



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년10월07일  
 (11) 등록번호 10-1446017  
 (24) 등록일자 2014년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 291/04* (2006.01) *B01J 23/46* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-0012569  
 (22) 출원일자 2012년02월07일  
 심사청구일자 2012년02월07일  
 (65) 공개번호 10-2013-0091222  
 (43) 공개일자 2013년08월16일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 논문1: ORGANIC LETTERS\*  
 KR100821567 B1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**한국화학연구원**  
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)  
 (72) 발명자  
**이현규**  
 대전 유성구 어은로 57, 130동 703호 (어은동, 한빛아파트)  
**최은복**  
 대전시 유성구 관평동 한화아파트 101-2302  
**강소영**  
 경북 포항시 남구 오천읍 해병로 283, 101동 905호 (주은리버타운)  
 (74) 대리인  
**권오식, 박창희**

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **고 입체순도를 갖는 4-알킬-5-아릴 5-원고리 설펜미데이트의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 높은 광학 순도를 갖는 4-알킬-5-아릴 5-원고리 설펜미데이트를 간편하고 효율적으로 합성할 수 있는 신규한 제조방법에 관한 것으로, 본 발명은 4-알킬-5-아릴 5-원고리 이민 화합물을 키랄 유기로듐촉매 및 수소 공여체를 사용하여 비대칭 환원을 시킴으로서 높은 광학활성을 갖는 4-알킬-5-아릴 5-원고리 설펜미데이트 입체 이성질체 화합물을 선택적으로 제조하는 방법을 제공한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업  
과제고유번호 KK-1103-B0  
부처명 산업기술연구회  
연구관리전문기관 한국화학연구원  
연구사업명 기관고유사업  
연구과제명 대사증후군 치료제 개발 연구  
기여율 1/1  
주관기관 한국화학연구원  
연구기간 2011.01.01 ~ 2011.12.31

---

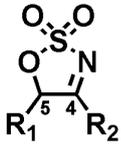
**특허청구의 범위**

**청구항 1**

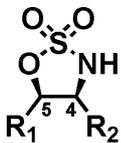
하기 화학식 3a 또는 3b로 표시되는 키랄 유기금속촉매 존재하에,

하기 화학식 2의 4-알킬-5-아릴 5-원고리 이민 화합물과 수소 공여체를 반응시켜 광학활성을 갖는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

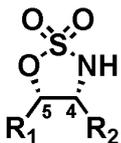
[화학식 2]



[화학식 1a]



[화학식 1b]



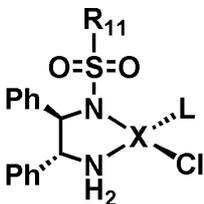
[상기 화학식 1a, 1b 및 2에서,

R<sub>1</sub>는 (C6-C18)아릴이고;

R<sub>2</sub>는 (C1-C10)알킬이며;

상기 (C6-C18)아릴 및 (C1-C10)알킬은 수소, 할로젠, 니트로기, 시아노기, (C1-C6)알킬, (C1-C6)알콕시, (C1-C6)할로알킬, (C1-C6)알콕시카보닐, (C6-C18)아릴, (C6-C18)아르(C1-C6)알킬로 치환될 수 있다.]

[화학식 3a]



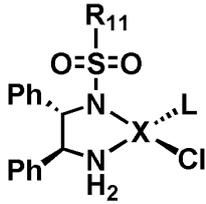
[상기 화학식 3a에서,

R<sub>11</sub>은 (C1-C6)알킬, (C1-C6)할로알킬, CF<sub>3</sub>, (C6-C18)아릴 또는 (C5-C18)헤테로아릴이며, 상기 (C6-C18)아릴과 (C5-C18)헤테로아릴은 수소, 할로젠, 니트로기, 시아노기, (C1-C6)알킬, (C1-C6)알콕시, (C1-C6)할로알킬, (C1-C6)알콕시카보닐, (C6-C18)아릴, (C6-C18)아르(C1-C6)알킬로 치환될 수 있으며;

X는 로듐(III)이며;

L은 사이크로펜타다이엔일기, 펜타메칠사이크로펜타다이엔일기, 1-메틸-4-이소프로필페닐기, 페닐기 및 헥사메칠페닐기중에서 선택되는 하나이다.]

[화학식 3b]



[상기 화학식 3b에서,

R<sub>11</sub>은 (C1-C6)알킬, (C1-C6)할로알킬, CF<sub>3</sub>, (C6-C18)아릴 또는 (C5-C18)헤테로아릴이며, 상기 (C6-C18)아릴과 (C5-C18)헤테로아릴은 수소, 할로젠, 니트로기, 시아노기, (C1-C6)알킬, (C1-C6)알콕시, (C1-C6)할로알킬, (C1-C6)알콕시카보닐, (C6-C18)아릴, (C6-C18)아르(C1-C6)알킬로 치환될 수 있으며;

X는 로듐(III)이며;

L은 사이크로펜타다이엔일기, 펜타메칠사이크로펜타다이엔일기, 1-메틸-4-이소프로필페닐기, 페닐기 및 헥사메칠페닐기중에서 선택되는 하나이다.]

## 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>은 페닐 또는 나프틸이고;

상기 R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸 또는 t-부틸인 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

## 청구항 3

삭제

## 청구항 4

삭제

## 청구항 5

제 1항에 있어서,

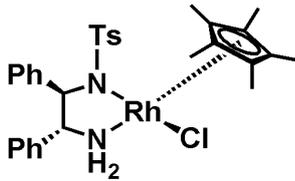
상기 화학식 3a 또는 3b의 키랄 유기금속촉매는 1 내지 2당량의 염산/트리(C1-C6)알킬아민염, 염산/(C3-C8)고리형알킬아민염 및 염산/(C5-C12)헤테로아릴아민염을 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

## 청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 화학식 3a의 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 4a인 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

[화학식 4a]



[상기 화학식 4a에서,

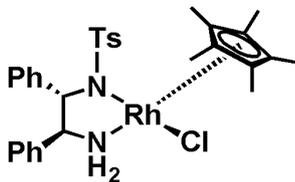
Ph는 페닐기이고, Ts는 토실기이다.]

### 청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 화학식 3b의 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 4b인 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

[화학식 4b]



[상기 화학식 4b에서,

Ph는 페닐기이고, Ts는 토실기이다.]

### 청구항 8

제 6항 또는 제 7항에 있어서,

상기 키랄 유기금속촉매는 1 내지 2당량의 염산/트리에틸아민염을 포함하는 상기 화학식 4a 또는 4f의 화합물인 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

### 청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 수소공여체는 포름산, 포름산의 금속염, 포름산의 암모늄염, 및 포름산과 아민의 혼합물중에서 선택되는 하나인 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

### 청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 아민은 트리(C1-C6)알킬아민, (C3-C8)고리형알킬아민 및 (C5-C12)헤테로아릴아민에서 선택되는 하나인 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

### 청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 (C5-C12)헤테로아릴아민은 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 이미다졸, 트리아졸, 2-메틸이미다졸 및 N,N-디메틸아미노피리딘중에서 선택되는 하나인 것을 특징으로 하는 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물의 선택적 제조방법.

**명세서**

**기술분야**

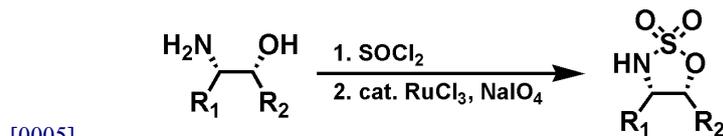
[0001] 본 발명은 높은 광학 순도를 갖는 4-알킬-5-아릴 5-원고리 설펜아미데이트를 키랄 유기금속 촉매와 수소공여체를 사용하여 간편하고 효율적으로 합성할 수 있는 신규한 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 높은 광학순도를 갖는 5-원고리 설펜아미데이트는 간단한 반응을 통하여 키랄 아미노알콜, 키랄 다이아민, 키랄 아미노산등의 키랄 아민유도체로 변환할 수 있기 때문에 유기합성 및 의약합성에 있어서 매우 중요한 중간체 화합물이다 (Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 1505; Tetrahedron, 2003, 59, 2581).

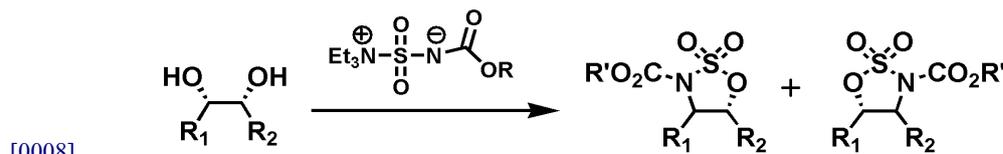
[0003] 종래에는 키랄 5-원고리 설펜아미데이트는 주로 키랄 1,2-아미노알콜로부터 여러 단계를 거쳐 합성하는 방법이 알려져 있다. 그러나 이 방법은 처음부터 고가의 키랄 1,2-아미노알콜 화합물을 사용하여야 하며, 그나마 상업적으로 구할 수 있는 키랄 1,2-아미노알콜 화합물도 제한적이라는 단점이 있다 (Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 1505; J. Org. Chem., 2010, 75, 937)(반응식 1).

[0004] [반응식 1]



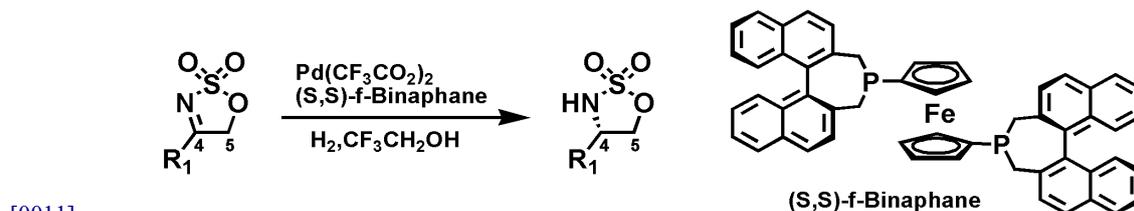
[0006] 또한 키랄 5-원고리 설펜아미데이트는 키랄 1,2-다이올과 2당량의 Burgess Reagent를 반응시켜 합성하는 방법이 알려져 있다. 그러나 이 방법도 고가의 키랄 1,2-다이올을 출발물질로 사용하여야 하며 질소와 산소의 위치가 다른 위치이성질체의 혼합물이 얻어지는 단점이 있다 (Chem. Eur. J., 2004, 10, 5581)(반응식 2).

[0007] [반응식 2]



[0009] 4-위치에 단일 치환기를 가진 키랄 5-원고리 설펜아미데이트는 하기 반응식 3에 보인 바와 같이 5원-고리 이민을 2,2,2-트리플루오로에탄올(TFE) 용매 중에서 Pd(CF3CO2)2와 (S,S)-f-바이나판((S,S)-f-binaphane)촉매 존재하에 600 psi의 높은 수소압력 하에서 수소화하여 제조하는 방법이 알려져 있다 (Org. Lett. 2008, 10, 2071)(반응식 3).

[0010] [반응식 3]

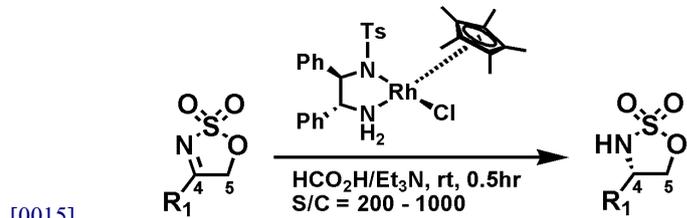


[0012] 그러나 이 방법으로 높은 광학순도를 갖는 4-위치에 단일 치환기를 가진 키랄 5-원고리 설펜아미데이트를 얻을 수 있지만 고압의 수소를 (600 psi)사용하여야 하며, 높은 극성을 가진 2,2,2-트리플루오로에탄올(TFE) 용매하에서

만 반응이 진행되고, 고가의 촉매(*S,S*)-*f*-바이나판을 2.4 몰% 사용해야 하는 단점이 있다. 상기의 방법으로는 (*4S*)-설피라미데이트만 얻어지며, 거울상 이성질체인 (*4R*)-설피라미데이트를 얻기 위해서는 (*R,R*)-*f*-바이나판을 사용하여야 하나 (*R,R*)-*f*-바이나판은 상업화 되어 있지 않으므로 (*4R*)-설피라미데이트는 얻기가 용이하지 않다.

[0013] 최근에 4-위치에 단일 치환기를 가진 키랄 5-원고리 설피라미데이트의 (*4R*)- 또는 (*4S*)-이성질체를 선택적으로 용이하게 합성하는 방법이 보고 되었다 (Org. Lett. 2010, 12, 4184)(반응식 4).

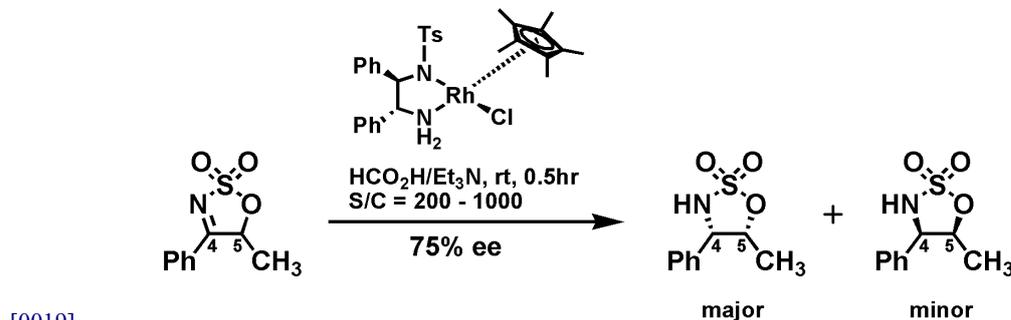
[0014] [반응식 4]



[0016] 이 방법에서는 키랄 로듐촉매를 이용하고, 고압의 수소 대신에 HCO<sub>2</sub>H/Et<sub>3</sub>N 혼합물을 수소 공여체로 사용하여 상온, 상압에서 짧은 시간에 높은 광학순도의 키랄 5-원고리 설피라미데이트를 제조할 수 있다. 또한 (*R,R*)- 또는 (*S,S*)-로듐촉매 모두 용이하게 구할 수 있으므로 서로 거울상 이성질체인 (*4S*)- 또는(*4R*)-설피라미데이트 모두를 선택적으로 합성할 수 있다. 그러나 상기 방법은 4-위치에 단일 치환기를 가지고 5-위치에는 치환기를 갖지 않는 5-원고리 설피라미데이트인 경우에만 아주 높은 거울상이성질체 입체순도 (enantiomeric excess, ee, 대부분 95% ee 이상)을 나타내었다.

[0017] 4- 와 5-위치에 모두 치환기를 가진, 4-아릴-5-알킬 치환된 5-원고리 설피라미데이트는 상기의 반응조건에서 거울상 이성질체 입체순도 (enantiomeric excess, ee)가 75% ee 정도로 높지 않았다.(반응식 5)

[0018] [반응식 5]



[0020] 그러므로 4- 와 5-위치에 모두 알킬 또는 아릴 치환기를 가진 5-원고리 설피라미데이트를 높은 광학순도로 제조할 수 있는 방법의 개발이 필요하다.

[0021] 입체 이성질체적으로 순수한 4,5-치환된 5-원고리 설피라미데이트는 유기합성 및 의약합성에 있어서 매우 중요한 중간체 화합물이기 때문에 이러한 화합물을 입체 이성질체적으로 순수하게 제조하는 방법의 개발은 매우 중요하다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

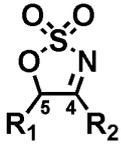
[0022] 본 발명은 입체 이성질체적으로 순수한 4,5-치환된 5-원고리 설피라미데이트를 효율적으로 제조하는 방법을 제공하는 것으로, 보다 상세하게는 4-위치에 알킬 치환체를 가지고 5-위치에 아릴 치환체를 가지는 입체 이성질체적으로 순수한 4-알킬-5-아릴 5-원고리 설피라미데이트를 보다 간단하게 제조하는 방법을 제공한다.

**과제의 해결 수단**

[0023] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는 하기 화학식 2의 4-알킬-5-아릴 5-원고리 이민 화합물을 키랄 유기 금속촉매 및 수소 공여체를 사용하여 비대칭 환원과 동시에 동적 속도론적 광학분할 (dynamic kinetic

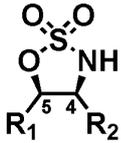
resolution)을 통하여 높은 광학활성을 갖는 하기 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물을 선택적으로 제조하는 방법을 제공한다.

[0024] [화학식 2]



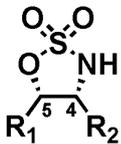
[0025]

[0026] [화학식 1a]



[0027]

[0028] [화학식 1b]



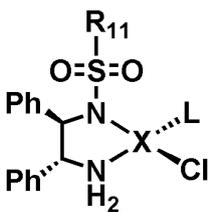
[0029]

[0030] [상기 화학식 1a, 1b 및 2에서, R<sub>1</sub>은 (C6-C18)아릴 또는 (C5-C18)헤테로아릴이고; R<sub>2</sub>는 (C1-C10)알킬이며; 상기 (C6-C18)아릴, (C5-C18)헤테로아릴 및 (C1-C10)알킬은 수소, 할로젠, 니트로기, 시아노기, (C1-C6)알킬, (C1-C6)알콕시, (C1-C6)할로알킬, (C1-C6)알콕시카보닐, (C6-C18)아릴, (C6-C18)아르(C1-C6)알킬로 치환될 수 있다.]

[0031] 바람직하게 상기 화학식 1a, 1b 및 2에서 R<sub>1</sub>은 페닐, 나프틸, 퓨란일, 벤조퓨란일, 피리딘일, 티오펜일 또는 벤조티오펜일이고; R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸 또는 t-부틸일 수 있다.

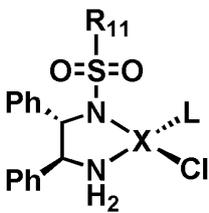
[0032] 또한 본 발명의 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 3a 또는 3b로 표시되는 화합물을 포함한다.

[0033] [화학식 3a]



[0034]

[0035] [화학식 3b]



[0036]

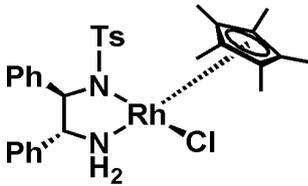
[0037] [상기 화학식 3a 및 3b에서, R<sub>11</sub>은 (C1-C6)알킬, (C1-C6)할로알킬, CF<sub>3</sub>, (C6-C18)아릴 또는 (C5-C18)헤테로아릴이며, 상기 (C6-C18)아릴과 (C5-C18)헤테로아릴은 수소, 할로젠, 니트로기, 시아노기, (C1-C6)알킬, (C1-C6)알콕시, (C1-C6)할로알킬, (C1-C6)알콕시카보닐, (C6-C18)아릴, (C6-C18)아르(C1-C6)알킬로 치환될 수 있다]

며; X는 로듐(III), 이리듐(III), 루테튬(II)이며; L은 사이크로펜타다이엔일기, 펜타메틸사이크로펜타다이엔일기, 1-메틸-4-이소프로필페닐기, 페닐기 및 헥사메틸페닐기중에서 선택되는 하나이다.]

[0038] 또한 본 발명의 키랄 유기금속촉매는 1 내지 2당량의 염산/트리(C1-C6)알킬아민염, 염산/(C3-C8)고리형알킬아민염 및 염산/(C5-C12)헤테로아릴아민염을 포함하는 상기 화학식 3a 또는 3b로 표시되는 화합물을 포함한다.

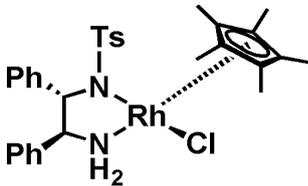
[0039] 본 발명의 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 4a 내지 4f의 화합물에서 선택되는 하나의 화합물일 수 있고, 보다 상세하게 상기 화학식 3a의 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 4a, 4c 또는 4e이고; 상기 화학식 3b의 키랄 유기금속촉매는 하기 화학식 4b, 4d 또는 4f의 화합물일 수 있다.

[0040] [화학식 4a]



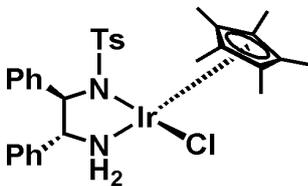
[0041]

[0042] [화학식 4b]



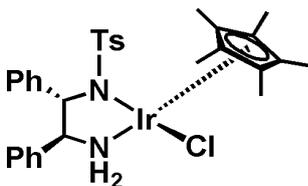
[0043]

[0044] [화학식 4c]



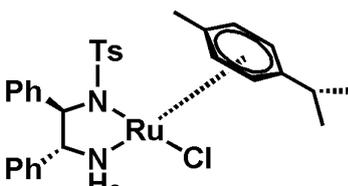
[0045]

[0046] [화학식 4d]



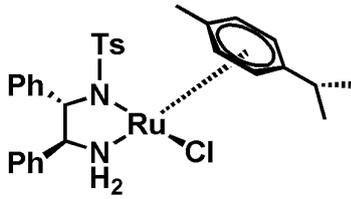
[0047]

[0048] [화학식 4e]



[0049]

[0050] [화학식 4f]



[0051]

[0052] [상기 화학식 4a, 4b, 4c, 4d, 4e 및 4f에서, Ph는 페닐기이고, Ts는 토실기이다.]

[0053] 또한 본 발명의 키랄 유기금속촉매는 1 내지 2당량의 염산/트리에틸아민염을 포함하는 상기 화학식 4a 내지 4f의 화합물 중에서 선택될 수 있다.

[0054] 본 발명의 키랄 유기금속촉매 존재하에서 상기 화학식 2로 표시되는 4-알킬-5-아릴 5-원고리 이민 화합물과 수소공여체를 반응시킬 때 키랄 유기금속촉매는 상기 화학식 2로 표시되는 4-알킬-5-아릴 5-원고리 이민 화합물에 대해 0.00001% 내지 50%를 사용할 수 있다.

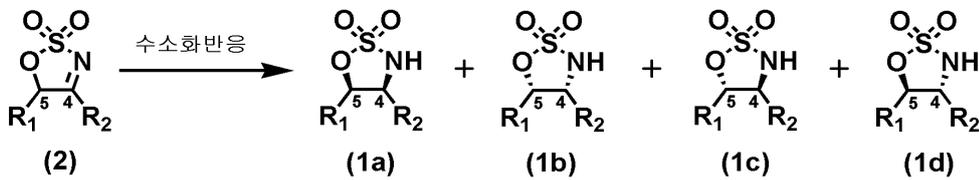
[0055] 본 발명의 수소공여체는 포름산, 포름산의 금속염, 포름산의 암모늄염, 및 포름산과 아민의 혼합물 중에서 선택되어진다.

[0056] 상기 포름산과 아민의 혼합물에서 아민은 특별히 제한이 있는 것은 아니지만 트리(C1-C6)알킬아민, (C3-C8)고리형알킬아민 및 (C5-C12)헤테로아릴아민에서 선택되어 질 수 있으며 또한 (C5-C12)헤테로아릴아민은 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 이미다졸, 트리아졸, 2-메틸이미다졸 및 N,N-디메틸아미노피리딘일 수 있다.

[0057] 보다 상세하게 본 발명에 따른 화학식 1a 및 1b로 표시되는 화합물들은 화학식 2의 화합물인 4-알킬-5-아릴 5-원고리 이민 화합물을 키랄 유기금속촉매를 사용하여 비대칭 수소화 반응을 통하여 제조한다.

[0058] 화합물 2를 수소화반응을 시키면 이론적으로 하기의 4가지 입체이성질체 화합물 1a, 1b, 1c, 및 1d가 합성되어 질 수 있다.(반응식 6)

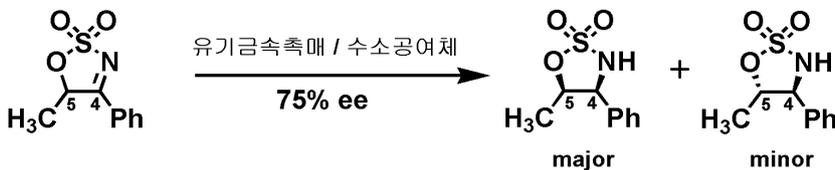
[0059] [반응식 6]



[0060]

[0061] 4-아릴-5-알킬 치환된 5-원고리 설파미데이트를 키랄 유기금속촉매 및 수소 공여체를 사용하여 비대칭 수소화반응으로 제조하는 기술은 이미 문헌에 공지된 바 있으며 (Org. Lett. 2010, 12, 4184-4187), 이때 제조된 4-아릴-5-알킬 치환된 5-원고리 설파미데이트 화합물의 거울상이성질체 입체순도 (enantiomeric excess, ee)는 75% ee 정도로 높지 않았다.(반응식 7)

[0062] [반응식 7]



[0063]

[0064] 이 반응을 면밀하게 조사한 결과 상기의 반응조건하에서 동적 속도론적 광학분할 (dynamic kinetic resolution)을 통하여 광학활성이 나타나는 것을 확인하였다.

[0065] 동적 속도론적 광학분할 (dynamic kinetic resolution)을 보다 효율적으로 진행하여 상기반응의 광학활성순도를 높일 수 있는 방법의 개발을 연구하던 중 4-알킬-5-아릴 치환된 5-원고리 설파미데이트 2를 키랄 유기금속촉매 및 수소 공여체를 사용하여 비대칭 수소화반응을 시키면 1a 또는 1b가 획기적으로 높은 광학활성순도(96% ee, dr >99:1)로 제조되어 진다는 사실을 확인하였다.(반응식 8)

[0066] [반응식 8]



[0067]

[0068]

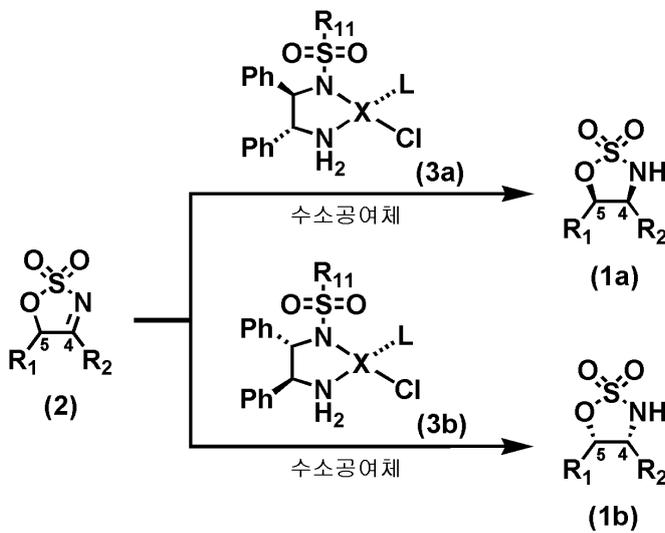
따라서 본 특허는 키랄 유기금속촉매 및 수소 공여체를 사용하여 비대칭 환원과 동시에 동적 속도론적 광학분할 (dynamic kinetic resolution)을 통하여 높은 광학활성을 갖는 하기 화학식 1a 또는 1b로 표시되는 입체이성질체 화합물을 선택적으로 제조하는 방법을 제공한다.

[0069]

본 발명의 방법에 따라 화합물 2를 키랄 유기금속촉매인 3a 화합물과 수소 공여체 존재하에서 비대칭환원반응을 시키면 입체이성질체 1a가 높은 광학활성을 가지고 제조되어 진다. 또한 화합물 2를 키랄 유기금속촉매인 3b 화합물과 수소 공여체 존재하에서 비대칭환원반응을 시키면 입체이성질체 1b가 높은 광학활성을 가지고 제조되어 진다(반응식 9).

[0070]

[반응식 9]



[0071]

[0072]

본 발명에 사용된 키랄 유기 금속촉매는 상기 화학식 4a 내지 4f인 유기로듐촉매 (4a, 4b), 유기이리듐촉매 (4c, 4d), 유기루테튬촉매 (4e, 4f) 등이며, 이 중 유기로듐촉매인 4a 와 4b 가 가장 바람직하다.

[0073]

상기 화학식 4a 내지 4f로 표시되는 키랄 유기 금속촉매는 모두 공지된 물질로서 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다(4a, 4b: Org. Lett., 1999, 1, 841; Chem. Lett., 1998, 1199.) {4c, 4d: Chem. Lett., 1998, 1199.} {4e, 4f: Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 285}.

[0074]

구체적인 예로서 로듐촉매 4a는 (펜타메틸사이클로펜타디에닐)로듐(III) 디클로라이드 이량체  $[RhCl_2Cp^*]_2$ , 광학활성을 갖는 (1R,2R)-N-(p-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민(TsDPEN) 및 트리에틸아민을 디클로로메탄 ( $CH_2Cl_2$ ) 용매에서 반응하여 얻어진 반응물을 물로 세척한 후 재결정하여 91%의 수율로 제조하는 방법이 공지되어 있다 {(1R,2R)-RhCl(TsDPEN)Cp\*}(Org. Lett., 1999, 1, 841). 여기서 Cp\* 는 펜타메틸사이클로펜타디에닐기를 나타내며 TsDPEN 은 N-(p-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민을 나타낸다.

[0075]

또한 4a는 (펜타메틸사이클로펜타디에닐)로듐(III) 디클로라이드 이량체  $[RhCl_2Cp^*]_2$ , 광학활성을 갖는 (1R,2R)-N-(p-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민(TsDPEN) 및 트리에틸아민을 디클로로메탄 ( $CH_2Cl_2$ ) 용매에서 반응하여 얻어진 반응물을 별도의 정제없이 그대로 용매를 감압하에서 제거하고 얻어진 결과물을 촉매로 사용할 수 있다 {(1R,2R)-RhCl(TsDPEN)Cp\*(Et<sub>3</sub>N/HCl)<sub>2</sub>}. 이 경우에는 4a에 2 당량의 트리에틸아민-염산염이 포함되어 있다 (Tetrahedron:Asymmetry, 2009, 20, 2639). 상기 두가지 제법으로 제조한 4a 또는 4a/(Et<sub>3</sub>N/HCl)<sub>2</sub>는 촉매능에 차이가 없었다.

[0076]

또한 (펜타메틸사이클로펜타디에닐)로듐(III) 디클로라이드 이량체  $[RhCl_2Cp^*]_2$ , 광학활성을 갖는 (1R,2R)-N-



의미하며 구체적인 예로는 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 이미다졸, 트리아졸, 2-메틸이미다졸, N,N-디메틸아미노피리딘을 들 수 있으나 이에 한정이 있는 것은 아니다.

[0090] 본원 명세서에서 사용된 수소공여체는 촉매 작용에 의하여 수소를 제공하는 물질로서 포름산, 포름산의 금속염, 포름산의 암모늄염, 포름산과 유기아민 혼합물, 또는 포름산과 트리에틸아민의 공비혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0091] 본원 명세서에서 사용된 상기 염산/트리(C1-C6)알킬아민염은 세 개의 선형 또는 분지형의 포화된 C1 내지 C6의 탄화수소 라디칼 사슬을 가진 아민염을 의미한다. 또한 염산/(C5-C12)헤테로아릴아민염은 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 이미다졸, 트리아졸, 2-메틸이미다졸, N,N-디메틸아미노피리딘을 포함한다.

**발명의 효과**

[0092] 본 발명의 제조방법에 따르면 높은 광학 순도를 갖는 4-알킬-5-아릴 5-원고리 설파미데이트 입체이성질체 화합물들을 선택적으로 얻을 수 있으며 또한 이 화합물을 간편하고 효율적으로 제조할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0093] 이하에서는 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0094] 하기 반응식들은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 단지 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0095] 또한 상기 본 발명의 제조방법에 의해 제조된 화학식 1a 및 1b의 화합물은 통상의 추출, 증류, 재결정, 컬럼 크로마토그래피 등으로 정제할 수 있으며, 생성 화합물의 광학활성순도(ee)는 다이셀(Daicel)사의 Chiralcel™ OD-H, AD-H, 또는 OJ-H를 장착한 컬럼을 이용한 HPLC로 결정할 수 있다.

[0096] 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.

[0097] Ac (아세틸)

[0098] Bn (벤질)

[0099] Boc (tert-부틸옥시카보닐)

[0100] Bz (벤조일)

[0101] Cbz (벤질옥시카보닐)

[0102] Cp\* (펜타메틸사이클로펜타디에닐기)

[0103] DCM 또는 MC (디클로로메탄)

[0104] DMA(N,N-디메틸아세트아마이드, N,N-dimethylacetamide)

[0105] DMAP (N,N-디메틸아미노 피리딘, N,N-dimethylaminopyridine)

[0106] DMF (N,N-다이메틸폼아미드)

[0107] DMSO (다이메틸설폭사이드)

[0108] dr (부분입체이성질체 비, diastomeric ratio)

[0109] ee (거울상초과량, Enantiomeric excess)

[0110] EtOAc (에틸 아세테이트)

[0111] EtOH (에탄올)

[0112] HPLC (고압 액체 크로마토그래피)

[0113] Hz (Hertz)

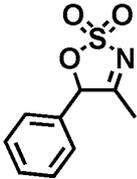
- [0114] i-PrOH (아이소프로판올)
- [0115] MeOH (메탄올)
- [0116] MgSO<sub>4</sub> (황산 마그네슘)
- [0117] PTSA (p-톨루엔 술폰산, p-toluenesulfonic acid)
- [0118] TEA 또는 Et<sub>3</sub>N (트리에틸아민)
- [0119] TFA (트라이플루오로아세트산)
- [0120] THF (테트라하이드로퓨란)
- [0121] TLC (박층 크로마토그래피, Thin Layer Chromatography)
- [0122] TsDPEN (*N*-(*p*-톨루엔술폰닐)-1,2-디페닐에틸렌-디아민)
- [0123] 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.
- [0124] <sup>1</sup>H 또는 <sup>13</sup>C 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.
- [0125] 질량 스펙트럼은 하기 기기 중 하나를 이용하여 취득하였다 [Micromass, Quattro LC Triple Quadrupole Tandem Mass Spectrometer, ESI 또는 Agilent, 1100LC/MSD, ESI].
- [0126] 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 포스포폴리브렌산 또는 *p*-아니스알데하이드 용액을 발색용액으로 사용하거나 UV로 반응의 진행정도를 모니터링하였다.
- [0127] <제조예 1-1> [*R,R*]-TsDPEN-RhC1-Cp\* 촉매의 제조
- [0128] 질소 환경 하에서 디클로로(펜타메틸사이클로펜타디에닐)로듐(III) 이량체 309 mg (0.5 mmol)과 (*1R,2R*)-(-)-*N-p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 366 mg (1 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드 10 ml에 녹인 후 무수 트리에틸아민 202 mg (2 mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 물로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub> 로 건조한 후 감압 하에서 용매를 제거한 후, 얻어진 고체를 재결정하여 (클로로포름/*n*-헥산) 오렌지색 분말 형태의 표제 화합물 580 mg (수율 91%)을 취득하였다.
- [0129] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.10-7.15 (m, 3H), 6.77-6.89 (m, 8H), 6.67 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.98 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.86 (s, 15H).
- [0130] <제조예 1-2> [*S,S*]-TsDPEN-RhC1-Cp\* 촉매의 제조
- [0131] 디클로로(펜타메틸사이클로펜타디에닐)로듐(III) 이량체 와 (*1S,2S*)-(-)-*N-p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민, 트리에틸아민을 사용하여 상기 제조예 1-1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0132] <제조예 1-3> [*R,R*]-TsDPEN-RhC1-Cp\*/2(HClEt<sub>3</sub>N) 촉매의 제조
- [0133] 질소 환경하에서 디클로로(펜타메틸사이클로펜타디에닐)로듐(III) 이량체 309 mg (0.5 mmol)과 (*1R,2R*)-(-)-*N-p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 366 mg (1 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드 10 ml에 녹인 후, 무수 트리에틸아민 202 mg (2 mmol)를 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 결과로 취득된 반응혼합물을 감압 하에서 증류하여 용매를 제거하고 고진공 하에서 4시간 동안 건조하여 오렌지색 분말 형태의 표제 화합물 868 mg (수율

95%)을 수득하였다.

[0134] <제조예 1-4> [S,S]-TsDPEN-RhCl-Cp\*/2(HClEt<sub>3</sub>N) 촉매의 제조

[0135] 디클로로(펜타메틸사이클로펜타디에닐)로듐(III) 이량체 와 (1S,2S)-(-)-N-*D*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민을 사용하여 상기 제조예 1-3 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0136] <제조예 2-1> 4-메틸-5-페닐-5H-[1,2,3]-옥사티아졸-2,2-디옥사이드의 제조

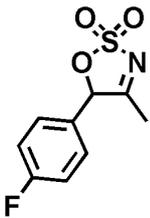


[0137]

[0138] 10 ml 둥근 플라스크에 클로로술포닐이소시아네이트 (522 ul, 6 mmol)를 넣고 0℃로 냉각한 후 빠르게 교반하면서 포름산 (226 ul, 6 mmol)을 천천히 적가한다. 0℃에서 5분간 더 교반하여 얻어진 고체에 DMA (2 ml)을 가하고 상온에서 5분간 교반한다. 이 용액을 다시 0℃로 냉각하고, 1-히드록시-1-페닐-프로판-2-온 (0.6 g, 4.0 mmol)을 DMA (7 ml)에 녹인 용액을 천천히 적가한다. 상온에서 1시간 더 반응시킨 후 EtOAc (30 ml)을 가하여 희석시키고 포화 소금물로 세척한다. 용매를 감압증류하여 제거하고 톨루엔 (10 ml)과 PTSA (0.4 mmol)을 가하고 0.5 시간동안 가열환류하면서 물을 제거한다. 용매를 감압증류하여 제거하고 잔류물을 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리, 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0139] White solid, yield: 84.1%, <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.52 (m,3H), 7.37-7.39 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 2.22 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.4, 131.2, 131.0, 129.9, 127.5, 91.7, 17.5.; HRMS (EI): m/z calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S 211.0303, found 211.0308.

[0140] <제조예 2-2> 5-(4-플루오로-페닐)-4-메틸-5H-[1,2,3]-옥사티아졸-2,2-디옥사이드의 제조

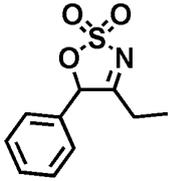


[0141]

[0142] 1-히드록시-1-페닐-프로판-2-온 대신 1-히드록시-1-(4-플루오로-페닐)-프로판-2-온을 사용하여 상기 제조예 2-1의 공정에 따라 표제화합물을 제조하였다.

[0143] White solid, yield: 80.7%, <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.40( m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 2.23 (s, 3H). ; <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz ,CDCl<sub>3</sub>) δ 182.0, 165.0, 163.0, 129.6, 129.6, 127.05, 127.02, 117.1, 116.9, 90.7, 17.4.; HRMS (EI): m/z calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>3</sub>S 229.0209, found 229.0217.

[0144] <제조예 2-3> 5-(페닐)-4-에틸-5H-[1,2,3]-옥사티아졸-2,2-디옥사이드의 제조

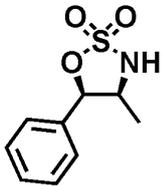


[0145]

[0146] 1-히드록시-1-페닐-프로판-2-온 대신 1-히드록시-1-페닐-부탄-2-온을 사용하여 상기 제조예 2-1의 공정에 따라 표제화합물을 제조하였다.

[0147] Colorless oil, yield: 81%,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.48 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 2.30-2.52 (m, 2H), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.7, 131.5, 130.9, 129.8, 127.5, 91.2, 24.8, 9.4.; HRMS (EI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  225.0460, found 225.0458.

[0148] <실시예 1> (4S,5R)-4-메틸-5-페닐-[1,2,3]-옥사티아졸리딘-2,2-디옥사이드의 제조



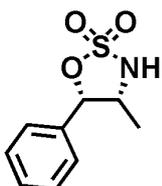
[0149]

[0150] 상기 제조예 2-1에서 제조된 4-메틸-5-페닐-5H-[1,2,3]-옥사티아졸-2,2-디옥사이드 (410.2 mg, 1.94 mmol) 및 상기 제조예 1-1에서 제조된 [R,R]-TsDPEN-RhCl-Cp\* (3.7 mg, 0.003 당량)을 에틸 아세테이트 (20 ml)에 녹인 후, 여기에  $\text{HCO}_2\text{H}$ 와  $\text{Et}_3\text{N}$ 의 혼합용액 (몰비 = 5:2) 2 mL를 첨가하고, 상온 조건에서 15 분간 교반시켰다. 반응 용액을 EtOAc로 희석한 후 증류수, 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액, 식염수로 차례로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과하였다. 여과액의 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 플래쉬 실리카 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼분석에서 한가지 부분입체이성질체(diastereomer)만 검출되었다. (dr>20:1)

[0151] White solid, yield: 93.2%, 96.1% ee (Chiralcel AD-H, 10% isopropanol/hexanes, 1.5 mL/min, 254 nm,  $\text{tr}(\text{minor}) = 9.1$  min,  $\text{tr}(\text{major}) = 10.6$  min);  $[\alpha]_D^{21} = -30.9$  (c 0.3,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.49 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 5.84 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 4.33-4.41 (m, 2H), 1.02 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz).;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.1, 129.5, 129.1, 126.1, 88.3, 56.3, 15.7.; HRMS (EI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  213.0460, found 213.0464.

[0152] EtOAc/n-Hexane에서 재결정하여 입체이성질체적으로 순수한 표제화합물을 얻었다. (>99%ee)

[0153] <실시예 2> (4R,5S)-4-메틸-5-페닐-[1,2,3]-옥사티아졸리딘-2,2-디옥사이드의 제조



[0154]

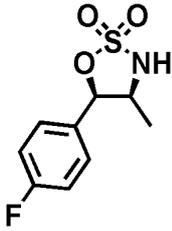
[0155] 상기 제조예 2-1에서 제조된 4-메틸-5-페닐-5H-[1,2,3]-옥사티아졸-2,2-디옥사이드를 사용하여 [R,R]-TsDPEN-RhCl-Cp\* 대신에 상기 제조예 1-2에서 제조된 [S,S]-TsDPEN-RhCl-Cp\* 을 사용하여 상기 실시예 1 의 공정에 따

라 표제 화합물을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼분석에서 한가지 부분입체이성질체(diastereomer)만 검출되었다.

[0156] White soild, yield: 99.6%, 96.4% ee (Chiralcel AD-H, 10% isopropanol/hexanes, 1.5 mL/min, 254 nm, tr(major) = 9.1 min, tr(minor) = 10.6 min);  $[\alpha]_D^{22} = +38.0$  (c 0.3, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.48 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 4.32-4.40 (m, 2H), 1.02 (d, 3H, J = 6.5 Hz).; <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.1, 129.5, 129.1, 126.1, 88.2, 56.2, 15.7.; HRMS (EI): m/z calcd for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S 213.0460, found 213.0463.

[0157] EtOAc/n-Hexane에서 재결정하여 입체이성질체적으로 순수한 표제화합물을 얻었다. (>99%ee)

[0158] <실시예 3> (4S,5R)-4-메틸-5-(4-플루오로-페닐)-[1,2,3]-옥사티아졸리딘-2,2-디옥사이드의 제조

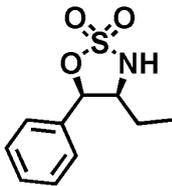


[0159]

[0160] 상기 제조예 2-2에서 제조된 4-메틸-5-(4-플루오로-페닐)-5H-[1,2,3]-옥사티아졸-2,2-디옥사이드를 사용하여 상기 실시예 1의 공정에 따라 표제 화합물을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼분석에서 한가지 부분입체이성질체(diastereomer)만 검출되었다.

[0161] White soild, yield: 83.8%, 92.8% ee (Chiralcel AD-H, 10% isopropanol/hexanes, 1.5 mL/min, 254 nm, tr(minor) = 9.3 min, tr(major) = 12.1 min);  $[\alpha]_D^{22} = -18.0$  (c 0.3, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 5.83 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 4.24-4.28 (m, 1H), 0.91 (d, 3H, J = 6.8 Hz).; <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 166.2, 162.9, 131.90, 131.86, 130.0, 129.9, 116.7, 116.4, 89.0, 57.0, 15.4.; HRMS (EI): m/z calcd for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub>S 231.0365, found 231.0372.

[0162] <실시예 4> (4S,5R)-4-에틸-5-페닐-[1,2,3]-옥사티아졸리딘-2,2-디옥사이드의 제조



[0163]

[0164] 상기 제조예 2-3에서 제조된 4-에틸-5-페닐-5H-[1,2,3]-옥사티아졸-2,2-디옥사이드를 사용하여 상기 실시예 1의 공정에 따라 표제 화합물을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼분석에서 한가지 부분입체이성질체(diastereomer)만 검출되었다.

[0165] White soild, yield: 79.0%, 93.4% ee (Chiralcel AD-H, 10% isopropanol/hexanes, 1.0 mL/min, 254 nm, tr(minor) = 12.0 min, tr(major) = 13.8 min);  $[\alpha]_D^{22} = -31.9$  (c 0.3, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.46 (m, 5H), 5.85 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.56 (br, d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.09-4.13 (m, 1H), 1.16-1.31 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz).; <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.3, 129.5, 129.0, 126.3, 88.3, 62.4, 23.3, 11.1.; HRMS (EI): m/z calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S 227.0616, found 213.0624.

[0166]

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.