	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0130451 (43) 공개일자 2010년12월13일
(51) Int. Cl.	C07D 401/06 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-0049159 (22) 출원일자 2009년06월03일 심사청구일자 없음	(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 (72) 발명자 장두옥 강원도 원주시 명륜2동 청구아파트 104-1002호 김상윤 전라남도 해남군 문내면 무고리 17 (74) 대리인 특허법인충현

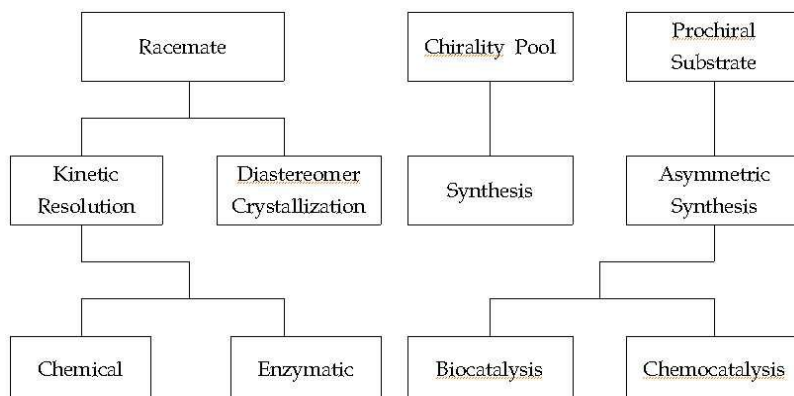
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 신코나 알칼로이드계 유기 촉매 및 이를 이용한 키랄 아민아민의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 신코나 알칼로이드계 유기 촉매 및 이를 이용한 키랄 아민아민의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 구체적으로는 본 발명의 유기 촉매는 특정한 구조를 갖는 신코나 알칼로이드계 화합물의 염의 형태를 가지며, 이를 키랄 아민아민의 제조를 위한 리디칼 첨가반응에 사용함으로써 수율과 선택도 및 부산물의 생성억제 면에서 매우 향상될 뿐만 아니라 유기 촉매의 회수율 및 반응규모의 확장가능성면에서도 현저하게 향상된 효과를 얻을 수 있다.

대표도 - 도1

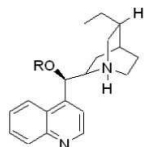


특허청구의 범위

청구항 1

아래 화학식 1의 구조를 갖는 키랄 화합물:

[화학식 1]

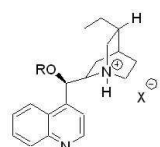


상기에서 R은 벤질기, 벤조일기 및 안트라센-9-카르복실레이트기 중에서 선택된다.

청구항 2

아래 화학식 2의 구조를 갖는 키랄 유기 촉매:

[화학식 2]

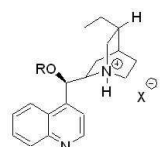


상기에서 R은 벤질기, 벤조일기 및 안트라센-9-카르복실레이트기 중에서 선택되며; X는 H_3PO_2 및 PF_6 중에서 선택된다.

청구항 3

아래 화학식 2의 구조를 갖는 유기 촉매를 사용하여 반응물과 알킬화제를 서로 라디칼 첨가 반응시키는 단계를 포함하는 키랄 아릴아민의 제조방법:

[화학식 2]

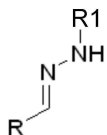


상기에서 R은 벤질기, 벤조일기 및 안트라센-9-카르복실레이트기 중에서 선택되며; X는 H_3PO_2 및 PF_6 중에서 선택된다.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 반응물은 아래 화학식 3의 구조를 가지는 것임을 특징으로 하는 키랄 아릴아민의 제조방법:

[화학식 3]




상기에서 R1과 R은 각각 독립적으로 벤조일기, 알킬기, 치환된 알킬기, 아릴기, 치환된 아릴기를 나타내고; R은 알킬기, 치환된 알킬기, 아릴기 및 치환된 아릴기 중에서 선택되며;

상기 치환된 알킬기는 할라이드, 니트로기, 아실기, 히드록시기, Ra-O- 및 Rb-CO-NH- 중에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 치환되고; 상기 치환된 아릴기는 할라이드, 니트로기, 아실기, 히드록시기, Ra-O-, Rb-CO-NH- 및 Rc- 중에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 치환되며; 상기 Ra, Rb, Rc는 각각 독립적으로 C₁-C₅의 저급 알킬기 또는 C₆-C₂₀의 고급 알킬기를 나타낸다.

청구항 5

제3항에 있어서, R1은 벤조일기임을 특징으로 하는 키랄 아릴아민의 제조방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 R은  이고; 상기 R'-은 수소, 할라이드, 니트로기, 아실기, 히드록시기, Ra-O-, Rb-CO-NH- 및 Rc-중에서 선택되며; 상기 Ra, Rb, Rc는 각각 독립적으로 C₁-C₅의 저급 알킬기 또는 C₆-C₂₀의 고급 알킬기인 것임을 특징으로 하는 키랄 아릴아민의 제조방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 알킬화제는 아래 화학식 4의 구조를 가지는 것임을 특징으로 하는 키랄 아릴아민의 제조방법:

[화학식 4]

R-A

상기에서 R은 1차, 2차 또는 3차 알킬기이고; 상기 알킬기는 C₁-C₅의 저급 알킬기 또는 C₆-C₂₀의 고급 알킬기이며; A는 할라이드를 나타낸다.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 R은 이소프로필기, 사이클로헥실기, tert-부틸기 및 1-아다만틸기 중에서 선택되며; 상기 A는 I, Cl, F 중에서 선택되는 것임을 특징으로 하는 키랄 아릴아민의 제조방법.

청구항 9

제5항 또는 제7항에 있어서, 상기 라디칼 첨가 반응은 -35℃ 내지 -25℃의 반응온도에서 수행되며, 상기 반응물 1당량을 기준으로 상기 유기 촉매를 0.9~3 당량으로 사용함을 특징으로 하는 키랄 아릴아민의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신코나 알칼로이드계 유기 촉매 및 이를 이용한 키랄 아릴아민의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 많은 거대 분자들을 비롯하여 미시적인 분자들까지도 키랄성 요소를 지니고 있으며, 이것은 특히 자연계 생체 내에서의 물질간의 상호작용 및 여러 반응에 있어서의 근본이 된다. 생명 그 자체는 키랄성의 인식에 의존하게 되는데 이는 키랄 성분 간의 정확한 인식을 통하여 생물학적 기능들이 작용되기 때문이다. 예를 들어서 생체내의 모든 효소들은 각기 특수한 키랄성을 지니며 이를 이용한 분자인식을 통하여 원하는 반응체와만 반응을 하게 된다. 또한 이러한 생체 시스템들은 두 거울상 이성질체들과도 완전히 다른 형식으로 상호작용을 한다.

효소 수용체에 기질이 작용하기 위해서는 일차적으로 3차원적인 구조가 상호간에 일치해야 되기 때문에 두 가지 거울상 이성질체들 가운데 한 종류만이 유효하다. 또한 한 쌍의 거울상 이성질체는 동일한 화학적, 물리적 특성을 가지고 있으나 키랄 환경에 놓이게 되면 서로 다른 생리학적 활성도를 나타내게 된다. 대부분의 경우에 생체조직은 한 쌍의 거울상 이성질체를 각각 다른 물질로 인식하므로 결과적으로 이 거울상 이성질체는 서로 다른 생리학적 특성을 나타내게 된다. 이들은 주로 의약품, 식품 첨가제, 농약이나 살충제 등 우리의 일상생활과 매우 밀접한 용도로 사용되고 있다.

[0003] 특히 의약품의 경우 한 쌍의 거울상 이성질체 중 한 이성질체는 효과적인 치료제로 다른 이성질체는 효과가 없거나 심각한 부작용을 일으켜 치명적이 될 수 있다. 보통 한 거울상이성질체는 다른 거울상이성질체보다 높은 생리활성을 나타낸다. 이러한 이유로 라세믹 화합물을 의학적으로 사용하는 것은 위험하다. 한 거울상이성질체만이 의학적 사용이 가능하거나 두 거울상이성질체가 모두 부작용을 나타낼 수도 있으며 두 거울상이성질체가 각각 다른 부작용을 보이기도 한다. 생리활성적인 거울상이성질체가 부작용을 갖는다면 더 심각해 질 수 있다. 신진 대사에 관여하는 효소가 키랄 물질이라면 거울상이성질체의 대사경로와 속도 또한 다르게 된다.

[0004] 예를 들면 Thalidomide는 독일에서 1960년대에 개발된 약물이다. 이 당시 의약품들은 50%의 (R)-형과 50%의 (S)-형으로 이루어져 있는 라세믹체로 판매가 되고 있었는데 이 Thalidomide의 (R)-형은 좋은 진통제로 사용되었으나 (S)-형은 임산부에게 치명적인 태아기형을 유발하여 큰 문제가 되었다. 또 다른 예로 Ethambutol의 (S,S)-이성질체는 결핵 치료제, (R,R)-이성질체는 눈의 퇴화를 야기하여 눈을 멀게 할 수 있다.

[0005] 이러한 광학활성 화합물의 이성질체가 인체에 부작용을 일으킨다는 것이 알려진 후, 이에 대한 법적 규제가 크게 강화되고 있는 추세이므로 더욱 많은 연구 개발이 활발히 진행되고 있다. 미국 식품 의약청 (FDA)은 의약품 제조 시 부작용을 우려하여 한 가지 거울상 이성질체만을 사용할 것을 요구하고 있다. 따라서 한 개의 거울상 이성질체를 얻을 수 있는 효과적인 방법의 개발은 유기합성이나 의학분야에서 아주 중요한 과제이다. 이처럼 광학활성인 이성질체를 서로 구분하여 광학적 순도가 높은 화합물을 합성하기 위한 비대칭 합성법의 연구가 활발히 진행되고 있다.

[0006] 지금까지 과학자들이 순수한 이성질체를 얻기 위하여 많은 노력을 기울여 왔으며, 그 대략적인 방법을 도 1에 나타내었다. 순수한 광학활성을 얻는 방법으로 사용된 물질에 따라 3가지로 나눌 수 있다. 첫째는 라세메이트를 각각으로 분리하는 방법으로 각 이성질체의 반응속도 차이를 이용한 kinetic resolution과 diastereomeric salt로 결정화시켜서 분리하는 방법이며 초기에 주로 이용되었던 방법이다. 하지만 racemate를 분리하는 방법은 분리 조건이 매우 까다로울 뿐 아니라 원하는 물질의 최대 수율이 50%이고 원하는 이성질체를 분리하고 난 뒤 다른 이성질체의 손실이 있다는 단점을 가지고 있다.

[0007] 둘째는 천연물로부터 얻어지는 키랄 화합물을 이용하여 키랄성의 변환을 포함하는 합성법이다. 하지만 이 방법은 많은 양의 비싼 키랄 시약이 필요하다는 단점을 지니고 있다.

[0008] 이러한 점에서 키랄 촉매를 이용하는 비대칭 촉매반응이 가장 바람직한 방법이라 할 수 있겠다. 비대칭 촉매 반응은 생체 내에서 일어나는 매우 중요한 반응이다. 그와 같은 반응을 일으킨다고 알려진 대부분의 metalloenzyme은 매우 빠른 속도로 prochiral 물질을 광학 활성을 지닌 키랄 화합물로 변환시킨다. 즉 작은 양의 chiral enzyme이 prochiral 화합물로부터 enantiomeric purity를 가진 많은 양의 키랄 물질로의 합성을 유도케 한다. 효소가 대표적인 키랄 촉매로 현재까지 많이 이용되고 있으나 효소가 지닌 본질적인 단점으로 인해 더 이상의 발전이 제한을 받고 있다. 그 예로 효소는 특정한 기질에만 작용한다는 점과 그러한 반응은

적당한 온도, 중성에 가까운 pH, 수용액 하에서 이루어져야 한다는 점을 들 수 있다. 더욱이 대부분의 효소들은 값이 비싸며 불안정한 면도 가지고 있다. 이러한 효소와 같은 키랄 촉매를 대체할 수 있는 화합물을 개발이 시급한 연구과제이다.

- [0009] 한편, 라디칼은 다양한 작용기와 큰 반응속도의 차이로 반응을 하여 용매나 시약을 적절히 선택할 경우 선택적인 화학 변환을 할 수 있다. 라디칼과 라디칼간의 반응속도는 매우 빨리 조절하기가 어렵지만 반응 중 라디칼의 농도를 낮게 조절해 주면 높은 수율로 생성물을 생성할 수 있다. 이와 같은 라디칼 반응은 기존에 널리 사용되고 있는 이온 반응에 비하여 여러 가지 장점을 가지고 있다. 라디칼 반응은 중성 반응조건에서 수행할 수 있으며, 낮은 입체장애 및 낮은 극성효과를 나타내며, 원치 않는 제거반응이 일어나는 경향이 이온반응에 비하여 낮다. 또한 이온반응에서 보호기를 사용하여 보호한 후 반응을 수행해야 하는 알코올, 아민, 케톤과 같은 작용기들을 보호기로 보호하지 않고 반응을 수행할 수 있다. 이와 같은 라디칼 반응은 라디칼은 존재가 알려진 이후 주로 고분자 합성에 이용되어 왔지만, 최근 30여 년간 라디칼 반응을 이용한 유기합성법이 많이 연구 개발되어 기존의 이온 반응으로는 합성하기 매우 어려운 복잡한 구조의 분자 및 생리활성 물질의 합성에 널리 응용되고 있다.
- [0010] 라디칼 반응은 유기화학에서 중요한 위치를 점하고 있지만, 효과적으로 비대칭 합성에 응용한 예는 매우 드물다. 최근 10 여 년 동안 라디칼 반응을 이용한 비대칭 합성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 연구 방향은 입체선택적인 관점에서 보면 크게 두 방향으로 나눌 수 있으며, 첫 번째는 부분입체 선택적(diastereoselective) 라디칼 반응이고 두 번째는 거울상 선택적(enantioselective) 라디칼 반응이다. 그 중 가장 많이 연구가 진행된 연구방향은 키랄 보조제(chiral auxiliary)와 루이스 산을 이용한 부분입체 선택적 라디칼 반응이며 거울상 선택적 라디칼 반응은 상대적으로 많은 연구가 되어있지 않다.
- [0011] 부분입체 선택적 라디칼 반응을 이용한 탄소-탄소 결합형성 반응을 수행한 예를 살펴보면 다음과 같다. 우선, Sibi 그룹은 4-(디페닐메틸)-2-옥사졸리디논을 키랄 보조제로 사용하여 루이스 산 존재 하에서 라디칼 첨가반응 조건을 이용하여 methyl crotonate에 높은 부분입체 선택성을 가지고 알킬기를 도입할 수 있었다. 다양한 루이스 산을 사용하였고, 사용된 루이스 산은 키랄 보조제와 출발물질의 카르보닐 산소에 배위하여 rotamer를 조절하는 역할을 하여 부분입체 선택성을 증가시키는 역할을 한다. 사용된 루이스 산 중에서 두 자리를 배위할 수 있고 친산소성이 매우 큰 $\text{Yb}(\text{Otf})_3$ 가 가장 효과적이었다. 또한, Sibi 그룹은 루이스 산 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 존재 하에서 bis-oxaxoline를 키랄 리간드로 사용하여 benzimide에 알킬기를 라디칼 첨가반응을 이용하여 부분입체 선택성이 매우 큰 벤자미도-2,4-디메틸-1-옥소펜타닐 벤조에이트 화합물을 합성하였다.
- [0012] 다음으로 거울상 선택적 라디칼 반응에 대하여 알아보면, 거울상 선택적 라디칼 반응은 부분입체 선택적 라디칼 반응과 비교하여 상대적으로 연구가 많이 진행되어있지 않다. 그 예를 살펴보면 첫째로 라디칼 수소주계와 사슬 운반체로 키랄성을 가지는 시약을 사용하는 것이다. 이 방법은 주로 라디칼 환원 반응에 이용되었다. Metzger 그룹에서는 C_2 -대칭 binaphthyl기가 붙어있는 키랄 유기주석 화합물을 합성하여 bromoester 화합물의 환원반응에 응용한 결과를 보고하였다. 생성물은 -78°C 에서 52%의 ee 값을 보여 주었다.
- [0013] 두 번째로 키랄 리간드나 키랄 루이스 산이 기질이나 반응 중간에 생기는 라디칼 중간체에 배위하도록 반응을 고안하는 것이다. 이 분야의 연구가 가장 많이 보고 되어 있으며 그 응용 예를 살펴보면 다음과 같다. Naito 그룹은 키랄 리간드인 (4S,4'S)-2,2'-(프로판-2,2-디일)비스(4-페닐-4,5-디하이드로옥사졸)과 루이스 산을 사용하여 glyoxylate imine에 isopropyl기를 도입하는 분자 간 거울상 선택적 라디칼 반응을 수행하였다. 다양한 루이스 산 중에서 MgBr_2 가 가장 효과적이었고 수율은 97%로 높은 반면 52% ee로 입체선택성은 낮았다.
- [0014] Friestad 그룹은 키랄 리간드인 (4S,4'S)-2,2'-(프로판-2,2-디일)비스(4-tert-부틸-4,5-디하이드로옥사졸)과 루이스 산으로 $\text{Cu}(\text{Otf})_2$ 를 사용하여 N-acyl hydrazone에 다양한 알킬기를 도입하여 상온에서 라디칼 첨가반응을 수행하였다. Isopropyl기인 경우가 원하는 생성물의 수율은 가장 낮았으나 95% ee로 가장 높은 거울상 선택성을 보였다.
- [0015] 세 번째로 Bach 그룹에서 수소결합을 이용한 거울상 선택적 라디칼 반응이 있다. 3-(ω -요오도알킬리덴)파이퍼리딘-2-온과 키랄 시약으로 (1R,5R,7S)-1,5,7-트리메틸-7-(5,6,7,8-테트라하이드로나프토[2,3-d]옥사졸-2-일)-3-아자바이사이클로[3.3.1]노난-2-온을 함께 반응용매인 toluene에서 개시제 Et_3B 과 라디칼 수소주계 Bu_3SnH 를 사용하여 거울상 선택적 라디칼 고리화 반응을 진행하였다. 반응은 -78°C 에서 원하는 생성물 71% 얻었으며 79% ee를 얻었다.

- [0016] 부분입체 선택적 라디칼 반응에서 최소 1 당량의 키랄 보조제가 사용되고 반응 후 다시 제거하여야 한다. 또한 알킬기를 도입하려는 목적으로 사용되는 알킬 할라이드를 과량 사용하여야 하며 rotamer를 조절하기 위하여 반드시 루이스 산을 사용하여야 하는 단점을 가지고 있다.
- [0017] 이와 같이, 종래에 거울상 선택적 라디칼 반응이 보고된 예가 매우 적을 뿐만 아니라, 그 종래에 보고된 거울상 선택성을 높이기 위한 라디칼 반응의 연구 역시 다음과 같은 문제점을 포함하고 있다.
- [0018] 첫째로 라디칼 수소주개와 사슬 운반체로 키랄성을 가지는 시약을 사용한 경우를 살펴보면, 이 방법은 주로 라디칼 환원 반응에 이용되었고 라디칼 반응의 가장 일반적인 수소주개로 사용되는 금속의 장점인 좋은 반응성을 취하며 동시에 거울상 선택성을 높이기 위한 목적으로 사용되었지만, 금속이 갖는 여러 단점을 그대로 가지고 있다.
- [0019] 둘째로 키랄 촉매나 루이스 산을 사용하는 경우를 살펴보면, 거울상 선택성을 높이기 위한 방법으로 키랄 리간드와 금속을 사용함으로써 입체 선택성을 높이는 방법을 취하고 있다. 이 방법은 전체적인 반응을 촉매화 할 수 있다는 가능성을 열어주었지만 금속을 이용한 한계를 벗어날 수 없다. 대부분이 금속을 포함하고 있으며 촉매의 합성이 어렵고 그 가격 또한 고가로 산업화에는 한계가 있다.
- [0020] 이런 문제를 해결하기 위해 키랄 촉매로써 금속을 포함하고 있지 않는 유기 촉매의 연구가 활발히 진행되어지고 있다. 유기 촉매는 천연물에서 간편하게 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 취급하기 쉽다. 금속으로부터 자유로워 인체에 유독하지 않으며 촉매로써 회수가 가능하고 재사용이 가능하다는 장점들이 있어 친환경적이라 할 수 있겠다.

발명의 내용

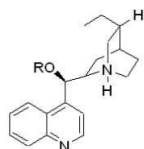
해결 하고자하는 과제

- [0021] 본 발명에서는 위에서 언급한 종래 관련 기술들의 문제점을 극복하는 것을 목적으로 하고 있다. 특히, 금속을 함유한 키랄 촉매가 지니는 문제점, 예를 들어 고가의 가격, 인체 유독성, 촉매 회수의 어려움, 환경 오염 등의 문제점을 해결하고자 한다.

과제 해결수단

- [0022] 이러한 목적을 위하여, 본 발명에서는 거울상 키랄 아릴아민을 합성함에 있어서, 여러 장점을 지니고 있는 라디칼 치환 반응을 그대로 채택할 수 있음과 동시에, 위에서 언급한 종래 관련 기술의 금속 함유 촉매의 사용에 따른 문제점을 극복할 수 있는 신코나 알칼로이드계 키랄 유기 촉매 및 이를 이용한 거울상 선택적 키랄 아릴아민의 제조방법에 대해서 개시한다.
- [0023] 일 측면에 따르면, 본 발명은 아래 화학식 1의 구조를 갖는 거울상 키랄 화합물에 관한 것이다.

화학식 1

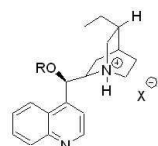


[0024]

- [0025] 상기에서 R은 벤질기, 벤조일기 및 안트라센-9-카르복실레이트기 중에서 선택된다.

- [0026] 다른 측면에 따르면, 본 발명은 아래 화학식 2의 구조를 갖는 거울상 키랄 라디칼 유기 촉매에 관한 것이다.

화학식 2



[0027]

[0028] 상기에서 R은 벤질기, 벤조일기 및 안트라센-9-카르복실레이트기 중에서 선택되며; X는 H_3PO_2 및 PF_6 중에서 선택된다.

[0029] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 위 화학식 2의 구조를 갖는 유기 촉매를 사용하여 반응물과 알킬화제를 서로 라디칼 첨가 반응시키는 단계를 포함하는 거울상 키랄 아틸아민의 제조방법에 관한 것이다.

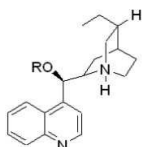
효 과

[0030] 본 발명은 신코나 알칼로이드계 유기 촉매 및 이를 이용한 거울상 키랄 아틸아민의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 구체적으로는 본 발명의 유기 촉매는 특정한 구조를 갖는 신코나 알칼로이드계 화합물의 염 형태를 가지며, 이를 거울상 키랄 아틸아민을 라디칼 첨가반응에 사용함으로써 수율 및 선택도가 매우 향상될 뿐만 아니라 유기 촉매의 회수율 및 반응규모의 확장가능성면에서도 현저하게 향상된 효과를 얻을 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0031] 일 측면에 따르면, 본 발명은 거울상 키랄 라이칼 유기촉매의 제조에 유용한 아래 화학식 1의 구조를 갖는 거울상 키랄 화합물에 관한 것이다.

[0032] [화학식 1]

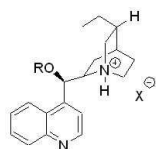


[0033]

[0034] 상기에서 R은 벤질기, 벤조일기 및 안트라센-9-카르복실레이트기 중에서 선택된다.

[0035] 다른 측면에 따르면, 본 발명은 아래 화학식 2의 구조를 갖는 거울상 키랄 라디칼 유기 촉매에 관한 것이다.

[0036] [화학식 2]



[0037]

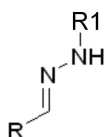
[0038] 상기에서 R은 벤질기, 벤조일기 및 안트라센-9-카르복실레이트기 중에서 선택되며; X는 H_3PO_2 및 PF_6 중에서 선택된다.

[0039] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 위 화학식 2의 구조를 갖는 유기 촉매를 사용하여 반응물과 알킬화제를 서로 라디칼 첨가 반응시키는 단계를 포함하는 거울상 키랄 아틸아민의 제조방법에 관한 것이다.

[0040] 위와 같이, 본 발명의 유기 촉매는 특별한 구조를 갖는 신코나 알칼로이드로서 그 자체로 사용되는 것이 아니라 위에서 언급한 바와 같은 염의 형태로 사용함에 그 특징이 있다. 아래 실시예에서 실험적으로 뒷받침하고 있는 반응뿐만 아니라 그 이외의 반응에서도 유기 촉매를 그대로 사용하는 대신에 위 유기 촉매의 염 형태로 사용하는 경우에 본 발명의 효과를 현저하게 극대화하는데 매우 유리함을 본 발명자에 의해서 확인되었다.


[0041] 본 발명에서 반응물은 거울상 키랄 아틸아민을 생성시키기에 적합한 구조를 갖는 반응물이면 특별히 제한되지 않으나, 다만 일 구현예에 있어서 상기 반응물은 아래 화학식 3의 구조를 가지는 것이 높은 수율과 광학순도뿐만 아니라 유기 촉매의 회수용이성 및 재활용 가능성, 대규모 반응 가능성 면에서 매우 유리하다.

화학식 3



[0042]

[0043] 상기에서 R과 R1은 각각 독립적으로 벤조일기, 알킬기, 치환된 알킬기, 아릴기 및 치환된 아릴기 중에서 선택되며; 상기 치환된 알킬기는 할라이드, 니트로기, 아실기, 히드록시기, Ra-O- 및 Rb-CO-NH- 중에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 치환되고; 상기 치환된 아릴기는 할라이드, 니트로기, 아실기, 히드록시기, Ra-O-, Rb-CO-NH- 및 Rc- 중에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 치환되며; 상기 Ra, Rb, Rc는 각각 독립적으로 C₁-C₅의 저급 알킬기 또는 C₆-C₂₀의 고급 알킬기이다.

[0044] 바람직한 구현예에 따르면, 위 화학식 3에서 R1은 벤조일기이고; 상기 R은 이며; 여기서 R'-은 수소, 할라이드, 니트로기, 아실기, 히드록시기, Ra-O-, Rb-CO-NH- 및 Rc-중에서 선택되며; 상기 Ra, Rb, Rc는 각각 독립적으로 C₁-C₅의 저급 알킬기 또는 C₆-C₂₀의 고급 알킬기이다.

[0045] 즉, 상기 반응물에 페닐기를 포함하는 경우에 유기 촉매의 페닐기와 파이-파이 스택킹을 형성하여 수율 및 광학순도를 현저하게 향상시킬 수 있으며, 특히 유기 촉매의 회수율 및 반응규모의 확장가능성면에서 현저하게 향상됨을 본 발명자에 의해서 확인되었다.

[0046] 다만, 본 발명에 있어서 생성물이 4차 탄소를 포함하는 거울상 선택성 아미노산인 경우는 바람직하지 않으며, 따라서 이러한 생성물이 합성되도록 하는 생성물 역시 본 발명의 범위에서 배제되는 것이 바람직하다.

[0047] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 알킬화제는 아래 화학식 4의 구조를 가지는 것임을 특징으로 하는 거울상 키랄 아릴아민의 제조방법:

화학식 4

[0048] R-A

[0049] 상기에서 R은 1차, 2차 또는 3차 알킬기이고; 상기 알킬기는 C₁-C₅의 저급 알킬기 또는 C₆-C₂₀의 고급 알킬기이며; A는 할라이드이다.

[0050] 바람직한 구현예에 따르면, 위 화학식 4에서 상기 R은 이소프로필기, 사이클로헥실기, tert-부틸기 및 1-아다만틸기 중에서 선택되며; 상기 A는 I, Cl, F 중에서 선택된다.

[0051] 즉, 상기 알킬화제가 1차 알킬할라이드인 경우에도 본 발명의 범위에는 포함되나 수율 및 광학순도가 저하되는 점에서 바람직하지 않으며, 특히 2차 또는 3차 알킬할라이드를 알킬화제로 사용하는 경우에 수율 및 광학순도의 증가 이외에 유기 촉매의 회수율 및 반응규모의 확장가능성 면에서 크게 향상됨을 본 발명자에 의해서 확인되었다.

[0052] 또 다른 바람직한 구현예에 따르면, 상기 라디칼 첨가 반응은 -35℃ 내지 -25℃의 반응온도에서 수행되며, 상기 반응물 1당량을 기준으로 상기 유기 촉매를 0.9~3 당량으로 사용하여 수행된다.

[0053] 실시예

[0054] 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기 위함이며, 이에 의해서 본 발명의 범위가 한정되어 해석될 수 없다.

[0055] A. 실험재료 및 실험방법

[0056] (1) 시약 및 기기

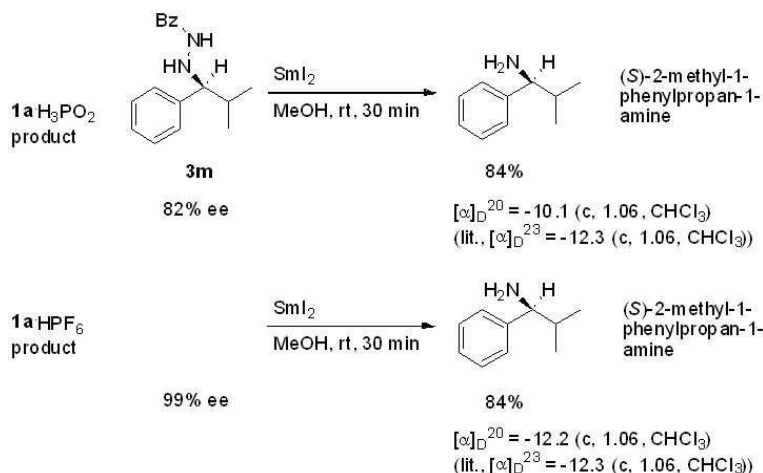
[0057] 모든 실험은 아르곤 하에서 수행하였으며, 실험에 사용한 초자기구들은 120℃의 oven에서 충분히 건조시킨 다음 상온까지 식힌 후에 사용하였다. 반응에 사용한 용매는 종래 문헌의 방법에 따라 정제하여 사용하였다. 반응에 사용한 시약들은 알드리치사의 제품을 사용하였고 시약이 액체인 경우는 글래스 시린지나 마이크로시린지로 옮겨 사용하였다. TLC (thin-layer chromatography)는 알드리치사 제품의 프리코티드(precoated) 실리카겔 글래스 플레이트(실리카겔 60, F-254, layer thickness 250μm)를 사용하였으며 컬럼 크로마토그래피 분리를 위하여 E. Merck사의 실리카겔 60 (230-240mesh)과 알드리치사의 실리카겔, Merck, Grade 9385 (230-400 mesh)를 사용하였다. TLC상에서 분리된 물질의 확인을 위하여 UV lamp (254nm)를 이용하거나 발색시약을 spray하

여 plate를 구웠다. 발색시약은 1% cerium sulfate와 molybdic acid를 포함하는 10% 황산 수용액 또는 K_2CO_3 와 $KMnO_4$ 를 포함하는 수용액을 이용하였다. 고성능 액체 크로마토그래피는 Gilson GX-281를 사용하였고 비대칭 컬럼은 Daicel사의 Chiralpak IA column을 사용하였다. 1H NMR spectrum은 Bruker Advance 400 (400MHz)를 사용하였으며 화학이동은 tetramethylsilane (TMS)을 내부표준물질로 사용하여 downfield로 ppm (δ)단위로 표시하였다. GC/MS 분석은 Hewlett-Packard 5890 GC/5970 MSD (EI, 70 eV)를 이용하였다. Specific rotation의 측정은 Schmidt Polartronic HN8 polarimeter를 이용하였으며 원소 분석은 EA1110 elemental analyzer를 이용하였다.

[0058] (2) 절대배열의 결정

[0059] 절대배열을 결정하기 위해 **1a**· H_3PO_2 를 이용하여 얻어낸 82% ee를 갖는 *N'*-(2-methyl-1-phenylpropyl)benzohydrazide (**3m**)를 MeOH를 반응용매로 하여 SmI_2 (0.1 M THF solution)를 3당량 넣어 주고 상온에서 30분 동안 교반하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 하였다. 그 결과 N-N결합을 쪼개진 2-methyl-1-phenylpropan-1-amine을 84%의 수율로 얻었다. 문헌에 보고된 $[\alpha]_D^{20}$ 값과 비교하여 절대배열이 S이성질체로 결정하였다. 동일한 조건으로 **1a**· HPF_6 를 이용하여 얻어낸 99% ee를 갖는 *N'*-(2-메틸-1-페닐프로필)벤조히드라자이드 (**3m**)를 반응을 수행하여 원하는 생성물을 84%의 수율로 얻었다. 문헌에 보고된 $[\alpha]_D^{20}$ 값과 비교하여 절대배열이 S이성질체로 결정하였다.

반응식 1



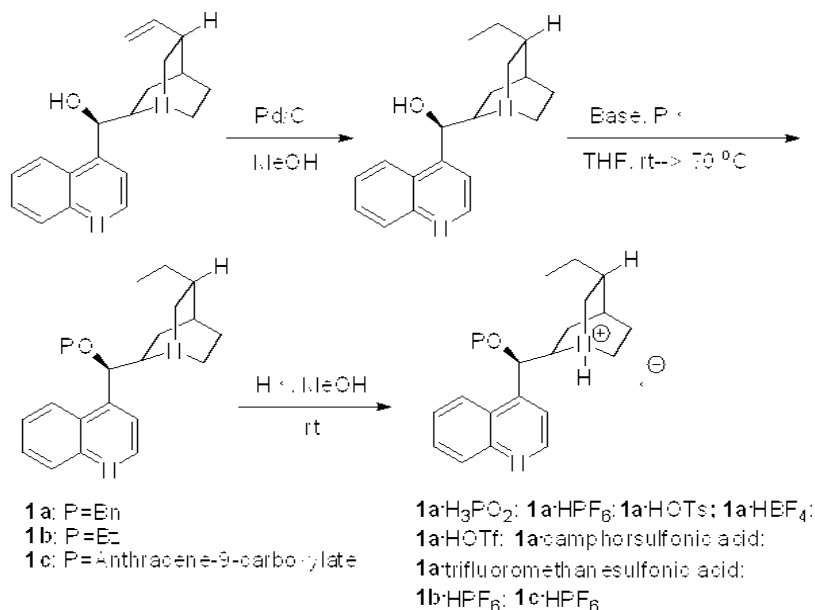
[0061] B. *N*-벤조일 히드라존의 합성

[0062] 2구 플라스크에 aldehyde 1당량을 넣어주고 *N*-benzoyl hydrazones 1.2당량을 $Zn(ClO_4)_2$ 촉매량과 함께 MeOH (10 mL)에 녹여 2구 플라스크에 넣어었다. 상온에서 4에서 12시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 여과한 후 diethyl ether로 씻어 주어 원하는 생성물을 90% 이상의 수율로 얻었다.

[0063] C. 유기 촉매 키랄 암모늄 염의 제조

[0064] 키랄 암모늄 염은 먼저 신코나 알칼로이드인 신코닌의 C=C 결합을 Pd/C (0.1 equiv, 10wt%)를 촉매로 이용하여 H_2 (5 bar)에서 MeOH 용매 하에서 3시간 교반하여 환원하였다. 환원된 신코닌 유도체를 염기(base)와 알킬할라이드를 무수 THF를 가하고 70 °C로 3시간 가열 환류하여 히드록실기를 알킬기로 치환된 신코닌 유도체를 얻었다. 이렇게 얻어낸 신코나 알칼로이드 유도체와 여러 가지 HX를 MeOH 용매 하에서 10분간 상온에서 교반한 후 농축하여 다양한 키랄 암모늄 염을 얻었다. 이에 관한 도식적인 절차는 아래 반응식에 나타내었으며, 더욱 구체적인 내용에 대해서도 추가로 아래에 기재하였다.

반응식 2



[0065]

[0066]

(1) ((2*R*, 4*S*, 8*R*)-2-((*S*)-벤질옥시(퀴놀린-4-일)메틸)-8-에틸퀴누클리딘 (1a)의 합성

[0067]

수분을 제거한 고온·고압 반응기에 (+)-cinchonine (5 g, 17 mmol)와 Pd/C (1.8 g, 1.7 mmol)을 MeOH에 함께 넣었다. 고온·고압 반응기에 H₂를 5 bar 주입하여 3 시간동안 교반하였다. Celite를 이용하여 사용하여 Pd/C를 제거한 후 용매를 감압 하에 제거해 주었다. 수분을 제거한 2구 플라스크에 아르곤 기체를 충분히 흘려준 후 n-hexane으로 씻은 NaH (1 g, 25 mmol, 60% dispersion)을 무수 THF (70 mL) 용매 하에 넣어준 후 상온에서 1시간 교반한 후 benzyl bromide (2.2 mL, 18.7 mmol)을 넣고 3시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 완결된 후 diethyl ether로 희석시킨 후 포화 NaCl 수용액으로 씻은 다음 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하였다. 용매를 감압 하에 제거한 다음에 silica gel 컬럼 크로마토그래피 (eluent; hexane : EtOAc = 6 : 4)로 분리하였다. 원하는 생성물 **1a** 86% (3.3g)의 수율로 얻었다. Yellow syrup; $[\alpha]_D^{20} = +170.4$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.51 (m, 4H), 1.90-2.40 (m, 5H), 2.40-2.81 (m, 2H), 3.30-3.57 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.01-5.18 (m, 1H), 7.10-7.31 (m, 6H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ 152.3, 151.1, 149.5, 142.9, 139.9, 138.2, 130.8, 130.0, 128.8, 127.5, 127.1, 126.3, 122.3, 118.1, 116.1, 80.1, 71.9, 63.7, 59.4, 44.5, 40.9, 34.4, 28.9, 26.9, 21.3, 12.7; IR (neat) ν 3196, 2938, 1641, 1283, 1141. Anal. calcd for C₂₆H₃₀N₂O: C, 80.79; H, 7.82; N, 7.25. Found: C, 80.77 H, 7.84 N, 7.24.

[0068]

(2) (*S*)-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-5-에틸퀴누클리딘-2-일)(퀴놀린-4-일)메틸 벤조에이트 (1b)의 합성

[0069]

수분을 제거한 고온·고압 반응기에 (+)-cinchonine (5 g, 17 mmol)와 Pd/C (1.8 g, 1.7 mmol)을 MeOH과 함께 넣었다. 고온·고압 반응기에 H₂를 5 bar 주입하여 3 시간동안 교반하였다. Celite를 이용하여 사용하여 Pd/C를 제거한 후 용매를 감압 하에 제거해 주었다. 수분을 제거한 2구 플라스크에 아르곤 기체를 충분히 흘려준 후 환원된 cinchonine (3 g, 10.1 mmol)과 Et₃N (10.2 mL, 101.2 mmol)을 무수 THF (80 mL) 용매 하에 넣어준 후 상온에서 20분 교반한 후 benzoyl chloride (1.8 mL, 15.2 mmol)을 넣고 24시간 동안 가열 환류 하였다. 반응이 완결된 후 diethyl ether로 희석시킨 후 포화 NaHCO₃ 수용액과 포화 NaCl 수용액으로 씻은 다음 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하였다. 용매를 감압 하에 제거한 다음에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (eluent; hexane : EtOAc

= 6 : 4)로 분리하였다. 원하는 생성물 **1b** 81% (3.3 g)의 수율로 얻었다. Yellow syrup; $[\alpha]_D^{20} = +161.0$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39-1.68 (m, 5H), 1.94-2.83 (m, 6H), 3.30-3.59 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 7.18-7.88 (m, 5H), 8.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 9.01-9.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.0, 152.1, 150.7, 149.1, 129.9, 129.8, 128.1, 127.8, 126.4, 125.5, 122.1, 118.2, 70.1, 60.1, 55.7, 44.0, 40.0, 30.0, 28.6, 27.3, 20.1, 10.7; IR (neat) ν 3026, 2914, 1726, 1648, 1401. Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 77.97; H, 7.05; N, 6.99; Found: C, 78.00; H, 7.07; N, 6.98.

[0070] (3) (S)-((2*R*,4*S*,8*S*)-8-Ethylquinuclidin-2-yl)(quinolin-4-yl)methyl anthracene-9-carboxylate (**1c**)의 합성

[0071] 수분을 제거한 고온·고압 반응기에 (+)-cinchonine (5 g, 17 mmol)와 Pd/C (1.8 g, 1.7 mmol)을 MeOH과 함께 넣었다. 고온·고압 반응기에 H_2 를 5 bar 주입하여 3 시간동안 교반하였다. Celite를 이용하여 사용하여 Pd/C를 제거한 후 용매를 감압 하에 제거해 주었다. 수분을 제거한 2구 플라스크에 아르곤 기체를 충분히 흘려준 후 환원된 cinchonine (3 g, 10.1 mmol)과 Et_3N (10.2 mL, 101.2 mmol)을 무수 THF (80 mL) 용매 하에 넣어준 후 상온에서 20분 교반한 후 anthracene-9-carbonyl chloride (3.6 g, 15.2 mmol)을 넣고 24시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 완결된 후 diethyl ether로 희석시킨 후 포화 NaHCO_3 수용액과 포화 NaCl 수용액으로 씻은 다음 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조하였다. 용매를 감압 하에 제거한 다음에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (eluent; hexane : EtOAc = 6 : 4)로 분리하였다. 원하는 생성물 **1c** 82% (4.1 g)의 수율로 얻었다. Yellow syrup; $[\alpha]_D^{20} = +152.6$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.18-1.40 (m, 4H), 1.52-2.12 (m, 6H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 2H), 5.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 6H), 7.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82-8.01 (m, 3H), 8.22-8.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.5, 151.4, 150.7, 148.6, 143.0, 137.4, 129.9, 129.7, 129.2, 128.5, 128.3, 128.2, 126.7, 125.8, 121.4, 118.3, 71.7, 63.5, 55.7, 48.9, 40.5, 29.4, 28.6, 27.3, 19.9, 12.4; IR (neat) ν 3035, 2938, 1748, 1620, 1466. Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 81.57; H, 6.44; N, 5.60. Found: C, 81.57 H, 6.46 N, 5.62.

[0072] (4) 신코나 유도체와 hypophosphorous acid 염(**1a**· H_3PO_2)의 합성

[0073] Cinchonine 유도체 (1 g, 2.5 mmol)와 hypophosphorus acid (0.27 mL, 2.5 mmol, 50% 수용액)를 녹인 MeOH 용액을 상온에서 10 분간 교반한 다음 농축하여 1.2 g (100%)의 **1a**· H_3PO_2 를 얻었다: Yellow syrup; $[\alpha]_D^{20} = +107.5$ (c 0.50, EtOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.42-1.70 (m, 4H), 2.00-2.48 (m, 5H), 2.71-2.92 (m, 2H), 3.38-3.62 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.02-5.30 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.10-7.48 (m, 6H), 7.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO) δ 152.2, 151.2, 149.7, 137.3, 129.6, 129.2, 128.5, 128.2, 126.7, 125.8, 121.4, 118.4, 80.6, 72.7, 63.5, 56.3, 45.8, 33.2, 32.5, 31.3, 28.6, 19.3, 12.7; IR (neat) ν 3120, 2912, 1648, 1117. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_2\text{OP}$ C, 69.01; H, 7.35 N, 6.19. Found: C, 69.03 H, 7.38 N, 6.20.

[0074] (5) 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid 염(**1a**· HPF_6)의 합성

[0075] Cinchonine 유도체 (**2a**) (1 g, 2.5 mmol)와 hexafluorophosphoric acid (0.34 mL, 2.5 mmol, 60% 수용액)를 녹인 MeOH 용액을 상온에서 10 분간 교반한 다음 농축하여 6 g (100%)의 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid의 염 (**1a**· HPF_6)을 얻었다: mp 133-135 °C; $[\alpha]_D^{20} = +110.4$ (c 0.50, EtOH); ^1H NMR

(DMSO) δ 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.00-2.35 (m, 5H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.40-3.43 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.98-5.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.51 (m, 6H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO) δ 151.4, 150.3, 148.6, 143.0, 137.3, 130.0, 129.6, 129.2, 128.5, 128.2, 126.7, 125.8, 121.4, 118.2, 116.7, 79.7, 71.7, 63.5, 55.7, 41.7, 45.1, 39.5, 39.3, 28.6, 18.5, 12.6 IR (KBr) ν 3220, 2938, 1660, 1221, 1114. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_2\text{OP}$ C, 58.64; H, 5.87; N, 5.26. Found: C, 58.65 H, 5.89 N, 5.26.

[0076] (6) 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid 염($1\text{c} \cdot \text{HPF}_6$)의 합성

[0077] Cinchonine 유도체 (1 g, 2.0 mmol)와 hexafluorophosphoric acid (0.27 mL, 2.0 mmol, 60% 수용액)를 녹인 MeOH 용액을 상온에서 10 분간 교반한 다음 농축하여 1.3 g (100%)의 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid의 염 $1\text{c} \cdot \text{HPF}_6$ 를 얻었다: Yellow syrup; $[\alpha]_D^{20}$ = +148.2 (c 0.50, EtOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.38 (m, 4H), 1.51-2.10 (m, 6H), 2.41-2.56 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 2H), 5.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.21-7.44 (m, 6H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84-8.00 (m, 3H), 8.20-8.44 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.1, 152.1, 151.1, 148.6, 143.2, 137.9, 130.0, 129.8, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 126.8, 126.0, 121.8, 118.0, 69.8, 63.5, 55.7, 48.9, 39.0, 29.6, 28.7, 27.2, 20.2, 12.6; IR (neat) ν 3301, 3196, 2880, 1641, 1538, 1083. Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$: C, 63.16; H, 5.14; N, 4.33. Found: C, 63.18 H, 5.17 N, 4.34.

[0078] D. 신코나 유도체의 염의 유기 촉매를 사용한 라디칼 첨가 반응

[0079] (1) 신코나 유도체와 hypophosphorous acid의 염($1\text{a} \cdot \text{H}_3\text{PO}_2$)을 이용한 라디칼 첨가 반응

[0080] 반응용매인 CH_2Cl_2 를 1시간동안 sonication 한 다음 아르곤 기체를 흘려주면서 아르곤 기체가 가득 찬 풍선 3개를 사용하여 순차적으로 degassing 하였다. $1\text{a} \cdot \text{H}_3\text{PO}_2$ (3 equiv), *N*-benzohydrazide 유도체 (1 equiv)를 넣고 -30 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 1 시간이 지난 후 alkyl halide (5 equiv), Et_3B (1 equiv, 1 M solution in *n*-hexane)를 넣고 syringe pump를 통하여 무수 air를 1 시간에 20 mL씩 모두 4 시간동안 80 mL를 주입하였다. 반응이 완결된 후 농축하여 용매를 제거한 다음 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다.

[0081] (2) 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid의 염 ($1\text{a} \cdot \text{HPF}_6$)을 이용한 라디칼 첨가 반응

[0082] 반응용매인 CH_2Cl_2 를 1시간동안 sonication 한 다음 아르곤 기체를 흘려주면서 아르곤 기체가 가득 찬 풍선 3개를 사용하여 순차적으로 degassing 하였다. 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid의 염 (1 equiv), benzohydrazide 유도체 (1 equiv)를 넣고 -30 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 1 시간이 지난 후 alkyl halide (1.5 equiv)와 Ph_2SiH_2 (1 equiv), Et_3B (1 equiv, 1 M solution in *n*-hexane)를 넣고 syringe pump를 통하여 무수 air를 1 시간에 20 mL씩 모두 4 시간동안 80 mL를 주입하였다. 반응이 완결된 후 농축하여 용매를 제거한 다음 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다.

[0083] (3) 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid의 염 $1\text{c} \cdot \text{HPF}_6$ 를 이용한 라디칼 첨가 반응

[0084] 반응용매인 $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ 를 1시간동안 sonication 한 다음 아르곤 기체를 흘려주면서 아르곤 기체가 가득 찬 풍선 3개를 사용하여 순차적으로 degassing 하였다. 신코나 유도체와 hexafluorophosphoric acid의 염 $1\text{c} \cdot \text{HPF}_6$ (1 equiv), *N*-benzohydrazide 유도체 (1 equiv)를 넣고 -30 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 1 시간이 지난 후 alkyl halide (1.5 equiv)와 Ph_2SiH_2 (1 equiv), Et_3B (1 equiv, 1 M solution in *n*-hexane)를 넣고 needle를 통해 3일 동안 air를 지속적으로 주입하였다. 반응이 완결된 후 농축하여 용매를 제거한 다음 실리카겔 컬럼 크

로마토그래피로 분리하였다. 각 화합물의 합성에 관하여 이하에서 더욱 구체적으로 살펴보았다.

[0085] (4) *N'*-(1-(4-Fluorophenyl)-2-methylpropyl)benzohydrazide (3a)

[0086] (*E*)-*N'*-(4-Fluorobenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.41 mmol)²⁸, **1a** · H₃PO₂ (562 mg, 1.24 mmol), Et₃B (0.41 mL, 0.41 mmol), ⁱPrI (0.21 mL, 2.07 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3a**을 118 mg (82%)를 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 82% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 20.9 min, t_r (minor) = 19.5 min]. mp 113-115 °C; [α]_D²⁰ = -9.8 (c 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.98-2.01 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21-7.60 (m, 8H); ¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ 167.3, 160.2, 137.8, 134.1, 132.1, 130.6, 129.1, 128.4, 115.4, 114.6, 68.6, 33.9, 20.3, 19.9; IR (KBr) ν 3231, 2869, 1736, 1666, 1160. Anal. calcd for C₁₇H₁₉FN₂O: C, 71.31; H, 6.69; N, 9.78. Found: C, 71.31; H, 6.68; N, 9.79.

[0087] (5) *N'*-(1-(4-Fluorophenyl)propyl)benzohydrazide (3b)

[0088] (*E*)-*N'*-(4-Fluorobenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.41 mmol)²⁹, **1a** · H₃PO₂ (562 mg, 1.24 mmol), Et₃B (0.41 mL, 0.41 mmol), ⁱPrI (0.21 mL, 2.07 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 개시제인 Et₃B에서 기인한 부생성물 **3b**가 10 mg (9%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): mp 106-108 °C; [α]_D²⁰ = -7.1 (c 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28-7.70 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.6, 159.7, 134.6, 133.2, 131.8, 128.9, 127.0, 125.8, 114.5, 133.8, 68.5, 26.9, 14.4; IR (KBr) ν 3110, 2912, 1712, 1630, 1164. Anal. calcd for C₁₆H₁₇FN₂O: C, 70.57; H, 6.29; N, 10.29. Found: C, 70.58 H, 6.31 N, 10.32.

[0089] (6) *N'*-(Cyclohexyl(4-fluorophenyl)methyl)benzohydrazide (3c)

[0090] (*E*)-*N'*-(4-Fluorobenzylidene)benzohydrazide (100mg, 0.41 mmol), **1a** · H₃PO₂ (562 mg, 1.24 mmol), Et₃B (0.41 mL, 0.41 mmol), cyclohexyl iodide (0.27 mL, 2.07 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3c**을 104 mg (77%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 84% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 19.7 min, t_r (minor) = 17.8 min]. Yellow oil; [α]_D²⁰ = -24.6 (c 0.12, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98-2.10 (m, 11H), 3.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20-7.75 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.3, 161.1, 136.7, 133.1, 130.6, 129.3, 128.7, 126.9, 115.7, 114.8, 70.9, 39.6, 28.9, 26.5, 26.2; IR (neat) ν 3325, 2981, 1710, 1656, 1325, 1168. Anal. calcd for C₂₀H₂₃FN₂O: C, 73.59; H, 7.10; N, 8.58. Found: C, 73.57 H, 7.14 N, 8.60.

[0091] (7) *N'*-(1-(4-Fluorophenyl)-2,2-dimethylpropyl)benzohydrazide (3d)

[0092] (*E*)-*N'*-(4-Fluorobenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.41 mmol), **1a** · H₃PO₂ (562 mg, 1.24 mmol), Et₃B (0.41 mL, 0.41 mmol), ^tbutyl iodide (0.25 mL, 2.07 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화

합물 **3d**을 83 mg (67%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 92% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 19.1 min, t_r (minor) = 17.0 min]. mp 150-152 °C; [α]_D²⁰ = -13.6 (c 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (s, 9H), 3.89 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.58 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.2, 163.6, 137.5, 135.8, 133.1, 132.0, 130.9, 128.9, 126.9, 115.0, 114.8, 73.5, 34.5, 27.0; IR (KBr) ν 3105, 2813, 1750, 1607, 1263, 1140. Anal. calcd for C₁₈H₂₁FN₂O: C, 71.98; H, 7.05; N, 9.33. Found: C, 72.01 H, 7.08 N, 9.34.

[0093] (8) *N'*-(1-(4-Fluorophenyl)adamantyl)benzohydrazide (**3e**)

[0094] (*E*)-*N'*-(4-Fluorobenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.41 mmol), **1a** · H₃PO₂ (562 mg, 1.24 mmol), Et₃B (0.41 mL, 0.41 mmol), 1-adamantyl iodide (542 mg, 2.07 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3e**을 110 mg (70%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 94% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 19.6 min, t_r (minor) = 16.9 min]. mp 223-225 °C; [α]_D²⁰ = -30.1 (c 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-2.12 (m, 15H), 4.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 7.02-7.70 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.1, 161.1, 148.5, 134.9, 134.7, 133.1, 131.9, 128.8, 126.9, 114.9, 114.7, 74.4, 39.2, 37.2, 36.3, 28.6; IR (KBr) ν 3180, 2910, 1709, 1660, 1212, 1120. Anal. calcd for C₂₄H₂₇FN₂O: C, 76.16; H, 7.79; N, 7.40. Found: C, 76.17; H, 7.76; N, 7.37.

[0095] (9) *N'*-(1-(4-Fluorophenyl)nonyl)benzohydrazide (**3f**)

[0096] (*E*)-*N'*-(4-Fluorobenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.41 mmol), **1a** · H₃PO₂ (562 mg, 1.24 mmol), Et₃B (0.41 mL, 0.41 mmol), ⁿoctyl iodide (0.38 mL, 2.07 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3f**을 61 mg (41%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 60% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 15.4 min, t_r (minor) = 14.1 min]. Yellow oil; [α]_D²⁰ = -30.4 (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.45 (m, 10H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.35-7.60 (m, 6H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.5, 154.3, 136.7, 132.9, 132.0, 128.9, 128.6, 127.0, 117.6, 116.8, 67.3, 32.6, 32.7, 31.9, 29.2, 22.7, 14.2; IR (KBr) ν 3280, 2928, 1744, 1687, 1211, 1146. Anal. calcd for C₂₂H₂₉FN₂O: C, 74.12; H, 8.20; N, 7.86. Found: C, 74.17; H, 8.17 N, 7.87.

[0097] (10) *N'*-(1-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropyl)benzohydrazide (**3g**)

[0098] (*E*)-*N'*-(4-Chlorobenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.39 mmol)³⁰, **1a** · H₃PO₂ (524 mg, 1.16 mmol), Et₃B (0.39 mL, 0.39 mmol), ⁱPrI (0.19 mL, 1.93 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3g**을 94 mg (80%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): mp 116-118 °C; [α]_D²⁰ = -16.2 (c 0.12, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.28-7.65 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.3, 161.0, 136.6, 133.0,

131.9, 129.2, 127.1, 126.8, 115.6, 114.6, 70.8, 32.8, 20.0, 19.4; IR (KBr) ν 2982, 1701, 1667, 1363, 1223. Anal. calcd for $C_{17}H_{19}ClN_2O$: C, 67.43; H, 6.32; N, 9.25. Found: C, 67.42; H, 6.35 N, 9.25.

[0099] (11) *N'*-(2-Methyl-1-(4-nitrophenyl)propyl)benzohydrazide (3i)

[0100] (*E*)-*N'*-(4-Chlorobenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.39 mmol), **1a**·H₃PO₂ (524 mg, 1.16 mmol), Et₃B (0.39 mL, 0.39 mmol), ⁱPrI (0.19 mL, 1.93 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3i**을 94 mg (80%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 76% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 21.5 min, t_r (minor) = 19.2 min]. mp 147-149 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -39.7 (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.96-2.10 (m, 1H), 4.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.28-7.70 (m, 8H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.8, 149.0, 147.5, 132.6, 129.7, 129.3, 128.5, 127.1, 126.7, 123.7, 123.5, 71.1, 33.1, 20.0, 19.2; IR (KBr) ν 3243, 2962, 1717, 1626, 1240, 1143. Anal. calcd for $C_{17}H_{19}FN_3O_3$: C, 65.16; H, 6.11; N, 13.41. Found: C, 65.18; H, 6.12; N, 13.40.

[0101] (12) *N'*-(1-(4-Acetylphenyl)-2-methylpropyl)benzohydrazide (3k)

[0102] (*E*)-*N'*-(4-Acetylbenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.38 mmol), **1a**·H₃PO₂ (511 mg, 1.13 mmol), Et₃B (0.38 mL, 0.38 mmol), ⁱPrI (0.19 mL, 1.9 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3k**을 94 mg (80%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 82% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 25.1 min, t_r (minor) = 23.8 min]. mp 193-195 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -10.4 (c 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.15-7.67 (m, 8H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 198.1, 167.5, 146.8, 136.7, 132.9, 132.1, 128.9, 128.8, 128.5, 127.0, 71.1, 32.8, 26.8, 19.7, 19.1; IR (KBr) ν 2976, 1707, 1521, 1157, 1110. Anal. calcd for $C_{19}H_{22}N_2O_2$: C, 73.52; H, 7.14; N, 9.03. Found: C, 73.51 H, 7.18 N, 9.07.

[0103] (13) *N'*-(2-Methyl-1-phenylpropyl)benzohydrazide (3m)

[0104] (*E*)-*N'*-Benzylidenebenzohydrazide (100 mg, 0.45 mmol), **1a**·H₃PO₂ (601 mg, 1.33 mmol), Et₃B (0.45 mL, 0.45 mmol), ⁱPrI (0.22 mL, 2.23 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3m**을 97 mg (80%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 78% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 25.5 min, t_r (minor) = 24.2 min]. mp 106-108 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -35.1 (c 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.92-2.10 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.17-7.68 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 142.6, 133.2, 131.8, 129.1, 128.8, 127.9, 126.9, 114.2, 71.2, 32.8, 19.7, 19.3; IR (KBr) ν 3314, 2904, 1714, 1550, 1203, 1120. Anal. calcd for $C_{17}H_{20}N_2O$: C, 76.09; H, 7.51; N, 10.44. Found: C, 76.11 H, 7.56; N, 10.40.

[0105] (14) *N'*-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropyl)benzohydrazide (3o)

[0106] (*E*)-*N'*-Benzylidenebenzohydrazide (100 mg, 0.45 mmol), **1a** · H₃PO₂ (601 mg, 1.33 mmol), Et₃B (0.45 mL, 0.45 mmol), ⁱPrI (0.22 mL, 2.23 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3o**를 97 mg (80%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 76% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 16.3 min, t_r (minor) = 14.5 min]. colorless oil; [α]_D²⁰ = -11.8 (c 0.12, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.97-2.06 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.58 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.7, 158.2, 146.8, 136.7, 132.9, 132.1, 129.2, 128.9, 128.6, 126.8, 71.1, 55.7, 32.7, 19.7, 19.1; IR (neat) ν 3230, 2868, 1715, 1632, 1293, 1127. Anal. calcd for C₁₈H₂₂N₂O₂: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39. Found: C, 72.50 H, 7.39 N, 9.41.

[0107] (15) *N'*-(4-(1-(2-Benzoylhydrazinyl)-2-methylpropyl)phenyl)acetamide (3q)

[0108] (*E*)-*N'*-(4-((2-Benzoylhydrazono)methyl)phenyl)acetamide (100 mg, 0.35 mmol), **1a** · H₃PO₂ (480 mg, 1.06 mmol), Et₃B (0.35 mL, 0.35 mmol), ⁱPrI (0.18 mL, 1.8 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3q**를 89 mg (77%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2); 76% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 18.8 min, t_r (minor) = 16.5 min]. mp 158-160 °C (lit., mp 155-157 °C); [α]_D²⁰ = -3.1 (c 0.15, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.12-7.80 (m, 8H) 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.91 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.1, 167.5, 146.8, 136.7, 132.9, 132.1, 129.1, 128.7, 128.2, 126.9, 71.1, 32.8, 22.7, 19.7, 19.1; IR (KBr) ν 3330, 2932, 1752, 1662, 1261. Anal. calcd for C₁₉H₂₃N₃O₂: C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91. Found: C, 70.13 H, 7.15 N, 12.93.

[0109] (16) *N'*-(1-(4-Ethylphenyl)-2-methylpropyl)benzohydrazide (3s)

[0110] (*E*)-*N'*-(4-Ethylbenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.40 mmol), **1a** · H₃PO₂ (541 mg, 1.2 mmol), Et₃B (0.40 mL, 0.40 mmol), ⁱPrI (0.2 mL, 2.0 mmol)을 사용하여 일반적 실험 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3s**를 93 mg (79%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2); 74% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 20.6 min, t_r (minor) = 19.2 min]. colorless oil; [α]_D²⁰ = -1.9 (c 0.15, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.08-7.55 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.1, 143.6, 138.1, 133.3, 131.9, 128.8, 128.6, 127.9, 127.0, 71.2, 32.8, 28.7, 19.8, 19.3, 15.7; IR (neat) ν 3080, 2951, 1726, 1630, 1215. Anal. calcd for C₁₉H₂₄N₂O: C, 76.99; H, 8.16; N, 9.45. Found: C, 77.01 H, 8.17 N, 9.46.

[0111] (17) *N'*-(1-(4-Hydroxyphenyl)-2-methylpropyl)benzohydrazide (3u)

[0112] (*E*)-*N'*-(4-Hydroxybenzylidene)benzohydrazide (100 mg, 0.42 mmol), **1a** · H₃PO₂ (561 mg, 1.2 mmol), Et₃B (0.42 mL, 0.42 mmol), ⁱPrI (0.21 mL, 2.08 mmol)을 사용하여 일반적 합성 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3u**를 93 mg (78%)의 수율로 얻었다: (eluent; hexane : EtOAc = 8 : 2); 76% ee as determined by HPLC [Daicel

Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r (major) = 20.1 min, t_r (minor) = 18.3 min]. mp 237-239 °C; [α]_D²⁰ = -8.5 (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.15-7.62 (m, 8H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.8, 157.8, 136.7, 133.1, 132.1, 129.0, 128.8, 128.6, 127.1, 71.0, 32.7, 19.6, 19.2; IR (KBr) ν 3312, 2904, 1701, 1687, 1203, 1114. Anal. calcd for C₁₇H₂₀N₂O₂: C, 71.81; H, 7.09; N, 9.85. Found: C, 71.80 H, 7.10 N, 9.83.

[0113] (18) *N'*-(2-Methyldecan-3-yl)benzohydrazide (3w)

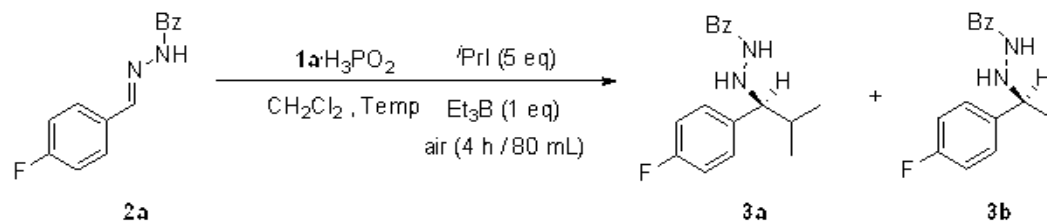
[0114] (*E*)-*N'*-Nonylidenebenzohydrazide (100 mg, 0.40 mmol), **1a** · H₃PO₂ (543 mg, 1.2 mmol), Et₃B (0.40 mL, 0.40 mmol), ⁱPrI (0.20 mL, 2.0 mmol)을 사용하여 일반적 합성 방법에 따라 반응시켜 화합물 **3w**를 90 mg (76%)의 수율로 얻었다: (effluent; hexane : EtOAc = 8 : 2): 64% ee as determined by HPLC [Daicel Chiralpak IA, hexane / ⁱPrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, λ = 254 nm, t_r(major) = 15.7 min, t_r (minor) = 14.7 min]. colorless oil; [α]_D²⁰ = -7.4 (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.70 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80-1.01 (m, 6H), 1.18-1.45 (m, 10H), 1.50-1.71 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.35-7.60 (m, 5H), 7.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 12.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 164.5, 133.4, 131.9, 128.7, 127.6, 71.8, 31.9, 29.2, 26.9, 22.8, 20.0, 19.4, 14.2; IR (KBr) ν 2931, 1706, 1660, 1264. Anal. calcd for C₁₈H₃₀N₂O: C, 74.44; H, 10.41; N, 9.65. Found: C, 74.48 H, 10.37 N, 9.66.

[0115] E. 실험 결과

[0116] (1) **1a** · H₃PO₂의 유기 촉매를 사용한 거울상 키랄 아릴아민의 제조

[0117] 탈기(degassing)한 CH₂Cl₂를 사용하고 라디칼 수소주개인 신코나 유도체와 히드로포스포러스 산(hypophosphorous acid)의 염(**1a** · H₃PO₂)의 당량과 반응온도를 변화시키며 반응을 수행하였다(표 1). 반응온도를 상온에서 -78 °C으로 낮추며 반응을 수행한 결과, 원하는 생성물 **3a**를 얻었으며 개시제인 Et₃B에 의해 **3b**가 부생성물로 얻었다. 원하는 생성물 **3a**의 광학순도(enantiomeric excess)를 측정하였다. 그 결과 -30 °C일 때 82%의 가장 높은 수율로 **3a**를 얻었으며 82% ee의 거울상 선택성을 보였다(entry 4). 온도가 낮아질수록 높은 거울상 선택성을 보였으나 원하는 생성물인 **3a**의 수율은 낮아졌다. 또한 개시제인 Et₃B에서 기인한 부생성물 **3b**가 증가하였다(entry 1-8). 최적의 반응온도를 -30 °C로 결정하고 라디칼 수소주개인 신코나 유도체와 히드로포스포러스 산의 염(**1a** · H₃PO₂)의 최적 당량을 알아보기 위하여 3당량에서 1당량까지 반응을 수행하였다. 그 결과 3당량일 때에 비해 2당량, 1당량일 때 각각 64%, 49%의 낮은 수율로 생성물 **3a**를 얻었으며 생성물 **3a**는 46% ee, 28% ee로 낮은 거울상 선택성을 보였다(entry 5-6). **1a** · H₃PO₂의 3당량이하 일 때 원하는 생성물 **3a**의 거울상 선택성이 낮아짐을 따라 **1a** · H₃PO₂의 최적 당량을 -30 °C일 때 3당량으로 결정하였다.

표 1



Entry	Temp (°C)	$1a \cdot H_3PO_2$ (equiv)	Time (h)	Yield (%) ^a of 3a / 3b	ee (%) ^b (S) of 3a
1	rt	3	4	81 (9)	72
2	0	3	4	80 (9)	64
3	-10	3	4	81 (9)	80
4	-30	3	4	82 (9)	82
5	-30	2	4	79 (10)	46
6	-30	1	4	76 (10)	28
7	-50	3	4	74 (12)	84
8	-78	3	4	72 (14)	94

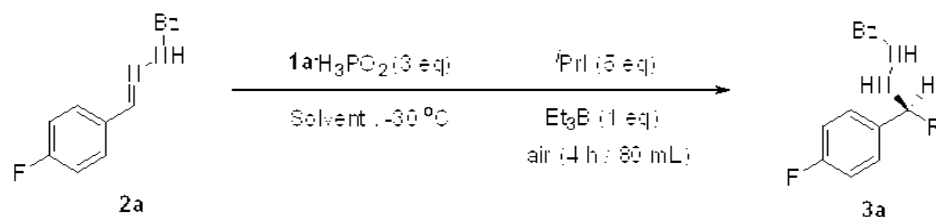
^aIsolated yield. ^bEnantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column (Daicel Chiralpak IA) with hexane-isopropanol as solvent.

[0118]

[0119]

반응용매의 영향을 알아보기 위하여 표 1에서 결정한 최적 조건을 적용하여 탈기한 반응용매를 변화시켜 반응을 수행하였다(표 2). 탈기한 THF를 반응용매로 사용한 반응을 수행하여 원하는 생성물 **3a**를 76% 얻었으며 84% ee를 얻었다(entry 1). 다음으로 탈기한 에테르, 톨루엔, CH_3CN 을 반응용매로 반응을 수행한 결과, 원하는 생성물 **3a**를(50~56%)의 수율로 얻을 수 있었다(entry 2-4). 반응용매로 에테르, 톨루엔, CH_3CN 으로 사용한 경우 각각 72% ee, 40% ee, 80% ee의 광학순도를 얻었다. CH_2Cl_2 와 THF와의 용매에서 거울상 선택성이 낮음을 확인할 수 있었다(entry 2-4). 반응용매를 톨루엔으로 사용할 경우 라디칼 수소주개인 신코나 유도체와 히드로포스포리스 산의 염($1a \cdot H_3PO_2$)의 용해도가 떨어져서 낮은 거울상 선택성을 얻었다(entry 3).

표 2



Entry	Solvent	Yield (%) ^a of 3a	ee (%) ^b (S) of 3a
1	THF	76	84
2	Diethyl ether	56	72
3	Toluene	51	40
4	CH ₃ CN	50	80

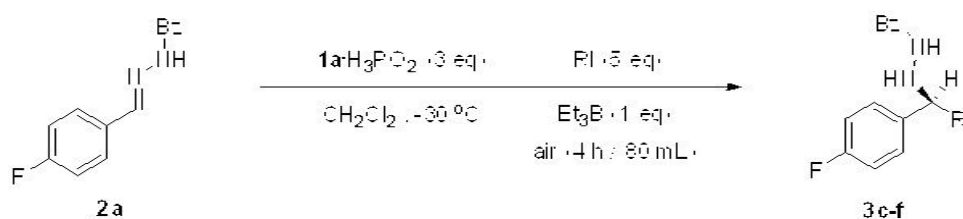
^aIsolated yield. ^bEnantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column (Daicel Chiralpak IA) with hexane-isopropanol as solvent.

[0120]

[0121]

최적의 조건에서 1a·H₃PO₂와 다양한 알킬 할라이드를 사용하여 라디칼 첨가반응을 수행하였다(표 3). 2차 알킬 할라이드를 알킬 공급체로 한 반응은 높은 수율과 좋은 거울상 선택성을 보여주었다(entry 2). 3차 알킬 할라이드는 수율이 낮았지만 거울상 선택성이 92% ee, 94% ee로 높은 선택성을 얻을 수 있었다. 그러나 1차 알킬 할라이드인 ⁿ옥틸 요오다이드와의 반응은 반응성이 떨어져서 원하는 생성물 3f를 41%의 수율을 얻을 수 있었으며 거울상 선택성도 낮았다(entry 4).

표 3



Entry	R	Product	Yield (%) ^a of 3c-f	ee (%) ^b of 3c-f
1	ⁿ hexyl	3c	77	84
2	^t butyl	3d	67	92
3	1-adamantyl	3e	71	94
4	ⁿ octyl	3f	41	60

^aIsolated yield. ^bEnantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column (Daicel Chiralpak IA) with hexane-isopropanol as solvent.

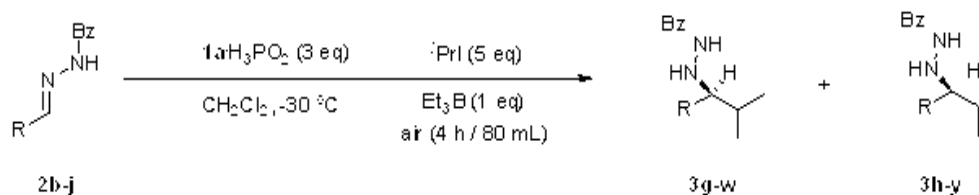
[0122]

[0123]

다음으로 CH₂Cl₂에서 라디칼 유기 촉매로 1a·H₃PO₂를 사용하고 위 표 4에서 높은 수율과 좋은 선택성을 보인 이 소프로필 요오다이드와 출발물질인 다양한 히드라존(hydrazone) 유도체의 라디칼 반응을 통하여 라디칼 첨가반

응을 수행하였다(표 4). 페닐기를 지닌 유도체가 그렇지 않은 유도체보다 좋은 거울상 선택성을 보여 주었다(entry 1-9).

표 4



Entry	R	Product	Yield (%) ^a	ee (%) ^b (S) of 3g-w
1	2b	3g (3h)	80 (11)	80
2	2c	3i (3j)	81 (10)	76
3	2d	3k (3l)	80 (9)	82
4	2e	3m (3n)	80 (10)	78
5	2f	3o (3p)	78 (12)	76
6	2g	3q (3r)	77 (12)	76
7	2h	3s (3t)	79 (11)	74
8	2i	3u (3v)	78 (10)	76
9	2j	3w (3y)	76 (12)	64

^a Isolated yield. ^b Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column (Daicel Chiralpak IA) with hexane-isopropanol as solvent.

[0124]

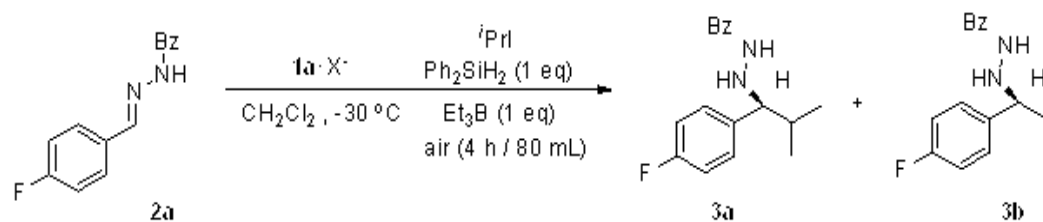
[0125] (2) 1a · H₃PO₂ 이외에 다른 종류의 유기 촉매를 사용하여 거울상 키랄 아민아민의 제조

[0126]

다음으로 HPF₆, HBF₄, *p*-톨루엔술포산, 캄포설포산, 트리플루오로메탄술포산을 이용하여 다양한 키랄 암모늄 염을 합성하고 나서(반응식 1), 이를 유기 촉매로 사용하여 탈기한 CH₂Cl₂ 반응용매 및 -30 °C의 조건에서 알킬 공급체인 *i*PrI, 개시제인 Et₃B와 Ph₂SiH₂ 함께 반응을 수행하였다(표 5). 라디칼 유기 촉매로서 1a · HPF₆을 3당량으로 반응을 수행한 결과, 81%의 수율로 원하는 생성물 3a 얻었으며 원하는 생성물 3a는 99% ee이상으로 높은 거울상 선택성이 높았다(entry 1). 라디칼 유기 촉매로서 산의 염(1a · HPF₆)의 최적 당량을 알아보기 위해 당량을 3당량에서 0.1당량으로 낮추며 반응을 수행한 결과, 원하는 생성물 3a의 수율은 최대 82%에서 최저 76%로 얻었으며 광학순도는 당량이 감소함에 따라 거울상 선택성이 낮아짐을 확인할 수 있었다(entry 1-8). 알킬 공급체인 *i*PrI의 당량을 1.5당량으로 줄여주어 반응을 수행하였다. 그 결과 원하는 생성물 3a의 수율과 거울상 선택성이 5당량과 동일하였다(entry 9). 1a · HOTs 0.5당량을 라디칼 유기 촉매로 반응을 수행하는 경우 원하는 생성물 3a를 77% 얻었으며 원하는 생성물 3a의 20% ee로 그 외의 키랄 암모늄 염에 비해 낮은 거울상 선택성

을 보였다(entry 9). 그 밖에 **1a** · HBF₄, **1a** · 캄포술폰산과 **1a** · 트리플루오로메탄술폰산을 동일한 조건에서 반응을 수행하여 원하는 생성물 **3a**를 각 76%, 73% 수율로 얻었으며 40% ee를 얻었다(entry 10-12).

표 5



Entry	X ⁻	1a · X ⁻ (equiv)	<i>i</i> PrI (equiv)	Yield (%) ^a of 3a (3b)	ee (%) ^b (S) of 3a
1	PF ₆ ⁻	3	5.0	82 (9)	>99
2	PF ₆ ⁻	1	5.0	82 (9)	>99
3	PF ₆ ⁻	0.9	5.0	80 (9)	>99
4	PF ₆ ⁻	0.8	5.0	82 (9)	96
5	PF ₆ ⁻	0.7	5.0	80 (10)	92
6	PF ₆ ⁻	0.5	5.0	80 (9)	92
7	PF ₆ ⁻	0.3	5.0	79 (10)	84
8	PF ₆ ⁻	0.1	5.0	78 (11)	40
9	PF ₆ ⁻	1	1.5	82 (9)	>99
10	TsO ⁻	0.5	5.0	77 (11)	20
11	BF ₄ ⁻	0.5	5.0	76 (11)	40
12	trifluoromethane sulfonate	0.5	5.0	76 (11)	40
13	Camphorsulfonate	0.5	5.0	78 (10)	40

^aIsolated yield. ^b Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column (Daicel Chiralpak IA) with hexane-isopropanol as solvent.

[0127]

[0128]

최적의 조건에서 **1a** · HPF₆와 다양한 알킬 할라이드를 사용하여 라디칼 첨가반응을 수행하였다(표 6). 2차 알킬 할라이드를 알킬 공급체로 한 반응은 높은 수율과 좋은 거울상 선택성을 보여주었다(entry 1). 3차 알킬 할라이드인 tert-부틸 요오다이드와 1-아다만틸 요오다이드(1-adamantyl iodide)는 수율이 낮았지만 높은 거울상 선택성을 나타내어 99% ee의 선택성을 얻었다(entry 2-3). 그러나 1차 알킬 할라이드인 ⁿ옥틸 요오다이드와의 반응은 반응성이 떨어져서 원하는 생성물 **3f**를 55%의 수율을 얻을 수 있었으며 거울상 선택성도 낮았다(entry 4).

표 6

Entry	R	Product	Yield (%) ^a of 3c-f	ee (%) ^b (S) of 3c-f
1	ⁿ hexyl	3c	80	99
2	^t butyl	3d	71	99
3	1-adamantyl	3e	70	99
4	ⁿ octyl	3f	55	81

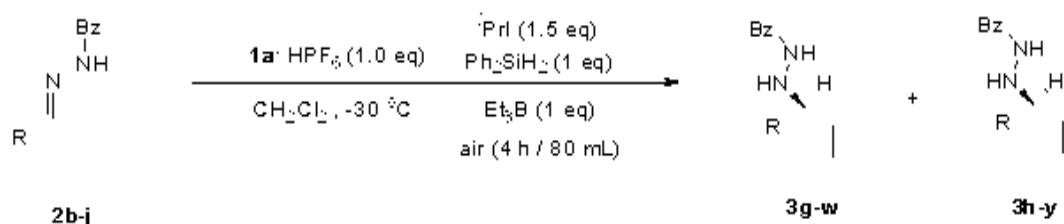
^a Isolated yield. ^b Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column (Daicel Chiralpak IA) with hexane-isopropanol as solvent.

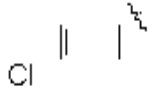
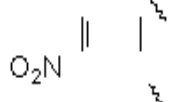

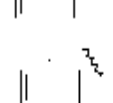
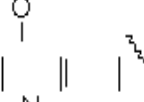
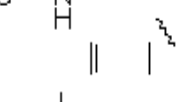
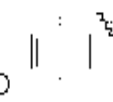
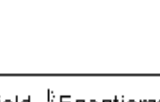

[0129]

[0130]

표 5에서 볼 수 있듯이 **1a**·HPF₆는 라디칼 유기 촉매로서 높은 거울상 선택성을 보임을 알 수 있다. 다음으로 CH₂Cl₂에서 라디칼 유기 촉매로 **1a**·HPF₆를 이용하여 ⁱPrI를 사용하고 다양한 벤조일히드라존 유도체에 라디칼 첨가 반응을 수행하였다(표 7). 상대적으로 반응에 참여한 양이 적음에도 불구하고 전체적으로 라디칼 유기 촉매로써 **1a**·HPF₆를 사용한 경우가 입체 선택성을 높게 나타남을 확인할 수 있었다. 방향족(aromatic) 그룹을 포함한 유도체인 경우 광학순도가 현재까지 수행한 반응에서 전 반응이 99% ee이상의 아주 높은 입체 선택성을 보여주었다(entry 1-9). 그러나 알킬기만 있는 경우는 수율과 거울상 선택성이 떨어짐을 확인할 수 있었다(entry 10).

표 7



Entry	R	Product	Yield (%) ^a	ee (%) ^b (S) of 3a-w
1	2b 	3g (3h)	81 (10)	>99
2	2c 	3i (3j)	81 (9)	>99
3	2d 	3k (3l)	80 (10)	>99
4	2e 	3m (3n)	81 (9)	>99
5	2f 	3o (3p)	80 (11)	>99
6	2g 	3q (3r)	77 (11)	>99
7	2h 	3s (3t)	81 (10)	>99
8	2i 	3u (3v)	79 (10)	>99
9	2j 	3w (3y)	72 (12)	80

^aIsolated yield. ^bEnantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column (Daicel Chiralpak IA) with hexane-isopropanol as solvent.

[0131]

[0132]

위 실시예에서 비록 명시적으로 실험 데이터를 기재하지는 않았으나, 본 명세서의 해당 부분에서 언급한 바와 같이, 유기 촉매의 회수율 및 반응규모의 확장가능성 면에서도 현저한 정도의 정량적 향상의 증가가 확인되었다.

도면의 간단한 설명

[0133]

도 1은 순수한 이성질체를 얻기 위한 종래기술에 대한 분류도

도면

도면1

