



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월07일
 (11) 등록번호 10-0820273
 (24) 등록일자 2008년04월01일

(51) Int. Cl.

C07B 43/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7001417
 (22) 출원일자 2003년01월30일
 심사청구일자 2006년07월31일
 번역문제출일자 2003년01월30일
 (65) 공개번호 10-2003-0022339
 (43) 공개일자 2003년03월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2001/003456
 국제출원일자 2001년08월01일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/10095
 국제공개일자 2002년02월07일
 (30) 우선권주장
 0018973.8 2000년08월02일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

JP06271522 A(1994.09.27.)*

JP07070040 A(1995.03.14.)*

Inorganic Chemistry, 1975, 14(3), 660-664.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 김동석

(54) 알데하이드의 시안화 방법**(57) 요약**

본 발명은 알데하이드를 시안화하는 방법에 관한다. 본 방법은 키랄 촉매 존재하에 i)Si-CN 결합 또는 C-(C=O)-CN 성분을 포함하지 않는 시아나이드 공급원; 및 ii) 할로겐 이탈 그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질과 알데하이드를 반응시키는 것을 포함한다. 바람직하게는, 키랄 촉매가 키랄 바나듐 또는 티타늄 촉매이다. 시아나이드 공급원은 바람직하게는 알카리 금속 시아나이드이고 할로겐 이탈 그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질은 카복실산 무수물이다.

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠럼비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에콰아도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 적도 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

바나듐 또는 티타늄의 키랄 착물을 포함하는 촉매 존재하에 i) Si-CN 결합 또는 C-(C=O)-CN 성분을 포함하지 않는 시아나이드 공급원; 및 ii) 일반식 Q-Y를 갖는 기질과 알데하이드를 반응시키는 것을 포함하는 알데하이드의 시안화 방법:

상기식 중,

Q는 R-(C=O)-, R-(C=S)-, RO-(C=O)-, RN-(C=O)-, RO-(C=S)-, RN-(C=S)-, RS-(C=O)-, RS-(C=S)-, R-(P=O)(OR)-, R-SO₂- 및 R-SO-로 이루어진 군에서 선택되는 유기산 라디칼이며(R은 포화 또는 불포화 하이드로카빌 그룹이다); 및

Y는 알킬 및 아릴 설포네이트, 알킬 카보네이트, 알킬 카복실레이트 및 식 -NR^xR^y(R^x 및 R^y는 질소 원자와 함께 추가의 이종원자를 포함할 수 있는 불포화 복소환식령을 형성함)으로 이루어진 군에서 선택되는 비 할로겐 이탈 그룹이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 시아나이드 공급원이 알카리 금속 시아나이드인 방법.

청구항 3

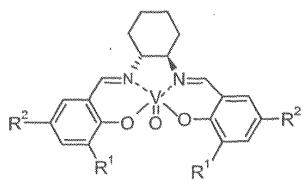
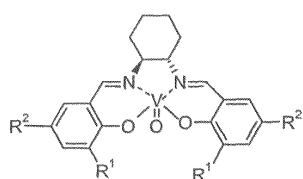
제1항에 있어서, 상기 일반식 Q-Y를 갖는 기질이 카복실산 무수물 또는 카본산 무수물인 방법.

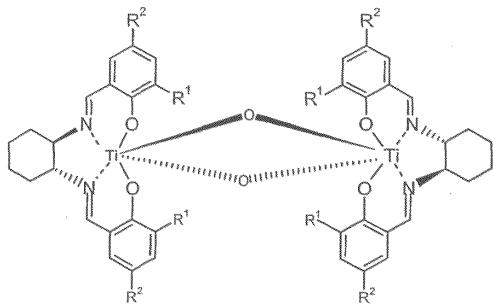
청구항 4

삭제

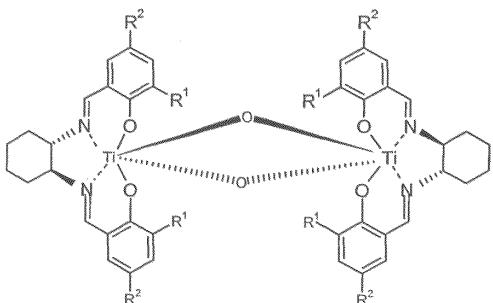
청구항 5

제1항에 있어서, 상기 바나듐 또는 티타늄의 키랄 착물을 포함하는 촉매가 하기 일반식 중 어느 하나로 표시되는 방법:





또는



[식증, 각 R¹ 및 R²는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로겐, 니트로, 할로-O알킬, 아미노 또는 아미도임.

청구항 6

제1항 내지 제3항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, pKa가 10을 넘는 첨가제의 존재하에 수행하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 첨가제가 피리딘, 2,6-루티딘, 이미다졸, t-부탄올 및 물에서 선택되는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 극성 어프로텍 용매에서 수행하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바나듐 또는 티타늄의 키랄 착물을 포함하는 촉매, 상기 시아나이드 공급원, 알데하이드 및 임의로 용매 및 pKa가 10보다 큰 첨가제의 혼합물에 상기 일반식 Q-Y를 갖는 기질을 가하는 방법.

청구항 10

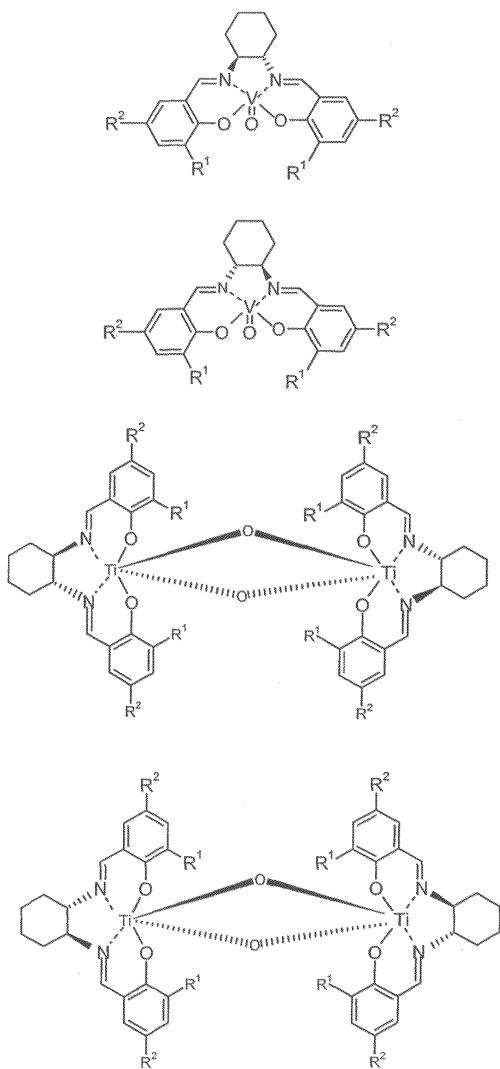
티타늄 또는 바나듐의 키랄 착물을 포함하는 촉매 존재하에 i)알카리 금속 시아나이드; 및 ii)카복실산 무수물과 알데하이드를 반응시키는 것을 포함하는 알데하이드 그룹의 시안화 방법.

청구항 11

티타늄 또는 바나듐의 키랄 착물을 포함하는 촉매 존재하에 포타슘 시아나이드 및 카복실산 무수물과 알데하이드를 반응시키는 것을 포함하는 O-아실 시아노하이드린의 제조 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 티타늄 또는 바나듐의 키랄 촉물이 하기 식중 어느 하나로 표시되는 방법:



[식중, 각 R¹ 및 R²는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로겐, 니트로, 할로-0알킬, 아미노 또는 아미도임.

청구항 13

티타늄 또는 바나듐의 키랄 촉물을 포함하는 촉매 및 금속 시아나이드의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 시아나이드 공급원이 포타슘 시아나이드인 방법.

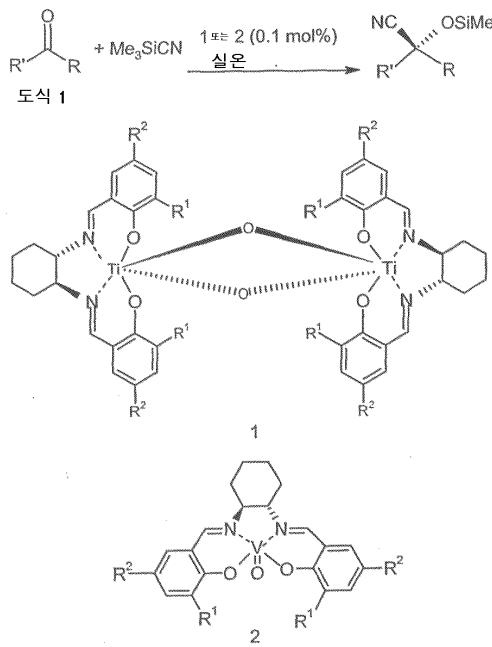
명세서

- <1> 본 발명은 알데하이드의 시안화, 특히 키랄 O-아실 시아노하이드린과 같은 키랄 시아노하이드린 및 유도체의 합성을 포함하는 알데하이드의 비대칭 시안화에 관한다.
- <2> 키랄 시아노하이드린 및 유도체와 같은 키랄 중간물의 합성은 미세한 화학약품, 농약 및 의약품의 제조에 사용하는 중요한 방법이다. 예난시오며 순수 시아노하이드린 및 유도체는 광업위한 시판 중요 화합물의 합성에서 휘발성 중간물로 공지되어 있다. 예를 들어 키랄 시아노하이드린 및 유도체는 α-하이드록시-산, α-아미노 알콜 및 1,2-디올의 합성을 위한 중간물이다. 또, 키랄 시아노하이드린은 그 자신 매우 성공적인 피레트로이드 살충제의 성분이기도 하다.
- <3> 시아노하이드린 및 유도체의 비대칭 합성에 이용할 수 있는 합성 경로는 다수가 있으나 실질적으로 이들은 모두

프로카랄 알데하이드 또는 케톤에 시아나이드 공급원을 비대칭 부가하는 것을 유도하는 키랄 촉매의 사용을 포함한다. 사용할 수 있는 촉매는 효소, 환식 웨티드 및 전이 금속 착물이다. 그러나, 이들 방법 모두는 이들의 상업적 개발을 부정하는 하나 이상의 중요한 결점이 문제이다. 다수의 방법들이 독성이 높고 유해한 HCN을 사용하고 매우 낮은(약 -80°C) 반응 온도를 요하며 및/또는 예난시오며 과량을 완화하기 위하여 생성물이 낮다.

<4> 시아노하이드린 및 유도체의 비대칭 합성 방법은 M. North, Synlett, 1993, 807-20; F. Effenberger, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 1555; M. North, Comprehensive Organic Functional Group Transformations ed. Katritzky, A.R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.; Pattenden, G.; Pergamon Press, Oxford, 1995, vol.3, 18장; Y. Belokon 등, Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7, 851-5; Y. Belokon 등, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 1293-5; Y.N.Belokon 등, Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya, 1997, 2040; 러시아어로 번역 Chem. Bull., 1997, 46, 1936-8; V.I.Tararov 등, Chem. Commun., 1998, 387-8; Y.N.Belokon 등, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 3968-73; V.I.Tararov 등, Russ. Chem. Bull., 1999, 48, 1128-30; Y.N.Belokon 등, Tetrahedron Lett., 1999, 40, 8147-50; Y.N.Belokon 등, Eur. J. Org. Chem., 2000, 2655-61; Y.N.Belokon, M.North, 및 T.Parsons; Org. Lett., 2000, 2, 1617-9에 기술되어 있다.

<5> 특히 J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 3968-73은 이 반응(도식 1)에서 가장 활성적인 촉매로 공지된 하기 식(R^1 및 $R^2 = t\text{-부틸}$)을 가지는 촉매 1 및 2의 사용을 기술한다.



<6>

<7> [식중, 각 R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로겐, 니트로, 할로-알킬, 아미노(질소 원자 상에 알킬 또는 아릴 치환체를 가지는 것 포함) 또는 아미도임.

<8> 바람직하게는, R^1 및 $R^2 = CMe_3$ 이다. 그러나, 도식1에 도시한 화학식은 학문적으로는 흥미로우나 트리메틸실일 시아나이드의 가격 때문에 상업적으로는 거의 적절하지 못하다. 또한, 트리메틸실일 시아나이드는 휘발성이 높고 취급이 위험하다.

<9> 본 발명의 제1의 양상은 키랄 촉매 존재하에 i) Si-CN 결합 또는 C-(C=O)-CN 성분을 포함하지 않는 시아나이드 공급원; 및 ii) 할로겐 이탈 그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질과 알데하이드를 반응시키는 것을 포함하는 알데하이드의 시안화 방법을 제공한다.

<10> 본 발명 방법에 사용할 수 있는 알데하이드는 화학식 R-CHO(R은 치환되거나 치환되지 않은 하이드로카빌 그룹)이며 폐할로겐화된 하이드로카빌 그룹을 포함한다. R로 나타낼 수 있는 하이드로카빌 그룹은 알킬, 알케닐, 아릴 및 복소환식 그룹 및 예를 들어 벤질 그룹과 같은 아랄킬 및 알카릴과 같은 이의 혼종의 조합물을

포함한다.

- <11> R로 나타낼 수 있는 알킬 그룹은 C₂₀ 이하, 특히 C₁₋₅를 포함하는 선형 또는 분지형 할킬 그룹을 포함한다. 할킬 그룹이 분지형일 경우 그룹은 종종 10 이하, 바람직하게는 4 이하의 분지된 사슬 원자를 포함한다. 어떤 구체예에서, 알킬 그룹은 보통 가장 큰 링에 C₃₋₁₀을 포함하고 임의로 하나 이상의 가교 링을 특징으로 하는 환식일 수 있을 것이다. R로 나타낼 수 있는 알킬 그룹의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸, 2-부틸, t-부틸 및 싸이클로헥실 그룹이 포함된다.
- <12> R로 나타낼 수 있는 알케닐 그룹에는 C₂₋₂₀, 바람직하게는 C₂₋₆ 알케닐 그룹이 포함된다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합이 존재할 수 있을 것이다. 알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 특히 페닐 치환체를 포함할 수 있을 것이다. 알케닐 그룹의 예에는 비닐, 스티릴 및 인데닐 그룹이 포함된다.
- <13> R로 나타낼 수 있는 아릴 그룹은 하나의 링 또는 싸이클로알킬, 아릴 또는 복소환식 링을 포함할 수 있는 2 이상의 융합 링을 포함할 수 있을 것이다. R로 나타낼 수 있는 아릴 그룹의 예에는 페닐, 톨일, 플루오로페닐, 클로로페닐, 브로모페닐, 트리플루오로메틸페닐, 아니실, 나프틸 및 페로세닐 그룹이 포함된다.
- <14> R로 나타낼 수 있는 퍼할로겐화된 하이드로카빌 그룹에는 퍼할로겐화된 알킬 및 아릴 그룹 및 아랄킬 및 알카릴 그룹과 같은 혹종의 이의 조합물이 포함된다. R로 나타낼 수 있는 퍼할로겐화된 알킬 그룹의 예는 -CF₃ 및 -C₂F₅를 포함한다.
- <15> R로 나타낼 수 있는 복소환식 그룹은 방향족, 포화 및 부분적 불포화 링 시스템을 포함하며 싸이클로알킬, 아릴 또는 복소환식 링을 포함할 수 있는 하나의 링 또는 둘 이상의 융합된 링을 구성할 수 있을 것이다. 복소환식 그룹은 하나 이상의 복소환식 링을 함유할 것이고 이중 가장 큰 것은 보통 하나 이상의 원자가 탄소이고 하나 이상의 원자가 N, O, S 또는 P 중 어느 것인 3-7의 링 원자를 포함할 것이다. R로 나타낼 수 있는 복소환식 그룹의 예에는 퍼리딜, 퍼리미딜, 퍼클일, 티오페닐, 푸라닐, 인돌일, 쿠놀일, 이소퀴놀일, 이미다조일 및 트리아조일 그룹이 포함된다.
- <16> R이 치환된 하이드로카빌 또는 복소환식 그룹일 경우, 치환체(들)은 반응에 악영향을 끼치지 않아야 한다. 임의의 치환체들은 할로겐, 시아노, 니트로, 하이드록시, 아미노, 티올, 아실, 하이드로카빌, 퍼할로겐화된 하이드로카빌, 헤테로싸이클일, 하이드로카빌옥시, 모노 또는 디-하이드로카빌아미노, 하이드로카빌티오, 에스테르, 카보네이트, 아미드, 설포닐 및 설포아미도 그룹을 포함한다(상기에서 하이드로카빌 그룹은 상기 R에 대하여 정의한 바와 같음). 하나 이상의 치환체들이 존재할 수 있을 것이다.
- <17> 본 발명 방법에 사용될 수 있는 Si-CN 결합 또는 C-(C=O)-CN 성분을 포함하지 않는 시아나이드 공급원은 디시아노겐; 암모늄 시아나이드 염, 특히 4차 암모늄염, 이를테면 테트라알킬, 바람직하게는 테트라C₁₋₆-알킬-, 암모늄염; 설포닐 시아나이드, 예를들어 토실 시아나이드 및 메실 시아나이드; 및 식 R³-O-CO-CN(R³은 H 그 또는 상기 기술한 바와 같은 치환되거나 치환되지 않은 하이드로카빌 그룹, 보통 C₁₋₆알킬 그룹)을 가지는 유기 시아나이드를 포함한다. 다수의 구체예에서, 시아나이드 공급원은 무기 시아나이드, 바람직하게는 금속 시아나이드 또는 아세톤 시아노하이드린과 같은 무기 시아나이드의 제자리 공급원이다. 특히 바람직한 시아나이드 공급원은 알카리 금속 및 알카리 토금속 시아나이드, 예를들어 리튬, 소듐, 포타슘, 류비듐, 세슘, 마그네슘 및 칼슘 시아나이드를 포함한다. 가장 바람직한 시아나이드 공급원은 포타슘 시아나이드이다.
- <18> 알데하이드 및 시아나이드 공급원 사이의 반응은 할로겐 이탈 그룹을 포함하지 않는 친핵 공격을 감지하는 기질의 존재하에 일어난다. 이러한 기질의 예는 일반식 Q-Y(Q는 유기산 라디칼이고 Y는 논-할로겐 이탈 그룹임)를 가지는 화합물이다. 다수의 구체예에서, 이탈 그룹 Y는 컨주게이트 산이 약 -2 초파, 이를테면 3 초파 종종 12 미만의 pKa를 가지는 이탈 그룹이다. 이탈 그룹의 예에는 메설레이트 및 토실레이트와 같은 알킬 및 아릴 설포네이트; 특히 알킬 카보네이트; 카복실레이트, 특히 알킬 카복실레이트; 및 식 -NR^xR^y(R^x 및 R^y는 질소 원자와 함께 하나 이상의 추가의 이종원자, 특히 질소를 포함할 수 있는 불포화 복소환식 링, 특히 이미다졸 또는 벤즈이미다졸을 형성함)의 그룹이 포함된다. Q로 나타낼 수 있는 유기산 라디칼은 식 R-(C=O)-, R-(C=S)-, RO-(C=O)-, RN-(C=O)-, RO-(C=S)-, RN-(C=S)-, RS-(C=O)-, RS-(C=S)-, R-(P=O)(OR)-, R-SO₂- 및 R-SO-(R은 상기 정의한 바와 같은 포화 또는 불포화 하이드로카빌 그룹임)의 그룹을 포함한다.
- <19> 다수의 구체예에서, 할로겐 이탈그룹을 포함하지 않는 친핵 공격을 감지하는 기질은 일반식 R⁴-(C=X)-A-Z(R⁴는

상기 기술한 바와 같은 치환되거나 치환되지 않은 하이드로카빌 그룹 또는 하이드로카빌 성분이 상기 기술한 바와 같은 하이드로카빌옥시 그룹과 같은 유기 라디칼; X는 O, S, N-R 또는 NOR(R은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 상기한 바와 같은 하이드로카빌 그룹); A는 바람직하게는 O 또는 S이고 Z는 식 $(C=O)-R^4$ 또는 $(C=S)-R^4$ (R^4 는 상기한 바와 같음)의 그룹; 또는 -A-Z-는 상기한 바와 같은 식 $-NR^xR^y$ 의 그룹)를 가진다. 바람직하게는, X 및 A는 각각 O이고 Z는 식 $(C=O)-R^4$ 의 그룹이다.

<20> 통상적으로, 할로겐 이탈그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질은 카복실산 무수물 또는 카본산 무수물이다. 카복실산 무수물은 혼합된 무수물을 포함하고 종종 아세트산 무수물 및 트리플루오로아세트산 무수물과 같은 C_{1-8} 알킬 또는 아릴 카복실산의 무수물이다. 카본산 무수물은 디-t-부틸디카보네이트($tBuOCOOCCOOtBu$), N,N'-디숙시닐디카보네이트, N,N'-디말레이밀디카보네이트, N-(t-부틸-옥시카보닐옥시) 말레이미드 또는 숙신이미드 및 N-(벤질옥시카보닐옥시) 말레이미드 또는 숙신이미드를 포함한다.

<21> 본 발명 방법에 사용할 수 있는 키랄 촉매는 카보닐 그룹에 시아나이드 그룹을 가하는 것을 촉매하는 현재 알려진 것들로서 효소 및 환식 웨티드가 포함된다. 바람직하게는, 키랄 촉매는 금속의 금속 착물, 예를들어 B, Mg, Al, Sn, Bi, 예를들어 Re 및 란탄계와 같은 특히 전이 금속 착물이다. 다수의 구체예에서, 전이 금속은 키랄 리간드와 테트라 배위결합 착물을 형성할 수 있는 루이스산이다. 바람직한 전이금속 착물은 티타늄 및 바나듐, 특히 티타늄(IV) 및 바나듐(V)의 착물이다. 키랄 리간드는 바람직하게는 테트라렌데이트이고 통상적으로 산소 및/또는 질소 원자를 통하여 배위결합한다. 예에는 비놀, 타돌, 설포스아민, 살리실아민 및 타르트레이트, 특히 타르트레이트 에스테르가 포함된다. 그러나, 가장 바람직한 부류의 리간드는 키랄 Salen 리간드 및 이의 유도체이다. 특히 바람직하게는 본 발명 방법에 사용되는 키랄 촉매는 상기한 식 1 또는 2의 촉매이다. 식 1의 촉매를 사용할 경우 각 마이메탈 촉매 유니트에 하나의 바나듐 및 하나의 티타늄 이온을 함유하는 혼합된 촉매를 사용할 수도 있다.

<22> 본 발명 방법은 통상적으로 용매 존재하에 수행한다. 바람직한 용매는 극성, 어프로틱 용매로서, 예를들어 디클로로메탄, 클로로포름 및 1,2-디클로로에탄과 같은 할로카본; 예를들어 아세토니트릴과 같은 니트릴; 예를들어 아세톤 및 메틸에틸케톤과 같은 케톤; 예를들어 디에틸에테르 및 테트라하이드로퓨란과 같은 에테르; 및 예를들어 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리디논과 같은 아미드를 포함한다.

<23> 본 발명 방법을 반응 속도를 가속시키는 첨가제 존재하에 수행시키는 것이 유리하다. 통상적으로 이들 첨가제는 Na_2CO_3 , K_2CO_3 또는 $CaCO_3$ 와 같은 무기 염기이거나 친핵 이종원자를 포함하고 종종 10 초파, 예를들어 15-35, 이를테면 15-25의 pK_a 를 가진다. 바람직한 첨가제의 예에는 피리딘, 2,6-루티딘 및 이미다졸과 같은 유기 염기; C_{1-6} 알콜과 같은 알콜, 특히 t-부탄올과 같은 t-알콜; 및 물이 포함된다.

<24> 시아나이드 공급원이 금속 시아나이드일 경우 반응 혼합물을 불균질할 것이다. 따라서 이러한 환경에서는 반응 혼합물을 충분히 교반시켜 주는 것이 바람직할 수 있다. 바란다면 반응의 규모에 따라 적절히 선택된 예를 들어 기계적 교반기 및 초음파 교반기와 같은 업계에 공지된 교반 수단을 사용할 수 있다.

<25> 본 발명 방법은 종종 약 -40-40°C의 온도에서 수행한다. 바란다면 더욱 저온을 사용할 수 있을 것이나 유리하다고 사료되지 않는다. 통상적으로, 반응은 -25°C 내지는 주위 온도, 이를테면 15-25°C의 온도에서 수행한다.

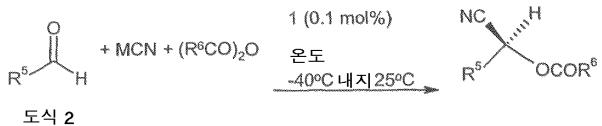
<26> 이후 할로겐 이탈그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질의 존재하에 시안화 반응의 생성물을 예를들어 가수분해 반응시켜 시아노하이드린을 생성시킬 수 있다. 할로겐 이탈그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질이 일반식 Q-Y를 가질 경우, 방법은 다음과 같이 나타낼 수 있다:



<27>

<28> 본 발명 방법은 특히 알데하이드의 에난시오선택성 시안화에 적당하다. 특히 효과적인 알데하이드의 에난시오선택성 시안화는 키랄 촉매, 시아나이드 공급원, 용매 및 알데하이드의 혼합물을 제조하는 순으로 사용하여 얻을 수 있음이 밝혀졌고 바람직하게는 상기한 바와 같은 첨가제는 이 혼합물에 가한다. 이후 필요하다면 이 혼합물의 온도를 의도하는 반응 온도로 조절하고 할로겐 이탈그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질을 가한다. 이 방법은 첨가제가 루티딘을 포함할 경우 특히 적당한 것으로 밝혀졌고 할로겐 이탈그룹을 포함하지 않는 친핵 공격에 민감한 기질은 카복실산 무수물이다.

<29> 본 발명의 어떤 구체예는 알카리 금속 시아나이드 또는 알카리 토금속 시아나이드 (또는 아세톤 시아노하이드린과 같은 기타 비싸지 않은 시아나이드 공급원), (예를들어 피리딘과 같은 염기 또는 물질 수 있는)첨가제 및 아세트산 무수물 (또는 기타 카복실산 무수물)의 불균질 혼합물을 사용하여 알데하이드의 시안화제를 생성시키는 것을 포함한다. 이것은 촉매 1(및 관련 촉매) 및 알데하이드로 제자리에서 수행하여 키랄 0-아실 시아노하이드린을 생성시킬 수 있다(도식 2에 예시한 바와 같은 조건). 이 방법은 저렴한 시약만을 사용하며 수분에 민감하지 않고 동시에 라세미화 하지 않는 시아노하이드린 유도체를 생성시킨다.



<30>

R^5 = 알킬, 아릴, 아랄킬이고 그룹내에 할로겐, 산소, 질소 또는 황 원자를 함유할 수 있을 것이다. R^6 = 알킬, 아릴, 아랄킬이고 그룹내에 할로겐, 산소, 질소 또는 황 원자를 함유할 수 있을 것이다. M = 알카리 금속 또는 알카리 토금속이다.

<31>

바람직하게는, 시아나이드 공급원으로서 포타슘 시아나이드, 무수물로서 아세트산 무수물, 첨가제로서 2,6-루티딘, 촉매로서 촉매 1(또는 (R,R -싸이클로헥산-1,2-디아민)에서 유도한 해당 에난시오머, R^1 및 R^2 는 $t\text{Bu}$)을 사용한다.

<32>

본 방법은 광범위한 알데하이드에서 유도된 키랄 시아노하이드린 유도체의 합성을 가능하게 한다. 생성물은 아실 또는 니트릴 관능 그룹을 사용하여 표준 화학으로 다른 키랄 화합물로 전환시킬 수 있다.

<33>

본 발명의 한 바람직한 양상은 티타늄 또는 바나듐의 키랄 착물을 포함하는 촉매 존재하에 i)알카리 금속 시아나이드; 및 ii)카복실산 무수물과 알데하이드를 반응시키는 것을 포함하는 알데하이드 그룹의 시안화 방법을 제공한다.

<34>

본 발명의 또 다른 바람직한 양상은 티타늄 또는 바나듐의 키랄 착물을 포함하는 촉매 존재하에 포타슘 시아나이드 및 카복실산 무수물과 알데하이드를 반응시키는 것을 포함하는 0-아실 시아노하이드린의 제조 방법을 제공한다.

<35>

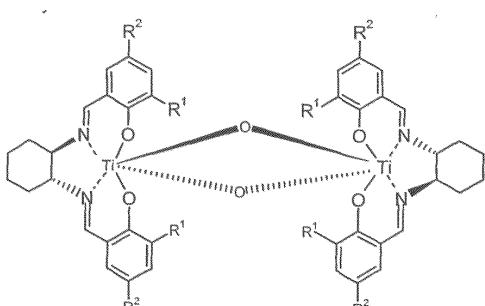
바람직한 양상에서, 또 다른 선호사항은 본 발명 제1 양상에 대하여 상기한 바와 같다.

<36>

어떤 구체예에서, 키랄 전이금속 촉매 및 금속 시아나이드는 혼합물로서 가할 수 있다. 이러한 혼합물은 신규한 조성물로 사료되어지므로 본 발명의 또 다른 양상을 이룬다. 바람직한 전이 금속 촉매 및 금속 시아나이드는 본 발명 제1 양상에 대하여 상기한 바와 같다.

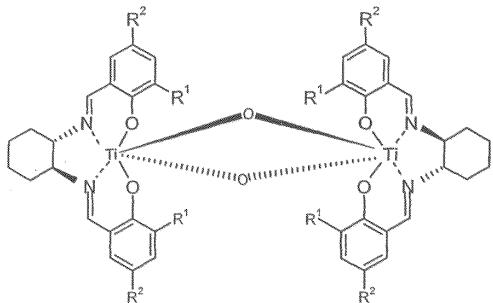
<37>

본 발명은 제한없이 다음 실시예로 예시된다. 실시예에서, 촉매 1a는 하기 식을 가지며:



<38>

<40> 촉매 1b는 하기 식을 가진다:



<41>

실시 예

<42>

실시예 1

<43> KCN(5.0g, 77mmol) 및 CH₂Cl₂(60ml)내 촉매 1a(R¹=R²=^tBu)(0.3g, 0.25mmol)의 혼합물에 교반하면서 벤즈알데하이드(2.5ml, 25mmol), 2,6-루티딘(0.28ml, 2.4mmol) 및 둘(0.4ml, 24mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시키고 Ac₂O(5ml, 53mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 -30℃에서 10시간동안 교반시킨 다음 여과하고 헥산/AcOEt 10:1 혼합물에 SiO₂ 칼럼(1cm x 10cm)에 통과시켜 촉매를 제거하였다. 여액을 증발시키고 진공에서 증류시켜 2.7g(63%)의 0-아세틸 (S)-만텔로니트릴을 키랄 기체 크로마토그래피로 측정할때 87% 에난시오며 과량으로 얻었다.

<44>

반응 온도를 제외하고 동일한 조건하에 일련의 알데하이드로 실험 절차를 사용하였다. 사용한 온도 및 얻은 결과는 아래 표1에 나타내었다.

표 1

R ² (R ¹ = H)	온도 =	온도 = -	온도 = -
	24 °C	40 °C	78 °C
ee (%)	Ee (%)	ee (%)	
C ₆ H ₅	80	90	86
4-CF ₃ C ₆ H ₄	60	76	54
4-FC ₆ H ₄	65	90	84
4-ClC ₆ H ₄	-	90	-
2-FC ₆ H ₄	45	86	88
3-PhOC ₆ H ₄	-	90	-
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	40	82	-
(CH ₃) ₂ CH	-	64	-
(CH ₃) ₃ C	40	62	

<45>

<46> 반응을 실온에서 수행시켜 2-3 시간후 또는 보다 저온에서 정량 화학 수율을 얻었는데 후자가 화학 수율이 낮고 (40-70%) 반응 시간이 긴데도(10시간) 에난시오며 과량이 더 양호하다.

<47>

실시예 2

<48>

2,6-루티딘 대신 이미다졸을 사용한 것을 제외하고 -35°C에서 3-페닐 프로판올의 시안화에 대하여 실시예 1의 방법을 반복하였다. 0-아세틸 시아노하이드린을 90% 수율 및 85% ee로 얻었다.

<49>

실시예 3

<50>

-35°C에서 기질로서 벤즈알데하이드와 함께 사용할 경우 촉매 1a(R¹=Ph, R²=H)FH 90%의 화학적 수율 및 82% ee를 얻은 것을 제외하고 실시예 1의 방법을 반복실시하였다.

<51>

실시예 4

<52> 무수 디클로로메탄(120mL)내에 KCN(12.37g, 0.19mol), 촉매 1b(0.487g, 4×10^{-4} mol), t-BuOH(3.7g, 4.8mL, 5.0×10^{-2} mol) 및 2-클로로벤즈알데하이드(6.68g, 5.35mL, 4.75×10^{-2} mol)의 교반 혼합물을 -42°C 로 냉각한 다음 아세트산 무수물(19.4g, 17.9mL, 0.19mol)을 한번에 가하였다. 동온에서 반응 혼합물을 7시간동안 교반하였다. 고체 염을 여과하고 디클로로메탄으로 철저히 세척하였다. 촉매를 제거하기 위하여 여액을 디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카(10mm x 50mm) 패드에 통과시켰다. 용매를 증발시키고 얻어지는 황색 잔기를 진공에서 증류시켜 (R)-2-클로로벤즈알데하이드 시아노하이드린 아세테이트를 얻었다. 수율 8.87g(88.6%); 비점 $127\text{--}130^{\circ}\text{C}$ (0.2mm); ee(R), 88.3%; $[\alpha]_D^{25} = +27.4$ (c=1, CHCl₃내); $n_D^{25} = 1.5189$; ¹H NMR(200MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 2.15(s, 3H; CH₃); 6.66(s, 1H; CH); 7.32–7.70(m, 4H; ArH). C₁₀H₈CINO₂에 대하여 산출한 원소 분석(%): C 57.30, H 3.85, Cl 16.91, N 6.68; 측정 C 56.93, H 3.83, Cl 17.03, n 6.69.

<53> 상이한 알데하이드 및 촉매를 사용하여 절차를 반복하였다. 사용한 알데하이드 및 촉매의 세부사항 및 얻어지는 결과는 아래 표2에 나타내었다. 다른 지시가 없는한 NMR로 화학적 수율을 측정하였다.

표 2

알데하이드	촉매	화학적 수율(%)	예난시오며 과량 , ee %[c]
PhCHO	1a [1b]	93 [92 ^[d]]	90(S) [89(R)]
p-MeOC ₆ H ₄ CHO	1b	74	93(R)
m-MeOC ₆ H ₄ CHO	1b	[99]	93(R)
m-PhOC ₆ H ₄ CHO	1a [1b]	99 [99]	90(S) [89(R)]
p-FC ₆ H ₄ CHO	1a [1b]	98 [99]	92(S) [93(R)]
o-FC ₆ H ₄ CHO	1a [1b]	87 [86]	85(S) [82(R)]
m-FC ₆ H ₄ CHO	1b	99	89(R)
o-ClC ₆ H ₄ CHO	1a [1b]	87 [89 ^[d]]	86(S) [88(R)]
PhCH ₂ CH ₂ CHO	1a [1b]	80 [79 ^[d]]	84(S) [82(R)]
(CH ₃) ₂ CHCHO	1a [1b]	64 [62 ^[d]]	69(S) [72(R)]
(CH ₃) ₃ CCHO	1a [1b]	40 [40 ^[d]]	62(S) [60(R)]

<54>

[c] 키랄 GLC에 의한 측정

[d] 분리된 생성물의 수율