



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 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](#) 

채 정 현 교수지도

석사학위청구논문

미토콘드리아 지향성 Hsp90 inhibitor
합성 및 ionic liquid의 cation 종류에
따른 anion 의 반응성에 관한 연구

2014

성신여자대학교 대학원

화학과

서 희 선

미토콘드리아 지향성 Hsp90 inhibitor
합성 및 ionic liquid의 cation종류에
따른 anion 의 반응성에 관한 연구

채 정 현 교수 지도

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2013년 11월

성신여자대학교 대학원

화학과

서 희 선

인 준 서

서 희 선의 석사학위 논문으로 인준함

심사위원 인

심사위원 인

심사위원 인

성신여자대학교 대학원

논문개요

Part I. 미토콘드리아 지향성 Hsp90 inhibitor 합성

본 연구는 Hsp90 (Heat Shock Protein) inhibitor 합성에 관하여 연구이다. Hsp90 는 발암조절 또는 신호전달 단백질을 client 로 하는 Heat Shock Protein 으로 항암제 치료의 목표로 대두되고 있다. 특히 Hsp90 이 정상세포보다 암세포의 미토콘드리아에 많이 존재하는 것으로 알려져 있어 미토콘드리아 지향성 분자와 Hsp90 inhibitor를 함께 연결하여 보다 선택성이 높은 효과를 기대할 수 있다. 본 연구에서는 Hsp90 inhibitor, biaryl tetrazole과 미토콘드리아 지향성 물질을 각각 합성하고 linker로 연결하였다. 본 조합화합물이 Hsp90가 비정상적으로 많이 발현되어 있는 암세포 미토콘드리아에 선택적으로 작용할 것으로 기대한다.

Part II. Ionic liquid의 cation종류에 따른 anion의 반응성에 관한 연구

Ionic liquids는 낮은 증기압, 높은 열 안정성을 갖으며, 발화성이 없고, 유기 화합물에 모두 적합한 용매로 역할을 하기 때문에 유기합성화학 분야에서 solvent, reagent, catalyst 등으로 다양하게 사용되고 있다. Ionic liquid는 cation과 anion이 1:1로 결합한 salt 형태로 다양한 cation과 anion의 결합으로 종류가 많을 뿐만 아니라 사용목적에 따라 각각을 변환할 수도 있다. 대표적인 ionic liquids는 [bmim][X] ([1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-

ium] [X]) 이다. 일반적으로 ionic liquid의 cation은 imidazolium을 주로 사용하고 있지만 가격이 비싸다는 단점을 가지고 있다.

본 연구에서는 다양한 cation을 갖는 ionic liquid를 이용하여 친핵성 치환 반응 및 demethylation 반응에 적용해 보았다. 그리고 Ionic liquid의 cation을 가격이 저렴한 다른 cation으로 대체하여 그 차이점을 알아보려고 하였다. 그 결과 가격이 저렴한 cation - pyridinium, ammonium, phosphonium - 을 이용하였을 때 imidazolium을 사용했을 때처럼 좋은 결과를 보여주었다. 특히, ammonium은 imidazolium과 가장 유사하게 좋은 결과를 얻을 수 있었다. Ammonium의 경제적인 장점과 흡습성이 적어 관리와 다루기가 용이하다는 특징으로 가격이 비싼 imidazolium의 대체 시약으로 사용 되어 질 수 있다고 판단된다.

목 차

| | |
|---------------------------------------|----|
| 논문개요 | |
| 서문 | |
| Part I. 미토콘드리아 지향성 Hsp90 inhibitor 합성 | |
| I. 서론 | 1 |
| II. 결과 및 고찰 | 8 |
| 1. Hsp90 inhibitor, tetrazole의 합성 | 8 |
| 2. Guanidinium의 합성 | 12 |
| 3. Tetrazole 과 Guanidinium의 연결 | 18 |
| III. 결론 | 20 |
| IV. 실험 | 21 |
| 1. 실험기기 및 시약 | 21 |
| 2. 실험방법 | 22 |
| 1. Hsp90 inhibitor, tetrazole의 합성 | 22 |
| 2. Guanidinium의 합성 | 30 |
| 3. Tetrazole 과 Guanidinium의 연결 | 42 |
| Reference | 47 |

Part II. Ionic liquid의 cation종류에 따른 anion의 반응성에 관한 연구

| | |
|-------------------------------|----|
| I. 서론 | 1 |
| II. 결과 및 고찰 | 4 |
| 1. Cation 선정 | 4 |
| 2. Halogenation | 7 |
| 3. Demethylation | 12 |
| III. 결론 | 16 |
| IV. 실험 | 17 |
| 1. 실험기기 및 시약 | 17 |
| 2. 실험방법 | 18 |
| 1. Bromination 및 Chlorination | 18 |
| 2. Directed chlorination | 39 |
| 3. Demethylation | 49 |
| Reference | 64 |
| Abstract | |

List of Figures.

Part I .

Figure 1. 2

Figure 2. 2

Figure 3. 5

Figure 4. 6

Figure 5. 11

Figure 6. 14

Figure 7. 16

Part II.

Figure 1. 1

Figure 2. 5

List of Tables

Part II.

| | | |
|----------|-----------|----|
| Table 1. | · · · · · | 8 |
| Table 2. | · · · · · | 9 |
| Table 3. | · · · · · | 11 |
| Table 4. | · · · · · | 13 |
| Table 5. | · · · · · | 15 |

Part I

미토콘드리아 지향성

Hsp90 inhibitor 합성

I. 서론

본 연구는 Hsp90 (Heat Shock Protein) inhibitor 합성에 관하여 연구이다. Hsp90은 암, 알츠하이머, 파킨슨 등 여러 질병에서 중요한 대상으로 주목 받고 있다. Hsp90의 client 단백질은 주로 protein kinase (Akt/PKB), mutated p53, 전사인자 (스테로이드 호르몬 수용체), angiogenic factor (HIF-1 α) 또는 telomerase와 같은 발암 조절 또는 신호전달 단백질이다. 정상 세포가 암세포로 변화하기 위해 필요한 과정에서 사용되는 단백질을 활성화 시키는 Hsp90을 억제하고 그 결과 암세포로 되는 과정을 차단할 수 있게 된다.¹ 이러한 연구 결과들로 인해 Hsp90은 암 치료의 목표 분자로 주목 받게 되었다.

Hsp90을 타겟으로 한 inhibitor 중 geldanamycin (GA), allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG)가 가장 잘 알려진 Hsp90 inhibitor이며 (Figure 1), 그 외에도 Quinone, Purine, Pyrazole, Triazole, Resorcinol을 골격으로 하는 hetero cycle 화합물들도 알려져 있다 (Figure 2).^{2,3,4} 대부분 Hsp90 inhibitor 분자들은 Hsp90의 N-terminal 근처의 ATP-binding domain에 결합하여 Hsp90 기능을 억제 하는 것으로 알려져 있다.

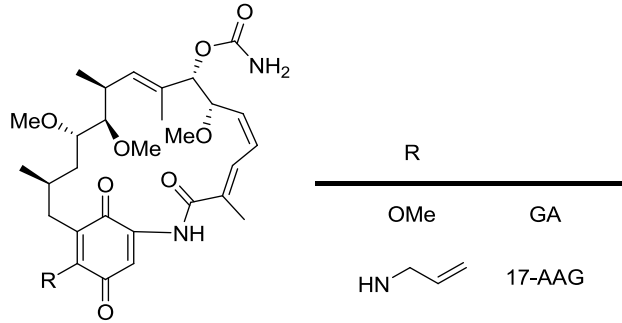


Figure 1. Geldanamycin (GA) 과 allyl-amino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG)

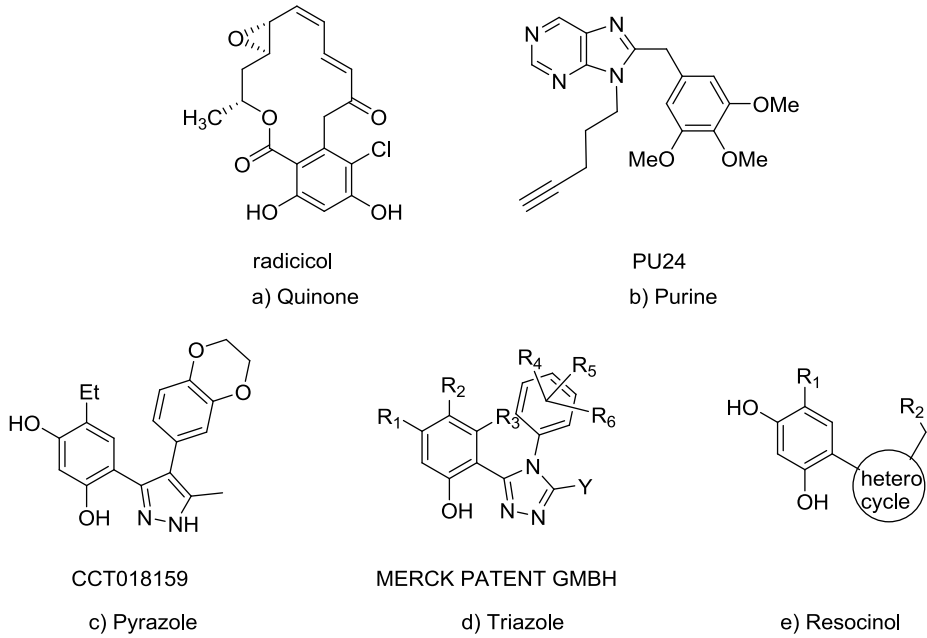
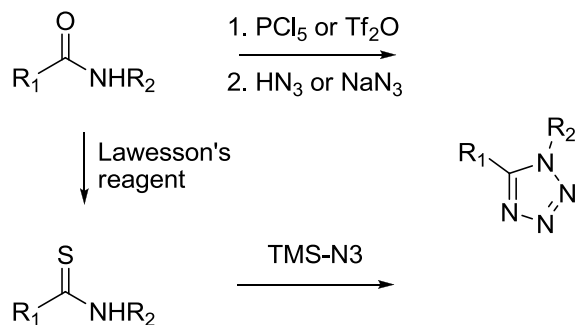


Figure 2. Hsp90 의 inhibitor 의 다양한 구조들. a) Quinone, b) Purine, c) Pyrazole, d) Triazole, e) Resocinol.

본 연구실에서 이미 biaryltriazolone 구조를 갖는 Hsp90 inhibitor 를 합성하였으며, 본 연구에서는 tetrazole 구조를 갖는 Hsp90 inhibitor 를 합성하였다.

1,5-disubstituted tetrazoles은 NAD(P)H 산화제 inhibitor, glucokinase activator 등 다양한 생리 약리학적 효과를 갖는 중요한 pharmacopore로서 그 합성 방법에 관한 많은 연구들이 알려져 있다. 그 중 amide로 시작하는 방법으로는 i) phosphorus pentachloride 또는 triflic anhydride와 hydrogen azide 또는 sodium azide로 처리 하는 방법이 있고, ii) Lawesson's reagent로 처리하여 thioamide를 거쳐, trimethylsilyl azide를 이용하는 방법이 있다 (Scheme 1).⁵ 본 실험에서는 i)와 같은 방법으로 tetrazole을 합성하였다.



Scheme 1. amide로부터 1,5-disubstituted tetrazoles 합성방법.

일반적인 항암치료는 일반세포에도 영향을 미쳐 부작용을 일으킨다. 그래서 암세포에만 특이적으로 반응하는 항암제 개발에 대한 연구가 지속되어왔다.

미토콘드리아는 세포의 생명을 유지하는데 중요한 기능과 역할을 할 뿐만 아니라 세포의 죽음에도 중요한 기능을 하고 있다. 특히 암세포는 이러한 세포의 죽음을 피해가는 process를 가지고 있어 암세포의 미토콘드리아를 표적으로 한 치료법들이 연구되고 있다.⁶

암세포의 미토콘드리아의 막 전위차가 일반세포의 미토콘드리아의 막 전위차 보다 높은 특징을 이용하여 항암제를 미토콘드리아로 이동시켜 주는 물질을 이용한 치료법에 관한 연구가 되어 왔다.⁷

미토콘드리아로 분자들을 전달해주는 전달자(transporters)로는 크게 delocalized lipophilic cations(DLCs), mitochondrial targeting sequences(MTSs), synthetic peptide, amino-based mitochondrial transporters, 또는 vesicle-based mitochondrial transporters가 있다.

지질 층인 세포막을 통과할 수 있으면서 음전하를 띠는 미토콘드리아 내부로 이동이 가능한 Delocalized lipophilic cations (DLCs)분자는 1890 초기에 미토콘드리아 염색하는데 사용되었다.

Tetraphenylphosphonium (TPP), 5,5',6,6'-tetrachloro-1,1',3,3'-tetraethylbenzimidazolcarbocyanine iodide (JC-1)가 미토콘드리아 염색물질로 사용되어지고 있으며, 이러한 물질을 항암물질과 연결하여 항암치료 효과를 증진 시킬 수 있다고 보고 되었다 (Figure 3).

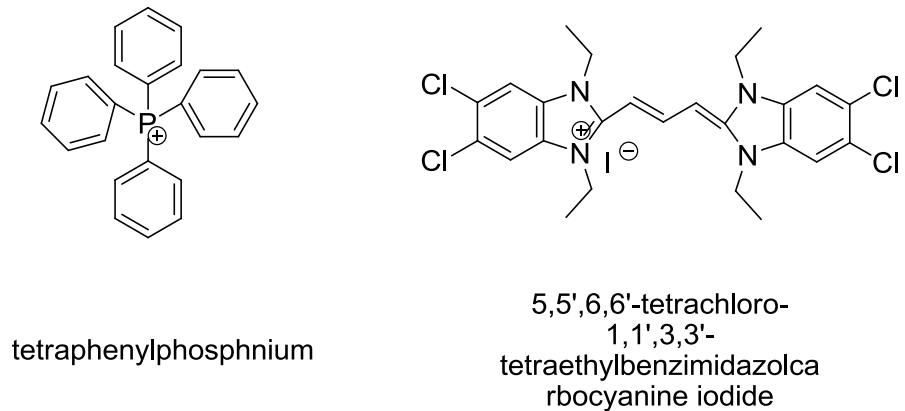


Figure 3. 미토콘드리아 지향성 물질

Synthetic mitochondrial transporters로는 arginine, guanidinium을 moiety로 가진 synthetic mitochondrial localizers들이 개발 되었다. 이 분자들은 guanidinium을 포함하고 있으며 DLCs 처럼 미토콘드리아 투과성이 좋은 특징들을 가지고 있다 (Figure 4).⁸

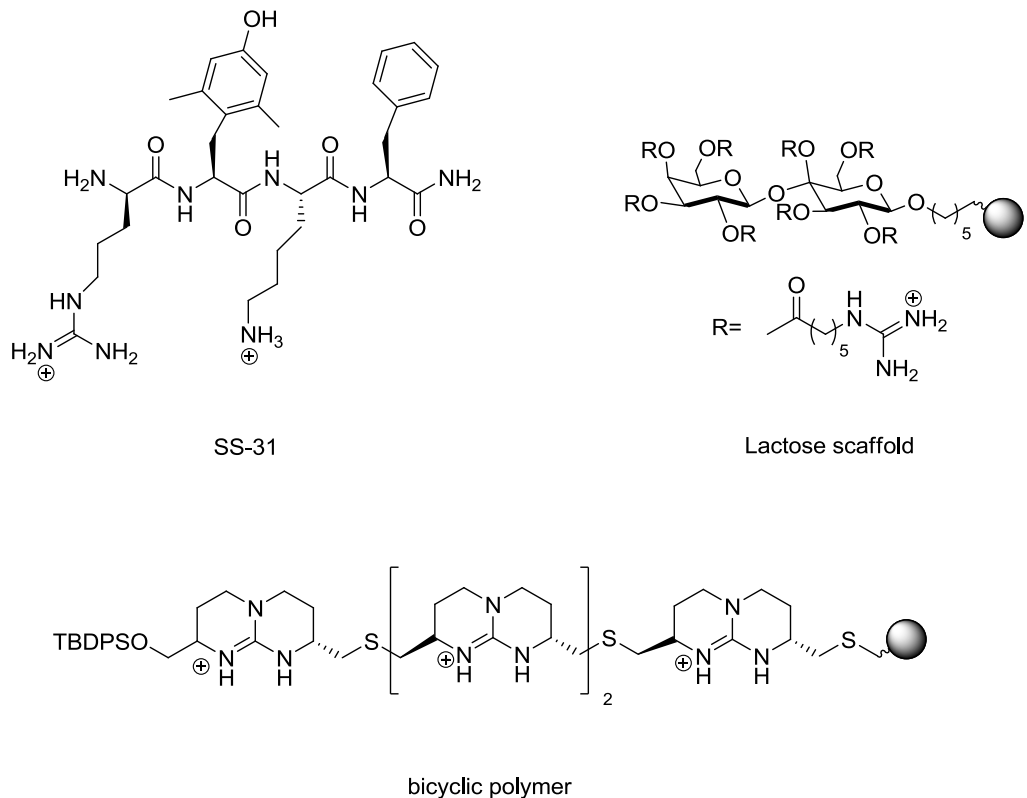


Figure 4. arginine , guanidinium 을 moiety 로 갖는 mitochondrial transporters.

특히 bicyclic polymer가 세포투과성이 뛰어나며 HeLa cells의 미토콘드리아로 빠른 시간 내에 축적이 가능한 실험 결과가 보고 되었다.⁹

Hsp90가 정상세포보다 암세포의 미토콘드리아에서 더 많이 발견된다는 연구결과 이후, guanidinium과 연결한 17-AAG가 미토콘드리아로 이동한 것을 발견하고 보다 나은 항암 효과를 나타낸 연구결과가 보고 되었다.¹⁰

본 연구에서는 tetrazole 구조의 Hsp90 inhibitor와 Guanidinium 을 합성 후 연결하였다. Natural product로부터 유래한 17-AAG와 달리, 본 연구실에서 합성한 작은 분자 tetrazole 화합물은 미토콘드리아로 이동하는 물질들과 합성적으로 연결이 수월하고 다양한 조합 화합물 합성이 가능하며, 가능성 있는 후보 화합물 도출에 유리할 것으로 생각되었다.

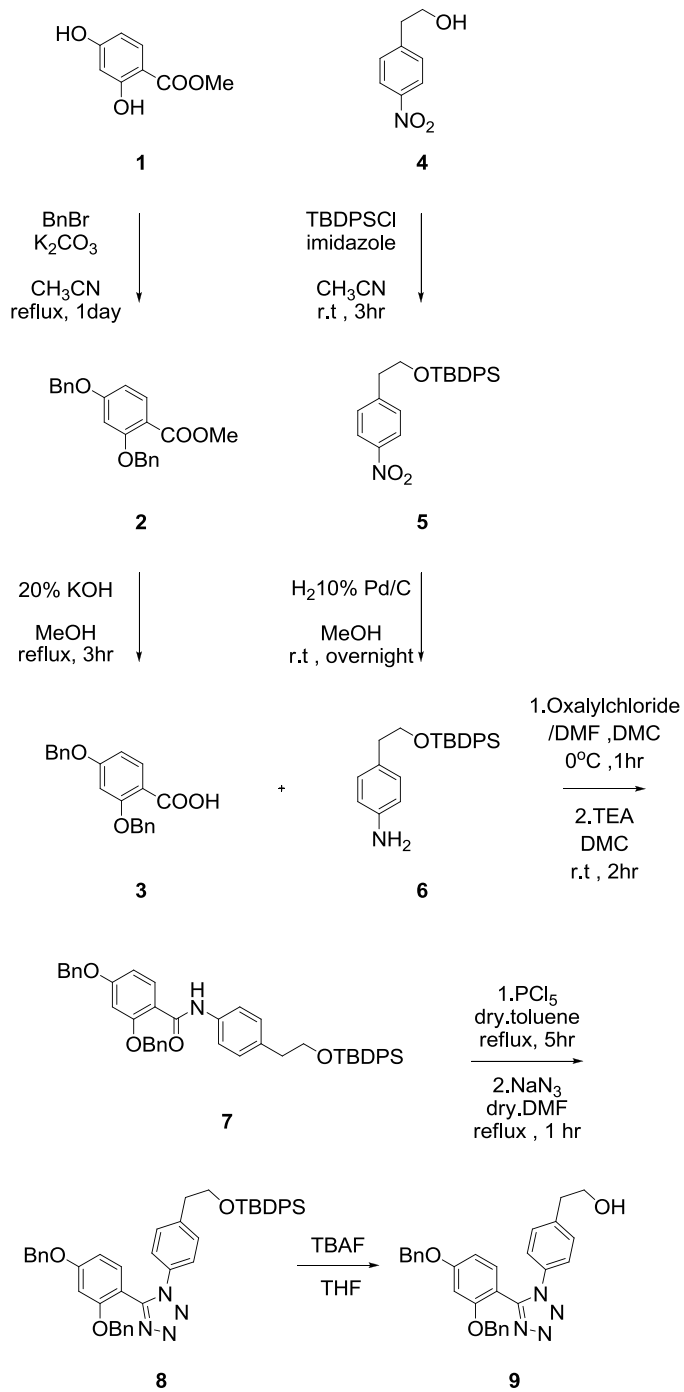
본 조합화합물은 Hsp90가 비정상적으로 많이 발현되어 있는 암세포 미토콘드리아에 선택적으로 작용할 것으로 기대한다.

II. 결과 및 고찰

1. Hsp90 inhibitor, tetrazole의 합성

Tetrazole의 합성은 scheme 2 와 같다. Tetrazole (8)은 amide (7)로부터 합성하였고, amide (7)은 benzoic acid (3)과 aniline (6)을 반응시켜 amide (7)를 합성하였다. benzoic acid (3)과 aniline (6)은 시중에서 구입 할 수 있는 출발물질을 사용하였다.

Methyl 2,4-dihydroxybenzoate (1)을 benzyl bromide로 hydroxyl group을 보호한 다음 염기 조건하에서 ester 가수분해 하여 benzoic acid (3)을 합성하였다. 2-(4-nitrophenyl)ethanol (4)를 silyl ethers 로 hydroxyl group을 보호한 다음에 생성된 화합물 5와 사용되고 남은 tert-butylchlorodiphenylsilane는 column으로 분리가 되지 않았으나, 다음 단계인 Pd를 이용한 환원 반응에서 tert-butylchlorodiphenylsilane은 아무런 반응을 하지 않기 때문에 정제 하지 않고 사용할 수 있었다. 대신에 사용되고 남은 양을 적게 하기 위해서 사용량을 1.5 equiv. 에서 1.2-1.3 equiv. 로 낮추어 사용하였다. 그리고 sat. sodium bicarbonate로 tert-butylchlorodiphenylsilane을 소량 제거하여 다음 반응에 사용하였다.



Scheme 2. Tetrazole 합성.

화합물 3과 화합물 6으로 amide (7)를 합성 했다. 증류하여 얻은 dichloromethane에 화합물 3을 녹이고 공기를 제거하여 아르곤 풍선을 달았다. oxalylchloride는 반응성이 커서 최대한 공기에 접촉 하지 않게 다루고 냉장고에 보관하여 사용하였다. Ice bath에서 oxalylchloride를 넣고 DMF를 촉매량 가하면 가스가 생성 되었다.

이 반응은 DMF에 의해서 iminium 중간체가 만들어지고 그 과정에서 CO, CO₂ 기체가 생성되었다. Iminium 중간체는 benzoic acid (3) 와 반응해서 acylchloride가 만들어지면서 DMF가 다시 생성되었다.

이렇게 생성된 acylchloride는 benzoic acid (3)보다 반응성이 좋아 aniline (6)과 친핵성 첨가 반응을 일으켜 amide (7)을 합성했다.

Tetrazole (8)의 합성은 두 단계에 걸쳐다. 먼저 phosphorous 가 carbonyl group 의 산소로부터 전자를 받으면 carbonyl carbon 은 더욱 강한 친전자체가 되어 chloride 로부터 공격을 받아 iminiyl chloride를 중간체로 형성되었다. 그리고 sodium azide를 가해주면 azide anion 으로부터 공격받아 tetrazole (8)을 형성하였다 (Figure 5).

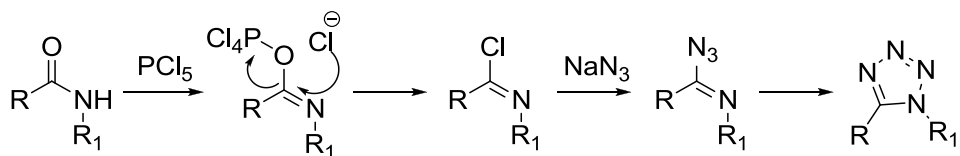


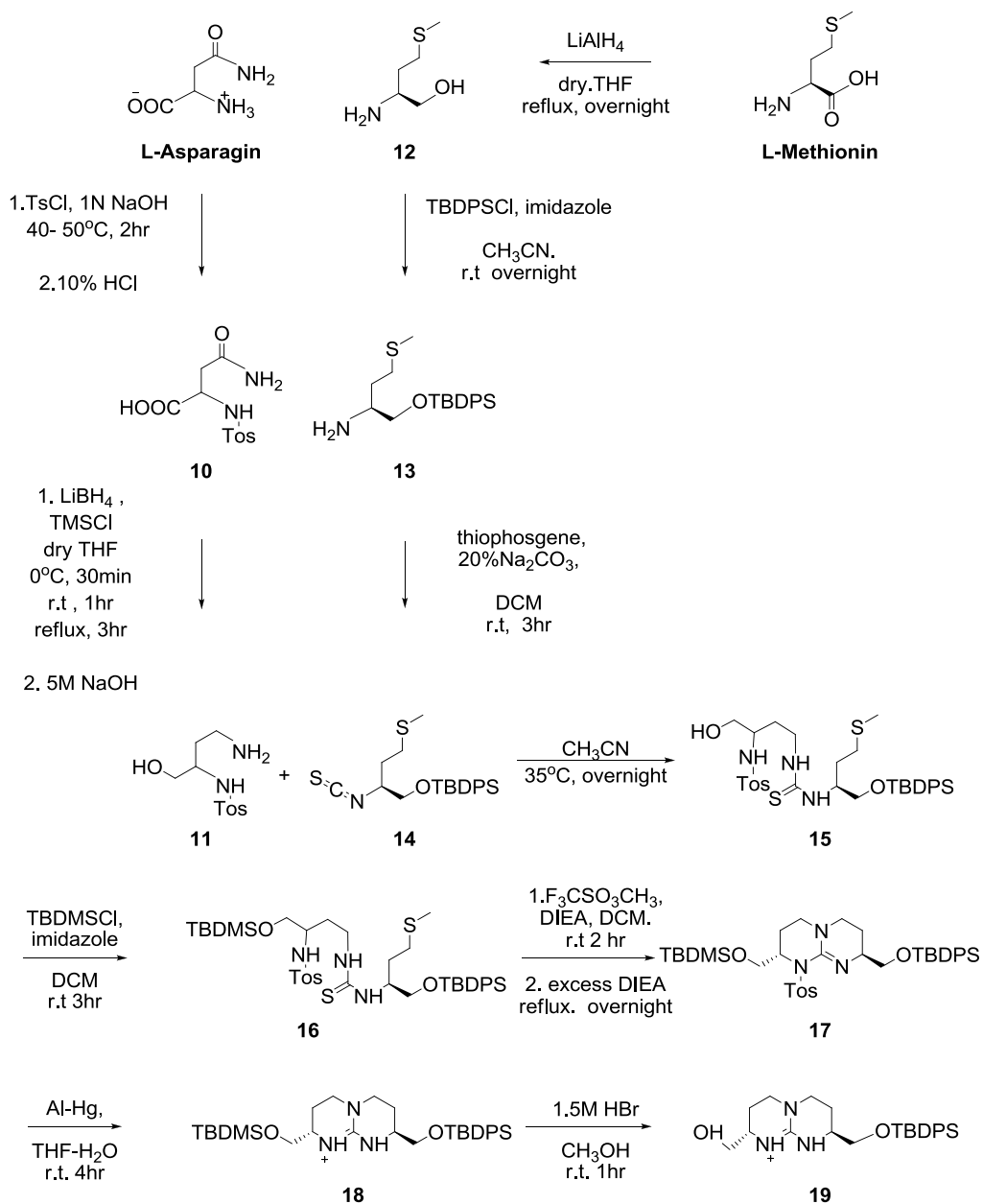
Figure 5. Amide로부터 tetrazole 합성경로

Amide (7) 합성과 tetrazole (8) 합성 단계에서 in situ로 acyl 화합물 중간체가 형성 한다. 두 번째 시약을 넣기 전에 용매를 제거하는 과정에서 반응성이 좋은 acyl 화합물은 본 상태를 유지하기 어렵다. 그래서 출발물질인 acid 혹은 amide가 남아 있게 되고 수율이 낮아진다.

특히 tetrazole을 합성 할 때, sodium azide를 넣어 준 후에 부 생성물이 생겼다.

마지막으로 silyl ethers를 제거할 때는 HF-based 시약이 많이 사용되는데, TBAF가 가장 많이 알려져 있으며 본 실험에서도 사용되었다. TBAF는 THF 용매에 1M 로 녹여져 있는 것을 사용하여 따로 용매를 사용할 필요 없이 쉽게 보호기를 제거하였다

2. Guanidinium의 합성



Scheme 4. Guanidinium 합성.

Guanidinium 합성은 L-Asparagine 과 L-Methionine을 출발물질로 하여 합성하였다.

NaOH에 녹인 L-Asparagine에 acetone에 녹인 *p*-toluene sulfonic chloride를 소량씩 천천히 첨가 하였다. *p*-toluene sulfonic chloride와 L-Asparagine이 반응 하면서 생성된 HCl 로 인해서 pH가 낮아졌다. pH9-10으로 유지하기 위해 반응 중간에 pH를 확인하면서 1M NaOH를 첨가하여 주었다. 그리고 *p*-toluene sulfonic chloride 모두 첨가 된 후에도 반응이 진행 되면서 pH가 낮아지므로 1M NaOH를 첨가하여 pH 9-10으로 유지시켰다. 그 이후 1시간 정도 반응을 진행 시키면서 pH가 낮아지지 않으면 반응이 종결되었다.

얻어낸 화합물 10을 lithium borohydride로 환원 시키는 과정에서 THF 에 lithium borohydride를 녹였다. 이 때 기체가 발생하므로 ice bath에서 진행했다. 그 다음에 trimethylsilyl chloride를 첨가할 때도 기체가 생성되므로 ice bath에서 소량씩 첨가했다. 화합물 10은 반응용매인 THF에 녹지 않았고 또한 소량씩 첨가해 주었다. Ice bath에서 진행하다가 반응 온도를 바로 올리지 않고 실온에 두었다가 70°C에서 환류 시켰다.

L-Methionine을 lithium aluminium hydride 환원 시켜 줄 때 에도 , ice bath에서 LAH를 THF에 녹이고 L-Methionine을 첨가할 때도 가스가 생성되어 소량씩 첨가해 주었다. LAH 환원 반응 후에는

Isothiocyanate (14)을 thiophosgene을 이용하여 amine (13)으로부터 합성하였다. Thiophosgene은 쉽게 휘발되며 냄새가 독하므로 hood 내에서 조심히 다루었다. Thiophosgene은 다양한 functional tolerance가 낮기 때문에 thiophosgene을 사용하는 방법 외에 carbon disulfide를 이용하여 dithiocarbamate를 얻은 다음 lead tirtate 또는 TsCl을 처리하여 isocyanate를 합성한 실험들도 보고되었다.¹¹ 본 실험에서는 Thiophosgene을 이용하여 부 반응 없이 깨끗한 반응이 진행되어 화합물 14 를 얻었다.

먼저 물에 녹인 Sodium bicarbonate에 dichloromethane에 녹인 화합물 14를 섞었다. 물과 DCM 이 잘 섞이지 않기 때문에 아주 강하게 교반 했다. 그리고 충분히 반응하도록 놓은 다음 DCM 에 녹인 Thiophosgene을 소량씩 첨가하였다.

Isothiourea (15)는 무수 acetonitrile에 녹인 화합물 14에 고체화합물 11을 첨가하여 실온에서 반응시켰다. 화합물 14의 오직 amine group만이 isothiocyanate의 질소를 공격 하여 thiourea (15)가 만들어졌고 다른 부 반응도 일어나지 않았다.

고체화합물 11은 acetonitrile 에 녹지 않지만 시간이 경과하여 반응이 진행 될수록 고체가 사라지는 것이 관찰 되었다. 이러한 특징을 이용해 화합물14보다 녹지 않는 화합물 11을 소량 더 첨가 하여 반응이 완전히 완결 된 후 filter를 통해 쉽게 제거하여 화합물 15를 얻었다.

화합물 15를 증류된 dichloromethane 에 녹인 후, imidazole 과 tert-butylchlorodimethylsilane 으로 화합물 16을 합성하였다.

Thiourea (16)를 Alkylation 하여 isothiuronium (17)을 합성하였다. methylation 시약으로는 methyl trifluoromethanesulfonate 을 사용하였다. 이 시약은 electrophilic methyl을 내놓으면서 S_N2 반응으로 methylation 이 일어난다.

화합물 16 은 methyl trifluoromethanesulfonate에 의해 sulfur 가 methylation 된다. DIEA를 과량 넣으면 methylation이 완료 된다. 그리고 intramolcular N-alkylation에 의해서 고리화가 진행 되면서 dimethyl sulfide 가 생성된다 (Figure 7).

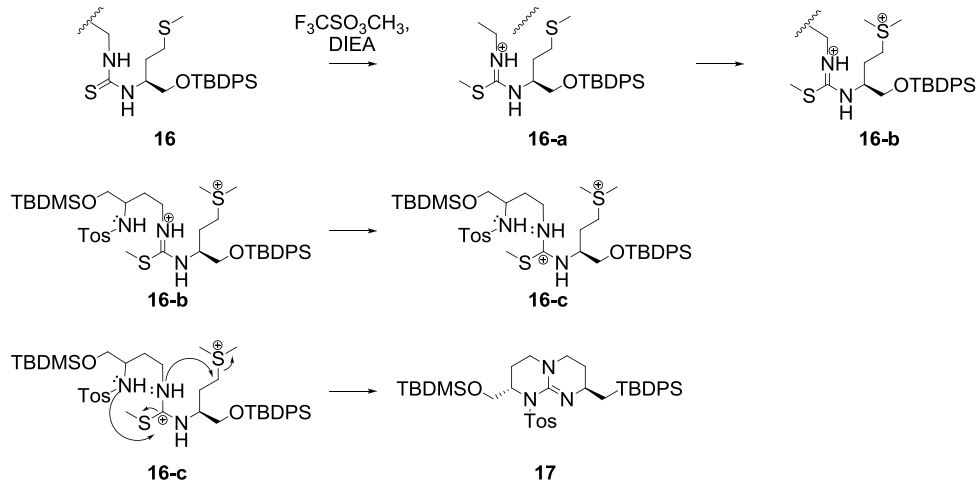


Figure 7. Guanidinium 합성경로

반응 후 hexane 으로 재결정을 통해서 정제하려고 했지만 실패하였다. EtOAc/hexane 으로 부산물을 제거한 후에 column 이동상에 TEA 를 첨가하여 분리 정제 하여 얻었다.

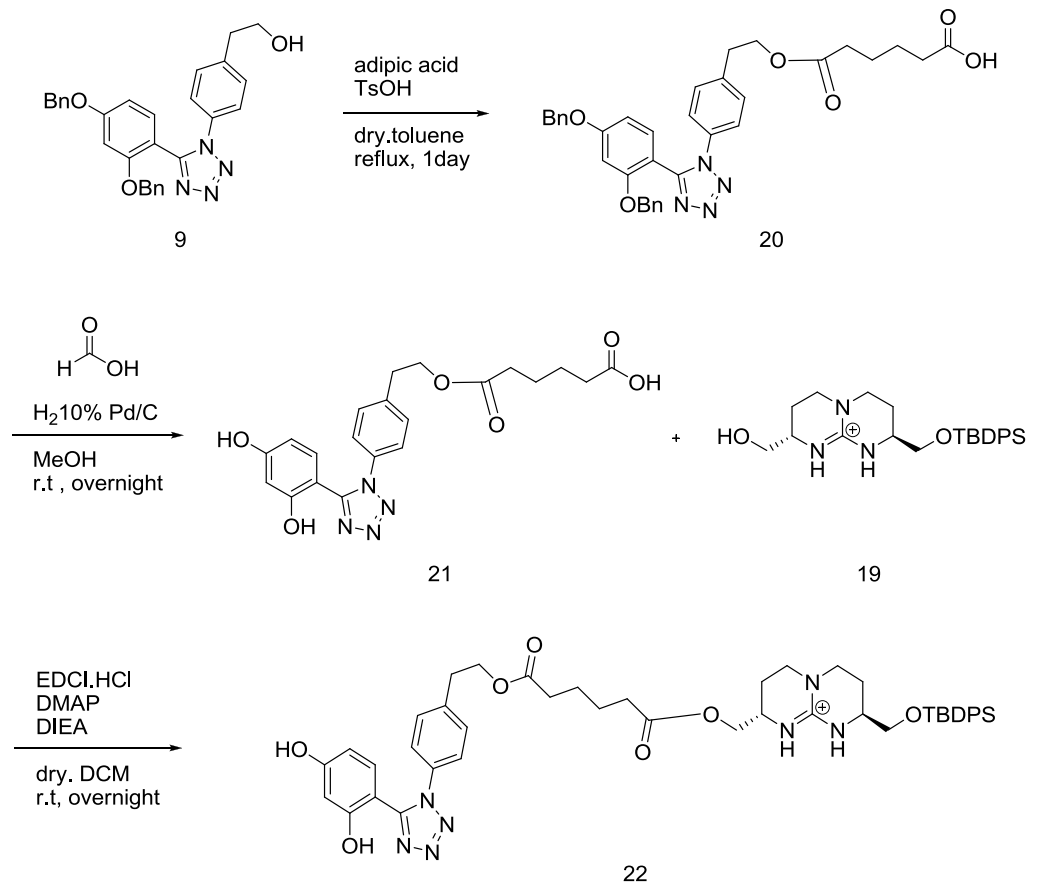
화합물 17에 Tosyl group을 제거 하여 화합물 18을 합성하였다. aluminium foil을 2% mercury(II) chloride 용액에 담근 후 몇 초가 흐르면 aluminium foil이 약간 부식 되는 것처럼 보이고 투명했던 mercury(II) chloride 용액에 회색 침전물이 생겼다.

준비한 aluminium foil을 THF/H₂O 에 녹인 화합물 17 에 넣고 실온에서 교반 하여 주면 반응물에도 회색 침전물이 생기었다. 이것을 celite를 이용한 filter로 제거하였다. 걸러낸 용매를 증류하여 제거하면 물 층이 남게 되었고 이것을 다시 냉장고에서 차갑게 식힌 ether/THF 로 다시 추출하였다. 유기 층을 다시 NaOH 로 씻어주었다. 마지막으로 ammonium iodide 씻어주고 ether 층을 모아 감압 하에 용매를 제거하여 toluene 으로 재결정해서 하얀색 가루 화합물 18을 얻었다.

화합물 18의 silyl ethers를 제거하기 위해 acid를 사용하였다. silane 의 치환기가 클수록 안정해서 제거가 어렵게 된다. TBAF를 사용하면 둘 다 제거가 될 수 있다. acid를 이용해서 tert-butylchlorodimethylsilane 만 제거할 수 있었다. sodium bicarbonate를 첨가하여 반응을 중단하였다. 추출할 때는 sodium bromide 용액으로 씻어주어 guanidinium (19)과 짝을 이루는 iodide를

bromide 로 교환하였다. Toluene으로 재결정을 하려고 했지만 실패하여 dichloromethane 과 methanol을 이용해 column 으로 정제 분리 하였다.

3. tetrazole과 guanidinium의 연결



Scheme 5. Tetrazole 과 guanidinium 연결.

화합물 9와 adipic acid를 esterification을 통해서 연결하였다. esterification 에는 산 촉매 또는 염기촉매를 사용할 수 있다. 이 단계에서는 *p*-toluenesulfonic acid을 사용하였다. 염산 또는 황산을 쓰게 되면 역반응인 ester hydrolysis 도 일어날 수 있다. 유기산 촉매를 이용하면 이러한 역 반응을 극복할 수 있을 뿐만 아니라 고체제형으로 다루기가 쉽게 된다. 반응 후에 column 으로 정제 할 때, 화합물 20과 adipic acid가 소량 함께 섞여서 얻게 되었다.

화합물 20을 Pd/C 와 formic acid를 이용해서 hydroxyl group을 보호하던 benzyl group을 제거하였다. 화합물 21을 column으로 정제 할 때는 acetic acid를 첨가하여 사용했는데 감압 하에 제거가 되지 않았다. column을 한 후에 상온에서 하루 정도 두면 acetic acid 가 제거되기도 하지만 시간이 너무 오래 걸리는 단점이 있다. column으로 정제 후에 다시 EtOAc/H₂O로 acetic acid를 제거해주었지만 완전하게 제거하지는 못했다.

화합물 21과 화합물 19를 염기 조건에서 esterification 반응을 진행하였다. 먼저 화합물 21과 EDCI, DIEA, DMAP을 반응 시켜 주었다. 그 다음에 화합물 19를 첨가해 주었다.

반응 후에 LC/MS에서는 UV에서 순수한 화합물을 확인하고, NMR결과를 종합하였을 때, 최종적으로 연결된 화합물을 얻은 것으로 결론지었다.

III. 결 론

암 치료의 대상으로 연구 되어온 Hsp90 inhibitor와 항암효과를 상승시켜줄 미토콘드리아 지향성 분자의 합성과 연결에 관한 연구를 수행하였다.

천연물로부터 유래한 17-AAG와 달리, 본 연구실에서 합성한 작은 분자, tetrazole 화합물은 미토콘드리아 지향성 물질들과 합성적으로 연결이 수월하고 다양한 조합 화합물 합성이 가능하여, 가능성 있는 후보 화합물 도출에 유리할 것으로 생각되었다. 미토콘드리아 지향성 분자로는 선행 연구 결과 암세포의 미토콘드리아로의 투과성이 높은 guanidinium을 선택하여 합성한 tetrazole 화합물과 연결하였다.

본 연구에서 효율적이고 실용적인 합성경로를 통해 Hsp90 inhibitor 인 tetrazole 화합물 및 미토콘드리아 지향성분자, guanidinium을 각각 합성하고, 이들을 연결하여 조합 화합물을 합성 했다. 이 조합 화합물이 암세포를 선택적으로 치료할 것으로 기대한다

IV. 실험

1. 실험기기 및 시약

(1) 실험기기

^1H NMR과 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian-500 (500 MHz ^1H , 125 MHz ^{13}C) 분광계로부터 얻어졌다. NMR 용매로는 CDCl_3 , DMSO를 사용하였으며, chemical shift는 표준물질인 tetramethylsilane으로부터 ppm단위로 기록하였으며 데이터는 chemical shift multiplicity (s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, bs=broad singlet, m=multiplet, dd=doublet of doublet), coupling constant (Hz), integration의 순으로 기록하였다. High Performers liquid chromatography (HPLC)는 Hewlett Packard Series 1100 모델로, column은 ZORBAX ECLIPS C_{18} (3 x 50 mm)을 사용하였다. 질량분석기 (MS)는 Electrospray ionization (ESI) 방식의 Agilent Technologies 6130 모델을 사용하여 수행하였다. Thin layer chromatography (TLC)는 Merck사의 silica gel 60 F_{254} 이 입혀진 glass plate를 사용하였으며, TLC상에 분리된 물질의 확인을 위하여 UV lamp (254nm)를 사용하거나 PMA 용액 또는 KMnO_4 용액에 담근 후 가열하여 확인하였다. Flash column chromatography는 Merck 제품의 Silica gel 70-230 mesh를 사용하여 수행하였다. 생성물의 순도는 ^1H NMR과 HPLC 분석을 통해 95%이상 순 물질인 것을 확인하였으며 모든 화합물은 ^1H , ^{13}C NMR,

MS로 확인하였다.

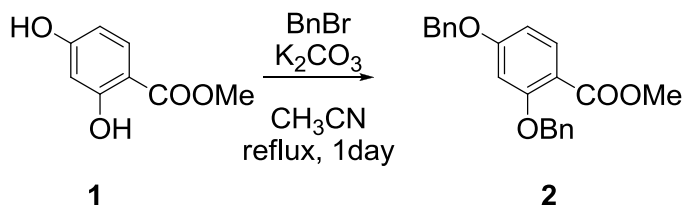
(2) 시약

반응에 사용된 대부분의 시약은 Aldrich-Sigma, Junsei, TCI 에서 구입하여 정제 없이 사용하였다. THF, DMF Toluene은 사용 직전에 Glass Count 유기용매정제장치를 이용하여 정제한 것을 사용하였다.

2. 실험방법

(1) tetrazole 합성

methyl 2,4-bis(benzyloxy)benzoate

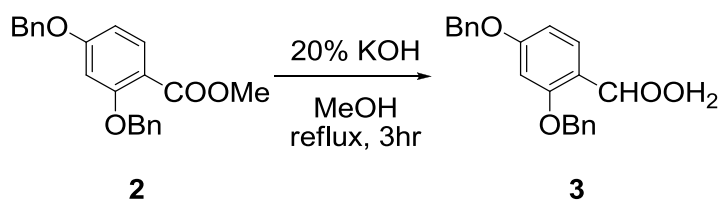


methyl 2,4-dihydroxybenzoate (1) (1.8 g, 10 mmol)을 CH₃CN에 완전히 녹인 후 K₂CO₃ (6.9 g, 50mmol)와 benzyl bromide (3.56 ml, 30 mmol)을 차례로 넣은 후 24시간 동안 환류반응 시켜주었다. 반응이 완결된 후 실온으로 천천히 식혀준다. 반응이 종결되면 실온까지 식히고, 침전물을 filter 해주고, 용매를 감압 하에 제거한다. 증류수를 첨가하여 H₂O/EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 증류수와 brine으로 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. Hexane으로 재결정 해주어 화합물 2

(흰색고체, 100%)을 얻을 수 있었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.13 (m, 11H), 6.61 – 6.55 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 161.67, 158.70, 155.71, 132.12, 131.65, 129.41, 124.19, 124.04, 123.76, 123.25, 123.05, 122.46, 122.26, 108.63, 101.51, 96.93, 72.80, 72.55, 72.30, 66.02, 65.71, 47.22. MS (ESI) $m/z = 349.0$ (M+H) $^+$

2,4-bis(benzyloxy)benzoic acid

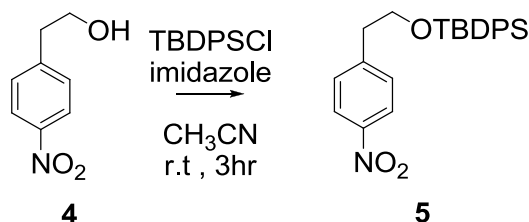


화합물 2 (2.7 g, 7.7 mmol)을 MeOH에 녹인 후 aq. NaOH (11 ml, 20%)를 넣어주고 3시간 동안 환류반응 시켜주었다. 반응 종결된 뒤 감압 하에 용매를 제거해 주었다. 증류수에 결정을 녹인 후, 1N HCl 로 산화 시켜준 다음 Dichloromethane를 첨가하여 H₂O/DMC로 반응물을 추출하였다. 유기 층을 증류수와 brine으로 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. hexane으로 닦아주어 화합물 3 (흰색 고체, 86%)를 얻을 수 있었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ 10.56 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H),

7.47 – 7.28 (m, 10H), 6.78 – 6.65 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.11 (s, 2H).
¹³C NMR (125 MHz, cdcl₃) δ 164.95, 164.06, 158.66, 135.70, 135.66,
134.12, 129.24, 129.18, 128.79, 128.46, 127.96, 127.55, 111.01, 107.82,
100.71, 72.23, 70.52. MS (ESI) *m/z* = 335.0 (M+H)⁺

tert-butyl(4-nitrophenethoxy) diphenylsilane

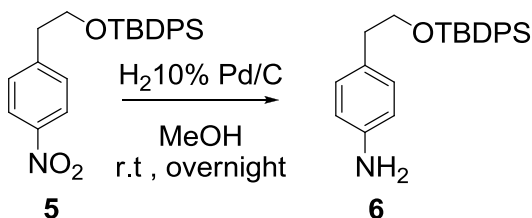


2-(4-nitrophenyl)ethanol (4) (1.7 g, 10 mmol)를 0°C에서 CH₃CN에 녹인 후, imidazole (2 g, 30 mmol)을 0°C에서 넣어 다 녹을 때 까지 교반 해주었다. tert-butylchlorodiphenylsilane을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반 하였다. 반응 종결된 뒤 감압 하에 용매를 제거해 주었다. H₂O/EtOAc로 반응물을 추출 하고 반응 후 남은 tert-butylchlorodiphenylsilane을 sat. NaHCO₃으로 제거해 주었다. 유기 층을 증류수와 brine으로 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 화합물 5 (노란색 액체, 100%)를 얻을 수 있었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.25 (m, 8H), 3.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H),

2.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 147.39, 135.49, 134.78, 133.31, 130.06, 129.72, 129.65, 127.71, 127.66, 123.35, 77.26, 77.01, 76.76, 64.04, 38.99, 26.77, 26.55, 19.13. MS (ESI) $m/z = 406.0$ (M+H) $^+$

4-(2-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)ethyl)aniline

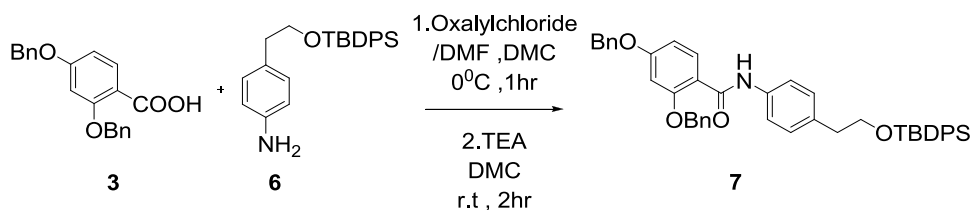


화합물 5 (1 equiv.)를 MeOH에 교반 시켰다. Pd/C (10% w/w)를 넣고 공기를 제거하고 H_2 을 풍선에 연결하여 12시간 반응시켰다. 반응이 완결된 후 silica에서 filter 해주어 Pd/C를 제거해 준 후 용액을 감압 하에 제거해주었다. Flash column chromatography (10% Ethyl acetate/*n*-hexane)방법으로 분리 정제하여 화합물 5 (갈색 액체, 91%)을 얻을 수 있었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ 7.72 (m, 4H), 8.57 – 7.26 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.03 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 144.69, 135.83, 135.03, 134.16, 130.23, 129.72, 129.33,

127.96, 127.80, 115.35, 65.80, 38.70, 27.09, 26.80, 19.41. MS (ESI) m/z
 = 376.0 (M+H)⁺

2,4-bis(benzyloxy)-N-(4-(2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)ethyl)phenyl)benzamide

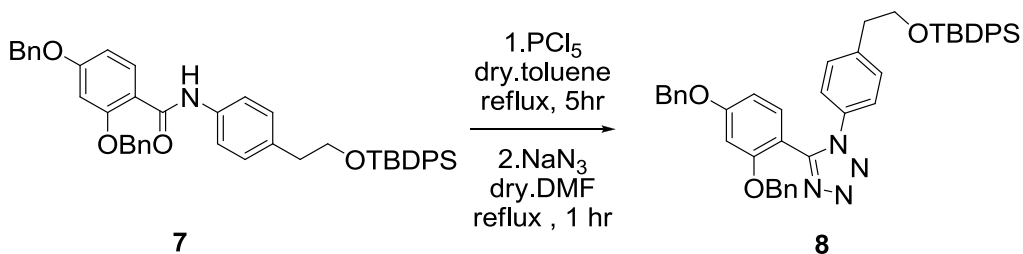


화합물 **3**을 0°C에서 증류된 CH₂Cl₂ (0.2 M)를 공기를 빼주고 아르곤을 넣어준 다음 oxalylchloride (1.2 equiv.)를 넣어준 후 무수 DMF를 4-5방울 떨어 가해준 다음 1시간 교반 해주었다. 감압 하에 oxalylchloride를 제거한 뒤 증류된 DCM을 가해주고 0°C로 식혀준 다음 triethyl amine (3 equiv.)와 증류된 DCM에 녹인 화합물 **6** (1 equiv.)을 차례로 넣어준 뒤 2시간 동안 실온에서 반응시켜준다. 반응이 종결되면 얼음물을 첨가하여 H₂O/EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 증류수와 brine으로 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. Flash column chromatography (10% Ethyl acetate in *n*-hexane)방법으로 분리 정제하여 화합물 **7** (흰색 고체, 67%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 9.80 (s, 2H), 8.29 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 2H),

7.64 – 7.23 (m, 20H), 7.13 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 1H), 6.84 – 6.69 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 8.7, 3.4$ Hz, 4H), 3.79 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 1.03 (d, $J = 3.7$ Hz, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 162.92, 137.08, 136.40, 135.80, 135.29, 134.47, 134.03, 129.75, 129.73, 129.38, 128.98, 128.91, 128.56, 127.84, 127.82, 119.67, 107.06, 104.99, 100.71, 72.01, 70.60, 65.37, 38.89, 27.08, 19.39. MS (ESI) $m/z = 692.0$ (M+H) $^+$

5-(2,4-bis(benzyloxy)phenyl)-1-(4-(2-((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)ethyl)phenyl)-1H-tetrazole



화합물 7 (1 equiv.)를 공기를 제거하고 아르곤을 채운 뒤 무수 toluene에 교반 시켰다. phosphorus pentachloride (1.5 equiv.)를 넣고 105 °C에서 5시간 동안 환류반응 시켰다. 감압 하에 용매를 제거하고 아르곤 상태에서 무수 DMF 와 sodium azide (3 equiv.)를 차례로 넣고 105°C에서 1시간 동안 환류반응 시켰다. 반응이 완결된 후 증류수를 첨가하여 감압 하에 용매를 모두 제거 후, H₂O/DCM으로

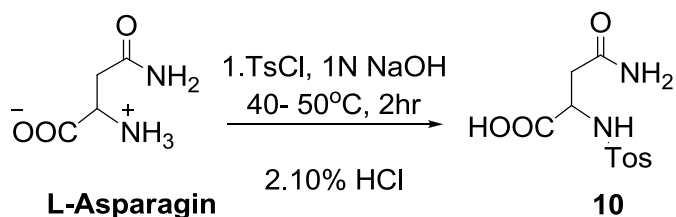
추출하였다. 유기 층을 증류수와 brine으로 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. Flash column chromatography (10% Ethyl acetate in *n*-hexane) 방법으로 분리 정제하여 화합물 8 (흰색 고체, 32%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 7.73 – 7.03 (m, 24H), 6.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, d₂o) δ 162.63, 157.24, 151.80, 140.59, 136.06, 135.51, 133.62, 133.49, 132.60, 129.94, 129.71, 128.71, 128.34, 128.01, 127.70, 127.62, 127.04, 126.89, 122.86, 106.63, 106.60, 101.02, 70.33, 70.26, 64.55, 38.79, 26.83, 19.16, -0.01. MS (ESI) *m/z* = 717.0 (M+H)⁺

(ESI) $m/z = 279.0 (M+H)^+$

(2) Guanidinium 합성

4-amino-2-(4-methylphenylsulfonamido)-4-oxobutanoic acid

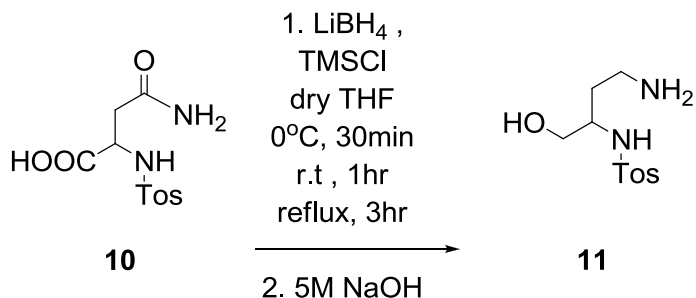


L-Asparagine (1 equiv.)을 1M NaOH 에 녹여 40-50°C에서 교반하여 준다. Acetone 에 녹인 Tosylchloride (1.3 equiv.)을 dropping funnel을 이용하여 소량씩 첨가하면서 pH 9-10으로 유지한다. 반응이 끝나면 감압하에서 용매를 제거하고 0°C에서 con. HCl을 첨가한다. 생성된 하얀색 고체를 감압여과기로 모아 80-90°C에서 45% ethanol를 넣는다. 고체가 모두 녹으면 식힌 후 4°C에서 재결정 하여 화합물 **10** (흰색 고체, 60%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.59$ (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.7$, 1H), 7.67 (d, $J=8.2$, 2H), 7.35 (d, $J=8.1$, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.50 (dd, $J=3.4, 1.7$, 1H), 2.46 (dd, $J=15.4, 7.2$, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (dd, $J=15.4, 6.0$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 172.65, 171.19, 143.12, 139.14, 130.05, 127.23, 53.06, 40.69, 40.52, 40.36, 40.19, 40.02, 39.86, 39.69, 38.62, 21.68. MS (ESI) $m/z = 287.0$

(M+H)⁺

N-(4-amino-1-hydroxybutan-2-yl)-4-ethylbenzenesulfonamide

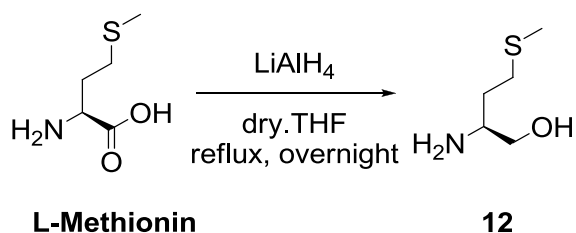


화합물 10 (1 equiv.)을 공기를 제거하고 아르곤 상태에서 무수 THF 에 녹여 0°C에서 chlorotrimethylsilane (6.5 equiv.)을 소량씩 첨가하면서 교반 하여 준다. 30분 후, 실온에서 1시간 동안 교반 하고 66 °C에서 3시간 교반 한다. 다시 0°C에서 methanol을 첨가하면서 교반 하여 준다. 고체가 모두 녹으면 감압 하에서 용매를 모두 제거 하고 증류수에 녹여 다시 감압 하에 증류수를 소량 제거한다. 5M NaOH를 첨가하면서 하얀색 고체가 생성되면 4 0°C에서 재결정 한다. 하얀색 고체를 감압여과기로 모은 후 105°C에서 환류 하면서 증류수를 가한다. 고체가 모두 녹으면 4°C에서 재결정하여 화합물 11 (흰색 고체, 55%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, dmsO) δ = 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.37 (d, *J*=5.9, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.38 (s, 7H),

1.57 – 1.48 (m, 1H), 1.29 (d, $J=5.9$, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, dmsO) δ 142.96, 139.68, 130.15, 127.12, 64.33, 54.29, 38.53, 35.48, 21.67. MS (ESI) $m/z = 259.0$ (M+H) $^+$

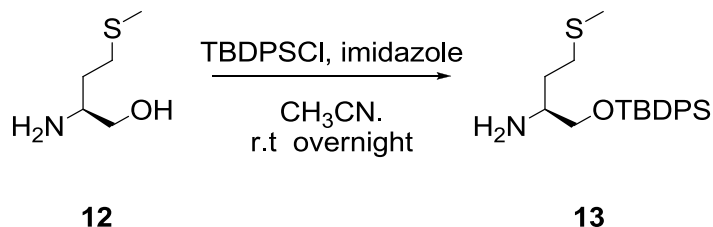
(S)-2-amino-4-(methylthio)butan-1-ol



Lithium aluminium hydride (2 equiv.)를 공기를 제거하고 아르곤 상태에서 무수 THF 에 녹여 0°C에서 L-Methionine (1 equiv.)을 소량씩 첨가하면서 교반 하여 준다. 16시간 동안 70°C에서 환류 반응 시켰다. 반응이 끝난 후, 충분히 식힌 후에 증류수, 15% NaOH, 증류수를 순서대로 소량씩 첨가한다. celite를 이용하여 감압 여과하여 고체를 걸러내고 용매를 완전히 감압 하에 제거한다. 화합물 **12** (흰색 고체, 82%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) $\delta = 3.57$ (dd, $J=10.7, 3.9$, 1H), 3.32 (dd, $J=10.7, 7.4$, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.56 (dtd, $J=14.0, 8.1, 6.1$, 2H). ^{13}C NMR (500 MHz, cdCl_3) δ 66.60, 52.14, 33.50, 31.22, 15.75. MS (ESI) $m/z = 136.0$ (M+H) $^+$

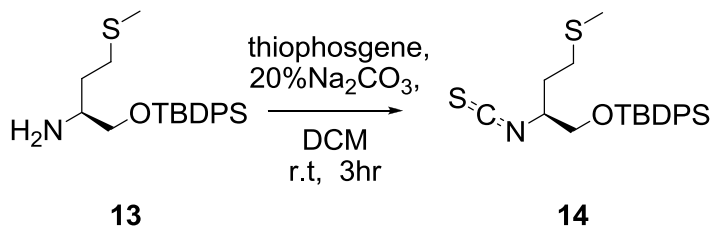
(S)-1-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-4-(methylthio)butan-2-amine



Acetonitrile 에 녹인 화합물 **12** (1 equiv.)를 공기를 제거하고 아르곤 상태에서 imidazole (2 equiv.)을 첨가하면서 교반 하여 준다. 0°C에서 tert-butylchlorodiphenylsilane (1.3 equiv.)를 넣고 실온에서 16시간 동안 교반 시켰다. 1M NaOH/hexane으로 추출 하고, 유기 층을 증류수와 brine으로 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하여 화합물 **13** (갈색 액체, 55%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ = 7.65 (dt, *J*=31.1, 14.8, 4H), 7.46 – 7.27 (m, 6H), 3.60 (dd, *J*=9.9, 4.3, 1H), 3.44 (dt, *J*=26.5, 13.2, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.54 (dddd, *J*=15.6, 12.7, 8.8, 6.3, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 1H), 1.58 – 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.12 – 0.93 (m, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, cdcl₃) δ 135.81, 133.68, 129.97, 127.96, 69.21, 52.36, 33.39, 31.31, 27.13, 15.73. MS (ESI) *m/z* = 374.0 (M+H)⁺

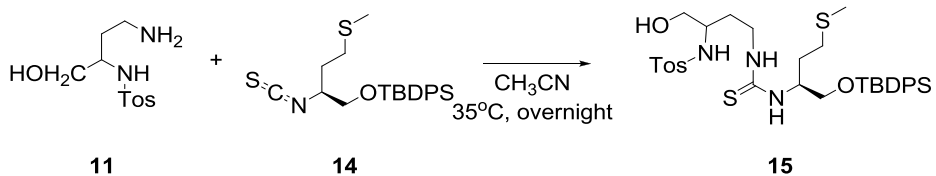
(S)-tert-butyl(2-isothiocyanato-4-(methylthio)butoxy)diphenylsilane



화합물 **13** (1 equiv.) 를 dichloromethane 에 녹이고, 증류수에 녹인 sodium bicarbonate (5.2 equiv.)를 넣고 매우 강하게 교반 한다. 공기를 제거하고 아르곤 상태에서 DCM 에 녹인 thiophosgene (1.1 equiv.)을 소량씩 모두 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반 한다. 유기 층을 증류수와 brine으로 닦고 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. Flash column chromatography (20% Ethyl acetate in *n*-hexane)방법으로 분리 정제하여 화합물 **14** (갈색 액체, 90%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 – 7.65 (m, 4H), 7.49 – 7.39 (m, 6H), 3.94 (dt, $J=9.1, 4.4$, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=5.6, 2.9$, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.85, 132.95, 130.22, 128.13, 104.98, 77.53, 77.28, 77.02, 65.94, 58.83, 31.56, 30.72, 27.02, 23.45, 19.43, 15.79. MS (ESI) m/z = 416.0 (M+H) $^+$

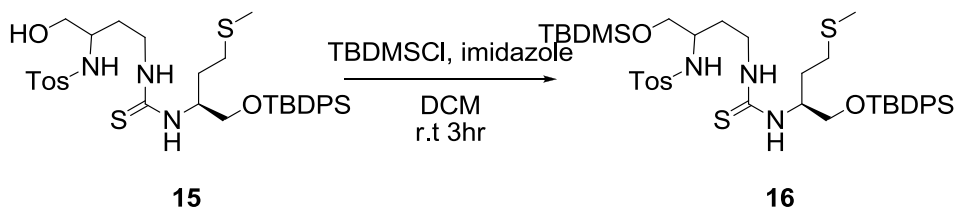
N-((6S)-13-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(2-(methylthio)ethyl)-3,3-diphenyl-8-thioxo-4-oxa-7,9-diaza-3-silatridecan-12-yl)-4-methylbenzenesulfonamide



화합물 **14** (1 equiv.)를 acetonitrile 에 녹인 후 화합물 **11** (1 equiv.)를 가하여 아르곤 상태에서 35°C에서 18시간 동안 교반 한다. 감압 하에 용매를 제거하여 화합물 **15** (갈색 액체, 100%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.66 (dd, $J=10.0, 4.0$, 4H), 7.51 – 7.32 (m, 6H), 7.26 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.98 (d, $J=14.4$, 1H), 3.81 (dd, $J=10.4, 3.6$, 1H), 3.73 (d, $J=8.1$, 1H), 3.48 (dd, $J=14.0, 7.0$, 1H), 3.20 (d, $J=9.9$, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.99 (d, $J=6.5$, 1H), 2.52 (td, $J=13.3, 6.3$, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (d, $J=6.2$, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.81 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 143.95, 137.73, 135.83, 133.08, 130.19, 130.10, 130.07, 128.16, 128.15, 127.02, 104.99, 66.10, 65.23, 64.01, 52.48, 31.57, 31.08, 30.81, 27.15, 26.02, 25.89, 21.76, 19.53, 18.46, 15.71, 15.53, 0.24. MS (ESI) m/z = 674.0 (M+H) $^+$

N-((6S)-2,2,15,15,16,16-hexamethyl-6-(2-(methylthio)ethyl)-3,3-diphenyl-8-thioxo-4,14-dioxo-7,9-diaza-3,15-disilaheptadecan-12-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

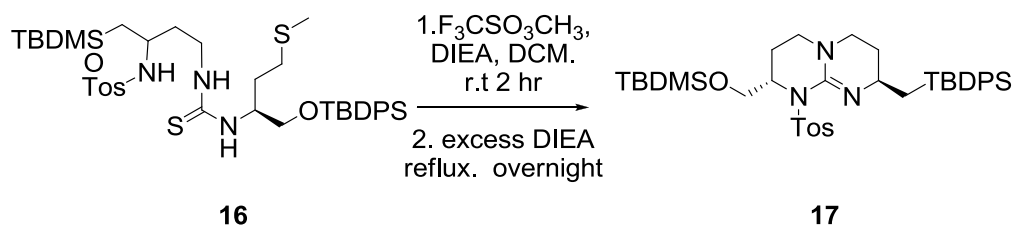


정제 하지 않은 화합물 **15** (1 equiv.)를 무수 dichloromethane 에 녹인 후 imidazole (2.1 equiv.) 와 tert-butylchlorodimethylsilane (1.3 equiv.)를 차례로 넣고 실온에서 3시간 동안 교반 시킨다. pH 4.5 HOAc/NaOAc로 유기 층을 씻어내고 증류수와 brine 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. Flash column chromatography (10% Ethyl acetate in *n*-hexane)방법으로 분리 정제하여 화합물 **16** (갈색 액체, 72%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ = 7.66 (dd, *J*=10.0, 4.0, 4H), 7.51 – 7.32 (m, 6H), 7.26 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.98 (d, *J*=14.4, 1H), 3.81 (dd, *J*=10.4, 3.6, 1H), 3.73 (d, *J*=8.1, 1H), 3.48 (dd, *J*=14.0, 7.0, 1H), 3.20 (d, *J*=9.9, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.99 (d, *J*=6.5, 1H), 2.52 (td, *J*=13.3, 6.3, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (d, *J*=6.2, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), – 0.07 (s, 3H), –0.10 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, cdcl₃) δ 143.95, 137.73,

135.83, 133.08, 130.19, 130.10, 130.07, 128.16, 128.15, 127.02, 104.99, 66.10, 65.23, 64.01, 52.48, 31.57, 31.08, 30.81, 27.15, 26.02, 25.89, 21.76, 19.53, 18.46, 15.71, 15.53, 0.24, MS (ESI) $m/z = 789.0$ (M+H)⁺

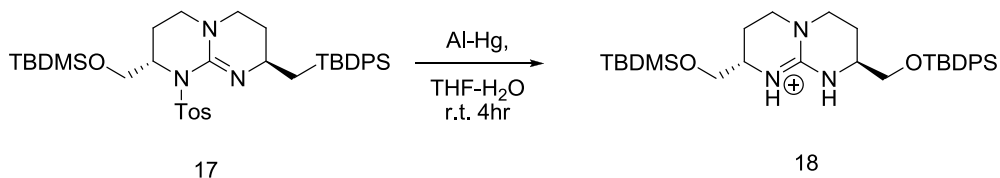
(2S,8S)-2-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-8-(((tert-butyl diphenylsilyl)methyl)-1-tosyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine



화합물 16 (1 equiv.)를 무수 dichloromethane 에 녹인 후 소량의 diisopropylethylamine과 methyl trifluoromethanesulfonate (2.5 equiv.)를 차례로 넣고 실온에서 2시간 동안 교반 시킨다. DIEA (10 equiv.)를 더하고 37 °C에서 18시간 동안 환류반응 시킨다. 감압 하에 용매를 제거하고 ether/1M NaOH 로 추출한다. 유기 층을 증류수와 brine 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. Flash column chromatography (50% Ethyl acetate in *n*-hexane, 1%TEA)방법으로 분리 정제하여 화합물 17 (노란색 액체, 45%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.60 (d, $J=7.8$, 4H), 7.40 (dt, $J=14.5$, 7.3, 8H), 6.89 (d, $J=7.9$, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.81 (dd, $J=9.9$, 4.7, 1H), 3.64 – 3.47 (m, 4H), 3.19 – 3.13 (m, 2H), 2.94 (d, $J=11.5$, 2H), 2.64 (d, $J=9.9$, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 6H), 1.35 (s, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 135.49, 135.46, 129.52, 129.48, 128.42, 128.15, 127.54, 127.52, 67.65, 63.31, 54.66, 46.82, 44.94, 26.79, 25.79, 25.43, 23.84, 21.28, 19.19, 18.12, -0.05, -5.43, -5.54. MS (ESI) m/z = 707.0 (M+H) $^+$

(2S,8S)-8-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9-ium iodide

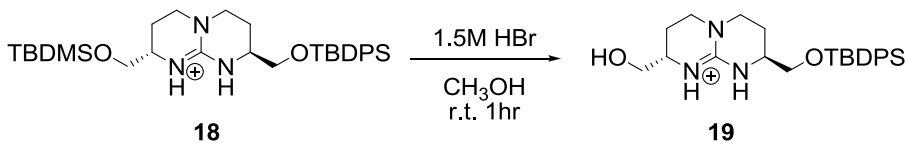


화합물 17 (1 equiv.)를 증류수/THF 에 녹인다. aluminium foil을 2% mercury(II) chloride 에 30초간 담갔다가 반응물에 넣고 실온에서 4시간 동안 교반 한다. Celite를 이용해 감압 여과한 후, 감압 하에 용매를 제거한다. 남아 있는 물 층을 ether/THF로 추출하고 유기 층을 다시 4M NaOH, 1M NaOH , 증류수 순서대로 씻어낸다. 유기 층을 증류수와 brine 닦고 무수 MgSO_4 로

건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 무수 toluene 으로 재결정하여 화합물 **18** (흰색 고체, 30%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ = 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (ddd, $J=10.2, 5.7, 1.6, 4\text{H}$), 7.48 – 7.33 (m, 6H), 3.81 (ddd, $J=14.3, 9.8, 3.6, 2\text{H}$), 3.58 (tt, $J=40.6, 20.3, 4\text{H}$), 3.37 (ddd, $J=12.3, 7.5, 4.8, 1\text{H}$), 3.27 – 3.08 (m, 3H), 2.10 – 1.84 (m, 4H), 1.07 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, cd_3od) δ 147.13, 131.78, 131.74, 129.08, 128.96, 126.38, 126.34, 124.29, 124.26, 73.58, 73.33, 73.07, 62.22, 60.98, 49.75, 46.56, 46.26, 41.79, 41.61, 23.16, 23.08, 18.78, 18.61, 15.52, -0.05, -5.43, -5.54. MS (ESI) m/z = 553.0 (M+H) $^+$

(2S,8S)-2-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-(hydroxymethyl)-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9-ium bromide



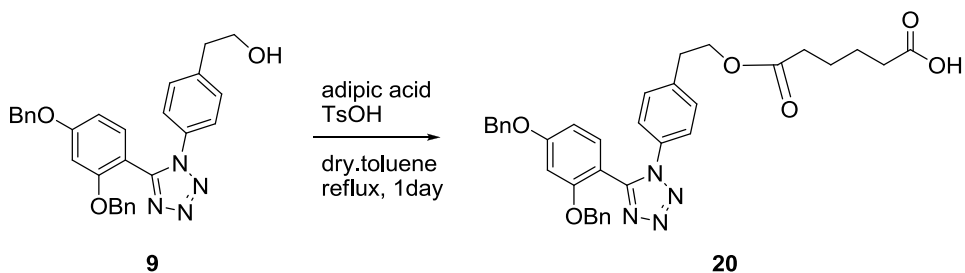
화합물 **18** (1 equiv.)를 methanol 에 녹인 후, 1.5M HBr (1.1 equiv.) 넣어 1시간 동안 실온에서 교반 한다. 무수 sodium bucarbonate를 넣고 감압 하에 용매를 제거한다. $\text{H}_2\text{O}/\text{DMC}$ 로 추출 후

유기 층을 증류수와 brine 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 무수 toluene 으로 재결정하여 하여 얻은 흰색 고체를 ether 로 씻어낸 후 화합물 **19** (흰색 고체, 30%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ = 7.63 (d, *J*=6.3, 4H), 7.60 – 7.36 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.67 (t, *J*=5.5, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 4H), 3.46 – 3.23 (m, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.06 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, cd₃od) δ 147.13, 131.78, 131.74, 129.08, 128.96, 126.38, 126.34, 124.29, 124.26, 73.58, 73.33, 73.07, 62.22, 60.98, 49.75, 46.56, 46.26, 41.79, 41.61, 23.16, 23.08, 18.78, 18.61, 15.52. MS (ESI) *m/z* = 439.0 (M+)⁺

(3) tetrazole 과 guanidinium 의 연결

6-(4-(5-(2,4-bis(benzyloxy)phenyl)-1H-tetrazol-1-yl)phenethoxy)-6-oxohexanoic acid

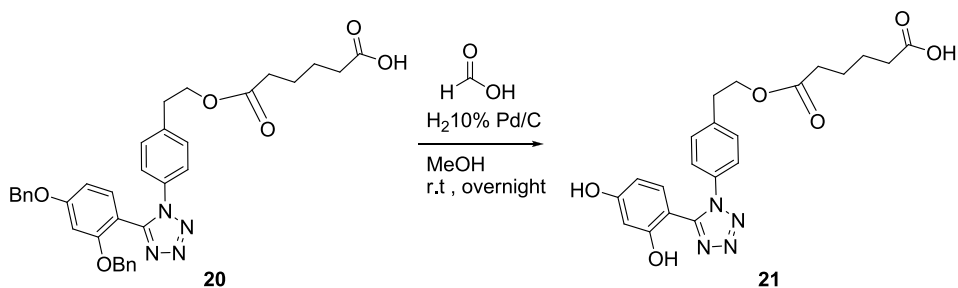


화합물 **9** (1 equiv.)를 toluene 에 녹인 후, adipic acid (5 equiv.)와 p-toluene sulfonic acid (10% mol)을 순서대로 넣고 110°C에서 24시간 동안 환류 반응 시켰다. 반응이 끝나면 식힌 후에 감압 하에서 용매를 제거한다. H₂O/DMC로 추출 후 유기 층을 증류수와 brine 닦고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. Flash column chromatography (1% Methanol in dichloromethane) 방법으로 분리 정제하여 화합물 **20** (흰색 고체, 15%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ = 7.58 (d, *J*=8.5, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.25 – 7.13 (m, 9H), 6.86 (d, *J*=6.4, 1H), 6.74 – 6.72 (m, 1H), 6.51 (d, *J*=2.2, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (s, 3H), 4.29 (t, *J*=6.9, 2H), 2.95 (t, *J*=6.9, 3H), 2.45 – 2.23 (m, 4H), 1.71 – 1.55 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, cdcl₃) δ 207.31, 173.52, 163.13, 158.19, 136.33, 135.23, 134.57, 129.78, 129.46, 129.40, 128.98, 128.91, 128.80, 128.58, 128.46, 127.83, 127.78, 127.31,

120.40, 114.92, 107.13, 100.71, 72.04, 70.61, 70.38, 64.94, 34.77, 34.66, 34.36, 34.19, 34.11, 33.77, 31.18, 29.94, 24.67, 24.52, 24.35. MS (ESI) $m/z = 608.0 (M+H)^+$

6-(4-(5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl)phenethoxy)-6-oxohexanoic acid

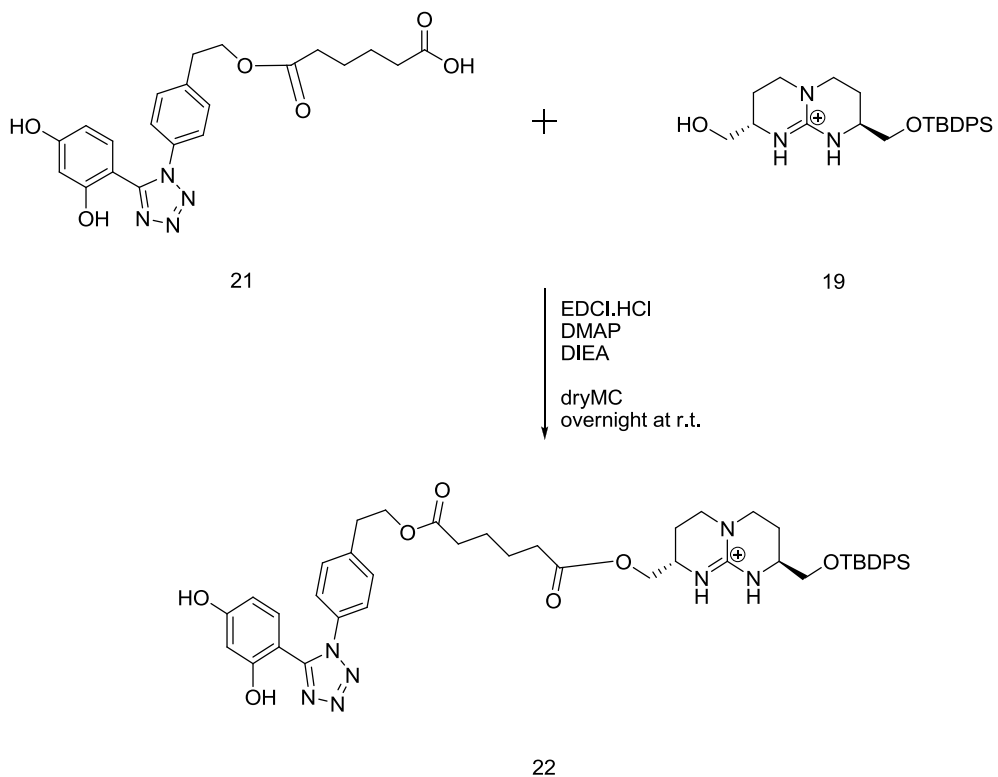


화합물 **20** (1 equiv.)를 methanol 에 녹인 후, Pd/C (10% w/w)와 formic acid 을 순서대로 넣는다. 공기를 제거하고 H_2 을 풍선에 연결하여 실온에서 12시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 감압장치로 filter 해주어 Pd/C를 제거해 준 후 용액을 감압 하에 제거해주었다. Flash column chromatography (5% Methanol in dichloromethane, 1% HoAc)방법으로 분리 정제하여 화합물 **21** (흰색 고체, 67%)을 얻을 수 있었다.

1H NMR (500 MHz, $cdCl_3$) $\delta = 7.47 - 7.41$ (m, 4H), 6.75 (d, $J=8.8$, 1H), 6.60 (d, $J=1.6$, 1H), 6.21 (d, $J=6.6$, 1H), 4.42 (q, $J=6.7$, 2H), 3.10 (dd, $J=13.1$, 6.6, 2H), 2.36 (dd, $J=17.4$, 6.9, 4H), 1.65 (d, $J=3.6$, 4H). ^{13}C

NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 178.21, 173.47, 161.00, 160.76, 160.13, 159.93, 151.98, 141.66, 133.36, 130.72, 128.62, 128.46, 126.36, 126.29, 108.01, 107.82, 104.45, 100.25, 64.24, 52.06, 34.91, 33.83, 33.76, 33.59, 33.33, 24.15, 24.02, 23.95. MS (ESI) m/z = 428.0 (M+H)⁺

Hsp 90 inhibitor



화합물 **21** (1 equiv.)를 dichloromethane 에 녹인 후, EDCI.HCl (1.5 equiv.)와 DMAP (0.1 equiv.) 그리고 DIEA (5 equiv.)을 순서대로 넣는다. 1시간 동안 실온에서 교반 후, DCM 에 녹인 화합물

19를 넣고 실온에서 24시간 동안 교반 한다. 기를 제거하고 H₂을 풍선에 연결하여 실온에서 12시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 감압장치로 filter 해주어 Pd/C를 제거해 준 후 용액을 감압 하에 제거해주었다. Flash column chromatography (5% Methanol in dichloromethane, 1% HoAC)방법으로 분리 정제하여 화합물 **22** (흰색 고체, 67%)을 얻을 수 있었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ = 7.63 (d, *J*=7.3, 5H), 7.47 – 7.33 (m, 20H), 6.47 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 6H), 3.54 (dd, *J*=20.9, 13.2, 6H), 3.33 (tdd, *J*=12.4, 10.8, 4.4, 8H), 3.13 – 3.01 (m, 2H), 2.35 – 2.30 (m, 2H), 1.98 – 1.77 (m, 9H), 1.58 (s, 10H), 1.07 (s, 11H). ¹³C NMR (125 MHz, cdcl₃) δ 173.52, 170.23, 160.89, 152.38, 151.35, 150.96, 150.77, 148.81, 140.58, 136.08, 135.84, 135.62, 135.58, 135.35, 133.99, 133.43, 133.16, 132.98, 132.88, 130.69, 130.48, 130.15, 129.85, 128.62, 128.36, 128.04, 127.76, 122.87, 122.64, 122.18, 114.97, 114.35, 111.45, 110.96, 110.78, 108.01, 107.98, 66.07, 65.77, 65.05, 64.89, 64.69, 64.47, 50.66, 50.56, 50.28, 50.17, 46.29, 46.01, 45.71, 45.58, 45.43, 45.14, 44.84, 34.80, 34.74, 34.63, 34.02, 28.01, 27.05, 27.02, 26.05, 24.79, 24.45, 22.84, 22.71, 22.58, 22.52, 22.38, 19.41, 19.38. MS (ESI) *m/z* = 848.0 (M+H)⁺

Reference

1. Beliakoff, J.; Whitesell, L. *Anti-Cancer Drugs*. **2004**, 15, 651.
2. Shen, G.; Blagg, S. *J. B. Org. Lett.* **2005**, 7, 2157.
3. Messaoudi, S.; Peyrat, J.F.; Brion, J.D.; Alami, M. *medical Chemistry*, **2008**, 8, 761.
4. Janin, Y.L. *Drug Discovery Today*. **2010**, 15, 342.
5. Katritzky, A.R.; Cai, C.; Meher, N. K. *synthesis*. **2007**. 8. 1204.
6. Amstron, J. S. *Br.J.Pharmacol.***2007**, 151, 1154.
7. a) Modica-Napolitano, J. S.; Aprille, J. R. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**. 49, 63. b) Fulda, S.; Galluzzi, L.; Kroemer, G. *Nature Rev.* **2010**. 9, 447.
8. Yousif, L. F.; Stewart, K. M.; Kelley, S. O. *ChemBioChem*. **2009**, 10, 1939.
9. Ferna ´ ndez-Carneado, J.; Van Gool, M.; Martos, V.; Castel, S.; Prados, P.; Mendoza, D.; Giralt, E. *J.Am.Chem.Soc.* **2005**, 127, 869.
10. Kang, B. H.; Plescia J.; Song, H. S.; Meli, M.; Colombo, G.; Beebe, K.; Scroggins, B.; Neckers, L.; Altier, D. C. *J. Clin. Invest.* **2009**, 119, 454.
11. Wong, R.; Dolman, S. J. *J.Org.Chem.* **2007**, 72, 3969.

Part II

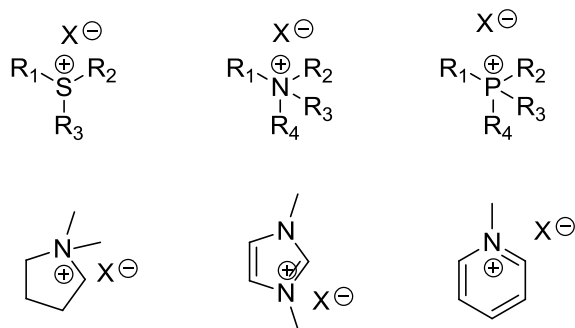
Ionic liquid의 cation 종류에 따른

anion의 반응성에 관한 연구

I. 서론

Ionic liquid 는 cation 과 anion 이 1:1 로 결합한 salt 로 전해질,¹ solvent, catalyst^{2,3,4}, reagent 등으로 사용되어 왔으며 친환경적인 화학반응에 쓰이는 물질로 주목 받고 있다.^{5,6}

Ionic liquid 는 다양한 종류가 있으며 cation 으로는 imidazolium, pyridinium, pyrrolidinium, quinolinium, morpholinium 등이 있으며, cation 과 함께 다양한 anion 이 결합하고 있다. 대표적인 ionic liquid 를 Figure 1 에 나타내었다.

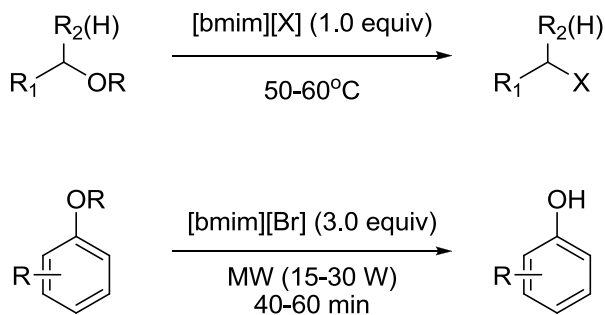


X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, PF₄⁻, ZnCl₃⁻, N(SO₃CF₃)₂⁻, C(SO₃CF₃)₂⁻, CO₂CH₃⁻, CO₂CF₃⁻, NO₃⁻, HSO₄⁻, SCN⁻, OTs⁻, OMs⁻, SO₃CF₃⁻, etc.

Figure 1. 대표적인 ionic liquid.

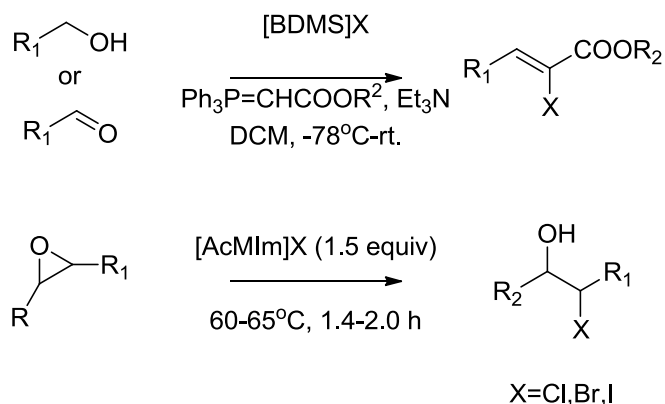
Ionic liquid 는 Diels–Alder 반응, heck 반응, 수소화 반응 등 다양한 유기 반응에서 사용되어 왔다.^{7,8} Ionic liquid 를 주로 용매 또는 상 이동 촉매로서 사용된 경우는 많았으나, ionic liquid 를 그 자체 시약으로, 특히 anion 을 반응물질로 사용된 예는 드물다.

본 연구실에서는 ionic liquid 의 anion 을 직접 친핵체로 사용 할 수 있는 연구를 발표했다. ionic liquid 의 anion 을 이용한 친핵성 치환 반응과 dealkylation 반응을 보고하였다 (Scheme 1).



Scheme 1. Ionic liquid 의 anion 을 이용한 반응

이 밖에도 최근에 ionic liquid 의 anion 을 이용한 α -ketoester 의 γ -bromination 반응⁹, epoxide 고리 열림 반응¹⁰ 이 보고 되었다 (Scheme 2).



Scheme 2. ionic liquid 의 anion 을 이용한 반응

전기화학 분야에서는 오랫동안 ionic liquid 의 density, viscosity, conductivity 등 물리적 특성에 관해서 연구가 되어왔다. 특히 viscosity 가 높을수록 cation 과 anion 의 결합력이 강하다고 하였다.^{11,12,13}

이러한 결합력의 차이가 ionic liquid anion 의 친핵성에 영향을 미쳐 cation 이 다른 ionic liquid 를 사용했을 때 다른 양상을 띠 것이라고 생각되었다.

또한 일반적으로 ionic liquid 의 cation 을 imidazolium 으로 사용되어 왔으나 imidazolium 은 가격 면에서 경제적이지 않다. 그러므로 이를 대신 할 수 있는 ionic liquid 의 cation 을 찾아볼 필요성이 있다.

본 연구에서 다양한 cation 을 가진 ionic liquid 를 이용하여 친핵성 치환 반응과 마이크로웨이브 유기합성장치를 이용한 demethylation 반응에 적용해 보고 범용적으로 사용되는 imidazolium 과 비교하기로 했다.

II. 결과 및 고찰

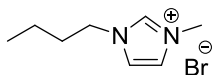
(1) cation 의 선정

먼저 anion 을 halide 로 갖는 ionic liquid 의 cation 골격을 달리하여, 본연구에 사용할 후보군을 선정했다.

대조군은 imidazolium bromide/chloride (a)로 하고, 후보군은 알려진 ionic liquid 중 가장 보편적인 골격인 pyridinium (b), ammonium (c), phosphonium (d), sulfonium (e)을 사용하기로 했다. Cation 과 anion 사이에 영향을 줄만한 것으로 alkyl chain 의 길이를 모두 butyl 기로 이용하였다. 그리고 sulfonium (e)는 tributyl sulfonium 이 판매되지 않아서 가장 유사한 trimethyl sulfonium 을 선택하였다.

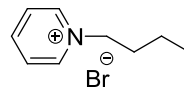
Pyridinium (b)는 imidazolium (a)와 같이 sp^2 N 을 갖는 aromatic hetero ring 화합물이며, ammonium (c), phosphonium (d), sulfonium (e)은 sp^3 원소를 갖는 tetra alkyl 화합물이다. ammonium (c) 은 sp^3 N 에 국부적으로 cationic 성질이 갖게 되고, phosphonium (d) sp^3 P 는 N 보다 큰 전자 운을 갖는 특징들을 갖는다. 그리고 각각 녹는점은 78 /70 °C, 104/132 °C, 103/70 °C, 100/62°C, 223°C 이다 (Figure 2).

a) imidazolium

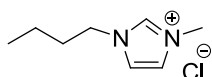


1-butyl-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium bromide

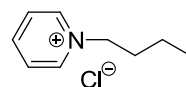
b) pyridinium



1-butylpyridinium bromide

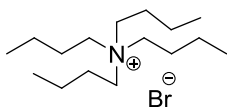


1-butyl-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium chloride



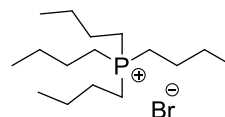
1-butylpyridinium chloride

c) ammonium

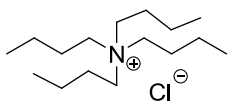


tetrabutylammonium bromide

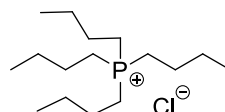
d) phosphonium



tetrabutylphosphonium bromide



tetrabutylammonium chloride



tetrabutylphosphonium chloride

e) sulfonium



trimethylsulfonium bromide

Figure 2. 다양한 cation 을 갖는 ionic liquid 후보군들

본 연구실험에 앞서 연구에 사용할 ionic liquid 후보군을 선정하기 위해 기존에 선행된 친핵성 치환 실험과 마이크로웨이브 유기합성장치를 이용한 demethylation 실험에서 동일 조건하에 다른 ionic liquid 는 어떠한 결과를 보이는지 간략하게 관찰하였다.

친핵성 치환 실험에서 pyridinium (b), ammonium (c), phosphonium (d)는 대조군 imidazolium (a)와 비슷한 결과를 보였다. 하지만 sulfonium (e)의 경우 60℃ 에서 녹지 않고 고체상태로 존재하면서 conversion 이 12% 밖에 되지 않았다.

sulfonium (e)를 모두 녹이기 위해 온도를 올리고 1~12 시간 동안 반응하면 conversion 은 개선 할 수 있으나 시간을 늘였을 경우 부반응물이 많이 생성되었다.

마이크로웨이브를 이용한 실험에서는 20W 에서 200-220℃ 사이에도 반응온도를 조절하였다. 다른 ionic liquid 를 사용했을 때와 달리 sulfonium (e)는 170W 로 조건을 강하게 하여도 반응 온도가 140℃에 머물렀으며 반응시간을 늘여도 conversion 이 0% 로 반응이 전혀 진행 되지 않았다.

그러므로, sulfonium (e)는 본 실험에서 적격하지 않는다고 생각되어 후보군에서 탈락시키고 나머지 imidazolium (a), pyridinium (b), ammonium (c), phosphonium (d) 4 가지 ionic liquid 를

이용하여 bromide 치환 반응 및 chloride 치환 반응 반응과 마이크로웨이브 유기합성 장치를 이용한 demethylation 실험을 진행하였다.

4 가지 ionic liquid 의 차이점을 보기 위해 ionic liquid 외에 모든 조건은 동일하게 하였다. 분리한 생성물은 NMR 과 GC-MS 로 순도가 95% 이상인 것을 확인 하였다.

(2) 친핵성 치환 반응

후보군으로 선택된 imidazolium (a), pyridinium (b), ammonium (c), phosphonium (d) 4 가지 ionic liquid 를 이용하여 친핵성 치환 실험을 진행 하였다. 1 차 alcohol 화합물은 50°C에서 1 시간 반응하였고, 2 차 alcohol 화합물은 60°C에서 8 시간 반응하였다.

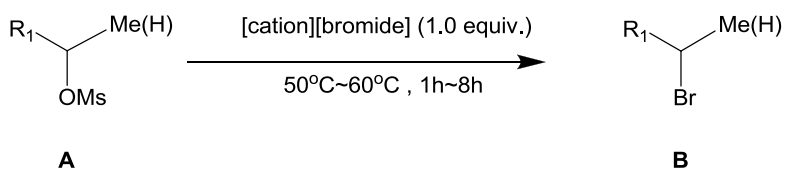
Bromide 치환 반응 에서는 모두 90% 이상의 수율을 얻을 수 있었다. Cation 종류에 따라서 ionic liquid 의 anion 의 친핵성에 차이가 있을 것이라고 예상 하였지만 이와 달리 (a)를 사용했을 때와 유사한 실험 결과를 얻게 되었다 (Table 1).

Halogen anion 의 친핵성도는 $I^- > Br^- > Cl^-$ 이다. Chloride 가 bromide 보다 cation 과 더 강한 결합을 한다는 연구 결과가 있다. Anion 의 친핵성 이 낮고 cation 과 anion 의 강한 결합력이 강하면 cation 에 따른 친핵성도의 차이가 더 클 것이라고 생각되어 chloride 치환 반응을 진행하였다.

Bromide 치환 반응 과 같이 1 차 alcohol 화합물 50℃에서 1 시간 반응하였고, 2 차 alcohol 화합물은 60℃에서 8 시간 반응 하였다.

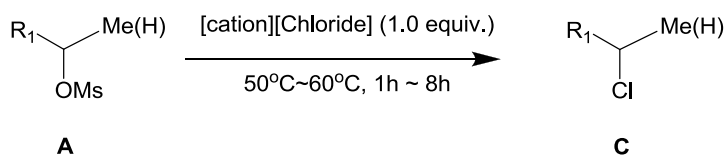
(c)와 (d)를 사용 했을 때 (a) 를 사용한 chloride 치환 반응 과 가장 유사한 결과를 얻게 되었다. 반면에 (b)를 사용 했을 때, 가장 좋지 않은 결과를 보였다. Conversion 은 낮았으며, entry 3 에서는 부생성물인 propenyl benzene 이 생성되었다 (Table 2).

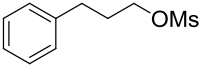
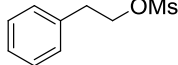
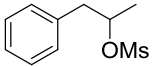
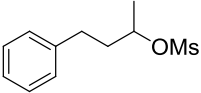
Table 1. 다양한 ionic liquid 를 이용한 bromide 치환 반응



| entry | substrate | Ionic Liquid | | | |
|-------|-----------|--------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | a=[bmim]Br | b=[Py ₄]Br | c=[C _{4,4,4,4}]Br | d=[P _{4,4,4,4}]Br |
| 1 | | 94 | 92 | 96 | 98 |
| 2 | | 92 | 93 | 100 | 93 |
| 3 | | 99 | 92 | 93 | 100 |
| 4 | | 93 | 100 | 95 | 94 |

Table 2. 다양한 ionic liquid 를 이용한 chloride 치환 반응



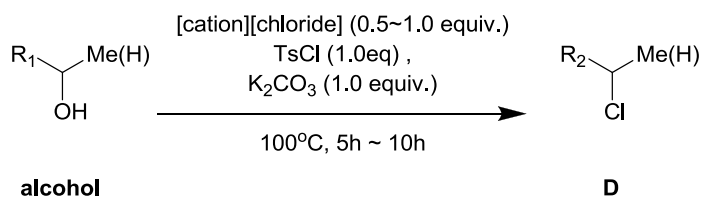
| entry | substrate | Ionic Liquid | | | |
|-------|---|--------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | a=[bmim]Cl | b=[Py ₄]Cl | c=[C _{4,4,4,4}]Cl | d=[P _{4,4,4,4}]Cl |
| 1 |  | 92 | 72 | 99 | 98 |
| 2 |  | 100 | 79 | 96 | 90 |
| 3 |  | 86 | 71 | 90 | 86 |
| 4 |  | 91 | 64 | 97 | 100 |

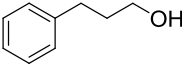
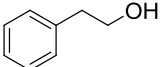
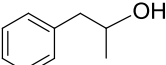
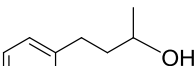
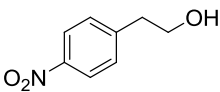
alcohol 을 Tosyl 기 또는 Mesyl 기와 같이 좋은 이탈기로 바꾼 후에 친핵성첨가 반응을 하는 것이 일반적이거나, 본 연구실에서 (a)를 이용하여 alcohol 을 곧바로 chloride 치환 반응을 할 수 있는 방법을 찾아 내었다.

본 연구에서 (b), (c), (d)를 적용해보기로 하였고, (a)와 어떠한 차이점이 있는지 알아보기 위한 실험을 더 진행 하였다. 1 차 alcohol 은 ionic liquid 를 0.5 equiv. 사용하였고, 100℃ 에서 5 시간 동안 진행하였다. 2 차 alcohol 은 ionic liquid 를 1 equiv. 사용하였고, 100℃ 에서 10 시간 동안 진행하였다.

Table 3 의 결과를 보면 Table 2 보다 좋은 수율로 친핵성 치환 반응물을 얻을 수 있었다. 그리고 (c), (d)를 이용한 chloride 치환 반응 반응에서 좋은 결과들을 보여주었다. 1 차 alcohol 을 (b)를 이용하여 chloride 치환 반응 반응에서는 (a), (c), (d)와 유사하게 conversion 도 높고 부생성물도 생기지 않았다. 하지만 1-phenylpropan-2-ol 와 (b)를 이용했을 때, 부생성물인 prophenyl benzene 이 다른 ionic liquid 를 이용 했을 때 보다 더 생성 되었다 (Table 3, entry 3). 4-phenylbutan-2-ol 와 (b)를 사용했을 때에는 부생성물의 생성보다는 conversion 이 낮아 수율이 낮아졌다 (Table 3, Entry 4).

Table 3. 다양한 ionic liquid 를 이용한 directed chloride 치환 반응



| entry | substrate | Ionic Liquid | | | |
|-------|---|--------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | a=[bmim]Cl | b=[Py ₄]Cl | c=[C _{4,4,4,4}]Cl | d=[P _{4,4,4,4}]Cl |
| 1 |  | 100 | 95 | 98 | 96 |
| 2 |  | 100 | 97 | 96 | 92 |
| 3 |  | 95 | 80 | 97 | 88 |
| 4 |  | 99 | 80 | 93 | 94 |
| 5 |  | 100 | 100 | 100 | 99 |

(2) Demethylation 반응

마이크로웨이브 유기합성 장치를 이용한 demethylation 반응에서도 4 종류의 ionic liquid 를 이용해 보았다.

마이크로웨이브 유기합성 장치는 power control 모드와 temperature 모드 두 가지 중 power control 모드를 사용하여 power 는 20W 로 자동으로 유지하고 온도를 cooling 하면서 200-220℃ 사이로 조절하였다.

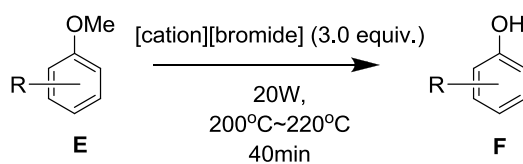
Ionic liquid 각 종류 마다 마이크로웨이브 유기합성 장치를 사용할 때 약간의 차이점이 있었다. 전반적으로 (a)는 압력이 최대 4 Bar 근처를 맴돌았다. (b)는 4-10 Bar (c)는 10-12 Bar, (d)는 압력이 0 Bar 를 유지하였다. 그리고 (a)는 cooling 을 하기 시작하면 반응 시간 내내 일정한 온도를 유지했다. 반면, (b)는 cooling 을 최대한도 하여도 온도가 220℃이상으로 올라갔으며 온도를 내리기 위해 power 가 자주 내려가게 되었다. (c)는 온도가 높이 오르지는 않지만 cooling 을 조금만 강하게 하면 온도가 쉽게 200 근처로 떨어졌다. (d)의 온도는 시간이 지남에 따라 계속 증가해서 cooling 강도를 점차 세게 해야 했고, 약 20-30 분 지난 후에는 반응 온도가 떨어져서 200-210℃ 근처에서 반응이 진행 됐다.

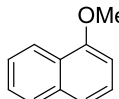
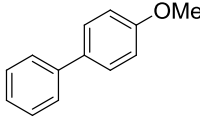
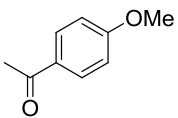
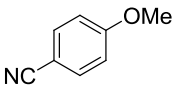
마이크로웨이브 유기합성 장치를 이용한 demethylation 반응에서는 (c)를 이용했을 때, (a)와 가장 비슷한 결과를 보여주었다.

마이크로웨이브 유기합성 장치를 이용한 demethylation 에서 (b)는 substrate 에 따라 양상을 달리 하였다. 4-methoxybiphenyl (entry 2)와 4-methoxybenzotrile (entry 4)는 (b)를 이용하여 demethylation 하였을 때에는 (a), (c)를 이용한 demethylation 과 유사한 결과를 얻었다. 반면 1-methoxynaphthalene (entry 1)과 1-(4-methoxyphenyl)ethanone (entry 3)는 (b)를 이용하여 demethylation 했을 때에는 부생성물이 많이 생성되었다.

(d)를 마이크로웨이브 유기합성 장치에서 사용했을 때에는 모든 entries 1-4 에서 conversion 이 50% 가 되지 않았다. 반응 시간을 1~2 시간 까지 늘려 보았지만 conversion 이 개선 되더라도 부생성물이 증가하여 수율을 높이지 못했다 (Table 4).

Table 4. 다양한 ionic liquid 를 이용한
demethylation.



| entry | substrate | Ionic Liquid | | | |
|-------|---|--------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | a=[bmim]Br | b=[Py ₄]Br | c=[C _{4,4,4,4}]Br | d=[P _{4,4,4,4}]Br |
| 1 |  | 100 | 38 | 91 | 37 |
| 2 |  | 94 | 88 | 99 | 24 |
| 3 |  | 99 | 21 | 87 | 43 |
| 4 |  | 99 | 99 | 94 | 51 |

III. 결 론

Imidazolium (a) 이외의 다양한 cation 으로 pyridinium (b), ammonium (c), phosphonium (d), sulfonium (e)을 이용하여 보았다. 미미한 차이가 있지만 imidazolium (a)과 유사한 결과를 얻었다.

주목할 만한 점은 친핵성 치환 반응에서 ammonium (c)을 이용했을 때, imidazolium 과 비슷하게 높은 수득률을 얻을 수 있어 imidazolium (a) 를 대체할 만한 시약으로 보여진다.

Ammonium (c)는 imidazolium (a)에 비해 가격면에서 저렴하므로 대체하여 사용시 경제적인 면에서 강점이 될 수 있다. 또한 ionic liquid 는 특유의 흡습성으로 인해 다룰 때 유의 하여야 하나 ammonium (c)는 imidazolium (a)보다 공기중의 수분을 흡수하는 경향이 작기 때문에 관리도 용이할 뿐 아니라 다루기도 편하다.

이번 연구를 통해서 cation 종류에 따른 ionic liquids 의 차이점들을 비교해 볼 수 있었고, 보다 효율적인 대체 시약을 발견 하였다.

IV. 실험

1. 실험기기 및 시약

(1) 실험기기

^1H NMR 과 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian-500 (500 MHz ^1H , 125 MHz ^{13}C) 분광계로부터 얻어졌다. NMR 용매로는 CDCl_3 , DMSO 를 사용하였으며, chemical shift 는 표준물질인 tetramethylsilane 으로부터 ppm 단위로 기록하였으며 데이터는 chemical shift multiplicity (s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, bs=broad singlet, m=multiplet, dd=doublet of doublet), coupling constant (Hz), integration 의 순으로 기록하였다. Gas Chromatography (GC)는 Hewlett Packard Series 6890 모델로 HP-1 capillary column 을 사용하였다. 질량분석기 (MS)는 Electrospray ionization (ESI) 방식의 Agilent Technologies 6130 모델을 사용하여 수행하였다. 마이크로파 합성 기구는 CEM 사의 Discover® S-class 를 이용하였다. Thin layer chromatography (TLC)는 Merck 사의 silica gel 60 F₂₅₄ 이 입혀진 glass plate 를 사용하였으며, TLC 상에 분리된 물질의 확인을 위하여 UV lamp (254nm)를 사용하거나 PMA 용액 또는 KMnO_4 용액에 담근 후 가열하여 확인하였다. Flash column chromatography 는 Merck 제품의 Silica gel 70-230 mesh 을 사용하여 수행하였다. 생성물의 순도는 ^1H NMR 과 HPLC 분석을

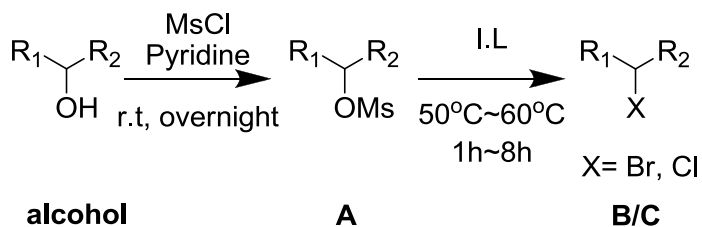
통해 95%이상 순물질인 것을 확인하였으며 모든 화합물은 ^1H , ^{13}C NMR, MS 로 확인하였다.

(2) 시약

반응에 사용된 대부분의 시약은 Aldrich-Sigma, TCI 에서 구입하여 정제 없이 사용하였다.

2. 실험방법

(1) bromination 및 chlorination



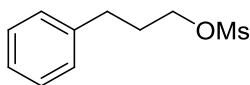
General procedure 1.

alcohol (1.0 mmol, 1 equiv.)을 0°C 에서 pyridine (5 ml) 넣은 후 15 분 후, Methanesulfonyl chloride (1.5 equiv.)을 넣고 18 시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 종결 후 0°C 에서 1N HCl 로 중화시킨 다음, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 로 추출하고 유기층을 증류수와 brine 으로 닦아 무수 MgSO_4 로 건조시킨다. 감압 하에서 용매를 제거하고, Flash column chromatography (10% Ethyl acetate in *n*-hexane) 방법으로 분리 정제한다.

General procedure 2.

Starting material (1 mmol, 1equiv.)를 Schlenk flask 에 담고 ionic liquid (1 mmol, 1 equiv.)를 넣는다. 공기를 제거하고 아르곤 기체 상태에서 1-8 시간 동안 반응시켜 준다. 반응 후, H₂O/EtOAc 로 추출하고 유기 층을 증류수와 brine 으로 닦아 무수 MgSO₄ 로 건조시킨다. 감압 하에서 용매를 제거하고, Flash column chromatography (100% *n*-hexane)방법으로 분리 정제한다.

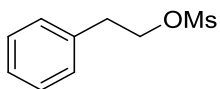
3-phenylpropyl methanesulfonate (1A)



General procedure 1. 과 같은 방법으로 화합물 1A (투명한 액체, 2.06 g, 96%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ = 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 4.23 (t, *J*=6.3, 2H), 3.02 – 2.94 (m, 3H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.26 – 2.04 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, cdcl₃) δ 140.26, 128.58, 128.44, 126.30, 69.11, 37.36, 31.54, 30.63. FT-IR 3066, 6032, 3002, 2962, 2938, 2836, 2050, 1979, 1890, 1734, 1604, 0582, 1521, 1483, 1464, 1451, 1438, 1407, 1345, 1284, 1270, 1247, 1199, 1170, 1119, 1033, 1013, 1002, 970, 924, 832, 804, 757, 715, 699, 686, 640, 615. MS (EI) *m/z* = 214.0 (M⁺)

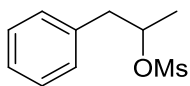
phenethyl methanesulfonate (**2A**)



General procedure 1. 과 같은 방법으로 화합물 **2A** (투명한 액체, 1.96 g, 98%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.35 – 7.20 (m, 5H), 4.42 (t, $J=6.9$, 2H), 3.06 (t, $J=6.9$, 2H), 2.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 136.32, 129.00, 128.73, 127.09, 70.33, 37.31, 35.64. FT-IR 3030, 2939, 1733, 1604, 1521, 1454, 0438, 1346, 1287, 1248, 1168, 1086, 1042, 951, 916, 892, 859, 833, 800, 752, 698. MS (EI) m/z = 200.0 (M^+)

1-phenylpropan-2-yl methanesulfonate (**3A**)

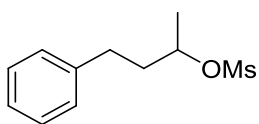


General procedure 1. 과 같은 방법으로 화합물 **3A** (투명한 액체, 1.88 g, 88%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.35 – 7.21 (m, 5H), 4.95 – 4.82 (m, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.48 (d, $J=6.2$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 136.82, 129.59, 128.65, 127.10, 81.49, 43.02, 37.64,

21.59. FT-IR 3029, 2983, 2937, 2286, 1604, 1497, 1453, 1412, 1344, 1213, 1170, 1126, 1082, 1029, 970, 913, 892, 792, 748, 700, 633. MS (EI) $m/z = 214.0$ (M^+)

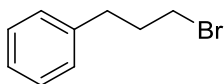
4-phenylbutan-2-yl methanesulfonate (**4A**)



General procedure 1. 과 같은 방법으로 화합물 **4A** (투명한 액체, 2.16 g, 95%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) $\delta = 7.48 - 7.16$ (m, 5H), 4.84 (dd, $J=12.4$, 6.2, 1H), 2.99 (t, $J=10.7$, 3H), 2.96 - 2.63 (m, 2H), 2.06 (dddd, $J=15.7$, 9.9, 6.8, 3.7, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 140.70, 128.54, 128.33, 126.18, 79.49, 38.71, 38.28, 31.43, 21.26. FT-IR 3027, 2937, 1603, 1495, 1454, 1328, 1170, 1126, 1045, 969, 904, 808, 771, 749, 699. MS (EI) $m/z = 228.0$ (M^+)

(3-bromopropyl)benzene (**1B**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1B-a** (투명한 액체, 187 mg, 94%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium bromide (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1B-b** (투명한 액체, 183 mg, 92%)를 얻었다.

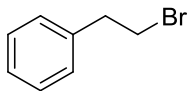
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium bromide (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1B-c** (투명한 액체, 191 mg, 96%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium bromide (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1B-d** (투명한 액체, 195 mg, 98%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.30 (dd, $J=8.1, 7.3$, 2H), 7.21 (t, $J=7.3$, 2H), 3.40 (td, $J=6.6, 0.8$, 2H), 2.78 (t, $J=7.4$, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 141.07, 128.54, 128.53, 128.52, 128.50, 128.45, 128.44, 128.43, 126.03, 126.02, 57.92, 41.91, 32.87, 29.71, 25.42. FT-IR 3062, 3025, 2937, 2856, 1602, 1495, 1452, 1434, 1270, 1241, 1206, 1076, 1029, 961, 908, 857, 805, 742, 697, 649. MS (EI) m/z =199.0 (M^+)

(2-bromoethyl)benzene (**2B**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2B-a** (투명한 액체, 170 mg, 92%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium bromide (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2B-b** (투명한 액체, 172 mg, 93%)를 얻었다.

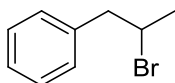
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium bromide (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2B-c** (투명한 액체, 187 mg, 100%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium bromide (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2B-d** (투명한 액체, 172 mg, 93%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.36 – 7.19 (m, 5H), 3.57 (t, $J=7.7$, 2H), 3.17 (t, $J=7.7$, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 138.87, 128.64, 128.60, 126.91, 39.42, 32.93. FT-IR 3062, 3027, 2963, 1602, 1495,

1452, 1430, 1313, 1261, 1214, 1195, 1123, 1071, 1030, 916, 871, 818, 747, 696, 647. MS (EI) m/z =185.0 (M^+)

(2-bromopropyl)benzene (**3B**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3B-a** (투명한 액체, 200 mg, 100%)를 얻었다.

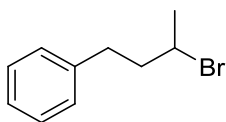
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium bromide (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3B-b** (투명한 액체, 183 mg, 92%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium bromide (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3B** (투명한 액체, 185 mg, 93%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium bromide (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3B-d** (투명한 액체, 199 mg, 100%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.34 – 7.17 (m, 5H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 3.23 (dd, $J=14.0$, 7.0, 1H), 3.07 (dd, $J=14.0$, 7.3, 1H), 1.70 (d, $J=6.6$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 138.75, 129.45, 128.69, 127.09, 77.53, 77.28, 77.02, 50.79, 47.77, 25.93. FT-IR 3062, 3027, 2969, 2922, 1601, 1495, 1452, 1376, 1301, 1243, 1225, 1174, 1117, 1084, 1048, 1029, 999, 917, 863, 802, 744, 697, 634. MS (EI) m/z =199.0 (M^+)

(3-bromobutyl)benzene (**4B**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4B-a** (투명한 액체, 191 mg, 93%)를 얻었다.

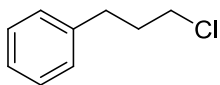
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.23 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium bromide (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4B-b** (투명한 액체, 213 mg, 100%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.23 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium bromide (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4B-c** (투명한 액체, 202 mg, 95%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.23 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium bromide (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4B-d** (투명한 액체, 200 mg, 94%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.29 (dd, $J=7.9, 6.9, 2\text{H}$), 7.20 (dd, $J=10.1, 4.1, 2\text{H}$), 4.08 (dq, $J=8.8, 6.7, 4.5, 1\text{H}$), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.74 (ddd, $J=13.8, 8.8, 7.2, 1\text{H}$), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.73 (d, $J=6.7, 3\text{H}$). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 141.15, 128.77, 128.72, 126.33, 51.14, 42.92, 34.21, 26.78. FT-IR 3061, 3026, 2921, 2860, 1602, 1495, 1453, 1377, 1255, 1226, 1208, 1157, 1115, 1069, 1030, 997, 974, 913, 815, 745, 697, 626. MS (EI) m/z =213.0 (M^+)

(3-chloropropyl)benzene (**1C**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고

50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1C-a** (투명한 액체, 141 mg, 92%)를 얻었다.

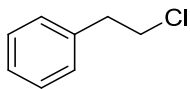
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1C-b** (투명한 액체, 110 mg, 72%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1C-c** (투명한 액체, 152 mg, 99%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **1A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **1C-d** (투명한 액체, 150 mg, 98%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.36 – 7.14 (m, 5H), 3.53 (t, $J=6.6$, 2H), 2.78 (t, $J=7.7$, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 140.93, 128.78, 128.72, 126.36, 65.24, 44.48, 34.27, 33.01. FT-IR 3062, 3026, 2930, 2859, 1602, 1496, 1453, 1289, 1261, 1078, 1029, 970, 909, 862, 818, 743, 722, 698, 651. MS (EI) m/z = 154.0 (M^+)

(2-chloroethyl)benzene (**2C**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2C-a** (투명한 액체, 140 mg, 100%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2C-b** (투명한 액체, 110 mg, 79%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2C-c** (투명한 액체, 134 mg, 96%)를 얻었다.

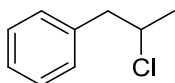
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **2A** (0.20 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 50°C 에서 1 시간 반응하여 화합물 **2C-d** (투명한 액체, 125 mg, 90%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.36 – 7.14 (m, 5H), 3.53 (t, $J=6.6$, 2H), 2.78 (t, $J=7.7$, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 140.93, 128.78, 128.72, 126.36, 65.24, 44.48. FT-IR 3063, 3028, 2956, 1604, 1496,

1453, 1324, 1291, 1246, 1075, 1031, 941, 920, 885, 824, 748, 715, 695,

655. MS (EI) m/z =140.0 (M^+)

(2-chloropropyl)benzene (**3C**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3C-a** (투명한 액체, 132 mg, 86%)를 얻었다.

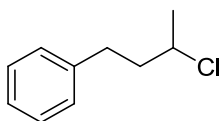
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3C-b** (투명한 액체, 109 mg, 71%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3C-c** (투명한 액체, 138 mg, 90%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **3A** (0.21 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **3C-d** (투명한 액체, 132 mg, 86%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ = 7.43 – 7.07 (m, 5H), 4.31 – 4.16 (m, 1H), 3.09 (dd, $J=13.8, 7.0$, 1H), 2.96 (dd, $J=13.8, 6.9$, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdcl_3) δ 137.95, 129.33, 128.40, 126.78, 58.52, 46.68, 24.66. FT-IR 3063, 3028, 2973, 2927, 1604, 1496, 1452, 1377, 1267, 1242, 1194, 1117, 1083, 1068, 1048, 1029, 1012, 910, 866, 804, 745, 698, 672, 615. MS (EI) m/z = 154.0 (M^+)

(3-chlorobutyl)benzene (**4C**)



General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.23 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4C-a** (투명한 액체, 152 mg, 91%)를 얻었다.

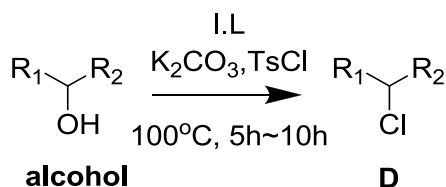
General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.23 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4C-b** (투명한 액체, 107 mg, 64%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.23 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4C-c** (투명한 액체, 162 mg, 97%)를 얻었다.

General procedure 2. 과 같은 방법으로 **4A** (0.23 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 60°C 에서 8 시간 반응하여 화합물 **4C-d** (투명한 액체, 168 mg, 100%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ = 7.40 – 7.07 (m, 5H), 3.99 (d, $J=6.3$, 1H), 2.80 (ddt, $J=29.6$, 13.8, 8.1, 2H), 2.17 – 1.79 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.4$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdcl_3) δ 141.32, 128.75, 128.70, 126.28, 58.17, 42.16, 33.12, 25.67. FT-IR 3062, 3026, 2970, 2926, 2862, 1603, 1495, 1453, 1378, 1274, 1250, 1181, 1116, 1030, 980, 912, 819, 746, 697, 611. MS (EI) m/z = 168.0 (M^+)

(3) directed chlorination

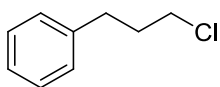


General procedure 3.

Alcohol (1 mmol)를 Schlenk flask 담고 p-toluenesulfonyl chloride (1 mmol) 와 potassium bicarbonate (1mmol)를 차례로 넣는다. Ionic liquid (0.5 ~ 1 equiv.)를 넣은 후 공기를 제거하고 아르곤 기체 하에서 100°C 에서 5-10 시간 동안 반응 하여준다. 반응 후, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 로 추출하고 유기 층을

증류수와 brine 으로 닦아 무수 MgSO_4 로 건조시킨다. 감압 하에서 용매를 제거하고, Flash column chromatography (100% *n*-hexane) 방법으로 분리 정제한다.

(3-chloropropyl)benzene (**1D**)



General procedure 3 과 같이 3-phenylpropan-1-ol (0.14 g, 1.0 mmol) 과 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.11g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **1D-a** (투명한 액체, 154 mg, 100%)를 얻었다.

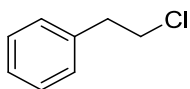
General procedure 3 과 같이 3-phenylpropan-1-ol (0.14 g, 1.0 mmol) 과 1-butylpyridinium chloride (b) (0.11 g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **1D-b** (투명한 액체, 138 mg, 90%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 3-phenylpropan-1-ol (0.14 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.16 g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **1D-c** (투명한 액체, 150 mg, 98%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 3-phenylpropan-1-ol (0.14 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.17 g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **1D-d** (투명한 액체, 140 mg, 100%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.36 – 7.14 (m, 5H), 3.53 (t, $J=6.6$, 2H), 2.78 (t, $J=7.7$, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 140.93, 128.78, 128.72, 126.36, 77.51, 77.26, 77.01, 65.24, 44.48, 34.27, 33.01. FT-IR 3062, 3026, 2930, 2859, 1602, 1496, 1453, 1289, 1261, 1078, 1029, 970, 909, 862, 818, 743, 722, 698, 651. MS (EI) m/z =154.0 (M^+)

(2-chloroethyl)benzene (**2D**)



General procedure 3 과 같이 2-phenylethanol (0.12 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.11g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **2D-a** (투명한 액체, 135 mg, 97%)를 얻었다.

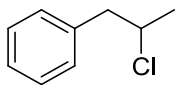
General procedure 3 과 같이 2-phenylethanol (0.12 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.11 g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **2D-b** (투명한 액체, 134 mg, 96%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 2-phenylethanol (0.12 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.16 g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **2D-c** (투명한 액체, 187 mg, 94%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 2-phenylethanol (0.12 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.17 g, 0.5 mmol)을 넣고 5 시간 동안 반응 하여 화합물 **2D-d** (투명한 액체, 128 mg, 92%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.36 – 7.14 (m, 5H), 3.53 (t, $J=6.6$, 2H), 2.78 (t, $J=7.7$, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 140.93, 128.78, 128.72, 126.36, 65.24, 44.48. FT-IR 3063, 3028, 2956, 1604, 1496, 1453, 1324, 1291, 1246, 1075, 1031, 941, 920, 885, 824, 748, 715, 695, 655. 3MS (EI) m/z =140.0 (M^+)

(2-chloropropyl)benzene (**3D**)



General procedure 3 과 같이 1-phenylpropan-2-ol (1.36 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **3D-a** (투명한 액체, 146 mg, 95%)를 얻었다.

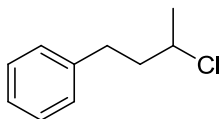
General procedure 3 과 같이 1-phenylpropan-2-ol (1.36 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **3D-b** (투명한 액체, 123 mg, 80%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 1-phenylpropan-2-ol (1.36 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.32 g, 1.0 mmol) 을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **3D-c**(투명한 액체, 143 mg, 93%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 1-phenylpropan-2-ol (1.36 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **3D-d** (투명한 액체, 135 mg, 88%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ = 7.43 – 7.07 (m, 5H), 4.31 – 4.16 (m, 1H), 3.09 (dd, $J=13.8, 7.0$, 1H), 2.96 (dd, $J=13.8, 6.9$, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdcl_3) δ 137.95, 129.33, 128.40, 126.78, 58.52, 46.68, 24.66. FT-IR 3063, 3028, 2973, 2927, 1604, 1496, 1452, 1377, 1267, 1242, 1194, 1117, 1083, 1068, 1048, 1029, 1012, 910, 866, 804, 745, 698, 672, 615. MS (EI) m/z =154.0 (M^+)

(3-chlorobutyl)benzene (**4D**)



General procedure 3 과 같이 4-phenylbutan-2-ol (0.15 g, 1.0 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride (a) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **4D-a** (투명한 액체, 166 mg, 99%)를 얻었다.

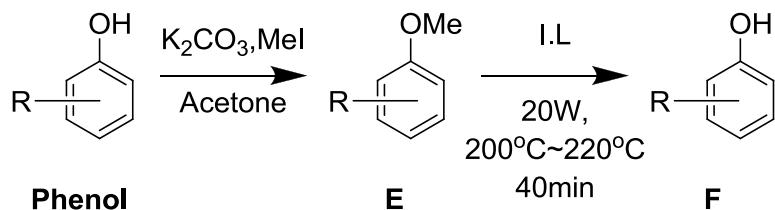
General procedure 3 과 같이 4-phenylbutan-2-ol (0.15 g, 1.0 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.22 g, 1.0 mmol)을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **4D-b** (투명한 액체, 134 mg, 80%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 4-phenylbutan-2-ol (0.15 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylammonium chloride (c) (0.32 g, 1.0 mmol)을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **4D-c** (투명한 액체, 156 mg, 89%)를 얻었다.

General procedure 3 과 같이 4-phenylbutan-2-ol (0.15 g, 1.0 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (0.34 g, 1.0 mmol)을 넣고 10 시간 동안 반응 하여 화합물 **4D-d** (투명한 액체, 157 mg, 94%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 2.85 (ddd, $J=14.2, 8.5, 6.0$, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.6$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 141.07, 128.54, 128.53, 128.52, 128.50, 128.45, 128.44, 128.43, 126.03, 126.02, 57.92, 41.91, 32.87, 29.71, 25.42. FT-IR 3062, 3026, 2970, 2926, 2862, 1603, 1495, 1453, 1378, 1274, 1250, 1181, 1116, 1030, 980, 912, 819, 746, 697, 611. MS (EI) m/z =168.0 (M^+)

(4) demethylation



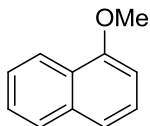
General procedure 4.

Acetone 에 starting material (10 mmol)을 녹인 후, potassium carbonate (50 mmol)를 넣는다. 1 시간 후, methyl iodide (15 mmol)을 넣고 24 시간 동안 환류 반응 시켜 준다. $H_2O/EtOAc$ 로 추출하고 유기 층을 증류수와 brine 으로 닦아 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨다. 감압 하에서 용매를 제거하고, Flash column chromatography (10% Ethyl acetate/*n*-hexane)방법으로 분리 정제한다.

General procedure 5.

starting material (1 mmol)과 ionic liquid (3 mmol)을 마이크로웨이브 합성장치 전용 튜브에 한번에 담아 공기를 제거하고 아르곤 기체 상태에서 20W 에서 40 분 동안 반응 시켜 준다. 반응 완료 후, 1N HCl 로 pH 2 만들고 $H_2O/EtOAc$ 로 추출한다. 유기 층을 증류수와 brine 으로 닦아 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨다. 감압 하에서 용매를 제거하고, Flash column chromatography (25% Ethyl acetate in *n*-hexane)방법으로 분리 정제한다.

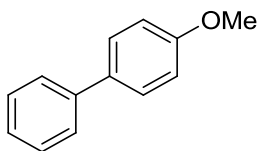
1-methoxynaphthalene (**1E**)



General procedure 4 와 같은 방법으로 화합물 **1E** (투명한 액체,)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 8.25 (dd, $J=6.7, 2.3$, 1H), 7.79 (dd, $J=6.8, 2.4$, 1H), 7.45 (dddd, $J=34.9, 26.7, 11.3, 4.9$, 4H), 6.81 (d, $J=7.4$, 1H), 4.00 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 155.66, 134.69, 127.68, 126.62, 126.09, 125.82, 125.41, 122.20, 120.45, 103.99, 55.74. FT-IR 3052, 2936, 1626, 1580, 1509, 1463, 1393, 1266, 1238, 1155, 1101, 1068, 1018, 991, 854, 790, 768, 713, 668, 636, 602. MS (EI) m/z =158.0 (M^+)

4-methoxybiphenyl (**2E**)

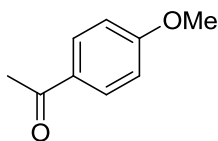


General procedure 4 와 같은 방법으로 화합물 **2E** (흰색 고체,)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.54 (ddd, $J=8.5, 7.5, 1.5$, 4H), 7.42 (t, $J=7.7$, 2H), 7.31 (d, $J=7.3$, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 159.36, 141.05, 134.01, 128.94, 128.38,

126.97, 126.88, 114.42, 55.59. FT-IR 3067, 3034, 3002, 2963, 2937, 2836, 2050, 1890, 1604, 1581, 1524, 1482, 1463, 1449, 1438, 1407, 1344, 1316, 1286, 1270, 1248, 1199, 1183, 1131, 1119, 1033, 1013, 1001, 909, 832, 804, 757, 715, 685, 640, 614. MS (EI) m/z =184.0 (M⁺)

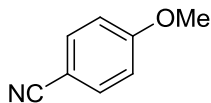
1-(4-methoxyphenyl)ethanone (**3E**)



General procedure 4 와 같은 방법으로 화합물 **3E** (흰색 고체,)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ = 7.39 - 7.16 (m, 5H), 4.30 (dd, J =13.8, 7.1, 1H), 3.23 (dd, J =14.0, 7.0, 1H), 3.07 (dd, J =14.0, 7.3, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, cdcl₃) δ 138.75, 129.45, 128.69, 127.09, 50.79, 47.77, 25.93. FT-IR 2999, 2964, 2842, 2031, 1663, 1595, 1573, 1506, 1464, 1444, 1416, 1356, 1309, 1275, 1245, 1185, 1175, 1110, 1074, 1018, 954, 830, 818, 805, 630. MS (EI) m/z =150.0 (M⁺)

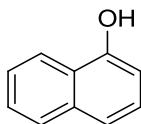
4-methoxybenzonitrile (**4E**)



General procedure 4 와 같은 방법으로 화합물 **4E** (노란색 고체,)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 3.86 (d, $J=0.7$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 163.06, 134.23, 119.47, 114.97, 104.22, 55.78. FT-IR 3102, 3025, 2977, 2942, 2843, 2562, 2216, 1903, 1603, 1575, 1507, 1458, 1444, 1437, 1420, 1304, 1255, 1175, 1115, 1021, 958, 826, 808, 715, 682, 645. MS (EI) m/z =133.0 (M^+)

naphthalen-1-ol (**1F-a**)



General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **1E** (1.44 g, 1 mmol) 와 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.66 g, 3.0 mmol)을 반응 하여 화합물 **1F-a** (갈색 고체, 144mg, 100%)를 얻었다.

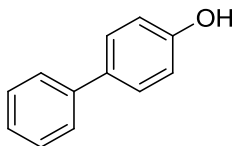
General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **1E** (1.44 g, 1 mmol) 와 1-butylpyridinium chloride (b) (0.66 g, 3.0 mmol)을 반응 하여 화합물 **1F-b** (갈색 고체, 55 mg, 38%)를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **1E** (0.16 g, 1 mmol) 와 tetrabutylammonium bromide (c) (0.96 g, 3.0 mmol)을 반응 하여 화합물 **1F-c** (갈색 고체, 131 mg, 91%)를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **1E** (0.16 g, 1 mmol) 와 tetrabutylphosphonium chloride (d) (1.02 g, 3.0 mmol)을 반응 하여 화합물 **1F-d** (갈색 고체, 53 mg, 37%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 8.23 – 8.05 (m, 1H), 7.84 – 7.61 (m, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 2H), 7.30 (t, $J=7.8$, 1H), 6.82 (d, $J=7.4$, 1H), 4.89 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 151.62, 139.97, 134.99, 127.90, 126.66, 126.06, 125.47, 121.78, 120.88, 108.81. FT-IR 3275, 3048, 1908, 1834, 1633, 1596, 1578, 1516, 1456, 1384, 1360, 1303, 1267, 1238, 1208, 1146, 1080, 1042, 1014, 958, 948, 875, 9860, 787, 762, 709, 628. MS (EI) m/z =144.0 (M^+)

biphenyl-4-ol (**2F**)



General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **2E** (0.18 g, 1 mmol) 과 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.66 g, 3.0 mmol) 을 반응 하여 화합물 **2F-a** (흰색 고체, 159 mg, 94%) 를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **2E** (0.18 g, 1 mmol) 과 1-butylpyridinium bromide (b) (0.66 g, 3.0 mmol) 을 반응 하여 화합물 **2F-b** (흰색 고체, 149 mg, 88%) 를 얻었다.

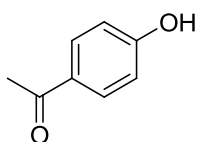
General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **2E** (0.18 g, 1 mmol) 과 tetrabutylammonium bromide (c) (0.96 g, 3.0 mmol) 을 반응 하여 화합물 **2F-c** (흰색 고체, 168 mg, 99%) 를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **2E** (0.18 g, 1 mmol) 과 tetrabutylphosphonium bromide (d) (1.02 g, 3.0 mmol) 을 반응하여 화합물 **2F-d** (흰색 고체, 40 mg, 24%) 를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.54 (d, $J=7.9$, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (t, $J=7.7$, 2H), 7.29 (dd, $J=19.9$, 12.6, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 4.82 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 155.10, 140.75, 133.97, 128.71, 128.38, 126.71, 126.68, 115.62. FT-IR 3387, 3037, 1891, 1608,

1596, 1522, 1485, 1460, 1422, 1374, 1336, 1296, 1275, 1256, 1239, 1199, 169, 1113, 1040, 1003, 906, 831, 755, 710, 685. MS (EI) m/z =170.0 (M^+)

1-(4-hydroxyphenyl)ethanone (**3F**)



General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **3E** (0.15 g, 1 mmol) 과 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.66 g, 3.0 mmol) 을 반응 하여 화합물 **3F-a** (흰색 고체, 134 mg, 99%) 를 얻었다.

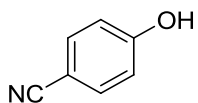
General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **3E** (0.15 g, 1 mmol) 과 1-butylpyridinium bromide (b) (0.66 g, 3.0 mmol) 을 반응 하여 화합물 **3F-b** (흰색 고체, 28 mg, 21%) 를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **3E** (0.15 g, 1 mmol) 과 tetrabutylammonium bromide (c) (0.96 g, 3.0 mmol) 을 반응 하여 화합물 **3F-c** (흰색 고체, 118 mg, 87%) 를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **3E** (0.15 g, 1 mmol) 과 tetrabutylphosphonium bromide (d) (1.02 g, 3.0 mmol) 을 반응하여 화합물 **3F-d** (흰색 고체, 58 mg, 43%) 를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.90 (dd, $J=20.0, 8.7$, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 2.70 – 2.46 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 198.16, 161.02, 131.27, 130.03, 115.59, 104.89, 26.48. FT-IR 3294, 2995, 1657, 1601, 1574, 1511, 1425, 1355, 1301, 1276, 1214, 1163, 1106, 1073, 1021, 961, 846, 814, 726, 659, 636. MS (EI) m/z =136.0 (M^+)

4-hydroxybenzonitrile (**4F**)



General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **4E** (0.13 g, 1 mmol) 과 1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium bromide (a) (0.66 g, 3.0 mmol) 을 반응하여 화합물 **4F-a** (노란색 고체, 127 mg, 99%) 를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **4E** (0.13 g, 1 mmol) 과 1-butylpyridinium bromide (b) (0.66 g, 3.0 mmol) 을 반응 하여 화합물 **4F-b**

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **4E** (0.13 g, 1 mmol) 과 tetrabutylammonium bromide (c) (0.96 g, 3.0 mmol) 을 반응하여 화합물 **4F-c** (노란색 고체, 121 mg, 94%) 를 얻었다.

General procedure 5 와 같은 방법으로 화합물 **4E** (0.13 g, 1 mmol)과 tetrabutylphosphonium bromide (d) (1.02 g, 3.0 mmol)을 반응하여 화합물 **4F-d** (노란색 고체, 66 mg, 51%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, cdCl_3) δ = 7.65 – 7.49 (m, 2H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 5.97 (br, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, cdCl_3) δ 160.57, 134.42, 119.49, 116.58, 103.07, 66.23, 61.10. FT-IR 3265, 2446, 2231, 2180, 1904, 1660, 1611, 1601, 1585, 1507, 1438, 1363, 1326, 1280, 1248, 1220, 1192, 1165, 1123, 1105, 965, 947, 833, 818, 700, 667. MS (EI) m/z =129.0 (M^+)

Reference

1. Galinski, M.; Lewandowski, A.; Stepniak, I. *Electrochimica Acta*. **2006**, 51, 5567.
2. Starks, C. M. *J.Amer.Chem.Soc.* **1971**, 195
3. Chowdgury, S.; Mohan, R. S.; Scott, J. L. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 2363
4. Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Che. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772.
5. Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Pure Appl.Chem.* **2000**, 72, 1391
6. Seddon, K. R. *J.Chem.Tech.Biotechnol.* **1997**, 68, 351.
7. Welton, T. *Chem. Rew.* **1999**, 99, 2071
8. Dupont, J.; souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem.Rev.* **2002**, 201, 3667.
9. Jian, b.; Dou, y.; Xu X.; Xu, M. *Org.Lett.* **2008**, 10, 593
10. Ranu, B.; Banerjee, S. *J.Org.Chem.* **2005**, 70, 4517
11. Lancaster, N. L.; Salter, P. A.; Welton, T.; Young, G. B.; *J.Org. Chem.* **2002**, 67, 8855
12. Pavlinac, J.; Zupan, M.; Laali, K. K.; Stavber, S. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 5625.
13. Yu, G.; Zhao, D.; Wen, L.; Yang, S.; Chen, X. *AIChE*, **2012**, 58, 2885.

Abstract

Hee Sun Seo

Department of Chemistry

The Graduate School of

Sungshin Women's University

Part I . Mitochondrial targeting Hsp90 inhibitor synthesis

Heat Shock Protein 90 has been emerged as an important target for the treatment of cancer because of its various client proteins including oncogenic regulatory and signaling proteins of great importance and various kinds. It is a promising way to develop highly selective anticancer medicine after revealing that Hsp90 especially more exist in mitochondria of cancer cell than that of normal cell. We synthesized Hsp90 inhibitor, biaryl tetrazole and mitochondria targeting molecule respectively and then combined each product through a linker. We anticipate the combined compound would selectively absorbed into the mitochondria and have function selectively in cancer cell

Part II. Reactivity of ionic liquid considering various cations

Ionic liquids have been used in a broad range of ways such as solvent, reagent and catalyst because they have unique features such as low vapor, high thermal stability, non-flammable, and suitable solvent for both organic and inorganic compounds. Ionic liquid is a salt comprising of cation and anion and thus the kind is of great variety as we can change the anion or cation respectively for certain purpose. Representative of ionic liquids is 3-butyl-1-methyl-imidazolium, [bmim] [X] (X=Cl, Br, I, OAc, SCN), which has been frequently used even though [bmim] [X] has drawback of being non-economical. In this study, Ionic liquid with various cations including imidazolium, pyridinium, ammonium, phosphonium are used for Nucleophilic Substitution Reactions and demethylation reactions. The later 3 kinds ionic liquids are much more economical than ionic liquid [bmim] [X]. The reaction activity of all 4 kind of ionic liquids was evaluated. Especially ionic liquid with ammonium as cations showed comparable reactivity on these kinds of conversions, and exhibited higher efficiency than other tested ionic liquids. On the other hands, it is easy to handle and store in the air because it is less sensitive to humidity than the ionic liquid with imidazolium as cation. Considering

these benefits of ionic liquid with ammonium as cation, it is a suitable replacement for other ionic liquids.

Part I.

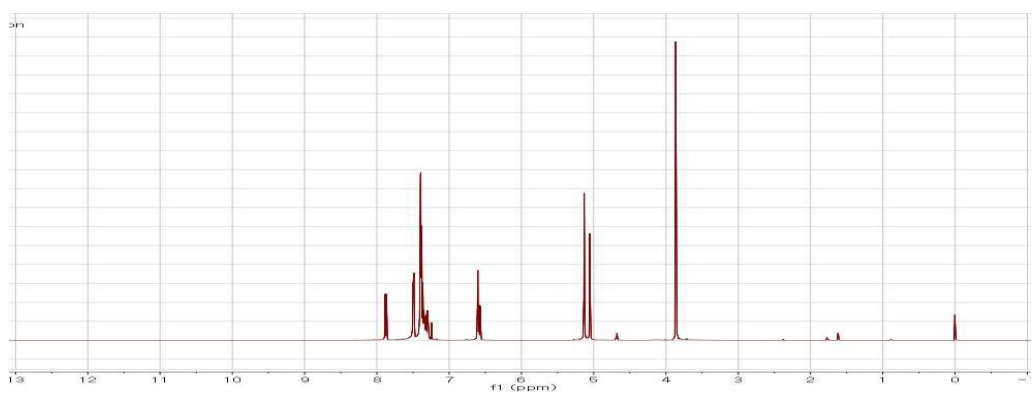
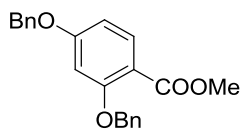


Figure 8. ^1H NMR spectrum of 화합물 2

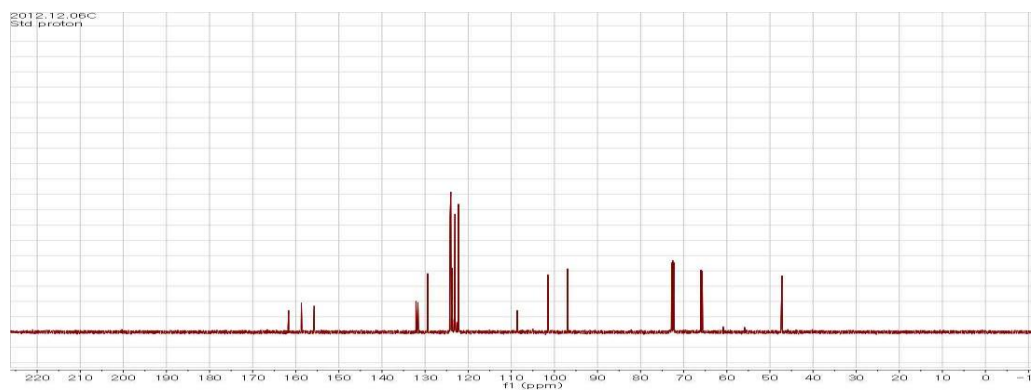


Figure 9. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 2

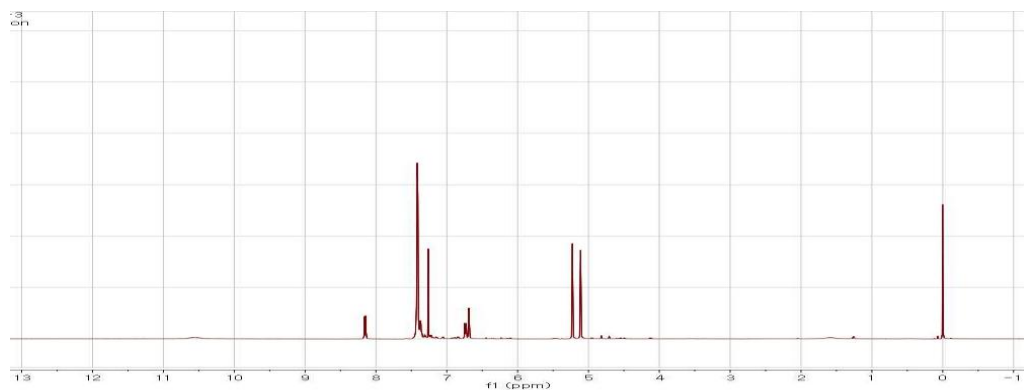
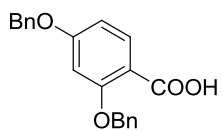


Figure 10. ¹H NMR spectrum of 화합물 3

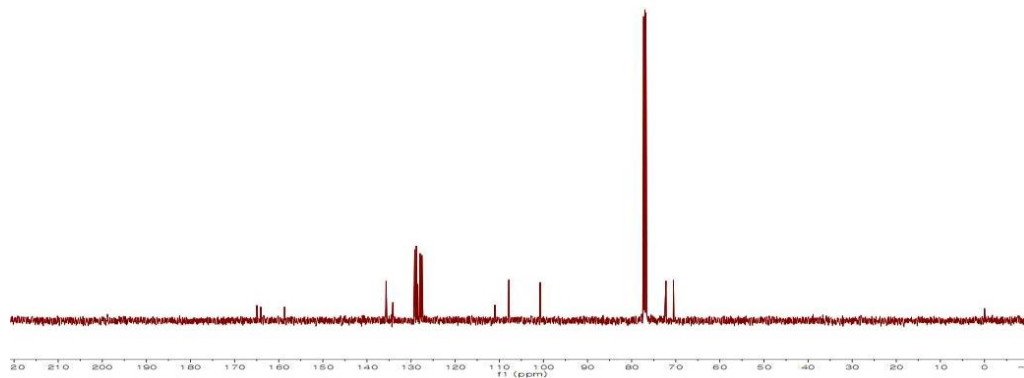


Figure 11. ¹³C NMR spectrum of 화합물 3

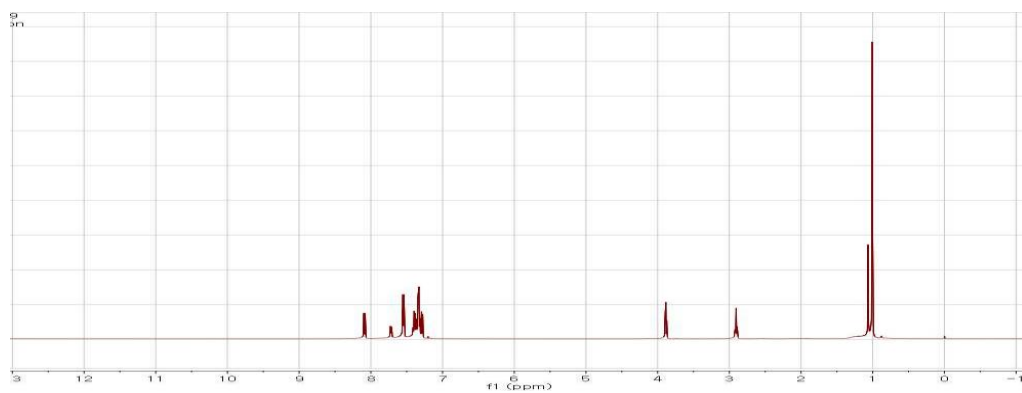
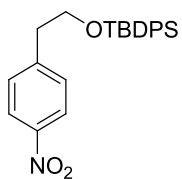


Figure 12. ¹H NMR spectrum of 화합물 5

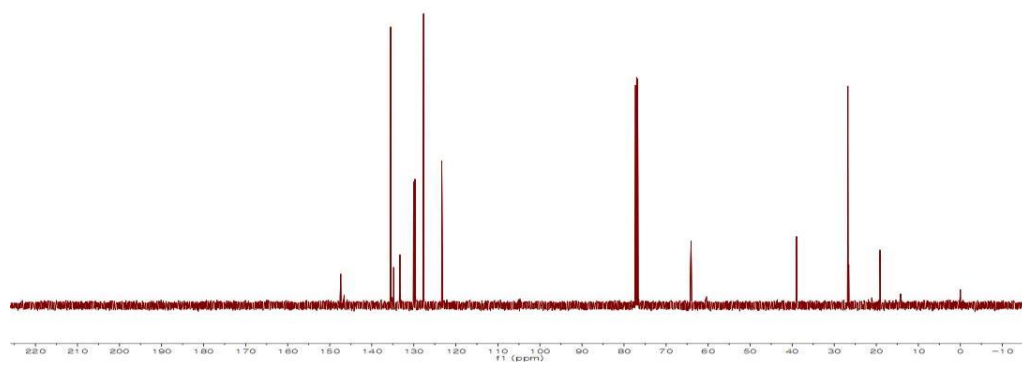


Figure 13. ¹³C NMR spectrum of 화합물 5

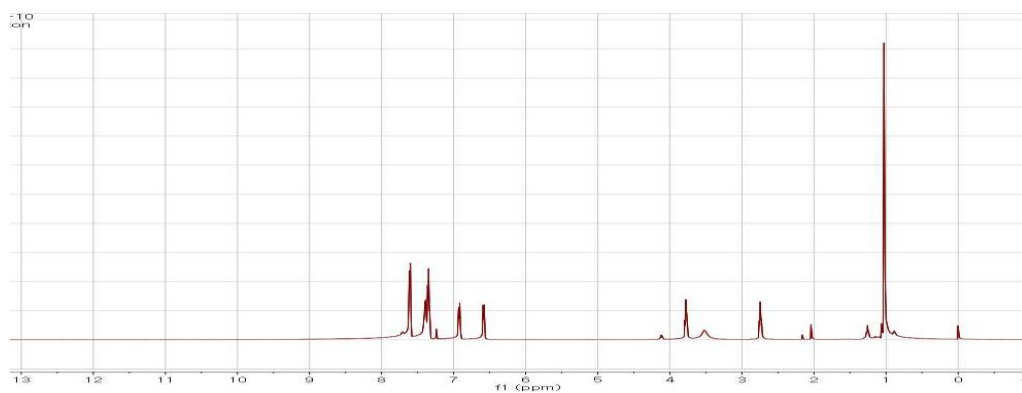
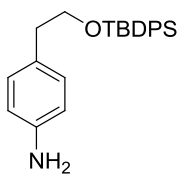


Figure 14. ¹H NMR spectrum of 화합물 6

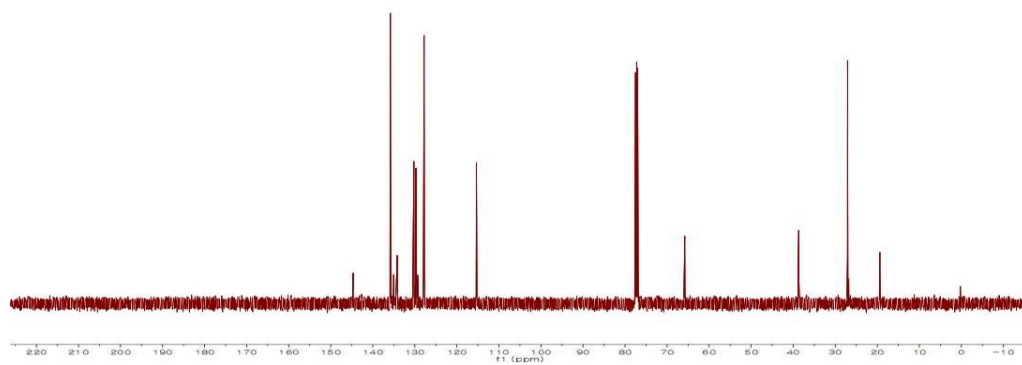


Figure 15. ¹³C NMR spectrum of 화합물 6

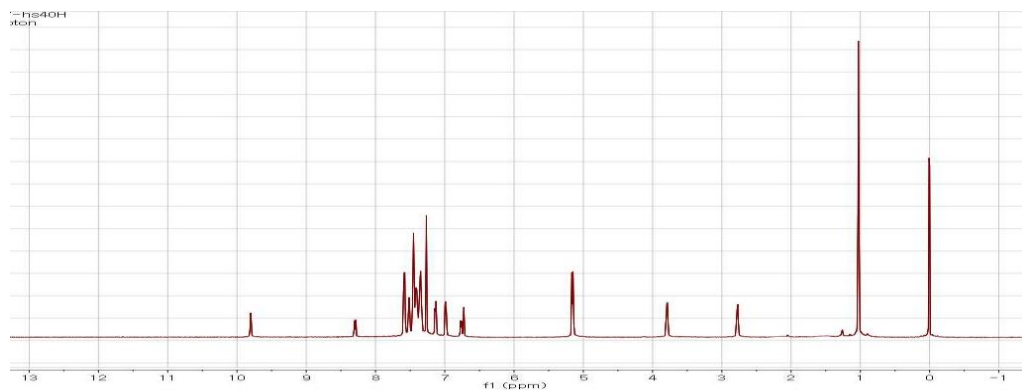
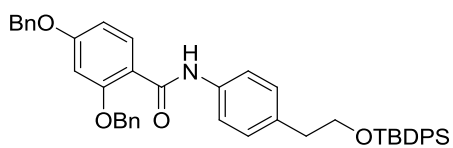


Figure 15. ^1H NMR spectrum of 화합물 7

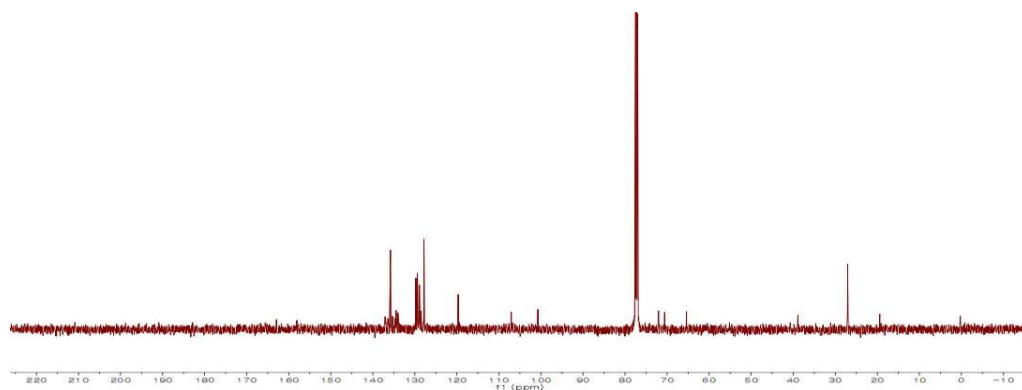


Figure 16. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 7

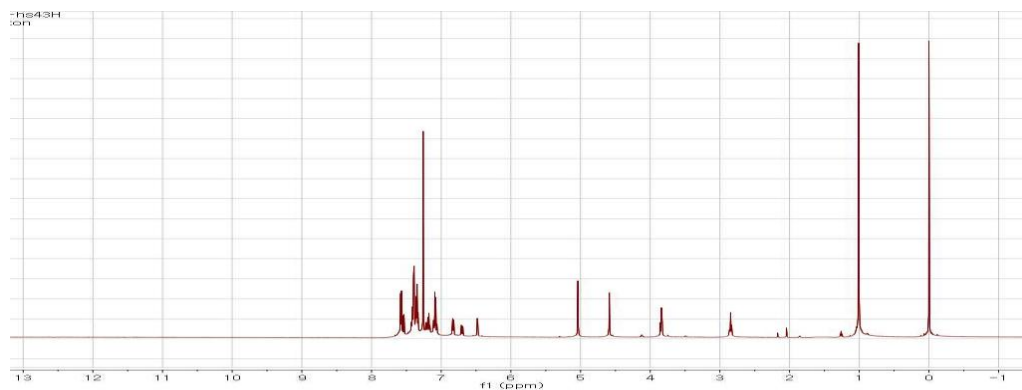
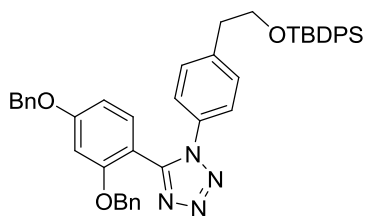


Figure 17. ¹H NMR spectrum of 화합물 8

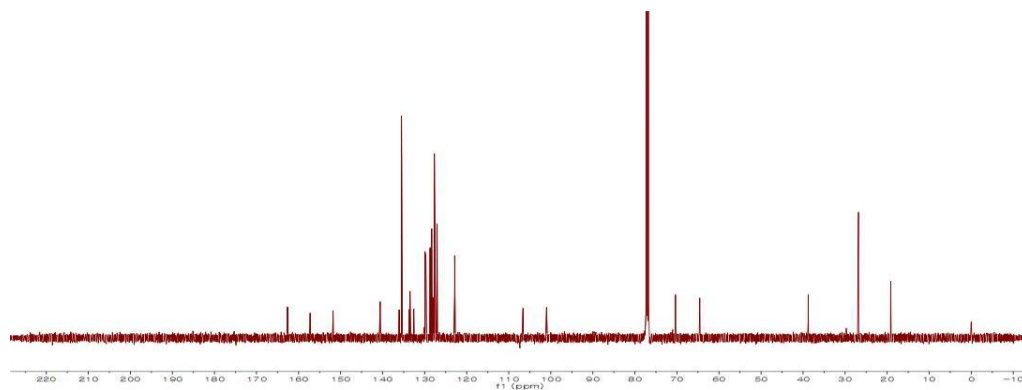


Figure 18. ¹³C NMR spectrum of 화합물 8

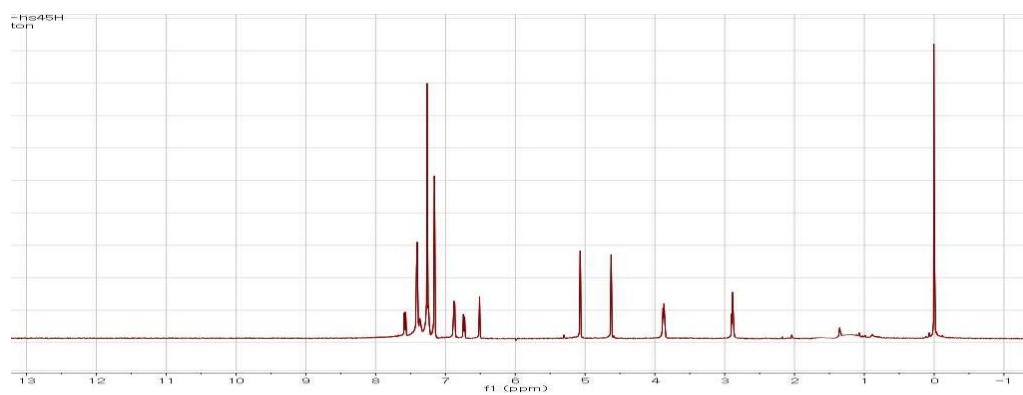
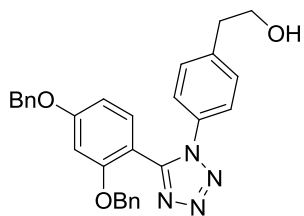


Figure 19 ¹H NMR spectrum of 화합물 9

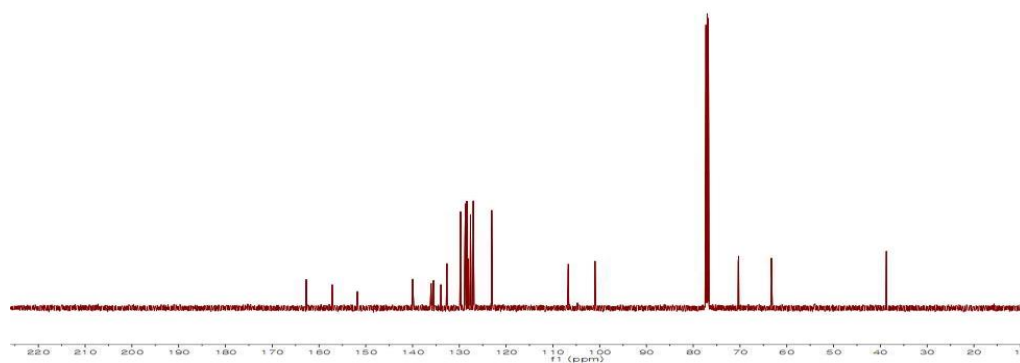


Figure 20. ¹³C NMR spectrum of 화합물 9

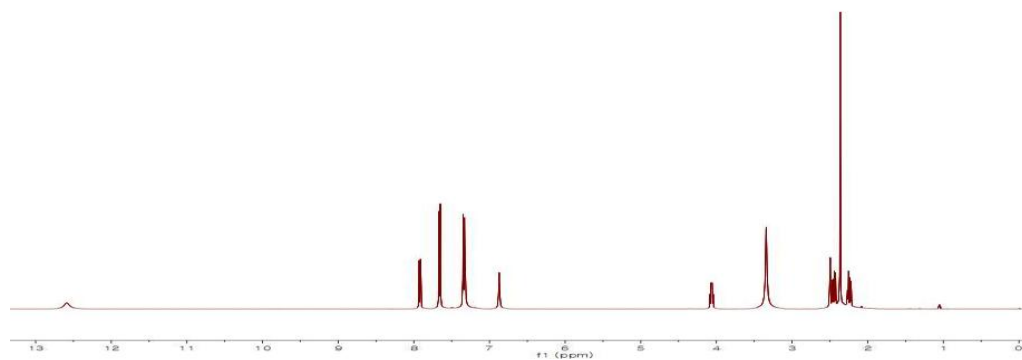
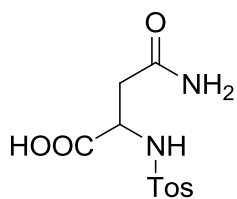


Figure 21 ¹H NMR spectrum of 화합물 10

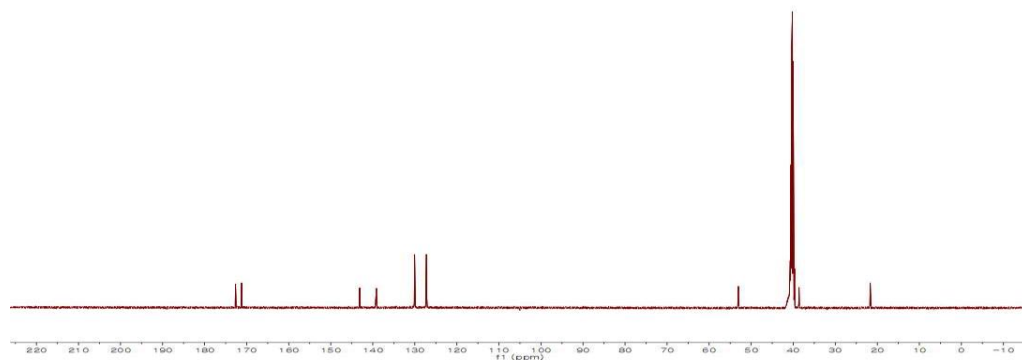


Figure 22. ¹³C NMR spectrum of 화합물 10

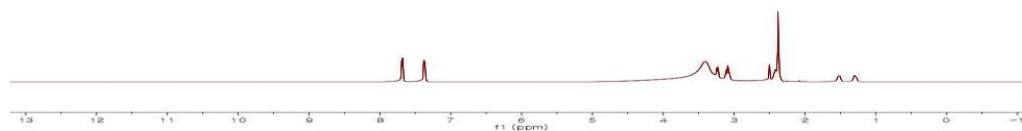
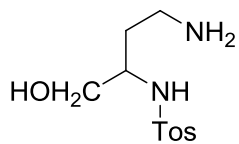


Figure 23. ¹H NMR spectrum of 화합물 11

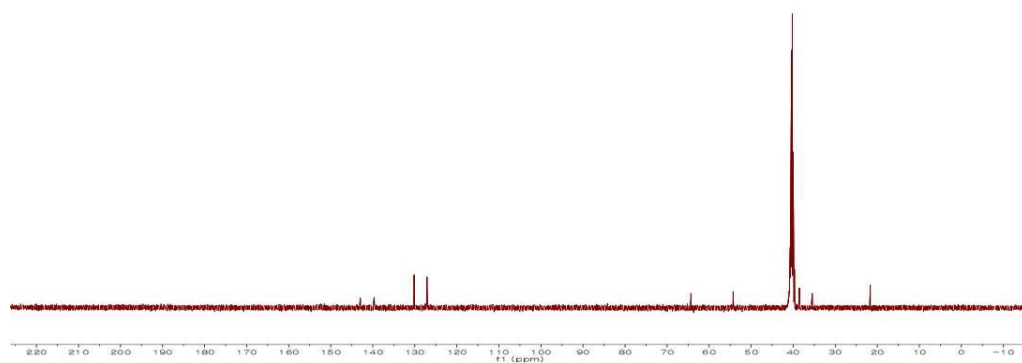


Figure 24. ¹³C NMR spectrum of 화합물 11

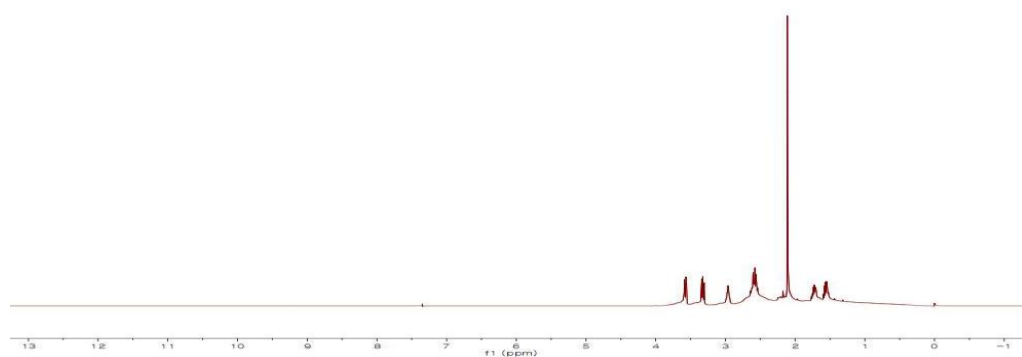
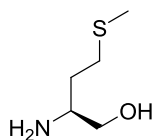


Figure 25. ^1H NMR spectrum of 화합물 12

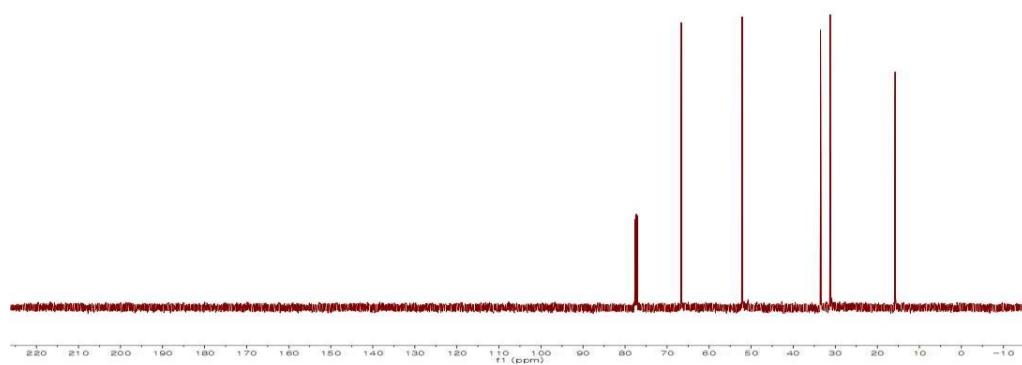


Figure 26. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 12

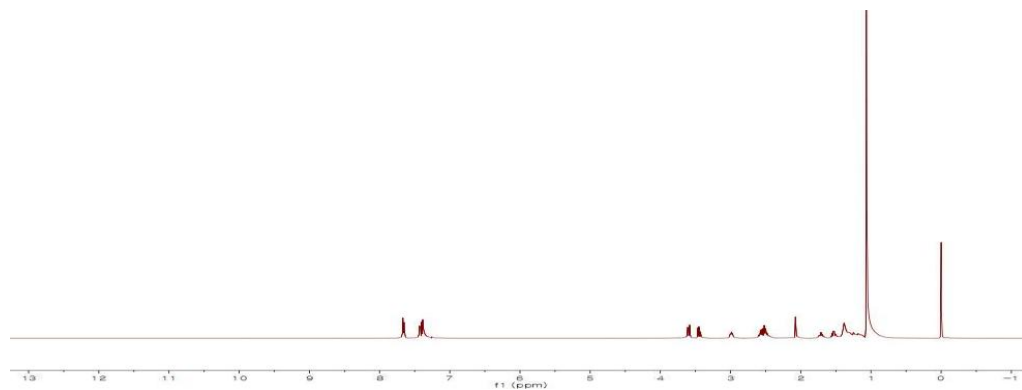
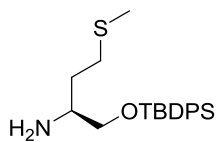


Figure 27. ¹H NMR spectrum of 화합물 13

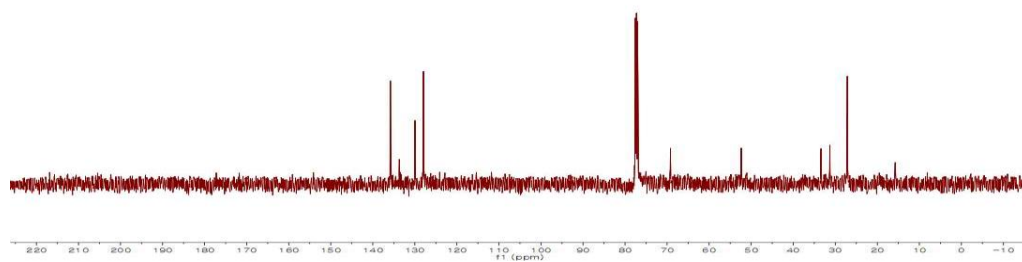


Figure 28. ¹³C NMR spectrum of 화합물 13

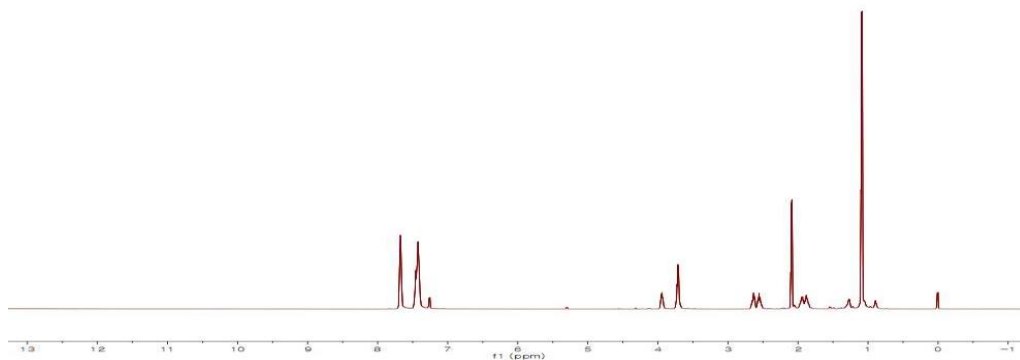
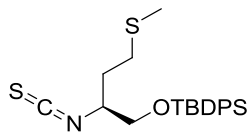


Figure 29. ¹H NMR spectrum of 화합물 14

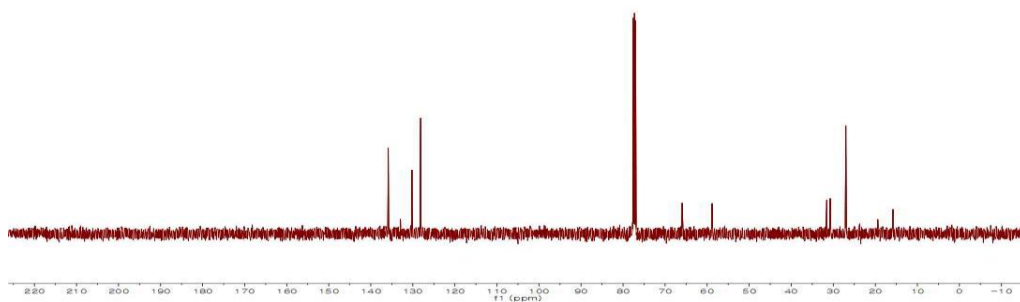


Figure 30. ¹³C NMR spectrum of 화합물 14

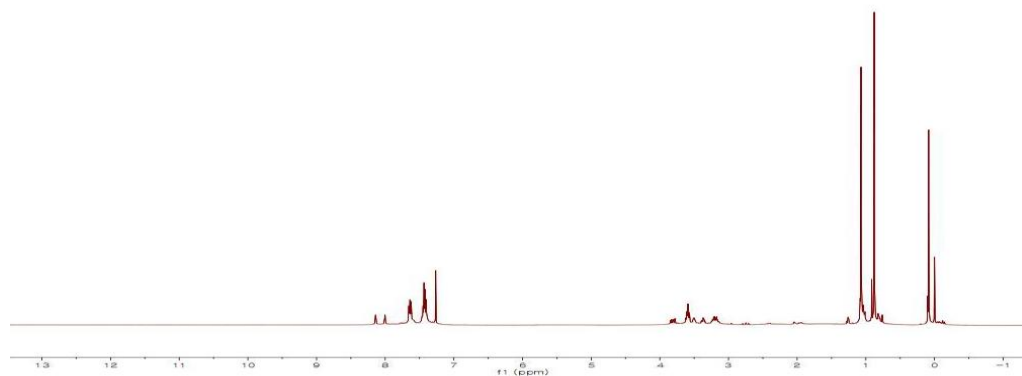
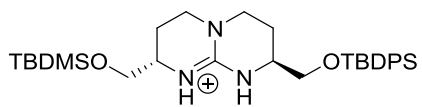


Figure 35. ¹H NMR spectrum of 화합물 18

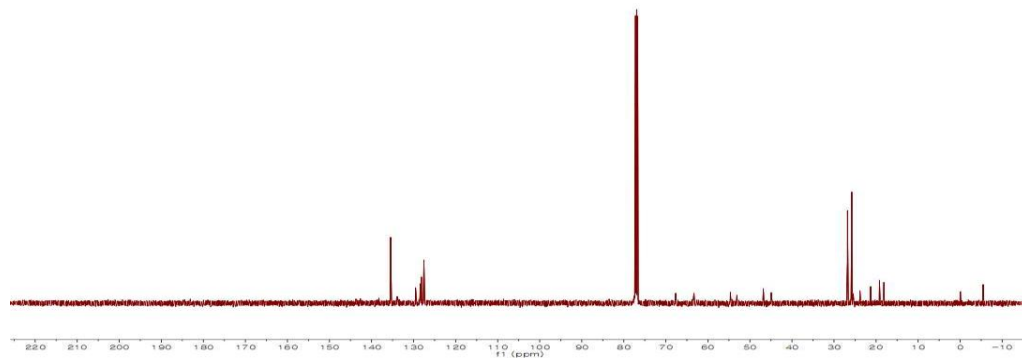


Figure 36. ¹³C NMR spectrum of 화합물 18

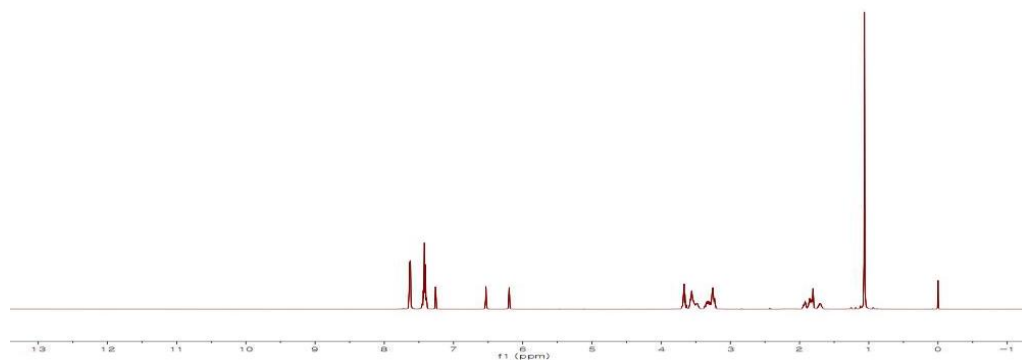
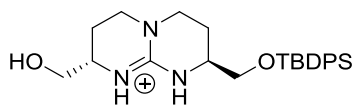


Figure 37. ¹H NMR spectrum of 화합물 19

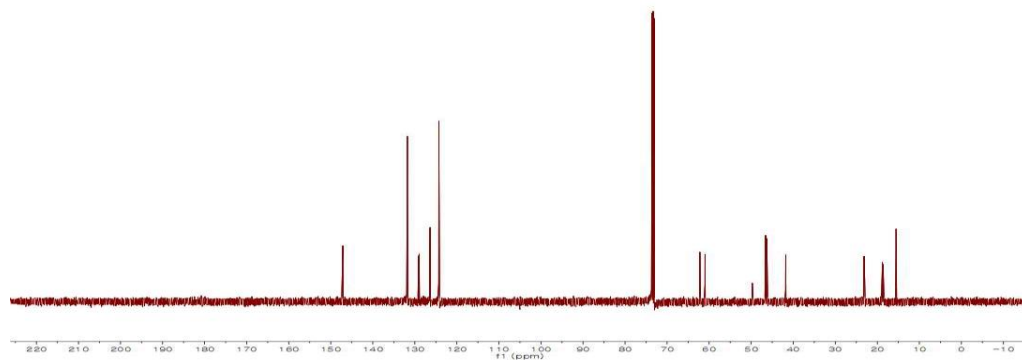


Figure 38. ¹³C NMR spectrum of 화합물 19

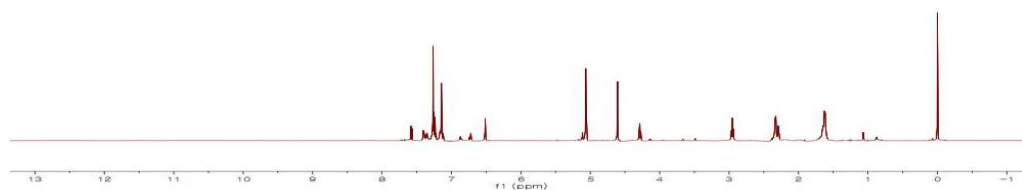
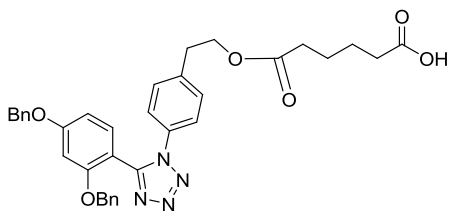


Figure 39. ^1H NMR spectrum of 화합물 20

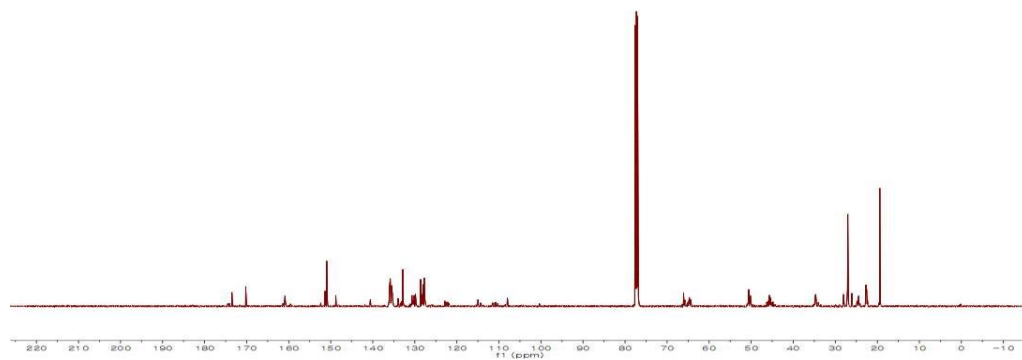


Figure 40. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 20

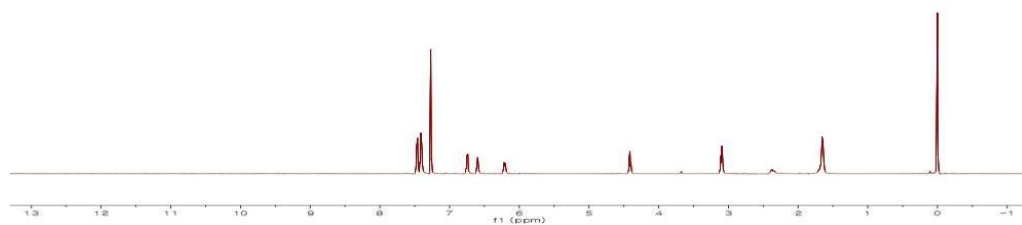
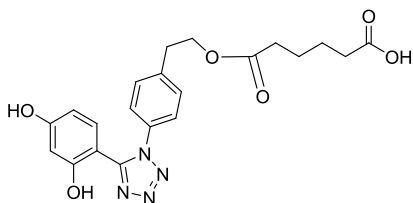


Figure 41. ¹H NMR spectrum of 화합물 21

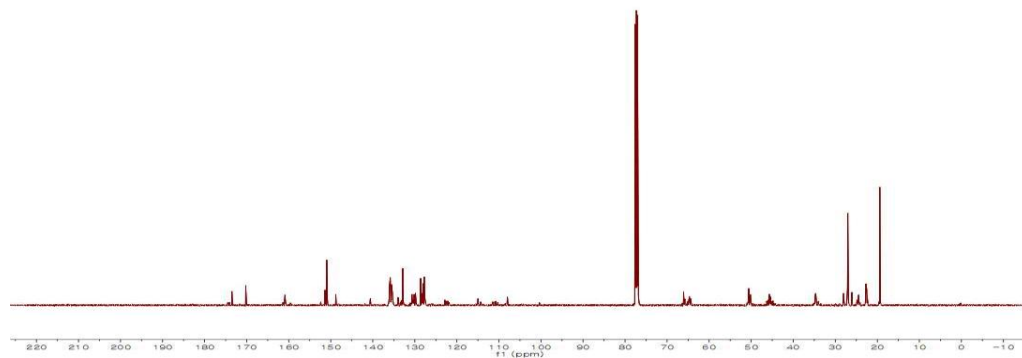


Figure 42. ¹³C NMR spectrum of 화합물 21

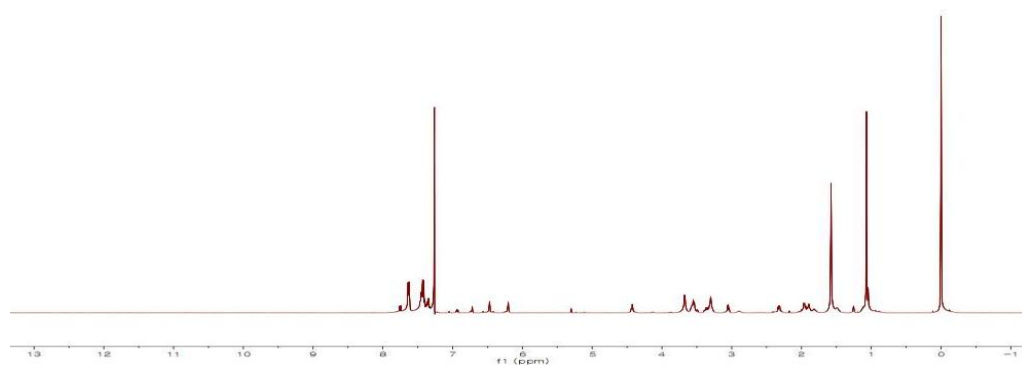
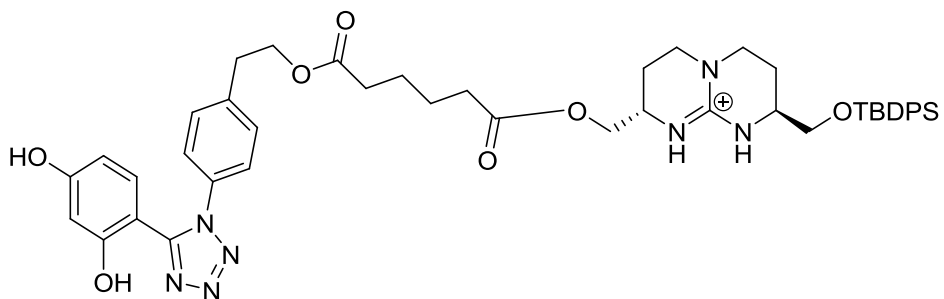


Figure 43. ^1H NMR spectrum of 화합물 22

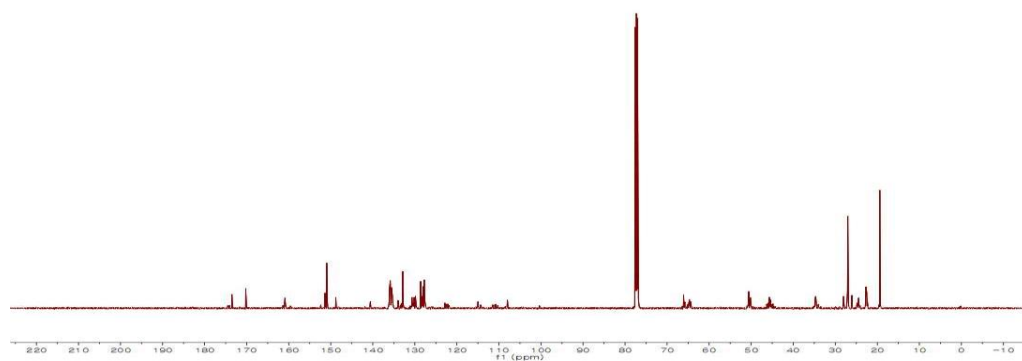


Figure 44. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 22

Part II.

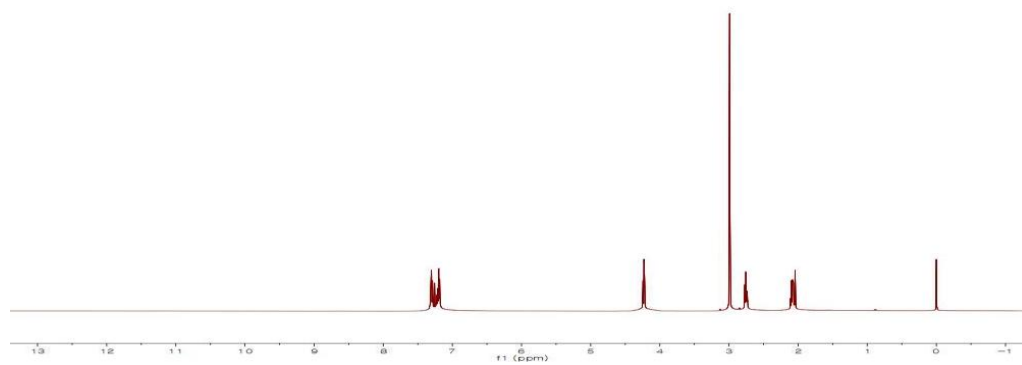
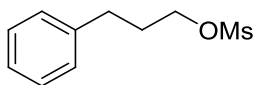


Figure 3. ^1H NMR spectrum of 화합물 1A

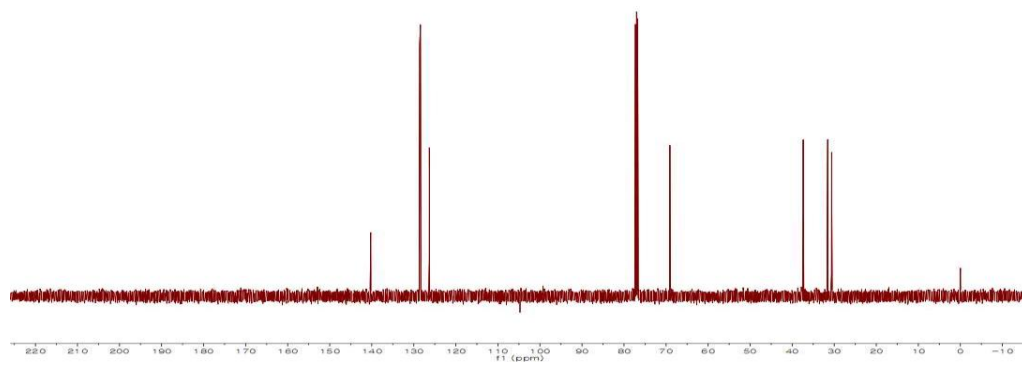


Figure 4. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 1A

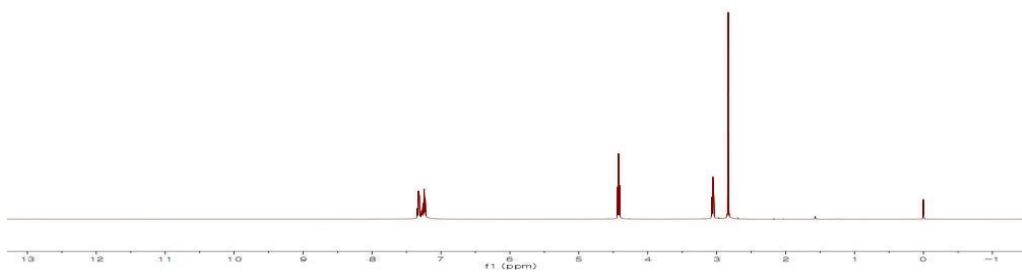
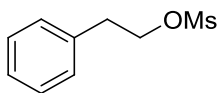


Figure 5. ^1H NMR spectrum of 화합물 2A

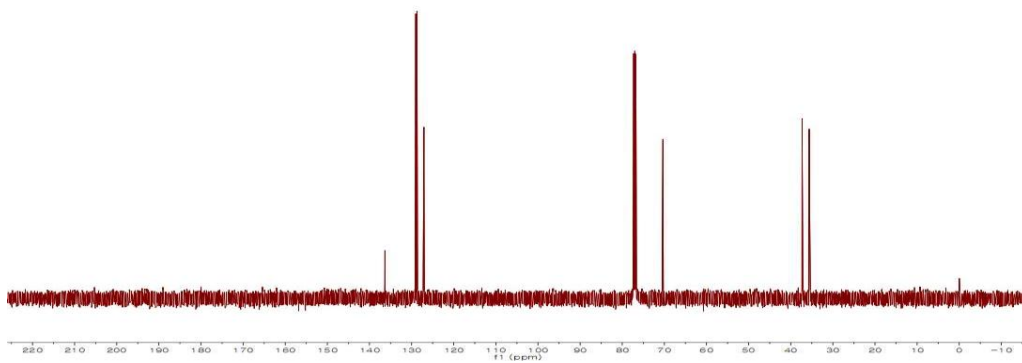


Figure 6. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 2A

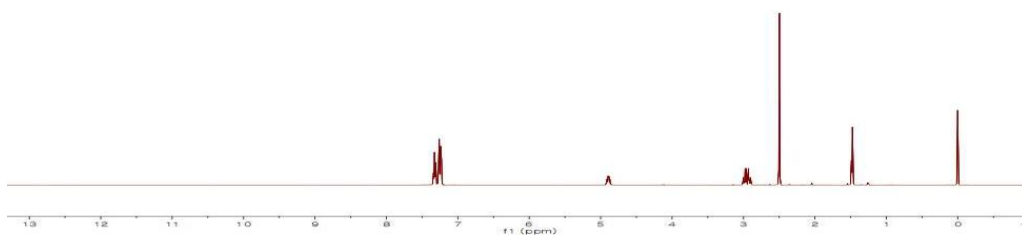
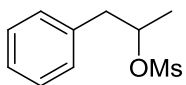


Figure 6. ¹H NMR spectrum of 화합물 3A

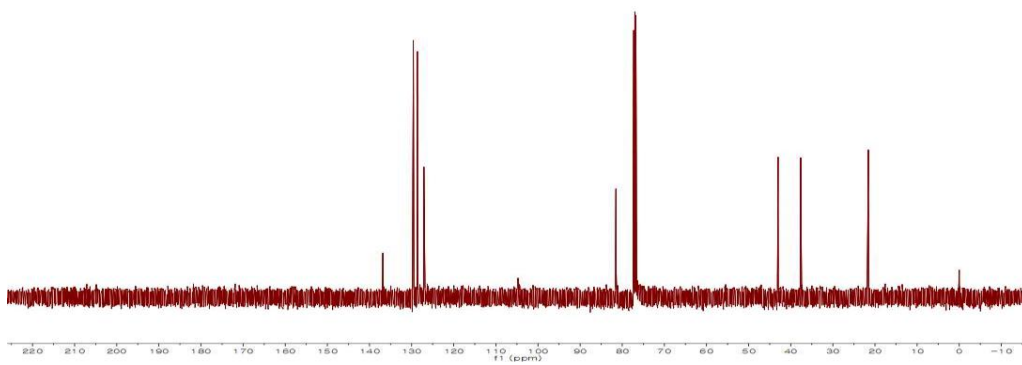


Figure 7. ¹³C NMR spectrum of 화합물 3A

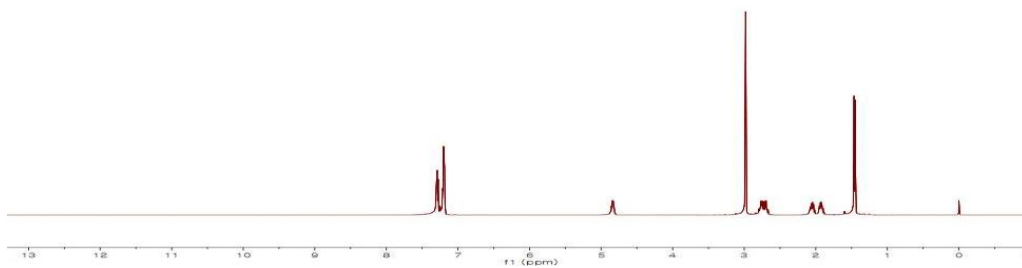
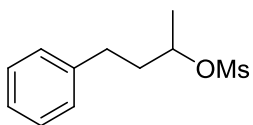


Figure 8. ¹H NMR spectrum of 화합물 4A

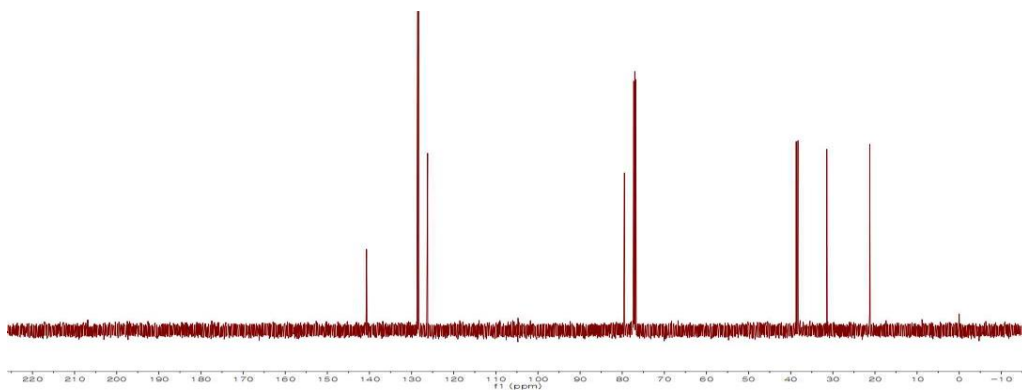


Figure 9. ¹³C NMR spectrum of 화합물 4A

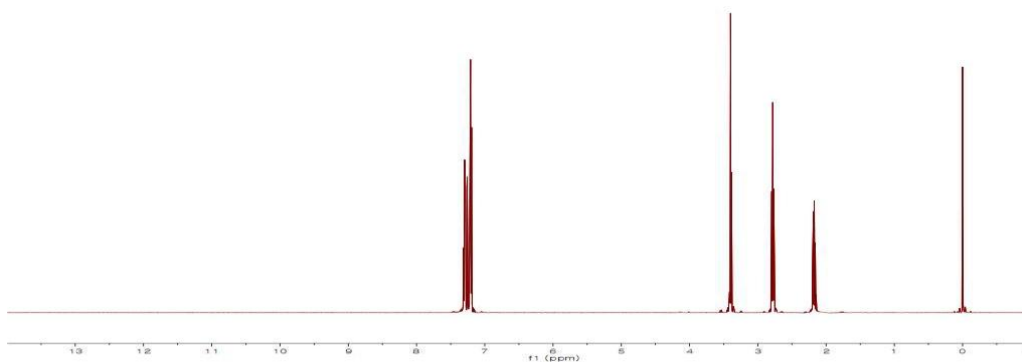
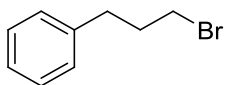


Figure 10. ^1H NMR spectrum of 화합물 1B

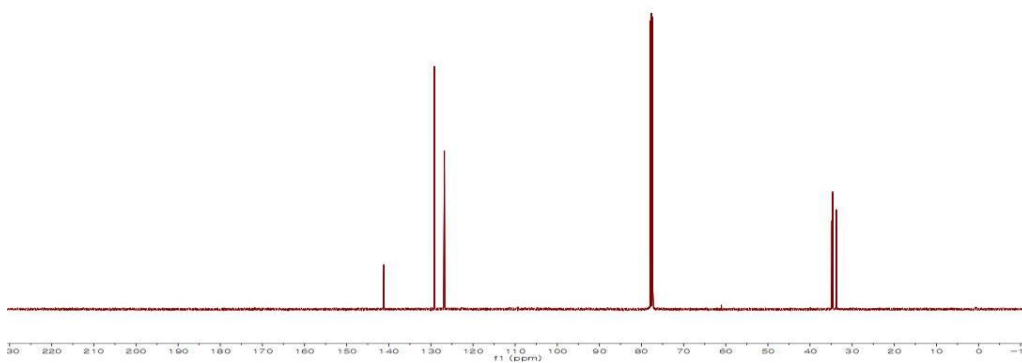


Figure 11. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 1B

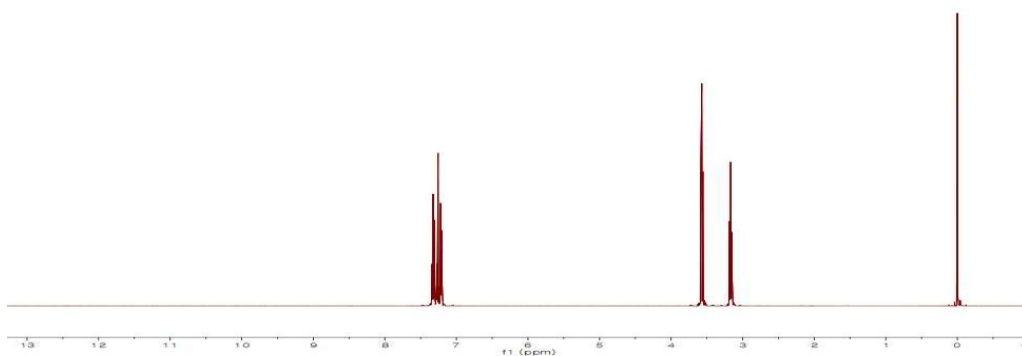
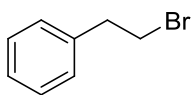


Figure 12. ^1H NMR spectrum of 화합물 2B

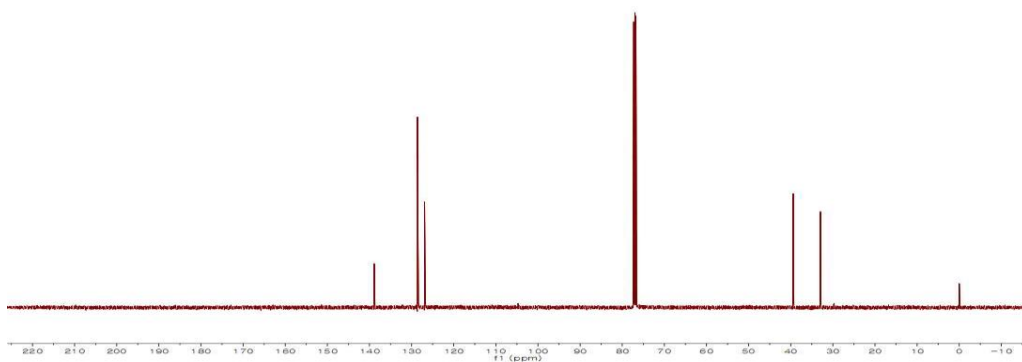


Figure 13. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 2B

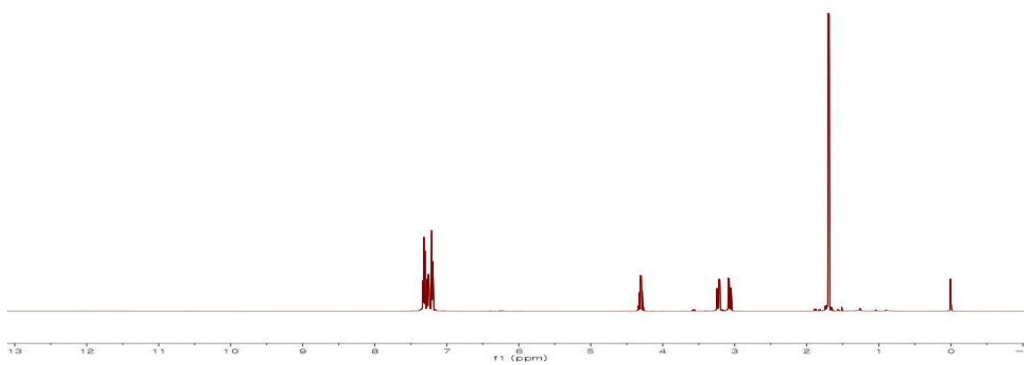
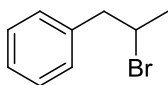


Figure 14. ^1H NMR spectrum of 화합물 3B

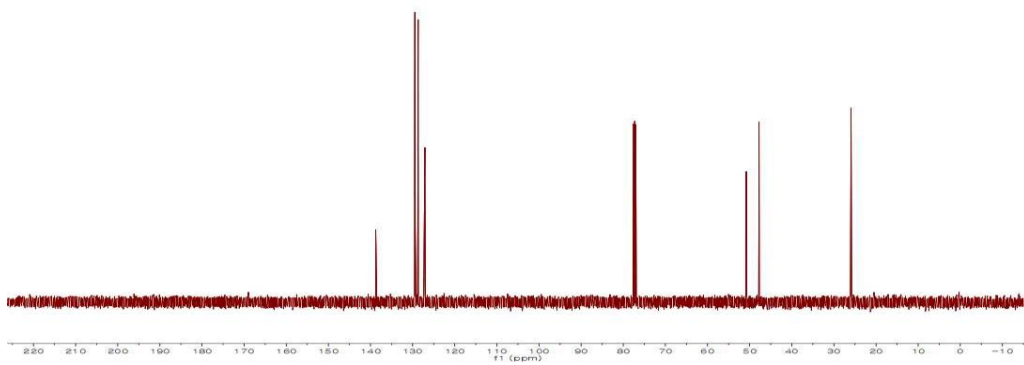


Figure 15. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 3B

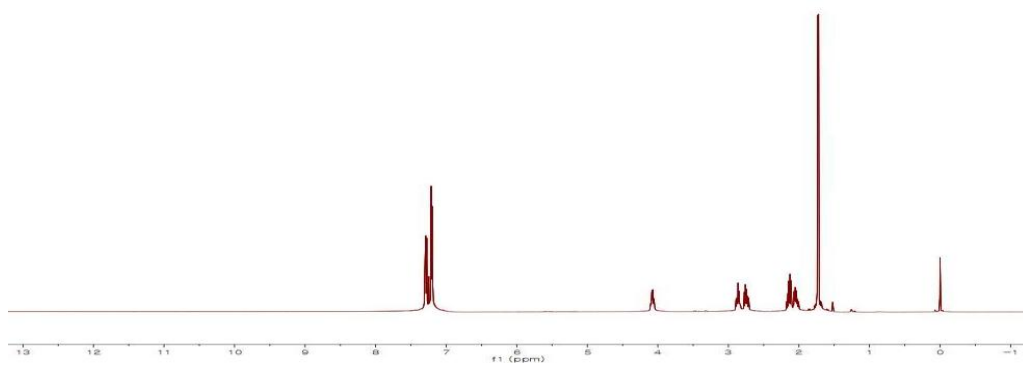
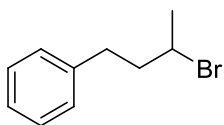


Figure 14. ^1H NMR spectrum of 화합물 4B

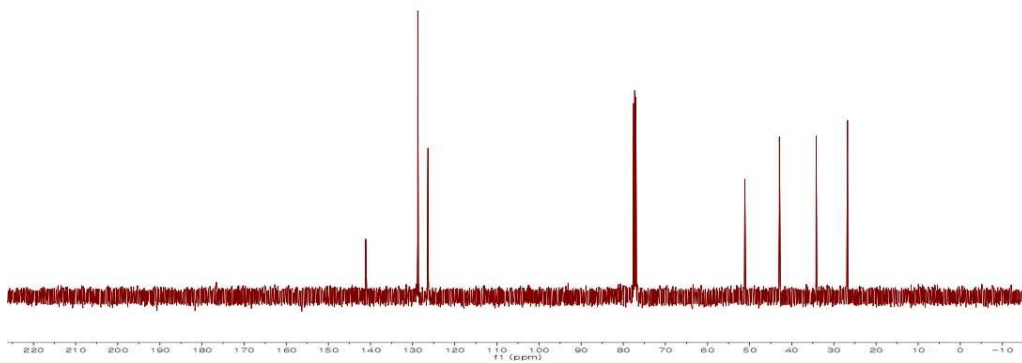


Figure 15. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 4B

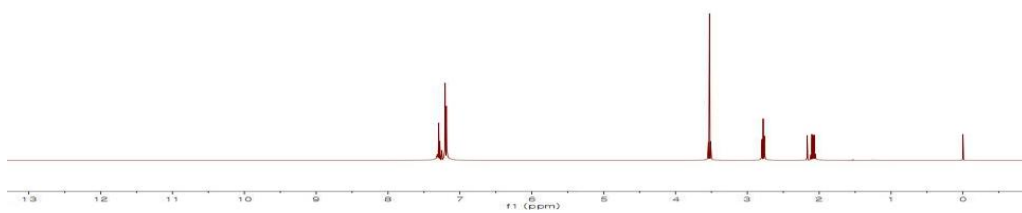
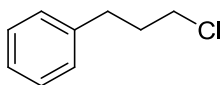


Figure 16. ¹H NMR spectrum of 화합물 1C and 1D

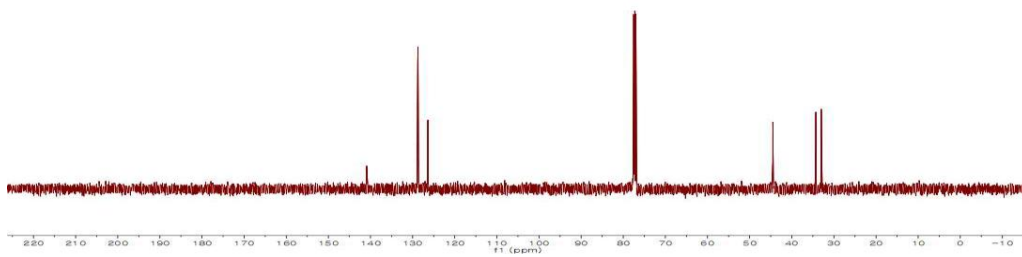


Figure 17. ¹³C NMR spectrum of 화합물 1C and 1D

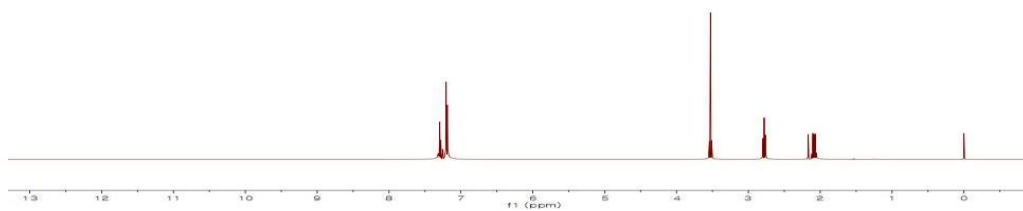
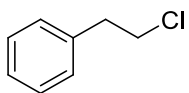


Figure 18. ^1H NMR spectrum of 화합물 2C and 2D

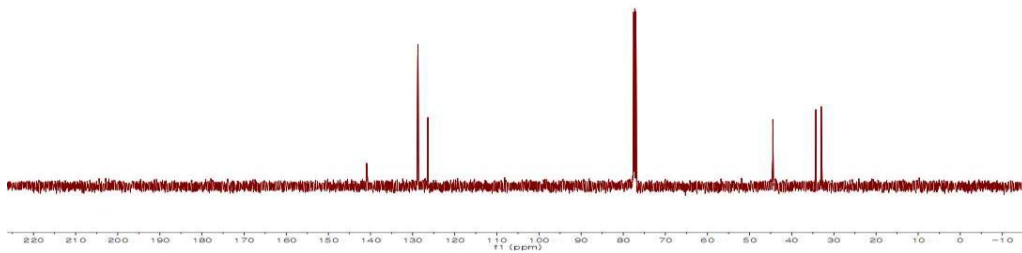


Figure 19. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 2C and 2D

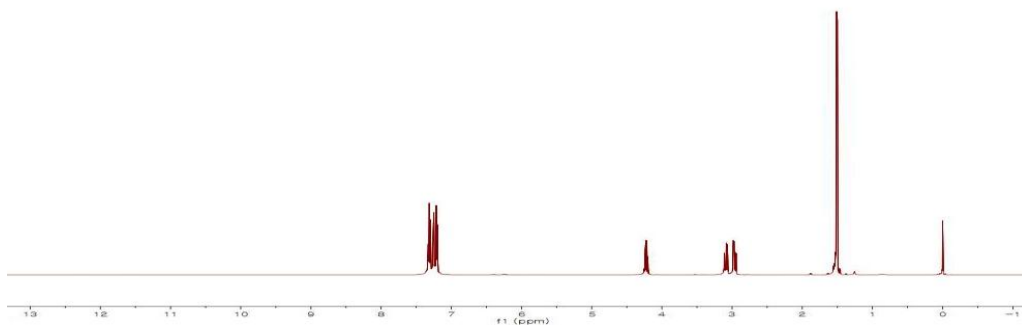
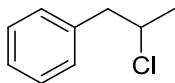


Figure 20. ^1H NMR spectrum of 화합물 3C and 3D

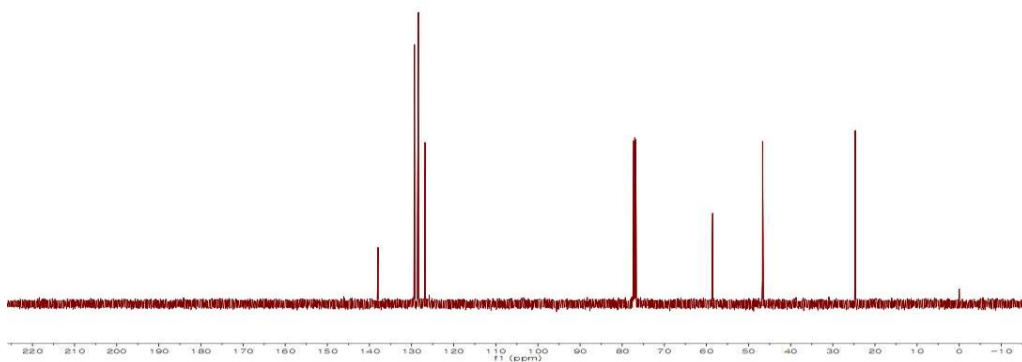


Figure 21. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 3C and 3D

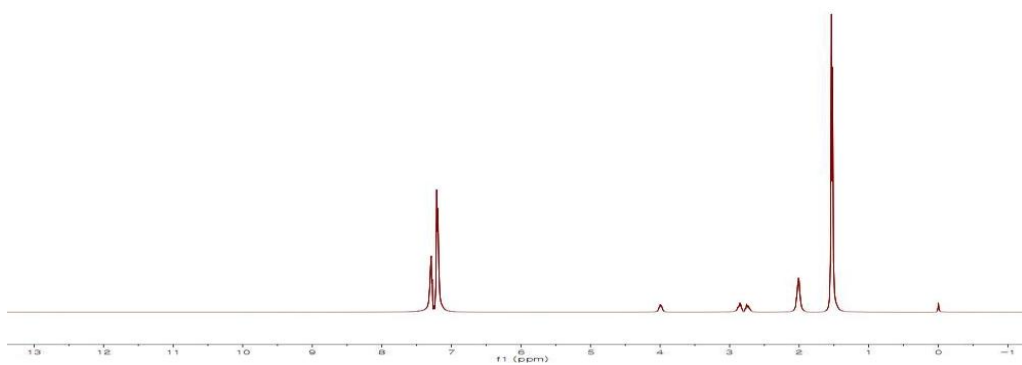
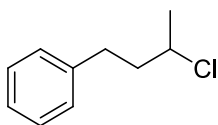


Figure 22. ^1H NMR spectrum of 화합물 4C and 4D

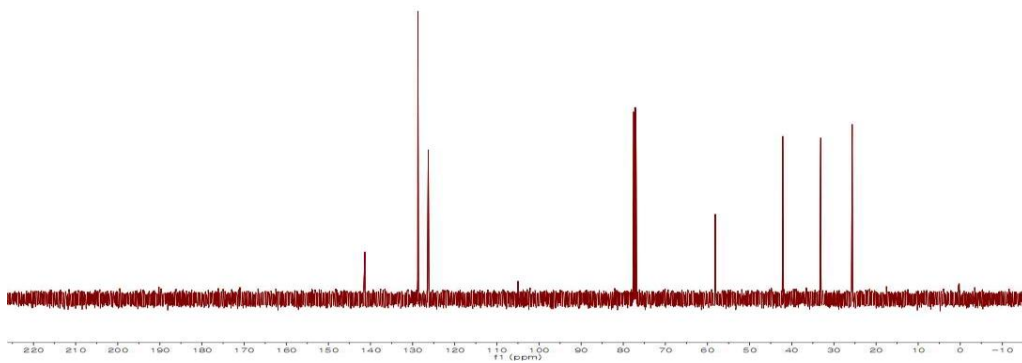


Figure 23. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 4C and 4D

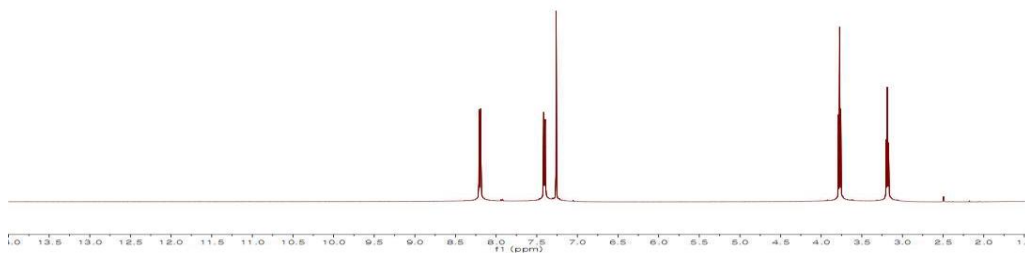
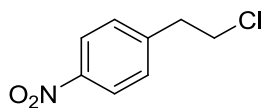


Figure 24. ¹H NMR spectrum of 화합물 5D

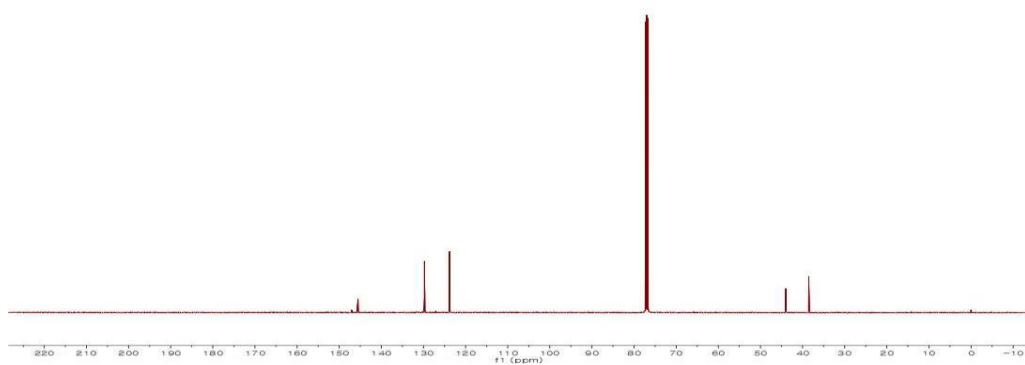


Figure 25. ¹³C NMR spectrum of 화합물 5D

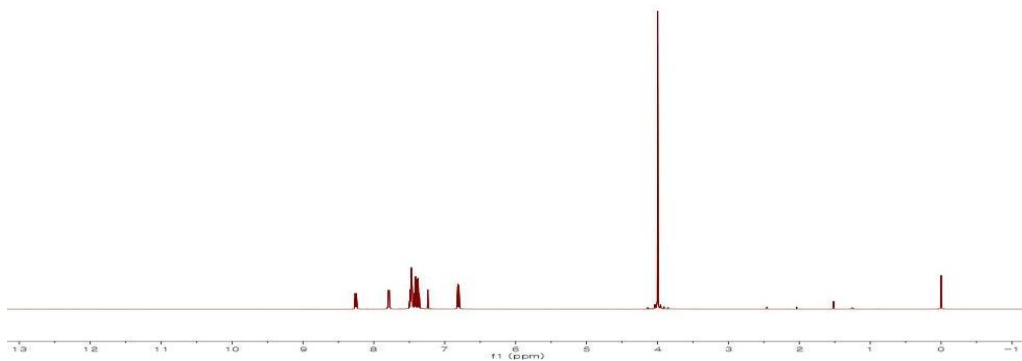
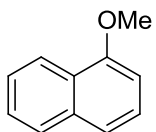


Figure 26. ^1H NMR spectrum of 화합물 1E

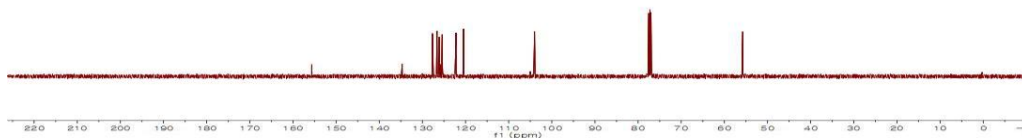


Figure 27. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 1E

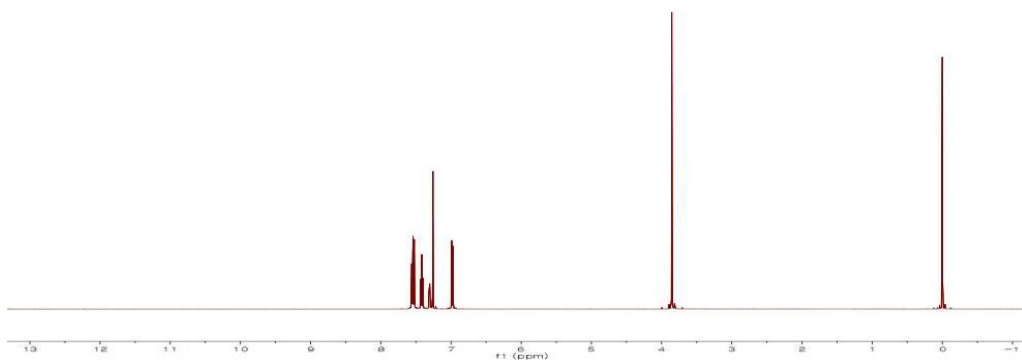
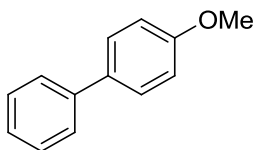


Figure 28. ^1H NMR spectrum of 화합물 2E

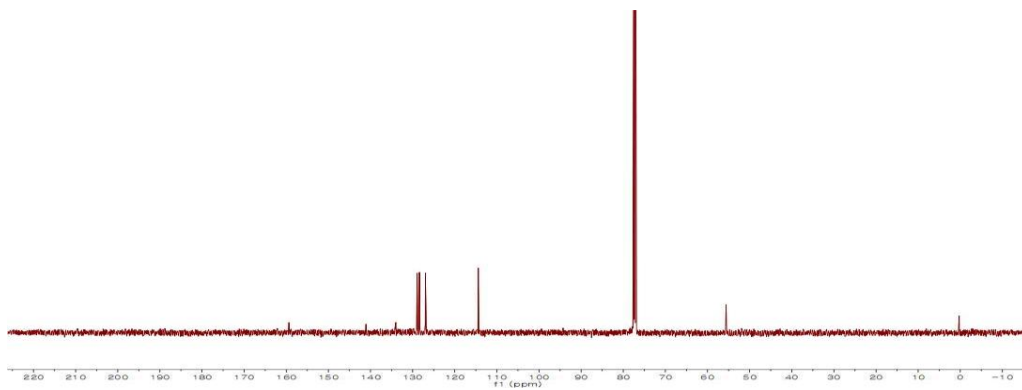


Figure 29. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 2E

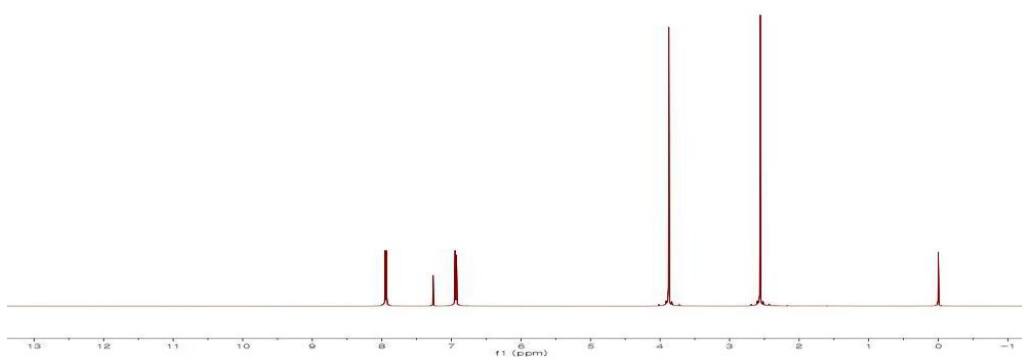
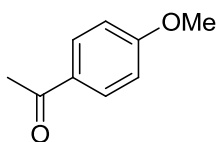


Figure 30. ¹H NMR spectrum of 화합물 3E

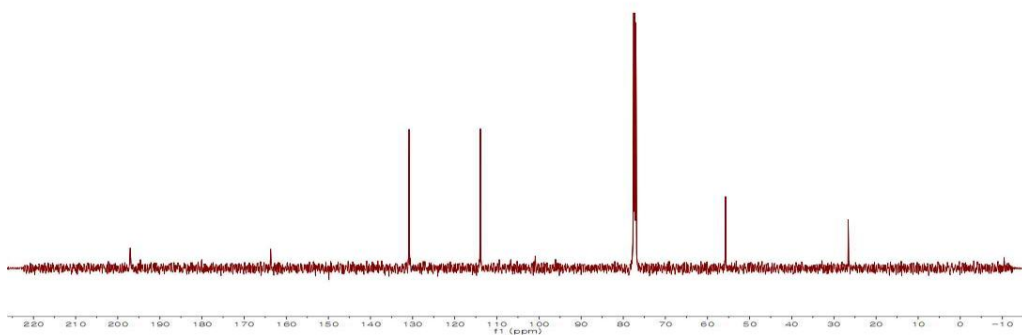


Figure 31. ¹³C NMR spectrum of 화합물 3E

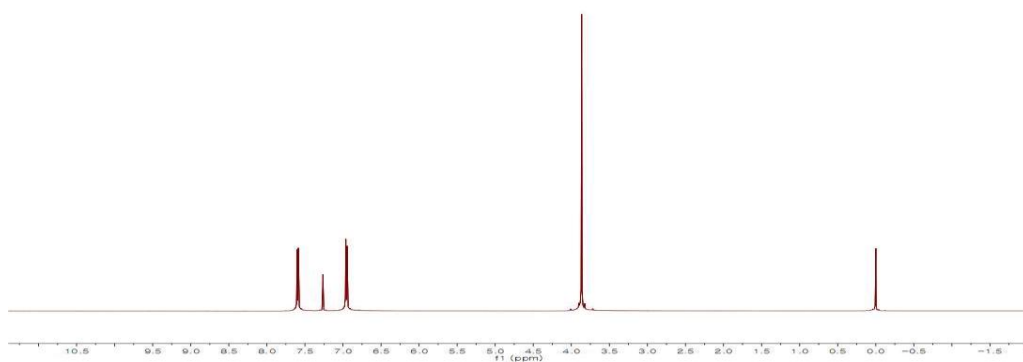
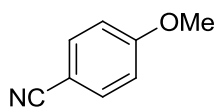


Figure 32. ^1H NMR spectrum of 화합물 4E

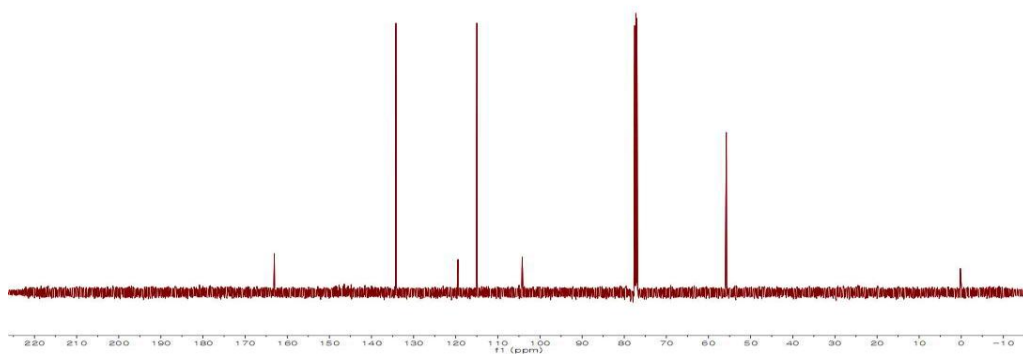


Figure 33. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 4E

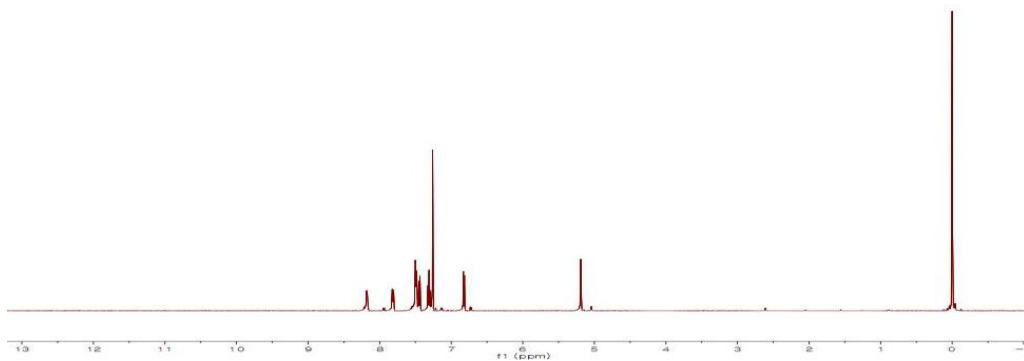
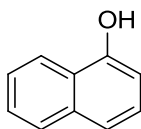


Figure 34. ^1H NMR spectrum of 화합물 1F

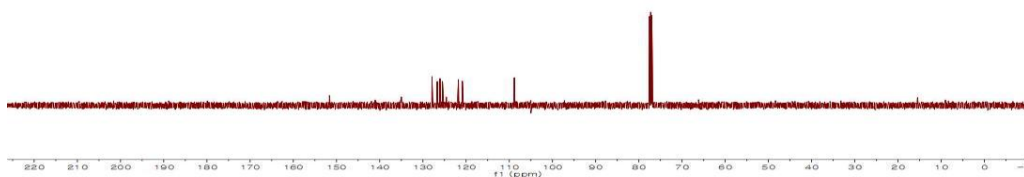


Figure 35. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 1F

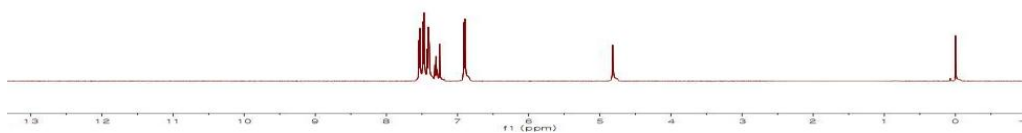
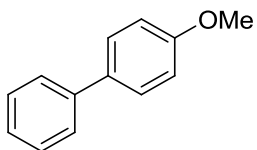


Figure 36. ^1H NMR spectrum of 화합물 2F

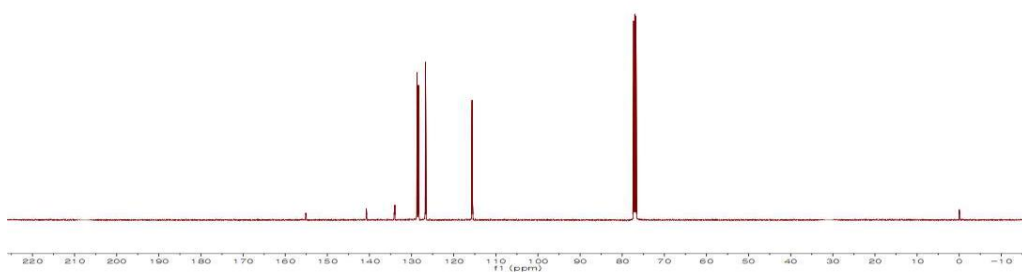


Figure 37. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 2F

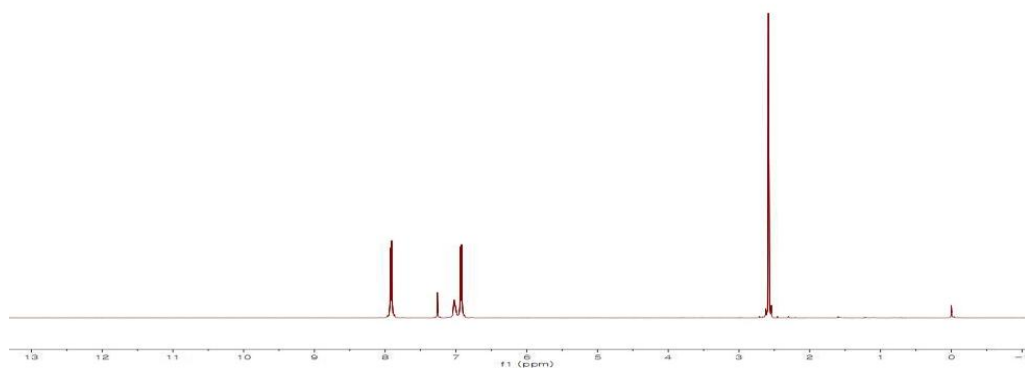
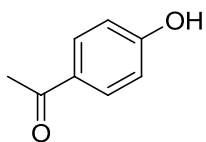


Figure 38. ^1H NMR spectrum of 화합물 3F

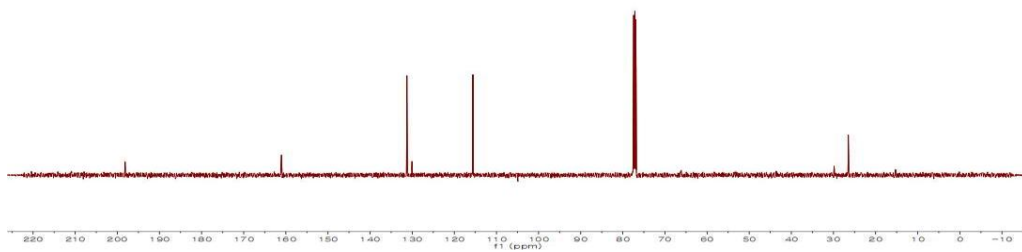


Figure 39. ^{13}C NMR spectrum of 화합물 3F

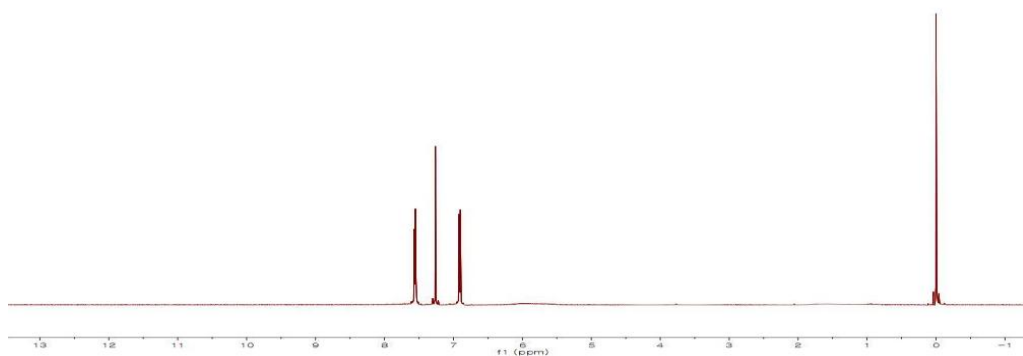
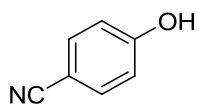


Figure 40. ¹H NMR spectrum of 화합물 3F

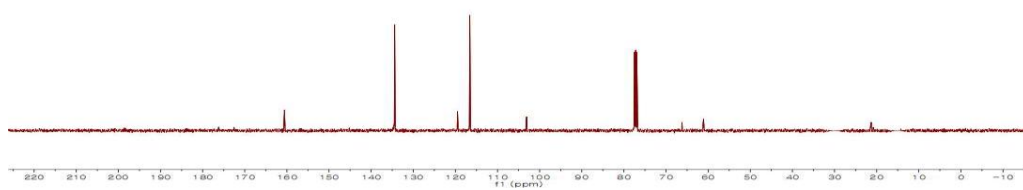


Figure 41. ¹³C NMR spectrum of 화합물 3F