



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월27일

(11) 등록번호 10-1506297

(24) 등록일자 2015년03월20일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 265/32</i> (2006.01) <i>B01J 23/46</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-0069326</p> <p>(22) 출원일자 2013년06월17일 심사청구일자 2013년06월17일</p> <p>(65) 공개번호 10-2014-0146500</p> <p>(43) 공개일자 2014년12월26일</p> <p>(56) 선행기술조사문헌 J. Org. Chem., 2013, 78, pages 8396-8404</p>	<p>(73) 특허권자 한국화학연구원 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)</p> <p>(72) 발명자 손세미 충청북도 옥천군 옥천읍 대학3길 7, 301호 이현규 대전광역시 유성구 어은로 57, 130-703 (어은동, 한빛아파트)</p> <p>(74) 대리인 특허법인 플러스</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 2-치환된 몰포린 입체 이성질체의 선택적 제조방법

(57) 요약

본 발명은 높은 광학 순도를 갖는 2-(hydroxy-methyl-phenyl) morpholin-3-one 유도체를 간편하고 효율적으로 합성할 수 있는 신규한 제조방법에 관한 것으로, 본 발명은 2-acyl morpholin-3-one 유도체 화합물을 키랄 유기 루테늄촉매 및 수소 공여체를 사용하여 비대칭 환원을 시킴으로서 높은 광학활성을 갖는 2-(hydroxy-methyl-phenyl) morpholin-3-one 입체이성질체 화합물 유도체를 선택적으로 제조하는 방법을 제공한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1203-E0
 부처명 산업기술연구회
 연구관리전문기관 산업기술연구회
 연구사업명 기관고유사업
 연구과제명 DKR에 의한 생리활성 키랄화합물 라이버러리 합성
 기여율 1/2
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 SI-1305
 부처명 기획예산처
 연구관리전문기관 산업기술연구회
 연구사업명 정부출연 일반사업
 연구과제명 고수준 신약소재 확보를 통한 화합물은행 고도화 사업
 기여율 1/2
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

특허청구의 범위

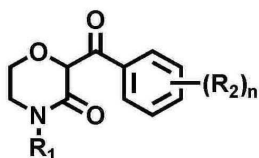
청구항 1

화학식 1의 키랄 유기금속촉매 존재하에 화학식 2와 수소공여체를 반응시켜 입체 이성질체 화학식 3의 선택적 제조방법.

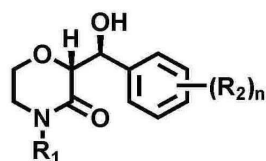
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 1에서,

R은 CF₃, NR₄R₅, 또는 (C₆-C₂₀)아릴이며, 상기 아릴은 할로젠, 및 (C₁-C₁₀)알킬로부터 선택되는 하나이상의 치환기로 더 치환될 수 있으며, R₄ 및 R₅는 서로 독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬로부터 선택될 수 있으며;

L은 페닐기, 1-메틸-4-이소프로필페닐기, 1,3,5-트리메틸페닐기, 헥사메틸페닐기중에서 선택되는 하나이며;

X는 루테튬(II)이며;

상기 화학식 2 또는 3에서,

R₁은 (C₁-C₁₀)알킬, (C₆-C₂₀)아릴, 및 (C₆-C₂₀)아르(C₁-C₁₀)알킬로부터 선택되며;

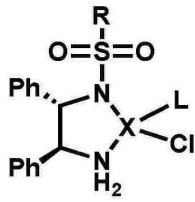
R₂는 할로젠, (C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)할로알킬, -OCF₃, 및 (C₁-C₁₀)알콕시로부터 선택되며;

n은 0 내지 1의 정수이다.]

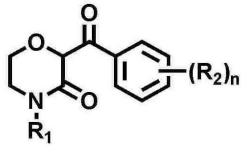
청구항 2

화학식 4의 키랄 유기금속촉매 존재하에 화학식 2와 수소공여체를 반응시켜 입체 이성질체 화학식 5의 선택적 제조방법.

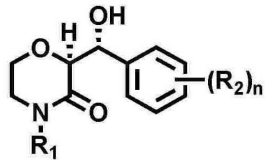
[화학식 4]



[화학식 2]



[화학식 5]



상기 화학식 2, 4 및 5에서,

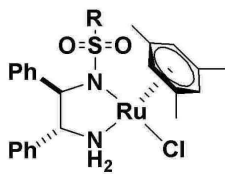
R, R₁, R₂, n, X 및 L은 청구항 1과 동일한 정의를 따른다.

청구항 3

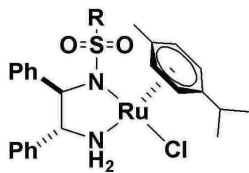
제 1항에 있어서,

화학식 1의 키랄유기금속촉매는 하기 화학식 1a 내지 1d로부터 선택되는 것을 특징으로 하여 입체 이성질체 화학식 3의 선택적 제조방법.

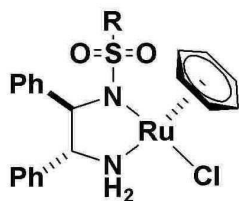
[화학식 1a]



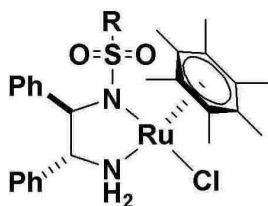
[화학식 1b]



[화학식 1c]



[화학식 1d]



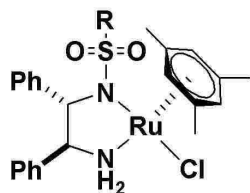
상기 화학식 1a 내지 1d에서 R은 CF₃, NR₄R₅, 또는 (C₆-C₂₀)아릴이며, 상기 아릴은 할로젠, 및 (C₁-C₁₀)알킬기로부터 선택되는 하나이상의 치환기로 더 치환될 수 있으며, 상기 R₄ 및 R₅ 는 서로 독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬로 선택되어진다.

청구항 4

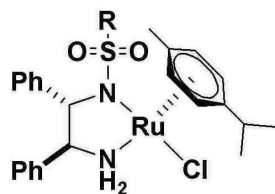
제 2항에 있어서,

화학식 4의 키랄유기금속촉매는 하기 화학식 4a 내지 4d로부터 선택되는 것을 특징으로 하여 입체 이성질체 화학식 5의 선택적 제조방법.

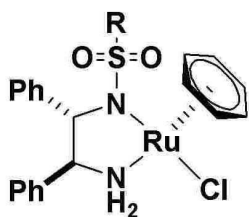
[화학식 4a]



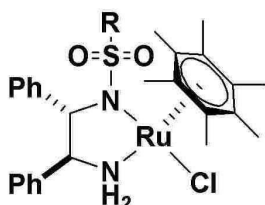
[화학식 4b]



[화학식 4c]



[화학식 4d]



상기 화학식 4a 내지 4d에서 R은 CF₃, NR₄R₅, 또는 (C6-C20)아릴이며, 상기 아릴은 할로겐, 및 (C1-C10)알킬기로 부터 선택되는 하나이상의 치환기로 더 치환될 수 있으며, 상기 R₄ 및 R₅ 는 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬로 선택되어진다.

청구항 5

제 1항 또는 2 항에 있어서,

R₁은 (C1-C5)알킬, (C6-C20)아릴, 또는 (C6-C20)아르(C1-C10)알킬이며, R₂는 (C1-C5)알킬, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 할로겐인 것을 특징으로 하여 화학식 3 또는 화학식 5로 표시되는 입체 이성질체의 선택적 제조방법.

청구항 6

제 1항 또는 2항에 있어서,

상기 키랄유기금속 촉매는 화학식 2로 표시되는 화합물 1몰을 기준으로 0.00001 내지 0.5몰을 사용하는 것을 특징으로 하여 화학식 3 또는 화학식 5로 표시되는 입체 이성질체의 선택적 제조방법.

청구항 7

제 1항 또는 2항에 있어서,

수소공여체는 포름산, 포름산의 금속염, 포름산의 암모늄염, 및 포름산과 아민의 혼합물중에서 선택되는 것을 사용하는 것을 특징으로 하여 화학식 3 또는 화학식 5로 표시되는 입체 이성질체의 선택적 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 아민은 NR₁₁R₁₂R₁₃ 이며,

R₁₁, R₁₂ 및 R₁₃은 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬인 것을 특징으로 하여 화학식 3 또는 화학식 5로 표시되는 입체 이성질체의 선택적 제조방법.

명세서

기술분야

본 발명은 높은 광학 순도를 갖는 2-치환된 몰포린 유도체를 키랄 유기금속 촉매와 수소공여체를 사용하여 간편

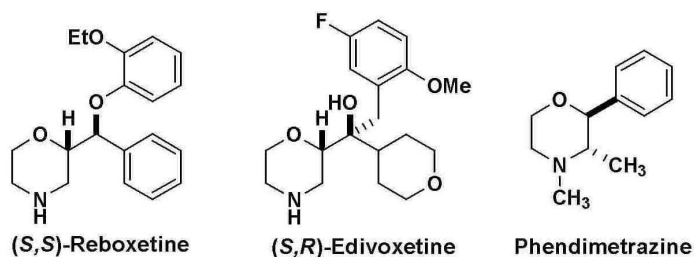
[0001]

하고 효율적으로 합성할 수 있는 신규한 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 키랄 몰포린 구조 화합물은 다양한 생리활성을 가지는 천연물에서 자주 발견되고 있고, 현재 개발중이거나 시판되고 있는 의약품에서도 키랄 몰포린 구조 화합물이 많이 존재한다. 동일한 분자식을 가진 몰포린 화합물이라도 3차원 입체구조에 따라 약효가 매우 다르게 나타나는 경우가 많다. 그러므로 키랄 몰포린 화합물을 입체선택적으로 합성하는 것은 의약합성 및 유기합성에서 대단히 중요하다.

[0003] [그림 1]. 키랄 몰포린 구조를 갖는 의약품의 예시



[0004] 그러나 키랄 몰포린 화합물의 중요성에도 불구하고 키랄 몰포린 화합물을 손쉽게 합성하는 방법은 많이 보고되고 있지 않다. 일반적으로 키랄 몰포린 화합물은 천연에 존재하는 키랄 아미노-알콜 화합물이나 아미노산 화합물로부터 합성되는 경우가 많으나 천연에 존재하는 키랄 아미노-알콜 화합물이나 아미노산 화합물은 가격이 상당히 고가일 뿐만 아니라 그 수가 제한되어 있으며, 천연에 존재하지 않는 키랄 아미노-알콜 화합물이나 아미노산 화합물은 다른 방법을 통하여 다시 합성하여 사용해야하는 단점이 있다 (Synthesis, 2004, 641-662).

[0006] 항우울증 치료제로 현재 전세계 60여개국에서 판매되고 있는 레보세틴(Reboxetine, 그림 1)은 키랄 몰포린 구조를 가지는 대표적 의약품으로 4가지 형태의 입체이성질체로 존재할 수 있다. 최근 연구결과 레보세틴은 네가지 입체 이성질체 중에서 (S,S)-Reboxetine이 가장 약효가 높다고 보고되었다. 그러나 입체선택적으로 (S,S)-Reboxetine 만을 효과적으로 합성하는 방법의 어려움 때문에 현재는 (R,R)- 과 (S,S)-Reboxetine 의 거울상이성질체 혼합물로 판매되고 있다. 또한 (S,S)-Reboxetine은 현재 신경병증 통증 (neuropathic pain) 및 섬유근육통 (fibromyalgia) 치료제로 개발되기 위한 임상연구중에 있다. 그러므로 키랄 몰포린 화합물인 Reboxetine을 입체선택적으로 합성하는 것이 매우 중요하다 (Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 346.; Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 354).

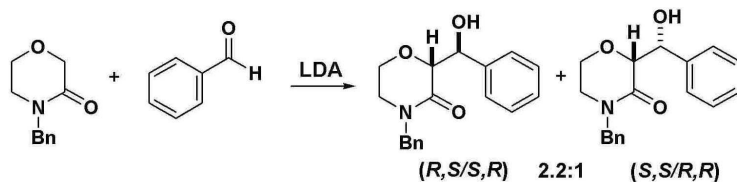
[0007] 초기에는 라세미 혼합물의 Reboxetine을 합성한 후에 (+)-mandelic acid 을 키랄 보조제로 사용하여 선택적 결정화를 통한 키랄 분리법을 사용하여 (S,S)-Reboxetine을 취득하였다. 그러나 이 방법은 다량의 키랄 보조제를 사용하여야 하고 최대 수율이 50%를 넘지 않으며 사용되지 않는 (R,R)-Reboxetine은 폐기해야하는 단점이 있다.

[0008] (S)-3-amino-1,2-propanediol로부터 (S,S)-Reboxetine을 입체선택적으로 합성하는 방법이 보고된 바가 있다. 그러나 이 방법은 고가의 키랄 출발물질을 다량 사용하여야 하며 중간체인 키랄 몰포린 부분입체이성질체 (60:19)를 크로마토그래피로 분리하여야 하는 단점이 있다 (Org. Lett., 2005, 7, 937).

[0009] (S,S)-Reboxetine을 공업적으로 대량생산하기위한 공정으로 cinnamyl alcohol의 Sharpless asymmetric epoxidation 반응으로 얻어진 키랄 에폭시드를 사용하는 방법이 보고된 바가 있다. 그러나 이방법도 중간에 생성된 키랄 다이올을 선택적으로 반응에 이용하기 위한 공정에 복잡한 protection-deprotection 반응을 거쳐야 하므로 반응공정이 길어지며 폐기부산물이 많이 발생하는 단점이 있다 (Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 354.; Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1305).

[0010] N-Benzyl-morpholin-3-one 화합물과 benzaldehyde를 염기 존재하에 반응하여 얻어진 몰포린 알콜 중간체로부터 (S,S)-Reboxetine을 합성하는 방법이 보고되었다 [반응식 1]. 그러나 이방법은 핵심 중간체인 몰포린 알콜이 라세미 혼합물로 얻어지므로 키랄 크로마토그래피를 이용하여 각각의 입체 이성질체를 분리하여야 하며 사용되지 않는 입체 이성질체는 폐기 되어야 하는 단점이 있다.

[0011] [반응식 1]



[0012]

[0013] 따라서 (S,S)-Reboxetine 또는 이에 필요한 키랄 몰포린 알콜 중간체 화합물을 간단하고 효과적으로 합성할 수 있는 입체선택적 제조방법이 여전히 요구되고 있는 실정이다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0014] (비특허문헌 0001) Synthesis, 2004, 641
- (비특허문헌 0002) Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 346
- (비특허문헌 0003) Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 354
- (비특허문헌 0004) Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1305

발명의 내용

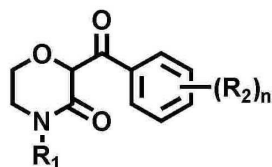
해결하려는 과제

[0015] 본 발명은 입체 이성질체적으로 순수한 2-치환된 몰포린 알콜 화합물 유도체를 효율적으로 제조하는 방법을 제공하는 것으로 보다 상세하게는 키랄유기금속촉매를 사용하여 입체 이성질체적으로 순수한 2-(hydroxy-methyl-phenyl)-morpholin-3-one 유도체를 보다 효율적으로 간단하게 제조하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

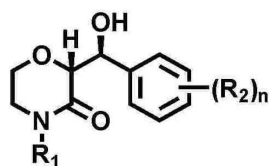
[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는 하기 화학식 2의 2-acyl morpholin-3-one 화합물 유도체를 키랄 유기금속촉매 및 수소 공여체를 사용하여 비대칭 환원과 동시에 동적 속도론적 광학분할 (dynamic kinetic resolution) 을 통하여 높은 광학활성을 갖는 하기 화학식 3 또는 5로 표시되는 키랄 몰포린 입체이성질체 화합물을 선택적으로 제조하는 방법을 제공한다.

[0017] [화학식 2]



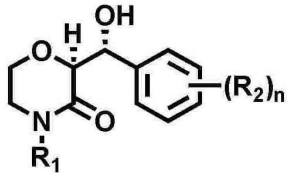
[0018]

[0019] [화학식 3]



[0020]

[0021] [화학식 5]



[0022]

[0023] 상기 화학식 2,3 및 5에서,

[0024] R₁은 수소, (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴, CO₂R₆, COR₇ 및 (C6-C20)아르(C1-C10)알킬로부터 선택되며, 상기 아릴 및 아르알킬은 (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시로 더 치환될 수 있으며, R₆ 및 R₇ 은 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴 및 (C6-C20)아르(C1-C10)알킬로부터 선택되며;

[0025] R₂는 할로겐, 니트로기, 시아노기, (C1-C10)알킬, (C1-C10)할로알킬, -OCF₃, (C1-C10)알콕시 및 (C6-C20)아릴로부터 선택되며;

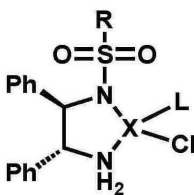
[0026] n은 0 내지 5의 정수이다.

[0027] 본 발명에 기재된 「알킬」, 「알콕시」 및 그 외 「알킬」부분을 포함하는치환체는 직쇄 또는 분쇄 형태를 모두 포함한다. 또한 본 발명에 기재된 「아릴」은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 본 발명에 기재된 「헤테로아릴」은 방향족 고리 골격 원자로서 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 방향족 고리 골격 원자가 탄소인 아릴 그룹을 의미하는 것으로, 5 내지 6원 단환 헤테로아릴, 및 하나 이상의 벤젠환과 축합된 다환식 헤테로아릴이며, 부분적으로 포화될 수도 있다.

[0028] 보다 더 구체적으로 화학식 2, 3 및 5의 R₁은 (C1-C5)알킬, (C6-C20)아릴, CO₂R₆, COR₇ 및 (C6-C20)아르(C1-C10)알킬로부터 선택되며, 상기 아릴 또는 아르알킬은 (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시로 더 치환될 수 있으며, R₆ 및 R₇ 은 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴 및 (C6-C20)아르(C1-C10)알킬로부터 선택될 수 있으며, R₂는 (C1-C5)알킬, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로겐, 시아노기 또는 나이트로기 인 것을 특징으로 하여 화학식 3 또는 화학식 5로 표시되는 입체 이성질체의 선택적 제조방법일 수 있다.

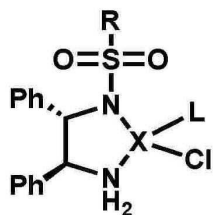
[0029] 또한 본 발명은 화학식 1 또는 4로 표시되는 키랄유기금속촉매를 사용한 입체 이성질체의 선택적 제조방법을 제공한다.

[0030] [화학식 1]



[0031]

[0032] [화학식 4]



[0033]

[0034] 상기 화학식 1 또는 4에서,

[0035] R은 (C1-C10)알킬, (C1-C10)알콕시, (C1-C10)할로알킬, NR₄R₅, (C6-C20)아릴 및 (C3-C20)헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 아릴 및 헤테로 아릴은 서로 독립적으로 할로젠, (C1-C10)알킬기, (C1-C10)알콕시 및 (C6-C20)아릴로부터 선택되는 하나이상의 치환기로 더 치환될 수 있으며, R₄ 및 R₅는 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬로 선택될 수 있으며;

[0036] L은 사이크로펜타다이엔일기, 펜타메틸사이크로펜타다이엔일기, 페닐기, 1-메틸-4-이소프로필페닐기, 1,3,5-트리메틸페닐기, 헥사메틸페닐기중에서 선택되는 하나이며;

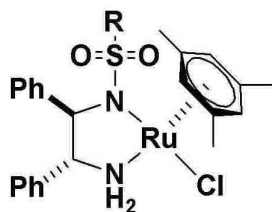
[0037] X는 로듐(III), 이리듐(III) 또는 루테튬(II)일 수 있다.

[0038] 보다 더 구체적으로 R은 CF₃, (C6-C20)아릴 또는 NR₄R₅일 수 있으며, 상기 아릴은 할로젠 또는 (C1-C10)알킬기로 선택되는 하나이상의 치환기로 더 치환될 수 있으며, R₄ 및 R₅는 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬로 선택될 수 있으며, X는 루테튬(II)일 수 있다.

[0039] 본 발명의 실시예에 따른 키랄 유기금속촉매 화학식 1 또는 화학식 4의 X가 루테튬(II)일 경우, 높은 입체 화학적 순도(ee, dr)로 2-(hydroxy-methyl-phenyl) morpholin-3-one 입체이성질체 화합물 유도체를 수득할 수 있다.

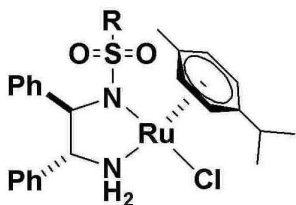
[0040] 본 발명의 화학식 3의 입체 이성질체를 제조하기 위한 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 1a 내지 1d에서 선택되는 하나일 수 있다.

[0041] [화학식 1a]



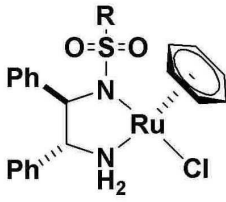
[0042]

[0043] [화학식 1b]



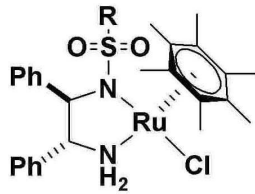
[0044]

[0045] [화학식 1c]



[0046]

[0047] [화학식 1d]



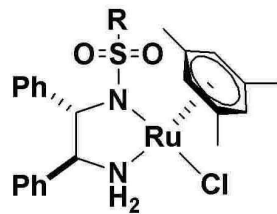
[0048]

[0049] 상기 화학식 1a 내지 1d에서,

[0050] R 은 CF₃, (C6-C20)아릴 또는 NR₄R₅ 일 수 있으며, 상기 아릴은 할로젠 또는 (C1-C10)알킬기로 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있으며, R₄ 및 R₅ 는 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬로 선택될 수 있다.

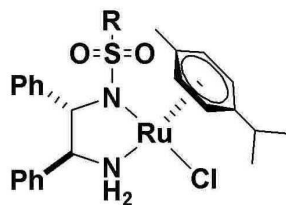
[0051] 본 발명의 화학식 5의 입체 이성질체를 제조하기 위한 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 4a 내지 4d에서 선택되는 하나 일 수 있다.

[0052] [화학식 4a]



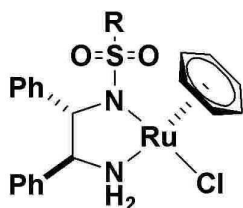
[0053]

[0054] [화학식 4b]



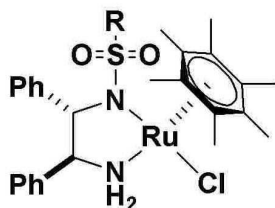
[0055]

[0056] [화학식 4c]



[0057]

[0058] [화학식 4d]



[0059]

[0060] 상기 화학식 4a 내지 4d에서,

[0061] R 은 CF₃, (C6-C20)아릴 또는 NR₄R₅ 일 수 있으며, 상기 아릴은 할로젠 또는 (C1-C10)알킬기로 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있으며, R₄ 및 R₅ 는 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬기로 선택될 수 있다.

[0062] 상기 키랄 유기 금속촉매의 구조식은 모두 공지된 물질로서 통상의 방법에 의해 제조하거나 구매하여 사용할 수 있다 {**1a**, **4a**: J. Am. Chem. Soc., **1996**, *118*, 2251.; **1b**, **4b**: Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1997**, *36*, 285.; **1c**, **1d**, **4c**, **4d**: Org. Lett., **1999**, *1*, 1119.}.

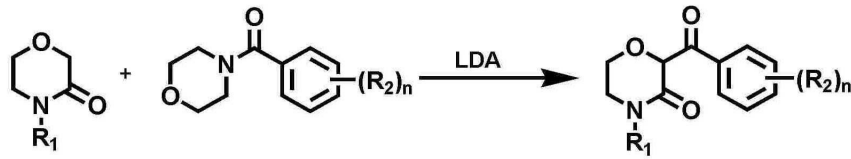
[0063] 구체적인 예로서 루테튬촉매 **4a** 는 (η⁶-mesitylene)루테튬(II) 디클로라이드 이량체 [RuCl₂(η⁶-mesitylene)]₂, 광학활성을 갖는 (1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민(TsDPEN) 및 트리에틸아민을 이소프로판올 (i-PrOH) 용매에서 반응하여 얻어진 반응물을 물로 세척한 후 재결정하여 64%의 수율로 제조하는 방법이 공지되어 있다 {(1*S*,2*S*)-RuCl(TsDPEN)(η⁶-mesitylene)}(J. Am. Chem. Soc., **1996**, *118*, 2251.). 여기에서 TsDPEN 은 *N*-(*p*-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민을 나타낸다.

[0064] 또한 **4a** 는 (η⁶-mesitylene)루테튬(II) 디클로라이드 이량체 [RuCl₂(η⁶-mesitylene)]₂, 광학활성을 갖는 (1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민(TsDPEN) 및 트리에틸아민을 이소프로판올 (i-PrOH) 용매에서 반응하여 얻어진 반응물을 별도의 정제없이 그대로 용매를 감압하에서 제거하고 얻어진 결과물을 촉매로 사용할 수 있다.

[0065] 상기 유기금속촉매와 수소공여체를 사용한 2-(hydroxy-methyl-phenyl) morpholin-3-one 입체이성질체 화합물 유도체의 제조에는 에틸아세테이트(EtOAc), 톨루엔, 메틸렌 클로라이드(CH₂Cl₂), 디클로로 에탄 (C1CH₂CH₂Cl), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설포사이드(DMSO), 테트라히드로퓨란(THF), 아세트니트릴, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *t*-부탄올, 물, 또는 물/알콜 혼합용매 등의 용매를 사용할 수 있고 또는 용매없이 기질과 촉매, 수소공여체만으로도 반응을 진행시킬 수 있다.

[0066] 기질로 사용되는 화학식2로 표시되는 2-acyl morpholin-3-one은 하기 반응식 2에 표시한 대로 *N*-substituted morpholin-3-one 와 *N*-acyl morpholine을 LDA 등의 염기존재하에 반응시켜 합성할 수 있다.

[0067] [반응식 2]



[0068]

[0069] 본 발명의 제조방법으로 만들어진 2-(hydroxy-methyl-phenyl) morpholin-3-one 입체이성질체 화합물 유도체는 입체이성질체적으로 순수한 의약 및 정밀화학제품의 제조에 있어서 매우 중요한 중간체 화합물로 키랄 의약품 제조에 이용되어 질 수 있다 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 699).

[0070] 본 발명의 화학식 3 또는 5의 입체 이성질체를 제조하기 위해서 화학식 2로 표시되는 화합물 1몰을 기준으로 키랄 유기금속촉매는 0.00001 내지 0.5몰을 사용할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 0.0001 내지 0.1몰을 사용할 수 있다.

[0071] 본 발명의 수소공여체는 포름산, 포름산의 금속염, 포름산의 암모늄염, 및 포름산과 아민의 혼합물중에서 선택할 수 있다. 상기의 아민은 NR₁₁R₁₂R₁₃ 이며 R₁₁, R₁₂ 및 R₁₃은 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬인 것을 특징으로 하여 화학식 3 또는 화학식 5로 표시되는 입체 이성질체의 선택적 제조방법일 수 있다.

[0072] 본 발명에 따른 화학식 3 또는 5로 표시되는 화합물은 화학식 2로 표시되는 2-acyl morpholin-3-one을 키랄 유기금속촉매를 사용하여 비대칭 수소화 반응을 통하여 제조한다.

[0073] 화학식 2의 화합물을 수소화 반응을 시키면 이론적으로 하기의 4가지 입체 이성질체 화합물이 합성되어 질 수 있다.[반응식 3]

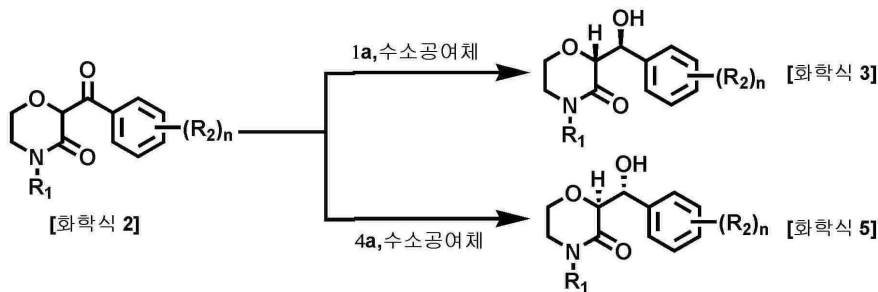
[0074] [반응식 3]



[0075]

[0076] 그러나 본 발명에 따른 제조방법에 따라 화학식 2의 화합물을 화학식 1의 키랄 유기금속촉매 존재 하에 수소 공여체와 비대칭 환원반응을 시키면 화학식 3의 입체이성질체가 높은 광학활성을 가지고 제조될 수 있다. 또한 화학식 2의 화합물을 화학식 4의 키랄유기금속촉매 존재 하에 수소공여체와 비대칭 환원반응을 시키면 화학식 5의 입체이성질체가 높은 광학활성을 가지고 제조될 수 있다. 따라서 본 발명의 화학식 1 또는 화학식 4의 키랄 유기 금속 촉매를 사용할 경우 간단하면서도 효율적인 제조방법을 가지고 높은 광학활성을 가진 화학식 3 또는 화학식 5의 입체 이성질체를 제조 할 수 있다.[반응식 4]

[0077] [반응식 4]



[0078]

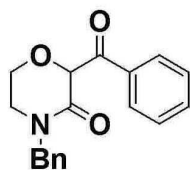
발명의 효과

[0079] 본 발명의 제조방법에 따르면 높은 광학 순도를 갖는 2-(hydroxy-methyl) morpholin-3-one 입체이성질체 화합물 유도체들을 선택적 얻을 수 있으며 또한 이 화합물을 간편하고 효율적으로 제조할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0080] 이하에서는 본 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [0081] 하기 반응식들은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 단지 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.
- [0082] 또한 상기 본 발명의 제조방법에 의해 제조된 화학식 3 또는 화학식 5의 화합물은 통상의 추출, 증류, 재결정, 컬럼 크로마토그래피 등으로 정제할 수 있으며, 생성 화합물의 광학활성순도(ee)는 다이셀(DaiceI)사의 Chiralcel™ OD-H, AD-H, 또는 Chiralpak IA, IB, IC, ID를 장착한 컬럼을 이용한 HPLC로 결정할 수 있다.
- [0083] 본원에서 본 발명의 공정, 반응 및 실시예를 기술하는데 사용된 기호 및 규정은 최근의 과학 문헌, 예컨대 문헌 [Journal of the American Chemical Society] 에서 사용되는 것들과 일치한다. 본원에서 달리 언급하지 않는 한, 모든 출발물질들은 상업적으로 구입한 것을 추가 정제없이 사용하였다.
- [0084] Bn (벤질)
- [0085] DCM 또는 MC (디클로로메탄)
- [0086] dr (부분입체이성질체 비, diastomeric ratio)
- [0087] ee (거울상초과량, Enantiomeric excess)
- [0088] EtOAc (에틸 아세테이트)
- [0089] EtOH (에탄올)
- [0090] HPLC (고압 액체 크로마토그래피)
- [0091] Hz (Hertz)
- [0092] i-PrOH (아이소프로판올)
- [0093] LDA (리튬 디이소프로필 아미드, Lithium di(isopropyl)amide)
- [0094] MeOH (메탄올)
- [0095] MgSO₄ (황산 마그네슘)
- [0096] TEA 또는 Et₃N (트리에틸아민)
- [0097] TFA (트라이플루오로아세트산)
- [0098] THF (테트라하이드로퓨란)
- [0099] TLC (박층 크로마토그래피, Thin Layer Chromatography)
- [0100] TsDPEN (*N*-(*p*-톨루엔술포닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민)
- [0101] 본 명세서에서 염수는 포화된 NaCl 수용액을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한 온도는 모두 °C 단위이다. 모든 반응은 달리 언급하지 않는 한 실온에서 불활성 대기하에 수행하였으며, 모든 용매는 달리 언급하지 않는 한 구입한 그대로 사용하였다.
- [0102] ¹H 또는 ¹³C NMR은 제올(Jeol) ECX-400 또는 JNM-LA300 분광계를 이용하여 측정하였다. 화학적 이동은 "ppm(δ 단위)"으로, 결합 상수 (*J*) 는 "Hz"로 표시하였다. 분리 패턴은 다중도를 나타내며, s(단일), d(2중), t(3중), q(4중), m(다중), br(넓음)로서 표시된다.
- [0103] 질량 스펙트럼은 하기 기기 중 하나를 이용하여 취득하였다 [Micromass, Quattro LC Triple Quadruple Tandem Mass Spectrometer, ESI 또는 Agilent, 1100LC/MSD, ESI].
- [0104] 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 분석은 머크(Merck)사의 실리카 겔 60 (230-400 메쉬)를 사용하여 수행하였다. 대부분의 반응은 0.25mm 실리카 겔 플레이트(60F-254)의 박층 크로마토그래피 사용하여 5% 에탄올성 포스포리브덴산 또는 *p*-아니스알데하이드 용액을 발색용액으로 사용하거나 UV로 반응의 진행정도를 모니터링하였다.

[0105] <제조예 1-1> 2-Benzoyl-4-benzyl-morpholin-3-one (2a)의 제조

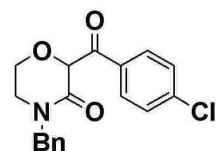


[0106]

[0107] 질소 환경하에서 LDA (리튬 디이소프로필아미드) (2.0M, 13.8ml, 27.5mmol)와 THF(60ml)을 넣고 -78 °C로 냉각 후 빠르게 교반하면서 THF(20ml) 용매에 녹인 4-벤질-몰포린-3-온(4.78g, 25mmol)을 20분간 천천히 넣어준 뒤, 이어서 THF(20ml) 용매에 녹인 N-벤조일 몰포린(5.5g, 28.7mmol)을 20분간 천천히 적가하였다. 반응용액을 온도가 자연적으로 10 °C가 될 때까지 반응시킨 후, NaHCO₃ 포화용액을 가하여 반응을 종결하고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 증류수 및 식염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하였다. 여과액의 용매를 감압 증류하여 제거하고, 잔류물을 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리, 정제하여 6.9g(수율 93%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0108] Enol form; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.17 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.32-7.44(m, 8H), 4.74(s, 2H), 4.05(t, 2H, J=4.9Hz), 3.43(t, 2H, J=4.9Hz).; Keto form; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (d, 2H, J=7.5Hz), 7.62(t, 1H, J=7.4Hz), 7.51(t, 2H, J=7.8Hz), 7.32-7.44(m, 5H), 5.64(s, 1H), 4.87(d, 1H, J=14.6Hz), 4.54(d, 1H, J=14.6Hz), 4.16-4.21(m, 1H), 3.94-3.90(m, 1H), 3.42-3.34(m, 2H).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.9, 165.8, 164.2, 153.7, 136.1, 135.9, 135.2, 133.9, 133.5, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 125.2, 77.9, 64.0, 62.2, 49.9, 49.6, 45.8, 45.5.; HRMS (EI): m/z calcd for C₁₈H₁₇NO₃ 295.1208, found 295.1208.

[0109] <제조예 1-2> 2-(4-Chloro-benzoyl)-4-benzyl-morpholin-3-one (2b)의 제조

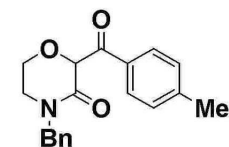


[0110]

[0111] N-벤조일 몰포린 대신 N-4-클로로벤조일 몰포린을 사용하여 상기 제조예 1-1의 공정에 따라 표제화합물을 제조하였다.

[0112] 연노랑고체, 수율: 93%, mp: 107.7~109.6 °C.; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.13 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.40-7.33(m, 7H), 4.74(s, 2H), 4.07(t, 2H, J=4.9Hz), 3.46(t, 2H, J=5.0Hz).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 152.3, 135.9, 135.2, 131.9, 129.8, 128.9, 128.1, 128.1, 127.9, 125.3, 64.0, 49.6, 45.6.; HRMS (EI): m/z calcd for C₁₈H₁₇NO₃ 295.1208, found 295.1208.

[0113] <제조예 1-3> 2-(4-Methyl-benzoyl)-4-benzyl-morpholin-3-one (2c)의 제조

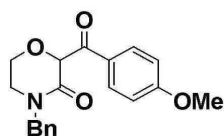


[0114]

[0115] N-벤조일 몰포린 대신 N-4-메틸벤조일 몰포린을 사용하여 상기 제조예 1-1의 공정에 따라 표제화합물을 제조하였다.

[0116] Pale yellow oil, yield : 81%, (keto and enol mixture; enol form : keto form = 1:0.1-0.2 by ¹H-NMR analysis); Enol form; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.11 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, *J*=8.3Hz), 7.39-7.32(m, 5H), 7.23 (d, 2H, *J*=8.2Hz), 4.74(s, 2H), 4.06(t, 2H, *J*=5.0Hz), 3.45(t, 2H, *J*=5.0Hz), 2.40(s, 3H).; Keto form; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 2H, *J*=8.2Hz), 7.41-7.30(m, 7H), 5.63(s, 1H), 4.86(d, 1H, *J*=14.8Hz), 4.56 (d, 1H, *J*=14.7Hz), 4.20-4.18(m, 1H), 3.94-3.91(m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.38-3.37(m, 1H), 2.45(s, 3H).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.4, 165.7, 164.2, 153.9, 144.8, 139.6, 136.1, 135.9, 132.7, 130.6, 129.7, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 128.1, 127.8, 124.8, 77.7, 63.9, 62.1, 49.8, 49.5, 45.8, 45.5, 21.8, 21.5.; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₉NO₃ 309.1365, found 309.1357.

[0117] <제조예 1-4> 2-(4-Methoxy-benzoyl)-4-benzyl-morpholin-3-one (2d)의 제조



[0118]

[0119] N-벤조일 몰포린 대신 N-4-메톡시벤조일 몰포린을 사용하여 상기 제조예 1-1의 공정에 따라 표제화합물을 제조하였다.

[0120] Pale yellow oil, yield : 75%, (keto and enol mixture; enol form : keto form = 1:0.4-0.5 by ¹H-NMR analysis); Enol form; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.18 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, *J*=9.0Hz), 7.40-7.32(m, 5H), 6.98(d, 2H, *J*=8.9Hz), 4.74(s, 2H), 4.07(t, 2H, *J*=4.8Hz), 3.87(s, 3H), 3.45(t, 2H, *J*=4.7Hz). Keto form; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.05 (m, 1H), 7.96(d, 1H, *J*=9.1Hz), 7.40-7.32(m, 5H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.94(d, 1H, *J*=9.0Hz), 5.62(s, 1H), 4.86(d, 1H, *J*=14.6Hz), 4.55(d, 1H, *J*=14.6Hz), 4.23-4.19(m, 1H), 3.95-3.91(m, 1H), 3.91(s, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.38-3.35(m, 1H).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.2, 165.8, 164.4, 164.1, 160.4, 153.7, 136.1, 135.8, 132.2, 132.0, 130.0, 128.8, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 126.0, 124.4, 113.8, 113.7, 113.3, 63.9, 62.0, 55.5, 55.3, 49.8, 49.4, 45.8, 45.5.; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₉NO₄ 325.1314, found 325.1308.

[0121] <실시예 1> (2*R*, 7*S*)-4-Benzyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-morpholin-3-one[(2*R*, 7*S*)-3a]



[0122]

[0123] 방법 1.

[0124] 상기 제조예 1-1에서 제조된 2-벤조일-4-벤질-몰포린-3-온(2a, 3.48g, 11.8mmol) 및 [R,R]-TsDPEN-RuCl-Mesitylene (1a, 37 mg, 0.005 당량)을 DCM (60 ml)에 녹인 후, 여기에 HCO₂H와 Et₃N의 혼합용액 (몰비 = 5:2) 7 mL를 첨가하고, 상온 조건에서 24시간 교반시켰다. 반응용액을 DCM으로 희석한 후 증류수, 포화 NaHCO₃ 용액, 식염수로 차례로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과하였다. 여과액의 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 플래쉬 실리카 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (3.35 g)을 수득하였다. ¹HNMR 스펙트럼분석에서 한가지 부분입체이성질체(diastereomer)가 97:3 비율로 검출되었다. (dr = 97:3)

[0125] 방법 2.

[0126] 상기 방법 1에서 HCO₂H와 Et₃N의 혼합용액 (몰비 = 5:2) 대신에 HCO₂H와 Et₃N의 혼합용액 (몰비 = 0.2:1)를 수소

공여체 및 용매로 사용한 것을 제외하고는 동일한 공정으로 반응을 진행하였다. 방법 2 으로는 3 시간만에 반응이 완결되었다.

[0127] 표제화합물의 수율: 98.4%, >99% ee.

[0128] White solid, yield: 96~98%; mp 117.3~118.2 °C.; 98~99% ee: Chiralpak IB, 10% isopropanol/n-hexane, 1.5 mL/min, 254 nm, $t_R(\text{minor}) = 8.9 \text{ min}$, $t_R(\text{major}) = 10.2 \text{ min}$; $[\alpha]_D^{18} = +95.6(\text{c}1.2, \text{CHCl}_3)$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 5.24 (dd, 1H, $J=9.7\text{Hz}$, $J=3.4\text{Hz}$), 4.79(d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 4.57(d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 4.35(d, 1H, $J=14.9\text{Hz}$), 4.32(d, 1H, $J=9.8\text{Hz}$), 3.98(ddd, 1H, $J=1.6, 4.2, 11.9\text{Hz}$), 3.76(dt, 1H, $J=3.1, 11.2 \text{ Hz}$), 3.25(dt, 1H, $J=4.3, 12.0 \text{ Hz}$), 2.95(d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$).; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 140.6, 135.5, 128.8, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 126.8, 79.7, 73.6, 63.1, 49.8, 45.7.; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 297.1365, found 297.1365.

[0129] <실시예 2> (2*S*, 7*R*)-4-Benzyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-morpholin-3-one[(2*S*, 7*R*)-5a]



[0130]

[0131] 상기 실시예 1, 방법 1에서 [R,R]-TsDPEN-RuCl-Mesitylene 촉매 대신에 [S,S]-TsDPEN-RuCl-Mesitylene 촉매 (4a, 0.005 당량)를 사용한 것을 제외하고는 동일한 공정으로 반응을 진행하였다. $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼분석에서 부분입체이성질체 비율(diastereomer ratio)은 97:3 으로 표제화합물이 얻어졌다. (dr = 97:3)

[0132] 표제화합물의 수율: 97%, >98.3% ee.

[0133] White solid, yield: 97%; mp 117.3-118.2 °C.; 98.3% ee : Chiralpak IB, 10% isopropanol/n-hexane, 1.5 mL/min, 254 nm, $t_R(\text{major}) = 8.7 \text{ min}$, $t_R(\text{minor}) = 10.7 \text{ min}$; $[\alpha]_D^{19} = -96.8(\text{c}0.8, \text{CHCl}_3)$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.39-7.32(m, 3H), 7.30-7.27(m, 3H), 7.02-6.99(m, 2H), 5.25(dd, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, $J=3.2\text{Hz}$), 4.78(d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 4.57(d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$), 4.37-4.34(m, 2H), 4.00-3.96(m, 1H), 3.75(dt, 1H, $J=3.0, 11.6 \text{ Hz}$), 3.26(dt, 1H, $J=4.1, 12.1 \text{ Hz}$), 2.97-2.93(m, 1H).; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 140.6, 135.5, 128.8, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 126.8, 79.7, 73.6, 63.0, 49.8, 45.7.; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 297.1365, found 297.1364

[0134] <실시예 3> (2*R*, 7*S*)-4-Benzyl-2-(hydroxy-(4-chloro-phenyl)-methyl)-morpholin-3-one[(2*R*, 7*S*)-3b]



[0135]

[0136] 상기 실시예 1, 방법 2에서 출발 물질을 2-벤조일-4-벤질-몰포린-3-온 대신에 제조예 1-2에서 제조된 2-(4-클로로-벤조일)-4-벤질-몰포린-3-온(2b)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 공정으로 반응을 진행하였다.

[0137] 표제화합물의 수율: 90%, 92:8 dr, 95.3% ee.

[0138] White solid, yield: 95% (170 mg) at F/T = 5:2, 90% at F/T = 0.2:1; mp: 125.8~127.6 °C.; dr = 92:8.; 95.3% ee (Chiralpak IB, 10% isopropanol/n-hexane, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_R(\text{minor}) = 13.8 \text{ min}$, $t_R(\text{major}) = 16.5 \text{ min}$); $[\alpha]_D^{31} = +62.6(\text{c}0.3, \text{CHCl}_3)$.; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32-7.29(m,

5H), 6.92-6.91(m, 2H), 5.15(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 4.85(d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 4.58(d, 1H, $J=9.3\text{Hz}$), 4.55(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 4.23(d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 3.96(dd, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, $J=11.9\text{Hz}$), 3.78(dt, 1H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=11.5\text{Hz}$), 3.23(dt, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, $J=12.0\text{Hz}$), 2.94(d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$).; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 139.1, 135.3, 133.4, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 127.9, 79.3, 73.0, 63.1, 49.9, 45.7.; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 331.0975, found 331.0972.

[0139] <실시예 4> (2*R*, 3*S*)-4-Benzyl-2-(hydroxy-(4-methyl-phenyl)-methyl)-morpholin-3-one[(2*R*, 3*S*)-3c]



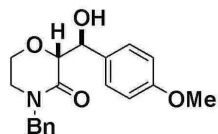
[0140]

[0141] 상기 실시예 1, 방법 2에서 출발 물질을 2-벤조일-4-벤질-몰포린-3-온 대신에 제조예 1-3에서 제조된 2-(4-메틸-벤조일)-4-벤질-몰포린-3-온(2C)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 공정으로 반응을 진행하였다.

[0142] 표제화합물의 수율: 96%, dr = 98:2, 98.9% ee.

[0143] White solid, yield: 96%; mp: 113.4~115.2 °C.; dr = 98:2.; 98.9% ee; Chiralcel IB, 20% isopropanol/n-hexane, 1.5 mL/min, 254 nm, $t_R(\text{minor}) = 4.9$ min, $t_R(\text{major}) = 5.4$ min; $[\alpha]_D^{31} = +92.3(\text{c} 0.3, \text{CHCl}_3)$.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29-7.27(m, 3H), 7.18(d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.02(m, 2H), 5.22(dd, 1H, $J=9.5\text{Hz}$, $J=3.0\text{Hz}$), 4.81(d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 4.55(d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 4.36(d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 4.15(d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 4.00-3.97(m, 1H), 3.76(dt, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 3.28(dt, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=12.2\text{Hz}$), 2.96(d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$), 3.85(s, 3H).; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 137.7, 137.2, 135.6, 128.9, 128.8, 128.0, 127.8, 126.7, 79.8, 73.5, 63.1, 49.9, 45.8, 21.3.; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 311.1521, found 311.1516.

[0144] <실시예 5> (2*R*, 7*S*)-4-Benzyl-2-(hydroxy-(4-methoxy-phenyl)-methyl)-morpholin-3-one[(2*R*, 7*S*)-3d]



[0145]

[0146] 상기 실시예 1, 방법 2에서 출발 물질을 2-벤조일-4-벤질-몰포린-3-온 대신에 제조예 1-4에서 제조된 2-(4-메톡시-벤조일)-4-벤질-몰포린-3-온(2d)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 공정으로 반응을 진행하였다.

[0147] 표제화합물의 수율: 98%, dr = >99:1, 99.3% ee.

[0148] White solid, yield: 98%; mp: 128.4~129.1 °C.; dr = >99:1.; 99.3% ee (Chiralpak IB, 20% isopropanol/n-hexane, 1.5 mL/min, 254 nm, $t_R(\text{minor}) = 6.5$ min, $t_R(\text{major}) = 7.3$ min); $[\alpha]_D^{31} = +75.3(\text{c} 0.3, \text{CHCl}_3)$.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29-7.27(m, 3H), 6.99-6.98(m, 2H), 6.90(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 5.17(dd, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, $J=3.2\text{Hz}$), 4.82(d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 4.54(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 4.32(d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 4.31(d, 1H, $J=9.4\text{Hz}$), 4.00-3.97(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.77(dt, 1H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=11.5\text{Hz}$), 3.25(dt, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, $J=12.1\text{Hz}$), 2.95(d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$).; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 159.2, 135.6, 132.7, 128.8, 128.0, 128.0, 127.8, 113.5, 79.7, 73.3, 63.1, 55.3, 49.8, 45.8.; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 327.1471, found 327.1466.

[0149] 이상, 본 발명을 상기 실시예를 중심으로 하여 설명하였으나 이는 예시에 지나지 아니하며, 본 발명은 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 다양한 변형 및 균등한 기타의 실시예를 이하에 첨부한 청구범위 내에서 수행할 수 있다는 사실을 이해하여야 한다.