



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년09월11일

(11) 등록번호 10-1548886

(24) 등록일자 2015년08월25일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07C 201/12</i> (2006.01) <i>B01J 31/02</i> (2006.01)
 <i>C07C 201/16</i> (2006.01) <i>C07C 205/53</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-0174399</p> <p>(22) 출원일자 2014년12월05일
 심사청구일자 2014년12월05일</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 ORGANIC LETTERS(2008)*
 KR1020120120683 A*
 Synthetic Communications(2012)
 JACS(2002)
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
 성균관대학교산학협력단
 경기도 수원시 장안구 서부로 2066, 성균관대학교
 내 (천천동)</p> <p>(72) 발명자
 송충의
 경기도 수원시 팔달구 효원로307번길 87, 102동
 1602호 (인계동, 한화 꿈에그린 효원 102동)</p> <p>배한용
 대구광역시 수성구 청호로 345, 103-501 (황금동, 태왕아너스아파트)</p> <p>정지윤
 부산광역시 남구 분포로 113, 209-2001 (용호동, 엘지메트로시티아파트)</p> <p>(74) 대리인
 남건필, 박종수, 차상윤</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이정진

(54) 발명의 명칭 **비대칭 마이클 촉매 반응을 통한 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법 및 이를 이용한 (R)-롤리프람의 제조 방법**

(57) 요약

본 발명에 따른 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조 방법은 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨과 말로네이트를 비대칭 마이클 반응시키는 단계를 포함한다. 이에 따라, 전이금속을 포함하지 않는 유기물 촉매를 이용하여 저렴하고, 인체에 유해하지 않으며 환경오염을 유발하지 않는 물 혹은 수용액과, 이들의 유기용매 혼합용액 존재 하에서 높은 광학 선택성과 반응성으로 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를 합성할 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 014R1A2A1A01005794

부처명 지식경제부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 도약연구지원사업(도전)

연구과제명 차세대 키랄 유기촉매 반응의 개발

기 여 율 1/1

주관기관 성균관대학교 산학협력단

연구기간 2014.05.01 ~ 2015.04.30

명세서

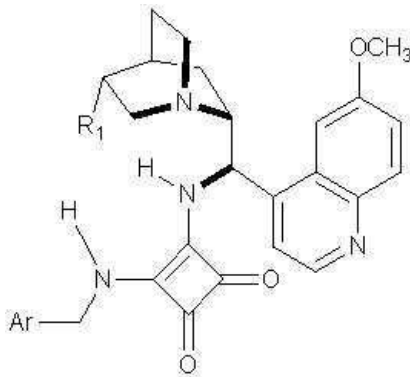
청구범위

청구항 1

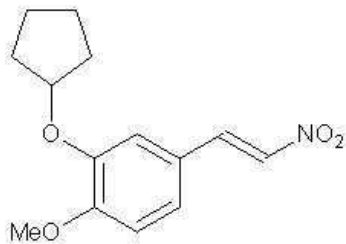
화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에, 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨 [3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl nitroalkene]과 화학식 3으로 나타내는 말로네이트를 비대칭 마이클 반응시키는 단계를 포함하는,

화학식 4로 나타내는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조 방법:

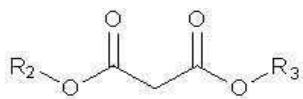
[화학식 1]



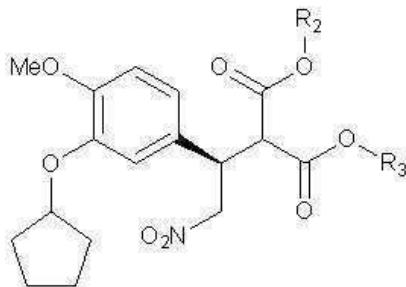
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



화학식 1에서, R₁은 에틸기 또는 비닐기를 나타내고, Ar은 치환 또는 비치환된 아릴기를 나타내며,

화학식 3 및 4에서, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬

기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기를 나타낸다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

화학식 1의 Ar은 페닐기, 나프탈레닐기, 안트라세닐기, 또는 피레닐기(pyrenyl group)을 나타내고,

Ar의 적어도 하나의 수소 원자는

하나 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 치환 또는 비치환된 알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되거나 비치환된 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

Ar 이 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐기 (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group)인 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

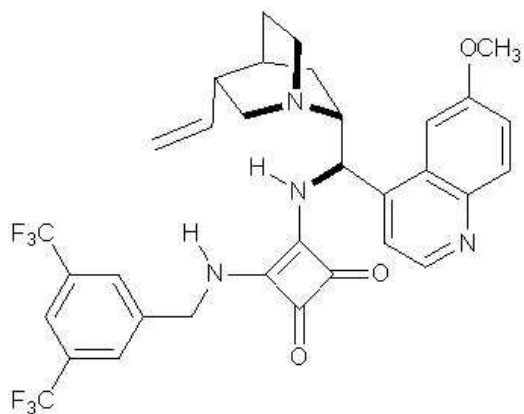
청구항 5

제1항에 있어서,

화학식 1로 나타내는 키랄 축매는

하기 화학식 5로 나타내는 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

[화학식 5]



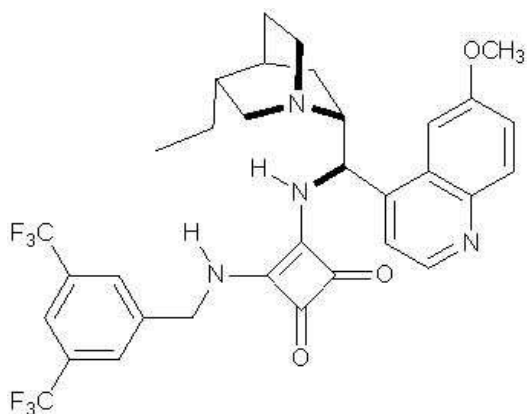
청구항 6

제1항에 있어서,

화학식 1로 나타내는 키랄 축매는

하기 화학식 6으로 나타내는 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

[화학식 6]



청구항 7

제1항에 있어서,

화학식 1로 나타내는 키랄 촉매의 함량은

화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨 [3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl nitroalkene]을 기준으로 2 몰% 내지 50 몰%인 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

화학식 3으로 나타내는 말로네이트의 함량은

화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨을 기준으로 1 당량 내지 5 당량인 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클반응은

-20℃ 내지 100℃에서 수행되는 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클반응은

-15℃ 내지 50℃에서 수행되는 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클 반응은 순수 증류수, 무기염 수용액, 무기염 포화 수용액, 유기용매 혹은 이들의 혼합용액

중에서 선택된 적어도 어느 하나에서 수행하는 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클 반응은 소듐 클로라이드 수용액, 리튬 클로라이드 수용액, 세슘 클로라이드 수용액 및 칼륨 클로라이드 수용액 중에서 선택된 적어도 어느 하나에서 수행하는 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클 반응을 소듐 클로라이드 수용액에서 수행하는 것을 특징으로 하는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법.

청구항 14

청구항 1에 따라 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를 제조하는 단계; 및

상기 (R)-롤리프람 전구체를 이용하여 (R)-롤리프람을 제조하는 단계를 포함하는 (R)-롤리프람의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 비대칭 마이클 축매 반응을 통한 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법 및 이를 이용한 (R)-롤리프람의 제조 방법에 관한 것으로, 향후 의약품으로 이용될 가능성이 매우 큰 (R)-롤리프람을 제조하기 위해서 물이나 무기염 수용액 혹은 유기용매를 매개로 한 비대칭 마이클 축매 반응을 통한 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법 및 이를 이용한 (R)-롤리프람의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

롤리프람 [(±)-Rolipram]은 phosphodiesterase type 4 (PDE-IV) inhibitor 의 일종으로서 우울증, 다발성 경화증, 척추손상 등의 질환을 치료하는 용도로 연구중인 중요한 의약품질이다. 때문에 (R)-(-)-롤리프람을 경제적으로 합성하기 위한 많은 제조 방법들이 연구되고 개발되고 있다. (R)-롤리프람을 제조하는 다양한 방법들이 알려져 있으나, 기존의 방법들의 대부분은 의약품에 존재해서는 안되는 유독한 전이금속을 촉매로 사용하거나 값 비싸고 유독한 유기용매를 매개로 하는 등 비환경 친화적인 단점이 있다. 이와 같은 관점에서, 경제적이고 환경 친화적인 방법으로 (R)-롤리프람을 합성하는 방법의 개발은 매우 중요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003]

본 발명의 일 목적은 반응 속도가 빠른 반응을 통해 경제적이고 친 환경적인 방법으로 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

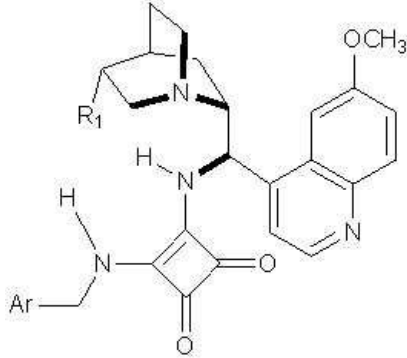
[0004]

본 발명의 다른 목적은 (R)-롤리프람 전구체를 이용하여 (R)-롤리프람을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

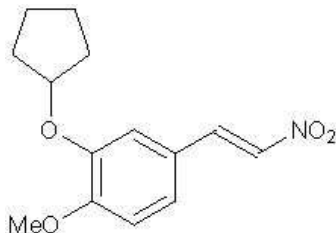
[0005] 본 발명의 일 목적을 해결하기 위한 비대칭 마이클 촉매 반응을 통한 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를 제조하는 방법이 제공된다. 상기 방법은, 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에, 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 니트로 알킨 [3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl nitroalkene] 과 화학식 3으로 나타내는 말로네이트 (malonate) 를 비대칭 마이클 반응시키는 단계를 포함한다.

[0006] [화학식 1]



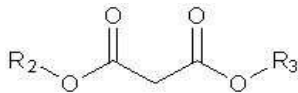
[0007]

[0008] [화학식 2]



[0009]

[0010] [화학식 3]

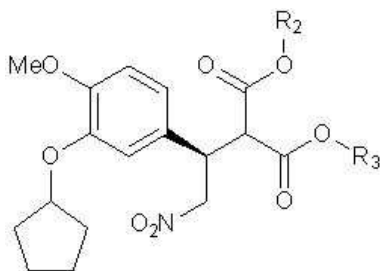


[0011]

[0012] R₁은 에틸기 또는 비닐기를 나타내고, Ar은 치환 또는 비치환된 아릴기를 나타내며, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기를 나타낸다.

[0013] 일 실시예에서, 상기 비대칭 마이클 반응에 의해서 하기 화학식 4로 나타내는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체가 제조될 수 있다.

[0014] [화학식 4]



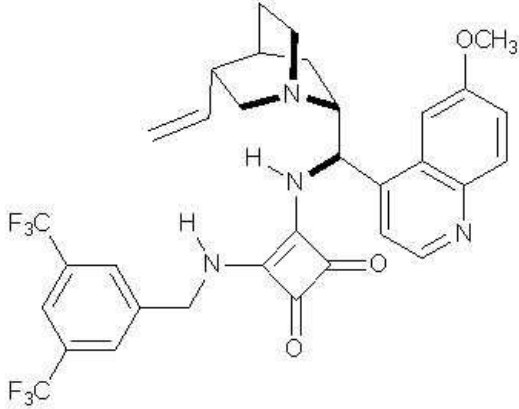
[0015]

[0016] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기를 나타낸다.

[0017] 일 실시예에서, 화학식 1의 Ar은 페닐기, 나프탈레닐기, 안트라세닐기, 또는 피레닐기(pyrenyl group)을 나타내고, Ar의 적어도 하나의 수소 원자는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 치환 또는 비치환된 알킬기 또는 할로젠 원자로 치환되거나 비치환될 수 있다. 이때, Ar이 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐기 (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group)일 수 있다.

[0018] 일 실시예에서, 화학식 1로 나타내는 키랄 촉매는 하기 화학식 5로 나타내는 화합물을 포함할 수 있다.

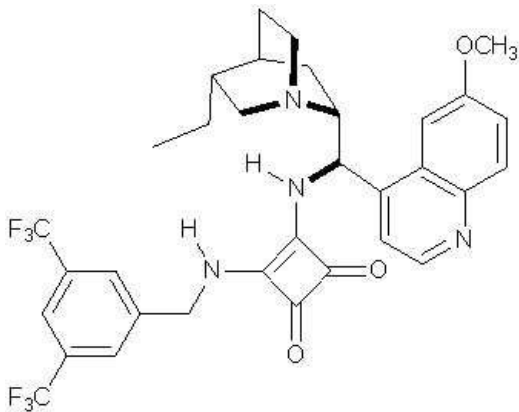
[0019] [화학식 5]



[0020]

[0021] 일 실시예에서, 화학식 1로 나타내는 키랄 촉매는 하기 화학식 6으로 나타내는 화합물을 포함할 수 있다.

[0022] [화학식 6]



[0023]

[0024] 일 실시예에서, 화학식 1로 나타내는 키랄 촉매의 함량은 화학식 2로 나타내는 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨을 기준으로 2 몰% 내지 50 몰%일 수 있다.

[0025] 일 실시예에서, 화학식 3으로 나타내는 말로네이트의 함량은 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨을 기준으로 1 당량 내지 5 당량일 수 있다.

[0026] 일 실시예에서, 상기 비대칭 마이클반응은 -20℃ 내지 100℃에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 비대칭 마이클반응은 -15℃ 내지 50℃에서 수행될 수 있다.

[0027] 일 실시예에서, 상기 비대칭 마이클반응은 순수 증류수, 무기염 수용액 및 무기염 포화 수용액, 유기용매 혹은 그들의 혼합물에서 선택된 적어도 어느 하나에서 수행할 수 있다.

[0028] 일 실시예에서, 상기 비대칭 마이클반응은 소듐 클로라이드 수용액, 리튬 클로라이드 수용액, 세슘 클로라이드 수용액 및 칼륨 클로라이드 수용액 중에서 선택된 적어도 어느 하나에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 비대칭 마이클반응은 소듐 클로라이드 수용액에서 수행할 수 있다.

[0029] 본 발명의 다른 목적을 해결하기 위한 (R)-롤리프람 전구체를 이용하여 (R)-롤리프람을 제조하는 방법이 제공된다. 상기 방법에서, (R)-롤리프람 전구체는 상기에서 설명한 본 발명의 (R)-롤리프람 전구체의 제조 방법에 따

라 제조하고, 이를 이용하여 (R)-롤리프람을 제조한다.

발명의 효과

[0030]

본 발명의 비대칭 마이클 축매 반응을 통한 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법 및 이를 이용한 (R)-롤리프람의 제조 방법에 따르면, 인체에 유해한 금속 촉매를 사용하거나 값비싸고 환경에 유해한 유기용매를 사용하는 대신, 천연물로부터 쉽게 합성할 수 있는 신코나 기체의 키랄 축매 존재 하에 (R)-롤리프람 전구체를 제조하고, 기존에 알려진 축매를 이용한 조건보다도 빠른 반응 속도로 (R)-롤리프람 전구체를 제조할 수 있으며, 수용액을 용매로 사용할 수 있어서 친환경적이고 폭발성이 없어 안전하다. 특히, 값싼 물 혹은 무기염 수용액을 매개체로 하여, (R)-롤리프람을 제조하는 전구체가 높은 거울상 입체선택성을 갖도록 합성할 수 있다. 또한, 본 발명을 통해 제조된 (R)-롤리프람 전구체를 이용하여 (R)-롤리프람 의약품질으로 합성될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031]

이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 대해 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본문에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다.

[0032]

본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로서 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0033]

다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0034]

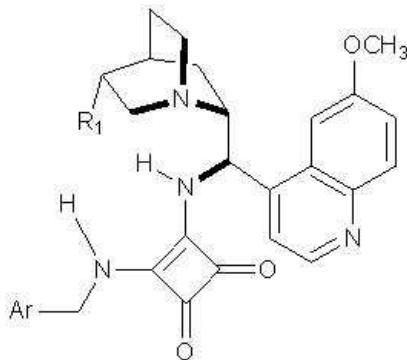
(R)-롤리프람 전구체의 제조 방법

[0035]

본 발명에 따른 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조 방법은, 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 축매 존재 하에서, 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로헥센시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨과 화학식 3으로 나타내는 말로네이트를 비대칭 마이클 반응시키는 단계를 포함한다.

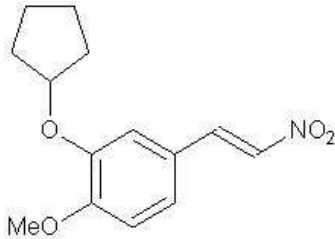
[0036]

[화학식 1]



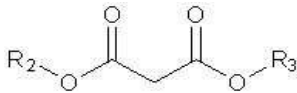
[0037]

[0038] [화학식 2]



[0039]

[0040] [화학식 3]



[0041]

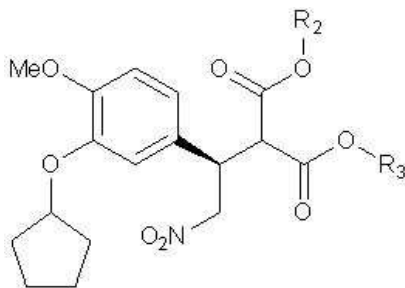
[0042] R₁은 에틸기 또는 비닐기를 나타내고, Ar은 치환 또는 비치환된 아릴기를 나타내며, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기를 나타낸다.

[0043] 일례로, Ar은 탄소수 6 내지 20을 갖는 아릴기일 수 있고, Ar의 수소 원자들 중 하나 이상이 치환기로 치환될 수 있다. 이때, 상기 치환기의 예로서는, 할로젠기, 탄소수 1 내지 3을 갖는 알킬기를 들 수 있고, 상기 알킬기의 수소 원자들 중 하나 이상은 할로젠 원자로 치환될 수 있다. 일례로, Ar은 페닐기(phenyl group), 나프탈렌기(naphthalenyl group), 안트라세닐기(anthracenyl group) 또는 피레닐기(pyrenyl group)을 포함할 수 있다. 다른 예로, 상기 치환기는 트리플루오로메틸기(trifluoromethyl group)일 수 있고, Ar은 2개의 수소원자가 트리플루오로메틸기로 치환된 페닐기인 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐기 (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group)를 포함할 수 있다.

[0044] 일례로, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 30을 갖는 알킬기, 탄소수 3 내지 6을 갖는 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 20을 갖는 아릴기 또는 탄소수 4 내지 10을 갖는 헤테로아릴기일 수 있다. 이때, R₂ 및 R₃의 알킬기, 사이클로알킬기, 아릴기 또는 헤테로아릴기 각각의 하나 이상의 수소 원자는 치환기에 의해서 치환될 수 있다. 이때의 치환기는 탄소수 1 내지 12를 갖는 알킬기를 포함할 수 있다.

[0045] 상기 비대칭 마이클 반응을 통해, 하기 화학식 4로 나타내는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체가 제조된다.

[0046] [화학식 4]



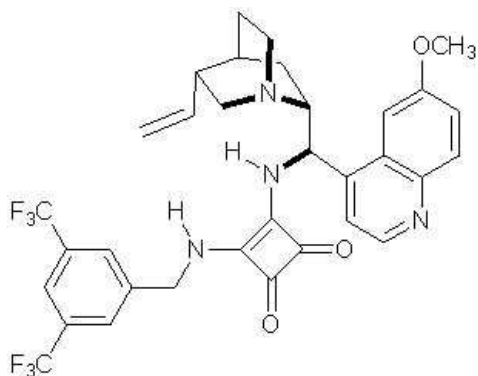
[0047]

[0048] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기를 나타낸다. 본 발명에서 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매는, 염기 부분인 퀴누클리딘 작용기(quinuclidine group)와 산성부분인 스쿼아마이드 작용기(squaramide group)를 포함하는 유도체화된 이작용성 신코나 알카로이드(cinchona alkaloid) 촉매 화합물의 일종이다. 본 발명에서 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매는 화학식 2로 나타내는 베타-이소부틸 나이트로 알킨과 화학식 3으로 나타내는 말로네이트를 동시에 활성화시킬 수 있는 이작용성을 나타낸다. 본 발명에 따른 제조 방법은 유기 용매나, 물 또는 무기염 수용액에서 수행될 수 있으나, 물이나 무기염 수용액 내의 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매의 존재하에 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨과 화학식 3으로 나타내는 말로네이트를 이용하여 매우 높은 광학 순도를 가지는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를 빠르게 제

조할 수 있고, 특별하게는 최대 90% 이상의 광학 순도와 함께 최대 90% 이상의 수율을 얻을 수 있다.

[0049] 일례로, 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매는, 하기 화학식 5로 나타내는 화합물을 포함할 수 있다.

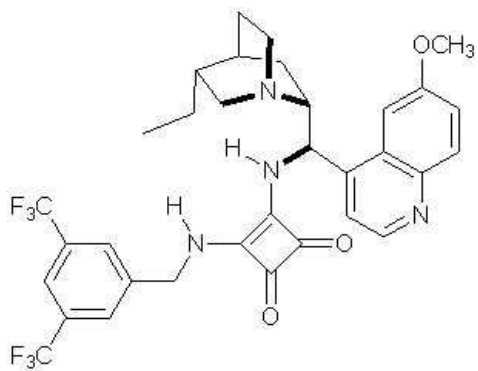
[0050] [화학식 5]



[0051]

[0052] 일례로, 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매는, 하기 화학식 6으로 나타내는 화합물을 포함할 수 있다.

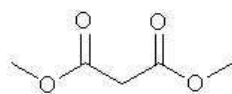
[0053] [화학식 6]



[0054]

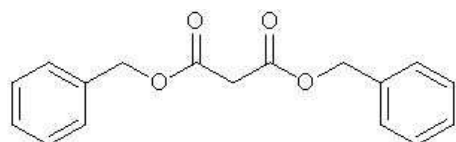
[0055] 화학식 3으로 나타내는 말로네이트는, 상기 비대칭 마이클 반응에 참여하는 친핵체이다. 화학식 3으로 나타내는 화합물의 예로서는, 하기 화학식 7로 나타내는 화합물, 하기 화학식 8로 나타내는 화합물 등을 들 수 있다.

[0056] [화학식 7]



[0057]

[0058] [화학식 8]



[0059]

[0060] 화학식 1 내지 3으로 나타내는 화합물들의 비대칭 마이클 반응을 위해서 교반하는 교반 공정의 온도는, 통상의 기술자가 적절한 범위로 선택할 수 있으나, 반응의 수율 및 광학선택성의 면에서 바람직하게는 -20℃ 내지 100℃, 특히 바람직하게는 -15℃ 내지 50℃의 온도에서 수행할 수 있다.

[0061] 상기 비대칭 마이클 반응은, 유기 용매나, 물 또는 무기염 수용액에서 제한 없이 수행될 수 있으나, 물 또는 무기염 수용액에서 수행되는 경우 소수성 수화효과(Hydrophobic hydration effect)를 통해 반응 속도의 향상을 가져올 수 있다. 소수성 수화효과는 물과 섞이지 않는 물질들이 물의 존재 하에서 물을 배척하며 서로 뭉쳐지며

나타나는 효과를 의미한다. 상기 비대칭 마이클 반응을 물이나 무기염 수용액 내에서 수행하는 경우, 디클로로메테인(Dichloromethane)과 같은 유기용매 내에서 수행하는 것에 비해, 반응 속도가 2배 이상 빨라질 수 있다.

[0062] 상기 무기염 수용액의 예로서는, 소듐 클로라이드 수용액, 리튬 클로라이드 수용액, 칼륨 클로라이드 수용액, 세슘 클로라이드 수용액 등을 들 수 있고, 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 조합하여 이용할 수 있다. 가장 바람직하게는, 반응의 수율 및 경제성을 고려하여 상기 무기염 수용액으로서 소듐 클로라이드 수용액을 사용할 수 있다.

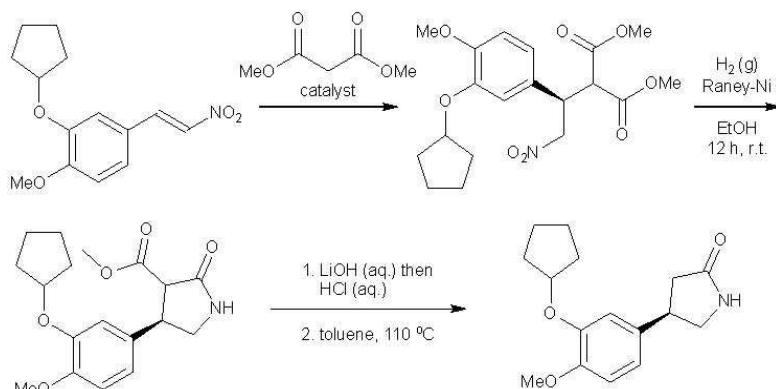
[0063] 본 발명에서, 화학식 1로 나타내는 이작용성 키랄 촉매의 함량은 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨의 함량을 기준으로 통상의 기술자가 적절한 범위로 사용할 수 있으나, 바람직하게는 2 몰%(mole%) 내지 50 몰%일 수 있다.

[0064] 화학식 3으로 나타내는 말로네이트의 함량은 화학식 2로 나타내는 베타-이소부틸 나이트로 알킨의 함량을 기준으로 통상의 기술자가 적절한 범위로 사용할 수 있으나, 바람직하게는 1 당량 내지 5 당량, 보다 바람직하게는 1 내지 3 당량일 수 있다.

[0065] 상기에서 설명한 바에 따르면, 인체에 유해한 금속 촉매를 사용하거나 값비싸고 환경에 유해한 유기용매를 사용하는 대신, 천연물로부터 쉽게 합성할 수 있는 신코나 기체의 키랄 촉매 존재 하에 (R)-롤리프람 전구체를 제조하고 소수성 수화효과가 크게 나타나므로 물 또는 무기염 수용액에서 반응시키는 경우에, 기존의 유기용매를 사용하는 방법보다 현저하게 빠른 반응 속도로 (R)-롤리프람 전구체를 제조할 수 있으며 친환경적이고 폭발성이 없어 안전하다. 또한, 값싼 물 혹은 무기염 수용액을 매개체로 하여, (R)-롤리프람을 제조하는 전구체가 높은 거울상 입체선택성을 갖도록 합성할 수 있다.

[0066] 또한, 본 발명을 통해 제조된 (R)-롤리프람 전구체를 이용하여 (R)-롤리프람을 합성할 수 있다. 일례로, 하기 합성 반응식에 따라 (R)-롤리프람을 제조할 수 있다.

[0067] [합성 반응식]



[0068] 구체적으로, 화학식 4 ($R_2, R_3 = \text{Me}$)로 나타내는 키랄성 (R)-롤리프람 전구체부터 Raney-Ni 및 H_2 (수소), 상온의 에탄올 용매 존재하에서 12시간 교반을 통해 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐-감마락탐-메틸에스터를 80%의 수율로 제조할 수 있다. 얻어진 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐-감마락탐-메틸에스터를 LiOH (aq.)/THF 1:1 용액에서 교반한 후, HCl (aq.)으로 중화하여 CH_2Cl_2 용매로 추출한다. CH_2Cl_2 용매를 감압하에서 제거한 후 이를 toluene 용매에 용해시켜 110 °C 로 12시간 동안 가열하여 탈이산화탄소 반응을 진행시켜 (R)-롤리프람을 무색의 고체로 합성해낼 수 있다

[0070] (참고문헌: P. S. Hynes, P. A. Stuppel, D. J. Dixon, *Org. Lett.* 2008, 10, 13893)

[0071] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시 예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정할 수 있음은 통상의 기술자에게 있어 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.

[0072] **실시예 1: 수용액에 유기용매를 섞은 혼합매질에서의 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조**

[0073] 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨 1.0 mmol, 화학식 7로 나타내는 말로네이트 5.0 mmol, 화학식 6으로 나타내는 키랄 촉매 0.10 mmol을 20 °C의 포화 소듐클로라이드 수용액(saturated sodium chloride aqueous solution) 2.0 mL 과toluene 0.2 mL 의 혼합 용매에서 24시간 동안 교반하였다. 교반 종료후, 반응 혼합물을 다이클로로메탄 (CH₂Cl₂) 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하여 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를 수득하였다 (95% 수율).

[0074] 제조된 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 과잉(enantiomeric excess)을 측정하였다(CHIRALCEL AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필알코올, 210 nm, 1.0 ml/분, t(주생성물)=19.7분, t(부생성물)=42.2분, 87% ee, (R)-form).

[0075] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.80-6.72 (m, 3H), 4.92-4.74 (m, 2H), 4.16 (td, J = 8.7 Hz and J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.00-1.83 (m, 6H), 1.61 (bs, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.91, 167.28, 149.83 147.62, 128.06, 119.88, 114.557, 111.89, 80.35, 77.67, 55.87, 54.79, 53.00, 52.86, 42.58, 32.71, 24.06.

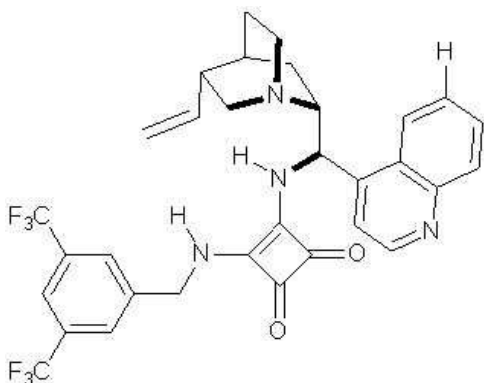
[0076] **실시예2: 유기용매에서의 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조**

[0077] 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨 1.0 mmol, 화학식 7로 나타내는 말로네이트 5.0 mmol, 화학식 6으로 나타내는 키랄 촉매 0.10 mmol을 20 °C의 다이클로로메탄 2.0 mL 에서 24시간 동안 교반하였다. 교반 종료후, 용매를 감압하에 제거하고 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하여 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를 수득하였다 (97% 수율).

[0078] 제조된 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 과잉(enantiomeric excess)을 측정하였다(CHIRALCEL AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필알코올, 210 nm, 1.0 ml/분, t(주생성물)=19.7분, t(부생성물)=42.2분, 90% ee, (R)-form).

[0079] **비교예 1: 촉매 유사체 (화학식 9) 를 이용한 키랄성 키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조**

[0080] [화학식 9]



[0081]

[0082] 화학식 2로 나타내는 3-(사이클로펜톡시)-4-메톡시페닐 나이트로 알킨 1.0 mmol, 화학식 7로 나타내는 말로네이트 5.0 mmol, 화학식 9으로 나타내는 키랄 촉매 0.10 mmol을 20 °C의 다이클로로메탄 2.0 mL 에서 24시간 동안 교반하였다. 교반 종료후, 반응 혼합물의 용매를 감압하에 제거하고 CDCl₃ 용매에 용해하여 ¹H NMR 을 이용하여 반응의 진행정도를 확인하였다. 출발물질 (화학식 2) 대비 생성물 (화학식 4) 의 ¹H NMR integration 비율을 측정하였을 때 25% 의 전환율 (conversion)을 확인하였다.

[0083] 제조된 키랄성 (R)-롤리프람 전구체를, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 과잉(enantiomeric excess)을 측정하였다(CHIRALCEL AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필알코올, 210 nm, 1.0 ml/분, t

(주생성물)=19.7분, t(부생성물)=42.2분, 76% ee, (R)-form).

[0084]

상기 비교예 1과 비교하여, 같은 반응조건에서 화학식 9로 나타내는 촉매를 사용하였을 때, 화학식 6으로 나타내는 화합물을 이용하는 경우에 비해, 반응이 현저하게 느리게 진행되는 것은 물론 광학선택성 (ee) 이 현저하게 저하되는 것을 확인할 수 있다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 4

【변경전】

키랄성 (S)-프레가발린 전구체의 제조방법

【변경후】

키랄성 (R)-롤리프람 전구체의 제조방법