

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0022339

(43) 공개일자 2024년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 201/14 (2006.01) B01J 31/02 (2006.01)

C07C 205/46 (2006.01) C07D 209/32 (2006.01)

C07D 333/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 201/14 (2013.01)

B01J 31/0237 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0100878

(22) 출원일자 2022년08월11일

심사청구일자 2022년08월11일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

김현수

서울특별시 노원구 덕릉로86길 29-25(중계동)

심재호

서울특별시 서대문구 증가로20길 68-5, 402호(북가좌동)

(74) 대리인

특허법인 무한

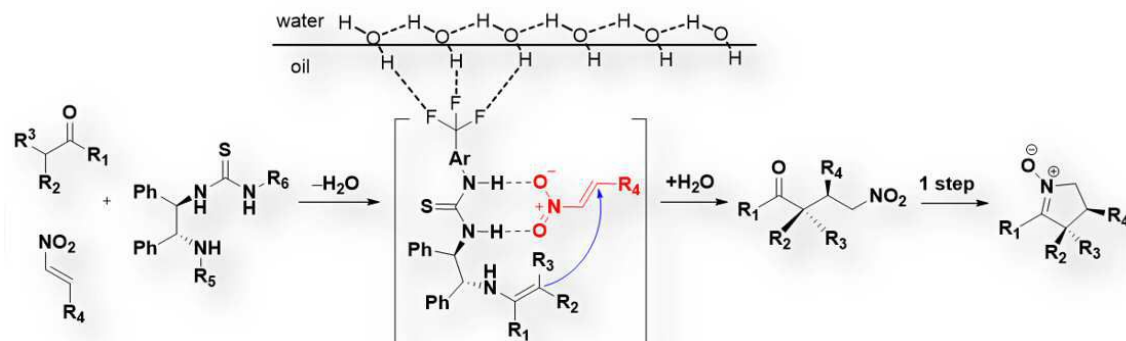
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 유기 키랄 촉매 화합물 및 친환경 용매를 이용한 키랄 니트로 유도체의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 유기 키랄 촉매 화합물 및 친환경 용매인 물을 이용한 키랄 니트로 유도체의 제조방법 등에 관한 것으로서, 상기 촉매는 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌디아민(DPEN) 기반의 유기 촉매로서 소수성 수화효과를 통해 거울상선택성과 부분입체선택성을 가지는 니트로 유도체를 우수한 수율로 제조할 수 있다. 특히, 본 발명의 제조방법은 상기 촉매와 물 간의 계면반응을 통해 전이상태를 안정화할 수 있다. 또한, 본 발명에 따라 제조된 키랄 니트로 유도체를 이용하여 인돌 유도체를 합성하여 우울증을 비롯한 뇌신경계 질환, 악액질을 비롯한 근육 질환 등의 예방 또는 치료에 유용하게 활용할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07C 205/46 (2013.01)
C07D 209/32 (2013.01)
C07D 307/52 (2013.01)
C07D 333/12 (2013.01)
C07D 335/02 (2013.01)
C07C 2601/08 (2017.05)
C07C 2601/14 (2017.05)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711156590
과제번호	2021M3A9G1097744
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오의료기술개발
연구과제명	비천연 아미노산 근감소증 치료제 기반 글로벌 창업
기 여 율	1/1
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2022.01.01 ~ 2022.12.31

명세서

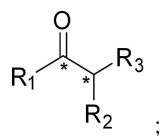
청구범위

청구항 1

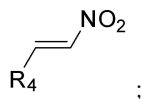
[화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 물(water)에서 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하고,

상기 반응에서 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하는 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조 방법:

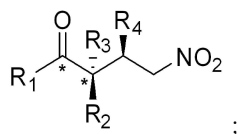
[화학식 1]



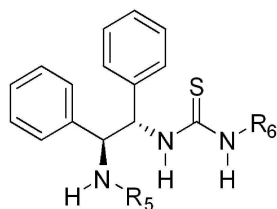
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 1 및 화학식 3에서,

R₁은 수소, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, 또는 C₄-C₁₀의 아릴기이고,

R₂는 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기거나,

상기 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C₄-C₁₀의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고,

R₃은 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기이고(단, R₁, R₂, 및 R₃가 모두 수소인 경우는 제외함),

상기 화학식 2 및 화학식 3에서,

R₄는 할로젠기, 히드록시기, 니트로기, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₁₀의 아릴기 또는 C₄-C₁₀의 헤테로아릴기이고,

상기 화학식 4에서,

R₅는 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기이고,

R₆은 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₁₀의 아릴기 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 반응은 비대칭 마이클 첨가반응(asymmetric Michael addition)인 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

청구항 3

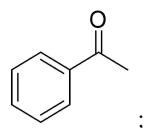
제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-11]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

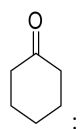
[화학식 1-1]



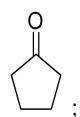
[화학식 1-2]



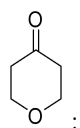
[화학식 1-3]



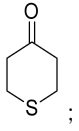
[화학식 1-4]



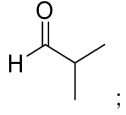
[화학식 1-5]



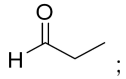
[화학식 1-6]



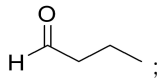
[화학식 1-7]



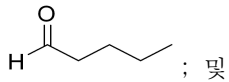
[화학식 1-8]



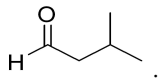
[화학식 1-9]



[화학식 1-10]



[화학식 1-11]

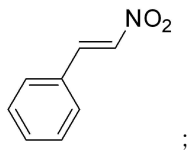


청구항 4

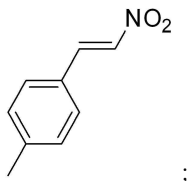
제1항에 있어서,

상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-14]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

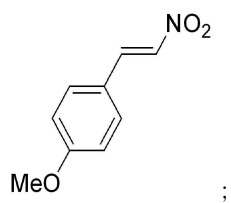
[화학식 2-1]



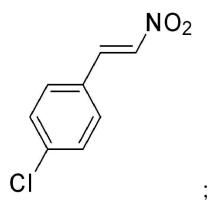
[화학식 2-2]



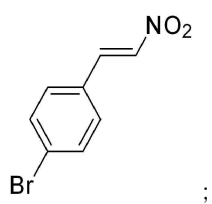
[화학식 2-3]



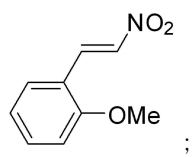
[화학식 2-4]



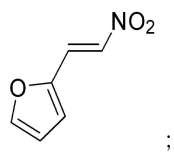
[화학식 2-5]



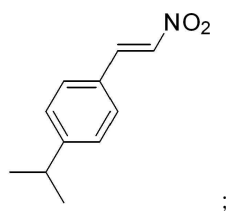
[화학식 2-6]



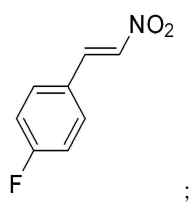
[화학식 2-7]



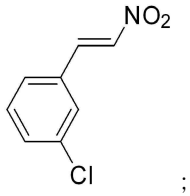
[화학식 2-8]



[화학식 2-9]

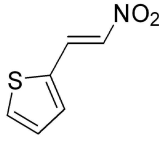


[화학식 2-10]



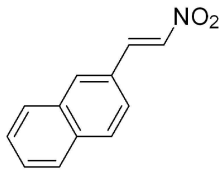
;

[화학식 2-11]



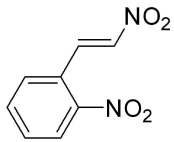
;

[화학식 2-12]



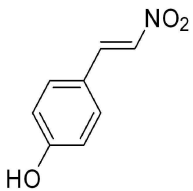
;

[화학식 2-13]



; 및

[화학식 2-14]



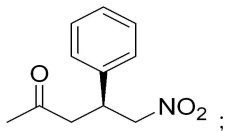
.

청구항 5

제1항에 있어서,

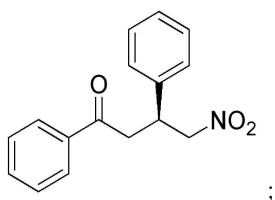
상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-36]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

[화학식 3-1]

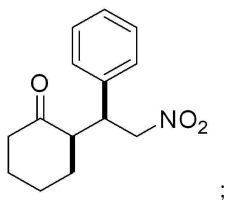


;

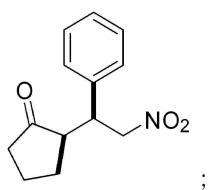
[화학식 3-2]



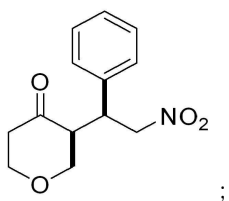
[화학식 3-3]



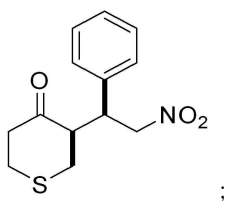
[화학식 3-4]



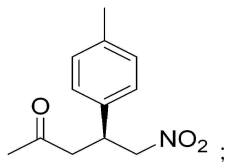
[화학식 3-5]



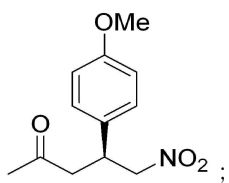
[화학식 3-6]



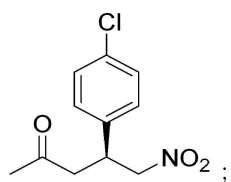
[화학식 3-7]



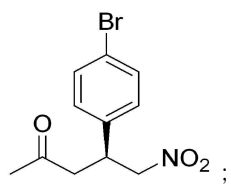
[화학식 3-8]



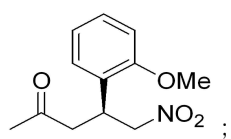
[화학식 3-9]



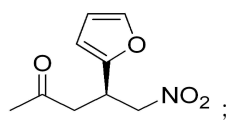
[화학식 3-10]



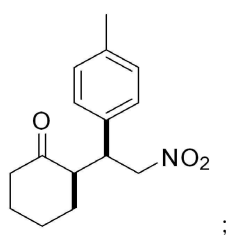
[화학식 3-11]



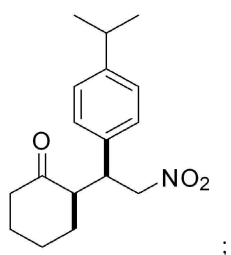
[화학식 3-12]



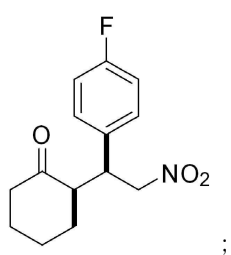
[화학식 3-13]



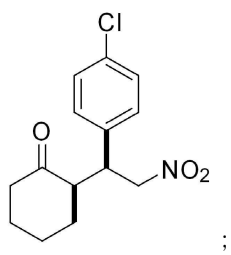
[화학식 3-14]



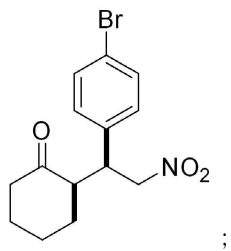
[화학식 3-15]



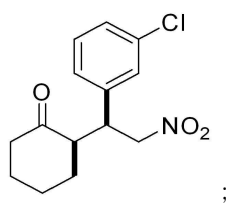
[화학식 3-16]



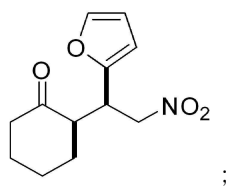
[화학식 3-17]



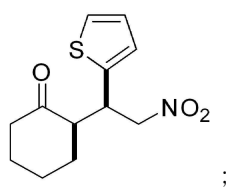
[화학식 3-18]



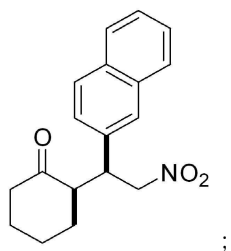
[화학식 3-19]



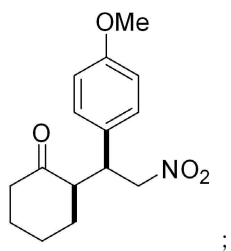
[화학식 3-20]



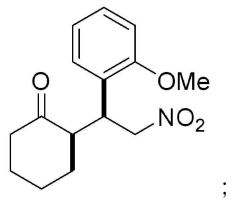
[화학식 3-21]



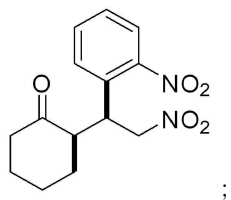
[화학식 3-22]



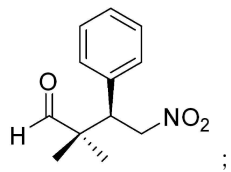
[화학식 3-23]



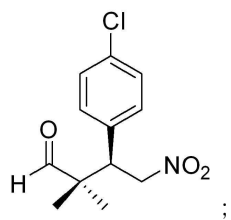
[화학식 3-24]



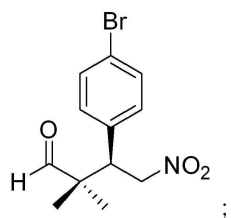
[화학식 3-25]



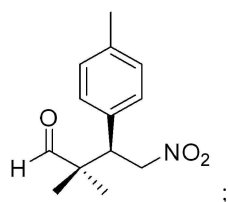
[화학식 3-26]



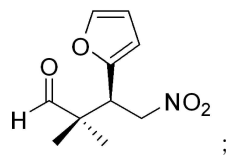
[화학식 3-27]



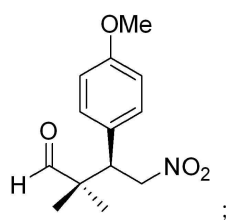
[화학식 3-28]



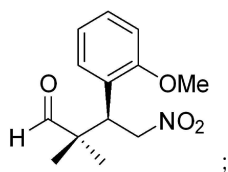
[화학식 3-29]



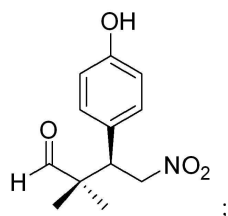
[화학식 3-30]



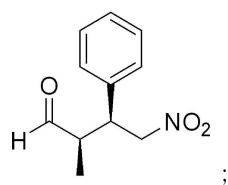
[화학식 3-31]



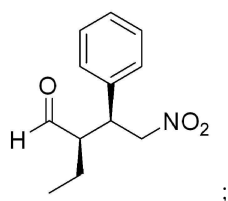
[화학식 3-32]



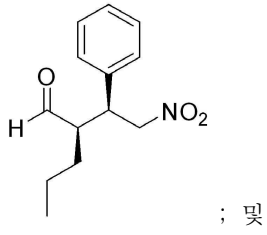
[화학식 3-33]



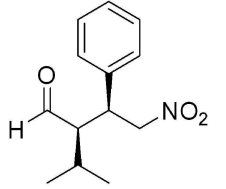
[화학식 3-34]



[화학식 3-35]



[화학식 3-36]

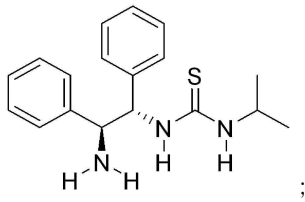


청구항 6

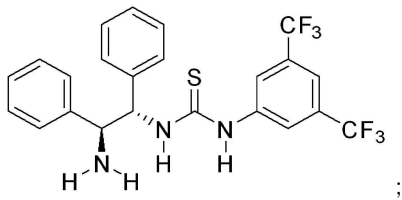
제1항에 있어서,

상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-9]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

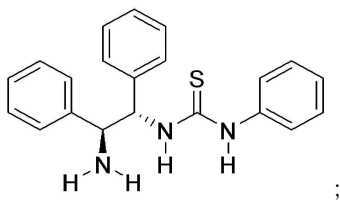
[화학식 4-1]



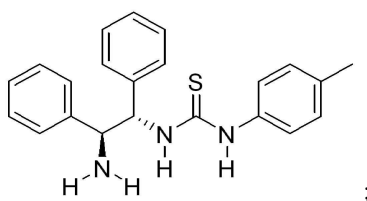
[화학식 4-2]



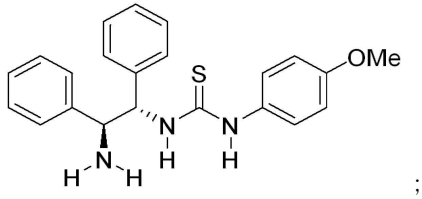
[화학식 4-3]



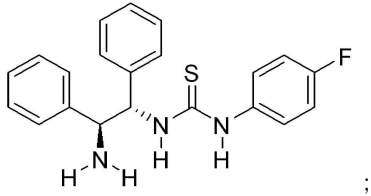
[화학식 4-4]



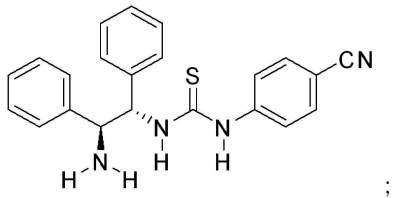
[화학식 4-5]



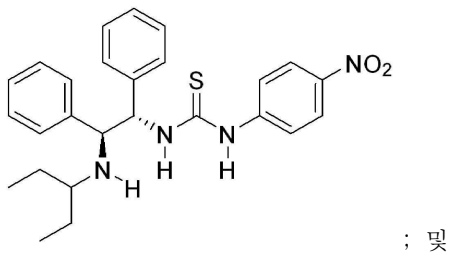
[화학식 4-6]



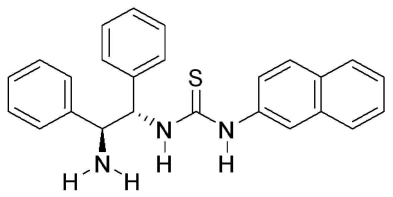
[화학식 4-7]



[화학식 4-8]



[화학식 4-9]



청구항 7

제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 함께 추가적으로 4-니트로페놀, 페놀, 또는 4-클로로페놀을 첨가하여 반응시키는 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 반응은 상온에서 하나의 반응기 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물 5~15 당량과 [화학식 2]로 표시되는 화합물 0.5 ~ 2 당량을 반응시키는 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 1~10 mol% 첨가하는 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법.

청구항 11

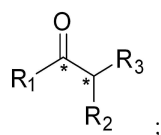
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 제조방법으로 제조된 키랄 니트로 유도체.

청구항 12

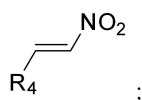
(1) [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 물(water)에서 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

(2) 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 키랄 인돌 유도체의 제조방법;

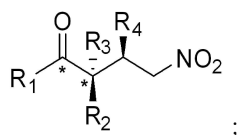
[화학식 1]



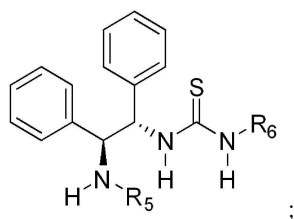
[화학식 2]



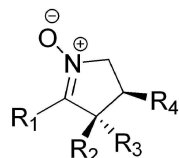
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



상기 화학식 1, 화학식 3, 및 화학식 5에서,

R₁은 수소, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, 또는 C₄-C₁₀의 아릴기이고,

R₂는 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기거나,

상기 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C₄-C₁₀의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고,

R₃은 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기이고(단, R₁, R₂, 및 R₃가 모두 수소인 경우는 제외함),

상기 화학식 2, 화학식 3, 및 화학식 5에서,

R₄는 할로젠기, 히드록시기, 니트로기, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₁₀의 아릴기 또는 C₄-C₁₀의 헤테로아릴기이고,

상기 화학식 4에서,

R₅는 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기이고,

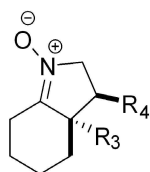
R₆은 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₁₀의 아릴기 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기임.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 시클로헥실기를 형성하는 경우, 상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5']로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 키랄 인돌 유도체의 제조방법.

[화학식 5']



청구항 14

제12항에 있어서,

상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 아연 분말(Zn powder)과 NH_4Cl 을 첨가하는 것을 특징으로 하는, 키랄 인돌 유도체의 제조방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 제조방법으로 제조된 키랄 인돌 유도체.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 유기 키랄 촉매 화합물 및 친환경 용매를 이용한 키랄 니트로 유도체의 제조방법 및 이를 이용한 비천연 인돌 유도체 제조방법 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 분자의 기본적 성질을 이해함에 있어 분자 내 원자의 공간적 배열은 중요한 의미를 갖는다. 지난 수십 년 동안 유기화학자들은 입체 선택적 유기 반응을 개발하기 위해 많은 노력을 기울였으며, 최근까지 비대칭 합성에는 상당한 양의 금속 촉매가 사용되었다.

[0004] 금속 촉매는 높은 촉매 활성을 나타내나, 고가이며, 금속 이온에는 공기와 수분이 포함되어 있어 반응 환경에서 불안정한 경우가 많다. 또한, 금속 촉매를 사용하는 경우, 생성물에 금속이 소량 잔류할 수 있고 이 경우 환경 오염을 일으킬 수 있다. 따라서 이러한 단점을 극복하기 위해 유기 촉매를 이용한 입체선택적 합성에 대한 연구가 주목받고 있다.

[0005] 헤테로고리 화합물은 유기 합성을 위해 화학자가 사용하는 크고 다양한 분자 단편족 중 하나이다. 헤테로고리 화합물은 의약 화학에서 특별한 구조로 식별되어 있으며 다양한 약리학적 활성을 가지는 것으로 알려져 있다. 높은 거울상 입체 선택성을 가지는 헤테로고리 화합물은 일반적인 유기 합성 반응을 통해 주로 합성되어왔다. 그러나 종래의 유기 합성 반응은 많은 양의 금속이나 산화제가 필요해 경제적이지 않고 부산물을 배출하여 환경 문제를 유발한다. 또한, 반응 기질이 한정되어 있고, 반응 도중 민감한 다른 작용기들이 보존되지 못하여 기존 방법으로는 (R)형 유도체 합성이 어렵다.

[0006] 마이클 첨가반응(Michael addition)은 가장 중요한 탄소-탄소 결합 형성 방법 중 하나로서, 생물학적 활성을 나타내는 광범위한 천연 생성물 또는 복합 화합물을 합성하는데 사용되는 중요한 반응이다.

[0007] 이런 배경 하에서, 본 발명자들은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)을 키랄 촉매의 기본 골격으로 하여 티오우레아를 도입함으로써 수소 결합 촉매 반응을 이용하여 α, β -불포화 니트로 화합물과 알데하이드 또는 케톤을 마이클 첨가반응에 적용하여 친환경적으로 높은 수율 및 광학 순도로 니트로 유도체를 제조하는 방법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0009] 본 발명의 목적은 키랄 티오우레아 촉매를 이용하여 비대칭 마이클 첨가반응을 통해 키랄 니트로 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조된 키랄 니트로 유도체를 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 키랄 니트로 유도체를 이용하여 키랄 인돌 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

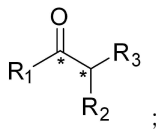
[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조된 키랄 인돌 유도체를 제공하는 것이다.

[0013] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

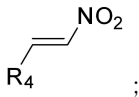
[0015] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 물(water)에서 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하고, 상기 반응에서 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하는 것을 특징으로 하는, 키랄 니트로 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0016] [화학식 1]



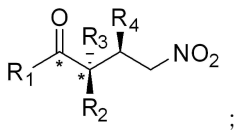
[0017] ;

[0018] [화학식 2]



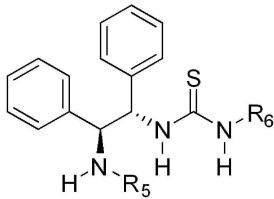
[0019] ;

[0020] [화학식 3]



[0021] ;

[0022] [화학식 4]



[0023] .

[0024] 상기 화학식 1 및 화학식 3에서, R₁은 수소, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, 또는 C₄-C₁₀의 아릴기이고, R₂는 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기거나, 상기 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C₄-C₁₀의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고, R₃은 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기이고(단, R₁, R₂, 및 R₃가 모두 수소인 경우는 제외함),

[0025] 상기 화학식 2 및 화학식 3에서, R₄는 할로젠기, 히드록시기, 니트로기, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₁₀의 아릴기 또는 C₄-C₁₀의 헤테로아릴기이고,

[0026] 상기 화학식 4에서, R₅는 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기이고, R₆은 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₁₀의 아릴기 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기일 수 있다.

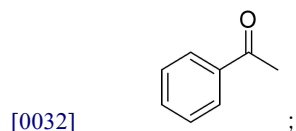
[0027] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 반응은 비대칭 마이클 첨가반응(asymmetric Michael addition)일 수 있다.

[0028] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-11]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

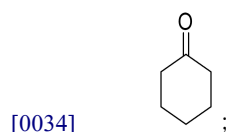
[0029] [화학식 1-1]



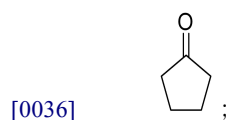
[0031] [화학식 1-2]



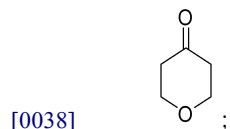
[0033] [화학식 1-3]



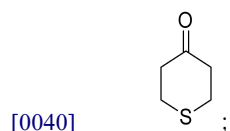
[0035] [화학식 1-4]



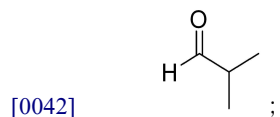
[0037] [화학식 1-5]



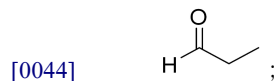
[0039] [화학식 1-6]



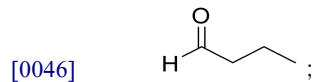
[0041] [화학식 1-7]



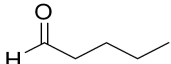
[0043] [화학식 1-8]



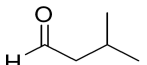
[0045] [화학식 1-9]



[0047] [화학식 1-10]

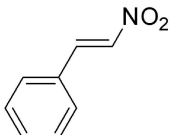
[0048]  ; 및

[0049] [화학식 1-11]

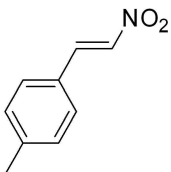
[0050]  .

[0051] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-14]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

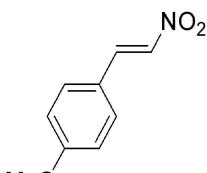
[0052] [화학식 2-1]

[0053]  ;

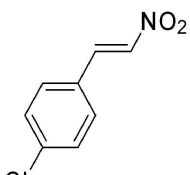
[0054] [화학식 2-2]

[0055]  ;

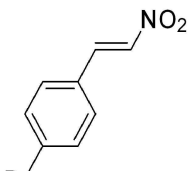
[0056] [화학식 2-3]

[0057]  ;

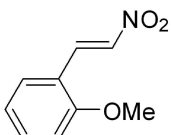
[0058] [화학식 2-4]

[0059]  ;

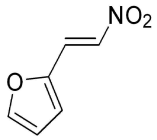
[0060] [화학식 2-5]

[0061]  ;

[0062] [화학식 2-6]

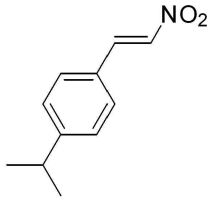
[0063]  ;

[0064] [화학식 2-7]



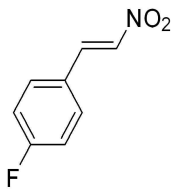
[0065] ;

[0066] [화학식 2-8]



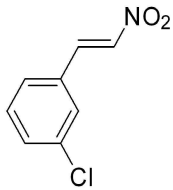
[0067] ;

[0068] [화학식 2-9]



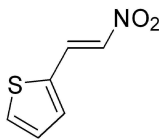
[0069] ;

[0070] [화학식 2-10]



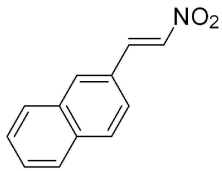
[0071] ;

[0072] [화학식 2-11]



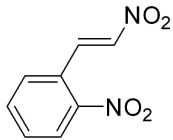
[0073] ;

[0074] [화학식 2-12]



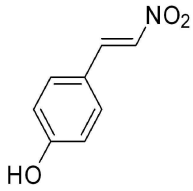
[0075] ;

[0076] [화학식 2-13]



[0077] ; 및

[0078] [화학식 2-14]

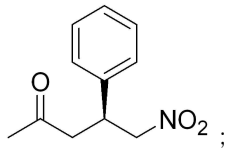


[0079]

[0080] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-36]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0081]

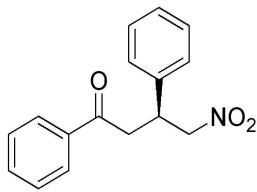
[화학식 3-1]



[0082]

[0083]

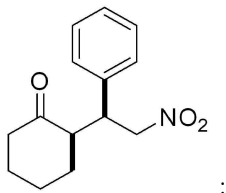
[화학식 3-2]



[0084]

[0085]

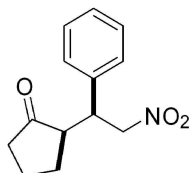
[화학식 3-3]



[0086]

[0087]

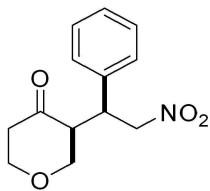
[화학식 3-4]



[0088]

[0089]

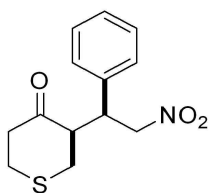
[화학식 3-5]



[0090]

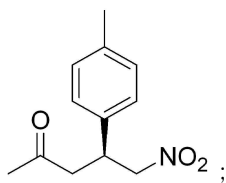
[0091]

[화학식 3-6]



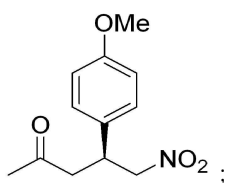
[0092]

[0093] [화학식 3-7]



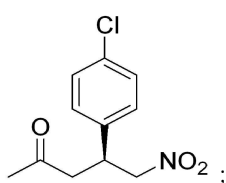
[0094] ;

[0095] [화학식 3-8]



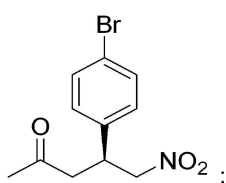
[0096] ;

[0097] [화학식 3-9]



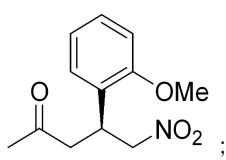
[0098] ;

[0099] [화학식 3-10]



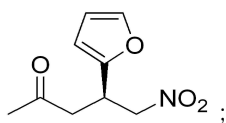
[0100] ;

[0101] [화학식 3-11]



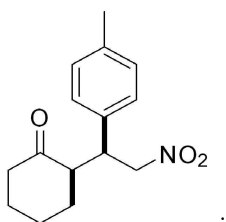
[0102] ;

[0103] [화학식 3-12]



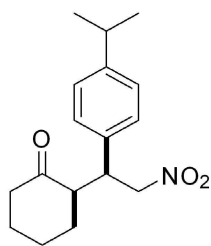
[0104] ;

[0105] [화학식 3-13]



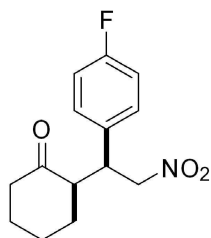
[0106] ;

[0107] [화학식 3-14]



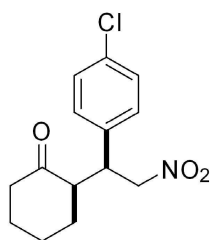
[0108] ;

[0109] [화학식 3-15]



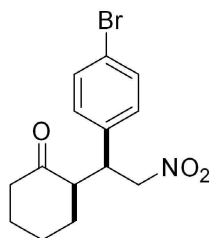
[0110] ;

[0111] [화학식 3-16]



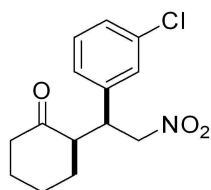
[0112] ;

[0113] [화학식 3-17]



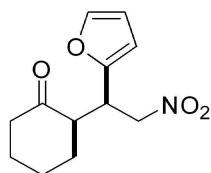
[0114] ;

[0115] [화학식 3-18]



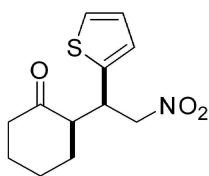
[0116] ;

[0117] [화학식 3-19]



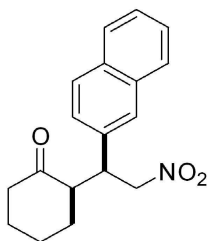
[0118] ;

[0119] [화학식 3-20]



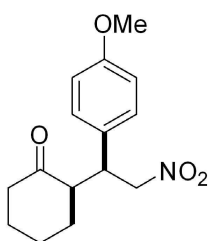
[0120] ;

[0121] [화학식 3-21]



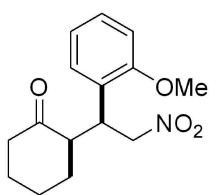
[0122] ;

[0123] [화학식 3-22]



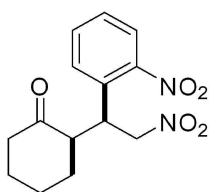
[0124] ;

[0125] [화학식 3-23]



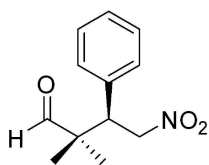
[0126] ;

[0127] [화학식 3-24]



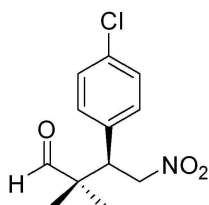
[0128] ;

[0129] [화학식 3-25]



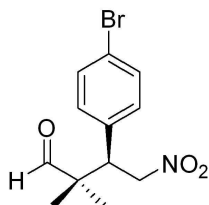
[0130] ;

[0131] [화학식 3-26]



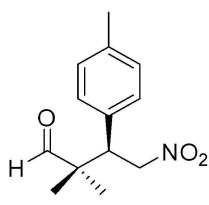
[0132] ;

[0133] [화학식 3-27]



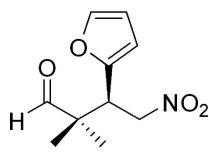
[0134] ;

[0135] [화학식 3-28]



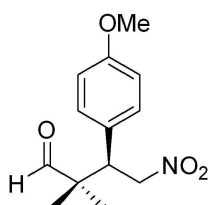
[0136] ;

[0137] [화학식 3-29]



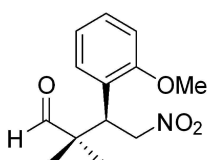
[0138] ;

[0139] [화학식 3-30]



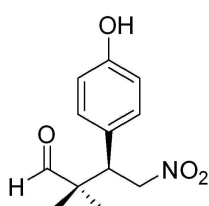
[0140] ;

[0141] [화학식 3-31]



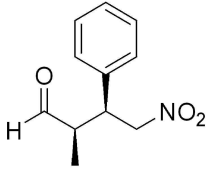
[0142] ;

[0143] [화학식 3-32]



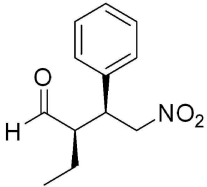
[0144] ;

[0145] [화학식 3-33]



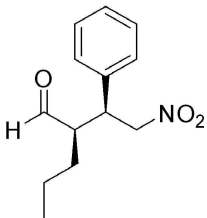
[0146] ;

[0147] [화학식 3-34]



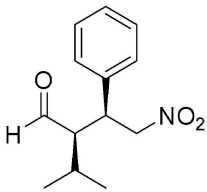
[0148] ;

[0149] [화학식 3-35]



[0150] ; 및

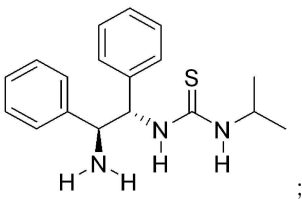
[0151] [화학식 3-36]



[0152] .

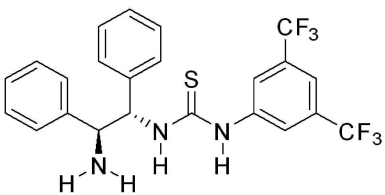
[0153] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-9]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0154] [화학식 4-1]



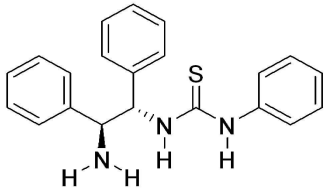
[0155] ;

[0156] [화학식 4-2]



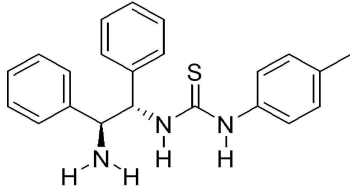
[0157] ;

[0158] [화학식 4-3]



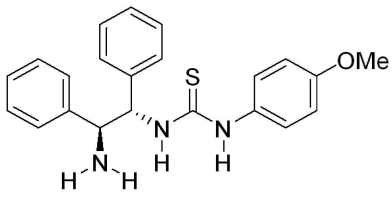
[0159] ;

[0160] [화학식 4-4]



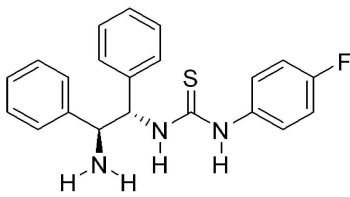
[0161] ;

[0162] [화학식 4-5]



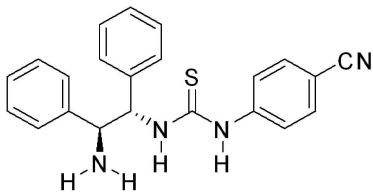
[0163] ;

[0164] [화학식 4-6]



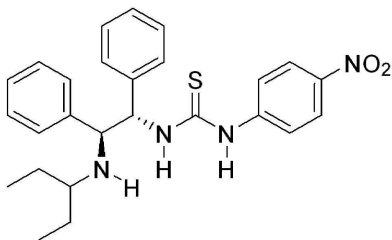
[0165] ;

[0166] [화학식 4-7]



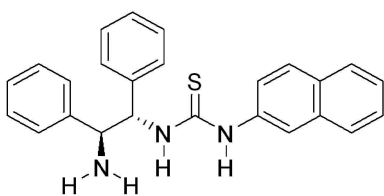
[0167] ;

[0168] [화학식 4-8]



[0169] ; 및

[0170] [화학식 4-9]



[0171] .

[0172] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 함께 추가적으로 4-니트로페놀, 페놀, 또는 4-클로로페놀, 바람직하게는 4-니트로페놀을 5 mol%를 첨가하여 반응시킬 수 있다.

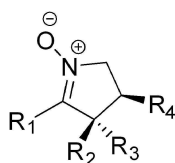
[0173] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 상온에서 하나의 반응기 내에서 수행되는 것일 수 있다.

[0174] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물 5~15 당량, 바람직하게는 10 당량과 [화학식 2]로 표시되는 화합물 0.5 ~ 2 당량, 바람직하게는 1 당량을 반응시키는 것일 수 있다. 이 때, 상기 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 1~10 mol% 첨가하는 것일 수 있다.

[0175] 또한, 본 발명은 상술한 제조방법으로 제조된 키랄 니트로 유도체를 제공한다.

[0176] 또한, 본 발명은 상기 키랄 니트로 유도체로부터 하기 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 키랄 인돌 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0177] [화학식 5]

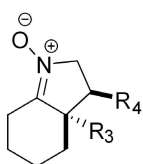


[0178]

[0179] 상기 화학식 5에서, R₁은 수소, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, 또는 C₄-C₁₀의 아릴기이고, R₂는 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기거나, 상기 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C₄-C₁₀의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고, R₃은 수소 또는 C₁-C₇의 사슬형 알킬기이고(단, R₁, R₂, 및 R₃가 모두 수소인 경우는 제외함), R₄는 할로젠기, 히드록시기, 니트로기, C₁-C₇의 사슬형 알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₁₀의 아릴기 또는 C₄-C₁₀의 헤테로아릴기일 수 있다.

[0180] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 키랄 니트로 유도체에서, 상기 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 시클로헥실기를 형성하는 경우, 상기 인돌 유도체는 하기 [화학식 5']로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0181] [화학식 5']



[0182]

[0183] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 키랄 니트로 유도체에 아연 분말(Zn powder)과 NH₄Cl을 첨가하여 키랄 인돌 유도체를 제조하는 것일 수 있다. 이 때, 용매는 THF 또는 물이고, 상온에서 6 시간동안 반응시키는 것일 수 있다.

[0184] 또한, 본 발명은 상술한 제조방법으로 제조된 키랄 인돌 유도체를 제공한다.

발명의 효과

[0186] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 니트로 유도체의 제조방법은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌디아민(DPEN)으로 부터 쉽게 합성이 가능한 소수성 유기 촉매를 이용하여 소수성 수화효과(hydrophobic hydration)을 통해 거울상선택성과 부분입체선택성을 가지는 니트로 유도체를 제조할 수 있다. 또한, 상기 촉매는 4회 이상 재사용 시에도 일정 수준 이상으로 수율 및 광학 순도를 유지할 수 있다.

[0187] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 니트로 유도체의 제조방법은 용매로 물을 사용하여 친환경적이며, 용매와 촉

매 화합물간의 계면반응을 통해 전이상태를 안정화시킴으로써 생성물인 키랄 니트로 유도체의 수율 및 광학순도를 향상시킬 수 있고, 반응시간을 줄일 수 있다.

[0188] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 니트로 유도체는 생리활성물질로 사용되는 인돌 등을 합성하는데 중간체로 사용되므로, 상기 키랄 니트로 유도체를 이용하여 제조한 인돌 유도체는 우울증을 비롯한 뇌신경계 질환, 악액질을 비롯한 근육 질환 등의 예방 또는 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

[0189] 상기 뇌신경계 질환은 우울증, 과잉 행동, 주의력 결핍, 자폐증, 불안 장애, 수면 장애, 공황 장애, 지능 장애, 기억력 저하, 약물 중독, 조현병, 강박증, 과대망상, 성격장애, 알코올중독, 조울증 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0190] 상기 근육 질환은 악액질(cachexia), 근감소증(Sarcopenia), 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근이영양증(muscular dystrophy), 근무력증, 근육 퇴화, 근경직증, 근위축성 측삭경화증, 근염, 근육 석회화, 근육 골화 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0191] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 니트로 유도체 및 이의 제조방법의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0193] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 니트로 유도체 및 인돌 유도체의 제조방법의 반응식이다. 케톤 또는 알데하이드(화학식 1)와 니트로알켄(화학식 2)을 물(H_2O)에서 티오우레아 촉매(화학식 4)와 함께 반응시켜 키랄 니트로 유도체(화학식 3)를 제조하고, 이를 이용하여 인돌 유도체(화학식 5)를 제조할 수 있다.

도 2는 시클로헥사논과 페닐로 치환된 니트로알켄의 마이클 반응에 대해 가능한 입체화학적 전이상태 모델과 예상되는 syn 및 anti 생성물을 나타낸 것이다.

도 3은 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-티오우레아-촉매화된 시클로헥사논과 페닐로 치환된 니트로알켄의 거울상선택성 마이클 반응의 자유 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것이다.

도 4는 프로피온알데하이드와 페닐로 치환된 니트로알켄의 마이클 반응에 대해 가능한 입체화학적 전이상태 모델과 예상되는 syn 및 anti 생성물을 나타낸 것이다.

도 5는 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-티오우레아-촉매화된 프로피온알데하이드와 페닐로 치환된 니트로알켄의 거울상선택성 마이클 반응의 자유 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것이다.

도 6는 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-티오우레아-촉매화된 거울상선택성 마이클 반응의 상대 자유 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것으로서, 물(water), 톨루엔, 수성 이원 혼합물(용매+ H_2O) 조건을 이용하여 계산을 수행하였다.

도 7은 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-티오우레아-촉매화된 거울상선택성 마이클 반응의 상대 자유 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것으로서, 물(water), 에탄올(EtOH), 디클로로메테인(CH_2Cl_2), 테트라하이드로퓨란(THF), 클로로포름, 톨루엔, 벤젠, n-헥센을 용매로 이용하여 계산을 수행하였다.

도 8은 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-티오우레아-촉매화된 이소부티르알데하이드와 페닐로 치환된 니트로알켄의 거울상선택성 마이클 반응의 자유 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것이다.

도 9는 유기 키랄 촉매 4-2와 용매인 물을 이용한 마이클 첨가 반응에서 불소(F) 원자와 수소(H) 원자 간의 수소 결합을 확인하기 위해 핵자기 공명 분광법(NMR) 결과를 나타낸 것이다. 도 9a는 물(D_2O)이 있는 경우, 도 9b는 물이 없는 경우 NMR 결과이다.

- 31 -

기 또는 C_4-C_{10} 의 헤테로아릴기이고,

[0209] 상기 화학식 4에서, R_5 는 수소 또는 C_1-C_7 의 사슬형 알킬기이고, R_6 은 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C_1-C_7 의 사슬형 알킬기, C_1-C_7 의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10} 의 아릴기 또는 C_1-C_7 의 사슬형 알킬기일 수 있다.

[0211] 본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

[0212] 본 발명에서, 용어 “사슬형 알킬기”는 특정된 수의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 원자가를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0213] 본 발명에서, 용어 “시클로알킬기”는 고리형 알킬기라고도 하며, 모든 고리 구성원이 탄소인 하나 이상의 포화 고리를 갖는 1가 기를 지칭한다. 이러한 시클로알킬기의 예로는 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0214] 본 발명에서, 용어 “헤테로시클로알킬기”는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 시클로탄화수소(Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.

[0215] 본 발명에서, 용어 “아릴기”는 단일링(예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합링(예를 들면 나프틸)을 갖는 탄소원자 수 6 내지 20의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0216] 본 발명에서, 용어 “헤테로아릴기”는 고리를 구성하는 원자 중 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로원자를 갖는 단일고리 또는 복수의 축합고리를 가리킨다. 이러한 헤테로아릴기의 예로는 퓨릴기, 티오펜일기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 옥사졸릴기 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

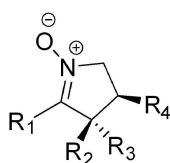
[0217] 본 발명에서, 용어 “알콕시기”는 알킬기에 산소원자가 결합하여 구성된 원자단 $C_nH_{2n+1}O-$ 를 의미하는 것으로, 이러한 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 프톡시 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0218] 본 발명에서, 용어 “할로젠기”는 주기율표의 17족에 속하는 원소들로, 플루오린(F), 클로라이드(Cl), 브로민(Br), 또는 아이오딘(I) 등일 수 있다.

[0220] 또한, 본 발명의 키랄 니트로 유도체는 기존의 제조방법과 달리 고가의 금속 촉매를 사용하지 않아 경제적으로 제조될 수 있고, 온화한 반응 조건하에서 친환경적인 용매인 물을 이용하므로, 상기 키랄 니트로 유도체를 이용하여 제조하는 키랄 인돌 유도체는 다양한 질환의 치료 또는 예방에 활용되는 약학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0221] 상기 질환의 종류에는 제한이 없으나, 본 발명의 키랄 인돌 유도체는 항우울제, 암 약액질 치료제로 활용될 수 있으므로, 본 발명은 하기 [화학식 5]로 표시되는 유도체를 유효성분으로 포함하는 우울증을 비롯한 뇌신경계 질환, 약액질을 비롯한 근육 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공할 수 있다.

[0222] [화학식 5]



[0223]

[0224] 상기 화학식 5에서, R_1 은 수소, C_1-C_7 의 사슬형 알킬기, 또는 C_4-C_{10} 의 아릴기이고, R_2 는 수소 또는 C_1-C_7 의 사슬형 알킬기거나, 상기 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_4-C_{10} 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고, R_3 은 수소 또는 C_1-C_7 의 사슬형 알킬기이고(단, R_1 , R_2 , 및 R_3 가 모두 수소

인 경우는 제외함), R_4 는 할로젠기, 히드록시기, 니트로기, C_1-C_7 의 사슬형 알킬기, C_1-C_7 의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10} 의 아릴기 또는 C_4-C_{10} 의 헤테로아릴기일 수 있다.

[0225] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 이때, 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 구산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0226] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0227] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0228] 구체적으로 본 발명의 약제학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있다.

[0229] 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 우울증을 비롯한 뇌신경계 질환, 약액질을 비롯한 근육 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse, 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0231] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0232] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0233] 실시예의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 제1, 제2, A, B, (a), (b) 등의 용어를 사용할 수 있다. 이러한 용어는 그 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하기 위한 것일 뿐, 그 용어에 의해 해당 구성 요소의 본질이나 차례 또는 순서 등이 한정되지 않는다. 어떤 구성 요소가 다른 구성요소에 "연결", "결합" 또는 "접속"된다고 기재된 경우, 그 구성 요소는 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나 접속될 수 있지만, 각 구성 요소 사이에 또 다른 구성 요소가 "연결", "결합" 또는 "접속"될 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[0235] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한

모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0236] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0238] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0240] 실시예 1. 본 발명의 키랄 니트로 유도체의 합성

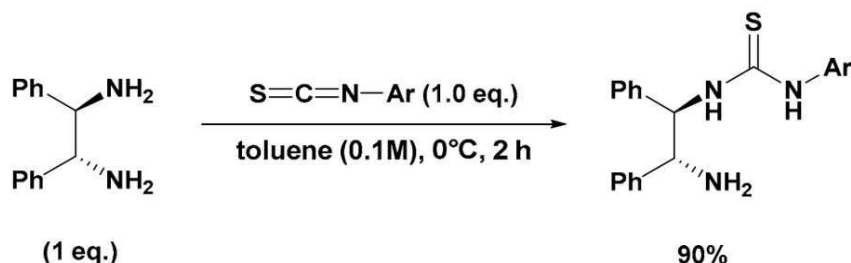
[0241] 1.1. 기기 및 시약

[0242] IR 스펙트럼은 NICOLET 380 FT-IR 분광광도계(Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA)를 이용하여 기록하였고, 광회전은 자동 디지털 편광계(model name: A20766 APV/6w, Rudolph Research Analytical, Hackettstown, NJ, USA)를 이용하여 측정하였다. ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준으로 Varian Gemini 300 (300, 75 MHz, Agilent, Santa Clara, CA, USA), Varian Mercury 400 (400, 100 MHz, Agilent, Santa Clara, CA, USA) 및 Bruker Avance 500 (500, 125 MHz, Bruker BioSpin GmbH, Silberstreifen 4, 76287 Rheinstetten, Billerica, MA, USA)를 이용하여 측정하였다. 키랄 HPLC 분석은 Jasco LC-1500 Series HPLC system (JASCO, 4-21, Sennin-cho 2-chome, Hachioji, Tokyo 193-0835, Japan)를 이용하여 수행하였다. 모든 반응은 오븐에서 잘 건조된 플라스크에서 아르곤 환경 하에 수행하였다. 톨루엔(C_6H_6), THF (Na, benzophenone), 및 CH_2Cl_2 (CaH_2) 반응용매는 사용 전에 정제하였다. 본 발명에서 사용된 시약은 Aldrich (Louis, MO, USA), TCI (Tokyo, Japan) 등의 제품을 사용하였으며, 필요에 따라 공지된 방법으로 정제 또는 건조하였다. Merck's silica gel 60 (230-400 mesh)을 컬럼 크로마토그래피의 고정상으로 사용하였다.

[0244] 1.2. 티오우레아 촉매의 합성

[0245] (R,R)-1,2-디페닐에틸렌디아민(200 mg, 0.942 mmol)을 톨루엔(1.00 mL)에 용해시킨 다음, 이소티오시아네이트 (0.140 mL, 0.942 mmol)를 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 증류수로 반응 종료 후, 디클로로메테인으로 추출 ($20\text{ mL} \times 3$ 회), MgSO_4 로 탈수, 여과, 및 감압 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:6$)를 이용하여 생성물(화학식 4, 단, $\text{R}_5=\text{H}$)을 분리하였다(반응식 1).

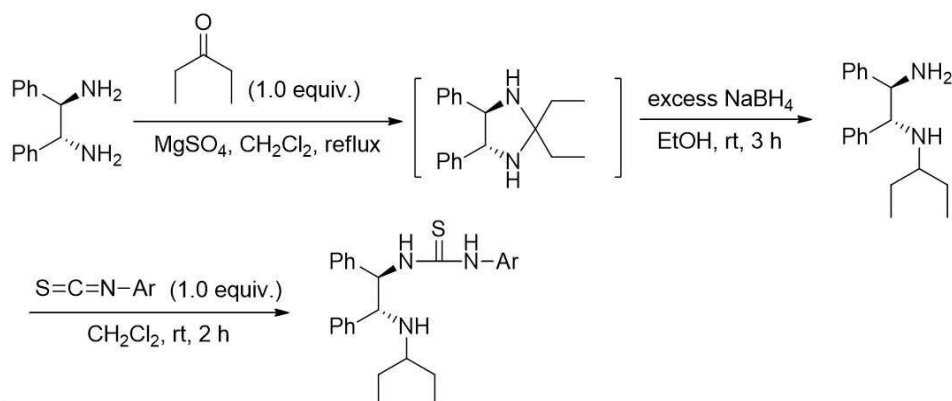
[0246] [반응식 1]



[0247]

[0248] 또한, 하기 반응식 2에 따라 N-모노알킬화 티오우레아 촉매를 합성하였다.

[0249] [반응식 2]



[0250]

[0251] (*R,R*)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(1.0 equiv.)을 톨루엔(0.1 M)조건에 녹인 후 MgSO_4 와 3-pentanone(1.0 equiv.)을 첨가한 후 가열 환류 시킨다. 48 시간 후 CH_2Cl_2 과 MgSO_4 를 여과, 제거하고 생성된 다이아미노아세탈을 에탄올에 녹인 후 과량의 NaBH_4 를 첨가하여 3시간 동안 실온에서 교반한다. 1N NaOH 수용액으로 반응을 종결시킨 후, CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 무수 MgSO_4 로 탈수한 후 여과하여 감압 농축시켜 그 잔여물을 관 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 = 300:10:1)로 생성물을 얻는다. 모노 알킬화된 (*R,R*)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(1.0 equiv.)을 아르곤 하에서 CH_2Cl_2 (0.2 M)에 녹인 후 아이소싸이오사이아네이트(1.1 equiv.)를 넣고 실온에서 교반한다. 2 시간 후 물로 옹기고 CH_2Cl_2 100 mL로 3회 추출한다. 합쳐진 유기층을 무수 MgSO_4 로 탈수한 후 여과하여 감압 농축시키고 그 잔여물을 관 크로마토그래피(SiO_2 , EA:haxane = 1:5)하여 원하는 생성물(화학식 4, 단, R_5 =3-pentyl)을 수득하였다.

[0252] 본 발명의 일 실시예에 따른 티오우레아 촉매의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[0253] (1) 1-[(1*R*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-isopropylthiourea (화학식 4-1)

[0254] $[\alpha]_D^{25} +62.3$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37~7.21 (m, 11H), 6.04 (br s, 1H), 5.09(br s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.09~1.03 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 180.68, 142.06, 129.00, 128.75, 127.88, 126.91, 64.12, 60.55, 46.39, 22.70 ppm; IR (KBr) 3335, 2966, 1527, 1326, 1273, 966, 695, 514 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd: 314.1691, Found: 314.1627;

[0255] (2) 1-[(1*R*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea(화학식 4-2)

[0256] $[\alpha]_D^{25} +13.5$ (c 1.0, CH_3Cl); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.32~7.15 (m, 13H), 5.99 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 3 Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ 180.51, 143.26, 142.48, 130.82, 130.56, 128.51, 128.29, 127.66, 127.55, 127.38, 124.78, 122.62, 121.34, 116.08, 63.66, 59.94 ppm; IR (KBr) 3305, 3032, 2963, 1652, 1601, 1557, 1383, 1277, 1262, 803, 700 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd: 484.1282, Found: 484.1254;

[0257] (3) 1-[(1*R*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-phenylthiourea (화학식 4-3)

[0258] $[\alpha]_D^{20} = +62.0$ (c = 0.02, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1 H), 7.54~7.19 (m, 15 H), 5.54 (s, 1 H), 4.42 (d, 1 H, J = 5 Hz), 1.35 (br s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 182.09, 134.48, 133.93, 129.89, 128.70, 128.10, 127.91, 127.15, 126.94, 126.82, 126.74, 126.23, 125.59, 125.24, 122.98, 63.07, 59.09; IR (KBr) 3287.86, 3027.84, 1521.63, 1241.99, 1072.28, 939.20, 698.13 cm^{-1} ; HRMS

(FAB+) for $C_{21}H_{22}N_3S$ $[M + H]^+$ Calcd: 348.4918, Found: 348.1534.

[0259] (4) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-p-tolythiourea (화학식 4-4)

[0260] $[\alpha]_D^{22} +0.27$ (c 1.00, CH_3Cl); ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.13~7.38 (m, 15H), 5.50(s, 1H), 4.32 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.27(s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 180.90, 143.72, 142.20, 137.14, 134.32, 129.86, 128.82, 128.59, 127.68, 127.61, 127.46, 127.39, 123.97, 63.88, 60.00, 21.23 ppm; IR (KBr) 3301.69, 2861.98, 1889.99, 1527.42, 1342.28, 964.28, 701.99, 524.56 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $C_{22}H_{24}N_3S$ $[M + H]^+$ Calcd: 362.1691, Found: 362.2188

[0261] (5) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(4-methoxyphenyl)thiourea (화학식 4-5)

[0262] $[\alpha]_D^{22} +0.327$ (c 1.00, CH_3Cl); ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.12~7.22 (m, 12H), 6.87(d, J = 6.0 Hz, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 180.72, 156.54, 139.70, 131.67, 128.09, 127.97, 127.19, 125.61, 113.93, 62.38, 59.81, 55.24 ppm; IR (KBr) 3303.63, 3027.84, 1733.78, 1510.06, 1297.92, 1243.92, 1029.85, 831.21, 700.07, 568.93 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $C_{22}H_{24}N_3OS$ $[M + H]^+$ Calcd: 378.1640, Found: 378.1563

[0263] (6) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(4-fluorophenyl)thiourea (화학식 4-6)

[0264] $[\alpha]_D^{22} +0.132$ (c 1.00, CH_3Cl); ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 7.08~7.46 (m, 15H), 5.52(s, 1H), 4.34 (d, J = 3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 181.28, 160.71, 143.73, 142.10, 136.32, 128.79, 128.58, 127.70, 127.59, 127.49, 127.39, 125.79, 115.94, 115.71, 63.88, 60.06 ppm; IR (KBr) 3301.69, 3029.77, 1874.56, 1527.42, 1342.27, 1218.85, 840.85, 701.99 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $C_{21}H_{21}FN_3S$ $[M + H]^+$ Calcd: 366.1440, Found: 366.1440

[0265] (7) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(4-cyanophenyl)thiourea (화학식 4-7)

[0266] $[\alpha]_D^{22} +1.50$ (c 1.00, CH_3Cl); ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 7.07~7.88 (m, 15H), 5.56 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 180.47, 145.05, 143.34, 141.61, 133.36, 128.83, 128.64, 127.74, 127.68, 127.59, 127.50, 121.37, 119.85, 105.11, 63.74, 60.04 ppm; IR (KBr) 3263.1, 2219.7, 1646.9, 1592.9, 1361.5, 1091.5 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $C_{22}H_{20}N_4S$ $[M + H]^+$ Calcd: 372.1487, Found: 372.1400

[0267] (8) 1-(4-Nitrophenyl)-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea (화학식 4-8)

[0268] $[\alpha]_D^{20} +37.7$ (c 0.20, $CHCl_3$); ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5 (s, 1H), 8.16 (m, 2 H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37~7.15 (m, 10H), 5.54 (br s, 1H), 4.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.30~1.15 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.50 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 179.85, 146.27, 141.82, 141.25, 140.25, 128.00, 127.86, 127.04, 126.98, 126.87, 124.60, 124.46, 120.28, 63.71, 63.14, 55.72, 26.04, 23.36, 10.32, 7.97 ppm; IR (KBr) 3330.5, 2960.2, 2599.6, 2456.4, 2345.0, 1951.6, 1743.3, 1496.5, 1346.1, 1110.8, 1072.2, 852.4, 700.0, 586.3 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $C_{26}H_{31}N_4O_2S$ $[M + H]^+$ Calcd: 463.2168, Found: 463.2186.

[0269] (9) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(naphthalene-1-yl)thiourea (화학식 4-9)

[0270] $[\alpha]_D^{25} +0.157$ (c 1.00, CH_3Cl); ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 7.22~7.99 (m, 18H), 5.51(s,

¹H), 4.34 (d, J = 3 Hz, 1H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 182.70, 143.47, 142.08, 135.06, 134.65, 130.66, 128.84, 128.55, 127.69, 127.61, 127.45, 126.99, 126.32, 126.00, 123.65, 64.01, 59.88 ppm; IR (KBr) 3340.26, 3116.55, 1951.70, 1511.99, 1249.70, 941.13, 701.99, 632.56 cm⁻¹; HRMS (FAB+) for C₂₅H₂₄N₃S [M + H]⁺ Calcd: 398.1691, Found: 398.551

[0272] 1.3. 키톤(chiton)과 α,β-불포화 니트로알켄의 비대칭 마이클 첨가반응

[0273] 1.3.1. 케톤의 경우

[0274] 상온에서 반응 용기에 티오우레아 촉매(화학식 4, 7.3 mg, 0.020 mmol), 4-니트로페놀(5 mol%), α,β-불포화 니트로알켄(화학식 2, 30 mg, 0.20 mmol)을 넣고 공기 조건에서 물(1.0 mL)로 용해하였다. 이어서 케톤(화학식 1, 단 R₁=H인 경우 제외, 0.21 mL, 2.0 mmol)을 첨가하고 5시간 동안 교반하였다. 증류수로 반응을 종결시킨 후 디클로로메테인으로 추출(20mL×3회), MgSO₄로 탈수, 여과, 및 감압농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:헥산=5:1)를 이용하여 생성물(화학식 3)을 분리하였다.

[0276] 1.3.2. 알데하이드의 경우

[0277] 상온에서 공기 조건에서 반응 용기에 티오우레아 촉매(화학식 4, 5 mol%), α,β-불포화 니트로알켄(화학식 2, 0.3 mmol)을 넣고, 공기 조건에서 물(1.0 mL)로 용해하였다. 이어서 알데하이드(화학식 1, 단, R₁=H, 5 equiv.)를 첨가하고 4 ~ 12시간 동안 교반하였다. 증류수로 반응을 종결시킨 후 디클로로메테인으로 추출(20 mL × 3회), MgSO₄로 탈수, 여과, 및 감압농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:헥산=5:1)를 이용하여 생성물(화학식 3)을 분리하였다.

[0279] 본 발명의 일 실시예에 따라 케톤 또는 알데하이드와 α,β 불포화 니트로알켄의 비대칭 마이클 첨가반응으로 제조된 키랄 니트로 유도체의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[0280] (1) (S)-5-Nitro-4-phenylpentan-2-one (화학식 3-1)

[0281] [α]_D²⁰ +4.5 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35~7.21 (m, 5H), 4.72~4.67 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 4.63~4.58 (dd, J = 12.3, 7.6 Hz, 1H), 4.05~3.98 (m, 1H), 2.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.67, 138.99, 129.30, 128.14, 127.59, 79.67, 46.33, 39.23, 30.65 ppm; IR (KBr) 3064, 3035, 2968, 2948, 2919, 2902, 1714, 1548, 1384, 1361, 1163, 758, 696, 548 cm⁻¹; LRMS (FAB+) for C₁₁H₁₃NO₃ [M+H]⁺ Calcd: 208, Found: 208; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/ 2-propanol = 4/96, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 28.2 min, (minor) 38.3 min];

[0282] (2) (R)-2-[(S)-2-Nitro-1-phenylethyl]cyclohexanone (화학식 3-2)

[0283] [α]_D²⁶ +37.5 (c 0.100, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.34~7.23 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.76 (dt, J = 10, 5 Hz, 1H), 2.68 (m, J = 11, 9, 8 Hz, 1H), 2.49~2.33 (m, 2H), 2.10~2.04 (m, 1H), 1.79~1.52 (m, 4H), 1.52~1.19 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 211.9, 137.6, 128.8, 128.1, 127.7, 78.8, 52.4, 43.8, 42.7, 33.1, 28.5, 24.9, IR(KBr) 3855.1, 3650.7, 3448.2, 2921.1, 1700.9, 1552.4, 1382.7, 1243.9, 1130.1, 696.2, 561.2 cm⁻¹; LRMS(FAB+) for C₁₄H₁₇NO₃[M+H]⁺ Calcd:247, Found: 247; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 20:80), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr (major) = 19.74 min, tr (minor) = 27.57 min.

[0284] (3) (R)-2-[(S)-2-Nitro-1-phenylethyl]cyclopentanone(화학식 3-3)

- [0285] $[\alpha]_D^{23} +12.1$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.34-7.23 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.37-5.30 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 13, 10 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 218.5, 137.6, 128.8, 127.9, 78.2, 50.4, 44.1, 38.6, 28.3, 20.2, IR (KBr) 3363.4, 2921.7, 1731.8, 1552.4, 1378.9, 1124.3 cm^{-1} ; LRMS(FAB+) for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 234, Found: 234; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 20:80), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr (major) = 22.74 min, tr (minor) = 30.47 min.
- [0286] (4) (S)-3-[(S)-2-Nitro-1-phenylethyl]tetrahydropyran-4-one (화학식 3-4)
- [0287] $[\alpha]_D^{23} +14.4$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.37-7.26 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11, 5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11, 10 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 207.4, 136.1, 128.9, 127.8, 78.6, 71.5, 68.9, 53.2, 42.9, 41.2, 29.6; IR (KBr) 3278.5, 2923.7, 2291.1, 1735.7, 1457.9, 1243.9, 1087.7 cm^{-1} ; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 50:50), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr (major) = 19.29 min, tr (minor) = 25.53 min.
- [0288] (5) (R)-3-[(S)-2-Nitro-1-phenylethyl]tetrahydrothiopyran-4-one (화학식 3-5)
- [0289] $[\alpha]_D^{23} +21.9$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.37-7.26 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11, 5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11, 10 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 209.5, 136.5, 129.3, 128.3, 128.2, 78.6, 55.0, 44.6, 53.5, 35.1, 31.6; IR (KBr) 3367.2, 1646.9, 1376.9, 1093.4 cm^{-1} ; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 50:50), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr (major) = 18.40 min, tr (minor) = 26.84 min.
- [0290] (6) (S)-4-Nitro-1,3-diphenyl-butan-1-one (화학식 3-6)
- [0291] $[\alpha]_D^{20} -18.5$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.92 (m, 2H), 7.59-7.26 (m, 8H), 4.85-4.81 (dd, J = 12.5, 6.7 Hz, 1H), 4.71-4.67 (dd, J = 12.5, 7.8 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.51-3.46 (dd, J = 17.7, 6.4 Hz, 1H), 3.45-3.40 (dd, J = 17.7, 7.5 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.87, 139.15, 136.39, 133.60, 129.09, 128.77, 128.04, 127.90, 127.48, 79.58, 41.54, 39.30 ppm; IR (KBr) 3058, 3029, 2920, 1687, 1544, 1440, 1367, 1268, 1224, 1084, 988, 764, 703, 623, 559 cm^{-1} ; LRMS (ESI+) for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 292.1, Found: 292.1; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 12.8 min, (minor) 17.4 min];
- [0292] (7) (S)-5-Nitro-4-(p-tolyl)pentan-2-one (화학식 3-7)
- [0293] $[\alpha]_D^{20} +4.7$ (c 1.5, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.08 (m, 4H), 4.68-4.64 (dd, J = 12.3, 6.9 Hz, 1H), 4.58-4.54 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.57, 137.62, 135.76, 129.74, 127.24, 79.63, 46.22, 38.76, 30.41, 21.05 ppm; IR (KBr) 3056, 3029, 2976, 2944, 2924, 1717, 1551, 1378, 1365, 1163, 816, 544 cm^{-1} ; LRMS (ESI+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 244.1, Found: 244.2; HPLC [Chiralcel AS-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 213 nm, retention times: (major) 13.1 min, (minor) 20.4 min];
- [0294] (8) (S)-4-(4-Methoxyphenyl)-5-nitropentan-2-one (화학식 3-8)

- [0295] $[\alpha]_D^{20}$ -5.7 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67~4.63 (dd, J = 12.3, 6.8 Hz, 1H), 4.57~4.53 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 3.98~3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (d, J = 7.0, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.55, 159.13, 130.67, 128.45, 114.44, 79.73, 55.26, 46.29, 38.42, 30.43 ppm; IR (KBr) 3028, 3002, 2960, 2901, 1715, 1550, 1517, 1260, 1180, 1033, 813, 544 cm⁻¹; LRMS (ESI+) for C₁₂H₁₅NO₄ [M+Na]⁺ Calcd: 260.1, Found: 260.1; HPLC [Chiralcel AS-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 1.4 mL/min, λ = 213 nm, retention times: (major) 16.2 min, (minor) 37.9 min];
- [0296] (9) (S)-4-(4-Chlorophenyl)-5-nitropentan-2-one (화학식 3-9)
- [0297] $[\alpha]_D^{20}$ -2.9 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32~7.29 (m, 2H), 7.17~7.15 (m, 2H), 4.70~4.66 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 4.59~4.55 (dd, J = 12.4, 7.9 Hz, 1H), 4.02~3.96 (m, 1H), 2.94~2.90 (dd, J = 18.5, 7.0 Hz, 1H), 2.89~2.85 (dd, J = 19.0, 7.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.03, 137.35, 133.79, 129.26, 128.82, 79.19, 45.97, 38.40, 30.39 ppm; LRMS (ESI+) for C₁₁H₁₂ClNO₃ [M+Na]⁺ Calcd: 264.0, Found: 264.1; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 5/95, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 14.1 min, (minor) 21.9 min]; R_f (SiO₂, EtOAc/n-hexane = 1/5) = 0.22
- [0298] (10) (S)-4-(4-Bromophenyl)-5-nitropentan-2-one (화학식 3-10)
- [0299] $[\alpha]_D^{20}$ -0.6 (c 0.4, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.69~4.66 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.59~4.55 (dd, J = 12.7, 7.5 Hz, 1H), 4.0~3.95 (m, 1H), 2.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.04, 137.91, 132.20, 129.18, 121.85, 79.10, 45.91, 38.46, 30.38 ppm; LRMS (ESI+) for C₁₁H₁₂BrNO₃ [M+Na]⁺ Calcd: 308.0, Found: 308.0; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, retention times: (major) 10.9 min, (minor) 12.5 min];
- [0300] (11) (S)-4-(2-Methoxyphenyl)-5-nitropentan-2-one (화학식 3-11)
- [0301] $[\alpha]_D^{20}$ +16.4 (c 1.6, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26~7.23 (m, 1H), 7.15~7.13 (m, 1H), 6.92~6.87 (m, 2H), 4.76~4.69 (m, 2H), 4.25~4.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05~3.0 (dd, J = 18.0, 7.5 Hz, 1H), 2.98~2.93 (dd, J = 18.0, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.16, 157.09, 129.31, 129.01, 126.44, 120.94, 110.99, 77.85, 55.35, 44.52, 35.33, 30.25 ppm; LRMS (ESI+) for C₁₂H₁₃NO₄ [M+Na]⁺ Calcd: 260.1, Found: 260.1; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 5/95, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 14.1 min, (minor) 21.9 min];
- [0302] (12) (S)-4-(Furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (화학식 3-12)
- [0303] $[\alpha]_D^{20}$ -8.1 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34~7.33 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.30~6.29 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.71~4.68 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 4.67~4.64 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 4.13~4.07 (m, 1H), 3.00~2.95 (dd, J = 16.7, 5.2 Hz, 1H), 2.93~2.87 (dd, J = 16.7, 6.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.11, 151.69, 142.31, 110.50, 107.10, 77.07, 43.49, 32.89, 30.22 ppm; IR (flim) 3151, 3124, 2920, 1714, 1552, 1430, 1377, 1165, 1015, 741 cm⁻¹; LRMS (ESI+) for C₉H₁₁NO₄ [M+Na]⁺ Calcd: 220.1, Found: 220.1; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 94/6, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 213 nm, retention times: (major) 10.5 min, (minor) 11.6 min];

- [0304] (13) (R)-2-[(S)-1-(3-Methylphenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone (화학식 3-13)
- [0305] $[\alpha]_D^{23} +10.8$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.91 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.72 (dt, J = 10, 5 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.81-1.53 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 212.0, 137.4, 134.5, 129.5, 127.9, 78.9, 52.5, 43.5, 42.7, 33.1, 28.5, 24.9, 21.0; IR (KBr) 3286.2, 2925.6, 1704.8, 1552.4, 1378.9, 1130.1, 819.6 cm^{-1} ; LRMS(FAB+) for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 262, Found: 262; chiral-phase HPLC, AD-H column (i-PrOH/hexane = 5:95), 254 nm, flow rate = 1 ml/min, tr (major) = 10.54 min, tr (minor) = 12.98 min.
- [0306] (14) (R)-2-[(S)-1-(4-Isopropylphenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone (화학식 3-14)
- [0307] $[\alpha]_D^{23} +16.9$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.16 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.91 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 5H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 212.2, 148.2, 134.8, 127.9, 126.9, 78.9, 52.5, 43.4, 33.6, 29.6, 28.5, 24.9, 23.8; IR (KBr) 3853.2, 3357.6, 2925.6, 2345.1, 1706.7, 1552.4, 1378.9, 1089.6 cm^{-1} , chiral-phase HPLC, AD-H column (i-PrOH/hexane = 3:97), 254 nm, flow rate = 1 ml/min, tr (major) = 10.19 min, tr (minor) = 12.15 min.
- [0308] (15) (R)-2-[(S)-1-(4-Fluorophenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone (화학식 3-15)
- [0309] $[\alpha]_D^{23} +29.2$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.14-7.17 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 4.95 (dd, J = 8, 5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 4H), 1.26-1.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 211.6, 163.3, 160.8, 133.3, 129.7, 115.9, 78.8, 52.5, 43.2, 42.7, 33.1, 28.4, 25.0; IR (KBr) 3266.9, 2923.7, 2279.5, 1708.7, 1550.5, 1376.9, 1093.4, 853.0 cm^{-1} ; LRMS(FAB+) for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 266, Found: 266; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 10:90), 254 nm, flow rate = 1 ml/min, tr (major) = 17.62 min, tr (minor) = 23.07 min.
- [0310] (16) (R)-2-[(S)-1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone (화학식 3-16)
- [0311] $[\alpha]_D^{23} +24.6$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.31 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 10, 4 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.83-1.52 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 211.6, 136.3, 133.7, 129.6, 129.2, 78.6, 52.4, 43.4, 42.8, 33.2, 28.5, 25.1; IR (KBr) 3252.2, 2897.7, 1721.7, 1555.0, 1087.5 cm^{-1} ; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 10:90), 254 nm, flow rate = 1 ml/min, tr (major) = 14.96 min, tr (minor) = 21.15 min.
- [0312] (17) (R)-2-[(S)-1-(4-Bromophenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone (화학식 3-17)
- [0313] $[\alpha]_D^{25} +16.4$ (c 0.80, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.93 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 10, 4 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.85-1.58 (m, 4H), 1.30-1.16 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 211.4, 136.7, 132.0, 129.8, 121.7, 78.4, 52.3, 43.4, 42.7, 33.1, 28.4, 25.0; IR (KBr) 3373.0, 2927.5, 1706.7, 1550.5, 1376.9, 1087.7, 827.3 cm^{-1} ; LRMS(FAB+) for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 326, Found: 326; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 10:90), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr

(major) = 20.22 min, tr (minor) = 29.08 min.

[0314] (18) (R)-2-[(S)-1-(3-Chlorophenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone(화학식 3-18)

[0315] $[\alpha]_D^{23} +17.2$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.26-7.24 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13, 10 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 10, 4 Hz, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.62-2.34 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 4H), 1.23-1.19 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 211.4, 139.8, 134.7, 130.1, 128.2, 128.0, 126.4, 78.3, 52.2, 43.6, 42.7, 33.2, 28.4, 25.0; IR (KBr) 3284.3, 2929.4, 2362.4, 1706.7, 1552.4, 1378.9, 1130.1, 794.5 cm⁻¹; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 10:90), 254 nm, flow rate = 1 ml/min, tr (major) = 16.09 min, tr (minor) = 22.16 min.

[0316] (19) (R)-2-[(R)-1-(Furan-2-yl)-2-nitroethyl]cyclohexanone(화학식 3-19)

[0317] $[\alpha]_D^{23} +12.4$ (c 2.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.35 (m, 1H), 6.28 (dd, J = 3, 2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 2H), 3.97 (dt, J = 10, 5 Hz, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 4H), 1.35-1.21 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 211.0, 150.9, 142.3, 110.3, 109.0, 77.1, 51.1, 42.6, 37.6, 32.5, 28.2, 25.1; IR (KBr) 3392., 2941.0, 1706.7, 1552.4, 1430.9, 1376.9, 1130.1, 1014.4, 916.0, 740.5 cm⁻¹; HRMS(FAB+) for C₁₂H₁₅NO₄ [M+H]⁺ Calcd: 238.1079, Found: 238.1080; chiral-phase HPLC, AD-H column (i-PrOH/hexane = 5:95), 254 nm, flow rate = 0.7 ml/min, tr (minor) = 26.50 min, tr (major) = 33.60 min.

[0318] (20) (R)-2-[(S)-1-Thien-2-yl-2-nitroethyl]cyclohexanone(화학식 3-20)

[0319] $[\alpha]_D^{23} +20.1$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.22-7.21 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 5, 3 Hz, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 12, 9 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 9, 5 Hz, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 3392.3, 3110.7, 2939.1, 2285.3, 1704.8, 1552.4, 1378.9, 1253.5, 1128.2, 850.4, 705.8 cm⁻¹; HRMS(FAB+) for C₁₂H₁₅NO₃S [M+H]⁺ Calcd: 254.0851, Found: 254.0853; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 4:96), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr (minor) = 29.95 min, tr (major) = 35.16 min.

[0320] (21) (R)-2-[(S)-1-Naphthalen-2-yl-2-nitroethyl]cyclohexanone(화학식 3-21)

[0321] $[\alpha]_D^{23} +15.6$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.84-7.78 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 11, 2 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 10, 4 Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.32-1.29 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 211.8, 135.0, 133.2, 128.8, 127.7, 126.4, 126.1, 125.1, 78.8, 52.4, 44.0, 42.7, 33.3, 28.5, 25.0; IR (KBr) 3376.9, 2923.7, 1700.9, 1550.5, 1382.7, 1091.5, 825.4 cm⁻¹; LRMS(FAB+) for C₁₈H₁₉NO₃ [M]⁺ Calcd: 297, Found: 297; chiral-phase HPLC, ASH column (i-PrOH/hexane = 50:50), 254 nm, flow rate = 0.7 ml/min, tr (major) = 9.14 min, tr (minor) = 13.12 min.

[0322] (22) (R)-2-[(S)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone(화학식 3-22)

[0323] $[\alpha]_D^{23} +10.8$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.91 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 12, 10 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (dt, J = 10, 4 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.83-1.51 (m, 4H), 1.30-1.16 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 212.2, 15809, 129.4, 129.1, 114.2, 79.0, 55.1, 52.6, 43.1, 42.7, 33.1, 28.5, 24.9; IR

(KBr) 3380.7, 2950.7, 2360.5, 1700.9, 1552.4, 1388.5, 1255.4, 1089.6, 831.2 cm^{-1} ; HRMS(FAB+) for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ Calcd: 278.1392, Found: 278.1390; chiral-phase HPLC, AD-H column (i-PrOH/hexane = 20:80), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr (major) = 18.59 min, tr (minor) = 23.72 min.

[0324] (23) (R)-2-[(S)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]cyclohexanone(화학식 3-23)

[0325] $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +7.2$ (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.28-7.22 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7, 2 Hz, 1H), 6.91-6.86 (m 2H), 4.84 (dd, J = 10, 5 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (dt, J = 10, 5 Hz, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 4H), 1.12-1.18 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 212.5, 157.5, 130.9, 128.8, 125.2, 120.8, 110.9, 76.6, 55.3, 50.5, 42.6, 33.2, 28.5, 25.1; IR (KBr) 3293.9, 2935.2, 2345.1, 1706.7, 1550.5, 1378.9, 1245.8, 1122.4, 755.9 cm^{-1} ; HRMS(FAB+) for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 278.1392, Found: 278.1390; chiral-phase HPLC, AS-H column (i-PrOH/hexane = 10:90), 254 nm, flow rate = 0.5 ml/min, tr (major) = 26.35 min, tr (minor) = 36.10 min.

[0326] (24) (R)-2-[(S)-2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethyl]cyclohexanone(화학식 3-24)

[0327] $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +9.8$ (c 0.80, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.83 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 4.98-4.83 (m, 2H), 4.38 (dt, J = 9, 4 Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 211.1, 150.7, 133.1, 132.8, 129.1, 128.6, 124.9, 77.6, 52.1, 42.8, 38.6, 33.2, 28.3, 25.3; IR (film) 2944, 2864, 1707, 1552, 1527, 1358, 855, 781 cm^{-1} ; HRMS(FAB+) for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 293.1137, Found: 293.1141; chiral-phase HPLC, AD-H column (i-PrOH/hexane = 15:85), 254 nm, flow rate = 1 ml/min, tr (major) = 14.45 min, tr (minor) = 22.22 min.

[0329] (25) (R)-2,2,-Dimethyl-4-nitro-3-phenylbutanal (화학식 3-25)

[0330] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.26$ (c 0.3, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.18~7.34 (m, 5H), 4.81~4.89 (dd, J = 9.0, 12 Hz, 1H), 4.66~4.71 (dd, J = 3.0, 12 Hz, 1H), 3.76~3.81 (dd, J = 3.0 12 Hz, 1H) 1.10 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.25, 135.30, 129.06, 128.71, 128.15, 76.30, 48.45, 48.22, 21.70, 18.88 ppm; IR(neat) 3033, 2974, 2933, 2819, 2721, 1725, 1555, 1496, 1455, 1379, 882, 750, 705 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 244.0950 Found: 244.0950; HPLC [Chiralcel ODH, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 18.3 min, (minor) 31.1 min].

[0331] (26) (R)-3-(4-Chlorophenyl)-2,2-dimethyl-4-nitrobutanal (화학식 3-26)

[0332] $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -5.83$ (c 0.2, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.79~4.85 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 4.67~4.71 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.75~3.79 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.07, 134.34, 134.20, 130.61, 129.16, 76.35, 48.39, 48.07, 21.95, 19.10 ppm; IR (KBr) 2926, 1728, 1556, 1494, 1378, 1094, 835 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 278.0560 Found: 278.0562; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 16.1 min, (minor) 25.4 min].

[0333] (27) (R)-3-(4-Bromophenyl)2,2-dimethyl-4-nitrobutanal (화학식 3-27)

- [0334] $[\alpha]_D^{23}$ -14.86 (c 0.1, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.79~4.85 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.67~4.71 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.74~3.78 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.04, 134.73, 132.12, 130.95, 122.49, 76.28, 48.33, 48.15, 21.98, 19.11 ppm; IR (KBr) 2924, 2857, 1727, 1555, 1457, 1377, 1009 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 322.0055 Found: 322.0053; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 21.9 min, (minor) 31.7 min].
- [0335] (28) (R)-2,2-Dimethyl-4-nitro-3-p-tolylbutanal (화학식 3-28)
- [0336] $[\alpha]_D^{22}$ -15.07 (c 0.4, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.05~7.12 (m, 4H), 4.78~4.84 (dd, J = 9.0, 12.0 Hz, 1H), 4.63~4.67 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H) 2.29 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.65, 138.07, 132.38, 129.60, 129.13, 76.60, 48.46, 48.34, 21.75, 21.23, 19.05 ppm; IR (KBr) 2973, 2925, 1726, 1556, 1516, 1381, 1120, 824 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 258.1106 Found: 258.1107; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 14.2 min, (minor) 21.1 min].
- [0337] (29) (R)-3-(Furan-2-yl)-2,2-dimethyl-4-nitrobutanal (화학식 3-29)
- [0338] $[\alpha]_D^{22}$ -12.06 (c 0.3, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 7.37 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.31~6.32 (dd, J = 3.0, 3.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.73~4.79 (dd, J = 9.0, 12 Hz, 1H), 4.58~4.62 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.91~3.95 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 203.76, 150.02, 142.92, 110.62, 109.82, 75.09, 48.36, 42.39, 21.31, 19.21 ppm; IR (KBr) 2925, 1728, 1557, 1376, 1148, 740 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 234.0742 Found: 234.0742; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 14.7 min, (minor) 21.2 min].
- [0339] (30) (R)-3-(4-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4-nitrobutanal (화학식 3-30)
- [0340] $[\alpha]_D^{22}$ -9.55 (c 0.2, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.0, 2H), 4.78~4.84 (dd, J = 9.0, 12 Hz, 1H), 4.64~4.68 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71~3.75 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.73, 159.47, 130.32, 127.30, 114.26, 76.69, 55.41, 48.57, 47.98, 21.71, 19.10 ppm; IR (KBr) 2927, 1725, 1611, 1556, 1514, 1465, 1380, 1252, 1033, 836 cm^{-1} ; HRMS(FAB+) for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 274.1055 Found: 274.1055; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 18.2 min, (minor) 25.7 min].
- [0341] (31) (R)-3-(2-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4-nitrobutanal (화학식 3-31)
- [0342] $[\alpha]_D^{20}$ -14.39 (c 0.3, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.23~7.29 (m, 1H), 7.11~7.14 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.87~6.95 (m, 2H), 4.86~4.94 (dd, J = 12, 15 Hz, 1H), 4.69~4.75 (dd, J = 3.0, 12 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.13, 157.36, 129.79, 129.28, 124.00, 120.76, 111.29, 75.81, 55.34, 48.37, 21.00, 19.96 ppm; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 274.1055 Found: 274.1056; IR (KBr) 2927, 1725, 1611, 1556, 1514, 1465, 1380, 1252, 1033, 836 cm^{-1} ; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate =

0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 15.4 min, (minor) 25.2 min].

[0343] (32) (R)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2,2-dimethyl-4-nitrobutanal (화학식 3-32)

[0344] $[\alpha]_D^{22}$ -13.37 (c 0.2, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52(s, 1H), 7.04~7.07 (m, 2H), 6.74~6.77 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 4.77~4.85 (dd, J = 12, 12 Hz, 1H), 4.64~4.69 (dd, J = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.69~3.75 (dd, J = 6.0, 12.0 Hz), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.71, 155.80, 130.47, 127.07, 115.8, 76.71, 48.67, 48.01, 21.40, 19.07 ppm; IR (KBr) 2925, 1726, 1638, 1556, 1456, 1380, 705 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 260.0899 Found: 260.0899; HPLC [Chiralcel ODH, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 16.1 min, (minor) 24.9 min].

[0345] (33) (2R,3S)-2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (화학식 3-33)

[0346] $[\alpha]_D^{20}$ -9.00 (c 0.2, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 7.15~7.36 (m, 5H), 4.77~4.83 (dd, J = 6.0, 12 Hz, 1H), 4.64~4.71 (dd, J = 9.0, 12 Hz, 1H), 3.77~3.87 (m, 1H), 2.72~2.83 (m, 1H), 1.00 (d, J = 9.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 202.53, 136.75, 129.30, 128.35, 128.28, 78.33, 48.65, 44.24, 12.36 ppm; IR (neat) 3031, 2975, 2933, 2827, 2729, 1724, 1603, 1551, 1496, 1433, 1459, 1380, 1203, 914, 853, 757, 702 cm^{-1} ; LRMS (FAB+) for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 230.1 Found: 230.1; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 35.4 min, (minor) 25.4 min].

[0347] (34) (2R,3S)-2-Ethyl-4-nitro-3-phenylbutanal (화학식 3-34)

[0348] $[\alpha]_D^{20}$ +8.10 (c 0.4, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.28~7.35 (m, 3H), 7.16~7.20 (m, 2H), 4.74~4.81 (dd, J = 9.0, 18 Hz), 4.63~4.71 (dd, J = 3.0, 15 Hz), 3.75~3.83 (m, 1H), 2.64~2.72 (m, 1H), 1.46~1.56 (m, 2H), 0.83 (t, J = 9.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 203.32, 136.75, 129.11, 128.21, 127.99, 78.55, 54.98, 42.68, 20.36, 10.66 ppm; IR (neat) 3031, 2969, 2878, 2738, 1719, 1551, 1496, 1456, 1432, 1379, 1206, 757, 702 cm^{-1} ; LRMS (FAB+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 244.1 Found: 244.1; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.8 mL/min, λ = 215nm, retention times: (major) 34.5 min, (minor) 29.9 min].

[0349] (35) (R)-2-[(S)-2-Nitro-1-phenylethyl]pentanal (화학식 3-35)

[0350] $[\alpha]_D^{20}$ +15.40 (c 0.2, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.27~7.37 (m, 3H), 7.16~7.19 (m, 3H), 4.60~4.81 (m, 2H), 3.73~3.81 (m, 3H), 2.60~2.74 (m, 3H), 1.12~1.55 (m, 4H), 0.79 (t, J = 6.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 203.28, 136.77, 129.11, 128.22, 127.98, 78.42, 53.78, 43.13, 29.44, 19.75, 13.93 ppm; IR (neat) 2968, 1719, 1553, 1379 cm^{-1} ; LRMS (FAB+) for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd: 258.1 Found: 258.1; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 19.3 min, (minor) 14.1 min].

[0351] (36) (2R,3S)-2-Isopropyl-4-nitro-3-phenylbutanal (화학식 3-36)

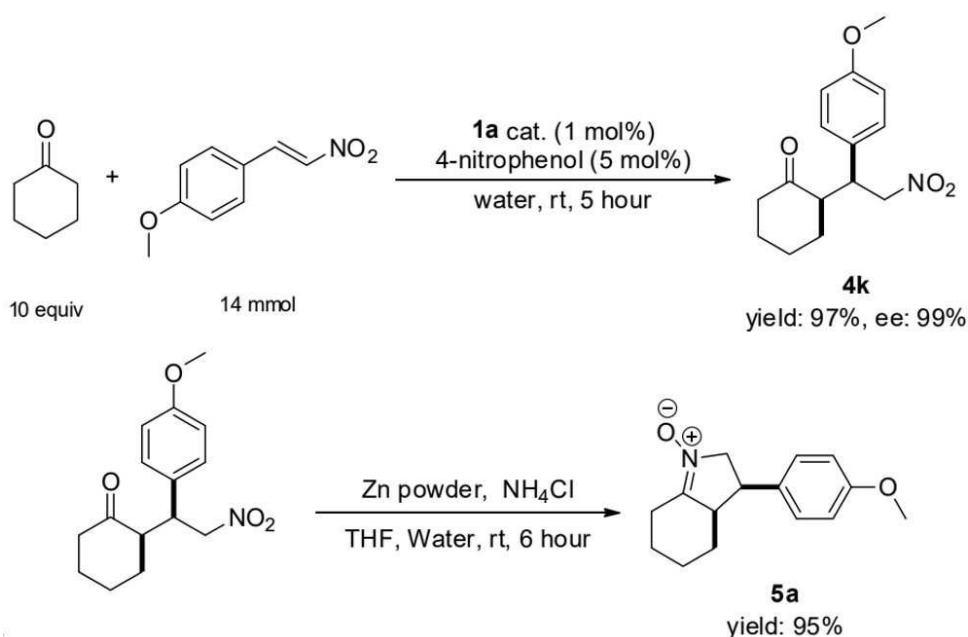
[0352] $[\alpha]_D^{20}$ +19.81 (c 0.5, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28~7.37 (m, 3H), 7.15~7.20 (m, 2H), 4.65~4.69 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.55~4.60 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 3.87~3.93 (m, 1H), 2.75~2.80 (m, 1H), 1.68~1.76 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.59, 137.26, 129.37, 128.32, 128.16, 79.21, 58.95, 42.13, 28.13, 21.88,

17.18 ppm; IR (neat) 2964, 1717, 1553, 1379 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd: 236.1208 Found: 236.1287; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 99.5/0.5, flow rate = 0.3 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 24.1 min, (minor) 29.6 min]

[0354] 실시예 2. 본 발명의 키랄 인돌 유도체의 합성

[0355] THF(5 mL) 중 (R)-2-((S)-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one(화학식 3-22, 300 mg, 1.08 mmol)의 용액에 아연 분말(707 mg, 10.8 mmol)을 첨가하고 물(2 mL) 중 NH_4Cl (57 mg, 1.08 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 격렬하게 교반하고 여과하였다. 잔류 고체를 THF로 세척하고, 합한 여액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5)로 정제하여 197 mg(95%)의 3-arylhexahydroindole 1-oxides(화학식 5-1)를 백색 고체로서 수득하였다(반응식 3).

[0356] [반응식 3]



[0357]

[0358] (3R,3aS)-3-(4-Methoxyphenyl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indole-1-Oxide(화학식 5-1)

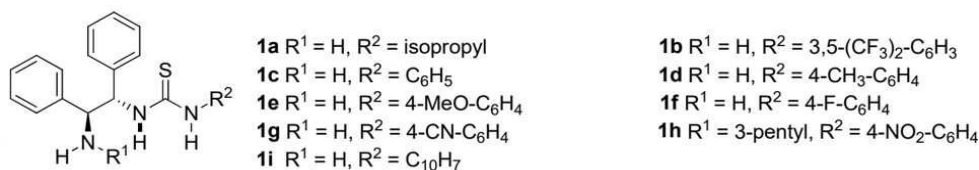
[0359] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): 7.16 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.89 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 4.27-4.24 (br m, 1H, NCH_2), 4.15-4.10 (br m, 1H, NCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.25-3.15 (m, 2H, ArCH, NCCH_2), 2.8-2.7 (ArCHCH), 2.12-1.84 (m, 3H, CH_2), 1.85 (br d, 1H, J = 12.8, CH_2), 1.45-1.18 (m, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.9, 148.6, 131.7, 128.3, 114.4, 68.4, 55.3, 50.6, 45.3, 32.3, 24.3, 23.8, 23.5; LRMS(ESI+): m/z 246.1 (M+H);

[0361] 아연 분말 존재하에서 키랄 니트로 유도체(화학식 3-22)가 이에 대응하는 키랄 인돌 유도체로 쉽게 수소화되어 95%의 수율을 나타내므로, 상기 반응은 탄소-탄소 결합 형성을 위한 유기 합성과 관련하여 잠재적으로 매우 유용하다.

[0363] 실험예 1. 티오우레아 촉매의 최적화

[0364] 니트로알켄과 알데하이드의 거울상선택성 마이클 첨가반응에 대한 촉매의 효과를 조사하기 위해, 이소부티르알데하이드 및 트랜스-베타-니트로스티렌을 이용하여 반응을 수행하였다. DPEN의 기본 골격을 촉매로 사용하였으

며, 하나의 아민은 비치환되거나 3-펜틸기로 치환되고, 다른 아민은 티오우레아로 치환된 촉매를 이용하였다.



촉매의 효과를 알아보기 위해 먼저 하나의 아민기가 알킬기로 치환된 티오우레아 촉매를 사용하였다. 용매는 톨루엔을 사용하였고, 반응은 상온에서 수행하였다(표 1).

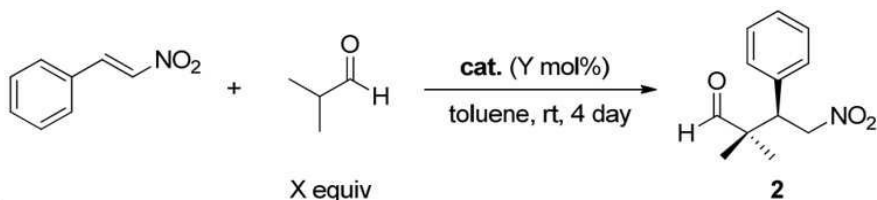


표 1

Entry	Catalyst	Temp (°C)	Equiv.	mol%	Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	1a	rt	10	10	50	92
2	1b	rt	10	10	91	97
3	1c	rt	10	10	67	93
4	1d	rt	10	10	70	93
5	1e	rt	10	10	50	92
6	1f	rt	10	10	68	97
7	1g	rt	10	10	86	94
8	1h	rt	10	10	N.R	-
9	1i	rt	10	10	45	94
10	1b		10	10	74	97
11	1b	rt	7	10	86	97
12	1b	rt	5	10	85	97
13	1b	rt	10	5	83	96

^a isolated yields, ^b The ee values were determined by chiral-phase HPLC using OD-H column.

아민에 알킬기가 없는 티오우레아 촉매를 사용하는 경우, 아민이 알킬기로 치환된 촉매(화학식 4-8)를 사용하는 경우보다 효과적이었다. 전자 주는 기(EDG)인 파라메톡시기(화학식 4-5)로 치환된 티오우레아 촉매와 전자 끄는 기(EWG)인 파라플루오로기(화학식 4-6)로 치환된 티오우레아 촉매의 수율 및 입체선택성을 비교한 결과, 전자 끄는 기인 파라플루오로기(화학식 4-6)로 치환된 촉매가 더 높은 수율과 입체선택성을 나타내었다. 촉매가 전자 끄는 기로 치환된 경우, 수소 결합에 관여하는 티오우레아의 수소가 전자 주는 기로 치환된 촉매보다 수소 결합에 참여할 가능성이 더 높았고, 그에 따라 생성물의 입체선택성이 더 높았다. 특히, 3,5-비스(트리플루오로메틸)로 치환된 촉매(화학식 4-2)는 가장 높은 수율과 입체선택성을 나타내었다.

촉매의 효과를 더욱 높이기 위해 보다 낮은 온도에서 반응을 진행하였다. 저온에서의 반응은 상온에서의 반응과 유사한 입체선택성을 나타내었으나 수율은 더 낮았다. 즉, 촉매는 상온에서 가장 높은 반응성과 입체선택성을 제공함을 확인하였다.

한편, 입체선택성은 알데하이드의 당량 및 촉매의 양에 의존하지 않았으나, 반응 수율에 영향을 미쳤다. 알데하이드의 양이 10 당량에서 7 당량 및 5 당량으로 감소함에 따라 입체선택성은 변화가 없었으나, 수율이 감소하였다. 이어서, 알데하이드를 10 당량으로 고정한 후, 촉매 5 mol%를 첨가한 경우, 촉매 10 mol%를 사용한 경우보

다 수율 및 입체선택성이 모두 감소하였다. 따라서, 10 당량의 알데하이드와 10 mol%의 촉매를 사용했을 때 수율 및 광학순도가 모두 우수하였다.

실험예 2. 용매의 최적화

실험예 1에서 가장 활성이 우수했던 3,5-비스(트리플루오로메틸-1)로 치환된 촉매(화학식 4-2)을 이용하여 실험을 진행하였다. 모든 용매에서 반응이 진행되었으며, 헥산과 테트라하이드로퓨란(THF)을 제외한 모든 용매에서 원하는 수율을 얻었다. 모든 용매에서 96% 이상의 입체선택성이 얻어졌다. 특히 물을 용매로 사용한 경우에는 타 용매(96시간)보다 8배 짧은 12시간동안 반응을 진행하였으며, 촉매 사용량(10 mol%)도 절반인 5 mol%를 이용하였다. 따라서, 가장 높은 수율과 입체선택성을 제공하고 짧은 반응시간과 적은 촉매 사용량에도 마이클 첨가 반응이 가능한 물을 용매로 선택하였다.

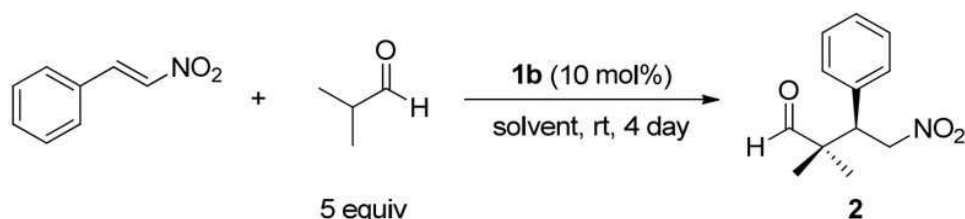


표 2

Entry	Solvent	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	n-hexane	52	97
2	CHCl ₃	80	97
3	THF	60	96
4	benzene	87	97
5	EtOH	58	97
6	toluene	85	97
7 ^c	water	99	99
8	CH ₂ Cl ₂	85	97

^a isolated yields, ^b The ee values were determined by HPLC using OD-H column. ^c The reactions were run with catalyst of 5 mol%, 12h

실험예 3. 카보닐 화합물의 종류에 따른 반응

3.1. 케톤의 경우

다양한 케톤과 페닐로 치환된 니트로알켄을 촉매, 용매 및 페놀 유도체의 존재 하에 반응시켰다(표 3).

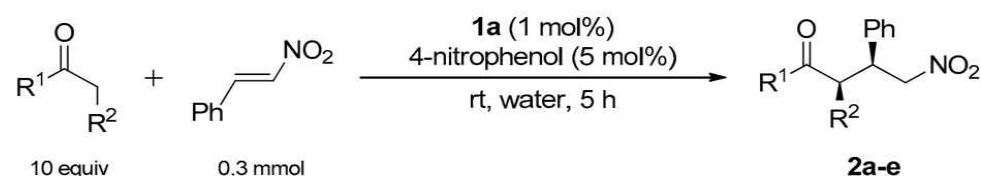


표 3

Entry	R1	R2	Yield ^a (%)	syn/anti ^b	ee (syn) ^c (%)
1 ^d	CH ₃	H	72	-	72
2 ^e	CH ₃	H	81	-	98

3 ^f	CH ₃	H	90	-	99
4 ^g	CH ₃	H	98	-	99
5	C ₆ H ₅	H	95	-	98
6	-(CH ₂) ₄ -		99	90/10	99
7	-(CH ₂) ₃ -		98	80/20	88
8	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -		87	82/18	66
9	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -		85	66/34	94

^a isolated yields, ^b diastereoselectivities were determined by ¹H NMR analysis, ^c The ee values were determined by chiral-phase HPLC, ^d used 1 mol% of 1b catalyst, ^e used 5 mol% of phenol additive, ^f used 5 mol% of 4-chlorophenol, ^g the reaction proceeded for 36 h.

[0387] 아세톤(화학식 1-1)을 포함하는 반응은 황(화학식 1-6) 및 산소(화학식 1-5)로 치환된 시클로케톤에 비해 상대적으로 높은 수율과 거울상선택성을 나타냈다. 이는 케톤이 촉매의 아미노기와 반응하여 엔아민을 형성하기 때문이다. 지방족 케톤의 경우 입체장애가 작아 친핵체가 니트로알켄에 접근하기 쉬워 부분입체선택성과 거울상선택성이 증가한다.

[0388] 한편, 첨가제로서 4-니트로페놀을 추가한 경우 상대적으로 높은 수율과 거울상선택성을 제공한 반면, 페놀과 4-클로로페놀의 첨가 시 적당한 수율을 나타내었다.

[0390] 3.2. 알데하이드의 경우

[0391] 다양한 알데하이드와 니트로스티렌을 최적화된 조건에서 반응시켰다(표 4).

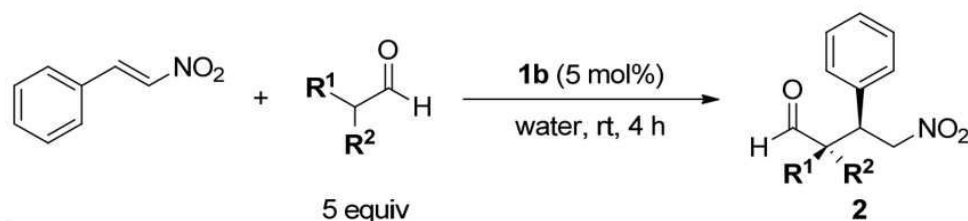


표 4

Entry	R1	R2	Yield (%) ^a	dr ^b (syn:anti)	ee (%) ^b
1	Me	H	95	67:33	99
2	Et	H	94	83:17	99
3	<i>n</i> -Pr	H	94	83:17	98
4	<i>i</i> -Pr	H	93	93:07	99

^a isolated yields. ^b Determined by ¹H-NMR analysis.

^c The ee values were determined by HPLC using OD-H and AD-H columns.

[0395] 프로피온알데하이드(화학식 1-8)은 높은 거울상선택성을 나타냈고, 부티르알데하이드(화학식 1-9) 및 펜타날(화학식 1-10)은 프로피온알데하이드보다 더 높은 부분입체선택성을 나타냈으며, 3-메틸부타날(화학식 1-11)은 가장 우수한 부분입체선택성 및 거울상선택성을 나타냈다. 이는 알데하이드의 알킬기가 클수록 입체 장애로 인한 부분입체 이성질체 선택성이 높음을 의미한다.

실험예 4. 니트로알켄의 종류에 따른 반응

4.1. 지방족 케톤의 경우

지방족 케톤에 대한 반응의 적용 가능성을 확인하기 위해 아세톤(화학식 1-1)을 다양한 α, β -불포화 니트로알켄과 반응시켰다(표 5).

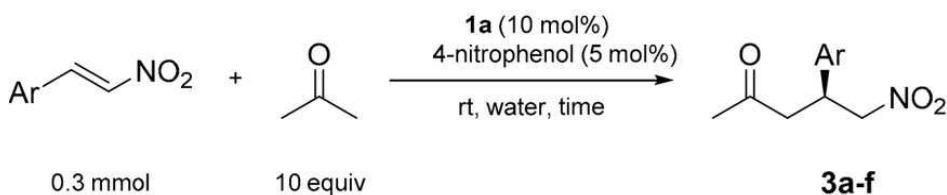


표 5

Entry	Ar	Time (h)	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	4-MeC ₆ H ₄	10	91	99
2	4-MeOC ₆ H ₄	12	95	99
3	4-ClC ₆ H ₄	9	96	99
4	4-BrC ₆ H ₄	9	99	98
5	2-MeOC ₆ H ₄	17	88	99
6	2-furyl	10	95	98

^a Isolated yields, ^b the ee values were determined by chiral-phase HPLC.

전자 주는 기로 치환된 페닐 고리가 부착된 니트로알켄보다 전자 끄는 기로 치환된 페닐 고리가 부착된 니트로알켄(화학식 2-4, 2-5, 2-7)이 전체적으로 반응이 잘 진행되고 진행시간도 비교적 짧았다(표 2의 entry 3, 4, 6). 전자 끄는 기의 경우 친핵체가 친전자체에 접근하는 것을 방해하지 않기 때문에 반응시간이 감소하였다.

4.2. 시클로케톤의 경우

시클로케톤과 다양한 α, β -불포화 니트로알켄과 반응시킨 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

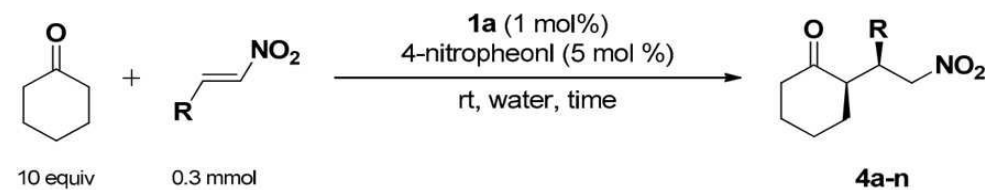


표 6

Entry	R	Yield ^a (%)	syn/anti ^b	ee (syn) ^c (%)
1	4-Me-C ₆ H ₄	98	86/14	99
2	4-i-Pr-C ₆ H ₄	88	93/7	82
3	4-F-C ₆ H ₄	92	88/12	99
4	4-Cl-C ₆ H ₄	99	81/19	99
5	4-Br-C ₆ H ₄	97	85/15	96
6	3-Cl-C ₆ H ₄	93	91/9	96

7	2-furyl	92	92/8	96
8	2-thienyl	99	84/16	98
9	2-naphthyl	92	89/11	92
10	4-MeO-C ₆ H ₄	99	91/9	99
11	2-MeO-C ₆ H ₄	94	91/9	99
12	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	95	87/13	94

^a Isolated yields, ^b diastereoselectivities were determined by ¹H NMR analysis, ^c the ee values were determined by chiral-phase HPLC

[0410] 트랜스-β-니트로스티렌(화학식 2-1)의 경우 파라 위치에 할로젠으로 치환된 페닐 고리를 가지는 니트로알켄(화학식 2-4, 2-5, 2-9)과 유사하거나 살짝 더 높은 거울상선택성을 나타내었다. 유사하게 2-푸릴(화학식 2-7), 2-티에닐(화학식 2-11), 및 2-나프틸(화학식 2-12)로 치환된 니트로알켄을 사용한 반응은 비교적 우수한 거울상선택성을 나타내었다. 특히 2-푸릴 유도체와의 반응이 가장 높은 수율을 보였다. 또한, 4번째 위치에 전자 주는 기인 메톡시기가 있는 페닐 고리에 부착된 니트로알켄(화학식 2-3)은 4번째 위치에 전자 끄는 기인 니트로기보다 약간 더 높은 수율과 입체선택성을 보였다.

[0412] 4.3. 알데하이드의 경우

[0413] 이소부티르알데하이드(화학식 1-7)와 다양한 α, β-불포화 니트로알켄의 반응을 최적 조건에서 수행하였다(표 7).

[0414]

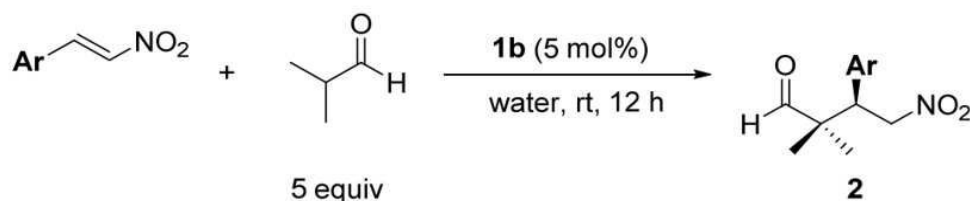


표 7

[0415]

Entry	Ar	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	Ph	99	99
2	4-Cl-Ph	94	99
3	4-Br-Ph	94	98
4	4-Me-Ph	94	99
5	2-Furyl	96	99
6	4-MeO-Ph	97	99
7 ^c	2-MeO-Ph	96	99
8	4-OH-Ph	96	99

^a isolated yields, ^b The ee values were determined by HPLC using OD-H column.

[0417] 그 결과, 치환되지 않은 니트로스티렌(화학식 2-1)을 사용하는 경우 가장 높은 수율이 얻어졌다. 또한, 전자 끄는 기와 전자 주는 기로 치환된 니트로스티렌과의 반응도 우수한 입체선택성과 수율을 나타내었다.

[0419] 실험예 5. DFT을 통한 전이상태 에너지 계산

[0420] 5.1. 실험 방법

[0421] 밀도 함수 이론(Density Functional Theory, DFT) 계산은 기질과 촉매의 메커니즘을 보여주기 위한 것으로서, Gaussian 16 및 Gauss-View 6.0 프로그램을 사용하여 수행하였다. 최적화된 형상은 B3LYP/6-31G(d,p) 레벨을 사용하여 설명하였다. 반응물, 중간체(intermediates, IM), 전이상태(transition states, TS), 및 생성물의 형상이 완전히 최적화된 후, 동일한 이론 수준에서 진동 주파수 계산을 통해 영점 에너지(zero-point energy, ZPE)를 구하고, 위치 에너지 표면(potential energy surface, PES)을 얻었다. 엔탈피 보정 및 온도에 따른 엔트로피는 298 K 및 1기압에서 계산하였다.

[0423] 5.2. 케톤의 경우

[0424] 시클로헥사논과 페닐로 치환된 니트로알켄의 마이클 반응에 대해 제안된 메커니즘을 도 2에 나타내었다. DFT를 통해 전이상태 1(TS 1)의 예상 에너지를 계산한 결과, TS 2(anti), TS 3(anti) 및 TS 4(syn)에 비해 TS 1의 syn 구조가 각각의 깃스 자유 에너지를 기준으로 가장 안정적임을 확인하였다(도 3). 또한, minor TS 3은 다른 TS 구조에 비해 가장 높은 자유 에너지를 나타냈다. 또한, 시클로헥사논은 촉매의 1차 아민과 반응하여 엔아민을 형성한다. TS 1과 TS 3은 이중결합과 티오우레아가 같은 쪽에 위치하기 때문에 입체장애가 적다. 니트로알켄의 니트로기와 촉매의 티오우레아 사이의 수소 결합은 알켄 상의 방향족 치환기가 TS 1 및 TS 2에서와 같이 상대적으로 낮은 입체 장애로 위치하도록 한다. 따라서 친핵성 엔아민은 바닥에서 친전자체에 접근하여 syn(2R, 1S) 형태가 가장 우세하게 생성될 것으로 예측된다. 또한 케톤과 촉매가 반응하여 엔아민을 형성하면 이중결합이 니트로알켄에 더 가깝게 형성되고, 방향족이 치환된 니트로알켄은 상대적으로 입체장애가 적은 티오우레아 방향에 위치하므로 상기 반응은 상대적으로 높은 거울상선택성 및 부분입체선택성을 나타낸다.

[0426] 5.3. 알데하이드의 경우

[0427] 프로피온알데하이드와 페닐로 치환된 니트로알켄의 마이클 반응에 대해 제안된 메커니즘을 도 4에 나타내었다. DFT를 통해 전이상태 1(TS 1)의 예상 에너지를 계산한 결과, TS 2(anti), TS 3(anti) 및 TS 4(syn)에 비해 TS 1의 syn 구조가 각각의 깃스 자유 에너지를 기준으로 가장 안정적임을 확인하였다(도 5). 또한 minor TS 4는 다른 TS 구조에 비해 가장 높은 자유 에너지를 나타냈다. 또한, 프로피온알데하이드는 촉매의 1차 아민과 반응하여 이민 형태를 거쳐 최종적으로 엔아민을 형성한다. TS 1과 TS 3은 이중결합과 티오우레아가 같은 쪽에 위치하기 때문에 입체장애가 적다. 니트로알켄의 니트로기와 촉매의 티오우레아 사이의 수소 결합은 알켄 상의 방향족 치환기가 TS 1 및 TS 2에서와 같이 상대적으로 낮은 입체 장애로 위치하도록 한다. 따라서 친핵성 엔아민은 바닥에서 친전자체에 접근하여 syn(2R,3S) 형태가 가장 우세하게 생성될 것으로 예측된다.

[0429] 5.4. 용매 효과

[0430] 마이클 반응의 각 단계에 대한 용매 효과의 상대 자유 및 열 에너지를 DFT를 통해 계산하였다.

[0431] 극성 양성자성 용매인 물을 용매로 사용한 경우, 다른 용매를 사용한 반응보다 반응성이 높음을 실험을 통해 확인하였다. 또한, 물을 용매로 사용하는 경우 촉매의 전이상태를 안정화시켜 반응성이 향상되는 것을 양자계산을 통해 확인하였다. 안정화된 전이 상태에 따라 알데하이드는 촉매의 아미노기와 반응하여 엔아민을 형성하고 다른 쪽의 티오우레아 부분은 니트로기의 두 산소 원자와 수소 결합을 형성한다. 촉매에 의해 형성된 엔아민 친핵체는 아래에서 친전자체를 공격한다.

[0432] 촉매의 용매 효과를 예측하기 위해, 촉매 4-2의 소수성 치환기(CF₃)와 H₂O 사이의 계면 반응동안 전이상태(TS)의 상대 자유 에너지를 수성 이원 혼합물(aqueous binary mixture, H₂O+용매)비교한 결과를 도 6에 도시하였다.

[0433] 그 결과, 물을 용매로 사용할 때 전이상태의 상대 자유 에너지가 가장 낮음을 확인하였다. 마이클 첨가 반응에서 물을 용매로 사용하면 촉매의 극성이 증가함에 따라 반응성이 증가한다. 이는 상대 에너지의 안정화와 수화 반응의 소수성 효과로 인해 반응성이 증가하기 때문이다. 특히 촉매 4-2의 경우, 촉매의 불소(F) 원자와 물의 수소(H) 원자간 수소 결합을 통해 전이 상태가 안정화되었다. 또한 수소 결합으로 인해 촉매와 물의 접촉이 증가하는 경우, 물 분자의 수소 결합 수에 따라 안정화 정도가 변화하였다(도 6).

[0435] 종래에는 n-헥산 및 톨루엔과 같은 소수성 비극성 용매가 마이클 첨가 반응에 많이 이용되었다. 본 발명의 실험 예 2에서 마이클 첨가 반응에 대한 용매 효과가 확인되었으므로, 물이 마이클 첨가반응에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 열역학적 분석을 수행하였다. 촉매의 전이 상태에서 계면 반응 시스템에 대한 열물리 데이터를 예측하기 위해 양자 계산을 수행하였다. 실제 반응(표 2)과 양자 계산 결과를 비교하면, n-헥산, 벤젠 등의 비극성 용매가 가장 낮은 반응성을 나타내는 것을 확인하였다. 또한, CHCl_3 , 테트라하이드로퓨란(THF), CH_2Cl_2 및 EtOH는 계산된 결과에서 유사한 반응성을 보였으며, 이들 용매 중 물이 가장 좋은 반응 활성과 안정성을 나타냄을 확인하였다(도 7).

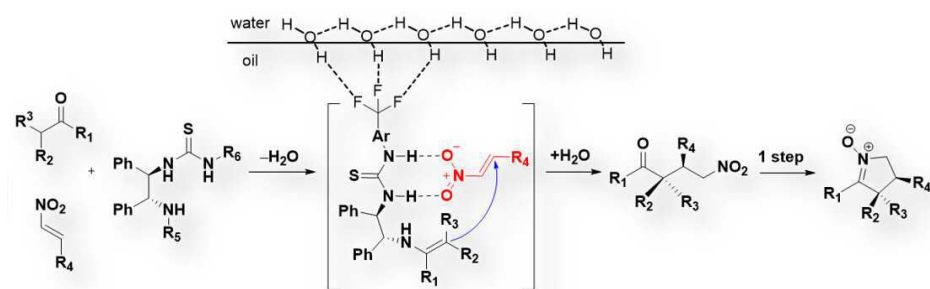
[0437] 아울러, 핵자기 공명 분광법(NMR)을 통해 물을 용매로 사용할 때 촉매 반응에서 불소(F) 원자와 수소(H) 원자의 수소 결합을 통해 반응이 진행됨을 증명하기 위해, 물 대신 D_2O 를 사용하여 NMR을 측정한 결과, 촉매의 불소(^{19}F)를 관찰하는 피크가 D_2O 의 유무에 따라 이동하는 것을 확인하였다(도 9). 이는 불소 원자와 수소 원자간 수소 결합을 형성한다는 가능성을 시사한다.

[0439] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

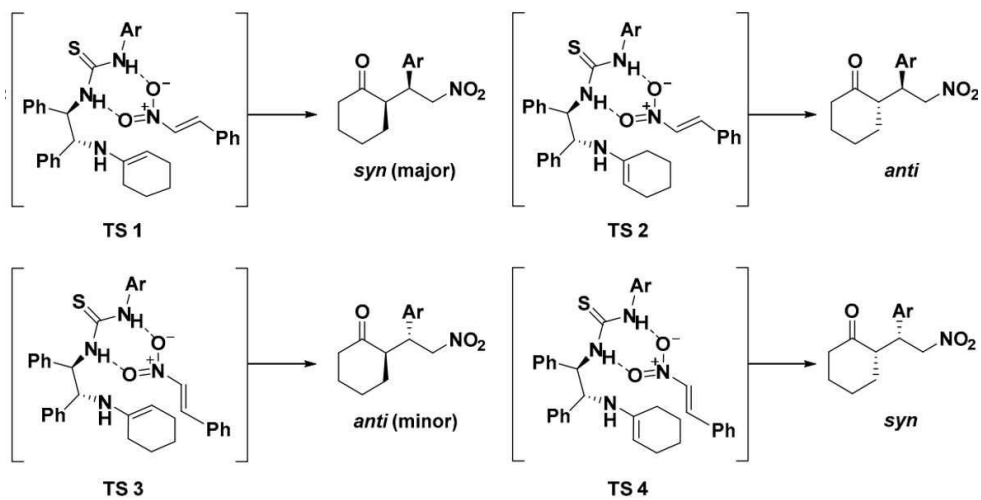
[0440] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

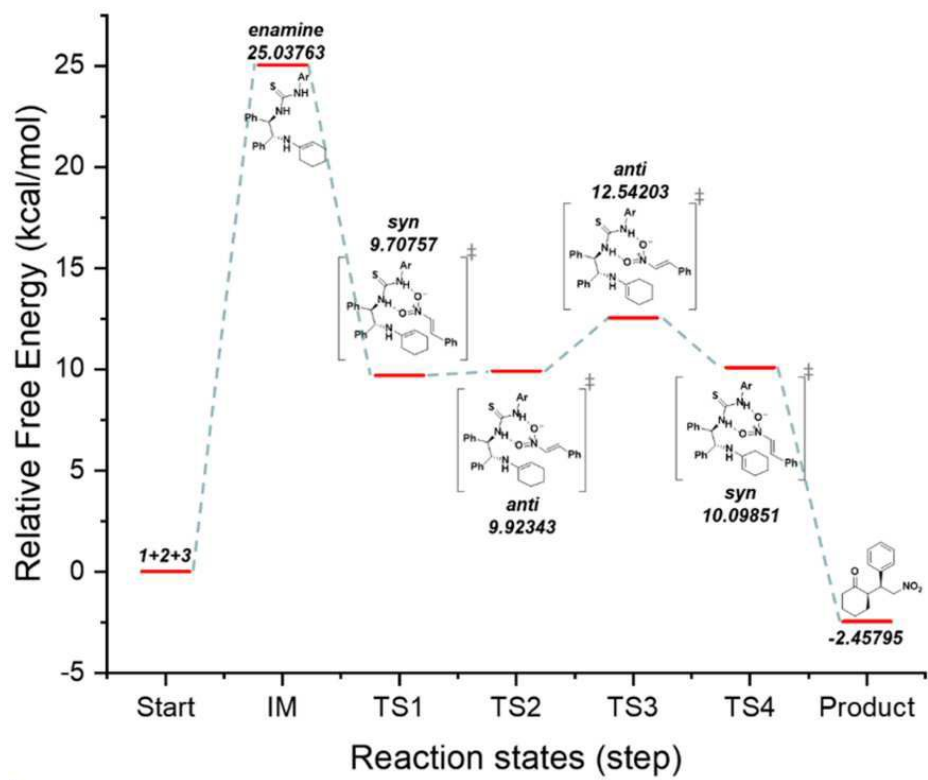
도면1



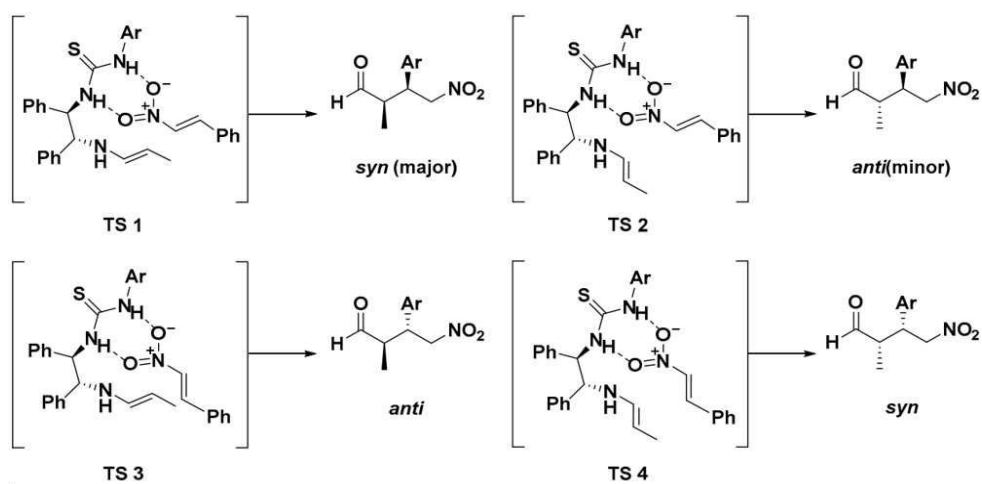
도면2



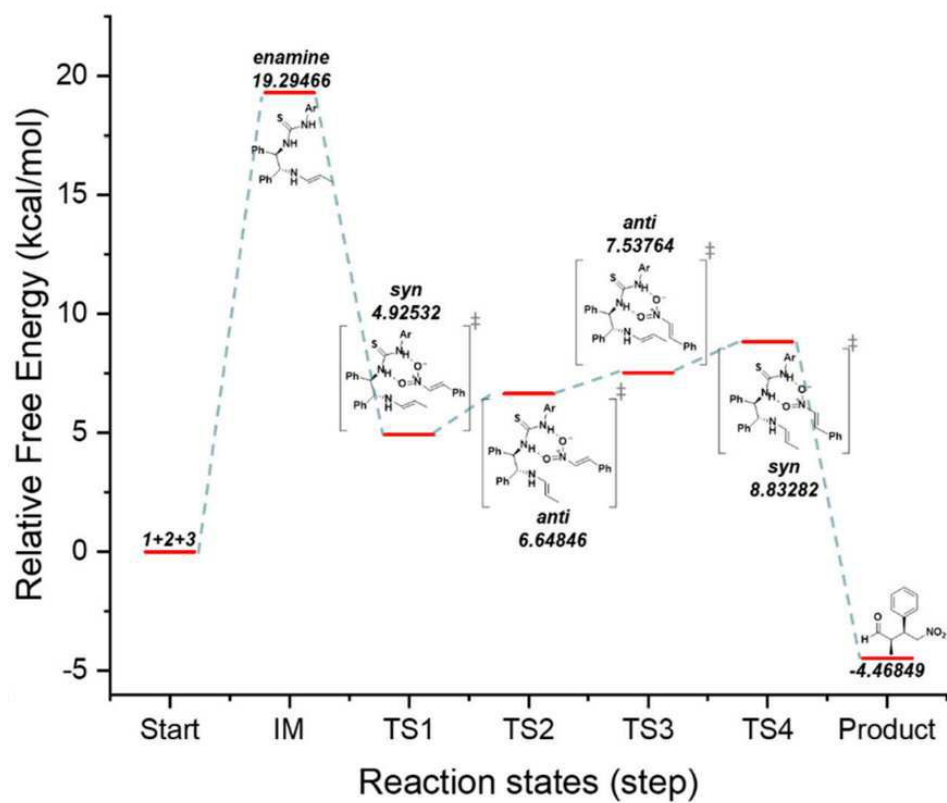
도면3



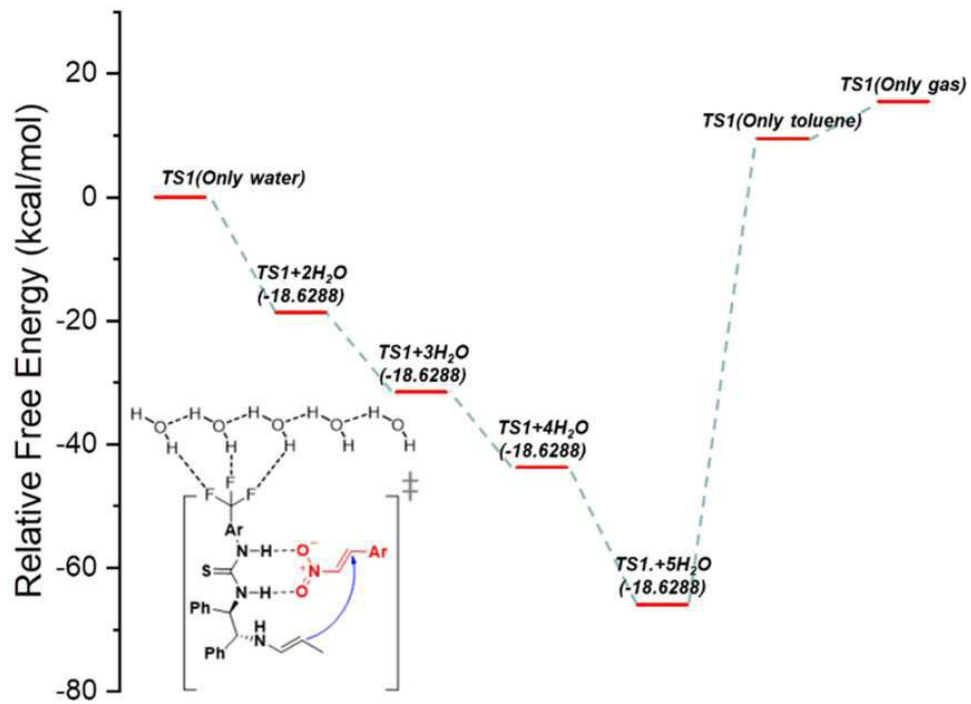
도면4



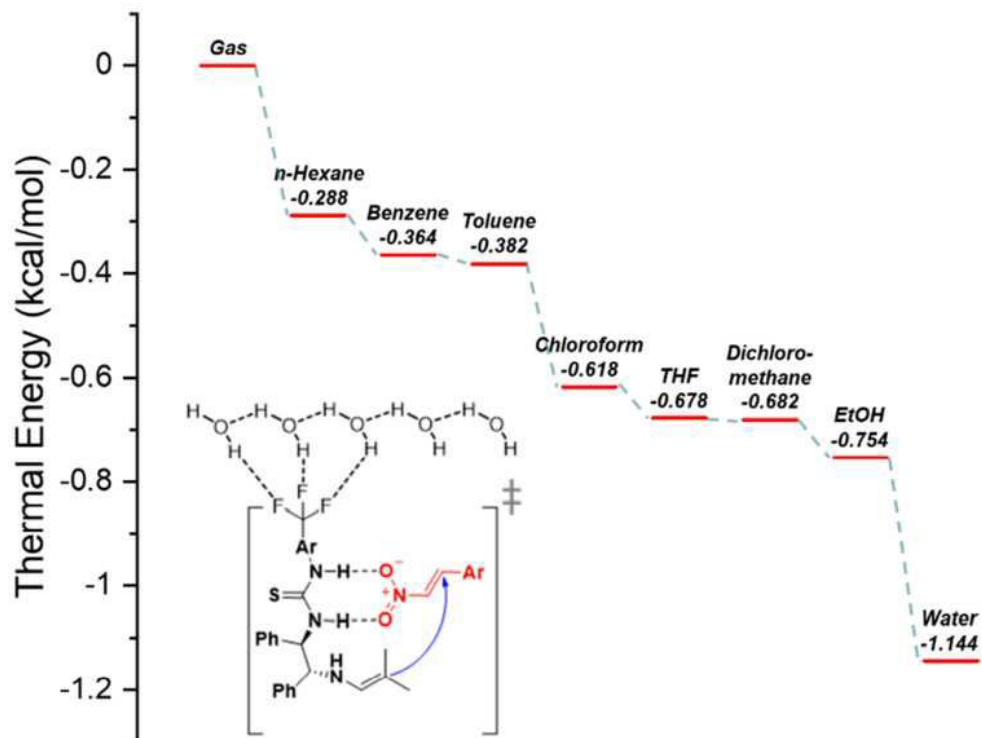
도면5



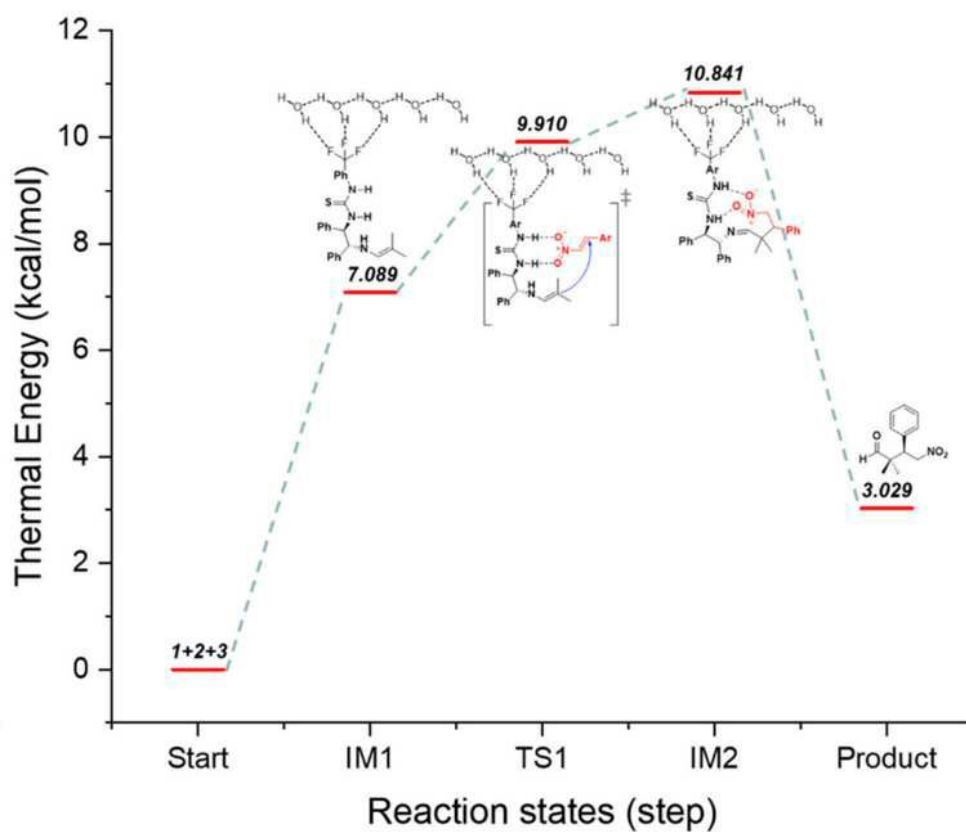
도면6



도면7

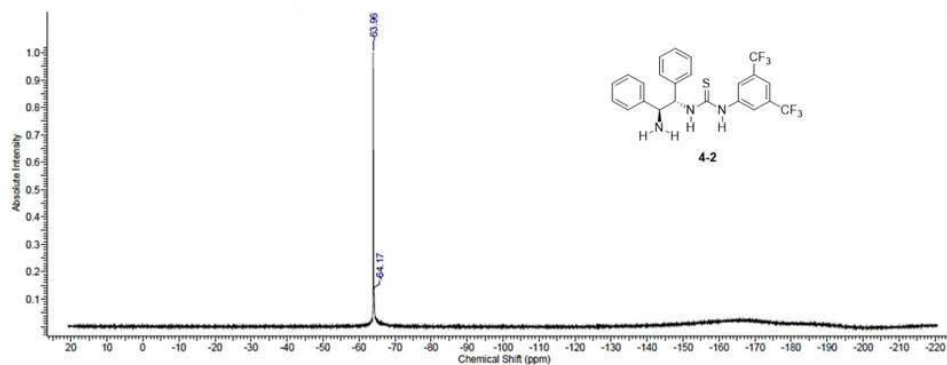


도면8



도면9

(A) ^{19}F NMR-MeOH- d_4 +D₂O



(B) ^{19}F NMR-MeOH- d_4

