

|                                                                                                                                                                                              |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             | (19) 대한민국특허청(KR)<br>(12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2012-0120683<br>(43) 공개일자 2012년11월02일                                                                                                                                                                                                  |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br>C07C 327/22 (2006.01) C07B 55/00 (2006.01)<br>C07B 57/00 (2006.01) B01J 31/02 (2006.01)<br>(21) 출원번호 10-2011-0038412<br>(22) 출원일자 2011년04월25일<br>심사청구일자 2011년04월25일 |                                    | (71) 출원인<br>성균관대학교산학협력단<br>경기도 수원시 장안구 서부로 2066, 성균관대학교<br>내 (천천동)<br>(72) 발명자<br>송충의<br>경기도 수원시 팔달구 효원로307번길 87, 한화꿈<br>에그린 효원 102동 1602호 (인계동, 한화 꿈에그<br>린 효원 102동)<br>배한용<br>대구광역시 수성구 청호로 345, 103동 501호 (황<br>금동, 태왕아너스)<br>(74) 대리인<br>특허법인다울 |

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 비대칭 마이클 첨가반응을 통한 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법

### (57) 요약

본 발명은 스쿼어아미드 작용기와 퀴누클리딘 작용기를 포함하는 키랄 촉매를 이용하여 니트로알켄과 말론산하프 싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 통해 다양한 구조의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 효과적으로 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 제조방법에 따르면, 종래 기술에 비해 현저히 개선된 광학 선택성으로 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 합성할 수 있다.

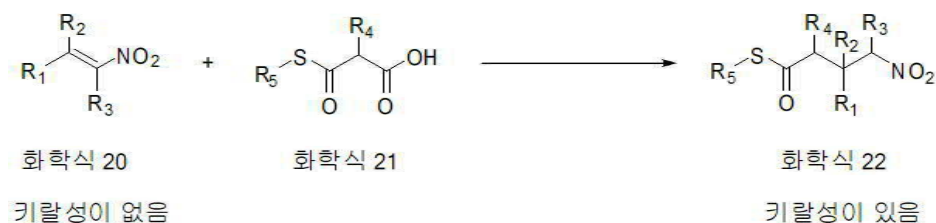
## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 반응식 1과 같이,

화학식 1의 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에 화학식 20의 니트로알켄과 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 수행하는 것을 특징으로 하는 화학식 22의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법:

[반응식 1]

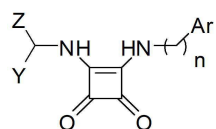


상기 반응식 1에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이나, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 동시에 수소일 수는 없고,

R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

Y는 퀴누클리딘 잔기를 포함하는 유기기를 나타내고,

Z는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린기를 나타내고,

Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고,

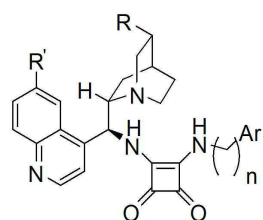
n은 0-6이다.

### 청구항 2

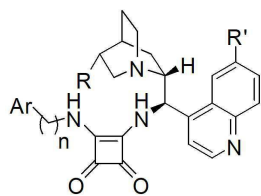
제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 키랄 촉매가 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 2 및 3에서,

R은 알킬기; 알케닐기; 또는 할로젠, 질소, 산소 또는 황이 치환된 알킬기이고,

R'은 수소 또는 알콕시기이고,

Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고,

n은 0-6이다.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

R이 에틸 또는  $-CH=CH_2$ 인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

### 청구항 4

제2항에 있어서,

R'가 수소 또는 메톡시인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

### 청구항 5

제2항에 있어서,

n이 0인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

### 청구항 6

제2항에 있어서,

Ar이 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 또는 피렌인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

### 청구항 7

제2항에 있어서,

Ar이 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

### 청구항 8

제2항에 있어서,

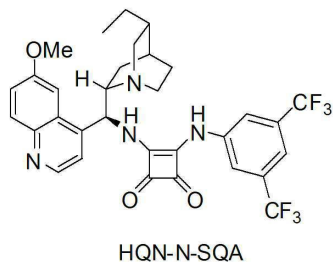
Ar이 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

### 청구항 9

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 4의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조 방법.

[화학식 4]

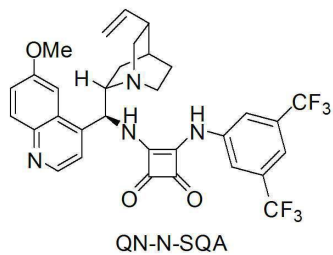


### 청구항 10

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 5의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조 방법.

[화학식 5]

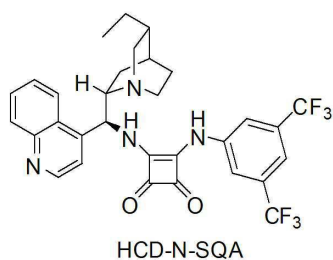


### 청구항 11

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 6의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조 방법.

[화학식 6]

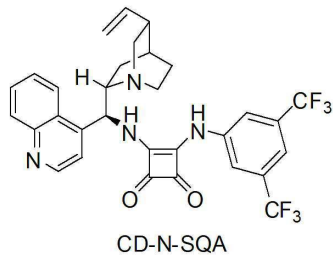


### 청구항 12

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 7의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조 방법.

[화학식 7]

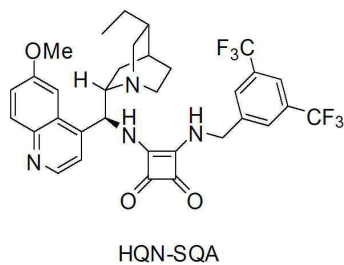


### 청구항 13

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 8의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조 방법.

[화학식 8]

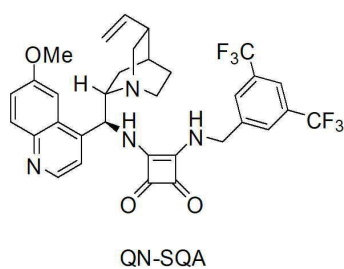


### 청구항 14

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 9의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조 방법.

[화학식 9]

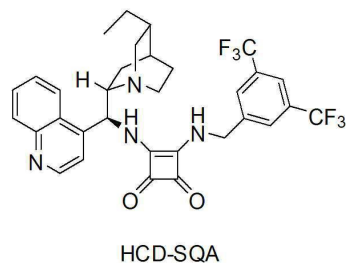


### 청구항 15

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 10의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 10]

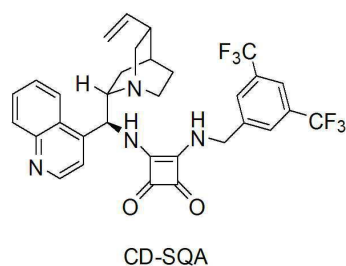


#### 청구항 16

제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 키랄 축매가 화학식 11의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 11]

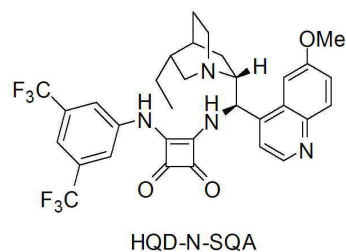


#### 청구항 17

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 12의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 12]

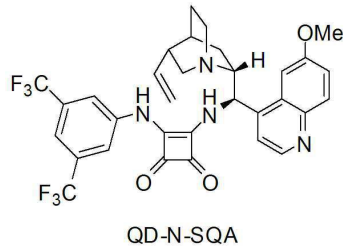


#### 청구항 18

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 13의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 13]

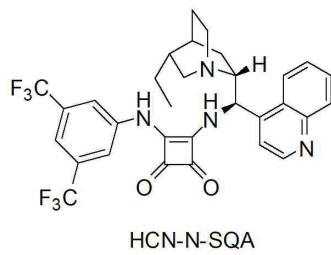


### 청구항 19

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 14의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 14]

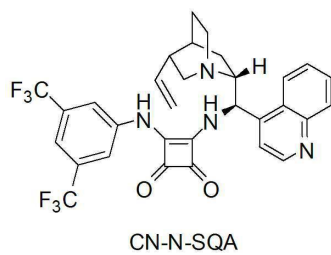


### 청구항 20

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 15의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 15]

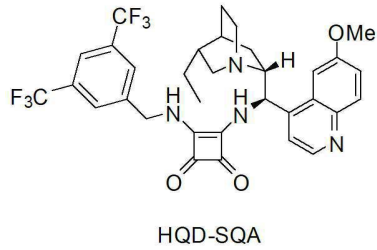


### 청구항 21

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 16의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 16]

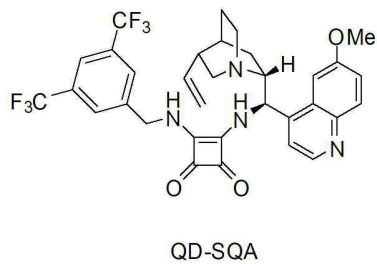


## 청구항 22

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 17의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 17]

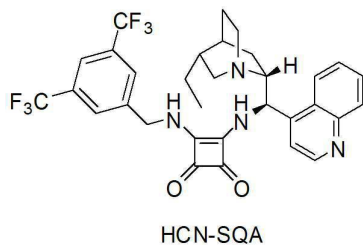


## 청구항 23

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 18의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

[화학식 18]



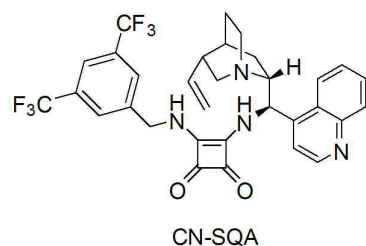
## 청구항 24

제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 키랄 축매가 화학식 19의 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.



[화학식 19]



#### 청구항 25

제1항에 있어서,

상기 키랄 촉매가 화학식 20의 니트로알켄 화합물을 기준으로 2 내지 30 몰% 범위로 사용되는 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

#### 청구항 26

제1항에 있어서,

상기 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터는 화학식 20의 니트로알켄을 기준으로 1 내지 3 당량 범위로 사용되는 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

#### 청구항 27

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클 첨가반응의 반응 온도가 -20 내지 60℃인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

#### 청구항 28

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클 첨가반응의 반응 온도가 상온 내지 50℃인 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

#### 청구항 29

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클 첨가반응은 유기용매 중에서 수행하고, 상기 유기용매는 에틸비닐 에테르, 메틸 t-부틸 에테르, 다이에틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 톨루엔, 에틸아세테이트, 아세톤 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법.

#### 청구항 30

제1항에 있어서,

상기 비대칭 마이클 첨가반응은 메틸 t-부틸 에테르 중에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 키랄성 감마-니트로

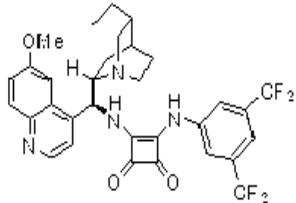
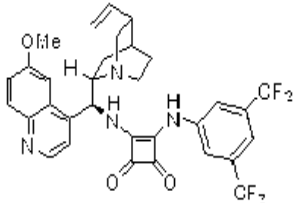
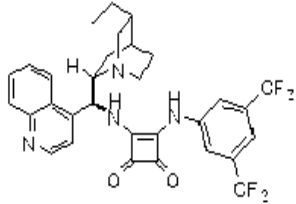
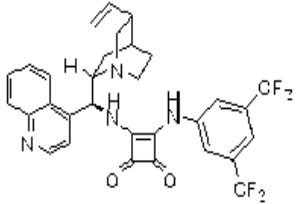
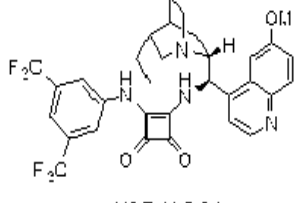
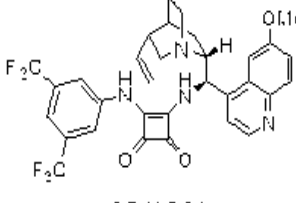
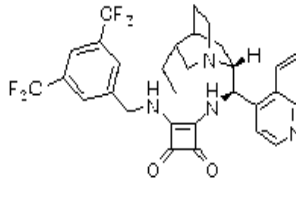
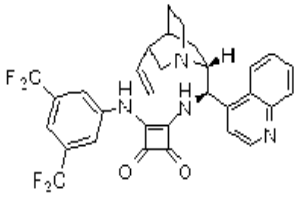
싸이오에스터의 제조방법.

### 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 키랄성 감마-니트로싸이오에스터.

### 청구항 32

하기 표로부터 선택되는 비대칭 마이클 첨가반응용 키랄 촉매.

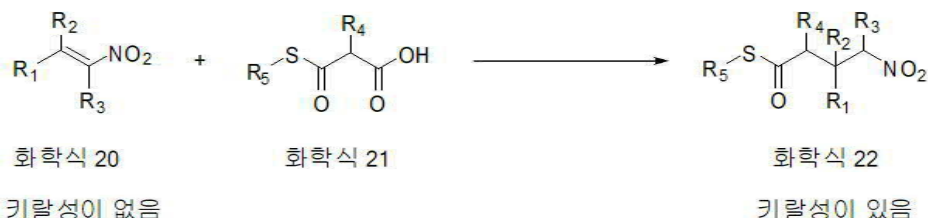
|                                                                                                      |                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>HQN-N-SQ4</p>   |  <p>ON-N-SQ4</p>   |
|  <p>HCD-N-SQ4</p>  |  <p>CD-N-SQ4</p>  |
|  <p>HQD-N-SQ4</p> |  <p>QD-N-SQ4</p> |
|  <p>HCN-SQ4</p>   |  <p>CN-N-SQ4</p> |

### 청구항 33

하기 반응식 1과 같이,

메틸 t-부틸 에테르 중에서 화학식 1의 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에 화학식 20의 니트로알켄과 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 상온 내지 60℃의 온도에서 수행하는 것을 특징으로 하는 화학식 22의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법:

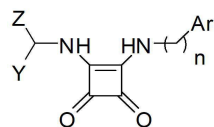
[반응식 1]



상기 반응식 1에서,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이나,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 이 동시에 수소일 수는 없고,  $R_5$ 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

Y는 퀴누클리딘 잔기를 포함하는 유기기를 나타내고,

Z는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린기를 나타내고,

Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고,

n은 0-6이다.

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 스쿼어아미드 작용기와 퀴누클리딘 작용기를 포함하는 키랄 촉매를 이용하여 니트로알켄과 말론산하프싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 통해 다양한 구조의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 효과적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

지난 십여년 동안 입체선택적인 탄소-탄소 결합을 위한 촉매반응에서 엔올레이트를 친핵체로 이용하는 방법들이 매우 심도있게 연구되어 왔다. 그러나 금속촉매, 유기촉매를 이용한 관련 반응들은 엔올레이트 전구체로 대부분 케톤이나 알데하이드로 국한되어 있었다. 카르복시산 유도체 알파-수소의 pKa 값은 케톤이나 알데하이드 알파-수소의 pKa 값보다 상대적으로 높기 때문에, 카르복시산 유도체와 같은 산화상태를 가진 기질을 엔올레이트 전구체로 사용하는 것은 매우 도전적인 과제임과 더불어 성공적인 결과들은 현재까지 많이 발표되어 있지 않다. 반면에, 폴리케타이드와 지방산의 생합성에 있어서, 생체 내에서는 효소를 촉매로 이용하여 말론산하프싸이오에스터(Malonic Acid Half Thioester, MAHT)를 에스터엔올레이트로 활성화 시켜서 클라이센(Claissen) 축합반응을 통해 사슬길이를 연장시킨다. 이러한 생체촉매 반응으로부터 영감을 얻어서, 말론산하프싸이오에스터를 싸이오에스터엔올레이트 전구체로서 활용하는 몇 가지 비대칭 반응들이 발표되었다.

[0003]

특히 최근, Wennemer와 공동연구자들은 이작용성 퀴닌-기반 우레아 혹은 싸이오우레아 촉매를 이용하여 말론산하프싸이오에스터를 니트로알켄에 도입하는 비대칭 마이클 첨가반응을 발표하였다. 이때 생성되는 마이클 반응의 첨가물인 감마-니트로싸이오에스터는 다양한 의약품들을 제조하는 데에 중요한 구조를 제공함에 따라 제약업

계에서 매우 중요한 화합물이다. 그러나 기존의 우레아 혹은 싸이오우레아를 이용한 축매반응은 낮은 반응성과 특히 낮은 광학선택성을 나타내어 응용적 가치가 적었다.

[0004] 기존의 합성방법으로는 온화한 조건 하에서 높은 거울상 입체선택성을 가지는 다양한 구조의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 제조하는데 한계가 있어, 보다 효율적인 제조방법의 개발이 요구되고 있는 실정이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 스쿼어아미드 작용기를 포함하는 신코나 기체 이작용성 키랄 축매의 존재하에 니트로알켄 화합물과 말론산하프싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 통해 온화한 조건에서 높은 거울상 입체 선택성을 가지는 다양한 구조의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 제조하는 것이다.

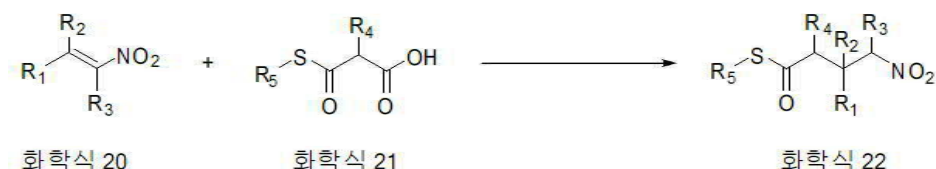
[0006] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 비대칭 마이클 첨가반응을 높은 거울상 입체 선택성으로 수행할 수 있게 하는 비대칭 마이클 첨가반응용 축매를 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은,

[0008] 하기 반응식 1과 같이, 화학식 1의 이작용성 키랄 축매의 존재 하에 화학식 20의 니트로알켄과 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 수행하는 것을 특징으로 하는 화학식 22의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터의 제조방법을 제공한다.

[0009] [반응식 1]



[0010] 키랄성이 없음

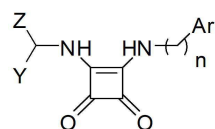
키랄성이 있음

[0011] 상기 반응식 1에서,

[0012]  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이나,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_3$ 이 동시에 수소일 수는 없고,

[0013]  $\text{R}_5$ 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 화학식 1에서,

[0017] Y는 퀴놀리딘 잔기를 포함하는 유기기를 나타내고,

[0018] Z는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린기를 나타내고,

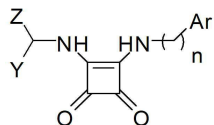
[0019] Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고,

[0020] n은 0-6이다.

[0021] 이하, 본 발명을 좀 더 구체적으로 살펴본다.

[0022] 본 발명에서 사용한 하기 화학식 1의 키랄 촉매는, 염기 부분인 퀴누클리딘 작용기와 산성부분인 스쿼어아미드 작용기를 포함하는 유도체화된 이작용성 신코나 알카로이드 촉매 화합물로서 니트로알켄과 말론산하프싸이오에스터를 동시에 활성화시킬 수 있는 이작용성을 나타낸다. 본 발명에 따른 유기 촉매 존재하에서는 매우 높은 광학 순도를 가지는 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 제조할 수 있고, 특별하게는 최대 90% 이상의 광학 순도와 함께 최대 90% 이상의 수율까지도 달성할 수 있다.

[0023] [화학식 1]

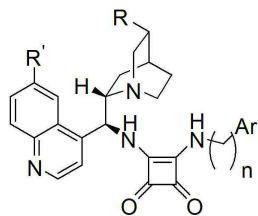


[0024]

[0025] 화학식 1에 있어서, Y는 퀴누클리딘 잔기를 포함하는 유기기를 나타내고, Z는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린기를 나타내고, Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고, n은 0~6이다.

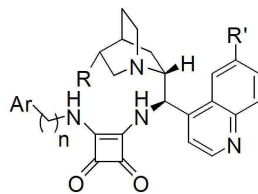
[0026] 바람직하게, 화학식 1의 키랄 촉매는 하기 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물이다.

[0027] [화학식 2]



[0028]

[0029] [화학식 3]



[0030]

[0031] 화학식 2 및 3에서, R은 알킬기; 알케닐기; 또는 할로젠, 질소, 산소 또는 황이 치환된 알킬기이고, R'은 수소 또는 알콕시기이고, Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고, n은 0~6이다.

[0032] 화학식 2 및 3의 치환기를 정의하는 부분에서, 알킬기의 탄소 수는 2 내지 6이고, 알케닐기의 탄소 수는 2 내지 6이고, 알콕시기의 탄소 수는 1 내지 4이고, 아릴기의 탄소 수는 6 내지 18이고, 헤테로아릴기의 탄소 수는 4 내지 16인 것이 바람직하다.

[0033] 특정 양태에서, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물은 R이 에틸인 화합물이다.

[0034] 특정 양태에서, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물은 R이  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 인 화합물이다.

[0035] 특정 양태에서, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물은 R'이 수소이다.

[0036] 특정 양태에서, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물은 R'이 메톡시이다.

[0037] 특정 양태에서, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물은 Ar이 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 또는 피렌이다. 여기서,

벤젠, 나프탈렌, 안트라센 및 피렌은 비치환될 수 있고, 할로젠 원자로 치환된 알킬기 또는 할로젠 등으로 하나 이상 치환될 수 있다.

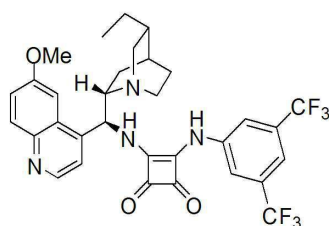
[0038] 특정 양태에서, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물은 Ar이 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠이다.

[0039] 특정 양태에서, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물은 n이 0이다.

[0040] 본 명세서에서 하이드로퀴닌(hydroquinine)은 HQN, 퀴닌(quinine)은 QN, 하이드로신코니딘(hydrocinchonidine)은 HCD, 신코니딘(cinchonidine)은 CD, 하이드로퀴니딘(hydroquinidine)은 HQD, 퀴니딘(quinidine)은 QD, 하이드로신코닌(hydrocinchonine)은 HCN, 신코닌(cinchonine)은 CN으로 표기한다.

[0041] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 4로 표시되는 화합물이다.

[0042] [화학식 4]

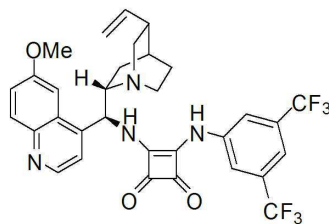


HQN-N-SQA

[0043]

[0044] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 5로 표시되는 화합물이다.

[0045] [화학식 5]

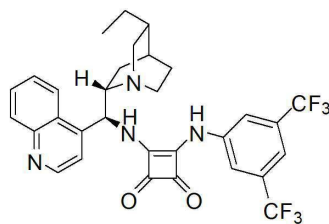


QN-N-SQA

[0046]

[0047] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 6으로 표시되는 화합물이다.

[0048] [화학식 6]

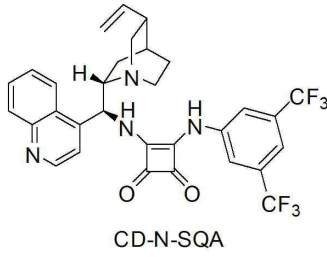


HCD-N-SQA

[0049]

[0050] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 7로 표시되는 화합물이다.

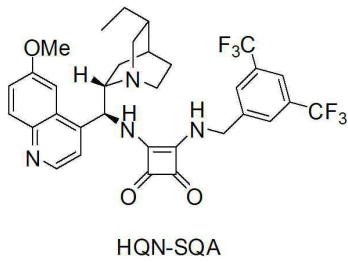
[0051] [화학식 7]



[0052]

[0053] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 8로 표시되는 화합물이다.

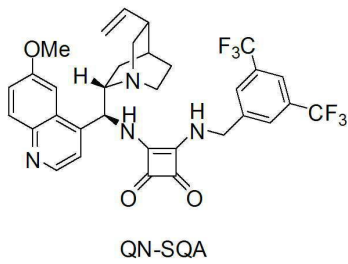
[0054] [화학식 8]



[0055]

[0056] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 9로 표시되는 화합물이다.

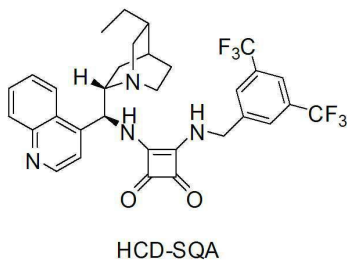
[0057] [화학식 9]



[0058]

[0059] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 10으로 표시되는 화합물이다.

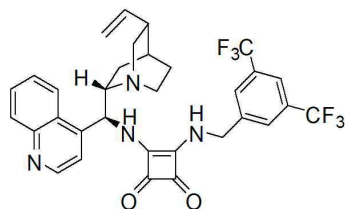
[0060] [화학식 10]



[0061]

[0062] 특정 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 11로 표시되는 화합물이다.

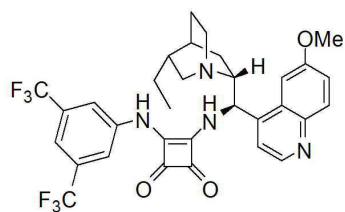
[0063] [화학식 11]



[0064] CD-SQA

[0065] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 12로 표시되는 화합물이다.

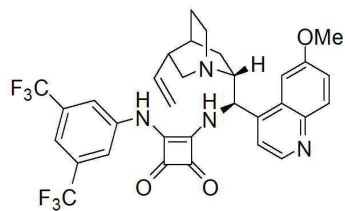
[0066] [화학식 12]



[0067] HQD-N-SQA

[0068] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 13으로 표시되는 화합물이다.

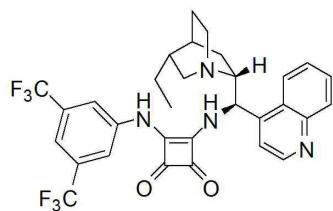
[0069] [화학식 13]



[0070] QD-N-SQA

[0071] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 14로 표시되는 화합물이다.

[0072] [화학식 14]

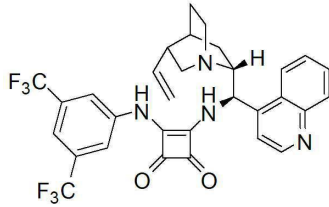


[0073] HCN-N-SQA

[0074] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 15로 표시되는 화합물이다.



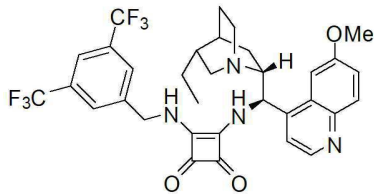
[0075] [화학식 15]



[0076] CN-N-SQA

[0077] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 16으로 표시되는 화합물이다.

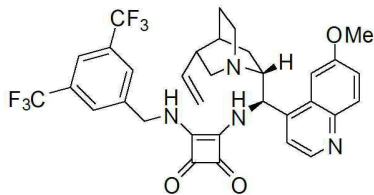
[0078] [화학식 16]



[0079] HQD-SQA

[0080] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 17로 표시되는 화합물이다.

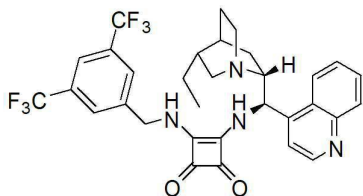
[0081] [화학식 17]



[0082] QD-SQA

[0083] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 18로 표시되는 화합물이다.

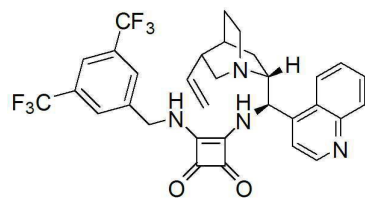
[0084] [화학식 18]



[0085] HCN-SQA

[0086] 특정 양태에서, 화학식 3의 화합물은 화학식 19로 표시되는 화합물이다.

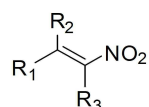
[0087] [화학식 19]



[0088] CN-SQA

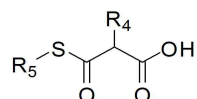
[0089] 본 발명의 비대칭 마이클 첨가반응에 참여하는 반응물은 화학식 20의 니트로알켄과 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터이다.

[0090] [화학식 20]



[0091]

[0092] [화학식 21]



[0093]

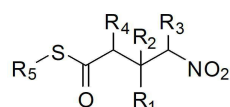
[0094] 화학식 20의  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이나,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 이 동시에 수소일 수는 없다.

[0095] 화학식 21의  $R_4$ 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이고,  $R_5$ 는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기이다.

[0096] 여기서, 알킬기의 탄소 수는 1 내지 30이고, 사이클로알킬기의 탄소 수는 3 내지 6이고, 아릴기의 탄소 수는 6 내지 20이고, 헤테로알킬기의 탄소 수는 4 내지 10이고, 각각의 알킬기, 사이클로알킬기, 아릴기, 헤테로알킬기는  $C_{1-12}$  알킬기, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등;  $C_{1-12}$  알콕시기, 예컨대, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등; 할로젠, 예컨대, F, Br, Cl, I; 또는 니트릴 등으로 치환될 수 있다.

[0097] 본 발명의 비대칭 마이클 첨가반응의 생성물은 화학식 22의 감마-니트로싸이오에스터이다.

[0098] [화학식 22]



[0099]

[0100] 화학식 22에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 화학식 20 및 21에서 정의한 바와 같다.

[0101] 본 발명에 따르면, 화학식 20의 니트로알켄을 적당한 유기용매에 용해시킨 다음, 여기에 화학식 1의 키랄 촉매와 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터를 첨가하여 교반하는 상기 반응식 1과 같은 비대칭 마이클 첨가반응을 수행함으로써 화학식 22의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 제조할 수 있으며, 상기 교반 공정의 온도는 통상의 기술자가 적절한 범위로 선택할 수 있으나, 반응의 수율 및 광학선택성의 면에서 바람직하게는 -20 내지 60

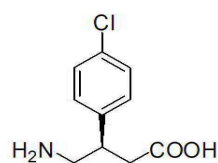
℃, 특히 바람직하게는 상온 내지 50℃의 온도에서 수행한다

[0102] 본 발명에서 바람직한 유기용매로는 촉매와 반응기질들과의 상호 수소결합 작용을 방해하지 않는 비양성자성 용매이고, 보다 바람직하게는 에틸비닐 에테르, 메틸 t-부틸 에테르, 디에틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 아세톤 및 이들의 혼합물이다. 반응의 수율 및 광학선택성의 면에서는 메틸 t-부틸 에테르가 특히 바람직하다.

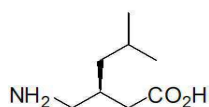
[0103] 본 발명의 화학식 1의 키랄 촉매는 화학식 20의 니트로알켄을 기준으로 통상의 기술자가 적절한 범위로 사용할 수 있으나, 바람직하게는 0.1 내지 100 mol%, 특히 바람직하게는 2 내지 30 mol%로 사용될 수 있다.

[0104] 본 발명의 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터는 화학식 20의 니트로알켄을 기준으로 통상의 기술자가 적절한 범위로 사용할 수 있으나, 바람직하게는 1 내지 3 당량, 특히 바람직하게는 1 내지 2 당량으로 사용될 수 있다.

[0105] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 따라 제조된 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 제공한다. 본 발명에서 생성되는 마이클 반응의 첨가물인 키랄성 감마-니트로싸이오에스터는 다양한 의약품들을 제조하는 데에 중요한 구조를 제공함에 따라 제약업계에서 매우 중요한 화합물이다. 본 발명의 반응식 1로부터 얻어진 화학식 22의 화합물은 니트로기의 환원과 가수분해 공정을 거쳐 바클로펜, 프레가발린 등과 같은 감마-아미노산 구조를 갖는 다양한 고부가가치의 광학활성 의약품을 제조할 수 있다.



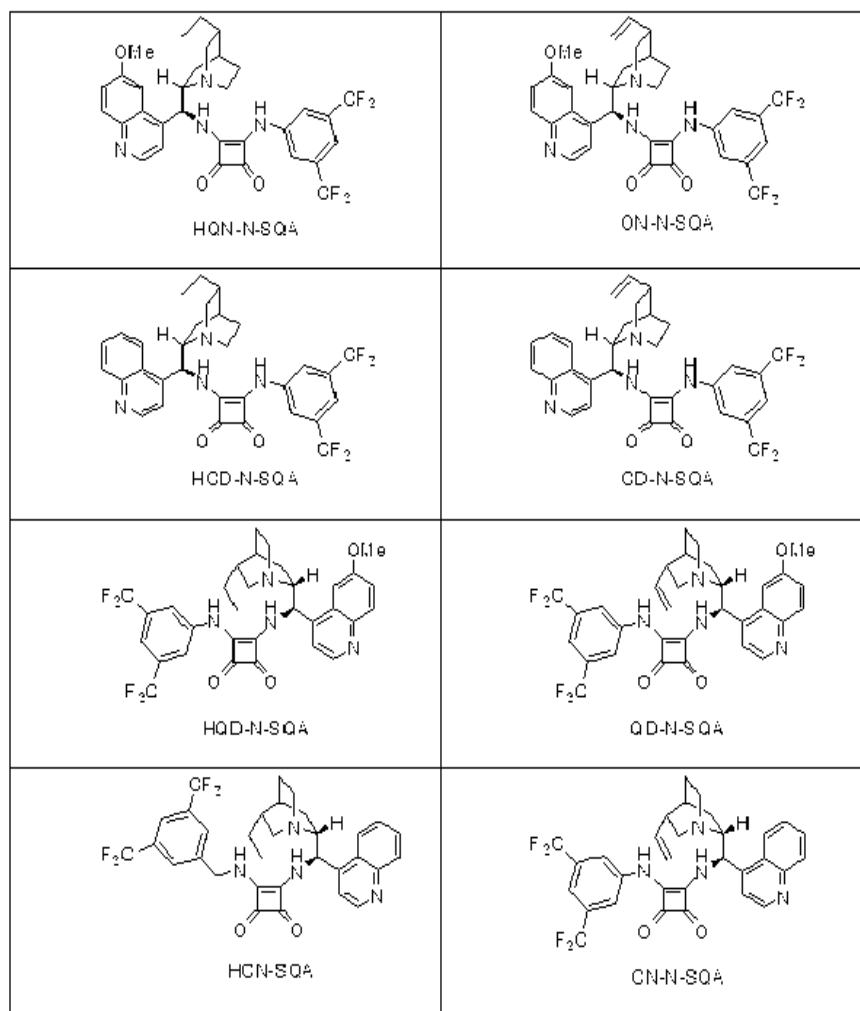
**Baclofen**



**Pregabalin**

[0106]

[0107] 본 발명은 또한 하기 표로부터 선택되는 비대칭 마이클 첨가반응용 키랄 촉매를 제공한다. 하기 표에 기재된 화합물은 비대칭 마이클 첨가반응에서 사용시 종래 기술에 비해 현저하게 증가된 광학선택성을 얻을 수 있다.



[0108]

### 발명의 효과

[0109]

본 발명의 제조 방법에 따르면, 유기용매 중에서 천연물로부터 쉽게 합성할 수 있는 신코나 기재의 키랄 축매의 존재하에 온화한 조건에서 니트로알켄과 말론산하프싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 통해 다양한 구조의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 매우 높은 거울상 입체선택성으로 합성할 수 있다. 또한, 본 발명을 통해 제조된 다양한 키랄성 헤미에스터는 통상적인 공정에 따라 감마-아미노산과 같은 입체화학적 또는 제약학적으로 유용한 키랄성 화합물을 합성하는데 사용할 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110]

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

[0111]

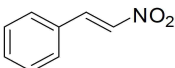
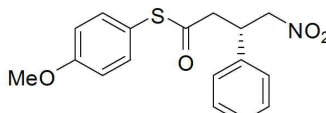
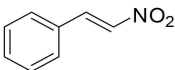
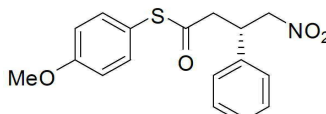
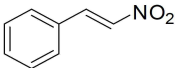
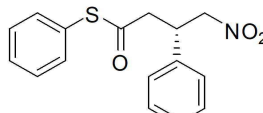
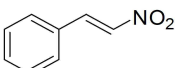
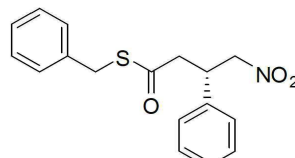
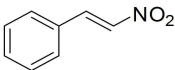
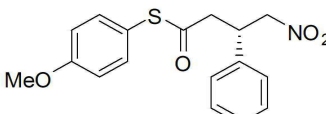
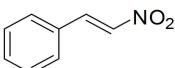
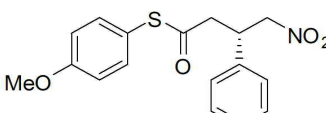
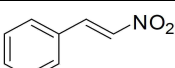
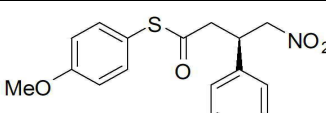
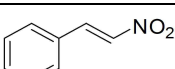
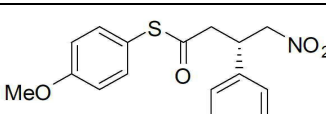
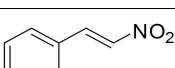
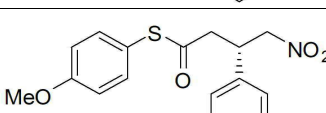
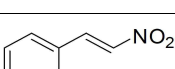
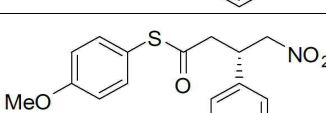
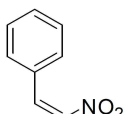
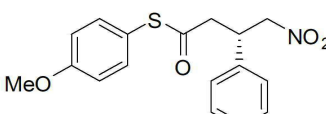
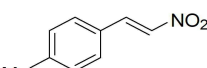
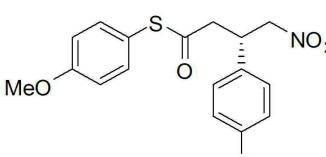
### 실시예 1731: 감마-니트로싸이오에스터의 제조

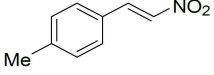
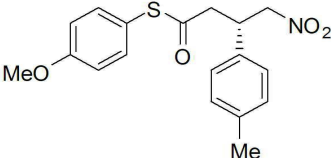
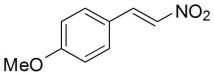
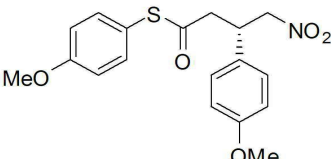
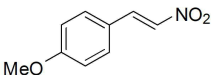
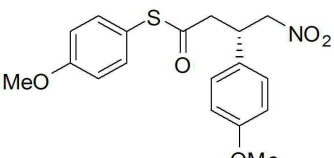
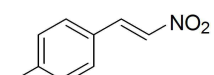
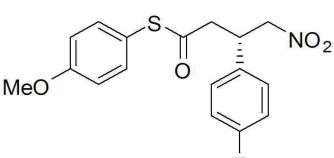
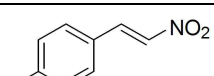
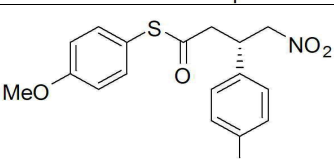
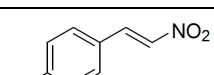
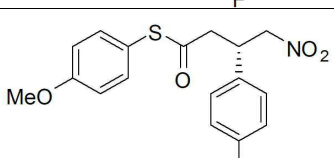
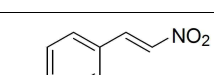
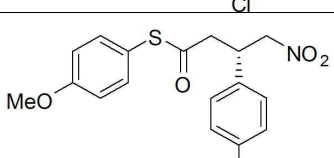
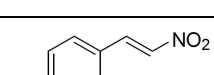
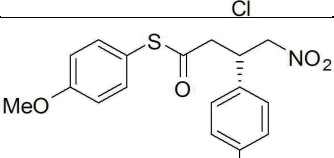
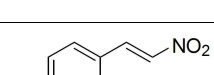
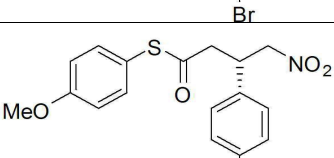
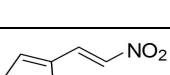
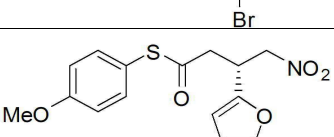
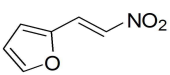
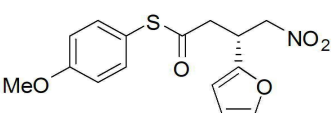
[0112]

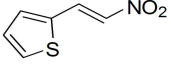
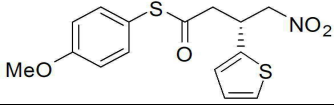
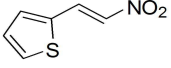
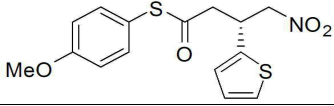
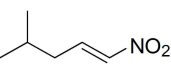
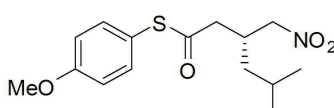
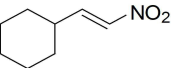
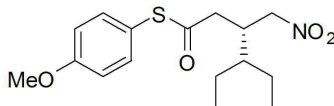
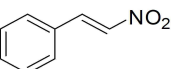
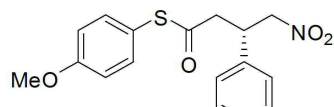
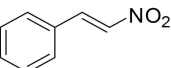
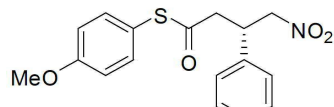
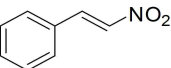
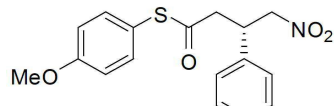
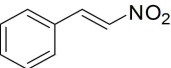
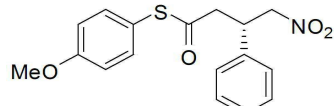
본 발명의 제조방법에 따라, 본 발명의 키랄 축매의 존재 하에 화학식 20의 니트로알켄 화합물과 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터의 비대칭 마이클 첨가반응을 통해 다양한 구조의 키랄성 감마-니트로싸이오에스터를 매우 높은 거울상 입체선택성으로 제조할 수 있으며, 그 대표적인 예를 표 1에 나타낸다.

표 1

[0113]

| 실시예 | 니트로알켄                                                                               | 생성물                                                                                 | 촉매                  | 온도<br>(℃) | 시간<br>(h) | 수율<br>(%) | %<br>ee |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| 1   |    |    | 화학식 4<br>(20 mol%)  | 20        | 72        | 94        | 93      |
| 2   |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%)  | 20        | 72        | 96        | 93      |
| 3   |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%)  | 20        | 24        | 71        | 94      |
| 4   |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%)  | 20        | 72        | 75        | 91      |
| 5   |    |    | 화학식 7<br>(20 mol%)  | 20        | 72        | 90        | 93      |
| 6   |  |  | 화학식 9<br>(20 mol%)  | 20        | 72        | 48        | 77      |
| 7   |  |  | 화학식 13<br>(20 mol%) | 20        | 72        | 88        | 83      |
| 8   |  |  | 화학식 5<br>(20 mol%)  | 45        | 8         | 84        | 93      |
| 9   |  |  | 화학식 5<br>(5 mol%)   | 45        | 30        | 80        | 93      |
| 10  |  |  | 화학식 5<br>(2 mol%)   | 45        | 96        | 77        | 90      |
| 11  |  |  | 화학식 5<br>(20 mol%)  | 45        | 8         | 78        | 93      |
| 12  |  |  | 화학식 5<br>(20 mol%)  | 20        | 72        | 96        | 96      |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                    |    |    |    |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----|----|----|----|
| 13 |    |    | 화학식 5<br>(5 mol%)  | 45 | 34 | 81 | 96 |
| 14 |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 94 | 92 |
| 15 |    |    | 화학식 5<br>(5 mol%)  | 45 | 34 | 80 | 92 |
| 16 |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 85 | 91 |
| 17 |    |   | 화학식 5<br>(5 mol%)  | 45 | 25 | 82 | 91 |
| 18 |  |  | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 88 | 90 |
| 19 |  |  | 화학식 5<br>(5 mol%)  | 45 | 22 | 80 | 90 |
| 20 |  |  | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 86 | 91 |
| 21 |  |  | 화학식 5<br>(5 mol%)  | 45 | 22 | 83 | 91 |
| 22 |  |  | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 88 | 88 |
| 23 |  |  | 화학식 5<br>(5 mol%)  | 45 | 33 | 78 | 88 |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                    |    |    |    |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----|----|----|----|
| 24 |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 91 | 91 |
| 25 |    |    | 화학식 5<br>(5 mol%)  | 45 | 24 | 79 | 91 |
| 26 |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%) | 45 | 72 | 22 | 92 |
| 27 |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%) | 45 | 72 | 9  | 99 |
| 28 |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 66 | 92 |
| 29 |    |    | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 75 | 84 |
| 30 |    |   | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 62 | 84 |
| 31 |  |  | 화학식 5<br>(20 mol%) | 20 | 72 | 56 | 80 |

[0114] 생성물의 절대배열(absolute configuration)은 생성물로부터 공지의 방법에 따라 감마-락탐을 제조한 후 선광도(optical rotation) 값을 비교하여 확인하였다.

# [0115] 실시예 1

[0116] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1$ =페닐,  $R_2$ =H,  $R_3$ =H) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4$ =H,  $R_5$ =4-메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 4의 유기촉매 20 mol%를 메틸 t-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0117]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J$ =9.0 Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J$ =6.6 and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J$ =8.1 and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J$ =7.2Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0118] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=32.4분,  $t$ (부생성물)=41.6분

[0119] 실시예 2

[0120] 화학식 5의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0121]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0122] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=32.4분,  $t$ (부생성물)=41.6분

[0123] 실시예 3

[0124] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1$ =페닐,  $R_2$ =H,  $R_3$ =H) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4$ =H,  $R_5$ =페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 *t*-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20°C에서 24시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0125]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.35 (m, 10H), 5.33 (s, 1H), 4.80 (dd,  $J=6.9$  and 12.7 Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J=8.0$  and 12.7 Hz, 1H), 4.10 (p,  $J=7.4$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  194.9, 137.7, 134.4, 129.7, 129.3, 129.3, 129.1, 128.2, 127.4, 126.8, 79.0, 46.2, 40.5

[0126] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 95:5, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 1.0 mL/분,  $t$ (주생성물)=54.4 분,  $t$ (부생성물)=60.1 분

[0127] 실시예 4

[0128] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1$ =페닐,  $R_2$ =H,  $R_3$ =H) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4$ =H,  $R_5$ =벤질) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 *t*-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20°C에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0129]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.32 (m, 6H), 7.21 (m, 4H), 4.71 (dd,  $J=6.8$  and 12.7 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J=8.2$  and 12.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (p,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J=7.4$  and 15.7 Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J=7.3$  and 15.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.6, 137.6, 136.9, 128.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.2, 127.2, 78.9, 46.2, 40.4, 33.2

[0130] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 80:20, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 1.0 mL/분,  $t$ (주생성물)=22.7 분,  $t$ (부생성물)=27.0 분



[0131] 실시예 5

[0132] 화학식 7의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0133]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0134] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t(\text{주생성물})=32.4$ 분,  $t(\text{부생성물})=41.6$ 분

[0135] 실시예 6

[0136] 화학식 9의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0137]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0138] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t(\text{주생성물})=32.4$ 분,  $t(\text{부생성물})=41.6$ 분

[0139] 실시예 7

[0140] 화학식 13의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0141]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0142] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t(\text{주생성물})=41.6$ 분,  $t(\text{부생성물})=32.4$  분

[0143] 실시예 8

[0144] 화학식 20의 니트로알켄( $\text{R}_1=\text{페닐}$ ,  $\text{R}_2=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{H}$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_5=4\text{-메톡시페닐}$ ) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸  $t$ -부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 45°C에서 8시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0145]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0146] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=32.4분,  $t$ (부생성물)=41.6분

#### [0147] 실시예 9

[0148] 화학식 5의 화합물(5 mol%)을 촉매로 사용하여 실시예 8과 같은 방법으로 30시간 교반하여 진행하였다.

[0149]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0150] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=32.4분,  $t$ (부생성물)=41.6분

#### [0151] 실시예 10

[0152] 화학식 5의 화합물(2 mol%)을 촉매로 사용하여 실시예 8과 같은 방법으로 96시간 교반하여 진행하였다.

[0153]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0154] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=32.4분,  $t$ (부생성물)=41.6분

#### [0155] 실시예 11

[0156] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1=\text{H}$ ,  $R_2=\text{페닐}$ ,  $R_3=\text{H}$ ) 0.2 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸  $t$ -부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 45°C에서 1시간 교반한다. 이후에 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4=\text{H}$ ,  $R_5=4\text{-메톡시페닐}$ ) 0.3 mmol를 45°C에서 첨가하여 8시간 교반한 후에 용매를 감압하여 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0157]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0158] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=32.4분,  $t$ (부생성물)=41.6분

## [0159] 실시예 12

[0160] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1=4$ -메틸-페닐,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{H}$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4=\text{H}$ ,  $R_5=4$ -메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸  $t$ -부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0161]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.24-7.08 (m, 6H), 6.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.72 (dd,  $J=6.9$  and 12.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.1$  and 12.6 Hz, 1H), 4.00 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 134.8, 129.7, 127.2, 117.6, 114.9, 79.2, 55.3, 46.0, 40.2, 21.0

[0162] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5mL/분,  $t$ (주생성물)=32.3분,  $t$ (부생성물)=34.6분

## [0163] 실시예 13

[0164] 화학식 5의 화합물(5 mol%)을 촉매로 사용하여, 실시예 12와 같은 방법으로 45℃에서 34시간 교반하여 진행하였다.

[0165]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.24-7.08 (m, 6H), 6.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.72 (dd,  $J=6.9$  and 12.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.1$  and 12.6 Hz, 1H), 4.00 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 134.8, 129.7, 127.2, 117.6, 114.9, 79.2, 55.3, 46.0, 40.2, 21.0

[0166] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=32.3분,  $t$ (부생성물)=34.6분

## [0167] 실시예 14

[0168] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1=4$ -메톡시페닐,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{H}$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4=\text{H}$ ,  $R_5=4$ -메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸  $t$ -부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액

체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0169]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H) 4.71 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J=8.4$  and 12.6 Hz, 1H), 4.00 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  196.0, 160.8, 159.2, 135.9, 129.7, 128.5, 117.6, 114.9, 114.4, 79.3, 55.3, 55.2, 46.1, 39.8

[0170] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분, t(주생성물)=39.0분, t(부생성물)=45.0 분

#### [0171] 실시예 15

[0172] 화학식 5의 화합물(5 mol%)를 촉매로 사용하여, 실시예 14와 같은 방법으로 45°C에서 34시간 교반하여 진행하였다.

[0173]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H) 4.71 (dd,  $J=6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J=8.4$  and 12.6 Hz, 1H), 4.00 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  196.0, 160.8, 159.2, 135.9, 129.7, 128.5, 117.6, 114.9, 114.4, 79.3, 55.3, 55.2, 46.1, 39.8

[0174] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분, t(주생성물)=39.0분, t(부생성물)=45.0 분

#### [0175] 실시예 16

[0176] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1=4$ -플루오르페닐,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{H}$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4=\text{H}$ ,  $R_5=4$ -메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 t-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20°C에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0177]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.21 (m, 4H), 7.03(m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.73 (dd,  $J=6.9$  and 12.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.4$  and 12.9 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.8, 163.9, 160.9, 135.9, 133.54, 133.50, 129.14, 129.04, 117.3, 116.2, 115.9, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 39.8

[0178] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분, t(주생성물)=25.0분, t(부생성물)=38.1 분

#### [0179] 실시예 17

[0180] 화학식 5의 화합물(5 mol%)을 촉매로 사용하여, 실시예 16과 같은 방법으로 45°C에서 25시간 교반하여 진행하였

다.

[0181]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.21 (m, 4H), 7.03(m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.73 (dd,  $J=6.9$  and 12.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.4$  and 12.9 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.8, 163.9, 160.9, 135.9, 133.54, 133.50, 129.14, 129.04, 117.3, 116.2, 115.9, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 39.8

[0182] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=25.0분,  $t$ (부생성물)=38.1 분

### [0183] 실시예 18

[0184] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1=4$ -클로로페닐,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{H}$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4=\text{H}$ ,  $R_5=4$ -메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸  $t$ -부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0185]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.72 (dd,  $J=6.6$  and 12.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.1$  and 12.9 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.7, 160.9, 136.3, 136.0, 134.0, 129.2, 128.8, 117.3, 115.0, 78.8, 55.3, 45.7, 39.8

[0186] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=31.7분,  $t$ (부생성물)=42.9 분

### [0187] 실시예 19

[0188] 화학식 5의 화합물(5 mol%)을 촉매로 사용하여, 실시예 18과 같은 방법으로 45℃에서 22시간 교반하여 진행하였다.

[0189]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.72 (dd,  $J=6.6$  and 12.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.1$  and 12.9 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.7, 160.9, 136.3, 136.0, 134.0, 129.2, 128.8, 117.3, 115.0, 78.8, 55.3, 45.7, 39.8

[0190] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=31.7분,  $t$ (부생성물)=42.9 분

### [0191] 실시예 20

[0192] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1=4$ -브로모페닐,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4=H$ ,  $R_5=4$ -메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 *t*-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0193]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  7.46 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.1 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.71 (dd,  $J=6.6$  and 12.9 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J=8.4$  and 12.9 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (d,  $J=7.2$  Hz);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  195.7, 160.9, 136.8, 136.0, 132.2, 129.1, 122.1, 117.2, 114.9, 78.7, 55.3, 45.6, 39.9

[0194] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=39.3분,  $t$ (부생성물)=47.5 분

#### [0195] 실시예 21

[0196] 화학식 5의 화합물(5 mol%)을 촉매로 사용하여, 실시예 20과 같은 방법으로 45℃에서 22시간 교반하여 진행하였다.

[0197]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  7.46 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.1 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.71 (dd,  $J=6.6$  and 12.9 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J=8.4$  and 12.9 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (d,  $J=7.2$  Hz);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  195.7, 160.9, 136.8, 136.0, 132.2, 129.1, 122.1, 117.2, 114.9, 78.7, 55.3, 45.6, 39.9

[0198] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=39.3분,  $t$ (부생성물)=47.5 분

#### [0199] 실시예 22

[0200] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1=$ 퓨릴,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4=H$ ,  $R_5=4$ -메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 *t*-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0201]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  7.37 (m, 1H), 7.27 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 6.31 (m, 1H), 6.19 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.15 (p,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (dd,  $J=6.6$  and 15.9 Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J=7.2$  and 16.2 Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  195.8, 160.9, 150.7, 142.5, 136.0, 117.5, 115.0, 110.5, 107.5, 76.8, 55.4, 43.4, 34.3

[0202] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=21.3분,  $t$ (부생성물)=28.6분

[0203] 실시예 23

[0204] 화학식 5의 화합물(5 mol%)을 촉매로 사용하여, 실시예 22와 같은 방법으로 45℃에서 33시간 교반하여 진행하였다.

[0205]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.37 (m, 1H), 7.27 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 6.31 (m, 1H), 6.19 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.15 (p,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (dd,  $J=6.6$  and 15.9 Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J=7.2$  and 16.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  195.8, 160.9, 150.7, 142.5, 136.0, 117.5, 115.0, 110.5, 107.5, 76.8, 55.4, 43.4, 34.3

[0206] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분, t(주생성물)=21.3분, t(부생성물)=28.6분

[0207] 실시예 24

[0208] 화학식 20의 니트로알켄( $\text{R}_1$ =싸이에닐(thienyl),  $\text{R}_2=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{H}$ ) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_5=4$ -메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 t-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 20℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0209]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.24 (m, 3H), 6.93 (m, 4H), 4.76 (dd,  $J=6.6$  and 12.9 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=7.8$  and 12.9 Hz, 1H), 4.36 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.11 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.7, 160.9, 140.4, 136.0, 127.1, 125.8, 124.9, 117.3, 114.9, 79.3, 55.4, 46.5, 35.9

[0210] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분, t(주생성물)=29.9분, t(부생성물)=42.6분

[0211] 실시예 25

[0212] 화학식 5의 화합물(5 mol%)을 촉매로 사용하여, 실시예 24와 같은 방법으로 45℃에서 24시간 교반하여 진행하였다

[0213]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.24 (m, 3H), 6.93 (m, 4H), 4.76 (dd,  $J=6.6$  and 12.9 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=7.8$  and 12.9 Hz, 1H), 4.36 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.11 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.7, 160.9, 140.4, 136.0, 127.1, 125.8, 124.9, 117.3, 114.9, 79.3, 55.4, 46.5, 35.9

[0214] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분, t(주생성물)=29.9분, t(부생성물)=42.6분

[0215] 실시예 26

[0216] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1$ =이소부틸,  $R_2$ =H,  $R_3$ =H) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4$ =H,  $R_5$ =4-메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 t-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 45℃에서 72 시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0217]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.32 (d,  $J$ =9.0 Hz, 2H), 6.95 (d,  $J$ =12.0 Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J$ =6.0 and 12.3 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J$ =5.4 and 12.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 0.93 (d,  $J$ = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$ = 6.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  197.0, 160.8, 136.0, 117.7, 114.9, 78.5, 55.3, 44.3, 40.3, 32.5, 25.1, 22.5, 22.2

[0218] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 90:10, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 1.0 mL/분,  $t$ (주생성물)=15.8분,  $t$ (부생성물)=18.3 분

[0219] 실시예 27

[0220] 화학식 20의 니트로알켄( $R_1$ =사이클로헥실,  $R_2$ =H,  $R_3$ =H) 0.2 mmol, 화학식 21의 말론산하프싸이오에스터( $R_4$ =H,  $R_5$ =4-메톡시페닐) 0.3 mmol, 화학식 5의 유기촉매 20 mol%를 메틸 t-부틸 에테르 2.0 mL에 용해시킨 후 45℃에서 72시간 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고 실리카 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리한 후에 액체 크로마토그래피를 이용하여 거울상 이성질체 비율(enantiomeric excess)를 측정하였다.

[0221]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.31 (d,  $J$ =9.0 Hz, 2H), 6.95 (d,  $J$ =8.7 Hz, 2H), 4.48 (d,  $J$ =6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.85 (dd,  $J$ =4.8 and 15.7 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.68 (m, 5H), 1.47 (m, 1H), 1.25-0.97 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  197.2, 160.8, 136.0, 117.8, 114.9, 76.7, 55.3, 41.9, 39.8, 38.8, 29.9, 29.4, 26.2

[0222] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (OD-H, 95:5, 헥산:이소프로필 알콜, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물)=45.4 분,  $t$ (부생성물)=66.6분

[0223] 실시예 28

[0224] 테트라하이드로푸란 용매하에서 화학식 5의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0225]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J$  = 6.6 and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J$  = 8.1 and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J$  = 7.2Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0226] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물) = 32.4분,  $t$ (부생성물) = 41.6분



[0227] 실시예 29

[0228] 다이에틸에테르 용매 하에서 화학식 5의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0229]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J = 6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0230] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물) = 32.4분,  $t$ (부생성물) = 41.6분

[0231] 실시예 30

[0232] 아세톤 용매 하에서 화학식 5의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0233]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J = 6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0234] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물) = 32.4분,  $t$ (부생성물) = 41.6분

[0235] 실시예 31

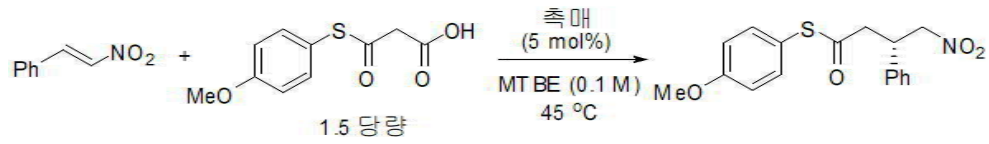
[0236] 다이클로로메탄 용매 하에서 화학식 5의 화합물을 촉매로 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하였다.

[0237]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J = 6.6$  and 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 8.1$  and 12.7Hz, 1H), 4.04 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  195.9, 160.8, 137.8, 135.9, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 117.5, 114.9, 79.0, 55.3, 45.9, 40.5

[0238] 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. (OD-H, 50:50, 헥산:이소프로필 알콜, 220 nm, 0.5 mL/분,  $t$ (주생성물) = 32.4분,  $t$ (부생성물) = 41.6분

[0239] 실험예

[0240] 공지의 촉매인 싸이오우레아 유도체(QN-TU), 설펜아마이드 유도체(QN-SA) 와 본 발명의 화학식 5의 화합물(QN-N-SQA)을 촉매로 사용하여 하기 반응식에 따라 비대칭 마이클 첨가반응을 수행한 후, 그 결과를 표 2에 나타냈다.



[0241]

표 2

[0242]

| 촉매           | 전체 반응 시간(h) | 수율(%) | ee(%) |
|--------------|-------------|-------|-------|
| <br>QN-TU    | 30          | 36    | 63    |
| <br>QN-SA    | 30          | 15    | 24    |
| <br>QN-N-SQA | 30          | 80    | 93    |

[0243]

표 2의 결과로부터, 본 발명의 촉매가 공지의 촉매들에 비해, 현저하게 높은 광학 선택성과 수율로 감마-니트로 싸이오에스터를 제조할 수 있음을 확인하였다.