



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월21일
 (11) 등록번호 10-2013003
 (24) 등록일자 2019년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07F 9/6571 (2006.01) C07C 317/14 (2006.01)
 C07C 409/44 (2006.01) C07F 9/6574 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7020812

(22) 출원일자(국제) 2013년01월08일
 심사청구일자 2018년01월04일

(85) 번역문제출일자 2014년07월24일

(65) 공개번호 10-2014-0112528

(43) 공개일자 2014년09월23일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/050189

(87) 국제공개번호 WO 2013/104604
 국제공개일자 2013년07월18일

(30) 우선권주장
 12150663.8 2012년01월10일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌
 Tetrahedron letters, 2001, Vol.42, No.32,
 pp.5417-5419, 1부.*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 슈투디엔게젤샤프트 콜레 엠베하
 독일 45470 뮐하임 안 데어 루르 카이저-빌헬름-
 플라츠 1

(72) 발명자
 리스트 벤자민
 독일 45470 뮐하임 안 데어 루어 램브케스트라췌
 30
 코릭 일리자
 독일 45470 뮐하임 안 데어 루어 스차펜버그 70비
 벨라라스 스리쿠마
 미국 77480 텍사스주 칼리지 스테이션 아파트먼트
 제이 보넷 스트리트 501

(74) 대리인
 김진희

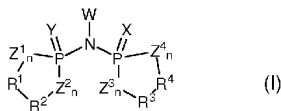
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **키랄 이미도디포스페이트 및 이의 유도체**

(57) 요약

본 발명은 하기 일반식 (I)을 갖는 키랄 이미도디포스페이트 및 이의 유도체에 관한 것이다. 상기 화합물은 촉매 반응을 위한 유기 염, 금속 염 또는 금속 착물에 대한 키랄 음이온, 키랄 브뢴스테드산 촉매, 상전이 촉매로서 적절하다.

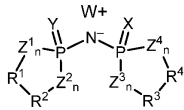


명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I)을 갖는 키랄 이미도디포스페이트:



(I)

상기 식 중,

X 및 Y는 서로 독립적으로 동일 또는 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 O, S, Se 및 NR^N로부터 선택되며,

Z¹ 내지 Z⁴는 0를 나타내며,

n은 0 또는 1을 의미하고,

W는 수소, 할로젠, Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U로부터 선택된 금속, 양이온성 유기기, 또는 치환된 규소 -SiR^IR^{II}R^{III} [식 중, R^I, R^{II} 및 R^{III}은 동일 또는 상이할 수 있고, 각각은 수소, 할로젠, 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬을 의미하고, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 이의 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬, 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환됨]에서 선택되며,

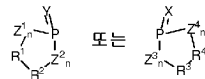
R¹ 내지 R⁴는 서로 독립적으로 동일 또는 상이할 수 있고, 각각 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향족 기일 수 있으며, 이들 각각은 1 이상의 헤테로치환기, 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 임의로 더 치환되어, 각각 R¹ 및 R²는 Z¹ 및 Z²와 고리계(ring system)를 형성하고 R³ 및 R⁴는 Z³ 및 Z⁴와 고리계를 형성하며,

R^N은 수소, 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태(arene-hydrogenated form), 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬에서 선택될 수 있고, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고,

상기 양이온성 유기기는 3차 탄소 양이온, 2차 탄소 양이온, 1차 탄소 양이온, 암모늄, 1차 암모늄, 2차 암모늄, 3차 암모늄, 이미다졸륨, 트리아졸륨, 아미디늄, 피리다늄, 티아졸륨, 구아니디늄, 금속 양이온 및 4차 포스포늄으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 키랄 이미도디포스페이트는 이의 호변 이성체 형태일 수 있다.

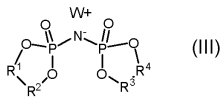
청구항 2



제1항에 있어서, 1 이상의 모이어티 는 5원~10원 고리 구조이고, R¹ 내지 R⁴, R, X 및 Y와 W는 상기 정의된 바와 같은 키랄 이미도디포스페이트.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 식 (III)으로 표시되는 바와 같이, 식 (I)에서, Z¹ 내지 Z⁴는 O를 나타내고, n은 1이며, X 및 Y는 O를 나타내고, R¹ 내지 R⁴ 및 W는 상기 정의된 바와 같은 키랄 이미도디포스페이트:



청구항 4

제3항에 있어서, 이러한 식 (III)에 있어서,

각각 R¹ 내지 R⁴는 각각 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬에서 선택될 수 있고, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고,

W는 상기 정의된 바와 같고,

호변 이성체의 형태일 수 있는 키랄 이미도디포스페이트.

청구항 5

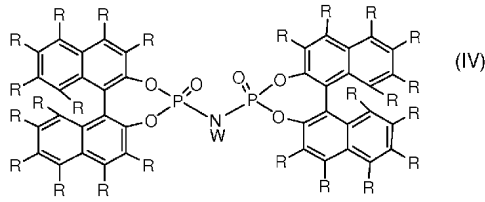
제3항에 있어서, 이러한 식 (III)에서, 각각 (R¹ 및 R²) 및 (R³ 및 R⁴)는 각각 고리 구조를 형성하는데, 이 고리 구조는 동일 또는 상이할 수 있고, 임의로 치환된 비페닐, BINOL((R)-(+)-1,1'-비나프탈렌-2,2'-디올), TADDOL(α, α, α', α'-테트라아릴-1,3-디옥솔란-4,5-디메탄올), VAPOL(2,2'-디페닐-(4-비페난트롤)), SPINOL(1,1'-스피로비인단-7,7'-디올), 1,1'-비나프탈렌, 1,1'-비안트라센, 1,1-비페난트렌, 또는 이러한 방향족 고리 구조의 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 8H-BINOL로부터 선택된 다리걸친(bridged), 임의로 이량체의, 방향족 구조로부터 유도되며, 상기 고리계 각각은 1 이상의 치환기로 임의로 치환되는데, 이 1 이상의 치환기는 각각의 위치 상에서 동일 또는 상이할 수 있고, 각각 수소, 헤테로치환기, 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬에서 선택될 수 있으며, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고,

W는 상기 정의된 바와 같고,

호변 이성체의 형태일 수 있는 키랄 이미도디포스페이트.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 하기 식 (IV)로 표시될 수 있는 키랄 이미도디포스페이트:



상기 식 (IV)에서, 치환기 R은 각각의 위치 상에서 동일 또는 상이할 수 있고, 헤테로치환기 또는 제1항에서 정의된 바의 R^N일 수 있고,

W는 제1항에서 정의된 바의 의미를 갖는다.

청구항 7

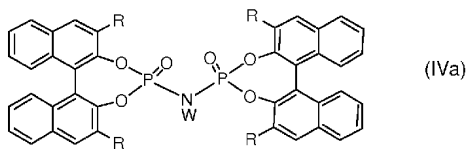
제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, (R¹ 및 R²) 또는 (R³ 및 R⁴)에 의해 형성되는 상기 고리 구조 중 1 이상은 임의로 C₂ 대칭축을 갖는 키랄인 키랄 이미도디포스페이트.

청구항 8

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 (R¹ 및 R²) 또는 (R³ 및 R⁴)에 의해 형성되는 고리 구조는 동일한 키랄 이미도디포스페이트.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 식 (IVa)로 표시되는 키랄 이미도디포스페이트:



상기 식 중,

치환기 R은 각각의 위치 상에서 동일 또는 상이할 수 있고, 헤테로치환기 또는 제1항에서 정의된 바의 R^N일 수 있고,

W는 제1항에서 정의된 바와 같고,

상기 키랄 이미도디포스페이트는 이의 호변 이성체 형태일 수 있다.

청구항 10

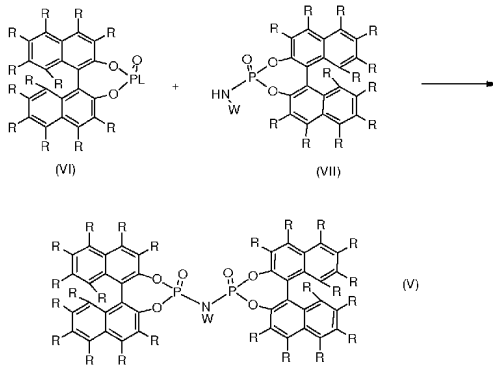
제9항에 있어서, 치환기 R은 각각의 위치 상에서 동일한 키랄 이미도디포스페이트.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, W는 수소인 키랄 이미도디포스페이트.

청구항 12

하기 반응식에 나타낸 바와 같이, 유기 용매 중 염기성 화합물의 존재 하에 하기 일반식 (VI)의 화합물을 하기 일반식 (VII)의 화합물과 반응시켜 하기 일반식 (V)의 화합물을 얻는 단계를 포함하는, 하기 일반식 (V)의 키랄 이미도디포스페이트의 제조 방법:



상기 식 (V), (VI) 및 (VII)에서,

L은 할로젠, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴 및 OH에서 선택되는 이탈기를 나타내며,

R 및 W는 제9항에 정의된 바와 같다.

청구항 13

제1항에 정의된 일반식 (I)의 키랄 이미도디포스페이트를 유기 합성에서 키랄 브린스테드산 촉매로서 사용하는 방법.

청구항 14

제1항에 정의된 일반식 (I)의 키랄 이미도디포스페이트를 상전이 촉매 반응에서의 키랄 음이온으로서, 또는 촉매로서의 유기 염, 금속 염 또는 금속 착물에 대한 키랄 음이온으로서 사용하는 방법.

청구항 15

제1항에 정의된 일반식 (I)의 키랄 이미도디포스페이트를 유기 합성에서 키랄 촉매로서 사용하는 방법으로서, 여기서 상기 합성 반응은 알돌(aldol) 반응, 비닐 알돌 반응, 무카이야마(Mukaiyama) 알돌 반응, 비닐 무카이야마 알돌 반응, 무카이야마-마이클 반응, 마이클 부가 반응, 만니히(Mannich) 반응, 알데히드 및 케톤에의 TMSCN 부가 반응, 에스테르화, 에테르화, 피나콜 재배열(pinacol rearrangement), 및 아세탈화, 트랜스아세탈화(transacetalisation), 스피로-아세탈화(spiro-acetalisation) 및 관련 반응, 고리화 첨가 반응, 히드로아민화(hydroamination), 히드랄콕시화(hydroalkoxylation), 수화, 할로알콕시화, 할로아민화, 일반적인 올레핀 활성화, 프리델-크래프츠 반응, 에폭시드 개환, 리터(Ritter) 반응, 알코올의 친핵성 치환, 비대칭 개환, 비대칭 환원, 전이 수소화(transfer hydrogenation), 알킨 부가 반응, 알릴화, 프로파르길화, 환원, 에폭시화, 올레핀 복분해, 이성체화, 이미늄(iminium) 촉매 반응 및 에나민 촉매 반응에서 선택되는 것인 방법.

청구항 16

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 키랄 이미도디포스페이트, 이의 염 및 금속 착물 뿐 아니라, 이의 유도체 및 이의 촉매로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 브린스테드산에 의해 다수의 화학적 변환(transformation)이 촉매화된다. 무금속이 가능하며 키랄 브린스테드산의 경우에도 거울상 이성질 선택적인, 거울상 이성질 선택적 유기 촉매 반응에서, 촉매 반응은 적용 분야가 증가하면서 빠르게 성장하는 분야이다. 유기 촉매 반응의 분야에서는, EP 1623971에 개시된 바와 같이 수소 결합 촉매, 예컨대 티오우레아 및 또한 TADDOL 및 BINOL 유도체와 더 강한 브린스테드산, 예컨대 인산 디에스테르 및 이의 유도체는 구별된다. 별키한 인산염은 비대칭 촉매 반응에 폭넓게 적용됨이 밝혀졌지만, 예컨대 BINOL 상의

3,3'-치환기가 활성 부위로부터 떨어지기 때문에, 이의 입체 환경을 더 변경하는 것이 도전 과제이다. 문헌[Xu, F. et al. SPINOL-Derived Phosphoric Acids: Synthesis and Application in Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Imines. J. Org. Chem. 75, 8677-8680 (2010) and Coric, I., Mueller, S. & List, B. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization. J. Am. Chem. Soc. 132, 17370-17373 (2010)]에 논의된 바와 같이, 다수의 그룹이 인산의 키랄 환경을 좁힐 수 있는 대안적인 주쇄를 설계하기 위해 상당한 합성적 노력을 기울여왔다.

[0003] 키랄 브린스테드산 촉매 반응 및 키랄 음이온 유도 촉매 반응의 분야는 최근에 폭넓게 인기를 얻고 있고 중요해졌지만, 다수의 변형, 특히 입체 요구 보호기, 큰 방향족/평면 표면을 갖지 않는 소형 기질의 반응은 여전히 알기 어렵거나, 또는 별키한 치환기는 여전히 상당히 드물다. 또한, 촉매와의 수소 결합과 같은 공간적이 한정된 상호 작용이 부족한 기질 또는 중간체를 포함하는 반응은 매우 한정되어 있다. 이렇게 한정되는 이유는 적어도 부분적으로는 현재의 합성 브린스테드산 촉매의 불가능 및 추가의 변수를 제공하는 이의 각각의 음이온 뿐 아니라 상당히 컴팩트한 키랄 미세 환경에 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 따라서, 용이하게 조정 가능한 입체 환경 뿐 아니라, 이의 활성 부위 주위의 고도의 입체 요구 키랄 미세 환경에 대한 가능성을 나타내는 합성 브린스테드산 촉매의 제조가 요망된다.

과제의 해결 수단

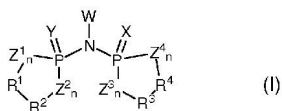
[0005] 본 발명은 새로운 키랄 이미도디포스페이트를 이용하는 이러한 새로운 브린스테드산 촉매, 키랄 이미도디포스페이트의 간단한 제조 방법 및 또한 이의 촉매 반응에서의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 루이스 염기 촉진 촉매 반응의 분야에서, 촉매 단위로서의 이미도디포스포릭 테트라아미드 리간드 시스템이 문헌[Hellwig et al. in Tetrahedron Letters 42 (2001), p. 5417-19]에 개시되어 있다. 상기 촉매 시스템은 이러한 루이스 염기 촉진 촉매 반응에서만 트리클로로실란으로의 알데히드의 알릴화에 유용한 것으로 보고되었다. 상기 리간드 구조는 다른 루이스 염기 촉매에 비해 개선된 거울상 이성질 선택성과 같은 유리한 특성을 갖지 않는 것으로 밝혀졌다. 상기 루이스 염기 촉매 시스템은 브린스테드산 촉매화 및 키랄 음이온 유도 반응을 촉진할 수 없어서, 본 발명의 특이적인 촉매 시스템이 적절한 다수의 촉매 반응에 한정적으로 유용하다.

[0007] 본 발명에 따른 공지되지 않은 환형 이미도디포스페이트 및 이의 치환된 유도체는 강한 브린스테드산으로서 분류될 수 있다. 이미도디포스페이트의 공액 염기도 거울상 이성질 선택적 촉매 반응에서 키랄 음이온으로서 적절하다.

[0008] 따라서, 본 발명은 하기 일반식 (I)을 갖는 키랄 이미도디포스페이트 및 이의 유도체로서, 이의 호변 이성체 및 이온 형태, 및 이의 유도체를 포함하는 키랄 이미도디포스페이트 및 이의 유도체를 제공한다:



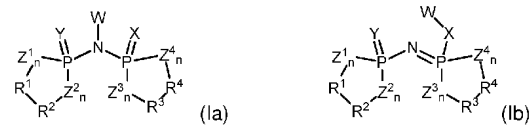
- [0009]
- [0010] 상기 식 중,
- [0011] X 및 Y는 서로 독립적으로 동일 또는 상이할 수 있고, O, S, Se 및 NR^N을 나타내며,
- [0012] Z¹ 내지 Z⁴는 서로 독립적으로 동일 또는 상이할 수 있고, O, S, Se 및 NR^N을 나타내며,
- [0013] n은 0 또는 바람직하게는 1을 의미하고,
- [0014] W는 이미도디포스페이트 모이어티와 이온 결합을 형성할 수 있는 치환기이며,
- [0015] R¹ 내지 R⁴는 서로 독립적으로 동일 또는 상이할 수 있고, 각각 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향

족 기일 수 있으며, 이들 각각은 1 이상의 헤테로치환기, 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 임의로 더 치환되어, 각각 R^1 및 R^2 는 Z^1 및 Z^2 와 고리계를 형성하고 R^3 및 R^4 는 Z^3 및 Z^4 와 고리계를 형성하며,

[0016] R^N 은 수소, 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C_1 - C_{20} 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C_1 - C_{20} -알킬, C_2 - C_{20} -알케닐 또는 C_2 - C_{20} -알키닐, C_3 - C_8 -헤테로시클로알킬 또는 C_6 - C_{20} 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C_1 - C_6)-알킬, 헤테로아릴-(C_1 - C_6)-알킬에서 선택될 수 있고, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C_1 - C_{20} 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C_1 - C_{20} -알킬, C_2 - C_{20} -알케닐 또는 C_2 - C_{20} -알키닐, C_3 - C_8 -헤테로시클로알킬 또는 C_6 - C_{20} 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C_1 - C_6)-알킬, 헤테로아릴-(C_1 - C_6)-알킬 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0017] 본 발명자들은 키랄 화합물의 이미도디포스페이트 모이어티 주위에 2개의 고리계를 형성함으로써, 이의 촉매 부위를 보호할 수 있어서, 선택성이 높은 촉매 반응에 완전히 적절함을 발견하였다.

[0018] 하기에서, 상기 식 (I)은 하기 식 (Ia) 또는 (Ib)로 표시되는 바의 이의 호변 이성체 형태를 포함함을 이해해야 한다:



[0019] 상기 식 중, X, Y, Z^1 내지 Z^4 , n, W, R^1 내지 R^4 및 R^N 은 상기 정의된 바의 의미를 갖는다. 하기에서, 하기 식 (II), (III), (IV) 및 (V) 중 임의의 것은 식 (Ia) 또는 식 (Ib)로 표시되는 바의 이의 각각의 호변 이성체 형태를 포함함을 이해해야 한다. 본 발명의 문맥에서, W는 이미도디포스페이트 모이어티와 이온 결합을 형성할 수 있는 치환기이다. 이러한 측면에서, 호변 이성체 형태 뿐 아니라 극성화된 결합 W^+-N^- 도 상기 정의에 의해 커버됨을 이해해야 한다.

[0021] 본 출원에서, 표현 "이미도디포스페이트"는 이미도디포스페이트 모이어티의 산소 원자 중 1 이상이 상기 정의된 바와 같이 S, Se, NR^N 으로 치환된 이의 유도체를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0022] 상기 식 (I) 및 하기 유도된 식에서, 본 발명의 키랄 이미도디포스페이트의 임의의 호변 이성체 형태 뿐 아니라, 임의의 음이온 형태를 비롯한 이의 임의의 하전된 형태는 상기 식으로 표시되는 것에 포함되는 것으로 이해해야 한다. 기 R^1 내지 R^4 모두가 비키랄기인 경우라도 이미도디포스페이트는 고유의 키랄성을 보유할 수 있음도 이해해야 한다.

[0023] 상기 식 (I)에서, R^1 내지 R^4 는 각각 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C_1 - C_{20} 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C_1 - C_{20} -알킬, C_2 - C_{20} -알케닐 또는 C_2 - C_{20} -알키닐, C_3 - C_8 -헤테로시클로알킬 또는 C_6 - C_{20} 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C_1 - C_6)-알킬, 헤테로아릴-(C_1 - C_6)-알킬에서 선택될 수 있으며, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C_1 - C_{20} 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C_1 - C_{20} -알킬, C_2 - C_{20} -알케닐 또는 C_2 - C_{20} -알키닐 또는 C_6 - C_{20} 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C_1 - C_6)-알킬, 헤테로아릴-(C_1 - C_6)-알킬 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환된다.

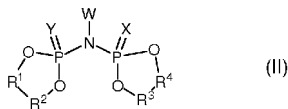
[0024] 상기 식 (I)에서, W는 이미도디포스페이트 모이어티와 이온 결합을 형성할 수 있는 치환기, 예컨대 수소, 할로젠, 금속, 예컨대 Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U, 또는 하기 도식 2에 예시된 바의 양이온성 유기기, 또는 치환된 규소, 예컨대 $-SiR^I R^II R^III$ [식 중, R^I , R^II 및 R^III 은 동일 또는 상이할 수 있고, 각각

은 수소, 할로젠, 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C₁-C₂₀-알킬, C₂-C₂₀-알케닐 또는 C₂-C₂₀-알키닐, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬을 의미하고, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C₁-C₂₀-알킬, C₂-C₂₀-알케닐 또는 C₂-C₂₀-알키닐, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬, 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환됨]이다.

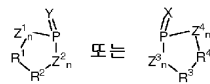
[0025] 표현 "의 부분적으로 아렌-수소화된 형태"는 방향족 구조가 나프탈렌과 같이 1 초과와 방향족환을 포함하는 경우에서, 1 이상의 방향족환 또는 나머지 하나의 방향족환이 부분적으로 또는 완전히 수소화될 수 있는 것으로 이해해야 한다.

[0026] 음이온 형태는 이온쌍을 형성하기 위해 임의의 양이온에 의해 보완될 수 있다.

[0027] 상기 식 (I)의 일구체예에서, 하기 식 (II)로 나타내는 바와 같이, Z¹ 내지 Z⁴는 0를 나타내고, n은 1이며, 나머지 정의는 식 (I)에 대해 이전에 제공된 바와 같다:

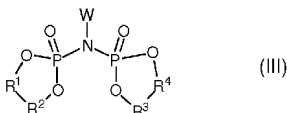


[0028]



[0029] 이러한 식 (I) 및 (II)에서, 모이어티 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 및 $-PY-$ 또는 $(R^3, R^4, -PX-)$ 의 5원 내지 10원 고리 구조일 수 있다.

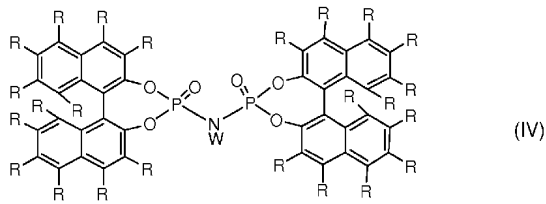
[0030] 식 (II)의 화합물의 일구체예에서, 하기 식 (III)으로 표시되는 바와 같이, X 및 Y는 0를 나타내고, 다른 정의는 식 (I)에 대해 이전에 제공된 바와 같다:



[0031]

[0032] 이러한 식 (III)에서, (R¹ 및 R²) 및 (R³ 및 R⁴) 중 1 이상은 다리걸친 방향족 구조, 예컨대 임의로 치환된 비페닐, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-비나프탈렌, 1,1'-비안트라센, 1,1-비페난트렌 뿐 아니라, 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 8H-BINOL로부터 유도된 고리 구조를 형성할 수 있으며, 상기 고리계 각각은 헤테로치환기, 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C₁-C₂₀-알킬, C₂-C₂₀-알케닐 또는 C₂-C₂₀-알키닐, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 예컨대 아릴, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 상기 탄화수소 각각은 1 이상의 헤테로치환기로 임의로 치환된다. 이러한 식 (III)에서, (R¹ 및 R²) 또는 (R³ 및 R⁴)에 의해 형성되는 고리 구조는 동일 또는 상이할 수 있다.

[0033] 다른 구체예에서, 식 (I)의 화합물은 하기 식 (IV)로 표시될 수 있다:



[0034]

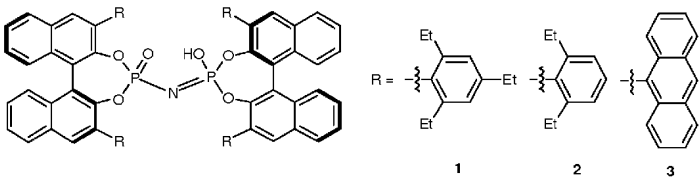
[0035] 상기 식 (IV)에서, 치환기 R은 각각의 위치 상에서 동일 또는 상이할 수 있고, 각각 수소, 헤테로치환기, 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C₁-C₂₀-알킬, C₂-C₂₀-알케닐 또는 C₂-C₂₀-알키닐, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬을 의미할 수 있으며, 상기 탄화수소 각각은 임의로 1 이상의 불포화 결합을 갖는 C₁-C₂₀ 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 지방족 탄화수소, 예컨대 C₁-C₂₀-알킬, C₂-C₂₀-알케닐 또는 C₂-C₂₀-알키닐, C₃-C₈-헤테로시클로알킬 또는 C₆-C₂₀ 방향족 탄화수소, 및 부분적으로 아렌-수소화된 형태, 예컨대 아릴, 아릴-(C₁-C₆)-알킬, 헤테로아릴-(C₁-C₆)-알킬 또는 헤테로치환기에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0036] 상기 식 (IV)에서, W는 식 (I)에 대해 이전에 제공된 바와 같이 정의된다.

[0037] -O-P- 결합과 같은 -Z-P- 결합에 인접한 고리 구조 상의 치환기는 바람직하게는 벌키한 기이고, 헤테로치환기 또는 R^N에 대한 정의에서 선택될 수 있다.

[0038] 기본적으로, 본 발명의 화합물에 대해서 임의의 키랄기가 키랄기로서 가능하다. 각각의 경우에서 다른 기가 키랄이 아닌 경우, 기 R¹ 내지 R⁴는 포화 또는 불포화된, 직쇄형, 환형 또는 복소환형, 방향족 및/또는 헤테로방향족일 수 있는 임의의 유기기이다.

[0039] 식 (IV)를 갖는 상기 화합물의 세가지 예를 하기에 나타낸다:



[0040]

[0041] 유기 합성에 있어서, 특히 약학적 활성 화합물의 합성에 있어서, 높은 거울상 이성체 순도 또는 부분 입체 이성체 순도로 소정 생성물을 얻기 위해 키랄 화합물이 종종 촉매로서 사용된다.

[0042] 본 발명에 따른 화합물은 거울상 이성질 선택적 합성을 위한 촉매로서 매우 적절함이 밝혀졌다. 여기서, 이는 반대 이온에 의해 유도된 거울상 이성질 선택적 촉매 반응에서의 키랄 음이온으로서 키랄 브뢴스테드산 또는 이의 공액 염기로서 작용한다.

[0043] 각각의 기 R, R^N 및 R¹ 내지 R⁴에 대한 하기 정의는 하기와 같이 동일하게 적용된다.

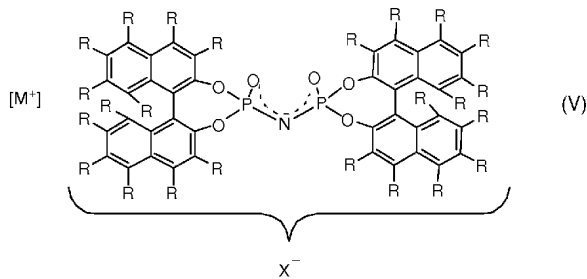
[0044] 본 발명에 따라 정의된 바의 헤테로치환기는 OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₃H, 모노할로게노메틸기, 디할로게노메틸기, 트리할로게노메틸기, CF(CF₃)₂, SF₅, N 원자를 통해 결합된 아민, -O-알킬(알콕시), -O-아릴, -O-SiR₃^S, S-R^S, S(O)-R^S, S(O)₂-R^S, COOH, CO₂-R^S, C 또는 N 원자를 통해 결합된 아마이드, 포르밀기, C(O)-R^S, COOM (식 중, M은 Na 또는 K와 같은 금속일 수 있음)에서 선택될 수 있다. R₃^S은 서로 독립적으로 동일 또는 상이할 수 있고, 각각, 1 이상의 헤테로치환기, 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 각각 임의로 더 치환된 지방족, 헤테로지방족, 방향족 또는 헤테로방향족 기일 수 있다.

- [0045] 알킬, 알케닐 및 알키닐을 비롯한 지방족 탄화수소는 직쇄형, 분지쇄형 및 환형 탄화수소를 포함할 수 있다.
- [0046] 헤테로지방족은 헤테로원자로 치환된 헤테로원자로 치환된 1 이상의 탄소 원자를 갖는 직쇄형, 분지쇄형 및 환형 탄화수소를 포함할 수 있는, 알킬, 알케닐 및 알키닐을 비롯한 탄화수소이다.
- [0047] 더욱 상세하게는, C₁-C₂₀-알킬은 직쇄형 또는 분지쇄형일 수 있으며, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬은 C₁-C₆-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸프로필, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필일 수 있다. 치환된 알킬기는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 1,1,1-트리플루오로에틸이다.
- [0048] 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸일 수 있다. 알케닐은 C₂-C₂₀ 알케닐일 수 있다. 알키닐은 C₂-C₂₀ 알키닐일 수 있다.
- [0049] 상기 불포화 알케닐 또는 알키닐기를 중합체와 같은 담체에 본 발명 화합물을 연결시키는 고정 측매로서의 역할을 하는 데에 사용할 수 있다.
- [0050] 할로겐은 F, Cl, Br 또는 I이다.
- [0051] 알콕시는 바람직하게는 C₂-C₁₀ 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등이다.
- [0052] N, O 및 S에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 갖는 C₃-C₈-헤테로시클로알킬은 바람직하게는 2,3-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 2,5-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-퓨릴, 테트라히드로-2- 또는 -3-퓨릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라히드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤일, 2,5-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤일, 1-, 2- 또는 3-피롤리딘일, 테트라히드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸일, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸일, 테트라히드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸일, 1,4-디히드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딘, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딘, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딘, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 테트라히드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사히드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사히드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀일, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀일, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-3,4-디히드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐이다.
- [0053] "임의로 치환된"은 탄화수소 상의 각각의 수소에 대해 비치환 또는 일치환, 이치환, 삼치환, 사치환, 사치환, 오치환 또는 심지어 더 치환된 것을 의미한다.
- [0054] 아릴은 페닐, 나프틸 또는 비페닐일 수 있다.
- [0055] 아릴알킬은 벤질일 수 있다.
- [0056] N, O 및 S에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴은 바람직하게는 2- 또는 3-퓨릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤일, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸일, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸일, 2-, 4- 또는 5-옥사졸일, 3-, 4- 또는 5-이속사졸일, 2-, 4- 또는 5-티아졸일, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸일, 2-, 3- 또는 4-피리딘, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 또한 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1- 또는 5-테트라졸일, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌일, 4- 또는 5-이소인돌일, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조사졸일, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조이속사졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조이소티아졸일, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조-2,1,3-옥사디아졸일, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀일, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 또한 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일 또는 2,1,3-벤조사디아졸-5-일이다.
- [0057] 예컨대 식 (IV)로 표시되는 바의 본 발명의 바람직한 구체예에서, -O-P- 결합에 인접한 R 중 1 이상은 수소가

아니며, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로헥실, 시클로펜틸, 페닐, 2,4,6-트라이소프로필페닐, 2,4,6-트리에틸페닐, 2,6-디에틸페닐, 2,6-디에틸페닐, 2-이소프로필페닐, 5-메틸-2-이소프로필페닐, 메시틸, 9-페난트릴, 9-안트라세닐, 페로세닐, N-(피플루오로페닐)아세트아미드, N-(4-클로로페닐)아세트아미드, N-(나프탈렌-1-일)아세트아미드, N-벤즈히드릴아세트아미드, N-(2,6-다이소프로필페닐)아세트아미드, 1-안트라세닐, 코라눌렌(corannulene), 포르피린, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 3,5-(트리플루오로메틸)페닐, 2,6-디메틸페닐, tert-부틸, 트리스-메틸실릴, tert-부티디메틸실릴, 페닐디메틸실릴, 메틸디페닐실릴, 트리스-메시틸실릴, 트리스-페닐실릴, 4-니트로페닐 및 2,6-메틸-4-부틸페닐, 트리플루오로메틸, 비분지쇄형(직쇄형) 및 분지쇄형(C₁₂-C₁₂)-피플루오로알킬, 3,4,5-트리플루오로페닐, 1,3-비스(피플루오로프로판-2-일)페닐, 1,3-비스(피플루오로부틸)페닐 및/또는 펜타플루오로페닐 및 또한 염화물, 요오드화물, 플루오르화물, COOH, B(OH)₂, B(알킬)₂, B(O-알킬)₂, B(피나콜), BF₃X(식 중, X = Na 또는 K), OTf에서 선택될 수 있다. 다른 기는 바람직하게는 수소이다.

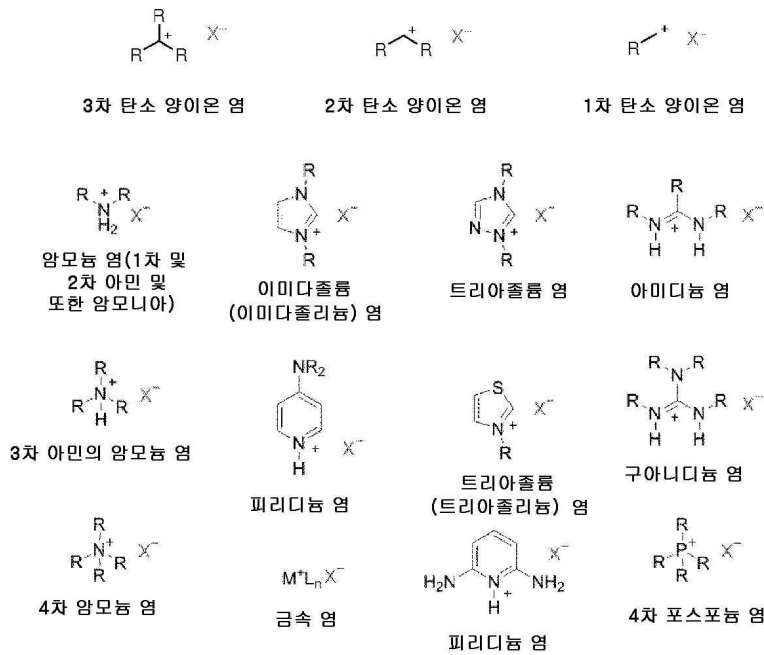
[0058] 본 발명에 따른 화합물을 당업자에게 그 자체로 잘 알려진 공정 단계에서 유기 염, 금속 염 또는 금속 착물로 전환시킬 수 있다. 하나의 가능한 구체예에서, 이미도디포스페이트를 적절한 금속 염과, 예컨대 적절한 금속의 탄산염과 반응시킨다. 유기 염, 금속 염 및 금속 착물의 예를 식 (V)에 대해 하기 도식에 나타낸다:

[0059] 도식 1: 이미도디포스페이트(V)의 금속 염 및 금속 착물의 일반예



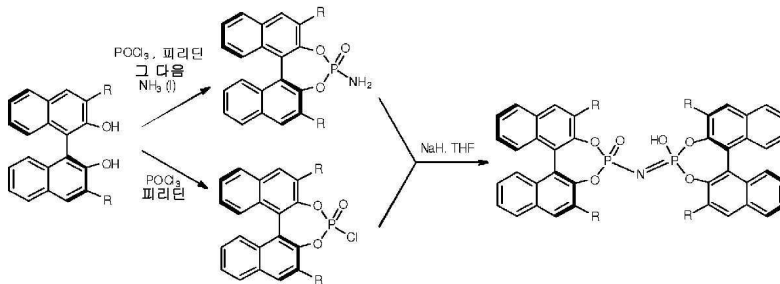
[0060] 도식 1에서, 임의의 금속 또는 유기 양이온, 예컨대 3차 암모늄 이온을 M으로 표시할 수 있다. 화합물을 도식 1에서는 염으로서 나타내지만, 금속을 갖는 정확한 구조는 공지되어 있지 않고; 이는 또한 금속 착물의 구조를 가질 수 있다. 따라서, 금속 염 또는 금속 착물의 식을 본 발명의 목적을 위해 사용한다. 금속 화합물은 특정 금속 또는 착물에 한정되지 않는다. 적절한 금속 화합물은 Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U로부터 유래한다.

[0062] 도식 2: 가능한 양이온 M^+X^- 의 예



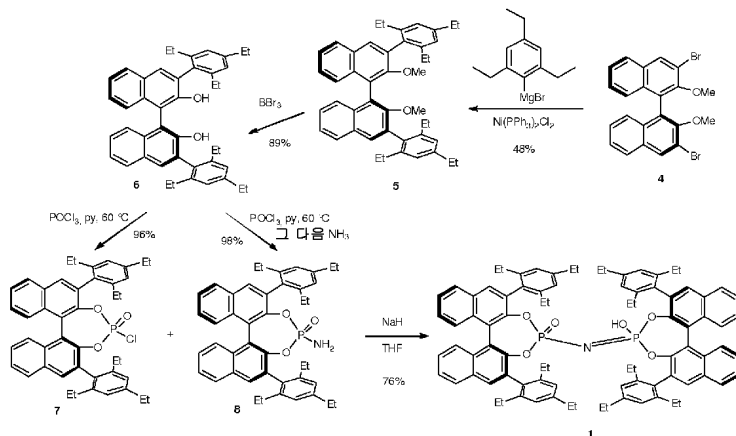
[0063]

[0064] 본 발명의 이미도디포스페이트 및 이의 유기 염, 금속 염 및 금속 착물은 이미도-디-(BINOL-포스페이트)에 대해 나타낸 예시적인 반응 경로에 따라 제조할 수 있다.



[0065]

[0066] 더욱 구체적으로는 R = 트리에틸페닐-인 유도체에 대해서는 하기와 같다:



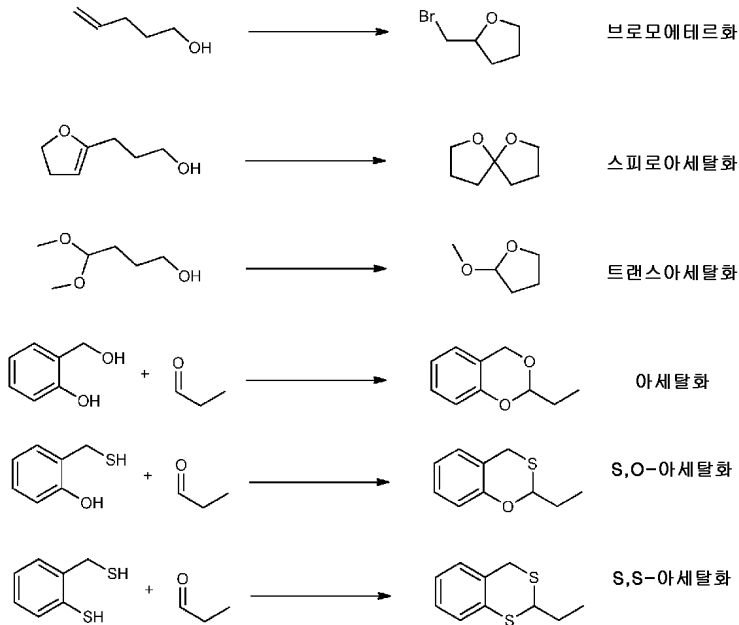
[0067]

[0068] 촉매로서의 용도

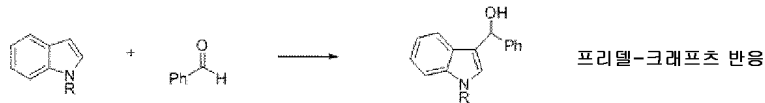
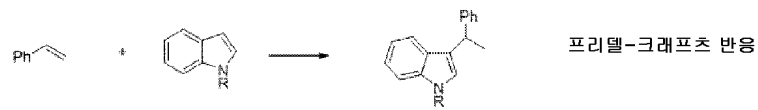
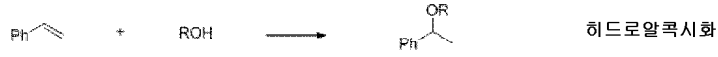
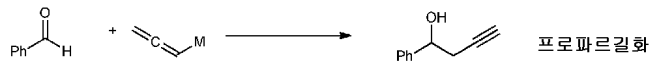
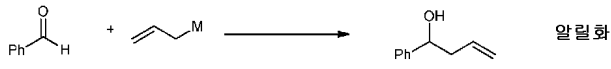
[0069] 본 발명의 이미도디포스페이트 및 이의 유기 염, 금속 염 및 금속 착물은 다수의 반응, 특히 케톤, 알데히드, 알켄, 이민, 에놀 에테르, 에테르, 알킨 및 아세탈의 활성화를 위한 강한 키랄 브뢴스테드산 촉매 또는 키랄 루이스산 촉매로서 특히 적절하다.

[0070]

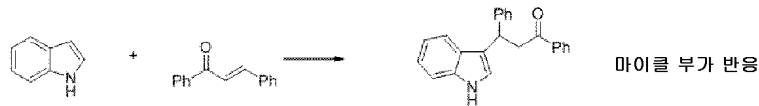
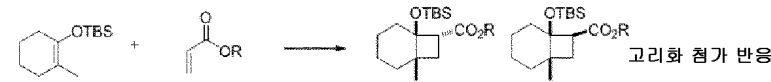
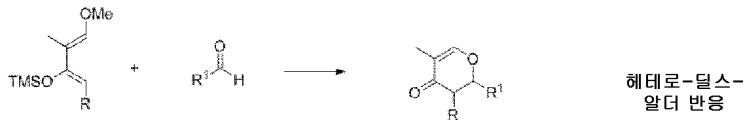
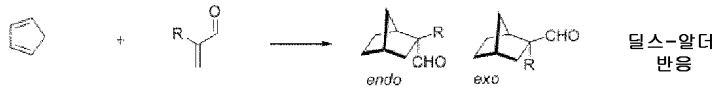
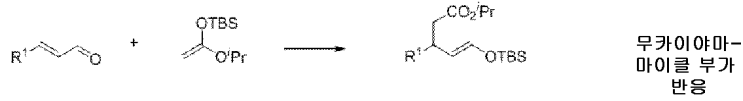
본 발명에 따른 화합물을 촉매로서 사용할 수 있는 반응은 하기 반응식에 예시된 바와 같은, 알돌 반응, 비닐 알돌 반응, 무카이야마 알돌 반응, 비닐 무카이야마 알돌 반응, 무카이야마-마이클 반응, 마이클 부가 반응, 만니히 반응, 알데히드 및 케톤에의 TMSCN 부가 반응, 에스테르화, 에테르화, 피나콜 재배열 뿐 아니라, 아세탈화, 트랜스아세탈화, 스피로아세탈화 및 관련 반응, 시클로 부가 반응, 히드로아민화, 히드로알콕시화, 수화, 할로알콕시화, 할로아민화, 일반적인 올레핀 활성화, 프리델-크래프츠 반응, 에폭시드 개환, 리터 반응, 알콜의 친핵성 치환, 비대칭 개환, 비대칭 환원, 전이 수소화, 알킨 부가 반응, 알릴화, 프로파르길화, 환원, 에폭시화, 올레핀 복분해, 이성체화, 이미늄 촉매 반응 및 에나민 촉매 반응과 같은 반응을 포함한다.



[0071]



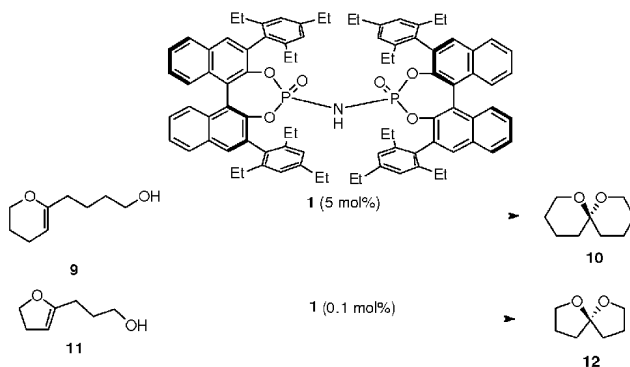
[0072]



[0073]

[0074]

본 발명에 따른 화합물은 또한 스피로아세탈 화합물류의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명자들은 하기 반응식에 도시된 바의 본 발명의 키랄 브린스테드산에 의해 촉매화된 용이하게 이용 가능한 히드록시놀의 스피로아세탈 화를 목표로 하였다.

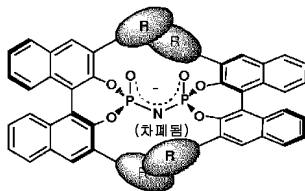


[0075]

[0076]

본 발명의 촉매(1)의 사용으로 거울상 이성질 선택성이 가장 높은 촉매성 스피로아세탈 반응이 일어나서 98:2의 우수한 거울상 이성체 비로 알콜(9)로부터 (S)-올린(olean)(10)을 얻었다. 촉매의 거울상 이성체를 사용하여 올린의 (R)-거울상 이성체를 용이하게 얻었다. 유사한 조건 하에서 역시 97:3의 우수한 거울상 이성체 비로 알콜(11)로부터 화합물(12)을 얻었다. 이미도디인산 촉매(1)는 꽤 일반적인 것으로 밝혀졌고, 높은 거울상 이성질 선택성으로 다양한 다른 작은 스피로아세탈을 얻었다. 결론적으로, 본 발명은 또한 스피로아세탈을 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0077] 상기에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명자들은 특히 C₂-비대칭 이미도디포스페이트 음이온을 사용하여 신규한 부류의 브린스테드산을 설계하였다. 원칙적으로, 이러한 C₂-대칭적 이미도디포스페이트 모이어티는 2개의 구별되는 브린스테드 염기 부위인 O 및 N을 갖는다. 상당하는 산은 자유로운 P-N 회전으로 인해 산/염기 쌍의 상대적인 배치가 플렉서블하다. 그러나, 본 발명자들의 촉매 설계는 바람직하게는 별키한 3,3'-치환기를 갖는 2개의 동일한 BINOL 하위 단위 사이의 단일 O,O-syn 컨포메이션으로의 이미도디포스페이트 모이어티의 제한을 목표로 하였다. 본 발명자들은, 2개의 BINOL 하위 단위의 포함으로 하기에 도시된 바와 같이 입체 요구 3,3'-치환기로 인한 맞물림(interlocking)이 생김을 발견하였다:



[0078]

[0079] 직접적인 결과로서, BINOL 하위 단위는 자유롭게 회전할 수 없고, 결과로 나온 분자 구조는 매우 높은 강직성 (rigidity)을 갖는다. 이러한 배열이 또한 바람직하지 않은 대안적인 브린스테드 염기 N-부위의 입체 차단을 초래한다는 것이 중요하다. 2개의 BINOL 하위 단위는 동일하므로, 음이온은 C₂-대칭성이고, 따라서 한가지 유형의 촉매 관련 브린스테드 염기 부위만을 갖는다. 결과적으로, 상당하는 브린스테드산은 고정된 기하학적 형태를 갖는 하나의 촉매 활성 이작용성 산/염기 쌍을 갖는다. BINOL 하위 단위의 맞물림은 원칙적으로 또한 O,O-안티컨포메이션으로 이미도디포스페이트 모이어티의 컨포메이션을 로킹(locking)하여 O,O-안티-아트로프 이성체 (atropisomer)를 제공할 수 있었다. 그러나, 입체적인 이유로 주쇄 상에 별키한 3,3'-치환기를 갖는 상당하는 O,O-안티-아트로프 이성체는 선호되지 않음을 본 발명자들은 발견하였다.

[0080] 따라서, 효소에서 발견되는 것들을 연상시키는 입체 요구가 심하고 키랄 포켓을 갖는 브린스테드산이 제한을 극복하고 유기 합성에서의 중요한 문제를 해결할 수 있음을 본 발명자들은 본 출원에서 밝혔다. 본 발명에 따르면, 기재된 바의 개념은 작고 및/또는 느슨하게 결합된 분자를 포함하는 비대칭 반응의 개발에 대한 문을 열고, 폭넓게 적용 가능할 것이다.

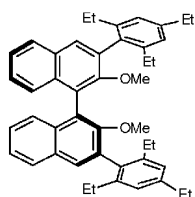
[0081] 하기 실시예에 의해 본 발명을 더 예시한다.

[0082] **실시예**

[0083] **촉매 제조**

[0084] **이미도이인산 1의 합성**

[0085] **(S)-2,2'-디메톡시-3,3'-비스(2,4,6-트리에틸페닐)-1,1'-비나프탈렌(5)**

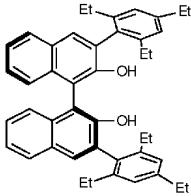


[0086]

[0087] 디에틸 에테르(4 ml) 중 1,2-디브로모에탄으로 활성화된 마그네슘 터닝(turning)(583 mg, 24 mmol)에, 2-브로모-1,3,5-트리에틸벤젠(3.86 g, 16 mmol) 및 디에틸 에테르(20 ml)를 30 분 동안 교대로 첨가하였다. 완전한 첨가 후, 혼합물을 21 시간 동안 환류(유욕 가열)시켰다. 상온으로 냉각시킨 후, 용액을 무수 디에틸 에테르(40 ml) 중 (S)-3,3'-디브로모-2,2'-디메톡시-1,1'-비나프탈렌(4, 1.89 g, 4.0 mmol) 및 Ni(PPh₃)₂Cl₂(393 mg, 0.60 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 28 시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시킨 후, 포화 NH₄Cl 수용액(40 ml) 및 물(40 ml)로 조심스럽게 처리하고, CH₂Cl₂(100 ml, 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 10-15% CH₂Cl₂/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다(1.22 g, 48%).

[0088] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.06 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 155.0, 144.0, 142.9, 142.8, 134.9, 134.4, 134.2, 131.4, 130.8, 128.3, 126.4, 125.9, 125.4 (2C), 125.3, 125.0, 60.1, 29.1, 27.4, 27.3, 15.8, 15.6, 15.4; HRMS (ESI+) (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]$ $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{Na}$ 에 대한 계산치, 657.3703; 실측치, 657.3708.

[0089] (S)-3,3'-비스(2,4,6-트리에틸페닐)-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디올(6)

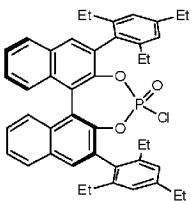


[0090]

[0091] 0°C에서 아르곤 분위기 하에서 CH_2Cl_2 중 BBr_3 의 1 M 용액(7.56 ml, 7.56 mmol)을 CH_2Cl_2 (20 ml) 중 (S)-5(1.20 g, 1.89 mmol)의 용액에 적가하였다. 실온에서 40 시간 후, 용액을 0°C로 냉각시키고, 물(50 ml)을 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 Na_2CO_3 수용액(50 ml)으로 세정하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 20% CH_2Cl_2 /헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다(1.02 g, 89%).

[0092] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.57-2.31 (m, 8H), 1.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 150.9, 145.0, 143.9, 143.8, 133.9, 132.2, 131.5, 129.6, 129.4, 128.7, 127.1, 126.2, 124.6, 124.2, 113.5, 29.1, 27.37, 27.36, 15.7, 15.6, 15.5 (+1 방향족 C, 중첩됨); HRMS (ESI+) (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]$ $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Na}$ 에 대한 계산치, 629.3390; 실측치, 629.3387.

[0093] (S)-4-클로로-2,6-비스(2,4,6-트리에틸페닐)디나프토[2,1-d:1',2'-f][1,3,2] 디옥사포스페핀 4-옥시드(7)



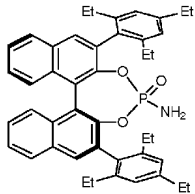
[0094]

[0095] 실온에서 아르곤 분위기 하에서 피리딘(3 ml) 중 (S)-6(553 mg, 0.912 mmol)의 용액에 POCl_3 (255 μl , 420 mg, 2.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 60°C에서 교반한 후, 진공 하에서 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 용리액으로서 CH_2Cl_2 를 사용하여 짧은 실리카 겔 컬럼(10 g)에 통과시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다(604 mg, 96%).

[0096] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.11-7.12 (m, 2H, 작은 J를 갖는 2개의 중첩된 이중선), 7.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.55-2.29 (m, 8H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 중첩됨), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 중첩됨), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 중첩됨), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 중첩됨); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 145.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.1$ Hz), 145.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz), 144.9, 144.6, 143.6, 143.3, 142.9, 142.8, 133.4, 132.53, 132.49, 132.46, 132.44, 132.2,

132.0, 131.91, 131.90, 131.79, 131.77, 131.73, 128.8, 127.5, 127.3, 127.2, 126.8, 125.9, 125.5, 125.4, 125.0, 122.54 (d, $J_{C-P} = 2.5$ Hz), 122.48 (d, $J_{C-P} = 2.8$ Hz), 29.14, 19.12, 27.8, 27.3, 27.18, 27.15, 16.3, 15.57, 15.55, 15.49, 15.1, 14.9 (할당되지 않은 ^{13}C - ^{31}P -커플링으로 인한 추가의 피크 포함, 일부 신호는 중첩됨); ^{31}P -NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.26 (s); HRMS (ESI+) (m/z): [M+Na] $C_{44}H_{44}O_3ClPNa$ 에 대한 계산치, 709.2609; 실측치, 709.2606.

[0097] (S)-4-아미노-2,6-비스(2,4,6-트리에틸페닐)디나프토[2,1-d:1',2'-f][1,3,2] 디옥사포스페핀 4-옥시드(8)

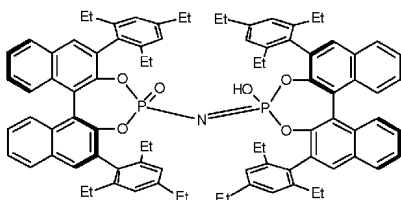


[0098]

[0099] 실온에서 아르곤 분위기 하에서 피리딘(3 ml) 중 (S)-6(464 mg, 0.764 mmol)의 용액에 $POCl_3$ (214 μ l, 351 mg, 2.29 mmol)을 첨가하였다. 60°C에서 1.5 시간 후, 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 무수 암모니아 가스를 반응 플라스크(약 10 ml)에 응축시켰다. 냉각을 제거하고, 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 용리액으로서 CH_2Cl_2 를 사용하여 짧은 실리카 겔 컬럼(10 g)에 통과시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다(500 mg, 98%).

[0100] 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.99-7.94 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 6H), 2.58-2.28 (m, 8H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 중첩됨), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 중첩됨), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 중첩됨), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 중첩됨), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 중첩됨); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 145.9 (d, $J_{C-P} = 10.7$ Hz), 145.2 (d, $J_{C-P} = 8.1$ Hz), 144.7, 144.2, 143.8, 143.6, 142.8, 142.1, 133.1, 132.88, 132.85, 132.68, 132.64, 132.61, 132.5, 132.41, 132.38, 131.7, 131.6, 128.7, 128.6, 127.4, 127.3, 126.8, 126.7, 126.2, 126.1, 125.8, 125.6, 125.3, 124.8, 122.8 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz), 122.5 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz), 29.1 (2C), 27.8, 27.3, 27.21, 27.17, 16.5, 15.53, 15.51, 15.4, 15.2, 14.9 (할당되지 않은 ^{13}C - ^{31}P -커플링으로 인한 추가의 피크 포함, 일부 신호는 중첩됨); ^{31}P -NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ 13.20 (s); HRMS (ESI+) (m/z): [M+Na] $C_{44}H_{46}NO_3PNa$ 에 대한 계산치, 690.3108; 실측치, 690.3114.

[0101] O,O-syn-이미도이인산 1



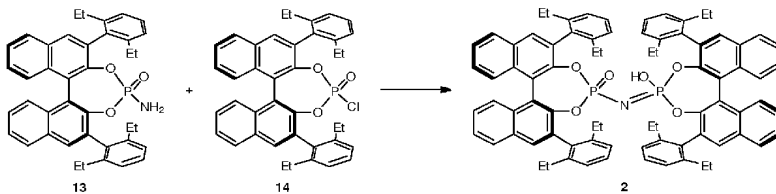
[0102]

[0103] 실온에서 아르곤 분위기 하에서 수화나트륨(광유 중 60% 분산액, 84 mg, 2.1 mmol)을 THF(5 ml) 중 (S)-8(464 mg, 0.764 mmol) 및 (S)-7(577 mg, 0.84 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 14 시간 후, 10% HCl 수용액(10 ml) 및 DCM(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 20-100% CH_2Cl_2 /헥산, 그 다음 2-8% EtOAc/DCM을 사용하여 산화알루미늄(활성 I) 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 고체를 얻었다. 고체를 CH_2Cl_2 (10 ml)에 용해시키고, 4 시간 동안 3N 수성 HCl(10 ml)과 함께 교반하였다. 유기층을 분리하고, 3N 수성 HCl(10 ml)로 세정하고, 감압

하에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다(695 mg, 76%).

[0104] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.863 (s, 1H), 6.856 (s, 1H), 6.61 (넓은 s, 1.8H, 산성 H + H_2O), 6.39 (s, 1H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.32-2.12 (m, 5H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 중첩됨), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 중첩됨), 1.17-1.10 (m, 1H, 중첩됨), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 146.4, 145.8, 144.2, 144.0, 143.8, 143.5, 143.4, 142.5, 133.1, 133.0, 132.94, 132.86, 132.82, 132.5, 132.4, 132.1, 131.6, 131.3, 128.6, 128.5, 127.6, 127.1, 126.5, 126.4, 125.9, 125.7, 125.6, 125.4, 124.72, 124.70, 122.7, 122.2, 29.0, 28.9, 27.28, 27.25, 26.99, 26.97, 15.85 (2C), 15.77, 15.3, 15.2, 14.9; $^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CD_2Cl_2): δ 4.94 (s); HRMS (ESI-) (m/z): $[\text{M-H}]$ $\text{C}_{88}\text{H}_{88}\text{NO}_6\text{P}_2$ 에 대한 계산치, 1316.6092; 실측치, 1316.6096.

[0105] **0,0-syn-이미도이인산 2**

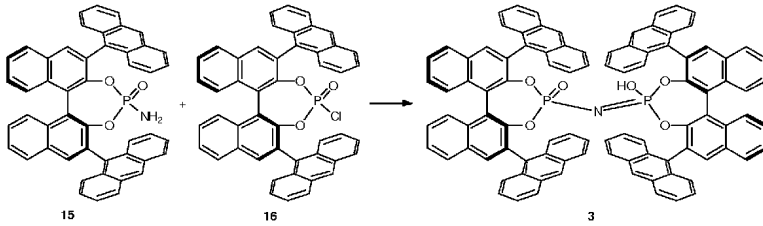


[0106]

[0107] 실온에서 아르곤 분위기 하에서 수화나트륨(광유 중 60% 분산액, 13.7 mg, 0.34 mmol)을 THF(2 ml) 중 (S)-13(70 mg, 0.114 mmol) 및 (S)-14(114 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 2.5 일 후, 10% HCl 수용액(5 ml) 및 DCM(5 ml)을 혼합물에 첨가하고, 이를 4 시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 0-12% EtOAc/DCM을 사용하여 산화알루미늄(활성 I) 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 고체를 얻었다. 고체를 CH_2Cl_2 (5 ml)에 용해시키고, 4 시간 동안 3N 수성 HCl(10 ml)과 함께 교반하였다. 유기층을 분리하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다 (76 mg, 61%).

[0108] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 아세톤- d_6): δ 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33-2.07 (m, 12H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H), 1.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 0.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 아세톤- d_6): δ 146.7, 146.4, 144.0, 143.6, 143.3, 142.7, 136.1, 136.0, 133.5, 133.1, 133.0, 132.8, 132.5, 132.0, 131.7, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 127.5, 127.3, 127.1, 127.1, 126.8, 126.5, 126.4, 125.9, 125.5, 125.3, 123.2, 122.8, 28.0, 27.7, 27.4, 27.3, 15.8, 15.4, 15.3, 14.9; $^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, 아세톤- d_6): δ 5.73 (s); HRMS (ESI-) (m/z): $[\text{M-H}]$ $\text{C}_{80}\text{H}_{72}\text{NO}_6\text{P}_2$ 에 대한 계산치, 1204.4840; 실측치, 1204.4846.

[0109] 0,0-syn-이미도이인산 3



[0110]

[0111]

실온에서 아르곤 분위기 하에서 수화나트륨(광유 중 60% 분산액, 24 mg, 0.60 mmol)을 THF(2 ml) 중 (S)-15(140 mg, 0.20 mmol) 및 (S)-16(173 mg, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 4 일 후, 물(5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (5 x 10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 0-4% EtOAc/DCM을 사용하여 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 고체를 얻었다. 고체를 CH_2Cl_2 (10 ml)에 용해시키고, 3 N 수성 HCl(10 ml)로 세정하였다. 유기층을 분리하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 노란빛을 띠는 고체로서 얻었다(101 mg, 37%).

[0112]

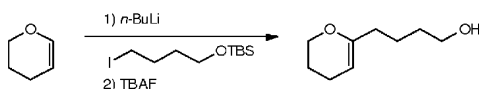
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.21 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.91 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.74-7.64 (m, 14H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 8H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 6H), 7.11-7.10 (m, 4H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.59-5.56 (m, 2H), 5.15 (넓은 s, 2.43H, 산성 H + H_2O); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 146.5, 146.4, 146.4, 146.1, 146.1, 146.0, 133.9, 133.1, 133.0, 132.8, 131.9, 131.4, 131.2, 131.1, 131.0, 131.0, 130.8, 130.7, 130.4, 130.3, 130.2, 130.2, 130.0, 129.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.1, 126.8, 126.6, 126.2, 126.1, 125.5, 125.4, 125.2, 125.1, 124.4, 124.2, 124.0, 124.0, 122.5; $^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CD_2Cl_2): δ 13.74 (s); HRMS (ESI-) (m/z): [M-H] $\text{C}_{96}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{P}_2$ 에 대한 계산치, 1380.3588; 실측치, 1380.3584.

[0113]

기질 제조

[0114]

4-(3,4-디히드로-2H-피란-6-일)부탄-1-올(9)



[0115]

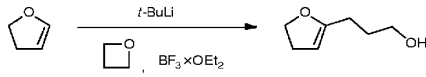
[0116]

0°C에서 아르곤 분위기 하에서 헥산 중 n-부틸 리튬의 2.5 M 용액(2 ml, 5 mmol)을 3,4-디히드로-2H-피란(457 μl , 420 mg, 5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 동안 50°C에서 교반한 후, 혼합물을 -10°C로 냉각시켰다. THF(2 ml) 중 tert-부틸(4-요오도부톡시)디메틸실란(5 mmol)의 용액을 -10°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 50°C로 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후, 용리액으로서 헥산을 사용하여 셀라이트 및 산화알루미늄(5 g, 활성 III)을 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 1 시간 45 분 동안 플루오르화테트라부틸암모늄의 1 M 용액(6 mmol, 6 ml)으로 처리하였다. 그 다음, 혼합물을 헥산(10 ml)으로 희석시키고, 용리액으로서 Et_2O 를 사용하여 셀라이트 및 산화알루미늄(5 g, 활성 III)을 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 산화알루미늄(활성 III) 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일을 얻었다(349 mg, 45%).

[0117]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ 4.45 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 2H), 0.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ 154.8, 95.3, 66.0, 62.6, 34.6, 32.6, 23.7, 22.8, 20.6; HRMS (EI (FE)) (m/z): [M] $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 156.1150; 실측치, 156.1149.

[0118] 3-(4,5-디히드로푸란-2-일)프로판-1-올(11)



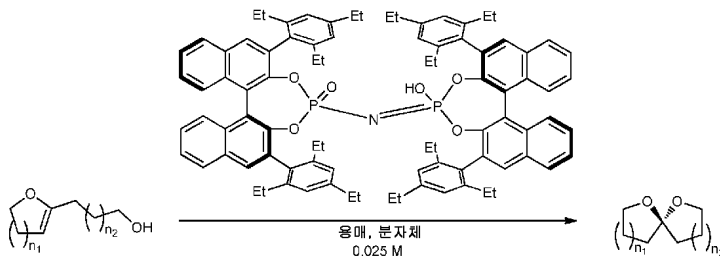
[0119]

[0120] -78℃에서 아르곤 분위기 하에서 펜탄 중 tert-부틸 리튬의 1.7 M 용액(2.94 ml, 5 mmol)을 디히드로푸란의 용액(378 μl, 350 mg, 5 mmol)에 적가하였다. 30 분 동안 0℃에서 교반한 후, 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, THF(3 ml)로 희석시켰다. 옥세탄(650 μl, 581 mg, 10 mmol)을 이 혼합물에 첨가한 후, BF₃·OEt₂(634 μl, 710 mg, 5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15 분 동안 교반하고, Et₃N(2 ml)을 적가하고, 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 혼합물을 용리액으로서 5% MeOH/Et₂O를 사용하여 산화알루미늄(10 g, 활성 III, Et₂O로 예비 조절함)을 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 20% EtOAc/헥산을 사용하여 산화알루미늄(활성 III) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일을 얻었다(483 mg, 97%).

[0121] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.59-4.57 (m, 1H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H, 용매와 중첩됨), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 158.2, 93.3, 69.0, 60.1, 29.6, 29.4, 23.9; HRMS (EI (FE)) (m/z): [M] C₇H₁₂O₂에 대한 계산치, 128.0837; 실측치, 128.0836.

[0122] 촉매 시험

[0123] 촉매 비대칭 스피로아세탈화에 대한 일반적인 절차



[0124]

[0125] 용매(7 ml) 및 분자체를 격막으로 폐쇄된 바이알에서 반응 온도로 냉각시켰다. 용매(2 ml) 중 기질(0.25 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 5~10 분 동안 교반하여 반응 온도에 도달하게 했다. 혼합물에 용매(1 ml) 중 촉매 1의 용액을 적가하였다. 지정된 온도에서 12~24 시간 후, 반응물을 Et₃N(50 μl)으로 켄칭하였다.

[0126] 개별 경우에 대해 기재된 바와 같이 크로마토그래피에 의해 정제를 수행하였다. 크로마토그래피 후 생성물의 용액을 조심스럽게 약 <0.1 ml로 농축시키고, 즉시 C₆D₆(3 ml)에 용해시켰다. 이 용액 1 ml 및 내부 표준 물질로서의 Ph₃CH(20.4 mg, 0.0833 mmol), Ph₃CH 대 생성물 -CH₂OH-의 통합을 사용하여 ¹H NMR 분석에 의해 수율을 측정하였다. 다른 2 ml의 C₆D₆ 용액(이전에 광학 회전 측정에 사용됨)을 <0.3 ml로 농축시키고 C₆D₆으로 희석한 후, 남은 용매가 없는 NMR 스펙트럼을 얻었다. 대안적으로, <50 mg으로 농축시킨 후, 샘플의 일부를 광학 회전 측정에 직접 사용하고, 나머지를 즉시 NMR 분석에 즉시 사용하고, 수율을 ¹H NMR 스펙트럼에서의 통합에 의해 잔류 용매에 대해 보정하였다. 생성물의 휘발성으로 인해, 수율 및 광학 회전의 측정에서의 약간의 부정확성이 예상되었다.

[0127] 문헌값과의 비교에 의해 (S)-10의 절대 배열(configuration)을 결정하고, 분석에 의해 다른 생성물의 배열을 할당하였다.

[0128] (S)-1,7-디옥사스피로[5.5]운데칸((S)-10)

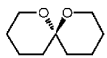


[0129]

[0130] 반응 조건: 촉매 장입, 5 mol%; 용매, tert-부틸-메틸 에테르; 분자체, 4 Å(50 mg); 온도, -25°C, 24 h. 정제: 혼합물 <1 ml까지 농축, 용리액으로서 5% Et₂O/펜탄을 사용하는 실리카 겔 컬럼. 무색 액체, 수율 77%.

[0131] ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 3.71-3.64 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.51-1.30 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 94.9, 60.2, 36.3, 25.8, 19.1; HRMS (EI (FE)) (m/z): [M] C₉H₁₆O₂에 대한 계산치, 156.1150; 실측치, 156.1151; [α]_D²⁵ = +121.5° (펜탄 중 c = 0.85, er 98:2) ((R)-10에 대한 문헌값: [α]_D¹⁹ = -122.8°, 펜탄 중 c = 3.2, e.r. >97.5:2.5); 키랄 GC (컬럼: 25 m 리포텍스-G (옥타키스-(2,3-디-0-펜틸-6-0-메틸)-γ-시클로텍스트린), i.D. 0.25 mm; 검출기: FID; 온도: 주입기 230°C, 검출기 350°C, 오븐 100°C; 가스: 0.5 바 H₂), t_{minor} = 4.86 분, t_{major} = 5.36 분, er = 98:2.

[0132] (R)-1,7-디옥사스피로[5.5]운데칸((R)-10)



[0133]

[0134] 반응 조건: 촉매 장입, 5 mol%; 용매, tert-부틸-메틸 에테르; 분자체, 4 Å(50 mg); 온도, -25°C, 12 h. 정제: 혼합물 <1 ml까지 농축, 용리액으로서 5% Et₂O/펜탄을 사용하는 실리카 겔 컬럼. 무색 액체, 수율 70%.

[0135] ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ 3.70-3.65 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H); ¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ 94.9, 60.2, 36.3, 25.8, 19.1; [α]_D²⁵ = -96.3° (C₆D₆ 중 c = 0.91, er 97.5:2.5); 키랄 GC (컬럼: 25 m 리포텍스-G (옥타키스-(2,3-디-0-펜틸-6-0-메틸)-γ-시클로텍스트린), i.D. 0.25 mm; 검출기: FID; 온도: 주입기 230°C, 검출기 350°C, 오븐 100°C; 가스: 0.5 바 H₂), t_{major} = 4.53 분, t_{minor} = 5.05 분, er = 97.5:2.5.

[0136] (S)-1,6-디옥사스피로[4.4]노난(12)



[0137]

[0138] 반응 조건: 촉매 장입, 0.1 mol%; 용매, CH₂Cl₂; 분자체, 3 Å (125 mg); 온도, -55°C, 12 h. 정제: 혼합물에 Et₃N(0.5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 <1 ml로 농축, 용리액으로서 10% Et₂O/펜탄을 사용하는 실리카 겔 컬럼. 무색 액체, 수율 62%.

[0139] ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 3.93-3.87 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 114.6, 66.9, 34.8, 25.0; HRMS (EI (FE)) (m/z): [M] C₇H₁₂O₂에 대한 계산치, 128.0837; 실측치, 128.0838; [α]_D²⁵ = +182.4° (펜탄 중 c = 0.44, er 96:4); 키랄 GC (컬럼: 25 m 리포텍스-G (옥타키스-(2,3-디-0-펜틸-6-0-메틸)-γ-시클로텍스트린), i.D. 0.25 mm; 검출기: FID; 온도: 주입기 230°C, 검출기 350°C, 오븐 95°C; 가스: 0.5 바 H₂), t_{minor} = 2.82 분, t_{major} = 3.00 분, er = 96:4.