



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월03일

(11) 등록번호 10-1574071

(24) 등록일자 2015년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 9/6584 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0111576

(22) 출원일자 2014년08월26일

심사청구일자 2014년08월26일

(56) 선행기술조사문헌

Org. Lett. 2014, Vol. 16, pp. 5490-5493

(73) 특허권자

기초과학연구원

대전광역시 유성구 유성대로1689번길 70 (전민동, KT대덕2연구센터)

한국과학기술원

대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)

(72) 발명자

김현우

대전광역시 유성구 대학로 291 (구성동) 한국과학기술원 외국인교수아파트 A동 908호

이안수

대전광역시 유성구 대학로 291 (구성동) 한국과학기술원

(74) 대리인

특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 10 항

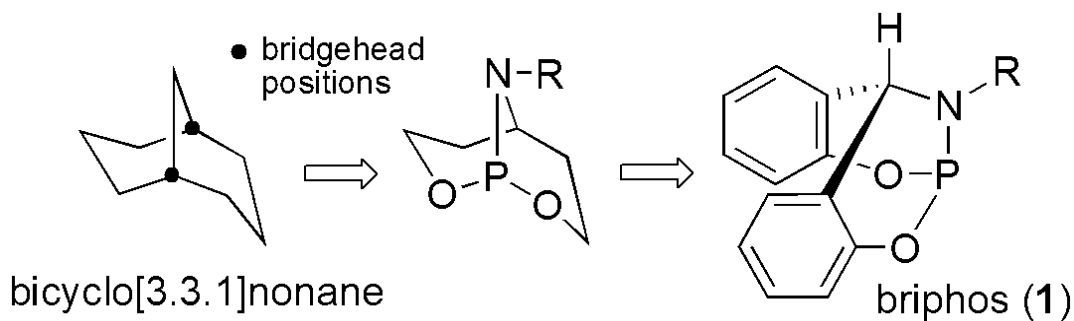
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 상기 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 금속과 파이 결합력을 증가시켜 강한 파이 반개 리간드로서 활용가능한 화합물로, 다이하이드록시벤조페논과 다양한 일차 아민 화합물의 이민화 반응, 환원성 아미노화 반응 및 포스포러스 트리아미드 화합물과의 반응을 통해 제조된다.

대표도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 IBS-R004-D1-2014-a00
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 기초과학연구원
연구사업명 캠퍼스연구단 연구사업
연구과제명 나노물질 설계 및 합성(3/5)
기 여 율 1/1
주관기관 기초과학연구원
연구기간 2014.01.01 ~ 2014.12.31

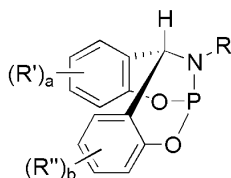
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트(bicyclic bridgehead phosphoramidite):

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R' 및 R''는 각각 독립적으로 (C1-20)알킬이고;

a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이며;

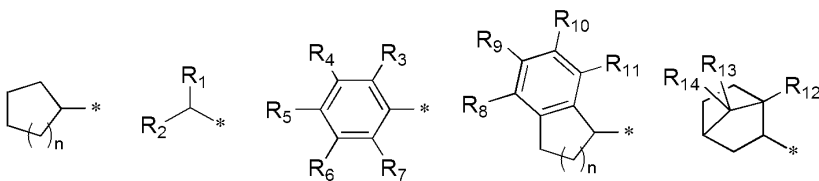
R은 수소, (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C6-C20)아릴, (C7-C20)바이사이클로알킬 또는 방향족고리가 융합된 (C3-C20)사이클로알킬이고;

상기 R의 아릴, 사이클로알킬, 아릴 및 바이사이클로알킬은 각각 (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C1-C20)알콕시, 할로젠, 할로(C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 및 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 더 치환될 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 R은 하기 구조로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트:



[상기 구조에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴, (C3-C20)사이클로알킬이고, 상기 R₁ 및 R₂의 알킬은 (C6-C20)아릴 또는 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 더 치환될 수 있고;

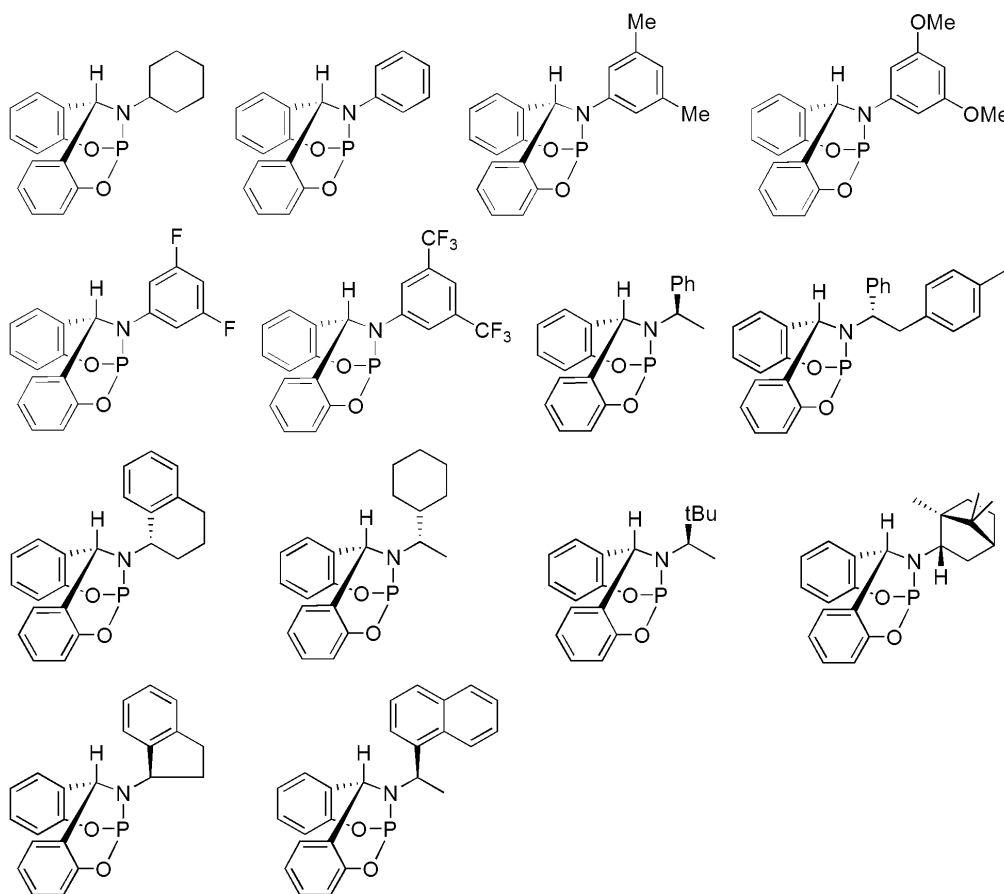
R₃ 내지 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로젠, 할로(C1-C20)알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

n은 1 내지 5의 정수이다.]

청구항 3

제 2항에 있어서,

하기 구조로부터 선택되는 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트:

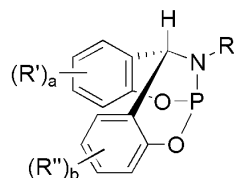


청구항 4

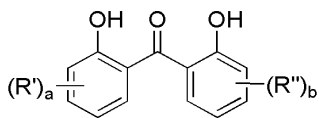
- 1) 하기 화학식 2의 다이하이드록시벤조페논과 하기 화학식 3의 일차아민 화합물을 반응시켜 하기 화학식 4의 이민 화합물을 제조하는 단계;
- 2) 하기 화학식 4의 이민 화합물을 환원시켜 하기 화학식 5의 이차아민 화합물을 제조하는 단계; 및
- 3) 하기 화학식 5의 이차아민 화합물과 화학식 6의 포스포러스 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트를 제조하는 단계;

를 포함하는 하기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트(bicyclic bridgehead phosphoramidite)의 제조방법:

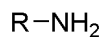
[화학식 1]



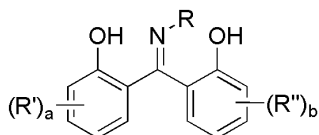
[화학식 2]



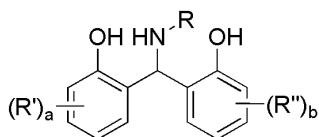
[화학식 3]



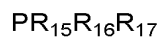
[화학식 4]



[화학식 5]



[화학식 6]



[상기 화학식 1, 2, 3, 4, 5 및 6에서,

R' 및 R''는 각각 독립적으로 (C1-20)알킬이고;

a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이며;

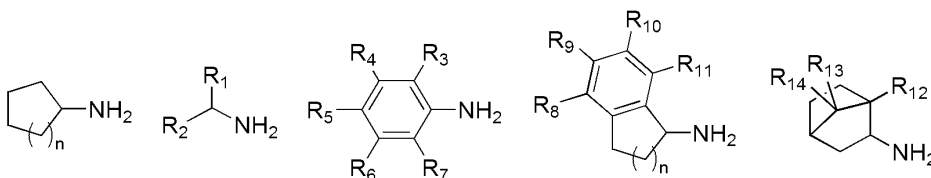
R은 수소, (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C6-C20)아릴, (C7-C20)바이사이클로알킬 또는 방향족고리가 융합된 (C3-C20)사이클로알킬이고, 상기 R의 아릴, 사이클로알킬, 아릴 및 바이사이클로알킬은 각각 (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C1-C20)알콕시, 할로젠, 할로(C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 및 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 더 치환될 수 있고;

R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 각각 독립적으로 다이(C1-C20)알킬아미노, (C1-C20)알콕시 또는 할로겐이다.]

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 화학식 3의 일차아민 화합물은 하기 구조로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.



[상기 구조에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴, (C3-C20)사이클로알킬이고, 상기 R₁ 및 R₂의 알킬은 (C6-C20)아릴 또는 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 더 치환될 수 있고;

R₃ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로젠, 할로(C1-C20)알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

n은 1 내지 5의 정수이다.]

청구항 6

제 4항에 있어서,

상기 1) 단계의 이민화 반응온도는 상온 내지 250℃인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제 4항에 있어서,

상기 2) 단계의 환원에 사용되는 환원제는 NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaBH₂(OAc)₂, NaBH₃OAc, NaBH₃CN, KBH₄, KBH(OAc)₃, LiAlH₄, B₂H₆ 및 DIBAL-H으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 2) 단계의 반응온도는 상온 내지 250℃인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제 4항에 있어서,

상기 3) 단계의 반응온도는 -78 내지 100℃인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제 4항에 있어서,

상기 1) 단계의 이민화 반응은 니트(neat) 반응이거나, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 이소프로필 에테르, 메틸에틸케톤, 메틸렌 클로라이드, 다이클로로벤젠, 클로로벤젠, 다이클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 크실렌, 메시틸렌, 다이메틸포름아미드, 및 다이메틸설폭사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 불활성 용매 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 상기 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 금속과 파이 결합력을 증가시켜 강한 파이 받게 리간드로서 활용가능한 화합물로, 다이하이드록시벤조페논과 다양한 일차 아민 화합물의 이민화 반응, 환원성 아미노화 반응 및 포스포러스 트리아미드 화합물과의 반응을 통해 제조된다.

배경 기술

[0002]

전이 금속 촉매 작용에서 지속적인 목표는 제약 및 정밀화학 산업용 고효율성 및 고선택적 촉매를 개발하는 것이

다. 주요 연구 방향은 다양한 리간드 효과를 제어함으로써 주어진 전이 금속의 촉매 성능을 개선하는 것이다. 포스포러스(P) 리간드는 광범위한 가용성과 다양성 때문에 이러한 리간드 효과를 연구하기 위해 첫번째로 선택되었다. 이에 관련하여 보고된 방법은 입체 및 전자 제어(steric and electronic control) 뿐만 아니라 킬레이트 제어(chelate control)도 포함하고, 이는 바이트 앵글(bite angle), 톨만 원추각(Tolman cone angle) 및 전자적(electronic) 파라미터에 관하여 조직적으로 시연되었다. 실제로 P 리간드를 조정함으로써 고효율 전이 금속 촉매를 성공적으로 개발하였다.

[0003] P 리간드의 전자적 조정을 위한 일반적인 접근은 P 원자에서의 치환체 변경이다. 일례로, P 리간드가 알킬 치환체를 갖는 경우 아릴 치환체를 갖는 P 리간드에 비해 전자가 더욱 풍부해진다. 또한, 아릴 치환체의 전자-주개 또는 전자-받개 그룹은 P 리간드의 전자적 특성에 상당히 영향을 준다. 게다가, P 원자에 탄소 대신에 더 전기음성의 산소 또는 질소가 치환되어 P 리간드는 전자가 결핍된다.

[0004] 반면, 기하학적 변화를 통한 리간드의 전자적 조정은 널리 연구되지 않았으며, 구조적 효과 역시 명확히 설명되지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 미국 공개특허 2008-0139806 (2008.06.12)

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338.

(비특허문헌 0002) Synthesis. 2003, 2437.

(비특허문헌 0003) Chem. Rev. 1994, 94, 1339.

(비특허문헌 0004) Organometallics 1990, 9, 1206.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 일반적으로 P 원자는 3개의 결합된 원자들을 가지고 있고 그들의 반결합 오비탈은 금속과의 상호 작용에서 π -받개로 이용되기 때문에, 본 발명에서는 금속 d-오비탈에 대하여 반결합 오비탈의 상대적인 앵글을 변화시켜 오비탈 겹침을 조절함으로써 π -받개 능력을 제어할 수 있음(도 1)을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0008] 즉, 본 발명은 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트(bicyclic bridgehead phosphoramidite) 및 이의 제조방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 금속과 π -결합력을 증가시켜 강한 π -받개 리간드로서 활용가능한 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트 및 이의 제조방법을 제공한다.

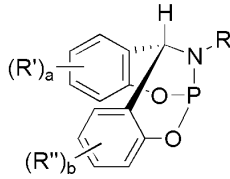
[0010] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0011] 이때, 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가진다. 또한, 종래와 동일한 기술적 구성 및 작용에 대한 반복되는 설명은 생략하기로 한다.

[0012] 본 발명은 금속과 파이 결합력을 증가시켜 강한 파이 받개 리간드로서 활용가능한 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트를 제공하는 것으로, 본 발명의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 바이시클로[3.3.1]노난 구조

(도 2)에 기반한 구조로, 하기 화학식 1로 표시되며, “briphos” 로 약칭된다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R' 및 R''는 각각 독립적으로 (C1-20)알킬이고;

a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이며;

R은 수소, (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C6-C20)아릴, (C7-C20)바이사이클로알킬 또는 방향족고리가 융합된 (C3-C20)사이클로알킬이고;

상기 R의 아릴, 사이클로알킬, 아릴 및 바이사이클로알킬은 각각 (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C1-C20)알콕시, 할로젠, 할로(C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 및 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 더 치환될 수 있다.

본 발명의 상기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 두 고리 구조로부터 야기되는 약한 σ -주개/강한 π -받개 능력을 가지는 신규의 기하구속된 인(phosphorus, P) 리간드로, 공기 중에서 안정한 고체 물질이다. 또한, 상기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 낮은 산화상태의 전이금속을 촉매로 이용하는 화학반응에 적용시 반응의 활성도를 현저하게 증가시킨다. 일례로, 상기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 Rh-촉매 콘쥬게이트 첨가 반응(Rh(I)-catalyzed conjugate addition) 및 Pd-촉매 스틸레 커플링 반응(Pd(0)-catalyzed Stille coupling)에 적용시 종래 인 리간드에 비해 빠른 반응속도를 보여 극적인 리간드 촉진 효과(LAE, ligand acceleration effect)를 가지고 있음을 알 수 있다.

본 발명에 기재된 용어 「알킬」은 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 1가의 직쇄 또는 분쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로, 이러한 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸, 도데실 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

본 발명에 기재된 용어 「알콕시」는 -O-알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알콕시 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

본 발명에 기재된 용어 「사이클로알킬」은 하나의 고리로 구성된 1가의 지환족 알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

본 발명에 기재된 용어 「아릴」은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 인데닐(indenyl), 플루오레닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

본 발명에 기재된 용어 「바이사이클로알킬」은 포화 또는 부분적으로 불포화된 융합 두 고리형(bicyclic) 또는 브릿지된(bridged) 다중고리형 고리 라디칼을 의미하는 것으로, 바이사이클로알킬의 예는 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.1.1]헵틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[3.3.2]데실 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

본 발명에 기재된 용어 「할로젠」은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.

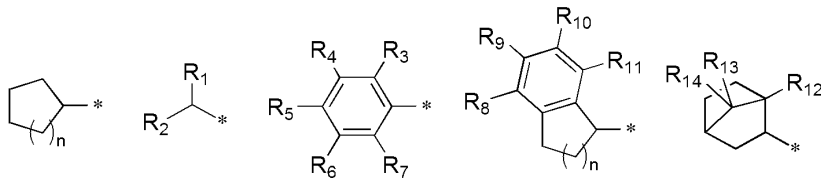
본 발명에 기재된 용어 「할로알킬」은 상기 정의된 할로젠 원자로 치환된 알킬라디칼을 의미하는 것으로, 할로

알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 브로모프로필 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0028] 본 발명에 기재된 용어 「알킬아릴」은 상기 정의된 알킬 라디칼로 치환된 아릴 라디칼을 의미한다. 알킬아릴 라디칼의 예는 톨릴, 크실릴, 메시틸 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0029] 본 발명에 기재된 용어 「방향족고리가 융합된 사이클로알킬」은 방향족 탄화수소 환이 상기 정의된 사이클로알킬 라디칼의 두 개의 인접한 탄소 원자에 융합됨을 의미한다.

[0030] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트에서 R은 하기 구조로부터 선택될 수 있다:



[0031] [상기 구조에서,

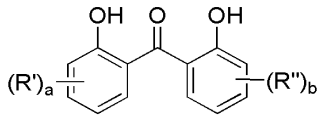
[0032] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴, (C3-C20)사이클로알킬이고, 상기 R₁ 및 R₂의 알킬은 (C6-C20)아릴 또는 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 더 치환될 수 있고;

[0033] R₃ 내지 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로젠, 할로(C1-C20)알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

[0034] n은 1 내지 5의 정수이다.]

[0035] 보다 구체적으로 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 하기 구조로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정이 있는 것은 아니다:

[0045] [화학식 2]

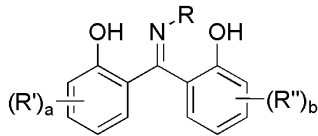


[0046]

[0047] [화학식 3]

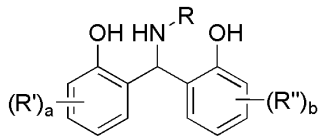
[0048] $R-NH_2$

[0049] [화학식 4]



[0050]

[0051] [화학식 5]



[0052]

[0053] [화학식 6]

[0054] $PR_{15}R_{16}R_{17}$

[0055] [상기 화학식 1, 2, 3, 4, 5 및 6에서,

[0056] R' 및 R''는 각각 독립적으로 (C1-20)알킬이고;

[0057] a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이며;

[0058] R은 수소, (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C6-C20)아릴, (C7-C20)바이사이클로알킬 또는 방향족고리가 융합된 (C3-C20)사이클로알킬이고, 상기 R의 아릴, 사이클로알킬, 아릴 및 바이사이클로알킬은 각각 (C1-C20)알킬, (C3-C20)사이클로알킬, (C1-C20)알콕시, 할로젠, 할로(C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴 및 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 더 치환될 수 있고;

[0059] R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 각각 독립적으로 다이(C1-C20)알킬아미노, (C1-C20)알콕시 또는 할로겐이다.]

[0060] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 6의 포스포러스 화합물은 보다 바람직하게는 하기 화학식 7의 헥사알킬포스포러스 트리아미드, 화학식 8의 포스파이트 또는 화학식 9의 포스포러스 트라이할라이드일 수 있다.

[0061] [화학식 7]

[0062] $P(NR_{21}R_{22})_3$

[0063] [화학식 8]

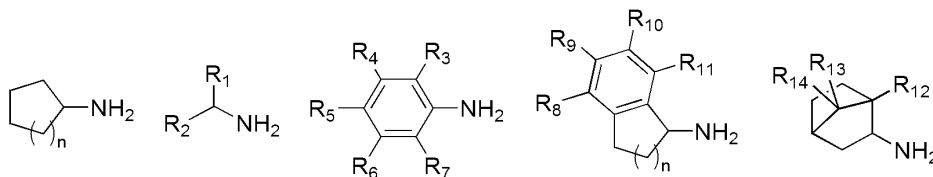
[0064] $P(OR_{23})_3$

[0065] [화학식 9]

[0066] PX_3

[0067] [상기 화학식 7, 8 및 9에서, R₂₁, R₂₂ 및 R₂₃은 각각 독립적으로 (C1-C20)알킬이고, X는 할로겐이다.]

[0068] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 3의 일차아민 화합물은 하기 구조로부터 선택될 수 있다.



[0069] [상기 구조에서,
[0070]

[0071] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C6-C20)아릴, (C3-C20)사이클로알킬이고, 상기 R₁ 및 R₂의 알킬은 (C6-C20)아릴 또는 (C1-C20)알킬(C6-C20)아릴로 더 치환될 수 있고;

[0072] R₃ 내지 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로겐, 할로(C1-C20)알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

[0073] n은 1 내지 5의 정수이다.]

[0074] 상업적으로 이용가능한 화학식 2의 2,2'-디하이드록시벤조페논을 화학식 3의 1차아민 화합물과 반응시켜 화학식 4의 이민 화합물을 제조한다. 화합물 2의 2,2'-디하이드록시벤조페논의 내부 수소 결합은 화학식 4의 이민 화합물의 형성을 상당히 촉진시키고, 생성된 화학식 4의 이민 화합물은 축방향 화합물(axial compounds)과 키랄 금속 착화합물(chiral-at-metal complexes)의 입체선택적 생성(stereoselective generation)을 위해 사용된다.

[0075] 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 3의 1차아민 화합물은 화학식 2의 2,2'-디하이드록시벤조페논에 대하여 과량 사용하며, 바람직하게는 화학식 2의 2,2'-디하이드록시벤조페논 1당량에 대하여 1.1 내지 100당량으로 사용한다.

[0076] 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 4의 이민 화합물을 제조하기 위한 반응온도는 화학식 3의 일차아민 화합물의 종류에 따라 조절될 수 있으며, 바람직하게는 상온 내지 250℃에서 수행된다. 예를 들어 일차아민 화합물로 사이클로알킬아민을 사용한 경우 상온에서 진행되었으나, 아닐린을 사용한 경우에는 온도를 상승시키는 것이 필요했다. 또한, 전자-결핍 친환체가 도입된 아닐린을 사용한 경우에는 수율을 향상시키기 위하여 마이크로웨이브를 조사하기도 하였다.

[0077] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 4의 이민 화합물의 제조는 유기 용매 하에서 또는 니트(neat)로도 이루어질 수 있으며, 상기 반응물질을 용해할 수 있는 것이라면 유기용매에 제한을 둘 필요는 없다. 니트(neat)라 함은 유기 용매를 사용하지 않고 상기 화학식 2의 다이하이드록시벤조페논과 화학식 3의 일차아민 화합물을 섞어 상기 이민화 반응을 수행하는 것이다. 상기 반응의 용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 이소프로필 에테르, 메틸에틸케톤, 메틸렌 클로라이드, 다이클로로벤젠, 클로로벤젠, 다이클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 크실렌, 메시틸렌(mesitylene), 다이메틸포름아미드, 및 다이메틸설폭사이드 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 불활성 용매인 것이 반응물의 용해성 및 제거의 용이성을 고려할 때 바람직하며, 메탄올, 에탄올 또는 이들의 혼합용매를 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

[0078] 상기 생성된 화학식 4의 이민 화합물의 분리 정제 없이 별도의 정제과정 없이 다음 반응에 사용하거나, 필요에 따라 정제과정을 거칠 수도 있다.

[0079] 생성된 화학식 4의 이민 화합물을 환원제를 사용하여 환원시켜 화학식 5의 이차아민 화합물을 제조한다.

[0080] 본 발명의 일 실시예에 따른 환원제는 금속수소화물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaBH₂(OAc)₂, NaBH₃OAc, NaBH₃CN, KBH₄, KBH(OAc), LiAlH₄, B₂H₆ 및 DIBAL-H(Diisobutylaluminium hydride)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는 NaBH₄를 사용할 수 있다.

[0081] 본 발명의 일 실시예에 따른 환원제의 함량은 제한되는 것은 아니나, 화학식 4의 이민 화합물에 대하여 동등 또

는 과량 사용하며, 바람직하게는 화학식 4의 이민 화합물 1당량에 대하여 1 내지 100당량으로 사용한다.

[0082] 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 5의 이차아민 화합물을 제조하기 위한 반응온도는 상온 내지 250 °C에서 수행된다.

[0083] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 5의 이차아민 화합물의 제조는 유기 용매 하에서 이루어질 수 있으며, 상기 반응물질을 용해할 수 있는 것이라면 유기용매에 제한을 둘 필요는 없다. 상기 반응의 용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 이소프로필 에테르, 메틸에틸케톤, 메틸렌 클로라이드, 다이클로로벤젠, 클로로벤젠, 다이클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠 및 크실렌으로 이루어진 군으로부터 선택되는 불활성 용매인 것이 반응물의 용해성 및 제거의 용이성을 고려할 때 바람직하며, 메탄올, 에탄올 또는 이들의 혼합용매를 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

[0084] 상기 화학식 5의 이차아민 화합물과 화학식 6의 포스포러스 화합물을 반응시켜 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트를 제조한다.

[0085] 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 6의 포스포러스 화합물은 화학식 5의 이차아민 화합물에 대하여 과량 사용하며, 바람직하게는 화학식 5의 이차아민 화합물 1당량에 대하여 1 내지 20 당량으로 사용한다.

[0086] 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트를 제조하기 위한 반응온도는 -78 내지 100 °C에서 수행된다.

[0087] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트의 제조는 유기 용매 하에서 이루어질 수 있으며, 상기 반응물질을 용해할 수 있는 것이라면 유기용매에 제한을 둘 필요는 없다. 상기 반응의 용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 이소프로필 에테르, 메틸 에틸케톤, 메틸렌 클로라이드, 다이클로로벤젠, 클로로벤젠, 다이클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠 및 크실렌 등을 사용할 수 있다.

[0088] 본 발명의 일 실시예에 따른 반응은 TLC 등을 통하여 출발물질이 모두 소모되었음을 확인 후 반응을 완결시키도록 한다. 반응이 완결되면 필요에 따라 감압 하에서 용매를 증류시킨 후, 판 크로마토그래피 등의 통상의 방법을 통하여 목적물을 분리 정제할 수 있다.

[0089] 본 발명의 화학식 1의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 기하구속된 구조로 인하여 금속과 파이 결합력을 증가시켜 강한 파이 받개 리간드로서 활용가능하다.

발명의 효과

[0090] 본 발명의 신규한 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 금속 d-오비탈과 P-N 결합의 σ^* -오비탈 사이의 각도의 변화로 인해 π -결합력을 증가시킨 강한 π -받개 리간드로서, 낮은 산화상태의 전이금속을 촉매로 이용하는 화학반응에 적용시 반응의 활성도를 현저하게 증가시키는 효과가 있다.

[0091] 특히, 본 발명의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 기하구속된 인 리간드로, Rh-촉매 콘주게이트 첨가 반응(Rh(I)-catalyzed conjugate addition) 및 Pd-촉매 스틸레 커플링 반응(Pd(0)-catalyzed Stille coupling)에 적용시 종래 선형 인 리간드에 비해 빠른 반응속도를 보여 극적인 리간드 촉진 효과(LAE, ligand acceleration effect)를 가지고 있음을 알 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0092] 도 1 - 금속 d-오비탈과 P-N 결합의 σ^* -오비탈 사이의 앵글 변화(θ)에 의한 π -결합력의 제어를 보여주는 도면

도 2 - 브리포스의 구조를 보여주는 도면

도 3 - 실시예 16의 반응시간에 따른 전환율을 보여주는 도면

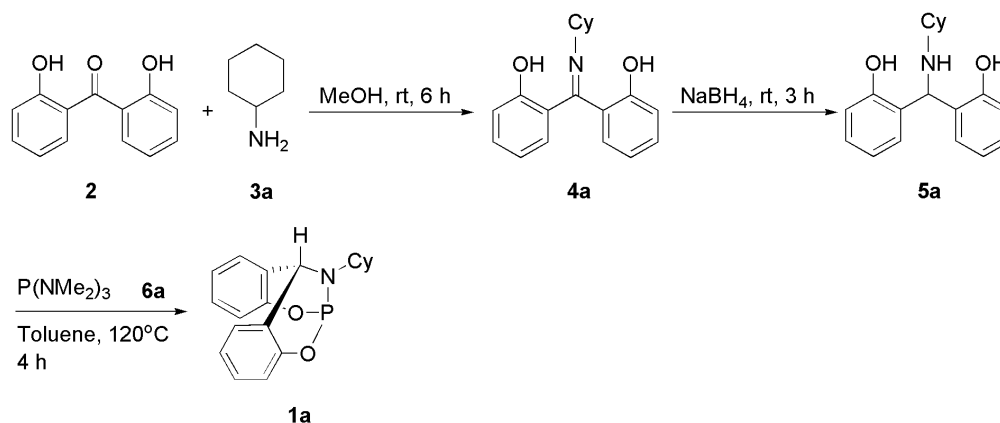
도 4 - 인 리간드에 따른 π -받개 능력을 보여주는 도면

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성을 보다 구체적으로 설명하지만, 하기의 실시예들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 여기에 국한된 것은 아니다.

[0094] 상업적으로 이용가능한 화합물은 추가적인 정제 또는 건조 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz), ^{19}F NMR (376 MHz) 및 ^{31}P NMR (162 MHz) 분석은 Bruker Ascend 400 또는 Bruker Avance III HD spectrometer을 사용하여 수행하였다. Mass 스펙트라는 Bruker Daltonik microTOF-Q II high-resolution mass spectrometer (ESI) 을 사용하여 분석하였다.

[0095] [실시예 1] **briphos 1a**의 제조



[0096]

[0097] 화합물 4a의 제조

[0098] 2,2'-다이하이드록시벤조페논 (2, DHBP) (2.14 g, 10.0 mmol)을 MeOH (15 mL)에 넣고 교반시키면서 사이클로헥실아민 (3a, 1.37 mL, 12.0 mmol)을 가하였다. 상온에서 6시간동안 교반한 후 ^1H NMR로 이진 화합물 4a의 형성을 확인하였으며, 별도의 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0099] 화합물 5a의 제조

[0100] 상온에서 상기 반응혼합물에 NaBH_4 (1.13 g, 30.0 mmol)를 가하고 3시간동안 교반시켰다. 그런 다음, 포화 NaHCO_3 용액 (20 mL)을 가하고, CH_2Cl_2 (3×50 mL)로 추출하였다. 얻어진 유기층은 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 crude 화합물 5을 수득하였다. 상기 crude 화합물 5는 별도의 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0101] 화합물 1a의 제조

[0102] 상온에서 상기 crude 화합물 5를 톨루엔 (20 mL)에 용해시키고 헥사메틸포스포러스 트리아미드(HMPT, 6a) (2.18 mL, 12.0 mmol)를 가하였다. 그런 다음, 질소 대기 하 120°C 에서 4시간동안 반응시킨 뒤, 상온으로 냉각시키고 감압하에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(ethyl acetate/hexane=1/40)로 정제시켜 흰색 고체의 화합물 1a를 수득하였다(1.73 g, 53% 수율).

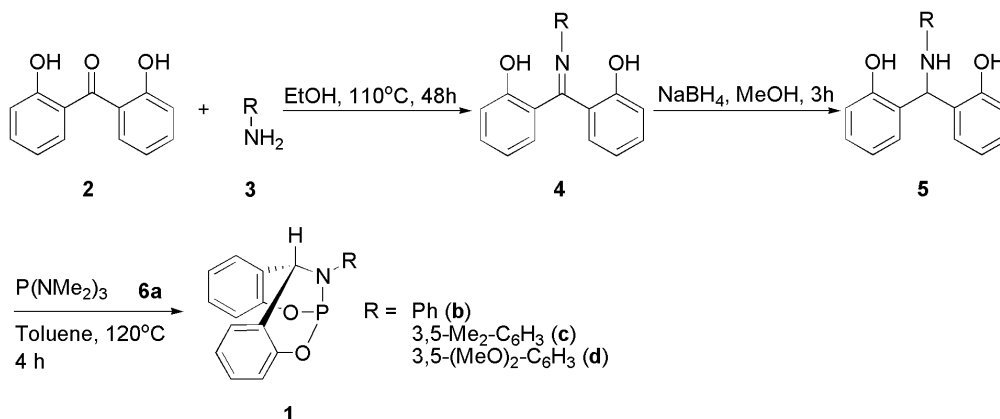
[0103] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.20 - 7.09 (m, 4H), 7.00 - 6.89 (m, 4H), 4.98 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.26 - 3.01 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 2H), 1.15 - 0.98 (m, 1H).

[0104] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 149.8, 149.7, 128.6(3), 126.8, 122.2, 119.1(2), 60.0, 59.7, 52.2, 34.1, 34.0, 26.0, 25.6.

[0105] ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 98.0

[0106] HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 348.1129, Found: 348.1127.

[0107] [실시예 2 내지 4] **briphos 1b, 1c 및 1d**의 제조



[0108]

[0109] 화합물 4b, 4c 및 4d의 제조

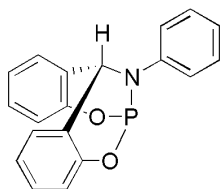
[0110] DHPB (2) (2.14 g, 10.0 mmol)을 EtOH (15 mL)에 넣고 교반시키면서 아닐린 화합물 (3b, 3c 또는 3d, 30.0 mmol)을 가하였다. 110°C에서 48시간동안 교반한 후 ^1H NMR로 각각의 이민 화합물 4b, 4c 및 4d의 형성을 확인하였으며, 별도의 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0111] 화합물 5b, 5c 및 5d의 제조

[0112] 실시예 1의 이민 화합물 4a 대신에 이민 화합물 4b, 4c 또는 4d를 사용하고, 메탄올 15mL를 더 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 화합물 5a의 제조과정과 동일한 방법으로 화합물 5b, 5c 및 5d를 각각 수득하였다.

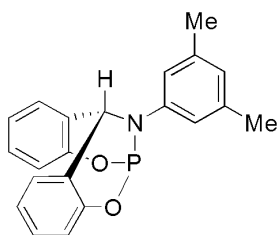
[0113] 화합물 1b, 1c 및 1d의 제조

[0114] 실시예 1의 화합물 5a 대신에 화합물 5b, 5c 또는 5d를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 화합물 1a의 제조과정과 동일한 방법으로 화합물 1b(실시예 2), 1c(실시예 3) 및 1d(실시예 4)를 각각 수득하였다.



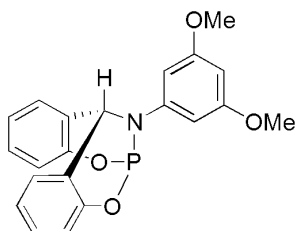
[0115] **실시예 2 (화합물 1b) :**

[0116] 흰색 고체 (1.76 g, 55% yield); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.31 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 5H), 5.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 149.0(2), 144.0(2), 129.4, 128.7, 127.0(2), 126.9, 123.1(2), 122.7, 120.8, 120.7, 118.9(2), 54.6; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 90.5; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 342.0660, Found: 342.0671.



[0117] 실시예 3 (화합물 1c) :

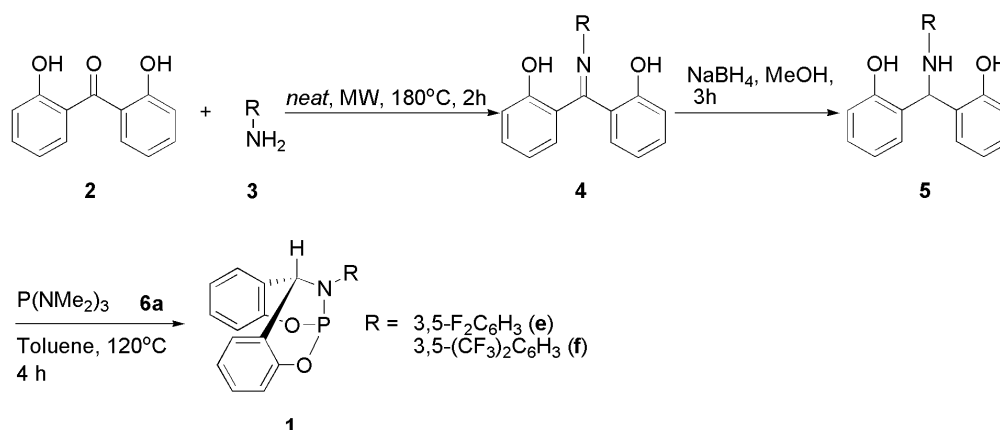
[0118] 흰색 고체 (2.47 g, 71% yield); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 4H), 6.78 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 149.4, 149.3, 144.2, 144.1, 139.4, 128.9, 127.5, 127.4, 127.1, 125.3(2), 122.9, 119.1(2), 118.9, 118.8, 55.0, 21.5; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 90.5; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.0973, Found: 370.0956.



[0119] 실시예 4 (화합물 1d) :

[0120] 흰색 고체 (1.93 g, 51% yield); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 4H), 6.27 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.529 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 161.6, 149.2(2), 146.2(2), 129.1, 127.2(2), 123.0, 119.1(2), 99.3(2), 95.1(2), 55.5, 54.7; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 90.1; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 402.0871, Found: 402.0847.

[0121] [실시예 5 내지 6] briphos 1e 및 1f의 제조



[0122]

[0123] 화합물 4e 및 4f의 제조

[0124] DHP (2) (214 mg, 1 mmol)과 아닐린 화합물 (3e 또는 3f, 3 mmol)을 마이크로웨이브 반응기 (250 W)에서 180 $^{\circ}\text{C}$ 로 2시간동안 반응시켰다. ^1H NMR로 각각의 이민 화합물 4e 및 4f의 형성을 확인하였으며, 별도의 정제과정

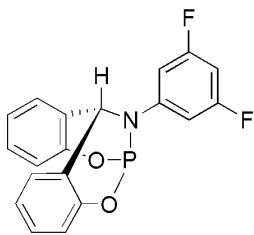
없이 다음 반응에 사용하였다.

[0125] 화합물 5e 및 5f의 제조

[0126] 실시예 2의 화합물 4b 대신에 화합물 4e 또는 4f를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 2의 화합물 5b의 제조과정과 동일한 방법으로 화합물 5e 및 5f를 각각 수득하였다.

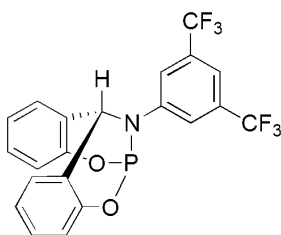
[0127] 화합물 1e 및 1f의 제조

[0128] 실시예 2의 화합물 5b 대신에 화합물 5e 또는 5f를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 2의 화합물 1b의 제조과정과 동일한 방법으로 화합물 1e(실시예 5) 및 1f(실시예 6)를 각각 수득하였다.



[0129] 실시예 5 (화합물 1e) :

[0130] 흰색 고체 (161 mg, 51% yield); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 4H), 6.68 - 6.61 (m, 2H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 165.1, 165.0, 162.7, 162.5, 149.0, 148.9, 129.4, 127.2, 126.6, 126.5, 123.4, 119.3, 119.2, 103.07(m), 98.6, 98.3, 98.0, 54.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ ppm -108.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 88.7; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356.0652, Found: 356.0610.

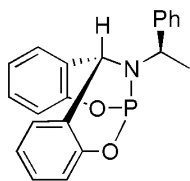


[0131] 실시예 6 (화합물 1f) :

[0132] 흰색 고체 (137 mg, 33% yield); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.53 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 4H), 5.66 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 148.9, 148.8, 146.0, 145.8, 133.1(q, $J = 33.4$ Hz), 129.6, 127.2, 126.3, 126.2, 124.5, 123.6, 121.8, 119.7(2), 119.6, 119.5, 119.3(2), 116.3, 116.2(2), 54.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ ppm -63.1; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 88.3; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}, \text{MeOH}]^+$: 510.0670, Found: 510.0700.

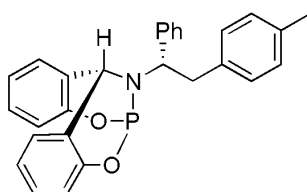
[0133] [실시예 7 내지 14] **briphos 1g 내지 1n**의 제조

[0134] 일차아민(화합물 3)의 종류를 달리하여 상기 실시예 1 내지 6의 방법으로 하기의 briphos 1g 내지 1n를 각각 제조하였다.



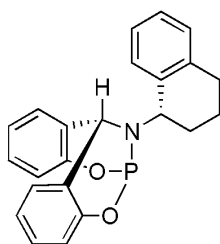
[0135] 실시예 7 (화합물 1g) :

[0136] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.26 (s, 5H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 6.95 - 6.85 (m, 3H), 4.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.42 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.61 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150.0, 149.9, 149.2, 149.1, 142.9, 142.8, 128.7, 128.6, 127.6 (2), 127.5 (2), 127.4, 127.2, 126.9, 122.5, 122.3, 118.9, 58.5, 58.3, 52.4, 22.7, 22.5; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 97.3; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.0973, Found: 370.0958.



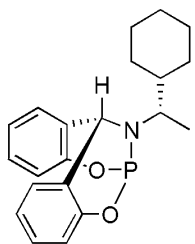
[0137] 실시예 8 (화합물 1h) :

[0138] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.19 - 7.05 (m, 7H), 6.96 - 6.80 (m, 8H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.57 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 14.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 149.9, 149.8, 149.6, 149.5, 140.7, 140.6, 135.9, 134.7, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.4 (2), 127.0, 122.3, 122.0, 119.0, 118.9(3), 65.4, 65.2, 52.4, 40.5, 40.4, 21.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 95.8; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 460.1442, Found: 460.1446.



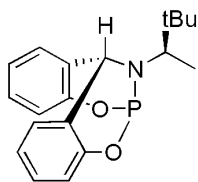
[0139] 실시예 9 (화합물 1i) :

[0140] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.24 - 7.06 (m, 6H), 7.06 - 6.85 (m, 6H), 4.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.72 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150.6, 150.5, 149.7, 149.6, 138.8, 135.8, 135.7, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6 (2), 128.0 (2), 127.6, 127.5, 126.9, 126.7, 126.2, 124.4, 124.1, 122.4, 119.2 (2), 119.0 (2), 59.1, 58.8, 51.2, 31.4, 29.3, 21.3; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 98.7; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.1129, Found: 396.1100.



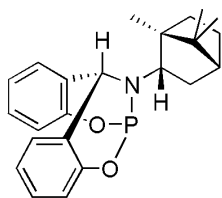
[0141] 실시예 10 (화합물 1j) :

[0142] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.13 (m, 4H), 6.99 - 6.88 (m, 4H), 4.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 1.76 - 1.53 (m, 5H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.17 - 0.76 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150.1, 150.0, 149.9, 149.8, 128.8 (2), 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 126.8, 126.6, 122.3, 122.2, 119.2, 119.1, 119.0 (2), 61.2, 60.9, 51.5, 42.4 (2), 30.4, 29.7, 26.4, 26.3, 26.2, 18.7, 18.6; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 98.4; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 376.1442, Found: 376.1430.



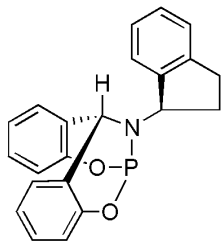
[0143] 실시예 11 (화합물 1k) :

[0144] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.20 - 7.05 (m, 4H), 7.01 - 6.88 (m, 4H), 4.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.21 (dq, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150.2, 150.1, 149.5 (2), 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.0, 126.8, 122.3, 122.2, 119.2 (2), 119.1, 119.0, 64.8, 64.6, 53.6, 36.6, 36.5, 27.0 (2), 15.6, 15.4; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 99.5; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 350.1286, Found: 350.1280.



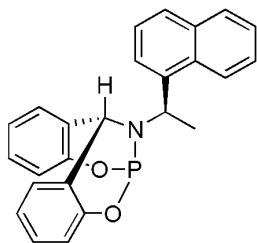
[0145] 실시예 12 (화합물 1l) :

[0146] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.20 - 7.08 (m, 4H), 7.00 - 6.89 (m, 4H), 4.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.54 (tdd, $J = 11.4, 5.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 0.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150.0, 149.9, 149.8, 149.7, 128.7 (2), 128.2, 128.1 (2), 128.0, 127.0 (2), 122.3, 122.1, 119.1 (3), 119.0, 67.3, 67.1, 56.3, 50.5, 48.6, 48.5, 44.9, 33.9, 33.7, 28.2 (2), 28.1, 20.1, 18.6, 14.4; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 98.0; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 402.1599, Found: 402.1597.



[0147] 실시예 13 (화합물 1m) :

[0148] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.25 - 6.86 (m, 12H), 5.14 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150.3, 150.2, 149.9, 149.8, 143.8, 143.7, 141.8, 141.7, 128.7, 128.6(3), 128.5, 128.4(2), 128.1, 126.8, 126.7, 125.0, 124.5, 122.5, 122.4, 119.3, 119.2, 119.0, 118.9, 64.9, 64.5, 50.3, 33.2, 33.1, 30.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 98.1; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 382.0973, Found: 382.0977.

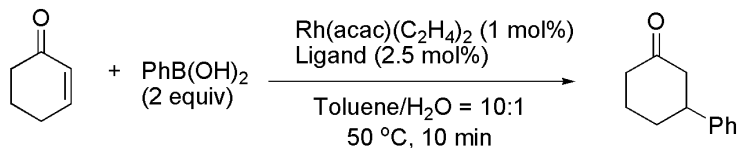


[0149] 실시예 14 (화합물 1n) :

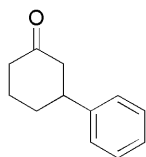
[0150] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 4H), 5.26 - 5.13 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 6.7, 3.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150.1, 150.0, 149.0, 148.9, 138.2, 138.1, 134.1, 131.2, 129.1, 128.7, 128.4, 127.7, 127.6, 127.3, 127.3, 127.2, 126.3, 125.7, 125.6, 123.9, 122.6, 122.5, 122.1, 119.0, 119.0, 118.9, 118.9, 77.2, 54.7, 54.4, 52.9, 22.4, 22.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ ppm 97.5; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 420.1129, Found: 420.1133.

[0151] [실시예 15] Rh(I)-촉매화 콘쥬게이트 첨가반응에서 리간드 효과

[0152] Rh(I)-촉매화 콘쥬게이트 첨가반응에서 리간드에 따른 효과를 알아보기 위하여 아래와 같이 실험하였다.



[0153] 질소 대기하에서 하기 표 1에 기재된 인 리간드 (2.5 mol%), $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (1 mol%) 및 톨루엔 (5 mL)를 플라스크에 넣고, 상온에서 10분간 교반시켰다. 반응 혼합물에 증류수 (0.5 mL), 페닐보론산 (975 mg, 8 mmol, 2 eq) 및 2-사이클로헥센-1-온 (0.39 mL, 4 mmol)을 차례로 가하고 50 °C에서 교반하였다. 반응 전환율은 에틸아세테이트로 실리카 패치를 통과된 앨리쿼트(aliquot)의 GC 분석으로 결정하였다.



[0155] 생성물:

[0156] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 3.11 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.34 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 211.2, 144.5, 128.8, 126.8, 126.7, 49.1, 44.9, 41.3, 32.9, 25.7.

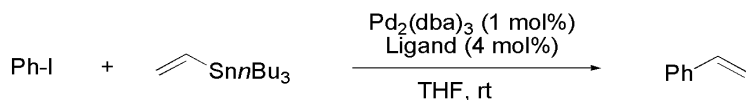
표 1

리간드	반응 10분후 생성물의 수율
실시예 1의 1a 	98
실시예 2의 1b 	100
(비교리간드 A) 	5

[0158] 상기 표 1에 기재된 결과로부터, 본 발명의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트 리간드 1a 및 1b는 각각 98% 및 100%의 전환율을 보여 10분 내에 반응을 종결시킨 반면, 선형 포스포라미다이트 리간드인 비교리간드 A는 단지 5%의 전환율을 보였다. 따라서, 본 발명의 기하구속된 형태의 두고리 구조를 갖는 포스포라미다이트는 낮은 산화상태의 전이금속을 촉매로 이용하는 화학반응에 적용시 반응의 활성도를 현저하게 증가시키는 효과가 있음을 알 수 있다.

[0159] [실시예 16] Pd(0)-촉매화 스티레 커플링 반응에서 리간드 효과

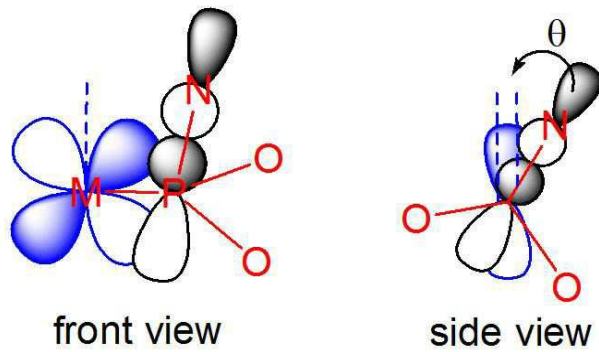
[0161] Pd(0)-촉매화 콘쥬게이트 첨가반응에서 리간드에 따른 효과를 알아보기 위하여 아래와 같이 실험하였다.



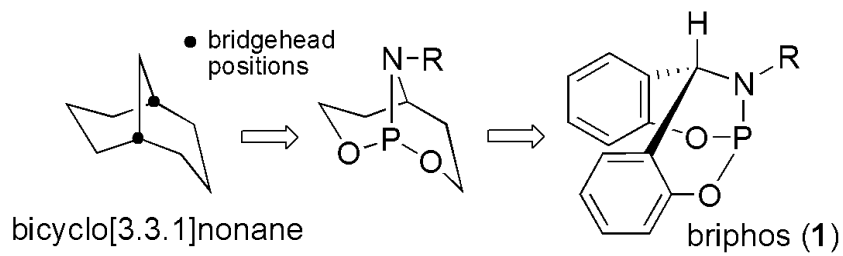
[0162] 질소 대기하에서 인 리간드 (실시예 1 내지 7의 biphos 1a 내지 1f, 4 mol%), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 mol%) 및 THF (1.5 mL)를 플라스크에 넣고, 상온에서 10분간 교반시켰다. 반응 혼합물에 아이오도벤젠 (56 μL , 0.50 mmol) 및 트리부틸(비닐)틴 (0.18 mL, 0.60 mmol)을 가하고 상온에서 교반하였다. 반응시간에 따른 반응 전환율은 에틸아세테이트로 실리카 패치를 통과된 앨리쿼트(aliquot)의 GC 분석으로 결정하였다. 그 결과를 도 3에 도시하였다.

도면

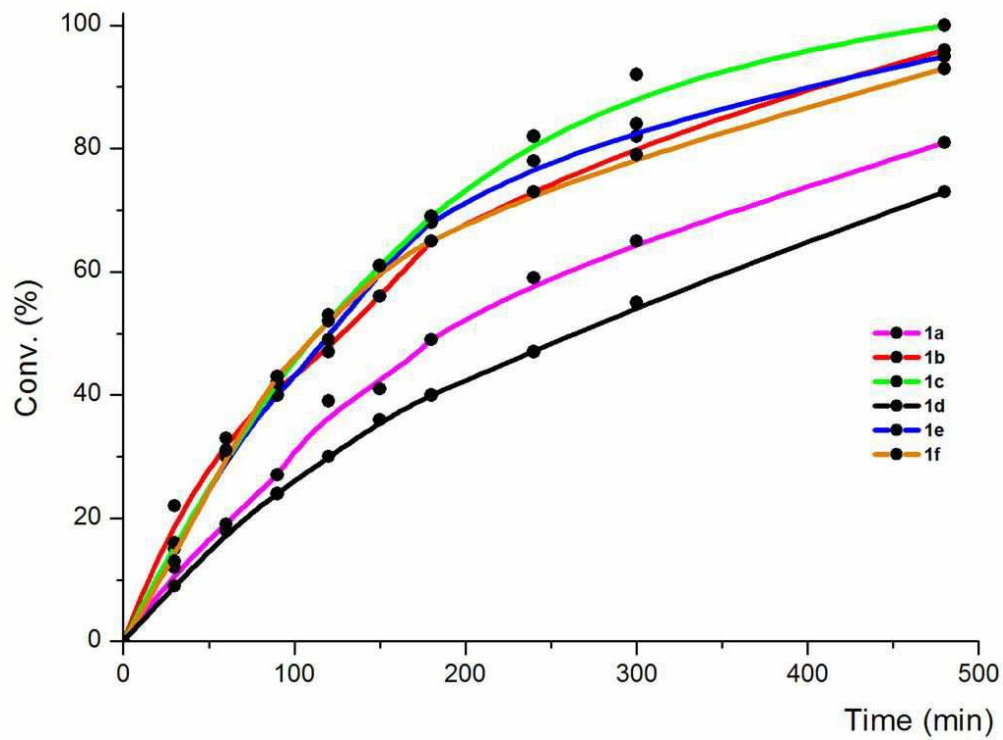
도면1



도면2



도면3



도면4

