(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024 년 2 월 15 일 (15.02.2024)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2024/034767 A1

(51) 국제특허분류:
C07C 221/00 (2006.01) *B01J 31/02* (2006.01)
C07C 225/22 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/003846

(22) 국제출원일: 2023 년 3 월 23 일 (23.03.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2022-0100849 2022 년 8 월 11 일 (11.08.2022) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**) [KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 심재호 (**SHIM, Jae Ho**); 03671 서울특별시 서대문구 증가로20길 68- 5, 402호, Seoul (KR). 김현수 (**KIM, Hyeon Soo**); 01716 서울특별시 노원구 덕릉로 86길 29-25, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 무한 (**MUHANN PATENT & LAW FIRM**); 06144 서울특별시 강남구 언주로 560, 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

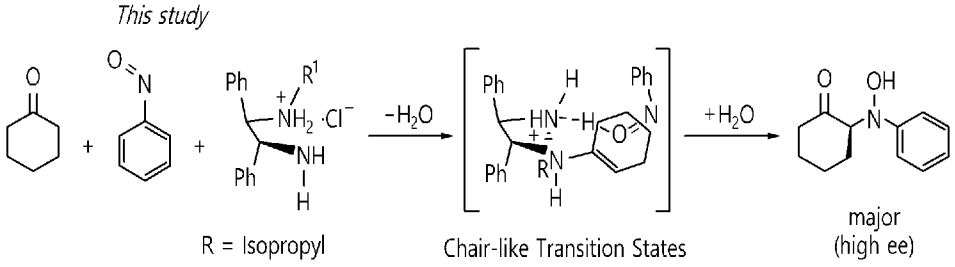
— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING NITROGEN-SELECTIVE CHIRAL ALDOL REACTION PRODUCT OF NITROSO COMPOUND USING ORGANIC CHIRAL CATALYST COMPOUND

(54) **발명의 명칭:** 유기 키랄 촉매 화합물을 이용한 나이트로소 화합물의 질소 선택적 키랄 알돌 반응 생성물의 제조방법



(57) **Abstract:** The present invention relates to a method for producing a chiral nitroso derivative using an organic chiral catalyst compound based on (R,R)-1,2-diphenylethylenediamine (DPEN), and the like. According to the production method, a chiral nitroso derivative with high enantioselectivity through an asymmetric aldol reaction between a cyclic ketone and a nitroso compound can be produced with high yield. In particular, in the production method of the present invention, the catalyst compound forms a hydrogen bond with the nitroso compound to activate an electrophile and form a transition state in such a manner that steric hindrance is minimized, thereby producing a stable product. In addition, a chiral nitroso derivative produced according to the present invention can be used in the main reaction of various synthetic intermediates, and thus can be used in the field of pharmaceutical organic synthesis.

(57) **요약서:** 본 발명은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반의 유기 키랄 촉매 화합물을 이용한 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법 등에 관한 것으로서, 상기 제조방법에 따르면 고리형 케톤과 나이트로소 화합물의 비대칭 알돌 반응을 통해 높은 거울상선택성을 가진 키랄 나이트로소 유도체를 우수한 수율로 제조할 수 있다. 특히, 본 발명의 제조방법은 상기 촉매 화합물이 나이트로소 화합물과 수소결합을 형성하여 친전자체를 활성화하고 입체장애를 최소화하는 방향으로 전이상태를 형성함으로써 안정적인 생성물을 제조할 수 있다. 또한, 본 발명에 따라 제조된 키랄 나이트로소 유도체는 다양한 합성 중간체의 주요 반응에 사용될 수 있으므로 의약품 유기합성 분야에 활용될 수 있다.

WO 2024/034767 A1

명세서

발명의 명칭: 유기 키랄 촉매 화합물을 이용한 나이트로소 화합물의 질소 선택적 키랄 알돌 반응 생성물의 제조방법

기술분야

[1] 본 발명은 유기 키랄 촉매 화합물을 이용한 고리형 케톤과 나이트로소 화합물의 질소 선택적 키랄 알돌 반응 생성물의 제조방법 등에 관한 것이다.

배경기술

[2] 분자의 기본적 성질을 이해함에 있어 분자 내 원자의 공간적 배열은 중요한 의미를 갖는다. 지난 수십 년 동안 유기화학자들은 화합물의 입체화학을 효율적으로 제어하기 위해 촉매를 이용한 입체 선택적 유기 반응을 개발하기 위해 많은 노력을 기울였으며, 최근까지 금속 촉매를 이용한 다양한 입체 선택적 유기 반응에 대한 연구들이 상당수 보고되고 있다.

[3] 금속 촉매는 높은 촉매 활성을 나타내나, 고가이며, 금속 이온에는 공기와 수분이 포함되어 있어 반응 환경에서 불안정한 경우가 많다. 또한, 금속 촉매를 사용하는 경우, 생성물에 금속이 소량 잔류할 수 있고, 사용 후 폐기로 인해 환경 오염 문제가 발생할 수 있다. 따라서 이러한 단점을 극복하기 위해 유기 촉매를 이용한 입체 선택적 합성에 대한 연구가 주목받고 있다. 유기 촉매는 일반적으로 탄소, 수소, 질소, 및 황을 포함하며 금속 코어와 리간드를 포함하는 금속 촉매와 구조적으로 상이하다.

[4] 알돌 반응(Aldol reaction)은 탄소-탄소 결합을 형성하는 주요 반응이며, 생물학적 활성을 나타내는 광범위한 천연 생성물 또는 복합 화합물을 합성하는데 사용되는 중요한 반응이다. 비대칭 나이트로소 알돌 반응은 카보닐기에 질소를 도입할 수 있는 강력한 합성 도구로서 광학적으로 활성인 α-하이드록시아미노 카보닐 화합물을 구성하는데 사용할 수 있다.

[5] 이런 배경 하에서, 본 발명자들은 나이트로소 알돌 반응을 효과적으로 촉매하여 생성물의 입체화학을 제어할 수 있는 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반 촉매를 이용하여 높은 수율 및 광학 순도로 반응 생성물을 제조하는 방법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 본 발명의 목적은 키랄 디아민 촉매를 이용하여 비대칭 알돌 반응을 통해 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[7] 본 발명의 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조된 키랄 나이트로소 유도체를 제공하는 것이다.

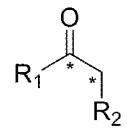
[8] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[9] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하고, 상기 반응에서 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법을 제공한다.

[10] [화학식 1]

[11] ;



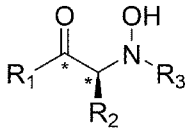
[12] [화학식 2]

[13] ;



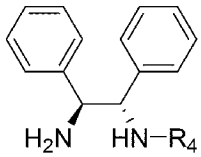
[14] [화학식 3]

[15] ;



[16] [화학식 4]

[17] .



[18] 상기 화학식 1 및 화학식 3에서, R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_5-C_8의 사이클로알킬기 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성할 수 있고,

[19] 상기 화학식 2 및 화학식 3에서, R_3는 할로겐기, 시아노기, 니트로기, 하이드록시기, C_1-C_9의 사슬형 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_5-C_8의 아릴기이고,

[20] 상기 화학식 4에서, R_4는 C_1-C_9의 사슬형 알킬기 또는 사이클로알킬기일 수 있다.

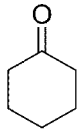
[21] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 반응은 비대칭 알돌 반응(asymmetric aldol reaction)일 수 있다.

[22] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 [화학식 1]로 표시되는 화합물이 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물과 반응하여 엔아민 중간체를 형성한 후, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 반응하여 질소 선택적 알돌 반응을 통해 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 생성하는 것일 수 있다.

[23] 종래 나이트로소 알돌 반응은 친핵체로서 엔올레이트를 이용하거나, 카보닐 화합물을 사전 활성화하거나, 직접적으로 엔아민 화합물을 사용하며 산소 선택성을 보이는 반응이 대부분이나, 본 발명은 반응 중에 엔아민 중간체를 형성함으로써 질소 선택적 나이트로소 알돌 반응을 유도할 수 있다. [화합물 3]로 표시되는 질소 선택성 나이트로소 유도체는 다양한 합성 중간체의 주요 반응에 사용될 수 있으므로 의약품 유기합성 분야에 활용될 수 있다.

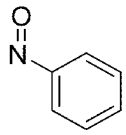
[24] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 로 표시되는 화합물일 수 있다.

[25] [화학식 1-1]

[26] 

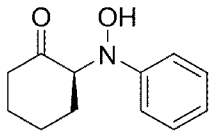
[27] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 로 표시되는 화합물일 수 있다.

[28] [화학식 2-1]

[29] 

[30] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 로 표시되는 화합물일 수 있다.

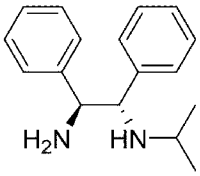
[31] [화학식 3-1]

[32] 

[33] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-5]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

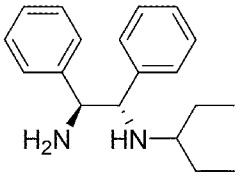
[34] [화학식 4-1]

[35] ;



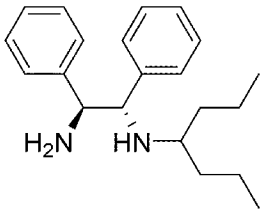
[36] [화학식 4-2]

[37] ;



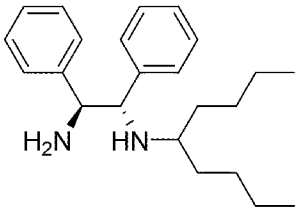
[38] [화학식 4-3]

[39] ;



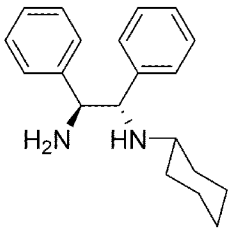
[40] [화학식 4-4]

[41] ; 및



[42] [화학식 4-5]

[43] .



[44] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 촉매 화합물은 [화학식 4]로 표시되는 화합물의 염 형태일 수 있으며, 바람직하게는 염산염(HCl)일 수 있다.

[45] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 극성 양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 또는 무극성 용매에서 수행될 수 있으며, 상기 용매의 비제한적인 예로서, 상기 용매는 물(water), 염수(brine), 디메틸설폭사이드(DMSO), 니트로메탄(CH_3NO_2), 아세토니트릴(CH_3CN), 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 아세톤, 사이클로헥

사논, 클로로에탄($EtCl_2$), 디클로로메탄(CH_2Cl_2), 테트라하이드로퓨란(THF), 아닐린, 클로로벤젠, 클로로포름($CHCl_3$), 디에틸에테르(Et_2O), 톨루엔, 벤젠, 사염화탄소(CCl_4), 사이클로헥산, 헵탄 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[46] 바람직하게는, 상기 반응은 유전상수(dielectric constant)가 30 이상인 극성 용매(polar solvent)에서 수행되는 것일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 물(water), 염수(brine), 디메틸설폭사이드(DMSO), 니트로메탄(CH_3NO_2), 아세토니트릴(CH_3CN), 메탄올(MeOH), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 용매에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물를 2:1 내지 1:2의 당량비, 바람직하게는 2:1로 반응시키는 것일 수 있다.

[47] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 5 ~ 10 mol%를 첨가하는 것일 수 있다.

[48] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 함께 추가적으로 벤조산을 첨가하여 반응시키는 것일 수 있다.

[49] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 상온에서 하나의 반응기 내에서 수행되는 것일 수 있다.

[50] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 15분 ~ 24시간 내에 완료되는 것일 수 있다.

[51] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 -10 ~ 25℃에서 수행되는 것일 수 있다. 바람직하게는 0 ~ -10 ℃의 온도에서 수행되는 것일 수 있다.

[52] 또한, 본 발명은 상술한 제조방법으로 제조된 키랄 나이트로소 유도체를 제공한다.

발명의 효과

[53] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반의 디아민 촉매를 이용하여 고리형 케톤과 엔아민을 형성하고, 상기 엔아민이 나이트로소 화합물과 반응하여 높은 수율과 거울상선택성을 가지는 나이트로소 유도체를 제조할 수 있다. 특히, 상기 촉매는 쉽게 합성이 가능한 유기 촉매로서 수소결합을 통해 나이트로소 화합물을 활성화시켜 친전자성을 높일 수 있다.

[54] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법은 용매로 물 또는 염수를 사용하여 친환경적이며, 전이상태를 안정화시키므로 비대칭 나이트로소 알돌 반응 생성물의 수율을 향상시킬 수 있다.

[55] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법은 입체장애를 최소화하는 방향으로 전이상태를 형성함으로써 질소 선택적 나이트로소 알돌 반응을 유도하므로 광학순도를 증가시킬 수 있다.

[56] 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 키랄 나이트로소 유도체는 질소 선택성을 가지며 다양한 합성 중간체의 주요 반응에 사용될 수 있으므로 의약품 유기합성 분야에 활용될 수 있다.

[57] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 나이트로소 유도체 및 이의 제조방법의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[58] 도 1은 본 발명의 일 실시예로서 질소 선택적 나이트로소 알돌 반응에 따른 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법의 반응식이다.

[59] 도 2는 제안된 전이상태를 포함하는 나이트로소 알돌 반응의 촉매 사이클을 나타낸 것이다.

[60] 도 3은 B3LYP/6-31G(d,p) 방법을 기반으로 촉매 **1a** 및 **1b**(화학식 **4-1** 및 **4-2**)의 촉매화 전이 상태를 나타내는 상대 자유 에너지 다이어그램을 나타낸 것으로서, 기상 및 수상에서 계산을 수행하였다. 이 때, 1은 사이클로헥사논, 2는 나이트로소벤젠, 3은 촉매 **1a**, 4는 촉매 **1b**이다.

[61] 도 4는 비대칭 나이트로소 알돌 반응의 전이상태에 대한 용매 효과를 나타낸 것이다. 다양한 용매 조건에서 B3LYP/6-31G(d,p) 방법을 기반으로 계산을 수행하였다.

[62] 도 5는 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-이미늄염 촉매화된 거울상선택성 나이트로소 알돌 반응의 상대 자유 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것으로서, 수상에서 계산을 수행하였다. 이 때, 1은 사이클로헥사논, 2는 나이트로소벤젠, 3은 촉매 **1a**이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[63] 본 발명자들은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반 촉매와 고리형 케톤이 반응하여 형성된 엔아민이 산 촉매와의 수소 결합을 통해 활성화된 나이트로소 화합물의 산소를 공격하여 질소 선택적 나이트로소 알돌 반응을 유도한다는 점을 확인하였다(도 1).

[64] 특히, 메탄올(MeOH), 아세토니트릴(CH_3CN), DMSO, 염수(brine)와 같은 극성 용매를 사용하거나, 온도를 낮추거나, 촉매량을 늘리거나, 벤조산을 첨가하거나, 고리형 케톤과 나이트로소 화합물의 당량비가 2:1인 경우 최적으로 진행된다는 점을 확인하였다.

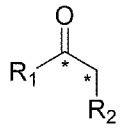
[65]

[66] 따라서, 본 발명은 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법을 제공한다.

[67] 상기 제조방법에 따르면 높은 수준의 거울상선택성을 가진 나이트로소 알돌 반응 생성물을 우수한 수율로 제조할 수 있다.

[68] [화학식 1]

[69] ;



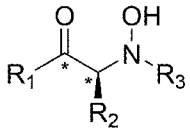
[70] [화학식 2]

[71] ;



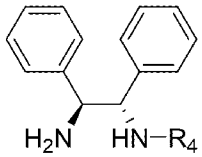
[72] [화학식 3]

[73] ;



[74] [화학식 4]

[75] .



[76] 상기 화학식 1 및 화학식 3에서, R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_5-C_8의 사이클로알킬기 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성할 수 있고,

[77] 상기 화학식 2 및 화학식 3에서, R_3는 할로겐기, 시아노기, 니트로기, 하이드록시기, C_1-C_9의 사슬형 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_5-C_8의 아릴기이고,

[78] 상기 화학식 4에서, R_4는 C_1-C_9의 사슬형 또는 고리형 알킬기일 수 있다.

[79]

[80] 본 발명에서, 용어 "치환"은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

[81] 본 발명에서, 용어 "사슬형 알킬기"는 특정된 수의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 원자가를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[82] 본 발명에서, 용어 “사이클로알킬기”는 고리형 알킬기라고도 하며, 모든 고리 구성원이 탄소인 하나 이상의 포화 고리를 갖는 1가 기를 지칭한다. 이러한 사이클로알킬기의 예로는 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[83] 본 발명에서, 용어 "헤테로사이클로알킬기"는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 사이클로탄화수소 (Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.

[84] 본 발명에서, 용어 "아릴기"는 단일링(예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합링(예를 들면 나프틸)을 갖는 탄소원자수 6 내지 20의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[85] 본 발명에서, 용어 “할로겐기”는 주기율표의 17족에 속하는 원소들로, 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있다.

[86]

[87] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[88] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[89] 실시예의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 제1, 제2, A, B, (a), (b) 등의 용어를 사용할 수 있다. 이러한 용어는 그 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하기 위한 것일 뿐, 그 용어에 의해 해당 구성 요소의 본질이나 차례 또는 순서 등이 한정되지 않는다. 어떤 구성 요소가 다른 구성요소에 "연결", "결합" 또는 "접속"된다고 기재된 경우, 그 구성 요소는 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나 접속될 수 있지만, 각 구성 요소 사이에 또 다른 구성 요소가 "연결", "결합" 또는 "접속"될 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[90]

[91] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리범위가 이러한 실

시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[92] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[93]

[94] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

발명의 실시를 위한 형태

[95] **실시예 1. 본 발명의 키랄 나이트로소 유도체의 합성**

[96] **1.1.** 기기 및 시약

[97] 자동 디지털 편광계를 사용하여 광학 회전(optical rotation)을 측정하였고, Thermo Electron Corporation(Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA)의 NICOLET 380 FT-IR 분광 광도계를 사용하여 FT-IR 스펙트럼을 기록하였다. Varian Gemini 300(300, 75MHz) 및 Varian Mercury 400(400, 100MHz, Agilent, Santa Clara, CA, USA)을 사용하여 내부 표준으로 TMS(300, 75MHz, Agilent, Santa Clara, CA, USA)를 사용하여 ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 수득하였다. Jasco LC-1500 Series HPLC system(JASCO, 4-21, Sennin-cho 2-chome, Hachioji, Tokyo 193-0835, Japan)을 사용하여 키랄 HPLC 분석을 수행하였다. 톨루엔(CaH_2), THF(Na, benzophenone), 및 CH_2Cl_2(CaH_2) 반응용매는 정제하여 사용하였다. 본 발명에 사용된 시약은 Aldrich(Louis, MO, USA), TCI(Tokyo, Japan)의 제품을 사용하였으며, 필요한 경우 공지된 방법으로 정제 또는 건조하였다. Merck's silica gel 60 (230-400 mech)을 컬럼 크로마토그래피의 고정상으로 사용하였다.

[98]

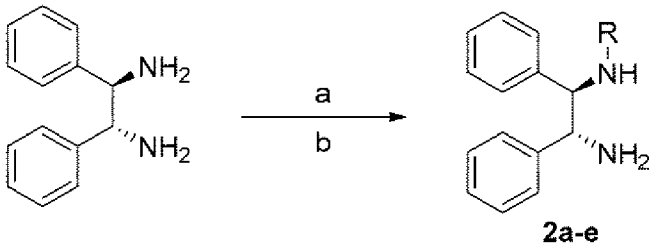
[99] **1.2.** 아민 촉매(화학식 **4**)의 합성

[100] 디클로로메탄에서 (R,R)-1,2-디페닐에틸렌디아민(DPEN, 300 mg, 1.41 mmol)의 용액에 카보닐 화합물(1.41 mmol) 및 $MgSO_4$ 141 mL를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 환류시켰다. 이후 셀라이트 필터(celite filter)를 통해 $MgSO_4$를 제거하고 진공에서 농축하였다. $NaBH_4$(4.0 당량) 및 에탄올 14 mL를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 1 N NaOH 용액으로 퀜칭하고, 에틸 아세테이

트 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(brine)로 세척하고, $MgSO_4$를 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올/염화메틸렌 1:20)로 정제하여 거품상 고체로서 순수한 아미드 생성물(정량적 수율)을 수득하였다(반응식 1).

[101] [반응식 1]

[102]



2a-e

[103] 이 때, 시약 및 조건은 다음과 같다: (a) 1.0 eq. 카보닐 화합물, $MgSO_4$, 톨루엔(0.1 M), 환류, 48시간. (b) 에탄올(0.1 M), $NaBH_4$ 과량, 3시간(전반적인 수율 81-90%).

[104]

[105] 본 발명의 일 실시예에 따른 촉매의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[106] (1) (1R,2R)-N-isopropyl-1,2-diphenyl ethylenediamine(**1a,** 화학식 **4-1**)

[107] $[\alpha]_D^{25}$ +24.5° (c = 5.1, $CHCl_3$), IR (KBr): 3378, 3023, 2958, 1609, 1454, 767, 718 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.21 - 7.07 (m, 10H), 3.96 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, J = 2.7 Hz), 0.93 (d, 3H, J = 2.7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ141.9, 127.7 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 126.9 (2C), 126.6, 126.5, 66.8, 61.8, 45.6, 24.3, 21.7, HRMS (FAB+) for $C_{17}H_{23}N_2$ $[M+H]^+$, Calcd: 255.1861, Found: 255.1863

[108] (2) (1R,2R)-N-(3-pentyl)-1,2-diphenyl ethylenediamine(**1b,** 화학식 **4-2**)

[109] $[\alpha]_D^{25}$ +9.4 (c = 6.3, $CHCl_3$), IR (KBr): 3374, 3031, 2953, 1605, 1458, 767, 702 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.18 - 7.09 (m, 10H), 3.95 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.37 - 1.19 (m, 4H), 0.76 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 0.68 (t, 3H, J = 7.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ142.1, 127.8 (2C), 127.7 (2C), 126.9 (2C), 126.6 (2C), 126.5 (2C), 66.6, 62.0, 56.1, 26.6, 24.1, 10.2, 8.2; HRMS (FAB+) for $C_{19}H_{27}N_2$ $[M+H]^+$, Calcd: 283.2174, Found: 283.2176

[110] (3) (1R,2R)-N-(4-heptyl)-1,2-diphenyl ethylenediamine(**1c,** 화학식 **4-3**)

[111] $[\alpha]_D^{25}$ +16.7 (c = 17.3, $CHCl_3$), IR (KBr): 3382, 3023, 2953, 1597, 1450, 759, 710 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.19 - 7.10 (m, 10H), 3.95 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.33 - 1.07 (m, 8H), 0.80 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 0.74 (t, 3H, J = 6.4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ142.3, 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 126.9 (2C), 126.7, 126.6, 66.8, 62.0, 53.6, 37.2, 35.2,

18.9, 17.6, 14.4, 14.1; HRMS (FAB+) for $C_{21}H_{31}N_2$ $[M+H]^+$, Calcd: 311.2487, Found: 311.2480

[112] (4) (1R,2R)-N-(5-nonyl)-1,2-diphenyl ethylenediamine(**1d,** 화학식 **4-4**)

[113] $[\alpha]_D^{25}$ -4.1 (c = 8.5 , $CHCl_3$), IR (KBr): 3370, 3031, 2925, 1601, 1458, 767, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.24 - 7.10 (m, 10H), 3.96 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.31 - 0.99 (m, 12H), 0.83 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 0.80 (t, 3H, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ142.2, /126.6, 126.6, 66.6, 61.9, 53.8, 34.4, 32.2, 27.9, 26.3, 23.0, 22.7, 14.0, 13.9; HRMS (FAB+) for $C_{23}H_{35}N_2$ $[M+H]^+$, Calcd: 339.2800, Found: 339.2806

[114] (5) (1R,2R)-N-(cyclohexyl)-1,2-diphenyl ethylenediamine(**1e,** 화학식 **4-5**)

[115] $[\alpha]_D^{25}$ +14.8 (c = 31.8, $CHCl_3$), IR (KBr): 3362, 3027, 2933, 2847, 1609, 1458, 751, 706 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.23 - 7.10 (m, 10H), 3.95 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 3.85 (d, 1H, J =6.9 Hz), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.88 - 1.47 (m, 5H), 1.10 - 0.90 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ142.2, 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 126.9 (2C), 126.6, 126.5, 66.1, 61.9, 53.3, 34.7, 32.4, 26.0, 24.9, 24.4; HRMS (FAB+) for $C_{20}H_{27}N_2$ $[M+H]^+$, Calcd: 295.2174, Found: 295.2178

[116]

[117] **1.3. 고리형 케톤(화학식 1)과 나이트로소 화합물(화학식 2)의 비대칭 알돌 반응**

[118] 실온에서 2 mL의 반응 용매(Brine:1 N HCl = 1:1)에 아민 촉매(화학식 **4**, 0.023 mmol)를 용해하고 고리형 케톤(화학식 **1**, 0.92 mmol)을 첨가하였다. 약 10분 동안 교반한 후, 나이트로소 화합물(화학식 **2**, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 6시간 동안 교반한 후 염수로 세척하고 디에틸에테르로 3회 추출하였다. 유기층을 $NaHCO_3$로 중화하고 무수 $MgSO_4$로 건조하고, 진공 농축 후 실리카겔 컬럼(EA:Hex = 1:10) 크로마토그래피로 반응 생성물(화학식 **3**)을 수득하였다.

[119]

[120] 본 발명의 일 실시예에 따라 고리형 케톤과 나이트로소 화합물의 비대칭 알돌 반응으로 제조된 키랄 나이트로소 유도체의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[121] (1) (S)-2-(N-Phenyl hydroxyamino)-cyclohexanone(**2a**, 화학식 **3-1**)

[122] $[\alpha]_D^{25}$ +189.2 (c = 9.8, $CHCl_3$), IR (KBr) : 3398, 3058, 2937, 1712, 1598, 1492, 1448, 1400, 1290, 1122, 935 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (t, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.05 (d, 2H, J =7.5 Hz, Ar-H), 6.94 (t, 1H, J = 7.2 Hz, Ar-H), 6.27 (s, 1H, OH), 4.23 (t, 1H, J = 9.6 Hz, CH), 1.63 - 2.58 (m, 8H, eight proton of CH2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 209.7, 150.1, 128.6 (2C), 121.6, 115.9 (2C), 72.5, 42.0, 27.8, 27.2, 24.3; HRMS (FAB+) for $C_{12}H_{15}NO_2$ $[M]^+$, Calcd 205.1103, Found 205.1106; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AD-H

column (97.6:2.4 hexane:2-propanol), 1.0 mL/min; major enantiomer tr = 42.5 min, minor enantiomer tr = 50.3 min.

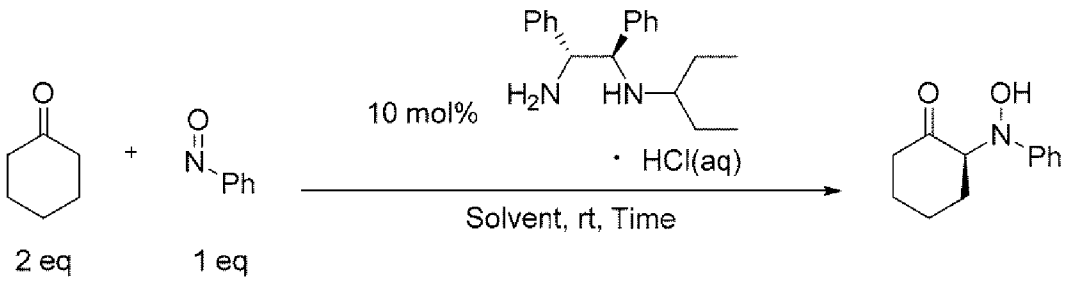
[123]

[124] **실험예 1. 비대칭 나이트로소 알돌 반응**

[125] **1.1. 용매의 종류에 따른 반응**

[126] 나이트로소 알돌 반응에서 용매가 생성물의 반응성 및 입체선택성에 미치는 영향을 확인하기 위해 촉매 **1b**(화학식 **4-2**)를 사용하여 다양한 용매를 시험하였다(표 1). 대부분의 용매는 높은 질소 선택성과 상대적으로 높은 거울상선택성(81-94%)을 나타내었다. 다만, 용매의 극성에 따라 수율이 25%에서 65%로 상이했다. 실온에서 동일한 등가 촉매를 사용하여 실험을 수행했을 때 가장 높은 수율(65%)을 나타낸 용매는 염수(brine)였다., 본 발명에서 촉매는 염산염(HCl)의 형태로 반응에 참여하기 때문에, 극성 양성자성 용매의 경우, 촉매의 양이온의 안정화에 기여하여 촉매 반응 시 전이상태를 안정화하는데 크게 기여할 수 있다. 즉, 극성 용매에서 촉매의 반응성이 증가하며, 촉매의 극성이 증가함에 따라 친핵체의 결합력이 증가하고 전이상태의 자유에너지가 안정화되므로 비교적 우수한 수율 및 거울상선택성을 나타내었다. 반면, 극성 비양성자성 용매도 수소 결합의 간섭이 용매에 의한 나이트로소벤젠의 활성화보다 더 중요하기 때문에 비교적 낮은 수율을 나타내었다. 따라서, 표 1의 용매 스크리닝 결과로부터 N-나이트로소 알돌 반응의 수율 및 거울상선택성이 가장 좋은 염수를 반응 용매로 결정하였다.

[127]



[128] [표1]

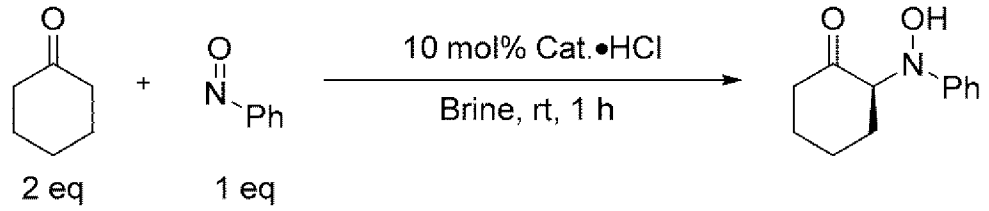
Entry	Solvent	Dielectric constant	Time	Yield (%) [a]	ee (%) [b]
1	Brine	32	1 h	65	94
2	DMSO	47	1 h	58	91
3	CH_3CN	37	1 h	52	90
4	MeOH	33	1 h	50	90
5	-	-	1 h	46	92
6	CH_2Cl_2	9.0	1 h	42	81

7	THF	7.6	1 h	40	94
8	Toluene	2.4	15 min	25	86

[a] Isolated yield. [b] ee values were determined by chiral phase HPLC using the AD-H columns.

[129] **1.2. 촉매의 종류에 따른 반응**

[130] 최적화된 반응 조건에서 모노알킬 치환 키랄 아민 촉매의 효과를 조사하였다. 알킬기 치환체의 입체장애가 증가할수록 수율은 감소하였다. 특히, 촉매 **1d**(화학식 **4-4**)의 수율은 촉매 **1b**(화학식 **4-2**)의 수율보다 낮았는데, 이는 상대적으로 입체장애가 덜한 단점이 있으나 입체선택성은 약간 증가하였다. 촉매 **1a**(화학식 **4-1**)와 유사한 수준의 입체장애를 갖는 촉매 **1b**(화학식 **4-2**)의 경우, 촉매 **1a**에 비해 수율에서 예상외로 큰 차이를 보였다. 따라서 최고의 수율과 입체선택성을 보이는 촉매 **1a**를 선택하였다(표 2).

[131] 

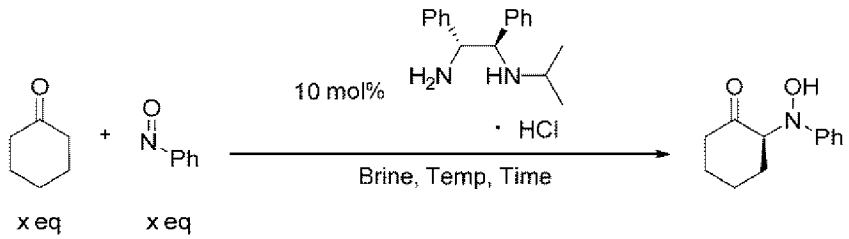
[132] [표2]

Entry	Cat	Yield (%) [a]	ee (%) [b]
1	1a	82	99
2	1b	65	94
3	1c	61	96
4	1d	53	98
5	1e	49	98

[a] Isolated yield. [b] ee values were determined by chiral phase HPLC using AD-H columns.

[133] **1.3. 다양한 온도 및 당량비에 따른 반응**

[134] 생성물이 불안정하고 상온에서 수율이 높지 않기 때문에 보다 낮은 온도에서 실험을 수행하였다. 영하 10℃에서 수율은 실온에서와 유사한 거울상선택성을 나타내는 대신 82%에서 95%로 증가하였다(표 3).

[135] 

[136] [표3]

Entry	Cyclohexanone: Nitrosobenzene	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) [a]	ee (%) [b]
1	1:1	rt	1	55	92
2	2:1	0	1.5	88	98
3	2:1	-10	3	95	99
4[c]	2:1	-10	6	95	99
5[d]	2:1	-10	24	52	99
6	1:2	-10	2	71	82
7	1:5	-10	2	65	80
8[e]	2:1	-10	6	98	99

[a] Isolated yield. [b] ee values were determined by chiral phase HPLC using AD-H columns. [c] Using 5 mol % **1a** cat. [d] Using 1 mol % **1a** cat. [e] Using 5 mol % benzoic acid and **1a** cat.

[137] 또한, 나이트로소 화합물(화학식 **2**)에 대한 고리형 케톤(화학식 **1**)의 비율이 나이트로소 알돌 반응에 어떤 영향을 미치는지 알아보기 위해 시약의 양을 변경하였다. 사이클로헥사논:나이트로소벤젠의 비율이 1:1인 경우(entry 1), 2:1인 경우(표 2의 entry 1)보다 수율 및 거울상선택성이 감소하였으며, 나이트로소벤젠 시약의 양을 증가시키면 수율 및 거울상선택성이 감소하였다(entry 6 및 7).

[138] 첨가되는 촉매의 양이 1 mol%로 감소된 경우(entry 5), 수율 및 거울상선택성이 감소하였다. 촉매의 양이 5 mol%로 줄였을 때 반응시간을 6시간으로 늘리면(entry 4) 수율 95% 및 거울상선택성 99%를 나타내었다.

[139] 한편, 벤조산(5 mol%)을 첨가하면 부산물의 수율이 감소하고 수율이 향상되었다(entry 8). 이는 벤조산이 사이클로헥사논의 활성화를 통해 아민 촉매 작용 및 이민 형성을 촉진한 것이다.

[140]

[141] **1.4. 예상 전이 상태를 포함하는 제안 메커니즘**

[142] 키랄 디아민 촉매(화학식 **4**)는 사이클로케톤(화학식 **1**)과 반응하여 이민을 형성하고, 차례로 엔아민을 형성한다. 알킬화된 키랄 디아민과 나이트로소 화합물(화학식 **2**)은 산 촉매와의 수소 결합을 통해 친전자체를 활성화한다. 이후 활성화된 친전자체와 엔아민이 반응하여 나이트로소 알돌 반응 생성물(화학식 **3**)을 생성한다. 나이트로소 알돌 반응 생성물은 실온에서 탈수될 때 보다 안정적인 엔아민을 형성한다.

[143] 이 때, 엔아민과 나이트로소 화합물 사이의 결합이 형성될 때 예상되는 전이상태가 존재하고, 그 결과 나이트로소 화합물이 입체장애를 최소화하는 방향으로

반응이 진행될 것으로 예상된다. 따라서 (R)-거울상 이성질체보다 (S)-거울상 이성질체를 주 생성물로 수득하였다(도 2).

[144] 한편, 케톤의 양을 줄이면 키랄 디아민 촉매와 사이클로케톤의 반응에 의한 엔아민 합성을 포함하는 공정 A가 천천히 진행되어 결과적으로 반응 속도가 감소하였다. 염수가 없으면 공정 A가 빠르게 진행되나, 엔아민과 나이트로소 화합물이 반응한 후 이민에서 α-하이드록시아미노 화합물로의 가수분해(C)가 느려서 부반응이 발생하였다. 특히 톨루엔을 용매로 사용하는 경우(표 1의 entry 8), 반응 시간은 짧지만 부반응이 빠르게 진행되어 여러 부산물이 생성되었다. 소량의 벤조산을 첨가한 경우(표 3의 entry 8), 자가 알돌 축합을 방지하여 부산물을 최소화하고 사이클로케톤을 활성화하였다.

[145]

[146] **실험예 2. 양자 계산을 통한 용매 효과 및 메커니즘의 열역학적 에너지 비교**

[147] **2.1. 밀도 함수 이론에 따른 깁스 자유 에너지 계산**

[148] 밀도 함수 이론(Density Functional Theory, DFT) 계산은 기질과 촉매의 메커니즘을 보여주기 위한 것으로서, Gaussian 16 및 Gauss-View 6.0 프로그램을 사용하여 수행하였다. 최적화된 형상은 Becke three-parameter Lee-Yang-Parr (B3LYP) 레벨을 사용하여 설명하였다. 이후, 6-31G(d,p) 기본 세트를 사용하여 최적화된 형상에 대한 단일 포인트 계산을 수행하였다. 반응물, 중간체(intermediates, IM), 전이상태(transition states, TS), 및 생성물의 형상이 완전히 최적화된 후, 진동주파수 계산을 통해 반응물의 열역학적 함수 및 매개변수(깁스 자유 에너지(Gibbs free energy))를 수득하였다. 동일한 이론 수준에서 최소 또는 전이상태 에너지를 수득하였다. 엔탈피 보정 및 온도에 따른 엔트로피는 298 K 및 1기압에서 계산하였다.

[149]

[150] **2.2. 촉매 및 유형별 전환 상태의 깁스 자유 에너지 비교**

[151] 각 메커니즘 단계에 대해 촉매 **1a**(화학식 **4-1**) 및 **1b**(화학식 **4-2**)의 예상 전이 상태를 기상(gas phase) 및 수상(water phase)에서 비교하여 반응성 차이를 조사하였다(표 2). 계산 결과, 기상에서 촉매 **1a**가 촉매 **1b**보다 0.424 kcal/mol만큼 더 안정적이었으나, 수상에서 촉매 **1a**가 촉매 **1b**보다 13.016 kcal/mol 낮았다(도 3).

[152]

[153] 표 1과 같이 나이트로소 알돌 반응에 대한 용매 효과를 확인하기 위해 열역학적 분석을 수행하였다. 이를 위해 도 3에서 확인한 결과를 바탕으로 촉매 **1a**의 전이상태에 대한 다양한 용매의 열역학적 에너지를 비교하였다(도 4).

[154] 실험 결과(표 1)와 양자 계산 결과를 비교한 결과 톨루엔과 같은 무극성 용매가 가장 낮은 반응성을 나타냄을 확인하였다. 또한, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄(CH_2Cl_2)를 사용하거나 용매를 사용하지 않는 경우 계산에 표시된 것과 유사한 반응성이 나타났다. 메탄올(MeOH), 아세토니트릴(CH_3CN), DMSO와 같은 극성용매를 사용할 경우 반응성이 비교적 우수하여 실험결과는 계산결과

와 유사하였다. 특히 이들 용매 중 물이 최고의 반응성과 입체선택성을 보였으며, DFT 계산 결과 역시 나이트로소 알돌 반응의 전이 상태가 물 용매에서 가장 안정한 것으로 확인되었다.

[155]

[156] **2.3. 각 메커니즘의 깁스 자유 에너지**

[157] 제안된 반응 주기에서 사이클로헥사논은 1차 아민과 반응하여 이민을 거쳐 엔아민을 형성하였다. 방향족 나이트로소 화합물은 알킬화된 키랄 디아민의 암모늄염과 수소 결합을 형성하여 전이 상태를 형성하였다. 상기 전이 상태에 따라 N-모노알킬기의 입체 장애가 최소화되도록 새로운 탄소-질소(C-N) 결합을 형성하였다.

[158] 마지막으로 도 2 및 도 5에 도시한 바와 같이 이미늄의 가수분해를 통해 나이트로소 알돌 생성물을 생성하며, 생성물의 깁스 자유에너지가 가장 낮음, 즉 가장 안정하다는 점을 확인하였다.

[159]

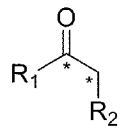
[160] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[161] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

청구범위

[청구항 1] [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하고,
상기 반응에서 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법:

[화학식 1]



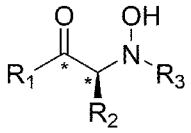
;

[화학식 2]



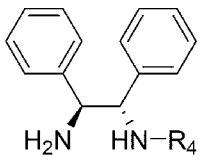
;

[화학식 3]



;

[화학식 4]



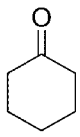
.

상기 화학식 1 및 화학식 3에서,
R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_5-C_8의 사이클로알킬기 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성할 수 있고,
상기 화학식 2 및 화학식 3에서,
R_3는 할로겐기, 시아노기, 니트로기, 하이드록시기, C_1-C_9의 사슬형 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_5-C_8의 아릴기이고,
상기 화학식 4에서,
R_4는 C_1-C_9의 사슬형 또는 고리형 알킬기임.

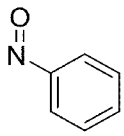
[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 반응은 비대칭 알돌 반응(asymmetric aldol reaction)인 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 반응은 [화학식 1]로 표시되는 화합물이 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물과 반응하여 엔아민 중간체를 형성한 후, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 반응하는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

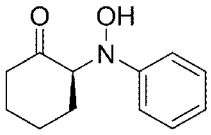
[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1]로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.
[화학식 1-1]



[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1]로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.
[화학식 2-1]

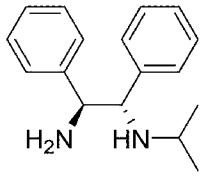


[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1]로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.
[화학식 3-1]



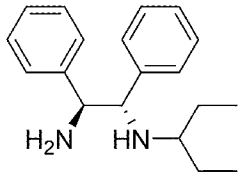
[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-5]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.
[화학식 4-1]

;



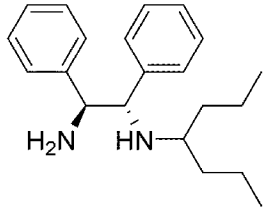
[화학식 4-2]

;



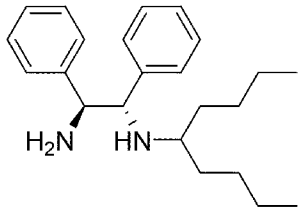
[화학식 4-3]

;



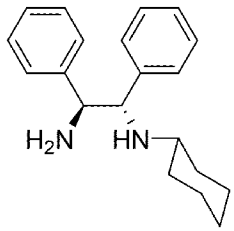
[화학식 4-4]

; 및



[화학식 4-5]

.



[청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 반응은 유전상수(dielectric constant)가 30 이상인 극성 용매에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 용매는 물(water), 염수(brine), 디메틸설폭사이드(DMSO), 니트로메탄(CH_3NO_2), 아세토니트릴(CH_3CN), 메탄올(MeOH) 및 이들의 조합으로

이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 반응은 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물를 2:1 내지 1:2의 당량비로 반응시키는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

[청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 반응은 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 5 ~ 10 mol%를 첨가하는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

[청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 함께 추가적으로 벤조산을 첨가하여 반응시키는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

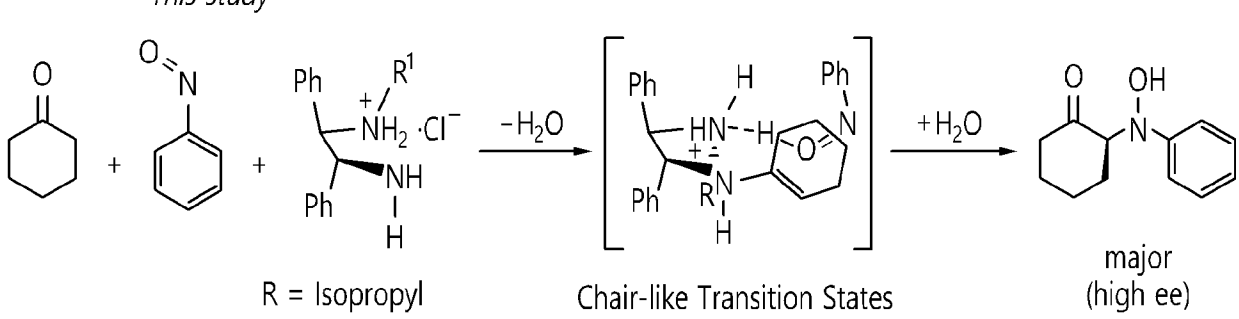
[청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 반응은 하나의 반응기 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

[청구항 14] 제1항에 있어서,
상기 반응은 15분 ~ 24시간 내에 완료되는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

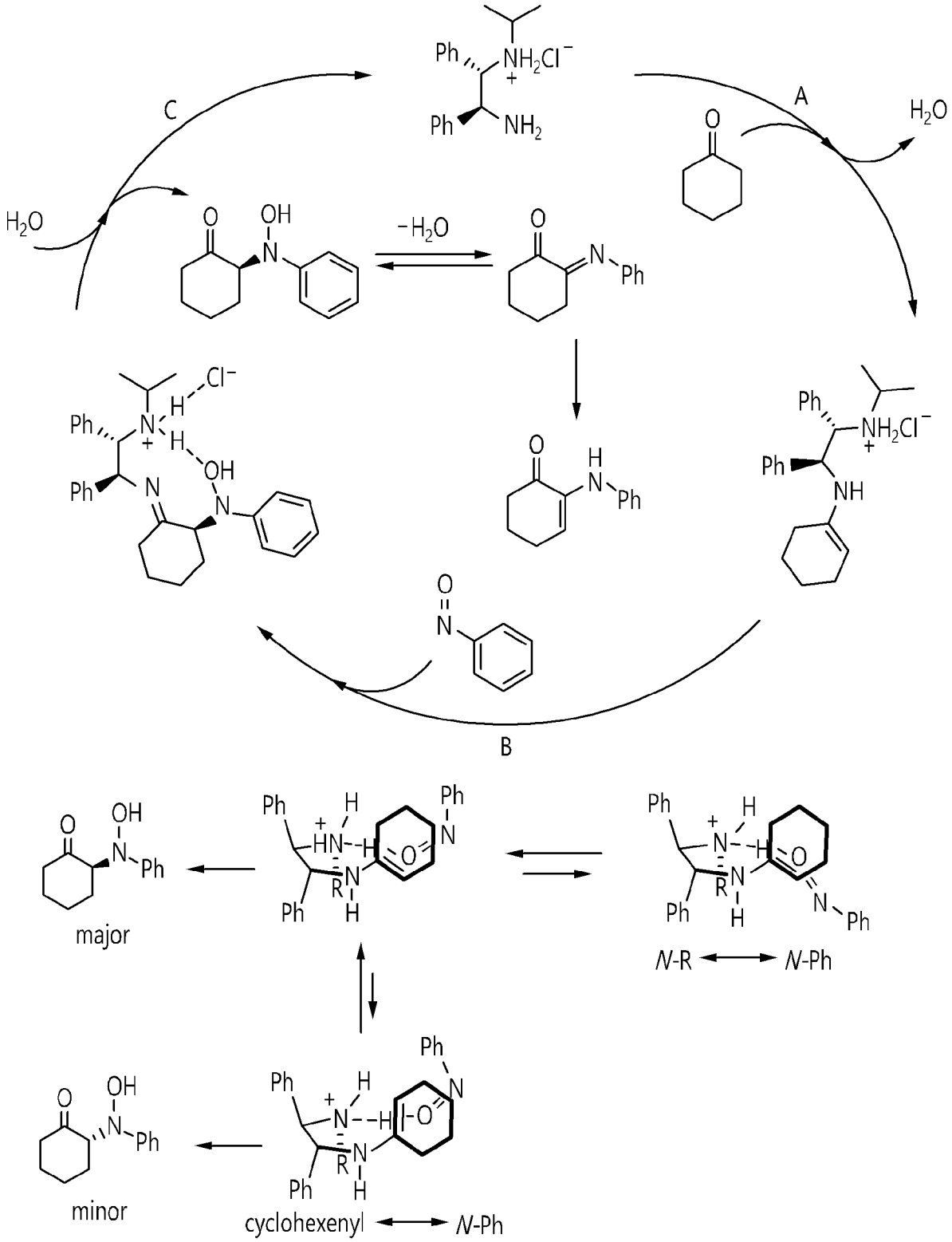
[청구항 15] 제1항에 있어서,
상기 반응은 -10 ~ 25℃에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 키랄 나이트로소 유도체의 제조방법.

[청구항 16] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 제조방법으로 제조된 키랄 나이트로소 유도체.

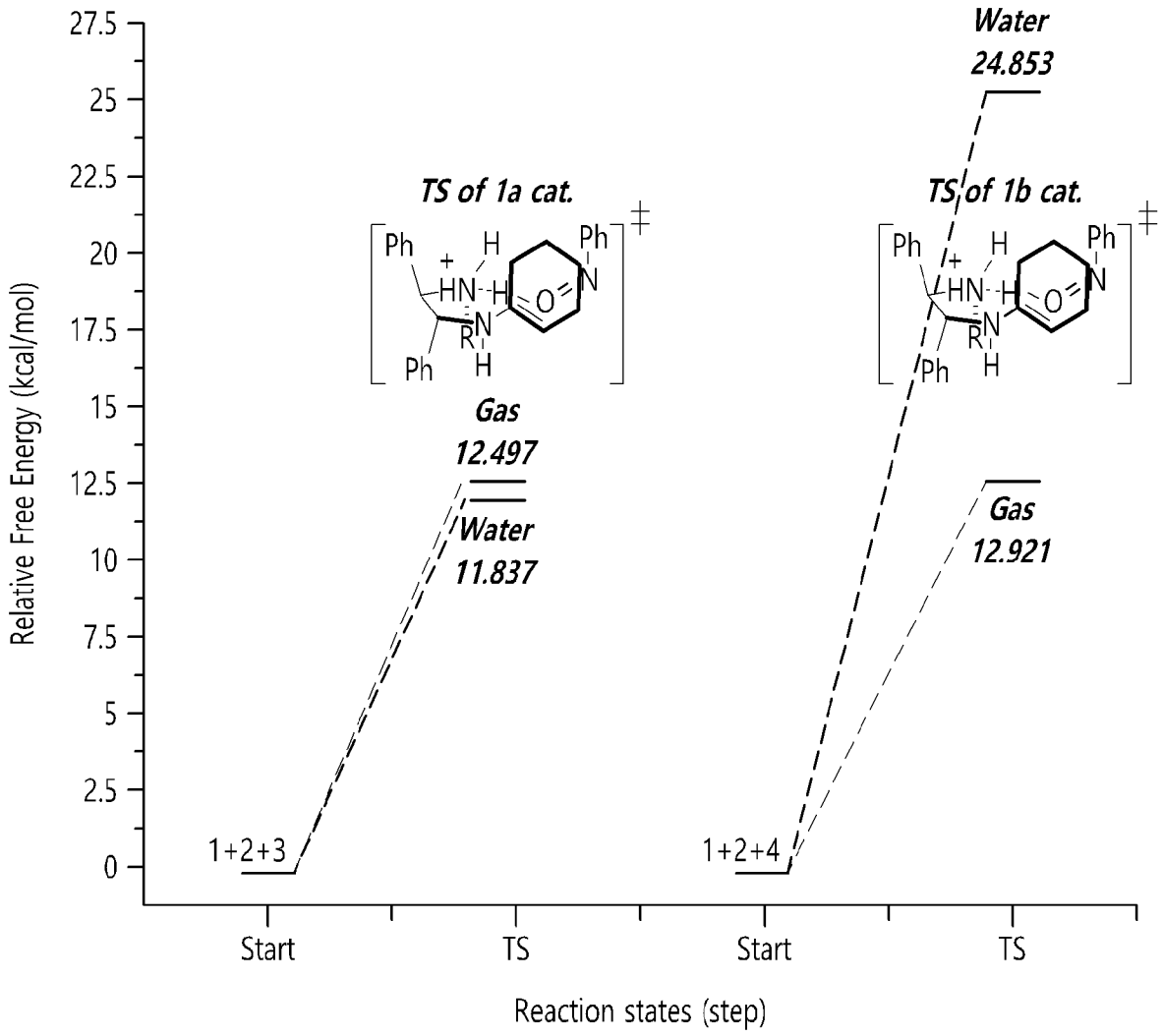
[도1]


This study
R = Isopropyl
Chair-like Transition States
major
(high ee)

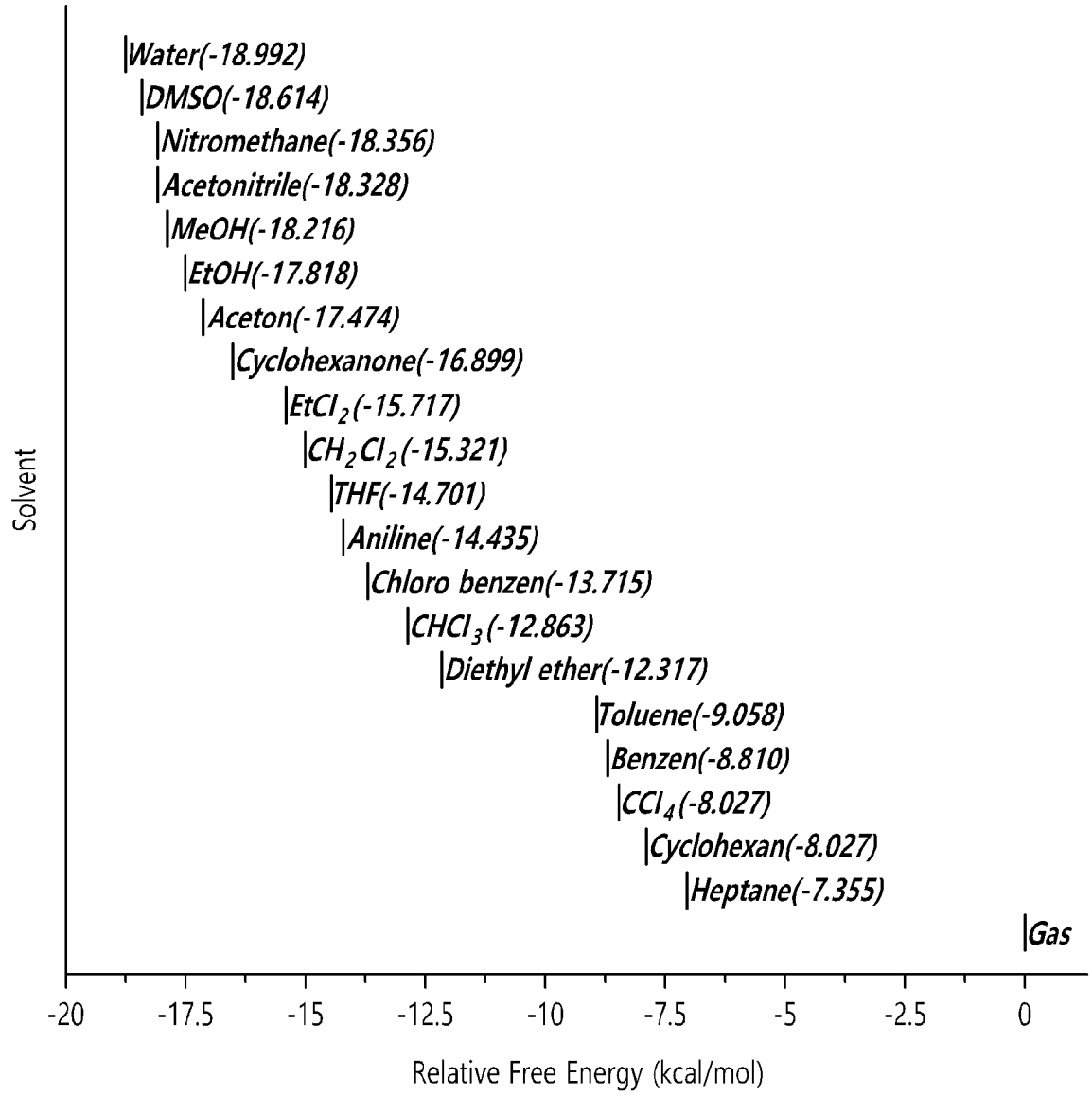
[도2]



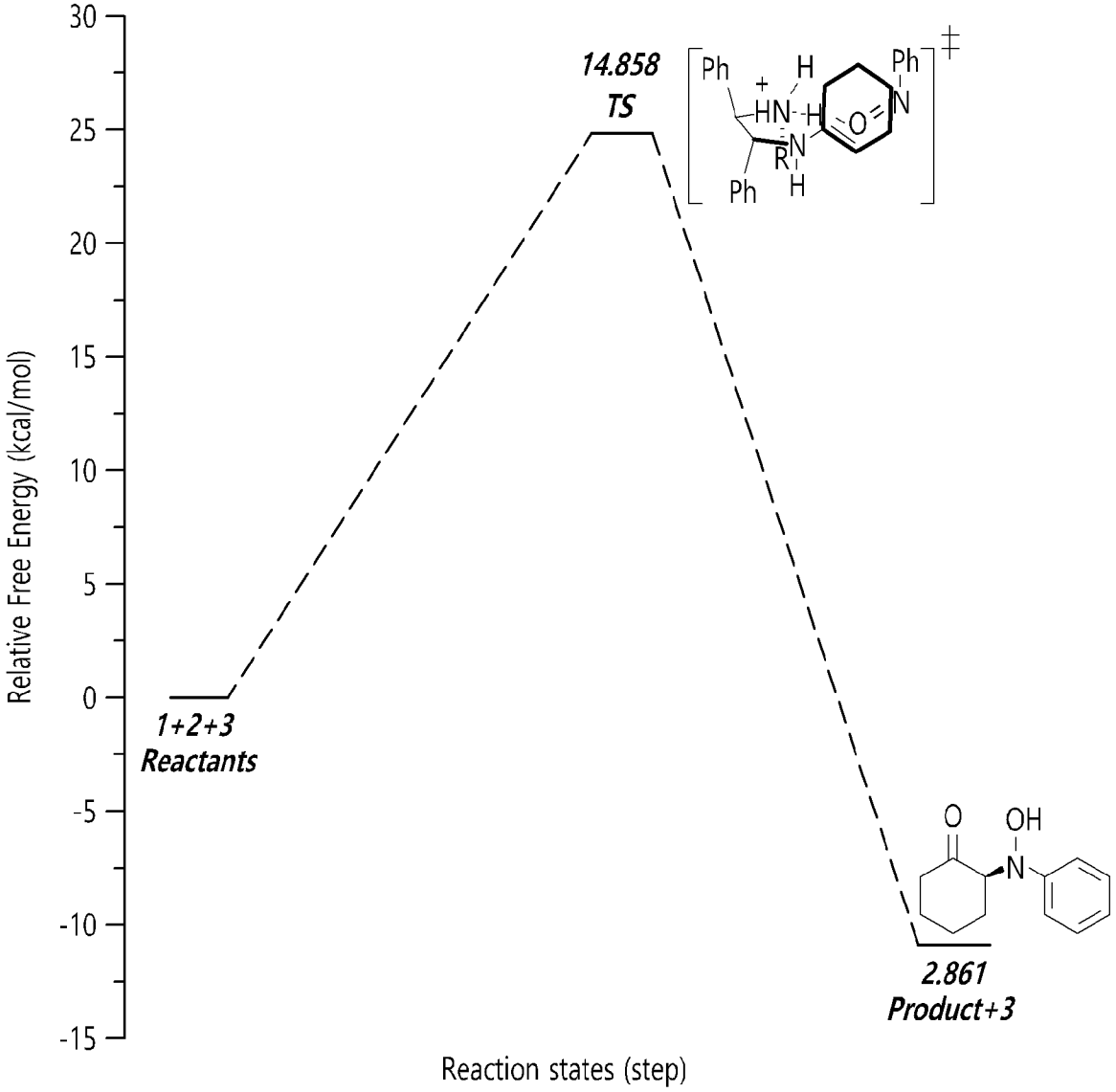
[도3]


Relative Free Energy (kcal/mol)
27.5
25
22.5
20
17.5
15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
TS of 1a cat.
Gas
12.497
Water
11.837
1+2+3
Start
TS
Water
24.853
TS of 1b cat.
Gas
12.921
1+2+4
Start
TS
Reaction states (step)

[도4]


Water(-18.992)
DMSO(-18.614)
Nitromethane(-18.356)
Acetonitrile(-18.328)
MeOH(-18.216)
EtOH(-17.818)
Aceton(-17.474)
Cyclohexanone(-16.899)
EtCl2(-15.717)
CH2Cl2(-15.321)
THF(-14.701)
Aniline(-14.435)
Chloro benzen(-13.715)
CHCl3(-12.863)
Diethyl ether(-12.317)
Toluene(-9.058)
Benzen(-8.810)
CCl4(-8.027)
Cyclohexan(-8.027)
Heptane(-7.355)
Gas
Solvent
-20
-17.5
-15
-12.5
-10
-7.5
-5
-2.5
0
Relative Free Energy (kcal/mol)

[도5]


30
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
Relative Free Energy (kcal/mol)
14.858
TS
1+2+3
Reactants
2.861
Product+3
Reaction states (step)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/003846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 221/00(2006.01)i; **C07C 225/22**(2006.01)i; **B01J 31/02**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 221/00(2006.01); C07D 453/04(2006.01); C07D 498/18(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 나이트로소벤젠(nitrosobenzene), 사이클로헥사논(cyclohexanone), (R,R)-1, 2-다이페닐에틸렌다이아민((R,R)-diphenylethylenediamine), 촉매(catalyst), 알돌 반응(aldol reaction)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	MOMIUAMA, N. et al. Brønsted acid catalysis of achiral enamine for regio- and enantioselective nitroso aldol synthesis. J. AM. CHEM. SOC. 2005, vol. 127, pp. 1080-1081, Supporting information (inner pp. 1-10).	
X	See table 2; and Supporting information, pages 4 and 5.	16
A		1-15
	MOMIYAMA, N. et al. Enantioselective O- and nitroso aldol synthesis of tin enolates. Isolation of three BINAP-silver complexes and their role in regio- and enantioselectivity. J. AM. CHEM. SOC. 2004, vol. 126, pp. 5360-5361.	
X	See table 2.	16
	CN 104860939 A (KUNMING UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 26 August 2015 (2015-08-26)	
A	See page 5.	1-16
	MOMIYAMA, N. et al. O-nitroso aldol synthesis: Catalytic enantioselective route to α-aminooxy carbonyl compounds via enamine intermediate. PNAS. 2004, vol. 101, no. 15, pp. 5374-5378.	
A	See figure 1; and tables 1 and 2.	1-16

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 November 2023	**16 November 2023**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/003846

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHIM, J. H. et al. Organocatalytic asymmetric aldol reaction using protonated chiral 1,2-diamines. Tetrahedron letters. 2020, vol. 61, thesis no. 152295, inner pp. 1-16. See abstract; and tables 2-4.	1-16
X	SHIM, J. H. et al. Protonated chiral 1,2-diamine organocatalysts for N-selective nitroso aldol reaction. Catalysts. 13 April 2022, vol. 12, no. 435, pp. 1-12. See entire document. (*This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.)	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/003846

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 104860939 A	26 August 2015	None	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/003846

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07C 221/00(2006.01)i; **C07C 225/22**(2006.01)i; **B01J 31/02**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07C 221/00(2006.01); C07D 453/04(2006.01); C07D 498/18(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 나이트로소벤젠(nitrosobenzene), 사이클로헥사논(cyclohexanone), (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민((R,R)-diphenylethylenediamine), 촉매(catalyst), 알돌 반응(aldol reaction)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	MOMIUAMA, N. 등, "Brønsted acid catalysis of achiral enamine for regio- and enantioselective nitroso aldol synthesis", J. AM. CHEM. SOC., 2005, 127권, 페이지 1080-1081, Supporting information (내부페이지 1-10) 표 2; Supporting information, 페이지 4, 5 참조	16 1-15
X	MOMIYAMA, N. 등, "Enantioselective O- and nitroso aldol synthesis of tin enolates. Isolation of three BINAP-silver complexes and their role in regio- and enantioselectivity", J. AM. CHEM. SOC., 2004, 126권, 페이지 5360-5361 표 2	16
A	CN 104860939 A (KUNMING UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 2015.08.26 페이지 5	1-16
A	MOMIYAMA, N. 등, "O-nitroso aldol synthesis: Catalytic enantioselectiveroute to α-aminooxy carbonyl compounds viaenamine intermediate", PNAS, 2004, 101권, 15호, 페이지 5374-5378 도면 1; 표 1, 2	1-16

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년11월15일(15.11.2023)	**2023년11월16일(16.11.2023)**
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 **대한민국 특허청** **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)** 팩스 번호 **+82-42-481-8578**	심사관 **허주형** 전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/003846

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	SHIM, J. H. 등, "Organocatalytic asymmetric aldol reaction using protonated chiral1,2-diamines", Tetrahedron letters, 2020, 61권, 논문번호 152295, 내부페이지 1-16 초록; 표 2-4	1-16
X	SHIM, J. H. 등, "Protonated chiral 1,2-diamine organocatalysts for N-selective nitroso aldol reaction", Catalysts, 2022.04.13, 12권, 435호, 페이지 1-12 전문 (*위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임)	1-16

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/003846

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 104860939 A	2015/08/26	없음	