

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 229/04

(45) 공고일자 2005년03월08일
(11) 등록번호 10-0473802
(24) 등록일자 2005년02월18일

(21) 출원번호 10-2001-0082479
(22) 출원일자 2001년12월21일

(65) 공개번호 10-2003-0052494
(43) 공개일자 2003년06월27일

(73) 특허권자 학교법인 포항공과대학교
경북 포항시 남구 효자동 산31번지

(72) 발명자 정성기
경상북도포항시남구지곡동교수아파트9동201호

이재목
서울특별시관악구신림동750-42

이창국
대구광역시서구비산5동1044-9

(74) 대리인 이영필
이해영

심사관 : 오세주

(54) β -아미노- α -히드록시 카르본산 및 그 유도체의 제조 방법

요약

본 발명은 항균제, 항암제, 항생제, 소염제, 위궤양제, 동맥경화 치료제 및 면역억제제, 고혈압 치료제, 에이즈 치료제 등에 이용될 수 있는 β -아미노- α -히드록시 카르본산 및 그의 에스테르를 포함한 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 방법을 사용하면 하나의 출발물질로부터 두가지 β -아미노- α -히드록시 카르본산을 높은 입체 선택성으로 얻을 수 있다. 즉 아미노기의 보호기 종류를 달리함으로써 입체조절에 의한 환원 반응과 가교결합에 의한 환원 반응을 선택적으로 수행하여 syn과 anti 이성질체를 목적하는 바에 따라 얻을 수 있는 장점을 가지며 또한 반응 단계가 용이하고 수율이 우수하여 경제성이 매우 뛰어나다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 β -아미노- α -히드록시 카르본산 및 그 유도체의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 항균제, 항암제, 항생제, 소염제, 위궤양제, 동맥경화 치료제 및 면역억제제, 고혈압 치료제, 에이즈치료제 등에 이용될 수 있는 β -아미노- α -히드록시 카르본산 및 그의 에스테르를 포함한 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

지금까지 문헌상에 알려진 광학적으로 순수한 β -아미노- α -히드록시 카르본산 및 그 유도체를 제조하는 방법으로는 비대칭 에폭시화 반응(*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2767) 또는 비대칭 히드록시화를 이용하는 방법(*J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5104), 아미노산을 이용하는 방법(*J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6939), 베타 락탐 법(*J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1681), 비대칭 알돌반응을 이용한 방법(*J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1151) 등이 있다. 그러

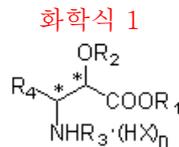
나 이러한 방법들은 광학적, 입체적 선택성이 낮아 순수한 형태의 이성질체를 얻기에는 어려움이 있었다. 또한 반응 단계수가 전체적으로 많을 뿐 아니라 극단적인 무수조건과 같이 반응 조건을 엄격하게 제어해야 하며 고가의 반응 시약을 사용하기 때문에 공업적인 측면에서 제한이 있었다. 특히 가장 큰 단점 중의 하나는 반응 조작을 통하여 하나의 출발물질로부터 서로 다른 광학 활성을 갖는 입체 이성질체를 순수한 형태로 얻기가 곤란하다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이와 같은 문제들을 해결하여 하나의 출발물질로부터 서로 다른 광학 활성을 갖는 입체이성질체를 순수한 형태로 제조할 수 있으며, 반응단계수가 감소되고 수율이 양호한 실용적인 β-아미노-α-히드록시 카르보산 및 그 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물의 산화반응에 의하여 화학식 1의 β-아미노-α-히드록시 카르보산 및 그 유도체를 제조하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다:



상기 식중, n은 0 또는 1이고,

R₁은 수소, C1-C8의 알킬기, 페닐기 또는 벤질기이고,

R₂는 수소 또는 히드록시기의 보호기이고,

R₃는 수소 또는 아민기의 보호기이고,

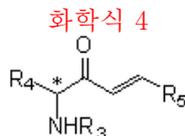
R₄는 C1-C20의 알킬기, C3-C20의 사이클로알킬기, 페닐기 또는 벤질기이며,

R₅는 수소, C1-C10의 알킬기 또는 페닐기이며,

X는 CH₃COO, HCOO, HO₂CCH(OH)CH(OH)COO, CH₃SO₃, CF₃, CH₃COO, CH₃C₆H₅SO₃, Cl, HSO₄, 또는 H₂PO₄이고,

*는 키랄탄소를 의미한다.

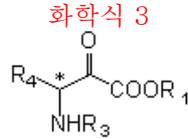
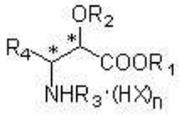
상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물을 환원하여 합성될 수 있다:



상기 식중 R₃, R₄, 및 R₅는 위에서 정의한 바와 같다.

또한 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물의 환원반응에 의하여 화학식 1의 β-아미노-α-히드록시 카르보산 및 그 유도체를 제조하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다:

[화학식 1]



상기 식중, n은 0 또는 1이고,

R₁은 수소, C1-C8의 알킬기, 페닐기, 또는 벤질기이고,

R₂는 수소 또는 히드록시기의 보호기이고,

R₃는 수소 또는 아민기의 보호기이고,

R₄는 C1-C20의 알킬기, C3-C20의 사이클로알킬기, 페닐기, 또는 벤질기이며,

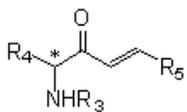
R₅는 수소, C1-C10의 알킬기 또는 페닐기이며,

X는 CH₃COO, HCOO, HO₂CCH(OH)CH(OH)COO, CH₃SO₃, CF₃ CH₃COO, CH₃C₆H₅SO₃, Cl, HSO₄, 또는 H₂PO₄이고,

*는 키랄탄소를 의미한다.

상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물을 산화하여 합성될 수 있다:

[화학식 4]



상기 식중 R₃, R₄, 및 R₅는 청구항 위에서 정의한 바와 같다.

상기 산화시키는 단계는 O₃, K₂Cr₂O₇, Na₂Cr₂O₇, KMnO₄, NaIO₄, Pb(OC(=O)CH₃)₂, RuO₄, H₂O₂, RuCl₃, CrO₃, (C₅H₅NH)₂Cr₂O₇(PDC), 피리디늄클로로크로메이트(PCC), NaClO₂, Hg(OC(=O)CH₃)₂로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 산화제를 이용하여 실시되는 것이 바람직하다.

상기 환원시키는 단계는 NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, L-셀렉트라이드, 디이소프로필알루미늄하이드라이드(DIBAL), Zn(BH₄)₂, (CH₃)₄BH(OC(=O)CH₃)₃, NaBH₃CN, LiBHET₃, LiAl(OC(=O)CH₃)₃로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 환원제를 이용하여 실시되는 것이 바람직하다.

상기 환원 반응시 부분입체선택성을 증가시키기 위하여 CeCl₃, ZnCl₂, NiCl₂, 및 SmCl₃로 이루어진 군에서 선택된 촉매가 더 부가되는 것이 바람직하다.

상기 C1-C8의 알킬기가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 및 t-부틸로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것이 바람직하다.

상기 히드록시기의 보호기가 메톡시메틸, 메톡시티오메틸, 트리에틸실릴, 트리에소프로필실릴, t-부틸디페닐실릴, t-부틸디메틸실릴, 트리메틸실릴, 트리페닐실릴, 벤질, p-메톡시벤질, t-부톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, 디페닐메틸, 및 트리페닐메틸로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것이 바람직하다.

상기 아민기의 보호기가 아세틸, 벤조일, 트리페닐메틸, 알릴, 디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수베릴, (4-메톡시페닐)디페닐페닐, 및 9-페닐플루오로레닐로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것이 바람직하다.

상기 C1-C20의 알킬기가 메틸, 에틸, 프로필 이소프로필 부틸, 이소부틸, t-부틸, 헥실, 및 헵틸로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것이 바람직하다.

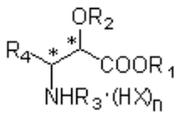
상기 C3-C20의 사이클로알킬기가 사이클로프로필, 사이틀로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것이 바람직하다.

본 발명의 제조방법에 따라 합성된 β-아미노-α-히드록시 카르본산 및 그 유도체는 광학적, 입체적으로 순수하여 의약품의 합성 중간체로서 사용될 수 있다.

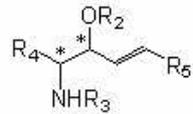
이하, 본 발명에 따른 β-아미노-α-히드록시 카르본산 및 그 유도체의 제조방법을 상세히 설명한다.

본 발명에 따른 화학식 1의 β-아미노-α-히드록시 카르본산 및 그 유도체는 화학식 2 내지 4 중에서 선택된 하나의 화합물의 산화반응, 환원반응에 의하여 제조된다:

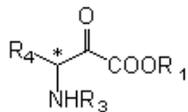
[화학식 1]



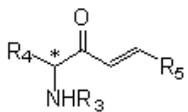
화학식 2



[화학식 3]



[화학식 4]



상기 식중, n은 0 또는 1이고,

R₁은 수소, C1-C8의 알킬기, 페닐기 또는 벤질기이고,

R₂는 수소 또는 히드록시기의 보호기이고,

R₃는 수소 또는 아민기의 보호기이고,

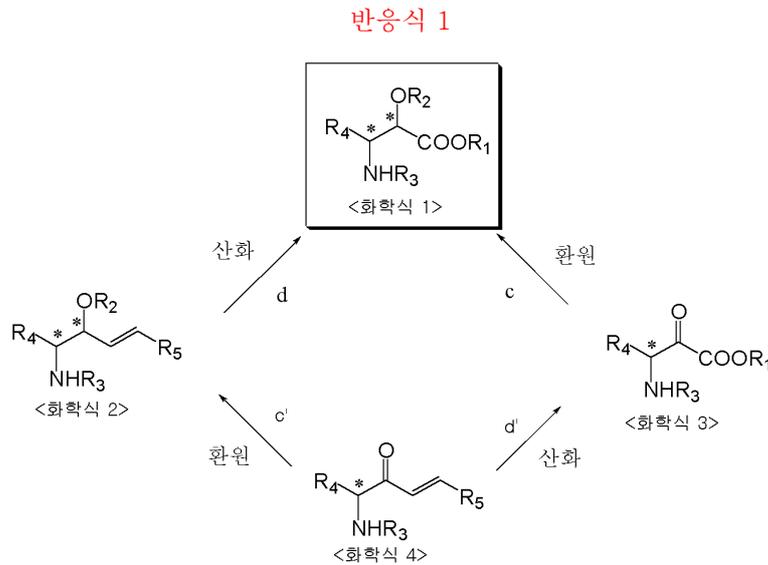
R₄는 C1-C20의 알킬기, C3-C20의 사이클로알킬기, 페닐기 또는 벤질기이며,

R₅는 수소, C1-C10의 알킬기 또는 페닐기이며,

X는 CH₃COO, HCOO, HO₂CCH(OH)CH(OH)COO, CH₃SO₃, CF₃ CH₃COO, CH₃C₆H₅SO₃, Cl, HSO₄, 또는 H₂PO₄이고,

*는 키랄탄소를 의미한다.

이를 하기 반응식 1을 참조하여 부연 설명하면, 화학식 1의 β-아미노-α-히드록시 카르복산 및 그 유도체는 하기 세 가지 방법에 의하여 합성된다. 첫 번째 방법은 화학식 2의 화합물의 산화반응, 즉 (d) 단계를 통하여 제조하는 것이다. 두 번째 방법은 화학식 3의 환원반응, 즉 (c) 단계를 통하여 제조하는 것이다. 세 번째 방법은 화학식 4의 산화 환원반응, 즉 (c') 단계와 (d) 단계를 순차적으로 거치거나 (d') 단계 및 (c) 단계를 순차적으로 거침으로써 합성된다:



여기서 화학식 1, 2, 3 및 4 로 표시되는 화합물에서 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 이미 전술한 바와 같다.

상기 세가지 방법중, 세 번째 방법에 대하여 상세하게 살펴보면 다음과 같다. (c') 단계와 (d) 단계를 순차적으로 거치는 반응은 화학식 4의 화합물에서 케톤기를 환원한 후, 이중결합을 절단하여 카르복산으로 전환하는 방법이며, (d') 및 (c) 단계를 순차적으로 거치는 반응은 화학식 4의 화합물내에서의 이중결합을 절단하여 얻어진 알파 케토 에스테르, 즉 화학식 3의 화합물을 얻고, 이 화합물의 케톤기를 환원하는 방법이다.

상기 (c) 및 (c')의 환원 단계의 반응조건은 NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, L-셀렉트라이드, 디이소프로필알루미늄하이드라이드(DIBAL), Zn(BH₄)₂, Me₄BH(OAc)₃, NaBH₃CN, LiBHET₃, LiAl(OMe)₃ 등의 환원제를 이용하여 것이며, 상기 (d) 및 (d')의 산화 단계의 반응조건은 O₃, K₂Cr₂O₇, Na₂Cr₂O₇, KMnO₄, NaIO₄, Pb(OAc)₂, RuO₄, H₂O₂, RuCl₃, CrO₃, (C₅H₅NH)₂Cr₂O₇(PDC), 피리디움클로로크로메이트(PCC), NaClO₂, Hg(OAc)₂ 등의 산화제를 이용하는 것이다.

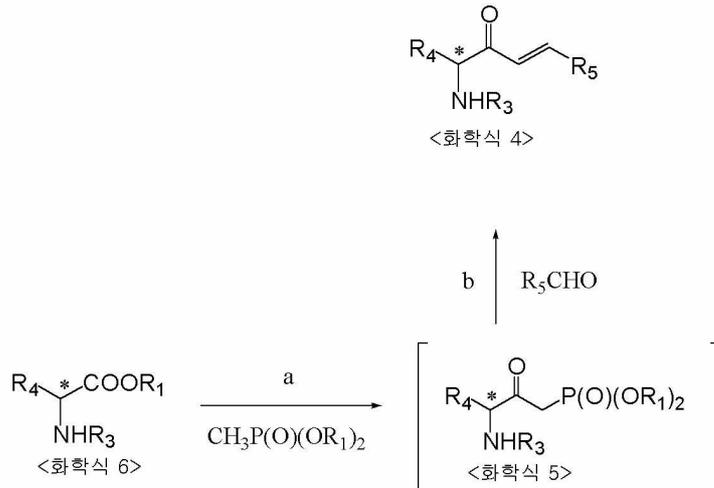
상기 환원반응시 부분입체선택성(diastereoselectivity)을 증가시키기 위하여 첨가제로서 CeCl₃, ZnCl₂, NiCl₂, SmCl₃를 사용할 수 있다. 이때, 반응용매는 헥산, 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 디메틸술폭시드, 아세트 니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 에테르, 에틸아세테이트, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, t-부탄올 등을 사용할 수 있으며 반응온도는 50 ~ 100도가 바람직하다.

상기 산화반응시, 반응용매로는 헥산, 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 디메틸술폭시드, 아세트니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 에테르, 에틸아세테이트, 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, t-부탄올 등을 사용할 수 있다.

상기 반응식 1에서, 화학식 4의 화합물은 공지의 화합물로서, 당해 기술분야에서의 통상적인 방법에 의하여 제조가 가능하다. 이와 같은 제조방법의 일예를 반응식 2에 나타낸다. 반응식 2에서 (a) 및 (b) 단계는 호너-워즈워스-에몬스 반응으로서, 예는 화합물을 효율적으로 제조할 수 있는 공지의 방법이다(*Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, pp 2183 및 *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, pp 1077):

반응식 2

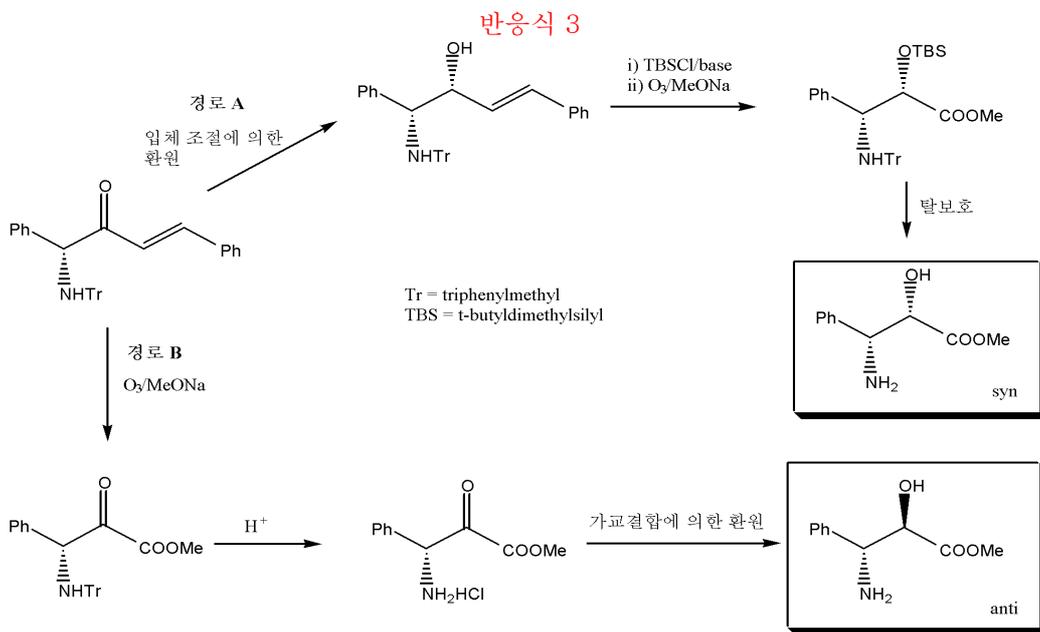
...



상기 반응식 2를 보다 상세히 설명하면, (a) 단계는 포스포네이트 중간체를 제조하는 단계로서 통상, 무수조건과 강염기를 사용한다. 상기 반응시 강염기로는 메틸리튬, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬 및 리튬다이소필아미드(LDA)를 사용하며, 용매는 불활성 용매로서 헥산, 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 에테르를 등을 사용할 수 있다. 반응온도는 -100~50℃가 가능하며 바람직하게는 -80~0℃가 적당하다. 이와 같은 방법에 따라 합성된 화학식 5의 화합물은 비교적 불안정하기 때문에 합성 후 곧바로 사용하여야 한다.

반응식 2의 (b) 단계에서, 화학식 4의 화합물은 화학식 5의 화합물과 R₅CHO로 표시되는 알데히드 화합물을 염기 조건에서 반응시켜 얻을 수 있다. 염기로는 메틸리튬, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, 소듐하이드라이드 및 리튬다이소필아미드(LDA) 등의 강염기 또는 트리에틸아민, N,N-디메틸아미노피리딘, 1,8-디아자비시클로옥테센(DBU), 디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 약염기를 사용할 수 있다. 또한 반응속도를 증가시키기 위하여 염화리튬(LiCl)을 첨가제로 사용할 수 있다. 상기 (b) 단계에서의 반응 용매는 헥산, 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 에테르, 에틸아세테이트, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, t-부탄올 등을 사용할 수 있으며 반응온도는 바람직하게 -30~80℃가 적당하다.

하기 반응식 3은 본 발명의 바람직한 일실시예에 따른 β-아미노-α-히드록시 카르복산 및 그 유도체 제조방법을 나타낸 것이다.



상기 반응식 3에서 보는 바와 같이, 본 발명의 가장 큰 특징은 전술한 바와 같이 하나의 출발물질로부터 광학 활성을 갖는 두 가지 β -아미노- α -히드록시 카르보산을 높은 선택성으로 얻을 수 있다는 것이다. 즉, (D)-페닐글리신에서 유도된 에논(enone) 화합물을 환원하면 아미노기의 입체효과에 의하여 입체조절에 의한 환원 반응(sterically controlled reduction)이 진행되어 syn 화합물을 얻을 수가 있다. 그리고 에논 화합물을 먼저 오존분해 반응 후 아미노기의 보호기를 제거하고 환원하면 아미노기에 의한 가교 결합에 의한 환원반응(chealation controlled reduction)이 진행되어 anti 화합물을 선택적으로 얻을 수가 있다(참고문헌; Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191; Marshall, J. A.; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675).

이하 본 발명을 참고예와 실시예를 들어 보다 상세히 설명하되, 이들은 예시적인 것에 불과하며, 본 발명의 범위를 한정하지 않는다.

[실시예]

참고예 1. (D)-N-(트리틸아미노)페닐글리신 메틸에스테르의 제조방법

MeOH (200 ml)을 빙욕조로 냉각하고 아세트클로라이드(AcCl) (61 g, 598 mmol)를 20 분간 적가하고 5 분 더 교반하였다. 빙욕조를 제거하고 20 분간 교반 후 D-페닐글리신(26.0 g, 172 mmol)을 가하고 3시간 환류 교반하였다. 반응화합물을 감압증류하여 용매 대부분을 제거하고 에틸아세테이트(EtOAc, 200 ml)를 넣고 교반한 후 고체를 여과, 건조하여 (D)-페닐글리신 메틸에스테르 염산염(34 g, 98%)를 얻었다.

CH₂Cl₂ (150 ml)에 (D)-페닐글리신 메틸에스테르 염산염 (10.0 g, 49.6 mmol)과 Et₃N(11.0 g, 109 mmol)을 넣고 빙욕조로 냉각하였다. 이어서 반응화합물에 PPh₃Cl (13.8 g, 49.6 mmol)을 넣고 상온에서 하루 밤 교반하였다. 물을 넣고 추출 후 유기층을 건조하고 감압 증류하여 거품형의 고체를 얻었다. 이 고체를 90%-EtOH로 재결정하여 흰색 결정 (D)-N-(트리틸아미노)페닐글리신 메틸에스테르(19 g, 94%)를 얻었다.

mp 132-133°C;

$[\alpha]_D^{25}$ 153.80 (c 0.92, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.43- 7.05 (m, 20 H), 4.30 (s, 1 H), 3.27 (br s, 1 H), 3.04 (s, 3 H).

참고예 2. (L)-N-(트리틸아미노)페닐알라닌 메틸에스테르의 제조방법

참고예 1의 (D)-N-(트리틸아미노)페닐글리신 메틸에스테르의 합성법과 동일한 방법으로 (L)-페닐알라닌(8.0 g, 37 mmol)에서 출발하여 (L)-N-(D)-N-(트리틸아미노)페닐알라닌 메틸에스테르(14.7 g, 94%)를 얻었다.

mp 90-91°C;

$[\alpha]_D^{25}$ + 44.63 (c 0.87, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.44-7.17 (m, 20 H), 3.59 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.98 (m, 2 H), 2.67 (br s, 1 H).

참고예 3. (L)-N-(트리틸아미노)루이신 메틸에스테르의 제조방법

참고예 1의 (D)-N-(트리틸아미노)페닐글리신 메틸에스테르의 합성법과 동일한 방법으로 (L)-루이신(5.0 g, 38.1 mmol)에서 출발하여 (L)-N-(트리틸아미노)루이신 메틸에스테르(12.7 g, 86%)를 얻었다.

mp 84-85°C;

$[\alpha]_D^{25}$ + 52.65 (c 0.83, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.55-7.16 (m, 15 H), 3.37 (pseudo t, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.73 (br s, 1 H), 1.63 (m, 3 H), 0.91 (dd, $J=7.7, 6.1$ Hz, 6 H).

참고예 4. (1R, 3E)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-온의 제조방법

테트라히드로퓨란 100ml에 디메틸메틸포스포네이트 3.0g(24.6mmol)을 가한 후 -78°C로 냉각하였다. n-부틸리튬(1.6M) 15ml(24.6mmol)를 10분간 적가하였다. 같은 온도에서 10분간 더 교반한 후 참고예 1에서 얻은 (D)-N-(트리틸아미노)페닐글리신 메틸에스테르 2.0g(4.87mmol)를 테트라히드로퓨란 10ml에 용해한 용액을 위의 냉각된 용액에 10분간 적가하였다. 같은 온도에서 3시간 교반한 후 포화 암모늄용액 80ml를 주의해서 가한 후 에틸아세테이트 100ml를 넣고 추출하였다. 유기층을 취하여 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하였다. 실리카겔 컬럼으로 분리하여 2.3g의 포스포네이트 중간체를 시럽형태로 얻었다.

여기에 THF (60 ml)와 PhCHO (0.58 g, 5.5 mmol)을 넣고 병욕조로 냉각하였다. 60% NaH(0.22 g, 5.7 mmol)을 3회에 나누어 가하고 상온에서 16시간 교반하였다. 반응액을 얼음물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조하고 감압증류하여 노란색의 시럽을 얻었으며 대기중에 방치시 고체화 되었다. 90%-EtOH로 재결정하여 연노랑색 결정으로서 상기 표제 화합물 (1*R*,3*E*)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-온 (1.9 g, 88%)를 얻었다.

mp 95-96°C;

$[\alpha]_D^{25}$ 134.6 (c 1.03, CHCl₃);

IR (NaCl film) 3027, 1686, 1610, 1449 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) 7.55-7.12 (m, 21 H, 올레핀 CH 포함), 2.68 (dd, *J*=15.9, 6.2 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 4.15 (br s, 1 H).

참고예 5. (1*R*, 3*E*)-1-페닐-1-(트리틸아미노)-펜트-3-엔-2-온의 제조 방법

참고예 1에서 얻은 출발물질 (D)-*N*-(트리틸아미노)페닐글리신 메틸에스테르 (11.25 mmol)를 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 포스포네이트 유도체를 만들고 여기에 CH₃CHO로 축합하여 흰색 결정으로서 상기 표제 화합물 (1*R*,3*E*)-1-페닐-1-(트리틸아미노)-펜트-3-엔-온 (4.0 g, 85%)를 얻었다.

mp 117-118.5°C;

$[\alpha]_D^{25}$ 240.0 (c 1.06, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.46-7.10 (m, 20 H), 6.37 (dt, *J*=15.6, 6.9 Hz, 1 H), 5.64 (dd, *J*=15.5, 1.4 Hz, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 4.05 (br s, 1 H), 1.59 (dd, *J*=6.9, 1.6 Hz, 3 H).

참고예 6. (4*S*,1*E*)-1,5-디페닐-4-(트리틸아미노)-펜트-1-엔-3-온의 제조방법

참고예 2에서 얻은 출발물질 (L)-*N*-(트리틸아미노)페닐알라민 메틸에스테르 (2.57 mmol)를 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 포스포네이트 유도체를 만들고 여기에 PhCHO로 축합하여 노란색의 무정형 고체로서 상기 표제 화합물 (4*S*,1*E*)-1,5-디페닐-4-(트리틸아미노)-펜트-1-엔-3-온 (1.09g, 86%)을 얻었다.

$[\alpha]_D^{25}$ + 88.39 (c 0.56, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.48-6.90 (m, 25 H), 6.92 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 3.97 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H), 3.25 (br s, 1 H), 2.98 (m, 2 H).

참고예 7. (4*S*,1*E*)-6-메틸-1-페닐-4-(트리틸아미노)-헵트-1-엔-3-온의 제조방법

참고예 3에서 얻은 출발물질 (3.86 mmol)에서 출발하여 참고예 4와 동일한 방법으로 포스포네이트 유도체를 만들고 여기에 PhCHO로 축합하여 노란색의 결정성 고체로서 상기 표제 화합물 (4*S*,1*E*)-6-메틸-1-페닐-4-(트리틸아미노)-헵트-1-엔-3-온 (1.33 g, 75%)를 얻었다.

mp 103-105°C;

$[\alpha]_D^{25}$ + 119.17 (c 0.97, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.55-7.05 (m, 21 H), 6.30 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 3.71 (t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.54 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 0.92 (dd, *J*=6.5, 1.6 Hz, 6 H).

참고예 8. (1*R*, 3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-온 염산염의 제조방법

THF (10 ml)에 참고예 4에서 얻은 (1*R*, 3*E*)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-온 (0.61 g, 1.27 mmol)를 가한 후 conc-HCl (0.3 ml)을 넣었다. 상온에서 1 시간 교반 후 TLC로 출발물질이 사라진 것을 확인하고 Et₂O (10 ml)를 넣었다. 석출된 고체를 여과하고 EtOAc로 세척 후 건조하여 상기의 표제 화합물 (1*R*,3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-온 염산염을 흰색의 결정 (0.33 g, 95%)으로 얻었다.

mp >188°C (dec.);

$[\alpha]_D^{25}$ 61.91 (c 0.97, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.79 (d, $J=16.0$, 1 H), 7.55-7.33 (m, 10 H), 6.81 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 5.57 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H).

참고예 9. (1*R*, 3*E*)-1-아미노-1-페닐-펜트-3-엔-2-온 염산염의 제조방법

참고예 8과 동일한 방법으로 참고예 5에서 얻은 (1*R*,3*E*)-1-페닐-1-(트리틸아미노)-펜트-3-엔-2-온에서 출발하여 제조하였다. (수율 90%, 무색 결정).

mp >165°C (dec.);

$[\alpha]_D^{25}$ 184.20 (c 1.01, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.48-7.42 (m, 5 H), 7.09 (dt, $J=15.6$, 6.9 Hz, 1 H), 6.13 (dd, $J=15.6$, 1.6 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 1.80 (dd, $J=6.9$, 1.6 Hz, 3 H).

참고예 10. (4*S*, 1*E*)-4-아미노-1,5-디페닐-1-펜트-1-엔-3-온 염산염의 제조방법

참고예 8과 동일한 방법으로 참고예 6에서 얻은 (4*S*,1*E*)-1,5-디페닐-4-(트리틸아미노)-펜트-1-엔-3-온에서 출발하여 제조하였다(수율 96%, 무색 결정).

mp >195°C (dec.);

$[\alpha]_D^{25}$ + 34.28 (c 0.77, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.70 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 7.59-7.31 (m, 10 H), 6.89 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 4.75 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 3.23 (m, 1 H).

참고예 11. (4*S*, 1*E*)-4-아미노-6-메틸-1-페닐-헵트-1-엔-3-온 염산염의 제조방법

참고예 8과 동일한 방법으로 참고예 7에서 얻은 (4*S*,1*E*)-6-메틸-1-페닐-4-(트리틸아미노)-헵트-1-엔-3-온에서 출발하여 제조하였다(수율 99%, 무색 결정).

mp >162°C (dec.);

$[\alpha]_D^{25}$ + 21.98 (c 0.48, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.81 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 7.72-7.41 (m, 5 H), 7.05 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 4.44 (dd, $J=9.5$, 3.8 Hz, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.04 (dd, $J=7.1$, 6.0 Hz, 6 H).

실시예 1. (1*R*, 2*R*, 3*E*)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-올의 제조방법

CH_2Cl_2 (0.6 ml)에 참고예 4에서 얻은 (1*R*,3*E*)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-온 (57 mg, 0.11 mmol)를 넣어 녹이고 MeOH (2 ml)를 가하고 빙욕조로 냉각하였다. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (82 mg, 0.22 mmol)를 가하고 5 분 동안 교반 후 NaBH_4 (17 mg, 0.45 mmol)를 넣었다. 같은 온도에서 3 시간 후 물과 EtOAc를 가하고 추출하였다. 유기층을 건조 후 감압 증류하여 시럽을 얻었으며 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1/5)의 혼합 용매로 재결정하여 상기 표제 화합물 (1*R*,2*R*,3*E*)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-올을 흰색의 결정 (28 mg, 50%)으로 얻었다.

mp 211-213°C;

$[\alpha]_D^{25}$ + 33.13 (c 1.02, CHCl_3);

IR (NaCl film) 3028, 1492, 1448 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3); 7.46-6.96 (m, 25 H), 6.31 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H), 5.85 (dd, $J=15.9$, 6.9 Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H).

실시예 2. (1*R*, 2*R*, 3*E*)-1-페닐-1-(트리틸아미노)-펜트-3-엔-2-올의 제조방법

참고예 5에서 얻은 (1*R*,3*E*)-1-페닐-1-(트리틸아미노)-펜트-3-엔-2-온을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 상기의 표제 화합물 (2*R*,3*R*,3*E*)-1-페닐-1-(트리틸아미노)-펜트-3-엔-2-올 (75%, 무색 결정)을 얻었다.

mp 103-104.5°C;

$[\alpha]_D^{25}$ 48.52 (c 1.40, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.46-6.96 (m, 20 H), 5.35 (dt, *J*=15.3, 6.4 Hz, 1 H), 5.11 (ddd, *J*=15.3, 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 3.39 (t, *J*=7.0 Hz, 1 H), 2.39 (br, 2 H), 1.57 (dd, *J*=6.4, 1.0 Hz, 3 H).

실시예 3. (3*S*,4*S*,1*E*)-1,5-디페닐-4-(트리틸아미노)-펜트-1-엔-3-올의 제조방법

참고예 6에서 얻은 (4*S*,1*E*)-1,5-디페닐-4-(트리틸아미노)-펜트-1-엔-3-온을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 상기의 표제 화합물 (3*S*,4*S*,1*E*)-1,5-디페닐-4-(트리틸아미노)-펜트-1-엔-3-올 (74%, 거품형 고체)을 얻었다.

$[\alpha]_D^{25}$ 90.36 (c 1.37, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.58-6.86 (m, 25 H), 6.53 (dd, *J*=16.0, 1.5 Hz, 1 H), 5.94 (dd, *J*=16.0, 4.8 Hz, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.53 (dd, *J*=13.3, 11.6 Hz, 1 H), 2.26 (dd, *J*=13.3, 4.2 Hz, 1 H).

실시예 4. (4*S*,3*S*,1*E*)-6-메틸-1-페닐-4-(트리틸아미노)-헵트-1-엔-3-올의 제조방법

참고예 7에서 얻은 (4*S*,1*E*)-6-메틸-1-페닐-4-(트리틸아미노)-헵트-1-엔-3-온을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 상기의 표제 화합물 (4*S*,3*S*,1*E*)-6-메틸-1-페닐-4-(트리틸아미노)-헵트-1-엔-3-올 (68%, 무색 결정)을 얻었다.

mp 136-138°C;

$[\alpha]_D^{25}$ 85.62 (c 1.35, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.54-7.17 (m, 20 H), 6.64 (dd, *J*=15.9, 1.3 Hz, 1 H), 6.16 (dd, *J*=15.9, 5.5 Hz, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 2.67 (dt, *J*=8.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.50 (br, 2 H), 1.46 (m, 1 H), 1.26 (m, 1 H), 0.57 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 0.50 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H).

실시예 5. (1*R*,2*S*,3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-올의 제조방법

참고예 8에서 얻어진 (1*R*,3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-온 염산염 (0.3 g, 0.9 mmol)을 THF (30 ml)에 가하고 78°C로 냉각하였다. Zn(BH₄)₂ (0.1 M in THF, 1.8 ml, 1.8 mmol) 용액을 주사기로 적가한 후 5시간 동안 같은 온도에서 교반하였다. 반응액에 물 30 ml을 주의해서 가하고 1N-HCl 용액으로 PH 약 1이 되게 한 후 상온에서 2 시간 교반하였다. *n*-헥산으로 세척하고 수층을 취하여 1N-NaOH 용액으로 PH 10으로 조절하고 CHCl₃으로 3 회 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 증류 후 속성 크로마토그래피로 분리하여 흰색의 고체를 얻었으며 Et₂O/*n*-헥산 (1/3)으로 재결정하여 상기의 표제 화합물 (0.20 g, 75%)를 얻었다.

mp 95-96°C;

$[\alpha]_D^{25}$ 87.38 (c 0.93, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.35-7.21 (m, 10 H), 6.62 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 6.04 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1 H), 4.41 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 4.08 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 2.10 (br s, 3 H);

FAB MS *m/z*: 240 (M+1).

실시예 6. (1*R*,2*S*,3*E*)-1-아미노-1-페닐-펜트-3-엔-2-올 염산염의 제조방법

참고예 9에서 얻어진 (1*R*,3*E*)-1-아미노-1-페닐-펜트-3-엔-3-온 염산염을 출발물질로 실시예 5와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 (1*R*,2*S*,3*E*)-1-아미노-1-페닐-펜트-3-엔-2-올 염산염 (83%, 무색 결정)을 얻었다.

mp 164.5-165.5°C;

$[\alpha]_D^{25} + 3.40$ (c 0.99, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.46–7.37 (m, 5 H), 5.80 (m, 1 H), 5.22 (ddd, $J=15.3, 7.3, 1.7$ Hz, 1 H), 4.46 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 4.24 (d, $J=4.7$ Hz, 1 H), 1.63 (dd, $J=6.5, 0.8$ Hz, 3 H);

FAB MS m/z : 178 (M+1-HCl).

실시예 7. (4*S*,3*R*,1*E*)-4-아미노-1,5-디페닐-펜트-1-엔-3-올 염산염의 제조방법

참고예 10에서 얻어진 (4*S*,1*E*)-4-아미노-1,5-디페닐-1-펜트-1-엔-3-올 염산염을 출발물질로 실시예 5와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 (4*S*,3*R*,1*E*)-4-아미노-1,5-디페닐-펜트-1-엔-3-올 염산염 (78%, 무색 결정)을 얻었다.

mp 206–207°C;

$[\alpha]_D^{25} + 48.23$ (c 0.39, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.44–7.23 (m, 10 H), 6.75 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H), 6.28 (dd, $J=15.9, 6.4$ Hz, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.03 (dd, $J=14.4, 8.3$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J=14.4, 8.3$ Hz, 1 H);

FAB MS m/z : 254 (M+1-HCl).

실시예 8. (3*R*,4*S*,1*E*)-4-아미노-6-메틸-1-페닐-헵트-1-엔-3-올 염산염의 제조방법

참고예 11에서 얻어진 (4*S*,1*E*)-4-아미노-6-메틸-1-페닐-헵트-1-엔-3-올 염산염을 출발물질로 실시예 5와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 (3*R*,4*S*,1*E*)-4-아미노-6-메틸-1-페닐-헵트-1-엔-3-올 염산염 (88%, 무색 결정)을 얻었다.

mp 83–84°C;

$[\alpha]_D^{25} 3.30$ (c 1.24, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.46–7.21 (m, 5 H), 6.77 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H), 6.25 (dd, $J=15.9, 6.3$ Hz, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.49 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 0.98 (d, $J=3.3$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J=3.3$ Hz, 3 H);

FAB MS m/z : 220 (M+1-HCl).

실시예 9. (1*R*,2*R*,3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-올의 제조방법

실시예 1에서 얻어진 (1*R*,2*R*,3*E*)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-올 (70 mg)을 THF (3 ml)와 1N-HCl (1 ml)에 가하고 30분 상온에서 교반하였다. 포화 NaHCO_3 용액으로 알칼리 성으로 만들고 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 건조하고 Et_2O 로 재결정하여 상기의 표제 화합물 (1*R*,2*R*,3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-올 (48 mg, 70%)을 백색의 고체로 얻었다.

mp 125–126°C;

$[\alpha]_D^{25} + 96.79$ (c 1.0, CHCl_3);

IR (NaCl film) 3361, 3028, 1448 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.36–7.19 (m, 10 H), 6.57 (dd, $J=15.9, 1.0$ Hz, 1 H), 6.08 (dd, $J=15.9, 5.5$ Hz, 1 H), 4.30 (dt, $J=6.7, 1.2$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J=6.7$ Hz, 1 H), 2.36 (br s, 3 H);

FAB MS m/z : 240 (M+1).

실시예 10. (1*R*,2*R*)-1-(벤조일아미노)-2-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-1,4-디페닐-부트-3-엔의 제조방법

실시예 9에서 얻어진 (1*R*,2*R*,3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-올 (55 mg, 0.23 mmol)와 Et_3N (21 mg, 0.46 mmol)을 CH_2Cl_2 (5 ml) 넣고 0°C로 냉각하였다. PhCOCl (48.3 mg, 0.35 mmol)를 가하고 상온에서 하루 밤 교반하였다. 감압 증류하여 용매를 제거하고 MeOH (3 ml)과 묽은 1N- K_2CO_3 수용액 (1 ml)을 가하고 50°C 전후

에서 0.5 시간 교반하여 *O*-벤조일레이션된 화합물을 가수분해 하였다. 묽은 염산으로 pH 2-3으로 조정하고 EtOAc로 추출 후 감압 증류하여 *N*-Bz으로 보호된 화합물을 정량적으로 흰색의 고체로 얻었다. 필요하면 CH₂Cl₂/*n*-헥산 (10/1)으로 재결정할 수 있으며 정제하지 않고 다음 반응을 진행하였다{mp 178-179°C; [α]_D²⁵ 1.89 (c 1.09, CHCl₃)}. 이 화합물에 디메틸포름아미드(DMF) (1 ml)를 가하여 녹이고 이미다졸 (31 mg, 0.46 mmol)과 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(촉매량)과 TBDMSCl (52mg, 0.35mmol)를 각각 가하고 상온에서 4 시간 교반하였다. 물과 Et₂O를 넣고 추출한 후 유기층을 건조, 감압 증류 하였다. 속성 크로마토그래피 (EtOAc/*n*-헥산=1/6, rf=0.20)로 분리 후 50%-EtOH로 재결정하여 상기의 표제 화합물 (1*R*,2*R*)-1-(벤조일아미노)-2-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-1,4-디페닐-부트-3-엔 (93 mg, 88%)을 흰색의 결정으로 얻었다.

mp 117-119°C;

[α]_D²⁵ 14.56 (c 0.89, CHCl₃);

IR (NaCl film) 2929, 1656, 1484 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) 7.81-7.22 (m, 15 H), 7.15 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H, NH), 6.66 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.30 (dd, *J*=15.9, 5.9 Hz, 1 H), 5.30 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 0.87 (s, 9 H), -0.11 (s, 3 H), -0.38 (s, 3 H);

FAB MS *m/z*: 458 (M+ 1).

실시예 11. (2*S*,3*R*)-3-벤조일아미노-2-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-3-페닐프로피오닉산 메틸에스테르의 제조방법

CH₂Cl₂ (15 ml)에 화합물 실시예 10에서 얻어진 (1*R*, 2*R*)-1-(벤조일아미노)-2-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-1,4-디페닐-부트-3-엔 (100 mg, 0.22 mmol)을 가한 후 78°C로 냉각하였다. 2.5M-methanolic NaOH 용액 (0.5 ml)을 넣고 O₃를 주입하면서 2 시간 후 반응을 종결하였다 (푸른색). 물을 가하고 추출 후 유기층을 건조, 감압 증류하였다. 속성 크로마토그래피 (EtOAc/*n*-헥산=1/8, rf=0.18)로 분리하여 무색의 시럽으로 상기의 표제 화합물 (2*S*,3*R*)-3-벤조일아미노-2-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-3-페닐프로피오닉산 메틸에스테르 (71 mg, 77%)를 얻었다.

[α]_D²⁵ + 45.66 (c 2.10, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.81-7.22 (m, 11 H), 5.59 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.50 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 0.77 (s, 9 H), -0.11 (s, 3 H), -0.34 (s, 3 H).

실시예 12. (2*S*,3*R*)-3-벤조일아미노-2-히드록시-3-페닐 프로피오닉산 메틸에스테르의 제조방법

THF (5 ml)에 실시예 11에서 얻어진 화합물 (2*S*, 3*R*)-3-벤조일아미노-2-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-3-페닐프로피오닉산 메틸에스테르 (37 mg, 0.089 mmol)를 넣고 병용조로 냉각하고 테트라부틸암모늄플루오라이드 (TBAF)(1.0 M in THF, 0.12 ml, 0.12 mmol)를 가하였다. 같은 온도에서 1.5 시간 교반하고 물과 EtOAc를 넣은 후 염산으로 수층을 pH 2-3으로 조정하고 추출하였다. 유기층을 건조, 감압증류하면 고체가 석출되며 EtOAc/*n*-헥산=1/3의 혼합 용매로 재결정하여 상기 표제 화합물 (2*S*,3*R*)-3-벤조일아미노-2-히드록시-3-페닐프로피오닉산 메틸에스테르 (25 mg, 93%)을 흰색의 바늘형 결정으로 얻었다.

mp 181-183°C;

[α]_D²⁵ + 47.2 (c 0.35, MeOH);

[α]_D²⁵ + 49.1 (c 1.01, MeOH);

¹H NMR (CDCl₃) 7.76-7.28 (m, 10 H), 7.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 5.72 (dd, *J*=9.0, 1.9 Hz, 1 H), 4.61 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.33 (br, 1 H).

실시예 13. (2*R*,3*R*)-3-벤조일아미노-2-히드록시-3-페닐프로피오닉산 메틸에스테르의 제조방법

실시예 5에서 얻어진 (1*R*,2*S*,3*E*)-1-아미노-1,4-디페닐-부트-3-엔-2-올에서 출발하여 실시예 12의 합성과 동일한 경로로 상기의 표제 화합물을 제조하였다.

mp 153-154°C;

$[\alpha]_D^{25} + 24.08$ (c 0.96, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.82-7.26 (m, 11 H, NH 포함), 5.60 (dd, $J=8.6, 3.6$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 172.9, 167.4, 137.2, 134.7, 132.4, 129.3, 129.1, 128.2, 127.8, 73.7, 56.2, 53.4.

실시예 14. (3*R*)-2-옥소-3-페닐-3-(트리틸아미노)-프로피오닉산 메틸에스테르의 제조방법

CH_2Cl_2 (30 ml)에 화합물 참고예 4에서 얻어진 (1*R*,3*E*)-1,4-디페닐-1-(트리틸아미노)-부트-3-엔-2-온 (600 mg, 1.25 mmol)을 가한 후 78°C로 냉각하였다. 1M-methanolic NaOH 용액 (6 ml)을 넣고 O_3 를 주입하면서 3 시간 후 반응을 종결하였다 (푸른색). 물을 넣고 포화 시트르산 용액 (3 ml)을 가한 후 추출하였다. 유기층을 건조, 감압 증류 후 속성 크로마토그래피 (EtOAc/*n*-헥산=1/3, rf=0.53)로 분리하였다. 잠시 방치 후 고체화되며 80%-EtOH로 재결정하여 연노랑색 결정으로 표제 화합물 (3*R*)-2-옥소-3-페닐-3-(트리틸아미노)-프로피오닉산 메틸에스테르 (408 mg, 75%)을 얻었다.

mp 131-132°C;

$[\alpha]_D^{25} -252.59$ (c 1.04, CHCl_3);

IR (NaCl film) 1730 (CO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.55-7.17 (m, 20 H), 5.34 (s, 1 H), 3.75 (br, 1 H), 3.57 (s, 3 H).

실시예 15 (3*S*)-2-옥소-4-페닐-3-(트리틸아미노)-부티릭산 메틸에스테르의 제조방법

참고예 6에서 제조된 (4*S*,1*E*)-1,5-디페닐-4-(트리틸아미노)-펜트-1-엔-3-온을 출발물질로 사용하여 실시예 14와 동일한 방법으로 표제 화합물 (78%, 연노랑 결정)을 얻었다.

mp 108-109°C;

$[\alpha]_D^{25} + 117.01$ (c 1.01, CHCl_3);

IR (NaCl film) 1729 (CO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.35-7.11 (m, 20 H), 4.41 (dd, $J=7.1, 5.8$ Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.95 (dd, $J=13.3, 5.4$ Hz, 2 H, NH 포함), 2.71 (dd, $J=13.3, 5.4$ Hz, 1 H);

FAB MS m/z : 450 (M+ 1).

실시예 16. (3*S*)-5-메틸-2-옥소-3-(트리틸아미노)-헥사노익산 메틸에스테르의 제조방법

참고예 7에서 제조된 (4*S*,1*E*)-6-메틸-1-페닐-4-(트리틸아미노)-헵트-1-엔-3-온을 출발물질로 사용하여 실시예 14와 동일한 방법으로 표제 화합물 (80%, 노랑 시럽)을 얻었다.

$[\alpha]_D^{25} + 77.47$ (c 0.52, CHCl_3);

IR (NaCl film) 1729 (CO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.51-7.13 (m, 15 H), 4.16 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.78 (br, 1H), 1.94 (m, 1 H), 1.40 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 0.93 (t, $J=6.7$ Hz, 6 H);

FAB MS m/z : 416 (M+ 1).

실시예 17. (2*R*,3*R*)-3-아미노-2-히드록시-3-페닐-프로피오닉산 메틸에스테르의 제조방법

실시예 14에서 얻어진 α -케토 에스테르 (3*R*)-2-옥소-3-페닐-3-(트리틸아미노)-프로피오닉산 메틸에스테르 (200 mg, 0.46 mmol)를 MeOH (5 ml)에 넣고 conc-HCl (0.13 ml, 1.6 mmol)를 가하였다. 상온에서 40 분 교반하고 *n*-헥산 (23 ml)으로 세척하였다. MeOH 층을 취하여 감압 증류 후 다시 MeOH (5 ml)를 가하고 감압 증류 하였다. 얻어진 시럽형의 생성물에 포함된 물과 과량의 HCl을 고진공에서 여러 시간 휘발시켜 흰색의 반 고체(semi

solid)로서 트리틸기가 탈보호된 에논 염산염을 정량적으로 얻었다. 잔사에 MeOH (5 ml)을 넣어 녹이고 20°C로 냉각 후 NaBH₄ (52 mg, 1.38 mmol)을 3 회에 나누어 가하였다. 같은 온도에서 1 시간 교반하고 물 (5 ml)을 넣은 후 감압 증류하여 대부분의 MeOH를 제거하였다. CHCl₃으로 추출 (415 ml)하고 유기층을 건조, 감압 증류하면 결정이 얻어지며 EtOAc/n-헥산 (1/3)의 혼합 용매로 재결정하여 흰색 결정으로 상기 표제 화합물 (2R,3R)-3-아미노-2-히드록시-3-페닐-프로피오닉산 메틸에스테르 (66 mg, 73%)를 얻었다.

mp 84-85°C;

$[\alpha]_D^{25} + 31.27$ (c 0.56, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃) 7.30-7.24 (m, 5 H), 4.44 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H), 4.29 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.20 (br s, 3 H).

염산염:

mp 172-174°C;

$[\alpha]_D^{25} + 14.6$ (c 0.99, MeOH).

실시예 18. (2*S*,3*S*)-3-아미노-2-히드록시-3-페닐-부티릭산 메틸에스테르의 제조방법

실시예 15에서 얻어진 (3*S*)-2-옥소-4-페닐-3-(트리틸아미노)-부티릭산 메틸에스테르를 출발물질로 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다 (83%, 연노랑색 무정형 고체).

$[\alpha]_D^{25} + 19.3$ (c 1.03, 1N-HCl);

¹H NMR (CDCl₃) 7.33-7.18 (m, 5 H), 4.24 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.35 (m, 1 H), 2.81 (dd, *J*=13.6, 4.6 Hz, 1 H), 2.59 (dd, *J*=13.6, 9.4 Hz, 1 H), 2.34 (br, 3 H). 129.2, 127.1.

이 화합물을 염산으로 처리하면 (2*S*, 3*S*)-3-아미노-2-히드록시-3-페닐-부티릭산 메틸에스테르 염산염의 형태로 얻을 수가 있다 (무색 결정).

염산염:

mp 147-148.5°C;

$[\alpha]_D^{25} + 13.81$ (c 0.70, MeOH).

실시예 19. (2*S*,3*S*)-3-아미노-2-히드록시-3-메틸-헥사노익산 메틸에스테르의 제조방법

실시예 16에서 얻어진 (3*S*)-5-메틸-2-옥소-3-(트리틸아미노)-헥사노익산 메틸에스테르를 출발물질로 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다 (80%, 무색 결정).

mp 48-49°C (진공에서 승화성이 있음);

$[\alpha]_D^{25} + 15.06$ (c 0.79, CHCl₃);

¹H NMR (CD₃OD) 4.16 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.16 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.12 (dt, *J*=9.3, 4.1 Hz, 1 H), 1.60 (m, 1H), 1.34 (m, 1 H), 1.18 (m, 1 H), 0.95 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.89 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

발명의 효과

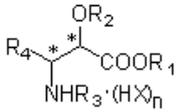
본 발명에 따른 방법을 사용하면 하나의 출발물질로부터 광학 활성을 갖는 두가지 β-아미노-α-히드록시 카르복산을 높은 입체 선택성으로 얻을 수 있다. 즉 아미노기의 보호기 종류를 달리함으로써 입체조절에 의한 환원 반응과 가교결합에 의한 환원 반응을 선택적으로 수행하여 syn과 anti 이성질체를 목적하는 바에 따라 얻을 수 있는 장점을 가지며 또한 반응 단계가 용이하고 수율이 우수하여 경제성이 매우 뛰어나다.

(57) 청구의 범위

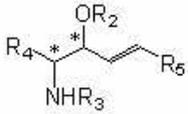
청구항 1.

하기 화학식 2의 화합물의 산화반응에 의하여 화학식 1의 β-아미노-α-히드록시 카르복산 및 그 유도체를 제조하는 것을 특징으로 하는 방법:

<화학식 1>



<화학식2>



상기 식중, n은 0 또는 1이고,

R₁은 수소, C1-C8의 알킬기, 페닐기, 또는 벤질기이고,

R₂는 수소 또는 히드록시기의 보호기이고,

R₃는 수소 또는 아민기의 보호기이고,

R₄는 C1-C20의 알킬기, C3-C20의 사이클로알킬기, 페닐기 또는 벤질기이며,

R₅는 수소, C1-C10의 알킬기 또는 페닐기이며,

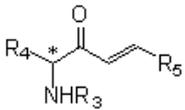
X는 CH₃COO, HCOO, HO₂CCH(OH)CH(OH)COO, CH₃SO₃, CF₃ CH₃COO, CH₃C₆H₅SO₃, Cl, HSO₄, 또는 H₂PO₄이고,

*는 키랄탄소를 의미한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물을 환원하여 합성되는 것을 특징으로 하는 방법:

<화학식 4>

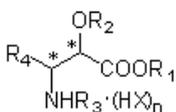


상기 식중 R₃, R₄, 및 R₅는 청구항 제1항에서 정의한 바와 같다.

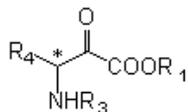
청구항 3.

하기 화학식 3의 화합물의 환원반응에 의하여 화학식 1의 β-아미노-α-히드록시 카르복산 및 그 유도체를 제조하는 것을 특징으로 하는 방법:

<화학식 1>



<화학식3>



상기 식중, n은 0 또는 1이고,

R₁은 수소, C1-C8의 알킬기, 페닐기 또는 벤질기이고,

R₂는 수소 또는 히드록시기의 보호기이고,

R₃는 수소 또는 아민기의 보호기이고,

R₄는 C1-C20의 알킬기, C3-C20의 사이클로알킬기, 페닐기 또는 벤질기이며,

R₅는 수소, C1-C10의 알킬기 또는 페닐기이며,

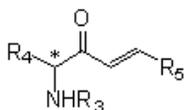
X는 CH₃COO, HCOO, HO₂CCH(OH)CH(OH)COO, CH₃SO₃, CF₃ CH₃COO, CH₃C₆H₅SO₃, Cl, HSO₄, 또는 H₂PO₄이고,

*는 키랄탄소를 의미한다.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 화학식 3의 화합물은 화학식 4의 화합물을 산화하여 합성되는 것을 특징으로 하는 방법:

<화학식 4>



상기 식중 R₃, R₄, 및 R₅는 청구항 제3항에서 정의한 바와 같다.

청구항 5.

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 산화시키는 단계가 O₃, K₂Cr₂O₇, Na₂Cr₂O₇, KMnO₄, NaIO₄, Pb(OC(=O)CH₃)₂, RuO₄, H₂O₂, RuCl₃, CrO₃, (C₅H₅NH)₂Cr₂O₇(PDC), 피리디움클로로로메이트(PCC), NaClO₂, Hg(OC(=O)CH₃)₂로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 산화제를 이용하여 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 환원시키는 단계가 NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, L-셀렉트라이드, 디이소프로필알루미늄하이드라이드(DIBAL), Zn(BH₄)₂, (CH₃)₄BH(OC(=O)CH₃)₃, NaBH₃CN, LiBHET₃, LiAl(OC(=O)CH₃)₃로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 환원제를 이용하여 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 환원 반응시 부분입체선택성을 증가시키기 위하여 CeCl₃, ZnCl₂, NiCl₂, 및 SmCl₃로 이루어진 군에서 선택된 촉매가 더 부가되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 C1-C8의 알킬기가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 및 t-부틸로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 히드록시기의 보호기가 메톡시메틸, 메톡시티오메틸, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, t-부틸디페닐실릴, t-부틸디메틸실릴, 트리메틸실릴, 트리페닐실릴, 벤질, p-메톡시벤질, t-부톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, 디페닐메틸, 및 트리페닐메틸로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 아민기의 보호기가 아세틸, 벤조일, 트리페닐메틸, 알릴, 디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수베틸, (4-메톡시페닐)디페닐페닐, 및 9-페닐플루오로레닐로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 C1-C20의 알킬기가 메틸, 에틸, 프로필 이소프로필 부틸, 이소부틸, t-부틸, 헥실, 및 헵틸로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 C3-C20의 사이클로알킬기가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 이루어진 군에서 선택된 그룹인 것을 특징으로 하는 방법.