



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년09월08일

(11) 등록번호 10-2153850

(24) 등록일자 2020년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 453/04 (2006.01) B01J 31/02 (2006.01)(52) CPC특허분류
C07D 453/04 (2013.01)
B01J 31/0285 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7038179(분할)

(22) 출원일자(국제) 2013년03월13일

심사청구일자 2020년01월07일

(85) 번역문제출일자 2019년12월24일

(65) 공개번호 10-2020-0003243

(43) 공개일자 2020년01월08일

(62) 원출원 특허 10-2014-7025142
원출원일자(국제) 2013년03월13일

심사청구일자 2018년02월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/030688

(87) 국제공개번호 WO 2013/138413

국제공개일자 2013년09월19일

(30) 우선권주장
61/610,746 2012년03월14일 미국(US)(56) 선행기술조사문헌
KR100175933 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션

미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126

(72) 발명자

지앙, 방평

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

야수다, 노부요시

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

(74) 대리인

장덕순, 심미성

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 이정국

(54) 발명의 명칭 비대칭 상 이동 촉매로서의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염

(57) 요약

본 발명은 신규 비스-4급 신코나 알칼로이드 염 및 비대칭 상 이동 촉매작용에서의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 신규 비스-4급 신코나 알칼로이드 염 및 비대칭 상 이동 촉매작용에서의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염의 용도에 관한 것이다. 특정 기질 상에서 및 특정 반응 조건 하에서, 본 발명자들은 비대칭 상 이동 촉매작용에서 비스-4급 신코나 알칼로이드 염의 사용이 놀랍게도 모노-4급 촉매와 비교하여 더 활성이고 효율적인 방법을 제공한다는 것을 발견하였다.

(52) CPC특허분류
B01J 2231/4205 (2013.01)

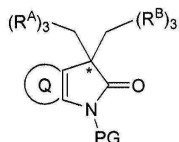
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 A의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 방법으로서,

<화학식 A>



(상기 식에서,

Q는, 각각이 1 내지 4개의 R^C 기로 임의로 치환된 융합된 5- 또는 6-원 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고,

각각의 R^A 및 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노 또는 유기 치환기이고, 1개의 R^A 및 1개의 R^B 는 함께 연결되어 1 내지 4개의 R^C 기로 임의로 치환된 모노-, 비- 또는 트리시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리계를 형성할 수 있고,

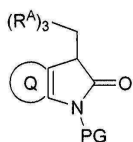
R^C 는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노 또는 유기 치환기이고,

PG는 질소 보호기이고,

*는 비대칭 중심을 나타냄)

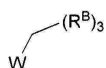
화학식 A의 화합물을 제조하기 위해 수성 상 및 수불혼화성 유기 상을 포함하는 2상 매질을 형성하도록 수성 상 중의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염 및 염기의 존재 하에 수불혼화성 유기 상 중에서 하기 화학식 B의 화합물과

<화학식 B>



하기 화학식 C의 화합물의 반응을 개시하는 것을 포함하며,

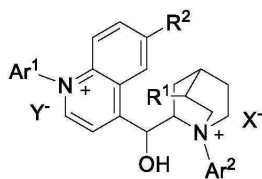
<화학식 C>



(상기 식에서, W는 이탈 능력을 갖는 관능기임)

여기서 비스-4급 신코나 알칼로이드 염은 하기 화학식 II의 구조를 갖는 것인,

<화학식 II>




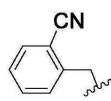
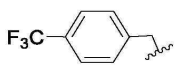
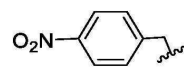
(상기 식에서,

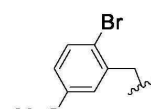
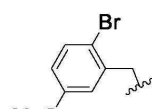
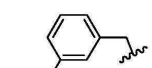
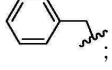
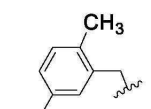
R^1 은 에틸 및 비닐로부터 선택되고,

R^2 는 수소 및 메톡시로부터 선택되고,

Ar^1 및 Ar^2 는 하기와 같이 정의되고:

(I) Ar^1 은  이고, Ar^2 는 알릴이거나;

(II) Ar^2 는  이고, Ar^1 은  또는  이거나; 또는

(III) Ar^2 는  이고, Ar^1 은  ;  ;  ;  ; 또는 $-CH_3$ 이고;

각각의 X 및 Y는 독립적으로 할라이드, OH, HSO₄, SO₄, BF₄, SbF₆, 카르복실레이트, 카르보네이트, 히드로젠카르보네이트, NO₃, 술포네이트, 헥사플루오로포스페이트, 포스페이트, 히드로젠 포스페이트 및 퍼클로레이트로부터 선택된 음이온임)

화학식 A의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 R^A 및 각각의 R^B 가 독립적으로

(i) 수소,

(ii) 할로젠,

(iii) OR^7 ,

(iv) $N(R^7)_2$,

(v) CN,

(vi) C₁₋₈알킬 또는 C₂₋₈알케닐 (이들 중 어느 하나는 할로젠, OH, CN, CF₃, OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 및 $NR^7SO_2R^8$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함); 및

(vii) C₃₋₁₀시클로알킬, C₃₋₁₀시클로알킬C₁₋₄알킬, Het, HetC₁₋₄알킬, ARY 또는 ARY-C₁₋₄알킬 (이들 중 임의의 것은

할로젠, OH, 옥소, CN, CF₃, R⁸, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ 및 NR⁷SO₂R⁸로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고; 여기서 "ARY"는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 지칭하고, 상기 페닐 또는 헤테로아릴 중 어느 하나는 5- 또는 6-원 카르보사이클 또는 헤테로사이클에 임의로 융합되고, "Het"는 10개 이하의 고리 원자의 비방향족 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릭계를 지칭함)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^A 및 R^B 중 하나가 함께 10개 이하의 고리 원자의 모노- 또는 비시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭계를 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF₃, R⁸, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ 및 NR⁷SO₂R⁸로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고;

R⁷이 각 경우에 독립적으로 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF₃, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R⁷이 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;

또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R⁷ 기가 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고;

R⁸이 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF₃, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R⁸이 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;

또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R⁸ 기가 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하는 것인

방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R^C가

- (i) 수소,
- (ii) 할로젠,
- (iii) OR⁷,
- (iv) N(R⁷)₂,
- (v) CN,
- (vi) C₁₋₈알킬 또는 C₂₋₈알케닐 (이들 중 어느 하나는 할로젠, OH, CN, CF₃, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ 및 NR⁷SO₂R⁸로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함); 및
- (vii) C₃₋₁₀시클로알킬, C₃₋₁₀시클로알킬C₁₋₄알킬, Het, HetC₁₋₄알킬, ARY 또는 ARY-C₁₋₄알킬 (이들 중 임의의 것은

할로젠, OH, 옥소, CN, CF₃, R⁸, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ 및 NR⁷SO₂R⁸로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고; 여기서 "ARY"는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 지칭하고, 상기 페닐 또는 헤테로아릴 중 어느 하나는 5- 또는 6-원 카르보사이클 또는 헤테로사이클에 임의로 융합되고, "Het"는 10개 이하의 고리 원자의 비방향족 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릭계를 지칭함)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁷이 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF₃, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R⁷이 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;

또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R⁷기가 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고;

R⁸이 C₁₋₆알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF₃, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R⁸이 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;

또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R⁸기가 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF₃, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아미노, C₁₋₄알킬아미노 및 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하는 것인

방법.

청구항 4

제1항에 있어서, PG가 C₁₋₆알킬, 비닐, C(O)-O-L, C(O)-L, 아릴, 헤테로아릴, 벤질, 벤즈히드릴, 트리틸 및 C₁₋₆알콕시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 벤질, 벤즈히드릴 및 트리틸이 메톡시 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, C₁₋₆알콕시메틸이 트리메틸실릴로 임의로 치환되고, L이 C₁₋₆알킬, 아릴 또는 벤질인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, W가 할로젠 및 술포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 수불혼화성 유기 상이 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 에틸 에테르, 이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란, 2-메틸 테트라히드로푸란, 디옥산, 메틸 tert-부틸 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 디클로로메탄 및 디클로로에탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 염기가 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산칼륨, 수산화세슘, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소세슘, 탄산수소칼륨, 탄산수소리튬, 플루오린화리튬, 플루오린화나트륨, 플루오린화칼륨, 플루오린화세슘, 리튬 tert-부톡시드, 소듐 tert-부톡시드, 포타슘 tert-부톡시드, 세슘 tert-부

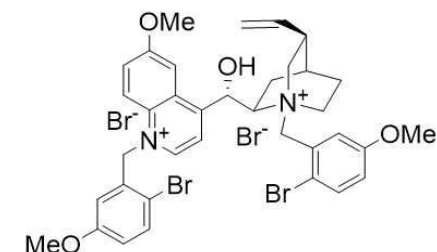
특시드, 인산나트륨, 인산리튬 및 인산칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 수불혼화성 유기 상이 톨루엔이고, 염기가 수산화나트륨인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 비스-4급 신코나 알칼로이드 염이



인 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 신코나 알칼로이드 염은 탄소-탄소, 탄소-헤테로원자 또는 탄소-할라이드 결합의 비대칭 형성에 유용한 공지된 상 이동 촉매이다. 문헌 [Takashi Ooi and Keiji Maruoka, Recent Advances in Asymmetric Phase-Transfer Catalysis, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4222-4266 ("Maruoka")] 참조. 마루오카(Maruoka)는 거울상이성질체선택적 알킬화, 마이클(Michael) 첨가, 알돌 및 관련된 반응 및 다르젠(Darzen) 반응을 포함하는 상-이동 촉매작용이 유용한 다양한 반응을 검토한다. 마루오카 문헌 4223 페이지에는 "단순한 실험 절차, 온화 반응 조건, 값이 싸고 환경적으로 무해한 시약 및 용매 및 대규모 제조 수행의 가능성"을 포함하는 이러한 상 이동 촉매작용 공정의 이점에 대해 논의한다. 따라서, 비대칭 상 이동 촉매작용은 유기 화학 연구에 대해 중요한 영역으로 남아있다.

[0002] 본 발명은 신규 비스-4급 신코나 알칼로이드 염 및 비대칭 상 이동 촉매작용에서의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염의 용도에 관한 것이다. 특정 기질 상에서 및 특정 반응 조건 하에서, 본 발명자들은 비대칭 상 이동 촉매작용에서 비스-4급 신코나 알칼로이드 염의 사용이 놀랍게도 높은 효율 및 높은 거울상이성질체 과잉물의 비대칭 생성물을 제공하여, 모노-4급 촉매와 비교하여 더 활성이고 효율적인 방법을 제공한다는 것을 발견하였다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 신규 비스-4급 신코나 알칼로이드 염 및 비대칭 상 이동 촉매작용에서의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

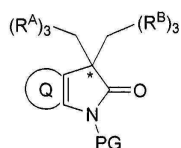
[0004] 본 발명은 수성 상 및 유기 상을 포함하는 2상 매질 또는 미셀 매질 중의 기질 상에의 탄소-탄소, 탄소-헤테로원자 또는 탄소-할라이드 결합의 입체선택적 형성에서 상 이동 촉매로서 사용하기 위한 하기 화학식 I의 화학 구조를 갖는 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다:

[0005] <화학식 I>



[0006]

- [0007] 상기 식에서,
- [0008] R^1 은 에틸 및 비닐로부터 선택되고,
- [0009] R^2 는 수소 및 메톡시로부터 선택되고,
- [0010] R^3 및 R^4 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬-아릴 및 $-C_{1-4}$ 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬-아릴 및 $-C_{1-4}$ 알킬-헤테로아릴의 아릴 및 헤테로아릴 부분은 R^6 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,
- [0011] R^5 는 수소, $C(O)R$, $C(O)OR$, $CONRR'$ 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0012] R^6 은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 아릴, C_{1-4} 알콕시, 히드록시, CN, CO_2R , $CONRR'$, SR, SO_2R , SO_3R , PR_2 , $PO(OR)_2$, $PO(OR)(NRR')$, $PO(NRR')_2$, $P(OR)_2$, $P(OR)(NRR')$, $P(NRR')_2$, $SiRR'R''$, $B(OR)_2$, $C(O)R$, NRR' , NO_2 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0013] 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, $-CH_2$ -아릴, $-CH_2$ -헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0014] 각각의 X 및 Y는 독립적으로 할라이드, OH, HSO_4 , SO_4 , BF_4 , SbF_6 , 카르복실레이트, 카르보네이트, 히드로젠카르보네이트, NO_3 , 술포네이트, 헥사플루오로포스페이트, 포스페이트, 히드로젠 포스페이트 및 퍼클로레이트로부터 선택된 음이온이다.
- [0015] 달리 도시되거나 명시되지 않는 한, 화학식 I의 신코나 알칼로이드 염은 신코닌, 신코니딘, 퀴닌, 퀴니딘, 디히드로퀴니딘 및 디히드로퀴닌을 비롯한 모든 입체이성질체를 포함한다.
- [0016] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 비대칭 반응: (1) 친전자성 알킬화제를 사용한 알킬화, (2) 전자 결핍 올레핀을 사용한 마이클 첨가, (3) 알데히드를 사용한 알돌 반응, (4) α -이미노 에스테르를 사용한 만니히(Mannich) 반응, (5) 알데히드를 사용한 다르젠 반응, (6) 옥심의 α -아미노케톤으로의 네버(Neber) 재배열, (7) 전자 결핍 올레핀의 에폭시화, (8) 전자 결핍 올레핀의 아지리딘화, (9) 전자 결핍 올레핀의 디히드록실화, (10) 카르보닐 기질의 플루오린화 및 (11) β -케토 술폭시드의 술페닐화 중 하나에서 상 이동 촉매로 사용하기 위한 화학식 I의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다. 상기 언급된 반응은 당업계에 널리 공지되어 있고 마루오카에 의해 기재되어 있다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 A의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 방법이며,
- [0018] <화학식 A>



- [0019]
- [0020] (상기 식에서,
- [0021] Q는, 각각이 1 내지 4개의 R^C 기로 임의로 치환된 융합된 5- 또는 6-원 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고,
- [0022] 각각의 R^A 및 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노 또는 유기 치환기이고, 1개의 R^A 및 1개의 R^B 는 함께 연결되어 1 내지 4개의 R^C 기로 임의로 치환된 모노-, 비- 또는 트리시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리계를 형성할 수 있고,

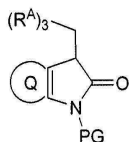
[0023] R^c 는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노 또는 유기 치환기이고,

[0024] PG는 질소 보호기이고.

[0025] *는 비대칭 중심을 나타냄)

[0026] 수성 상 및 수불혼화성 유기 상을 포함하는 2상 매질을 형성하도록 수성 상 중의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염 및 염기의 존재 하에 수불혼화성 유기 상 중에서 하기 화학식 B의 화합물과

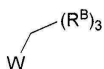
[0027] <화학식 B>



[0028]

[0029] 하기 화학식 C의 화합물의 반응을 개시하는 것을 포함하며,

[0030] <화학식 C>



[0031]

[0032] (상기 식에서, W는 이탈 능력을 갖는 관능기임)

[0033] 여기서 비스-4급 신코나 알칼로이드 염은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 것인,

[0034] <화학식 I>



[0035]

[0036] (상기 식에서,

[0037] R^1 은 에틸 및 비닐로부터 선택되고,

[0038] R^2 는 수소 및 메톡시로부터 선택되고,

[0039] R^3 및 R^4 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬-아릴 및 $-C_{1-4}$ 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬-아릴 및 $-C_{1-4}$ 알킬-헤테로아릴의 아릴 및 헤테로아릴 부분은 R^6 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0040] R^5 는 수소, $C(O)R$, $C(O)OR$, $CONRR'$ 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0041] R^6 은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 아릴, C_{1-4} 알콕시, 히드록시, CN, CO_2R , $CONRR'$, SR, SO_2R , SO_3R , PR_2 , $PO(OR)_2$, $PO(OR)(NRR')$, $PO(NRR')_2$, $P(OR)_2$, $P(OR)(NRR')$, $P(NRR')_2$, $SiRR'R''$, $B(OR)_2$, $C(O)R$, NRR' , NO_2 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0042] 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 히드록시 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0043] 각각의 X 및 Y는 독립적으로 할라이드, OH, HSO_4 , SO_4 , BF_4 , SbF_6 , 카르복실레이트, 카르보네이트, 히드로젠카르보네이트, NO_3 , 술포네이트, 헥사플루오로포스페이트, 포스페이트, 히드로젠 포스페이트 및 퍼클로레이트로부터

선택된 음이온임)

- [0044] 화학식 A의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 방법을 포괄한다.
- [0045] 이러한 실시양태 내에서, 본 발명은 화학식 A에서의 각각의 R^A 및 각각의 R^B 가 독립적으로
- [0046] (i) 수소,
- [0047] (ii) 할로젠,
- [0048] (iii) OR^7 ,
- [0049] (iv) $N(R^7)_2$,
- [0050] (v) CN,
- [0051] (vi) C_{1-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알케닐 (이들 중 어느 것은 할로젠, OH, CN, CF_3 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 및 $NR^7SO_2R^8$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함); 및
- [0052] (vii) C_{3-10} 시클로알킬, C_{3-10} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬, Het, Het C_{1-4} 알킬, ARY 또는 ARY- C_{1-4} 알킬 (이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, 옥소, CN, CF_3 , R^8 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 및 $NR^7SO_2R^8$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고; 여기서 "ARY"는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 지칭하고, 상기 페닐 또는 헤테로아릴 중 어느 것은 5- 또는 6-원 카르보사이클 또는 헤테로사이클에 임의로 융합되고, "Het"는 10개 이하의 고리 원자의 비방향족 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릭계를 지칭함)
- [0053] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0054] R^A 및 R^B 중 하나는 함께 10개 이하의 고리 원자의 모노- 또는 비시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭계를 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF_3 , R^8 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 및 $NR^7SO_2R^8$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고;
- [0055] R^7 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R^7 은 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;
- [0056] 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^7 기는 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고;
- [0057] R^8 은 C_{1-6} 알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R^8 은 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;
- [0058] 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^8 기는 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하는 것인
- [0059] 상기 언급된 방법을 포괄한다.

- [0060] 또한 이러한 실시양태 내에서, 본 발명은 화학식 A에서의 R^C 가
- [0061] (i) 수소,
- [0062] (ii) 할로젠,
- [0063] (iii) OR^7 ,
- [0064] (iv) $N(R^7)_2$,
- [0065] (v) CN,
- [0066] (vi) C_{1-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알케닐 (이들 중 어느 것은 할로젠, OH, CN, CF_3 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 및 $NR^7SO_2R^8$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함); 및
- [0067] (vii) C_{3-10} 시클로알킬, C_{3-10} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬, Het, Het C_{1-4} 알킬, ARY 또는 ARY- C_{1-4} 알킬 (이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, 옥소, CN, CF_3 , R^8 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 및 $NR^7SO_2R^8$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고; 여기서 "ARY"는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 지칭하고, 상기 페닐 또는 헤테로아릴 중 어느 것은 5- 또는 6-원 카르보사이클 또는 헤테로사이클에 임의로 융합되고, "Het"는 10개 이하의 고리 원자의 비방향족 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릭계를 지칭함)
- [0068] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0069] R^7 이 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R^7 이 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;
- [0070] 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^7 기가 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하고;
- [0071] R^8 이 C_{1-6} 알킬이고, 이는 3개 이하의 할로젠 원자로 또는 OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 임의로 치환되거나, 또는 R^8 이 페닐, 벤질 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 중 임의의 것은 할로젠, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하거나;
- [0072] 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^8 기가 6개 이하의 고리 원자의 헤테로사이클을 완성할 수 있고, 이는 할로젠, OH, 옥소, CN, CF_3 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유하는 것인
- [0073] 상기 언급된 방법을 포괄한다.
- [0074] 또한 이러한 실시양태 내에서, 본 발명은 화학식 A에서 PG가 C_{1-6} 알킬, 비닐, $C(O)-O-L$, $C(O)-L$, 아릴, 헤테로아릴, 벤질, 벤즈히드릴, 트리틸 및 C_{1-6} 알콕시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 벤질, 벤즈히드릴 및 트리틸이 메톡시 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, C_{1-6} 알콕시메틸이 트리메틸실릴로 임의로 치환되고, L이 C_{1-6} 알킬, 아릴 또는 벤질인 상기 언급된 방법을 포괄한다.
- [0075] 또한 이러한 실시양태 내에서, 본 발명은 화학식 A에서 W가 할로젠 및 술포네이트로 이루어진 군으로부터 선택

된 것인 상기 언급된 방법을 포괄한다.

[0076] 또한 이러한 실시양태 내에서, 본 발명은 수불혼화성 유기 상이 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 에틸 에테르, 이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란, 2-메틸 테트라히드로푸란, 디옥산, 메틸 tert-부틸 에테르, 시클로헥틸 메틸 에테르, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 디클로로메탄 및 디클로로에탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 상기 언급된 방법을 포괄한다.

[0077] 또한 이러한 실시양태 내에서, 본 발명은 염기가 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산칼륨, 수산화세슘, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소세슘, 탄산수소칼륨, 탄산수소리튬, 플루오린화리튬, 플루오린화나트륨, 플루오린화칼륨, 플루오린화세슘, 리튬 tert-부톡시드, 소듐 tert-부톡시드, 포타슘 tert-부톡시드, 인산나트륨, 인산리튬 및 인산칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 상기 언급된 방법을 포괄한다.

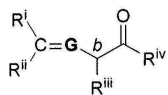
[0078] 또한 이러한 실시양태 내에서, 본 발명은 수불혼화성 유기 상이 톨루엔이고, 염기가 수산화나트륨인 상기 언급된 방법을 포괄한다.

[0079] 본 발명은 또한

[0080] 비스-4급 신코나 알칼로이드 염 및 염기의 존재 하에 수성 상 및 유기 상을 포함하는 2상 매질 중에서 기질을 친전자성 알킬화제, 전자 결핍 올레핀 또는 알데히드와 반응시켜 탄소-탄소 결합을 형성하는 것을 포함하는,

[0081] 하기 반응:

[0082] (1) 하기 화학식을 갖는 기질의 위치 b에서의 탄소-탄소 결합의 비대칭 형성;



[0083]

[0084] (상기 식에서,

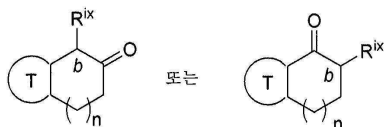
[0085] G는 N 또는 CH이고,

[0086] R^i , R^{ii} 및 R^{iii} 은 독립적으로 H, 할로젠 또는 유기 치환기이고,

[0087] R^{iv} 는 $-OR^v$, SR^{vi} 및 $NR^{vii}R^{viii}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^v 및 R^{vi} 은 독립적으로 H 또는 유기 치환기이고, R^{vii} 및 R^{viii} 은 독립적으로 H 또는 유기 치환기이거나, 또는 R^{vii} 및 R^{viii} 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 연결되어 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고,

[0088] G가 N인 경우에, R^{ii} 및 R^{iii} 을 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 질소에 추가로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 모노- 또는 9- 또는 10-원 비-시클릭 고리를 형성하고, 상기 고리는 할로젠, 히드록시, 아미노 또는 유기 치환기로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환됨)

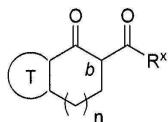
[0089] (2) 하기 화학식을 갖는 기질의 위치 b에서의 탄소-탄소 결합의 비대칭 형성;



[0090]

[0091] (상기 식에서, n은 0 또는 1이고, 고리 T는 임의적이며, 융합된 5- 또는 6-원 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각의 고리는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노 또는 유기 치환기로 임의로 치환되고, R^{ix} 는 H 또는 유기 치환기임)

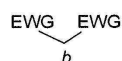
[0092] (3) 하기 화학식을 갖는 기질의 위치 b에서의 탄소-탄소 결합의 비대칭 형성;



[0093]

[0094] (상기 식에서, n은 0 또는 1이고, 고리 T는 임의적이며, 융합된 5- 또는 6-원 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각의 고리는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노 또는 유기 치환기로 임의로 치환되고, R^x 는 $-OR^{xi}$, SR^{xii} 및 $NR^{xiii}R^{xiv}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{xi} 및 R^{xii} 는 독립적으로 H 또는 유기 치환기이고, R^{xiii} 및 R^{xiv} 는 독립적으로 H 또는 유기 치환기이거나, 또는 R^{xiii} 및 R^{xiv} 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 연결되어 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있음)

[0095] (4) 하기 화학식을 갖는 기질의 위치 b에서의 탄소-탄소 결합의 비대칭 형성



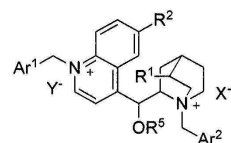
[0096]

[0097] (상기 식에서, 각각의 EWG는 독립적으로 전자 끄는 기임)

[0098] 중 하나에서 상 이동 촉매로서 사용하기 위한 화학식 I의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다.

[0099] 본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화학 구조를 갖는 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다:

[0100] <화학식 II>



[0101]

[0102] 상기 식에서,

[0103] R^1 은 에틸 및 비닐로부터 선택되고,

[0104] R^2 는 수소 및 메톡시로부터 선택되고,

[0105] Ar^1 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 R^3 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0106] Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 R^3 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0107] 각각의 R^3 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 아릴, C_{1-4} 알콕시, 히드록시, CN, C_{1-4} 아실, $N(R^4)_2$, NO_2 , 할로젠, O-페닐 및 $(C=O)OC_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0108] 각각의 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고,

[0109] 각각의 X 및 Y는 독립적으로 할라이드, OH, HSO_4 , SO_4 , BF_4 , SbF_6 , 카르복실레이트, 카르보네이트, 히드로젠카르보네이트, NO_3 , 술포네이트, 헥사플루오로포스페이트, 포스페이트, 히드로젠 포스페이트 및 퍼클로레이트로부터 선택된 음이온이다.

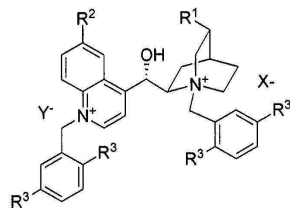
[0110] 달리 도시되거나 명시되지 않는 한, 화학식 II의 신코나 알칼로이드 염은 신코닌, 신코니딘, 퀴닌, 퀴니딘, 디히드로퀴닌, 및 디히드로퀴닌을 비롯한 모든 입체이성질체를 포괄한다.

[0111] 본 발명의 한 실시양태는 Ar^1 이 R^3 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고,

Ar²가 R³으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화학식 II의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다.

[0112] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 IIa의 및 다르게는 상기 정의된 바와 같은 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다.

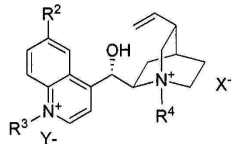
[0113] <화학식 IIa>



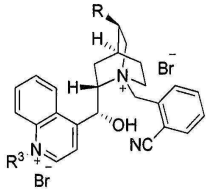
[0115] 본 발명의 한 실시양태는 R¹이 비닐이고, R²가 메톡시인 화학식 IIa의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다.

[0116] 본 발명의 또 다른 실시양태는 R³이 할로겐 및 메톡시로부터 선택된 화학식 IIa의 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다.

[0117] 본 발명의 또 다른 실시양태는 다음으로부터 선택된 비스-4급 신코나 알칼로이드 염을 포괄한다:



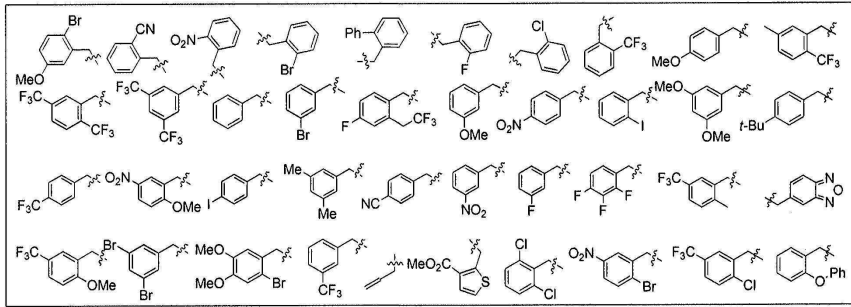
R ²	R ³	R ⁴	X ⁻	Y ⁻
OMe			Br	Br
H			Br	Br
H			I	I
H			Br	I
H			Br	Br
H	Me		Br	I
H			Br	Br
H		알릴	Br	Br



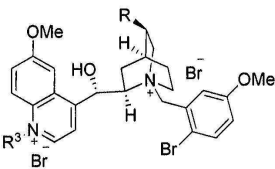
[0120]

[0121] 상기 식에서, R은 비닐 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] R³는 하기 군으로부터 선택되고;



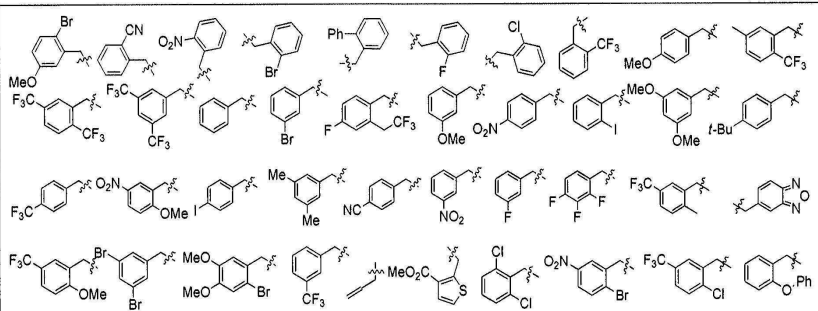
[0123]



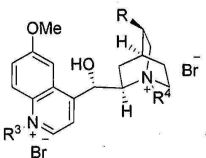
[0124]

[0125] 상기 식에서, R은 비닐 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] R³는 하기 군으로부터 선택되고;



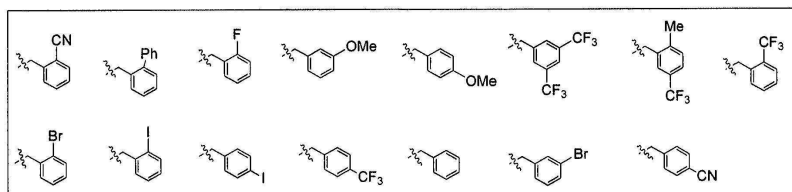
[0127]



[0128]

[0129] 상기 식에서, R은 비닐 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0130] R^3 및 R^4 는 독립적으로 하기 군으로부터 선택된다.



[0131]

[0132] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖는 1가 직쇄 또는 분지쇄, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, " C_{1-6} 알킬" (또는 " C_1-C_6 알킬")은 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소-프로필, 에틸 및 메틸 중 임의의 것을 지칭한다. 또 다른 예로서, " C_{1-4} 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다. 또 다른 예로서, " C_{1-3} 알킬"은 n-프로필, 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다.

[0133] 용어 "할로알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 예는 트리플루오로메틸, 디클로로에틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0134] 용어 "아실"은 알킬이 상기 정의된 바와 같은 $-C(=O)-$ 알킬을 의미한다.

[0135] 용어 "알콕시"는 알킬이 상기 정의된 바와 같은 $-O-$ 알킬을 의미한다.

[0136] 용어 "알케닐"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 및 다르게는 탄소-탄소 단일 결합을 갖는 1가 직쇄 또는 분지쇄, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐은 예를 들어 에틸렌, 1-메틸에틸렌, 2-프로펜, 2-부텐, 1,4-펜타디엔 등을 포함한다.

[0137] 용어 "알키닐"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합, 및 다르게는 탄소-탄소 이중 또는 단일 결합을 갖는 1가 직쇄 또는 분지쇄, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알키닐은 예를 들어 2-프로핀, 1-부틴, 3-헥센-5-인 등을 포함한다.

[0138] 용어 "시클로알킬"은 명시된 범위 내의 탄소 원자수를 갖는 알칸의 임의의 모노시클릭 고리를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, " C_{3-6} 시클로알킬" (또는 " C_3-C_6 시클로알킬")은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 지칭하고, " C_{3-5} 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸을 지칭한다.

[0139] 용어 "할로젠" (또는 "할로")은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘 (대안적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도로 지칭됨)을 지칭한다.

[0140] 용어 "아릴"은 페닐, 나프틸 및 안트라닐을 지칭한다.

[0141] 용어 "헤테로아릴"은 (i) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-또는 6-원 헤테로방향족 고리, 또는 (ii) 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴녹살리닐로부터 선택된 헤테로비시클릭 고리를 지칭한다. 적합한 5- 및 6-원 헤테로방향족 고리는, 예를 들어, 피리딘 (또한 피리디닐로 지칭됨), 피롤, 피라지딘, 피리미딘, 피리다지딘, 트리아지딘, 티에딘, 푸라딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 티아졸, 이소티아졸 및 티아디아졸을 포함한다. 특히 관심 있는 헤테로아릴은 피롤, 이미다졸, 피리딘, 피라지딘, 퀴놀리닐 (또는 퀴놀릴), 이소퀴놀리닐 (또는 이소퀴놀릴) 및 퀴녹살리닐이다.

[0142] 본 발명의 범위 내에서 4- 내지 7-원, 포화 헤테로시클릭 고리의 예는, 예를 들어, 아제티딘, 피페리딘, 모르폴리딘, 티오모르폴리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 옥사졸리딘, 이소옥사졸리딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페라지딘, 테트라히드로푸라딘, 테트라히드로티에딘, 피라졸리딘, 헥사히드로피리미딘, 티아지나딘, 티아제파딘, 아제파딘, 디아제파딘, 테트라히드로피라딘, 테트라히드로티오피라딘 및 디옥사닐을 포함한다. 본 발명의 범위 내에서 4- 내지 7-원, 불포화 헤테로시클릭 고리의 예 (HetB 참조)는 단일 결합이 이중 결합으로 대체된 (예를 들어, 탄소-탄소 단일 결합이 탄소-탄소 이중 결합으로 대체됨) 상기 문장에 열거된 포화 헤테로시클릭 고리에 상응하는 단일-불포화 헤테로시클릭 고리를 포함한다.

[0143] 상기 열거된 특정한 고리가 본 발명에 사용될 수 있는 고리에 대한 제한은 아닌 것으로 이해된다. 이들 고리는

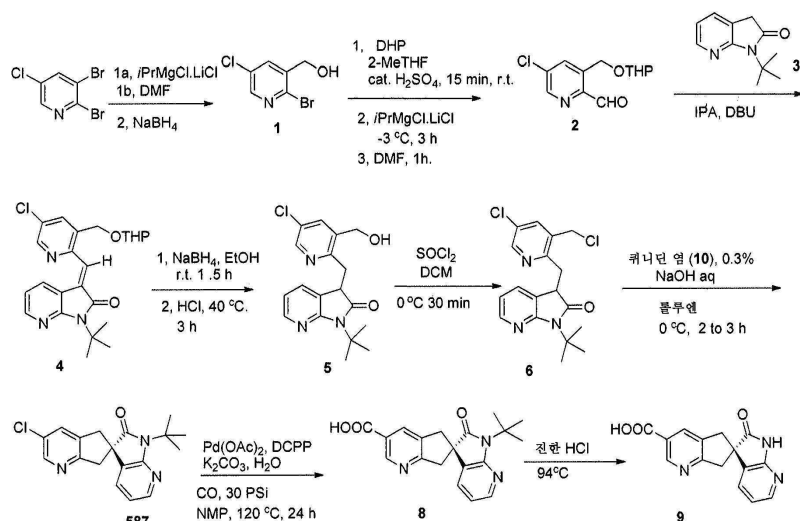
단지 대표적인 것이다.

- [0144] 특정한 문맥에서 반대로 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 임의의 다양한 시클릭 고리 및 고리계는 임의의 고리 원자 (즉 임의의 탄소 원자 또는 임의의 헤테로원자)에서 화합물의 나머지에 결합될 수 있으며, 단 안정한 화합물이 생성되어야 한다.
- [0145] 반대로 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 언급된 모든 범위는 포괄적이다. 예를 들어, "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로방향족 고리는 고리가 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다는 것을 의미한다. 또한 본원에서 언급된 임의의 범위는 그의 범위 내의 모든 하위-범위의 범주를 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 예를 들어 "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로시클릭 고리는 그의 측면으로서 2 내지 4개의 헤테로원자, 3 또는 4개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 헤테로원자, 2 또는 3개의 헤테로원자, 1 또는 2개의 헤테로원자, 1개의 헤테로원자, 2개의 헤테로원자, 3개의 헤테로원자 및 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 또 다른 예로서, "1 내지 4개의 치환기"로 임의로 치환된 것으로 기재된 아릴 또는 헤테로아릴은 그의 측면으로서 1 내지 4개의 치환기, 2 내지 4개의 치환기, 3 내지 4개의 치환기, 4개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 2 내지 3개의 치환기, 3개의 치환기, 1 내지 2개의 치환기, 2개의 치환기 및 1개의 치환기로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0146] 임의의 가변기가 임의의 구성성분에서 또는 화학식 I, II, IIa, A, B 또는 C, 또는 본 발명의 화합물을 도시하고 기재하는 임의의 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에 대한 그의 정의는 매번 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0147] 반대로 명백하게 언급되지 않는 한, 명명된 치환기에 의한 치환은 고리(예를 들어, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴) 내 임의의 원자 상에서 허용되며, 단 이러한 고리 치환이 화학적으로 허용되며 안정한 화합물이 생성되어야 한다.
- [0148] 본 발명의 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있고, 치환기 및 치환기 패턴의 선택의 결과로서, 추가의 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 입체이성질체의 혼합물로서, 또는 개별 부분입체이성질체, 또는 거울상이성질체로서 발생할 수 있다. 이들 화합물의 모든 이성질체 형태는 개별적으로든 또는 혼합물이든 본 발명의 범위에 포함된다. 달리 도시 또는 명시되지 않는 한, 본 발명의 신크나 알칼로이드 염은 신크닌, 신크니딘, 퀴닌, 퀴니딘, 디히드로퀴니딘, 및 디히드로퀴닌을 비롯한 모든 입체이성질체를 포함한다.
- [0149] 치환기 범위 및 치환기 패턴이 본 발명의 화합물 중의 호변이성질체 (예를 들어, 케토-엔올 호변이성질체)의 존재를 제공하는 정도까지, 이들 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 개별적으로든 또는 혼합물로서든 본 발명의 범위에 포함된다. 헤테로방향족 고리의 탄소 원자 상에 히드록시 치환기를 갖는 본 발명의 화합물은 단지 히드록시가 존재하는 화합물, 단지 호변이성질체의 케토 형태 (즉, 옥소 치환기)가 존재하는 화합물, 및 케토 및 엔올 형태가 둘 다 존재하는 화합물을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0150] 용어 "유기 치환기"는 임의로 치환될 수 있는, 탄소 원자를 함유하는 임의의 치환기를 의미한다. 유기 치환기는, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 비- 또는 부분적 방향족 헤테로사이클, C₃₋₁₀시클로알킬, C₁₋₁₀알콕시, C₁₋₁₀알킬티오 및 C₁₋₁₀아실을 포함하지만 이에 제한되지는 않으며, 각각은, 예를 들어, 할라이드, 히드록시, 질소 함유 치환기 예컨대 아미노, 황 함유 치환기 예컨대 술페이트, C₁₋₄알콕시 및 C₁₋₄알킬 중 1개 이상으로 임의로 치환된다.
- [0151] 용어 "질소 보호기"는 반응에서 질소 원자를 시약 또는 화학적 환경으로부터 보호하는 치환기를 의미한다. 질소 보호기는 당업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 t-부틸, 비닐, 페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, p-니트로벤질, 벤즈히드릴, 트리틸, 트리알킬실릴, 메톡시메틸 에테르, (2,2,2-트리클로로에톡시)메틸 및 2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸, Boc, Cbz를 포함한다.
- [0152] 용어 "이탈 능력을 갖는 관능기"는 치환 또는 탈리 반응에서 기질로부터 이탈하는 원자 또는 원자단, 즉 이탈기를 의미하고, 예를 들어 할로젠 및 술포네이트를 포함한다.
- [0153] 용어 "친전자성 알킬화제"는 알킬 양이온의 등가물을 전달하는 작용제, 예컨대 예를 들어 알킬 할라이드를 의미한다.
- [0154] 용어 "전자 결핍 올레핀"은 예를 들어, 케톤, 예컨대 α, β -불포화 카르보닐, 니트릴 또는 니트로 기로 치환된

친전자성 알켄을 의미한다.

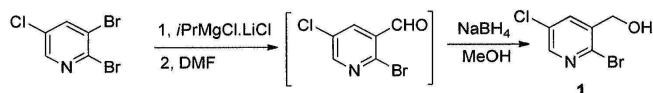
- [0155] 용어 "술포네이트"는 화학식 $R^{\#}-SO_3-$ 을 갖는 음이온 또는 이탈기를 의미하고, 이는 술폰산의 짝염기이다. $R^{\#}$ 은 예를 들어 1 내지 3개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 및 1 내지 3개의 할로젠 또는 메틸 또는 니트로로 임의로 치환된 아릴을 포함한다. 예는 메실레이트, 트리플레이트, 토실레이트 및 베실레이트를 포함한다.
- [0156] 용어 "전자 끄는 기"는 당업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 시아노, 니트로, $-C(O)OR^{xvii}$, $-C(O)SR^{xviii}$ 및 $-C(O)NR^{xvix}R^{xx}$ 을 포함하고, 여기서 R^{xvii} 및 R^{xviii} 은 독립적으로 H 또는 유기 치환기이고, R^{xvix} 및 R^{xx} 은 독립적으로 H 또는 유기 치환기이거나 또는 R^{xvix} 및 R^{xx} 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 연결되어 5- 또는 6-원 헤테로 시클릭 고리를 형성할 수 있다.
- [0157] 약어
- [0158] 하기 약어가 본 명세서 전반에서 사용된다.
- [0159] DCM = 디클로로메탄
- [0160] DCPD = 1,3-비스(디시클로헥실포스피노)프로판
- [0161] DHP = 3,4-디히드로-2H-피란
- [0162] DMF = 디메틸포름아미드
- [0163] DMSO = 디메틸 술폭시드
- [0164] HCl = 염산
- [0165] IPA = 이소프로필 알콜
- [0166] LCAP = 액체 크로마토그래피 면적 퍼센트
- [0167] MTBE = 메틸 tert-부틸 에테르
- [0168] NMP = N-메틸-2-피롤리돈
- [0169] PTC = 상 이동 촉매
- [0170] RT = 실온
- [0171] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피
- [0172] THF = 테트라히드로푸란
- [0173] 실시예 1

[0174] <반응식>



[0175]

[0176] (2-브로모-5-클로로피리딘-3-일)메탄올 (1)



[0177]

[0178]

THF (500 mL) 중 2,3-디브로모-5-클로로피리딘 (60 g, 221 mmol)의 용액에 THF (1.3M, 185 mL) 중 이소프로필 마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드의 용액을 -40℃에서 약 30분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 -40℃에서 30분 동안 교반하고, DMF (50 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl (400 mL)로 토크하고, MTBE (200 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 5% 수성 NaHCO₃ (200 mL)으로 2회 세척하였다. 용매를 50℃에서 진공 하에 제거하였다. 생성된 고체 (알데히드 중간체)를 메탄올 (400 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 빙조 하에 5℃로 냉각시켰다. 반응 온도를 실온 미만으로 유지하면서 NaBH₄ (3.6 g)를 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 30분 동안 교반하고, 이어서 물 (125 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 대략 150 mL로 농축시켰다. 농축시키는 동안 고체가 침전하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 격렬히 교반하고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 습윤 케이크를 진공 오븐 중에 밤새 60℃에서 건조시켜 1 (45.6 g, 93%)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.26

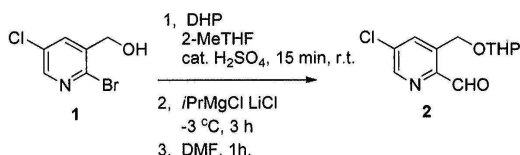
(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.12, 138.48, 138.39, 136.14, 132.06, 62.76.

[0179]

[0180]

5-클로로-3-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)피콜린알데히드 (2)



[0181]

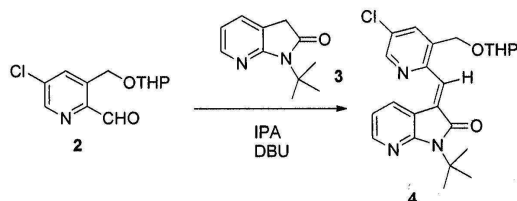
[0182]

2-MeTHF (15 mL) 중 1 (5.0 g, 22.5 mmol)의 용액에 3,4-디히드로-2H-피란 (2.7 mL, 29.6 mmol) 및 진한 황산 (125 mg)을 실온에서 첨가하였다. 용액을 10분 동안 교반하고 이어서 -3℃로 냉각시켰다. 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 용액 (1.3 M, 30 mL, 39 mmol)을 -3 내지 3℃에서 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 HPLC가 97% 초과 전환율을 나타낼 때까지 -3℃에서 3시간 동안 교반하였다. DMF (5 mL)를 15분에 걸쳐 5℃ 미만에서 첨가하였다. 생성된 용액을 이 온도에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MTBE (50 mL), 15% 수성 시트르산 (25 mL) 및 물 (15 mL)의 첨가에 의해 토크하였다. 유기 층을 분리하고, 5% 수성 NaCl (50 mL)로 2회 세척하였다. 유기 용액을 진공 하에 50℃에서 농축시켜 2를 오일 (6.2 g, 68 wt%, 16.6

mmol, 74% 수율)로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 순수한 샘플을 헥산을 포함하는 실리카 겔 중 5% 에틸 아세테이트 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 단리시켰다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 1.7 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 194.20, 147.06, 146.32, 138.98, 136.41, 134.87, 99.04, 64.42, 62.72, 30.53, 25.30, 19.66.

(E)-1-(tert-부틸)-3-((5-클로로-3-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)메틸렌)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 (4)



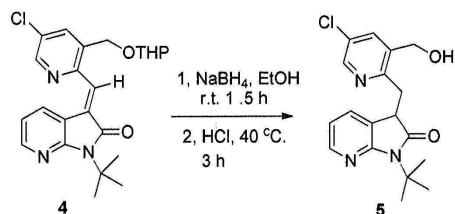
이소프로판올 (40 mL) 중 조 2 (6.2 g, 68 wt%, 16.6 mmol) 및 3 (3.46 g, 18.3 mmol)의 용액에 -2°C 에서 DBU (0.12 g, 0.83 mmol)를 첨가하였다. -2°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 10°C 로 가온하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 황색 고체가 용액으로부터 침전하였다. 현탁액을 밤새 교반하고, 배치는 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 현탁액을 최종적으로 50°C 로 가온하고, 4시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 30°C 로 냉각시킨 후, 물 (35 mL)을 추가의 갈때기로부터 30분에 걸쳐 적가하였다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 케이크를 이소프로판올 (3 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물로 세척하였다. 침전물을 수집하고, 진공 오븐 중에 50°C 에서 밤새 건조시켜 4 (6.2 g, 87%)를 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.72 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H, 1H), 6.89 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 1.83 (s, 9H), 2.0-1.5 (m, 6H).

트랜스 이성질체로서의 이중 결합의 입체형태는 NOE 실험에 의해 확인되었다.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 168.75, 159.64, 148.99, 147.85, 146.65, 137.01, 135.29, 133.56, 132.41, 129.50, 129.37, 117.27, 116.32, 98.77, 64.80, 62.49, 58.62, 30.39, 29.01, 25.26, 19.34.

1-(tert-부틸)-3-((5-클로로-3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 (5)



에탄올 (25 mL) 중 4 (3.0 g, 7.0 mmol)의 현탁액에 NaBH_4 (0.37 g)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 이어서 이소프로판올 (5 mL) 중 6 N HCl 용액을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 용액을 40°C 로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MTBE (50 mL) 및 포화 수성 NaCl (50 mL)과 혼합하였다. 유기부를 분리하고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 용액을 진공 하에 50°C 에서 농축시키고, 잔류물을 헥산 (30 mL)으로 연화처리하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 5 (2.2 g, 86 %)를 고체로서 수득하였다.

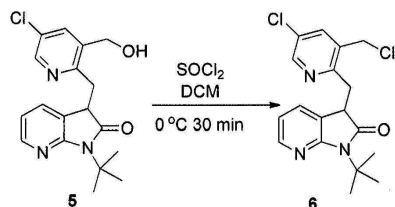
¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 13.4, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 15.4, 5.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 178.72, 159.12, 153.82, 146.45, 145.83, 135.72, 135.32, 130.63, 130.27, 124.04, 117.33, 61.40, 58.70, 44.12, 34.01, 28.81.

[0193]

[0194]

1-(tert-부틸)-3-((5-클로로-3-(클로로메틸)피리딘-2-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 (6)



[0195]

[0196]

디클로로메탄 (30 mL) 중 5 (5.8 g, 16.8 mmol)의 용액에 DMF (60 μL) 및 티오닐 클로라이드 (2.2 g)를 5°C에서 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 5% 수성 NaCl (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 5% 수성 NaCl (30 mL)로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 헵탄 (20 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 30분 동안 교반하고, 생성물이 침전하였다. 현탁액을 0°C로 냉각시키고, 여과하여 6 (5.8 g, 93%)을 고체로서 수득하였다:

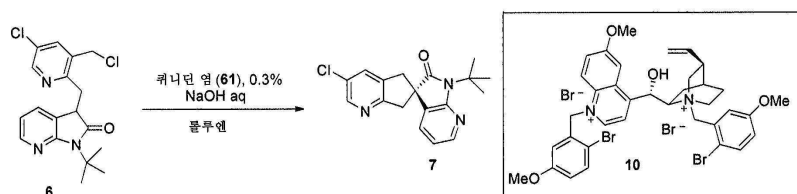
¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (om, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 16.3, 4.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 16.3, 7.5 Hz, 1H), 1.75 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 178.06, 159.45, 154.58, 147.39, 145.73, 136.87, 132.47, 130.42, 130.11, 123.77, 117.03, 58.51, 43.37, 42.25, 33.69, 28.82.

[0197]

[0198]

(S)-1'-(tert-부틸)-3-클로로-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-2'(1'H)-온 (7)



[0199]

[0200]

톨루엔 (50 mL) 중 6 (2.39 g, 6.56 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 -2.5°C로 냉각시켰다. 화합물 10 (17 mg, 0.020 mmol)을 충전하고, 생성된 용액을 -3.3°C로 냉각시키면서 약 15분 동안 숙성시켰다. 사전에 냉각된 (-1°C) 수성 NaOH (26.2 mL, 0.3 N)를 4분에 걸쳐 -0.6°C 미만에서 충전하였다. 반응물을 -1.3°C에서 3시간 동안 숙성시켰다. 반응물을 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 유기층을 물 (10 mL)로 세척하고, 농축시키고, IPA로 플러싱하여 조 생성물 7 (내부 표준으로서 1,3,5-트리메톡시벤젠에 대한 NMR에 의해, 2.59 g, 94.4%ee, 83% wt)을 수득하였다.

[0201]

조 생성물을 IPA 및 물로부터 재결정화하고, 여과하고, 50°C에서 오븐 중에서 건조시켜 58 (1.95 g, 95.7%wt, 99%ee, 87% 수율)을 고체로서 수득하였다.

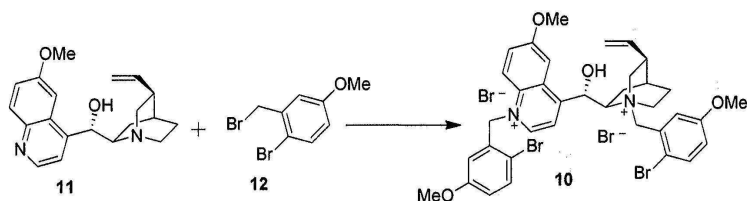
¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz): δ 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 24.9, 16.8 Hz, 2H), 3.09 (dd, *J* = 28.6, 16.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 179.43, 160.54, 157.82, 147.44, 146.54, 135.80, 132.17, 130.62, 129.33, 128.36, 117.69, 58.83, 51.94, 44.35, 41.57, 28.83.

[0202]

[0203]

(1S,2R,4S,5R)-1-(2-브로모-5-메톡시벤질)-2-((S)-(1-(2-브로모-5-메톡시벤질)-6-메톡시퀴놀린-1-옴-4-일)(히드록시)메틸)-5-비닐퀴클리딘-1-옴 브로마이드 (10)



[0204]

[0205]

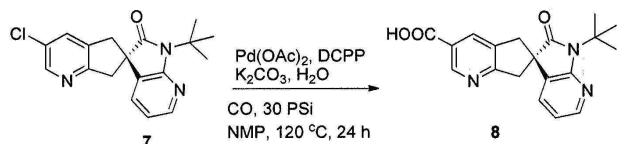
IPA (4.0 ml) 및 DMF (28.4 mL) 중 퀴니딘 (11, 8.1 g, 23.7 mmol, ~14% 디히드로퀴니딘을 함유) 및 2-브로모-5-메톡시벤질브로마이드 (12, 16.59 g, 59.3 mmol)의 슬러리를 진공에 의해 탈기하고, N₂로 플러싱하고, 이어서 70℃로 7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 22℃로 냉각시키고, 이 반응 용액을 22℃에서 10분에 걸쳐 교반하면서 AcOEt (320 ml)로 충전하였다. 생성된 슬러리를 22℃에서 1 내지 2시간 동안 숙성시키고, 여과하고, AcOEt (2 x 24 ml)에 이어서 헥산 (2 x 24 ml)으로 행구었다. 고체를 진공 하에 건조시켜 분말을 비스-옴의 혼합물(비스-퀴니딘 옴 10 및 비스-디히드로퀴니딘 옴)로서 수득하였다. (총 19.7 g, 94% 수율). 10의 실제 샘플을 SFC (IC 칼럼, 20 x 250 mm, 60% MeOH/CO₂, 50 mL/min, 100 bar, 35℃, 220 nm, 샘플 농도: 133 mg/mL (MeOH 중); 목적 피크: 3 내지 4.5 min)에 의해 정제하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.0 (dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.24 (m, 3H), 4.95 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.94 (br, 1H), 1.83 (br, 2H), 1.17 (br, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 Hz): δ 159.45, 159.07, 158.67, 156.12, 146.01, 137.08, 134.68, 134.30, 133.21, 132.98, 128.18, 128.03, 127.45, 122.13, 121.89, 121.22, 118.08, 117.5, 117.07, 116.73, 116.20, 115.81, 112.67, 105.09, 66.81, 65.51, 62.43, 56.75, 56.06, 55.91, 55.52, 54.80, 36.84, 25.91, 23.10, 20.75.

[0206]

[0207]

(S)-1'-(tert-부틸)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (8)



[0208]

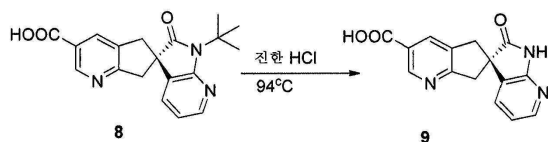
[0209]

NMP (32 mL) 중 7 (5.0 g, 14.5 mmol), K₂CO₃ (5.01 g, 36.2 mmol), Pd(OAc)₂ (33 mg, 0.145 mmol), 1,3-비스(디시클로헥실포스포노)프로판 (DCPP, 127 mg, 0.290 mmol) 및 물 (0.522 mL, 29.0 mmol)의 혼합물을 30 psi의 CO 하에 120℃에서 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 슬러리를 물 (100 mL)로 희석하였다. pH를 2 N HCl로 천천히 3~4로 조정하였다. 슬러리를 실온에서 1시간 동안 숙성시키고, 여과하고, 물 (40 내지 50 mL)로 행구고, 오븐 하에 60℃에서 건조시켜 8 (4.64 g, 95%)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.33 (m, 4H), 1.72 (s, 9H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 180.16, 167.44, 166.97, 158.07, 149.76, 146.61, 135.39, 133.09, 130.36, 128.81, 125.48, 118.44, 58.19, 51.12, 44.56, 41.24, 28.91.

[0210]

[0211] (S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (9)



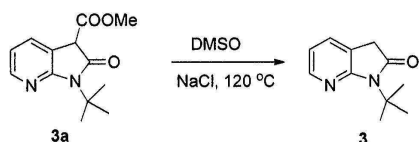
[0212]

[0213] 8 (4 g, 97wt)에 37% HCl (40 내지 44 mL)을 충전하였다. 슬러리를 94℃에서 최대 48시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하여 약 총 2 vol (~ 4 mL 물이 남음)으로 부분적으로 제거하였다. 잔류물을 물 (20 mL)로 희석하고, 이어서 NaOH (3.5 N, 4.5 mL)를 사용하여 pH를 2.6으로 조정하였다. 진한 슬러리를 1 내지 2시간 동안 숙성시키고, 여과하고, 물 (2 x 8 mL)에 이어서 물/아세톤 (1:1, 8 mL)으로 행구었다. 습윤 케이크를 건조시켜 화합물 9 (3.1 g, 98wt, 94%)를 결정으로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13.31(br, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.49 (dd, J= 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J= 7.3, 5.3 Hz, 1H), 3.36 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 181.06, 167.36, 166.95, 156.80, 149.79, 147.32, 135.37, 133.19, 130.73, 128.88, 125.50, 118.46, 51.78, 44.12, 40.70.

[0214]

[0215] 1-(tert-부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 (3)



[0216]

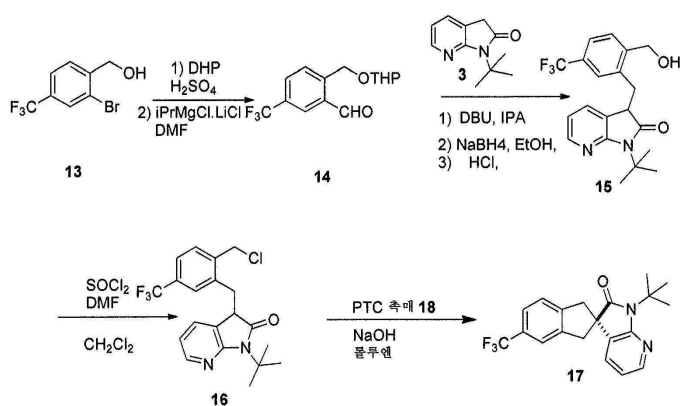
[0217] DMSO (50 mL) 중 화합물 3a (10.0 g, 40.3 mmol), NaCl (2.9g, 1.25 당량) 및 물 (2 mL)의 혼합물을 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 이어서 MTBE (200 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 또 다른 MTBE (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL)로 3회 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 고체를 진공 오븐 중에 30℃에서 건조시켜 3 (7.0 g, 92%)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.15 (dd, J= 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J= 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J= 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.78 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 174.99, 160.06, 145.82, 130.80, 119.51, 117.15, 58.53, 35.98, 28.80;

[0218]

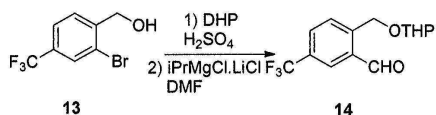
[0219] 실시예 2

[0220] <반응식>



[0221]

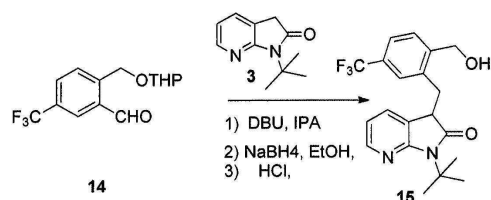
[0222] 2-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (14)



[0223]

[0224] 2-MeTHF (12 mL) 중 화합물 13 (5.0 g, 15.7 mmol)의 용액에 3,4-디히드로-2H-피란 (2 mL, 20.4 mmol) 및 진한 황산 (0.06 mL)을 실온에서 첨가하였다. 용액을 10분 동안 교반한 다음, -3℃로 냉각시켰다. 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 용액 (21 mL, 1.3 M, 26.7 mmol)을 -3 내지 3℃에서 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 HPLC가 97% 초과 of 전환율을 나타낼 때까지 -3℃에서 3시간 동안 교반하였다. DMF (4 mL)를 15분에 걸쳐 5℃ 미만에서 첨가하였다. 생성된 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MTBE (40 mL), 15% 수성 시트르산 (20 mL) 및 물 (12 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 유기 층을 분리하고, 5% 수성 NaCl (40 mL)로 2회 세척하였다. 용액을 진공 하에 50℃에서 농축시켜 14 4.65 g을 오일 (97 %wt, 98% 수율)로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0225] 1-(tert-부틸)-3-(2-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 (15)



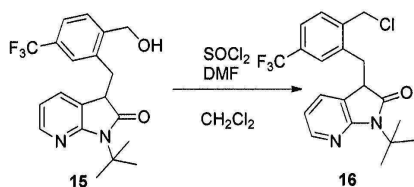
[0226]

[0227] 둥근 바닥 플라스크에 14 (4.50 g, 15.6 mmol), 3 (2.50 g 17.2 mmol, 1.1 당량) 및 IPA (25 mL)를 충전하였다. 이 슬러리를 용해될 때까지 숙성시켰다. 이를 빙조 하에 냉각시키고, 이어서 DBU (0.12 mL, 0.8 mmol)를 충전하고, 이어서 30분 동안 5℃ 미만에서 및 2시간 동안 실온에서 숙성시켰다. 반응 혼합물을 진공에 의해 탈기하고, N₂로 플러싱하고, 이어서 NaBH₄ (0.80g, 21.8 mmol)로 충전하였다. 반응물을 2시간 동안 숙성시켰다. 환원의 완결 후, 6 N HCl (10 mL) 및 물 (16 mL)을 첨가하고, THP의 탈보호가 완결될 때까지 혼합물을 70℃로 1 내지 2시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 농축시키고, 이어서 디클로로메탄 (60 mL) 및 물 (27 mL)을 충전하였다. 반응 혼합물의 pH를 수성 NaOH를 사용하여 ~10으로 조정하고, 유기 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 디클로로메탄 (50 mL)으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (0 → 30% AcOEt/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물 15를 고체 (4.07 g, 78%)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.21 (dd, *J*=5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*= 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (om, 2H), 6.90 (dd, *J*= 7.3, 5.3 Hz, 1H), 4.78 (ABq, *J*= 12.9 Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.45 (dd, *J*=14.2, 4.4Hz, 1H), 3.22 (dd, *J*= 14.2, 4.4 Hz, 1H), 2.77 (br, 1H), 1.67 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 176.6, 159.1, 146.3, 140.1, 137.4, 131.13, 131.10, 130.7 (q, *J*= 33.8 Hz), 127.3, 124.3, 123.5 (q, *J*= 272 Hz), 122.5, 117.1, 58.7, 45.7, 43.0, 33.0, 28.7.

[0228]

[0229] 1-(tert-부틸)-3-(2-(클로로메틸)-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 (16)



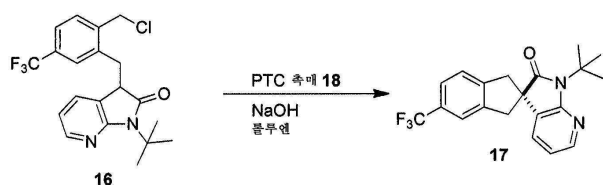
[0230]

[0231] 디클로로메탄 (20 mL) 중 15 (3.5g, 10.4 mmol)의 용액에 DMF (0.04 mL, 0.5 mmol)를 충전하였다. 이 용액을 빙조 하에 냉각시켰다. 이어서, 티오닐 클로라이드 (0.85 mL, 11.5 mmol)를 5℃ 미만에서 첨가하고, 생성된 반응물을 3시간 동안 이 온도에서 숙성시켰다. 반응이 완결되면, 5% 수성 NaCl (16.5 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 5% 수성 NaCl (16.5 mL)로 세척하였다. 용매를 회전증발기에 의해 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0 내지 10%의 AcOEt/헥산)에 의해 정제하여 목적 화합물 16을 오일 (3.05 g, 74%)로서 수득하였다.

수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.20 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (ABq, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 14.2, 4.4, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.2, 8.7 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 177.6, 159.1, 146.5, 143.3, 136.6, 131.0, 129.7 (m, 2C), 124.0, 123.0, 123.9 (q, *J* = 271 Hz), 117.4, 126.6, 62.4, 58.8, 46.1, 32.9, 28.6.

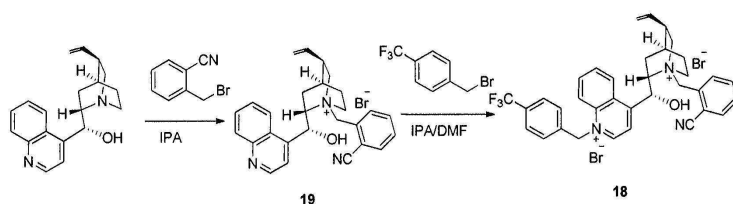
1'-(tert-부틸)-5-(트리플루오로메틸)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-2'-(1'H)-온 (17)



톨루엔 (2 ml) 중 16 (50 mg, 0.126 mmol)의 용액을 -1°C로 냉각시키고, 진공에 의해 탈기하고, N₂로 플러싱하였다. 이 용액에 사전냉각된 (-2 내지 0°C) 수성 NaOH (1N, 1 mL)를 충전하고, 이어서 촉매 18을 충전하였다. 생성된 반응물을 -1 내지 1°C에서 수 시간 동안 전환이 완결될 때까지 숙성시켰다. 유기 층을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0 → 10% AcOEt/헥산)에 의해 정제하여 목적 화합물 17을 오일 (42 mg, 92%Y, 85%ee, R 또는 S 미결정)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.17 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 2 H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 1.83 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 179.6, 157.6, 146.3, 145.3, 141.9, 129.8, 129.6 (q, *J* = 32 Hz), 127.6, 124.8, 124.5 (q, *J* = 271 Hz), 121.4, 117.6, 58.7, 53.8, 43.8, 43.7, 28.9.

(1S,2S,4S,5R)-1-(2-시아노벤질)-2-((R)-히드록시(퀴놀린-4-일)메틸)-5-비닐퀴누클리딘-1-움 브로마이드 (19) 및 (1S,2S,4S,5R)-1-(2-시아노벤질)-2-((R)-히드록시(1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)퀴놀린-1-움-4-일)메틸)-5-비닐퀴누클리딘-1-움 브로마이드 (18)



19의 제조

50 ml의 IPA 중 신코니딘 (5.0 g, 16.98 mmol) 및 2-시아노-벤질 브로마이드 (4.0 g, 20.38 mmol)의 슬러리를 진공에 의해 탈기하고, N₂로 플러싱하고, 이어서 전환이 완결될 때까지 67°C로 가열하였다 (4 내지 5시간). 이를 냉각시키고, ~40 mL의 용매를 감압에 의해 제거하였다. 이 진한 용액을 AcOEt (160 ml)에 5 내지 10분에 걸쳐 교반하면서 첨가하였다. 생성된 슬러리를 1 내지 2시간 동안 22°C에서 숙성시키고, 여과하고, IPA/헥산 (1:1; 50 ml)으로 행구고, 진공 하에 건조시켜 19를 고체 (7.43 g, 89% Y)로서 수득하였다.

¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.00 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.76 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.33 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H), 5.21 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.47 (br, 1H), 4.07 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.94 (dt, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.30 (dt, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 2.68 (br, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.22 (m, 1H); ¹³C NMR(DMSO-d₆, 125 MHz): δ 150.1, 147.6, 145.0, 138.0, 135.7, 134.3, 133.6, 131.1, 130.8, 129.8, 129.4, 127.1, 124.2, 123.6, 120.0, 117.8, 116.4, 115.7, 67.7, 64.7, 60.4, 59.3, 51.2, 37.0, 25.5, 24.3, 21.1.

[0241]

[0242] 18의 제조


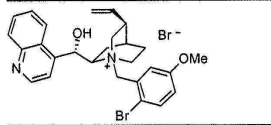
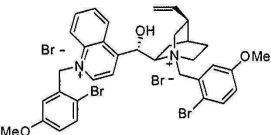
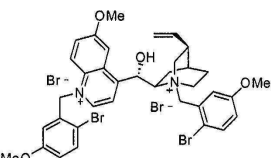
[0243] IPA (0.075 mL) 및 DMF (0.53 mL) 중 19 (0.15 g, 0.306 mmol) 및 2-니트로벤질 브로마이드 (0.104 g, 0.61 mmol)의 슬러리를 진공에 의해 탈기하고, N₂로 플러싱하고, 이어서 전환이 완결될 때까지 70℃로 가열하였다 (4 내지 5시간). 이를 냉각시키고, AcOEt (6 mL)에 5 내지 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 1 내지 2시간 동안 22℃에서 숙성시키고, 여과하고, AcOEt (2 x 5 mL)로 행구고, 진공 하에 건조시켜 18을 고체 (0.19 g, 94%Y)로서 수득하였다.

[0244]

[0245] 결과

[0246] 표 1에 제시된 바와 같이, 비스-4급 촉매는 제시된 스피로고리화 반응에 대해 모노-4급 촉매와 비교하여 훨씬 더 활성이고 효율적이다. 본 실험을 위해, 비스-촉매는 ~12 내지 15%의 이중 포화 화합물 히드로퀴니딘 또는 히드로신코닌을 함유한다.

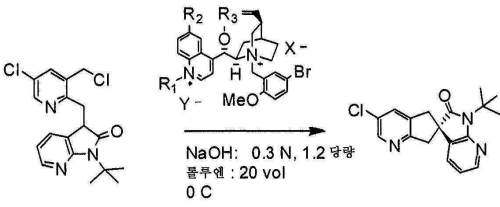
[0247] <표 1>

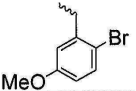
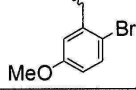
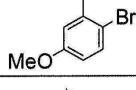
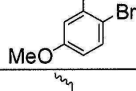

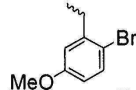
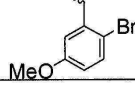
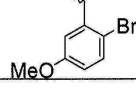
				
PTC 촉매 :	담지	EE	전환율	수율
	3%	58%	80%	ND
	0.3%	92%	100%	98% AY
	0.3%	94.4%	100%	100%

[0248]

[0249] 표 2 및 3은 스피로고리화 반응을 위한 비스-4급 PTC 촉매의 SAR 연구를 제시한다. 비스-4급 퀸리딘 및 신코닌 촉매 둘 다는 매우 효율적이다 (항목 2 내지 5). 비스-퀸리딘 촉매가 비스-신코닌 촉매보다 상대적으로 더 우수하다 (항목 2 및 3). 2-브로모-5-메톡시-벤질 기는 이 반응을 위해 가장 최적화된 기이다.

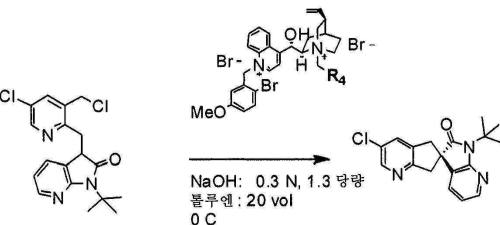
[0250] <표 2>



항목	R1	R2	R3	X	Y	%ee
1	비-치환	H	H	Br	Br	58%ee
2		OMe	H	Br	Br	94.4%ee
3		H	H	Br	Br	90%ee
4		H	H	I	I	89.7%ee
5		H	H	Br	I	89.4%ee
6		H	H	Br	Br	84.8%ee
7	Me	H	H	Br	I	80%ee
8	비-치환	H		Br	Br	67%ee
9		H		Br	Br	27%ee

[0251]

[0252] <표 3>

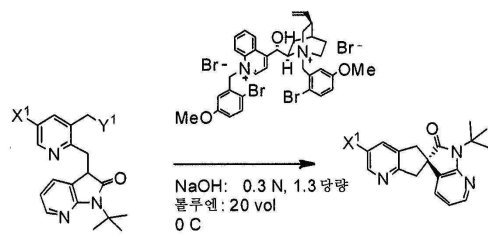


R4	EE	전환율
벤질	66.3%ee	93%
알릴	69.7%ee	100%
2-Br-5-MeO-벤질	92%ee	100%

[0253]

[0254] 표 4는 다양한 관능기의 연구를 제시한다.

[0255] <표 4>

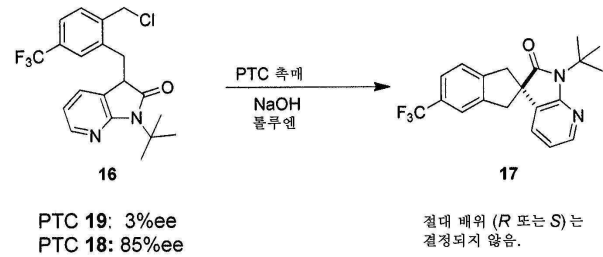


항목	X ¹	Y ¹	%ee
1	Cl	Cl	92
2	Br	Cl	92
3	CO ₂ Me	Cl	92
4	Br	Tos	51
5	Br	Br	70

[0256]

[0257] 표 5는 다양한 고리계의 연구를 제시한다; 2중으로 4급화된 PTC는 모노 4급화된 PTC보다 더 활성인 촉매이다.

[0258] <표 5>



[0259]