



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



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

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

[Disclaimer](#)

채 정 현 교수 지도
석사학위 청구논문

전이금속 촉매를 이용한
선택적 C-S 결합 형성 방법론 연구

2021

성신여자대학교 대학원

화 학 과

최 소 예

전이금속 촉매를 이용한
선택적 C-S 결합 형성 방법론 연구

채 정 현 교수 지도

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2020년 11월

성신여자대학교 대학원

화 학 과

최 소 예

인 준 서

최 소 예 의 석사학위 논문으로 인준함

2020년 11월

심사위원장 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

성신여자대학교 대학원

논문 개요

화합물의 C-S 결합은 유기화합물, 천연물, 의약품, 재료 물질등을 합성하는 데에 필요한 중간체에서 자주 발견되는 결합이다. 전이금속 팔라듐, 니켈, 로듐, 구리 등을 촉매로 사용하여 결합을 효율적으로 합성하는 방법을 찾는 연구가 지속되고 있다.

다양한 화합물의 C_{aryl}-S 결합을 형성하기 위해 aryl halide와 다양한 aryl, aliphatic thiol을 이용한 결합반응이 많이 연구되었다. 그러나 C_{aryl}-S 결합 합성의 반응 조건은 대부분의 경우 강염기나 높은 온도를 필요로 하는 제한점을 가지고 있다. 본 연구에서는 aryl halide보다 반응성이 높고 전이금속 촉매를 사용한 다양한 C-heteroatom 결합 형성 연구에 적용이 가능한 diaryliodonium salt와 aliphatic thiol을 이용해 효율적이고 온화한 조건의 C-S 결합 형성 반응을 연구하였다. 10 mol% Cu₂O와 약염기인 NaHCO₃를 이용하여 상온 조건에서 최적화 조건을 찾아내었고 기존에 연구된 조건보다 온화한 조건에서 다양한 작용기를 갖는 hydroxylalkyl aryl sulfide를 합성할 수 있었다.

C_{aryl}-S 결합 형성 방법은 많이 보고되어 있는 반면에 C_{vinyl}-S 결합 형성 방법은 많이 보고되어있지 않다. C_{vinyl}-S 결합 형성을 위한 출발 물질로서

vinyl halide을 이용한 합성 방법이 보고되었다. 최근 vinyl halide의 불안정성을 보완하기 위해 vinyl triflate를 출발물질로서 사용하는 방법이 보고되었다. 다양한 방법으로 vinyl sulfide 화합물을 합성하는 연구가 지속되고 있다. 기존의 vinyl sulfide 화합물 합성법은 vinyl halide, vinyl triflate와 aryl thiol이나 1차 alkyl thiol을 반응시켜 얻는 연구들이 발표되어 왔다. 본 연구에서는 vinyl triflate와 thioglycolic acid를 사용하여 2-(vinylthio)acetic acid를 효율적으로 합성하는 조건에 대해 다룬다. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 1 mol%, xantphos 2 mol%를 촉매와 리간드로 하여 출발물질의 반응성에 따라 약염기인 NaHCO_3 와 K_3PO_4 를 사용하였고 용매 DME, 100 °C, 70 °C 조건에서 다양한 2-(vinylthio)acetic acid 화합물을 합성할 수 있었다.

Abbreviations

Many abbreviations are used throughout in this dissertation in order to save space. For convenience, a list of most abbreviations is compiled for easy access.

AcOH	acetic acid
BINAP	(2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
cat	catalytic
CyJohnPhos	(2-biphenyl)dicyclohexylphosphine
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	tris(dibenzylideneacetone
DCM	dichloromethane
dippf	1,1'-bis(diisopropylphosphino)ferrocene
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DPE-Phos	(oxydi-2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine)
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
equiv.	Equivalent

Et ₃ N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
GC	gas chromatography
John-phos	(2-biphenyl) di- <i>tert</i> -butylphosphine
Josiphos	(2R)-1-[(1R)-1-[Bis(1,1-dimethylethyl)phosphino]ethyl]-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocene
LC	liquid chromatography
MeCN	acetonitrile
MS	mass spectroscopy
NMR	nuclear magnetic resonance
OTf	trimethylfluoromethanesulfonate
PEG	polyethyleneglycol
Ph	Phenyl
RT	room temperature
S-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-methylxanthene

목차

논문개요

Abbreviations

List of Figure

List of Scheme

List of Table

I. 서론.....	1
II. 결과 및 고찰.....	13
II-1. 구리 촉매를 이용한 diaryliodonium salt 와 aliphatic thiol 의 C _{aryl} -S 결합 형성법 연구	13
II-2. 팔라듐 촉매를 이용한 vinyl triflate 와 thioglycolic acid 의 C _{vinyl} -S 결합 형성법 연구	25
III. 결론.....	35
IV. 실험.....	37
1. 실험기기 및 시약.....	37
2. 실험 방법.....	38
1) Diaryliodonium salt의 합성.....	38
2) Diaryliodonium salt 와 구리촉매를 이용한 C-S 결합 합성.....	40
3) Vinyl triflate 화합물의 합성.....	73
4) Thioglycolic acid와 팔라듐 촉매를 이용한 2-(vinylthio)acetic acid 합성	

.....	74
Abstract.	83
Reference.	85
Appendix.	88

List of Figures

Figure 1. Various compounds with β hydroxy sulfide	2
Figure 2. Various compounds with thiophene	2
Figure 3. ^1H NMR spectrum of 3a	88
Figure 4. ^{13}C NMR spectrum of 3a	88
Figure 5. ^1H NMR spectrum of 3b	89
Figure 6. ^{13}C NMR spectrum of 3b	89
Figure 7. ^1H NMR spectrum of 3c	90
Figure 8. ^{13}C NMR spectrum of 3c	90
Figure 9. ^1H NMR spectrum of 3d	91
Figure 10. ^{13}C NMR spectrum of 3d	91
Figure 11. ^1H NMR spectrum of 3e	92
Figure 12. ^{13}C NMR spectrum of 3e	92
Figure 13. ^1H NMR spectrum of 3f	93
Figure 14. ^{13}C NMR spectrum of 3f	93
Figure 15. ^1H NMR spectrum of 3g	94
Figure 16. ^{13}C NMR spectrum of 3g	94
Figure 17. ^1H NMR spectrum of 3h	95
Figure 18. ^{13}C NMR spectrum of 3h	95

Figure 19. ^1H NMR spectrum of 4a	96
Figure 20. ^{13}C NMR spectrum of 4a	96
Figure 21. ^1H NMR spectrum of 4b	97
Figure 22. ^{13}C NMR spectrum of 4b	97
Figure 23. ^1H NMR spectrum of 4c	98
Figure 24. ^{13}C NMR spectrum of 4c	98
Figure 25. ^1H NMR spectrum of 4d	99
Figure 26. ^{13}C NMR spectrum of 4d	99
Figure 27. ^1H NMR spectrum of 4e	100
Figure 28. ^{13}C NMR spectrum of 4e	100
Figure 29. ^1H NMR spectrum of 4f	101
Figure 30. ^{13}C NMR spectrum of 4f	101
Figure 31. ^1H NMR spectrum of 4g	102
Figure 32. ^{13}C NMR spectrum of 4g	102
Figure 33. ^1H NMR spectrum of 4h	103
Figure 34. ^{13}C NMR spectrum of 4h	103
Figure 35. ^1H NMR spectrum of 4j	104
Figure 36. ^{13}C NMR spectrum of 4j	104
Figure 37. ^1H NMR spectrum of 4k	105
Figure 38. ^{13}C NMR spectrum of 4k	105
Figure 39. ^1H NMR spectrum of 4l	106

Figure 40. ^{13}C NMR spectrum of 4l	106
Figure 41. ^1H NMR spectrum of 4m	107
Figure 42. ^{13}C NMR spectrum of 4m	107
Figure 43. ^1H NMR spectrum of 5a	108
Figure 44. ^{13}C NMR spectrum of 5a	108
Figure 45. ^1H NMR spectrum of 5b	109
Figure 46. ^{13}C NMR spectrum of 5b	109
Figure 47. ^1H NMR spectrum of 5c	110
Figure 48. ^{13}C NMR spectrum of 5c	110
Figure 49. ^1H NMR spectrum of 5d	111
Figure 50. ^{13}C NMR spectrum of 5d	111
Figure 51. ^1H NMR spectrum of 5e	112
Figure 52. ^{13}C NMR spectrum of 5e	112
Figure 53. ^1H NMR spectrum of 5f	113
Figure 54. ^{13}C NMR spectrum of 5f	113
Figure 55. ^1H NMR spectrum of 5g	114
Figure 56. ^{13}C NMR spectrum of 5g	114
Figure 57. ^1H NMR spectrum of 5h	115
Figure 58. ^{13}C NMR spectrum of 5h	115
Figure 59. ^1H NMR spectrum of 6a	116
Figure 60. ^{13}C NMR spectrum of 6a	116

Figure 61. ^1H NMR spectrum of 6b	117
Figure 62. ^{13}C NMR spectrum of 6b	117
Figure 63. ^1H NMR spectrum of 6c	118
Figure 64. ^{13}C NMR spectrum of 6c	118
Figure 65. ^1H NMR spectrum of 6d	119
Figure 66. ^{13}C NMR spectrum of 6d	119
Figure 67. ^1H NMR spectrum of 6e	120
Figure 68. ^{13}C NMR spectrum of 6e	120
Figure 69. ^1H NMR spectrum of 6f	121
Figure 70. ^{13}C NMR spectrum of 6f	121
Figure 71. ^1H NMR spectrum of 6j	122
Figure 72. ^{13}C NMR spectrum of 6j	122
Figure 73. ^1H NMR spectrum of 6l	123
Figure 74. ^{13}C NMR spectrum of 6l	123
Figure 75. ^1H NMR spectrum of 7a	124
Figure 76. ^{13}C NMR spectrum of 7a	124
Figure 77. ^1H NMR spectrum of 7b	125
Figure 78. ^{13}C NMR spectrum of 7b	125
Figure 79. ^1H NMR spectrum of 7d	126
Figure 80. ^{13}C NMR spectrum of 7d	126
Figure 81. ^1H NMR spectrum of 7e	127

Figure 82. ^{13}C NMR spectrum of 7e	127
Figure 83. ^1H NMR spectrum of 7f	128
Figure 84. ^{13}C NMR spectrum of 7f	128
Figure 85. ^1H NMR spectrum of 7g	129
Figure 86. ^{13}C NMR spectrum of 7g	129
Figure 87. ^1H NMR spectrum of 7i	130
Figure 88. ^{13}C NMR spectrum of 7i	130
Figure 89. ^1H NMR spectrum of 7j	131
Figure 90. ^{13}C NMR spectrum of 7j	131
Figure 91. ^1H NMR spectrum of 7k	132
Figure 92. ^{13}C NMR spectrum of 7k	132
Figure 93. ^1H NMR spectrum of 7l	133
Figure 94. ^{13}C NMR spectrum of 7l	133
Figure 95. ^1H NMR spectrum of 7n	134
Figure 96. ^{13}C NMR spectrum of 7n	134
Figure 97. ^1H NMR spectrum of 7o	135
Figure 98. ^{13}C NMR spectrum of 7o	135
Figure 99. ^1H NMR spectrum of 7p	136
Figure 100. ^{13}C NMR spectrum of 7p	136
Figure 101. ^1H NMR spectrum of 7q	137
Figure 102. ^{13}C NMR spectrum of 7q	137

Figure 103. ^1H NMR spectrum of 7r	138
Figure 104. ^{13}C NMR spectrum of 7r	138
Figure 105. ^1H NMR spectrum of 7s	139
Figure 106. ^{13}C NMR spectrum of 7s	139
Figure 107. ^1H NMR spectrum of 7u	140
Figure 108. ^{13}C NMR spectrum of 7u	140
Figure 109. ^1H NMR spectrum of 8a	141
Figure 110. ^{13}C NMR spectrum of 8a	141
Figure 111. ^1H NMR spectrum of 8b	142
Figure 112. ^{13}C NMR spectrum of 8b	142
Figure 113. ^1H NMR spectrum of 8d	143
Figure 114. ^{13}C NMR spectrum of 8d	143
Figure 115. ^1H NMR spectrum of 8e	144
Figure 116. ^{13}C NMR spectrum of 8e	144
Figure 117. ^1H NMR spectrum of 8f	145
Figure 118. ^{13}C NMR spectrum of 8f	145
Figure 119. ^1H NMR spectrum of 8g	146
Figure 120. ^{13}C NMR spectrum of 8g	146
Figure 121. ^1H NMR spectrum of 8h	147
Figure 122. ^{13}C NMR spectrum of 8h	147
Figure 123. ^1H NMR spectrum of 9a	148

Figure 124. ¹³ C NMR spectrum of 9a	148
Figure 125. ¹ H NMR spectrum of 9b	149
Figure 126. ¹³ C NMR spectrum of 9b	149
Figure 127. ¹ H NMR spectrum of 9c	150
Figure 128. ¹³ C NMR spectrum of 9c	150
Figure 129. ¹ H NMR spectrum of 9e	151
Figure 130. ¹³ C NMR spectrum of 9e	151
Figure 131. ¹ H NMR spectrum of 9f	152
Figure 132. ¹³ C NMR spectrum of 9f	152

List of Scheme

Scheme 1. Synthesis β -hydroxyalkyl aryl sulfide via epoxide ring opening	3
Scheme 2. Synthesis of β -hydroxyalkyl aryl sulfide from aryl halide ...	4
Scheme 3. General reaction of diaryliodonium salt	5
Scheme 4. One-pot synthesis of diaryliodonium salt.....	5
Scheme 5. Synthesis β -hydroxyalkyl aryl sulfide via diaryliodonium salt	6

Scheme 6. Previous work on C _{aryl} -O bond formation with diaryliodonium salts and aliphatic alcohol	6
Scheme 7. Synthesis of C _{aryl} -S bond formation from aryl halide	8
Scheme 8. Synthesis of vinyl sulfide from alkenyl halide	9
Scheme 9. Application of vinyl triflates	10
Scheme 10. C-heteroatom bond formation from vinyl triflates.....	11
Scheme 11. Synthesis of thiophen from 2-(vinylthio)acetic acid	34

List of Tables

Table 1. Effect of solvent on diaryliodonium triflate and 2-mercaptoethanol	14
Table 2. Effect of temperature and time on diaryliodonium triflate and 2-mercaptoethanol	15
Table 3. Effect of additional reaction on room temperature	16
Table 4. Cu-catalyzed C-S bond formation of 2-mercaptoethanol with various symmetric diaryliodonium salt	18
Table 5. Cu-catalyzed C-S bond formation of 2-mercaptoethanol with various asymmetric aryl(mesityl)iodonium triflate	19
Table 6. Cu-catalyzed C-S bond formation of 2-mercaptoethanol with various asymmetric aryl(phenyl)iodonium triflate	20

Table 7. Cu-catalyzed C-S bond formation of 3-mercaptoopropanol with various diaryliodonium salt	22
Table 8. Cu-catalyzed C-S bond formation of 1-thioglycerol with various diaryliodonium salt	24
Table 9. Solvent effect on C-S bond formation between 4- <i>t</i> -butylcyclohexenyl triflate and thioglycolic acid	26
Table 10. Effect of base and temperature on C-S bond formation between 4- <i>t</i> -butylcyclohexenyl triflate and thioglycolic acid	27
Table 11. Effect of catalyst and ligand on C-S bond formation between 4- <i>t</i> -butyl-cyclohexenyl triflate and thioglycolic acid	29
Table 12. C _{vinyl} -S bond formation with thioglycolic acid and vinyl triflate derivatives	31
Table 13. Screening reagent equivalent, base, temperature and time on C _{vinyl} -S bond formation between ethyl bezoylacetyl triflate and thioglycolic acid	32
Table 14. C _{vinyl} -S bond formation with thioglycolic acid and β -keto ester/amide triflate derivatives	33

I. 서론

유기합성에서 C-S 결합 형성 방법론 연구는 유기화학¹, 약학², 생명과학³과 물질화학⁴ 등 다양한 분야에 접목이 가능하여 꾸준히 연구되고 있다. 그 중에서도 β 또는 γ 자리에 hydroxyl기를 갖는 sulfide는 pteriatoxin A,⁵ cyclothiocurvularin,⁶ grisemycin⁷과 leukotriene E4⁸ 등 천연 화합물에서 발견된다. 특히 β -hydroxyalkyl aryl sulfide는 생명과학 연구에서 vitamin B₁,⁹ diltiazem,¹⁰ naltiazem과¹¹ 같은 항암 활성물질,¹² 항-HIV, 5-HT binding¹³에서 나타나는 작용기이다(Figure 1).

또한 vinyl 자리에 thioacetic acid기를 갖는 sulfide 화합물은 cyclization을 통하여 thiophene을 합성하는 중간체로서 중요한 역할을 한다¹⁴. Thiophene 화합물은 제약 분야의 기관지 확장제 Spiriva,¹⁵ 혈전 응고 억제제 Xarelto,¹⁶ 혈소판 응집 억제제 Plavix,¹⁷ 혈당조절 보조제 Invokana¹⁸와 같은 화합물의 중간체로서 중요한 역할을 한다(Figure 2). 이에 따라 C-S 결합을 합성하기 위해 연구가 진행되었고 이를 더욱 효율적으로 합성하기 위해 금속 촉매를 이용한 연구들이 보고되었다. 하지만, β -hydroxyalkyl aryl sulfide와 2-(vinylthio)acetic acid의 효율적인 합성법에 대한 연구는 많이 보고되지 않았다.

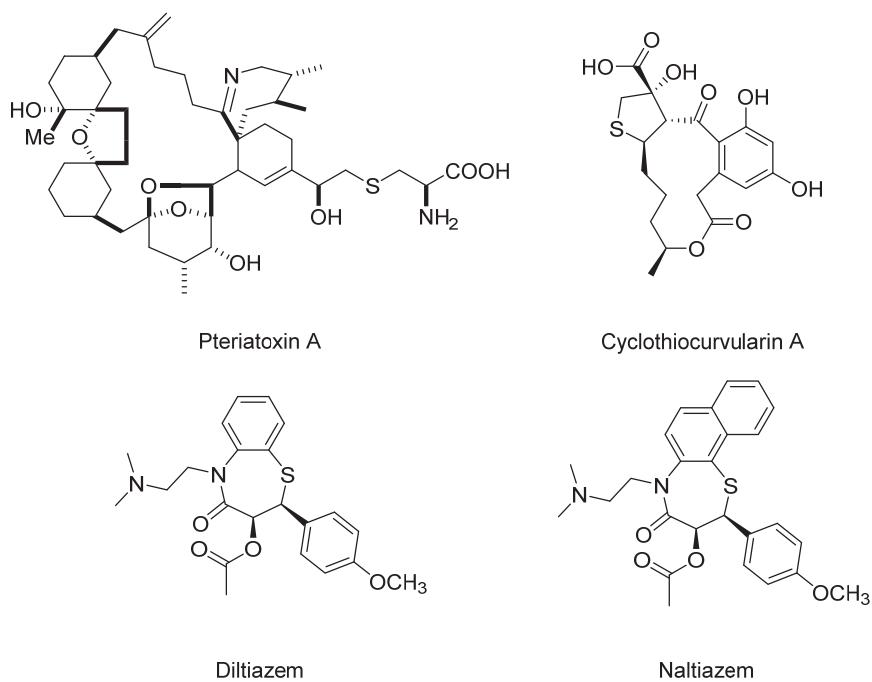


Figure 1. Various compounds with β -hydroxyalkyl sulfide

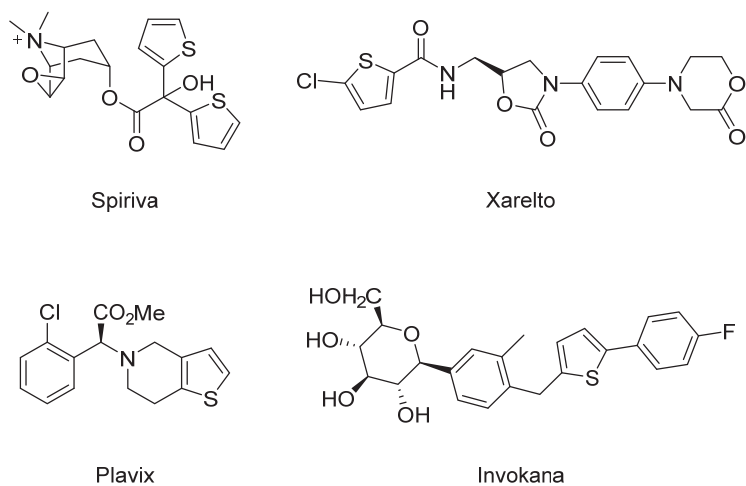
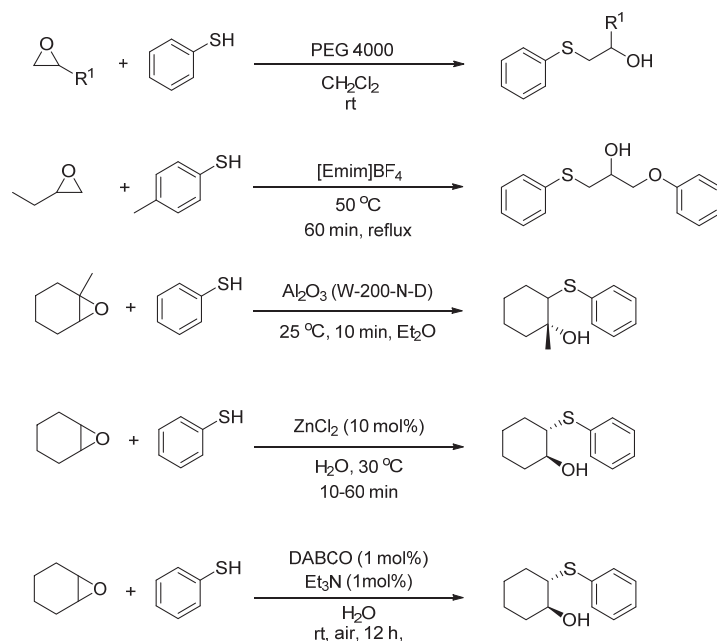


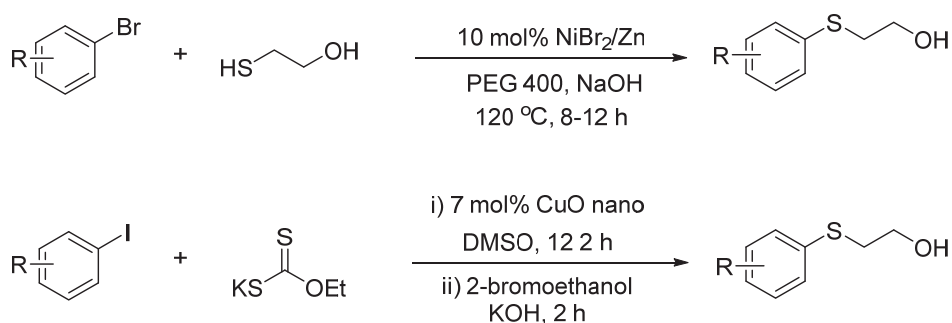
Figure 2. Various compounds with thiophene

본 논문 II-1에서는 전이금속 촉매 하 효율적인 β -hydroxyalkyl aryl sulfide의 합성에 대해 다루었다. β -hydroxyalkyl aryl sulfide는 전통적으로 에폭사이드의 ring-opening 방법으로 합성되었다. PEG4000¹⁹ 이나 ionic liquid²⁰ 를 반응 매질로 사용하여 thiophenol의 친핵성을 증가시켜 oxirane에 친핵체 공격을 용이하게 하는 방법이 사용되었다. 루이스 산인 Al_2O_3 ²¹ 와 ZnCl_2 ²² 를 촉매로 사용하여 합성하는 방법도 연구되었다. DABCO와 트라이에틸아민(Et_3N)을 반응 촉진 염기로 사용하여 thiophenol과 에폭사이드 ring opening 방법도 보고되었다²³(Scheme 1).



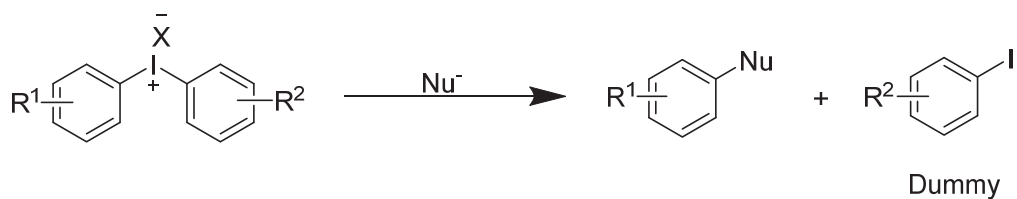
Scheme 1. Synthesis β -hydroxyalkyl aryl sulfide via epoxide ring opening

그 후 전이금속과 촉매가 다양해지며 금속촉매 하 aryl halide와 aliphatic thiol의 C-S 결합 형성 반응이 연구되었으며 β -hydroxyalkyl aryl sulfide를 합성하는 방법들이 보고되었다. 보고된 방법들로는 니켈을 촉매로 한 방법²⁴, CuO nanoparticle을 촉매로 사용한 방법들이 있다²⁵ (Scheme 2).

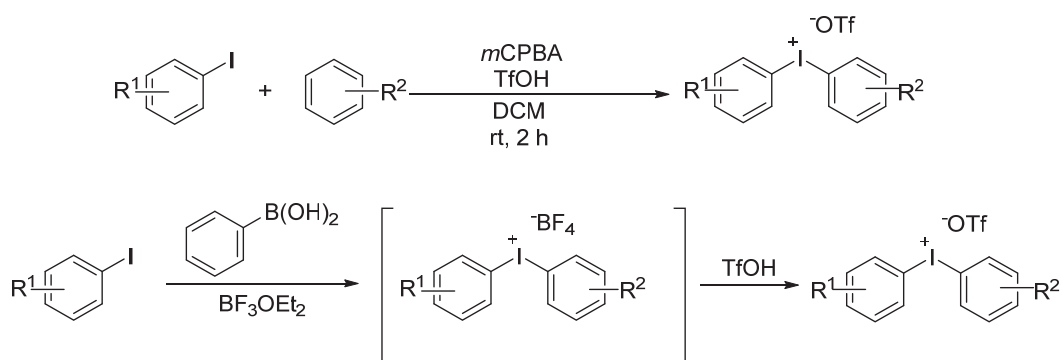


Scheme 2. Synthesis of β -hydroxyalkyl aryl sulfide from aryl halide

최근에는 aryl halide의 대체물로 hypervalent iodine 화합물이 자주 보고되고 있다. 반응성이 뛰어난 hypervalent iodine 화합물은 온화하고 유독성이 없으며 금속 촉매를 이용한 C-heteroatom(N, O, S) 결합 형성이 용이한 특성에 주목을 받아왔다. 또한 그들은 열적으로 안정적이며 폭발성이 없을 뿐만 아니라 반응성이 뛰어나 다양한 반응에서 출발물질로 자리잡았다(Scheme 3). 초기의 hypervalent iodine 화합물은 거친 반응 조건에서 반응시간이 길고 여러 단계의 반응을 거쳐 낮은 수율로 생성되었다. 최근에 hypervalent iodine 화합물을 한 단계 반응으로 합성하는 방법이 보고되며 출발물질로서 사용이 용이해졌다(Scheme 4)²⁶.

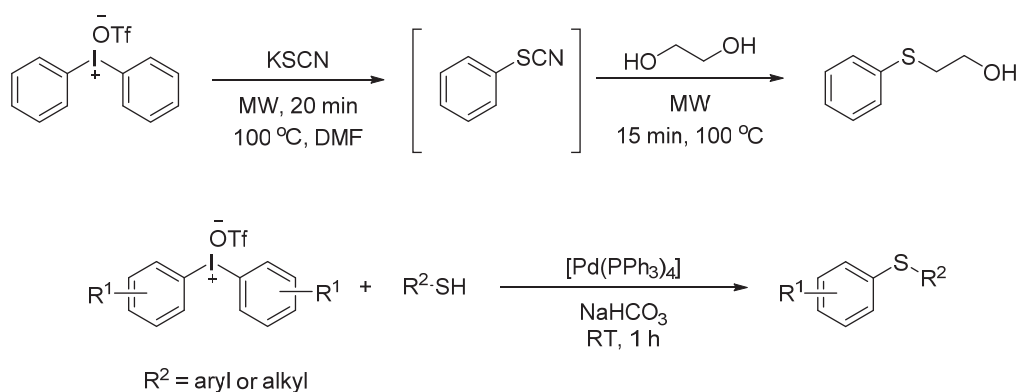


Scheme 3. General reaction of diaryliodonium salt



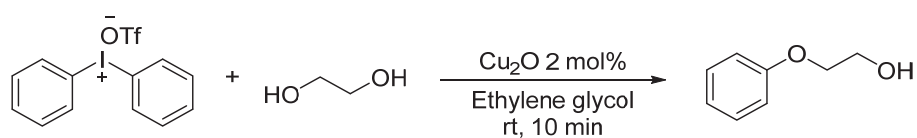
Scheme 4. One-pot synthesis of diaryliodonium salt

Hypervalent iodine의 높은 반응성을 이용하여 촉매 없이 마이크로웨이브²⁷나 상온에서 팔라듐 촉매를 사용한 C-S 결합 형성 방법이 보고되었다²⁸ (Scheme 5). 그러나 이 반응들은 반응성이 뛰어난 hypervalent iodine 화합물을 출발물질로 사용함에도 불구하고 높은 온도나 비싼 팔라듐 촉매를 사용해야 하는 한계점을 가지고 있다.



Scheme 5. Synthesis β -hydroxyalkyl aryl sulfide via diaryliodonium salt

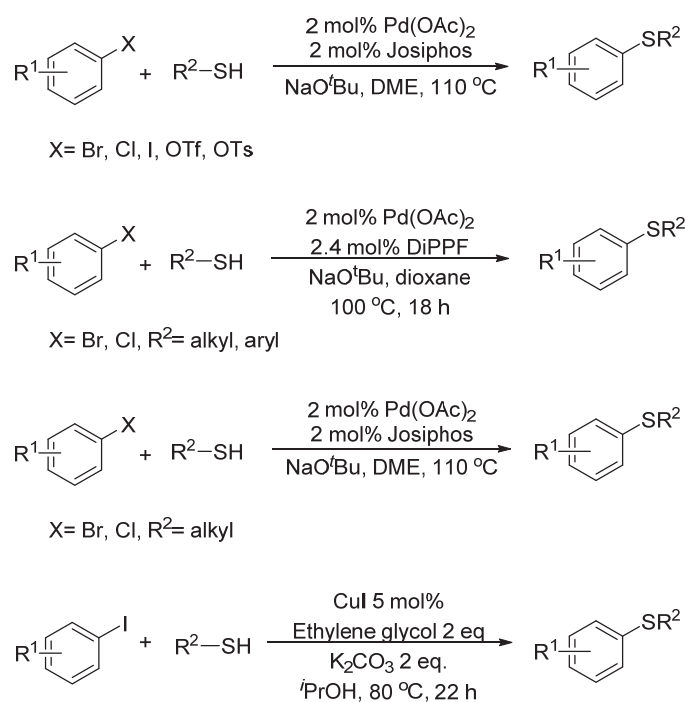
본 연구실에서는 구리 촉매를 이용하여 diaryliodonium salt와 에틸렌 글라이콜뿐 아니라 1차 알코올, 2차 알코올, 벤질 알코올등을 포함하는 다양한 aliphatic diols을 이용해 상온에서 C_{aryl}-O 결합 형성에 대해 연구한 바 있다(Scheme 6).



Scheme 6. Previous work on C_{aryl}-O bond formation with diaryliodonium salts and aliphatic alcohol

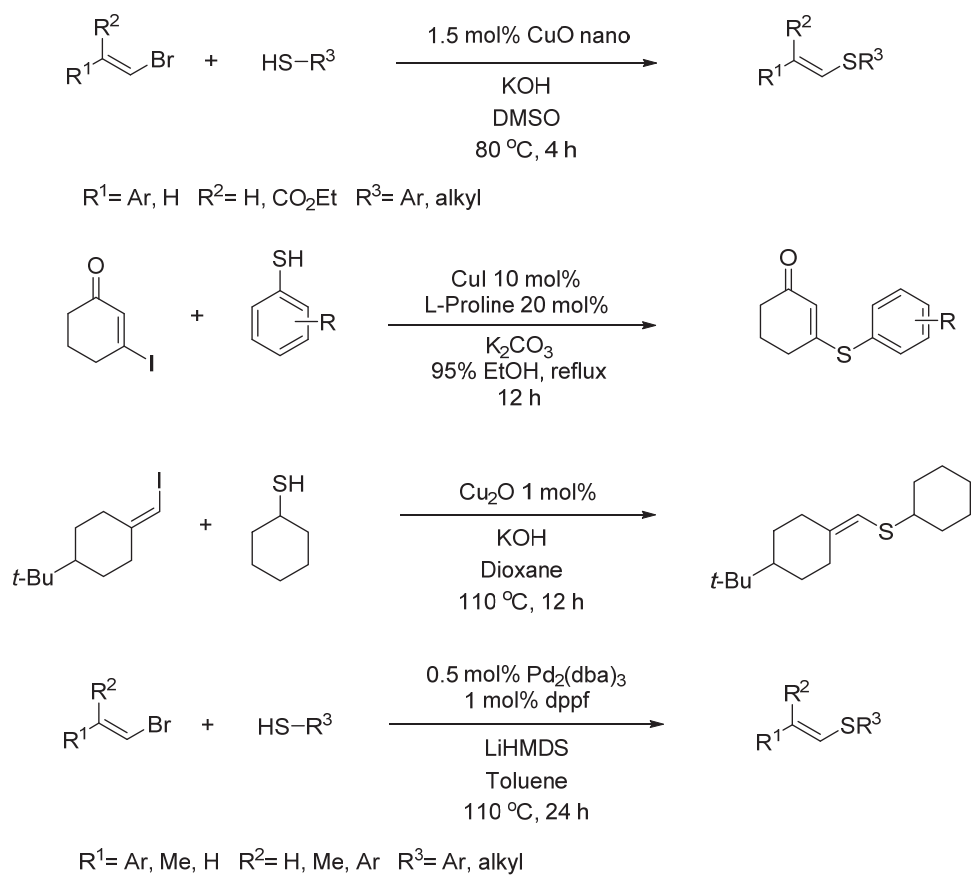
본 논문 II-1에서는 과거에 연구된 C-O 결합 방법론을 접목시켜 구리촉매를 이용한 diaryliodonium salt와 2-mercaptoethanol의 C-S 결합 형성 반응으로 β -hydroxyalkyl aryl sulfide의 합성을 다룬다. Sulfur source로서 2-mercaptoethanol 이외에 3-mercaptopropanol과 1-thioglycerol 등을 반응시켜 다양한 γ -hydroxyalkyl aryl sulfide 화합물을 형성하였다.

본 논문 II-2에서는 팔라듐 촉매 하 C_{vinyl} 에 thioglycolic acid을 도입하여 2-(vinylthio)acetic acid를 효율적으로 합성하는 방법에 대해 다룬다. $C_{\text{vinyl}}-S$ 결합 형성은 많이 알려지지 않은 데에 비해 $C_{\text{aryl}}-S$ 결합 형성은 전이 금속 촉매와 aryl halide를 출발물질로 사용한 방법들이 많이 보고되었다. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 촉매 하 다양한 리간드를 사용하여 1차 alkyl thiol과 aryl thiol의 $C_{\text{aryl}}-S$ 결합 합성 방법²⁹과 ethylene glycol을 구리촉매 안정의 리간드로 이용하여 CuI 촉매 하 aryl thiol과의 $C_{\text{aryl}}-S$ 결합 형성 방법이 효율적인 것으로 보고되었다(Scheme 7).³⁰



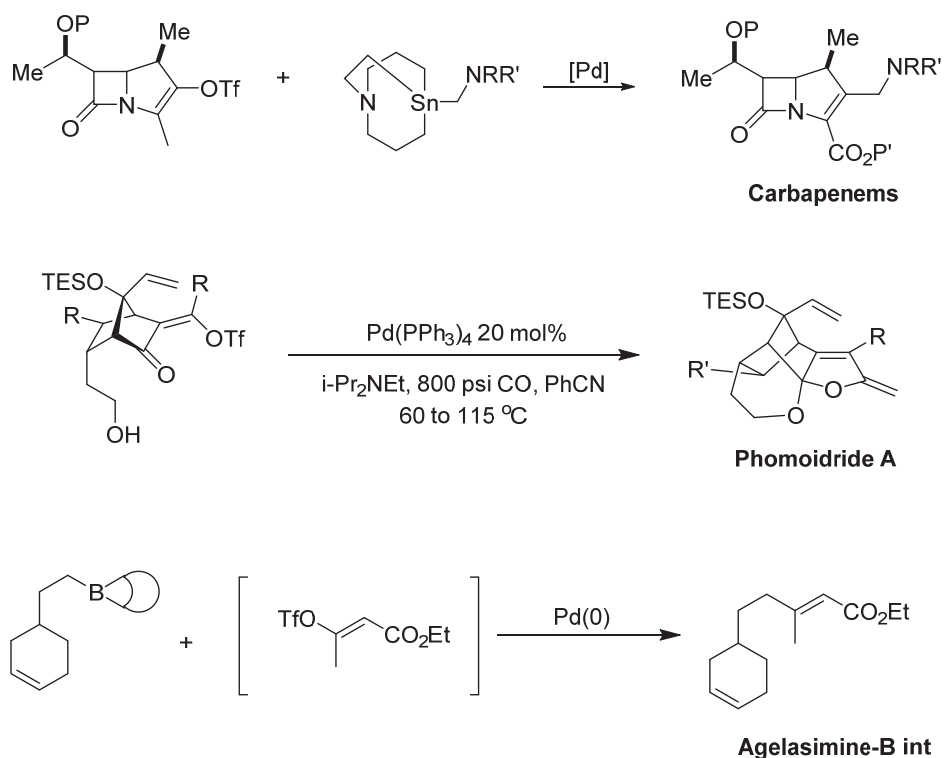
Scheme 7. Synthesis of $C_{\text{aryl}}-S$ bond formation from aryl halide

하지만 C_{vinyl}-S 결합 형성 방법은 상대적으로 많이 보고되어 있지 않다. C_{vinyl}-S 결합 형성은 CuO nanoparticle을 촉매로 사용한 방법, Pd₂(dba)₃ 촉매와 dppf 리간드를 이용한 방법 등 전이 금속 촉매를 이용한 방법들이 보고되었다(Scheme 8).³¹ 이들은 vinyl halide와 1차 alkyl이나 aryl thiol과 반응하여 vinyl sulfide를 합성한 예로 보고되었다.



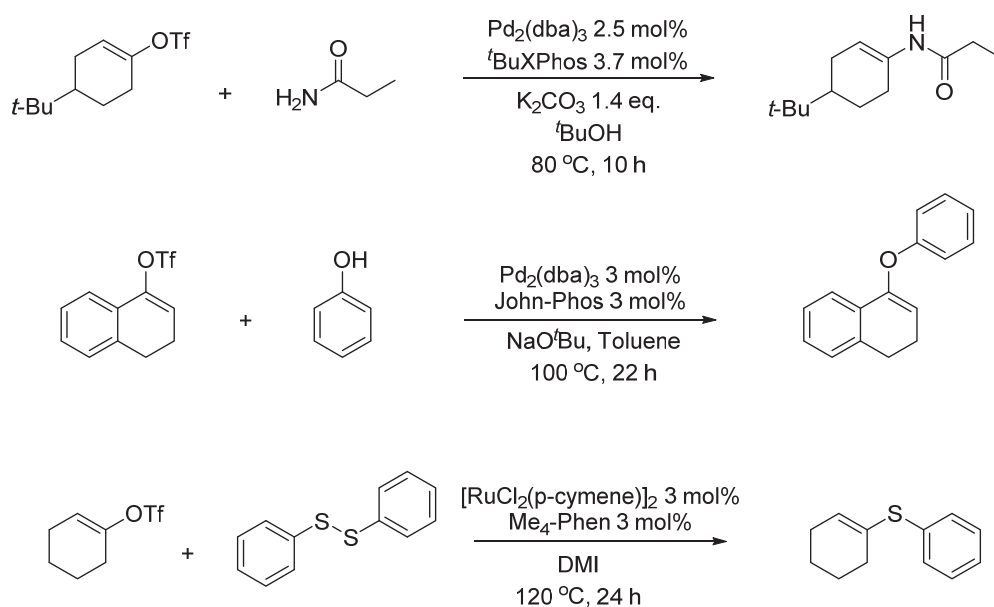
Scheme 8. Synthesis of vinyl sulfide from alkenyl halide

Vinyl halide는 출발물질로 사용하는 데에 한계점들을 가지고 있다. 합성이 복잡한 반응 절차를 거쳐야 하고, 반응 시 높은 온도가 필요한 물질이기에 출발물질로 사용하기에 불안정하다. 이에 반해 vinyl triflate는 간단하게 합성이 가능하고 다양한 기능기를 가질 수 있어 이를 출발물질로서 다양한 유기반응에 활용한 연구가 보고되었다.³² Vinyl triflate로부터 팔라듐 촉매를 사용하여 isoprenoids,³³ α, β -butenolides,³⁴ carbapenems,³⁵ phormoidrides,³⁶ leptofuranin D,³⁷ agelasiminers³⁸ 과 같은 향생제, 항암제 등 타겟 화합물을 합성하는 예들이 보고되었다(Scheme 9).



Scheme 9. Application of vinyl triflates

전이금속을 이용한 새로운 결합 형성 방법의 가능성을 열어준 vinyl triflate 화합물은 Scheme 9에서처럼 C-C 결합 형성 이외에도 C-heteroatom(N, O, S 등) 결합 형성 반응에 다양하게 그 활용성을 넓히고 있다.³⁹ Vinyl triflate를 출발물질로 사용하여 팔라듐 촉매 하에 C-N 결합을 형성을 통해 enamide을 합성하는 방법과 C-O 결합형성으로 enol ether를 합성하는 방법이 보고되었다.⁴⁰ 또한 ruthenium 촉매 하에서 diphenyl disulfide와 반응하여 aryl vinyl sulfide를 합성한 예도 보고되었다(Scheme 10). 다양한 결합 형성 반응의 출발물질로 사용되는 vinyl triflate는 합성 시 *E/Z* 입체 선택성을 조절이 가능하여 출발물질로서 가치가 높다.⁴¹



Scheme 10. C-heteroatom bond formation from vinyl triflates

본 논문 II-2에서는 vinyl triflate를 이용하여 팔라듐 촉매 하에 thioglycolic acid의 C_{vinyl}-S 결합 형성 반응으로 효율적으로 2-(vinylthio)acetic acid 화합물을 형성하고자 하였다.

II. 결과 및 고찰

II-1. 구리 촉매를 이용한 diaryliodonium salt와 aliphatic thiol 의 C_{aryl}-S 결합 형성법 연구

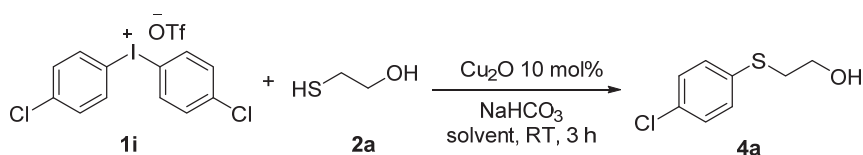
본 연구에서는 aryl iodide보다 높은 반응성을 가지는 diaryliodonium salt 화합물과 aliphatic thiol을 반응시켜 낮은 온도와 약한 염기의 온화한 조건에서 C_{aryl}-S 결합을 형성할 수 있을 거라 예상하였다. 선행된 연구로 diphenyliodonium trifluoromethanesulfonate와 ethylene glycol을 이용한 상온에서의 C-O 결합 형성법을 참고하여 diphenyliodonium trifluoromethanesulfonate와 2-mercaptoethanol의 C_{aryl}-S 결합 형성에 관해 실험을 수행하였다.

선행연구에서 정립된 diphenyliodonium triflate와 2-mercaptoethanol의 C_{aryl}-S 결합형성 최적화 조건(10 mol% Cu₂O, 3.0 equiv. 2-mercaptoethanol, 3.0 equiv. NaHCO₃, 1 mL ethylene glycol, RT 3h)에서 2-phenylthioethanol이 69% 얻어짐이 확인되었다. 정립된 최적화 조건을 다양한 기능기를 가진 diaryliodonium salt 화합물에 적용하기 위한 실험을 진행하였다. 이를 기반으로 다양한 기능기를 가지며 음이온으로 ⁻OTf를 갖는 diaryliodonium salt를 알려진 합성법으로 합성한 후 정제하여 실험을 진행하였다.

Electron donating group을 갖는 aryl기의 diaryliodonium salt를 이용하여

기준에 정립한 합성조건에서 반응을 진행 시 대부분 50% 이상의 수율을 기록하였다. Aryl기에 *p*-Cl, *p*-Br처럼 electron withdrawing group을 갖는 diaryliodonium salt를 이용하면 비교적 낮은 수율을 보였다. 그러므로 halide 작용기를 갖는 diaryliodonium salt 기질에 대해서는 반응 조건의 재정립이 필요하였다. 용매, 시간, 온도 등을 조절하며 최적조건을 찾아보았다(Tables 1-3).

Table 1. Effect of solvent on synthesis of β -hydroxyalkyl aryl sulfide



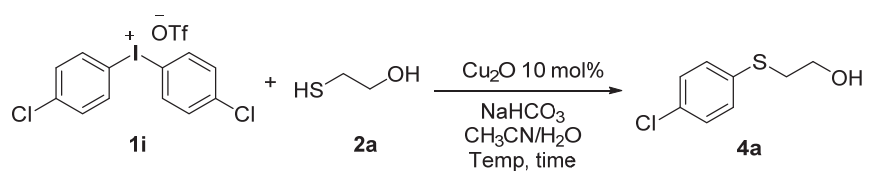
Entry	Solvent	Yield ^a
1	DCM	18%
2	THF	32%
3	ACN	50%
4	DMSO	41%
5	Ethylene glycol	45%
6	DCM/H ₂ O	25%
7	DMSO/H ₂ O	34%
8	CH ₃ CN/H ₂ O	85%

^a isolated yield

Table 1에서와 같이 다양한 용매를 시도하여 acetonitrile을 사용했을 때 가장 높은 수득율을 얻었다. 이에 염기의 용해도를 높이기 위해 물을 30 μL 첨가하여 수율을 85%까지 올릴 수 있었다(Table 1, entry 8). 이에 따라 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.0 mL/30 μL) 조건을 용매로 고정시키고 추가적으로 반응 시간을 변화시키며 실험을 계속 진행하였다.

기존의 electron donating group보다 높은 반응성을 갖는 electron withdrawing group을 포함한 diaryliodonium salt가 직접적으로 2-mercaptoethanol과 반응하여 dummy로 돌아가는 것을 예방하고 빠른 반응성을 고려하여 상온에서의 반응시간을 줄여가며 반응을 진행하였지만 오히려 낮은 수율로 생성물이 얻어졌다(Table 2, entries 1-2). 반응시간을 상온에서 8시간의 반응 시간을 거쳤을 때 수율이 86%까지 증가하는 결과를 보였다(Table 2, entry 5). 수율이 상승하였지만 여전히 dummy의 생성이 많은 것을 LC-MS로 확인하였다. 상온에서의 반응으로 많은 dummy가 생성되는 것을 확인하고 반응 속도를 조절해주기 위해 반응 온도를 0 °C 로 낮추어 반응을 진행하였다(Table 2 entries 6-8).

Table 2 Effect of temperature and time on diaryliodonium triflate and 2-mercaptoethanol

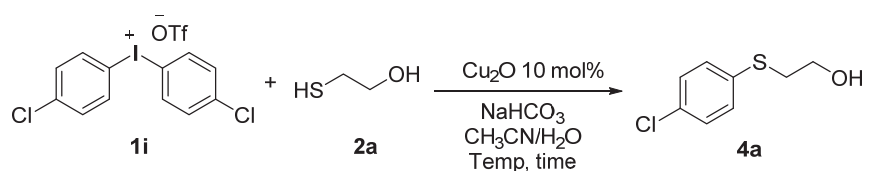


Entry	T (°C)	Time	Yield ^a
1	RT	30 min	33%
2	RT	1 h	37%
3	RT	3 h	85%
4	RT	6 h	78%
5	RT	8 h	86%
6	0 °C	3 h	63%
7	0 °C	8 h	86%
8	0 °C	24 h	76%

^a LC-MS yield

0 °C에서 24시간 반응을 진행하여도 여전히 반응물인 diaryliodonium salt가 남아있는 것을 LC-MS로 확인하였다(Table 2, entry 8). 남아있는 diaryliodonium salt의 반응이 진행되도록 상온에서 추가적인 반응을 진행하였다(Table 3).

Table 3. Effect of additional reaction on room temperature



Entry	T (°C)	Time	Yield ^a
1	0 °C → RT	12 h → 1 h	94%
2	0 °C → RT	8 h → 1 h	98%
3	0 °C → RT	6 h → 1 h	89%
4	0 °C → RT	8 h → 30 min	98%
5	0 °C → RT	8 h → 10 min	78%

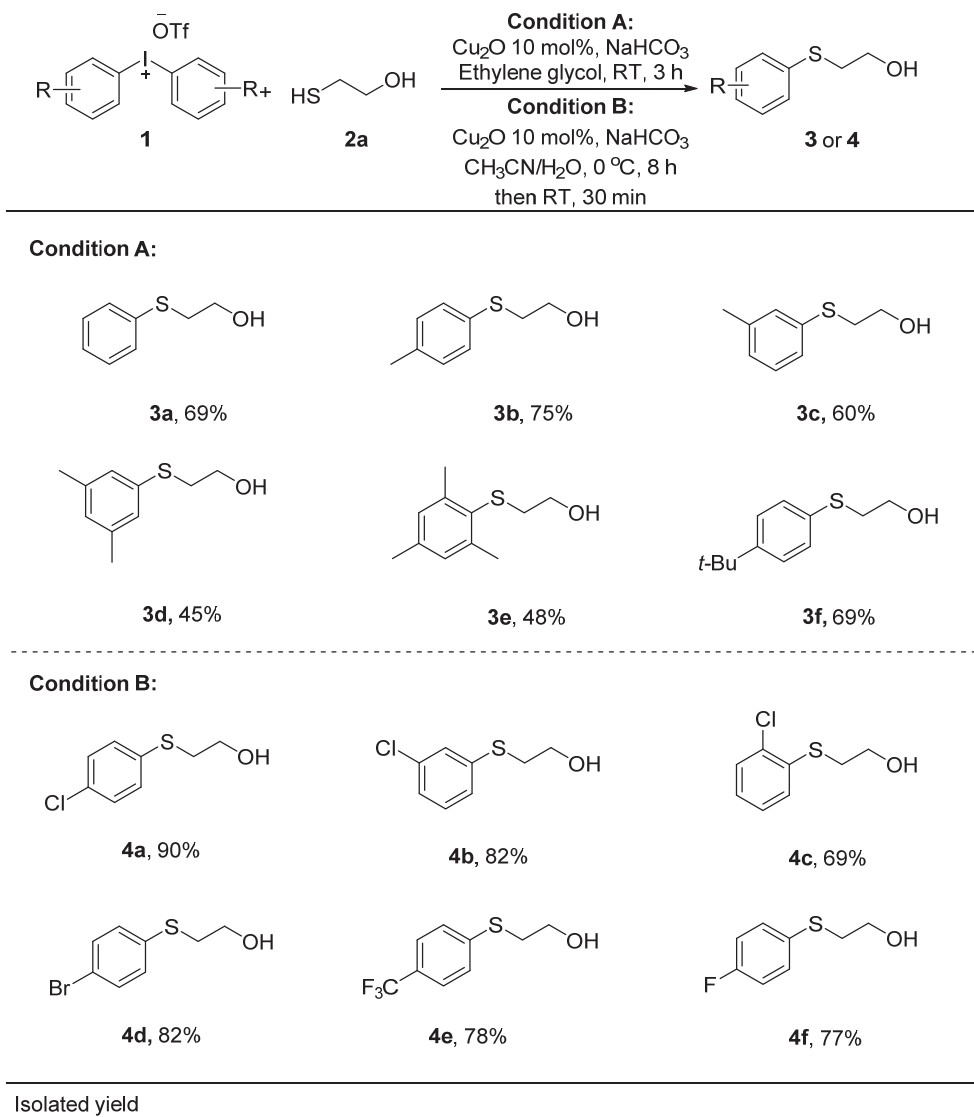
^a LC-MS yield

0 °C에서 12시간 반응 후 추가적으로 상온에서 1시간을 반응 시켰더니 dummy의 양이 줄어들고 남아있는 diaryliodonium salt가 모두 반응에 참여하는 것을 LC-MS로 확인할 수 있었다(Table 3, entry 1). 그 후 상온에서의 반응시간을 가장 효율적이고 짧게 만들기 위해 반응 시간을 줄여가며 테스트한 결과 0 °C에서 8시간 후 상온에서 30분에서 1시간을 추가적으로 진행할 때 가장 높은 수율을 기록하였다(Table 3, entry 2 and 4). 따라서 electron

withdrawing group을 가진 diaryliodonium salt의 반응 조건은 다음과 같이 최적화 하였다; 10 mol% Cu₂O, 3.0 equiv. 2-mercaptoethnaol, 3.0 equiv. NaHCO₃, 1 mL/30 μL CH₃CN/H₂O, 0 °C, 8 h 후 RT 30 min..

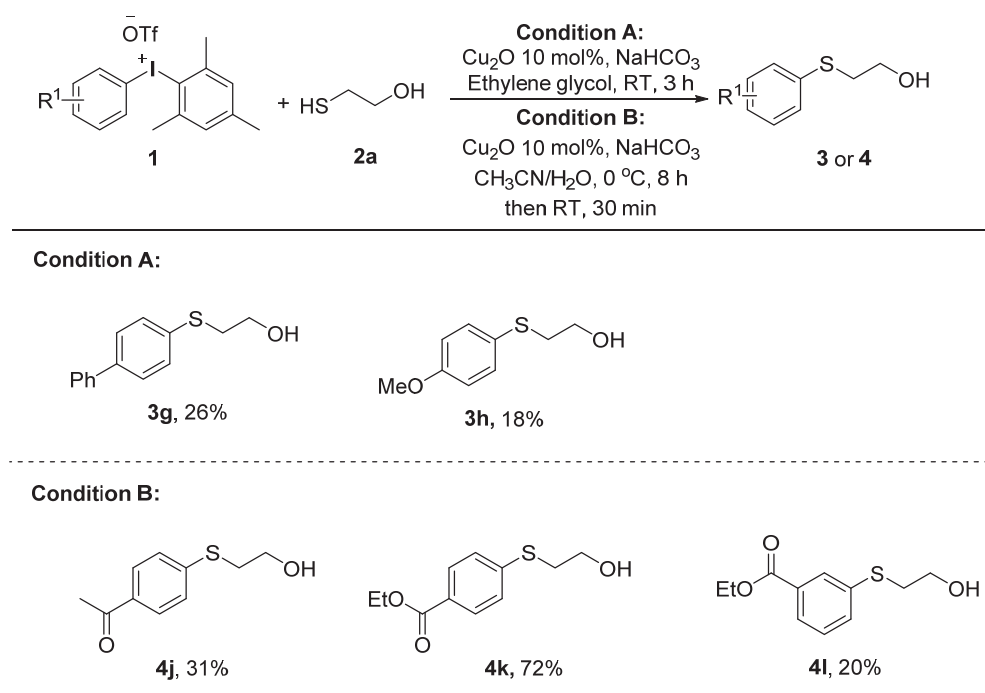
반응조건 최적화 실험 결과를 토대로 다양한 기능기를 가진 diaryliodonium salt를 적용하여 hydroxyalkyl aryl sulfide 화합물들을 얻었다(Table 4). 중성의 기능기인 diphenyliodonium salt는 최적화 조건을 electron donating 기능기를 가진 *p*-tolylidonium salt로 최적화 실험하여 잡았기에 조금 낮은 수율을 얻었다(**3a**). Steric effect의 영향을 받는 *meta*- 위치(**3c**), xylene(**3d**), mesityl(**3e**)을 가진 salt는 반응성이 낮아져 수율이 낮아진 것으로 보인다. *para*- 위치의 methyl이나 *tert*-butyl 기능기를 가진 diaryliodonium salt는 강한 electron donating 효과를 받으며 **3b**와 **3f**가 각 75%, 69% 수율을 기록하였다. 새롭게 최적화 조건을 찾은 electron withdrawing 기능기를 가진 diaryliodonium triflate는 새로 적립된 최적화 조건에서 대부분 70% 이상의 높은 수율을 얻어냈으며, *para*-, *meta*-, *ortho*-위치에 따라 기능기의 steric에 영향을 받으며 **4a**, **4b**, **4c**가 90%, 82%, 69%로 점차 수율이 낮아지는 것을 확인하였다.

Table 4. Cu-catalyzed C–S bond formation of 2-mercaptoethanol with various symmetric diaryliodonium salt



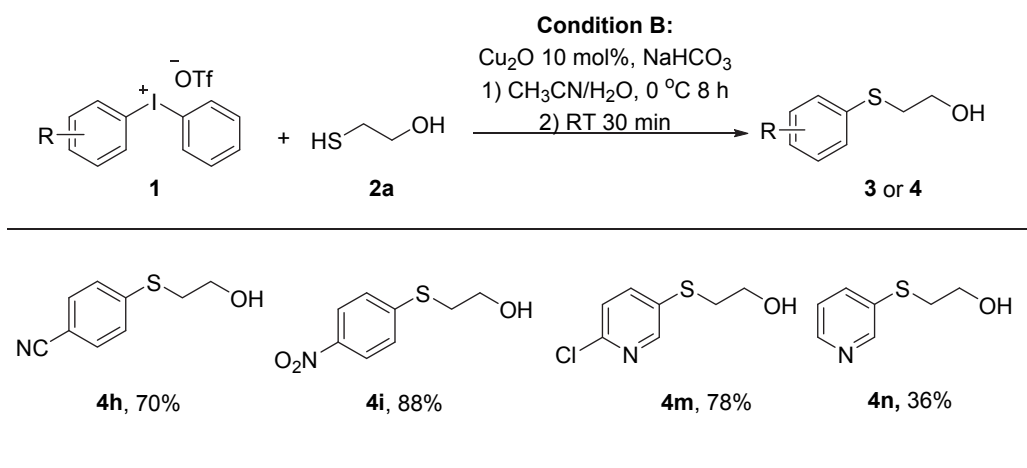
좀 더 다양한 기능기를 가진 hydroxyalkyl aryl sulfide를 합성하기 위해 양쪽에 비대칭 iodonium salt를 합성하여 2-mercaptoethanol과 반응을 진행하였다. 한쪽에 mesityl을 가진 비대칭적인 diaryliodonium triflate는 hydroxyalkyl aryl sulfide 합성에 전반적으로 수율이 낮아지는 결과를 얻었다(Table 5). 반대편에 mesityl을 가지는 비대칭 iodonium salt를 적용하여 실험한 결과, **3g**, **3h**, **4j**, **4k**, **4l**의 경우 매우 낮은 수율(%)을 보였다. 이에 확인 결과 반응성이 낮아 dummy group으로 돌아갈 것이라 예상한 mesityl로 인한 부생성물이 확인되었다. Mesityl과 2-mercaptoethanol과의 결합 형성이 주 반응물과의 경쟁반응으로 수율이 낮아지는 것으로 보인다.

Table 5. Cu-catalyzed C-S bond formation of 2-mercaptoethanol with various asymmetric diaryliodonium triflate



이에 반대편에 benzene을 가진 비대칭적인 diaryliodonium triflate와 2-mercaptoethanol의 반응을 진행하여 **4h**, **4i**, **4m** 생성물은 높은 수율로 hydroxyalkyl aryl sulfide를 합성하였다(Table 6). Steric의 영향이 없고 중성인 benzene은 반응에 부정적인 효과를 주지 않고 높은 수율을 내는 결과를 얻었다. 부생성물인 2-(phenylthio)ethanol도 mesityl을 가진 것보다 적은 양으로 생성되었다.

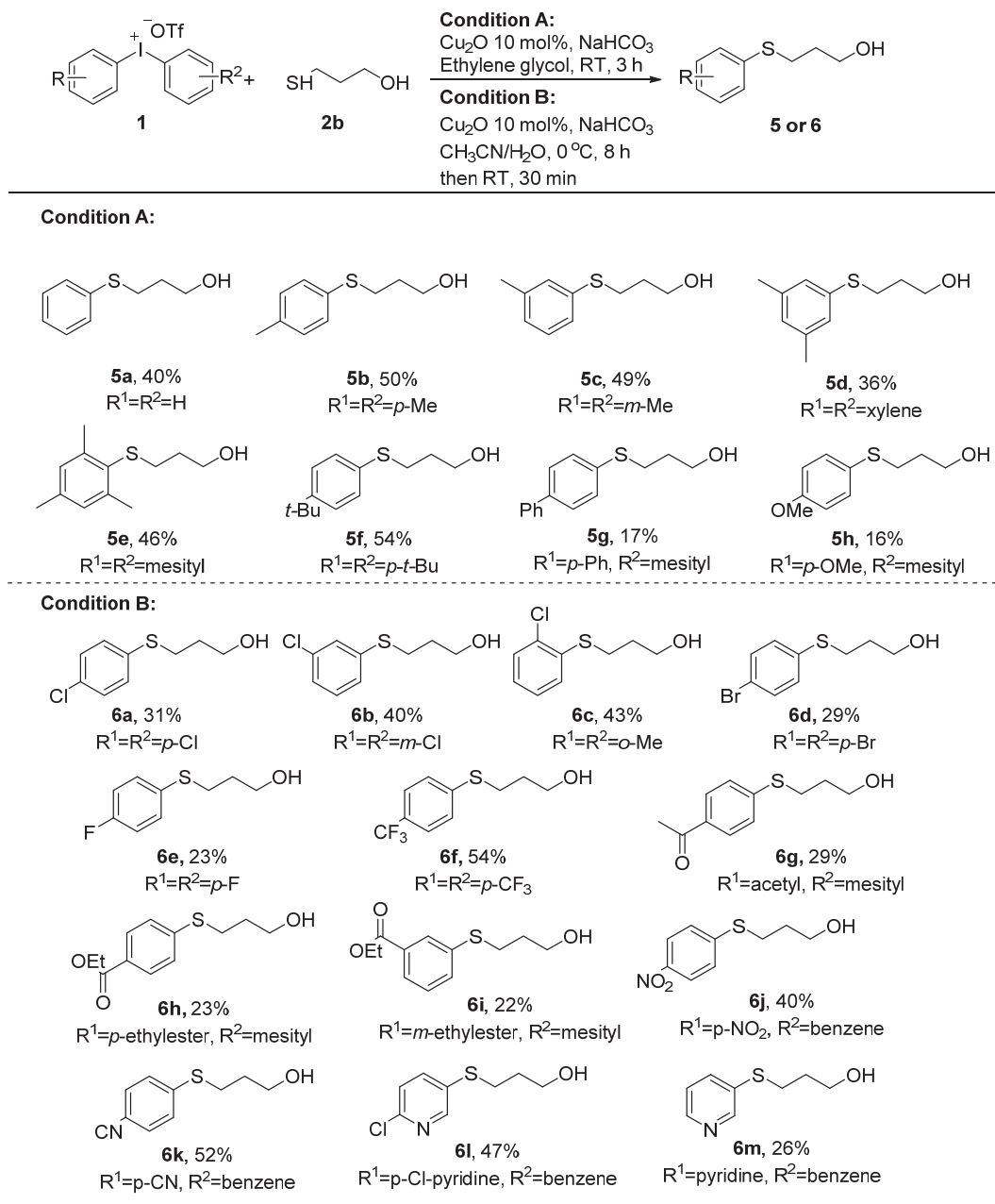
Table 6. Cu-catalyzed C-S bond formation of 2-mercaptoethanol with various asymmetric aryl(phenyl)iodonium triflate



2-mercaptoethanol이외의 다른 alkyl thiol과 diaryliodonium salt와의 C_{aryl}-S 결합 형성에 대해서도 연구를 진행하였다. 2-mercaptoethanol에서 화합물의 길이가 늘어난 3-mercaptoethanol과 hydroxy기가 하나 더 있는 thioglycerol을 이용하여 같은 조건에서 반응을 수행했다. 다른 기능기를 가

지고 있는 diaryliodonium salt에 3-mercaptopropanol을 적용하여 C_{aryl}-S 결합 형성 반응을 진행하였다(Table 7). 그 결과 각각 새로운 γ -hydroxyalkyl aryl sulfide 화합물을 얻을 수 있었다. 모두 선택적으로 C_{aryl}-S 결합을 형성한 것으로 확인하였지만 3-mercaptopropanol은 치환기 여부에 관계없이 수율이 낮았다. 기존의 2-mercaptoethanol은 말단의 -SH와 -OH 기능기가 위치 구조적으로 구리와 안정적인 coordination이 가능하지만 3-mercaptopropanol의 경우 체인길이가 하나 늘어남에 따라 구리 촉매와 반응물이 coordination 하기 힘들어진다. 그 결과 2-mercaptoethanol과의 반응보다 더 낮은 수율을 기록하는 것으로 보여진다. 또한 2-mercaptoethanol의 pKa는 9.64, 3-mercaptopropanol의 pKa값은 10.1로 reagent에 따라 좀더 강한 base가 필요한 것으로 보인다.

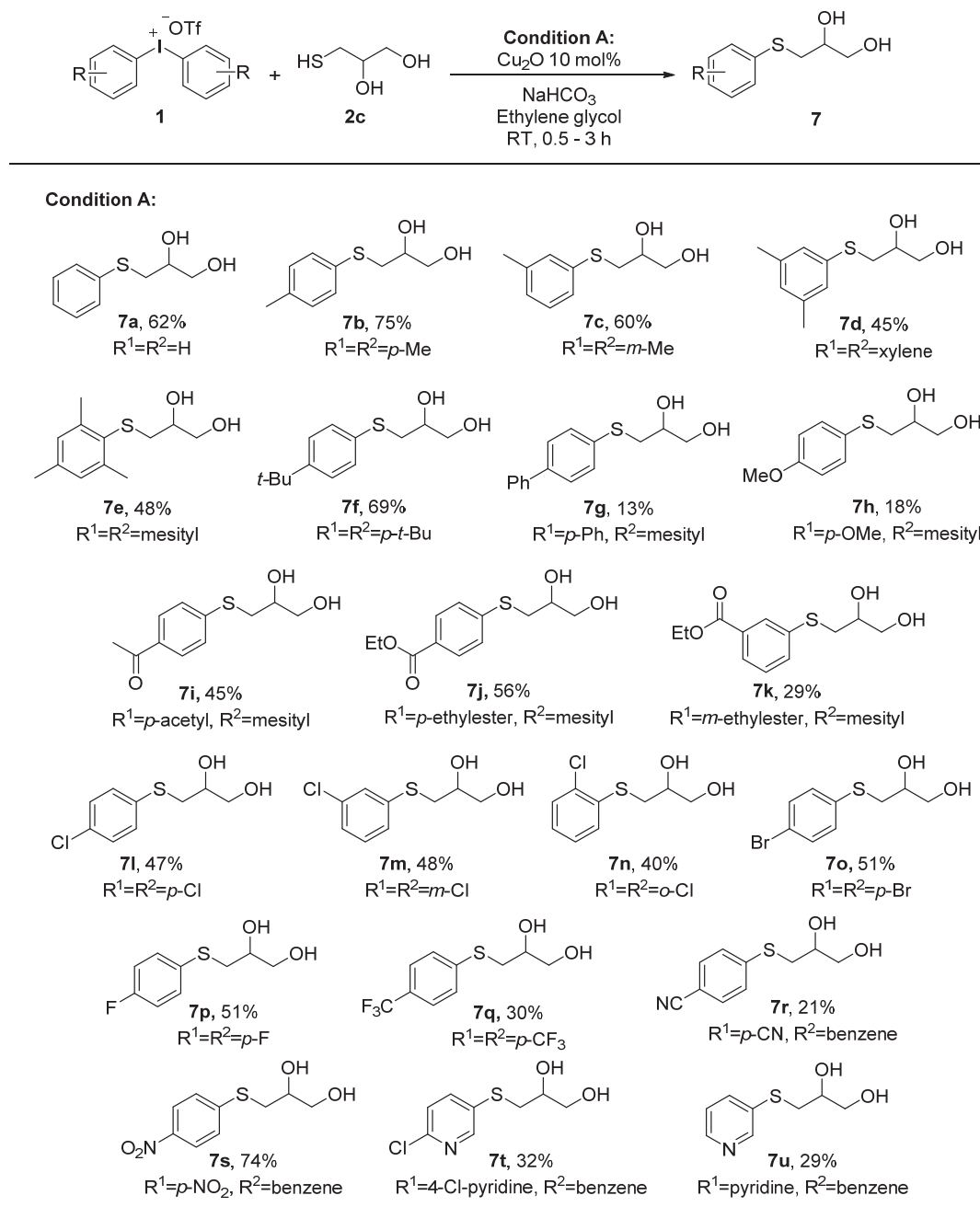
Table 7. Cu-catalyzed C–S bond formation of 3-mercaptopropanol with various diaryliodonium salt



Alkylthiol의 다양성 확보를 위해 1-thioglycerol을 이용한 반응도 시도하였다(Table 8). 2-Mercaptoethanol과 3-mercaptopropanol에 최적화된 두 가지 조건 모두 적용해보았다. Electron withdrawing 기능을 가진 salt의 경우 condition B에 적용시켰던 2-mercaptoethanol과 3-mercaptopropanol와 달리 electron donating 기능을 가진 diaryliodonium salt에 적용시킨 condition A가 다양한 기질에 적용이 가능한 것으로 확인되었다. 다만 반응시간을 기존의 3시간이 아닌 30분으로 진행하였을 때 가장 높은 수율을 얻었다.

실험 결과, 전체적으로 C_{aryl}-S 결합이 형성되지 않고 diaryliodonium salt가 반응물과 결합하지 못해 생겨나는 aryl iodide(dummy)가 생성되며 높은 수율을 기록하지 못했다. 또한 비대칭적인 diaryliodonium salt로 생기는 부생성물도 경쟁적으로 진행되어 원하는 화합물의 수율이 낮아지는 원인이 되는 것으로 보인다.

Table 8. Cu-catalyzed C–S bond formation of 1–thioglycerol with various diaryliodonium salt

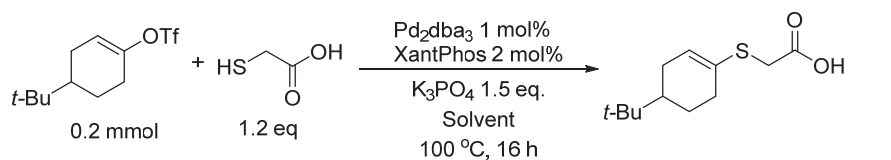


II-2. 팔라듐 촉매를 이용한 vinyl triflate와 thioglycolic acid의

$C_{\text{vinyl}}-S$ 결합 형성법 연구

본 연구에서는 팔라듐 촉매 하 다양한 vinyl triflate와 thioglycolic acid를 반응하여 $C_{\text{vinyl}}-S$ 결합 형성 반응으로 2-(vinylthio)acetic acid를 효율적으로 합성하는 방법에 대해 실험을 진행하였다. 본 연구실의 선행연구에서 4-(*t*-butyl)cyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate 0.2 mmol은 thioglycolic acid 1.2 당량과 촉매 $Pd_2(dba)_3$ 1 mol%, 리간드 xantphos 2 mol%, 염기로 K_3PO_4 1.5 당량, 1,2-dimethoxyethane(DME) 0.4 mL, 100 °C에서 16시간 조건으로 반응하여 2-(vinylthio)acetic acid를 80% 생성하였다. 본 연구에서는 선행연구에서 얻은 반응조건을 더욱 정교하게 최적화하고자 했다. 먼저 4-(*t*-butyl)cyclohexenyl triflate을 이용하여 DME 이외에 다양한 용매 종류의 효과를 확인하기 위해 실험을 진행하였다(Table 9).

Table 9. Solvent effect on C–S bond formation between 4-*t*-butylcyclohexenyl triflate and thioglycolic acid



Entry	solvent	conversion	Yield ^a
1	DME	90%	80%
2	DMF	99%	52%
3	MeCN	93%	78%
4	Toluene	94%	7%
5	DMSO	55%	20%
6	1,4-dioxane	100%	-

^a Isolated yield

실험결과 용매 종류에 따라 반응성에 큰 차이를 보였으며 그 중 테스트 반응을 보냈던 DME가 80%로 가장 높은 수율을 보였다(Table 9, entry 1). 반응 후 GC-MS 상에서 출발물질인 4-*t*-butyl cyclohexenyl triflate이 검출되므로 conversion이 100% 일어나지 않음을 확인할 수 있다. 또한 4-*t*-butyl cyclohexanone이 검출되는 것을 확인하여 반응이 일어나며 출발물질인 triflate 화합물이 다시 ketone 화합물로 되돌아오는 부반응이 일어나는 것을 알 수 있었다. GC-MS로 확인한 결과 대부분 conversion은 모두 일어났음에도 불구하고 용매에 따른 수율 차이는 triflate가 다시 ketone으로 되돌아오는 부반응 때문인 것으로 보인다(Table 9, entries 2-6). 특히 1,4-dioxane

용매를 쓴 경우, 출발물질은 남아있지 않고 생성물도 형성되지 않았지만 이는 triflate가 모두 4-*t*-butyl cyclohexanone으로 되돌아갔기 때문임을 GC-MS를 통해 확인하였다. 이후 Pd₂(dba)₃ 촉매, xantphos 리간드, 반응 시간을 고정한 후 다음으로 염기의 종류와 온도에 따른 반응 결과를 확인하였다 (Table 10).

Table 10. Effect of base and temperature on C-S bond formation between

4-*t*-butylcyclohexenyl triflate and thioglycolic acid

Entry	Base	Temp	conversion	Yield ^a
1	K ₃ PO ₄	100 °C	90%	80%
2	K ₂ CO ₃	100 °C	94%	87%
3	Na ₂ CO ₃	100 °C	99%	95%
4	Cs ₂ CO ₃	100 °C	99%	94%
5	NaHCO₃	100 °C	99%	98%
6	NaHCO ₃	110 °C	99%	98%
7	NaHCO ₃	120 °C	99%	98%
8	NaHCO ₃	80 °C	47%	19%

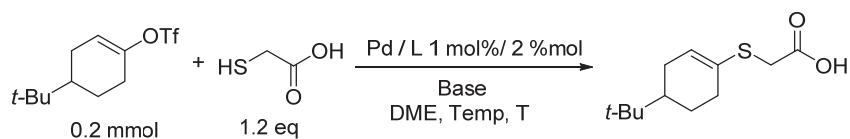
^a Isolated yield

실험결과 염기 종류에 따라 반응성에 차이가 있음을 확인하였고 기존조건의 K_3PO_4 보다 카보네이트(CO_3^{2-})를 가지는 무기 염기 종류가 더욱 효과적임을 알 수 있었다(Table 10, entries 2-5). 이 중 98%로 가장 높은 수율을 보인 $NaHCO_3$ (entry 5)를 최적의 염기로 택했다. 그 후 반응 온도를 올리며 진행한 결과 100 °C에서 16시간 반응을 보낸 것과 110 °C, 120 °C의 수율이 같은 것을 확인하였다(entries 6, 7). 좀 더 낮은 온도에서도 같은 반응성을 보이는지 확인하기 위해 80 °C 반응을 진행해보았다(entry 8). 그 결과 수율이 급격히 떨어졌으므로 100 °C를 최적의 온도로 정하였다.

그 후 $Pd_2(dba)_3$ 이외에 다양한 팔라듐 촉매와 리간드 종류의 효과를 확인하기 위해 실험을 진행하였다(Table 11).

Table 11. Effect of catalyst and ligand on C–S bond formation between 4–

t-butyl–cyclohexenyl triflate and thioglycolic acid



Entry	cat(1 mol%)	ligand (2 mol%)	base(1.5 eq)	Temp	T	Yield ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃	dppb	NaHCO ₃	100 °C	16 h	17%
2	Pd ₂ (dba) ₃	dppf	NaHCO ₃	100 °C	16 h	35%
3	Pd ₂ (dba) ₃	Joph-Phos	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
4	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phose	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
5	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
6	Pd ₂ (dba) ₃	DPE-Phose	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
7	Pd ₂ (dba) ₃	Cy-Johnphos	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
8	Pd(OAc) ₂	Xantphos	NaHCO ₃	100 °C	16 h	60%
9	Pd(OAc) ₂	dppf	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
10	Pd(PPh ₃) ₄	Xantphos	NaHCO ₃	100 °C	16 h	89%
11	Pd(PPh ₃) ₄	dppf	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
12	Pd(PPh ₃) ₄	-	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-
13^b	Pd₂(dba)₃	Xantphos	NaHCO₃	100 °C	16 h	98%
14 ^{b,c}	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	NaHCO ₃	110 °C	16 h	10%
15 ^{b,c}	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	NaHCO ₃	120 °C	16 h	11%
16 ^b	Pd(PPh ₃) ₄	Xantphos	NaHCO ₃	100 °C	16 h	20%
17 ^{b,d}	Pd(PPh ₃) ₄	Xantphos	NaHCO ₃	100 °C	16 h	18%
18 ^{b,e}	Pd(PPh ₃) ₄	Xantphos	NaHCO ₃	100 °C	16 h	33%
19 ^b	Pd(PPh ₃) ₄	-	NaHCO ₃	100 °C	16 h	-

^a GC yield ^b 1.1 eq Thioglycolic acid ^c 0.5 mol% [Pd], 1.0 mol% ligand

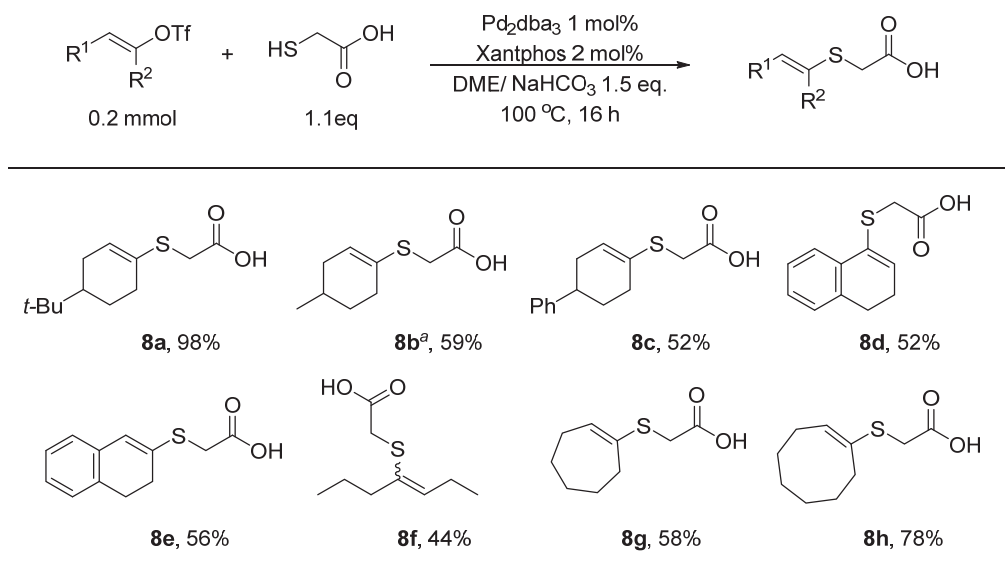
^d 1.5 mol% [Pd], 3.0 mol% ligand ^e 2 mol% [Pd], 4 mol% ligand

실험 결과 팔라듐 촉매와 리간드 종류에 따라 반응성이 급격히 달라지는 것을 확인하였다. 촉매로 Pd₂(dba)₃를 사용했을 때 리간드 John-Phos, S-Phos, BINAP, DPE-Phos, Cy-JohnPhos (Table 11. entries 3-7)에선 반응이 전혀 안 일어나며 GC-MS로 확인한 결과 출발물질 triflate가 그대로 남아있는 것을 확인하였다. Pd₂(dba)₃이 아닌 Pd(OAc)₂나 Pd(PPh₃)₄를 촉매를 사용했을 때 반응성이 달라지는 것을 확인하였다. Pd(PPh₃)₄와 xantphos를 리간드로 사용했을 때 89%의 수율을 얻으며 Pd₂(dba)₃보다 좋은 수율을 기대하며 추가적으로 thioglycolic acid의 당량과 팔라듐, 리간드의 양을 조절했지만 오히려 낮아지는 결과를 얻으며 Pd₂(dba)₃과 xantphos를 최적의 촉매와 리간드로 정하였다. 팔라듐과 리간드의 mol% 비율 조건 실험 결과 1 mol%/ 2 mol%의 비율에서 가장 높은 수율을 기록하였다(entry 13). 또한 선행 연구에서 사용한 thioglycolic acid보다 적은 양을 사용한 1.1 당량도 같은 결과를 내어 최적화 조건을 찾아내었다(entry 13); vinyl triflate 0.2 mmol, thioglycolic acid 1.1 equiv., Pd₂(dba)₃ 1 mol%, xantphos 2 mol%, NaHCO₃ 1.5 equiv., DME 0.4 mL, 100 °C, 16 h.

4-(*t*-Butyl)-cyclohexenyl triflate을 사용하여 최적의 반응 조건을 찾은 후 각각의 ketone으로부터 다양한 vinyl triflate를 제조하여 이를 정립한 반응조건 하에서 thioglycolic acid와 반응시켜 2-(vinylthio)acetic acid 화합물을 얻었다(Table 12).

Table 12. C_{vinyl}-S bond formation with thioglycolic acid and vinyl triflate

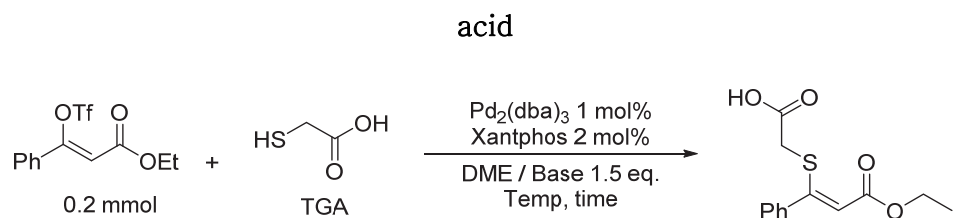
derivatives



Isolated yield ^a120 °C

β -keto-ester로부터 제조한 triflate 화합물의 경우, mono-ketone으로부터 제조한 triflate보다 반응성이 좋아 새로이 적합한 반응 조건을 찾기로 했다(Table 13). 선행연구의 조건을 따라 50 °C에서 반응을 보낸 결과 55%의 수율을 얻었다. 4-(*t*-butyl)-cyclohexenyl triflate의 조건과 같이 염기를 NaHCO₃로 바꿨을 때 수율이 9% 가량 증가하였고 반응 온도를 올릴수록 증가하는 경향을 보였다(entries 12–15). 그러나 기존 K₃PO₄ 조건에서 온도를 70 °C로 올려 반응을 보낸 것이 가장 높은 수율을 기록하였다(Table 13, entry 3).

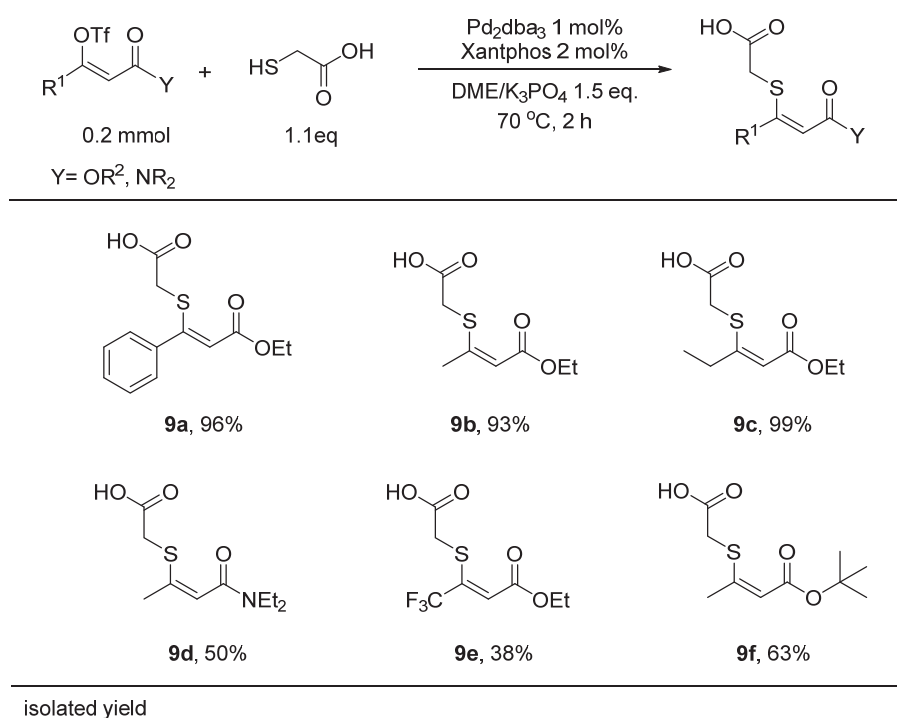
Table 13. Screening reagent equivalent, base, temperature and time on $C_{\text{vinyl}}-S$ bond formation between ethyl bezoylacetyl triflate and thioglycolic acid



Entry	TGA equiv	Base	Temp	time	Yield
1	1.1 eq	K ₃ PO ₄	50 °C	2 h	55%
2	1.1 eq	K ₃ PO ₄	60 °C	2 h	55%
3	1.1 eq	K₃PO₄	70 °C	2 h	96%
4	1.1 eq	K ₃ PO ₄	80 °C	2 h	80%
5	1.1 eq	K ₃ PO ₄	50 °C	4 h	80%
6	1.1 eq	K ₃ PO ₄	50 °C	6 h	61%
7	1.1 eq	K ₃ PO ₄	50 °C	8 h	85%
8	1.05 eq	K ₃ PO ₄	50 °C	2 h	19%
9	1.0 eq	K ₃ PO ₄	50 °C	2 h	84%
10	1.0 eq	K ₃ PO ₄	70 °C	2 h	65%
11	1.0 eq	K ₃ PO ₄	50 °C	8 h	72%
12	1.1 eq	NaHCO ₃	50 °C	2 h	61%
13	1.1 eq	NaHCO ₃	60 °C	2 h	75%
14	1.1 eq	NaHCO ₃	70 °C	2 h	81%
15	1.1 eq	NaHCO ₃	80 °C	2 h	82%

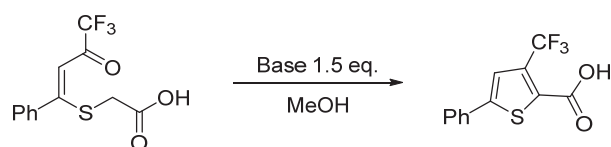
따라서 β -keto-ester로부터 유래한 triflate substrate와 thioglycolic acid를 이용한 $C_{\text{vinyl}}-S$ 결합 형성 반응 최적 조건으로 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 1 mol%, Xantphos 2 mol%, K_3PO_4 1.5 equiv., thioglycolic acid 1.1 equiv., DME 0.4 mL을 이용하여 70 °C 에서 2시간 반응으로 정립하였다. 반응 조건을 최적화한 후 다양한 구조를 가진 substrate를 합성하여 사용하였다. 정립한 반응 조건을 적용하여 반응 결과 다양한 생성물을 얻을 수 있었다(Table 14).

Table 14. $C_{\text{vinyl}}-S$ bond formation with thioglycolic acid and β -keto ester/amide triflate derivatives



실험 결과 ethyl acetyl 기능을 가진 화합물은 대부분 최적화 조건에서 높은 수율을 기록한 반면 강한 electron withdrawing group을 가진 CF₃ ethyl acetyl, diethylamide, *t*-butyl acetyl기를 가진 vinyl triflate의 경우 수율이 60% 미만이며 GC-MS로 triflate 화합물이 남아있어 conversion이 100%로 진행되지 않음을 확인하였다.

합성한 2-(vinylthio)acetic acid는 Scheme 11에 보여지듯 thiophene 합성의 전구체로 활용이 가능할 것으로 예상된다.⁴²



Scheme 11. Synthesis of thiophene from 2-(vinylthio)acetic acid

III. 결론

$C_{\text{aryl}}-S$ 결합 및 $C_{\text{vinyl}}-S$ 결합은 다양한 천연물, 의약품, 생리활성 물질에서 흔히 발견되는 중요한 결합으로 이를 효율적으로 합성하기 위한 연구가 보고되고 있다. 본 연구에서는 구리와 팔라듐 전이금속 촉매를 이용하여 효율적인 결합 형성법을 연구하였다.

II-1에서는 높은 반응성을 가지는 diaryliodonium salt 화합물과 2-mercaptoethanol을 이용하여 다양한 기능을 가진 hydroxyalkyl aryl sulfide 화합물들을 합성하기 위한 연구를 진행하였다. 기존의 aryl halide를 이용한 $C_{\text{aryl}}-S$ 결합의 경우 금속 촉매 하에서 고온, 긴 반응시간과 강염기가 필요했고 diaryliodonium salt를 이용함에도 불구하고 고온 조건의 초음파를 사용하는 제한점이 있었다. 그러나 본 연구에서는 Cu_2O 10 mol%와 2-mercaptoethanol, diaryliodonium salt를 이용해 상온 반응으로 $C_{\text{aryl}}-S$ 결합 화합물을 합성할 수 있었고 반응성이 좋은 salt의 특성을 고려하여 그에 맞는 조건을 찾아 다양한 기능기에도 적용시킬 수 있는 반응 조건을 찾아내었다. 또한 2-mercaptoethanol뿐 아니라 3-mercaptopropanol과 1-thioglycerol도 diaryliodonium salt와 반응하여 선택적으로 $C_{\text{aryl}}-S$ 결합을 형성할 수 있었다.

II-2에서는 팔라듐 촉매 하에 2-(vinylthio)acetic acid를 합성하는 새로운 조건을 연구하였다. 2-(Vinylthio)acetic acid는 thiophene 합성의 중간체로

사용될 수 있는 화합물이다. 본 연구에서는 vinyl triflate와 thioglycolic acid를 이용하여 2-(vinylthio)acetic acid를 합성하는 방법으로 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 1 mol%, xantphos 2 mol%, 1.5 equiv NaHCO_3 또는 K_3PO_4 , 그리고 DME 0.4mL 용매 조건을 정립하여 출발물질 특성에 맞는 반응 온도와 시간을 정립하였다. 위 조건을 정립하여 vinyl triflate 구조에 적용하여 2-(vinylthio)acetic acid 구조를 가진 다양한 화합물들을 합성할 수 있었다. 이 화합물들은 thiophene 합성의 중간체로 적용이 될 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구를 통해 지금까지 많이 보고된 $\text{C}_{\text{aryl}}-\text{S}$ 결합이나 vinyl halide를 통해 형성된 $\text{C}_{\text{vinyl}}-\text{S}$ 결합과 차별화 되는 팔라듐 촉매를 이용한 vinyl triflate와 thioglycolic acid의 선택적 $\text{C}_{\text{vinyl}}-\text{S}$ 결합 형성 반응에 대해 연구할 수 있었다.

IV. 실험

1. 실험기기 및 시약

(1) 실험기기

^1H NMR과 ^{13}C NMR 스펙트럼은 JNM-ECZ500R(500 MHz ^1H)분광계로부터 얻었으며, NMR 용매로 CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ 를 사용하였다. Chemical shift는 표준물질 tetramethylsilane(TMS)로부터 ppm 단위로 기록하였다. 데이터는 chemical shift multiplicity(s-singlet, d-doublet, t-triplet, m-multiplet, dd-doublet of doublet, dt-doublet of triplet), coupling constant(Hz), integration의 순서로 기록하였다. Gas chromatography (GC)는 Hewlett Packard Series 6890 모델로 HP-1 capillary column을 사용하였고, MSD로부터 질량분석기(MS)는 ionization 방법으로 electron impact (EI)에 의해 얻어 m/z로 기록하였다. 생성물의 정량분석에는 internal standard로 dodecane과 toluene을 사용하였다. Thin layer chromatography(TLC)는 Merck사의 silica gel 60 F254가 입혀진 glass plate를 사용하였고 TLC 상에 분리된 물질의 확인을 위해 UV lamp(254 nm)을 사용하거나 KMnO_4 용액에 stain하여 확인하였다.

(2) 시약

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

2. 실험방법

1) Diaryliodonium salt 화합물의 합성

General procedure A

반응 전 *m*-chloroperoxybenzoic acid(77% active oxidant, 0.26 mmol)를 감압하에 건조시킨 후 Seal tube에 *m*-chloroperoxybenzoic acid와 aryl iodide 0.23 mmol을 취해 stirring bar를 넣고 CH₂Cl₂ 1.0mL에 녹인다. Arene 0.26 mmol을 첨가한 후 0 °C 혹은 지정 온도로 냉각시킨 후 TfOH 2.0 equiv를 취하여 dropwise로 첨가한다. 반응 혼합물을 지정온도와 시간에서 stirring한 후 감압 하에 용매를 제거해준다. Et₂O 1.0 mL로 10분 동안 교반하여 하얀색 고체화합물을 침전시킨 후, 최소 30분 동안 냉각시킨다. 가라앉은 고체화합물을 필터하고 Et₂O로 씻어준다. 필터 후 거른 화합물을 감압하에 용매를 완전히 제거하여 순수한 화합물을 정제한다.

General procedure B

반응 전 *m*-chloroperoxybenzoic acid(77% active oxidant, 6.00 mmol)을 감압 하에 건조시킨 후 seal tube에 stirring bar와 aryl iodide 5.4 mmol을 함께 넣고 CH₂Cl₂ 20 mL에 녹인다. 그 다음 반응물에 BF₃OEt₂ 13.5 mmol을 상온에서 첨가한다. 노란색 solution을 상온에서 45분 동안 stirring한다. 0 °C로 냉각 후 arylboronic acid 6.00 mmol을 10분 동안 나누어 첨가한 후 상온에서 30분 동안 stirring 한다. 이 반응물을 silica plug 12.0 g을 깔고 CH₂Cl₂ 24 mL로 뽑아내어 남아있는 aryl iodide와 *m*-CPBA를 제거한

후 5% methanol in CH_2Cl_2 240 mL로 화합물을 뽑아낸다. 그 후 감압 하에 용매를 제거한다. Et_2O 20 mL를 넣고 화합물을 침전 시킨 후 15분 동안 stirring 한 후 Et_2O 로 씻어주며 필터한다. 얻어진 화합물을 감압 하에 용매를 제거하여 순수한 화합물을 얻는다. 얻은 화합물 3.0 mmol을 DCM 10 mL에 녹인 후 TfOH 1.1 equiv을 dropwise 한 후 같은 방법으로 정제하여 음이온이 치환된 순수한 화합물을 얻는다.

General procedure C

반응 전 *m*-chloroperoxybenzoic acid(77% active oxidant, 0.26 mmol)를 감압하에 건조시킨 후 Seal tube에 *m*-chloroperoxybenzoic acid와 aryl iodide 0.23 mmol을 취해 stirring bar를 넣고 CH_2Cl_2 1.0mL에 녹인다. Mesitylene 0.26 mmol을 첨가한 후 0 °C 혹은 지정 온도로 냉각 시킨 후 TfOH 2.0 equiv를 취하여 dropwise로 첨가한다. 반응 혼합물을 지정온도와 시간에서 stirring한 후 감압 하에 용매를 제거해준다. Et_2O 1.0 mL로 10분동안 stirring 하여 하얀색 고체화합물을 침전 시킨 후, 최소 30분 동안 냉각시킨다. 가라앉은 고체화합물을 필터하고 Et_2O 로 씻어준다. 필터 후 거른 화합물을 감압 하에 용매를 완전히 제거하여 순수한 화합물을 정제한다.

2) Diaryliodonium salt 와 구리촉매를 이용한 C-S 결합 합성

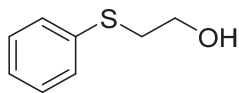
General procedure A

테스트 튜브에 magnetic bar를 넣고 diaryliodonium salt 0.5 mmol, Cu_2O 0.005 mmol, NaHCO_3 을 넣는다. 테스트 튜브를 argon 치환한 후 2-mercaptoethanol 3.0 equiv를 넣고 용매 에틸렌 글라이콜을 1.0 mL를 첨가한다. 상온에서 3시간 반응 시킨 후 ethyl acetate와 물을 넣어 반응을 종결시키고 남아있는 2-mercaptoethanol을 씻어준다. 추출 후 유기층을 모아 MgSO_4 를 넣고 물을 건조시킨 후 필터하고 감압 하에 용매를 제거한다. 생성물을 silica 컬럼 하에 정제한 후 순수한 aryl thioalcohols 화합물을 얻는다.

General procedure B

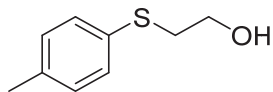
테스트 튜브에 magnetic bar를 넣고 diaryliodonium salt 0.5 mmol, Cu_2O 0.005 mmol, NaHCO_3 1.5 mmol을 넣는다. 테스트 튜브를 argon 치환한 후 Acetonitrile 1.0 mL를 넣고 2-mercaptoethanol을 넣는다. Ice bath에 테스트 튜브를 넣고 0 °C로 냉각시킨 후 8 시간 동안 stirring 해준다. Ice tube에서 테스트 튜브를 꺼내 상온에서 30 분 stirring 하여 반응 시킨다. Ethyl acetate와 물을 넣어 반응을 종결시키고 남아있는 2-mercaptoethanol을 씻어준다. 추출 후 유기층을 모아 MgSO_4 를 넣고 물을 건조시킨 후 필터하고 감압 하에 용매를 제거한다. 생성물을 silica 컬럼 하에 정제한 후 순수한 aryl thioalcohols 화합물을 얻는다.

2-phenylthioethanol (**3a**) [CAS: 699-12-7]



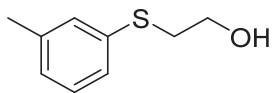
General A의 방법으로 diphenyliodonium triflate 0.5 mmol을 넣고 반응하여 2-phenylthioethanol 화합물 (무색 액체, 53.1 mg, 69%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.39–7.28(m, 3H), 7.24–7.20 (m, 2H), 3.72(t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.11(m, 2H), 2.07(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.8(s), 130.3(s), 129.2(s), 126.8(s), 60.3(s), 37.4(s). FT-IR : 3338, 2924, 1479, 1285, 1224, 736, 689 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 154, 110, 77$.

2-(*p*-tolylthio)ethanol (**3b**) [CAS: 13290-16-9]



General A 방법으로 di-*p*-tolyl-iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(*p*-tolylthio)ethanol 화합물 (갈색 액체, 60.6 mg, 72%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.29(m, 2H), 7.12–7.10 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 137.1(s), 131.2(s), 130.8(s), 129.9(s), 60.2(s), 38.2(s), 21.1(s). FT-IR : 3337, 2920, 2870, 1492, 1089, 1040, 802, 744 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 168, 124, 91$.

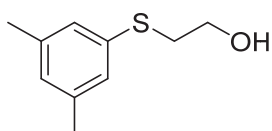
2-(*m*-tolylthio)ethanol(**3c**) [CAS: 4030-45-9]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(*m*-tolylthio)ethanol 화합물 (무색 액체, 52.2 mg, 62%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) d 7.25-7.18 (m, 3H), 7.03-7.02(s, 1H), 3.73 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.0(s), 134.8(s), 131.0(s), 129.0(s), 127.7(s), 127.3(s), 60.4(s), 37.5(s), 21.4(s). FT-IR : 3340, 2919, 1591, 1573, 1010, 929, 855 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 168, 124, 91

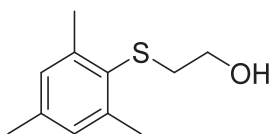
2-(3,5-dimethylphenylthio)ethanol (**3d**) [CAS: 685892-26-6]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(3,5-dimethylphenylthio)ethanol 화합물 (무색 액체, 34.6 mg, 38%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.8(s), 134.2(s), 128.7(s), 128.0(s), 60.4(s), 37.4(s),

21.3(s). FT-IR : 3338, 2918, 1599, 1580, 1461, 684 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 182, 138, 105.

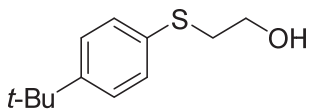
2-(mesitylthio)ethanol (**3e**) [CAS: 13290-16-9]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(mesitylthio)ethanol 화합물 (무색 액체, 55.9 mg, 57%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (s, 2H), 3.64 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.9(s), 138.5(s), 129.2(s), 128.9(s), 61.2(s), 38.76(s), 22.0(s), 21.0(s). FT-IR : 3337, 2920, 1602, 1459, 1374, 929, 849, 716 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 196, 152, 119.

2-[(4-*tert*-butylphenyl)thio]ethanol (**3f**) [CAS: 946-41-9]

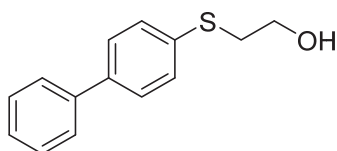


General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-[(4-*tert*-butylphenyl)thio]ethanol 화합물 (무색 액체, 74.7 mg, 71%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.25 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.08 (t,

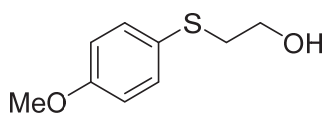
$J = 6.0$ Hz, 2H), 2.07 (1H), 1.29 (d, $J = 24.1$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.2(s), 131.0(s), 130.7(s), 126.2(s), 60.3(s), 37.9(s), 34.6(s), 31.3(s). FT-IR : 3345, 2959, 1488, 1460, 1268, 1042, 1011, 818, 547 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 210, 166, 133$.

2-([1,1'-biphenyl]4-ylthio)ethanol (**3g**) [CAS: 1889631-04-2]



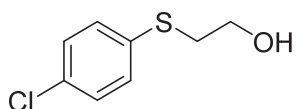
General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-([1,1'-biphenyl]4-ylthio)ethanol 화합물 (하얀색 고체, 30.3 mg, 26%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.24(m, 9H), 3.77(m, 2H), 3.15(dd, 2H), 2.03(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.31(s), 140.84(s), 134.42(s), 128.88(s), 128.38(s), 126.89(s), 115.00(s), 69.42(s), 61.68(s), 20.97(s). FT-IR : 3303, 2921, 1594, 1478, 849 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 230, 186, 153$.

2-[(4-Methoxyphenyl)thio]ethanol(**3h**) [CAS: 13290-19-2]



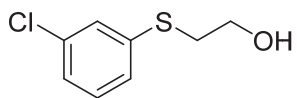
General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-[(4-Methoxyphenyl)thio]ethanol 화합물 (하얀색 고체, 15.6 mg, 18%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 2H), 6.86 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.18 (1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.26(s), 152.88(s), 115.73(s), 114.84(s), 60.2(s), 38.2(s), 21.1(s). FT-IR : 3289, 2921, 1593, 1571, 1492, 850 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 184, 140, 107$.

2-(4-chlorophenylthio)ethanol (**4a**) [CAS: 13457-98-2]



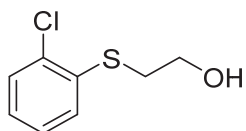
General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(4-chlorophenylthio)ethanol 화합물 (연노랑색 액체, 84.9 mg, 90%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.30 (m, 2H), 7.28-7.27 (m, 2H), 3.73 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 133.5(s), 132.9(s), 131.6(s), 129.3(s), 60.3(s), 37.6(s). FT-IR : 3302, 2923, 2874, 1594, 1475, , 1094, 822, 809 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 188, 144, 111$

2-(3-chlorophenylthio)ethanol (**4b**) [CAS 13457-99-3]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(3-chlorophenylthio)ethanol 화합물 (연노랑색 액체, 77.4 mg, 82%)를 얻었다
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.35(s, 1H), 7.26–7.24(m, 2H), 7.20–7.18*(m, 1H), 3.81 (2H), 3.18 (2H), 2.07 (1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.3(s), 134.9(s), 130.1(s), 129.2(s), 127.7(s), 126.7s), 60.4(s), 36.9(s). FT-IR : 3338, 2922, 1576, 1562, 1461, 1085, 1043, 865, 775 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 188, 144, 111.

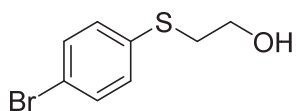
2-(2-chlorophenylthio)ethanol (**4c**) [CAS 13290-15-8]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(2-chlorophenylthio)ethanol 화합물 (연노랑색 액체, 65.1 mg, 69%)를 얻었다
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.38(m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 3.77 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.5(s), 128.3(s), 128.0(s), 125.9(s), 125.8(s), 125.2(s), 60.3(s), 35.9(s). FT-IR : 3330, 2924, 1575, 1451, 1032, 742

cm⁻¹. MS(EI) *m/z* = 188, 144, 111.

2-(4-bromophenylthio)ethanol (**4d**) [CAS 14703-92-5]

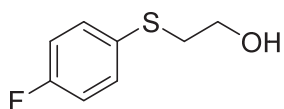


General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(4-bromophenylthio)ethanol 화합물 (투명색 액체, 95.6 mg, 82%)를 얻었다

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40(m, 2H), 7.25-7.23(m, 2H), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.2(s), 132.1(s), 131.6(s), 120.6(s), 60.3(s), 37.3(s).

FT-IR : 3335, 2921, 1472, 1411, 1090, 1004, 805 cm⁻¹. MS(EI) *m/z* = 233, 189, 156.

2-(4-fluorophenylthio)ethanol (**4e**) [CAS 5322-63-4]

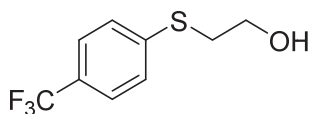


General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(4-fluorophenylthio)ethanol 화합물 (투명색 액체, 66.3 mg, 77%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.40 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 3.73 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H); ¹³C NMR

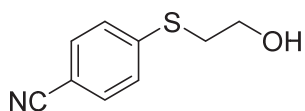
(125 MHz, CDCl₃) δ 134.3(s), 132.2(s), 131.6(s), 120.6(s), 60.3(s), 37.4(s). FT-IR : 3347, 2921, 1588, 1489, 1220, 1043, 1011, 819 cm⁻¹. MS(EI) m/z = 172, 128, 95.

2-(4-trifluoromethylphenylthio)ethanol (**4f**) [CAS 535937-56-5]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(4-trifluoromethylphenylthio)ethanol 화합물 (투명한 액체, 86.7 mg, 78%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.1(s), 133.4(s), 133.3(s), 116.4(s), 116.2(s), 60.2(s), 38.6(s). FT-IR : 3355, 2917, 1604, 1322, 1094, 1042, 819 cm⁻¹. MS(EI) m/z = 222, 178, 145.

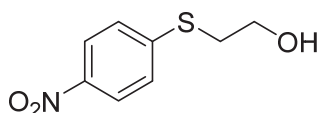
4-[(2-hydroxyethyl)thio]benzonitrile (**4g**)



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 4-[(2-hydroxyethyl)thio]benzonitrile 화합물 (노랑색 고체, 62.7 mg, 70%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.42 (dd, J = 51.3, 8.3 Hz, 4H),

3.83 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.6(s), 130.3(s), 130.0(s), 127.5(s), 127.3(s), 60.3(s), 36.4(s). FT-IR : 3404, 2926, 2224, 1735, 1591, 1485, 1087, 816 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 179, 135, 102.

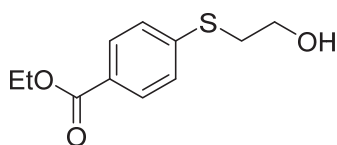
2-[(4-nitrophenyl)thio]ethanol (**4h**)



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-[(4-nitrophenyl)thio]ethanol 화합물 (노란색 액체, 87.7 mg, 88%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.38 (m, 4H), 3.87 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.5(s), 132.5(s), 127.6(s), 118.7(s), 60.6(s), 35.2(s). FT-IR : 3507, 3098, 2874, 1587, 1488, 1317, 1053, 853 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 199, 155, 122.

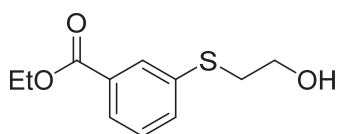
4-[(2-hydroxyethyl)thio]ester-benzoic acid (**4j**) [CAS 86124-71-2]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 4-[(2-

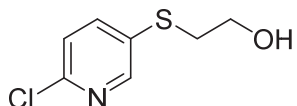
hydroxyethyl)thio]ester-benzoic acid (투명색 액체, 81.5 mg, 72%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92–7.90(m, 2H), 6.89–6.87(m, 2H), 4.15(m, 2H), 3.83(t, 2H), 2.56(t, 2H), 2.05(s, 1H), 1.38(t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.3(s), 142.2(s), 130.3(s), 127.8(s), 127.4, 61.1(s), 41.2(s), 35.6(s), 14.2. FT-IR : 3408, 2926, 1709, 1592, 1464, 1270, 1043, 844, 758 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 226, 182, 149.

3-[(2-hydroxyethyl)thio]ethyl ester benzoic acid (**4k**) [CAS 13290-22-7]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-[(2-hydroxyethyl)thio]ethyl ester benzoic acid 화합물 (투명색 액체, 22.6 mg, 20%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95(m, 1H), 7.36–7.33(m, 3H), 4.37(q, 2H), 3.80(s, 2H), 3.20(t, 2H), 2.09(s, 1H), 1.38(t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.4(s), 144.4(s), 139.0(s), 133.9(s), 128.8(s), 126.5, 124.4, 61.2(s), 30.5(s), 29.7(s), 26.5(s). FT-IR : 3408, 2924, 1716, 1590, 1257, 1014, 852, 746 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 226, 182, 149.

2-[6-chloropyridin-3-yl]thio]ethanol (**4l**)

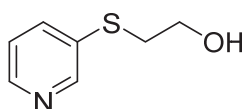


General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-[6-chloropyridin-3-yl]thio]ethanol (노란색 고체, 19.0 mg, 78%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.3$, 2.6 Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.07–2.01 (m, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.9(s), 149.8(s), 140.5(s), 131.9(s), 124.4(s), 60.4(s), 37.4(s). FT-IR : 3331, 2923, 1734, 1558, 1351, 1043, 1012, 823, 725 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 189, 145, 112$

2-(pyridine-3-ylthio)ethanol (**4m**) [CAS 86450-45-5]

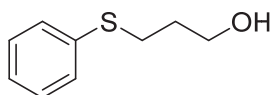


General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 2-(pyridine-3-ylthio)ethanol (투명색 액체, 27.9 mg, 36%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.24(m, 2H), 3.76(q, 2H), 3.08(t, 2H), 2.05(s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.6(s), 149.8(s), 140.5(s), 131.5(s), 124.5(s), 60.4(s), 37.4(s) .

MS(EI) m/z = 155, 111, 78.

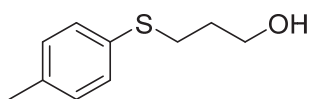
3-(phenylthio)propanol (**5a**) [CAS 24536-40-1]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-(phenylthio)propanol (투명색 액체, 33.7 mg, 40%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.15 (m, 5H), 3.77–3.71 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.3(s), 129.3(s), 129.0(s), 126.1(s), 61.5(s), 31.7(s), 30.3(s). FT-IR : 3330, 2925, 1582, 1438, 1044, 903, 736, 689 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 168, 110, 77.

3-(*p*-tolylthio)propanol (**5b**) [CAS 3147-28-2]

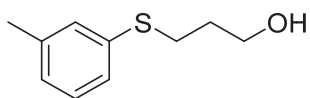


General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-(*p*-tolylthio)propanol (갈색 액체, 45.6 mg, 50%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.08 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 2.99–2.96 (m, 2H), 2.30(s, 3H), 1.87–1.82 (m, 2H), 1.64 (s, 1H); ^{13}C NMR

(125 MHz, CDCl₃) δ 132.4(s), 130.2(s), 130.1(s), 129.8(s), 61.5(s), 31.8(s), 31.1(s), 21.1. FT-IR : 3331,3018, 2920, 1492, 1042, 1016, 905, 802 cm⁻¹. MS(EI) m/z = 182, 124, 91.

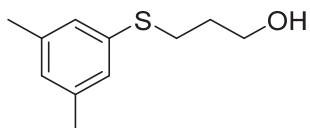
3-(*m*-tolylthio)propanol (**5c**) [CAS 1249864-50-3]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-(*m*-tolylthio)propanol (무색 액체, 44.7 mg, 49%)를 얻었다

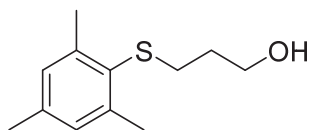
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.15(m, 3H), 7.13-6.98 (m, 2H), 3.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.53-1.73 (1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.8(s), 136.0(s), 129.9(s), 128.8(s), 127.0(s), 126.2(s), 61.5(s), 31.7(s), 30.3(s), 21.4(s). FT-IR : 3332, 2922, 1591, 1474, 1265, 1041, 770, 687 cm⁻¹. MS(EI) m/z = 182, 124, 91.

3-[(3,5-dimethylphenyl)thio]propanol (**5d**)



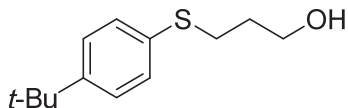
General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-[(3,5-dimethylphenyl)thio]propanol (무색 액체, 35.3 mg, 36%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97(s, 2H), 6.91(s, 1H), 3.78(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.29(s, 6H), 1.88(m, 2H), 1.59(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.6(s), 135.7(s), 128.0(s), 126.9(s), 61.6(s), 31.8(s), 30.3(s), 21.3(s). FT-IR : 3329, 2919, 2856, 1599, 1438, 1040, 905, 684 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 196, 138, 105.

3-(mesitylthio)propanol (**5e**) [CAS 1431462-99-5]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-(mesitylthio)propanol (무색 액체, 48.4 mg, 46%)를 얻었다. NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.61(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.9(s), 138.1(s), 130.0(s), 129.0(s), 61.9(s), 32.6(s), 32.0(s), 22.0(s), 21.1(s). FT-IR : 3340, 2920, 1437, 1044, 903, 849, 715 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 210, 152, 119.

3-[4-(*tert*-butylphenyl)thio]propanol (**5f**) [CAS 5851-38-7]

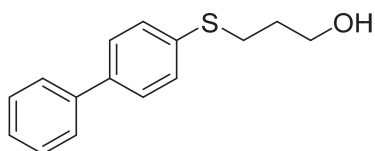


General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-[4-(*tert*-butylphenyl)thio]propanol (무색 액체, 60.6 mg, 54%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.27 (m, 4H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.04(s, 1H), 1.87(m, 1H), 1.29 (s, , 9H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.5(s), 132.5(s), 129.6(s), 126.0(s), 61.1, 34.5(s), 35.2(s), 34.5(s), 31.4(s). FT-IR : 3330, 2956, 2887, 1042, 1012, 819 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 224, 166, 133$.

3-([1,1'-biphenyl]4-ylthio)propanol (**5g**)

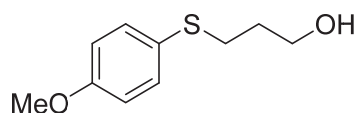


General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-([1,1'-biphenyl]4-ylthio)propanol (무색 액체, 20.8 mg, 17%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58–7.56 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.45–7.41 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 6.9$

Hz, 2H), 1.96–1.91 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.43 (s, 1H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.4(s), 132.3(s), 130.2(s), 130.1(s), 129.8(s), 124.3(s), 61.6(s), 31.8(s), 31.1(s). FT-IR : 3308, 2921, 2853, 2162, 1477, 1446, 822, 752 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 244, 186, 153.

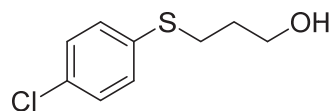
3-[4-methoxyphenyl]thio]propanol (**5h**) [CAS 62255-41-8]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-[4-methoxyphenyl]thio]propanol (무색 액체, 15.9 mg, 16%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.33 (m, 2H), 6.85–6.82 (td, J = 6.0, 3.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98–2.81 (m, 2H), 1.83–1.80 (m, 2H), 1.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 133.3(s), 133.2(s), 116.9(s), 116.3(s), 61.6(s), 55.4(s), 32.6(s), 31.9(s). MS(EI) m/z = 198, 140, 107.

3-((4-chlorophenyl)thio)propanol (**6a**) [CAS 5755-58-8]

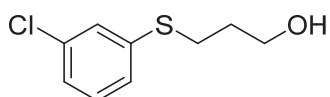


General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((4-

chlorophenyl)thio)propanol (연노랑색 액체, 31.4 mg, 31%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29–7.25 (m, 4H), 3.79 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.40 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.8(s), 131.9(s), 130.5(s), 129.0(s), 61.3(s), 31.5(s), 30.5(s). FT-IR : 3331, 2931, 1475, 1094, 1041, 810 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 202, 144, 111$.

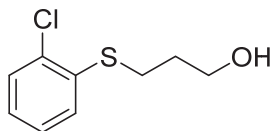
3-((3-chlorophenyl)thio)propanol(**6b**) [CAS 142004-67-9]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((3-chlorophenyl)thio)propanol (연노랑색 액체, 40.5 mg, 40%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.30(s, 1H), 7.20–7.13 (m, 3H), 3.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.53 (s, $J = 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.7(s), 134.7(s), 129.9(s), 128.3(s), 126.7(s), 126.0(s), 61.3(s), 31.5(s), 29.9(s). FT-IR : 3331, 2925, 1461, 1044, 906, 884, 773 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 202, 144, 111$.

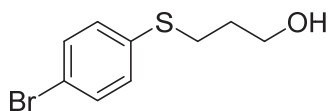
3-((2-chlorophenyl)thio)propanol (**6c**) [CAS 1153274-25-9]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((2-chlorophenyl)thio)propanol (연노랑색 액체, 43.6 mg, 43%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.30(m, 2H), 7.22–7.12 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96–1.94 (m, 2H), 1.36–1.65 (1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 133.4, 129.7, 128.2, 127.1, 126.4, 61.4, 31.2, 28.9. FT-IR : 3331, 2931, 1450, 1250, 1033, 905, 741, 660 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 202, 144, 111$.

3-((4-bromophenyl)thio)propanol (**6d**) [CAS 5738-82-9]

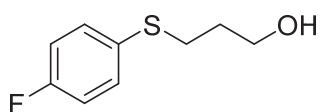


General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((4-bromophenyl)thio)propanol (무색 액체, 35.8 mg, 29%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.89–1.86 (t, 2H), 1.27–1.66 (1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ

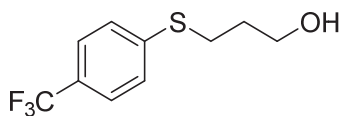
135.5(s), 131.9(s), 130.6(s), 119.7(s), 61.3(s), 31.7(s), 30.2(s). FT-IR : 3335, 2932, 1575, 1450, 1250, 1033, 905, 741 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 247, 189, 156.

3-((4-fluorophenyl)thio)propanol (**6e**) [CAS 133982-60-2]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((4-fluorophenyl)thio)propanol (무색 액체, 21.4 mg, 23%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.34 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 3.77 (td, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 2.97 (dt, J = 84.0, 7.0 Hz, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.56 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 132.3(s), 132.2(s), 116.1(s), 115.9(s), 61.4(s), 31.7(s), 31.6(s). FT-IR : 3335, 2929, 2872, 1589, 1489, 1221, 1090, 822 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 186, 128, 95.

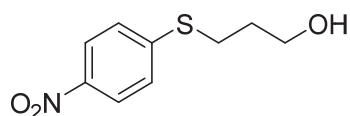
3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)thio)propanol (**6f**) [CAS 1466693-31-1]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((4-

(trifluoromethyl)phenyl)thio)propanol (무색 액체, 63.8 mg, 54%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 69.3, 8.6$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97–1.91 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.1(s), 127.4(s), 125.7(s), 125.6(s), 71.1(s), 61.1(s), 31.7(s), 28.9(s). FT-IR : 3349, 2932, 1606, 1324, 1094, 1062, 1011, 822 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 236, 178, 145$.

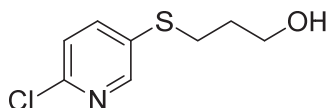
3-((4-nitrophenyl)thio)propanol (**6j**) [CAS 75032-30-3]



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((4-nitrophenyl)thio)propanol (노란색 고체, 50.2 mg, 52%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.93 (1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.2(s), 127.4(s), 125.8(s), 125.7(s), 61.2(s), 31.4(s), 29.0(s). FT-IR : 3349, 2930, 1592, 1330, 1113, 1045, 852 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 213, 155, 122$.

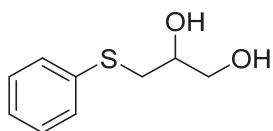
3-((6-chloropyridin-3-yl)thio)propanol (**6l**)



General B 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 반응하여 3-((6-chloropyridin-3-yl)thio)propanol (무색 액체, 47.9 mg, 47%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38–8.29 (m, 1H), 7.68–7.59 (m, 1H), 7.26 (dd, $J = 12.2, 7.9$ Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 2H), 3.08–3.01 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 45.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.8(s), 149.2(s), 139.6(s), 132.7(s), 124.4(s), 60.9(s), 36.2(s), 31.5(s) . MS(EI) $m/z = 203, 145, 112$.

3-(phenylthio)propane-1,2-diol (**7a**) [CAS 5149-48-4]

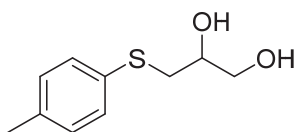


General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 3-(phenylthio)propane-1,2-diol (무색 액체, 57.1 mg, 62%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.22 (m, 5H), 3.80–3.75 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.12–3.01 (m, 2H), 2.60–2.74 (1H), 1.80–2.01 (1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 132.3(s), 131.1(s), 130.9(s),

130.0, 69.7(s), 65.2(s), 38.7(s). FT-IR : 3315, 3209, 3055, 2916, 1450, 882 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 184, 110, 77.

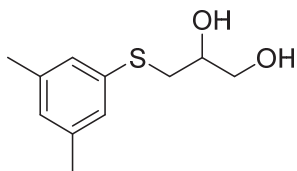
3-(p-tolylthio)propane-1,2-diol (**7b**) [CAS 63991-89-9]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 3-(p-tolylthio)propane-1,2-diol (갈색 액체, 74.4 mg, 75%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.84-2.00 (1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 137.3(s), 131.2(s), 130.8(s), 130.0(s), 69.7(s), 65.2(s), 38.7(s), 21.1(s). FT-IR : 3314, 3209, 3034, 2949, 1489, 835 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 198, 124, 91.

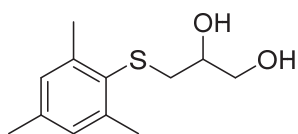
3-((3,5-dimethylphenyl)thio)propane-1,2-diol (**7d**)



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여

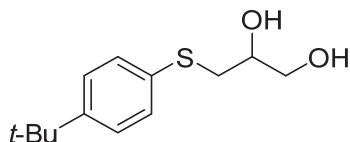
3-((3,5-dimethylphenyl)thio)propane-1,2-diol(무색 액체, 47.8 mg, 45%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.04–2.93 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.10(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.9(s), 134.2(s), 128.8(s), 127.9(s), 69.9(s), 65.2 (s), 37.8(s), 21.3(s). FT-IR : 3364, 3030, 2917, 1599, 1454, 1067, 1032, 848 cm^{-1} . MS(EI) $m/z =$ 212, 138, 105.

3-(mesitylthio)propane-1,2-diol (**7e**)



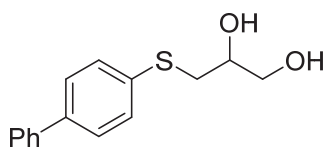
General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 3-(mesitylthio)propane-1,2-diol(무색 액체, 54.3 mg, 48%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (s, 2H), 3.71–3.60 (m, 2H), 3.53 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.79–2.78(m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.26(s, 3H), 1.86(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.7(s), 138.6(s), 129.3(s), 129.1(s), 70.6(s), 65.4(s), 39.4(s), 22.0(s), 21.0(s). FT-IR : 3236, 3018, 2922, 1601, 1445, 1061, 921, 848, 806 cm^{-1} . MS(EI) $m/z =$ 226, 152, 119.

3-((4-(tert-butyl)phenyl)thio)propane-1,2-diol (**7f**) [CAS 1553395-01-9]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 3-((4-(tert-butyl)phenyl)thio)propane-1,2-diol(무색 액체, 83.0 mg, 69%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (qd, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.10–2.94 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.18(s, 1H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.47(s), 131.5(s), 131.2(s), 126.8(s), 70.2(s), 65.7(s), 39.0(s), 35.1(s), 31.8(s). FT-IR : 3349, 3077, 2955, 1497, 1267, 1066, 884, 818 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 240, 166, 133$.

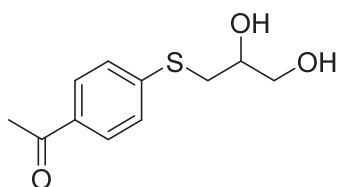
3-([1,1'-biphenyl]-4-ylthio)propane-1,2-diol (**7g**)



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 3-([1,1'-biphenyl]-4-ylthio)propane-1,2-diol(흰색 고체, 17.0 mg, 13%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.12 (m, 9H), 2.66 (s,

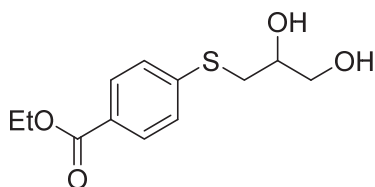
2H), 2.36 (s, 1H), 2.01 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 151.2(s), 133.42(s), 131.00(s), 130.64(s), 129.27(s), 129.26(s), 128.99(s), 127.25(s) 65.7(s), 29.80(s), 27.31(s). FT-IR : 3413, 3053, 2922, 1733, 1476, 1390, 1236, 1025, 848 cm^{-1} .

1-(4-((2,3-dihydroxypropyl)thio)phenyl)ethan-1-one (7i) [CAS 1267579-54-3]



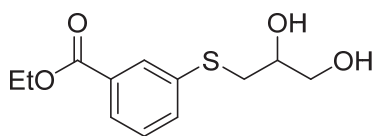
General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 1-(4-((2,3-dihydroxypropyl)thio)phenyl)ethan-1-one(흰색 고체, 50.9 mg, 45%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88-3.78(m, 2H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 3H), 1.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.2(s), 133.8(s), 131.4(s), 130.2(s), 129.1(s), 70.1(s), 65.2(s), 37.2(s), 14.3(s). FT-IR : 3307, 3220, 2918, 1730, 1678, 1586, 816 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 226, 152, 119.

Ethyl 4-((2,3-dihydroxypropyl)thio)benzoate (7j)



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 Ethyl 4-((2,3-dihydroxypropyl)thio)benzoate (무색 액체, 71.8 mg, 56%) 를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12–7.94 (m, 2H), 7.38–7.27 (m, 2H), 4.52–4.35 (m, 2H), 3.92–3.78 (m, 2H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.25–3.08 (m, 2H), 2.63 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.44–1.38 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.2(s), 142.0(s), 130.0(s), 127.9(s), 127.4(s), 69.9(s), 65.1(s), 61.0(s), 36.0(s), 14.3(s). FT-IR : 3310, 3220, 2948, 1710, 1592, 1306, 1088, 882, 786 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 256, 182, 149$.

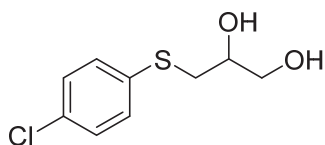
Ethyl 3-((2,3-dihydroxypropyl)thio)benzoate (**7k**)



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 3시간 반응하여 Ethyl 3-((2,3-dihydroxypropyl)thio)benzoate(무색 액체, 37.2 mg, 29%) 를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07–7.99 (m, 1H), 7.89–7.81

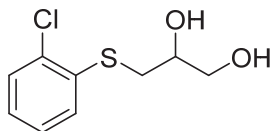
(m, 1H), 7.53–7.50 (m, 1H), 7.35–7.30 (m, 1H), 4.40–4.30 (m, 2H), 3.95–3.73 (m, 2H), 3.66–3.57 (m, 1H), 3.18–2.98 (m, 2H), 2.86–2.41 (m, 1H), 1.40–1.34 (m, 3H), 1.33(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.2(s), 136.2(s), 133.8(s), 131.4(s), 130.2(s), 129.1(s), 127.6(s), 70.1(s), 65.2(s), 61.4(s), 37.2(s), 14.3(s). FT-IR : 3312, 3233, 2928, 1711, 1592, 1464, 1270, 1089, 1036, 852, 751 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 256, 182, 149.

3-((4-chlorophenyl)thio)propane-1,2-diol (**71**) [CAS 13663-05-3]



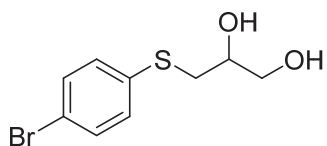
General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 3-((4-chlorophenyl)thio)propane-1,2-diol (연노랑색 액체, 51.4 mg, 47%) 를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.24 (m, 4H), 3.81–3.80 (m, 2H), 3.74 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.04–2.96 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.61(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 133.5(s), 132.8(s), 131.3(s), 129.3(s), 65.0(s), 61.2(s), 37.8(s). FT-IR : 3383, 2927, 1574, 1241, 1041, 812 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 218, 144, 111.

3-((2-chlorophenyl)thio)propane-1,2-diol (**7n**) [CAS 98995-37-0]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 3-((2-chlorophenyl)thio)propane-1,2-diol (무색 액체, 43.7 mg, 40%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (qd, $J = 3.9, 1.4$ Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.76 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.8(s), 134.1(s), 130.3(s), 130.0(s), 127.7(s), 127.4(s), 69.84(s), 65.3(s), 36.89(s). FT-IR : 3348, 2924, 1451, 1033, 742 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 218, 144, 111$.

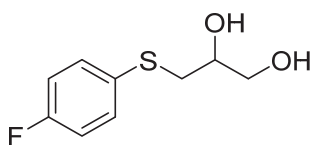
3-((4-bromophenyl)thio)propane-1,2-diol (**7o**) [CAS 59365-64-9]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 3-((4-bromophenyl)thio)propane-1,2-diol (무색 액체, 67.1 mg, 51%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.25 (m, 4H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.60 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.91-2.51 (1H),

1.65(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.3(s), 132.2(s), 131.5(s), 120.78(s), 69.9(s), 65.17(s), 37.83(s). FT-IR : 3310, 3202, 2918, 1471, 1072, 830 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 263, 189, 156.

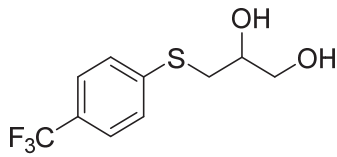
3-((4-fluorophenyl)thio)propane-1,2-diol (**7p**) [CAS 128436-31-7]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 3-((4-fluorophenyl)thio)propane-1,2-diol (무색 액체, 57.6 mg, 56%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (qd, J = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 7.02 (tt, J = 9.1, 2.4 Hz, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 1.48-1.88 (1H), 0.89 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 133.3(s), 133.2(s), 116.4(s), 116.3(s), 69.7(s), 65.1(s), 39.2(s). FT-IR : 3312, 3197, 2918, 1593, 1074, 819 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 202, 128, 95.

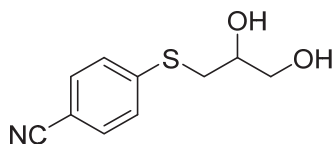
3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)thio)propane-1,2-diol (**7q**)

[CAS 1504211-82-8]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)thio)propane-1,2-diol (무색 액체, 37.8 mg, 30%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.88–3.78 (m, 2H), 3.64 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.8(s), 128.3(s), 128.0(s), 125.9(s), 125.8(s), 60.5(s), 57.5(s), 39.9(s). FT-IR : 3339, 2924, 1602, 1448, 1114, 1093, 857 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 252, 178, 145$.

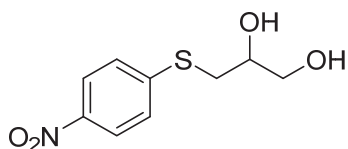
4-((2,3-dihydroxypropyl)thio)benzotrile (**7r**) [CAS 1268005-30-6]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 4-((2,3-dihydroxypropyl)thio)benzotrile (무색 액체, 22.0 mg, 21%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.90–3.79 (m, 2H), 3.66 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.13–3.12 (m,

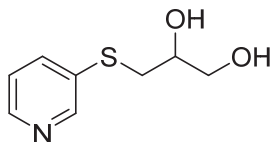
2H), 2.64 (s, 1H), 2.02 (t, J = 9.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.5(s), 132.4(s), 129.02(s), 127.43(s), 118.7(s), 60.05(s), 55.44(s), 35.6(s). FT-IR : 3406, 2909, 2233, 1590, 1082, 1009, 806 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 209, 135, 102.

3-((4-nitrophenyl)thio)propane-1,2-diol (**7s**) [CAS 20020-23-9]



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 3-((4-nitrophenyl)thio)propane-1,2-diol (무색 액체, 84.8 mg, 74%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.13 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.68 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 0.89-0.84 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 146.1(s), 133.7(s), 126.8(s), 124.0(s), 70.0(s), 65.0(s), 35.5(s). FT-IR : 3368, 3349, 2946, 1593, 1510, 1333, 1090, 849, 741 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 229, 155, 122.

3-(pyridin-3-ylthio)propane-1,2-diol (**7u**)



General A 방법으로 iodonium triflate 0.5 mmol 을 넣고 30분 반응하여 3-(pyridin-3-ylthio)propane-1,2-diol (무색 액체, 26.9 mg, 29%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.40 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.10–3.01 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 0.94–0.83 (m, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.2(s), 130.3(s), 130.0(s), 127.7(s),

127.4(s), 69.8(s), 65.2(s), 36.8(s). FT-IR : 3314, 3074, 2920, 1686,

1573, 1260, 911, 850, 746 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 185, 111, 78$.

3) Vinyl triflate 화합물의 합성

General procedure A

Seal tube에 stirring bar를 넣고 cyclohexanone derivatives(2.0 mmol), CH_2Cl_2 6.0 mL을 취해 넣는다. 0 °C로 냉각시킨 후 2-chloropyridine 1.1 equiv를 넣고 10분 동안 stirring 시킨다. 이 반응물에 Triflic anhydride 1.2 equiv를 dropwise로 첨가한 후 상온에서 2시간 stirring 해준다. 반응물을 꺼내 MgSO_4 를 넣고 건조시킨 후 필터하고 감압 하에 용매를 제거한다. 생성물을 silica 컬럼 하에 정제한 후 순수한 cyclohexenyl triflates 화합물을 얻는다.

General procedure B

Seal tube에 stirring bar를 넣고 ethyl acetoacetate derivatives(2.0 mmol)과 toluene 10.0 mL을 취해 넣는다. 0 °C로 냉각시킨 후 LiOH 포화용액을 3.0 mL를 넣고 10분 동안 빠르게 stirring 시킨다. 이 반응물에 Triflic anhydride 1.2 equiv를 dropwise로 첨가한 후 ice bath 안에서 30분 동안 stirring 시킨 후 물과 ethyl acetate로 반응을 종결시키고 extraction 한다. 유기층을 모아 물과 brine으로 씻어주고 MgSO_4 를 넣고 dry 시킨 후 필터 후 감압 하에 용매를 제거하여 순수한 acetoacetate-derived vinyl triflates 화합물을 얻는다.

4) Thioglycolic acid와 팔라듐 촉매를 이용한 2-(vinylthio)acetic acid 결합 합성

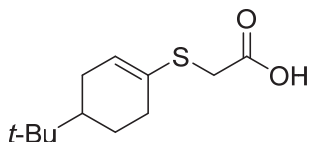
General procedure A

테스트 튜브에 stirring bar와 Pd₂(dba)₃ 1.0 mol%, Xantphos 2.0 mol%, NaHCO₃ 1.5 equiv를 넣고 argon 치환한다. 그 다음 vinyl triflate derivatives (0.2 mmol)을 DME에 녹여 테스트 튜브에 첨가한다. Thioglycolic acid 1.1 equiv를 취해 넣고 sealing 후 100 °C oil bath에 담가 16시간 동안 stirring 시킨다. 상온에서 시킨 다음 H₂O, 1M HCl, ethyl acetate로 반응을 종결시키고 extraction, thioglycolic acid를 제거한 후 유층을 따로 모은 후 MgSO₄로 남은 물을 제거한 후 필터한다. 모은 유층을 감압 하에 용매를 제거하고 silica 컬럼하여 정제한 후 순수한 2-(vinylthio)acetic acid 화합물을 얻는다.

General procedure B

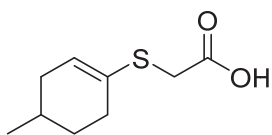
테스트 튜브에 stirring bar와 Pd₂(dba)₃ 1.0 mol%, Xantphos 2.0 mol%, K₃PO₄ 1.5 equiv를 넣고 argon 치환한다. 그 다음 vinyl triflate derivatives (0.2 mmol)을 DME에 녹여 테스트 튜브에 첨가한다. Thioglycolic acid 1.1 equiv를 취해 넣고 sealing 후 70 °C oil bath에 담가 2시간 동안 stirring 시킨다. 상온에서 시킨 다음 H₂O, 1M HCl, ethyl acetate로 반응을 종결시키고, extraction, thioglycolic acid를 제거한 후 유층을 따로 모은 후 MgSO₄로 남은 물을 제거한 후 필터한다. 모은 유층을 감압 하에 용매를 제거하고 silica 컬럼하여 정제한 후 순수한 2-(vinylthio)acetic acid 화합물을 얻는다.

2-((4-(tert-butyl)cyclohex-1-en-1-yl)thio)acetic acid (**8a**)



General A 방법으로 cyclohexenyl triflate 0.2 mmol 을 넣고 100 °C에서 16시간 반응하여 2-((4-(*tert*-butyl)cyclohex-1-en-1-yl)thio)acetic acid (노란색 액체, 44.8 mg, 89%)를 얻었다; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.82 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.48–3.40 (m, 2H), 2.24–2.19 (m, 2H), 2.15–2.10 (m, 1H), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.30–1.20 (m, 2H), 0.88–0.82 (m, 9H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 130.3(s), 127.7(s), 43.5(s), 39.4(s), 33.8(s), 32.2(s), 30.9(s), 28.2(s), 27.6(s), 24.7(s). FT-IR : 2949, 2923, 2866, 1706, 1639, 1425, 677 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 228, 213, 169$.

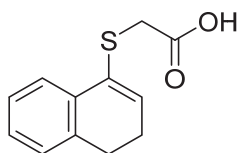
2-((4-methylcyclohex-1-en-1-yl)thio)acetic acid (**8b**)



General A 방법으로 cyclohexenyl triflate 0.2 mmol 을 넣고 120 °C에서 16시간 반응하여 2-((4-methylcyclohex-1-en-1-yl)thio)acetic acid (흰색 고체, 22.0 mg, 59%)를 얻었다 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.77 (td, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.46–3.38 (m, 2H), 2.21–2.20 (m, 2H), 1.73 (m,

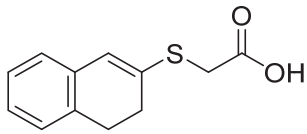
2H), 1.24 (m, 2H), 0.94 (m, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 130.2(s), 127.0(s), 43.2(s), 34.9(s), 33.7(s), 31.4(s), 29.5(s), 27.8(s), 21.4(s). FT-IR : 2949, 2922, 2869, 2852, 1771, 1705, 1635, 1455, 672 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 186, 171, 144.

2-((3,4-dihydronaphthalen-1-yl)thio)acetic acid (**8d**)



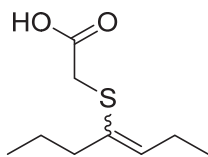
General A 방법으로 cyclohexenyl triflate 0.2 mmol 을 넣고 100 °C에서 16시간 반응하여 2-((3,4-dihydronaphthalen-1-yl)thio)acetic acid (갈색 액체, 22.9 mg, 52%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04–8.02 (m, 2H), 7.47–7.26 (m, 2H), 7.25(s, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.91(s), 144.68(s), 133.59(s), 132.64(s), 128.87(s), 127.30(s), 126.74(s), 60.2(s), 42.73(s), 29.78(s), 24.5(s), 23.3(s). FT-IR : 3062, 2933, 2644, 1707, 1678, 1595, 1454, 732 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 220, 205, 161.

2-((3,4-dihydronaphthalen-2-yl)thio)acetic acid (**8e**)



General A 방법으로 cyclohexenyl triflate 0.2 mmol 을 넣고 100 °C에서 16시간 반응하여 2-((3,4-dihydronaphthalen-2-yl)thio)acetic acid (무색 액체, 24.7 mg, 56%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.20 (s, $J = 28.2$ Hz, 1H), 7.14–7.09 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.62 (s, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.4(s), 134.5(s), 134.0(s), 133.8(s), 127.4(s), 126.8, 126.7(s), 125.5(s), 122.6(s), 33.6(s), 28.6(s), 28.3(s). FT-IR : 3053, 3027, 2912, 2832, 2822, 1712, 1614, 1483, 1407, 752 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 220, 205, 161$.

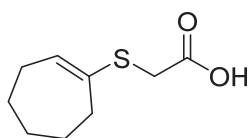
2-(hept-3-en-4-ylthio)acetic acid (**8f**)



General A 방법으로 cyclohexenyl triflate 0.2 mmol 을 넣고 100 °C에서 16시간 반응하여 2-(hept-3-en-4-ylthio)acetic acid (하얀색 고체, 16.6 mg, 44%)를 얻었다 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.70 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.28–2.22 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 2H), 0.97

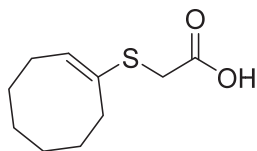
(m, 3H), 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 137.2(s), 95.6(s), 43.7(s), 38.5(s), 33.1(s), 23.0(s), 17.6(s), 14.2(s), 13.3(s). FT-IR : 2997, 2919, 2850, 2689, 1691, 1637, 1450, 1195, 1060, 677 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 188, 173, 129.

2-(cyclohept-1-en-1-ylthio)acetic acid (**8g**)



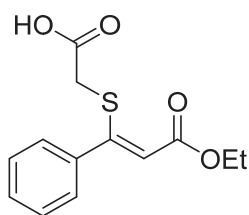
General A 방법으로 cyclohexenyl triflate 0.2 mmol 을 넣고 100 °C에서 16시간 반응하여 2-(cyclohept-1-en-1-ylthio)acetic acid (무색 액체, 21.6 mg, 58%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.85(t,1H), 3.44 (s, 2H), 2.50 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 4H), 2.22 (ddd, J = 14.7, 9.7, 2.1 Hz, 4H), 1.61 (ddd, J = 14.5, 8.8, 1.9 Hz, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.1(s), 172.5(s), 43.9(s), 42.6(s), 39.7(s), 28.5(s), 28.3(s), 24.3(s), 22.9. FT-IR : 2923, 2853, 2673, 1767, 1729, 1701, 1444, 1411, 797 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 186, 171, 127.

(E)-2-(cyclooct-1-en-1-ylthio)acetic acid (**8h**)



General A 방법으로 cyclohexenyl triflate 0.2 mmol 을 넣고 100 °C에서 16시간 반응하여 (E)-2-(cyclooct-1-en-1-ylthio)acetic acid (무색 액체, 31.2 mg, 78%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (t, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.41 (t, $J = 3.1$ Hz, 4H), 1.88 (q, $J = 3.1$ Hz, 4H), 1.55 (q, $J = 3.1$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 218.5(s), 176.7(s), 41.7(s), 31.9(s), 29.5(s), 27.8(s), 26.9(s), 26.0(s), 25.4(s), 24.8(s). FT-IR : 2924, 2854, 2677, 1695, 1468, 933, 700 cm^{-1} . MS(EI) $m/z = 200, 185, 126$.

(Z)-2-((3-ethoxy-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)thio)acetic acid (**9a**)



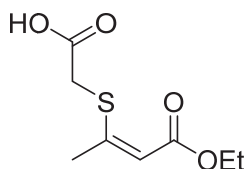
General B 방법으로 β -keto ester triflate 0.2 mmol 을 넣고 70 °C에서 2시간 반응하여 (Z)-2-((3-ethoxy-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-

yl)thio)acetic acid (노란색 고체, 51.1 mg, 96%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.25 (m, 5H), 5.95 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.30–1.24 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 209.5(s), 196.5(s), 129.1(s), 128.9(s), 128.4(s), 120.7(s), 60.7(s), 35.18(s), 29.78(s), 27.0(s), 14.5(s). FT-IR : 3002, 2916, 2852, 2697, 1714, 1685, 1163, 930, 854, 769 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 266, 221, 207.

(Z)-2-((4-ethoxy-4-oxobut-2-en-2-yl)thio)acetic acid (**9b**)

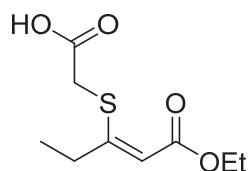
[CAS 13141-00-9]



General B 방법으로 β -keto ester triflate 0.2 mmol 을 넣고 70 °C에서 2 시간 반응하여 (2-((4-ethoxy-4-oxobut-2-en-2-yl)thio)acetic acid (무색 액체, 38.0 mg, 93%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (*trans*-, s, 1H), 5.57 (*cis*-, s, 1H), 4.16 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30–1.26 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 113.8(s), 110.1(s), 60.2(s), 60.0(s),

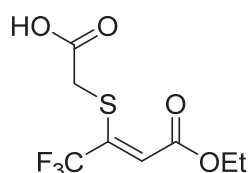
29.8(s), 23.9(s), 20.5(s), 14.5(s), 14.3(s), FT-IR : 2921, 2852, 1702, 1584, 1456, 1189, 826 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 204, 159, 145.

(Z)-2-((1-ethoxy-1-oxopent-2-en-3-yl)thio)acetic acid (**9c**)



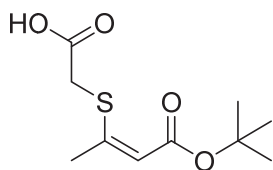
General B 방법으로 β -keto ester triflate 0.2 mmol 을 넣고 70 °C에서 2 시간 반응하여 (Z)-2-((1-ethoxy-1-oxopent-2-en-3-yl)thio)acetic acid (무색 액체, 43.2 mg, 99%)를 얻었다 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.53–2.51 (m, 3H), 1.29 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22–1.19 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.2(s), 166.2(s), 159.9(s), 112.5(s), 60.0(s), 32.1(s), 28.9(s), 14.3(s), 13.3(s). FT-IR : 2979, 2901, 2570, 1691, 1583, 1429, 1299, 1180 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 218, 173, 159.

(Z)-2-((4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-4-oxobut-2-en-2-yl)thio)acetic acid (**9e**)



General B 방법으로 β -keto ester triflate 0.2 mmol 을 넣고 70 °C에서 2 시간 반응하여 (Z)-2-((4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-4-oxobut-2-en-2-yl)thio)acetic acid (노란색 고체, 19.6 mg, 38%)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (1H), 3.73 (s, 2H), 2.23–2.16 (q, 2H), 1.11–1.19 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 128.9, 128.0(s), 60.7(s), 31.7(s), 29.8(s), 22.8(s), 21.2(s), 14.4(s). FT-IR : 2922, 2852, 1714, 1692, 1650, 1411, 1145 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 258, 213, 154.

(Z)-2-((4-(*tert*-butoxy)-4-oxobut-2-en-2-yl)thio)acetic acid (**9f**)



General B 방법으로 β -keto ester triflate 0.2 mmol 을 넣고 70 °C에서 2 시간 반응하여 (Z)-2-((4-(*tert*-butoxy)-4-oxobut-2-en-2-yl)thio)acetic acid (노란색 고체, 29.3 mg, 63%)를 얻었다

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7(s), 153.2(s), 115.8(s), 80.4(s), 32.5(s), 29.7(s), 28.3(s), 23.5(s). FT-IR : 2942, 2852, 1714, 1583, 1457, 1411, 751 cm^{-1} . MS(EI) m/z = 232, 187, 173.

Abstract

Transition–metal catalyzed selective C–S bond formation

So Yae Choi

Department of Chemistry

Graduate School of

Sungshin University

C–S bond often appears in organic, natural, pharmaceutical and biochemical substances. Many methods have been investigated to synthesize C–S bond effectively using transition metals such as palladium, nickel, rhodium and copper. The purpose of this research is to study the synthetic methods for hydroxyalkyl aryl sulfide and 2–(vinylthio) acetic acid using copper or palladium as catalysts.

Reaction of aryl halide and various aryl or aliphatic thiol to form C_{aryl}–S bond has been extensively studied. However the prior studies have limitations on harsh reaction conditions: use of strong base, high

temperature etc. This study introduces copper-catalyzed C_{aryl}-S bond formation between diaryliodonium salt and aliphatic thiol under mild conditions. The reaction conditions are optimized as follows: 10 mol% Cu₂O, NaHCO₃, room temperature. The optimized reaction conditions were applied to synthesize various hydroxyalkyl aryl sulfides substrates having base-sensitive functional groups or high temperature were well tolerated under the reaction.

C_{vinyl}-S bond formations are rarely reported whereas various methods for C_{aryl}-S bond formation have been known. C_{vinyl}-S bonds are generally prepared from some aryl thiol and aliphatic thiol are used to cross-couple with vinyl halides. Vinyl halides are known instable and recently vinyl triflates have been reported as substitutes for vinyl halides. This work introduces effective synthesis of 2-(vinylthio)acetic acid from vinyl triflate and thioglycolic acid via palladium catalyzed C_{vinyl}-S bond formation.

Reference

- ¹ C. Jean–Pierre, M. Gerard, *Chem. Rev.*, 2006, 106(7), 2651–2710
- ² J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508–524
- ³ O. K. Anthony, O. Nobuhisa, E. I Negishi, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 1977, 0, 683–684
- ⁴ M. Norio, Y. Kinji, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters*, 1979, 0, 36, 3437–3440
- ⁵ F. Matsuura, R. Peters, M. Anada, S. S. Harried, J. Hao, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7463–7465.
- ⁶ M. Castro, L. loca, D. E. Williams, R. G. Berlinck, *J. Nat. Prod.* 2016, 79, 6, 1668–1678
- ⁷ Z. Xie, L. Zhou, S. Zhang, *Org. Lett.* 2016, 18, 6, 1402–1405
- ⁸ S. Paruchuri, H. Tashimo, C. Feng, J. A. Boyce, *J Exp Med.* 2009, 26; 206(11): 2543–2555.
- ⁹ Mahan LK, *Escott–Stump S, eds.* 2000; 10th edition
- ¹⁰ E. Grossman, F. H. Messerli, *Elsevier.* 2004, 47, 1, 34–57
- ¹¹ Antithrombotic potential of Roche’ s naltiazem. *Inpharma Wkly.* 811, 5 (1991)
- ¹² C.□H. Zheng , H. Yang , M. Zhang , S.□H. Lu , D. Shi , J. Wang , X.□H. Chen , X.□H. Ren , J. Liu , J.□G. Lv , J. Zhu , Y.□J. Zhou , *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012 , 22 , 39 –44
- ¹³ I. R. Hardcastle , X. Cockcroft , N. J. Curtin , M. D. El□Murr , J. J. J. Leahy , M. Stockley , B. T. Golding , L. Rigoreau , C. Richardson , G. C. M. Smith , R. J. Griffin , *J. Med. Chem.* 2005 , 48 , 7829 –7846
- ¹⁴ V. K. Akkilagunta , R. R. Kakulapati , *J. Org. Chem.* 2011 , 76 , 6819 –6824

-
- ¹⁵ M. C. Willis, D. Talyor, A. T. Gillmore, *Chem. Commun.* 2003, 2222–2223
- ¹⁶ M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Synthesis*, 2005, 19, 3229–3234
- ¹⁷ V. P. Reddy, K. Swapna, A. V. Kumar, K. R. Rao, *Synlett*, 2009, 2777–2782.
- ¹⁸ V. Perkovic, M. B. Neal, N. *Engl J. Med.* 2019, 380, 2295–2306
- ¹⁹ A. K. Maiti, P. Bhattacharyya, *Tetrahedron* 1994, 50, 10483–10490
- ²⁰ J. Chen, H. Wu, C. Jin, X. Zhang, Y. Xie, W. Su, *Green Chem.* 2006, 8, 330–332
- ²¹ G. H. Posner, D. Z. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8208–8214
- ²² F. Fringuelli, F. Pizzo, S. Tortoioli, L. Vaccaro, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 21, 8248–8251
- ²³ J. Wu, H. G. Xia, *Green Chem*, 2005, 7(10), 708–710
- ²⁴ Y. Q. Cao, Z. Zhang, Y. X. Guo, G. Q. Wu, *Synth. Commun.* 2008, 38, 1325–1332
- ²⁵ V. K. Akkilagunta, R. R. Kakulapati, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 6819–6824
- ²⁶ E. A. Merrite, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 9052–9070
- ²⁷ B. R. Vaddula, R. S. Varma, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 35, 6852–6855
- ²⁸ L. Wang, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* 2001, 31, 1227
- ²⁹ M. A. F. Rodriguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7, 2180–2181
- ³⁰ Kwong, F.Y.; Buchwald, S.L, *Org. Lett.* 2002, 4, 3517–3520
- ³¹ N. Velasco, C. Virumbrales, R. Sanz, S. Suárez-Pantiga, M. A. Fernández-Rodríguez, *Org. Lett.*, 2018, 20, 2848–2852.
- ³² Mu, Y, Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5669
- ³³ a) Shao, Y, Eummer, J. T, Gibbs, R. A. *Org. Lett.* 1999, 1, 627.

-
- ³⁴ Crisp, G. T, Meyer. A. G. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6972
- ³⁵ a) Jensen. M. S, Yang, C. Hsiao, Y. Rivera, N. *J. Org. Lett.* 2000, 2, 1081
- ³⁶ J. L. Leighton, M. M. *Bio, J. Org. Chem,* 2003, 68, 1693
- ³⁷ J. A. Marshall, G. M. Schaaf, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7428
- ³⁸ M. Ohba, N. Kawase, T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 8250
- ³⁹ J. Hu, B. Zheng, Y. C. Chen, Q. Xiao, *Org. Chem. Front.,* 2018,
- ⁴⁰ Y. Imazaki, E. Shirakawa, T. Hayashi, *Tetrahedron*, 67(52), 2011, 10212–10215
- ⁴¹ D. Babinski, O. Soltani, D. E. Frantz, *Org. Lett.* 2008, 10(13), 2901–2904
- ⁴² M.Vasiliy, A.Anton, Iskandarov, G.Valentine, Nenajdenko. *Journal of Fluorine Chem, Elsevier*, 214. 2018. 13–16

Appendix

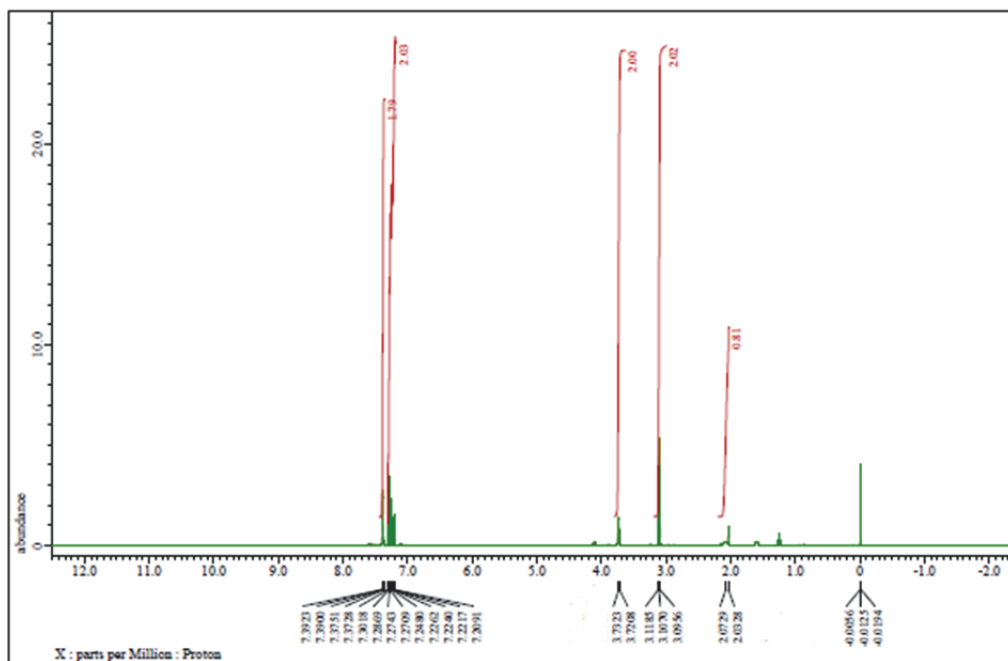


Figure 3. ^1H NMR spectrum of 3a

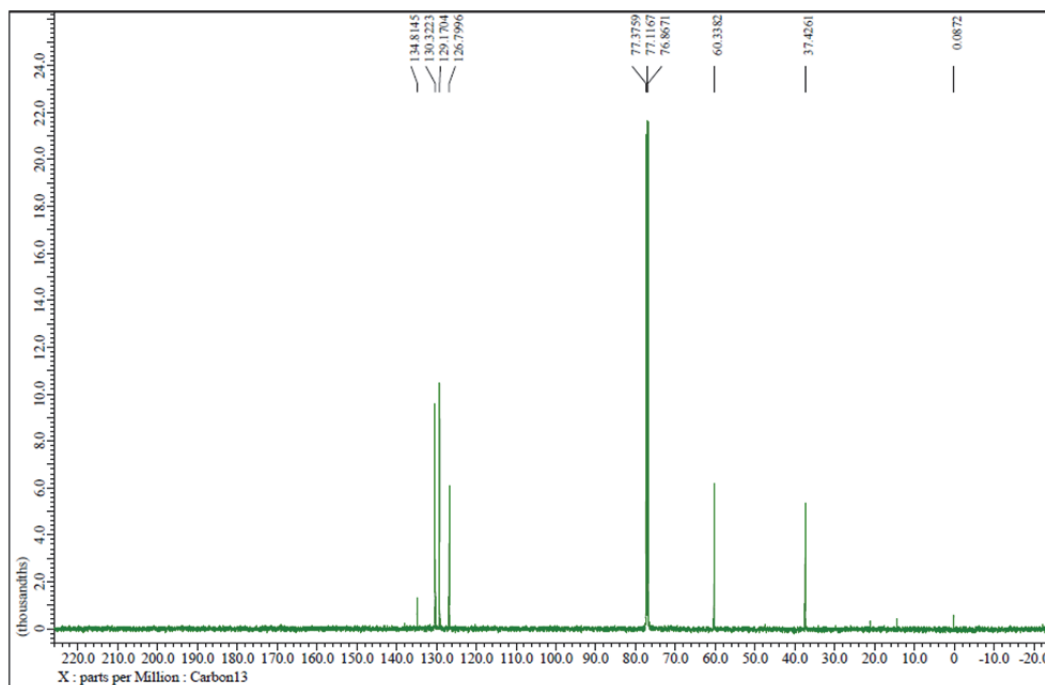


Figure 4. ^{13}C NMR spectrum of 3a

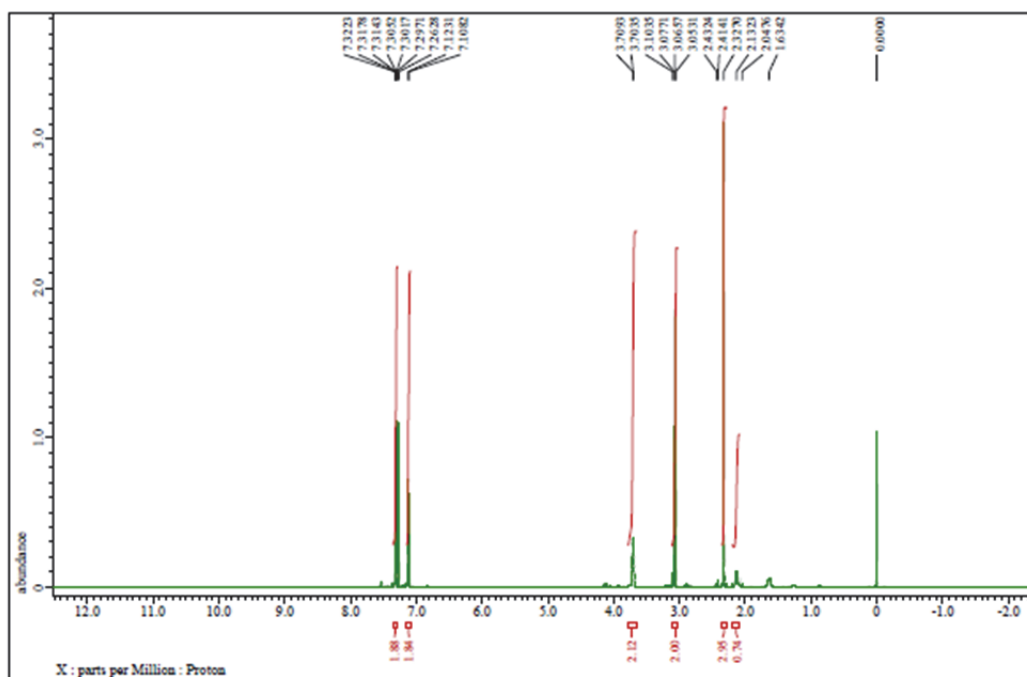


Figure 5. ^1H NMR spectrum of 3b

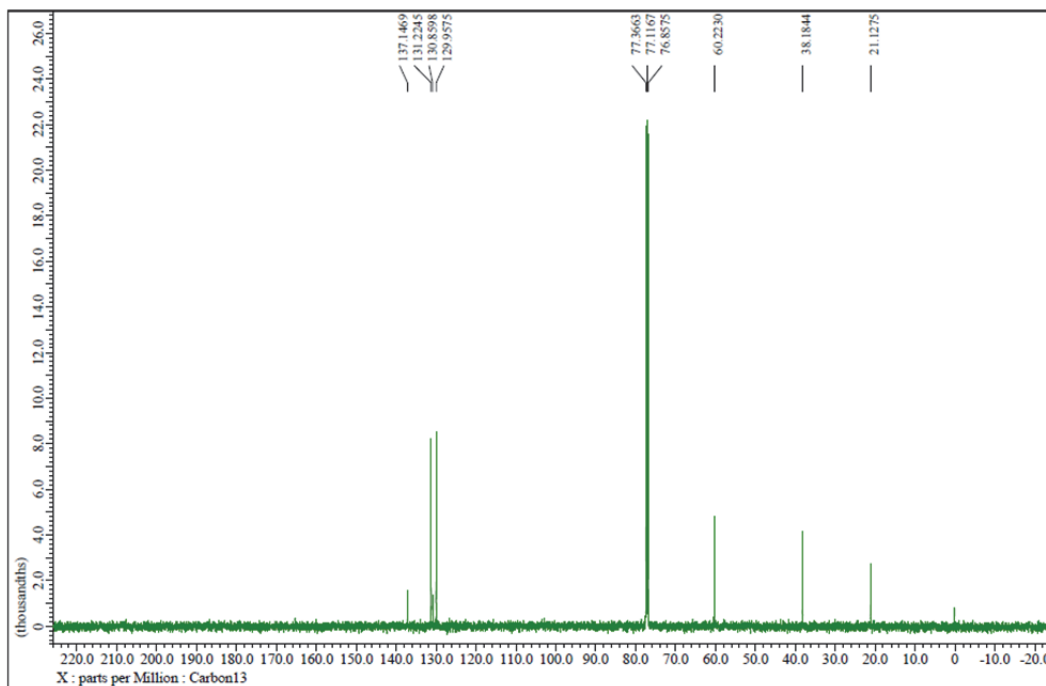


Figure 6. ^{13}C NMR spectrum of 3b

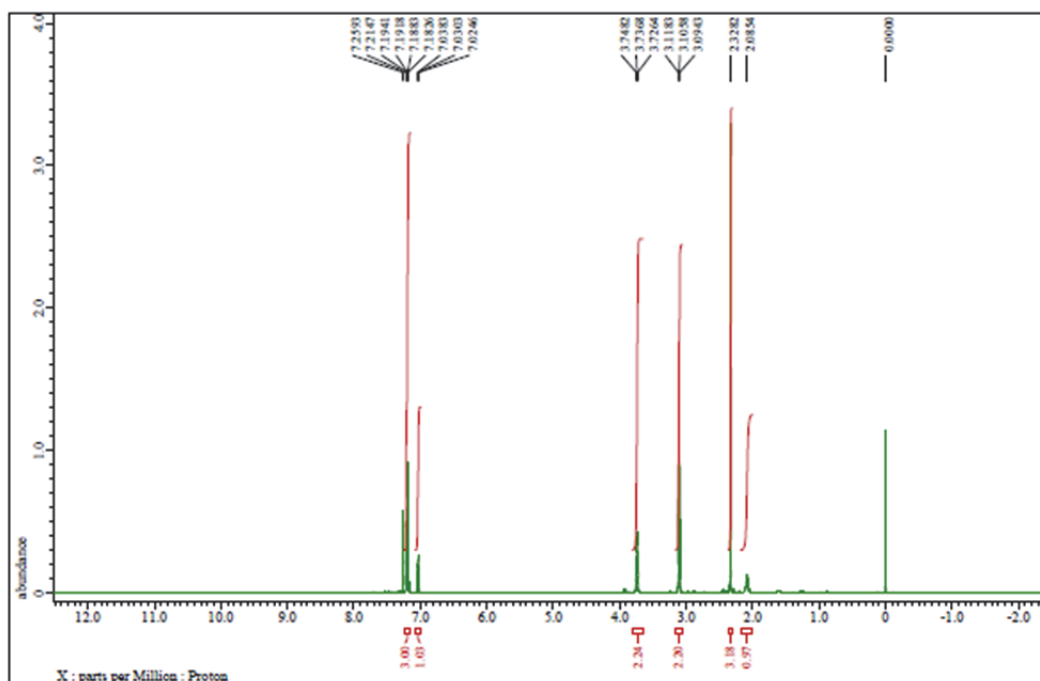


Figure 7. ^1H NMR spectrum of 3c

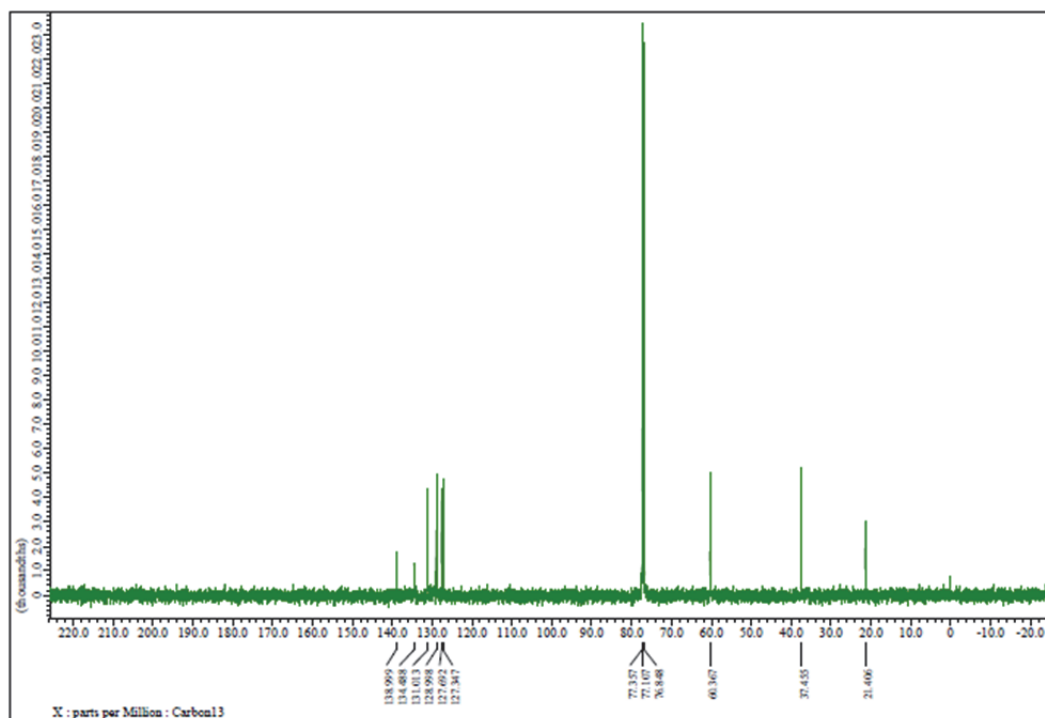


Figure 6. ^{13}C NMR spectrum of 3c

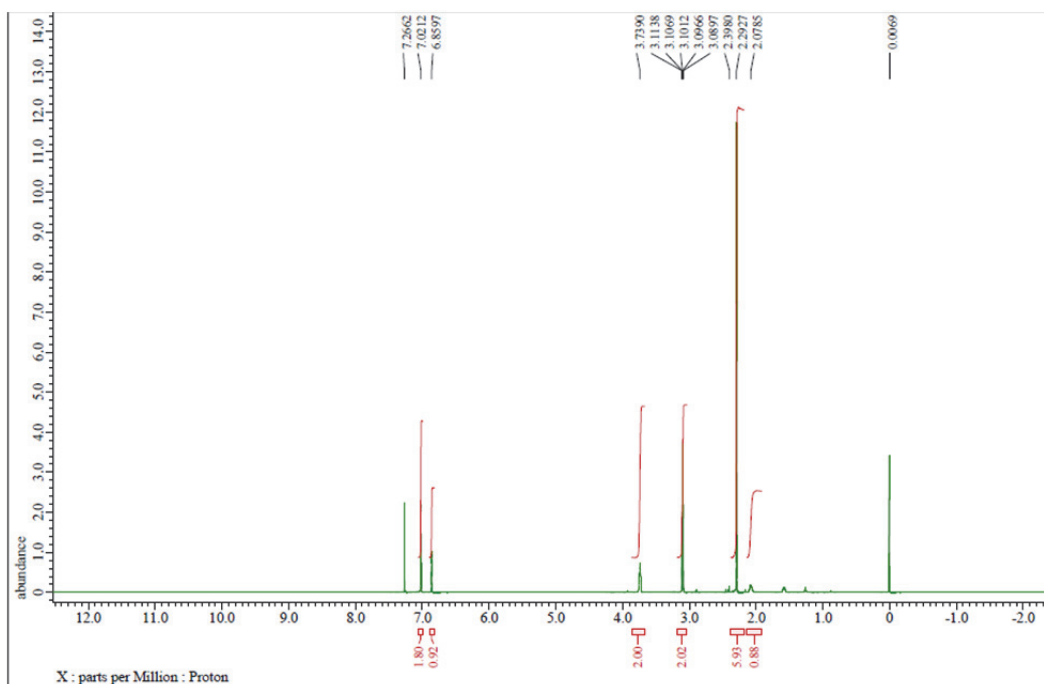


Figure 9. ¹H NMR spectrum of 3d

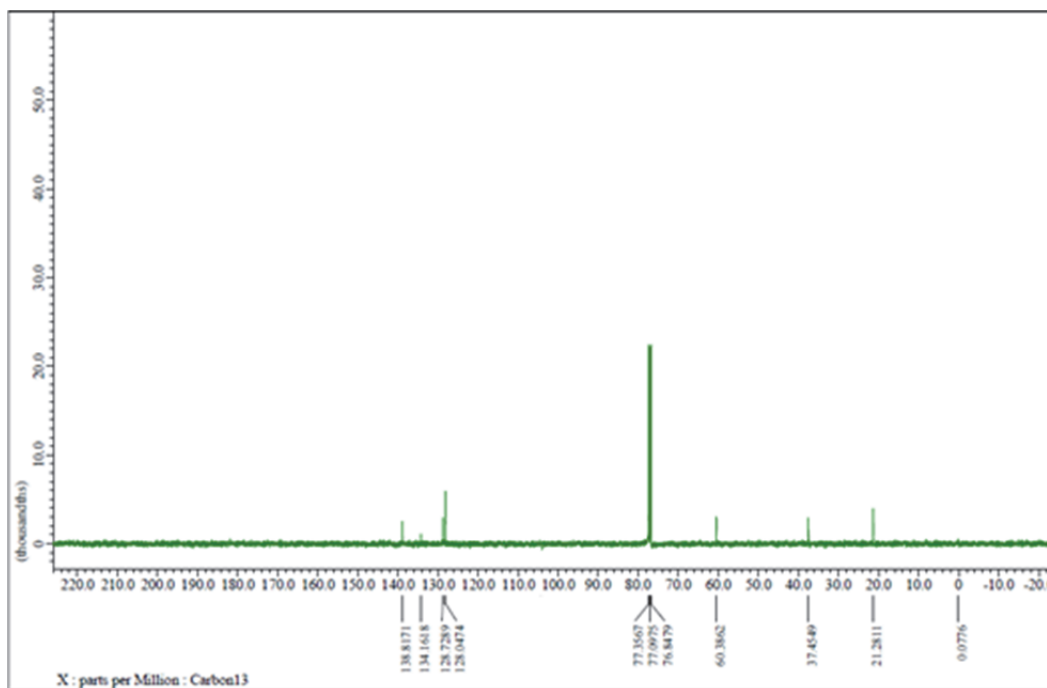


Figure 10. ¹³C NMR spectrum of 3d

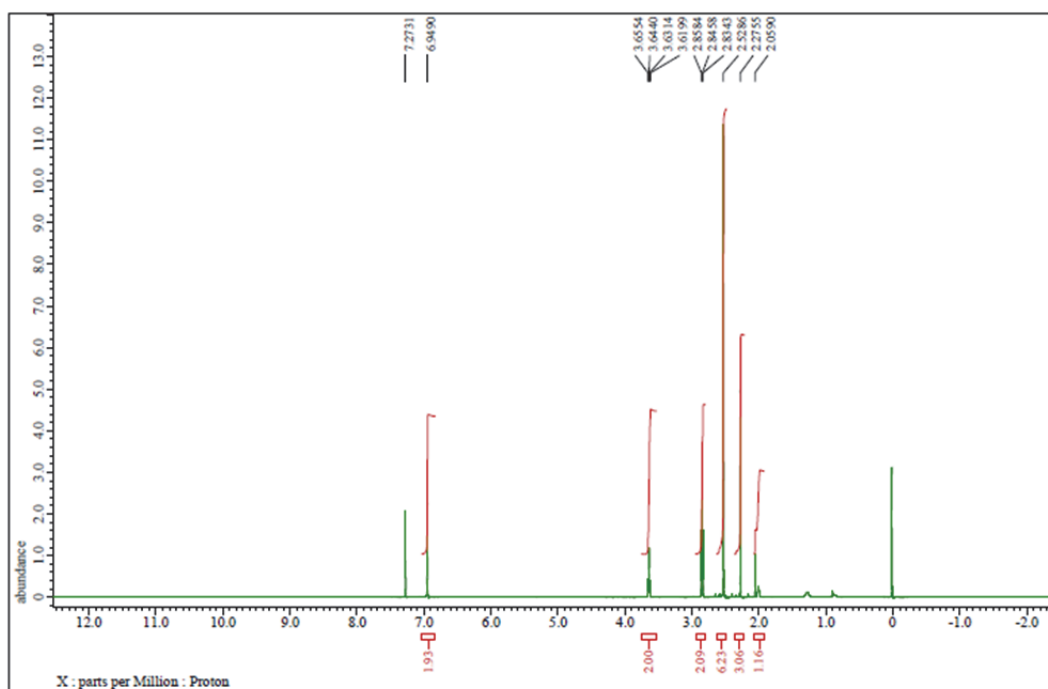


Figure 11. ^1H NMR spectrum of 3e

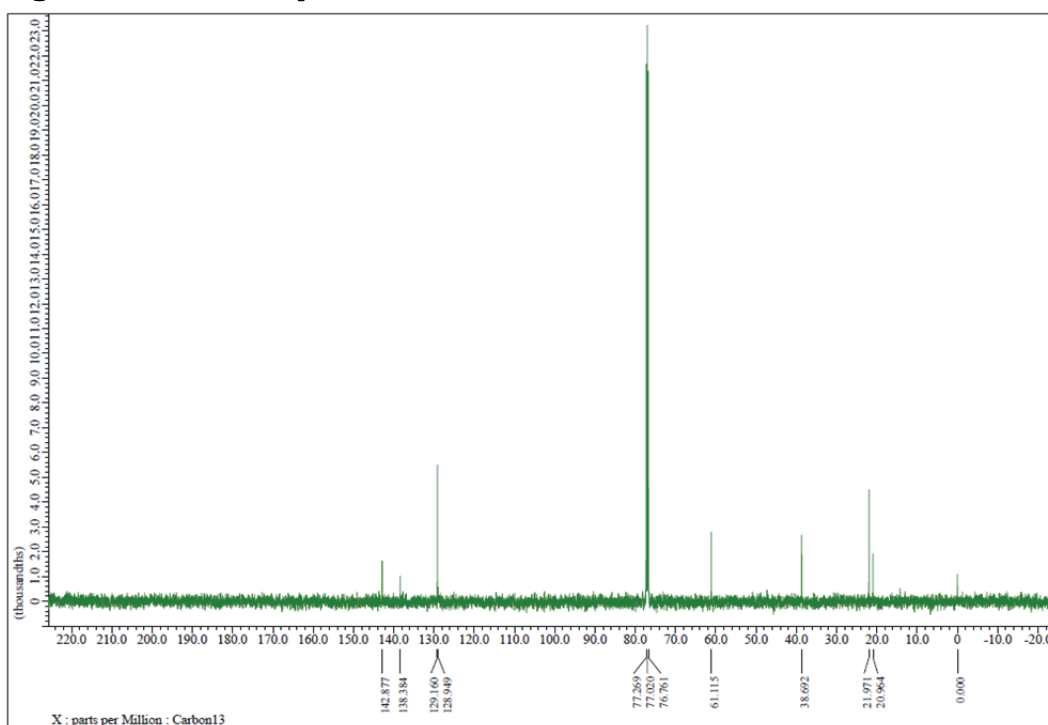


Figure 12. ^{13}C NMR spectrum of 3e

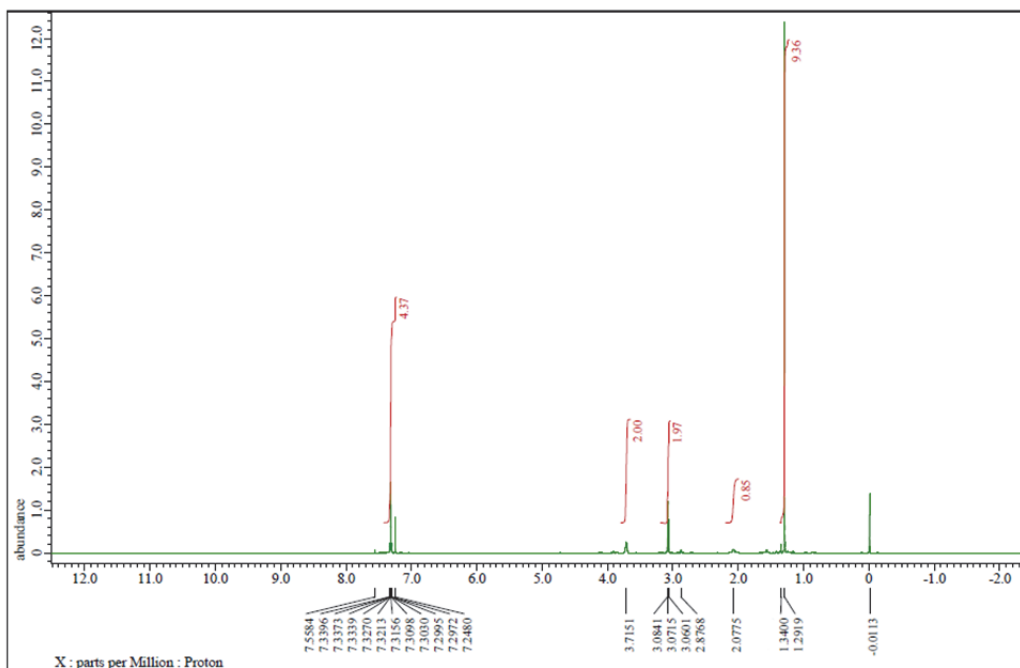


Figure 13. ^1H NMR spectrum of 3f

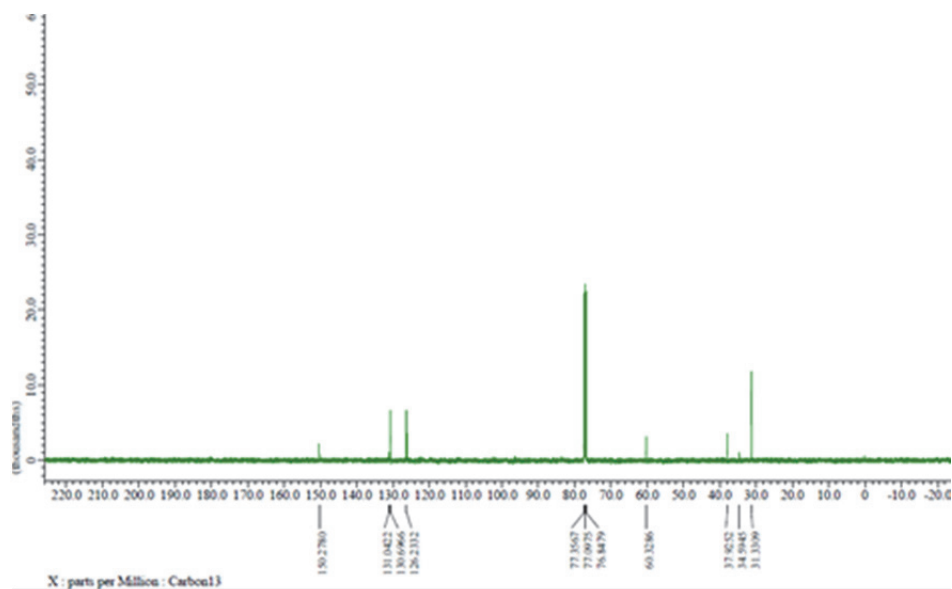


Figure 14. ^{13}C NMR spectrum of 3f

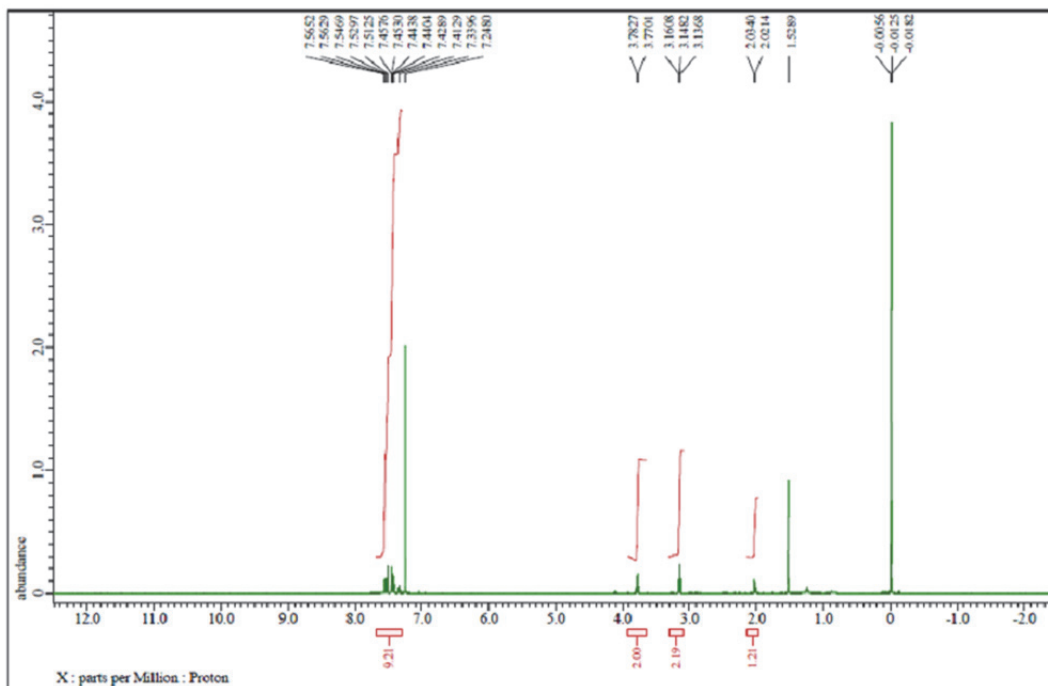


Figure 15. ^1H NMR spectrum of **3g**

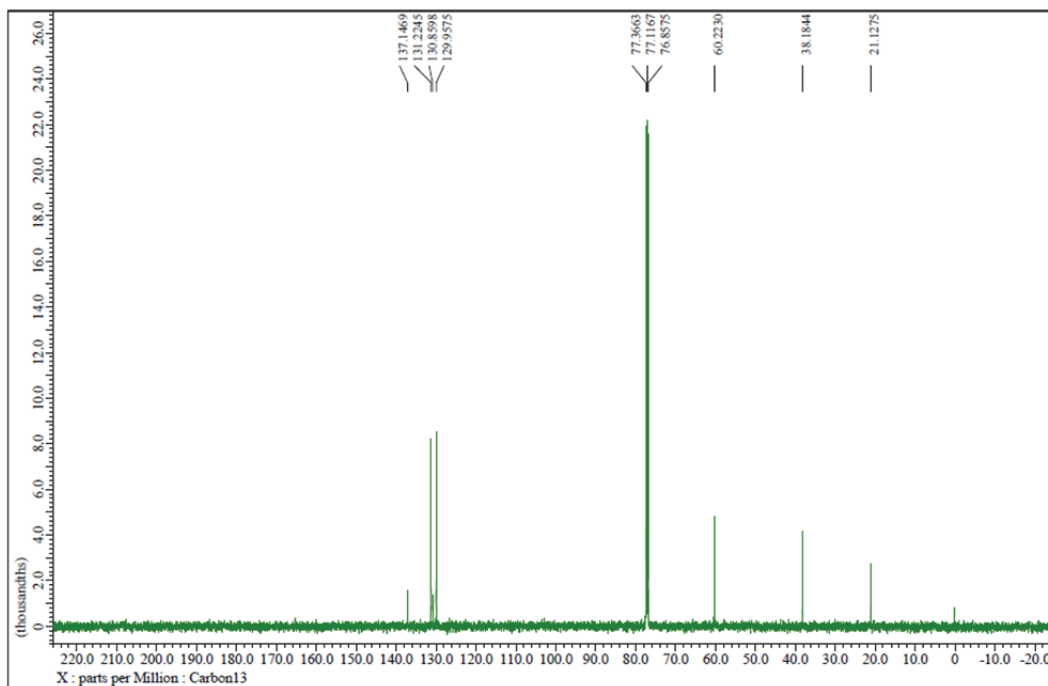


Figure 16. ^{13}C NMR spectrum of **3g**

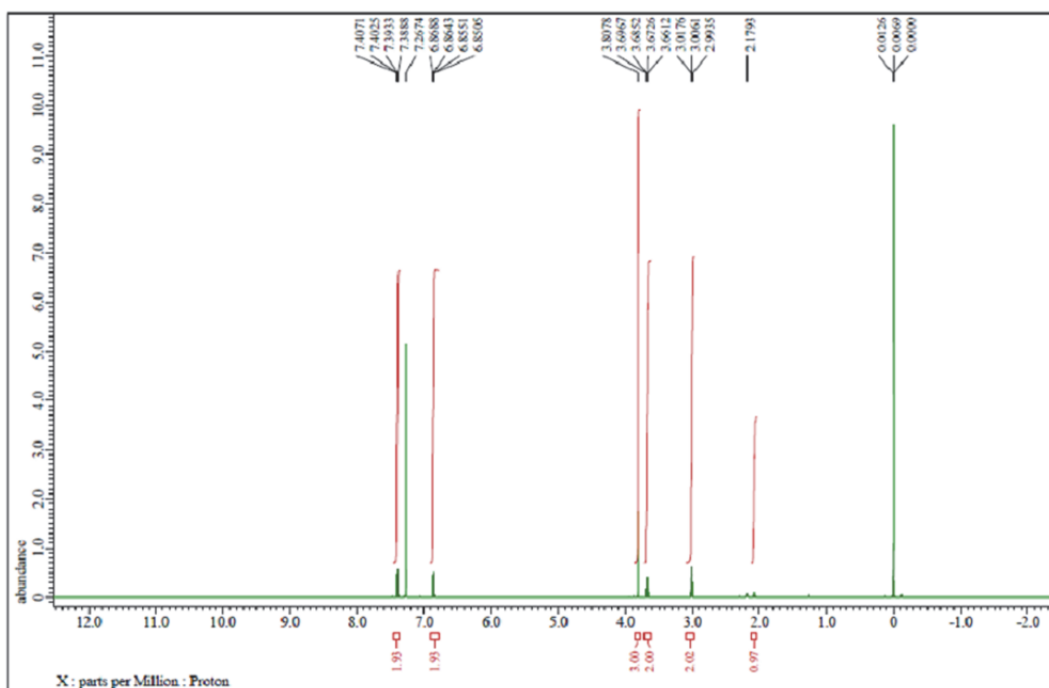


Figure 17. ^1H NMR spectrum of 3h

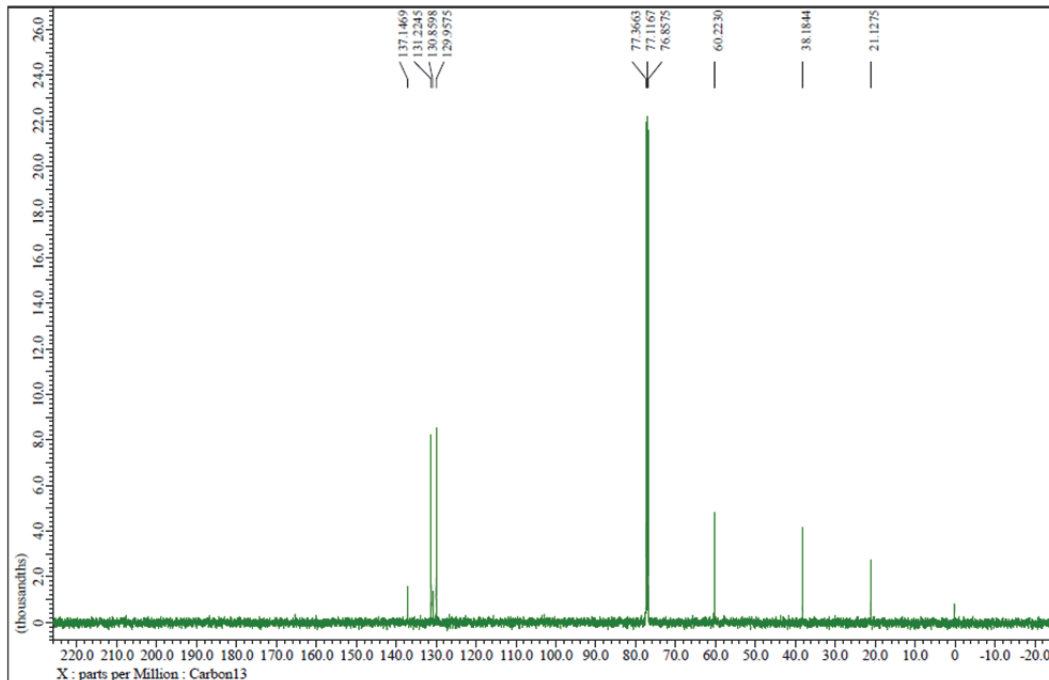


Figure 18. ^{13}C NMR spectrum of 3h

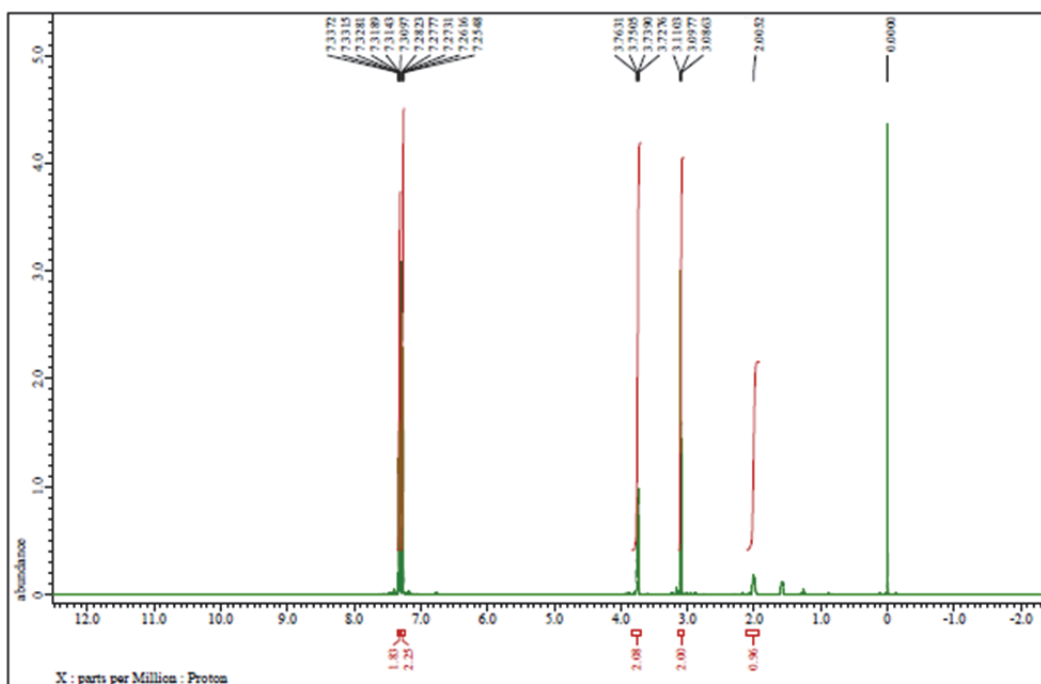


Figure 19. ^1H NMR spectrum of 4a

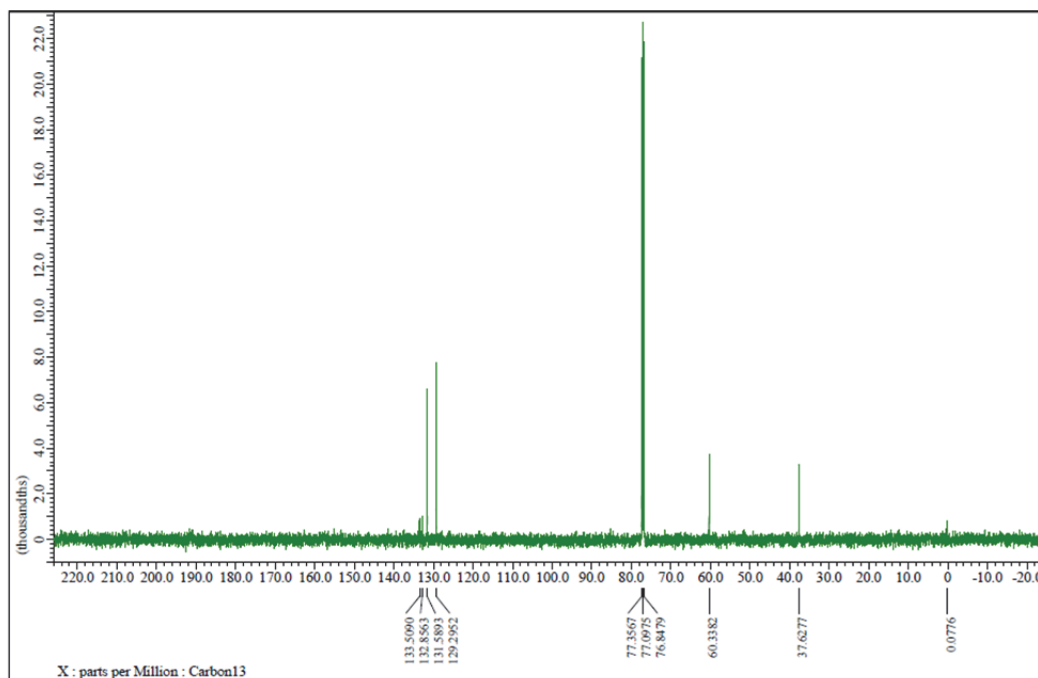


Figure 20. ^{13}C NMR spectrum of 4a

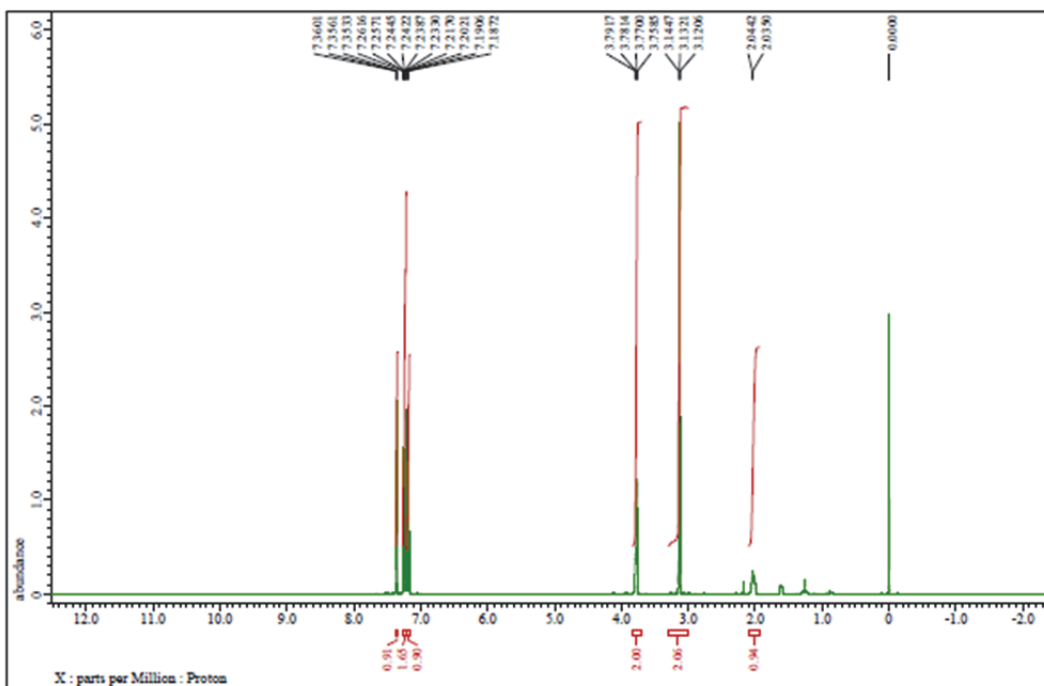


Figure 21. ^1H NMR spectrum of 4b

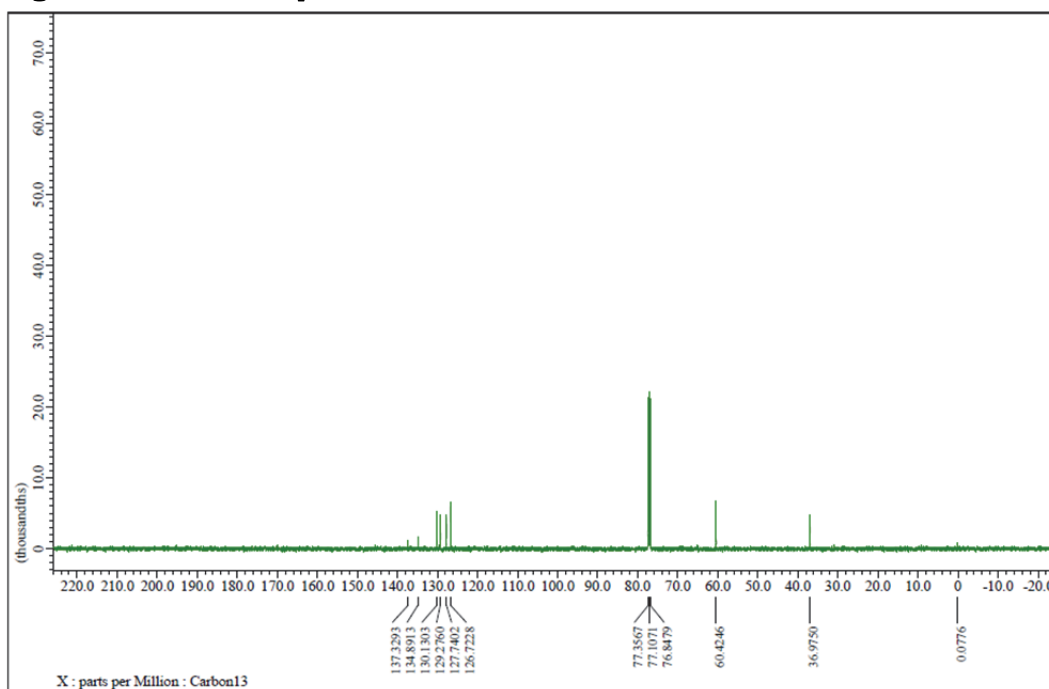


Figure 22. ^{13}C NMR spectrum of 4b

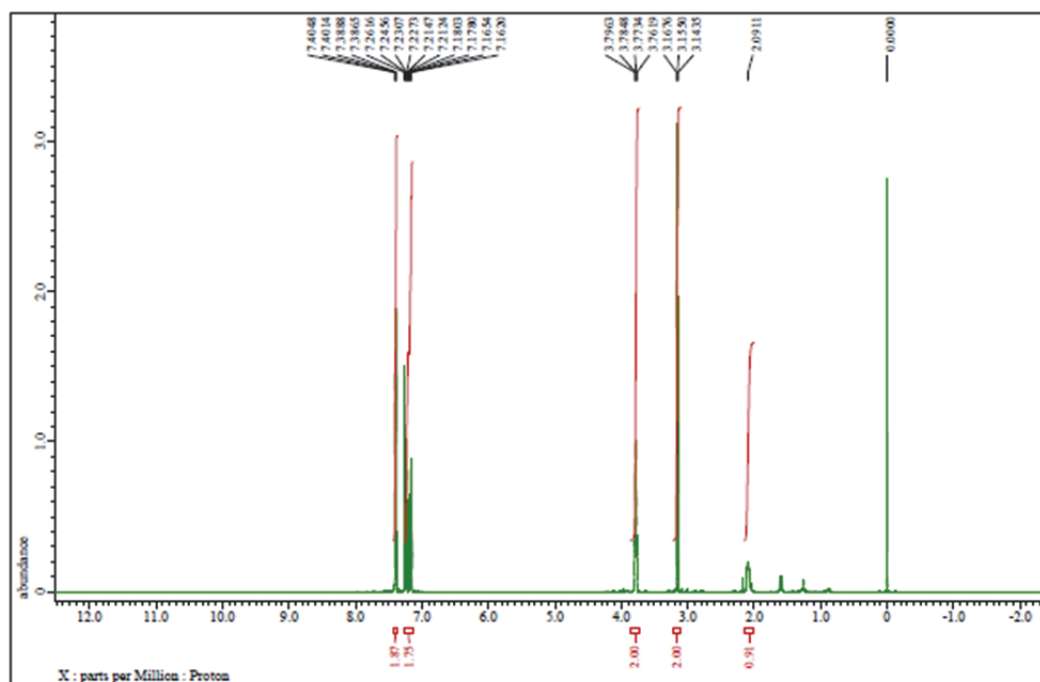


Figure 23. ^1H NMR spectrum of 4c

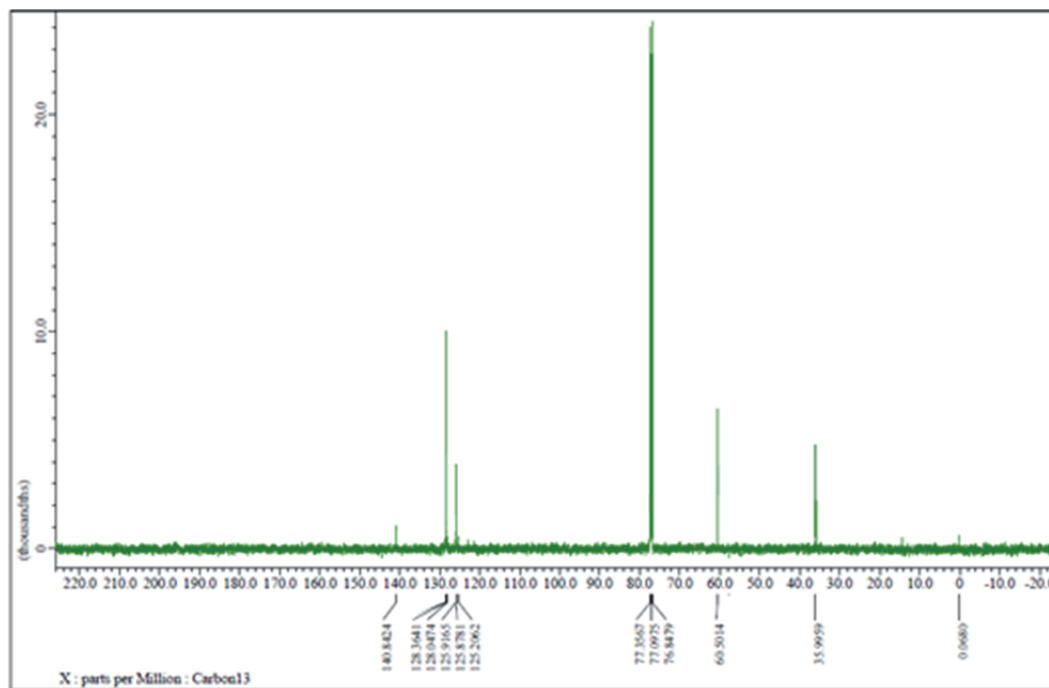


Figure 24. ^{13}C NMR spectrum of 4c

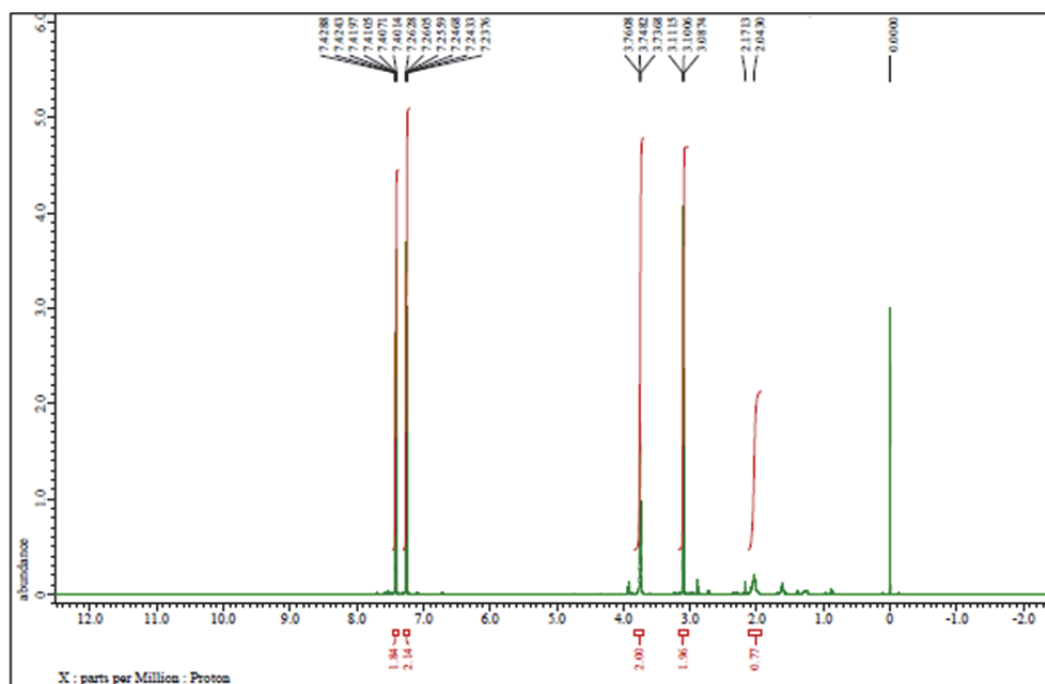


Figure 25. ¹H NMR spectrum of 4d

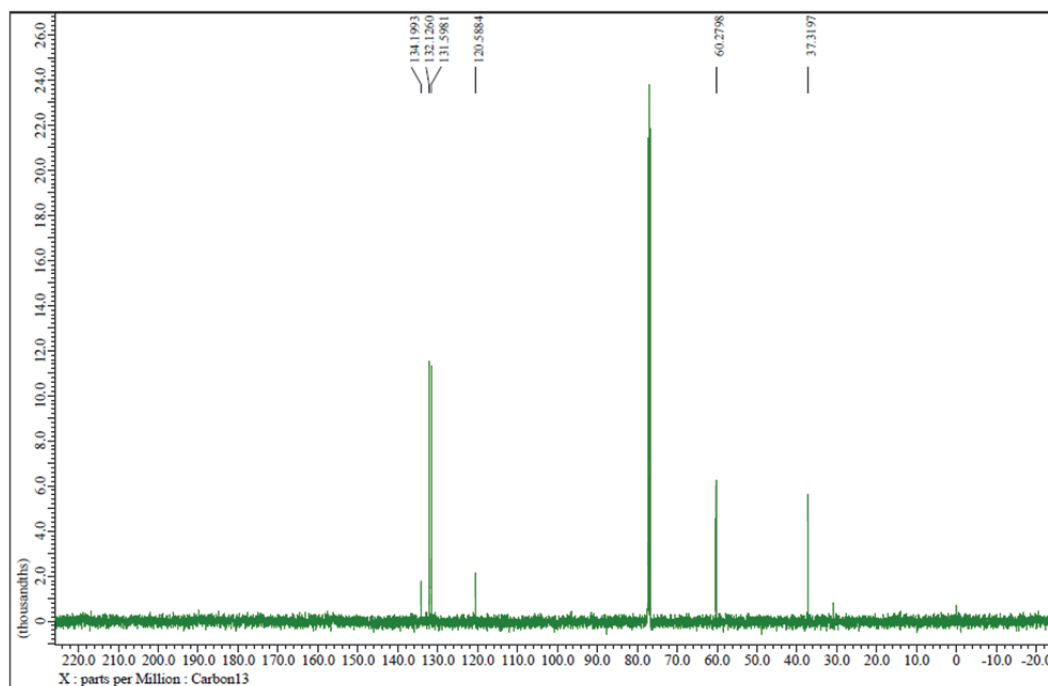


Figure 26. ¹³C NMR spectrum of 4d

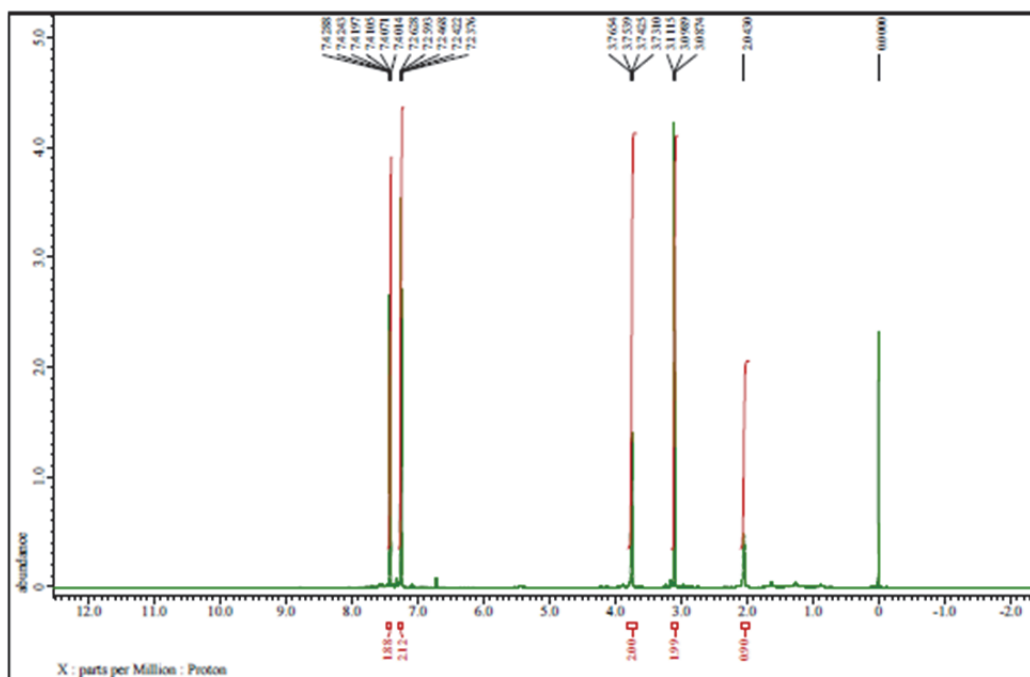


Figure 27. ^1H NMR spectrum of 4e

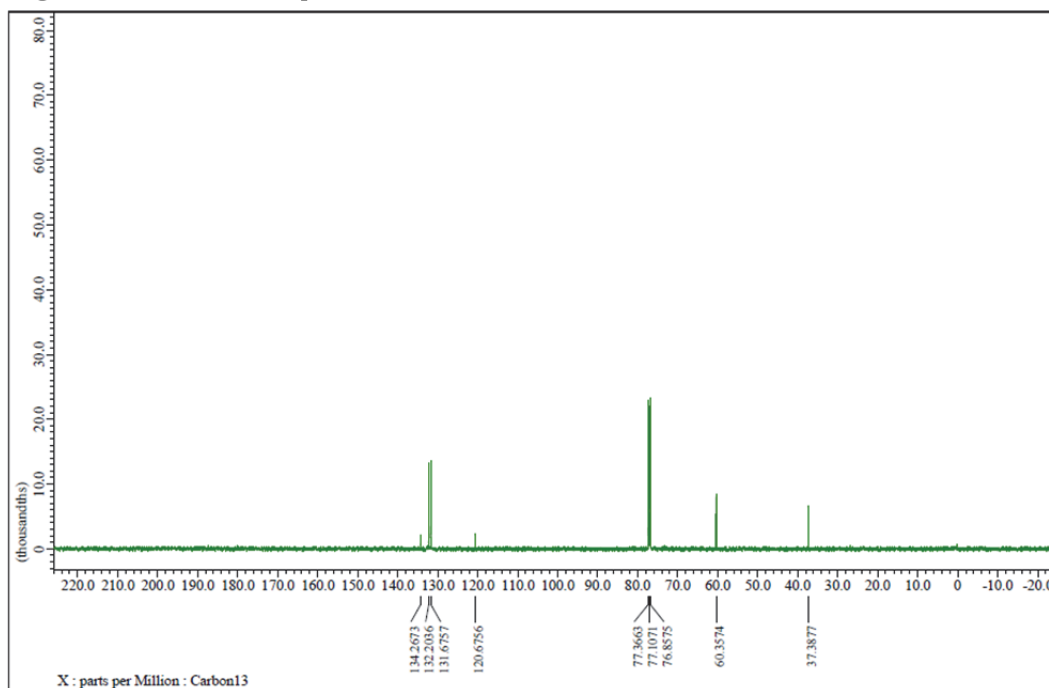


Figure 28. ^{13}C NMR spectrum of 4e

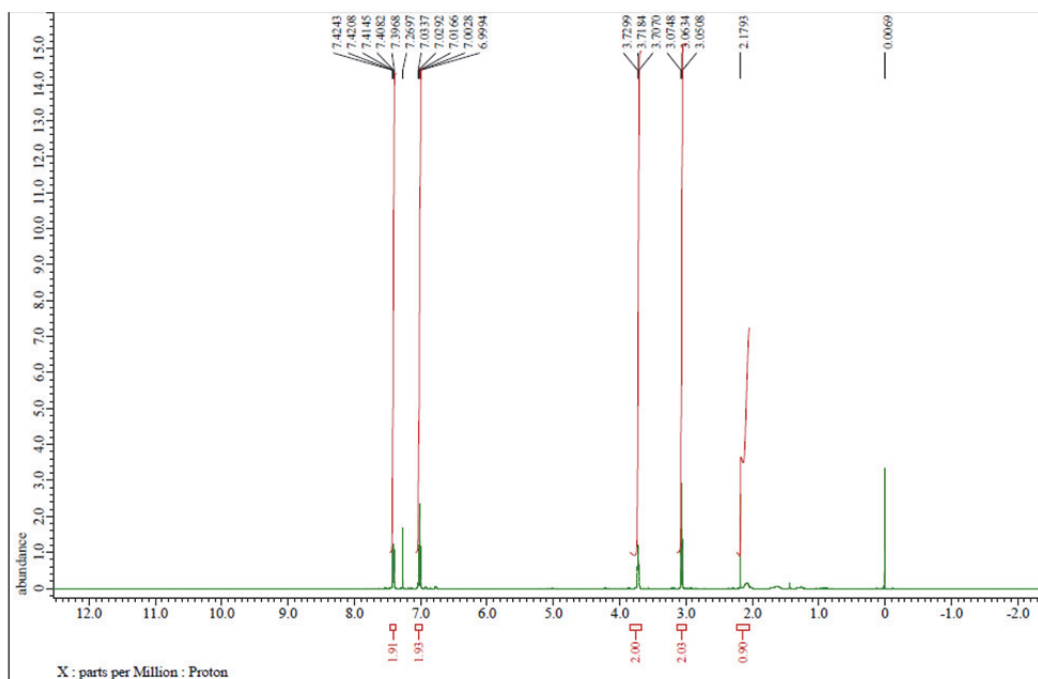


Figure 29. ¹H NMR spectrum of 4f

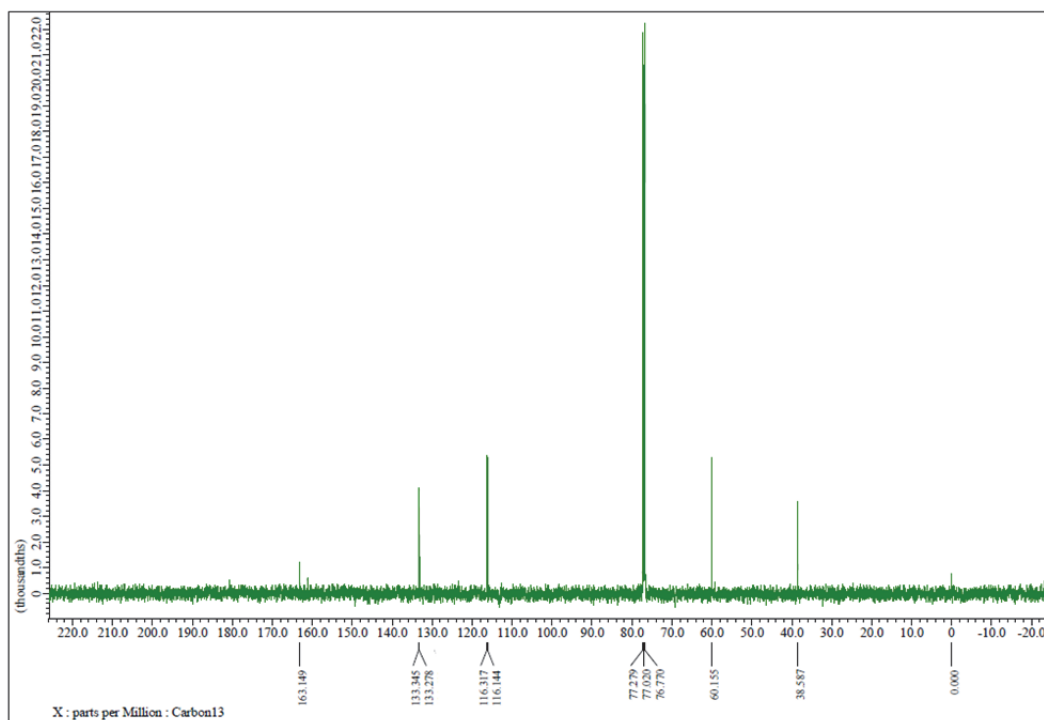


Figure 30. ¹³C NMR spectrum of 4f

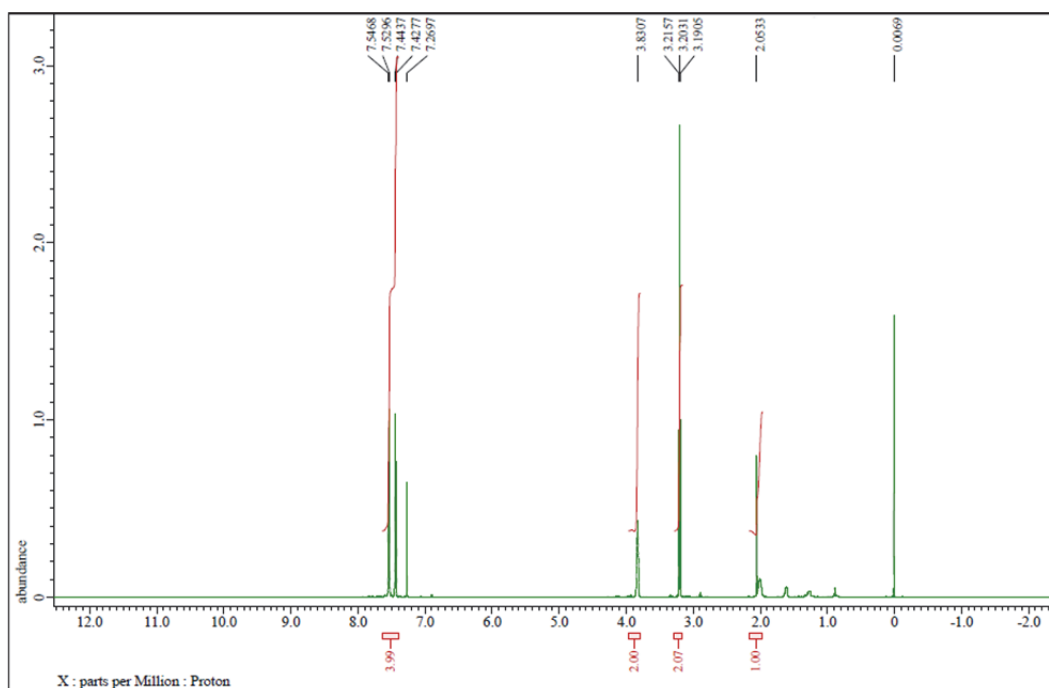


Figure 31. ^1H NMR spectrum of 4g

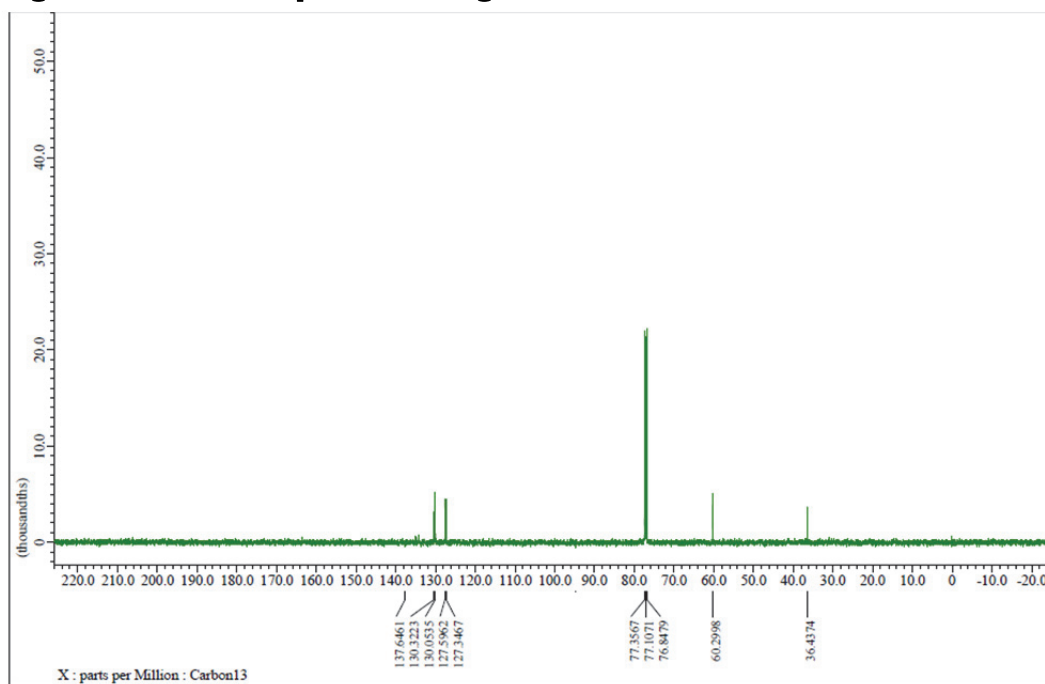


Figure 32. ^{13}C NMR spectrum of 4g

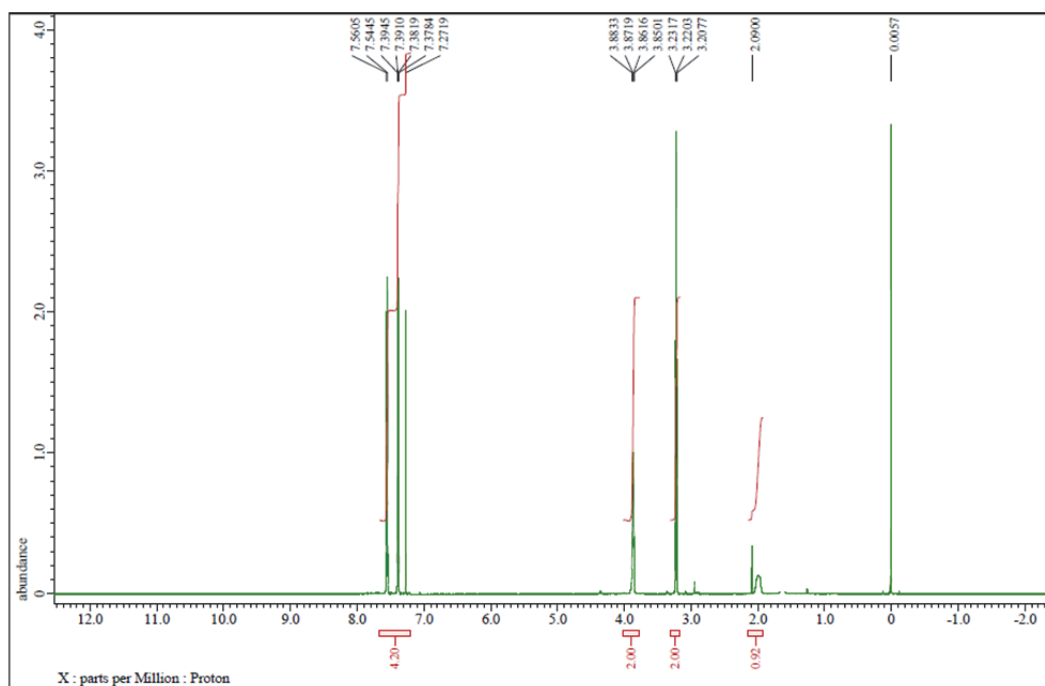


Figure 33. ^1H NMR spectrum of 4h

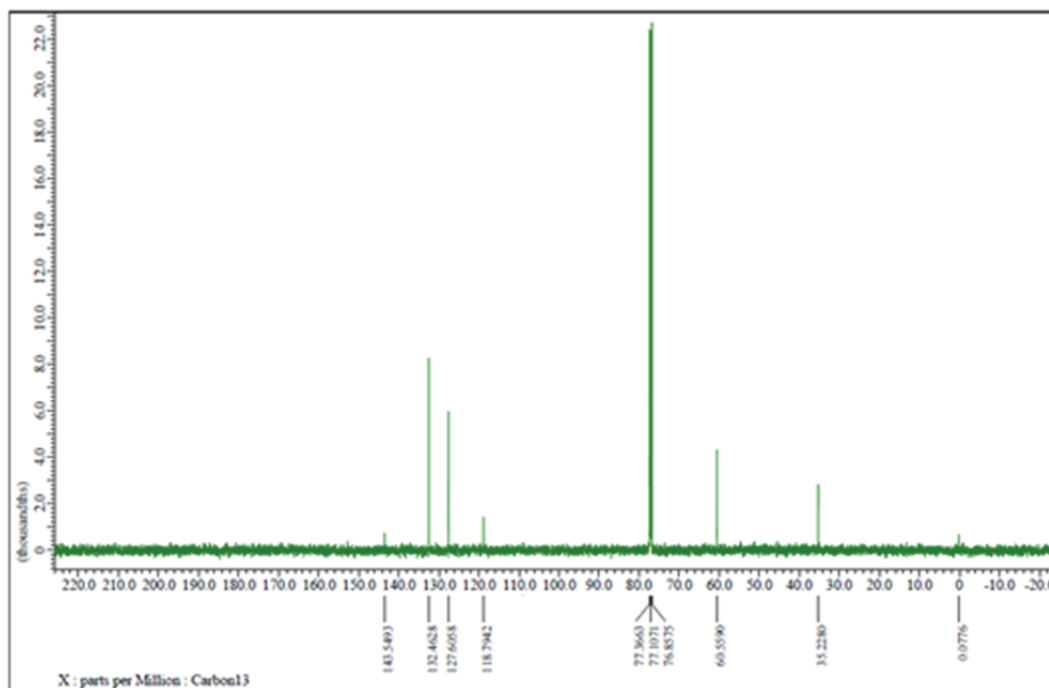


Figure 34. ^{13}C NMR spectrum of 4h

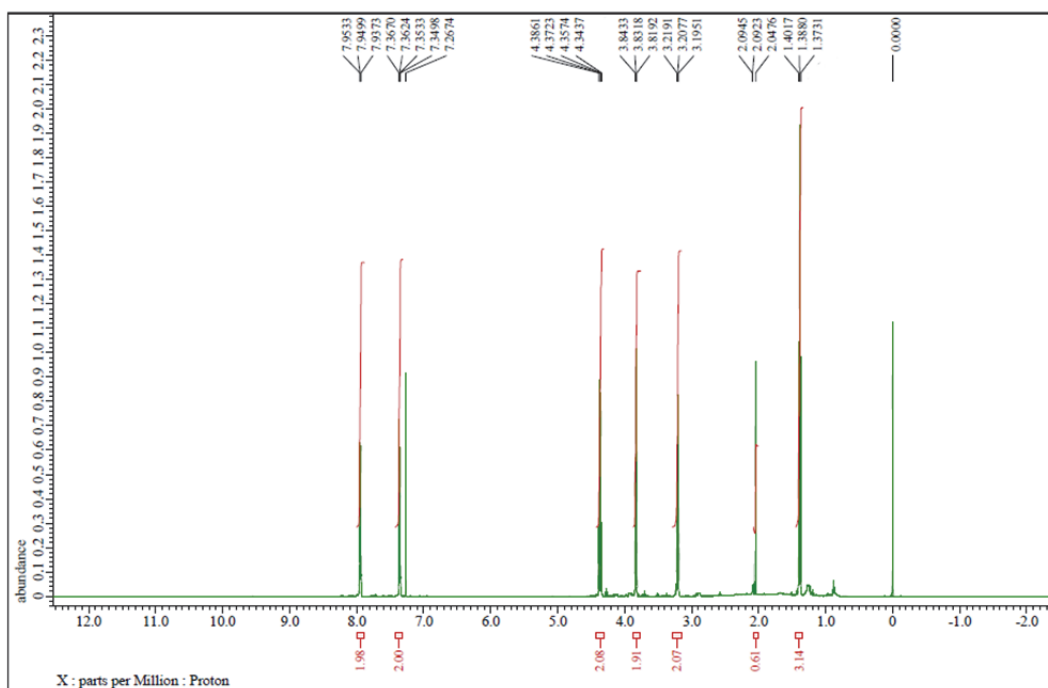


Figure 35. ^1H NMR spectrum of 4j

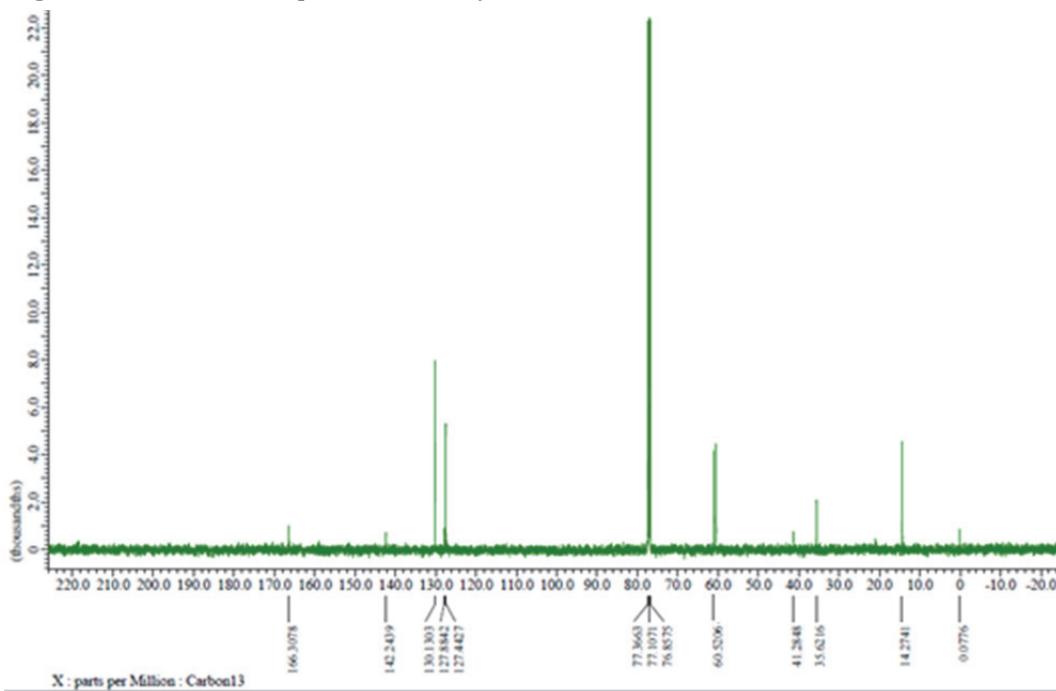


Figure 36. ^{13}C NMR spectrum of 4j

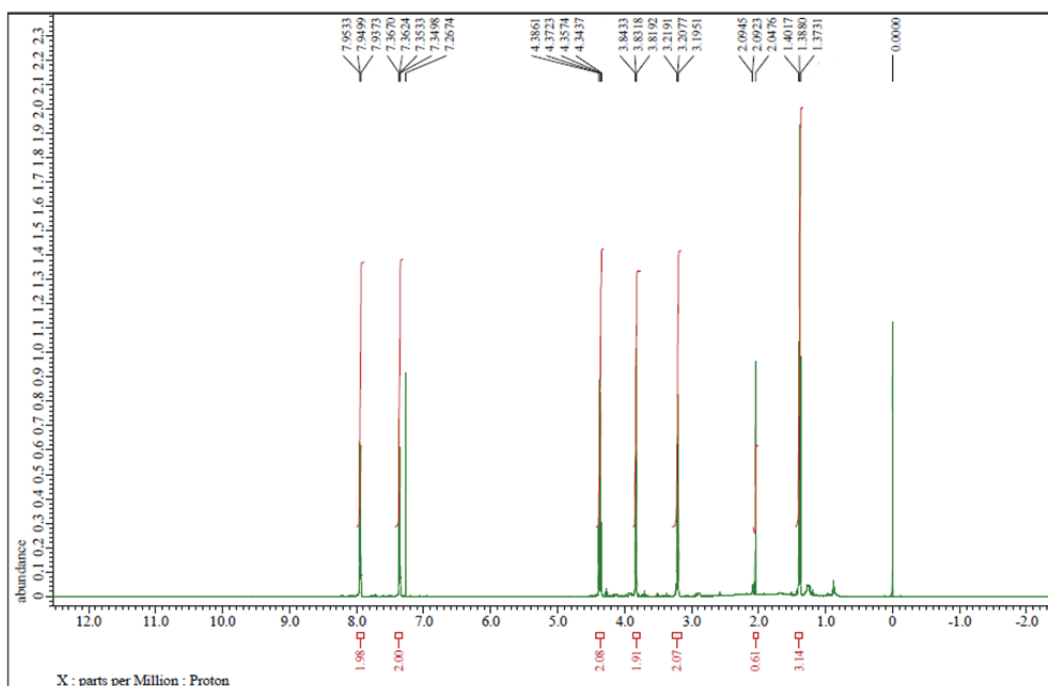


Figure 37. ^1H NMR spectrum of 4k

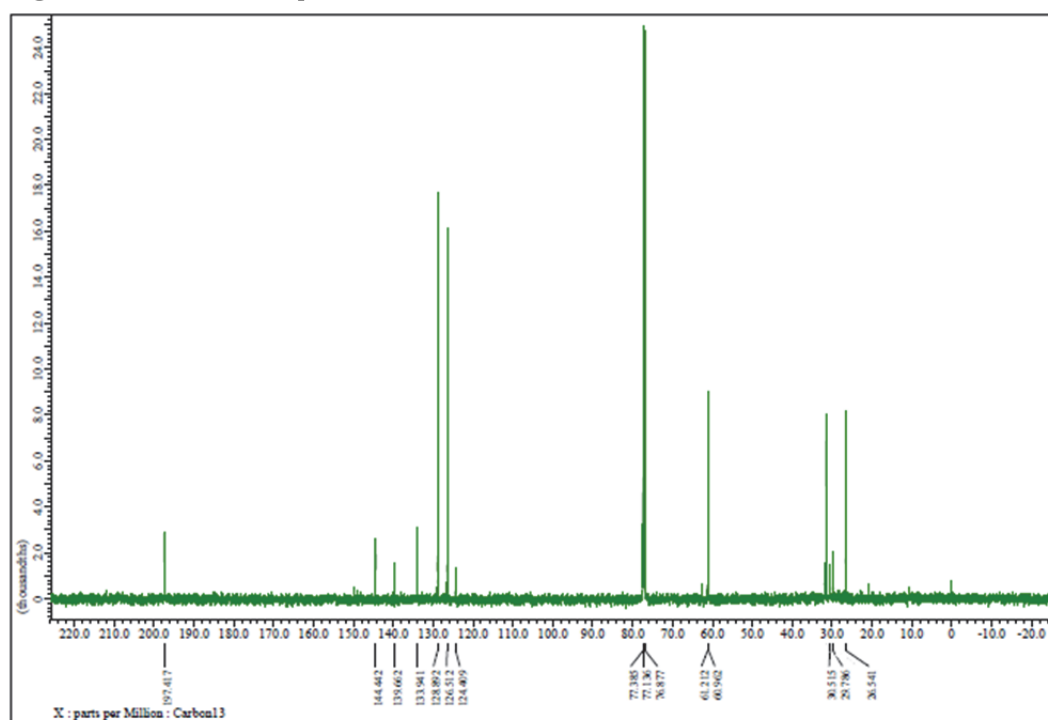


Figure 38. ^{13}C NMR spectrum of 4k

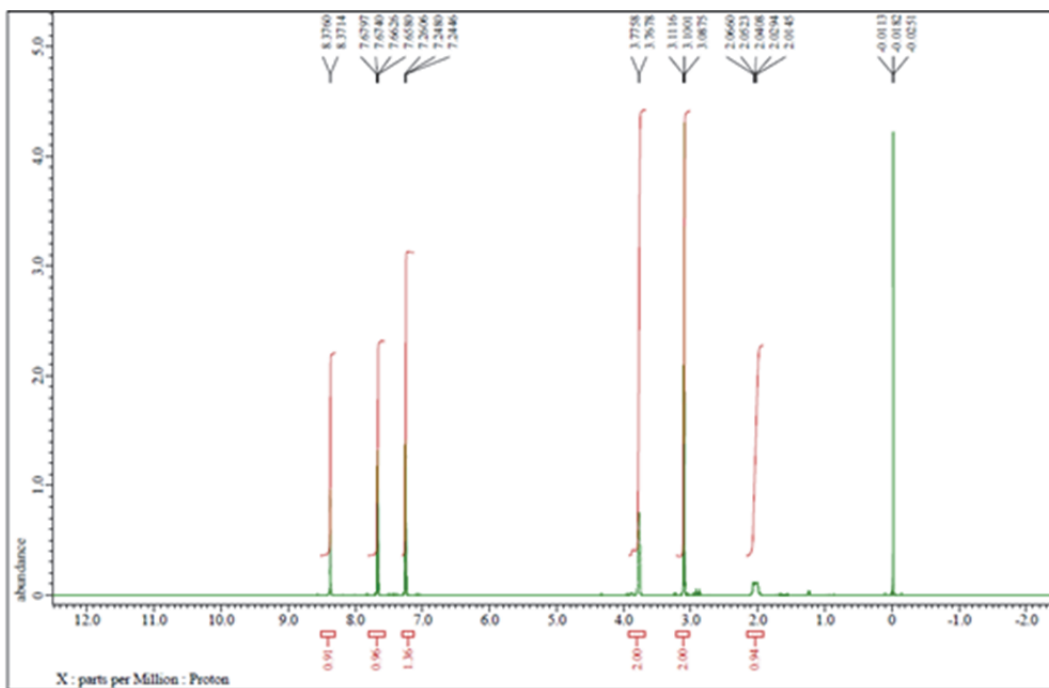


Figure 39. ^1H NMR spectrum of 41

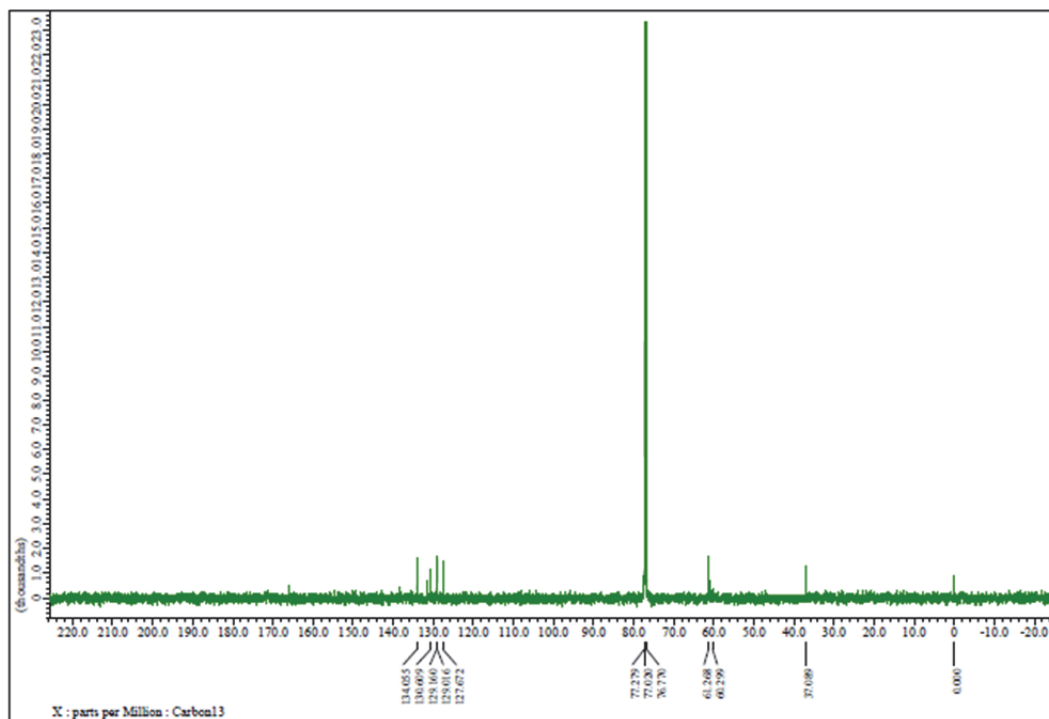


Figure 40. ^{13}C NMR spectrum of 41

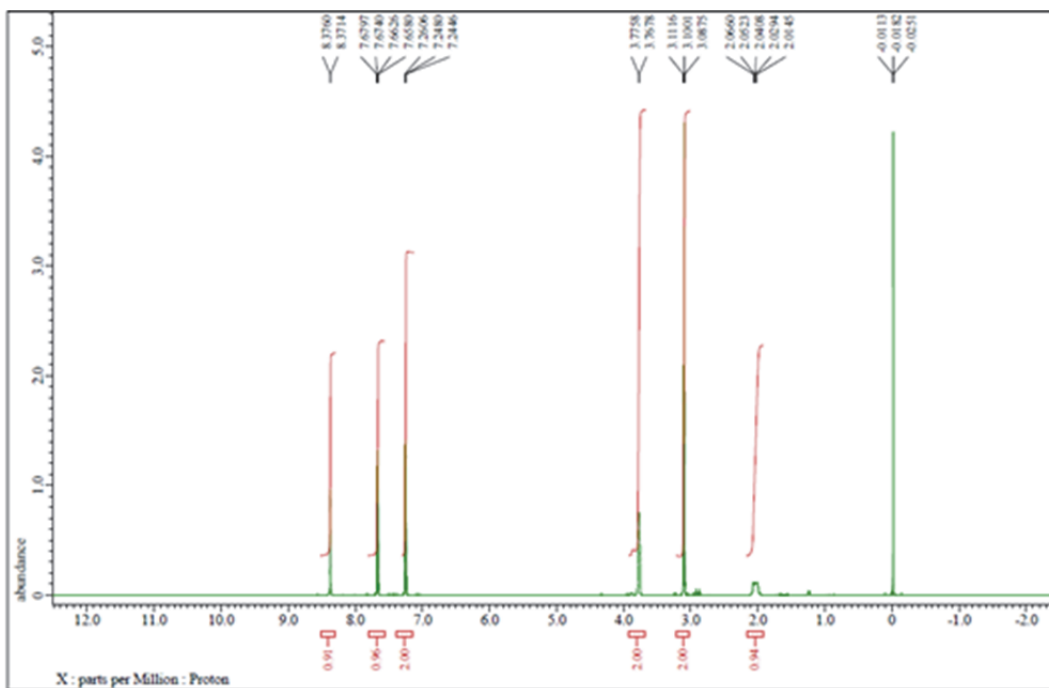


Figure 41. ^1H NMR spectrum of 4m

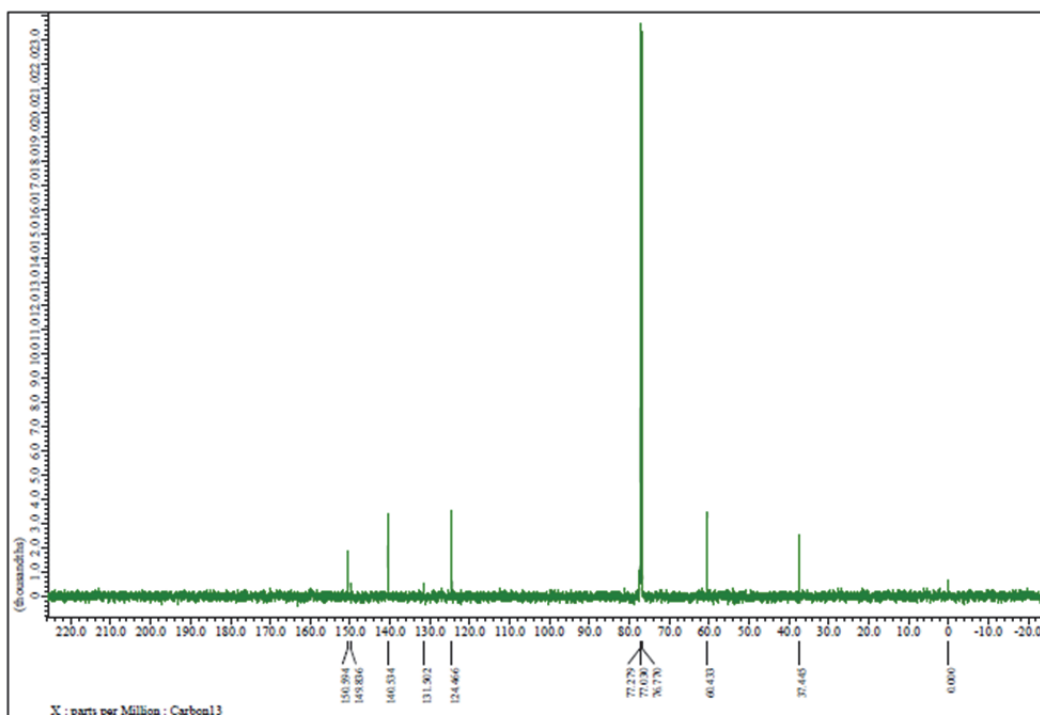


Figure 42. ^{13}C NMR spectrum of 4m

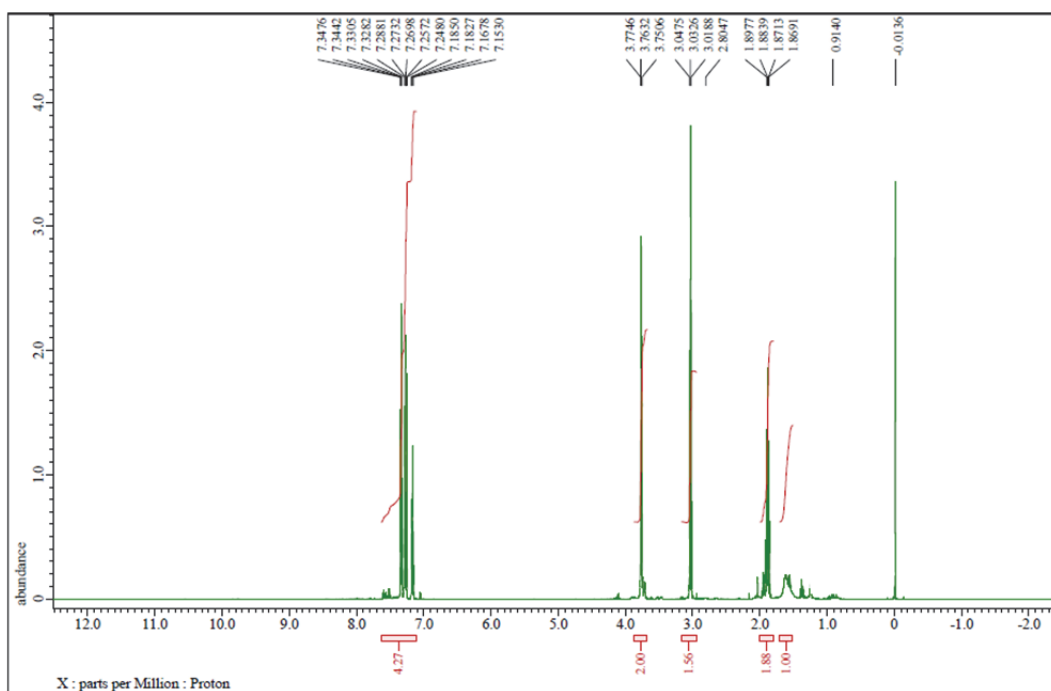


Figure 43. ¹H NMR spectrum of 5a

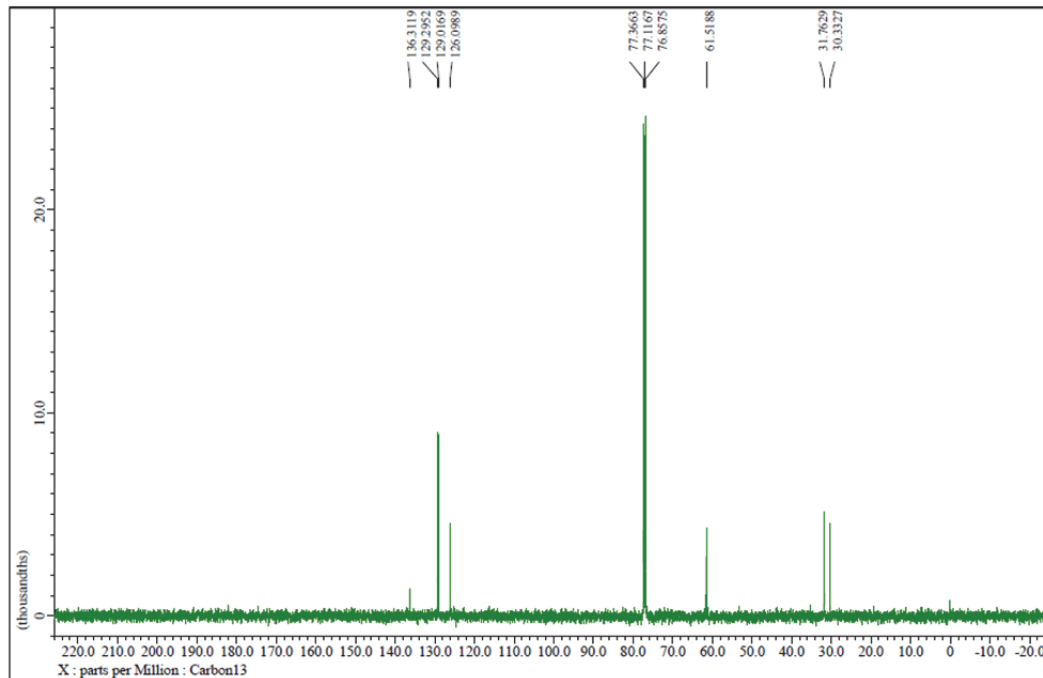


Figure 44. ¹³C NMR spectrum of 5a

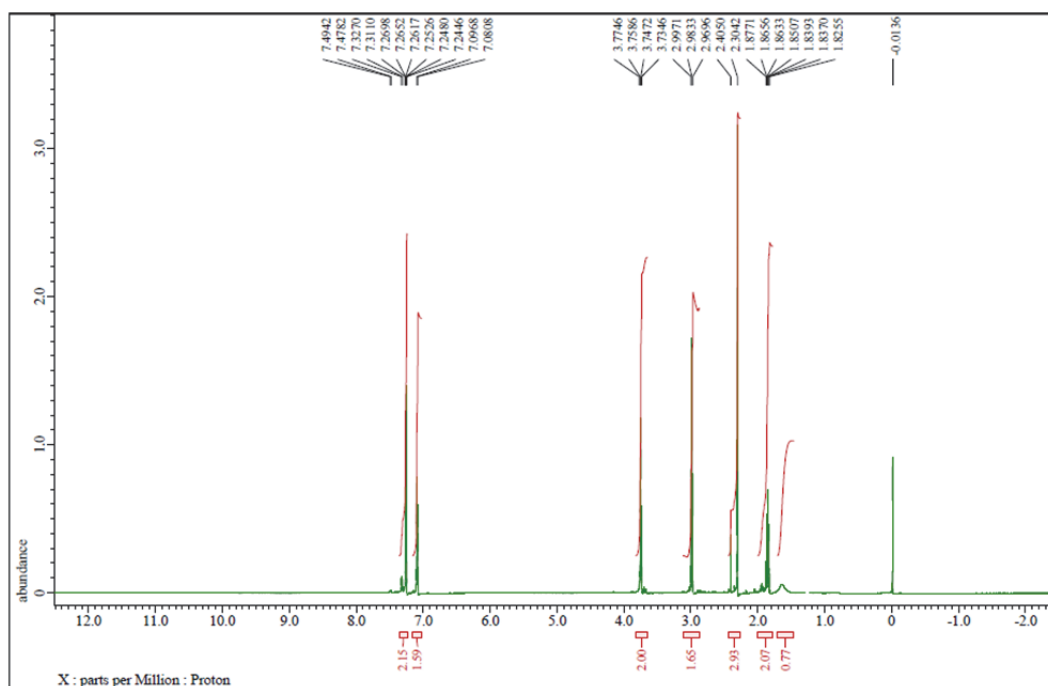


Figure 45. ^1H NMR spectrum of 5b

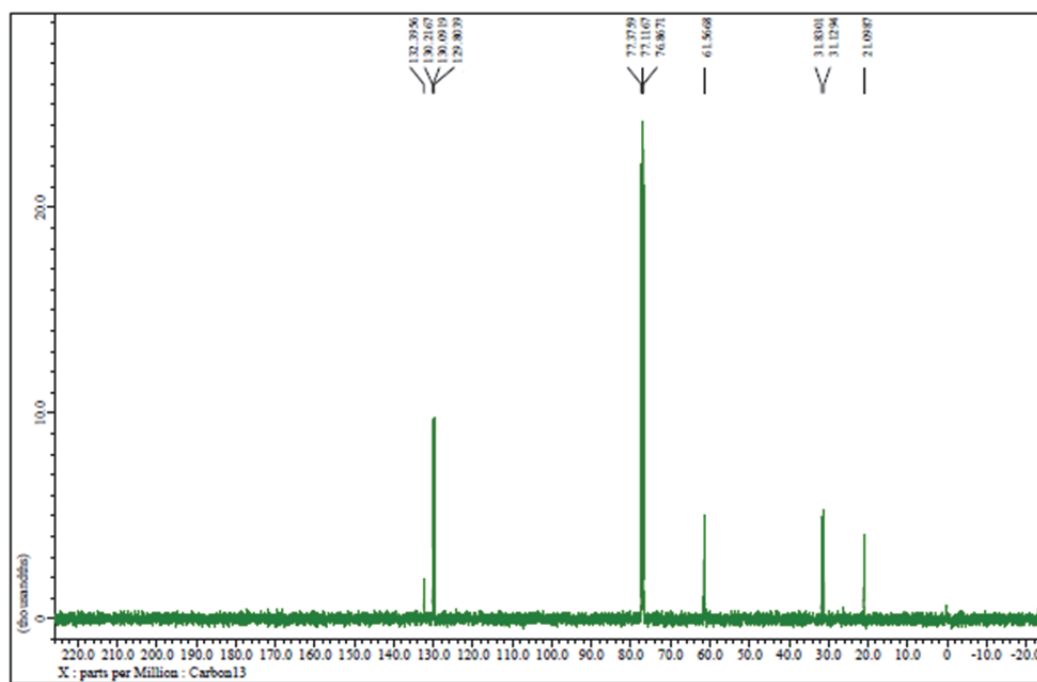


Figure 46. ^{13}C NMR spectrum of 5b

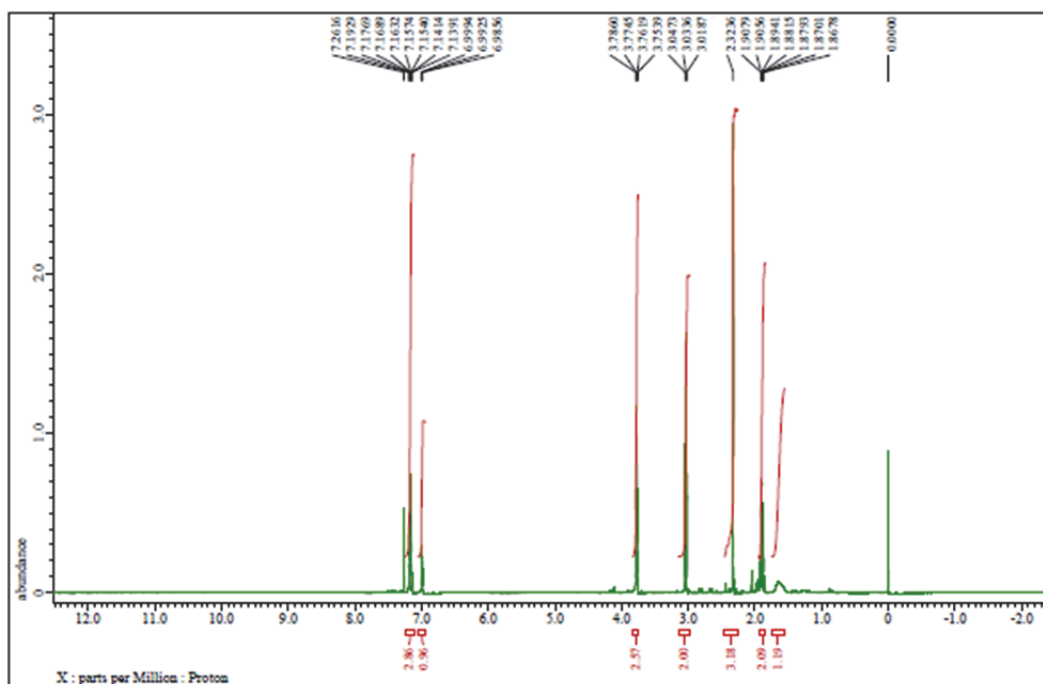


Figure 47. ^1H NMR spectrum of 5c

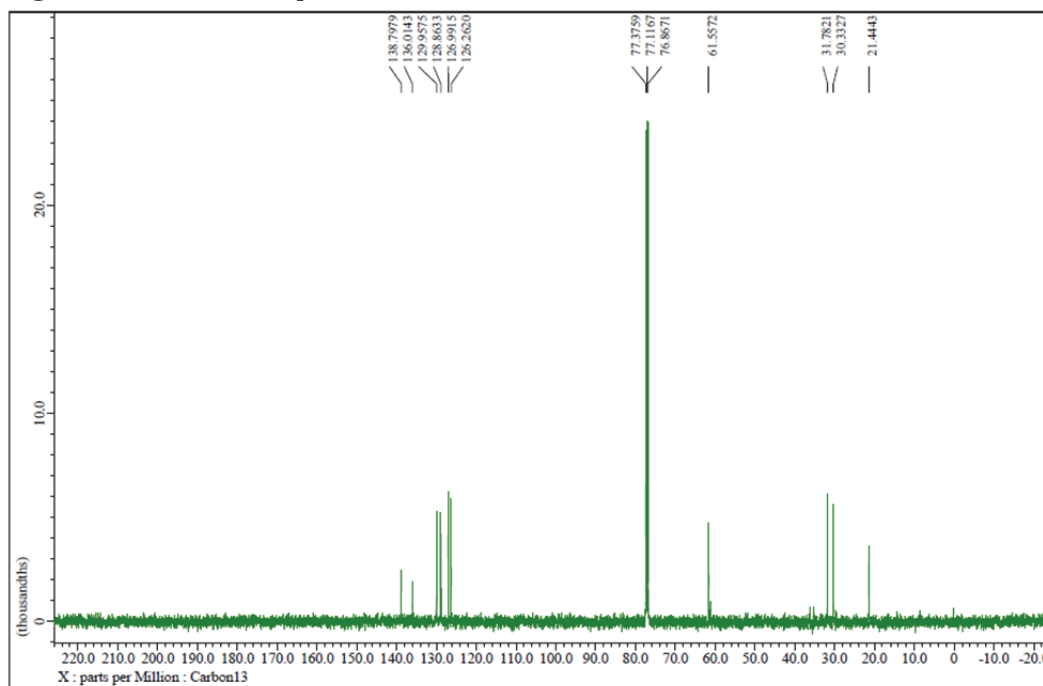


Figure 48. ^{13}C NMR spectrum of 5c

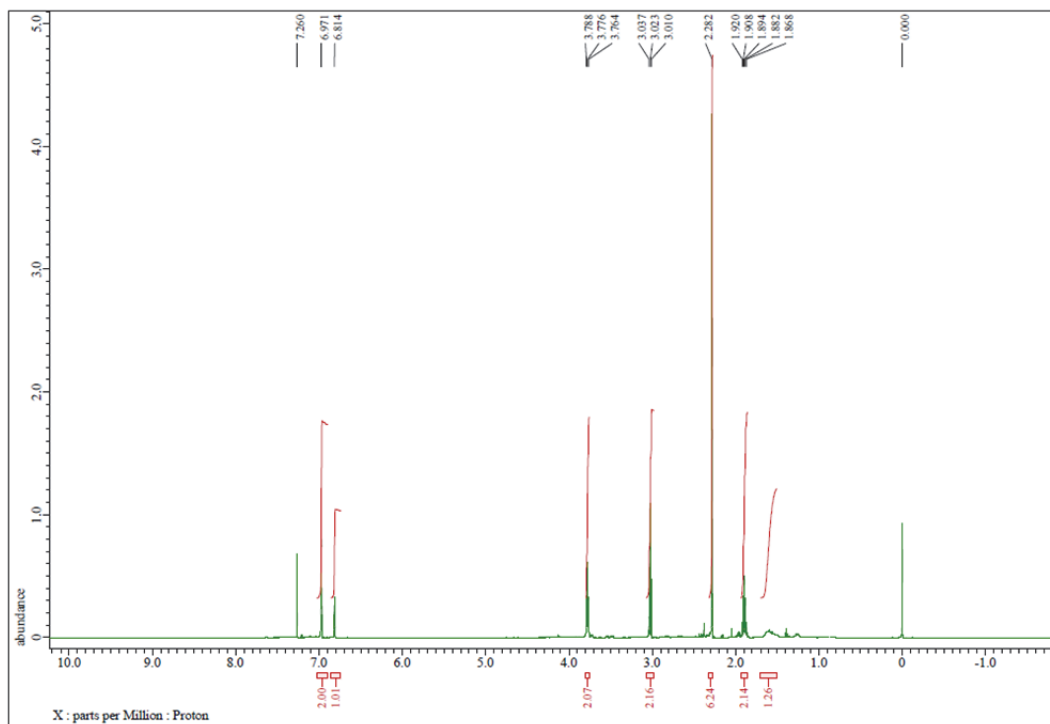


Figure 49. ^1H NMR spectrum of 5d

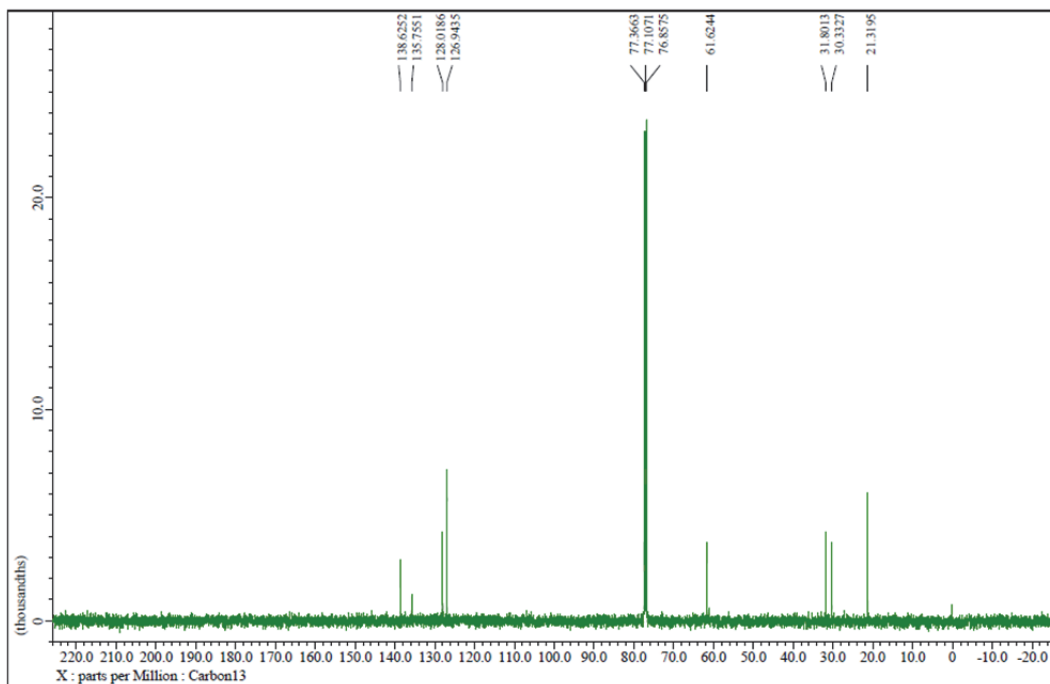


Figure 50. ^{13}C NMR spectrum of 5d

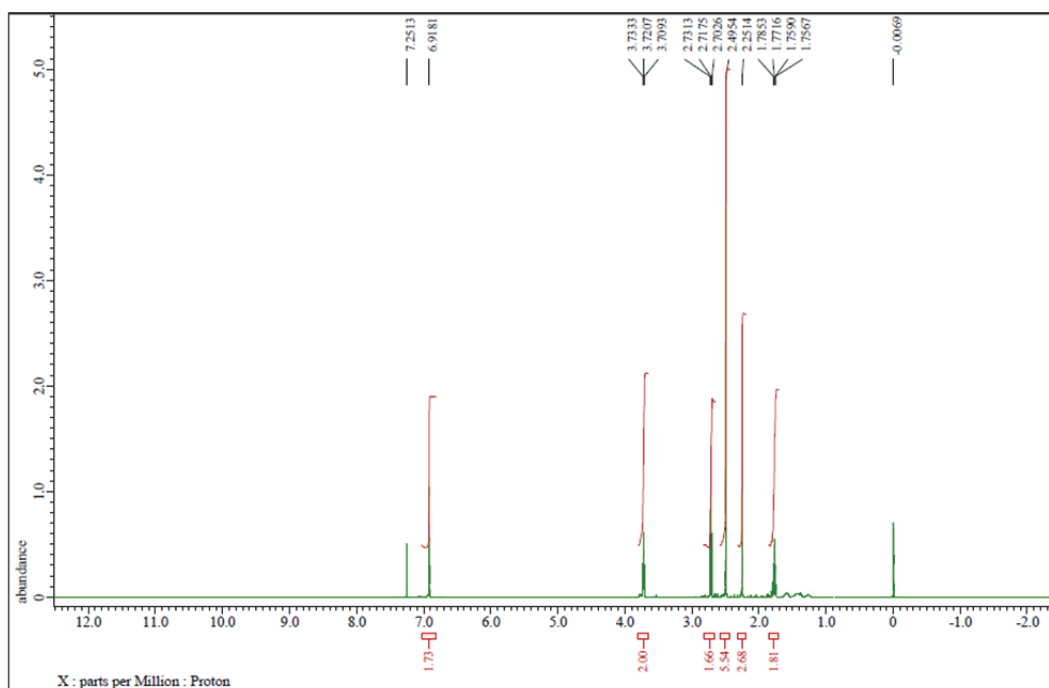


Figure 51. ^1H NMR spectrum of 5e

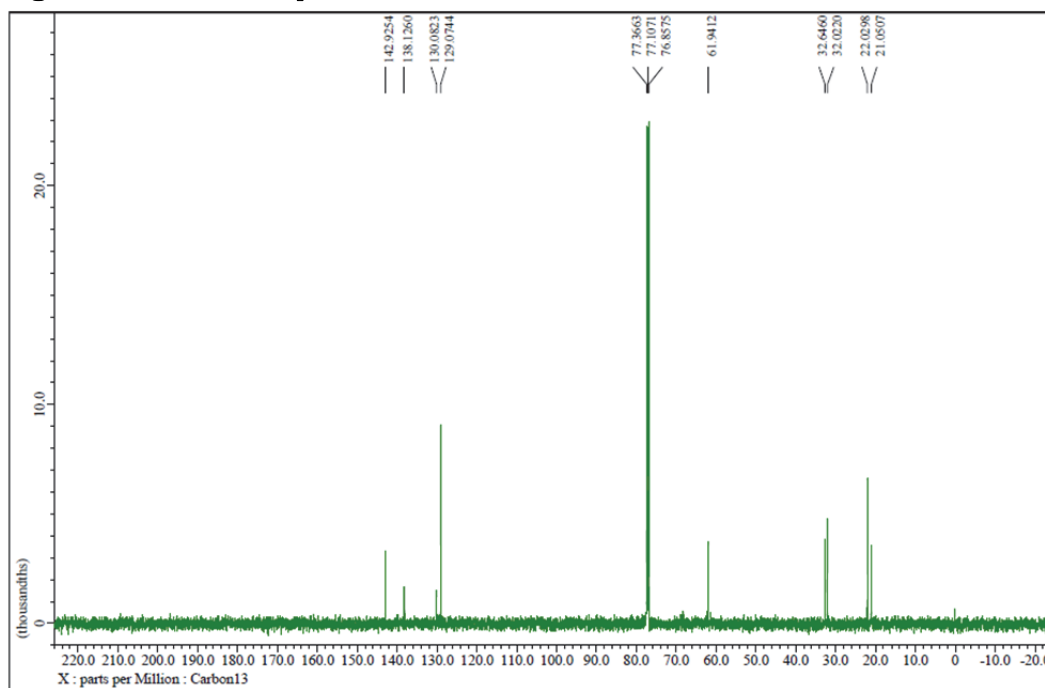


Figure 52. ^{13}C NMR spectrum of 5e

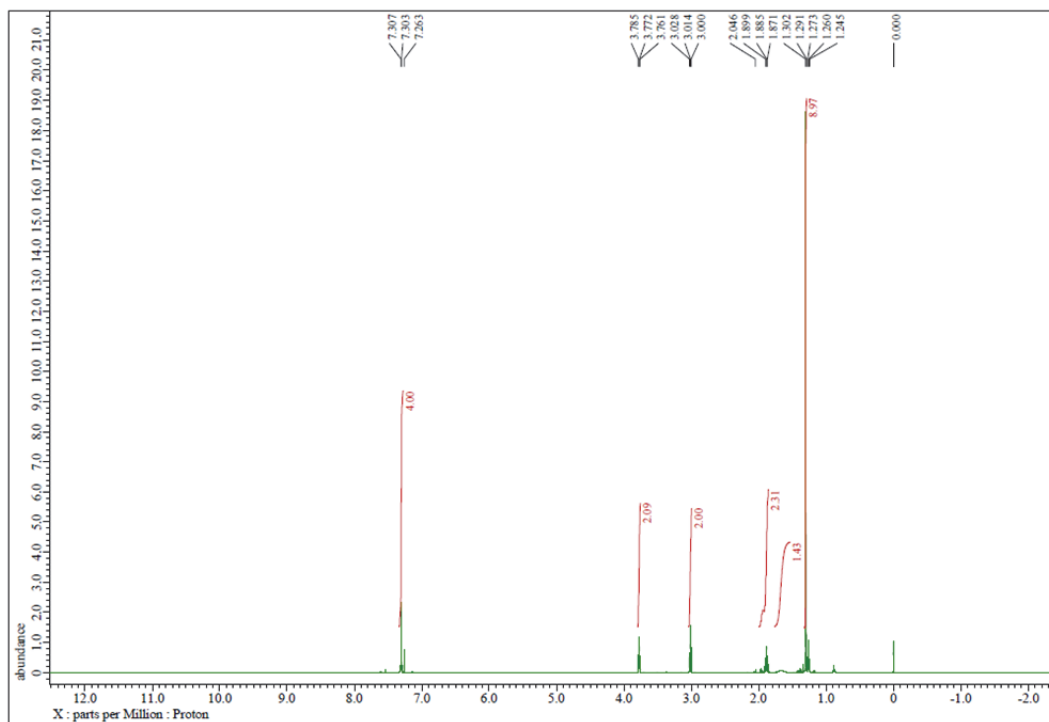


Figure 53. ^1H NMR spectrum of 5f

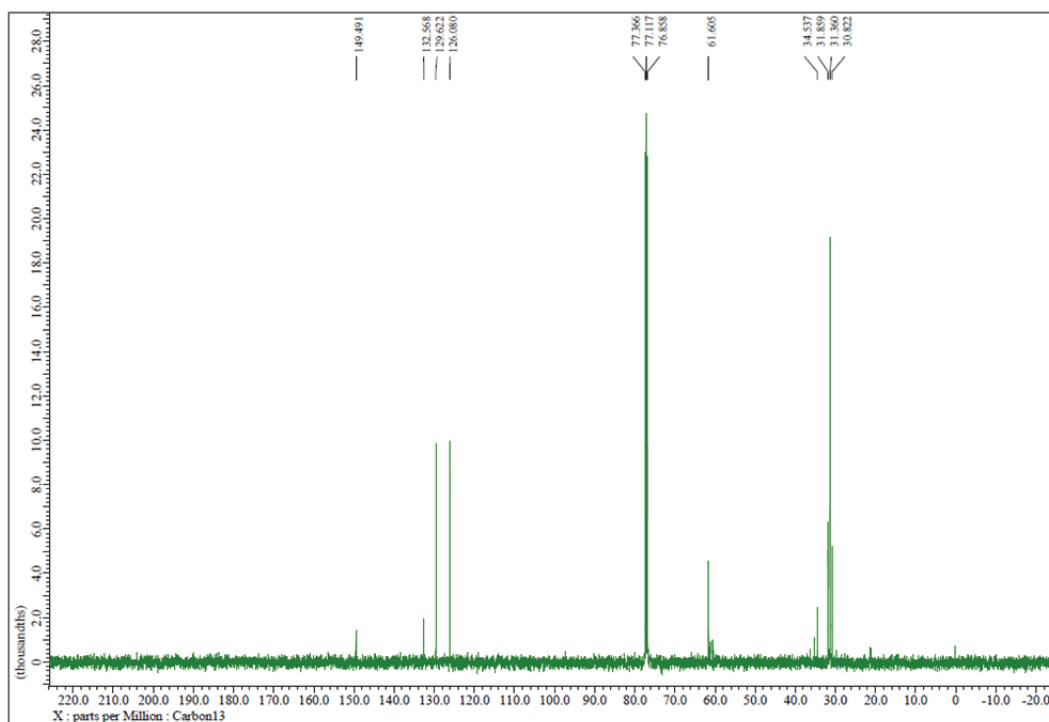


Figure 54. ^{13}C NMR spectrum of 5f

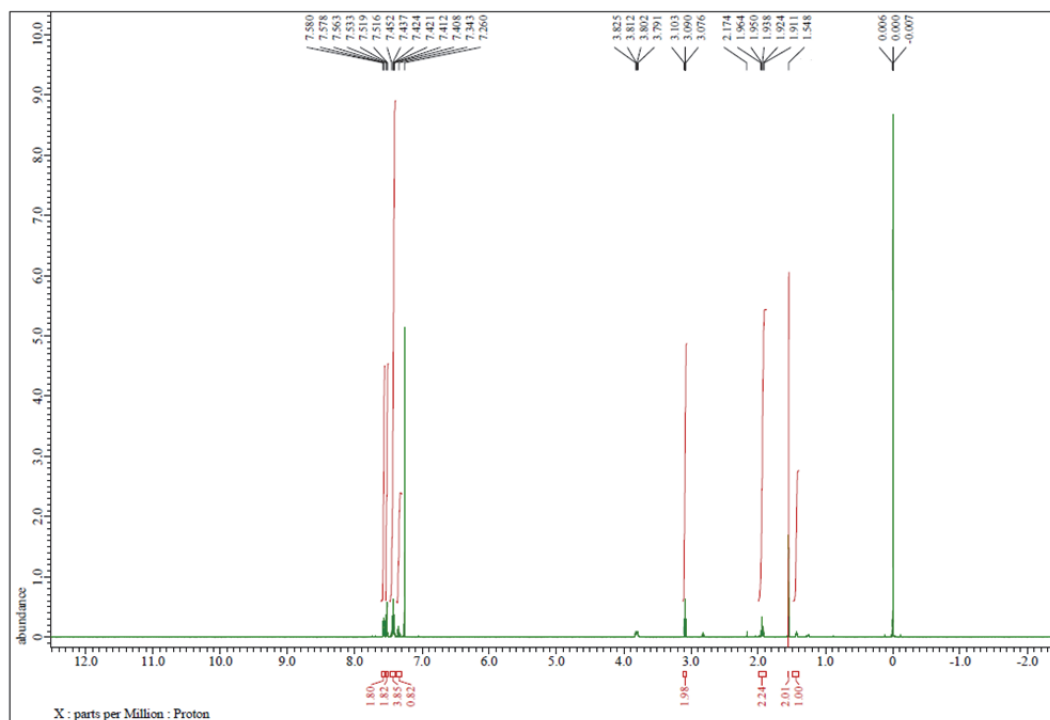


Figure 55. ^1H NMR spectrum of 5g

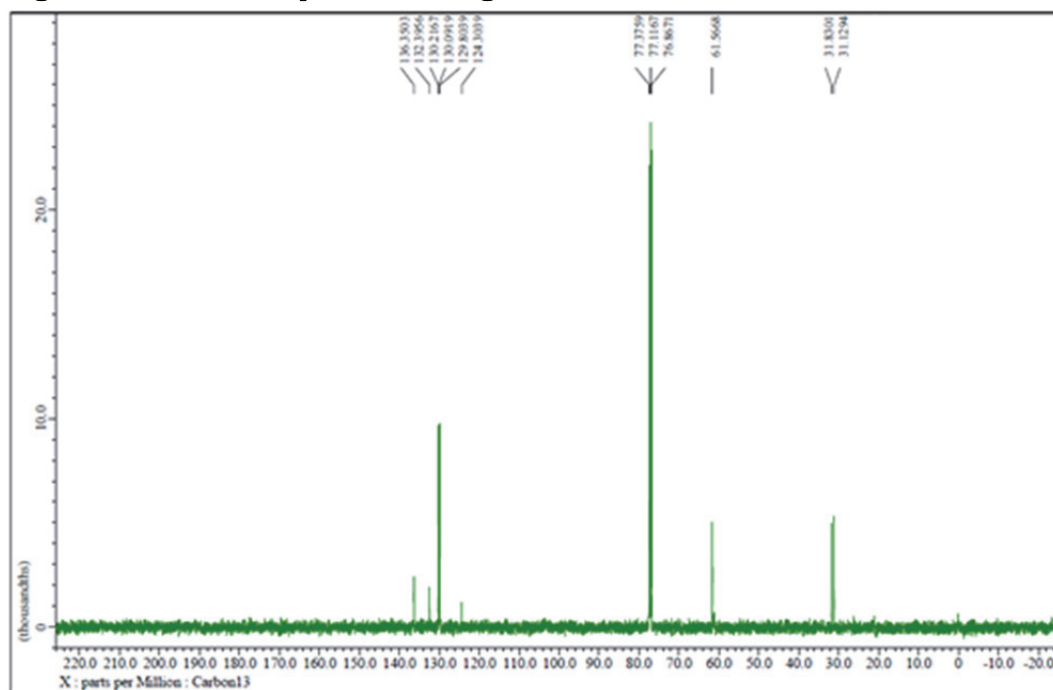


Figure 56. ^{13}C NMR spectrum of 5g

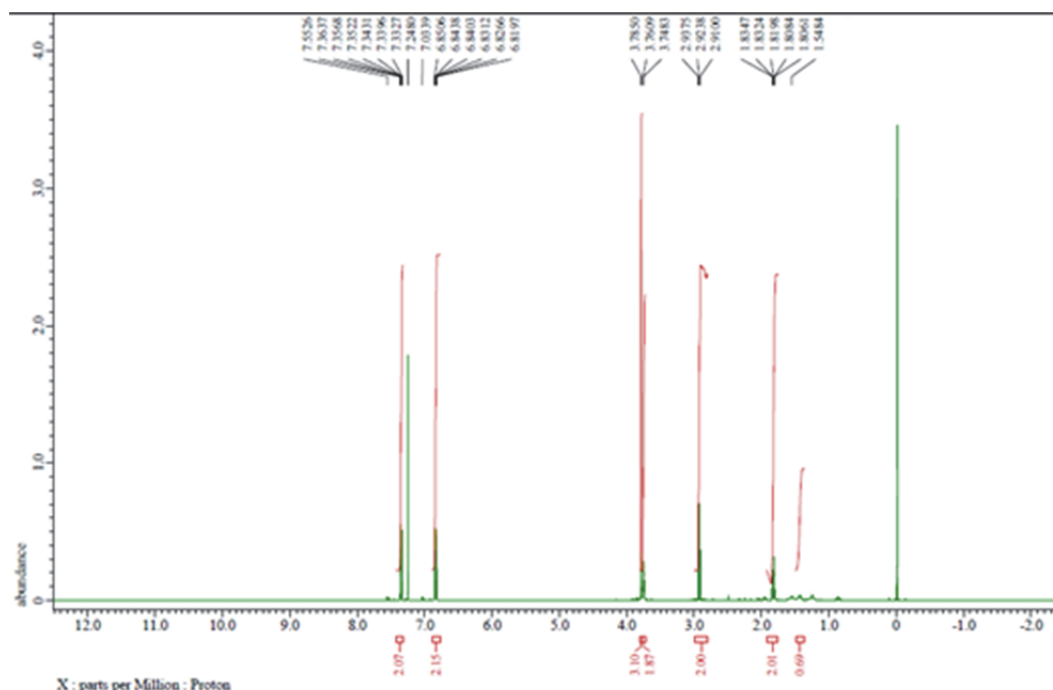


Figure 57. ^1H NMR spectrum of 5h

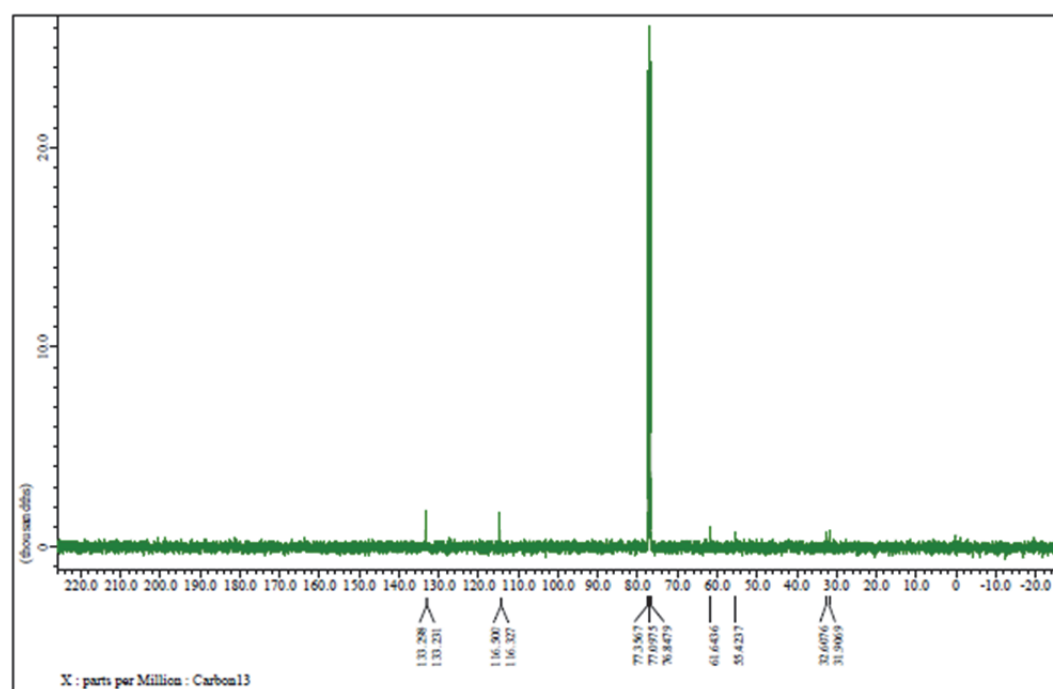


Figure 58. ^{13}C NMR spectrum of 5h

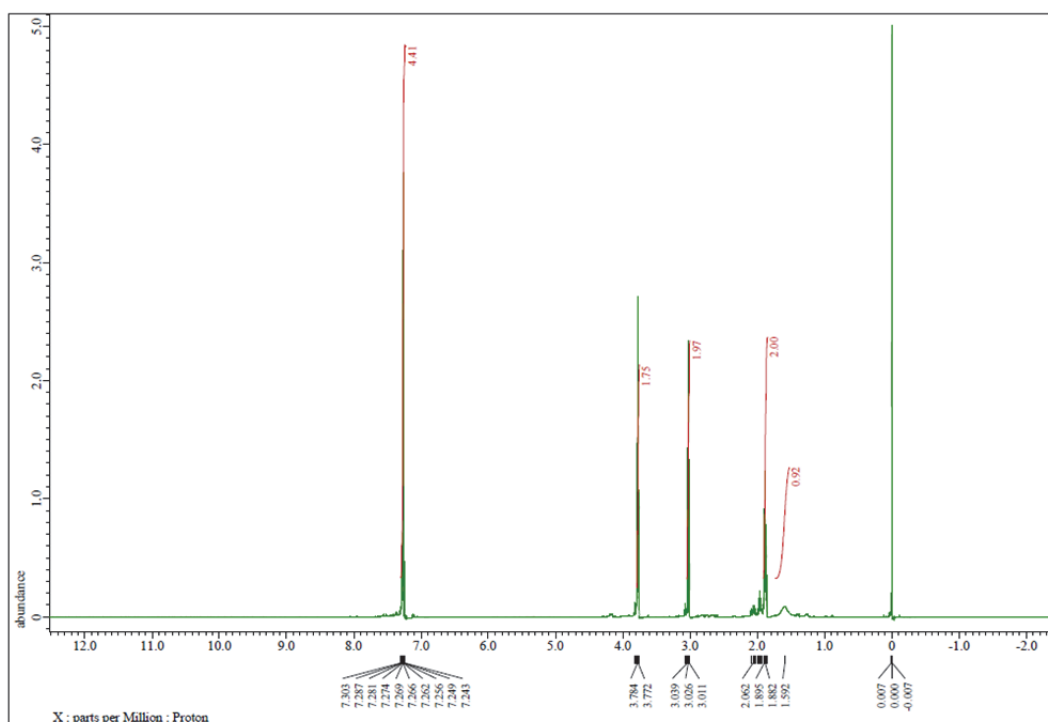


Figure 59. ^1H NMR spectrum of 6a

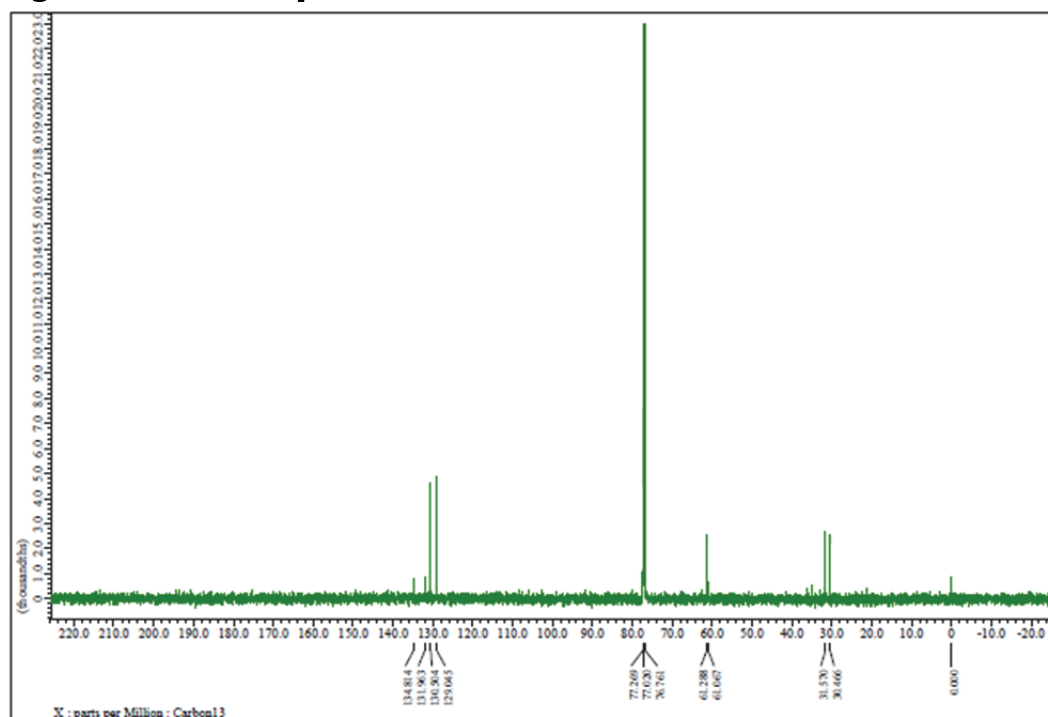


Figure 60. ^{13}C NMR spectrum of 6a

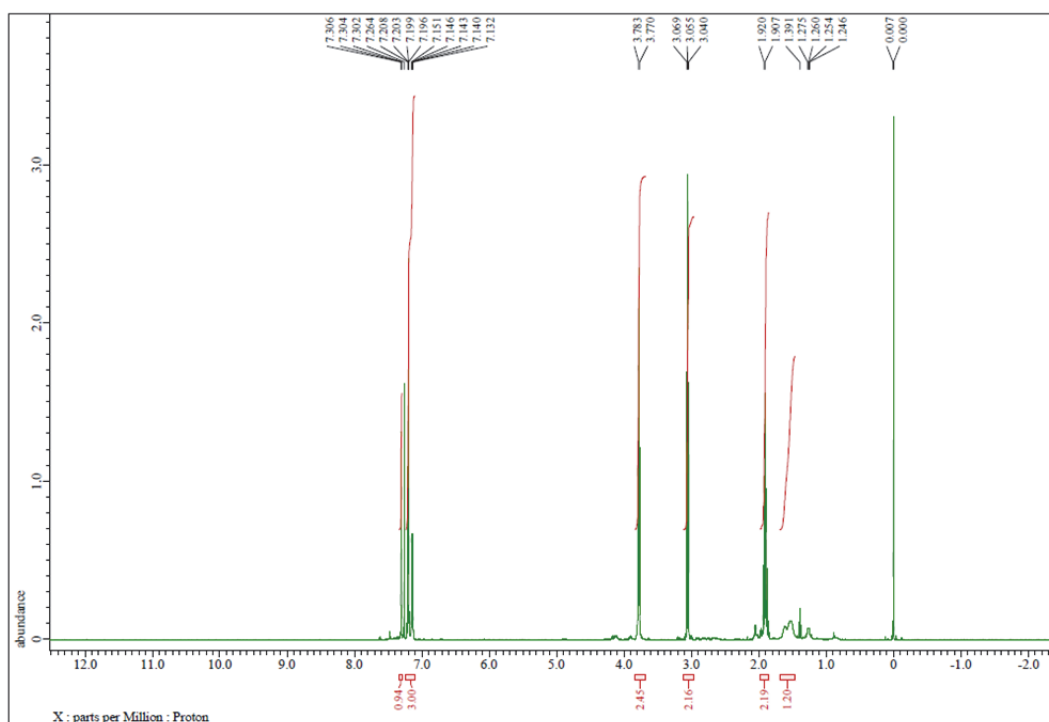


Figure 61. ^1H NMR spectrum of 6b

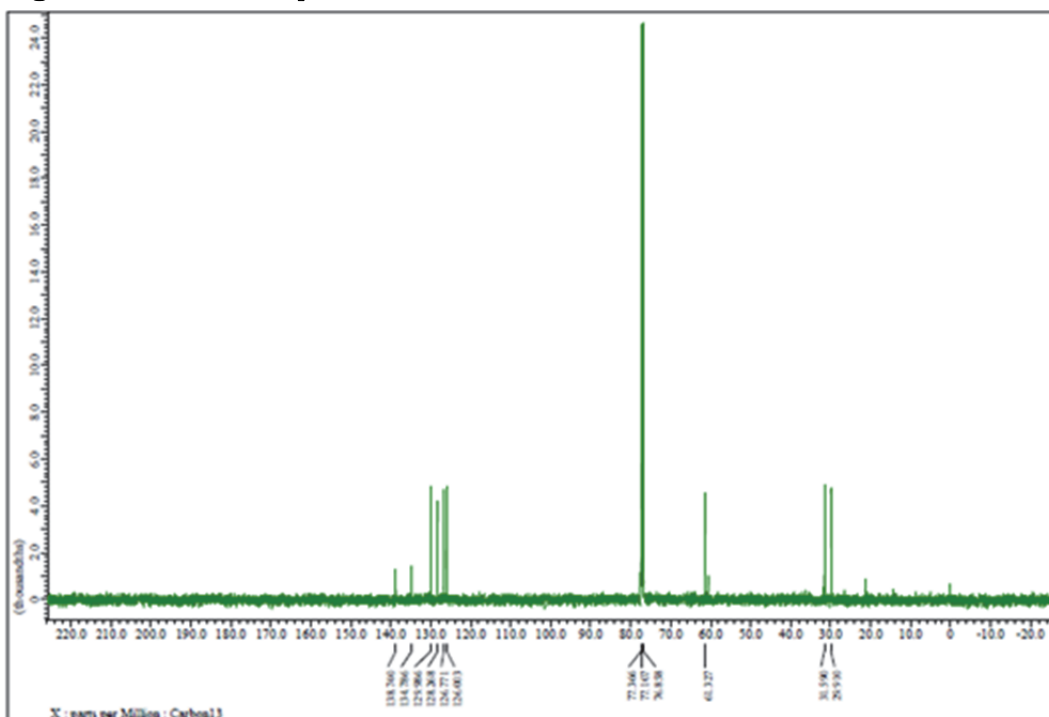


Figure 62. ^{13}C NMR spectrum of 6b

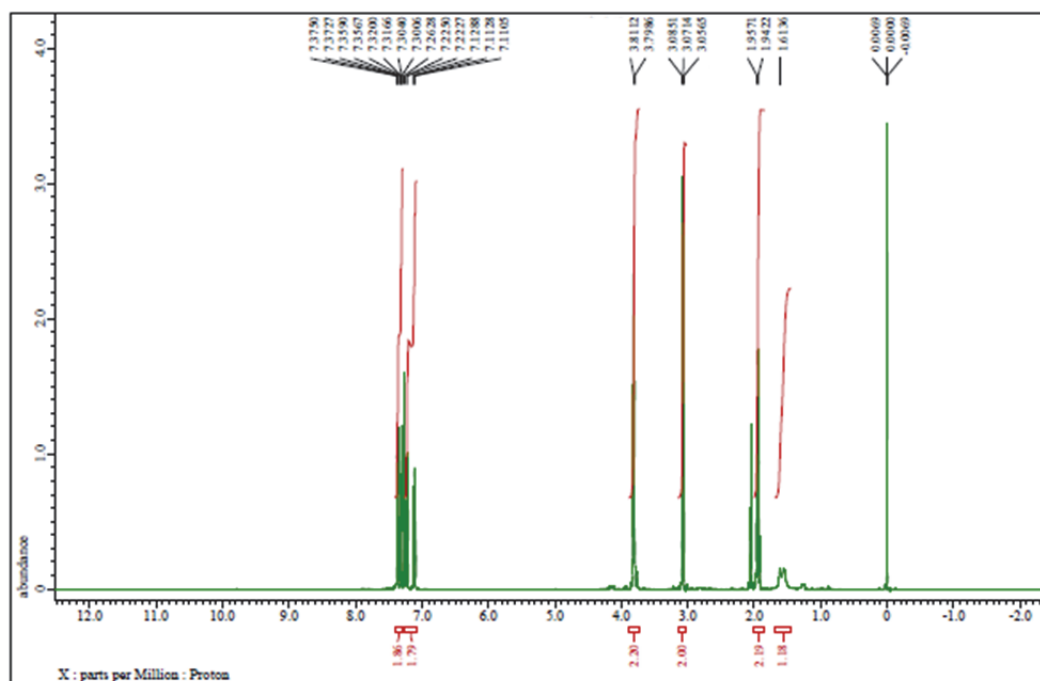


Figure 63. ¹H NMR spectrum of 6c

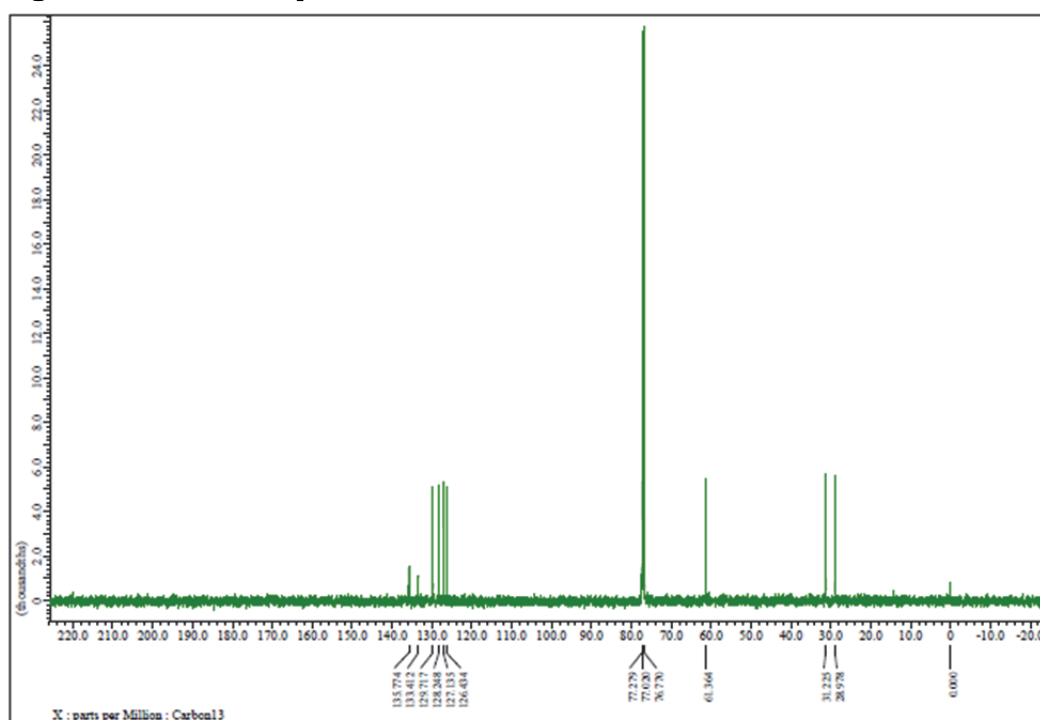


Figure 64. ¹³C NMR spectrum of 6c

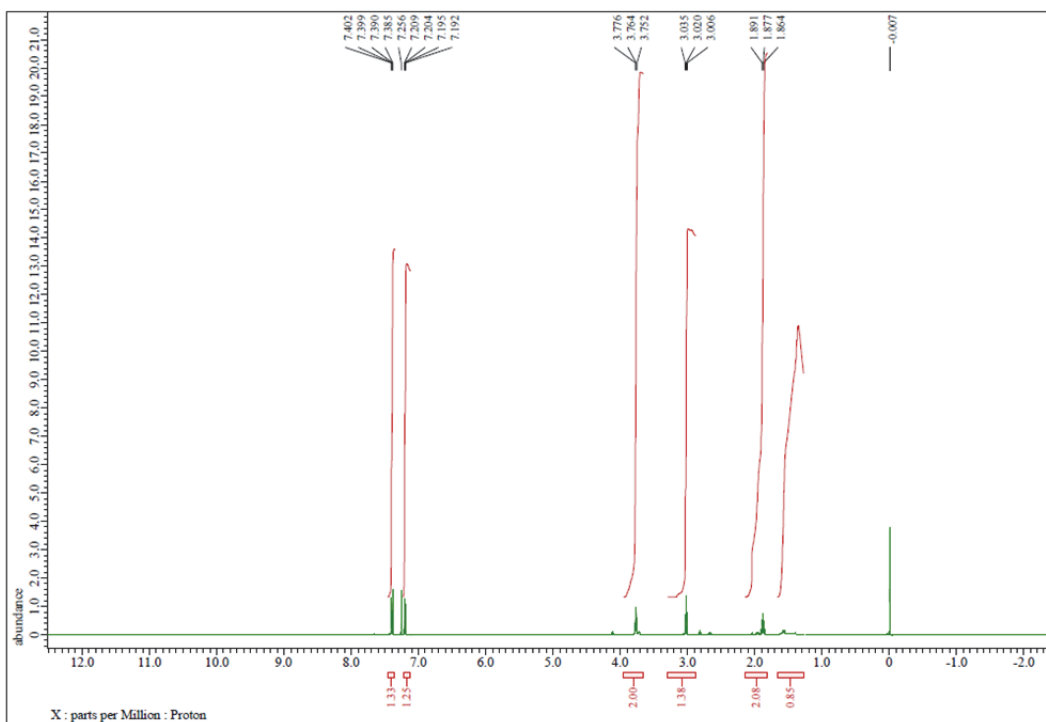


Figure 65. ^1H NMR spectrum of 6d

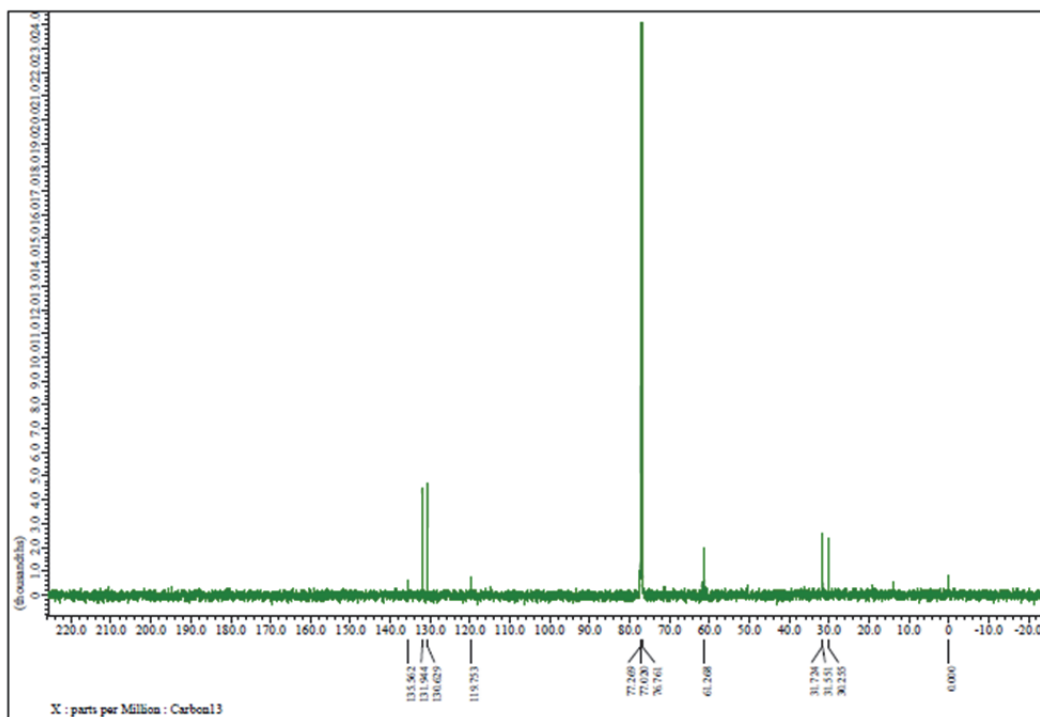


Figure 66. ^{13}C NMR spectrum of 6d

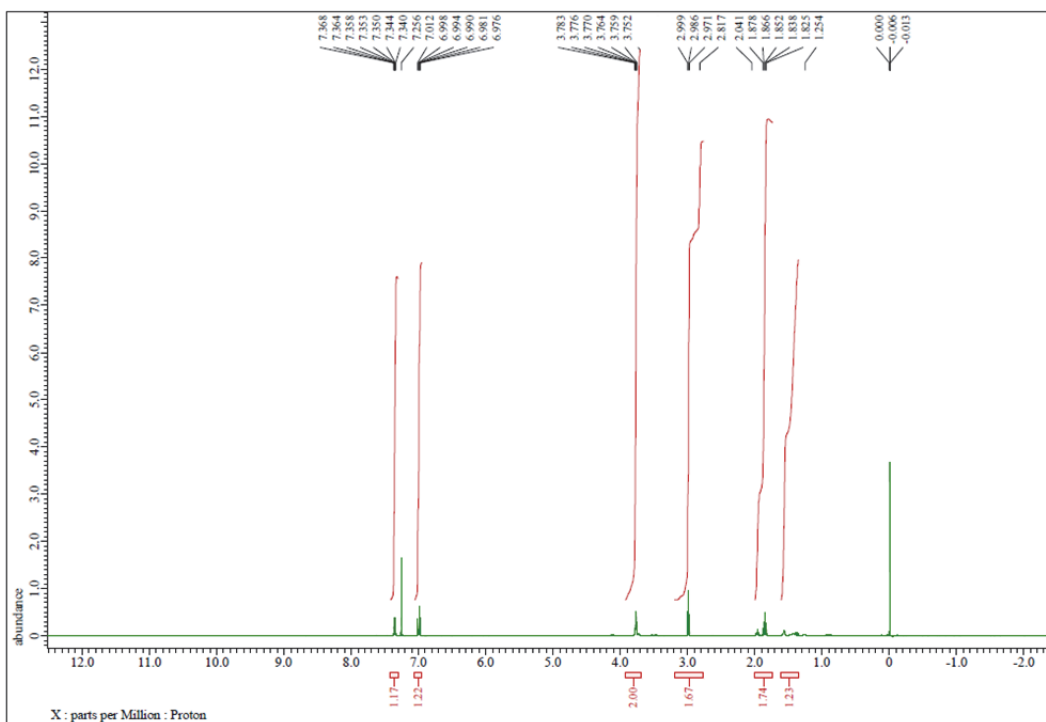


Figure 67. ^1H NMR spectrum of 6e

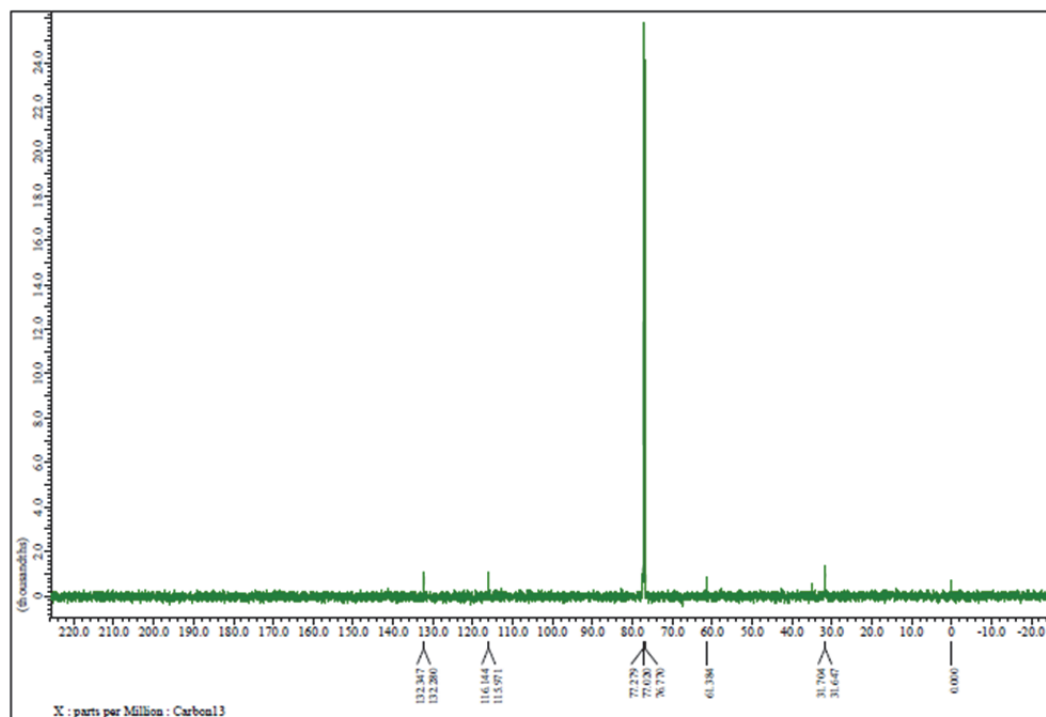


Figure 68. ^{13}C NMR spectrum of 6e

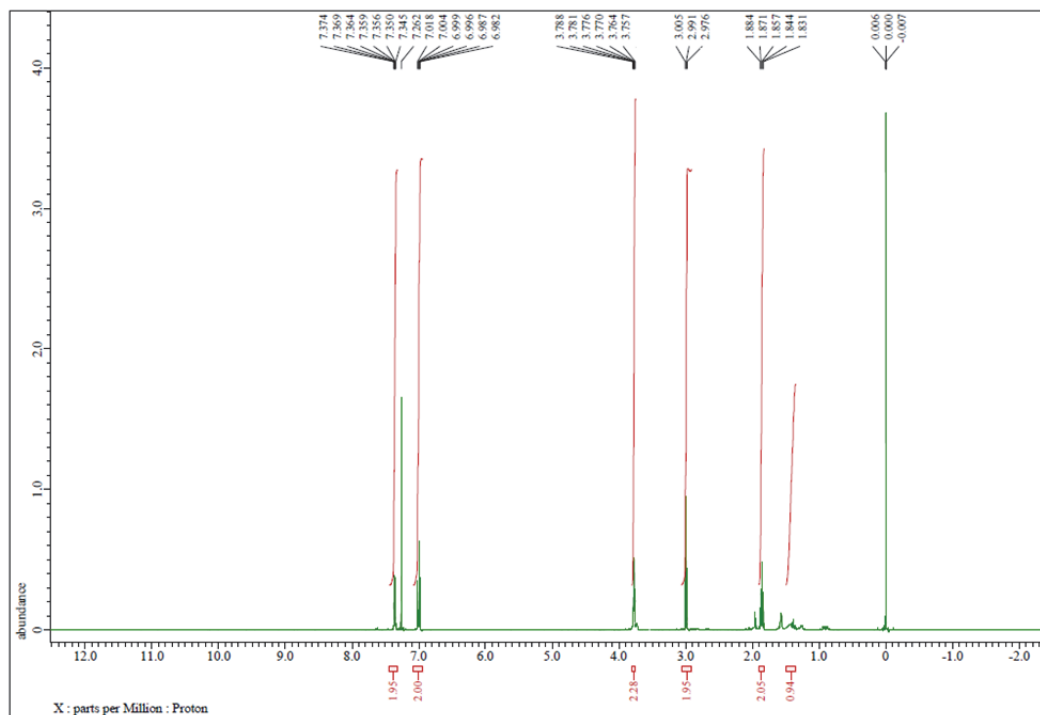


Figure 69. ^1H NMR spectrum of 6f

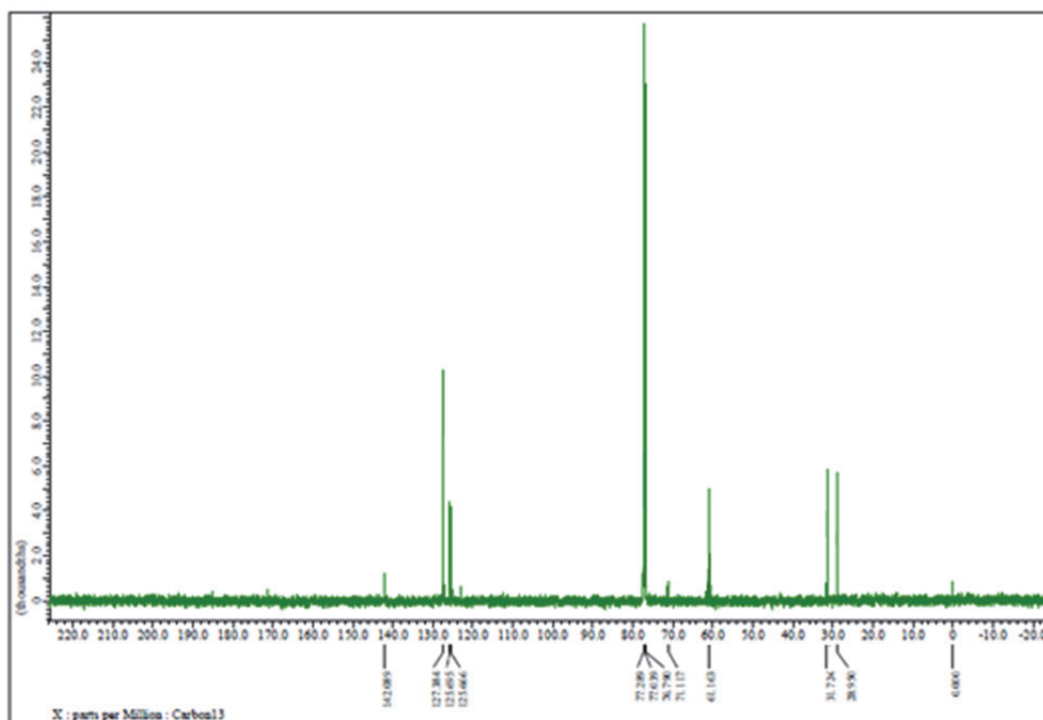


Figure 70. ^{13}C NMR spectrum of 6f

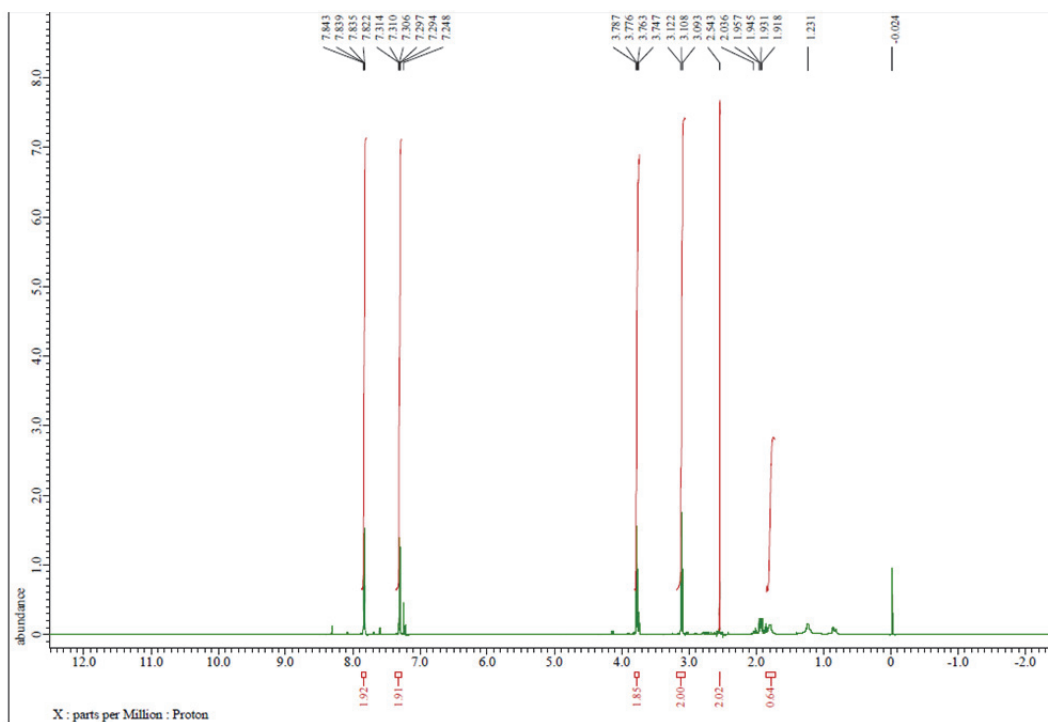


Figure 71. ^1H NMR spectrum of 6j

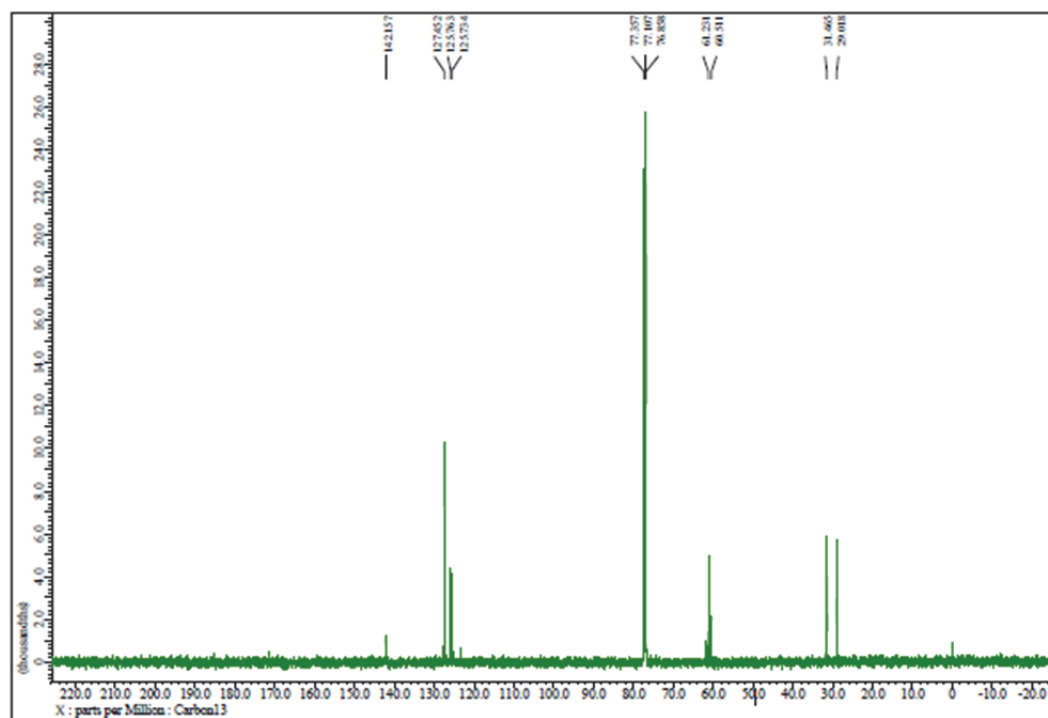


Figure 72. ^{13}C NMR spectrum of 6j

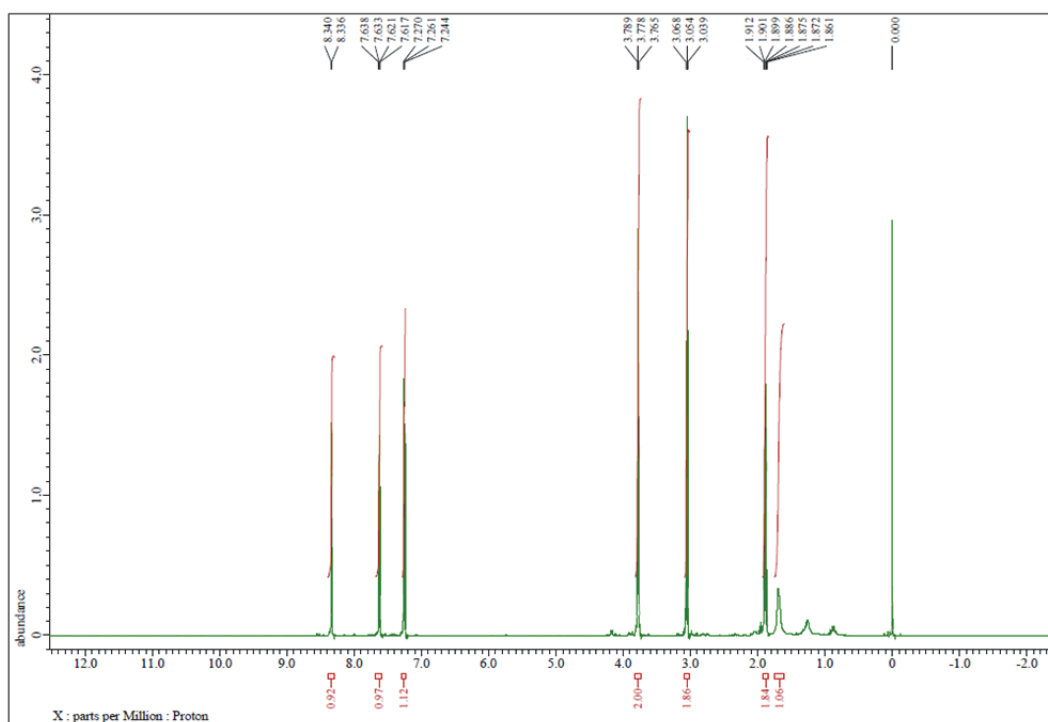


Figure 73. ^1H NMR spectrum of 6l

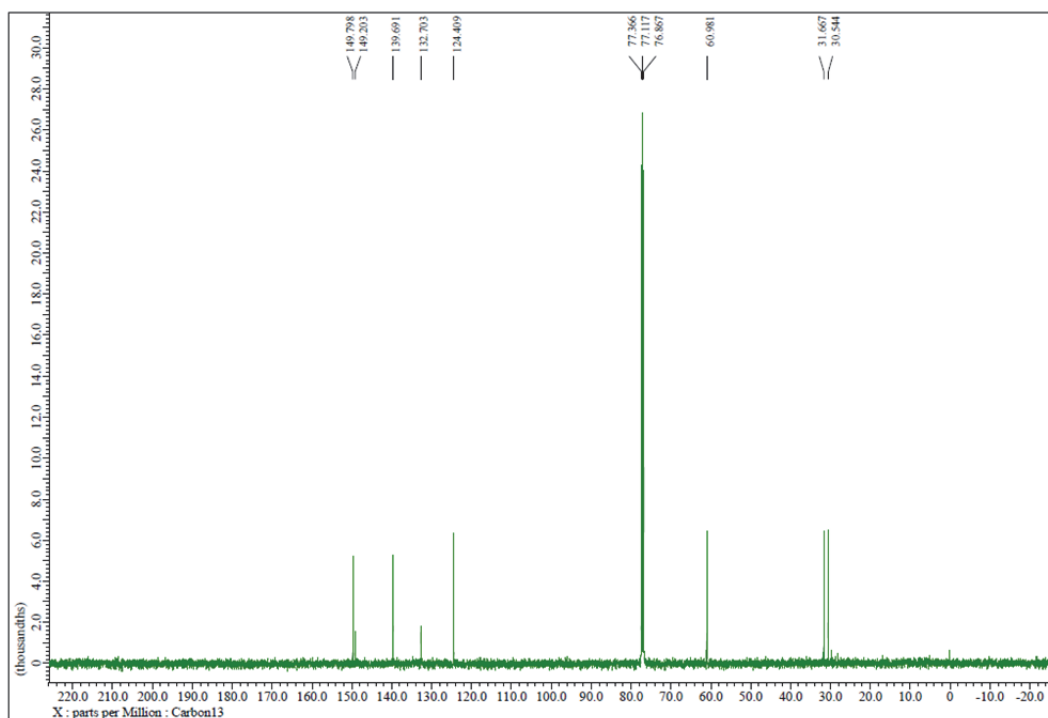


Figure 74. ^{13}C NMR spectrum of 6l

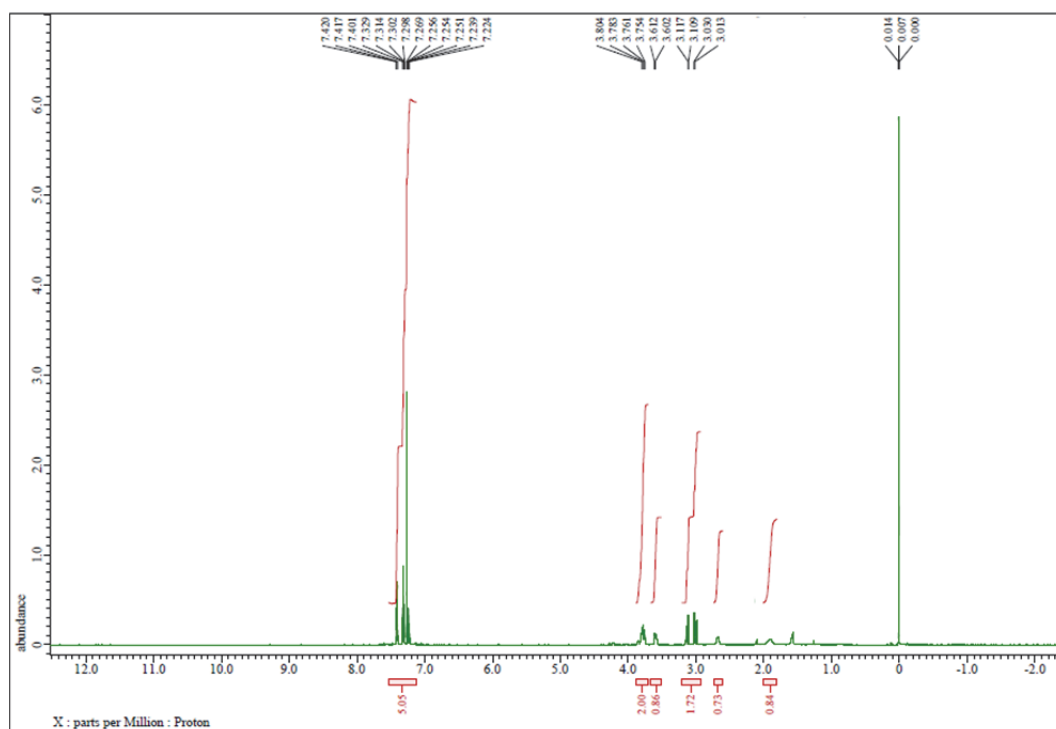


Figure 75. ^1H NMR spectrum of 7a

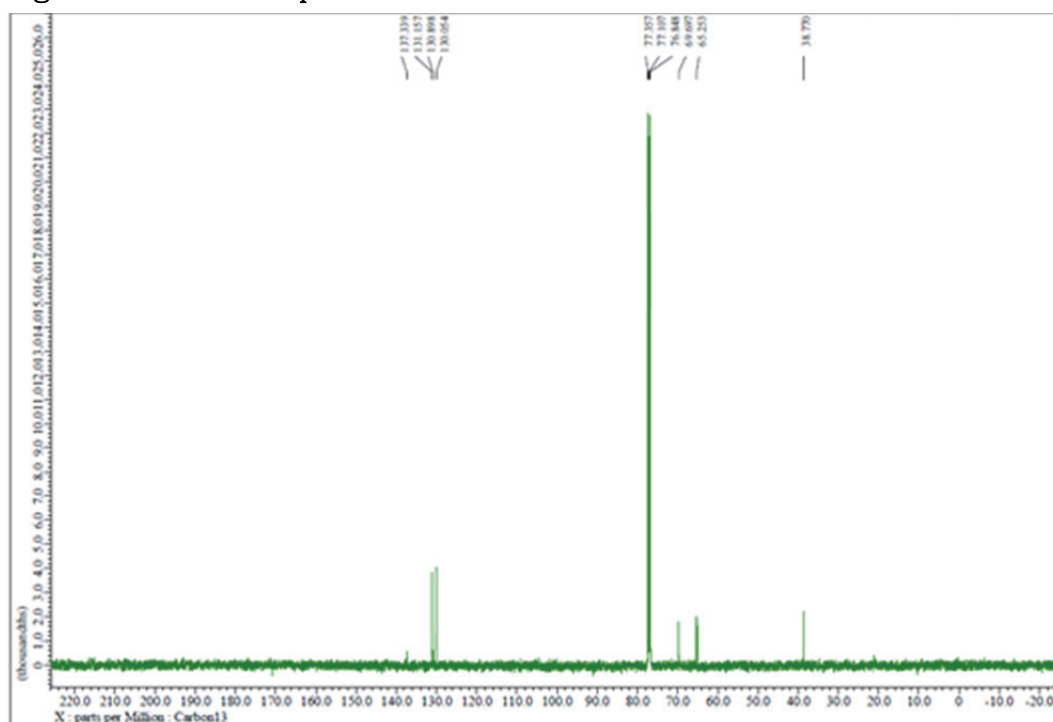


Figure 76. ^{13}C NMR spectrum of 7a

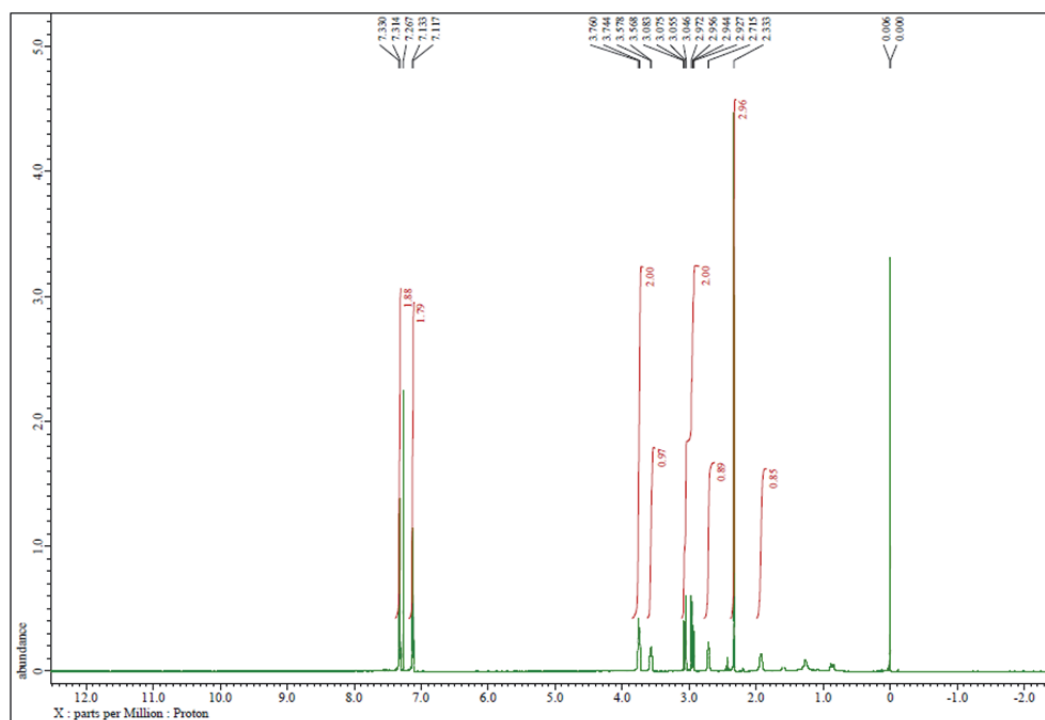


Figure 77. ^1H NMR spectrum of 7b

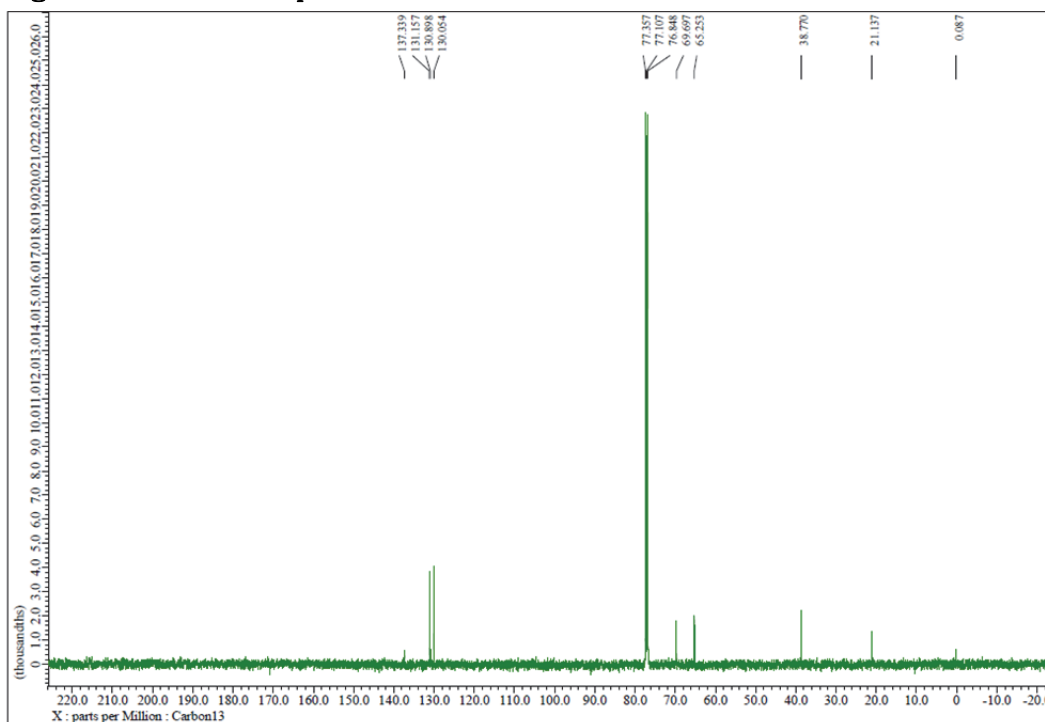


Figure 78. ^{13}C NMR spectrum of 7b

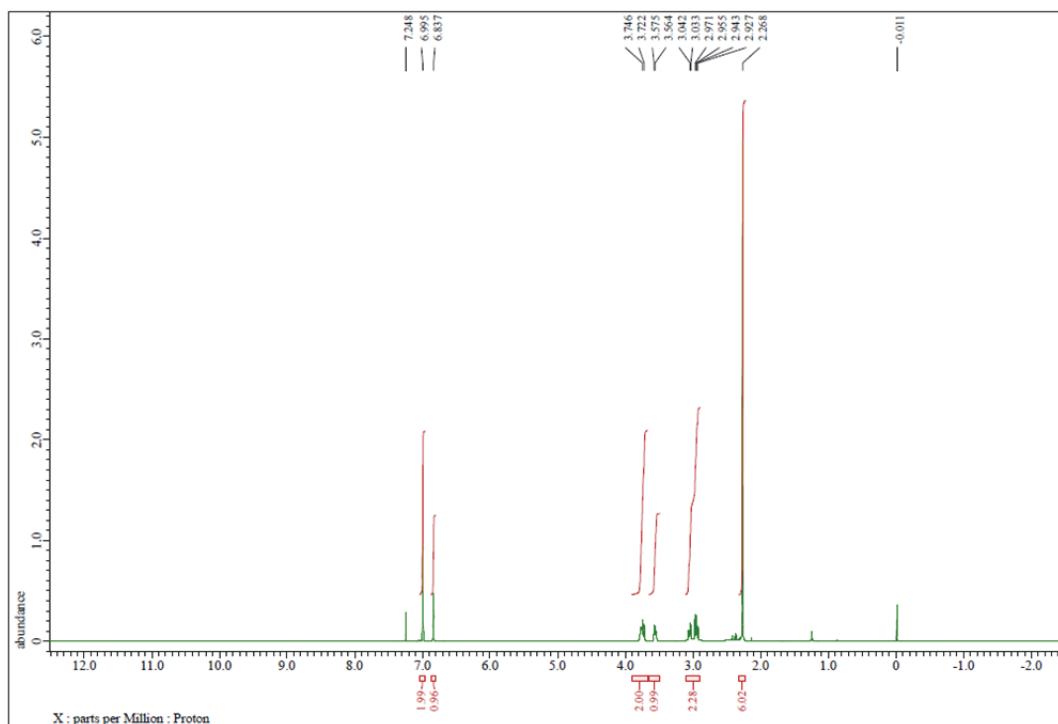


Figure 79. ^1H NMR spectrum of 7d

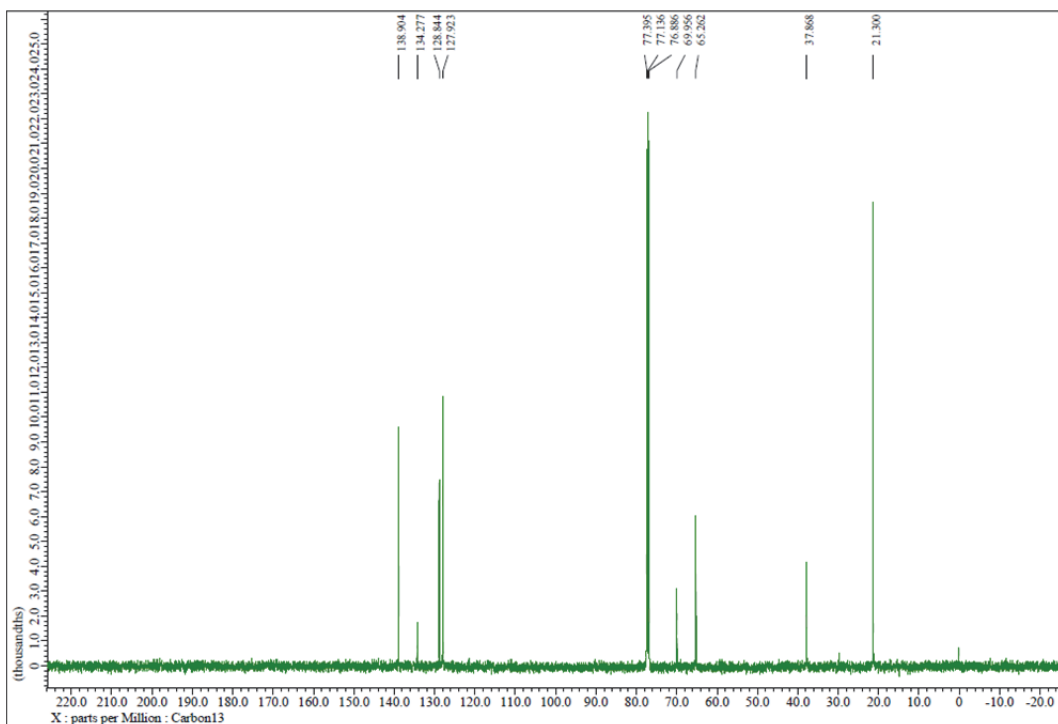


Figure 80. ^{13}C NMR spectrum of 7d

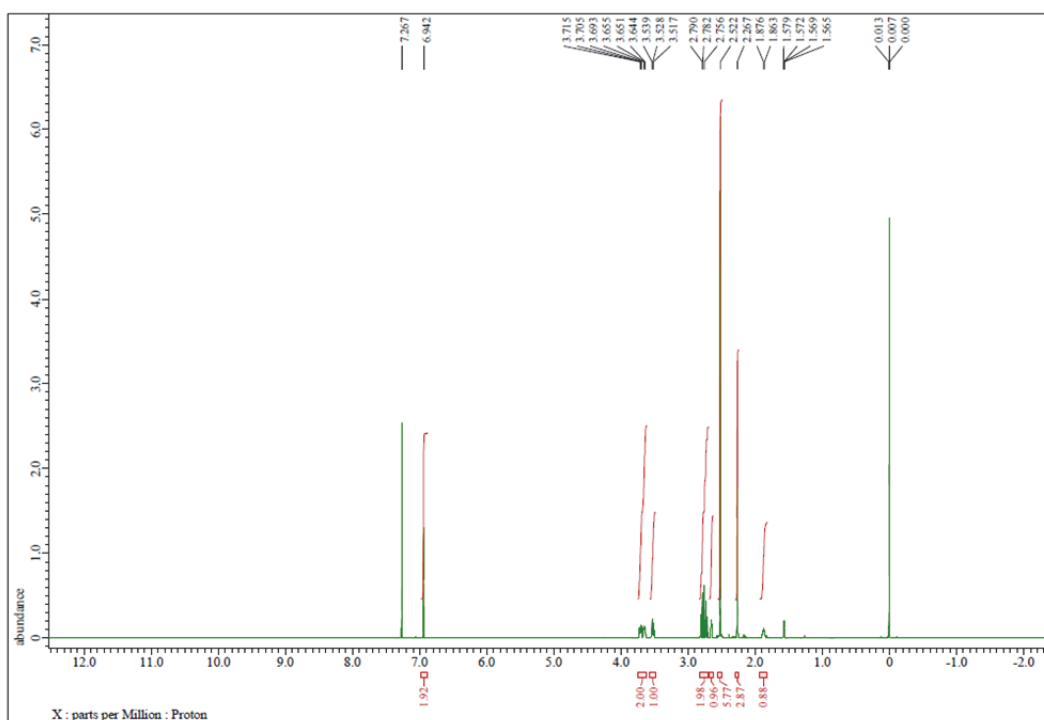


Figure 81. ^1H NMR spectrum of 7e

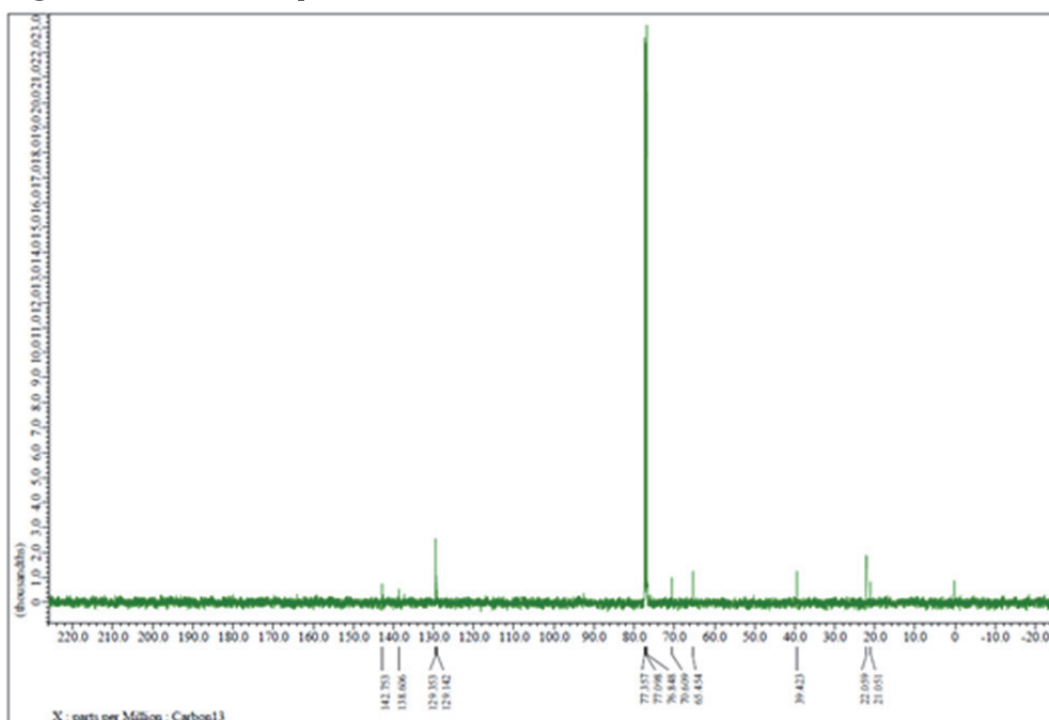


Figure 82. ^{13}C NMR spectrum of 7e

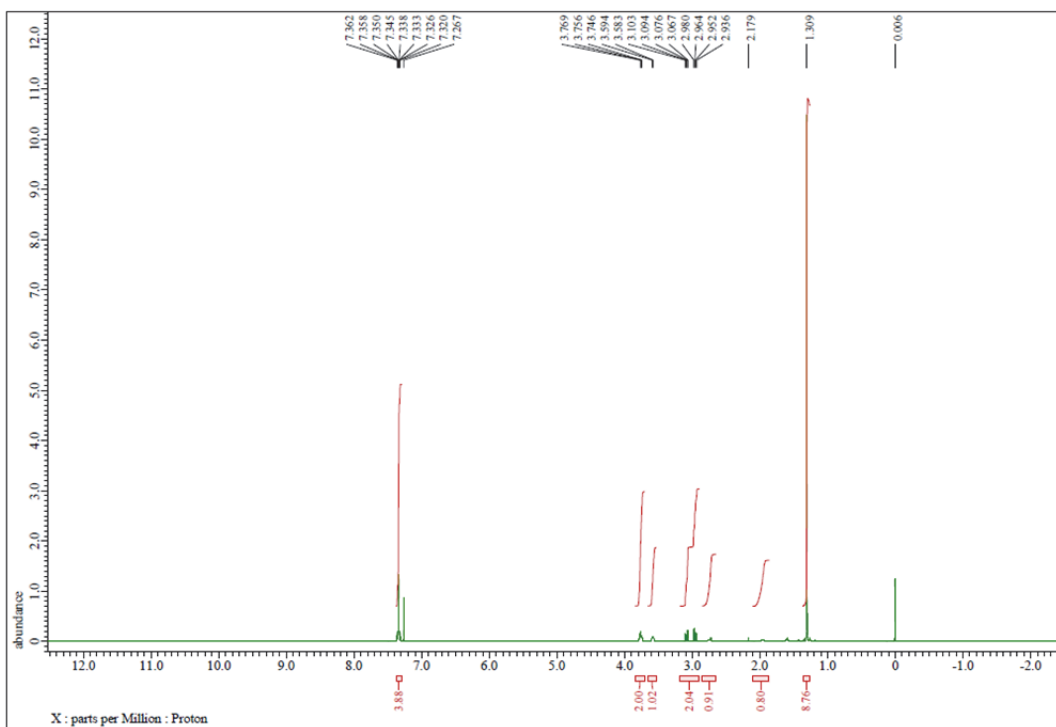


Figure 83. ^1H NMR spectrum of 7f

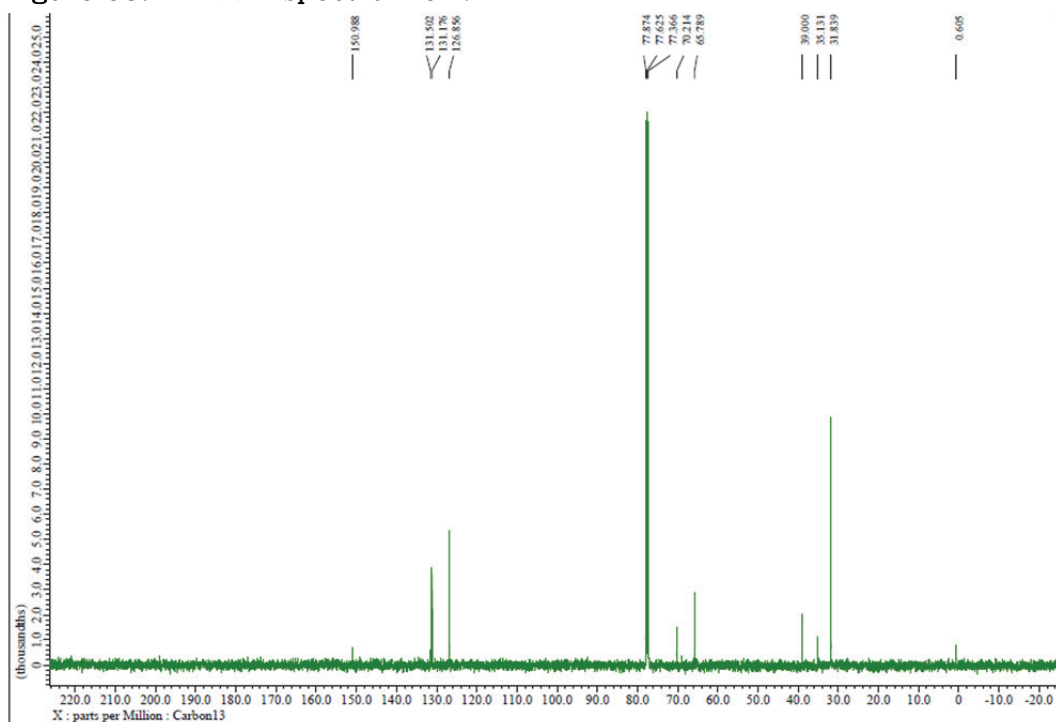


Figure 84. ^{13}C NMR spectrum of 7f

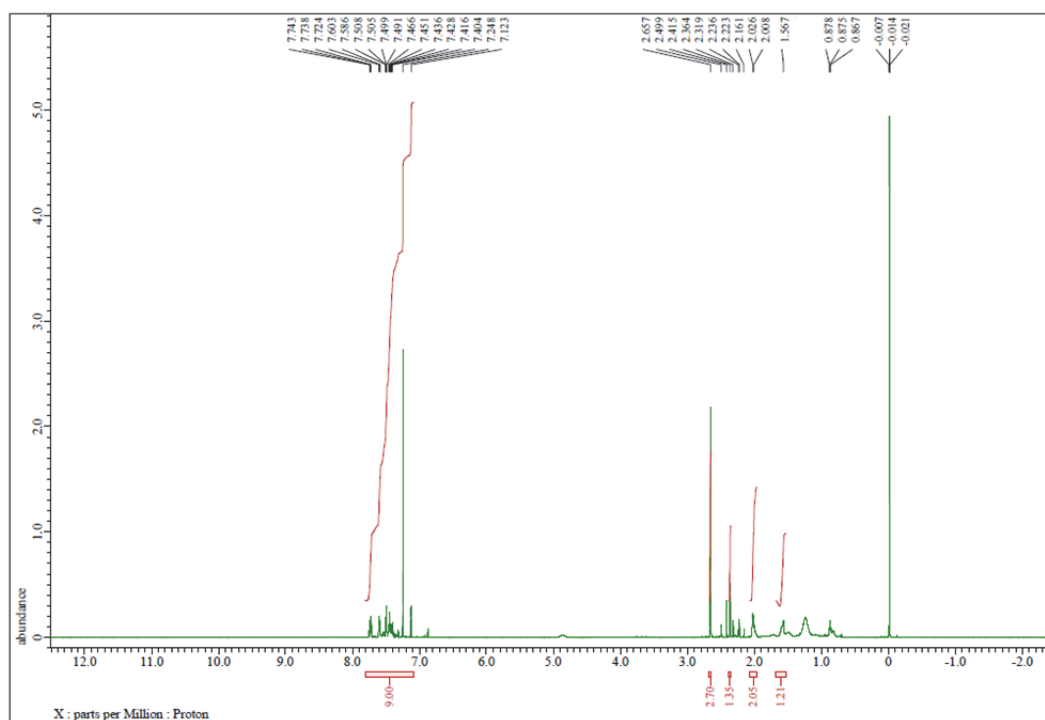


Figure 85. ^1H NMR spectrum of 7g

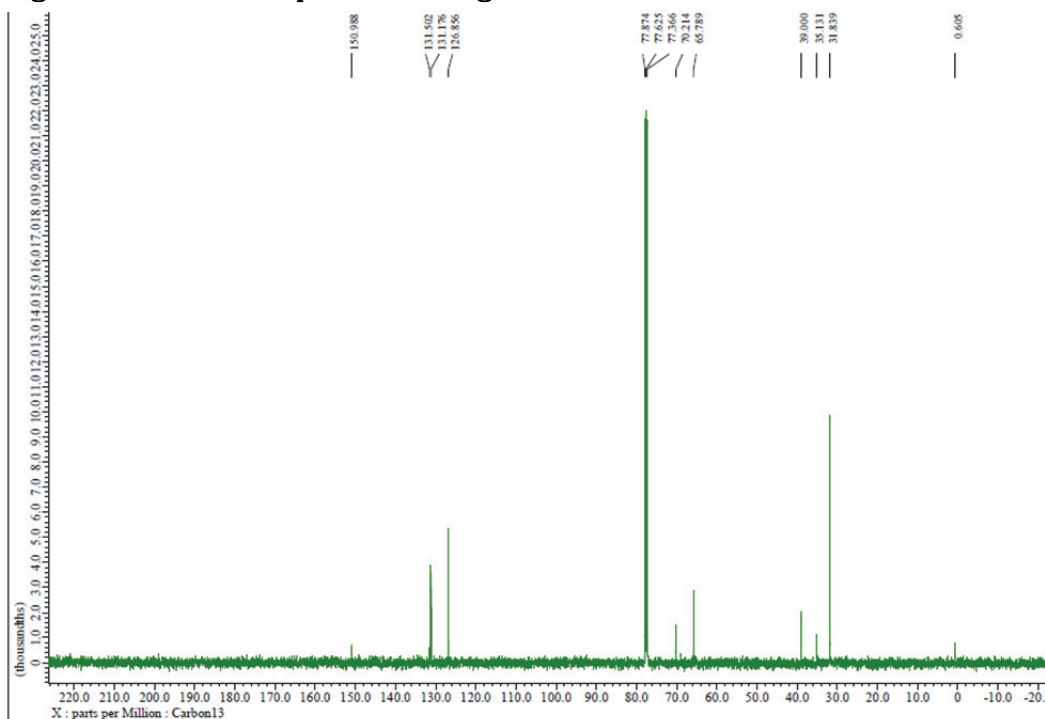


Figure 86. ^{13}C NMR spectrum of 7g

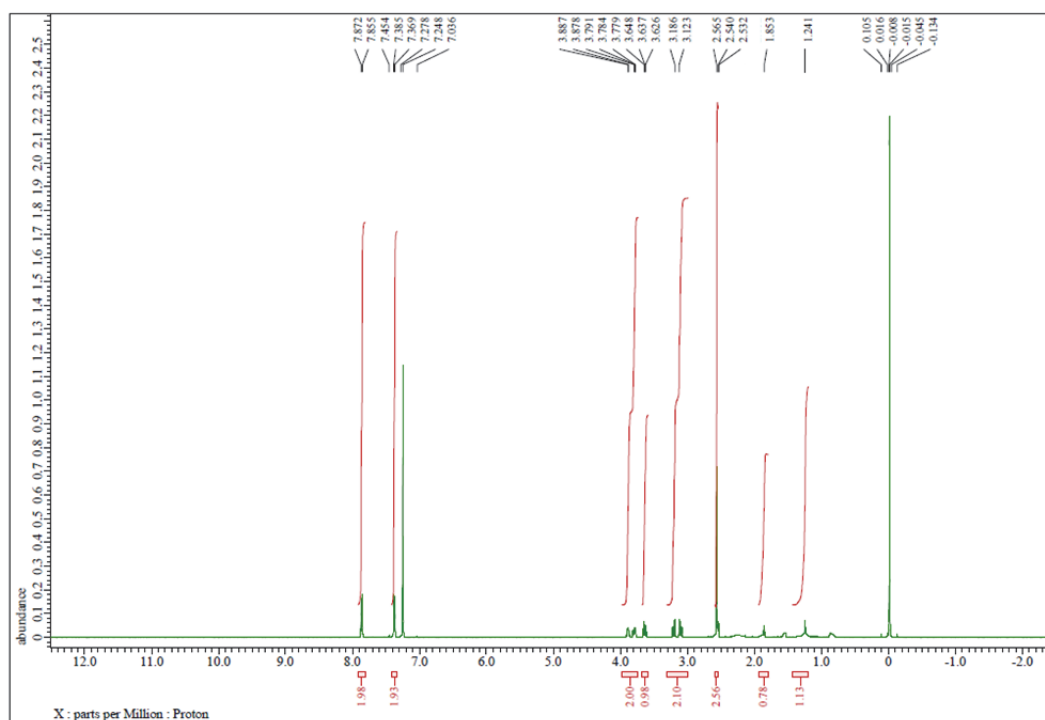


Figure 87. ^1H NMR spectrum of 7i

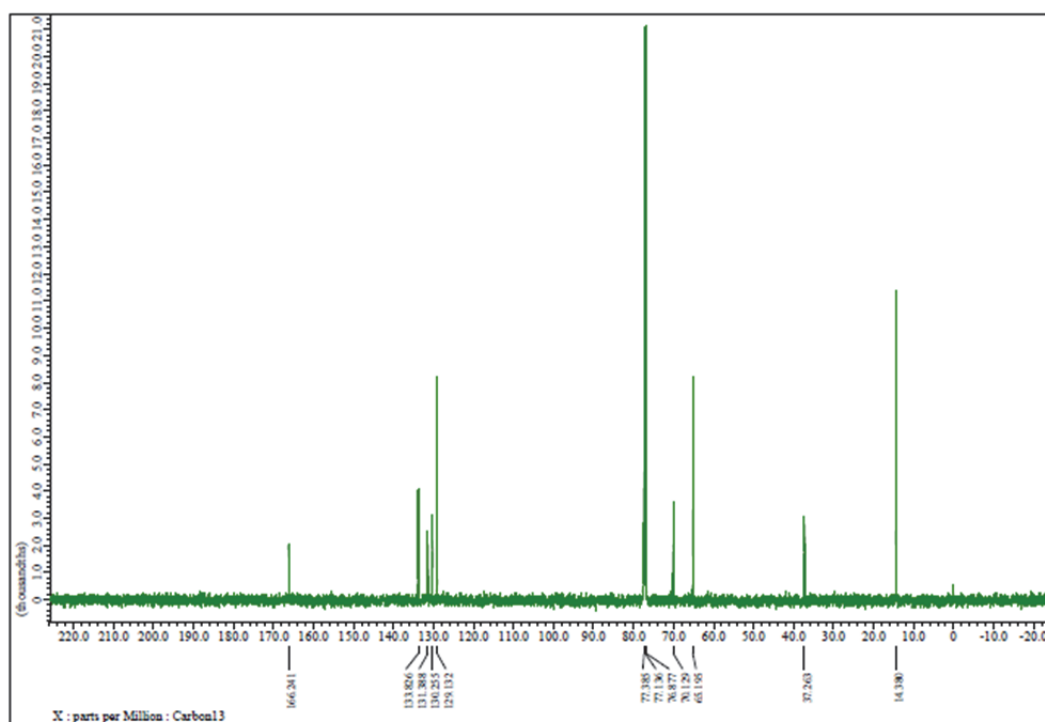


Figure 88. ^{13}C NMR spectrum of 7i

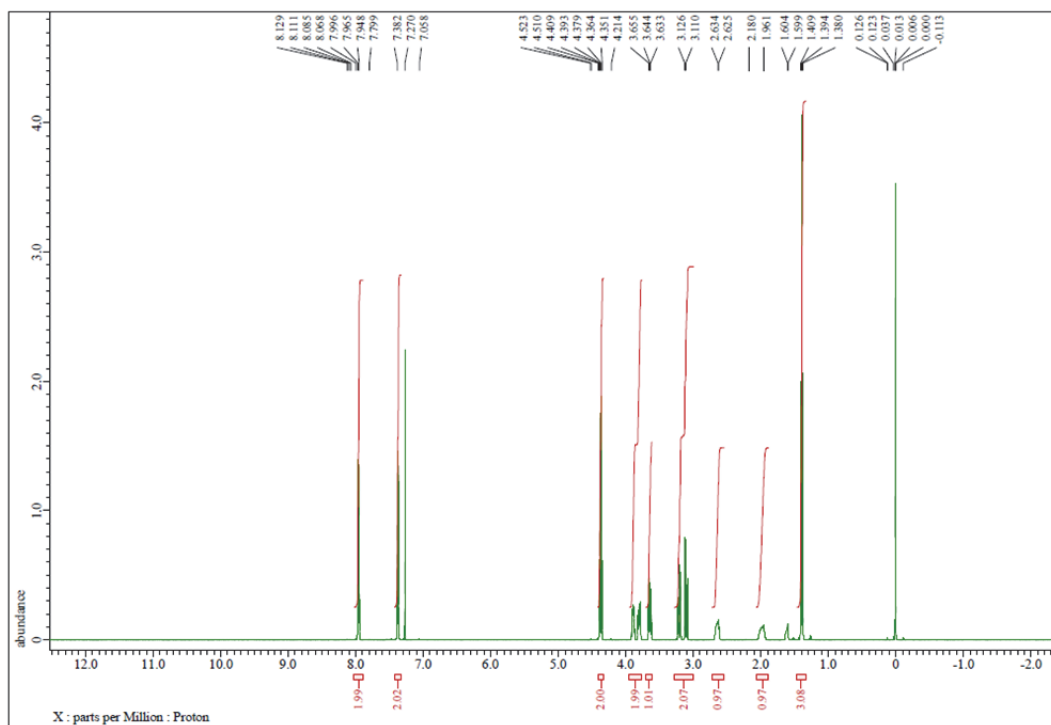


Figure 89. ^1H NMR spectrum of 7j

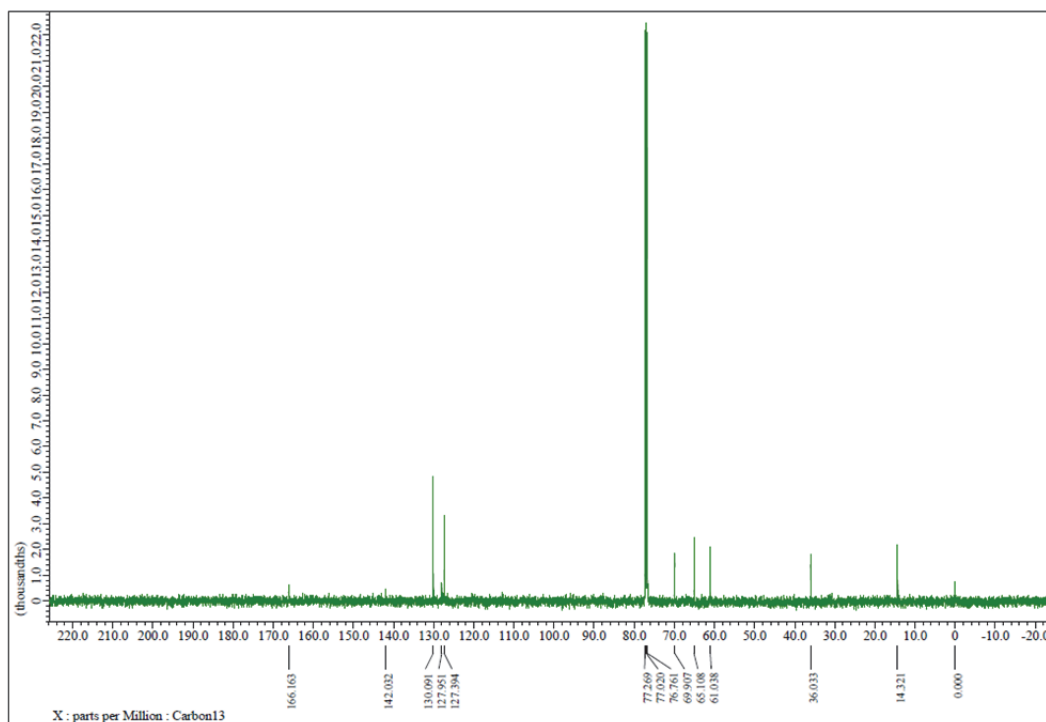


Figure 90. ^{13}C NMR spectrum of 7j

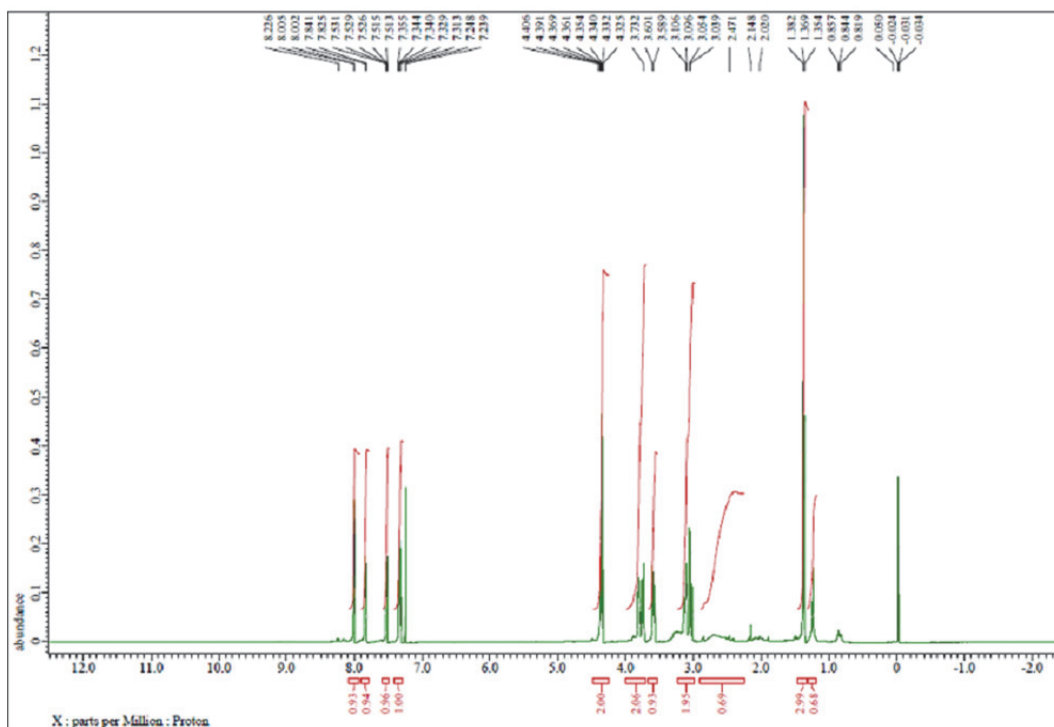


Figure 91. ^1H NMR spectrum of 7k

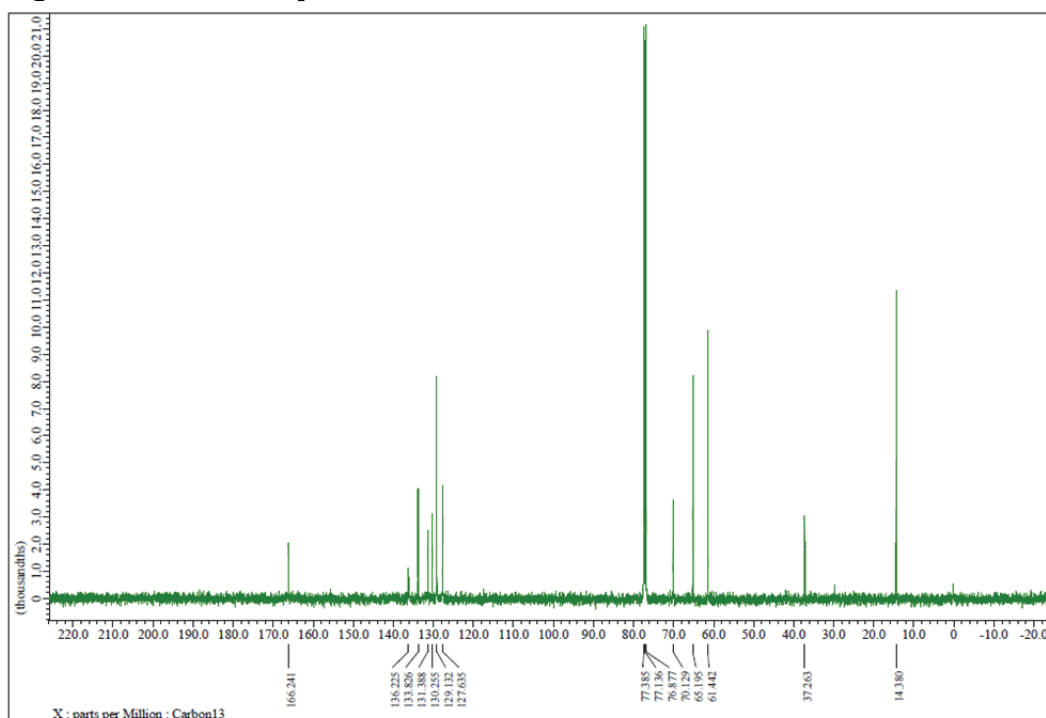


Figure 92. ^{13}C NMR spectrum of 7k

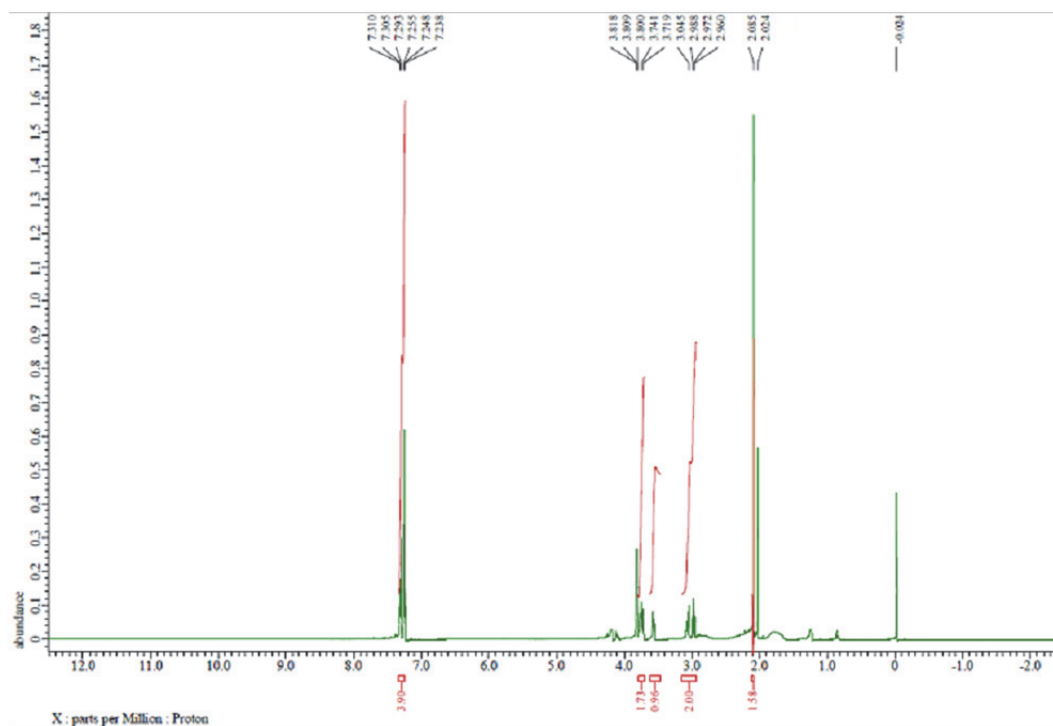


Figure 93. ^1H NMR spectrum of 71

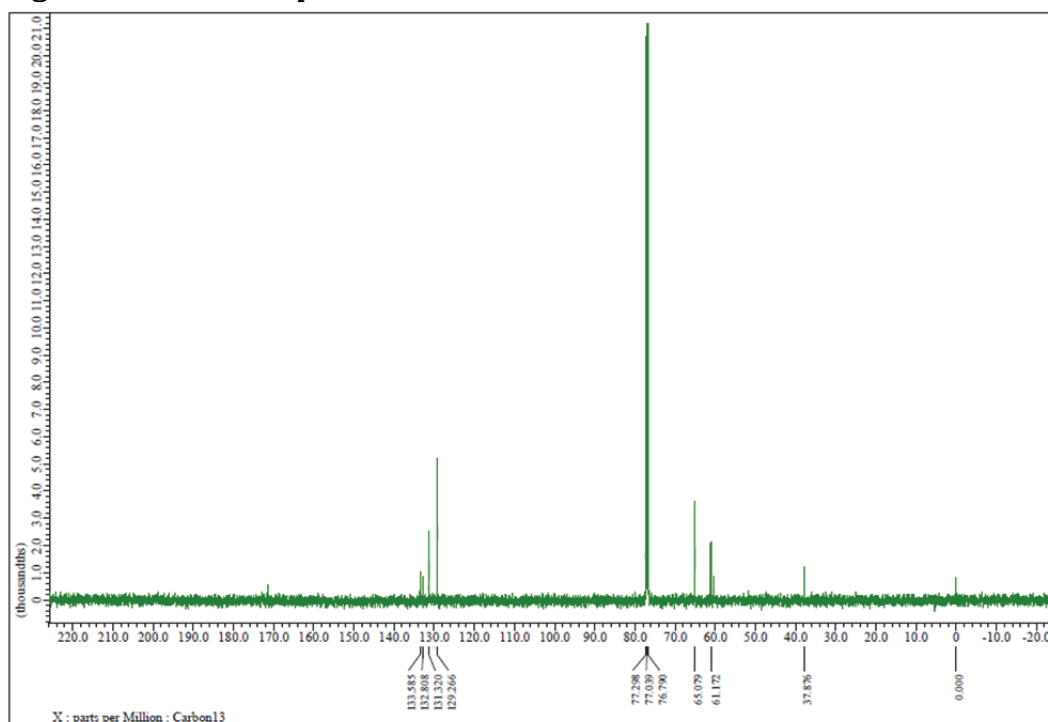


Figure 94. ^{13}C NMR spectrum of 71

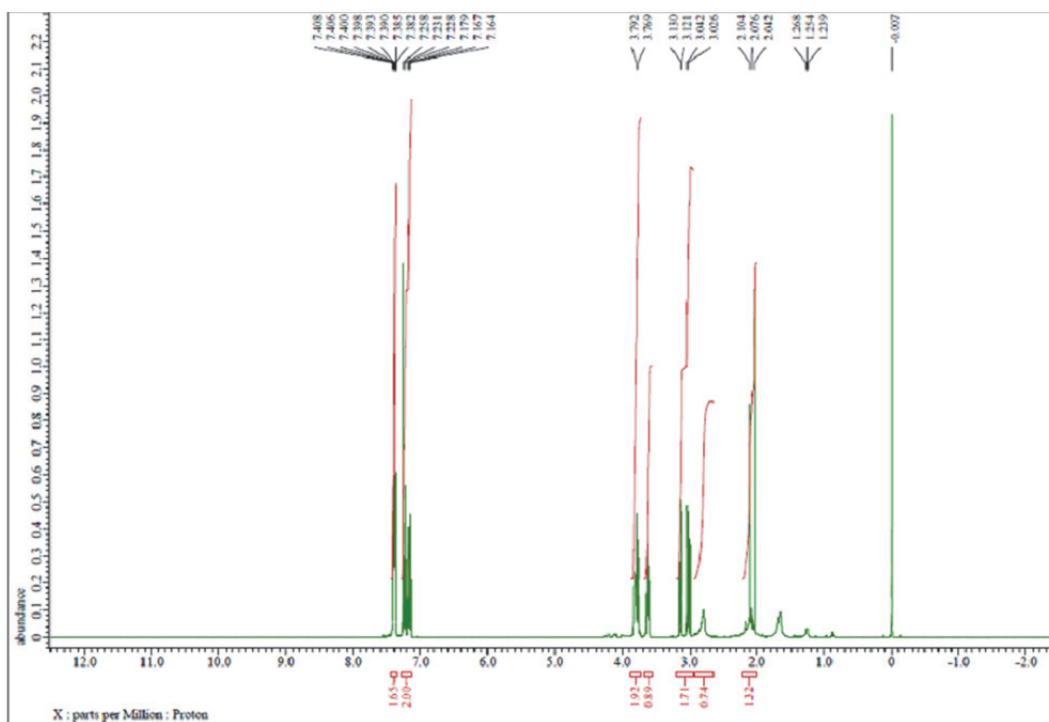


Figure 95. ^1H NMR spectrum of 7n

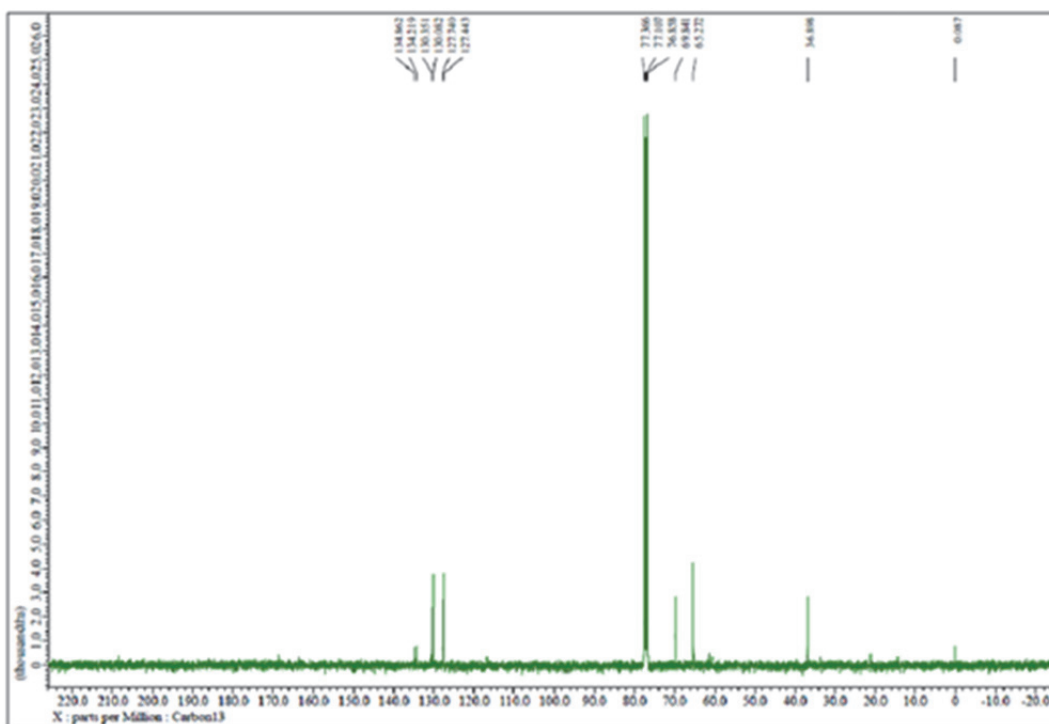


Figure 96. ^{13}C NMR spectrum of 7n

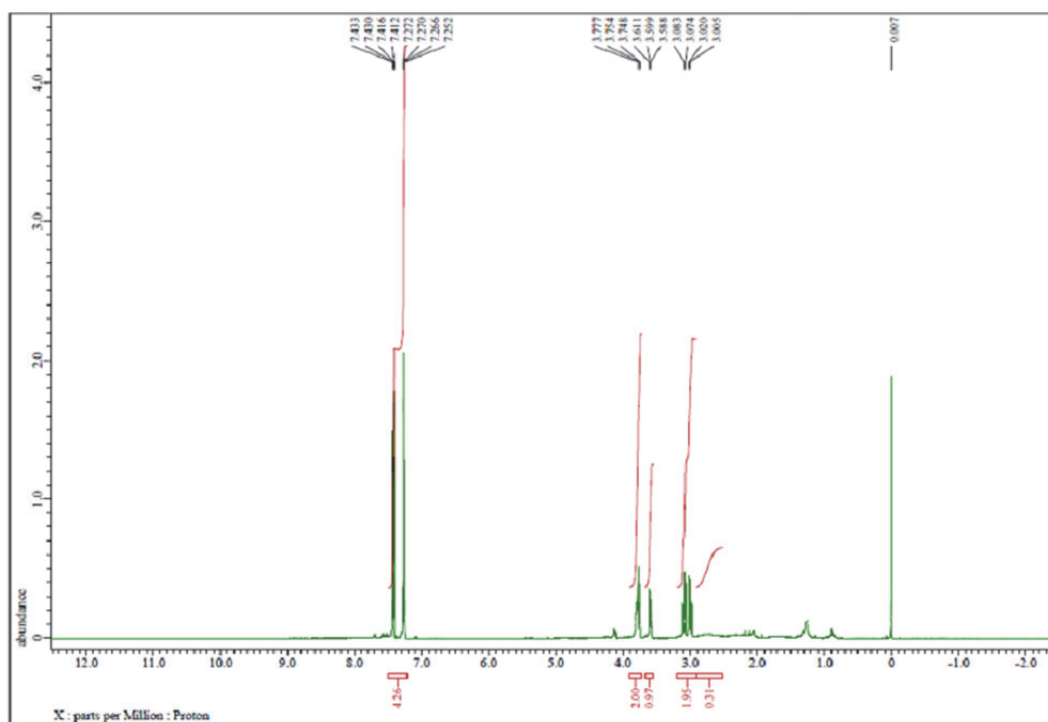


Figure 97. ^1H NMR spectrum of 7o

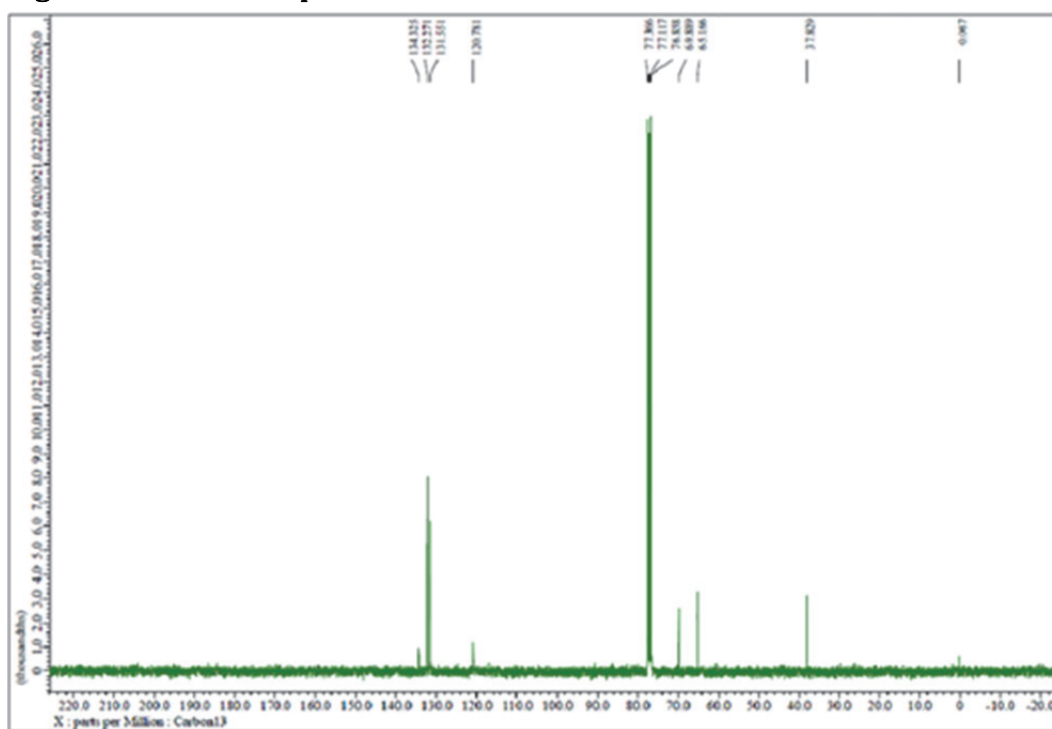


Figure 98. ^{13}C NMR spectrum of 7o

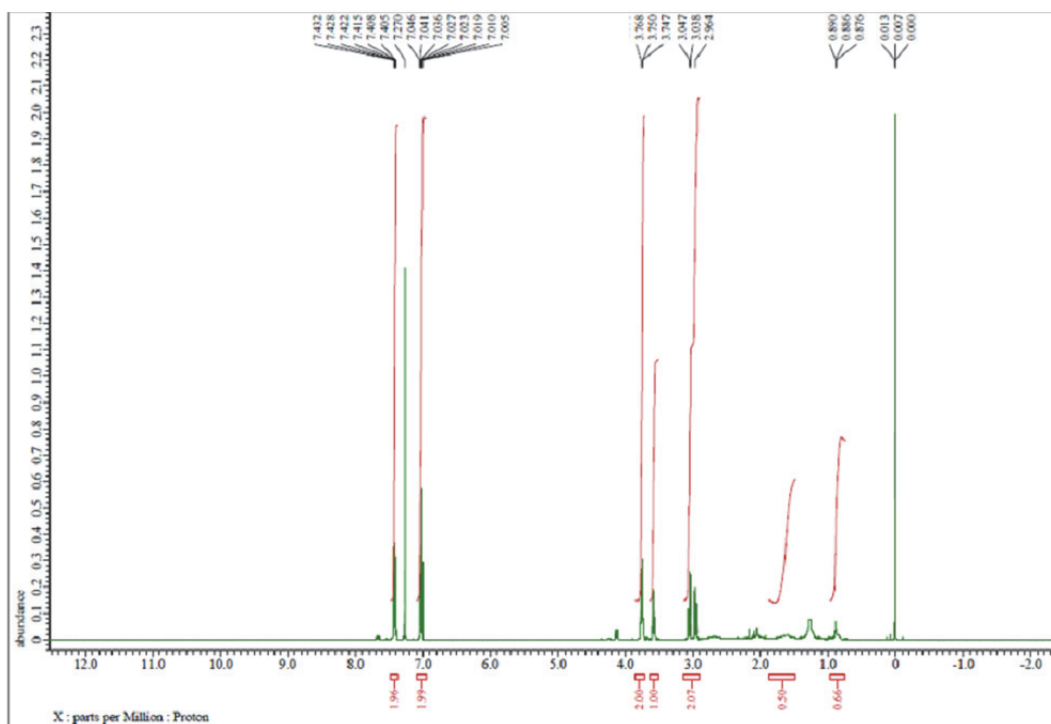


Figure 99. ^1H NMR spectrum of 7p

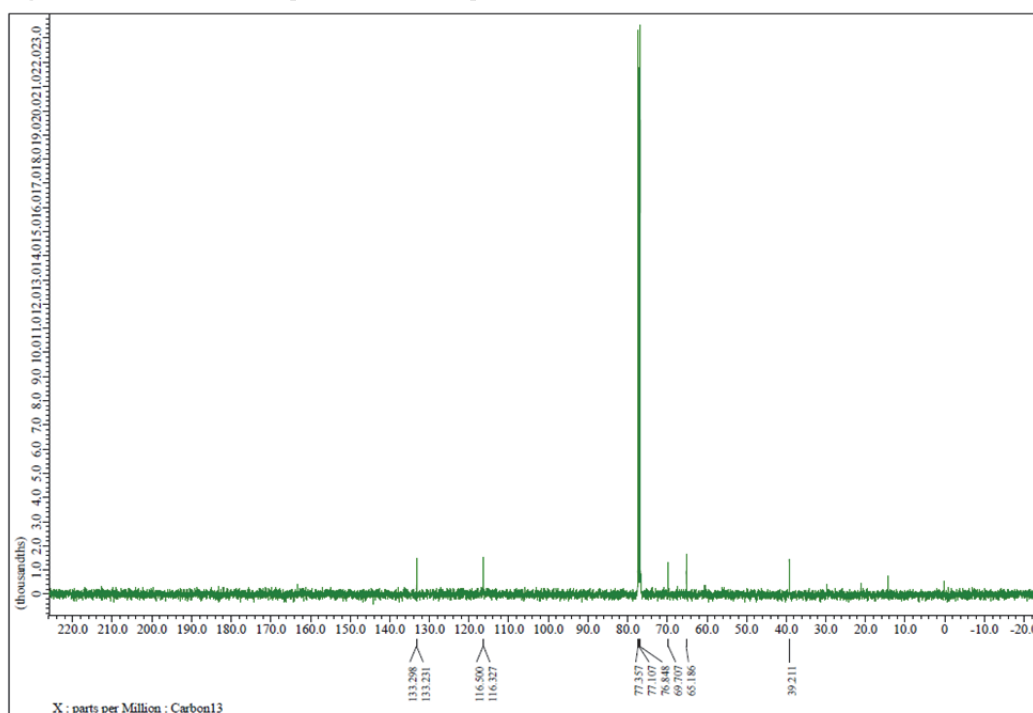


Figure 100. ^{13}C NMR spectrum of 7p

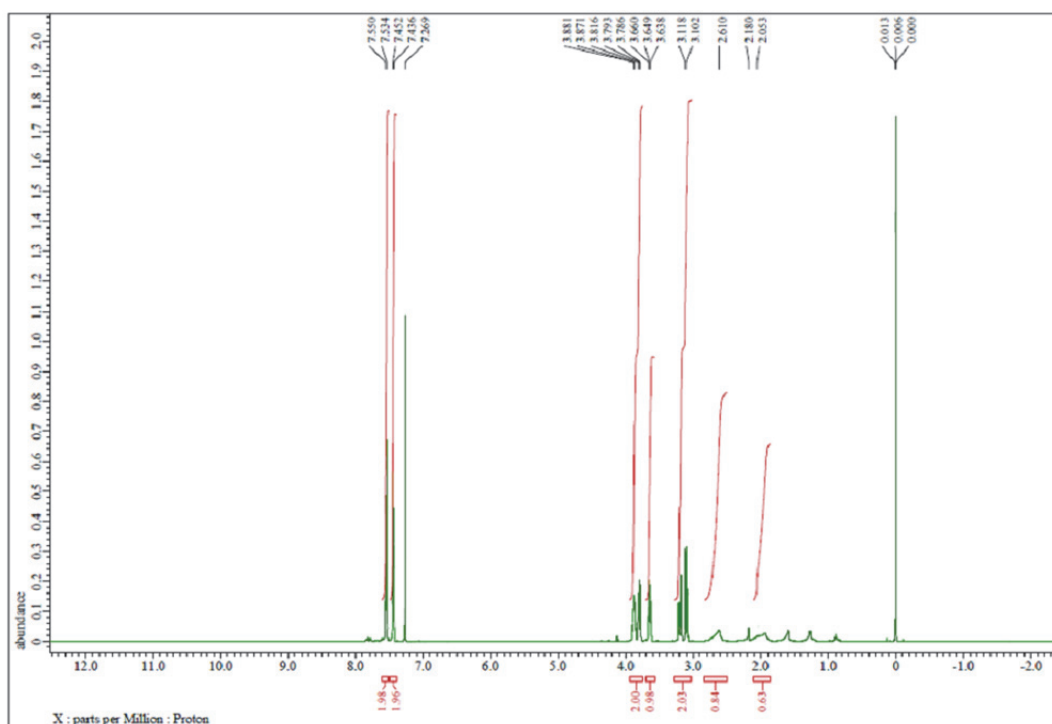


Figure 101. ^1H NMR spectrum of 7q

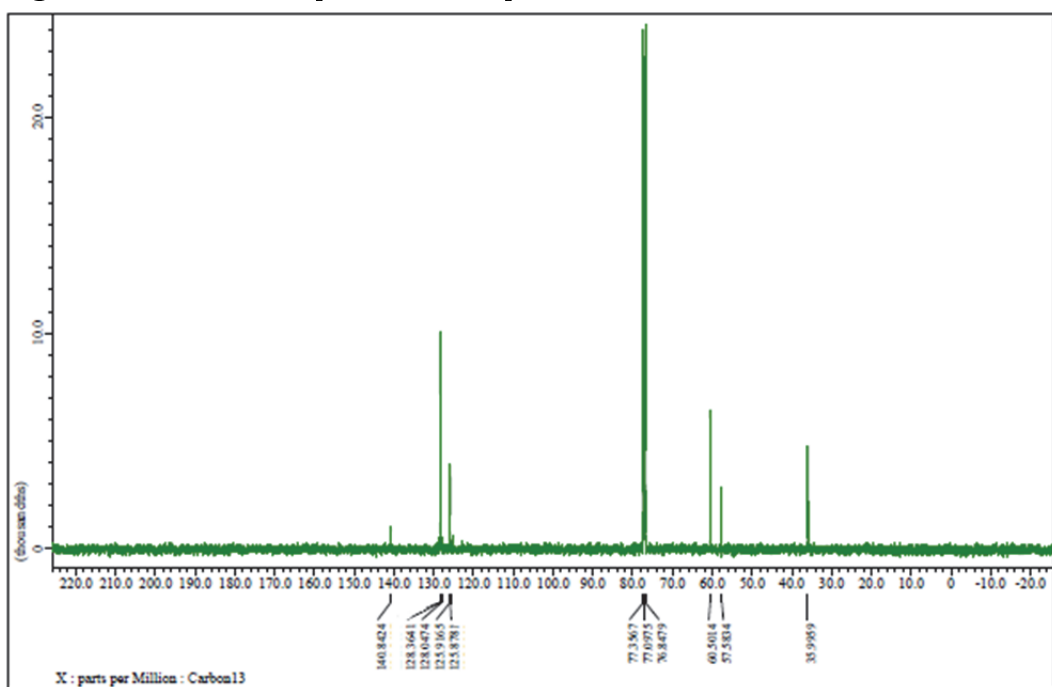


Figure 102. ^{13}C NMR spectrum of 7q

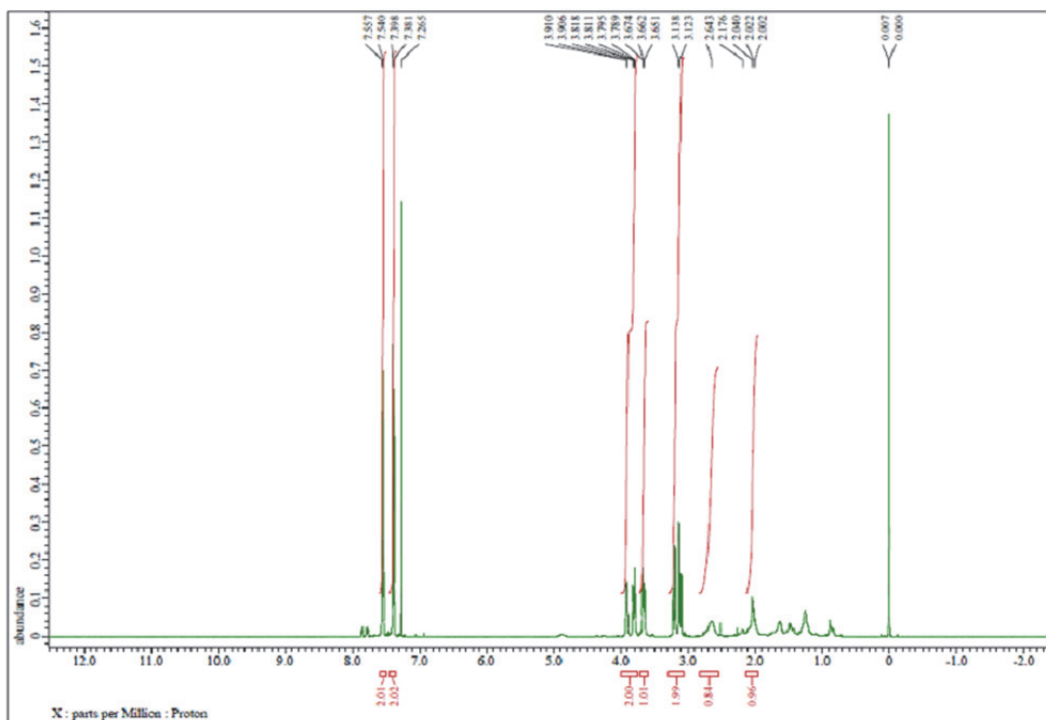


Figure 103. ^1H NMR spectrum of 7r

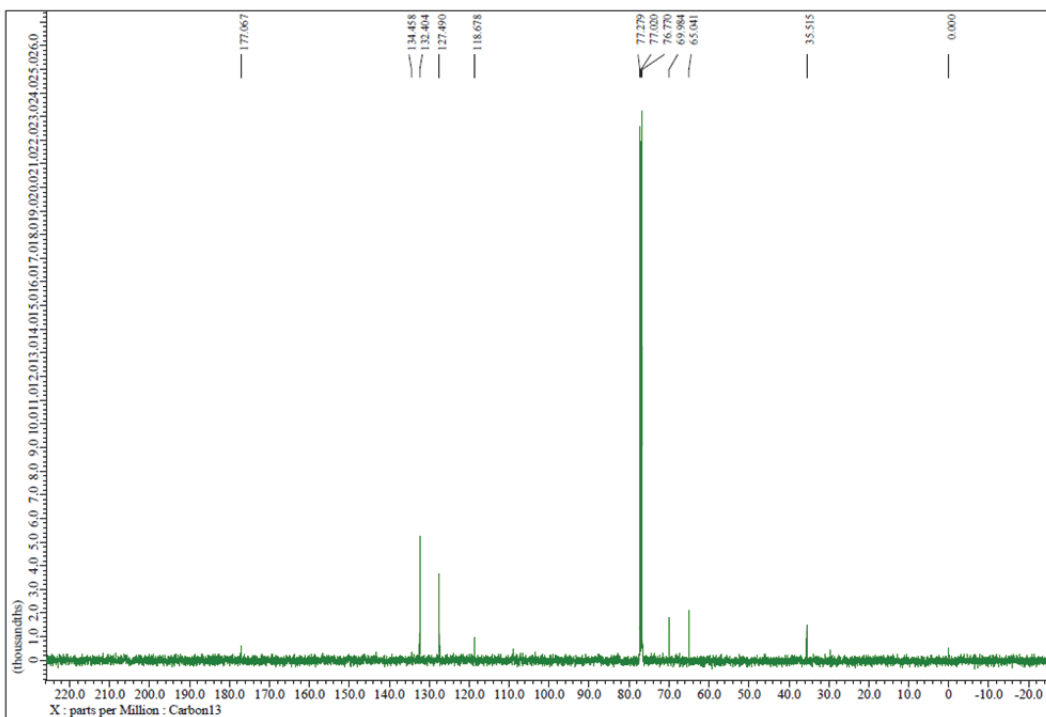


Figure 104. ^{13}C NMR spectrum of 7r

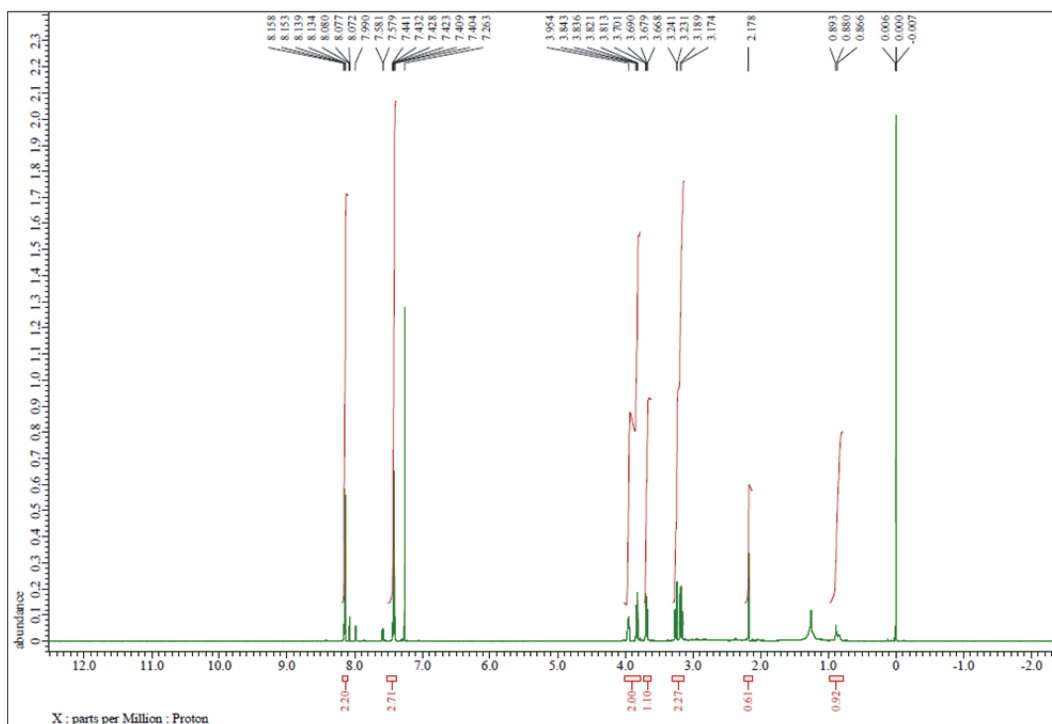


Figure 105. ^1H NMR spectrum of 7s

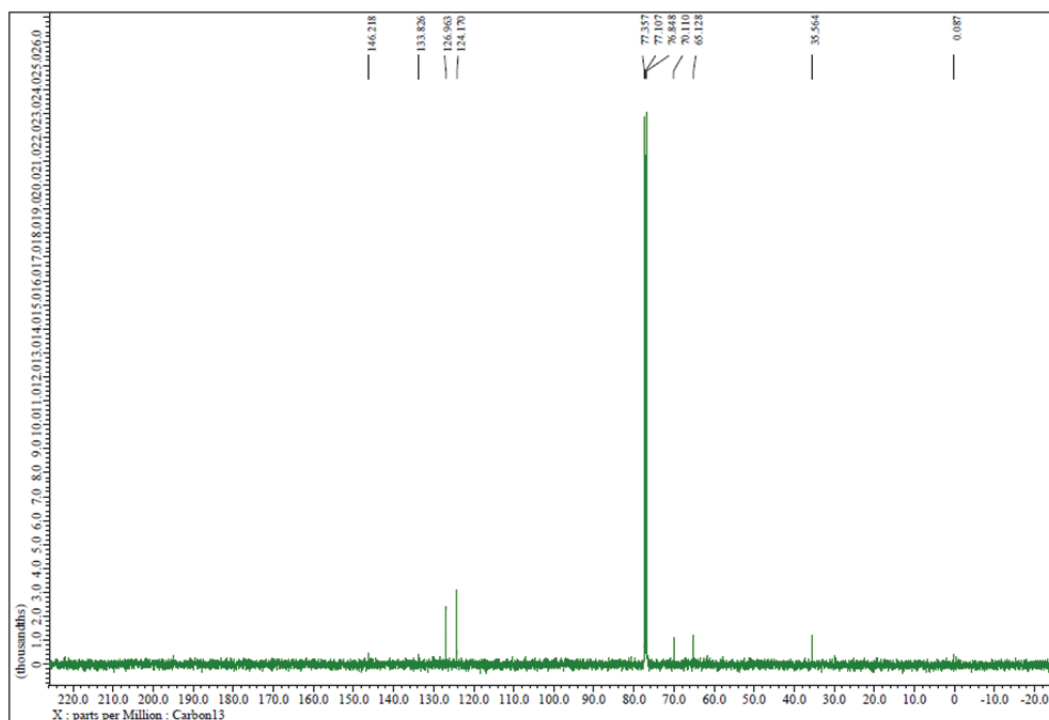


Figure 106. ^{13}C NMR spectrum of 7s

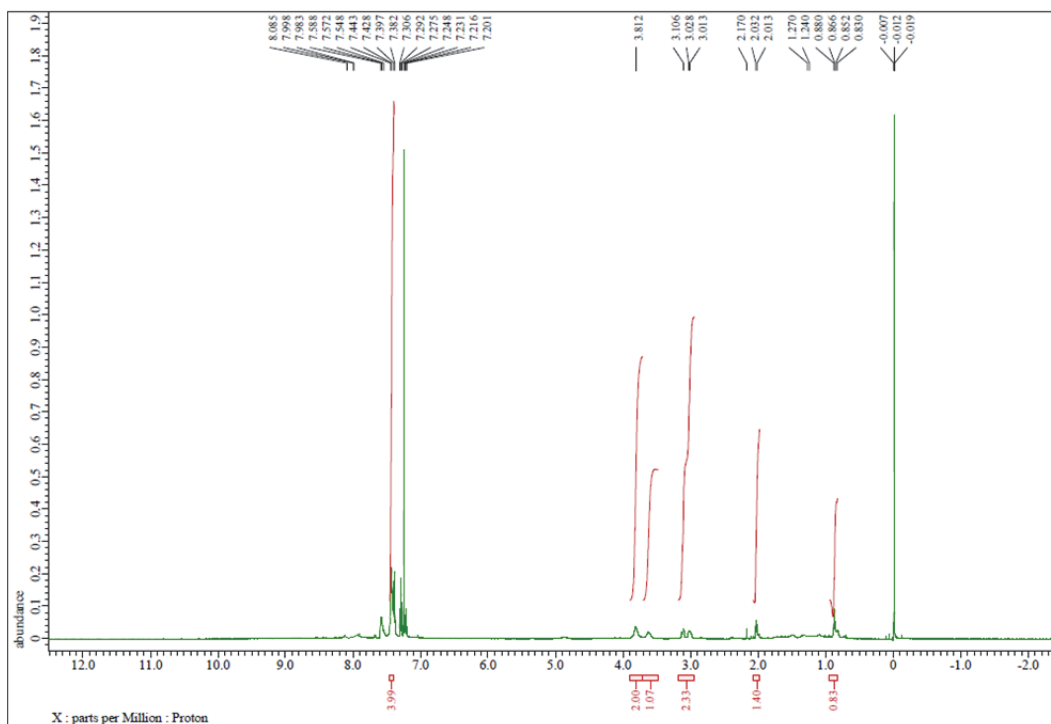


Figure 107. ^1H NMR spectrum of 7u

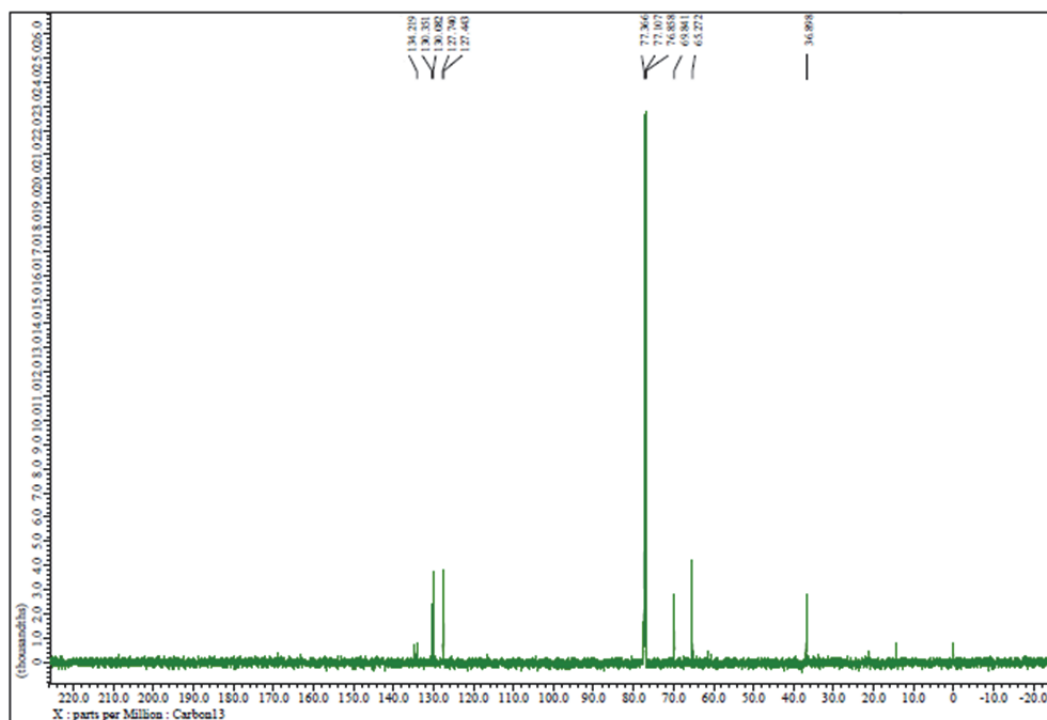


Figure 108. ^{13}C NMR spectrum of 7u

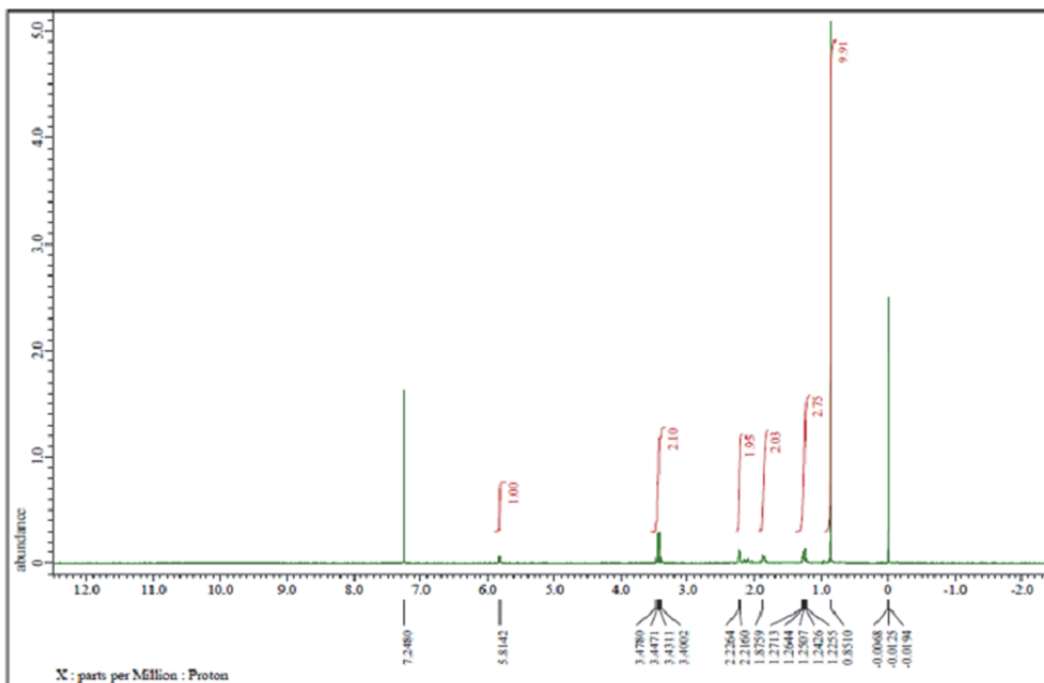


Figure 109. ¹H NMR spectrum of 8a

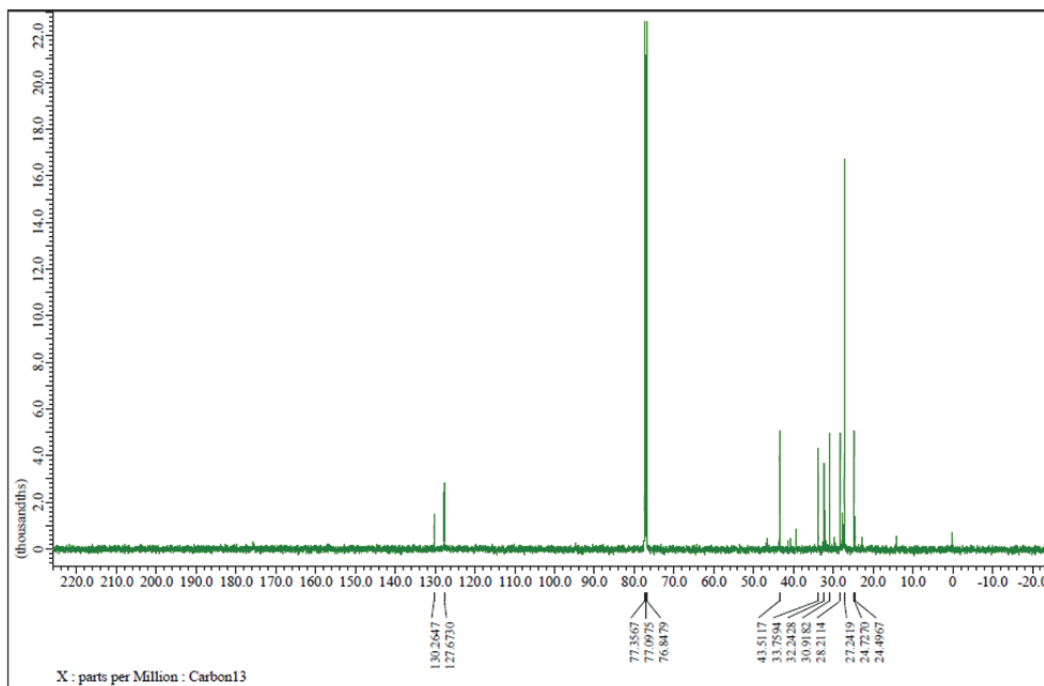


Figure 110. ¹³C NMR spectrum of 8a

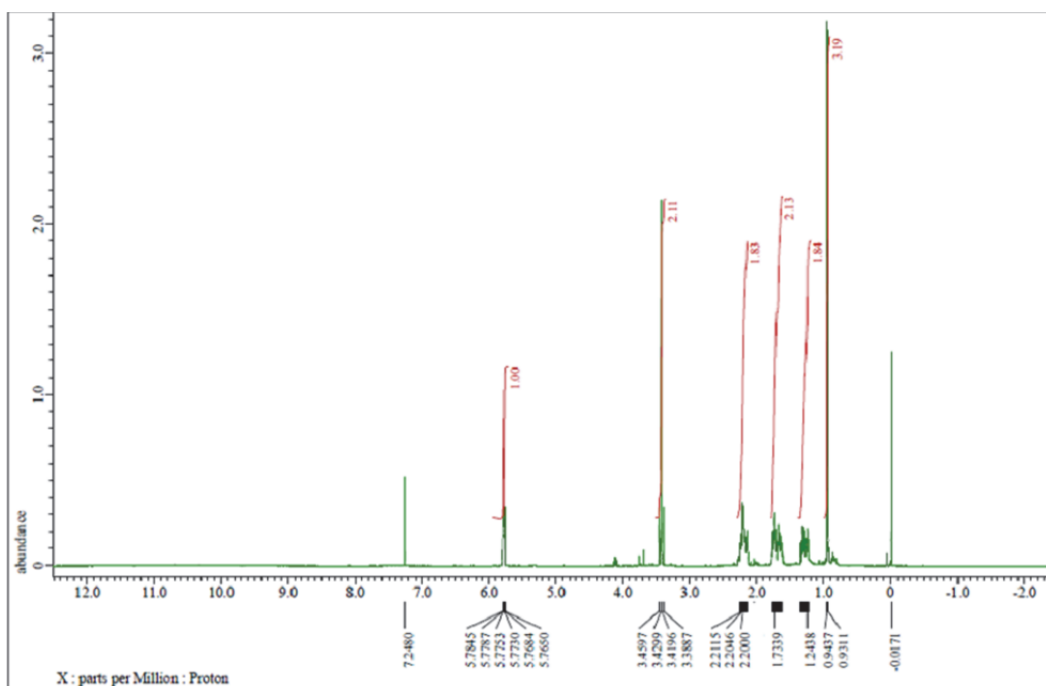


Figure 111. ^1H NMR spectrum of 8b

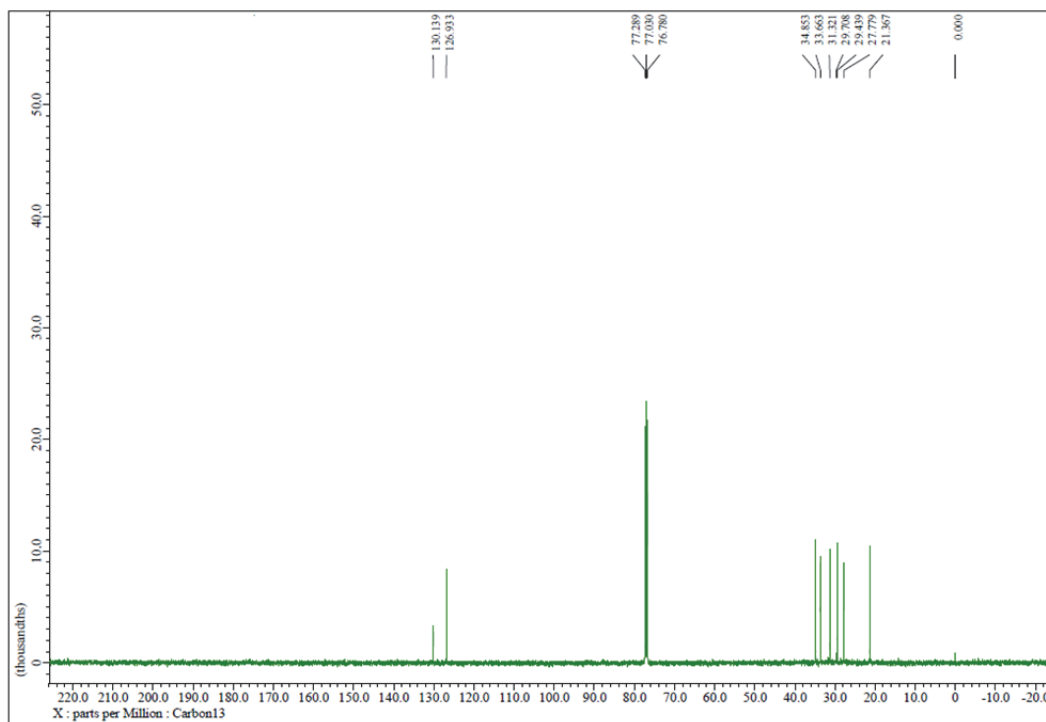


Figure 112. ^{13}C NMR spectrum of 8b

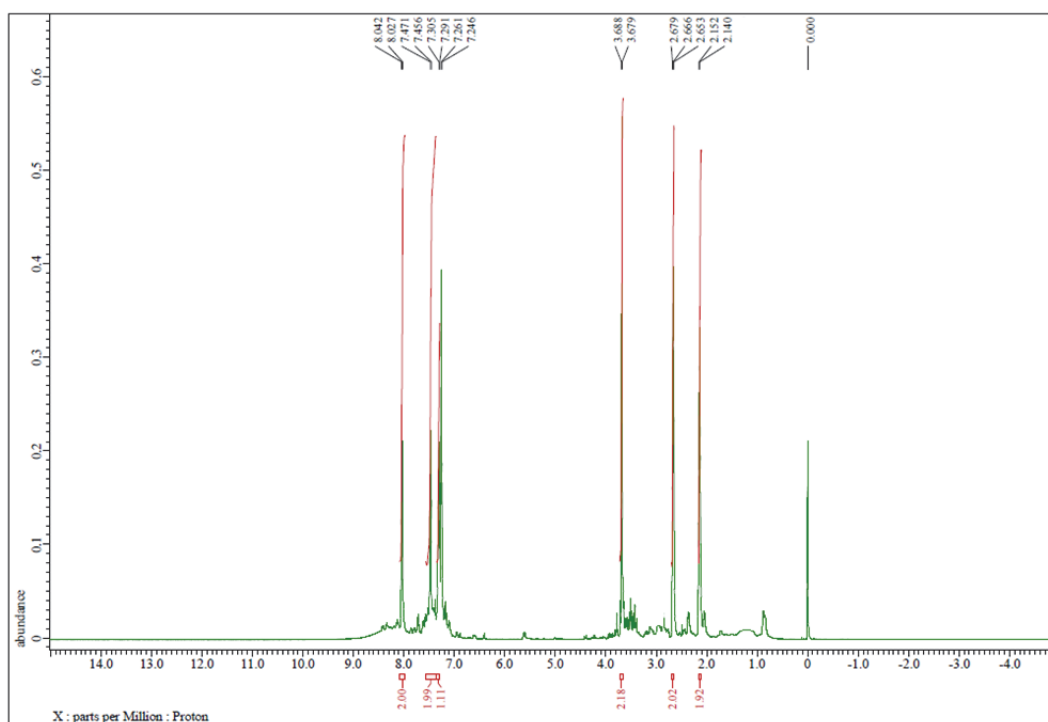


Figure 113. ^1H NMR spectrum of 8d

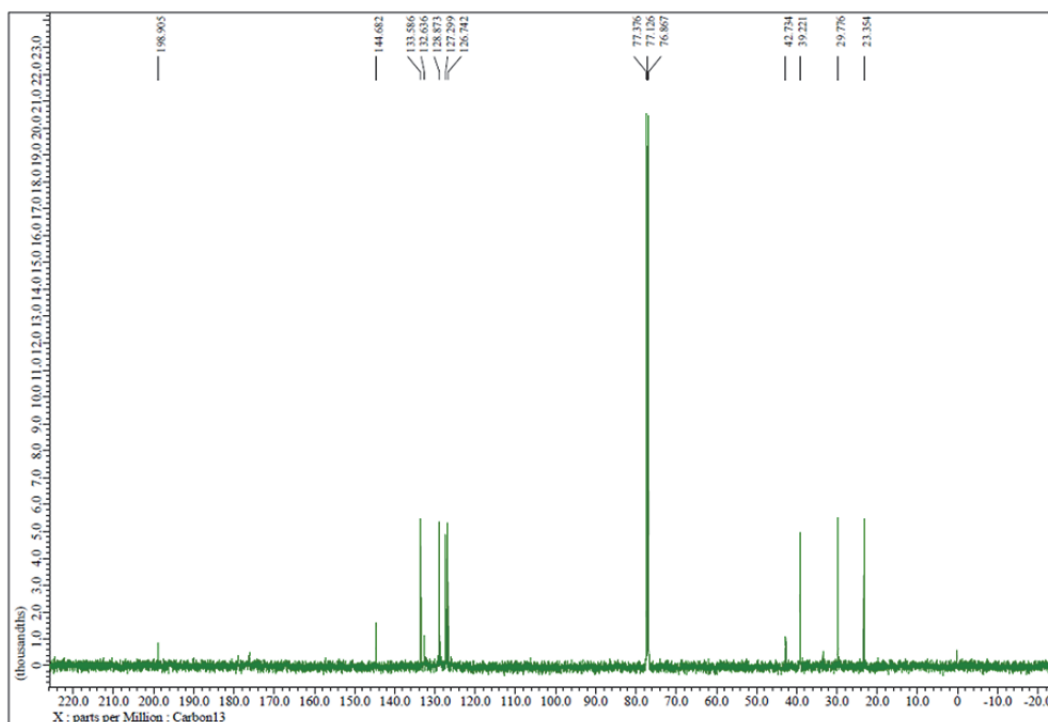


Figure 114. ^{13}C NMR spectrum of 8d

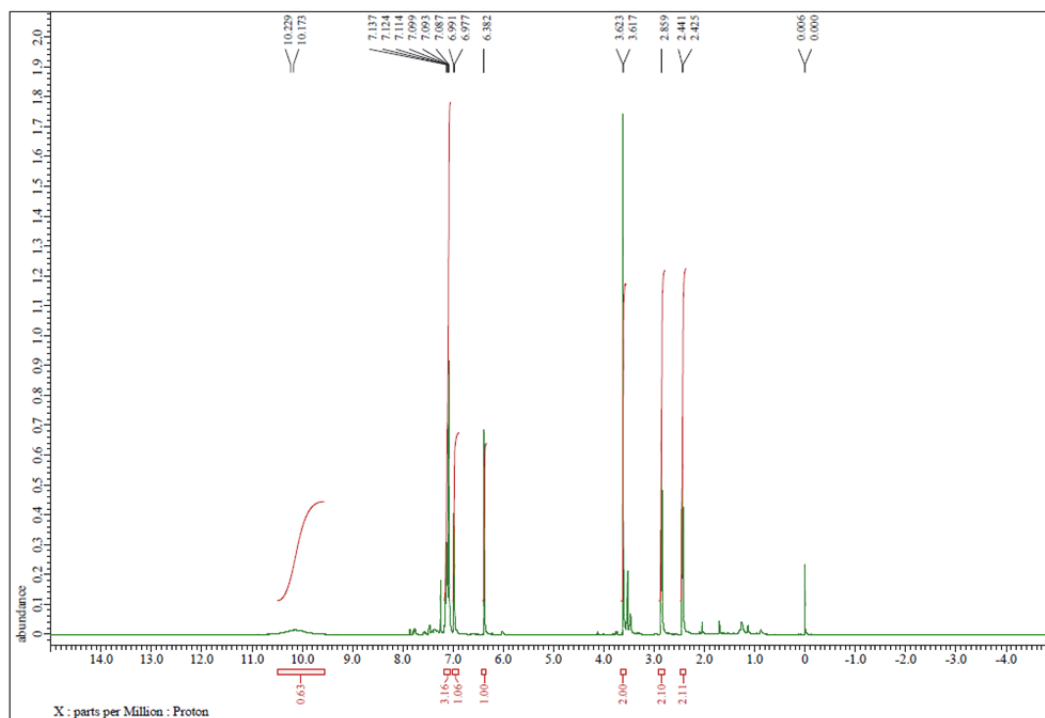


Figure 115. ^1H NMR spectrum of 8e

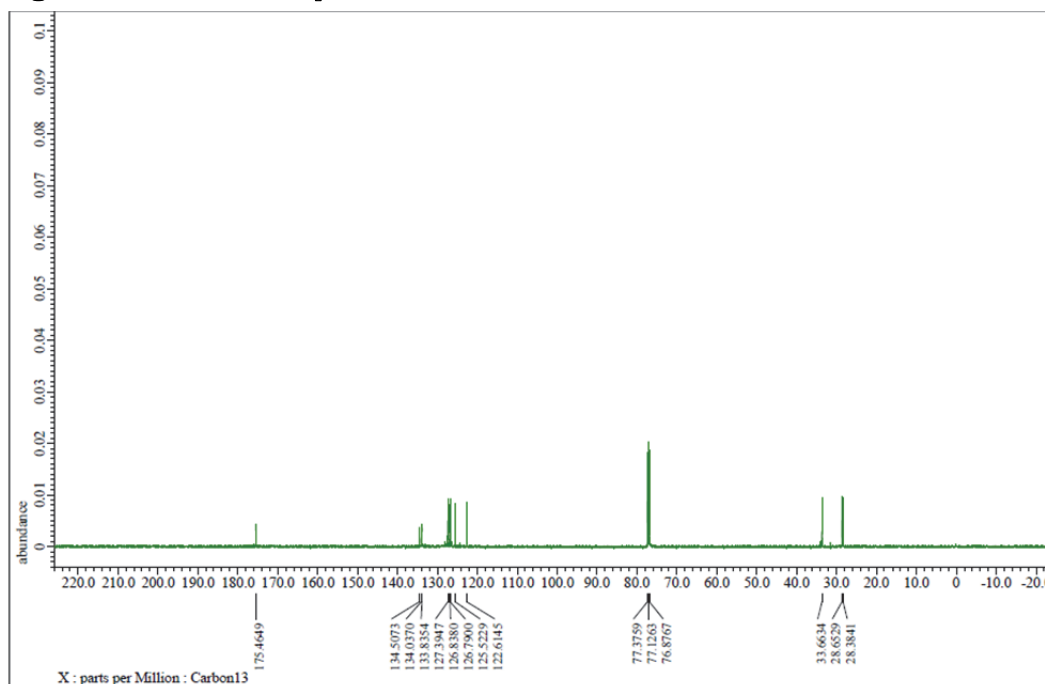


Figure 116. ^{13}C NMR spectrum of 8e

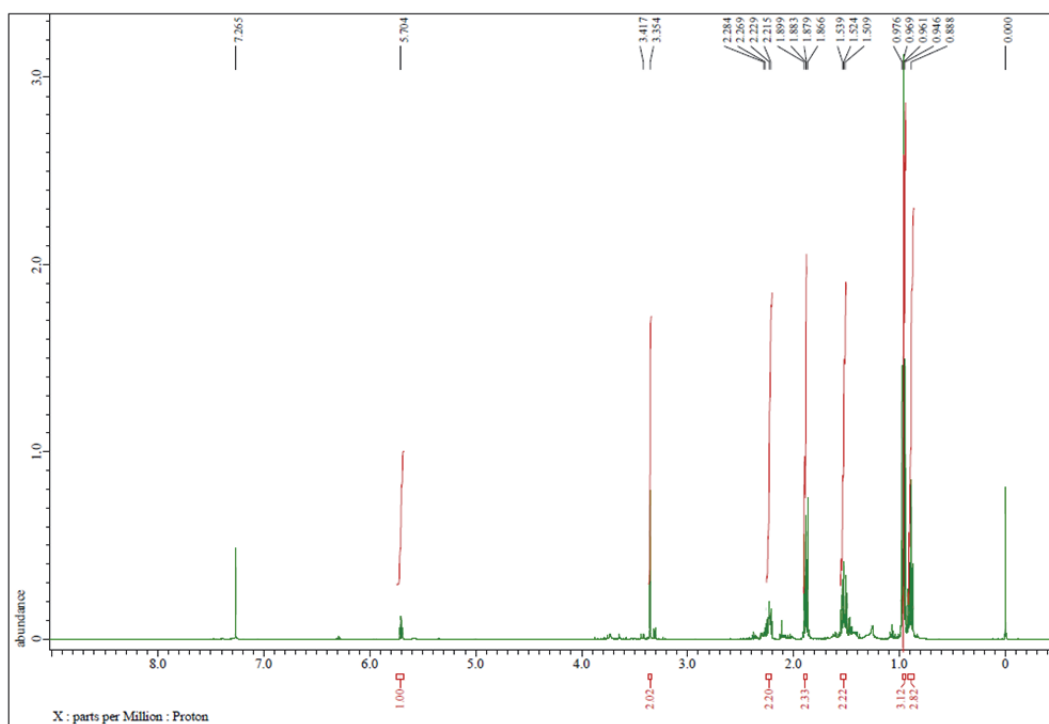


Figure 117. ^1H NMR spectrum of 8f

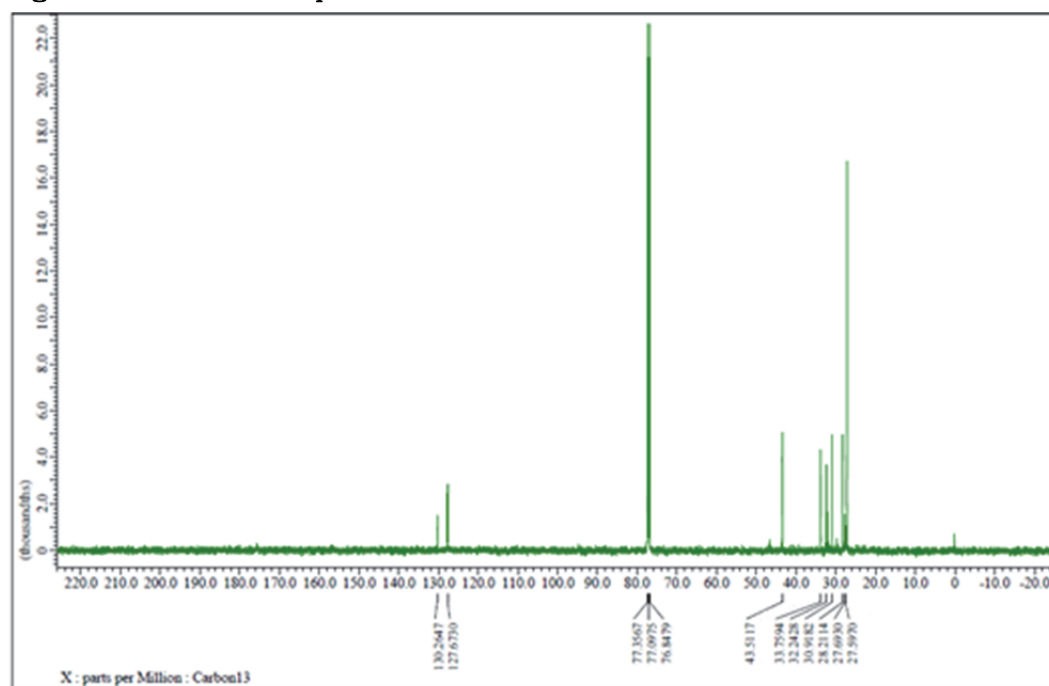


Figure 118. ^{13}C NMR spectrum of 8f

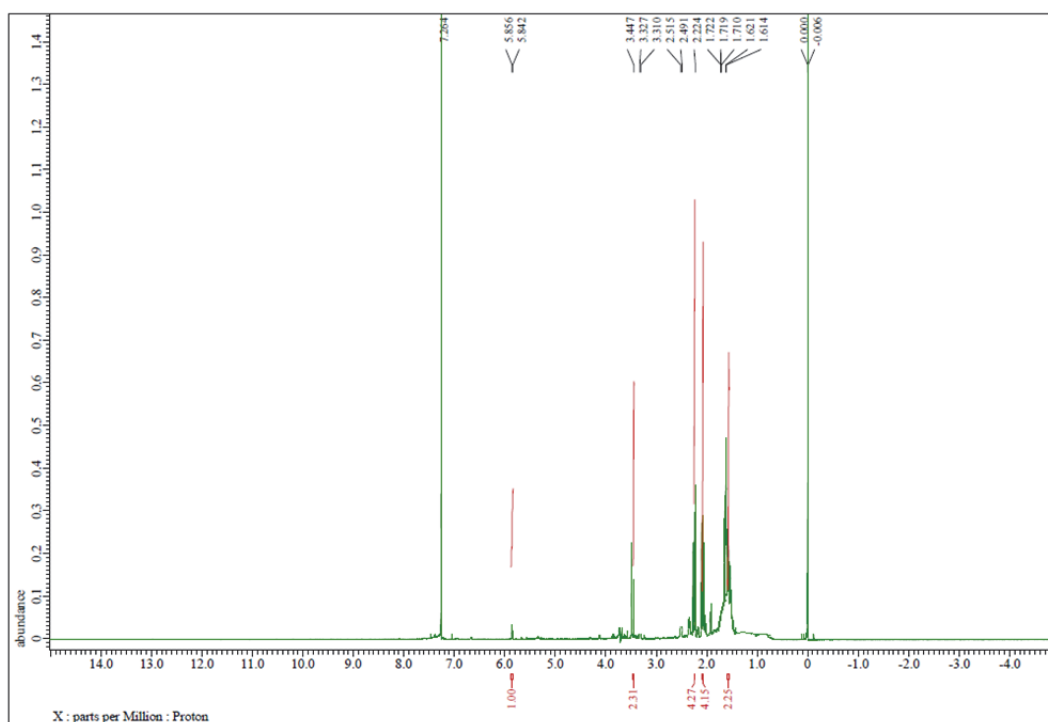


Figure 119. ^1H NMR spectrum of 8g

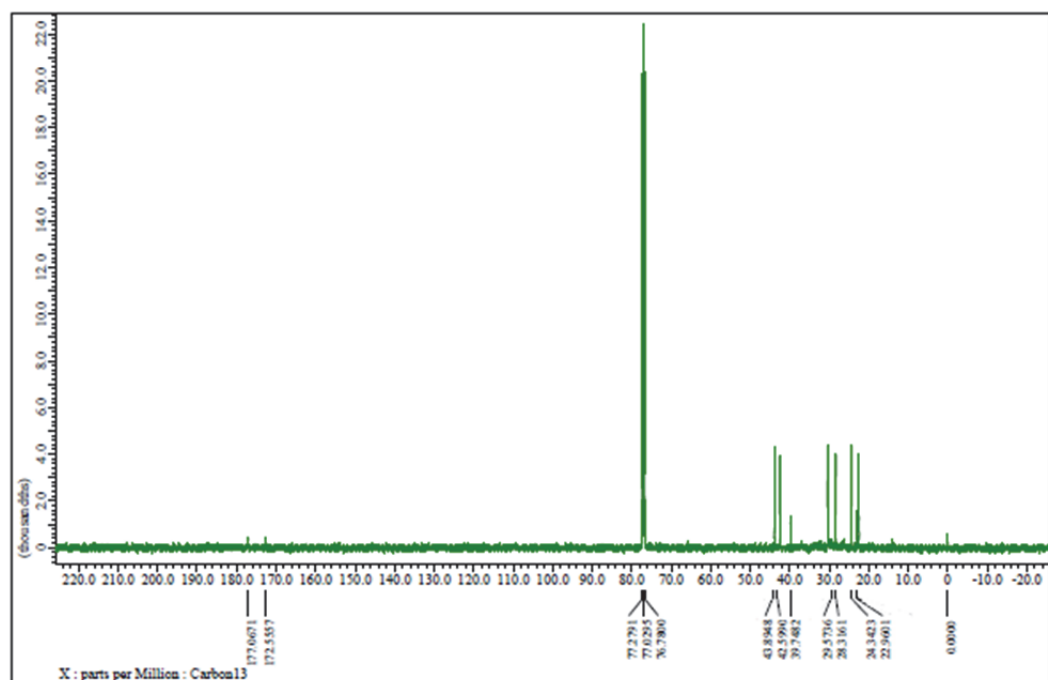


Figure 120. ^{13}C NMR spectrum of 8g

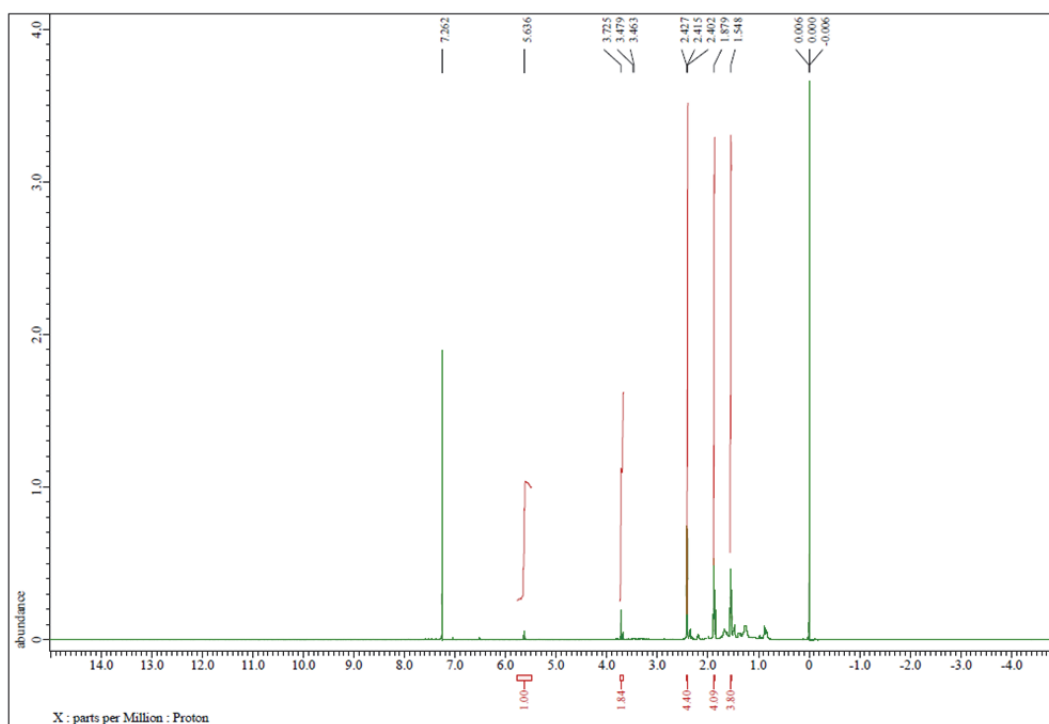


Figure 121. ^1H NMR spectrum of 8h

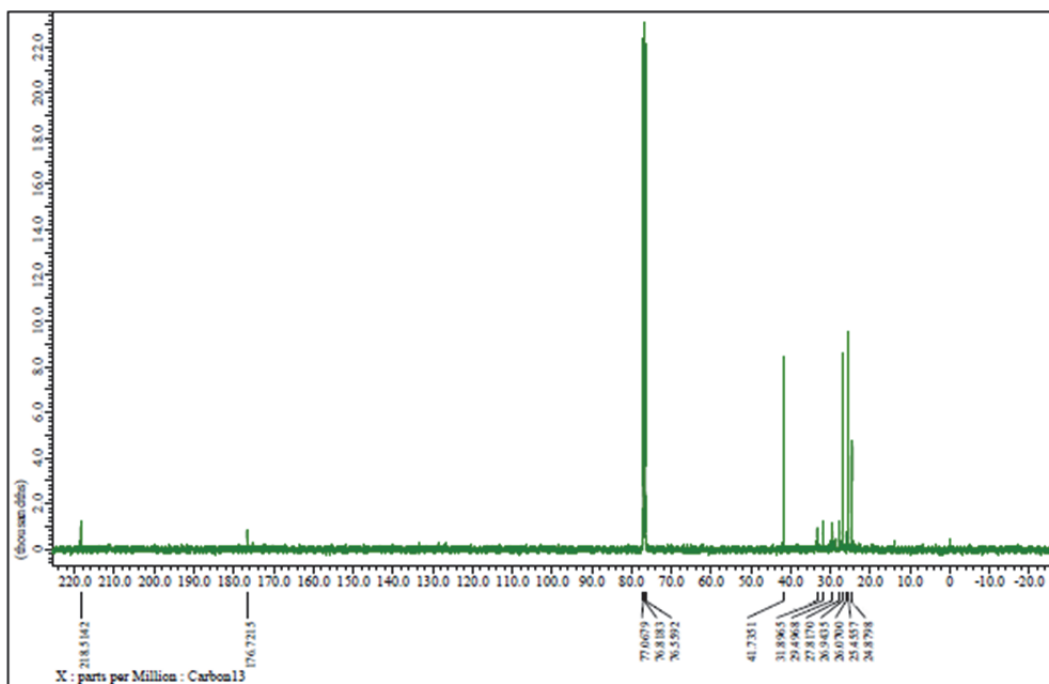


Figure 122. ^{13}C NMR spectrum of 8h

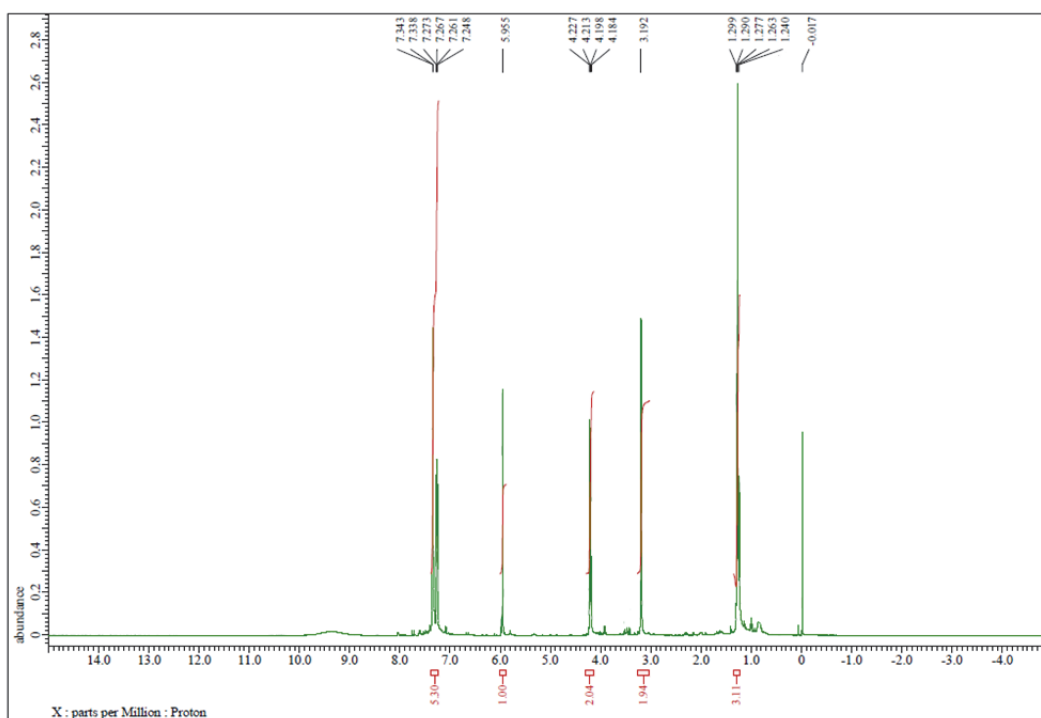


Figure 123. ^1H NMR spectrum of 9a

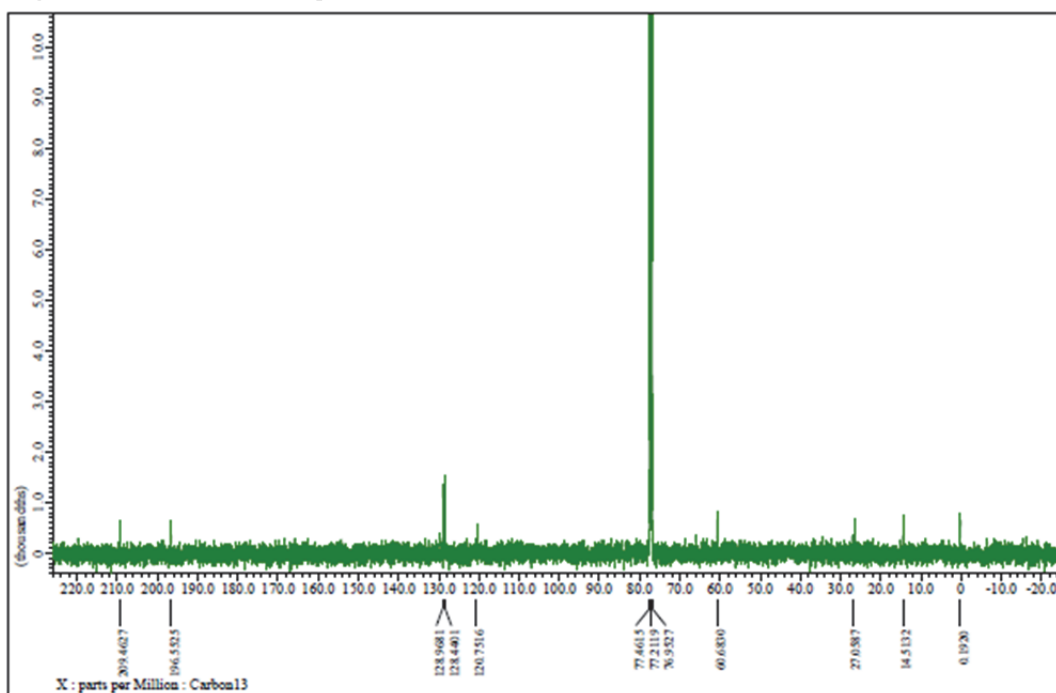


Figure 124. ^{13}C NMR spectrum of 9a

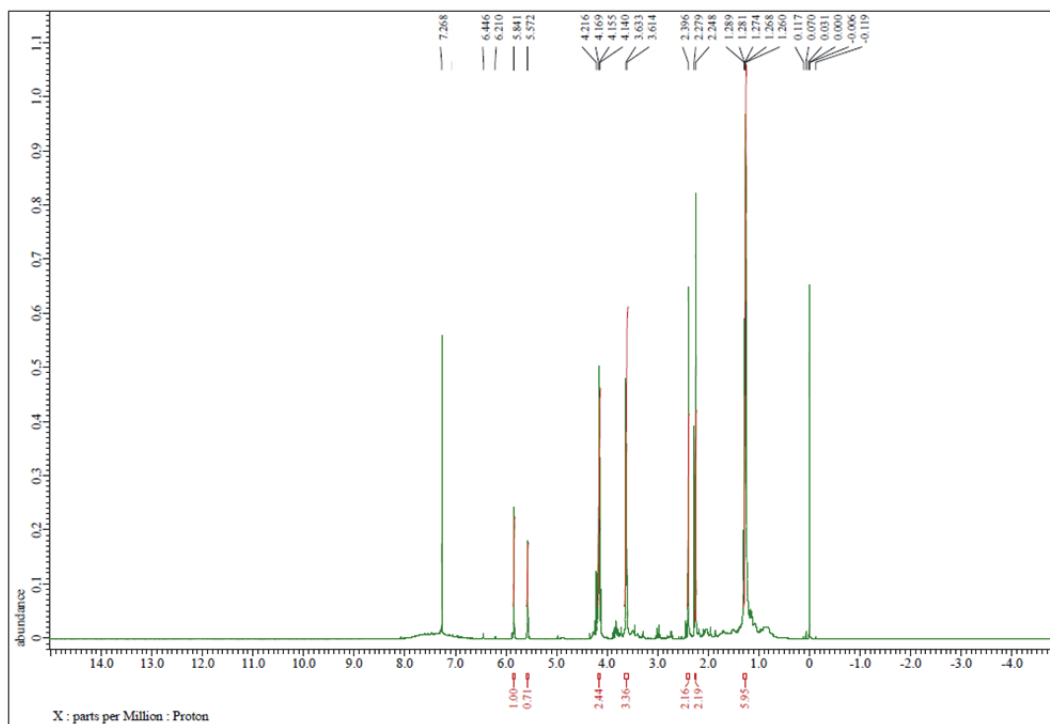


Figure 125. ^1H NMR spectrum of 9b

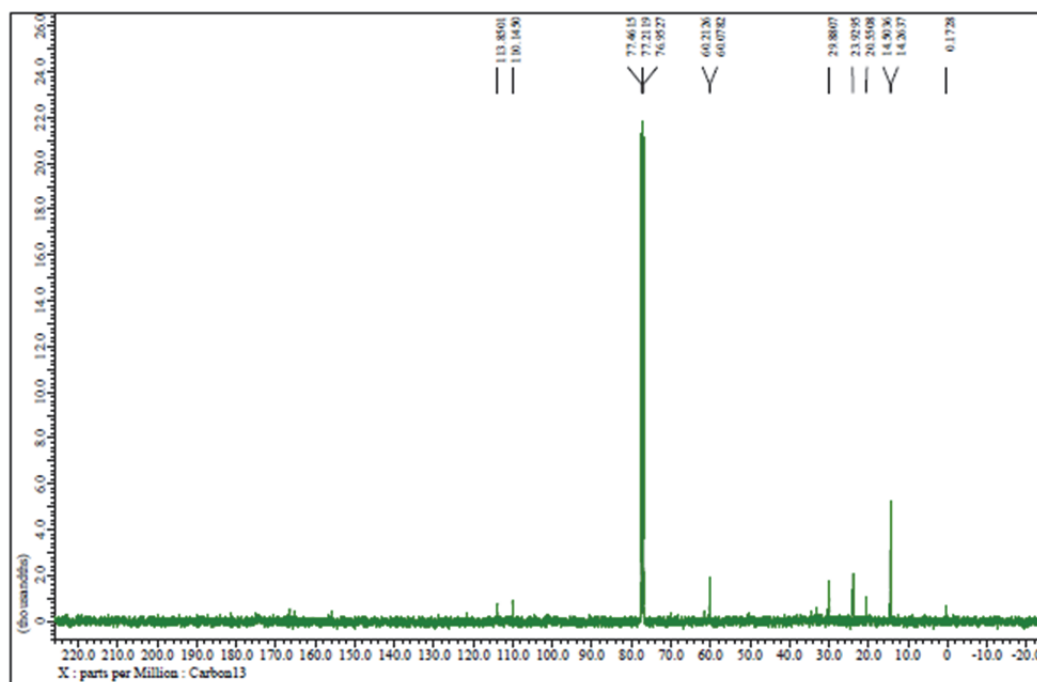


Figure 126. ^{13}C NMR spectrum of 9b

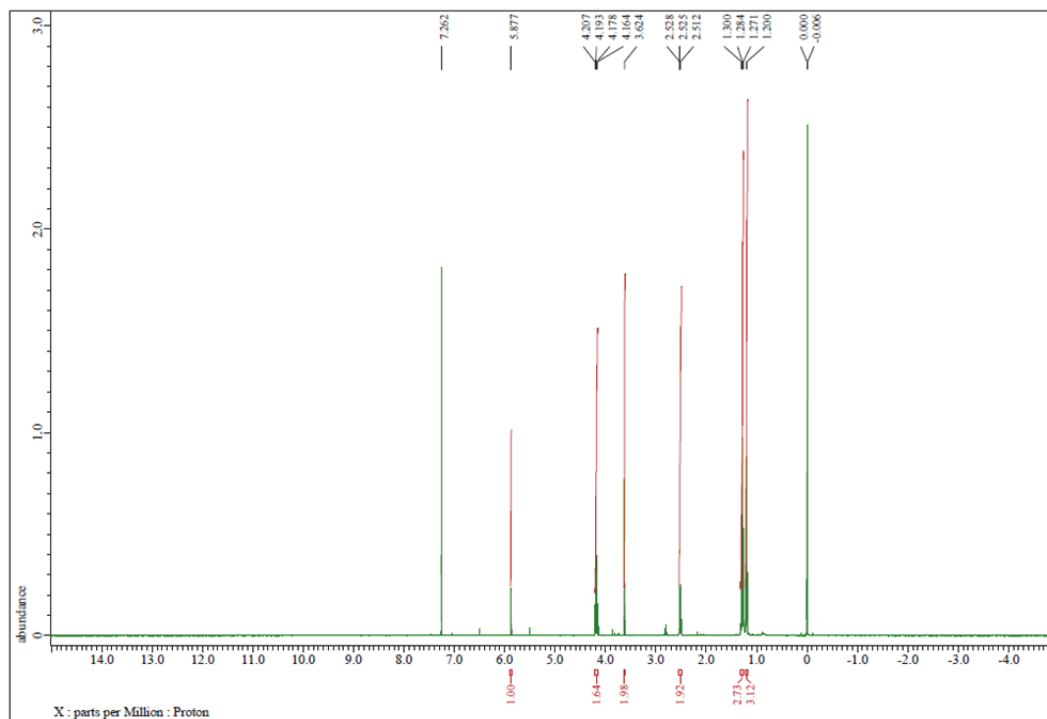


Figure 127. ^1H NMR spectrum of 9c

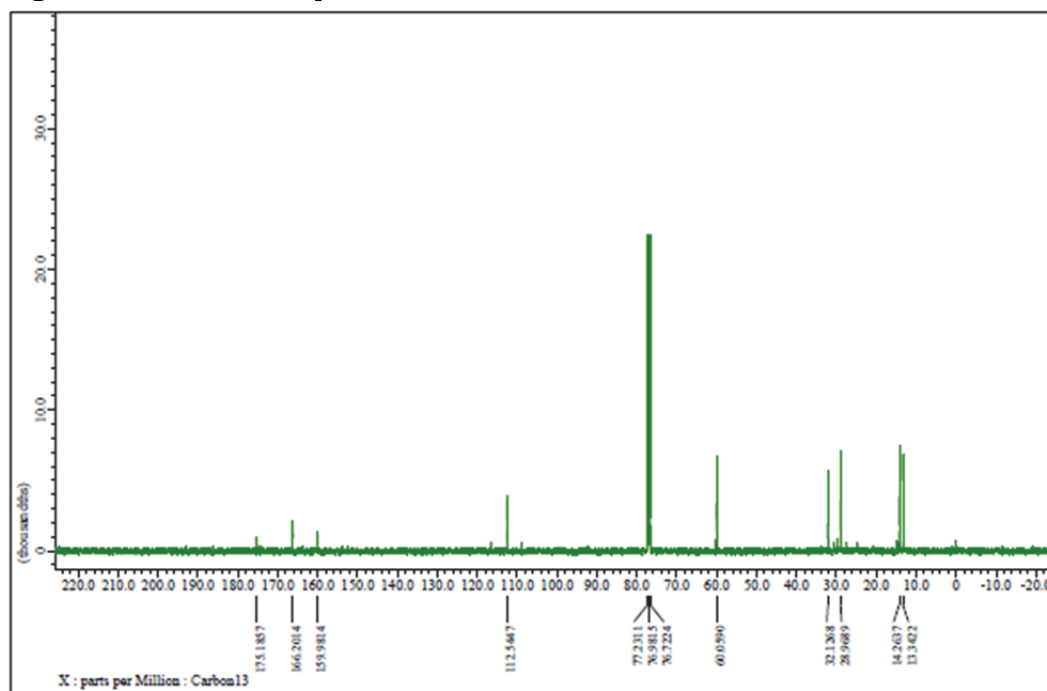


Figure 128. ^{13}C NMR spectrum of 9c

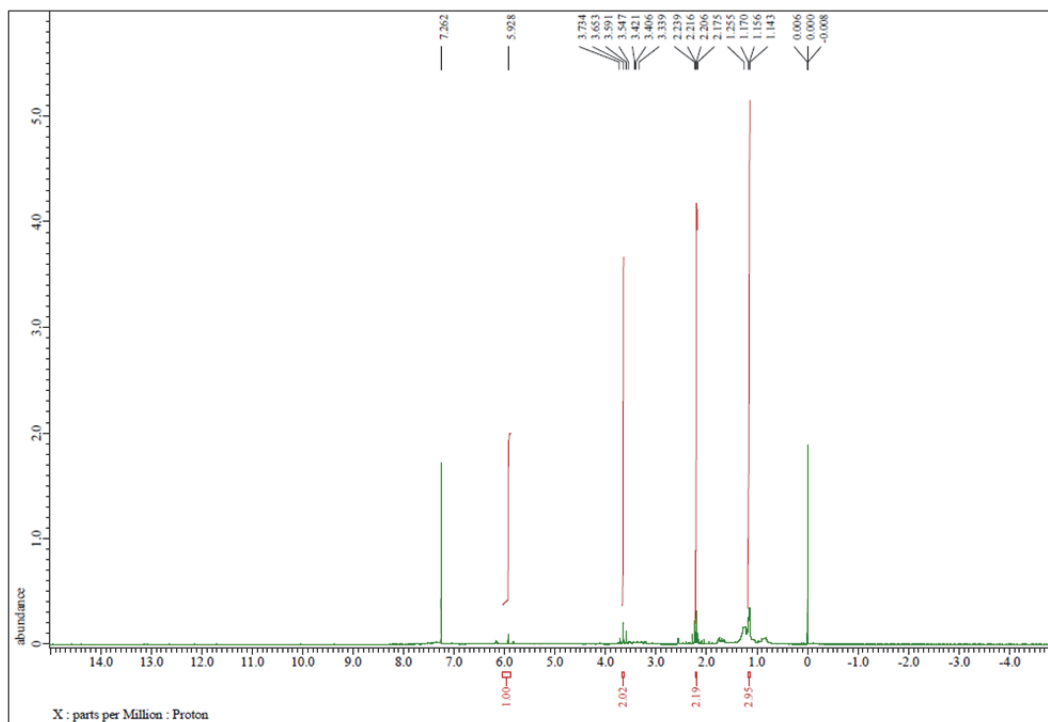


Figure 129. ^1H NMR spectrum of 9e

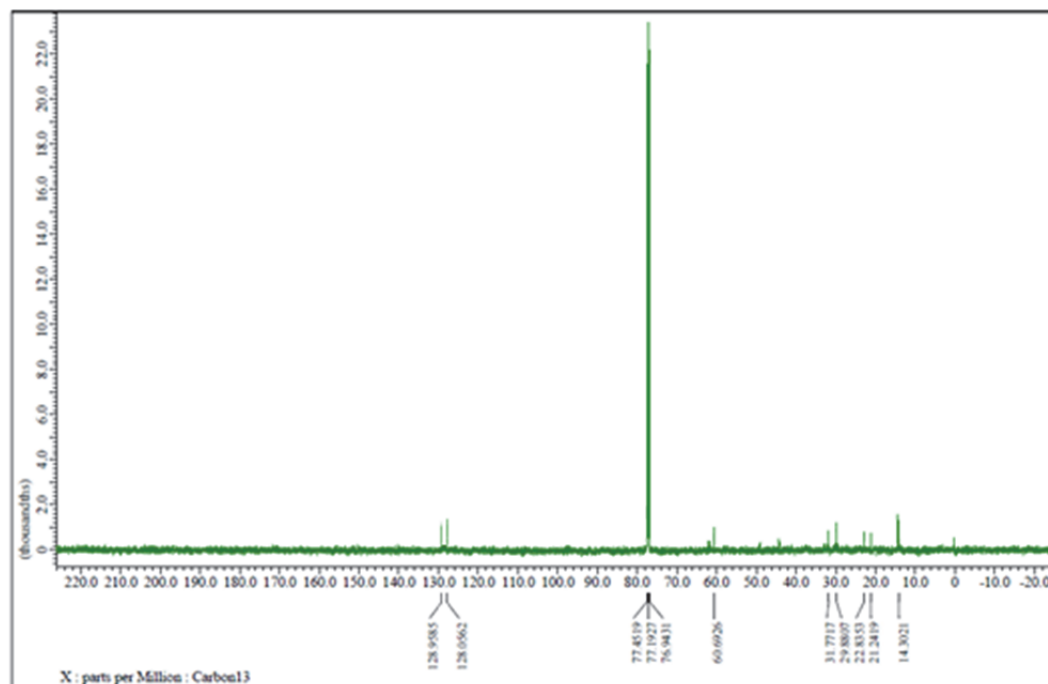


Figure 130. ^{13}C NMR spectrum of 9e

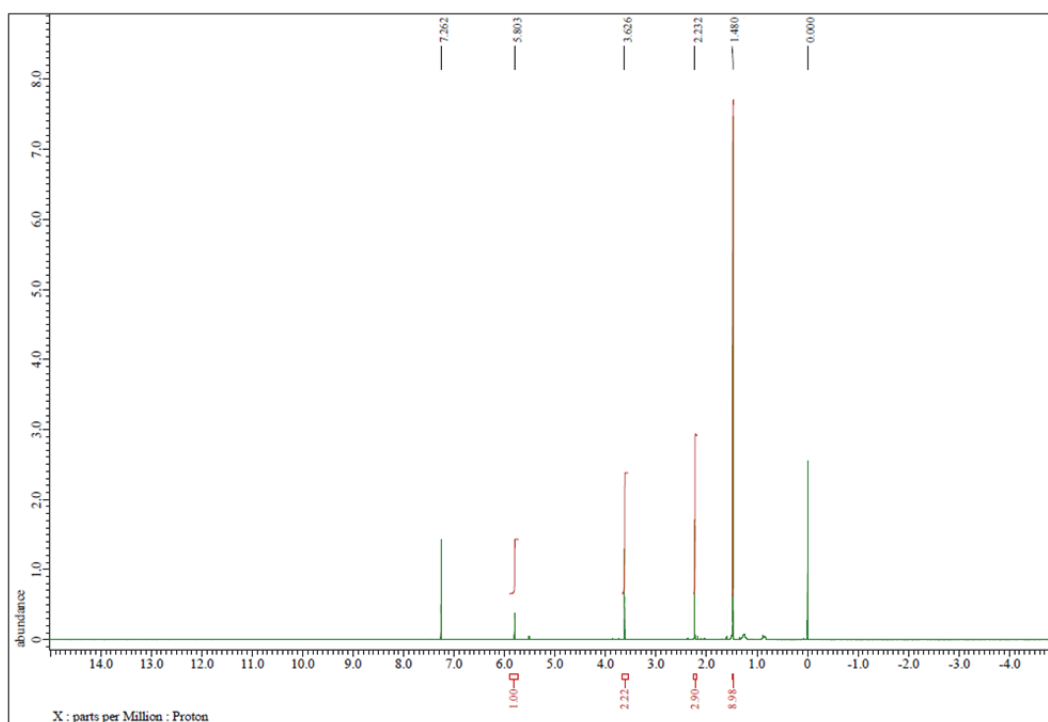


Figure 131. ^1H NMR spectrum of 9f

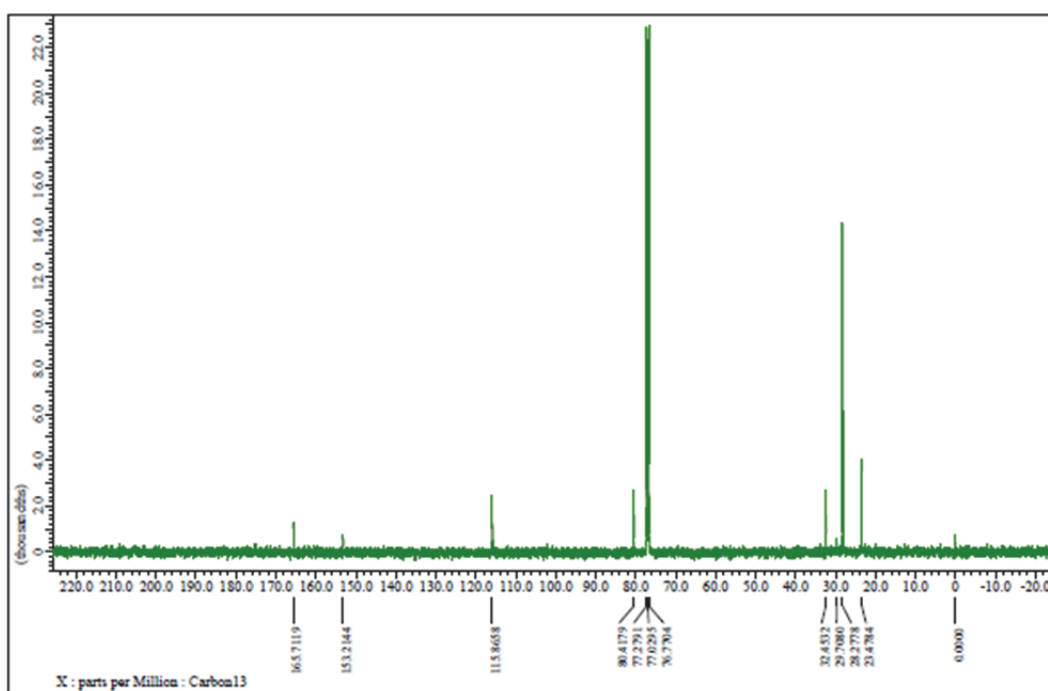


Figure 132. ^{13}C NMR spectrum of 9f