



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년01월31일
(11) 등록번호 10-0799789
(24) 등록일자 2008년01월24일

- (51) Int. Cl.
C07B 53/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2003-7001408
(22) 출원일자 2003년01월30일
심사청구일자 2006년06월13일
번역문제출일자 2003년01월30일
- (65) 공개번호 10-2003-0020430
(43) 공개일자 2003년03월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2001/023953
국제출원일자 2001년07월31일
- (87) 국제공개번호 WO 2002/10096
국제공개일자 2002년02월07일
- (30) 우선권주장
60/222,145 2000년07월31일 미국(US)
60/253,172 2000년11월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US5929232
- 전체 청구항 수 : 총 47 항

- (73) 특허권자
브랜டை스 유니버시티
미국 매사추세츠 윌탐 사우스 스트리트 415 (우 02454)
- (72) 발명자
뎡, 리
미국02453매사추세츠윌탐리빙스톤레인28
향, 지양평
미국02453매사추세츠윌탐사우스스트리트#259
탕, 리양
미국02453매사추세츠윌탐사우스스트리트#259
- (74) 대리인
남상선

심사관 : 이준혁

(54) 키랄 2- 및 3-치환된 카르복실산의 속도론적 분할

(57) 요약

본 발명의 한 측면은 키랄 화합물의 라세미 및 부분입체이성질체의 혼합물의 속도론적 분할 방법에 관한 것이다. 이 방법의 중요한 요소는 비라세미 키랄 3차-아민-함유 촉매; 키랄 기질 예를 들어, 시클릭 카르보네이트 또는 시클릭 카르바메이트의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물; 및 친핵체 예를 들어, 알코올, 아민 또는 티올이다. 본 발명의 바람직한 구체예는 α - 및 β -아미노, 히드록시, 및 티올 카르복실산의 유도체의 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할을 달성하기 위한 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 방법의 발명은, 기질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물의 동적 속도론적 분할 즉, 분할된 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 수율이 각각 분해 단계 전의 반응 조건하에서 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 인 시투 평형이 이루어짐에 의하여 원래 혼합물에 존재하는 양을 초과하는 속도론적 분할을 달성한다.

대표도 - 도6

기질	촉매	수율(%)	생성물	에난티오머 순도(%)	온도
	(DHQD) ₂ AQN	78		95	-63
	(DHQD) ₂ AQN	80		97.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	65		96.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	85		95	-78
	(DHQD) ₂ AQN	78		82.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	61		94.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	70		88	-78

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니

특허청구의 범위

청구항 1

키랄 비라세미 촉매(chiral non-racemic catalyst)의 존재하에서 키랄 기질의 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물을 친핵체와 화합시키는 단계를 포함하는, 키랄 기질의 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할을 수행하는 방법으로서,

키랄 비라세미 촉매가 3차 아민, 포스핀 또는 아르신이요, 키랄 비라세미 촉매가 친핵체를 키랄 기질에 첨가하는 것을 촉매하여 하나의 에난티오머 또는 부분입체이성질체로 강화된 키랄 생성물 또는 미반응 키랄 기질 또는 이 둘 모두를 생성하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 속도론적 분할이 동적임을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드(cinchona alkaloid)임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서, 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이요, 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민, 포스핀 또는 아르신이요, 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이요, 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민이요, 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이요, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드이요, 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 1항에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이요, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN이요, 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 1항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 50%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 1항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 70%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

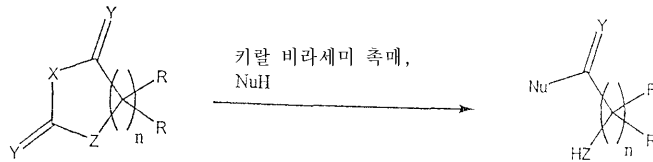
청구항 14

제 1항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 90%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

하기 도해 1에 의해 도시된 속도론적 분할 방법으로서,

상기 방법이 완료되거나 중단되는 때에 미반응 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 속도론적 분할 전의 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량을 초과하거나, 생성물의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 0을 초과하거나, 이 둘 모두인 방법:



도해 1

상기 식에서,

X는 NR', O 또는 S이고;

Y는 각각 독립적으로 O 또는 S이고;

Z는 NR', O 또는 S이고;

R은 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이고;

R'은 각각 독립적으로 R, 포르밀, 아실, 설포닐, -CGR 또는 -C(O)NR₂이고;

기질 및 생성물은 키랄이고;

NuH는 물, 알코올, 티올, 아민, β-케토 에스테르, 말로네이트 또는 이들중 임의의 것의 컨쥬게이트 염기이고,

키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민, 포스핀 또는 아르신이고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 16

제 15항에 있어서, X가 O임을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 15항에 있어서, Y가 O임을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 15항에 있어서, NuH가 알코올, 티올 또는 아민임을 특징으로 하는 방법,

청구항 19

제 15항에 있어서, NuH가 알코올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제 15항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 키랄 비라세미 3차 아민임을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제 15항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드임을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제 15항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN임을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0임을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, NuH가 알코올, 티올 또는 아민임을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, NuH가 알코올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, 키랄 비라세미 촉매가 키랄 비라세미 3차 아민임을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드임을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN임을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, NuH가 알코올이고, 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민임을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, NuH가 알코올이고, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드임을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 15항에 있어서, X가 0이고, Y가 0이고, NuH가 알코올이고, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN임을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 15항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 50%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 15항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 70%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

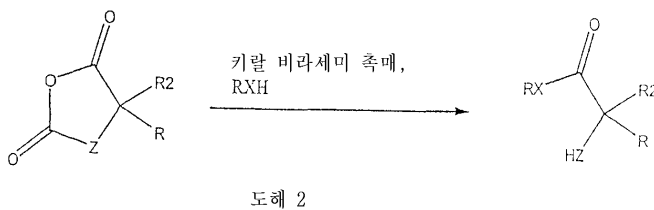
청구항 34

제 15항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 90%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

하기 도해 2에 의해 도시된 속도론적 분할 방법으로서,

상기 방법이 완료되거나 중단되는 때에 미반응 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 속도론적 분할 전의 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량을 초과하거나, 생성물의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 0을 초과하거나, 이 둘 모두인 방법:



상기 식에서,

X는 NR', O 또는 S이고;

Z는 NR', O 또는 S이고;

R 및 R2는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 또는 헤테로아랄킬이고, 단 R 및 R2는 동일하지 않고;

R'는 각각 독립적으로 R, 포르밀, 아실, 설포닐, -CQR, 또는 -C(O)NR₂이고;

키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민, 포스핀 또는 아르신이다.

청구항 36

제 35항에 있어서, X가 O임을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제 35항에 있어서, Z가 NR' 또는 O임을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제 35항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 키랄 비라세미 3차 아민임을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제 35항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드임을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제 35항에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN,

(DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN임을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제 35항에 있어서, X가 0이고, Z가 NR' 또는 O임을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제 35항에 있어서, X가 0이고, Z가 NR' 또는 O이고, 키랄 비라세미 촉매가 키랄 비라세미 3차 아민임을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제 35항에 있어서, X가 0이고, Z가 NR' 또는 O이고, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드임을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제 35항에 있어서, X가 0이고, Z가 NR' 또는 O이고, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN임을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제 35항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 50%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제 35항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 70%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제 35항에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 90%를 초과함을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

- <1> **발명의 배경**
- <2> 에난티오머적으로 순수한 화합물(enantiomerically pure compounds)에 대한 요구가 최근 몇년간 빠르게 증가하고 있다. 이러한 키랄, 비라세미 화합물의 중요한 용도는 약제 산업에서 합성의 중간물질로서 사용되는 것이다. 예를 들어, 에난티오머적으로 순수한 약물이 라세미 약물 혼합물에 비해 많은 이점을 가진다는 것은 점점 더 명백해 지고 있다. 이러한 이점에는[예를 들어, 문헌(Stinson, S.C., Chem Eng News, Sept. 28, 1992, pp.46-79)에서 검토됨] 에난티오머적으로 순수한 화합물과 종종 관련되는 적은 부작용 및 우수한 역가가 포함된다.
- <3> 유기 합성의 전통적인 방법은 종종 라세미 물질의 생산을 위하여 최적화되었다. 에난티오머적으로 순수한 물질은 역사적으로 두가지 방식으로 생산되었다: 천연 자원[소위 "키랄 풀(chiral pool)"]으로부터 유도된 에난티오머적으로 순수한 출발 물질의 사용; 및 통상적인 기술에 의한 라세미 혼합물의 분할. 그러나 이들 방법 각각은 심각한 결점을 가진다. 키랄 풀은 자연계에서 발견되는 화합물에 제한되므로, 단지 특정 구조 및 분자배치만이 용이하게 입수가 가능하다. 분할 제제를 사용해야 하는 라세미체의 분할은 불편하고 시간-소모적일 수 있다. 또

한, 분할은 종종 요망되지 않는 에난티오머를 제거하여, 효율을 감소시키고, 물질의 반을 소모하는 것을 의미한다.

<4> **발명의 요약**

<5> 본 발명의 한 측면은 키랄 화합물의 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할 방법에 관한 것이다. 이 방법의 중요한 요소는 비라세미 키랄 3차-아민-함유 촉매; 키랄 기질 예를 들어 시클릭 카르보네이트 또는 시클릭 카르바메이트의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물; 및 친핵체 예를 들어, 알코올, 아민 또는 티올이다. 본 발명의 바람직한 구체예는 α - 및 β -아미노, 히드록시, 및 티오 카르복실산의 유도체의 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할을 달성하기 위한 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 발명은, 기질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물의 동적 속도론적 분할 즉, 분할된 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 수율이 각각 분할 단계 전의 반응 조건하에서 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 인 시투 평형 (in-situ equilibrium)이 일어남에 의해 원래 혼합물에 존재하는 양을 초과하는 속도론적 분해를 달성한다.

<6> **도면의 간단한 설명**

- <7> 도 1은 본 발명의 발명에 사용되는 특정 촉매의 구조 및 본원에 사용된 이들의 약어를 도시한다.
- <8> 도 2는 본 발명의 방법에 사용된 특정 촉매의 구조 및 본원에 사용된 이들의 약어를 도시한다.
- <9> 도 3은 본 발명의 방법의 2개의 구체예를 도시한다.
- <10> 도 4는 다양한 디옥솔란디온의 속도론적 분할의 생성물 및 미반응 출발 물질의 수율, 및 에난티오머 과잉량을 표로 도시한다.
- <11> 도 5는 다양한 디옥솔란디온의 속도론적 분할의 생성물 및 미반응 출발 물질의 수율, 및 에난티오머 과잉량을 표로 도시한다.
- <12> 도 6은 다양한 디옥솔란디온의 속도론적 분할의 생성물 및 미반응 출발 물질의 수율, 및 에난티오머 과잉량을 표로 도시한다.

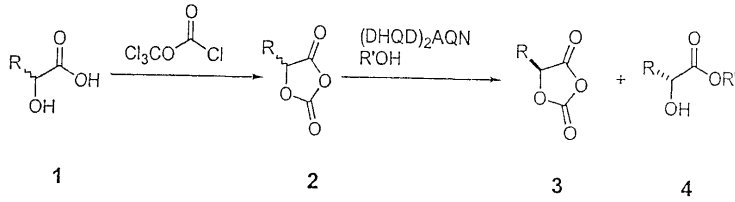
<13> **발명의 상세한 설명**

<14> 키랄 화합물의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물을 에난티오머적으로 또는 부분입체이성질체적으로 강화되거나(enantiomerically- or diastereomerically-enriched) 에난티오머적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 키랄 화합물로 선별적으로 변형시킬 수 있는 능력은, 유기 화학 분야 특히, 중합체 산업, 및 농학 및 약제학 산업에서 폭넓은 응용가치를 가진다. 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명은 키랄 화합물의 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할 방법에 관한 것이다. 하기에 상술하는 바와 같이, 본 발명의 제 1 구성 요소는 비라세미 키랄 3차-아민-함유 촉매; 또는 키랄 기질 예를 들어, 시클릭 카르보네이트 또는 시클릭 카르바메이트의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물; 및 친핵체 예를 들어, 알코올 또는 티올이다. 본 발명의 방법에서, 상기 친핵체는 촉매 및 기질로부터 형성된 부분입체이성질체 전이 상태 또는 중간 물질 중의 하나를 선별적으로 공격하여, 에난티오머적으로 또는 부분입체이성질체적으로 강화되거나 에난티오머적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 키랄 생성물을 생성한다.

<15> α -히드록시 카르복실산의 촉매 비대칭 합성

<16> 라세미 5-알킬-1,3-디옥솔란-2,4-디온(2)을 상응하는 라세미 α -히드록시 카르복실산(1)으로부터 용이하게 제조할 수 있다(Toyooka, K. et al., Heterocycles 1989, 29, 975-978). 2의 유효한 속도론적 분할의 성공적인 수행은 비대칭 합성에서 다작용 키랄 빌딩 블록인 키랄 비라세미 α -히드록시 카르복실산 유도체의 흥미로운 촉매적 제조를 가능하게 한다(도해 1 참조) (Lee, J.B. et al., Tetrahedron 1967, 23, 359-363; Mori, K. et al., Tetrahedron 1979, 35, 933-940; 및 Grieco, P.A. et al., J. Org. Chem. 1985, 50, 3111-3115).

도해 1

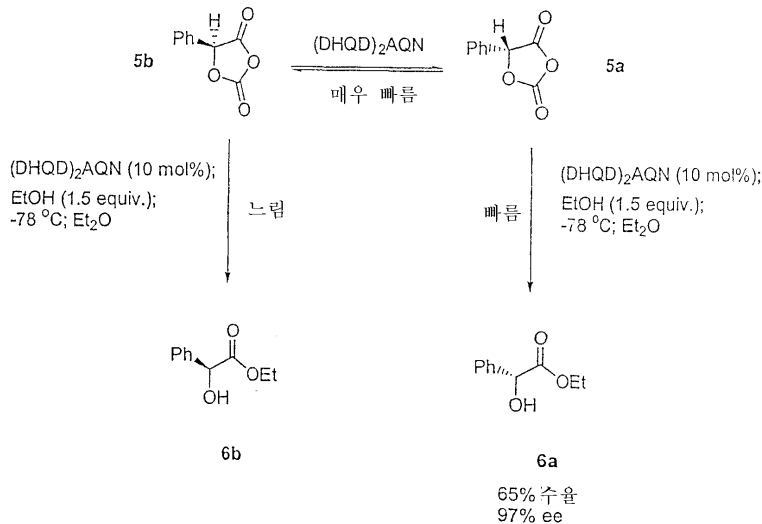


<17>

<18>

예를 들어, 본 발명자들은 신코나-알칼로이드-축매된 알코올 분해를 사용하여, 5-페닐-1,3-디옥솔란-2,4-디온 (5)의 속도론적 분할을 연구하였다. 도해 2에 도시된 바와 같이, 본 발명자들은 라세미 출발 물질(5)이 65% 수율로 우수한 에난티오머 과잉 상태(97%)의 단일 생성물로 전환될 수 있음을 발견하였다. 명백하게, 5의 속도론적 분해는 가장 요망되는 방식 즉, 동적 속도론적 분할 방식으로 일어난다. 출발 물질의 입체 중심에서 일어나는 빠른 에피머화(epimerization)는 출발 물질의 두 개의 에난티오머(5a 및 5b)간에 평형이 일어나도록 한다. 두 개의 에난티오머 중 하나의 선별적인 전환과 이러한 평형의 결합은 50% 초과 수율 및 높은 에난티오머 과잉량으로 라세미 혼합물을 단일 생성물로 전환시킨다. 브론스테드(Bronsted) 염기 및 루이스(Lewis) 염기 둘 모두로서 작용하는 신코나 알칼로이드는 에피머화 및 알코올 분해 반응 둘 모두를 촉매작용하는 것으로 보인다. 관찰된 생성물의 에난티오머 과잉량에 근거하여, 반응에 대한 선별 인자(k_{fast}/k_{slow})는 50을 초과한다. 본원에서 증명된 바와 같이, 동적 속도론적 분할은 표준 속도론적 분할과 관련된 통상적인 결점 예를 들어, 최대 수율이 50%인 점과, 화합물의 혼합물을 분리할 필요성 예를 들어, 생성물을 미반응 출발물질로부터 분리할 필요성 등을 해소할 수 있다. 모든 상황은 상기 반응이 광학 활성을 가지는 α -히드록시 카르복실산 유도체의 비대칭 합성을 위한 가장 실용적인 방법으로 개발될 수 있음을 의미한다(Kitamura, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 629-631; Mashima, K. et al., J. Org. Chem. 1994, 59, 3064-3076; Burk, M. J. et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4345-4353; Wang, Z. et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5501-5504; Chiba, T. et al., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 2351-2354; 및 Huerta, F. F. et al., Org. Lett. 2000, 2, 1037-1040).

도해 2



<19>

<20>

α -아미노 카르복실산의 축매적 비대칭 합성

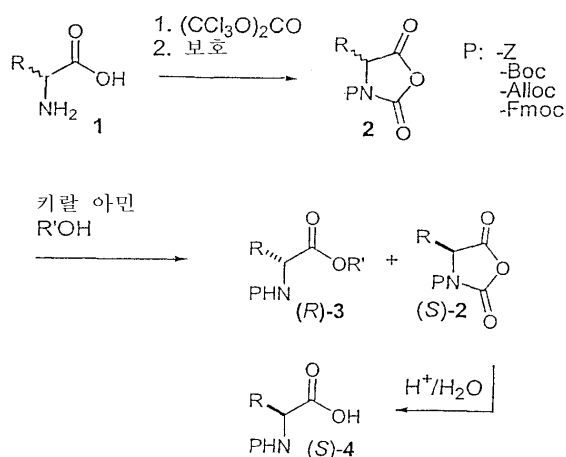
<21>

아실기 전달 반응은 저렴한 시약을 사용하여 용이하게 입수가 가능한 출발물질을 유용하고 용이하게 정제된 생성물로 변형시킨다. 높은 에난티오선별성과 조합된 상기 특성으로 인해 리파아제 및 에스테라제와 같은 효소에 의해 축매된 아실기 전달 반응은 비대칭 합성을 위한 매우 가치있는 방법이 될 수 있다. 비대칭 아실기 전달 반응 축매 반응의 범위 및 합성의 유용성을 더욱 확대하기 위한 목적으로 리파아제/에스테라제를 모방한 합성 축매의 개발이 비대칭 축매 반응에 대한 개념적 및 실용적 측면 둘 모두를 위해 중요하다. 라세미 알코올의 속도론적 분할을 위한 몇가지 유효한 합성 축매가 최근에 나왔지만, 라세미 카르보닐 유도체의 소분자-축매된 속도론적 분할을 발전시키기 위한 연구는 비대칭 합성의 큰 잠재력에도 불구하고 한정된 성과만을 이루었다. 본 발명자들은 켈피드 합성과 같은 추가의 합성 기술에 적합한 광학 활성을 가지는 α -아미노산 유도체를 생성하는

우레탄-보호된 α-아미노산 N-카르복시 무수물(UNCA)의 매우 일반적이고 높은 에난티오선택성을 가지는 속도론적 분할을 보고한다.

<22> 메조 무수물의 비대칭화를 위한 높은 에난티오선택성 알코올 분해의 발견에 힘입어, 본 발명자들은, 신코나 알칼로이드-축매된 알코올 분해를 거쳐 광학 활성을 가지는 카르바메이트-보호된 α-아미노산 유도체를 생성하기 위한, 우레탄-보호된 α-아미노산 N-카르복시 무수물(UNCA, 2)과 같은 라세미 카르보닐 화합물의 속도론적 분할에 특히 관심을 갖게 되었다(도해 3). UNCA(2)는 장기간 보관시에 안정한 라세미 아미노산(1)으로부터 용이하게 얻을 수 있다. UNCA의 알코올 분해 반응은 환경에 양호한 CO₂ 및 카르바메이트-보호된 아미노 에스테르(3)를 생성한다. 또한, 속도론적 분할후에 남겨진 에난티오머적으로 강화된 UNCA(2a)는 가수분해에 의해 카르바메이트-보호된 아미노산(4)으로 전환될 수 있다(도해 3). 브룬스테드 염기성 아민 축매, 산성 아미노산(4) 및 중성 아미노 에스테르(3)로 구성된 반응 혼합물은 간단한 절차를 거쳐서 분리되어, 회수된 축매 뿐만 아니라 3 및 4를 목적하는 화학적 및 광학적 순도로 제공할 수 있다.

도해 3

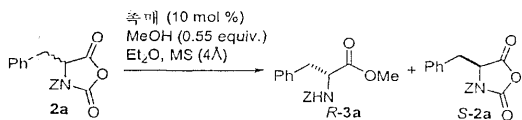


<23>

<24> 2개의 단계에 대해 72%의 수율로 라세미 페닐 알라닌으로부터 제조된 라세미 N-Cbz-페닐알라닌 NCA(2a)는, 속도론적 분할의 최적 조건을 확립하기 위한 주요 반응 파라미터의 초기 평가에서 모델 기질로서 적용되었다. (DHQD)₂AQN(10몰%) 및 분자체(4Å)의 존재하에 에테르 중에서 2a와 메탄올(0.55당량)을 실온에서 반응시켜, 40% 반응 전환율로 82% 에난티오머 과잉량의 목적하는 메틸 에스테르(3a)를 수득하였는데, 이는 속도론적 분할이 16의 선별 인자(표 1, 엔트리 1)로 진행됨을 의미한다. 이러한 유망한 사례가 있는 후에, 본 발명자들은 후속하여 속도론적 분할의 에난티오선택성이 낮은 온도에서 (DHQD)₂AQN-축매된 알코올 분해를 수행함에 의해 상당히 개선될 수 있음을 발견하였다. 60°C에서 속도론적 분할의 에난티오선택성은 유효한 효소-축매된 속도론적 분할의 에난티오선택성에 필적할 만한 수준(s=79, 표 1, 엔트리 2)에 도달함을 발견하였다.

표 1

신코나 알칼로이드^a와 UNCA 2a의 속도론적 분할



엔트리	촉매	T/°C	전환율/% ^b	3a/%의 ee ^{c,d}	s ^e
1	A	25	42	80	16
2	A	-60	50	92	79
3	B	-60	45	91	47
4	C	-60	44	86	27

^a 반응이 에테르(7.0ml) 중의 2a(0.1mmol)로 수행되었다. ^b GC 분석에 의해 측정되었으며, 근거 자료를 참조할 수 있다. ^c HPLC 분석에 의해 측정되었으며, 근거 자료를 참조할 수 있다. ^d 3a의 절대 분자 배치는 문헌의 값과 광학 회전의 부호를 비교하여 결정되었으며, 근거 자료를 참조할 수 있다. ^e 선별 인자는 식 $s = k_f/k_s = \ln[1 - C(1 + ee)] / \ln[1 - C(1 - ee)]$ 를 사용하여 계산되었으며, 여기서 ee는 생성물(3a)의 에난티오머 과잉량의 퍼센트이고 C는 전환율이다.

촉매 A = (DHQD)₂AQN
 촉매 B = DHQD-PHN
 촉매 C = 퀴니딘

<25>

<26>

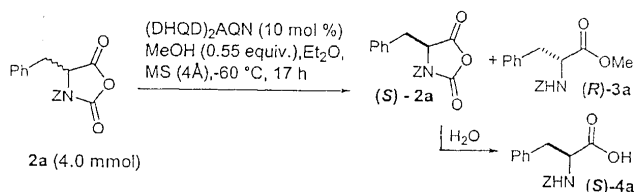
다양한 천연 신코나 알칼로이드 및 개질된 신코나 알칼로이드를 알코올 분해를 통해 2a의 속도론적 분할을 매개할 수 있는 능력에 대해 스크리닝하였다. 결과를 표 1에 요약하였다. 개질된 비스신코나 알칼로이드인 (DHQD)₂AQN은 본 발명자들의 촉매 스크리닝에서 가장 효과적인 것으로 나타났고, DHQD-PHN은 또한 매우 효과적인 촉매인 것으로 확인되었다(표 1, 엔트리 3). 그러나, 우수한 에난티오선별성은 천연 신코나 알칼로이드인 퀴니딘으로 달성될 수 있다는 발견이 특히 주목할 만 하다(표 1, 엔트리 4). 흥미롭게도, 동일한 조건하에서, (DHQD)₂PYR, (DHQD)₂PHAL, DHQD-MEQ, DHQD-CLB 및 퀴누클리딘을 포함하여, 다른 밀접한 관계가 있는 키랄 및 비키랄 아민과의 반응은 단지 작은 전환율(1 내지 4%)을 제공하였다.

<27>

2a의 제조용 규모 분할(4.0mmol)에서 속도론적 분할의 실용적인 특징이 증명되었다. 2a의 개질된 신코나 알칼로이드-촉매된 알코올 분해가 깨끗하게 진행되어 간단한 추출 절차를 사용하여 순수한 형태로 촉매의 정량적인 회수 및 거의 정량적인 수율로 에스테르(3a) 및 산(4a) 둘 모두의 분리가 가능해졌다(표 2). 회수된 촉매는 2a의 다른 제조용 규모의 분할을 위하여 직접 사용될 수 있으며, 이는 검출가능한 촉매 활성 및 선별성의 저하가 없음을 나타낸다(표 2).

표 2

재사용된 (DHQD)₂AQN을 이용한 2a의 제조 규모의 속도론적 분할



사이클	전환율 ^a	ee ^b (수율 ^c) / %		s
		3a	4a	
1	51	93 (48)	97 (48)	114
2	52	91 (49)	98 (47)	97

^a 식 $C=100 \times ee_{2a} / (ee_{3a} + ee_{2a})$ 에 의해 계산된 전환율은 실험적으로 측정된 바와 일치하였으며, 근거 자료를 참조할 수 있다. ^b ee 분석 및 절대 분자배치 결정을 위하여 근거 자료를 참조할 수 있다. ^c 분리 수율.

<28>

<29>

상기 반응의 범위는 매우 일반적인 것으로 관찰되었다. 현저하게 높은 에난티오선택성을 가지는 완전한 속도론적 분할을 UNCA의 광범위한 범위에서 이룰 수 있었다(표 3). 3a 및 4a의 분리를 위하여 사용된 동일한 추출 공정 후에, 라세미 2의 속도론적 분할로부터 유도된 광학 활성 α-아미노 에스테르(3) 및 아미노산(4)을 90% 초과 의 화합된 수율로 일정하게 수득할 수 있었다. α-알킬- 및 아릴-치환된 UNCA 둘 모두는 예외적인 에난티오선택성을 보이며 분할되었다. 기질 중에 헤테로원자 및 헤테로사이클이 존재하더라도 속도론적 분할의 효율에 부정적인 영향을 미치지 않는다. 기질이 α-분지된 알킬 측쇄를 가지는 경우에조차, 분할은 0°C에서 합성적으로 유용한 에난티오선택성을 보이며 수행될 수 있다(표 3, 엔트리 8). 또한, 반응은 보호기의 구조적 변경에 상당히 내성이 있어서, 높은 광학 순도 및 우수한 수율로 CBz-, Alloc-, Boc-, 및 염기에 민감한 Fmoc-보호된 아미노산 및 에스테르의 유용한 합성을 가능하게 한다. 조사된 모든 경우에서, (R)-3 및 (S)-4를 라세미-2(a-c, e, g-m)의 (DHQD)₂AQN-촉매된 속도론적 분할로부터 일관되게 수득하였다.

표 3

개질된 신코나 알칼로이드-축매된 알코올 분해^a를 통한 UNCA(2)의 속도론적 분할

엔트리	UNCA 2		온도 (°C)	시간 (h)	전환율 (%)	ee ^b (수율)% ^c		s	
	R	P				4	3		
1	a	PhCH ₂ ^d	Z	-60	17	51	97 (48)	93 (48)	114
2	b	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-78	31	50	92 (42)	92 (48)	79
3	c	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-60	18	52	97(43)	88 (52)	59
4	d	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂	Z	-78	45	53	97 ^g (39)	87 ^g (51)	66
5	e	2-티에닐메틸	Z	-78	37	50	94 (47) ^h	94 (49) ^h	115
6	f	CH ₃ (CH ₂) ₅	Z	-60	72	51	94 ^g (42)	91 ^g (49)	78
7	g	BnOCH ₂	Z	-78	22	51	91 (44)	89 (49)	58
8	h	(CH ₃) ₂ CH ^e	Z	0	16	59	96 (40)	67 (58)	19
9	i	Ph ^f	Z	-78	85	46	84 (46)	97 (45)	170
10	j	4-MeO-C ₆ H ₄ ^f	Z	-78	25	56	95 (43) ^h	74 (56) ^h	23
11	k	PhCH ₂	Fmoc	-78	46	51	96 (47)	92 (50)	93
12	l	PhCH ₂	Boc	-40	15	59	98 (41)	67 (56)	22
13	m	PhCH ₂	Alloc	-60	15	50	91 (45)	91 (45)	67
14	n	PhCH ₂ CH ₂	Alloc	-60	36	54	96 ^g (41)	81 ^g (53)	35

^a 다르게 기술되지 않는다면, 에테르(7.0ml) 중의 (DHQD)₂AQN 10몰% 및 메탄올 (0.52 내지 1.0 당량)으로 2(0.1mmol)을 처리하여 반응이 수행되었다.

^b 3 및 4에 대한 ee 분석 및 절대 분자배치 결정의 상세 사항은 근거 자료를 참조할 수 있다. ^c 다르게 기술되지 않는다면, 분리 수율은 추출 공정을 사용하여 측정되었다. ^d 4.0mmol의 2a로 반응을 수행하였다. ^e 반응은 DHQD-PHN(20몰%)로 축매되었다. ^f 에탄올 0.55당량을 사용하였다. ^g 절대 분자배치는 결정되지 않았다. ^h 분리 수율은 크로마토그래피 정제를 사용하여 측정되었다.

<30>

<31>

중요하게, 본 결과는 본 발명자들이 광학적으로 순수한 키랄 α-아미노산의 제조를 위한 실용적인 방법을 발견 하였음을 의미한다. 더욱이, 본 발명자들은 본 방법이 키랄 아미노산 합성을 위한 다른 축매적 방법에 유리하게 견주어질 수 있다고 생각한다. 문헌(Corey, E.J. et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5347-5350; Corey, E.J. et al., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12414-12415; Ooi, T. et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5228-5229; Ooi, T. et al., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6519-6520; O'Donnell, M. J. et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8775-8778; Porter, J.R. et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 2657-2658; Krueger, C. A. et al., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4284-4285; Sigman, M. S. et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 5315-5316; Sigman, M. S. et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4901-4902; Ishtani, H. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 3186-3188; Corey, E. J. et al., Org. Lett. 1999, 1, 157-160; Burk, M. J. et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 657-663; Ferraris, D. et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4548-4549; 및 Fang, X. et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 4844-4849)를 참조할 수 있다. 또한, 본 방법은 펩티드 합성에 일반적으로 사용되는 기 예를 들어, 소위 Z 또는 Cbz 기로 보호된 아미노산을 생성한다. 광학 활성 α-아미노산의 제조를 위해 개발된 다른 축매적 방법은 종종, 궁극적으로 Cbz과 같은 보다 적합한 보호기로 전환되어야 하는 특수한 보호기를 요구한다. 마지막으로, 비대칭 축매 예를 들어, (DHQD)₂AQN는 간단한 산 세척 및 추출을 통하여 재사용될 수 있다.

<32>

요컨대, 본 발명자들은 속도론적 분할 방법을 통하여 α-아미노산의 비대칭 합성을 위한 제 1의 유효하고 일반적인 비효소적 축매 방법을 발견하였다. 현저한 에난티오선택성 및 보편성을 보이는, 신코나 알칼로이드에 의해 축매된 비대칭 알코올 분해를 통한 UNCA(2)의 속도론적 분할은, 직접적인 추가의 합성 기술을 위하여 적합하게 보호되는 광학 활성 아미노산 유도체의 제조를 위한 높은 에난티오선택성을 가지며 신뢰할 만한 축매적 방법을 제공한다. 상기 반응은 용이하게 입수할 수 있는 기질, 저렴한 시약, 구입가능하고 충분히 재사용가능한 축매, 및 크로마토그래피가 제외된 간단한 실험 프로토콜을 사용한다.

<33>

정의

<34>

편의상, 본 명세서, 실시예 및 첨부된 청구 범위에서 사용된 특정 용어를 하기에 모아 기술한다.

<35>

"친핵체"는 당 기술 분야에서 인지되어 있고, 본원에서 사용된 바와 같이 반응성 전자쌍을 가지는 화학 잔기를 의미한다. 친핵체의 예에는 전하를 띠지 않은 화합물 예를 들어, 물, 아민, 메르캅탄 및 알코올, 및 전하를 띠

잔기 예를 들어, 알콧시드, 티올레이트, 카르바니온 및 다양한 유기 및 무기 음이온이 포함된다. 음이온성 친핵체의 예에는 간단한 음이온 예를 들어, 히드록시드, 아지드, 시아니드, 티오시아네이트, 아세테이트, 포르메이트 또는 클로로포르메이트, 및 바이실페이트가 포함된다. 유기금속 시약 예를 들어, 유기쿠프레이트(organocuprate), 유기아연, 유기리튬, 그리냐르(Grignard) 시약, 에놀레이트, 아세틸리드 등은 적합한 반응 조건하에서 적합한 친핵체일 수 있다. 하이브리드 또한 기질의 환원이 요망되는 경우에 적합한 친핵체일 수 있다.

- <36> "친전자체"는 당 기술 분야에서 인지되어 있고, 상기 정의된 바와 같이 친핵체로부터 전자쌍을 수용할 수 있는 화학적 잔기를 의미한다. 본 발명의 방법에 유용한 친전자체에는 시클릭 화합물 예를 들어, 에폭시드, 아지리딘, 에피실페이트, 시클릭 설페이트, 카르보네이트, 락톤, 락탐 등이 포함된다. 비시클릭 친전자체에는 설페이트, 설포네이트(예를 들어, 토실레이트), 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드 등이 포함된다.
- <37> 본원에서 사용된 "친전자체 원자", "친전자체 중심" 및 "반응 중심"은 친핵체에 의해 공격되어 새로운 결합을 형성하는 기질의 원자를 의미한다. 대부분의 경우(모든 경우는 아님)에서, 이는 또한 이탈기가 이탈되는 원자일 것이다.
- <38> "전자-끄는 기"는 당 기술 분야에서 인지되어 있고, 본원에 사용된 바와 같이, 동일한 위치에서 수소 원자가 끄는 것보다 더 많이 전자를 자신 쪽으로 끄는 작용기를 의미한다. 전자-끄는 기의 예에는 니트로, 케톤, 알데히드, 설포닐, 트리플루오로메틸, -CN, 클로라이드 등이 포함된다. 본원에서 사용된 "전자-주는 기"는 동일한 위치에서 수소가 끄는 것보다 더 적게 전자를 자신 쪽으로 끄는 작용기를 의미한다. 전자-주는 기의 예에는 아미노, 메톡시 등이 포함된다.
- <39> "루이스 염기" 및 "루이스 염기성"은 당 기술분야에서 인지되어 있고, 특정 반응 조건하에서 전자쌍을 줄 수 있는 화학적 잔기를 의미한다. 루이스 염기성 잔기의 예에는 전하를 띠지 않은 화합물 예를 들어, 알코올, 티올, 올레핀 및 아민, 및 전하를 띤 잔기 예를 들어, 알콧시드, 티올레이트, 카르바니온 및 여러 다른 유기 음이온이 포함된다.
- <40> "루이스 산" 및 "루이스 산성"은 당 기술분야에서 인지되어 있고, 루이스 염기로부터 전자 쌍을 수용할 수 있는 화학적 잔기를 의미한다.
- <41> "메조 화합물"은 당 기술분야에서 인지되어 있고, 2개 이상의 키랄 중심을 가지지만 내부 대칭평면 또는 대칭점으로 인해 비키랄인 화학적 화합물을 의미한다.
- <42> "키랄"은 거울상 파트너에 대해 겹쳐지지 않는 특성(non-superimposability)을 지니는 분자를 의미하는 반면, "비키랄"은 거울상 파트너에 대해 겹쳐지는 분자를 의미한다. "프로키랄 분자"는 특수 공정으로 키랄 분자로 전환될 수 있는 잠재성을 지닌 비키랄 분자이다.
- <43> "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 가지지만 공간에서의 이들의 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 특히, "에난티오머"는 서로에 대해 겹쳐지지 않는 거울상인 하나의 화합물에 대한 두 개의 입체이성질체를 의미한다. 다른 한편, "부분입체이성질체"는 두 개 이상의 비대칭 중심을 포함하고 서로에 대해 거울상이 아닌 한 쌍의 입체이성질체 사이의 관계를 의미한다.
- <44> 또한, "입체선택적 공정"은 하나의 반응 생성물의 다른 가능한 입체이성질체에 우선하여 상기 반응 생성물의 특정한 입체이성질체를 생성시키는 공정이다. "에난티오선택적(enantioselective) 공정"은 하나의 반응 생성물의 두 개의 가능한 에난티오머 중 하나의 생성을 유리하게 해주는 공정이다. 본 발명의 방법은 생성물의 하나의 특정 입체이성질체의 수율이 키랄 촉매의 부재하에서 수행된 동일한 반응으로부터 생성된 입체이성질체의 수율에 비해 통계적으로 의미있는 양 만큼 큰 경우 "입체선택적으로-강화된" 생성물 (예를 들어, 에난티오선택적으로-강화된 또는 부분입체선택적으로-강화된)을 생성시키는 것이다. 예를 들어, 본 발명의 키랄 촉매 중 하나에 의해 촉매되는 에난티오선택적 반응은 키랄 촉매가 없는 반응의 e.e.보다 큰 하나의 특정한 에난티오머에 대한 e.e.를 제공할 것이다.
- <45> "위치이성질체(regioisomer)"는 동일한 분자식을 지니지만 원자들의 연결성이 상이한 화합물을 의미한다. 따라서, "위치선택적(regioselective) 공정"은 다른 것들보다 하나의 특정한 위치이성질체의 생성을 유리하게 해주는 공정이며, 예를 들어 상기 반응은 통계적으로 의미있게 우세한 특정 위치이성질체를 생성한다.
- <46> "반응 생성물"은 하나의 친핵체와 하나의 기질의 반응으로부터 생성된 화합물을 의미한다. 일반적으로, "반응 생성물"은 본원에서 불안정한 중간물질 또는 전이 상태가 아닌 안정한 분리가능한 화합물을 의미하는 것으로 사

용될 것이다.

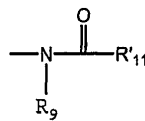
- <47> "기질"은 본 발명에 따라 친핵체 또는 고리 확대 시약과 반응하여, 하나의 입체 중심(stereogenic center)을 지닌 하나 이상의 생성물을 생성시킬 수 있는 화학적 화합물을 의미하는 것이다.
- <48> "촉매량"은 당 기술분야에 인지되어 있으며, 반응물을 기준으로 하여 화학량론 이하량을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 촉매량은 반응물을 기준으로 하여 0.0001 내지 90 몰 퍼센트, 더욱 바람직하게는 0.001 내지 50 몰 퍼센트, 더욱더 바람직하게는 0.01 내지 10 몰 퍼센트, 가장 바람직하게는 0.1 내지 5 몰 퍼센트를 의미한다.
- <49> 하기 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, 본 발명에서 고찰되는 반응은 에난티오선별적, 부분입체선별적, 및/또는 위치선별적인 반응을 포함한다. 에난티오선별적 반응은 비키랄 반응물을 하나의 에난티오머가 강화된 키랄 생성물로 전환시키는 반응이다. 에난티오선별성은 다음과 같이 정의된 "에난티오머 과잉량"(ee)으로서 일반적으로 정량화된다:
- <50> % 에난티오머 과잉량 A (ee) = (% 에난티오머 A) - (% 에난티오머 B)
- <51> 상기 식에서 A와 B는 형성된 에난티오머이다. 에난티오선별성과 함께 사용되는 또 다른 용어에는 "광학 순도" 또는 "광학 활성"이 포함된다. 에난티오선별적 반응은 e.e.가 0보다 큰 생성물을 생성시킨다. 바람직한 에난티오선별적 반응은 e.e.가 20% 보다 큰, 더욱 바람직하게는 50% 보다 큰, 더욱더 바람직하게는 70% 보다 큰, 가장 바람직하게는 80% 보다 큰 생성물을 생성시킨다.
- <52> 부분입체선별적 반응은 키랄 반응물 (라세미이거나 에난티오머적으로 순수할 수 있음)을 하나의 부분입체이성질체가 강화된 생성물로 전환시킨다. 키랄 반응물이 라세미인 경우, 키랄 비라세미 시약 또는 촉매의 존재하에서, 하나의 반응물 에난티오머는 다른 에난티오머보다 더욱 느리게 반응할 수 있다. 이러한 부류의 반응을 속도론적 분할이라 하는데, 여기서 반응물 에난티오머는 반응 속도 차에 의해 분할되어 에난티오머적으로 강화된 생성물 및 에난티오머적으로 강화된 미반응 기질 둘 모두를 생성시킨다. 속도론적 분할은 오로지 하나의 반응물 에난티오머와 반응하도록 충분한 시약을 사용하여 달성되는 것이 일반적이다(즉, 라세미 기질 1몰 당 시약 0.5몰). 라세미 반응물의 속도론적 분할을 위해 사용되어 온 촉매 반응의 예로는 샤프리스(Sharpless) 에폭시화 및 노요리(Noyori) 수소화가 포함된다.
- <53> 위치선별적 반응은 또 다른 동일하지 않은 반응 중심보다는 하나의 반응 중심에서 우선적으로 일어나는 반응이다. 예를 들어, 비대칭적으로 치환된 에폭시드 기질의 위치선별적 반응은 두 개의 에폭시드 고리 탄소 중 하나에서의 우선적 반응을 포함할 것이다.
- <54> 키랄 촉매와 관련하여 "비라세미(non-racemic)"는 50%를 넘는, 더욱 바람직하게는 75% 이상의 특정 에난티오머를 가진 촉매의 제조물을 의미한다. "실질적으로 비라세미"는 촉매의 주어진 에난티오머에 대해 90%를 넘는 ee, 더욱 바람직하게는 95%를 넘는 ee를 지닌 촉매의 제조물을 의미한다.
- <55> "알킬"은 직쇄 알킬 기, 분지쇄 알킬 기, 시클로알킬 (지환족) 기, 알킬 치환된 시클로알킬 기 및 시클로알킬 치환된 알킬 기를 포함하는 포화된 지방족 기의 라디칼을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 이의 주쇄에 30개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄의 경우 C₁-C₃₀, 분지쇄의 경우 C₃-C₃₀), 더욱 바람직하게는 20개 이하의 탄소 원자를 지닌다. 마찬가지로, 바람직한 시클로알킬은 이들의 고리 구조에 4 내지 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 탄소를 지닌다.
- <56> 더우기, 명세서와 청구의 범위에 전반에 걸쳐 사용된 알킬은 "치환되지 않은 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 모두를 포함하도록 의도되며, 후자는 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 치환하는 치환기를 지닌 알킬 잔기를 의미한다. 이러한 치환기로는 예를 들어 할로젠, 히드록실, 카르보닐, 알콕실, 및 에스테르, 포스포릴, 아민, 아미드, 이민, 티올, 티오에테르, 티오에스테르, 설포닐, 아미노, 니트로 또는 유기금속 잔기가 있을 수 있다. 탄화수소 사슬 상에서 치환된 잔기는 적합한 경우 그 자체가 치환될 수 있는 것으로 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환기로는 치환된 형태 및 치환되지 않은 형태의 아민, 이민, 아미드, 포스포릴(포스포네이트 및 포스핀을 포함함), 설포닐(설페이트 및 설포네이트를 포함함), 및 실릴 기 뿐만 아니라 에테르, 티오에테르, 셀레노에테르, 카르보닐(케톤, 알데히드, 카르복실레이트 및 에스테르를 포함함), -CF₃, -CN 등이 있을 수 있다. 전형적인 치환된 알킬은 하기에 기술된다. 시클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 티오알킬, 아미노알킬, 카르보닐 치환된 알킬, CF, CN 등으로 추가로 치환될 수 있다.

<57> "알케닐" 및 "알키닐"은 상기 기술된 알킬과 길이 및 가능한 치환면에서 유사한 불포화 지방족 기를 의미하지만, 각각 하나 이상의 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합을 함유한다.

<58> 탄소수가 달리 명칭되어 있지 않는 한, 본원에 사용된 "저급 알킬"은 상기 정의된 알킬 기를 의미하지만, 이의 주쇄 구조에 1 내지 10개의 탄소, 더욱 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 지닌다. 마찬가지로, "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 유사한 사슬 길이를 지닌다.

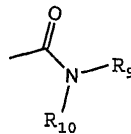
<59> 본원에 사용된 바와 같이, "아미노"는 -NH₂를 의미하고; "니트로"는 -NO₂를 의미하며; "할로겐"은 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미하고; "티올"은 -SH를 의미하고; "히드록실"은 -OH를 의미하며; "설포닐"은 -SO₂-를 의미하고; "유기금속"은 금속 원자 (예를 들어, 수은, 아연, 납, 마그네슘 또는 리튬) 또는 디페닐메틸실릴 기와 같은 탄소 원자에 직접 결합되는 메탈로이드(예를 들어, 규소, 비소 또는 셀레늄)를 의미한다.

<60> 하기 일반식에 의해 표현된다:



<61> 상기 식에서, R₉은 상기 정의된 바와 같고, R'₁₁은 수소, 알킬, 알케닐 또는 -(CH₂)_m-R₈ 이며, 여기서 m과 R₈은 상기 정의된 바와 같다.

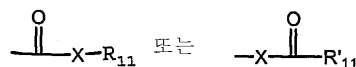
<63> "아미도"는 아미노 치환된 카르보닐로서 당 기술분야에 인지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 포함한다:



<64> 상기 식에서, R₉, R'₁₀은 상기 정의된 바와 같다. 아미드의 바람직한 구체예는 불안정할 수 있는 이미드는 포함하지 않을 것이다.

<66> "알킬티오"는 황 라디칼이 결합된 상기 정의된 알킬 기를 의미한다. 바람직한 구체예에 있어서, "알킬티오" 잔기는 -S-알킬, -S-알케닐, -S-알키닐 및 -S-(CH₂)_m-R₈ 중 하나로 표현되며, 여기서 m과 R₈은 상기 정의된 바와 같다. 대표적인 알킬티오 기는 메틸티오, 에틸티오 등을 포함한다.

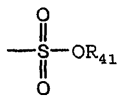
<67> "카르보닐"은 당 기술분야에 인지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 포함한다:



<69> 상기 식에서, X는 단일 결합 또는 산소 또는 황을 나타내고, R₁₁은 수소, 알킬, 알케닐, -(CH₂)_m-R₈ 또는 약제학적으로 허용되는 염을 나타내고, R'₁₁은 수소, 알킬, 알케닐 또는 -(CH₂)_m-R₈을 나타내며, 여기서 m과 R₈은 상기 정의된 바와 같다. X가 산소이고 R₁₁ 또는 R'₁₁이 수소가 아닌 경우, 상기 식은 "에스테르"를 나타낸다. X가 산소이고 R₁₁이 상기 정의된 바와 같은 경우, 잔기는 본원에서 카르복실 기로 일컬어지며, 특히 R₁₁이 수소인 경우, 상기 식은 "카르복실산"을 나타낸다. X가 산소이고 R'₁₁이 수소인 경우, 상기 식은 "포르메이트"를 나타낸다. 일반적으로, 상기 식에서의 산소 원자가 황으로 치환된 경우, 식은 "티오키르보닐" 기를 나타낸다. X가 황이고 R₁₁ 또는 R'₁₁이 수소가 아닌 경우, 상기 식은 "티오에스테르"를 나타낸다. X가 황이고 R₁₁이 수소인 경우, 상기 식은 "티오키르복실산"을 나타낸다. X가 황이고 R'₁₁이 수소인 경우, 상기 식은 "티오키르포메이트"를 나타낸다. 다른 한편, X가 단일 결합이고 R₁₁이 수소가 아닌 경우, 상기 식은 "케톤" 기를 나타낸다. X가 단일 결합이고 R₁₁이 수소인 경우, 상기 식은 "알데히드" 기를 나타낸다.

<70> 본원에 사용된 "알콕실" 또는 "알콕시"는 산소 라디칼이 결합된 상기 정의된 알킬 기를 의미한다. 대표적인 알콕실 기에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 3차-부톡시 등이 포함된다. "에테르"는 산소에 의해 공유 결합된 두 개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬을 에테르로 만드는 알킬의 치환기는 -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-(CH₂)_m-R₈ (여기서, m과 R₈은 상기 기술된 바와 같음) 중 하나로 나타낼 수 있는 알콕실이거나 이의 유사체이다.

<71> "설포네이트"는 당 기술분야에 인지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 포함한다:



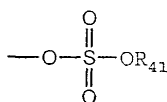
<72>

<73> 상기 식에서, R₄₁은 하나의 전자쌍, 수소, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴이다.

<74> 트리플릴, 토실, 메실 및 노나플릴은 당 기술분야에 인지되어 있으며, 각각 트리플루오로메탄설포닐, *p*-톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 노나플루오로부탄설포닐 기를 의미한다. 트리플레이트, 토실레이트, 메실레이트 및 노나플레이트는 당 기술분야에 인지되어 있으며, 각각 상기 기를 함유하는 트리플루오로메탄설포네이트 에스테르, *p*-톨루엔설포네이트 에스테르, 메탄설포네이트 에스테르 및 노나플루오로부탄설포네이트 에스테르 작용기 및 분자를 의미한다.

<75> 약어 Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄설포닐, 노나플루오로부탄설포닐, *p*-톨루엔설포닐 및 메탄설포닐을 나타낸다. 당 기술분야의 보통 수준의 유기 화학자들이 사용하는 약어의 더욱 포괄적인 목록은 [*Journal of Organic Chemistry*]의 각 권의 제 1판에 게재되어 있으며; 이 목록은 전형적으로 Standard List of Abbreviations 라는 제목의 표에 제시되어 있다. 상기 목록에 포함된 약어 및 당 기술분야의 보통 수준의 유기 화학자들이 사용하는 모든 약어는 본원에 참조로 포함되어 있다.

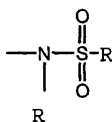
<76> "설포에이트"는 당 기술분야에 인지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 포함한다:



<77>

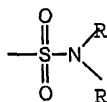
<78> 상기 식에서, R₄₁은 상기 정의된 바와 같다.

<79> "설포닐아미노"는 당 기술분야에 인지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 포함한다:



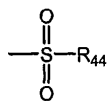
<80>

<81> "설포모일"은 당 기술분야에 인지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 포함한다:



<82>

<83> 본원에 사용된 "설포닐"은 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 의미한다:



<84>

<85> 상기 식에서, R₄₄는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된다.

<86> 본원에 사용된 "설포시도"는 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 잔기를 의미한다:



<87>

<88> 상기 식에서, R₄₄는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아랄킬 또는 아릴로 구성된 군으로부터 선택된다.

<89> "셀레노 알킬"은 치환된 셀레노 기가 결합된 알킬 기를 의미한다. 알킬상에서 치환될 수 있는 "셀레노에테르"의 예는 상기 정의된 -Se-알킬, -Se-알케닐, -Se-알키닐, 및 -Se-(CH)_m-R₇ 중 하나로부터 선택된다.

<90> 유사한 치환이 알케닐 및 알키닐 기에 대해서도 이루어져서, 예를 들어 알케닐아민, 알키닐아민, 알케닐아미드, 알키닐아미드, 알케닐이민, 알키닐이민, 티오알케닐, 티오알키닐, 카르보닐 치환된 알케닐 또는 알키닐, 알케녹실, 알키녹실, 메탈로알케닐 및 메탈로알키닐을 생성시킬 수 있다.

<91> 본원에 사용된 "아릴"은 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 4원, 5원, 6원 및 7원 단일 고리 방향족 기, 예를 들어 벤젠, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 고리 구조에 헤테로원자를 지닌 상기 아릴 기를 "아릴 헤테로사이클"이라고도 한다. 방향족 고리는 하나 이상의 고리 위치에서 상기 기술된 치환기, 예를 들어 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 아미노, 니트로, 티올, 아민, 이민, 아미드, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 티오에테르, 설포닐, 셀레노에테르, 케톤, 알데히드, 에스테르, 또는 -(CH₂)_m-R₇, -CF₃, -CN 등으로 치환될 수 있다.

<92> "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭 기"는 4 내지 10원 고리 구조, 더욱 바람직하게는 5원 내지 7원 고리를 의미하며, 상기 고리 구조는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로시클릭 기는 피롤리딘, 옥솔란, 티올란, 이미다졸, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린을 포함한다. 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 위치에서 상기 기술된 치환기, 예를 들어 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 아미노, 니트로, 티올, 아민, 이민, 아미드, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 티오에테르, 설포닐, 셀레노에테르, 케톤, 알데히드, 에스테르, 또는 -(CH₂)_m-R₇, -CF₃, -CN 등으로 치환될 수 있다.

<93> "폴리사이클" 또는 "폴리시클릭 기"는 두 개 이상의 탄소가 두 개의 인접 고리에 공통되는 고리, 예를 들어 "융합 고리(fused ring)"인 두 개 이상의 시클릭 고리 (예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로사이클)를 의미한다. 비인접 원자를 통해 결합되는 고리는 "다리결합(bridged)" 고리로 일컬어진다. 폴리사이클의 각각의 고리는 상기 기술된 치환기 예를 들어, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 아미노, 니트로, 티올, 아민, 이민, 아미드, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 티오에테르, 설포닐, 셀레노에테르, 케톤, 알데히드, 에스테르, 또는 -(CH₂)_m-R₇, -CF₃, -CN 등으로 치환될 수 있다.

<94> 본원에 사용된 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 인 및 셀레늄이다.

<95> 본 발명을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, inside cover)에 따라 확인된다. 또한, 본 발명을 위해, "탄화수소"는 하나 이상의 수소 및 하나의 탄소 원자를 지닌 모든 허용되는 화합물을 포함하는 것으로 고찰된다. 광범위한 일면에서, 허용되는 탄화수소는 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 비시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 유기 화합물을 포함한다.

<96> 오르토(ortho), 메타(meta) 및 파라(para)는 각각 1,2-, 1,3- 및 1,4-이치환된 벤젠에 적용된다. 예를 들어, 1,2-디메틸벤젠 및 오르토-디메틸벤질은 동의어이다.

<97> 트리플릴, 토실, 메실 및 노나플릴은 당 기술분야에 인지되어 있으며, 각각 트리플루오로메탄설포닐, p-톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 노나플루오로부탄설포닐 기를 의미한다. 트리플레이트, 토실레이트, 메실레이트 및 노나플레이트는 당 기술분야에 인지되어 있으며, 각각 상기 기를 함유하는 트리플루오로메탄설포네이트 에스테르, p-톨루엔설포네이트 에스테르, 메탄설포네이트 에스테르, 및 노나플루오로부탄설포네이트 에스테르 작용기 및 분자를 의미한다.

<98> 약어 Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts 및 Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄설포닐, 노나플루오로부탄설포

닐, *p*-톨루엔설포닐 및 메탄설포닐을 나타낸다. 당 기술분야의 보통 수준의 유기 화학자들이 사용하는 약어의 더욱 포괄적인 목록은 [*Journal of Organic Chemistry*]의 각 권의 제 1판에 게재되어 있으며; 이 목록은 통상적으로 *Standard List of Abbreviations* 라는 제목의 표에 제시된다. 상기 목록에 포함된 약어 및 당 기술분야의 보통 수준의 유기 화학자들이 사용하는 모든 약어는 본원에 참조로 포함되어 있다.

<99> 본원에 사용된 "보호 기"란 문구는 잠재적으로 반응성인 작용기를 원하지 않는 화학적 변환으로부터 보호해주는 일시적 치환기를 의미한다. 이러한 보호 기의 예로는 카르복실산의 에스테르, 알코올의 실릴 에테르, 및 알데히드의 아세탈 및 케톤의 케탈을 포함한다. 보호 기 화학 분야는 문헌(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991)에서 고찰되었다.

<100> 본원에 사용된 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기를 포함하는 것으로 고찰된다. 광범위한 일면에 있어서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비분지형, 카보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 예시적인 치환기로는 예를 들어 상기 기술된 치환기가 있다. 허용되는 치환기는 하나 이상이며, 적합한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 본원에 기술된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환기를 지닐 수 있다. 본 발명은 유기 화합물의 허용되는 치환기에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

<101> 본 발명의 촉매

<102> 본 발명의 방법에 사용된 촉매는 비대칭 환경을 제공하는 비라세미 키랄 3차 아민이며, 이는 기질 혼합물의 2개의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 사이에서의 차별을 유도, 즉 키랄 비라세미 촉매가 기질 혼합물의 하나의 에난티오머 또는 부분입체이성질체와 우선적으로 반응한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용된 촉매는 비라세미 키랄 3차 아민, 예를 들어 신크나 알칼로이드이다. 일반적으로, 본 발명의 촉매는 다수의 특징에 의하여 특성이 규명될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 구체예에서, 상기 촉매는 아민 질소에 근접하여 리지드(rigid) 또는 세미리지드(semirigid) 환경을 제공하는 3차 아민 잔기를 혼입시키는 비대칭 바이시클릭(bicyclic) 또는 폴리시클릭 스캐폴드를 포함한다. 이러한 특징은, 스캐폴드에 존재하는 하나 이상의 비대칭 중심에 근접한 아민 질소 상으로의 구조적 리지드성의 부과를 통해, 전반적인 변환에 대한 상응하는 부분입체이성질체 전이 상태의 의미있는 에너지 차를 유도하는데 기여한다. 게다가, 3차 아민에 대한 치환체의 선택도 촉매 반응성에 영향을 미칠 수 있다. 부피가 큰 치환체는 일반적으로 더 높은 촉매 턴오버(turnover) 횟수를 제공하는 것으로 확인된다.

<103> 상기 설명된 각 구체예중 바람직한 구체예는 2,000g/mol 미만, 더욱 바람직하게는, 1,000 g/mol 미만, 더욱 더 바람직하게는 500g/mol 미만의 분자량을 갖는 촉매를 제공한다. 추가로, 촉매상의 치환기는 특정 용매 시스템에서 촉매의 용해도에 영향을 미치도록 선택될 수 있다. 도 2 및 도 3은 본 발명의 방법에 사용된 3차 아민 촉매의 바람직한 구체예를 도시한다.

<104> 상기 간단하게 언급된 바와 같이, 촉매 치환기의 선택은 또한, 촉매의 전자적 특성에도 영향을 끼칠 수 있다. 촉매가 전자-풍부(전자-공여) 잔기(예를 들어, 알콕시 또는 아미노 기 포함)로 치환되면 3차 아민 질소에서 촉매의 전자 밀도를 증가시킬 수 있으며, 이는 촉매가 더 강한 브론스테드 염기 및/또는 루이스 염기가 되게 한다. 역으로, 촉매가 전자-부족 잔기(예를 들어, 클로로 또는 트리플루오로메틸 기)로 치환되면 3차 아민 질소에서 촉매의 전자 밀도를 감소시킬 수 있으며, 이는 촉매가 더 약한 브론스테드 염기 및/또는 루이스 염기가 되게 한다. 요약하면, 3차 아민 질소내의 전자 밀도가 질소의 루이스 염기성 및 친핵성에 영향을 끼칠 것이기 때문에, 촉매의 전자 밀도는 중요할 수 있다. 따라서, 적합한 치환기의 선택은 반응 속도 및 반응의 입체선별성을 "조율(tuning)"할 수 있다.

<105> 본 발명의 방법---촉매된 반응

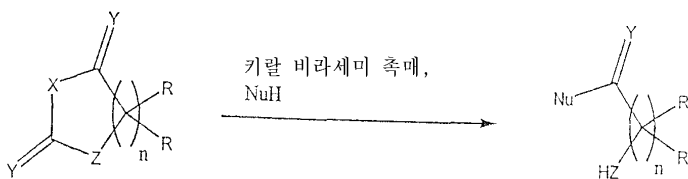
<106> 본 발명의 한 측면은 생성물 또는 미반응 기질 또는 이 둘 모두의 단일 에난티오머 또는 부분입체이성질체 각각을 수득하는, 기질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할을 위한 방법을 제공한다. 이 방법의 중요한 요소는, 비라세미 키랄 3차-아민 함유 촉매; 키랄 기질 예를 들어, 시클릭 카르보네이트 또는 시클릭 카르바메이트의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물; 및 친핵체 예를 들어 알코올 또는 티올이다. 본 발명의 이점은 에난티오머적으로 또는 부분입체이성질체적으로 강화된 기질, 생성물 또는 이 둘 모두를 기질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로부터 제조할 수 있다는 것이다.

<107> 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 기질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물의 동적 속도론적 분할 즉, 분

할된 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 수율이 각각 분할 단계 전의 반응 조건하에서 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 인 시투 평형에 의하여 원래 혼합물에 존재하는 양을 초과하는 속도론적 분할을 달성한다. 동적 속도론적 분할 방법의 이점은 요망되지 않는 에난티오머 또는 부분입체이성질체 존재와 관련된 수율 손실이 상당히 감소되거나 완전히 제거될 수 있다는 것이다. 본 발명의 바람직한 구체예는 α - 및 β -아미노, 히드록시 및 티오 카르복실산의 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할을 달성하기 위한 방법에 관한 것이다.

- <108> 일반적으로, 본 발명은 친핵체 예를 들어, 알코올, 티올 또는 아민, 예를 들어 α - 또는 β -테트로원자-치환된 카르복실산으로부터 제조된 키랄 시클릭 기질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물과, 촉매량의 비라세미 키랄 3차-아민 함유 촉매를 화합시키는 것을 포함하는 입체선택성 개환 반응 공정을 특징으로 한다. 시클릭 기질은 전구체 α - 및 β -테트로원자-치환된 카르복실산의 카르복실레이트 탄소를 포함할 것이며, 상기 카르복실레이트 탄소는 3차-아민 함유 촉매 및 친핵체에 의해 탠덤 공격(tandem attack)받기 쉽다. 상기한 화합은 기질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할을 촉매하기 위하여 키랄 3차-아민 함유 촉매에 적합한 조건하에서 유지된다. 이 방법은 또한 예를 들어 라세미 기질의 속도론적 분할로부터의 에난티오머적으로 순수한 생성물의 수율이 카르복실레이트 탄소에서 촉매가 공격하기 전에 일어나는 기질의 에난티오머의 인 시투 평형에 의해 50%를 초과하는 동적 속도론적 분할에 적용될 수 있다. 동적 속도론적 분할 방법이 바람직하다.
- <109> 라세미 기질에 적용된 비동적 속도론적 분할 방법에서, 하나의 에난티오머는 미반응 기질로 회수되는 반면에, 다른 것은 목적하는 생성물로 변형된다. 물론, 당업자는 속도론적 분할의 목적하는 생성물이 반응하는 에난티오머 또는 부분입체이성질체, 반응하지 않는 에난티오머 또는 부분입체이성질체 또는 이 둘 모두일 수 있음을 인지할 것이다. 본 발명의 방법의 한가지 중요한 이점은 고가의 에난티오머적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 출발 화합물이 아닌 저렴한 출발 물질의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물을 사용할 수 있다는 것이다.
- <110> 본 발명의 공정은 매우 높은 입체선택성 예를 들어 에난티오선택성 또는 부분입체선택성을 보이며 광학 활성 생성물을 제공할 수 있다. 본 속도론적 분할의 바람직한 구체예에서, 미반응 기질 또는 생성물 또는 이 둘 모두의 에난티오머 과잉량은 바람직하게는 50%를 초과하고, 보다 바람직하게는 75%를 초과하고, 가장 바람직하게는 90%를 초과한다. 본 발명의 공정은 상업적인 용도에 적합한 반응 조건하에서 수행될 수 있고, 일반적으로 대규모 작업에 적합한 반응 속도로 진행된다.
- <111> 또한, 본 발명의 속도론적 분할 방법에 의해 입수가 가능하게 되는 키랄 생성물은 추가의 반응(들)을 거쳐서 이들의 목적하는 유도체를 수득할 수 있다. 이러한 허용되는 유도 반응은 당 기술분야에 공지된 통상적인 과정에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 잠재적인 유도 반응에는 에스테르화, 아미드의 N-알킬화 등이 포함된다. 본 발명은 제약, 예를 들어 심혈관 약물, 비스테로이드성 항염증약, 중추신경계 작용제 및 항히스타민제의 제조 또는 개발 또는 이들 모두에 유용한 최종 생성물 및 합성 중간물의 제조를 명백히 고찰한다.
- <112> 특정 구체예에서, 본 발명은, 키랄 비라세미 촉매의 존재하에서 키랄 기질의 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물을 친핵체와 화합시키는 단계를 포함하는, 키랄 기질의 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물의 속도론적 분할을 수행하는 방법으로서, 키랄 비라세미 촉매가 친핵체를 키랄 기질에 첨가하는 것을 촉매하여, 하나의 에난티오머 또는 부분입체이성질체로 강화된 키랄 생성물 또는 미반응 키랄 기질, 또는 이 둘 모두를 생성하는 방법에 관한 것이다.
- <113> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 속도론적 분할이 동적임을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <114> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올임을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <115> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민, 포스핀 또는 아르신임을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <116> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민임을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <117> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드임을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.

- <118> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN임을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <119> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <120> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이고; 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민, 포스핀 또는 아르신이며; 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <121> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이고; 키랄 비라세미 촉매가 3차 아민이며; 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <122> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이고; 키랄 비라세미 촉매가 신코나 알칼로이드이며; 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <123> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 친핵체가 알코올, 아민 또는 티올이고; 키랄 비라세미 촉매가 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN이며; 기질이 단일 비대칭 탄소를 포함함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <124> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 약 50%를 초과함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <125> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 약 70%를 초과함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <126> 특정 구체예에서, 본 발명은 속도론적 분할을 수행하는 상기 방법에 있어서, 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량이 약 90%를 초과함을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.
- <127> 특정 구체예에서, 본 발명은, 하기 도해 1에 도시된 속도론적 분할 방법으로서, 상기 방법이 완료되거나 중단되는 때에 미반응 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 속도론적 분할 전의 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량을 초과하거나, 생성물의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 0을 초과하거나, 이 둘 모두인 방법에 관한 것이다:

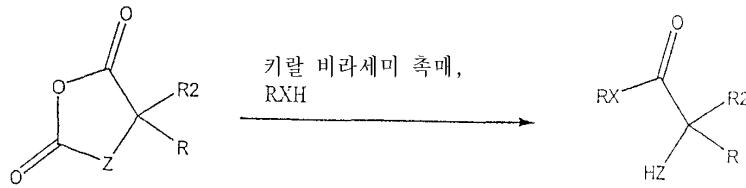


도해 1

- <128> ...
- <129> 상기 식에서,
- <130> X는 NR', O 또는 S이고;
- <131> Y는 각각 독립적으로 O 또는 S이며;
- <132> Z는 NR', O 또는 S이고;
- <133> R은 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이며;
- <134> R'는 각각 독립적으로 R, 포르밀, 아실, 설포닐, -CQR, 또는 -C(O)NR₂이고;
- <135> 기질 및 생성물이 키랄이며;

- <136> NuH는 물, 알코올, 티올, 아민, β -케토 에스테르, 말로네이트 또는 이들 중 임의 것의 컨쥬게이트 염기이고,
- <137> 키랄 비라세미 촉매가 키랄 비라세미 3차 아민, 포스핀 또는 아르신이며;
- <138> n은 1 또는 2이다.
- <139> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이다.
- <140> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 Y는 0이다.
- <141> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 NuH는 알코올, 티올 또는 아민이다.
- <142> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 NuH는 알코올이다.
- <143> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민이다.
- <144> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 키랄 비라세미 촉매는 신코나 알칼로이드이다.
- <145> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 키랄 비라세미 촉매는 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN이다.
- <146> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고 Y는 0이다.
- <147> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, NuH는 알코올, 티올 또는 아민이다.
- <148> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, NuH는 알코올이다.
- <149> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, 키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민이다.
- <150> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, 키랄 비라세미 촉매는 신코나 알칼로이드이다.
- <151> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, 키랄 비라세미 촉매는 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN이다.
- <152> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, NuH는 알코올이고, 키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민이다.
- <153> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, NuH는 알코올이고, 키랄 비라세미 촉매는 신코나 알칼로이드이다.
- <154> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 X는 0이고, Y는 0이며, NuH는 알코올이고, 키랄 비라세미 촉매는 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN이다.
- <155> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량은 약 50%를 초과한다.
- <156> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량은 약 70%를 초과한다.
- <157> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 1에 도시되고, 여기서 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량은 약 90%를 초과한다.

<158> 특정 구체예에서, 본 발명은, 하기 도해 2에 의해 도시된 속도론적 분할 방법으로서, 상기 방법이 완료되거나 중단되는 때에 미반응 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 속도론적 분할 전의 기질의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량을 초과하고, 생성물의 에난티오머 과잉량 또는 부분입체이성질체 과잉량이 0을 초과하거나, 이 둘 모두인 방법에 관한 것이다:



도해 2

- <159> 상기 식에서,
- <160> X는 NR', O 또는 S이고;
- <161> Z는 NR', O 또는 S이며;
- <162> R 및 R2는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 또는 헤테로아랄킬이고, 단 R 및 R2는 동일하지 않으며;
- <163> R'는 각각 독립적으로 R, 포르밀, 아실, 설포닐, -CQR, 또는 -C(O)NR₂이며;
- <164> 키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민, 포스핀 또는 아르신이다.
- <165> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 X는 O이다.
- <166> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 Z는 NR' 또는 O이다.
- <167> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민이다.
- <168> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 키랄 비라세미 촉매는 신코나 알칼로이드이다.
- <169> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 키랄 비라세미 촉매는 신코나 알칼로이드이다.
- <170> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 키랄 비라세미 촉매는 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN이다.
- <171> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 X는 O이고, Z는 NR' 또는 O이다.
- <172> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 X는 O이고, Z는 NR' 또는 O이며, 키랄 비라세미 촉매는 키랄 비라세미 3차 아민이다.
- <173> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 X는 O이고 Z는 NR' 또는 O이며, 키랄 비라세미 촉매는 신코나 알칼로이드이다.
- <174> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 X는 O이고 Z는 NR' 또는 O이며, 키랄 비라세미 촉매는 퀴니딘, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂ AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN 또는 DHQD-PHN이다.
- <175> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량은 약 50% 초과이다.
- <176> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량은 약 70% 초과이다.
- <177> 특정 구체예에서, 본 발명의 속도론적 분할 방법은 도해 2에 도시되고, 여기서 생성물 또는 미반응 기질의 에난티오머 또는 부분입체이성질체 과잉량은 약 90% 초과이다.

<178> 친핵체

<179> 본 발명에서 유용한 친핵체는 몇몇 기준에 따라 당업자들에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로, 적합한 친핵체는 하기 특성 중 하나 이상을 가질 것이다: 1) 목적하는 친전자성 자리에서 기질과 반응할 수 있을 것이다; 2) 기질과의 반응시에 유용한 생성물을 생성시킬 것이다; 3) 목적하는 친전자성 자리 이외의 작용기에서는 기질과 반응하지 않을 것이다; 4) 키랄 촉매에 의해 촉매된 메카니즘을 통해 적어도 부분적으로 기질과 반응할 것이다; 5) 바람직한 견지에서 기질과 반응한 후, 실질적으로 원치 않은 반응을 추가로 진행하지 않을 것이다; 및 6) 실질적으로 촉매와 반응하지 않거나 촉매를 분해시키지 않을 것이다. 원치 않은 부반응(예를 들어 촉매 분해)이 일어날 수 있지만, 이러한 반응의 속도는 목적하는 반응(들)의 속도와 비교하여 적합한 반응물 및 조건의 선택을 통해 느리게 될 수 있는 것으로 이해된다.

<180> 상기 기준을 만족시키는 친핵체는 각각의 기질에 대해 선택될 수 있으며, 기질 구조 및 목적하는 생성물에 따라 달라질 것이다. 통상의 실험이 주어진 변환에 대해 바람직한 친핵체를 결정하는 데에 필요할 수 있다. 예를 들어, 질소 함유 친핵체가 요망되는 경우, 이는 암모니아, 프탈이미드, 히드라진, 아민 등으로부터 선택될 수 있다. 유사하게는, 물, 수산화물, 알코올, 알콕시드, 실록산, 카르복실레이트 또는 과산화물과 같은 산소 친핵체들이 산소를 도입시키는데 사용될 수 있으며, 메르캡탄, 티올레이트, 바이설피드, 티오시아네이트 등은 황 함유 잔기를 도입시키는데 사용될 수 있다. 당업자에게는 추가의 친핵체들이 자명할 것이다.

<181> 음이온으로서 존재하는 친핵체들에 있어서, 상대이온은 알칼리 금속 양이온, 금속 양이온 및 암모늄 양이온을 포함하는 다양한 통상적인 양이온중 어느 하나일 수 있다.

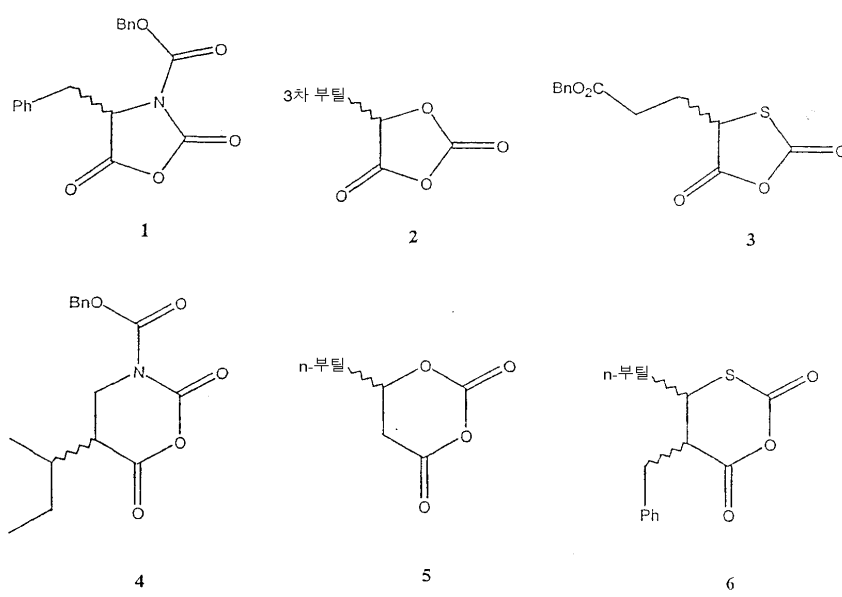
<182> 특정 구체예에서, 친핵체는 기질의 일부일 수 있으며, 이에 따라 분자내 반응을 초래한다.

<183> 기질

<184> 상기 논의된 바와 같이, 매우 다양한 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물이 본 발명의 방법에서 기질로서 제공된다. 기질의 선택은 사용하려는 친핵체 및 목적하는 생성물과 같은 인자에 따라 다르며, 적합한 기질은 당업자들에게 자명할 것이다. 기질은 바람직하게는 본 발명의 속도론적 분할을 간섭하는 어떠한 작용기를 함유하지 않는 것으로 이해되어야 할 것이다. 일반적으로, 적합한 기질은, 친핵체가 촉매의 도움으로 공격할 수 있는 하나 이상의 반응성 친전자성 잔기를 함유할 것이다. 이러한 라세미 혼합물의 하나의 에난티오머, 또는 부분입체이성질체 혼합물의 하나의 부분입체이성질체의 입체선택적 변형은 본 발명의 속도론적 분할의 토대가 된다.

<185> 본 발명의 방법에 사용하도록 고찰된 대부분의 기질은 3 내지 7개의 원자를 갖는 하나 이상의 고리를 함유한다. 작은 고리는 흔히 긴장되어 있어, 이들의 반응성을 증대시킨다. 그러나, 몇몇 구체예에서, 시클릭 기질은 긴장되지 않을 수 있으며, 보다 큰 친전자성 고리를 가질 수 있다.

<186> 본 발명 방법에 적합한 시클릭 기질의 예에는 하기 도시된 1 내지 6의 화합물이 포함된다. 특정 구체예에서, 기질은 라세미 혼합물일 것이다. 특정 구체예에서, 기질은 부분입체이성질체의 혼합물일 것이다.



<187>

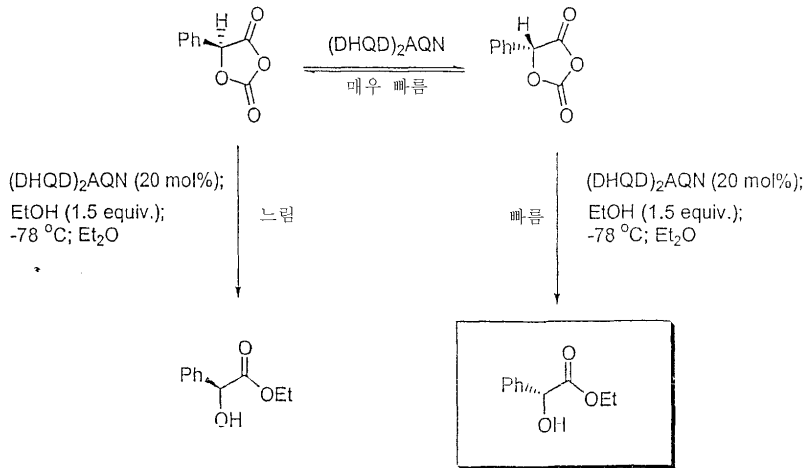
- <188> 반응 조건
- <189> 본 발명의 비대칭 반응은 광범위한 조건하에서 수행될 수 있지만, 본원에서 인용된 용매 및 온도 범위는 제한적이지 않고 본 발명의 바람직한 공정의 형태에만 해당하는 것으로 이해될 것이다.
- <190> 일반적으로, 반응은 기질, 촉매 또는 생성물에 부정적인 영향을 미치지 않는 온화한 조건을 사용하여 수행되는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 반응 온도는 반응 속도 뿐만 아니라 반응물, 생성물 및 촉매의 안정성에 영향을 미친다. 대개 반응은 -78℃ 내지 100℃, 바람직하게는 -20℃ 내지 50℃, 보다 바람직하게는 -20℃ 내지 25℃의 온도 범위에서 수행될 것이다.
- <191> 일반적으로, 본 발명의 비대칭 합성 반응은 액상 반응 매질내에서 수행된다. 반응은 예를 들어 친핵체가 액체인 경우에 용매를 첨가하지 않고 수행될 수 있다. 대안적으로, 반응은 불활성 용매, 바람직하게는 촉매를 포함하는 반응 성분들이 실질적으로 가용되는 것 중에서 수행될 수 있다. 적당한 용매로는 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임(diglyme), t-부틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란 등과 같은 에테르; 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로벤젠 등과 같은 할로겐화 용매; 벤젠, 톨루엔, 헥산, 펜탄 등과 같은 지방족 또는 방향족 탄화수소 용매; 에틸 아세테이트, 아세톤, 및 2-부탄올과 같은 에스테르 및 케톤; 아세토니트릴, 디메틸설폭시드, 디메틸포름아미드 등과 같은 극성 비양성자성 용매; 또는 2 이상의 용매 조합물이 포함된다. 게다가, 특정 구체예에서, 이용되는 조건하에 기질에 불활성이지 않은 용매의 이용, 예를 들어 에탄올이 목적하는 친핵체인 경우에 에탄올을 용매로서 사용하는 것이 유리할 수 있다. 물 또는 수산화물이 바람직한 친핵체가 아닌 구체예에서, 반응은 무수 조건하에 수행될 수 있다. 특정 구체예에서는, 에테르성 용매가 바람직하다. 물 및 수산화물이 바람직한 친핵체인 구체예에서, 반응은 적당한 양의 물 및/또는 수산화물을 포함하는 용매 혼합물 중에서 수행된다.
- <192> 또한, 본 발명은 에멀전 또는 현탁액으로 용매의 2상 혼합물 중에서의 반응, 또는 지질 소포(vesicle) 또는 이중층 구조체내에서의 반응을 고찰한다. 특정 구체예에서, 촉매 반응을 고체 상에서 수행하는 것이 바람직할 수 있다.
- <193> 몇몇 바람직한 구체예에서, 반응은 반응성 기체하에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 친핵체로서 시안화물을 사용한 속도론적 분할은 HCN 기체하에서 수행될 수 있다. 반응성 기체의 분압은 0.1 내지 1000 atm, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 100 atm, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 10 atm일 수 있다.
- <194> 특정 구체예에서, 반응을 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체하에서 수행하는 것이 바람직하다.
- <195> 본 발명의 비대칭 합성 반응은 연속, 반연속 또는 회분 방식으로 수행될 수 있으며, 원하는 경우 액체 재순환 및/또는 기체 재순환 작업을 포함할 수 있다. 본 발명의 공정은 바람직하게는 회분 방식으로 수행된다. 마찬가지로, 반응 성분, 촉매 및 용매의 첨가 방식 또는 순서는 중요하지 않으며, 임의의 종래 방식으로 수행될 수 있다.
- <196> 반응은 단일 반응 구역 또는 다수의 반응 구역에서 직렬로 또는 병렬로 수행될 수 있거나, 반응은 세장형 관형 구역 또는 일련의 그러한 구역내에서 회분식으로 또는 연속식으로 수행될 수 있다. 이용되는 구조물 재료는 반응 동안에 출발 물질에 불활성이어야 하며, 설비 구성은 반응 온도 및 압력에 견딜 수 있어야 한다. 반응 과정 동안에 반응 구역내로 회분식으로 또는 연속식으로 도입되는 출발 물질 또는 성분들의 양을 도입시키고/거나 조정하는 수단은 특히 출발 물질의 목적하는 몰비를 유지시키기 위하여 공정에서 편리하게 이용될 수 있다. 반응 단계들은 출발 물질 중 하나를 다른 것에 점증적으로 첨가하여 수행될 수 있다. 또한, 반응 단계들은 최적으로 활성인 금속-리간드 착물 촉매에 출발 물질들을 결합(joint) 첨가하여 조합될 수 있다. 완전한 전환을 원하지 않거나 이를 획득할 수 없는 경우, 출발 물질은 생성물로부터 분리되어 반응 구역 내로 역으로 재사용된다.
- <197> 공정은 유리로 라이닝된 스테인리스 스틸 또는 유사한 형태의 반응 설비에서 수행될 수 있다. 반응 구역은 하나 이상의 내부 및/또는 외부 열교환기(들)이 장착되어 과도한 온도 변동을 제어하거나 임의의 가능한 "급등하는(runaway)" 반응 온도를 방지한다.
- <198> 게다가, 키랄 촉매는 예를 들어 이의 하나 이상의 치환기를 통해 이를 중합체 또는 고형 지지체에 공유 결합시킴으로써 중합체 또는 기타 불용성 매트릭스내로 고정되거나 혼입될 수 있다. 고정된 촉매는 반응 후에 예를 들어 여과 또는 원심분리에 의해 용이하게 회수될 수 있다.

실시예

<199> 지금까지 본 발명을 일반적으로 설명하였지만, 이는, 본 발명을 한정하고자 하는 것이 아니고 단지 본 발명의 특정 측면 및 구체예를 설명할 목적으로 포함된 하기 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이다.

<200> 실시예 1

<201> (DHQD)₂AQN을 사용한 5-페닐-1,3-디옥솔란-2,4-디온의 동적 속도론적 분할

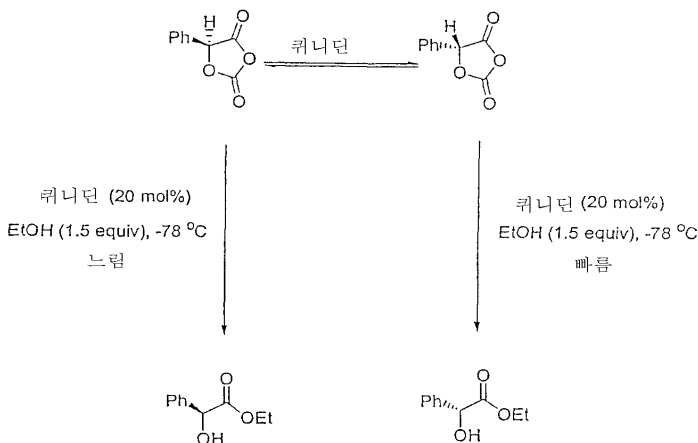


<202>

<203> 무수 디에틸 에테르(4ml) 중의 5-페닐-1,3-디옥솔란-2,4-디온(17.8mg, 0.1mmol) 및 (DHQD)₂AQN(18.2mg, 0.02mmol) 용액을 -78°C에서 순수 EtOH(9μl)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 이 온도에서 8시간 동안 교반시켰다. 다음에, 반응을 HCl(0.2N, 5ml)로 중단시켰다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 디에틸 에테르(2×2.0ml)로 추출하였다. 화합된 유기 층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 진공상태로 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트=2:1) 만델(mandelic) 에틸 에스테르를 무색의 오일로 수득하였다(12mg, 67% 수율). 만델 에틸 에스테르의 에난티오머 과잉량은 키랄 HPLC 분석에 의하여 97%로 측정되었다.

<204> 실시예 2

<205> 퀴니딘을 사용한 5-페닐-1,3-디옥솔란-2,4-디온의 동적 속도론적 분할

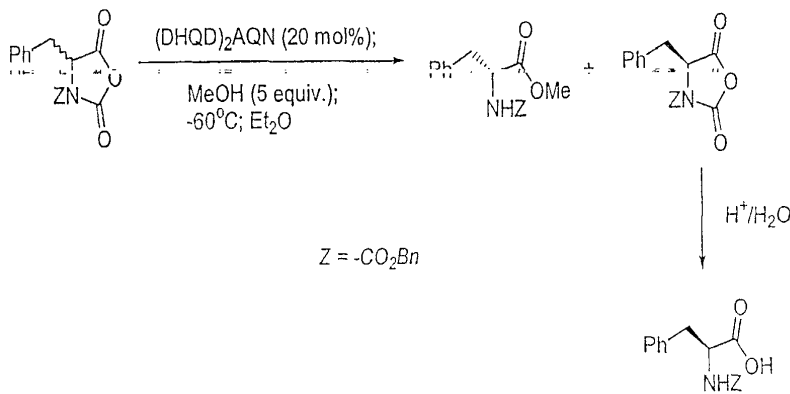


<206>

<207> 10mg의 건식 4 옹스트롱 분자체를 함유한 5-페닐-1,3-디옥솔란-2,4-디온(17.8mg, 0.1mmol) 및 퀴니딘(6.5mg, 0.02mmol, 97% 순도)의 용액을 조금씩 나누어 -78°C에서 EtOH(9μl)로 처리한 후, 반응 혼합물을 이 온도에서 8시간동안 교반시켰다. 반응을 과량의 메탄올로 중단시켰다. 전환율이 GC에 의해 52%로 측정되었다. 생성물의 에난티오머 과잉량은 키랄 HPLC를 통하여 85%인 것으로 측정되었다.

<208> 실시예 3

<209> (DHQD)₂AQN을 사용한 라세미 5-벤질-1-아자-3-옥솔란-2,4-디온의 속도론적 분할

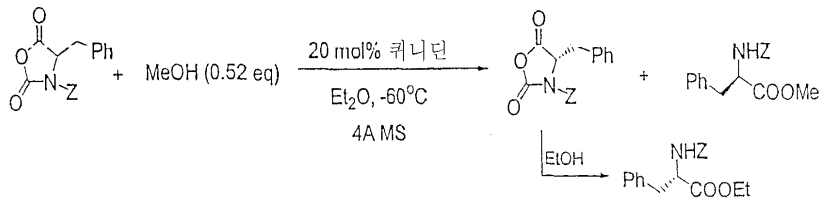


<210>

<211> 무수 디에틸 에테르(3.5ml)중의 라세미 페닐알라닌 UNCA(15.3mg, 0.047mmol) 및 (DHQD)₂AQN(7.7mg, 0.009mmol)의 용액에 건조 메탄올(0.25mmol)을 -60°C에서 조금씩 나누어 첨가하였다. 생성된 투명 용액을 5.5시간동안 -60°C에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 HCl(2N, 2.0ml)로 중단시켰다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에테르(2×1.0ml)로 추출하였다. 화합된 유기 층을 HCl(2N, 2×1.0ml)로 세척한 뒤, NaOH(2N, 1×3.0ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에서 농축하여 아미노 에스테르를 무색 오일(7.0mg, 47% 수율)로 수득하였다. 염기성 수성 상을 농축된 HCl를 사용하여 pH 3 이하로 산성화하고, 에테르(2×10ml)로 추출하였다. 화합된 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에서 농축하여 아미노산(5.2mg, 37% 수율)을 수득하였다. 아미노 에스테르와 아미노산의 에난티오머 과잉량은 HPLC 분석에 의해 각각 93%와 94%로 측정되었다.

<212> 실시예 4

<213> 퀴니딘을 사용한 라세미 5-벤질-1-아자-3-옥솔란-2,4-디온의 속도론적 분할

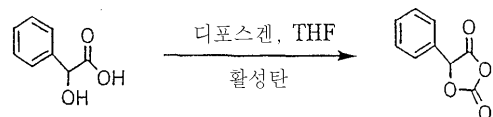


<214>

<215> UNCA(Phe-Z)(16.3mg, 0.05mmol), (+)-퀴니딘(3.2mg, 0.01mmol) 및 4Å 분자체(10mg)의 혼합물에 무수 에테르(3.5ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반시킨 후에, -60°C로 냉각시키고, 에테르 중의 메탄올 용액(5% v/v, 21.1μl, 0.026mmol의 메탄올)을 도입하였다. 생성된 반응 혼합물을 40시간동안 -60°C에서 교반시켰다. 소량의 반응 혼합물(50μl)을 무수 에탄올(200μl)에 첨가하고, 생성된 용액을 30분 동안 실온에서 교반시킨 후에, 용출물로 에테르를 사용하여 실리카 겔 플러그를 통과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여, GC(HP-5 칼럼, 200°C, 4분, 10°C/min에서 250°C로 올려서 250°C에서 8분 동안 수행) 및 키랄 HPLC(다이셀 키랄 팩 OJ 칼럼, 4:1, 헥산:IPA, 0.7ml/min, λ=220min) 분석을 위한 메틸 에스테르와 에틸 에스테르의 혼합물을 수득하였다. 출발 물질의 전환율은 에틸 에스테르에 의해 알 수 있는 바와 같이, 43.8%이었고, 생성물의 에난티오머 과잉량은 85.6%이었으며, 출발 물질의 에난티오머 과잉량은 69.2%였다. 상기 수치에 근거하여 선별 인자(s=k_{fast}/k_{slow})는 20을 초과하는 것으로 계산되었다.

<216> 실시예 5

<217> 디옥솔란디온의 제조를 위한 일반적인 방법



<218>

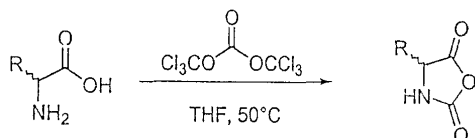
<219> 만델산(0.5g)을 5ml 무수 THF 중에 용해시키고 디포스겐(0.8ml)으로 처리한 후에, 촉매량의 활성탄(약 10mg)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반시키고, 셀리트를 통과시켜 여과하였다. 용매를 진공하에서 제거하여, 생성물을 대략적인 정량적 수율(>95%)로 수득하였다.

<220> 실시예 6

<221> α-아미노산 N-카르복시 무수물(NCA 및 UNCA)의 제조

<222> 일반적인 방법

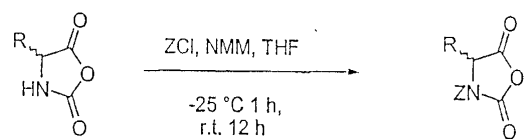
<223> A. NCA



<224>

<225> 무수 THF(8 내지 40ml) 중의 라세미산(3.0 내지 25.0mmol)의 현탁액에 트리포스겐(1.0 당량)을 50°C에서 조금씩 나누어 첨가하였다. 투명 용액이 1시간 이내에 형성되지 않는 경우에 트리포스겐의 1 내지 2 분취량(0.1 당량/분취량)을 45분 간격으로 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 총 3시간동안 50°C에서 교반시킨 후에, 반응 혼합물 중의 불용성 물질(존재하는 경우)을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 헥산(20 내지 120ml)중에 부어 생성된 혼합물을 밤새 냉동 장치(-20°C)에 보관하였다. 이 시간동안 형성된 백색 결정을 수집하고 진공하에서 건조시켜 목적하는 NCA를 수득하고, 이를 추가의 정제단계없이 다음 단계에 사용하였다.

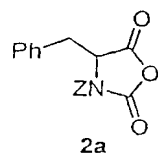
<226> B. UNCA



<227>

<228> 무수 THF(5.0 내지 25.0ml) 중의 라세미 NCA(1.0 내지 10.0mmol) 용액에 알킬(벤질, 알릴 및 플루오레닐메틸) 클로로포르메이트(1.2 내지 1.3 당량)를 -25°C에서 첨가하였다. THF(1.0 내지 5.0ml) 중의 N-메틸-모르폴린(NMM)(1.25 내지 1.5 당량)의 용액을 15분에 걸쳐 반응 혼합물에 점적 형태로 도입하였다. 생성된 혼합물을 1 시간동안 -25°C에서 교반시킨 후에, 밤새 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 -25°C로 냉각시키고, 혼합물의 pH가 약 3이 될 때까지 HCl(디옥산 중에 4.0M)로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 침전물(NMM 하이드로클로라이드)을 건식 셀리트 521(3.0g)를 사용하여 N₂ 하에서 여과에 의해 제거하고, 무수 THF(2 × 20ml)로 세척하였다. 여과물을 농축하여, 잔류물을 밤새 -20°C에서 TBME/THF/헥산으로부터 재결정화시켰다. 백색 고형물을 수집하고 진공하에 건조시켜, 라세미 아미노산으로부터 47 내지 86%의 수율(표3에 나열된 14 UNCA에 대한 평균 수율은 67%임)로 목적하는 UNCA를 수득하였다.

<229> 제조된 구체적인 화합물

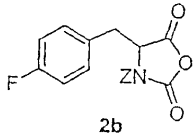


<230>

<231> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 72% 수율로 수득하였다.

m.p. 105-106 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.28 (dd, J = 14.0 및 2.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 14.0 및 5.5 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 5.5 및 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.06, 60.98, 69.77, 128.22, 128.71, 128.83, 129.10, 129.13, 129.35, 131.92, 134.10, 145.52, 149.18, 165.37.

<232>



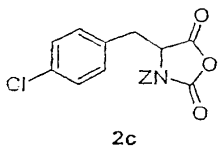
<233>

<234> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 79% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23-3.30 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.81-6.93 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34.45, 61.09, 70.10, 116.36 (d, $J = 21.2$ Hz), 127.91, 129.01, 129.07, 129.40, 131.30, 134.27, 145.64, 149.41, 161.73 (d, $J = 246$ Hz), 165.50; IR (CHCl_3) γ 1874, 1809, 1743, 1511, 1456 cm^{-1} ;

<235>

<236> HRMS(DCI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{F} + \text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 361.1200이고, 실측치는 m/z 361.1212다.



<237>

<238> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 47% 수율로 수득하였다.

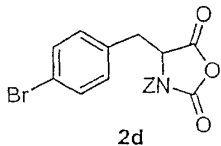
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (dd, $J = 14.3$ 및 2.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 14.3$ 및 5.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 2.2$ 및 5.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, J

<239>

$= 8.5$ Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34.37, 60.69, 69.90, 128.79, 128.86, 129.20, 129.34, 130.44, 130.69, 134.01, 134.31, 145.37, 149.17, 165.18; IR (CHCl_3) γ 1874, 1809, 1743, 1493, 1456, 1362, 1264, 1015, 960 cm^{-1} ;

<240>

<241> HRMS(DCI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5 + \text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 377.0904이고, 실측치는 m/z 377.0921이다.



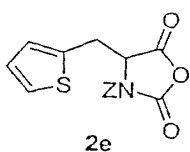
<242>

<243> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 77% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20-3.26 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 4.88-4.95 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34.66, 60.87, 70.15, 122.63, 128.99, 129.06, 129.39, 131.21, 132.48, 134.20, 145.59, 149.33, 165.38; IR (CHCl_3) γ 1873, 1809, 1744, 1489, 1456 cm^{-1} ;

<244>

<245> HRMS(DCI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{Br} + \text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 421.0399이고, 실측치는 m/z 421.0386이다.



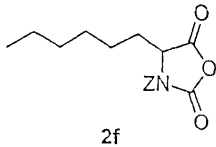
<246>

<247> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 62% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.52-3.57 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 5.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.68-6.69 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 29.43, 60.93, 69.91, 126.29, 127.71, 128.12, 128.73, 128.90, 129.12, 132.83, 134.17, 145.83, 149.10, 165.41; IR (CHCl_3) γ 1874, 1808, 1739, 1519, 1456 cm^{-1} ;

<248>

<249> HRMS(DCI) ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}+\text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 349.0858이고, 실측치는 m/z 349.0844다.



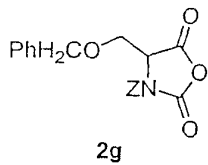
<250>

<251> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 54% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.15-1.36 (m, 8H), 1.95-2.18 (m, 2H), 4.71 (dd, $J = 6.7$ and 3.1 Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.89, 22.33, 23.01, 28.44, 29.72, 31.22, 59.94, 69.64, 128.39, 128.77, 128.96, 134.02, 146.21, 148.97, 165.88; IR (CHCl_3) γ 2930, 2858, 1871, 1812, 1742, 1498, 1456, 1387, 1304 cm^{-1} ;

<252>

<253> HRMS(DCI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5+\text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 337.1763이고, 실측치는 m/z 337.1758다.



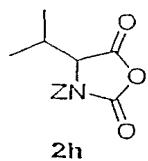
<254>

<255> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 61% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83-3.89 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 61.14, 65.47, 69.81, 73.59, 127.87, 128.35, 128.54, 128.78, 128.98, 129.13, 134.20, 136.72, 146.36, 149.10, 164.73; IR (CHCl_3) γ 1876, 1808, 1745, 1496, 1454 cm^{-1} ;

<256>

<257> HRMS(DCI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6+\text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 373.1400이고, 실측치는 m/z 373.1409다.

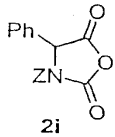


<258>

<259> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 84% 수율로 수득하였다.

m.p. 79-81 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.50-2.62 (m, 1H), 4.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.75, 17.92, 29.94, 61.98, 69.96, 128.51, 129.02, 129.04, 129.18, 134.25, 146.50, 149.44, 164.48.

<260>



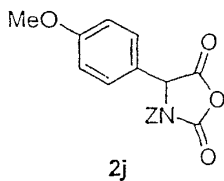
<261>

<262> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 60% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.24-7.46 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 63.38, 69.80, 126.55, 128.30, 128.64, 128.86, 129.52, 130.06, 131.48, 133.71, 146.10, 148.39, 163.73; IR (CHCl₃) γ 1874, 1812, 1746, 1498, 1456, 1354, 1242, 1008 cm⁻¹;

<263>

<264> HRMS(DCI) (C₁₇H₁₃NO₅F+NH₄⁺)에 대한 이론치는 m/z 329.1137이고, 실측치는 m/z 329.1125다.



<265>

<266> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 86% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 3H), 5.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.58, 63.20, 69.83, 115.02, 123.65, 128.37, 128.49, 128.78, 128.97, 134.02, 146.43, 148.65, 160.97, 164.46; IR (CHCl₃) γ 1873, 1814, 1749, 1611, 1586, 1515, 1455 cm⁻¹;

<267>

<268> HRMS(DCI) (C₁₈H₁₅NO₆+NH₄⁺)에 대한 이론치는 m/z 359.1243이고, 실측치는 m/z 359.1227다.

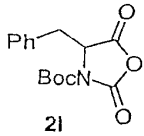


<269>

<270> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 73% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.00-3.16 (m, 2H), 4.34 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 5.5$ and 3.1 Hz, 1H), 4.72-4.84 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.40-7.40 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34.74, 46.47, 60.87, 69.56, 120.16, 120.23, 124.91, 124.98, 127.42, 127.49, 128.18, 128.23, 129.12, 129.34, 131.85, 141.33, 141.39, 142.71, 142.77, 145.54, 149.05, 165.25.

<271>

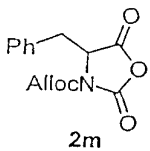


<272>

<273> D,L-페닐알라닌 NCA(1.615g, 8.45mmol)를 THF(23ml)중에 용해시켰다. 다음에, 용액을 교반시키면서 -15°C 로 냉각시키고, Boc_2O (2.40g, 11.0mmol), 피리딘(1.38ml, 17.0mmol) 및 화염 건조하여 분말화시킨 4A 분자체(0.2g)를 연속하여 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 6일동안 -15°C 에서 냉동 장치에 보관하였다. 그밖의 과정에 대해서는 통상적인 과정을 참조할 수 있다. 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 63% 수율로 수득하였다.

m.p. 101-103 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (s, 9H), 3.33 (dd, $J = 14.3$ and 2.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, 14.3 and 5.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 5.6$ and 2.5 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 27.92, 35.27, 60.75, 86.02, 128.24, 129.13, 129.43, 132.26, 145.76, 147.62, 165.78.

<274>



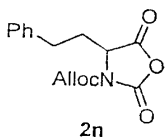
<275>

<276> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 61% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (dd, $J = 14.2$ and 2.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, 14.2 and 5.6 Hz, 1H), 4.83-4.92 (m, 2H), 4.98 (dd, 5.6 and 2.4 Hz, 1H), 5.37-5.55 (m, 2H), 5.95-6.06 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.22-7.40 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 35.16, 60.93, 68.66, 120.51, 128.34, 129.21, 129.44, 130.24, 132.02, 145.51, 149.16, 165.34; IR (CHCl_3) γ 3032, 1872, 1808, 1743, 1497, 1455, 1374, 1266 cm^{-1} ;

<277>

<278> HRMS(DCI) ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5 + \text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 293.1137이고, 실측치는 m/z 193.1147다.



<279>

<280> 상기 생성물을 상응하는 라세미 아미노산으로부터 64% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42-2.55 (m, 2H), 2.67-2.84 (m, 2H), 4.70-4.82 (m, 3H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

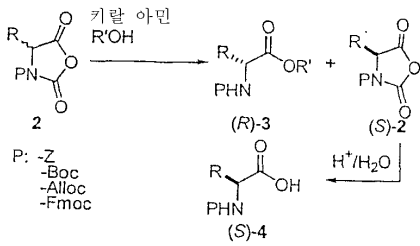
<281>

δ29.74, 30.98, 59.31, 68.62, 120.63, 126.79, 128.32, 128.77, 130.16, 138.67, 145.91, 148.87, 165.63; IR (CHCl₃) γ 3028, 2940, 1870, 1808, 1743, 1497, 1455, 1376, 1307 cm⁻¹.

<282>

<283> 실시예 7

<284> 우레탄-보호된 α-아미노산 N-카르복시 무수물(UNCA)의 속도론적 분할의 일반적인 방법



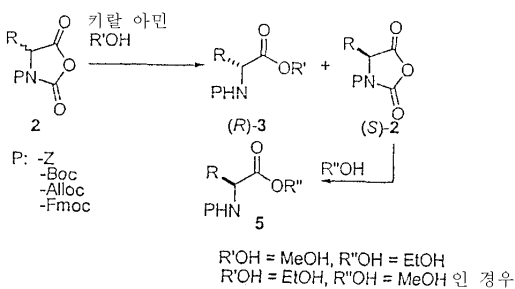
<285>

<286> 무수 디에틸 에테르(7.0ml) 중의 UNCA 2(0.10mmol)와 4Å 분자체(10mg)의 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반시킨 후에, 표 3에 표시된 온도로 냉각하고 나서, 개질된 신코나 알칼로이드(0.01mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가 5분동안 교반시킨 후에 에테르 중의 메탄올 용액(v/v=1/19, 0.052 내지 0.10mmol의 메탄올, 엔트리 9 및 10, 및 0.055mmol의 에탄올을 사용하였음)을 시린지로 점적 형태로 도입하였다. 생성된 반응 혼합물을 그 온도에서 15 내지 85시간 동안 교반시켰다. 반응을 에테르(1N, 1.0ml) 중의 HCl로 중단시켰다. 15분후에, HCl 수용액(2N, 2.0ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 유기 상을 수집하고, HCl 수용액(2N, 2×1ml)으로 세척하고, 건조시켜(Na₂SO₄), 농축하였다. 잔류물을 H₂O/THF(v/v: 1/4, 5.0ml) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 다음에, 용액을 농축시키고, 잔류물을 에테르(3.0ml)중에 용해시켰다. 생성된 분할물을 Na₂CO₃ 수용액(1N, 2×3.0ml)으로 추출하였다. 유기 층을 물(1.0ml)로 세척하여 건조시키고(Na₂SO₄), 농축하여 표 3에 표시된 수율로 NMR-순수 형태의 아미노산 에스테르 3을 수득하였다. 수성 상을 화합한 후에 농축 HCl로 pH가 3 미만이 될 때까지 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3×10ml)로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축하여, 표 3에 표시된 수율로 NMR-순수 형태의 아미노산 4를 수득하였다. 상술된 상기 과정은 2a 내지 d, f 내지 i, k 내지 n의 속도론적 분할에 적용된다.

<287> 2e 및 2j의 속도론적 분할을 위하여, 크로마토그래피 정제를 아미노 에스테르 3e, 3j 및 아미노산 4e, 4j의 분리를 위하여 하기와 같이 사용하였다: 반응을 중단시키고, 촉매를 상기 기술된 바와 같이 수용액 HCl을 이용하여 상응하는 암모늄 염으로 전환시킨 후에, 유기 상의 농축물로부터 수득된 잔류물(H₂O/THF 중에서 완전히 가수분해시키는 대신에)에 1차 에테르/헥산(v/v=1/5)을 용출액으로 사용하여 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂)시켜, 표 3에 표시된 수율로 NMR-순수 형태의 목적하는 아미노산 4(e, j)를 수득하였다.

<288> 실시예 8

<289> 우레탄-보호된 α-아미노산 N-카르복시 무수물(UNCA)의 속도론적 분할의 전환율 정도를 결정하는 일반적인 방법



<290>

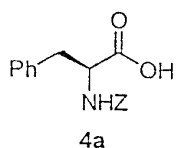
<291> 반응 혼합물의 소량 분취량(50 μ l)을 무수 에탄올(200 μ l)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분동안 실온에서 교반시킨 후에, 에테르와 함께 실리카 겔의 플러그를 통과시켰다. 용액을 농축시킨 후에 GC 분석하였다(HP-5 칼럼, 200 $^{\circ}$ C, 4분, 10 $^{\circ}$ C/분으로 250 $^{\circ}$ C까지, 250 $^{\circ}$ C, 8 내지 12분). 친핵체로서 에탄올을 사용한 UNCA 2i 및 2j의 속도론적 분할을 위하여(엔트리 9 및 10, 표 3), 반응 혼합물의 분취량을 무수 메탄올에 첨가하였다. 실험적으로 결정된 전환율과 계산된 전환율이 하기에 나타낸 바와 같이 서로 일치하였다.

<292> 실시예 9

<293> 속도론적 분할의 생성물 및 미반응 출발 물질의 에난티오머 과잉량을 결정하기 위한 일반적인 방법

<294> 하기 특정된 조건에 따라 HPLC 분석에 의해 에스테르 3의 에난티오머 과잉량을 측정하였다. 미반응 UNCA 2의 에난티오머 과잉량을, 2를 상기 기술된 바와 같이 에스테르 5로 전환시키고 하기 특정된 조건에 따라 HPLC 분석에 의해 에스테르 5의 에난티오머 과잉량을 측정함에 의해 측정하였다. 아미노산 4의 에난티오머 과잉량을 HPLC 분석에 의해 측정하였는데, 이는 예외없이 상응하는 에스테르 5의 에난티오머 과잉량과 일치하는 것으로 나타났다.

<295> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)페닐알라닌 (4a)



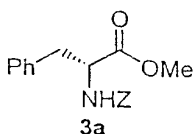
<296>

<297> 대규모(4mmol) 반응에서, 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 80:20, 0.7ml/min, λ 220nm, t(메이저, 에틸 에스테르)=18.47min, t(마이너, 에틸 에스테르)=21.42min]에 의해 48% 분리 수율 및 97% ee (에틸 에스테르로서)로 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다.

m.p. $[\alpha]_D = +4.8$ (c 2.21, AcOH); (문헌 $[\alpha]_D = +5.1$ (c 2.0, AcOH), S-에난티오머); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 4.7:1 로타머 혼합물) δ 3.02-3.24 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.38 (m, 10H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 2.92-3.04 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 2H), 5.70-5.80 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 37.70, 54.52, 67.16, 127.28, 128.11, 128.26, 128.54, 128.71, 129.31, 135.38, 136.02, 155.84, 175.89.

<298>

<299> (R)-메틸-(N-벤질옥시카르보닐)페닐알라니네이트(3a)



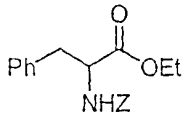
<300>

<301> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 80:20, 0.7ml/min, λ 220nm, t(마이너)=24.78min, t(메이저)=37.56min]에 의해 측정된 48% 분리 수율 및 93% ee로 무색 오일로서 수득하였다.

$[\alpha]_D = +13.9$ (c 1.60, MeOH); (문헌, $[\alpha]_D^{19} = -15.6$ (c 1.02, MeOH), S-에난티오머); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 5.5:1 로타머 혼합물) δ 3.02-3.18 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.68 (dd, J = 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 5.02-5.14 (m, 2H), 5.21 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 8H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 2.92-3.04 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.92-5.02 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 38.22, 52.28, 54.78, 66.95, 127.13, 128.06, 128.17, 128.50, 128.59, 129.24, 135.66, 136.24, 155.60, 171.94.

<302>

<303> 에틸(N-벤질옥시카르보닐)페닐알라니네이트(5a)

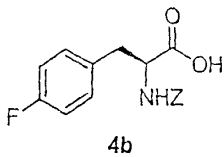


<304>

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 5.6:1 로타머 혼합물) δ 1.22 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.64 (dd, $J=14.0$ and 6.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.18-7.40 (m, 8H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 2.92-3.04 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.05, 38.27, 54.81, 61.46, 66.90, 127.06, 128.05, 128.14, 128.49, 128.52, 129.31, 135.74, 136.26, 155.58, 171.46.

<305>

<306> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)-p-플루오로페닐알라닌 (4b)



<307>

<308> 상기 생성물을, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 칼럼, 헥산:IPA, 95:5, 1.0ml/min, λ 220nm, t(마이너, 에틸 에스테르)=25.98min, t(메이저, 에틸 에스테르)=17.47min]에 의해 42% 분리 수율 및 92% ee (에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 31시간동안 -78°C 에서 교반시켰더니, 반응 전환율이 50%에 도달하였다.

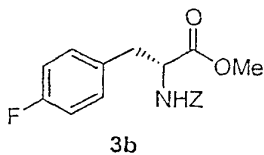
$[\alpha]_D^{25} = + (c 0.92, \text{EtOH})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 3.0:1

로타머 혼합물) δ 3.00-3.08 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 5.06 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H), 8.60 (s, br., 1H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 2.85-2.94

<309>

(m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 6.26-6.32 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 37.18, 54.85, 67.43, 115.74 (d, $J=21.3$ Hz), 128.44 (d, $J=19.0$ Hz), 128.77, 131.02, 131.10, 131.43, 136.19, 156.05, 162.26 (d, $J=244$ Hz), 176.15.

<310> (R)-메틸-(N-벤질옥시카르보닐)-p-플루오로페닐알라니네이트(3b)



<311>

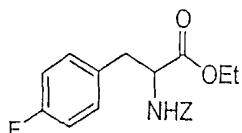
<312> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 칼럼, 헥산:IPA, 95:5, 1.0ml/min, λ 220nm, t(메이저)=29.19min, t(마이너)=22.49min]에 의해 48% 분리 수율 및 92% ee로 백색 고형물로서 수득하였다.

$[\alpha]_D = - (c 1.21, CHCl_3)$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 7.4:1 로타머 혼합물) δ 3.00-3.16 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.60-4.68 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.21-5.28 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H); 1H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.90-3.02 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 37.66, 52.58, 55.01, 67.21, 115.65 (d, $J = 21.0$ Hz), 128.38 (d, $J = 12.9$ Hz), 128.74, 130.93, 131.01, 131.65, 136.39, 155.76, 162.22 (d, $J = 244$ Hz), 172.00.

<313>

<314> 에틸 (N-벤질옥시카르보닐)-p-플루오로페닐알라니네이트(5b)

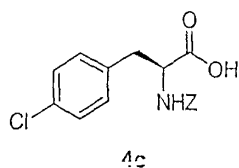


<315>

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 5.7:1 로타머 혼합물) δ 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.00-3.15 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.57-4.65 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H); 1H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.90-3.02 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.28, 37.70, 55.02, 61.75, 67.14, 115.55 (d, $J = 21.3$ Hz), 128.35 (d, $J = 11.4$ Hz), 128.71, 130.98, 131.06, 131.71, 136.41, 155.74, 162.18 (d, $J = 244$ Hz), 171.52.

<316>

<317> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)-p-클로로페닐알라닌(4c)



<318>

<319> 상기 생성물을, $(DHQD)_2AQN$ (10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 90:10, 1.0ml/min, λ 220nm, t(마이너, 에틸 에스테르)=21.10min, t(메이저, 에틸 에스테르)=24.92min]에 의해 43% 분리 수율 및 97% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 18시간동안 $-60^\circ C$ 에서 교반시켰더니, 반응 전환율이 53%에 도달하였다.

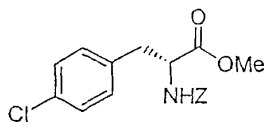
$[\alpha]_D = + 4.1 (c 0.92, EtOH)$; 1H NMR (400 MHz,

아세톤-d6) δ 3.01 (dd, $J = 14.0$ and 9.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.0$ and 4.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.54 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, 아세톤-d6) δ 37.42, 55.95, 66.62, 128.49, 128.57, 129.11, 131.89, 132.80, 137.35, 138.11, 156.81, 173.02; IR (KBr) γ 3324, 3036, 2936, 1714, 1691, 1534, 1490, 1456, 1420, 1263, $1057cm^{-1}$;

<320>

<321> HRMS(DCI) ($C_{17}H_{17}ClNO_4 + NH_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 334.0846이고, 실측치는 m/z 334.0856이다.

<322> (R)-메틸-(N-벤질옥시카르보닐)-p-클로로페닐알라니네이트(3c)



3c

<323>

<324> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 90:10, 1.0ml/min, λ 220nm, t(메이저)=31.25min, t(마이너)=37.17min]에 의해 52% 수율 및 88% ee로 백색 고형물로서 수득하였다.

$$[\alpha]_D = -46.4 (c 1.21,$$

CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 8.5:1 로타머 혼합물) δ 3.03 (dd, 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.0 and 5.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 5.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.88-2.98 (m, 2H), 3.67 (br s, 3H), 4.44-4.56 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 37.59, 52.39, 54.63, 67.00, 128.08, 128.23, 128.52, 128.70, 130.58, 133.02, 134.21, 136.13, 155.51,

<325>

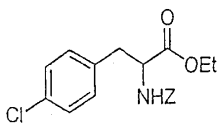
<326> 171.67; IR (CHCl₃) γ 3345, 2956, 2930, 1731, 1715, 1520, 1494, 1437, 1209, 1046 cm⁻¹;

<327>

<328> HRMS(DCI) (C₁₈H₁₉ClNO₄+NH₄⁺)에 대한 이론치는 m/z 348.1003이고, 실측치는 m/z 348.1006이다.

<329>

에틸 (N-벤질옥시카르보닐)-p-클로로페닐알라니네이트(5c)

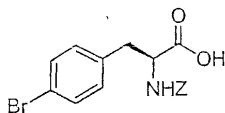


<329>

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6.2:1 로타머 혼합물) δ 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.03 (dd, J = 13.7 and 6.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.7 and 5.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.56-4.66 (m, 1H), 5.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18-7.40 (m, 7H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.88-2.98 (m, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.08, 37.64, 54.65, 61.61, 66.96, 128.08, 128.21, 128.63, 130.66, 132.96, 134.29, 136.17, 155.51, 171.20.

<330>

<331> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)-p-브로모페닐알라닌(4d)



4d

<332>

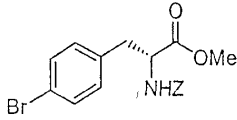
<333> 상기 생성물을, (DHQD)₂AQN(10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 80:20, 0.7ml/min, λ 220nm, t(마이너, 에틸 에스테르)=20.06min, t(메이저, 에틸 에스테르)=24.19min]에 의해 39% 분리 수율 및 97% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 45시간동안 -78℃에서 교반시켰더니, 반응 전환율이 53%에 도달하였다.

$[\alpha]_D = +$ (c 0.92, EtOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 2.75-2.83 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.34 (s, br., 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.19-7.36 (m, 6H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 35.84, 55.24, 65.24, 119.59, 127.46, 127.71, 128.28, 131.00, 131.40, 136.99, 137.36, 155.97, 173.10.

<334>

<335> (R)-메틸-(N-벤질옥시카르보닐)-p-클로로페닐알라니네이트(3d)



3d

<336>

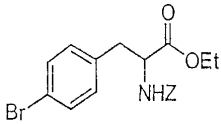
<337> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 80:20, 0.7ml/min, λ 220nm, t(메이저)=27.90min, t(마이너)=34.17min]에 의해 51% 분리 수율 및 87% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다.

$[\alpha]_D = -$ (c 1.21, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 6.8:1 로타머 혼합물) δ 3.00 (dd, $J = 13.6$ and 2.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 13.6$ and 1.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.60-4.68 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.26-5.32 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29-7.40 (m, 7H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 2.91-3.00 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 37.83, 52.61, 54.78, 67.20, 121.31, 128.28, 128.42, 128.72, 131.15, 131.85, 134.94, 136.33, 155.72, 171.86.

<338>

<339> 에틸 (N-벤질옥시카르보닐)-p-클로로페닐알라니네이트(5d)



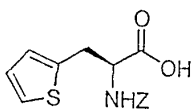
<340>

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 5.5:1 로타머 혼합물) δ 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.01 (dd, $J = 14.0$ and 2.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.0$ and 1.8 Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 7H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 2.88-2.96 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.31, 37.92, 54.81, 61.84, 67.18, 121.28, 128.30, 128.43, 128.73, 131.24, 131.80, 135.04, 136.38, 155.72, 171.40; IR (CHCl_3) γ 3338, 1732, 1715, 1592, 1515, 1455 cm^{-1} ;

<341>

<342> HRMS(DCI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Br} + \text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 406.0654이고, 실측치는 m/z 406.0653이다.

<343> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)-3-(2-티에닐)알라닌(4e)



4e

<344>

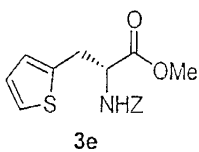
<345> 상기 생성물을, (DHQD) $_2$ AQN(10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 칼럼, 헥

산:IPA, 92.3:7.7, 0.8ml/min, λ 220nm, t(마이너, 에틸 에스테르)=23.12min, t(메이저, 에틸 에스테르)=16.42min)에 의해 45% 분리 수율 및 94% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 -78°C에서 25시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 50%에 도달하였다.

$[\alpha]_D = +48$ (c 0.85, CHCl₃); Lit. (S, 99.8% ee) $[\alpha]_D = +54$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 7.1:1 로타머 혼합물) δ 3.35-3.42 (m, 2H), 4.68-4.72 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 5.44-5.48 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 10.69 (s, br., 1H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 3.18-3.26 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 32.16, 54.66, 67.45, 125.19, 127.14, 127.26, 128.28, 128.43, 128.71, 136.99, 156.09, 175.84.

<346>

<347> (R)-메틸-(N-벤질옥시카르보닐)-3-(2-티에닐)알라니네이트(3e)



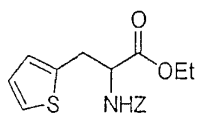
<348>

<349> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 90:10, 1.0ml/min, λ 220nm, t(메이저)=25.94min, t(마이너)=20.23min]에 의해 49% 분리 수율 및 94% ee(에틸 에스테르로서)로 무색 오일로서 수득하였다.

$[\alpha]_D = -49$ (c 1.30, CHCl₃); Lit. (S, 96.5% ee) $[\alpha]_D = +46$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6.1:1 로타머 혼합물) δ 3.35-3.37 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.64-4.68(m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.41-5.45(m, 1H), 6.76-6.79(m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 3.25-3.33 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.46-4.56 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 32.48, 52.66, 54.82, 67.17, 125.07, 126.98, 127.19, 128.22, 128.34, 128.68, 136.36, 137.23, 155.78, 171.50.

<350>

<351> 에틸-(N-벤질옥시카르보닐) 3-(2-티에닐)알라니네이트(5e)



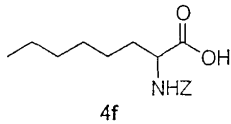
<352>

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 7.3:1 로타머 혼합물) δ 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.36-3.38 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.40-5.44 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 3.26-3.32 (m, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.28, 32.53, 54.82, 61.91, 67.16, 125.02, 127.02, 127.14, 128.24, 128.34, 128.69, 136.43, 137.32, 155.79, 171.03; IR (CHCl₃) γ 3343, 1732, 1715, 1586, 1514, 1457 cm⁻¹;

<353>

<354> HRMS(DCI) (C₁₇H₁₉NO₄S+NH₄⁺)에 대한 이론치는 m/z 334.1113이고, 실측치는 m/z 334.1123이다.

<355> (N-벤질옥시카르보닐)-2-아미노카프릴산(4f)



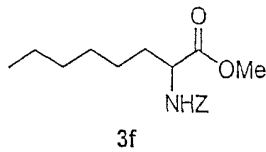
<356>

<357> 상기 생성물을, (DHQD)₂AQN(10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 칼럼, 헥산:IPA, 98.4:1.6, 1.0ml/min, λ 220nm, t(메이저, 에틸 에스테르)=18.28min, t(마이너, 에틸 에스테르)=28.54min]에 의해 42% 분리 수율 및 94% ee(에틸 에스테르로서)로 무색 오일로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.56당량을 사용하였고, 반응을 -60℃에서 37시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 49%에 도달하였다.

[α]_D = + 4.1 (c 0.80, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 3.4:1 로타머 혼합물) δ 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14-1.44 (m, 8H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.06-5.20 (m, 2H), 5.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 4.20-4.30 (m, 1H), 6.20-6.30 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 메이저 로타머) δ 14.00, 22.49, 25.08, 28.77, 31.50, 32.35, 53.73, 67.12, 128.11, 128.23, 128.53, 136.08, 156.02, 177.70; ¹³C NMR (마이너 로타머, 일부) δ 54.27, 67.54.

<358> 삭제

<359> 메틸 (N-벤질옥시카르보닐)-2-아미노카프릴레이트(3f)



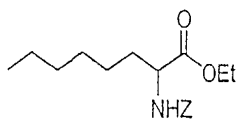
<360>

<361> 상기 생성물을, 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 칼럼, 헥산:IPA, 98.4:1.6, 1.0ml/min, λ 220nm, t(마이너)=22.56min, t(메이저)=32.41min]에 의해 49% 분리 수율 및 91% ee로 연한 황색 오일로서 수득하였다.

[α]_D = - 7.9 (c 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6.1:1 로타머 혼합물) δ 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18-1.40 (m, 8H), 1.56-1.74 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.37 (dd, J = 12.9 and 7.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 3.67 (s, 3H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.97, 24.46, 25.06, 28.76, 31.50, 32.63, 52.24, 53.84, 66.92, 128.07, 128.12, 128.48, 136.26, 155.83, 173.10.

<362>

<363> 에틸 (N-벤질옥시카르보닐)-2-아미노카프릴레이트(5f)



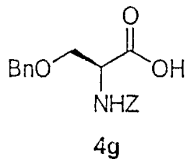
<364>

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 13:1 로타머 혼합물) δ 0.87 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.14-1.44 (m, 11H), 1.56-1.72 (m, 1H), 4.19 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J=12.9$ and 7.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.98, 14.14, 22.47, 25.01, 28.79, 31.52, 32.69, 53.90, 61.30, 66.89, 128.07, 128.12, 128.49, 136.30, 155.82, 172.61; IR (CHCl_3) γ 3346, 2929, 2859, 1732, 1714, 1520, 1455, 1343, 1211, 1046 cm^{-1} ;

<365>

<366> HRMS(DCI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4+\text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 322.2018이고, 실측치는 m/z 322.2016이다.

<367> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)p-클로로페닐알라닌(4g)



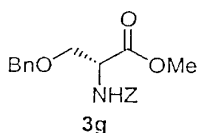
<368>

<369> 상기 생성물을, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD+OJ 칼럼, 헥산:IPA, 80:20, 0.6ml/min, λ 220nm, t (마이너, 에틸 에스테르)=50.43min, t (메이저, 에틸 에스테르)=44.19min]에 의해 44% 분리 수율 및 91% ee(에틸 에스테르로서)로 무색 오일로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 -78°C 에서 72시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 51%에 도달하였다.

$[\alpha]_D = +18.1$ (c 0.95, EtOH); Lit. (D) $[\alpha]_D = -17.0$ (c 0.35, EtOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 6.5:1 로타머 혼합물) δ 3.68-3.74 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.52-4.57 (m, 1H), 5.08-5.16 (m, 2H), 5.66-5.71 (m, 1H), 7.24 7.39 (m, 10H), 10.10 (s, br., 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 3.81-3.89 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 6.11-6.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 54.37, 67.42, 69.67, 73.66, 127.90, 128.14, 128.31, 128.43, 128.68, 128.74, 136.26, 137.33, 156.37, 175.43.

<370>

<371> (R)-메틸-(N-벤질옥시카르보닐)p-클로로페닐알라닌(3g)



<372>

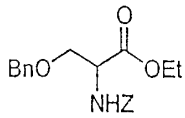
<373> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 85:15, 1.0ml/min, λ 220nm, t (메이저)=33.32min, t (마이너)=38.49min]에 의해 49% 분리 수율 및 89% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다.

$[\alpha]_D = -9.0$ (c 1.45, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68-3.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.87-3.91(m, 1H), 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.63-5.67(m, 1H), 7.23-7.39 (m, 10H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.75, 54.60, 67.23, 69.93, 73.47, 127.80, 128.06, 128.28, 128.37, 128.63, 128.72, 136.43, 137.63, 156.19, 170.99; IR (CHCl_3) γ 3344, 1732, 1715, 1586, 1515, 1454 cm^{-1} ;

<374>

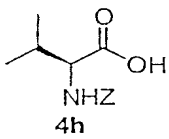
<375> HRMS(DCI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}+\text{NH}_4^+$)에 대한 이론치는 m/z 344.1498이고, 실측치는 m/z 344.1505다.

<376> 에틸(N-벤질옥시카르보닐)p-클로로페닐알라닌(5g)



<377> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.70 (dd, $J = 9.2$ and 2.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 8.8$ and 2.8 Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.45-4.56 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 10 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.31, 54.64, 61.84, 67.17, 70.02, 73.45, 127.78, 128.02, 128.26, 128.34, 128.60, 128.71, 136.48, 137.67, 156.19, 170.46.

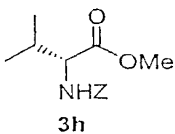
<379> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)발린(4h)



<380> <381> 상기 생성물을, (DHQD)-PHN(20몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 AS 및 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 90:10, 0.8ml/min, λ 220nm, t(메이저, 에틸 에스테르)=17.26min, t(마이너, 에틸 에스테르)=19.49min]에 의해 40% 분리 수율 및 96% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.8당량을 사용하였고, 반응을 0°C에서 22시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 59%에 도달하였다.

[α]_D = -0.62 (c 1.43, EtOH); (분헌, [α]_D²⁵ = +1.5 (c 5.0, EtOH), S-에난티오머); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 4:1 로타머 혼합물) δ 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.12-2.32 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.5$ and 4.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.29 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 9.20-10.20 (br, 1H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 4.14-4.24 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.18 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 17.31, 18.99, 31.00, 58.81, 67.20, 128.14, 128.24, 128.54, 136.08, 156.35, 177.05.

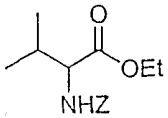
<382> <383> 메틸 (R)-(N-벤질옥시카르보닐)발리네이트(3h)



<384> <385> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 AS 및 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 9:1, 0.8ml/min, λ 220nm, t(마이너)=24.08min, t(메이저)=25.92min]에 의해 58% 분리 수율 및 67% ee로 백색 고형물로서 수득하였다.

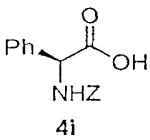
[α]_D = +11.1 (c 1.40, MeOH); (분헌, [α]_D²⁰ = -18.9 (c 1.0, MeOH), S-에난티오머); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 7:1 로타머 혼합물) δ 0.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.06-2.20 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.31 (dd, $J = 8.5$ and 4.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.32 (br dd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 3.68(s, 3H), 4.10-4.20 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 17.48, 18.87, 31.23, 52.06, 58.97, 66.97, 128.07, 128.12, 128.47, 136.21, 156.17, 172.49.

<387> 에틸-(N-벤질옥시카르보닐)발리네이트(5h)



<388> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.04-2.22 (m, 1H), 4.21 (q, 7.3 Hz, 2H), 4.29 (dd, $J=8.5$ and 4.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 3H), 5.31 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.16, 17.43, 18.88, 31.29, 58.95, 61.18, 66.94, 128.08, 128.12, 128.48, 136.26, 156.18, 171.97.

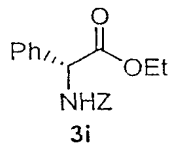
<390> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)페닐글리신(4i)



<391> <392> 상기 생성물을, (DHQD)₂AQN(10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[레지스(R,R)헬크-O 1 역상 칼럼, 헥산:IPA, 90:10, 1.0ml/min, λ 220nm, t(마이너, 메틸 에스테르)=16.69min, t(메이저, 메틸 에스테르)=24.76min]에 의해 45% 분리 수율 및 84% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 에탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 -78℃에서 16시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 46%에 도달하였다.

<393> $[\alpha]_D = +95.6$ (c 0.79, 95%EtOH); (문헌 , $[\alpha]_D^{25}$ = +116.4 (c 1.0, 95% EtOH), S-에난티오머); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (s, 2H), 5.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 10H), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz DMSO-d₆) δ 58.05, 65.60, 127.75, 127.84, 127.93, 128.35, 128.43 (방향족 고리상의 두 개의 탄소가 중복됨), 136.92, 137.10, 155.87, 172.08.

<394> (R)-에틸-(N-벤질옥시카르보닐)페닐글리시네이트(3i)

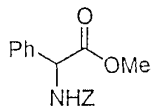


<395> <396> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[레지스(R,R)헬크-O 1 역상 칼럼, 헥산:IPA, 90:10, 1.0ml/min, λ 220nm, t(메이저)=14.04min, t(마이너)=22.80min]에 의해 45% 분리 수율 및 97% ee로 백색 고형물로서 수득하였다.

<397> $[\alpha]_D = -93.1$ (c 0.95, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 5:1 로타머 혼합물) δ 1.20 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.04-4.24 (m, 2H), 5.06 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 10H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 5.18-5.30 (m, 1H), 5.68-5.76 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.96, 57.97, 61.91, 67.09, 127.07, 128.15 (br, 2Cs), 128.88, 136.14, 136.77, 155.32, 170.76.

<398>

<399> 메틸-(N-벤질옥시카르보닐)페닐글리시네이트

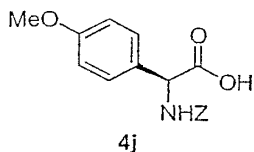


<400>

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 5:1 로타머 혼합물) δ 3.72 (s, 3H), 5.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 10H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 3.66 (s, 3H), 5.20-5.28 (m, 1H), 5.64-5.74 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 52.79, 57.90, 67.11, 121.12, 128.15, 128.19, 128.51, 128.58, 128.95, 136.10, 136.57, 155.31, 171.26.

<401>

<402> (S)-(N-벤질옥시카르보닐)-p-클로로페닐알라닌(4j)



<403>

<404> 상기 생성물을, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD + 하이퍼실 칼럼, 헥산:IPA, 96.8:3.2, 1.0ml/min, λ 220nm, t(마이너, 메틸 에스테르)=52.49min, t(메이저, 메틸 에스테르)=61.61min]에 의해 41% 분리 수율 및 95% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 -78°C 에서 85시간동안 교반시켰더니, 반응이 56%의 반응 전환율에서 중단되었다.

<405>

$[\alpha]_D = +105$ (c 1.14, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 1.9:1 로타머 혼합물) δ 3.71(s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.28-5.33 (m, 1H), 5.97-6.02 (m, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.17-7.33 (m, 7H), 8.76 (s, br., 1H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 3.75 (s, 3H), 4.93-5.08 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 55.36, 57.38, 67.35, 114.46, 127.74, 128.24, 128.31, 128.37, 128.62, 136.07, 155.80, 159.85, 174.73; $^{13}\text{C NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 57.95, 67.67, 114.29, 129.27, 135.07, 156.92, 159.73, 173.92; IR

<406>

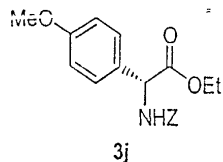
(CHCl_3) γ 3348, 1732, 1715, 1611, 1586, 1513, 1455 cm^{-1} ;

<407>

HRMS(DCI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5 + \text{H}^+$)에 대한 이론치는 m/z 316.1185이고, 실측치는 m/z 316.1173이다.

<408>

(R)-메틸-(N-벤질옥시카르보닐)p-클로로페닐알라닌(3j)



<409>

<410> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD + 하이퍼실 칼럼, 헥산:IPA, 96.8:3.2, 1.0ml/min, λ 220nm, t(메이저)=43.45min, t(마이너)=48.95min]에 의해 55% 분리 수율 및 74% ee로 무색 오일로서 수득하였다.

$[\alpha]_D = -68$ (c 1.61, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 7.5:1 로타머 혼합물) δ 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.08-4.23 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 5.87-5.90 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24-7.36 (m, 7H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 5.13-5.18 (m, 1H), 5.57-5.63 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.11, 55.37, 57.54, 61.92, 67.12, 114.38, 128.28, 128.50, 128.62, 128.97, 136.33, 155.49, 159.79, 171.16; IR (CHCl_3) γ 3354, 1732, 1715, 1612, 1587, 1514, 1455 cm^{-1} ;

<411>

HRMS(DCI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{H}^+$)에 대한 이론치는 m/z 344.1498이고, 실측치는 m/z 344.1501다.

<412>

에틸(N-벤질옥시카르보닐)p-클로로페닐알라닌(5j)

<413>



<414>

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 6.8:1 로타머 혼합물) δ 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.04 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24-7.36 (m, 7H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 3.60-3.66 (m, 3H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.68-5.74 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 52.84, 55.38, 57.47, 67.16, 114.45, 128.28, 128.55, 128.62, 128.76, 136.29, 155.49, 159.87, 171.68; IR (CHCl_3) γ 3357, 1732, 1714, 1613, 1586, 1514, 1452 cm^{-1} ;

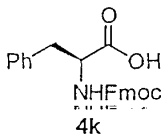
<415>

HRMS(DCI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{H}^+$)에 대한 이론치는 m/z 330.1341이고, 실측치는 m/z 330.1131다.

<416>

(S)-N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐)페닐알라닌(4k)

<417>



<418>

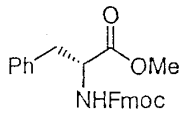
상기 생성물을, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 칼럼, 핵산:IPA, 80:20, 1.0mℓ/min, λ 254nm, t (메이저, 에틸 에스테르)=27.48min, t (마이너, 에틸 에스테르)=17.22min]에 의해 47% 분리 수율 및 96% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 -78°C 에서 46시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 51%에 도달하였다.

<419>

$[\alpha]_D = -35.2$ (c 1.27, DMF); (Literature, $[\alpha]_D^{20} = -37$ (c 1.0, DMF), S-에난티오머); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 아세톤- d_6 , 6:1 로타머 혼합물) δ 3.04 (dd, $J = 14.0$ and 9.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 14.0$ and 4.9 Hz, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); $^1\text{H NMR}$ (마이너 로타머, 일부) δ 2.86-2.96 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 4.40-4.49 (m, 1H), 6.08-6.18 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, 아세톤- d_6) δ 38.13, 47.89, 56.16, 67.11, 120.72, 126.08, 126.14, 127.40, 127.87, 128.45, 129.13, 130.14, 138.40, 142.02, 144.94, 156.74, 173.29.

<420>

<421> (R)-메틸-N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐)페닐알라니네이트(3k)



3k

<422>

<423> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 80:20, 1.0ml/min, λ254nm, t(메이저)=24.91min, t(마이너)=19.70min]에 의해 50% 분리 수율 및 92% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다.

$$[\alpha]_D = -33.1 \text{ (c 1.50, CHCl}_3\text{)}$$

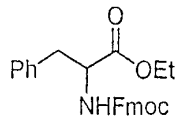
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6:1 로타머 혼합물) δ 3.08-3.20 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.38-4.54 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.82-2.90

<424>

(m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 38.19, 47.12, 52.34, 54.73, 66.90, 119.96, 125.02, 125.08, 127.03, 127.14, 127.69, 128.59, 129.27, 135.66, 141.28, 143.70, 155.50, 171.90.

<425>

<426> 에틸 N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐)페닐알라니네이트(5k)

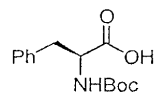


<427>

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 5.6:1 로타머 혼합물) δ 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 4.08-4.26 (m, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 1H), 5.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 5H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.82-2.92 (m, 2H), 4.89-4.99 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.09, 38.29, 47.15, 54.76, 61.54, 66.90, 119.97, 125.05, 127.04, 127.70, 128.54, 129.37, 135.76, 141.29, 143.73, 155.51, 171.46.

<428>

<429> (S)-(N-t-부틸옥시카르보닐)페닐알라닌(4l)



4l

<430>

<431> 상기 생성물을, (DHQD)₂AQN(20몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 및 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 99:1, 0.8ml/min, λ220nm, t(마이너, 에틸 에스테르)=27.73min, t(메이저, 에틸 에스테르)=33.26min]에 의해 41% 분리 수율 및 98% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 1.0당량을 사용하였고, 반응을 -40℃에서 15시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 59%에 도달하였다. 상기 반응을 5% HOAc(2ml)로 중단시켰고, 유기 층을 0.2N HCl(2×1ml)로 세척하고, 감압하에서 농축시키고, H₂O/THF (v/v: 1/4)의 혼합물 중에 용해시키고, 밤새 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 에테르(10ml) 중에 용해시키고, 1N Na₂CO₃(3ml)로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수(1ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시켜 메틸 에스테르를 백색 고형물로서 수득하

였다. 염기성의 수성 상을 pH가 4 미만이 될 때까지 0.5N HCl로 산성화한 후에 에틸 아세테이트(3×4ml)로 추출하고, 회합된 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시켜 산을 백색 고형물로서 수득하였다.

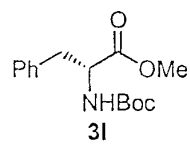
$$[\alpha]_D = -4.2 \text{ (c 0.91, AcOH);}$$

(문헌 , $[\alpha]_D = -4.0 \text{ (c 4.0, AcOH)}$, S-에난티오머) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 2:1 로타머 혼합물) δ 1.42 (s, 9H), 3.00-3.28 (m, 2H), 4.54-4.70 (m, 1H), 4.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.12-7.40 (m, 5H), 7.70-8.70 (br, 1H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 1.30 (s, 9H), 2.84-3.00 (m, 1H), 4.34-4.50 (m, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 메이저 로타머) δ 28.26, 37.79, 54.28, 80.29, 127.07, 128.58, 129.37, 135.82, 155.37, 176.46; ¹³C NMR (마이너 로타머, 일부) δ 28.03, 39.06, 56.03, 81.52, 136.34, 156.24.

<432>

<433>

(R)-메틸-(N-t-부틸옥시카르보닐)페닐알라니네이트(31)



<434>

<435>

상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 및 OJ 칼럼, 헥산:IPA, 99:1, 0.8ml/min, λ 220nm, t(메이저)=36.73min, t(마이너)=50.30min]에 의해 56% 분리 수율 및 67% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다.

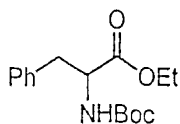
$$[\alpha]_D = -27.7 \text{ (c}$$

1.11, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 5.4:1 로타머 혼합물) δ 1.42 (s, 9H), 3.00-3.18 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.59 (dd, J = 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.88-3.00 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.22, 38.27, 52.10, 54.37, 79.82, 126.94, 128.47, 129.22, 135.97, 155.02, 172.29.

<436>

<437>

에틸 (N-t-부틸옥시카르보닐)페닐알라니네이트(51)



<438>

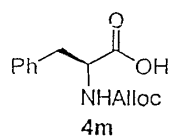
<439>

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 5.6:1 로타머 혼합물) δ 1.23 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 3.00-3.16 (m, 2H), 4.16 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 13.4 and 6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.88-3.00 (m, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.08, 28.28, 38.39, 54.43, 61.29, 79.80, 126.94, 128.46, 129.34, 136.08, 155.07, 171.85.

<440>

<441>

(S)-(N-알릴옥시카르보닐)페닐알라닌(4m)

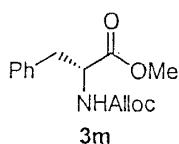


<442>

<443> 상기 생성물을, (DHQD)₂AQN(10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 AS 및 OD 칼럼, 헥산:IPA, 97:3, 1.0ml/min, λ 220nm, t(메이저, 에틸 에스테르)=39.29min, t(마이너, 에틸 에스테르)=45.34min]에 의해 45% 분리 수율 및 91% ee(에틸 에스테르로서)로 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.55당량을 사용하였고, 반응을 -60℃에서 15시간동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 51%에 도달하였다.

[α]_D = +29.5 (c 0.77, CHCl₃); (분헌, [α]_D = +35.8 (c 1.0, CHCl₃), S-에난티오머)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 5:1 로타머 혼합물) δ 3.06-3.28 (m, 2H), 4.48-4.64 (m, 2H), 4.64-4.76 (m, 1H), 5.10-5.36 (m, 3H), 5.83-5.96 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.60-7.80 (br, 1H);¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 2.92-3.06 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 5.74-5.83 (m, 1H);¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 37.70, 54.48, 66.00, 117.99, 127.26, 128.69, 129.30, 132.39, 135.43, 155.74, 176.39;¹³C NMR (마이너 로타머, 일부) δ 55.55, 66.40.

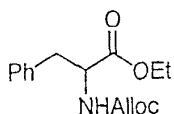
<444>
<445> (R)-메틸-(N-알릴옥시카르보닐)페닐알라니네이트(3m)



<446>
<447> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OD 칼럼, 헥산:IPA, 98.6:1.4, 1.0ml/min, λ 220nm, t(마이너)=28.74min, t(메이저)=36.38min]에 의해 44% 분리 수율 및 91% ee(에틸 에스테르로서)로 무색 오일로서 수득하였다.

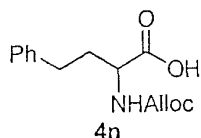
[α]_D = -43.6 (c 0.97, CHCl₃); (분헌, [α]_D = +43.3 (c 0.8, CHCl₃), S-에난티오머)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.00-3.18 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 14.0 and 6.1 Hz, 1H), 5.14-5.34 (m, 3H), 5.80-5.96 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H);¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 38.21, 52.26, 54.70, 65.76, 117.75, 127.11, 128.58, 129.21, 132.56, 135.69, 155.47, 171.98.

<448>
<449>
<450> 에틸-(N-알릴옥시카르보닐)페닐알라니네이트(5m)



<451>
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.00-3.18 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 13.6 and 6.3 Hz, 1H), 5.16-5.34 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H);¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.05, 38.29, 54.73, 61.42, 65.72, 117.73, 127.06, 128.52, 129.29, 132.61, 135.77, 155.46, 171.51.

<452>
<453> (N-알릴옥시카르보닐)호모페닐알라닌(4n)



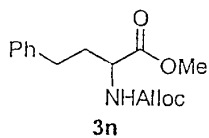
<454>

<455> 상기 생성물을, (DHQD)₂AQN(10몰%)에 의해 촉매된 반응으로부터 키랄 HPLC 분석[다이셀 키랄팩 OJ 칼럼, 헥산:IPA:TFA, 96:4:0.1, 1.0ml/min, λ 254nm, t(마이너)=23.55min, t(메이저)=27.96min]에 의해 41% 분리 수율 및 96% ee로 무색 오일로서 수득하였다. 상기 반응은 메탄올 0.60당량을 사용하였고, 반응을 -60℃에서 36시간 동안 교반시켰더니, 반응 전환율이 53%에 도달하였다.

[α]_D = +22.7 (c 0.67, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 3:1 로타머 혼합물) δ 1.96-2.10 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.18-5.28 (m, 1H), 5.28-5.40 (m, 2H), 5.82-5.98 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.60-8.60 (br, 1H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 4.23-4.33 (m, 1H), 6.44-6.54 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 메이저 로타머) δ 31.51, 33.95, 53.44, 66.05, 118.03, 126.25, 128.39, 128.52, 132.42, 140.36, 155.95, 176.97; ¹³C NMR (마이너 로타머 일부) δ 53.64, 66.54; IR (CHCl₃) γ 3319, 3027, 2932, 1714, 1698, 1538, 1498, 1455, 1410, 1337 cm⁻¹.

<456>

<457> 메틸(N-알릴옥시카르보닐)호모페닐알라니네이트(3n)



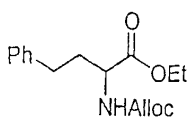
<458>

<459> 상기 생성물을 키랄 HPLC 분석[J.T.베이커 DNBPG(이온성) + 레지스(R,R)-헬크-01, 헥산:IPA, 98:2, 0.75ml/min, λ 220nm, t(메이저)=39.80min, t(마이너)=38.21min]에 의해 54% 분리 수율 및 81% ee로 무색 오일로서 수득하였다.

[α]_D = -31.7 (c 0.97, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6.3:1 로타머 혼합물) δ 1.92-2.04 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.18-5.38 (m, 3H), 5.85-6.00 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H); ¹H NMR (마이너 로타머, 일부) δ 4.24-4.34 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.48, 34.21, 52.36, 53.53, 65.83, 117.83, 126.18, 128.36, 128.46, 132.57, 140.53, 155.72, 172.79; IR(니트랩)γ 3334, 3028, 2953, 1731, 1715, 1520, 1498, 1455, 1335 cm⁻¹.

<460>

<461> 에틸(N-알릴옥시카르보닐)호모페닐알라니네이트(5n)



<462>

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 6.8:1 로타머 혼합물) δ 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.18-5.26 (m, 1H), 5.26-5.40 (m, 2H), 5.85-5.98 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 2H); ¹H NMR (마이너 혼합물, 일부) δ 4.23-4.33 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.14, 31.47, 34.34, 53.63, 61.47, 65.79, 117.79, 126.15, 128.36, 128.46, 132.60, 140.67, 155.72, 172.28; IR(니트랩)γ 3340, 3025, 2980, 1731, 1715, 1522, 1498, 1455, 1374 cm⁻¹.

<463>

<464> 참고 문헌에 의한 통합

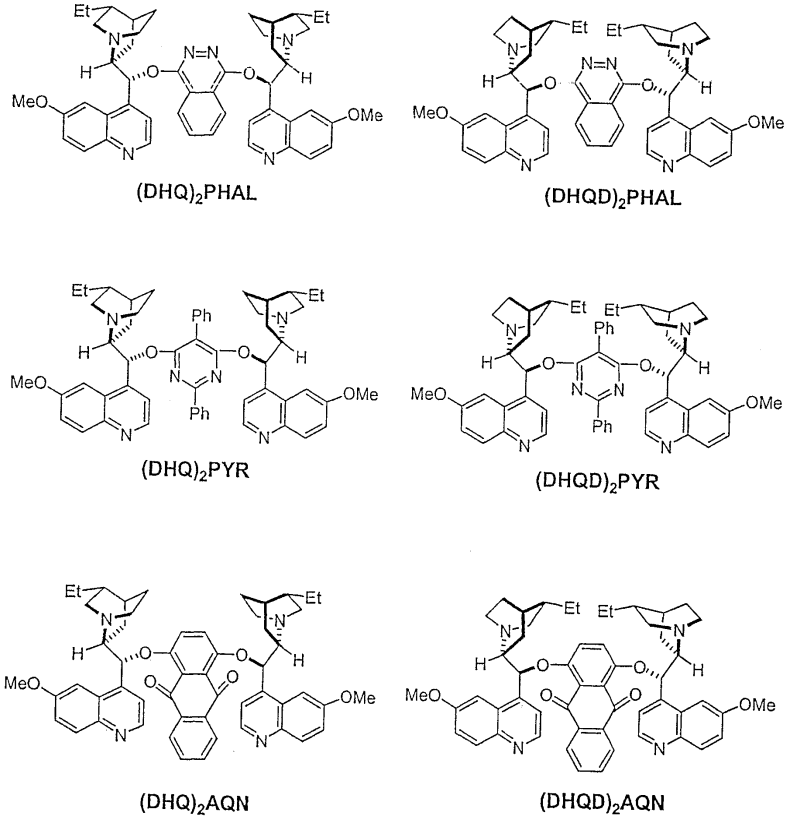
<465> 본원에 인용된 특허 및 공개문헌의 모두가 본원에 참고로 통합된다.

<466> 균등물

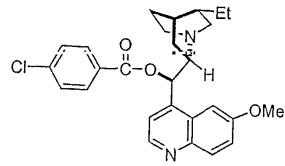
<467> 당업자는 단지 일반적인 실험으로도 본원에 기술된 발명의 특정 구체예에 대한 많은 균등물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구범위에 포함된다.

도면

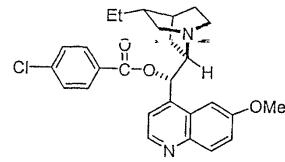
도면1



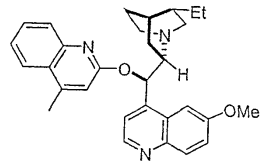
도면2



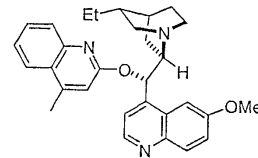
DHQ-CLB



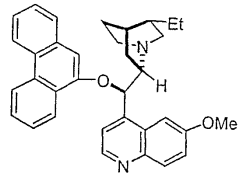
DHQD-CLB



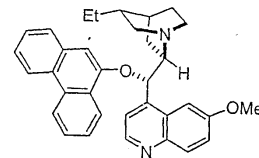
DHQ-MEQ



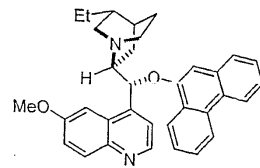
DHQD-MEQ



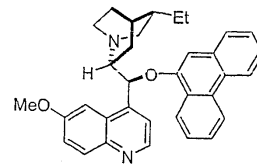
DHQ-AQN



DHQD-AQN

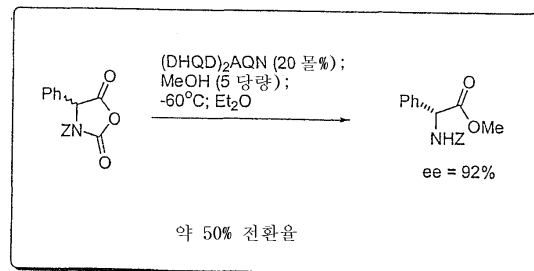
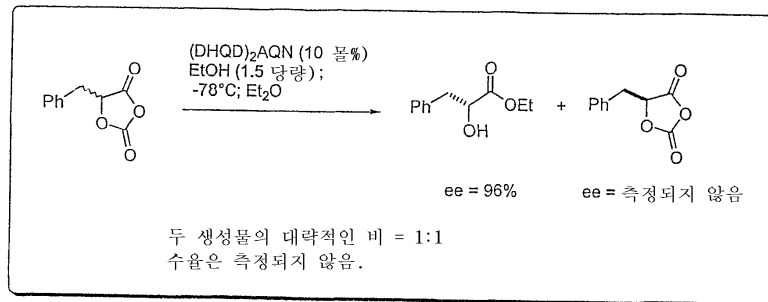


DHQ-PHN



DHQD-PHN

도면3



도면4

기질	촉매	전환율(%)	생성물	엔탈피오메 과잉량 (%)	선별성
	(DHQD) ₂ AQN	27		86	37
		32		85.4	
	(DHQD) ₂ AQN	38		96.2	156
		34		90.8	
	(DHQD) ₂ AQN	43		96.7	224
		38		96.6	

도면5

기질	촉매	전환율(%)	생성물	에난티오머 과잉량(%)	선별성
	(DHQD) ₂ AQN	53.5(conv)		89.3	
				50	
	(DHQD) ₂ AQN	34		94	52
		40			
	(DHQD) ₂ AQN	48		92.3	70
				85.7	

도면6

기질	촉매	수율(%)	생성물	에난티오머 과잉량(%)	온도
	(DHQD) ₂ AQN	78		95	-63
	(DHQD) ₂ AQN	80		97.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	65		96.5	-78
	(DHQD) ₂ AQN	85		95	-78
	(DHQD) ₂ AQN	78		82.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	61		94.6	-78
	(DHQD) ₂ AQN	70		88	-78