



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

[Disclaimer](#) 

鄭 宣 鎬 教授指導

碩士學位 請求論文

포스포니오실릴화 반응을 통한 에논의 β -
기능기화: TBSOTf 매개에 의한 일리드,
에폭사이드, THP 의 삼-성분 반응

2014

誠信女子大學校 大學院

化 學 科

吳 秀 眞

포스포니오실릴화 반응을 통한 에논의 β -
기능기화: TBSOTf 매개에 의한 일리드,
에폭사이드, THP 의 삼-성분 반응

鄭 宣 鎬 教授指導

이 論文을 碩士學位 論文으로 提出함

2013 년 11 월

誠信女子大學校 大學院

化 學 科

吳 秀 眞

認 准 書

吳秀眞의 碩士學位論文을 認准함

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

誠信女子大學校 大學院

논문개요

Lewis 산 촉매인 TBSOTf 를 사용하여 친핵체에 의한 에폭사이드 고리열림과 함께 용매가 참여하는 삼-성분 반응에 대한 연구를 수행하였다.

THP 용매 하에서, 고리형 에논에 PPh_3 와 TBSOTf 를 사용한 phosphoniosilylation 을 통하여 일리드를 만든 후, 에폭사이드 고리열림 반응하였다. 그 결과, α, β -불포화 케톤 (이하 에논)의 β -위치에 pentyloxy 기가 첨가된 에폭사이드 고리열림 반응으로 진행되어 α, β -불포화 케톤 **3a-p** 이 11~77 % 수율로 합성되었다.

THF 용매 하에서 일리드 대신 tetralkylammonium halide 를 이용한 삼-성분 반응을 수행하였다. 그 결과 tetralkylammonium halide, 에폭사이드, THF 모두 반응에 참여한 삼-성분 반응 화합물 **6a-g** 을 66~90 %의 높은 수율로 얻을 수 있었다. 또한 tetrabutylammonium acetate, tetrabutylammonium azide, sodium iodide 로 반응한 결과 12~54 % 수율로 원활히 반응이 진행되었다.

본 연구를 통하여, 한 용기 내에서 다양한 친핵체, 에폭사이드, THF 계열 용매의 삼-성분 반응이 쉽고 효과적으로 진행됨을 알게 되었다.

목 차

논문개요

LIST OF TABLES

I. 서	론	-----	1
II. 결과 및 고찰			
	Part 1. 포스포니오실릴화 반응을 통한 에논의 β -기능기화:		
	TBSOTf 매개에 의한 일리드, 에폭사이드, THP의 삼-성분 반응	-----	10
	Part 2. 친핵체, 에폭사이드, THF의 삼-성분 반응	-----	22
III. 결	론	-----	31
IV. 실	험	-----	33
	REFERENCE	-----	84
	ABSTRACT	-----	87

LIST OF TABLES

Part 1. 포스포니오실릴화 반응을 통한 에논의 β -기능기화:

TBSOTf 매개에 의한 일리드, 에폭사이드, THP 의 삼-성분 반응

Table 1. three-component coupling for cyclic enone. ---- 13

Table 2. three-component coupling with HF-pyridine. --- 17

Part 2. 친핵체, 에폭사이드, THF 의 삼-성분 반응

Table 3. three-component coupling for

tetrabutylammonium halide. ----- 26

Table 4. three-component coupling for

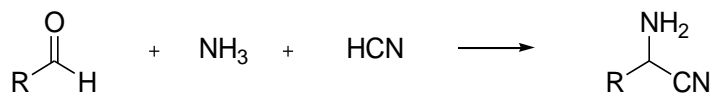
tetrabutylammonium azide and acetate --- 28

Table 5. three-component coupling for

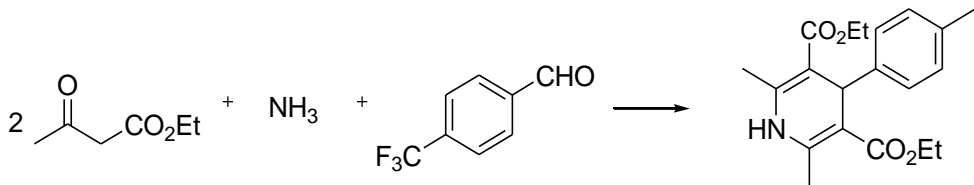
sodium iodide and sodium chloride ----- 29

I. 서론

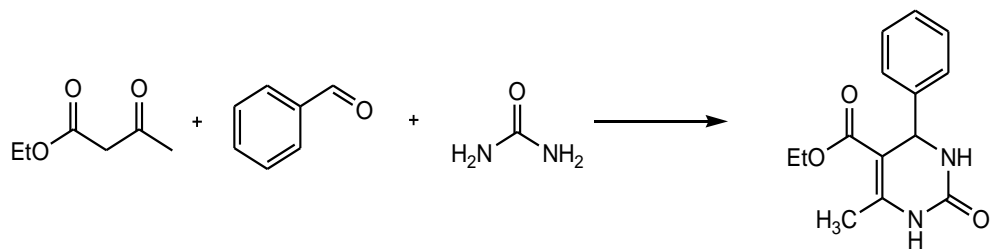
경제적인 합성을 위하여 얼마나 효율적으로 최종생성물을 합성할 수 있는지는 중요한 과제이다.¹ 이러한 관점에서 한번에 여러 화합물이 함께 결합할 수 있는 합성법인 다-성분 반응은 화학자들의 주요 연구 대상이 되어왔다. Strecker amino acid synthesis 1850 (Scheme 1)², the Hantzsch dihydropyridine synthesis 1882 (Scheme 2)³, the Biginelli dihydropyrimidine synthesis 1891 (Scheme 3)⁴, the Mannich reaction 1912 (Scheme 4)⁵, the isocyanide-based Passerini의 삼-성분 반응 1921 (Scheme 5)⁶, 그리고 Ugi의 사-성분 반응 1959 (scheme 6)으로 발전되었다⁷.



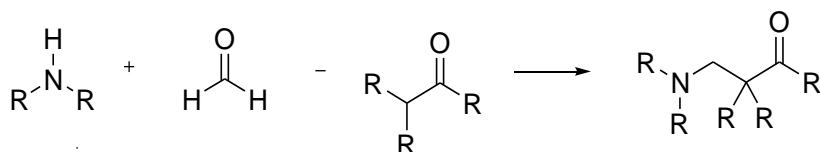
Scheme 1 : Strecker amino acid synthesis



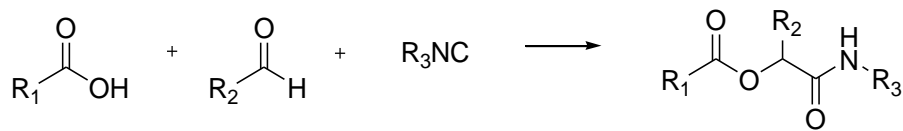
Scheme 2 : Hantzsch dihydropyridine synthesis



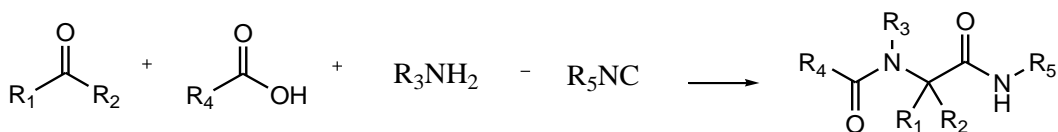
Scheme 3 : Biginelli dihydropyrimidine synthesis



Scheme 4 : Mannich reaction

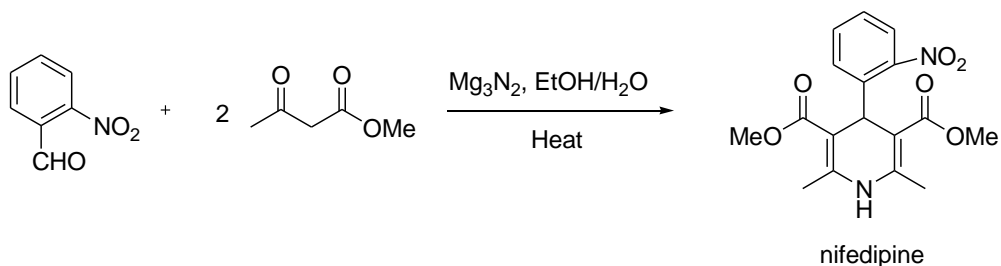


Scheme 5 : Passerini 3-CR

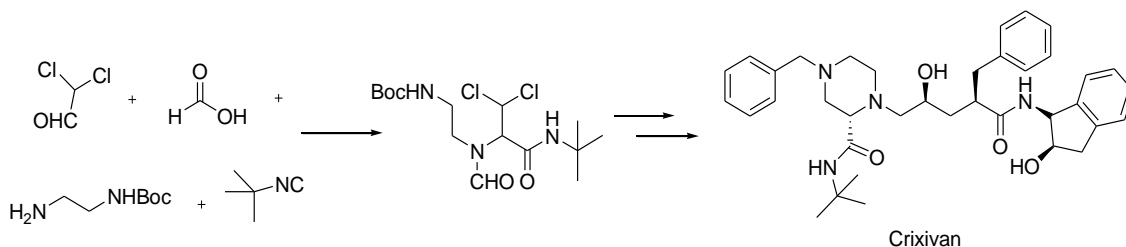


Scheme 6 : Ugi 4-CR

다-성분 반응은 특히 새로운 선도 물질을 찾기 위해 보다 더 쉽고, 다양한 chemical library 를 생산하여 축적해야 하는 의약화학 분야에서 활발히 연구되고 있다. 그 대표적인 예로, Hantzsch 반응을 이용한 칼슘 길항제인 nifedipine 의 한 단계 합성 (scheme 7)⁸ 과 Ugi-4CR 를 이용한 HIV protease inhibitor Crixivan 의 핵심 구조인 piperazine-2-carboxamide 의 합성이 있다 (scheme 8).⁹



Scheme 7 : The synthesis of nifedipine via Hantzsch reaction.



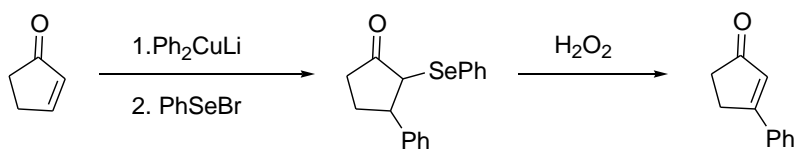
Scheme 8 : The synthesis of Crixivan involving an U-4CR.

이 반응들 외에도 새롭고 독창적인 다-성분 반응을 개발하기 위한 다양한 방법들이 시도되고 있다. 이러한 분야의 연구는 학문적인

연구뿐만 아니라, 의약품 개발, 천연물 합성 등의 응용 가능성이 높기 때문에 지속적인 연구가 필요하다.

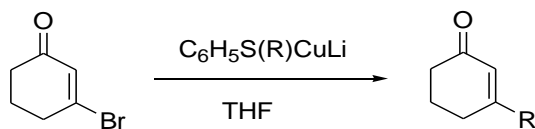
또한, α, β -불포화 카보닐 화합물들은 물질창출에 있어 출발물질 또는 중간체로서 매우 다양하게 이용되므로 α, β -불포화 카보닐 화합물의 β -위치 기능기화는 유기합성 분야에서 중요한 위치를 차지하고 있다.^{10,11} 이에 따라 α, β -불포화 카보닐 화합물들의 β -위치 탄소-탄소 결합 형성 및 기능기 변환은 수년 동안 유기화학자들의 중요 연구대상이 되어왔는데, 연구결과 중 대표적인 예는 다음과 같다.

1974 년, Reich 연구진은 에논에 Gilman 시약과 Phenyl selenyl bromide 를 처리한 후, 과산화수소로 산화하여 에논의 β -위치에 알킬화를 할 수 있음을 보고한 바 있다(Scheme 9).¹²



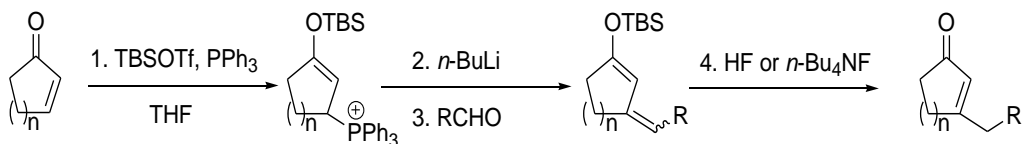
Scheme 9

1975 년, Piers 연구진은 3-bromo-2-cyclohexen-1-one 에 lithium phenylthio alkyl cuprate 를 처리하여 에논의 β -위치에 알킬기를 도입할 수 있음을 보인 바 있다(Scheme 10).¹³



Scheme 10

이 외에도, 1986 년 Kozikowski 연구진에서는 에논의 phosphoniosilylation 반응으로부터 유도된 일리드를 알데하이드와 Wittig 반응을 통하여 에논의 β -위치에 알킬기를 도입하는 방법을 보고하였다(scheme 11).^{14,15}



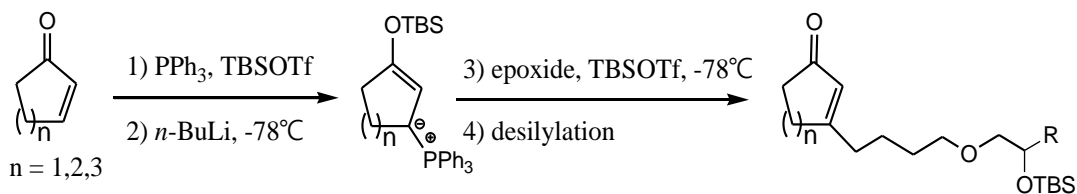
Scheme 11

이 공정은 기존의 방법과는 달리 한 용기 안에서 4 단계 반응을 진행시킴으로써 보다 효율적으로 에논을 β -알킬화 할 수 있다는 장점이 있다.

이 후, 1988 년 김성각 교수 연구진과 1992 년 이필호 교수 연구진에서 phosphoniosilylation 반응으로 유도된 일리드를 이용한

에논의 β -기능기화의 연구를 하였다.^{16,17} 이어 phosphoniosilylation 공정을 이용한 β -기능기화 방법은 에논 뿐만 아니라, α, β -불포화 락톤과 에스터에도 다양하게 시도되어 보고된 바 있다.¹⁸

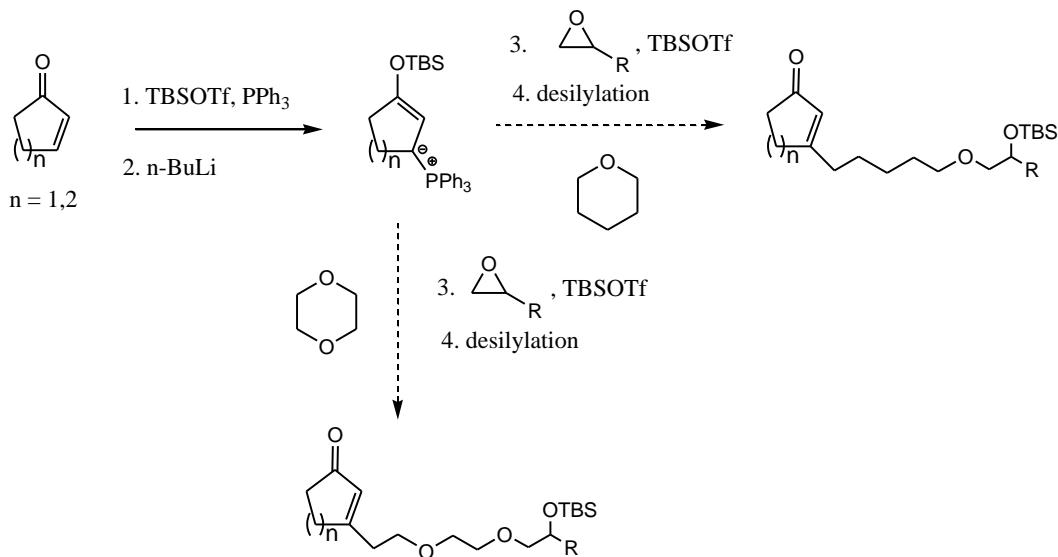
최근 연구에서는 phosphoniosilylation 공정을 에폭사이드의 고리열림과 함께 수행한 결과가 보고되었다. 에논의 phosphoniosilylation 생성물로부터 유도된 일리드에 에폭사이드, TBSOTf 를 연이어 첨가하여 반응한 결과, 기존의 양상과는 다른 흥미로운 반응이 진행되었는데, 일리드와 에폭사이드, 용매로 사용된 THF 가 함께 반응하여 butyloxy 기가 삽입된 생성물을 얻는 삼-성분 반응이 진행되었다(scheme 12).¹⁹



Scheme 12

이에 착안하여 본 연구에서는 THF 외의 다른 유사한 구조의 용매 조건에서도 이와 같은 삼-성분 반응이 진행될 것인지에 관하여 살펴보고자 하였다. 따라서 Part 1에서는 THF 와 유사한 구조의

화합물인 1,4-dioxane 과 THP(tetrahydropyran) 용매에서 반응을 수행하였다. 예상되는 반응은 다음과 같다(scheme 13).

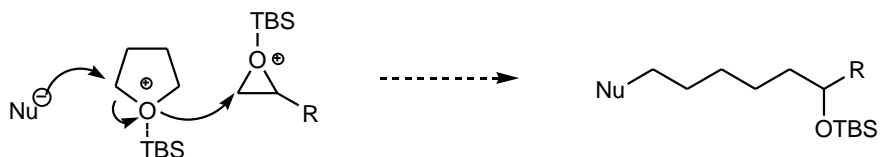


Scheme 13

연구의 주안점은 첫째, THF 용매 하에서와 마찬가지로 THP 용매 하에서 예논의 phosphoniosilylation 반응으로 유도된 일리드를 에폭사이드, TBSOTf 와 연이어 반응시킬 경우 THP 가 반응에 참여하는 삼-성분 반응이 진행되는가에 관하여 살펴보고자 하였다. 둘째, THF 용매 하에서 반응은 -78°C 에서 진행되는데, THP 의 어는점은 -45°C 이기 때문에 온도를 고려한 반응의 최적의 조건을 찾아보고자 하였다. 셋째, 반응성이 가장 좋은 예논과 에폭사이드에 대해 살펴보고, 다양한 예논과 에폭사이드에 적용 가능한지에 대해

고찰해 보고자 하였다. 마지막으로, 일리드에 의한 에폭사이드 고리 열림 반응의 위치 선택성에 대한 경향도 탐구해 보고자 하였다.

Part 2에서는 Part 1의 응용으로서 일리드가 아닌 다양한 친핵체와 에폭사이드 그리고 THF와의 삼-성분 반응에 대해 알아보려고 하였다(Scheme 14).



Scheme 14

최근 다-성분 반응의 연구동향은 위치, 화학, 입체선택성과 더불어 출발물질 취득의 용이성, 편리한 실험방법, 효율적인 자원 이용, 원자 경제성, 환경 친화적인 부분에 주목하고 있다. 이에 따라, 위치 선택성과 효율적 합성방법에 중점을 두고 연구를 계획하였다.

먼저 상전이 촉매로 이용되는 tetralkylammonium halide를 이용한 용기 내에서의 반응을 해보고자 하였다. 이 연구의 진행방향은 첫째, 에논의 phosphoniosilylation 반응으로 유도된 일리드와 마찬가지로 tetralkylammonium halide를 에폭사이드, TBSOTf와 연이어 반응시킬 경우 THF가 반응에 참여하는 삼-성분 반응이 진행되는지 살펴보고자 하였다. 둘째, 반응성이 가장 좋은 친핵체과

에폭사이드에 대해 살펴보고, 다양한 친핵체와 에폭사이드에 적용 가능한지에 대해 고찰해 보고자 하였다. 셋째, tetralkylammonium halide 에 의한 에폭사이드 고리 열림 반응의 위치 선택성에 대한 경향도 탐구해 보고자 하였다. 마지막으로, 친핵체로서 tetralkylammonium halide 가 아닌 다양한 친핵체를 사용하여 반응을 진행시켜 봄으로써 다양한 화합물 합성의 응용가능성에 대하여 알아보고자 하였다.

II. 결과 및 고찰

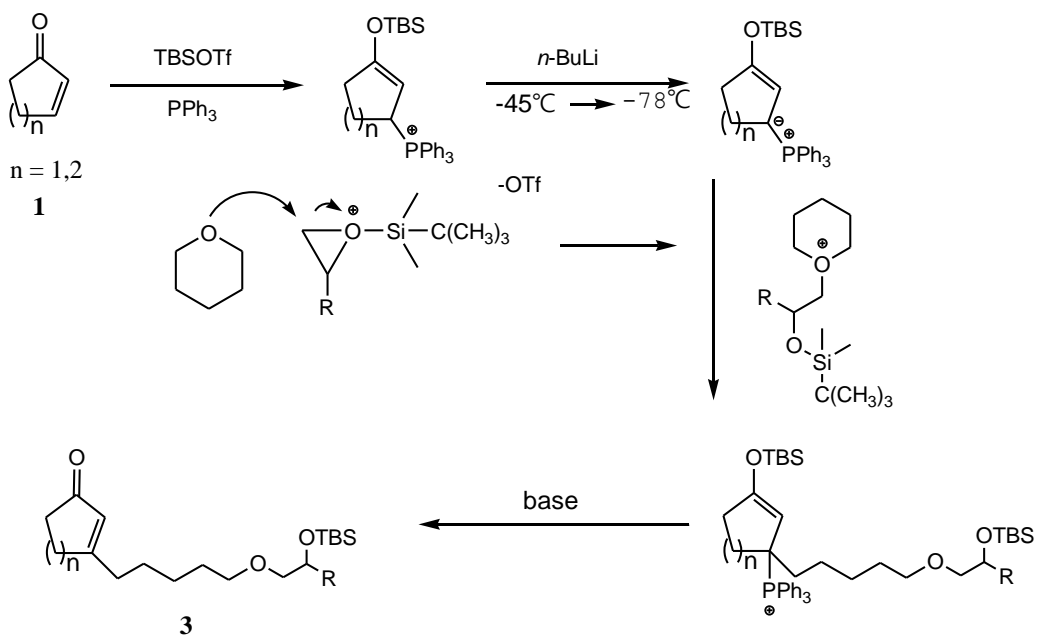
Part 1. 포스포니오실릴화 반응을 통한 에논의 β -기능기화: TBSOTf

매개에 의한 일리드, 에폭사이드, THP 의 삼-성분 반응

본 연구에서는 우선 THF (tetrahydrofuran)와 유사한 화합물인 THP (tetrahydropyran)와 1,4-dioxane 이 반응에 참여하는 삼-성분 반응의 반응성의 유무를 확인하는 작업을 수행하였다. 에논의 phosphoniosilylation 생성물로부터 유도된 일리드를 -78°C 에서 에폭사이드, TBSOTf 를 연이어 첨가하는 실험방법으로 진행되었다.

먼저 1,4-dioxane 용매 하에서의 반응을 살펴보았다. 1,4-dioxane 의 어는점이 11.8°C 이기 때문에 실온에서 탈실릴화 반응을 한 후, 반응 온도를 -78°C 로 낮추어 반응하였으나, 얼어버렸기 때문에 반응이 진행 되지 않았다. 또한, 실온에서 계속 반응했을 경우에는 점성이 높은 화합물이 생성되었는데, 이는 TBSOTf 와 1,4-dioxane 에 포함된 물로부터 생성된 triflic acid 에 의해 용매인 1,4-dioxane 이 중합 반응한 것으로 예상 하였다. 따라서 1,4-dioxane 에 대하여 더 이상의 고찰을 하지 않고 THP 에 관하여 중점적으로 연구하였다.

THP의 어는점은 -45°C 이기 때문에, 탈실릴화 단계에서 얼지 않게 -45°C 근처에서 염기를 첨가한 후, bath 온도를 -78°C 로 낮추면 얼지 않고 반응이 진행되었다. 그 결과 THF 용매의 경우와 마찬가지로 THP가 반응에 참여하는 삼-성분 반응이 진행됨을 알 수 있었다. 메커니즘은 다음과 같이 예상할 수 있다(scheme 15).



scheme 15

TBSOTf가 과량 주입되면서 TBSOTf에 의하여 에폭사이드가 활성화 되고, 친핵체인 일리드가 직접 에폭사이드를 공격하기 전에

충돌빈도가 높은 용매인 THF 가 먼저 에폭사이드를 공격한 것으로 예상된다.

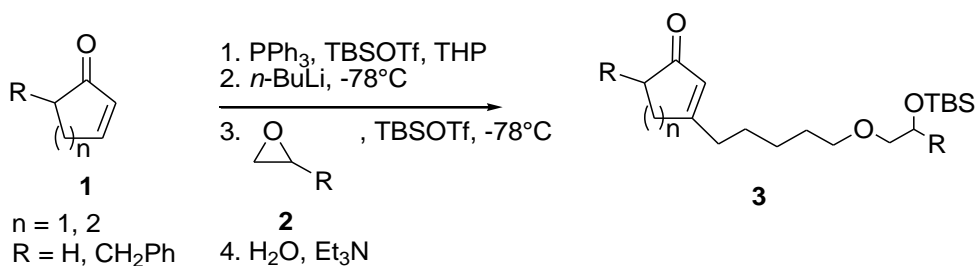
THF 용매 조건에서 실험한 결과 삼-성분 반응한 생성물을 얻을 수 있었으나, 그 수율이 만족스럽지 못하였다(40-50%). 부생성물을 컬럼해 본 결과, TBS 가 떨어진 알코올 형태의 화합물이 생성된 것을 알 수 있었다. 이는 추출 시, 반응 후 남은 TBSOTf 를 분해하기 위하여 염기로 사용한 sat. NaHCO₃ 에 의해 탈실리콘화 된 것으로 예측하였다. 그리하여, base 로 sat. NaHCO₃ 대신 좀 더 약염기인 triethylamine (TEA)을 사용하였다. 그 결과, 향상된 수율을 얻을 수 있었다.

최적의 조건을 찾기 위해 이미 보고된 THF 용매에서의 삼-성분 반응에서 가장 좋은 결과를 나타내었던 화합물인 2-cyclohexen-1-one **1b** 과 1,2-epoxybutane **2a**을 사용하여 반응해 보았다. 반응결과 삼-성분 짝지음 반응이 진행된 3-{5-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-butoxy]-pentyl} cyclopent-2-enone **3a** 이 65%의 높은 수율로 얻어졌다(entry 1). 따라서 다른 종류의 고리형 에논에도 효율적으로 위의 공정이 적용되는지 알아보고자, 5 각 고리 에논 2-cyclopenten-1-one **1a** 과 6 번 위치에 치환기가 존재하는 6 각 고리 에논 6-benzyl-2-cyclohexen-1-one **1c** 에 적용시켜 보았다. 에논 6-benzyl-2-cyclohexen-1-one **1c** 은

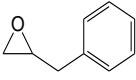
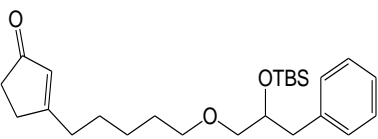
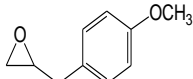
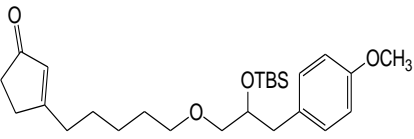
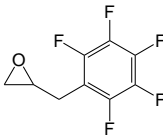
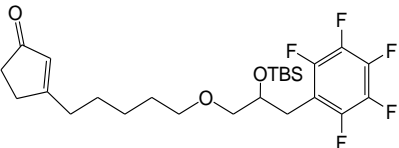
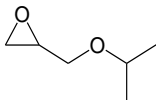
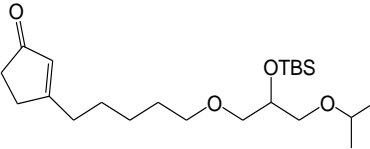
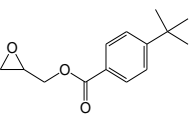
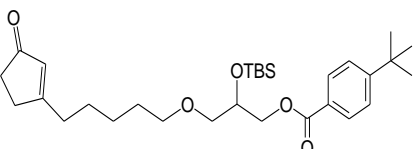
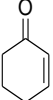

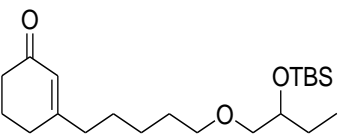
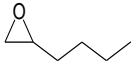
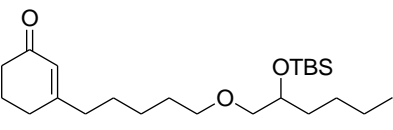
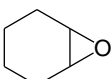
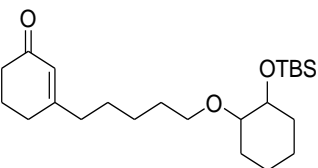
판매되지 않았으므로, 제조하여 사용하였다.²⁰ 실험결과는 Table 1에 제시되어 있다.

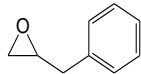
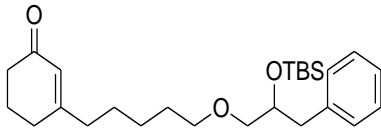
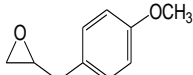
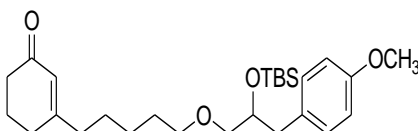
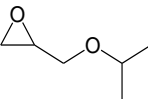
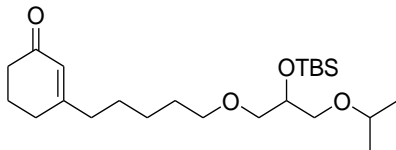

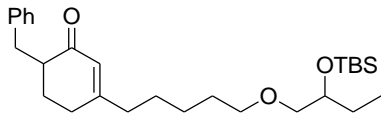
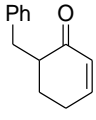
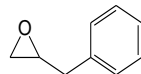
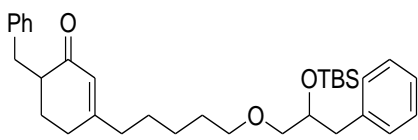
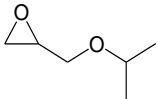
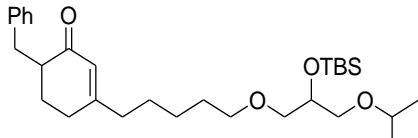
표(Table 1)에 나타낸 것처럼 5각 고리에는 2-cyclopenten-1-one **1a**은 71%(Entry 8), 6번 위치에 치환기가 있는 6각 고리에는 6-benzyl-2-cyclohexen-1-one **1c**는 48%의 수득률을 얻어(entry 14), 이 공정이 효율적임을 확인하였다.

Table 1. three-component coupling of cyclic enone, epoxide and THP.



Entry	Enone 1	Epoxide 2	Product 3	Product No.	yield (%)
1				3a	71
2	1a			3b	55

3		 2c	 3c	77
4		 2d	 3d	51
5		 2e	 3e	24
6		 2f	 3f	62
7		 2g	 3g	53
8	 1b	 2a	 3h	65
9		 2h	 3i	35
10		 2b	 3j	4

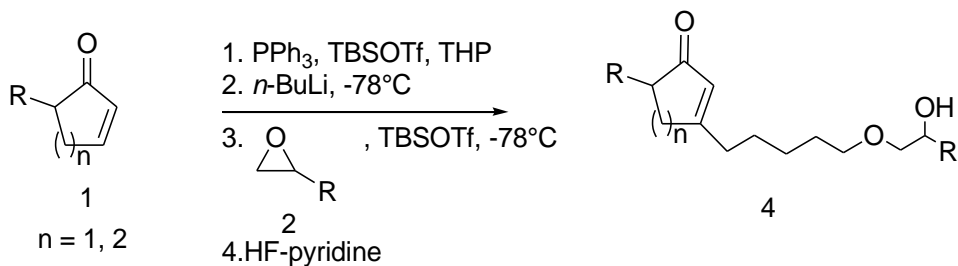
11		 2c		3k	56
12		 2d		3l	17
13		 2f		3m	50
14		 2a		3n	48
15	 1c	 2c		3o	62
16		 2f		3p	50

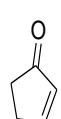

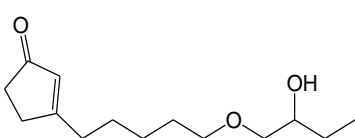

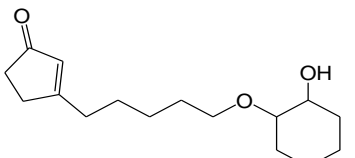
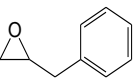
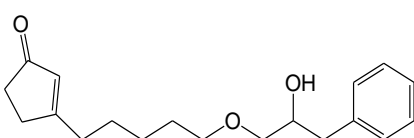
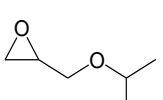
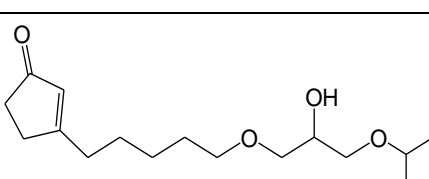

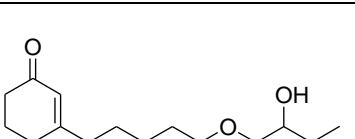
반응 결과, 고리에는 화합물의 경우, 오각고리 (2-cyclopexen-1-one **1a**)의 반응성이 육각고리 (2-cyclohexen-1-one **1b**) 보다 더 좋았다. 에폭사이드 중에는 (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** 과의 반응에서 가장 좋은 수득률(77%)을 얻을 수 있었다(Entry 3). 그리하여 (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** 의 벤젠고리에 electron

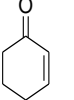
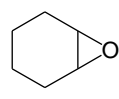
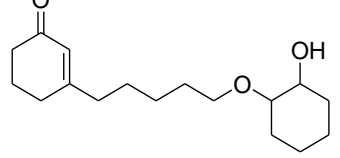
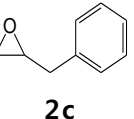
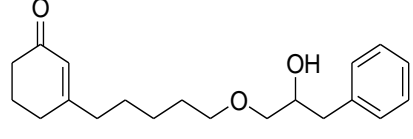
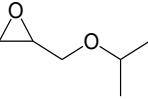
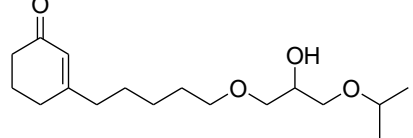
donating group 인 methoxy 기를 붙인 2-(4-methoxybenzyl)oxirane **2d** 와 electron withdrawing group 인 fluorine 을 붙인 2-(perfluorobenzyl)oxirane **2e** 를 각각 반응해 보았다. 이러한 에폭사이드는 팔지 않았으므로, 알켄화합물에 mCPBA 로 산화시키는 방법으로 만들어 사용하였다.²¹ 반응결과, 각각의 에폭사이드와의 반응에 대해 51%, 24%의 수율을 얻을 수 있었다(entries 4 and 5). 이로써 (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** 보다는 반응성이 낮지만 electron donating group 이 붙은 에폭사이드가 electron withdrawing group 이 붙은 에폭사이드 보다 더 반응성이 좋다는 것을 알 수 있었다. 반면, styrene oxide 와의 반응에서는 결과를 얻을 수 없었는데, 이는 styrene oxide 의 입체장애 때문에 다른 부반응이 일어난 것으로 예상된다.

다음으로, 삼-성분 반응 화합물의 알코올형태의 생성물을 얻기 위해, HF-pyridine 으로 탈실리콘화를 하여 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다(Table 2). 앞의 반응과 동일한 실험방법으로 진행되었으나, 탈실리콘화 단계에서 triethylamine 이 아닌 HF-pyridine 으로 시약을 변경하여 TBS 가 떨어진 알코올형태의 생성물을 얻었다.

Table 2. three-component coupling with HF-pyridine.

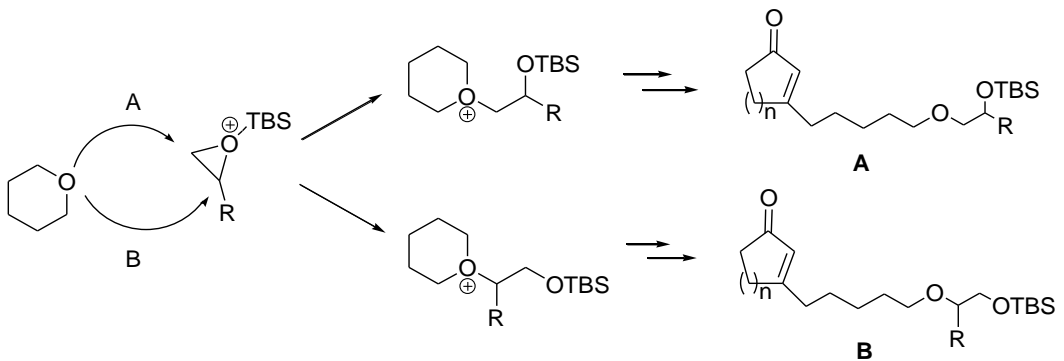


Entry	Enone 1	Epoxide 2	Product 4	Product No.	yield (%)
1	 1a	 2a		4a	58
2		 2b		4b	44
3		 2c		4c	52
4		 2f		4d	60
5			 2a		4e

6	 1b	 2b	 4f	6
7		 2c	 4g	47
8		 2f	 4h	58

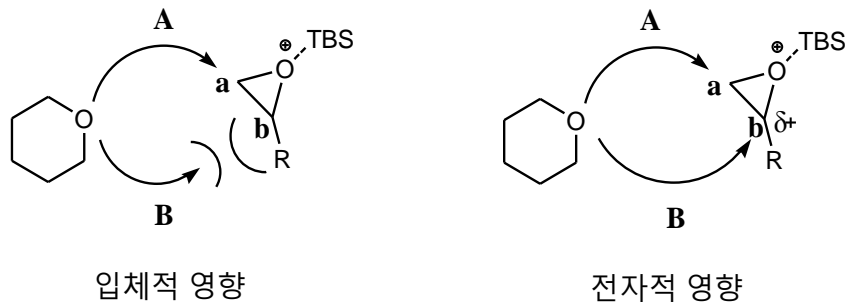
HF-pyridine 으로 탈실리콘화한 알코올형태 **4a-h** 의 생성물은 triethylamine 으로 탈실리콘화 한 생성물 **3a-p** 보다 전체적으로 낮은 수득률을 나타내었으나, 에폭사이드와 에논과의 반응성은 비슷한 경향을 나타내었다. 육각고리에논(2-cyclohexen-1-one **1a**)보다 오각고리에논(2-cyclopenten-1-one **1b**)과의 반응에서 더 높은 수율 얻을 수 있었고(entries 1-4 and 5-8), 에폭사이드는 (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** 이 가장 높은 수율을 나타내었다(entries 3,7). 이에 따라서, 탈실리콘화 시약(triethylamine, HF-pyridine)을 선택함으로써 생성물을 TBS 에테르 형태와 알코올 형태로 조절할 수 있었다.

마지막으로 삼-성분 반응의 위치 선택성에 대해 알아보았다. 이 반응은 THP 가 에폭사이드를 어느 쪽에서 공격하느냐에 따라 A, B 각각의 생성물을 생성할 수 있을 것이라 예측하였다고, 실제로 어떠한 생성물이 생성되는지 확인해 보았다(scheme 16).



Scheme 16

생성물의 위치 선택성 경향은 입체적, 전자적 영향의 측면에서 다음과 같이 예상해 볼 수 있었다(Scheme 17).

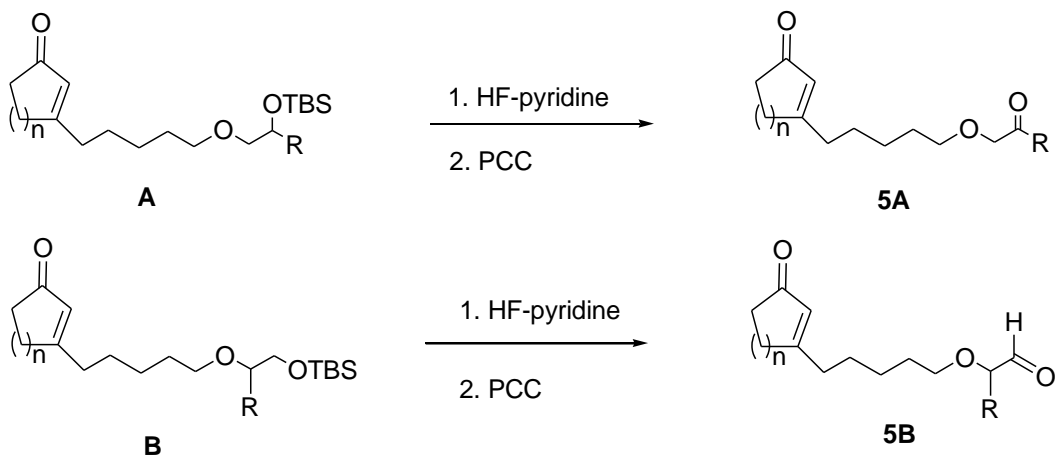


Scheme 17

첫째, 입체적 영향을 고려해보면, 일리드가 에폭사이드를 공격하여 고리열림 반응이 진행될 때 치환기가 존재하여 입체적 접근이 어려운 경로 B 보다는 치환기로부터 멀리 떨어져 입체적 접근이 가장 쉬운 경로 A로 반응이 진행되기 쉬울 것으로 예상할 수 있다.

둘째, 전자적 영향을 고려해보면, 먼저 에폭사이드의 O 원소가 루이스 산인 TBSOTf 에 의해 양전하의 성격을 띄게 되고 여기에 고리열림 반응이 일어난다면 O 에 인접한 탄소가 부분적 양전하의 성격을 가지게 된다. 이때, 탄소에 알킬 치환이 많이 되어 있는 탄소에 양전하를 띄는 것이 안정하기 때문에 b 탄소는 부분적 양전하의 성격을 띄게 되고, 부분적 양전하의 성격을 띤 탄소 b 를 공격하는 경로 B로 고리 열림 반응이 진행되는 것이 유리할 것으로 예상할 수 있다.

예상한 위치선택성의 결과는 NMR 데이터 상으로는 확인이 어려웠기 때문에 HF-pyridine 으로 탈실리콘화한 후, PCC 로 산화시켜 케톤 5A 혹은 알데하이드 5B 형태를 만들어 분석해 보았다(Scheme 18).



Scheme 18

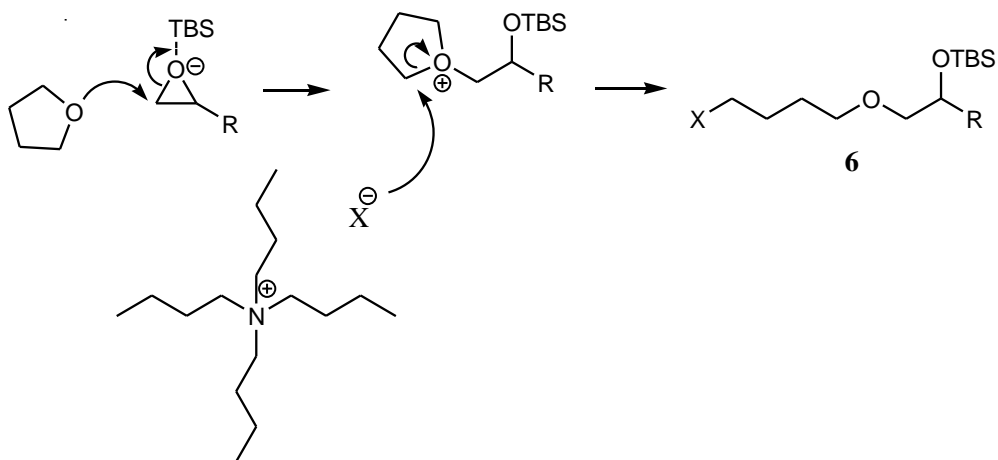
$^1\text{H-NMR}$ 분석 결과, 케톤형태의 생성물 **5A** 를 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과는 에폭사이드의 고리 열림 반응이 경로 A 로 진행되었음을 나타내는 것이며 에폭사이드 고리 열림 반응의 위치 화학이 전자적 요인 보다는 입체적 요인에 의해 결정되었음을 시사하는 것이다(scheme 17).

에논 화합물 중 고리화합물이 아닌 체인화합물 (methyl vinyl ketone, ethyl vinyl ketone, nonyl vinyl ketone)과 α, β -불포화 락톤, 칠각고리 ((Z)-cyclohept-2-enone) 화합물과의 반응을 시도해보았으나, 반응이 진행되지 않았다.

Part 2. 친핵체, 에폭사이드, THF 의 삼-성분 반응

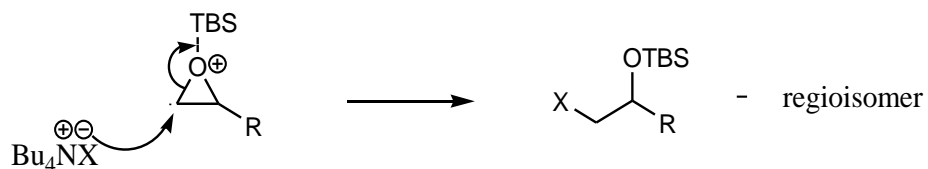
본 연구는 다-성분 반응의 일환으로, 앞선 part 1 에서는 일리드가 친핵체로 작용하는 삼-성분 반응이었지만, 일리드가 아닌 다양한 친핵체로 삼-성분 반응이 진행되는지에 관하여 알아보고자 하였다.

상 전이 촉매로 이용되는 tetralkylammonium halide 는 좋은 친핵체이며, THF 에 대한 용해도가 높기 때문에 반응 친핵체로 적합하다고 판단하였다. 그리하여, 먼저 tetralkylammonium halide 를 이용하여 삼-성분 반응이 진행되는지 확인해 보고자 하였다. 실험방법은 진공 건조한 tetralkylammonium halide 를 THF 용매에 녹인 후, -78°C 에서 에폭사이드와 TBSOTf 를 연이어 첨가하는 방법으로 진행되었다. 우선, 에폭사이드와 tetralkylammonium halide 로서 1,2-epoxybutane **2a** 과 tetrabutylammonium iodide **8a** 시약을 이용하여 반응의 진행을 살펴 보았다. 그 결과 높은 수율(73%)로 삼-성분 반응한 생성물 **6a** 을 얻을 수 있었고, 반응은 앞에서 제시한, 친핵체로서 일리드를 사용한 삼-성분 반응과 유사한 아래의 메커니즘으로 진행될 것으로 예상된다(scheme 19).



Scheme 19

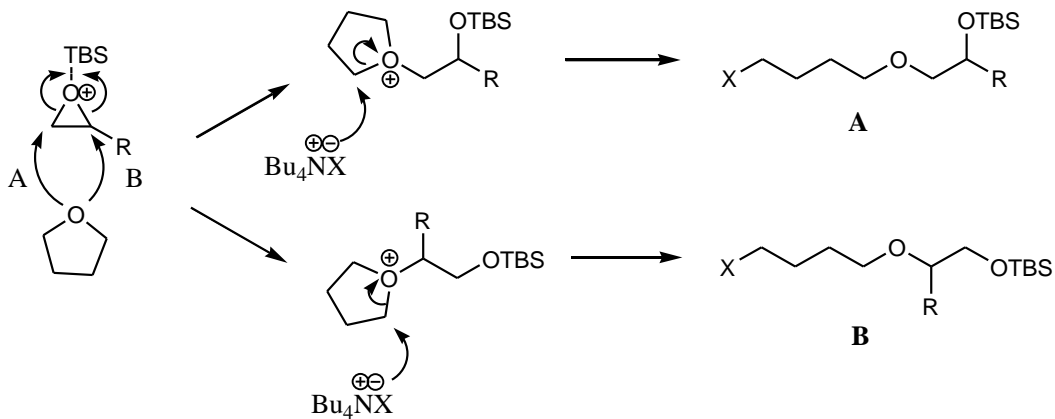
반응 중, TLC 상에서 anisaldehyde 발색시약으로 발색되지 않고 UV 와 KMnO_4 발색시약으로 확인 가능한 부생성물이 생성되었다. 확인결과, THF 가 끼어들어가지 않고 친핵체가 바로 에폭사이드를 공격하여 생성된 화합물임을 확인할 수 있었다(scheme 20). 주생성물에 비해 아주 소량 생성 되었으므로 더 이상의 고찰은 하지 않았다.



Scheme 20

다음으로, 최적의 반응조건을 찾고자 TBSOTf 와 tetrabutylammonium iodide 의 당량 수를 변화하여 실험해 보았다. TBSOTf 와 tetrabutylammonium iodide 모두 2 당량일 때 최고의 수율을 나타내었다 (Table 3).

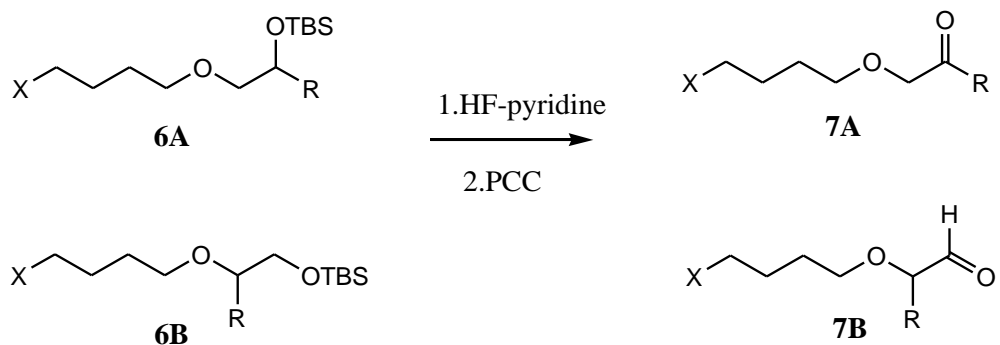
생성물을 분리 후 HPLC 로 분석한 결과, 질량이 같은 두 개의 피크를 확인 할 수 있었다. 이는 THF 가 에폭사이드를 어느 쪽에서 공격하느냐에 따라 A, B 각각의 위치이성질체가 생성되었을 것이라 예측하였다고, 실제로 이러한 생성물이 생성되었는지 확인해 보았다 (scheme 21).



Scheme 21

위치 이성질체인 두 생성물은 Rf 값 차이가 아주 작았기 때문에 컬럼하여 분리하기 어려웠다. 따라서, 먼저 HF-pyridine 으로

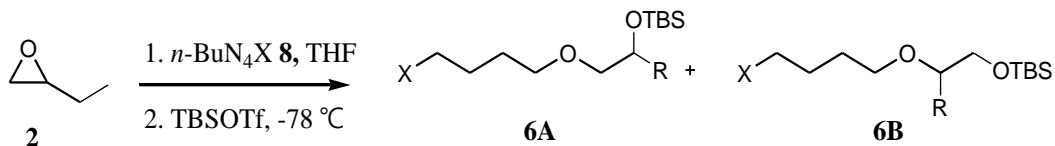
탈실리콘화한 후, PCC 로 산화시켜 케톤과 알데하이드 형태를 만들어 컬럼 후 분석해 보았다(scheme 22).



Scheme 22

분석결과, 케톤 7A 과 알데하이드 7B 형태의 생성물을 모두 확인하였고, 이에 따라 6A, 6B 형태의 위치 이성질체가 생성되었음을 확인할 수 있었다. 이러한 6A, 6B 생성물의 비율을 알기 위하여 HPLC 로 분석해 본 결과, 아래와 같은 위치선택성 결과를 얻었다(Table 3). 반응결과와 위치선택성의 결과가 Table 3 에 제시되어 있다.

Table 3. three-component coupling of
tetrabutylammonium halide, epoxide and THF



Entry	Epoxide 2	Nucleophile 8	Product No.	Yield (%)	Ratio of product 6A : 6B
1	 2a	Bu ₄ NI 8a	6a	73	59 : 41
2		Bu ₄ NBr 8b	6b	66	53 : 47
3		Bu ₄ NCl 8c	6c	44	66 : 34
4	 2c	Bu ₄ NI 8a	6d	78	68 : 32
5		Bu ₄ NBr 8b	6e	74	70 : 30
6	 2f	Bu ₄ NI 8a	6f	90	67 : 33
7		Bu ₄ NBr 8b	6g	87	58 : 42

반응결과, 전체적으로 높은 수득률(66–90%)을 얻을 수 있었다(entries 1–7). 그 중, glycidyl isopropyl ether **2f** 와 tetrabutylammonium iodide **8a** 의 반응성이 가장 좋았다. 친핵체인 tetrabutylammonium halide 의 경우, tetrabutylammonium iodide **8a** 와 tetrabutylammonium bromide **8b** tetrabutylammonium

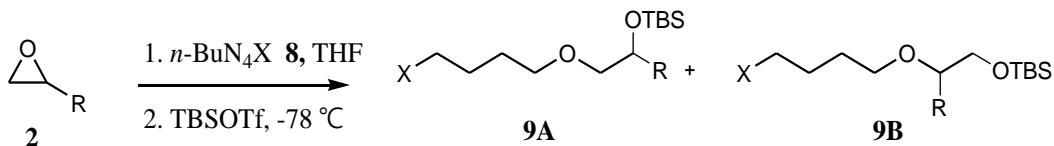
chloride **8c** 순으로 각각의 에폭사이드에 대하여 반응성이 낮아짐을 확인하였다. 이는 THF 용매 하에서 좋은 친핵체로 작용하는 chloride가 바로 에폭사이드를 공격하는 scheme 20 경로로 부반응이 진행되어 수율이 낮아진 것으로 예상된다. 에폭사이드의 경우에는 glycidyl isopropyl ether **2f**, (2,3-epoxypropyl)benzene **2c**, 1,2-epoxybutane **2a** 순으로 반응성이 낮아짐을 보였다.

Tetrabutylammonium halide **8** 의 변화에 따른 위치이성질체 A, B 비율변화의 경향성은 찾기 어려웠지만, 에폭사이드의 변화에 따른 위치이성질체 비율변화의 경향성을 확인할 수 있었다. glycidyl isopropyl ether **2f** 와 (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** 이 1,2-Epoxybutane **2a** 보다 위치선택성이 좋은 경향을 나타내었다. 이는 입체효과에 의해서 비교적 큰 치환기가 있는 에폭사이드와의 반응에서 위치선택성이 좋아지는 것을 알 수 있었다.

다음으로, tetrabutylammonium halide 가 아닌 tetrabutylammonium acetate 와 tetrabutylammonium azide 로 삼-성분 반응을 시도하였다(Table 4). tetrabutylammonium acetate **2d** 와 tetrabutylammonium azide **2e** 의 경우, 공기 중에서 흡습성이 커 질소 존재하의 glove bag 안에서 질량을 잰 후, 질소 풍선 안에서 반응을 진행하였다.

Table 4. three-component coupling for

tetrabutylammonium azide and acetate



Entry	Epoxide 2	Nucleophile 8	Product No.	Overall Yield (%)	Ratio of product 9A : 9B
1		$\text{Bu}_4\text{NCOOCH}_3$ 8d	9a	54	59 : 41
2		Bu_4NN_3 8e	9b	17	53 : 47
3		$\text{Bu}_4\text{NCOOCH}_3$ 8d	9c	37	68 : 32
4		Bu_4NN_3 8e	9d	14	70 : 30
5		$\text{Bu}_4\text{NCOOCH}_3$ 8d	9e	47	67 : 33
6		Bu_4NN_3 8e	9f	12	58 : 42

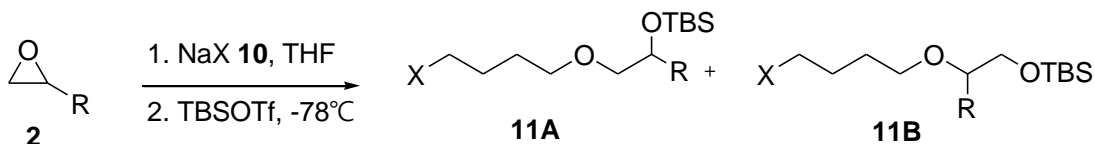
반응결과, tetrabutylammonium acetate **8c**와 tetrabutylammonium azide **8d**의 삼-성분 반응은 tetrabutylammonium halide **8a-c**와의 반응에 비해 비교적 낮은 수득률을 보였다. 낮은 수득률의 원인은 tetrabutylammonium acetate와 tetrabutylammonium azide의 높은 흡습성에 의한 부반응이 일어났기 때문일 것으로 예상된다. 하지만,

더 좋은 위치선택성을 보였으며, 특히, tetrabutylammonium azide **8e** 와 (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** 이 가장 좋은 위치선택성을 나타내었다. 이는 에폭사이드의 치환기에 의한 입체적 요인에 따른 결과로 해석된다.

또한, 다양한 화합물 합성의 응용가능성에 대하여 알아보고자, 친핵체로서 tetrabutylammonium 계열의 화합물이 아닌 NaI (sodium iodide) **10a** 와 NaCl(sodium chloride) **10b** 을 사용하여 실험해 보았다.

Table 5. three-component coupling for

sodium iodide and sodium chloride



Entry	Epoxide 2	Nucleophile 10	Product No.	Overall Yield (%)	Ratio of product 11A : 11B
1		NaI 10a	11a	41	55 : 45
2	2a	NaCl 10b	11b	—	—

NaI (sodium iodide) **10a** 와의 반응 결과, 41%의 수율로 **11a** 를 얻을 수 있었다. 하지만 NaCl(sodium chloride) **10b** 의 경우, 반응이 진행되지 않았다. 이는 THF 에 대한 NaCl 의 낮은 용해도가 원인이라 예상된다. 위와 같은 반응결과에 따라, THF 에 대한 용해도를 고려하여 친핵체를 선택한다면 더욱 다양한 종류의 삼-성분 반응을 할 수 있을 것이라 예상된다.

III. 결론

Part1.에서는 일리드, 에폭사이드, THP 의 삼-성분 반응에 관한 연구를 수행하였다. 에논의 phosphoniosilylation 반응에 이은 탈실릴화를 통하여 생성된 일리드를 TBSOTf, 에폭사이드와 반응시킨 후, 탈실릴화 하는 4 단계의 공정을 한 용기 내의 반응을 진행하였다. 이 연구를 통하여 얻어진 결과는 다음과 같다.

첫째, 반응 결과, α, β -불포화 케톤 (이하 에논)의 삼-성분 반응이 진행된 α, β -불포화 케톤 **3a-p** 이 11~77 % 수율로 생성되었다.

둘째, 고리형 에논 **1a-c** 의 경우, 2-cyclopenten-1-one **1a** 이 반응성이 가장 좋았고, 에폭사이드 **2a-g** 는 (2,3-Epoxypropyl)benzene **2c** 이 가장 좋은 수율 77%을 나타내었다. 반면, 비고리형 에논의 경우 반응이 진행되지 않았다.

셋째, 에폭사이드 고리 열림 반응이 입체적 영향에 의하여 위치선택적으로 진행됨을 알 수 있었다.

본 연구를 통하여 에논의 phosphoniosilylation 반응과 에폭사이드의 고리 열림 반응을 조합함으로써 에논의 β -위치에 pentyloxy 기가 첨가된 에폭사이드 열림 반응이 효과적으로 진행됨을 알 수 있었다.

또한, **Part 2**에서는 TBSOTf 를 Lewis 산 촉매로 사용하여 친핵체, 에폭사이드, THF 가 반응에 참여하는 삼-성분 짝지음 반응에 대하여 연구하였다. 이 연구를 통하여 얻어진 결과는 다음과 같다.

첫째, 친핵체로 우선 *terabutylammonium halide* **8a-c** 를 이용하여 삼-성분 짝지음 반응을 수행한 결과 44~90 %의 높은 수율로 합성되었다.

둘째, 친핵체로는 *tetrabutylammonium iodide* **8a**, 에폭사이드는 *glycidyl isopropyl ether* **2b** 가 가장 좋은 반응성을 보였다.

셋째, *terabutylammonium halide* 이외에 *terabutylammonium acetate* **8d**, *terabutylammonium azide* **8e** 및 NaI **10a** 로 반응한 결과 12~54 % 수율로 원활히 반응이 진행되었다.

넷째, 삼-성분 반응 생성물이 위치 이성질체임을 확인 할 수 있었는데, 위치선택성은 에폭사이드의 치환기에 의해 입체적 영향을 받는 경향을 보였다.

본 연구를 통하여 친핵체, 에폭사이드, THF 의 삼-성분 반응이 효과적임을 알 수 있었다. 더불어 에폭사이드 열림 반응 시 위치선택성과 입체 선택성을 높일 수 있는 반응조건이 탐색된다면, 이와 유사한 구조를 갖는 화합물 합성에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 기대한다.

IV. 실험

1. 실험기기

^1H , ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian-500 (500 MHz, 125 MHz for ^{13}C) 분광계로부터 얻어졌다. NMR 용매로는 CDCl_3 를 사용하였으며, chemical shift 는 표준물질인 tetramethylsilane 으로부터 ppm 단위로 기록하였으며 데이터는 chemical shift, multiplicity (s= singlet, d= doublet, t= triplet, q= quartet, br= broad, m= multiplet, dd= doublet of doublet, dt= doublet of triplet, td= triplet of doublet), coupling constant (Hz), integration 의 순으로 기록하였다.

적외선 스펙트럼은 Nicolet IMPACT 380 으로부터 얻어졌으며 진동수는 reciprocal centimeter (cm^{-1})로 기록하였다.

High Performers Liquid Chromatography (HPLC)는 Hewlett Packard Series 1100 모델로, 컬럼은 ZORBAX ECLIPS C_{18} (3×50 mm)을 사용하였다.

질량분석기 (MS)는 Electrospray ionization (ESI) 방식의 Agilent Technologies 6130 모델을 사용하여 m/z 로 기록하였다.

Thin layer chromatography (TLC)는 Merck 사의 silica gel 60 F_{254} 이 입혀진 유리판을 사용하였으며, TLC 상에 분리된 물질의

확인을 위하여 UV lamp (254 nm)를 사용하거나 ethanolic p-anisaldehyde 용액 또는 KMnO_4 용액에 담근 후 가열하여 확인하였다.

Column chromatography 는 Merck 제품의 Silica gel 60 (230~400 mesh)을 사용하여 수행하였다.

2. 시 약

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

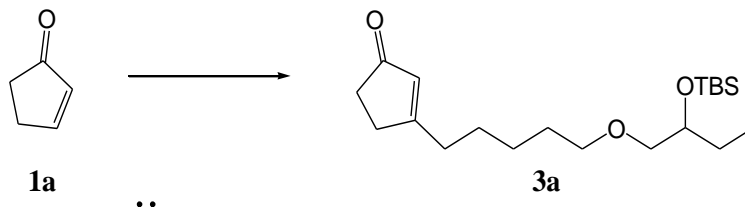
THP(tetrahydropyran)은 사용 직전에 질소 하에서 sodium metal/benzophenone 으로부터 증류하여 사용하였고, methylene chloride 는 calcium hydride 로부터 증류하였다. 반응에 사용된 *n*-butyllithium 은 THF 용매에서 diphenylacetic acid 로 적정하여 정확한 몰농도의 시약을 사용하였다.

3. 실험방법

General procedure for the three-component reaction of ylide, epoxide and THP.

질소 치환 하에서 THP (2.00 mL)에 PPh₃ (144.3 mg, 0.550 mmol)을 녹이고, TBSOTf (126 μL, 0.550 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 starting material **1** (0.500 mmol)을 천천히 적가하고 1 시간 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 -78°C로 내린 다음, *n*-BuLi (419 μL, 1.55 M in hexanes, 0.65 mmol)을 천천히 가하여 진한 갈색 용액이 되게 만들었다. 1 시간 후에 에폭사이드 **2** (1.00 mmol)을 빠르게 적가 한 다음 TBSOTf (230 μL, 1.00 mmol)을 가해주었다. 1 시간 후 물 1mL, Et₃N (209 μL, 1.50 mmol)을 첨가해서 실온으로 올려 1 시간 동안 교반 후 EtOAc 로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC 로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography 로 분리 정제하여 생성물을 얻었다.

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilyloxy) -butoxy] -pentyl}
cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μ L, 0.500 mmol), 1,2-epoxybutane **2a** (87.0 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3a** (125 mg, 71 %)를 얻었다.

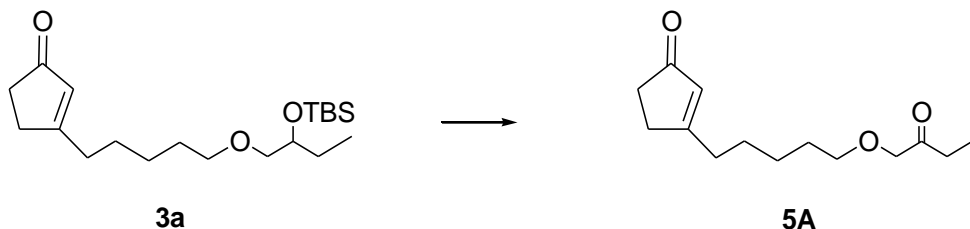
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.31 (dd, $J = 10.6, 5.6$ Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.71 - 1.50 (m, 7H), 1.42 (dt, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 210.9, 183.7, 129.7, 74.99, 71.95, 71.33, 35.53, 33.69, 31.82, 29.55, 27.14, 27.11, 26.33, 26.13, 10.16, 10.11.

FT-IR: 2932, 2863, 1703, 1672, 1609, 1460, 1435, 1406, 1237, 1184, 1109, 987, 919, 843, 480 cm^{-1}

MS (ESI): 355.3 (M+1)⁺

3-(5-(2-oxobutoxy)pentyl)cyclopent-2-enone

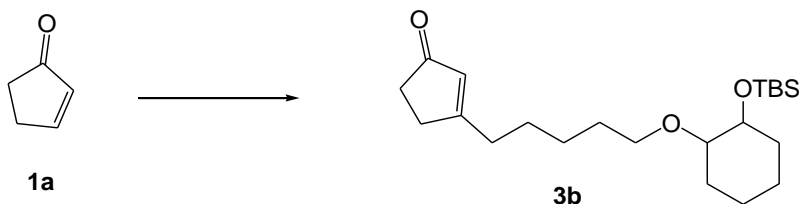


3a (50.0 mg, 0.170 mmol)에 THF (2.00 mL)를 주입 후, HF-pyridine(0.500 mL, 27.0mmol)을 가한 후 3 시간 동안 교반 후 sat. NaCl로 추출한 후, 감압 농축하고 컬럼(hexane: EtOAc = 1:1)하였다. 컬럼 후 얻어진 생성물에 CH₂Cl₂ (2.00 mL)를 주입 후, PCC (43.0 mg, 0.2 mmol)와 molecular sieve 3Å 를 가한 후 3 시간 동안 교반 후 sat. NaCl 로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC(hexane: EtOAc = 1:1)로 확인 하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography(hexane: EtOAc = 1:1)로 분리 정제하여 **5A**를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.06 - 5.86 (m, 1H), 4.03 (d, J=19.2, 2H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 2.58 (d, J=4.3, 2H), 2.53 - 2.24 (m, 6H), 1.76 - 1.54 (m, 4H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.12 - 0.96 (m, 2H).

MS (ESI): 239.2 (M+1)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) -cyclohexyloxy] -
pentyl} cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μ L, 0.500 mmol), 1,2-epoxycyclohexane **2a** (102 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1→3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3b** (105 mg, 55 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.88 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.31 (m, 3H), 2.95 (ddd, J = 9.2, 7.4, 4.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 1.9-1.83 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 7H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.14 (ddd, J = 6.8, 3.5, 1.7 Hz, 4H), 0.82 (d, J = 1.6 Hz, 9H), -0.00 (d, J = 1.6 Hz, 6H).

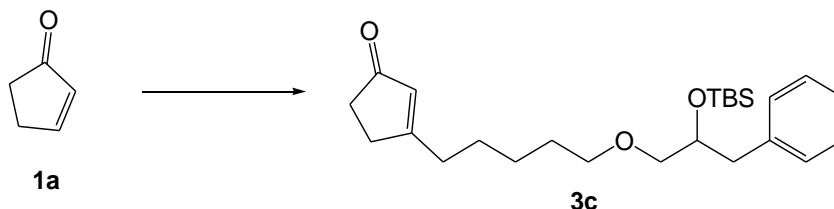
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 206.4, 179.3, 125.8, 78.41, 70.18,

65.83, 31.60, 29.87, 29.78, 27.80, 26.27, 25.74, 23.29,
22.34, 19.74, 14.43, -8.211, -8.421.

FT-IR: 2928, 2856, 1708, 1674, 1616, 1471, 1462, 1437, 1408,
1375, 1359, 1248, 1181, 1159, 1095, 1021, 1005, 938,
873, 833, 774, 721, 666, 542, 440 cm^{-1}

MS (ESI): 381.3 (M+1)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilyloxy) -3-phenylpropoxy] -
pentyl} cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μL , 0.500 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (132 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3c** (160 mg, 77 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 5.95 (s, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.43

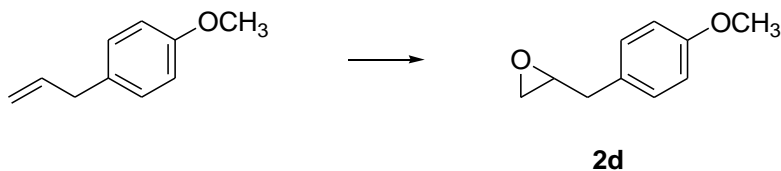
(dt, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 2H), 3.38 – 3.25 (m, 2H), 2.89 (dt, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.42 (dd, $J = 10.5, 5.9$ Hz, 4H), 1.67 – 1.55 (m, 4H), 1.43 (td, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 2H), 0.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 9H), –0.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), –0.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 210.9, 183.7, 129.7, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 126.8, 74.29, 71.58, 40.14, 35.54, 33.70, 31.82, 29.67, 27.18, 27.12, 26.26, –3.354, –4.538, –4.960.

FT-IR: 3422, 3026, 2929, 2859, 1702, 1672, 1611, 1495, 1453, 1435, 1407, 1337, 1283, 1236, 1183, 1117, 1080, 1030, 989, 842, 744, 699, 604, 541, 503 cm^{-1}

MS (ESI): 416.3 (M+1) $^+$

2-(4-methoxybenzyl) oxirane



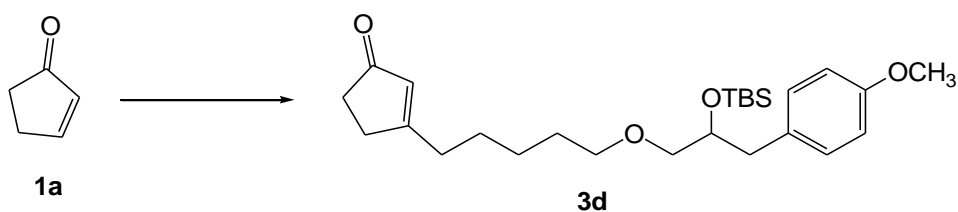
CH_2Cl_2 (10.0 mL)를 0°C로 내리고, 4-allyl anisole (307 μL , 2.00 mmol), NaHCO_3 (202 mg, 2.40 mmol)을 넣고 교반하였다. 다른 용기에 CH_2Cl_2 (10.0 mL)에 mCPBA (414 mg, 2.40 mmol)을 녹인 용액을

만든 후 4-ally anisole 용기에 천천히 적가한다. 0°C에서 30분 교반 후, 실온에서 12시간 교반한다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 7:1)로 확인하고 sat. Na₂CO₃로 3번 씻어 준 후, EtOAc로 추출하였다. flash column chromatography (hexane: EtOAc = 10:1 → 7:1)로 분리 정제하여 **2d** (223 mg, 68 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.91 – 6.75 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (tdd, *J*=5.5, 3.9, 2.7, 1H), 2.87 (dd, *J*=14.6, 5.6, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.53 (dd, *J*=5.0, 2.7, 1H).

MS (ESI): 165.1 (M+1)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) -3- (methoxyphenyl)propoxy] -pentyl} cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μL, 0.500 mmol), 2-(4-methoxybenzyl)oxirane **2d** (170 μL, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 → 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β-위치 에폭사

이드 고리 열림 반응한 **3d** (113 mg, 51 %)를 얻었다.

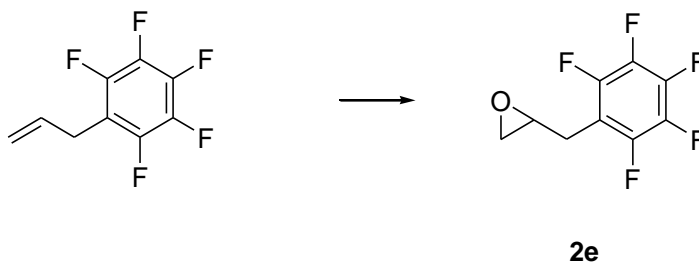
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.92 (dq, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (dtt, $J = 9.6, 6.7, 3.2$ Hz, 2H), 3.35 – 3.23 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.38 (m, 4H), 1.67 – 1.54 (m, 4H), 1.43 (ddd, $J = 9.4, 7.9, 4.4$ Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), $-0.02 - -0.08$ (m, 3H), -0.18 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 210.5, 183.3, 158.3, 131.1, 131.0, 131.0, 129.7, 133.7, 74.93, 73.10, 71.67, 55.50, 35.55, 33.73, 31.77, 29.70, 27.19, 18.38, $-4.512, -4.841$.

FT-IR: 2927, 2855, 1707, 1674, 1613, 1511, 1462, 1438, 1299, 1245, 1178, 1107, 1035, 992, 939, 830, 774, 723, 663, 523 cm^{-1}

MS (ESI): 447.3 (M+1) $^+$

2-(perfluorobenzyl)oxirane

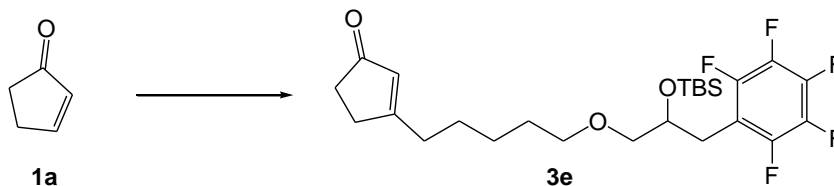


CH₂Cl₂ (10.0 mL)를 0℃로 내리고, allyl pentafluorobenzene (153 μL, 1.00 mmol), NaHCO₃ (168 mg, 2.00 mmol)을 넣고 교반하였다. 다른 용기에 CH₂Cl₂ (10.0 mL)에 mCPBA (345 mg, 2.00 mmol)을 녹인 용액을 만든 후 allyl-pentafluorobenzene 용기에 천천히 적가한다. 0℃에서 30분 교반 후, 16시간 reflux하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 7:1)로 확인하고 sat. Na₂CO₃로 3번 씻어 준 후, EtOAc로 추출하였다. flash column chromatography (hexane: EtOAc = 10:1)로 분리 정제하여 **2d** (223 mg, 68 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.16 (s, 1H), 3.07 (dd, *J*=14.4, 4.8, 1H), 2.94 (dd, *J*=14.3, 5.5, 1H), 2.80 (t, *J*=4.3, 1H), 2.62 – 2.49 (m, 1H).

MS (ESI): 225.0 (M+1)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) -3- (perfluorophenyl)propoxy] -pentyl} cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μL, 0.500 mmol), 2-(perfluorobenzyl) oxirane **3e** (244 mg, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:

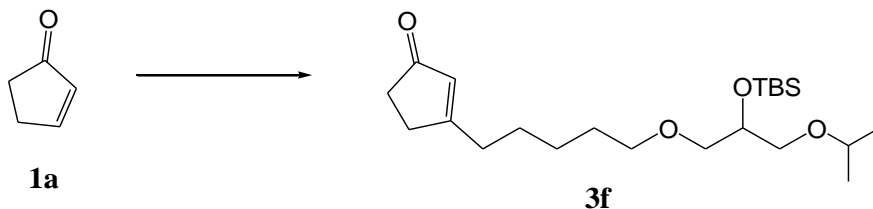
EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1→3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3e** (61.7 mg, 24 %)를 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (s, 1H), 4.00 (p, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 3H), 3.32 (dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 3H), 2.45 – 2.36 (m, 4H), 1.70 – 1.49 (m, 16H), 1.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.80 (s, 10H), 0.10 (s, 2H), -0.20 (s, 3H).

FT-IR: 2930, 2858, 1709, 1674, 1614, 1519, 1501, 1472, 1438, 1252, 1183, 1121, 1083, 970, 836, 809, 775, 722, 695, 673, 615, 542 cm^{-1}

MS (ESI): 507.2 (M+1)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilyloxy) -3- isopropoxypropoxy] -pentyl} cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a**

(42.0 μ L, 0.500 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (126 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3f** (123 mg, 62 %)를 얻었다.

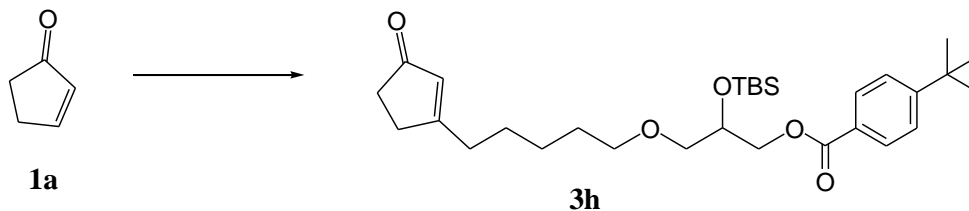
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.89 (h, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 1H), 3.62 – 3.45 (m, 1H), 3.37 (dddd, $J = 13.5, 9.7, 4.9, 3.3$ Hz, 4H), 3.29 (dddd, $J = 10.8, 9.7, 5.8, 1.1$ Hz, 2H), 2.56 – 2.48 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 4H), 1.62 – 1.48 (m, 4H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.12 – 1.04 (m, 6H), 0.87 – 0.79 (m, 9H), 0.02 (t, $J = 1.4$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 206.4, 179.2, 125.8, 69.55, 68.27, 68.20, 67.72, 66.56, 31.60, 29.78, 27.79, 25.75, 23.24, 22.29, 18.36, 14.55, –8.281, –8.490.

FT-IR: 2928, 2856, 1709, 1674, 1616, 1462, 1438, 1409, 1367, 1335, 1249, 1180, 1119, 1004, 938, 833, 811, 776, 666, 573, 476 cm^{-1}

MS (ESI): 399.3 (M+1) $^+$

3h



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μ L, 0.500 mmol), (oxFT-IRan-2-yl)methyl 4-*tert*-butylbenzoate **2g** (234 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3g** (137 mg, 53 %)를 얻었다.

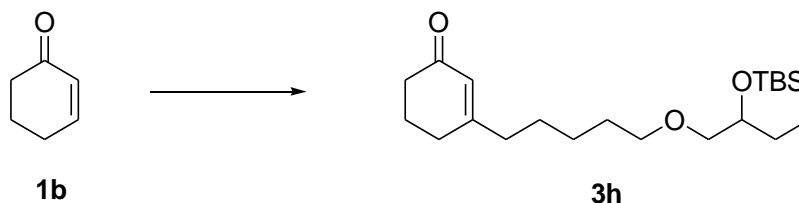
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.09 - 7.86 (m, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 5.94 (p, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.13 (qd, $J = 5.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 2.57 (dt, $J = 6.7, 1.9$ Hz, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 1.58 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H), 1.34 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 161.3, 134.3, 134.2, 134.2, 132.1, 130.1, 130.0, 77.38, 76.08, 74.51, 71.33, 40.01, 39.80, 38.19, 36.25, 35.83, 34.12, 31.63, 30.69, 30.45, 30.35, 22.80, 0.041, 0.000.

FT-IR: 2952, 2857, 1711, 1673, 1609, 1408, 1462, 1408, 1362, 1314, 1272, 1187, 1112, 1016, 853, 834, 810, 774, 707, 666, 636, 545, 464 cm^{-1}

MS (ESI): 517.3 (M+1)⁺

{5-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-butoxy]-pentyl}
cyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (48.4 μL , 0.500 mmol), 1,2-epoxybutane **2b** (87.0 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3h** (88.6 mg, 48 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (s, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 3H), 3.30 (qd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.99 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.56 (qq, $J = 15.4, 7.7, 6.9$ Hz, 7H), 1.47 - 1.31

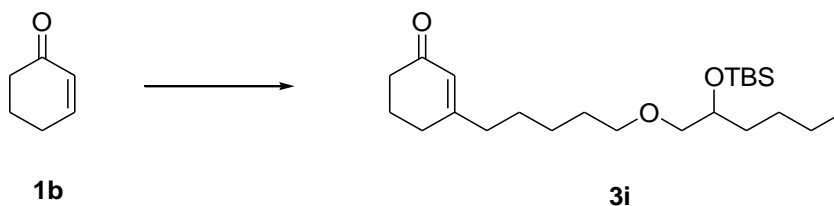
(m, 2H), 0.90 (d, $J = 13.0$ Hz, 9H), 0.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 166.9, 125.9, 75.31, 75.01, 72.86, 71.94, 38.78, 29.93, 29.62, 27.71, 26.93, 22.95, 18.45, 9.89, -3.352, -4.151, -4.500.

FT-IR: 2932, 2861, 1663, 1622, 1455, 1437, 1373, 1347, 1324, 1253, 1190, 1117, 1028, 965, 886, 755, 720, 694, 538, 502 cm^{-1}

MS (ESI): 369.3 ($\text{M}+1$)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) -hexyloxy] -pentyl} cyclohex-2-enone

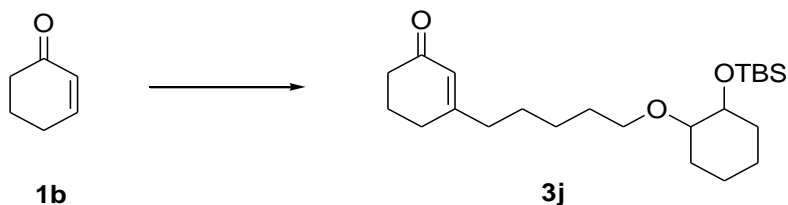


General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (48.4 μL , 0.500 mmol), 1,2-epoxyhexane **2a** (121 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3i** (68.7 mg, 35 %)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.30 (qd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, 3H), 2.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 3H), 1.64 – 1.45 (m, 15H), 1.34 (dd, $J = 40.2, 7.2$ Hz, 7H), 0.92 (s, 7H), 0.88 (s, 17H), 0.10 (s, 4H), 0.06 (s, 9H).

MS (ESI): 397.3 ($\text{M}+1$)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) -cyclohexyloxy] -pentyl} cyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (48.4 μL , 0.500 mmol), 1,2-epoxycyclohexane **2b** (102 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3j** (26.0 mg, 13%)를 얻었다.

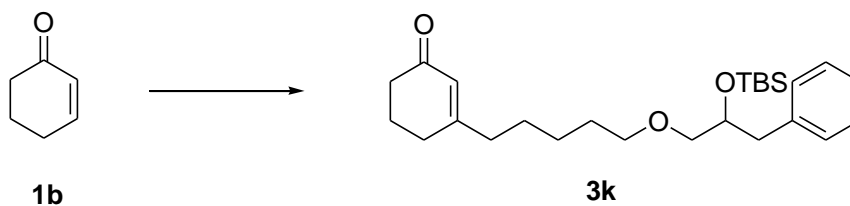
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.29 (p,

$J = 7.1$ Hz, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 3H), 3.00 (ddt, $J = 12.5, 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 2.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.98 (dq, $J = 14.0, 7.6, 7.0$ Hz, 3H), 1.64 – 1.45 (m, 16H), 1.42 – 1.22 (m, 7H), 0.92 (s, 10H), 0.89 (s, 8H), 0.10 (s, 6H), 0.06 (s, 5H).

FT-IR: 3442, 2929, 2856, 1726, 1673, 1462, 1360, 1252, 1161, 1071, 1004, 938, 834, 777, 695, 669, 541 cm^{-1}

MS (ESI): 395.3 (M+1)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) -3-phenylpropoxy] -pentyl} cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (48.4 μL , 0.500 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (132 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1→3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3k** (119 mg, 56 %)를 얻었다.

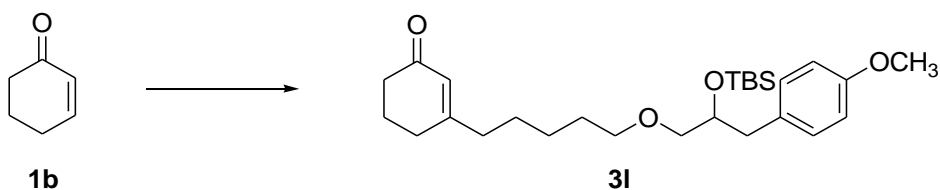
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 5.88 (s, 1H), 3.95 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.42 (td, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 2H), 3.38 – 3.24 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.99 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.66 – 1.47 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 9H), -0.07 (s, 3H), -0.23 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.7, 139.1, 130.1, 128.2, 126.3, 126.0, 75.05, 73.06, 71.41, 41.60, 38.27, 37.60, 29.92, 27.17, 26.17, 22.98, 18.36, -4.530 , -4.961 .

FT-IR: 3027, 2927, 2855, 1669, 1624, 1496, 1471, 1454, 1428, 1360, 1346, 1250, 1191, 1110, 1083, 1047, 992, 939, 887, 830, 809, 775, 749, 598 cm^{-1}

MS (ESI): 431.3 (M+1) $^+$

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) -3- (methoxyphenyl)propoxy] -pentyl} cyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (48.4 μ L, 0.500 mmol), 2-(4-methoxybenzyl)oxirane **2d** (170 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **31** (39.4 mg, 17 %)을 얻었다.

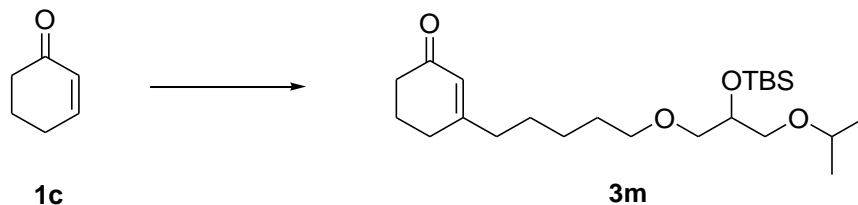
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.06 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.47 (ddd, J = 14.5, 5.5, 1.4 Hz, 2H), 3.11 – 2.93 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.54 (ddd, J = 7.1, 6.0, 2.9 Hz, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.77 (ddd, J = 12.1, 6.2, 3.5 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.01 (d, J = 1.4 Hz, 9H), 0.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.00 (d, J = 1.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.7, 158.3, 131.1, 131.0, 130.2, 125.9, 114.2, 133.7, 74.92, 73.09, 71.40, 55.51, 40.60, 37.60, 29.92, 27.04, 26.17, 22.98, 18.38, -4.484, -4.833.

FT-IR: 2928, 2855, 1669, 1612, 1583, 1462, 1299, 1244, 1176, 1107, 1036, 993, 939, 887, 830, 775, 664, 521 cm^{-1}

MS (ESI): 461.3 ($\text{M}+1$) $^+$

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilyloxy) - 3-
isopropoxypropoxy] - pentyl} cyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (48.4 μ L, 0.500 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (126 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3m** (101 mg, 49 %)을 얻었다.

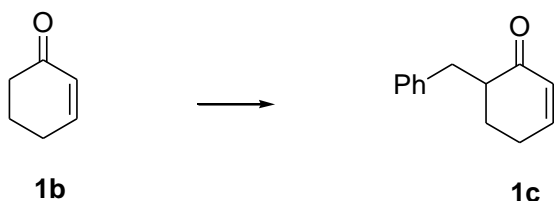
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.78 (s, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.34 (tt, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.28 (td, $J = 6.7, 3.5$ Hz, 2H), 2.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.13 (td, $J = 7.9, 3.8$ Hz, 2H), 1.90 (qd, $J = 6.3, 2.9$ Hz, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 4H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.05 (dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 6H), 0.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 9H), -0.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 204.8, 171.4, 130.4, 77.92, 76.62, 75.92, 74.95, 42.75, 42.02, 34.37, 34.36, 34.18, 31.50, 30.35, 27.41, 26.76, 22.94, 1.121, 0.062, 0.022.

FT-IR: 2928, 2856, 1669, 1624, 1462, 1428, 1368, 1346, 1326,
1250, 1191, 1120, 1004, 938, 886, 833, 811, 776, 665,
572, 500 cm^{-1}

MS (ESI): 413.3 (M+1)⁺

6-Benzylcyclohex-2-enone



질소 치환 하에서 THF (5.00 mL)에 diisopropylamine (1.00 mL, 7.20 mmol)을 가한 후, 0°C로 내려 *n*-BuLi (4.10 mL, 1.46 M in hexanes, 6.00 mmol)을 천천히 가해주었다. 45분간 교반시킨 후, 반응 온도를 0°C로 올려 15분간 교반시켰다. 교반한 용액을 -78°C로 내려 2-cyclohexen-1-one **1b** (483 μL , 5.00 mmol)을 천천히 적 가한 후 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후 cohn type flask에 미리 THF (0.600 mL), HMPA (1.40 mL), benzyl bromide (3.00 mL, 25.0 mmol)을 가해 섞어준 용액을 반응 용액에 천천히 가해주고 반응온도를 -78°C \rightarrow -50°C로 서서히 올려주며 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후 NH_4Cl 포화 수용액 (4.00 mL)를 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다.

반응 진행과 완결은 TLC (hexane:EtOAc = 10:1)로 확인하였다. 감

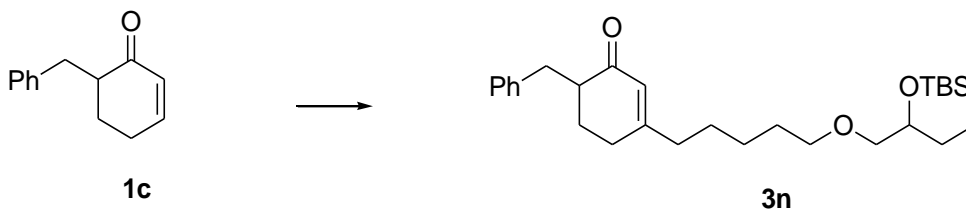
압 농축하고 flash column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1) 로 분리 정제하여 **1c** (401 mg, 43 %)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32–7.19 (m, 5H), 6.97–6.95 (dt, $J_2 = 9$ Hz, $J_1 = 4$ Hz, 1H), 6.06–6.04 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.40–3.36 (dd, $J_2 = 15$ Hz, $J_1 = 5$ Hz, 1H), 2.57–2.51 (m, 2H), 2.37–2.22 (m, 2 H), 2.0–1.97 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 1H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 201.1, 150.1, 140.2, 129.8, 129.5, 128.6, 126.4, 48.78, 35.55, 27.34, 25.64

MS (ESI): 187.1 ($\text{M}+1$)⁺

{5-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-butoxy]-pentyl}-6-benzylcyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 6-benzylcyclohex-2-enone **1c** (93.1 μL , 0.500 mmol), 1,2-epoxybutane **2a** (87.0 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc =

5:1→3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3n** (110 mg, 48 %)를 얻었다.

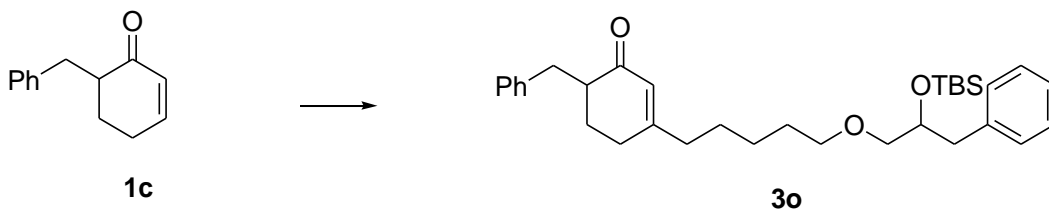
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (dd, $J=13.8, 6.5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=7.9$ Hz, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.71 (p, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.36–3.30 (m, 4H), 3.29 (tt, $J=9.7, 4.6$ Hz, 2H), 2.56–2.42 (m, 2H), 2.25 (q, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.22–2.13 (m, 2H), 1.65–1.47 (m, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.01–0.80 (m, 12H), 0.08 (s, 1H), 0.06 (s, 1H), 0.00 (s, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 201.0, 165.7, 140.4, 129.6, 129.5, 128.6, 128.5, 126.3, 125.6, 75.90, 72.87, 71.41, 47.91, 37.99, 35.66, 29.74, 27.73, 27.09, 26.17, 26.14, 18.46, 9.89, -4.140, -4.482.

FT-IR: 2927, 2856, 1668, 1453, 1360, 1251, 1211, 1115, 1048, 1005, 954, 832, 774, 739, 598, 664, 513 cm^{-1}

MS (ESI): 459.3 ($\text{M}+1$)⁺

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilanyloxy) - 3-phenylpropoxy] - pentyl} - 6-benzylcyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 benzylcyclohex-2-enone **1c** (93.1 μ L, 0.500 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (132 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭 사이드 고리 열림 반응한 **3o** (161 mg, 62 %)를 얻었다.

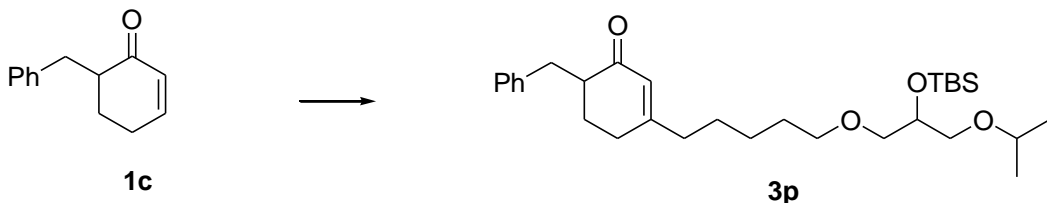
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.35–7.23(m, 4H), 7.19(dt, $J=13.3$, 7.5 Hz, 6H), 5.89 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 7.5$ 5.0 Hz, 1H), 3.41 (td, $J=6.6$, 3.0 Hz 2H), 3.38–3.31 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.5$, 4.8 Hz, 1H), 2.64(dd, $J = 13.4$, 7.5 Hz, 1H), 2.31–2.13 (m, 2H), 1.94(dq, $J = 13.0$, 4.4 Hz, 1H) 1.65–1.57 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.31–1.21(m, 2H). 0.81(s, 9H), 0.10(s, 2H), -0.07 (s, 3H), -0.23 (s, 2H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 201.0, 165.7, 140.4, 139.1, 130.1, 129.5, 128.6, 128.3, 126.3, 125.6, 75.06, 73.07, 71.42, 47.92, 41.61, 37.99, 37.99, 35.66, 29.74, 29.37, 27.33, 27.10, 26.18, 26.08, 18.36, -4.520 , -4.951 .

FT-IR: 3026, 2927, 2855, 1667, 1629, 1602, 1495, 1471, 1453, 1360, 1250, 1210, 1110, 1083, 1030, 992, 939, 887, 831, 809, 775, 740, 698, 665, 556, 510 cm^{-1}

MS (ESI): 521.3 (M+1) $^+$

3- {5- [2- (*tert*-butyldimethylsilyloxy) -3-
isopropoxypropoxy] -pentyl} -6-benzylcyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 benzylcyclohex-2-enone **1c** (93.1 μ L, 0.500 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (126 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 5:1→3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **3p** (126 mg, 50 %)를 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.83 (p, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 6H), 2.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.20 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.89 (dq, $J = 13.1, 4.5$ Hz, 1H), 1.52-1.46 (m, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 6H), 0.85 (d, $J = 15.9$ Hz, 9H), 0.05 (s, 2H), 0.02 (s, 2H), -0.05 (s, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 201.0, 165.8, 140.4, 129.6, 129.5, 128.6, 128.5, 126.3, 125.6, 73.49, 72.15, 71.68, 71.47, 70.53, 47.91, 38.01, 35.66, 29.74, 29.34, 27.33, 26.14, 26.05, 22.30, 18.50, -4.390, -4.421.

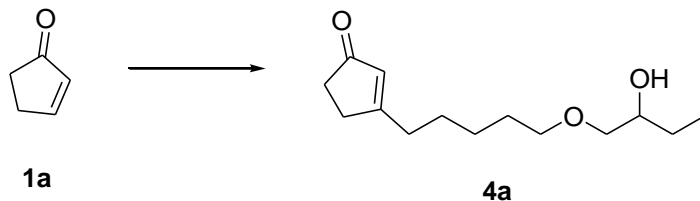
FT-IR: 2927, 2856, 1668, 1453, 1367, 1250, 1211, 1121, 1004,
938, 886, 834, 811, 776, 739, 599, 665, 512 cm^{-1}

MS (ESI): 503.4 (M+1)⁺

General procedure for the three-component reaction with HF-pyridine.

질소 치환 하에서 THP (2.00 mL)에 PPh₃ (144 mg, 0.550 mmol)을 녹이고, TBSOTf (126 μL, 0.550 mmol)를 천천히 가해주었다. 여기에 starting material **1** (0.500 mmol)을 천천히 적가하고 1시간 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 -78°C로 내린 다음, *n*-BuLi (419 μL, 1.55 M in hexanes, 0.650 mmol)을 천천히 가하여 진한 갈색 용액이 되게 만들었다. 1시간 후 에폭사이드 **2** (1.00 mmol)을 빠르게 적가 한 다음 TBSOTf (230 μL, 1.00 mmol)을 가해주었다. 1시간 후 HF-pyridine(1.00 mL, 3.50 mmol)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography로 분리 정제하여 생성물을 얻었다.

3-(5-(2-hydroxybutoxy)pentyl)cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μ L, 0.500 mmol), 1,2-epoxybutane **2a** (87.0 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 1:2)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **4a** (69.0 mg, 58 %)를 얻었다.

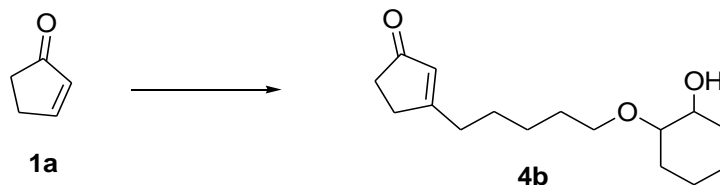
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.99 (s, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 3H), 3.30 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 4H), 1.72 - 1.56 (m, 5H), 1.56 - 1.39 (m, 4H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 210.4, 183.1, 129.8, 75.04, 71.94, 71.34, 35.55, 33.68, 31.78, 31.18, 29.63, 27.15, 26.37, 10.14

FT-IR: 3379, 2928, 2858, 1702, 1673, 1612, 1461, 1436, 1235, 1181, 1117, 1028, 996, 919, 841, 748, 720, 694, 537, 504 cm^{-1}

MS (ESI): 241.2 ($\text{M}+1$) $^+$

3-(5-(2-hydroxycyclohexyloxy)pentyl)cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μ L, 0.500 mmol), 1,2-epoxycyclohexane **2a** (102 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **4b** (59.0 mg, 44 %)를 얻었다.

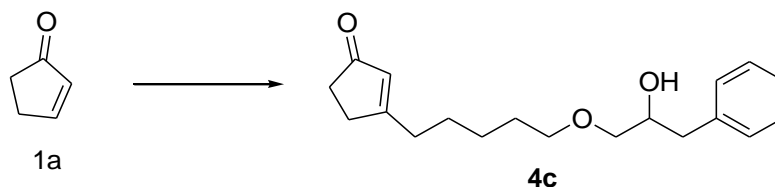
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.64 (dt, $J = 9.2, 6.5$ Hz, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 3H), 3.01 (ddd, $J = 10.4, 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 5H), 2.11 - 1.94 (m, 3H), 1.71 (ddt, $J = 12.2, 9.3, 3.2$ Hz, 3H), 1.62 (p, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.43 (ddd, $J = 15.2, 9.1, 6.2$ Hz, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 4H), 1.11 (qd, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 210.5, 183.2, 129.7, 83.95, 74.08, 68.68, 35.55, 33.69, 32.23, 31.79, 30.11, 29.37, 27.17, 26.25, 24.48, 24.20.

FT-IR: 3402, 2929, 2858, 1702, 1673, 1612, 1436, 1407, 1338, 1264, 1234, 1181, 1117.63, 1081, 996, 926, 844, 748, 720, 694, 538, 505, 443 cm^{-1}

MS (ESI): 267.2 (M+1)⁺

3-(5-(2-hydroxy-3-phenylpropoxy)pentyl)cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μL , 0.500 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (132 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 1:2)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 1:1→1:2→1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **4c** (78.0 mg, 52 %)를 얻었다.

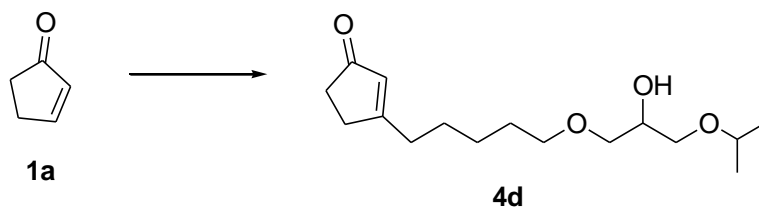
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 3H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (br, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 4H), 1.42 (p, J = 7.8, 7.3 Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 210.4, 183.2, 138.2, 129.8, 129.6, 128.7, 126.7, 74.30, 71.57, 71.39, 40.16, 35.55, 31.79, 31.18, 29.62, 27.14, 26.19.

FT-IR: 3422, 3026, 2929, 2859, 1702, 1672, 1611, 1495, 1453, 1435, 1407, 1337, 1283, 1236, 1183, 1117, 1080, 1030, 989, 842, 744, 699, 604, 541, 503 cm^{-1}

MS (ESI): 323.2 ($\text{M}+1$) $^+$

3-(5-(2-hydroxy-3-isopropoxypropoxy)pentyl)cyclopent-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclopenten-1-one **1a** (42.0 μL , 0.500 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (126 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 1:2)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **4d** (85.0 mg, 60%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.91 (ddt, $J = 6.5, 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.54 -

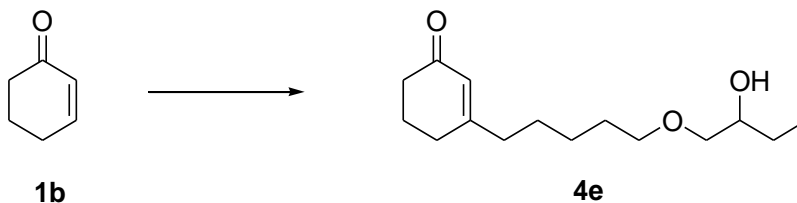
3.37 (m, 5H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 4H),
1.74 – 1.51 (m, 4H), 1.41 (dq, $J = 9.2, 7.2, 5.8$ Hz, 4H),
1.22 – 1.06 (m, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 210.5, 183.3, 132.4, 72.38, 71.68,
70.99, 69.86, 69.49, 35.53, 33.67, 31.76, 29.74, 27.12,
26.13, 22.98, 22.18.

FT-IR: 2930, 2860, 1705, 1674, 1613, 1437, 1367, 1334, 1179,
1117, 1081, 997, 748, 720, 694, 539 cm^{-1}

MS (ESI): 285.2 ($\text{M}+1$)⁺

3-(5-(2-hydroxybutoxy)pentyl)cyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (48.4 μL , 0.500 mmol), 1,2-epoxybutane **2a** (87.0 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 1:2)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 1:1.5 \rightarrow 1:2 \rightarrow 3:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **4e** (66.0 mg, 52 %)를 얻었다.

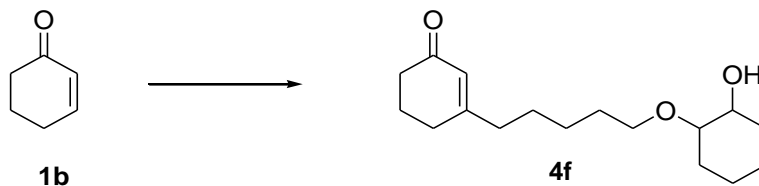
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 1H), 3.58 – 3.37 (m, 3H), 3.26 (ddd, $J = 9.7, 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.58 (dt, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 4H), 2.34 – 2.21 (br, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.53 – 1.35 (m, 5H), 0.97 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 210.4, 183.1, 129.8, 75.04, 71.94, 71.34, 35.55, 33.68, 31.78, 31.18, 29.63, 27.15, 26.37, 26.19, 10.14

FT-IR: 3412, 2928, 2859, 1703, 1673, 1612, 1460, 1437, 1407, 1236, 1182, 1116, 1029.66, 978, 919, 842, 748, 721, 595, 540 cm^{-1}

MS (ESI): 255.2 ($\text{M}+1$) $^+$

3-(5-(2-hydroxycyclohexyloxy)pentyl)cyclohex-2-enone



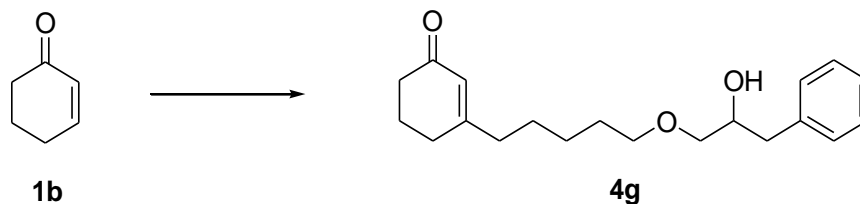
General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b** (42.0 μL , 0.500 mmol), 1,2-epoxycyclohexane **2b** (102 μL , 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 3:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane:

EtOAc = 1:1 → 1:2 → 1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β-위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **4f** (8.00 mg, 6 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (s, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.8 Hz, OH), 3.36 – 3.19 (m, OH), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.26 (td, *J* = 7.2, 6.7, 1.7 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.89 (q, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), -0.01 – -0.07 (m, 2H), -0.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H).

MS (ESI): 281.2 (M+1)⁺

3-(5-(2-hydroxy-3-phenylpropoxy)pentyl)cyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1a** (42.0 μL, 0.500 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (132 μL, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 1:2)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 1:1 → 1:2 → 1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β-위치

에폭사이드 고리 열림 반응한 **4g** (74.0 mg, 47 %)를 얻었다.

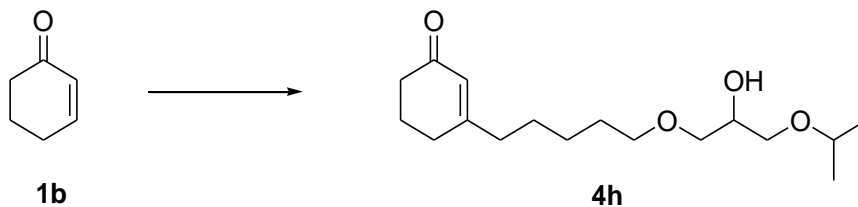
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (dd, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 4.02 (dt, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 3H), 3.31 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 4H), 1.45 - 1.32 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 166.6, 138.2, 129.6, 128.7, 128.7, 126.7, 126.0, 74.28, 71.57, 71.41, 40.16, 38.18, 37.59, 29.94, 29.65, 26.07, 22.97.

FT-IR: 3434, 3026, 2932, 2860, 1662, 1622, 1495, 1453, 1427, 1371, 1347, 1325, 1253, 1191, 1117, 1081, 1030, 965, 886, 744, 699, 604, 501 cm^{-1}

MS (ESI): 317.2 ($\text{M}+1$)⁺

3-(5-(2-hydroxy-3-isopropoxypropoxy)pentyl)cyclohex-2-enone



General procedure 와 같은 방법으로 2-cyclohexen-1-one **1b**

(48.4 μ L, 0.500 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (126 μ L, 1.00 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 1:2)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 1:3)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **4h** (87.0 mg, 58 %)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.91 (td, $J = 6.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.37 (m, 6H), 2.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.99 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.65 – 1.44 (m, 4H), 1.37 (tt, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 2H), 1.21 – 1.11 (m, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 166.9, 125.9, 75.39, 75.01, 71.37, 71.34, 38.26, 37.55, 29.89, 29.72, 27.70, 26.93, 22.96, 22.28.

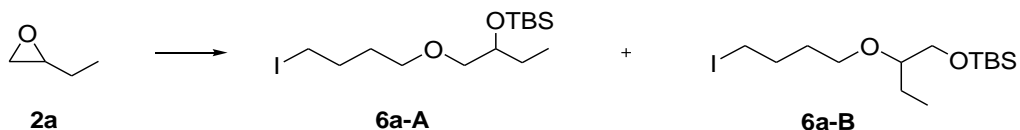
FT-IR: 3440, 2931, 2862, 1665, 1623, 1455, 1428, 1368, 1346, 1324, 1253, 1191, 1175, 1118, 1080, 965, 886, 823, 722, 542, 500 cm^{-1}

MS (ESI): 299.2 (M+1) $^+$

General procedure for the three-component reaction of nucleophile, epoxide and THF.

Tetralkylammonium halide **8** 를 1시간 vacuum 건조 시킨 후, 질소 치환 하에서 THF (2.00 mL)에 주입하고 -78°C 로 내려주었다. 여기에 starting material 즉 에폭사이드 **2** (0.500 mmol)를 빠르게 적가한 다음 TBSOTf ($230\ \mu\text{L}$, 1.00 mmol)을 가해주었다. 1시간 후 triethylamine ($698\ \mu\text{L}$, 5.00 mmol)을 첨가해서 실온으로 올려 1시간 동안 교반 후 EtOAc로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography로 분리 정제하여 생성물을 얻었다.

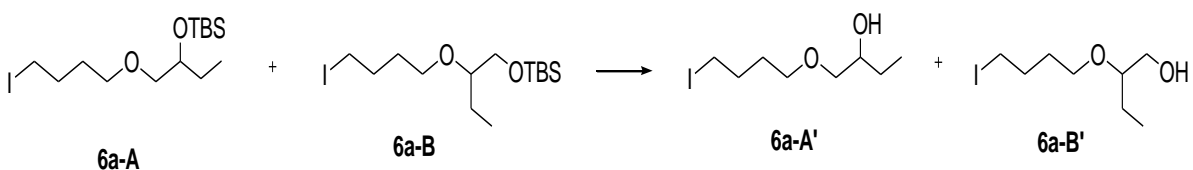
(1-(4-iodobutoxy)butan-2-yloxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane
and (2-(4-iodobutoxy)butoxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane



General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium iodide 8a (369 mg, 1.00 mmol), 1,2-epoxybutane 2a (44.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 20:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 6a-A, 6a-B (141 mg, 73 %)를 얻었다.

MS (ESI): 387.1 (M+1)⁺

1-(4-iodobutoxy)butan-2-ol and 2-(4-iodobutoxy)butan-1-ol



6a-A (70.0 mg, 0.181 mmol)에 CH₂Cl₂ (2.00 mL)를 주입 후, HF-pyridine (0.500 mL, 1.75 mmol)을 가한 후 3 시간 동안 교반 후 sat. NaCl 로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 1:1)로 확인 하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 3:1)로 분리 정제하여 6a-A',

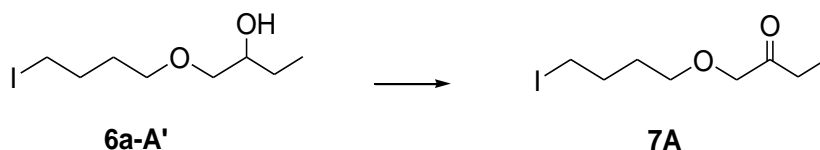
6a-B' 을 얻었다.

6a-A' ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.70 (dtd, *J*=10.1, 6.6, 3.2, 1H), 3.57 - 3.34 (m, 3H), 3.34 - 3.09 (m, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.47 (ddd, *J*=20.2, 10.2, 4.7, 2H), 1.04 - 0.86 (m, 2H).

6a-B' ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.87 (dd, *J*=7.3, 5.1, 1H), 1.69 (qd, *J*=12.9, 6.2, 1H), 1.48 (td, *J*=14.0, 7.0, 1H), 0.97 - 0.85 (m, 2H).

MS (ESI): 273.3 (M+1)⁺

1-(4-iodobutoxy)butan-2-one



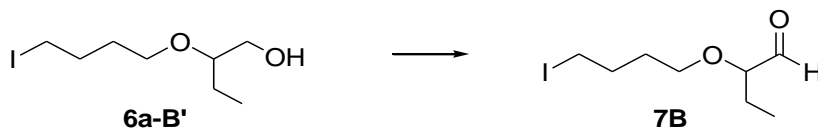
6a-A' (20.0 mg, 0.054 mmol) 에 CH₂Cl₂ (2.00 mL) 를 주입 후, PCC (30.0 mg, 0.139 mmol) 와 Molecular Sieve 3Å 를 가한 후 2 시간 동안 교반 후 sat. NaCl 로 추출하였다. 반응 진행과 완결은

TLC(hexane: EtOAc = 3:1)로 확인 하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography(hexane: EtOAc = 5:1)로 분리 정제하여 **7A**을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.15 (m, 2H), 2.48 (q, $J=7.3$, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.74 (ddd, $J=13.4$, 8.6, 6.1, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 3H).

MS (ESI): 271.0 (M+1)⁺

2-(4-iodobutoxy)butanal



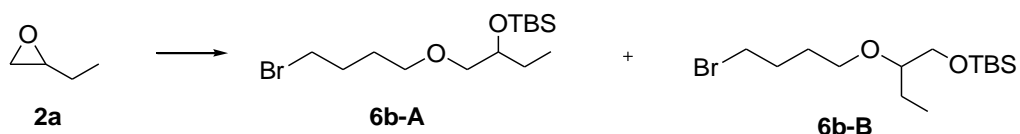
6a-B' (20.0 mg, 0.054 mmol)에 CH_2Cl_2 (2.00 mL)를 주입 후, PCC (30.0 mg, 0.139 mmol)와 Molecular sieve 3Å 를 가한 후 2 시간 동안 교반 후 sat. NaCl 로 추출하였다. 반응 진행과 완결은 TLC(hexane: EtOAc = 3:1)로 확인 하였다. 감압 농축하고 flash column chromatography(hexane: EtOAc = 5:1)로 분리 정제하여 **7B**을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.66 (dd, $J=19.9$, 2.1, 1H), 4.14 (dq, $J=14.3$, 7.2, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (dt,

$J=9.3, 6.2, 1\text{H}$), 3.30 – 3.12 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.82 – 1.61 (m, 4H), 1.33 – 1.21 (m, 2H), 1.11 – 0.93 (m, 3H), 0.89 (dd, $J=11.7, 4.8, 1\text{H}$).

MS (ESI): 271.0 (M+1)⁺

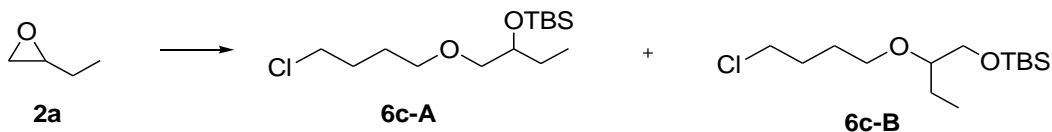
(1-(4-bromobutoxy)butan-2-yloxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane
and (2-(4-bromobutoxy)butoxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane



General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium bromide **8b** (322 mg, 1.00 mmol), 1,2-epoxybutane **2a** (44.0 μL , 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 20:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **6b-A**, **6b-B** (166 mg, 87 %)를 얻었다.

MS (ESI): 339.1 (M+1)⁺

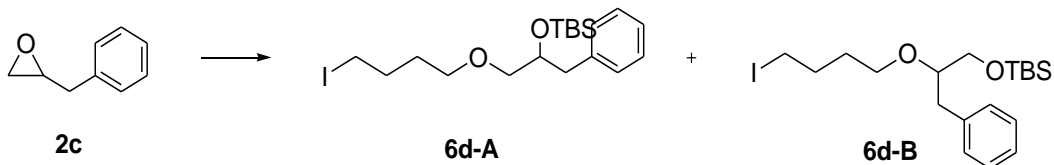
(1-(4-chlorobutoxy)butan-2-yloxy) (*tert*-butyl) dimethylsilane
and (2-(4-chlorobutoxy)butoxy) (*tert*-butyl) dimethylsilane



General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium chloride 8c (282 mg, 1.00 mmol), 1,2-epoxybutane 2a (44.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 20:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 6c-A, 6c-B (64.0 mg, 44 %)를 얻었다.

MS (ESI): 295.1 (M+1)⁺

(1-(4-iodobutoxy)-3-phenylpropan-2-yloxy) (*tert*-butyl) dimethylsilane and (2-(4-iodobutoxy)-3-phenylpropoxy) (*tert*-butyl) dimethylsilane

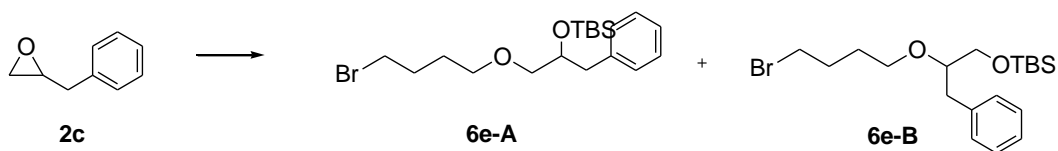


General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium iodide 8a (369 mg, 1.00 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene 2c (66.0 μ

L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 20:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 50:1→30:1→20:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **6f-A**, **6f-B** (174 mg, 78 %)를 얻었다.

MS (ESI): 449.1 (M+1)⁺

(1-(4-bromobutoxy)-3-phenylpropan-2-yloxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane and (2-(4-bromobutoxy)-3-phenylpropoxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane



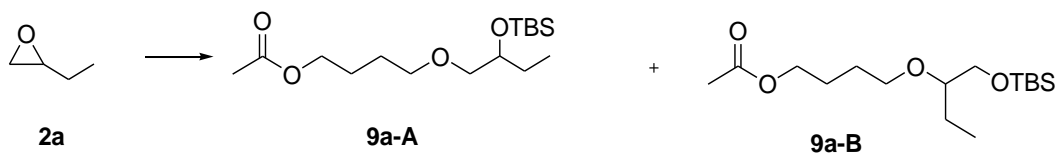
General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium bromide **8b** (322 mg, 1.00 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (66.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 20:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 50:1→30:1→20:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **6e-A**, **6e-B** (162 mg, 74 %)를 얻었다.

MS (ESI): 441.1 (M+1)⁺

8b (322 mg, 1.00 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (63.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 20:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **6g-A**, **6g-B** (166 mg, 87 %)를 얻었다.

MS (ESI): 383.2 (M+1)⁺

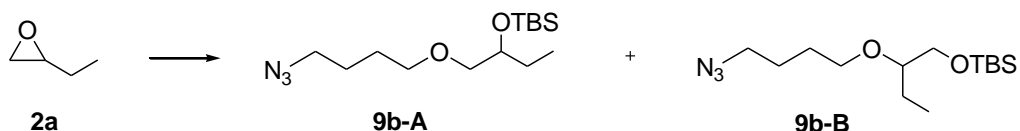
9a-A, **9a-B**



General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium acetate **8d** (301 mg, 1.00 mmol), 1,2-epoxybutane **2a** (44.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 10:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 20:1 \rightarrow 10:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **9a-A**, **9a-B** (85 mg, 54 %)를 얻었다.

MS (ESI): 319.2 (M+1)⁺

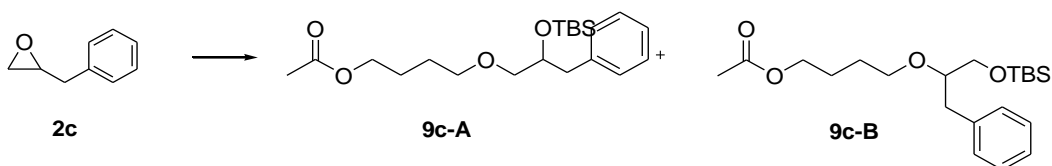
(1-(4-azidobutoxy)butan-2-yloxy) (*tert*-butyl) dimethylsilane
 and (2-(4-azidobutoxy) butan-2-yloxy) (*tert*-
 butyl) dimethylsilane



General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium azide **8e** (285 mg, 1.00 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (63.0 μ L, 0.50 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 10:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 20:1 \rightarrow 10:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **9b-A**, **9b-B** (25.0 mg, 17 %)를 얻었다.

MS (ESI): 301.2 (M+1)⁺

9c-A, **9c-B**

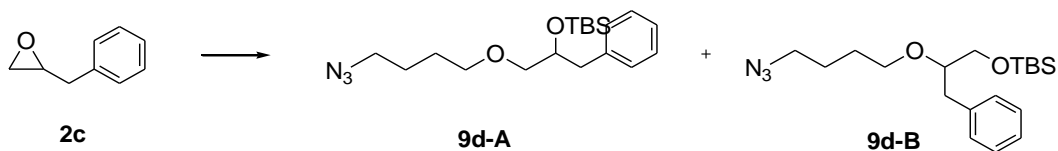


General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium acetate **8d** (301 mg, 1.00 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (66.0 μ L, 0.50 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane:

EtOAc = 10:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 20:1 → 10:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **9c-A**, **9c-B** (90.0 mg, 47 %)를 얻었다.

MS (ESI): 381.2 (M+1)⁺

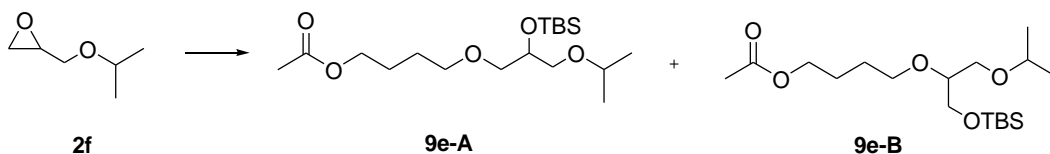
(1-(4-azidobutoxy)-3-phenylpropan-2-yloxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane and (2-(4-azidobutoxy)-3-phenylpropoxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane



General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium azide **8e** (285 mg, 1.00 mmol), (2,3-epoxypropyl)benzene **2c** (66.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 10:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 20:1 → 10:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **6e-A**, **6e-B** (21.0 mg, 12 %)를 얻었다.

MS (ESI): 364.2 (M+1)⁺

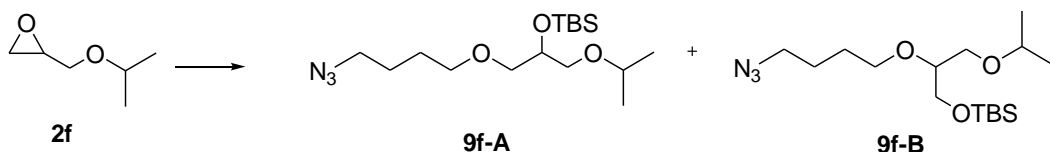
4-(2-hydroxy-3-isopropoxypropoxy)butyl acetate and 4-(1-hydroxy-3-isopropoxypropan-2-yloxy)butyl acetate



General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium acetate **8d** (301 mg, 1.00 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (63.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 10:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 20:1 \rightarrow 10:1)로 분리 정제하여 에폭사이드 고리 열림 반응한 **9e-A**, **9e-B** (68.0 mg, 37 %)를 얻었다.

MS (ESI): 363.3 (M+1)⁺

(1-(4-azidobutoxy)-3-isopropoxypropan-2-yloxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane and (2-(4-azidobutoxy)-3-isopropoxypropoxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane

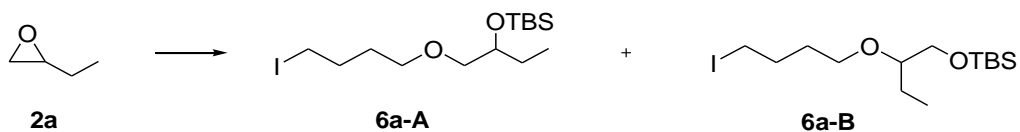


General procedure 와 같은 방법으로 tetrabutylammonium azide **8e** (285 mg, 1.00 mmol), glycidyl isopropyl ether **2f** (63.0 μ L, 0.500

mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 10:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 20:1→10:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **9f-A**, **9f-B** (24.0 mg, 14 %)를 얻었다.

MS (ESI): 346.2 (M+1)⁺

(1-(4-iodobutoxy)butan-2-yloxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane
and (2-(4-iodobutoxy)butoxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane



General procedure 와 같은 방법으로 sodium iodide **10a** (150 mg, 1.00 mmol), 1,2-epoxybutane **2a** (44.0 μ L, 0.500 mmol)을 사용하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (hexane: EtOAc = 20:1)로 확인하고 flash column chromatography (hexane: EtOAc = 50:1→30:1→20:1)로 분리 정제하여 고리형 에논의 β -위치 에폭사이드 고리 열림 반응한 **6a-A**, **6a-B** (141 mg, 73 %)를 얻었다.

MS (ESI): 387.1 (M+1)⁺

REFERENCE

1. Multicomponent Reaction; Zhu, J., Bienayma, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
2. Strecker, A. Liebigs *Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
3. Hantzsch, A. Justus Liebig's *Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
4. Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 1317 & 2962.
5. Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* 1912, *250*, 647.
6. (a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-29. (b) Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964-69.
7. Ugi, I; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
8. Bridgwood, K. L.; Veitch, G. E.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2008**, *16*, 3627-3629.
9. Rossen, K., Pye, P. J., DiMichele, L. M. Volante, R. P., Reider, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.
10. Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reaction in Organic Synthesis*; Pergamon Press; Oxford, U. K., **1992**; p 9.
11. (a) Magnus, P.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3993.
(b) Kim, S.; Park, J. H.; Kim, Y. G.; Lee, J. M. *J. Chem. Soc.*,

- Chem. commun.*, **1993**, 1188. (c) Maruoka, K.; Shimada, I.; Imoto, H.; Yamamoto, H. *Synlett.* **1994**, 519.
12. (a) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133. (b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *102*, 5434.
13. Piers, E.; Nagakura, I. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2694.
14. Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3400.
15. Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3227.
16. (a) Kim, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5413.
(b) Kim, S.; Lee, P. H.; Kim, S. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1989**, *10*, 218.
17. (a) Lee, P. H.; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 580.
(b) Lee, K.; Kim, H.; Miura, T.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Kim, S.; Iwasawa, N.; Lee, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9682.
(c) Lee, P. H.; Lee, K.; Kim, K.; Kim, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3205.
18. (a) Jung, S. H.; Kim, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1375.

- (b) Jung, S. H.; Kim, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 365.
- (c) Jung, S. H.; Kim, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1729.
- (d) Jung, S. H.; Kim, J. H.; Kim, H. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 136.
19. Jung, S. H.; Kim, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4243.
20. (a) Goto, M.; Akimoto. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8129. (b) James L. Dye. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775.
21. Lynn, M. B.; Joseph, W. S.; Gregory M. D.; Andrew G. *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 11.

ABSTRACT

TBSOTf-mediated three-component coupling of epoxides, THP, and ylides derived from the phosphinosilylation products of α, β -unsaturated compounds.

Oh, Su Jin

Department of chemistry

Graduate School of

Sungshin Women's University

I studied that various nucleophiles react with cycloether solvent and epoxides in presence of TBSOTf to give three-component coupling products.

Ylides, derived from the phosphinosilylation products of cyclo enones were reacted with epoxides and TBSOTf in THP. As a result, β -pentyloxy group incorporated epoxide ring opened α, β -unsaturated ketones were obtained in 11~77 % yield .

We also studied that three coupling reaction with tetralkylammonium halide instead of ylide in THF. As a result, three-component products **6a-g** participating tetralkylammonium halide, epoxide and THF were obtained in excellent yields (44~90 %).

Furthermore, other nucleophiles, such as tetrabutylammonium acetate, azide and sodium iodide were react smoothly and gave the corresponding three-component product **9a-f**, **10a** in 12~54 % yields.

From these studies, I have shown that efficient three-component coupling reaction of various nucleophiles, epoxides and cycloether solvent can be successfully executed by the use of TBSOTf as a Lewis acid.