

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07F 9/02

(11) 공개번호 특1999-0063389
(43) 공개일자 1999년07월26일

(21) 출원번호	10-1998-0057844
(22) 출원일자	1998년12월23일
(30) 우선권주장	97122720.2 1997년12월23일 EPO(EP)
(71) 출원인	에프. 호프만-라 로슈 아게 프리돌린 클라우스너, 룰란드 비. 보레르 스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트라세 124
(72) 발명자	포리케 죠셉 프랑스 에프-68200 물호우세 퀴 드 라네모네 32 슈미트 루돌프
(74) 대리인	스위스 체하-4057 바젤 운터러 라인베그 44 김창세, 장성구

심사청구 : 없음

(54) 비스포스핀옥사이드 및 비스포스포네이트 화합물의 제조방법

요약

본 발명은 하기 a) 내지 d)를 포함하는, 비스포스핀 리간드의 제조를 위한 중간체로서 비스포스핀옥사이드 화합물 및 비스포스포네이트 화합물을 제조하는 1단계 제조방법에 관한 것이다:

- 포스핀옥사이드 화합물을 -70°C 내지 20°C 의 유기 용매중에서 0.5 내지 3당량의 리튬 아마이드 또는 마그네슘 아마이드 화합물과 반응시키고;
- a)에서 수득된 현탁액에 -70°C 내지 20°C 에서 0.5 내지 3당량의 산화작용성 금속 염 또는 금속 염 착체를 첨가하고, 비스포스핀옥사이드 화합물의 라세메이트를 수득하고;
- 경우에 따라 라세메이트 분할을 수행하고;
- b) 또는 c)에서 수득한 비스포스포네이트를 비스포스핀옥사이드로 전환시킨다.

명세서

발명의 상세한 설명

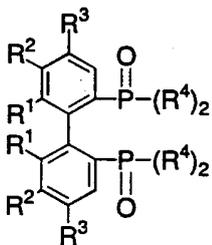
발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

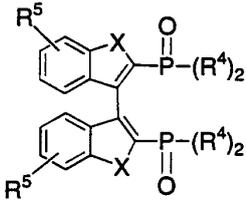
본 발명은 비스포스핀 리간드의 제조를 위한 중간체로서 비스포스핀옥사이드 및 비스포스포네이트 화합물을 제조하는 신규한 방법에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

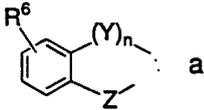
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기 식에서,

X는 O 또는 S이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} -알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, 벤질옥시, 치환된 벤질옥시, 할로겐 또는 디- C_{1-8} -알킬아미노이거나;

R^1 과 R^2 는 함께 축합 벤젠 고리, 치환된 축합 벤젠 고리, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 기 또는 화학식 3의 기를 형성하고;

R^3 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} -알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, 벤질옥시, 치환된 벤질옥시, 할로겐 또는 디- C_{1-8} -알킬아미노이고;

R^4 는 C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, C_{1-8} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;

Y는 CR^7R^8 , O, S 또는 N- C_{1-8} -알킬이고;

Z는 O, S, SO 또는 SO_2 이고;

n은 0 또는 1이고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-8} -알킬이다.

화학식 1 및 화학식 2의 비스포스핀옥사이드 또는 비스포스포네이트 화합물의 제조방법으로는 2단계 공정이 공지되어 있다. 제 1 단계에서는, 이후 기술되는 화학식 1a 또는 화학식 2a의 화합물을 리튬 디알킬아미드의 존재하에 약 -70°C 에서 요오드 또는 브롬을 사용하여 상응하는 요오다이드 또는 브로마이드로 전환시킨다. 요오드 또는 브롬 대신에, 요오드 또는 브롬을 생성하는 시약, 예를 들면 N-요오도-숙신아미드, N-브로모-숙신아미드, 1-요오도-2-클로로에탄, 1,2-디브로모에탄 등을 사용할 수도 있다.

R^4 가 C_{1-8} -알콕시 또는 페녹시인 화학식 1a 또는 화학식 2a의 출발물질을, 촉매작용량의 아민(예: 디이소프로필아민)의 존재하에 알킬리튬 용액, 바람직하게는 부틸리튬 용액 또는 2급부틸리튬 용액과 반응시킬 수 있다. 경우에 따라, N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민과 같은 추가의 3급아민이 첨가된다.

또한, R^4 가 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 화학식 1a 또는 화학식 2a의 출발물질을, 아릴리튬 용액(바람직하게는 페닐리튬 용액) 또는 알킬리튬 용액(바람직하게는 3급부틸리튬 용액)과 반응시킬 수 있다.

제 2 단계에서는, 아릴 할라이드를 구리(0)의 존재하에 110°C 내지 200°C 에서 비아릴 화합물로 전환시킨다(울만 커플링(Ullmann coupling) 반응).

이 2단계 공정은 대규모로 수행하기에는 적합하지 않다. 제 1 단계는 저온에서 수행해야 하고, 아릴 할라이드의 수율이 약 70%이다. 부산물의 침전으로 인하여 곤란할 수 있다. 한편, 제 2 단계는 고온에서 수행해야 하고, 화학양론적 양의 구리를 필요로 하며, 울만 커플링 반응은 생태적 관점에서 볼 때 바람직하지 못하다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 비스포스핀옥사이드 및 비스포스포네이트 화합물을 제조하는 신규한 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 다음과 같은 1단계 공정에 의해 달성된다:

a) -70°C 내지 20°C , 바람직하게는 -30°C 내지 0°C 의 유기 용매중에서, 하기 화학식 1a 또는 화학식 2a의 화합물을,

a-1) 0.5 내지 3당량, 바람직하게는 0.9 내지 1.2당량의 화학식 4 또는 화학식 5의 화합물과 반응시키거나,

a-2) C_{1-8} -알킬리튬 또는 아릴리튬 용액의 존재하에, 선택적으로는 아민 보조제를 첨가하면서 촉매작용량의 화학식 4 또는 화학식 5의 화합물 중 하나와 반응시키거나, 또는

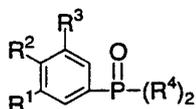
a-3) R^4 가 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 하기 화학식 1a 또는 화학식 2a의 화합물을 C_{1-8} -알킬리튬 또는 아릴리튬 용액, 바람직하게는 3급부틸리튬 또는 페닐리튬 용액과 반응시키고;

b) a)에서 얻은 혼합물에 -70°C 내지 20°C , 바람직하게는 -30°C 내지 20°C 에서 0.5 내지 3당량, 바람직하게는 1 내지 1.5당량의 산화작용성 금속 염 또는 금속 염 착제를 첨가하여, 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 라세메이트를 얻고;

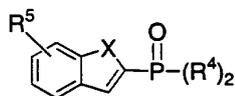
c) 경우에 따라 라세메이트 분할을 수행하고;

d) b) 또는 c)에서 수득된 비스포스포네이트를 비스포스핀옥사이드로 전환시키는 방법.

화학식 1a



화학식 2a



상기 식들에서,

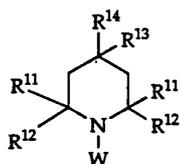
R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 X는 상기 화학식 1 및 화학식 2에 대하여 전술한 바와 같고,

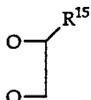
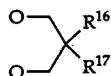
R^4 는 C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다.

화학식 4



화학식 5



화학식 6**화학식 7****화학식 8**

상기 식들에서,

R^9 는 C_{1-8} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬 또는 페닐이고;

R^{10} 은 C_{1-8} -알킬 또는 C_{3-6} -사이클로알킬이고;

R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이한 C_{1-8} -알킬 기이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 함께 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-8} -알콕시이거나;

R^{13} 은 수소 또는 C_{1-8} -알킬이고;

R^{14} 는 OW를 나타내거나;

R^{13} 과 R^{14} 는 화학식 6, 화학식 7 또는 화학식 8의 케탈 기를 형성하고;

R^{15} 는 C_{1-8} -알킬이고;

R^{16} 및 R^{17} 은 수소 또는 동일하거나 상이한 C_{1-8} -알킬 기이고;

W는 리튬, 염화마그네슘, 브롬화마그네슘, 요오드화마그네슘 또는 마그네슘 아미드이다.

발명의 구성 및 작용

할로겐이란 용어는 치환체로서 플루오르, 브롬, 염소 및 요오드를 포함하고, 염소, 브롬 또는 요오드가 바람직하다.

C_{1-8} -알킬이란 용어는 본 발명의 범주에서 탄소수 1 내지 8의 탄화수소, 즉 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 이소헥실, 3급헥실, 헵틸 및 옥틸과 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 뜻한다.

C_{1-8} -알콕시란 용어는 산소원자에 의해 결합된, 상기 정의된 바와 같은 C_{1-8} -알킬 기를 뜻한다. 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시 등을 들 수 있다.

디- C_{1-8} -알킬아미노란 용어는, 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 C_{1-8} -알킬 기로 치환되거나 또는 피롤리딘, 피페리딘 또는 모폴린과 같은 고리를 형성할 수 있는 아민을 뜻한다.

치환된 페닐, 치환된 페닐옥시 또는 치환된 나프틸이란 용어는 본 발명의 범주에서 일치환된 페닐, 다치환된 페닐, 페녹시 또는 나프틸을 뜻한다.

치환된 벤질옥시란 용어는 치환된 페닐메틸옥시를 뜻한다.

치환된 축합 벤젠 고리란 용어는 1개 이상의 치환체를 가질 수 있는 축합 벤젠 고리를 뜻한다.

페닐, 페녹시, 나프틸 또는 벤질옥시 잔기 및 축합 벤젠 고리에 적합한 치환체는 할로겐, C_{1-8} -알킬(바람직하게는 메틸), C_{1-8} -알콕시(바람직하게는 메톡시), 디- C_{1-8} -알킬아미노(바람직하게는 디메틸아미노), 트

리알킬실릴(바람직하게는 트리메틸실릴), 설��파모일, N,N-디메틸아미노설��파모일 등이다.

헤테로아릴이란 용어는 본 발명의 범주에서 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5원 및/또는 6원의 방향족 잔기를 뜻한다. 축합 벤젠 고리를 갖는 헤테로방향족 화합물도 마찬가지로 포함된다. 그 예로는, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 푸란, 벤조푸란, 티오펜, 피롤 등을 들 수 있다.

치환된 헤테로아릴이란 용어는 본 발명의 범주에서 C₁₋₈-알킬 또는 C₁₋₈-알콕시에 의해 일치환 또는 다치환된 헤테로아릴을 뜻한다.

적합한 유기 용매는 에테르, 바람직하게는 테트라하이드로푸란이다.

C₁₋₈-알킬리튬이란 용어는 바람직하게는 부틸리튬 또는 2급부틸리튬을 뜻한다.

알킬리튬이란 용어는 바람직하게는 페닐리튬을 뜻한다.

산화작용성 금속 염 또는 금속 염 착체란 용어는 본 발명의 범주에서 바나듐, 크롬, 망간, 철, 코발트, 니켈, 구리, 은, 금, 루테튬 또는 몰리브덴과 같은 전이금속의 염 또는 그 염과 착체 리간드(예를 들어 용매)의 착체를 뜻한다. 염으로서, 할라이드(예: 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 카복실레이트(예: 아세테이트, 아세틸아세토네이트 등)의 통상의 염을 고려할 수 있다. 그 예로는 Fe(III) 아세틸아세토네이트, FeCl₃ × THF, FeCl₃ × 2DMSO, [Fe(DMF)₆]Cl₂, [FeCl₄]⁻NEt₄⁺, CuCl₂, Li₂CuCl₄ 를 들 수 있다. Fe(III) 염 및 Cu(III) 염이 바람직한 금속 염이다. FeCl₃이 특히 바람직하다.

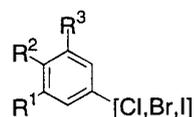
화학식 4 또는 화학식 5의 Li 화합물은 공지의 방법, 예를 들어 보호성 기체 분위기하에(예를 들어, 아르곤중에서) 적합한 반응용기중에서 테트라하이드로푸란과 같은 유기 용매에 디알킬아민 또는 테트라알킬피페리딘을 넣고, 알킬리튬 용액, 예를 들어 핵산 내 부틸리튬을 적가하면서 온도를 0°C 미만으로 냉각함으로써 제조할 수 있다. 이렇게 수득된 리튬 디알킬아미드 또는 리튬 테트라알킬피페리딘 용액은 본 발명에 따른 방법의 a) 공정에 사용된다.

화학식 4 또는 화학식 5의 Mg 화합물은 알킬리튬 용액 대신에 알킬마그네슘 할라이드 용액, 예를 들어 메틸마그네슘 브로마이드 또는 에틸마그네슘 브로마이드 용액을 사용하여 유사하게 제조할 수 있다.

Mg-유기 화합물도 또한, 예를 들어 마그네슘 디브로마이드를 사용하여 Li-유기 화합물의 금속교환반응에 의해 제조할 수 있다. W가 마그네슘 아미드인 Mg-유기 화합물은 디알킬아민 또는 테트라알킬피페리딘을 약 0 내지 65°C의 디알킬마그네슘 용액, 예를 들어 유기 용매(예: 테트라하이드로푸란) 내 디부틸마그네슘과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 1a의 화합물은 일반적으로 공지된 방법에 따라, 예를 들어 하기 화학식 1aa의 화합물을 보호성 기체 분위기(예를 들어, 아르곤)하에 테트라하이드로푸란내에 용해시키고, 그 용액을 테트라하이드로푸란 내 마그네슘의 현탁액에 첨가하거나, 그 용액을 핵산 내 부틸리튬 용액과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 1aa



상기 식에서,

R¹, R² 및 R³은 전술한 바와 같다.

Cl-O-(R⁴)₂ (식중, R⁴는 전술한 바와 같다)를 첨가하고, H₂O₂로 산화시키면, 화학식 1a의 화합물이 수득된다.

Cl-O-(R⁴)₂ 대신에, 산화된(이 경우에는 과잉임) Cl-P(O)(R⁴)₂를 사용할 수 있다. R⁴가 C₁₋₈-알킬 또는 페녹시인 Cl-P(O)(R⁴)₂와의 반응이 바람직하게 수행된다.

R⁴가 C₁₋₈-알콕시인 화학식 1의 화합물을 제조하기 위하여, 촉매작용량의 Pd 또는 Ni 염 또는 이들의 착체, 예를 들어 PdCl₂ 또는 NiCl₂의 존재하에 화학식 1aa의 화합물을 직접 P(O-C₁₋₈-알킬)₃과 반응시킬 수 있다.

또한, 공지의 방법에 따라, 예를 들어 -70°C 내지 -10°C에서 핵산내 부틸리튬 용액에 테트라하이드로푸란 내 벤조티오펜 또는 치환된 벤조티오펜을 적가함으로써 일반식 1b의 화합물을 제조할 수 있다. Cl-P(O)(R⁴)₂와의 반응 및 H₂O₂에 의한 산화반응에 의해 일반식 1b의 화합물이 생성된다. 또한, 일반식 1b의 화합물은 화학식 1a의 화합물의 제조방법과 유사하게, Cl-P(O)(R⁴)₂ 또는 P(O-C₁₋₈-알킬)₃과의 반응에 의해 제조할 수 있다.

화학식 1 및 화학식 2의 인 화합물은 라세미 형태로 존재할 뿐만아니라, 광학활성 형태로 존재할 수 있다.

(RS) 형태로 존재하는 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 라세메이트 분할은 공지의 방식으로, 예를 들어 (-)- 또는 (+)-0,0'-디벤조일 타르타르산(DBT) 또는 (-)- 또는 (+)-0,0'-디-p-톨릴타르타르산(OTT)를 사용하여 수행할 수 있다. 이 과정은 약 0°C 내지 약 60°C의 불활성 유기 용매중에서 편리하게 수행된다. 이때 유기 용매로 언급할 수 있는 것은 특히, 클로로포름, 염화메틸렌, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 아세톤, 알콜(예: 메탄올 또는 에탄올 등) 및 이들의 혼합물이다.

그 다음, 이렇게 수득된 (-)- 또는 (+)-DBR 또는 (-)- 또는 (+)-OTT에 의한 화학식 1 또는 화학식 2의 부가물을 무기 염기로 처리하면, 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 개개의 (R) 또는 (S) 형태가 유리된다.

라세메이트 분할은, 예를 들어 문헌[Helvetica Chimica Acta, Vol. 74 (1991) p.370 이하]에 기술되어 있다.

화학식 1 또는 화학식 2의 비스포스포네이트 화합물, 즉 R⁴가 C₁₋₈-알콕시인 화합물을 우선, 예를 들어 SOCl₂와 반응시켜 상응하는 비스(포스포산 디클로라이드)로 전환시킨 다음, 페닐-그리나르 화합물, 치환된 페닐-그리나르 화합물, 나프틸-그리나르 화합물, 치환된 나프틸-그리나르 화합물, 헤테로아릴-그리나르 화합물, 치환된 헤테로아릴-그리나르 화합물, C₁₋₈-알킬-그리나르 화합물 또는 C₃₋₇-사이클로알킬-그리나르 화합물, 예를 들어 페닐마그네슘 클로라이드와 반응시키거나, 리튬 화합물과 반응시켜, 상응하는 비스포스핀옥사이드를 수득한다. 이 반응은 라세메이트 분할 전 또는 분할 후에 수행할 수 있으나, 바람직하게는 라세메이트 분할 후에 수행한다.

화학식 1 및 화학식 2의 화합물은 디오포스핀 리간드의 제조시 중요한 중간체이다. 이들 화합물은 전이금속, 특히 VIII족 금속(예: 루테튬, 로듐 또는 이리듐)과의 착체(이들은 특히 비대칭적 수소화반응의 촉매로서 유용함)의 중요한 구성성분이다. 전이금속과 디오포스핀 리간드의 착체 및 그의 비대칭적 수소화반응에서의 용도는 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 제 5,430,190 호에 기술되어 있다.

라세미체 또는 (R) 또는 (S) 형태로 존재하고, R⁴가 C₁₋₈-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 화학식 1 또는 화학식 2의 비스포스핀 산화물 화합물의 환원반응은 자체공지의 방식으로, 예를 들어 문헌[Helvetica Chimica Acta, Vol. 74 (1991) p.370 이하]에 기술된 방법으로 수행될 수 있다. 이 반응은, 예를 들어 방향족 탄화수소중에서(예를 들어, 비등하는 크실렌중에서) 또는 아세토니트릴 등 중에서, 편리하게는 트리에틸아민 등의 보조 염기, 바람직하게는 트리부틸아민의 존재하에 실란(예: 트리클로로실란)을 사용하여 수행될 수 있다. 경우에 따라, 이 환원반응은 가압하에 오토클레이브(autoclave)중에서 수행될 수 있다.

하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것이며, 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것이 아니다. 하기 실시예에서 사용된 약자는 다음과 같은 의미를 갖는다.

TLC: 박층 크로마토그래피

HPLC: 고압 액체 크로마토그래피

NMR: 핵 공명 분광분석법

HV: 고진공(0.1밀리바)

GC: 모세관 기체 크로마토그래피

e.e: 과량의 거울상이성질체

MeOBIPHEP: (6,6'-디메톡시비페닐-2,2'-디일)비스(디페닐포스핀)

MeOBIPHEPO: (6,6'-디메톡시비페닐-2,2'-디일)비스(디페닐포스핀옥사이드)

DeMeOBIPHEPO: (5,5',6,6'-테트라메톡시비페닐-2,2'-디일)비스(디페닐포스핀옥사이드)

TriMeOBIPHEPO: (4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시-비페닐-2,2'-디일)비스(디페닐포스핀옥사이드)

all-MeOBIPHEPO: (4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시-비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리에톡시페닐)포스핀옥사이드]

BITIANPO: 2,2'-비스(디페닐포스피노일)-3,3'-비벤조[b]티오펜

Fe(acac): 철(III) 아세틸아세토네이트

모든 온도의 단위는 섭씨 도이다.

실시예 1

R¹이 메톡시이고, R² 및 R³이 수소이고, R⁴가 페닐인 화학식 1의 화합물(MEObIPHEPO)의 제조방법

a) 응축기, 온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 적하 깔때기가 달린 4.5ℓ 들이 4구 플라스크중의 아르곤하의 테트라하이드로푸란 200ml에 마그네슘 36.8g(1.596몰)을 현탁시켰다. 이 현탁액에 1.75시간 내에 테트라하이드로푸란 400ml내 3-브로모아니올 298.0 g(1.593몰)의 용액을 세계 교반하면서 적가하고, 온도는 45 내지 50°C로 유지하였다. 적가를 완료한 후, 생성된 회색 용액을 40 내지 45°C에서 추가로 1 시간동안 교반하였다. 반응 용액을 얼음욕에 의해 약 10°C로 냉각시키고, 1시간내에 테트라하이드로푸란 400ml내 p-클로로-디페닐포스핀 362g(1.641몰)의 용액을 적가하여 처리하였다. 그러는 동안, 온도는 얼음-물 욕에 의해 25 내지 30°C로 유지시켰다. 약 25°C에서 추가로 1시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음욕에 의해 10°C로 냉각시켰다. 이어서, 세계 교반하면서 적하 깔대기로부터 탈이온수 400ml를 재빨리 첨가하였고, 온도는 최대 35°C로 승온되었다. 탁한 황색 용액에 45분 이내에 30% 과산화수소 용액

180.0g(1.587몰)을 적가하고, 반응 온도는 냉각에 의해 25 내지 30℃로 유지하였다. 과산화수소를 적가한 직후에, TLC로 확인한 결과 반응이 종결되었다. 생성된 투명한 황색 용액을 25℃에서 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액 100ml로 처리하였고, 그 후 반응 혼합물에서 과산화물은 더 이상 검출되지 않았다. 반응 혼합물의 수성상을 분리하여 헵탄 300ml로 역추출하였다. 유기상을 합하여 포화 NaCl 용액 500ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기상에서 증발시켰다. 잔류물(459.6g, 93.6%)을 70℃의 톨루엔 800ml에 용해시키고, 헵탄 800ml로 처리하고, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 그러는 동안, 결정화가 시작되어, 1시간동안 진행되고, 0℃에서 종결되었다. 모액은 따라 버렸다. 결정화물을 50℃에서 단시간에 헵탄 300ml로 분해하고, 0℃에서 1시간동안 놔두었다. 이어서, 감압하에 백색 결정을 여거하고, 매회 헵탄 100ml로 3회 세척하고, 고진공하에 80℃에서 3시간동안 건조시켰다.

(3-메톡시페닐)디페닐포스핀옥사이드의 수득량은 448.3g(88.8%)이었다.

b) 응축기, 온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 적하 깔때기가 달린 2.5 l 들이 4구 플라스크내 아르곤 분위기하에 디이소프로필아민 40g(0.395몰) 및 테트라하이드로푸란 250ml를 넣었다. -18℃로 냉각한 후, 30분 이내에 교반하면서 헥산내 부틸리튬 용액 220ml(0.352몰)를 적가하고, 온도는 -15℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 추가로 1시간동안 교반하였다. 생성된 리튬 이이소프로필아미드 용액에 30분 이내에 테트라하이드로푸란 350ml내 (3-메톡시페닐)디페닐포스핀옥사이드 100g(0.316몰)의 용액을 적가하고, 온도는 -15℃ 미만으로 유지하였다. -20℃에서 추가로 1시간이 지난 후, 테트라하이드로푸란 400ml내 염화철(III)(무수) 72.5g(0.447몰)으로 구성된, -15℃로 미리 냉각시킨 현탁액을 바로 첨가하였다. 1시간동안 추가로 교반한 후, 냉각하지 않고 반응 혼합물을 70℃/15밀리바에서 농축하였다. 암갈색의 오일상 잔류물을 염화메틸렌 1000ml에 용해시켰다. 용액을 얼음욕중에서 냉각시키고, 세계 교반하면서 25% 수산화암모늄 용액 75ml(1.0몰)를 적가하여 처리하고, 온도는 15℃ 미만으로 유지하였다. 실온에서 추가로 1시간동안 교반한 후, 얻어진 철 염의 현탁액을 16시간동안 정치하였다. 그 다음, 이를 여과하고, 여과 잔류물을 염화 메틸렌 1000ml로 헹구었다. 갈색의 여액을 50℃, 600밀리바에서 원래 체적의 약 10%로 농축시키고, 메탄올 150ml로 처리하였다. 회전 증발기에서 염화메틸렌을 증발시키는 동안, 결정화가 개시되고, 실온에서 16시간이 지난 후 완료되었다. 결정을 감압 여과기에서 여거하고, 메탄올 50ml로 3회 세척하고, 고진공하에 140℃에서 1시간동안 건조시켰다. 백색 분말로서 (RS)-MeOBIPHEPO의 수득량은 82.8g(85.3%)이었다(HPLC 함량 100%).

c) 응축기, 온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 적하 깔때기가 달린 1.5 l 들이 4구 플라스크내 아르곤 분위기하에 디이소프로필아민 7.87g(77.7밀리몰) 및 테트라하이드로푸란 50ml를 넣었다. -60℃로 냉각한 후, 5분 이내에 교반하면서 헥산내 1.6M 부틸리튬 용액 43ml(30.9밀리몰)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -55℃에서 추가로 15분동안 교반하였다. 생성된 리튬 디이소프로필아미드 용액에 테트라하이드로푸란 80ml내 (3-메톡시페닐)디페닐포스핀옥사이드 20g(64.2몰)의 용액을 적가하고, 온도는 -70℃ 미만으로 유지하였다. -70℃에서 추가로 2시간이 지난 후, 철(III) 아세틸아세토네이트 31.7g(89.8밀리몰)의 용액을 한 번에 첨가하였고, 온도는 -60℃로 승온되었다. 16시간동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 회전 증발기에서 농축하고, 잔류물을 염화메틸렌 1000ml에 넣었다. 얻어진 용액을 2N 염산 40ml, 25% 수산화암모늄 용액 50ml, 3N 수산화나트륨 용액 50ml 및 마지막으로 탈이온수 200ml로(2회) 5회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 건조상태로 만들었다. 오일상 잔류물(26g)에는 35%의 (RS)-MeOBIPHEPO 및 31%의 출발물질이 함유되어 있었다. 수득율: 46%.

d) 1c)와 유사하게, 고체 형태의 염화구리(II) 12.5g(93밀리몰)을 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 대신에 산화제로서 사용하였다. 15%의 (R)-MeOBIPHEPO를 함유한 갈색 오일 21g을 단리하였다.

실시예 2

R^1 및 R^2 가 메톡시이고, R^3 이 수소이고, R^4 가 페닐인 화학식 1의 화합물(DiMeOBIPHEPO)의 제조방법

온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 250ml들이 적하 깔때기가 달린 500ml들이 4구 플라스크내 아르곤 분위기하에 디이소프로필아민 3.5g(34.6밀리몰) 및 테트라하이드로푸란 23ml를 넣었다. -16℃로 냉각한 후, 2분 이내에 헥산내 1.6M 부틸리튬 용액 19ml(30.4밀리몰)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -18℃에서 추가로 15분동안 교반하였다. 이 리튬 디이소프로필아미드 용액에 테트라하이드로푸란 100ml내 (3,4-디메톡시페닐)디페닐포스핀옥사이드 10g(28.8밀리몰)의 용액을 적가하고, 온도는 -15℃ 미만으로 유지하였다. -17℃에서 추가로 1.5시간동안 교반시킨 후, 베이지색 현탁액에 염화철(III)(무수) 6.5g(40.1밀리몰)을 한 번에 첨가하였고, 온도는 11℃로 승온되었다. 실온에서 16시간동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 60℃, 진공하에 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 염화메틸렌 200ml 및 2N 염산 40ml에 용해시켰다. 추출을 수행한 후, 유기상을 분리하여, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시킨 다음 회전 증발기에서 증발시켜 건조상태로 만들었다. 염화메틸렌/메탄올(메탄올 5-15%)을 사용하여 실리카겔 300g 상에서 암갈색의 잔류물(11.1g)을 여과하였다. 용출물(첫번째 분별액)을 회전 증발기에서 증발시키고, 잔류물(9.8g)을 65 내지 70℃의 메탄올 100ml에 용해시켰다. 이 용액에 실온에서 탈이온수 100ml를 첨가하였고, 결정화가 개시되었다. 4℃에서 밤새 결정화를 수행하였다. 결정을 여거하여 물/메탄올(2:1) 10 ml로 3회 세척하고, 고진공하에 80℃에서 6시간동안 건조시켰다. (5,5',6,6'-테트라메톡시비페닐-2,2'-디일)비스(디페닐포스핀옥사이드)의 수득량은 7.5g(77%)이었다.

실시예 3

R^1 , R^2 및 R^3 이 메톡시이고, R^4 가 페닐인 화학식 1의 화합물(Tr iMeOBIPHEPO)의 제조방법

온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 100ml들이 적하 깔때기가 달린 250ml들이 4구 실편화 플라스크내 아르곤 분위기하에 디이소프로필아민 3.4g(33.8몰) 및 테트라하이드로푸란 22ml를 넣었다. -20℃로 냉각한 후, 5분 이내에 헥산내 1.6M 부틸리튬 용액 18ml(28.8밀리몰)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 추가로 15분동안 교반하였다. 이 리튬 디이소프로필아미드 용액에 테트라하이드로푸란 60ml내 (3,4,5-트리메톡시페닐)디페닐포스핀옥사이드 10g(27밀리몰)의 용액을 적가하고, 온도는 -15℃ 미만으로 유지하였다. -20℃에서 추가로 1시간동안 교반한 후, 암갈색의 현탁액에 염화철(III)(무수) 6.3g(38.9밀

리몰)을 한 번에 첨가하였고, 온도는 20℃로 승온되었다. 실온에서 16시간동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 60℃, 진공하에 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 염화메틸렌 100ml에 용해시켰다. 생성된 용액에 세게 교반하면서 25% 수산화암모늄 용액 6ml 및 황산마그네슘 6g을 넣었다. 15분동안 추가로 교반한 후, 갈색 침전물을 여거하고, 염화메틸렌 약 50ml로 세척하였다. 여액을 회전 증발기에서 증발시켜 건조상태로 만들고, 톨루엔/디에틸 에테르/메탄올(7/2/1)을 사용하여 실리카겔 50g상에서 여과하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고, 톨루엔으로 처리하였다. 용액을 회전 증발기에서 농축시켰고, 결정화가 개시되었다. 감압하에 결정화물을 여거하고, 톨루엔으로 세척하고, 회전 증발기에서 건조시켰다. (RS)-(4,4',5,5', 6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스(디페닐포스핀옥사이드)의 수득량은 6.5g (65%)이었다.

실시예 4

R¹이 메톡시이고, R² 및 R³이 수소이고, R⁴가 메톡시인 화학식 1의 화합물의 제조방법

a) 온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 100ml들이 적하 깔때기가 달린 500ml들이 4구 실험용 플라스크내 아르곤 분위기하에 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 6.6g(47밀리몰) 및 테트라하이드로푸란 30ml를 넣었다. -17℃로 냉각한 후, 2분이내에 헥산내 1.6M 부틸리튬 용액 27ml(43.2밀리몰)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -17℃에서 추가로 15분동안 교반하였다. 이 리튬 테트라메틸피페리디드 용액에 테트라하이드로푸란 40ml내 디에틸 3-메톡시페닐포스포네이트 10g(40.8밀리몰)의 용액을 적가하고, 온도는 -15℃ 미만으로 유지하였다. -20℃에서 추가로 1.5시간동안 교반한 후, 암갈색의 반응 용액에 염화철(III)(무수) 8.6g(53밀리몰)을 한 번에 첨가하였고, 온도는 10℃로 승온되었다. 실온에서 16시간동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 60℃, 진공하에 회전 증발기에서 농축하였다. 잔류물을 염화메틸렌 100ml에 용해시키고, 2N 염산 50ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과(sic)한 다음, 회전 증발기에서 증발시켜 건조상태로 만들었다. 잔류물(7.8g)을 3급부틸 메틸 에테르 30ml에 용해시키고, 헥산 20ml로 희석시켰고, 결정화가 개시되었다. 감압하에 결정화물을 여거하고, 헥산으로 세척하고, 고진공하에 건조시켰다. (RS)-(6,6'-디메톡시비페닐-2,2'-디일)비스(포스포산 디에틸 에스테르)의 수득량은 4.1g(41%)이었다. 용점: 146.8℃.

b) 온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 100ml들이 적하 깔때기가 달린 250ml들이 4구 실험용 플라스크내에 N,N,N',N'-테트라메틸디아민 17.6ml(117밀리몰)내 디에틸 3-메톡시페닐포스포네이트 10g(40.8밀리몰) 및 테트라하이드로푸란 50ml내 디이소프로필아민 0.06ml(0.42밀리몰)의 용액에 사이클로헥산내 1.3M 2급부틸리튬 용액 36ml(46.8밀리몰)를 적가하고, 온도는 -65℃로 유지하였다. 1.5시간동안 추가로 교반한 후, 오렌지빛의 유백색 반응 혼합물에 염화철(III)(무수) 8.6g(53밀리몰)을 한 번에 첨가하였고, 온도는 5℃로 승온되었다. 실온에서 16시간동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 4a)에서와 같이 후처리하였다. (RS)-(6,6'-디메톡시비페닐-2,2'-디일)비스(포스포산 디에틸 에스테르)의 수득량은 5.5g(55%)이었다. 용점: 146℃.

실시예 5

R¹, R² 및 R³이 메톡시이고, R⁴가 메톡시로 삼치환된 페닐인 화학식 1의 화합물(a11-MeOB1PHEP0)의 제조방법

온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 250ml들이 적하 깔때기가 달린 750ml들이 4구 실험용 플라스크내에 아르곤하에 테트라하이드로푸란 50ml내 마그네슘 9.2g(0.387몰)으로 구성된 현탁액에, 온도가 35℃보다 올라가지 않도록 하면서, 40분이내에 3,4,5-트리메톡시브로모벤젠 85g(0.344몰)을 적가하였다. 생성된 회색 용액을 35℃에서 추가로 1시간동안 교반하였다. 10℃로 냉각시킨 후, 50분이내에 온도가 15℃보다 올라가지 않도록 하면서, 테트라하이드로푸란 50ml내 삼염화인 14.2g(0.115몰)을 적가하였다. 회색 현탁액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액 100ml로 처리하였고, 온도는 최대 40℃까지 승온되었다. 상들을 분리하여, 유기상을 탈이온수 400ml로 2회 세척하였다. 수성상을 합하여, 에틸 아세테이트 300ml로 재추출하였다. 유기상을 합하여 포화 염화나트륨 용액 300ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발기(50℃)에서 증발시켰다. 황색의 오일상 잔류물을 교반하면서 실온에서 에탄올 150ml로 처리하였고, 결정화가 개시되었다. 0℃에서 30분동안 교반한 후, 결정물질을 감압하에 여거하고, 에탄올 30ml로 3회 세척하고, 고진공하에서 80℃에서 2시간동안 건조시켰다. 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐포스핀)의 수득량은 31.6g(52%)이었다. 용점: 130-135℃.

b) 온도계, 기계적 교반기, 100ml들이 적하 깔때기 및 응축기가 달린 500ml들이 4구 실험용 플라스크내에 염화메틸렌 100ml 및 에탄올 150ml의 혼합물에 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스핀 31.6g(59.3밀리몰)을 용해시켰다. 생성된 용액에 15분이내에 30% 과산화수소 6.8g(60밀리몰)을 적가하고, 반응 온도는 15 내지 20℃로 유지하였다. 과산화수소의 적가를 완료한 직후, TLC로 확인한 결과 반응은 종결되었다. 수득된 반응 용액을 포화 아황산나트륨 용액 5ml로 처리하였고, 그후 반응 혼합물에서 과산화물이 더 이상 검출되지 않았다. 반응 혼합물을 염화메틸렌 200ml로 처리하였고, 탈리온수 300ml로 2회 추출하였다. 상들을 합하여 염화메틸렌 30ml로 재추출하였고, 포화 염화나트륨 용액 300ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 헥산 200ml로 처리하였다. 수득된 용액을 50℃/600밀리바의 회전 증발기에서 농축시켰고, 결정화가 개시되었다. 0℃에서 2시간동안 교반한 후, 감압하에 결정 물질을 여거하고, 헥산 50ml로 2회 세척하고, 고진공하에 100℃에서 2시간동안 건조시켰다. 제 1 결정화물로서 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스핀옥사이드 13.0g이 수득되었다. 모액으로부터 제 2 결정화물로서 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스핀옥사이드 12.7g이 추가로 수득되었다. 두 결정화물은 동일하고 균일하였다. 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스핀옥사이드의 총 수득량은 25.7g(79%)이었다.

c) 응축기, 기계적 교반기, 압력 보정이 되는 100ml들이 적하 깔때기가 달린 350ml들이 4구 실험용 플라스크내에 -20℃에서 테트라하이드로푸란 80ml내 디이소프로필아민 4.1g(28.9밀리몰)을 넣었다. 헥산내 1.6M 부틸리튬 용액 16ml(25.6밀리몰)를 10분동안 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 추가로 15분동안 교반하였다. 생성된 디이소프로필아민 용액에 -20℃에서 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스핀옥사이드 12.7g(23.2밀리몰)을 소량씩 첨가하였다. 생성된 암갈색 반응 용액에 톨루엔 20ml 및 테트라하

이드로푸란 10ml내 염화철(III)(무수) 5.34g(32.9밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 용액을 교반하면서 실온으로 가온시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 10℃의 회전 증발기에서 증발시켰다. 암색의 오일상 잔류물을 염화메틸렌 200ml에 넣고, 0℃로 냉각시킨 후, 25% 수산화암모늄 용액 6ml(80밀리몰)로 처리하였다. 0℃에서 30분동안 교반한 후, 철 염을 여거하고, 염화메틸렌 100ml로 헹구었다. 여액을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 암색의 오일로서 15.3g의 조생성물을 수득하였다. 동일한 조건하에 동일한 방식으로 제 2의 반응을 수행하여 추가로 14.9g의 조생성물을 수득하였다. 두 조생성물을 함께 용출제로서 에틸 아세테이트/에탄올(9/1)에서 1/1)을 사용하여 실리카겔 200g에서 크로마토그래피하였다. 용매를 증발시킨 후, 고진공하에 건조시킨 후, 무색의 수지로서 2.4g의 예비정제된 생성물이 수득되었다. NMR에 따르면, 이 물질은 72%의 (RS)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드 및 28%의 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스핀옥사이드를 함유하였다.

d) 응축기, 2개의 분리 깔때기 및 자기적 교반기가 달린 250ml들이 둥근 플라스크내의 에틸 아세테이트 40ml중에서 28%의 트리스(3,4,5-트리메톡시페닐)포스핀옥사이드를 함유한 (RS)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드 24g(17.3밀리몰) 및 (-)-0,0'-디벤조일-L-타르타르산 11g(30.7밀리몰)을 함께 환류하면서 단시간동안 가열하였다. 혼합물을 교반하면서 밤새 실온으로 냉각시켰다. 감압하에 백색의 결정화물을 여거하고, 에틸 아세테이트 10ml로 세척하고, 고진공하에 실온에서 1시간동안 건조시켰다. (S)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드/(-)-DBT 부가물 9g을 수득하였다.

da) (S)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드/(-)-DBT 부가물 9g을, 에틸 아세테이트 50ml중에서 교반하면서, 탈이온수 50ml내 탄산나트륨 1g(10밀리몰)의 용액으로 처리하였다. 두 상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 20ml로 추출하였다. 유기상을 합하여 탈이온수 50ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발기에서 농축시켜 건조상태로 만들고, 고진공하에 실온에서 1시간동안 건조시켰다. (S)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드의 수득량은 5.9g((RS) 화합물을 기준으로 한 이론치의 68%)이었다.

e) 응축기 및 자기적 교반기를 갖는 500ml들이 둥근 플라스크중에서 (S)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드/(-)-DBT 부가물의 모액을 탈이온수 50ml내 탄산나트륨 5g(47밀리몰)의 용액으로 처리하였다. 두 상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 50ml로 추출하였다. 유기상을 합하여 탈이온수 50ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발기에서 농축시켜 건조상태로 만들었다. 에틸 아세테이트 40ml내 잔류물 및 (+)-0,0'-디벤조일-D-타르타르산 11g(30.7밀리몰)을 환류하면서 단시간동안 가열하였다. 혼합물을 교반하면서 밤새 실온으로 냉각시켰다. 감압하에 백색의 결정화물을 여거하고, 에틸 아세테이트 10ml로 2회 세척하고, 고진공하에 실온에서 1시간동안 건조시켰다. (R)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드/(+)-DBT 부가물 8g이 수득되었다.

ea) (R)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드/(+)-DBT 부가물 8g을 에틸 아세테이트 50ml중에서 교반하면서 탈이온수 50ml내 탄산나트륨 1g(10밀리몰)의 용액으로 처리하였다. 유기상을 합하여 탈이온수 50ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발기에서 농축시켜 건조상태로 만들고, 고진공하에 실온에서 1시간동안 건조시켰다. (R)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀 산화물의 수득량은 5.6g((RS) 화합물을 기준으로 한 이론치의 64%)이었다.

실시예 6

실시예 5에 기술된 화합물의 환원

a) 응축기, 온도계, 자기적 교반기, 격벽 마개 및 아르곤 기체화를 위한 헤드피스(headpiece)를 갖는 100ml들이 4구 실편화 플라스크중에서 교반하면서 크실렌(이성질체 혼합물) 30ml, (S)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드 5.6g(5.1밀리몰), 트리부틸아민 15ml(63밀리몰) 및 트리클로로실란 5.1ml(50밀리몰)를 아르곤하에 실온에서 넣었다. 혼합물을 환류하에 8시간동안 끓이고, 50℃로 냉각시키고, 30% 수산화나트륨 용액 50ml로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 톨루엔 100ml로 처리하고, 탈이온수 100ml로 희석시켰다. 유기상을 분리하여, 2N 수산화나트륨 용액 100ml로 2회 및 포화 NaCl 용액 50ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 고진공하에 100℃에서 2시간동안 건조시켰다. 잔류물(6g)을 헥산/에틸 아세테이트(1/1)를 사용하여 실리카겔 100g상에서 여과시켰다. 용매를 증발시키고, 고진공하에 건조시킨 후, (S)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀을 단리하였다. 무색의 수지로서 (S)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀의 수득량은 4.8g(88%)이었다.

b) 응축기, 온도계, 자기적 교반기, 격벽 마개 및 아르곤 기체화를 위한 헤드피스를 갖는 100ml들이 4구 실편화 플라스크내에 교반하면서 크실렌(이성질체 혼합물) 30ml, (R)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀옥사이드 5.4g(4.9밀리몰), 트리부틸아민 15ml(63밀리몰) 및 트리클로로실란 5.1ml(50밀리몰)를 아르곤하에 실온에서 넣었다. 혼합물을 환류하에 8시간동안 끓이고, 50℃로 냉각시키고, 30% 수산화나트륨 용액 50ml로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 톨루엔 100ml로 처리하고, 탈이온수 100ml로 희석시켰다. 유기상을 분리하여, 2N 수산화나트륨 용액 100ml로 2회 및 포화 NaCl 용액 50ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 고진공하에 100℃에서 2시간동안 건조시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(1/1)를 사용하여 실리카겔 100g상에서 여과시켰다. 용매를 증발시키고, 고진공하에 건조시킨 후, (R)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀을 단리하였다. 무색의 수지로서 (R)-(4,4',5,5',6,6'-헥사메톡시비페닐-2,2'-디일)비스[비스(3,4,5-트리메톡시페닐)]포스핀의 수득량은 5g(96%)이었다.

실시예 7

R⁵가 수소이고, X가 황이고, R⁴가 페닐인 화학식 2의 화합물(BITANPO)의 화합물의 제조방법

a) 응축기, 기계적 교반기, 온도계 및 압력 보정이 되는 500ml들이 적하 깔때기가 달린 1.5 l들이 4구 플라스크중에서 교반하면서 -70℃에서 핵산 50ml에 핵산내 1.6M 부틸리튬 용액 300ml(0.48몰)를 넣었다. 이 혼합물에 테트라하이드로푸란 200ml내 벤조티오펜 85g(0.633몰)을 적가하였고, 온도는 최대 -50℃까지 승온되었다. 첨가가 완료된 후, 반응 용액을 교반하면서 -10℃까지 가온시켰다. 그 다음, 용액을 다시 -70℃로 냉각시키고, 온도가 -55℃를 넘지 않도록 하면서 p-클로로-디페닐포스핀 103g(0.467몰)을 적가하였다. 이어서, 반응 용액을 실온이 될 때까지 냉각하지 않고 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 200ml로 처리하였다. 탈이온수 200ml 및 염화메틸렌 400ml를 첨가한 후, 상들을 분리하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액 100ml로 2회 처리하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 350ml에 용해시키고, 환류하면서 가열하고, 용액을 밤새 냉각시켰다. 감압하에 백색의 결정화물을 여거하고, 에탄올 50ml로 세척하고, 고진공하에 실온에서 1시간동안 건조시켰다. ³¹P-NMR에 따르면, 2-벤조[b]티오펜-디페닐포스핀과 2-벤조[b]티오펜-디페닐포스핀옥사이드의 약 6/1 혼합물로 구성된 조생성물 105g을 수득하였다.

b) 7a)에서 수득한 조생성물을 에탄올 200ml에 용해시키고, 30% 과산화수소 37.0g(0.326몰)과 함께 교반하면서 적가하고, 온도는 30℃로 넘지 않게 하였다. 수득된 투명한 반응 용액을 실온에서 포화 아황산나트륨 용액으로 처리하였고, 그후 반응 혼합물에서 과산화물은 더 이상 검출되지 않았다. 에탄올을 회전 증발기에서 제거하였다. 수성 잔류물을 염화메틸렌 200ml로 추출하고, 유기상을 포화 염화나트륨 용액 50ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 70℃의 톨루엔 150ml에 용해시키고, 핵산 150ml로 처리하고, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 감압하에 결정화물을 여거하고, 핵산 100ml로 세척하고, 고진공하에 실온에서 1시간동안 건조시켰다. 백색 분말로서 2-벤조[b]티오펜-디페닐포스핀옥사이드의 수득량은 101g(63%)이었다. 용점: 144-145℃.

c) 온도계, 기계적 교반기 및 압력 보정이 되는 250ml들이 적하 깔때기가 달린 750ml들이 4구 설펜화 플라스크내에 아르곤 분위기하에 디이소프로필아민 11.0g(0.108몰) 및 테트라하이드로푸란 75ml를 넣었다. -18℃로 냉각시킨 후, 핵산내 1.6M 부틸리튬 용액 66ml(0.105몰)를 적가하고, 온도는 -15℃를 넘지 않게 하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 추가로 1시간동안 교반하였다. 생성된 리튬 디이소프로필아미드 용액에 테트라하이드로푸란 150ml내 2-벤조[b]티오펜-디페닐포스핀옥사이드 33.4g(0.1몰)으로 구성된 용액을 적가하고, 이때 온도는 -15℃ 미만으로 유지시키고, 혼합물을 -20℃에서 추가로 1시간동안 교반시켰다. 이 혼합물에 테트라하이드로푸란 150ml내 염화철(III)(무수) 24g(0.145몰)으로 구성된, -15℃로 냉각된 현탁액을 한 번에 첨가하였고, 온도는 5℃로 승온되었다. 냉각하지 않고, 1시간동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 회전 증발기에서 농축시켰다. 암갈색의 잔류물을 염화메틸렌 250ml에 용해시켰다. 이 용액을 얼음욕에 의해 냉각시키고, 10분내에 25% 수산화암모늄 용액 25ml(0.33몰)로 적가하여 처리하였다. 수득된 철 염의 현탁액을 여과시키고, 염화메틸렌 100ml로 세척하였다. 갈색의 여액을 회전 증발기에서 원래 체적의 약 10%로 농축시키고, 에틸 아세테이트 200ml로 처리하였다. 이렇게 하는 동안 결정화가 개시되었다. 회전 증발기에서 잔여 염화메틸렌이 증발되면, 결정화가 완료되었다. 감압하에 황색의 결정 물질을 여거하고, 에틸 아세테이트 50ml로 세척하고, 고진공하에 건조시켰다. (RS)-비스(디페닐포스피오닐)-3,3'-비벤조[b]티오펜의 수득량은 27g(82%)이었다.

실시예 8

R⁵가 수소이고, X가 황이고, R⁴가 에톡시인 화학식 2의 화합물의 제조방법

a) 디에틸 벤조[b]티오펜-2-일 포스포네이트의 제조:

10cm 비그로(Vigreux) 증류 헤드피스, 자기적 교반기, 온도계, 압력 보정이 되는 50ml들이 적하 깔때기 및 아르곤 기체화를 위한 헤드피스가 달린 50ml들이 4구 설펜화 플라스크내에 잘 교반하면서 아르곤하에 25℃에서 염화팔라듐 1.5g(0.084몰)에 2-브로모벤조티오펜(GC 순도 92%; 0.280몰) 65g을 첨가하였다. 160℃로 가열한 후, 이 혼합물에 2시간내에 아인산트리에틸 61g(0.367몰)을 적가하였다. 형성된 브롬화에틸을 드라이아이스 용기에서 연속적으로 제거하였다. 이어서, 반응 용액을 160℃에서 1시간동안 교반하였다. 과량의 아인산트리에틸을 수-제트(water-jet) 진공하에 제거하였다. 이어서, 디에틸(벤조[b]티오펜-2-일)포스포네이트를 고진공(욕 온도 160℃, 두부 140℃)하에 증류하였다. 무색의 오일로서 디에틸(벤조[b]티오펜-2-일)포스포네이트의 수득량은 67.4g(89%)이었다.

b) (RS)-(3,3'-비벤조[b]티오펜-2,2'-디일)비스(포스포산 디에틸 에스테르)의 제조

a)에 기술된 장치내에 아르곤하에 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘 71ml(0.418몰) 및 테트라하이드로푸란 200ml를 넣었다. -70℃로 냉각한 후, 핵산내 1.6M 부틸리튬 용액 208ml(0.334몰)를 교반하면서 적가하고, 온도는 항상 -50℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 추가로 15분동안 교반시켰다. 용액을 다시 -70℃로 냉각시키고, 디에틸(벤조[b]티오펜-2-일)포스포네이트 84.4g(0.299몰) 및 테트라하이드로푸란 200ml를 교반하면서 적가하고, 온도는 -60℃ 미만으로 유지시켰다. -70℃에서 추가로 2시간동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란 200ml내 무수 염화철(III) 68g(0.418몰)으로 구성된, -10℃로 미리 냉각시킨 현탁액을 한 번에 유동시켰고, 온도는 -45℃로 승온되었다. 냉각하지 않고 추가로 1시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 2N HCl 400ml 및 톨루엔 600ml에 용해시켰다. 유기상을 분리하여 포화 NaHCO₃ 용액 200ml 및 탈이온수 200ml로 2회 세척하고, 황산마그네슘 약 50g상에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔을 사용하여 실리카겔 60 200g상에서 여과시켰다. 증발시킨 후, 잔류물을 가온시키면서 에틸 아세테이트 100ml에 용해시키고, 용액을 4℃에서 2시간동안 정치시켰다. 수득된 순수한 결정화물을 감압하에 여거하고, 핵산 약 50ml로 세척하고, 고진공하에 60℃에서 1시간동안 건조시켰다. 백색 분말로서 (RS)-(3,3'-비벤조[b]티오펜-2,2'-디일)비스(포스포산 디에틸 에스테르)의 수득량은 51.6g(64.1%)이었다.

발명의 효과

본 발명에 의하면, 비스포스핀 리간드의 제조를 위한 중간체로서 유용한 비스포스핀옥사이드 및 비스포스포네이트 화합물을 제조할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 a) 내지 d)를 포함하는, 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 1단계 제조방법:

a) -70°C 내지 20°C , 바람직하게는 -30°C 내지 0°C 의 유기 용매중에서, 하기 화학식 1a 또는 화학식 2a의 화합물을,

a-1) 0.5 내지 3당량, 바람직하게는 0.9 내지 1.2당량의 하기 화학식 4 또는 화학식 5의 화합물과 반응시키거나,

a-2) C_{1-8} -알킬리튬 또는 아릴리튬 용액의 존재하에, 선택적으로는 보조 아민을 첨가하면서 촉매작용량의 하기 화학식 4 또는 화학식 5의 화합물 중 하나와 반응시키거나, 또는

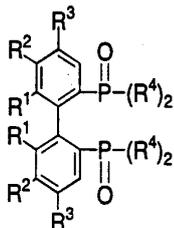
a-3) R^4 가 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 하기 화학식 1a 또는 화학식 2a의 화합물을 C_{1-8} -알킬리튬 또는 아릴리튬 용액, 바람직하게는 3급부틸리튬 또는 페닐리튬 용액과 반응시키고;

b) a)에서 얻은 혼합물에 -70°C 내지 20°C , 바람직하게는 -30°C 내지 20°C 에서 0.5 내지 3당량, 바람직하게는 1 내지 1.5당량의 산화작용성 금속 염 또는 금속 염 착제를 첨가하여, 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 라세메이트를 얻고;

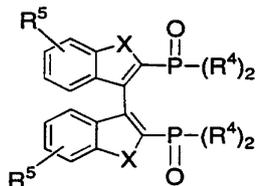
c) 경우에 따라 라세메이트 분할을 수행하고;

d) b) 또는 c)에서 수득된 비스포스페이트를 비스포스핀옥사이드로 전환시키는 방법.

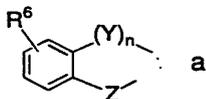
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기 식들에서,

X는 0 또는 S이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} -알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, 벤질옥시, 치환된 벤질옥시, 할로겐 또는 디- C_{1-8} -알킬아미노이거나;

R^1 과 R^2 는 함께 축합 벤젠 고리, 치환된 축합 벤젠 고리, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 기 또는 화학식 3의 기를 형성하고;

R^3 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} -알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, 벤질옥시, 치환된 벤질옥시, 할로겐 또는 디- C_{1-8} -알킬아미노이고;

R^4 는 C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, C_{1-8} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;

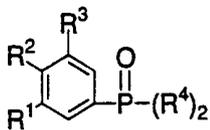
Y 는 CR^7R^8 , O, S 또는 N- C_{1-8} -알킬이고;

Z 는 O, S, SO 또는 SO_2 이고;

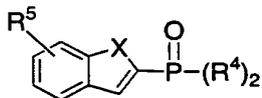
n 은 0 또는 1이고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-8} -알킬이다.

화학식 1a



화학식 2a



상기 식들에서,

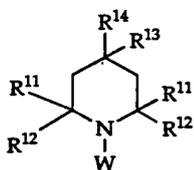
R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 X 는 전술한 바와 같고,

R^4 는 C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다.

화학식 4



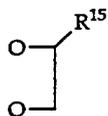
화학식 5



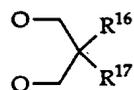
화학식 6



화학식 7



화학식 8



상기 식들에서,

R^9 는 C_{1-8} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬 또는 페닐이고;

R^{10} 은 C_{1-8} -알킬 또는 C_{3-6} -사이클로알킬이고;

R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이한 C_{1-8} -알킬 기이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-8} -알콕시이거나;

R^{13} 은 수소 또는 C_{1-8} -알킬이고;

R^{14} 는 OW를 나타내거나;

R^{13} 과 R^{14} 는 함께 화학식 6, 화학식 7 또는 화학식 8의 케탈 기를 형성하고;

R^{15} 는 C_{1-8} -알킬이고;

R^{16} 및 R^{17} 은 수소 또는 동일하거나 상이한 C_{1-8} -알킬 기이고;

W는 리튬, 염화마그네슘, 브롬화마그네슘, 요오드화마그네슘 또는 마그네슘 아미드이다.

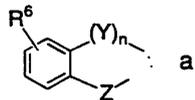
청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} -알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-8} -알콕시, 페닐옥시, 치환된 페닐옥시, 벤질옥시, 치환된 벤질옥시, 할로겐 또는 디- C_{1-8} -알킬아미노이거나;

R^1 과 R^2 가 함께 축합 벤젠 고리, 치환된 축합 벤젠 고리, 테트라메틸렌 기 또는 하기 화학식 3의 기를 형성하는 방법:

화학식 3



상기 식에서,

R^6 , Y, Z 및 n은 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

테트라하이드로푸란내 화학식 1a의 화합물을 1 내지 1.5당량의 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬 테트라메틸피페리디드와 -30°C 내지 0°C 에서 반응시키고, 생성된 현탁액에 -30°C 내지 20°C 에서 1 내지 2당량의 FeCl_3 을 첨가하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

테트라하이드로푸란내 일반식 1b의 화합물을 1 내지 1.5당량의 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬 테트라메틸피페리디드와 반응시키고, 생성된 현탁액에 -30°C 에서 1 내지 2당량의 FeCl_3 을 첨가하는 방법.

청구항 5

비대칭적 수소화반응의 촉매 및 프로키랄(prochiral), 알릴(allylic) 시스템에서 거울상이성질체 선택성 수소 치환반응을 위한 촉매로서 VIII족 금속과의 착체의 형태로 사용되는, 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 비스포스핀을 제조하기 위한 용도.