]에틸디- <i>o</i> -톨릴포스핀	100.0	89.9	93.7 (S,S)
151	(S,S) _{Fe} -1,1'-비스[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스피노]-2,2'-비스[(R,R) _C -(<i>N,N</i> -디메틸아미노)페닐메틸]페로센	100.0	90.2	22.4 (R,R)

152	(R)-1-[(S)-2-사이클로헥실포스포노]페로세닐]에틸비스(2-메틸페닐)-포스핀	100.0	89.5	85.6 (S,S)
153	(R)-1-디페닐포스포노-2-[(R)-(N,N-디메틸아미노)[2-(디페닐포스포노)페닐]메틸]페로센	100.0	91.8	5.9 (R,R)
154	(R,R)-(-)-2,3-비스(<i>tert</i> -부틸메틸포스포노)퀴녹살린	94.5	73.4	24.1 (S,S)
155	(2R,3R)-(-)-2,3-비스(디페닐포스포노)비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔	99.2	86.2	9.3 (R,R)
156	(S)-2,2'-비스(디소프로필포스포노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	100.0	89.3	26.5 (S,S)
157	(2S,4S)-(-)-2,4-비스(디페닐포스포노)펜탄	100.0	91.4	3.0 (S,S)
158	1,1'-비스[(S) _P -[(S) _{FC} -2-[(R) _C -1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스포노]페로센	11.3	19.3	73.0 (R,R)
159	1-디사이클로헥실포스포노-1'-[(S) _P -[(S) _{FC} -2-[(R) _C -1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스포노]페로센	97.1	87.6	68.8 (S,S)
160	(R)-1-[(S)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디(3,5-크실릴)포스핀	99.9	91.3	20.0 (S,S)
161	(S) _{FC} -1-[(R) _P - <i>tert</i> -부틸포스포노일]-2-[(R)-1-(디페닐포스포노)에틸]페로센	100.0	90.0	72.1 (R,R)
162	(R)-1-[(S)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸포스핀	100.0	91.3	73.9 (R,R)
163	(R)-1-[(S)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀 에탄올 부가생성물	100.0	89.6	70.3 (R,R)
164	(R)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐	98.1	84.5	7.2 (S,S)
165	(R)-(+)-1,2-비스(디페닐포스포노)프로판	78.3	38.5	10.9 (S,S)
166	(R)-1-[(S)-2-[디(1-나프틸)포스포노]페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸포스핀	100.0	85.5	22.3 (S,S)
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.				

[0521] 실시예 167 내지 실시예 172:

[0522] 촉매의 예비 형성

[0523] 글러브 박스 내에서 바이알을 [Rh(COD)₂]O₃SCF₃(4.52 mg, 0.0096 mmol) 및 상응하는 키랄 리간드(0.01208 mmol)로 채웠다. 그 이후, 아르곤으로 탈기된 트리플루오로에탄올(10.0 ml)을 첨가하고, 용액을 실온에서 60분 동안 교반하였다.

[0524] 비대칭 수소첨가:

[0525] 압력 오토클레이브를 N-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(250 mg, 0.966 mmol), 트리플루오로에탄올(0.50 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액(2.00 ml)으로 채웠다. 10 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0526] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 비키랄 HPLC(방법 3) 및 키랄 HPLC(방법 4)를 통해 분석하였다.

표 21

실시예	리간드	전환율(%)	선택도(%)	e.e.(%)
167	(R)-1-[(S)-2-[디(2-푸릴)포스포노]페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸포스핀	99 초과	99 초과	64(R,R)
168	(R)-1-[(S)-2-(디- <i>tert</i> -부틸포스포노)페로세닐]에틸디페닐포스핀	99 초과	99 초과	86(S,S)
169	(R)-1-[(S)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸포스핀	99 초과	99 초과	68(R,R)
170	(R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀	99 초과	99 초과	0

171	(R)-1-[(S)-2-[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀	99 초과	99 초과	44(R,R)
172	(R)-1-[(S)-2-[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸-포스핀	99 초과	99 초과	58(R,R)
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.				

[0528] 실시예 173:

[0529] TFE(174 kg, 1.74 kmol) 중의 Rh(COD)₂OTf(1.3 kg, 0.5 mol%)와 (R)-1-[(S)-2-(*tert*-부틸포스포노)페로세닐]에틸디-*o*-톨릴포스핀(2.1 kg, 0.7 mol%)의 혼합물을 50℃에서 90분 동안 교반한 후, 이를 IPA(이소프로필 알코올, 866 kg, 14.4 kmol) 중의 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(142 kg, 0.55 kmol)의 현탁액에 첨가하였다. 완전 전환이 이루어질 때까지 50℃ 및 10 bar의 수소 압력에서 수소첨가를 수행하였다. 이어서, 반응 용액(1,176 kg; *e.e.*(*S,S*): 91%)을 다음 단계로 전달하였다.

[0530] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.1 (bs, 1H), 7.6 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.9 (5중향, J = 8 Hz, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.8 (m, 1H).

[0531] ***Ru*-촉매를 이용한 반응식 1의 반응 (e):**

[0532] 실시예 174 내지 실시예 180:

[0533] 촉매의 예비 형성:

[0534] 글러브 박스 내에서 바이알을 비스(2-메트알릴)(COD)루테늄 전촉매(3.72 mg) 및 (*S,S*)-(-)-2,3-비스(*tert*-부틸메틸포스포노)퀴녹살린(4.26 mg)으로 채웠다. 그 이후, 아르곤-탈기된 디클로로메탄(3.0 ml)을 첨가한 후, 메탄설포산(1.2 mg)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[0535] 비대칭 수소첨가:

[0536] 압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(0.25 g, 0.97 mmol), 상응하는 아르곤-탈기된 용매(2.0 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액의 일부(0.5 ml)로 채웠다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0537] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 정량적 ¹H NMR 및 키랄 HPLC(방법 4)에 의해 분석하였다.

표 22

실시예	용매	전환율(%)	선택도(%)	<i>e.e.</i> (%)(<i>S,S</i>)
174	TFE	0	0	0
175	아세톤	94	98	95
176	iPrOH	100	100	94
177	DCE	91	97	94
178	THF	50	98	96
179	MeTHF	75	95	96
180	MeOH	100	100	97
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.				

[0539] 실시예 181 및 실시예 182:

[0540] 촉매의 예비 형성:

[0541] 글러브 박스 내에서 바이알을 비스(2-메트알릴)(COD)루테늄(6.2 mg) 및 (*S,S*)-(-)-2,3-비스(*tert*-부틸메틸포스포노)퀴녹살린(7.1 mg)으로 채웠다. 그 이후, 아르곤-탈기된 디클로로메탄(4.0 ml)을 첨가한 후, 플루오로붕산-디에틸 에테르 복합체(0.24 ml, 0.081 mmol/ml)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 통해 아르곤을 버블링하여 바이알 내의 부피를 감소시킨 후(최종 부피: 1 ml), 탈기된 MeOH(9 ml)를

첨가하였다.

[0542] 비대칭 수소첨가:

[0543] 압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(0.5g, 1.933 mmol), 아르곤-탈기된 MeOH(4.0 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액의 일부(1.0 ml)로 채웠다. 상응하는 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0544] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 정량적 ¹H NMR 및 키랄 HPLC(방법 4)에 의해 분석하였다.

표 23

실시예	H ₂ 압력(bar)	전환율(%)	선택도(%)	e.e.(%)(S,S)
181	10	67	99 초과	n.d.
182	50	99 초과	99 초과	96
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다. n.d.: 측정 불가.				

[0546] 실시예 183:

[0547] 촉매의 예비 형성:

[0548] 바이알을 비스(COD)테트라[μ-트리플루오로아세테이트]디루테늄(II) 수화물(1.40 mg, 0.0015 mmol), (S,S)-(-)-2,3-비스(*tert*-부틸메틸포스피노)퀴녹살린(1.10 mg, 0.0032 mmol) 및 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(0.40 g, 1.53 mmol)로 채웠다. 그 이후, 바이알을 아르곤으로 비활성화하였으며, 아르곤-탈기된 MeOH(5.0 ml)를 첨가하였다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0549] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 정량적 ¹H NMR 및 키랄 HPLC(방법 4)에 의해 분석하였다.

표 24

실시예	Rh 전촉매	전환율(%)	선택도(%)	e.e.(%)(S,S)
183	[Ru(cod)(CF ₃ CO ₂) ₂] ₂ x n H ₂ O	84	95	94
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.				

[0551] 실시예 184 내지 실시예 199:

[0552] 촉매의 예비 형성

[0553] 글러브 박스 내에서 바이알을 상응하는 촉매 전구체(0.158 μmol; [Ru(COD)(2-메탈릴)₂])가 촉매 전구체로서 인가되는 경우에 HBF₄(0.316 μmol)가 또한 바이알에 충전됨 및 상응하는 키랄 리간드(0.19 μmol)로 채웠다. 그 이후, 디클로로에탄을 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다.

[0554] 비대칭 수소첨가:

[0555] 이전에 제조된 촉매에 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(31.7 μmol) 및 MeOH(500 μl)를 첨가하였다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0556] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 비키랄 HPLC(방법 3) 및 키랄 HPLC(방법 4)을 통해 분석하였다.

표 25

실시예	촉매 전구체	리간드	비고	전환율(%)	선택도(%)	e.e.(%)
184	[RuCl ₂ (<i>p</i> -시멘)] ₂	(<i>R</i>)-(+)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스피노]-1,1'-비나프틸		100.0	48.6	80.2(<i>R,R</i>)

185	[Ru(COD)(2-메트알릴) ₂]	(R)-(+)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴) 포스피노]-1,1'-비나프틸	HBF ₄ 복합체	100.0	54.8	85.2(R,R)
186	[RuCl ₂ (<i>p</i> -시덴) ₂]	(S)-2,2'-비스[디-3,5-크실릴포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐		98.8	86.4	60.8(S,S)
187	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(S)-2,2'-비스[디-3,5-크실릴포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐		99.2	81.0	59.0(S,S)
188	[Ru(COD)(2-메트알릴) ₂]	(-)-1,2-비스((2R,5R)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠	HBF ₄ 복합체	100.0	91.4	81.8(R,R)
189	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(S,S) _{Fc} -1,1'-비스[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스피노]-2,2'-비스[(R,R) _C -(N,N-디메틸아미노)페닐메틸]페로센		100.0	75.6	34.1(S,S)
190	[Ru(COD)(2-메트알릴) ₂]	(R)-1-디페닐포스피노-2-[(R)-(N,N-디메틸아미노)[2-(디페닐포스피노)페닐]메틸]페로센	HBF ₄ 복합체	75.1	72.1	20.1(S,S)
191	[RuCl ₂ (<i>p</i> -시덴) ₂]	(S)-2,2'-비스[비스(3,5-디- <i>tert</i> -부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐		95.7	60.7	28.8(R,R)
192	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(S)-2,2'-비스[비스(3,5-디- <i>tert</i> -부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐		100.0	70.8	25.8(R,R)
193	[Ru(COD)(2-메트알릴) ₂]	1-디사이클로헥실포스피노-1'-[(S) _P -[(S) _{Fc} -2-[(R) _C -1-(디메틸아미노)에틸]페로세닐]페닐포스피노]페로센	HBF ₄ 복합체	99.9	61.4	26.1(S,S)
194	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(R)-1-[(S)-2-(디페닐포스피노)페로세닐]에틸디(3,5-크실릴)포스핀		100.0	90.1	54.9(R,R)
195	[Ru(COD)(2-메트알릴) ₂]	(R,R)-(-)-2,3-비스(<i>tert</i> -부틸메틸포스피노)퀴녹살린	HBF ₄ 복합체	99.9	90.4	96.2(R,R)
196	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(R)-1-[(S)-2-(디페닐포스피노)페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸포스핀		100.0	83.2	69.7(R,R)
197	[Ru(COD)(2-메트알릴) ₂]	(2R,3R)-(+)-2,3-비스(디페닐포스피노)부탄	HBF ₄ 복합체	100.0	85.3	24.8(R,R)
198	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(R)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-6,6'-디메톡시-1,1'-비페닐		99.2	82.6	65.7(R,R)
199	[Ru(COD)(2-메트알릴) ₂]	(R)-(+)-1,2-비스(디페닐포스피노)프로판	HBF ₄ 복합체	100.0	88.8	3.3(R,R)

상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.

[0558] 실시예 200 내지 실시예 206:

[0559] 촉매의 예비 형성

[0560] 글러브 박스 내에서 바이알을 비스(2-메트알릴)(COD)루테튬(3.10 mg, 0.0097 mmol), 상응하는 키랄 리간드(0.0107 mmol) 및 플루오로붕산 디에틸에테르 복합체(1.72 mg, 0.0106 mmol)로 채웠다. 그 이후, 아르곤-탈기된 디클로로메탄(2.5 ml)을 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[0561] 비대칭 수소첨가:

[0562] 압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(250 mg, 0.97 mmol), 아르곤-탈기된 MeOH(2.0 ml) 및 앞서 제조된 촉매 용액(0.5 ml)으로 채웠다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0563] 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 비키랄 HPLC(방법 3) 및 키랄 HPLC(방법 4)를 통해 분석하였다.

표 26

[0564]

실시예	리간드	전환율(%)	선택도(%)	e.e.(%)
200	(S)-1-[(R)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸포스핀	90	95	72(<i>S,S</i>)
201	(S)-1-[(R)-2-[디(2-푸릴)포스포노]페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸포스핀	99 초과	99 초과	56(<i>S,S</i>)
202	(<i>R,R</i>)-(+) -1,2-비스(<i>t</i> -부틸메틸포스포노)벤젠	98	99 초과	94(<i>R,R</i>)
203	(-) -1,2-비스[(2 <i>R,5R</i>)-2,5-디메틸포스포플라노]벤젠	91	95	80(<i>R,R</i>)
204	(+) -1,2-비스[(2 <i>S,5S</i>)-2,5-디에틸포스포플라노]벤젠	99 초과	98	79(<i>S,S</i>)
205	(-) -1,2-비스[(2 <i>S,5S</i>)-2,5-디에틸포스포플라노]에탄	83	87	76(<i>R,R</i>)
206	(1 <i>S,1S'</i> ,2 <i>R,2R'</i>)-1,1'-디- <i>tert</i> -부틸-(2,2')-디포스포란	56	92	79(<i>R,R</i>)
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.				

[0565]

실시예 207 및 실시예 208:

[0566]

촉매의 예비 형성

[0567]

글러브 박스 내에서 바이알을 비스(2-메탈알릴)(COD)루테늄(3.72 mg, 0.0116 mmol) 및 상응하는 키랄 리간드(0.0127 mmol)로 채웠다. 그 이후, 아르곤-탈기된 디클로로메탄(3.00 mL) 및 디클로로메탄 중의 0.081 M 메탄설펜산 용액(0.16 mL, 0.0130 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[0568]

비대칭 수소첨가:

[0569]

압력 오토클레이브를 *N*-[2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부텐-1-일]아세트아미드(250 mg, 0.97 mmol), 아르곤-탈기된 MeOH(2.0 mL) 및 앞서 제조된 촉매 용액(0.5 mL)으로 채웠다. 50 bar의 수소 압력을 가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

[0570]

반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 비키랄 HPLC 및 키랄 HPLC를 통해 분석하였다.

표 27

[0571]

실시예	리간드	전환율(%)	선택도(%)	e.e.(%)
207	(S)-1-[(R)-2-[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]페로세닐]에틸디- <i>tert</i> -부틸-포스핀	99 초과	95	85(<i>S,S</i>)
208	(S)-1-[(R)-2-[비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스포노]페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀	95	98	86(<i>S,S</i>)
상기 표 내에서 사용된 바와 같이 "선택도"란 용어는 화학식 VI의 화합물에 대한 반응 선택도를 지칭한다.				

[0572]

제7 양태:

[0573]

반응식 1의 반응 (f):

[0574]

실시예 209:

[0575]

이소프로판올/트리플루오로에탄올(428 g, 153 mmol) 중의 *N*-[(1*S,2S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]아세트아미드 및 이소프로판올(0.5 g) 중의 에어로실(aerosil)-200(23 mg) 현탁액으로 이루어져 있는 반응 혼합물을 130℃의 Ta까지 가열하였다. 증류 장치의 맨 앞에서 측정된 82℃의 온도에서 이소프로판올과 트리플루오로에탄올의 일부(약 220 g)를 제거한 후, 50% H₃PO₄ 수용액(150 g, 765 mmol)을 첨가하였다. 증류 칼럼의 상단에서의 온도가 100℃에 도달할 때까지 추가의 이소프로판올 및 트리플루오로에탄올을 제거하였다. 그 이후, 95% 초과환율이 구현될 때까지 반응물을 환류 조건 하에 교반하였다(반응 시간: 약 20시간).

[0576]

일단 반응 혼합물이 60℃의 Ti까지 냉각되면 반응 혼합물에 물(145 g, 8.1 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 톨루엔(1차: 169 g, 1.8 mol; 2차: 86 g, 0.9 mol)으로 2회 추출한 후, 25% 암모니아 수용액(117.5 g, 1.7 mol)을 이용하여 수용액의 pH를 pH 8.0 내지 pH 8.5로 조절하였다. 염기성 수상을 톨루엔(169 g, 1.8 mol)으로 추출하였다. 그 이후, 유기층을 감압 하에 농축하고, 여과하여 톨루엔 중의 25.3% (1*S,2S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄아민 용액을 수득하였다(136 g).

[0577] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4 Hz, 2H); 3.86-3.75 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H).

[0578] 실시예 210:

[0579] *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]아세트아미드(10 g, 35.8 mmol), 메탄설폰산(6.9 g, 71.5 mmol) 및 물(6.4 g, 358 mmol)로 이루어져 있는 반응 혼합물을 110℃까지 가열하여 환류 조건을 구현하였다. 반응물을 환류 조건 하에 21시간 동안 교반한 후, 이를 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물에 물(40 mL)을 첨가한 후, 톨루엔(1차: 50 mL; 2차: 30 mL)으로 2회 추출하였다. 25% 암모니아 수용액(9.6 g, 141 mmol)을 이용하여 수용액의 pH를 pH 8.9로 조절하였다. 염기성 수상을 톨루엔(50 mL)으로 추출하여 톨루엔 중의 11.9% (1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄아민 용액을 수득하였다(59.8 g).

[0580] 실시예 211:

[0581] 60% H_2SO_4 수용액(17.5 g, 107 mmol)에 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]아세트아미드(5.0 g, 17.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 128℃까지 가열하여 환류 조건을 구현하였다. 환류 조건에서 21시간 동안 교반한 후, 반응물을 60℃까지 냉각시켰다. 반응 혼합물에 물(75 mL)을 첨가한 후, 톨루엔(1차: 25 mL; 2차: 25 mL)으로 2회 추출하였다. 25% 암모니아 수용액(5.8 g, 85.1 mmol)을 이용하여 수용액의 pH를 pH 8.8로 조절하였다. 염기성 수상을 톨루엔(100 mL)으로 추출하였다. 그 이후, 유기층을 감압 하에 농축하여 톨루엔 중의 15.4% (1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄아민 용액을 수득하였다(17.3 g).

[0582] 제8 양태:

[0583] **반응식 1의 반응 (g):**

[0584] 실시예 212:

[0585] 고형 NaHCO_3 (47 g, 0.56 mol)에 톨루엔 중의 (1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄아민(339 g, 0.40 mol) 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물에 물(140 g, 7.79 mol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃의 Ti까지 가열하였다. 그 이후, 반응 혼합물에 톨루엔 중의 2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐 클로라이드(247 g, 0.42 mol) 용액을 50℃의 Ti에서 53분에 걸쳐 첨가하였다. 일단 완전 전환이 구현되면, 반응 혼합물을 70℃의 Ti까지 가열하고, 이러한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 상 분리 후, 유기상을 80℃의 Ti에서 물(201 g, 11.1 mol)로 추출하였다. 상 분리 이후, 유기상을 약 35% 용액으로 농축한 후, MCH(140 g, 1.4 mol)를 80℃의 Ti에서 농축된 유기상에 20분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2.5시간에 걸쳐 5℃의 Ti까지 냉각시키는 반면, 시드(seed)를 72℃의 Ti에서 첨가하였다(또한 결정화는 시딩 없이 이루어짐). 일단 반응 혼합물이 5℃의 Ti에 도달하면 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, MCH(200 g, 2.0 mol)로 세척하고, 감압 하에 승온에서 건조하여 무수물로서 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]-2-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-카르복사미드(141.6 g)를 단리하였다.

[0586] FT-IR 3282, 3077, 2981, 2952, 1650, 1593, 1543, 1473, 1353, 1187, 1138, 1074, 1066, 1054 cm^{-1}

[0587] *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]-2-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-카르복사미드(80 g) 무수물을 55℃의 Ti에서 아세톤(240 g, 4.1 mol)과 물(80 g, 4.4 mol)의 혼합물에 용해하였다. 이어서, 혼합물을 8℃의 Ti까지 냉각시키고, 29℃의 Ti에서 시드 결정을 첨가하였다. 일단 반응 혼합물이 8℃의 온도에 도달하면 반응 혼합물에 물(86 g, 4.8 mol)을 60분에 걸쳐 첨가하였다. 1시간에 걸쳐 한 번 더 물 분취량(174 g, 9.7 mol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 이후, 최종 물 분취량(340 g, 18.9 mol)을 첨가하고, 현탁액을 80분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하였으며, 필터 케이크를 물(2 x 80 g, 4.)로 세척한 후, 이를 35℃에서 감압 하에 건조하여 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]-2-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-카르복사미드의 일수화물(94.6 g)을 수득하였다.

[0588] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (dd, J = 4.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 5.54 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.03 (5중향, J = 7.3 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H).

[0589] FT-IR 3403, 3232, 3079, 2948, 1660, 1645, 1593, 1575, 1471, 1326, 1186, 1126, 1076, 1054 cm^{-1} .

[0590] 실시예 213:

[0591] 톨루엔(20 g) 및 물(40 g) 중의 (1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부탄아민(20.0 g, 87.3 mmol)의 2상 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 수화물 형태의 생성물의 시트 결정(1.53 g)을 첨가하였다. pH가 pH 7 내지 pH 9 사이로 유지되는 방식으로 30% NaOH 수용액(14.0 g, 105 mmol)에 톨루엔(60 g) 중의 2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐 클로라이드(19.7 g, 91.6 mmol) 용액을 2시간에 걸쳐 병렬 투여하였다. 투여가 끝난 후, 반응물을 추가의 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 질은 현탁액을 여과하였으며, 필터 케이크를 물(2 x 25 g)로 세척하고, 150 mbar의 압력에서 16시간 동안 건조하여 일수화물로서 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-디클로로페닐)사이클로부틸]-2-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-카르복스아미드(36.4 g, 7% 물을 함유함)를 수득하였다.

[0592] FT-IR 3403, 3232, 3079, 2948, 1660, 1645, 1593, 1575, 1471, 1326, 1186, 1126, 1076, 1054 cm⁻¹.