



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2021년11월09일  
(11) 등록번호 10-2323561  
(24) 등록일자 2021년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07F 5/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07F 5/025 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0001522

(22) 출원일자 2020년01월06일  
심사청구일자 2020년01월06일

(65) 공개번호 10-2021-0088280

(43) 공개일자 2021년07월14일

(56) 선행기술조사문헌

W02018153289 A1

W02008035358 A1

W02008062473 A1

US20080200672 A1

(73) 특허권자

(주)분자와물질

대전광역시 유성구 어은로 57, 113동 305호(어은동, 한빛아파트)

(72) 발명자

이기인

대전광역시 유성구 가정로 141, W2-314(장동)

김마 코테스와라

대전광역시 유성구 가정로 141, W2-314(장동)

사두 벤카타

대전광역시 유성구 가정로 141, W2-314(장동)

(74) 대리인

특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **아미노알콜-보론-바이놀 복합체 및 이를 이용한 광학활성 아미노알콜 유도체의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 중간체로서 아미노알콜-보론-바이놀 복합체 및 이를 이용한 광학활성 아미노알콜 유도체의 제조방법에 관한 것으로, 라세믹 아미노알콜을 분소화합물과 (R) 또는 (S)-바이놀을 사용하여 광학분할함으로써 고 광학 순도 및 고 수율의 광학활성 아미노알콜 유도체의 제조방법을 제공할 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	10223686
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	창업진흥원
연구사업명	초기창업패키지 지원사업
연구과제명	창업사원화 지원사업
기 여 율	1/1
과제수행기관명	재단법인 대전창조경제혁신센터
연구기간	2019.06.17 ~ 2020.01.16

---

명세서

청구범위

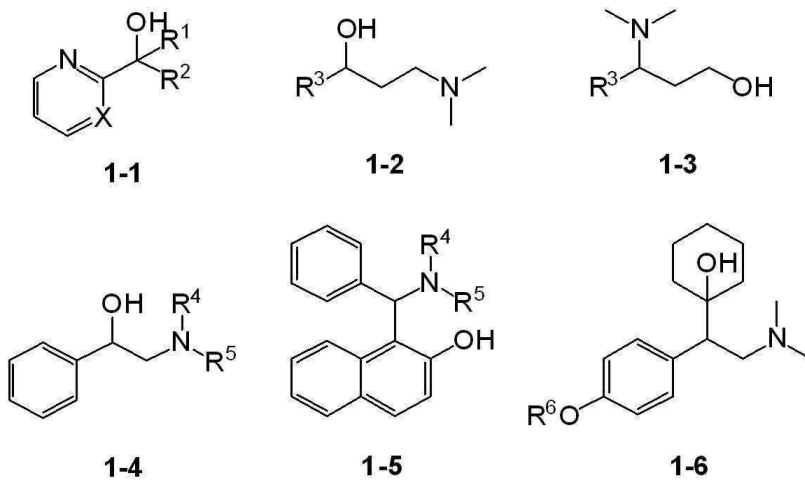
청구항 1

(1공정) 하기 화학식 1로 표시되는 라세믹 화합물 1몰당량 기준으로, 붕산, 트리메틸 붕산, 트리에틸 붕산, 트라이소프로필 붕산, 트리부틸 붕산 및 트리페닐 붕산으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 붕소화합물 1몰당량, (R) 또는 (S)-바이놀 0.45-0.6몰당량 및 용매를 더하여 아미노알콜-보론-바이놀 복합체를 침전물로 획득하는 단계; 및

(2공정) 상기 1공정의 침전물을 가수분해하여 광학활성을 갖는 아미노알콜 유도체를 획득하는 단계;

를 포함하는 라세믹 아미노알콜로부터 광학활성을 갖는 아미노알콜 유도체의 제조방법.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X는 C 또는 N이며;

R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 치환기로 치환되며;

R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,

이때 상기 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴로 치환되고,

이때 상기 치환된 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,

이때 상기 치환된 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나

이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되거나,

또는,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴을 형성할 수 있고,

이때 상기 치환된 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며; 및

$R^6$ 은 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 치환기로 치환되고,

이때 상기 치환된 알킬 또는 아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환; 된다.

**청구항 2**

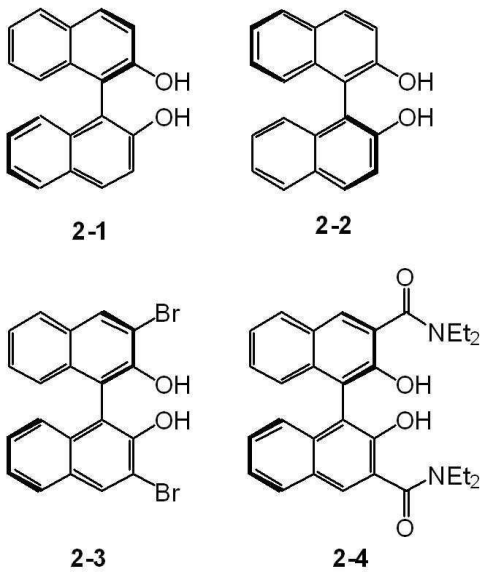
삭제

**청구항 3**

제1항에 있어서,

상기 1공정의 (R) 또는 (S)-바이놀은 하기 화학식 2의 화학구조인 것을 특징으로 하는 아미노알콜 유도체의 제조방법.

[화학식 2]



**청구항 4**

제1항에 있어서,

상기 1공정의 용매는 아세토니트릴, 디클로로메탄, 톨루엔 및 이소프로판올로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 아미노알콜 유도체의 제조방법.

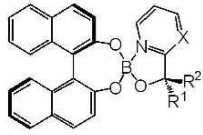
**청구항 5**

삭제

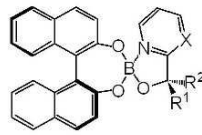
**청구항 6**

제1항, 제3항, 제4항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 하기 화학식 3으로 표시되는 아미노알콜-보론-바이놀 복합체:

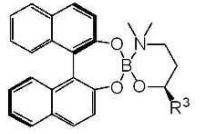
[화학식 3]



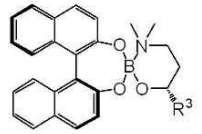
3-1-1



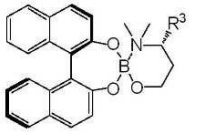
3-1-2



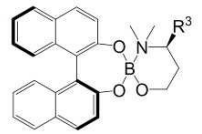
3-2-1



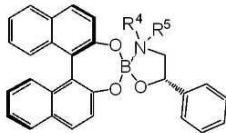
3-2-2



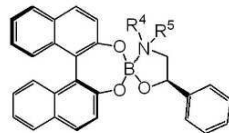
3-3-1



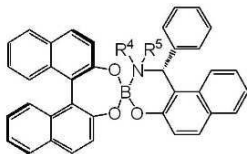
3-3-2



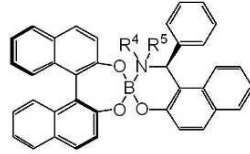
3-4-1



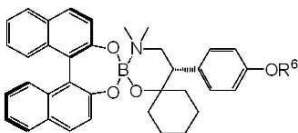
3-4-2



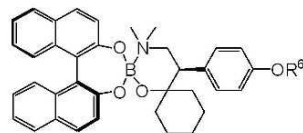
3-5-1



3-5-2



3-6-1



3-6-2

상기 화학식 3에서,

X는 C 또는 N이며;

R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 치환기로 치환되며;

R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,

이때 상기 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

$R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴로 치환되고,

이때 상기 치환된 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

$R^4$  및  $R^5$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,

이때 상기 치환된 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되거나,

또는,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴을 형성할 수 있고,

이때 상기 치환된 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며; 및

$R^6$ 은 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 치환기로 치환되고,

이때 상기 치환된 알킬 또는 아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환; 된다.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 중간체로서 아미노알콜-보론-바이놀 복합체 및 이를 이용한 광학활성 아미노알콜 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 화학합성 등에 의해 생산되어 의약품으로 사용되는 물질 중에는 광학적이성질체(enantiomer)가 혼합된 라세믹 물질(racemate; 광학이성질체의 혼합물)의 형태로 존재하는 것이 일반적인데, 대부분 한 종류의 이성질체만이 약리 활성을 나타내며 다른 하나는 활성이 없거나 부작용을 일으키기도 한다. 예컨대, 탈리도마이드는 라세믹 혼합물로서, 하나의 거울상 이성질체는 조증에 효과가 있는 반면, 다른 거울상 이성질체는 기형아를 유발한다. 에탐부롤은 하나의 이성질체는 결핵에 효과가 있는 반면, 다른 이성질체는 실명을 유발한다. 나프록센은 하나의 이성질체는 관절염 등에 진통효과를 나타내는 반면, 다른 종류는 진통효과가 없으며 간에 독성을 유발한다. 스테로이드 수용체나, 페니실린의 작용 또한 입체 선택성을 나타낸다. 따라서, 이와 같은 약리적 효과, 부작용 방지 등의 이유로 의약품 산업에서는 라세믹 형태로 생산된 물질을 약리적 효과를 나타내는 단일이성질체로 전환시키거나, 최초 생산 단계에서 순수한 형태인 단일이성질체만을 생산하는 방법 등의 제시가 필요하다.

[0003] 순수한 광학이성질체를 얻기 위한 방법으로는 키랄성을 갖는 라세믹 화합물로부터 한 가지 광학이성질체 성분만을 분리해내는 광학분할법(chiral resolution)과 프로키랄(prochiral) 화합물로부터 키랄화합물을 얻는 비대칭 합성법(asymmetric synthesis)이 있다.

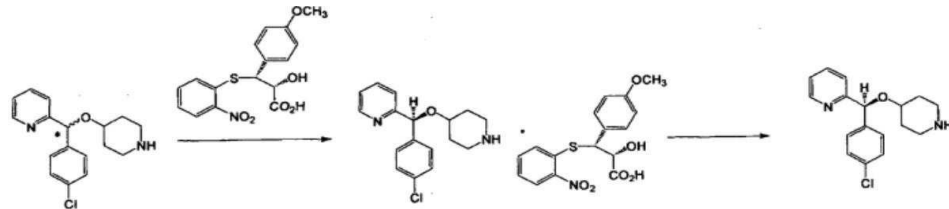
[0004] 자연에는 다양한 형태의 천연물이 존재하고 자연에서 분리된 천연물은 복잡한 구조와 독특한 생리활성을 나타낸다. 대부분의 천연물들은 구조적으로 복잡하고 다양한 입체화학적 구조를 갖고 있으므로 이를 합성하려면 매우 효율적인 비대칭 합성 방법들을 동원해야 한다. 복잡한 구조를 갖는 분자나 생분자 등에 존재하는 입체화학적 구조를 효율적으로 도입하기 위해서, 비교적 간단한 천연물이 키랄 빌딩 블록(chiral building block)으로 사용되기도 하며 키랄 풀(chiral pool)으로써 천연물이 매우 빈번하게 선택되어 유기합성에 사용되고 있다. 자연계에

존재하는 아미노알콜은 매우 다양한 형태와 생리활성을 갖으며 그 자체가 유기합성 방법론의 대상일 뿐 아니라, 이를 키랄 보조기(chiral auxiliary)로 사용하거나 키랄 리간드(chiral ligand)로 이용한 금속유기촉매 등으로 사용하고 있다.

[0005] 아미노알콜이 갖는 다양한 구조적 특성은 천연물의 합성, 생리활성물질의 합성, 신약 개발 등에 매우 유용하게 사용되며 특히 아미노알콜 작용기를 함유하는 의약품은 HIV 단백질 가수분해효소 억제제(HIV protease inhibitors), 베타차단제( $\beta$ -blocker), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor), 옥사졸리디논계 항생제(oxazolidinone antibiotics),  $\alpha/\beta$ -아드레날린 작용제( $\alpha/\beta$ -adrenergic agonist), NMDA 수용체 길항제(NR1/2B subtype NMDA receptor antagonist) 등 100여종의 의약품에서 반복적으로 발견되어, 다양한 약물에서 약물작용발생단(pharmacophore)으로써 아미노알콜이 포함됨을 알 수 있다.

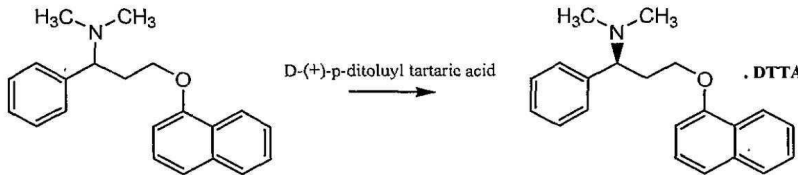
[0006] 광학분할법에 의한 아미노알콜 유도체의 제조방법과 관련된 종래선행기술로 선행논문 [Stefan E. Bojdziew, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 60(7), 2651-2655, 1987]에는 (-)-0,0'-디벤조일타르타르산을 사용하여  $\alpha$ -아릴-2-피리딜메탄올의 광학분할 제조방법에 대해 개시하였으나, 광학활성도가 매우 낮아 4회 이상의 재결정이 필요하고, 또한 수율도 매우 낮음을 확인할 수 있다.

[0007] 국제공개특허 제2008-153289호에는 (RS)-4-[(4-클로로페닐)(2-피리딜)메톡시]피페리딘을 광학분할하여 베포타스틴을 제조한 방법을 개시하였다.



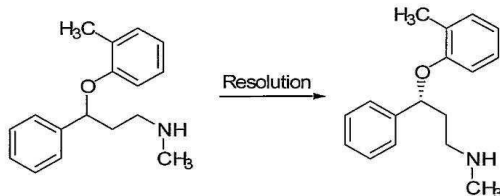
[0008]

[0009] 국제공개특허 제2008-035358호에는 -OH기가 유기치환체로 보호된 상태에서 아민기를 위주로 광학분할이 이루어진 다록세틴의 제조방법을 개시하였다.



[0010]

[0011] 국제공개특허 제2008-062473호에는 -OH기가 유기치환체로 보호된 상태에서 아민기를 위주로 광학분할이 이루어진 아토목세틴의 제조방법을 개시하였으나, 초기단계인 -OH기가 치환되지 않은 아미노알콜 단계에서 광학분할이 가능하여 경제적이고 추후 -OH기에 다양한 치환이 가능한 본 발명과는 다르다.



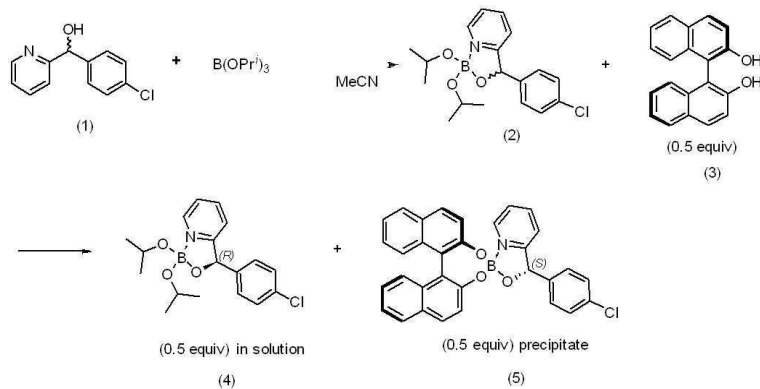
[0012]

[0013] 또한 스피로보레이트 에스테르(spiroborate ester) 화합물과 관련된 종래선행기술로 선행논문 [Jurriaan, H. et al., J Am Chem Soc., 120(26), 6617-6618, 1998]에는 스피로보레이트 에스테르의 합성은 아미노알콜, 키랄 다이올, 트리아소프로필 붕산염의 1:1:1의 반응에서 얻어지는 것임을 개시하였고, 미국공개특허 제2008-0200672호에는 아미노산으로부터 유도되는 키랄 아미노알콜을 사용하는 스피로보레이트 에스테르는 케톤화합물의 비대칭 환원을 개시하였으며, 선행논문 [Huang, K. et al., J Org Chem., 73(17), 6928-6931, 2008]에는 옥심 에테르(oxime ether) 화합물의 비대칭 환원반응을 개시하였다.

[0014] 선행논문 [Mariappan, P. et al., Pure & Appl. Chem., 68(3), 663-666, 1996], [Mariappan, P. et al., Tetrahedron: Asymmetry, 6(2), 341-344, 1995]에는 L-프롤린, 라세믹-바이놀(binol)로부터 얻어지는 스피로보

레이트 에스테르를 활용하여 라세믹-바이놀을 광학분할하는 방법을 개시하였다. 그러나, 이 반응에서 4-배위붕소착물은 얻어지지 않고, [Binol]<sub>2</sub>[L-Proline]착물이 얻어지는 것으로 확인되었다. 또한, 선행논문 [Mariappan, P. et al., J. Org. Chem., 64, 20, 7643-7645, 1999]에는 스피로보레이트 에스테르를 활용하여 라세믹-아민을 광학분할 할 때에도 4-배위붕소착물은 얻어지지 않고, [(Binol)<sub>2</sub>B][amine] 착물이 확인되었다. 따라서, 본 발명과 같이 광학활성을 갖는 아미노알콜 유도체의 합성 시 붕소화합물과 바이놀((R) 또는 (S)-바이놀)을 사용하여 중간체로서 아미노알콜-보론-바이놀 복합체(spiroborate ester)를 형성하고 이로부터 광학활성 아미노알콜 유도체를 제조하는 방법에 대해 언급한 이전 보고는 없다.

[0015] 이에 본 발명자들은 광학활성을 갖는 아미노알콜 유도체를 연구하는 과정에서, Peachey-Pope의 광학분할을 보다 극대화하고자 3차 아민을 함유하는 아미노알콜, 다이올, 붕소화합물을 특정한 비율로 조절하여 사용하는 것이 매우 중요하다는 것을 확인하였다. Peachey-Pope 광학분할은 1 당량의 키랄 분할제(chiral resolving agent)를 사용하는 대신에, 1/2 당량의 키랄 분할제와 보조적으로 1/2 당량의 비키랄제(achiral agent)를 사용한다. 이 비키랄제는 라세믹-아미노알콜과 부분입체이성질체염 또는 복합체를 형성하면서, 반응용매에 잘 녹아 쉽게 결정화되지 않는다. 반면에, 반응용매에 잘 녹지 않는 다른 부분입체이성질체염이나 복합체는 결정화되면서, 대부분의 키랄 분할제를 소비한다. 따라서, 결정화가 진행될수록 반응용액 중에서 키랄 분할제의 농도는 감소하면서, 용액에 잘 녹는 부분입체이성질체는 용액 중에 남는다. 예를 들면, 1당량의 (1)에 1당량의 트리이소프로필 에스테르를 아세토니트릴에 가하면, 용매에 잘 녹는 1당량의 (2)가 형성된다. 여기에 0.5당량 내외의 (3)을 가하면, 용매에 잘 녹지 않는 부분입체이성질체(5)가 형성되면서 결정화가 일어난다. 결정화가 계속 진행되면서 용액 중에 있는 (3)을 대부분 소비하면서 결정화가 진행된다. 상평형 후에는 용매에 잘 녹는 부분입체이성질체(4)는 용액 중에 남게 되고, 결정화도가 높은 부분입체이성질체(5)는 침전물로 형성된다.



[0016]

[0017] 따라서, 본 발명자들은 광학활성을 갖는 아미노알콜을 제조함에 있어 아미노알콜-보론-바이놀 복합체(스피로보레이트 에스테르)를 통하여 광학분할할 때 각각의 당량(equiv)을 조절하여 반응하면 중간체로서 아미노알콜-보론-바이놀 복합체를 침전물로 용이하게 얻을 수 있을 수 있으며, 특히 상기 침전물을 가수분해하면 고 광학 순도 및 고 수율로 아미노알콜 유도체를 획득할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0018] (특허문헌 0001) 국제공개특허 제2008-153289호, PROCESS FOR PREPARING BEPOTASTINE AND INTERMEDIATES USED THEREIN, 2008년 12월 18일, 공개.

(특허문헌 0002) 국제공개특허 제2008-035358호, PROCESS FOR PREPARING DAPOXETINE, 2008년 03월 27일, 공개.

(특허문헌 0003) 국제공개특허 제2008-062473호, PROCESS FOR PREPARING ATOMOXETINE HYDROCHLORIDE, 2008년 05월 29일, 공개.

(특허문헌 0004) 미국공개특허 제2008-0200672호, Highly enantioselective carbonyl reduction with borane catalyzed by chiral spiroborate esters derived from chiral beta-aminoalcohols, 2008년, 08월, 21일, 공개.



**비특허문헌**

- [0019] (비특허문헌 0001) Huang, K. et al., A practical and efficient route for the highly enantioselective synthesis of mexiletine analogues and novel beta-thiophenoxy and pyridyl ethers, J Org Chem., 73(17), 6928-6931, 2008.
- (비특허문헌 0002) Jurriaan, H. et al., Direct Observation of Stereotopic Group Recognition in Solution and Solid State, J Am Chem Soc., 120(26), 6617-6618, 1998.
- (비특허문헌 0003) Mariappan, P. et al., A simple convenient method for the resolution of racemic 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl using (S)-proline, Tetrahedron: Asymmetry, 6(2), 341-344, 1995.
- (비특허문헌 0004) Mariappan, P. et al., Syntheses of chiral amino alcohols and diols, Pure & Appl. Chem., 68(3), 663-666, 1996.
- (비특허문헌 0005) Mariappan, P. et al., A New, Convenient Method of Resolution of Racemic 1,1'-Bi-2-naphthol Using Boric Acid and (R)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamine, J. Org. Chem., 64, 20, 7643-7645, 1999.
- (비특허문헌 0006) Stefan E. Bojadziew, et al., Preparation, Absolute Configuration and Conformation of Some  $\alpha$ -Aryl-2-pyridylmethanols, Bull. Chem. Soc. Jpn., 60(7), 2651-2655, 1987.

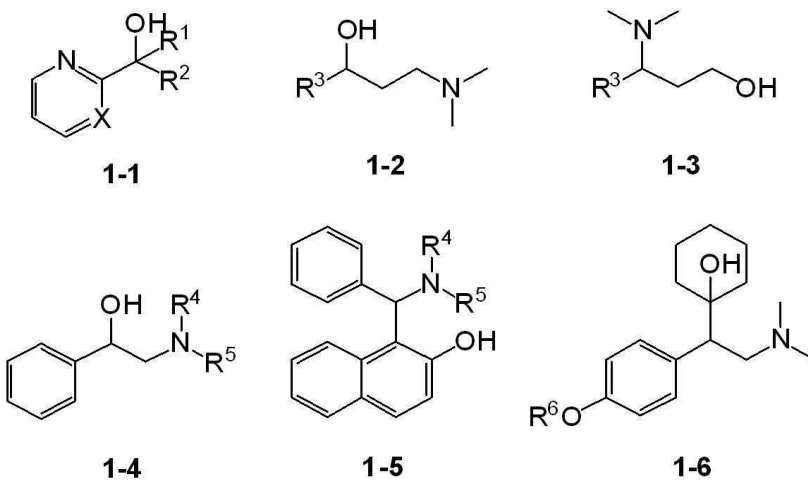
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0020] 본 발명의 목적은 라세믹 아미노알콜을 광학분할하여 중간체로서 아미노알콜-보론-바이놀 복합체 및 이를 이용한 광학활성 아미노알콜 유도체의 제조방법을 제공하는 데 있다.

**과제의 해결 수단**

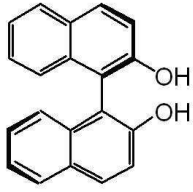
- [0021] 본 발명은 라세믹 아미노알콜로부터 광학활성을 갖는 아미노알콜 유도체의 제조방법에 관한 것으로,
- [0022] (1공정) 하기 화학식 1로 표시되는 라세믹 화합물에 붕소화합물, (R) 또는 (S)-바이놀 및 용매를 더하여 아미노알콜-보론-바이놀 복합체를 침전물로 획득하는 단계; 및
- [0023] (2공정) 상기 1공정의 침전물을 가수분해하여 광학활성을 갖는 아미노알콜 유도체를 획득하는 단계; 를 포함한다.
- [0024] [화학식 1]



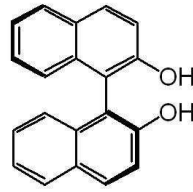
- [0025]
- [0026] 상기 화학식 1에서,
- [0027] X는 C 또는 N이며;

- [0028]  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_{10}$  알킬 치환기로 치환되며;
- [0029]  $R^2$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,
- [0030] 이때 상기 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;
- [0031]  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴로 치환되고,
- [0032] 이때 상기 치환된 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;
- [0033]  $R^4$  및  $R^5$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,
- [0034] 이때 상기 치환된 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되거나,
- [0035] 또는,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴을 형성할 수 있고,
- [0036] 이때 상기 치환된 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며; 및
- [0037]  $R^6$ 은 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 치환기로 치환되고,
- [0038] 이때 상기 치환된 알킬 또는 아릴은 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환; 된다.
- [0039] 본 발명의 상기 아미노알콜은 피리딘, 피리미딘 또는 3차 아민을 함유하는 아미노알콜로 상기 알콜은 1차, 2차, 3차 알콜 모두 사용 가능하다. 또한 아미노알콜의 화학 구조에서 3차 아민과 1차, 2차, 3차 알콜은 붕소화합물과 함께 5-6각형의 복합체를 이룰 수 있는 1,2-아미노알콜, 1,3-아미노알콜 구조를 갖는다.
- [0040] 상기 1공정에서 붕소화합물은 붕산(boric acid), 트리메틸 붕산(trimethyl borate), 트리에틸 붕산, 트리이소프로필 붕산, 트리부틸 붕산, 트리페닐 붕산 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 붕소화합물이 바람직하나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [0041] 상기 1공정에서 (R) 또는 (S)-바이놀은 하기 화학식 2의 화학구조에서 선택되는 바이놀을 포함하나, 특별히 이에 제한되지 않고 치환 또는 비치환된 (R) 또는 (S)-바이놀을 사용하는 것도 가능하다.

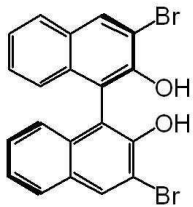
[0042] [화학식 2]



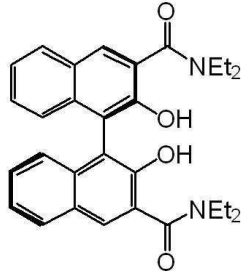
2-1



2-2



2-3



2-4

[0043]

[0044] 상기 1공정의 용매는 아세토니트릴, 디클로로메탄, 톨루엔, 이소프로판올 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 용매를 포함하나, 유기 용매라면 특별히 이에 제한되지는 않는다.

[0045] 상기 1공정은 화학식 1로 표시되는 라세믹 화합물 1몰당량 기준으로 붕소화합물 1몰당량, (R)-바이놀 또는 (S)-바이놀 0.45~0.6몰당량을 사용하여 반응하나, 상기 사용량을 벗어나서 반응하는 경우에는 반응이 충분하게 이루어지지 않거나 부산물이 발생하여 광학순도 및 수율이 낮아지므로, 본 발명과 같이 상기 사용량으로 반응하는 것이 특히 중요하다.

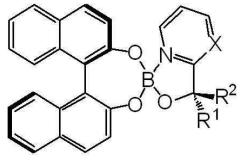
[0046] 상기 2공정의 가수분해는 산 또는 염기를 사용하여 침전물을 가수분해할 수 있으며, 보다 바람직하게는 옥살산, 초산, 염산, 황산, 질산, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨 등을 사용하여 침전물을 가수분해하나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.

[0047] 상기 본 발명 방법으로 반응이 종결되면 특별히 제한되지는 않지만 크로마토그래피 등의 통상의 분리 또는 정제 방법을 사용하여 순수한 화합물의 광학활성을 갖는 아미노알콜 유도체를 얻는 것도 가능하다.

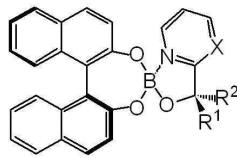
[0048] 본 발명은 또한 상기 방법으로 제조된 하기 화학식 3으로 표시되는 아미노알콜-보론-바이놀 복합체(spiroborate ester)에 관한 것이다.

[0049]

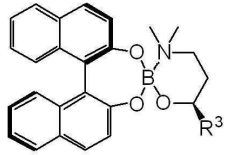
[화학식 3]



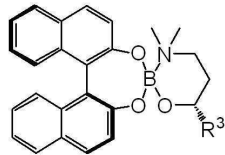
3-1-1



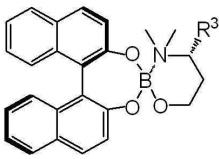
3-1-2



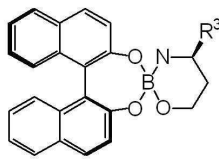
3-2-1



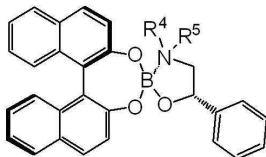
3-2-2



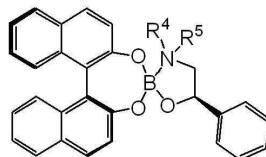
3-3-1



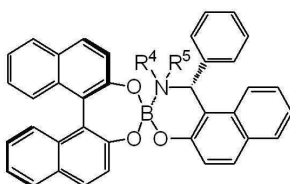
3-3-2



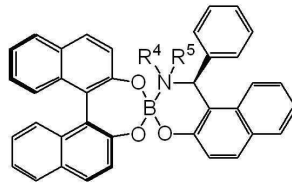
3-4-1



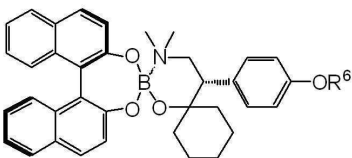
3-4-2



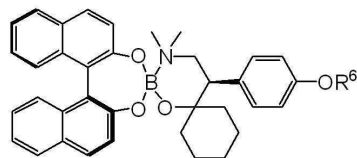
3-5-1



3-5-2



3-6-1



3-6-2

[0050]

상기 화학식 3에서,

[0051]

X는 C 또는 N이며;

[0052]

R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 치환기로 치환되며;

[0053]

R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,

[0054]

[0055]

이때 상기 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할

로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

- [0056]  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴로 치환되고,
- [0057] 이때 상기 치환된 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;
- [0058]  $R^4$  및  $R^5$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환되고,
- [0059] 이때 상기 치환된 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되거나,
- [0060] 또는,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  헤테로아릴을 형성할 수 있고,
- [0061] 이때 상기 치환된 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며; 및
- [0062]  $R^6$ 은 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{10}$  알킬 또는 치환 또는 비치환된  $C_4-C_{12}$  아릴 치환기로 치환되고,
- [0063] 이때 상기 치환된 알킬 또는 아릴은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 나이트로,  $-S-(C_1-C_{10}$  알킬),  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환; 된다.
- [0064] 또한, 본 발명에서의 하기 용어는 달리 지시되지 않으면 하기 의미를 가진다. 정의되지 않은 임의의 용어는 당해 분야에서 이해되는 의미를 가진다.
- [0065] 상기 용어 “할로겐”은 플루오르(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 요오드(I)를 의미한다.
- [0066] 상기 용어 “알킬”은 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 1-메틸프로필 등이 있다.
- [0067] 상기 용어 “알케닐” 또는 “알키닐”은 각각 하나 또는 그 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄가 포함된 탄화수소 라디칼을 의미한다.
- [0068] 상기 용어 “알콕시”는 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소가 결합된 산소기를 의미한다. 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, n-부톡시, tert-부톡시, 1-메틸프로톡시 등이 있다.
- [0069] 상기 용어 “사이클로알킬”은 고리모양의 단일결합의 포화탄화수소기를 의미한다. 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 들 수 있다.
- [0070] 상기 용어 “아릴”은 공유 파이 전자계를 가지고 있는 적어도 하나의 링을 가지고 있는 방향족치환체를 의미하며, 예를 들어 페닐, 벤질 등이 있다.
- [0071] 상기 용어 “헤테로아릴”은 N, O, 또는 S와 같은 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 방향족 고리화합물을 말하며, 고리에 포함된 헤테로원자의 수 및 종류, 및 탄소수에 따라 피롤일, 피란일, 피리딘일, 피리미딘일, 피란일 등이 있다.
- [0072] 본 발명에서 용어, “거울상 이성질체 잉여율(enantiomeric excess; ee)”은 광학 이성질체 혼합물에서 이성질체의 광학적 순도를 나타내는 변수로, 각 광학 이성질체의 물분율 차이의 절대값으로 나타난다. 예컨대, R형 이성질체 80몰과 S형 이성질체 20몰이 혼합된 혼합물에서 R형 이성질체의 거울상 이성질체 잉여율은  $|80-20|=60\%$ 이다. 따라서, 80% 이상의 ee 값을 갖는다는 것은 이성질체 혼합물 중 원하는 이성질체를 90% 이상 포함

함을 의미한다.

**발명의 효과**

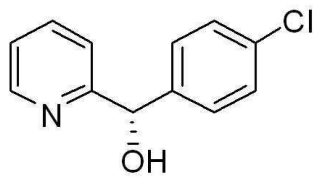
[0073] 본 발명은 중간체로서 아미노알콜-보론-바이놀 복합체 및 이를 이용한 광학활성 아미노알콜 유도체의 제조방법에 관한 것으로, 라세믹 아미노알콜을 붕소화합물과 (R) 또는 (S)-바이놀을 사용하여 광학분할함으로써 고 광학순도 및 고 수율의 광학활성 아미노알콜 유도체의 제조방법을 제공할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0074] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0075] <실시예 1. 광학활성 아미노알콜 유도체 제조 및 이의 물리화학적 특성 확인>

[0076] 1. 화합물 1: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

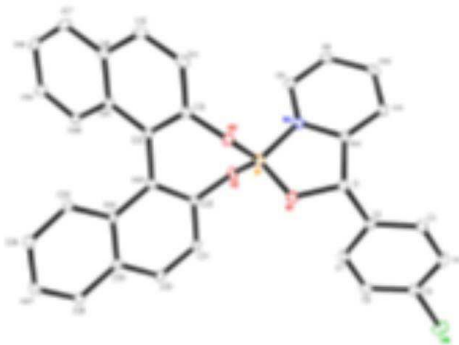


[0077] (단계 1) 아세트니트릴(6ml)에 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol)을 용해하고 B(OiPr)<sub>3</sub>(188mg, 1.0mmol)를 실온에서 더하였다. 상기 용액에 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol)을 첨가하고 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 아세트니트릴(1ml)로 세척한 다음 건조시켜 백색 고체의 아미노알콜-보론-바이놀 복합체(스피로보레이트 복합체, 200mg, 38.9% 수율)를 얻었으며, 이의 HRMS 결과는 다음과 같다.

[0079] HRMS (EI) calculated for C<sub>32</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 513.1303, found: 513.1303.

[0080] X-선 회절 분석은 다음 구조와 같은데, 구체적으로 (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올-보론-바이놀 복합체를 나타내며 이는 (R)-바이놀로부터 2개의 B-O 결합과 기질로부터 1개의 B-O 결합 및 B-N 배위결합을 갖는 것임을 알 수 있다.

[0081] [X-선 회절 분석 구조]



[0082] (단계 2) 스피로보레이트 복합체(200mg, 0.389mmol)를 에틸아세테이트(30ml)와 2N 염산(20ml) 사이에 분배하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 분리된 물층을 에틸아세테이트(10ml)로 세척하고 포화 탄산수소나트륨으로 pH를 7까지 조절한 다음 디클로로메탄(2×20ml)으로 추출하였다. 추출한 유기층을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 화합물 1(84mg, 0.38mmol, 98% ee)을 얻었고, 이의 물리화학적 데이터는 다음과 같다.

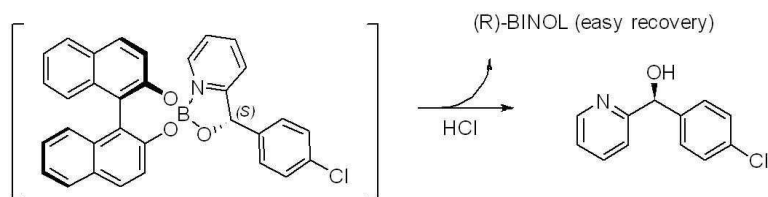
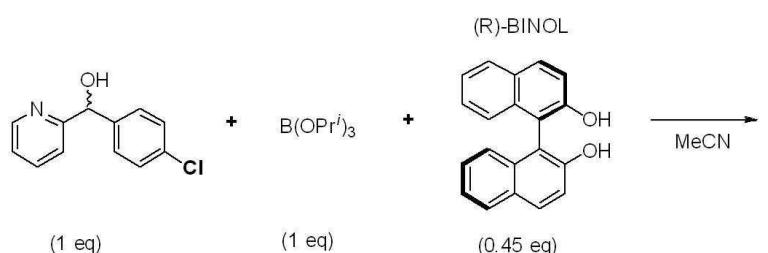
[0084] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 8.51 (m, 1H), 7.69 7.59 (m, 1H), 7.40 7.26 (m, 4H), 7.24 7.13 (m, 2H), 5.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.64 5.33 (m, 1H);

[0085]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.65, 160.63, 148.00, 141.79, 137.03, 133.56, 128.71, 128.41, 122.64, 121.23, 74.43;

[0086] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 1.0 ml/min, tR (minor isomer) = 21.4 min, tR (major isomer) = 27.6 min, 98% ee;

[0087]  $[\alpha]_D = +90.5$  (c 0.5, EtOH).

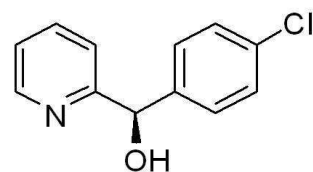
[0088] 즉, 본 발명에서는 1 당량의 라세믹-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올과 1 당량의 트라이소프로필 붕산을 녹인 용액에 0.45 당량의 (R)-바이놀을 가하면, 2-4시간 내에 백색 침전물이 형성되기 시작되며 72시간 내에 침전이 종료된다. 이 침전물은 매우 높은 결정화도를 유지하고 있어 대부분의 NMR 용매에는 녹지 않으며 양성자성 용매나 극성용매에서는 분해되는 경향이 있다. 그러나, 이 침전물은 질량분석기(Mass Spectroscopy)로 분자이온(molecular ion)을 검출할 수 있다. 또한, X-선 결정구조로 이 침전물은 (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올로 이루어진 4-배위붕소복합체로 확인되어, 상기 4-배위붕소복합체를 통상의 방법으로 가수분해함으로써 고광학순도의 화합물 1((S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올)을 얻을 수 있었다.



precipitate

[0089]

[0090] 2. 화합물 2: (R)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

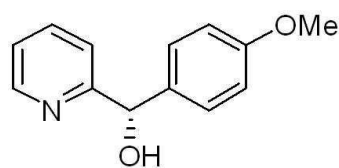


[0091]

[0092] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 1당량의 0.45당량의 (S)-바이놀을 사용하여, 화합물 2를 40%의 수율과 97% ee로 얻었다.

[0093]  $[\alpha]_D = -90.1$  (c 0.21, EtOH).

[0094] 3. 화합물 3: (S)-(4-메톡시페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0095]

[0096] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신

라세믹 (4-메톡시페닐)(피리딘-2-일)메탄올(215mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 3(80mg, 0.37mmol, 95% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 3에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0097] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>4</sub>O [M]<sup>+</sup>: 507.1798, found: 507.1801;

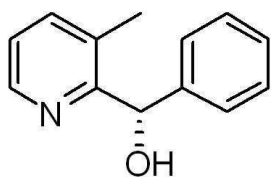
[0098] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58 8.53 (m, 1H), 7.66 7.59 (m, 1H), 7.33 7.27 (m, 2H), 7.23 7.15 (m, 2H), 6.92 6.85 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.80 (s, 3H);

[0099] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161.32, 159.25, 147.81, 136.84, 135.50, 128.37, 122.35, 121.30, 113.98, 74.63, 55.27;

[0100] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 22.31 min, tR (major isomer) = 25.80 min, 95% ee;

[0101] [α]<sub>D</sub> = + 21.6 (c 0.5, EtOH).

[0102] **4. 화합물 4: (S)-(3-메틸피리딘-2-일)(페닐)메탄올 제조**



[0103]

[0104] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (3-메틸피리딘-2-일)(페닐)메탄올(200mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 4(78mg, 0.39mmol, 81% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 4에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0105] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O [M]<sup>+</sup>: 493.1849, found: 493.1854;

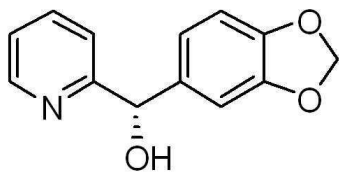
[0106] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.53 8.39 (m, 1H), 7.49 7.43 (m, 1H), 7.36 7.24 (m, 5H), 7.24 7.18 (m, 1H), 6.29 5.86 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.11 (s, 3H);

[0107] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 157.82, 144.88, 142.24, 138.55, 130.37, 128.47, 127.75, 127.67, 122.65, 72.48, 17.82;

[0108] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 1.0 ml/min, tR (major isomer) = 11.23 min, tR (minor isomer), 81% ee;

[0109] [α]<sub>D</sub> = - 24.6 (c 0.5, EtOH).

[0110] **5. 화합물 5: (S)-벤조[d][1,3]디옥솔-5-일(피리딘-2-일)메탄올 제조**



[0111]

[0112] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일(피리딘-2-일)메탄올(230mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 5(86mg, 0.37mmol, 96% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 5에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0113] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>5</sub>O [M]<sup>+</sup>: 523.1591, found: 523.1590;

[0114] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 8.54 (m, 1H), 7.67 7.60 (m, 1H), 7.24 7.15 (m, 2H), 6.92 6.87 (m, 1H), 6.84 6.76 (m, 2H), 5.95 5.91 (m, 2H), 5.68 (s, 1H);

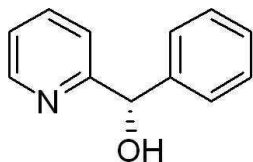


[0115]  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 160.96, 147.92, 147.80, 147.25, 137.34, 136.88, 122.44, 121.28, 120.76, 108.10, 107.43, 101.04, 74.76;

[0116] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm, 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 27.32 min, tR (major isomer) = 30.80 min, 96% ee;

[0117]  $[\alpha]_D = -3.8$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

[0118] **6. 화합물 6: (S)-페닐(피리딘-2-일)메탄올 제조**



[0119]

[0120] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 페닐(피리딘-2-일)메탄올(186mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 6(70mg, 0.38mmol, 62% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 6에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0121] HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 479.1693, found: 479.1693;

[0122]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.61 8.55 (m, 1H), 7.69 7.60 (m, 1H), 7.47 7.33 (m, 4H), 7.33 7.27 (m, 1H), 7.25 7.15 (m, 2H), 5.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H);

[0123]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 160.96, 160.94, 147.86, 143.26, 136.87, 128.60, 127.84, 127.09, 122.45, 121.37, 77.41, 77.09, 76.77, 75.03;

[0124] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 1.0 ml/min, tR (minor isomer) = 23.7 min, tR (major isomer) = 28.7 min, 62% ee;

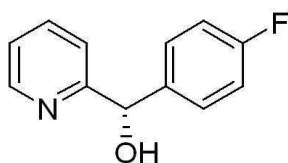
[0125]  $[\alpha]_D = +20.5$  (c 0.5, EtOH).

[0126] **6-1. 화합물 6: (S)-페닐(피리딘-2-일)메탄올 제조**

[0127] 상기 화합물 6 제조와 동일하게 진행하되 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 0.45당량의 (R)-3,3'-( $\text{CONEt}_2$ )<sub>2</sub>-바이놀을 사용하여 화합물 6을 35%의 수율과 98% ee로 얻었다.

[0128]  $[\alpha]_D = +28.9$  (c 0.5, EtOH).

[0129] **7. 화합물 7: (S)-(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조**



[0130]

[0131] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(204mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 7(76mg, 0.37 mmol, 73% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 7에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0132] HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 497.1599 found: 497.1599;

[0133]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.58 8.52 (m, 1H), 7.71 7.59 (m, 1H), 7.42 7.31 (m, 2H), 7.25 7.13 (m, 2H), 7.07 6.97 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.48 (s, 1H);

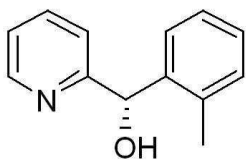
[0134]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 163.60, 161.16, 160.92, 160.89, 147.94, 139.12, 139.09, 136.97, 128.80,

128.72, 122.55, 121.24, 115.51, 115.29, 74.41;

[0135] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 1.0 ml/min, tR (minor isomer) = 13.0 min, tR (major isomer) = 15.36 min, 73% ee;

[0136]  $[\alpha]_D = +60.0$  (c 0.5, EtOH).

[0137] **8. 화합물 8: (S)-피리딘-2-일(o-톨일)메탄올 제조**



[0138]

[0139] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 피리딘-2-일(o-톨릴)메탄올(200 mg, 1.0 mmol)을 사용하여 화합물 8(82 mg, 0.38 mmol, 57% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 8에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0140] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 493.1849, found: 493.1847;

[0141] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDC13) 8.67 8.53 (m, 1H), 7.70 7.57 (m, 1H), 7.31 7.25 (m, 1H), 7.25 7.17 (m, 4H), 7.09 7.03 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.36 (s, 3H);

[0142] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDC13) 160.89, 147.75, 140.59, 136.81, 136.20, 130.78, 127.97, 127.77, 126.10, 122.27, 121.18, 77.26, 77.01, 76.75, 72.75, 19.41;

[0143] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 1.0 ml/min, tR (minor isomer) = 18.2 min, tR (major isomer) = 22.48 min, 57% ee;

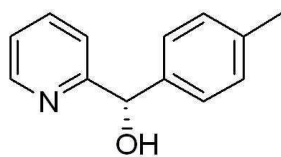
[0144]  $[\alpha]_D = +10.2$  (c 0.5, EtOH).

[0145] **8-1. 화합물 8: (S)-피리딘-2-일(o-톨일)메탄올 제조**

[0146] 상기 화합물 8 제조와 동일하게 진행하되 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 0.45당량의 (R)-3,3'-(CONEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-바이놀을 사용하여 화합물 8을 35%의 수율과 86% ee로 얻었다.

[0147]  $[\alpha]_D = +32.3$  (c 0.5, EtOH).

[0148] **9. 화합물 9: (S)-(4-메틸페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조**



[0149]

[0150] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (4-메틸페닐)(피리딘-2-일)메탄올(200 mg, 1.0 mmol)을 사용하여 화합물 9(80mg, 0.40mmol, 79% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 9에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0151] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 493.1849, found: 493.1851;

[0152] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDC13) 8.61 8.57 (m, 1H), 7.67 7.60 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.25 7.15 (m, 4H), 5.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H);

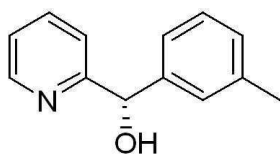
[0153] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDC13) 161.22, 147.83, 140.36, 137.51, 136.84, 129.27, 127.02, 122.36, 121.33, 74.88, 21.17;

[0154] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml

/min, tR (minor isomer) = 12.62 min, tR (major isomer) = 14.35 min, 79% ee;

[0155]  $[\alpha]_D = + 24.2$  (c 0.5, EtOH).

[0156] 10. 화합물 10: (S)-(3-메틸페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0157]

[0158] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (3-메틸페닐)(피리딘-2-일)메탄올(200mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 10(72mg, 0.36mmol, 89% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 10에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0159] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 493.1849, found: 493.1843;

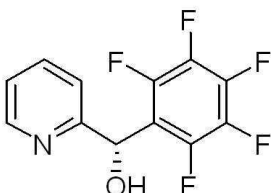
[0160] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.55 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 5H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H);

[0161] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161.22, 147.83, 143.15, 138.32, 136.84, 128.63, 128.53, 127.71, 124.23, 122.42, 121.43, 75.0, 21.54;

[0162] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 12.62 min, tR (major isomer) = 14.35 min, 89% ee;

[0163]  $[\alpha]_D = + 64.1$  (c 0.5, EtOH).

[0164] 11. 화합물 11: (S)-(퍼플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0165]

[0166] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (퍼플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(275mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 11(105mg, 0.38mmol, 91% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 11에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0167] HRMS (EI) calculated for C<sub>32</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>5</sub>N<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 569.1222, found: 569.1228;

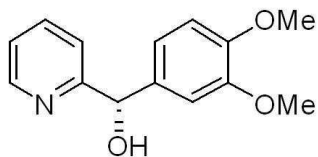
[0168] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.64-8.58 (m, 2H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.50 (s, 1H);

[0169] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 157.40, 147.98, 137.33, 123.18, 120.38, 77.35, 77.04, 76.72, 65.58;

[0170] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 16.86 min, tR (major isomer) = 19.28 min, 91% ee;

[0171]  $[\alpha]_D = - 10.8$  (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>).

[0172] 12. 화합물 12: (S)-(3,4-디메톡시페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0173]

[0174] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (3,4-디메톡시페닐)(피리딘-2-일)메탄올(245mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 12(92mg, 0.375mmol, 96% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 12에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0175] HRMS (EI) calculated for C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 539.1904, found: 539.1900;

[0176] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 8.54 (m, 1H), 7.67 7.60 (m, 1H), 7.24 7.14 (m, 2H), 6.96 6.91 (m, 1H), 6.91 6.88 (m, 1H), 6.87 6.81 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H);

[0177] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161.12, 149.20, 148.72, 147.79, 136.86, 135.84, 122.40, 121.28, 119.58, 110.93, 109.98, 74.82, 55.90, 55.83;

[0178] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, t<sub>R</sub> (major isomer) = 27.32 min, t<sub>R</sub> (minor isomer) = 28.2 min, 96% ee;

[0179] [α]<sub>D</sub> = - 23.2 (c 0.5, EtOH).

[0180] 13. 화합물 13: (S)-(2-메틸페닐)(피리미딘-2-일)메탄올 제조



[0181]

[0182] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (2-메틸페닐)(피리미딘-2-일)메탄올(200mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 13(72mg, 0.36mmol, 71% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 13에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0183] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 494.1802, found: 494.1810;

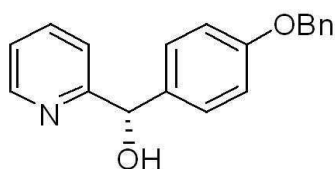
[0184] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.25 7.14 (m, 5H), 6.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H);

[0185] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.23, 156.90, 140.21, 136.46, 130.69, 127.81, 127.22, 126.00, 119.42, 72.89, 19.59;

[0186] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, t<sub>R</sub> (minor isomer) = 18.18 min, t<sub>R</sub> (major isomer) = 22.48 min, 71% ee;

[0187] [α]<sub>D</sub> = + 32.4 (c 0.5, EtOH).

[0188] 14. 화합물 14: (S)-(4-(벤질옥시)페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0189]

[0190] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (4-(벤질옥시)페닐)(피리딘-2-일)메탄올(292mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 14(118mg, 0.40mmol, 96% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 14에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0191] HRMS (EI) calculated for C<sub>39</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 585.2111, found: 585.2103;

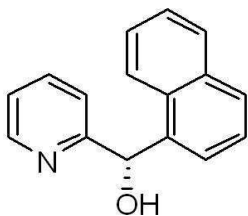
[0192] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.63 8.58 (m, 1H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 16.9, 8.7 Hz, 2H), 7.62 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.24 7.15 (m, 3H), 7.15 7.11 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.93 (s, 3H);

[0193] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160.85, 157.70, 147.70, 138.22, 136.82, 134.17, 129.43, 128.74, 128.61, 127.32, 125.97, 125.32, 122.36, 121.42, 118.88, 105.63, 75.03, 55.23;

[0194] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 mL/min, t<sub>R</sub> (minor isomer) = 26.34 min, t<sub>R</sub> (major isomer) = 28.37 min, 96% ee;

[0195] [α]<sub>D</sub> = - 3.6 (c 0.5, EtOH).

[0196] **15. 화합물 15: (S)-(나프탈렌-1-일)(피리딘-2-일)메탄올 제조**



[0197]

[0198] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 나프탈렌-1-일(피리딘-2-일)메탄올(236mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 15(90mg, 0.38mmol, 87% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 15에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0199] HRMS (EI) calculated for C<sub>36</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 529.1849, found: 529.1857;

[0200] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.71 8.66 (m, 1H), 8.17 8.10 (m, 1H), 7.93 7.87 (m, 1H), 7.87 7.82 (m, 1H), 7.61 7.55 (m, 1H), 7.55 7.51 (m, 1H), 7.51 7.43 (m, 4H), 7.27 7.21 (m, 1H), 7.11 7.05 (m, 1H), 6.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H);

[0201] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161.16, 147.94, 138.22, 136.94, 134.24, 131.29, 128.80, 128.78, 126.20, 126.17, 125.63, 125.38, 124.47, 122.47, 121.44, 73.62;

[0202] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 mL/min, t<sub>R</sub> (major isomer) = 21.32 min, t<sub>R</sub> (minor isomer) = 26.02 min, 87% ee;

[0203] [α]<sub>D</sub> = + 64.3 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>).

[0204] **16. 화합물 16: (S)-(6-메톡시나프탈렌-2-일)(피리딘-2-일)메탄올 제조**



[0205]

[0206] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (6-메톡시나프탈렌-2-일)(피리딘-2-일)메탄올(265mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 16(100mg, 0.376mmol, 90% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 16에 대한 물리화학

적 특성은 다음과 같다.

[0207] HRMS (EI) calculated for C<sub>37</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 559.1955, found: 559.1961;

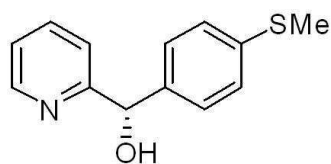
[0208] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.65 8.60 (m, 1H), 7.86 7.79 (m, 1H), 7.79 7.67 (m, 2H), 7.67 7.60 (m, 1H), 7.44 7.38 (m, 1H), 7.26 7.21 (m, 1H), 7.21 7.15 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H);

[0209] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160.85, 157.70, 147.70, 138.22, 136.82, 134.17, 129.43, 128.74, 128.61, 127.32, 125.97, 125.32, 122.36, 121.42, 118.88, 105.63, 75.03, 55.23;

[0210] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 31.41 min, tR (major isomer) = 36.36 min, 90% ee;

[0211] [α]<sub>D</sub> = - 121.2 (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

[0212] 17. 화합물 17: (S)-(4-(메틸티오)페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0213]

[0214] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (4-(메틸티오)페닐)(피리딘-2-일)메탄올(232mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 17(86mg, 0.37mmol, 78% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 17에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0215] HRMS (EI) calculated for C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 525.1570, found: 525.1578;

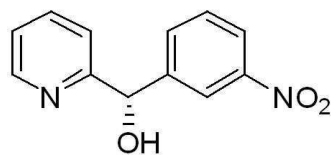
[0216] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 8.54 (m, 1H), 7.67 7.60 (m, 1H), 7.34 7.28 (m, 2H), 7.26 7.18 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.47 (s, 3H);

[0217] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160.81, 147.88, 140.19, 138.03, 136.89, 127.60, 126.77, 122.49, 121.31, 74.60, 15.87;

[0218] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 22.7 min, tR (major isomer) = 26.08 min, 78% ee;

[0219] [α]<sub>D</sub> = - 15.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

[0220] 18. 화합물 18: (S)-(3-니트로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0221]

[0222] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (3-니트로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(230mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 18(81.2mg, 0.35mmol, 82% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 18에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0223] HRMS (EI) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 524.1544, found: 524.1551;

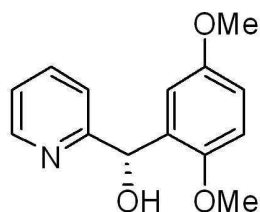
[0224] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.55 8.48 (m, 1H), 8.31 8.24 (m, 1H), 8.14 8.05 (m, 1H), 7.82 7.72 (m, 1H), 7.72 7.62 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 7.18 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.72 (s, 1H);

[0225] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDC13) 159.87, 148.35, 148.28, 145.43, 137.39, 133.05, 129.51, 123.06, 122.70, 121.79, 121.23, 74.23;

[0226] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 90:10, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 17.36 min, tR (major isomer) = 20.72 min, 82% ee;

[0227] [α]<sub>D</sub> = - 21.6 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>).

[0228] 19. 화합물 19: (S)-(2,5-디메톡시페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조



[0229]

[0230] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 (2,5-디메톡시페닐)(피리딘-2-일)메탄올(245mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 19(95mg, 0.389mmol, 63% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 19에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0231] HRMS (EI) calcd for C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 539.1904, found: 539.1551;

[0232] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13) 8.59 8.48 (m, 1H), 7.64 7.56 (m, 1H), 7.34 7.28 (m, 1H), 7.20 7.12 (m, 1H), 6.98 6.91 (m, 1H), 6.89 6.82 (m, 1H), 6.82 6.74 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H);

[0233] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDC13) 161.05, 153.92, 150.88, 147.71, 136.74, 132.86, 122.27, 121.28, 113.52, 113.32, 112.07, 69.01, 56.18, 55.66;

[0234] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.8 ml/min, tR (minor isomer) = 26.6 min, tR (major isomer) = 29.3 min, 63% ee;

[0235] [α]<sub>D</sub> = - 83.0 (c 0.5, EtOH).

[0236] 20. 화합물 20: (1S)-1-페닐-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올 제조



[0237]

[0238] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 1-페닐-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올(200mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 20(72mg, 0.36mmol, 99% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 20에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0239] HRMS (EI) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 493.1849, found: 493.1849;

[0240] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13) 8.58 8.52 (m, 1H), 7.71 7.61 (m, 1H), 7.59 7.50 (m, 2H), 7.43 7.30 (m, 3H), 7.31 7.24 (m, 1H), 7.28 7.13 (m, 2H), 5.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.98 (s, 2H);

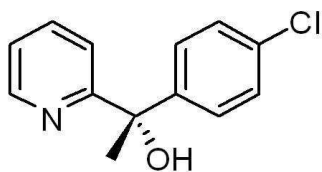
[0241] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDC13) 164.83, 147.44, 147.22, 137.03, 128.25, 127.01, 125.95, 122.08, 120.34, 77.50, 77.18, 76.86, 75.15, 29.31;

[0242] HPLC: Chiralpack AD-H column, hexanes: isopropanol = 95:5, UV detection at 220 nm; Flow rate 0.5 ml

/min) tR (minor isomer) = 19.2 min, tR (major isomer) = 20.6 min, 99% ee;

[0243]  $[\alpha]_D = + 21.6$  (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

[0244] **21. 화합물 21: (S)-1-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올 제조**



[0245]

[0246] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 1-(4-클로로페닐)-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올(234mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 21(95mg, 0.36mmol, 57% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 21에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0247] HRMS (EI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>23</sub>BClN<sub>3</sub>O [M]<sup>+</sup>: 527.1460, found: 527.1457;

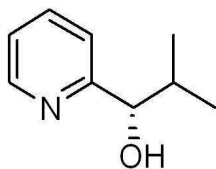
[0248] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.57 8.51 (m, 1H), 7.75 7.63 (m, 1H), 7.51 7.41 (m, 2H), 7.36 7.26 (m, 3H), 7.25 7.17 (m, 1H), 5.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H);

[0249] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164.27, 147.55, 145.82, 137.15, 132.86, 128.32, 127.46, 122.26, 120.16, 77.43, 77.11, 76.79, 74.81, 29.22;

[0250] The ee was determined by HPLC with CHIRAL AD C18 Column (5 m, 4.6 150 mm) (Hexanes:IPA = 95:5, = 220 nm, 0.5 ml/min) tR (minor isomer) = 19.2 min, tR (major isomer) = 20.6 min, 57% ee;

[0251]  $[\alpha]_D = + 12.4$  (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

[0252] **22. 화합물 22: (S)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로판-1-올 제조**



[0253]

[0254] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로판-1-올(152mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 22(57mg, 0.376mmol, 71% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 22에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0255] HRMS (EI) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O [M]<sup>+</sup>:445.1849, found: 445.1854;

[0256] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.76 8.28 (m, 1H), 7.87 7.47 (m, 1H), 7.47 7.03 (m, 2H), 4.84 4.24 (m, 2H), 2.14 1.81 (m, 1H), 1.14 0.84 (m, 3H), 0.84 0.54 (m, 3H);

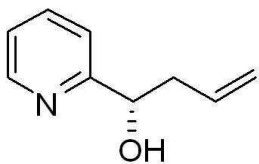
[0257] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161.56, 147.97, 122.15, 121.03, 77.40, 35.04, 19.40, 16.20;

[0258] HPLC: after acylation, CHIRAL OJ column, Hexanes:IPA = 97:03, Uv detection at 254 nm, Flow rate 0.3 ml/min, tR (minor isomer) = 22.02 min, tR (major isomer) = 25.35 min, 71% ee;

[0259]  $[\alpha]_D = + 28.6$  (c 0.5, EtOH).



[0260] 23. 화합물 23: (S)-1-(피리딘-2-일)뷰트-3-엔-1-올 제조



[0261]

[0262] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 1-(피리딘-2-일)뷰트-3-엔-1-올(150mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 23(57mg, 0.382mmol, 68% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 23에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0263]

HRMS (EI) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 443.1693, found: 443.1691;

[0264]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13) 8.38 8.31 (m, 2H), 7.58 7.48 (m, 2H), 7.26 7.22 (m, 1H), 7.06 6.98 (m, 2H), 5.78 5.63 (m, 2H), 5.00 4.92 (m, 1H), 4.96 4.89 (m, 3H), 4.85 4.73 (m, 2H), 4.73 4.66 (m, 2H), 2.56 2.45 (m, 2H), 2.43 2.32 (m, 2H);

[0265]

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDC13) 162.26, 162.22, 148.11, 136.64, 134.27, 122.18, 120.43, 117.61, 117.59, 117.57, 72.73, 42.61, 42.58;

[0266]

HPLC: after acylation, with CHIRAL OD, Hexanes:IPA = 90:10, UV detection at 254 nm, Flow rate 0.5 ml/min, tR (major isomer) = 9.92 min, tR (major isomer) = 13.02 min, 68% ee;

[0267]

[α]<sub>D</sub> = - 14.8 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

[0268] 23-1. 화합물 23: (S)-1-(피리딘-2-일)뷰트-3-엔-1-올 제조

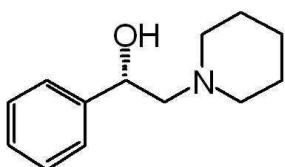
[0269]

상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 0.45당량의 (R)-3,3'-(CONEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-바이놀(218mg)을 사용하여 화합물 23을 39%의 수율과 86% ee로 얻었다.

[0270]

[α]<sub>D</sub> = - 18.9 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

[0271] 24. 화합물 24: (S)-1-페닐-2-(피페리딘-1-일)에탄-1-올 제조



[0272]

[0273] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 1-페닐-2-(피페리딘-1-일)에탄-1-올(205mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 24(76.5mg, 0.37mmol, 77% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 24에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0274]

HRMS (EI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>BN<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 499.2319, found: 499.2323;

[0275]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDC13) 7.43 7.15 (m, 5H), 4.78 4.65 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.75 2.71 (m, 1H), 2.55 2.48 (m, 1H), 2.47 2.38 (m, 3H), 1.75 1.57 (m, 4H), 1.53 1.47 (m, 2H), 1.30 1.27 (m, 1H), 0.98 0.83 (m, 1H);

[0276]

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDC13) 142.45, 128.32, 127.39, 125.87, 68.67, 66.93, 54.47, 26.12, 24.27;

[0277]

HPLC: CHIRAL OD column, Hexanes:IPA:DEA = 95:05:0.5, UV detection at 254 nm, Flow rate 1.0 ml/min, tR (minor isomer) = 11.66 min, tR (major isomer) = 15.47 min, 77% ee;

[0278]

[α]<sub>D</sub> = + 30.4 (c 1.25, EtOH).

[0279] 25. 화합물 25: (S)-2-모르폴리노-1-페닐에탄-1-올 제조



[0280]

[0281] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 2-모르폴리노-1-페닐에탄-1-올(207.5mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 25(85mg, 0.38mmol, 91% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 25에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0282] HRMS (EI) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 501.2111, found: 501.2117;

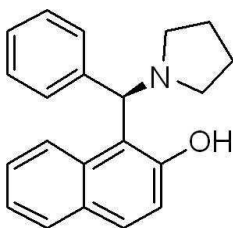
[0283] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDC13) 7.43 7.34 (m, 4H), 7.34 7.27 (m, 1H), 4.82 4.75 (m, 1H), 3.84 3.72 (m, 4H), 2.81 2.73 (m, 2H), 2.60 2.54 (m, 1H), 2.54 2.45 (m, 3H);

[0284] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDC13) 141.88, 128.41, 127.61, 125.86, 68.60, 68.17, 67.05, 66.71;

[0285] HPLC : CHIRAL OD C18 Column (5 m, 4.6 150 mm) (Hexanes:IPA:DEA = 95:05:0.5, λ = 254 nm, 1.0 ml/min) tR (major isomer) = 21.81 min, tR (major isomer) = 29.29 min, 91% ee;

[0286] [α]<sub>D</sub> = + 45.3 (c 0.9, EtOH).

[0287] 26. 화합물 26: (R)-1-(페닐(피롤리딘-1-일)메틸)나프탈렌-2-올 제조



[0288]

[0289] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 1-(페닐(피롤리딘-1-일)메틸)나프탈렌-2-올(303.5mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 26(96mg, 0.31mmol, 78% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 26에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0290] HRMS (EI) calculated for C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>BN<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 597.2475, found: 597.2451;

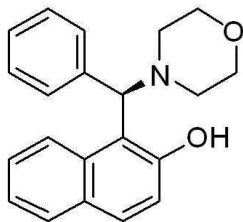
[0291] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77-7.53 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.31-7.11 (m, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.56-2.91 (br s, 1H), 2.91-2.05 (m, 3H), 1.98-1.61 (m, 4H);

[0292] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDC13) δ 155.9, 141.3, 132, 129.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 126.5, 122.4, 121.2, 119.9, 116.6, 70.8, 53.5, 23;

[0293] HPLC: CHIRAL OD column, hexanes:IPA = 90:10, UV detection at 254 nm, Flow rate 1.0 ml/min, tR (major isomer) = 5.26 min, tR (minor isomer) = 5.85 min, 78% ee;

[0294] [α]<sub>D</sub> = - 69.8 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

[0295] 27. 화합물 27: (R)-1-(모르폴리노(페닐)메틸)나프탈렌-2-올 제조



[0296]

[0297] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 1-(모르폴리노(페닐)메틸)나프탈렌-2-올(320mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 27(100mg, 0.31mmol, 99% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 27에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0298] HRMS (EI) calculated for C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 613.2424, found: 597.2451;

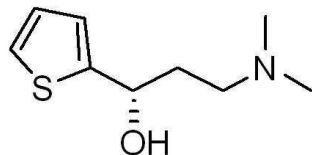
[0299] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 7.68 (m, 2H), 7.64 7.57 (m, 2H), 7.46 7.37 (m, 1H), 7.36 7.21 (m, 5H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.08 3.77 (m, 3H), 3.77 3.48 (m, 1H), 3.38 2.98 (m, 1H), 2.61 2.40 (m, 3H);

[0300] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 154.79, 138.68, 132.38, 129.81, 128.95, 128.85, 128.24, 126.59, 122.65, 121.06, 119.82, 115.14, 77.36, 77.04, 76.73, 72.06, 66.93;

[0301] HPLC: CHIRAL OD-H Column, Hexanes:IPA = 90:10, UV wavelength at 254 nm, Flow rate = 1.0 ml/min, tR (major isomer) = 9.48 min, tR (minor isomer) = 10.82 min, 99% ee;

[0302] [α]<sub>D</sub> = - 102.4 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>).

[0303] 28. 화합물 28: (S)-3-(디메틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-올 제조



[0304]

[0305] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 3-(디메틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-올(186mg, 1.0mmol)을 사용하며 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 (R)-3,3'-(CONEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-바이놀(218mg, 0.45mmol)을 사용하여 화합물 28(65mg, 0.35mmol, 62% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 28에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0306] HRMS (EI) calculated for C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [M]<sup>+</sup>: 677.3095, found: 677.3097;

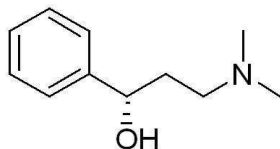
[0307] <sup>1</sup>H NMR (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98-6.80 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 4.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.00-1.88 (m, 2H);

[0308] <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.80, 126.45, 123.85, 122.56, 67.46, 56.02, 45.24, 36.94;

[0309] HPLC: Chiralcel AD-H column, hexane: isopropanol: diethylamine = 97: 2: 0.1, Flow rate = 0.5 ml/min, UV detection at 254 nm; tR (major isomer) = 25.65 min, tR (minor isomer) = 27.94 min, 62% ee;

[0310] [α]<sub>D</sub> = - 4.6 (c 0.5, MeOH).

[0311] 29. 화합물 29: (S)-3-(디메틸아미노)-1-페닐프로판-1-올 제조



[0312]

[0313] 상기 화합물 28 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 3-(디메틸아미노)-1-페닐프로판-1-올(180mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 29(60mg, 0.33mmol, 81% ee)를 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 29에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0314] HRMS (EI) calculated for C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 671.3531, found: 671.3537;

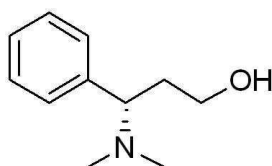
[0315] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC1<sub>3</sub>) 7.39 (m, 4H), 7.24 (t, 1H, J=7.08Hz), 5.26 (s, 1H), 4.94 (q, J=4.12Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.84 (m, 2H);

[0316] <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDC1<sub>3</sub>) 145.13, 128.12, 126.72, 125.51, 75.50, 58.30, 45.24, 34.57;

[0317] HPLC: Chiralcel AD-H column, hexane: isopropanol: diethylamine = 95: 5: 0.2, UV detection at 254 nm, Flow rate 0.5 ml/min, t<sub>R</sub> (major isomer)= 13.33 min, t<sub>R</sub> (minor isomer)= 18.47 min, 81% ee;

[0318] [α]<sub>D</sub> = - 25.6 (c 0.5, MeOH).

[0319] 30. 화합물 30: (S)-3-(디메틸아미노)-3-페닐프로판-1-올 제조



[0320]

[0321] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 라세믹 (4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 3-(디메틸아미노)-3-페닐프로판-1-올(180mg, 1.0mmol)을 사용하여 화합물 30(58mg, 0.32mmol, 95% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 30에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0322] HRMS (EI) calculated for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 473.2162, found: 473.2157;

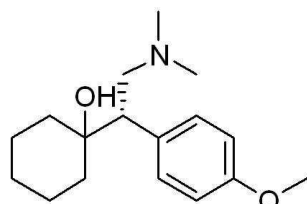
[0323] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC1<sub>3</sub>) 7.32 (m, 5H), 5.14 (brs, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.74 (m, 1H);

[0324] <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDC1<sub>3</sub>) 136.1, 129.3, 128.2, 127.9, 127.0, 71.0, 63.3, 41.7, 32.2;

[0325] HPLC: Chiralcel OJ column, hexane: isopropanol: diethylamine = 90: 10: 0.1, UV detection at 254 nm, Flow rate 1.0 ml/min, t<sub>R</sub> (major isomer)= 12.10 min, t<sub>R</sub> (minor isomer)= 19.71 min, 94% ee;

[0326] [α]<sub>D</sub> = + 38.5 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

[0327] 31. 화합물 31: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸)사이클로헥산을 제조



[0328]

[0329] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 아세토니트릴(6ml) 대신 이소프로판올(6ml)을 사용하며, 라세믹 (4-클

로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올(219.7mg, 1.0mmol) 대신 라세믹 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸)사이클로헥산올(277.4mg, 1.0mmol), (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 (R)-3,3'-(CONEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-바이놀(218mg, 0.45mmol)을 사용하여 화합물 31(86mg, 0.31mmol, 71% ee)을 얻었고, 아미노알콜-보론-바이놀 복합체에 대한 HRMS 결과 및 화합물 31에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[0330] HRMS (EI) calculated for C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 769.4262, found: 769.4260;

[0331] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 7H), 1.65 (pt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 3H), 1.57 - 1.44 (m, 3H), 1.35 (dt, *J* = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 1.25 (td, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 1H), 1.02 - 0.83 (m, 2H) ppm;

[0332] HPLC: Chiral AD-H, 3% IPA in Hexanes, 0.1 % TEA, 0.4 ml, 274 nm t<sub>R</sub> = 13.97 t<sub>S</sub> = 16.13 (Major), 71% ee;

[0333] [α]<sub>D</sub> = + 28.4 (c 1.05, EtOH).

[0334] <비교예 1. 비교대상 광학활성 아미노알콜 유도체 제조>

[0335] 1. 비교 화합물 1: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

[0336] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 B(OiPr)<sub>3</sub>(188mg, 1.0mmol) 및 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 1당량의 B(OH)<sub>3</sub>와 1당량의 (R)-바이놀을 사용하여 비교 화합물 1을 64%의 수율과 28% ee로 얻었다.

[0337] 2. 비교 화합물 2: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

[0338] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 1당량의 (R)-바이놀을 사용하여 비교 화합물 2를 52%의 수율과 38% ee로 얻었다.

[0339] 3. 비교 화합물 3: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

[0340] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 B(OiPr)<sub>3</sub>(188mg, 1.0mmol) 및 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 1당량의 B(OH)<sub>3</sub>와 0.5당량의 (R)-바이놀을 사용하여 비교 화합물 3을 42%의 수율과 62% ee로 얻었다.

[0341] 4. 비교 화합물 4: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

[0342] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 B(OiPr)<sub>3</sub>(188mg, 1.0mmol) 및 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 1당량의 B(OMe)<sub>3</sub>와 0.5당량의 (R)-바이놀을 사용하여 비교 화합물 4를 38%의 수율과 65% ee로 얻었다.

[0343] 5. 비교 화합물 5: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

[0344] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 B(OiPr)<sub>3</sub>(188mg, 1.0mmol) 및 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 1당량의 B(OEt)<sub>3</sub>와 0.5당량의 (R)-바이놀을 사용하여 비교 화합물 5를 45%의 수율과 73% ee로 얻었다.

[0345] 6. 비교 화합물 6: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

[0346] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 B(OiPr)<sub>3</sub>(188mg, 1.0mmol) 및 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 1당량의 B(OPh)<sub>3</sub>와 0.5당량의 (R)-바이놀을 사용하여 비교 화합물 6을 39%의 수율과 67% ee로 얻었다.

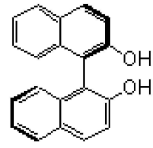
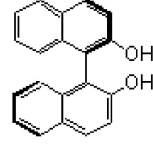
[0347] 7. 비교 화합물 7: (S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메탄올 제조

[0348] 상기 화합물 1 제조와 동일하게 진행하되 (R)-바이놀(128mg, 0.45mmol) 대신 0.5당량의 (R)-3,3'-Br<sub>2</sub>-바이놀을 사용하여 비교 화합물 7을 40%의 수율과 60% ee로 얻었다.

[0349] <실험예 1. 광학순도 확인>

[0350] 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 제조된 화합물 1에 대한 아미노알콜 유도체의 광학순도를 비교하면 하기 표 1과 같다.

표 1

조건	반응 조건		광학순도(% ee)
	붕소화합물	(R)또는 (S)-바이놀	
실시예 1 -화합물 1	1 eq, B(OPr <sup>i</sup> ) <sub>3</sub>	0.45 eq, 	98
비교예 1 -비교화합물 1	1 eq, B(OH) <sub>3</sub>	1 eq, 	28
비교예 1 -비교화합물 2	1 eq, B(OPr <sup>i</sup> ) <sub>3</sub>	1 eq, 	38
비교예 1 -비교화합물 3	1 eq, B(OH) <sub>3</sub>	0.5 eq, 	62
비교예 1 -비교화합물 4	1 eq, B(OMe) <sub>3</sub>	0.5 eq, 	65
비교예 1 -비교화합물 5	1 eq, B(OEt) <sub>3</sub>	0.5 eq, 	73
비교예 1 -비교화합물 6	1 eq, B(OPh) <sub>3</sub>	0.5 eq, 	67
비교예 1 -비교화합물 7	1 eq, B(OMe) <sub>3</sub>	1 eq, 	60

[0352] 상기 표 1에서 확인되는 바와 같이 본 발명 실시예 1의 조건으로 제조한 화합물 1은 비교예 1의 조건으로 제조한 비교화합물 1 내지 7의 경우와는 다르게 광학순도가 현저하게 우수함을 알 수 있었다.

[0353] 따라서, 광학활성을 갖는 아미노알콜을 제조함에 있어 본 발명과 같이 라세믹 화합물에 붕소화합물과 (R) 또는 (S)-바이놀을 특정 당량으로 조절하여 반응하면 고 광학순도의 아미노알콜 유도체를 획득할 수 있는 방법임을 알 수 있었다.