



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월03일
(11) 등록번호 10-0905678
(24) 등록일자 2009년06월25일

(51) Int. Cl.

C07F 7/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7017895

(22) 출원일자 2005년12월27일

심사청구일자 2007년08월02일

(85) 번역문제출일자 2007년08월02일

(65) 공개번호 10-2007-0092323

(43) 공개일자 2007년09월12일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/023962

(87) 국제공개번호 WO 2006/087874

국제공개일자 2006년08월24일

(30) 우선권주장

JP-P-2005-00042320 2005년02월18일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

JP14308845 A

전체 청구항 수 : 총 21 항

(73) 특허권자

도쿠리쓰교세이호징 가가쿠 기주쓰 신코 기코

일본 사이타마켄 가와구치시 혼쇼 4쵸메 1반 8고

(72) 발명자

가츠키 츠토무

일본 후쿠오카켄 후쿠오카시 히가시쿠 가시이예키
히가시 4-14-4

마츠모토 가즈히로

일본 후쿠오카켄 후쿠오카시 히가시쿠 샤료
2-1-10 뽕 2케이 102

사와다 유지

일본 후쿠오카켄 후쿠오카시 히가시쿠 마이다시
6-3-23-206

(74) 대리인

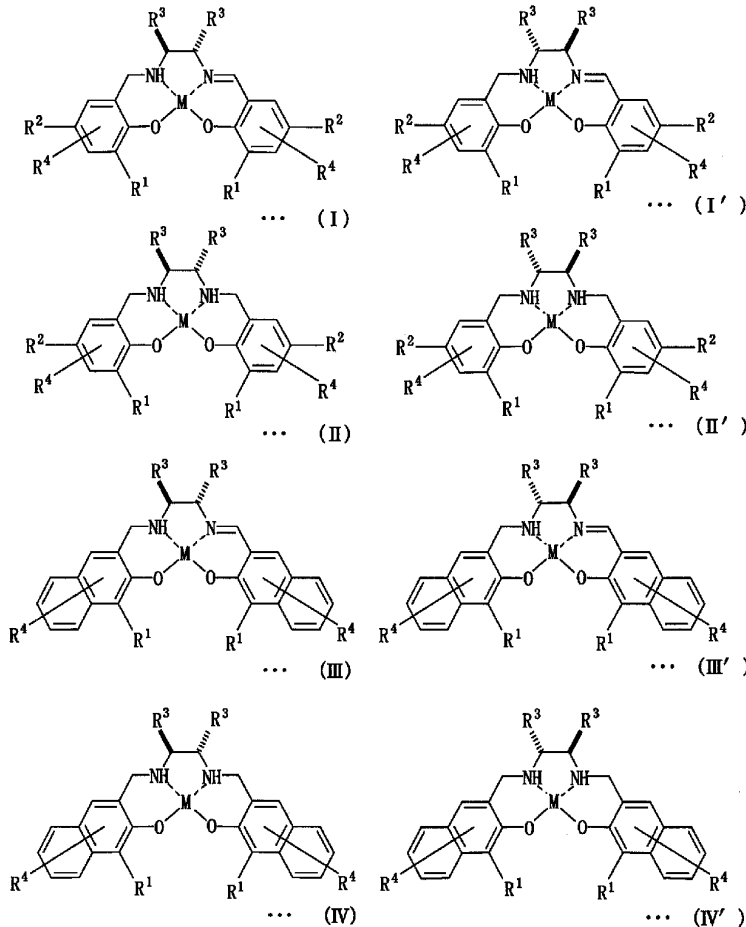
특허법인코리아나

심사관 : 김동석

(54) 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법, 및 상기 방법에서 사용하기 위한 착체 및 그의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 촉매로서 하기 화학식 (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV) 및 (IV'):



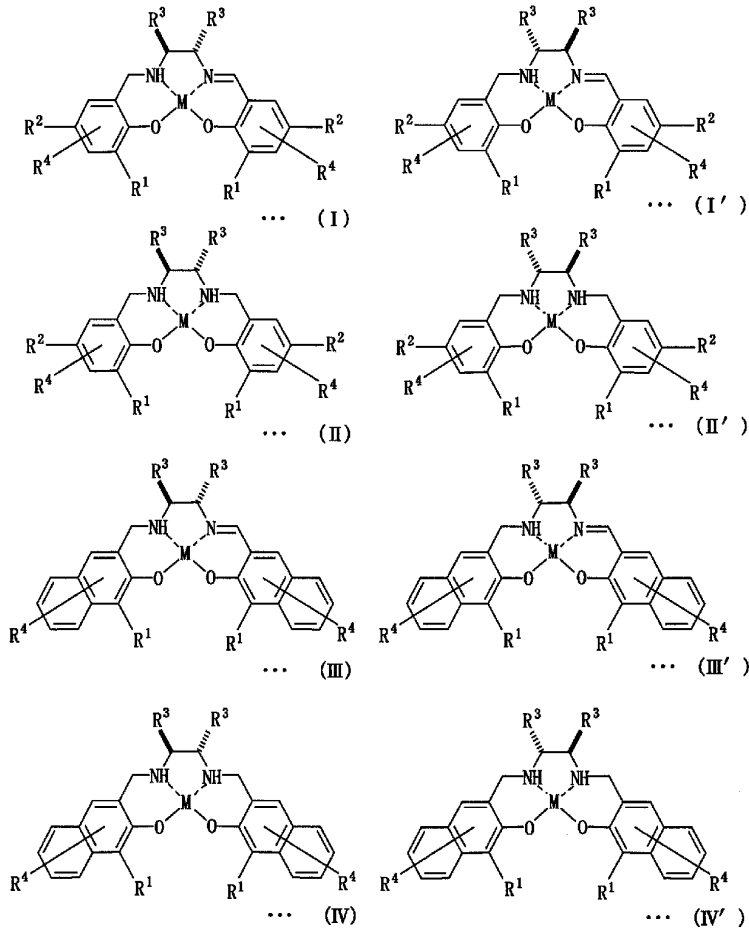
[식 중, 각 R^1 은 독립적으로 알킬 또는 아릴이고; 각 R^2 는 독립적으로 알킬 또는 아릴이며; 각 R^3 은 독립적으로 알킬 또는 아릴이고, 단, 2 개의 R^3 은 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있으며; 각 R^4 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬, 알콕시, 니트로 또는 시아노이고; M 은 TiY_2 (식 중, Y 는 Cl, 알콕시드 또는 μ -옥소리간드이다) 이다]

중 임의의 것으로 표시되는 단량체 또는 이로부터 유도된 디- μ -옥소-이량체의 존재하에서, 산화제를 이용한 프 로키탈 불포화 화합물의 비대칭 에폭시화를 수행하는 것을 포함하는, 공업적 규모로 광학 활성 에폭시 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

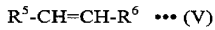
청구항 1

하기 화학식 (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV) 및 (IV'):



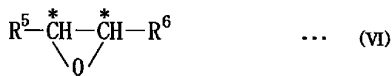
[식 중, R¹ 은 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이고; R² 는 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이며; R³ 은 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이고, 단, 2 개의 R³ 은 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있으며; R⁴ 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 알콕시기, 니트로기 또는 시아노기이고; M 은 TiY₂ (식 중, Y 는 Cl 또는 알콕시드 또는 μ-옥소 리간드이다) 이다]

중 임의의 것으로 표시되는 착체 (상기 화학식으로 표시된 단일 물질 또는 이로부터 유도된 디-μ-옥소-이량체) 를 촉매로서 사용하고, 하기 화학식 (V):



[식 중, R⁵ 및 R⁶ 각각은 상이한 1 가 기 또는 수소 원자이다]

로 표시되는 불포화 화합물을 산화제로 비대칭 에폭시화시켜, 하기 화학식 (VI):



[식 중, R⁵ 및 R⁶ 은 상기 언급한 바와 동일하다]

으로 표시되는 광학 활성 에폭시 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화학식중의 2 개의 R³ 이 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하는 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 착체가 상기 화학식 (II), (II'), (III) 또는 (III') 로 표시되는 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 4

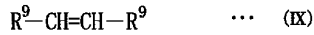
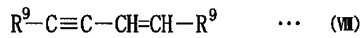
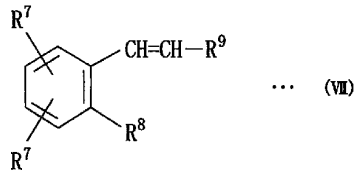
제 1 항에 있어서, 상기 화학식중의 R¹ 이 2-아릴-1-나프틸기 또는 페닐기인 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 5

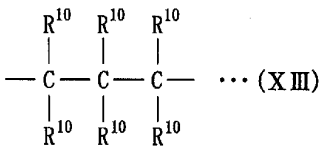
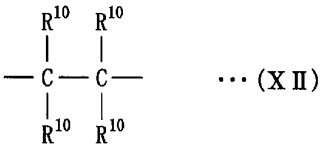
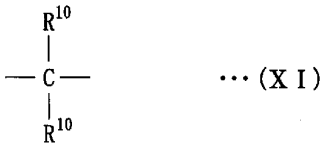
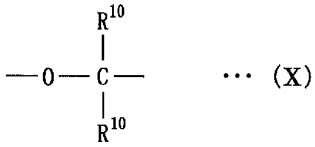
제 1 항에 있어서, Y 가 μ-옥소 리간드인 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 (V) 로 표시되는 불포화 화합물이 하기 화학식 (VII), (VIII) 및 (IX):



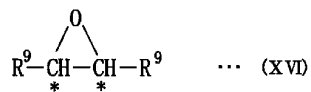
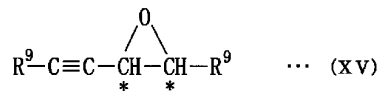
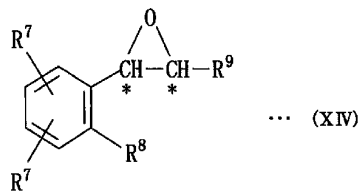
[식 중, R⁷ 은 독립적으로 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 보호기로 보호될 수 있는 아미노기, 할로젠 원자, 알킬기, 알콕시기, 할로게노알킬기, 카르복시기, 포르밀기, 알카노일기, 아로일기, 할로게노알카노일기, 카르바모일기, 알킬설폰닐기, 아릴설폰닐기, 알킬설폰닐기, 아릴설폰닐기, 아미노설폰닐기 또는 모노- 또는 디알킬아미노설폰닐기이고; R⁸ 은 수소 원자, 알킬기 또는 알콕시기이며; R⁹ 는 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 알콕시기, 페닐기, 또는 할로젠 원자, 알킬기 또는 알콕시기로 치환된 치환 페닐기이고, 단, 화학식 (IX) 중의 R⁹ 는 서로 상이하하며; 화학식 (VII) 중의 R⁸ 및 R⁹ 는 서로 결합하여 하기 화학식 (X), (XI), (XII) 및 (XIII):



[식 중, R¹⁰ 은 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다) 중 임의의 것으로 표시되는 2 가 기를 형성할 수 있다]
중 임의의 것으로 표시되는 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 광학 활성 에폭시 화합물이 하기 화학식 (XIV), (XV) 및 (XVI):



[식 중, R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 상기 언급한 바와 동일하고, 단, 화학식 (XVI) 중의 R⁹ 는 서로 상이하며, 화학식 (XIV) 중의 R⁸ 및 R⁹ 는 서로 결합하여 상기 화학식 (X), (XI), (XII) 및 (XIII) 중 임의의 것으로 표시되는 2 가 기를 형성할 수 있다]

중 임의의 것으로 표시되는 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 산화제가 요소-과산화수소 무기물 (UHP) 인 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법.

청구항 9

제 1 항에 언급한 화학식 (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV) 및 (IV') 중 임의의 것으로 표시되는 착체.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 화학식중의 2 개의 R^3 이 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하는 착체.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 상기 화학식 (II), (II'), (III) 및 (III') 중 임의의 것으로 표시되는 착체.

청구항 12

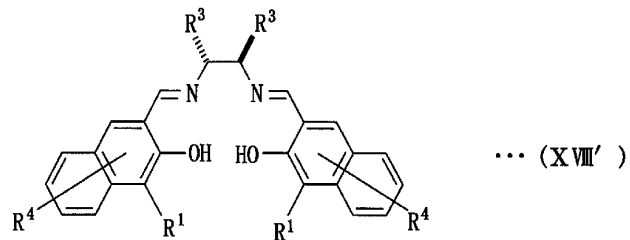
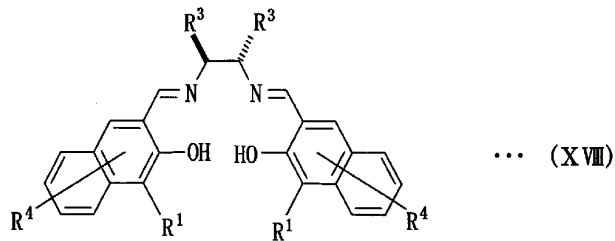
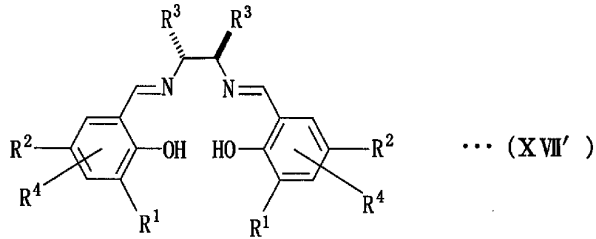
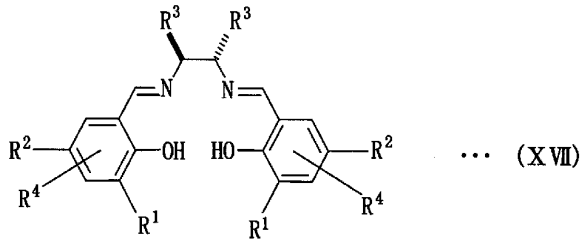
제 9 항에 있어서, 상기 화학식중의 R^1 이 2-아릴-1-나프틸기 또는 페닐기인 착체.

청구항 13

제 9 항에 있어서, Y 가 μ -옥소 리간드인 착체.

청구항 14

하기 화학식 (XVII), (XVII'), (XVIII) 및 (XVIII'):



[식 중, R^1, R^2, R^3, R^4 는 제 1 항에 언급한 바와 동일하다]

중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 티탄 알콕시드와 반응시킨 후, 물로 처리하여 제 1 항에 언급한 화학식 (I), (I'), (III) 및 (III') [식 중, M 은 TiY_2 (식 중, Y 는 μ -옥소 리간드이다) 이다] 중 임의의 것으로

표시되는 착체를 생성시키는 것을 특징으로 하는 착체의 제조 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 화학식중의 2 개의 R³ 이 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하는 착체의 제조 방법.

청구항 16

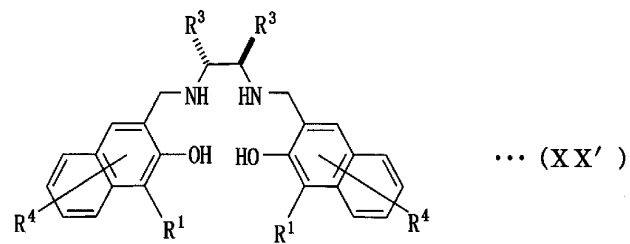
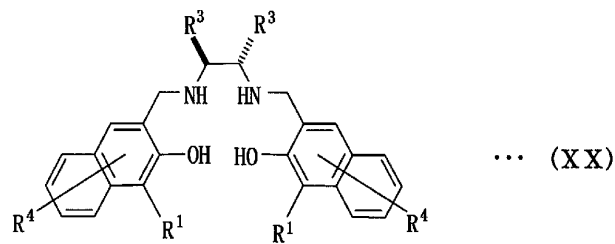
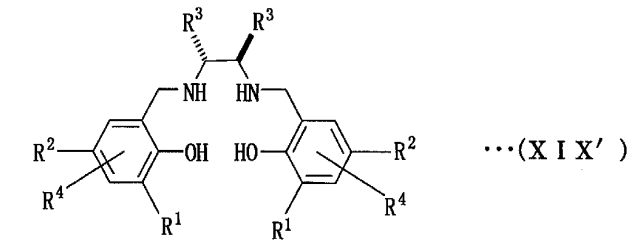
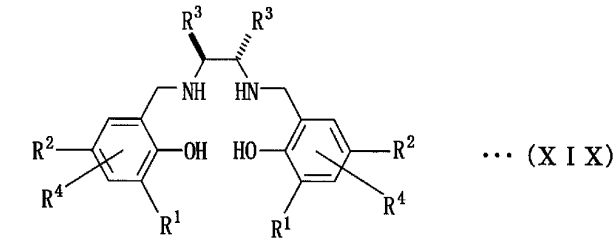
제 14 항에 있어서, 살렌 리간드가 상기 화학식 (XVIII) 또는 (XVIII') 로 표시되고, 착체가 화학식 (III) 또는 (III') 로 표시되는 착체의 제조 방법.

청구항 17

제 14 항에 있어서, 상기 화학식중의 R¹ 이 2-아릴-1-나프틸기인 착체의 제조 방법.

청구항 18

제 14 항에 언급한 화학식 (XVII), (XVII'), (XVIII) 및 (XVIII') 중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 환원시켜 하기 화학식 (XIX), (XIX'), (XX) 및 (XX'):



[식 중, R¹, R², R³, R⁴ 는 제 1 항에 언급한 바와 동일하다]

중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 형성하고, 이 살렌 리간드를 티탄 알콕시드와 반응시킨 후, 물로 처

리하여 제 1 항에 언급한 화학식 (II), (II'), (IV) 및 (IV') [식 중, M 은 TiY_2 (식 중, Y 는 μ -옥소 리간드 이다) 이다] 중 임의의 것으로 표시되는 착체를 생성시키는 것을 특징으로 하는 착체의 제조 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 화학식중의 2 개의 R^3 이 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하는 착체의 제조 방법.

청구항 20

제 18 항에 있어서, 살렌 리간드가 상기 화학식 (XVII) 또는 (XVII') 로 표시되고, 살렌 리간드가 화학식 (XIX) 또는 (XIX') 로 표시되며, 착체가 화학식 (II) 또는 (II') 로 표시되는 착체의 제조 방법.

청구항 21

제 18 항에 있어서, 상기 화학식중의 R^1 이 페닐기인 착체의 제조 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법, 및 상기 방법에 사용하기 위한 착체 및 상기 착체의 제조 방법에 관한 것이며, 더욱 구체적으로는 특정 구조의 Ti 착체를 촉매로 사용하여, 분자내에 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 프로키랄 화합물을 비대칭 에폭시화 반응시켜 광학 활성 에폭시 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 광학 활성 에폭시 화합물은 고혈압, 천식 등의 치료에 유효한 광학 활성 벤조피란 화합물을 포함하는 각종 의학의 중간체로서 널리 사용되고 있으며, 상기 광학 활성 에폭시 화합물의 각종 합성 방법이 광범위하게 검토되었다. 이러한 합성 방법중에서, 비대칭 에폭시화 반응이 가장 실용적인 방법이며, 또한 촉매로서 티탄 타르trate를 이용한 비대칭 에폭시화 반응의 발견 이후로 (T. Katsuki, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5974-5796 참조), 비대칭 에폭시화 반응을 이용한 각종 합성 방법이 개발되었다 (E. N. Jacobsen, M. H. Wu, In "Comprehensive Asymmetric Catalysis" Ed. by Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Springer (1999), Vol. II, Chap. 21, pp.649-677. and T. Katsuki, In "Comprehensive Coordination Chemistry II" Ed. by McCleverty, J., Elsevier Science Ltd., Oxford, 2003, Vol. 9, Chapter 9.4, pp.207-264 참조).

<3> 그러나, 이들 합성 방법의 대다수는 t-부틸 히드رو퍼옥사이드, 차아염소산염, 요오도소벤젠 등과 같은 원자 효율이 낮은 산화제를 사용하므로, 원자 효율이 보다 높고 환경에 우수한 산화제를 사용하는 합성 방법의 개발이 강력하게 요망된다. 각종 산화제 중에서, 과산화수소는 원자 효율이 높을 뿐만 아니라, 산소 원자의 전이 후에 물을 생성하기 때문에 환경에 우수한 산화제이다. 이를 위해, 산화제로서 과산화수소를 사용한 비대칭 에폭시화 반응이 정력적으로 연구되었으나, 높은 거울상이성질선택성으로 에폭시화를 달성할 수 있는 경우는 거의 없다 (L. Shu, Y. Shi, Tetrahedron, 2001, 57, 5213-5218. and S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Julia, J. Masana, A. Alvarez, Tetrahedron, 1983, 39, 1635-1641 참조). 또한, 대다수의 경우, 촉매의 회전수가 불충분하다는 문제가 있다.

<4> 한편, 본 발명자들은 (aRR Δ , aRR Δ)-디- μ -옥소 Ti (살렌(salen)) 착체가 요소-과산화수소 부가물 (UHP) 을 산화제로서 사용한 비대칭 술폰화 반응의 촉매로서 우수하다는 것을 이미 발견하였다 (B. Saito, T. Katsuki, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 3873-3876 참조). 그러나, 상기 (aRR Δ , aRR Δ)-디- μ -옥소 Ti (살렌) 착체는 각종 설파이드 화합물을 높은 거울상이성질선택성으로 산화시키는데 양호하지만, 올레핀의 에폭시화 반응을 진행시킬 수 없다.

발명의 상세한 설명

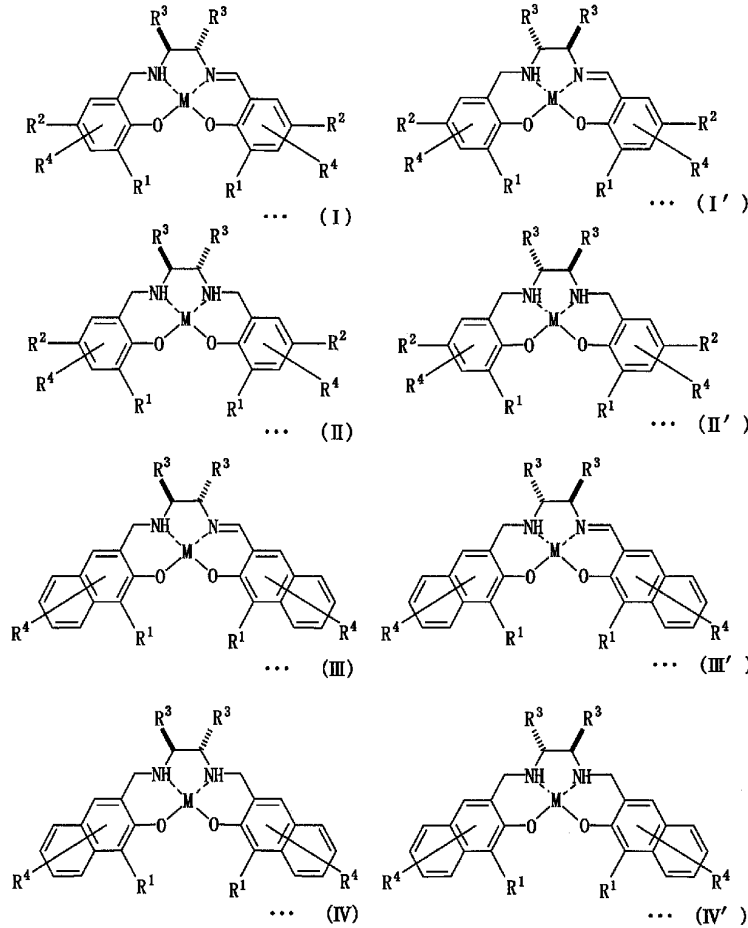
<5> **발명의 개시**

<6> 이러한 상황에서, 본 발명의 목적은 상기 종래 기술의 문제를 해결하고, 광학 활성 에폭시 화합물의 공업적으

로 유용한 제조 방법, 및 상기 방법에 촉매로서 사용되는 착체를 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 착체의 신규 제조 방법을 제공하는 것이다.

<7> 본 발명자들은 상기 목적을 달성하기 위해 예의 검토를 하였으며, 살렌 리간드내의 2 개의 이미노 결합중 하나 이상을 반응계 중에서 환원시킨 후 자기조직화시켜 수득한 디-μ-옥소 티탄 착체를 촉매로서 사용함으로써, 과산화수소를 산화제로서 사용하는 올레핀의 에폭시화 반응을 높은 거울상이성질선택성으로 진행시키는 것이 가능하고, 또한 촉매의 회전수도 매우 높은 것을 발견하고, 그 결과 본 발명을 완성하였다.

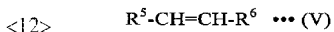
<8> 즉, 본 발명에 따른 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법은 하기 화학식 (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV) 및 (IV'):



<9>

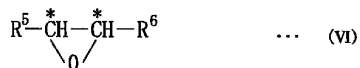
<10> [식 중, R¹ 은 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이고; R² 는 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이며; R³ 은 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이고, 단, 2 개의 R³ 은 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있으며; R⁴ 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 알콕시기, 니트로기 또는 시아노기이고; M 은 TiY₂ (식 중, Y 는 Cl 또는 알콕시드 또는 μ-옥소 리간드이다) 이다]

<11> 중 임의의 것으로 표시되는 착체 (상기 화학식으로 표시된 단일 물질 또는 이로부터 유도된 디-μ-옥소-이량체) 를 촉매로서 사용하고, 하기 화학식 (V):

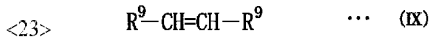
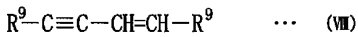
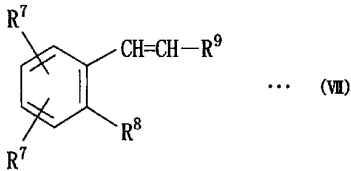


<13> [식 중, R⁵ 및 R⁶ 각각은 상이한 1 가 기 또는 수소 원자이다]

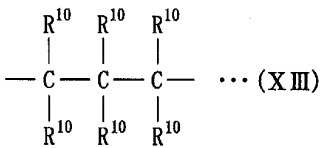
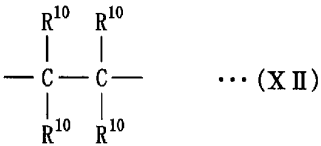
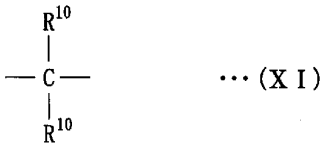
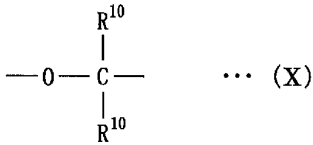
<14> 로 표시되는 불포화 화합물을 산화제로 비대칭 에폭시화시켜, 하기 화학식 (VI):



- <16> [식 중, R⁵ 및 R⁶ 은 상기 언급한 바와 동일하다]
- <17> 으로 표시되는 광학 활성 에폭시 화합물을 제조하는 것을 특징으로 한다.
- <18> 본 발명에 따른 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식중의 2 개의 R³ 은 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성한다.
- <19> 본 발명에 따른 광학 활성 화합물의 제조 방법의 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 착체는 화학식 (II), (II'), (III) 또는 (III') 로 표시된다.
- <20> 본 발명에 따른 광학 활성 화합물의 제조 방법의 다른 바람직한 구현예에서, 상기 화학식중의 R¹ 은 2-아릴-1-나프틸기 또는 페닐기이다.
- <21> 본 발명에 따른 광학 활성 화합물의 제조 방법의 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 Y 는 μ -옥소 리간드이다.
이 경우, 상기 화학식 (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV) 및 (IV') 중 임의의 것으로 표시되는 착체는 티탄 2 핵 착체이다.
- <22> 본 발명에 따른 광학 활성 화합물의 제조 방법의 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 (V) 로 표시되는 불포화 화합물은 하기 화학식 (VII), (VIII) 및 (IX):



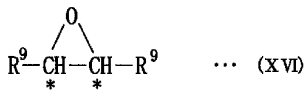
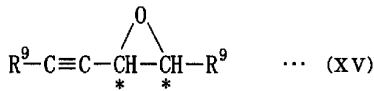
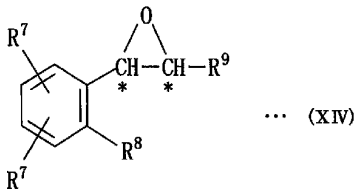
- <24> [식 중, R⁷ 은 독립적으로 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 보호기로 보호될 수 있는 아미노기, 할로겐 원자, 알킬기, 알콕시기, 할로게노알킬기, 카르복시기, 포르밀기, 알카노일기, 아로일기, 할로게노알카노일기, 카르바모일기, 알킬설폰닐기, 아릴설폰닐기, 알킬설폰닐기, 아릴설폰닐기, 아미노설폰닐기 또는 모노- 또는 디알킬아미노설폰닐기이고; R⁸ 은 수소 원자, 알킬기 또는 알콕시기이며; R⁹ 는 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 알콕시기, 페닐기, 또는 할로겐 원자, 알킬기 또는 알콕시기로 치환된 치환 페닐기이고, 단, 화학식 (IX) 중의 R⁹ 는 서로 상이하며; 화학식 (VII) 중의 R⁸ 및 R⁹ 는 서로 결합하여 하기 화학식 (X), (XI), (XII) 및 (XIII):



<25>

<26> [식 중, R¹⁰ 은 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다] 중 임의의 것으로 표시되는 2 가 기를 형성할 수 있다]

<27> 중 임의의 것으로 표시되고, 수득되는 광학 활성 에폭시 화합물은 하기 화학식 (XIV), (XV) 및 (XVI):



<28>

<29> [식 중, R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 상기 언급한 바와 동일하고, 단, 화학식 (XVI) 중의 R⁹ 는 서로 상이하며, 화학식 (XIV) 중의 R⁸ 및 R⁹ 는 서로 결합하여 상기 화학식 (X), (XI), (XII) 및 (XIII) 중 임의의 것으로 표시되는 2 가 기를 형성할 수 있다]

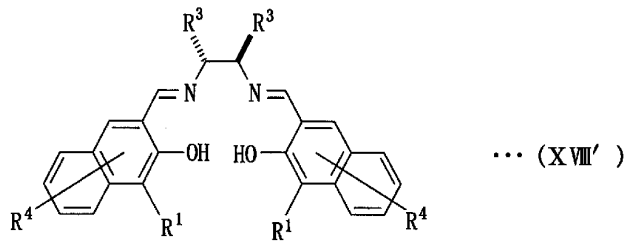
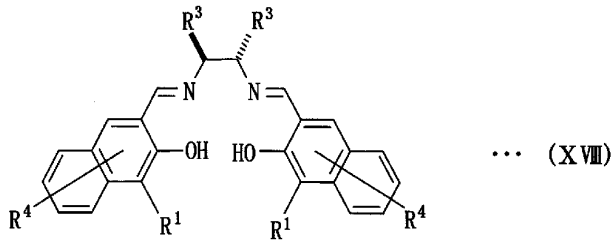
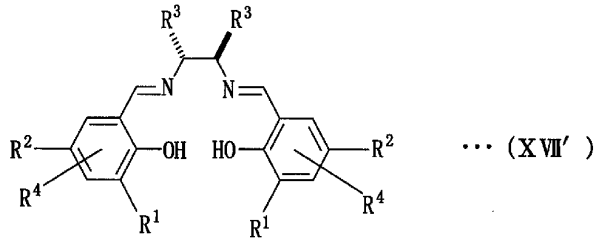
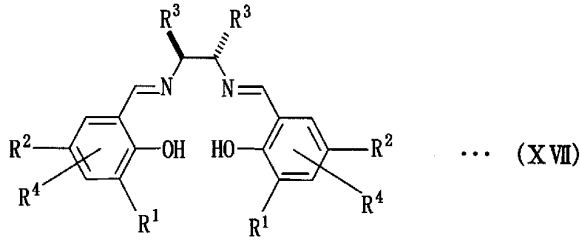
<30> 중 임의의 것으로 표시된다.

<31> 본 발명에 따른 광학 활성 화합물의 제조 방법의 다른 바람직한 구현예에서, 상기 산화제는 수성 과산화수소 또는 요소-과산화수소 부가물 (UHP) 이고, 더욱 바람직하게는 상기 산화제는 수성 과산화수소이다. 이 경우, 산화제의 원자 효율이 높고, 또한 에폭시화 반응후의 부생성물이 유해하지 않아서, 환경에 우수한 방법을 실현할 수 있다.

<32> 또한, 본 발명에 따른 착체는 상기 화학식 (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV) 및 (IV') 중 임의의 것으로 표시되는 것을 특징으로 한다.

<33> 본 발명에 따른 착체에 있어서, 상기 언급한 화학식 중의 2 개의 R³ 은 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하고, 상기 언급한 화학식 중의 R¹ 은 2-아릴-1-나프틸기 또는 페닐기이며, 상기 언급한 Y 는 μ-옥소 리간드인 것이 바람직하다. 또한, 본 발명에 따른 착체로서는, 상기 화학식 (II), (II'), (III) 및 (III') 로 표시되는 착체가 바람직하다.

<34> 또한, 본 발명에 따른 제 1 의 착체 제조 방법은 하기 화학식 (XVII), (XVII'), (XVIII) 및 (XVIII'):



<35>

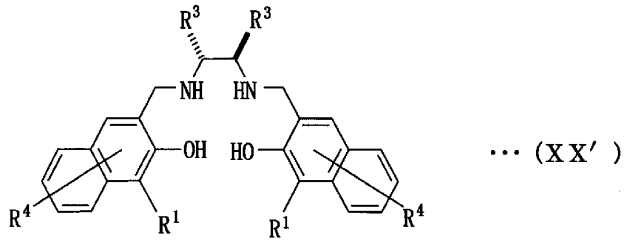
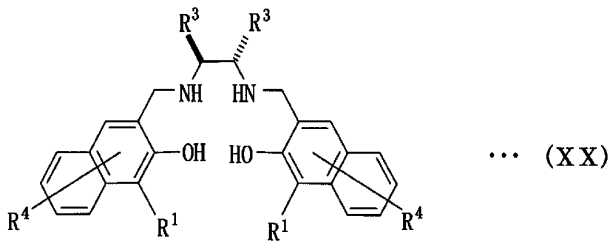
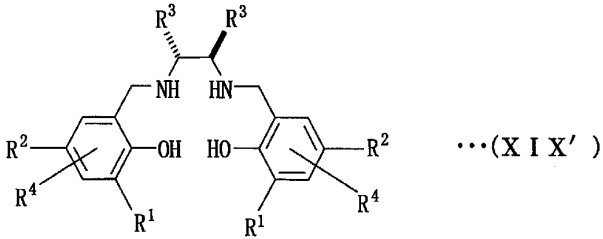
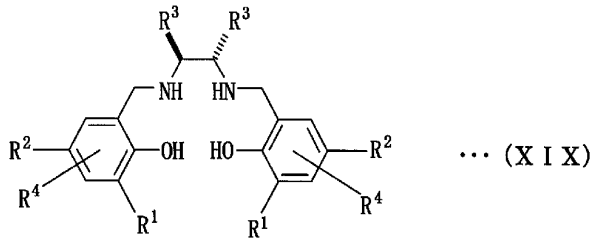
<36> [식 중, R¹, R², R³, R⁴ 는 상기 언급한 바와 동일하다]

<37> 중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 티탄 알콕사이드와 반응시킨 후, 물로 처리하여 상기 언급한 화학식 (I), (I'), (III) 및 (III') [식 중, M 은 TiY₂ (식 중, Y 는 μ-옥소 리간드이다) 이다] 중 임의의 것으로 표시되는 착체를 생성시키는 것을 특징으로 한다. 또한, 화학식 (I) 로 표시되는 착체는 화학식 (XVII) 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하여 제조할 수 있고, 화학식 (I') 로 표시되는 착체는 화학식 (XVII') 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하여 제조할 수 있으며, 화학식 (III) 으로 표시되는 착체는 화학식 (XVIII) 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하여 제조할 수 있고, 화학식 (III') 로 표시되는 착체는 화학식 (XVIII') 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하여 제조할 수 있다.

<38> 본 발명에 따른 제 1 의 착체 제조 방법에서, 상기 언급한 화학식 중의 2 개의 R³ 은 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하고, 상기 언급한 화학식 중의 R¹ 은 2-아릴-1-나프틸기인 것이 바람직하다.

<39> 본 발명에 따른 제 1 의 착체 제조 방법의 바람직한 구현예에서, 상기 살렌 리간드는 화학식 (XVIII) 또는 (XVIII') 로 표시되고, 상기 착체는 화학식 (III) 또는 (III') 로 표시된다.

<40> 또한, 본 발명에 따른 제 2 의 착체 제조 방법은 상기 화학식 (XVII), (XVII'), (XVIII) 및 (XVIII') 중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 환원시켜 하기 화학식 (XIX), (XIX'), (XX) 및 (XX'):



<41>

<42> [식 중, R¹, R², R³, R⁴ 는 상기 언급한 바와 동일하다]

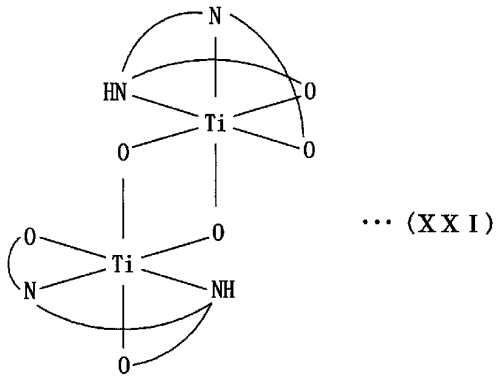
<43> 중 임의의 것으로 표시되는 살란(salan) 리간드를 형성하고, 이 살란 리간드를 티탄 알콕시드와 반응시킨 후, 물로 처리하여 상기 언급한 화학식 (II), (II'), (IV) 및 (IV') [식 중, M 은 TiY₂ (식 중, Y 는 μ-옥소 리간드이다) 이다] 중 임의의 것으로 표시되는 착체를 생성시키는 것을 특징으로 한다. 또한, 화학식 (II) 로 표시되는 착체는 화학식 (XVII) 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하고 화학식 (XIX) 로 표시되는 살란 리간드를 통해 제조할 수 있고, 화학식 (II') 로 표시되는 착체는 화학식 (XVII') 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하고 화학식 (XIX') 로 표시되는 살란 리간드를 통해 제조할 수 있으며, 화학식 (IV) 로 표시되는 착체는 화학식 (XVIII) 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하고 화학식 (XX) 으로 표시되는 살란 리간드를 통해 제조할 수 있고, 화학식 (IV') 로 표시되는 착체는 화학식 (XVIII') 로 표시되는 살렌 리간드를 사용하고 화학식 (XX') 로 표시되는 살란 리간드를 통해 제조할 수 있다.

<44> 본 발명에 따른 제 2 의 착체 제조 방법에서, 상기 언급한 화학식 중의 2 개의 R³ 은 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하고, 상기 언급한 화학식 중의 R¹ 은 페닐기인 것이 바람직하다.

<45> 본 발명에 따른 제 2 의 착체 제조 방법의 바람직한 구현예에서, 상기 살렌 리간드는 화학식 (XVII) 또는 (XVII') 로 표시되고, 상기 살란 리간드는 화학식 (XIX) 또는 (XIX') 로 표시되며, 상기 착체는 화학식 (II) 또는 (II') 로 표시된다.

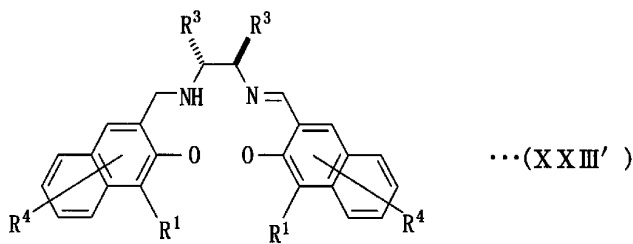
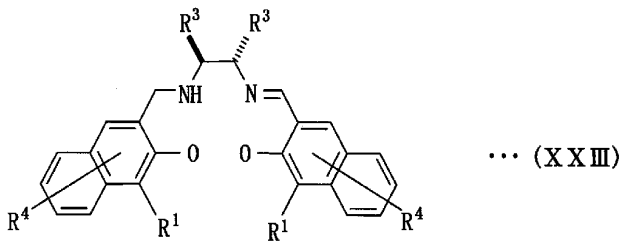
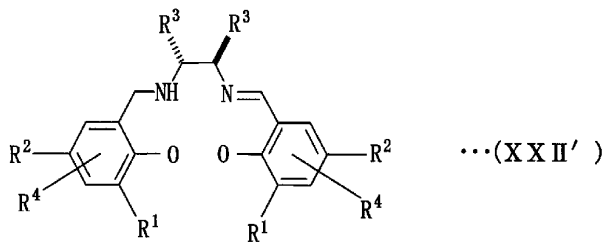
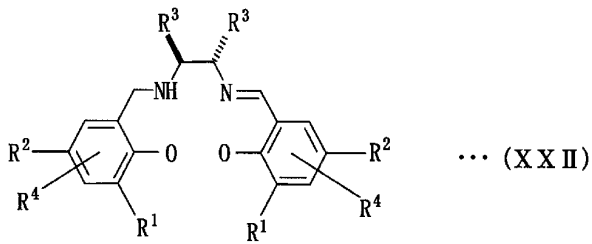
<46> 본 발명에 따르면, 특정의 구조식으로 표시되는 Ti 착체를 촉매로서 사용하여, 분자내에 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 프로키랄 불포화 화합물을 높은 거울상이성질선택성으로 비대칭 에폭시화시킴으로써 광학 활성 에폭시 화합물을 제조할 수 있다.

- <47> 발명을 실시하기 위한 최선의 형태
- <48> 다음에, 본 발명을 상세히 설명한다. 본 발명에서 촉매로서 사용되는 티탄 착체는 상기 화학식 (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV) 및 (IV') 중 임의의 것으로 표시된다. 이들 착체 중의 리간드는 살렌 리간드 중의 2 개의 이미노 결합중 하나 이상이 환원되는 구조를 가지며, 살렌 리간드보다 유연성이 우수하다. 또한, 상기 착체의 리간드 중의 질소 원자에 결합한 수소는 티탄의 과옥소 화학종의 활성화에 기여할 수 있는 것으로 생각된다. 또한, 이들 리간드의 특성에 기인하여, 촉매로서 상기 착체를 사용함으로써 불포화 화합물의 비대칭 에폭시화 반응을 진행시킬 수 있는 것으로 생각된다. 여기에서, 화학식 (I') 의 착체는 화학식 (I) 의 착체의 거울상이성질체이고, 화학식 (II') 의 착체는 화학식 (II) 의 착체의 거울상이성질체이며, 화학식 (III') 의 착체는 화학식 (III) 의 착체의 거울상이성질체이고, 화학식 (IV') 의 착체는 화학식 (IV) 의 착체의 거울상이성질체이며, 이들은 출발 물질의 입체배위를 선택함으로써 동일한 방식으로 합성할 수 있다. 이들 중에서, 화학식 (III) 및 (III') 로 표시되는 착체가 바람직하다. 상기 착체의 사용량은 후술하는 기질로서의 불포화 화합물의 몰량에 대해서, 바람직하게는 0.01-100 몰% 범위내, 더욱 바람직하게는 0.1-5 몰% 범위내이다.
- <49> 상기 화학식 중의 R¹ 은 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이다. 상기 알킬기로서는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, s-부틸기, t-부틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬기가 언급되고, 한편, 아릴기로서는 페닐기, 3,5-디메틸페닐기, 4-메틸페닐기, 1-나프틸기, 2-비페닐기, 2-페닐-1-나프틸기, 2-메틸-1-나프틸기, 2-[3,5-디메틸페닐]-1-나프틸기, 2-[4-메틸페닐]-1-나프틸기, 2-메톡시-1-나프틸기, 2-[p-(t-부틸디메틸실릴)페닐]-1-나프틸기, 2-비페닐릴-1-나프틸기 등과 같은 탄소수 6-22 의 아릴기가 언급된다. 또한, 상기 아릴기는 광학 활성이거나 광학 불활성일 수 있다. R¹ 로서는 페닐기 또는 2-아릴-1-나프틸기가 바람직하고, 2-아릴-1-나프틸기 중의 아릴기로서는 페닐기, p-(t-부틸디메틸실릴)페닐기, 비페닐릴기 등이 언급된다.
- <50> 또한, 상기 화학식 중의 R² 는 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이다. 상기 알킬기로서는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, s-부틸기, t-부틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬기가 언급되고, 한편, 아릴기로서는 페닐기, 3,5-디메틸페닐기, 4-메틸페닐기, 1-나프틸기, 2-비페닐기, 2-페닐-1-나프틸기, 2-메틸-1-나프틸기, 2-[3,5-디메틸페닐]-1-나프틸기, 2-[4-메틸페닐]-1-나프틸기, 2-메톡시-1-나프틸기 등과 같은 탄소수 6-18 의 아릴기가 언급된다.
- <51> 또한, 상기 화학식 중의 R³ 은 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이며, 단, 2 개의 R³ 은 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있다. 상기 알킬기로서는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, s-부틸기, t-부틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬기가 언급되고, 한편, 아릴기로서는 페닐기, 3,5-디메틸페닐기, 4-메틸페닐기, 1-나프틸기, 2-비페닐기, 2-페닐-1-나프틸기, 2-메틸-1-나프틸기, 2-[3,5-디메틸페닐]-1-나프틸기, 2-[4-메틸페닐]-1-나프틸기, 2-메톡시-1-나프틸기 등과 같은 탄소수 6-18 의 아릴기가 언급된다. 또한, 2 개의 R³ 이 서로 결합하여 고리를 형성하는 경우, 수득되는 2 가 기는 테트라메틸렌기 등을 포함한다. 이들 중에서, 2 개의 R³ 이 서로 결합하여 테트라메틸렌기를 형성하는 것이 바람직하다.
- <52> 또한, 상기 화학식 중의 R⁴ 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 알콕시기, 니트로기 또는 시아노기이다. 할로겐 원자로서는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 등이 언급되고, 알킬기로서는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, sec-부틸기, t-부틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬기가 바람직하며, 알콕시기로서는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, sec-부톡시기, t-부톡시기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알콕시기가 바람직하다. 이들 중에서, R⁴ 로서는 수소 원자가 특히 바람직하다.
- <53> 또한, 상기 화학식 중의 M 은 TiY₂ (식 중, Y 는 Cl, 알콕시드 또는 μ -옥소 리간드이다) 이다. 상기 알콕시드로서는 메톡시드, 에톡시드, n-프로폭시드, i-프로폭시드, n-부톡시드, i-부톡시드, s-부톡시드, t-부톡시드 등이 언급된다. 또한, Y 가 μ -옥소 리간드인 경우, 상기 착체는 티탄 2 핵 착체이다. 이러한 티탄 2 핵 착체로서는, 살렌 리간드 내의 2 개의 이미노 결합중 하나를 환원시킴으로써 수득되는 하기 화학식 (XXI):



<54>

<55> [식 중, O-NH-N-O 는 하기 화학식 (XXII), (XXII'), (XXIII) 및 (XXIII'):

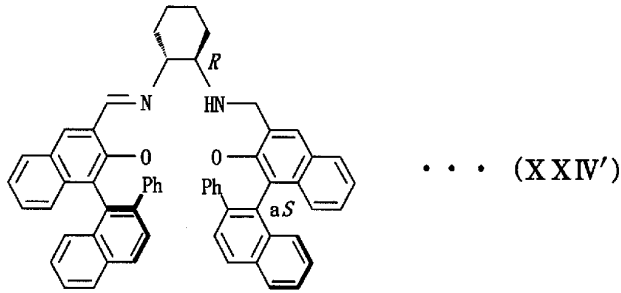
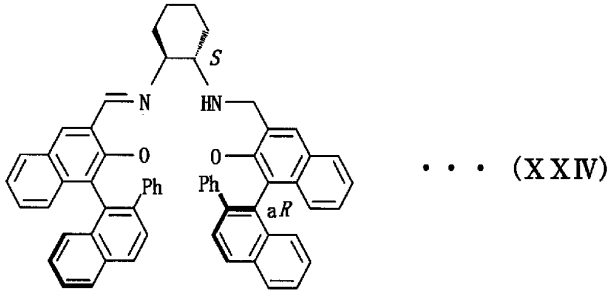


<56>

<57> (식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기 언급한 바와 동일하다) 중 임의의 것으로 표시된다]

<58> 로 표시되는 (Δ, Δ)-디-μ-옥소 티탄 2 핵 착체가 바람직하다.

<59> 또한, 상기 언급한 착체 중에서, 상기 화학식 (XXI) 로 표시되고, 식 중의 O-NH-N-O 가 하기 화학식 (XXIV) 또는 (XXIV'):



<60>

<61> 로 표시되는 티탄 2 핵 착체 {즉, (aRSΔ, aRSΔ)-디-μ-옥소 티탄 2 핵 착체, (aSRA, aSRA)-디-μ-옥소 티탄 2 핵 착체} 가 특히 바람직하다. 이들 착체는 안정성이 특히 높고, 산화제로서 후술하는 과산화수소를 사용한 반응 조건에서도 완전하게 유지될 수 있다.

<62> 상기 화학식 (I), (I'), (III) 및 (III') [식 중, M 은 TiY_2 (식 중, Y 는 μ-옥소 리간드이다) 이다] 중 임의의 것으로 표시되는 티탄 2 핵 착체는 상기 화학식 (XVII), (XVII'), (XVIII) 및 (XVIII') 중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 티탄 알콕시드와 반응시킨 후, 물로 처리함으로써 제조할 수 있다. 살렌 리간드와 티탄 알콕시드의 반응에서는, 살렌 리간드 내의 2 개의 이미노 결합중 하나를 Meerwein-Ponndrof-Verley (MPV) 환원에 의해 환원시킨 후, 물로 처리하여 자기 조직화함으로써 티탄 2 핵 착체를 형성시킨다. 사용되는 티탄 알콕시드로서는, 티탄 테트라메톡시드, 티탄 테트라에톡시드, 티탄 테트라프로폭시드, 티탄 테트라이소프로폭시드, 티탄 테트라부톡시드 등이 언급되며, 이들 중에서, 티탄 테트라이소프로폭시드 $[Ti(O^iPr)_4]$ 가 바람직하다.

또한, 사용되는 살렌 리간드로서는, 화학식 (XVIII) 또는 (XVIII') 로 표시되는 리간드가 바람직하다. 또한, 티탄 알콕시드의 사용량은 상기 언급한 살렌 리간드의 몰량에 대해서 100-200 몰% 범위내인 것이 바람직하다. 또한, 물의 사용량은 상기 살렌 리간드의 몰량에 대해서 100-1,000 몰% 범위내인 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법에서, 상기 티탄 2 핵 착체는 반응계 중에서 제조되고, 산화제에 의한 불포화 화합물의 비대칭 에폭시화 반응에 사용된다.

<63> 또한, 상기 화학식 (II), (II'), (IV) 및 (IV') [식 중, M 은 TiY_2 (식 중, Y 는 μ-옥소 리간드이다) 이다] 중 임의의 것으로 표시되는 티탄 2 핵 착체는 상기 화학식 (XVII), (XVII'), (XVIII) 및 (XVIII') 중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 환원시켜 상기 화학식 (XIX), (XIX'), (XX) 및 (XX') 중 임의의 것으로 표시되는 살렌 리간드를 제조하고, 이 살렌 리간드를 티탄 알콕시드와 반응시킨 후, 물로 처리함으로써 제조할 수 있다.

여기서, 살렌 리간드의 환원은 $NaBH_4$ 등과 같은 환원제로 수행할 수 있다. 사용되는 티탄 알콕시드로서는, 티탄 테트라메톡시드, 티탄 테트라에톡시드, 티탄 테트라프로폭시드, 티탄 테트라이소프로폭시드, 티탄 테트라부톡시드 등이 언급되며, 이들 중에서, 티탄 테트라이소프로폭시드 $[Ti(O^iPr)_4]$ 가 바람직하다.

또한, 사용되는 살렌 리간드로서는, 상기 화학식 (XVII) 또는 (XVII') 로 표시되는 리간드가 바람직하다. 또한, 티탄 알콕시드의 사용량은 상기 살렌 리간드의 몰량에 대해서 100-200 몰% 범위내이고, 물의 사용량은 상기 살렌 리간드의 몰량에 대해서 100-1,000 몰% 범위내인 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법에서, 상기 티탄 2 핵 착체는 반응계 중에서 제조되고, 산화제에 의한 불포화 화합물의 비대칭 에폭시화 반응에 사용될 수 있다.

<64> 본 발명에 따른 광학 활성 에폭시 화합물의 제조 방법에서의 출발 물질로서는, 분자내에 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 프로키랄 화합물, 즉 상기 화학식 (V) 로 표시되는 불포화 화합물이 사용된다. 또한, 본 발명에 따른

방법으로 제조되는 에폭시 화합물은 출발 화합물의 탄소-탄소 이중 결합이 에폭시 결합으로 전환되는 구조 또는 상기 화학식 (VI) 으로 표시되는 구조를 가진다. 예를 들면, 상기 화학식 (VII) 로 표시되는 화합물을 출발 물질로서 사용하는 경우, 수득되는 광학 활성 에폭시 화합물은 상기 화학식 (XIV) 로 표시되고, 상기 화학식 (VIII) 로 표시되는 화합물을 출발 물질로서 사용하는 경우, 수득되는 광학 활성 에폭시 화합물은 상기 화학식 (XV) 로 표시되며, 상기 화학식 (IX) 로 표시되는 화합물을 출발 물질로서 사용하는 경우, 수득되는 광학 활성 에폭시 화합물은 상기 화학식 (XVI) 으로 표시된다.

<65> 상기 화학식 (V) 및 (VI) 에서, R^5 및 R^6 은 상이한 1 가 기 또는 수소 원자이지만 하면 특별히 제한되지 않는다. 이 경우, 수득되는 에폭시 화합물에는 한 쌍의 거울상이성질체가 존재하지만, 본 발명에 따른 제조 방법에서는 거울상이성질체의 한쪽만을 높은 선택율로 수득할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 제조 방법에서는, 화학식 (I) 및 (I') 의 착체, 화학식 (II) 및 (II') 의 착체, 화학식 (III) 및 (III') 의 착체, 및 화학식 (IV) 및 (IV') 의 착체를 교체함으로써 광학 활성 에폭시 화합물의 2 가지 거울상이성질체를 선택적으로 수득할 수 있다.

<66> 상기 화학식 (VII) 및 (XIV) 에서, R^7 은 독립적으로 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 보호기로 보호될 수 있는 아미노기, 할로젠 원자, 알킬기, 알콕시기, 할로게노알킬기, 카르복시기, 포르밀기, 알카노일기, 아로일기, 할로게노알카노일기, 카르바모일기, 알킬설피닐기, 아릴설피닐기, 알킬설포닐기, 아릴설포닐기, 아미노설포닐기 또는 모노- 또는 디알킬아미노설포닐기이다.

<67> 상기 R^7 에서, 보호기로 보호될 수 있는 아미노기로서는, 토실아미노기, 벤질아미노기, 아실아미노기, 알콕시아미노기 등이 언급된다. 더욱 구체적으로, 아실아미노기로서는, 아세틸아미노기, 프로피오닐아미노기, 벤조일아미노기 등이 언급되고, 알콕시아미노기로서는, 메톡시카르보닐아미노기, 에톡시카르보닐아미노기, n-프로폭시카르보닐아미노기, i-프로폭시카르보닐아미노기, n-부톡시카르보닐아미노기, i-부톡시카르보닐아미노기, sec-부톡시카르보닐아미노기, t-부톡시카르보닐아미노기 등이 언급된다. 또한, 할로젠 원자로서는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 등이 언급된다. 알킬기로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, sec-부틸기, t-부틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬기가 바람직하다. 알콕시기로서는, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, sec-부톡시기 및 t-부톡시기와 같은 탄소수 1-4 의 알콕시기이 바람직하다. 할로게노알킬기로서는, 트리플루오로메틸기, 모노클로로메틸기 및 펜타플루오로에틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 할로게노알킬기가 바람직하다. 알카노일기로서는, 아세틸기, 프로피오닐기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알카노일기가 바람직하다. 아로일기로서는, 벤조일기, o-톨루오일기, m-톨루오일기, p-톨루오일기, 나프토일기 등이 언급된다. 할로게노알카노일기로서는, 트리플루오로아세틸기, 모노클로로아세틸기, 펜타플루오로프로피오닐기 등과 같은 탄소수 1-4 의 할로게노알카노일기가 바람직하다. 알킬설피닐기로서는, 메틸설피닐기, 에틸설피닐기, n-프로필설피닐기, i-프로필설피닐기, n-부틸설피닐기, i-부틸설피닐기, sec-부틸설피닐기, t-부틸설피닐기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬설피닐기가 바람직하다. 아릴설피닐기로서는, 벤젠설피닐기, o-톨루엔설피닐기, m-톨루엔설피닐기, p-톨루엔설피닐기 등이 언급된다. 알킬설포닐기로서는, 메틸설포닐기, 에틸설포닐기, n-프로필설포닐기, i-프로필설포닐기, n-부틸설포닐기, i-부틸설포닐기, sec-부틸설포닐기, t-부틸설포닐기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬설포닐기가 바람직하다. 아릴설포닐기로서는, 벤젠설포닐기, o-톨루엔설포닐기, m-톨루엔설포닐기, p-톨루엔설포닐기 등이 언급된다. 모노- 또는 디알킬아미노설포닐기로서는, 메틸아미노설포닐기, 디메틸아미노설포닐기, 에틸아미노설포닐기, 디에틸아미노설포닐기, n-프로필아미노설포닐기, 디-n-프로필아미노설포닐기 등과 같은 탄소수 1-4 의 모노- 또는 디알킬아미노설포닐기가 바람직하다.

<68> 또한, 상기 화학식 (VII) 및 (XIV) 중의 R^8 은 수소 원자, 알킬기 또는 알콕시기이고, 상기 화학식 (VII), (VIII), (IX), (XIV), (XV) 및 (XVI) 중의 R^9 는 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 알콕시기, 페닐기, 또는 할로젠 원자, 알킬기 또는 알콕시기로 치환된 치환 페닐기이고, 단, 상기 화학식 (IX) 및 (XVI) 중의 R^9 는 서로 상이하하며, 상기 화학식 (VII) 및 (XIV) 중의 R^8 및 R^9 는 서로 결합하여 상기 화학식 (X), (XI), (XII) 및 (XIII) 중 임의의 것으로 표시되는 2 가 기를 형성할 수 있다. 상기 화학식 (X), (XI), (XII) 및 (XIII) 에서, R^{10} 은 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이고, 상기 알킬기로서는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, sec-부틸기, t-부틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬기가 바람직하다.

<69> 상기 R^8 에서, 알킬기로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, sec-부틸기, t-부틸기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알킬기가 바람직하고, 알콕시기로서는, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, sec-부톡시기, t-부톡시기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알콕시기가 바람직하다. 또한, 상기 R^9 에서, 알킬기로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, sec-부틸기, t-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 2-에틸헥실기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트리데실기, 이소트리데실기, 미리스틸기, 팔미틸기, 스테아릴기, 이코실기, 도코실기 등과 같은 탄소수 1-20 의 알킬기가 바람직하고, 알콕시기로서는, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, sec-부톡시기, t-부톡시기 등과 같은 탄소수 1-4 의 알콕시기가 바람직하다. 또한, R^9 에서, 할로겐 원자, 알킬기 또는 알콕시기로 치환된 치환 페닐기로서는, 할로겐 원자, 탄소수 1-4 의 알킬기 또는 탄소수 1-4 의 알콕시기로 치환된 치환 페닐기, 예를 들면 플루오로페닐기, 클로로페닐기, 브로모페닐기, 톨릴기, 에틸페닐기, t-부틸페닐기, 3,5-디메틸페닐기, o-메톡시페닐기, m-메톡시페닐기, p-메톡시페닐기 등이 바람직하다.

<70> 또한, 상기 R^8 및 R^9 는 서로 결합하여 2 가 기를 형성할 수 있다. R^8 및 R^9 가 서로 결합하여 상기 화학식 (X) 으로 표시되는 기를 형성하는 경우, 6-원 고리가 형성되며, 이러한 화합물로서는 벤조피란 및 이의 유도체가 언급된다. 또한, R^8 및 R^9 가 서로 결합하여 상기 화학식 (XI) 로 표시되는 기를 형성하는 경우, 5-원 고리가 형성되며, 이러한 화합물로서는 인덴 및 이의 유도체가 언급된다. 또한, R^8 및 R^9 가 서로 결합하여 상기 화학식 (XII) 로 표시되는 기를 형성하는 경우, 6-원 고리가 형성되며, 이러한 화합물로서는 1,2-디히드로나프탈렌 및 이의 유도체가 언급된다. 또한, R^8 및 R^9 가 서로 결합하여 상기 화학식 (XIII) 으로 표시되는 기를 형성하는 경우, 7-원 고리가 형성되며, 이러한 화합물로서는 6,7-디히드로-5H-벤조-시클로헥텐 및 이의 유도체가 언급된다.

<71> 본 발명에 따른 방법에 사용되는 산화제로서는, 수성 과산화수소 또는 요소-과산화수소 부가물 (UHP) 이 바람직하고, 수성 과산화수소가 특히 바람직하다. 여기서, 수성 과산화수소의 농도는 특별히 제한되지 않지만, 안전성, 공업적 관점 및 입수 용이성의 면에서, 약 30 % 의 농도를 갖는 시판품을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 수성 과산화수소는 소량씩 적하할 수 있으며, 이 경우, 촉매의 사용량을 감소시킬 수 있다. 또한, 산화제의 사용량은 기질로서의 불포화 화합물에 대해서, 바람직하게는 1-10 당량 (eq) 범위내이고, 더욱 바람직하게는 1-1.2 당량 (eq) 범위내이다.

<72> 본 발명에 따른 제조 방법은 일반적으로 유기 용매중에서 수행된다. 상기 유기 용매로서는 비양성자성 용매가 바람직하고, 이는 구체적으로는 디클로로메탄 (CH_2Cl_2) 등과 같은 할로겐화 탄화수소; 톨루엔 등과 같은 방향족 탄화수소; 에틸 아세테이트 등과 같은 에스테르; 및 테트라히드로푸란 (THF) 등과 같은 에테르를 포함한다.

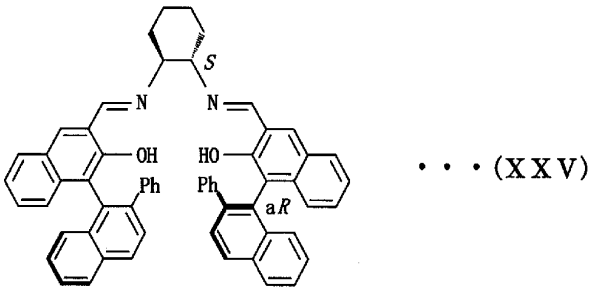
<73> 본 발명에 따른 제조 방법은 특별히 제한되지 않지만, 0-50 °C 에서 수행하는 것이 바람직하고, 실온에서 수행하는 것이 더욱 바람직하다. 반응 온도가 너무 높거나 또는 너무 낮은 경우, 생성물의 거울상이성질체 과잉률이 저하된다. 또한, 반응 시간은 특별히 제한되지 않으며, 상기 반응 온도에 따라서 적절히 선택된다.

실시예

<74> 다음에, 실시예에 의해서 본 발명을 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예로 한정되지 않는다.

<75> (착체 1 의 합성에)

<76> 하기 화학식 (XXV):

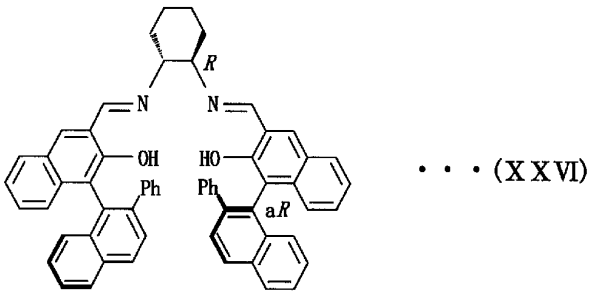


<77>

<78> 로 표시되는 화합물 (826.8 mg, 1.0 mmol) 및 $Ti(O^iPr)_4$ (568.2 mg, 2.0 mmol) 를 디클로로메탄 (4.0 ml) 에 용해시키고, 생성된 용액을 실온에서 3 일간 교반한 후, 물 (36 mg, 2.0 mmol) 을 첨가하고, 추가로 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 침전물을 유리 필터로 여과하여 수득하였다. 여과한 조 생성물을 디클로로메탄/디에틸에테르로부터 재결정화시켜 상기 화학식 (XXI) (식 중, O-NH-N-O 는 상기 화학식 (XXIV) 이다) 로 표시되는 (aRSΔ, aRSΔ)-디-μ-옥소 티탄 2 핵 착체 (착체 1) (343.2 mg, 39 % 수율) 를 수득하였다. 수득한 화합물의 원소 분석 결과는 C:79.65, H:5.20, N:3.11 이었으며, 이는 $C_{120}H_{92}N_4O_6Ti_2 \cdot 1.5H_2O$ 의 계산치 (C:79.68, H:5.29, N:3.10) 와 충분히 일치하였다. 수득한 착체의 X-선 구조 분석의 결과로서, 면내 (in-plane) 의 C-N 결합의 길이는 1.276 Å 및 1.265 Å 이었으며, 면외 (out-of-plane) 의 C-N 결합의 길이는 1.492 Å 및 1.496 Å 이었다.

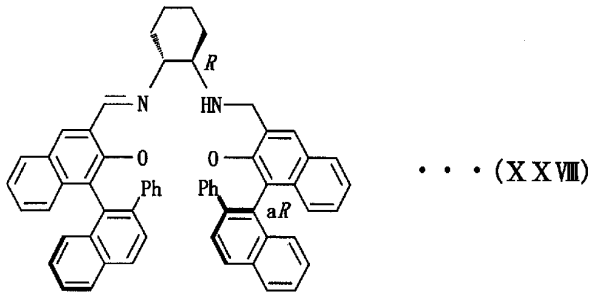
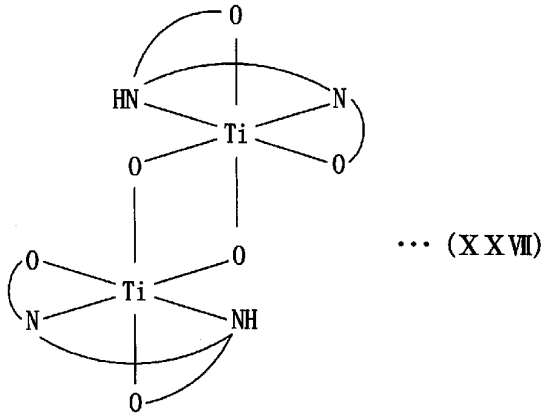
<79> (착체 2 의 합성에)

<80> 하기 화학식 (XXVI):



<81>

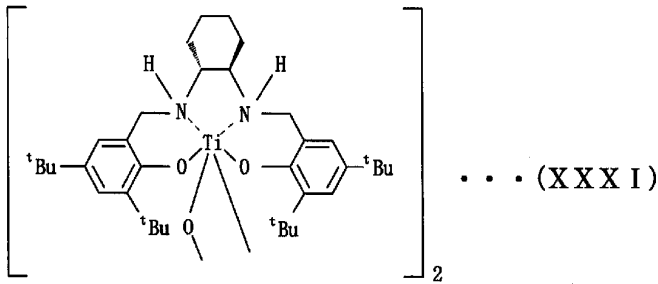
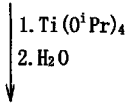
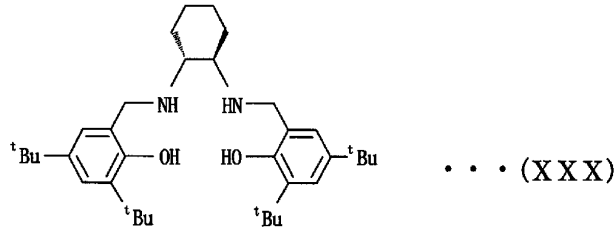
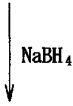
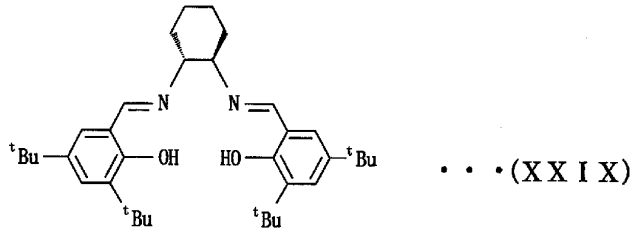
<82> 으로 표시되는 화합물 (827.0 mg, 1.0 mmol) 및 $Ti(O^iPr)_4$ (568.2 mg, 2.0 mmol) 를 디클로로메탄 (4.0 ml) 에 용해시키고, 생성된 용액을 실온에서 3 일간 교반한 후, 물 (100 mg, 5.5 mmol) 을 첨가하고, 추가로 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증류 제거한 후, 디클로로메탄/헵탄으로부터 재결정화를 수행하여 하기 화학식 (XXVII) (식 중, O-NH-N-O 는 하기 화학식 (XXVIII) 로 표시된다) 로 표시되는 (aRRΔ, aRRΔ)-디-μ-옥소 티탄 2 핵 착체 (착체 2) (180.5 mg, 20 % 수율) 를 수득하였다. 수득한 화합물의 원소 분석 결과는 C:79.37, H:5.35, N:3.07 이었으며, 이는 $C_{120}H_{92}N_4O_6Ti_2 \cdot 2H_2O$ 의 계산치 (C:79.29, H:5.32, N:3.08) 와 충분히 일치하였다. 수득한 착체의 X-선 구조 분석의 결과로서, 면내의 C-N 결합의 길이는 1.271 Å 및 1.266 Å 이었으며, 면외의 C-N 결합의 길이는 1.490 Å 및 1.497 Å 이었다. 또한, JEOL MX-SX/SX 102A 분광계 및 m-니트로벤질알코올을 사용한 고분해능 FAB 질량 스펙트럼 분석의 결과는 m/Z = 1780.6 이었으며, 이는 $[C_{120}H_{92}N_4O_6Ti_2]^+$ 의 이론치와 충분히 일치하였다.



<83>

<84> (착체 3 의 합성예)

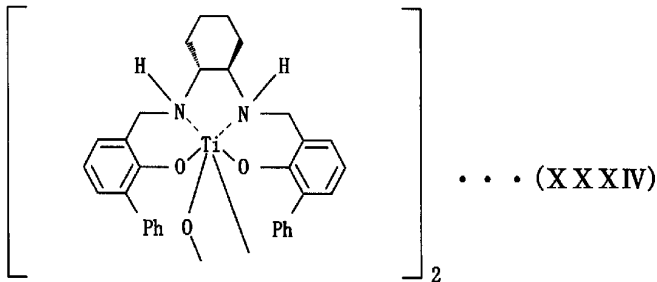
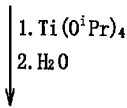
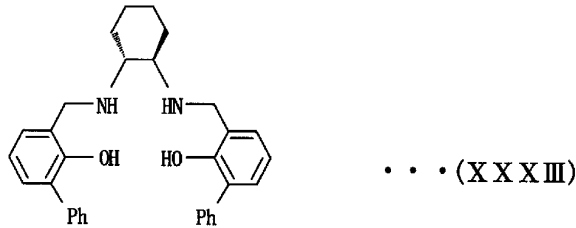
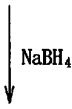
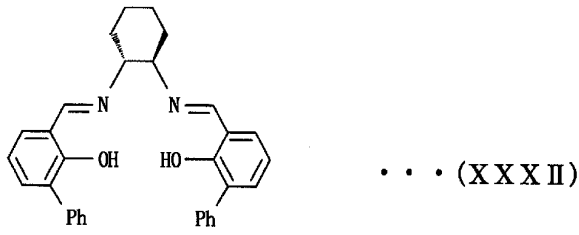
<85> 하기 화학식 (XXIX) 로 표시되는 살렌 리간드를 NaBH_4 로 환원시켜 하기 화학식 (XXX) 으로 표시되는 살란 리간드를 제조하고, 하기 화학식 (XXX) 으로 표시되는 살란 리간드 (0.86 mmol) 의 디클로로메탄 용액 (2.0 mL) 에 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1.02 mmol) 를 첨가한 후, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물을 몇방울 첨가한 후, 생성된 혼합 용액을 추가로 하룻밤 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 증류 제거한 후, 디클로로메탄으로부터의 재결정화를 통해 하기 화학식 (XXXI) 로 표시되는 디- μ -옥소 티탄 (살란) 착체 (착체 3) (65 % 수율) 를 수득하였다. 수득한 화합물의 원소 분석 결과는 C:70.21, H:9.43, N:4.31 이었으며, 이는 $\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_6\text{Ti}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 의 계산치 (C:70.05, H:9.23, N:4.54) 와 충분히 일치하였다.



<86>

<87> (착체 4 의 합성에)

<88> 하기 화학식 (XXXII) 로 표시되는 살렌 리간드를 NaBH₄ 로 환원시켜 하기 화학식 (XXXIII) 으로 표시되는 살란 리간드를 제조하고, 하기 화학식 (XXXIII) 으로 표시되는 살란 리간드 (1.20 mmol) 의 디클로로메탄 용액 (3.5 mL) 에 Ti(OⁱPr)₄ (1.33 mmol) 를 첨가한 후, 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 물을 몇방울 첨가한 후, 생성된 혼합 용액을 추가로 하룻밤 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 증류 제거한 후, 디클로로메탄으로부터의 재결정화를 통해 하기 화학식 (XXXIV) 로 표시되는 디-μ-옥소 티탄 (살란) 착체 (착체 4) (46 % 수율) 를 획득하였다. 획득한 화합물의 적외선 스펙트럼은 IR (KBr): 3427, 3225, 3055, 2932, 2856, 1587, 1454, 1425 cm⁻¹ 였다.



<89>

<90> (실시예 1)

<91> 상기 화학식 (XXI) (식 중, O-NH-N-O 는 상기 화학식 (XXIV) 로 표시된다) 로 표시되는 착체 1 (3.6 mg, 0.002 mmol) 을 디클로로메탄 (2.0 ml) 에 용해시켰다. 생성 용액에 기질 1 (26.0 mg, 0.20 mmol) 및 30 % 수성 과산화수소 (22.7 mg, 0.20 mmol) 를 연속적으로 첨가하고, 실온 (25 ℃) 에서 12 시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이어서, 상기 혼합 용액을 감압하에서 농축시키고, 펜탄:디에틸에테르 (40:1) 의 혼합 용액을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 분리하여 생성물 1 을 수득하였다.

<92> (실시예 2)

<93> 상기 화학식 (XXI) (식 중, O-NH-N-O 는 상기 화학식 (XXIV) 로 표시된다) 로 표시되는 착체 1 (1.2 mg, 0.00067 mmol) 을 디클로로메탄 (2.0 ml) 에 용해시켰다. 생성 용액에 기질 1 (86.7 mg, 0.67 mmol) 및 30 % 수성 과산화수소 (76.0 mg, 0.67 mmol) 를 연속적으로 첨가하고, 실온 (25 ℃) 에서 72 시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이어서, 상기 혼합 용액을 감압하에서 농축시키고, 펜탄:디에틸에테르 (40:1) 의 혼합 용액을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 분리하여 생성물 1 을 수득하였다.

<94> (실시예 3-4)

<95> 용매로서 디클로로메탄 대신 톨루엔 또는 에틸 아세테이트를 사용한 것 외에는, 실시예 1 과 동일한 방식으로 반응을 실행하였다. 그러나, 반응 시간은 18 시간이었다.

<96> (실시예 5)

<97> 용매로서 디클로로메탄 대신 테트라히드로푸란 (THF) 을 사용한 것 외에는, 실시예 1 과 동일한 방식으로 반응

을 실행하였다. 그러나, 반응 시간은 85 시간이었다.

<98> (실시에 6-9)

<99> 기질 1 대신 기질 2, 기질 3, 기질 4 또는 기질 5 를 사용한 것 외에는, 실시예 4 와 동일한 방식으로 반응을 실행하였다. 그러나, 반응 시간은 24 시간이었다.

<100> (실시에 10)

<101> 상기 화학식 (XXVII) (식 중, 0-NH-N-0 는 상기 화학식 (XXVIII) 로 표시된다) 로 표시되는 착체 2 (5.3 mg, 0.003 mmol) 를 디클로로메탄 (3.0 ml) 에 용해시켰다. 생성 용액에 기질 1 (39.1 mg, 0.30 mmol) 및 요소-과산화수소 부가물 (33.9 mg, 0.36 mmol) 을 연속적으로 첨가하고, 실온 (25 °C) 에서 24 시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이어서, 상기 혼합 용액을 감압하에서 농축시키고, 펜탄:디에틸에테르 (40:1) 의 혼합 용액을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 분리하여 생성물 1 (6.1 mg, 0.042 mmol) 을 수득하였다.

<102> (실시에 11)

<103> 기질 1 대신 기질 2 를 사용한 것 외에는, 실시예 10 과 동일한 방식으로 반응을 실행하였다.

<104> 상기 결과를 표 1 에 나타냈다. 또한, 실시예 1-8 에서의 생성물의 수율은 ¹H-NMR (400 MHz) 로 분석하였다. 그 결과, 에폭시 화합물 이외의 생성물은 확인되지 않았다. 표 1 에서, 생성물의 거울상이성질체 과잉률은, 생성물 1 에 대해서는 Daicel chiralcel OB-H 및 헥산/이소프로판올 (99/1) 혼합물, 생성물 2 에 대해서는 Daicel chiralpak AS-H 및 헥산/이소프로판올 (99.9/0.1) 혼합물, 생성물 3 에 대해서는 Daicel chiralcel OD-H 및 헥산/이소프로판올 (99/1) 혼합물, 및 생성물 4 에 대해서는 Daicel chiralcel OD-H 및 헥산/이소프로판올 (99.9/0.1) 혼합물을 각각 사용한 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 를 통해 분석하였다.

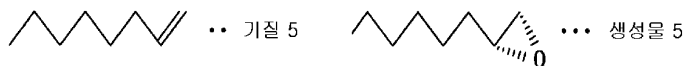
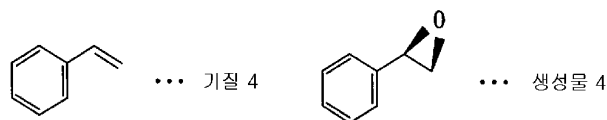
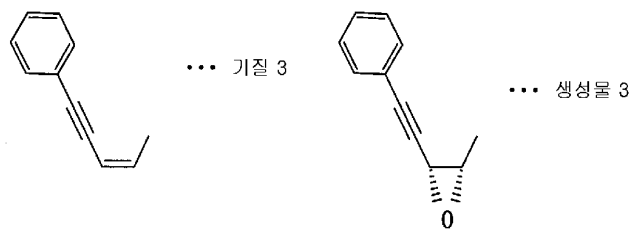
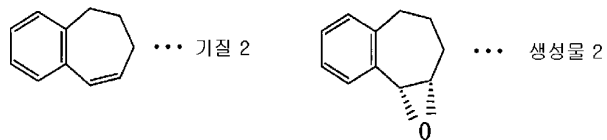
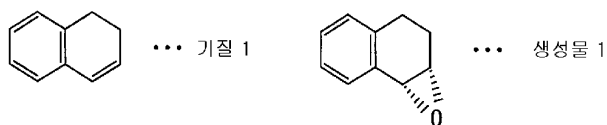
표 1

<105>

	기질 *2 (불포화 화합물)	촉매		산화제	용매	반응 시간 (시)	생성물 *2 (에폭시 화합물)	수율 (%)	거울상이성질체 과잉률 (%ee)
		종류	사용량 (몰%) *1						
실시예 1	기질 1	착체 1	1	H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	12	생성물 1	100	<99
실시예 2	기질 1	착체 1	0.1	H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	72	생성물 1	100	<99
실시예 3	기질 1	착체 1	1	H ₂ O ₂	톨루엔	18	생성물 1	100	<99
실시예 4	기질 1	착체 1	1	H ₂ O ₂	에틸 아세테이트	18	생성물 1	100	<99
실시예 5	기질 1	착체 1	1	H ₂ O ₂	THF	85	생성물 1	97	97
실시예 6	기질 2	착체 1	1	H ₂ O ₂	에틸 아세테이트	24	생성물 2	100	96
실시예 7	기질 3	착체 1	1	H ₂ O ₂	에틸 아세테이트	24	생성물 3	93	83
실시예 8	기질 4	착체 1	1	H ₂ O ₂	에틸 아세테이트	24	생성물 4	73	94
실시예 9	기질 5	착체 1	1	H ₂ O ₂	에틸 아세테이트	24	생성물 5	69	82
실시예 10	기질 1	착체 2	1	UHP	CH ₂ Cl ₂	24	생성물 1	14	83
실시예 11	기질 2	착체 2	1	UHP	CH ₂ Cl ₂	24	생성물 2	7	82

<106> *1 기질로서의 불포화 화합물에 대한 촉매의 사용량.

<107> *2 기질 및 생성물의 구조는 하기에 나타났다.



<108>

<109> 표 1 에서 볼 수 있는 바와 같이, 살렌 리간드내의 2 개의 이미노 결합중 하나를 환원시켜 제조한 살랄렌 리간드를 갖는 착체를 촉매로서 사용하여 각종 불포화 화합물을 비대칭 에폭시화시킴으로써 광학 활성 에폭시 화합물을 제조할 수 있다.

<110> (실시예 12)

<111> 상기 화학식 (XXXI) 로 표시되는 착체 3 (5 μmol) 및 기질 1 (0.1 mmol) 을 디클로로메탄 (1.0 mL) 에 용해시켰다. 생성 용액에 30 % 수성 과산화수소 (0.12 mmol) 를 첨가하고, 실온 (25 $^{\circ}\text{C}$) 에서 24 시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이어서, 용매를 감압하에서 증류 제거하고, 잔류물을 펜탄:디에틸에테르 (40:1) 의 혼합용액을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 분리하여 생성물 1 을 수득하였다.

<112> (실시예 13)

<113> 화학식 (XXXI) 로 표시되는 착체 3 (5 μmol) 대신 화학식 (XXXIV) 로 표시되는 착체 4 (5 μmol) 를 사용하고 반응 시간이 8 시간인 것 외에는, 실시예 12 와 동일한 방식으로 반응을 실행하였다.

<114> (실시예 14)

<115> 반응 온도가 0 $^{\circ}\text{C}$ 이고 반응 시간이 24 시간인 것 외에는, 실시예 13 과 동일한 방식으로 반응을 실행하였다.

<116> (실시예 15)

<117> 30 % 수성 과산화수소의 사용량이 0.15 mmol 인 것 외에는, 실시예 14 와 동일한 방식으로 반응을 실행하였다.

<118> (실시예 16)

<119> 화학식 (XXXIII) 으로 표시되는 살랄 리간드 (10 μmol) 를 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 의 디클로로메탄 용액 (1.0 mL, 10 mM)

에 첨가한 후, 실온에서 교반하였다. 30 분후, 물을 한방울 첨가하고, 추가로 30 분간 교반하였다. 다음에, 기질 1 (0.1 mmol) 및 30 % 수성 과산화수소 (0.12 mmol) 를 첨가하고, 실온 (25 ℃) 에서 6 시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이어서, 용매를 감압하에서 증류 제거하고, 잔류물을 펜탄:디에틸에테르 (40:1) 의 혼합 용액을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 분리하여 생성물 1 을 수득하였다.

<120> (실시에 17-22)

<121> 기질 1 대신 기질 6, 기질 2, 기질 4, 기질 7, 기질 8 또는 기질 5 를 사용하고 반응 온도가 25 ℃ 인 것 외에는, 실시에 15 와 동일한 방식으로 반응을 실행하였다.

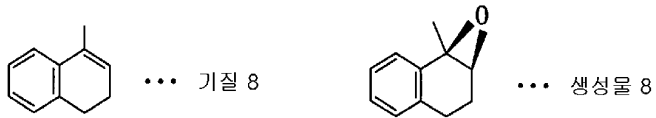
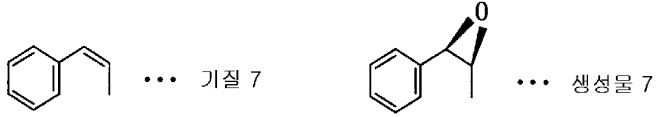
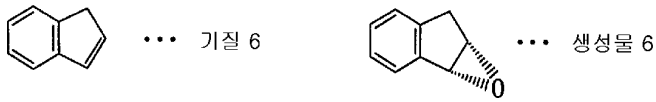
<122> 상기 결과를 표 2 에 나타냈다. 또한, 생성물의 수율은 ¹H-NMR (400 MHz) 로 분석하였다. 그 결과, 에폭시 화합물 이외의 생성물은 확인되지 않았다. 표 2 에서, 생성물의 거울상이성질체 과잉률은, 생성물 1 에 대해서는 Daicel chiralcel OB-H 및 헥산/이소프로판올 (99/1) 혼합물, 생성물 6 에 대해서는 Daicel chiralcel OB-H 및 헥산/이소프로판올 (90/10) 혼합물, 생성물 2 에 대해서는 Daicel chiralpak AS-H 및 헥산/이소프로판올 (99.9/0.1) 혼합물, 생성물 4 에 대해서는 Daicel chiralcel OD-H 및 헥산/이소프로판올 (99.9/0.1) 혼합물, 생성물 7 에 대해서는 Daicel chiralcel OJ-H 및 헥산/이소프로판올 (99.9/0.1) 혼합물, 및 생성물 8 에 대해서는 Daicel chiralcel OB-H 및 헥산/이소프로판올 (99/1) 혼합물을 각각 사용한 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 를 통해 분석하였다. 또한, 생성물 5 의 거울상이성질체 과잉률은 키랄시프트 시약 Eu(hfc)₃ 을 사용하여 ¹H-NMR 로 분석하였다.

표 2

<123>	기질 *3 (불포화 화합물)	촉매	H ₂ O ₂ 사용량 (mmol%)	반응 시간 (시)	반응 온도 (℃)	생성물 *3 (에폭시 화합물)	수율 (%)	거울상이성질체 과잉률 (%ee)
실시에 12	기질 1	촉매 3	0.12	24	25	생성물 1	19	82
실시에 13	기질 1	촉매 4	0.12	8	25	생성물 1	75	96
실시에 14	기질 1	촉매 4	0.12	24	0	생성물 1	59	97
실시에 15	기질 1	촉매 4	0.15	24	0	생성물 1	79	98
실시에 16	기질 1	촉매 4 *4	0.12	6	25	생성물 1	90	95
실시에 17	기질 6	촉매 4	0.15	24	25	생성물 6	72	95
실시에 18	기질 2	촉매 4	0.15	24	25	생성물 2	44	97
실시에 19	기질 4	촉매 4	0.15	24	25	생성물 4	47	82
실시에 20	기질 7	촉매 4	0.15	24	25	생성물 7	72	73
실시에 21	기질 8	촉매 4	0.15	24	25	생성물 8	55	95
실시에 22	기질 5	촉매 4	0.15	24	25	생성물 5	8	55

<124> *3 기질 1, 기질 2, 기질 4, 기질 5, 생성물 1, 생성물 2, 생성물 4 및 생성물 5 는 표 1 과 동일하다. 기질 6, 기질 7, 기질 8, 생성물 6, 생성물 7 및 생성물 8 의 구조는 하기에 나타났다.

<125> *4 촉매 4 는 그 위치에서 (in situ) 합성하였다.



<126>

<127> 표 2 에서 볼 수 있는 바와 같이, 살렌 리간드내의 2 개의 이미노 결합 모두를 환원시켜 제조한 살렌 리간드를 갖는 착체를 촉매로서 사용하여 각종 불포화 화합물을 비대칭 에폭시화시킴으로써 광학 활성 에폭시 화합물을 제조할 수 있다.

산업상 이용 가능성

<128> 본 발명에 따른 제조 방법은 분자내에 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 프로키랄 불포화 화합물을 높은 거울상이성질선택성으로 에폭시화시켜 광학 활성 에폭시 화합물을 제조하는데 매우 유용하다. 또한, 본 발명에 따른 착체는 상기 제조 방법의 촉매로서 매우 유용하다. 또한, 본 발명에 따른 제조 방법으로 수득한 광학 활성 에폭시 화합물은 고혈압, 천식 등의 치료에 유효한 광학 활성 벤조피란 화합물을 포함하는 각종 의약의 중간체로서 유용하다.