



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월26일
 (11) 등록번호 10-1871567
 (24) 등록일자 2018년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 327/36 (2006.01) *B01J 31/02* (2006.01)
C07C 327/40 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07C 327/36 (2013.01)
B01J 31/0244 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-0014435
 (22) 출원일자 2016년02월04일
 심사청구일자 2016년02월04일
 (65) 공개번호 10-2017-0093017
 (43) 공개일자 2017년08월14일
 (56) 선행기술조사문헌
 Angewandte Chemie International Edition,
 Vol.49, pp.3823-3826, 2010
 RSC Advances, Vol. 3, pp.16349-16358, 2013
 Organic Letters, Vol. 9, No. 4, pp.603-606,
 2007

(73) 특허권자
성균관대학교산학협력단
 경기도 수원시 장안구 서부로 2066 (천천동, 성균관대학교내)
 (72) 발명자
송충의
 경상남도 산청군 신안면 수월로491번길 37-6
배한용
 대구광역시 수성구 청호로 345, 103동 501호(황금동, 태왕아너스아파트)
 (74) 대리인
남건필, 박종수, 차상윤

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 **베타-아미노-다이싸이오에스터 화합물의 제조방법 및 이에 의해 제조된 베타-아미노-다이싸이오에스터 화합물**

(57) 요약

N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터 화합물의 제조방법이 개시된다. N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터 화합물을 제조하기 위하여, 스쿼어아마이드 작용기와 퀴누클리딘 작용기를 포함하는 키랄 촉매의 존재 하에 마니히 반응에 따라 다이싸이오말로네이트와 N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설포닐을 비대칭 반응시킬 수 있다. 이러한 제조방법에 따르면, 종래의 금속 촉매에 비해 현저하게 저렴하고 안전한 촉매를 이용하여 높은 광학 선택성으로 키랄성 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 높은 수율로 합성할 수 있다.

(52) CPC특허분류
C07C 327/40 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 2014R1A2A1A01005794
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 중견연구자지원사업(도약연구-도전)
 연구과제명 차세대 키랄 유기촉매반응의 개발
 기여율 1/1
 주관기관 성균관대학교 산학협력단
 연구기간 2014.05.01 ~ 2015.04.30

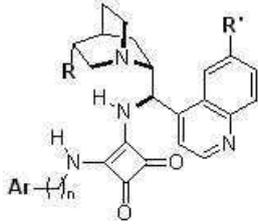
명세서

청구범위

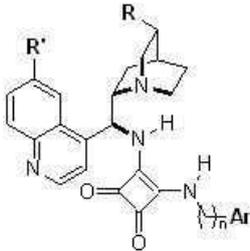
청구항 1

하기 화학식 1 또는 하기 화학식 2의 이작용성 키랄 촉매 화합물의 존재 하에 하기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물과 하기 화학식 4의 이민 화합물을 비대칭 반응시켜 하기 화학식 6의 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물을 합성하는 단계를 포함하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법:

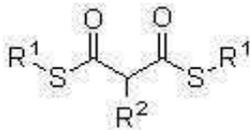
[화학식 1]



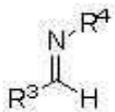
[화학식 2]



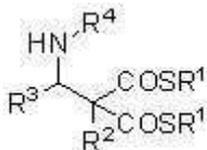
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 6]



상기 화학식 1 및 2에서, R은 에틸기(ethyl group) 또는 비닐기(vinyl group)를 포함하고, R'은 수소 또는 메톡시기(methoxy group)를 포함하고, n은 0 또는 1이고, Ar은 탄소수 6 내지 16의 아릴기(aryl group)를 포함하며,

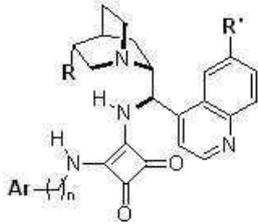
상기 화학식 3, 4 및 6에서, R¹은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 6 내지 16의 아릴기 및 탄소수 7 내지 17의 벤질기 중 하나이고, R²는 수소 및 탄소수 1 내지 12의 알킬기 중 하나이고, R³은 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기 및 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴기

중 하나이고, R⁴는 아민 보호기이다.

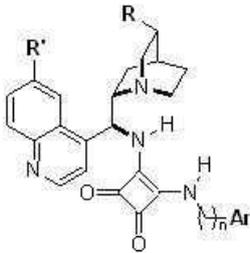
청구항 2

하기 화학식 1 또는 하기 화학식 2의 이작용성 키랄 촉매 화합물의 존재 하에 하기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물과 하기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물을 비대칭 반응시켜 하기 화학식 6의 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물을 합성하는 단계를 포함하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법:

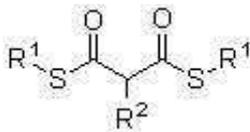
[화학식 1]



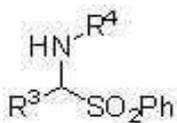
[화학식 2]



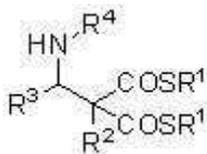
[화학식 3]



[화학식 5]



[화학식 6]



상기 화학식 1 및 2에서, R은 에틸기(ethyl group) 또는 비닐기(vinyl group)를 포함하고, R'은 수소 또는 메톡시기(methoxy group)를 포함하고, n은 0 또는 1이고, Ar은 탄소수 6 내지 16의 아릴기(aryl group)를 포함하며,

상기 화학식 3, 4 및 6에서, R¹은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 6 내지 16의 아릴기 및 탄소수 7 내지 17의 벤질기 중 하나이고, R²는 수소 및 탄소수 1 내지 12의 알킬기 중 하나이고, R³은 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기 및 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴기 중 하나이고, R⁴는 아민 보호기이다.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

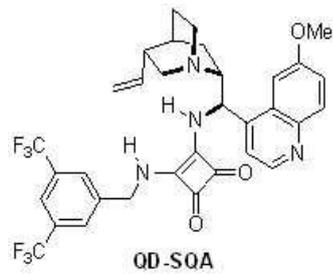
상기 Ar은 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠(C₈H₄F₆), 오쏘-톨루엔(C₇H₈), 메타-톨루엔(C₇H₈), 파라-비닐벤젠(C₁₀H₁₀), 1-나프탈렌(C₁₀H₈), 2-나프탈렌(C₁₀H₈), 페닐(C₆H₅) 및 피레닐(C₁₆H₉)로 이루어진 그룹에서 선택된 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터의 제조 방법.

청구항 5

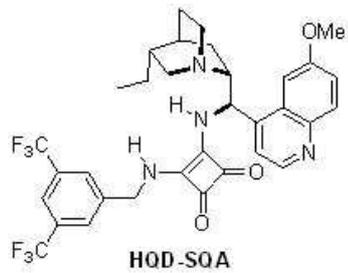
제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 1의 이작용성 키랄 촉매 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 1-8의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법:

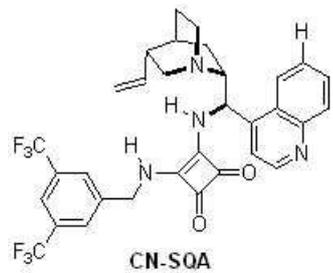
[화학식 1-1]



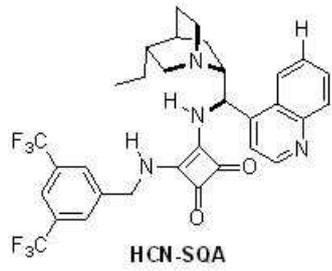
[화학식 1-2]



[화학식 1-3]



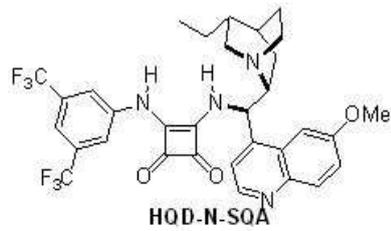
[화학식 1-4]



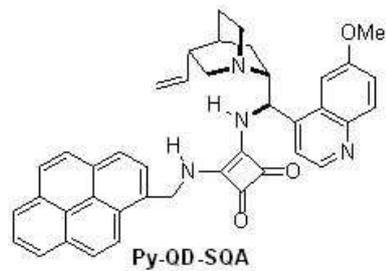
[화학식 1-5]



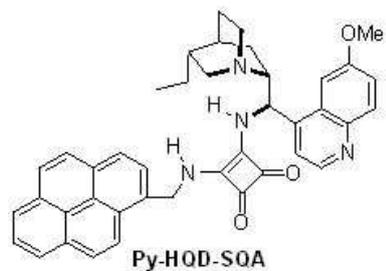
[화학식 1-6]



[화학식 1-7]



[화학식 1-8]

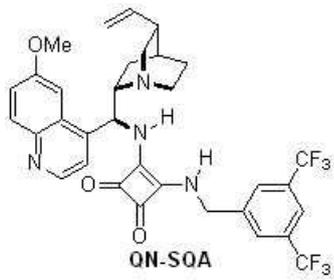


청구항 6

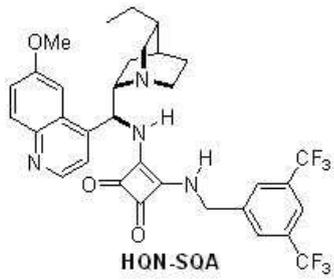
제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 2의 이작용성 키랄 촉매 화합물은 하기 화학식 2-1 내지 2-6의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법:

[화학식 2-1]



[화학식 2-2]



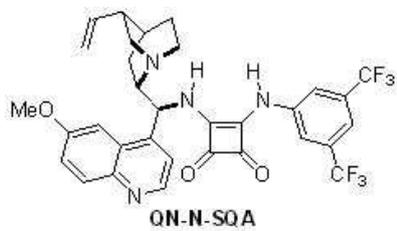
[화학식 2-3]



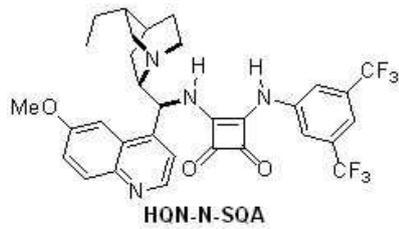
[화학식 2-4]



[화학식 2-5]



[화학식 2-6]



청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

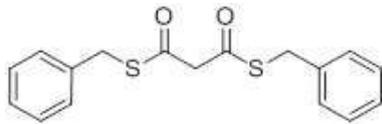
상기 화학식 3에서, 상기 R¹은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 6 내지 16의 아릴기 및 탄소수 7 내지 17의 벤질기로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하고, 상기 R²는 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수가 1 내지 12인 알킬기이거나 수소인 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 8

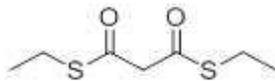
제7항에 있어서,

상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물은 하기 화학식 3-1 내지 3-6의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

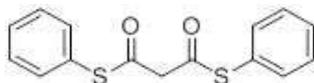
[화학식 3-1]



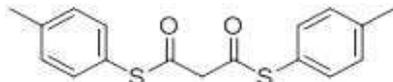
[화학식 3-2]



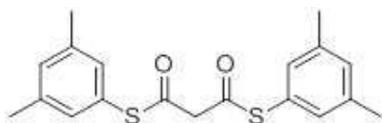
[화학식 3-3]



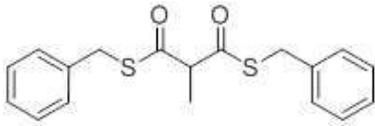
[화학식 3-4]



[화학식 3-5]



[화학식 3-6]



청구항 9

제1항에 있어서,

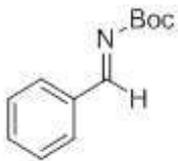
상기 화학식 4에 있어서, 상기 R³은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로겐 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기 및 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴기로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 10

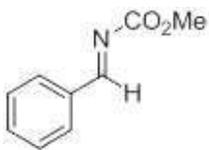
제9항에 있어서,

상기 화학식 4의 이민 화합물은 하기 화학식 4-1 내지 4-12의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법:

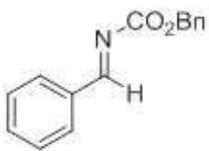
[화학식 4-1]



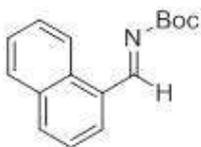
[화학식 4-2]



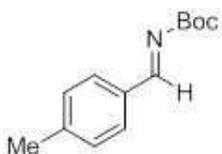
[화학식 4-3]



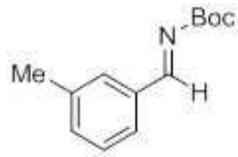
[화학식 4-4]



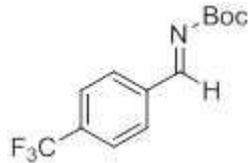
[화학식 4-5]



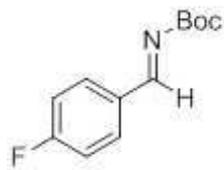
[화학식 4-6]



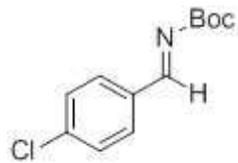
[화학식 4-7]



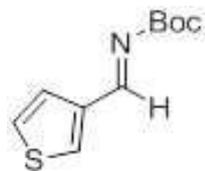
[화학식 4-8]



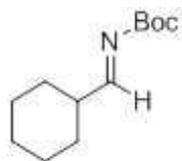
[화학식 4-9]



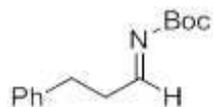
[화학식 4-10]



[화학식 4-11]



[화학식 4-12]



청구항 11

제2항에 있어서,

상기 화학식 5에 있어서, 상기 R³은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로겐 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수 1 내지 30의 알킬기, 탄소수

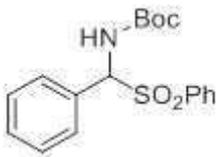
3 내지 6의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기 및 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴기로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 12

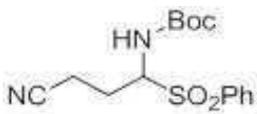
제11항에 있어서,

상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물은 하기 화학식 5-1 내지 5-9의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법:

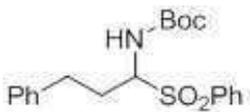
[화학식 5-1]



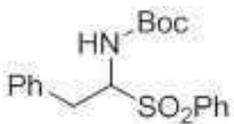
[화학식 5-2]



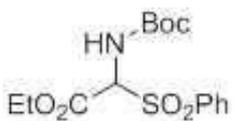
[화학식 5-3]



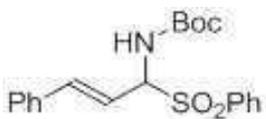
[화학식 5-4]



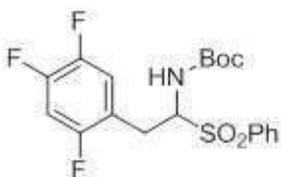
[화학식 5-5]



[화학식 5-6]



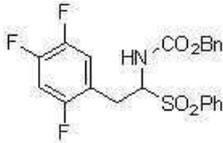
[화학식 5-7]



[화학식 5-8]



[화학식 5-9]



청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물과 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물의 반응은 용매 내에서 발생하고,

상기 용매로는 유기용매, 수용액 또는 이들의 혼합용액이 사용되는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 유기 용매는 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세톤 및 에틸아세테이트로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하고,

상기 수용액은 물 또는 염화나트륨(NaCl) 수용액을 포함하는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 용매로는 다이클로로메탄이 단독으로 사용되거나 상기 다이클로로메탄과 염화나트륨(NaCl) 수용액의 혼합용액이 사용되는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 16

제13항에 있어서,

-80 내지 60℃의 온도 범위의 상기 용매 내에서 상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물과 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물을 반응시키는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 1 또는 화학식 2의 이작용성 키랄 촉매 화합물은 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물을 기준으로 0.1 내지 100 mol% 첨가되는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물은 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미

도설폰 화합물을 기준으로 1 내지 3 당량 범위로 사용되는 것을 특징으로 하는, 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

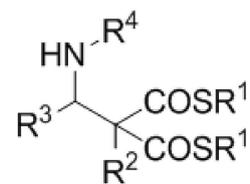
청구항 22

삭제

청구항 23

약리 물질 제조용 화합물로서, 하기 화학식 6의 분자 구조를 갖는 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물:

[화학식 6]

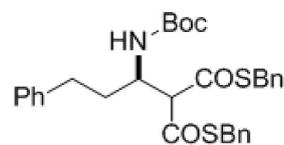


상기 화학식 6에서, R1은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 6 내지 16의 아릴기 및 탄소수 7 내지 17의 벤질기 중 하나이고, R2는 수소 또는 탄소수 1 내지 12의 알킬기이고, R3은 탄소수 1 내지 30의 알킬기 또는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기이며, R4는 아민 보호기이다.

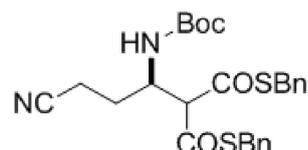
청구항 24

제23항에 있어서, 상기 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물은 하기 화학식 6-1 내지 6-8의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물:

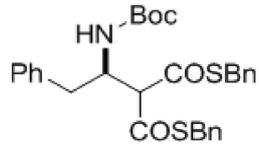
[화학식 6-1]



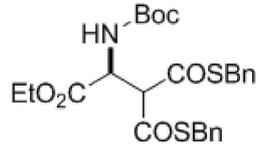
[화학식 6-2]



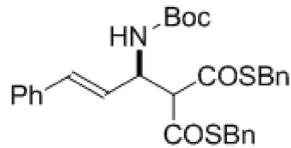
[화학식 6-3]



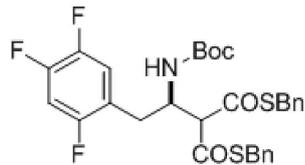
[화학식 6-4]



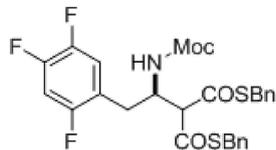
[화학식 6-5]



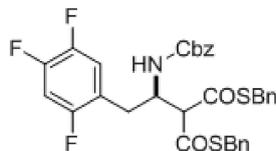
[화학식 6-6]



[화학식 6-7]



[화학식 6-8]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 베타-아미노-다이사이오에스터 화합물의 제조방법 및 이에 의해 제조된 키랄성 베타-아미노-다이사이오에스터 화합물에 관한 것으로서, 금속을 포함하지 않는 유기촉매를 사용한 비대칭 반응을 통하여 키랄성 베타-아미노-다이사이오에스터 화합물을 제조한다.

배경 기술

[0002] 새로운 물질을 합성하기 위해, 탄소-탄소 결합을 생성하는 것은 모든 유기합성 반응에서 기본적인 접근방법이라고 할 수 있다. 특히, 아민 기능기를 포함하면서도 새로운 탄소-탄소 결합을 통해 키랄성 베타-아미노-에스터

화합물을 생성하는 비대칭 마니히 반응은, 베타-아미노산 전구체를 합성하기 위한 가장 중요한 반응 중에 하나이다.

[0003] 지금까지 알려진 키랄성 베타-아미노-에스터 화합물을 합성하기 위한 마니히 반응은 일반적으로 "비직접적 (indirect) 방법" 으로서, 키랄성 촉매 존재하에서 활성화된 실릴-엔올-에테르를 에스터 엔올레이트 친핵체로 사용하는 방법이 있다. 이를 위해서 알킬 에스터를 매우 강한 염기 존재하에서 실릴 그룹으로 보호하여, 수분 및 공기 중에서 불안정한 실릴-엔올-에테르를 합성해야 한다는 단점이 있다. 또 다른 방법은 "직접적 (direct) 방법"으로, 상업적으로 입수가능한 말로네이트(malonate) 타입의 화합물을 특별한 변형없이 그대로 친핵체의 전구체로 활용하였다. 하지만 말로네이트의 낮은 반응성을 인해 상대적으로 많은 촉매의 사용량이 필요한 단점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

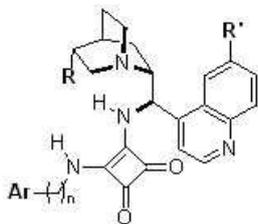
[0004] 본 발명의 목적은 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에 마니히 반응에 따라 다이싸이오말로네이트와 N-프로텍티드-이민 또는 이의 전구체인 N-프로텍티드-알파-아미도설폰을 비대칭 반응시킴으로써 키랄성 베타-아미노-다이싸이오에스터 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명의 다른 목적은 상기의 방법으로 제조된 베타-아미노-다이싸이오에스터 화합물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 실시예에 따른 아미노 다이싸이오에스터 화합물의 제조 방법은 하기 화학식 1 또는 하기 화학식 2의 이작용성 키랄 촉매 화합물의 존재 하에 하기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물과 하기 화학식 4의 이민 화합물 또는 하기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물을 비대칭 반응시켜 하기 화학식 6의 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물을 합성하는 단계를 포함한다.

[0007] [화학식 1]



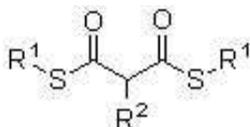
[0008]

[0009] [화학식 2]



[0010]

[0011] [화학식 3]

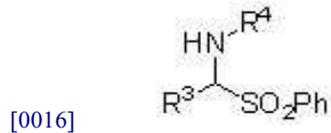


[0012]

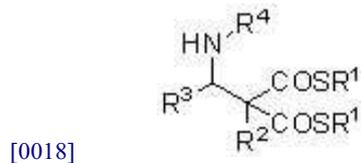
[0013] [화학식 4]



[0015] [화학식 5]



[0017] [화학식 6]

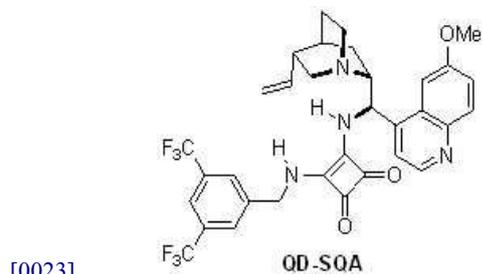


[0019] 상기 화학식 1 및 2에서, R은 에틸기(ethyl group) 또는 비닐기(vinyl group)를 포함하고, R'은 수소 또는 메톡시기(methoxy group)를 포함하고, n은 0 또는 1이고, Ar은 치환 또는 비치환된 아릴기(aryl group)를 포함할 수 있다. 그리고 상기 화학식 3 내지 6에서, R¹은 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기 및 치환 또는 비치환된 벤질기 중 하나이고, R²은 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬기 중 하나이고, R³은 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기 중 하나이며, R⁴는 아민 보호기일 수 있다.

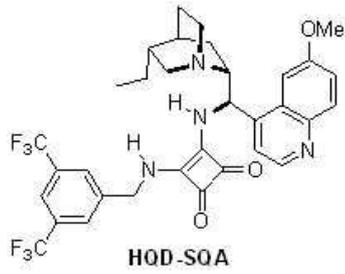
[0020] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1 및 2에서 상기 Ar은 탄소수 6 내지 16의 치환 또는 비치환된 아릴기(aryl group)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 Ar은 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠(C₈H₄F₆), 오쏘-톨루엔(C₇H₈), 메타-톨루엔(C₇H₈), 파라-비닐벤젠(C₁₀H₁₀), 1-나프탈렌(C₁₀H₈), 2-나프탈렌(C₁₀H₈), 페닐(C₆H₅) 및 피레닐(C₁₆H₉)로 이루어진 그룹에서 선택된 하나를 포함할 수 있다.

[0021] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1의 이작용성 키랄 촉매 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 1-8의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있고, 상기 화학식 2의 이작용성 키랄 촉매 화합물은 하기 화학식 2-1 내지 2-6의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0022] [화학식 1-1]

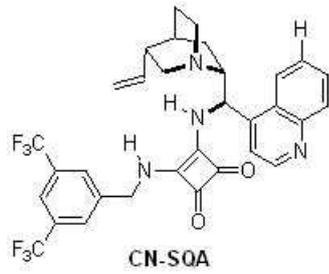


[0024] [화학식 1-2]



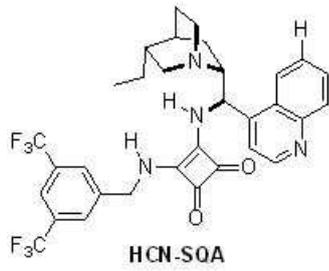
[0025]

[0026] [화학식 1-3]



[0027]

[0028] [화학식 1-4]



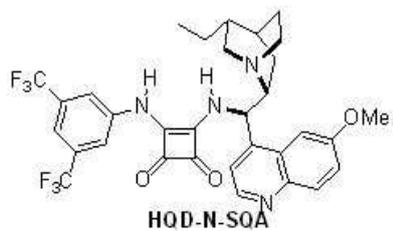
[0029]

[0030] [화학식 1-5]



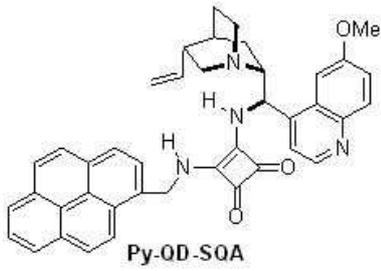
[0031]

[0032] [화학식 1-6]



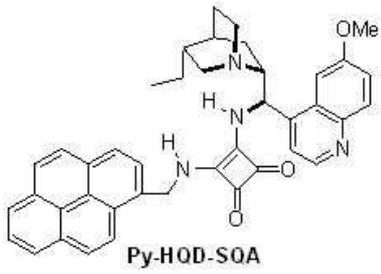
[0033]

[0034] [화학식 1-7]



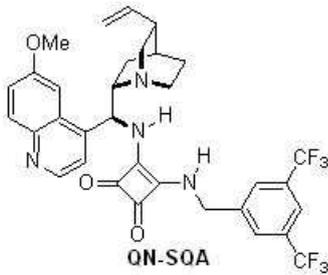
[0035]

[0036] [화학식 1-8]



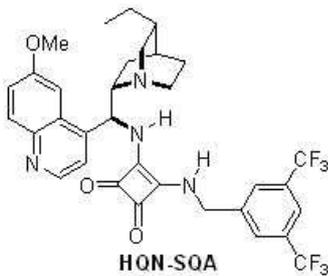
[0037]

[0038] [화학식 2-1]



[0039]

[0040] [화학식 2-2]



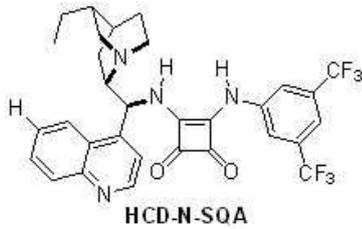
[0041]

[0042] [화학식 2-3]



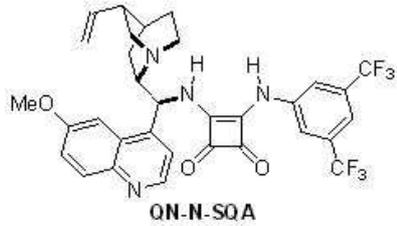
[0043]

[0044] [화학식 2-4]



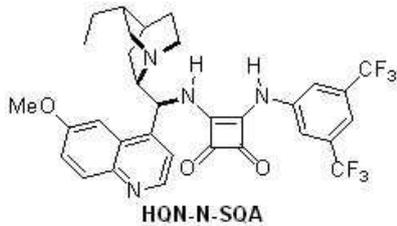
[0045]

[0046] [화학식 2-5]



[0047]

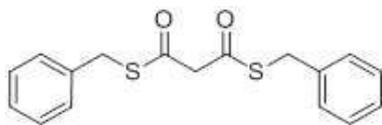
[0048] [화학식 2-6]



[0049]

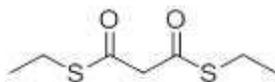
[0050] 일 실시예로, 상기 화학식 3에서, 상기 R¹은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 6 내지 16의 아릴기 및 탄소수 7 내지 17의 벤질기로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있고, 상기 R²는 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수가 1 내지 12인 알킬기이거나 수소일 수 있다. 일 예로, 상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물은 하기 화학식 3-1 내지 3-6의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0051] [화학식 3-1]



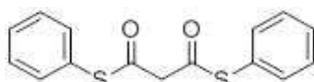
[0052]

[0053] [화학식 3-2]



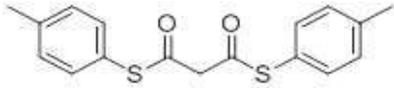
[0054]

[0055] [화학식 3-3]



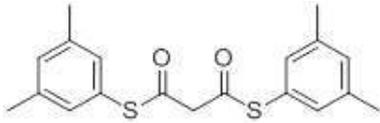
[0056]

[0057] [화학식 3-4]



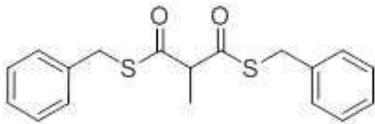
[0058]

[0059] [화학식 3-5]



[0060]

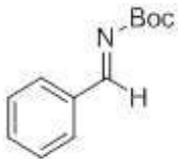
[0061] [화학식 3-6]



[0062]

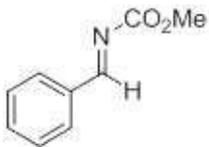
[0063] 일 실시예로, 상기 화학식 4에 있어서, 상기 R³은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 16의 아릴기 및 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴기로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 예로, 상기 화학식 4의 이민 화합물은 하기 화학식 4-1 내지 4-12의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0064] [화학식 4-1]



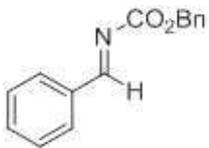
[0065]

[0066] [화학식 4-2]



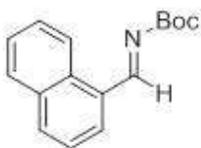
[0067]

[0068] [화학식 4-3]



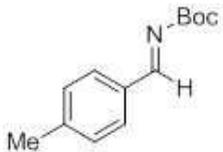
[0069]

[0070] [화학식 4-4]



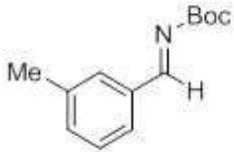
[0071]

[0072] [화학식 4-5]



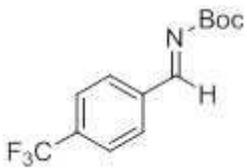
[0073]

[0074] [화학식 4-6]



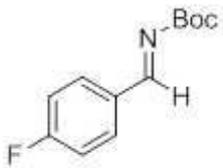
[0075]

[0076] [화학식 4-7]



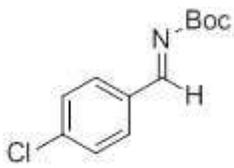
[0077]

[0078] [화학식 4-8]



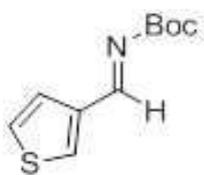
[0079]

[0080] [화학식 4-9]



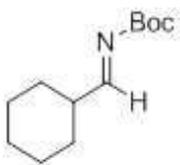
[0081]

[0082] [화학식 4-10]



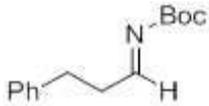
[0083]

[0084] [화학식 4-11]



[0085]

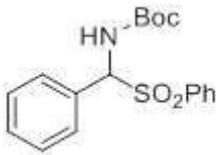
[0086] [화학식 4-12]



[0087]

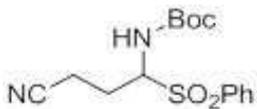
[0088] 일 실시예로, 상기 화학식 5에 있어서, 상기 R³은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로겐 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환되거나 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기 및 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴기로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 예로, 상기 화학식 5의 N-프로텍티드-알파-아미도설폰 화합물은 하기 화학식 5-1 내지 5-9의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0089] [화학식 5-1]



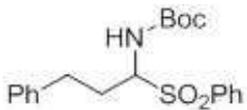
[0090]

[0091] [화학식 5-2]



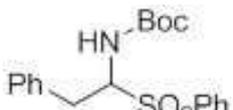
[0092]

[0093] [화학식 5-3]



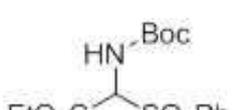
[0094]

[0095] [화학식 5-4]



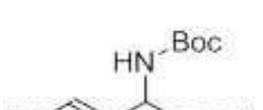
[0096]

[0097] [화학식 5-5]



[0098]

[0099] [화학식 5-6]



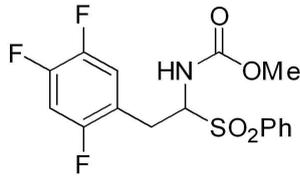
[0100]

[0101] [화학식 5-7]



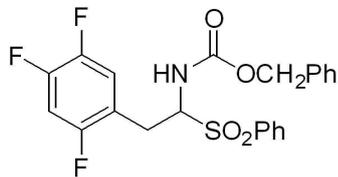
[0102]

[0103] [화학식 5-8]



[0104]

[0105] [화학식 5-9]



[0106]

[0107] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물과 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물의 반응은 용매 내에서 발생할 수 있고, 이 경우, 상기 용매로는 유기용매, 수용액 또는 이들의 혼합용액이 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 유기 용매는 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 아세톤 및 에틸아세테이트로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있고, 상기 수용액은 물 또는 염화나트륨(NaCl) 수용액을 포함할 수 있다. 일 예로, 상기 용매로는 다이클로로메탄이 단독으로 사용되거나 상기 다이클로로메탄과 염화나트륨(NaCl) 수용액의 혼합용액이 사용될 수 있다.

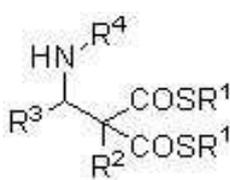
[0108] 일 실시예에 있어서, -80 내지 60°C의 온도 범위의 상기 용매 내에서 상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물과 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물을 반응시킬 수 있다.

[0109] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 이작용성 키랄 촉매 화합물은 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물을 기준으로 0.1 내지 100 mol% 첨가될 수 있다.

[0110] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 3의 다이싸이오말로네이트 화합물은 상기 화학식 4의 이민 화합물 또는 상기 화학식 5의 알파-아미도설폰 화합물을 기준으로 1 내지 3 당량 범위로 사용될 수 있다.

[0111] 본 발명의 실시예에 따른 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물은 약리 물질 제조용 화합물로서, 하기 화학식 6의 분자 구조를 가질 수 있다.

[0112] [화학식 6]

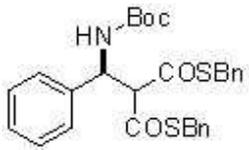


[0113]

[0114] 상기 화학식 6에서, R¹은 알킬기 또는 아릴기이고, R²는 수소 또는 알킬기이고, R³은 알킬기, 사이클로알킬기, 아릴기 및 헤테로아릴기로 이루어진 그룹에서 선택된 하나이며, R⁴는 아민 보호기일 수 있다.

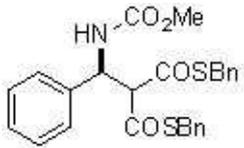
[0115] 일 실시예에 있어서, 상기 키랄성 아미노 다이싸이오에스터 화합물은 하기 화학식 6-1 내지 6-24 의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0116] [화학식 6-1]



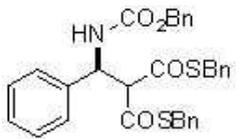
[0117]

[0118] [화학식 6-2]



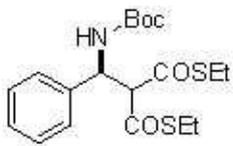
[0119]

[0120] [화학식 6-3]



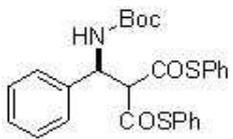
[0121]

[0122] [화학식 6-4]



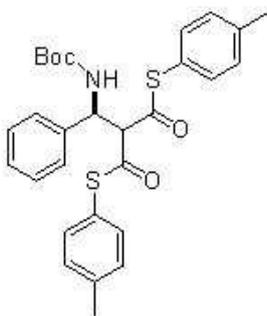
[0123]

[0124] [화학식 6-5]



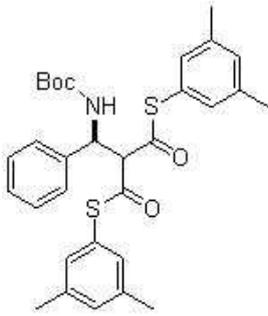
[0125]

[0126] [화학식 6-6]



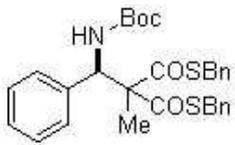
[0127]

[0128] [화학식 6-7]



[0129]

[0130] [화학식 6-8]



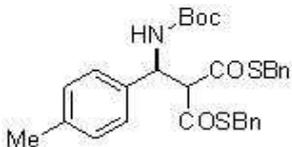
[0131]

[0132] [화학식 6-9]



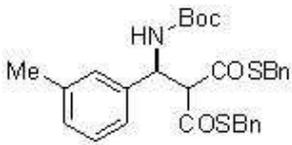
[0133]

[0134] [화학식 6-10]



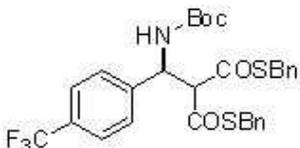
[0135]

[0136] [화학식 6-11]



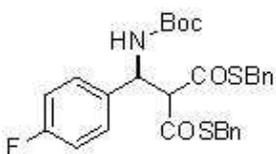
[0137]

[0138] [화학식 6-12]



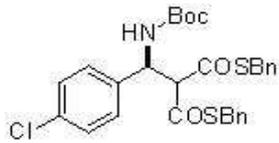
[0139]

[0140] [화학식 6-13]



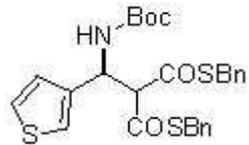
[0141]

[0142] [화학식 6-14]



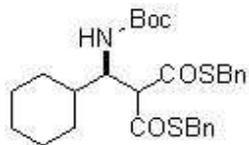
[0143]

[0144] [화학식 6-15]



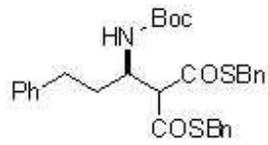
[0145]

[0146] [화학식 6-16]



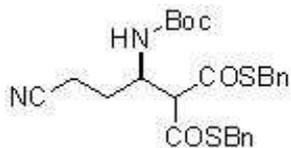
[0147]

[0148] [화학식 6-17]



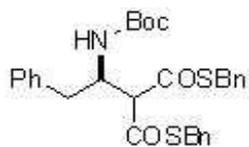
[0149]

[0150] [화학식 6-18]



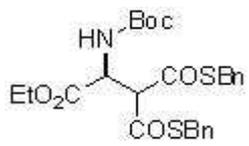
[0151]

[0152] [화학식 6-19]



[0153]

[0154] [화학식 6-20]



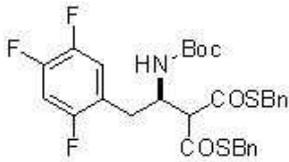
[0155]

[0156] [화학식 6-21]



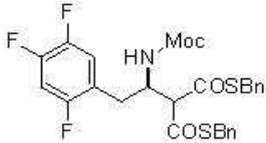
[0157]

[0158] [화학식 6-22]



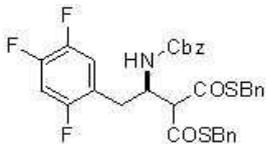
[0159]

[0160] [화학식 6-23]



[0161]

[0162] [화학식 6-24]



[0163]

발명의 효과

[0164] 본 발명에 따르면, 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에 일어나는 N-프로텍티드-이민 혹은 N-프로텍티드-알파-아미도설피온과 다이싸이오말로네이트의 비대칭 마니히 반응을 통해 다양한 구조의 키랄성 N-프로텍티드 베타-아미노 다이싸이오에스터를 매우 높은 거울상 입체선택성으로 합성할 수 있다.

[0165] 또한, 본 발명을 통해 제조된 다양한 키랄성 싸이오에스터는 통상적인 공정에 따라 입체화학적 또는 제약학적으로 유용한 키랄성 화합물을 합성하는데 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0166] 이하, 본 발명의 실시예들에 대해 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들에 대해서만 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0167] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다.

[0168] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 구성요소 등이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 구성요소 등이 존재하지 않거나 부가될 수 없음을 의미하는 것은 아니다.

[0169] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

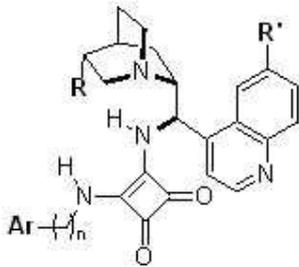
[0170] 본 발명에 있어서 '마니히 반응 (Mannich reaction)'은 활성수소를 갖는 탄소를 이민(imine)에 첨가반응 하여, 아미노 알킬화된 유도체를 합성하는 일체의 반응을 포함하는 것으로 정의된다.

[0171] 본 발명의 실시예에 따른 키랄성 N-프로텍티드 베타-아미노 다이싸이오에스터의 제조방법은 이작용성 키랄 촉매

의 존재 하에 N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설포네를 다이싸이오말로네이트와 반응시키는 단계를 포함한다. 예를 들면, 상기 N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설포네와 상기 다이싸이오말로네이트는 비대칭 마니히 반응에 따라 서로 반응할 수 있다.

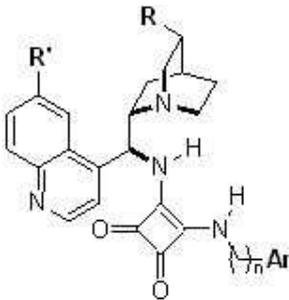
[0172] 상기 키랄 촉매는 하기 화학식 1의 화합물 또는 하기 화학식 2의 화합물을 포함할 수 있다. 화학식 1 및 2의 키랄 촉매는 염기 부분인 퀴누클리딘 작용기와 산성 부분인 스쿼어아마이드 작용기를 포함하는 유도체화된 이작용성 신코나 알카로이드 촉매 화합물로서 N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설포네와 다이싸이오말로네이트를 동시에 활성화시킬 수 있는 이작용성을 나타낼 수 있다.

[0173] [화학식 1]



[0174]

[0175] [화학식 2]



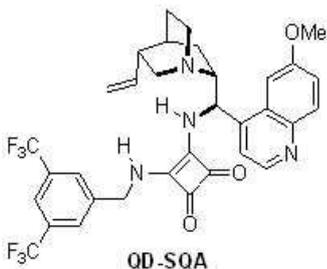
[0176]

[0177] 화학식 1 및 2에서, R은 에틸기(ethyl group) 또는 비닐기(vinyl group)를 포함할 수 있고, R'은 수소 혹은 메톡시기(methoxy group)를 포함할 수 있으며, Ar은 탄소수 6 내지 16의 치환 또는 비치환된 아릴기(aryl group)를 포함할 수 있다. 그리고 n은 0 또는 1일 수 있다.

[0178] 일 실시예로, 화학식 1 및 화학식 2의 Ar은 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠(C₆H₃F₆), 오쏘-톨루엔(C₇H₈), 메타-톨루엔(C₇H₈), 파라-비닐벤젠(C₁₀H₁₀), 1-나프탈렌(C₁₀H₈), 2-나프탈렌(C₁₀H₈), 페닐(C₆H₅), 피레닐(C₁₆H₉) 등으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나일 수 있다.

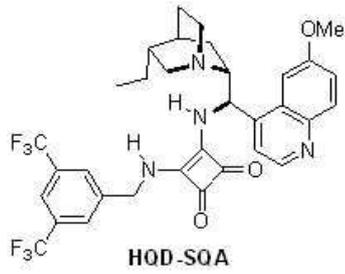
[0179] 일 실시예로, 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 화학식 1-8의 화합물들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0180] [화학식 1-1]



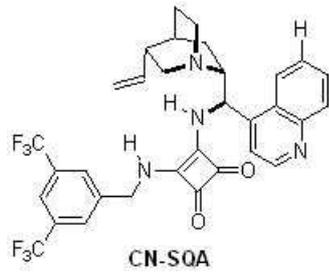
[0181]

[0182] [화학식 1-2]



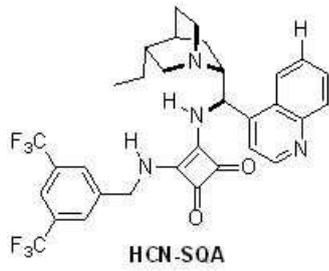
[0183]

[0184] [화학식 1-3]



[0185]

[0186] [화학식 1-4]



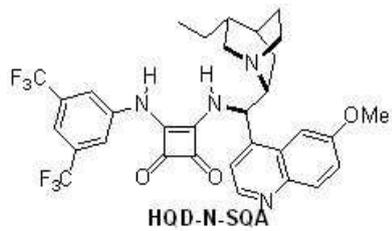
[0187]

[0188] [화학식 1-5]



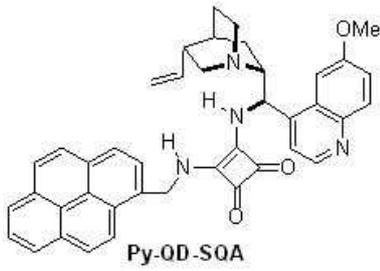
[0189]

[0190] [화학식 1-6]



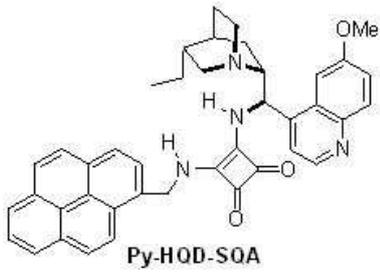
[0191]

[0192] [화학식 1-7]



[0193]

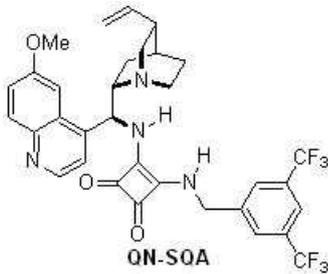
[0194] [화학식 1-8]



[0195]

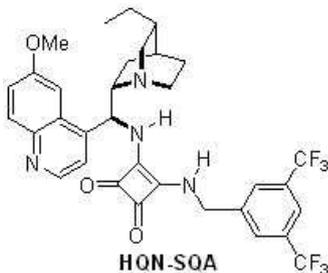
[0196] 일 실시예로, 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 2-1 내지 화학식 2-5의 화합물들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0197] [화학식 2-1]



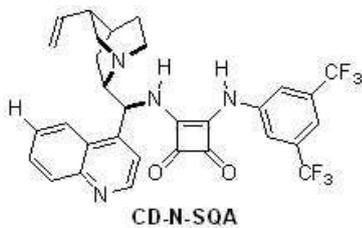
[0198]

[0199] [화학식 2-2]



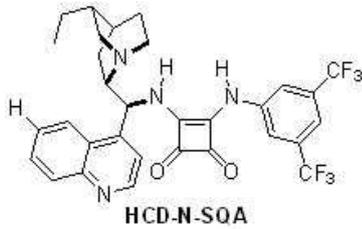
[0200]

[0201] [화학식 2-3]



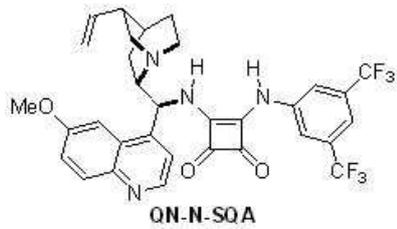
[0202]

[0203] [화학식 2-4]



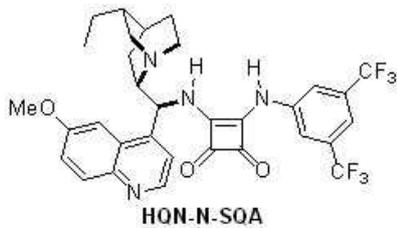
[0204]

[0205] [화학식 2-5]



[0206]

[0207] [화학식 2-6]

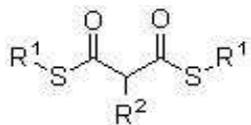


[0208]

[0209] 본 명세서에 있어서, 'HQD', 'QD', 'CN' HQN', 'QN', 'CD', 'Py' 및 'SQA'은 각각 '하이드로퀴니딘 (hydroquinidine)', '퀴니딘(quinidine)', '신코닌 (cinchonine)', '하이드로퀴닌 (hydroquinine)', '퀴닌 (quinine)', '신코니딘(cinchonidine)', '피레닐 (pyrenyl)' 및 '스퀘어아마이드 (squaramide)' 을 나타낸다.

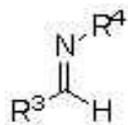
[0210] 본 발명의 실시예에 있어서, 비대칭 마니히 반응에 참여하는 반응물인 다이싸이오말로네이트는 하기 화학식 3의 화합물을 포함할 수 있고, N-프로텍티드-이민은 하기 화학식 4의 화합물을 포함할 수 있으며, N-프로텍티드-알파-아미도설폰은 하기 화학식 5의 화합물을 포함할 수 있다.

[0211] [화학식 3]



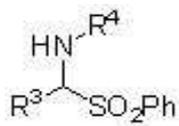
[0212]

[0213] [화학식 4]



[0214]

[0215] [화학식 5]



[0216]

[0217] 화학식 3에서, R¹은 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기 및 치환 또는 비치환된 벤질기 중

하나일 수 있고, R²는 수소이거나 치환 또는 비치환된 알킬기일 수 있다. 그리고 화학식 4 및 5에서, R³은 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기 그리고 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기 중 하나일 수 있고, R⁴는 아민 보호기일 수 있다.

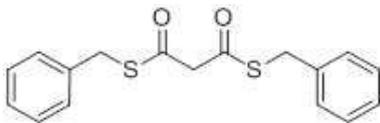
[0218] 일 실시예로, 화학식 3에 있어서, 상기 R¹은 탄소수가 약 1 내지 12 인 알킬기, 탄소수가 약 6 내지 16 인 아릴기 및 탄소수가 약 7 내지 17 인 벤질기 중 하나일 수 있고, 상기 알킬기, 아릴기 및 벤질기 각각은 탄소수 1 내지 12 의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠, 니트릴 등으로 치환될 수 있다. 그리고 화학식 3에 있어서, R²는 수소이거나 탄소수가 약 1 내지 12 인 알킬기일 수 있고, 상기 알킬기는 탄소수가 약 1 내지 12인 알킬기, 탄소수가 약 1 내지 12인 알콕시기, 할로젠, 니트릴 등으로 치환될 수 있다. 한편, 상기 R¹ 및 R²에서, 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있고, 상기 탄소수 1 내지 12의 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0219] 일 실시예로, 화학식 4 및 5에 있어서, 상기 R³은 탄소수가 약 1 내지 30인 알킬기, 탄소수가 약 3 내지 6인 사이클로알킬기, 탄소수는 약 6 내지 20인 아릴기, 탄소수가 약 4 내지 10인 헤테로아릴기 등으로부터 선택된 하나를 포함할 수 있고, 상기 알킬기, 사이클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기 각각은 탄소수가 약 1 내지 12인 알킬기, 탄소수가 약 1 내지 12인 알콕시기, 할로젠, 니트릴 등으로 치환될 수 있다. 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등으로부터 선택된 하나를 포함할 수 있고, 상기 탄소수 1 내지 12의 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등으로부터 선택된 하나를 포함할 수 있다.

[0220] 상기 '아민 보호기'는 반응 동안 아민의 질소 원자를 보호할 수 있는 작용기를 나타내는 것으로서, 반응 동안 아민의 질소 원자를 보호할 수 있다면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 아민 보호기는 그린(Green) 및 윗츠(Wuts)의 'Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991'과 그린(Green) 및 윗츠(Wuts)의 'Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 2007'에 기재된 아민 보호기들을 포함할 수 있다. 일 실시예로, 상기 아민 보호기는 메틸옥시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시카르보닐기, t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기(FMOC), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 벤조일기(Bz), 벤질기(Bn), p-메톡시벤질기(PMB), 3,4-디메톡시벤질기(DMPM), p-메톡시페닐기(PMP), 토실기(Ts), 트리메틸실릴에틸옥시 카르보닐기(Teoc), 벤즈하이드릴, 트리페닐메틸(Trityl), (4-메톡시페닐)디페닐메틸(Mmt), 디메톡시트리틸(DMT), 디페닐포스포노기 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

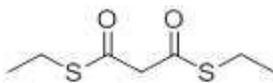
[0221] 일 실시예에 있어서, 화학식 3의 다이싸이오말로네이트는 하기 화학식 3-1 내지 3-6의 화합물들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0222] [화학식 3-1]



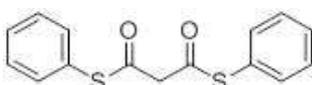
[0223]

[0224] [화학식 3-2]



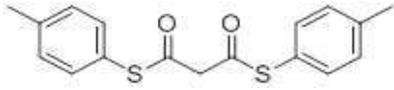
[0225]

[0226] [화학식 3-3]



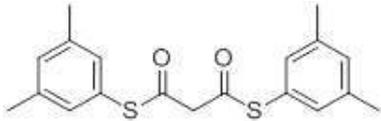
[0227]

[0228] [화학식 3-4]



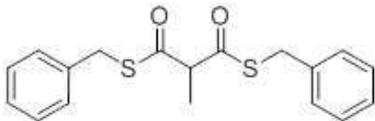
[0229]

[0230] [화학식 3-5]



[0231]

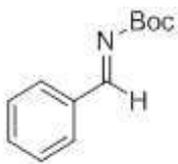
[0232] [화학식 3-6]



[0233]

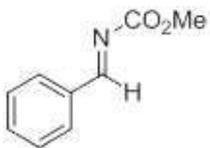
[0234] 일 실시예에 있어서, 화학식 4의 N-프로텍티드-이민은 하기 화학식 4-1 내지 4-12의 화합물들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0235] [화학식 4-1]



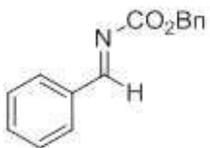
[0236]

[0237] [화학식 4-2]



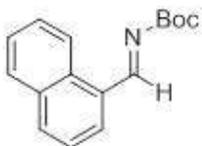
[0238]

[0239] [화학식 4-3]



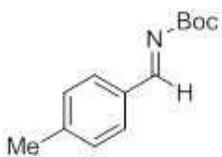
[0240]

[0241] [화학식 4-4]



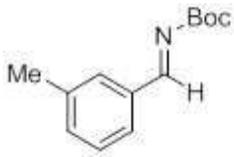
[0242]

[0243] [화학식 4-5]



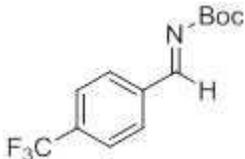
[0244]

[0245] [화학식 4-6]



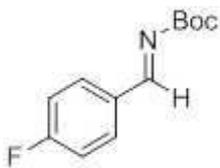
[0246]

[0247] [화학식 4-7]



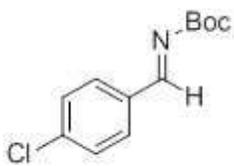
[0248]

[0249] [화학식 4-8]



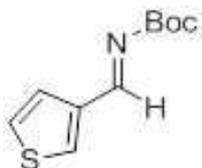
[0250]

[0251] [화학식 4-9]



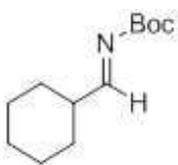
[0252]

[0253] [화학식 4-10]



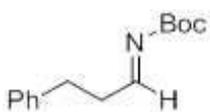
[0254]

[0255] [화학식 4-11]



[0256]

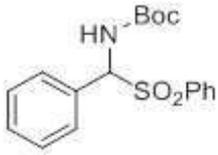
[0257] [화학식 4-12]



[0258]

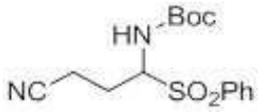
[0259] 일 실시예에 있어서, 화학식 5의 N-프로텍티드-알파-아미도설폰는 하기 화학식 5-1 내지 5-9의 화합물들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0260] [화학식 5-1]



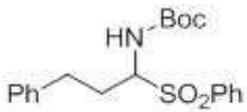
[0261]

[0262] [화학식 5-2]



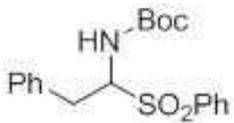
[0263]

[0264] [화학식 5-3]



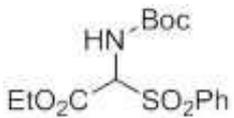
[0265]

[0266] [화학식 5-4]



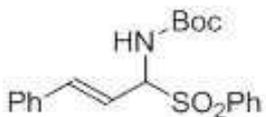
[0267]

[0268] [화학식 5-5]



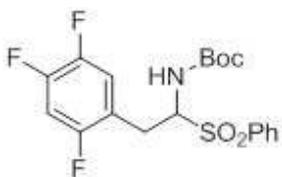
[0269]

[0270] [화학식 5-6]



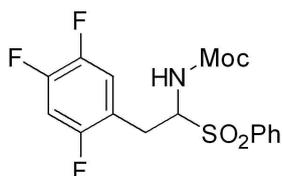
[0271]

[0272] [화학식 5-7]



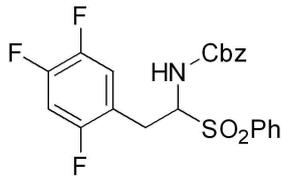
[0273]

[0274] [화학식 5-8]



[0275]

[0276] [화학식 5-9]

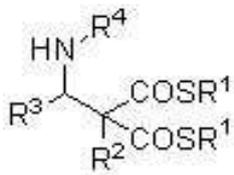


[0277]

[0278] 화학식 4-1 내지 4-12 및 화학식 5-1 내지 5-9 에 있어서, "Boc"는 tert부틸옥시카르보닐기를 나타내고, "Moc"는 메틸옥시카르보닐기를 나타내고, "Cbz"는 벤질옥시카르보닐기를 나타내고, "Me"는 메틸기를 나타내고, "Bn"는 벤질기를 나타내고, "Ph"는 페닐기를 나타내며, "Et"는 에틸기를 나타낸다.

[0279] 한편, 다이싸이오말로네이트와 N-프로텍티드-이민 혹은 N-프로텍티드-알파-아미도설폰 사이의 비대칭 마니히 반응에 의해 생성되는 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터는 하기 화학식 6의 화합물을 포함할 수 있다.

[0280] [화학식 6]

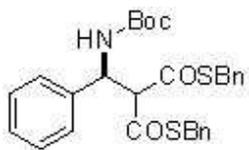


[0281]

[0282] 화학식 6에서, R¹은 치환 또는 비치환된 알킬기이거나 치환 또는 비치환된 아릴기일 수 있으며, R²는 수소이거나 치환 또는 비치환된 알킬기일 수 있다. 또한 R³은 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기 그리고 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기 중 하나일 수 있고, R⁴는 아민 보호기일 수 있다.

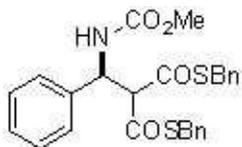
[0283] 일 실시예에 있어서, 화학식 6의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터는 하기 화학식 6-1 내지 6-24의 화합물들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0284] [화학식 6-1]



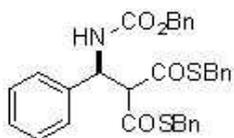
[0285]

[0286] [화학식 6-2]



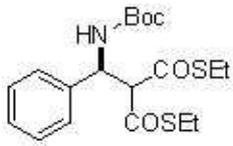
[0287]

[0288] [화학식 6-3]



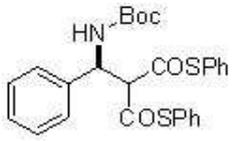
[0289]

[0290] [화학식 6-4]



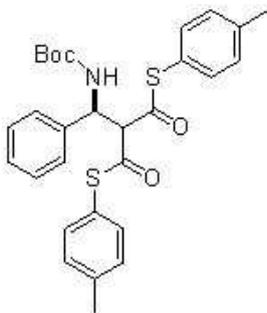
[0291]

[0292] [화학식 6-5]



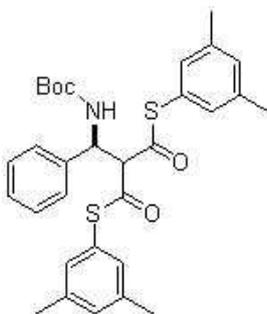
[0293]

[0294] [화학식 6-6]



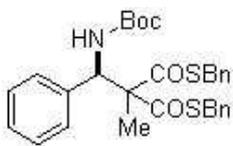
[0295]

[0296] [화학식 6-7]



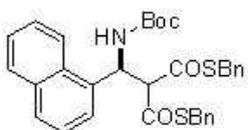
[0297]

[0298] [화학식 6-8]



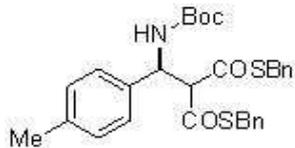
[0299]

[0300] [화학식 6-9]



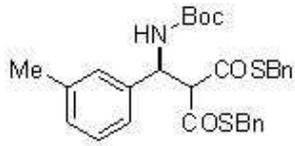
[0301]

[0302] [화학식 6-10]



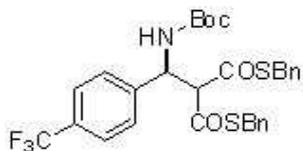
[0303]

[0304] [화학식 6-11]



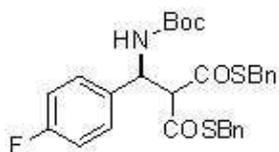
[0305]

[0306] [화학식 6-12]



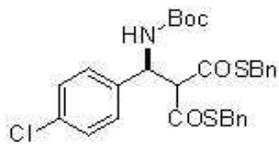
[0307]

[0308] [화학식 6-13]



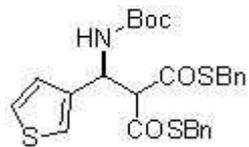
[0309]

[0310] [화학식 6-14]



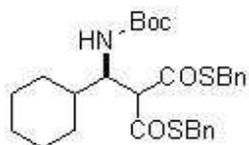
[0311]

[0312] [화학식 6-15]



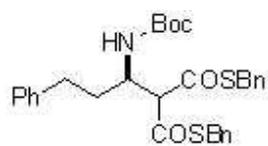
[0313]

[0314] [화학식 6-16]



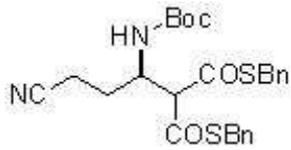
[0315]

[0316] [화학식 6-17]



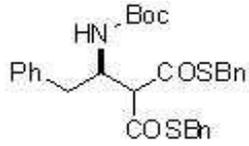
[0317]

[0318] [화학식 6-18]



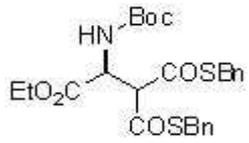
[0319]

[0320] [화학식 6-19]



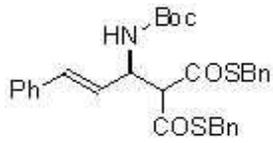
[0321]

[0322] [화학식 6-20]



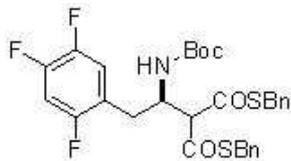
[0323]

[0324] [화학식 6-21]



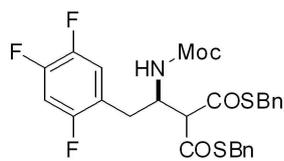
[0325]

[0326] [화학식 6-22]



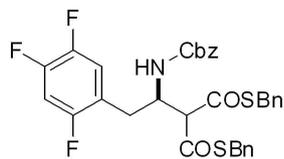
[0327]

[0328] [화학식 6-23]



[0329]

[0330] [화학식 6-24]



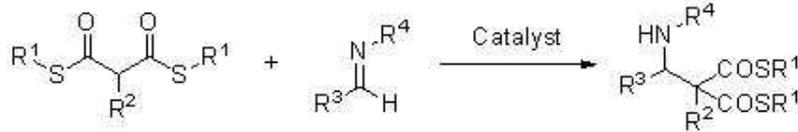
[0331]

[0332] 화학식 6-1 내지 6-24 에 있어서, "Boc"는 tert부틸옥시카르보닐기를 나타내고, "Moc"는 메틸옥시카르보닐기를 나타내고, "Cbz"는 벤질옥시카르보닐기를 나타내고, "Me"는 메틸기를 나타내고, "Bn"는 벤질기를 나타내고, "Ph"는 페닐기를 나타내며, "Et"는 에틸기를 나타낸다.

[0333] 한편, 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 4의 N-프로텍티드-이민과 상기 화학식 3의 다이사이오말로네이트 사이의 비대칭 마니히 반응은 하기 반응식 1에 따라 발생할 수 있고, 상기 화학식 5의 N-프로텍티드-알파-아미도설폰과 상기 화학식 3의 다이사이오말로네이트 사이의 비대칭 마니히 반응은 하기 반응식 2에 따라 발생할 수 있다. 반응식 2의 반응의 경우, N-프로텍티드-알파-아미도설폰이 N-프로텍티드-이민으로 변환 후 상기 반

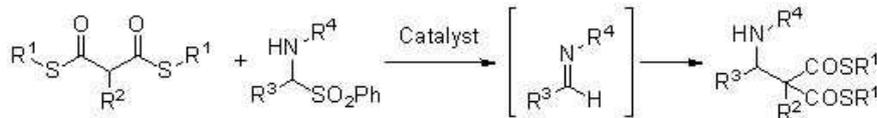
응식 1과 실질적으로 동일하게 N-프로텍티드-이민과 다이싸이오말로네이트 사이의 비대칭 마니히 반응이 일어날 수 있다. 한편, 반응식 2의 반응에 있어서는 N-프로텍티드-알파-아미도설폰의 N-프로텍티드-이민으로의 변환을 촉진하기 위하여 탄산나트륨(Na₂CO₃)을 첨가할 수 있다. 일 실시예로, 상기 탄산나트륨은 N-프로텍티드-알파-아미도설폰을 기준으로 약 100 내지 150 mol%만큼 첨가될 수 있다.

[0334] [반응식 1]



[0335]

[0336] [반응식 2]



[0337]

[0338] 일 실시예에 있어서, N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설폰을 용매에 용해시킨 후 키랄 촉매와 다이싸이오말로네이트를 첨가하고, 이를 소정 온도에서 교반하여 N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설폰과 다이싸이오말로네이트 사이의 비대칭 마니히 반응을 유도함으로써 키랄성 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성할 수 있다. 이와 같이 키랄 촉매의 존재 하에서 비대칭 마니히 반응을 진행하면 매우 높은 광학 순도를 가지는 키랄성 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 제조할 수 있을 뿐만 아니라 반응 수율을 향상시킬 수 있다.

[0339] 일 실시예에 있어서, 반응의 수율 및 광학선택성의 향상을 위해, 상기 반응식 1 또는 2의 비대칭 마니히 반응은 약 -80 내지 60℃의 온도 범위의 용매 내에서 수행될 수 있다. 예를 들면, 상기 반응식 1 또는 2의 비대칭 마니히 반응은 약 -50 내지 30℃의 온도 범위의 용매 내에서 수행될 수 있다. 상기 용매로는 유기용매, 수용액 또는 유기용매와 수용액의 혼합용액을 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 유기 용매로는 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, 에틸아세테이트 등이 사용될 수 있고, 상기 수용액으로는 물, 염화나트륨(NaCl) 수용액 등이 사용될 수 있다. 일 실시예로, 반응의 수율 및 광학선택성의 향상을 위해, 상기 용매로는 다이클로로메탄이 단독으로 사용되거나 다이클로로메탄과 염화나트륨(NaCl) 수용액의 혼합용액이 사용될 수 있다.

[0340] 일 실시예에 있어서, 상기 키랄 촉매는 N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설폰을 기준으로 약 0.1 내지 100 mol% 첨가될 수 있다. 예를 들면, 비대칭 알돌 반응을 유도하기 위하여, 상기 키랄 촉매는 N-프로텍티드-이민 또는 N-프로텍티드-알파-아미도설폰을 기준으로 약 1 내지 30 mol%를 첨가될 수 있다.

[0341] 일 실시예에 있어서, 비대칭 마니히 반응을 위해 다이싸이오말로네이트는 N-프로텍티드-이민 혹은 N-프로텍티드-알파-아미도설폰을 기준으로 약 1 내지 5 당량 첨가될 수 있다. 예를 들면, 상기 다이싸이오말로네이트는 N-프로텍티드-이민 혹은 N-프로텍티드-알파-아미도설폰을 기준으로 약 1 내지 1.5 당량 첨가될 수 있다.

[0342] 본 발명의 실시예에 따라 제조된 키랄성 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터는 다양한 의약품들을 제조하는 데에 중요한 구조를 제공할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 실시예에 따라 제조된 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 이용하면 싸이오에스터기의 치환반응을 거쳐 다양한 고부가가치의 광학활성 물질을 제조할 수 있다.

[0343] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니며, 본 발명은 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양하게 변경 및 수정될 수 있고, 이러한 변형 및 수정 또한 본 발명의 범위에 속하는 것으로 해석되어야 한다.

[0344] <실시예 1 내지 41>

[0345] [실시예 1]

[0346] R¹이 벤질 이고 R²가 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1인 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol 및 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50℃에서 1 시간

교반하여 화학식 6-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0347] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.50$; $[a]_D^{20} = +41.1$ ($c = 0.10$ CHCl₃, >99% ee); Mp 125 °C (>99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDC13) δ 192.69, 190.60, 154.91, 138.79, 136.31, 136.24, 128.86, 128.79, 128.67, 128.66, 128.46, 127.82, 127.48, 126.67, 125.84, 125.77, 79.92, 70.89, 55.62, 33.97, 33.91, 28.32; IR (KBr): ν 3418, 2976, 2926, 1695, 1508, 1454, 1409, 1363, 1290, 1244, 1172, 1031, 978, 842, 759, 697 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₁NO₄S₂ + Na]⁺: 544.16; Found: 544; HR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₁NO₄S₂ + Na]⁺: 544.1592; Found: 544.1593.

[0348] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; >99% ee (S).

[0349] [실시예 2]

[0350] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1 인 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-2의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0351] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; >99% ee (S).

[0352] [실시예 3]

[0353] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-3의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0354] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 83% ee (S).

[0355] [실시예 4]

[0356] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-5의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0357] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 92% ee (S).

[0358] [실시예 5]

[0359] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-8의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간

교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0360] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_s = 15.3$ min (major), $t_R = 16.8$ min; >99% ee (*S*).

[0361] [실시예 6]

[0362] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 2-1 의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0363] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min, $t_R = 18.2$ min (major); 95% ee (*R*).

[0364] [실시예 7]

[0365] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 2-2 의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0366] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min, $t_R = 18.2$ min (major); 96% ee (*R*).

[0367] [실시예 8]

[0368] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 2-3의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0369] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min, $t_R = 18.2$ min (major); 84% ee (*R*).

[0370] [실시예 9]

[0371] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 2-5의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0372] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min, $t_R = 18.2$ min (major); 98% ee (*R*).

[0373] [실시예 10]

[0374] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 2-6의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제

거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0375] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min, $t_R = 18.2$ min (major); 94% ee (*R*).

[0376] [실시예 11]

[0377] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -15 °C에서 0.5 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0378] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_S = 15.3$ min (major), $t_R = 16.8$ min; 99% ee (*S*).

[0379] [실시예 12]

[0380] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 0 °C에서 0.2 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0381] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_S = 15.3$ min (major), $t_R = 16.8$ min; 95% ee (*S*).

[0382] [실시예 13]

[0383] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%을 클로로포름 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0384] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 99% ee (*S*).

[0385] [실시예 14]

[0386] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%을 톨루엔 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0387] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 99% ee (*S*).

[0388] [실시예 15]

[0389] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%을 테트라하이드로퓨란 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0390] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 58% ee (S).

[0391] [실시예 16]

[0392] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%을 아세톤 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0393] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 41% ee (S).

[0394] [실시예 17]

[0395] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-2의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-2의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0396] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.26$; $[\alpha]_D^{20} = +30.2$ (c = 0.10 CHCl₃, 97% ee); Mp 79 °C (>99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.19 (m, 11H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 13.9, 2.9 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.60, 190.43, 156.03, 138.42, 136.23, 136.16, 128.81, 128.76, 128.70, 128.63, 128.60, 127.94, 127.46, 126.55, 70.58, 55.90, 52.37, 33.96, 33.89; IR (KBr): ν 3408, 1698, 1519, 1496, 1454, 1289, 1245, 1226, 1067, 1030, 981, 944, 847, 781, 754, 715, 699, 647 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₂₆H₂₅NO₄S₂ + Na]⁺: 502.11; Found: 502; HR-MS (ESI) Calcd for [C₂₆H₂₅NO₄S₂ + Na]⁺: 502.1123; Found: 502.1117.

[0397] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexane : isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 11.0$ min, $t_R = 14.9$ min (major); 97% ee (S).

[0398] [실시예 18]

[0399] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-3의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-3의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0400] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.35$; $[\alpha]_D^{20} = +28.0$ (c = 0.10 CHCl₃, 95% ee); Mp 115 °C (>99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 5H), 7.23 (m, 11H), 7.13 (m, 6.7 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 15.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.64, 190.46, 155.50, 138.38, 136.34, 136.25, 136.16, 128.86, 128.80, 128.74, 128.67, 128.65, 128.50, 128.11, 128.00, 127.50, 126.65, 70.67, 67.00, 55.97, 33.92; IR (KBr): ν 3389, 2363, 1725, 1698, 1656, 1602, 1512, 1496, 1454, 1356, 1285, 1244, 1218, 1134, 1066, 1028, 985, 963, 910, 846, 783, 771, 750, 698, 637, 610 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₃₂H₂₉NO₄S₂ + Na]⁺: 578.14; Found:

578; HR-MS (ESI) Calcd for $[C_{32}H_{29}NO_4S_2 + Na]^+$: 578.1436; Found: 578.1430.

[0401] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 29.8$ min, $t_R = 36.5$ min (major); 95% ee (S).

[0402] [실시예 19]

[0403] R^1 은 에틸이고 R^2 는 수소인 화학식 3-2의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1인 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-4의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0404] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.50$; $[\alpha]_D^{20} = +29.7$ (c = 0.50 CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.19 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.04 - 2.73 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 193.46, 191.33, 154.90, 139.06, 128.53, 127.71, 126.60, 79.73, 71.29, 55.58, 28.27, 24.14, 14.18; IR (KBr): ν 3386, 2976, 2932, 1701, 1494, 1454, 1414, 1366, 1248, 1168, 1051, 1017, 989, 969, 885, 845 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for $[C_{19}H_{27}NO_4S_2 + Na]^+$: 420.12; Found: 420; HR-MS (ESI) Calcd for $[C_{19}H_{27}NO_4S_2 + Na]^+$: 420.1279; Found: 420.1276.

[0405] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 14.6$ min (major), $t_R = 23.7$ min; 78% ee (S).

[0406] [실시예 20]

[0407] R^1 은 페닐이고 R^2 는 수소인 화학식 3-3의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-5의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0408] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.5$; $[\alpha]_D^{20} = +42.8$ (c = 0.10 CHCl₃, 94% ee); Mp 168 °C (>99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 9H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.26 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 1.39 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 191.97, 189.48, 154.97, 138.74, 134.60, 134.36, 130.01, 129.93, 129.35, 129.33, 128.72, 127.95, 126.65, 126.41, 126.38, 79.89, 70.26, 55.79, 28.27; IR (KBr): ν 3366, 1707, 1687, 1512, 1478, 1440, 1365, 1328, 1310, 1279, 1242, 1167, 1061, 1039, 1017, 981, 963, 827, 787, 747, 702, 688, 627, 617 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for $[C_{27}H_{27}NO_4S_2 + Na]^+$: 516.13; Found: 516; HR-MS (ESI) Calcd for $[C_{27}H_{27}NO_4S_2 + Na]^+$: 516.1279; Found: 516.1274.

[0409] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.2$ min (major), $t_R = 16.9$ min; 94% ee (S).

[0410] [실시예 21]

[0411] R^1 은 4-메틸페닐(4-CH₃-C₆H₄)이고 R^2 는 수소인 화학식 3-4의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-6의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0412] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz,

CDCl_3) δ 189.97, 155.00, 140.42, 140.30, 138.93, 134.56, 134.33, 130.18, 130.17, 128.69, 127.89, 126.68, 123.01, 122.98, 79.82, 70.07, 55.81, 28.31, 21.39.

[0413] 이성질체 과잉 값 (enantiomeric excess, %) 은 HPLC 분석을 통해 측정하였다 (Chiralpak OD-H; hexanes/isopropyl alcohol = 98 : 2; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 24.0$ min (major), $t_R = 29.2$ min; 66% ee (S).

[0414] [실시예 22]

[0415] R^1 은 3,5-다이메틸-페닐 ($3,5\text{-(CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$) 이고 R^2 는 수소인 화학식 3-5의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%를 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-7의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0416] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 7.06 - 6.97 (m, 4H), 6.90 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 189.86, 155.00, 139.06, 139.01, 132.17, 132.04, 131.92, 131.86, 131.78, 131.49, 128.65, 127.84, 127.57, 126.68, 126.25, 125.75, 79.73, 69.96, 55.85, 28.30, 21.12.

[0417] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess, %)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak OD-H; hexanes/isopropyl alcohol = 99 : 1; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 36.6$ min, $t_R = 68.0$ min (major); 68% ee (S).

[0418] [실시예 23]

[0419] R^1 은 벤질이고 R^2 는 메틸인 화학식 3-6의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1인 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-8의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0420] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.44$; $[\alpha]_D^{20} = +48.4$ (c = 0.50 CHCl_3 , 90% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.21 (m, 10H), 7.22 - 7.07 (m, 5H), 6.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.28 - 4.01 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 200.63, 197.35, 154.72, 137.46, 136.48, 136.28, 129.01, 128.68, 128.63, 128.46, 128.19, 127.88, 127.48, 79.55, 69.63, 60.78, 33.95, 28.36, 20.24, 14.21; IR (KBr): ν 3426, 3030, 2978, 2930, 1717, 1698, 1664, 1602, 1494, 1454, 1391, 1366, 1314, 1241, 1165, 1074, 1044, 1017, 961, 842 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 558.17; Found: 558; HR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 558.1749; Found: 558.1744.

[0421] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess, %)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 7.0$ min, $t_R = 10.9$ min (major); 95% ee (S).

[0422] [실시예 24]

[0423] R^1 는 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-4의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-9의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0424] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.47$; $[\alpha]_D^{20} = +54.1$ (c = 0.10 CHCl_3 , >99% ee); Mp 55 °C (>99% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz,

1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 8H), 7.08 (s, 2H), 6.36 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 63.9, 13.7 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 193.28, 190.70, 154.96, 136.22, 136.05, 134.21, 133.86, 129.94, 129.17, 128.89, 128.72, 128.67, 128.56, 127.50, 127.41, 126.96, 125.82, 125.12, 124.02, 122.14, 69.02, 51.99, 33.95, 33.90, 28.30; IR (KBr): ν 1698, 1495, 1454, 1391, 1366, 1245, 1165, 1058, 1018, 986, 851, 803, 777, 753, 732, 701, 665, 644, 611 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₃₃H₃₃NO₄S₂ + Na]⁺: 594.17; Found: 594; HR-MS (ESI) Calcd for [C₃₃H₃₃NO₄S₂ + Na]⁺: 594.1749; Found: 594.1743.

[0425] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexanes/isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 11.8 min (major), t_R = 13.9 min; 98% ee (S).

[0426] [실시예 25]

[0427] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-5의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-10의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0428] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): R_f = 0.47; [α]_D²⁰ = +50.7 (c = 0.10 CHCl₃, >99% ee); Mp 161 °C (>99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 6H), 7.12 (m, 6H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.56, 190.58, 154.83, 137.37, 136.32, 136.26, 135.71, 129.27, 128.82, 128.76, 128.58, 127.39, 126.49, 79.77, 71.01, 55.38, 33.89, 33.83, 28.27, 21.09; IR (KBr): ν 1698, 1511, 1289, 1246, 1169, 1041, 1021, 991, 972, 846, 825, 761, 699 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₃₀H₃₃NO₄S₂ + Na]⁺: 558.17; Found: 558; HR-MS (ESI) Calcd for [C₃₀H₃₃NO₄S₂ + Na]⁺: 558.1749; Found: 558.1757.

[0429] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 14.1 min (major), t_R = 22.4 min; 95% ee (S).

[0430] [실시예 26]

[0431] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-6의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-11의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0432] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): R_f = 0.47; [α]_D²⁰ = +57.3 (c = 0.10 CHCl₃, >99% ee); Mp 128 °C (>99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.21 (m, 7H), 7.15 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.71, 190.60, 154.93, 138.74, 138.28, 136.32, 136.24, 128.83, 128.75, 128.64, 128.59, 128.54, 127.45, 127.35, 123.60, 79.85, 70.92, 55.60, 33.94, 33.89, 28.30, 21.49; IR (KBr): ν 1699, 1603, 1511, 1454, 1366, 1344, 1281, 1241, 1170, 1136, 1072, 1041, 1023, 987, 972, 759, 699, 627, 616 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₃₀H₃₃NO₄S₂ + Na]⁺: 558.17; Found: 558; HR-MS (ESI) Calcd for [C₃₀H₃₃NO₄S₂ + Na]⁺: 558.1749; Found: 558.1757.

[0433] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 12.0$ min (major), $t_R = 24.7$ min; 95% ee (S).

[0434] [실시예 27]

[0435] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-7의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-12의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0436] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.47$; $[\alpha]_D^{20} = +52.6$ (c = 0.10 CHCl₃, >99% ee); Mp 197 °C (>99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.18 - 7.11 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 34.4, 13.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.44, 190.30, 154.83, 142.71, 136.10, 136.05, 130.25 (q, ²J (C-C-F) = 32.3 Hz), 128.82, 128.72, 128.67, 128.65, 127.58, 127.38, 127.03, 125.60, 125.57, 123.94 (q, ¹J (C-F) = 272.0 Hz), 80.28, 70.12, 55.23, 34.03, 33.99, 28.25; IR (KBr): ν 1695, 1681, 1507, 1329, 1291, 1245, 1159, 1123, 1070, 1042, 1019, 975, 842, 790, 761, 697, 610 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₃₀H₃₀F₃NO₄S₂ + Na]⁺: 612.15; Found: 612; HR-MS (ESI) Calcd for [C₃₀H₃₀F₃NO₄S₂ + Na]⁺: 612.1466; Found: 612.1484.

[0437] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 19.3$ min (major), $t_R = 31.2$ min; 90% ee (S).

[0438] [실시예 28]

[0439] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-8의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-13의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0440] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.40$; $[\alpha]_D^{20} = +56.7$ (c = 0.10 CHCl₃, >99% ee); Mp 184 °C (>99% ee)

[0441] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.22 (m, 6H), 7.21 - 7.11 (m, 6H), 6.91 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 13.8, 9.4 Hz, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.53, 190.45, 162.19 (d, ¹J(C-F) = 246.5 Hz), 154.81, 136.21 (d, ⁴J(C-C-C-F) = 5.8 Hz), 134.57, 128.80 (d, ³J(C-C-C-F) = 6.5 Hz), 128.66, 128.45, 128.38, 127.54, 127.52, 115.51 (d, ²J(C-C-F) = 21.6 Hz), 80.09, 70.77, 55.04, 34.01, 33.93, 28.28, 0.02; IR (KBr): ν 1697, 1683, 1511, 1366, 1290, 1247, 1222, 1168, 1161, 1075, 1041, 1022, 988, 973, 846, 833, 811, 771, 761, 698 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₀FNO₄S₂ + Na]⁺: 562.15; Found: 562; HR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₀FNO₄S₂ + Na]⁺: 562.1498; Found: 562.1489.

[0442] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다 (Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 18.2$ min (major), $t_R = 27.4$ min; 88% ee (S).

[0443] [실시예 29]

[0444] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-9의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간

교반하여 화학식 6-14의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0445] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.47$; $[\alpha]_D^{20} = +48.5$ ($c = 0.10$ CHCl₃, >99% ee); Mp 199 °C (>99% ee);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 7H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 5H), 5.87 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 15.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.39, 190.36, 154.78, 137.26, 136.17, 136.11, 133.61, 128.81, 128.77, 128.74, 128.66, 128.06, 127.53, 127.52, 80.12, 70.51, 55.08, 34.00, 33.93, 28.25; IR (KBr): ν 1697, 1513, 1494, 1365, 1284, 1245, 1167, 1073, 1039, 1015, 988, 972, 842, 828, 782, 772, 760, 697, 629 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₀ClNO₄S₂ + Na]⁺: 578.12; Found: 578; HR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₀ClNO₄S₂ + Na]⁺: 578.1202; Found: 578.1197.

[0446] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 20.6$ min (major), $t_R = 29.9$ min; 95% ee (S).

[0447] [실시예 30]

[0448] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-10의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-15의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0449] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.40$; $[\alpha]_D^{20} = +28.7$ ($c = 0.10$ CHCl₃, >99% ee); Mp 166 °C (>99% ee);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.22 (m, 6H), 7.19 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.17 (dd, $J = 13.8, 10.6$ Hz, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.59, 190.53, 154.90, 139.82, 136.27, 136.25, 128.85, 128.75, 128.64, 128.44, 127.46, 126.27, 126.15, 122.24, 79.92, 70.28, 51.90, 33.93, 28.27; IR (KBr): ν 1697, 1511, 1453, 1365, 1320, 1292, 1249, 1166, 1072, 1040, 1020, 988, 973, 809, 761, 697, 657, 650 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₂₇H₂₉NO₄S₃ + Na]⁺: 550.12; Found: 550; HR-MS (ESI) Calcd for [C₂₇H₂₉NO₄S₃ + Na]⁺: 550.1156; Found: 550.1150.

[0450] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 17.3$ min (major), $t_R = 36.4$ min; 94% ee (S).

[0451] [실시예 31]

[0452] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-11의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-16의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0453] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.60$; $[\alpha]_D^{20} = +88.5$ ($c = 0.10$ CHCl₃, 92% ee); Mp 119 °C (>99% ee);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 10H), 5.37 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 5H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 - 0.87 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 193.21, 191.57, 155.57, 136.47, 136.43, 128.93, 128.77, 128.66, 128.62, 127.49, 127.40, 79.20, 67.19, 57.24, 41.30, 33.99, 33.86, 30.44, 29.04, 28.33, 26.00, 25.87, 25.81; IR (KBr): ν 2926, 2853, 1703, 1690, 1507, 1452, 1364, 1297, 1248,

1168, 1072, 1060, 1044, 1003, 984, 956, 861, 846, 810, 771, 698, 639, 622 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 550.21; Found: 550.

[0454] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 7.8$ min (major), $t_R = 10.9$ min; 92% ee (*R*).

[0455] [실시예 32]

[0456] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-12의 *N*-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-17의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0457] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.50$; $[\alpha]_D^{20} = +56.0$ ($c = 0.050$ CHCl_3 , 91% ee); Mp 100 °C (92% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.21 (m, 11H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.73, 191.26, 155.22, 141.00, 136.46, 136.41, 128.88, 128.80, 128.69, 128.65, 128.43, 128.35, 127.49, 127.45, 126.01, 79.60, 69.47, 52.40, 34.63, 33.97, 33.89, 32.59, 28.30; IR (KBr): ν 3376, 2978, 1693, 1523, 1496, 1453, 1391, 1366, 1334, 1294, 1278, 1244, 1171, 1074, 1050, 1030, 1017, 989, 968, 855, 795, 768, 750, 702, 630, 613 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 572.19; Found: 572; HR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 572.1905; Found: 572.1907.

[0458] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 13.1$ min (major), $t_R = 16.7$ min; 92% ee (*R*).

[0459] [실시예 33]

[0460] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-1의 *N*-프로텍티드-알파-아미도설피온 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 6-1의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO_4 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0461] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 95% ee (*S*).

[0462] [실시예 34]

[0463] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-2의 *N*-프로텍티드-알파-아미도설피온 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-18의 *N*-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO_4 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0464] TLC(EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.17$; $[\alpha]_D^{20} = +52.7$ ($c = 0.10$ CHCl_3 , >99% ee); Mp 130 °C (>99% ee);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 10H), 5.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 5H), 2.37 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.27, 190.91, 155.25, 136.25, 136.13, 128.88, 128.83, 128.77, 127.65, 118.89, 80.31, 69.17, 51.59, 34.13, 34.07, 30.93, 28.24, 14.46; IR (KBr): ν 3357, 1696, 1519, 1453, 1368, 1320, 1286, 1244, 1169, 1071, 1053, 1031, 1017, 991, 969, 840, 779, 754, 706, 662, 631 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 521.15; Found: 521; HR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 521.1545; Found: 521.1548.

[0465] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 16.0$ min (major), $t_R = 17.0$ min; 97% ee (*R*).

[0466] [실시예 35]

[0467] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-3의 N-프로텍티드-알파-아미도설폰 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-18의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO_4 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0468] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.50$; $[\alpha]_D^{20} = +56.0$ ($c = 0.050$ CHCl_3 , 91% ee); Mp 100 °C (92% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.21 (m, 11H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.73, 191.26, 155.22, 141.00, 136.46, 136.41, 128.88, 128.80, 128.69, 128.65, 128.43, 128.35, 127.49, 127.45, 126.01, 79.60, 69.47, 52.40, 34.63, 33.97, 33.89, 32.59, 28.30; IR (KBr): ν 3376, 2978, 1693, 1523, 1496, 1453, 1391, 1366, 1334, 1294, 1278, 1244, 1171, 1074, 1050, 1030, 1017, 989, 968, 855, 795, 768, 750, 702, 630, 613 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 572.19; Found: 572; HR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 572.1905; Found: 572.1907.

[0469] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 13.1$ min (major), $t_R = 16.7$ min; 92% ee (*R*).

[0470] [실시예 36]

[0471] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-4의 N-프로텍티드-알파-아미도설폰 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-19의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO_4 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0472] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.50$; $[\alpha]_D^{20} = +58.1$ ($c = 0.10$ CHCl_3 , 94% ee); Mp 140 °C (94% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.18 (m, 15H), 5.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.02 (dd, $J = 13.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.98, 191.66, 155.02, 137.34, 136.62, 136.36, 129.28, 128.88,

128.83, 128.69, 128.55, 127.51, 127.48, 126.76, 79.56, 68.04, 54.27, 38.45, 33.97, 33.89, 28.26; IR (KBr): ν 1707, 1689, 1498, 1454, 1284, 1248, 1166, 1055, 993, 972, 860, 771, 758, 749, 702, 657, 641, 629, 615 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^{\dagger}$: 558.17; Found: 558; HR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^{\dagger}$: 558.1749; Found: 558.1752.

[0473] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 24.2$ min (major), $t_R = 30.2$ min; 94% ee (R).

[0474] [실시예 37]

[0475] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-5의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-20의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO_4 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0476] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.37$; $[\alpha]_D^{20} = +17.4$ (c = 0.10 CHCl_3 , 94% ee); Mp 85 °C (94% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.19 (m, 10H), 5.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.48, 190.89, 169.19, 155.28, 136.41, 136.26, 128.93, 128.85, 128.69, 127.55, 127.51, 80.42, 66.52, 62.20, 54.15, 34.06, 33.91, 30.96, 28.21, 13.95, 1.05; IR (KBr): ν 3375, 1741, 1692, 1517, 1496, 1454, 1369, 1336, 1281, 1253, 1208, 1166, 1080, 1008, 873, 817, 805, 770, 758, 729, 698, 629 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2 + \text{Na}]^{\dagger}$: 540.15; Found: 540; HR-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2 + \text{Na}]^{\dagger}$: 540.1490; Found: 540.1493.

[0477] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 9.0$ min, $t_R = 15.3$ min (major); 92% ee (S).

[0478] [실시예 38]

[0479] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-6의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-21의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO_4 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0480] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.46$; $[\alpha]_D^{20} = -32.7$ (c = 0.10 CHCl_3 , 91% ee); Mp 113 °C (92% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.21 (m, 8H), 7.16 (m, 5H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 6.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 13.7, 7.7 Hz, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.04 (dd, J = 31.6, 13.9 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.43, 189.94, 151.27, 138.78, 135.83, 135.41, 127.88, 127.69, 127.59, 127.57, 127.44, 126.82, 126.32, 126.15, 126.07, 125.24, 106.79, 79.46, 72.27, 47.10, 32.88, 32.53, 27.28, 27.22; IR (KBr): ν 3396, 1705, 1686, 1503, 1454, 1368, 1329, 1313, 1250, 1235, 1167, 1072, 1019, 985, 960, 864, 811, 768, 749, 698, 654, 618 cm^{-1} ;

LR-MS (ESI) Calcd for $[C_{31}H_{33}NO_4S_2 + Na]^+$: 570.17; Found: 570; HR-MS (ESI) Calcd for $[C_{31}H_{33}NO_4S_2 + Na]^+$: 570.1749; Found: 570.1752.

[0481] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 11.5$ min, $t_R = 12.8$ min (major); 92% ee (*R*).

[0482] [실시예 39]

[0483] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-7의 N-프로텍티드-알파-아미도설피온 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-22의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 $MgSO_4$ 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0484] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.56$; $[a]_D^{20} = +48.3$ (c = 0.10 $CHCl_3$, >99% ee); Mp 153 °C (>99% ee); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.22 (m, 10H), 6.94 (dd, J = 16.8, 8.9 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.27 - 4.09 (m, 4H), 2.94 (dd, J = 13.7, 9.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.9, 4.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 192.49, 191.26, 156.19, 154.89, 148.98, 146.56, 136.48, 136.27, 128.87, 128.81, 128.71, 127.55, 120.93, 119.06, 105.36, 79.84, 68.83, 52.63, 34.03, 33.94, 31.16, 28.13; IR (KBr): ν 3352, 1691, 1521, 1281, 1240, 1168, 1152, 1047, 1027, 988, 974, 850, 794, 755, 697, 654, 639, 625 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) Calcd for $[C_{30}H_{30}F_3NO_4S_2 + Na]^+$: 612.15; Found: 612. HR-MS (ESI) Calcd for $[C_{30}H_{30}F_3NO_4S_2 + Na]^+$: 612.1466; Found: 612.1463.

[0485] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexanes/ isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 10.3$ min, $t_R = 13.6$ min (major); 95% ee (*R*).

[0486] [실시예 40]

[0487] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-8의 N-프로텍티드-알파-아미도설피온 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-23의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 $MgSO_4$ 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-겔 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0488] TLC (EtOAc/hexanes, 1:10 v/v): $R_f = 0.23$; $[a]_D^{20} = +65$ (c = 0.10 $CHCl_3$, 88.79% ee); Mp 149 °C (88.97% ee); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.18(m,10H), 6.97 - 6.81(m,2H), 5.39(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 13.8, 9.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 192.50, 191.13, 156.16, 156.11, 149.05, 146.60, 136.34, 136.22, 128.87, 128.81, 128.71, 127.59, 127.57, 120.58, 118.95, 105.46, 68.59, 52.88, 52.26, 34.05, 33.99, 31.45; IR (KBr): ν 3340, 1698, 1519, 1264, 1244, 1208, 1153, 1098, 1050, 982, 936, 886, 788, 766, 699, 674, 666, 657 cm^{-1} ; HR-MS (FAB) Calcd for $[C_{27}H_{24}F_3NO_4S_2 + H]^+$: 548.1177; Found: 548.1174.

[0489] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel AD-H; hexanes/

isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 12.32$ min, $t_R = 16.23$ min (major); 88% ee (*R*).

[0490] [실시예 41]

[0491] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-9의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol%과 Na_2CO_3 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-24의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 $MgSO_4$ 를 이용해 수분을 제거하고, 감압 하에서 용매를 휘발시킨다. 실리카-젤 크로마토그래피를 통해 생성물을 분리하였다.

[0492] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): $R_f = 0.40$; $[α]_D^{20} = +54$ (c = 0.10 $CHCl_3$, 75.03% ee); Mp 143 °C (75.03% ee); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.20 (m, 15H), 6.89 (dd, $J = 16.6, 8.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 16.1, 9.5$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.96 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 4H), 2.89 (dd, $J = 13.8, 10.0$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) 192.54, 191.14, 156.20, 155.52, 149.08, 146.62, 136.33, 136.26, 128.93, 128.87, 128.77, 128.76, 128.51, 128.18, 128.01, 127.64, 127.62, 120.58, 119.01, 105.49, 68.76, 66.81, 52.91, 34.09, 34.07, 31.56; IR (KBr): ν 3337, 1696, 1520, 1297, 1241, 1210, 1152, 1072, 1043, 982, 906, 885, 793, 772, 736, 697, 681 cm^{-1} ; HR-MS (FAB) Calcd for $[C_{26}H_{23}F_3NO_4S_2 + H]^+$: 624.1490; Found: 624.1493.

[0493] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel AD-H; hexanes/isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 22.05$ min, $t_R = 34.91$ min (major); 75% ee (*R*).

[0494] <실험예> 실시예 1 내지 41의 수율 및 거울상 이성질체 비율

[0495] 표 1은 실시예 1 내지 41의 반응에 참여하는 반응물들, 반응에 의해 생성되는 생성물 및 반응조건(촉매, 용매, 온도 및 교반시간)에 따른 수율과 거울상 이성질체 비율을 측정한 결과이다.

표 1

[0496]

| 실시예 | 반응물1 | 반응물2 | 생성물 | 촉매 (mol%) | 용매/온도 | 교반시간 (h) | 수율 (%) | 이성질체 과잉 (enantiomeric excess, %) |
|-----|---------|---------|---------|--------------------|---------------|----------|--------|----------------------------------|
| 1 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄/-50 | 1 | 99 | >99 (S) |
| 2 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-2 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 99 | >99 (S) |
| 3 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-3 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 99 | 83 (S) |
| 4 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-5 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 99 | 92 (S) |
| 5 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-8 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 99 | >99 (S) |
| 6 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 2-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 99 | 95 (R) |

| | | | | | | | | |
|----|------------|------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----|----|--------|
| 7 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 2-2 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 99 | 96 (R) |
| 8 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 2-3 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 76 | 84 (R) |
| 9 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 2-5 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 90 | 98 (R) |
| 10 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 2-6 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 1 | 96 | 94 (R) |
| 11 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -15 | 0.5 | 99 | 99 (S) |
| 12 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 / 0 | 0.2 | 99 | 95 (S) |
| 13 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 클로로포름/ -50 C | 1 | 99 | 99(S) |
| 14 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 톨루엔/ -50 | 1 | 99 | 99 (S) |
| 15 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 테트라하이드로 퓨란/ -50 | 1 | 99 | 58 (S) |
| 16 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 아세톤/ -50 | 1 | 99 | 41 (S) |
| 17 | 화학식 3-1 | 화학식 4-2 | 화학식 6-2 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 97 | 97 (S) |
| 18 | 화학식 3-1 | 화학식 4-3 | 화학식 6-3 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 98 | 95 (S) |
| 19 | 화학식 3-2 | 화학식 4-1 | 화학식 6-4 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 88 | 78 (S) |
| 20 | 화학식 3-3 | 화학식 4-1 | 화학식 6-5 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 75 | 94 (S) |
| 21 | 화학식 3-4 | 화학식 4-1 | 화학식 6-6 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 84 | 66 (S) |
| 22 | 화학식 3-5 | 화학식 4-1 | 화학식 6-7 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 92 | 68 (S) |
| 23 | 화학식 3-6 | 화학식 4-1 | 화학식 6-8 | 화학식 1-1 (10 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 72 | 86 | 95 (S) |
| 24 | 화학식 3-1 | 화학식 4-4 | 화학식 6-9 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 87 | 95 (S) |
| 25 | 화학식 3-1 | 화학식 4-5 | 화학식 6-10 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 90 | 95 (S) |
| 26 | 화학식 3-1 | 화학식 4-6 | 화학식 6-11 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 92 | 95 (S) |
| 27 | 화학식 3-1 | 화학식 4-7 | 화학식 6-12 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 95 | 90 (S) |

| | | | | | | | | |
|----|------------|-------------|-------------|-----------------------|--|----|----|--------|
| 28 | 화학식 3-1 | 화학식 4-8 | 화학식 6-13 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 87 | 88 (S) |
| 29 | 화학식 3-1 | 화학식 4-9 | 화학식 6-14 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 90 | 95 (S) |
| 30 | 화학식 3-1 | 화학식 4-10 | 화학식 6-15 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 91 | 94 (S) |
| 31 | 화학식 3-1 | 화학식 4-11 | 화학식 6-16 | 화학식 1-1 (5.0 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 89 | 92 (R) |
| 32 | 화학식 3-1 | 화학식 4-12 | 화학식 6-17 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄 / -50 | 24 | 90 | 92 (R) |
| 33 | 화학식 3-1 | 화학식 5-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액/ 0 C | 24 | 92 | 95 (S) |
| 34 | 화학식 3-1 | 화학식 5-2 | 화학식 6-18 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 | 72 | 96 | 97 (R) |
| 35 | 화학식 3-1 | 화학식 5-3 | 화학식 6-17 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 C | 72 | 85 | 92 (R) |
| 36 | 화학식 3-1 | 화학식 5-4 | 화학식 6-19 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 | 72 | 81 | 94 (R) |
| 37 | 화학식 3-1 | 화학식 5-5 | 화학식 6-20 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 | 72 | 95 | 92 (S) |
| 38 | 화학식 3-1 | 화학식 5-6 | 화학식 6-21 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 | 72 | 80 | 91 (R) |
| 39 | 화학식 3-1 | 화학식 5-7 | 화학식 6-22 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 | 72 | 71 | 95 (R) |
| 40 | 화학식 3-1 | 화학식 5-8 | 화학식 6-23 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 | 24 | 42 | 88 (R) |
| 41 | 화학식 3-1 | 화학식 5-9 | 화학식 6-24 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄 과 NaCl 수용액 의 혼합용액 / 0 | 24 | 49 | 75 (R) |

[0497] 표 1을 참조하면, 본 발명의 실시예에 따라 화학식 1 또는 2의 측매의 존재 하에 용매 내에서 화학식 3의 다이사이오말로네이트와 화학식 4의 N-프로텍티드-이민 또는 화학식 5의 N-프로텍티드-알파-아미도실폰을 반응시키는 경우, 화학식 6의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 높은 수율 및 높은 입체 선택도로 합성할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0498] 한편, 화학식 3의 다이사이오말로네이트와 화학식 4의 N-프로텍티드-이민을 반응시키는 경우에 있어서, 화학식 1의 키랄 측매 존재 하에서 반응시키는 경우, N-프로텍티드-알파-아미도실폰의 광학이성질체 중 S-형 이성질체를 합성할 수 있고, 화학식 2의 키랄 측매 존재 하에서 반응시키는 경우 R-형 이성질체를 합성할 수 있음을 확

인할 수 있다.

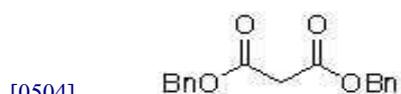
[0499] <비교예 1 내지 5 및 실시예 42과 43>

[0500] 반응 물질에 따른 반응성을 비교하기 위하여, 말로네이트, 모노싸이오말로네이트 및 다이싸이오말로네이트 각각을 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민과 반응시키는 실험들을 진행하였다.

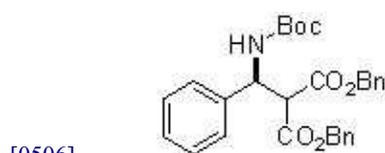
[0501] [비교예 1]

[0502] 화학식 7의 다이벤질말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 10 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 8의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 ¹H NMR integration 을 이용하여 반응전환율을 측정하였다.

[0503] [화학식 7]



[0505] [화학식 8]



[0507] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.29 (m, 5H), 7.28 - 7.21 (m, 8H), 7.10 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 1.41 (s, 9H).

[0508] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Regis Pirkle Covalent (R,R) Whelk-0 1; hexanes/ isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 16.0 min (major), t_R = 19.1 min; 94% ee (S).

[0509] [비교예 2]

[0510] 화학식 7의 다이벤질말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 8-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 ¹H NMR integration 을 이용하여 반응전환율을 측정하였다.

[0511] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.29 (m, 5H), 7.28 - 7.21 (m, 8H), 7.10 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 1.41 (s, 9H).

[0512] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다 (Regis Pirkle Covalent (R,R) Whelk-0 1; hexanes/ isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 16.0 min (major), t_R = 19.1 min; 79% ee (S).

[0513] [비교예 3]

[0514] 화학식 7의 다이벤질말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 60 시간 교반하여 화학식 8-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 ¹H NMR integration 을 이용하여 반응전환율을 측정하였다.

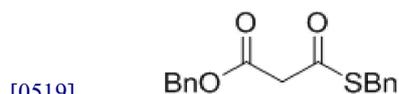
[0515] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.29 (m, 5H), 7.28 - 7.21 (m, 8H), 7.10 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.55

(s, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 1.41 (s, 9H).

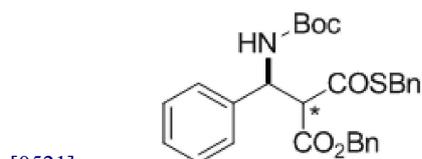
[0516] [비교예 4]

[0517] 화학식 9의 모노사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.5 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 10의 생성물을 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 ¹H NMR integration 을 이용하여 반응전환율을 측정하였다.

[0518] [화학식 9]



[0520] [화학식 10]



[0522] TLC (EtOAc/hexanes, 1:4 v/v): R_f = 0.33; α = +33.1 (c = 0.10 CHCl₃, 99% ee, 99% ee); Mp 89 °C (99% ee, 99% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, diastereomeric mixture) δ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.21 (m, 13H), 7.11 (m, 2H), 6.08 (bs, 1H, 1:1 mixture of -NH protons), 5.52 (s, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 3H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, diastereomeric mixture) δ 193.62, 191.64, 167.21, 166.13, 155.04, 154.88, 139.12, 138.91, 136.40, 136.33, 134.93, 134.80, 128.85, 128.68, 128.64, 128.58, 128.57, 128.50, 128.38, 128.33, 128.21, 128.03, 127.70, 127.67, 127.44, 127.38, 126.40, 126.38, 79.80, 67.70, 67.46, 64.08, 63.32, 54.71, 54.39, 33.76, 33.71, 28.28; IR (KBr): ν 3382, 1737, 1694, 1551, 1455, 1365, 1310, 1292, 1163, 960, 752, 727, 661, 623 cm⁻¹; LR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₁NO₅S + Na]⁺: 505.19 (100 %); Found: 505 (100 %); HR-MS (ESI) Calcd for [C₂₉H₃₁NO₅S + Na]⁺: 505.1923 (100 %); Found: 505.1920 (100 %).

[0523] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 28.1 min (major), t_R = 43.7 min; 99% ee/ t_R = 33.2 min (major), t_R = 35.2 min; 99% ee.

[0524] [비교예 5]

[0525] 화학식 9의 모노사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.1 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 60 시간 교반하여 화학식 10의 생성물을 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 ¹H NMR integration 을 이용하여 반응전환율을 측정하였다.

[0526] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 28.1 min (major), t_R = 43.7 min; 75% ee/ t_R = 33.2 min (major), t_R = 35.2 min; 71% ee.

[0527] [실시예 42]

[0528] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.1 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이사이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0529] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexane :

isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; >99% ee (S).

[0530] [실시예 43]

[0531] R^1 은 벤질이고 R^2 는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 4-1의 N-프로텍티드-이민 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 0.1 mol%을 다이클로로메탄 5.0 mL에 용해시킨 후 -50 °C에서 1 시간 교반하여 화학식 6-1의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다. 이어서 용매를 감압하게 제거하고 실리카-겔 크로마토그래피를 이용하여 생성물을 분리하였다.

[0532] 이성질체 과잉 값 (enantiomeric excess,%) 은 HPLC 분석을 통해 측정하였다 (Chiralcel OD-H; hexane : isopropyl alcohol = 95 : 5; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): $t_R = 15.9$ min (major), $t_R = 18.2$ min; 99% ee (S).

[0533] <실험예>

[0534] 표 2는 비교예 1 내지 5 그리고 실시예 40 및 41의 반응물, 생성물 및 반응조건(촉매, 용매, 온도 및 교반시간)에 따른 반응 전환율과 거울상 이성질체 비율을 측정한 결과이다.

표 2

[0535]

| | 반응물 1 | 반응물 2 | 생성물 | 촉매 (mol%) | 용매/ 온도 | 교반 시간 (h) | 반응 전환율 (¹ H NMR, %) | 이성질체 과잉 (enantiomeric excess, %) |
|--------|---------|---------|---------|--------------------|---------------|-----------|---------------------------------|----------------------------------|
| 비교예 1 | 화학식 7 | 화학식 4-1 | 화학식 8 | 화학식 1-1 (10 mol%) | 다이클로로메탄/-50°C | 24 | 39 | 94 |
| 비교예 2 | 화학식 7 | 화학식 4-1 | 화학식 8 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄/-50°C | 24 | 17 | 79 |
| 비교예 3 | 화학식 7 | 화학식 4-1 | 화학식 8 | 화학식 1-1 (0.1 mol%) | 다이클로로메탄/-50°C | 60 | 0 | - |
| 비교예 4 | 화학식 9 | 화학식 4-1 | 화학식 10 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄/-50°C | 24 | 88 (1:1 dr) | 99, 99 |
| 비교예 5 | 화학식 9 | 화학식 4-1 | 화학식 10 | 화학식 1-1 (0.1 mol%) | 다이클로로메탄/-50°C | 60 | 27 (1:1 dr) | 75, 71 |
| 실시예 42 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (0.5 mol%) | 다이클로로메탄/-50°C | 24 | >99 | 99 (S) |
| 실시예 43 | 화학식 3-1 | 화학식 4-1 | 화학식 6-1 | 화학식 1-1 (0.1 mol%) | 다이클로로메탄/-50°C | 60 | >99 | 99 (S) |

[0536] 표 2를 참조하면, 말로네이트, 모노싸이오말로네이트 및 다이싸이오말로네이트를 화학식 4에 포함되는 친전자체 물질과 반응시키는 경우, 다이싸이오말로네이트가 다이벤질말로네이트 및 모노싸이오말로네이트에 비하여 적은 양의 촉매를 사용하더라도 높은 반응전환율 및 이성질체 과잉값을 달성할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0537] 구체적으로, 비교예 1 내지 3의 결과에 나타난 바와 같이 반응물질로 다이벤질말로네이트를 사용하는 경우, 0.5

mol% 및 10 mol%의 양으로 촉매를 사용함에도 각각 17% 및 39%의 반응전환율을 나타내었고, 0.1 mol%의 양으로 촉매를 사용하는 경우에는 전혀 반응이 진행되지 않았다. 그리고 비교예 4 및 5의 결과에 나타난 바와 같이 반응물질로 모노싸이오말로네이트를 사용하는 경우, 0.5 mol%의 촉매사용량에서는 88%의 반응전환율(1:1 dr) 및 99%, 99%의 이성질체 과잉값을 보였으나, 0.1 mol%의 촉매사용량에서는 27% 반응전환율(1:1 dr) 및 75%, 79%의 이성질체 과잉값으로 현저하게 감소하였다.

[0538] 이에 반하여, 실시예 42 및 43의 결과에 나타난 바와 같이 반응물질로 다이싸이오말로네이트를 사용하는 경우, 0.5 mol%뿐만 아니라 0.1 mol%의 촉매사용량에서도 모두 >99%의 반응전환율 및 99% 이성질체 과잉값을 얻을 수 있었다.

[0539] 따라서, 본 발명에서와 같이 화학식 4에 포함되는 N-프로텍티드-이민에 대해 반응물질로 다이싸이오말로네이트를 사용하는 경우, 반응물질로 말로네이트 또는 모노싸이오말로네이트를 사용하는 경우에 비하여 현저하게 높은 반응전환율 및 높은 입체 선택성을 달성할 수 있음을 확인할 수 있다.

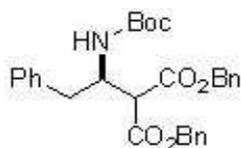
[0540] <비교예 6 내지 10 및 실시예 44 내지 46>

[0541] 반응 물질에 따른 반응성을 비교하기 위하여, 말로네이트, 모노싸이오말로네이트 및 다이싸이오말로네이트 각각을 화학식 5의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜과 반응시키는 실험들을 진행하였다.

[0542] [비교예 6]

[0543] 화학식 7의 다이벤질말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-4의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 10 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 11의 생성물을 합성하였다. 이어서 혼합용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO₄를 이용해 수분을 제거하고 필터하여, 용매를 감압하게 제거한 후 ¹H NMR integration 을 이용하여 생성물인 화학식 11 으로의 반응전환율을 측정하였다.

[0544] [화학식 11]



[0545]

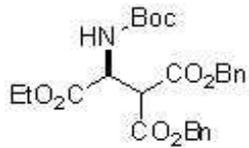
[0546] [비교예 7]

[0547] 화학식 7의 다이벤질말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-5의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 10 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 11의 생성물을 합성하였다. 이어서 혼합 용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO₄를 이용해 수분을 제거하고 필터하여, 용매를 감압하게 제거한 후 ¹H NMR integration 을 이용하여 생성물인 화학식 12로의 반응전환율을 측정하였다.

[0548] TLC (EtOAc/hexanes, 1:2 v/v): R_f = 0.51; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (m, 10H), 5.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.17 (m, 4H), 4.99 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.63, 167.45, 166.81, 155.40, 134.97, 128.58, 128.48, 128.45, 128.36, 128.34, 80.29, 67.78, 67.61, 62.12, 53.61, 52.85, 29.71, 28.24, 13.90; LR-MS (ESI) Calcd for [C₂₆H₃₁NO₈ + Na]⁺: 509.20 (100 %); Found: 509 (100 %); IR (KBr): ν 2919, 2849, 2580, 1735, 1498, 1457, 1368, 1346, 1261, 1098, 1082, 1054, 1046, 1025, 751, 741, 697 cm⁻¹.

[0549] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel AD-H; hexanes/isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 24.4 min (major), t_R = 26.8 min; 62% ee (S).

[0550] [화학식 12]

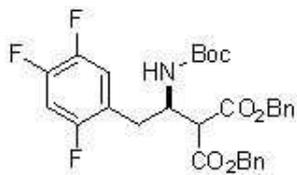


[0551]

[0552] [비교예 8]

[0553] 화학식 7의 다이벤질말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-7의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 10 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 11의 생성물을 합성하였다. 이어서 혼합 용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO₄를 이용해 수분을 제거하고 필터하여, 용매를 감압하게 제거한 후 ¹H NMR integration 을 이용하여 생성물인 화학식 13으로의 반응전환율을 측정하였다.

[0554] [화학식 13]

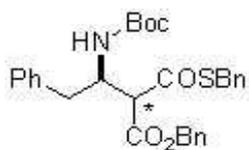


[0555]

[0556] [비교예 9]

[0557] 화학식 9의 모노사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-4의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 11의 생성물을 합성하였다. 이어서 혼합 용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO₄를 이용해 수분을 제거하고 필터하여, 용매를 감압하게 제거한 후 ¹H NMR integration 을 이용하여 생성물인 화학식 14로의 반응전환율을 측정하였다.

[0558] [화학식 14]

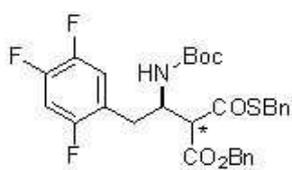


[0559]

[0560] [비교예 10]

[0561] 화학식 9의 모노사이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-7의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 24 시간 교반하여 화학식 11의 생성물을 합성하였다. 이어서 혼합 용액을 다이클로로메탄 및 증류수로 추출한 후 얻어진 유기층을 MgSO₄를 이용해 수분을 제거하고 필터하여, 용매를 감압하게 제거한 후 ¹H NMR integration 을 이용하여 생성물인 화학식 15로의 반응전환율을 측정하였다.

[0562] [화학식 15]



[0563]

[0564] [실시예 44]

[0565] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-4의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-19의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다.

[0566] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralpak IA; hexanes/ isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 24.2 min (major), t_R = 30.2 min; 94% ee (R).

[0567] [실시예 45]

[0568] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-5의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL의 혼합 용액에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-20의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다.

[0569] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexanes/ isopropyl alcohol = 70 : 30; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 9.0 min, t_R = 15.3 min (major); 92% ee (S).

[0570] [실시예 46]

[0571] R¹은 벤질이고 R²는 수소인 화학식 3-1의 다이싸이오말로네이트 화합물 0.55 mmol, 화학식 5-7의 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 0.50 mmol, 화학식 1-1의 유기촉매 1.0 mol% 및 Na₂CO₃ 0.75 mmol을 다이클로로메탄 1.0 mL 및 NaCl 포화수용액 5.0 mL에 용해시킨 후 0 °C에서 72 시간 교반하여 화학식 6-22의 N-프로텍티드-베타-아미노-다이싸이오에스터를 합성하였다.

[0572] 이성질체 과잉 값(enantiomeric excess,%)은 HPLC 분석을 통해 측정하였다(Chiralcel OD-H; hexanes/ isopropyl alcohol = 90 : 10; flow rate: 1.0 mL/min; 210 nm): t_R = 10.3 min, t_R = 13.6 min (major); 95% ee (R).

[0573] <실험예>

[0574] 표 3은 비교예 1 내지 5 그리고 실시예 40 및 41의 반응물, 생성물 및 반응조건(촉매, 용매, 온도 및 교반시간)에 따른 반응 전환율과 거울상 이성질체 비율을 측정한 결과이다.

표 3

[0575]

| | 반응물 1 | 반응물 2 | 생성물 | 촉매 (mol%) | 용매/ 온도 | 교반 시간 (h) | 반응전 환율 (¹ H NMR, %) | 이성질체 과잉 (enantiomeric excess, %) |
|-------|-------|---------|--------|--------------------|-----------------------------|-----------|---------------------------------|----------------------------------|
| 비교예 6 | 화학식 7 | 화학식 5-4 | 화학식 11 | 화학식 1-1 (10 mol%) | 다이클로로메탄과 NaCl 수용액의 혼합용액 / 0 | 24 | 0 | - |
| 비교예 7 | 화학식 7 | 화학식 5-5 | 화학식 12 | 화학식 1-1 (10 mol%) | 다이클로로메탄과 NaCl 수용액의 혼합용액 / 0 | 24 | 16 | 62 (S) |
| 비교예 8 | 화학식 7 | 화학식 5-7 | 화학식 13 | 화학식 1-1 (10 mol%) | 다이클로로메탄과 NaCl 수용액의 혼합용액 / 0 | 24 | 0 | - |
| 비교예 9 | 화학식 9 | 화학식 5-4 | 화학식 14 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메탄과 NaCl 수용액의 혼합용액 / 0 | 0.2 | <1 | - |

| | | | | | | | | |
|-------------------|------------|---------|----------|-----------------------|--|-----|----|--------|
| 비 교 예 10 | 화학식 9 | 화학식 5-7 | 화학식 15 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메 탄과 NaCl 수용 액의 혼합용액 / 0 | 0.5 | <1 | - |
| 실 시 예 44 | 화학식 3-1 | 화학식 5-4 | 화학식 6-19 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메 탄과 NaCl 수용 액의 혼합용액 / 0 | 72 | 81 | 94 (R) |
| 실 시 예 45 | 화학식 3-1 | 화학식 5-5 | 화학식 6-20 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메 탄과 NaCl 수용 액의 혼합용액 / 0 | 72 | 95 | 92 (S) |
| 실 시 예 46 | 화학식 3-1 | 화학식 5-7 | 화학식 6-22 | 화학식 1-1 (1.0 mol%) | 다이클로로메 탄과 NaCl 수용 액의 혼합용액 / 0 | 72 | 71 | 95 (R) |

[0576] 표 3을 참조하면, 말로네이트, 모노싸이오말로네이트 및 다이싸이오말로네이트를 화학식 5에 포함되는 알킬치환된 친전자체 물질과 반응시키는 경우, 높은 반응 전환율 및 높은 이성질체 과잉값을 달성할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0577] 구체적으로, 화학식 7의 다이벤질말로네이트 화합물과 화학식 5에 포함되는 N-프로텍티드-알파-아미도설펜을 반응시키는 경우, 비교예 6 및 8에서는 반응이 일어나지 않았고, 비교예 7에서는 16%의 반응전환율을 나타내었다. 그리고 화학식 9의 모노싸이오말로네이트 화합물과 화학식 5에 포함되는 N-프로텍티드-알파-아미도설펜을 반응시키는 경우에는 비교예 9 및 10에 나타난 바와 같이 모두 반응 전환율이 <1%를 나타내었다.

[0578] 이에 반하여, 본 발명에서와 같이 화학식 3에 포함되는 다이싸이오말로네이트를 화학식 5에 포함되는 N-프로텍티드-알파-아미도설펜을 반응시키는 경우, 실시예 42 내지 44에서는 각각 81%, 95% 및 71%의 반응전환율과 94%, 92% 및 95%의 이성질체 과잉값을 나타내었다.

[0579] 따라서, 본 발명에서와 같이 화학식 5에 포함되는 N-프로텍티드-알파-아미도설펜에 대해 반응물질로 다이싸이오말로네이트를 사용하는 경우, 반응물질로 말로네이트 또는 모노싸이오말로네이트를 사용하는 경우에 비하여 현저하게 높은 반응전환율 및 높은 입체 선택성을 달성할 수 있음을 확인할 수 있다.

산업상 이용가능성

[0580] 상술한 본 발명에 따르면, 유기용매 혹은 유기용매와 수용액의 혼합용액 중에서 천연물로부터 쉽게 합성할 수 있는 키랄 촉매의 존재 하에서 다이싸이오말로네이트와 N-프로텍티드-이민 혹은 N-프로텍티드-알파-아미도설펜 사이의 비대칭 마니히 반응시킴으로써 다양한 구조의 키랄성 N-프로텍티드 베타-아미노 다이싸이오에스터를 매우 높은 거울상 입체선택성으로 합성할 수 있다. 한편, 본 발명을 통해 제조된 다양한 키랄성 N-프로텍티드 베타-아미노 다이싸이오에스터는 통상적인 공정에 따라 입체화학적 또는 제약학적으로 유용한 키랄성 화합물을 합성하는데 사용할 수 있다.

[0581] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.