

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구

국제사무국

(43) 국제공개일

2018년 7월 12일 (12.07.2018)



(10) 국제공개번호

WO 2018/128386 A1

(51) 국제특허분류:

C07C 327/22 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2018/000120

(22) 국제출원일:

2018년 1월 3일 (03.01.2018)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(30) 우선권정보:

10-2017-0000624 2017년 1월 3일 (03.01.2017) KR

(71) 출원인: 성균관대학교산학협력단 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) [KR/KR]; 16419 경기도 수원시 장안구 서부로 2066, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 송충의 (SONG, Choong Eui); 52261 경상남도 산청군 신안면 수월로491번길 37-6, Gyeongsangnam-do (KR). 심재훈 (SIM, Jae Hun); 05555 서울시 송파구 잠실로 62, 316동 1702호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 남건필 등 (NAM, Gun Pil et al.); 07299 서울시 영등포구 경인로 775, 에이스하이테크시티2동 508호, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIZING BETA-SUBSTITUTED GAMMA-NITRO DITHIOESTER COMPOUND, BETA-SUBSTITUTED GAMMA-NITRO DITHIOESTER COMPOUND PREPARED THEREBY, NOVEL GAMMA-AMINO ACID DERIVATIVE COMPOUND INDUCED THEREBY, AND METHOD FOR PREPARING BETA-SUBSTITUTED GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID DERIVATIVE COMPOUND

(54) 발명의 명칭: 베타 치환 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물의 합성방법, 이에 의해 제조된 베타 치환 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물, 이로부터 유도된 신규한 감마아미노산 유도체 화합물 및 베타 치환 감마아미노부티르산 유도체 화합물의 제조방법

(57) Abstract: Disclosed is a method for synthesizing a gamma-nitro dithioester derivative compound (a γ -nitro dithioester compound). The gamma-nitro dithioester derivative compound may be synthesized by subjecting a nitroalkene compound having two carbon-containing substituents at the beta position (a β,β -disubstituted nitroalkene compound) and a dithiomalonate compound to the Michael reaction in water or an aqueous inorganic salt solution under the presence of a catalyst comprising a base, and the gamma-nitro dithioester derivative compound synthesized thereby has two carbon-containing substituents at the beta position.

(57) 요약서: 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물(γ -nitro dithioester compound)의 합성 방법이 개시된다. 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물은 물 또는 무기염 수용액 내에서 염기를 포함하는 촉매의 존재 하에 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound)을 마이클 반응(Michael reaction)시켜 합성될 수 있고, 합성된 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물은 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가진다.



WO 2018/128386 A1

명세서

발명의 명칭: 베타 치환 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물의 합성방법, 이에 의해 제조된 베타 치환 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물, 이로부터 유도된 신규한 감마아미노산 유도체 화합물 및 베타 치환 감마 아미노 부티르산 유도체 화합물의 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨(β,β -Disubstituted nitroalkenes)과 말로네이트 유도체 화합물을 마이클 반응시켜 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물을 합성하는 방법, 이에 의해 합성된 키랄성 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물, 이로부터 유도된 키랄성 감마 아미노산 유도체 화합물 및 이들로부터 키랄성 감마 아미노부티르산 유도체 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 새로운 카본-카본 결합의 생성은 유기 합성에 있어서 가장 기본이 되는 목표라고 할 수 있다. 지난 수많은 연구개발에도 불구하고 모든 치환체가 탄소로 되어있는 4차 탄소(Quaternary Carbon) 중심의 합성은 전자적, 입체 장애적 장벽으로 인해 굉장히 어려운 난제로 남아있다. 이러한 4차 탄소중심의 합성 중 지금까지 불가능했던 하나는 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨(β,β -Disubstituted nitroalkenes)과 말로네이트 또는 말로네이트 유사 화합물간의 결합이다. 본 반응의 마이클 화합물은 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물로서 이는 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노 부티르산 전구체로 작용할 수 있다.
- [3] 감마 아미노 부티르산은 중추신경계에 존재하는 주요 제어성 신경전달 물질로 작용하는 아미노산으로서 신경 정신계에 작용하는 약제로서 많이 사용된다. 그 중 프리가발린(pregabalin), 바클로펜(baclofen), 가바펜틴(gabapentin) 등과 같은 화합물은 전 세계적으로 엄청난 수요를 보이는 의약품으로 알려져 있다. 따라서 여러가지 감마 아미노 부티르산 유도체를 효율적으로 합성하는 것은 과학자들 사이에서 큰 관심거리였고 수많은 시도와 연구가 진행되어 왔다. 프리가발린, 바클로펜, 가바펜틴 등을 포함하는 베타 치환 감마 아미노 부티르산의 경우 특히 많은 유도체들의 효율적인 합성법이 많이 개발되어 왔다.
- [4] 하지만 4차 탄소 중심의 합성은 전자적, 입체장애적 장벽으로 인해 지금까지의 모든 연구는 하나의 치환체가 전자적으로 활성화 된 경우에 한정되었고, 전자적으로 활성화 되지 않은 경우에는 모두 실패하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

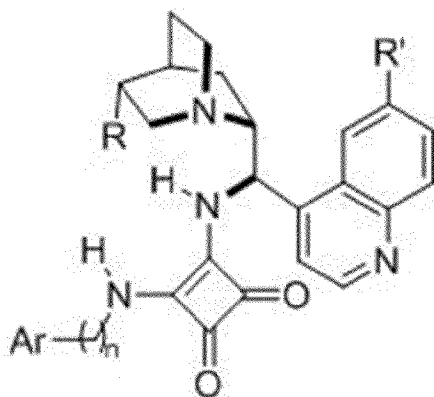
- [5] 본 발명의 일 목적은 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound)을 마이클 반응(Michael reaction)시켜 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물을 합성하는 방법을 제공하는 것이다.
- [6] 본 발명의 다른 목적은 상기의 방법으로 합성된 키랄성 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물을 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 키랄성 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물로부터 유도된 키랄성 감마 아미노산 유도체 화합물을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 키랄성 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물 또는 상기 키랄성 감마 아미노산 유도체 화합물로부터 키랄성 감마 아미노부티르산 유도체 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 본 발명의 실시예에 따른 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물(γ -nitro dithioester compound)의 합성 방법은 물 또는 무기염 수용액 내에서 염기를 포함하는 촉매의 존재 하에 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound)을 마이클 반응(Michael reaction)시키는 단계를 포함하고, 상기 합성된 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물은 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가진다.
- [10] 일 실시예에 있어서, 상기 촉매는 상기 나이트로 알킨 화합물을 활성화시킬 수 있는 산성 부분과 상기 다이싸이오말로네이트 화합물을 활성화시킬 수 있는 브뢴스테드 염기 부분을 구비하는 키랄 촉매를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 키랄 촉매는 하기 화학식 1-1 내지 화학식 1-16의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다.

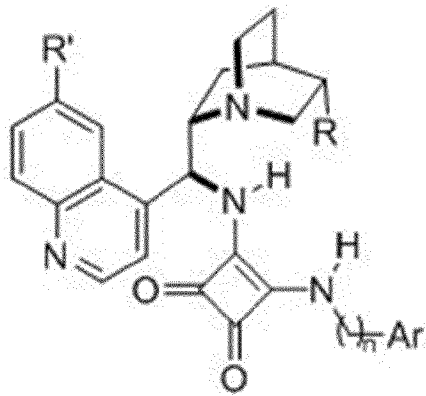
[11] [화학식 1-1]

[12]



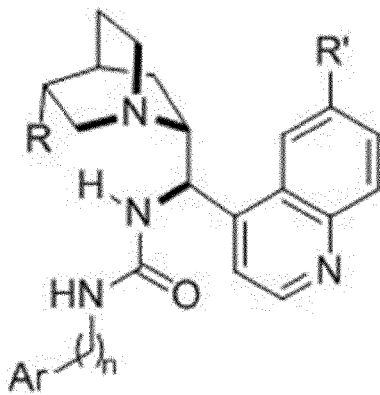
[13] [화학식 1-2]

[14]



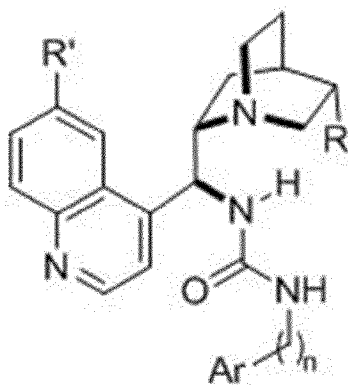
[15] [화학식 1-3]

[16]



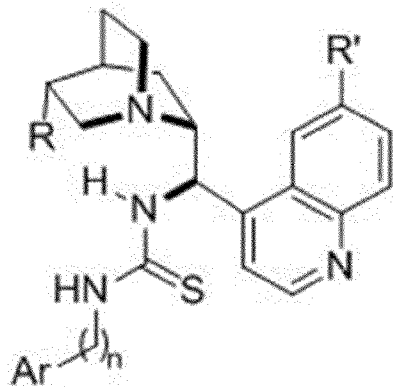
[17] [화학식 1-4]

[18]



[19] [화학식 1-5]

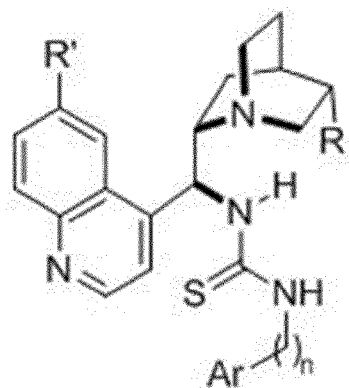
[20]



[21]

[화학식 1-6]

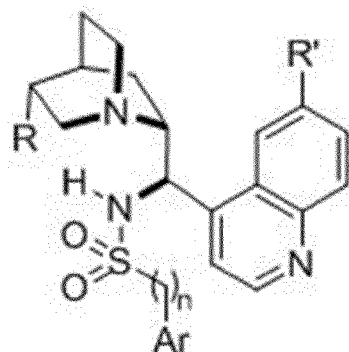
[22]



[23]

[화학식 1-7]

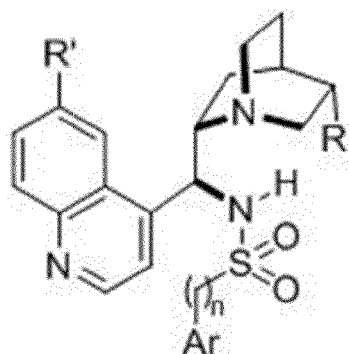
[24]



[25]

[화학식 1-8]

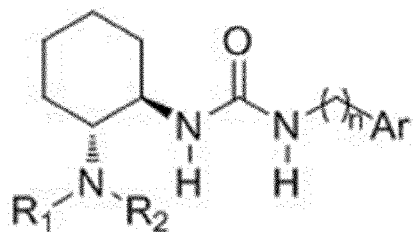
[26]



[27]

[화학식 1-9]

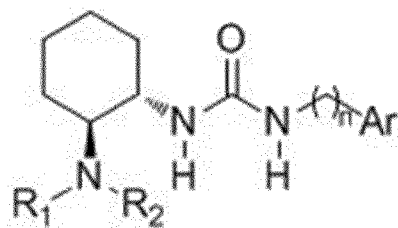
[28]



[29]

[화학식 1-10]

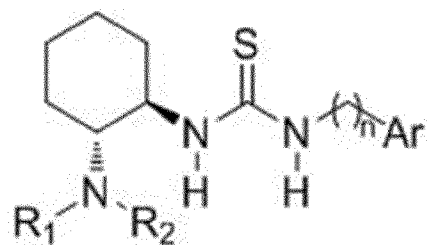
[30]



[31]

[화학식 1-11]

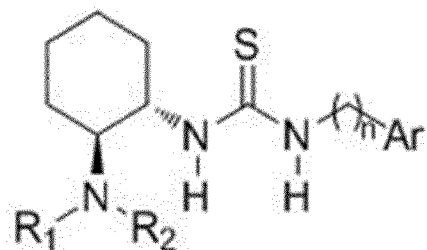
[32]



[33]

[화학식 1-12]

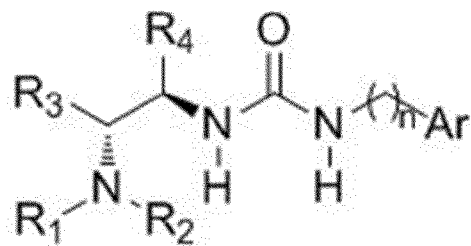
[34]



[35]

[화학식 1-13]

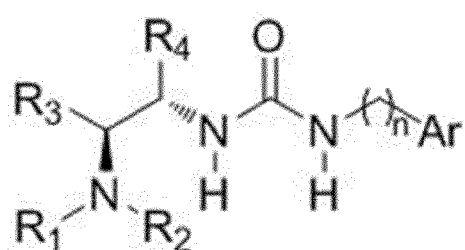
[36]



[37]

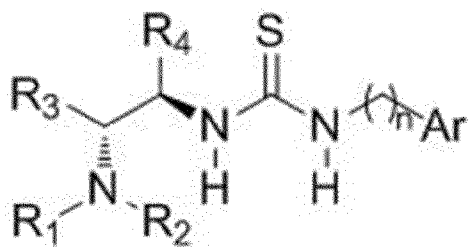
[화학식 1-14]

[38]



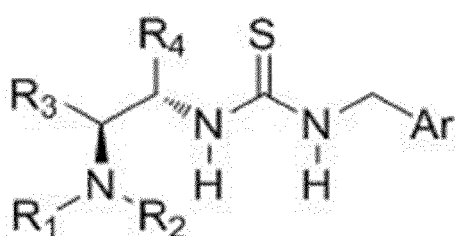
[39] [화학식 1-15]

[40]



[41] [화학식 1-16]

[42]

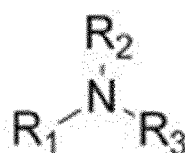


[43] 상기 화학식 1-1 내지 1-16에 있어서, R은 에틸기(ethyl group) 또는 바이닐기(vinyl group)이고, R'은 메톡시기(methoxy group) 또는 수소이고, R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 알킬기이거나, 또는 R₁와 R₂가 고리를 형성하여 -(CH₂)_m- (m = 3, 4, 5)일 수 있으며, R₃ 및 R₄는 각각 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 20의 아릴기이고, Ar은 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 20의 아릴기이며, n은 0 또는 1일 수 있다.

[44] 일 실시예에 있어서, 상기 촉매는 3차 아민 화합물을 포함할 수 있다. 일 예로, 상기 3차 아민 화합물은 하기 화학식 1-17의 화합물을 포함할 수 있다.

[45] [화학식 1-17]

[46]



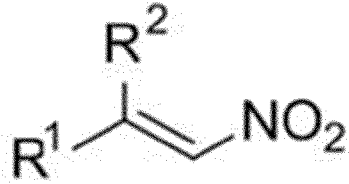
[47] 상기 화학식 1-17에서, R₁ 내지 R₃는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 이들의 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나일 수 있다.

[48] 일 실시예에 있어서, 상기 촉매는 상기 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 0.1 내지 100 mol%의 함량으로 사용될 수 있다.

[49] 일 실시예에 있어서, 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물은 하기 화학식 2의 구조를 갖는 화합물을 포함하고, 상기 다이싸이오 말로네이트 화합물은 하기 화학식 3의 구조를 갖는 화합물을 포함할 수 있다.

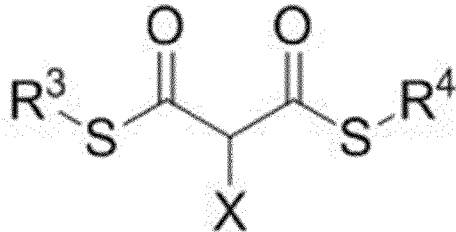
[50] [화학식 2]

[51]



[52] [화학식 3]

[53]

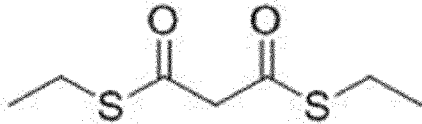


[54] 상기 화학식 2 및 화학식 3에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기, 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[55] 일 실시예에 있어서, 상기 다이싸이오 말로네이트는 하기 화학식 3-1의 화합물 및 하기 화학식 3-2의 화합물 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

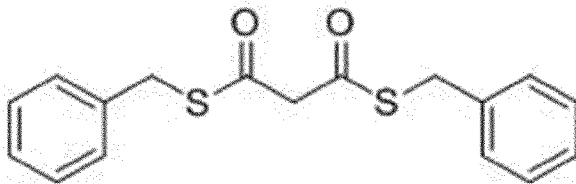
[56] [화학식 3-1]

[57]



[58] [화학식 3-2]

[59]



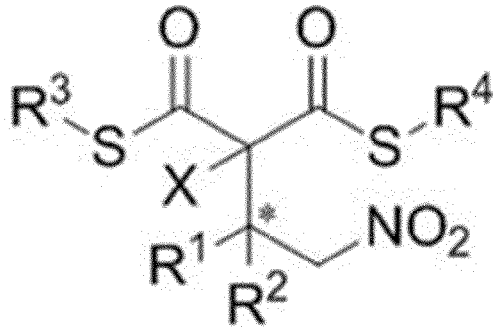
[60] 일 실시예에 있어서, 상기 다이싸이오말로네이트 화합물은 상기 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 1 내지 5 당량의 함량으로 사용될 수 있다.

[61] 일 실시예에 있어서, 상기 무기염 수용액은 소듐 클로라이드 수용액, 리튬 클로라이드 수용액, 칼륨 클로라이드 수용액 및 세슘 클로라이드 수용액으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[62] 일 실시예에 있어서, 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물은 하기 화학식 4의 구조를 갖는 화합물을 포함할 수 있다.

[63] [화학식 4]

[64]



[65] 상기 화학식 4에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

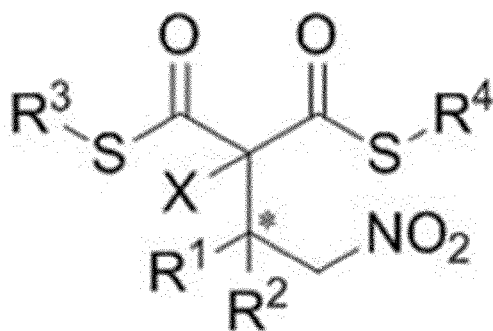
[66] 일 실시예에 있어서, 상기 마이클 반응은 -15°C 이상 60°C 이하의 온도에서 교반하면서 수행될 수 있다. 이 경우, 상기 마이클 반응은 상기 비대칭 촉매와 함께 유기 첨가제의 존재하여 수행될 수 있고, 상기 유기 첨가제는 톨루엔, 오르소-자일렌, 메타-자일렌, 파라-자일렌, 노말헥세인, 사이클로헥세인 및 메틸사이클로헥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[67] 일 실시예에 있어서, 상기 유기 첨가제는 상기 나이트로 알킨을 기준으로 0당량 초과 150당량 이하의 함량으로 사용될 수 있다.

[68] 본 발명의 실시예에 따른 키랄성 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물(γ -nitro dithioester compound)은 하기 화학식 4의 화학구조를 갖는 화합물을 포함한다.

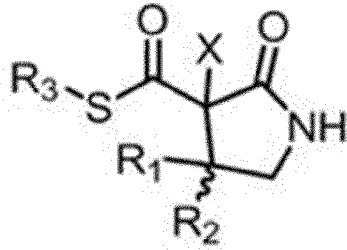
[69] [화학식 4]

[70]



[71] [화학식 5]

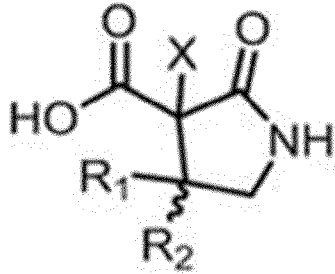
[72]



[73]

[화학식 6]

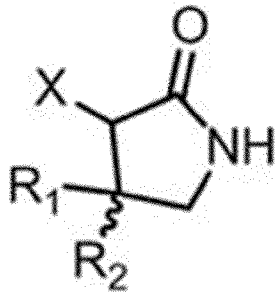
[74]



[75]

[화학식 7]

[76]



[77]

상기 화학식 5 내지 화학식 7에서, R_1 내지 R_3 는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

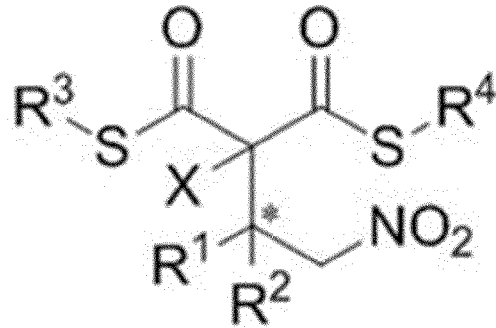
[78]

본 발명의 실시예에 따른 키랄성 감마 아미노부티르산 화합물 또는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조방법은 하기 화학식 4의 화합물로부터 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 5의 화합물을 염산 수용액 내에서 환류시켜 하기 화학식 8의 화합물 또는 하기 화합물 9를 제조하는 단계를 포함한다.

[79]

[화학식 4]

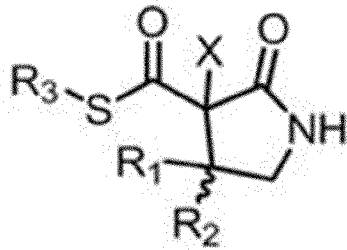
[80]



[81]

[화학식 5]

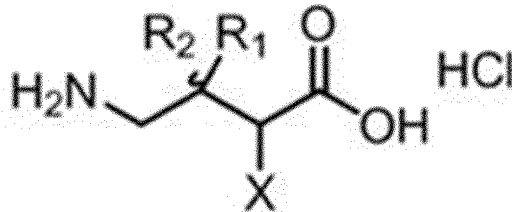
[82]



[83]

[화학식 8]

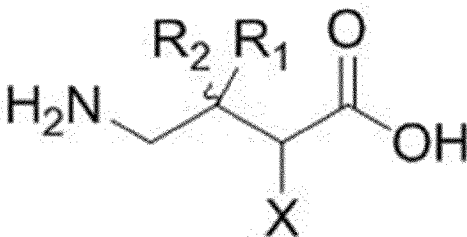
[84]



[85]

[화학식 9]

[86]



[87]

상기 화학식 4, 화학식 5, 화학식 8 및 화학식 9에서, R₁ 내지 R₄는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

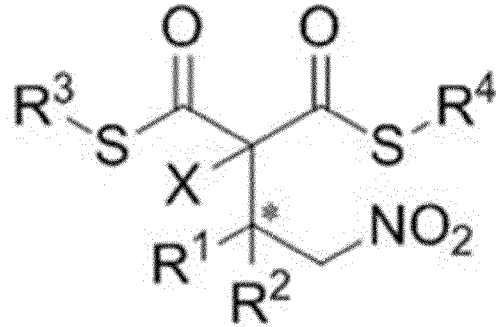
[88]

본 발명의 실시예에 따른 키랄성 감마 아미노부티르산 화합물 또는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조방법은 하기 화학식 4의 화합물로부터 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 5의 화합물을 하이드록시기와 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 6의 화합물을 톨루엔 용매 내에서 환류시켜 하기 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식

7의 화합물을 염산 수용액 내에서 환류시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있고, 수소 이온 농도 지수를 조절하여 상기 화학식 8의 화합물로부터 하기 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

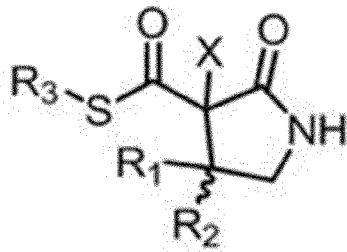
[89] [화학식 4]

[90]



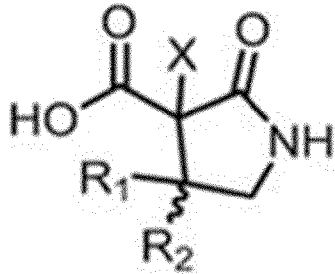
[91] [화학식 5]

[92]



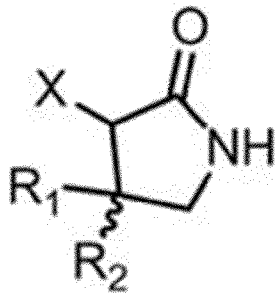
[93] [화학식 6]

[94]



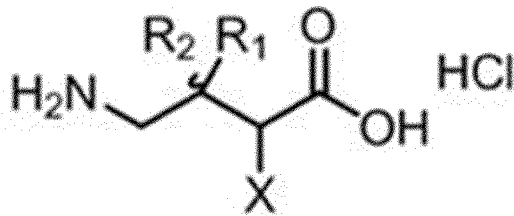
[95] [화학식 7]

[96]



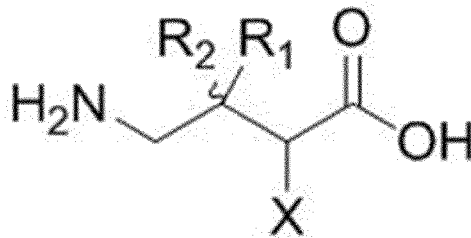
[97] [화학식 8]

[98]



[99] [화학식 9]

[100]



[101] 상기 화학식 4 내지 화학식 9에서, R_1 내지 R_4 는 각각 서로 독립적으로 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

발명의 효과

[102] 본 발명에 따르면, 물 또는 무기염 수용액 내에서 염기 함유 키랄 촉매의 존재 하에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound)을 마이클 반응(Michael reaction)시킴으로써, 당량 수 만큼의 비대칭 보조기(chiral auxiliary) 및 값비싼 펩타이드 촉매를 사용하지 않고도 종래에 불가능하였던 새로운 카본-카본 결합을 형성하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물을 라세믹 또는 높은 거울상 입체선택성으로 합성할 수 있다.

[103] 또한, 본 발명에 따르면, 상기 감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물을 이용하여 의약적 활성을 가질 가능성이 큰 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노 부티르산을 저비용 고효율로 제조할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

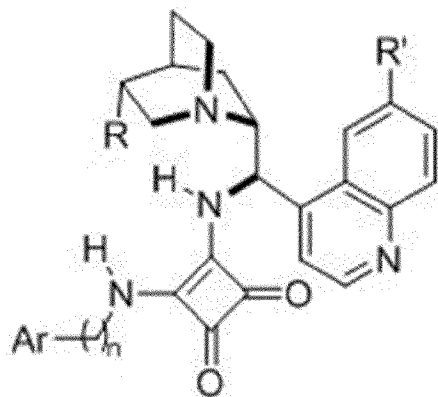
[104] 이하, 본 발명의 실시예들에 대해 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들에 대해서만 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[105] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의

구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다.

- [106] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 구성요소 등이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 구성요소 등이 존재하지 않거나 부가될 수 없음을 의미하는 것은 아니다.
- [107] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 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.
- [108]
- [109] 본 발명의 실시예에 따른 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물(γ -nitro dithioester compound)의 합성 방법은 물 또는 무기염 수용액 내에서 브뢴스테드 염기를 포함하는 키랄 촉매 또는 3차 아민 화합물 촉매의 존재 하에 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound)을 마이클 반응(Michael reaction)시키는 단계를 포함하고, 이러한 반응에 의해 합성되는 상기 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물(γ -nitro dithioester compound)은 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가질 수 있다.
- [110] 상기 키랄 촉매는 상기 나이트로 알킨 화합물을 활성화시킬 수 있는 산성 부분과 상기 다이싸이오말로네이트 화합물을 활성화시킬 수 있는 브뢴스테드 염기 부분을 포함할 수 있다. 상기 브뢴스테드 염기 부분은 예를 들면, 3차 아민을 포함할 수 있다. 상기 키랄 촉매의 존재 하의 상기 마이클 반응(Michael reaction)을 통해 합성되는 상기 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물은 키랄성 화합물일 수 있다.
- [111] 일 실시예에 있어서, 상기 키랄 촉매는 하기 화학식 1-1 내지 화학식 1-16의 구조를 갖는 화합물들 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 예로, 하기 화학식 1-1의 촉매 화합물의 경우, 염기 부분인 퀴누클리딘 작용기와 산성 부분인 스쿼아마이드 작용기를 포함하므로, 상기 나이트로 알킨 화합물과 상기 다이싸이오말로네이트 화합물을 동시에 활성화시킬 수 있다.
- [112] [화학식 1-1]

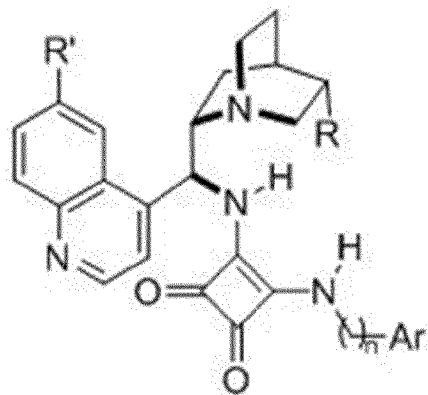
[113]



[114]

[화학식 1-2]

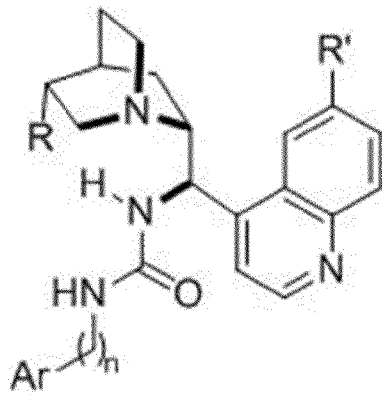
[115]



[116]

[화학식 1-3]

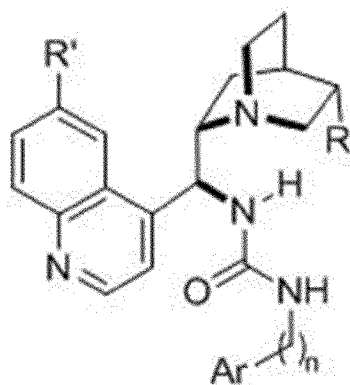
[117]



[118]

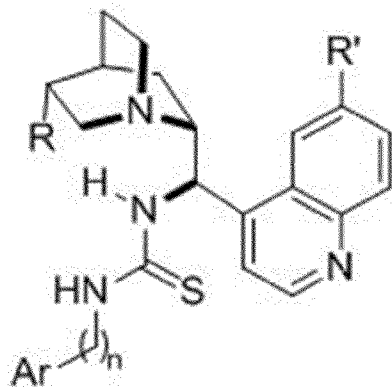
[화학식 1-4]

[119]



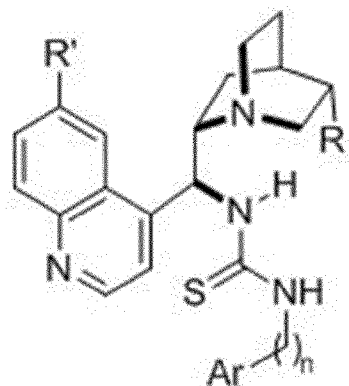
[120] [화학식 1-5]

[121]



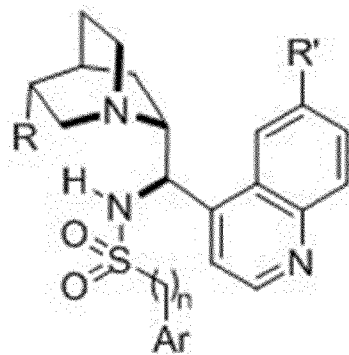
[122] [화학식 1-6]

[123]



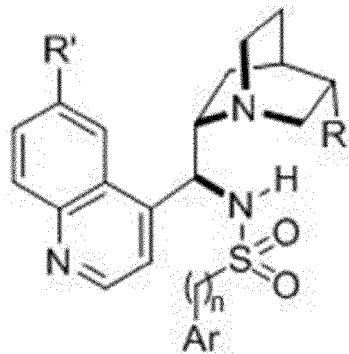
[124] [화학식 1-7]

[125]



[126] [화학식 1-8]

[127]

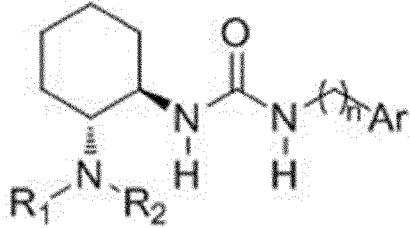


[128] 상기 화학식 1-1 내지 화학식 1-8에서, R은 에틸기(ethyl group) 또는

바이닐기(vinyl group)일 수 있고, R'은 메톡시기(methoxy group) 또는 수소일 수 있고, Ar은 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 20의 아릴기(aryl group)일 수 있으며, n은 0 또는 1일 수 있다.

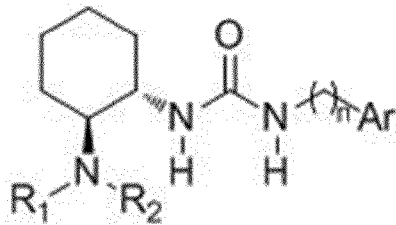
[129] [화학식 1-9]

[130]



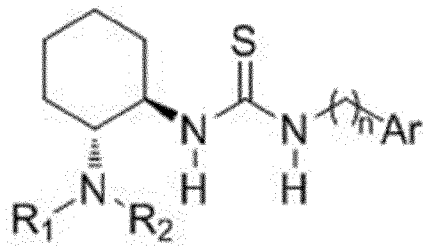
[131] [화학식 1-10]

[132]



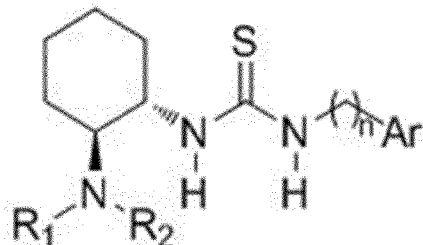
[133] [화학식 1-11]

[134]



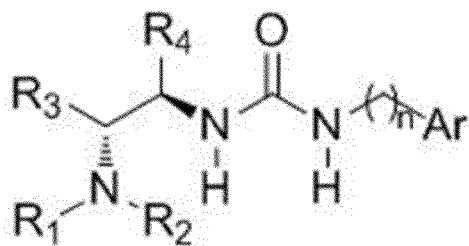
[135] [화학식 1-12]

[136]



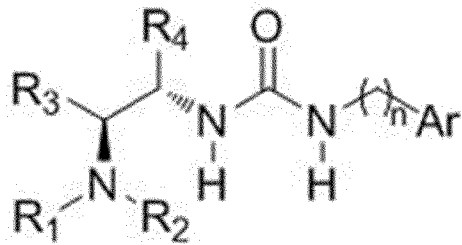
[137] [화학식 1-13]

[138]



[139] [화학식 1-14]

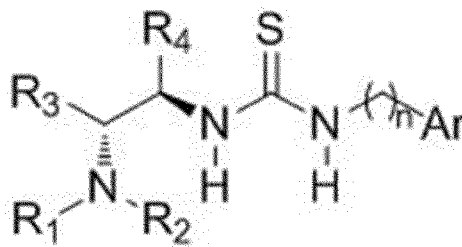
[140]



[141]

[화학식 1-15]

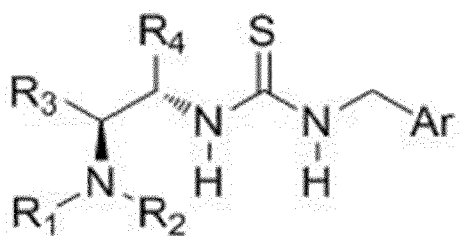
[142]



[143]

[화학식 1-16]

[144]



[145]

상기 화학식 1-9 내지 화학식 1-16에서, R_1 및 R_2 는 각각 서로 독립적으로 알킬기이거나, 또는 R_1 와 R_2 가 고리를 형성하여 $-(CH_2)_m-$ ($m = 3, 4, 5$)을 형성할 있고, R_3 및 R_4 는 각각 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 20의 아릴기일 수 있고, Ar은 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 20의 아릴기일 수 있으며, n 은 0 또는 1일 수 있다.

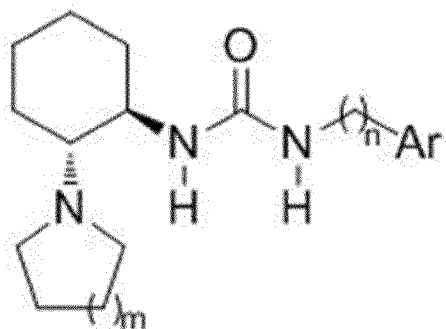
[146]

일 실시예에 있어서, 상기 R_1 및 R_2 가 고리를 형성하는 경우, 상기 화학식 1-9 내지 화학식 1-12의 화합물은 하기 화학식 1-9a 내지 1-12a의 화합물을 각각 포함할 수 있다.

[147]

[화학식 1-9a]

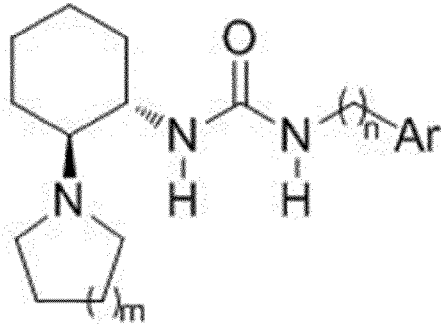
[148]



[149]

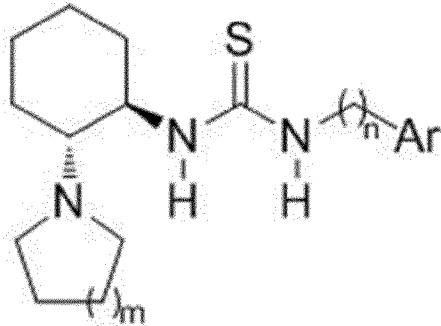
[화학식 1-10a]

[150]



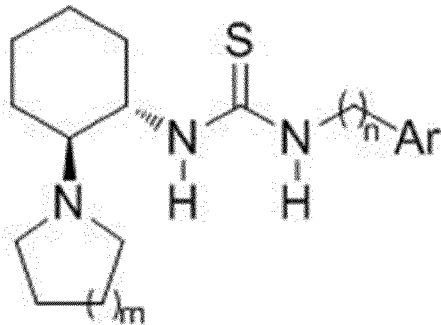
[151] [화학식 1-11a]

[152]



[153] [화학식 1-12a]

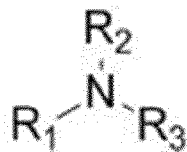
[154]



[155] 한편, 상기 3차 아민 화합물 축매의 존재 하의 상기 마이클 반응(Michael reaction)을 통해 합성되는 상기 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물은 라세믹 화합물일 수 있다. 일 예로, 상기 3차 아민 화합물 축매는 하기 화학식 1-17의 구조를 갖는 트리알킬 아민을 포함할 수 있다.

[156] [화학식 1-17]

[157]

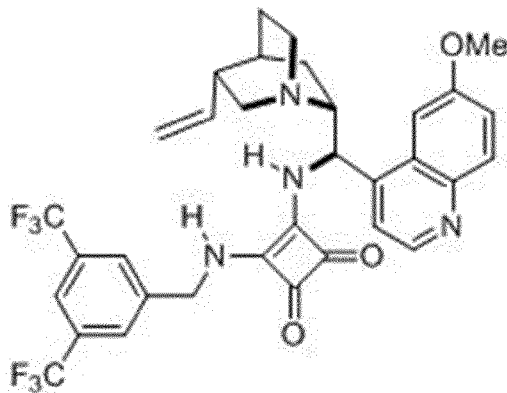


[158] 상기 화학식 1-17에서, R_1 내지 R_3 는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 등으로부터 선택된 하나일 수 있고, 이들은 비치환되거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환될 수 있다.

- [159] 일 실시예로, 상기 화학식 1-1 내지 화학식 1-8의 화합물에 있어서, R은 에틸기 또는 바이닐기($-\text{CH}=\text{CH}_2$)일 수 있다.
- [160] 일 실시예로, 상기 화학식 1-1 내지 화학식 1-16의 화합물에 있어서, Ar은 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 피렌 등일 수 있고, 이들 각각은 비치환되거나 할로젠 원자 또는 할로젠 원자로 치환된 알킬기로 치환될 수 있다. 예를 들면, Ar은 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠일 수 있다.
- [161] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1-1의 촉매 화합물은 하기 화학식 1-1a 내지 화학식 1-1d의 화합물들을 포함할 수 있다.

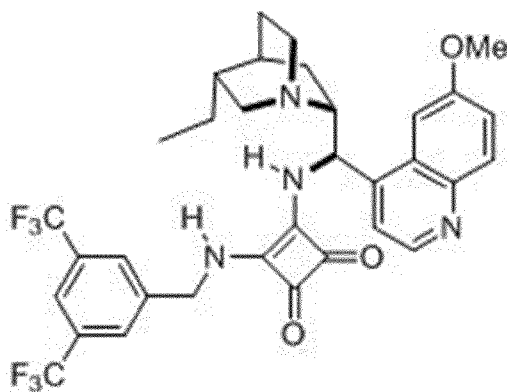
[162] [화학식 1-1a]

[163]



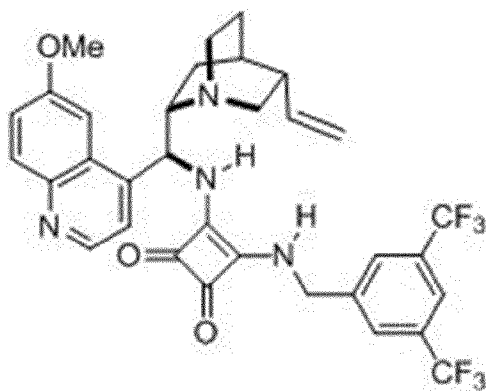
[164] [화학식 1-1b]

[165]



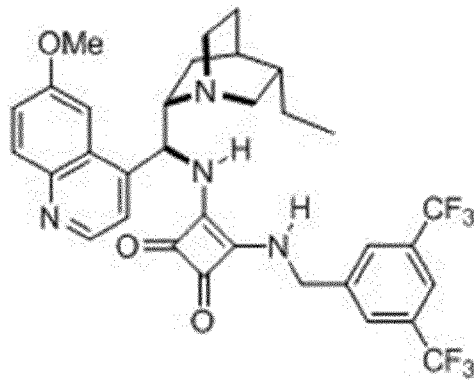
[166] [화학식 1-1c]

[167]



[168] [화학식 1-1d]

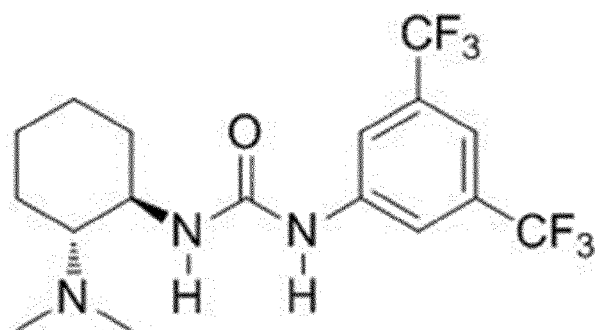
[169]



[170] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1-9의 촉매 화합물은 하기 화학식 1-9a 내지 화학식 1-9d의 화합물들을 포함할 수 있다.

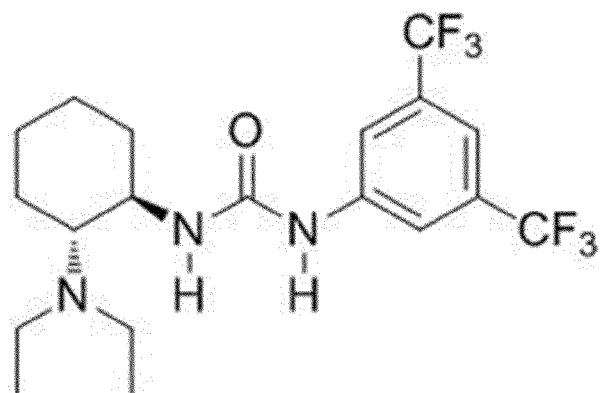
[171] [화학식 1-9a]

[172]



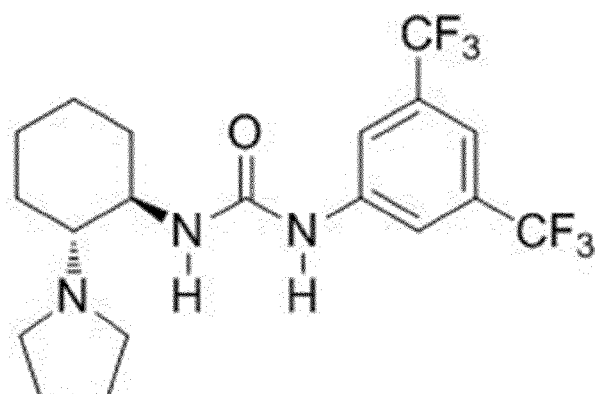
[173] [화학식 1-9b]

[174]



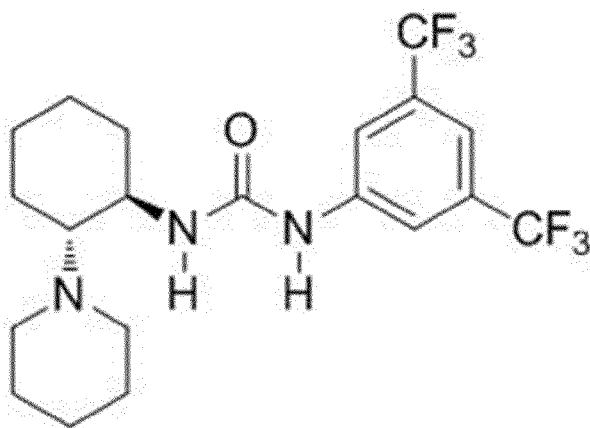
[175] [화학식 1-9c]

[176]



[177] [화학식 1-9d]

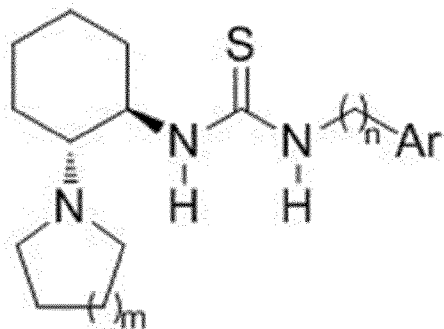
[178]



[179] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1-11의 촉매 화합물은 하기 화학식 1-11a 내지 화학식 1-11d의 화합물들을 포함할 수 있다.

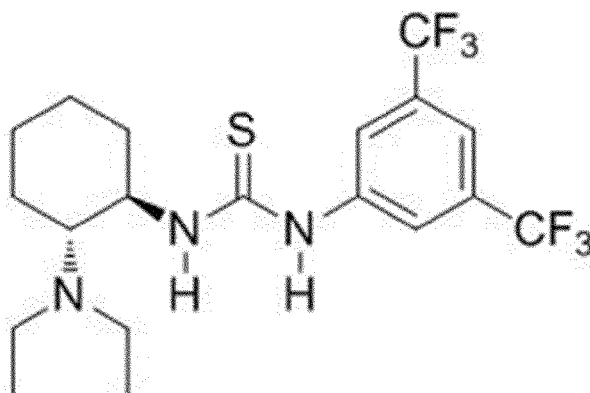
[180] [화학식 1-11a]

[181]



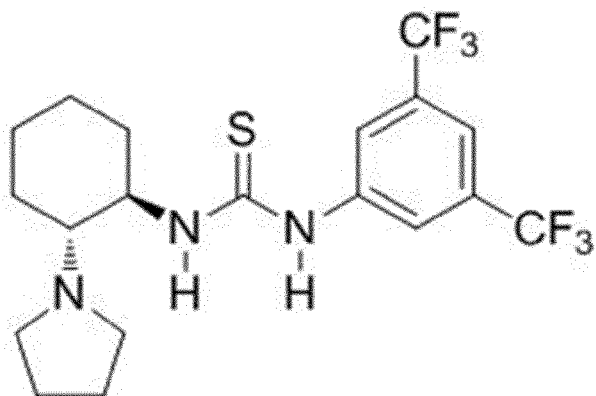
[182] [화학식 1-11b]

[183]



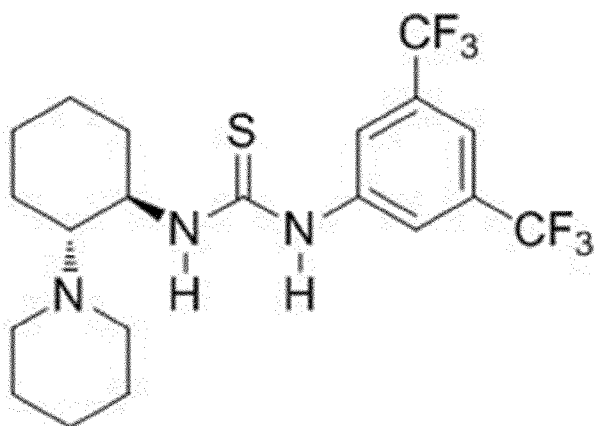
[184] [화학식 1-11c]

[185]



[186] [화학식 1-11d]

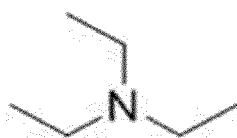
[187]



[188] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1-17의 촉매 화합물은 하기 화학식 1-17a 내지 화학식 1-17d의 화합물들을 포함할 수 있다.

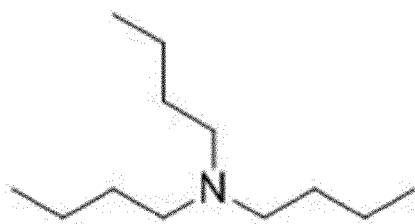
[189] [화학식 1-17a]

[190]



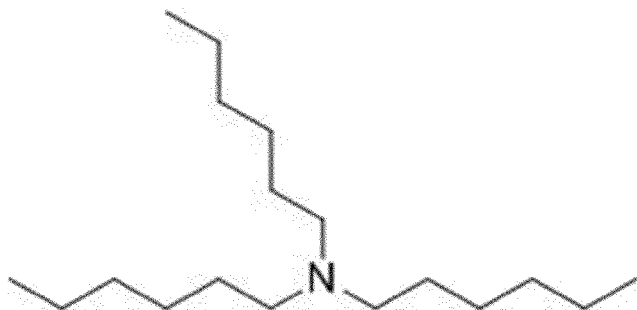
[191] [화학식 1-17b]

[192]



[193] [화학식 1-17c]

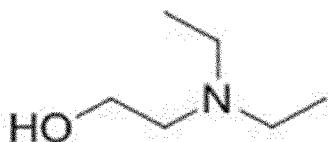
[194]



[195]

[화학식 1-17d]

[196]



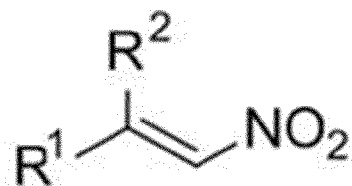
[197]

상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨(β,β -Disubstituted nitroalkenes)은 하기 화학식 2의 구조를 갖는 화합물을 포함할 수 있다.

[198]

[화학식 2]

[199]



[200]

상기 화학식 2에서, R^1 및 R^2 는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 등으로부터 선택된 하나일 수 있고, 이들은 비치환되거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환될 수 있다.

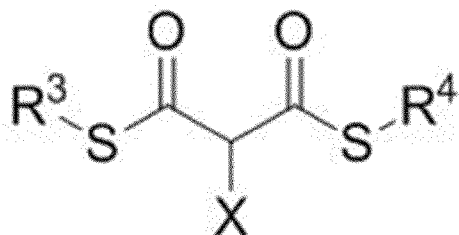
[201]

상기 다이싸이오 말로네이트 화합물(dithiomalonate)은 하기 화학식 3의 구조를 갖는 화합물을 포함할 수 있다.

[202]

[화학식 3]

[203]



[204]

상기 화학식 3에서, R^3 및 R^4 는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 등으로부터 선택된 하나일 수 있고, 이들은 비치환되거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환될 수 있다.

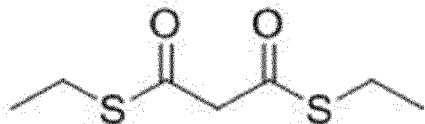
[205]

일 실시예에 있어서, 상기 다이싸이오 말로네이트는 하기 화학식 3-1의 화합물

및 하기 화학식 3-2의 화합물 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

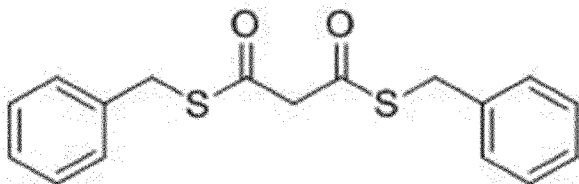
[206] [화학식 3-1]

[207]



[208] [화학식 3-2]

[209]



[210] 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 상기 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound) 사이의 마이클 반응(Michael reaction)은 물 또는 무기염 수용액 내에서 수행될 수 있다.

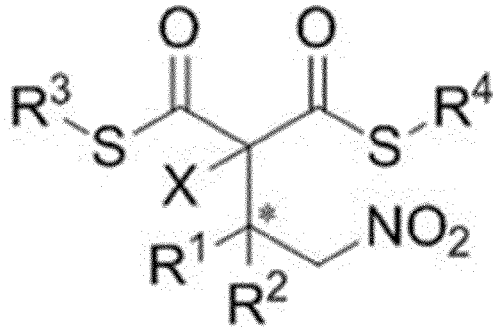
[211] 상기 마이클 반응이 디클로로메테인(Dichloromethane), 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran), 톨루엔(Toluene) 등과 같은 유기 용매 내에서 수행되는 경우, 상기 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)의 입체 장애 및 비협조적인 전자적 효과로 인해 새로운 탄소-탄소 결합이 형성되지 않아서 목적하는 마이클 첨가반응 화합물인 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스테르 화합물(β,β -Disubstituted γ -nitro dithioester compound)이 합성되지 않을 수 있다. 하지만, 본 발명에서와 같이, 상기 마이클 반응이 상기 물 또는 무기염 수용액 내에서 일어나는 경우, 소수성 수화효과(Hydrophobic hydration effect)에 의해 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스테르 화합물(β,β -Disubstituted γ -nitro dithioester compound)이 빠른 속도로 합성될 수 있다.

[212] 일 실시예에 있어서, 상기 무기염 수용액은 소듐 클로라이드 수용액, 리튬 클로라이드 수용액, 칼륨 클로라이드 수용액, 세슘 클로라이드 수용액 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[213] 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스테르 화합물(β,β -Disubstituted γ -nitro dithioester compound)은 하기 화학식 4의 구조를 가질 수 있다.

[214] [화학식 4]

[215]

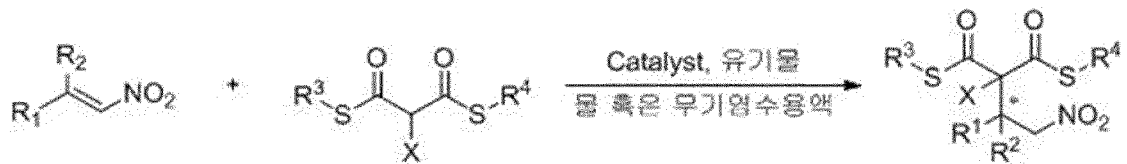


[216] 상기 화학식 4에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 등으로부터 선택된 하나일 수 있고, 이들은 비치환되거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환될 수 있다.

[217] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 상기 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound) 사이의 마이클 반응(Michael reaction)은 하기 반응식 1에 따라 수행될 수 있다.

[218] [반응식 1]

[219]



[220] 상기 반응식 1의 마이클 반응에 있어서, 일 실시예로, 상기 다이싸이오말로네이트 화합물은 상기 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 약 1 내지 5 당량의 함량으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 다이싸이오말로네이트 화합물은 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 약 1 내지 3 당량의 함량으로 사용될 수 있다.

[221] 상기 반응식 1의 마이클 반응에 있어서, 일 실시예로, 상기 키랄 촉매는 상기 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 약 0.1 내지 100 mol%의 함량으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 키랄 촉매는 상기 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 약 5 내지 50 mol%의 함량으로 사용될 수 있다.

[222] 일 실시예에 있어서, 상기 반응식 1의 마이클 반응은 반응 수율 및 광학선택성 측면을 고려하여 약 -15°C 내지 60°C의 온도에서 교반하면서 수행될 수 있다. 예를 들면, 상기 반응식 1의 반응은 약 0°C 내지 30°C의 온도에서 교반하면서 수행될 수 있다.

[223] 한편, 상기 반응식 1의 마이클 반응은 상기 키랄 촉매와 함께 유기 첨가제의 존재하여 수행될 수 있다. 일 실시예로, 상기 유기 첨가제는 톨루엔, 오르소-자일렌, 메타-자일렌, 파라-자일렌, 노말헥세인, 사이클로헥세인,

메틸사이클로헥세인 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 유기 첨가제의 존재 하에 상기 반응식 1의 마이클 반응이 일어나는 경우, 광학 선택성이 향상될 수 있을 뿐만 아니라 교반이 보다 효율적으로 수행될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 상기 유기 첨가제는 상기 나이트로 알킨을 기준으로 약 150당량 이하의 함량으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 유기 첨가제는 상기 나이트로 알킨을 기준으로 약 3 내지 20 당량의 함량으로 사용될 수 있다.

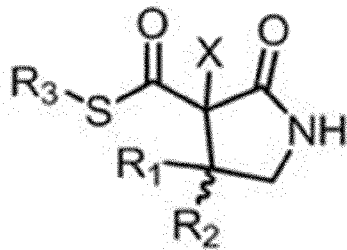
[224]

[225] 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물(β,β -Disubstituted γ -nitro dithioester compound)을 이용할 경우, 간단한 공정을 통해 다양한 키랄성 감마 아미노산 화합물을 합성할 수 있다. 예를 들면, 상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물(β,β -Disubstituted γ -nitro dithioester compound)을 이용할 경우, 하기 화학식 5 내지 9의 키랄성 화합물을 합성할 수 있다.

[226]

[화학식 5]

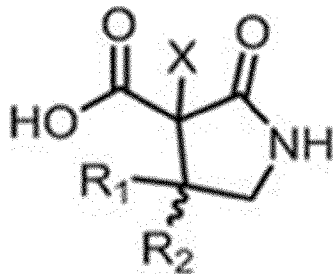
[227]



[228]

[화학식 6]

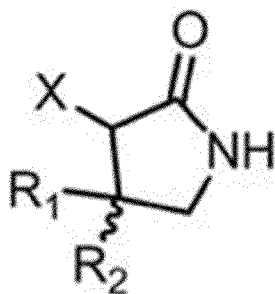
[229]



[230]

[화학식 7]

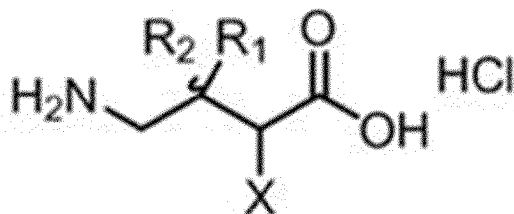
[231]



[232]

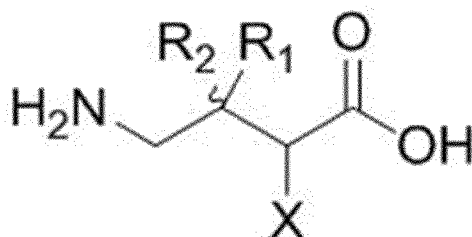
[화학식 8]

[233]



[234] [화학식 9]

[235]

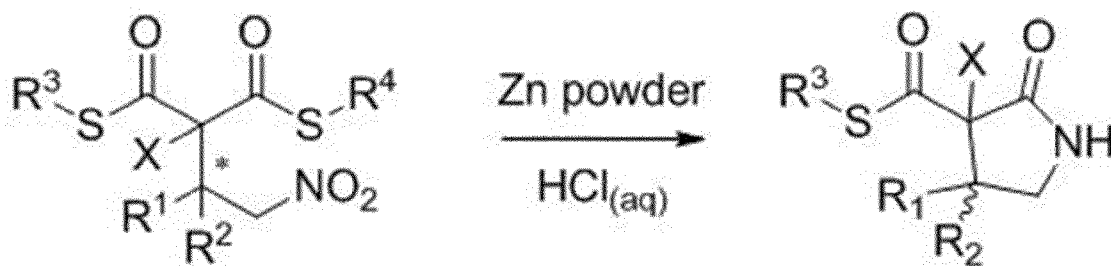


[236] 상기 화학식 5 내지 화학식 9에서, R_1 내지 R_3 는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 등으로부터 선택된 하나일 수 있고, 이들은 비치환되거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환될 수 있다. 그리고 X는 수소 또는 할로젠 원소일 수 있다.

[237] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 5의 키랄성 락탐 싸이오에스터 유도체 화합물은 하기 반응식 2-1에 따라 염산 수용액 내에서 상기 화학식 4의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 키랄성 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물을 아연 입자들로 촉매 반응시키거나 또는 하기 반응식 2-2에 따라 에탄올 내에서 상기 화학식 4의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물을 아연 입자 및 클로로트리메틸실란(TMSCI)으로 촉매 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[238] [반응식 2-1]

[239]

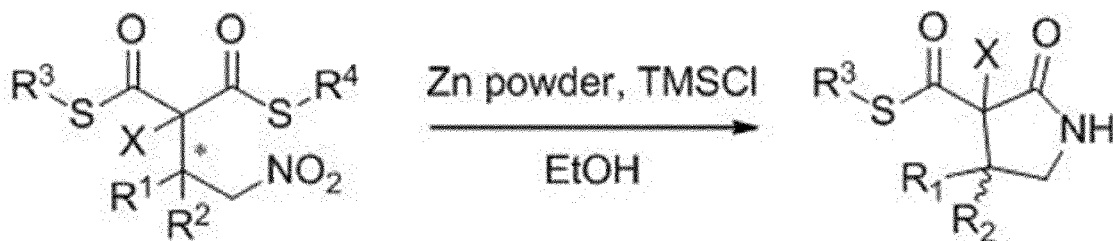


[화학식 4]

[화학식 5]

[240] [반응식 2-2]

[241]



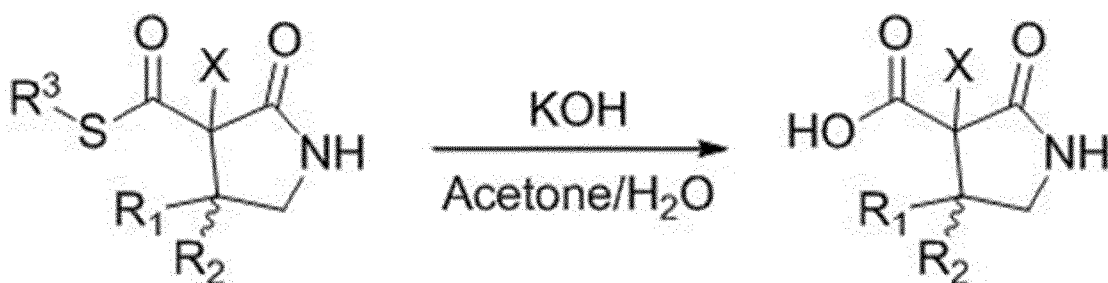
[화학식 4]

[화학식 5]

[242] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 6의 키랄성 락탐 카르복실릭산 화합물은 하기 반응식 3에 따라 아세톤과 물의 혼합 용매 내에서 상기 화학식 5의 키랄성 락탐싸이오에스터 화합물을 수산화칼륨과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[243] [반응식 3]

[244]



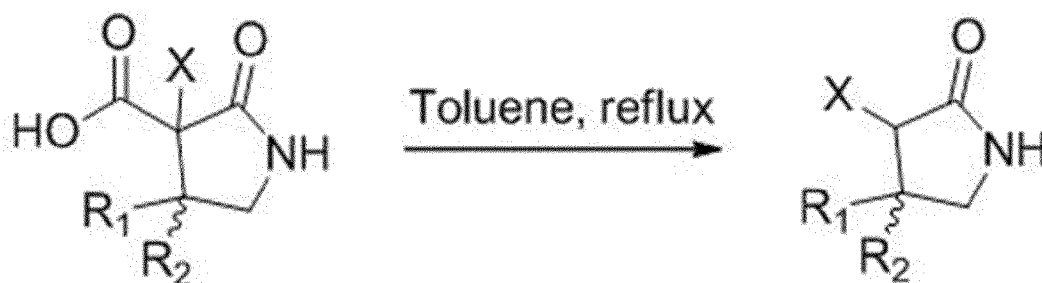
[화학식 5]

[화학식 6]

[245] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 7의 키랄성 락탐 화합물은 하기 반응식 4에 따라 톨루엔 용매 내에서 상기 화학식 6의 키랄성 락탐 카르복실릭산 화합물을 환류(reflux)시킴으로써 제조될 수 있다.

[246] [반응식 4]

[247]



[화학식 6]

[화학식 7]

[248] 일 실시예로, 상기 화학식 7에서, R_1 은 트리플루오로메틸기($-CF_3$)이고, R_2 는 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나일 수 있다.

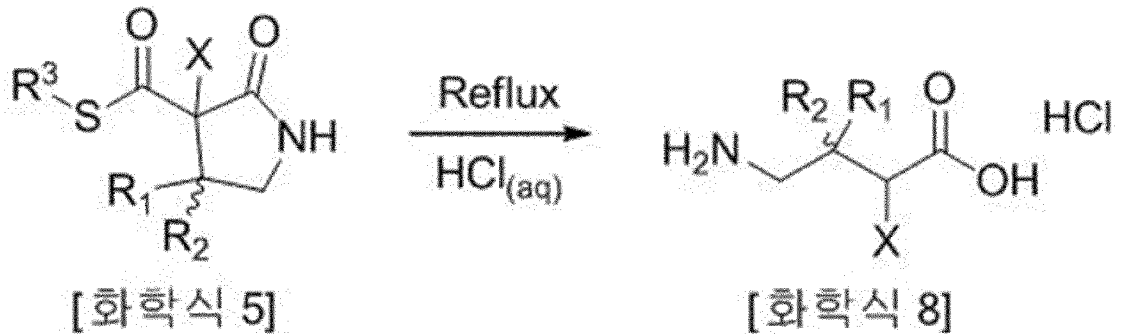
[249] 다른 실시예로, 상기 화학식 7에서, R_1 은 트리플루오로메틸기($-CF_3$)이고, R_2 는 탄소수 7 내지 30의 아릴기이거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 탄소수

6 내지 30의 아릴기일 수 있다.

[250] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 8의 키랄성 감마 아미노부티르산 염산염은 하기 반응식 5-1에 따라 상기 화학식 5의 키랄성 락탐 싸이오에스터 화합물을 염산 수용액 내에서 환류시키거나 하기 반응식 5-2에 따라 상기 화학식 7의 키랄성 락탐 화합물을 염산 수용액 내에서 환류시킴으로써 제조될 수 있다.

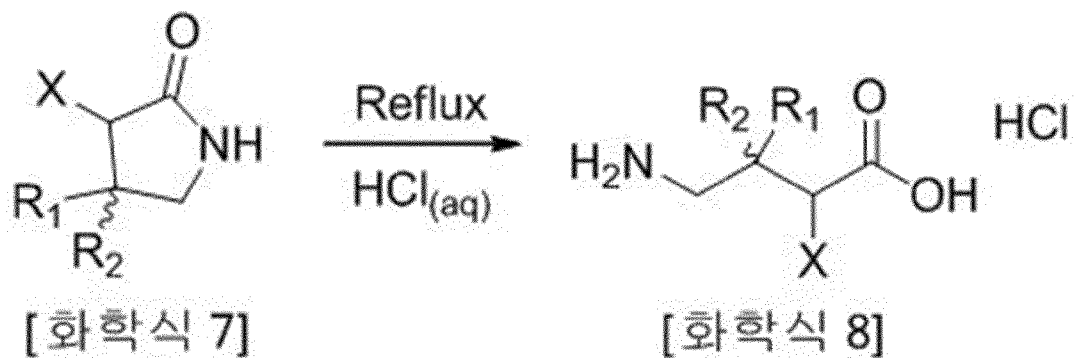
[251] [반응식 5-1]

[252]



[253] [반응식 5-2]

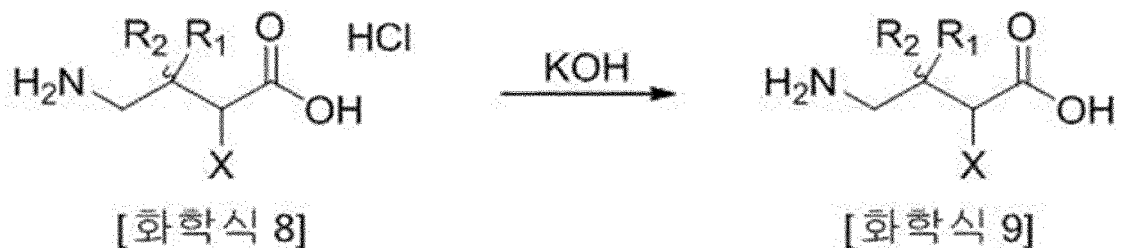
[254]



[255] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 9의 키랄성 감마 아미노부티르산 유도체 화합물은 하기 반응식 6에 따라 상기 화학식 8의 키랄성 감마 아미노부티르산 염산염을 수산화나트륨 수용액을 사용하여 수소 이온 농도 지수를 약 6~7 정도로 조절하여 제조될 수 있다.

[256] [반응식 6]

[257]



[258] 일 실시예로, 상기 화학식 9에서, R₁은 트리플루오로메틸기(-CF₃)이고, R₂는 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나일 수 있다.

[259] 다른 실시예로, 상기 화학식 9에서, R₁은 트리플루오로메틸기(-CF₃)이고, R₂는

탄소수 7 내지 30의 아릴기이거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 탄소수 6 내지 30의 아릴기일 수 있다.

[260] 이와 같은 본 발명에 따르면, 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound)을 마이클 반응(Michael reaction)시켜 키랄성 베타 2치환 나이트로 다이싸이오에스터 화합물을 합성할 수 있고, 이를 이용하면 키랄성 감마 아미노부티르산 화합물을 저비용 고효율로 제조할 수 있다.

[261]

[262] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시 예를 제시하나, 하기 실시 예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정할 수 있음은 통상의 기술자에게 있어 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.

[263]

[264] 실시예 1~46: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 또는 라세믹 감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물의 제조

[265] 실시예 1 내지 46에 따라, 브렌스테드 염기를 포함하는 키랄 촉매 또는 3차 아민 화합물 촉매의 존재 하에 화학식 2의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물과 화학식 3의 다이싸이오 말로네이트 화합물의 비대칭 마이클 반응을 통해 화학식 4의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물을 높은 수율과 높은 거울상 입체선택성으로 제조하였고, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다. 합성된 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물의 경우에는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 거울상 이성질체 과잉(enantiomeric excess)을 결정하였다.

[266]

[267] [실시예 1]

[268] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1a의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합하고 20°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[269] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.30 7.11 (m, 15H), 5.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.17 (d, J = 13.2 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.05 (s, 1H), 4.16 3.92 (m, 4H), 1.80 (s, 3H).

[270] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.96 (d, J = 79.0 Hz), 139.18, 136.17 (d, J = 5.9

Hz), 128.97, 128.84 (d, $J = 6.5$ Hz), 128.75, 127.89, 127.68 (d, $J = 3.0$ Hz), 126.23, 80.77, 76.06, 45.88, 34.53 (d, $J = 2.7$ Hz), 22.29.

[271] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=19.6분, t (주생성물)=22.1분

[272]

[273] [실시예 2]

[274] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합하고 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[275] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.31 (m, 4H), 7.29 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.03 (s, 1H), 2.93 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2 CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.73 (d, $J = 84.9$ Hz), 139.48, 128.73, 127.86, 126.36, 80.71, 76.67, 45.79, 24.67 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.36, 14.16 (d, $J = 12.4$ Hz).

[276] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=7.7분, t (주생성물)=9.3분

[277]

[278] [실시예 3]

[279] 화학식 2c의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[280] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.29 (m, 4H), 7.26 7.23 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.54 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.19 (s, 1H), 2.96 2.82 (m, 2H, diastereotopic CCH_2

CH₃ groups), 2.75 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂CH₃), 2.65 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH₂CH₃), 2.40 (dq, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH₂CH₃), 2.26 (dq, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH₂CH₃), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 192.21 (d, $J = 3.5$ Hz), 139.11, 128.66, 127.72, 127.11, 77.55, 76.02, 49.28, 29.51, 24.76 (d, $J = 26.9$ Hz), 14.22 (d, $J = 2.2$ Hz), 9.55.

[281] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OZ-H, 95:5, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t(부생성물)=6.4분, t(주생성물)=7.9분

[282]

[283] [실시예 4]

[284] 화학식 2d의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[285]

[286] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.83 7.75 (m, 4H), 7.46 (m, 3H), 5.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.29 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 4.14 (s, 1H), 2.90 2.63 (m, 4H, diastereotopic SCH₂CH₃ groups), 1.95 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH₂CH₃ group), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH₂CH₃ group); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 191.71 (d, $J = 94.3$ Hz), 136.89, 133.16, 132.55, 128.47, 128.40, 127.48, 126.55, 126.44, 125.94, 123.89, 80.83, 76.50, 45.96, 24.67 (d, $J = 12.5$ Hz), 22.43, 14.08 (d, $J = 13.9$ Hz).

[287] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OZ-H, 98:2, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 0.75 mL/분, t(부생성물)=20.3분, t(주생성물)=21.4분

[288]

[289] [실시예 5]

[290] 화학식 2e의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응

혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[291]

[292] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.28 7.25 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.92 6.88 (m, 2H), 5.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.94 (s, 1H), 4.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 3.97 (s, 3H), 2.93 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.70 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH_2CH_3), 2.54 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH_2CH_3), 1.93 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 192.31 (d, $J = 103.3$ Hz), 157.68, 129.71, 129.47, 126.19, 121.16, 111.44, 81.71, 69.42, 55.44, 45.94, 24.38 (d, $J = 50.4$ Hz), 20.71, 14.29 (d, $J = 3.5$ Hz).

[293] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=7.0분, t (주생성물)=8.5분)

[294]

[295] [실시예 6]

[296] 화학식 2f의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[297]

[298] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.19 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.02 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.95 2.70 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.81 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.78 (d, $J = 90.9$ Hz), 159.89, 141.24, 129.78, 118.75, 113.23, 112.64, 80.77, 76.67, 55.40, 45.84, 24.76 (d, $J = 13.6$ Hz), 22.53, 14.23 (d, $J = 12.7$ Hz).

[299] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=8.5분,

t(주 생성물)=11.6분

[300]

[301] [실시예 7]

[302] 화학식 2g의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[303]

[304] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.15 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 4.02 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.93 2.72 (m, 4H, diastereotopic SCH₂CH₃ groups), 1.80 (s, 3H), 1.18 (dt, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 6H, diastereotopic SCH₂CH₃ groups); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 191.89 (d, *J* = 90.3 Hz), 159.06, 131.39, 127.71, 114.04, 81.09, 76.90, 55.37, 45.42, 24.73 (d, *J* = 10.2 Hz), 22.61, 14.24 (d, *J* = 11.1 Hz).

[305] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t(부 생성물)=9.3분, t(주 생성물)=12.5분)

[306]

[307] [실시예 8]

[308] 화학식 2h의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[309]

[310] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 6.88 6.83 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.12 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 4.74 (dt, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.96 2.74 (m, 4H, diastereotopic SCH₂CH₃ groups), 1.98 1.82 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.67 1.58 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, diastereotopic SCH₂CH₃ group), 1.16

(t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.79 (d, $J = 93.7$ Hz), 149.61, 147.27, 131.58, 118.87, 114.01, 111.57, 81.00, 80.72, 76.82, 55.89, 45.45, 32.84 (d, $J = 11.7$ Hz), 24.60 (d, $J = 14.0$ Hz), 24.13 (d, $J = 1.9$ Hz), 22.68, 14.11 (d, $J = 18.7$ Hz).

[311] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 95:5, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=12.8분, t (주생성물)=15.0분)

[312]

[313] [실시예 9]

[314] 화학식 2i의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[315]

[316] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.19 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.01 (s, 1H), 2.95 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 2.34 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.83 (d, $J = 89.1$ Hz), 139.46, 138.31, 128.66, 127.09, 123.44, 80.81, 76.80, 45.78, 24.74 (d, $J = 11.3$ Hz), 22.46, 21.84, 14.27 (d, $J = 4.8$ Hz).

[317] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=6.1분, t (주생성물)=8.3분)

[318]

[319] [실시예 10]

[320] 화학식 2j의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을

측정하였다.

[321]

[322] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.16 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.03 (s, 1H), 2.94 2.71 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 2.31 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.86 (d, $J = 83.6$ Hz), 137.63, 136.46, 129.46, 126.30, 80.98, 76.76, 45.60, 24.73 (d, $J = 10.8$ Hz), 22.46, 21.09, 14.22 (d, $J = 11.5$ Hz).

[323] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=7.6분, t (주생성물)=9.5분

[324]

[325] [실시예 11]

[326] 화학식 2k의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[327]

[328] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.59 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.29 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 3.99 (s, 1H), 2.95 2.71 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.86 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.50 (d, $J = 97.2$ Hz), 140.69, 130.95 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz), 129.90, 129.27, δ 124.74 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 123.98 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.5$ Hz), 123.34 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 80.37, 76.12, 45.68, 24.72 (d, $J = 11.4$ Hz), 22.15, 14.01 (d, $J = 21.4$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -62.61 (s, 3F).

[329] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=6.9분, t (주생성물)=8.8분

[330]

[331] [실시예 12]

[332] 화학식 21의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[333]

[334] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 3.99 (s, 1H), 2.96 2.70 (m, 4H, diastereotopic SCH₂CH₃ groups), 1.86 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, diastereotopic SCH₂CH₃ group), 1.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, diastereotopic SCH₂CH₃ group); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 191.51 (d, ²*J*_{C-F} = 87.9 Hz), 143.70 (d, ⁵*J*_{C-F} = 1.0 Hz), 130.16 (q, ³*J*_{C-F} = 32.8 Hz), 127.03, 125.73 (q, ⁴*J*_{C-F} = 3.7 Hz), 123.98 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.0 Hz), 80.46, 76.19, 45.77, 24.82 (d, *J* = 17.1 Hz), 22.39, 14.16 (d, *J* = 11.1 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ -62.75 (s, 3F).

[335] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, *t*(부생성물)=7.4분, *t*(주생성물)=10.3분)

[336]

[337] [실시예 13]

[338] 화학식 2m의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[339]

[340] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.31 (s, 1H), 7.29 7.26 (m, 2H), 7.24 7.21 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.23 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 3.96 (s, 1H), 2.97 2.70 (m, 4H, diastereotopic SCH₂CH₃ groups), 1.81 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, diastereotopic SCH₂CH₃ group), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, diastereotopic SCH₂CH₃ group); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 191.58 (d, *J* = 96.4 Hz), 141.77, 134.90, 129.99, 128.19, 126.92, 124.67,

80.43, 76.40, 45.66, 24.85 (d, $J = 10.6$ Hz), 22.35, 14.26.

- [341] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다.
(OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=7.6분,
 t (주생성물)=9.6분

[342]

[343] [실시예 14]

- [344] 화학식 2n의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[345]

- [346] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.33 7.26 (m, 4H), 5.57 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.18 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 3.98 (s, 1H), 2.95 2.73 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.81 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.64 (d, $J = 90.5$ Hz), 138.12, 134.02, 128.94, 127.99, 80.68, 76.43, 45.50, 24.83 (d, $J = 12.1$ Hz), 22.47, 14.21 (d, $J = 10.6$ Hz).

- [347] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다.
(AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=9.3분,
 t (주생성물)=13.6분

[348]

[349] [실시예 15]

- [350] 화학식 2o의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[351]

- [352] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, diastereotopic

proton A, CH_2NO_2), 5.23 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 3.95 (s, 1H), 2.97 2.70 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.80 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.60 (d, $J = 97.2$ Hz), 141.98, 131.14, 130.26, 129.74, 125.13, 123.11, 80.38, 76.41, 45.61, 24.87 (d, $J = 9.5$ Hz), 22.35, 14.28.

- [353] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 98:2, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=17.8분, t (주생성물)=19.2분)

[354]

[355] [실시예 16]

- [356] 화학식 2p의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

- [357] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.18 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 3.97 (s, 1H), 2.95 2.72 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.80 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.62 (d, $J = 90.6$ Hz), 138.67, 131.91, 128.30, 122.20, 80.62, 76.34, 45.56, 24.83 (d, $J = 12.1$ Hz), 22.41, 14.21 (d, $J = 10.4$ Hz).

- [358] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=9.8분, t (주생성물)=13.9분)

[359]

[360] [실시예 17]

- [361] 화학식 2q의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을

측정하였다.

[362]

[363] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.37 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 3.3$, 1.8 Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.09 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.25 (s, 1H), 2.98 2.79 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.67 (s, 3H), 1.22 (dt, $J = 14.7$, 7.4 Hz, 6H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.26 (d, $J = 37.8$ Hz), 153.04, 142.46, 110.67, 108.16, 80.08, 73.13, 43.33, 24.62 (d, $J = 4.2$ Hz), 19.80, 14.22 (d, $J = 4.3$ Hz).

[364] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralcel (R,R) Whelk-O 1, 99:1, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 0.5 mL/분, $t(\text{부생성물})=26.4$ 분, $t(\text{주생성물})=27.5$ 분)

[365]

[366] [실시예 18]

[367] 화학식 2r의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[368]

[369] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.24 (dd, $J = 4.3$, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.47 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.23 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.17 (s, 1H), 2.98 2.74 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.64 (d, $J = 88.7$ Hz), 144.13, 127.13, 125.96, 125.11, 81.41, 76.52, 44.50, 24.76 (d, $J = 15.8$ Hz), 24.14, 14.20 (d, $J = 9.4$ Hz).

[370] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, $t(\text{부생성물})=6.4$ 분, $t(\text{주생성물})=8.3$ 분)

[371]

[372] [실시예 19]

[373] 화학식 2s의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5

mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[374]

[375] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.28 (dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.08 (s, 1H), 2.95 2.72 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.79 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.65 (d, $J = 90.5$ Hz), 140.92, 126.14 (s, $J = 13.2$ Hz), 126.03, 122.61, 81.28, 75.86, 44.00, 24.57 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.98, 14.11 (d, $J = 10.0$ Hz).

[376] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 95:5, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 0.75 mL/분, t (부생성물)=13.7분, t (주생성물)=15.0분)

[377]

[378] [실시예 20]

[379] 화학식 2t의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[380]

[381] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.14 (s, 1H), 3.03 2.89 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 2.74 (dt, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, PhCH_2CH_2), 2.62 (dt, $J = 12.7, 7.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, PhCH_2CH_2), 1.89 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.32 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.85 (d, $J = 6.0$ Hz), 141.03, 128.70, 128.49, 126.37, 81.68, 72.22, 41.84, 39.13, 30.17, 24.84 (d, $J = 16.8$ Hz), 21.56, 14.33 (d, $J = 10.2$ Hz).

[382] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다.

(AD-H, 95:5, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=12.9분, t (주생성물)=14.7분

[383]

[384] [실시예 21]

[385] 화학식 2u의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[386]

[387] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.31 7.23 (m, 10H), 4.89 (d, J = 11.6 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.22 4.09 (m, 5H), 1.68 1.64 (m, 1H), 1.58 1.49 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[388] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 191.38 (d, J = 23.4 Hz), 136.37 (d, J = 6.2 Hz), 128.94, 128.86 (d, J = 2.4 Hz), 127.73 (d, J = 1.9 Hz), 82.26, 71.97, 44.53, 42.62, 34.55 (d, J = 23.6 Hz), 25.20 (d, J = 31.6 Hz), 23.96, 21.53.

[389] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 98:2, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 0.75 mL/분, t (주생성물)=8.9분, t (부생성물)=9.9분

[390]

[391] [실시예 22]

[392] 화학식 2v의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[393]

[394] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 11.5 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.88 (d, J = 11.5 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.14 (s, 1H), 3.03 2.89 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 2.74 (dt, J = 12.9, 7.9 Hz, 1H,

diastereotopic proton A, PhCH_2CH_2), 2.62 (dt, $J = 12.7, 7.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, PhCH_2CH_2), 1.89 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.32 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups).

[395] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 191.16 (d, $J = 45.9$ Hz), 136.32 (d, $J = 10.8$ Hz), 128.97 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.82 (d, $J = 13.4$ Hz), 127.71 (d, $J = 7.8$ Hz), 79.38, 70.43, 45.64 (d, $J = 22.0$ Hz), 34.63 (d, $J = 30.0$ Hz), 28.54, 27.16, 27.04 (d, $J = 5.7$ Hz), 26.18, 21.69.

[396] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 95:5, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, $t(\text{주생성물})=7.1$ 분, $t(\text{부생성물})=8.7$ 분)

[397]

[398] [실시예 23]

[399] 화학식 2u의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[400]

[401] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.31 7.23 (m, 10H), 4.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.22 4.09 (m, 5H), 1.68 1.64 (m, 1H), 1.58 1.49 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[402] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 191.24 (d, $J = 23.4$ Hz), 136.23 (d, $J = 6.2$ Hz), 128.80, 128.72 (d, $J = 2.4$ Hz), 127.59 (d, $J = 1.9$ Hz), 82.12, 71.83, 44.39, 42.48, 34.41 (d, $J = 23.6$ Hz), 25.07 (d, $J = 31.6$ Hz), 23.83, 21.40.

[403] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OZ-H, 99:1, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 0.75 mL/분, $t(\text{부생성물})=12.6$ 분, $t(\text{주생성물})=14.2$ 분)

[404]

[405] [실시예 24]

[406] 화학식 2v의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1b의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에

제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[407]

[408] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.31 7.23 (m, 10H), 4.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.22 4.09 (m, 5H), 1.68 1.64 (m, 1H), 1.58 1.49 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[409] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 191.24 (d, $J = 23.4$ Hz), 136.23 (d, $J = 6.2$ Hz), 128.80, 128.72 (d, $J = 2.4$ Hz), 127.59 (d, $J = 1.9$ Hz), 82.12, 71.83, 44.39, 42.48, 34.41 (d, $J = 23.6$ Hz), 25.07 (d, $J = 31.6$ Hz), 23.83, 21.40.

[410] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, $t(\text{주생성물})=10.6$ 분, $t(\text{부생성물})=12.5$ 분)

[411]

[412] [실시예 25]

[413] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1a의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 노말헥세인 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 20°C에서 24시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[414]

[415] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.31 7.23 (m, 10H), 4.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.22 4.09 (m, 5H), 1.68 1.64 (m, 1H), 1.58 1.49 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[416] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 191.24 (d, $J = 23.4$ Hz), 136.23 (d, $J = 6.2$ Hz), 128.80, 128.72 (d, $J = 2.4$ Hz), 127.59 (d, $J = 1.9$ Hz), 82.12, 71.83, 44.39, 42.48, 34.41 (d, $J = 23.6$ Hz), 25.07 (d, $J = 31.6$ Hz), 23.83, 21.40.

[417] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralcel OZ-H, 99:1, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 0.75 mL/분, $t(\text{부생성물})=12.6$ 분, $t(\text{주생성물})=14.2$ 분)

[418]

[419] [실시예 26]

[420] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5

mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1a의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 사이클로헥세인 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 20°C에서 24시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[421]

[422] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.30 7.11 (m, 15H), 5.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.05 (s, 1H), 4.16 3.92 (m, 4H), 1.80 (s, 3H).

[423] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.96 (d, $J = 79.0$ Hz), 139.18, 136.17 (d, $J = 5.9$ Hz), 128.97, 128.84 (d, $J = 6.5$ Hz), 128.75, 127.89, 127.68 (d, $J = 3.0$ Hz), 126.23, 80.77, 76.06, 45.88, 34.53 (d, $J = 2.7$ Hz), 22.29.

[424] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=19.6분, t (주생성물)=22.1분)

[425]

[426] [실시예 27]

[427] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1a의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 메틸사이클로헥세인 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 20°C에서 24시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[428]

[429] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.30 7.11 (m, 15H), 5.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.05 (s, 1H), 4.16 3.92 (m, 4H), 1.80 (s, 3H).

[430] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.96 (d, $J = 79.0$ Hz), 139.18, 136.17 (d, $J = 5.9$ Hz), 128.97, 128.84 (d, $J = 6.5$ Hz), 128.75, 127.89, 127.68 (d, $J = 3.0$ Hz), 126.23, 80.77, 76.06, 45.88, 34.53 (d, $J = 2.7$ Hz), 22.29.

[431] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=19.6분, t (주생성물)=22.1분)

[432]

[433] [실시예 28]

[434] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1a의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 20°C에서 24시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[435]

[436] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.30 7.11 (m, 15H), 5.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.05 (s, 1H), 4.16 3.92 (m, 4H), 1.80 (s, 3H).

[437] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.96 (d, $J = 79.0$ Hz), 139.18, 136.17 (d, $J = 5.9$ Hz), 128.97, 128.84 (d, $J = 6.5$ Hz), 128.75, 127.89, 127.68 (d, $J = 3.0$ Hz), 126.23, 80.77, 76.06, 45.88, 34.53 (d, $J = 2.7$ Hz), 22.29.

[438] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=19.6분, t (주생성물)=22.1분)

[439]

[440] [실시예 29]

[441] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1a의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 메타자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 20°C에서 24시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[442]

[443] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.30 7.11 (m, 15H), 5.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.05 (s, 1H), 4.16 3.92 (m, 4H), 1.80 (s, 3H).

[444] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.96 (d, $J = 79.0$ Hz), 139.18, 136.17 (d, $J = 5.9$ Hz), 128.97, 128.84 (d, $J = 6.5$ Hz), 128.75, 127.89, 127.68 (d, $J = 3.0$ Hz), 126.23, 80.77, 76.06, 45.88, 34.53 (d, $J = 2.7$ Hz), 22.29.

[445] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=19.6분, t (주생성물)=22.1분)

[446]

[447] [실시예 30]

[448] 화학식 2a의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1d의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[449]

[450] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.31 (m, 4H), 7.29 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.03 (s, 1H), 2.93 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2 CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.73 (d, $J = 84.9$ Hz), 139.48, 128.73, 127.86, 126.36, 80.71, 76.67, 45.79, 24.67 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.36, 14.16 (d, $J = 12.4$ Hz).

[451] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (주생성물)=7.7분, t (부생성물)=9.3분)

[452]

[453] [실시예 31]

[454] 화학식 2x의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-9a의 유기촉매 0.075 mmol, 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[455]

[456] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.42 7.34 (m, 3H), 6.18 (dd, $J = 15.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.01 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.90 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.72 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.56 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.78 (d, $J = 59.3$ Hz), 131.14 (s), 129.07 (s), 128.95 (s), 127.27 (d, $J = 1.9$ Hz), 73.08 (d, $J = 1.2$ Hz), 71.34 (d, $J = 1.4$ Hz), 57.07 (q, $J = 25.5$

Hz), 29.71 (s), 24.91 (d, $J = 16.6$ Hz), 13.91 (d, $J = 18.9$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -61.29 (s, 3F).

[457] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 98:2, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=14.8분, t (주생성물)=16.6분

[458]

[459] [실시예 32]

[460] 화학식 2a의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-17a의 트리에틸아민 0.075 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL와 함께 혼합한 후 상온에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[461]

[462] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.31 (m, 4H), 7.29 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.03 (s, 1H), 2.93 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.73 (d, $J = 84.9$ Hz), 139.48, 128.73, 127.86, 126.36, 80.71, 76.67, 45.79, 24.67 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.36, 14.16 (d, $J = 12.4$ Hz).

[463]

[464] [실시예 33]

[465] 화학식 2a의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-17b의 노말트리부틸아민 0.075 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL와 함께 혼합한 후 상온에서 48시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[466]

[467] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.31 (m, 4H), 7.29 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.03 (s, 1H), 2.93 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.73 (d, $J = 84.9$ Hz), 139.48, 128.73, 127.86, 126.36, 80.71, 76.67, 45.79, 24.67 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.36, 14.16 (d, $J = 12.4$ Hz).

[468]

[469] [실시예 34]

[470] 화학식 2a의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-17c의 노말트리헥실아민 0.075 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL와 함께 혼합한 후 상온에서 48시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[471]

[472] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.31 (m, 4H), 7.29 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.03 (s, 1H), 2.93 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.73 (d, $J = 84.9$ Hz), 139.48, 128.73, 127.86, 126.36, 80.71, 76.67, 45.79, 24.67 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.36, 14.16 (d, $J = 12.4$ Hz).

[473]

[474] [실시예 35]

[475] 화학식 2a의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-17d의 2-하이드록시트리에틸아민 0.075 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL와 함께 혼합한 후 상온에서 48시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[476]

[477] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.31 (m, 4H), 7.29 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.03 (s, 1H), 2.93 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.73 (d, $J = 84.9$ Hz), 139.48, 128.73, 127.86, 126.36, 80.71, 76.67, 45.79, 24.67 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.36, 14.16 (d, $J = 12.4$ Hz).

[478]

[479] [실시예 36]

[480] 화학식 2a의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.5 mmol, 화학식 3-1-F의 다이싸이오말로네이트 1.5 mmol, 화학식 1-1d의 유기촉매 0.075 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 오르소-자일렌 3.5 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후

용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[481]

[482] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.36 7.31 (m, 4H), 7.29 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 2.93 2.69 (m, 4H, diastereotopic SCH_2CH_3 groups), 1.84 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, diastereotopic SCH_2CH_3 group); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.73 (d, $J = 84.9$ Hz), 139.48, 128.73, 127.86, 126.36, 80.71, 76.67, 45.79, 24.67 (d, $J = 13.1$ Hz), 22.36, 14.16 (d, $J = 12.4$ Hz).

[483] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (AD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=7.7분, t (주생성물)=9.3분)

[484]

[485] [실시예 37]

[486] 화학식 2CF₃-a의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이사이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[487]

[488] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.31 7.18 (m, 11H), 7.01 6.91 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.93 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.44 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH_2Ph), 4.13 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH_2Ph), 3.93 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH_2Ph), 3.77 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH_2Ph)

[489] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.05 (d, $J = 47.5$ Hz), 135.52 (d, $J = 18.9$ Hz), 130.88, 128.99 (d, $J = 2.9$ Hz), 128.80 (d, $J = 0.5$ Hz), 128.76, 128.59, 127.68 (d, $J = 19.6$ Hz), 127.03 (d, $J = 1.4$ Hz), 125.37 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287.9\text{Hz}$), 73.08, 70.91, 57.04 (q, $^2J_{\text{C-F}}=25.5\text{Hz}$), 34.71.

[490] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=9.8분, t (주생성물)=12.2분)

[491]

[492] [실시예 38]

[493] 화학식 2CF₃-b의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[494]

[495] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 14.9, 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 7.41 (m, 3H), 7.31 7.19 (m, 5H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 6.04 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 4.58 (s, 1H), 4.22 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂Ph), 4.13 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH₂Ph), 3.80 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH₂Ph), 3.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH₂Ph).

[496] ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 189.05 (d, *J* = 47.1 Hz), 135.58, 134.94, 132.79, 128.90, 128.78, 128.70, 128.42 (d, *J* = 4.2 Hz), 128.23, 127.75, 127.41 (d, *J* = 2.4 Hz), 127.37, 127.27, 126.85, 125.47 (q, ¹*J*_{C-F} = 288.0 Hz), 123.77, 73.26, 70.78, 57.24 (q, ²*J*_{C-F} = 25.5 Hz), 34.69 (d, *J* = 11.5 Hz).

[497] 거울상 입체선택성은 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t(부생성물)=9.8분, t(주생성물)=12.2분)

[498]

[499] [실시예 39]

[500] 화학식 2CF₃-c의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[501]

[502] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.26 (m, 10H), 6.99 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 6.72

(d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.11 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.89 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.43 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH_2Ph), 4.13 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH_2Ph), 3.98 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH_2Ph), 3.77 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH_2Ph), 3.72 (s, 3H).

[503] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.10 (d, $J = 46.9$ Hz), 159.76, 135.63 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.88 128.70 (m), 128.59, 128.52 (d, $J = 1.2$ Hz), 127.67 (d, $J = 20.5$ Hz), 125.42 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287.8\text{ Hz}$), 122.47, 114.28, 73.37, 71.03, 56.66 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.5\text{ Hz}$), 55.17, 34.70.

[504] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, $t(\text{부생성물}) = 11.4$ 분, $t(\text{주생성물}) = 13.2$ 분)

[505]

[506] [실시예 40]

[507] 화학식 2CF₃-d의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[508]

[509] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.31 7.27 (m, 2H), 7.27 7.22 (m, 8H), 7.04 6.96 (m, 4H), 6.13 (dd, $J = 15.1$ Hz, 1.4 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.90 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH_2Ph), 4.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH_2Ph), 3.99 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH_2Ph), 3.76 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH_2Ph), 2.26 (s, 3H).

[510] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.06 (d, $J = 42.5$ Hz), 138.97, 135.60 (d, $J = 0.7$ Hz), 129.67, 128.87 128.77 (m), 128.56, 127.77, 127.57, 126.88 (d, $J = 1.6$ Hz), 125.39 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287.6$ Hz), 73.13, 70.96, 56.81 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.4$ Hz), 34.71 (d, $J = 3.3$ Hz), 20.91.

[511] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, $t(\text{부생성물}) = 11.4$ 분, $t(\text{주생성물}) = 13.2$ 분)

[512]

[513] [실시예 41]

- [514] 화학식 2CF₃-e의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.
- [515]
- [516] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.75 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.34 7.16 (m, 9H), 6.96 (dd, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.96(d, *J* = 15.2 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 4.41 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂Ph), 4.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH₂Ph), 3.89 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH₂Ph), 3.82 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH₂Ph).
- [517] ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 188.82 (d, *J* = 68.8 Hz), 135.35 (d, *J* = 32.2 Hz), 132.05, 131.40 (q, ²*J*_{C-F} = 32.7Hz), 130.76, 129.54, 128.85 (d, *J* = 2.8 Hz), 128.72 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.82 (d, *J* = 13.2 Hz), 125.13 (q, ¹*J*_{C-F} = 288.0Hz), 125.98 (q, *J* = 3.5 Hz), 124.29, 123.65 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.7Hz), 72.94, 70.42, 57.01 (q, ²*J*_{C-F} = 25.7Hz), 34.84 (d, *J* = 7.7 Hz).
- [518] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t(부생성물)=11.4분, t(주생성물)=13.2분)
- [519]
- [520] [실시예 42]
- [521] 화학식 2CF₃-f의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.
- [522]
- [523] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.32 7.25 (m, 3H), 7.23 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.02 6.97 (m, 2H), 6.97 6.92 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.93 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 4.40 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂Ph),

4.14 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂Ph), 3.98 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂Ph), 3.80 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂Ph).

[524] ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 188.83 (d, $J = 53.3$ Hz), 162.68 (d, $^1J_{C-F} = 247.4$ Hz), 135.45 (d, $J = 12.1$ Hz), 133.17 (d, $^3J_{C-F} = 7.2$ Hz), 130.50 (d, $^3J_{C-F} = 8.3$ Hz), 128.82, 128.69 (d, $J = 4.6$ Hz), 127.77 (d, $J = 13.7$ Hz), 125.10 (q, $^1J_{C-F} = 288.0$ Hz), 122.96, 116.20 (d, $^2J_{C-F} = 20.8$ Hz), 114.84 (dd, $^2J_{C-F} = 24.6, 1.8$ Hz), 73.02, 70.55, 56.83 (q, $^2J_{C-F} = 25.4$ Hz), 34.79 (d, $J = 4.9$ Hz).

[525] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=9.7분, t (주생성물)=13.4분

[526]

[527] [실시예 43]

[528] 화학식 2CF₃-g의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하여 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[529]

[530] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.34 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.04 6.92 (m, 1H), 6.09 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH₂NO₂), 5.91 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH₂NO₂), 4.37 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH₂Ph), 4.13 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH₂Ph), 4.00 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH₂Ph), 3.73 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH₂Ph).

[531] ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 188.81 (d, $J = 54.0$ Hz), 135.47 (d, $J = 3.2$ Hz), 135.30, 129.23, 129.12, 128.81 (d, $J = 0.8$ Hz), 128.73 (d, $J = 6.0$ Hz), 128.55 (d, $J = 1.3$ Hz), 127.77 (d, $J = 11.2$ Hz), 125.16 (q, $^1J_{C-F} = 287.9$ Hz), 72.95, 70.56, 56.67 (q, $^2J_{C-F} = 25.7$ Hz), 34.77 (d, $J = 1.8$ Hz).

[532] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=11.4분, t (주생성물)=13.2분

[533]

[534] [실시예 44]

[535] 화학식 2CF₃-h의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로

알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

[536]

[537] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.40 7.17 (m, 10H), 7.00 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.90 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.38 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH_2Ph), 4.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH_2Ph), 3.99 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH_2Ph), 3.76 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH_2Ph).

[538] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 188.89 (d, $J = 53.7$ Hz), 162.58 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250.6\text{Hz}$), 135.52 (d, $J = 4.2$ Hz), 129.24 (dd, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 128.82, 128.72 (d, $J = 14.6$ Hz), 127.77 (d, $J = 11.5$ Hz), 126.51 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.5\text{Hz}$), 125.23 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287.9\text{Hz}$), 115.97 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.7\text{Hz}$), 73.15, 70.78, 56.60 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6\text{Hz}$), 34.76 (d, $J = 4.9$ Hz).

[539] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, $t(\text{부생성물}) = 21.1$ 분, $t(\text{주생성물}) = 31.2$ 분)

[540]

[541] [실시예 45]

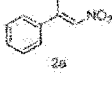
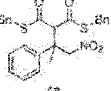
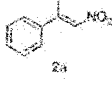
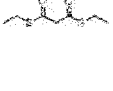
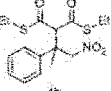
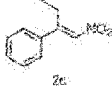
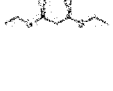
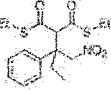
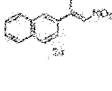
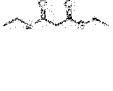
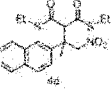
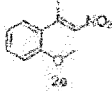
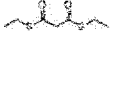
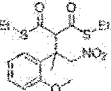
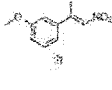
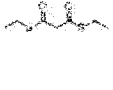
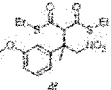
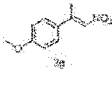
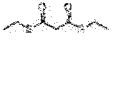
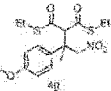
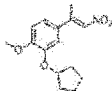
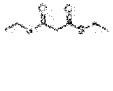
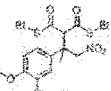
[542] 화학식 2CF₃-j의 베타 위치에 수소가 아닌 두 개의 치환체를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고, 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.

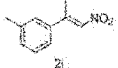
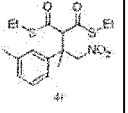
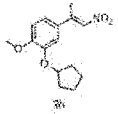
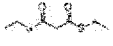
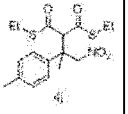
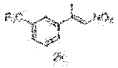
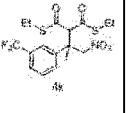
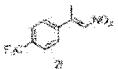
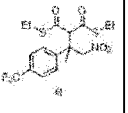
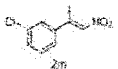
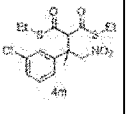
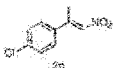
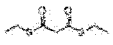
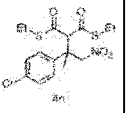
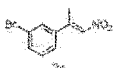
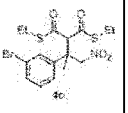
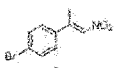
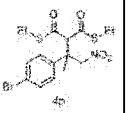
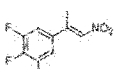
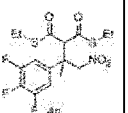
[543]

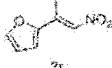
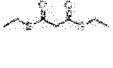
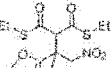
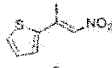
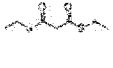
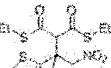
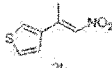
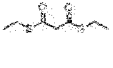
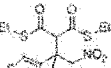
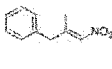
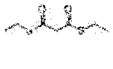
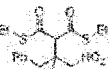
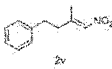
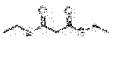
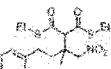
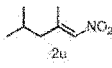
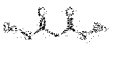
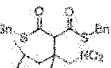
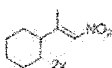
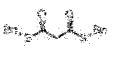
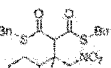
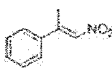
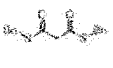
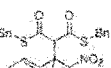
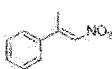
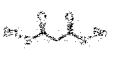
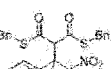
[544] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.33 7.15 (m, 12H), 7.03 6.93 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 5.90 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.36 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, SCH_2Ph), 4.13 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, SCH_2Ph), 4.01 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton C, SCH_2Ph), 3.72 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, diastereotopic proton D, SCH_2Ph).

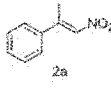
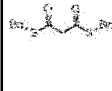
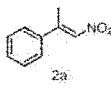
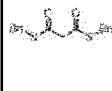
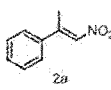
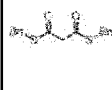
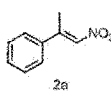
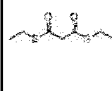
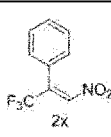
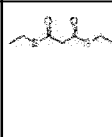
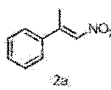
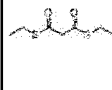
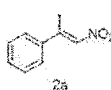
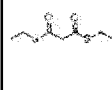
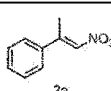
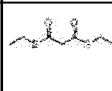
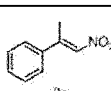
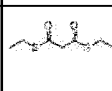
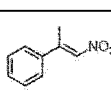
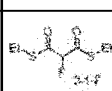
- [545] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 188.78 (d, $J = 58.6$ Hz), 135.44 (d, $J = 5.8$ Hz), 132.09, 129.77, 128.81, 128.80, 128.76, 128.75 (128.81 128.75, 3 carbon merged), 127.77 (d, $J = 10.3$ Hz), 125.10 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz), 123.57, 72.88, 70.47, 56.73 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz), 34.79 (d, $J = 1.1$ Hz).
- [546] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IB, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 254 nm, 1.0 mL/분, $t(\text{부생성물}) = 10.5$ 분, $t(\text{주생성물}) = 16.0$ 분)
- [547]
- [548] [실시예 46]
- [549] 화학식 2CF₃-j의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 0.3 mmol, 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 0.6 mmol, 화학식 1-9c의 유기촉매 0.045 mmol를 브라인(포화 소듐클로라이드 수용액) 4.0 mL를 톨루엔 0.9 mmol과 함께 혼합한 후 0°C에서 96시간 교반하면서 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 용매를 사용하여 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)을 측정하였다.
- [550]
- [551] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.31 7.23 (m, 10H), 4.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton A, CH_2NO_2), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, diastereotopic proton B, CH_2NO_2), 4.22 4.09 (m, 5H), 1.68 1.64 (m, 1H), 1.58 1.49 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
- [552] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 191.24 (d, $J = 23.4$ Hz), 136.23 (d, $J = 6.2$ Hz), 128.80, 128.72 (d, $J = 2.4$ Hz), 127.59 (d, $J = 1.9$ Hz), 82.12, 71.83, 44.39, 42.48, 34.41 (d, $J = 23.6$ Hz), 25.07 (d, $J = 31.6$ Hz), 23.83, 21.40.

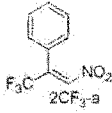
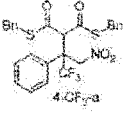
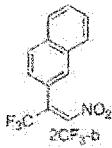
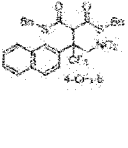
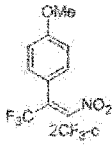
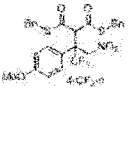
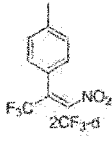
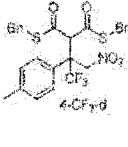
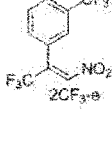
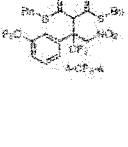
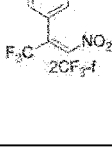
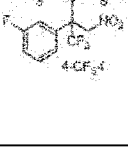
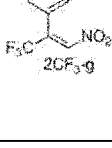
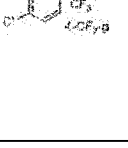
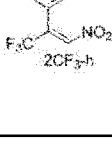
[553] [표1]

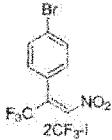
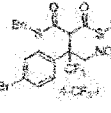
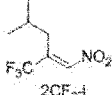
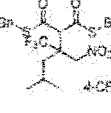
실 시 예	반응물2	반응물 3	생성물	반응온 도	촉매	시간	수율	%ee	유기물 /무기 염수용 액
1				20°C	화학식 1-1c	96	65	83	오르소- -자일 렌/브 라인
2				0°C	화학식 1-1d	96	94	92	오르소- -자일 렌/브 라인
3				0°C	화학식 1-1d	96	42	42	오르소- -자일 렌/브 라인
4				0°C	화학식 1-1d	96	99	93	오르소- -자일 렌/브 라인
5				0°C	화학식 1-1d	96	22	92	오르소- -자일 렌/브 라인
6				0°C	화학식 1-1d	96	88	92	오르소- -자일 렌/브 라인
7				0°C	화학식 1-1d	96	97	90	오르소- -자일 렌/브 라인
8				0°C	화학식 1-1d	96	93	92	오르소- -자일 렌/브

									라인
9				0°C	화학식 1-1d	96	90	95	오르소-자일렌/브라인
10				0°C	화학식 6	9	92	94	오르소-자일렌/브라인
11				0°C	화학식 1-1d	96	93	88	오르소-자일렌/브라인
12				0°C	화학식 1-1d	96	91	92	오르소-자일렌/브라인
13				0°C	화학식 1-1d	96	92	92	오르소-자일렌/브라인
14				0°C	화학식 1-1d	96	96	92	오르소-자일렌/브라인
15				0°C	화학식 1-1d	96	86	96	오르소-자일렌/브라인
16				0°C	화학식 1-1d	96	99	94	오르소-자일렌/브라인
17				0°C	화학식 1-1d	96	99	95	오르소-자일렌/브

									라인
18				0°C	화학식 1-1d	96	34	92	오르소-자일렌/브라인
19				0°C	화학식 1-1d	96	74	95	오르소-자일렌/브라인
20				0°C	화학식 1-1d	96	90	95	오르소-자일렌/브라인
21				0°C	화학식 1-1d	96	88	61	오르소-자일렌/브라인
22				0°C	화학식 1-1d	96	90	43	오르소-자일렌/브라인
23				-15°C	화학식 1-1d	120	70	32	오르소-자일렌/브라인
24				0°C	화학식 1-1d	120	36	5	오르소-자일렌/브라인
25				rt	화학식 1-1c	24	80	40	노말헥세인/브라인
26				rt	화학식 1-1c	24	80	38	사이클로헥세인/브

									라인
27			rt	화학식 1-1c	24	79	15	메틸사이클로헥세인/브라인	
28			rt	화학식 1-1c	24	84	28	톨루인/브라인	
29			rt	화학식 1-1c	24	85	21	메타자이르렌/브라인	
30				0°C	화학식 1-1b	96	92	94	
31				0°C	화학식 1-9a	96	16	91	
32			rt	화학식 1-17a	96	99			
33			rt	화학식 1-17b	48	95			
34			rt	화학식 1-17c	48	95			
35			rt	화학식 1-17d	48	95			
36				0°C	화학식 1-1d	96	94	92	

37			0°C	화학식 1-9c	96	93	96
38			0°C	화학식 1-9c	96	92	94
39			0°C	화학식 1-9c	96	89	94
40			0°C	화학식 1-9c	96	90	95
41			0°C	화학식 1-9c	96	91	94
42			0°C	화학식 1-9c	96	90	95
43			0°C	화학식 1-9c	96	95	94
44			0°C	화학식 1-9c	96	92	95

45				0°C	화학식 1-9c	96	94	95
46				0°C	화학식 1-9	96	94	95

[554] 실시예 47~52: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 또는 라세믹 감마 락탐 유도체 화합물의 제조

[555] 실시예 47 내지 52에 따라, 화학식 4의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물을 일련의 화학반응을 거쳐 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 락탐 유도체 화합물을 제조하였고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 합성된 키랄성 감마 락탐 유도체 화합물의 경우에는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 거울상 이성질체 과잉(enantiomeric excess)을 결정하였다.

[556]

[557] [실시예 47: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조]

[558] 실시예 2에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4b) 1.26 mmol을 트라이메틸 실레인 88.4 mmol, 에탄올 7.0 ml에 용해 시킨 후 아연 파우더 4.1 g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치하고 다이클로로메테인 용액으로 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 96 mg을 물 1.0 ml, 아세톤 1.0 ml에 용해시킨 후 수산화칼륨 61 mg과 함께 50 °C에서 90분간 교반하였다. 이를 감압 농축 한 후 6노르말의 염산 용액으로 산성화시키고 다이클로로메테인으로 추출 한 후 이를 감압 농축하였다. 이를 톨루인에 용해시키고 12시간동안 환류 시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 생성물을 분리하였다.

[559]

[560] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 7.84 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 7.19 (m, 3H), 3.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H).

[561] ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 177.93, 146.99, 128.62, 126.47, 125.27, 54.86, 44.56, 43.23, 29.72.

- [562] HRMS (m/z, ESI): Calcd for $[C_{11}H_{13}NO + Na]^+$: 198.0889; found, 198.0887.
- [563] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 210 nm, 1.0 mL/분, t(부생성물)=12.8분, t(주생성물)=14.3분)
- [564]
- [565] [실시예 48: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조]
- [566] 실시예 17에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4q) 1.26 mmol을 트라이메틸 실레인 88.4 mmol, 에탄올 7.0 ml에 용해 시킨 후 아연 파우더 4.1 g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치하고 다이클로로메테인 용액으로 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 96 mg을 물 1.0 ml, 아세톤 1.0 ml에 용해시킨 후 수산화칼륨 61 mg과 함께 50 °C에서 90분간 교반하였다. 이를 감압 농축 한 후 6노르말의 염산 용액으로 산성화시키고 다이클로로메테인으로 추출 한 후 이를 감압 농축하였다. 이를 톨루인에 용해시키고 12시간동안 환류 시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 생성물을 분리하였다.
- [567]
- [568] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): δ 6.98 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.8$ Hz, 6.4 Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).
- [569] ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): δ 176.66, 151.29 (ddd, $J = 250.3, 9.9, 4.2$ Hz), 143.27 (td, $J = 6.5, 4.9$ Hz), 138.40 (dt, $J = 251.4, 15.2$ Hz), 109.83 (dd, $J = 16.5, 5.1$ Hz), 54.52, 44.33, 43.10, 29.21.
- [570] ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$): δ -133.41 (d, $J = 20.7$ Hz), -162.79 (t, $J = 20.7$ Hz).
- [571] HRMS (m/z, ESI): Calcd for $[C_{11}H_{10}F_3NO + Na]^+$: 252.0607; found, 252.0605.
- [572] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 210 nm, 1.0 mL/분, t(주생성물)=14.6분, t(부생성물)=19.1분)
- [573]
- [574] [실시예 49: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조]
- [575] 실시예 8에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4h) 1.26 mmol을 트라이메틸 실레인 88.4 mmol, 에탄올 7.0 ml에 용해 시킨 후 아연 파우더 4.1 g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로

첸치하고 다이클로로메테인 용액으로 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 96 mg을 물 1.0 ml, 아세톤 1.0 ml에 용해시킨 후 수산화칼륨 61 mg과 함께 50 °C에서 90분간 교반하였다. 이를 감압 농축 한 후 6노르말의 염산 용액으로 산성화시키고 다이클로로메테인으로 추출 한 후 이를 감압 농축하였다. 이를 톨루인에 용해시키고 12시간동안 환류 시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 생성물을 분리하였다.

[576]

[577] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.35 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.66 6.65 (m, 2H), 4.71 4.67 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.82 1.80 (m, 4H), 1.76 1.73 (m, 2H), 1.54 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 3H).

[578] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 177.93, 148.78, 147.62, 139.55, 117.44, 113.14, 112.03, 80.66, 56.07, 55.24, 44.89, 42.86, 32.77 (d, J = 2.5 Hz), 29.59, 23.99.

[579] HRMS (m/z, ESI): Calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: 312.1570; found, 312.1571.

[580] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OZ-H, 85:15, 헥산:이소프로필 알콜, 210 nm, 1.0 mL/분, t (주생성물)=21.2분, t (부생성물)=23.1분

[581]

[582] [실시예 50: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조]

[583] 실시예 14에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4n) 1.26 mmol을 트라이메틸 실레인 88.4 mmol, 에탄올 7.0 ml에 용해 시킨 후 아연 파우더 4.1 g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 첸치하고 다이클로로메테인 용액으로 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 96 mg을 물 1.0 ml, 아세톤 1.0 ml에 용해시킨 후 수산화칼륨 61 mg과 함께 50 °C에서 90분간 교반하였다. 이를 감압 농축 한 후 6노르말의 염산 용액으로 산성화시키고 다이클로로메테인으로 추출 한 후 이를 감압 농축하였다. 이를 톨루인에 용해시키고 12시간동안 환류 시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 생성물을 분리하였다.

[584]

[585] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).

- [586] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 177.55, 145.45, 132.37, 128.79, 126.78, 54.78, 44.49, 43.00, 29.59.
- [587] HRMS (m/z, ESI): Calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO} + \text{Na}]^+$: 232.0500; found, 232.0499.
- [588] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 80:20, 헥산:이소프로필 알콜, 210 nm, 1.0 mL/분, t (부생성물)=7.5분, t (주생성물)=9.2분
- [589]
- [590] [실시예 51: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조]
- [591] 실시예 37에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4- CF_3 -a) 1.26 mmol을 트라이메틸 실레인 88.4 mmol, 에탄올 7.0 ml에 용해 시킨 후 아연 파우더 4.1 g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치하고 다이클로로메테인 용액으로 추출한 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 96 mg을 물 1.0 ml, 아세톤 1.0 ml에 용해시킨 후 수산화칼륨 61 mg과 함께 50 °C에서 90분간 교반하였다. 이를 감압 농축 한 후 6노르말의 염산 용액으로 산성화시키고 다이클로로메테인으로 추출 한 후 이를 감압 농축하였다. 이를 톨루인에 용해시키고 12시간동안 환류 시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 생성물을 분리하였다.
- [592]
- [593] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 7.44 7.35 (m, 3H), 7.31 7.24 (m, 2H), 7.15 (bs, 1H), 4.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1H), 3.08, 2.97 (ABq, J = 17.2 Hz, 2H).
- [594] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 175.1, 136.8, 128.79, 128.12, 127.8, 127.0 (q, J = 282.6 Hz), 56.1 (q, J = 26.2 Hz), 48.6 (q, J = 2.1 Hz), 47.6.
- [595] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (Chiralpak IC, 80:20, 헥산:이소프로필 알콜, 210 nm, 1.0 mL/분, t (주생성물)=8.7분, t (부생성물)=11.7분
- [596]
- [597] [실시예 52: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 화합물의 제조]
- [598] 실시예 46에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4- CF_3 -j) 1.26 mmol을 트라이메틸 실레인 88.4 mmol, 에탄올 7.0 ml에 용해 시킨 후 아연 파우더 4.1 g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치하고 다이클로로메테인 용액으로 추출한 후 용매를 감압하에

제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 96 mg을 물 1.0 ml, 아세톤 1.0 ml에 용해시킨 후 수산화칼륨 61 mg과 함께 50 °C에서 90분간 교반하였다. 이를 감압 농축 한 후 6노르말의 염산 용액으로 산성화시키고 다이클로로메테인으로 추출 한 후 이를 감압 농축하였다. 이를 톨루인에 용해시키고 12시간동안 환류 시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 락탐 생성물을 분리하였다.

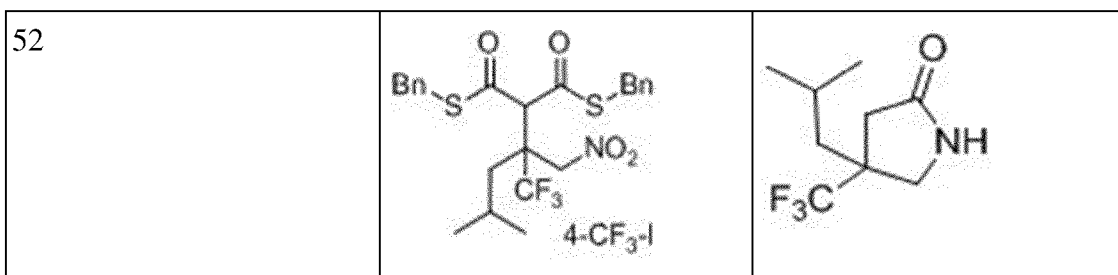
[599]

[600] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 7.15 (bs, 1H), 4.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.8, 0.8$ Hz, 1H), 3.08, 2.97 (ABq, $J = 17.2$ Hz, 2H), 1.68 1.64 (m, 1H), 1.58 1.49 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[601] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ 175.1, 127.0 (q, $J = 282.6$ Hz), 56.1 (q, $J = 26.2$ Hz), 48.6 (q, $J = 2.1$ Hz), 47.6, 42.5, 23.8, 21.4.

[602] [표2]

실시예	반응물4	생성물7
47	 4b	
48	 4q	
49	 4h	
50	 4n	
51	 4-CF ₃ -a	



[603] 실시예 53~57: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 또는 라세믹 감마 아미노 부티르산 유도체 화합물의 제조

[604] 실시예 53 내지 57에 따라, 화학식 4의 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물을 일련의 화학반응을 거쳐 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노 부티르산 유도체 화합물을 제조하였고, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[605] [실시예 53: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 아미노 부티르산의 제조]

[606] 실시예 2에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4b) 1.74 mmol을 6노르말의 염산 용액 5.8 ml와 메탄올 10.0 ml에 용해시킨 후 아연 파우더 1.1g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치한 후 셀라이트 필터를 통과해 얻은 여액을 다이클로로메테인 용액으로 추출한 하였다. 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 334 mg을 6노르말의 염산 용액에서 24시간동안 환류시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노산 염산염을 얻었다.

[607]

[608] ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.35 7.29 (m, 4H), 7.26 7.21 (m, 1H), 3.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H).

[609] ¹³C NMR (125 MHz, D₂O): δ 174.69, 140.87, 129.15, 127.74, 126.29, 49.11, 44.09, 39.10, 21.62.

[610]

[611] [실시예 54: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 아미노 부티르산의 제조]

[612] 실시예 14에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4n) 1.74 mmol을 6노르말의 염산 용액 5.8 ml와 메탄올 10.0 ml에 용해시킨 후 아연 파우더 1.1g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치한 후 셀라이트 필터를 통과해 얻은 여액을 다이클로로메테인 용액으로 추출한 하였다. 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여

생성물을 분리하였다. 이 화합물 334 mg을 6노르말의 염산 용액에서 24시간동안 환류시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노산 염산염을 얻었다.

[613]

[614] ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 7.33 7.27 (m, 4H), 3.33 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

[615] ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O): δ 174.58, 139.69, 133.00, 129.02, 128.05, 48.97, 44.18, 38.96, 21.61.

[616]

[617] [실시예 55: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 아미노 부티르산의 제조]

[618] 실시예 37에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4- CF_3 -a) 1.74 mmol을 6노르말의 염산 용액 5.8 ml와 메탄올 10.0 ml에 용해시킨 후 아연 파우더 1.1g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치한 후 셀라이트 필터를 통과해 얻은 여액을 다이클로로메테인 용액으로 추출한 하였다. 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 334 mg을 6노르말의 염산 용액에서 24시간동안 환류시킨 후 용매를 감압하에 제거하고 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노산 염산염을 얻었다.

[619]

[620] ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 7.35 7.29 (m, 4H), 7.26 7.21 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H).

[621] ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O): δ 174.69, 140.87, 129.15, 127.74, 126.29, 49.11, 44.09, 39.10, 21.62.

[622]

[623] [실시예 56: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 아미노 부티르산의 제조]

[624] 실시예 46에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 나이트로 다이싸이오 에스터 화합물(4- CF_3 -j) 1.74 mmol을 6노르말의 염산 용액 5.8 ml와 메탄올 10.0 ml에 용해시킨 후 아연 파우더 1.1g 을 0 °C 에서 천천히 첨가하며 20분간 교반하였다. 반응이 끝난 후 탄산수소나트륨 포화용액으로 켄치한 후 셀라이트 필터를 통과해 얻은 여액을 다이클로로메테인 용액으로 추출한 하였다. 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다. 이 화합물 334 mg을 6노르말의 염산 용액에서 24시간동안 환류시킨 후 용매를 감압하에 제거하고

베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노산 염산염을 얻었다.

[625]

[626] ^1H NMR (500 MHz, D_2O): 3.34 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.68 1.64 (m, 1H), 1.58 1.49 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[627] ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O): δ 174.69, 49.11, 44.09, 42.5, 39.10, 23.8, 21.6, 21.4.

[628]

[629] [실시예 57: 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 키랄성 감마 아미노 부티르산의 제조]

[630] 실시예 53에서 제조한 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 (S)-감마 아미노 산 염산염 화합물(8a) 1.74 mmol을 KOH 수용액으로 pH 6.5 정도에 맞추어 중성화 시킨 후 2-프로판 알코올과 물을 이용하여 재결정하여 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 감마 아미노산을 얻었다.

[631]

[632] ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 7.35 7.29 (m, 4H), 7.26 7.21 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H).

[633] ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O): δ 174.69, 140.87, 129.15, 127.74, 126.29, 49.11, 44.09, 39.10, 21.62.

[634] [표3]

실시예	반응물4	생성물7
53	 4a	 HCl
54	 4n	 HCl
55	 4-CF ₃ -a	 HCl
56	 4-CF ₃ -l	 HCl
57	 HCl	 HCl

[635] 상기와 같은 실시예들에 따르면, 키랄성 베타 2치환 나이트로 다이싸이오에스터 화합물이 단시간에 고수율로 합성되고, 이러한 키랄성 베타 2치환 나이트로 다이싸이오에스터 화합물로부터 키랄성 베타 2치환 감마 아미노부티르산 화합물이 간단한 공정을 통해 제조될 수 있음을 확인할 수 있다.

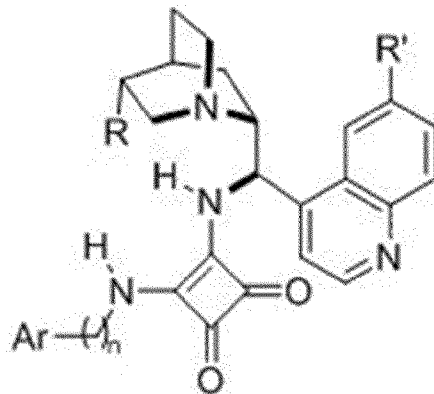
[636] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및

영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

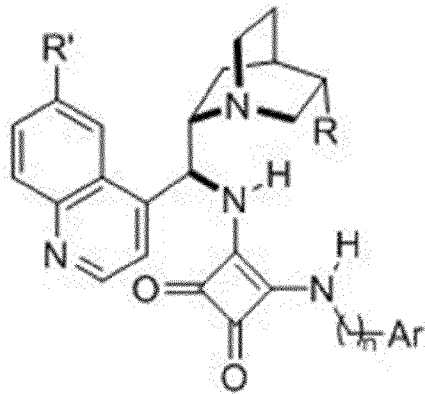
청구범위

- [청구항 1] 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물(γ -nitro dithioester compound)의 합성 방법에 있어서,
 물 또는 무기염 수용액 내에서 염기를 포함하는 촉매의 존재 하에 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물(β,β -Disubstituted nitroalkene compound)과 다이싸이오말로네이트 화합물(dithiomalonate compound)을 마이클 반응(Michael reaction)시키는 단계를 포함하고,
 상기 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물은 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
 상기 촉매는 상기 나이트로 알킨 화합물을 활성화시킬 수 있는 산성 부분과 상기 다이싸이오말로네이트 화합물을 활성화시킬 수 있는 브뢴스테드 염기 부분을 구비하는 키랄 촉매를 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
 상기 비대칭 촉매는 하기 화학식 1-1 내지 화학식 1-16의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법:

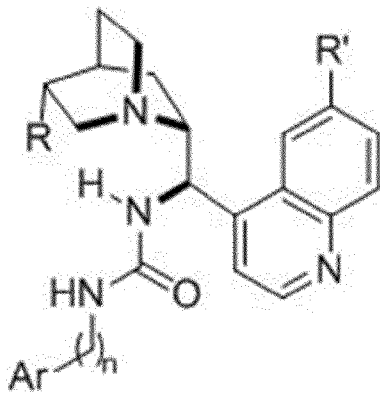
[화학식 1-1]



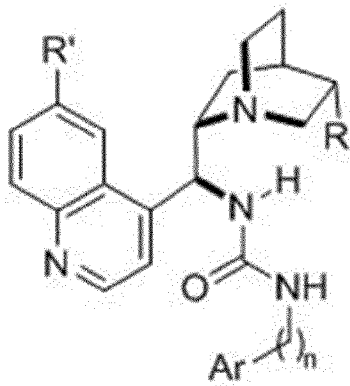
[화학식 1-2]



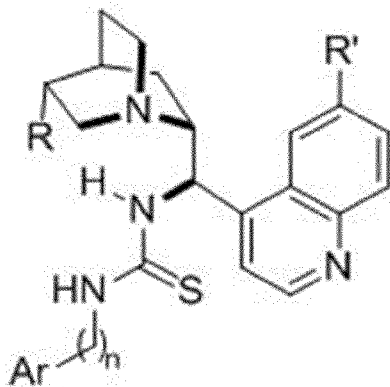
[화학식 1-3]



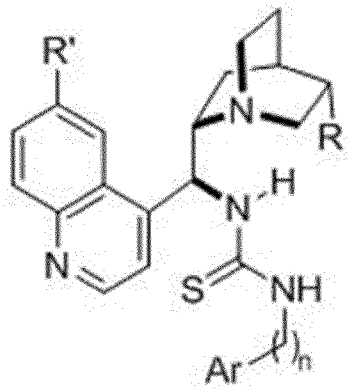
[화학식 1-4]



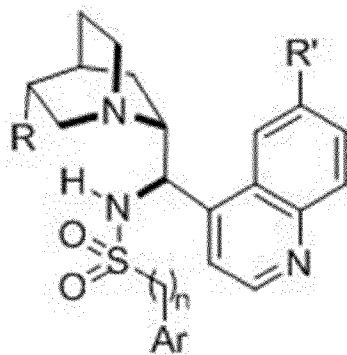
[화학식 1-5]



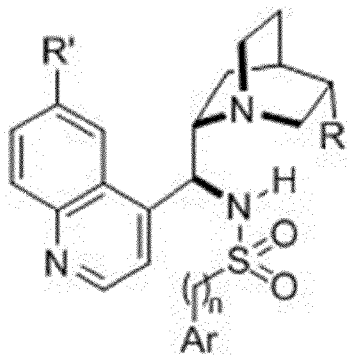
[화학식 1-6]



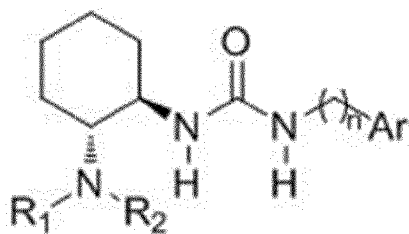
[화학식 1-7]



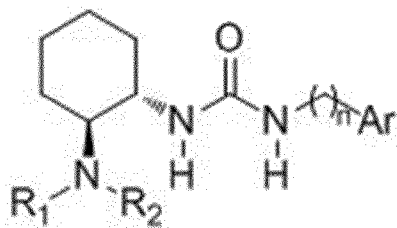
[화학식 1-8]



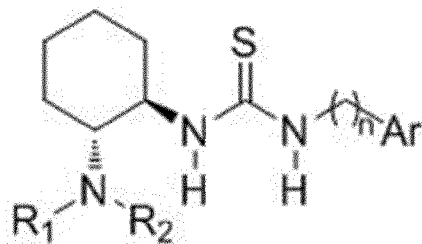
[화학식 1-9]



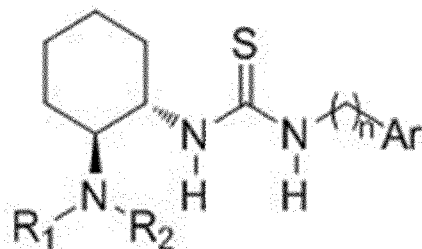
[화학식 1-10]



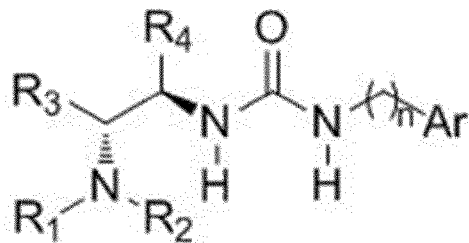
[화학식 1-11]



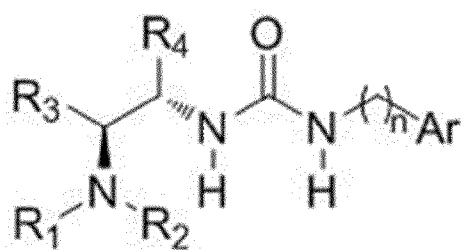
[화학식 1-12]



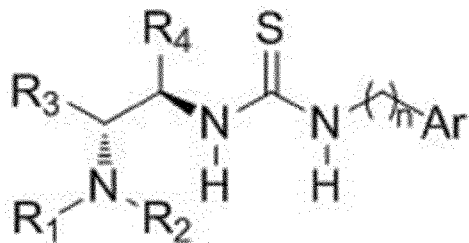
[화학식 1-13]



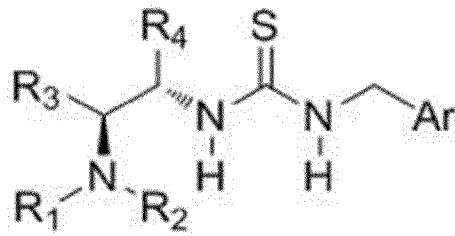
[화학식 1-14]



[화학식 1-15]



[화학식 1-16]



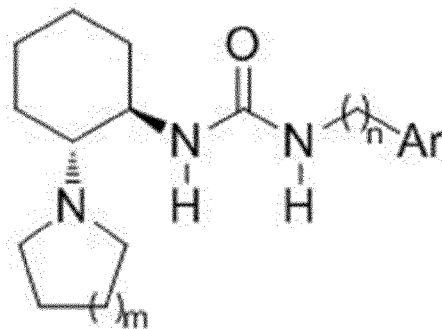
상기 화학식 1-1 내지 1-16에 있어서, R은 에틸기(ethyl group) 또는 바이닐기(vinyl group)이고, R'은 메톡시기(methoxy group) 또는 수소이고, R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 알킬기이거나, 고리를 형성하여 탄소수 3 내지 5의 알킬렌기를 형성하고, R₃ 및 R₄는 각각 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 20의 아릴기이고, Ar은 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 20의 아릴기이며, n은 0 또는 1일 수 있다.

[청구항 4]

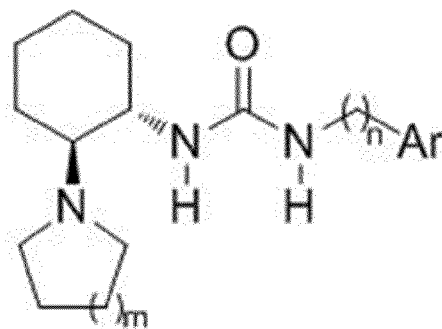
제3항에 있어서,

상기 화학식 1-9 내지 화학식 1-12의 화합물은 하기 화학식 1-9a 내지 화학식 1-12a의 화합물을 각각 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법:

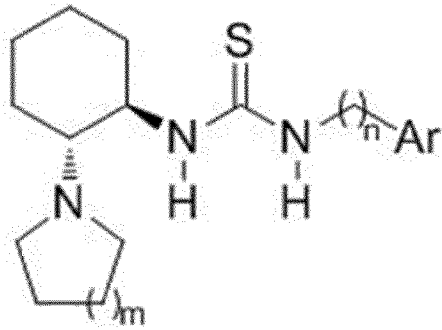
[화학식 1-9a]



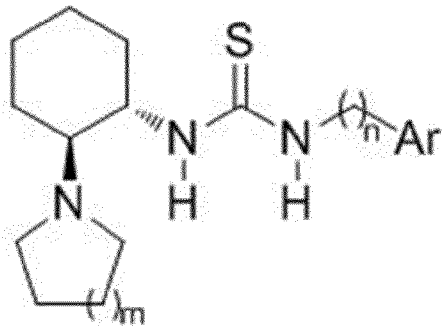
[화학식 1-10a]



[화학식 1-11a]



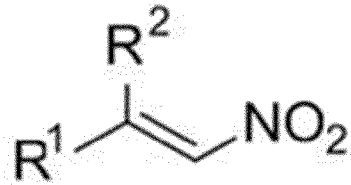
[화학식 1-12a]



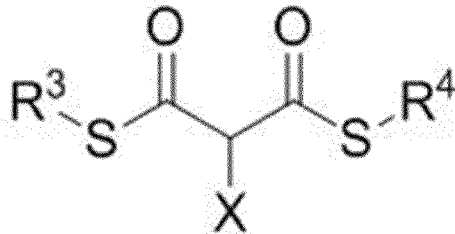
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 촉매는 3차아민 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 3차아민 화합물은 하기 화학식 1-17의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법:
- [화학식 1-17]
상기 화학식 1-17에서, R₁ 내지 R₃는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기 및 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이다.
- [청구항 7] 제2항 또는 제5항에 있어서,
상기 촉매는 상기 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 0.1 내지 100 mol%의 함량으로 사용되는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 가지는 나이트로 알킨 화합물은 하기 화학식 2의 구조를 갖는 화합물을 포함하고, 상기 다이싸이오 말로네이트 화합물은 하기 화학식 3의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체

화합물의 합성 방법:

[화학식 2]



[화학식 3]



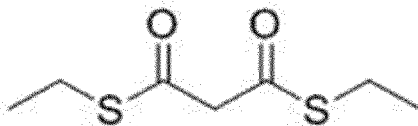
상기 화학식 2 및 화학식 3에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 9]

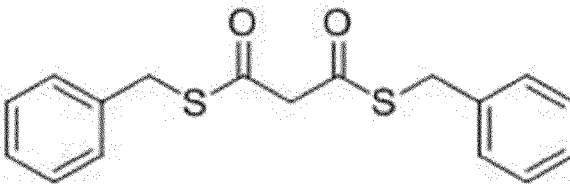
제8항에 있어서,

상기 다이싸이오 말로네이트는 하기 화학식 3-1의 화합물 및 하기 화학식 3-2의 화합물 중 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법:

[화학식 3-1]



[화학식 3-2]



[청구항 10]

제8항에 있어서,

상기 다이싸이오 말로네이트 화합물은 상기 나이트로 알킨 화합물을 기준으로 1 내지 5 당량의 함량으로 사용되는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.

[청구항 11]

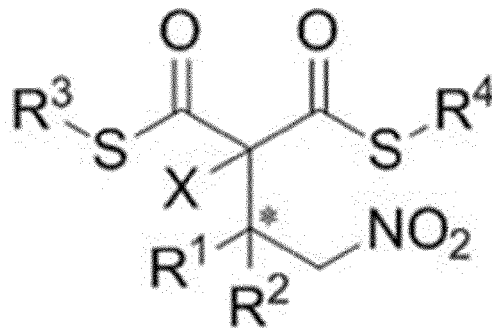
제1항에 있어서,

상기 무기염 수용액은 소듐 클로라이드 수용액, 리튬 클로라이드 수용액,

칼륨 클로라이드 수용액 및 세슘 클로라이드 수용액으로 이루어진 그룹에선 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.

- [청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 베타 위치에 두 개의 탄소 함유 치환기를 갖는 감마 나이트로 다이싸이오에스터 화합물은 하기 화학식 4의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법:

[화학식 4]



상기 화학식 4에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

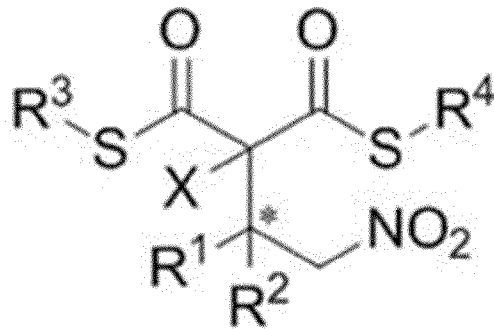
- [청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 마이클 반응은 -15°C 이상 60°C 이하의 온도에서 교반하면서 수행되는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.

- [청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 마이클 반응은 상기 키랄 촉매와 함께 유기 첨가제의 존재하에 수행되고,
상기 유기 첨가제는 톨루엔, 오르소-자일렌, 메타-자일렌, 파라-자일렌, 노말헥세인, 사이클로헥세인 및 메틸사이클로헥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.

- [청구항 15] 제14항에 있어서,
상기 유기 첨가제는 상기 나이트로 알킨을 기준으로 0당량 초과 15당량 이하의 함량으로 사용되는 것을 특징으로 하는, 감마 나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물의 합성 방법.

- [청구항 16] 하기 화학식 4의 화학구조를 갖는 화합물을 포함하는, 키랄성 감마

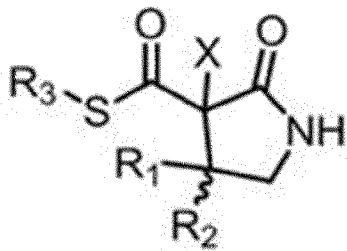
나이트로 다이싸이오에스터 유도체 화합물(γ -nitro dithioester compound):
[화학식 4]



상기 화학식 4에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 17] 하기 화학식 5의 화학구조를 갖는 화합물을 포함하는, 키랄성 감마 락탐 유도체 화합물:

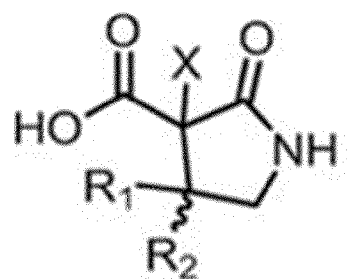
[화학식 5]



상기 화학식 5에서, R₁ 내지 R₃는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 18] 하기 화학식 6의 화학구조를 갖는 화합물을 포함하는, 키랄성 감마 락탐 유도체 화합물:

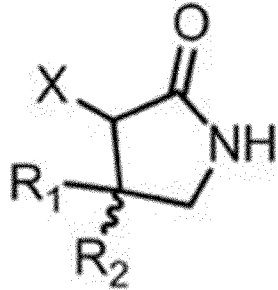
[화학식 6]



상기 화학식 6에서, R_1 내지 R_2 는 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 19] 하기 화학식 7의 화학구조를 갖는 화합물을 포함하는, 키랄성 감마 락탐 화합물:

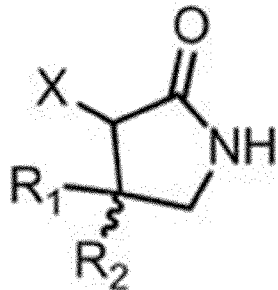
[화학식 7]



상기 화학식 7에서, R_1 은 트리플루오로메틸기($-CF_3$)이고, R_2 는 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 20] 하기 화학식 7의 화학구조를 갖는 화합물을 포함하는, 키랄성 감마 락탐 화합물:

[화학식 7]

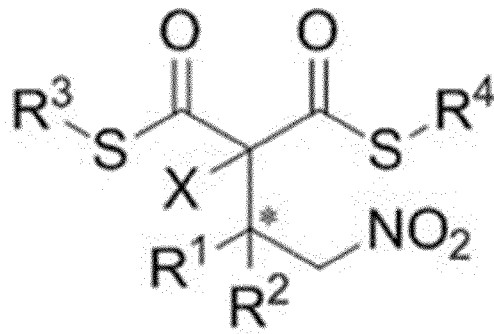


상기 화학식 7에서, R_1 은 트리플루오로메틸기($-CF_3$)이고, R_2 는 탄소수 7 내지 30의 아릴기이거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 탄소수 6 내지 30의 아릴기이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

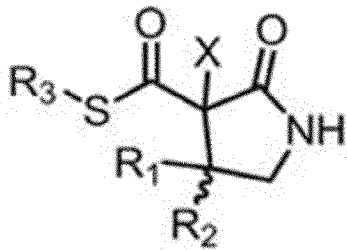
[청구항 21] 하기 화학식 4의 화합물로부터 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 화학식 5의 화합물을 염산 수용액 내에서 환류시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 키랄성 감마 아미노부티르산 유도체 화합물의 제조방법:

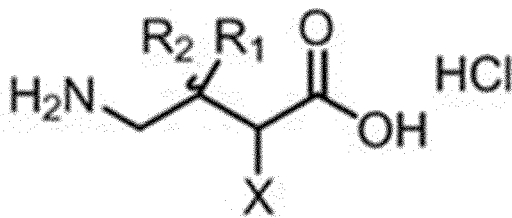
[화학식 4]



[화학식 5]



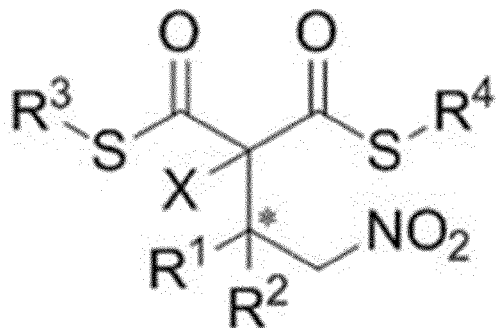
[화학식 8]



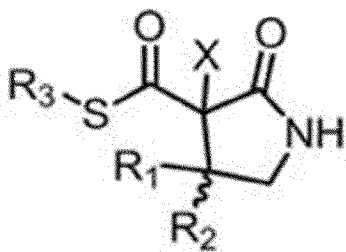
상기 화학식 5, 화학식 5 및 화학식 8에서, R_1 내지 R_4 는 각각 서로 독립적으로 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

- [청구항 22] 하기 화학식 4의 화합물로부터 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
 상기 화학식 5의 화합물을 하이드록시기와 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;
 하기 화학식 6의 화합물을 염산 수용액 내에서 환류시켜 하기 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및
 상기 화학식 7의 화합물을 염산 수용액 내에서 환류시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 키랄성 감마 아미노부티르산 유도체 화합물의 제조방법:

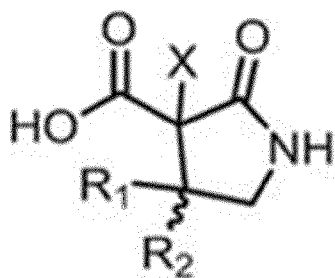
[화학식 4]



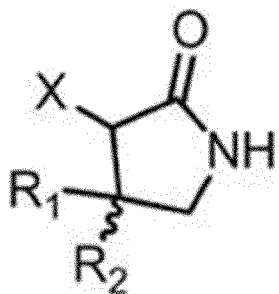
[화학식 5]



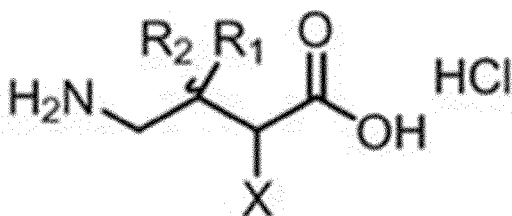
[화학식 6]



[화학식 7]



[화학식 8]

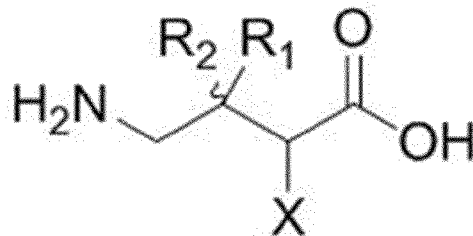


상기 화학식 5 내지 화학식 8에서, R₁ 내지 R₄는 각각 서로 독립적으로

각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 23] 제22항에 있어서,
수산화나트륨 수용액 내에서 수소 이온 농도 지수를 6 내지 7로 조절하여
상기 화학식 8의 화합물로부터 하기 화학식 9의 화합물을 제조하는
단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 키랄성 감마 아미노부티르산
유도체 화합물의 제조방법:

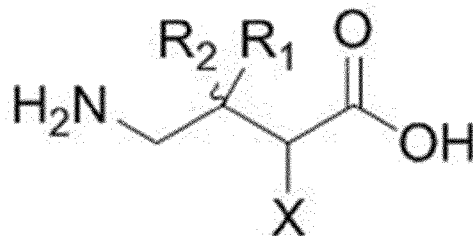
[화학식 9]



상기 화학식 9에서, R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 각각 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 24] 하기 화학식 9의 화학구조를 갖는 화합물을 포함하는, 키랄성 감마 아미노산 유도체 화합물:

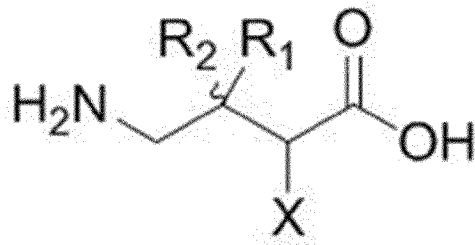
[화학식 9]



상기 화학식 9에서, R₁은 트리플루오로메틸기(-CF₃)이고, R₂는 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 30의 사이클로알킬기, 탄소수 4 내지 30의 헤테로아릴기 및 이들의 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 치환기들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

[청구항 25] 하기 화학식 9의 화학구조를 갖는 화합물을 포함하는, 키랄성 감마 아미노산 유도체 화합물:

[화학식 9]



상기 화학식 9에서, R₁은 트리플루오로메틸기(-CF₃)이고, R₂는 탄소수 7 내지 30의 아릴기이거나 할로젠, 질소, 산소 또는 황으로 치환된 탄소수 6 내지 30의 아릴기이고, X는 수소 또는 할로젠 원자이다.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/000120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 327/22(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 327/22; B01J 31/02; C07C 201/12

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), STN (Registry, Caplus) & Keywords: gamma nitro dithioester, nitroalkyl, dithiomalonate, michael reaction, catalyst

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JIN, H. et al., "L-Proline Derived Bifunctional Organocatalysts: Enantioselective Michael Addition of Dithiomalonates to Trans- β -Nitroolefins", Journal of Organic Chemistry, 18 March 2016, vol. 81, pages 3263-3274. See abstract; pages 3263-3265; tables 1-2; formula 3.	16,17,21
Y		1-15,22,23
A		18-20,24,25
Y	KR 10-1548885 B1 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 01 September 2015 See paragraphs [0062]-[0064].	1-15
Y	SHI, X. et al., "Asymmetric Vinylogous Michael Addition/Cyclization Cascade Reaction for the Construction of Diversely Structured Spiro-Oxindole Skeletons", Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, vol. 355, pages 3119-3123. See abstract; page 3120; figure 2.	4
X	REZNIKOV, A. N. et al., "Enantioselective Synthesis of γ -aminobutyric Acid Derivatives by Ni(II)-catalyzed Reaction of Diethyl Malonate with Nitroalkenes", Russian Journal of Organic Chemistry, 2013, vol. 49, no. 5, pages 663-668. See abstract; pages 664-666; formulas 1-2.	24,25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 15 APRIL 2018 (15.04.2018)	Date of mailing of the international search report 16 APRIL 2018 (16.04.2018)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/000120

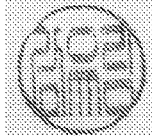
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y		22,23
X	Chemical Abstract compound, STN express: RN 89775-82-6 (Entered STN: 16 November 1984.) See the structures.	18
X	MA, C. et al., "Highly Enantioselective Michael Addition of Malonates to β -CF ₃ - β -(3-Indolyl)nitroalkenes: Construction of Trifluoromethylated All-Carbon Quaternary Stereogenic Centres", European Journal of Organic Chemistry, 2014, vol. 2014, no. 19, pages 3981-3985. See formula 2; compound 8a.	19
X	KWIATKOWSKI, P. et al., "Efficient and Highly Enantioselective Construction of Trifluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers via High-Pressure Mediated Organocatalytic Conjugate Addition of Nitromethane to β,β -Disubstituted Enones", Organic Letters, 2014, vol. 16, pages 5930-5933. See formula 5; compound (S)-5.	20
X	Chemical Abstract compound, STN express: RN 1637534-19-0 (Entered STN: 01 December 2014.) See the structures.	25
PX	SIM, J. H. et al., "Water-Enabled Catalytic Asymmetric Michael Reactions of Unreactive Nitroalkenes: One-Pot Synthesis of Chiral GABA-Analogs with All-Carbon Quaternary Stereogenic Centers", Angewandte Chemie, 18 January 2017, vol. 129, pages 1861-1865. See abstract; pages 1861-1863; formulas 1, 3, 4; table 1.	1-3,5-22
PA		4,23-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/000120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1548885 B1	01/09/2015	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07C 327/22(2006.01)i, B01J 31/02(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07C 327/22; B01J 31/02; C07C 201/12 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), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 감마 나이트로 다이싸이오 에스터, 나이트로 알킬, 다이싸이오 말로네이트, 마이클 반응, 촉매																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JIN, H. 등, "L-Proline Derived Bifunctional Organocatalysts: Enantioselective Michael Addition of Dithiomalonates to trans-β-Nitroolefins", Journal of Organic Chemistry, 2016.03.18, 81권, 페이지 3263-3274. 초록; 페이지 3263-3265; 표 1-2; 도식 3 참조.</td> <td>16, 17, 21</td> </tr> <tr> <td>Y A</td> <td></td> <td>1-15, 22, 23 18-20, 24, 25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KR 10-1548885 B1 (성균관대학교산학협력단) 2015.09.01 단락 [0062]-[0064] 참조.</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SHI, X. 등, "Asymmetric Vinylogous Michael Addition/Cyclization Cascade Reaction for the Construction of Diversely Structured Spiro-Oxindole Skeletons", Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355권, 페이지 3119-3123. 초록; 페이지 3120; 도면 2 참조.</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>REZNIKOV, A. N. 등, "Enantioselective synthesis of γ-aminobutyric acid derivatives by Ni(II)-catalyzed reaction of diethyl malonate with nitroalkenes", Russian Journal of Organic Chemistry, 2013, 49권, 5호, 페이지 663-668. 초록; 페이지 664-666; 도식 1-2 참조.</td> <td>24, 25</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	JIN, H. 등, "L-Proline Derived Bifunctional Organocatalysts: Enantioselective Michael Addition of Dithiomalonates to trans-β-Nitroolefins", Journal of Organic Chemistry, 2016.03.18, 81권, 페이지 3263-3274. 초록; 페이지 3263-3265; 표 1-2; 도식 3 참조.	16, 17, 21	Y A		1-15, 22, 23 18-20, 24, 25	Y	KR 10-1548885 B1 (성균관대학교산학협력단) 2015.09.01 단락 [0062]-[0064] 참조.	1-15	Y	SHI, X. 등, "Asymmetric Vinylogous Michael Addition/Cyclization Cascade Reaction for the Construction of Diversely Structured Spiro-Oxindole Skeletons", Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355권, 페이지 3119-3123. 초록; 페이지 3120; 도면 2 참조.	4	X	REZNIKOV, A. N. 등, "Enantioselective synthesis of γ-aminobutyric acid derivatives by Ni(II)-catalyzed reaction of diethyl malonate with nitroalkenes", Russian Journal of Organic Chemistry, 2013, 49권, 5호, 페이지 663-668. 초록; 페이지 664-666; 도식 1-2 참조.	24, 25
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
X	JIN, H. 등, "L-Proline Derived Bifunctional Organocatalysts: Enantioselective Michael Addition of Dithiomalonates to trans-β-Nitroolefins", Journal of Organic Chemistry, 2016.03.18, 81권, 페이지 3263-3274. 초록; 페이지 3263-3265; 표 1-2; 도식 3 참조.	16, 17, 21																		
Y A		1-15, 22, 23 18-20, 24, 25																		
Y	KR 10-1548885 B1 (성균관대학교산학협력단) 2015.09.01 단락 [0062]-[0064] 참조.	1-15																		
Y	SHI, X. 등, "Asymmetric Vinylogous Michael Addition/Cyclization Cascade Reaction for the Construction of Diversely Structured Spiro-Oxindole Skeletons", Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355권, 페이지 3119-3123. 초록; 페이지 3120; 도면 2 참조.	4																		
X	REZNIKOV, A. N. 등, "Enantioselective synthesis of γ-aminobutyric acid derivatives by Ni(II)-catalyzed reaction of diethyl malonate with nitroalkenes", Russian Journal of Organic Chemistry, 2013, 49권, 5호, 페이지 663-668. 초록; 페이지 664-666; 도식 1-2 참조.	24, 25																		
☒ 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 "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 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2018년 04월 15일 (15.04.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 04월 16일 (16.04.2018)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516 																		

C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y		22, 23
X	Chemical Abstract 화합물, STN express: RN 89775-82-6 (Entered STN: 1984.11.16.) 구조 참조.	18
X	MA, C. 등, “Highly Enantioselective Michael Addition of Malonates to β -CF ₃ - β -(3-Indolyl)-nitroalkenes: Construction of Trifluoromethylated All-Carbon Quaternary Stereogenic Centres”, European Journal of Organic Chemistry, 2014, 2014권, 19호, 페이지 3981-3985. 도식 2; 화합물 8a 참조.	19
X	KWIATKOWSKI, P. 등, “Efficient and Highly Enantioselective Construction of Trifluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers via High-Pressure Mediated Organocatalytic Conjugate Addition of Nitromethane to β , β -Disubstituted Enones”, Organic Letters, 2014, 16권, 페이지 5930-5933. 도식 5; 화합물 (S)-5 참조.	20
X	Chemical Abstract 화합물, STN express: RN 1637534-19-0 (Entered STN: 2014.12.01.) 구조 참조.	25
PX	SIM, J. H. 등, “Water-Enabled Catalytic Asymmetric Michael Reactions of Unreactive Nitroalkenes: One-Pot Synthesis of Chiral GABA-Analogs with All-Carbon Quaternary Stereogenic Centers”, Angewandte Chemie, 2017.01.18, 129권, 페이지 1861-1865. 초록; 페이지 1861-1863; 도식 1,3,4; 표 1 참조.	1-3,5-22
PA		4, 23-25

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2018/000120

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-1548885 B1

2015/09/01

없음