



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년03월05일
 (11) 등록번호 10-1954281
 (24) 등록일자 2019년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 211/42 (2006.01) *A61K 31/4462* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 211/42 (2013.01)
A61K 31/4462 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-0113113
 (22) 출원일자 2017년09월05일
 심사청구일자 2017년09월05일
 (56) 선행기술조사문헌
 W02004064730 A1

(73) 특허권자
 한국의국어대학교 연구산학협력단
 경기도 용인시 처인구 모현면 외대로 81
 (72) 발명자
 하현준
 서울특별시 강남구 영동대로128길 5, 101동 403호
 최지은
 경기도 광주시 순암로36번길 88, 104동 1701호
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 오국진

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 또는 이의 유도체의 입체선택적 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-3-토실피페리딘 또는 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3S)-3-토실피페리딘을 사용하여 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 또는 이의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

윤두하

경기도 성남시 분당구 정자일로 72, 309동 1202호

지미경

경기도 안양시 만안구 병목안로 220, 102동 202호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2012M3A7B4049645

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업

연구과제명 신유기소재 개발을 위한 비대칭 합성연구

기 여 율 1/1

주관기관 한국외국어대학교

연구기간 2012.09.20 ~ 2021.09.19

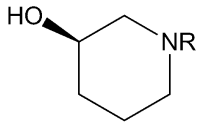
명세서

청구범위

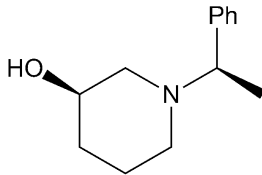
청구항 1

화학식 3a의 화합물을 금속 알콕사이드로 가수분해하여 화학식 2a의 화합물을 제조하는 단계; 및
 상기 화학식 2a의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시키거나 혹은 (ii) 디-tert-부틸 디카보네이트의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계
 를 포함하는 화학식 1a의 화합물의 제조방법:

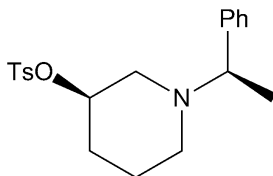
<화학식 1a>



<화학식 2a>



<화학식 3a>

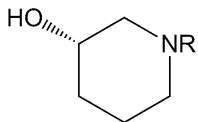


식 중, TsO는 토실옥시이고, Ph는 페닐이고, R은 수소 또는 tert-부톡시이다.

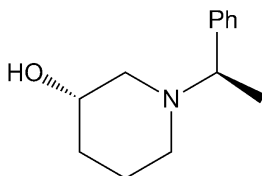
청구항 2

화학식 3b의 화합물을 금속 알콕사이드로 가수분해하여 화학식 2b의 화합물을 제조하는 단계; 및
 상기 화학식 2b의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시키거나 혹은 (ii) 디-tert-부틸 디카보네이트의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시켜 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계
 를 포함하는 화학식 1b의 화합물의 제조방법:

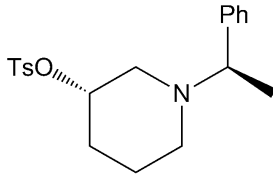
<화학식 1b>



<화학식 2b>



<화학식 3b>



식 중, TsO는 토실옥시이고, Ph는 페닐이고, R은 수소 또는 tert-부톡시이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 또는 이의 유도체의 선택적 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘, 즉 (3R)-하이드록시피페리딘 및 (3S)-하이드록시피페리딘은 메펜졸레이트(Mepenzolate), 이브루티니브(Ibrutinib) 등의 의약품 합성에 있어서 중요한 중간체로서 사용된다. 입체화학에 따라 의약품의 약리활성이 상이할 수 있다는 것은 당업계에 널리 알려져 있으며, 예를 들어, (3R)-메펜졸레이트는 (3S)-메펜졸레이트에 비하여 기관지 확장 활성이 현저히 높다고 알려져 있다. 따라서, 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 또는 이의 유도체를 입체선택적으로 제조하는 것은 매우 중요하다.

[0003] 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘을 제조하는 방법으로서, 입체선택적 합성법(asymmetric synthesis), 효소를 이용한 입체선택적 합성법(enzymatic asymmetric reduction), 화학적 광학분할법(chemical resolution method) 등이 알려져 있다(Tetrahedron 2007, 63, 331-336, Process Biochemistry 2016, 51, 881-885, W02004/064730, W02004/072086, W02015/131299 등). 그러나, 이들 종래의 제조방법은 3-하이드록시피페리딘의 낮은 수용해도로 인하여 정제하기가 곤란하고 또한 산업적 규모의 대량생산이 곤란하고, 키랄 불순물(chiral impurities)가 존재하는 문제점이 있다.

[0004] 한편, 본 발명자들은 1-아조니바이사이클로[3.1.0]헥산 토실레이트(1-azonibicyclo[3.1.0]hexane tosylate)의 친핵성 기하 및 입체선택적(regio- and stereoselective) 개환(ring opening)을 개시한 바 있다(M. K. Ji et al., Chem. Asian J. 2014, 9, 1060-1067). 상기 문헌은 (2S)-2-(3-히드록시프로필)-1-[(1R)-(1-페닐에틸)]아지리딘으로부터 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-1-아조니바이사이클로[3.1.0]헥산 토실레이트를 제조하는 방법을 개시하고 있으며, 상기 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-1-아조니바이사이클로[3.1.0]헥산 토실레이트는 적용된 친핵체(nucleophile)의 특성에 따라, 기하 및 입체선택적 개환을 통하여, 피페리딘 혹은 피롤리딘 유도체로 전환되는 것을 개시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명자들은 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘의 새로운 제조방법을 개발하기 위하여 다양한 연구를 수행하였다. 놀랍게도, 본 발명의 선행 논문에서 중간물질로서 합성한 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-3-토실피페리딘에 대하여 토실옥시 그룹을 가수분해하여 히드록시 그룹을 형성할 경우, 히드록시 그룹의 키랄활성(chirality)이 그대로 유지된다는 것을 발견하였으며, 연속하여 수소화 반응을 수행할 경우, 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 및 이의 유도체를 높은 수율 및 순도로 간단하게 제조할 수 있다는 것을 발견하였다.

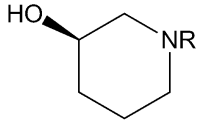
[0006] 따라서, 본 발명은 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-3-토실피페리딘 또는 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3S)-3-토실피페리딘을 사용하여 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 또는 이의 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 일 태양에 따라, 화학식 3a의 화합물을 금속 알콕사이드로 가수분해하여 화학식 2a의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 2a의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시키거나 혹은 (ii) 아미노-

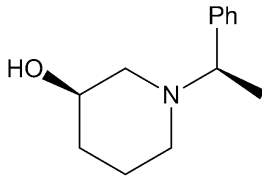
보호기 형성제의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1a의 화합물의 제조방법이 제공된다:

[0008] <화학식 1a>



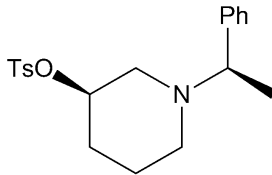
[0009]

[0010] <화학식 2a>



[0011]

[0012] <화학식 3a>

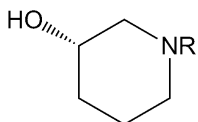


[0013]

[0014] 식 중, TsO는 토실옥시이고, Ph는 페닐이고, R은 수소 또는 아미노-보호기이다.

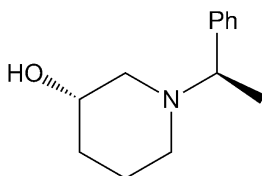
[0015] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 3b의 화합물을 금속 알콕사이드로 가수분해하여 화학식 2b의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 2b의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시키거나 혹은 (ii) 아미노-보호기 형성제의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시켜 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1b의 화합물의 제조방법이 제공된다:

[0016] <화학식 1b>



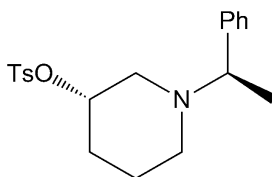
[0017]

[0018] <화학식 2b>



[0019]

[0020] <화학식 3b>



[0021]

[0022] 식 중, TsO는 토실옥시이고, Ph는 페닐이고, R은 수소 또는 아미노-보호기이다.

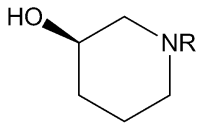
발명의 효과

[0023] 본 발명은 새로운 합성경로를 경유하여 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 또는 이의 유도체를 입체선택적으로 제조할 수 있는 방법을 제공한다. 특히, 화학식 3a의 화합물 또는 화학식 3b의 화합물을 금속 알콕사이드로 가수분해하여 히드록시 그룹을 형성할 경우, 히드록시 그룹의 키랄활성(chirality)이 그대로 유지된다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 상기 가수분해에 이어서 수소화 반응을 수행할 경우, 광학적으로 활성인 3-하이드록시피페리딘 및 이의 유도체를 높은 수율 및 순도로 간단하게 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 제조방법은 큰 규모의 반응에도 적용될 수 있으므로 간단하고 경제적인 반응의 수행이 가능하고, 산업적 규모의 대량생산에 적합하다. 따라서, 본 발명의 제조방법은 메펜졸레이트, 이브루티니브 등의 의약품의 입체선택적 합성에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

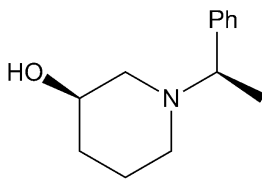
[0024] 본 발명은 화학식 3a의 화합물을 금속 알콕사이드로 가수분해하여 화학식 2a의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 2a의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시키거나 혹은 (ii) 아미노-보호기 형성체의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1a의 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0025] <화학식 1a>



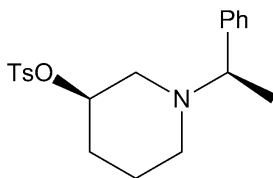
[0026]

[0027] <화학식 2a>



[0028]

[0029] <화학식 3a>

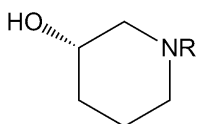


[0030]

[0031] 식 중, TsO는 토실옥시이고, Ph는 페닐이고, R은 수소 또는 아미노-보호기이다.

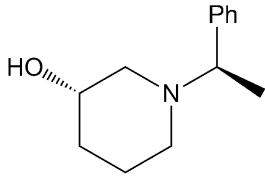
[0032] 본 발명은 또한 화학식 3b의 화합물을 금속 알콕사이드로 가수분해하여 화학식 2b의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 2b의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시키거나 혹은 (ii) 아미노-보호기 형성체의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시켜 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1b의 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0033] <화학식 1b>



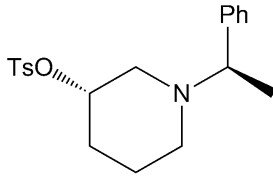
[0034]

[0035] <화학식 2b>



[0036]

[0037] <화학식 3b>

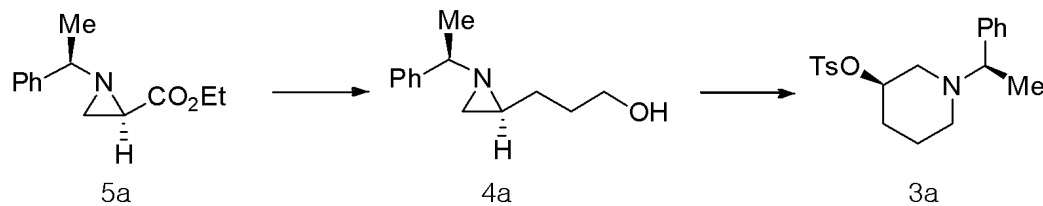


[0038]

[0039] 식 중, TsO는 토실옥시이고, Ph는 페닐이고, R은 수소 또는 아미노-보호기이다.

[0040] 본 발명의 제조방법에 있어서, 출발물질로 사용되는 상기 화학식 3a의 화합물 및 화학식 3b의 화합물은 본 발명자들의 선행문헌(M. K. Ji et al., Chem. Asian J. 2014, 9, 1060-1067)에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 3a의 화합물은 하기 반응식 1에서와 같이, 화학식 5a의 (2R)-아지리딘-2-카복실산 에스테르를 공지의 방법(예를 들어, Ji, M.-K. et al., Chem. Asian. J. 2014, 9, 1060-1067)으로 화학식 4a의 화합물로 전환한 다음, 상기 화학식 4a의 화합물을 p-톨루엔술포닐안하이드라이드와 염기(예를 들어, 아민, 트라이에틸아민 등) 존재하에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0041] <반응식 1>



[0042]

[0043] 상기 반응식 1에서 화학식 5a의 화합물인 (2R)-아지리딘-2-카복실산 에스테르 대신에 (2S)-아지리딘-2-카복실산 에스테르를 사용하여 동일한 방법으로 반응시키면 화학식 3b의 화합물을 제조할 수 있다.

[0044] 본 발명의 제조방법은 화학식 3a의 화합물 또는 화학식 3b의 화합물을 강한 염기, 즉 금속 알콕사이드로 가수분해하여 각각 대응하는 화학식 2a의 화합물 또는 화학식 2b의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다. 상기 금속 알콕사이드는 포타슘 tert-부톡사이드를 바람직하게 사용할 수 있다. 상기 가수분해 반응은 테트라히드로푸란, 다이에톡시에탄 등의 에테르류 등의 유기용매 중에서 수행될 수 있다. 생성된 화학식 2a의 화합물 또는 화학식 2b의 화합물은 중화, 디클로로메탄 등의 유기용매 및 염수를 사용한 세척, 유기층 분리, 건조 등을 포함한 공정을 통하여 단리할 수 있다. 또한, 별도의 건조 공정을 거치지 않고, 분리된 유기층을 이어지는 수소화 반응에 직접 사용할 수도 있다.

[0045] 본 발명의 제조방법은 상기 화학식 2a의 화합물 또는 화학식 2b의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시키거나 혹은 (ii) 아미노-보호기 형성제의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시켜 각각 대응하는 화학식 1a의 화합물 또는 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다. 상기 화학식 2a의 화합물 또는 화학식 2b의 화합물을 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화할 경우, R이 수소인 화학식 1a의 화합물 또는 화학식 1b의 화합물이 얻어지게 된다. 또한, 상기 화학식 2a의 화합물 또는 화학식 2b의 화합물을 아미노-보호기 형성제의 존재하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 수소화 반응시킬 경우, R이 아미노-보호기인 화학식 1a의 화합물 또는 화학식 1b의 화합물이 얻어지게 된다. 상기 팔라듐 촉매로는 Pd(OH)₂ 또는 Pd/C 를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 Pd(OH)₂ 를 사용할 수 있다. 상기 촉매의 사용량은 1 내지 30 몰 퍼센트의 범위 내에서 적절히 선택될 수 있다. 또한, 상기 아미노-보호기 형성제로는 디-tert-부틸 디카보네이트[(t-BuO)₂O], 벤조일클로라이드, 아세틸 클로라이드 등의 아마이드 형성 시약뿐만 아니라 다양한 알킬할로젠을 포함한 알킬 보호기 형성 시약 등을 사용

할 수 있으며, 바람직하게는 디-tert-부틸 디카보네이트[(t-BuO)₂O]를 사용할 수 있다. 상기 수소화 반응은 상압하에서 수소를 불어넣어 줌으로써 수행할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 수소화 반응은 에탄올과 디클로로메탄의 혼합용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 수소화 반응에 따라 얻어진 화학식 1a의 화합물 또는 화학식 1b의 화합물은 용매의 제거, 에틸 아세테이트 및 염수를 사용한 세척, 유기층 분리, 건조 등을 포함한 공정을 통하여 단리할 수 있다.

- [0046] 본 발명에 따라 얻어진 화학식 1a의 화합물 또는 화학식 1b의 화합물은 히드록시 그룹 및 R을 통상의 방법에 따라 다양한 치환기로 치환함으로써 다양한 의약품, 예를 들어 광학적으로 활성인 메펜졸레이트, 이브루티니브 등의 제조에 사용될 수 있다.
- [0047] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0048] 실시예 1. 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-3-토실피페리딘(화학식 3a의 화합물)의 제조
- [0049] 단계 1: (2S)-2-(3-히드록시프로필)-1-[(1R)-(1-페닐에틸)]아지리딘(화학식 4a의 화합물)의 제조
- [0050] 에틸 (3S)-[(1R)-1-페닐에틸아지리딘-2-일]카르복실레이트를 사용하여 M. K. Ji et al., Chem. Asian J. 2014, 9, 1060-1067에 개시된 방법과 동일한 방법으로 반응을 수행하여, (2S)-2-(3-히드록시프로필)-1-[(1R)-(1-페닐에틸)]아지리딘을 제조하였다.
- [0051] 수율: 90%
- [0052] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.15 (5H, m), 3.61 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.53 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.85-1.50 (5H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.48-1.40 (2H, m).
- [0053] 단계 2. 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-3-토실피페리딘(화학식 3a의 화합물)의 제조
- [0054] 단계 1에서 제조한 (2S)-하이드록시프로필[(1R)-페닐에틸]아지리딘(5.0 g)을 아세트니트릴(120 ml)에 용해시키고, 트라이에틸아민(1.1 당량)과 p-톨루엔술폰닐안하이드라이드(8.7 g)를 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음(100 g)을 넣어 반응을 종결시킨 다음, CH₂Cl₂(300 mL)로 3회 추출하였다. 추출액을 합하고, NaCl 포화 용액(100 mL)로 2회 세척하고, 무수 마그네슘술페이트를 이용하여 수분을 제거하고, 고체를 여과에 의해 걸러내고, 여액을 감압 증류하였다. 얻어진 생성물(8.6 g)을 짧은 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂/에틸 아세테이트/n-헥산 = 1:1:4, v/v/v)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0055] 수율: 92%
- [0056] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ d=7.72 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.40-7.10 (m, 7 H), 4.46 (m, 1 H), 3.46 (q, J=6.8 Hz, 1H), 2.68 (m, 2 H), 2.43 (s, 3H), 2.16-1.91 (m, 2 H), 1.89-1.30 (m, 4H), 1.27 ppm (d, J=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): d=144.3, 134.3, 129.6, 128.0, 127.4, 127.3, 126.8, 125.8, 78.3, 63.6, 54.2, 49.2, 30.6, 23.0, 21.5, 18.2 ppm; HRMS: m/z calcd for C₂OH₂₅NO₃S: 360.1627 [M+H]⁺; found: 360.1630 [α]_D²⁰ = -6.8° c = 1.21 in CHCl₃)
- [0058] 실시예 2. 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3S)-3-토실피페리딘(화학식 3b의 화합물)의 제조
- [0059] 에틸 (3S)-[(1R)-1-페닐에틸아지리딘-2-일]카르복실레이트 대신 에틸 (3R)-[(1R)-1-페닐에틸아지리딘-2-일]카르복실레이트를 사용하여 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 (2R)-하이드록시프로필[(1R)-페닐에틸]아지리딘을 제조하였다. 또한, 얻어진 (2R)-하이드록시프로필[(1R)-페닐에틸]아지리딘을 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3S)-3-토실피페리딘(화학식 3b의 화합물)을 제조하였다.
- [0060] 수율: 87%
- [0061] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.09 (5H, m), 3.21 (2H, m), 2.44 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.63 (1H, m), 1.55-1.43 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.30-1.07 (4H, m)

- [0062] 실시예 3. 1-(ter-부톡시)-(3R)-히드록시피페리딘(화학식 1a의 화합물)의 제조
- [0063] 단계 1: 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-히드록시피페리딘(화학식 2a의 화합물)의 제조
- [0064] 실시예 1에서 제조한 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-3-토실피페리딘(화학식 3a의 화합물, 1 g)을 테트라히드로퓨란(50 mL)에 용해시킨 용액을 포타슘 tert-부톡사이드(0.37 g)를 테트라히드로퓨란(10 mL)에 녹인 용액에 천천히 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 온도를 0 °C로 낮추었다. 1N HCl 용액을 사용하여 반응 혼합물을 중화하고, 반응 혼합물에 디클로로메탄(200 mL)을 가한 다음, 포화된 NaCl 용액(150 mL)을 가한 후, 유기층을 분리하였다. 얻어진 유기층을 포화된 NaCl 용액(150 mL)으로 추가로 세척한 다음, 무수 마그네슘설페이트를 이용하여 수분을 제거하고, 고체를 여과에 의해 걸러내고, 여액을 감압 건조하여 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-히드록시피페리딘(화학식 2a의 화합물)을 얻었다. 이를 정제 없이 이어지는 반응에 사용하였다.
- [0065] 단계 2: 1-(ter-부톡시)-(3R)-히드록시피페리딘(화학식 1a의 화합물)의 제조
- [0066] 상기 화학식 2a의 화합물을 에탄올(30 mL)에 용해시킨 다음, 디-tert-부틸 디카보네이트(1.2 g)를 넣고, 교반하면서 Pd(OH)₂ (10 mol%)를 넣고 상압에서 18시간 동안 수소를 불어넣어 주었다. 반응 혼합물을 여과한 다음, 여액을 감압 건조하여 용매를 제거하였다. 얻어진 생성물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시킨 다음, 포화된 NaCl 용액(100 mL)으로 2회 세척하고, 층분리하였다. 얻어진 유기층을 무수 마그네슘설페이트를 이용하여 수분을 제거하고, 고체를 여과에 의해 걸러내고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.
- [0067] 수율: 76%
- [0068] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.69-3.41 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 12.2, 4.2 Hz), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.63-1.35 (m, 11H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 79.2, 67.2, 50.5, 43.4, 31.1, 29.3, 21.9. [α]_D20 = -23.6 (c 0.54, EtOH)
- [0069] 실시예 4. 1-(ter-부톡시)-(3S)-히드록시피페리딘(화학식 1b의 화합물)의 제조
- [0070] 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3R)-3-토실피페리딘 대신 실시예 2에서 제조한 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3S)-3-토실피페리딘을 사용하여 실시예 3의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3S)-히드록시피페리딘(화학식 2b의 화합물)을 제조하였다. 또한, 얻어진 1-[(1R)-(1-페닐에틸)]-(3S)-히드록시피페리딘을 사용하여 실시예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 1-(ter-부톡시)-(3S)-히드록시피페리딘(화학식 1b의 화합물)을 제조하였다.
- [0071] 수율: 85%
- [0072] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.69-3.41 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 12.2, 4.2 Hz), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.63-1.35 (m, 11H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 79.2, 67.2, 50.5, 43.4, 31.1, 29.3, 21.9. [α]_D20 = -23.6 (c 0.54, EtOH)