



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

藥學碩士學位論文

**Neutral 상전이 촉매 반응을 이용한 Nitroolefins의
입체 선택적인 aza-Michael Reactions**

**Enantioselective aza-Michael Reactions of Nitroolefins
Using Neutral Phase-Transfer Catalysis**

2021年 2月

서울대학교 대학원

약학과 약품제조화학 전공

김 정 석

Neutral 상전이 촉매 반응을 이용한 Nitroolefins의
입체 선택적인 aza-Michael Reactions

Enantioselective aza-Michael Reactions of Nitroolefins
Using Neutral Phase-Transfer Catalysis

指導教授 朴亨根

이 論文을 藥學碩士學位論文으로 提出함

2020年 12月

서울대학교 大學院

藥學科 藥品製造化學專攻

金正碩

金正碩의 藥學碩士學位論文을 認准함

2021年 1月

委員長	<u>李知行</u> (印) 
副委員長	<u>洪錫彰</u> (印) 
委員	<u>朴亨根</u> (印) 

국문 초록

Chiral 1,2-diamine(vicinal diamine) 화합물은 인체 내에서 항불안, 항고혈압, 진통 효과 등 다양한 활성을 갖는 의약품의 출발물질로 사용된다. 즉 Chiral 1,2 diamine 은 항우울제(Mirtazapine), 항히스타민제(Epinastine), 항생제(Cefaclor) 등 다양한 합성 의약품의 골격으로도 포함되어 있어 chiral building blocks 로 제약 산업에서 유용하게 사용되고 있다.

본 연구에서는 chiral 1,2-diamine 의 전구체로서 2-nitro-1-phenylethan-1-amine 을 입체 선택적으로 합성하기 위해 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy) carbamate 와 *trans*- β -nitrostyrene 을 기질로 neutral PTC-aza-Michael reaction 을 진행하였다. 반응 조건의 최적화 결과 saturated cesium chloride 용액과 mesitylene 으로 구성된 물-유기 이중 층 용매 조건 (w/o=3:1)에서 2,4-bis(trifluoromethyl)benzyl 기가 치환된 C(9) urea-substituted *cinchona* derivatives 상전이 촉매를 사용하여 0 °C에서 가장 효율적으로 해당 michael adduct 를 얻었다. 이상에서 확립된 최적화된 조건에서 다양한 14 종의 nitroolefins 기질에 적용한 결과 최고 93%의 화학수율과 최고 93%의 광학수율로 aza-Michael 반응을 수행할 수 있었다.

반응 메커니즘 연구를 통하여 halide 음이온을 다량 포함한 고농도의 cesium chloride 수용액을 사용함으로써 neutral 상전이 촉매 반응이 원활하게 진행되어 수율이 크게 개선된 것으로 알 수 있으며, (R)-form 의 입체 선택적인 반응물이 생성되었다는 결과로부터 neutral 상전이 촉매 반응 메커니즘과 함께 기질과 촉매 간의 상호작용 (ion-pair interaction, π - π interaction, Hydrogen-bonding interaction)에 기반한 반응 전이 상태를 제안해보았다.

주요어 : Chiral 1,2-diamine functionality, Neutral Phase-Transfer Catalysis,
Enantioselective aza-Michael reaction, nitroolefins, tert-butyl
oxycarbamates

학 번 : 2019-20665

목 차

국문 초록.....	1
목 차.....	3
Figure 목록.....	5
Table 목록.....	6
Scheme 목록.....	7
I. 서 론	8
1. 비대칭 상전이 촉매 반응 (Phase-Transfer Catalysis).....	8
1-1. 비대칭 상전이 촉매 반응 개요.....	8
1-2. PTC 촉매 (Phase-Transfer Catalyst).....	12
2. Neutral 상전이 촉매 반응.....	15
2-1. 상전이 촉매의 지용성 효과.....	17
2-2. 물의 효과.....	19
2-3. 염의 효과.....	22
3. Chiral 1,2-diamine 화합물.....	24
3-1. Chiral 1,2-diamine 화합물의 중요성.....	24
3-2. 입체선택적인 aza-Michael reaction 연구	25

II. 본 론	29
1. <i>trans</i> - β -nitrostyrene의 Neutral PTC aza-Michael reaction.....	29
1-1. 초기 반응 조건 탐색.....	29
1-2. 유기 용매 탐색.....	32
1-3. 수용액 탐색.....	33
2. Neutral 상전이 촉매 최적화.....	35
2-1. Neutral 상전이 촉매 탐색.....	35
2-2. 온도 탐색.....	39
3. Michael acceptor.....	40
3-1. Michael acceptor 선정.....	40
3-2. Michael acceptor 탐색.....	41
4. Plausible mechanism과 Plausible transition state.....	44
III. 결 론	46
IV. 실 험	47
V. 참고문헌	77
VI. Abstract	80
VII. 부 록	82

FIGURE 목 록

Figure 1. Stark 의 extraction mechanism

Figure 2. Makosza 의 interfacial mechanism

Figure 3. 일반적인 비대칭 PTC 반응의 mechanism

Figure 4. 대표적인 cinchona alkaloid 계열의 PTC 촉매

Figure 5. Non-cinchona 계열의 PTC 촉매

Figure 6. Neutral 상전이 촉매 반응 메커니즘

Figure 7. Chiral 1,2 diamine 골격을 포함하는 합성 의약품들

Figure 8. 반응 탐색에 사용한 상전이 촉매들

Figure 9. 최적화에 사용한 상전이 촉매들

Figure 10. Hunter and Sander's 정전기적 모델

Figure 11. 탐색에 사용한 14가지의 Michael acceptor

Figure 12. Plausible Mechanism

Figure 13. Plausible Transition State

TABLE 목 록

Table 1. Tetraalkylammonium bromides 의 알킬 사슬의 길이 효과

Table 2. 물-유기 이중 층에서 용매 효과

Table 3. Brine 의 소수성 효과

Table 4. 초기 반응 조건 탐색

Table 5. 유기 용매 탐색

Table 6. 수용액 탐색

Table 7. 상전이 촉매 탐색

Table 8. 온도 탐색

Table 9. Michael acceptor 탐색

SCHEME 목 록

Scheme 1. Base-free Neutral 상전이 촉매 반응

Scheme 2. 서로 다른 계열의 Chiral 상전이 촉매의 효과

Scheme 3. Li group 의 Asymmetric aza-Michael reactions

Scheme 4. Catalytic asymmetric aza-Michael-Michael addition cascade

Scheme 5. Asymmetric Intramolecular aza-Michael addition

Scheme 6. Park group 의 PTC aza-Michael addition

Scheme 7. Park group 의 Enantioselective aza-Michael Reactions

Scheme 8. Selective Deprotection

Scheme 9. Michael Donor 합성 방법

Scheme 10. Michael Acceptor 의 합성 방법

Scheme 11. 상전이 촉매 합성법

I. 서 론

1. 비대칭 상전이 촉매 반응 (Phase-Transfer Catalysis)

1-1. 비대칭 상전이 촉매 반응 개요

Phase-transfer catalysis(PTC)는 서로 섞이지 않는 반응 상 사이에서 일어나는 반응으로 분자 또는 이온들의 이동을 매개하는 촉매를 이용하여 반응속도를 증가시킬 수 있는 합성법이다. 일반적으로, 유기용매와 물과의 반응으로 많이 알려져 있으며, 1971년 Starks가 상전이 촉매 반응을 최초로 실험하여 메커니즘을 제안하였다. [1]

수층-유기층 시스템에서 촉매량의 quaternary onium salt (Q^+X^-)와 과량의 metal salt (M^+Y^-) 존재 하에 촉매가 수층에 있는 음이온인 Y^- 를 유기층으로 옮겨 alkyl halide ($R-X$)의 친핵성 치환반응이 일어난다고 설명하였다 (Figure 1).

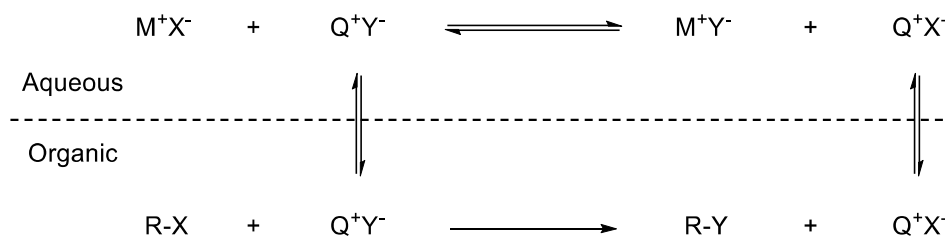


Figure 1. Stark의 extraction mechanism [1]

반면에, 1975년 M. Makosza는 phase boundary라고 불리는 계면 영역 (interfacial region)을 이용하여 메커니즘을 설명하였다. [2] 계면 영역은 두 개의 서로 섞이지 않는 상의 접촉 영역으로의 분자들의 움직임으로 인해 두 상에 있는 물질들의 농도 기울기가 생긴다. [3] Makosza는 계면 영역에 있는 reacting anion과 quaternary ammonium 사이에 이온 쌍을 형성하며 이 반응에 참여하는 염기에 의해 proton의 추출도 일어난다고 제안하였다 (Figure 2).

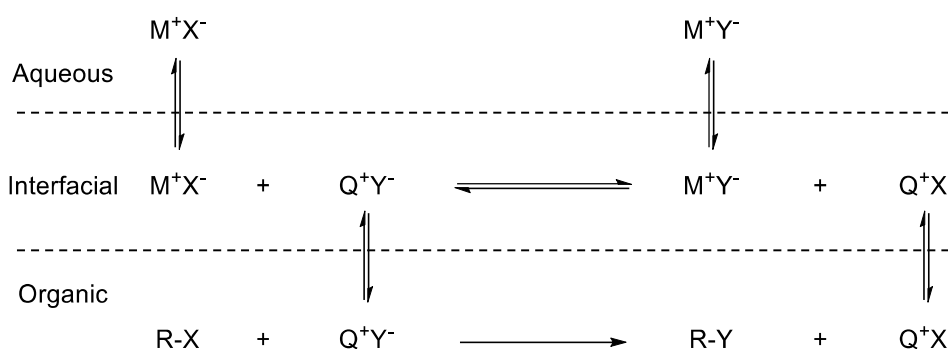
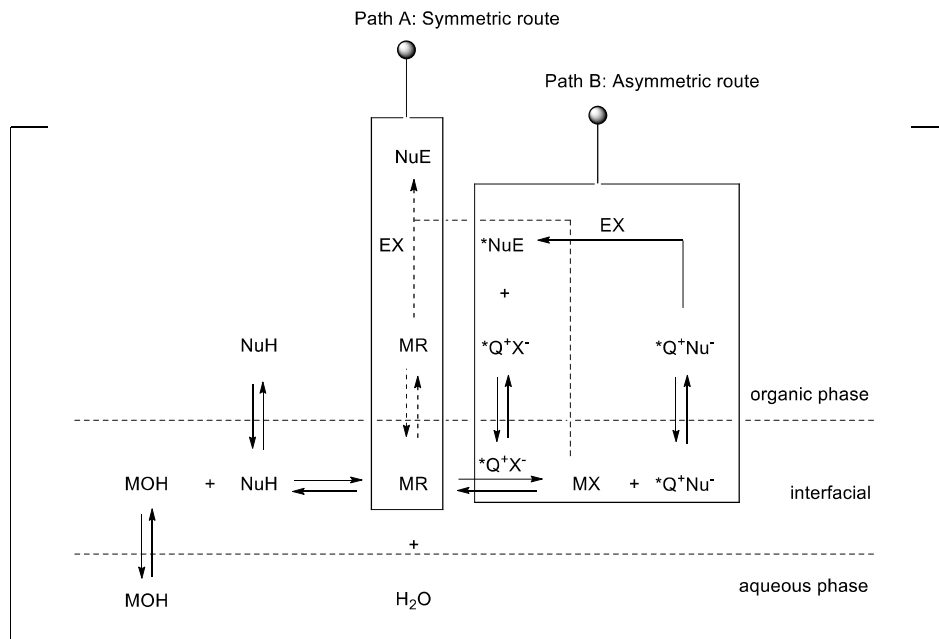


Figure 2. Makosza의 interfacial mechanism [2][3]

일반적으로 비대칭 PTC 반응은 chiral 촉매를 사용하며 새로운 stereogenic center가 만들어진다. 비대칭 PTC 반응의 메커니즘은 Figure 3과 같다. 비대칭 반응은 path B 과정에서 나타나며 먼저 interfacial에서 반응물(RH)가 염기(MOH)에 의해 수소가 제거되어 metal enolate(MR)

형태로 존재하게 된다. 다음으로 chiral catalyst($*Q^+X^-$)의 음이온 교환이 일어나고 lipophilic 한 chiral onium enolate($*Q^+R^-$)가 만들어진다. 이 물질은 organic 상으로 이동하여 친전자체와 반응하게 되는데 이때 광학활성을 띄는 chiral product($*RE$)가 만들어진다 (**Figure 3**).



M = alkaline metal (Li, Na, K, Cs)
 NuH = reactant (nucleophile)
 EX = reactant (electrophile)
 NuE = product (Nu-E bond formed)
 Q^+X^- = phase-transfer catalyst
 Q^+Nu^- = onium-carbanion complex

Figure 3. 일반적인 비대칭 PTC 반응의 mechanism

높은 enantioselectivity를 얻기 위해서는 이온 교환 과정이 충분한 속도로 진행되어야 하며 촉매의 quaternary onium salt(*Q⁺)와 기질의 enolate(R⁻) 간의 구조가 적합하여 이온 쌍이 형성되어야 한다. 또한 빠른 이온교환을 위해 교반을 세게 해야 되며 적절한 반응조건을 얻는 것이 중요하다.

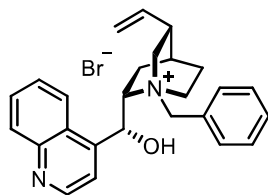
PTC 반응은 간단한 실험과정, mild한 반응조건, 비싸지 않고 친환경적인 시약과 용매를 사용한다는 장점이 있다. 오늘날 다양한 유기화학 분야에 중요한 합성 방법 중 하나이며 산업 현장에서 적용법이 널리 확산되고 있다. [4]

1-2. PTC 촉매 (Phase-transfer catalyst)

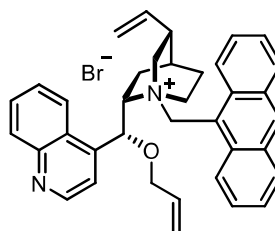
PTC 촉매(phase-transfer catalyst)는 **Figure 3**에서와같이 반응염(MNu)과 onium-carbanion 복합체(*Q⁺Nu⁻)를 형성하여 organic 상과 aqueous 상 사이의 이동을 용이하게 함으로써 반응을 촉진하는 역할을 한다. 이때 onium-carbanium 복합체가 강하게 결합할수록 더 높은 입체 선택성을 얻을 수 있다. 따라서 광학적 수율이 높은 물질을 합성하기 위해 많은 chiral PTC 촉매들을 개발 및 응용하고 있다. 대표적인 촉매로 cinchona alkaloid 계열(**Figure 4**)과 non-cinchona 계열(**Figure 5**)이 있다.

1989년, M. J. O'Donnell이 cinchona alkaloid 계열의 촉매를 사용하여 α -alkyl- α -amino acid 류의 glycinate Schiff base를 substrate로 한 chiral PTC 반응을 최초로 성공하였다. [5]

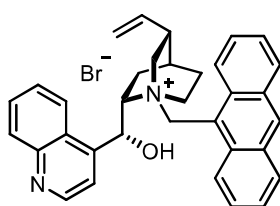
Cinchona 계열의 촉매는 cinchonine, cinchonidine, quinine, quinidine 등의 천연물에서 유래한 물질로서 값이 싸고 쉽게 구할 수 있다는 장점이 있다. [6] O'Donnell이 cinchona 계열의 촉매를 발명한 후에 Corey, Lygo 그리고 본 실험실에서도 cinchona 계열의 촉매를 변형하여 개발하고 있다 (**Figure 4**).



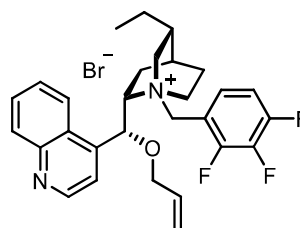
O'Donnell, M. J. et al.
J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 2353.



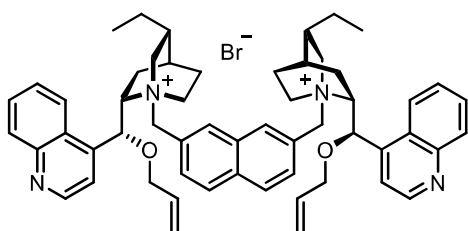
Corey, E. J. et al.
J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 12414.



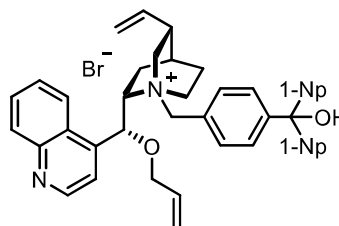
Lygo, B. et al.
Tetrahedron Lett. **1997**, 38,8595.



Park, H.-g. et al.
Org. Lett. **2002**, 4, 4245.



Park, H.-g. et al.
Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 3036.



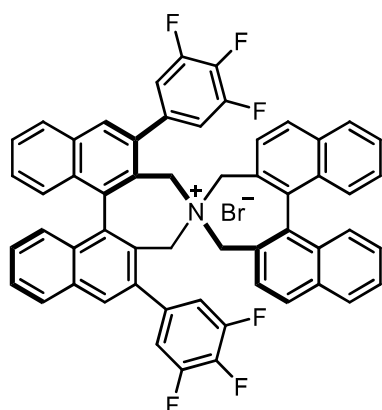
Ramachandran, U. et al.
Tetrahedron. **2005**, 61, 7022.

Figure 4. 대표적인 cinchona alkaloid 계열의 PTC 촉매

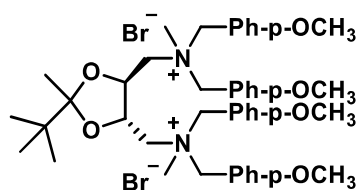
Maruoka 그룹^[7]과 Shibasaki 그룹^[8]은 non-cinchona 계열의 촉매를 개발하였다 (Figure 5). 특히 Maruoka 그룹은 binaphthyl을 기본 골격으로 가지는 PTC 촉매를 개발하였다. ^[7] 이 PTC 촉매를 사용하여

asymmetric alkylations을 진행하였을 때 높은 화학적 수율과 광학적 수율을 얻었다.

Cinchona alkaloid 계열의 PTC 촉매들은 β -수소의 Hoffmann elimination에 의해 분해될 수 있다. Non-cinchona 계열의 PTC 촉매들은 염기 조건에서 안정하며 이를 사용하면 높은 화학적 수율과 광학적 수율을 얻을 수 있다. 하지만 non-cinchona 계열의 PTC 촉매들은 대량으로 합성하기에 어려움이 존재하며, 값이 매우 비싸다는 단점이 있다.



Maruoka, K. et al.
J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 6519.

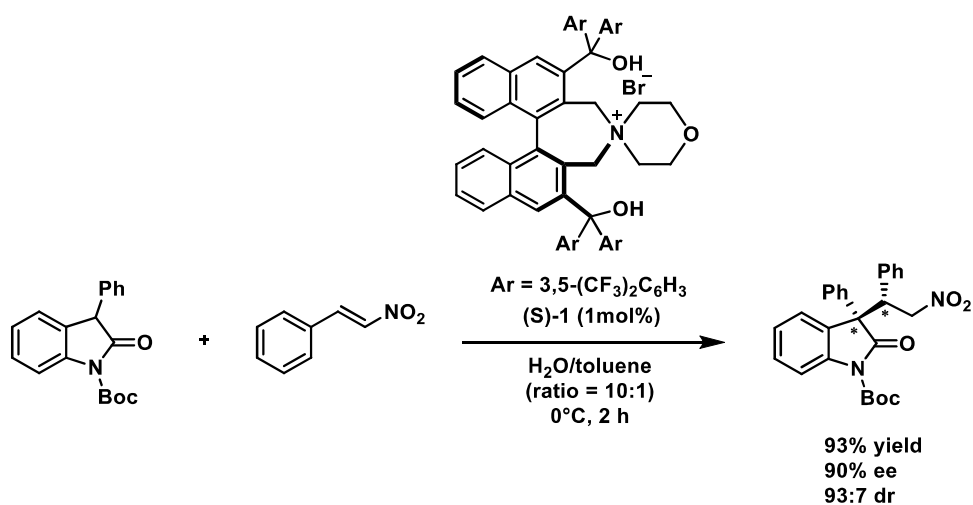


Shibasaki, M. et al.
Tetrahedron Lett. **2002**, *43*, 9539.

Figure 5. Non-cinchona 계열의 PTC 촉매

2. Neutral 상전이 촉매 반응

상전이 촉매 반응(Phase Transfer Catalysis)에서 염기성 물질(alkali metals hydroxide or carbonate)은 필수적으로 사용되어왔다. 염기성 물질은 친핵체 (NuH)를 탈양성자화하여 촉매와 상호작용을 증가시키는 중요한 역할을 한다 (Figure3). 따라서 상전이 촉매 반응에 적절한 염기성 물질을 첨가하지 않으면 반응성이 현격하게 떨어진다. 그러나 2009년 Maruoka Group은 Chiral bifunctional 상전이 촉매를 이용하여 물-유기 이중 층 조건($H_2O/toluene=10:1$)에서 3-aryloxindoles과 *trans*- β -nitrostyrene를 이용한 Base-free Neutral 상전이 촉매 반응을 최초로 보고하였다 (Scheme 1).^[9]



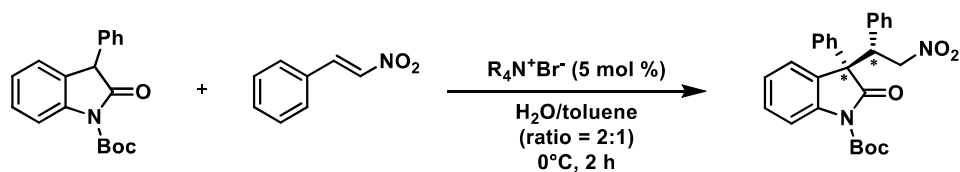
Scheme 1. Base-free Neutral 상전이 촉매 반응

Maruoka Group은 **Scheme 1**을 이용하여 Neutral 상전이 촉매 반응 연구를 진행하였고 2014년 Neutral 상전이 촉매 반응 메커니즘을 제안하였다.^[10] 연구에 따르면, Neutral 상전이 촉매 반응이 원활히 진행되기 위해서는 물의 양이 유기 용매의 양보다 많아야 하며 이는 반응 메커니즘에 기인한다. 또한, 상전이 촉매가 물이 많은 환경에서도 잘 작동하기 위하여 유기층에서 머무를 수 있을 정도의 지용성을 지니고 있어야 한다. 이는 실질적으로 상전이 촉매 반응이 유기층에서 진행되는 것을 내포한다. 따라서 Neutral 상전이 촉매 반응은 다음과 같은 두 가지 조건이 필요하다. (1) 물이 풍부한 물-유기 이중 층 용매 조건 (2) 적절한 지용성을 갖는 상전이 촉매. 두 조건에 대한 자세한 연구 내용^[10]을 후술하고자 한다.

2-1 상전이 촉매의 지용성 효과

Maruoka Group은 우선 촉매의 지용성에 따른 Neutral 상전이 촉매 반응의 변화를 연구하였다. Achiral 상전이 촉매 tetraalkylammonium bromides의 알킬기 사슬의 길이를 변화시킴으로써 지용성 효과를 관찰하였다 (**Table1**).^[10]

Table 1. Tetraalkylammonium bromides 의 알킬 사슬의 길이 효과^[10]

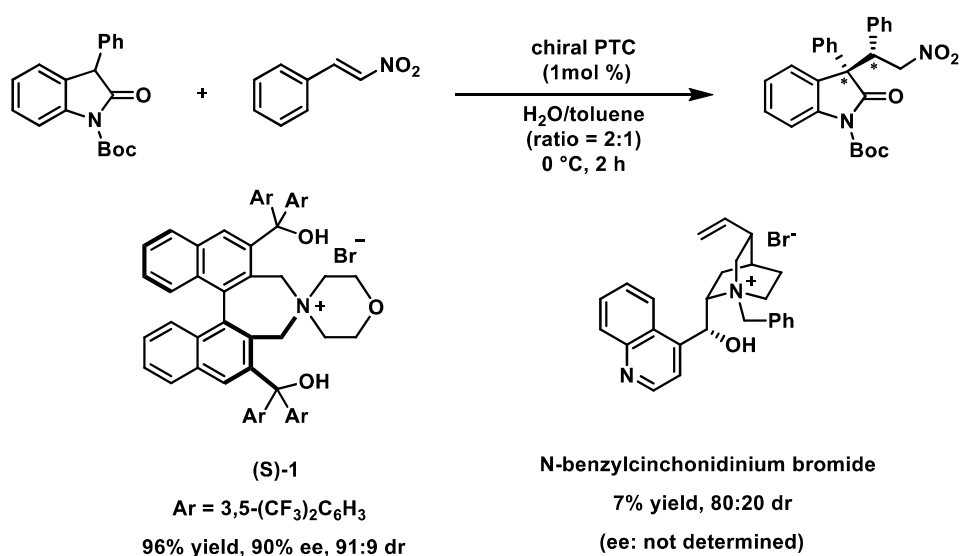


Entry	$R_4N^+Br^-$	Yield [%]	d.r.
1	$Bu_4N^+Br^-$	trace	-
2	$Pen_4N^+Br^-$	trace	-
3	$Hex_4N^+Br^-$	84	79:21
4	$Oct_4N^+Br^-$	>95	76:24
5	$Dec_4N^+Br^-$	>95	81:19
6	$(C_{12}H_{25})_4N^+Br^-$	>95	78:22

Tetrabutyl- 과 tetrapentyl ammonium bromides를 사용했을 때는 반응이 잘 진행되지 않았다 (Table 1, entry 1-2). 반면에, Tetrahexylammonium bromide에서는 반응이 진행되며 84%의 화학적 수율을 얻어내었다 (Table 1, entry 3). Tetraoctyl-, tetradecyl-, tetradodecyl ammonium bromides에서는 반응이 원활하게 진행되어 95% 이상의 화학적 수율을 얻어내었다 (Table 1, entries 4-6). 이를 토대로

높은 지용성을 갖는 tetraalkylammonium salt가 Neutral 상전이 촉매 반응을 효과적으로 촉진하는 것을 알 수 있다.

다음으로 Cinchona 계열과 Non-cinchona 계열의 Chiral 상전이 촉매들을 사용하여 위와 같은 Neutral 상전이 촉매 반응을 진행하였다 (Scheme 2).^[10]



Scheme 2. 서로 다른 계열의 Chiral 상전이 촉매의 효과^[10]

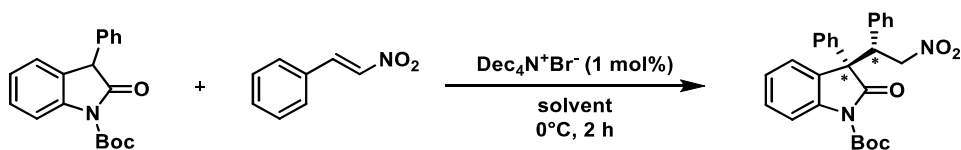
Binaphthyl 계열 촉매인 (S)-1은 지용성을 충분히 지니고 있어서 반응이 원활하게 진행되어 96% 이상의 화학적 수율을 얻었다. 반면에 Cinchona alkaloid 계열의 상전이 촉매 N-benzylcinchonidinium

bromide는 반응이 진행되기에는 수용성이 높아 Neutral 상전이 촉매 반응이 잘 진행되지 않았다. 이를 통해서, Cinchona alkaloid 계열의 상전이 촉매는 Neutral 상전이 촉매 반응에서 불리한 측면이 있음을 알 수 있다.

2-2 물의 효과

Maruoka Group은 Neutral 상전이 촉매 반응에서 물-유기 이중 층 용매의 효과에 대하여 조사하였다 (Table2).^[10]

Table 2. 물-유기 이중 층에서 용매 효과^[10]



Entry	Solvent (ratio)	Yield [%]	d.r.
1	H ₂ O/toluene (2:1)	>95	82:18
2	H ₂ O/toluene (10:1)	>95	79:21
3	H ₂ O/toluene (100:1)	>95	75:25
4	H ₂ O/toluene (1:10)	39	78:22

5	Toluene	trace	-
6	THF	trace	-

Tetra(decyl)ammonium bromide를 상전이 촉매로 사용하여 다양한 용매 조건에서 Neutral 상전이 촉매 반응을 진행하였다. 그 중 물-유기 이중 층에서 물층이 더 많은 조건 ($H_2O/toluene$ 2:1)에서 높은 화학적 수율과 높은 Diastereomer 선택성을 보이며 반응이 진행되었다 (**Table 2, entry 1**). 또한, 물층이 월등히 많은 조건 ($H_2O/toluene$ 10:1-100:1)에서도 효율적으로 반응이 진행되었다 (**Table 2, entries 2-3**). 반면에, 유기층이 더 많은 조건 ($H_2O/toluene$ 1:10)에서는 반응 속도가 감소되는 것을 관찰하였다 (**Table 2, entries 4**). 물층이 완전히 제거된 단일 상의 Toluene 용매 조건에서는 놀랍게도 반응이 진행되지 않았고 양성자성 극성 용매인 THF에서도 반응이 진행되지 않았다. (**Table 2, entries 5-6**). 이러한 실험 결과들을 통해 Neutral 상전이 촉매 반응에서 물층이 더 많은 물-유기 이중 층 용매가 필수적인 것을 알 수 있다. Maruoka group은 Neutral 상전이 촉매 반응 연구에서 관찰한 결과들을 토대로 다음과 같은 반응 메커니즘을 제안하였다 (**Figure 6**).

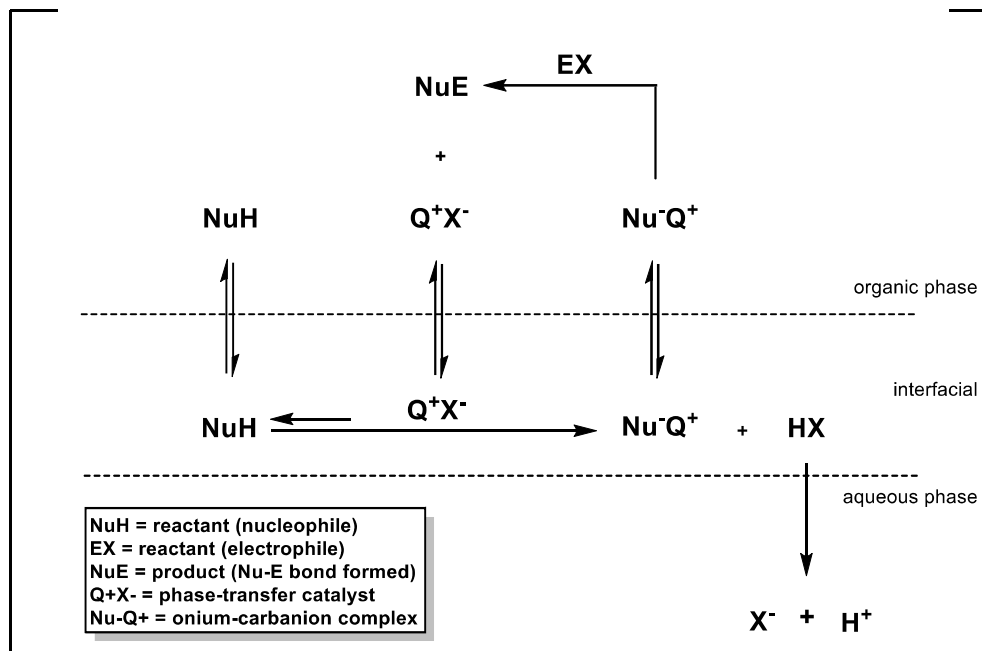


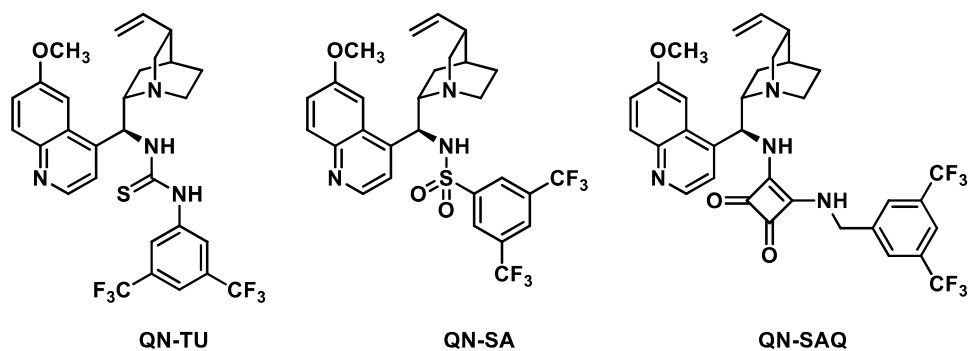
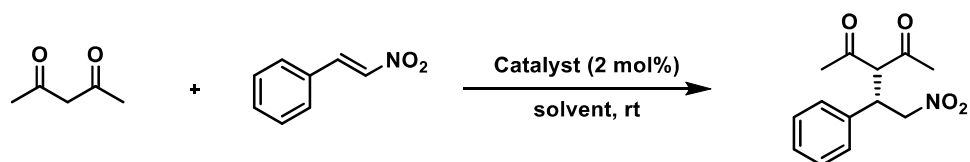
Figure 6. Neutral 상전이 촉매 반응 메커니즘

- (1) 친핵체(NuH)는 촉매의 짝이온인 Halide에 의하여 탈양성자화가 진행된다.
- (2) 발생하는 Halogen halide(HX)는 물층으로 빠르게 확산된다. (유기층에서 사라지는 확산력은 평형이 오른쪽으로 치우치도록 하는 추진력으로 작용한다. 물층이 많이 존재할수록 추진력이 강하게 발생한다.)
- (3) 유기층에 머물러 있던 촉매는 친핵체와 복합체(Nu-Q⁺)를 이룬 후, 친전자체와 상호작용하여 상전이 촉매 반응이 일어난다. 생성물(NuE)이 생성된 후 촉매는 다시 반응에 참여하며 순환한다.

2-3 염의 효과

2011년 Song Group은 2,4-pentanedione과 *trans*- β -nitrostyrene을 이용한 Michael addition 반응에서 Brine의 소수성 효과를 통해 반응속도를 크게 개선하고 광학 수율을 향상했다. [11] 소수성 효과는 생명체 내에서 단백질의 3차 구조를 결정하고 항원-항체 반응에서 수용체와 리간드의 상호작용을 촉진하는 역할을 한다. [12]

Table 3. Brine의 소수성 효과^[11]



Entry	Catalyst	Solvent	Time	Yield [%]	ee [%]
1	QN-TU	CH ₂ Cl ₂	13h	>99	61
2	QN-TU	Brine	<20min	>99	81

3	QN-SA	CH ₂ Cl ₂	48h	Trace	-
4	QN-SA	Brine	1h	>99	61
5	QN-SQA	CH ₂ Cl ₂	20min	>99	>99
6	QN-SQA	Brine	<3min	>99	>99

QN-TU, QN-SA 그리고 QN-SQA를 유기 촉매로하여 Brine 또는 CH₂Cl₂에서 Michael addition을 진행하였다. 모든 촉매의 경우에서 CH₂Cl₂보다 Brine을 사용했을 경우 반응속도가 크게 개선되었고, 더 높은 광학 수율을 얻었다 (**Table 3, entries 1-6**). 이는 Brine의 소수성 효과가 기질과 촉매의 상호작용을 극대화하여 반응이 원활하게 진행된 것으로 생각된다. Brine의 소수성 효과는 물층에서 지용성 물질들의 거동을 설명하기에 적합하지만 유기 용매를 기반으로 한 대부분의 유기 화학 반응에서는 설명하기에 적절하지 않다.

본 연구에서는 물층의 유기 화합물을 유기층으로 이행시키는 Brine의 염석 효과(Salting out)에 주목하였다. Neutral 상전이 촉매 반응은 물-유기 이중 층 용매에서 진행되는 반응으로 염석 효과를 활용할 수 있는 반응 조건을 가진다. 염을 포함한 수용액의 염석 효과를 이용하여 Cinchona alkaloid의 수용성을 극복할 수 있도록 실험을 계획하였다.

3. Chiral 1,2-diamine 화합물

3-1. Chiral 1,2-diamine 화합물의 중요성

Chiral 1,2-diamine(vicinal diamine) 화합물은 인체 내에서 항불안, 항고혈압, 진통 효과 등 다양한 활성을 갖는다. [12] Chiral 1,2 diamine 은 항우울제(Mirtazapine), 항히스타민제(Epinastine), 항생제(Cefaclor) 등 다양한 합성 의약품의 골격으로도 포함되어 있어 chiral building blocks 로 제약 산업에서 유용하게 사용될 수 있다.

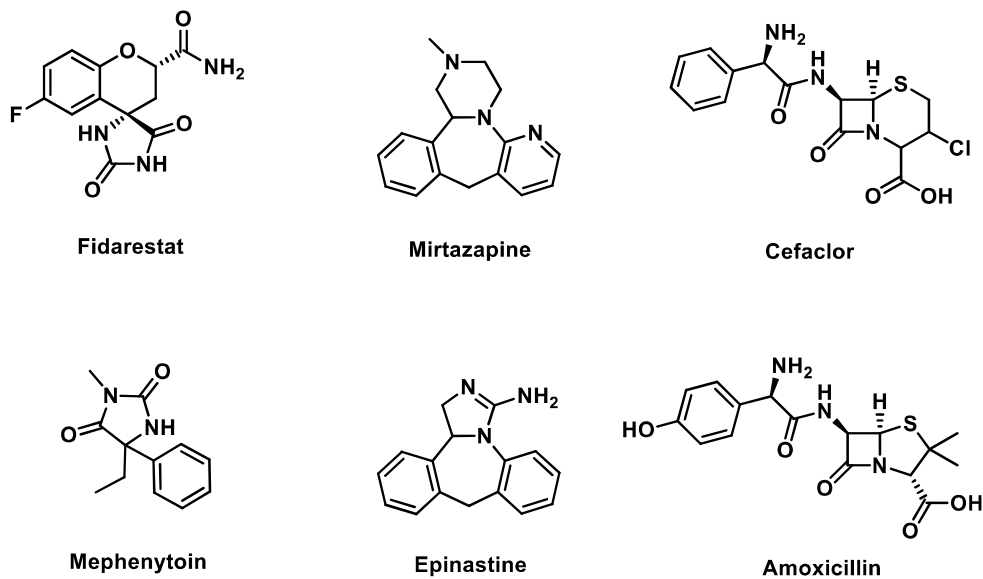
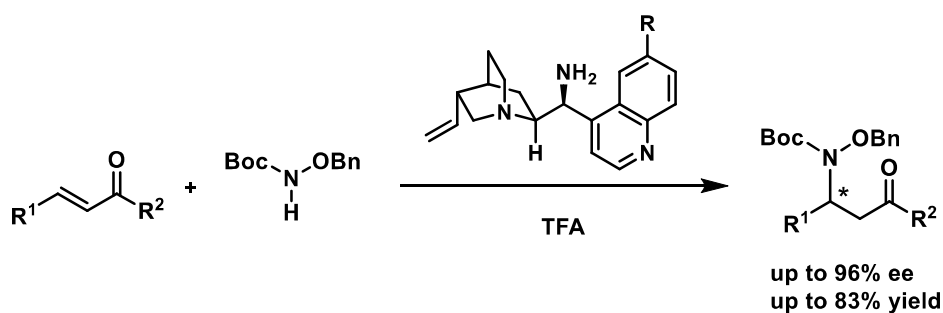


Figure 7. Chiral 1,2 diamine 을 포함하는 합성 의약품들

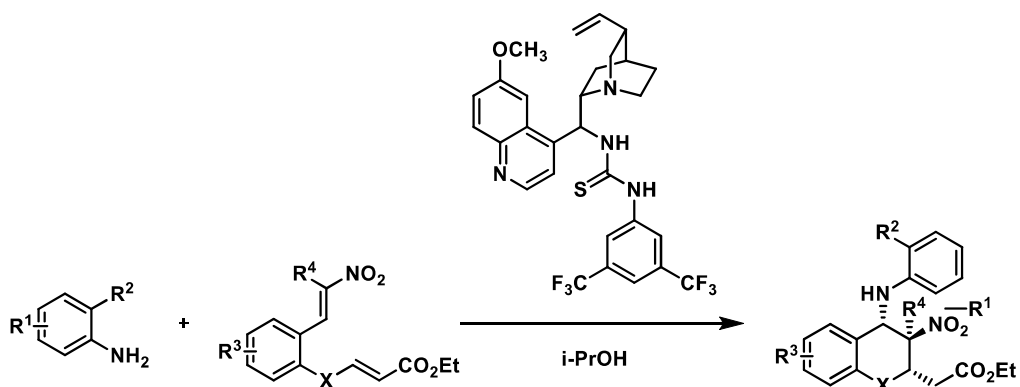
3-2. 입체선택적인 aza-Michael reaction 연구

2008년, Li group은 Cinchona Alkaloid Derivative 유기 촉매를 사용하여 α , β -unsaturated ketone을 기질로 한 입체 선택적인 aza-Michael reaction을 최초로 보고한 바 있다 (Scheme 3).^[13]



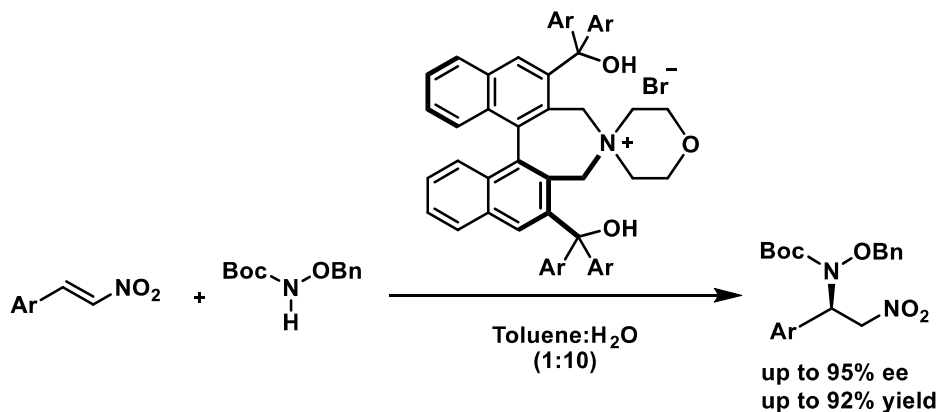
Scheme 3. Li group의 Asymmetric aza-Michael reactions^[13]

2011년, Xiao group은 Thiourea-Substituted Cinchona Alkaloid 유기 촉매를 이용하여 anilines과 nitroolefin enolates를 기질로 한 입체 선택적인 aza-Michael-Michael addition cascade를 성공적으로 보고하였다 (Scheme 4).^[14]



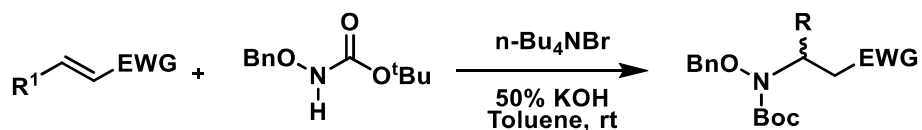
Scheme 4. Catalytic asymmetric aza-Michael-Michael addition cascade

Maruoka group은 2011년에 Binaphthyl modified chiral ammonium salts 상전이 촉매를 사용하여 비대칭 Neutral aza-Michael Reaction을 통해 2-nitro-1-phenylethan-1-amine의 입체 선택적인 합성법을 보고하였다 (Scheme 5).^[15]



Scheme 5. Asymmetric Neutral aza-Michael reaction

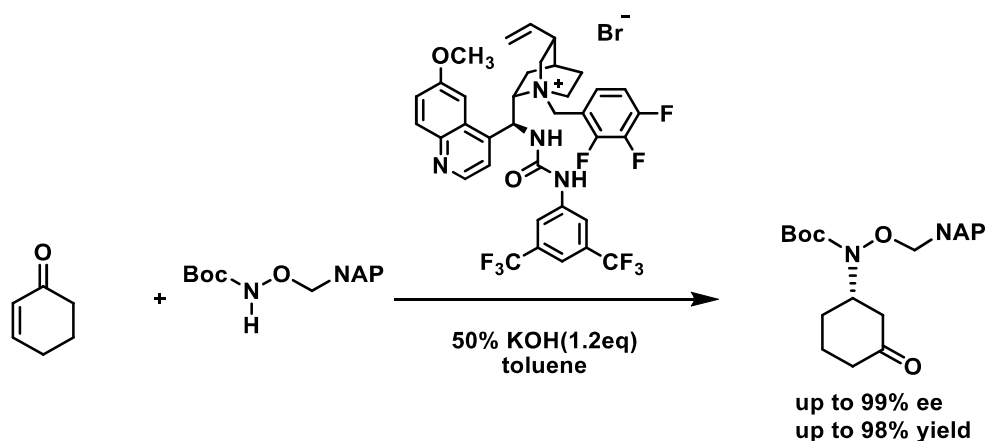
2008 년에 본 연구실에서는 *tert*-butyl benzyloxycarbamate 와 다양한 electron-deficient olefins 을 기질로 한 PTC aza-Michael reaction 에서 높은 수율 (>99%)을 보고한 바 있다 (Scheme 6).^[16]



Scheme 6. Park group의 PTC aza-Michael addition

PTC aza-Michael reaction 을 위한 Michael donor 로 *tert*-butyl benzyloxycarbmate 을 사용하였다. 이는 carbamates 내 Nitrogen 의 낮은 친핵성을 Oxygen moiety 를 도입함으로써 α -effect 를 통해 친핵성을 강화하였다. *tert*-butyl benzyloxycarbmate 는 상업적으로 이용 가능하다는 점과 생성물의 selective deprotection 을 통해 다양한 작용기로 전환 가능하다는 장점을 가지고 있다.

2020 년에 본 연구실에서는 cyclic β -amino carbonyl 골격을 입체 선택적으로 합성하는 방법을 개발하였다. [17] 비대칭 Cinchona Alkaloid 계열의 촉매 하에 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate 와 2-cyclohexen-1-one 을 기질로 -40 °C 에서 높은 화학적 수율(99%)과 광학 수율(98% ee)을 얻었다.



Scheme 7. Park group의 Enantioselective aza-Michael Reactions [17]

Urea-Substituted Cinchona 계열 상전이 촉매는 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate 와 상호작용하여 생성물에 입체 선택성을 부여할 수 있었다. [17] 하지만 Cinchona Alkaloid 계열의 촉매는 Neutral 상전이 촉매 조건에서는 높은 수용성으로 인해 불리한 조건을 가지고 있다 (**Scheme2**).

본 연구에서는 Cinchona Alkaloid 계열의 촉매의 한계점을 극복하여 Neutral 상전이 촉매 반응이 원활하게 진행될 수 있도록 최적화된 반응 조건을 찾는데 주력하였다. 높은 수용성을 가진 Cinchona Alkaloid 촉매가 유기층에 충분히 존재할 수 있도록 염석 효과를 활용하였다. Neutral 상전이 촉매 반응 메커니즘 (**Figure 6**)에서 Halide 의 역할에 주목하여 다량의 Halide 를 공급할 수 있는 NaCl, KBr, CsI 등 다양한 Alkali Metal Halide 를 염으로 사용하였다. 또한, 높은 염석 효과를 부여하고 고농도의 Halide 를 공급하기 위하여 포화 수용액을 사용하였다. 본론에서 최적화 과정을 자세히 나타내었다.

II. 본 론

1. *trans*- β -nitrostyrene의 Neutral PTC aza-Michael reaction

1-1. 초기 반응 조건 탐색

상전이 촉매를 이용한 Neutral PTC aza-Michael reaction의 초기 반응 조건을 확립하기 위해, 선행 연구^[15]에서의 반응 조건을 채택하였다. 입체 선택성을 부여하기 위해 탐색에 사용한 상전이 촉매들은 다음과 같다 (Figure 8).

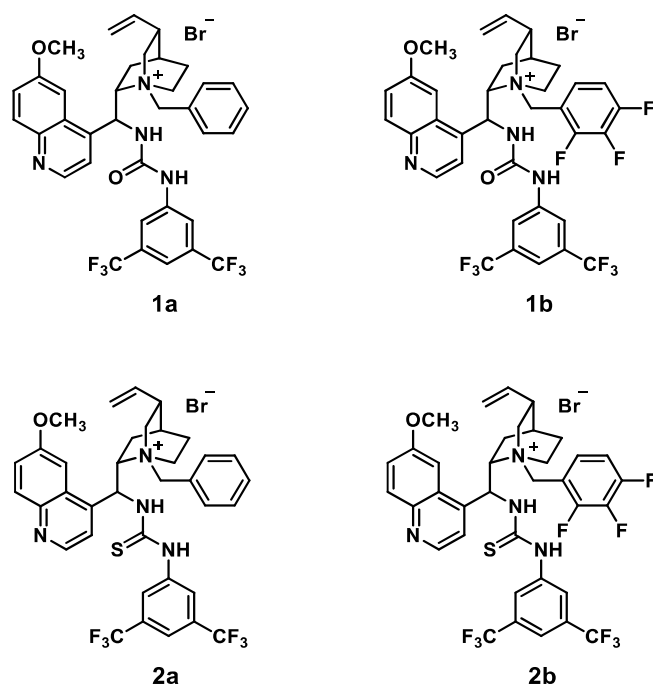
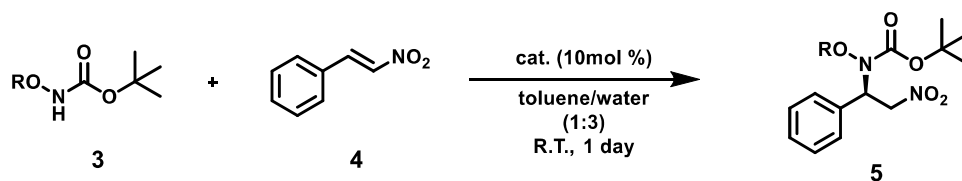


Figure 8. 반응 탐색에 사용한 상전이 촉매들

tert-butyl oxycarbamate와 *trans*- β -nitrostyrene을 기질로 사용하였으며, 대표적인 chiral 상전이 촉매를 통해 입체 선택적인 Neutral PTC aza-Michael reaction을 진행하였다 (Table 4).

Table 4. 초기 반응 조건 탐색



Entry	R-	Catalyst	Yield (%)	ee (%)
1		1a	16	36
2		1b	43	55
3	3	2a	N.R.	-
4		2b	N.R.	-
5		1a	65	52
6		1b	66	70
7	3a	2a	77	35
8		2b'	71	46

N.R. = No Reaction

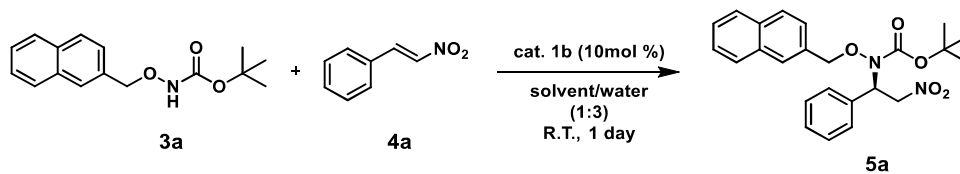
tert-butyl benzyloxycarbamate(**3**)와 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate(**3a**)를 Michael donor로 하여 4가지 Cinchona derivatives 상전이 촉매를 사용한 결과, thio-urea 작용기를 가진 촉매 (**2a-2b**)를 사용할 경우 반응이 진행되지 않거나 낮은 광학적 수율을 보였다(Table 4, entries 3-4, 7-8). 이를 통해 thio-urea 촉매는 기질과 입체 선택적인 결합이 제대로 이루어지지 않았음을 확인하였다. 반면, urea 구조를 포함하는 상전이 촉매(**1a-1b**)에서는 입체선택성을 보였다 (Table 4, entries 1-2, 5-6). 그리고 *tert*-butyl benzyloxycarbamate(**3**)보다 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate(**3a**)를 Michael donor로 하였을 때 더 높은 화학적 수율과 광학 수율을 보였다 (Table 4, entries 5-8). 이를 토대로 Michael donor로서 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate(**3a**)로 선정하였다. Urea 구조를 포함하는 상전이 촉매 중에서는 가장 높은 광학 활성(70% ee)을 보였던 **1b** 촉매를 최적화 과정에 사용하기로 하였다 (Table 4, entries 5-6).

1-2. 유기 용매 탐색

앞서 확립한 **1b** 촉매를 이용하여 *trans*- β -nitrostyrene (1 eq.)과 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate (3 eq.), 물-유기 이중 층 용매 (w/o=3:1)에서 유기 용매 탐색을 진행하였다 (Table 5). Benzene ring을 포함한 유기용매에서 더 좋은 화학적 수율을 얻었다(Table 5, entries 4-

8). 그 중에서 Mesitylene (1,3,5-trimethylbenzene)에서 가장 높은 광학 수율(74% ee)을 얻을 수 있었다 (Table 5, entry 7).

Table 5. 유기 용매 탐색

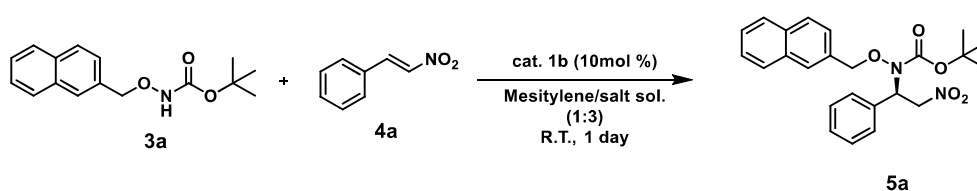


Entry	Solvent	Yield (%)	ee (%)
1	DCM	56	51
2	CPME	47	65
3	Cyclohexane	42	73
4	Benzene	84	64
5	Toluene	66	70
6	Xylene	58	70
7	Mesitylene	70	74
8	Anisole	75	65

1-3. 수용액 탐색

Neutral 상전이 촉매 반응에서 Halide는 Michael Donor를 탈양성자화한 후 물층으로 빠르게 확산하여 반응을 촉진시킨다. 이러한 추진력을 강화하기 위하여 다량의 Halide를 공급할 수 있는 포화 수용액을 사용하였다. 또한, 포화 수용액은 염석효과를 가지기 때문에 수용성이 강한 Cinchona alkaloid 계열 촉매를 유기층으로 이행시킬 수 있다. 앞서 확립한 Mesitylene를 유기 용매로하여 수용액 탐색을 진행하였다 (Table 6).

Table 6. 수용액 탐색



Entry	Salt solution (sat.)	Yield (%)	ee (%)
1	Water	70	74
2	NaCl	76	76
3	KCl	81	77
4	CsCl	96	77
5	NaBr	27	78

6	KBr	53	81
7	CsBr	N.R.	-
8	CsI	59	76

N.R. = No Reaction

Bromide($pK_b=22$) 또는 Iodide($pK_b=23$)를 포함한 수용액을 사용하였을 때보다 (**Table 6, entries 5-8**) Chloride($pK_b=21$)를 포함한 수용액에서 더 높은 화학적 수율을 얻을 수 있었다 (**Table 6, entries 2-4**). Chloride는 K_b (이온화 상수)가 Bromide보다 약 10배 Iodide 약 100배의 염기도를 가지고 있으므로 Base의 역할을 더 잘하는 것으로 생각된다. Chloride를 포함한 수용액 중에서 Cesium Chloride 수용액에서 가장 높은 화학적 수율(96%)을 얻을 수 있었다 (**Table 6, entry 4**). Sodium chloride(6.2 M)와 Potassium chloride(4.8 M)에 보다 Cesium chloride(11.0 M)는 포화수용액에서 더 높은 몰농도를 가지고 있기 때문에 많은 양의 Chloride를 공급하고 큰 염석효과를 나타냄으로써 반응성을 높이는 것으로 생각된다.

2. 상전이 촉매 최적화

2-1. 상전이 촉매 탐색

더 높은 입체 선택성을 얻기 위하여 6가지의 상전이 촉매를 합성하였다. 초기 반응 조건 탐색과정에서 상전이 촉매 **1a**보다 **1b**에서 더 좋은 수율과 광학 수율을 얻을 수 있었다. 이에 착안하여 상전이 촉매의 Benzyl 작용기에 더 많은 Fluoro기를 치환시키거나 더 강한 Electron Withdrawing Group인 Trifluoromethyl기를 다양하게 치환하였다. 최적화 과정에 사용한 상전이 촉매는 다음과 같다 (Figure 9).

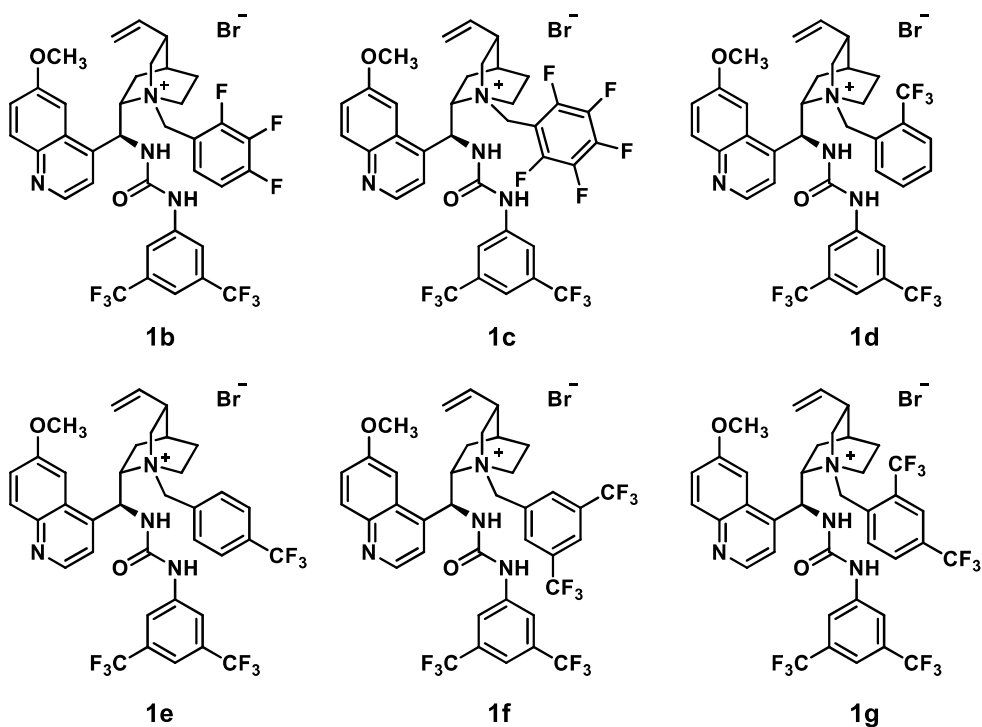
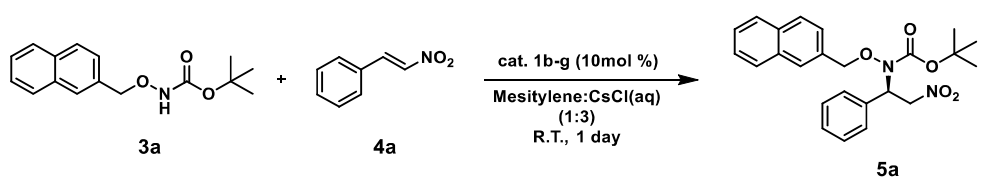


Figure 9. 최적화에 사용한 상전이 촉매들

Saturated Cesium chloride 용액과 Mesitylene의 물-유기 이중 층 용매 조건 (w/o=3:1)에서 *trans*- β -nitrostyrene (1 eq.)과 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate (3 eq.) 기질로하여 상전이 촉매 탐색을 진행하였다 (Table 7).

Table 7. 상전이 촉매 탐색



Entry	Catalyst	Yield (%)	ee (%)
1	1b	96	77
2	1c	91	80
3	1d	78	79
4	1e	66	69
5	1f	86	75
6	1g	87	86

상전이 촉매 **1b**보다 **1c**에서 더 높은 광학 수율(80%)를 얻을 수 있었지만 화학적 수율이 떨어지는 것을 확인하였다(Table 7, entries 1-2).

Trifluoromethyl기를 치환한 상전이 촉매 **1d**는 **1e**보다 더 높은 광학 수율(79%)를 얻을 수 있었다 (Table 7, entries 3-4). 이를 통해 Benzyl기의 4번 위치보다 2번 위치의 Electron Withdrawing Effect가 중요함을 확인하였다. 또한, Benzyl기의 2번과 4번에 2개의 Trifluoromethyl기를 치환한 상전이 촉매 **1g**에서 가장 높은 광학적 수율을 얻을 수 있었다 (Table 7, entries 6). 이는 Benzyl기에 Electron Withdrawing Effect가 강해질 수록 상전이 촉매와 기질 간의 상호작용이 강해지며 광학 수율이 증가되는 것으로 생각된다. 다음과 같은 두 가지 상호작용에서 분자 간 인력이 강화되는 것으로 생각된다. (1) *trans*- β -nitrostyrene의 aromatic ring과 상전이 촉매의 Benzyl기의 π - π 상호작용 강화. 이는 Hunter and Sander's (HS) 정전기적 모델을 이용하여 설명할 수 있다. [18] HS model에서는 Benzene ring을 부분적인 양전하와 음전하 region을 가진 Quadrupole로 가정한다 (Figure 10). Electron-Withdrawing Groups과 Electron-Donating Groups은 Aromatic 표면의 분극을 변화시켜 π - π 상호작용을 강화시키거나 약화한다. 촉매의 Benzyl group에 EWGs를 치환시킴으로써 *trans*- β -nitrostyrene의 Benzene ring과 π - π 상호작용이 증가하여 광학 수율이 증가하는 것으로 생각된다. (2) 촉매의 Quinuclidine의 4차 암모늄 양전하와 Michael Donor의 음전하의 정전기적 인력 강화. 이는 Quinuclidine에 치환된 Benzyl기의 Electron Withdrawing Effect에 의해 4차 암모늄의 양이온성이 더욱 강해지면서 Michael Donor와 정전기적 인력이 강화되는 것

으로 생각된다. 이는 Benzyl기의 4번 위치보다 2번 위치가 4차 암모늄과 거리가 가까우므로 Electron Withdrawing Effect가 강하게 작용하여 광학 수율에 더 큰 영향을 주는 것으로 생각된다. (Table 7, entries 3-4).

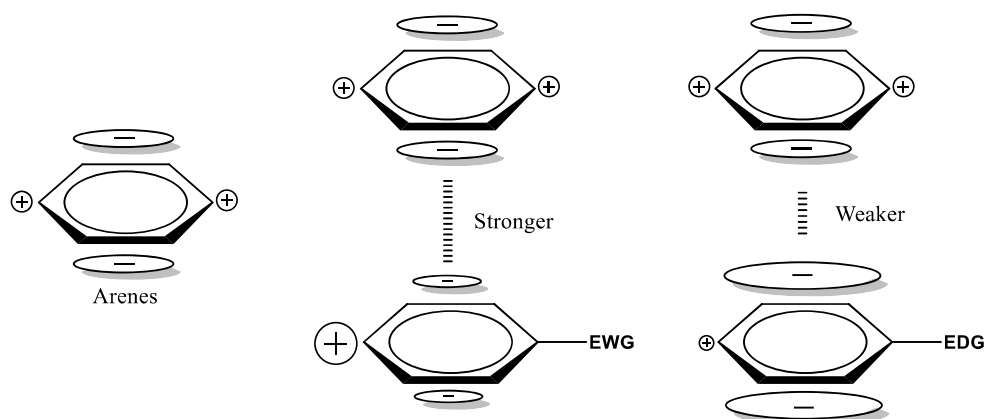
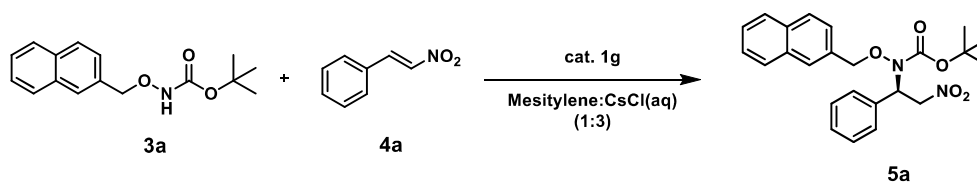


Figure 10. Hunter and Sander's 정전기적 모델

2-2. 온도 탐색

가장 높은 광학적 수율을 보인 상전이 촉매 **1g**를 사용하여 온도에 따른 화학적 수율과 광학 수율을 확인하였다 (Table 8). 온도가 낮아짐에 따라 입체 선택성이 증가하였으나, 화학적 수율은 감소하는 것을 관찰하였다 (Table 8, entry 3). 이를 극복하고자 Catalyst Scale을 높여 화학적 수율을 개선하였다 (Table 8, entries 1-2, 3-5). 결과적으로 0 °C에서 높은 화학적 수율 (93%)과 광학적 수율 (91% ee)을 얻을 수 있었다 (Table 8, entry 5). 이를 토대로 Michael acceptor 탐색을 위한 반응 조건으로 0 °C, Catalyst Scale은 30mol %로 확정하였다.

Table 8. 온도 탐색



Entry	Temperature	Catalyst Scale	Time	Yield (%)	ee (%)
1	R.T.	10 mol %	1 day	87	86
2	R.T.	20 mol %	1 day	94	86
3	0 °C	10 mol %	3 days	67	91
4	0 °C	20 mol %	3 days	79	91
5	0 °C	30 mol %	3 days	93	91

3. Michael acceptor

3-1. Michael acceptor 선정

Michael acceptor의 구조에 따른 입체 선택적인 Neutral PTC aza-Michael reaction의 화학적 수율과 광학 수율의 차이가 있는지를 확인하기 위해 다음과 같은 14가지 nitroolefins을 선정하였다 (**Figure 11**).

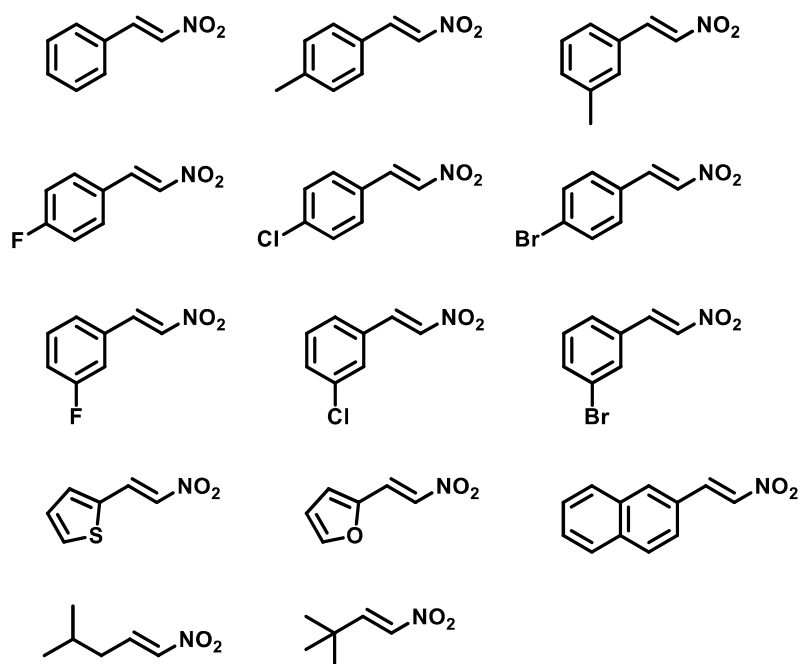
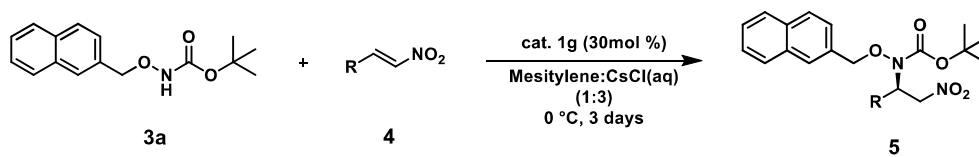


Figure 11. 탐색에 사용한 14가지의 Michael acceptor

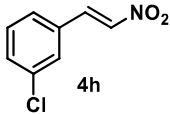
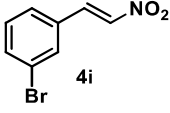
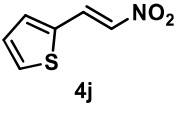
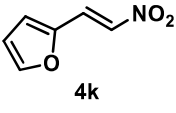
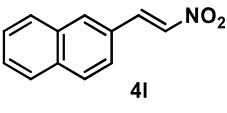
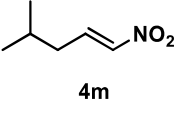
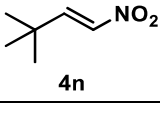
3-2. 다양한 Michael acceptor 탐색

Saturated Cesium chloride 용액과 Mesitylene의 물-유기 이중 층 용매 조건 (w/o=3:1)에서 14가지 Michael acceptor (1 eq.) 와 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate (3 eq.), 촉매 **1g** (30 mol %), 0 °C 조건에서 반응을 진행하였다 (Table 9).

Table 9. Michael acceptor 탐색



Entry	Michael acceptor	Product	Yield (%)	ee (%)
1		5a	93	91
2		5b	91	90
3		5c	82	89
4		5d	93	85
5		5e	81	89
6		5f	74	91
7		5g	32	89

8		5h	77	88
9		5i	70	90
10		5j	74	90
11		5k	71	86
12		5l	65	88
13		5m	63	88
14		5n	60	92

Michael acceptor (**4a-4i**)을 사용하였을 때 모두 85% 이상의 높은 광학적 수율을 얻었고, 그중 Michael product **5a**에서 가장 높은 화학적 수율 (93%)과 광학 수율 (91% ee)을 얻었다. Michael acceptor의 4번 위치에 치환된 기질 (**4b-4e**)보다 3번 위치에 치환된 기질 (**4f-4i**)에서 화학적 수율이 더 낮은 것을 확인하였다 (**Table 9, entries 1-9**). Heteroaromatic

과 Naphthalene을 포함하고 있는 기질과 (4j-4l) Aliphatic을 포함하고 있는 기질 (4m-4n)을 사용하였을 때 비교적 낮은 화학적 수율을 보였으나 모두 86% 이상의 높은 광학적 수율을 얻을 수 있었다 (Table 9, entries 10-14).

4. Plausible Mechanism 과 Plausible Transition State

본 연구에서 관찰한 Cesium Chloride Solution 을 활용한 Neutral PTC aza-Michael Reaction Mechanism 을 제안해 보았다 (Figure 12).

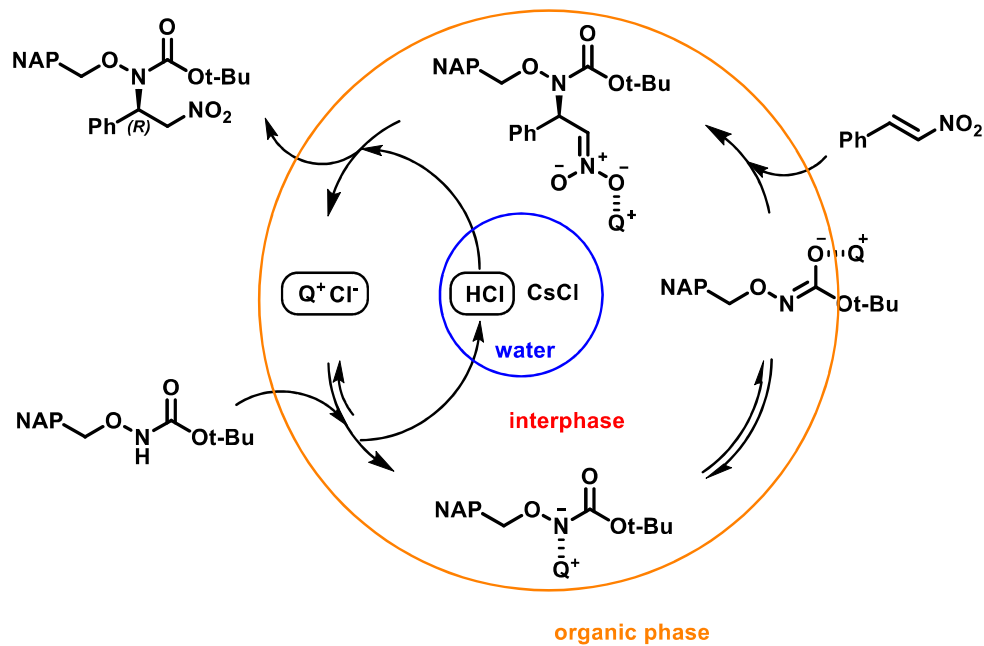


Figure 12. Plausible Mechanism

- (1) Michael Donor 는 물층의 Chloride 에 의해 Deprotonation 이 된 후 상전이 촉매와 Complex 를 이룬다.
- (2) Complex 는 계면에서 Michael Acceptor 와 상호작용하여 aza-Michael Reaction 이 일어난다.
- (3) Aza-Michael product 는 물층의 Hydrogen Chloride 에 의해 Protonation 이 되며 반응이 완결된다.

(R)-form 의 입체 선택적인 반응물이 생성되었다는 점에서 기질과 촉매 간의 3 가지 상호작용을 제안해보았다 (Figure 13).

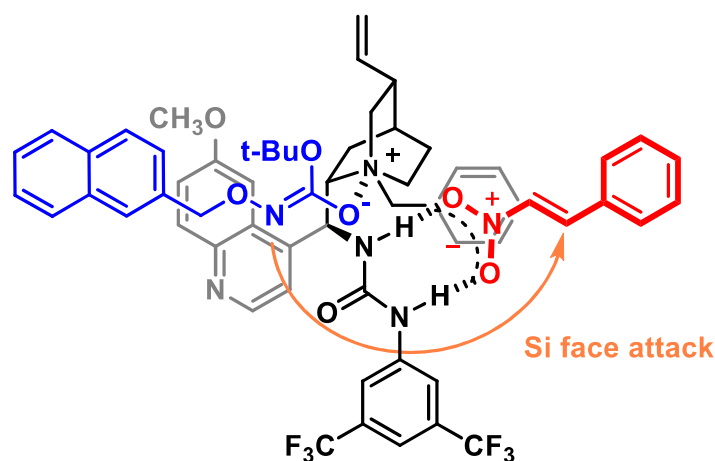
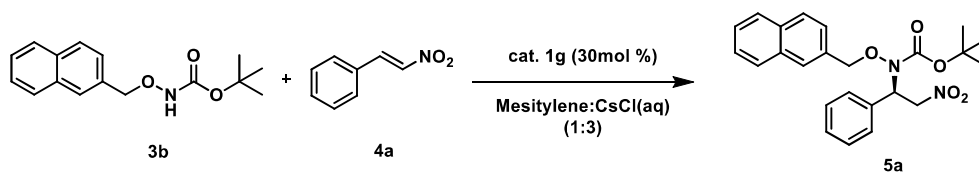


Figure 13. Plausible Transition State

- (1) 상전이 촉매 내 quinuclidine 의 4 차 암모늄 양전하와 Michael donor 의 음전하 사이의 정전기적 인력이 형성된다.
- (2) Michael acceptor 내 Nitro 작용기와 상전이 촉매의 urea 사이에 Hydrogen bonding 상호 작용이 형성된다.
- (3) Michael acceptor 내 aromatic 작용기와 상전이 촉매 내 Benzyl 구조 간 π - π interaction 이 존재할 수 있다. 이는 Table 4 에서 Benzyl 기의 Electron Withdrawing Effect 가 강해질수록 입체 선택성이 커지는 점에서 생각해볼 수 있다. 결과적으로 위와 같은 3 가지 상호작용이 충분히 일어날 수 있도록 기질과 촉매 간의 3 차원적 배향이 유지된다면 Si face attack 을 통해 높은 입체 선택성을 보이는 (R)-form 의 생성물이 생겨날 수 있다

III. 결 론

본 연구에서는 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate 와 다양한 nitroolefins 을 기질로 한 Neutral PTC aza-Michael reaction 을 성공적으로 보고하였다. Cinchona alkaloid 계열의 촉매 **1g** 하에 *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate 와 *trans*- β -nitrostyrene 을 기질로 0°C 에서 높은 화학적 수율(93%)과 광학 수율(91% ee)을 얻었다.



최초로 salt solution 을 활용한 Neutral PTC aza-Michael reaction 을 진행하였고 이와 관련한 Mechanism 을 제안하였다.

IV. 실험

1. 일반적인 방법

1-1. Spectra 데이터

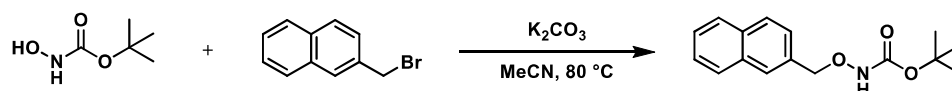
Infrared (IR) spectra 는 JASCO FT/IR-300E and Perkin-Elmer 1710 FT spectrometer 를 사용하였다. Nuclear magnetic resonance (^1H -NMR & ^{13}C -NMR) spectra 는 JEOL JNM-ECZ 400S/L [400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)] spectrometer 와 5-mm triple resonance inverse cryoprobe 가 있는 Bruker Avance III HD [800 MHz (^1H), 200 MHz (^{13}C)] spectrometer 를 사용하였다. ^1H -NMR & ^{13}C -NMR spectra 는 CDCl_3 (δ 7.24)를 내부 기준으로 하여 측정하였으며, chemical shift 는 ppm(parts per million) 단위로, coupling constant (J)는 Hz 로 표기하였다. Low-resolution mass spectra (LRMS)와 high-resolution mass spectra (HRMS)는 JEOL JMS 700, or Agilent Q-TOF 6530 mass spectrometer 로 측정하였다. 녹는점은 Büchi B-540 melting point apparatus 를 사용하였다. Optical rotations 은 a JASCO polarimeter P-2000 series 를 사용하여 측정하였다.

1-2. 크로마토그래피와 HPLC

TLC 는 Merck precoated TLC plate (silica gel 60 GF₂₅₄, 0.25 mm)를 사용하였다. Flash column chromatography 은 E. Merck Kieselgel 60

(230~400 mesh)를 사용하였다. HPLC 기계는 Instrument (Hitachi, L-2130)와 software (Hitachi, Version LaChrom 8908800-07)를 사용하여 측정하였다. 물질의 거울상이성질체과잉율(enantiomeric excess, ee)은 4.6 mm x 250 mm Daicel CHIRALPAK AD-H 또는 CHIRALCEL OJ-H 를 사용하여 HPLC 기계로 측정하였다.

2. Michael donor 의 합성법

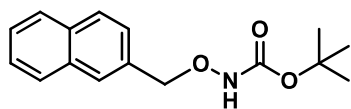


Scheme 9. Michael donor 의 합성 방법

실험과정(A)

RBF 에 2-(bromomethyl) naphthalene (1.23 g, 5.56 mmol), potassium carbonate (1.15 g, 8.35 mmol), *tert*-butyl hydroxycarbamate (926mg, 6.95 mmol)를 넣는다. 다음으로 acetonitrile (16 mL)을 넣고 80 °C 에서 교반한다. 반응 종료 후, 반응 용매를 감압 농축시켜 제거한다. 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO₄ 로 건조 및 필터한다. 이후 flash column chromatography (Ethyl acetate/Hexane, 1/20~1/10, v/v)를 통해 정제하여 생성물을 얻는다.

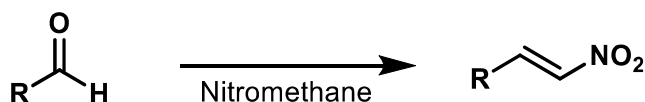
tert-butyl (naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (3a)



2-(Bromomethyl)naphthalene을 출발물질로 하여 실험과정(A)으로 합성하여 white solid

형태의 물질 **3a**를 얻는다 (1.32 g, 87% yield). m.p. 59 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.08 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 133.5, 133.4, 133.3, 128.5, 128.2, 127.9, 126.8, 126.5, 126.4, 82.0, 78.7, 28.4 ppm; IR (KBr) 3290, 3056, 2979, 2932, 2874, 1719, 1603, 1509, 1477, 1456, 1392, 1368, 1272, 1250, 1167, 1107, 1042, 1017, 951, 895, 855, 819, 773, 753 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z: [M+H]⁺ Calcd for [C₁₆H₂₀NO₃]⁺ ([M+H]⁺) 274.1443; found 274.1432.

3. Michael acceptor 의 합성법



Scheme 10. Michael Acceptor 의 합성 방법

실험과정 (B) ^[19]

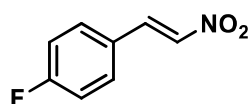
RBF 에 aldehyde (4.0 mmol), ammonium acetate (100 mg, 1.3 mmol)을 넣고 nitromethane (6.84 g, 112.1 mmol, 28 eq.)으로 녹인다. 이후 100°C

에서 2 시간 동안 교반한다. 반응 종료 후, 반응 용매를 감압 농축시켜 제거한다. 물과 Dichloromethane 으로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO₄ 로 건조 및 필터한다. 이후 flash column chromatography (Ethyl acetate/Hexane, 1/100~1/50, v/v)를 통해 정제하여 생성물을 얻는다.

실험과정 (C) ^[22]

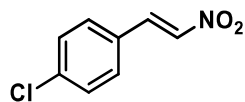
RBF 에 aldehyde (4.0 mmol), nitromethane (244.5 mg, 4.0 mmol)을 넣고 MeOH (2.7 mL)으로 녹인다. 이후 0°C에서 3N NaOH (1.6 mL, 4.8 mmol) 을 천천히 적가한 후 1 시간 동안 교반한다. 이후 2N HCl (4 mL, 8 mmol) 을 적가한 후 15 분 간 교반한다. 반응 종료 후, 반응 용매를 감압 농축 시켜 제거한다. 물과 Dichloromethane 으로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO₄ 로 건조 및 필터한다. 이후 flash column chromatography (Ethyl acetate/Hexane, 1/100~1/50, v/v)를 통해 정제하여 생성물을 얻는다.

(E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinyl)benzene (4c)



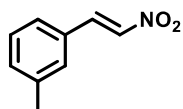
4-fluorobenzaldehyde (500 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (B) 로 합성하여 yellow solid 형태의 물질 **4c**를 얻는다 (352.2 mg, Yield = 52%). m.p. 101-102 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.12-7.16 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 163.6, 137.8, 136.7, 131.3, 131.2, 126.2, 126.2, 116.8, 116.6 ppm.

(E)-1-chloro-4-(2-nitrovinyl)benzene (4d)



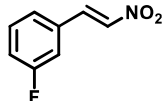
4-chlorobenzaldehyde (565 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (B) 로 합성하여 yellow solid 형태의 물질 **4d** 를 얻는다 (362.7 mg, Yield = 49%). m.p. 108-109 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 24.5, 8.6 Hz, 4H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 137.8, 137.5, 130.4, 129.9, 128.6 ppm.

(E)-1-methyl-3-(2-nitrovinyl)benzene (4f)



m-tolualdehyde (485 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (B) 로 합성하여 yellow oil 형태의 물질 **4f** 를 얻는다 (599.4 mg, Yield = 91%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.01 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.3, 137.0, 133.1, 130.1, 129.8, 129.4, 126.5, 21.3 ppm.

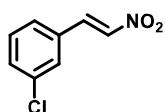
(E)-1-fluoro-3-(2-nitrovinyl)benzene (4g)



3-fluorobenzaldehyde (500 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (B) 로 합성하여 yellow solid 형태의 물질 **4g** 를 얻는다 (376.5 mg, Yield = 56%). m.p. 45-46 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* =

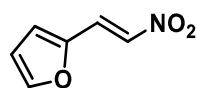
8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 161.8, 138.2, 137.8, 137.8, 132.3, 132.2, 131.2, 131.2, 125.3, 125.3, 119.3, 119.1, 115.6, 115.4 ppm.

(E)-1-chloro-3-(2-nitrovinyl)benzene (4h)



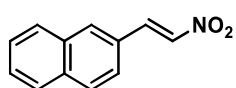
3-chlorobenzaldehyde (570 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (B) 로 합성하여 yellowish solid 형태의 물질 **4h**를 얻는다 (415.4 mg, Yield = 56%). m.p. 49-50 °C; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 137.5, 135.5, 132.0, 131.9, 130.7, 128.8, 127.3 ppm.

(E)-2-(2-nitrovinyl)furan (4k)



2-Furaldehyde (385 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (B) 로 합성하여 yellow solid 형태의 물질 **4k**를 얻는다 (479.4 mg, Yield = 86%). m.p. 73-74 °C; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.56 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 146.7, 135.0, 125.5, 120.2, 113.5 ppm.

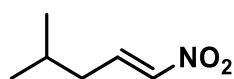
(E)-2-(2-nitrovinyl)naphthalene (4l)



2-naphthaldehyde (625 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로

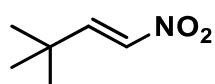
하여 실험과정 (B) 로 합성하여 yellow solid 형태의 물질 **4i**를 얻는다 (345.5 mg, Yield = 43%). m.p. 122-123 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 3H), 7.66 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.3, 137.2, 135.0, 133.2, 132.4, 129.4, 128.9, 128.5, 128.0, 127.6, 127.4, 123.4 ppm.

(E)-4-methyl-1-nitropent-1-ene (4m)



3-methylbutanal (345 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (C) 로 합성하여 pale yellow oil 형태의 물질 **4m**를 얻는다 (168.0 mg, Yield = 32%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.29 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.13-2.17 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.8, 140.2, 37.4, 27.9, 22.4 ppm.

(E)-3,3-dimethyl-1-nitrobut-1-ene (4n)



trimethylacetaldehyde (345 mg, 4.0 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (C) 로 합성하여 pale yellow oil 형태의 물질 **4n**를 얻는다 (155.2 mg, Yield = 30%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 137.3, 32.8, 28.6 ppm.

4. 상전이 촉매 준비 과정 (catalyst 1b-1g)

4-1. 상전이 촉매 설계

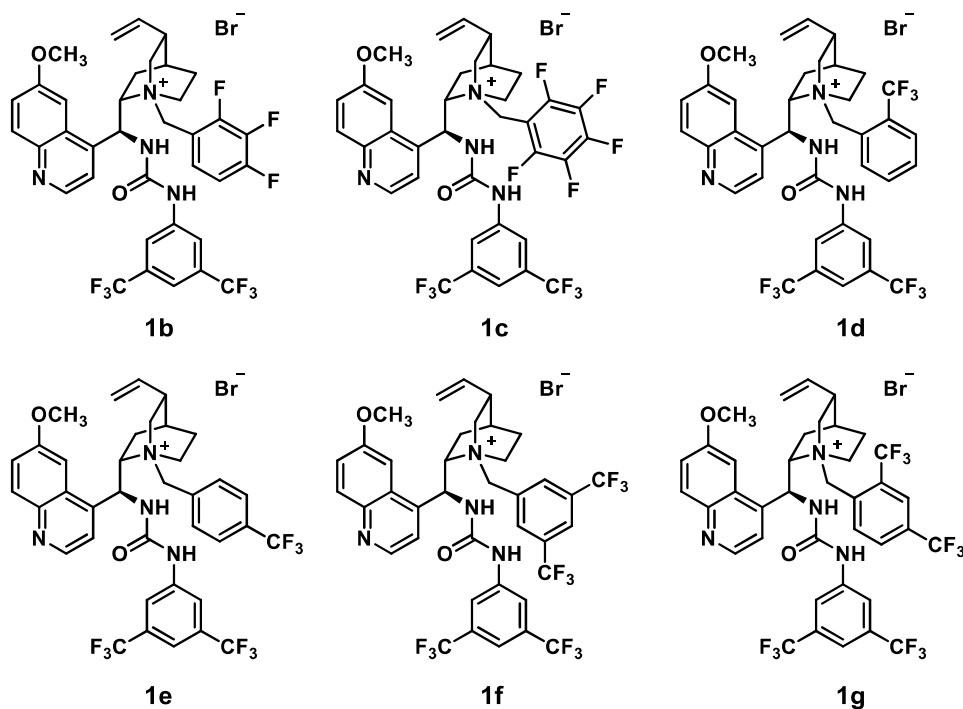
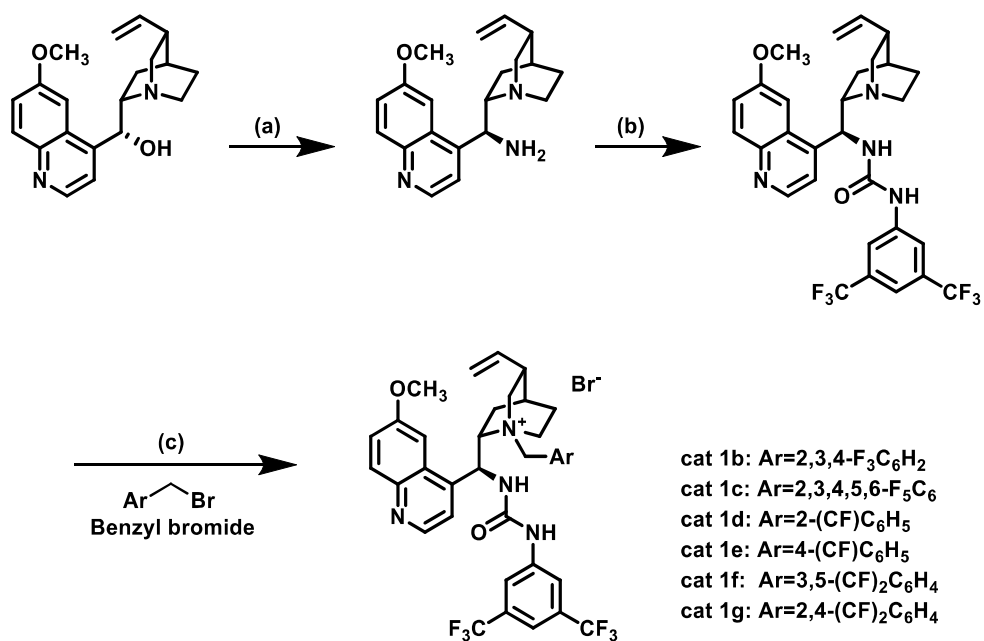


Figure 9. 최적화에 사용한 상전이 촉매들

Michael reaction에서 입체 선택성을 부여할 가능성이 높은 촉매들을 설계하였다. Urea moiety에 결합된 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl기는 Electron-Withdrawing 효과로 urea의 acidity를 높여 더 강한 수소결합이 가능하도록 설계했다. 또한, Quinuclidine의 Electron Withdrawing Group이 치환된 Benzyl기는 4차 암모늄의 양전하를 강화하여 Michael Donor와 더 강한 정전기적 인력이 가능하도록 설계했다.

4-2. 상전이 촉매 합성법

Urea-derived cinchona alkaloids 상전이 촉매는 다음과 같은 방법으로 합성하였다 (Scheme 11).



(a) DIAD; DPPA; PPh₃; THF; 0 °C~r.t. 4 h; 40°C~50 °C 2 h

Mitsunobu 반응과 Staudinger 반응으로 C₉의 -OH 기는 -NH₂으로 치환된다. 이때, 절대배열은 (R)에서 (S)로 전환된다.

(b) 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate; THF; r.t. 4 h

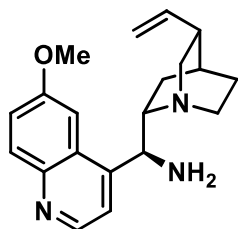
생성된 -NH₂에 isocyanate를 이용하여 Urea moiety를 도입한다.

(c) Benzyl bromide; Acetone; 40 °C 48 h

Quinuclidine의 3차 질소에 Benzyl bromide를 이용하여 4차 암모늄 상전이 촉매를 합성한다.

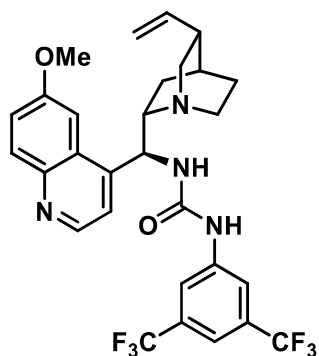
Scheme 11. 상전이 촉매 합성법

9-Amino(9-deoxy)epiquinine (1a'')^[20]



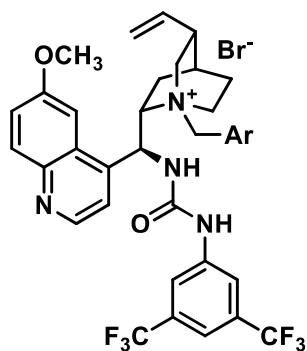
RBF에 Quinine (3.00 g, 9.25 mmol)과 Triphenylphosphine (2.91 g, 11.10 mmol)을 넣고 Ar 기체로 내부를 치환한 후 anhydrous THF (65 mL)에 녹인다. 0 °C에서 5분 동안 교반한 후, Diisopropyl azodicarboxylate (2.24 g, 11.10 mmol)을 적가한다. 5분 동안 추가로 교반한 후, Diphenyl phosphoryl azide (3.10 g, 11.10 mmol)을 천천히 적가한다. 이후, 상온으로 천천히 온도를 높여준다. 4시간 동안 교반 한 후, 50 °C에서 추가로 2시간 교반한다. 이후, Triphenylphosphine (3.40 g, 12.95 mmol)을 적가 한다. 2시간 동안 같은 온도에서 반응 후, 상온으로 온도를 내려준다. D.W (2 mL)를 적가 후 16시간 동안 교반 한 후 반응을 종결시킨다. 반응 용매를 감압 농축시켜 제거한 후, DCM과 2N HCl를 이용하여 분별 깔때기에 옮긴다. 물층을 DCM으로 3번 씻어준다. 암모니아수로 물층의 pH를 12이상으로 적정한다. DCM으로 3번 추출하고 유기층을 MgSO₄로 건조 및 필터한다. 이후 Flash chromatography on silica gel (EtOAc/Acetone/MeOH=8/1/1 to EtOAc/MeOH/NH₄OH=8:1:0.1)를 통해 분리 정제하여 yellowish viscous oil 형태의 amine **1a''**을 얻는다 (2.47 g, 82% yield).

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)urea (1a')^[21]



RBF에 amine **1a''** (2.31 g, 7.16 mmol)을 넣고 Ar 기체로 내부를 치환한 후 anhydrous THF (21 mL)에 녹인다. 상온에서 5분 동안 교반 한 후, 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (1.34 mL, 7.87 mmol)을 적가한다. 24시간 동안 교반 한 후, 반응을 종결시킨다. 반응 용매를 감압 농축시켜 제거한다. Flash chromatography on silica gel (Hexane: DCM: EtOAc=4:4:1 to EtOAc: Acetone: MeOH=8:1:1)를 통해 분리 정제하여 pale yellow solid 형태의 urea **1a'**를 얻는다 (3.52 g, 85% yield).

Catalyst 1b-1g



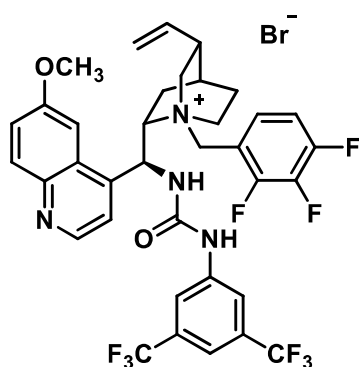
cat 1b: Ar=2,3,4-F₃C₆H₂
cat 1c: Ar=2,3,4,5,6-F₅C₆
cat 1d: Ar=2-(CF)₂C₆H₄
cat 1e: Ar=4-(CF)₂C₆H₄
cat 1f: Ar=3,5-(CF)₂C₆H₄
cat 1g: Ar=2,4-(CF)₂C₆H₄

실험과정(D)

RBF에 urea **1a'** (500 mg, 0.86 mmol)을 넣고 Acetone (2.5 mL)에 녹인다. 상온에서 5분 동안 교반 한 후, Benzyl bromide를 (1.30 mmol, 1.5 eq.)을

적가한다. 40 °C에서 48시간 동안 교반 한 후, 반응을 종결시킨다. 반응 용매를 감압 농축시켜 제거한 후, Flash chromatography on silica gel (DCM: Acetone=9:1 to DCM: MeOH: NH₄OH=8:2:0.1)를 통해 분리 정제 하여 white solid 형태의 catalyst **1b-1g**를 얻는다.

Catalyst 1b

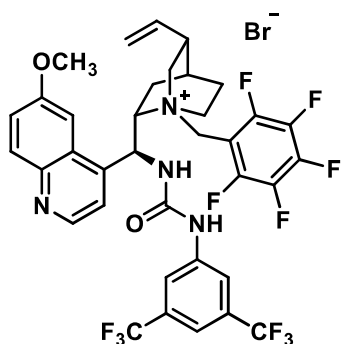


2,3,4-Trifluorobenzyl bromide (290.7 mg, 1.3 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (D) 로 합성하여 White solid 형태의 Catalyst **1b**를 얻는다 (213.7 mg, Yield = 34%). m.p. 139-142 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.81

(d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 16.7, 7.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.87-5.96 (m, 1H), 5.40 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.22-5.28 (m, 2H), 4.97-5.02 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 2.80 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.01-2.31 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 160.7, 156.4, 148.6, 145.6, 145.4, 142.8, 137.3, 133.3, 132.9, 132.0, 131.0, 128.9, 126.0, 124.4, 123.4, 120.7, 119.3, 118.4, 116.1, 114.6, 114.5, 102.6, 69.5, 64.3, 61.8, 56.4, 51.4, 50.7, 38.7, 27.8, 25.6, 24.4 ppm; IR (KBr) 3734, 2961, 2349, 2309, 1748, 1689,

1622, 1516, 1474, 1388, 1279, 1220, 1178, 1134, 1028, 883, 772, 682 cm^{-1} ;
 HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{F}_9\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ($[M+H]^+$) 723.2382;
 found 723.2376. $[\alpha]_D^{20} = +0.2$ (c 1.0, CHCl_3).

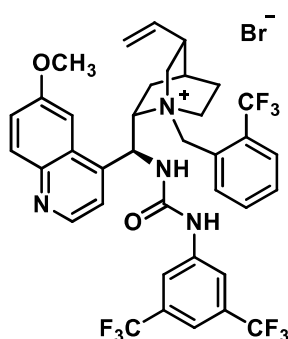
Catalyst 1c



pentafluorobenzyl bromide (338.3 mg, 1.3 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (D) 로 합성하여 White solid 형태의 Catalyst **1c**를 얻는다 (254.8 mg, Yield = 35%). m.p. 147-150 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.49-

8.96 (m, 2H), 7.71-8.02 (m, 4H), 7.32-7.60 (m, 2H), 6.02-6.28 (m, 1H), 5.83-5.98 (m, 1H), 5.13-5.46 (m, 4H), 4.91-5.08 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 72.2$ Hz, 3H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.38-3.68 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 1H), 1.83-2.34 (m, 4H), 1.03-1.71 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 158.1, 154.3, 147.8, 147.6, 144.4, 143.0, 141.8, 136.6, 131.7, 130.8, 130.5, 126.9, 124.6, 121.9, 119.4, 117.7, 117.4, 102.2, 67.4, 59.4, 55.5, 54.9, 49.7, 48.7, 36.9, 26.9, 25.3, 24.0 ppm; IR (KBr) 3233, 2962, 2349, 1690, 1622, 1579, 1525, 1508, 1474, 1388, 1279, 1220, 1180, 1135, 1030, 984, 965, 944 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{F}_{11}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ($[M+H]^+$) 759.2193; found 759.2205. $[\alpha]_D^{20} = +20.7$ (c 1.0, CHCl_3).

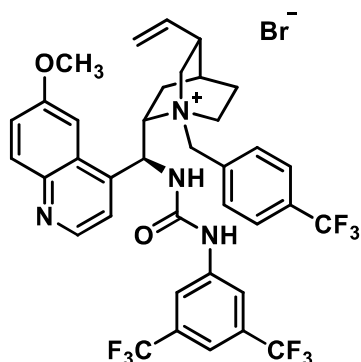
Catalyst 1d



2-(trifluoromethyl)benzyl bromide (309.9 mg, 1.3 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (D) 로 합성하여 White solid 형태의 Catalyst **1d**를 얻는다 (183.1 mg, Yield = 26%). m.p. 148-151 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.98-8.09 (m, 3H), 7.89-7.94 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.87-5.96 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.20-5.33 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 3.98-4.21 (m, 3H), 3.53-3.69 (m, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 1.97-2.29 (m, 4H), 1.12-1.43 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 160.7, 156.2, 148.6, 145.7, 145.2, 142.6, 138.0, 137.3, 134.0, 133.3, 132.9, 132.6, 132.0, 129.3, 128.8, 126.8, 126.1, 124.4, 124.1, 123.3, 120.8, 120.6, 119.4, 118.4, 116.4, 102.5, 71.4, 65.1, 64.3, 62.1, 56.4, 51.9, 38.7, 28.9, 27.6, 25.7 ppm; IR (KBr) 2959, 1692, 1622, 1583, 1508, 1474, 1389, 1308, 1279, 1227, 1177, 1130, 1029, 882, 682, 1369, 1323, 1255, 1220, 1162, 1071, 1005, 904, 855, 820, 773, 672 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for [C₃₇H₃₄F₉N₄O₂]⁺([M+H]⁺) 737.2538; found 737.2537. [α]_D²⁰ = +6.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

Catalyst 1e

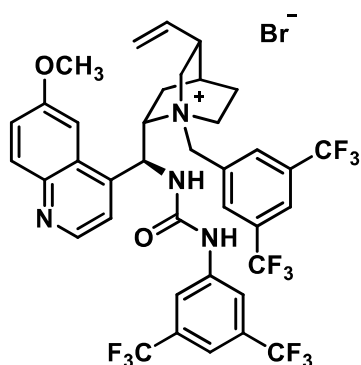
4-(trifluoromethyl)benzyl bromide (309.9 mg, 1.3 mmol)를 출발물질로 하



여 실험과정 (D) 로 합성하여 White solid 형태의 Catalyst **1e**를 얻는다 (226.1 mg, Yield = 32%). m.p. 147-150 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.12-7.97 (3H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.74

(d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.87-5.95 (m, 1H), 5.14-5.33 (m, 4H), 4.99 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 38.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 19.0 Hz, 3H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.94-2.23 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 160.7, 156.4, 148.6, 145.7, 145.2, 142.6, 137.5, 135.5, 133.7, 133.4, 133.3, 133.2, 133.0, 132.1, 128.8, 128.7, 127.3, 127.2, 126.5, 126.0, 124.3, 123.8, 123.3, 120.8, 120.6, 119.3, 118.4, 116.4, 102.5, 68.8, 66.5, 64.3, 62.4, 56.4, 51.5, 38.7, 28.7, 28.0, 25.6 ppm; IR (KBr) 2960, 2310, 1689, 1622, 1581, 1508, 1474, 1388, 1325, 1279, 1175, 1131, 1069, 854, 682 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z: [M+H]⁺ Calcd for [C₃₇H₃₄F₉N₄O₂]⁺ ([M+H]⁺) 737.2538; found 737.2542. [α]_D²⁰ = +30.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

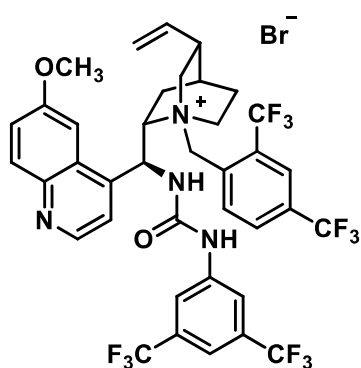
Catalyst 1f



3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide (398.0 mg, 1.3 mmol)를 출발물질로 하여 실

험과정 (D) 로 합성하여 White solid 형태의 Catalyst **1f**를 얻는다 (290.8 mg, Yield = 38%). m.p. 145-148 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (d, *J* = 31.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 44.6 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.91-8.01 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 24.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.91-5.99 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.14-5.31 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 70.3 Hz, 3H), 3.43-3.79 (m, 3H), 2.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.96-2.21 (m, 4H), 1.12-1.65 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 160.7, 156.4, 148.6, 145.6, 145.2, 142.5, 137.5, 135.2, 133.9, 133.5, 133.3, 133.0, 132.0, 128.8, 128.7, 126.0, 125.7, 125.6, 124.3, 123.3, 123.0, 120.8, 120.6, 119.3, 118.4, 116.4, 102.3, 69.6, 64.3, 62.5, 56.4, 51.4, 50.8, 38.7, 28.7, 28.0, 25.6 ppm; IR (KBr) 2938, 2310, 1598, 1508, 1474, 1389, 1279, 1178, 1133, 903, 683 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for [C₃₈H₃₃F₁₂N₄O₂]⁺ ([M+H]⁺) 805.2412; found 805.2424. [α]_D²⁰ = -32.1 (c 1.0, CHCl₃).

Catalyst 1g

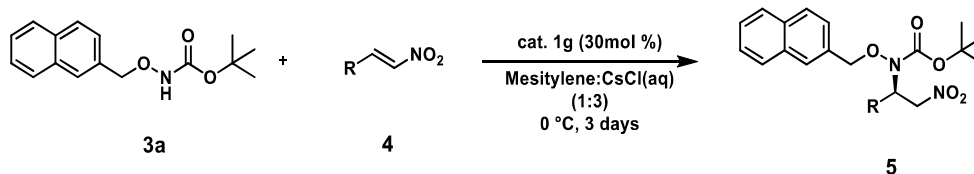


2,4-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide

(398.0 mg, 1.3 mmol)를 출발물질로 하여 실험과정 (D) 로 합성하여 White solid 형태의 Catalyst **1g**를 얻는다 (189.8 mg, Yield = 25%). m.p. 132-135 °C; ¹H-NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 7.94-8.16 (m, 6H), 7.85 (d, J = 30.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.04-5.28 (m, 4H), 4.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 70.3 Hz, 3H), 3.55-3.69 (m, 3H), 2.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.98-2.28 (m, 4H), 1.22-1.34 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 160.7, 156.4, 148.6, 145.6, 145.4, 142.8, 139.1, 137.1, 134.3, 134.0, 133.5, 133.2, 132.9, 132.6, 131.9, 131.4, 130.7, 128.8, 128.8, 126.1, 126.0, 125.7, 124.3, 123.4, 123.3, 123.0, 120.9, 120.7, 119.3, 118.4, 116.1, 102.6, 71.7, 64.3, 62.3, 56.4, 52.1, 51.5, 38.7, 27.5, 25.7, 24.4 ppm; IR (KBr) 2959, 1691, 1622, 1587, 1508, 1474, 1389, 1345, 1279, 1179, 1133, 1089, 1060, 1030, 943, 883, 856, 768, 704, 681 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z: [M+H]⁺ Calcd for [C₃₈H₃₃F₁₂N₄O₂]⁺([M+H]⁺) 805.2412; found 805.2413. [α]_D²⁰ = -0.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

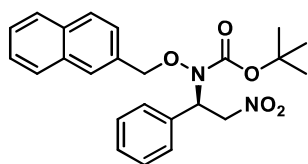
5. Neutral PTC aza-Michael 반응



일반적인 방법

RBF 에 nitroolefin (0.08 mmol), 상전이 촉매 **1g** (21.4 mg, 30 mol %), 물질 **3a** (66 mg, 0.24 mmol)를 넣고 mesitylene (1 mL)에 녹인다. 상온에서 모든 기질이 녹을 때까지 교반 한다. 모든 기질이 녹으면 0 °C에서 10 분 동안 교반한다. 물층과 유기층의 비율이 3:1 이 되도록 Saturated Cesium chloride 수용액 (3 mL)을 넣는다. TLC 상에서 기질이 모두 사라지면 반응을 종결시킨다. 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO₄ 로 건조 및 필터한다. 이후 flash column chromatography (Ethyl acetate/Hexane, 1/20~1/10, v/v)를 통해 정제하여 생성물을 얻는다.

tert-butyl (naphthalen-2-ylmethoxy)(2-nitro-1-phenylethyl)carbamate (5a)

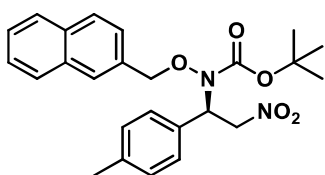


물질 **4a** (12.0 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로 colorless caramel 형태의 물질 **5a**를 얻는다

(31.1 mg, 93% yield). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.86 (m, 4H),

7.48-7.53 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 5H), 5.88 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 135.1, 133.5, 133.3, 132.5, 129.0, 129.0, 128.9, 128.4, 128.2, 128.2, 127.8, 127.1, 126.5, 126.4, 83.1, 78.9, 75.3, 61.4, 28.3 ppm; IR (KBr) 3060, 2978, 2931, 1733, 1711, 1603, 1557, 1497, 1455, 1426, 1369, 1307, 1254, 1162, 1098, 1098, 900, 855, 819, 752, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 445.1734; found 445.1727. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, $\lambda = 254$ nm) retention time: minor isomer 12.7 min, major isomer 15.2 min, 91% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.3$ (c 1.0, CHCl_3).

tert-butyl (R)-(naphthalen-2-ylmethoxy)(2-nitro-1-(p-tolyl)ethyl)carbamate (5b)

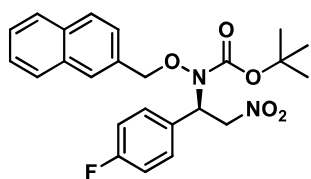


물질 **4b** (13.1 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일
반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로
colorless caramel 형태의 물질 **5b**를 얻는다

(32.1 mg, 91% yield). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.85 (m, 4H), 7.50 (td, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 3H), 7.26 (t, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.84 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 12.9, 9.7$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.70-4.83 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.49 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 138.9, 133.5, 133.3, 132.6, 132.0, 129.6, 128.9, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.1, 126.5, 126.4, 83.0, 78.8, 75.4, 61.2, 28.3, 21.3 ppm; IR (KBr) 2977, 2925, 1710, 1602, 1557, 1515, 1456, 1426, 1369, 1307, 1253, 1220, 1162, 1119, 1094, 1059, 1004, 900, 855, 819, 772 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) Calcd for [C₂₅H₂₈N₂O₅Na]⁺([M+Na]⁺) 459.1890; found 459.1883. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 13.2 min, major isomer 14.7 min, 90% ee, [α]_D²⁰ = +51.6 (c 1.0, CHCl₃).

tert-butyl (1-(4-fluorophenyl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5c)

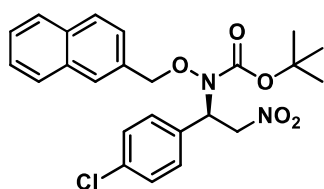


물질 **4c** (13.5 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일
반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로
colorless caramel 형태의 물질 **5c**를 얻는다

(28.8 mg, 82% yield). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.87 (m, 4H), 7.51 (td, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 3H), 7.36 (td, *J* = 6.0, 2.6 Hz, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 5.84 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 4.90 (q, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.70 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 161.6, 156.3, 133.4, 133.1, 132.2, 130.8, 130.7, 130.0, 130.0, 128.8, 128.3, 128.1, 127.7, 126.9, 126.5, 126.3, 115.9, 115.7, 83.2, 78.8, 75.3, 60.7, 28.1 ppm; IR (KBr) 2978, 2928, 1710, 1604, 1558, 1511,

1370, 1305, 1223, 1161, 1107, 1003, 900, 839, 820, 772 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 463.1640; found 463.1651. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 14.2 min, major isomer 17.8 min, 89% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.1$ (c 1.0, CHCl_3).

tert-butyl (1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5d)

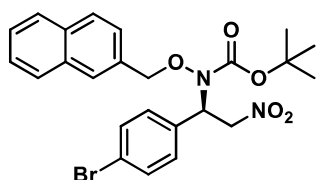


물질 **4d** (14.8 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로 colorless caramel 형태의 물질 **5d**를 얻는다

(34.0 mg, 93% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.86 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.30 (s, 4H), 5.82 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 9.7$ Hz, 1H), 4.90-4.93 (m, 2H), 4.70 (dd, $J = 12.9, 5.5$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 135.1, 133.5, 133.3, 132.4, 129.6, 129.2, 129.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.1, 126.7, 126.5, 83.4, 79.0, 75.3, 60.9, 28.3 ppm; IR (KBr) 2978, 2927, 1710, 1558, 1493, 1369, 1305, 1252, 1220, 1161, 1113, 1092, 1015, 900, 856, 820, 772, 661 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 479.1344; found 479.1358. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate

= 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 15.9 min, major isomer 20.9 min, 85% ee, $[\alpha]^{20}_D = +62.1$ (c 1.0, CHCl_3).

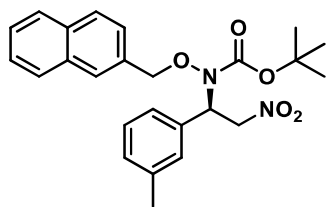
tert-butyl (1-(4-bromophenyl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5e)



물질 **4e** (18.4 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일
반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로
colorless caramel 형태의 물질 **5e**를 얻는다

(32.7 mg, 81% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.86 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 5n), 7.23-7.25 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H), 4.90-4.93 (m, 2H), 4.69 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 134.1, 133.5, 133.3, 132.4, 132.1, 129.9, 129.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.1, 126.7, 126.5, 123.2, 83.4, 79.0, 75.2, 60.9, 28.3 ppm; IR (KBr) 2977, 2349, 1712, 1557, 1490, 1370, 1305, 1252, 1220, 1160, 1093, 1011, 820, 772, 649 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 525.0822; found 525.0834. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 16.8 min, major isomer 22.3 min, 89% ee, $[\alpha]^{20}_D = +60.9$ (c 1.0, CHCl_3).

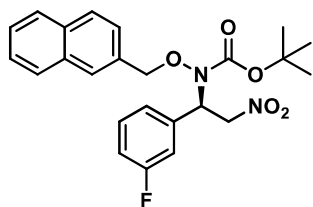
tert-butyl (naphthalen-2-ylmethoxy)(2-nitro-1-(m-tolyl)ethyl)carbamate (5f)



물질 **4f** (13.1 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일
반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로
colorless caramel 형태의 물질 **5f**를 얻는다

(26.0 mg, 74% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.86 (m, 4H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.15-7.26 (m, 4H), 5.84 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.9, 9.2$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.50 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 138.7, 134.9, 133.5, 133.2, 132.5, 129.8, 128.9, 128.9, 128.4, 128.2, 127.8, 127.1, 126.5, 126.4, 125.2, 83.1, 78.8, 75.2, 61.3, 28.3, 21.6 ppm; IR (KBr) 2977, 1711, 1557, 1369, 1309, 1254, 1161, 1102, 855, 819, 753, 710 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+ ([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 459.1890; found 459.1882. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 $^\circ\text{C}$, $\lambda = 254$ nm) retention time: minor isomer 12.0 min, major isomer 15.8 min, 91% ee, $[\alpha]_D^{20} = +31.6$ (c 1.0, CHCl_3).

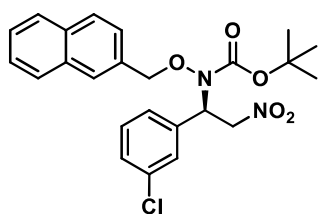
tert-butyl (1-(3-fluorophenyl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5g)



물질 **4g** (13.5 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일
반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로

colorless caramel 형태의 물질 **5g**를 얻는다 (11.4 mg, 32% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.86 (m, 4H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.31 (td, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 5.84 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 13.1, 9.4$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.71 (dd, $J = 12.9, 5.5$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 161.7, 156.4, 137.5, 137.4, 133.5, 133.3, 132.3, 130.7, 130.6, 129.0, 128.5, 128.3, 127.9, 127.1, 126.6, 126.4, 123.9, 123.8, 116.2, 116.0, 115.5, 115.2, 83.4, 79.0, 75.2, 61.0, 28.3 ppm; IR (KBr) 2925, 1712, 1592, 1558, 1451, 1370, 1309, 1254, 1160, 1099, 820, 752 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 463.1640; found 463.1653. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 $^\circ\text{C}$, $\lambda = 254$ nm) retention time: minor isomer 13.6 min, major isomer 17.0 min, 89% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.0$ (c 1.0, CHCl_3).

tert-butyl (1-(3-chlorophenyl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5h)

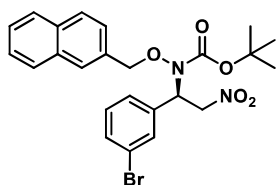


물질 **4h** (14.8 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일 반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로 colorless caramel 형태의 물질 **5h**를 얻는다 (28.2 mg, 77% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.77-7.86 (m, 4H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 4H), 5.81 (dd, $J =$

9.2, 5.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 13.1, 9.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.67-4.83 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 137.0, 134.8, 133.5, 133.3, 132.3, 130.3, 129.3, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.1, 126.6, 126.4, 83.5, 79.0, 75.0, 60.9, 28.3 ppm; IR (KBr) 2978, 1712, 1557, 1477, 1370, 1309, 1252, 1160, 1094, 1000, 855, 819, 754, 706 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 479.1344; found 479.1350. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, $\lambda = 254$ nm) retention time: minor isomer 12.8 min, major isomer 15.8 min, 88% ee, $[\alpha]_D^{20} = +35.3$ (c 1.0, CHCl_3).

tert-butyl (1-(3-bromophenyl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5i)

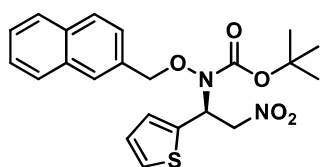


물질 **4i** (18.4 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로 colorless caramel 형태의 물질 **5i**를 얻는다 (28.3

mg, 70% yield). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.87 (m, 4H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.9, 9.2$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 12.9, 5.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 137.2, 133.5, 133.3, 132.3, 132.2, 131.3, 130.6, 129.0, 128.5, 128.3, 127.9, 127.1, 126.9, 126.6, 126.4, 122.9, 83.5,

79.0, 75.0, 60.8, 28.3 ppm; IR (KBr) 2977, 1712, 1557, 1475, 1370, 1309, 1252, 1160, 1103, 998, 854, 819, 753, 705 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 525.0822; found 525.0831. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 14.3 min, major isomer 17.6 min, 90% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.9$ (c 1.0, CHCl_3).

tert-butyl (naphthalen-2-ylmethoxy)(2-nitro-1-(thiophen-2-yl)ethyl)carbamate (5j)

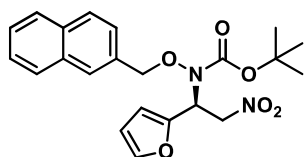


물질 **4j** (12.5 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일
반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로
yellowish caramel 형태의 물질 **5j**를 얻는다

(25.5 mg, 74% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (q, J = 4.9 Hz, 4H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.07 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 4.9, 3.7 Hz, 1H), 6.12 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.95-5.10 (m, 3H), 4.72 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 136.0, 133.5, 133.3, 132.6, 128.7, 128.4, 128.2, 127.9, 127.5, 127.0, 126.9, 126.6, 126.5, 126.4, 83.5, 78.9, 76.1, 57.5, 28.3 ppm; IR (KBr) 2978, 2349, 1712, 1557, 1509, 1370, 1306, 1220, 1160, 1092, 854, 819, 772, 707, 651 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 451.1298; found 451.1290. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC

analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 15.1 min, major isomer 18.0 min, 90% ee, $[\alpha]_D^{20} = +23.2$ (c 1.0, CHCl_3).

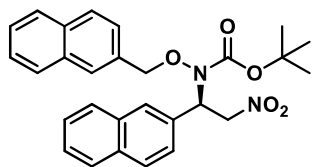
tert-butyl (1-(furan-2-yl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5k)



물질 **4k** (11.2 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일
반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로
yellowish caramel 형태의 물질 **5k**를 얻는다

(23.6 mg, 71% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.84 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 4H), 6.37 (s, 2H), 5.99 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 4.76-4.85 (m, 2H), 1.53 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 156.2, 148.3, 142.9, 133.5, 133.3, 132.5, 128.8, 128.4, 128.2, 127.8, 127.1, 126.5, 126.4, 110.9, 109.3, 83.4, 78.8, 73.7, 55.5, 28.3 ppm; IR (KBr) 2978, 2927, 2349, 1712, 1559, 1501, 1475, 1427, 1370, 1349, 1308, 1256, 1160, 1097, 1013, 900, 854, 819, 772, 749, 678 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 435.1527; found 435.1532. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 18.7 min, major isomer 20.3 min, 86% ee, $[\alpha]_D^{20} = -5.4$ (c 1.0, CHCl_3).

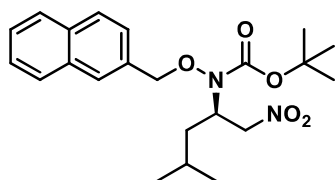
tert-butyl (1-(naphthalen-2-yl)-2-nitroethyl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5l)



물질 **4l** (16.0 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로 colorless caramel 형태의 물질 **5l**를 얻는다

(24.8 mg, 65% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.84 (m, 8H), 7.44-7.54 (m, 6H), 6.05 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 12.9, 9.2$ Hz, 1H), 4.85-4.96 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 132.5, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.4, 127.1, 126.9, 126.7, 126.5, 126.4, 125.9, 83.2, 78.9, 75.2, 61.4, 28.3 ppm; IR (KBr) 3734, 2977, 2927, 2349, 2309, 1710, 1556, 1509, 1370, 1307, 1254, 1220, 1160, 1096, 899, 857, 820, 772 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) Calcd for $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+ ([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 495.1890; found 495.1884. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, $\lambda = 254$ nm) retention time: minor isomer 21.7 min, major isomer 27.5 min, 88% ee, $[\alpha]_D^{20} = +65.4$ (c 1.0, CHCl_3).

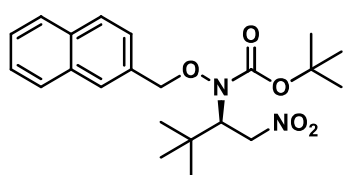
tert-butyl (4-methyl-1-nitropentan-2-yl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5m)



물질 **4m** (10.4 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로

로 colorless oil 형태의 물질 **5m**를 얻는다 (20.4 mg, 63% yield). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (q, *J* = 4.1 Hz, 4H), 7.48-7.56 (m, 3H), 5.04 (q, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.64-4.86 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 9H), 1.19-1.25 (m, 2H), 0.92-0.98 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 133.5, 133.3, 132.9, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 126.9, 126.5, 126.4, 82.7, 78.8, 76.5, 57.3, 38.5, 28.3, 24.8, 23.0, 22.2 ppm; IR (KBr) 2960, 1792, 1711, 1556, 1369, 1318, 1247, 1165, 1135, 1086, 1038, 855, 819 cm⁻¹ HRMS (ESI-TOF) Calcd for [C₂₂H₃₀N₂O₅NH₄]⁺([M+NH₄⁺]) 420.2493; found 420.2481. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralcel OJ-H, hexane : 2-propanol = 98 : 2, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 49.1 min, major isomer 35.5 min, 88% ee, [α]²⁰_D = +0.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

tert-butyl (3,3-dimethyl-1-nitrobutan-2-yl)(naphthalen-2-ylmethoxy)carbamate (5n)



물질 **4n** (10.4 mg, 0.08 mmol)를 출발물질로 일반적인 Neutral PTC aza-Michael 실험과정으로 colorless oil 형태의 물질 **5n**를 얻는다

(19.4 mg, 60% yield). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.86 (m, 4H), 7.48-7.56 (m, 3H), 5.09 (dd, *J* = 86.8, 9.8 Hz, 2H), 4.69-4.89 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.03 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ 133.4, 133.3, 133.0, 128.4, 128.2, 127.8, 126.7, 126.4, 126.4, 82.5, 78.4, 77.4, 73.8, 35.8, 28.4, 27.7 ppm; IR (KBr) 2963, 1710, 1557, 1370, 1316, 1251, 1164, 1103, 1038, 818 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) Calcd for [C₂₂H₃₀N₂O₅NH₄]⁺([M+NH₄⁺]) 420.2493; found 420.2481. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DIACEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 0.5 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 10.3 min, major isomer 9.0 min, 92% ee, [α]_D²⁰ = -14.6 (c 1.0, CHCl₃).

V. 참고문헌

1. C.M.Starks, *Journal of the American Chemical Society*. **1971**, 93, 195-199.
2. M. Makosza. *Tetrahedron Letters*. **1966**, 7, 4621-4624.
3. M. Makosza. *Tetrahedron Letters*. **1966**, 7, 5489-5492.
4. T. Ooi, K. Maruoka, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46, 4222-4266.
5. O'Donnell, M.J.; Bennet, W.D.; Wu, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111(6), 2353-2355
6. Ha, M.W. Doctoral thesis, Seoul National University, Seoul, **2015**.
7. (a) Ooi, T.; Kameeda, M.; Maruoka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6519.
(b) Ooi, T.; Kameeda, M.; Maruoka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5139.
(c) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 154917.
8. Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9539.

9. R. He, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16620-16621
10. S. Shirakawa, K. Maruoka, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 1586-1593
11. B. Hanyong, S. Choong eui, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9621-9623
12. (a) E. T. Michalson, J. Szmuszkowicz, *Prog. Drug Res.* **1989**, 33, 135;
(b) D. Lucet, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2724;
(c) S. R. S. Saibabu Kotti, G. Li, *Chem, Biol. Drug Des.* **2006**, 67, 101.
13. X. Lu, Li Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7710 –7713
14. X. Wang, J. An, X. Zhang, F. Tan, J. Chen, W. Xiao, *J. Org. Lett.* **2011**, 13(4), 808-811
15. L. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 5327-5330
16. J. Lee, M. Kim, S. Jew, H. Park, B Jeong, *Chem Commun.*, **2008**, 1932-1934
17. J. Ban, H. Park, Enantioselective aza-Michael Reactions of tert-butyl oxycarbamates via Phase-Transfer Catalysis, *서울대학교 대학원*, **2020**
18. J. Hwang, P. Li, K. Shimizu, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 1554-1564
19. H.S. Ozdemir, H. Kılıç, *Tetrahedron.*, **2015**, 71, 2882-2890

20. Vakulya, Benedek; Varga, Szilard; Csampai, Antal; Soos, Tibor.
Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to
Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts [J]. *Org.
Lett.* **2005**, 7(10): 1967-1969.
21. S. d. Pozo, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15308-15311
22. M. Shin, M. Gu, S. S. Lim, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3122-3130

Abstract

Chiral 1,2-diamine (vicinal diamine) functionality is a remarkable template which displays a broad spectrum of biological activity. The 1,2-diamine conformation may be found in many important compounds including antiarrhythmic, antihypertensive, antipsychotic, analgesics, antianxiety, local anesthetics

In our research, we conducted neutral phase-transfer catalytic aza-Michael reaction with *tert*-butyl (naphthalene-2-ylmethoxy)carbamate and *trans*- β -nitrostyrene for Synthesis of 2-nitro-1-phenylethan-1-amine which is Chiral 1,2-diamine precursor. We could find specific phase-transfer catalyst (C-(9) urea-substituted *cinchona* derivatives) that shows a high yield (93%) and high optical yield (91% ee) under neutral conditions in water-rich biphasic solvent at 0°C (saturated cesium chloride (aq): mesitylene=3:1). This established phase-transfer catalyst was used to carry out neutral phase-transfer catalytic aza-Michael reactions with 14 nitroolefins.

A Plausible mechanism for the novel Neutral Phase-Transfer Catalysis based on some interesting observations was presented in this study.

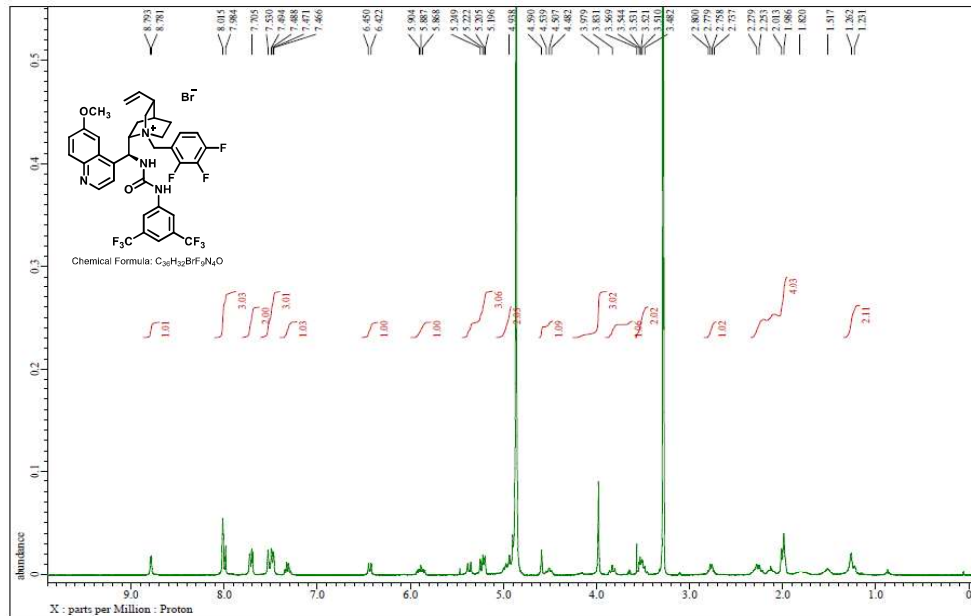
When the *tert*-butyl(naphthalene-2-ylmethyl)carbamate and *trans*- β -nitrostyrene were used. we suggest that the following three interactions are involved (lon-pair interaction, π - π interaction, Hydrogen-bonding interaction).

Key words : Chiral 1,2-diamine functionality, Neutral Phase-Transfer
Catalysis, Enantioselective aza-Michael reaction, nitroolefins,
tert-butyl oxycarbamates

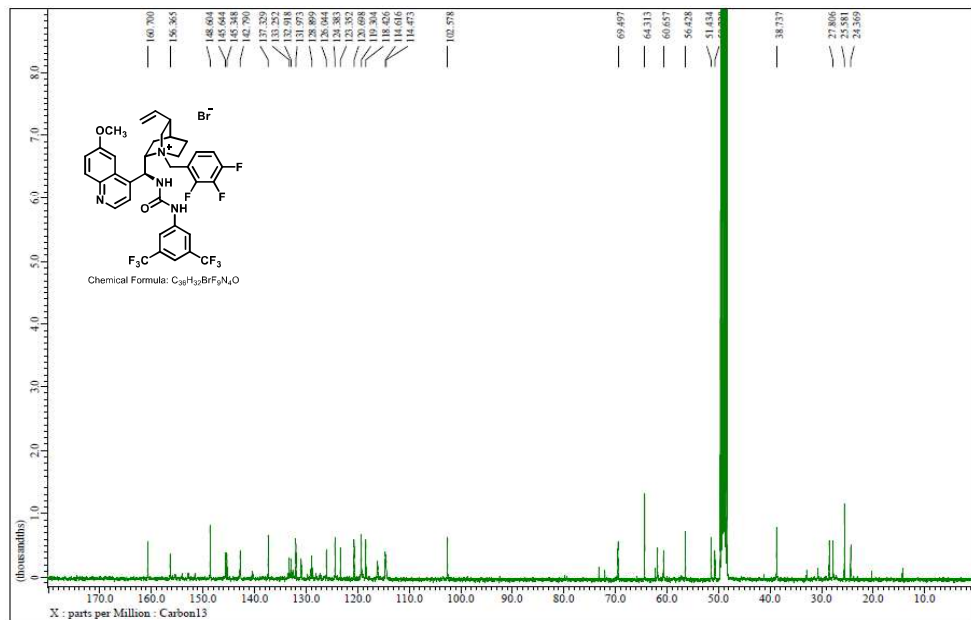
Student Identification Number : 2019-20665

VII. 부 록

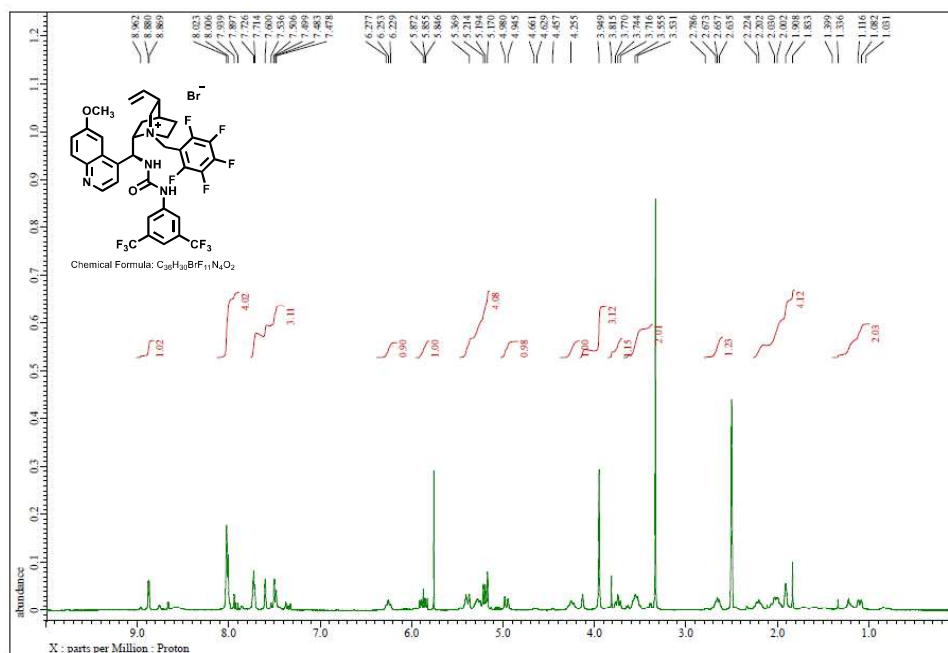
¹H-NMR of compound **1b** (400 MHz, CD₃OD)



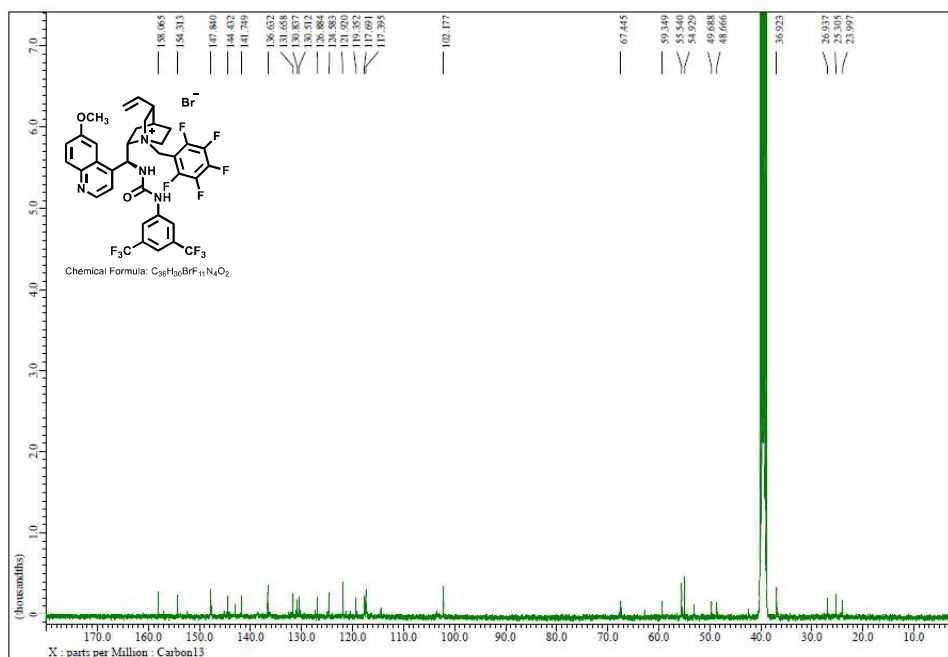
¹³C-NMR of compound **1b** (100 MHz, CD₃OD)



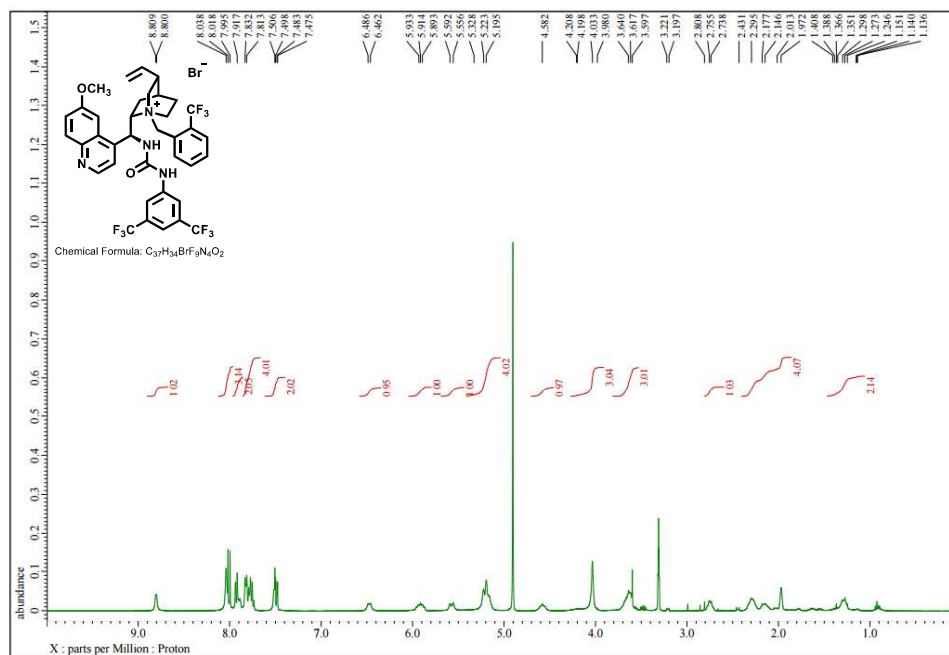
¹H-NMR of compound **1c** (400 MHz, (CD₃)₂SO)



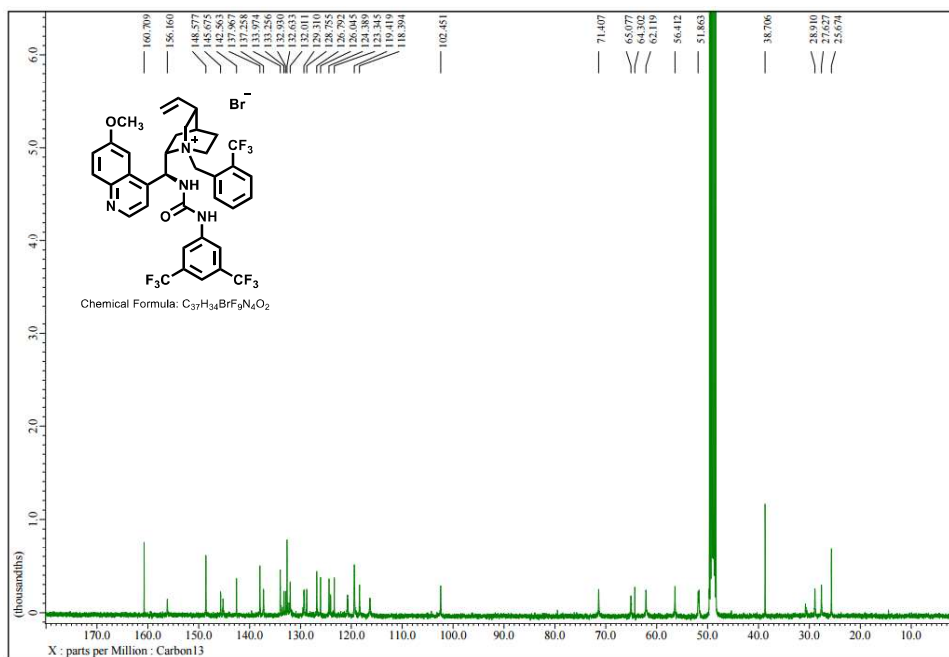
¹³C-NMR of compound **1c** (100 MHz, (CD₃)₂SO)



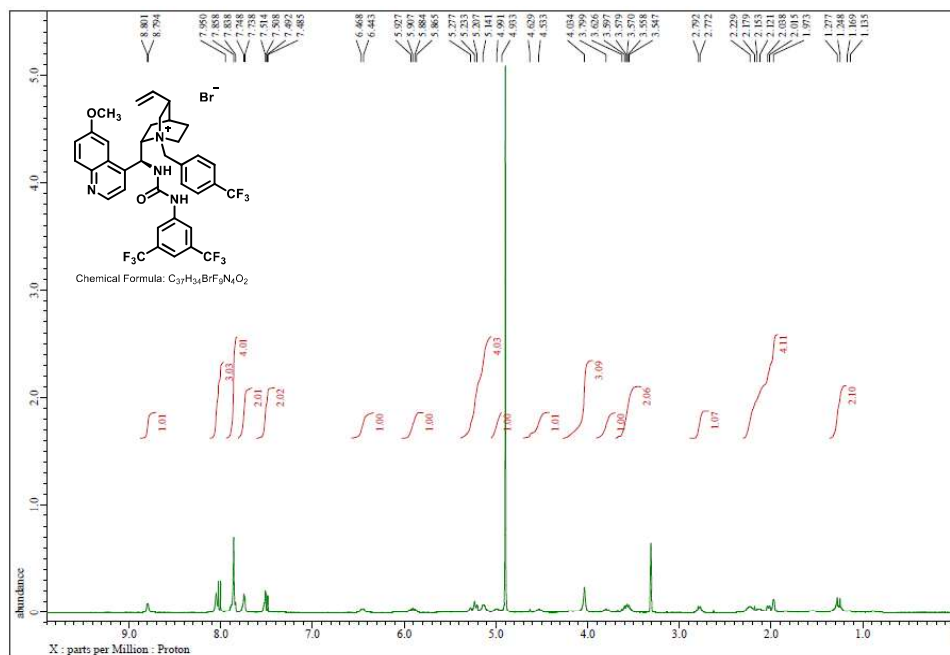
¹H-NMR of compound **1d** (400 MHz, CD₃OD)



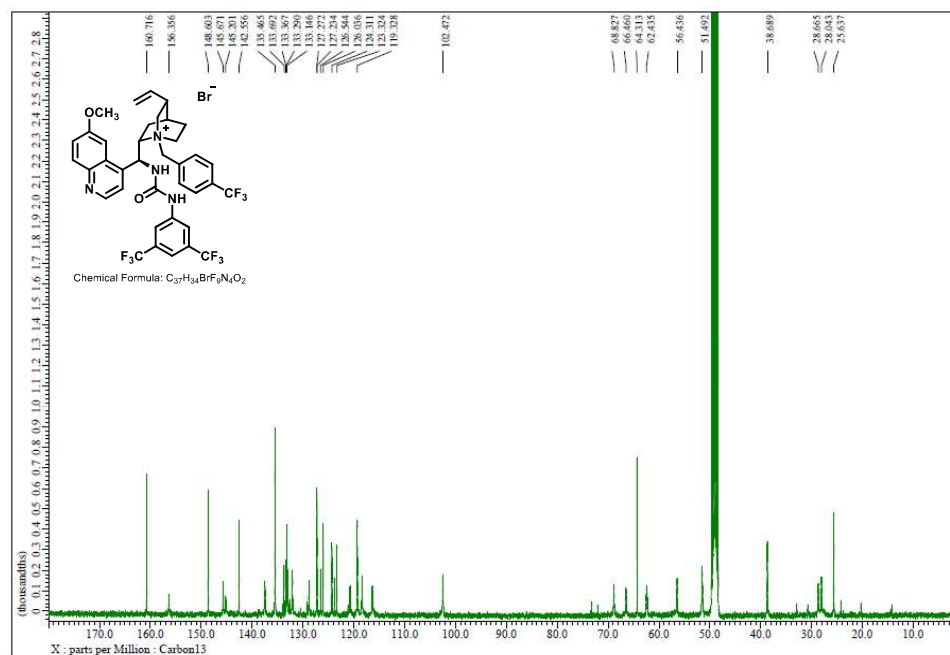
¹³C-NMR of compound **1d** (100 MHz, CD₃OD)



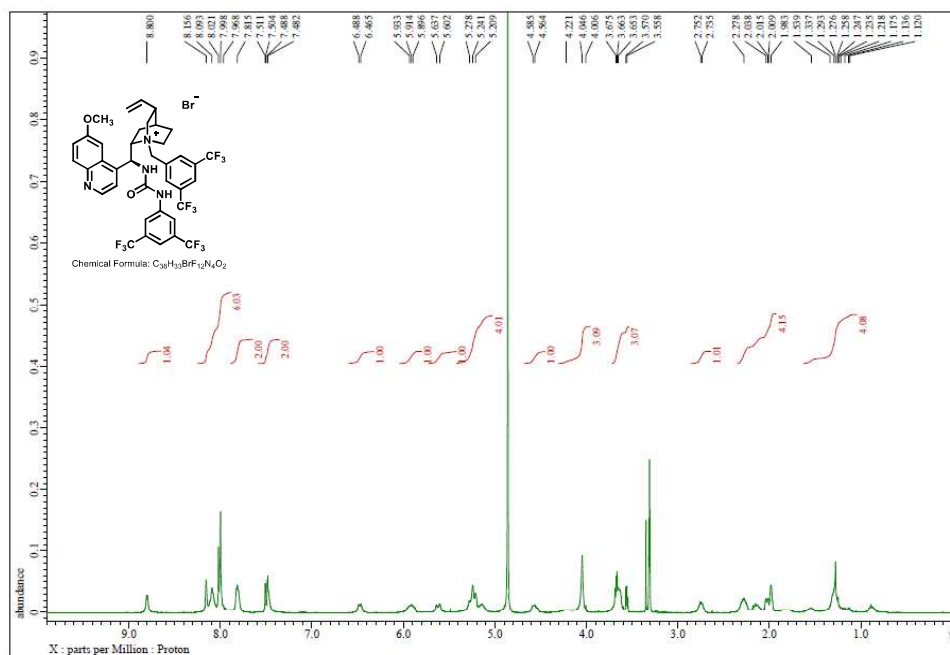
¹H-NMR of compound **1e** (400 MHz, CD₃OD)



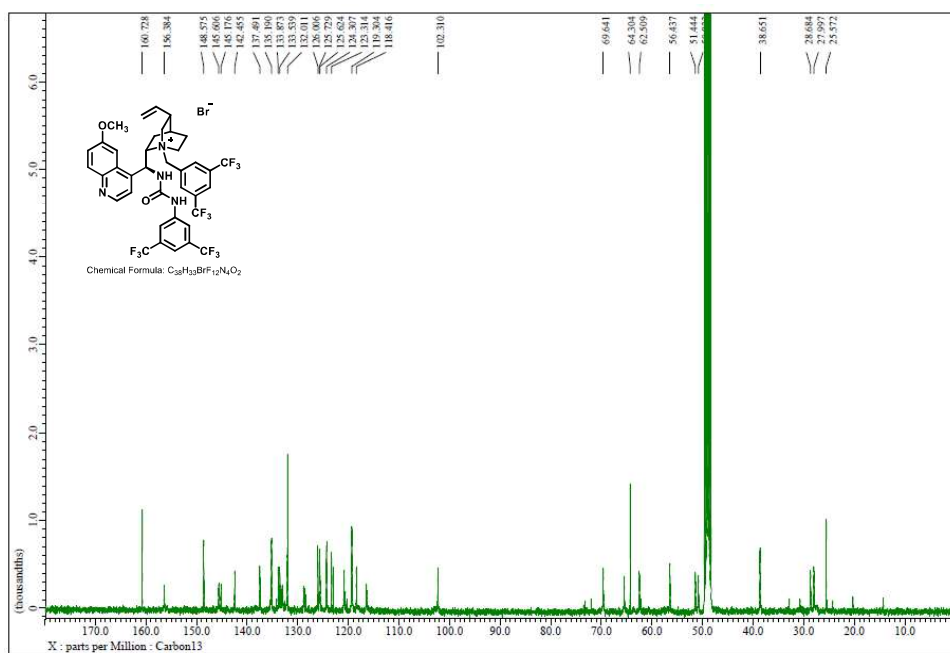
¹³C-NMR of compound **1e** (100 MHz, CD₃OD)



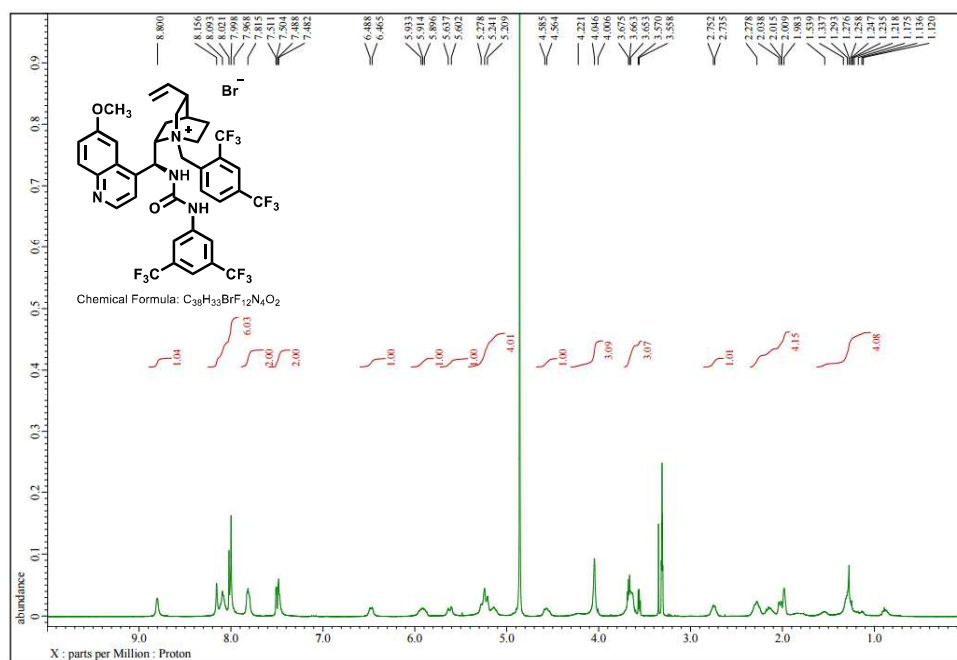
¹H-NMR of compound **1f** (400 MHz, CD₃OD)



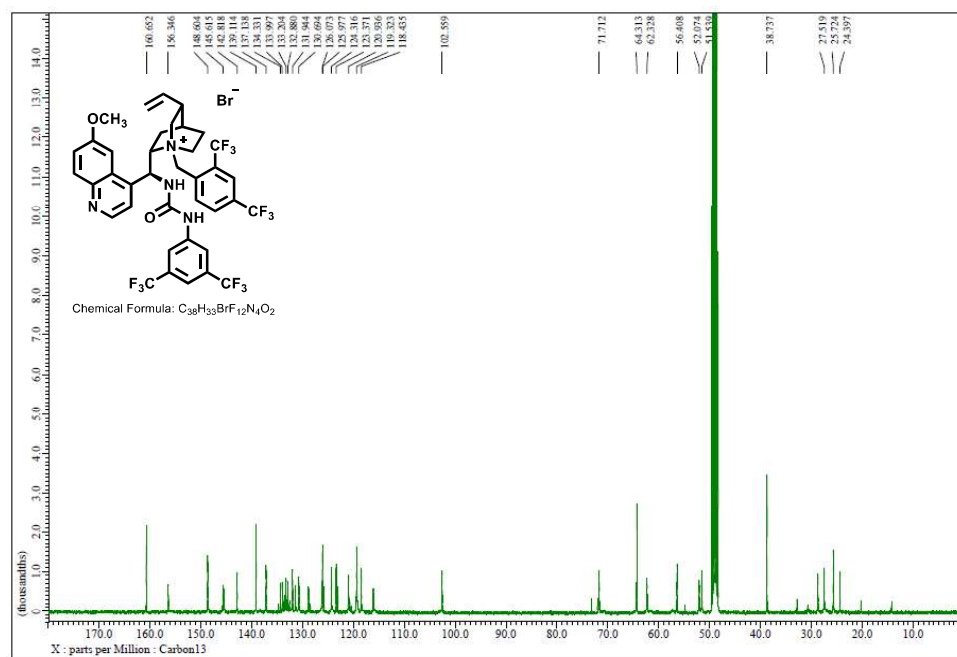
¹³C-NMR of compound **1f** (100 MHz, CD₃OD)



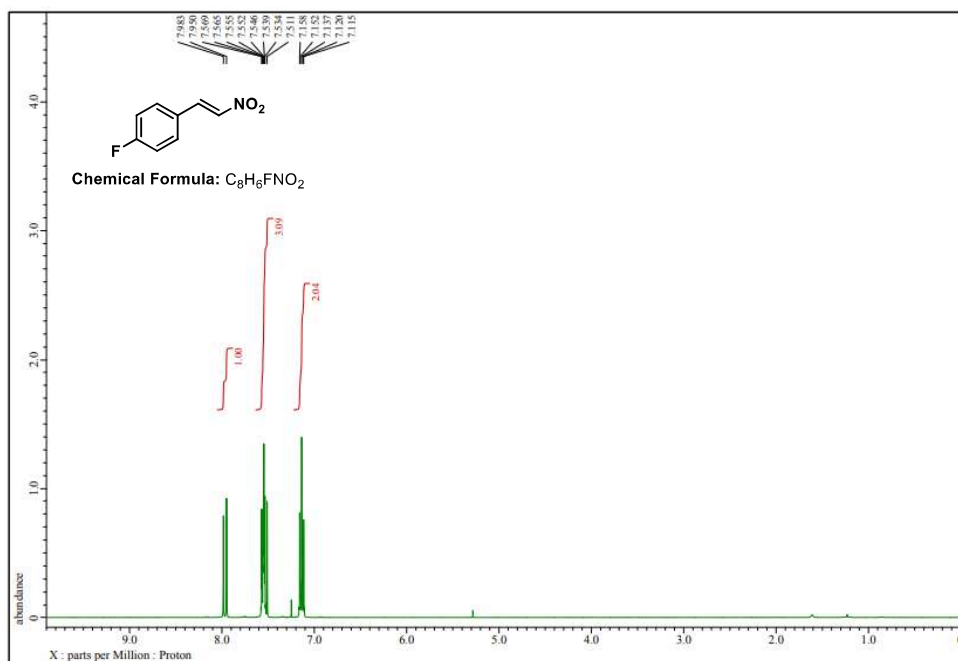
¹H-NMR of compound **1g** (400 MHz, CD₃OD)



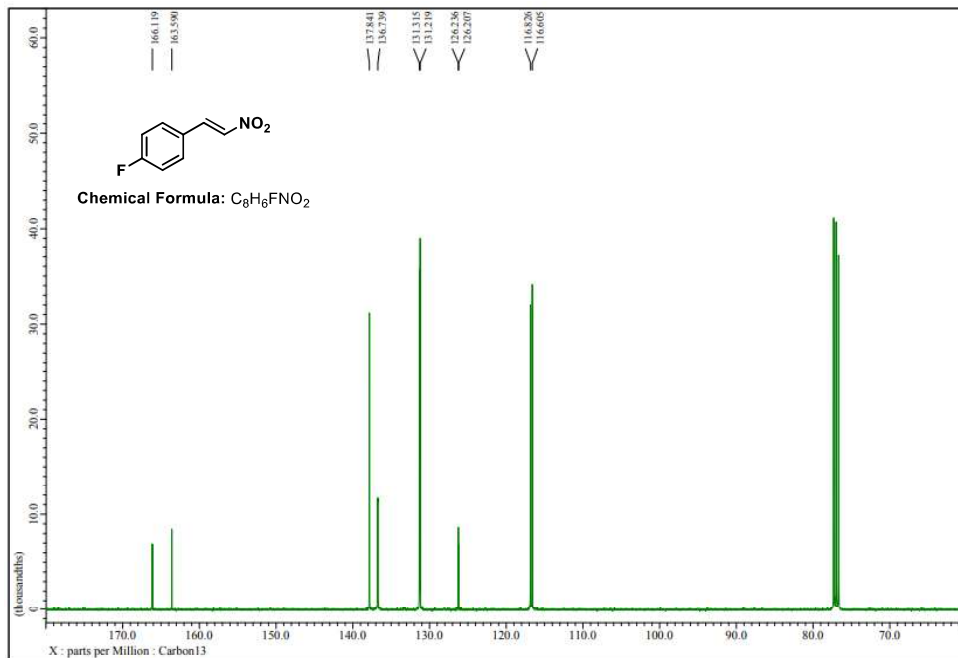
¹³C-NMR of compound **1g** (100 MHz, CD₃OD)



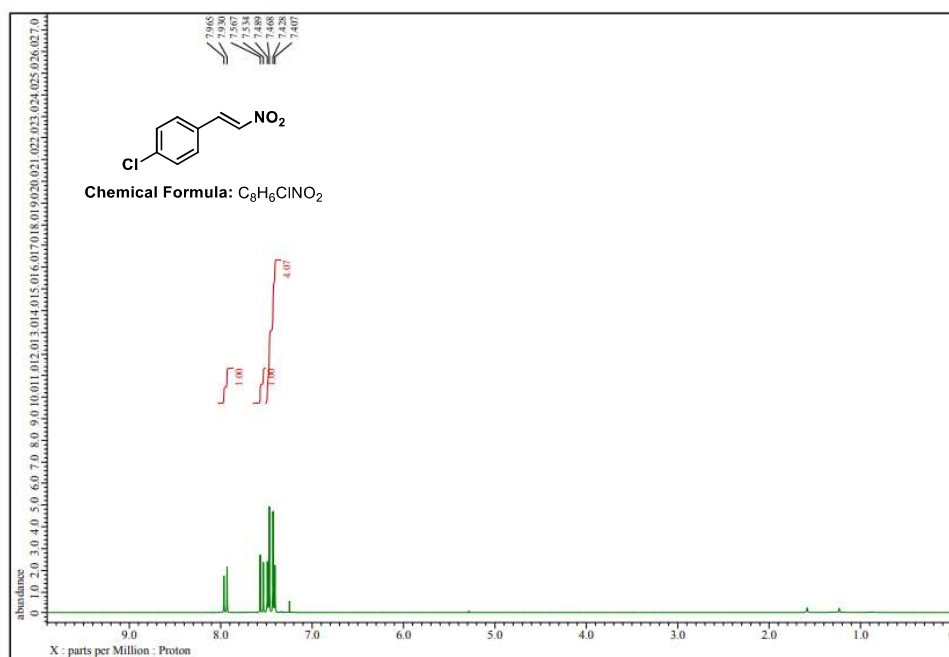
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4c** (400 MHz, CDCl_3)



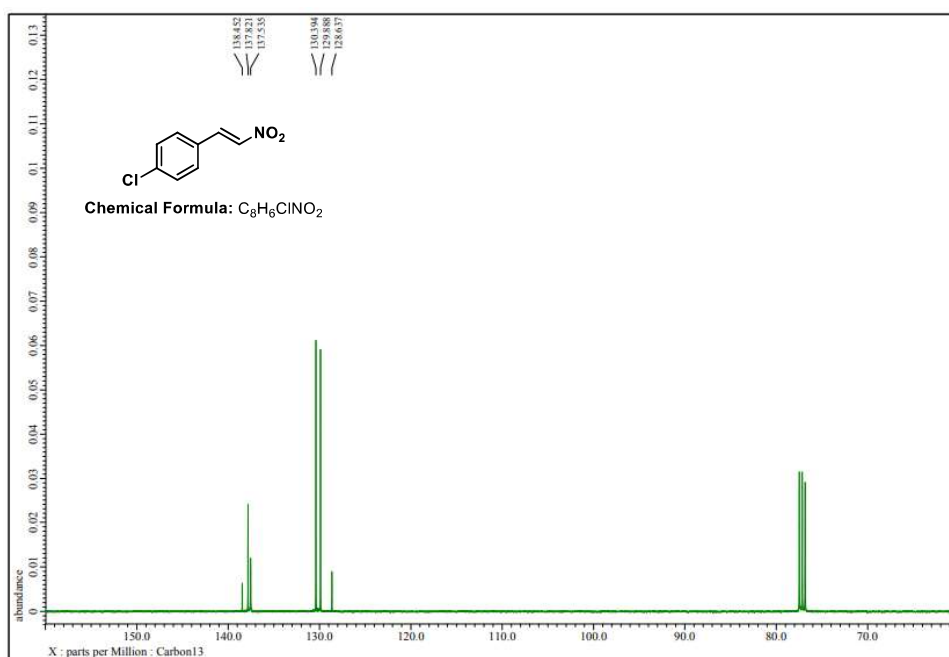
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4c** (100 MHz, CDCl_3)



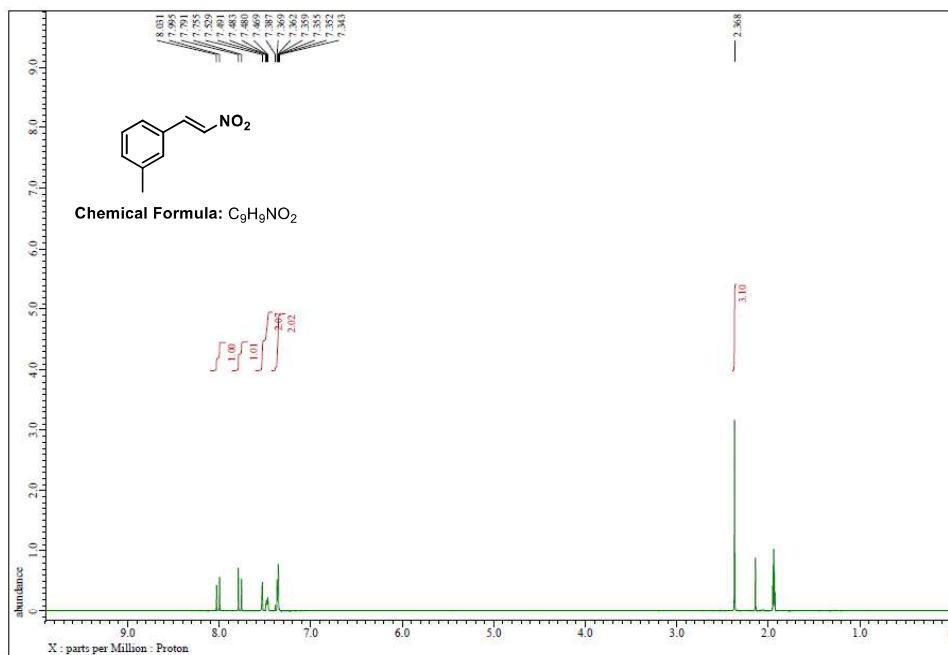
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4d** (400 MHz, CDCl_3)



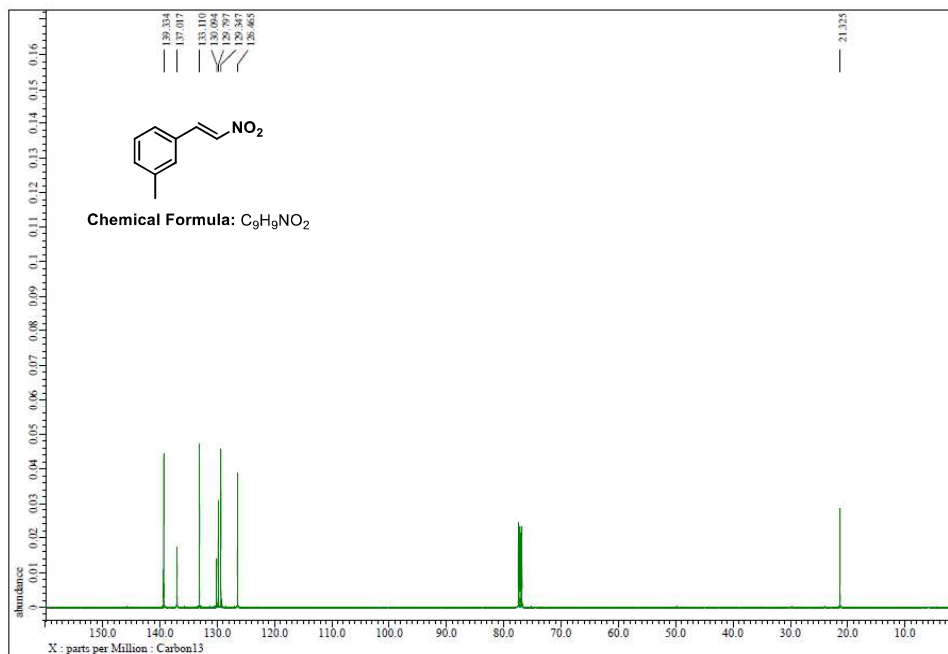
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4d** (100 MHz, CDCl_3)



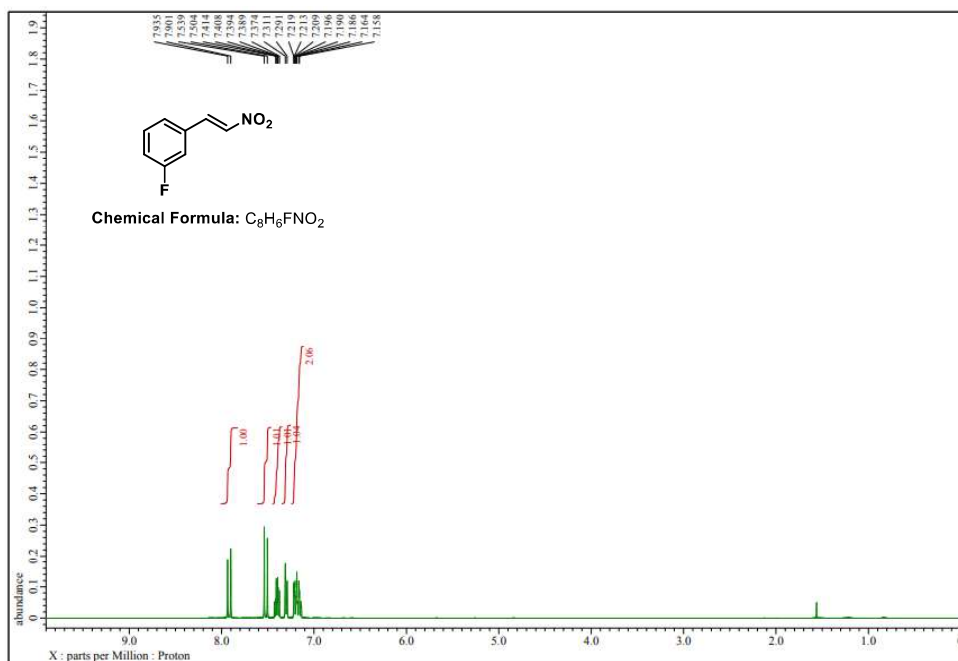
¹H-NMR of compound **4f** (400 MHz, CD₃CN)



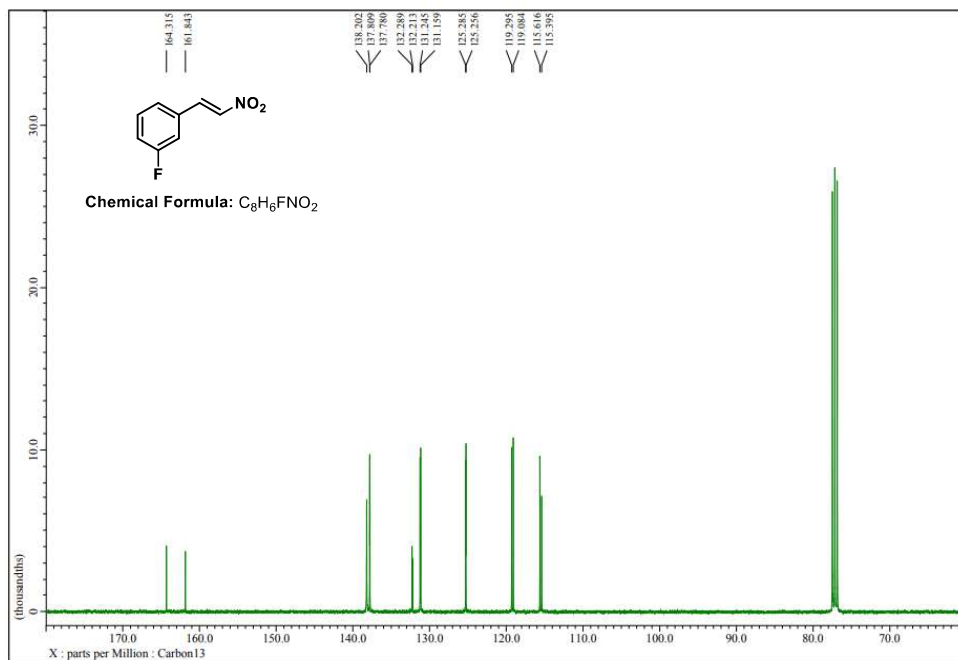
¹³C-NMR of compound **4f** (100 MHz, CDCl₃)



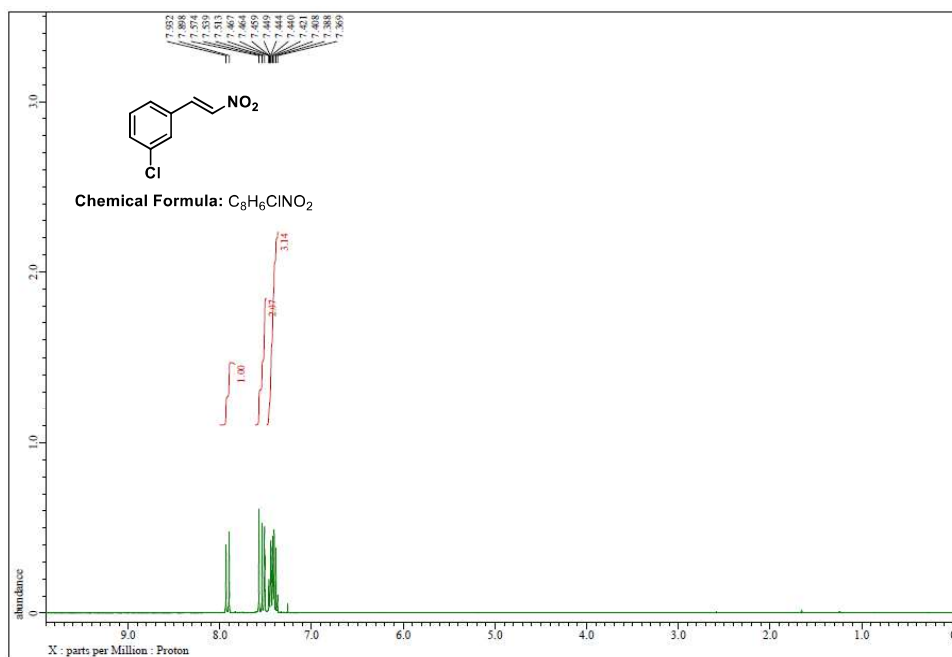
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4g** (400 MHz, CDCl_3)



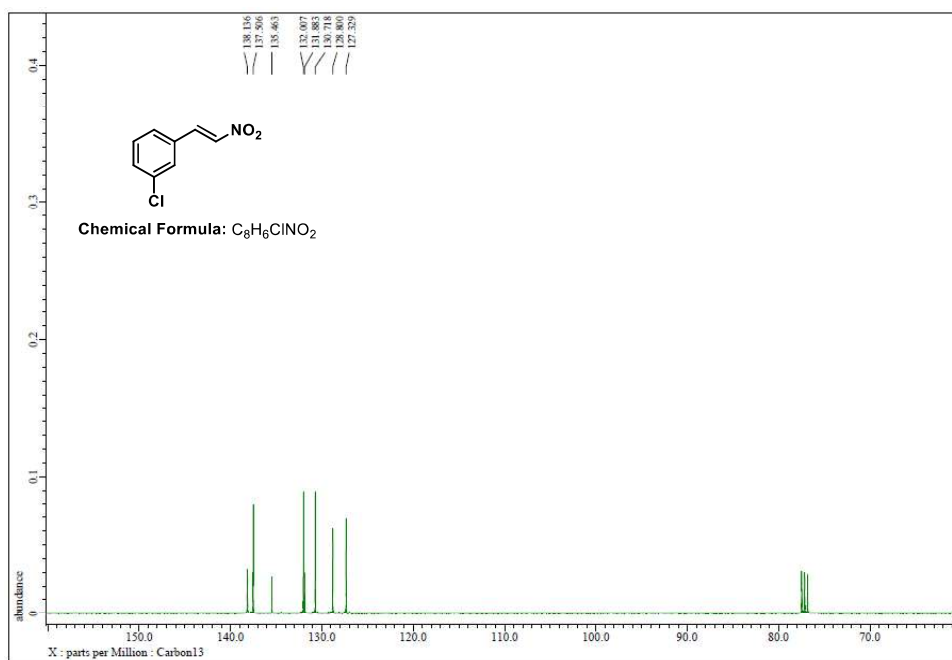
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4g** (100 MHz, CDCl_3)



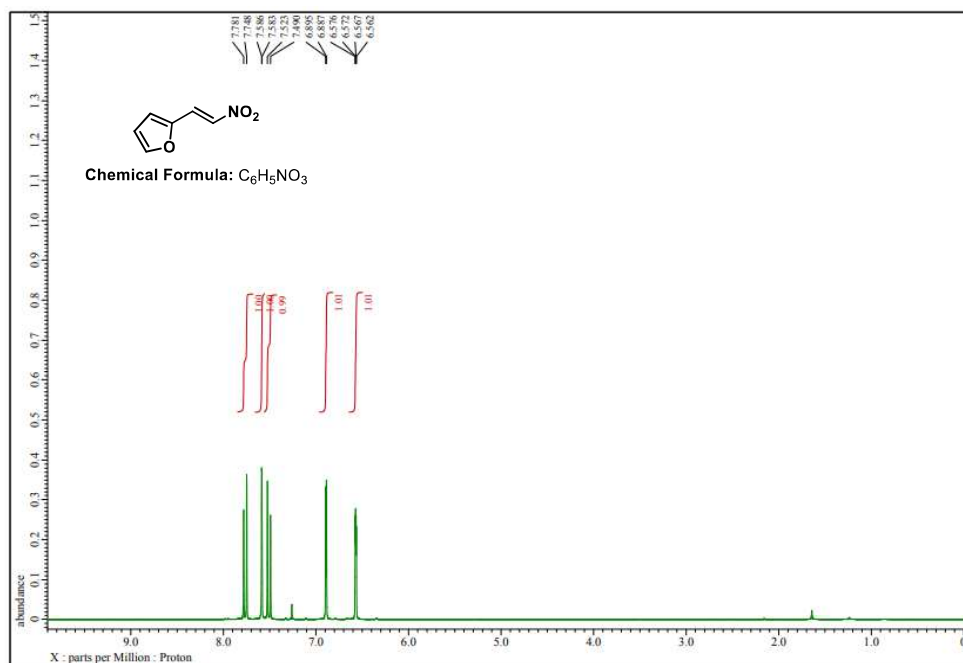
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4h** (400 MHz, CDCl_3)



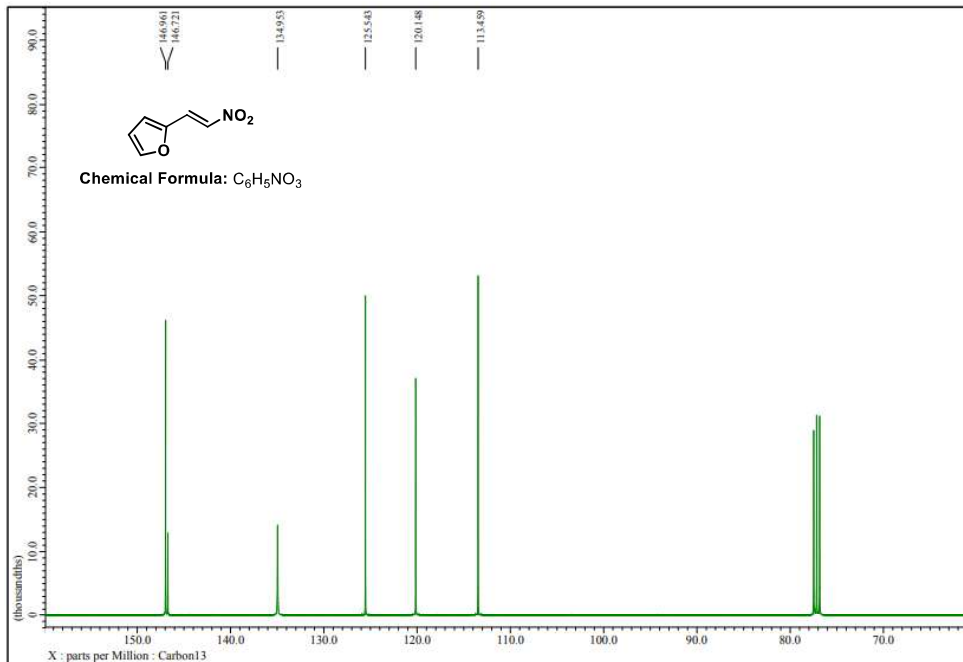
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4h** (100 MHz, CDCl_3)



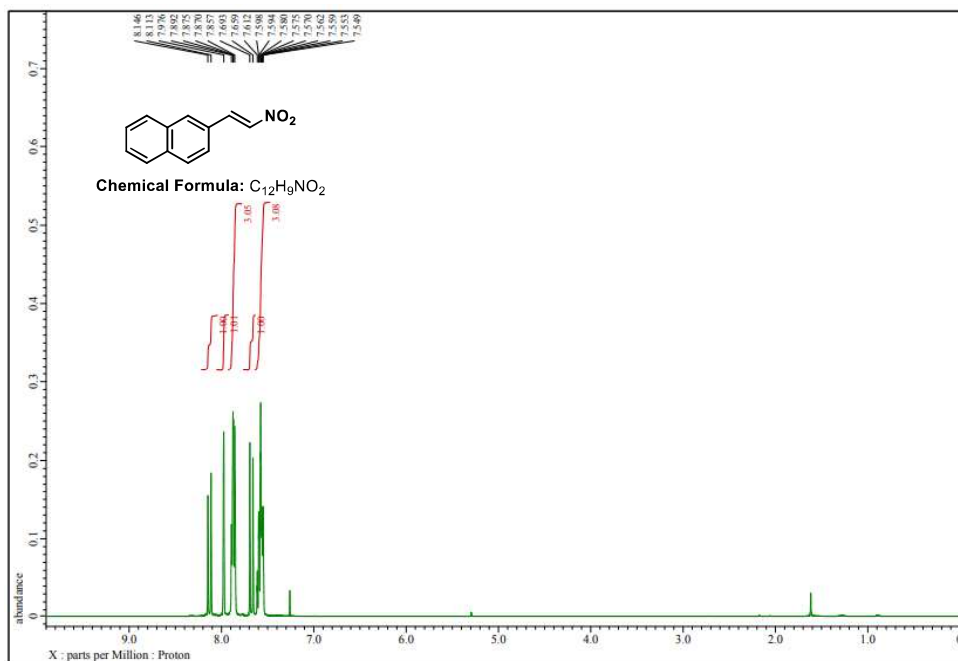
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4k** (400 MHz, CDCl_3)



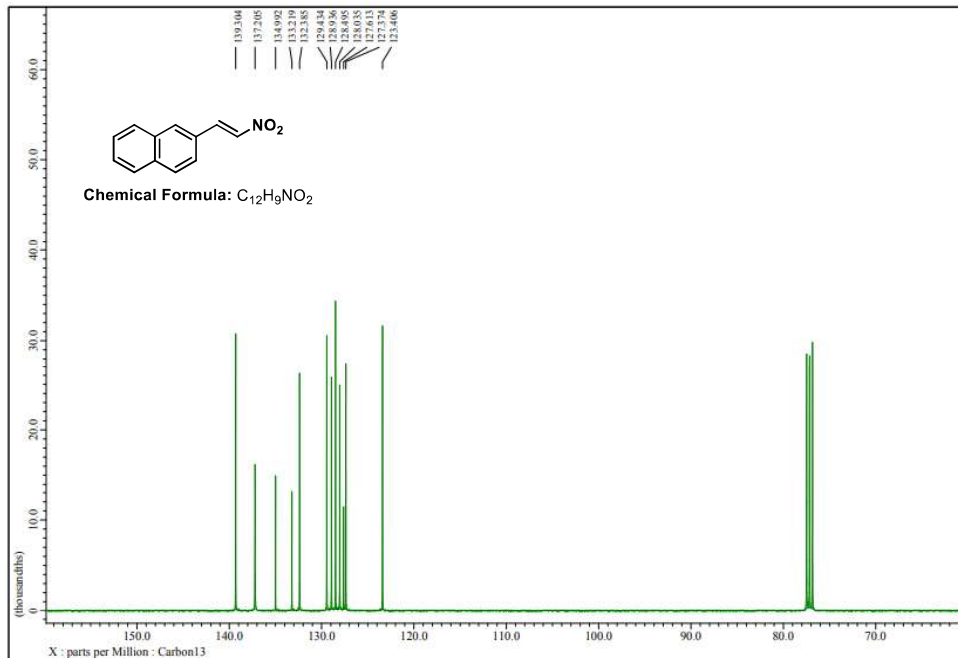
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4k** (100 MHz, CDCl_3)



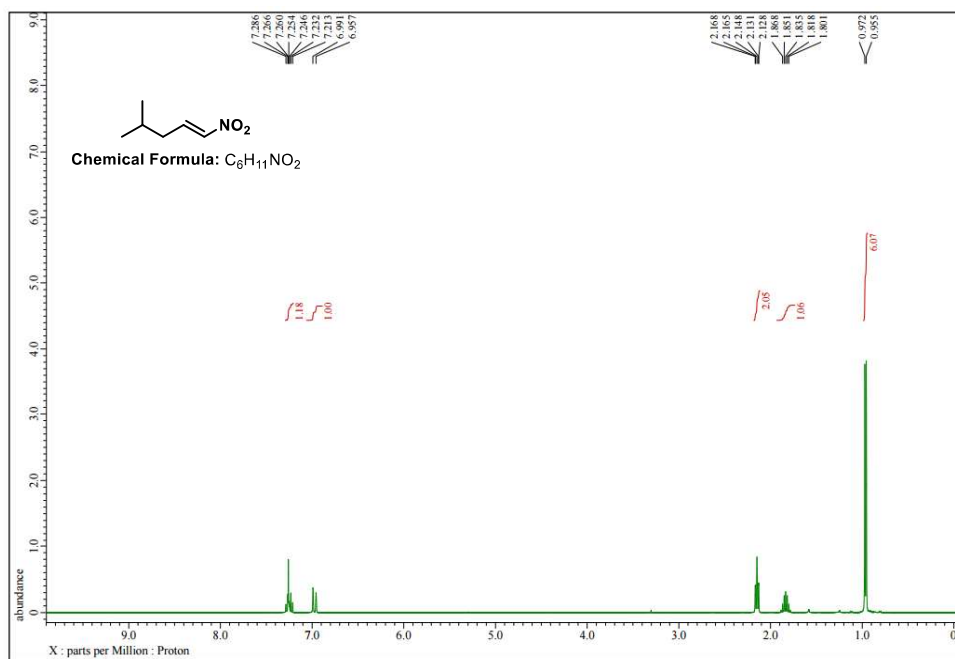
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4I** (400 MHz, CDCl_3)



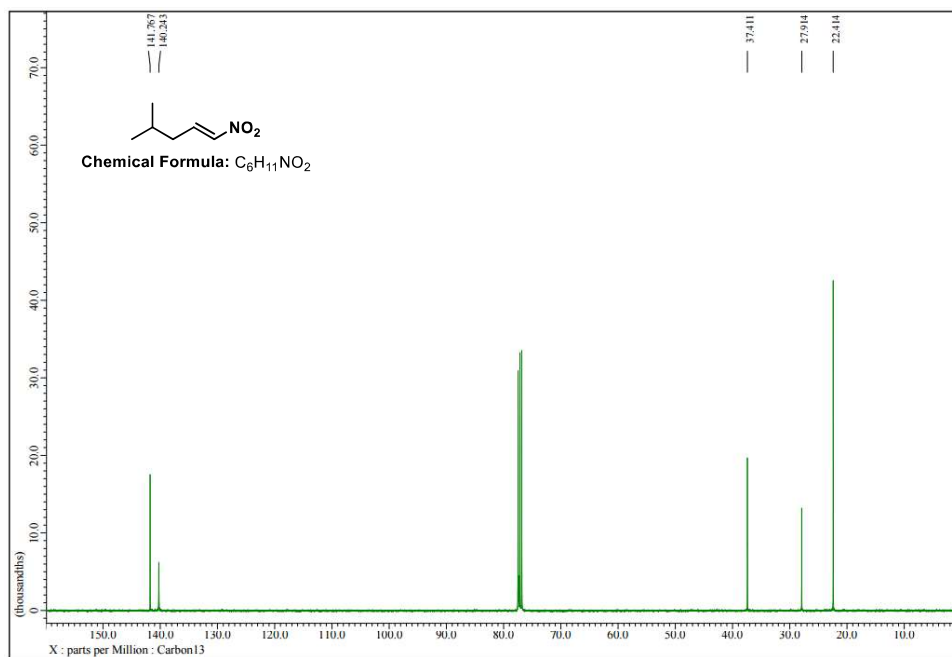
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4I** (100 MHz, CDCl_3)



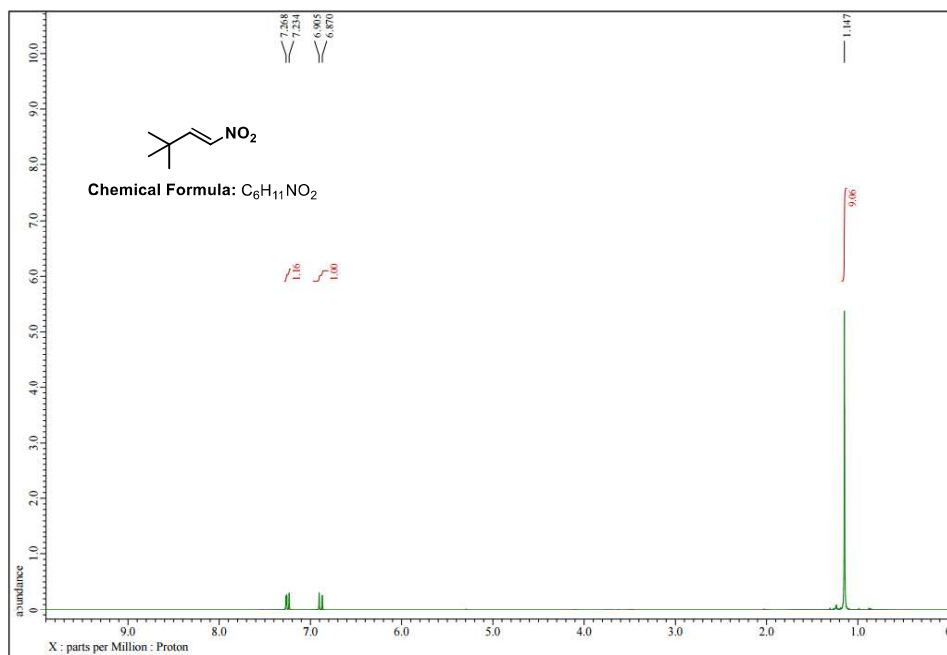
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4m** (400 MHz, CDCl_3)



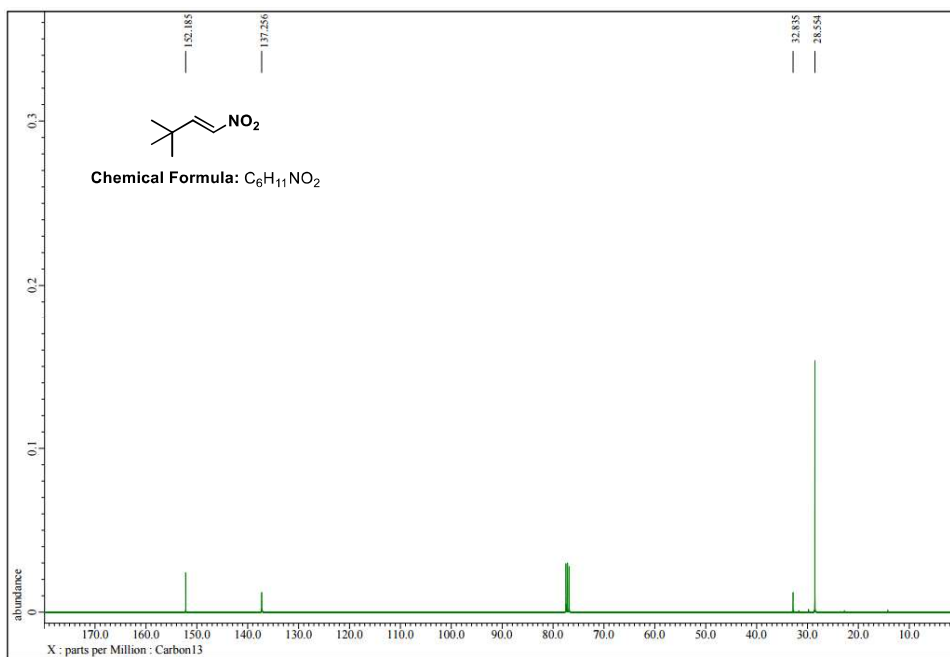
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4m** (100 MHz, CDCl_3)



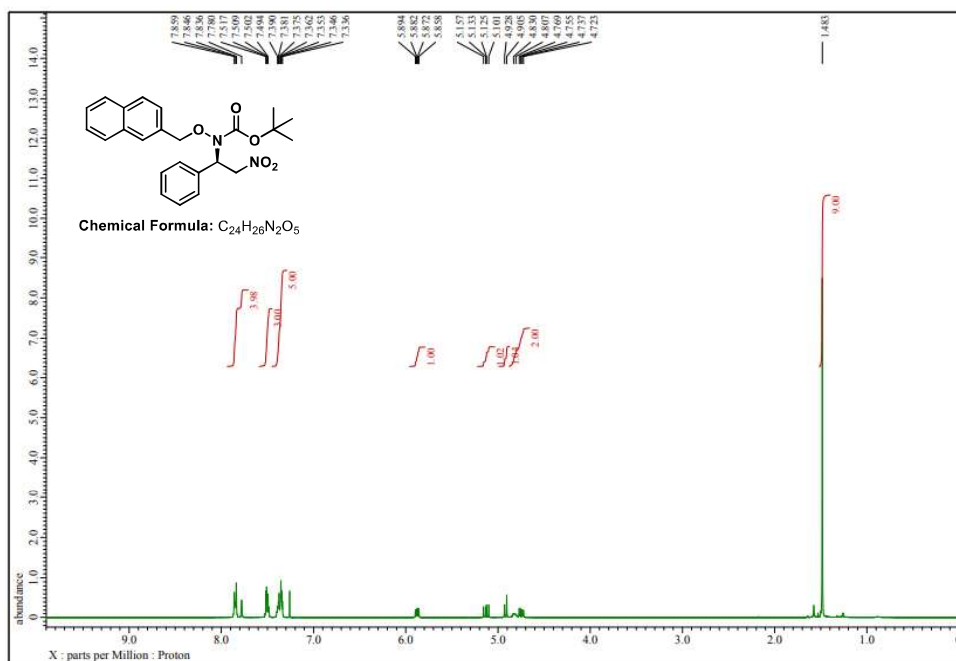
$^1\text{H-NMR}$ of compound **4n** (400 MHz, CDCl_3)



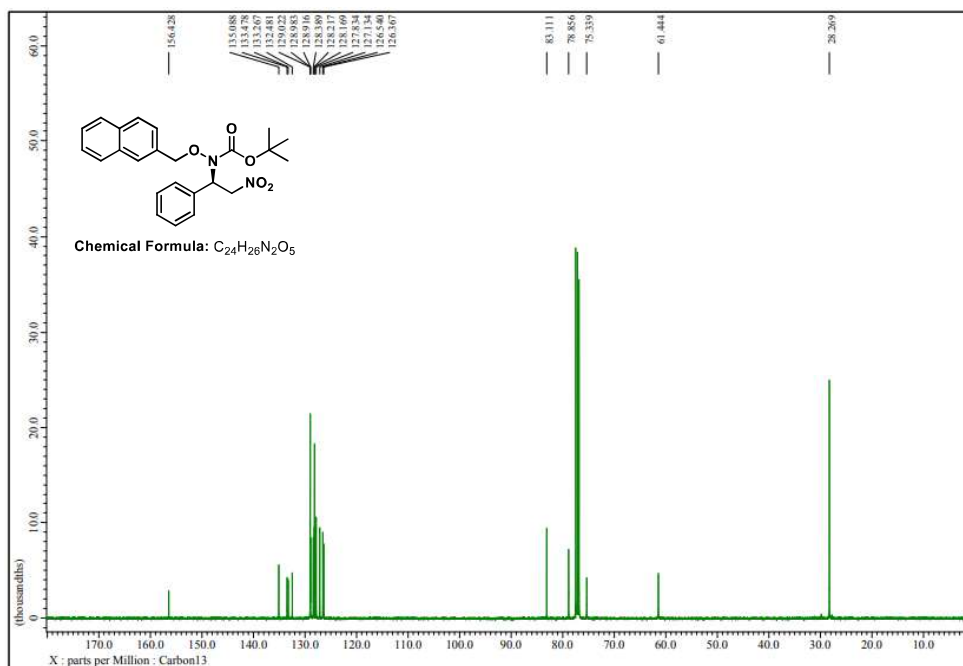
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **4n** (100 MHz, CDCl_3)



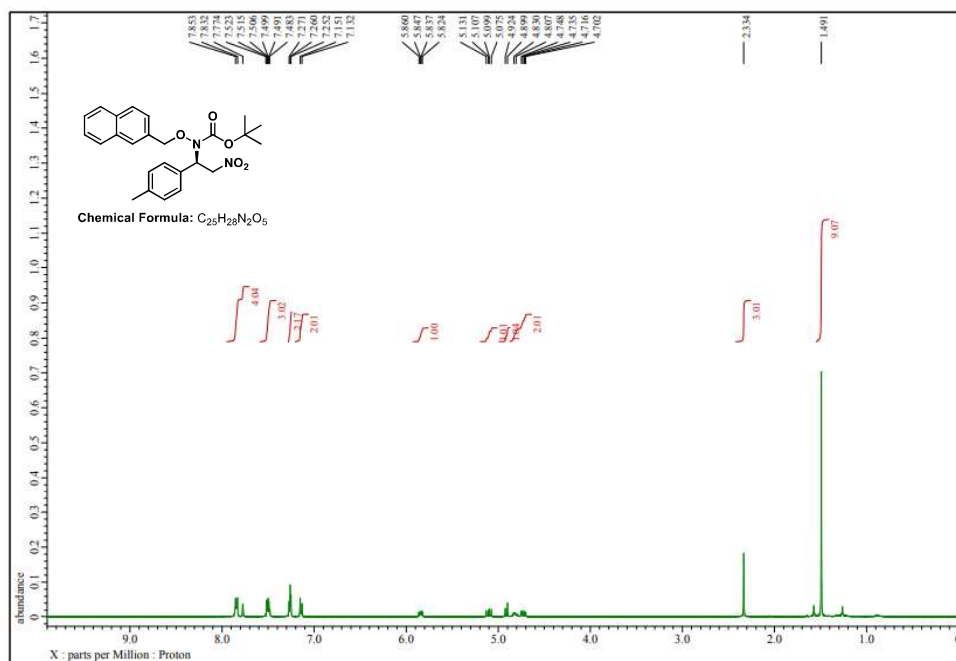
¹H-NMR of compound **5a** (400 MHz, CDCl₃)



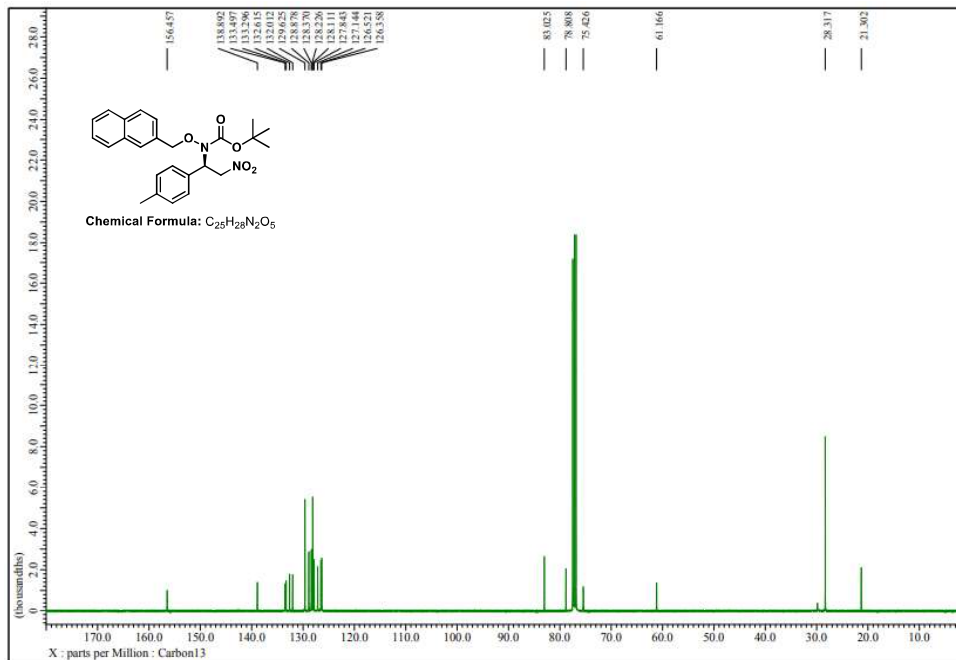
¹³C-NMR of compound **5a** (100 MHz, CDCl₃)



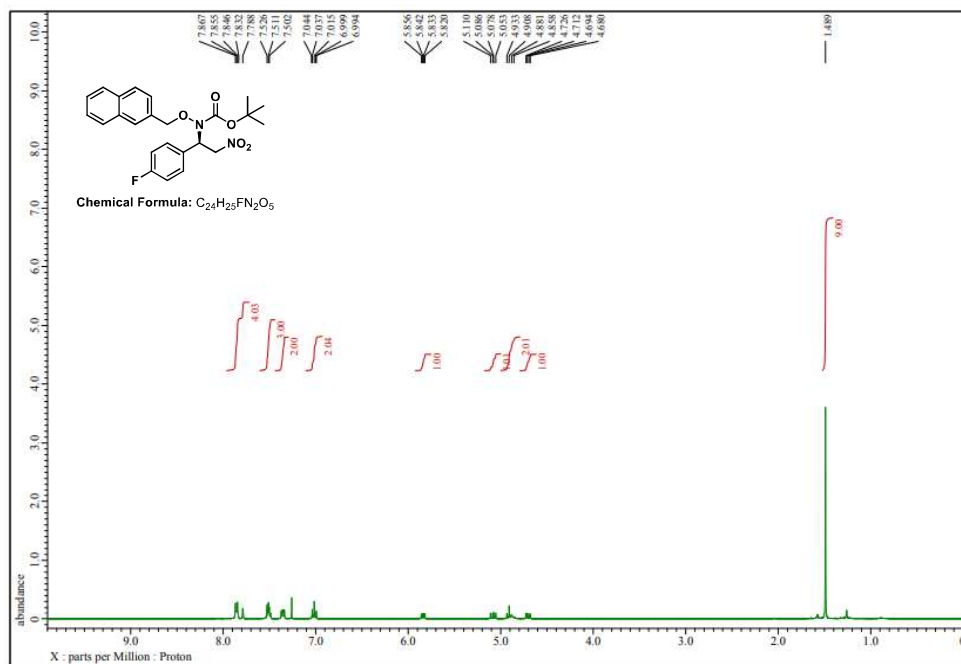
$^1\text{H-NMR}$ of compound **5b** (400 MHz, CDCl_3)



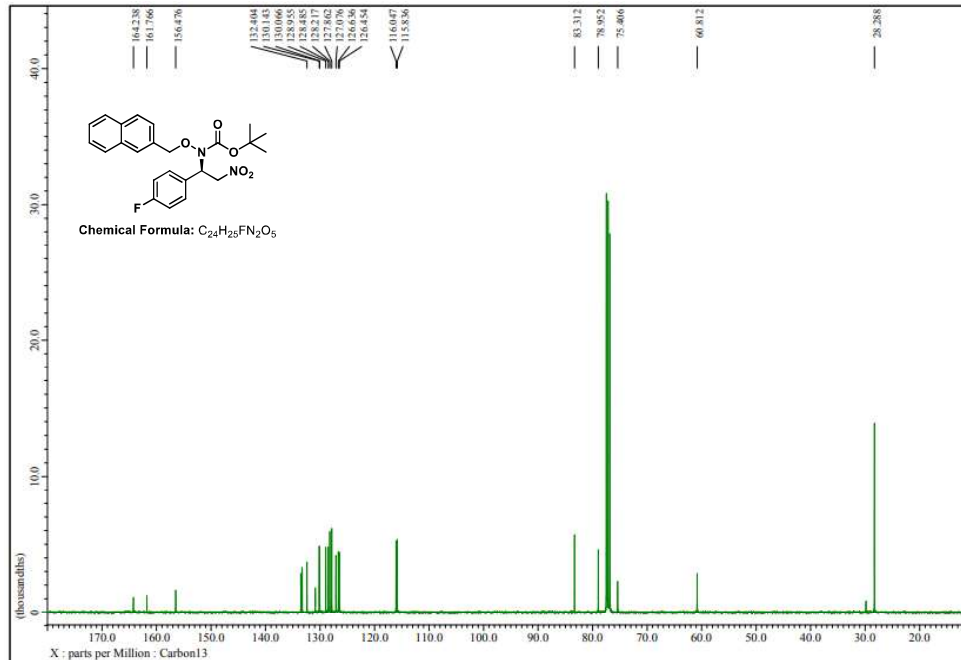
$^{13}\text{C-NMR}$ of compound **5b** (100 MHz, CDCl_3)



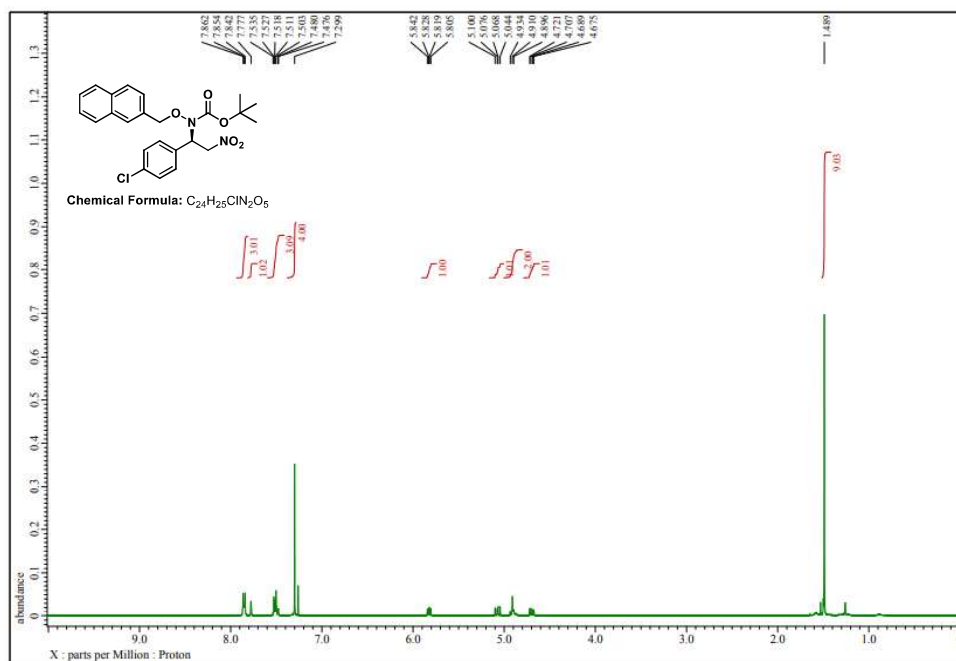
¹H-NMR of compound **5c** (400 MHz, CDCl₃)



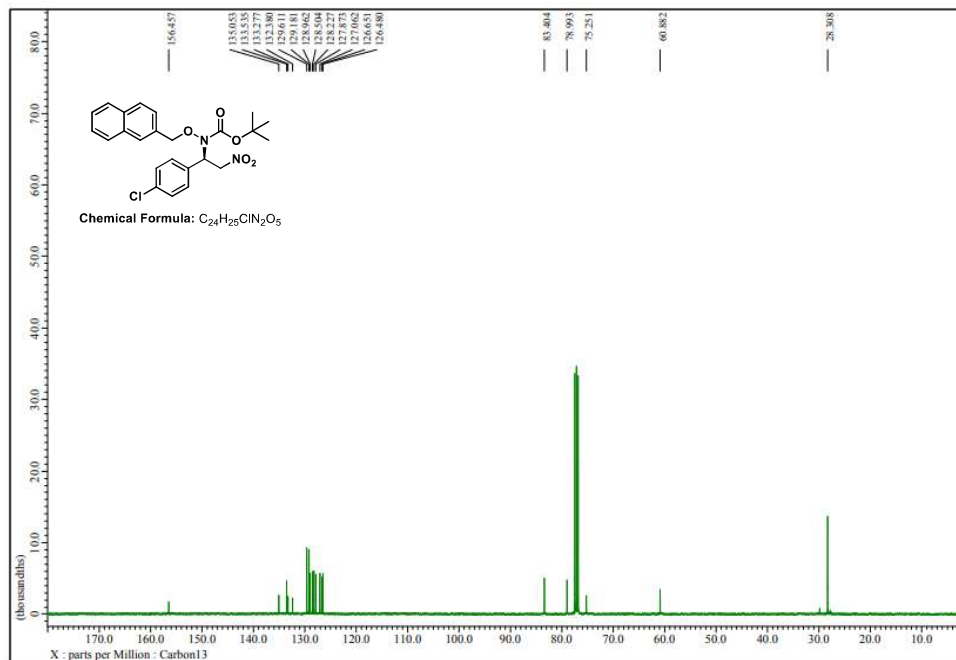
¹³C-NMR of compound **5c** (100 MHz, CDCl₃)



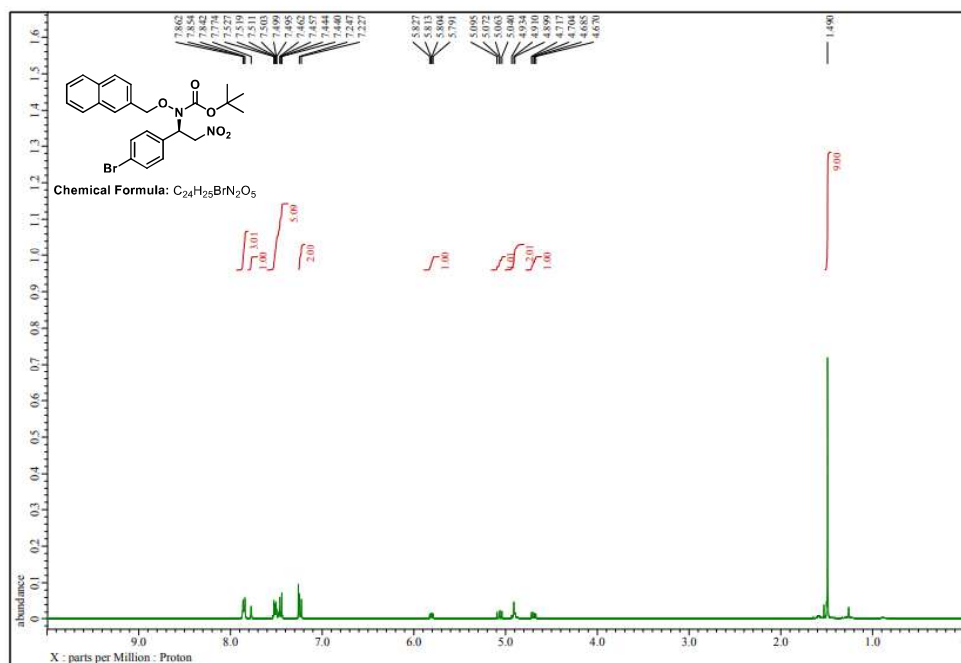
¹H-NMR of compound **5d** (400 MHz, CDCl₃)



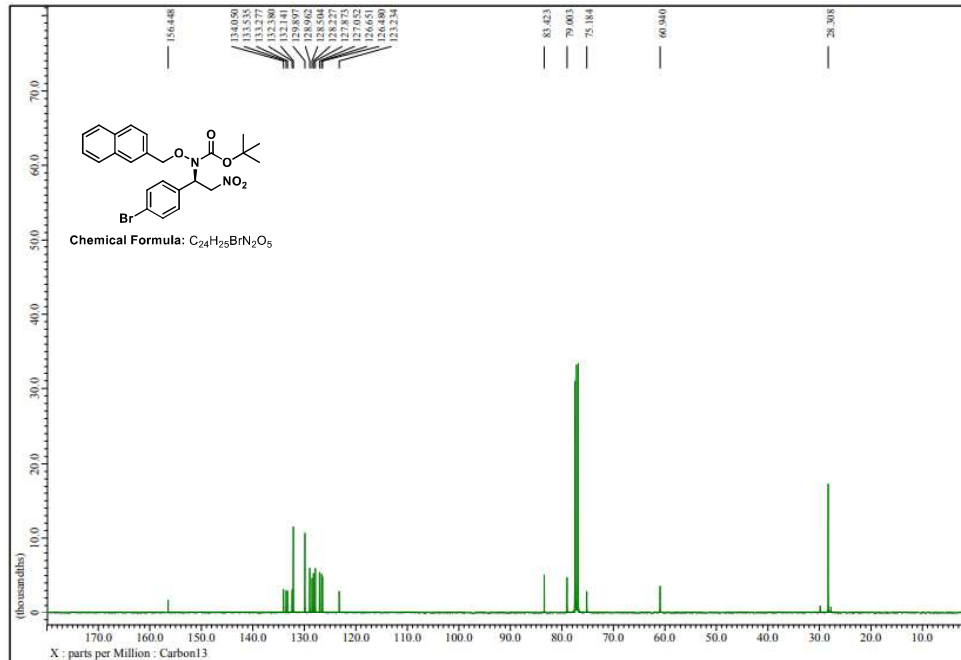
¹³C-NMR of compound **5d** (100 MHz, CDCl₃)



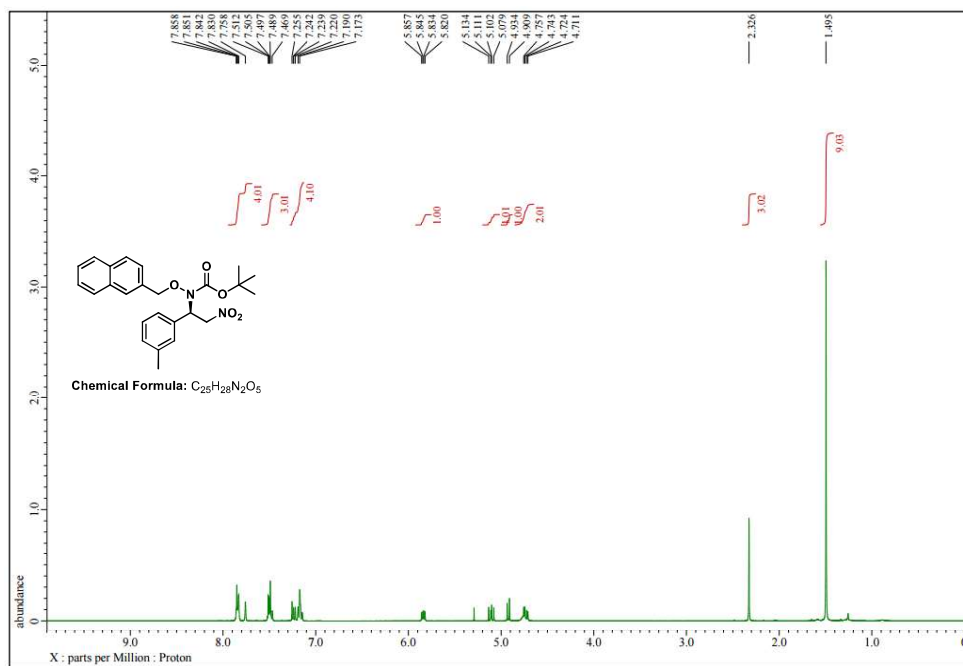
¹H-NMR of compound **5e** (400 MHz, DMSO)



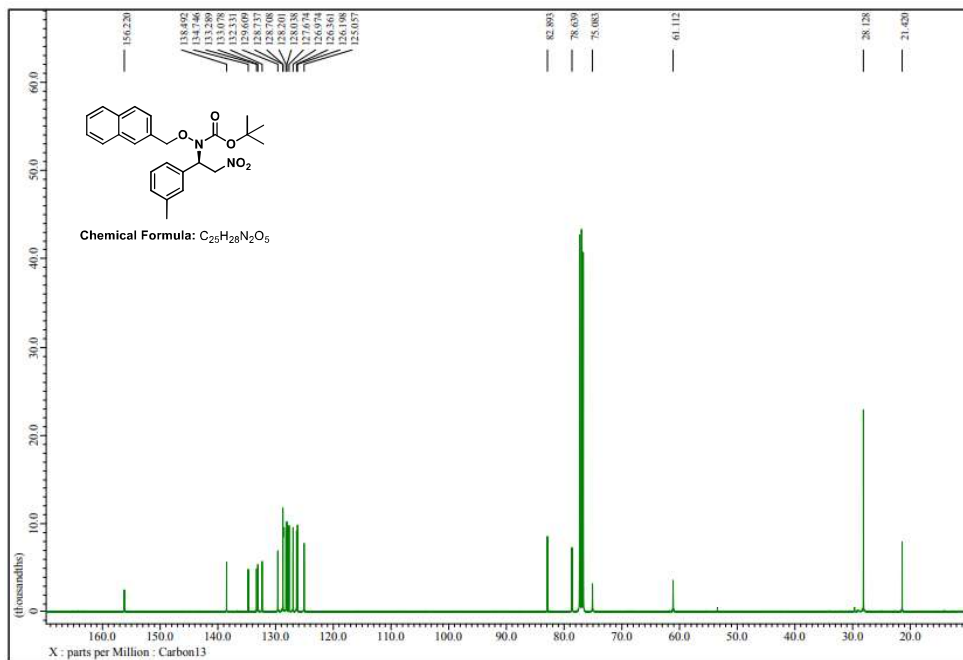
¹³C-NMR of compound **5e** (100 MHz, CDCl₃)



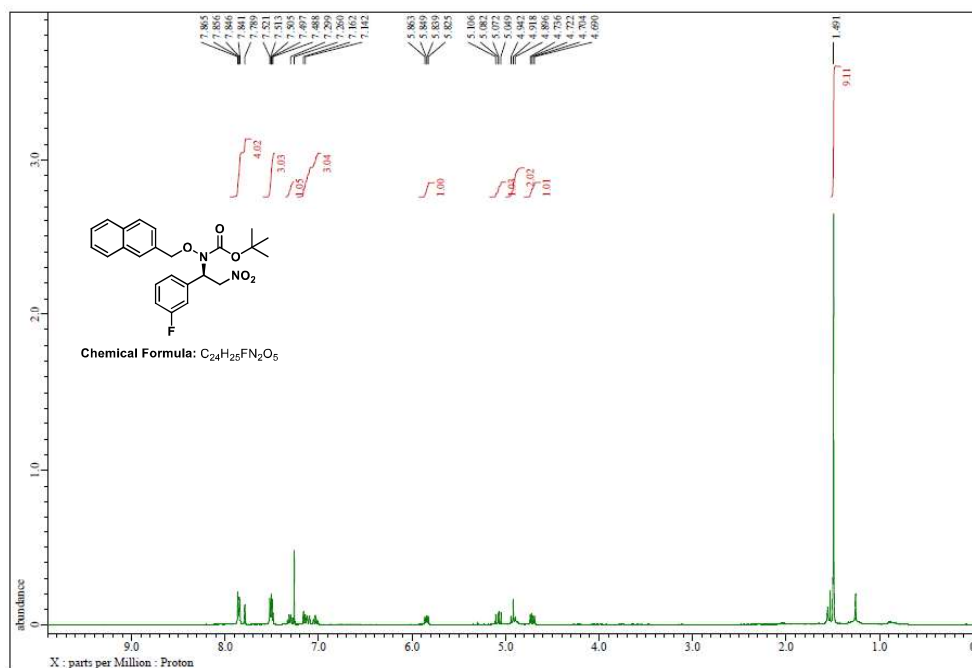
¹H-NMR of compound **5f** (400 MHz, CDCl₃)



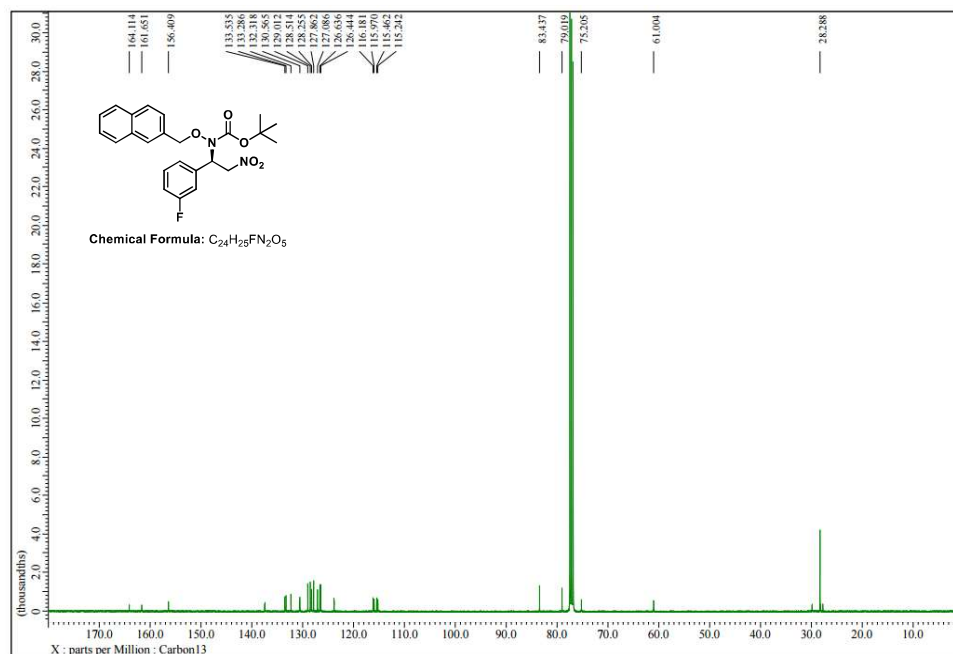
¹³C-NMR of compound **5f** (100 MHz, CDCl₃)



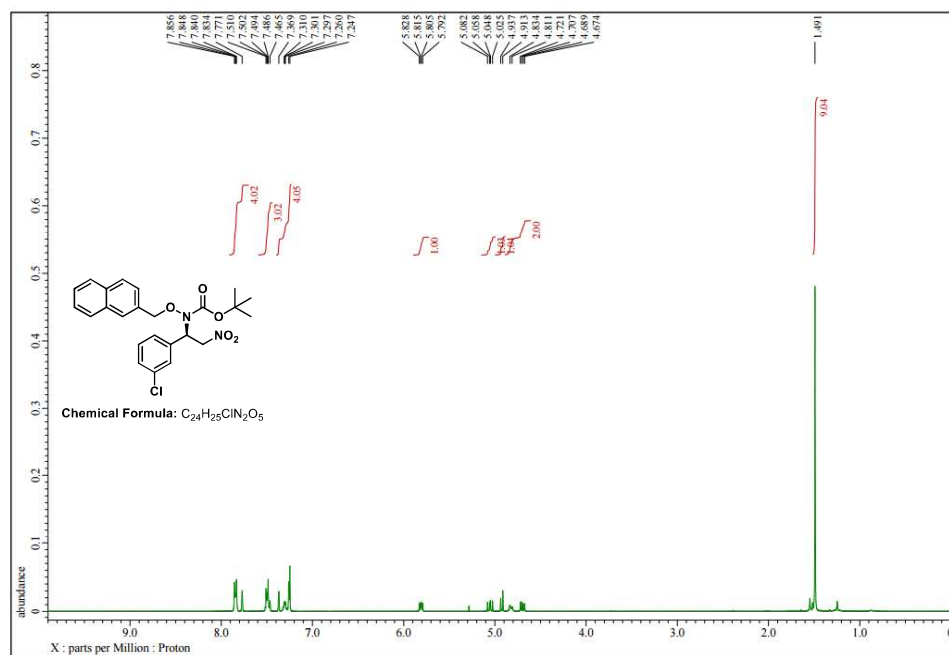
¹H-NMR of compound **5g** (400 MHz, CDCl₃)



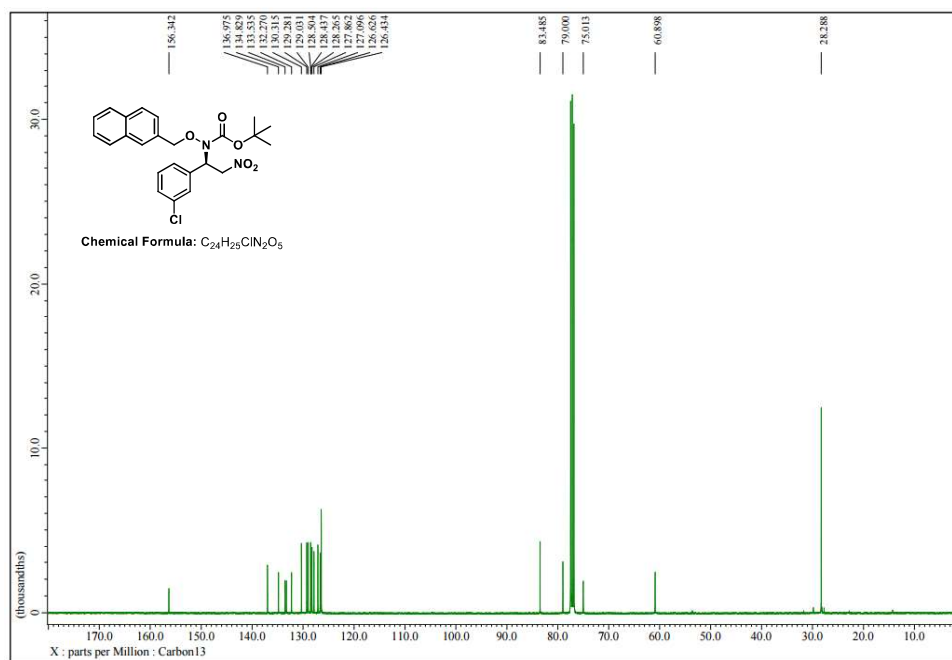
¹³C-NMR of compound **5g** (100 MHz, CDCl₃)



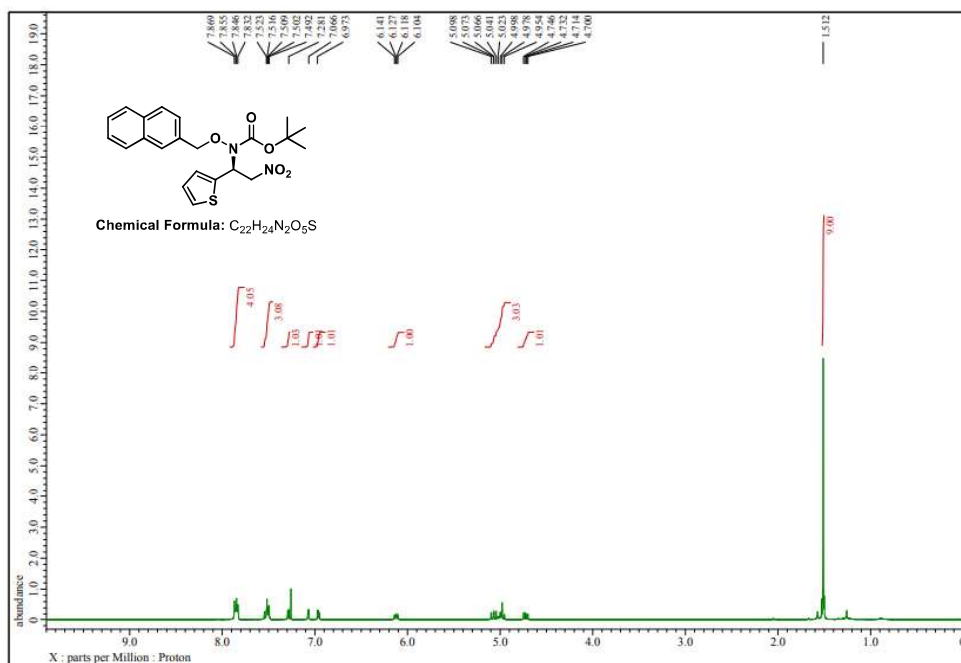
¹H-NMR of compound **5h** (400 MHz, CDCl₃)



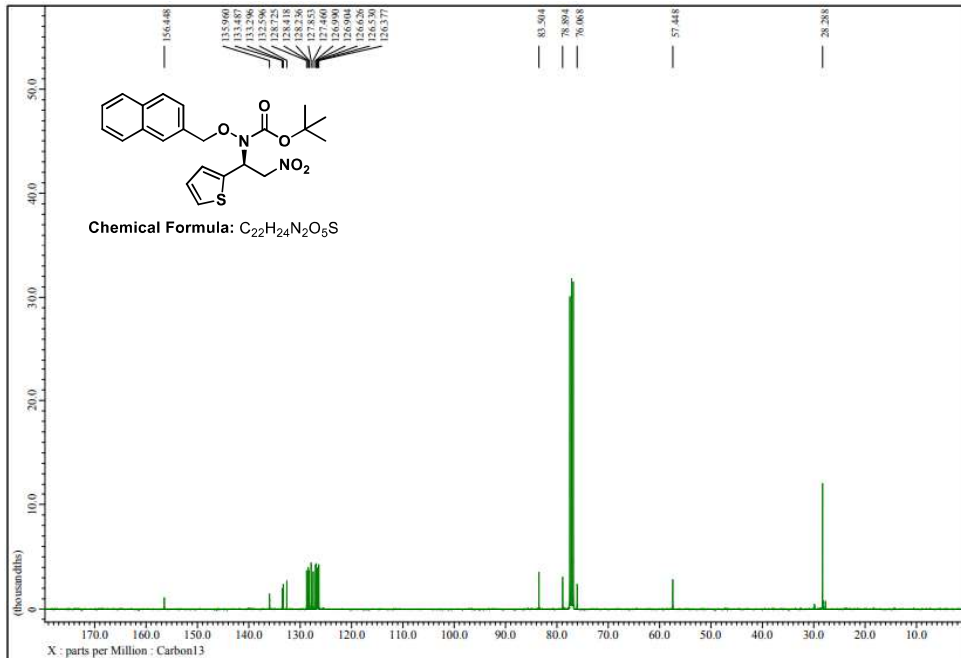
¹³C-NMR of compound **5h** (100 MHz, CDCl₃)



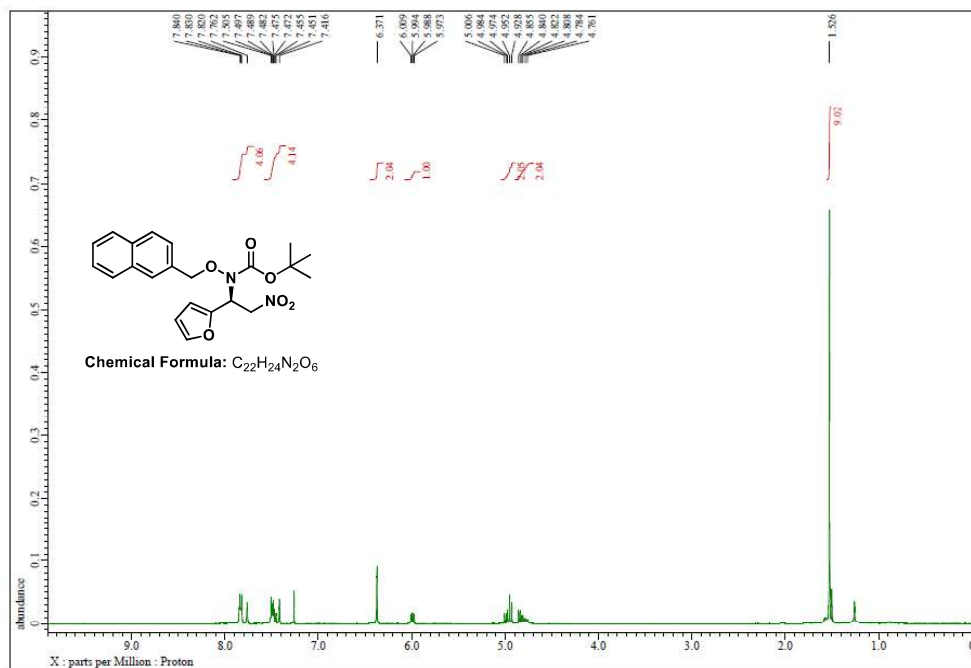
¹H-NMR of compound **5j** (400 MHz, CDCl₃)



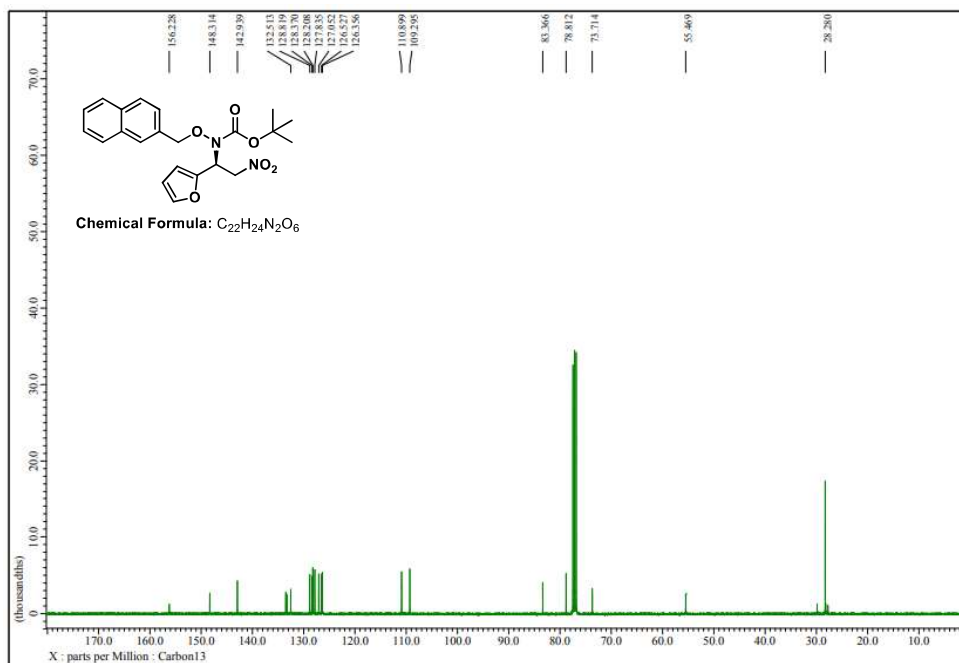
¹³C-NMR of compound **5j** (100 MHz, CDCl₃)



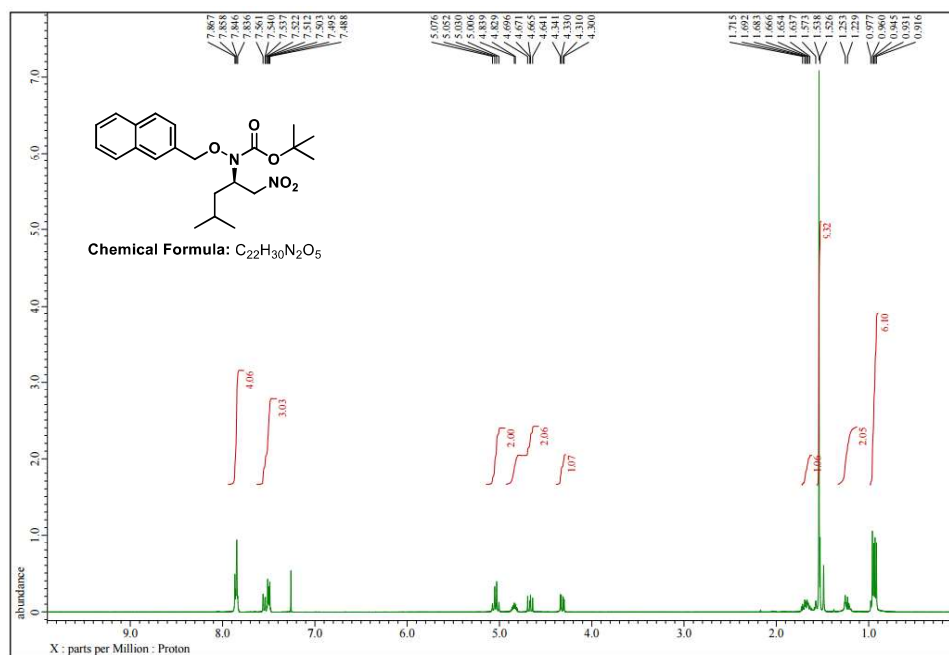
¹H-NMR of compound **5k** (400 MHz, CDCl₃)



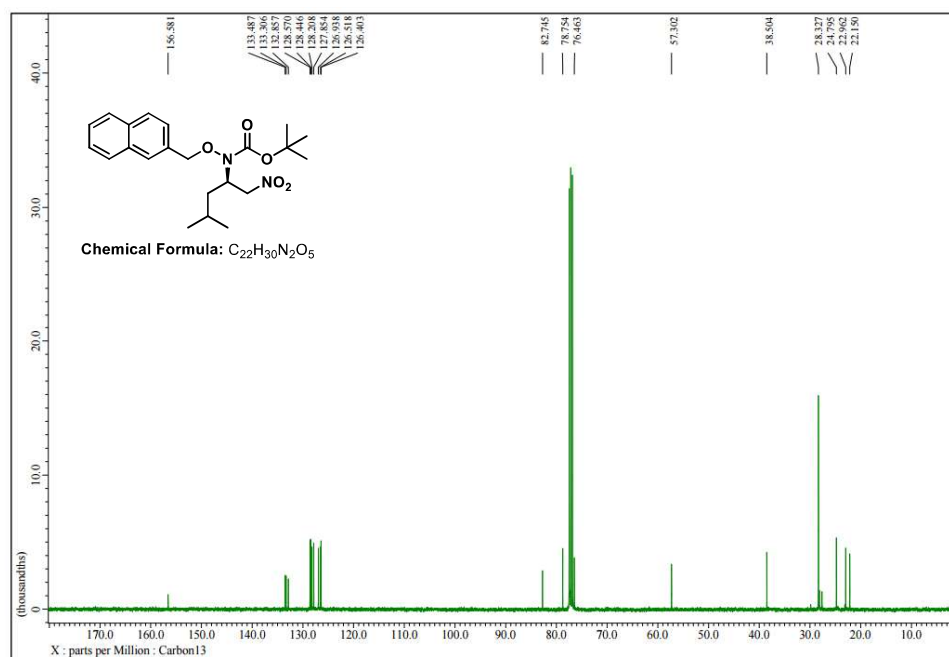
¹³C-NMR of compound **5k** (100 MHz, CDCl₃)



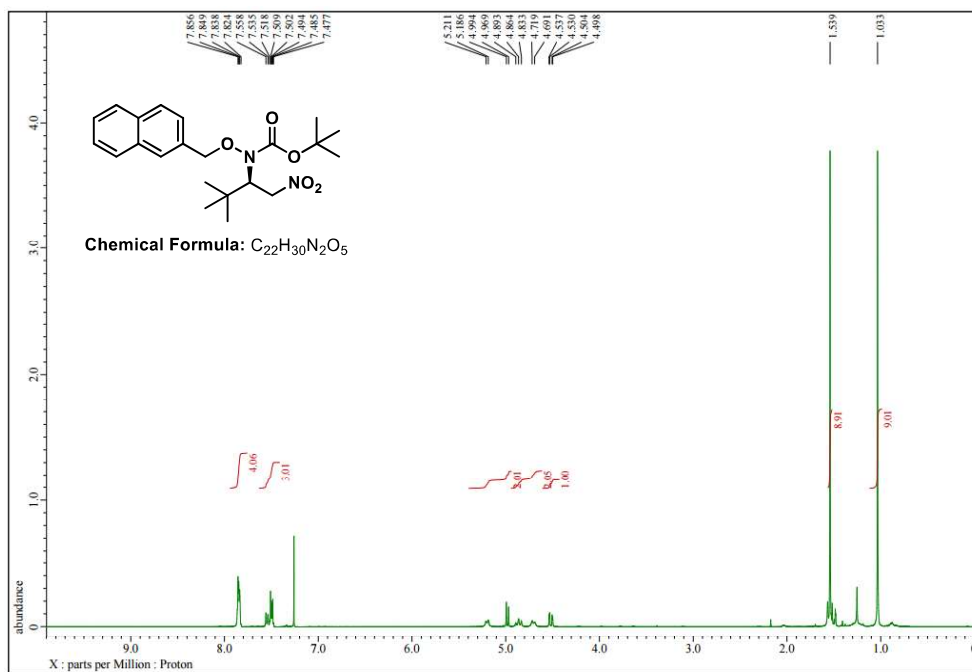
¹H-NMR of compound **5m** (400 MHz, CDCl₃)



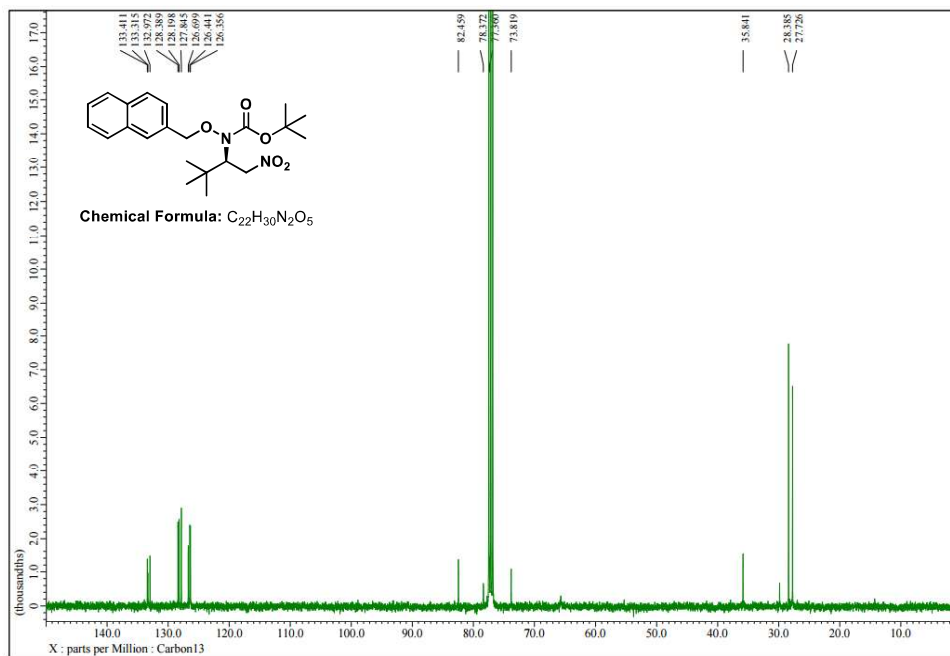
¹³C-NMR of compound **5m** (100 MHz, CDCl₃)



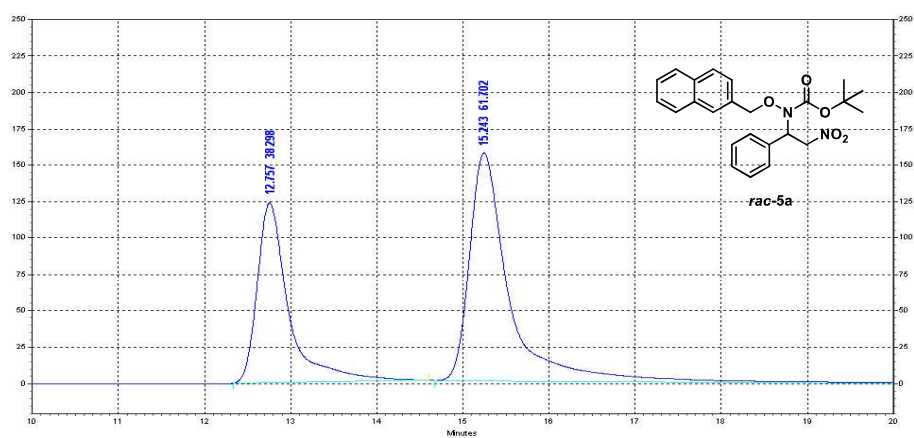
¹H-NMR of compound **5n** (400 MHz, CDCl₃)



¹³C-NMR of compound **5n** (100 MHz, CDCl₃)



HPLC Graph of *rac-5a*

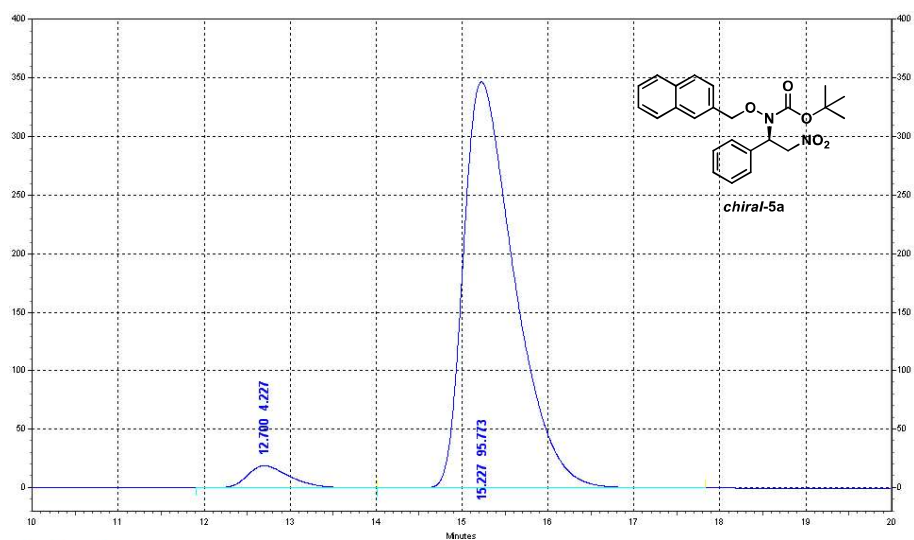


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12.757	12504810	38.298	mm
	15.243	20146826	61.702	BI

Totals		32651636	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5a*

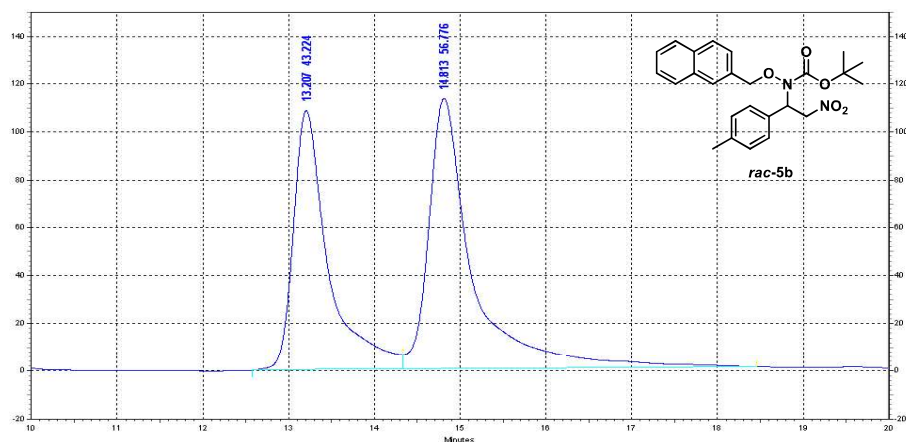


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12.700	2523171	4.227	mm
	15.227	57163106	95.773	mm

Totals		59686277	100.000	
--------	--	----------	---------	--

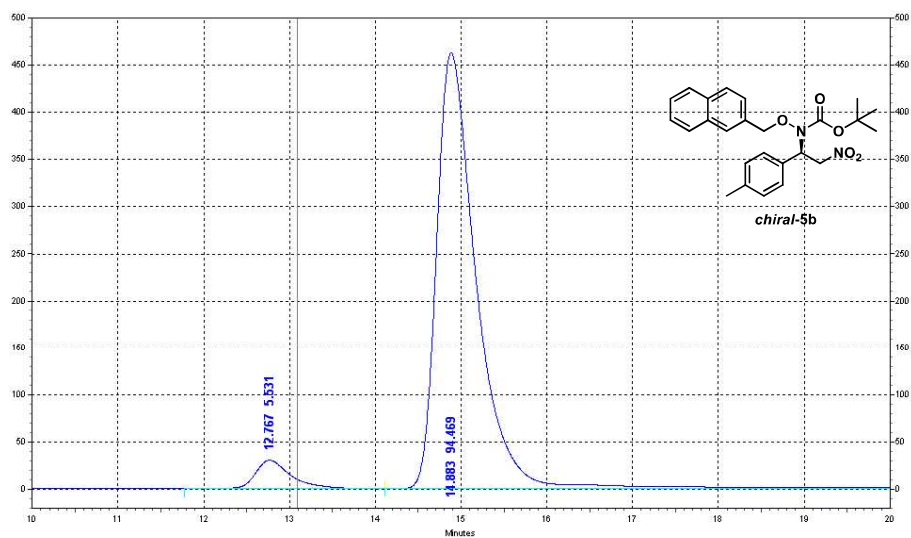
HPLC Graph of *rac-5b*



UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	13.207	12309340	43.224	IV
	14.813	16168836	56.776	VI

Totals		28478176	100.000	
--------	--	----------	---------	--

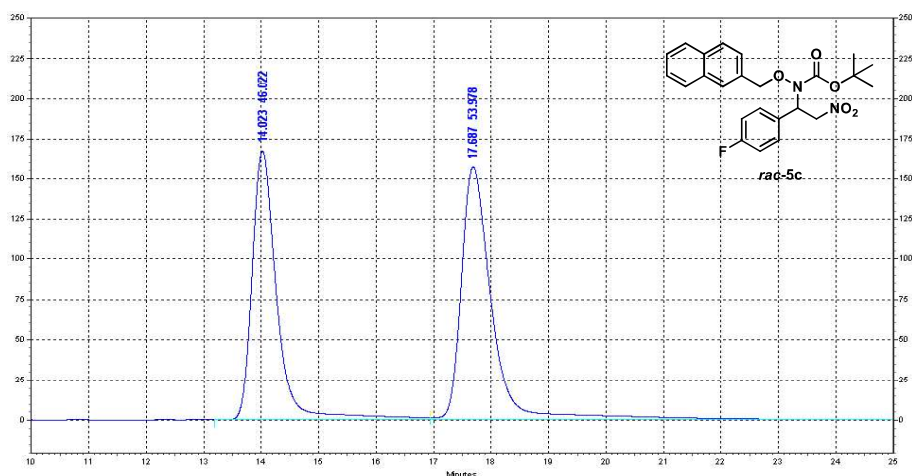
HPLC Graph of *chiral-5b*



UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12.767	43016181	95.975	MM
	14.883	1804218	4.025	MM

Totals		44820399	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5c*

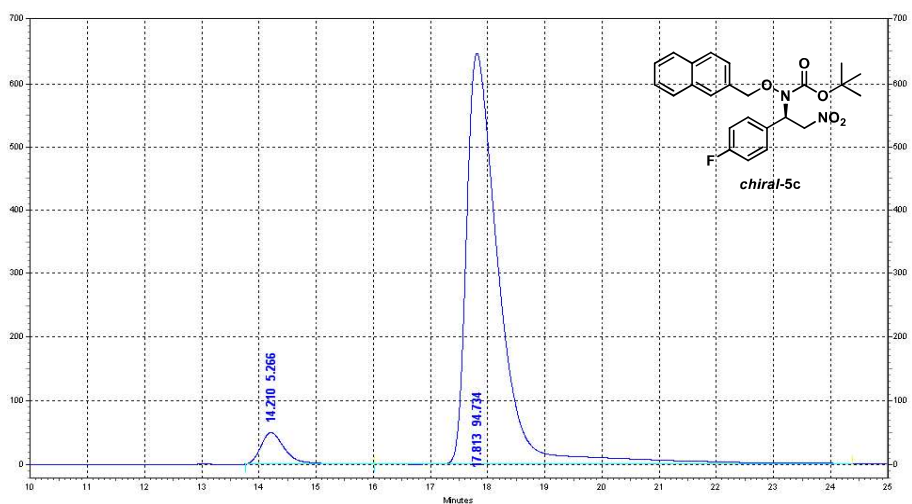


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	14.023	19902115	46.022	Mx
	17.687	23343056	53.978	xM

Totals		43245171	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5c*

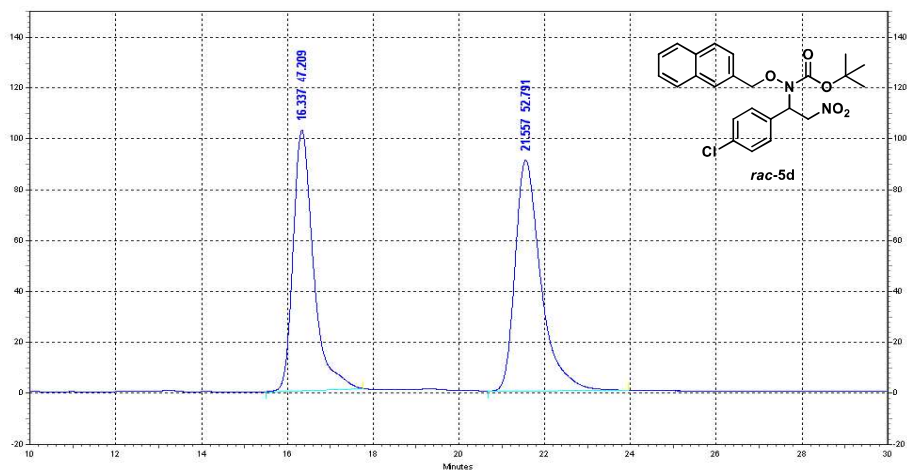


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	14.210	5580198	5.266	mm
	17.813	100394540	94.734	mm

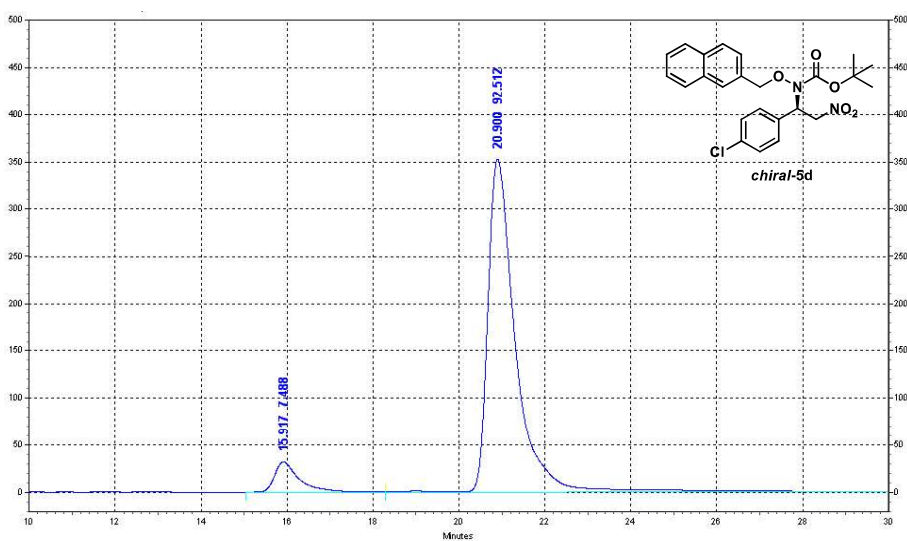
Totals		105974738	100.000	
--------	--	-----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5d*



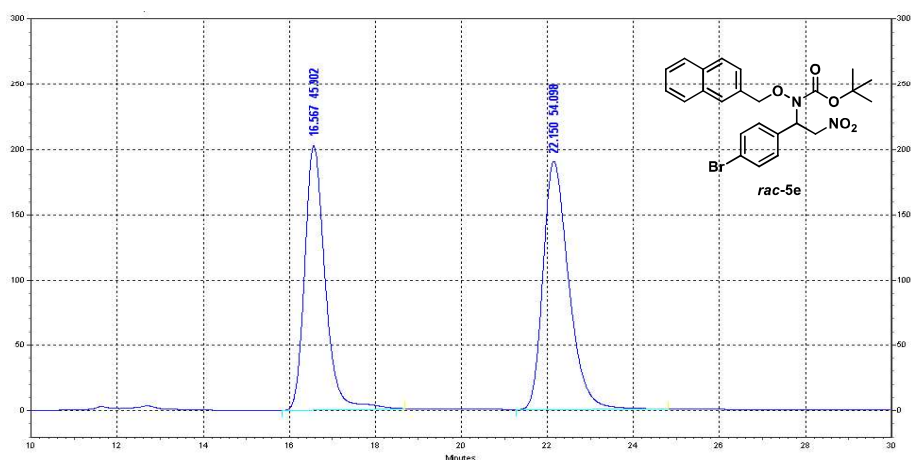
UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	16.337	13483407	47.209	II
	21.557	15077959	52.791	B1
Totals		28561366	100.000	

HPLC Graph of *chiral-5d*



UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	15.917	5092295	7.488	Mx
	20.900	62914465	92.512	xM
Totals		68006760	100.000	

HPLC Graph of *rac-5e*

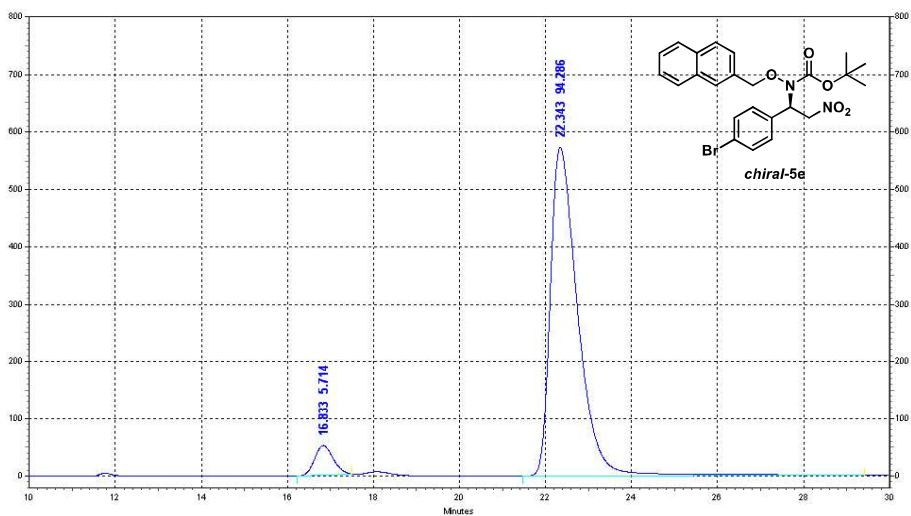


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	16.567	26630153	45.902	BI
	22.150	31385058	54.098	BI

Totals		58015211	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5e*

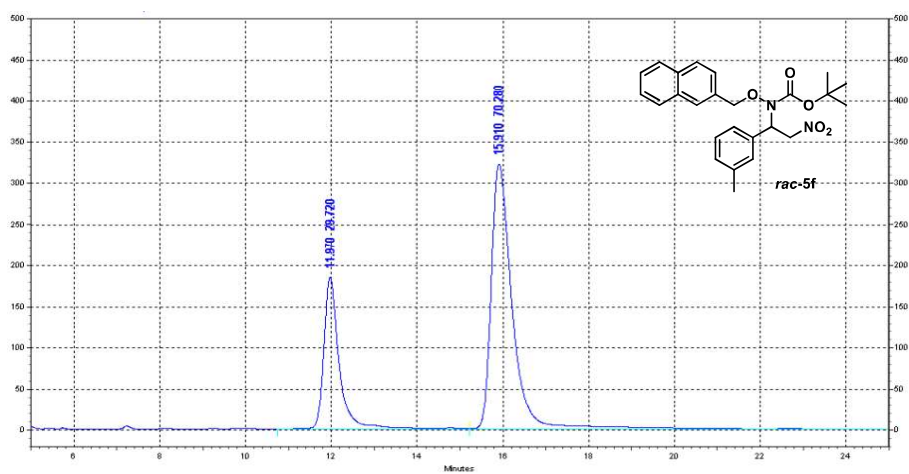


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	16.833	6139059	5.714	BI
	22.343	101300977	94.286	mm

Totals		107440036	100.000	
--------	--	-----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5f*

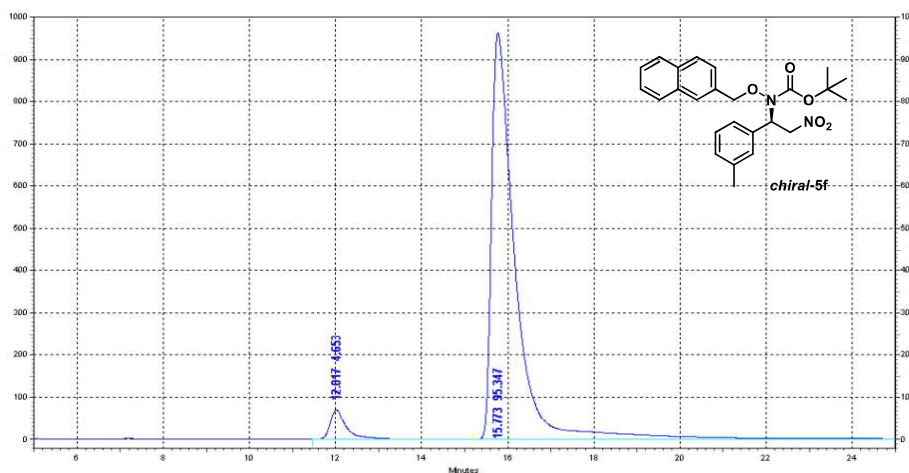


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	11.970	18905662	29.720	Mx
	15.910	44705950	70.280	xM

Totals	63611612	100.000	
--------	----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5f*

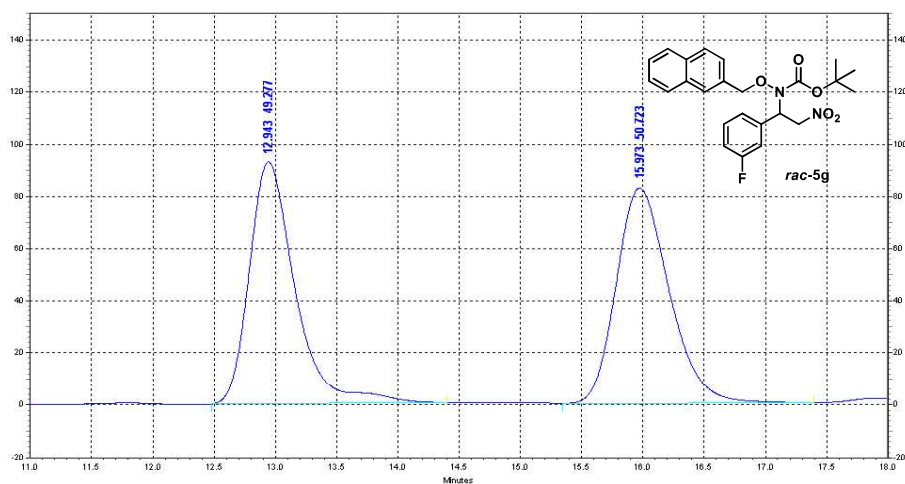


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12.017	7235981	4.653	mm
	15.773	148278802	95.347	mm

Totals	155514783	100.000	
--------	-----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5g*

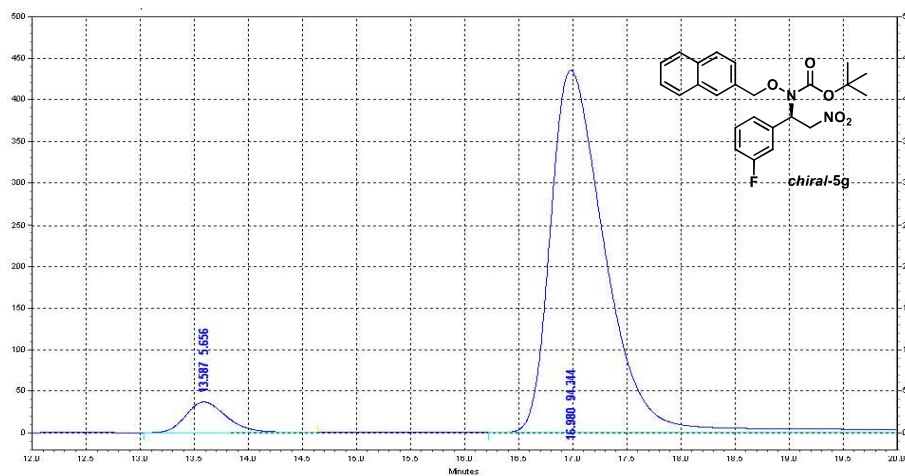


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12.943	9619892	49.277	mm
	15.973	9902263	50.723	BB

Totals		19522155	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5g*

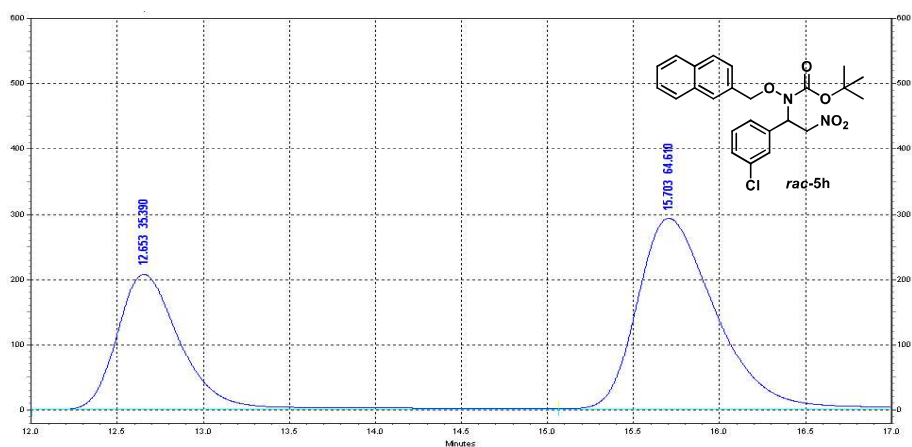


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	13.587	3795369	5.656	BB
	16.980	63306103	94.344	mm

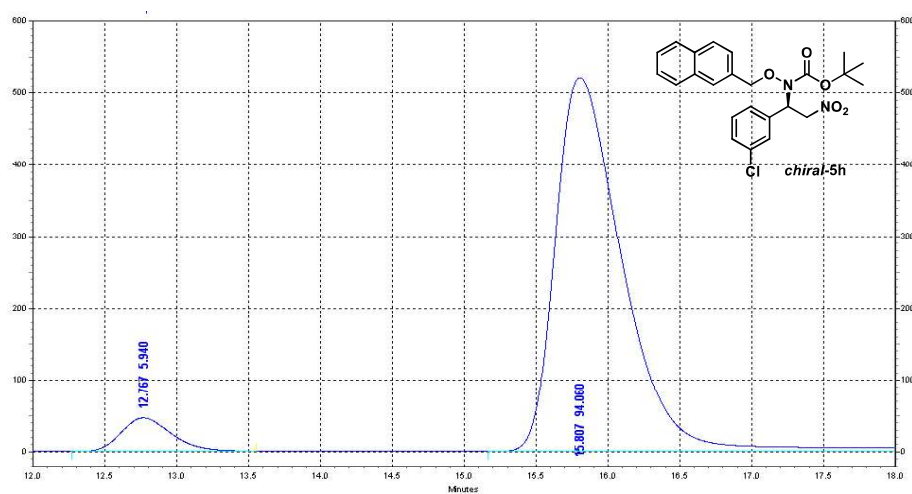
Totals		67101472	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5h*



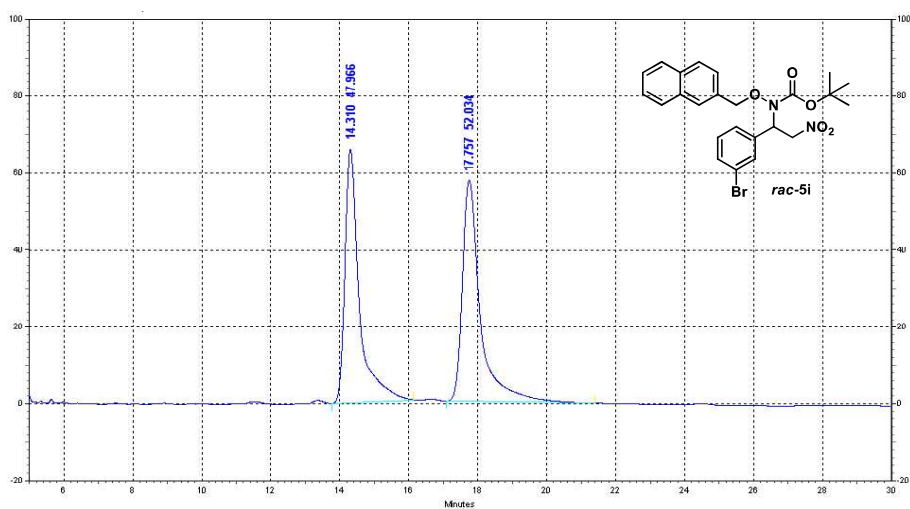
UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12.653	21559800	35.390	Mx
	15.703	39360923	64.610	xM
Totals		60920723	100.000	

HPLC Graph of *chiral-5h*



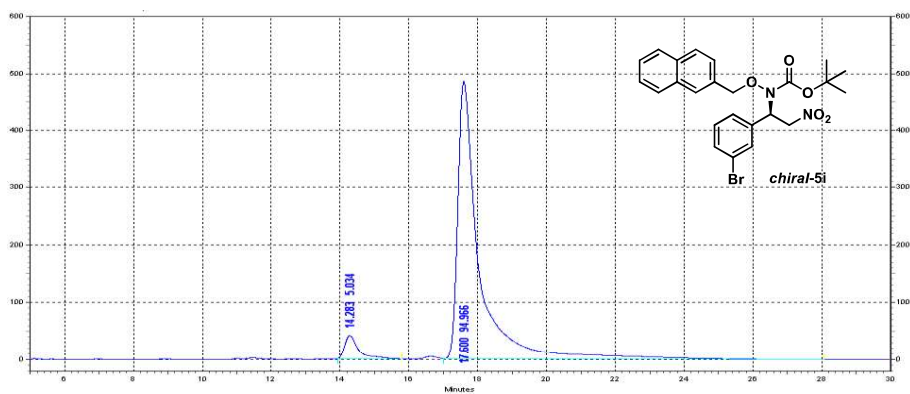
UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12.767	4439916	5.940	mm
	15.807	70302899	94.060	MM
Totals		74742815	100.000	

HPLC Graph of *rac-5i*



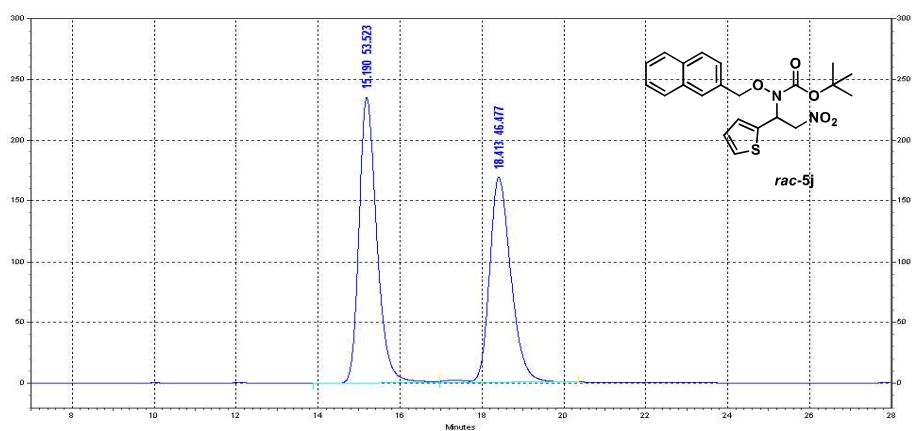
UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	14.310	764898	47.966	BI
	17.757	8297428	52.034	BI
Totals		15946126	100.000	

HPLC Graph of *chiral-5i*



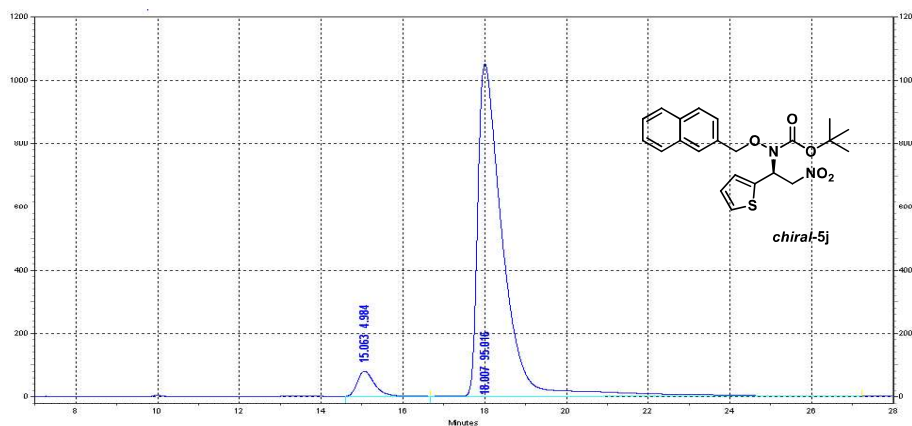
UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	14.283	4422070	5.034	mm
	17.600	8341888	94.966	mm
Totals		87840958	100.000	

HPLC Graph of *rac-5j*



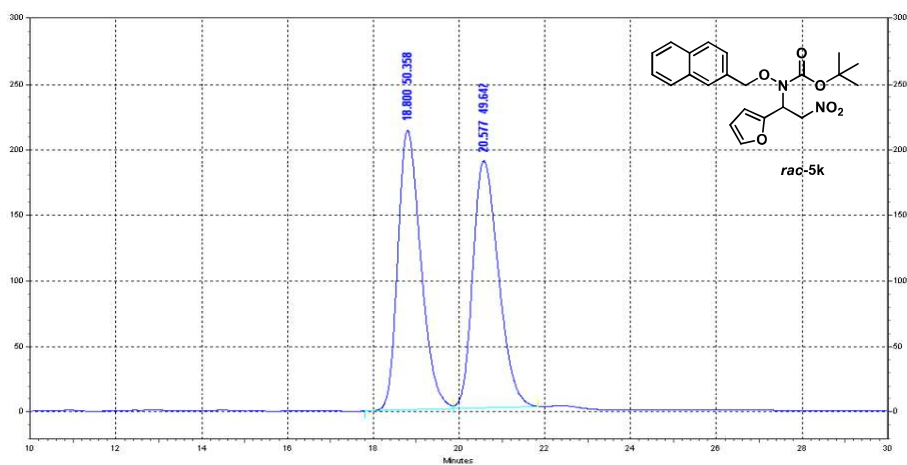
UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	15.190	28262709	53.523	Mx
	18.413	24542138	46.477	xM
Totals		52804847	100.000	

HPLC Graph of *chiral-5j*



UV Results				
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	15.063	9411423	4.984	mm
	18.007	179426349	95.016	mm
Totals		188837772	100.000	

HPLC Graph of *rac-5k*

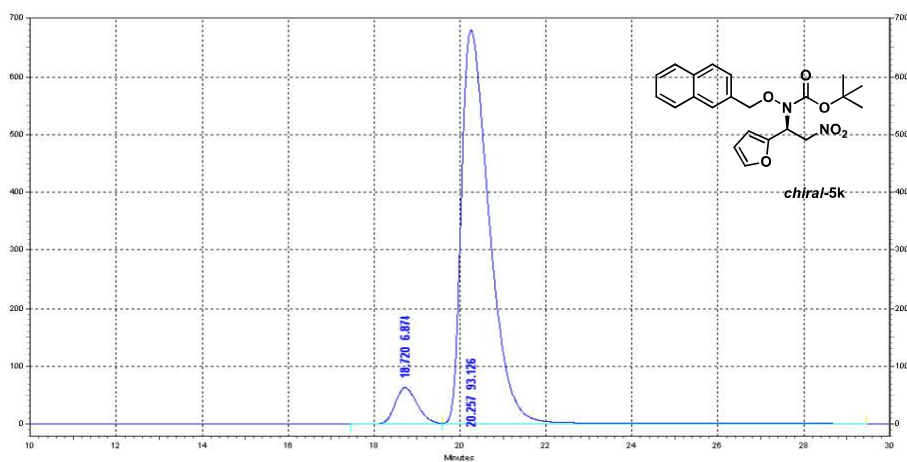


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	18.800	31880140	50.358	BV
	20.577	31426303	49.642	VI

Totals		63306443	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5k*

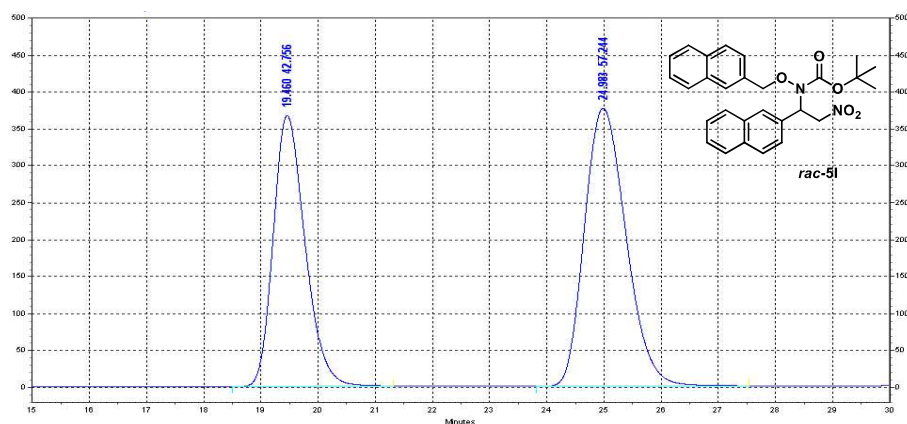


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	18.720	9132445	6.874	mm
	20.257	123713051	93.126	mm

Totals		132845496	100.000	
--------	--	-----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5I*

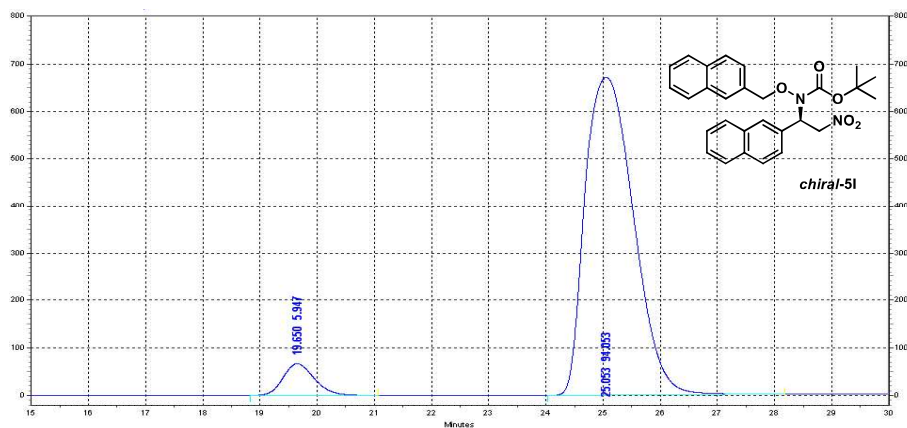


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	19.460	56773377	42.756	BI
	24.983	76012311	57.244	BI

Totals	132785688	100.000	
--------	-----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5I*

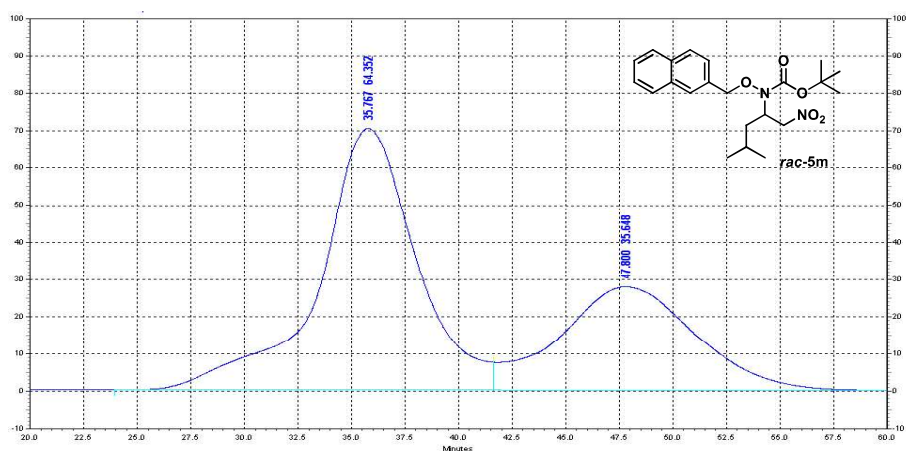


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	19.650	9977576	5.947	BI
	25.053	157791426	94.053	mm

Totals	167769002	100.000	
--------	-----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5m*

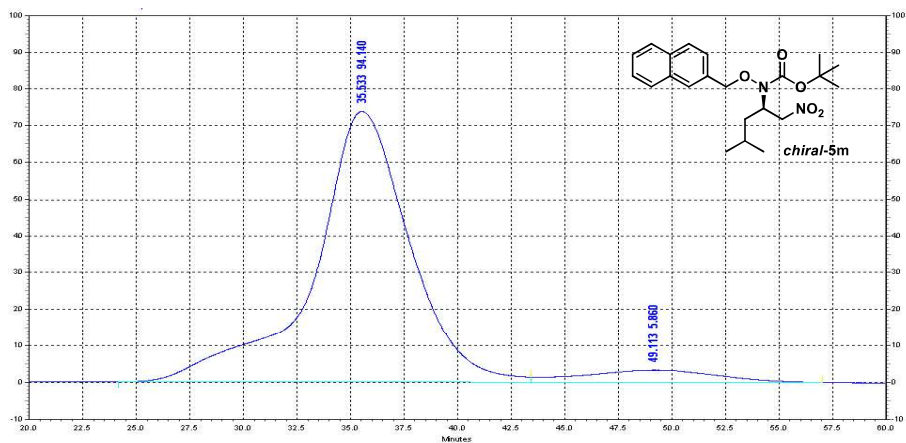


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	35.767	88550395	64.352	Mx
	47.800	49053050	35.648	xM

Totals		137603445	100.000	
--------	--	-----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5m*

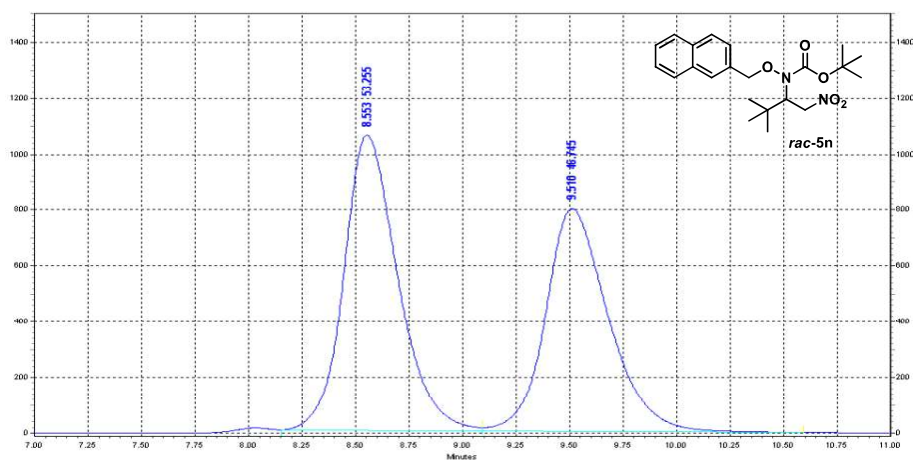


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	35.533	92160709	94.140	Mx
	49.113	5736331	5.860	xM

Totals		97897040	100.000	
--------	--	----------	---------	--

HPLC Graph of *rac-5n*

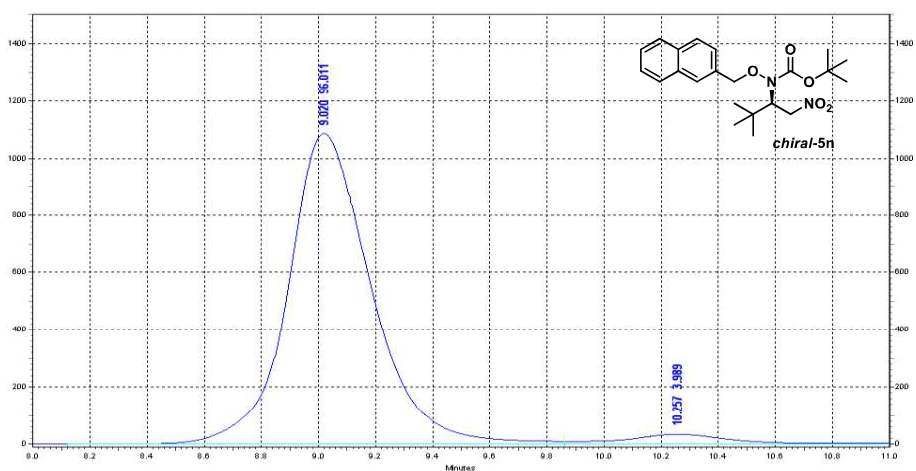


UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	8.553	74147939	53.255	BV
	9.510	65083804	46.745	VI

Totals		139231743	100.000	
--------	--	-----------	---------	--

HPLC Graph of *chiral-5n*



UV Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	9.020	87961507	96.011	Mx
	10.257	3654905	3.989	xM

Totals		91616412	100.000	
--------	--	----------	---------	--