

鄭 宣 鎬 教授指導

博士學位 請求論文

알파, 베타-불포화 화합물들의
효과적인 베타-기능기화 방법의 개발

2006

誠 信 女 子 大 學 校 大 學 院

化 學 科

金 廷 玹

알파, 베타-불포화 화합물들의
효과적인 베타-기능기화 방법의 개발

鄭 宣 鎬 教授指導

이 論文을 博士學位 論文으로 提出함

2005년 10월

誠信女子大學校 大學院

化 學 科

金 廷 玟

認 准 書

金 廷 玟 의 博 士 學 位 論 文 을 認 准 함

審 查 委 員 _____ 印

審 查 委 員 _____ 印

審 查 委 員 _____ 印

審 查 委 員 _____ 印

審 查 委 員 _____ 印

誠 信 女 子 大 學 校 大 學 院

논문개요

Phosphoniosilylation 반응을 이용한 α,β -불포화 락톤과 α,β -불포화 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가, β -아실화, β -알콕시카보닐화, α,β -불포화 락톤의 β -설펜화, 그리고 α,β -불포화 락톤과 에논의 β -위치에 butyloxy 기가 첨가된 에폭시드 열림 반응과 말레이미드로부터 alkylidenesuccinimide의 합성에 대하여 연구하였다.

α,β -불포화 락톤 및 에스터는 에논과 마찬가지로 triphenylphosphine(Ph_3P)과 TBSOTf와의 phosphoniosilylation 반응이 잘 진행되었다. 또한 phosphoniosilylation 반응에 의하여 생성되는 포스포늄 염은 LDA에 의하여 일리드로 성공적으로 전환될 수 있었다.

위와 같은 공정에 의하여, α,β -불포화 락톤 **1**과 α,β -불포화 에스터 **7**로부터 생성된 일리드를 동일 용기 내에서 TMSOTf에 의해 활성화된 Michael 수용체와 반응한 후, 연이어 NH_4Cl 포화 수용액 혹은 TBAF로 탈실리콘화함으로써 β -콘쥬게이션 첨가된 화합물 **3a-f**, **8a-e**를 34~73%의 수율로 얻을 수 있었다.

이 네 단계 한 용기 공정 중 일리드를 친전자체인 acid halide 및 alkyl chloroformate와 아실화 반응 및 알콕시카보닐화 반응하여 TBAF으로 탈실리콘화하면 β -아실화된 α,β -불포화 락톤 **4a-f**와 α,β -불포화 에스터 **9a-e** 및 β -알콕시카보닐화된 α,β -불포화 락톤 **5a-b**와 α,β -불포화 에스터 **10a-d**가 22~78%의 수율로 얻어졌다.

THF 용매 하에서 TBSOTf의 도움에 의한 일리드와 에폭시드와의 반응은 흥미롭게도 β -위치에 butyloxy 기가 첨가된 에폭시드 열림 반응으로 진행되어 β -위치의 butyloxy 기가 첨가된 α,β -불포화 락톤 **11a-h**, 고리형과 비

고리형 에논 **13a-z**와 **15a-h**가 13~98%의 수율로 합성되었다. THP 용매에서는 β -위치에 pentyloxy 기가 첨가된 에폭시드 열림 반응으로 진행되어 β -위치의 pentyloxy 기가 첨가된 에논이 44~67%의 수율로 생성되었다.

그리고, α,β -불포화 락톤 및 에스터가 친전자체인 disulfide와 설페닐화 반응을 하여 β -설페닐화된 α,β -불포화 락톤 **16a-e** 및 에스터 **17a-e**를 38~71%의 수율로 합성하였다. 또한 α,β -불포화 이미드, 말레이미드로부터 phosphoniosilylation 반응 및 TMSOTf 존재 하에서 Wittig 반응 결과 alkylidenesuccinimide **19a-h**를 54~85%의 수율로 얻을 수 있었다.

본 연구 결과로부터, phosphoniosilylation 반응과 친전자체와의 반응 (Michael 반응, 아실화, 알콕시카보닐화, 에폭시드 열림 반응, 설페닐화, Wittig 반응) 조합에 의하여 α,β -불포화 락톤 및 에스터와 에논의 β -위치에 다양한 기능기를 한 용기 내에서 쉽고 효과적으로 도입할 수 있음을 알게 되었다.

목 차

논문개요

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

I. 서론	-----1
II. 결과 및 고찰	
1. α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가	---13
2. α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -아실화	-----21
3. α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -알콕시카보닐화	----28
4. α,β -불포화 화합물의 β -에폭시드 열림 반응	-----33
5. α,β -불포화 화합물의 기타 β -기능기화	-----55
III. 결론	-----63
IV. 실험	
1. 실험기기	-----65
2. 시약	-----66
3. 실험방법	
1) α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가	-----67

2) α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -아실화	-----79
3) α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -알콕시카보닐화	-----86
4) α,β -불포화 화합물의 β -에폭시드 열림 반응	-----91
5) α,β -불포화 화합물의 기타 β -기능기화	-----130

REFERENCE

ABSTRACT

APPENDIX

LIST OF TABLES

Table 1. β -Conjugate Addition of α,β -Unsaturated Lactones -----	17
Table 2. β -Conjugate Addition of α,β -Unsaturated Esters -----	19
Table 3. β -Acylation of α,β -Unsaturated Lactones -----	22
Table 4. β -Acylation of α,β -Unsaturated Esters -----	26
Table 5. β -Alkoxy carbonylation of α,β -Unsaturated Lactones & Esters -----	30
Table 6. β -Butyloxy Group Incorporated Epoxide Opening of Cyclic Enones in THF -----	46
Table 7. β -Butyloxy Group Incorporated Epoxide Opening of α,β -Unsaturated Lactones in THF -----	50

Table 8. β -Butyloxy Group Incorporated Epoxide

Opening of Acyclic Enones in THF

-----51

Table 9. β -Sulfonylation of α,β -Unsaturated Lactones & Esters

-----57

Table 10. Preparation of Alkylidenesuccinimides

from Maleimides

-----60

LIST OF FIGURES

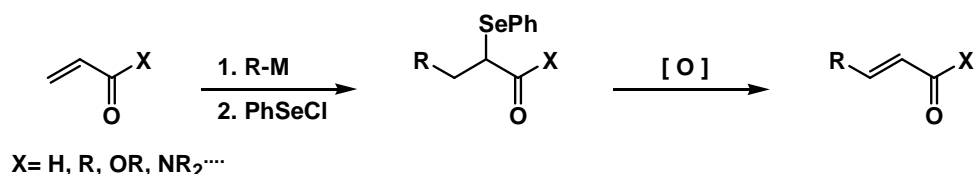
Figure 1.	-----	23
Figure 2.	-----	37
Figure 3.	-----	38
Figure 4.	¹ H NMR Spectrum of 3b -----	149
Figure 5.	¹³ C NMR Spectrum of 3b -----	149
Figure 6.	¹ H NMR Spectrum of 8a -----	150
Figure 7.	¹³ C NMR Spectrum of 8a -----	150
Figure 8.	¹ H NMR Spectrum of 4b -----	151
Figure 9.	¹³ C NMR Spectrum of 4b -----	151
Figure 10.	¹ H NMR Spectrum of 9a -----	152
Figure 11.	¹³ C NMR Spectrum of 9a -----	152
Figure 12.	¹ H NMR Spectrum of 9e -----	153
Figure 13.	¹³ C NMR Spectrum of 9e -----	153
Figure 14.	¹ H NMR Spectrum of 5b -----	154
Figure 15.	¹³ C NMR Spectrum of 5b -----	154
Figure 16.	¹ H NMR Spectrum of 10b -----	155
Figure 17.	¹³ C NMR Spectrum of 10b -----	155
Figure 18.	¹ H NMR Spectrum of 10c -----	156
Figure 19.	¹³ C NMR Spectrum of 10c -----	156

Figure 20.	^1H NMR Spectrum of A	157
Figure 21.	^{13}C NMR Spectrum of A	157
Figure 22.	^1H , NMR Spectrum of B	158
Figure 23.	^{13}C NMR Spectrum of B	158
Figure 24.	^1H NMR Spectrum of C	159
Figure 25.	^{13}C NMR Spectrum of C	159
Figure 26.	^{13}C DEPT(135) Spectrum of C	160
Figure 27.	^1H NMR Spectrum of D	160
Figure 28.	^1H NMR Spectrum of 13d	161
Figure 29.	^{13}C NMR Spectrum of 13d	161
Figure 30.	^1H NMR Spectrum of 13i	162
Figure 31.	^{13}C NMR Spectrum of 13i	162
Figure 32.	^1H NMR Spectrum of 11d	163
Figure 33.	^{13}C NMR Spectrum of 11d	163
Figure 34.	^1H NMR Spectrum of 15a	164
Figure 35.	^1H NMR Spectrum of 15b	164
Figure 36.	^1H NMR Spectrum of 16d	165
Figure 37.	^{13}C NMR Spectrum of 16d	165
Figure 38.	^1H NMR Spectrum of 19b	166
Figure 39.	^{13}C NMR Spectrum of 19b	166

I. 서론

화학분야 중에서 타 분야로의 파급효과가 큰 분야 중의 하나는 유기합성화학이다. 특히 유기합성화학은 그 파급효과가 직접적으로 나타나 현실 생활에 바로 응용될 수 있는 중요한 분야이다. 또한 유기합성화학은 기초화학 분야이면서도 응용분야에 바로 인접해 있기 때문에 단시간 내에 실생활에 응용될 수 있는 장점을 가지고 있다.

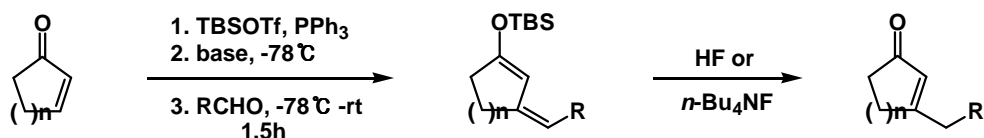
이러한 유기합성화학 분야에서 α,β -불포화 카보닐 화합물의 β -위치 탄소-탄소 결합 형성 및 기능기 변환은 매우 중요한 위치를 차지하고 있으며 이에 관한 많은 연구 결과가 보고 되어 있다.^{1,2} α,β -불포화 카보닐 화합물의 β -위치 탄소-탄소 결합 형성 방법으로는 일반적으로 α,β -불포화 카보닐 화합물에 마그네슘(Grignard 시약), 리튬, 나트륨, 아연과 같은 금속을 이용한 유기금속 시약을 사용하여 β -콘쥬게이션 첨가한 후 산화하는 방법이 유용하고 확실한 방법으로 알려져 왔으며(Scheme 1), 근래에는 팔라듐, 티타늄, 크롬, 철, 코발트, 니켈, 구리와 같은 전이금속들이 주로 온화한 반응조건 하에서 탄소-탄소 결합을 형성하는데 효과적으로 사용되고 있다. 특히 유기금속 화합물로는 고분자에 이르기까지 합성에서 많이 이용되었고 높은 입체 선택적, 위치 선택적, 화학 선택적으로 반응하는 특성 때문에, 유기 구리 화합물이 가장 일반적으로 사용되어 왔다.^{3~6}



Scheme 1

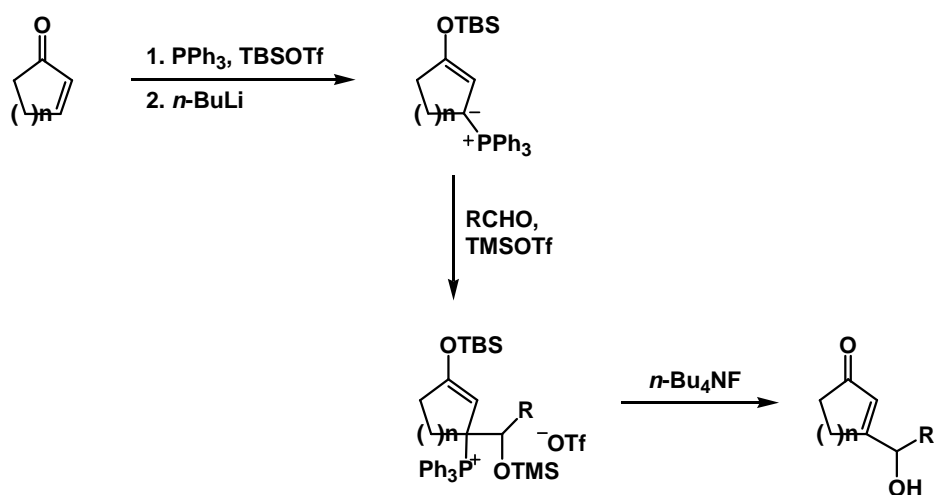
그러나, 이와 같은 방법을 이용한 α,β -불포화 카보닐 화합물의 β -위치 탄소-탄소 결합 형성 방법들은 때때로 수율이 낮고 여러 단계의 과정이 필요할 뿐만 아니라 반응에 필수적인 유기금속 화합물들을 제조하기가 어려운 단점이 있다.^{1,7~9}

α,β -불포화 케톤(이하 에논)의 경우에는 위의 단점을 보완하는 매우 효과적인 β -위치 탄소-탄소 결합 형성 방법들이 최근 보고 되었다. 1986년 Kozikowski 연구진에서는 에논의 phosphoniosilylation 반응에 연이은, 탈수소화, Wittig 반응 및 탈실리콘화를 한 용기 내에서 수행함으로써 매우 효율적으로 에논의 β -위치를 알킬화할 수 있음을 보인 바 있다(Scheme 2).^{10,11}

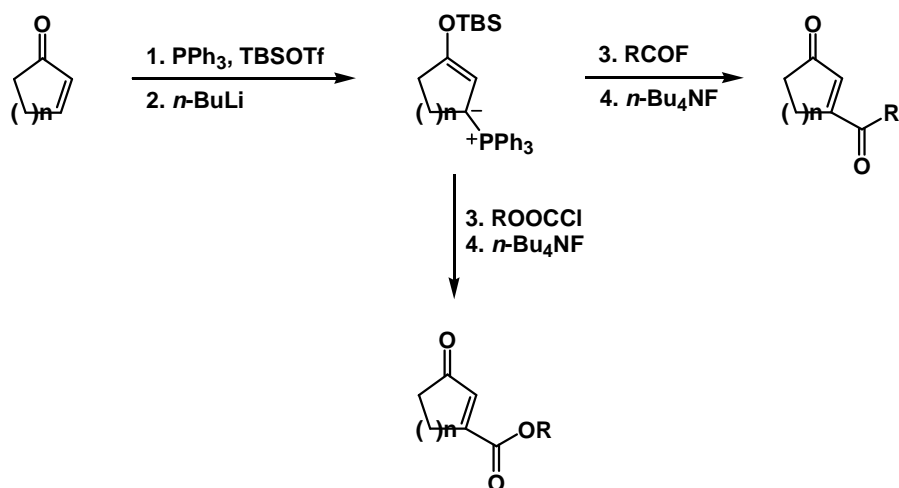


Scheme 2

그리고 1988년 김성각 교수 연구팀에서는, 위의 한 용기 내 반응 과정에서 Wittig 반응 시 알데히드를 trimethylsilyl triflate(TMSOTf)와 동시에 첨가함으로써 β -히드록시알킬화가 가능함을 보였다(Scheme 3).¹² 1989년에는 alkyl chloroformate와 acid halide를 사용하여 에논의 β -알콕시카보닐화 및 β -아실화까지 가능함을 보였다(Scheme 4).¹³



Scheme 3

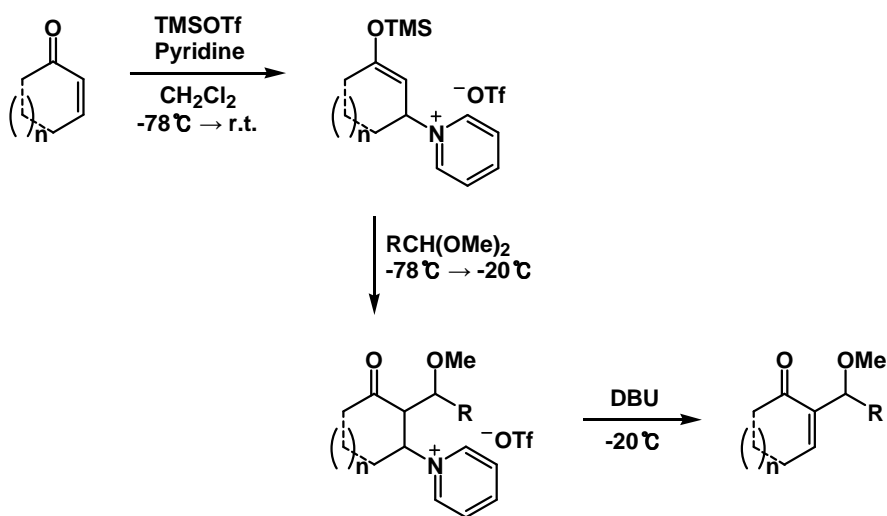
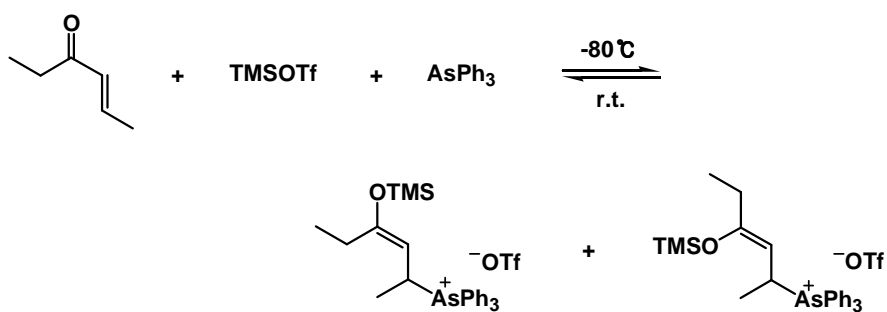


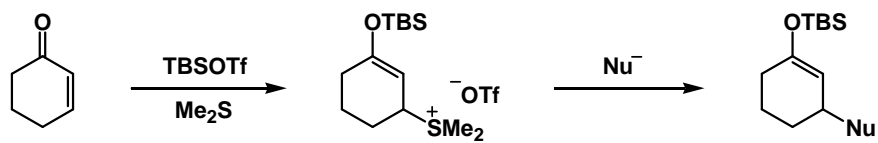
Scheme 4

이 밖에도 1991년에는 phosphoniosilylation 반응과 유사하게 비소(As)의 1,4-첨가, 즉 arsoniosilylation 또한 저온에서 가능함을 보인 바 있다(Scheme 5).^{14,15} 같은 해 pyridiniosilylation 반응에 연이은 Mukaiyama aldol type 반응

을 거쳐 α -alkoxyalkylation이 가능함을 보였다(Scheme 6).¹⁶

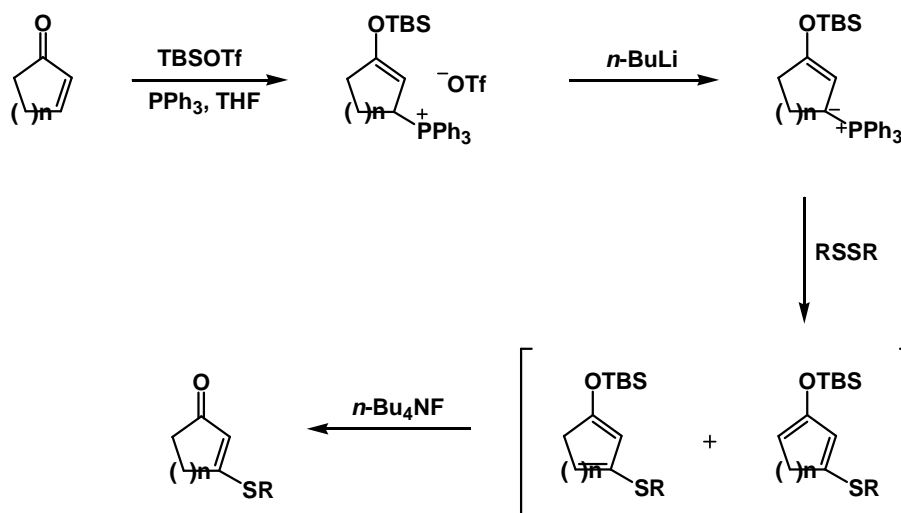
또한 1993년에 sulfoniosilylation 반응에 의해 생성된 3-trialkylsilyloxyalk-2-enylenesulfonium 염을 다양한 친핵체와의 반응을 통하여 에논의 β -위치에 다양한 치환체가 도입될 수 있음을 보고하였다(Scheme 7).^{17,2(b)}



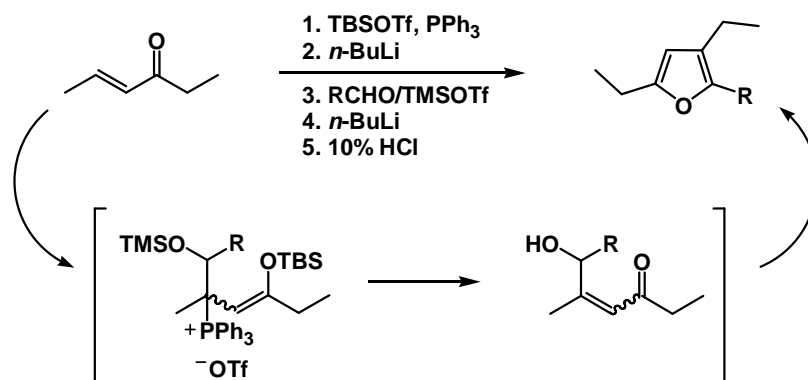


Scheme 7

다음으로 이필호 교수 연구진에서는 1992년에 phosphoniosilylation 반응 후 친전자체로 alkyl disulfide를 사용하여 에논을 설폰닐화 시키는데 성공하였으며(Scheme 8),¹⁸ 1994년에는 비고리 에논을 β-히드록시알킬화한 후 산처리함으로써 치환된 furan을 생성시키는 방법을 제시하였다(Scheme 9).¹⁹

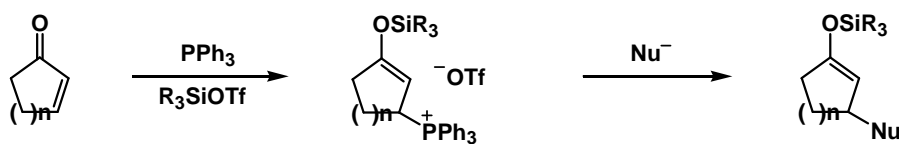


Scheme 8



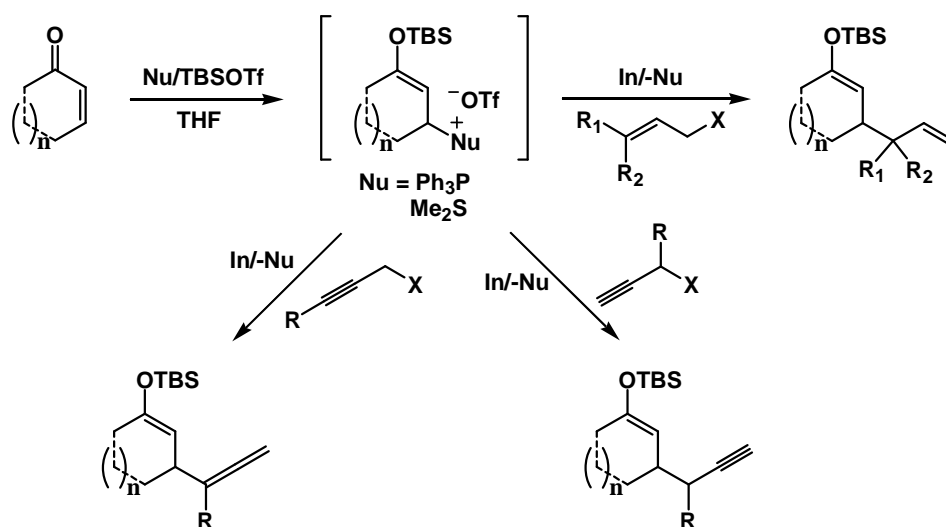
Scheme 9

또한 1999년에는 에논의 phosphonosilylation 반응 생성물인 3-trialkylsilyloxyalk-2-enylphosphonium 염을 얻은 뒤 여러 친핵체와의 성공적인 반응을 통하여 다양한 기능기를 β -위치에 도입할 수 있음을 보였다 (Scheme 10).²⁰

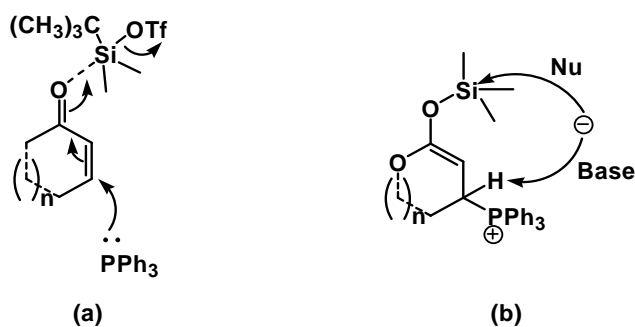


Scheme 10

최근에는 에논의 phosphonosilylation 반응을 이용하여 얻은 3-*tert*-butyldimethylsilyloxyalk-2-enylsulfonium 염으로부터 친핵체와 함께 인듐을 사용하여 β -allylation, β -propargylation, β -allenylation을 가능케 할 수 있음을 보고하였다(Scheme 11).²¹



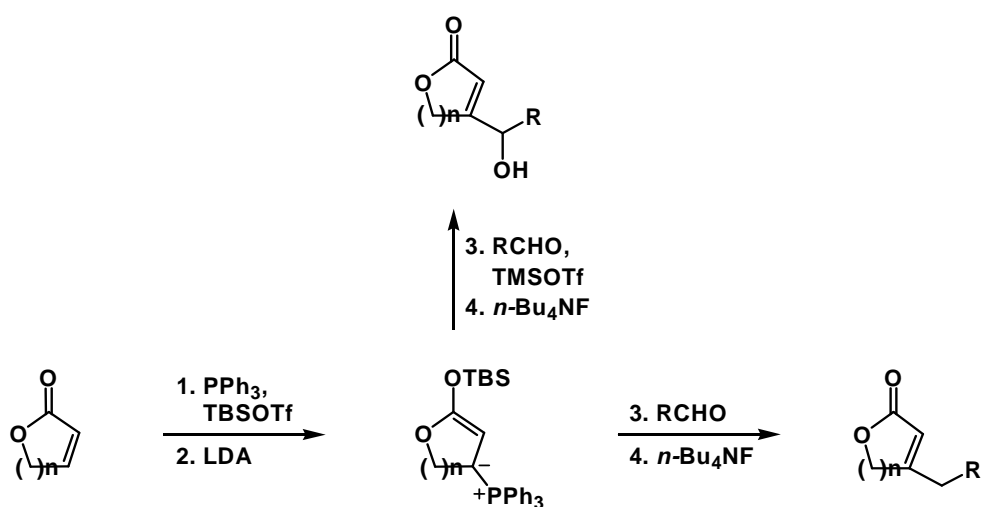
Scheme 11



Scheme 12

당 연구실에서는 에논의 phosphoniosilylation 반응이 Lewis acid로서 작용하는 *t*-butyldimethylsilyl triflate(TBSOTf)에 의해 Si-O(에논) 결합간의 배위가 형성되어 에논의 β-위치에 극성 변화가 일어남으로써 triphenylphosphine (PPh₃)의 공격이 가능하게 하여 일어난다는 점에 착안하여 (Scheme 12. (a))^{22,23} α,β-불포화 락톤 및 에스터의 β-알킬화와 β-히드록시알킬화가 가능함을 보였다(Scheme 13).²⁴ α,β-불포화 락톤 및 에스터의 경우에도 에논처럼 이

러한 변환이 가능하였던 것은 예논보다 낮은 반응성을 가진 α,β -불포화 락톤 및 에스터도 순조롭게 phosphoniosilylation 반응을 할 뿐만 아니라 phosphoniosilylation 반응에 의하여 얻어지는 포스포니움 염을 성공적으로 탈수소화 하여 일리드를 생성하는 방법을 찾아낸 데 있었다. α,β -불포화 락톤 및 에스터의 phosphoniosilylation 반응에 의하여 얻어지는 포스포니움 염의 탈수소화는, 예논으로부터 얻어지는 포스포니움 염의 탈수소화와는 달리 매우 까다로웠다. Scheme 12. (b)에 제시되어 있는 것처럼 염기에 따라서는 염기로서 보다는 친핵체로 작용하여 실리콘을 공격함으로써 일리드 생성이 불가능하였다. 여러 염기들을 탐색한 결과 리튬 디이소프로필아미드 (LDA)가 일리드 생성의 최적 염기인 것으로 밝혀졌다. 따라서 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 phosphoniosilylation 반응으로부터 얻어지는 포스포니움 염을 LDA의 조심스런 사용에 의하여 탈수소화 한 다음 Wittig 반응과 연이은 탈실리콘화를 한 용기 내에서 수행함으로써 β -알킬화된 α,β -불포화 락톤 및 에스터를 얻을 수 있었다. 또한 Wittig 반응 시 생성되는 betaine 중간체를 Lewis acid인 TMSOTf로 포착한 후 탈실리콘화함으로써 β -히드록시알킬화된 α,β -불포화 락톤 및 에스터도 합성할 수 있었다(Scheme 13).



Scheme 13

이와 같이 phosphoniosilylation 반응 및 이의 응용을 통하여 α,β -불포화 케톤, 락톤 및 에스터를 비롯한 다른 종류의 α,β -불포화 카보닐 화합물에서의 β -위치 탄소-탄소 결합 형성 및 β -위치 기능기화에 관한 연구가 활발히 이루어져 왔다.

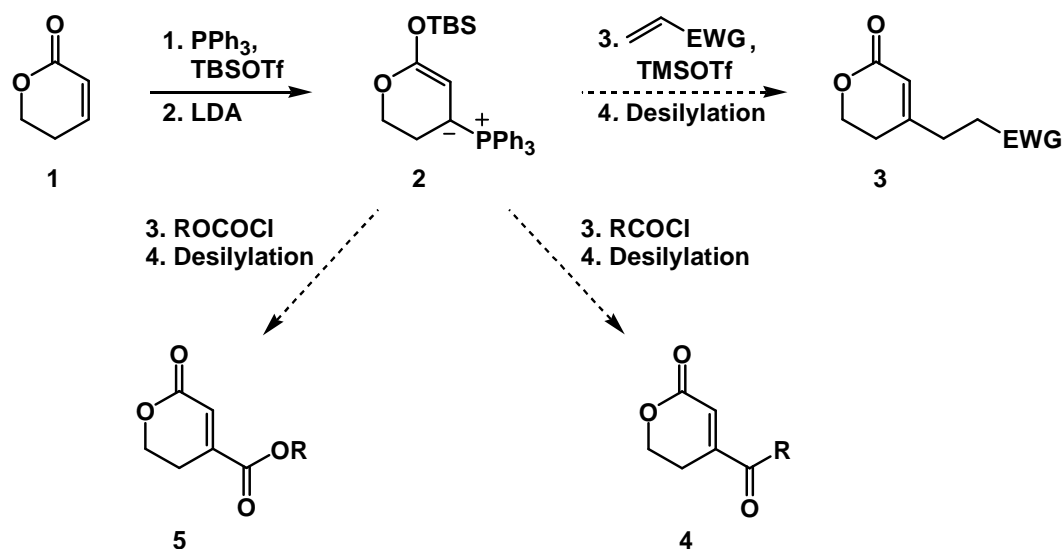
이렇듯 β -위치에 다양한 기능기를 포함하는 α,β -불포화 케톤, 락톤 및 에스터를 쉽고 효과적으로 합성할 수 있는 것처럼, β -위치에 또 다른 여러 기능기의 도입이 가능하다면 유기합성화학 분야에의 기여가 매우 클 것이라 생각된다.

그러나, 아직 당 연구실에서 보고한 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -알킬화와 β -히드록시알킬화를 제외하고, phosphoniosilylation 반응을 이용한 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -위치 다른 기능기화에 관한 연구는 보고된 바 없다. 따라서, 본 연구에서는 우선 phosphoniosilylation 반응과 Michael 수용체를 비롯한 여러 친전자체와의 반응을 통하여 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -위치 탄소-탄소 결합 형성을 효과적으로 수행할 수 있는 지를 고찰하고자

하였다.

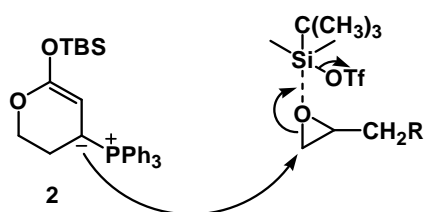
앞서 언급한 바와 같이 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 phosphonosilylation 반응과 연이은 탈수소화가 가능하므로 이로부터 얻어지는 일리드를 Michael 수용체를 비롯한 다양한 친전자체들과 반응한 후 탈수소화 함으로써 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -위치에 다양한 기능을 도입하고자 하였다.

첫째로, 시도해 보고자 하는 친전자체는 Michael 수용체로서 일리드 **2**와 반응 시 TMSOTf를 1,4-첨가 활성화제로 사용하여 반응한 후 탈실리콘화 하면 β -콘쥬게이션된 α,β -불포화 락톤 **3** 및 에스터가 얻어질 것으로 예상하였다 (Scheme 14).²⁵ 또한 일리드 **2**에 친전자체인 acid halides 및 alkyl chloroformates를 첨가한다면 카보닐 탄소의 부분 극성인 $\delta+$ 성격으로 인해 친핵체의 공격을 받아 halide가 좋은 이탈기로 떨어져나가게 되어 β -아실화된 α,β -불포화 락톤 **4** 및 β -알콕시카보닐화된 α,β -불포화 락톤 **5**도 합성할 수 있을 것으로 예측하였다(Scheme 14).²⁶

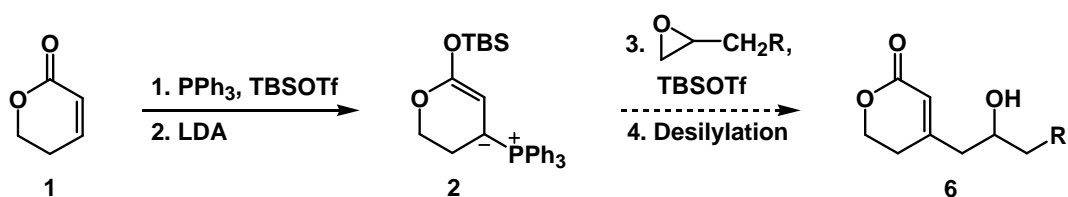


Scheme 14

다음으로, 다양한 합성 중간체로 이용되는 에폭시드를 친전자체로서 사용한 다면²⁷ 일리드의 공격과 동시에 에폭시드 열림 반응이 일어나게 될 것이라 예상하였다. 더욱이 치환된 형태의 에폭시드를 사용한다면 입체적인 영향으로 인해 덜 치환된 쪽으로 일리드 **2**가 공격하여 위치 선택적으로 에폭시드 열림 반응이 일어난 후(Scheme 15), 탈실리콘화에 의해서 β -위치에 치환된 히드록시기를 지닌 α,β -불포화 락톤 **6**이 얻어지리라 예상되어 이에 대한 연구를 수행하게 되었다(Scheme 16).

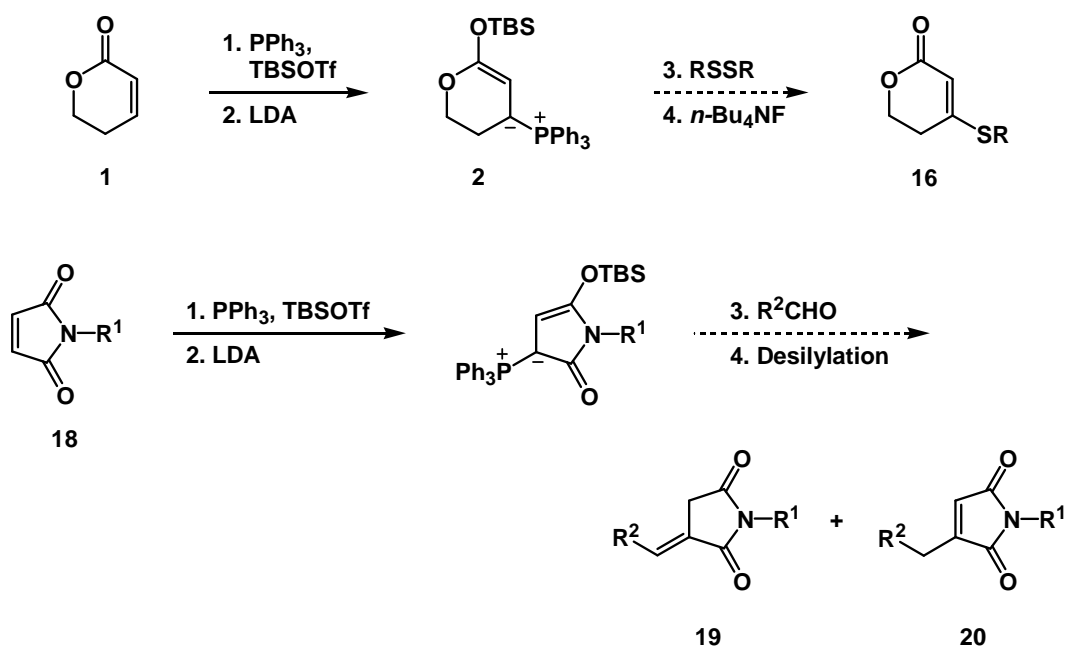


Scheme 15



Scheme 16

마지막으로 disulfide를 친전자체로 이용한 α,β -불포화 락톤의 β -설페닐화²⁸ 및 α,β -불포화 이미드로부터 알데히드와의 Wittig 반응을 통한 alkylidenesuccinimide 또한 형성 가능한지 알아보려고 하였다(Scheme 17).²⁹



Scheme 17

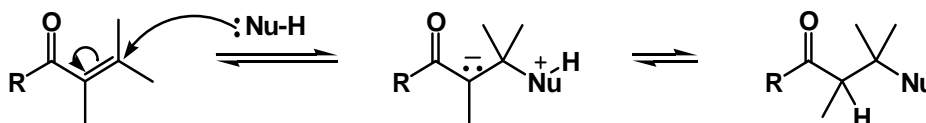
이런 가설을 바탕으로 본 연구를 수행하기 위해 우선 α,β -불포화 락톤인 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **1**을 사용하여 phosphoniosilylation 반응 및 LDA로 탈수소화하여 일리드를 생성한 후, 연이어 Michael 반응을 이용한 β -콘쥬게이션 첨가를 할 수 있는 최적의 조건을 고찰하게 될 것이다. 또한, 친전자체로 acid halides 및 alkyl chloroformates를 사용하여 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -아실화 및 β -알콕시카보닐화 방법을 도출하게 될 것이다. 그리고, 에폭시드의 고리 열림 반응을 통해서 β -위치에 치환된 히드록시기를 지닌 α,β -불포화 락톤 및 에논을 합성가능한지 검토하게 될 것이다. 다음으로, α,β -불포화 락톤 및 에스터에 친전자체로 disulfide를 사용할 수 있는지, α,β -불포화 이미드에 Wittig 반응이 가능한지 알아 볼 것이다.

II. 결과 및 고찰

1. α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -공유제이션 첨가

본 연구에서는 우선 α,β -불포화 화합물의 β -위치에 Michael 반응을 이용한 공유제이션 첨가를 할 수 있는지 알아보고자 하였다.

Michael 반응은 탄소-탄소 결합 형성방법의 하나로 일반적인 친핵체 카보음이온과 알킬화 시약사이의 S_N2 반응에 의한 방법이 아닌 친핵체가 친전자체 다중 결합으로의 첨가에 의해서 이루어진다. 전형적인 친전자체(Michael acceptor)로는 α,β -불포화 케톤, 알데히드, 에스터가 사용되며, 또한 니트로, 니트릴, 설포닐기와 같은 전자 끄는 기를 치환기로 갖는 α,β -불포화 화합물이 친핵체의 공격을 도와 반응이 가능하다(Scheme 18).³⁰

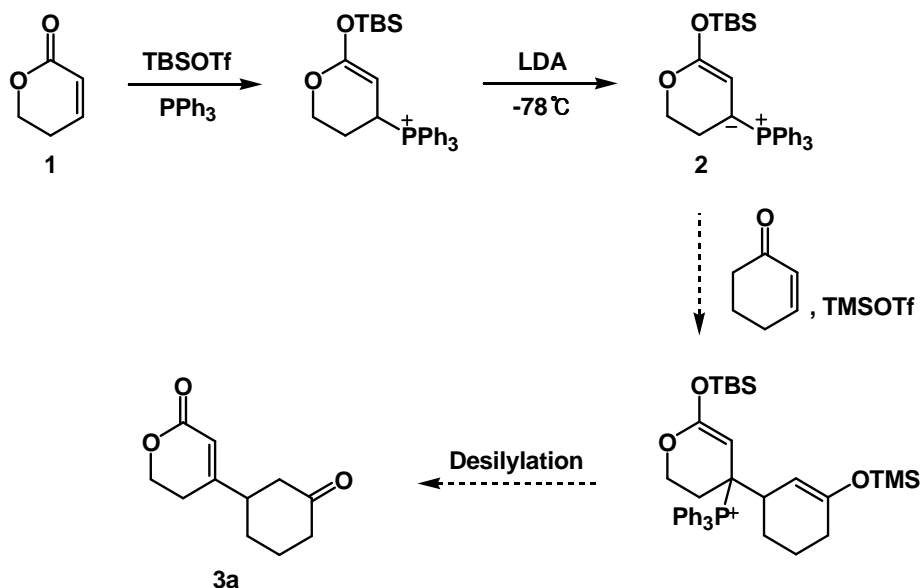


Scheme 18

α,β -불포화 락톤 및 에스터의 phosphoniosilylation 반응과 연이은 탈수소화에 의해 얻어지는 일리드와 Michael 수용체와의 반응은 Lewis 산으로서 TMSOTf나 TBSOTf를 첨가함으로써 Michael 수용체를 활성화시켜 1,4-첨가 반응이 용이하도록 유도하고자 하였다.

서론에서 언급한 것처럼, 앞선 연구결과로부터 α,β -불포화 락톤의 경우 phosphoniosilylation 반응 생성물을 탈수소화하여 일리드로 전환시키는 최적

의 염기는 LDA라는 것을 확인하였다. 따라서, α,β -불포화 락톤 중 자연계에 가장 흔히 존재하는 6각 고리 락톤인 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one **1**을 모델 α,β -불포화 락톤으로 사용하여 phosphoniosilylation 반응을 한 후 LDA로 탈수소화하여 생성되는 일리드 **2**를 모델 Michael 수용체로서 2-cyclohexen-1-one을 사용하여 Michael 반응이 잘 진행되는지를 알아보았다(Scheme 19).



Scheme 19

모든 반응은 TBSOTf가 습기에 민감하기 때문에 질소 존재 하에서 수행하였으며 반응용기와 고체인 PPh₃는 진공 펌프에서 건조시켜 사용하였다.

일리드 **2**와 2-cyclohexen-1-one의 Michael 반응에서도, 김성각 교수 연구진에서 예논의 β -콘쥬게이션 첨가에서 보고한 바와 같이,¹² TMSOTf 혹은 TBSOTf의 첨가는 부반응을 최소화하는데 매우 중요하였다. TMSOTf를 첨가할 때의 첨가 방법 또한 반응의 수율에 상당한 영향을 미쳤는데 이는 아마도 부분적으로는 phosphoniosilylation 생성물을 LDA에 의한 탈수소화 과정에서

생성되는 디이소프로필아민이 TMSOTf과 반응하기 때문이 아닌가 생각된다. TMSOTf를 첨가하는 최적의 방법을 찾아내기 위하여 1,4-콘쥬게이션 첨가 반응 시 TMSOTf를 2-cyclohexen-1-one과 동시에 첨가하는 방법, TMSOTf를 2-cyclohexen-1-one보다 먼저 혹은 나중에 넣는 방법, 그리고 TMSOTf를 2-cyclohexen-1-one과 미리 혼합하여 첨가하는 방법 등 여러 가지 방법을 시도해 본 결과 TMSOTf를 2-cyclohexen-1-one과 미리 혼합하여 첨가하는 방법이 가장 좋은 결과를 나타내었다(43%, entry 1, Table 1). 이때 특이점은 상온에서 2-cyclohexen-1-one과 TMSOTf의 혼합 용액이 용매로 사용되는 tetrahydrofuran(THF)에서 사용 불가능한 점도성 짙은 화합물로 변해버리는데, 이는 THF에 녹아있는 물에 의해 TMSOTf가 triflic acid가 되어 촉매로 작용하게 되면 THF의 중합 반응을 가능하게 하기 때문이라 생각된다. 따라서 THF에 있는 2-cyclohexen-1-one과 TMSOTf의 혼합 용액의 온도를 반응온도인 -78°C 로 유지시키면서 double tipped needle을 사용하여 아르곤 기체로 기압 차를 이용해 한 방울씩 첨가하도록 하였다.

TBSOTf의 경우 TMSOTf보다 안정하여 Michael 반응 시 언제 적가하더라도 아민에 의해 공격받을 염려가 없을 것이라 생각하여 사용해 보았는데 대부분의 경우 TMSOTf를 사용했을 때보다는 다소 낮은 수율로 나타났다.

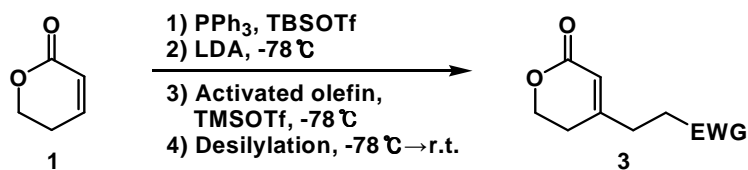
마지막 단계인 탈실리콘화는 NH_4Cl 포화 수용액 또는 tetrabutylammonium fluoride(TBAF)로 수행하였다. NH_4Cl 포화 수용액으로 탈실리콘화를 시도해본 이유는 NH_4Cl 포화 수용액이 용매로 사용하는 THF에 녹아들 수 있으므로 약산성 용액이 될 것이며, 이 상태에서는 충분히 실릴기를 잘 떨어져 나가게 할 것이라 예측하였기 때문이다. 또한 TBAF는 THF에서 염기에 민감한 기능이 포함되어 있다면 사용할 수 없지만, 강한 Si-F 결합이 형성되어 실릴 에테르를 제거시키는 강력한 시약이므로 실릴기를 쉽게 제거할 수 있을 것이라 예상하였다.³¹

위와 같이 phosphoniosilylation 반응과 탈수소화후, Michael 반응 시 TMSOTf를 이용하여 β -콘쥬게이션 첨가가 일어남을 확인하였으므로 친전자체로 여러 종류의 α,β -불포화 케톤, 에스터, 아마이드, 니트릴, 설펜 등을 선택하여 Michael 반응하였다.

그 결과는 Table 1에 나타내었다.

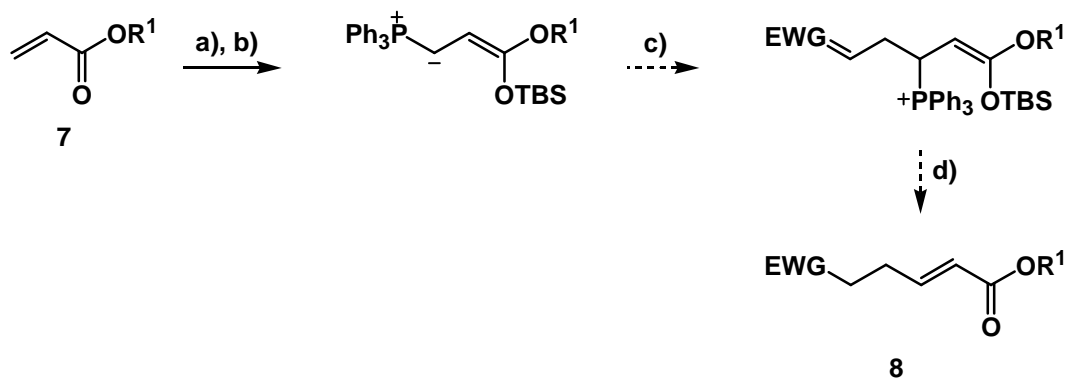
Table 1에서 보는 바와 같이 methyl acrylate, vinyl ketone과 *N,N*-dimethyl acrylamide는 64~73% 정도의 좋은 수율로 β -콘쥬게이션 첨가된 α,β -불포화 락톤이 얻어졌다(entry 2-4). 다만, 2-cyclohexen-1-one, vinyl sulfone과 acrylonitrile이 상대적으로 낮은 수율인 39~49% 정도로 나타났다(entry 1, 5-6). 대부분의 경우 TBAF이 탈실리콘화 시약으로 효과적이었지만, 몇몇 경우 NH_4Cl 포화 수용액이 더 좋은 결과를 나타냈다(entry 5-6).

Table 1. β -Conjugate Addition of α,β -Unsaturated Lactones



Entry	Activated olefin	Desilylation	Product	Overall yield(%) of 3	Product No.
1		TBAF		43	3a
2		TBAF	EWG= CO_2CH_3	71	3b
3		TBAF	EWG= COCH_3	64	3c
4		TBAF	EWG= CONMe_2	73	3d
5		Sat. NH_4Cl	EWG= SO_2Ph	49	3e
6		Sat. NH_4Cl	EWG= CN	39	3f

Table 1로부터 α,β -불포화 락톤 **1**이 phosphoniosilylation 반응 및 LDA를 이용한 탈수소화가 순조롭게 진행되어, 연이은 Michael 반응 및 탈실리콘화를 통하여 β -콘쥬게이션 반응이 잘 진행되는 것이 관찰되었으므로 α,β -불포화 에스터의 경우에도 이와 같은 공정에 의해 β -콘쥬게이션 반응이 가능할 것으로 예상되었다(Scheme 20).



Reagents : a) PPh₃, TBSOTf
 b) LDA, -78°C
 c) CH₂=CHEWG, TMSOTf, -78°C
 d) Desilylation, -78°C → r.t.

Scheme 20

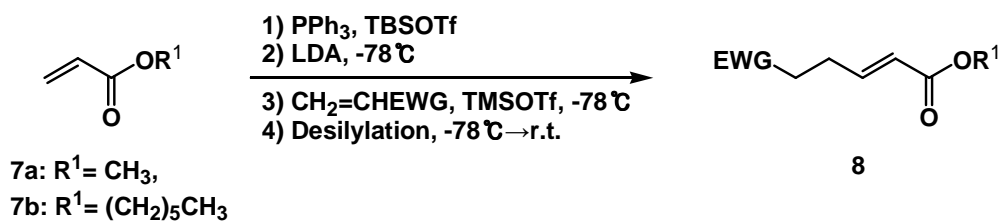
우선, α,β-불포화 에스터 methyl acrylate **7a**를 사용하여 수행해 본 결과 Michael 반응이 순조로이 진행되어서 hexyl acrylate **7b**에도 적용하여 다음 Table 2와 같은 결과를 얻었다.

Table 2에서 보는 바와 같이 vinyl ketone과 *N,N*-dimethyl acrylamide는 44~67% 정도의 좋은 수율로 β-coniugate이션된 α,β-불포화 에스터가 얻어졌다 (entry 1-5). 다만, acrylonitrile이 상대적으로 낮은 수율인 34%로 나타났다 (entry 6). α,β-불포화 락톤과는 달리 대부분의 경우 NH₄Cl 포화 수용액이 TBAF보다 탈실리콘화 시약으로 효과적이었고(entry 1-3, 6), hexyl acrylate 일때 *N,N*-dimethyl acrylamide의 경우만 TBAF이 더 좋은 결과를 나타냈다 (entry 5).

그리고, Michael 반응 시 친전자체로 acrylonitrile를 사용할 경우 첨가제로 TMSOTf(12%)가 사용되었을 때 보다 TBSOTf가 사용되었을 때 더 좋은 수

율인 34%로 얻어졌다(entry 6).

Table 2. β -Conjugate Addition of α,β -Unsaturated Esters



Entry	R ¹	Activated olefin	Desilylation	Overall Yield(%) of 8	Product No.
1	CH ₃	EWG= COCH ₃	Sat. NH ₄ Cl	57	8a
2	CH ₃	EWG= CONMe ₂	Sat. NH ₄ Cl	44	8b
3	(CH ₂) ₅ CH ₃	EWG= COCH ₃	Sat. NH ₄ Cl	56	8c
4			TBAF	48	
5	(CH ₂) ₅ CH ₃	EWG= CONMe ₂	TBAF	67	8d
6	(CH ₂) ₅ CH ₃	EWG= CN	Sat. NH ₄ Cl	34 ^a	8e

^aTBSOTf was used instead of TMSOTf.

α,β -불포화 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가된 생성물은 (*E*)-이성질체와 (*Z*)-이성질체로 얻어질 수 있는데, 모든 경우에 (*E*)-입체화학을 갖는 생성물만이 얻어졌다. 어느 이성질체가 우세하게 생성되는가는 탈실리콘화 단계에서 결정되는데, 낮은 온도일수록 활성화 에너지의 차이가 크므로 (*E*)- 혹은 (*Z*)-이성질체 중 어느 한 쪽으로 우세하게 반응이 진행될 것으로 예상하여 -78°C 에서

탈실리콘화를 수행해 본 결과 하나의 화합물만이 생성되었다. 이를 ^1H NMR 데이터분석에서 vinyl기의 H간 짝지움 상수(J)가 15.6 Hz로 나타난 것으로부터 (E)-이성질체로 합성된 것임을 알 수 있었다.

결국, α,β -불포화 락톤과 α,β -불포화 에스터를 phosphoniosilylation 반응, LDA에 의한 탈수소화를 하면, 연이은 TMSOTf에 의해 활성화된 친전자체 olefin과 Michael 반응하고 탈실리콘화하는 한 용기 공정에 의하여 α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스터의 β -콘쥬게이션 반응을 높은 수율로 수행할 수 있었다. 다만, 5각 고리나 7각 고리의 α,β -불포화 락톤과 β -치환된 α,β -불포화 에스터의 경우 반응 진행이 수월치 않았다. 이는 phosphoniosilylation 반응 으로부터 일리드가 되는 동안 부반응이 일어나거나, 탈수소화 시 제거반응 혹은 기타 이유 때문이라 생각된다.

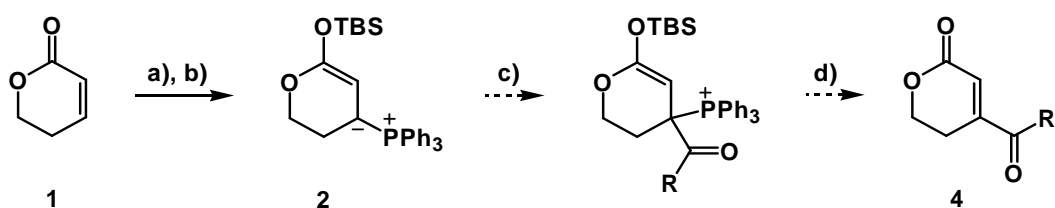
2. α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -아실화

앞선 연구 결과, α,β -불포화 락톤과 α,β -불포화 에스터에 phosphoniosilylation 반응이 일어나서 Michael 반응 및 탈실리콘화로부터 2,3-unsaturated-1,6-dicarbonyl 형태의 β -위치로의 콘쥬게이션 첨가가 가능하다는 것을 알게 되었다.²⁵

그리고, 유기합성에서 중요한 2,3-unsaturated-1,4-dicarbonyl 화합물을 합성하는 일반적인 방법에 대한 보고는 없어 왔다.^{32,33}

따라서 이러한 결과의 기초아래 에논의 경우처럼 친전자체로 acid halides를 사용하여 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -아실화가 수행될 수 있는지 살펴보고자 하였다.

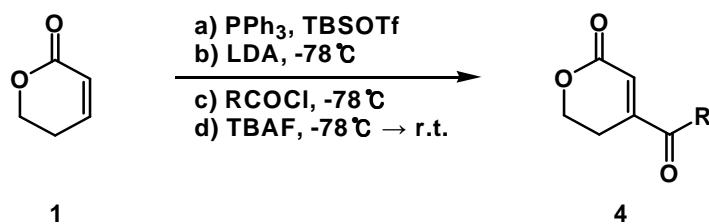
β -콘쥬게이션 첨가된 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 합성에서 α,β -불포화 락톤일 때 좋은 수율로 반응한 **1**이 β -아실화 반응 또한 수월하게 진행할 것으로 예상하였다(Scheme 21). 모든 단계가 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가와 같고, 서론에서 언급했던 대로 일리드 **2**와 반응 시 acid halides만 첨가하여 **1**의 β -위치에 아실기를 도입할 수 있었다. 그 결과를 Table 3에 나타내었다.



Reagents : a) PPh_3 , TBSOTf b) LDA, -78°C
 c) RCOCl , -78°C d) TBAF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$

Scheme 21

Table 3. β -Acylation of α,β -Unsaturated Lactones



Entry	RCOCl	Overall Yield(%) of 4	Product No.
1	R= Ph	73	4a
2	R= <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	67	4b
3	R= <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	78	4c
4	R= <i>p</i> -CNC ₆ H ₄	28	4d
5	R= CH(CH ₃) ₂	30	4e
6	CH ₃ C(=O)CN	22 ^a	4f

^aCyano group was used as a leaving group instead of chloride group.

우선 반응성이 좋은 방향족 acid halide인 benzoyl chloride로 실험한 결과 73%의 좋은 수율을 얻었다(entry 1).

따라서 방향족 acid halide 중 *p*-위치에 치환기를 갖는 acid halide를 사용하여 benzoyl chloride와의 반응성을 비교하였다. 전자 주는 기능기인 메틸기(entry 2, Table 3)와 메톡시기(entry 3, Table 3)가 치환된 경우에는 각각 비교적 좋은 수율인 67%, 78%로 생성물이 얻어진 반면 전자 끄는 기능기인 사이아노기(entry 4, Table 3)가 치환된 경우에는 매우 낮은 수율인 28%로 생성물이 얻어졌다. 이는 *p*-위치 사이아노기는 전자를 끄는 기능기이므로 카보닐

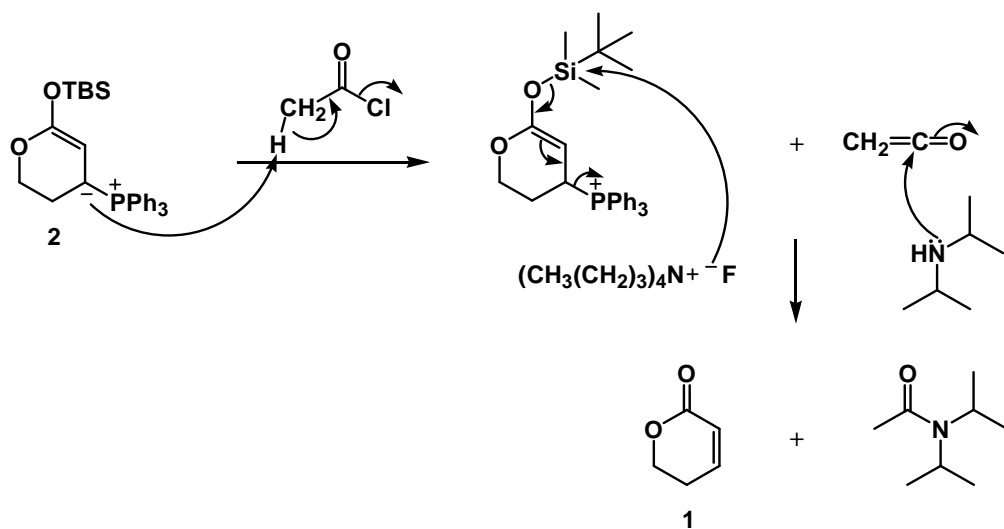
의 친전자성을 증가시켜 일리드의 공격뿐만 아니라 반응용액 내에 존재하는 디이소프로필아민과 같은 다른 친핵체들의 공격이 경쟁적으로 일어날 수 있기 때문이 아닌가 생각된다. 반면 *p*-위치 메톡시기는 전자를 주는 기능기이므로 카보닐의 친전자성이 감소되어 친핵성이 강한 일리드의 공격이 좀 더 선택적으로 일어나기 때문이 아닌가 사료된다(Figure 1).



Figure 1

지방족 acid halide의 경우 30%인 낮은 수율로 나타났는데(entry 5), 이는 지방족 acid halide의 카보닐 α -위치의 산도가 높으므로 일리드 **2**와 반응하면서 염기로 사용되고 남아있는 디이소프로필아민과 경쟁적 반응을 하므로 방향족 acid halide보다(entry 1-3) 수율이 낮은 것으로 생각된다.

그리고, acetyl chloride를 사용한 경우 원하는 생성물을 얻을 수 없었다. 단지, 출발물질인 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one **1**과 *N,N*-diisopropyl acetamide가 ^1H NMR 데이터로 확인되었다. 이는 acetyl chloride의 카보닐 α -위치의 산도가 높으므로 일리드 **2**가 친핵체가 아닌 염기로 작용하고, 염기로 사용되고 남아있는 디이소프로필아민에 의해 Scheme 22와 같은 경로를 거쳐 생성된 것이라 생각된다.



Scheme 22

위에서 설명한대로 LDA에 의해 일리드 **2**가 생성되는 동안 염기로 사용되고 남아있는 디이소프로필아민에 의해 아실화와 경쟁적 반응을 하기 때문이므로 아미드 염기 사용을 피한다면 이런 경쟁적 반응을 제거할 수 있을 것이라 생각된다. 하지만, 알킬리튬과 metal hydride와 같은 다른 염기의 사용은 앞선 연구 결과에서 나타났듯이 일리드 생성에 적합하지 않으므로 염기로서 아미드의 사용은 불가피하다.

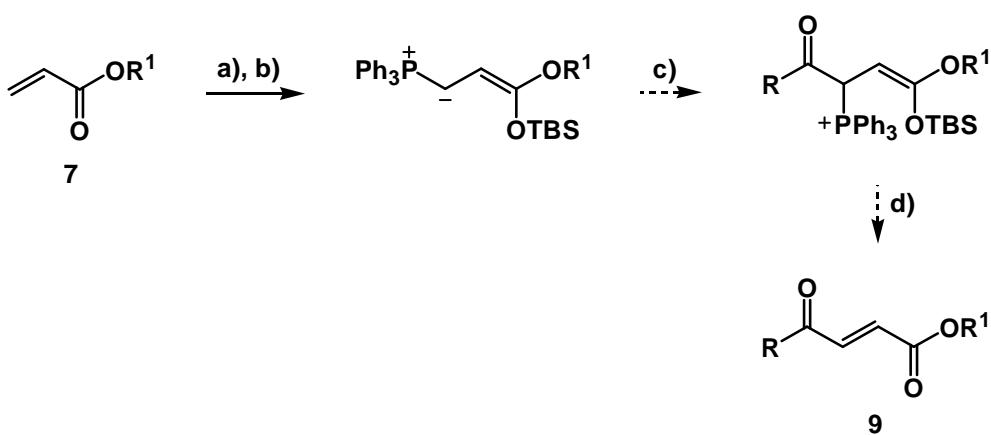
따라서, 원하는 생성물 **4f**를 얻기 위해서 acetyl anhydride, acetyl bromide, acetyl imidazole, isobutyryl imidazole, acetyl cyanide, *N*-methoxy-*N*-methylacetamide와 같은 아실화 시약으로 시도해 보았다. 그러나, acetyl cyanide(entry 6)를 제외하고 원하는 화합물을 얻을 수 없었다.

이 밖에 Table 3에서 보는 바와 같이 α -위치 수소가 없는 aromatic acid chloride의 경우 반응이 수월하였으므로 trimethylacetyl chloride로 시도해 보았으나 원하는 화합물을 얻을 수 없었다. 그리고, *o*- 혹은 *p*-nitrophenyl 보다

2,4-dinitrophenyl이 좋은 이탈기로 예상되어 2,4-dinitrophenyl acetate(그리고 isobutyrate)를 사용해 보았으나 역시 원하는 화합물은 얻을 수 없었다.

김성각 교수팀에서 에논의 β -아실화에 성공한 acetyl fluoride는 끓는점이 낮고 다루기가 힘들므로 선택하지 않았다.

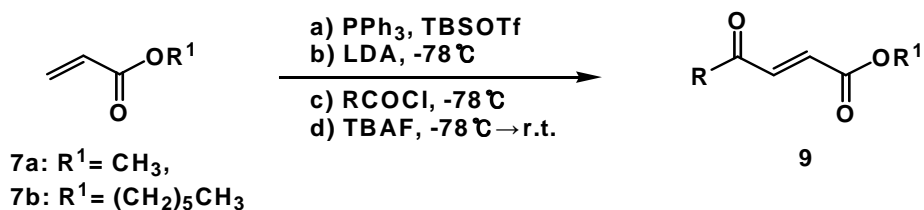
Table 3으로부터 α,β -불포화 락톤의 β -아실화 반응이 잘 진행되는 것이 관찰되었으므로 α,β -불포화 에스터에도 같은 공정으로 적용해 보았다(Scheme 23).



Reagents : a) PPh₃, TBSOTf b) LDA, -78°C
 c) RCOCl, -78°C d) TBAF, -78°C → r.t.

Scheme 23

관찰된 바에 의하면 사용된 모든 acid halide의 경우 탈실리콘화 시 TBAF을 사용하는 방법이 좋은 수율로 원하는 화합물만을 얻었다. 따라서 TBAF만을 사용하여 수행한 결과를 Table 4에 나타내었다.

Table 4. β -Acylation of α,β -Unsaturated Esters

Entry	R^1	RCOCl	Overall Yield(%) of 9	Product No.
1	CH_3	R= Ph	39	9a
2	CH_3	R= <i>p</i> - $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	61	9b
3	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	R= Ph	39	9c
4	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	R= <i>p</i> - $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	35	9d
5	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	R= <i>p</i> - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	56	9e

p-Anisoyl chloride의 경우 hexyl acrylate가 56%의 수율로 얻어졌고(entry 5), *p*-toluoyl chloride의 경우 methyl acrylate일 때는 61%인 좋은 수율로 얻어진 반면(entry 2), hexyl acrylate로 반응 시에는 35%의 낮은 수율로 나타났다(entry 4). 그리고, α,β -불포화 락톤과는 달리 α,β -불포화 에스터의 경우 benzoyl chloride는 상대적으로 낮은 39%의 수율로 관찰되었다(entry 1, 3). 탈실리콘화 시약으로 TBAF 대신 NH_4Cl 포화 수용액을 사용하였을 경우에도 수율은 증가되지 않았다.

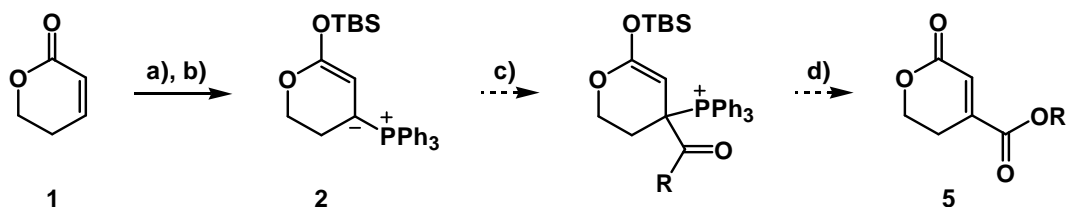
이러한 결과로부터 α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스터의 phosphoniosilylation 반응, LDA에 의한 탈수소화 후에 지방족 및 방향족 acid halide의 카보닐 탄소의 δ^+ 성격으로 인해 친핵체의 공격을 받아 halide가 좋은 이탈기로 떨어져 나가게 되어 아실화 반응을 한 다음 TBAF으로 탈실리콘

화하는 한 용기 공정으로 중간체의 분리 없이 α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스터의 β -아실화를 높은 수율로 수행할 수 있음을 알았다. 이로부터 β -아실화뿐만 아니라 유사한 β -기능기화인 알콕시카보닐화도 가능할 수 있으리라 기대된다.

3. α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -알콕시카보닐화

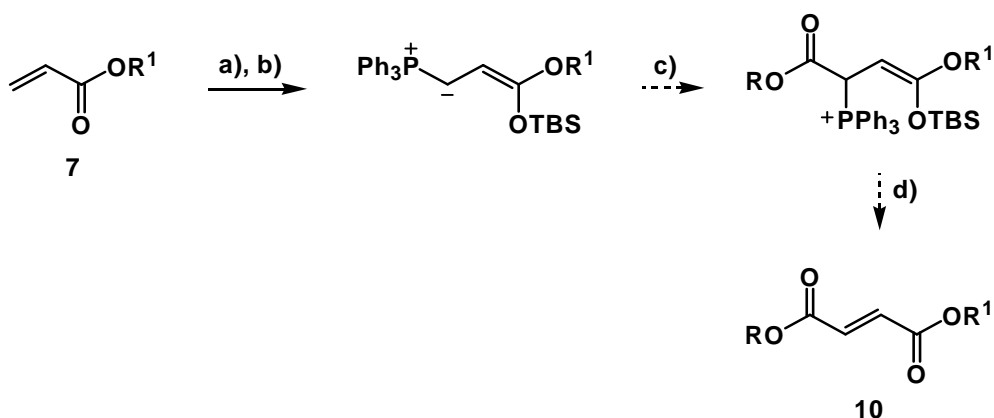
앞선 연구 결과로부터 α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스터에 phosphoniosilylation 반응이 일어나서 탈수소화후, acid halide의 아실화 반응 및 탈실리콘화로부터 2,3-unsaturated-1,4-dicarbonyl 형태의 β -아실화가 가능하다는 것을 알게 되었다.²⁶ 이러한 결과 하에 친전자체로서 alkyl chloroformates를 사용하여 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -알콕시카보닐화가 수행될 수 있는지 살펴보고자 하였다.

따라서, β -아실화된 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 합성에서 α,β -불포화 락톤일 때 좋은 수율로 반응한 **1**이 β -알콕시카보닐화 반응 또한 수월하게 진행할 것으로 예상하였다(Scheme 24). 모든 단계가 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -아실화와 같고, 탈수소화후 일리드 **2**와 반응 시 친전자체로 acid halides 대신 alkyl chloroformates를 첨가하여 **1**에 β -알콕시카보닐기를 도입할 수 있었다. 마찬가지로 α,β -불포화 에스터 **7**에도 β -알콕시카보닐기를 도입 가능하였다(Scheme 25). 그 결과를 Table 5에 나타내었다.



Reagents : a) PPh_3 , TBSOTf b) LDA, -78°C
 c) ROCOCl , -78°C d) TBAF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$

Scheme 24



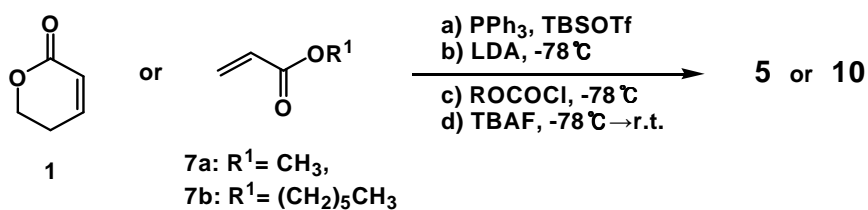
Reagents : a) PPh₃, TBSOTf b) LDA, -78°C
 c) ROCOCl, -78°C d) TBAF, -78°C → r.t.

Scheme 25

Table 5에 나타난 바와 같이 α,β-불포화 락톤 및 α,β-불포화 에스터에서 57~65%의 좋은 수율로 β-알콕시카보닐화를 시킬 수 있었다.

앞선 α,β-불포화 에스터의 β-아실화 경우 친전자체로 acid halides를 사용했을 때 낮은 수율을 나타냈었는데(Table 4), acid halides 대신 alkyl chloroformates를 사용하게 되면 위와 같이 좋은 수율로 생성물을 얻을 수 있었다(Table 5, entry 3-6). 이는 생성되는 화합물 10이 α,β-불포화 에스터 9의 R(알킬기) 대신 메톡시기가 되어 에스터가 되므로 케톤보다 친핵체로부터 공격받을 가능성이 낮아지고, alkyl chloroformates의 반응성이 acid halide보다 떨어지므로 염기로서 사용되고 남은 디이소프로필아민과의 경쟁적 반응도 감소되기 때문에 α,β-불포화 에스터의 β-아실화보다는 높은 수율을 나타내는 것이라 생각된다.

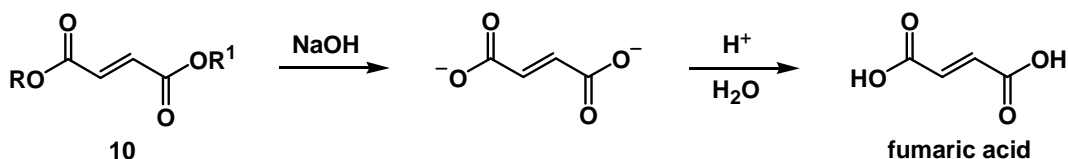
Table 5. β -Alkoxyacylation of α,β -Unsaturated Lactones & Esters



Entry	Starting material	ROCOCl	Overall Yield(%) of 5 or 10	Product No.
1	"	R= CH_2Ph	58	5a
2	"	R= CH_2CH_3	65	5b
3	$\text{R}^1 = \text{CH}_3$	R= CH_2Ph	59	10a
4	$\text{R}^1 = \text{CH}_3$	R= CH_2CH_3	63	10b
5	$\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	R= CH_2Ph	61	10c
6	$\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	R= CH_2CH_3	57	10d

그리고, β -알콕시카보닐화된 α,β -불포화 에스터 **10**의 ^1H NMR 데이터를 확인해 보면 이중결합 피크가 나오는 6-7 ppm 근처에서 doublet이 아닌 singlet으로 나타났다. 이는 화합물의 양쪽 말단기가 에스테르 형태로 대칭을 이루어 이중결합 H의 두 핵종간 resonance frequency가 우연히 같은 isochronism이 되어 화학적으로 equivalent하기 때문에³⁴ singlet으로 나타난

것이라 생각된다. 그러므로, 이의 확인을 위해 수산화나트륨으로 가수분해를 시켜 수용액층만 추출해 낸 다음 1N HCl를 첨가한 후 생성물을 ethyl acetate 유기용매로 유기층만 추출하여 fumaric acid로 만들어(Scheme 26) 시판하는 fumaric acid 시약의 ^1H NMR 데이터 피크와 비교해 보았다. 그 결과 같은 ^1H NMR 데이터를 얻을 수 있었다.



Scheme 26

10b(entry 4)의 경우 ^1H NMR 데이터를 확인 했을 때 4-5 ppm에서 하나의 quartet 피크가 아니라 두 종류의 quartet 피크가 나타났다. 이는 원하는 생성물인 **10b**뿐만이 아니라 반응 부산물이 남아있다면, 두 화합물로부터 관찰된 것이라 생각되었다. 따라서 **10b**가 생성된 것인지 확인하기 위해 일반적으로 알려진 카복시산과 dicyclohexylcarbodiimide(DCC)의 카복시기 활성화와 4-dimethylaminopyridine(DMAP) 촉매에 의한 에스터화 반응³⁵으로부터 생성된 화합물의 ^1H NMR 데이터를 비교 분석해 본 결과 **10b**와 같은 물질임을 알 수 있었다.

이러한 결과들로부터 α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스터를 phosphoniosilylation 반응 후, LDA에 의해 탈수소화하면 alkyl chloroformates의 카보닐 탄소의 δ^+ 성격으로 인해 친핵체의 공격을 받아 chloride가 좋은 이탈기로 떨어져 나가게 되어 알콕시카보닐화 반응한 다음 TBAF으로 탈실리 콘화하는 한 용기 공정으로 중간체의 분리 없이 α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스터의 β -알콕시카보닐화를 높은 수율로 수행할 수 있음을 알았다. 이로

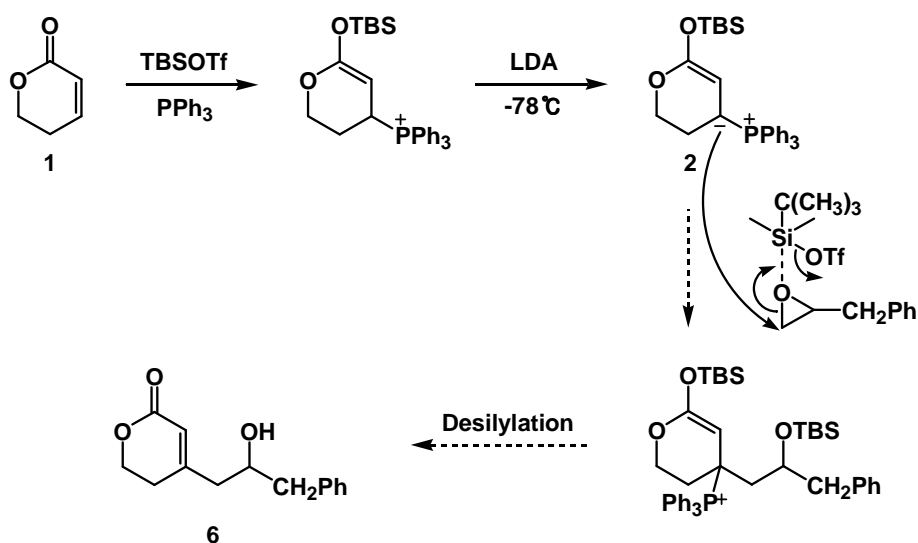
부터 β -아실화뿐만 아니라 β -알콕시카보닐화도 손쉽게 일어나므로 다른 β -기능기화도 가능할 수 있으리라 기대된다.

4. α,β -불포화 화합물의 β -에폭시드 열림 반응

앞선 연구 결과로부터 α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스테르에 phosphoniosilylation 반응이 일어나서 탈수소화 후, 활성화된 Michael 수용체와 반응하면 β -콘쥬게이션 첨가하여 2,3-unsaturated-1,6-dicarbonyl 형태로 되고,²⁵ acid halide와는 β -아실화 반응을, alkyl chloroformates와는 β -알콕시 카보닐화 반응을 하여 2,3-unsaturated-1,4-dicarbonyl 형태로 되어 탈실리콘화가 가능하다는 것을 알게 되었다.²⁶ 따라서, 다양한 합성 중간체로 이용되는 에폭시드를 친전자체로 사용하여 α,β -불포화 락톤과 에논의 β -에폭시드 열림 반응이 수행될 수 있는지 살펴보고자 하였다.

우선 출발물질로는 반응성이 좋은 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **1**을 사용하고, 에폭시드는 서론에서 언급했던 것처럼 스트레인이 있는 치환된 형태의 (2,3-epoxypropyl)benzene을 모델화합물로 삼원자 고리 열림 반응에 의한 친전자체로써 사용한다면 일리드 **2**의 공격과 동시에 에폭시드 열림 반응이 일어나게 되고, 입체적인 영향으로 인하여 덜 치환된 쪽으로 일리드가 공격하여 위치 선택적으로 에폭시드 열림 반응이 일어난 후, 탈실리콘화에 의해서 히드록시기를 지닌 α,β -불포화 락톤 **6**이 얻어지리라 예상되었다.

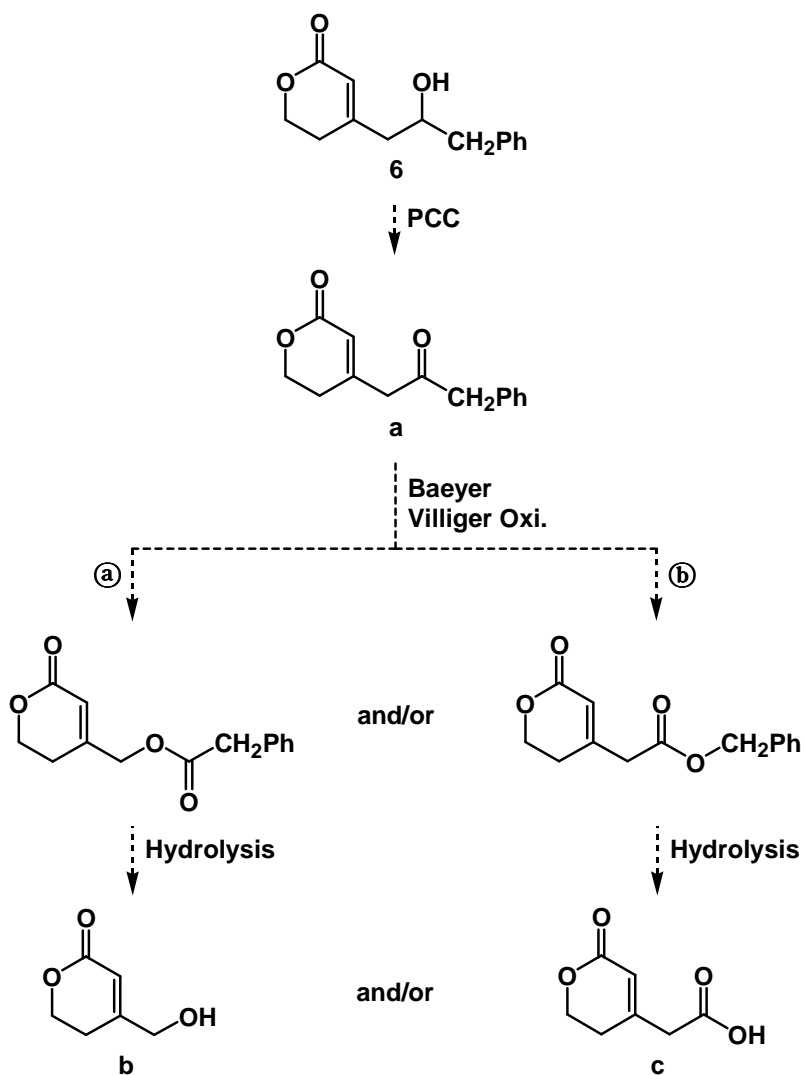
그런데, 반응결과 예상과는 달리 히드록시기를 지닌 α,β -불포화 락톤 **6**이 생성되지 않아 에폭시드 열림 반응이 원활히 진행되지 않는 것으로 간주하여 에폭시드 O를 활성화시키는 방법으로 실릴기를 도입해 보았다(Scheme 27). 우선 boron trifluoride diethyletherate($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)를 사용해 본 결과 출발물질과 함께 생성물 **6**이 14.2%의 낮은 수율로 얻어졌다. 이로부터 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 가 활성화제로 적절하지 않다고 생각되어 TMSOTf와 TBSOTf로 시도해 보았다.



Scheme 27

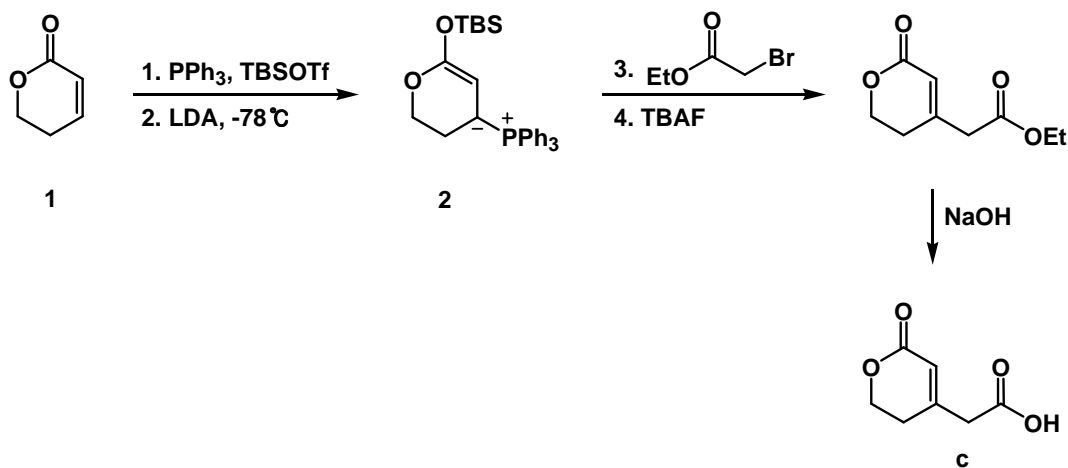
그 결과, TBSOTf를 사용했을 경우 반응이 매우 순조롭게 진행되어 TLC 상으로 매우 깨끗하게 생성물이 얻어졌다. 이 생성물의 ^1H NMR 스펙트럼을 분석한 결과 예상되었던 생성물 **6**으로 추정되는 피크들 외에 2-4 ppm에서 4 종류의 피크들이 추가로 발견되었으며 ^{13}C NMR 스펙트럼에서도 4 종류의 피크가 더 존재하였다. 이러한 스펙트럼 데이터로부터 추정할 수 있는 것은 이 반응의 생성물이 예상되었던 생성물 **6**이 아닌 다른 화합물이거나 예상 생성물 **6**이 불순물과 섞여 있거나 혹은 화합물 **6**이 다른 화합물의 콤플렉스를 이루었을 가능성이 있다. 그래서 위 생성물의 구조 규명을 위한 단서를 얻고자 우선 pyridium chlorochromate(PCC) 산화를 하여 구조 **a**로 추정되는 화합물을 얻고자 하였다(Scheme 28). 이 PCC 산화물의 ^1H NMR 스펙트럼에서도 여전히 **a**로 추정되는 화합물의 피크들 외에 4 종류의 피크가 더 존재하였다. 구조 규명에 여전히 어려움이 있었으므로 좀 더 간단한 화합물로 전환하면 구조 규명이 다소 수월해질 것으로 생각하여 다음에는 이 PCC 산화 반응의 생성물을

m-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA)로 Baeyer-Villiger 산화³⁶ 후 가수분해하였다. PCC 산화 생성물이 화합물 **a**로 추정된다면 Baeyer-Villiger 산화에 얻어진 가수분해에 의해 얻어지는 화합물은, Baeyer-Villiger 산화 반응이 ① 혹은 ②의 경로로 진행될 수 있으므로, 화합물 **b**와(혹은) **c**로 예상되었다.



Scheme 28

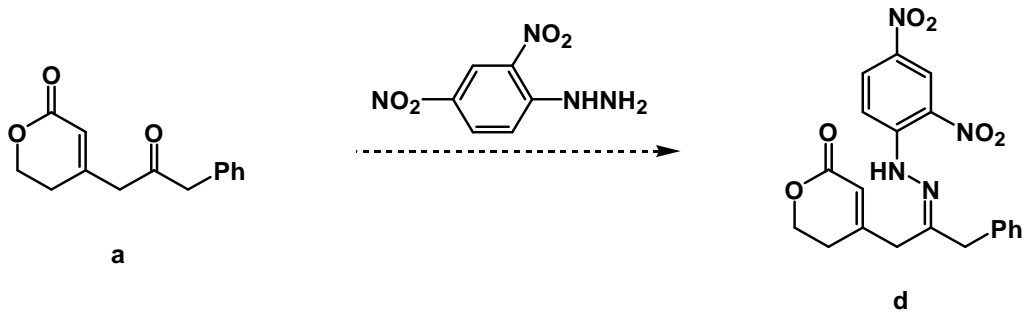
가수분해하여 얻어진 생성물의 ^1H NMR 스펙트럼을 살펴보면 α,β -불포화 락톤 골격의 존재를 시사하는 두개의 피크 외에 여전히 4 종류의 피크가 더 존재하는 것이 확인되었다. ^{13}C NMR 및 DEPT 스펙트럼에서도 이러한 경향은 유사하였다. 이 결과로부터 가수분해 생성물은 화합물 **b**의 골격을 포함하지는 않은 것으로 해석되었다. 화합물 **c**의 골격의 포함 여부를 확인하기 위해 화합물 **c**의 대조 시료를 Scheme 29와 같이 제조하여 이의 ^1H NMR 스펙트럼과 비교한 결과 가수분해하여 얻어진 생성물은 적어도 구조 **c**의 골격을 가지지는 않았음을 알 수 있었다.



Scheme 29

결국, Scheme 27의 과정에 의해 생성된 화합물에 대한 규명이 되지 않았으므로 정확한 구조 확인은 X-ray로부터 가능할 것이라 판단하여 단결정화를 시도하였다. 이를 위하여 일리드 **2**와 (2,3-epoxypropyl)benzene의 반응 생성물을 PCC로 산화하여 얻은 화합물(잠정적으로 구조 **a**로 표시)을 2,4-dinitrophenylhydrazine(DNP)과 반응하여 히드라존(잠정적으로 구조 **d**로 표시)으로 변환하였다. 이 히드라존은 예상대로 고체로 얻어졌으므로 toluene,

chloroform, ethyl acetate, ether 및 이들의 적절한 조합 등을 통한 단결정 생성을³⁷ 시도한 결과 ethyl acetate에서 X-ray 구조 확인이 가능한 단결정을 얻을 수 있었다(Scheme 30).



Scheme 30

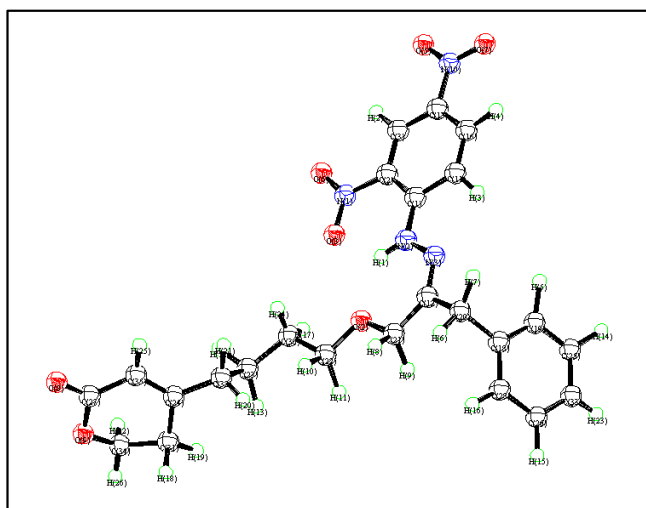


Figure 2

단결정 X-ray를 통하여 얻어진 이 히드라존의 구조는 Figure 2와 같았다. 즉, 이 히드라존의 구조는 Figure 3에 제시된 바와 같이 밝혀졌다. 이는 THF 용매 하에서 TBSOTf의 도움을 통하여 일리드 **2**와 (2,3-epoxypropyl)benzene

을 반응하여 얻게 되는 생성물은 화합물 **11d**임을 시사하는 것이다(Scheme 31). 즉 일리드 **2**가 에폭시드를 공격하기 이전에 butyloxy 기가 락톤의 β -위치에 삽입되고 그 다음에 butyloxy 기에 의한 에폭시드 고리열림이 일어난 것임을 말해준다. Butyloxy 기의 삽입은 용매로 사용되는 THF가 TBSOTf의 도움을 받아 활성화되고 이를 일리드 **2**가 공격하기 때문인 것으로 사료된다. 이 반응 결과는 두 가지 점에서 매우 흥미롭다. 첫째는 용매가 반응에 참여하는 일은 종종 있는 일이지만 이 반응에서처럼 THF 고리가 열리면서 반응에 참여하는 일은 매우 드문 예일 것이다. 두 번째는 TBSOTf는 Lewis 산으로서 THF 뿐만 아니라 에폭시드도 활성화시킬 것으로 보이는데 일리드 **2**가 친전자성이 높을 것으로 생각되는 에폭시드를 먼저 공격하지 않고 THF를 먼저 공격하였다는 점인데 이에 대해서는 뒷부분에서 다시 언급하고자 한다.

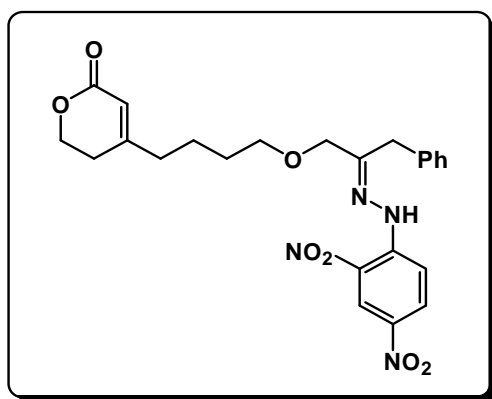
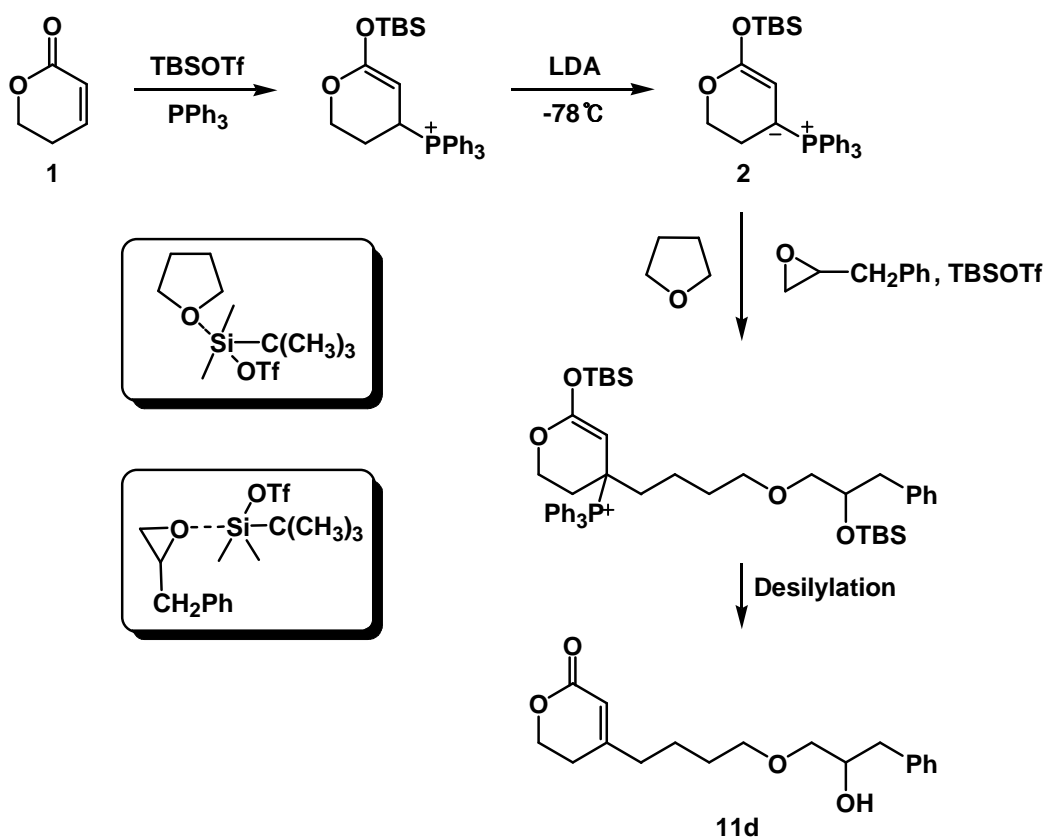
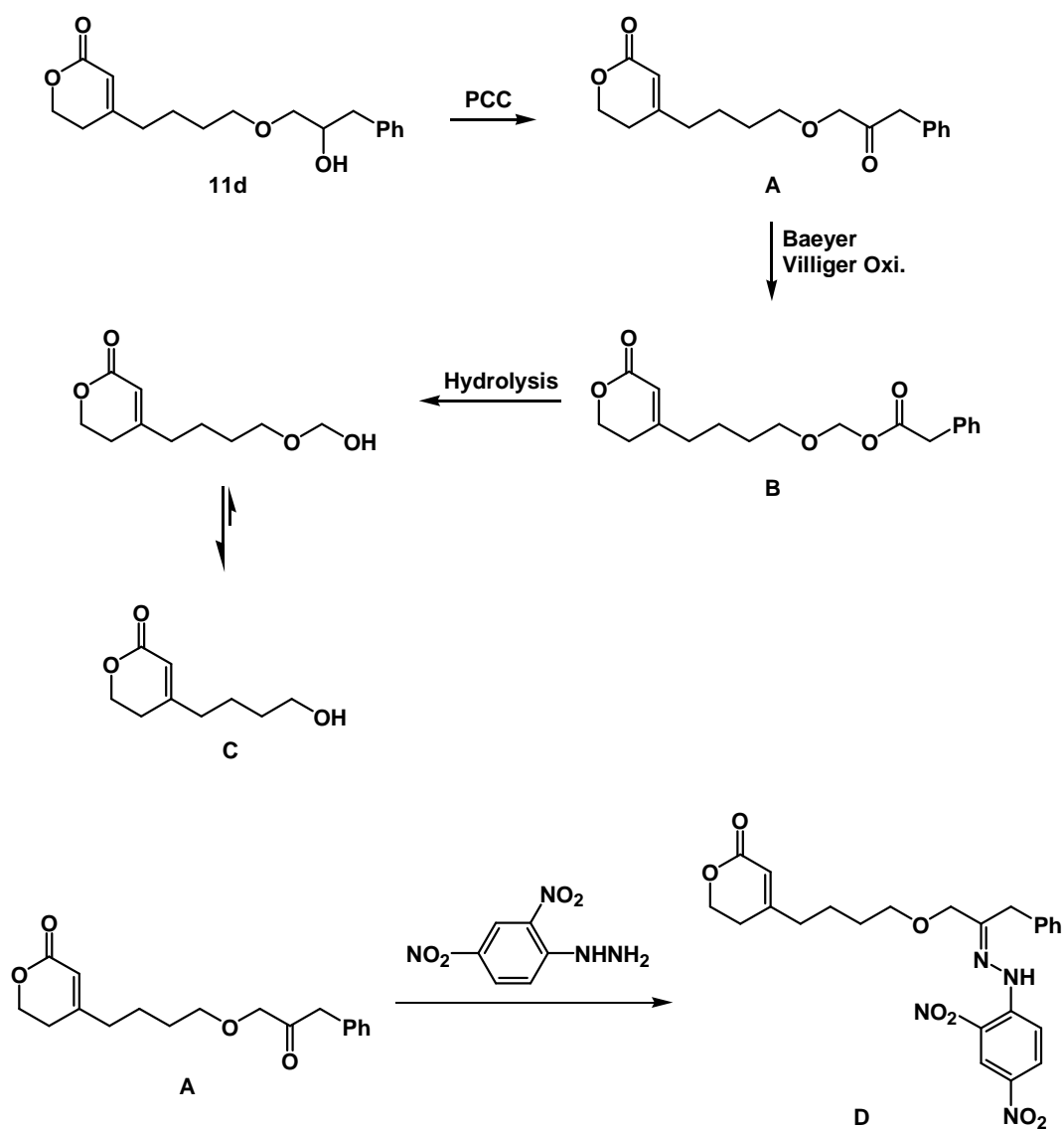


Figure 3



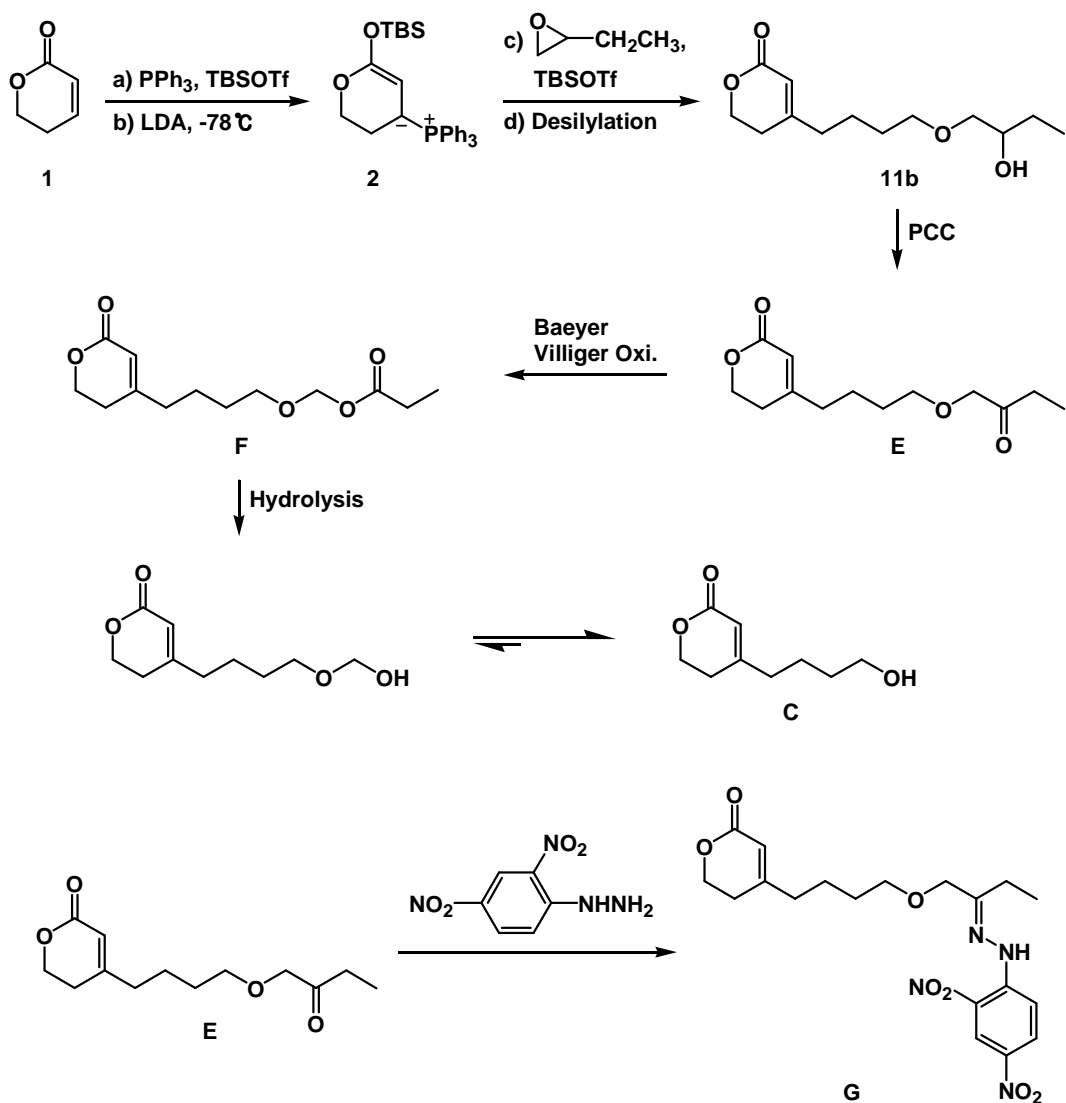
Scheme 31

앞에서 설명한 바와 같이 일리드 **2**와 (2,3-epoxypropyl)benzene의 반응 생성물의 구조가 화합물 **11d**로 밝혀졌으므로 Scheme 28 및 Scheme 30의 변환은 Scheme 32에 제시된 바와 같이 수정되어야 할 것이다. 화합물 **11d**를 PCC 산화, Bayer-Villiger 산화한 후 가수분해하여 얻은 화합물의 구조는 **C**로서 이 구조는 ¹H NMR, ¹³C NMR 및 DEPT 데이터와 잘 일치한다.



Scheme 32

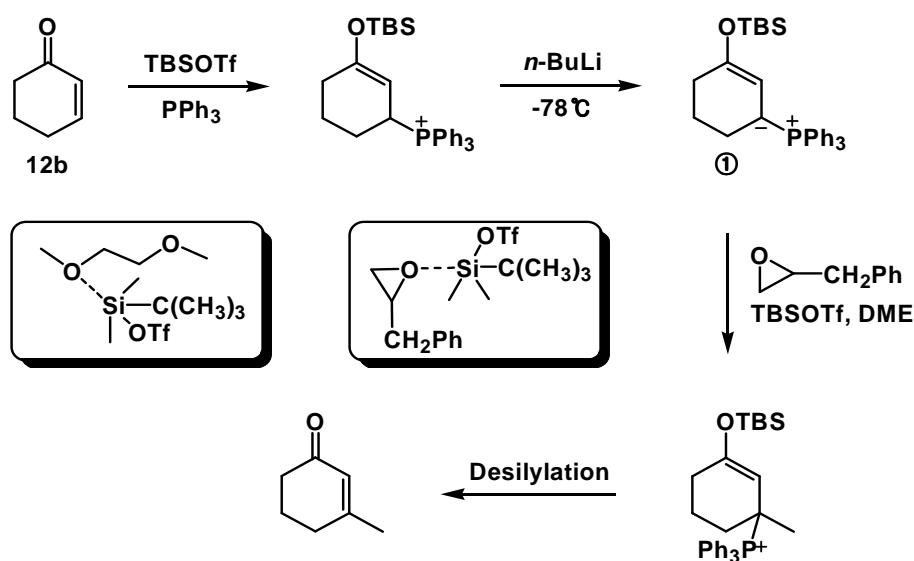
다른 에폭시드와도 Scheme 32와 동일한 변환을 시도한 결과 이 경우에도 같은 결과가 얻어짐을 확인할 수 있었다(Scheme 33).



Scheme 33

앞에서 언급된 바와 같이 THF가 에폭시드 열림반응에 참여하므로 이와 같은 용매의 반응참여가 다른 에테르 용매에서도 일어나는지 혹은 다른 에테르 용매의 경우에는 용매의 참여 없이 에폭시드 열림 반응만이 일어나는지를 알아보고자 우선 dimethoxy ether(DME)를 용매로 사용한 반응을 살펴보았다.

2-Cyclohexen-1-one을 모델 α,β -불포화 화합물로, (2,3-epoxypropyl) benzene을 모델 에폭시드로 사용하고 DME에서 phosphoniosilylation 반응 및 탈수소화 후 에폭시드 열림 반응을 수행해본 결과, 에폭시드 열림 생성물 없이 2-cyclohexen-1-one의 β -위치에 메틸화가 일어난 3-methylcyclohex-1-one이 생성물로 얻어지는 것으로 보아 DME도 반응에 참여하는 것을 알 수 있었다(Scheme 34).

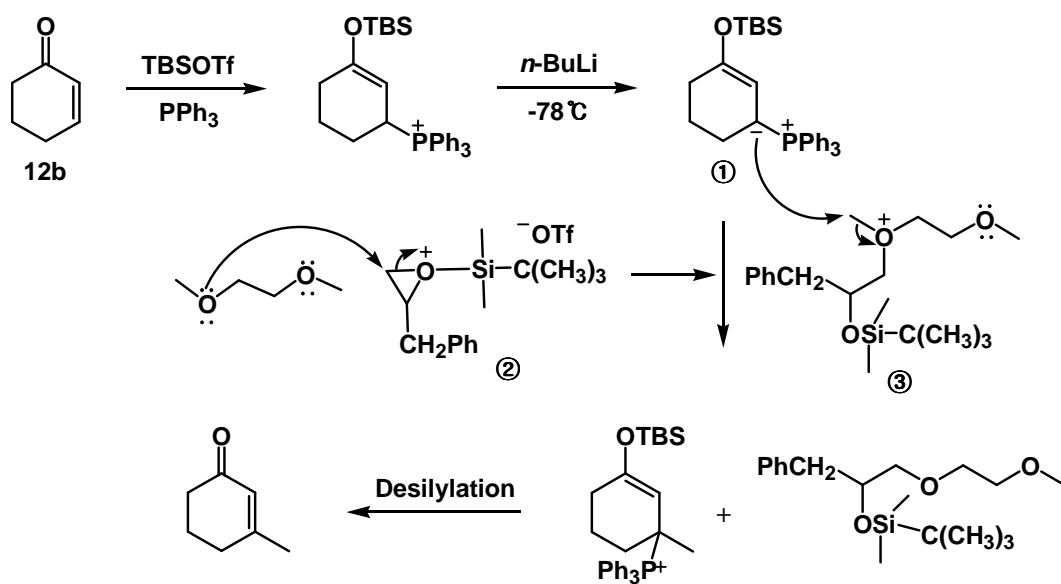


Scheme 34

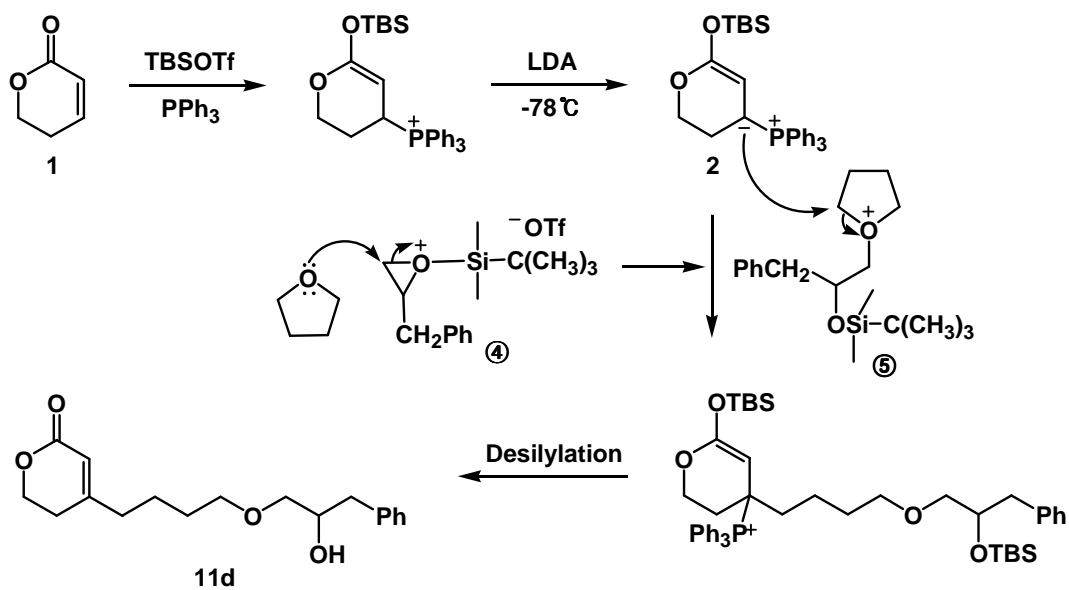
이러한 반응 결과는 일단 TBSOTf가 루이스 산으로 작용하여 DME의 산소에 배위한 후 일리드가 DME의 메틸기를 공격할 것이라는 가설에 바탕을 두어 해석하였다. 이 반응 결과와 Scheme 31의 결과가 매우 흥미로운 것은, 이 가설에 따르면 TBSOTf는 DME(혹은 THF)를 배위할 뿐만 아니라 에폭시드도 배위할 것이므로 이럴 경우 TBSOTf가 배위된 에폭시드가 TBSOTf가 배위된 DME(혹은 THF)보다 훨씬 더 좋은 친전자일 것임에도 불구하고, 일

리드가 배워된 DME(혹은 THF)와 우선적으로 반응한다는 점이다. 이 가설에 근거한다면 위 및 Scheme 31의 결과는 반응조건 하에서 존재하는 에폭시드의 양과 용매인 DME(혹은 THF)의 양 차이로 설명될 수 있을 것이다. 이런 양적인 차이에도 불구하고 반응 온도를 낮춘다면 에폭시드 열림 반응이 메틸화 반응과 경쟁적으로라도 일어나지 않을까 생각하여 반응온도를 0, -30, -78°C에서 수행하여 결과를 비교해 보았으나 반응온도에 관계없이 3-methylcyclohexen-1-one 만이 생성물로 얻어졌다.

어쨌든 이 반응은 에폭시드 열림 반응 결과와는 상관없이 2-cyclohexen-1-one을 메틸화하는 새로운 방법이라 할 수 있다. 그러나, 이 방법은 불필요하게 에폭시드가 첨가되므로 효율적인 메틸화 방법이라고 할 수 없을 것이다. 따라서, 위의 가설에 따른 반응결과 해석대로 2-cyclohexen-1-one의 메틸화 반응이 일어나는 것이라면 에폭시드 없이 TBSOTf의 첨가만으로도 같은 결과가 얻어져야 할 것이므로, 에폭시드를 첨가하지 않고 동일한 조건하에서 2-cyclohexen-1-one의 메틸화를 시도하였다. 그러나, 놀랍게도 3-methylcyclohexen-1-one이 생성되지 않았다. 이는 일리드 ①의 메틸화에 에폭시드가 어떤 식으로든 관여하는 것을 시사하는 결과로서 이 반응 및 Scheme 31에 제시된 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one **1**의 butyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응의 반응 기전의 설명에 중요한 단서를 제공하는 것이다. 이 반응에서 메틸화에 에폭시드가 필요한 것으로 볼 때, 2-cyclohexen-1-one의 메틸화와 Scheme 31에 제시된 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one **1**의 butyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응은 앞에서 제시한 가설대로 진행되는 것이 아니라 Scheme 35 및 Scheme 36에 제시된 기전에 따라 일어난 것이 아닌가 생각된다. 즉, 이 반응은 DME(또는 THF)의 공격에 의해 TBSOTf 배워 에폭시드 ②(또는 ④)의 고리 열림이 일어나고 이로부터 생성된 옥소니움 염 ③(또는 ⑤)을 일리드가 공격함으로써 일어나는 것으로 사료된다.



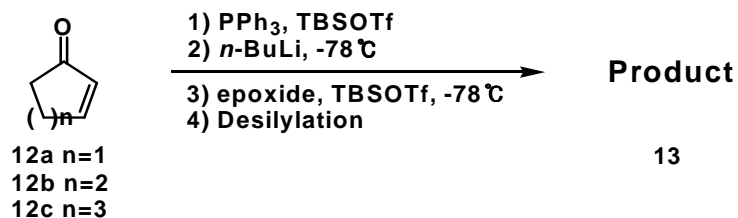
Scheme 35



Scheme 36

5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one **1**의 butyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응은 매우 흥미 있는 결과였으므로 이 반응의 최적 조건을 찾고자, 2-cyclohexen-1-one과 1,2-epoxybutane을 각각 모델 α,β -불포화 화합물과 모델 에폭시드로 사용하여, 이 반응을 좀 더 자세히 고찰하였다. 우선 에폭시드의 양과 TBSOTf의 양에 따른 영향을 살펴보았다. 에폭시드의 양과 TBSOTf의 양은 예논에 대하여 각각 2당량 사용하는 것이 가장 효과적이었다. 에폭시드의 양을 2당량 이하로 사용되었을 때에는 수율이 낮아졌으나 3당량 혹은 5당량 사용되어도 수율에는 큰 차이가 없었다. TBSOTf의 양 변화에 따른 영향도 비슷하여 TBSOTf를 1당량 사용된 경우에는 수율이 61%로 상당히 낮았으나 2당량 이상인 경우에는 수율이 88% 정도로 유사하였다. 일리드와 에폭시드의 반응온도는 -78°C 가 가장 좋은 결과를 나타내었으며 탈실리콘화 반응은 탈실리콘화 시약을 -78°C 에서 첨가한 후 실온으로 올려주는 방법이 가장 좋았다. 한가지 특기할 만한 것은 탈실리콘화 시약으로 TBAF를 사용하였을 경우에는 생성물이 주로 에폭시드 열림에 따라 생성되는 히드록시기가 TBS기로 보호된 상태로 얻어지게 되고 HF-pyridine을 사용하면³⁸ 알코올 상태로 얻어지게 된다는 점이다. 생성물을 TBS 에테르의 형태로 얻고자 할 경우에는 NaHCO_3 포화 수용액을 사용하는 것이 효율적이었으므로 이를 사용하였다. 즉 생성물을 TBS 에테르 형태로 얻고자 하느냐 혹은 알코올 형태로 얻고자 하느냐에 따라 탈실리콘화 시약을 선택함으로써 조절할 수 있다. α,β -불포화 화합물을 butyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응하는 최적의 조건은, 에폭시드와 TBSOTf의 양을 예논에 대해 각각 2당량으로 첨가해주고 탈실리콘화 시약을 넣은 후 실온으로 올려 반응하는 것이다. 이 방법에 따른 고리 예논들의 반응결과가 Table 6에 제시되어 있다.

Table 6. β -Butyloxy Group Incorporated Epoxide Opening of Cyclic Enones in THF



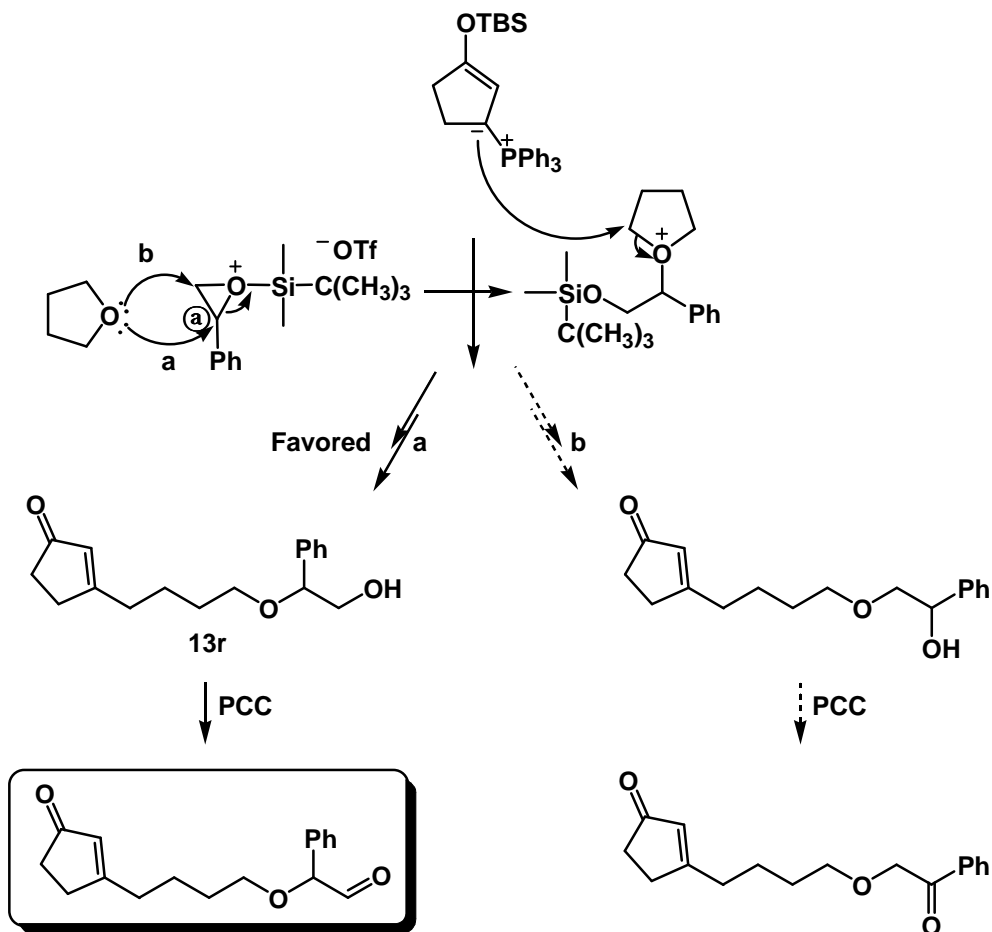
Entry	n	Epoxide	Desilylation	Product	Overall Yield(%) of 13	Product No.	
1	2		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	88	13a
2			HF-pyridine		R=-H	81	13b
3	2		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	98	13c
4			HF-pyridine		R=-H	91	13d
5	2		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	65	13e
6			HF-pyridine		R=-H	87	13f
7	2		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	41	13g
8			HF-pyridine		R=-H	54	13h
9	2		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	24	13i
10			HF-pyridine		R=-H	31	13j
11	1		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	83	13k
12			HF-pyridine		R=-H	78	13l
13	1		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	71	13m
14			HF-pyridine		R=-H	77	13n

15	1		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	60	13o
16			HF-pyridine		R=-H	73	13p
17	1		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	49	13q
18			HF-pyridine		R=-H	36	13r
19	1		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	31	13s
20			HF-pyridine		R=-H	-	13t
21	3		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	37	13u
22			HF-pyridine		R=-H	41	13v
23	3		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	43	13w
24			HF-pyridine		R=-H	51	13x
25	3		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	20	13y
26			HF-pyridine		R=-H	23	13z

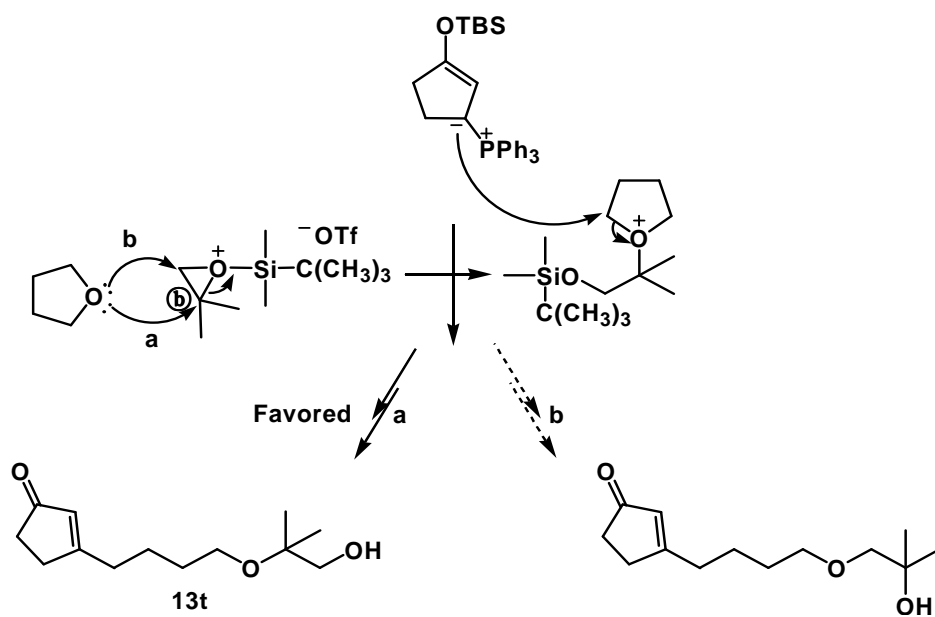
5각 고리와 6각 고리 에논의 경우 대부분 60~98%(entry 1-6, 11-16)의 높은 수율로 얻어졌고, 단지 styrene oxide와 1,2-epoxy-2-methylpropane의 경우 24~49%(entry 7-10, 17-20)로 상대적으로 낮은 수율을 나타냈다. 이는 입체장애로 인해 반응성이 낮아졌기 때문이라 생각된다.

Styrene oxide와 1,2-epoxy-2-methylpropane 고리 열림 반응의 경우 (2,3-epoxypropyl)benzene과 1,2-epoxybutane과는 다른 경향으로 위치 선택적 에폭시드 열림 반응이 나타났다. 이는 styrene oxide의 경우 생성된 알코올을 PCC로 처리한 결과, ¹H NMR 데이터에서 9.8 ppm 근처의 singlet 피크로부터 b경로보다는 a경로로 진행되어 케톤이 아닌 알데히드가 생성된 것으로부터 확인할 수 있었다(Scheme 37). 이와 같은 경로로 진행된 이유는 페

닐기 때문에 입체장애가 있지만 benzylic 위치이면서 고리 열림 후 2차 카보 양이온 성격을 띠는 ①위치로 친핵체가 공격을 하였기 때문이라 생각된다. 그리고 1,2-epoxy-2-methylpropane의 경우에도 유사하게 설명될 수 있다(Scheme 38).



Scheme 37



Scheme 38

그리고, 7각 고리 에논의 경우 대체적으로 20~51%의 낮은 수율을 나타냈는데(entry 21-26), 이는 고리 크기가 커짐으로 인해 발생하는 고리 스트레인인에 의해 phosphoniosilylation 반응으로부터 일리드가 되는 동안 부반응이 일어나거나, 탈수소화 시 제거반응 혹은 기타 이유 때문이라 예상된다.

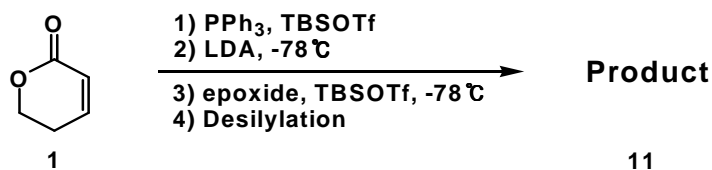
또한 7각 고리 에논을 styrene oxide와 1,2-epoxy-2-methylpropane의 에폭시드로 반응했을 때, 탈실리콘화를 NaHCO_3 포화 수용액으로 처리하면 각각 9.3%와 12%로 나타났으며 HF-pyridine으로 처리했을 때는 11%와 4.9%로 다른 에폭시드보다 더욱 낮은 수율인 10% 내외로 나타났다.

위와 같이 에논의 경우 β -위치 butyloxy 기가 삽입된 β -에폭시드 열림 반응이 대체적으로 수월하게 진행되었으므로 α, β -불포화 락톤에도 수행해 본 결과 다음 Table 7과 같이 나타났다.

대부분의 경우 40~61%의 좋은 수율로 생성물을 얻을 수 있었다(entry

1-8). 다만 1,2-epoxy-2-methylpropane 에폭시드의 경우 탈실리콘화를 NaHCO₃ 포화 수용액으로 처리했을 때는 8.7%로 나타났으며 HF-pyridine으로 처리했을 때는 21%로 다른 에폭시드보다 더욱 낮은 수율을 보였다.

Table 7. β -Butyloxy Group Incorporated Epoxide Opening of α,β -Unsaturated Lactones in THF

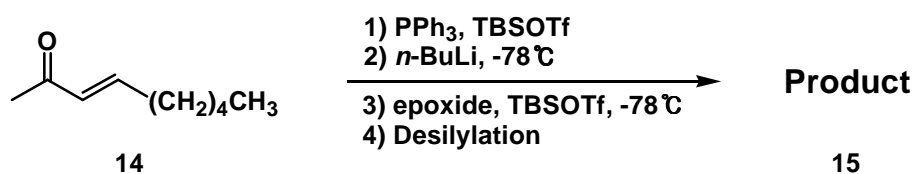


Entry	Epoxide	Desilylation	Product	Overall Yield(%) of 11	Product No.	
1		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	43	11a
2		HF-pyridine		R=-H	61	11b
3		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	45	11c
4		HF-pyridine		R=-H	49	11d
5		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	59	11e
6		HF-pyridine		R=-H	53	11f
7		Sat. NaHCO ₃		R=-TBS	43	11g
8		HF-pyridine		R=-H	40	11h

위와 같이 α,β -불포화 락톤이나 고리형 에논의 경우 수월하게 반응이 진행되어, α,β -불포화 에스터인 methyl acrylate와 비고리형 에논인 3-buten-2-one

으로 β -위치 butyloxy 기가 삽입된 β -에폭시드 열림 반응을 수행해 보았다. 그 결과 원하는 생성물을 얻을 수 없었는데, 이는 생성물이 작은 분자량에 의한 낮은 끓는점을 갖기 때문이라 생각되어 시판되고 있는 사슬이 긴 비고리형 에논인 *trans*-3-nonen-2-one을 사용해 보았다. 그 결과 다음 Table 8과 같이 나타났다.

Table 8. β -Butyloxy Group Incorporated Epoxide Opening of Acyclic Enones in THF

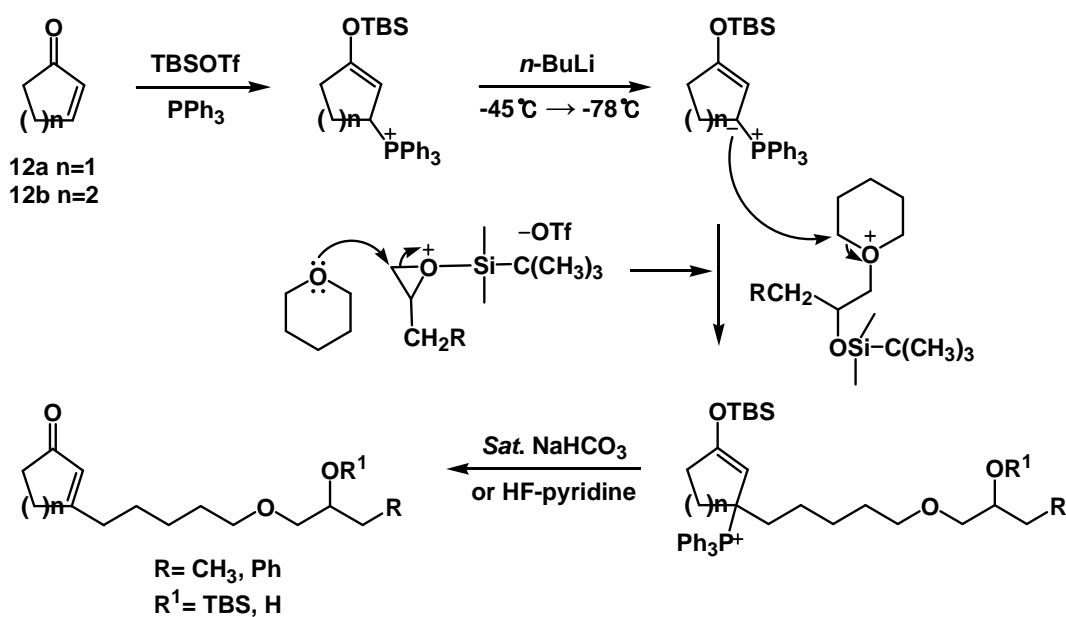


Entry	Epoxide	Desilylation	Product	Overall Yield(%) of 15	Product No.	
1		<i>Sat.</i> NaHCO ₃		R=-TBS	27	15a
2		HF-pyridine		R=-H	34	15b
3		<i>Sat.</i> NaHCO ₃		R=-TBS	38	15c
4		HF-pyridine		R=-H	46	15d
5		<i>Sat.</i> NaHCO ₃		R=-TBS	21	15e
6		HF-pyridine		R=-H	29	15f
7		<i>Sat.</i> NaHCO ₃		R=-TBS	13	15g
8		HF-pyridine		R=-H	25	15h

대부분의 경우 13~46%의 낮은 수율로 생성물을 얻을 수 있었다(entry 1-8). 1,2-epoxy-2-methylpropane 에폭시드의 경우 탈실리콘화를 NaHCO_3 포화 수용액으로 처리했을 때는 5.5%로 나타났으며 HF-pyridine으로 처리했을 때는 9.1%로 다른 에폭시드보다 더욱 낮은 수율을 보였다.

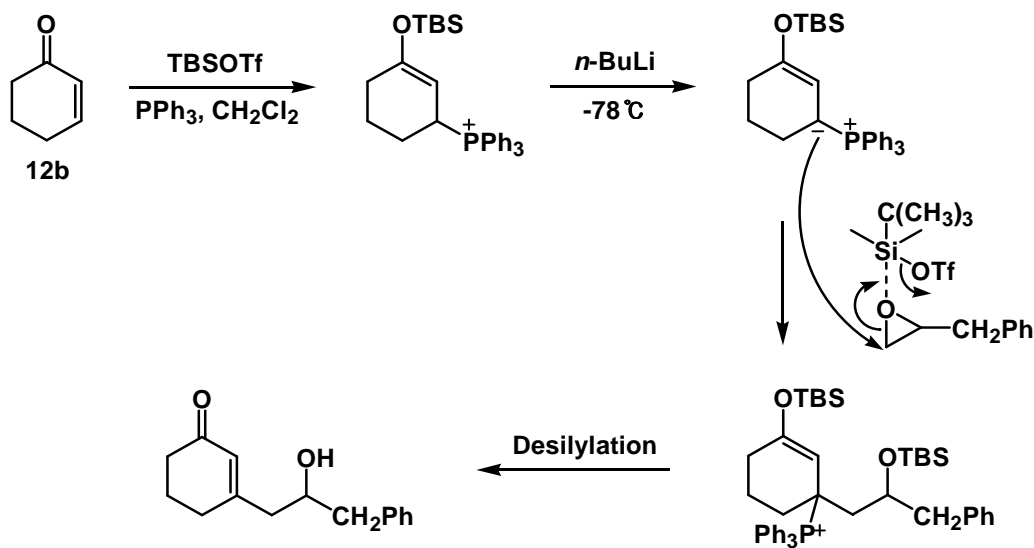
위와 같은 결과들로부터 α,β -불포화 락톤 및 고리형과 비고리형 에논이 THF 용매에서는 β -위치 butyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응으로 진행됨을 알았다.

다음으로 에테르 용매로 tetrahydropyran(THP)를 사용하여 반응을 살펴보았다. 그 결과 THF 용매의 경우와 마찬가지로 THP가 반응에 참여하여 β -위치 pentyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응으로 진행됨을 확인할 수 있었다(Scheme 39). THP의 녹는점이 -45°C 이므로 탈수소화 단계에서 얼지 않게 -45°C 에서 염기를 첨가 후, 반응 온도를 낮추어 반응하면 대부분의 경우 44~67%의 좋은 수율로 생성물이 얻어졌다.



Scheme 39

따라서, TBSOTf의 도움에 의한 일리드와 에폭시드와의 반응은 THF 혹은 THP 용매 하에서 β -위치의 butyloxy 기 혹은 pentyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응으로 진행되었으므로 TBSOTf의 도움을 받을 가능성이 없는 CH_2Cl_2 를 용매로 시도해 보았다. 그 결과, 원래 예상했던 β -에폭시드 열림 반응이 일어난 3-(2-hydroxy-3-phenylpropyl)-cyclohexen-2-one을 얻을 수 있었다(Scheme 40). 이 때 탈실리콘화를 TBAF으로 처리하면 34%로 NaHCO_3 포화 수용액으로 처리했을 때인 8.2%보다 좋은 수율을 보였지만, 만족스런 결과는 아니었으므로 더 이상의 고찰은 하지 않았다.



Scheme 40

다음으로 CH_2Cl_2 와 마찬가지로 TBSOTf의 도움을 받을 가능성이 없는 hexane을 사용하여 실험해 보았으나 원하는 결과를 얻을 수 없었다. 이 경우 PPh_3 를 hexane에 녹인 후 TBSOTf를 가했을 때 하얀 덩어리가 생겨서 반응 진행이 수월하지 않았다. 이는 용매의 극성에 의해 PPh_3 가 TBSOTf를 먼저

공격했기 때문이라 생각되어 PPh_3 를 hexane에 녹인 후 고리형 에논을 먼저 넣은 뒤 TBSOTf를 첨가해서 하얀 덩어리는 생기지 않게 반응 진행을 유도하였으나 결과에는 별다른 차이가 없었다.

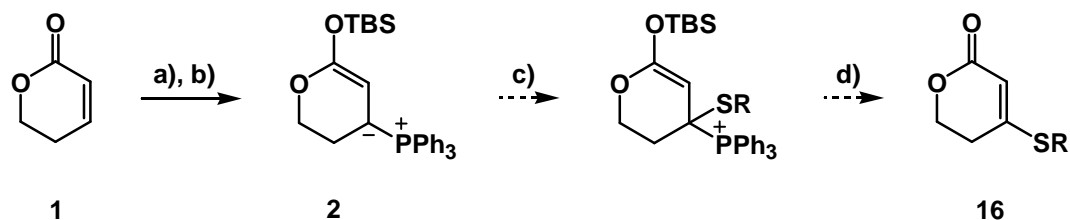
이 밖에도 ether와 toluene으로 테스트해 보았으나 만족스런 결과를 얻을 수 없었다.

요약하면 THF 용매에서 α, β -불포화 락톤과 고리형 및 비고리형 에논의 phosphoniosilylation 반응 생성물을 LDA(혹은 *n*-BuLi)로 탈수소화하여 일리드를 생성한 다음 에폭시드와 TBSOTf를 첨가하여 반응하고 탈실리콘화 하는 반응을 한 용기 내에서 수행함으로써 α, β -불포화 락톤과 고리형 및 비고리형 에논의 β -위치에 butyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 생성물을 얻을 수 있었다. 또한, THP 용매의 경우 고리형 에논의 β -위치에 pentyloxy 기가 삽입되어 에폭시드 열림 반응이 진행됨을 알 수 있었다.

5. α,β -불포화 화합물의 기타 β -기능기화

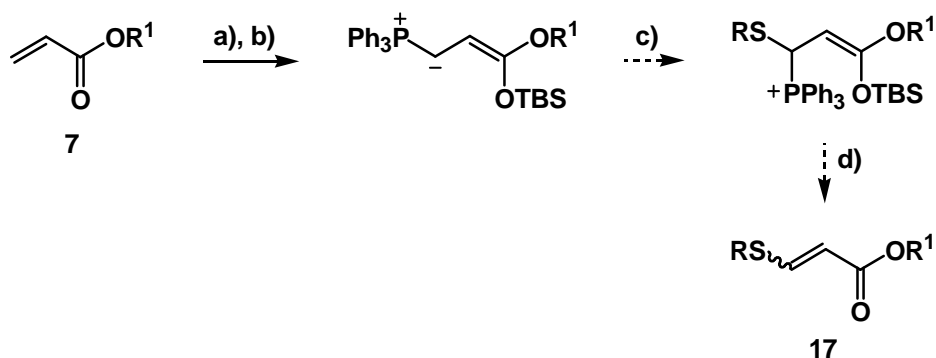
앞선 연구 결과, α,β -불포화 락톤 및 α,β -불포화 에스터에 phosphoniosilylation 반응이 일어나서 생성된 일리드가 Michael 반응으로부터 β -위치로의 콘쥬게이션 첨가반응,²⁵ 친전자체로 acid halide 및 alkyl chloroformates를 사용하여 β -아실화 반응 및 β -알콕시카보닐화 반응을 한다는 것을 알 수 있었다.²⁶ 또한 친전자체로 에폭시드를 사용하면 THF 용매 하에서 에폭시드와 TBSOTf의 도움에 의해 용매로 사용된 THF가 반응에 참여하여 β -위치의 butyloxy 기가 첨가된 에폭시드 열림 반응으로 진행된다는 것을 고찰하였다.

다음으로 α,β -불포화 락톤 **1**을 phosphoniosilylation 반응과 탈수소화로부터 생성된 일리드 **2**와 친전자체인 disulfide를 사용하여 β -설페닐화를 시도해보았다(Scheme 41). 그 결과 β -위치에 설페닐기를 도입할 수 있었다.²⁸ 마찬가지로 α,β -불포화 에스터 **7**에도 β -설페닐기 도입이 가능한지 알아보았다(Scheme 42). 그 결과를 Table 9에 나타내었다.



Reagents : a) PPh_3 , TBSOTf b) LDA, -78°C
 c) RSSR, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ d) TBAF

Scheme 41



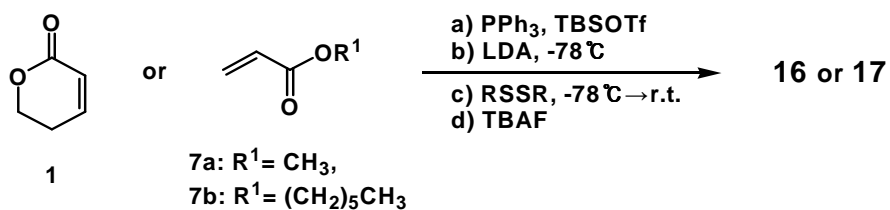
Reagents : a) PPh₃, TBSOTf b) LDA, -78°C
 c) RSSR, -78°C → r.t. d) TBAF

Scheme 42

방향족과 방향족이 아닌 disulfide와의 반응에서 대부분 좋은 수율로 β-설펜화된 락톤 혹은 에스터(**16**, **17**)가 얻어졌다. α,β-불포화 락톤 **1**로 반응했을 때 친전자체가 phenyl disulfide인 경우 -SPh인 이탈기가 공명 혼성화로 안정화되므로 69%의 좋은 수율로 반응이 진행되었으며(entry 1), methyl disulfide의 경우는 71%, butyl disulfide의 경우 38%로 나타났다(entry 2-3). 이는 메틸기가 부틸기보다 친핵체인 일리드 **2**의 접근이 더 용이하기 때문인 것으로 보인다.²⁸

따라서, 또 다른 친전자체인 benzyl disulfide와 allyl disulfide의 경우도 β-설펜화가 진행되는지 수행해 보았다. 그 결과, 각각 53%와 55%의 수율로 β-설펜화 되었다(entry 4-5). Benzyl disulfide의 경우 -SCH₂Ph가 좋은 이탈기가 아니므로 disulfide의 첨가 후 실온으로 올려 교반한 뒤 탈실리콘화를 시도해 보았으나 34%의 낮은 수율로 나타났다.

Table 9. β -Sulfenylation of α,β -Unsaturated Lactones & Esters



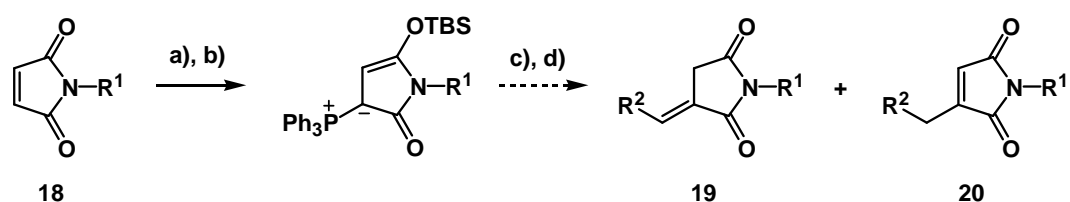
Entry	Starting material	RSSR	Overall Yield(%) of 16 or 17	Product No.
1	"	R= Ph	69	16a
2	"	R= CH_3	71	16b
3	"	R= $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	38	16c
4	"	R= CH_2Ph	53	16d
5	"	R= $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	55	16e
6	$\text{R}^1 = \text{CH}_3$	R= Ph	60(5:1) ^a	17a
7	"	R= $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	40(4:1) ^a	17b
8	$\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	R= Ph	67(4:1) ^a	17c
9	"	R= $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	57(3:2) ^a	17d
10	"	R= CH_3	54(9:1) ^a	17e

^aThe ratio of *E/Z* isomers was determined by the ¹H NMR analysis.

α,β -불포화 에스터 **7**의 경우 (*E*)- 와 (*Z*)-이성질체로 얻어졌으며, 3:2(entry 9)에서 9:1(entry 10)의 비율로 (*E*)-이성질체가 주로 생성되었다(entry 6-10).

Methyl acrylate의 경우 methyl disulfide로 반응 시 22%의 낮은 수율을 나타냈는데, 이는 메틸기의 분자량이 작아서 진공 건조 시 생성물의 일부가 휘발했을 것으로 보인다.

다음으로, 에논 및 α,β -불포화 락톤과 에스터의 경우 phosphoniosilylation 반응 후 탈수소화하여 생성된 일리드가 Wittig 반응하여 β -알킬화가 가능하였으므로^{10,11,24} α,β -불포화 이미드인 *N*-methyl maleimide **18a**를 모델 화합물로 사용하여 phosphoniosilylation 반응 및 LDA에 의한 탈수소화, 연이은 벤즈알데히드와의 Wittig 반응 및 탈실리콘화로부터 β -알킬화된 α,β -불포화 이미드의 합성이 또한 가능한지 시도해 보았다(Scheme 43).²⁹



Reagents : a) PPh₃, TBSOTf b) LDA, -78°C
 c) R²CHO, -78°C d) TBAF, -78°C → r.t.

Scheme 43

그 결과 43%인 낮은 수율로 *N*-methyl-3-benzylidensuccinimide **19a**가 얻어졌다. 이는 에논, α,β -불포화 락톤 및 에스터에서 관찰되었던 γ -위치에서의 수소화가^{10,24} 아닌 α -위치에서의 수소화로 반응이 진행된 것이다. 이러한 결과에 개의치 않고 α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -히드록시알킬화에서처럼²⁴

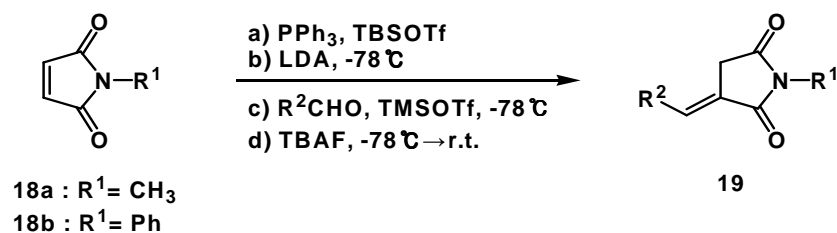
Wittig 반응 시 oxaphosphetane을 생성하기에 앞서 TMSOTf에 의해 betaine 중간체를 포착하여 *N*-methyl maleimide **18a**의 β -위치에 히드록시알킬화를 시도해 보았다. 놀랍게도 합성하고자 했던 β -위치에 히드록시알킬화된 *N*-methyl maleimide가 아니라 *N*-methyl-3-benzylidensuccinimide **19a**가 68%인 높은 수율로 얻어졌다.

이러한 결과는 말레이미드가 이미 발표되었던 다른 α,β -불포화 카보닐 화합물에서의 반응과 다른 경향을 갖는 것을 보여준다. 다른 α,β -불포화 카보닐 화합물의 Wittig 반응에서는 알데히드와 TMSOTf를 함께 첨가하면 oxaphosphetane을 생성하기에 앞서 betaine 중간체를 포착하여 β -위치에 히드록시알킬기가 도입되었지만(Scheme 3, 13),^{12,24} 말레이미드의 경우에는 alkylidenesuccinimide **19**를 생성하였다. 즉, Wittig 반응 시 알데히드와 함께 TMSOTf를 첨가하는 것이 알데히드의 친전자성을 증가시켜서 탄소-탄소 결합 형성을 보다 성공적으로 진행시키기에 유리하다는 것을 알았다. 따라서 다른 여러 알데히드를 TMSOTf와 함께 반응하여 그 결과를 Table 10에 나타내었다.

방향족과 방향족이 아닌 알데히드와의 반응에서 대부분 좋은 수율로 alkylidenesuccinimide 유도체들(**19**)이 생성되었다(entry 1-9).

알데히드 치환기에 의한 영향은 어떻게 되는지 알아보하고자 *p*-tolualdehyde와 4-chlorobenzaldehyde로 시도해 본 결과 각각 64%와 85%의 수율로 얻을 수 있었다(entry 2-3). 이는 방향족 고리의 *p*-위치의 chloride기가 전자 끄는 기이므로 카보닐 탄소의 친전자성을 증가시켜 Wittig 반응이 수월히 진행되어 높은 수율로 나타난 것이라 생각된다. 반면, 메틸기는 전자 주는 기이므로 카보닐 탄소의 친전자성을 약화시켜 반응성이 떨어지므로 보다 낮은 수율로 나타난 것이라 생각된다.

Table 10. Preparation of Alkylidenesuccinimides from Maleimides

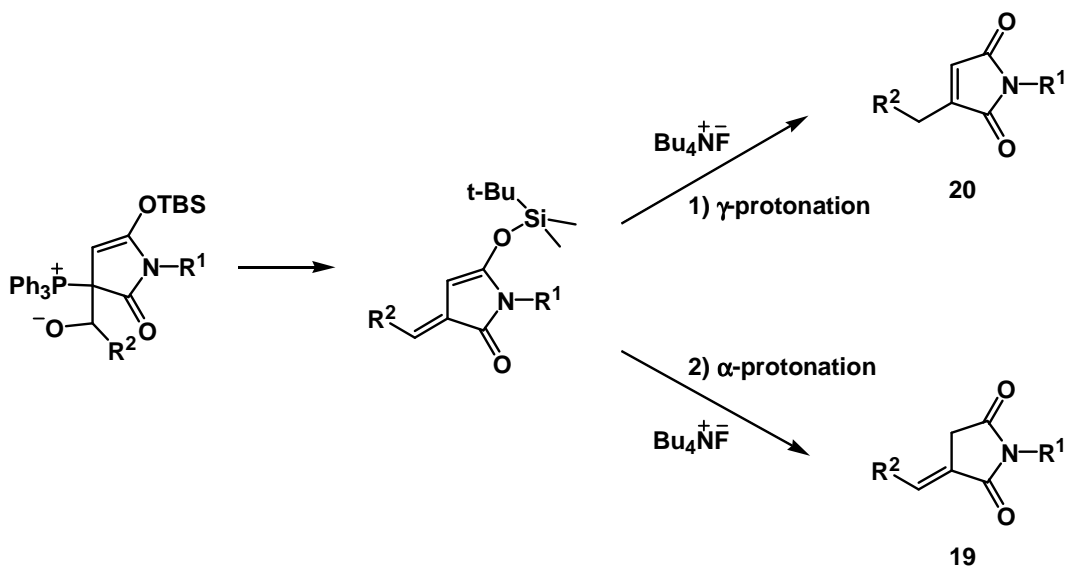


Entry	Imide	$R^2\text{CHO}$	Overall Yield(%) of 19	Product No.
1	$R^1 = \text{CH}_3$	$R^2 = \text{Ph}$	68	19a
2	"	$R^2 = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	64	19b
3	"	$R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	85 ^a	19c
4	"	$R^2 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	79	19d
5	"	$R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	66	19e
6	$R^1 = \text{Ph}$	$R^2 = \text{Ph}$	54 ^a	19f
7	"	$R^2 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	56	19g
9	"	$R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	55 ^a	19h

^aSaturated ammonium chloride solution was used instead of TBAF.

모든 경우에 alkylidenesuccinimide **19**와 알킬화된 말레이미드 **20**의 비율이 10:1 이상으로 **19**가 주요 생성물로 얻어졌다. 이는 속도론적으로 α -위치에서의 수소화가 γ -위치에서의 수소화보다 우세할 뿐만 아니라(Scheme 44), 열역학적으로도 β,γ -불포화 화합물인 alkylidenesuccinimides **19**가 안정하기 때문이 아닌가 생각된다. 이는 Gaussian03(PC version) 프로그램으로 HF(Hartree-Fock) (ab initio) 계산방법(Basis set: 6-31G)에 의해 얻어진 HF

값(1HF= 627.51 kcal/mol)이 **20**보다 **19**가 작은 것으로부터 **19**가 더 안정하다는 것을 알 수 있었다. 대표적으로 **20a**와 **19a**의 HF값이 각각 -664.747과 -664.759로 나타났으며, 이로부터 약 -7.53 kcal/mol 에너지 차이에 의해 **19a**가 더 안정하다는 것을 알 수 있었다. 또한 실험적으로도 *p*-toluene sulfonic acid monohydrate, diisopropylethylamine(Hunig's base), 혹은 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene(DBU)을 사용해서 THF(혹은 toluene)에서 환류시키면 알킬화된 maleimides **20**으로 전환되지 않는 것으로부터 확인할 수 있었다.



Scheme 44

Alkylidenesuccinimide **19**의 입체화학은 대조 시료의 ^1H NMR 데이터와³⁹ 비교해 본 결과 일치하는 것으로부터 이와 같은 결론을 얻을 수 있었다.

지금까지의 연구결과로부터, phosphoniosilylation 반응과 친전자체와의 반응 (Michael 반응, 아실화, 알콕시카보닐화, 에폭시드 열림반응, 설페닐화 및

Wittig 반응) 조합에 의하여 α,β -불포화 락톤 및 에스터와 에논의 β -위치에 다양한 기능기를 한 용기 내에서 쉽고 효과적으로 도입할 수 있음을 알게 되었다. 이러한 α,β -불포화 카보닐 화합물들의 β -기능기화 방법들은 α,β -불포화 카보닐 구조를 갖는 천연물을 비롯한 생리활성물질 및 중간체의 합성에 훌륭한 수단을 제공할 것으로 기대된다.

III. 결 론

Phosphoniosilylation 반응을 이용한 α,β -불포화 락톤과 α,β -불포화 에스터의 β -컨쥬게이션 첨가, β -아실화, β -알콕시카보닐화, α,β -불포화 락톤의 β -설펜화, 그리고 α,β -불포화 락톤과 에논의 β -위치에 butyloxy 기가 첨가된 에폭시드 열림 반응과 α,β -불포화 이미드로부터 alkyldenesuccinimide를 합성하는 방법에 대하여 연구하였다.

α,β -불포화 카보닐 화합물을 phosphoniosilylation 반응하고 그 생성물인 phosphonium 염을 탈수소화하여 얻어지는 일리드를 친전자체와 반응한 후 탈실리콘화 하는 4단계의 공정으로 이루어진 β -기능기화 방법을, 다양한 α,β -불포화 카보닐 화합물과 친전자체들과의 조합을 통하여 고찰하였으며 고찰의 결과를 요약하면 다음과 같다.

첫째, α,β -불포화 락톤 및 에스터로부터 유도된 일리드들과 Michael 수용체들과의 반응은 TMSOTf에 의한 활성화를 통하여 매우 성공적으로 진행되었으며, 탈실리콘화 후 β -컨쥬게이션 된 α,β -불포화 락톤 및 에스터인 **3a-f**와 **8a-e**를 34~73%의 높은 수율로 얻을 수 있었다.

둘째, α,β -불포화 락톤 및 에스터로부터 유도된 일리드들과 acid halide 및 alkyl chloroformate과의 반응 또한 매우 순조로웠으며, 결국 탈실리콘화까지를 포함하는 4단계 한 용기 내 공정을 통하여 β -아실화 된 화합물 **4a-f**와 **9a-e**, 그리고 β -알콕시카보닐화 된 화합물 **5a-d** 및 **10a-d**를 22~78%의 높은 수율로 얻을 수 있었다.

셋째, α,β -불포화 락톤과 에논으로부터 유도된 일리드들과 에폭시드들과의 반응은 TBSOTf에 의한 활성화가 필수적이었는데, 용매를 THF로 사용하여 반응하였을 때 매우 흥미롭게도 butyloxy 기가 삽입되면서 에폭시드 고리 열

림이 일어남으로써 α,β -불포화 락톤 유도체 **11a-h**, 고리형 및 비고리형 에논 유도체 **13a-z**와 **15a-h**를 13~98%의 좋은 수율로 수득할 수 있었다. 또한 용매를 THP로 반응하면 β -위치에 pentyloxy 기가 삽입된 에폭시드 열림 반응으로 진행되어 β -위치의 pentyloxy 기가 삽입된 에논이 44~67%의 좋은 수율로 생성되었다.

넷째, α,β -불포화 락톤 및 에스터로부터 유도된 일리드들은 disulfide들과 반응에도 잘 부합하여 β -설페닐화 된 α,β -불포화 락톤 **16a-e** 및 α,β -불포화 에스터 **17a-e**를 38~71%의 좋은 수율로 얻을 수 있었다.

다섯째, α,β -불포화 이미드인 말레이미드로부터 유도된 일리드는 또한 알데히드와의 Wittig 반응에 잘 참여하였다. 그러나, 이 경우에는 탈실리콘화 한 후 얻어지는 최종 생성물로는 β -알킬화된 말레이미드가 아니라 alkylidenesuccinimide **19a-h**가 54~85%의 높은 수율로 얻어졌다.

결국 이러한 합성법은 α,β -불포화 에논 및 락톤 골격을 갖는 천연물 및 생리활성물질의 합성에 많은 기여를 할 것으로 생각되며, 다른 α,β -불포화 카보닐 화합물들의 β -위치 탄소-탄소 결합 형성 연구수행에도 많은 도움이 될 것이라 기대된다.

IV. 실험

1. 실험기기

^1H , ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200, Varian-UI 500 분광계로부터 얻어졌다. NMR 용매로는 CDCl_3 를 사용하였으며, chemical shift는 표준 물질인 tetramethylsilane으로부터 ppm단위로 기록하였으며 데이터는 chemical shift multiplicity (s= singlet, d= doublet, t= triplet, q= quartet, quin= quintet, br= broad, m= multiplet, dd= doublet of doublets, dt= doublet of triplet, td= triplet of doublet), coupling constant (Hz), integration의 순으로 기록하였다.

적외선 스펙트럼은 Nicolet IMPACT 410으로부터 얻어졌으며 진동수는 reciprocal centimeter (cm^{-1})로 기록되었다.

질량 스펙트럼은 Hewlett-Packard 5890II GC/5972A MSD로부터 ionization 방법(70eV)에 의해 low resolution으로 얻어졌으며 m/e (relative intensity)로 기록하였다.

Thin layer chromatography (TLC)는 Merck사의 silica gel 60 F₂₅₄이 입혀진 유리판을 사용하였으며, TLC상에 분리된 물질의 확인을 위하여 UV lamp (254 nm)를 사용하거나 Ethanolic *p*-anisaldehyde 용액 또는 KMnO_4 용액에 담근 후 가열하여 확인하였다.

Column chromatography는 Merck 제품의 Silica gel 60 (230-400 mesh)을 사용하여 수행하였다.

2. 시 약

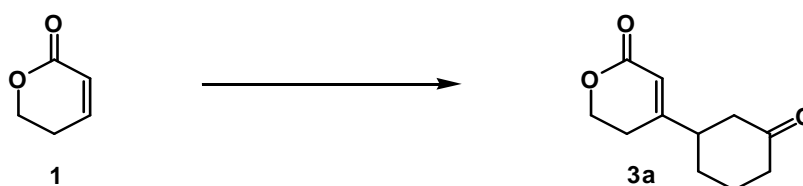
대부분의 시약은 Aldrich, Sigma, Fluka, Junsei 사의 특급 시약 또는 일급시약을 구입하였고, 특성에 따라 단순 증류, 진공 증류, 분별 증류하여 사용하였다.

Tetrahydrofuran은 사용 직전에 질소 하에서 sodium metal/benzophenone 으로부터 증류하여 사용하였고, methylene chloride, toluene은 calcium hydride로부터 증류하였다. 반응에 사용된 *n*-butyllithium은 THF 용매에서 diphenylacetic acid로 적정하여 정확한 몰농도의 시약을 사용하였다.

3. 실험방법

1) α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가

4-(3-Oxocyclohexyl)-5,6-dihydropyran-2-one



질소 존재 하에서 THF (3.00 mL)에 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol)을 녹이고 TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (86.1 μL , 1.00 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 동안 질소 존재 하에서 THF (1.50 mL)에 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)을 녹이고 0 $^\circ\text{C}$ 로 내린 후 *n*-BuLi (1.01 mL of 1.48 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)을 천천히 가해준 다음 0 $^\circ\text{C}$ 에서 45분간, 실온에서 15분간 교반하였다. 1시간 30분 동안 교반한 용액을 -78 $^\circ\text{C}$ 로 내린 다음, 교반할 동안 만든 용액(LDA)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 2-cyclohexen-1-one (145 μL , 1.50 mmol)을 빠르게 적가한 다음 TMSOTf (326 μL , 1.80 mmol)를 가해주었다. 30분 후 TBAF (5.00 mL of 1 M soln. in THF, 5.00 mmol)을 첨가한 후 실온으로 올려 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 3:1)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc

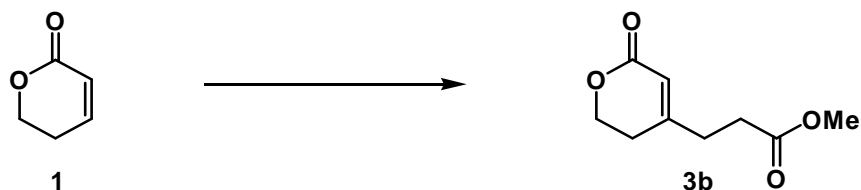
= 8:1 → hexane:*tert*-butylmethyl ether = 2:1 → hexane:EtOAc = 2:1)로 분리 정제하여 α,β-불포화 락톤의 β-콘쥬게이션 첨가된 **3a** (82.5 mg, 42.5%)를 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 2.68–2.26 (m, 6H), 2.24–2.03 (m, 3H), 1.86–1.56 (m, 2H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 209.1, 164.7, 162.0, 115.6, 66.2, 45.1, 44.8, 41.3, 29.0, 26.7, 25.1

IR (thin film): 2993, 2952, 2924, 2863, 1709, 1701, 1631, 1468, 1383, 1227, 1158, 1081, 865 cm⁻¹

3-(6-Oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-propionic acid methyl ester



질소 존재 하에서 THF (3.00 mL)에 Ph₃P (292 mg, 1.10 mmol)을 녹이고 TBSOTf (253 μL, 1.10 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (86.1 μL, 1.00 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 동안 질소 존재 하에서 THF (1.50 mL)에 diisopropylamine (252 μL, 1.80 mmol)을 녹이고 0°C로 내린 후 *n*-BuLi (1.01 mL of 1.48 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)을 천천히 가해준 다음 0°C에서 45분간, 실온에서 15분간 교반하였다. 1시간 30분 동안 교반한 용액을 -78°C로 내린 다음, 교반할 동안 만든 용액(LDA)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 건조된 cone type flask에 methyl acrylate (135 μL, 1.50

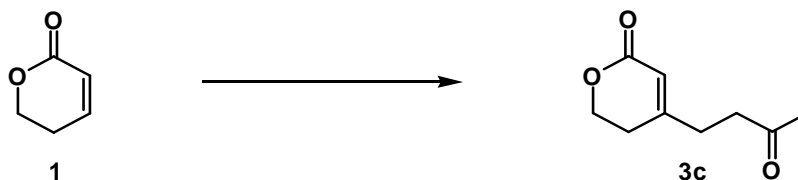
mmol)를 넣어 THF (4.50 mL)에 녹인 후, -78°C 로 내려 TMSOTf (272 μL , 1.50 mmol)를 첨가해서 만든 용액을 double tipped needle과 Ar가스를 이용하여 천천히 적가해 주었다. 30분 후 TBAF (4.50 mL of 1 M soln. in THF, 4.50 mmol)을 첨가한 후 실온으로 올려 30분 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:3)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 8:1 \rightarrow 1:3)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -콘쥬게이션 첨가된 **3b** (130 mg, 70.6%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.81 (s, 1H), 4.40 (t, $J=$ 6.35 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.60 (s, 4H), 2.43 (t, $J=$ 6.35 Hz, 2H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 164.6, 142.5, 116.2, 66.2, 52.3, 31.4, 30.9, 28.3

IR (neat): 2960, 2928, 2863, 2797, 1745, 1713, 1652, 1456, 1383, 1183, 1085 cm^{-1}

4-(3-Oxobutyl)-5,6-dihydropyran-2-one



3b의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (86.1 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.05 mL of 1.43 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 methyl vinyl ketone (125 μL , 1.50 mmol), TMSOTf (272 μL , 1.50

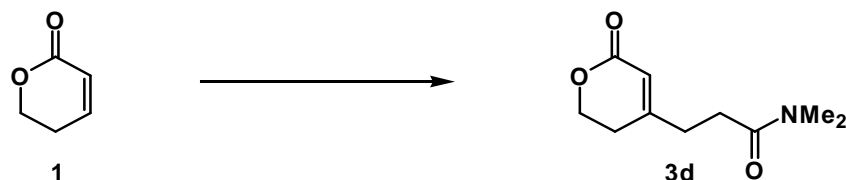
mmol)를 적가하였다. 30분 후 TBAF (4.00 mL of 1 M soln. in THF, 4.00 mmol)을 첨가한 후 실온으로 올려 30분 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:4)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 8:1 → 1:4)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -콘쥬게이션 치환된 **3c** (107 mg, 63.5%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.75 (s, 1H), 4.39 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 160.3, 132.2, 115.9, 66.2, 40.1, 30.0, 28.6, 26.3

IR (neat): 2956, 2924, 2863, 1733, 1717, 1680, 1648, 1472, 1370, 1273, 1224, 1162, 1081, 999 cm^{-1}

***N,N*-Dimethyl-3-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-propionamide**



3b의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (86.1 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.05 mL of 1.43 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 *N,N*-dimethylacrylamide (155 μL , 1.50 mmol), TMSOTf (272 μL , 1.50 mmol)를 적가하였다. 30분 후 TBAF (4.50 mL of 1 M soln. in THF, 4.50

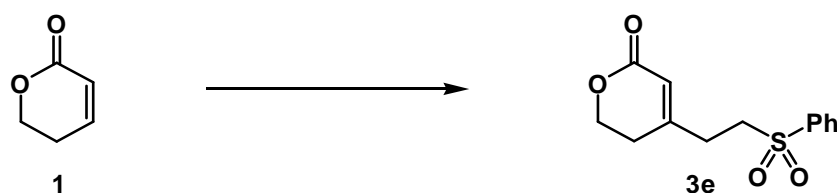
mmol)을 첨가한 후 실온으로 올려 30분 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (EtOAc:MeOH = 10:1)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (EtOAc → EtOAc:MeOH = 10:1)로 분리 정제하여 α,β-불포화 락톤의 β-콘쥬게이션 치환된 **3d** (144 mg, 72.9%)를 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.46 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 164.9, 161.2, 115.6, 66.3, 31.5, 30.1, 28.8, 25.6

IR (thin film): 3070, 2993, 2911, 2773, 1733, 1716, 1652, 1501, 1268, 1224, 1142, 1081, 1048, 867 cm⁻¹

4-(2-Benzenesulfonylethyl)-5,6-dihydropyran-2-one



3b의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph₃P (291 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (263 μL, 1.10 mmol), 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (86.1 μL, 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL, 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.06 mL of 1.41 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 phenyl vinyl sulfone (256 μL, 1.50 mmol), TMSOTf (272 μL, 1.50 mmol)를 적가하였다. 30분 후 NH₄Cl 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 30분 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc

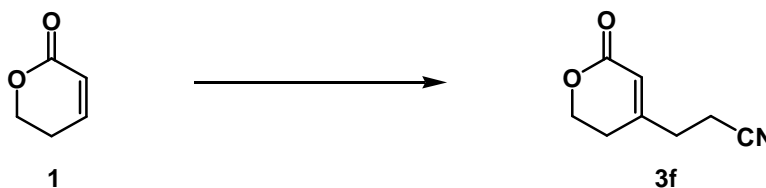
= 1:3)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 8:1 → 1:1 → 1:3)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -콘주게이션 첨가된 **3e** (131 mg, 49.1%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.97–7.29 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 4.38 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 7.81 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.81 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.10 Hz, 2H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 142.5, 138.7, 134.6, 132.3, 129.9, 128.3, 66.0, 29.4, 28.0, 25.6

IR (thin film): 3054, 2973, 2948, 2924, 2899, 1733, 1717, 1696, 1652, 1443, 1394, 1304, 1141, 1080, 856 cm^{-1}

3-(6-Oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-propionitrile



3e의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (263 μL , 1.10 mmol), 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (86.1 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.01 mL of 1.48 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 acrylonitrile (98.7 μL , 1.50 mmol), TMSOTf (272 μL , 1.50 mmol)를 첨가하였다. 30분 후 NH_4Cl 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 30분 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:5)로 확

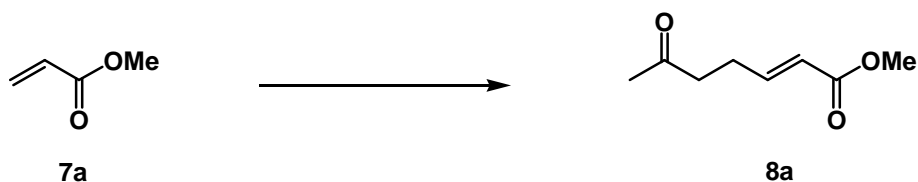
인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 8:1 → 1:2 → 1:5 → EtOAc)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -콘쥬게이션 첨가된 **3f** (58.5 mg, 38.7%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (s, 1H), 4.44 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.48 (t, $J = 6.10$, 2H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 163.9, 156.4, 118.3, 117.7, 66.1, 32.8, 31.9, 27.9

IR (neat): 2964, 2903, 2871, 2247, 1717, 1639, 1472, 1399, 1273, 1224, 1081, 1032, 867 cm^{-1}

(E)-6-Oxohept-2-enoic acid methyl ester



3e의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), methyl acrylate (90.1 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.05 mL of 1.43 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 methyl vinyl ketone (125 μL , 1.50 mmol), TMSOTf (272 μL , 1.50 mmol)를 적가하였다. 30분 후 NH_4Cl 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 30분 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 2:1)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 80:1 → 20:1 → 2:1 → EtOAc)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -콘

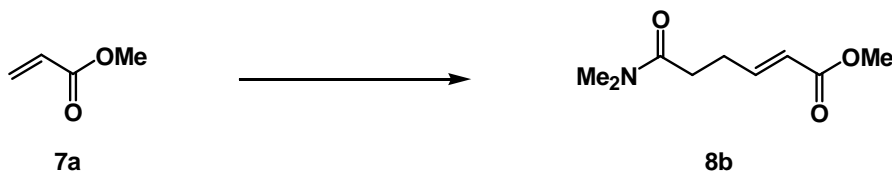
쥬게이션 첨가된 **8a** (88.8 mg, 56.9%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.96 (dt, $J_2 = 6.47$ Hz, $J_1 = 15.6$ Hz, 1H),
5.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 6.71$
Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 6.71$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 207.2, 167.2, 147.8, 121.9, 51.8, 41.7, 30.3,
26.2

IR (neat): 3001, 2952, 2850, 1717, 1656, 1436, 1273, 1203, 1158, 1032, 979
 cm^{-1}

(E)-5-Dimethylcarbamoylpent-2-enoic acid methyl ester



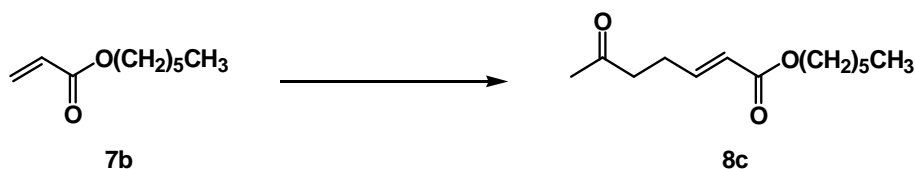
3e의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), methyl acrylate (90.1 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.05 mL of 1.43 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 *N,N*-dimethylacrylamide (155 μL , 1.50 mmol), TMSOTf (272 μL , 1.50 mmol)를 적가하였다. 30분 후 NH_4Cl 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 30분 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (EtOAc)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 5:1 → EtOAc)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가된 **8b** (81.7 mg, 44.1%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.03 (dt, $J_2 = 6.47$ Hz, $J_1 = 15.6$ Hz, 1H),
5.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.00 (s, 6H),
2.57 (t, $J = 5.98$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 5.98$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 168.1, 167.2, 154.3, 148.5, 121.7, 51.8,
31.7, 27.8

IR (neat): 2948, 1717, 1652, 1436, 1317, 1272, 1203, 1146, 1085, 1032, 967
 cm^{-1}

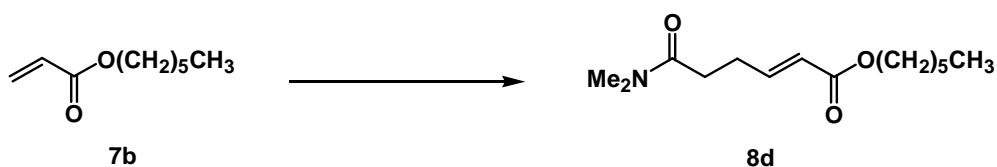
(E)-6-Oxohept-2-enoic acid hexyl ester



3e의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), hexyl acrylate (176 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.05 mL of 1.43 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 methyl vinyl ketone (125 μL , 1.50 mmol), TMSOTf (272 μL , 1.50 mmol)를 적가하였다. 30분 후 NH_4Cl 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 30분 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 2:1)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane → hexane:EtOAc = 20:1 → hexane:EtOAc:*tert*-butylmethyl ether = 7:1:1 → hexane:EtOAc = 4:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가된 **8c** (126 mg, 55.8%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.94 (dt, $J_2 = 6.59$ Hz, $J_1 = 15.6$ Hz, 1H),
 5.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 2.63
 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.19 (s,
 3H), 1.33 (s, 8H), 0.91 (t, $J = 6.59$ Hz, 3H),
 ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 147.3, 141.5, 122.3, 64.8, 41.7, 31.7,
 30.3, 28.9, 26.2, 25.9, 22.8, 14.3
 IR (neat): 2956, 2928, 2854, 1717, 1652, 1456, 1366, 1268, 1162, 979 cm^{-1}

(E)-5-Dimethylcarbamoylpent-2-enoic acid hexyl ester



3b의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), hexyl acrylate (176 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.06 mL of 1.41 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 *N,N*-dimethylacrylamide (155 μL , 1.50 mmol), TMSOTf (271.5 μL , 1.50 mmol)를 첨가하였다. 30분 후 TBAF (3.50 mL of 1 M soln. in THF, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:5)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane \rightarrow hexane:EtOAc = 8:1 \rightarrow 1:5)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가된 **8d** (171 mg, 66.8%)를 얻었다.

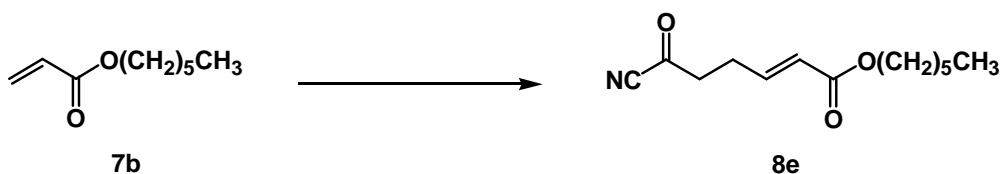
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (dt, $J_2 = 6.47$ Hz, $J_1 = 15.9$ Hz, 1H),

5.87 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.60–2.40 (m, 4H), 1.32 (s, 8H), 0.90 (t, $J = 6.59$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 166.9, 154.3, 148.0, 132.3, 122.2, 64.8, 60.7, 31.7, 28.9, 27.8, 25.9, 22.8, 14.3

IR (neat): 3054, 2956, 2928, 2854, 1717, 1652, 1464, 1399, 1317, 1268, 1187, 1142, 718 cm^{-1}

(E)-6-Cyano-6-oxohex-2-enoic acid hexyl ester



3e의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), hexyl acrylate (176 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.06 mL of 1.41 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA를 반응하였다. 1시간 후 THF (4.50 mL)에 녹인 acrylonitrile (98.7 μL , 1.50 mmol), TBSOTf (344.5 μL , 1.50 mmol)를 적가하였다. 30분 후 NH_4Cl 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 30분 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:1)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane \rightarrow hexane:EtOAc = 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 1:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -콘쥬게이션 첨가된 **8e** (71.5 mg, 34.2%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.92 (dt, $J_2 = 6.59$ Hz, $J_1 = 15.6$ Hz, 1H),

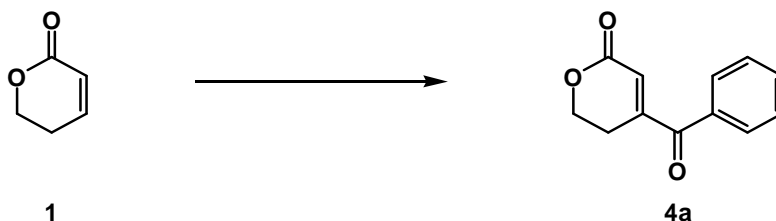
5.98 (d, $J=$ 15.6 Hz, 1H), 4.16 (t, $J=$ 6.84 Hz, 2H),
2.64-2.49 (m, 4H), 1.34 (s, 8H), 0.92 (t, $J=$ 6.59 Hz,
3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 186.9, 143.3, 124.4, 114.5, 70.7, 31.7, 28.8,
28.1, 25.9, 22.8, 16.5, 14.3

IR (neat): 2956, 2928, 2858, 2247, 1717, 1656, 1464, 1272, 1207, 1162, 1093,
975 cm^{-1}

2) α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -아실화

4-benzoyl-5,6-dihydropyran-2-one



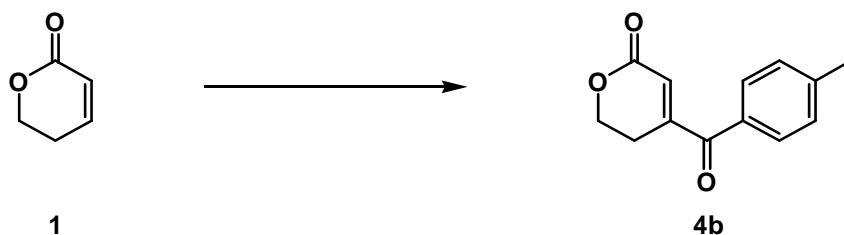
질소 존재 하에서 THF (3.00 mL)에 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol)을 녹이고 TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (86.1 μL , 1.00 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 동안 질소 존재 하에서 THF (1.50 mL)에 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)을 녹이고 0 $^\circ\text{C}$ 로 내린 후 *n*-BuLi (1.06 mL of 1.41 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)을 천천히 가해준 다음 0 $^\circ\text{C}$ 에서 45분간, 실온에서 15분간 교반하였다. 1시간 30분 동안 교반한 용액을 -78 $^\circ\text{C}$ 로 내린 다음, 교반할 동안 만든 용액(LDA)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 benzoyl chloride (174 μL , 1.50 mmol)를 적가하였다. 1시간 후 TBAF (2.00 mL of 1 M soln. in THF, 2.00 mmol)을 첨가한 후 실온으로 올려 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 2:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 7:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 1:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -아실화된 **4a** (147 mg, 72.5%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 6.84$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.81$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.56 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 194.3, 163.7, 151.3, 135.1, 133.8, 129.5, 128.8, 125.7, 66.8, 24.0

IR (neat): 3063, 2976, 2884, 1726, 1711, 1655, 1593, 1471, 1081 cm^{-1}

4-(4-Methylbenzoyl)-5,6-dihydropyran-2-one

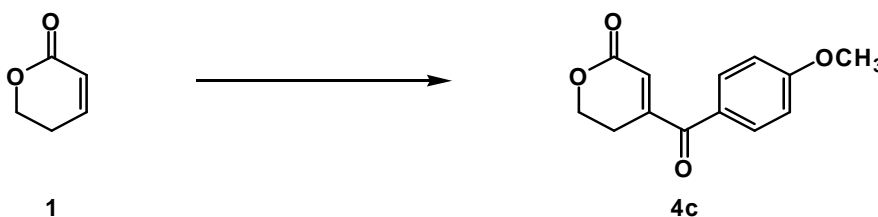


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, J = 6.35 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.81 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 193.9, 163.8, 151.7, 145.0, 132.5, 129.8, 129.5, 125.0, 66.8, 24.2, 21.7

IR (neat): 3063, 2955, 2863, 1711, 1696, 1650, 1563, 1450, 1173, 823 cm^{-1}

4-(4-Methoxybenzoyl)-5,6-dihydropyran-2-one



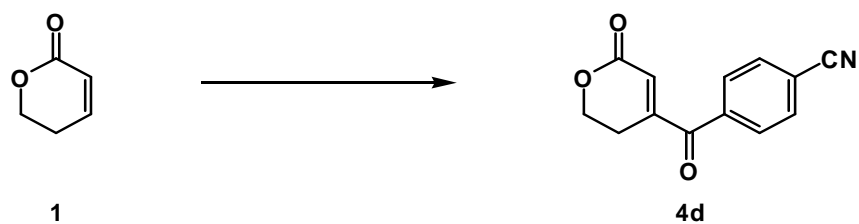
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9.28 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.91 (s,

3H), 2.83 (t, J = 6.35 Hz, 2H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 192.6, 164.4, 163.8, 152.1, 132.1, 127.7,
124.1, 114.2, 66.8, 55.6, 24.4

IR (neat): 3073, 2955, 2832, 1726, 1710, 1650, 1562, 1465, 1264, 1034, 1173,
843 cm^{-1}

4-(6-Oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonyl)benzonitrile

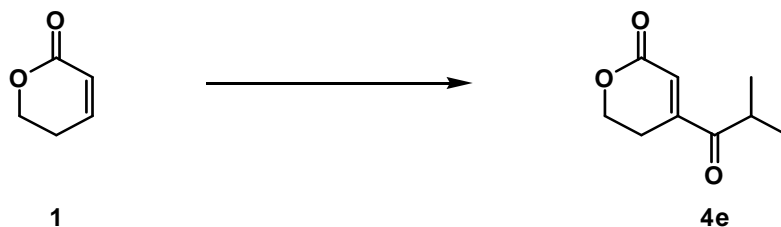


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.30
Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.58 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 2.86 (t,
 J = 6.10 Hz, 2H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 193.0, 163.1, 150.1, 138.6, 132.6, 129.8,
127.1, 117.5, 117.0, 66.7, 23.6

IR (thin film): 3067, 2950, 2904, 2244, 1726, 1675, 1650, 1603, 1462, 1081,
866 cm^{-1}

4-Isobutyryl-5,6-dihydropyran-2-one

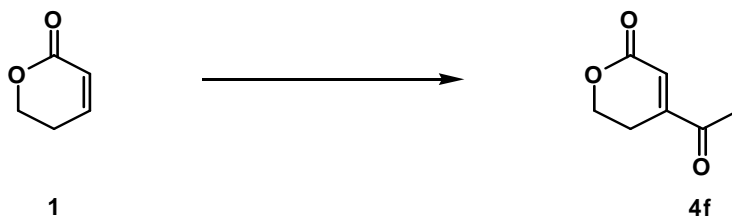


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.62 (s, 1H), 4.46 (t, J = 6.35 Hz, 2H),
3.29–3.22 (m, 1H), 2.66 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 1.17 (d, J =
6.84 Hz, 6H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 203.7, 164.3, 150.1, 124.1, 66.8, 35.3, 22.6,
18.8, 18.7

IR (neat): 3083, 2986, 2945, 2884, 1731, 1690, 1629, 1199 cm^{-1}

4-Acetyl-5,6-dihydropyran-2-one

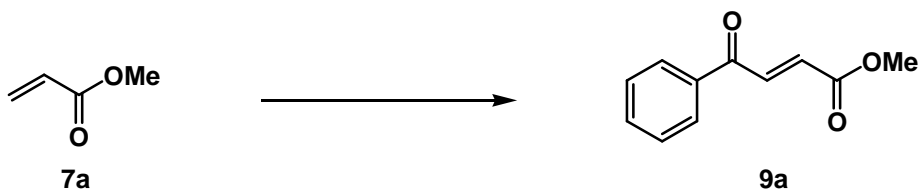


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (s, 1H), 4.46 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 2.66
(t, J = 6.10 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 197.1, 164.2, 150.9, 125.3, 66.8, 25.7, 22.1

IR (neat): 3080, 2976, 2935, 2879, 1711, 1690, 1663, 1096 cm^{-1}

(*E*)-4-Oxo-4-phenylbut-2-enoic acid methyl ester



4a의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL), Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol),
TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), methyl acrylate (90.1 μL , 1.00 mmol), THF

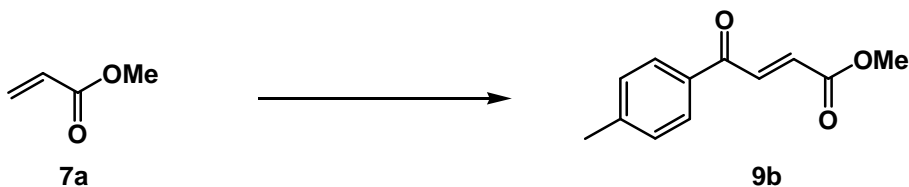
(1.50 mL), diisopropylamine (252 μ L, 1.80 mmol), *n*-BuLi (1.06 mL of 1.42 M soln. in hexanes, 1.50 mmol), benzoyl chloride (174 μ L, 1.50 mmol), TBAF (2.00 mL of 1 M soln. in THF, 2.00 mmol)을 반응하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 5:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 7:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -아실화된 **9a** (74.3 mg, 39.1%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, $J = 7.32$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 165.3, 164.7, 135.2, 133.6, 133.5, 128.6, 128.5, 128.3, 67.1, 52.3

IR (neat): 3078, 2960, 2935, 2858, 1726, 1680, 1660, 1608, 1450, 1178, 988 cm^{-1}

(E)-4-Oxo-4-*p*-tolylbut-2-enoic acid methyl ester



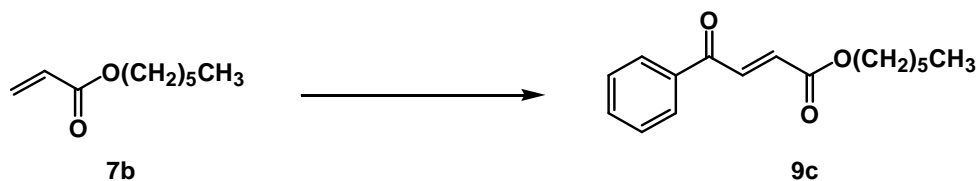
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 188.9, 166.1, 145.0, 136.8, 134.1, 131.7, 129.6,

129.0, 52.3, 21.8

IR (neat): 3041, 2960, 2935, 2863, 1731, 1675, 1660, 1608, 1450, 1173, 984,
846 cm^{-1}

(E)-4-Oxo-4-phenylbut-2-enoic acid hexyl ester

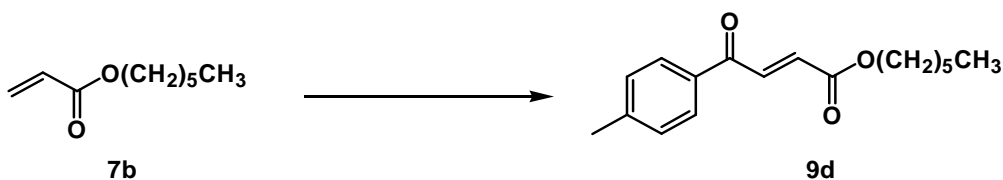


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.81$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.84$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.6, 165.7, 136.6, 136.4, 133.8, 132.6, 128.9, 128.8, 65.6, 31.4, 28.5, 25.5, 22.5, 14.0

IR (neat): 3068, 2966, 2935, 2863, 1726, 1680, 1655, 1603, 1455, 1184, 989
 cm^{-1}

(E)-4-Oxo-4-p-tolylbut-2-enoic acid hexyl ester



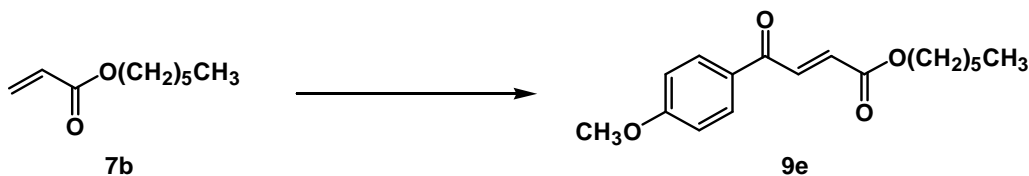
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J = 7.81$ Hz, 2H), 7.91 (t, $J = 15.6$

Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.30$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.74–1.69 (m, 2H), 1.43–1.38 (m, 2H), 1.37–1.28 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.35$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.1, 165.8, 145.0, 136.5, 134.2, 132.2, 129.6, 129.0, 65.5, 31.4, 28.5, 25.5, 22.5, 21.7, 14.0

IR (neat): 3063, 2966, 2935, 2863, 1731, 1680, 1653, 1614, 1475, 1173, 989, 835 cm^{-1}

(E)-4-(4-Methoxyphenyl)-4-oxobut-2-enoic acid hexyl ester



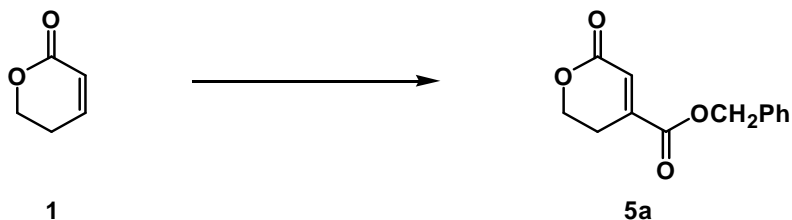
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J = 9.03$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 9.03$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.74–1.69 (m, 2H), 1.44–1.39 (m, 2H), 1.38–1.31 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 187.7, 165.8, 164.2, 136.5, 131.9, 131.3, 129.7, 114.1, 65.5, 55.6, 31.4, 28.5, 25.6, 22.5, 14.0

IR (neat): 3073, 2971, 2940, 2863, 1731, 1675, 1657, 1603, 1470, 1265, 1173, 1040, 989, 845 cm^{-1}

3) α,β -불포화 락톤 및 에스터의 β -알콕시카보닐화

6-Oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-carboxylic acid phenyl ester



질소 존재 하에서 THF (3.00 mL)에 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol)을 녹이고 TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol)을 천천히 가해주었다. 여기에 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (86.1 μL , 1.00 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 동안 질소 존재 하에서 THF (1.50 mL)에 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)을 녹이고 0°C로 내린 후 *n*-BuLi (1.06 mL of 1.41 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)을 천천히 가해준 다음 0°C에서 45분간, 실온에서 15분간 교반하였다. 1시간 30분 동안 교반한 용액을 -78°C로 내린 다음, 교반할 동안 만든 용액(LDA)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 benzyl chloroformate (214 μL , 1.50 mmol)를 적가한 다음 실온으로 올려 교반하였다. 1시간 후 TBAF (2.00 mL of 1 M soln. in THF, 2.00 mmol)을 첨가한 후 1시간 동안 반응하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 2:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 7:1 \rightarrow 2:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -알콕시카보닐화된 **5a** (135 mg, 58.0%)를 얻었다.

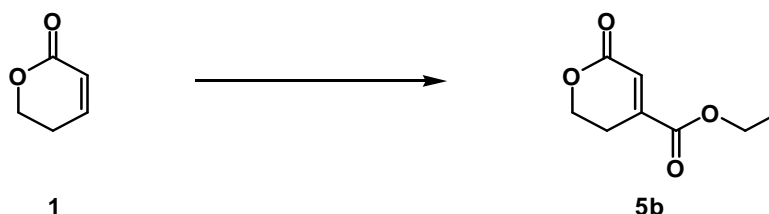
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.34 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.86 Hz, 2H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.2, 163.3, 145.2, 134.8, 128.7, 128.7, 128.4,

126.1, 67.7, 66.5, 23.5

IR (neat): 3042, 2971, 2904, 1726, 1706, 1660, 1639, 1480, 1096 cm^{-1}

6-Oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-carboxylic acid ethyl ester



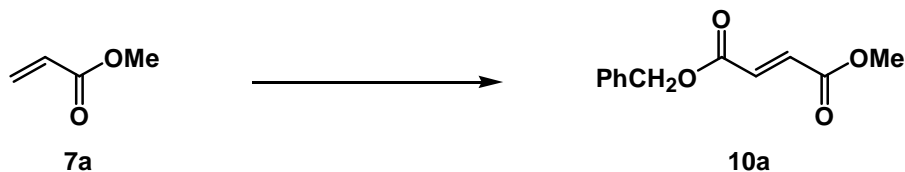
4a의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (86.1 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.02 mL of 1.47 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA, ethyl chloroformate (143 μL , 1.50 mmol)를 반응하였다. 1시간 후 TBAF (1.50 mL of 1 M soln. in THF, 1.50 mmol)을 첨가한 후 실온으로 올려 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 2:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 5:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 1:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -알콕시카보닐화된 **5b** (110 mg, 64.5%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.76 (s, 1H), 4.45 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 2.71 (s, J = 6.10 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.32 Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.4, 163.5, 145.5, 125.7, 66.5, 62.1, 23.5, 14.0

IR (neat): 3094, 2996, 2914, 1721, 1703, 1655, 1096 cm^{-1}

(E)-But-2-enedioic acid benzyl ester methyl ester



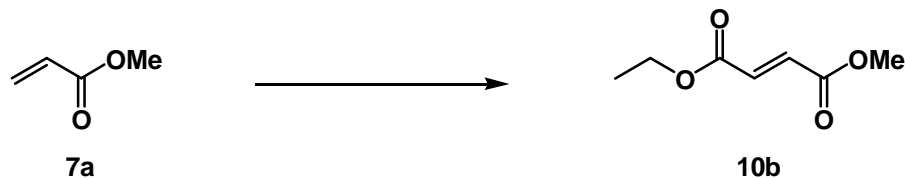
5b의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), methyl acrylate (90.1 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.06 mL of 1.42 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA, benzyl chloroformate (214 μL , 1.50 mmol), TBAF (1.50 mL of 1 M soln. in THF, 1.50 mmol)을 반응하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 5:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 8:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -알콕시카보닐화된 **10a** (129 mg, 58.7%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41–7.34 (m, 5H), 6.91 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.4, 166.0, 136.6, 136.6, 133.9, 132.1, 128.9, 128.8, 52.3

IR (neat): 3047, 2966, 2940, 2889, 2863, 1731, 1701, 1647, 1445, 1163, 989 cm^{-1}

(E)-But-2-enedioic acid ethyl ester methyl ester

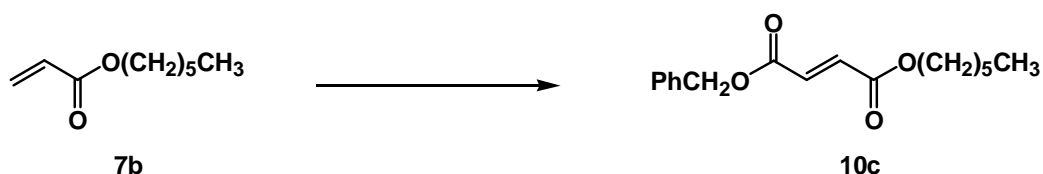


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.87 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 165.4, 164.9, 133.9, 133.1, 61.3, 52.3, 14.1

IR (neat): 2986, 2940, 2858, 1731, 1690, 1655, 1163, 989 cm^{-1}

(E)-But-2-enedioic acid benzyl ester hexyl ester



5b의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (292 mg, 1.10 mmol), TBSOTf (253 μL , 1.10 mmol), hexyl acrylate (176 μL , 1.00 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (252 μL , 1.80 mmol)과 *n*-BuLi (1.02 mL of 1.47 M soln. in hexanes, 1.50 mmol)으로부터 제조된 LDA, benzyl chloroformate (214 μL , 1.50 mmol), TBAF (1.50 mL of 1 M soln. in THF, 1.50 mmol)을 반응하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc: CHCl_3 = 10:1:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 70:1 \rightarrow hexane:EtOAc: CHCl_3 = 10:1:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -알콕시카보닐화된 **10c** (178 mg, 61.2%)를 얻었다.

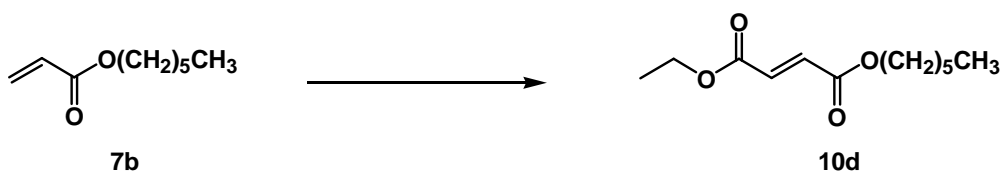
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.35 (m, 5H), 6.90 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.20 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.71–1.65 (m, 2H), 1.40–1.35 (m, 2H), 1.34–1.29 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.84$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 164.8, 135.2, 134.1, 133.2, 128.6,

128.5, 128.3, 67.1, 65.5, 31.4, 28.4, 25.5, 22.5, 14.0

IR (neat): 3037, 2966, 2935, 2868, 1726, 1696, 1655, 1460, 1158, 989 cm^{-1}

(E)-But-2-enedioic acid ethyl ester hexyl ester



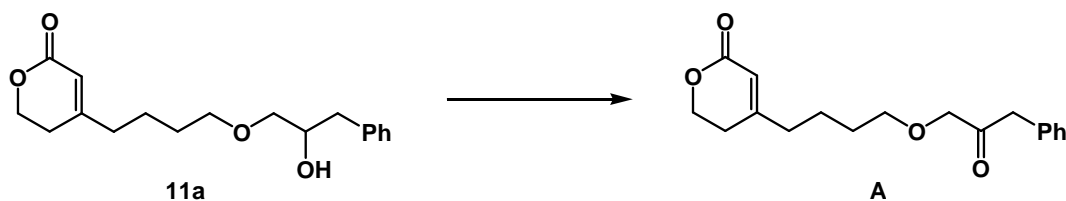
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.86 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 6.84$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 7H), 0.91 (t, $J = 6.84$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 165.1, 165.0, 133.7, 133.6, 65.5, 61.3, 31.4, 28.5, 25.5, 22.5, 14.1, 14.0

IR (neat): 3069, 2976, 2940, 2863, 1731, 1696, 1657, 1163, 989 cm^{-1}

4) α,β -불포화 화합물의 β -에폭시드 열림 반응

4-[4-(2-Oxo-3-phenylpropoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one



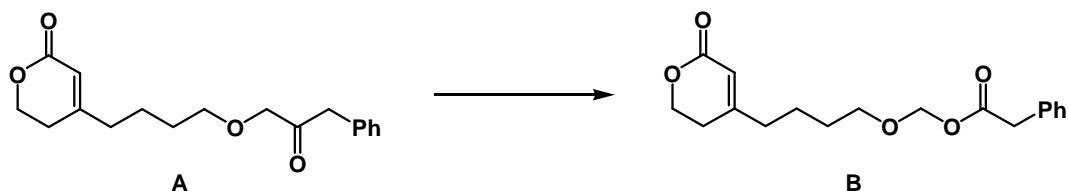
질소 존재 하에서 CH_2Cl_2 (4.00 mL)에 PCC (399 mg, 1.85 mmol)와 silicagel (399 mg)을 녹이고, CH_2Cl_2 (2.30 mL)에 녹인 **11a** (232 μL , 0.761 mmol)를 가해주었다. 11시간 동안 실온에서 교반하였으며 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:2)로 확인하였다. Flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 1:3)로 분리 정제하여 산화된 4-[4-(2-oxo-3-phenylpropoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one (187 mg, 81.4%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.40–7.22 (m, 5H), 5.83 (s, 1H), 4.39 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.49 (br, 2H), 2.40 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 2.32 (br, 2H), 1.65 (br, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 206.2, 165.1, 161.6, 133.6, 129.7, 129.0, 127.4, 116.1, 75.6, 71.3, 66.2, 46.5, 36.5, 29.3, 28.1, 23.2

IR (neat): 3066, 3030, 2940, 2863, 1717, 1701, 1635, 1599, 1493, 1452, 1399, 1264, 1224, 1077, 999, 865, 739, 698 cm^{-1}

Phenylacetic acid 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-butoxy methyl ester



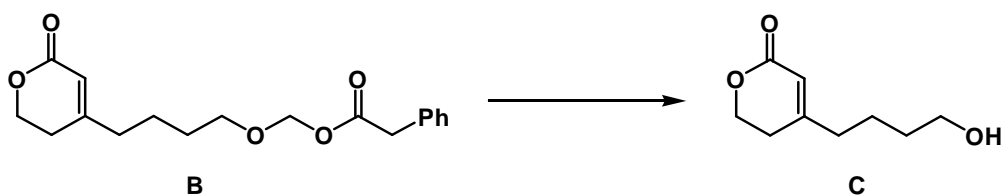
질소 존재 하에서 CH_2Cl_2 (1.00 mL)에 4-[4-(2-oxo-3-phenylpropoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one (90.4 mg, 0.299 mmol)를 녹이고, CH_2Cl_2 (1.00 mL)에 녹인 *m*-CPBA (96.0 mg, 0.299 mmol)를 가해주었다. 2시간 동안 어두운 실온에서 교반하였으며 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1)로 분리 정제하여 산화된 **phenylacetic acid 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-butoxy methyl ester** (94.5 mg, 99.3%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.28 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.38 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.58 (br, 2H), 2.36 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 2.24 (br, 2H), 1.56 (br, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 165.0, 161.4, 133.9, 129.5, 128.9, 127.5, 116.1, 89.7, 70.0, 66.2, 41.8, 36.4, 29.1, 28.1, 23.1

IR (neat): 3062, 3026, 2944, 1717, 1710, 1652, 1497, 1452, 1395, 1219, 1113, 954, 861, 751, 694 cm^{-1}

4-(4-Hydroxybutyl)-5,6-dihydropyran-2-one



THF (1.00 mL)에 phenylacetic acid 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-butoxymethyl ester (31.5 mg, 0.10 mmol)를 녹이고, 증류수 (0.500 mL)에 녹인 수산화 나트륨 (5.50 mg, 0.128 mmol)을 가해주었다. 실온에서 1시간동안 교반 후 EtOAc로 추출하여 수용액 층을 모아 1N HCl을 첨가하였다. 1시간동안 교반한 다음 EtOAc로 추출해서 유기층을 분리하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (EtOAc)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (EtOAc)로 분리 정제하여 가수분해된 **4-(4-hydroxybutyl)-5,6-dihydropyran-2-one** (10.0 mg, 59.4%)을 얻었다.

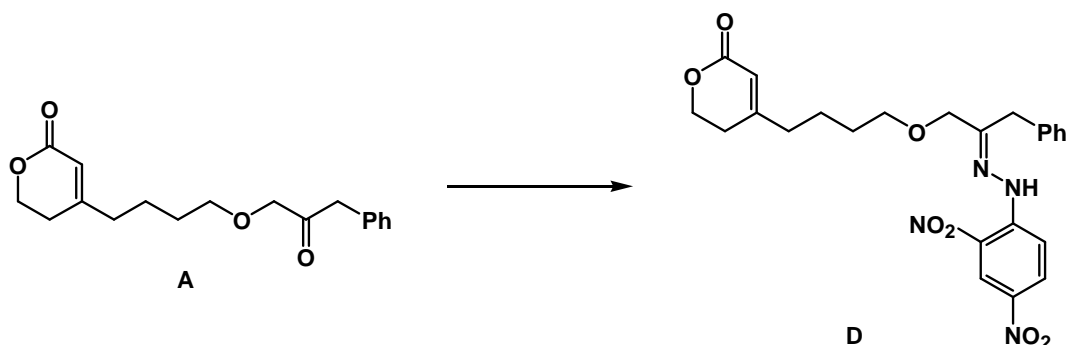
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (s, 1H), 4.38 (t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 1.63 (br, 4H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.7, 161.1, 115.9, 65.9, 62.3, 36.3, 32.0, 27.9, 22.7

IR (neat): 3429, 2936, 2863, 1717, 1701, 1684, 1635, 1468, 1399, 1268, 1224, 1154, 1077, 1003, 865 cm^{-1}

Ms (m/e , relative intensity): 170(M^+ , 7.9), 124(3.0), 111(base)

4-(4-{2-[(2,4-Dinitrophenyl)-hydrazono]-3-phenylpropoxy}-butyl)-5,6-dihydropyran-2-one



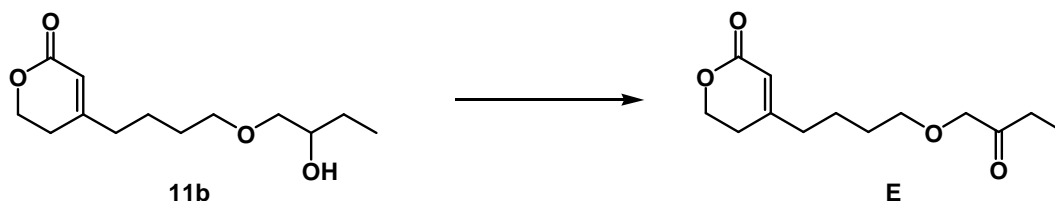
질소 존재 하에서 THF (1.00 mL)에 4-[4-(2-oxo-3-phenylpropoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one (77.3 mg, 0.256 mmol)를 녹이고, THF (0.700 mL)에 녹인 2,4-dinitrophenyl hydrazine (68.8 mg, 0.337 mmol)을 가해주었다. 2시간 동안 실온에서 교반하였으며 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 3:1)로 분리 정제하여 히드라존 4-(4-{2-[(2,4-dinitrophenyl)-hydrazono]-3-phenylpropoxy}-butyl)-5,6-dihydropyran-2-one (108 mg, 87.9%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 12.6 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.77, 1H), 8.03 (d, J = 9.28, 1H), 7.42–7.29 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 4.38 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.35, 2H), 2.37 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.33, 2H), 1.59 (br, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 164.9, 161.4, 153.6, 145.5, 138.0, 136.1, 129.7, 129.3, 129.1, 128.9, 127.6, 123.7, 116.5, 116.1, 71.9, 69.9, 66.2, 43.2, 36.4, 28.7, 28.1, 23.1

IR (thin film): 3250, 3103, 3091, 2952, 2924, 2858, 1705, 1619, 1586, 1517,
1501, 1400, 1325, 1260, 1224, 1142, 1073, 922, 836, 771,
702, 653 cm^{-1}

4-[4-(2-Oxobutoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one



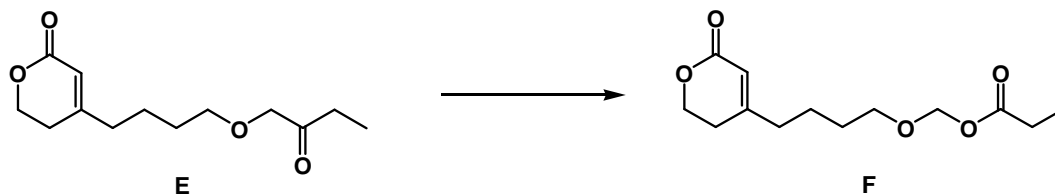
A의 제조와 같은 방법으로 CH_2Cl_2 (6.70 mL), PCC (674 mg, 1.29 mmol), silicagel(674 mg), CH_2Cl_2 (3.00 mL), **11b** (312 μL , 1.29 mmol)를 반응하였다. 6시간 동안 실온에서 교반하였으며 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:2)로 확인하였다. Flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2)로 분리 정제하여 산화된 **4-[4-(2-oxobutoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one** (198 mg, 64.2%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.85 (s, 1H), 4.41 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.49 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.34 (br, 2H), 1.68 (br, 4H), 1.11 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 165.1, 161.7, 116.1, 76.0, 71.3, 66.3, 36.5, 32.4, 29.3, 28.1, 23.3, 7.49

IR (neat): 2977, 2936, 1737, 1717, 1697, 1637, 1456, 1399, 1268, 1224, 1113, 1073, 1003, 865 cm^{-1}

Propionic acid 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-butoxymethyl ester



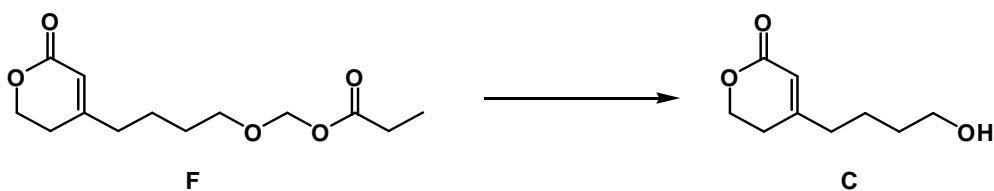
B의 제조와 같은 방법으로 CH_2Cl_2 (1.00 mL), 4-[4-(2-oxobutoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one (90.1 mg, 0.375 mmol), CH_2Cl_2 (1.20 mL), *m*-CPBA (120 mg, 0.488 mmol)를 반응하였다. 2시간 동안 어두운 실온에서 교반하였으며 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1)로 분리 정제하여 산화된 **propionic acid 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-butoxymethyl ester** (95.6 mg, 99.5%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.67 (br, 2H), 2.40 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.31 (br, 2H), 1.64 (br, 4H), 1.19 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 164.9, 161.4, 116.1, 89.3, 70.0, 66.2, 36.5, 29.2, 28.1, 27.9, 23.2, 9.20

IR (neat): 3063, 2940, 1737, 1717, 1697, 1635, 1456, 1395, 1268, 1215, 1113, 1073, 1003, 922, 861 cm^{-1}

4-(4-Hydroxybutyl)-5,6-dihydropyran-2-one



B를 **C**로 가수분해한 것과 같은 제조방법으로 propionic acid 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-butoxymethyl ester (70.7 mg, 0.273 mmol), 증류수 (0.500 mL), 수산화 나트륨 (11.0 mg, 0.273 mmol)을 반응하였다. 실온에서 1시간동안 교반 후 EtOAc로 추출하여 수용액 층을 모아 1N HCl을 첨가하였다. 1시간동안 교반한 다음 EtOAc로 추출해서 유기층을 분리하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (EtOAc)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (EtOAc)로 분리 정제하여 가수분해된 **4-(4-hydroxybutyl)-5,6-dihydropyran-2-one** (17.0 mg, 36.6%)을 얻었다.

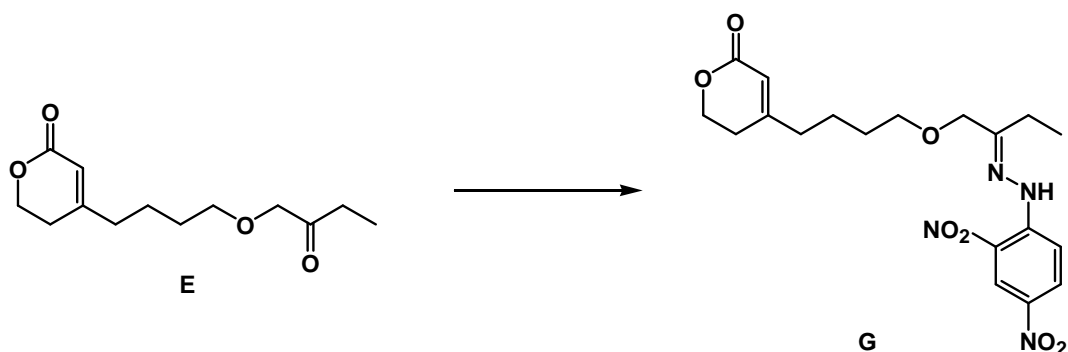
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.83 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.86 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 5.86 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 1.63 (br, 4H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 164.7, 161.1, 115.9, 65.9, 62.3, 36.3, 32.0, 27.9, 22.7

IR (neat): 3429, 2936, 2863, 1717, 1701, 1684, 1635, 1468, 1399, 1268, 1224, 1154, 1077, 1003, 865 cm⁻¹

Ms (*m/e*, relative intensity): 170(M⁺, 7.9), 124(3.0), 111(base)

**4-(4-{2-[(2,4-Dinitrophenyl)-hydrazono]-butoxy}-butyl)-5,6-dihydro
pyran-2-one**



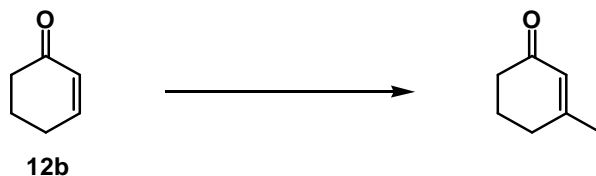
D의 제조와 같은 방법으로 THF (1.00 mL), 4-[4-(2-oxobutoxy)-butyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (64.3 mg, 0.268 mmol), THF (0.500 mL), 2,4-dinitrophenyl hydrazine (54.8 mg, 0.268 mmol)을 반응하였다. 2시간 동안 실온에서 교반하였으며 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:2)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1 → 1:2)로 분리 정제하여 히드라존 **4-(4-{2-[(2,4-dinitrophenyl)-hydrazono]-butoxy}-butyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one** (106 mg, 94.2%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 12.5 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.28 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.28 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.40 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.53 (br, 2H), 2.53-2.31 (m, 4H), 1.68 (br, 4H), 1.11 (t, J = 7.33 Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 161.4, 156.0, 145.6, 137.8, 130.7, 129.9, 129.4, 123.8, 116.1, 72.1, 70.7, 66.2, 36.5, 30.0, 28.9, 28.1, 23.2, 10.8

IR (thin film): 3217, 3115, 3062, 2981, 2916, 2863, 1733, 1713, 1693, 1681, 1619, 1578, 1505, 1419, 1338, 1219, 1134, 1036, 906, 869, 742, 702 cm^{-1}

3-Methylcyclohex-2-enone



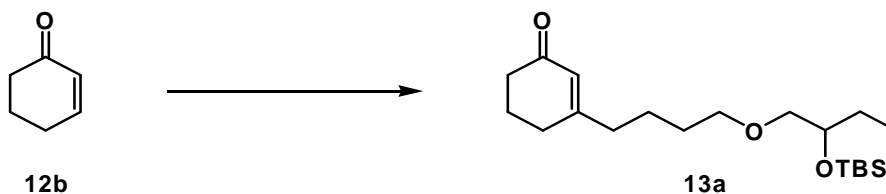
질소 존재 하에서 DME (3.00 mL)에 Ph_3P (302 mg, 1.14 mmol)을 녹이고 TBSOTf (262 μL , 1.14 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 2-cyclohexen-1-one (100 μL , 1.04 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 -78°C 로 내린 다음, $n\text{-BuLi}$ (940 μL of 1.33 M soln. in hexanes, 1.25 mmol)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 (2,3-epoxypropyl)benzene (274 μL , 2.08 mmol)을 빠르게 적가한 다음 TBSOTf (478 μL , 2.08 mmol)를 가해주었다. 실온으로 올려 1시간 후 NaHCO_3 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 1시간 동안 교반한 다음 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 3:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 3:1)로 분리 정제하여 β -위치에 메틸기가 첨가된 **3-methylcyclohex-2-enone** (55.5 mg, 48.5%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (s, 1H), 2.37 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.0, 163.1, 126.9, 37.2, 31.2, 24.7, 22.8

IR (neat): 3030, 2940, 2891, 2867, 1664, 1627, 1427, 1378, 885 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-butoxy]-butyl}-cyclohex-2-enone

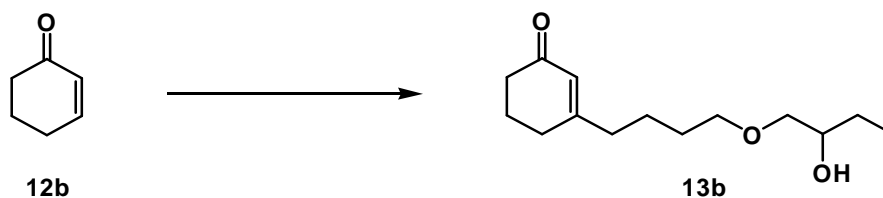


질소 존재 하에서 THF (3.00 mL)에 Ph_3P (302 mg, 1.14 mmol)을 녹이고 TBSOTf (262 μL , 1.14 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 2-cyclohexen-1-one (100 μL , 1.04 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 -78°C 로 내린 다음, *n*-BuLi (933 μL of 1.34 M soln. in hexanes, 1.25 mmol)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 1,2-epoxybutane (179 μL , 2.08 mmol)을 빠르게 적가한 다음 TBSOTf (478 μL , 2.08 mmol)를 가해주었다. 1시간 후 NaHCO_3 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 3:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 butyloxy group이 첨가되어 에폭시드 열림 반응한 **13a** (323 mg, 87.5%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (s, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.45 (br, 2H), 3.33 (dd, $J_2 = 2.69$ Hz, $J_1 = 5.62$ Hz, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.28 (br, 2H), 2.01 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 1.60 (br, 4H), 1.61-1.38 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 6.84$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.081 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.6, 126.0, 75.5, 72.9, 71.1, 38.1, 37.6,
 29.9, 29.6, 27.7, 26.3, 26.1, 23.9, 23.0, 10.1, -4.14, -4.47
 IR (neat): 2956, 2928, 2854, 1680, 1656, 1623, 1460, 1378, 1252, 1113, 832,
 775 cm^{-1}
 Ms (m/e , relative intensity): 354(M^+ , 0.2), 297(base), 187(2.3), 151(76),
 123(14), 115(38), 109(15)

3-[4-(2-Hydroxybutoxy)-butyl]-cyclohex-2-enone



13a의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (302 mg, 1.14 mmol), TBSOTf (262 μL , 1.14 mmol), 2-cyclohexen-1-one (100 μL , 1.04 mmol)의 혼합물에 $n\text{-BuLi}$ (899 μL of 1.39 M soln. in hexanes, 1.25 mmol), 1,2-epoxybutane (179 μL , 2.08 mmol), TBSOTf (478 μL , 2.08 mmol)를 반응하였다. 1시간 후 HF-pyridine (92.4 μL , 3.50 mmol)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:2)로 확인하였다. Flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2 \rightarrow 1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 butyloxy group이 첨가되어 에폭시드 열림 반응한 **13b** (204 mg, 81.4%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.91 (s, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 3H), 3.28 (dd, $J_2 = 8.30$ Hz, $J_1 = 9.28$ Hz, 1H),

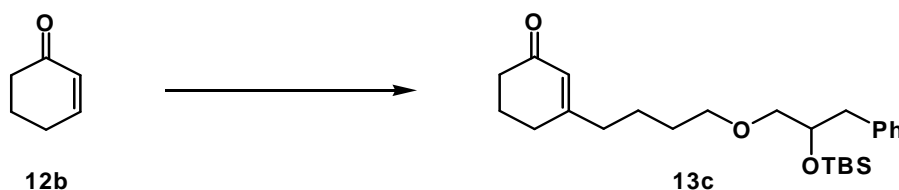
2.42-2.31 (m, 4H), 2.28 (br, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.62
(br, 4H), 1.57-1.43 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 166.5, 126.0, 75.1, 71.9, 71.1, 38.0, 37.6,
29.9, 29.5, 26.4, 23.8, 22.9, 10.2

IR (neat): 3446, 3026, 2932, 2871, 1656, 1619, 1456, 1427, 1374, 1350, 1321,
1256, 1195, 1113, 967, 885 cm^{-1}

Ms (m/e , relative intensity): 240(M^+ , 0.4), 222(0.4), 151(15), 123(base),
109(12), 73(5.0)

**3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-phenylpropoxy]-butyl}-
cyclohex-2-enone**



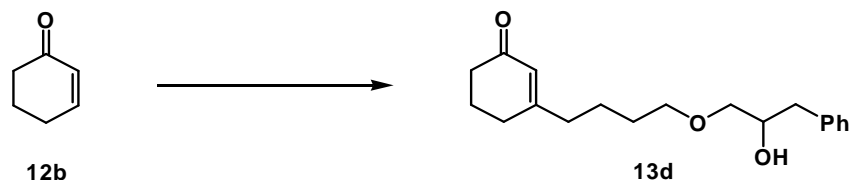
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.20 (m, 5H), 5.91 (s, 1H), 3.97 (quin,
 $J = 6.60$ Hz, 1H), 3.50 (br, 2H), 3.34 (t, $J = 4.64$ Hz, 2H),
2.91 (dd, $J_2 = 4.88$ Hz, $J_1 = 13.67$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J_2 =$
7.57 Hz, $J_1 = 13.43$ Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.28 (br,
2H), 2.01 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 1.62 (br, 4H), 0.84 (s, 9H),
-0.05 (s, 3H), -0.21 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.5, 139.1, 130.1, 128.3, 126.3, 126.1,
75.1, 73.1, 71.2, 41.6, 38.1, 37.6, 29.9, 29.6, 26.1, 23.9, 23.0,
18.4, -4.5, -4.9

IR (neat): 3087, 3062, 3030, 2952, 2928, 2854, 1737, 1676, 1623, 1493, 1460,

1358, 1252, 1195, 1113, 991, 889, 828, 775, 698 cm⁻¹

3-[4-(2-Hydroxy-3-phenylpropoxy)-butyl]-cyclohex-2-enone

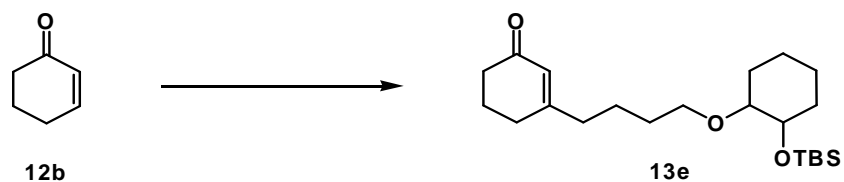


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.23 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.34 (dd, *J*₂ = 7.08 Hz, *J*₁ = 9.52 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 5.86 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 6.59 Hz, 2H), 2.34-2.13 (m, 4H), 2.00 (quin, *J* = 6.35 Hz, 2H), 1.62 (br, 4H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.2, 166.4, 138.2, 129.6, 128.8, 126.7, 126.1, 74.3, 71.6, 71.2, 40.2, 38.0, 37.6, 29.9, 29.5, 23.8, 23.0

IR (neat): 3446, 3083, 3058, 3026, 2932, 2863, 1721, 1705, 1684, 1652, 1615, 1493, 1456, 1252, 1195, 1113, 963, 885, 747, 695 cm⁻¹

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyloxy]-butyl}-cyclohex-2-enone



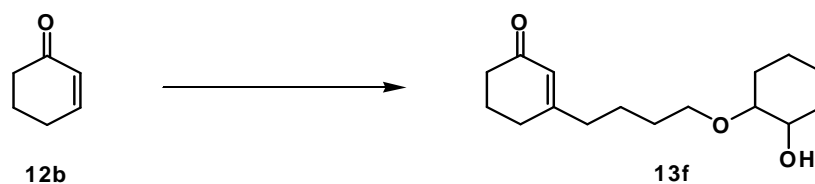
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.90 (s, 1H), 3.54 (br, 3H), 3.11-2.97 (m,

1H), 2.42–2.32 (m, 4H), 2.31 (br, 2H), 2.01 (t, $J=$ 6.35 Hz, 2H), 1.61 (br, 8H), 1.25 (br, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.08(s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.7, 126.0, 82.4, 74.1, 69.5, 38.2, 37.6, 33.8, 30.1, 29.9, 29.7, 26.1, 24.0, 23.7, 23.6, 23.0, 18.4, -4.3, -4.4

IR (neat): 3030, 2928, 2854, 1717, 1705, 1684, 1676, 1652, 1627, 1455, 1248, 1097, 873, 775 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxycyclohexyloxy)-butyl]-cyclohex-2-enone

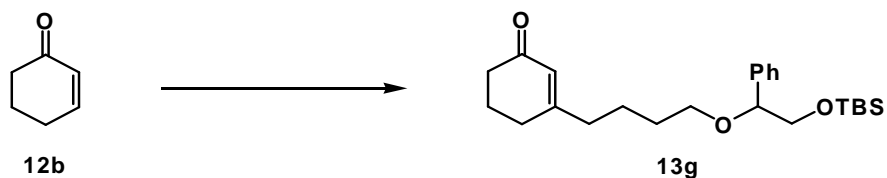


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (s, 1H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.49–3.34 (m, 2H), 3.02 (td, $J_2=$ 4.40 Hz, $J_1=$ 9.53 Hz, 1H), 2.39 (t, $J=$ 6.59 Hz, 2H), 2.31–2.20 (m, 4H), 2.01 (quin, $J=$ 6.35 Hz, 4H), 1.73 (br, 4H), 1.62 (br, 4H), 1.34–1.10 (m, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 166.5, 126.0, 84.0, 74.1, 68.4, 38.0, 37.6, 32.3, 30.0, 29.9, 29.4, 24.5, 24.2, 23.9, 22.9

IR (neat): 3454, 2932, 2858, 1717, 1688, 1672, 1652, 1619, 1456, 1370, 1350, 1252, 1191, 1105, 963, 885, 755 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethoxy]-butyl}-cyclohex-2-enone

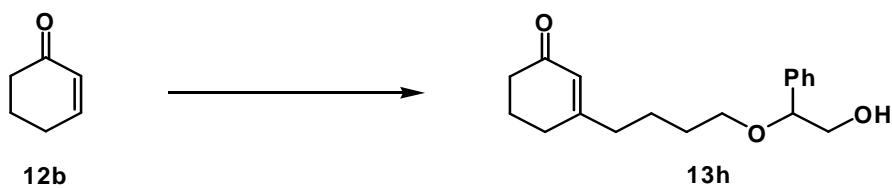


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.36–7.29 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 4.33 (t, $J=$ 5.86 Hz, 1H), 3.81 (dd, $J_2=$ 7.08 Hz, $J_1=$ 10.50 Hz, 1H), 3.63 (dd, $J_2=$ 4.88 Hz, $J_1=$ 10.74 Hz, 1H), 3.41 (br, 2H), 2.41–2.31 (m, 2H), 2.29–2.22 (m, 4H), 1.99 (t, $J=$ 6.10 Hz, 2H), 1.61 (br, 4H), 0.872 (s, 9H), 0.001 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.6, 140.4, 128.5, 128.0, 127.3, 126.0, 83.6, 69.0, 68.4, 38.1, 37.6, 29.9, 29.7, 26.1, 23.9, 23.0, 18.6, -5.0, -5.2

IR (neat): 3083, 3062, 3030, 2928, 2858, 1733, 1701, 1684, 1656, 1623, 1460, 1346, 1252, 1195, 1101, 1003, 963, 840, 775, 698 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxy-1-phenylethoxy)-butyl]-cyclohex-2-enone



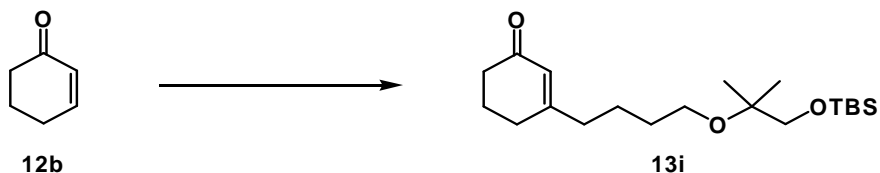
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.43–7.25 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 4.41 (dd,

$J_2 = 4.40$ Hz, $J_1 = 8.30$ Hz, 1H), 3.75–3.60 (m, 2H),
3.48–3.35 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 6.59$ Hz, 2H), 2.32–2.20
(m, 4H), 2.00 (quin, $J = 5.86$ Hz, 2H), 1.62 (br, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 166.4, 139.0, 128.8, 128.4, 127.1, 126.0,
83.3, 68.9, 67.6, 38.0, 37.6, 29.9, 29.7, 23.8, 22.9

IR (neat): 3458, 3083, 3058, 3022, 2936, 2867, 1717, 1680, 1656, 1623, 1456,
1346, 1249, 1191, 1105, 963, 885, 759, 702 cm^{-1}

**3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethoxy]-butyl}-
cyclohex-2-enone**

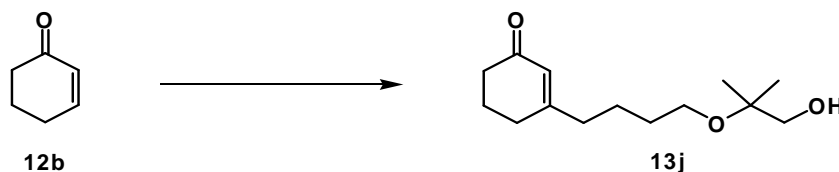


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (s, 1H), 3.44 (br, 4H), 2.42–2.31 (m,
2H), 2.28–2.22 (m, 4H), 2.01 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 1.57
(br, 4H), 1.16 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.8, 126.0, 75.5, 70.0, 61.5, 38.2, 37.6,
30.4, 29.9, 26.5, 26.1, 24.0, 23.0, 22.8, 18.5, -5.2

IR (neat): 3034, 2952, 2932, 2854, 1688, 1672, 1652, 1627, 1460, 1357, 1251,
1190, 1105, 835, 778 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethoxy)-butyl]-cyclohex-2-enone

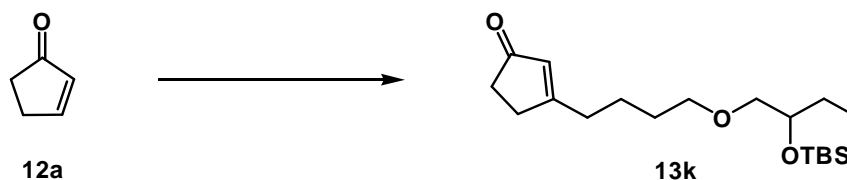


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.91 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.39 (br, 2H), 2.39 (t, $J = 6.59$ Hz, 2H), 2.32-2.12 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.59 (br, 4H), 1.19 (br, 6H),

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.4, 166.7, 126.0, 75.1, 69.9, 61.2, 38.1, 37.6, 30.2, 29.9, 26.5, 23.9, 22.9, 22.1

IR (neat): 3437, 3054, 2973, 2932, 2867, 1717, 1656, 1619, 1460, 1436, 1362, 1252, 1191, 1158, 1118, 1073, 963, 889, 718 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-butoxy]-butyl}-cyclopent-2-enone

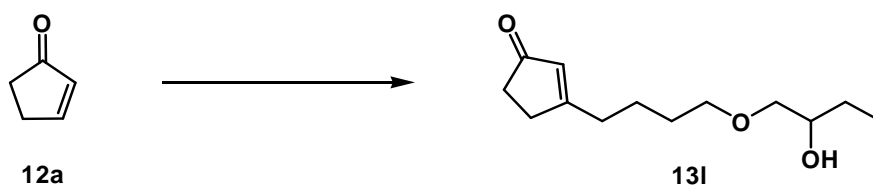


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.98 (s, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.58 (br, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H), 1.70 (br, 4H), 1.60-1.39 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 210.4, 183.1, 129.8, 75.5, 72.9, 71.1, 35.6, 33.6, 31.7, 29.7, 27.7, 26.1, 24.1, 18.5, 9.90, -4.2, -4.5

IR (neat): 3070, 2928, 2858, 1717, 1701, 1676, 1615, 1456, 1436, 1387, 1252,
1113, 1007, 832, 771 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxybutoxy)-butyl]-cyclopent-2-enone

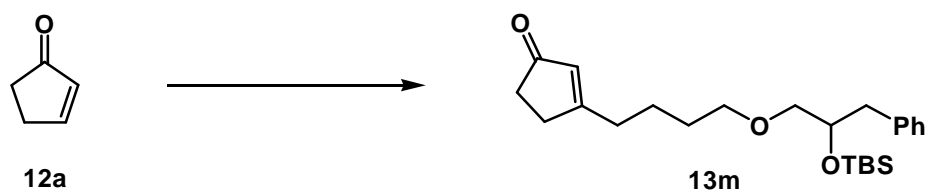


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.98 (s, 1H), 3.78–3.65 (m, 1H), 3.56–3.45 (m, 3H), 3.29 (t, $J = 8.30$ Hz, 1H), 2.59 (br, 2H), 2.46 (br, 4H), 1.68 (br, 4H), 1.50 (quin, $J = 7.33$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 210.4, 182.9, 129.9, 75.1, 72.0, 71.1, 35.5, 33.5, 31.8, 29.6, 26.4, 24.0, 10.1

IR (thin film): 3421, 2969, 2936, 2875, 1737, 1696, 1672, 1607, 1436, 1281, 1252, 1224, 1171, 1027, 722 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-phenylpropoxy]-butyl}-cyclopent-2-enone



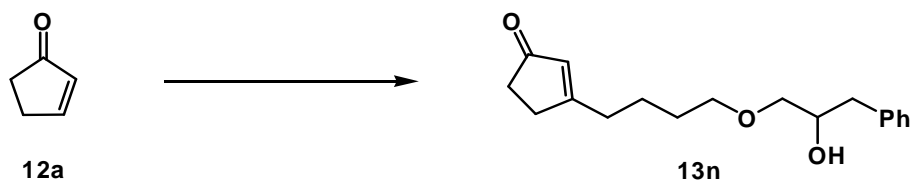
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.29–7.20 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 3.98 (quin,

$J = 6.35$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 5.86$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 3.41–3.32 (m, 2H), 2.91 (dd, $J_2 = 4.88$ Hz, $J_1 = 13.67$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J_2 = 7.33$ Hz, $J_1 = 13.19$ Hz, 1H), 2.62 (br, 1H), 2.51–2.41 (m, 2H), 1.69 (br, 6H), 0.84 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.20 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 210.4, 183.1, 139.0, 130.1, 129.8, 128.3, 126.3, 75.1, 73.0, 71.7, 41.6, 35.6, 33.6, 31.8, 29.7, 26.1, 24.1, 18.4, -4.5 , -4.9

IR (neat): 3083, 3058, 3022, 2924, 2858, 1705, 1672, 1615, 1460, 1436, 1358, 1252, 1183, 1109, 991, 836, 775, 698 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxy-3-phenylpropoxy)-butyl]-cyclopent-2-enone



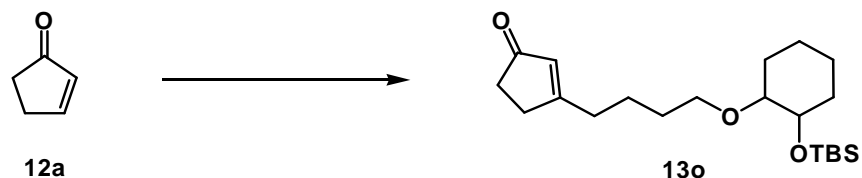
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.37–7.22 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.52–3.40 (m, 3H), 3.35 (dd, $J_2 = 7.33$ Hz, $J_1 = 9.77$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 6.84$ Hz, 2H), 2.58 (br, 2H), 2.51–2.40 (m, 2H), 2.08 (br, 2H), 1.68 (br, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 210.5, 183.0, 138.2, 129.8, 129.6, 128.8, 126.7, 74.4, 71.6, 71.1, 40.2, 35.5, 33.5, 31.8, 29.6, 24.0

IR (neat): 3425, 3079, 3058, 3026, 2928, 2863, 1705, 1672, 1607, 1493, 1452, 1431, 1403, 1358, 1236, 1187, 1158, 1118, 1028, 987, 844,

747, 702 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-cyclohexyloxy]-butyl}-cyclopent-2-enone

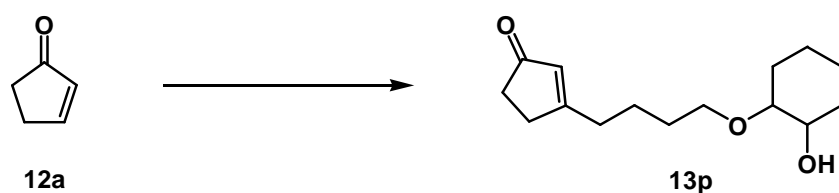


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.98 (s, 1H), 3.56 (t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.03 (br, 1H), 2.60 (br, 2H), 2.49-2.41 (m, 4H), 1.64 (br, 8H), 1.25 (br, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 210.4, 183.2, 129.8, 82.4, 74.1, 69.5, 35.6, 33.8, 33.6, 31.7, 30.2, 29.7, 26.1, 24.2, 23.7, 23.6, 18.4, -4.3, -4.4

IR (neat): 3066, 2932, 2854, 1717, 1701, 1680, 1615, 1456, 1436, 1378, 1252, 1109, 877, 832, 775 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxycyclohexyloxy)-butyl]-cyclopent-2-enone



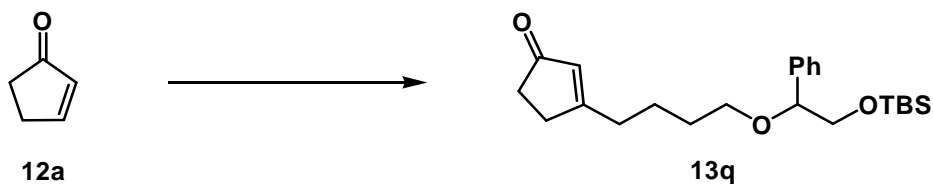
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.99 (s, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.44 (br, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.79 (br, 2H), 2.59 (br, 2H),

2.51-2.40 (m, 4H), 1.68 (br, 6H), 1.33-1.09 (m, 4H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 210.8, 183.5, 129.8, 83.9, 74.1, 68.4, 35.6, 33.6,
32.3, 31.8, 30.0, 29.4, 24.4, 24.2, 24.1

IR (neat): 3462, 2932, 2858, 1737, 1717, 1701, 1652, 1607, 1436, 1272, 1158,
1101, 1028, 844, 755 cm⁻¹

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethoxy]-butyl}-cyclopent-2-enone

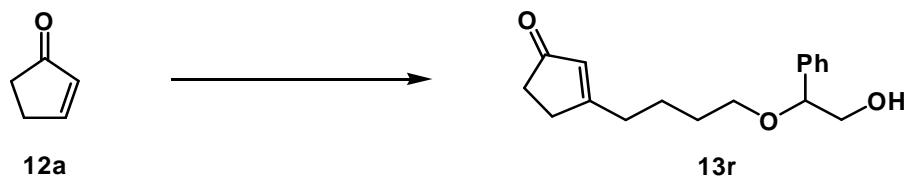


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.29 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 4.35 (t, *J*=
6.10 Hz, 1H), 3.80 (t, *J*= 9.03 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m,
1H), 3.43 (br, 2H), 2.59 (br, 2H), 2.43 (br, 4H), 1.66 (br,
4H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 210.5, 183.2, 140.3, 129.8, 128.5, 128.0, 127.2,
83.6, 69.0, 68.4, 35.6, 33.5, 31.7, 29.8, 26.1, 24.1, 18.6, -5.1,
-5.2

IR (neat): 3079, 3058, 3026, 2928, 2851, 1717, 1697, 1672, 1615, 1456, 1440,
1403, 1252, 1183, 1109, 836, 775, 698 cm⁻¹

3-[4-(2-Hydroxy-1-phenylethoxy)-butyl]-cyclopent-2-enone

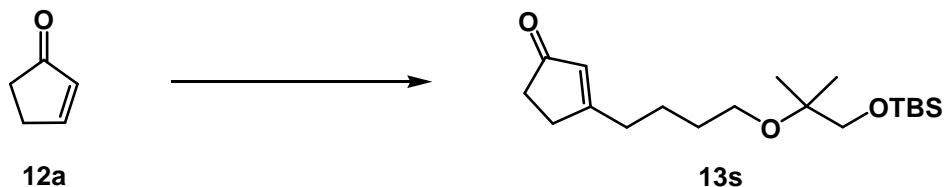


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.40–7.15 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 4.42 (dd, $J_2 = 4.40$ Hz, $J_1 = 8.30$ Hz, 1H), 3.76–3.61 (m, 2H), 3.42 (br, 4H), 2.57 (br, 2H), 2.45–2.39 (m, 2H), 1.67 (br, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 210.5, 139.0, 130.7, 129.8, 128.8, 128.4, 127.1, 83.3, 68.8, 67.6, 35.6, 33.5, 31.8, 29.7, 24.0

IR (neat): 3466, 3058, 3026, 2928, 2863, 1717, 1701, 1652, 1615, 1489, 1456, 1440, 1248, 1183, 1109, 1032, 848, 759, 702 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,1-dimethylethoxy]-butyl}-cyclopent-2-enone

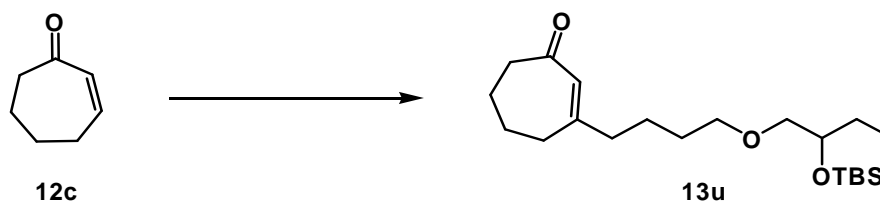


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.98 (s, 1H), 3.45 (br, 4H), 2.60 (br, 2H), 2.50–2.41 (m, 4H), 1.63 (br, 4H), 1.16 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 210.5, 183.4, 129.8, 75.5, 70.0, 61.5, 35.6, 33.6, 31.7, 30.5, 26.5, 26.1, 24.2, 22.8, 18.5, -5.2

IR (neat): 3070, 2956, 2932, 2853, 1721, 1713, 1668, 1615, 1476, 1468, 1362,
1248, 1179, 1105, 1003, 836, 775 cm^{-1}

3-[4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-butoxy]-butyl]-cyclohept-2-enone

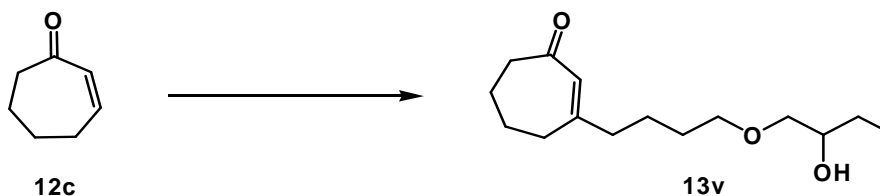


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (s, 1H), 3.73 (quin, $J = 5.62$ Hz, 1H),
3.45 (br, 2H), 3.33 (dd, $J_2 = 2.67$ Hz, $J_1 = 5.62$ Hz, 2H),
2.59 (br, 2H), 2.43 (br, 2H), 2.23 (br, 2H), 1.81 (br, 4H),
1.60 (br, 4H), 1.58-1.38 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 5.86$ Hz,
3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 204.5, 162.3, 129.6, 75.5, 72.9, 71.2, 42.4, 41.1,
32.7, 29.6, 27.7, 26.1, 25.3, 24.5, 21.5, 18.5, 9.9, -4.1, -4.5

IR (neat): 2932, 2854, 1721, 1701, 1664, 1652, 1643, 1631, 1460, 1362, 1252,
1113, 1048, 1003, 836, 775 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxybutoxy)-butyl]-cyclohept-2-enone

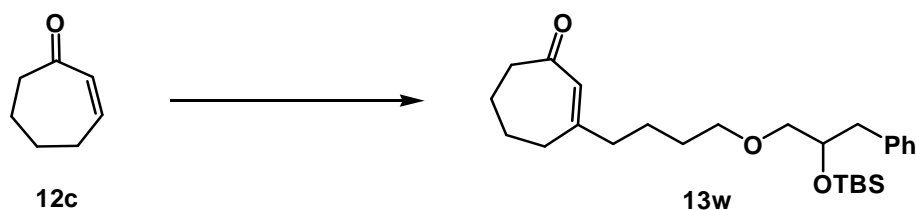


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (s, 1H), 3.78–3.63 (m, 1H), 3.53–3.40 (m, 3H), 3.28 (t, $J = 8.79$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 6.59$ Hz, 2H), 1.82 (br, 4H), 1.70–1.53 (m, 4H), 1.50 (quin, $J = 7.33$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 204.4, 162.1, 129.6, 75.1, 71.9, 71.2, 42.4, 41.0, 32.8, 29.5, 26.4, 25.3, 24.4, 21.5, 10.2

IR (neat): 3446, 2940, 2863, 1717, 1705, 1656, 1635, 1456, 1367, 1342, 1260, 1203, 1109, 1044, 987, 877, 751 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-phenylpropoxy]-butyl}-cyclohept-2-enone



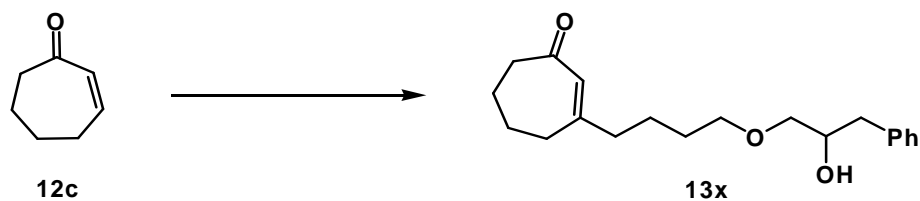
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.32–7.20 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 3.97 (quin, $J = 5.13$ Hz, 1H), 3.46 (br, 2H), 3.34 (t, $J = 4.88$ Hz, 2H), 2.91 (dd, $J_2 = 4.88$ Hz, $J_1 = 13.19$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J_2 = 7.81$ Hz, $J_1 = 13.67$ Hz, 1H), 2.60 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.24 (br, 2H), 1.81 (br, 4H), 1.60 (br, 4H), 0.84 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.21 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 204.4, 162.2, 139.1, 130.1, 129.6, 128.3, 126.3, 75.1, 73.1, 71.2, 42.4, 41.6, 41.1, 32.7, 29.6, 26.1, 25.4, 24.5,

21.5, 18.4, -4.5, -5.0

IR (neat): 3083, 3058, 3026, 2940, 2854, 1717, 1705, 1656, 1635, 1493, 1456,
1362, 1252, 1113, 987, 828, 775, 698 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxy-3-phenylpropoxy)-butyl]-cyclohept-2-enone

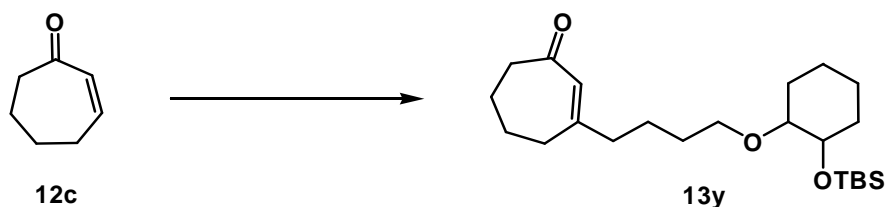


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.23 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.33 (dd, $J_2 = 7.08$ Hz, $J_1 = 9.52$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 6.59$ Hz, 2H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 204.4, 162.1, 138.2, 130.0, 129.6, 128.7, 126.7, 74.3, 71.6, 71.3, 42.4, 41.0, 32.8, 29.5, 26.7, 25.4, 24.4, 21.5

IR (neat): 3446, 3079, 3058, 3022, 2932, 2854, 1717, 1701, 1656, 1639, 1493, 1460, 1366, 1264, 1207, 1122, 881, 747, 698 cm^{-1}

3-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyloxy]-butyl}-cyclohept-2-enone

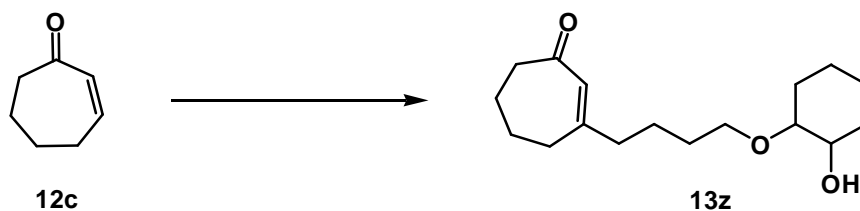


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (s, 1H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.54 (br, 2H), 3.03 (br, 1H), 2.60 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.23 (br, 2H), 1.81 (br, 4H), 1.62 (br, 8H), 1.25 (br, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 204.5, 162.5, 129.5, 82.4, 74.1, 69.6, 42.4, 41.2, 32.8, 30.1, 26.2, 26.1, 25.9, 25.4, 24.6, 21.5, 18.4, 18.2, -3.3, -4.3, -4.4

IR (neat): 2932, 2854, 1705, 1656, 1472, 1460, 1448, 1358, 1252, 1158, 1101, 1007, 873, 832, 775 cm^{-1}

3-[4-(2-Hydroxycyclohexyloxy)-butyl]-cyclohept-2-enone

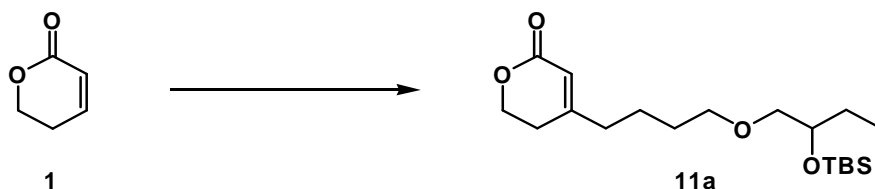


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (s, 1H), 3.72–3.58 (m, 1H), 3.43 (br, 4H), 3.08–2.99 (m, 1H), 2.59 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 5.62$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.81 (br, 2H), 1.71–1.51 (m, 8H), 1.40–1.10 (m, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 204.4, 162.1, 129.6, 83.9, 74.1, 68.5, 42.4, 41.0, 32.8, 32.2, 30.0, 29.4, 26.7, 25.4, 24.5, 24.2, 21.5

IR (neat): 3450, 2932, 2854, 1717, 1696, 1652, 1448, 1367, 1261, 1200, 1109, 1041, 922, 848, 726 cm^{-1}

**4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-butoxy]-butyl}-5,6-dihydro
pyran-2-one**



질소 존재 하에서 THF (3.00 mL)에 Ph_3P (302 mg, 1.14 mmol)을 녹이고 TBSOTf (262 μL , 1.14 mmol)을 천천히 가해주었다. 여기에 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (89.6 μL , 1.04 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 동안 질소 존재 하에서 THF (1.50 mL)에 diisopropylamine (210 μL , 1.50 mmol)을 녹이고 0°C로 내린 후 *n*-BuLi (887 μL of 1.41 *M* soln. in hexanes, 1.25 mmol)을 천천히 가해준 다음 0°C에서 45분간, 실온에서 15분간 교반하였다. 1시간 30분 동안 교반한 용액을 -78°C로 내린 다음, 교반할 동안 만든 용액(LDA)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 1,2-epoxybutane (179 μL , 2.08 mmol)을 빠르게 적가한 다음 TBSOTf (478 μL , 2.08 mmol)를 가해주었다. 1시간 후 NaHCO_3 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 2:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 7:1 \rightarrow 2:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -위치 butyloxy group이 첨가되어 에폭시드 열림 반응한 **11a** (161 mg, 43.4%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.33 (dd, $J_2 = 2.69$ Hz, $J_1 = 5.62$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.30 (br, 2H), 1.62 (br, 4H), 1.59-1.40 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 6.84$

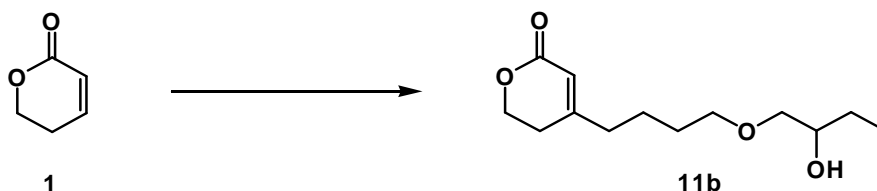
Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 161.6, 116.1, 75.5, 72.9, 71.0, 66.2, 36.7, 29.5, 28.1, 27.7, 26.1, 23.4, 18.5, 9.9, -4.1, -4.5

IR (neat): 3058, 2940, 2854, 1733, 1713, 1697, 1639, 1472 1395, 1252, 1216, 1113, 1003, 832, 775 cm^{-1}

Ms (m/e , relative intensity): 356(M^+ , 0.3), 299(base), 187(0.8), 153(24), 125(5.0), 115(15)

4-[4-(2-Hydroxybutoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one



11a의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (302 mg, 1.14 mmol), TBSOTf (262 μL , 1.14 mmol), 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (89.6 μL , 1.04 mmol)의 혼합물에 THF (1.50 mL)에서 diisopropylamine (210 μL , 1.50 mmol)과 *n*-BuLi (899 μL of 1.39 *M* soln. in hexanes, 1.25 mmol)으로부터 제조된 LDA, 1,2-epoxybutane (179 μL , 2.08 mmol), TBSOTf (478 μL , 2.08 mmol)를 반응하였다. 1시간 후 HF-pyridine (91.6 μL , 3.50 mmol)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 1:5)로 확인하였다. Flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2 → 1:5)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -위치 butyloxy group이 첨가되어 에폭시드 열림 반응한 **11b** (153 mg, 60.6%)를 얻었다.

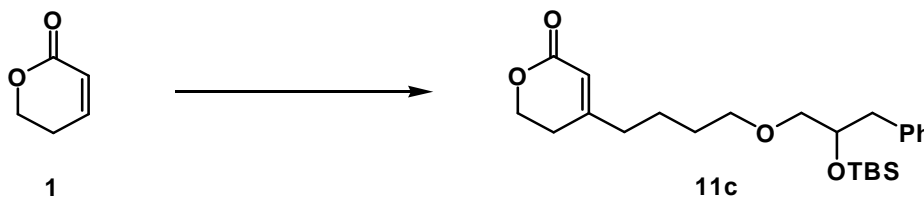
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.85 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.79–3.65 (m, 1H), 3.57–3.45 (m, 3H), 3.29 (t, $J = 8.79$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.32 (br, 2H), 1.64 (br, 4H), 1.58–1.43 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 161.5, 116.1, 75.1, 71.9, 71.0, 66.2, 36.6, 29.4, 28.1, 26.4, 23.3, 10.1

IR (neat): 3453, 3055, 2936, 2871, 1729, 1713, 1701, 1680, 1632, 1468 1399, 1374, 1313, 1268, 1219, 1077, 999, 865, 730 cm^{-1}

Ms (m/e , relative intensity): 243(M^+ , 0.4), 153(15), 125(base), 111(9.7), 73(3.2)

4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-phenylpropoxy]-butyl}-5,6-dihydropyran-2-one



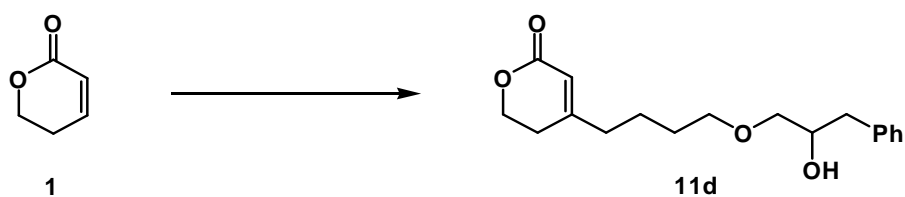
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.33–7.19 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 4.04–3.92 (m, 1H), 3.52–3.41 (m, 2H), 3.34 (dd, $J_2 = 3.91$ Hz, $J_1 = 5.37$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J_2 = 4.64$ Hz, $J_1 = 12.9$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J_2 = 7.33$ Hz, $J_1 = 13.2$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.31 (br, 2H), 1.63 (br, 4H), 0.84 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.20 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 161.6, 139.0, 130.1, 128.3, 126.4, 116.1,

75.1, 73.1, 70.9, 66.2, 41.6, 36.7, 29.5, 28.1, 26.1, 23.4, 18.4,
-4.5, -4.9

IR (neat): 3083, 3058, 3026, 2952, 2928, 2854, 1733, 1717, 1701, 1635, 1493,
1456, 1399, 1252, 1215, 1126, 1085, 999, 832, 775, 698
 cm^{-1}

4-[4-(2-Hydroxy-3-phenylpropoxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one

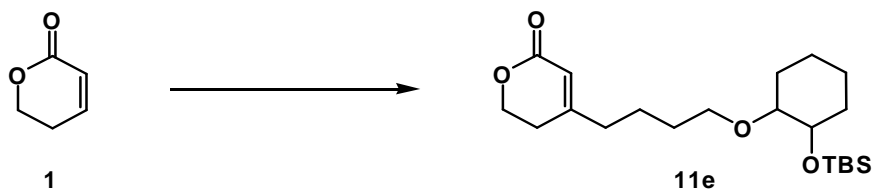


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37–7.22 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 4.39 (t, J =
6.35 Hz, 2H), 4.11–3.99 (m, 1H), 3.53–3.42 (m, 3H), 3.35
(t, J = 7.33 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 6.35 Hz, 2H), 2.39 (t, J =
6.35 Hz, 2H), 2.31 (br, 2H), 1.64 (br, 4H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.6, 161.1, 137.8, 129.3, 128.5, 126.5, 115.9,
74.1, 71.3, 70.8, 65.9, 39.9, 36.3, 29.1, 27.9, 23.1

IR (neat): 3433, 3087, 3058, 3026, 2924, 2863, 1733, 1717, 1692, 1680, 1632,
1493, 1456, 1432, 1395, 1268, 1224, 1175, 1113, 1077, 999,
865, 751, 694 cm^{-1}

4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyloxy]-butyl}-5,6-dihydropyran-2-one

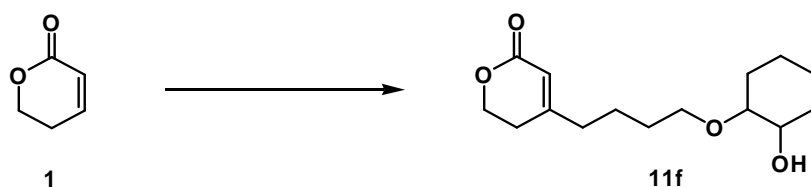


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (s, 1H), 4.39 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.55 (br, 3H), 3.05 (br, 1H), 2.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.30 (br, 2H), 1.98 (br, 2H), 1.61 (br, 6H), 1.32–1.19 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 161.7, 116.2, 84.0, 74.1, 69.4, 66.2, 36.6, 32.3, 30.0, 29.4, 28.1, 25.9, 25.5, 24.5, 23.5, 18.4, -4.3, -4.4

IR (neat): 3054, 2924, 2854, 1733, 1713, 1701, 1635, 1472, 1456, 1399, 1371, 1248, 1215, 1109, 1003, 869, 836, 771 cm^{-1}

4-[4-(2-Hydroxycyclohexyloxy)-butyl]-5,6-dihydropyran-2-one

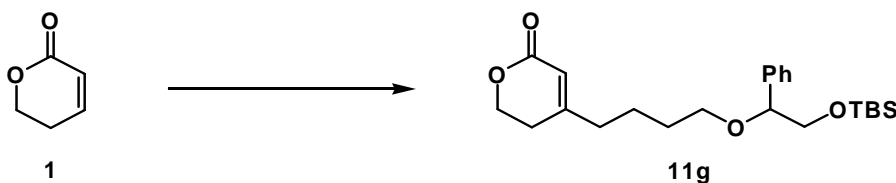


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.84 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.72–3.63 (m, 1H), 3.43 (br, 2H), 3.09–2.99 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 2.31 (br, 2H), 2.11 (br, 2H), 1.71 (br, 2H), 1.63 (br, 4H), 1.39–1.15 (m, 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 161.5, 116.1, 84.0, 74.1, 68.3, 66.2, 36.6, 32.3, 29.8, 29.4, 28.1, 24.5, 24.2, 23.4

IR (neat): 3450, 3058, 2936, 2863, 1733, 1717, 1697, 1680, 1632, 1456, 1432, 1395, 1370, 1277, 1224, 1073, 1032, 999, 861, 722 cm^{-1}

4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethoxy]-butyl}-5,6-dihydropyran-2-one



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.29 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.38 (t, $J=$ 6.35 Hz, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.80 (dd, $J_2=$ 7.33 Hz, $J_1=$ 10.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, $J_2=$ 4.88 Hz, $J_1=$ 10.7 Hz, 1H), 3.42 (br, 2H), 2.37 (t, $J=$ 6.35 Hz, 2H), 2.27 (br, 2H), 1.63 (br, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 161.7, 140.3, 128.5, 128.0, 127.2, 116.1, 83.6, 68.9, 68.4, 66.2, 36.6, 29.6, 28.1, 26.1, 23.4, 18.6, -5.0, -5.2

IR (neat): 3083, 3062, 3026, 2948, 2851, 1737, 1717, 1697, 1681, 1632, 1472, 1456, 1395, 1252, 1097, 999, 828, 779, 694 cm^{-1}

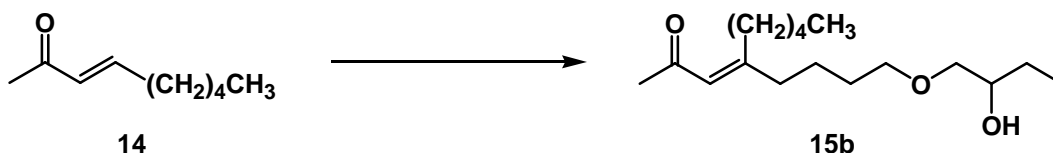
mmol)를 반응하였다. 1시간 후 NaHCO_3 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 10:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 20:1 \rightarrow 10:1)로 분리 정제하여 비고리형 에논의 β -위치 butyloxy group이 첨가되어 에폭시드 열림 반응한 **15a** (108 mg, 27.3%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.04 (s, 1H), 3.73 (quin, $J = 5.86$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.35–3.30 (m, 2H), 2.57 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 1.65–1.33 (m, 12H), 0.91 (s, 15H), 0.08 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.7, 163.6, 123.3, 75.4, 72.9, 71.3, 38.8, 32.4, 32.2, 31.8, 29.7, 28.5, 27.7, 26.1, 25.6, 22.7, 18.5, 14.3, 9.9, -4.1, -4.5

IR (neat): 2952, 2924, 2858, 1688, 1611, 1460, 1374, 1350, 1248, 1113, 1056, 1007, 963, 836, 775 cm^{-1}

4-[4-(2-Hydroxybutoxy)-butyl]-non-3-en-2-one



13b의 제조와 같은 방법으로 THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (302 mg, 1.14 mmol), TBSOTf (262 μL , 1.14 mmol), *trans*-3-nonen-2-one (172 μL , 1.04 mmol)의 혼합물에 *n*-BuLi (899 μL of 1.39 M soln. in hexanes, 1.25 mmol), 1,2-epoxybutane (179 μL , 2.08 mmol), TBSOTf (478 μL , 2.08

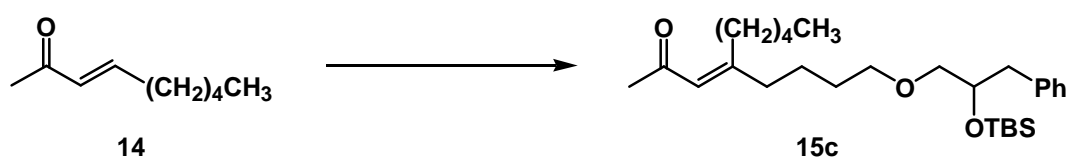
mmol)를 반응하였다. 1시간 후 HF-pyridine (92.4 μ L, 3.50 mmol)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 5:1)로 확인하였다. Flash column chromatography (hexane:EtOAc = 3:1 \rightarrow 1:1)로 분리 정제하여 비고리형 에논의 β -위치 butyloxy group이 첨가되어 에폭시드 열림 반응한 **15b** (101 mg, 34.1%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.06 (s, 1H), 3.72 (br, 1H), 3.57–3.40 (m, 4H), 3.29 (t, J = 8.79 Hz, 1H), 2.57 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.20–2.08 (m, 1H), 1.98 (br, 2H), 1.72–1.58 (m, 2H), 1.54–1.43 (m, 4H), 1.37–1.26 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 0.97–0.89 (m, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.8, 163.8, 123.4, 75.1, 71.9, 71.1, 38.9, 32.2, 31.8, 29.9, 28.5, 27.6, 26.3, 22.7, 19.6, 14.2, 10.1

IR (neat): 3446, 2956, 2932, 2858, 1684, 1607, 1452, 1350, 1215, 1175, 1113, 975, 918, 853 cm^{-1}

4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-phenylpropoxy]-butyl}-non-3-en-2-one



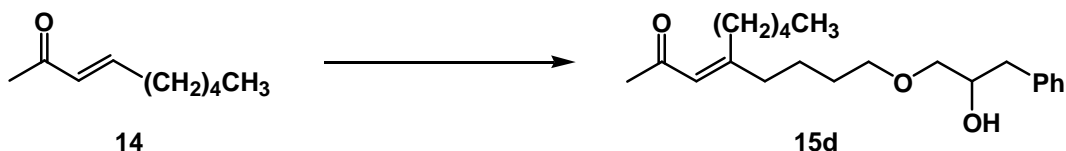
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.35–7.20 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 4.03–3.92 (m, 1H), 3.47 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.97–2.81 (m, 2H), 2.73–2.52 (m, 2H), 2.19 (s, 3H),

1.70–1.25 (m, 12H), 0.91 (br, 3H), 0.83 (s, 9H), –0.05 (d, $J = 2.93$ Hz, 3H), –0.22 (d, $J = 4.40$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 168.1, 139.2, 130.2, 128.8, 126.9, 123.4, 75.1, 73.1, 71.5, 52.7, 47.1, 41.6, 39.0, 32.2, 31.9, 27.7, 26.1, 25.6, 22.8, 18.4, 14.3, –4.5, –5.0

IR (neat): 3083, 3058, 3030, 2952, 2928, 2854, 1688, 1607, 1497, 1456, 1358, 1248, 1109, 991, 836, 775, 694 cm^{-1}

4-[4-(2-Hydroxy-3-phenylpropoxy)-butyl]-non-3-en-2-one

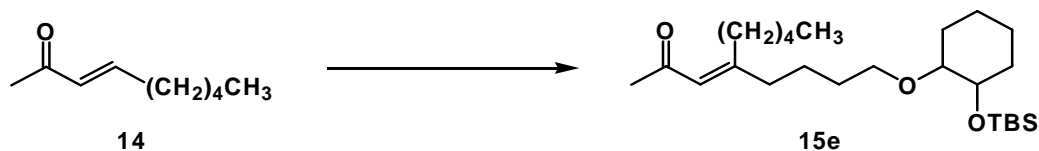


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.33–7.23 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 4.10–4.03 (m, 1H), 3.53–3.31 (m, 5H), 2.82 (d, $J = 4.40$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J = 7.81$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.86 (br, 3H), 1.70–1.25 (m, 8H), 0.98–0.89 (m, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.8, 168.3, 138.4, 129.6, 128.7, 126.7, 123.4, 74.3, 71.6, 71.1, 40.2, 39.0, 32.2, 31.8, 29.9, 27.7, 26.7, 25.3, 22.8, 14.3

IR (neat): 3446, 3079, 3058, 3026, 2932, 2863, 1681, 1607, 1493, 1452, 1350, 1215, 1179, 1122, 1028, 963, 857, 747, 694 cm^{-1}

4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-methylbutoxy]-butyl}-non-3-en-2-one

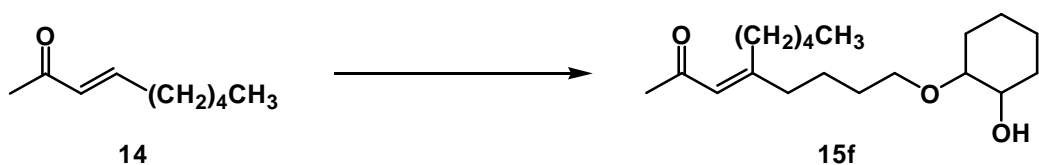


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.05 (s, 1H), 3.54 (br, 1H), 3.04 (br, 1H), 2.57 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02–1.78 (m, 4H), 1.75–1.51 (m, 8H), 1.40–1.21 (m, 10H), 0.91 (s, 13H), 0.09 (s, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 163.6, 123.3, 82.2, 74.0, 69.8, 38.8, 33.8, 32.4, 32.1, 31.8, 28.5, 27.7, 26.1, 25.9, 24.7, 24.5, 23.5, 22.7, 18.4, 14.3, -4.3, -4.4

IR (neat): 2928, 2854, 1688, 1615, 1460, 1378, 1358, 1245, 1211, 1158, 1101, 1020, 938, 873, 832, 771 cm^{-1}

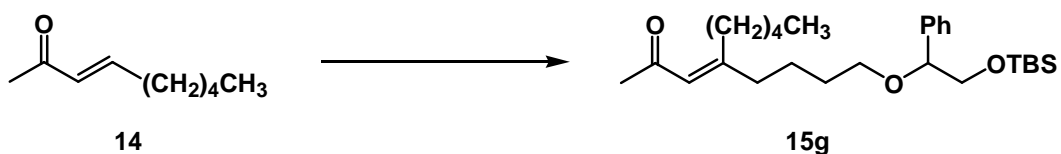
4-[4-(2-Hydroxycyclohexyloxy)-butyl]-non-3-en-2-one



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.06 (s, 1H), 3.72–3.66 (m, 2H), 3.51–3.33 (m, 3H), 3.09–2.99 (m, 1H), 2.56 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13–2.03 (m, 6H), 1.78–1.51 (m, 6H), 1.47–1.15 (m, 10H), 0.98–0.89 (s, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.7, 163.7, 123.5, 83.9, 74.1, 68.7, 39.0, 32.3, 32.2, 31.8, 30.4, 29.4, 27.6, 26.5, 24.5, 24.2, 22.7, 19.6, 14.2
IR (neat): 3437, 2936, 2863, 1680, 1611, 1452, 1374, 1350, 1264, 1236, 1175, 1158, 1101, 1040, 926, 844 cm^{-1}

4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethoxy]-butyl}-non-3-en-2-one

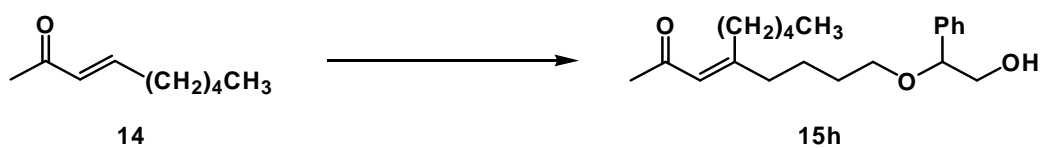


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.29 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 4.34 (t, J = 6.35 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 6.84 Hz, J = 10.74 Hz, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.41 (br, 3H), 3.18 (t, J = 5.86 Hz, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (t, J = 9.28 Hz, 2H), 1.33 (br, 6H), 0.95-0.90 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.01-0.03 (m, 6H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 163.6, 137.8, 128.8, 127.3, 125.7, 123.4, 83.4, 69.3, 68.4, 52.6, 51.5, 32.4, 32.1, 31.8, 27.7, 26.5, 26.1, 22.8, 18.6, 14.3, -5.1, -5.2

IR (neat): 3079, 3062, 3030, 2952, 2928, 2854, 1684, 1615, 1493, 1452, 1387, 1350, 1252, 1199, 1175, 1134, 1101, 877, 832, 771, 755, 698 cm^{-1}

4-[4-(2-Hydroxy-1-phenylethoxy)-butyl]-non-3-en-2-one



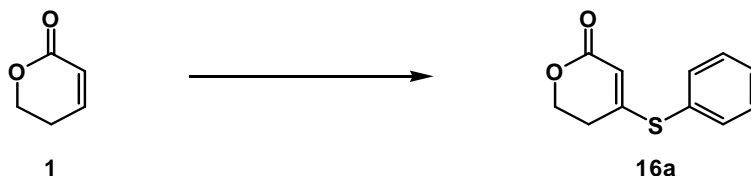
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.40–7.29 (m, 5H), 6.02 (s, 1H), 4.42 (dd, $J_2 = 4.64$ Hz, $J_1 = 8.06$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 7.81$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.66–1.52 (m, 4H), 1.49–1.28 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 6.84$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.7, 163.9, 139.3, 128.7, 128.2, 127.1, 123.5, 83.3, 68.8, 67.7, 39.1, 32.2, 30.1, 29.8, 28.6, 27.7, 25.2, 22.8, 14.3

IR (neat): 3429, 3083, 3062, 3026, 2940, 2858, 1680, 1603, 1489, 1452, 1350, 1232, 1183, 1105, 1077, 873, 832, 759, 694 cm^{-1}

5) α,β -불포화 화합물의 기타 β -기능기화

4-Phenylsulfenyl-5,6-dihydropyran-2-one

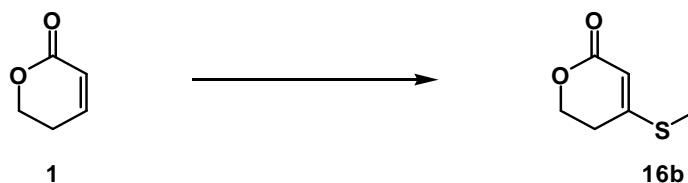


질소 존재 하에서 THF (1.50 mL)에 diisopropylamine (210 μ L, 1.50 mmol)을 녹이고 0 $^{\circ}$ C로 내린 후 *n*-BuLi (845 μ L of 1.48 M soln. in hexanes, 1.25 mmol)을 천천히 가해준 다음 0 $^{\circ}$ C에서 45분간, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 동안 질소 존재 하에서 THF (3.00 mL)에 Ph₃P (302 mg, 1.14 mmol)을 녹이고, 0 $^{\circ}$ C로 내려 TBSOTf (262 μ L, 1.14 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (89.6 μ L, 1.04 mmol)을 천천히 적가하고 실온으로 올려 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 교반한 용액을 -78 $^{\circ}$ C로 내린 다음, 먼저 만들어놓은 용액(LDA)을 천천히 가하여 반응하였다. 1시간 후 THF (3.00 mL)에 녹인 phenyl disulfide (298 μ L, 1.35 mmol)를 적가하였다. 1시간 후 실온으로 올려 TBAF (1.56 mL of 1 M soln. in THF, 1.56 mmol)을 첨가 후 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc:*t*-BuOMe = 3:1:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1 \rightarrow 6:1 \rightarrow hexane:EtOAc:*t*-BuOMe = 3:1:1 \rightarrow 2:1:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 락톤의 β -설페닐화한 **16a** (148 mg, 69%)를 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.54–7.51 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 4.44 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.10 Hz, 2H)

IR (thin film): 2948, 2829, 1712, 1472, 1214 cm^{-1}

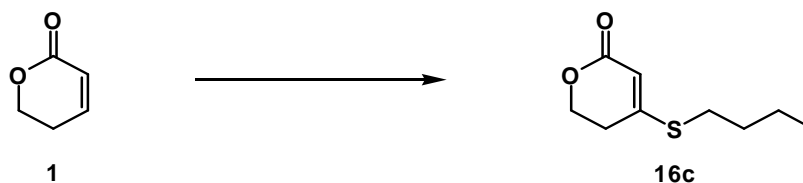
4-Methylsulfenyl-5,6-dihydropyran-2-one



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.67 (s, 1H), 4.43 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)

IR (thin film): 2948, 1714, 1470, 1212 cm^{-1}

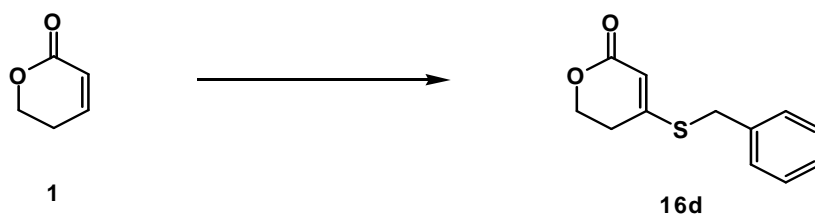
4-Butylsulfenyl-5,6-dihydropyran-2-one



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.70 (s, 1H), 4.41 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

IR (thin film): 2958, 2872, 1714, 1468, 1212 cm^{-1}

4-Benzylsulfenyl-5,6-dihydropyran-2-one

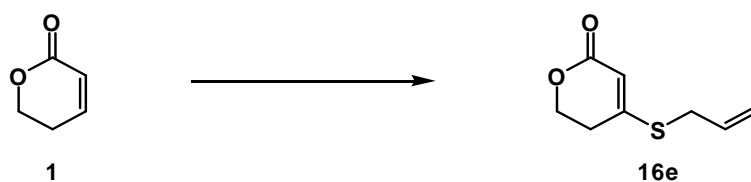


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.33 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.10 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.10 Hz, 2H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 159.8, 134.4, 129.2, 129.1, 128.3, 109.4, 66.0, 36.1, 29.4

IR (thin film): 2950, 2890, 1710, 1460, 1300, 1210 cm⁻¹

4-Allylsulfenyl-5,6-dihydropyran-2-one

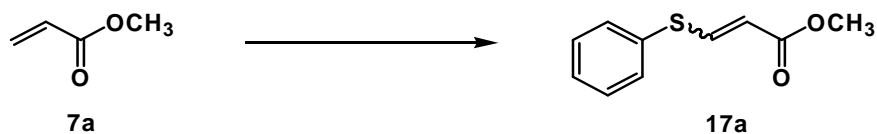


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.97–5.77 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.10 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 6.84 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.10 Hz, 2H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 159.4, 130.8, 120.1, 109.4, 66.0, 34.1, 29.5

IR (neat): 2980, 2940, 1710, 1650, 1470, 1270 cm⁻¹

3-Phenylsulfenylacrylic acid methyl ester

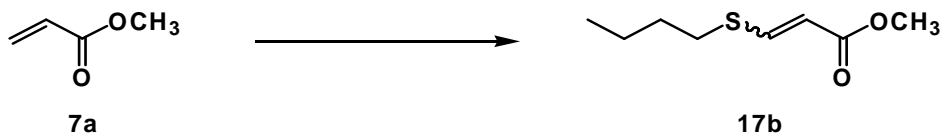


16a의 제조와 같은 방법으로 THF (2.00 mL)에서 diisopropylamine (262 μ L, 1.87 mmol)과 *n*-BuLi (1.50 mL of 1.48 M soln. in hexanes, 1.56 mmol)으로부터 제조된 LDA, THF (3.00 mL)에 용해된 Ph_3P (302 mg, 1.14 mmol), TBSOTf (262 μ L, 1.14 mmol), methyl acrylate (93.7 μ L, 1.04 mmol)의 혼합물, THF (3.00 mL)에 용해된 phenyl disulfide (298 μ L, 1.35 mmol), TBAF (1.56 mL of 1 M soln. in THF, 1.56 mmol)을 반응하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 14:1)로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane \rightarrow hexane:EtOAc = 14:1)로 분리 정제하여 α,β -불포화 에스터의 β -설펜닐화한 **17a** (127 mg, 60%)를 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.54–7.42 (m, 5H), 5.69 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H)

IR (neat): 2950, 1714, 1478, 1300, 1262 cm^{-1}

3-Butylsulfenylacrylic acid methyl ester

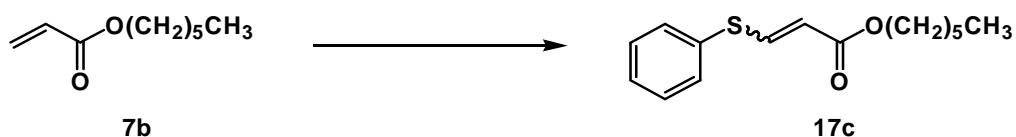


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H), 1.55–1.41

(m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H),

IR (neat): 2958, 1714, 1434, 1256, 1164, 1018 cm^{-1}

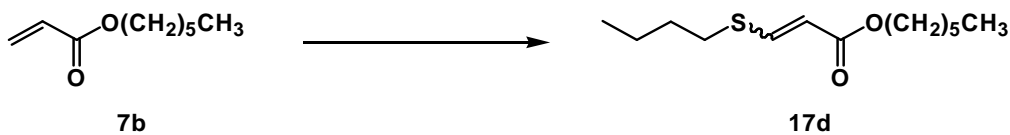
3-Phenylsulfenylacrylic acid hexyl ester



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.48-7.31 (m, 5H),
5.68 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.59$ Hz, 2H),
1.64-1.60 (m, 2H), 1.56-1.31 (m, 6H), 0.98-0.81 (m, 3H)

IR (neat): 2956, 2858, 1714, 1582, 1470, 1296, 1248, 1162 cm^{-1}

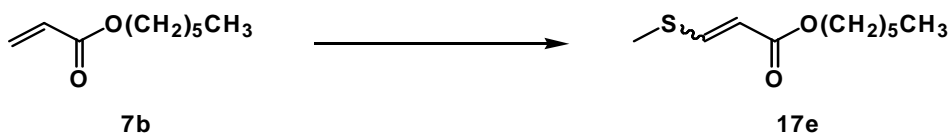
3-Butylsulfenylacrylic acid hexyl ester



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 15.1$
Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.33$ Hz,
2H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.52-1.28 (m, 8H), 0.99-0.88 (m,
6H)

IR (neat): 2928, 1714, 1650, 1288, 1162, 1082 cm^{-1}

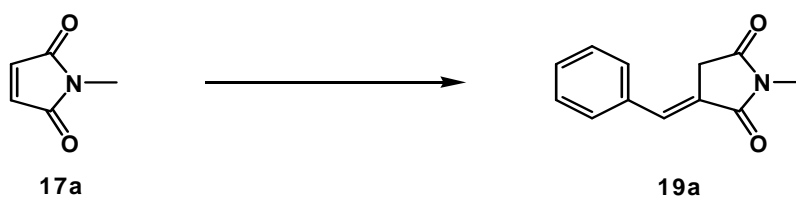
3-Methylsulfenylacrylic acid hexyl ester



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6.59$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.58-1.33 (m, 6H), 0.91-0.88 (m, 3H)

IR (neat): 2956, 2930, 1714, 1468, 1298, 1252, 1164 cm^{-1}

N-Methyl-3-benzylidenesuccinimide



질소 존재 하에서 THF (2.00 mL)에 Ph_3P (146 mg, 0.55 mmol), *N*-methylmaleimide (57.3 mg, 0.50 mmol)을 녹이고, TBSOTf (126 μL , 0.55 mmol)를 천천히 가해준 후 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그동안 질소 존재 하에서 THF (0.80 mL)에 diisopropylamine (109 μL , 0.78 mmol)을 녹이고 0°C 로 내린 후 *n*-BuLi (442 μL of 1.47 M soln. in hexanes, 0.65 mmol)을 천천히 가해준 다음 0°C 에서 45분간, 실온에서 15분간 교반하였다. 1시간 30분 동안 교반한 용액을 -78°C 로 내린 다음, 교반할 동안 만든 용액(LDA)을 천천히 가하여 반응시켰다. 1시간 후 benzaldehyde (66.1 μL , 0.65 mmol)를 빠르게 적가한 후 TMSOTf (136 μL , 0.75 mmol)를 가해주었다. 30분 후 TBAF (2.00 mL of 1 M soln. in THF, 2.00 mmol)을

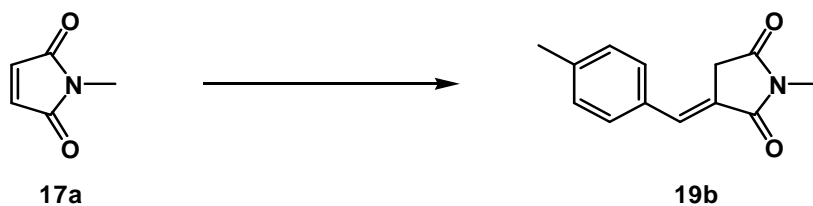
첨가한 뒤 실온으로 올려 1시간 30분 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 2:1)로 확인하였으며, 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 20:1 → 7:1 → 2:1)로 분리 정제하여 *N*-methylmaleimide로부터 유도된 **19a** (68.1 mg, 68%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.52–7.41 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.14 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 171.1, 134.3, 134.1, 130.2, 130.1, 129.1, 123.5, 34.1, 24.9

IR (thin film): 2945, 1706, 1655, 1434, 1378, 1281, 784 cm^{-1}

***N*-Methyl-3-(4-Chlorobenzylidene)succinimide**

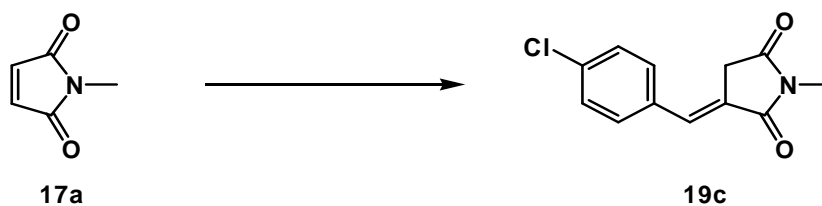


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.81 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.81 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 171.6, 141.0, 134.5, 131.6, 130.5, 130.1, 122.6, 34.4, 25.2, 21.8

IR (thin film): 2950, 1706, 1655, 1440, 1383, 1281, 820, 743 cm^{-1}

***N*-Methyl-3-(4-methylbenzylidene)succinimide**

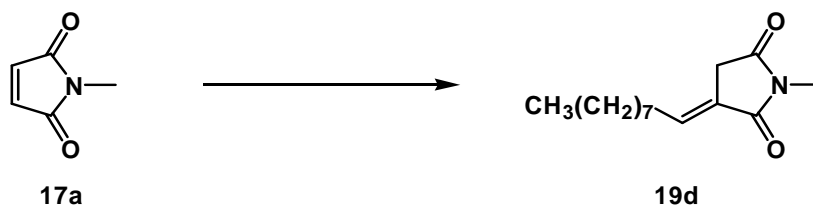


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (s, 1H), 7.43–7.39 (s, 4H), 3.53 (s, 2H),
3.12 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.7, 170.9, 136.3, 132.9, 132.6, 131.2, 129.5,
124.1, 33.9, 25.0

IR (thin film): 2941, 1701, 1654, 1437, 1386, 1278, 1025, 706, 554 cm^{-1}

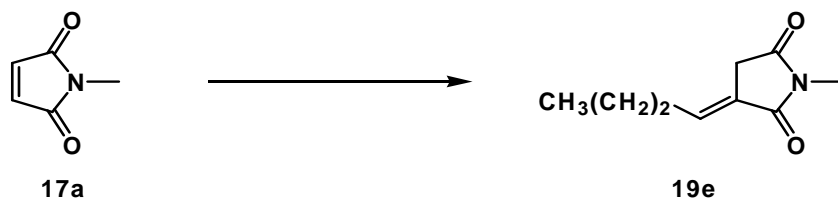
***N*-Methyl-3-nonylidene succinimide**



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.08
(s, 3H), 2.19 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 1.29 (s, 12H), 0.89 (t,
 J = 6.10 Hz, 3H)

IR (thin film): 2935, 2925, 2853, 1706, 1660, 1440, 1388, 1281, 743 cm^{-1}

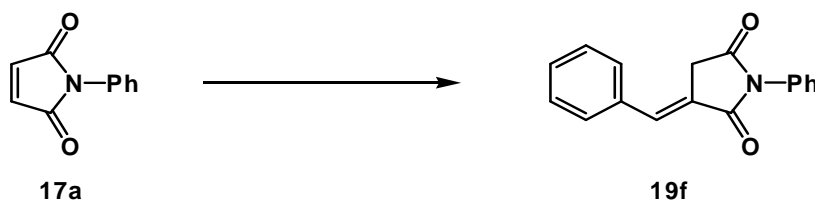
N-Methyl-3-butylidenesuccinimide



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.85 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.20 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)

IR (thin film): 2966, 2935, 2868, 1706, 1660, 1445, 1388, 1281, 743 cm^{-1}

N-Phenyl-3-benzylidenesuccinimide



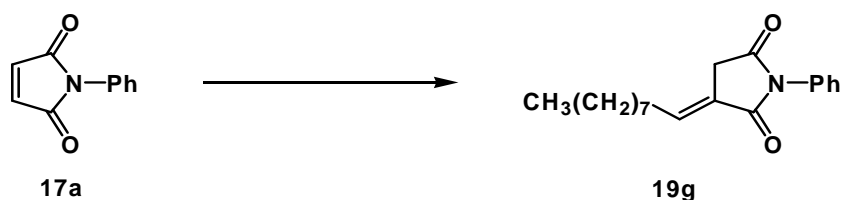
19a의 제조와 같은 방법으로 THF (2.30 mL)에 용해된 Ph_3P (146 mg, 0.55 mmol), *N*-phenylmaleimide (86.0 mg, 0.50 mmol), TBSOTf (126 μL , 0.55 mmol)의 혼합물에 THF (0.80 mL)에서 diisopropylamine (109 μL , 0.78 mmol)과 *n*-BuLi (478 μL of 1.36 M soln. in hexanes, 0.65 mmol)으로부터 제조된 LDA, benzaldehyde (66.1 μL , 0.65 mmol), TMSOTf (136 μL , 0.75 mmol)를 반응하였다. 30분 후 NH_4Cl 포화 수용액 (2.00 mL)을 첨가한 뒤 실온으로 올려 1시간 30분 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc:*t*-BuOMe = 6:2:1)로 확인하였으며, 감압 농축

하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 15:1 → hexane:EtOAc:*t*-BuOMe = 6:2:1)로 분리 정제하여 *N*-phenylmaleimide로부터 유도된 **19f** (70.7 mg, 54%)를 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (s, 2H), 7.55–7.38 (m, 10H), 3.79 (s, 2H)

IR (thin film): 2945, 1710, 1650, 1501, 1393, 1281, 743 cm⁻¹

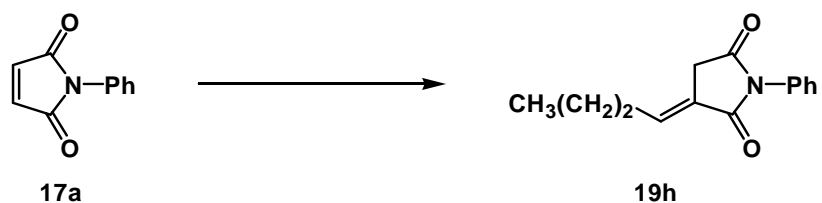
N-Phenyl-3-nonylidenesuccinimide



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.54–7.33 (m, 5H), 6.97 (t, *J* = 7.33 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.26 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H), 1.30 (s, 12H), 0.91 (t, *J* = 6.10 Hz, 3H)

IR (thin film): 2966, 2930, 2853, 1711, 1665, 1516, 1388, 1250, 712 cm⁻¹

N-Phenyl-3-butylidenesuccinimide



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.54–7.32 (m, 5H), 6.98 (t, *J* = 7.81 Hz, 1H),

3.42 (s, 2H), 2.26 (q, $J= 7.33$ Hz, 2H), 1.69-1.51 (m, 2H),

1.02 (t, $J= 7.33$ Hz, 3H)

IR (thin film): 2970, 2940, 1706, 1650, 1506, 1388, 1255, 746 cm^{-1}

REFERENCES

1. Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1992**; p 9.
2. (a) Magnus, P.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3993. (b) Kim, S.; Park, J. H.; Kim, Y. G.; Lee, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1188. (c) Maruoka, K.; Shimada, I.; Imoto, H.; Yamamoto, H. *Synlett.* **1994**, 519.
3. Posner, G. H. *Organic Reaction*; JOHN WILEY & SONS: New York, U. S. A., **1972**; Vol. 19, p 1.
4. Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*; Wiley-Interscience: New York, U. S. A., **1980**; p 1.
5. Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.
6. Taylor, R. J. K. *Organocopper Reagents*; Oxford University Press: Oxford, U. K., **1994**; p 1.
7. Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1985**, 364.
8. Hulce, M. *Organic Reaction*; JOHN WILEY & SONS: New York, U. S. A., **1990**; Vol. 38, p 225.
9. Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Organic Reaction*; JOHN WILEY & SONS: New York, U. S. A., **1992**; Vol. 41, p 135.
10. Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3400.
11. Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3227.
12. Kim, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5413.
13. Kim, S.; Lee, P. H.; Kim, S. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1989**, *10*,

218.

14. Atkins, P. W. *Physical Chemistry*; Oxford, U. K., **2000**; p 97.
15. Kim, S.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2913.
16. Kim, S.; Kim, Y. G.; Park, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2043.
17. Kim, S.; Lee, B. S.; Park, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 654.
18. Lee, P. H.; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 580.
19. Lee, P. H.; Kim, H. S.; Kim, S. *Chem. Lett.* **1994**, 2401.
20. Lee, P. H.; Cho, M.; Han, I. S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6975.
21. (a) Lee, K.; Kim, H.; Miura, T.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Kim, S.; Iwasawa, N.; Lee, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9682. (b) Lee, P. H.; Lee, K.; Kim, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3205.
22. (a) Riediker, M.; Graf, W. *Helv. Chim. Acta.* **1979**, *62*, 205. (b) Corey, E. J.; Cho, H.; Rucker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455.
23. Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368.
24. Jung, S. H.; Kim, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1375.
25. Jung, S. H.; Kim, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 365.
26. Kim, J. H.; Jung, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1729.
27. Hodgson, D. M.; Norsikian, S. L. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 461.
28. Jung, S. H.; Kim, J. H.; Kim, H. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 136.
29. Jung, S. H.; Kim, J. H.; Lee, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1088.

30. (a) McMurry, J. *Organic Chemistry*; Thomson Brooks/Cole: Belmont, U. S. A., **2004**; p 871. (b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry (Part B: Reactions and Synthesis)*; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, U. S. A., **2001**; p 39.
31. Fieser, M.; Fieser, L. F. *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons Inc: New York, U. S. A., **1974**; Vol. 4, p 477.
32. (a) Severin, T.; Konig, D. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1493. (b) Lerche, H.; Konig, D. ; Severin, T. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1509.
33. (a) Boeckmann, R. K.; Fayos, J.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5954. (b) McMurry, J. E.; Blaszcak, L. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2217. (c) Hase, T. A.; Ourila, A; Holmberg, C. *ibid.* **1981**, *46*, 3137.
34. Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*; WILEY-VCH: Weinheim, Germany, **2005**; p 114.
35. (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4475. (b) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.
36. (a) Boger, D. L.; Mullican, M. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4033. (b) Corey, E. J; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675. (c) Lee, S-H; Edgar, M; Pak, C. S.; Barth, G.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4784.
37. (a) Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman & Hall: New York, U. S. A., **1995**, p 184. (b) Hook, A. V. *Crystallization*; Chapman & Hall: New York, U. S. A., **1963**, p 192.
38. (a) Clark, J. H. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429. (b) Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *Synthesis* **1986**, 453. (c) Masamune, S.; Lu, Linda D.

- L.; Jackson, W. P.; Kaiho, T.; Toyoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5523.
39. Hedaya, E.; Theodoropoulos, S. *Tetrahedron* **1967**, *24*, 2241.

ABSTRACT

Development of Facile β -Functionalization Methods of
 α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds

Kim, Jung Hyun

Department of Chemistry

Graduate School of

Sungshin Women's University

Studied were β -conjugation addition, β -acylation and β -alkoxycarbonylation of α,β -unsaturated lactones and α,β -unsaturated esters, β -sulfenylation of α,β -unsaturated lactones, β -butyloxy group incorporated epoxide opening reaction of α,β -unsaturated lactones and enones, and the preparation of alkylidenesuccinimide from maleimide, through the phosphoniosilylation reaction.

α,β -Unsaturated lactones and esters underwent the phosphoniosilylation reaction smoothly with triphenylphosphine(Ph_3P) and TBSOTf, as enone did. And phosphonium salts obtained *via* the phosphoniosilylation reaction could be converted to the corresponding ylides successfully by the use of LDA.

Ylides derived from α,β -unsaturated lactones **1** and α,β -unsaturated

esters **7** through the above process, were reacted with Michael acceptors in the presence of TMSOTf and were subsequently desilylationed with *sat.* NH₄Cl or TBAF, to give β -conjugated addition compounds **3a-f** and **8a-e** in 34~73% yields.

In cases that the ylides were reacted with acid halides or alkyl chloroformates in the four step one-pot process, β -acylated α,β -unsaturated lactones **4a-f** and α,β -unsaturated esters **9a-e** or β -alkoxycarbonylated α,β -unsaturated lactones **5a-b** and α,β -unsaturated esters **10a-d** were obtained in 22~78% yields.

In the reaction of the ylides with epoxides in THF the use of TBSOTf was necessary. Very interestingly, THF participates in the epoxide ring opening process with concomitant ring opening of THF itself. As a result β -butyloxy group incorporated epoxide ring opening occurred. Thus, β -butyloxy group incorporated epoxide ring opened α,β -unsaturated lactones **11a-h**, cyclic and acyclic enones **13a-z** and **15a-h** were obtained in 13~98% yields. And, in the reaction of the ylides with epoxides in THP β -pentyloxy group incorporated epoxide ring opened cyclic enones were obtained in 44~67% yields.

It was also found that ylides derived from α,β -unsaturated lactones and esters reacted well with disulfides to give β -sulfenylated α,β -unsaturated lactones **16a-e** and esters **17a-e** in 38~71% yields. And α,β -unsaturated imide, maleimide also attended this phosphoniosilylation process, in combination with TMSOTf-assisted Wittig reaction to give alkylidenesuccinimides **19a-h** in 54~85% yields.

From these studies, we have shown that the phosphoniosilylation reaction

can be combined with reactions of many electrophiles (Michael reaction, acylation, alkoxyacylation, epoxide ring opening, sulfonylation, and Wittig reaction), and thus various β -functionalizations of α,β -unsaturated lactones and esters, and enones can be executed very easily and effectively in the single pot.

APPENDIX

^1H , ^{13}C NMR Spectra of Selected Compounds Prepared

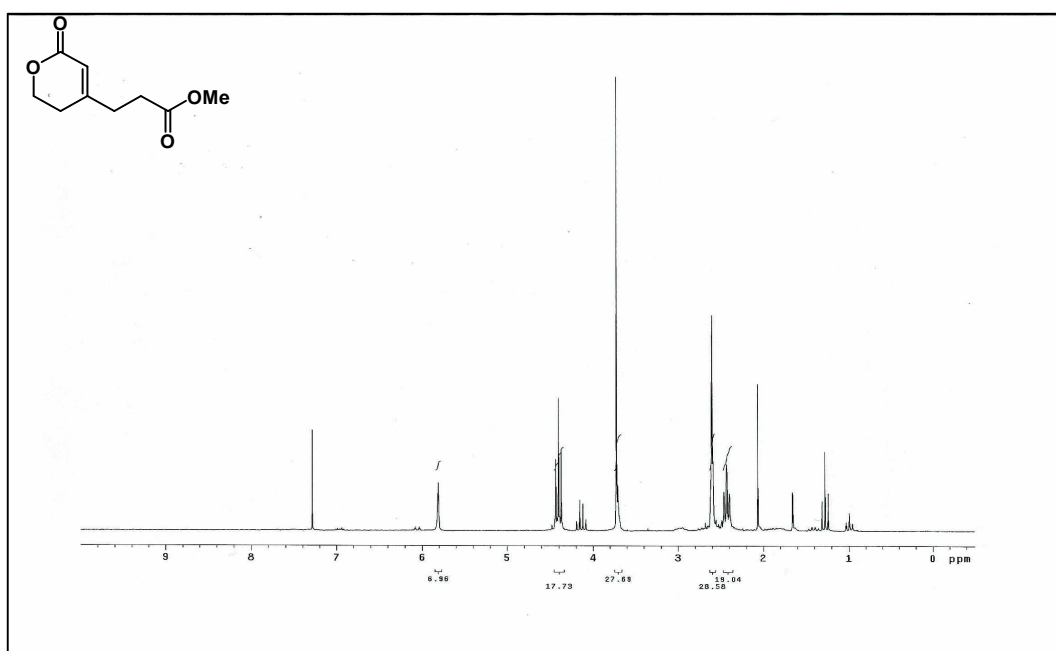


Figure 4. ¹H NMR Spectrum of 3b

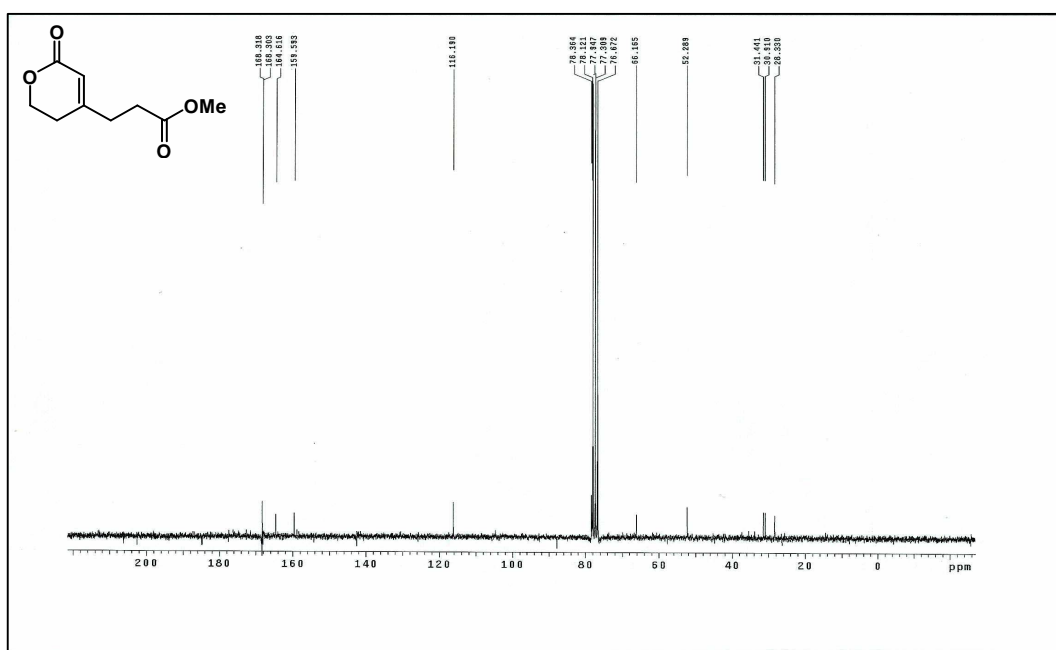


Figure 5. ¹³C NMR Spectrum of 3b

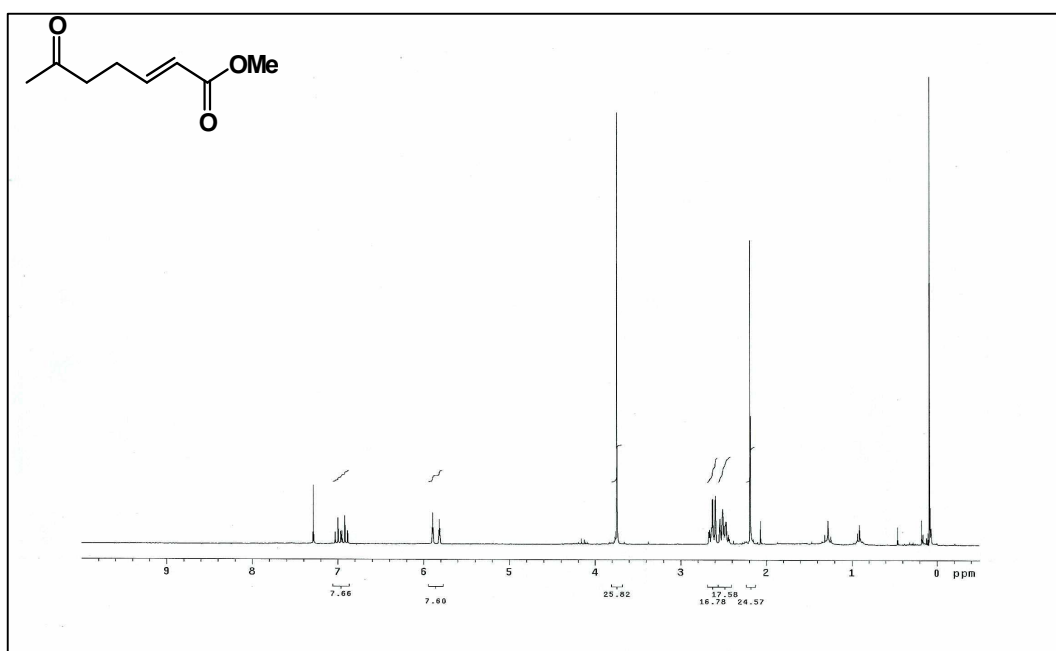


Figure 6. ¹H NMR Spectrum of 8a

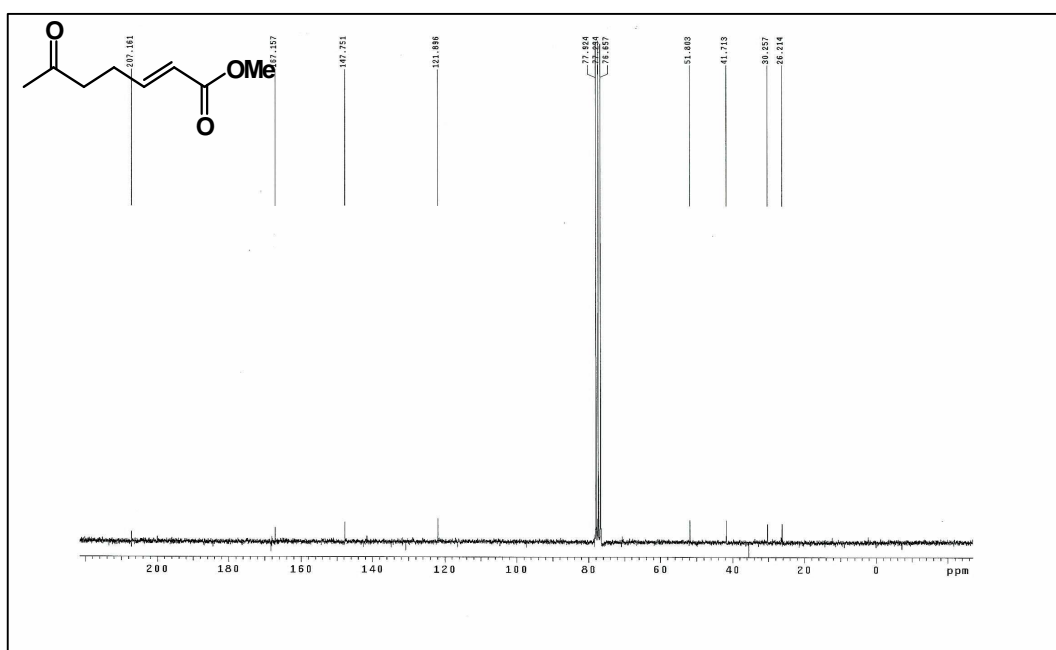


Figure 7. ¹³C NMR Spectrum of 8a

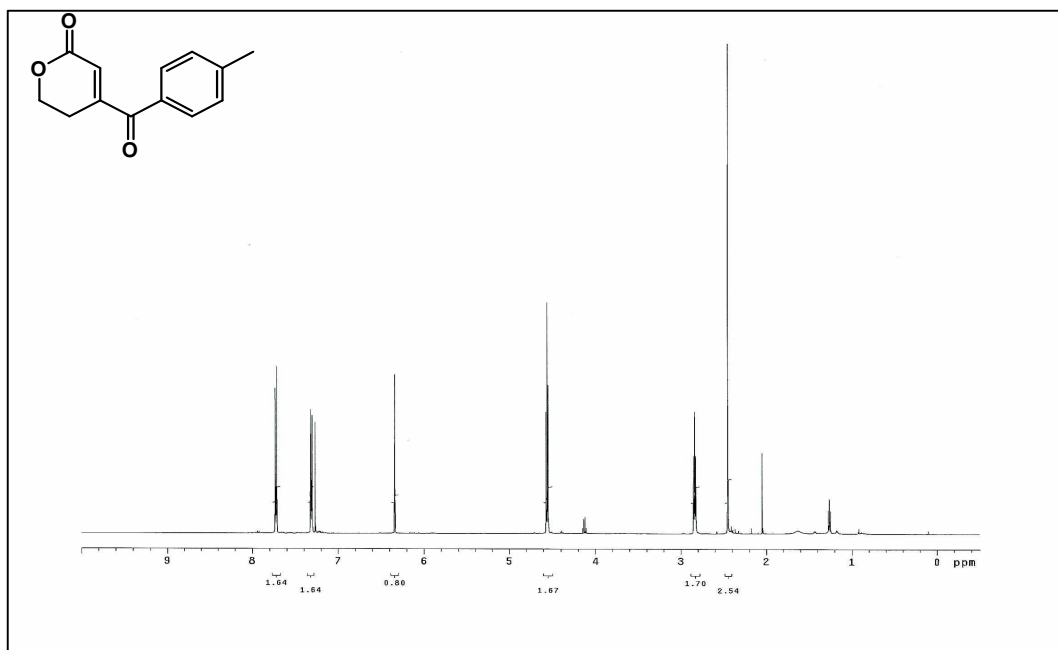


Figure 8. ¹H NMR Spectrum of 4b

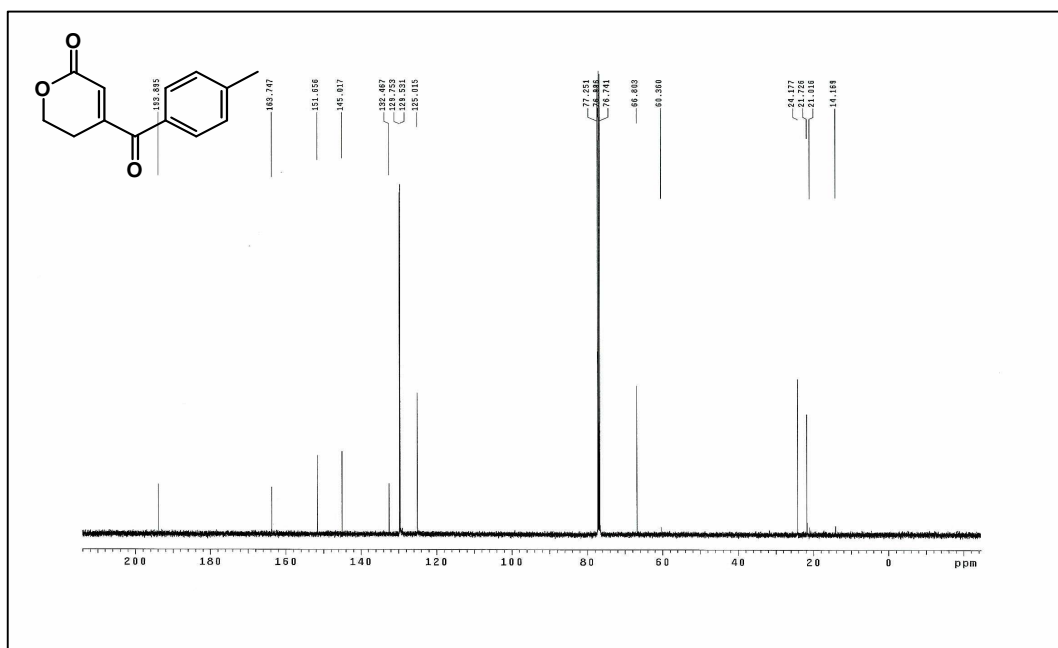


Figure 9. ¹³C NMR Spectrum of 4b

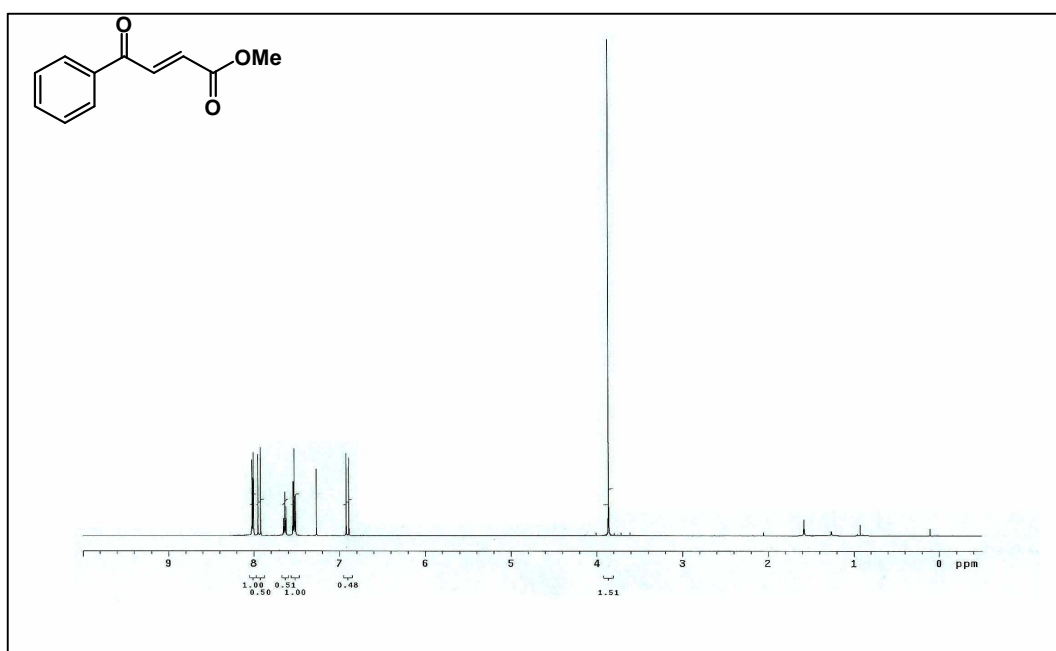


Figure 10. ¹H NMR Spectrum of 9a

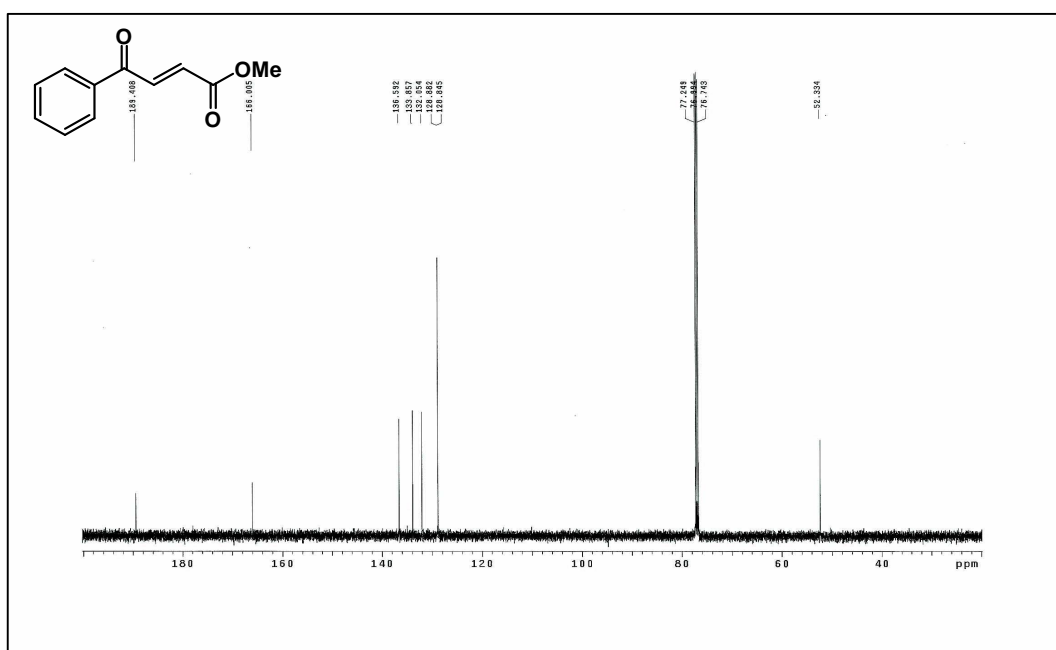


Figure 11. ¹³C NMR Spectrum of 9a

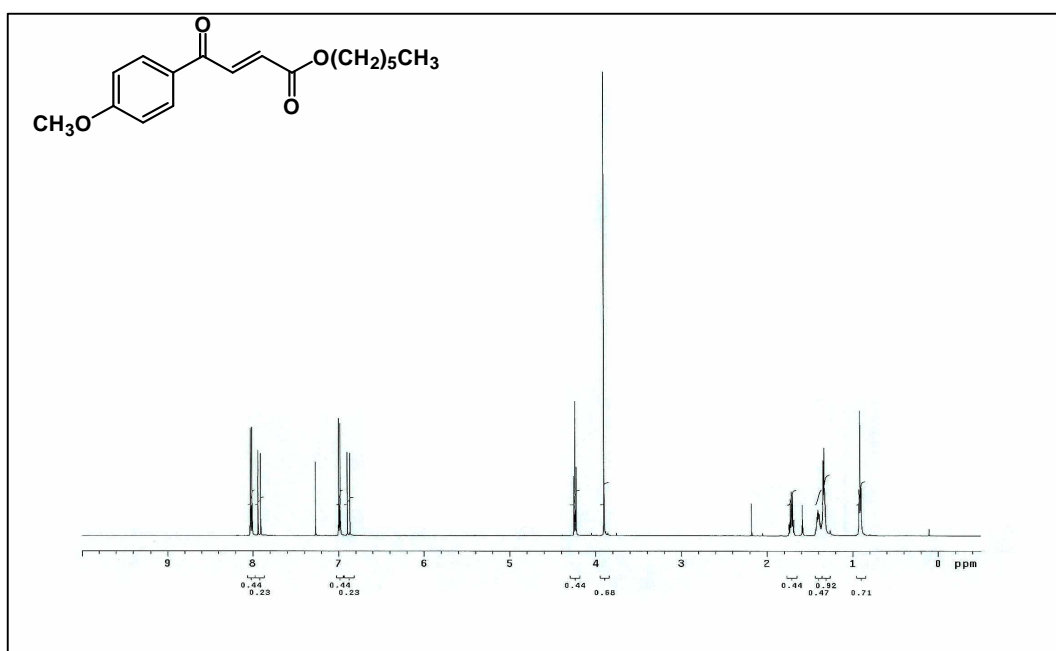


Figure 12. ¹H NMR Spectrum of 9e

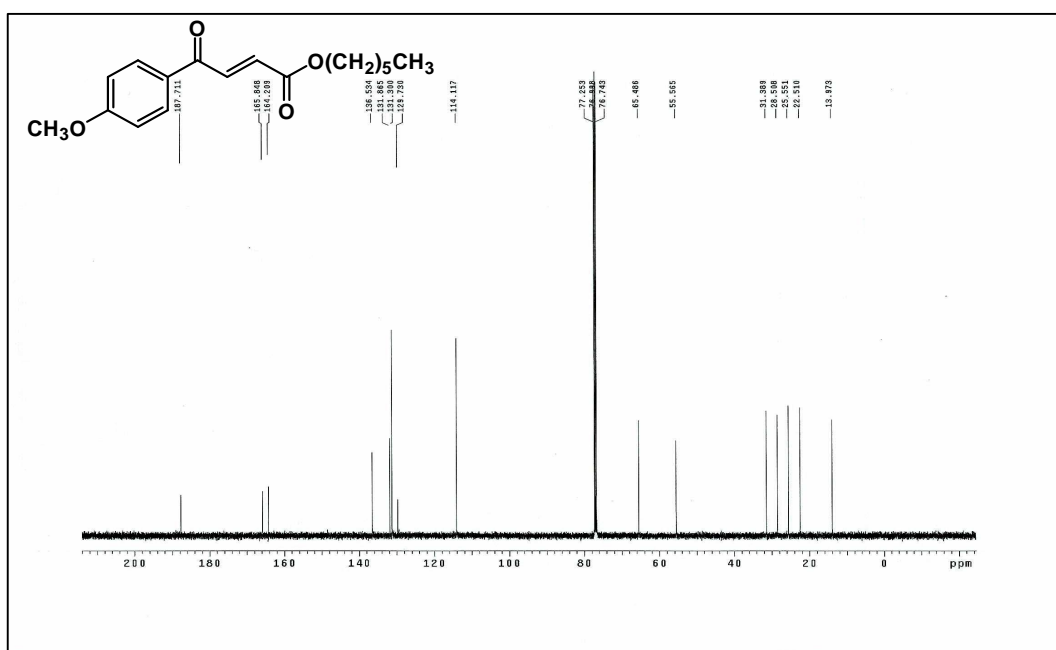


Figure 13. ¹³C NMR Spectrum of 9e

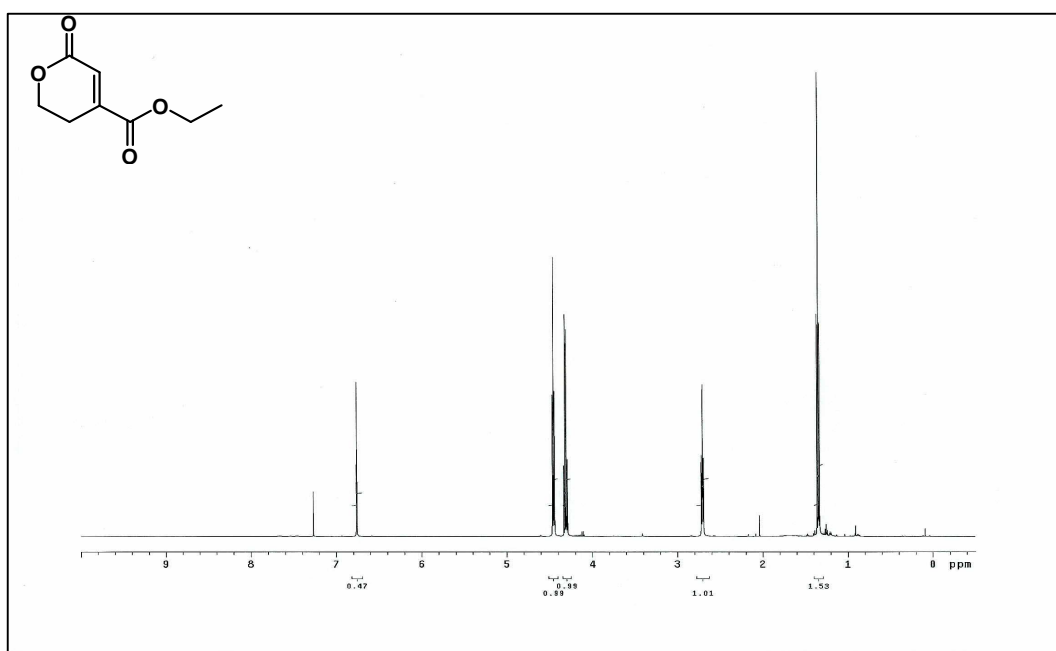


Figure 14. ^1H NMR Spectrum of 5b

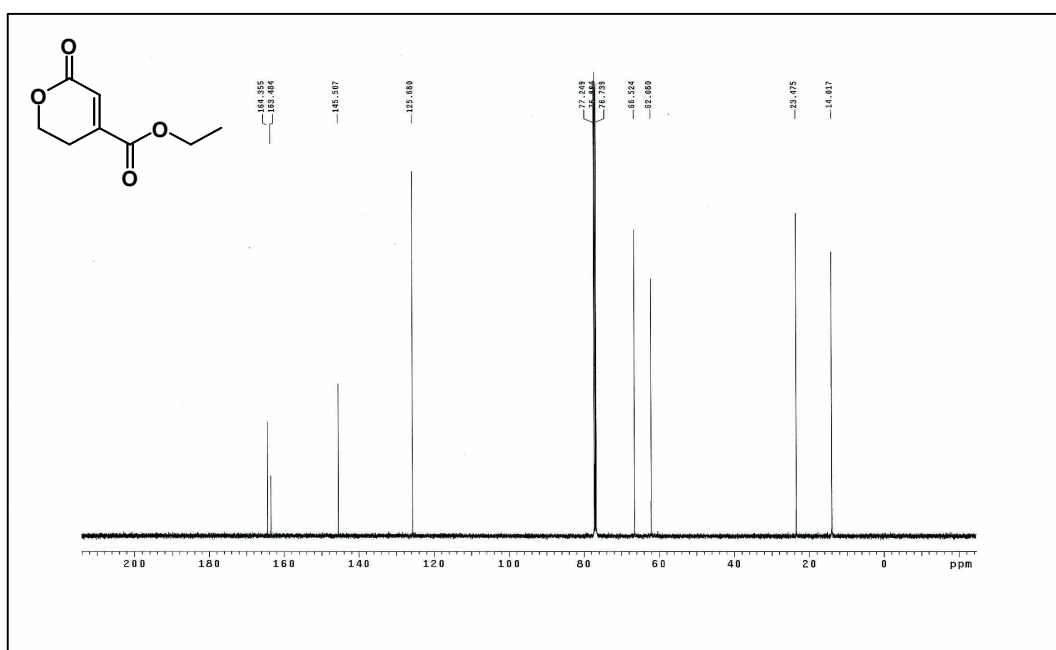


Figure 15. ^{13}C NMR Spectrum of 5b

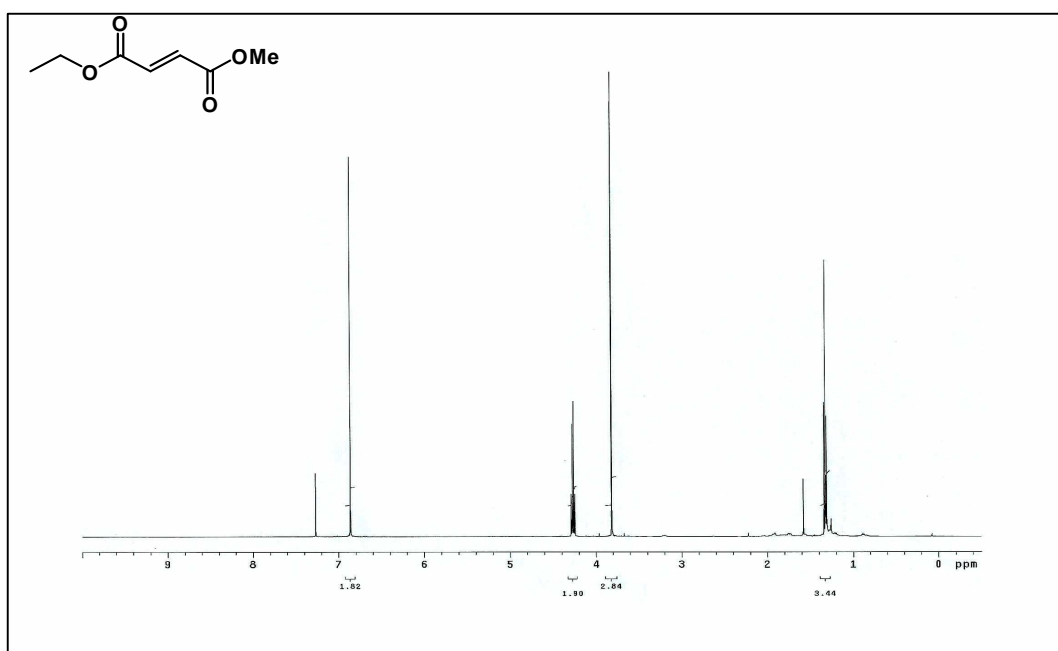


Figure 16. ^1H NMR Spectrum of 10b

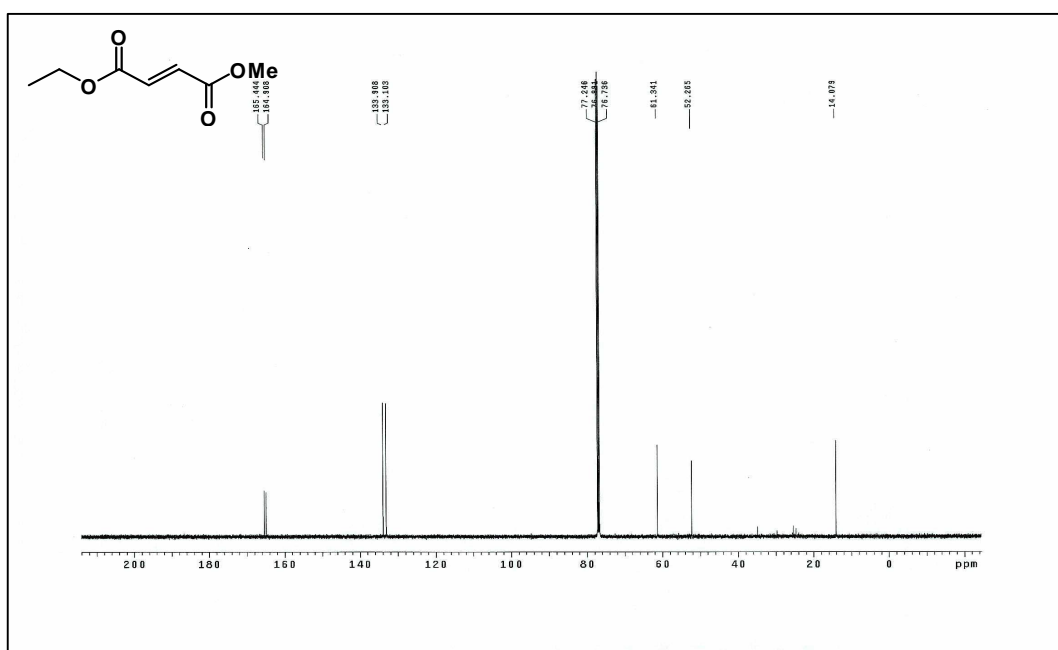


Figure 17. ^{13}C NMR Spectrum of 10b

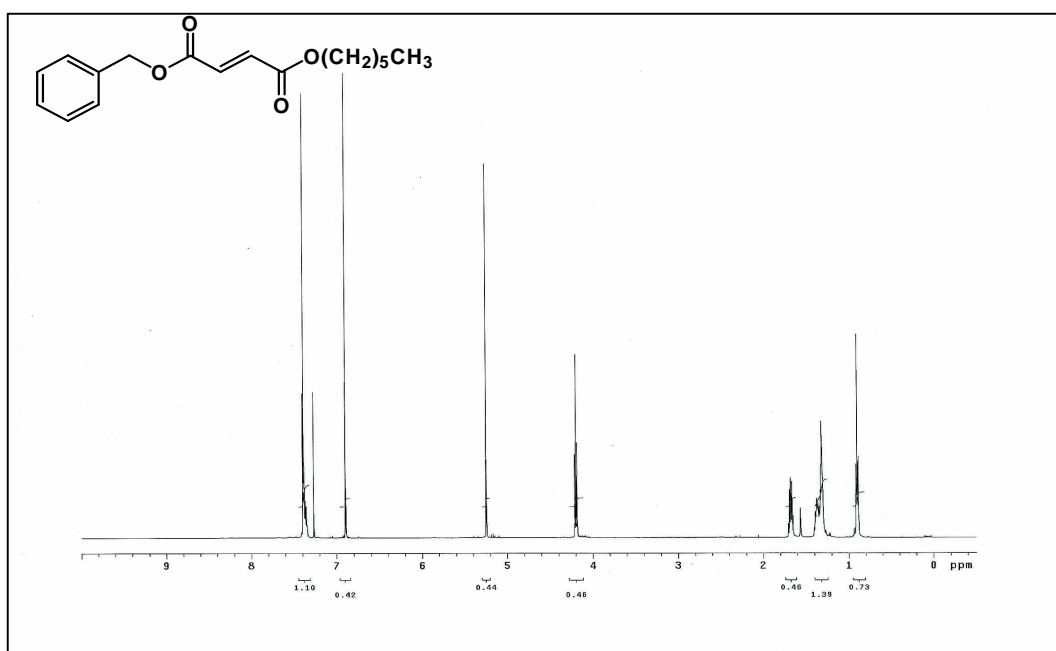


Figure 18. ¹H NMR Spectrum of 10c

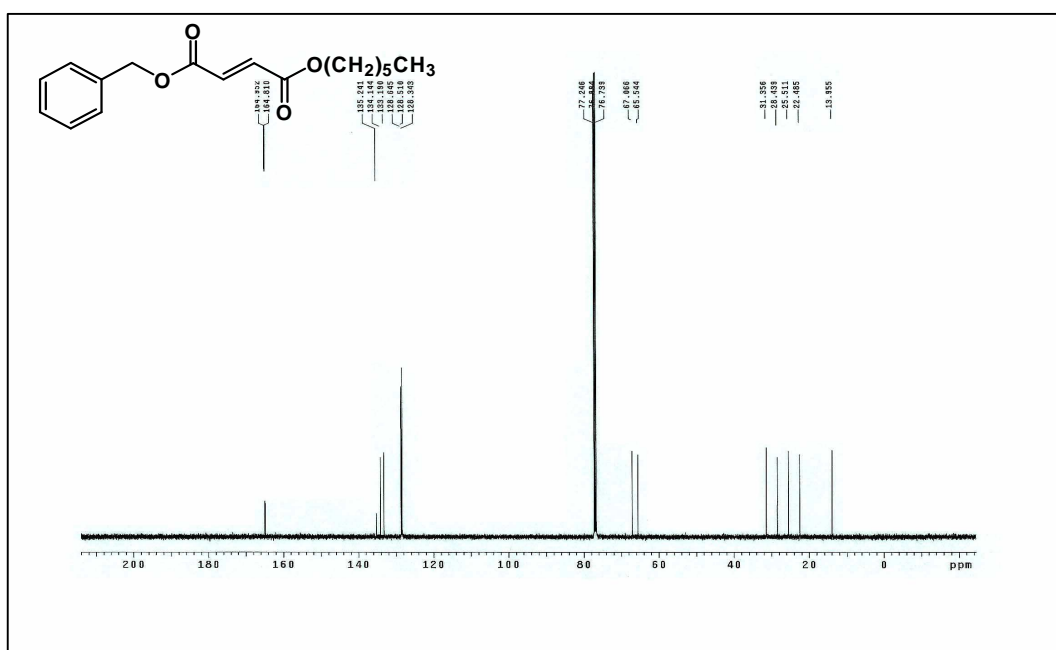


Figure 19. ¹³C NMR Spectrum of 10c

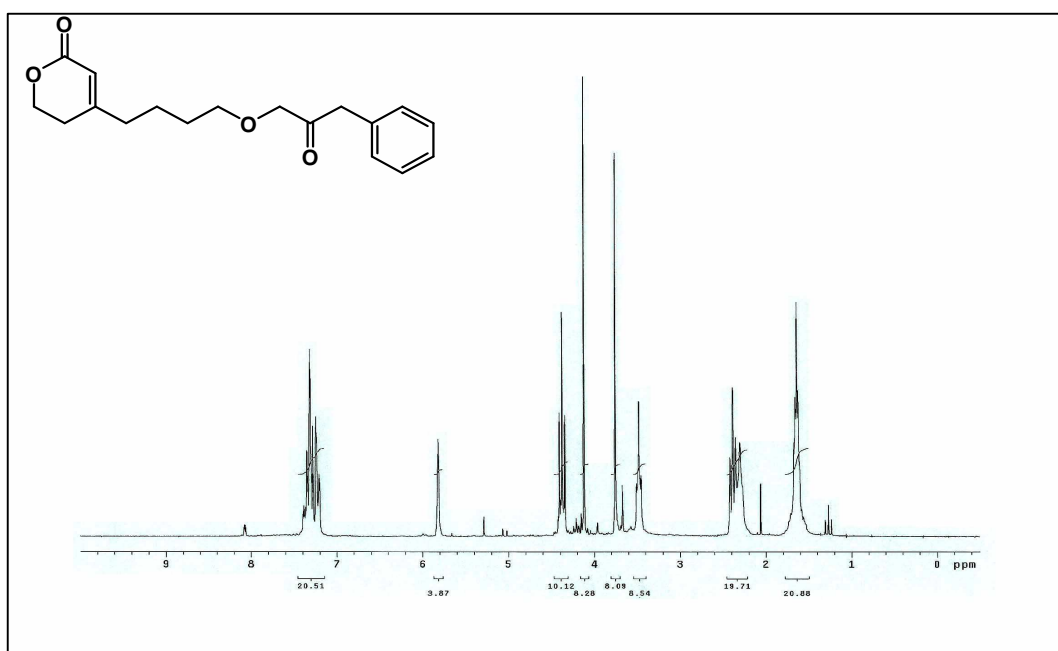


Figure 20. ^1H NMR Spectrum of A

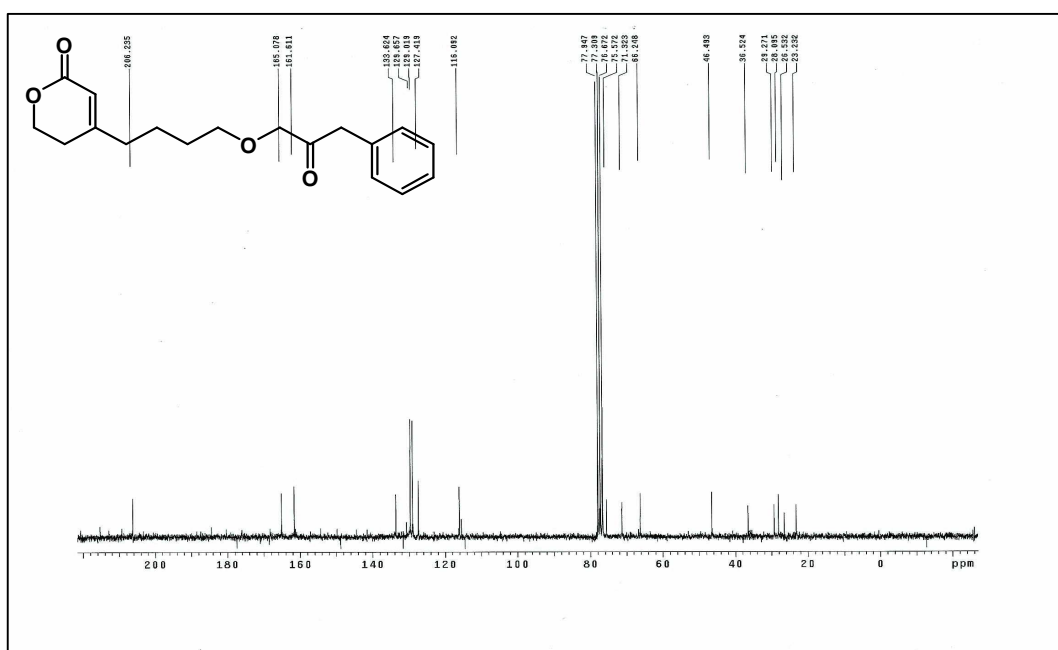


Figure 21. ^{13}C NMR Spectrum of A

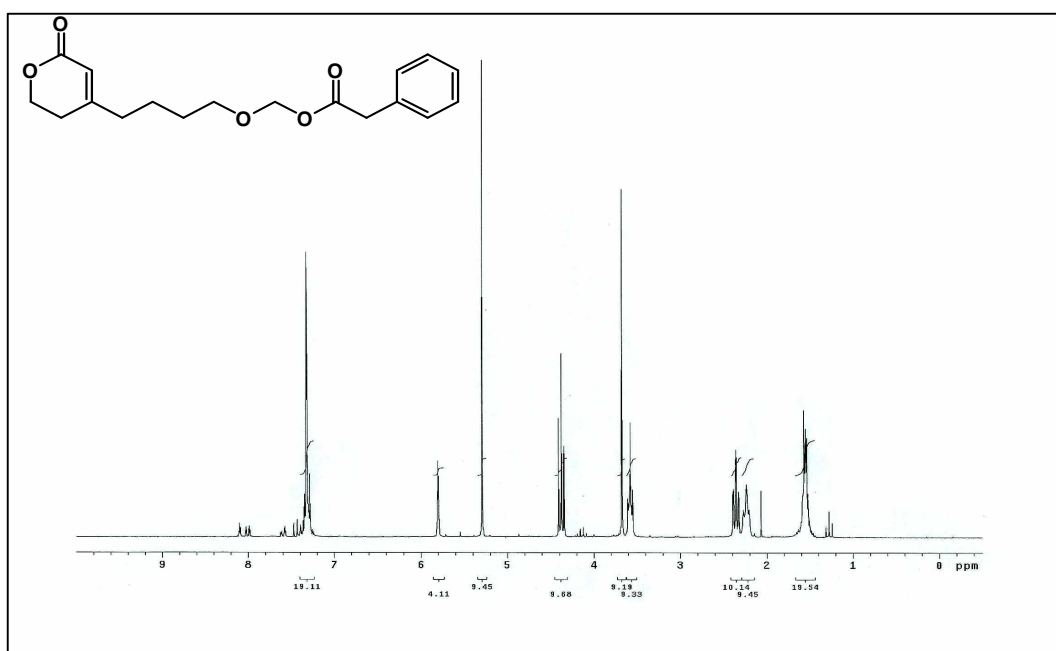


Figure 22. ^1H , NMR Spectrum of B

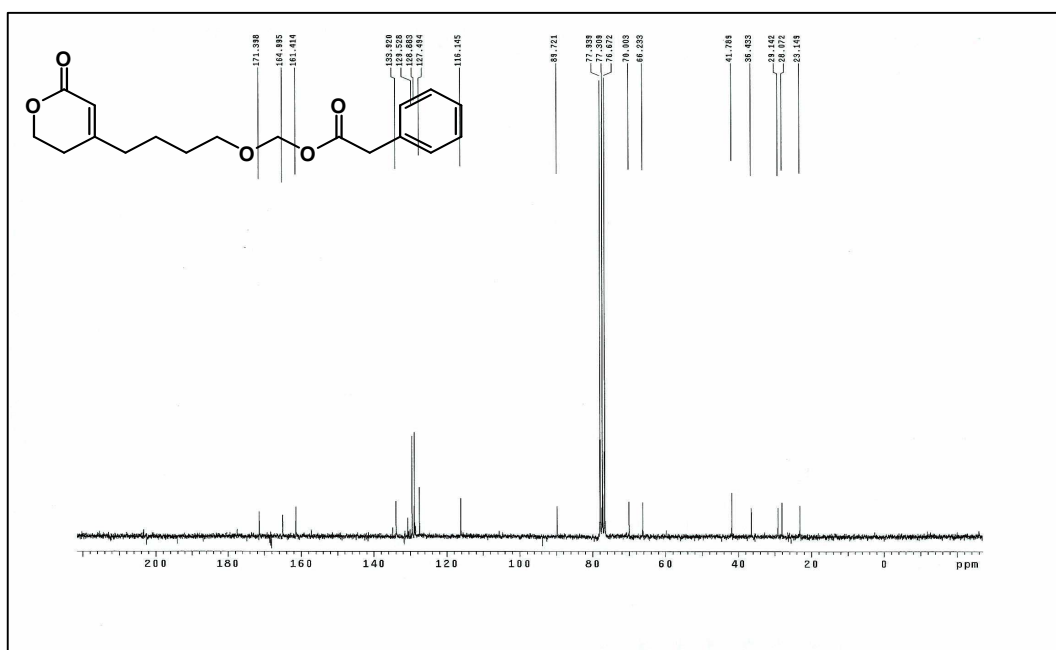


Figure 23. ^{13}C NMR Spectrum of B

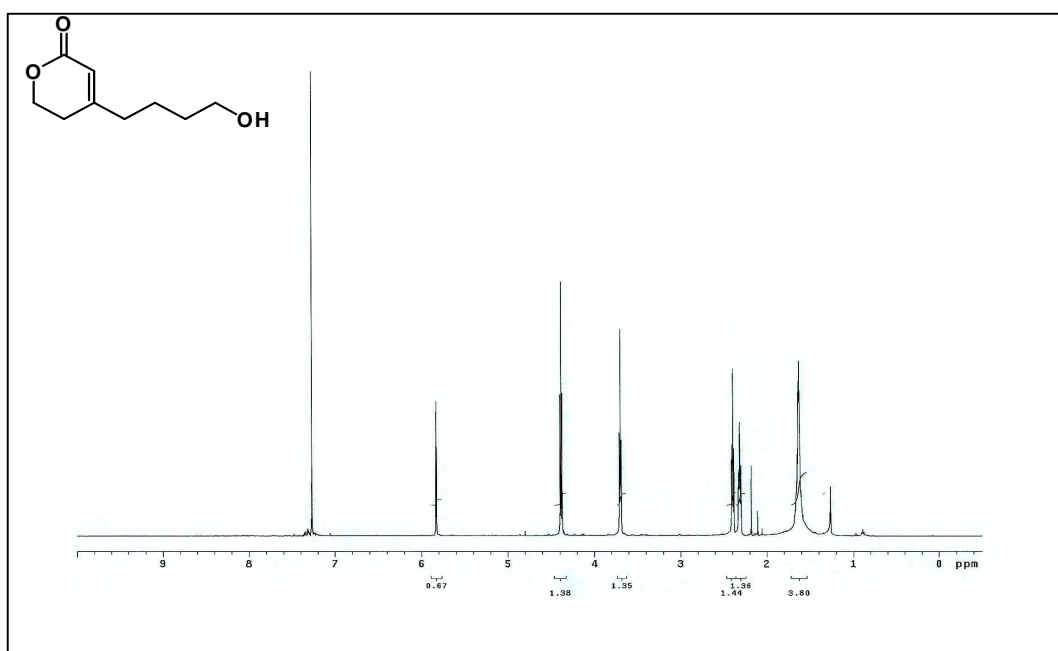


Figure 24. ¹H NMR Spectrum of C

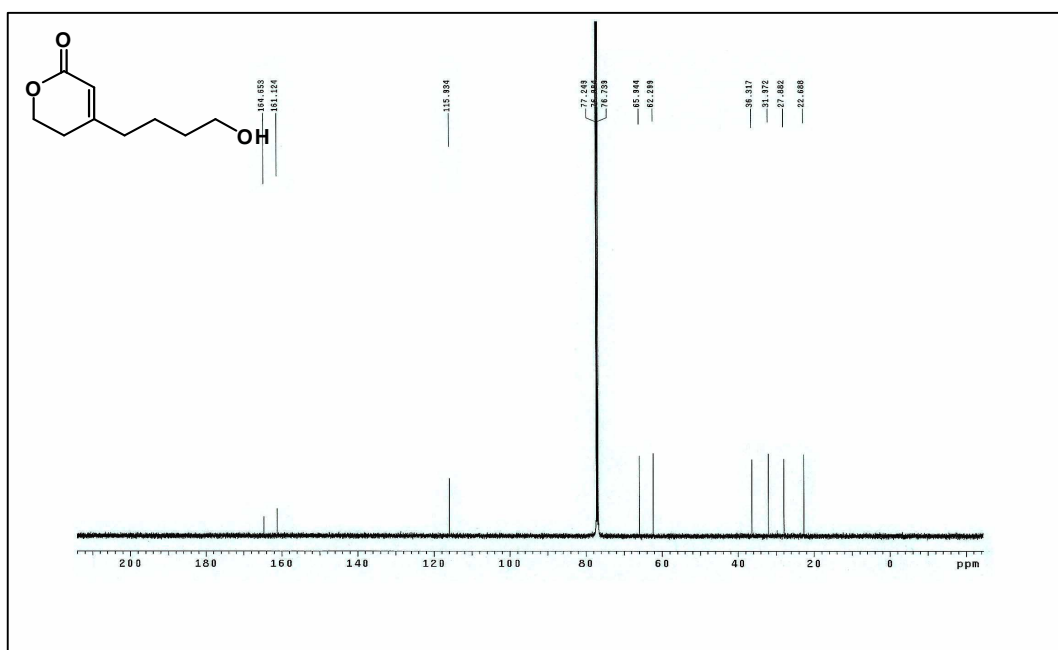


Figure 25. ¹³C NMR Spectrum of C

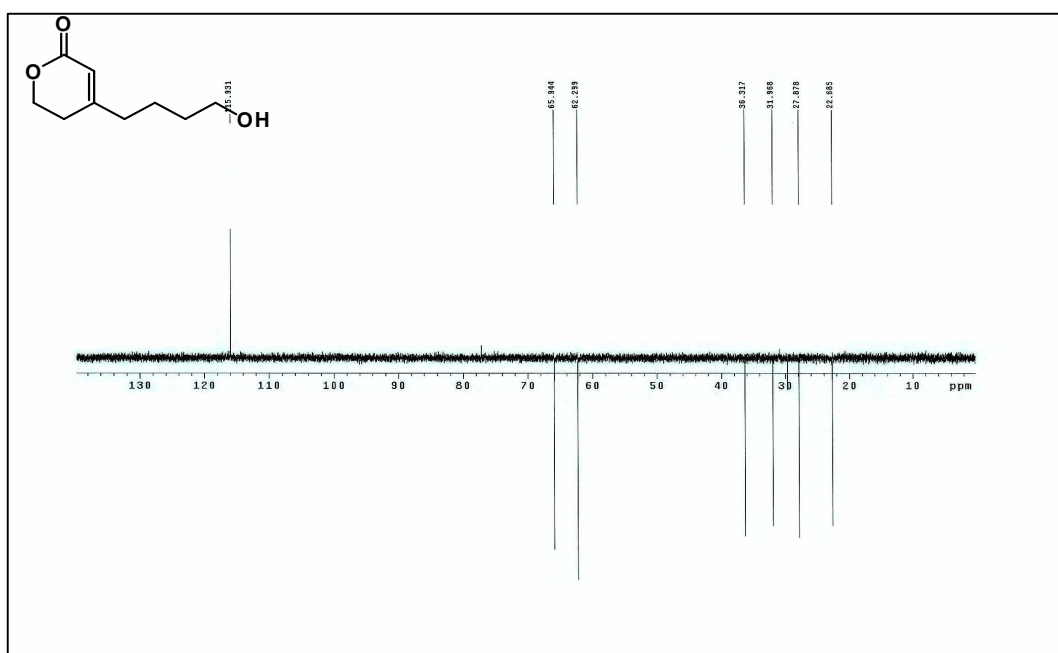


Figure 26. ^{13}C DEPT(135) Spectrum of C

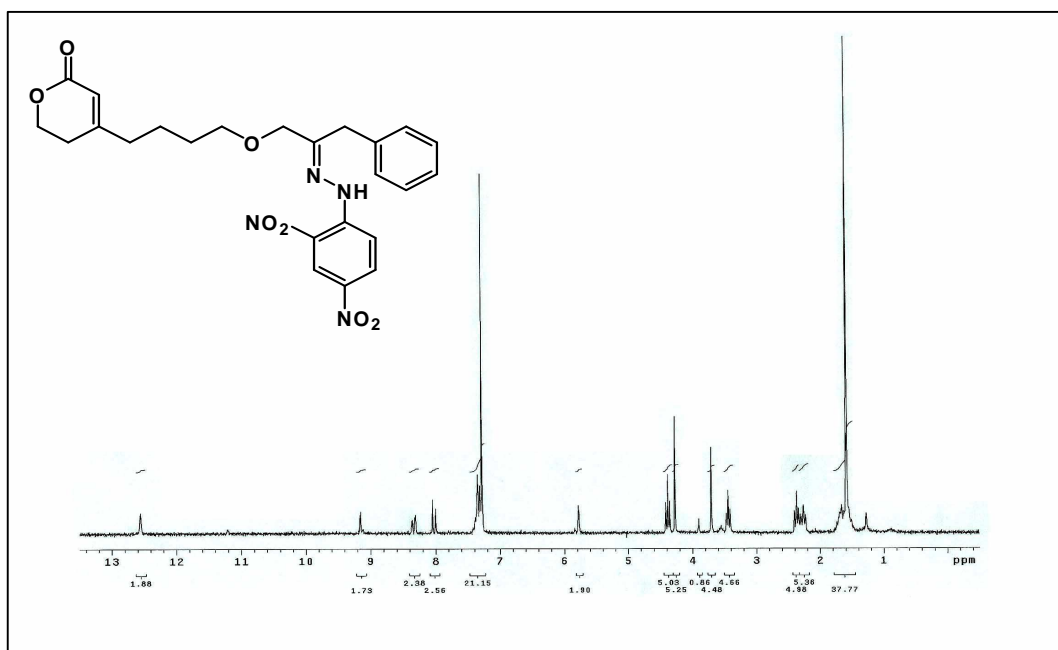


Figure 27. ^1H NMR Spectrum of D

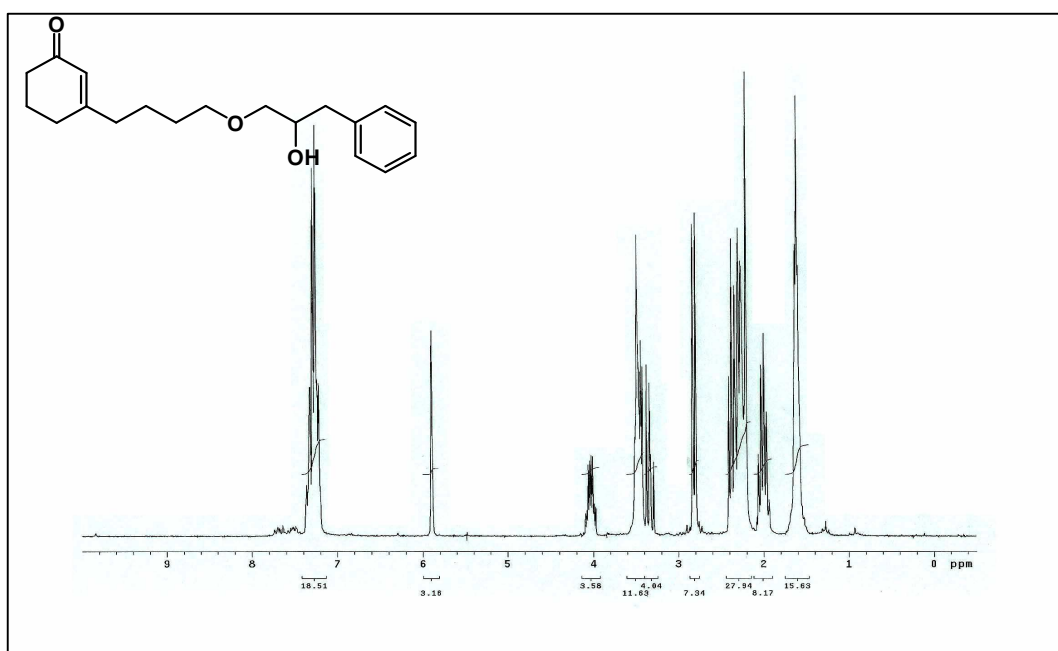


Figure 28. ^1H NMR Spectrum of 13d

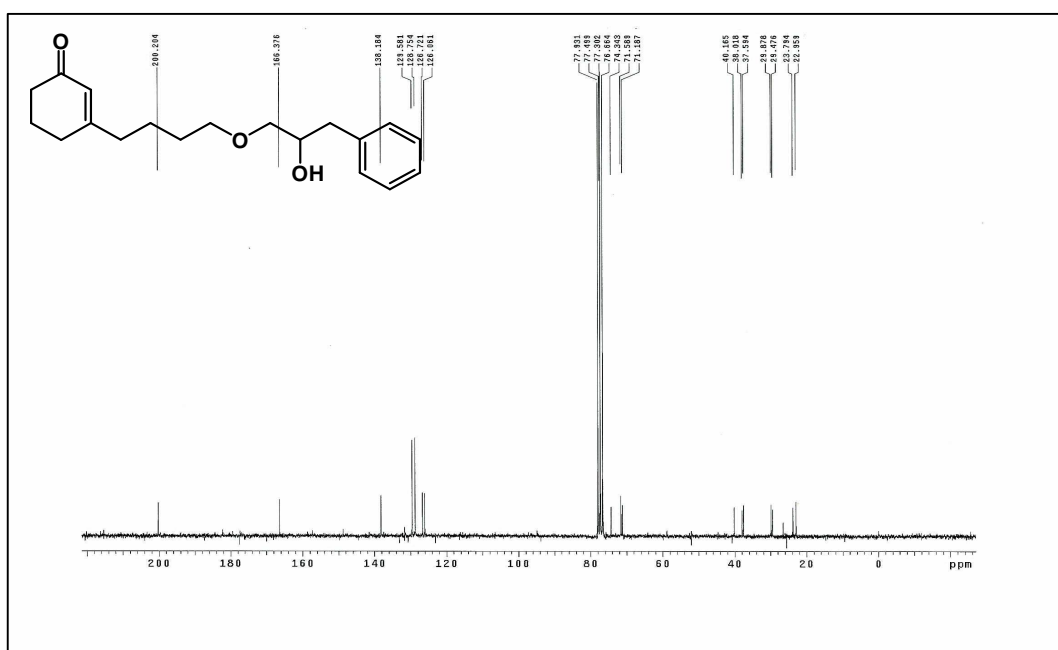


Figure 29. ^{13}C NMR Spectrum of 13d

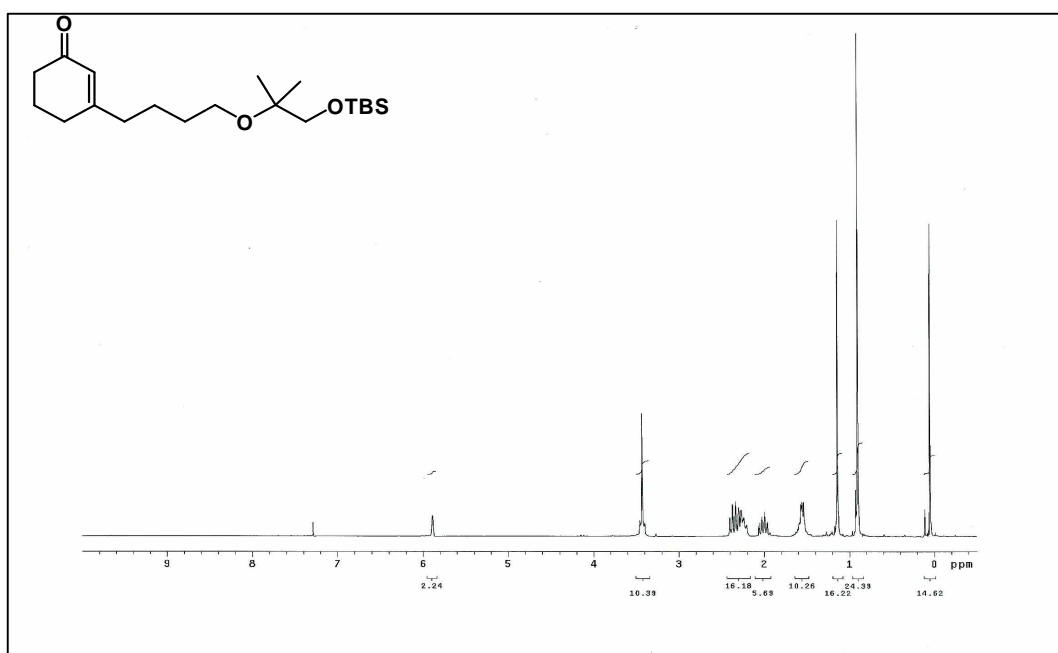


Figure 30. ¹H NMR Spectrum of 13i

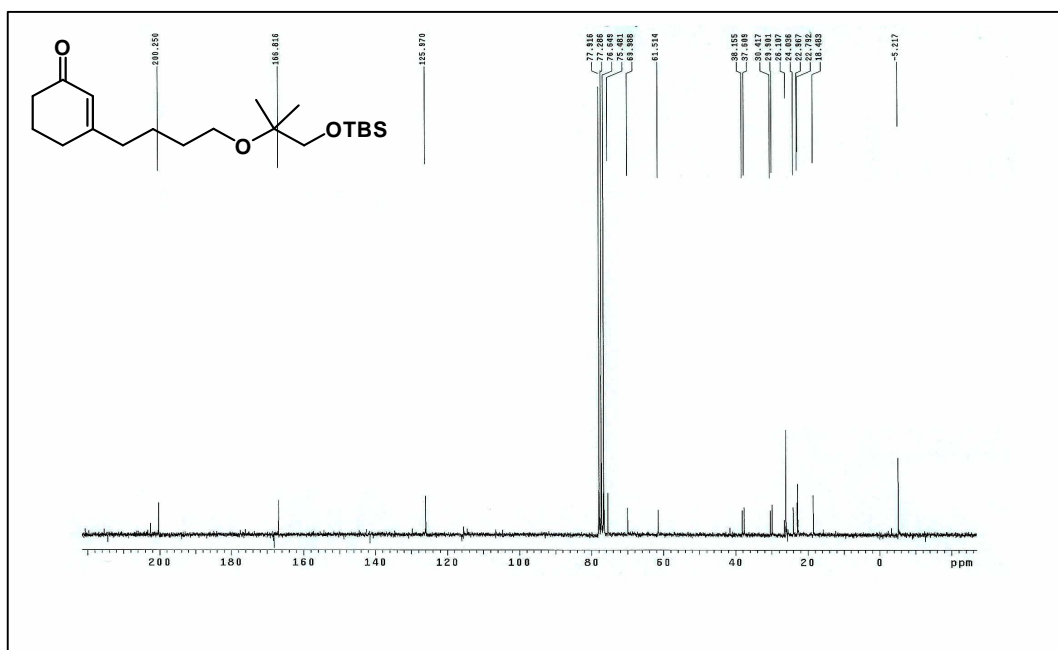


Figure 31. ¹³C NMR Spectrum of 13i

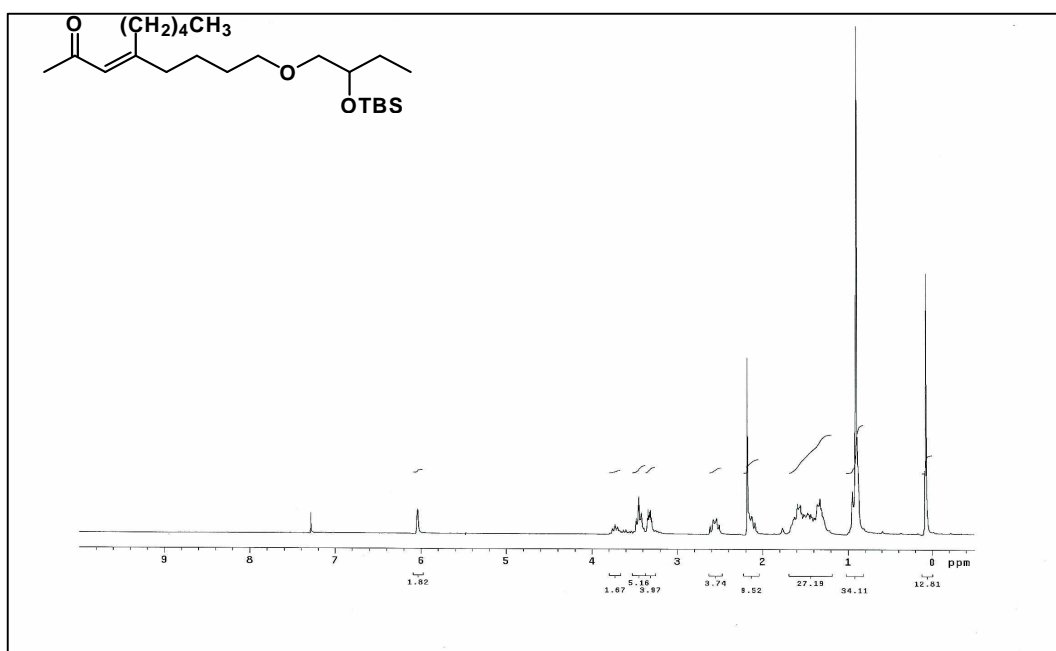


Figure 34. ¹H NMR Spectrum of 15a

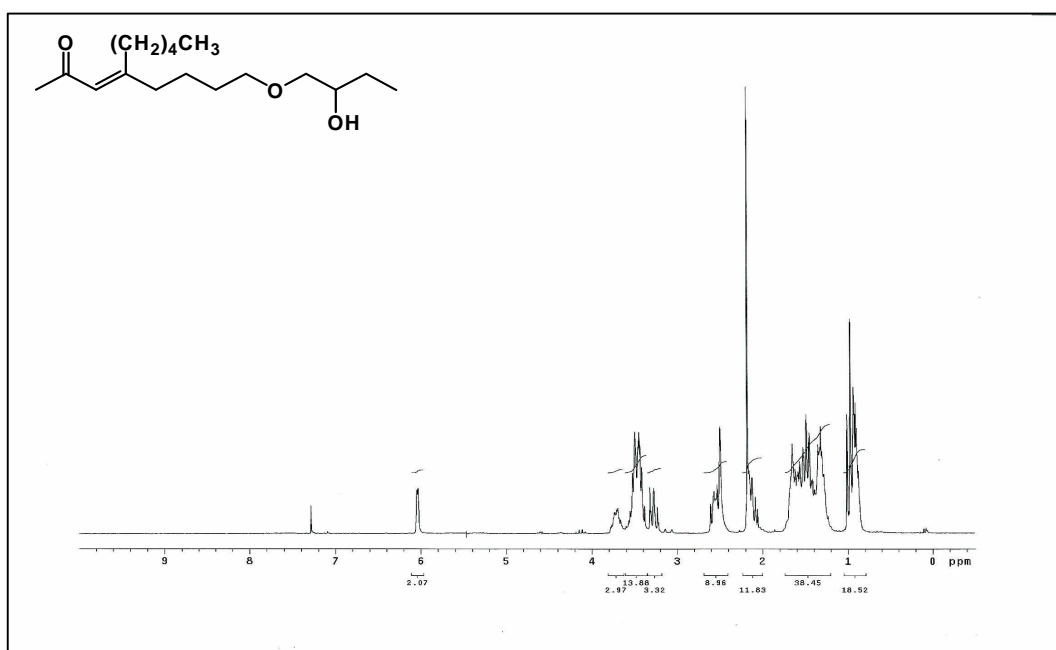


Figure 35. ¹H NMR Spectrum of 15b

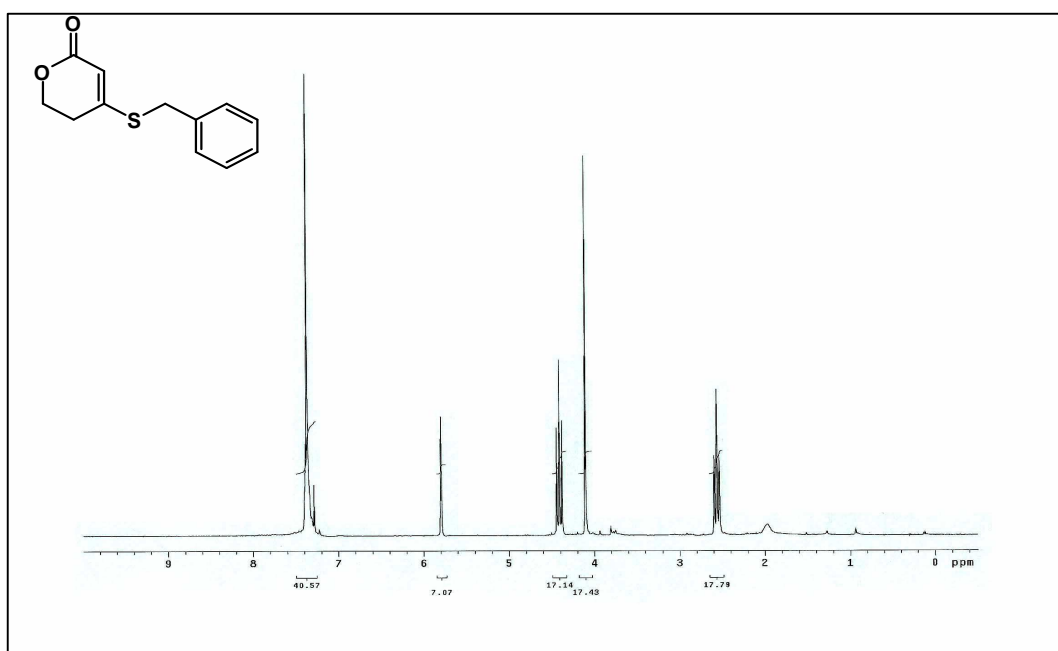


Figure 36. ^1H NMR Spectrum of 16d

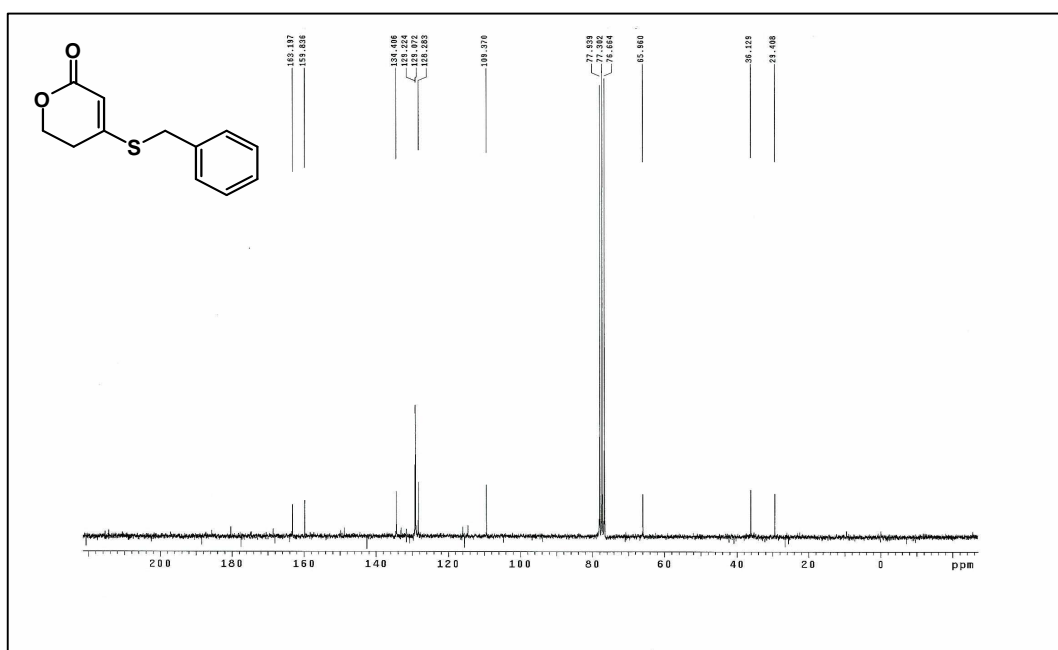


Figure 37. ^{13}C NMR Spectrum of 16d

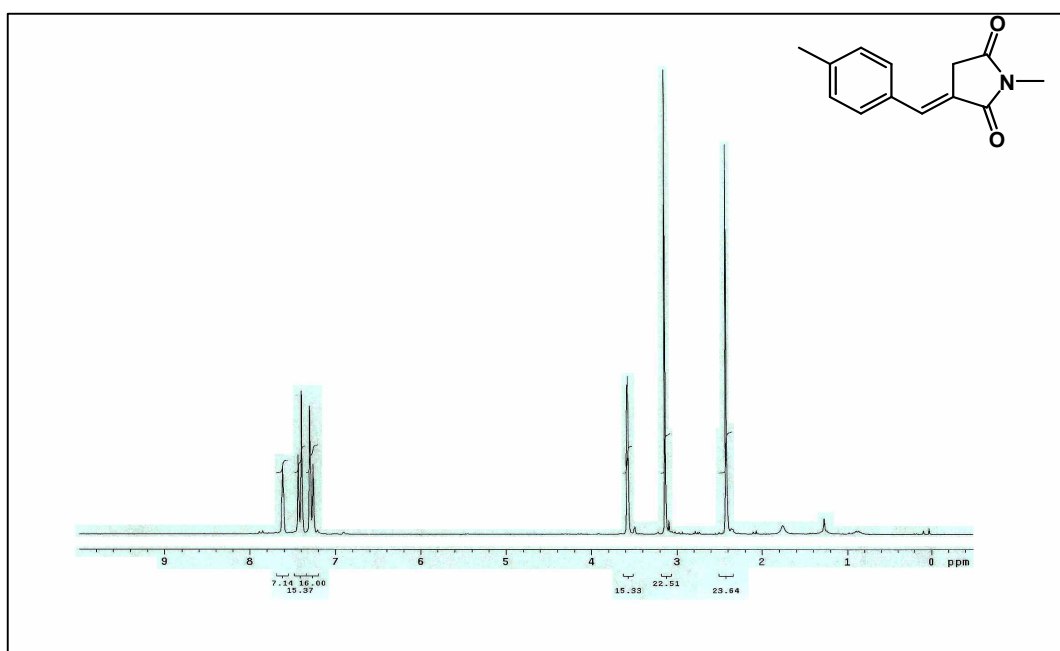


Figure 38. ¹H NMR Spectrum of 19b

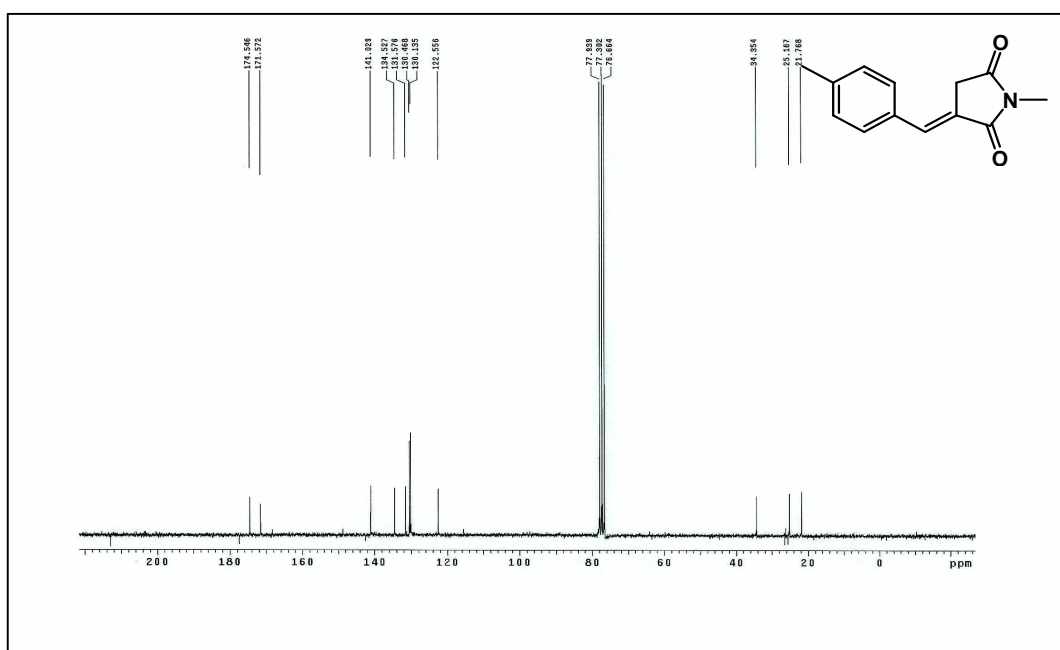


Figure 39. ¹³C NMR Spectrum of 19b