



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월12일
 (11) 등록번호 10-1130818
 (24) 등록일자 2012년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-0063047
 (22) 출원일자 2009년07월10일
 심사청구일자 2009년07월10일
 (65) 공개번호 10-2011-0005470
 (43) 공개일자 2011년01월18일
 (56) 선행기술조사문헌
 Chem. Commun. 2005, pp.4481-4483.*
 J. Org. Chem. 2008, Vol.73, No.16,
 pp.6409-6412.*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
성균관대학교산학협력단
 경기도 수원시 장안구 서부로 2066, 성균관대학교
 내 (천천동)
 (72) 발명자
송충의
 경기도 수원시 팔달구 효원로307번길 87, 한화꿈
 에그린 효원 102동 1602호 (인계동, 한화 꿈에그
 린 효원 102동)
이지용
 서울특별시 금천구 독산로16길 23-5 (시흥동)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인다울

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 신창훈

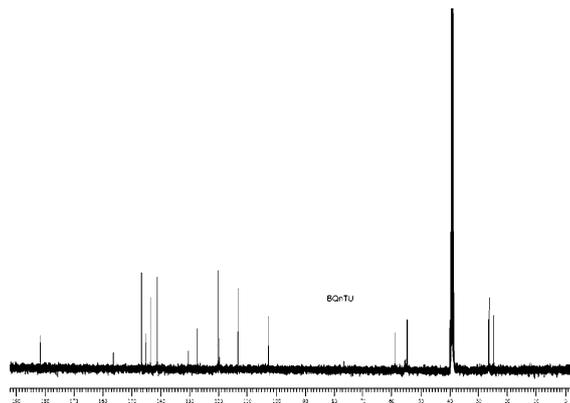
(54) 발명의 명칭 **이작용성 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물을 이용한 아스락톤으로부터의 키랄 아미노산 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 라세믹 또는 키랄성 아스락톤으로부터 높은 입체선택성을 갖는 키랄 아미노산 에스터를 수득하는 방법을 제공하며, 여기에 사용되는 유도체화된 이작용성 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물과 그의 제조방법을 제공한다.

현재까지 알려진 제조방법에 따르면, 높은 거울상 입체 선택성을 가지는 N-아실 아미노산 에스터를 얻기 위하여 저온에서 장시간 반응을 수행해야 한다는 문제점이 있을 뿐만 아니라, 수득되는 화합물의 광학 선택성 또한 공업화에 적용시키기에 부족하였다. 본 발명에 따른 촉매 화합물은 신코나 알칼로이드로부터 쉽게 합성이 가능하며, 매우 경제적이며 간편한 방법으로 높은 광학선택성을 갖는 N-아실 아미노산 에스터를 수득할 수 있을 뿐 아니라 자연에 존재하지 않는 (R)-형태의 N-아실 아미노산 에스터를 높은 광학 순도로 제조할 수 있어 공업화에 유용한 기술로 활용될 것이 예상된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

류태희

서울특별시 동작구 상도로53길 8, 래미안상도 3차
321동 406호 (상도동)

배한용

대구광역시 수성구 청호로 345, 103동 501호 (황금
동, 태왕아너스)

오중석

경기도 안양시 동안구 관악대로 164, 6동 1210호
(비산동, 미릉아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KRF-2008-005-J00701

부처명 교육과학기술부

연구사업명 05 선정 중점연구소 2단계 1차년도

연구과제명 나노 유-무기 복합체 연구

주관기관 중점연구소

연구기간 2008.12.01~2009.11.30

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

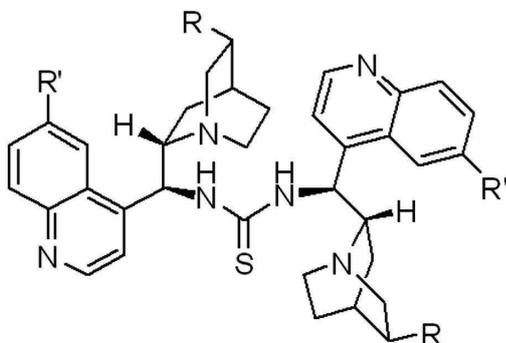
청구항 25

N-아실 아미노산 또는 라세믹 아즈락톤으로부터 키랄 N-아실 아미노산 에스터를 제조하는 방법으로서,

유기 용매 하에서 N-아실 아미노산, 라세믹 아즈락톤 또는 (S)-아즈락톤 또는 (R)-아즈락톤을, 티오우레아를 포함하는 이작용성 키랄 유기 촉매의 존재 하에 친핵체와 반응시킴으로써 원하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터를 수득하는 단계를 포함하고,

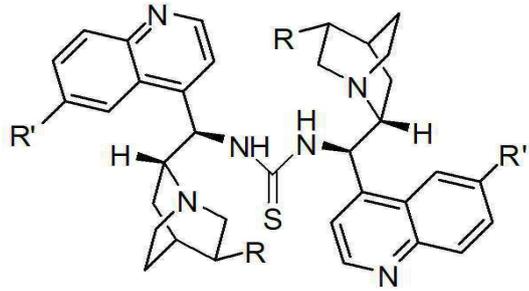
상기 티오우레아를 포함하는 이작용성 키랄 유기 촉매는 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법.

[화학식 1]



상기 식에서, R은 에틸기 또는 -CH=CH₂이고, R'는 수소 또는 메톡시기이다.

[화학식 2]



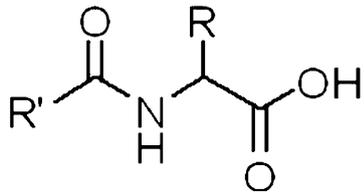
상기 식에서, R은 에틸기 또는 $-CH=CH_2$ 이고, R'는 수소 또는 메톡시기이다.

청구항 26

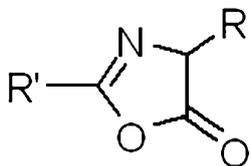
제25항에 있어서,

상기 N-아실 아미노산은 하기 화학식 3으로 표기되는 화합물이며, 상기 라세믹 아즈락톤 또는 (R) 혹은 (S)-아즈락톤은 하기 화학식 4로 표기되는 화합물인 것을 특징으로 하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법:

[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 3 및 화학식 4에서, R 은 탄소수 1~10의 알킬기, 아릴기, 아릴기가 치환된 탄소수 1~10의 알킬기이며, R'는 탄소수 1~10의 알킬기, 아릴기 또는 탄소수 1~10의 알킬이 치환된 아릴기이다.

청구항 27

제25항에 있어서,

상기 친핵체가 알코올 또는 티올임을 특징으로 하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법.

청구항 28

제25항에 있어서,

상기 친핵체가 알릴 알코올 또는 메탄올임을 특징으로 하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

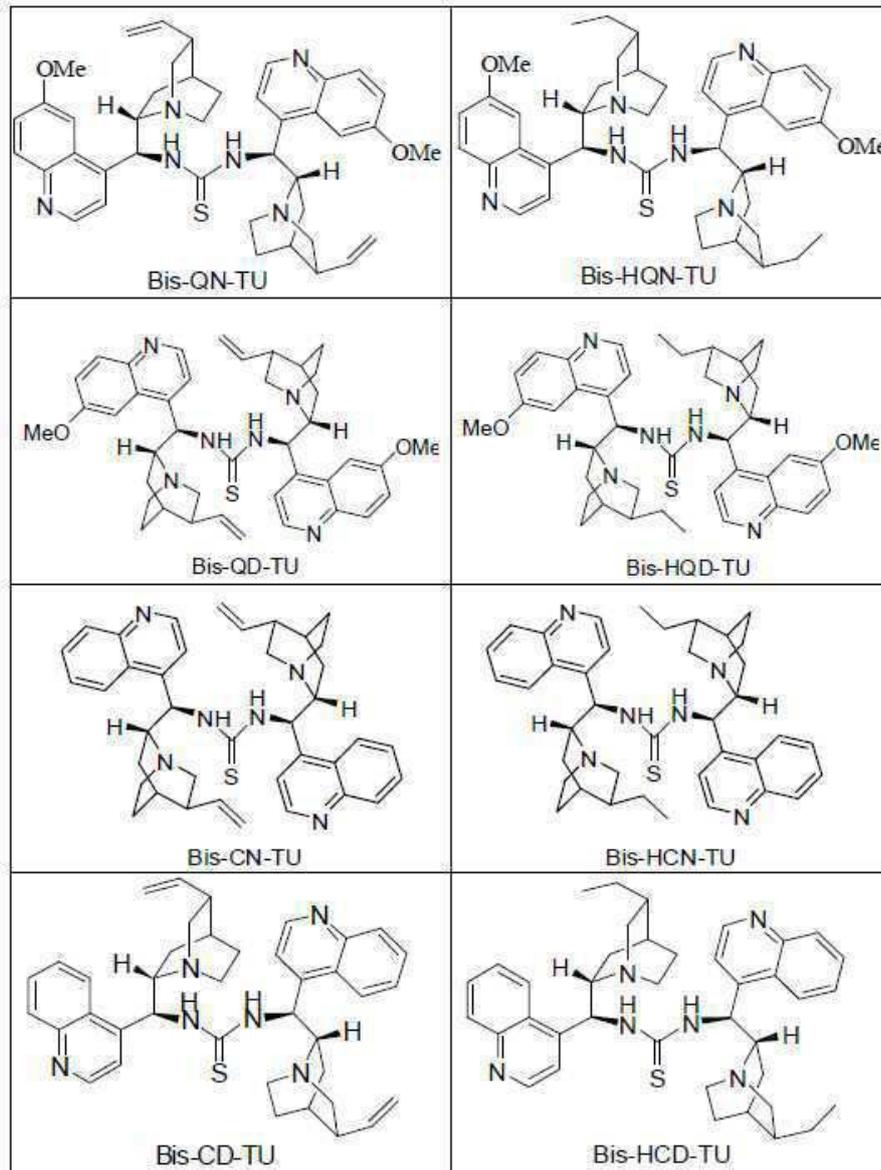
상기 알릴 알코올 또는 메탄올의 사용량은, N-아실 아미노산 또는 라세믹 아즈라톤을 기준으로 1 내지 20 당량의 범위 내에서 사용되는 것을 특징으로 하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법.

청구항 30

제25항에 있어서,

상기 이작용성 키랄 유기 촉매는 하기 표 1의 화학식 중 선택된 것임을 특징으로 하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법:

[표 1]



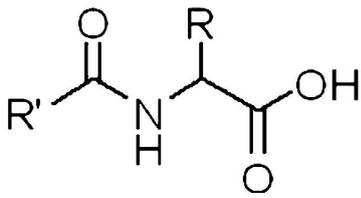
청구항 31

제30항에 있어서,

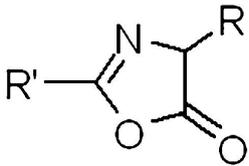
상기 N-아실 아미노산은 하기 화학식 3으로 표기되는 화합물이고 상기 라세믹 아즈라톤은 하기 화학식 4로 표기되는 화합물이며,

상기 친핵체는 알릴 알코올 또는 메탄올이며, 이작용성 키랄 유기촉매는 상기 표 1의 화학식 중 선택된 것인 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법.

[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 3 및 화학식 4에서, R은 탄소수 1~10의 알킬기, 아릴기, 아릴기가 치환된 탄소수 1~10의 알킬기이며, R'는 탄소수 1~10의 알킬기, 아릴기 또는 탄소수 1~10의 알킬이 치환된 아릴기이다.

청구항 32

제25항에 있어서,

상기 이작용성 키랄 유기 촉매가, 프로키랄 화합물을 기준으로 0.01몰% 내지 30몰% 범위로 선택된 것임을 특징으로 하는 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법.

청구항 33

제25항에 있어서,

생성물의 키랄 비라세미 화합물의 거울상 이성질체 과잉이 70% 이상인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 유도체화된 이작용성 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물과 이의 제조방법에 관한 것이며, 이를 이용하여 아즈락톤으로부터 높은 입체선택성을 갖는 키랄 아미노산 에스터를 수득하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 키랄 화합물은 특정 광학 활성을 갖는 화합물로서 제약업계 및 정밀화학 분야에서 이용되는 중요한 화합물로서, 최근 전 세계 의약품 시장에서 키랄 의약품이 차지하는 비중은 날로 증가하는 추세에 있다. 특히 다양한 광학구조가 섞여 있는 화합물(라세미체)에 비하여 광학적으로 순수한 화합물(순수 광학이성질체)은 생물학적 특성이 우수하여 의약품으로서의 활용도가 매우 높다.

[0003] 의약품 생산에 있어서 특히 중요한 순수한 광학 이성질체를 얻기 위한 유기 합성 방법으로는, 키랄 보조제를 사용하는 방법과 라세믹 화합물을 광학 분할하여 순수한 화합물을 얻는 방법이 사용되고 있다. 키랄 보조제를 사용하는 경우에는 일반적으로 자연에서 발견되는 화합물을 이용하므로 구조적 제한이 있으며, 촉매량이 아닌 당량으로 사용해야 한다. 라세믹 화합물의 분할방법에서는 분할제를 사용하며 원하지 않는 광학 이성질체는 버려

질 수밖에 없으므로 수율이 50% 이하가 된다는 단점이 있다.

- [0004] 광학적으로 순수한 화합물 중에서도 자연에 존재하는 아미노산 및 그 유도체 들은 의약품의 개발에 있어서의 주 관심의 대상이 되고 있는데, 이는 의약품 개발의 주요 타겟이 아미노산들로 구성되는 단백질이기 때문이다.
- [0005] 아즈락톤은 알파-수소의 산성도가 높아 다이내믹 키네틱 레졸루션에 적합한 기질이라 할 수 있다. 일반적인 키네틱 레졸루션에서는 원하지 않는 광학 이성질체는 버려야 했지만, 다이내믹 키네틱 레졸루션에서는 원하지 않는 광학 이성질체가 촉매에 의해 다시 라세믹 화합물로 변하게 되어 결국 사용하는 기질 모두를 원하는 광학 이성질체로 만들어낼 수 있다는 이점이 있다.
- [0006] 지금까지 여러 촉매를 이용한 아즈락톤의 다이내믹 키네틱 레졸루션에 대한 보고가 있었다. 구체적으로 효소 (*Tetrahedron : Asymmetry*, 2000, 1687), 티타늄 함유 복합체(*Tetrahedron*, 1999, 723), 사이클릭 디펩타이드 (*Tetrahedron : Asymmetry*, 1999, 4715) 등을 촉매로 사용하는 시도가 있었으나, 사용할 수 있는 기질이 제한적이거나, 수율 및 광학선택성이 좋지 못했다.
- [0007] 최근 들어 Berkessel(*Angew. Chem. Int Ed.*, 2005, 44, 807 ; *Chem. Commun.*, 2005, 1898)과 Connon(*J. Org. Chem.*, 2008, 73, 6409) 그룹에서 이작용성 (티오)우레아를 유기촉매로 사용한 아즈락톤의 다이내믹 키네틱 레졸루션을 수행한 보고가 있었다. 그러나 이들이 사용한 이작용성 유기촉매는 촉매 활성화와 이성질체의 선택성이 만족할만한 수준에 이르지 못할 뿐 아니라, 또한 사용한 (티오)우레아 기체의 유기촉매는 이작용성에 기인한 자기 응집(self-association)을 일으키는 문제가 있다. 이러한 자기 응집 현상으로 인하여 온도가 낮아지거나 농도가 증가됨에 따라 광학선택성이 낮아지게 되며, 이러한 문제는 상용화에 큰 장애가 되고 있다.
- [0008] 이처럼 지금까지 알려진 제조방법에 의하면, 높은 거울상 입체선택성을 가지는 N-아실 아미노산 에스터를 얻기 위해서 저온에서 장시간 반응을 수행해야 한다는 문제점이 있을 뿐만 아니라, 수득되는 화합물의 광학 선택성 역시 공업화에 적용시키기에 부족하여, 보다 효율적인 촉매의 개발이 요구되고 있는 실정이다.
- [0009] 즉, 광학선택성과 반응성이 높으면서도 용액상태에서 자기 응집이 일어나지 않는 새로운 타입의 유기촉매의 개발이 요구되고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결 하고자 하는 과제

- [0010] 본 발명은 라세믹 아즈락톤과 친핵제인 알코올을 동시에 활성화 시킬 수 있는 이작용성 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매로서 새로운 구조를 갖는 화합물 및 그의 제조방법을 제공하고자 한다.
- [0011] 또한 본 발명은 다양한 구조의 키랄성 아미노산 에스터를 짧은 시간 내에 매우 높은 입체선택성으로 합성할 수 있는 새로운 제조방법을 제공하고자 한다.
- [0012] 특히 본 발명은 자연에 존재하는 (S)-형태의 N-아실 아미노산 에스터 뿐 아니라, 자연에 존재하지 않는 (R)-형태의 N-아실 아미노산 에스터도 높은 광학순도로 만들어 낼 수 있는, 경제적이며 간편한 새로운 제조방법을 제공하고자 한다.

과제 해결수단

- [0013] 본 발명자들은 이런 종래기술의 문제를 해결하기 위하여 예의 연구를 거듭한 결과, 신코나 알칼로이드의 구조를 변형시킨 새로운 구조의 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물을 합성함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0014] 본 발명에 따른 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물은, 티오우레아 작용기를 포함하는 유도체화된 이작용성 신코나 알칼로이드 촉매 화합물로서, 라세믹 아즈락톤과 친핵제인 알코올을 동시에 활성화 시킬 수 있는 이작용성을 나타낸다.
- [0015] 본 발명은 또한 신코나 알칼로이드로부터 에피머화 반응에 의해 제조된 아민을 카보 티오 다이이미다졸 유도체와 반응시키는 단계를 포함하여 이루어진 새로운 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물의

제조방법을 제공한다.

[0016] 본 발명의 제조 방법에 따르면, 라세믹 N-아실 아미노산 혹은 라세믹 아즈락톤들로부터 다양한 구조의 키랄성 N-아실 아미노산 에스터를 짧은 시간 내에 매우 높은 입체선택성으로 합성할 수 있다. 또한 (S)형태의 N-아실 아미노산 또는 아즈락톤으로부터 (R)형태의 N-아실 아미노산 에스터를 합성하거나, (R)형태의 N-아실 아미노산 또는 아즈락톤으로부터 (S)형태의 N-아실 아미노산 에스터를 합성하는 것도, 짧은 시간 내에 매우 높은 입체선택성으로 가능하다. 이는 본 발명에 따른 유기 촉매의 라세미화 반응을 통해 라세믹 화합물 뿐만 아니라 광학활성을 갖는 화합물도 다이다믹 키네틱 레졸루션에 적용될 수 있음에 기인한다. 특히 본 발명에 따른 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물의 존재 하에 알코올을 이용하여 다이다믹 키네틱 레졸루션을 수행하면, 상온에서 3 내지 10시간 이라는 매우 온화한 조건에서 높은 광학선택성을 가지는 N-아실 아미노산 에스터를 제조할 수 있다.

[0017] 특히 본 발명에 따른 새로운 유기촉매는 비스-신코나 형태의 구조를 가지는 촉매로서 촉매의 별키한 입체적 효과 때문에, 현재까지 문제가 되었던 이작용성 유기촉매의 "자기 응집(self-aggregation or self-association)" 현상이 현저하게 억제되어 매우 높은 농도, 낮은 온도 하에서도 높은 입체선택성을 보여줄 수 있다.

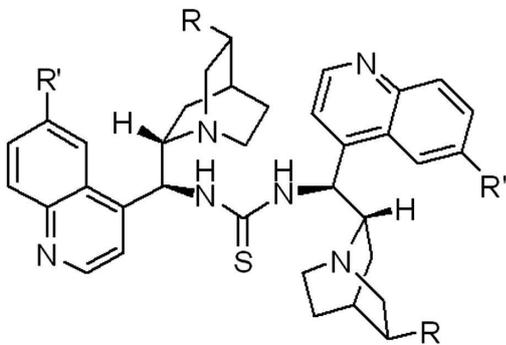
[0018] 또한 본 발명의 제조 방법에 따르면, 자연에 존재하는 (S)-형태의 N-아실 아미노산 에스터 뿐 아니라, 자연에 존재하지 않는 (R)-형태의 N-아실 아미노산 에스터도 높은 광학순도로 만들어 낼 수 있다.

[0019] 이는 매우 경제적이며 간편한 방법으로서 공업화에 유용한 기술로 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

[0020] 이하 본 발명을 좀 더 구체적으로 살펴본다.

[0021] 본 발명은 하기 화학식 1로 표기되는 유도체화된 이작용성 신코나 알칼로이드 기재 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물을 제공한다.

화학식 1



[0022]

[0023] R은 에틸 또는 -CH=CH₂이고; R'은 -H 또는 알콕시기이다.

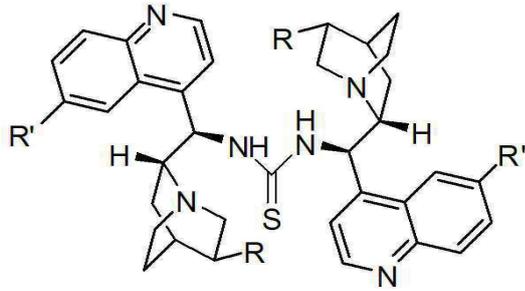
[0024] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 에틸인 화학식 1의 화합물이다.

[0025] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 -CH=CH₂인 화학식 1의 화합물이다.

[0026] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 -H인 화학식 1의 화합물이다.

[0027] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 메톡시인 화학식 1의 화합물이다.

화학식 2



[0028]

[0029]

R은 에틸 또는 -CH=CH₂이고; R'은 -H 또는 알콕시기이다.

[0030]

특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 에틸인 화학식 2의 화합물이다.

[0031]

특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 -CH=CH₂인 화학식 2의 화합물이다.

[0032]

특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 -H인 화학식 2의 화합물이다.

[0033]

특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 메톡시기인 화학식 2의 화합물이다.

[0034]

본 발명에 따른 상기 화학식 1 및 화학식 2의 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물은 비대칭 환경을 제공하여 아즈라톤과 친핵체를 동시에 활성화하는 이작용성 기능을 가진다. 좀 더 상세하게는, 퀴누클리딘의 질소원자는 염기 작용으로 아즈라톤의 라세미화반응을 촉진시키며 또한 친핵체를 활성화시키고, 티오우레아 부분의 수소원자는 라세믹 아즈라톤의 카르보닐기를 수소결합을 통해 활성화 시켜 반응을 촉진시키는 것으로 나타났다.

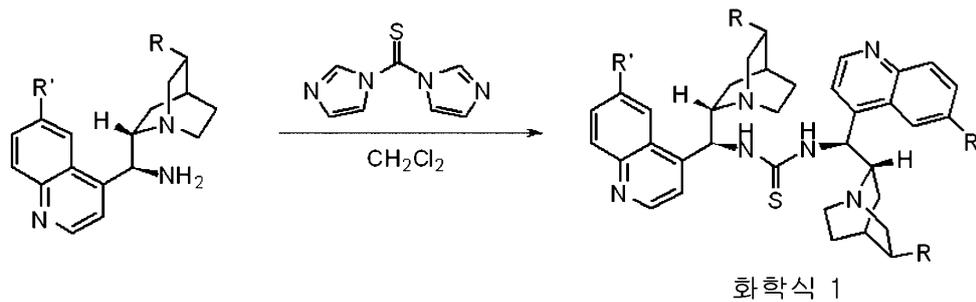
[0035]

본 발명은 아민을 카보닐 다이이미다졸 또는 카보티오 다이이미다졸과 반응시키는 단계를 포함하는 유도체화된 이작용성 키랄 유기촉매의 제조방법을 제공한다. 여기서 상기 아민은 신코나 알칼로이드로부터 에피머화 반응에 의하여 제조될 수 있다.

[0036]

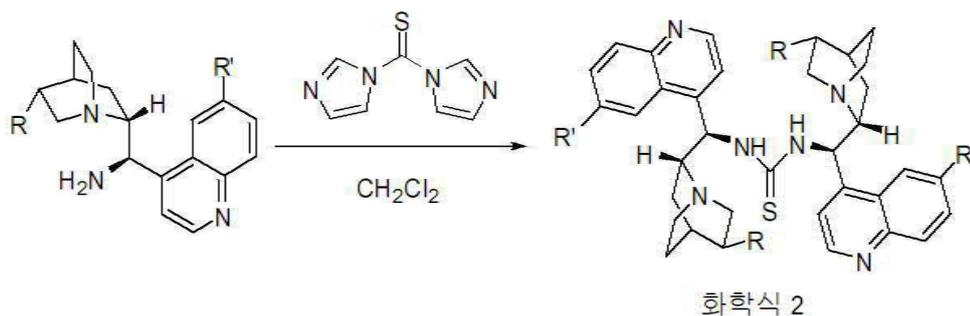
본 발명에 따른 유기 촉매 화합물의 제조방법의 일 양태는 하기 반응식 1 또는 반응식 2로 나타내어질 수 있다.

반응식 1



[0037]

반응식 2



[0038]

[0039] 상기 반응식 1 및 반응식 2에서, R 은 에틸 또는 -CH=CH₂이고; R'은 -H 또는 알콕시기이다.

[0040] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 에틸인 화학식 1의 화합물이다.

[0041] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 -CH=CH₂인 화학식 1의 화합물이다.

[0042] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 -H인 화학식 1의 화합물이다.

[0043] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 메톡시인 화학식 1의 화합물이다.

[0044] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 에틸인 화학식 2의 화합물이다.

[0045] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R이 -CH=CH₂인 화학식 2의 화합물이다.

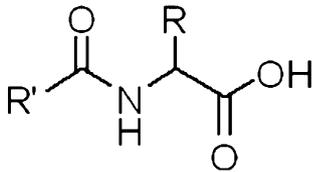
[0046] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 -H인 화학식 2의 화합물이다.

[0047] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 R'이 메톡시인 화학식 2의 화합물이다.

[0048] 본 발명은 라세믹 N-아실 아미노산, 또는 라세믹 아즈락톤, 또는 키랄성을 갖는 N-아실 아미노산 또는 키랄성을 갖는 아즈락톤으로부터 고도의 입체선택성을 가지는 키랄 N-아실 아미노산 에스터를 제조하는 방법을 제공한다.

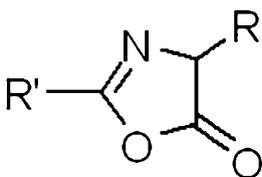
[0049] 본 발명에 따른 키랄 N-아실 아미노산 에스터의 제조방법은, 이작용성 신코나 알칼로이드 촉매 및 친핵체성 반응물을 배합하는 단계를 포함하는 입체 선택적 다이내믹 키네틱 레졸루션 반응으로서, 유기 용매 하에서 N-아실 아미노산 또는 아즈락톤을, 티오우레아 작용기를 포함하는 이작용성 키랄 유기 촉매의 존재 하에 친핵체와 반응 시킴으로써 키랄 N-아실 아미노산 에스터를 수득하는 단계를 포함하여 이루어진다. 이 때 반응물로서의 N-아실 아미노산은 하기 화학식 3으로, 아즈락톤은 하기 화학식 4로 표기할 수 있다.

화학식 3



[0050]

화학식 4



[0051]

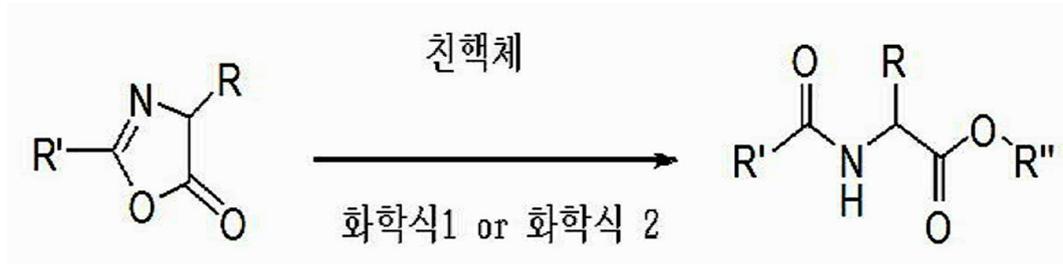
[0052] 상기 화학식 3 및 화학식 4에서, R 은 탄소수 1~10의 알킬기, 아릴기, 아릴기가 치환된 탄소수 1~10의 알킬기이며, R'는 탄소수 1~10의 알킬기, 아릴기 또는 탄소수 1~10의 알킬이 치환된 아릴기이다.

[0053] 이하, 본 발명에 따른 촉매 반응을 더욱 상세히 설명한다.

[0054] 본 발명에 의하면 아즈락톤을 적당한 유기용매에서, 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 촉매와 친핵체를 첨가하여 교반하는 하기 반응식 3과 같은 반응을 수행함으로써 높은 거울상 이성질체 과잉의 키랄성 N-아실 아미노산 에스터를 제조할 수 있다. 해당 다이내믹 키네틱 레졸루션 반응의 최적화된 조건에서 85% 초과, 바람직하게는 90% 초과,의 거울상 이성질체 과잉(ee)의 키랄성 N-아실 아미노산 에스터를 수득할 수 있다. 이때 라세믹 아즈락톤은 라세믹 N-아실 아미노산으로부터 간편하게 얻을 수 있고, 또한 해당 다이내믹 키네틱 레졸루션 반응을 라세믹 N-아실 아미노산으로부터 시작하여 중간 정제과정 없이 반응을 수행함으로써 높은 거울상 이성질체 과잉의 키랄성 N-아실 아미노산 에스터를 제조할 수도 있다.

[0055] 또한 촉매 선택에 따라서 자연에 존재하는 (S)-형태 뿐만 아니라 자연에 존재하지 않아 얻어 내기 힘들었던 (R)-형태 역시 높은 광학순도로 얻을 수 있다.

반응식 3



- [0056]
- [0057] 상기 반응식 3에서 치환된 아즈락톤의 치환기는 포화 탄화수소, 불포화 탄화수소, 혹은 방향족 탄화수소일 수 있다.
- [0058] 본 발명에서 사용가능한 유기용매로는 비양자성 용매인 메틸 t-부틸 에테르, 디에틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 클로로포름, 디클로로 메탄, 벤젠, 톨루엔 등이 있으며, 바람직하게는 메틸 t-부틸 에테르, 클로로포름, 그리고 디클로로 메탄이 사용될 수 있다.
- [0059] 상기 반응식 3에서, 화학식 1 또는 화학식 2의 비스 신코나 알칼로이드 티오우레아 유기 키랄 촉매 화합물은 라세믹 아즈락톤에 대해서 0.01 내지 50 mol%, 바람직하게는 0.01 내지 20 mol% 및 가장 바람직하게는 0.01 내지 10 mol% 로 사용될 수 있다.
- [0060] 본 발명에서는 다이내믹 키네틱 레졸루션 반응을 위하여 친핵체로 알코올을 사용할 수 있다. 이 때 알코올로서 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 2-프로판-1-올, 트리플루오로에탄올, 벤질 알코올, 알릴 알코올 등을 사용할 수 있으며 바람직하게는 메탄올과 알릴 알코올이 사용될 수 있다.
- [0061] 알코올의 사용량은 아즈락톤에 대하여 1 내지 50 당량, 바람직하게는 1 내지 10 당량, 가장 바람직하게는 2 당량 이하로 사용될 수 있다.
- [0062] 본 발명에서 반응온도는 -70 내지 100℃, 바람직하게는 -20 내지 30℃, 가장 바람직하게는 -20 내지 0℃에서 수행할 수 있다.

효 과

- [0063] 본 발명에 따른 제조방법에 따르면, N-아실 아미노산 또는 아즈락톤을 유기용매 중에서 다이내믹 키네틱 레졸루션을 통하여 다양한 구조의 키랄성 N-아실 아미노산 에스터를 매우 높은 입체선택성으로 합성할 수 있다. 특히 본 발명에 따른 이작용성 유기 키랄 촉매는, 티오우레아로 유도체화된 이작용성 신코나 알칼로이드 촉매로서 천연물로부터 쉽게 합성할 수 있다.
- [0064] 특히 본 발명에 따른 제조방법은 자연에 존재하지 않는 (R)-형태의 N-아실 아미노산 에스터를 높은 광학순도로 만들어 낼 수 있다는 장점을 가지며, 매우 짧은 시간에 온화한 조건에서 가능할 뿐 아니라 매우 경제적이며 간편한 방법으로서 공업화에 유용한 기술로 활용될 것이 예상된다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0065] 본 발명에 따른 유도체화된 이작용성 신코나 알칼로이드 유래의 키랄 유기 촉매를 다양한 구조로 제조하고 비교하였으며, 또한 다양한 라세믹 또는 키랄한 아즈락톤에 대해 알코올을 친핵체로 사용하여 다이내믹 키네틱 레졸루션 반응에 대해 조사하였다. 그 결과를 하기 실시예에서 상세히 설명한다.
- [0066] 본 발명의 실시예에서 수득된 N-아실 아미노산 에스터는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 거울상 이성질체 과잉을 결정하였다. 또한 각각의 촉매는 산-염기 추출 과정을 통해 용이하게 재사용할 수 있음이 밝혀

졌다.

[0067] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명이 속한 기술분야의 숙련된 기술자들은, 본 명세서에 기재되어 있는 발명의 특정 양태에 대해 동등한 더 이상의 실험 없이 인지하거나 확인할 수 있으며, 그러한 동등물들은 본 발명의 청구범위에 포함되어 있는 것으로 판단된다.

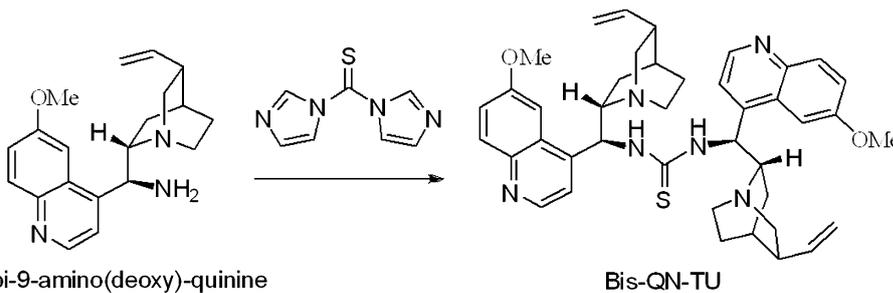
[0068] **실시예**

[0069] <유도체화된 이작용성 키랄 유기 촉매 화합물의 제조>

[0070] *Organic Letters* 2005, 7, 1967에 상세히 기술된 9-아미노(9-데옥시)에피신코나 알칼로이드로부터, 상기 반응식 1 또는 반응식 2의 방법을 통하여 화학식 1 또는 화학식 2로 표기되는 유기 촉매를 합성하였다. 예를 들어 설명하면, 다이하이드로 신코나 알칼로이드 또는 신코나 알칼로이드를 트리페닐 포스핀과 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트를 이용하여 다이페닐 포스포릴 아자이드와 반응시켜 하이드록시기를 아민으로 치환한 후에 사이클로부텐디온 유도체와 반응시키고 분리 정제하여 제조할 수 있다.

[0071] **실시예 1: Bis-QN-TU 촉매의 제조 방법**

반응식 4



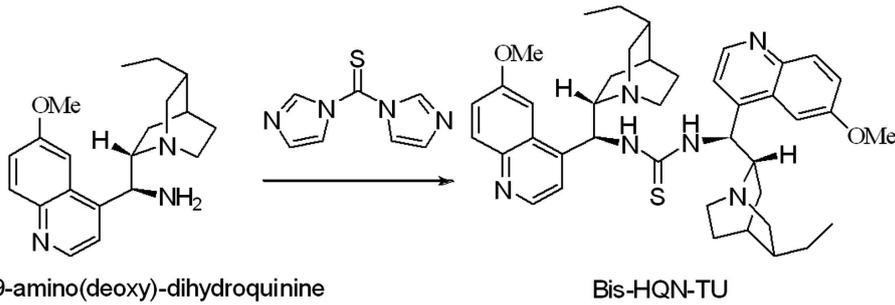
[0072] 상기 반응식 4에 따라, 실온에서 디클로로메탄(50 mL) 중의 9-아미노(9-데옥시)퀴닌(10 mmol) 용액에 1,1-사이오카보닐-다이이미다졸(4 mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 생성된 촉매를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 에틸 아세테이트를 이용한 재결정으로 고체를 여과하고, 진공건조하여 Bis-QN-TU(82%)를 백색고체로 수득하였고, 이의 NMR 분석 결과를 도 1에 나타내었다.

[0074] ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 0.78-0.85 (m, 1H), 1.14-1.21 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.49-2.50 (m, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.90-3.20 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.88-4.97 (m, 2H), 5.62-5.81 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.81-7.94 (m, 3H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H);

[0075] ¹³C NMR(400MHz, d₆-DMSO).

[0076] **실시예 2: Bis-HQN-TU 촉매의 제조방법**

반응식 5



[0077]

[0078]

상기 반응식 5에 따라, 실온에서 디클로로메탄(50 mL) 중의 9-아미노(9-데옥시)디하이드로퀴닌(10 mmol) 용액에 1,1-사이오카보닐-다이이미다졸(4 mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 생성된 촉매를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 에틸 아세테이트를 이용한 재결정으로 고체를 여과하고, 진공건조하여 Bis-HQN-TU(78%)를 백색고체로 수득하였고, 이의 NMR 분석 결과를 도 2에 나타내었다.

[0079]

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.72-0.79 (m, 4H), 1.06-1.22 (m, 3H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.90-3.14 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 5.61 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.6$ and 9.2 Hz, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H);

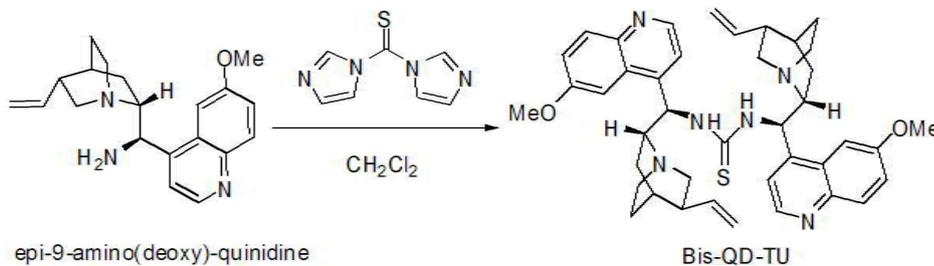
[0080]

^{13}C NMR(400MHz, d_6 -DMSO).

[0081]

실시예 3: Bis-QD-TU 촉매의 제조방법

반응식 6



[0082]

[0083]

상기 반응식 6에 따라, 실온에서 디클로로메탄(50 mL) 중의 9-아미노(9-데옥시)퀴니딘(10 mmol) 용액에 1,1-사이오카보닐-다이이미다졸(4 mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 생성된 촉매를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 에틸 아세테이트를 이용한 재결정으로 고체를 여과하고, 진공건조하여 Bis-QD-TU(85%)를 백색고체로 수득하였고, 이의 NMR 분석 결과를 도 3에 나타내었다.

[0084]

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.77-0.86 (m, 1H), 1.11-1.18 (m, 1H), 1.42-1.51(m, 3H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.67-3.07 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.96-5.05 (m, 2H), 5.70-5.89 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.80-7.81 (m, 1H), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H);

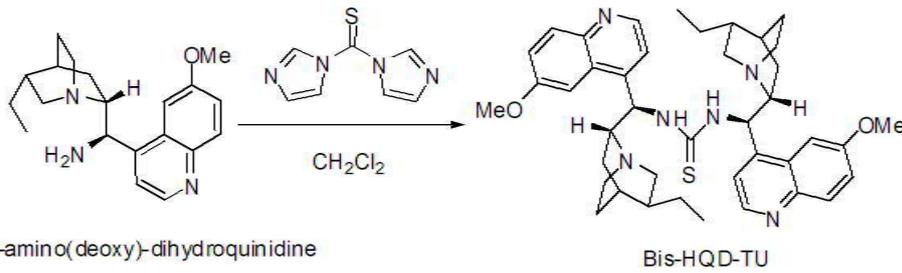
[0085]

^{13}C NMR(400MHz, d_6 -DMSO).

[0086]

실시예 4: Bis-HQD-TU 촉매의 제조방법

반응식 7



epi-9-amino(deoxy)-dihydroquinidine

Bis-HQD-TU

[0087]

[0088]

상기 반응식 7에 따라, 실온에서 디클로로메탄(50 mL) 중의 9-아미노(9-데옥시)디하이드로퀴니딘(10 mmol) 용액에 1,1-사이오카보닐-다이이미다졸(4 mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 생성된 촉매를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 에틸 아세테이트를 이용한 재결정으로 고체를 여과하고, 진공건조하여 Bis-HQD-TU(81%)를 백색고체로 수득하였다.

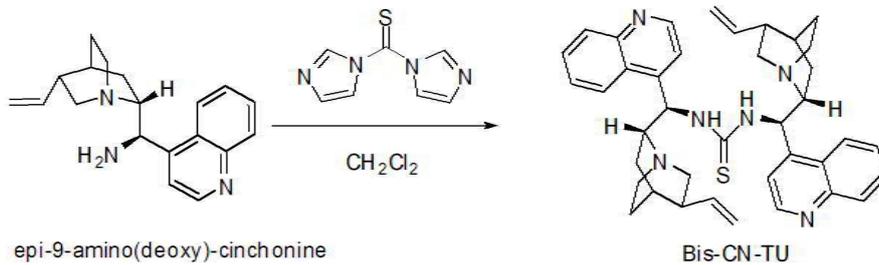
[0089]

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.73 (t, 1H, J =6.4Hz), 1.04 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.00 (dd, J =8.6Hz, J =17.6Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 5.69 (d, J =6.2Hz, 1H), 7.37 (dd, 1H, J =2.4Hz, J =9.1Hz), 7.80 (d, 1H, J =2.0Hz), 7.92 (d, 1H, J =9.2Hz), 8.05 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J =4.4Hz).

[0090]

실시예 5: Bis-CN-TU 촉매의 제조방법

반응식 8



epi-9-amino(deoxy)-cinchonine

Bis-CN-TU

[0091]

[0092]

상기 반응식 8에 따라, 실온에서 디클로로메탄(50 mL) 중의 9-아미노(9-데옥시)신코닌(10 mmol) 용액에 1,1-사이오카보닐-다이이미다졸(4 mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 생성된 촉매를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 에틸 아세테이트를 이용한 재결정으로 고체를 여과하고, 진공건조하여 Bis-CN-TU(79%)를 백색고체로 수득하였다.

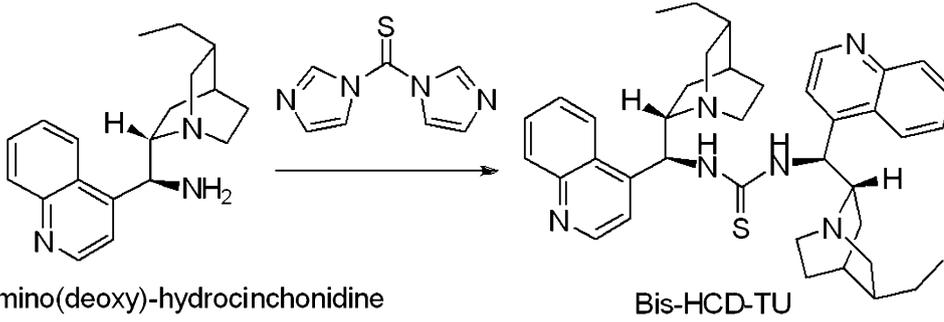
[0093]

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.66-0.76 (m, 1H), 0.98-1.05 (m, 1H), 1.16 (t, J =7.1Hz, 1H), 1.40-1.44 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 2.14-2.16 (m, 1H), 2.70-3.00 (m, 5H), 4.01 (dd, 1H, J =7.1Hz), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.72-5.87 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.98-8.10 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

[0094]

실시예 6: Bis-HCN-TU 촉매의 제조방법

반응식 11



[0104]

[0105]

상기 반응식 11에 따라, 실온에서 디클로로메탄(50 mL) 중의 9-아미노(9-데옥시)하이드로신코니딘(10 mmol) 용액에 1,1-사이오카보닐-다이이미다졸(4 mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 생성된 촉매를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 에틸 아세테이트를 이용한 재결정으로 고체를 여과하고, 진공건조하여 Bis-HCD-TU(83%)를 백색고체로 수득하였고, 이의 NMR 분석 결과를 도 5에 나타내었다.

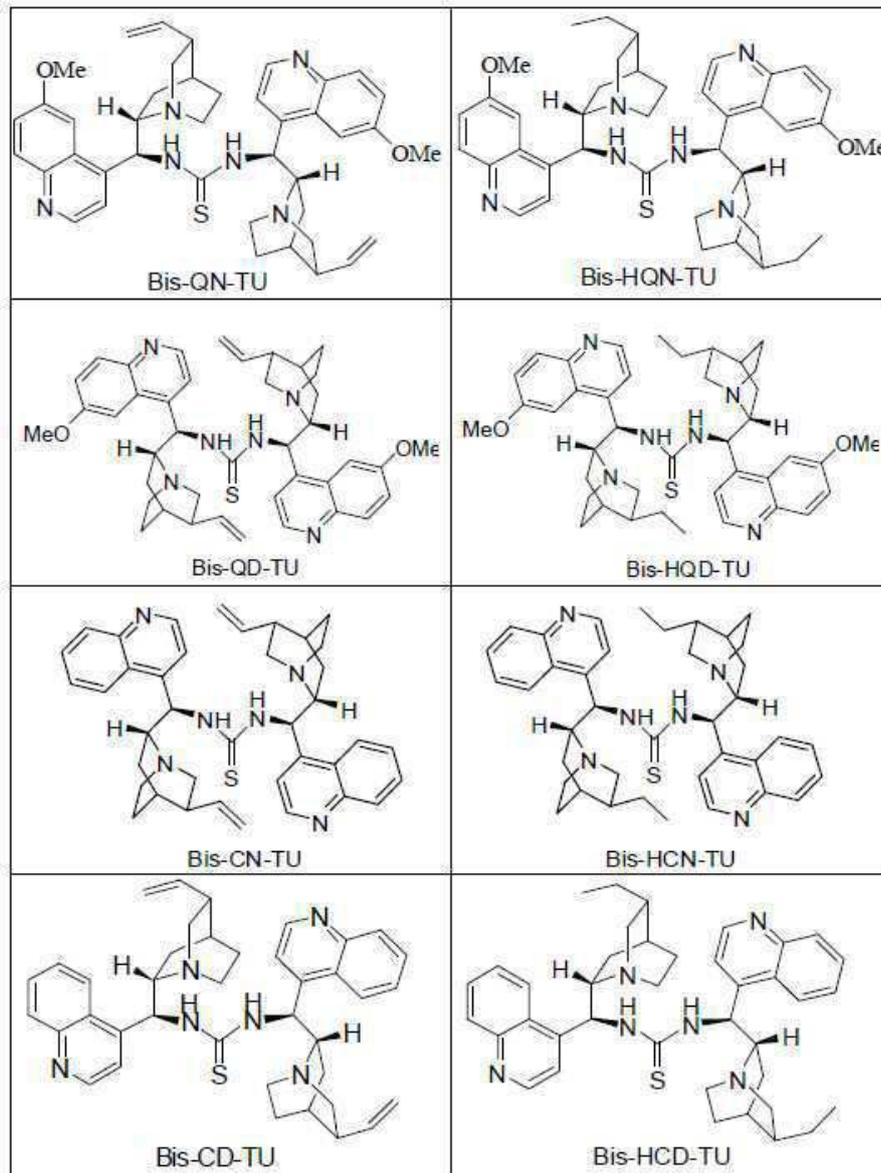
[0106]

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.72-0.76 (m, 4H), 1.04-1.21 (m, 3H), 1.34-1.36(m, 2H), 1.47-1.48 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.93-3.16 (m, 3H), 4.02-4.09 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 5.58-5.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.32-7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.90-8.02 (m, 2H), 8.19-8.20 (s, 1H), 8.36-8.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

[0107]

실시예 1 내지 8에 따라 수득된 유기 촉매 화합물을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1



[0108]

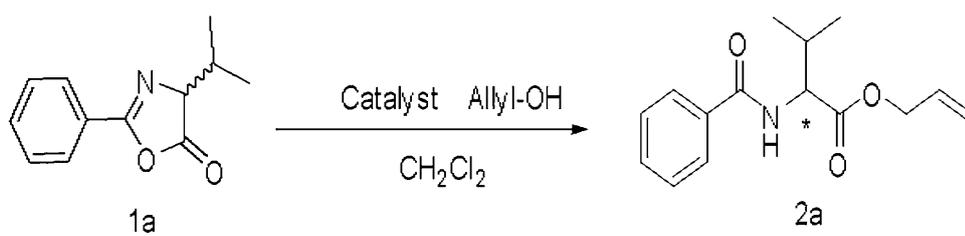
[0109]

실시예 9 ~ 실시예 18

[0110]

촉매의 성능을 비교하기 위하여, 하기 반응식 12에 따라 라세믹 아즈락톤의 다이내믹 키네틱 레졸루션을 통하여 아미노산 에스터를 제조하였다.

반응식 12



[0111]

[0112] **실시예 9: Bis-QN-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0113] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-QN-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 6시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 97% 수율 ; 80% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(부생성물) = 5.9 분, t(주생성물) = 9.9 분).

[0114] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0115] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0116] **실시예 10: Bis-HQN-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0117] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HQN-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 96% 수율 ; 84% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(부생성물) = 5.9 분, t(주생성물) = 9.9 분).

[0118] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0119] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0120] **실시예 11: Bis-CD-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0121] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-CD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 67% 수율 ; 82% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(부생성물) = 5.9 분, t(주생성물) = 9.9 분).

[0122] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0123] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0124] 실시예 12: Bis-HCD-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)

[0125] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HCD-Tu)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 94% 수율 ; 85% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 9.9 분).

[0126] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0127] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0128] 실시예 13: Bis-QD-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)

[0129] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-QD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 59% 수율 ; 69% ee, (R)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 9.9 분).

[0130] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0131] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0132] 실시예 14: Bis-HQD-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)

[0133] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HQD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 62% 수율 ; 67% ee, (R)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 9.9 분).

[0134] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0135] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0136] **실시예 15: Bis-CN-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0137] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-CN-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 퀵시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 68% 수율 ; 69% ee, (R)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 9.9 분).

[0138] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0139] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0140] **실시예 16: Bis-HCN-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0141] 상온에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HCN-Tu)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 퀵시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 51% 수율 ; 64% ee, (R)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 9.9 분).

[0142] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0143] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0144] **실시예 17: Bis-HQN-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(-20℃)**

[0145] -20℃에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HQN-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 48시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 퀵시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 96% 수율 ; 91% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(부생성물) = 5.9 분, t(주생성물) = 9.9 분).

[0146] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0147] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0148] **실시예 18: Bis-QD-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(-20℃)**

[0149] -20℃에서 아즈락톤(1a) 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-QD-Tu)를 20 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 48시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 퀘칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 41% 수율 ; 77% ee, (R)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 9.9 분).

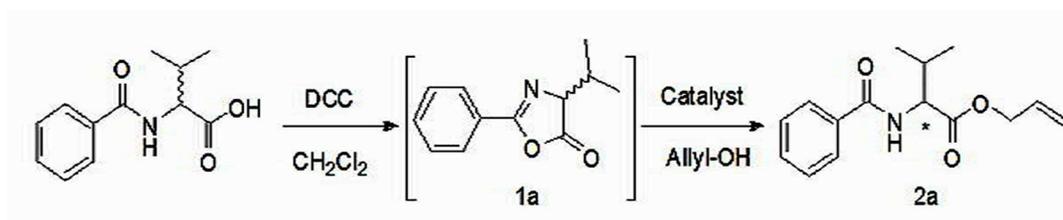
[0150] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0151] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0152] **실시예 19 ~ 실시예 28**

[0153] N-아실 아미노산으로부터 본 발명에 따른 촉매를 사용하여 아미노산 에스터를 제조하였다.

반응식 13



[0154]

[0155] **실시예 19**

[0156] 상기 반응식 13에 따라 10-20℃에서 N-벤조일 발린 0.5 mmol과 디클로로 메탄 1 mL의 혼합물에 디사이클로헥실 카르보다이미드(DCC)를 1.05 당량 첨가하고, 상온에서 1시간 교반한 후, -20℃에서 유기촉매(Bis-HQN-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 48시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 퀘칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2a, 95% 수율 ; 91% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(부생성물) = 5.9 분, t(주생성물) = 9.9 분).

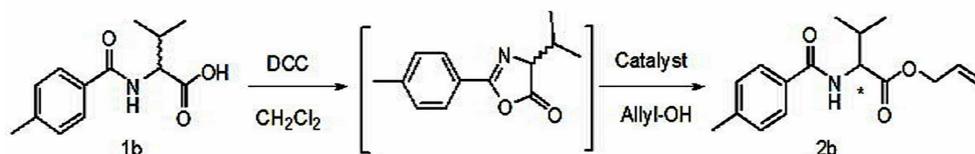
[0157] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 5.2, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 10.4, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.4, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H) ppm;

[0158] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.83, 18.95, 31.41, 57.25, 65.72, 118.78, 126.82, 128.26, 131.22, 131.41, 133.77, 133.81, 167.03, 171.58.

[0159] **실시예 20**

[0160] 상기 반응식 13에 따라, 10-20℃에서 N-벤조일 발린 0.5 mmol과 디클로로 메탄 1 mL의 혼합물에 디사이클로헥실 카르보다이미드(DCC)를 1.05 당량 첨가하고, 상온에서 1시간 교반한 후, -20℃에서 유기촉매(Bis-QD-TU)를 20 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 48시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴에스터(2a, 42% 수율 ; 78% ee, (R)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 9.9 분).

반응식 14



[0161]

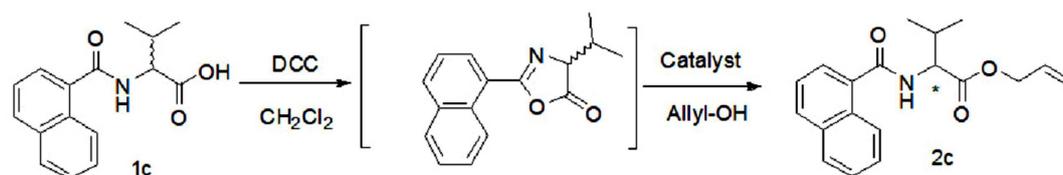
[0162] **실시예 21**

[0163] 상기 반응식 14에 따라, 10-20℃에서 N-아실 아미노산(1b) 0.5 mmol과 디클로로 메탄 1 mL의 혼합물에 디사이클로헥실 카르보다이미드(DCC)를 1.05 당량 첨가하고, 상온에서 1시간 교반한 후, 상온에서 유기촉매(Bis-HCD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2b, 98% 수율 ; 82% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(부생성물) = 5.7 분, t(주생성물) = 12.8 분).

[0164] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, J = 6.8, 3H), 1.01 (d, J = 6.8, 3H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 4.8, J = 8.8, 1H), 5.26 (dd, J = 1.2, J = 11.2, 1H), 5.35 (dd, J = 1.2, J = 17.2, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H) , 6.78 (d, J = 8.4, 1H), 7.21 (d, J = 8.0, 2H), 7.71 (d, J = 8.0, 2H) ppm;

[0165] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.84, 18.96, 21.35, 31.47, 57.19, 65.70, 118.77, 126.83, 128.92, 130.95, 131.27, 141.82, 166.94, 171.66.

반응식 15



[0166]

[0167] **실시예 22**

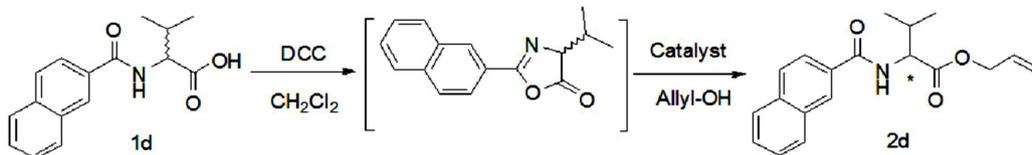
[0168] 상기 반응식 15에 따라, 10-20℃에서 N-아실 아미노산(1c) 0.5 mmol과 디클로로 메탄 1 mL의 혼합물에 디사이클로헥실 카르보다이미드(DCC)를 1.05 당량 첨가하고, 상온에서 1시간 교반한 후, 상온에서 유기촉매(Bis-HCD-

TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 퀀칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2c, 99% 수율 ; 86% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 10.6 분, t(부생성물) = 13.3 분).

[0169] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 2H), 4.90 (dd, *J* = 1.2, *J* = 8.8, 1H), 5.26 (dd, *J* = 1.2, *J* = 10.6, 1H), 5.35 (dd, *J* = 1.2, *J* = 17.2, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.2, *J* = 8.0, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0, 1H) ppm;

[0170] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.73, 19.16, 31.26, 57.31, 65.81, 118.89, 124.44, 124.94, 125.15, 126.20, 126.94, 128.06, 129.87, 130.57, 131.29, 133.36, 133.76, 169.11, 171.37.

반응식 16



[0171]

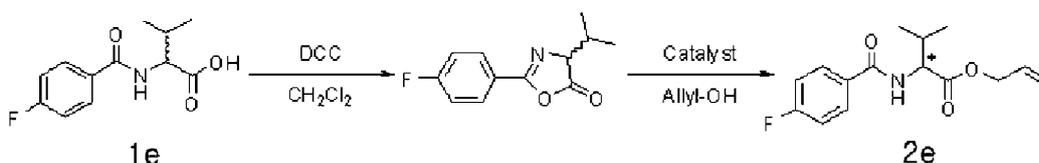
실시예 23

[0173] 상기 반응식 16에 따라, 10-20°C에서 N-아실 아미노산(1d) 0.5 mmol과 디클로로 메탄 1 mL의 혼합물에 디사이클로헥실 카르보디이미드(DCC)를 1.05 당량 첨가하고, 상온에서 1시간 교반한 후, 상온에서 유기촉매(Bis-HCD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 퀀칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2d, 97% 수율 ; 86% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(부생성물) = 10.1 분, t(주생성물) = 16.6 분).

[0174] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8, 3H), 2.31-2.39 (m, 1H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.89 (dd, *J* = 4.8, *J* = 8.8, 1H), 5.27 (d, *J* = 10.4, 1H), 5.37 (d, *J* = 17.6, 1H), 5.88-5.98 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.83-7.91 (m, 4H), 8.31 (s, 1H) ppm;

[0175] ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.98, 19.07, 31.65, 57.42, 65.90, 118.97, 123.44, 126.60, 127.40, 127.55, 128.30, 128.76, 131.08, 131.30, 132.32, 134.60, 167.14, 171.78.

반응식 17



[0176]

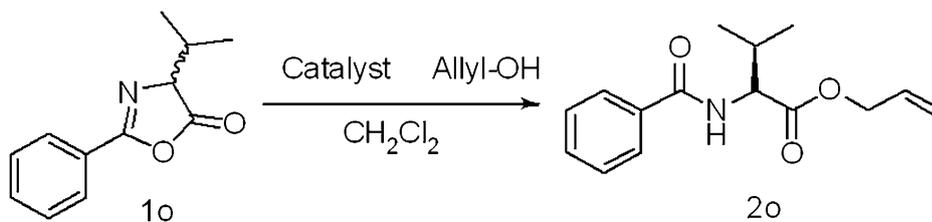
실시예 24

[0178] 상기 반응식 17에 따라, 10-20℃에서 N-아실 아미노산(1e) 0.5 mmol과 디클로로 메탄 1 mL의 혼합물에 디사이클로헥실 카르보다이미드(DCC)를 1.05 당량 첨가하고, 상온에서 1시간 교반한 후, 상온에서 유기촉매(Bis-HCD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 동일온도에서 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)를 사용하여 퀘칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2e, 98% 수율 ; 82% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 6.3 분, t(부생성물) = 24.0 분).

[0179] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (dd, J = 7.2 and 8 Hz, 6H), 2.257-2.338 (m, 1H), 4.616-4.719 (m, 2H), 4.779 (dd, J = 5.2 and 8.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 1.2 and 10.4 Hz, 1H), 5.36 (dq, J = 17.2 and 1.6 Hz, 1H), 5.876-5.974 (m, 1H), 6.924 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.043-7.109 (m, 2H), 7.790-7.850 (m, 2H);

[0180] ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.88, 18.92, 18.94, 57.40, 65.78, 115.15, 115.18, 115.37, 118.82, 129.20, 129.29, 129.92, 129.95, 131.21, 163.19, 165.70, 166.05, 171.67.

반응식 18



[0181]

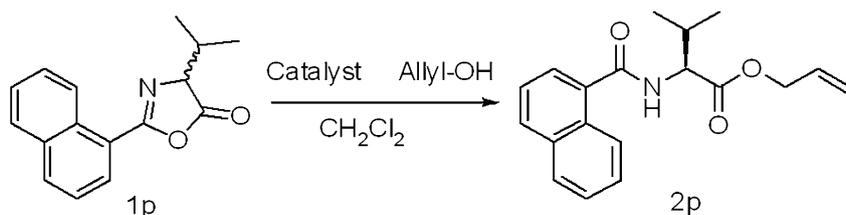
[0182] 실시예 25: Bis-HCD-TU를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)

[0183] 상기 반응식 18에 따라, 10-20℃에서 아즈락톤(1o) 0.5 mmol과 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매 (Bis-HCD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 퀘칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2o, 94% 수율 ; 85% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.9 분, t(부생성물) = 10.1 분).

[0184] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (dd, J = 6.8 and 10 Hz, 6H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.60 4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 4.8 and 8.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 10.4 and 1.2 Hz, 1H), 5.35 (dq, J = 16.8 and 1.2 Hz, 1H), 5.85 5.97 (m, 1H), 6.86 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 7.43 (m, 2H), 7.46 7.51 (m, 1H), 7.78 7.83 (m, 1H);

[0185] ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.84, 18.96, 21.35, 31.47, 57.19, 65.70, 118.77, 126.83, 128.92, 130.95, 131.27, 141.82, 166.94, 171.66.

반응식 19



[0186]

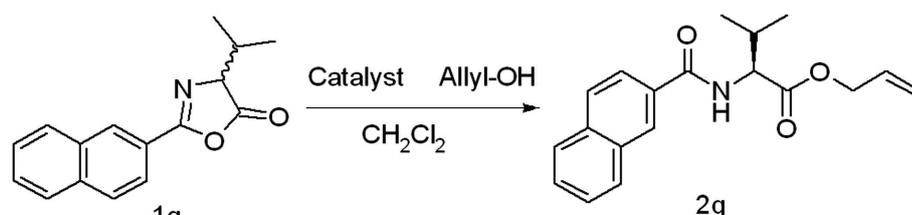
[0187] **실시예 26: Bis-HCD-TU 를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0188] 상기 반응식 19에 따라 10-20°C에서 아즈락톤 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HCD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2p, 96% 수율 ; 86% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토 그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 10.3 분, t(부생성물) = 13.1 분).

[0189] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 4.55-4.70 (m, 2H), 4.90 (dd, J = 4.4 and 8.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 10.4 and 0.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 17.2 and 1.6 Hz, 1H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.62 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7 and 8 Hz, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 0.8 and 7.2 Hz, 2H), 7.81-7.89 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 1H);

[0190] ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.73, 19.16, 31.26, 57.31, 65.81, 118.89, 124.44, 124.94, 125.15, 126.20, 126.94, 128.06, 129.87, 130.57, 131.29, 133.36, 133.76, 169.11, 171.37.

반응식 20



[0191]

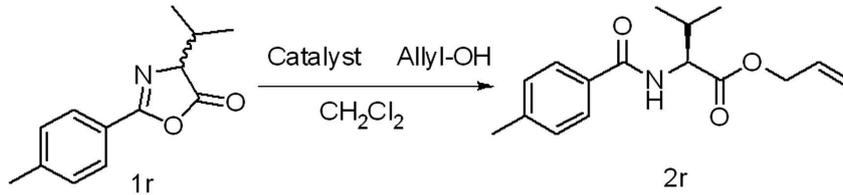
[0192] **실시예 27: Bis-HCD-TU 를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0193] 반응식 20에 따라 10-20°C에서 아즈락톤 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HCD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액(1N, 1 mL)을 사용하여 켄칭시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2q, 97% 수율 ; 86% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 10.0 분, t(부생성물) = 16.6 분).

[0194] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (dd, J = 6.8 and 7.2 Hz, 6H), 2.28-2.37 (m, 1H), 4.60-4.74 (m, 2H), 4.89 (dd, J = 4.8 and 8.8 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.88-5.99 (m, 1H), 6.92 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.83-7.91 (m, 4H), 8.31 (s, 1H);

[0195] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.98, 19.01, 31.65, 57.42, 65.90, 118.97, 123.44, 126.60, 127.40, 127.55, 128.30, 128.76, 131.08, 131.30, 132.32, 134.60, 167.14, 171.78.

반응식 21



[0196]

[0197] **실시예 28: Bis-HCD-TU 를 사용한 아미노산 에스터의 제조(상온)**

[0198] 반응식 21에 따라 10-20°C에서 아즈락톤 0.5 mmol을 디클로로 메탄 1 mL에 용해시킨 후 유기촉매(Bis-HCD-TU)를 10 mol% 첨가하고 알릴 알코올을 2 당량을 한꺼번에 첨가하고 24시간 교반하였다. 이 반응을 묽은 염산 수용액 (1N, 1 mL)를 사용하여 쉐킷시켰다. 수층을 에틸아세테이트(2 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토 그래피(노르말-헥세인 중에 15% 에틸아세테이트)로 정제하여 알릴 에스터(2r, 90% 수율 ; 85% ee, (S)-form)를 수득하였다. 거울상 입체선택성은 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였다 (CHIRALCEL OD-H, 9:1, 헥산:이소프로필 알코올, 1mL/분, t(주생성물) = 5.7 분, t(부생성물) = 12.6 분).

[0199] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (dd, $J = 6.8$ and 10 Hz, 6H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.59-4.71 (m, 2H), 4.81 (dd, $J = 4.8$ and 8.8 Hz, 1H), 5.26 (dq, $J = 10$ and 1.2 Hz, 1H), 5.35 (dq, $J = 16.8$ and 1.2 Hz, 1H), 5.86-6.00 (m, 1H), 6.78 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H);

[0200] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.84, 18.96, 21.35, 31.47, 57.19, 65.70, 118.77, 126.83, 128.92, 130.95, 131.27, 141.82, 166.94, 171.66.

[0201] 하기 표 2 및 표 3에 실시예 9 내지 28의 반응에 대한 수율 및 입체선택성을 나타내었다.

표 2

촉매성능

실시예	촉매	출발물질	생성물	온도(℃)	시간	수율(%)	ee(%)
9	Bis-QN-TU	1a	(S)-2a	실온	24	97	80
10	Bis-HQN-TU	1a	(S)-2a	실온	24	96	84
11	Bis-CD-TU	1a	(S)-2a	실온	24	67	82
12	Bis-HCD-TU	1a	(S)-2a	실온	24	94	85
13	Bis-QD-TU	1a	(R)-2a	실온	24	59	69
14	Bis-HQD-TU	1a	(R)-2a	실온	24	62	67
15	Bis-CN-TU	1a	(R)-2a	실온	24	68	69
16	Bis-HCN-TU	1a	(R)-2a	실온	24	51	64
17	Bis-HCD-TU	1a	(S)-2a	-20	48	96	91
18	Bis-QD-TU	1a	(R)-2a	-20	48	41	77

[0202]

[0203]

상기 표 2에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 bis-형태의 신코나 기재 유기 촉매를 사용하는 경우 비교적 짧은 시간에 높은 수율과 광학선택성을 얻을 수 있다는 것을 확인하였다. 특히 bis-형태의 신코나 기재 유기 촉매들 중 Bis-HCD-TU의 경우 기존 촉매에 비해 상기 반응에서 뛰어난 효능을 보임을 알 수 있었다.

표 3

실시예	축매	출발물질	생성물	온도(°C)	시간	수율(%)	ee(%)
19	Bis-HCD-TU			-20	48	95	91
20	Bis-QD-TU			-20	48	42	78
21	Bis-HCD-TU			상온	24	98	82
22	Bis-HCD-TU			상온	24	99	86
23	Bis-HCD-TU			상온	24	97	86
24	Bis-HCD-TU			상온	24	98	82
25	Bis-HCD-TU			실온	24	94	85
26	Bis-HCD-TU			실온	24	96	86
27	Bis-HCD-TU			실온	24	97	86
28	Bis-HCD-TU			실온	24	90	85

[0204]

[0205] 상기 표 3에서 확인할 수 있는 바와 같이 다양한 아미노산의 아즈락톤 또는 -아실 아미노산들은 기질의 성질과 무관하게 대부분 높은 광학선택성과 수득율을 타법을 알 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0206] 도 1은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 이작용성 키랄 유기축매의 NMR 분석결과를 나타내는 그래프이다.

[0207] 도 2는 본 발명의 실시예 2에서 제조한 이작용성 키랄 유기축매의 NMR 분석결과를 나타내는 그래프이다.

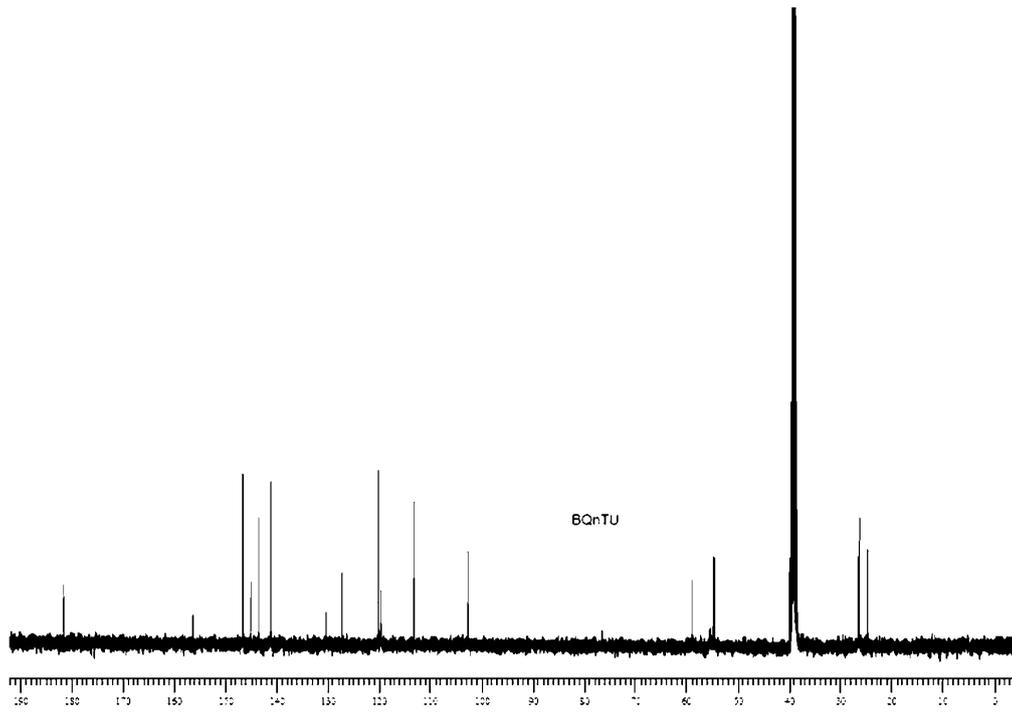
[0208] 도 3은 본 발명의 실시예 3에서 제조한 이작용성 키랄 유기축매의 NMR 분석결과를 나타내는 그래프이다.

[0209] 도 4는 본 발명의 실시예 7에서 제조한 이작용성 키랄 유기축매의 NMR 분석결과를 나타내는 그래프이다.

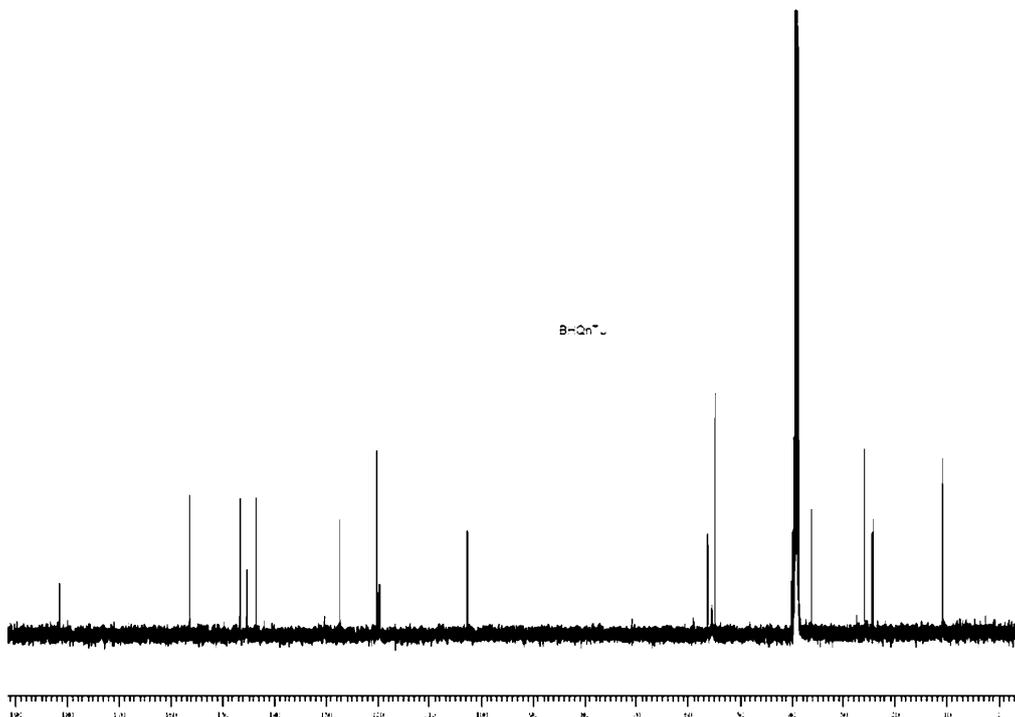
[0210] 도 5는 본 발명의 실시예 8에서 제조한 이작용성 키랄 유기축매의 NMR 분석결과를 나타내는 그래프이다.

도면

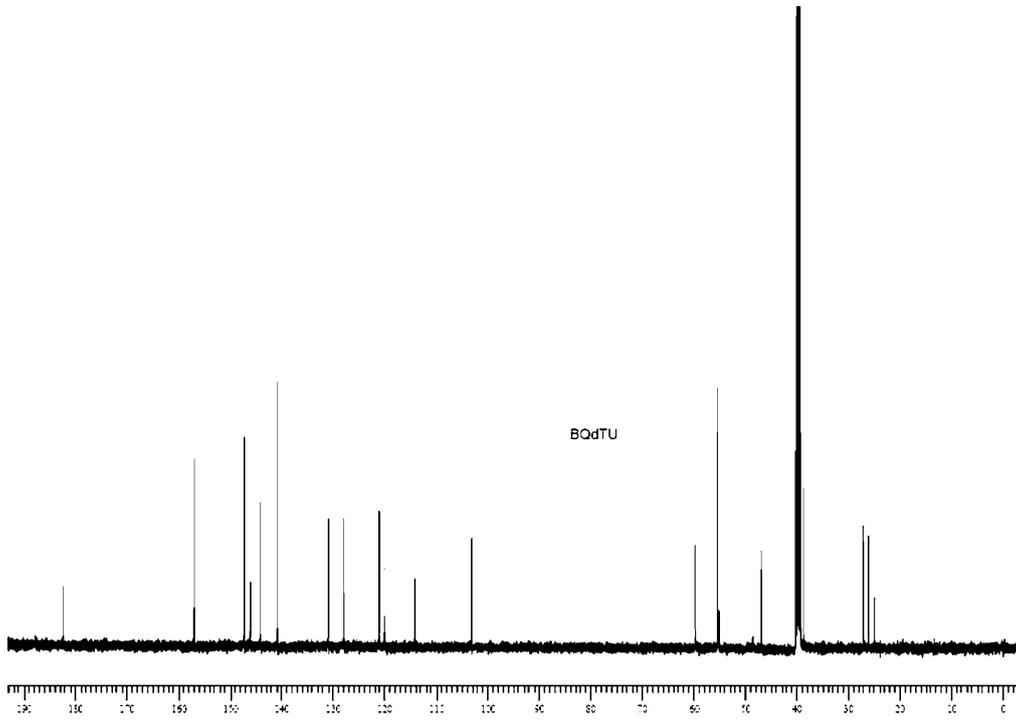
도면1



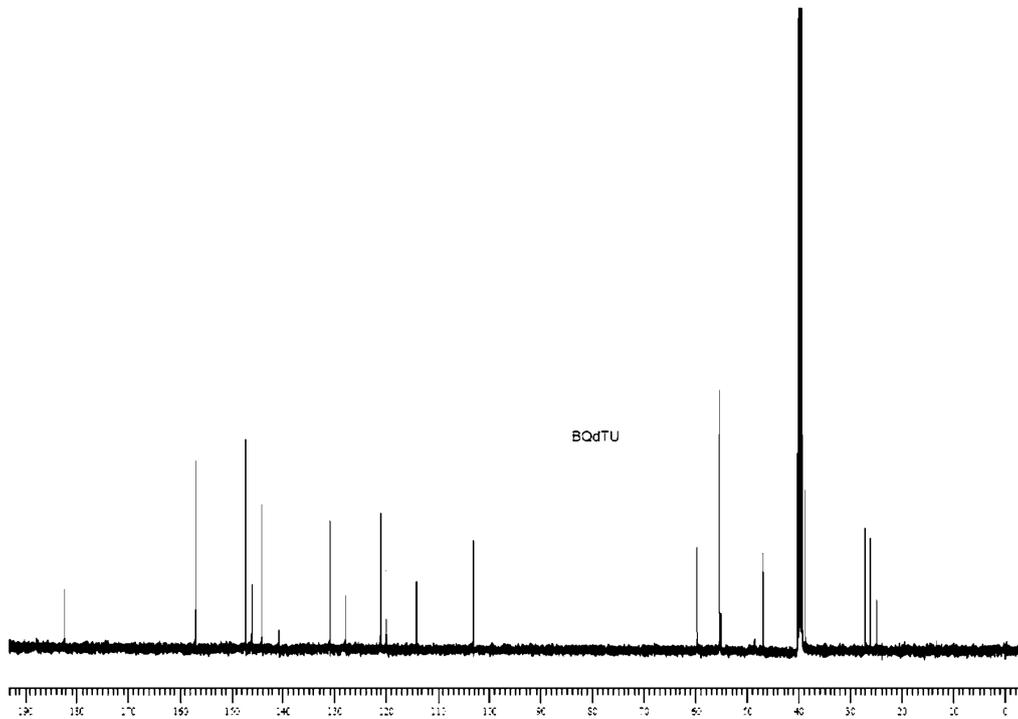
도면2



도면3



도면4



도면5

