



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0125259
 (43) 공개일자 2009년12월04일

(51) Int. Cl.
C07D 417/04 (2006.01) *C07D 417/02* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7020329
 (22) 출원일자 2008년03월27일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2009년09월29일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/002652
 (87) 국제공개번호 WO 2008/119563
 국제공개일자 2008년10월09일
 (30) 우선권주장
 10 2007 016 046.3 2007년03월30일 독일(DE)

(71) 출원인
바이엘 웨링 파마 악티엔게젤샤프트
 독일 베를린 물레르스트라췌 178 (우편번호 :
 데-13353)
 (72) 발명자
플라트제, 요하네스
 독일 12621 베를린 그로트카우어 스트라췌 55
페트로브, 올린
 독일 14195 베를린 퀴클러스트라췌 8
프뤼스, 스테판
 독일 41460 노이스 슈반스트라췌 30
 (74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 선택적 촉매 에폭시화에 의한 에포틸론 유도체의 제조 방법

(57) 요약

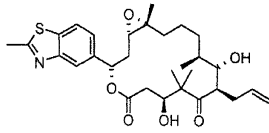
본 발명은 촉매로서 치환된 피리딘 및 메틸트리옥소레늄을 사용하는 에포틸론 유도체의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

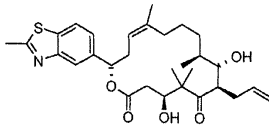
청구항 1

하기 화학식 II의 디알켄을 메틸트리옥소레늄을 사용하여 -60℃ 내지 -20℃에서 비양성자성 용매 중 에폭시화제로 에폭시화하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



청구항 2

제1항에 있어서, 에폭시화제가 과산화수소 수용액인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 치환된 피리딘 유도체를 더 첨가하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 II의 디알켄을 -60℃ 내지 -20℃에서 용매로서 염소화 탄화수소 또는 이와 저비점 알칸 또는 톨루엔 또는 트리플루오로톨루엔의 혼합물 중에서 6 내지 36 mol%의 치환된 피리딘, 1 내지 7 mol%의 메틸트리옥소레늄 및 2 내지 5 당량의 10 내지 60% 농도 과산화수소 수용액을 사용하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 반응 시간이 20 내지 120시간인 방법.

청구항 6

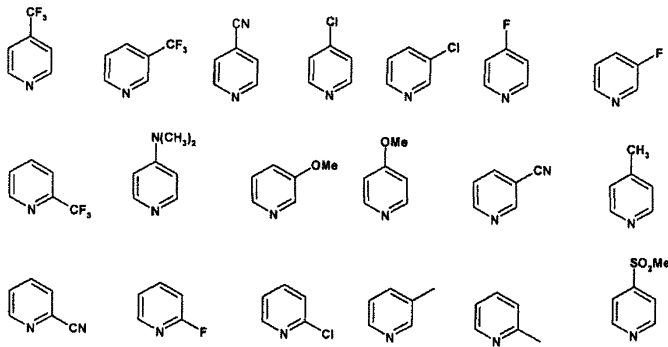
제1항에 있어서, 화학식 II의 화합물의 농도가 용매 5 ml 중 1 g 내지 용매 50 ml 중 1 g의 범위인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 용매가 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 및 이와 펜탄, 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 톨루엔 또는 트리플루오로톨루엔의 혼합물, 및 톨루엔 또는 트리플루오로톨루엔 그 자체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제3항 또는 제4항에 있어서, 치환된 피리딘이



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제3항 또는 제4항에 있어서, 치환된 피리딘이 CN, Br, Cl, F, CF₃, SO₂(C₁-C₄)알킬, SO₂NH₂, SO₂N[(C₁-C₄)알킬]₂, COOH, COO(C₁-C₄)알킬에 의해 위치 4에서 치환된 전자-부족 피리딘 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

레늄을 함유하는, 제1항에 따른 방법에 의해 제조된 화학식 I의 에포틸론 유도체.

청구항 11

제10항에 있어서, 0.01 내지 30 ppm의 레늄을 함유하는 에포틸론 유도체.

청구항 12

제1항에 있어서, 수득한 조 생성물을 결정화하는 것을 특징으로 하는 방법.

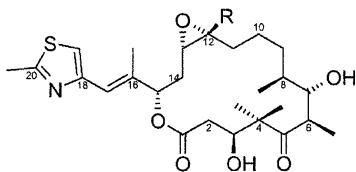
명세서

기술분야

<1> 본 발명은 청구항에 특정화된 주제 물질, 즉 화학식 I의 에포틸론 유도체의 제조를 위한 신규 선택적 에폭시화 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 높은 화학 및 부분입체이성질체 순도, 매우 양호한 수율로 화학식 I의 목적 화합물을 제공하며, 대규모 제조를 가능하게 한다.

배경기술

<2> 회플 등(Hoefle et al.)은 예를 들어 문헌 [Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673]에서 천연 생성물 에포틸론 A (R = 수소) 및 에포틸론 B (R = 메틸)의 세포독성 효과를 기재하였다.



에포틸론 A (R = H), 에포틸론 B (R = CH₃)

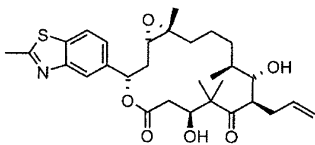
<3>

<4> 에포틸론은 다수의 암 유형에 대한 효능제로서 시험된 유망한 항암제류를 대표한다. 합성의 개관이 예를 들어 문헌 [J. Mulzer, Monatsh. Chem. 2000, 131, 205-238]에 기재되어 있다. 이들 작용제는 파클리탁셀 및 다른

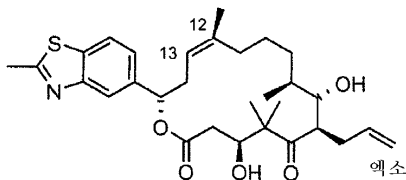
탁산과 동일한 생물학적 작용 메커니즘을 나타낸다 (파클리탁셀에 관하여, 문헌 [D.G.I. Kingston, Chem. Commun. 2001, 867-880] 참조). 에포틸론은 다수의 내성 세포주에 대해 활성이라는 점에서 후자와 상이하다 (문헌 [S.J. Stachel et al., Curr. Pharmaceut. Design 2001, 7, 1277-1290; K.-H. Altmann, Curr. Opin. Chem. Biol. 2001, 5, 424-431] 참조).

- <5> 지방 및 장 세포주와 관련한 시험관내 선택성, 및 p-글리코단백질-형성 다내성 중앙 유형에 대하여 탁셀에 비해 현저히 높은 활성, 및 탁셀에 비해 개선된 물성, 예를 들어 30배 이상의 수용해도 때문에, 이러한 신규 구조체류는 악성 중앙 치료용 약제를 개발하는데 특히 관심의 대상이 된다.
- <6> 메틸티아졸-메틸비닐 측쇄 대신에 위치 1에 방향족 또는 헤테로방향족 기를 갖는 것을 비롯한, 합성적으로 변형된 에포틸론 유도체의 전체 계열을 제조하였다.
- <7> 위치 1에 융합 방향족 헤테로사이클을 갖는 에포틸론 유도체가 특허 문헌, 예를 들어 쉐링 아게(Schering AG)의 WO 00/66589호 및 노바티스(Novartis)의 WO 2000/037473호에 개시되어 있다. 이들 화합물은 매우 효능있는 항암제이므로, 이러한 구조체류의 경제적 및 효율적 합성을 이용가능하게 하는 것은 대단히 흥미롭다.
- <8> 쉐링 출원 WO 00/66589호에 기재된 화합물 중 하기 화학식 I이 특히 주목되었다:

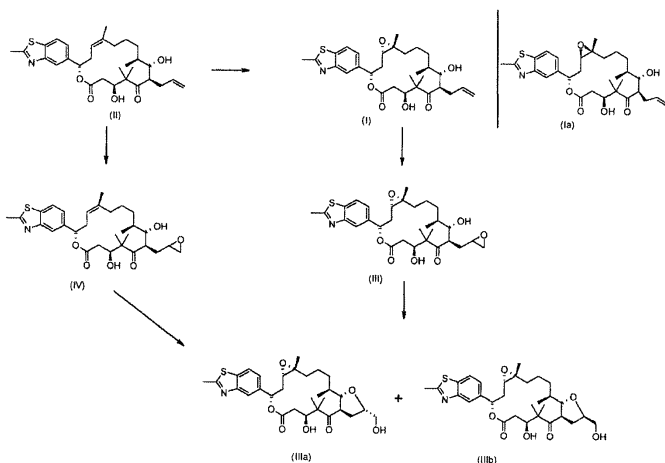
화학식 I



- <9>
- <10> 동물 실험으로부터의 현저한 데이터 때문에, 이 화합물이 개발을 위해 선택되었다. 화합물은 현재 임상 시험 중이다. 합성은 문헌 [Angewandte Chemie, Int. Ed. (2006), 45 (47), 7942]에 기재되어 있다.
- <11> 위치 12, 13에서 삼치환 이중 결합의 선택적 에폭시화 방법이 대단히 필요한데, 이는 종래 기술에 기재된 방법 (하기 참조)에 의해 먼저 비교적 중간인 선택성 (평균 7 내지 10:1 알파/베타 에폭시드) 및 엑소(exo) 이중 결합에 대한 에폭시화 시약의 추가 공격이 관찰되기 때문이다.



- <12>
- <13> 엑소 이중 결합의 에폭시화는 바로 뒤에 오는 반응에서 하기 언급된 원치않는 불순물 (IIIa + IIIb)을 유도한다. 이들 불순물은 화학식 I의 생성물로부터 발생하거나 (과산화에 의함), 또는 그 밖에 알켄 II로부터도 발생할 수 있다.



- <14>

<15> 기재된 에폭시화 방법의 중간 선택성 때문에, 반응 혼합물은 목적 화합물 I 이외에도 베타 이성질체 (Ia)를 함유하며, 마찬가지로 이로부터 상응하는 불순물이 유사한 방식으로 발생한다. 이러한 모든 부산물의 제거는 시간이 소요되며, 어렵고 복잡하고 고비용인 크로마토그래피에 의해 수행된다.

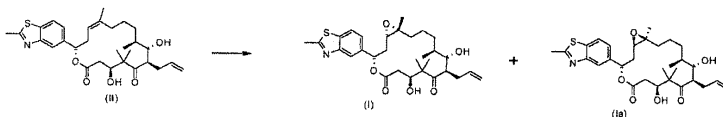
<16> 에포틸론을 에폭시화하는 다수의 방법이 현재 공개되어 있다. 에포틸론 유도체의 에폭시화를 위한, 문헌에 기재된 에폭시화제는 실질적으로 하기에 언급된 것이다:

시약	문헌	수율 (선택성)
DMDO (2,2-디메틸디옥시란)	JACS, 2001, 5407	78%
	JACS 2000, 10521	97%
	Tetrahedron Lett. 2001, 6785	100%
	JACS, 1999, 7050	80%
	Angewandte Chemie, 1998, 2821	98%
	JOC, 1999, 684	78%
2-트리플루오로메틸-2-메틸디옥시란 시약에 대한 개관: Acc. Chem. Rev. 2004, 37, 497-505	Chem. Commun. 1997, 2343	20%/55%
	Chem. Eur. J., 1997, 1971	76% (8:1)
	JACS, 2001, 5249	60% (2:1)
	Org. Lett. 2001, 3607	56%
	JACS, 1997, 7974	85% (5:1)
MCPBA (메타-클로로퍼벤조산)	JACS, 1997, 7974	66% (5:1)
	Chem. Europ. J. 1997, 1971	34%/38%
	Org. Biomol. Chem. 2004, 127	55%
	Org. Lett. 2001, 2221	65%
Shi 촉매/옥손 개관:synthesis, 2000, No. 14, 1979-2000 Acc. Chem. Res. 2004, 37, 488-496	Angew. Chem. 2005, 117, 7636	65% (5:1)
	디알렌 II로부터 출발하는 ZK EPO에 대한 적용	63% (5:1)
메틸트리옥소레늄 (MTO)	Angew. Chem. 2005, 117, 7636 and Bioorganic Med. Chem. 10 (2000), 2765	9-10:1

<17>

<18> 이러한 모든 시약은 에폭시드에 대한 불량한 α/β 선택성 이외에도, 엑소 이중 결합에 대한 광범위한 공격이 존재한다 (일부 경우에서 $\gg 5\%$)는 단점을 갖고 있는데, 이는 위치선택성이 또한 만족스럽지 못하다는 것을 의미한다. 그 결과 마지막 합성 단계에서 광범위한 수율 손실이 일어난다. 여러 단계에 걸쳐서 제조된 디알렌 (II) 자체가 매우 가치있기 때문에, 마지막 단계에서 생성물의 매 손실(%)은 매우 비경제적이다.

<19> 또한 시험적 공장 규모에 전달된 유일한 실행가능한 방법은 저온 및 고희석에서 디메틸디옥시란 (아세톤 중 DMDO)을 사용하는 것이다.



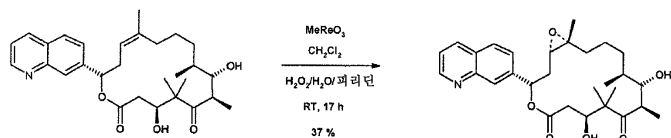
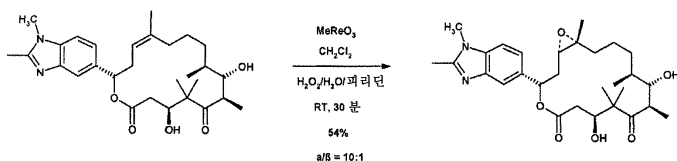
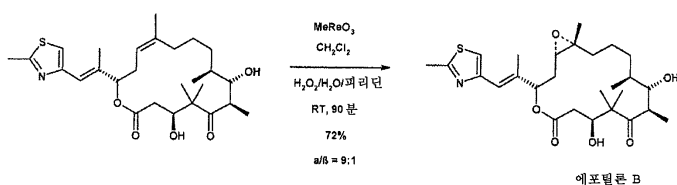
+ 엑소 공격으로부터의 불순물

<20>

<21> 비교적 높은 수율이 다수의 공개문헌 (상기 참조)에 기재되어 있지만, 이 방법은 본 발명의 기질에 대해 만족스럽지 못하다. 이 방법에서 달성된 선택성은 7 내지 7.6:1 (α/β)이었으며, 실험실 (소규모 배치)에서 순수 화합물 단리 후의 수율은 이론치의 71%이었지만 (크로마토그래피 및 결정화 후) 작업 규모에서는 단지 이론치의

64%이었다.

- <22> 에폭시화 촉매로서 또한 각종 피리딘 유도체와 조합된 MTO의 사용이 장기간 그 자체로 공지되었다:
- <23> 문헌 [Chem. Eur. J. 2002, 8, No. 13, 3053],
- <24> [Chem. Commun. 200, 1165],
- <25> [Tetrahedron Letters 40 (1999), 3991],
- <26> [JACS 1997, 119, 11536],
- <27> [JACS 1997, 119, 6189],
- <28> [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30 (1991) No. 12, 1638],
- <29> [JOC 2000, 65, 5001 and 8651],
- <30> [J. Organometallic Chemistry 555 (1998), 293],
- <31> [JACS 1998, 120, 11335],
- <32> [Monograph: "Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis", Andrei K. Yudin, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2006, pp. 185-228], 및
- <33> 이들에서 인용된 문헌.
- <34> 그러나, 반응은 대부분의 경우에 실온에서 수행된다. 이 방법을 사용하여 삼치환 및 이치환 및 일치환 이중 결합 모두를 에폭시화하는 것이 가능하다.
- <35> 그러나, 높은 선택성을 갖는 부분입체선택성 에폭시화 (예를 들어 에포틸론 유형과 같은 천연 생성물에 대한 것)는 기재되어 있지 않다.
- <36> 알트만(Altmann)의 두 공개문헌 [Angew. Chem. 2005, 117, 7636] 및 [Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 2765]에는 피리딘 및 (산소 공급원으로서의) 과산화수소와 조합된 촉매량의 메틸트리옥소레늄 (MTO)의 사용이 기재되어 있다.
- <37> 이러한 알트만의 공개문헌에는 에포틸론의 선택적 제조를 위한 MTO 시약의 최초 적용이 기재되어 있다:



- <38>
- <39> 이들 공개문헌에 기재된 실시예는 화학식 I의 화합물에서 추가의 엑소 이중 결합 유형을 함유하지 않지만, 에포틸론 B의 경우 티아졸 고리와 공액되는 추가의 이중 결합이 존재한다. 그러나, 이러한 이중 결합은 낮은 전자 밀도 (방향족계와의 공액으로 인한 전자-부족 이중 결합) 때문에 다른 에폭시화 시약에 의해 공격받지 않는 것으로 알려져 있다. 달성된 선택성은 중간 범위 9 내지 10:1에 있으며, 수율은 이론치의 37 내지 72%이다. 반응은 실온에서 수행되며, 반응 시간의 연장은 수율의 손실을 유도한다.

<40> -10°C 미만의 저온에서 수성 H₂O₂를 이용한 반응은 종래 기술에 기재되어 있지 않은데, 이는 숙련자가 시약이 상기 조건하에서 동결되어 더이상 반응할 수 없다고 가정하기 때문이다.

<41> 그러나, 본 발명자들은 본 발명에 이르러 놀랍게도, 시약이 용액 중 동결 상태로 존재하더라도 반응이 여전히 -60°C 미만의 온도에서 일어난다는 것을 발견하였다.

<42> 그럼에도 불구하고 예를 들어 온도를 낮춤으로써 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 알트만 방법을 사용하려는 시도는 만족스럽지 못한데, 이는 선택성이 모든 경우에서 10:1 (α/β) 미만이었기 때문이다. 게다가, 상기 언급된 불순물 (약 2 내지 4%)이 마찬가지로 관찰되었다. 하기 표에 수득한 결과를 나타낸다:

온도	전환율	선택성	반응 시간
-50°C	90%	9.8:1	12 h
-40°C	96%	9.2:1	5 h
-30°C	99%	8.6:1	5 h
-20°C	99%	7.4:1	3 h
-10°C	99%	6.7:1	3 h
0°C	99%	6.5:1	3 h
RT (20°C)	99%	5.1:1	3 h

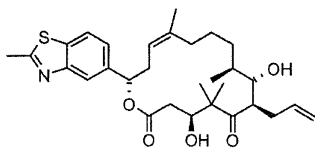
<43> <44> 상기 결과는 종래 기술의 방법이 화학식 I의 에포틸론 유도체의 합성에 여전히 만족스럽지 못하다는 것을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

<45> 따라서, 본 발명의 목적은 상기 기재된 부산물의 복잡한 크로마토그래피 제거를 방지하도록, 화학식 I의 에포틸론 유도체가 높은 α/β 선택성, 높은 위치선택성, 조 생성물의 고순도 및 시험적 규모에서의 고수율로 제조되도록 하는 신규 방법을 제공하는 것이다.

<46> 본 발명은 이러한 목적을 달성하며, 문헌에 유사하게 공지된 하기 화학식 II의 디알켄으로부터 출발하여 저온, 특히 -60°C 내지 -20°C에서 비양성자성 용매 중 메틸트리옥소레늄을 사용하여 삼치환 이중 결합을 에폭시화함으로써 높은 선택성으로 수득되는 화학식 I의 에포틸론 유도체의 신규 제조 방법을 기재한다.

화학식 II



<47> <48> 이는 놀랍게도 메틸트리옥소레늄 (MTO)과 치환된 피리딘, 특히 4-시아노피리딘의 조합을 사용하는 경우 특히 잘 일어난다.

<49> -60°C 내지 -20°C에서 특히 비양성자성 용매 중 과산화수소 수용액이 에폭시화제로서 특히 적합하다.

<50> 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 디알켄으로부터

<51> - 비양성자성 용매, 특히 염소화 탄화수소, 바람직하게는 디클로로메탄 또는 이와 용매로서의 저비점 알칸, 트리플루오로톨루엔 또는 톨루엔의 혼합물 중에서,

<52> - 5배 ("5배"란 용매 5 ml 중 디알켄 1 g의 의미함) 내지 50배 (용매 50 ml 중 디알켄 1 g), 바람직하게는 5 내지 20배, 특히 바람직하게는 10배의 농도로,

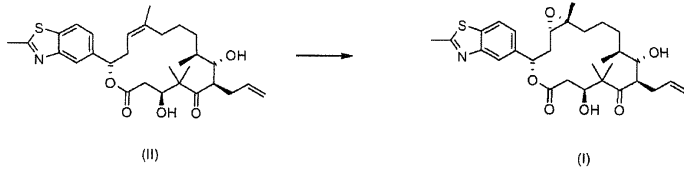
<53> - 6 내지 36 mol%, 바람직하게는 10 내지 25 mol%, 특히 바람직하게는 18 mol%의 치환된 피리딘, 바람직하게는 전자-부족 치환된 피리딘, 특히 바람직하게는 4-CN-피리딘을 사용하고,

<54> - 1 내지 7 mol%, 바람직하게는 1 내지 5 mol%, 특히 바람직하게는 3 mol%의 메틸트리옥소레늄을 사용하고,

<55> - 2 내지 5 당량, 바람직하게는 3 내지 4 당량, 특히 바람직하게는 3 당량의 10 내지 60%, 바람직하게는 30 내

지 35% 농도 과산화수소 수용액을 사용하고,

- <56> - -60°C 내지 -20°C , 바람직하게는 -55°C 내지 -35°C , 특히 바람직하게는 -50°C 의 반응 온도에서,
- <57> - 20 내지 120시간, 바람직하게는 40 내지 100시간, 특히 바람직하게는 50 내지 90시간의 반응 시간으로
- <58> 반응시켜 수득된다.



- <59>
- <60> 본 발명의 한 실시양태는 처음에 언급된 모든 조건을 함께 조합하는 경우의 상기 기재된 방법을 나타낸다:
- <61> - 용매로서 염소화 탄화수소 또는 이와 저비점 알칸 또는 톨루엔 또는 트리플루오로톨루엔의 혼합물,
- <62> - 디알켄 1 g/5 ml 내지 50 ml의 농도,
- <63> - 6 내지 36 mol%의 치환된 피리딘,
- <64> - 1 내지 7 mol% 메틸트리옥소레늄, 및
- <65> - 2 내지 5 당량의 10 내지 60% 농도 과산화수소 수용액.
- <66> 다른 실시양태는 하기 조건을 함께 조합하는 방법에 관한 것이다:
- <67> - 용매로서 염소화 탄화수소 또는 이와 저비점 알칸 또는 톨루엔 또는 트리플루오로톨루엔의 혼합물,
- <68> - 디알켄 1 g/5 ml 내지 50 ml의 농도,
- <69> - 6 내지 36 mol%의 치환된 피리딘,
- <70> - 1 내지 7 mol% 메틸트리옥소레늄,
- <71> - 2 내지 5 당량의 10 내지 60% 농도 과산화수소 수용액,
- <72> - -60°C 내지 -20°C 의 반응 온도, 및
- <73> - 20 내지 120시간의 반응 시간.
- <74> 본 발명의 한 측면은 하기 바람직한 조건을 함께 조합하는 경우의 상기 기재된 방법을 나타낸다:
- <75> - 용매로서 디클로로메탄 또는 이와 저비점 알칸, 트리플루오로톨루엔 또는 톨루엔의 혼합물,
- <76> - 디알켄 1 g/5 ml 내지 20 ml의 농도,
- <77> - 10 내지 25 mol%의 전자-부족 치환된 피리딘,
- <78> - 1 내지 5% 메틸트리옥소레늄, 및
- <79> - 3 내지 4 당량의 30 내지 35% 농도 과산화수소 수용액.
- <80> 본 발명의 다른 실시양태는 바람직한 모든 조건을 함께 조합하는 경우의 상기 기재된 방법을 나타낸다:
- <81> - 용매로서 디클로로메탄 또는 이와 저비점 알칸, 트리플루오로톨루엔 또는 톨루엔의 혼합물,
- <82> - 디알켄 1 g/5 ml 내지 20 ml의 농도,
- <83> - 10 내지 25 mol%의 전자-부족 치환된 피리딘,
- <84> - 1 내지 5% 메틸트리옥소레늄,
- <85> - 3 내지 4 당량의 30 내지 35% 농도 과산화수소 수용액
- <86> - -55°C 내지 -35°C 의 반응 온도, 및
- <87> - 40 내지 100시간의 반응 시간.

<88> 본 발명의 다른 실시양태는 특히 바람직한 모든 조건을 함께 조합하는 경우의 상기 기재된 방법을 나타내며, 이때 특히 바람직한 범위는 바람직한 범위를 조합한 것을 나타낸 것이다:

<89> - 용매로서 디클로로메탄 또는 이와 저비점 알칸, 트리플루오로톨루엔 또는 톨루엔의 혼합물,

<90> - 디알켄 1 g/10 ml의 농도,

<91> - 18 mol%의 4-CN-피리딘,

<92> - 3 mol% 메틸트리옥소레늄,

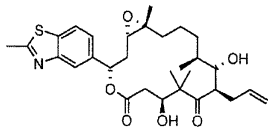
<93> - 3 당량의 30 내지 35% 농도 과산화수소 수용액

<94> - -50℃의 반응 온도, 및

<95> - 50 내지 90시간의 반응 시간.

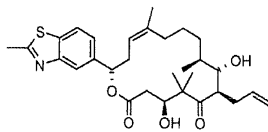
<96> 본 발명의 특정 실시양태는 화학식 II의 디알켄을 용매로서의 디클로로메탄 중에서 용매 10 ml 중 디알켄 1 g의 농도로 18 mol% 4-CN-피리딘, 3% 메틸트리옥소레늄 및 3 당량의 10 내지 60% 농도 과산화수소 수용액을 사용하여 -60℃ 내지 -20℃의 반응 온도에서 50 내지 90시간의 반응 시간으로 반응시키는 경우의 화학식 I의 화합물의 제조 방법이다.

<97> <화학식 I>



<98>

<99> <화학식 II>



<100>

<101> 특히 바람직한 실시양태에서, 방법은 정확하게 실시예 1의 조건하에서 수행된다.

<102> 본 발명의 한 실시양태는 반응 온도가 -60℃ 내지 -20℃인 상기 기재된 바와 같은 방법 중 한 방법이다.

<103> 본 발명의 한 실시양태에서, 반응은 -55℃ 내지 -35℃의 온도에서 일어난다.

<104> 다른 실시양태는 반응 시간이 20 내지 120시간인 청구항 1에 기재된 바와 같은 방법이다.

<105> 본 발명의 한 실시양태에서, 반응 시간은 40 내지 80시간이다.

<106> 본 발명의 한 실시양태에서, 메틸트리옥소레늄의 양은 디알켄을 기준으로 1 내지 5 mol%이다.

<107> 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물의 농도가 용매 5 ml 중 1 g 내지 용매 50 ml 중 1 g인 상기 기재된 바와 같은 방법이다.

<108> 다른 실시양태는 디알켄이 용매 5 ml 중 1 g 내지 용매 20 ml 중 1 g의 농도로 존재하는 상기 기재된 바와 같은 방법이다.

<109> 디클로로메탄 대신에 다른 용매, 예컨대 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 및 이와 펜탄, 헥산, 헵탄, 시클로헥산 또는 다른 저비점 알칸의 다양한 비의 혼합물, 및 방향족 용매 (아릴알칸), 예컨대 톨루엔, 트리플루오로톨루엔을 사용하는 것이 가능하다. 또한, 상기 언급된 알칸 및 아릴알칸과 혼합된 디클로로메탄을 사용하는 것도 가능하다.

<110> 저비점 알칸은 비점이 약 35℃ 내지 100℃인 직쇄 및 분지형 알칸 및 시클로알칸을 의미한다.

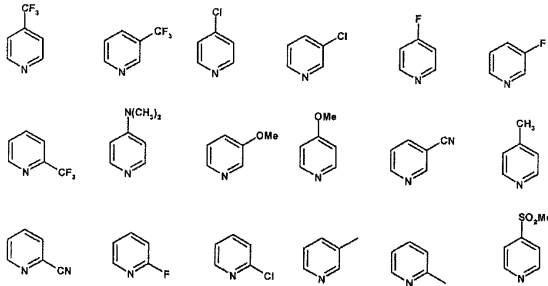
<111> 본 발명의 한 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 및 이와 펜탄, 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 톨루엔 또는 트리플루오로톨루엔의 혼합물, 및 톨루엔 또는 트리플루오로톨루엔 그 자체로 이루어

진 균으로부터 선택된다.

<112> 본 발명의 한 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄과 펜탄, 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 톨루엔 또는 트리플루오로 톨루엔의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택된다.

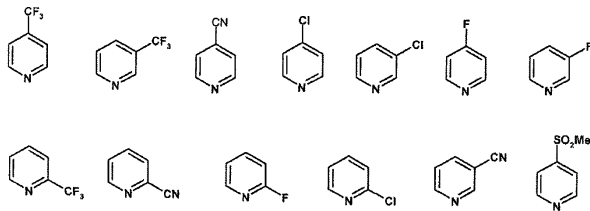
<113> 본 발명의 다른 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄 및 디클로로메탄과 펜탄, 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 톨루엔 또는 트리플루오로 톨루엔의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택된다.

<114> 4-시아노피리딘 이외에, 다른 피리딘 촉매로서 예를 들어



<115>

<116> 바람직하게는



<117>

<118> 를 사용하는 것도 가능하다.

<119> 다른 실시양태에서, CN, Br, Cl, F, CF₃, SO₂(C₁-C₄)알킬, SO₂NH₂, SO₂N[(C₁-C₄)알킬]₂, COOH, COO(C₁-C₄)알킬에 의해 치환된 2- 또는 4-치환 전자-부족 피리딘 유도체, 특히 CN, Cl, F, SO₂CH₃, COOH, COO(C₁-C₄)알킬에 의해 치환된 피리딘이 사용된다.

<120> 바람직한 실시양태에서, CN, Br, Cl, F, CF₃, SO₂(C₁-C₄)알킬, SO₂NH₂, SO₂N[(C₁-C₄)알킬]₂, COOH, COO(C₁-C₄)알킬에 의해 치환된 4-치환 전자-부족 피리딘 유도체, 특히 CN, Cl, F, SO₂CH₃, COOH, COO(C₁-C₄)알킬에 의해 치환된 피리딘이 사용된다.

<121> 2- 및 4-CN-피리딘이 특히 바람직하고, 4-CN-피리딘이 매우 특히 바람직하다.

<122> 용어 C₁-C₄-알킬은 직쇄 또는 분지형, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필을 의미한다.

<123> 본 발명의 한 실시양태에서, 치환된 피리딘의 양은 디알켄을 기준으로 10 내지 20 mol%이다.

<124> 본 발명의 한 실시양태에서, 30 내지 35% 농도 과산화수소 수용액이 사용된다.

<125> 본 발명의 한 실시양태에서, 디알켄을 기준으로 3 내지 4 당량의 과산화수소가 사용된다.

<126> 일부 경우에서 과산화수소를 우레아-과산화수소 착체 (UHP)로 대체하는 것이 유리하다고 입증되었다 (문헌 [Lit. Angew. Chemie 1991, 103, 1706] 및 [Angew. Chemie, 1996, 108, 578] 참조).

<127> 따라서, 본 발명의 한 실시양태는 UHP가 에폭시화제로서 사용되는, 청구항 1에 정의된 바와 같은 방법에 관한 것이다.

<128> 후처리용으로, 당업자에게 공지된 환원제, 예를 들어 티오황산나트륨, 아황산나트륨, 비타민 C 등을 사용하여 초과량의 과산화수소를 제거하고, 이어서 물 및 물 중 예를 들어 KHSO₄, H₂SO₄, HCl, 인산, 메탄술폰산, TFA, 시트르산의 산성 수용액 (피리딘 촉매의 추출 제거용)으로 세척한다. NaCl 포화 수용액을 이용한 최종 세척이 가능하며, 적절한 경우 이어서 황산마그네슘 또는 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 용매를 진공하에서 증류에

의해 제거한다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 최종적으로 화학식 I의 화합물을 결정화에 의해 정제하고, 단리한다. 그러나, 단층의 실리카겔을 통해 여과 (피리딘 촉매의 제거)한 다음, 바로 결정화할 수도 있다. 달성된 수율은 80 내지 90%이다.

- <129> 놀랍게도 크로마토그래피 정제를 수행하지 않고, 조 생성물을 바로 최종 결정화에 사용하는 것이 가능하다.
- <130> 따라서, 본 발명은 또한 후처리 후 바로 결정화가 이어지는 청구항 1에 기재된 바와 같은 방법에 관한 것이다.
- <131> 상기 기재된 방식으로 수득된 조 생성물은 이미 매우 높은 순도를 갖는다. 수행된 반응은 매우 높은 선택성이 주목할 만하다. -50°C 의 반응 온도의 경우 57:1 (α/β) 이하의 선택성을 수득하는 것이 가능하였다 (실시예 1 참조). 이중 결합에 대한 엑소 공격으로부터의 부산물 형성은 사실상 더이상 관찰되지 않는다 (이러한 유형의 불순물 총량: 조 생성물 중 0.1% 미만).
- <132> 이러한 방식으로 제조된 화학식 I의 화합물의 레늄 함량은 $\ll 7$ ppm (LOD*:7 ppm) (* 검출 수준; 방법: ICP-OES)이다. 7 ppm 미만 양의 검출성은 측정에 얼마나 많은 양의 에포틸론 유도체가 이용가능한지에 달려있다. 보다 많은 양의 에포틸론 유도체는 7 ppm 미만 함량의 레늄이 검출가능한 경우가 많음을 의미한다.
- <133> 지각에서 레늄의 존재는 러더포드(Rutherford) 온라인 2006에 따라 0.0004 ppm이다.
- <134> 본 발명의 방법의 최종 생성물이 여전히 레늄을 함유할 수 있기 때문에, 본 발명의 다른 측면은 또한 여전히 레늄을 함유하는 본 발명의 방법의 생성물이다.
- <135> 본 발명의 한 측면은 0.0004 ppm 보다 많은 레늄을 함유하는 화학식 I의 생성물이다.
- <136> 한 실시양태에서, 최종 생성물은 0.0004 ppm 초과 7 ppm의 레늄을 함유한다.
- <137> 다른 실시양태에서, 최종 생성물은 0.0004 ppm 초과 1 ppm의 레늄을 함유한다.
- <138> 본 발명의 한 측면은 0.01 ppm 내지 30 ppm 범위의 레늄을 함유하는 화학식 I의 생성물이다.
- <139> 본 발명의 다른 측면은 0.1 ppm 내지 30 ppm 범위의 레늄을 함유하는 화학식 I의 생성물이다.
- <140> 한 실시양태에서, 반응 생성물은 1 ppm 내지 30 ppm 이하의 레늄을 함유한다.
- <141> 다른 실시양태에서, 최종 생성물은 7 ppm 이상 30 ppm의 레늄을 함유한다.
- <142> 다른 실시양태에서, 최종 생성물은 0.01 ppm 내지 7 ppm의 레늄을 함유한다.
- <143> 다른 실시양태에서, 최종 생성물은 0.01 ppm 내지 1 ppm의 레늄을 함유한다.
- <144> 일부 경우에서 크로마토그래피에 의해 정제된 비교적 순수한 디알켄 II 대신 이러한 화합물 II의 조 생성물을 바로 에폭시화에 사용하는 것이 유리하다고 입증되었으며, 이에 따라 예상치 못한 방식으로 총 두 단계의 전체 수율을 증가시킬 수 있다.
- <145> 신규 방법은 화학식 I의 화합물을 높은 부분입체선택성 및 고수율 및 고순도로 제조하도록 한다. 방법은 실시하기에 간단하며, 수 kg 범위의 규모 확대를 가능하게 한다. 종래 기술에 기재된 방법에 비해, 엑소 이중 결합에 대한 공격을 통해 가치있는 물질이 손실되지 않는다는 대단한 이점을 갖는다. 따라서, 이 방법은 매우 실행가능하며 경제적으로 가치있는 방법으로서 분류된다.

실시예

<146> 하기 실시예는 이에 제한하고자 하는 의도 없이 본 발명의 주제를 보다 상세하게 예시하도록 돕는다.

실시예 1

<148> 화학식 II의 디알켄 (WO 00/66589호에 따라 제조됨) 1.000 kg, 메틸트리옥소레늄 14.17 g (3 mol%) 및 4-시아노피리딘 35.5 g (18 mol%)을 디클로로메탄 10 리터에 용해시킨 다음, -50°C 로 냉각시켰다. 30% 농도 과산화수소 수용액 (3 당량) 579 ml를 첨가하고, 혼합물을 -50°C 에서 약 70시간 동안 교반하였다. 반응에 이어서 후반부에 HPLC를 수행하였다. 전구체 (화학식 II의 화합물)가 1% 미만일 때, 20% 농도 티오황산나트륨 수용액 580 ml를 첨가하여 반응을 켜쳤다. 이어서, 티오황산염 용액 추가 7000 ml를 첨가하고, $+10^{\circ}\text{C}$ 로 가온하였다. 혼합물을 $+10^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하고, 유기상을 분리 제거하고, 수성상을 디클로로메탄 5000 ml로 다시 추출하였다. 합한 유기상을 염화나트륨 포화 수용액 5000 ml로 세척하였다. 유기상을 진공하에서 농축시켰

다. 잔류물을 실리카겔층을 통해 여과하였다 (이동상: 디클로로메탄/에틸 아세테이트 구배).

- <149> 수율: 877 g (이론치의 85%, $\alpha/\beta = 57:1$)의 화학식 I의 화합물.
- <150> 헥산/톨루엔으로부터 재결정화하여 824.3 g (II를 기준으로 이론치의 80%)의 무색 결정을 얻었다.
- <151> HPLC 순도 (100% 방법): 100%, 0.05% 초과 불순물은 검출되지 않았다. β 이성질체는 완전히 제거되었다.
- <152> 레늄 함량: $\ll 7$ ppm (LOD: 7 ppm).
- <153> 원소 분석:
- <154> 계산치 C 66.27% H 7.60% N 2.58% S 5.90%
- <155> 실측치 C 66.19% H 7.71% N 2.54% S 5.85%.
- <156> 회전:
- <157> [알파]_D²⁰: -73.2° ($c = 0.514$, CHCl_3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) 델타 = 0.98 (3H), 1.02 (3H), 1.23 (3H), 1.25-1.78 (7H), 1.31 (3H), 2.15-2.31 (3H), 2.44-2.68 (4H), 2.84 (3H), 2.91 (1H), 3.60 (1H), 3.70 (1H), 4.20 (1H), 4.40 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.73 (1H), 6.19 (1H), 7.36 (1H), 7.82 (1H), 7.94 (1H) ppm.

¹³C NMR (300 MHz, CDCl_3) 델타 = 219.7 (s, C-9), 170.5 (s, C-5), 168.2 (s, C-아릴), 153.5 (s, C-아릴), 137.2 (s, C-아릴), 135.8 (d, = CH-알릴), 135.3 (s, C-아릴), 122.7 (d, C-아릴), 121.7 (d, C-아릴), 119.7 (d, C-아릴), 117.1 (t, = CH₂-알릴), 77.0 (d, C-11), 74.3 (d, C-3), 74.3 (d, C-7), 60.9 (s, C-16), 60.0 (d, C-1), 52.2 (s, C-8), 51.3 (d, C-10), 38.6 (t, C-6), 34.8 (d, C-12), 34.3 (t, C-2), 34.1 (t, CH₂-알릴), 31.3 (t, C-15), 29.6 (t, C-13), 22.5 (q, C-8 상의 CH₃), 22.1 (t, C-14), 22.1 (q, C-16 상의 CH₃), 20.2 (q, CH₃-아릴), 19.2 (q, C-8 상의 CH₃), 17.9 (q, C-12 상의 CH₃) ppm.

<159>