



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월27일
(11) 등록번호 10-1099408
(24) 등록일자 2011년12월21일

(51) Int. Cl.

C07C 275/30 (2006.01) C07C 201/12 (2006.01)

C07C 205/53 (2006.01) C07C 335/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7025423

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년06월25일

심사청구일자 2009년04월24일

(85) 번역문제출일자 2005년12월30일

(65) 공개번호 10-2006-0033745

(43) 공개일자 2006년04월19일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/009350

(87) 국제공개번호 WO 2005/000803

국제공개일자 2005년01월06일

(30) 우선권주장

JP-P-2003-00189096 2003년06월30일 일본(JP)

JP-P-2003-00421688 2003년12월18일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

W02003045937 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

스미토모 가가꾸 가부시끼가이샤

일본 도쿄도 주오구 신가와 2초메 27-1

(72) 발명자

다케모토 요시지

일본 시가켄 오즈시 이케노사토 29-16

(74) 대리인

특허법인코리아나

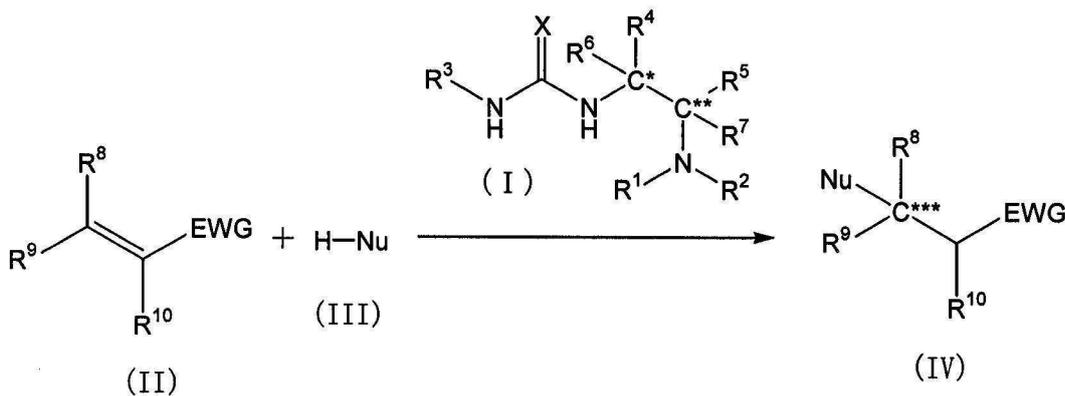
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 방성철

(54) 부제 우레아 화합물 및 이것을 촉매로 사용하는 부제 공액부가 반응에 의한 부제 화합물의 제조방법

(57) 요약

본 발명은, 부제 우레아 화합물 (I) 의 존재 하, 화합물 (II) 에 친핵 시약 (III) 을 공액 부가시키는 것을 특징으로 하는, 부제 화합물 (IV) 의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 의하면, 고수율·고입체선택적인 부제 공액 부가 반응을 실현할 수 있는 비금속 부제 촉매 및 이것을 사용한 부제 공액 부가 반응에 의한 부제 화합물의 유리한 제조방법을 제공할 수 있다.

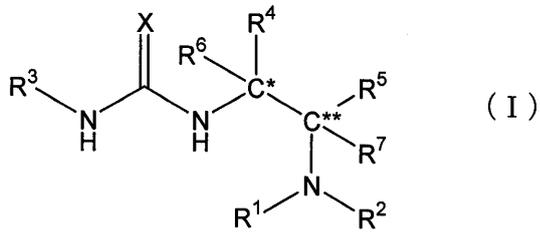


[식 중, X 는 산소원자 또는 황원자를 나타내고 ; C^{*}, C^{**} 및 C^{***} 은 부제탄소를 나타내고 ; R¹, R², R⁴, R⁵, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰ 은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기 등을 나타내거나, 또는 R⁴ 와 R⁵ 는 함께, 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환 등을 형성해도 되고, R³ 은 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기 등을 나타내고 ; R⁶ 및 R⁷ 은 수소원자 등을 나타내고 ; Nu 는 -CR¹⁶ (COR¹⁷) (COR¹⁸) (R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸ 은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기 등을 나타낸다) 등을 나타내고 ; EWG 는 전자흡인기를 나타낸다.]

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (I) :



로 표시되는 화합물 또는 그 염

[식 중,

X 는 황원자를 나타내고 ;

C* 및 C** 은 각각 독립적으로 부제탄소를 나타내고, C* 및 C** 의 절대입체배치가 모두 S 배치이거나 또는 모두 R 배치이고 ;

R¹ 및 R² 는 동일 또는 상이하고, 각각은 메틸, 에틸 또는 이소프로필을 나타내거나, 또는 R¹ 과 R² 가 결합하여 질소원자와 함께 이소인돌린을 형성해도 되고 ;

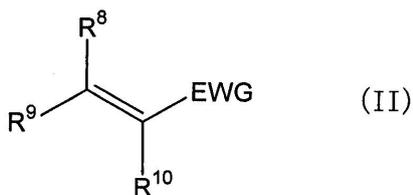
R³ 은 C₁₋₁₂ 할로알킬기, 니트로기, 시아노기 및 -COOR²⁶ (여기에서, R²⁵ 는 C₁₋₁₂ 알킬기를 나타낸다) 에서 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는, 페닐기를 나타내고 ;

R⁴ 및 R⁵ 는, R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하여 부제탄소와 함께 시클로헥산을 형성하고 ; 및

R⁶ 및 R⁷ 은 각각 수소원자를 나타낸다].

청구항 2

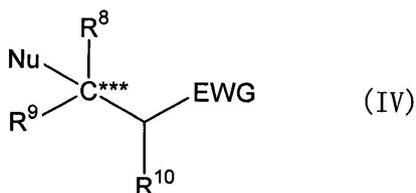
제 1 항에 기재된 화합물 또는 그 염의 존재 하, 일반식 (II) :



로 표시되는 화합물 또는 그 염에, 일반식 (III) :



으로 표시되는 친핵 시약을 공액 부가시키는 것 포함하는, 일반식 (IV) :



로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조방법

[식 중,

C^{***} 은 부제탄소를 나타내고 ;

R^8 , R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이하고, 각각은

- (1) 수소원자,
- (2) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기,
- (3) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴- C_{1-12} 알킬기,
- (4) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴기,

(5) (i) 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 방향성을 갖는 복소환기, 및 (ii) 그 축합 복소환기 (여기에서, 각각의 (i) 및 (ii) 는 치환기를 갖고 있어도 된다) 에서 선택되는 헤테로아릴기,

(6) (a) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기, (b) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴- C_{1-12} 알킬기, (c) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴기, (d) (i) 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 방향성을 갖는 복소환기, 및 (ii) 그 축합 복소환기 (여기에서, 각각의 (i) 및 (ii) 는 치환기를 갖고 있어도 된다) 에서 선택되는 헤테로아릴기에서 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는, 질소원자, 산소원자 및 황원자에서 선택되는 헤테로원자, 또는

(7) 전자흡인기(EWG)를 나타내거나, 또는

R^9 및 R^{10} 은, R^9 와 R^{10} 이 각각 결합하여 탄소원자와 함께, (1) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{3-7} 동소환, 또는 (2) 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하고, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원의 복소환을 형성해도 되고 (단, R^8 과 R^9 가 동일한 기를 나타내는 경우는 없다) ;

R^{16} 은

- (1) 수소원자,
- (2) 할로젠원자,

(3) (a) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기, (b) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴- C_{1-12} 알킬기, (c) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴기, (d) (i) 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 방향성을 갖는 복소환기, 및 (ii) 그 축합 복소환기 (여기에서, 각각의 (i) 및 (ii) 는 치환기를 갖고 있어도 된다) 에서 선택되는 헤테로아릴기에서 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는, 질소원자, 산소원자 및 황원자에서 선택되는 헤테로원자, (e) $-COOR^{26}$ (여기에서, R^{26} 은 C_{1-12} 알킬기를 나타낸다), (f) $-COR^{27}$ (여기에서, R^{27} 은 C_{1-12} 알킬기를 나타낸다), 및 (g) $-SO_2R^{28}$ (여기에서, R^{28} 은 C_{1-12} 알킬기를 나타낸다) 에서 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는, 질소원자, 산소원자 및 황원자에서 선택되는 헤테로원자,

(4) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기, 또는

(5) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴기를 나타내고; 및

R^{17} 및 R^{18} 은 동일 또는 상이하고, 각각은 수소원자, C_{1-12} 알킬기, C_{1-12} 알콕시기, 모노- C_{1-12} 알킬아미노기 또는 디- C_{1-12} 알킬아미노기를 나타내거나 ; 또는

R^{16} 과 R^{17} 은, R^{16} 과 R^{17} 이 각각 결합하여 탄소원자와 함께, (1) 방향족 탄화수소와 축합할 수 있고 치환기를 갖고 있어도 되는, 옥소로 치환된 C_{3-7} 동소환, 또는 (2) 방향족 탄화수소와 축합할 수 있고 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하고, 치환기를 갖고 있어도 되는, 옥소로 치

환된 5~10원의 복소환을 형성하고,

여기에서, 전자흡입기(EWG)는 니트로기, 시아노기, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{COOR}^{13}$ 또는 $-\text{PO}(\text{OR}^{14})(\text{OR}^{15})$ (여기에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 동일 또는 상이하고, 각각은 수소원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴- C_{1-12} 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 헤테로아릴기를 나타낸다) 를 나타내고 ;

알킬기가 갖고 있어도 되는 치환기는 C_{1-12} 알콕시기, 모노- C_{1-12} 알킬아미노기 또는 디- C_{1-12} 알킬아미노기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기 또는 $-\text{COOR}^{25}$ (여기에서, R^{25} 는 C_{1-12} 알킬기를 나타낸다) 이고 ;

아릴-알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 동소환 및 복소환이 갖고 있어도 되는 치환기는 C_{1-12} 알킬기, 모노- C_{1-12} 알킬아미노기 또는 디- C_{1-12} 알킬아미노기, 할로젠원자, C_{1-12} 할로알킬기, 니트로기, 시아노기 또는 $-\text{COOR}^{25}$ (여기에서, R^{25} 는 C_{1-12} 알킬기를 나타낸다) 이다].

청구항 3

제 2 항에 있어서,

R^{16} 이 (1) 수소원자, (2) 할로젠원자, (3) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기, 또는 (4) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴기를 나타내고 ; 및

R^{17} 및 R^{18} 이 동일 또는 상이하고, 각각이 수소원자, C_{1-12} 알킬기, C_{1-12} 알콕시기, 모노- C_{1-12} 알킬아미노기 또는 디- C_{1-12} 알킬아미노기를 나타내는, 제조방법

(여기에서, 알킬기 및 아릴기가 갖고 있어도 되는 치환기는 제 2 항에 정의된 바와 같다).

청구항 4

제 2 항에 있어서,

R^8 및 R^{10} 이 각각 수소원자이고 ; 및

R^9 가

(1) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기,

(2) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{6-20} 아릴기, 또는

(3) (i) 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 방향성을 갖는 복소환기, 및 (ii) 그 축합 복소환기 (여기에서, 각각의 (i) 및 (ii) 는 치환기를 갖고 있어도 된다) 에서 선택되는 헤테로아릴기인, 제조방법

(여기에서, 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬기, 아릴기 및 헤테로아릴기는 제 2 항에서 정의된 바와 같다).

청구항 5

제 2 항에 있어서,

R^{16} 은

(1) 수소원자,

(2) 치환기를 갖고 있어도 되는 C_{1-12} 알킬기,

(3) 할로겐원자, 또는

(4) (a) 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁₋₁₂ 알킬기, (b) 치환기를 갖고 있어도 되는 C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₁₂ 알킬기, (c) 치환기를 갖고 있어도 되는 C₆₋₂₀ 아릴기, (d) (i) 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 방향성을 갖는 복소환기, 및 (ii) 그 축합 복소환기 (여기에서, 각각의 (i) 및 (ii) 는 치환기를 갖고 있어도 된다) 에서 선택되는 헤테로아릴기에서 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는, 질소원자, 산소원자 및 황원자에서 선택되는 헤테로원자, (e) -COOR²⁶ (여기에서, R²⁶ 은 C₁₋₁₂ 알킬기를 나타낸다), (f) -COR²⁷ (여기에서, R²⁷ 은 C₁₋₁₂ 알킬기를 나타낸다), 및 (g) -SO₂R²⁸ (여기에서, R²⁸ 은 C₁₋₁₂ 알킬기를 나타낸다) 에서 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는, 질소원자, 산소원자 및 황원자에서 선택되는 헤테로원자를 나타내고 ; 및

R¹⁷ 및 R¹⁸ 은 동일 또는 상이하고, 각각은 수소원자, C₁₋₁₂ 알킬기 또는 C₁₋₁₂ 알콕시기를 나타내는, 제조방법

(여기에서 알킬기, 아릴-알킬기, 아릴기 및 헤테로시클로기가 갖고 있어도 되는 치환기는 제 2 항에서 정의된 바와 같다).

청구항 6

제 5 항에 있어서,

R¹⁶ 이 수소원자, 메틸, 염소원자, 메톡시 또는 tert-부톡시카르보닐아미노이고 ; 및

R¹⁷ 및 R¹⁸ 이 메톡시 또는 에톡시인, 제조방법.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

R¹⁶ 과 R¹⁷ 이 각각 결합하여 탄소원자와 함께, 방향족 탄화수소와 축합할 수 있고 치환기를 갖고 있어도 되는, 옥소로 치환된 C₃₋₇ 동소환을 형성하는, 제조방법

(여기에서, 동소환이 갖고 있어도 되는 치환기는 제 2 항에서 정의된 바와 같다).

청구항 8

제 7 항에 있어서,

동소환이 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-온인, 제조방법.

청구항 9

제 2 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

톨루엔 및 염화메틸렌에서 선택되는 적어도 1종의 용매 중에서 실시하는, 제조방법.

청구항 10

제 2 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

무용매로 실시하는, 제조방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 부제 합성용 촉매로서 유용한 신규 부제 우레아 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 그 부제 우레아 화합물을 촉매로서 사용하는 부제 공액 부가 반응을 실시하는 것을 특징으로 하는 부제 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 니트로올레핀 화합물이나 α, β -불포화 카르보닐 화합물 등의 전자부족 올레핀에 대한 부제 공액 부가 반응에 의해 얻어지는 부제 화합물은, 아민류, 아미노산, 의약, 농약, 식품첨가물 등의 유용한 합성중간체이고 (예를 들어 Journal of the American Chemical Society, 2002년, 제124권, 제44호, p.13097-13105 참조), 지금까지 여러 가지 제조방법이 보고되어 있다.

[0003] 그러나, 그 대부분은 화학량론 양의 부제 시약을 필요로 하는 것이고 (Journal of the American Chemical Society, 2002년, 제124권, 제39호, p.11689-11698 참조), 또 촉매적 부제 공액 부가 반응에서도 그 대부분은 엄격한 반응조건이 요구되거나, 금속촉매를 사용하고 있는 것이며 (Tetrahedron, 2002년, 제58권, 제29호, p.5773-5778 및 Synlett, 2001년, 특별호, p.879-887 참조), 비용적으로도 조작적으로도 비효율적이며 또한 환경상에서도 문제가 되는 것이었다.

[0004] 금속촉매를 사용하지 않는 촉매적 부제 공액 부가 반응으로서, L-프롤린을 촉매로 하는 니트로올레핀 화합물의 마이클 반응이 보고되어 있지만 (Synlett, 2002년, 제1권, p.26-28 참조), 그 입체선택성은 낮아 만족할만한 것은 아니었다.

[0005] 그리고, 마그네슘염과 부제 배위자로 이루어지는 부제촉매를 사용하는 니트로올레핀 화합물에 대한 마이클 반응이 보고되어 있다 (Journal of the American Chemical Society, 1999년, 제121권, 제43호, p.10215-10216 참조). 이 방법에서는 높은 입체선택성을 달성하고 있으나, 3급 탄소 등을 갖는 부피가 큰 친핵 시약 등에는 적용할 수 없다는 등의 제약이 있었다.

발명의 상세한 설명

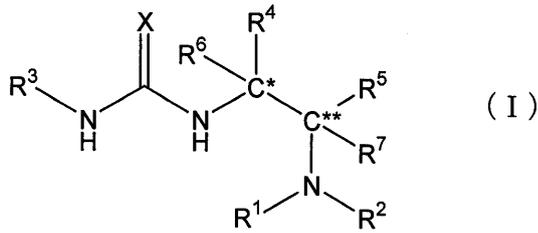
[0006] 발명의 개시

[0007] 즉 본 발명은, 종래의 부제 공액 부가 반응에서 볼 수 있는 상기 과제를 해결하기 위해 이루어진 것으로, 그 목적은, 고수율이고 고입체선택적인 부제 공액 부가 반응을 달성할 수 있는 비금속의 부제촉매를 제공하고, 또한 그 부제촉매를 사용한 부제 공액 부가 반응을 개발함으로써 아민류, 아미노산, 의약, 농약, 식품첨가물 등의 합성중간체로서 유용한 부제 화합물의, 종래보다 유리한 제조방법을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명자는 상기 과제를 해결하기 위하여, 공액 부가 반응의 비금속 부제 촉매로서, 전자부족 올레핀을 활성화하는 산성 부위와 친핵 시약을 활성화하는 염기성 부위가 광학활성인 위치에 동시에 결합하는 화합물에 주목하여 예의연구하였다. 그 결과, 신규 부제 우레아 화합물을 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0009] 즉, 본 발명은 이하와 같다.

[0010] (1) 일반식 (I) :



[0011]

[0012] [식 중, X 는 산소원자 또는 황원자를 나타내고 ; C* 및 C** 은 각각 독립적으로 부제탄소를 나타내고 ; R¹ 및 R² 는 동일 또는 상이하고, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기를 나타내거나, 또는 R¹ 과 R² 가 결합하는 질소원자와 함께, 치환기를 갖고 있어도 되는 지방족 복소환 (그 지방족 복소환은, 방향족 탄화수소와 축합하고 있어도 된다) 을 형성해도 되고 ; R³ 은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타내고 ; R⁴ 및 R⁵ 는 동일 또는 상이하고, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기를 나타내거나, 또는 R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께, 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 복소환을 형성해도 되고 ; R⁶ 및 R⁷ 은 동일 또는 상이하고, 수소원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기를 나타낸다] 로 표시되는 화합물 [이하, 부제 우레아 화합물 (I) 이라고도 함] 또는 그 염.

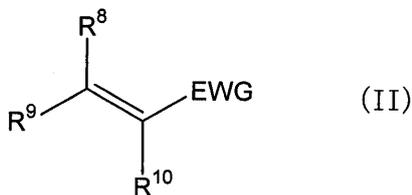
[0013] (2) X 가 황원자인, 상기 (1) 에 기재된 부제 우레아 화합물 (I) 또는 그 염.

[0014] (3) R⁴ 및 R⁵ 가, R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산을 형성하는, 상기 (1) 또는 (2) 에 기재된 부제 우레아 화합물 (I) 또는 그 염.

[0015] (4) R⁴ 및 R⁵ 가, R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 시클로헥산을 형성하고, 또한 R⁶ 및 R⁷ 이 수소원자인, 상기 (3) 에 기재된 부제 우레아 화합물 (I) 또는 그 염.

[0016] (5) C* 및 C** 의 절대입체배치가 모두 S 배치이거나 또는 모두 R 배치인, 상기 (4) 에 기재된 부제 우레아 화합물 (I) 또는 그 염.

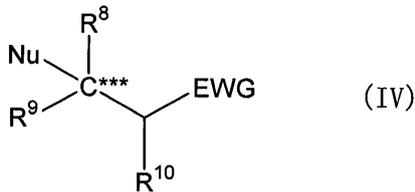
[0017] (6) 상기 (1)~(5) 중 어느 하나에 기재된 부제 우레아 화합물 (I) 또는 그 염의 존재 하, 일반식 (II) :



[0018]

[0019] [식 중, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰ 은 각각 독립적으로, 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기, 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로원자 또는 전자흡인기를 나타내거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰ 은 R⁹ 와 R¹⁰ 이 각각 결합하는 탄소원자와 함께, 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 복소환을 형성해도 되고 (단, R⁸ 과 R⁹ 가 동일한 기를 나타내는 경우는 없다) ; EWG 는 니트로기, 시아노기, -COR¹¹, -SO₂R¹², -COOR¹³ 및 -PO(OR¹⁴)(OR¹⁵) (여기에서, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵ 는 각각 독립적으로, 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기, 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타낸다) 에서 선택되는 전자흡인기

를 나타낸다. 단, R¹¹ 과 R⁸ 또는 R¹¹ 과 R¹⁰ 은 각각과 결합하는 탄소원자와 함께, 치환기를 갖고 있어도 되는 전자흡인기를 함유하는 동소환을 형성해도 된다] 로 표시되는 화합물 [이하, 화합물 (II) 라고도 함] 또는 그 염에, 일반식 (III) : H-Nu (III) [식 중, Nu 는 -CR¹⁶ (COR¹⁷) (COR¹⁸), -OR¹⁹, -SR²⁰, -NR²¹R²², -C(NO₂)R²³R²⁴ (여기에서, R¹⁶ 은 수소원자, 할로겐원자, 치환기를 갖는 헤테로원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기를 나타내고 ; R¹⁷ 및 R¹⁸ 은 동일 또는 상이하고, 수소원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 모노-저급 알킬아미노기 또는 디-저급 알킬아미노기를 나타내고 ; R¹⁶ 과 R¹⁷ 은 각각 결합한 탄소원자와 함께, 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 복소환 (그 동소환 및 복소환은, 방향족 탄화수소와 축합하고 있어도 된다) 을 형성해도 되고 ; R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ 및 R²⁴ 는 각각 독립적으로, 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타내거나, 또는 R²¹ 과 R²² 는 결합하는 질소원자와 함께 치환기를 갖고 있어도 되는 지방족 복소환을 형성해도 된다) 또는 아지드기를 나타낸다] 으로 표시되는 친핵 시약 [이하, 친핵 시약 (III) 이라고도 함] 을 공액 부가시키는 것을 특징으로 하는, 일반식 (IV) :



[0020]

[0021]

(식 중, C^{***} 은 부제탄소를 나타내고, 다른 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 로 표시되는 화합물 [이하, 부제 화합물 (IV) 라고도 함] 또는 그 염의 제조방법.

[0022]

(7) Nu 가, -CR¹⁶ (COR¹⁷) (COR¹⁸), -OR¹⁹, -SR²⁰, -NR²¹R²², -C(NO₂)R²³R²⁴ (여기에서, R¹⁶ 은 수소원자, 할로겐원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기를 나타내고 ; R¹⁷ 및 R¹⁸ 은 동일 또는 상이하고, 수소원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 모노-저급 알킬아미노기 또는 디-저급 알킬아미노기를 나타내고 ; R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ 및 R²⁴ 는 각각 독립적으로, 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타내거나, 또는 R²¹ 과 R²² 는 결합하는 질소원자와 함께 치환기를 갖고 있어도 되는 지방족 복소환을 형성해도 된다) 또는 아지드기인 상기 (6) 에 기재된 제조방법.

[0023]

(8) EWG 로 표시되는 전자흡인기가 니트로기인, 상기 (6) 또는 (7) 에 기재된 제조방법.

[0024]

(9) R⁸ 및 R¹⁰ 이 수소원자이고, 또한 R⁹ 가 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기인, 상기 (6)~(8) 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0025]

(10) 친핵 시약 (III) 이 HCR¹⁶ (COR¹⁷) (COR¹⁸) (여기에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 로 표시되는, 상기 (6)~(9) 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0026]

(11) R¹⁶ 이 수소원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 할로겐원자 또는 치환기를 갖는 헤테로원자이고, 또한 R¹⁷ 및 R¹⁸ 이 동일 또는 다른 저급 알콕시기인, 상기 (10) 에 기재된 제조방법.

[0027]

(12) R¹⁶ 이 수소원자, 메틸, 염소원자, 메톡시 또는 tert-부톡시카르보닐아미노이고, 또 R¹⁷ 및 R¹⁸ 이 메톡시 또는 에톡시인, 상기 (11) 에 기재된 제조방법.

[0028]

(13) R¹⁶ 및 R¹⁷ 이, R¹⁶ 과 R¹⁷ 이 각각 결합하는 탄소원자와 함께, 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환 (그 동소환은 방향족 탄화수소와 축합하고 있어도 된다) 을 형성하는, 상기 (10) 에 기재된 제조방법.

[0029]

(14) 동소환이, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-온인, 상기 (13) 에 기재된 제조방법.

- [0030] (15) 툴루엔 및 염화메틸렌에서 선택되는 적어도 1종의 용매 중에서 실시하는 것을 특징으로 하는, 상기 (6)~(14) 중 어느 하나에 기재된 제조방법.
- [0031] (16) 무용매로 실시하는 것을 특징으로 하는, 상기 (6)~(14) 중 어느 하나에 기재된 제조방법.
- [0032] 발명의 상세한 설명
- [0033] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0034] 먼저, 본 명세서에서 사용하고 있는 각 기호를 정의한다.
- [0035] 본 발명의 알킬에 있어서, 어두 (예를 들어, 이소, 네오, sec-, tert- 등) 를 붙이지 않는 한 직쇄상이고, 예를 들어 간단히 프로필이라고 되어 있으면 직쇄상의 프로필을 말한다.
- [0036] R¹⁶ 에 나타내는 「할로젠원자」란, 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자이고, 바람직하게는 염소원자 또는 브롬원자이다.
- [0037] R¹⁷ 및 R¹⁸ 에 나타내는 「저급 알킬기」로는, 탄소수 1~12 의 직쇄 또는 분지의 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등을 들 수 있고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.
- [0038] R¹⁷ 및 R¹⁸ 에 나타내는 「저급 알콕시기」로는, 알킬부분이 상기에서 정의된 「저급 알킬기」인 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥실옥시, 헵틸옥시, 옥틸옥시, 노닐옥시, 데실옥시, 운데실옥시, 도데실옥시 등을 들 수 있고, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0039] R¹⁷ 및 R¹⁸ 에 나타내는 「모노-저급 알킬아미노기」로는, 알킬부분이 상기에서 정의된 「저급 알킬기」인 모노-알킬아미노기, 예를 들어 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N-프로필아미노, N-이소프로필아미노, N-부틸아미노, N-이소부틸아미노, N-sec-부틸아미노, N-tert-부틸아미노, N-펜틸아미노, N-이소펜틸아미노, N-네오펜틸아미노, N-헥실아미노, N-헵틸아미노, N-옥틸아미노, N-노닐아미노, N-데실아미노, N-운데실아미노, N-도데실아미노 등을 들 수 있다.
- [0040] R¹⁷ 및 R¹⁸ 에 나타내는 「디-저급 알킬아미노기」로는, 알킬부분이 동일 또는 다르고 상기에서 정의된 「저급 알킬기」인 디-알킬아미노기, 예를 들어 N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, N,N-디프로필아미노, N,N-디이소프로필아미노, N,N-디부틸아미노, N,N-디이소부틸아미노, N,N-디-sec-부틸아미노, N,N-디-tert-부틸아미노, N,N-디펜틸아미노, N,N-디이소펜틸아미노, N,N-디네오펜틸아미노, N,N-디헥실아미노, N,N-디헵틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노, N-메틸-N-프로필아미노, N-메틸-N-이소프로필아미노, N-메틸-N-부틸아미노, N-메틸-N-이소부틸아미노, N-메틸-N-sec-부틸아미노, N-메틸-N-tert-부틸아미노, N-메틸-N-펜틸아미노, N-메틸-N-이소펜틸아미노, N-메틸-N-네오펜틸아미노, N-메틸-N-헥실아미노, N-메틸-N-헵틸아미노, N-메틸-N-옥틸아미노, N-메틸-N-노닐아미노, N-메틸-N-데실아미노, N-메틸-N-운데실아미노, N-메틸-N-도데실아미노 등을 들 수 있다.
- [0041] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ 및 R²⁴ 에 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기」의 「저급 알킬기」로는, 상기에서 정의된 「저급 알킬기」와 동일한 알킬기를 들 수 있다.
- [0042] 그 저급 알킬기는 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 저급 알콕시기 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 모노-저급 알킬아미노기 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 디-저급 알킬아미노기 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 할로젠원자 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 니트로기, 시아노기, -COOR²⁵ (여기에서, R²⁵ 는 상기에서 정의한 것과 동일한 저급 알킬기를 나타낸다) 등을 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않으며, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.
- [0043] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ 및 R²⁴ 에 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기」의 「아릴기」로는, 탄소수 6~20 의 아릴기, 예를 들어 페닐, 1- 또는 2-나프틸, 비페닐, 비나프틸 등을 들 수 있다.

- [0044] 그 아릴기는 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 저급 알킬기 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 저급 알콕시기 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 모노-저급 알킬아미노기 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 디-저급 알킬아미노기 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 할로겐원자 (상기에서 정의한 것과 동일한 것이 예시된다), 할로알킬기 (할로겐원자가 1개 또는 2개 이상 치환한 저급 알킬기, 예를 들어 트리플루오로메틸 등), 니트로기, 시아노기, $-COOR^{25}$ (여기에서, R^{25} 는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 등을 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않으며, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.
- [0045] R^3 에 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기」의 「치환기」로는, 알킬기, 할로알킬기, 니트로기, 시아노기, $-COOR^{26}$ (여기에서, R^{26} 는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 등이 바람직하고, 할로알킬기 등이 더욱 바람직하다.
- [0046] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}$ 및 R^{24} 에 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기」의 「아르알킬기」로는, 상기에서 정의된 「저급 알킬기」의 임의의 위치에 상기에서 정의된 「아릴기」가 치환하여 형성되는 아르알킬기, 예를 들어 벤질, 1- 또는 2-펜에틸, 1-, 2- 또는 3-페닐프로필, 1- 또는 2-나프틸메틸, 벤즈히드릴, 트리틸 등을 들 수 있다.
- [0047] 그 아르알킬기는 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 상기 「치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기」에서 예시된 치환기와 동일한 치환기를 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않으며, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.
- [0048] $R^3, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}$ 및 R^{24} 에 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기」의 「헤테로아릴기」로는, 예를 들어 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 방향성을 갖는 복소환기, 및 그 축합 복소환기 등을 들 수 있다. 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸릴, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 1,2,4-트리아졸-1,3,4 또는 5-일, 1,2,3-트리아졸-1,2 또는 4-일, 1H-테트라졸-1 또는 5-일, 2H-테트라졸-2 또는 5-일, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조푸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티에닐, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴 등을 들 수 있다.
- [0049] 그 헤테로아릴기는 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 상기 「치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기」에서 예시된 치환기와 동일한 치환기를 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않으며, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.
- [0050] R^3 에 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기」의 「치환기」로는, 알킬기, 할로알킬기, 니트로기, 시아노기, $-COOR^{25}$ (여기에서, R^{25} 은 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 등이 바람직하다.
- [0051] R^8, R^9 및 R^{10} 에 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로원자」의 「헤테로원자」로는, 예를 들어 질소원자, 산소원자, 황원자 등을 들 수 있다.
- [0052] 그 헤테로원자가 갖고 있어도 되는 치환기로는, 예를 들어 상기에서 정의된 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기」, 「치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기」, 「치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기」, 「치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기」 등을 들 수 있다.
- [0053] R^{16} 에 나타내는 「치환기를 갖는 헤테로원자」의 「헤테로원자」로는, 예를 들어 질소원자, 산소원자, 황원자 등을 들 수 있다.
- [0054] 그 헤테로원자가 갖는 치환기로는, 예를 들어 상기에서 정의된 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기」, 「치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기」, 「치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기」, 「치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기」, $-COOR^{26}$, $-COR^{27}$, $-SO_2R^{28}$ (여기에서, R^{26} , R^{27} 및 R^{28} 은 동일 또는 상이하고, 각각 독립적으로

상기에서 정의한 것과 동일한 저급 알킬기를 나타낸다) 등을 들 수 있다.

- [0055] R^1 과 R^2 가 결합하는 질소원자와 함께 형성해도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 지방족 복소환」의 「지방족 복소환」이란, 탄소원자와 적어도 1개의 질소원자를 함유하고, 그 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유해도 되는, 5~10원의 지방족 복소환, 예를 들어 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진 등을 들 수 있다.
- [0056] 그 지방족 복소환은, 방향족 탄화수소와 축합해도 되고, 그러한 방향족 탄화수소로는, 벤젠, 나프탈렌, 비페닐, 비나프틸 등을 들 수 있다.
- [0057] 그 지방족 복소환은 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 상기 「치환기를 갖고 있어도 되는 아틸기」에서 예시된 치환기와 동일한 치환기를 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않으며, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.
- [0058] R^{21} 과 R^{22} 가 결합하는 질소원자와 함께 형성해도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 지방족 복소환」으로는, 상기와 동일한 것을 들 수 있다.
- [0059] R^4 와 R^5 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 형성해도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 동소환」의 「동소환」으로는, 예를 들어 부제 우레아 화합물 (I) 의 C^* 및 C^{**} 으로 나타내는 부제탄소를 함유하는, 탄소수 3~7개의 시클로알칸 (예를 들어 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 등) 또는 탄소수 4~7개의 시클로알켄 (예를 들어 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐 등) 등을 들 수 있고, 바람직하게는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등을 들 수 있고, 더욱 바람직하게는 시클로헥산 등을 들 수 있다.
- [0060] R^4 와 R^5 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 형성해도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 복소환」의 「복소환」으로는, 예를 들어 부제 우레아 화합물 (I) 의 C^* 및 C^{**} 으로 나타내는 부제탄소를 함유하며, 또한 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 복소환, 예를 들어 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 피롤리딘, 피페리딘 등을 들 수 있다.
- [0061] 그 「동소환」 및 「복소환」은 추가로 방향족 탄화수소 (예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 비페닐, 비나프틸 등) 와 축합해도 된다.
- [0062] 그 「동소환」 또는 「복소환」은 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 상기 「치환기를 갖고 있어도 되는 아틸기」에서 예시된 치환기와 같은 치환기를 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않고, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.
- [0063] R^{16} 과 R^{17} 이 각각 결합하는 탄소원자와 함께 형성해도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 동소환」의 「동소환」으로는, 옥소로 치환된 동소환, 예를 들어 탄소수 3~7개의 시클로알카논 (예를 들어 시클로프로파논, 시클로부타논, 시클로펜타논, 시클로헥사논, 시클로헵타논 등) 또는 탄소수 4~7개의 시클로알케논 (예를 들어 시클로부테논, 시클로펜테논, 시클로헥세논, 시클로헵테논 등) 등을 들 수 있고, 바람직하게는 시클로프로파논, 시클로부타논, 시클로펜타논, 시클로헥사논 등을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 시클로헥사논 등을 들 수 있다.
- [0064] R^{16} 과 R^{17} 이 각각 결합하는 탄소원자와 함께 형성해도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 복소환」의 「복소환」으로는, 예를 들어 옥소로 치환되고, 또한 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 복소환, 예를 들어 테트라히드로피라논, 테트라히드로푸라논, 피롤리돈, 피페리돈 등을 들 수 있다.
- [0065] 그 「동소환」 및 「복소환」은, 추가로 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 비페닐, 비나프틸 등) 와 축합해도 된다.
- [0066] 그 「동소환」 또는 「복소환」은, 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 상기 「치환기를 갖고 있어도 되는 아틸기」에서 예시된 치환기와 같은 치환기를 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않고, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.
- [0067] 화합물 (II) 에 있어서, R^9 와 R^{10} 이 각각 결합하는 탄소원자와 함께 형성해도되는 「치환기를 갖고 있어도 되는

동소환」의 「동소환」으로는, 화합물 (II) 의 이중 결합을 포함하는, 예를 들어 탄소수 3~7개의 시클로알켄 (예를 들어 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐 등) 등을 들 수 있다.

[0068] 화합물 (II) 에 있어서, R^9 와 R^{10} 이 각각 결합하는 탄소원자와 함께 형성해도되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 복소환」의 「복소환」으로는, 화합물 (II) 의 이중 결합을 포함하고, 또한 탄소원자 이외에 산소원자, 황원자 및 질소원자에서 선택되는 헤테로원자를 1~3개 함유하는 5~10원의 복소환, 예를 들어 5,6-디히드로-2H-피란, 3,4-디히드로-2H-피란, 2,3- 또는 2,5-디히드로푸란, 2- 또는 3-피롤린, 1,2,3,4- 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리딘 등을 들 수 있다.

[0069] 그 「동소환」 및 「복소환」은, 추가로 방향족 탄화수소 (예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 비페닐, 비나프틸 등) 와 축합해도 된다.

[0070] 그 「동소환」 또는 「복소환」은, 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 상기 「치환기를 갖고 있어도 되는 아틸기」에서 예시된 치환기와 같은 치환기를 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않고, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.

[0071] 화합물 (II) 에 있어서, R^8 , R^9 , R^{10} 및 EWG 로 나타내는 「전자흡인기」로는, 화합물 (II) 의 이중 결합에 친핵 시약 (III) 을 공격부가할 수 있도록 그 이중 결합의 전자를 충분히 흡인하는 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들어 니트로기, 시아노기, $-COR^{11}$, $-SO_2R^{12}$, $-COOR^{13}$ 및 $-PO(OR^{14})(OR^{15})$ (여기서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 등을 들 수 있고, 이들은 동일 또는 달라도 된다. R^8 , R^9 , R^{10} 에 있어서 바람직하게는 니트로기이고, EWG 에서 바람직하게는 니트로기 또는 $-COR^{11}$ (R^{11} 은 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 이고, 보다 바람직하게는 니트로기이다.

[0072] 화합물 (II) 에 있어서, EWG 로 나타내는 「전자흡인기」가 $-COR^{11}$ (여기서, 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 일 때, R^{11} 과 R^8 또는 R^{11} 과 R^{10} 은, 각각과 결합하는 탄소원자와 함께, 「치환기를 갖고 있어도 되는 전자흡인기를 포함하는 동소환」을 형성해도 된다.

[0073] R^{11} 과 R^8 이 각각과 결합하는 탄소원자와 함께 형성되어도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 전자흡인기를 포함하는 동소환」의 「전자흡인기를 포함하는 동소환」에 있어, 동소환은 전자흡인기로서 카르보닐을 포함하고, 또한 화합물 (II) 의 이중 결합을 포함해도 되는, 예를 들어 탄소수 4~7개의 시클로알케논 (예를 들어 시클로부테논, 2-시클로펜텐-1-온, 2-시클로헥센-1-온, 2-시클로헵텐-1-온 등)을 들 수 있다.

[0074] R^{11} 과 R^{10} 이 각각과 결합하는 탄소원자와 함께 형성되어도 되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 전자흡인기를 포함하는 동소환」의 「전자흡인기를 포함하는 동소환」에 있어, 동소환은 전자흡인기로서 카르보닐을 포함하는, 예를 들어 탄소수 4~7개의 시클로알카논 (예를 들어 시클로부타논, 2-시클로펜타논, 시클로헥사논, 시클로헵타논 등) 을 들 수 있다.

[0075] 그 「전자흡인기를 포함하는 동소환」은, 추가로 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 비페닐, 비나프틸 등) 와 축합해도 된다.

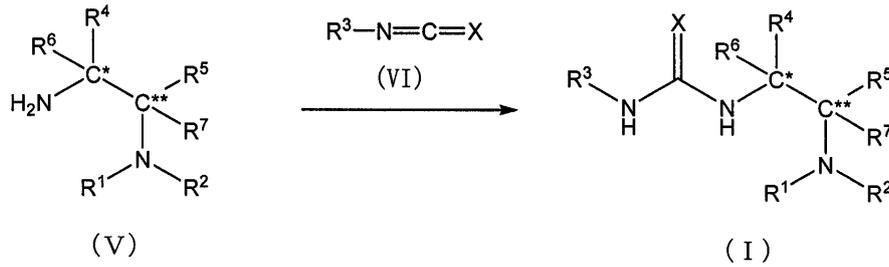
[0076] 그 「전자흡인기를 포함하는 동소환」은 치환가능한 위치에 치환기를 갖고 있어도 되고, 그러한 치환기로는, 상기 「치환기를 갖고 있어도 되는 아틸기」에서 예시된 치환기와 같은 치환기를 들 수 있다. 그 치환기의 수는 특별히 한정되지 않고, 1~3개가 바람직하고, 2개 이상인 경우에는 동일 또는 달라도 된다.

[0077] C^* , C^{**} 및 C^{***} 로 나타내는 「부제탄소」는, 각각 독립의 절대 입체 배치를 갖고, 특별히 한정되지 않는다. 부제 우레아 화합물 (I) 중의 C^* 및 C^{**} 의 절대배치는, 원하는 입체배치를 갖는 부제 화합물 (IV) 를 얻기 위해서, 적절히 선택하면 된다.

[0078] 부제 우레아 화합물 (I), 화합물 (II) 및 부제 화합물 (IV) 은, 염의 형태이어도 된다. 그러한 염으로는, 예를 들어 무기산염 (예를 들어 염산염, 황산염, 질산염, 인산염 등); 유기산염 (예를 들어 아세트산염, 프로피온산염, 메탄술폰산염, 4-톨루엔술폰산염, 옥살산염, 말레산염 등); 알칼리 금속염 (예를 들어 나트륨염, 칼륨염 등); 알칼리 토금속염 (예를 들어 칼슘염, 마그네슘염 등); 유기염기염 (예를 들어 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 피롤린염, 디시클로헥실아민염 등) 등을 들 수 있다.

- [0079] 부제 우레아 화합물 (I) 의 X 는, 바람직하게는 황원자이다.
- [0080] 부제 우레아 화합물 (I) 의 R⁴ 및 R⁵ 는, 바람직하게는 R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 형성하는 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 복소환이고; 보다 바람직하게는 R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 형성하는 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환이고; 보다 바람직하게는 R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 형성하는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산이고, 더욱 바람직하게는 R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 형성하는 시클로헥산이다.
- [0081] R⁴ 및 R⁵ 가, R⁴ 와 R⁵ 가 각각 결합하는 부제탄소와 함께 형성하는 시클로헥산일 때, R⁶ 및 R⁷ 은 수소원자가 바람직하고, 또한 이 때, C* 및 C** 의 절대입체배치가 모두 S 배치이거나, 또는 모두 R 배치인 것이 바람직하다.
- [0082] 부제 우레아 화합물 (I) 의 R¹ 및 R² 는, 바람직하게는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기 또는 R¹ 과 R² 가 결합하는 질소원자와 함께 형성하는 치환기를 갖고 있어도 되고, 방향족 탄화수소와 축합하고 있어도 되는 지방족 복소환이고, 보다 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 R¹ 과 R² 가 결합하는 질소원자와 함께 형성하는 이소인돌린이고, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 이소프로필이다.
- [0083] 부제 우레아 화합물 (I) 의 R³ 은, 바람직하게는 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기이고, 보다 바람직하게는 치환기를 갖고 있어도 되는 페닐기이고, 보다 바람직하게는 할로알킬기, 니트로기, 시아노기 또는 -COOR²⁵ (여기서, R²⁵ 는 상기 와 동일한 의미를 나타낸다) 로 치환된 페닐기이고, 보다 바람직하게는 할로알킬기로 치환된 페닐기이고, 더욱 바람직하게는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐기이다.
- [0084] 화합물 (II) 의 EWG 로 나타내는 전자흡인기는, 바람직하게는 니트로기, 시아노기, -COR¹¹, -SO₂R¹², -COOR¹³ 또는 -PO(OR¹⁴)(OR¹⁵) (여기서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 이고, 보다 바람직하게는 니트로기이다.
- [0085] 화합물 (IV) 의 C*** 는 부제탄소이기 때문에, 화합물 (II) 에 있어서, R⁸ 과 R⁹ 가 동시에 같은 기를 나타내는 경우는 없다.
- [0086] 화합물 (II) 의 R⁸, R⁹ 및 R¹⁰ 은, 바람직하게는 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기이고, 보다 바람직하게는 R⁸ 및 R¹⁰ 이 수소원자이고, 또한 R⁹ 가 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기이다.
- [0087] 친핵 시약 (III) 에 있어서 바람직하게는, HCR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸), HOR¹⁹, HSR²⁰, HNR²¹R²² 또는 HC(NO₂)R²³R²⁴ (여기서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 이고, 보다 바람직하게는 HCR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸) (여기서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 이다.
- [0088] 친핵 시약 (III) 이 HCR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸) (여기서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 일 때의 바람직한 양태로는, R¹⁶ 이 수소원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬기, 할로겐원자 또는 치환기를 갖는 헤테로원자이고, 보다 바람직하게는 수소원자, 메틸, 염소원자, 메톡시 또는 tert-부톡시카르보닐아미노이고, R¹⁷ 및 R¹⁸ 이 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 보다 바람직하게는 저급 알콕시기, 더욱 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시이다. 다른 바람직한 양태로는, R¹⁶ 및 R¹⁷ 이, 각각 결합하는 탄소원자와 함께 형성하는 치환기를 갖고 있어도 되는 동소환 (그 동소환은, 방향족 탄화수소와 축합하고 있어도 된다) 이고, 보다 바람직하게는 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-온이다.
- [0089] 본 발명의 부제 우레아 화합물 (I) 은, 하기 반응 도식에 의해서 나타내는 제법 1 에 의해서 제조할 수 있다.

[0090] 제법 1



[0091]

[0092] (식 중, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다)

[0093] 즉, 부제 우레아 화합물 (I) 은, 예를 들어 용매 중, 일반식 (V) 로 표시되는 화합물 [이하, 화합물 (V) 라고 한다.] 와 일반식 (VI) 으로 표시되는 이소시아네이트 화합물 또는 이소티오시아네이트 화합물 [이하, 이소시아네이트류 (VI) 라고도 한다.] 를 반응시킴으로써 합성할 수 있다.

[0094] 제법 1 에 있어서, 화합물 (V) 및 이소시아네이트류 (VI) 의 첨가순서는 특별히 한정되지 않고, 용매 중에 동시 또는 순차 첨가하면 된다.

[0095] 제법 1 에 사용되는 이소시아네이트류 (VI) 의 사용량은, 화합물 (V) 1몰에 대하여 0.5몰~5몰이 바람직하고, 0.9몰~1.5몰이 보다 바람직하다.

[0096] 제법 1 에 사용되는 용매로는, 그 반응을 저해하지 않는 것이면 되고, 예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 클로로벤젠, α, α, α-트리플루오로톨루엔 등의 할로젠계 용매, 메틸-tert-부틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 아세트산tert-부틸, 톨루엔, 자일렌, 아세토니트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 혼합용매로 하는 경우에는, 임의의 비율로 혼합하면 된다.

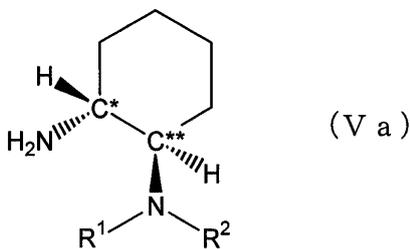
[0097] 용매의 사용량으로는, 화합물 (V) 1kg 에 대하여 통상 1L~100L 이고, 보다 바람직하게는 10L~30L 이다.

[0098] 제법 1 의 반응온도는, 통상은 -78℃~100℃ 이지만, 0℃~40℃ 가 바람직하다.

[0099] 반응시간은 사용되는 시약이나 반응온도에 따라서도 다르지만, 통상 1시간~10시간이다.

[0100] 제법 1 에서 제조되는 부제 우레아 화합물 (I) 은, 통상적인 방법에 의해서 단리, 정제할 수 있다. 예를 들어 반응액을 물에 부은 후, 분액 후, 유기층을 세정, 감압 농축시키거나 또는 반응액을 농축시킴으로써, 부제 우레아 화합물 (I) 을 단리할 수 있다. 단리 후, 예를 들어 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제할 수도 있지만, 이것에 한정되는 것이 아니다.

[0101] 제법 1 의 원료인 화합물 (V) 은, 공지된 방법 (예를 들어 Tetrahedron, 57, 1765-1769 (2001) 에 기재된 방법) 으로 제조할 수 있다. 예를 들어 본 발명의 바람직한 양태인 일반식 (Va):



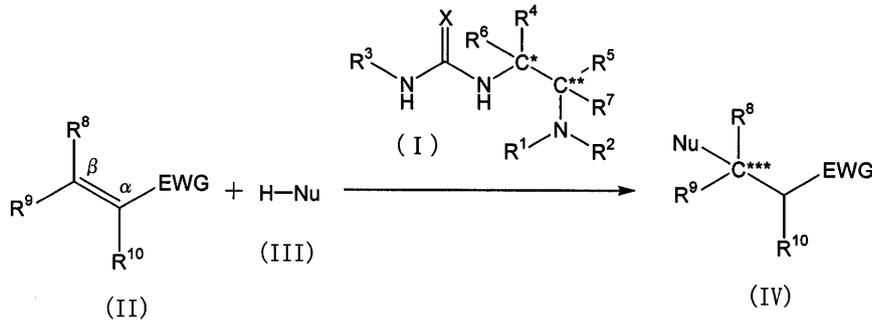
[0102]

[0103] (식 중, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 로 표시되는 화합물은, Tetrahedron Letters, 41, 8431-8434 (2000) 에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

[0104] 제법 1 의 다른 원료인 이소시아네이트류 (VI) 은, 공지된 방법 (예를 들어, Eur. J. Org. Chem., 3004~3014 (2002) 에 기재된 방법) 에 의해, R³-NH₂ (여기서, R³ 은 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 로 표시되는 아민으로부터 합성할 수 있고, 또한 시판품을 사용할 수도 있다.

[0105] 다음으로, 본 발명의 부제 공액 부가 반응에 의한 부제 화합물 (IV) 의 제조방법 (이하, 간단히 본 발명의 제조 방법이라고도 부른다) 에 관해서 설명한다.

[0106] 본 발명의 제조 방법은, 하기 반응 도식으로 표시된다.



[0107]

[0108] (식 중, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다)

[0109] 즉, 본 발명의 제조방법은, 예를 들어, 용매 중 또는 무용매에 있어서, 부제 우레아 화합물 (I) 의 존재 하, 화합물 (II) 에 친핵 시약 (III) 을 공액부가시켜, 부제 화합물 (IV) 를 제조하는 방법이다.

[0110] 본 발명의 제조방법에 있어서 제조되는 부제 화합물 (IV) 는 광학활성이고, 그 광학순도는 특별히 한정되지 않지만, HPLC 키랄분석에 의해서 측정되는 에난티오머 과잉율로서, 통상 50%e.e. 이상이고, 바람직하게는 90%e.e. 이상이다.

[0111] 본 발명의 제조방법에 있어서 공액부가란, 화합물 (II) 에서, EWG 로 표시되는 전자흡인기에 공액결합하고 있는 이중 결합의 탄소 중, EWG 에 결합되어 있지 않은 탄소, 요컨대 β 위의 탄소에 친핵 시약 (III) 이 추가되는 반응을 말한다.

[0112] 본 발명의 제조방법에 있어서 시약의 첨가 순서는 특별히 한정되지 않고, 부제 우레아 화합물 (I), 화합물 (II) 및 친핵 시약 (III) 을 각각 동시 또는 순차 첨가하면 된다.

[0113] 본 발명의 제조방법에 사용되는 부제 우레아 화합물 (I) 의 사용량은, 화합물 (II) 1몰에 대하여 촉매량이면 되고, 예를 들어 0.01몰~1.00몰이 바람직하고, 0.05몰~0.20몰이 보다 바람직하다. 부제 우레아 화합물 (I) 의 사용량이 이 범위보다 적으면 반응이 지연되는 경향이 있고, 이 범위를 초과한 경우, 사용량에 상응하는 효과가 적어져, 경제적으로 불리해지는 경향이 있다.

[0114] 본 발명의 제조방법에 사용되는 친핵 시약 (III) 의 사용량은, 화합물 (II) 1몰에 대하여 1몰~10몰이 바람직하고, 1.2몰~3몰이 보다 바람직하다. 친핵 시약 (III) 의 사용량이 이 범위보다 적으면 반응이 완결되기 어려워지는 경향이 있고, 이 범위를 초과하여도, 사용량에 상응하는 효과가 적어져, 경제적으로 불리해지는 경향이 있다.

[0115] 본 발명의 제조방법에 있어서는, 용매 중에서 행할 수 있지만, 무용매로 행할 수도 있다. 무용매로 행한 경우에는, 용매가 필요 없으므로 경제적으로 유리하고, 또한 용적효율도 높일 수 있으므로 공업적으로 유리하다.

[0116] 본 발명의 제조방법에 용매를 사용하는 경우에는, 그 반응을 저해하지 않는 것이면 되고, 예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 클로로벤젠, α, α, α-트리플루오로톨루엔 등의 할로겐계 용매, 메틸-tert-부틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 아세트산tert-부틸, 톨루엔, 자일렌, 아세토니트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있지만, 수율 및 입체선택성이 양호하다는 점에서 톨루엔 또는 염화메틸렌을 사용하는 것이 바람직하다.

[0117] 혼합용매로 하는 경우에는, 임의의 비율로 혼합하면 된다.

[0118] 용매의 사용량으로는, 화합물 (II) 1kg 에 대하여 통상 1L~100L 이고, 보다 바람직하게는 10L~30L 이다.

[0119] 본 발명의 제조방법의 반응온도는, 통상은 -78℃~100℃ 이지만, 0℃~40℃ 가 바람직하다.

[0120] 반응시간은 사용되는 시약이나 반응온도에 따라서도 다르지만, 통상 0.1시간~100시간이다.

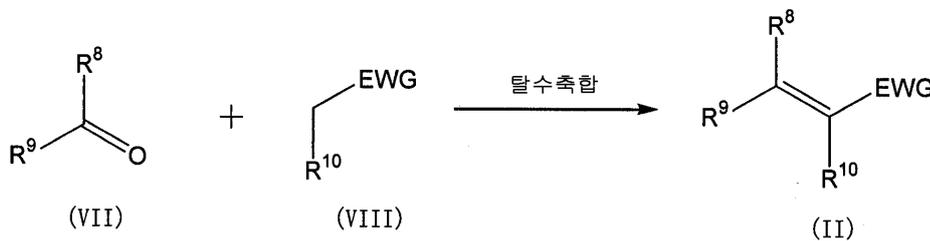
[0121] 본 발명의 제조방법으로 제조되는 부제 화합물 (IV) 는, 통상적인 방법에 의해서 단리, 정제할 수 있다. 예를 들어 반응액을 물에 부은 후, 분액 후, 유기층을 세정, 감압 농축하거나 또는 반응액을 농축시킴으로써, 부제 화합물 (IV) 를 단리할 수 있다. 단리 후, 예를 들어 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제할 수도 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0122] 부제 화합물 (IV) 를 단리, 정제할 때에, 부제 우레아 화합물 (I) 을 용이하게 분리회수할 수 있다. 예를 들어, 부제 우레아 화합물 (I) 에는, 염기성의 아민이 존재하기 때문에, 추출조작에 있어서, 산성 수용액 (예를 들어 염산, 질산, 황산 등) 으로 처리함으로써, 수층에 염으로서 이행시킴으로써 부제 화합물 (IV) 와 분리할 수 있다. 그 수용액을 중화시킨 후, 유기용매 (예를 들어, 아세트산에틸, 톨루엔, 클로로포름, 염화메틸렌 등) 로 추출함으로써, 부제 우레아 화합물 (I) 을 회수할 수 있다. 또한, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 분리회수해도 된다.

[0123] 이렇게 하여 분리회수된 부제 우레아 화합물 (I) 은, 본 발명의 제조방법에 재이용할 수 있다. 즉, 본 발명의 부제 우레아 화합물 (I) 은 비금속이기 때문에, 금속촉매 등에서 관찰되는 촉매활성의 열화가 쉽게 일어나지 않고, 회수함으로써 몇번이나 재이용할 수 있어 경제적으로 유리하다.

[0124] 본 발명의 제조방법의 원료인 부제 우레아 화합물 (I) 은, 예를 들어 상기 제법 1 에 의해 제조한 것을 사용할 수 있다.

[0125] 본 발명의 제조방법의 원료인 화합물 (II) 는, 공지된 방법 예를 들어 하기 일반식 (VII) 로 표시되는 카르보닐 화합물과 하기 일반식 (VIII) 로 표시되는 활성 메틸렌 화합물의 탈수축합에 의해서 제조할 수 있다.



[0126]

[0127] (식 중, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다)

[0128] 이러한 탈수축합반응으로서, 알돌 축합, Knoevenagel 반응, Perkin 반응 등 및 이들의 개변법을 들 수 있다.

[0129] 또한, 화합물 (II) 의 바람직한 예인 트랜스-β-니트로스티렌 등 입수가 가능한 것은, 시판품을 사용해도 된다.

[0130] 본 발명의 원료인 친핵 시약 (III) 은, 공지된 방법 예를 들어, Tetrahedron Letters, 39, 8013-8016 (1998), Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 4029-4035 (1988) 등에 기재된 방법에 의해서 제조할 수 있다. 또한, 친핵 시약 (III) 의 바람직한 예인 말론산디에틸 등의 입수가 가능한 것은, 시판품을 사용해도 된다.

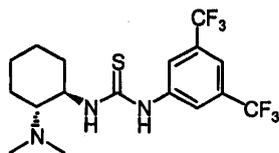
[0131] 본 발명의 제조방법에 의해서 제조되는 부제 화합물 (IV) 는, 아민류, 아미노산, 의약, 농약, 식품첨가물 등의 유용한 합성중간체이다. 예를 들어 화합물 (IV) 의 일례인 (R)-3-(3-시클로펜틸-4-메톡시페닐)-2-에톡시카르보닐-4-니트로부티르산에틸은, Journal of the American Chemical Society, 2002년, 제124권, 제44호, p. 13097-13105 에 기재된 방법에 의해, 항우울증약인 (R)-롤리프람으로 유도할 수 있다.

실시예

[0132] 이하, 본 발명에 관해서, 실시예를 들어 더욱 구체적으로 설명한다. 본 발명은 이들에 의해 전혀 한정되지 않는다.

[0133] 실시예 1A

[0134] (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]티오우레아



[0135]

[0136] 아르곤 분위기 하, 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이소티오시아네이트 (605mg, 2.23mmol) 의 건조 테트라히드로푸란 용액 (1.0ml) 에 (R,R)-트랜스-N,N-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산 (317mg, 2.23mmol) 을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고, 이어서 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출용매: 클로로포름/메탄올/트리에틸아민=100/5/1) 로 정제하여, 표제 화합물을

백색 무정형 고체 (597mg, 수율 65%) 로서 얻었다.

[0137] $[\alpha]_D^{16} -32.7$ (c 0.99, CHCl₃);

[0138] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.82 (brs, 1H), 1.74 (brs, 1H), 1.63 (brd, J=11.0Hz, 1H), 1.31-1.01 (m, 4H) ppm;

[0139] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 178.6, 142.0, 130.8, 130.5, 130.3, 130.0, 126.5, 124.3, 122.2, 120.9, 120.0, 115.3, 65.0, 55.3, 45.7, 31.6, 24.6, 24.5, 21.0 ppm;

[0140] IR (CHCl₃) ν 3402, 3200, 2942, 2865, 1528, 1469, 1383, 1278 cm⁻¹;

[0141] MS (FAB⁺) 414 (MH⁺, 100);

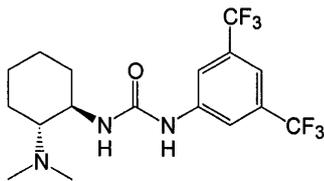
[0142] 원소분석 :

[0143] 계산치 (C₁₇H₂₁F₆N₃S 에 대한): C, 49.39; H, 5.12; N, 10.16; F, 27.57.

[0144] 분석치: C, 49.36; H, 5.28; N, 10.11; F, 27.71.

[0145] 실시예 1B

[0146] (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]우레아



[0147]

[0148] 아르곤 분위기 하, 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이소시아네이트 (0.26ml, 1.5mmol) 의 건조 벤젠 용액 (0.60 ml) 에 (R,R)-트랜스-N,N-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산 (213mg, 1.5mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, 이어서 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (CHCl₃/MeOH=20/1-7/1) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 무정형 고체로서 얻었다.

[0149] $[\alpha]_D^{25} -35.3$ (c 0.93, CHCl₃);

[0150] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.21 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.35 (ddd, J=15.2, 10.5, 4.3Hz, 1H), 2.28 (dt, J=3.1, 10.2Hz, 1H), 2.18 (brs, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.85-1.66 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.31-0.96 (m, 4H) ppm;

[0151] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 154.9, 142.9, 131.3, 131.1, 130.8, 130.5, 126.9, 124.7, 122.5, 120.4, 117.12, 117.09, 113.4, 113.3, 65.6, 50.9, 39.9, 33.2, 24.9, 24.5, 21.4 ppm;

[0152] IR (CHCl₃) ν 3424, 3332, 2939, 2864, 2792, 1695, 1549, 1473 cm⁻¹;

[0153] MS (FAB⁺) 398 (MH⁺, 100);

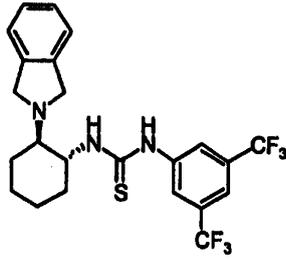
[0154] 원소분석 :

[0155] 계산치 (C₁₇H₂₁F₆N₃O 에 대한): C, 51.38; H, 5.33; N, 10.57; F, 28.69.

[0156] 분석치: C, 51.30; H, 5.22; N, 10.58; F, 28.46.

[0157] 실시예 2

[0158] (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(이소인돌린-2-일)시클로헥실]티오우레아



[0159]

[0160] (R,R)-트랜스-N,N-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산 대신에 (R,R)-트랜스-N-[2-(이소인돌린-2-일)시클로헥실]아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1A 와 동일하게 행하여, 표제 화합물을 무색 결정 (수율 21%) 으로서 얻었다. 융점 154-156°C (n-헥산/아세트산에틸).

[0161] $[\alpha]_D^{17} -18.1$ (c 1.01, CHCl₃);

[0162] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.30 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (dd, J=3.4, 5.2Hz, 2H), 7.18 (dd, J= 3.2, 5.3Hz, 2H), 4.31 (brs, 1H), 4.04 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.99 (d, J=11.9Hz, 2H), 2.87 (dt, J=2.7, 9.8Hz, 1H), 2.18 (brd, J=8.2Hz, 1H), 1.88 (brd, J=11.6Hz, 1H), 1.76 (brd, J=7.9Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.30 (m, 3H) ppm;

[0163] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 184.1, 147.0, 144.9, 135.6, 135.3, 131.6, 129.5, 127.5, 127.3, 126.4, 120.8, 65.6, 60.5, 58.3, 29.0, 28.82, 28.77, 28.1 ppm;

[0164] IR (CHCl₃) ν 3402, 2941, 2862, 1539, 1495, 1470, 1382, 1279, 1179, 1140 cm⁻¹;

[0165] MS (FAB⁺) 488 (MH⁺, 100);

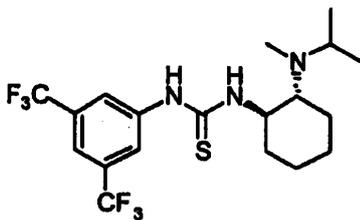
[0166] 원소분석 :

[0167] 계산치 (C₂₃H₂₃F₆N₃S 에 대한): C, 56.67; H, 4.76; N, 8.62; F, 23.38.

[0168] 분석치: C, 56.66; H, 4.74; N, 8.46; F, 23.45.

[0169] 실시예 3

[0170] (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(N-이소프로필-N-메틸아미노)시클로헥실]티오우레아



[0171]

[0172] (R,R)-트랜스-N,N-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산 대신에 (R,R)-트랜스-N-이소프로필-N-메틸-1,2-디아미노시클로헥산을 사용한 것 이외에는 실시예 1A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 무정형 고체 (수율 64%) 로서 얻었다.

[0173] $[\alpha]_D^{26} +51.3$ (c 0.98, CHCl₃);

[0174] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.08 (brs, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.62 (brs, 1H), 2.37-2.07 (m, 4H), 1.82 (brd, J=10.7Hz, 1H), 1.71 (brd, J=6.7Hz, 1H), 1.61 (brd, J=7.7Hz, 1H), 1.31-1.07 (m, 4H), 0.98 (d, J=6.1Hz, 6H) ppm;

[0175] ^{13}C -NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 179.2, 142.0, 130.7, 130.5, 130.2, 129.9, 126.6, 124.4, 122.2, 121.4, 120.1, 115.6, 63.6, 55.0, 31.8, 31.3, 25.6, 25.0, 24.5, 21.4, 20.1 ppm;

[0176] IR (CHCl₃) ν 3402, 2943, 2863, 1496, 1470, 1384, 1279, 1179, 1141 cm^{-1} ;

[0177] MS (FAB⁺) 442 (MH⁺, 100);

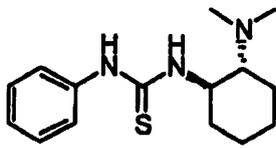
[0178] HRMS (FAB⁺) :

[0179] 계산치 ([C₁₉H₂₆F₆N₃S]⁺ 에 대한): 442.1752;

[0180] 분석치: 442.1743.

[0181] 실시예 4

[0182] (R,R)-트랜스-1-[2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]-3-페닐티오우레아



[0183]

[0184] 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이소티오시아네이트 대신에 페닐이소티오시아네이트를 사용한 것 이외에는 실시예 1A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 무정형 고체 (수율 95%) 로서 얻었다.

[0185] $[\alpha]_D^{21}$ -112 (c 0.98, CHCl₃);

[0186] ^1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (t, J= 7.8Hz, 2H), 7.30-7.14 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 3.86 (brs, 1H), 2.73 (brs, 1H), 2.33 (dt, J=2.9, 11.1Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.70 (brd, J=13.7Hz, 1Hz), 1.42-1.28 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 2H), 1.10-0.96 (m, 1H) ppm;

[0187] ^{13}C -NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 179.1, 137.4, 128.9, 125.5, 124.3, 66.0, 55.4, 39.4, 32.4, 24.6, 24.2, 21.0 ppm;

[0188] IR (CHCl₃) ν 3411, 2939, 2864, 2790, 1529, 1500 cm^{-1} ;

[0189] MS (FAB⁺) 278 (MH⁺, 100);

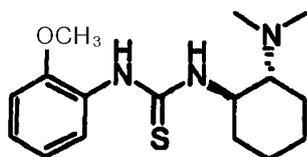
[0190] HRMS (FAB⁺) :

[0191] 계산치 ([C₁₅H₂₄N₃S]⁺ 에 대한): 278.1691;

[0192] 분석치: 278.1692.

[0193] 실시예 5

[0194] 1-[(R,R)-2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]-3-(2-메톡시페닐)티오우레아



[0195]

[0196] 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이소티오시아네이트 대신에 2-메톡시페닐이소티오시아네이트를 사용한 것 이외에는 실시예 1A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 무정형 고체 (수율 100%) 로서 얻었다.

- [0197] $[\alpha]_D^{19} -116$ (c 1.10, CHCl_3);
- [0198] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-6.92 (m, 2H), 6.89-6.69 (m, 2H), 3.79 (brs, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.83-1.60 (m, 2H), 1.54 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 1.20 (q, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.15-0.97 (m, 2H), 0.96-0.81 (m, 1H) ppm;
- [0199] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 179.5, 151.5, 126.3, 125.0, 124.1, 120.2, 111.1, 66.3, 55.9, 55.3, 39.5, 32.3, 24.8, 24.3, 21.2 ppm;
- [0200] IR (CHCl_3) ν 3406, 2939, 2863, 1600, 1512 cm^{-1} ;
- [0201] MS (FAB^+) 308 (MH^+ , 100);
- [0202] HRMS (FAB^+) :
- [0203] 계산치 ($[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OS}]^+$ 에 대한): 308.1757;
- [0204] 분석치: 308.1790
- [0205] 비교예 1
- [0206] (R,R)-트랜스-N-[2-(N',N'-디메틸아미노)시클로헥실]아세트아미드
- [0207] 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐이소티오시아네이트 대신에 무수아세트산을 사용한 것 이외에는 실시예 1A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 무정형 고체 (수율 87%) 로서 얻었다.
- [0208] 비교예 2
- [0209] 1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-시클로헥실티오우레아
- [0210] (R,R)-트랜스-N,N-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산 대신에 시클로헥실아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 결정 (수율 88%) 으로서 얻었다.
- [0211] 실시예 6A
- [0212] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0213] 아르곤 분위기 하, 트랜스- β -니트로스티렌 (29.8mg, 0.20mmol) 과 말론산디에틸 (0.061ml, 0.40mmol) 의 톨루엔 용액 (0.40ml) 에, 부제 촉매로서 실시예 1A 에서 얻어진 (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]티오우레아 (8.2mg, 0.02mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 24시간후, 반응혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC (용출 용매: n-헥산/디에틸에테르) 로 정제하여, 표제 화합물을 무색 침상정 (53.3mg, 수율 86%) 으로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 1~3 에 나타낸다. 용점 45-47 $^{\circ}\text{C}$ (n-헥산/디에틸에테르)
- [0214] HPLC 분석 조건 :
- [0215] 칼럼: 키랄셀 AD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/에탄올=90/10, 유속: 1.0ml/분, 검출: $\lambda=254\text{nm}$, 체류시간: (S) 이성질체 (주피크); 11.1분, (R) 이성질체; 13.9분.
- [0216] $[\alpha]_D^{30} -6.00$ (c 1.00, CHCl_3);
- [0217] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.10 (m, 5H), 4.93 (dd, $J=4.6, 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.86 (dd, $J=9.2, 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.33-4.15 (m, 3H), 4.00 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.82 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.03 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm;
- [0218] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 167.4, 166.7, 136.2, 128.8, 128.2, 127.9, 77.6, 62.0, 61.8, 54.9, 42.9, 13.9, 13.6 ppm;

- [0219] IR (CHCl₃) ν 2989, 2938, 1731, 1557 cm⁻¹;
- [0220] MS (FAB⁺) 310 (MH⁺, 100);
- [0221] 원소분석 :
- [0222] 계산치 (C₁₅H₁₉NO₆ 에 대한): C, 58.24; H, 6.19; N, 4.53.
- [0223] 분석치: C, 58.43; H, 6.20; N, 4.56.
- [0224] 실시예 6B
- [0225] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0226] 아르곤 분위기 하, 트랜스-β-니트로스티렌 (29.8mg, 0.20mmol) 과 말론산디에틸 (0.061ml, 0.40mmol) 의 톨루엔 용액 (0.40ml) 에, 부제 촉매로서 실시예 1B 에서 얻어진 (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]우레아 (7.9mg, 0.02mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 24시간후, 반응혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 분취용 TLC (용출 용매: n-헥산/아세트산에틸=5/1) 로 정제하여, 표제 화합물을 무색 침상결정 (53.8mg, 87%, 91%ee) 으로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 1 에 나타낸다.
- [0227] 실시예 7
- [0228] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0229] 말론산디에틸을 0.20mmol 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 1 에 나타낸다.
- [0230] 실시예 8
- [0231] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0232] 용매로서 톨루엔 대신에 염화메틸렌을 사용한 것 이외에는 실시예 7 과 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 1 에 나타낸다.
- [0233] 실시예 9
- [0234] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0235] 용매로서 톨루엔 대신에 아세토니트릴을 사용한 것 이외에는 실시예 7 과 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 1 에 나타낸다.
- [0236] 실시예 10
- [0237] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0238] 용매로서 톨루엔 대신에 테트라히드로푸란을 사용한 것 이외에는 실시예 7 과 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 1 에 나타낸다.

표 1

[0239]	실시예	용매	친핵 시약 당량	수율 (%)	광학 순도 (%ee)
	6A	톨루엔	2	86	93
	6B	톨루엔	2	87	91
	7	톨루엔	1	60	92
	8	염화메틸렌	1	53	90
	9	아세토니트릴	1	47	75
	10	테트라히드로푸란	1	29	88

[0240] 친핵 시약은, 2당량 사용하면 수율이 향상되는 것을 알 수 있다. 또한, 톨루엔, 염화메틸렌을 사용한 경우,

아세트니트릴이나 테트라히드로푸란을 사용한 경우보다 수율, 선택성 모두 양호하였다.

- [0241] 실시예 11
- [0242] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0243] 반응시간을 48시간으로 하고, 부제 촉매로서, 실시예 2 에서 얻어진 (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(이소인돌린-2-일)시클로헥실]티오우레아를 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 2 에 나타낸다.
- [0244] 실시예 12
- [0245] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0246] 반응시간을 48시간으로 하고, 부제 촉매로서, 실시예 3 에서 얻어진 (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(N-이소프로필-N-메틸아미노)시클로헥실]티오우레아를 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 2 에 나타낸다.
- [0247] 실시예 13
- [0248] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0249] 반응시간을 48시간으로 하고, 부제 촉매로서, 실시예 4 에서 얻어진 (R,R)-트랜스-1-[2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]-3-페닐티오우레아를 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 2 에 나타낸다.
- [0250] 실시예 14
- [0251] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0252] 반응시간을 48시간으로 하고, 부제 촉매로서, 실시예 5 에서 얻어진 1-[(R,R)-2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]-3-(2-메톡시페닐)티오우레아를 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 2 에 나타낸다.
- [0253] 비교예 3
- [0254] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0255] 부제 촉매 대신에 트리에틸아민을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율을 표 2 에 나타낸다.
- [0256] 비교예 4
- [0257] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0258] 부제 촉매로서 비교예 1 에서 얻어진 (R,R)-트랜스-N-[2-(N',N'-디메틸아미노)헥실]아세트아미드를 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 2 에 나타낸다.
- [0259] 비교예 5
- [0260] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸
- [0261] 부제 촉매 대신에 비교예 2 에서 얻어진 1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-시클로헥실티오우레아와 0.1당량의 트리에틸아민을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 얻었다. 수율을 표 2 에 나타낸다.

표 2

[0262]	실시예	부제 촉매	반응시간 (시간)	수율 (%)	광학 순도 (%ee)
	6A	실시예 1A	24	86	93
	11	실시예 2	48	29	91
	12	실시예 3	48	76	87
	13	실시예 4	48	58	80

14	실시예 5	48	40	52
비교예 3	TEA	24	17	-
비교예 4	비교예 1	24	14	35
비교예 5	비교예 2 + TEA	24	57	-

[0263] 부제 우레아 화합물 (I) 의 R¹ 및 R² 에 부피가 큰 치환기를 도입하면 수율이 저하되는 경향이 있다. 또한, R³ 이 치환 페닐인 경우, 전자공여성의 메톡시가 치환된 것을 사용한 경우, 수율, 입체선택성이 저하되는 경향이 있었다.

[0264] 아민 부위 또는 티오우레아 부위만을 가지는 촉매에서는 수율이 대폭 저하되고, 아민 부위 또는 티오우레아 부위만을 가지는 촉매를 동시에 첨가하면 수율은 개선되지만, 실시예 6A 또는 실시예 6B 에는 미치지 못하였다.

[0265] 실시예 15

[0266] (S)-3-(2,6-디메톡시페닐)-2-에톡시카르보닐-4-니트로부티르산에틸

[0267] 반응시간을 72시간으로 하고, 트랜스-β-니트로스티렌 대신에 트랜스-2,6-디메톡시-β-니트로스티렌을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 3 에 나타낸다.

[0268] HPLC 분석 조건:

[0269] 칼럼: 키랄셀 AD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=95/5, 유속: 1.0ml/분, 검출: λ=254nm, 체류시간: (S) 이성질체 (주피크); 12.8분, (R) 이성질체; 15.7분.

[0270] $[\alpha]_D^{24} -11.4$ (c 1.03, CHCl₃);

[0271] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.93 (dd, J=12.1, 9.0Hz, 1H), 4.85 (dd, J=12.1, 4.7Hz, 1H), 4.32-4.15 (m, 3H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm;

[0272] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 168.4, 167.3, 158.9, 129.6, 112.5, 104.3, 76.6, 61.8, 61.2, 52.8, 52.5, 33.2, 13.9, 13.5 ppm;

[0273] IR (CHCl₃) ν 3030, 2985, 2842, 1730, 1555 cm⁻¹;

[0274] MS (EI⁺) 369 (M⁺), 249 (MH⁺, 100);

[0275] 원소분석 :

[0276] 계산치 (C₁₇H₂₃NO₈ 에 대한): C, 55.28; H, 6.28; N, 3.79.

[0277] 분석치: C, 55.31; H, 6.13; N, 3.55.

[0278] 실시예 16

[0279] (S)-2-에톡시카르보닐-3-(1-플루오로페닐)-4-니트로부티르산에틸

[0280] 반응시간을 12시간으로 하고, 트랜스-β-니트로스티렌 대신에 트랜스-4-플루오로-β-니트로스티렌을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 3 에 나타낸다.

[0281] HPLC 분석 조건:

[0282] 칼럼: 키랄셀 AD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/에탄올=90/10, 유속: 1.0ml/분, 검출: λ=254nm, 체류시간: (S) 이성질체 (주피크); 16.3분, (R) 이성질체; 23.9분.

- [0283] $[\alpha]_D^{28} -7.20$ (c 1.00, CHCl_3);
- [0284] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.18 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 4.91 (dd, $J=13.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.83 (dd, $J=13.1, 9.5\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.15 (m, 3H), 4.03 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.78 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.08 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm;
- [0285] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 167.4, 166.8, 163.6, 161.6, 132.02, 131.99, 129.9, 129.8, 116.0, 115.9, 77.6, 62.2, 61.9, 54.9, 42.2, 13.9, 13.7 ppm;
- [0286] IR (CHCl_3) ν 3031, 2987, 1733, 1558 cm^{-1} ;
- [0287] MS (EI^+) 327 (M^+), 207 (100);
- [0288] 원소분석 :
- [0289] 계산치 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_6$ 에 대한): C, 55.04; H, 5.54; N, 4.28; F, 5.80.
- [0290] 분석치: C, 55.24; H, 5.46; N, 4.15; F, 5.67.
- [0291] 실시예 17
- [0292] 2-에톡시카르보닐-3-(1-나프틸)-4-니트로부티르산에틸
- [0293] 트랜스- β -니트로스티렌 대신에 트랜스-1-(2-니트로비닐)나프탈렌을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 3 에 나타낸다. 또, 얻어진 화합물의 절대 입체 배치는 미동정이다.
- [0294] HPLC 분석 조건:
- [0295] 칼럼: 키랄셀 OD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=90/10, 유속: 1.0ml/분, 검출: $\lambda=254\text{nm}$, 체류시간: 이성질체 (주피크): 14.6분, 이성질체; 16.7분.
- [0296] $[\alpha]_D^{32} +1.60$ (c 1.14, CHCl_3);
- [0297] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.52 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 5.29-5.18 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 5.06 (dd, $J=4.7, 13.3\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.12 (m, 2H), 4.07 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.93 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm;
- [0298] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 167.7, 167.0, 134.1, 132.4, 131.1, 129.2, 128.9, 127.0, 126.1, 125.1, 124.3, 122.4, 77.0, 62.0, 61.9, 54.7, 36.7, 13.8, 13.5 ppm;
- [0299] IR (CHCl_3) ν 3025, 2987, 1732, 1557 cm^{-1} ;
- [0300] MS (EI^+) 359 (M^+), 152 (100);
- [0301] 원소분석 :
- [0302] 계산치 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ 에 대한): C, 63.50; H, 5.89; N, 3.90.
- [0303] 분석치: C, 63.58; H, 5.96; N, 3.76.
- [0304] 실시예 18
- [0305] 2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-(2-티에닐)부티르산에틸
- [0306] 반응시간을 48시간으로 하고, 트랜스- β -니트로스티렌 대신에 트랜스-2-(2-니트로비닐)티오펜을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 3

에 나타낸다.

- [0307] 또, 얻어진 화합물의 절대 입체 배치는 미동정이다.
- [0308] HPLC 분석 조건:
- [0309] 칼럼: 키랄셀 AD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=90/10, 유속: 1.0ml/분, 검출: $\lambda=254\text{nm}$, 체류시간: 이성질체 (주피크); 12.0분, 이성질체; 21.9분.
- [0310] $[\alpha]_D^{32} +4.28$ (c 0.90, CHCl_3);
- [0311] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.01-6.85 (m, 2H), 5.01-4.81 (m, 2H), 4.62-4.47 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.12 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm;
- [0312] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 167.3, 166.8, 138.6, 127.0, 126.8, 125.6, 78.0, 62.2, 62.1, 55.5, 38.3, 13.9, 13.7 ppm;
- [0313] IR (CHCl_3) ν 3031, 2988, 1733, 1558 cm^{-1} ;
- [0314] MS (EI^+) 315 (M^+), 195 (100);
- [0315] 원소분석 :
- [0316] 계산치 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한): C, 49.51; H, 5.43; N, 4.44.
- [0317] 분석치: C, 49.67; H, 5.43; N, 4.23.
- [0318] 실시예 19
- [0319] (S)-2-에톡시카르보닐-3-(니트로메틸)옥탄산에틸
- [0320] 반응시간을 48시간으로 하고, 트랜스- β -니트로스티렌 대신에 트랜스-1-니트로-1-헵텐을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 3 에 나타낸다.
- [0321] HPLC 분석 조건:
- [0322] 칼럼: 키랄셀 OD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=98/2, 유속: 0.5ml/분, 검출: $\lambda=210\text{nm}$, 체류시간: (S) 이성질체 (주피크); 12.7분, (R) 이성질체; 16.3분.
- [0323] $[\alpha]_D^{30} -4.87$ (c 1.00, CHCl_3);
- [0324] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 4.71 (dd, $J=13.4, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.54 (dd, $J=13.3, 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.63 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.76 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.53-1.19 (m, 12H), 0.88 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ppm;
- [0325] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 168.1, 167.9, 76.7, 61.9, 61.7, 52.6, 36.9, 31.4, 29.9, 26.2, 22.3, 14.0, 13.9, 13.8 ppm;
- [0326] IR (CHCl_3) ν 3030, 2960, 2932, 2865, 1730, 1553 cm^{-1} ;
- [0327] MS (FAB^+) 304 (MH^+ , 100);
- [0328] HRMS (FAB^+) :
- [0329] 계산치 ($[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_6]^+$ 에 대한): 304.1760;

- [0330] 분석치: 304.1762.
- [0331] 실시예 20
- [0332] (S)-2-에톡시카르보닐-5-메틸-3-(니트로메틸)헥산산에틸
- [0333] 반응시간을 48시간으로 하고, 트랜스-β-니트로스티렌 대신에 트랜스-4-메틸-1-니트로-1-펜텐을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 3 에 나타낸다.
- [0334] HPLC 분석 조건:
- [0335] 칼럼: 키랄셀 OD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=98/2, 유속: 0.5ml/분, 검출: λ=210nm, 체류시간: (R) 이성질체; 12.1분, (S) 이성질체 (주피크); 16.2분.
- [0336] $[\alpha]_D^{24} -6.92$ (c 1.04, CHCl₃);
- [0337] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 4.71 (dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.53 (dd, J=13.3, 6.6 Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 3.62 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.07-2.82 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 8H), 0.95-0.89 (m, 6H) ppm;
- [0338] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 168.0, 167.9, 76.8, 61.8, 61.7, 52.6, 38.9, 34.8, 25.0, 22.3, 22.1, 13.93, 13.90 ppm;
- [0339] IR (CHCl₃) ν 3030, 2962, 2873, 1730, 1553 cm⁻¹;
- [0340] MS (EI⁺) 290 (MH⁺), 160 (100);
- [0341] 원소분석 :
- [0342] 계산치 (C₁₃H₂₃NO₆ 에 대한): C, 53.97; H, 8.01; N, 4.84.
- [0343] 분석치: C, 54.20; H, 7.95; N, 4.85.

표 3

실시예	화합물 (II)				반응시간 (시간)	수율 (%)	광학 순도 (%ee)
	EWG	R ⁸	R ¹⁰	R ⁹			
6A	NO ₂	H	H	Ph	24	86	93
15	NO ₂	H	H	2,6-(OMe) ₂ Ph	72	87	93
16	NO ₂	H	H	4-F-Ph	12	87	92
17	NO ₂	H	H	1-나프틸	24	95	92 ¹⁾
18	NO ₂	H	H	2-티에닐	48	74	90 ¹⁾
19	NO ₂	H	H	n-펜틸	48	78	81
20	NO ₂	H	H	이소부틸	48	88	81

1) 절대 입체 배치: 미동정

- [0345] 실시예 21
- [0346] 2-메톡시카르보닐-2-메틸-4-니트로-3-페닐부티르산메틸
- [0347] 반응시간을 36시간으로 하고, 말론산디에틸 대신에 메틸말론산디메틸을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 결정 (수율 82%, 광학 순도 93%ee) 으로서 얻었다. 융점 130-132°C (n-

헥산/아세트산에틸). 또, 얻어진 화합물의 절대 입체 배치는 미동정이다.

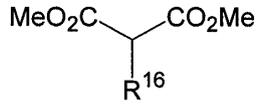
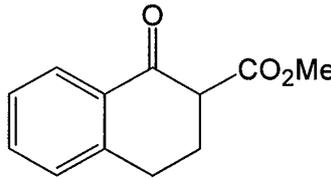
- [0348] HPLC 분석 조건:
- [0349] 칼럼: 키랄셀 OD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=90/10, 유속: 1.0ml/분, 검출: $\lambda=254\text{nm}$, 체류시간: (R) 이성질체; 8.9분, (S) 이성질체 (주피크); 13.9분.
- [0350] $[\alpha]_D^{32} +32.3$ (c 1.06, CHCl_3);
- [0351] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.39-7.23 (m, 3H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.12-4.95 (m, 2H), 4.18 (dd, $J=9.9$, 4.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) ppm;
- [0352] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 171.4, 170.8, 135.0, 129.0, 128.8, 128.5, 77.5, 56.7, 53.0, 52.8, 48.3, 20.2 ppm;
- [0353] IR (CHCl_3) ν 3032, 2955, 1735, 1557 cm^{-1} ;
- [0354] MS (EI^+) 295 (M^+), 189 (100);
- [0355] MS (FAB^+) 310 (MH^+ , 100);
- [0356] 원소분석 :
- [0357] 계산치 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ 에 대한): C, 56.94; H, 5.80; N, 4.74.
- [0358] 분석치: C, 56.92; H, 5.82; N, 4.64.
- [0359] 실시예 22
- [0360] (S)-2-에톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산에틸 (무용매계)
- [0361] 아르곤 분위기 하, 트랜스- β -니트로스티렌 (149mg, 1.0mmol) 과 말론산디에틸 (0.304ml, 2.0mmol) 의 혼합물에, 부제 촉매로서 실시예 1A 에서 얻어진 (R,R)-트랜스-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(N,N-디메틸아미노)시클로헥실]티오우레아 (20.7mg, 0.05mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 12시간후, 반응혼합물을 분취용 TLC (용출 용매: n-헥산/디에틸에테르) 로 정제하여, 표제 화합물을 무색 침상정 (257mg, 수율83%, 광학 순도 88%) 으로서 얻었다.
- [0362] 실시예 23
- [0363] (R)-2-메톡시-2-메톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산메틸
- [0364] 말론산디에틸 대신에 메톡시말론산디메틸을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 4 에 나타낸다.
- [0365] HPLC 분석 조건:
- [0366] 칼럼: 키랄셀 OD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=90/10, 유속: 0.5ml/분, 검출: $\lambda=210\text{nm}$, 체류시간: (R) 이성질체 (주피크); 16.3분, (S) 이성질체; 21.0분.
- [0367] $[\alpha]_D^{28} -4.69$ (c 1.13, CHCl_3);
- [0368] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.18 (m, 5H), 5.24 (dd, $J=13.7$, 3.4Hz, 2H), 4.84 (dd, $J=10.1$, 13.7Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=9.9$, 3.5Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (s, 3H) ppm;
- [0369] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 168.0, 167.4, 135.1, 129.4, 128.5, 128.4, 86.0, 76.8, 56.0, 52.9, 52.2, 48.8 ppm;
- [0370] IR (CHCl_3) ν 3032, 2954, 1742, 1556 cm^{-1} ;

- [0371] MS (FAB⁺) 311 (MH⁺), 104 (100);
- [0372] 원소분석 :
- [0373] 계산치 (C₁₄H₁₇NO₇ 에 대한): C, 54.02; H, 5.50; N, 4.50.
- [0374] 분석치: C, 54.18; H, 5.49; N, 4.43.
- [0375] 실시예 24
- [0376] (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산메틸
- [0377] 말론산디에틸 대신에 tert-부톡시카르보닐아미노말론산디메틸을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 유상물로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 4 에 나타낸다.
- [0378] HPLC 분석 조건:
- [0379] 칼럼: 키랄셀 AD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=90/10, 유속: 1.0ml/분, 검출: λ=210nm, 체류시간: (R) 이성질체 (주피크); 11.5분, (S) 이성질체; 17.5분.
- [0380] [α]_D²⁴ +27.1 (c 0.94, CHCl₃);
- [0381] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.17 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 5.50 (dd, J=13.1, 2.4Hz, 1H), 4.72 (t, J=12.5Hz, 1H), 4.62 (dd, J=11.9, 2.8Hz, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm;
- [0382] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 166.4, 166.3, 154.8, 134.1, 129.0, 128.7, 128.7, 81.2, 77.0, 67.5, 63.4, 62.7, 48.2, 28.1, 13.8, 13.7 ppm;
- [0383] IR (CHCl₃) ν 3396, 3027, 2985, 1743, 1715, 1555, 1485 cm⁻¹;
- [0384] MS (FAB⁺) 425 (MH⁺), 325(100);
- [0385] HRMS (FAB⁺) :
- [0386] 계산치 ([C₂₀H₂₉N₂O₈]⁺ 에 대한): 424.1846;
- [0387] 분석치: 425.1932.
- [0388] 실시예 25
- [0389] (R)-2-클로로-2-메톡시카르보닐-4-니트로-3-페닐부티르산메틸
- [0390] 말론산디에틸 대신에 클로로말론산디메틸을 사용한 것 이외에는 실시예 6A 와 동일하게 실시하여, 표제 화합물을 무색 침상정으로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 4 에 나타낸다. 융점 175-177°C (n-헥산/아세트산에틸).
- [0391] HPLC 분석 조건:
- [0392] 칼럼: 키랄셀 OD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=90/10, 유속: 0.5ml/분, 검출: λ=210nm, 체류시간: (R) 이성질체 (주피크); 18.6분, (S) 이성질체; 23.3분.
- [0393] [α]_D²⁰ -6.16 (c 0.85, CHCl₃);
- [0394] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.25 (m, 3H), 5.21 (dd, J=13.4, 3.3Hz, 1H), 5.00 (dd, J=13.4, 10.4Hz, 1H), 4.63 (dd, J=10.5, 3.2Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H) ppm;
- [0395] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 165.7, 164.5, 133.3, 129.4, 129.0, 128.6, 76.6, 72.3, 54.6, 54.3, 48.2

ppm;

- [0396] IR (CHCl₃) ν 3029, 2957, 1750, 1560 cm⁻¹;
- [0397] MS (FAB⁺) 316 (MH⁺), 154(100);
- [0398] 원소분석 :
- [0399] 계산치 (C₁₃H₁₄ClNO₆ 에 대한): C, 49.46; H, 4.47; N, 4.44.
- [0400] 분석치: C, 49.46; H, 4.44; N, 4.41.
- [0401] 실시예 26
- [0402] 2-(2'-니트로-1'-페닐에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실산메틸
- [0403] 말론산디에틸 대신에 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실산메틸을 사용한 것 이외에는 실시예 6A와 동일하게 실시하여, 표제 화합물인 디아스테레오머 혼합물을 얻었다 (90%d.e., 주요 디아스테레오머의 광학순도: 90%e.e., 수율 97%). 얻어진 디아스테레오머 혼합물을 추가로 n-헥산/아세트산에틸로부터 재결정함으로써, 표제 화합물인 주요 디아스테레오머를 무색 판상정으로서 얻었다. 수율과 광학 순도를 표 4에 나타낸다. 용점 101-103°C (n-헥산/아세트산에틸). 또, 얻어진 화합물의 절대 입체 배치는 미동정이다.
- [0404] HPLC 분석 조건:
- [0405] 칼럼: 키랄셀 OD (다이셀화학사 제조), 이동상: n-헥산/2-프로판올=90/10, 유속: 0.5ml/분, 검출: λ =254nm, 체류시간: 이성질체 (주피크); 27.9분, 이성질체; 46.7분.
- [0406] $[\alpha]_D^{20} +51.0$ (c 0.75, CHCl₃);
- [0407] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.5, 3.5Hz, 1H), 5.05 (dd, J=13.5, 10.5Hz, 1H), 4.20 (dd, J=10.5, 3.5Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H) ppm;
- [0408] ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 194.3, 170.3, 142.5, 135.9, 134.1, 131.6, 129.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.1, 77.8, 59.7, 52.7, 47.1, 30.7, 25.5 ppm;
- [0409] IR (CHCl₃) ν 3031, 2954, 1736, 1687, 1601 cm⁻¹;
- [0410] MS (FAB⁺) 354 (MH⁺), 189(100);
- [0411] 원소분석 :
- [0412] 계산치 (C₂₀H₁₉ClNO₅ 에 대한): C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96.
- [0413] 분석치: C, 67.79; H, 5.43; N, 3.95.

표 4

실시예	친핵 시약 (III)		수율 (%)	광학순도 (% ee)
		R ¹⁶		
23		OMe	89	94
24		NHCO ₂ t-Bu	81	82
25		Cl	100	99 ¹⁾
26			97 ²⁾	90 ³⁾⁴⁾

[0414]

[0415]

[0416]

[0417]

[0418]

- 1) 재결정후
- 2) 디아스테레오머 혼합물 (90%d.e.)
- 3) 주요 디아스테레오머
- 4) 절대 입체 배치: 미동정

산업상 이용 가능성

[0419]

본 발명에 의하면, 고수율이면서 고입체선택성인 부제 공액 부가 반응을 가능하게 하는 비금속 부제 촉매인 신규 부제 우레아 화합물 (I) 이 제공되고, 또한 이것을 부제 공액 부가 반응에 사용함으로써 부제 화합물 [부제 화합물 (IV)] 의 유리한 제조방법이 제공된다.

[0420]

또한, 본 발명의 부제 우레아 화합물 (I) 은 비금속이기 때문에, 금속 폐액의 처리 등을 할 필요가 없어 친환경적인 촉매이다. 또한 비금속이기 때문에, 용이하게 회수 재이용할 수도 있다.

[0421]

그리고 본 발명의 제조방법은, 3급 탄소 등의 부피가 큰 친핵 시약에도 적용가능하기 때문에 응용 범위가 넓다.

[0422]

나아가, 반응조건이 온화하고, 또한 무용매에서도 실시가능하기 때문에 실용성이 높은 방법이다.

[0423]

본 출원은, 일본에서 출원된 특허출원 2003-189096호 및 특허출원 2003-421688호를 기초로 하고 있으며, 그 내용은 본 명세서에 전부 포함되는 것이다.