

(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
 C07F 9/40

(11) 공개번호 특1998-080036
 (43) 공개일자 1998년 11월 25일

(21) 출원번호	특1998-007714
(22) 출원일자	1998년 03월 09일
(30) 우선권주장	97103963.1 1997년 03월 10일 EP0(EP) 98101128.1 1998년 01월 23일 EP0(EP)
(71) 출원인	에프 호프만-라 뮐슈 아크티엔게젤샤프트 클라우스너 프리돌린 스위스 체하4070 바즐 그렌짜헤르스트라세 124에프 호프만-라 뮐슈 아크티엔 게젤샤프트 보러 룰란드 스위스 체하4070 바즐 그렌짜헤르스트라세 124
(72) 발명자	부르카르트 볼프강 독일 데-79639 그렌짜흐-빌렌 슈넥肯베르크베크 5 슈미트 루돌프 스위스 체하-4057 바즐 운데라 라인베크 44
(74) 대리인	김창세, 장성구

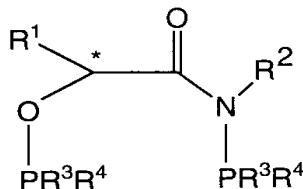
심사청구 : 없음

(54) 아미도포스핀포스피나이트 화합물

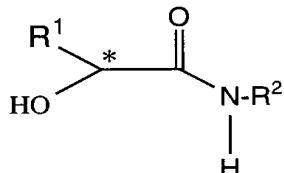
요약

본 발명은 용매 및 염기의 존재하에서, 화학식 (3)의 화합물과 화학식 (4)의 이치환된 클로로포스판을 반응시킴으로써 제조되는 (R) 또는 (S)형으로 존재하는 화학식 (1)의 신규한 키랄, 아미도포스핀포스피나이트 화합물에 관한 것이다:

[화학식 1]



[화학식 3]



[화학식 4]

$\text{R}^3\text{R}^4\text{PCl}$

상기식에서,

R^1 은 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이고,

R^2 는 알킬, 시클로알킬, 아르알킬 또는 아릴이고,

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

R^3 및 R^4 는 각각의 인원자와 함께 9-디벤조포스풀릴, 9-포스파바이시클로-[3.3.1]노닐 또는 9-포스파바이시클로-[4.2.1]노닐기를 나타내고,

*는 키랄 중심을 나타낸다.

본 발명에 따르는 아미도포스핀-포스피나이트 화합물은 리간드로서, 8족 전이금속, 특히 로듐, 이리듐,

루테늄 및 팔라듐, 및 선택적으로 추가의 리간드와 착체를 형성하고, 이러한 착체도 또한 본 발명의 목적이다. 본 발명의 화합물은 에난티오선택 반응, 특히 비대칭 수소화, 에난티오선택성 수소 치환 및 알릴 치환반응에 대한 촉매로서 사용될 수 있다.

명세서

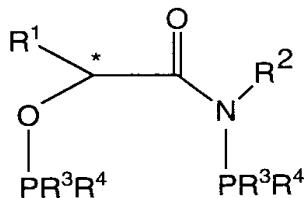
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 (R) 또는 (S)형으로 존재하는 하기 화학식 (1)의 신규한 키랄, 아미도포스핀포스피나이트 화합물에 관한 것이다:

화학식 1



상기식에서,

R¹은 C₂ 내지 C₈ 알킬, C₃ 내지 C₈ 시클로알킬 또는 아릴-C₁ 내지 C₄ 알킬이고,

R²는 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₃ 내지 C₈ 시클로알킬, 아릴-C₁ 내지 C₄ 알킬 또는 아릴이고,

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₃ 내지 C₈ 시클로알킬, 아릴-C₁ 내지 C₄ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R³ 및 R⁴는 각각의 인원자와 함께 9-디벤조포스풀릴, 9-포스파바이시클로-[3.3.1]노닐 또는 9-포스파바이시클로[4.2.1]노닐기를 나타내고,

*는 키랄 중심을 나타낸다.

본 발명은 또한 화학식 (1)의 아미도 포스핀포스피나이트 화합물의 제조방법, 리간드로서 이들 화합물과 8족 금속 및 선택적으로 추가 리간드와의 착화합물 뿐만 아니라 이들 착화합물의 에난티오선택성 반응(예, 비대칭 수소화), 에난티오선택성 수소 치환, 알릴 치환 반응등에 대한 촉매로서의 용도에 관한 것이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 에난티오선택성 반응에서 상기 언급된 착체의 형태로 사용될 수 있는 신규한 키랄 아미도포스핀포스피나이트 화합물을 제공함으로써 높은 광학 수율을 촉진시키는 것이다. 본 발명의 목적은 화학식 (1)의 키랄 아미도포스핀포스피나이트 화합물에 의해 성취된다.

발명의 구성 및 작용

C₁ 내지 C₄ 알킬, C₁ 내지 C₈ 알킬 또는 C₂ 내지 C₈ 알킬이란 용어는 본 발명의 범위에서 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, t-헥실, 헵틸, 이소헵틸, 옥틸 또는 이소옥틸과 같이 4 내지 8개의 탄소원자를 갖는 친쇄 또는 분지된 알킬기이다.

C₃ 내지 C₈ 시클로알킬이란 용어는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다.

단독으로서 또는 아릴-C₁ 내지 C₄ 알킬의 부분으로서의 아릴이란 용어는 각각의 경우에 비치환되거나 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있는 페닐 또는 나프틸기이다. 본원에서 고려되는 치환체는 할로겐, C₁ 내지 C₈ 알킬 및 C₁ 내지 C₈ 알콕시기, 할로겐화 C₁ 내지 C₈ 알킬기, 할로겐화 C₁ 내지 C₈ 알콕시기, 디(C₁ 내지 C₈ 알킬)아미노, 트리(C₁ 내지 C₄ 알킬)실릴(바람직하게 트리메틸실릴) 및 페닐이고, 여기서 존재하는 다수의 치환체들은 같거나 다를 수 있다. 아릴-C₁ 내지 C₄ 알킬의 경우에, 이것은 바람직하게 비치환된 벤질을 나타낸다.

헤테로아릴이란 용어는 방향족 특징을 갖는 5 또는 6원의 헤테로시클릭기이고, 고리중에 질소, 산소 및 황의 그룹으로부터 선택된 하나이상의 헤테로 원자를 갖는다. 5원의 헤테로시클릭기의 실례는 피롤릴, 티에닐 및 푸릴이고, 6원의 헤테로시클릭기의 실례는 피리딜이다. 더우기, 헤테로시클릭기는 상기 기술한 아릴과 동일한 방식으로 치환될 수 있고/있거나 축합된 벤젠고리를 가질 수 있다. 바람직하게, 헤테로아릴은 치환체가 없다.

할로겐이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

C₁ 내지 C₈ 알콕시란 용어는 8개까지의 탄소원자, 바람직하게 4개까지의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알콕시기이다. 실례는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시이다.

할로겐화 C₁ 내지 C₈ 알킬 또는 할로겐화 C₁ 내지 C₈ 알콕시란 용어는 각각의 경우에 하나이상의 할로겐원자, 특히 염소 또는 불소로 치환된 알킬 또는 알콕시기이다. 실례는 각각 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸 및 펜타플루오로메틸, 및 플루오로메톡시 및 클로로메톡시이다.

바람직하게, R³ 및 R⁴는 동일한 의미를 갖는다.

서로 독립적으로 R¹이 t-부틸이고, R²가 메틸이고, R³ 및 R⁴가 각각 시클로헥실, 페닐, 3,5-크실릴, 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디(t-부틸)페닐, 3,5-디(t-부틸)-4-메톡시페닐 또는 2-푸릴이거나, 또는 R³ 및 R⁴가 인원자와 함께 9-디벤조포스폴릴인 화학식 (1)의 아미도포스핀-포스피나이트 화합물이 바람직하다.

R³ 및 R⁴가 3,5-디(t-부틸)페닐인 화학식 (1)의 아미도포스핀-포스피나이트 화합물이 특히 바람직하다.

화학식 (1)의 특히 바람직한 아미도포스핀-포스피나이트 화합물은 하기와 같다:

(S)- 또는 (R)-N-(디페닐포스파닐)-2-[(디페닐포스파닐)옥시]-3,3,N-트리메틸-부티르아이드,

(S)- 또는

(S)- 또는

(S)- 또는

(S)- 또는

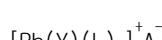
(S)- 또는 및

(S)- 또는

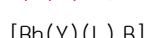
본 발명에 따르는 화학식 (1)의 아미도포스핀-포스피나이트 화합물(리간드로서)은 8족 전이금속, 특히 로듐, 이리듐, 루테늄 및 팔라듐과 착체를 형성하고, 이러한 착체도 또한 본 발명의 목적이며; 이들은 에난티오선택성 반응(특히 비대칭성 수소화), 에난티오선택성 수소 치환 및 알릴 치환반응에 대한 촉매로서 사용될 수 있다.

8족 전이금속과 화학식 (1) 화합물의 본 발명에 따르는 이들 착체는 추가의 리간드를 함유할 수 있다. 본 발명에 따르는 이러한 착체의 실례는 하기 화학식들을 갖는, 특히 광학적으로 활성인 양이온 및 중성로듐, 이리듐, 루테늄 및 팔라듐 착체이다:

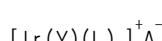
화학식 2a



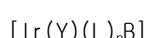
화학식 2b



화학식 2c



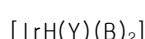
화학식 2d



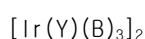
화학식 2e



화학식 2f



화학식 2g



화학식 2h[Ir(B)₃(Y)]**화학식 2i**[Ru(Y)]²⁺(A⁻)₂**화학식 2j**[Ru(Y)(B)₂]**화학식 2k**[Ru(Y)(C¹)(C²)_{2-m}](C³)_m**화학식 2l**[Pd(Y)(B)₂]**화학식 2m**[Pd(Y)₂]**화학식 2n**[Pd(Y)(L)_n]²⁺(A⁻)₂

상기식들에서,

L은 중성 리간드이고,

A⁻는 산소산 또는 착산의 음이온이고,

B는 음이온성 배위 리간드이고,

C¹은 벤젠, p-시멘, 크실렌 또는 헥사메틸벤젠이고,C²는 할로겐이고,C³은 할로겐 또는 A⁻이고,

n은 0, 1 또는 20이고,

m은 0, 1 또는 20이고,

r은 1 또는 20이고,

M^{r+}은 알칼리 금속이온, 알칼리 토금속이온 또는 (C₁ 내지 C₈ 알킬)₄N⁺, (페닐)N⁺(C₁ 내지 C₈ 알킬)₃, (벤질)N⁺(C₁ 내지 C₈ 알킬)₃ 그룹으로부터의 사치환된 암모늄 이온(r은 1, 2 또는 각각 10이다)이고,

Y는 화학식 (1)의 키랄 아미도포스핀-포스피나이트 화합물이다.

중성 리간드(L)란 용어는 상호 교환가능한 리간드, 특히 올레핀(예, 에틸렌, 프로필렌, 시클로옥тен, 1,5-헥사디엔, 노르보르나디엔 또는 1,5-시클로옥타디엔); 방향족 화합물(예, 벤젠, 헥사메틸벤젠 또는 p-시멘); 니트릴(예, 아세토니트릴 또는 벤조니트릴); 또는 착체가 생성되는 용매의 분자이다. 이 리간드는 수소화시 교환될 수 있다. 이러한 리간드가 하나이상 존재하는 경우에(n=2), 이 리간드는 같거나 다를 수 있다.

산소산 또는 착산(음이온 A⁻의 공급원)은 H₂SO₄, HClO₄, HBrO₄, HIO₄, HNO₃, H₃PO₄, H₃PO₃ 및 CF₃SO₃H 그룹의 산 또는 원소 봉소, 인, 아르센, 안티온 또는 비스무스와의 할로겐 착체이다. 바람직한 이들 두 유형의 대표적인 산은 HClO₄, CF₃SO₃H, HPF₆, HBF₄, HB(페닐)₄, HB[3,5(CF₃)₂-C₆H₃]₄, HSbF₆ 및 HAsF₆이다. 음이온 A⁻는 각각의 경우에 수소이온을 제거함으로써 형성된다; 그 실례는 ClO₄⁻, PF₆⁻ 및 BF₄⁻이다.

음이온 배위 리간드(B)는 특히 할로겐, 카복실산 잔기, 설포네이트 잔기(예, 토실레이트 또는 메탄설포네이트), 1,3-디케토네이트(예, 아세틸아세토네이트), 선택적으로 치환된 페놀레이트, 하이드록시, 니트레이트, 니트라이트, 시아네이트, 로다나이드, 시아나이드, 알릴 및 2-메틸알릴을 포함한다. 페놀레이트가 치환될 때 C₁ 내지 C₄ 알킬기 및 할로겐 원자가 특히 단일 또는 다중으로 치환되는 치환체로서 고려된다.

알칼리 금속이온(M^{r+}) 또는 알칼리 토금속이온(M²⁺)으로서 나트륨 또는 칼륨 이온, 또는 개별적으로 칼슘

또는 마그네슘 이온이 특히 적합하다.

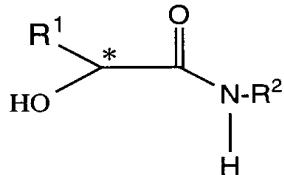
사치환된 암모늄 이온(M^+)은 C_1 내지 C_8 알킬, 페닐 및 벤질 그룹으로부터 선택되는 4개의 같거나 다른 치환체 및 질소원자로 이루어지는 음이온, 예를 들어 $(C_1 \text{ 내지 } C_8 \text{ 알킬})_4N^+$, $(페닐)N^+(C_1 \text{ 내지 } C_8 \text{ 알킬})_3$ 및 $(벤질)N^+(C_1 \text{ 내지 } C_8 \text{ 알킬})_3$ 이다.

할로겐(B , C^2 또는 C^3)이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다. B 가 할로겐인 화학식 (2e)의 착체의 경우에, 상기 할로겐은 상응하는 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 사치환된 암모늄 할라이드로부터 유도될 수 있다.

화학식 (1) 화합물과의 본 발명에 따르는 바람직한 착체는 화학식 (2a) 내지 (2k)의 광학적으로 활성인 양이온 및 중성 로듐, 이리듐 및 루테늄 착체이다.

화학식 (1)의 신규한 키랄 화합물의 제조를 위한 본 발명에 따르는 제조방법은 용매 및 염기의 존재하에서, 화학식 (3)의 화합물과 화학식 (4)의 이치환된 클로로포스판을 반응시키는 것을 포함한다:

화학식 3



화학식 4



상기식들에서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기 주어진 의미를 갖는다.

적합하게, 화학식 (3)의 화합물을 바람직하게는 불활성 분위기(예, 질소 또는 아르곤)하에서 용매중에 용해시키고, 염기(일차)를 가하며, 이는 대개 실온에서 수행될 수 있다. 이어서 상기 용액을 상당히, 적합하게 약 $-80^{\circ}C$ 로 냉각시키고, 계속하여 이차 염기를 여기에 가한다음 클로로포스판을 천천히 가하여 적합하게 용매중에 용해시킨다. 상기 반응은 심지어 저온에서도 개시된다. 계속하여, 온도를 점차적으로, 편의상 실온으로 증가시킬 수 있고, 그런다음 이와 같이 얻어진 생성물(화학식 (1)의 화합물)을 그자체로 공지된 방법에 따라 분리시키고 정제시킬 수 있다.

본 발명에 따르는 방법에서, 일차 염기의 역할을 하는 염기는 2급 또는 3급 아민, 특히 디알킬아민 또는 트리알킬아민(예, 디메틸아민, 디에틸아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 트리프로필아민)이고, 이차 염기의 역할을 하는 염기는 알칼리 금속 알킬 또는 알칼리 금속 아릴(예, 프로필리튬, 부틸리튬, 페닐리튬, 부틸나트륨 및 부틸칼륨)이고, 즉 2급 또는 3급 아민(일차 염기)과 알칼리 금속 알킬 또는 알칼리 금속 아릴(이차 염기)의 조합이 사용된다. 디이소프로필아민과 부틸리튬이 특히 바람직한 염기이다.

적합한 용매는 지방족 탄화수소, 바람직하게 할로겐화 지방족 탄화수소(예, 염화메틸렌 및 클로로포름); 및 지방족 및 환식 에테르(예, 디에틸 에테르, t -부틸 메틸 에테르 및 1,2-디메톡시에탄 및, 개별적으로 디옥산, 푸란 및 테트라하이드로푸란); 또는 이러한 용매들의 혼합물이다. 디에틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란이 아미도포스핀-포스피나이트 화합물의 제조를 위한 용매로 바람직하게 사용된다.

생성물의 분리 및 정제를 위해, 혼합물을 편의상 증발시키고, 잔사를 적합한 용매, 특히 저급 지방족 에테르(예, 디에틸 에테르)중에 용해시키고, 잔류 고형 성분을 여과시켜 제거한후에 여과물을 증발시켜 건조한다. 이와 같이 얻어진 화학식 (1)의 키랄 화합물을 특히 저급 지방족 탄화수소(예, 펜탄)로부터 결정화에 의해 추가로 정제시킬 수 있다.

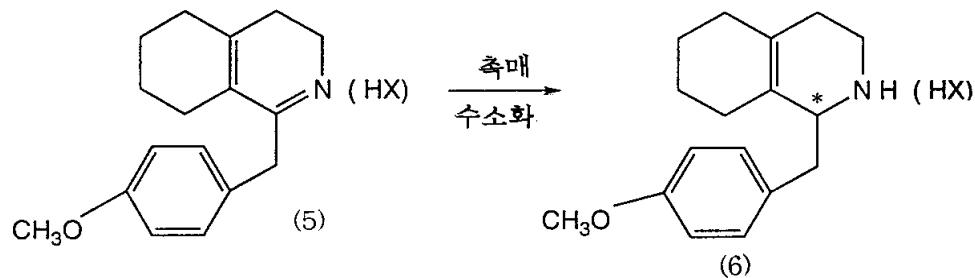
화학식 (3)의 에난티오마적으로 순수한 (R)- 또는 (S)-화합물은 차례로 그자체로서 공지된 방법(문헌 [H.Takaya 등의 Asymmetric Hydrogenation, pages 1-39 in Catalytic Asymmetric Synthesis, Ed. Iwao Ojima, VCH Publishers, Inc., New York/Weinheim/Cambridge(1993)] 뿐만 아니라 상기 문헌의 말미에 언급된 참고문헌 참조)으로 에난티오마적으로 순수한 수소화 촉매를 사용하여 상응하는 α -케토아미드 $R^1 COCONHR^2$ 의 비대칭 수소화에 의해 생성될 수 있다.

놀랍게도, 화학식 (2a) 내지 (2n)의 착체는 그자체로서, 즉 본 발명에 따르는 리간드(Y)(화학식 (1)의 키랄 아미도포스핀-포스피나이트 화합물), 8족 금속 및 선택적으로 추가의 리간드로 이루어지는 각각의 개별적인 착체의 형태 뿐만 아니라 개별적인 성분들의 형태로 에난티오선택성 반응에 대한 촉매로서 작용하는 것으로 밝혀졌다. 화학식 (2a) 내지 (2n)의 착체 자체는 그자체로서 공지된 방법으로 이들 성분들로부터 생성될 수 있다: 예를 들어, 문헌[J.A.C.S. 93, 3089-3091(1971); J.Chem. Soc., Chem. Comm. 1990, 869-871; Tetr.: Asymm. 7(11), 3059-3062(1996); ibid. 6(1), 11-14(1995); F.R.Hartley, The Chemistry of Platinum and Palladium, Applied Science Publishers Ltd., London 1973; J.Chem. Soc., Chem. Comm. 1986, 1338-1339; Inorg. Chem. 30, 125-130(1991); Organometallics 12, 1406-1415(1993); 뿐만 아니라 ibid 15, 2440-2449(1996)]참조.

화학식 (1) 화합물과 8족 금속의 본 발명에 따르는 착체, 특히 상기 언급된 화학식 (2a) 내지 화학식

(2k)의 착체는 예를 들면 화학식 (5) 화합물의 화학식 (6) 화합물로의 비대칭 수소화의 촉매반응에 적합하다:

반응식 1



상기식에서,

HX 는 HBF_4 , H_2SO_4 , HPF_6 , HCl , HBr , HI , H_3PO_4 , HSbF_6 , HClO_4 및 NaH_2PO_4 의 그룹으로부터의 무기산 또는 C_1 내지 C_8 알킬 SO_3H , 피크르산, 포름산, 저급 알킬카복실산, 저급 아릴카복실산(예, 아세트산, 프로피온산 및 벤조산) 및 디카복실산(예, 옥살산, 숙신산, 말레산 및 프탈산)의 그룹으로부터의 강유기산이고,

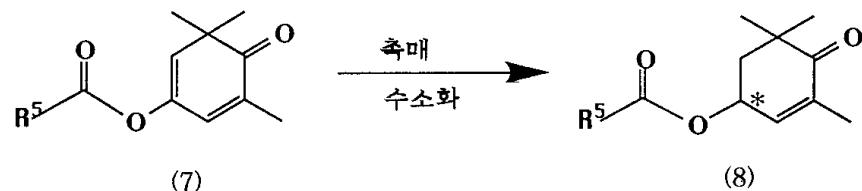
*는 키랄 중심을 나타낸다.

수소화되는 화학식 (5)의 화합물과 화학식 (2a) 내지 (2k) 중 어느 하나에 따르는 촉매로서 사용되는 금속 착체사이의 물비(기재:촉매, 보통 S/C로 지칭됨)는 편의상 약 20 내지 약 80,000, 바람직하게 약 500 내지 약 30,000이다. 수소화는 약 0°C 내지 약 150°C , 바람직하게 10°C 내지 100°C 의 온도 및 약 1 내지 약 200바아(약 0.1MPa 내지 약 20MPa), 바람직하게 10 내지 80바아(1MPa 내지 8MPa)의 압력하에서 용이하게 수행된다.

화학식 (6) 화합물의 유리염기가 공지되어 있으며, 이는 약학적으로 유용한 최종 생성물(예, 진해제 덱스트로메토르판 및 진통제 레보르파놀)을 위한 효용있는 중간체이다.

본 발명에 따르는 착체는 예를 들면, 화학식 (7) 화합물의 화학식 (8) 화합물로의 비대칭 수소화에 대한 촉매로서도 또한 적합하다:

반응식 2



상기식에서,

R^5 는 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 알콕시, 페닐, 벤질 또는 그룹 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 이고,

R^6 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, 페닐 또는 벤질이고,

*는 키랄 중심을 나타낸다.

화학식 (2a)의 양이온성 로듐 착체는 상기 비대칭성 수소화를 위한 촉매로서 바람직하게 사용된다.

본 발명에 따르는 리간드(화학식 (1)의 키랄 아미도포스핀-포스피나이트 화합물)와 로듐간의 비는 리간드 1몰당 로듐 약 0.05 내지 약 5몰, 바람직하게 0.5 내지 2몰의 범위이다. 수소화되는 화학식 (7)의 화합물과 화학식 (2a)의 착체중의 로듐사이의 물비, 즉 기재:촉매비(S/C)는 편의상 약 20 내지 약 100,000, 특히 약 500 내지 약 50,000이다. 화학식 (2a)의 착체를 사용하는 화학식 (7) 화합물의 에난티오선택성 수소화는 약 10 내지 약 120°C , 바람직하게 약 10 내지 약 60°C 의 온도에서 수행할 수 있다. 수소화는 편의상 약 1 내지 약 150바아(약 0.1 내지 약 15MPa), 바람직하게 5 내지 60바아(0.5 내지 6MPa)의 압력하에서 수행한다.

화학식 (8)의 화합물은 레티노이드의 합성을 위한 귀중한 중간체이고, 이는 예를 들어 피부 질환(예, 여드름 및 건선)의 치료 및 예방을 위해 사용될 수 있다(문헌[Pure Appl. Chem. 57, 741(1985) 뿐만 아니라 유럽 공개 특허 제 0 802 181 A1] 참조). 더욱기, 가수분해에 의해 포레놀로 전환되고, 추가의 반응단계에서 광학적으로 활성인 액티놀로 전환될 수 있는 화학식 (8)의 화합물은 3-하이드록시-카로테노이드의 생성, 특히 제아잔틴의 생성을 위한 중요한 중간체이다(문헌[Pure Appl. Chem. 51, 535-564(1979) and

Helv. Chim. Acta 63, 1451-1455(1980)]참조).

하기의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이지 어떠한 식으로도 한정하려는 것은 아니다. 실시예에서 약어는 하기의 의미를 갖는다.

GC: 기체 크로마토그래피

HPLC: 고압 액체 크로마토그래피

ee: 에난티오머 초과량

RT: 실온

m.p: 융점

HV: 고진공

Ac: 아세틸

OV/p-DiMe- β -CD: 비카랄 상 OV(미국 오하이오주 마리에타소재의 오하이오 뱀리 케미칼스의 제품)중에 용해된 2,6-디메톡시-3-펜톡시- β -시클로덱스트린

COD: 1,5-시클로옥타디엔

BIPHEMP: (6,6'-디메틸비페닐-2,2'-디일)비스(디페닐포스핀)

실시예 1

(R)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드(화학식 (3)의 화합물)의 제법

글로브 박스(glove box)(1ppm 미만의 O₂ 함량)내에서 0.025몰의 메탄올계 염산용액 40ml 및 염화메틸렌 40ml중에 [Ru(OAc)₂((R)-BIPHEMP)] 358mg(0.5mmol)을 용해시켜 촉매 용액을 제조하고, 계속하여 20°C에서 1.5시간동안 교반한다음 내압 촉매 공급용기로 옮겼다. 71.6g(0.5mol)의 2-케토-3,3,N-트리메틸-부티르아미드 및 310ml의 메탄올로 2ℓ의 스틸 오토클레이브를 채우고 밀폐시켰다. 수소로 대기를 대체한 후에 약간 높은 압력으로 촉매 용액을 촉매 공급 용기로부터 오토클레이브로 흐르게하고, 60°C 및 60바아(6MPa)의 압력에서 교반하면서 수소화를 수행하였다. 20시간후에 수소화를 중지하였고, 반응 혼합물을 증발시켰다. 디이소프로필 에테르 250ml중의 잔류 용액으로부터 ee=3% 및 135 내지 137°C의 융점을 갖는 1.2g의 결정성 생성물이 실온에서 먼저 분리되었다. 275ml의 시클로헥산을 가하고 혼합물을 빙욕에서 3시간동안 교반하여 43.9g(60.5%)의 (R)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드를 분리하였다; 융점: 69 내지 71°C, [α]_D²⁰ = -61.0° (c=1, CHCl₃), ee= 98.7%(OV-61/p-DiMe- β -CD 키랄 칼럼상에서 GC에 의해 측정함).

실시예 2

(S)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드(화학식 (3)의 화합물)의 제법

이 실험을 실시예 1과 유사한 방법으로 수행하였다. 296mg(0.384mmol)의 [Ru(OAc)₂((S)-BIPHEMP)] 및 31ml의 0.025몰의 메탄올계 염산용액으로부터 제조되는 촉매의 존재하에서 270ml의 메탄올 및 30ml의 염화메틸렌중에 55.0g(0.384mmol)의 2-케토-3,3,N-트리메틸-부티르아미드의 비대칭성 수소화로 결정화후에 34.4g(62%)의 (S)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드를 수득하였다, 융점= 60 내지 62°C, [α]_D²⁰ = +59.9° (c=1, CHCl₃), ee= 99.2%

실시예 3

(R)-N-(디페닐포스파닐)-2-[(디페닐포스파닐)옥시]-3,3,N-트리메틸-부티르아미드의 제법

3.88g(26.7mmol)의 (R)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드를 아르곤 기체화에 대한 면으로 뱀브 절단, 교반기 코어 및 혈청 정지제를 갖는 500ml 플라스크중에 RT에서 200ml의 건조된 테트라하이드로푸란중에 용해시키고, 주사기를 사용하여 0.5ml의 디이소프로필아민을 가했다. 30분동안 교반한 후에 무색 용액을 약 -78°C로 냉각하였고, 10분동안 주사기를 사용하여 28.5ml(53.5mmol)의 부틸리튬을 가했다. -78°C에서 1시간동안 교반한 후에 얇은 황색 혼탁액을 30분동안 30ml의 테트라하이드로푸란중의 11.8g(53.5mmol)의 클로로디페닐포스판용액으로 적가 처리하였고, 추가로 -78°C에서 60분후에 얇은 황색 투명한 용액을 점차 형성하였다. 계속하여, 냉온을 제거하였고, RT에서 용매를 증발시키고, 잔여 거품형 황색오일을 HV에서 5시간 건조시켰다. 200ml의 디에틸 에테르를 가함에 따라 염화리튬 침전물을 갖는 무색 혼탁액을 형성하였다. 황색 상층액을 보호기체 흡입 여과기중의 디에틸 에테르로 알록스(Alox)(1, basic: 크로마토그래피에 대한 산화알루미늄, 활성성등급 I, 스위스 제하-4123 무텐쯔 소재의 CAMAG)상에서 여과하였다. 혼합된 여과물을 HV의 슈렌크 튜브(Schlenk tube)중에서 완전히 증발시켰고, 잔여물을 12시간동안 HV에서 건조시켰다. 잔여 황색오일을 약 -180°C에서 액체 질소로 고형화하였고, 50ml의 펜坦으로 급속히 처리하였다. 5분동안 초음파 처리후에 무색 결정을 형성하였다. 약 5°C에서 24시간동안 방치시킨후에 상층액을 분리하였고, 백색 결정을 0°C에서 20ml씩, 총 40ml의 펜坦으로 2회 세척하였고, 2시간동안 HV에서 건조시켰다. 수율: 무색결정으로서 8.41g(61%)을 수득하였다, 융점: 95 내지 96°C, [α]_D²⁰ = +37.5° (c=1, CHCl₃), ³¹P-NMR (δ, ppm): 52.5(P-N), 115.7(P-O).

실시예 4

(S)-N-(디페닐포스파닐)-2-[(디페닐포스파닐)옥시]-3,3,N-트리메틸-부티르아미드의 제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 4.47g(30.7mmol)의 (S)-2-하이드록시-

3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.65mI의 디이소프로필아민 및 32.7mI(61.6mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 -78°C 에서 13.6g(61.6mmol)의 클로로디페닐포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 무색 결정으로서 수득하였다, 융점 95 내지 96°C , $[\alpha]_D^{20} = -37.7^{\circ}$ ($c=1$, CHCl_3), 순도: 99%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 52.5(P-N), 115.7(P-O).

실시예 5

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 1.78g(12.3mmol)의 (R)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.1mI의 디이소프로필아민 및 13.0mI(61.6mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C 에서 4.93g(24.6mmol)의 클로로디-(2-푸릴)-포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 무색 결정으로서 감가수분해 분말을 수득하였다, 순도: 95%이상(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 0.8(P-N), 64.9(P-O).

실시예 6

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 3.16g(22.3mmol)의 (R)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.50mI의 디이소프로필아민 및 27.8mI(44.5mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C 에서 10.4g(44.5mmol)의 클로로디시클로헥실포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 무색 고형물로서 수득하였다, 순도: 98%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 65.4(P-N), 139.3(P-O).

실시예 7

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 1.69g(11.9mmol)의 (S)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.25mI의 디이소프로필아민 및 14.8mI(23.7mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C 에서 5.52g(23.7mmol)의 클로로디시클로헥실포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 암설자로 부순후에 무색의 감가수분해 분말로서 4.20g(66%)의 (S)-N-[디시클로헥실포스파닐]-2-[(디시클로헥실포스파닐)옥시]-3,3,N-트리메틸-부티르아미드[(S)-Cy-tLANOP]를 수득하였다, 순도: 98%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 65.4(P-N), 139.3(P-O).

실시예 8

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 0.66g(4.56mmol)의 (R)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.05mI의 디이소프로필아민 및 5.70mI(30.3mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C 에서 6.63g(30.3mmol)의 클로로비스(3,5-디메틸페닐)포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 무색 감가수분해 분말로서 2.23g(73%)의 수득하였다. 순도: 약 90 내지 95%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 53.3(P-N), 117.7(P-O).

실시예 9

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 0.76g(5.26mmol)의 (S)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.05mI의 디이소프로필아민 및 6.56mI(10.5mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C 에서 6.63g(10.5mmol)의 클로로비스(3,5-디(트리플루오로메틸)-페닐)포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 연갈색 감가수분해 오일로서 3.55g(64%)의 $^{31}\text{tLANOP}$ 을 수득하였다. 순도: 약 90%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 50.8(P-N), 112.9(P-O).

실시예 10

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 0.68g(4.74mmol)의 (R)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.05mI의 디이소프로필아민 및 5.93mI(9.48mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C 에서 4.22g(9.48mmol)의 클로로비스(3,5-디-(t-부틸)페닐)포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 암설자로 부순후에 무색 분말로서 3.78g(83%)의 수득하였다. 순도: 약 95%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 56.4(P-N), 112.4(P-O).

실시예 11

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 0.93g(6.4mmol)의 (S)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.05mI의 디이소프로필아민 및 8.00mI(12.8mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C 에서 5.99g(12.8mmol)의 클로로비스-(3,5-디-(t-부틸)페닐)포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 무색 분말로서 3.41g(3.54mmol, 55%)의 수득하였다. 순도: 약 97%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 56.4(P-N), 112.4(P-O).

실시예 12

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 0.59g(4.07mmol)의 (S)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.05ml의 디이소프로필아민 및 5.08ml(8.14mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C에서 4.11g(8.14mmol)의 클로로비스(3,5-디-(t-부틸)-4-메톡시페닐)포스판으로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 무색 감산화 분말로서 2.63g(60%)의 수득하였다. 순도: 약 95%(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 54.2(P-N), 110.8(P-O).

실시예 13

제법

실시예 3에 기술된 합성과 유사하게, 테트라하이드로푸란중에 2.20g(15.2mmol)의 (S)-2-하이드록시-3,3,N-트리메틸-부티르아미드, 0.3ml의 디이소프로필아민 및 19.0ml(30.3mmol)의 부틸리튬으로 이루어지는 혼합물을 약 -78°C에서 6.63g(30.3mmol)의 5-클로로-5H-디벤조포스풀로 처리하였다. 실시예 3에 기술된 정제 및 결정화로 무색 분말로서 4.74g(62%)의 수득하였다. 순도: 90%이상(NMR). $^{31}\text{P-NMR}$ (δ , ppm): 40.4(P-N), 112.2(P-O).

실시예 14

테트라플루오로보레이트의 제법

화학식 (1)의 명명된 화합물의 특성화를 위해 이 작체를 제공한다.

105mg(0.250mmol)의 비스-(아세토니트릴)-[(R)-2-(1-디메틸아미노에틸)-페닐]-Pd(II) 테트라플루오로보레이트 및 129mg(0.250mmol)의 (S)-N-(디페닐-포스파닐)-2-[(디페닐포스파닐)옥시]-3,3,N-트리메틸-부티르아미드를 글로브 박스내에 교반 코어 및 혈청 정지제를 갖는 50ml의 슈랭크 튜브에 넣고, 10ml의 디클로로메탄중에 용해시켰다. 10분동안 RT에서 교반한 후에 무색 투명 용액을 증발시켜 HV중의 RT에서 건조시켰다. 무색 잔사를 10ml의 디에틸 에테르로 세척하고 2시간동안 HV에서 건조시켰다. 수율: 211mg(98%)의 테트라플루오로보레이트. 순도: 약 98%(NMR).

미세분석:

	C	H	N
계산치	57.60	5.54	3.28
실측치	57.42	5.54	3.08

실시예 15

테트라플루오로보레이트의 제법

100ml의 슈랭크 튜브내에 10ml의 테트라하이드로푸란중의 144mg(0.355mmol)의 비스-(시클로옥타-1,5-디엔)-Rh(I) 테트라플루오로보레이트에 189mg(0.368mmol)의 (R)-N-(디페닐포스파닐)-2-[(디페닐포스파닐)옥시]-3,3,N-트리메틸-부티르아미드 용액을 2분동안 RT에서 교반하면서 적가했다. 5분동안 교반한후에 오렌지-갈색 혼탁액은 즉시 투명한 황색-오렌지 용액으로 변화하였고, RT에서 HV으로 증발하였다. 2시간동안 HV에서 건조한 후에 잔여 오렌지 오일상 잔사를 10ml의 디에틸 에테르중에 혼탁시켰고, 12시간 RT에서 방치한 후에 상층액을 분리하였고, 황색의 미세하게 결정성 고형물을 12시간동안 HV에서 건조시켰다. 수율: 278mg(97%)의 테트라플루오로보레이트. 순도: 99%이상(NMR).

미세분석:

	C	H	N	P
계산치	57.73	5.59	1.73	7.63
실측치	57.51	5.59	1.46	7.41

실시예 16

테트라플루오로보레이트의 제법

실시예 15에 기술된 합성과 유사하게, 20ml의 테트라하이드로푸란중에 96mg(0.195mmol)의 비스-(시클로옥타-1,5-디엔)-Ir(I) 테트라플루오로보레이트 및 100mg(0.195mmol)의 (S)-N-(디페닐포스파닐)옥시]-3,3,N-트리메틸-부티르아미드를 30분동안 RT에서 교반했다. 실시예 15에 기술된 작동 및 결정화로 적색 결정으로서 139mg(80%)의 테트라플루오로보레이트를 수득하였다. 순도: 99%이상(NMR).

미세분석:

	C	H	N	P
계산치	52.00	5.04	1.56	6.88
실측치	51.93	4.95	1.51	6.43

실시예 17

1-(4-메톡시벤질)-3,4,5,6,7,8-헥사하이드로이소퀴놀린 테트라플루오로보레이트의 접촉 수소화

키랄 리간드로서 13.4mg(0.020mmol)의 $[\text{IrCl}(\text{COD})_2]$ 및 57.7mg(0.060mmol)의 (R)-3,5-tBu-tLANOP를 글로브 박스(O_2 함량 1ppm 미만)내에 유리 부착을 갖는 35mI의 오토클레이브내에 4mI의 툴루엔중에 용해시켰다.

59.1mg(0.16mmol)의 테트라부틸암모늄 요오다이드($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$)를 가한후에 30분동안 교반하고,

0.343g(1.0mmol)의 1-(4-메톡시벤질)-3,4,5,6,7,8-헥사하이드로이소퀴놀린 테트라플루오로보레이트 및 4mI의 메탄올을 이 촉매용액에 가했다. 이어서 오토클레이브를 밀폐하고, 25°C에서 100바아(10MPa)의 수소압력에서 44시간동안 수소화를 수행하였다. 활성 수소화 용액을 40°C/20mbar(2kPa)에서 회전식 증발기상에서 증발시켰다. 완전한 전환에 따라, HPLC[칼럼: 키랄PAK AD(다이셀 케미칼 인더스트리즈 리미티드; 목록 제 7407-00), 용출제: 헥산중에 10%의 에탄올 및 0.2%의 트리에틸아민] 및 GC[(-)-캄판산 아미드, 칼럼: OV-240 OH(미국 오하이오주 마리에타소재의 오하이오 밸리 케미칼스; 목록 제 091785 호)15m] 분석에 따라 잔사는 72%의 ee를 갖는 48%(S)-1-(4-메톡시벤질)-1,2,3,4,5,6,7,8-옥타하이드로이소퀴놀린을 구성하였다.

실시예 17.1 내지 17.7

표 1에 기술된 키랄 리간드를 갖는 1-(4-메톡시벤질)-3,4,5,6,7,8-헥사하이드로이소퀴놀린 HX 염의 수소화를 실시예 17과 유사한 방법으로 수행하였다. HX= HBF_4 및 HPF_6 의 실험을 툴루엔(4mI)/메탄올(4mI)중에서 수행하였고, HX= H_2SO_4 의 실험을 테트라하이드로푸란(8mI)/물(0.2mI)중에서 수행하였다.

[표 1]

실시예 번호	HX	키랄 리간드	선택율(%)	ee(%)
17.1 ^a	HBF_4	(R)-3,5-tBu-tLANOP	55	67(R)
17.2 ^b	HBF_4	(R)-3,5-tBu-tLANOP	80	65(R)
17.3	HBF_4	(S)-3,5-tBu,4-MeO-tLANOP	55	78(S)
17.4	H_2SO_4	(S)-3,5-tBu-tLANOP	46	86(S)
17.5 ^a	H_2SO_4	(R)-3,5-tBu-tLANOP	36	73(R)
17.6 ^c	H_2SO_4	(R)-3,5-tBu-tLANOP	66	70(R)
17.7	HPF_6	(S)-3,5-tBu,4-MeO-tLANOP	52	78(S)

a) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ 대신에 0.026mmol의 BiI_3 첨가; b) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ 대신에 0.08mmol의 프탈이미드 첨가; c) 온도= 80°C, S/C; 5000.

실시예 18.1 및 18.2

4-아세톡시-2,6,6-트리메틸시클로헥사-2,4-디엔-1-원의 접촉 수소화

표 2에 기술된 키랄 리간드를 갖는 4-아세톡시-2,6,6-트리메틸시클로헥사-2,4-디엔-1-원을 4-아세톡시-2,6,6-트리메틸시클로헥사-2-엔-1-원의 수소화를 실시예 17과 유사한 방법으로 수행하였다.

[표 2]

실시예 번호	기재	키랄 리간드	촉매 ^{a)}	ee(%)
18.1		(S)-tLANOP	$\text{Rh}(\text{BF}_4)$	71(R)
18.2		$\text{Rh}(\text{BF}_4)$	71(R)	

a) $\text{Rh}(\text{BF}_4)$: $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 및 키랄 리간드로부터의 위치에서 제조된 착체; 조건 S/Rh 100, 에틸 아세테이트, RT, 10바아(1MPa) 수소

발명의 효과

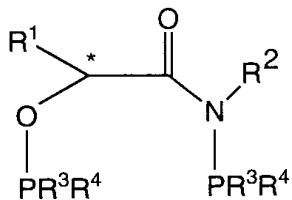
에탄티오선택성 반응에서 착체의 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 신규한 키랄 아미도포스핀포스피나이트 화합물을 제공함으로써 높은 광학 수율을 촉진시킬 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(R) 또는 (S)형으로 존재하는 하기 화학식 (1)의 키랄 아미도포스핀-포스피나이트 화합물:

화학식 1



상기식에서,

R^1 은 C_2 내지 C_8 알킬, C_3 내지 C_8 시클로알킬 또는 아릴- C_1 내지 C_4 알킬이고,

R^2 는 C_1 내지 C_8 알킬, C_3 내지 C_8 시클로알킬, 아릴- C_1 내지 C_4 알킬 또는 아릴이고,

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 C_1 내지 C_8 알킬, C_3 내지 C_8 시클로알킬, 아릴- C_1 내지 C_4 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^3 및 R^4 는 각각의 인원자와 함께 9-디벤조포스풀릴, 9-포스파바이시클로-[3.3.1]노닐 또는 9-포스파바이시클로[4.2.1]노닐기이고,

*는 키랄 중심을 나타낸다.

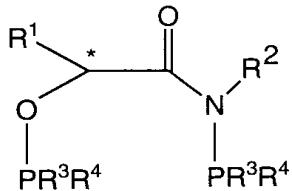
청구항 2

제 1 항에 따르는 화학식 (1)의 아미도포스핀-포스피나이트 화합물과 8족 금속과의 착체.

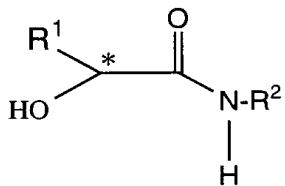
청구항 3

용매 및 염기의 존재하에서, 화학식 (3)의 화합물과 화학식 (4)의 이치환된 클로로포스핀을 반응시키는 것을 포함하는, (R) 또는 (S) 형으로 존재하는 화학식 (1)의 키랄 아미도포스핀-포스피나이트 화합물의 제조방법:

화학식 1



화학식 3



화학식 4



상기식들에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 *는 제 1 항에 주어진 의미를 갖는다.

청구항 4

에난티오선택성 반응, 특히 비대칭 수소화, 에난티오선택성 수소 치환 및 알릴 치환반응에 대한 촉매로서 제 2 항에 따르는 착체의 용도.