creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

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

dCollection

藥 學 碩 士 學 位 論 文

α -Acetoxymalonate 의 입체 선택적 상전이 촉매 알킬화 반응

Enantioselective Phase-Transfer Catalytic α-Alkylation of α-Acetoxymalonate

2014年 2月

서울대학교 대학원

약학과 약품제조화학전공

최 수 지

국 문 초 록

Malonate는 유기합성에서 높은 합성적 가치를 지니는 출발 물질이며, 양 ester group을 변환시킴에 따라 생물학적 활성이 있는 천연물이나 의약품을 합성하는데 이용될 수 있다. 기존에 chiral malonate를 얻기 위해서는 α,α-dialkylmalonate나 α,α-dialkylmalonic acid를 각각 선택적인 hydrolysis 또는 esterification을 통해 enzymatic resolution으로 desymmetrization해 왔다. 그러나 본 연구실에서는 최초로 상전이 촉매 반응을 통한 malonate의 입체 선택적인 α-alkylation을 성공적으로 수행하였다.

상전이 촉매 반응은 반응 조건이 비교적 온화하고 경제적이며 환경친화적이다. 최근에는 광학활성을 가진 촉매를 사용하여 입체 선택성을 가진 물질을 합성하는데 활용되고 있다.

1,3-dicarbonyl 화합물의 입체선택적인 α-hydroxylation은 chiral한 α-hydroxycarboxylic acid 유도체를 합성하는 효율적인 방법으로서 이 유도체는 천연물과 의약품을 합성하는데 가치 있는 중간체이다. 본 연구자는 촉매로서 (*S,S*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide를 사용한 상전이 촉매 반응(Phase-Transfer Catalysis)을 통해 *tert*-butyl diphenylmethyl α-acetoxymalonate의 입체선택적인 alkylation을 수행하였고, 높은 화학 수율(99%)과 광학 수율(93% ee)을 보이며 다양한 chiral 중간체로 변환될 수 있는 α-acetoxy-α-alkylmalonate를 성공적으로 합성하였다.

Key word: 입체선택성, α-Acetoxy-α-Alkylmalonate, 상전이 촉매 반응(Phase-Transfer Catalysis)

학번: 2012-21627

목 차

국문 초록 1

목 차 2

Figure 목록 4

Scheme 목록 5

Table 목록 6

Ⅰ. 서 론 7

1. malonate compound의 특징 7

2. 상전이 촉매 반응 (Phase-Transfer Catalysis) 8

2.1. 상전이 촉매 반응의 개요 및 메커니즘 8

2.2. PTC 촉매 9

2.3. 입체 선택적 상전이 촉매 알킬화 반응 11

2.3.1. 최초의 상전이 촉매 반응 11

2.3.2. malonate의 최초 상전이 촉매 반응 11

Ⅱ. 본 론 13

1. 새로운 PTC 기질의 개발과 합성 13

1.1. malonate 기질에 관한 연구와 새로운 PTC 기질의 design 13

1.2. α-Acyloxymalonate의 합성 15

2. 상전이 촉매 반응 조건의 최적화 16

2.1. PTC 촉매의 optimization 16

2.2. PTC 기질의 optimization 17

2.3. base, 용매, 온도의 optimization 17

2.4. alkylating reagent의 optimization 19

3. α-Acetoxy-α-Alkylmalonate의 응용 21

Ⅲ. 결　　론 22

Ⅳ. 실　　험 24

1. General methods 24

2. α-Acyloxy-α-alkylmalonates 25

2.1. Synthesis of α-Acyloxymalonate substrates 25

2.2. General procedure for PTC alkylation of α-Acyloxymalonate substrates 27

Ⅴ. 참고 문헌 34

Ⅵ. Abstract 35

Figure 목 록

Figure 1.	Malonate coumpound의 다양한 chiral 물질로의 전환	7
Figure 2.	입체 선택적인 Phase-Transfer Catalysis의 메커니즘	9
Figure 3.	*Cinchona*-derived catalysts와 Non *cinchona*-derived catalysts	10
Figure 4.	새로운 PTC 기질의 디자인	14
Figure 5.	α-Acetoxy-α-alkylmalonate의 응용	21

Scheme 목 록

Scheme 1.	최초의 Phase-Transfer Catalysis	11
Scheme 2.	malonate의 최초의 상전이 촉매 알킬화 반응	12
Scheme 3.	다양한 malonate 유도체의 입체 선택적인 PTC alkylation	13
Scheme 4.	Toru group에서 수행한 입체 선택적인 α-hydroxylation	14
Scheme 5.	α-Acyloxymalonate의 합성	15
Scheme 6.	PTC 촉매의 optimization	16
Scheme 7.	PTC 기질의 optimization	17
Scheme 8	새로운 malonate 기질의 입체 선택적 상전이 촉매 알킬화 반응	22

Table 목 록

Table 1. base, 용매, 온도의 optimization 18

Table 2. Alkylating reagent의 optimization 20

Ⅰ. 서 론

1. malonate compound의 특징

Malonate compound는 서로 다른 두 개의 ester가 β-position에 위치한 dicarbonyl 구조의 compound이다. Ester의 치환기에 따라 α-carbon에 chirality가 확립될 수 있고, 양 쪽의 ester group을 변환함에 따라 다양한 chiral compound로의 전환이 가능하다. Malonate의 변환은 비교적 용이하고, 이러한 특성으로 인해 malonate compound는 생리활성을 나타내는 natural compound 또는 의약품의 chiral building block으로 이용될 수 있다 (Figure 1).

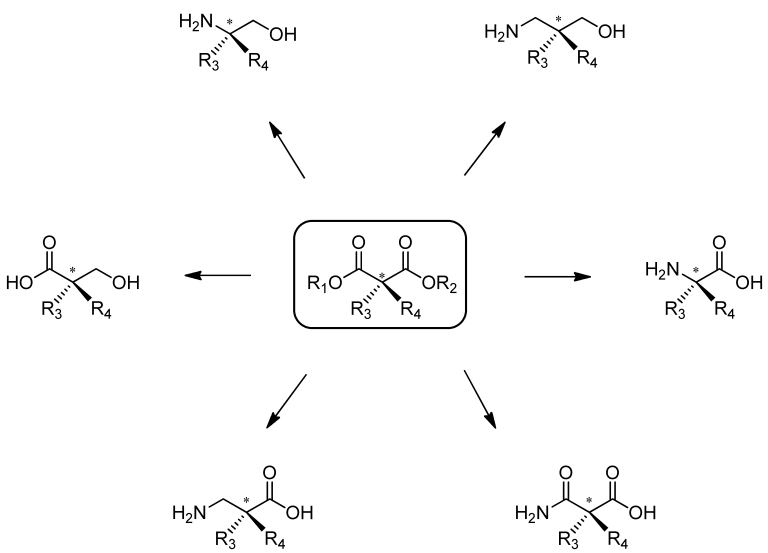


Figure 1. Malonate coumpound의 다양한 chiral 물질로의 전환

2. 상전이 촉매 반응 (Phase-Transfer Catalysis)

2.1. 상전이 촉매 반응의 개요 및 메커니즘

Phase-Transfer Catalysis(PTC)는 두 반응상 간 분자나 이온들의 이동을 매개하는 촉매를 이용하여 반응 속도를 증가시킬 수 있는 합성법이다. PTC의 특징은 다음과 같다.

- 반응 속도를 증가시킬 수 있다.
- 반응 온도를 낮출 수 있다.
- 값비싼 무수 또는 비양자성, 극성이 높은 용매를 사용할 필요가 없다.
- 대개 쉬운 work-up 과정을 거친다.
- alkoxide, sodium hydride 또는 metallic sodium 등의 여러 base를 대신해 aqueous alkali metal hydroxide를 사용할 수 있다.

또한, PTC는 비교적 mild한 반응 조건에서 값이 싸고 안전한 시약과 용매를 사용하고, 촉매를 회수해 재사용할 수 있으며 중금속을 필요로 하지 않기 때문에 친환경적이다.

이러한 점으로 인해 Phase-Transfer Catalysis는 alkylation, Michael reaction, aldol reaction 등의 여러 가지 반응에 응용되고 있다. 보통 PTC 촉매로 사용되는 물질에는 onium salt(ammonium salt, phosphonium salt)와 complexing agent(crown ethers, polyethers, polyols) 등이 있다. 광학 활성을 가진 촉매를 이용하여 입체 선택적인 물질을 합성할 수 있다.

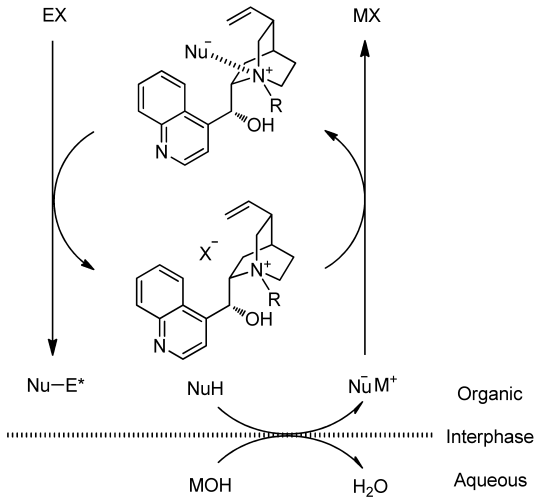


Figure 2. 입체 선택적인 Phase-Transfer Catalysis의 메커니즘

입체 선택적인 Phase-Transfer Catalysis의 메커니즘은 주로 세 단계로 나뉜다.

첫째, interphase에서 nucleophile이 base에 의해 deprotonation되어 anion 형태로 존재한다. 둘째, nucleophile anion이 chiral catalyst와 이온 교환이 일어나 lipophilic한 chiral ammonium enolate salt를 형성하여 organic phase로 extraction된다. 마지막으로 chiral ammonium enloate salt가 organic phase에서 electrophile과 반응하여 새로운 chiral center를 가지는 product가 합성되고 촉매는 regeneration된다 (Figure 2).

2.2. PTC 촉매

입체 선택적인 합성을 하기 위해 Phase-Transfer Catalysis에서 중요한 역할을 하는 것이 quaternary ammonium salt이다. 이는 수층과 유층에 잘 녹을 수 있어서 수층에 있는 무기 염기과 이온 결합을 형성해 organic phase로 이동시킨 후 deprotonation된 기질과 alkylation이 일어나게 한다. PTC는 원

하지 않는 isomer도 합성해야하는 비효율적인 다른 방법과 달리, achiral한 기질로부터 chiral한 compound를 직접 얻을 수 있는 장점이 있다. 따라서 좋은 입체 선택성을 가진 기질의 개발 뿐만 아니라 quaternary ammonium salt의 개발이 꾸준히 이루어졌다. 이 catalyst를 두 가지로 분류할 수 있는데, cinchonine, cinchonidine 등 *cinchona* alkaloid에서 유래한 catalyst와 non-*cinchona* catalyst로 분류된다 (Figure 3).

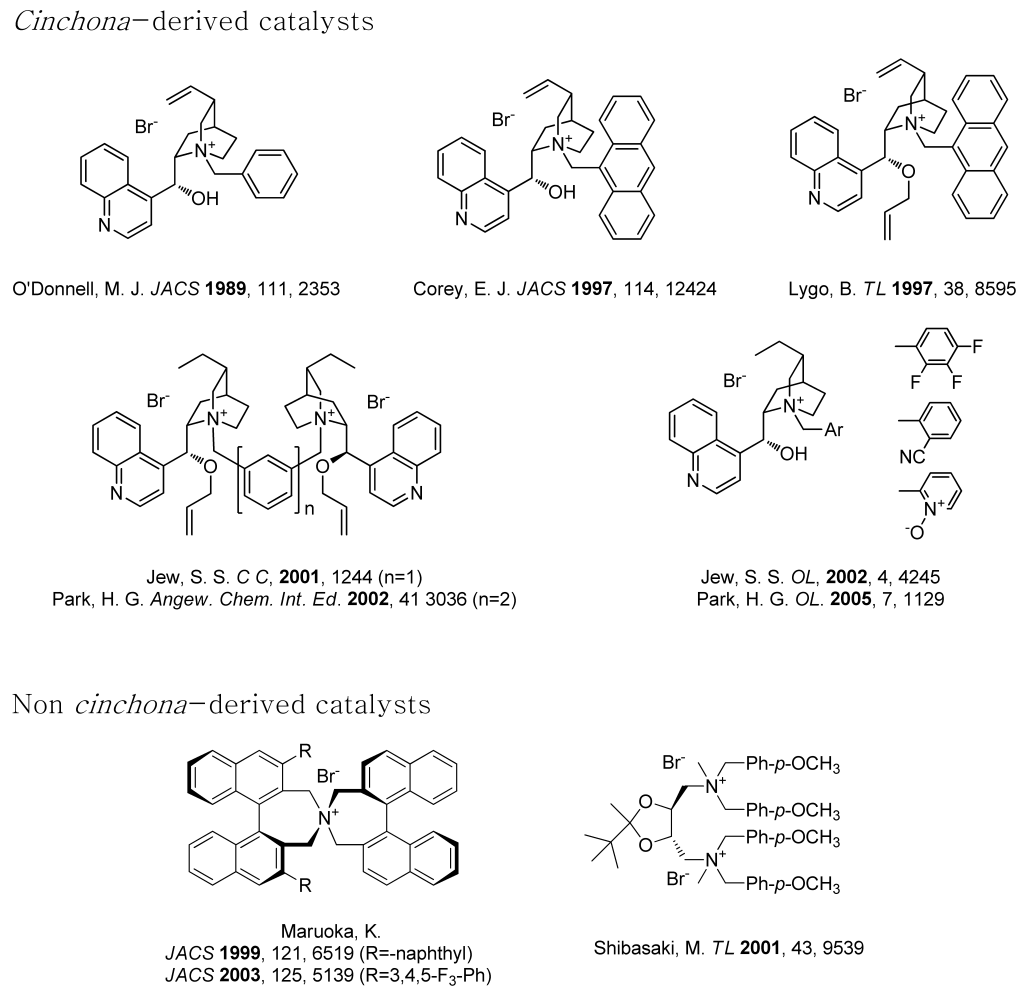
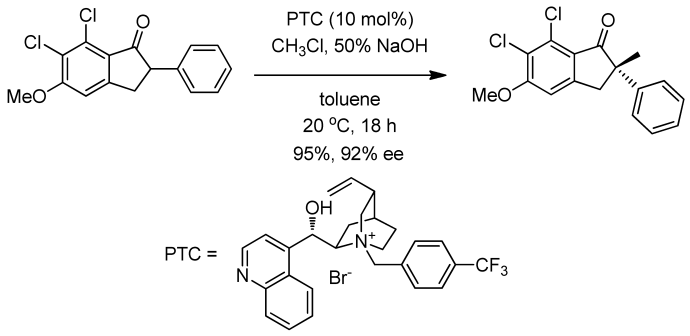


Figure 3. *Cinchona*-derived catalysts와 Non *cinchona*-derived catalysts

2.3. 입체 선택적 상전이 촉매 알킬화 반응

2.3.1. 최초의 상전이 촉매 반응

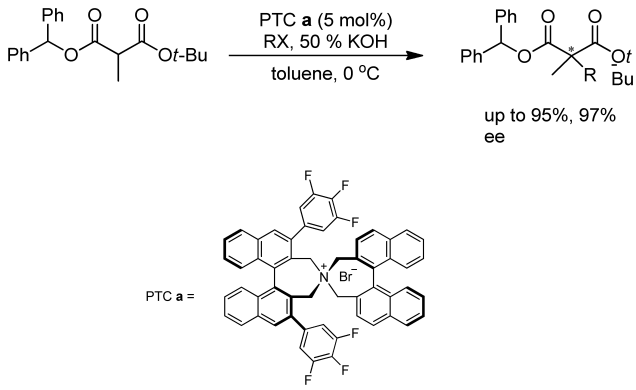
1984년 Merck group에서 최초로 입체선택적인 Phase-Transfer Catalytic Alkylation을 수행하였다. [1] 이 group에서는 *cinchona*-derived catalyst를 사용하여 6,7-dichloro-5-methoxy-2-phenyl-1-indanone의 입체 선택적인 methylation을 하여 높은 화학 수율과 광학 수율을 얻었다 (Scheme 1).



Scheme 1. 최초의 Phase-Transfer Catalysis

2.3.2. malonate의 최초 상전이 촉매 반응

본 연구실에서 최로로 malonate의 입체 선택적 상전이 촉매 반응을 수행하였다. 1-diphenylmethyl 3-*tert*-butyl 2-methylmalonate의 alkylation을 한 결과 높은 화학 수율과 광학 수율의 결과를 얻었다 (Scheme 2).

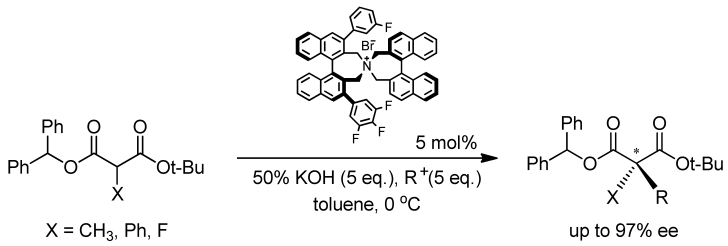


Scheme 2. malonate의 최초의 상전이 촉매 알킬화 반응

Ⅱ. 본　　론

1. 새로운 PTC 기질의 개발과 합성

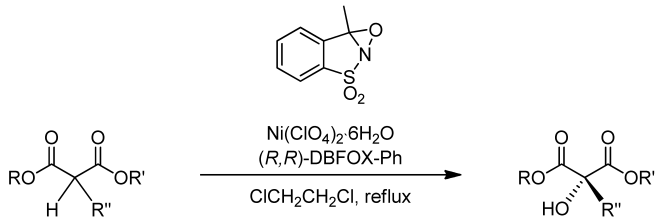
1.1. malonate 기질에 관한 연구와 새로운 PTC 기질의 design



Scheme 3. 다양한 malonate 유도체의 입체 선택적인 PTC alkylation

서론에서 언급하였듯, 본 연구실에서는 최초로 malonate 기질의 입체 선택적인 Phase-Transfer Catalytic α-alkylation을 성공적으로 수행하였고 2011년 JACS에 보고한 바 있다.[2] 그 후 추가적인 연구를 통해 α 위치에 carbon, aromatic ring, halogen을 도입하여 입체 선택적인 PTC alkylation을 한 결과 최고 97%의 광학 수율을 보였다 (Scheme 3).

위와 같이, 경험적으로 malonate 기질에 *tert*-butyl ester와 diphenyl -methyl 구조가 존재할 때 α-alkylation이 높은 입체 선택성을 나타냈다.[2] 이에 착안하여 chiral한 α-hydroxymalonate를 합성하여 natural compound나 의약품 합성을 위한 intermediate로 변환하고자 하였다.



Scheme 4. Toru group에서 수행한 입체 선택적인 α-hydroxylation

앞서서 2009년, Toru group에서 organometalic catalyst로서 (*R,R*)-DBFOX-Ph의 Ni comlpex를 사용하여 achiral한 malonate에 입체 선택적인 α-hydroxylation을 수행하였다 (Scheme 4).[3]

하지만 Ni 등의 metal을 사용한다는 점에서 green chemistry에 적합하지 않기 때문에, 본 연구자는 α-acyloxymalonate 기질을 합성한 후 chiral quaternary ammonium salt를 사용하여 Phase-Transfer Catalysis를 통해 chiral center를 도입하고자 하였다 (Figure 4).

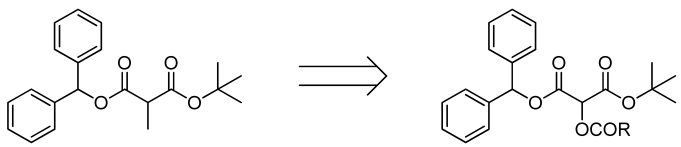
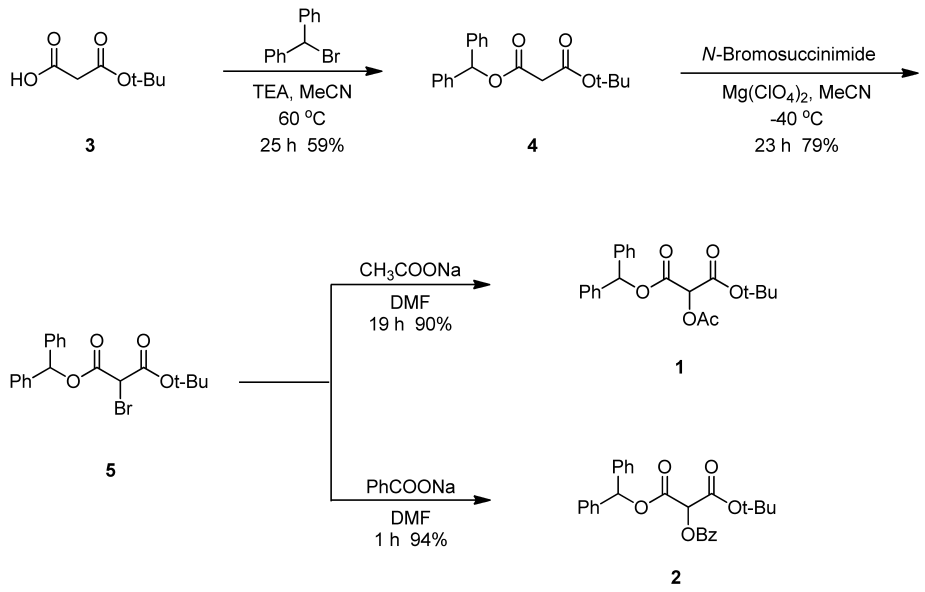


Figure 4. 새로운 PTC 기질의 디자인

1.2. α-Acyloxymalonate의 합성



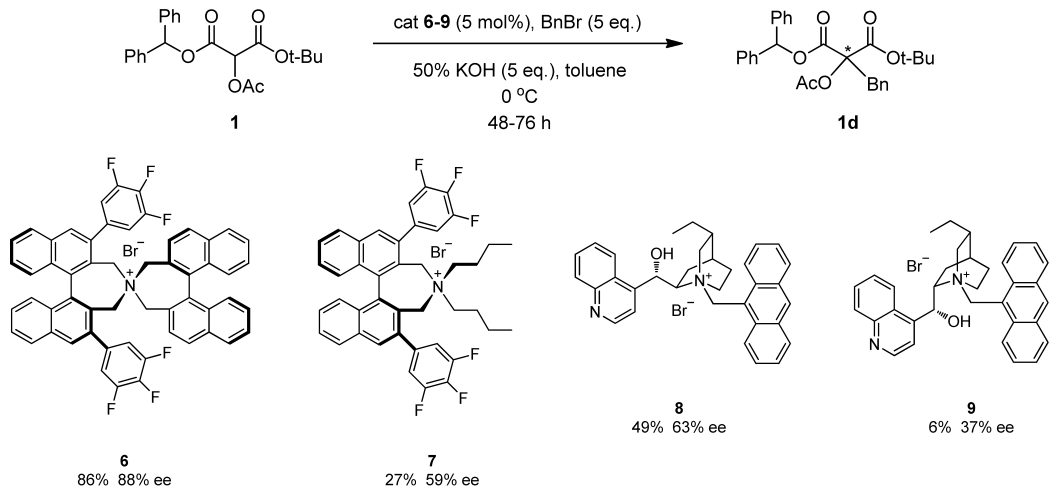
Scheme 5. α-Acyloxymalonate의 합성

본 연구자는 새로 design한 PTC 기질인 α-Acyloxymalonate 1과 2를 *tert*-hydrogen malonate 3으로부터 3 step에 걸쳐 성공적으로 합성하였다. malonate 3에 triethylamine과 bromodiphenylmethane을 사용해 reflux하여 59%의 수율로 4를 얻었다. magnesium perchlorate와 함께 *N*-bromosuccinimide로 4를 α-bromination한 결과 79%의 수율로 α-bromo malonate 5를 합성하였다.[4] 5에 sodium acetate를 사용해 α위치가 acetoxy로 치환된 α-acetoxymalonate 1을, sodium benzoate를 사용해 α위치가 benzoyloxy로 치환된 α-benzoyloxymalonate 2를 성공적으로 합성하였다. 1과 2 두 기질은, 후에 입체 선택적인 PTC alkylation에 최적화된 기질을 선택하기 위해 추가 실험을 진행하였다.

2. 상전이 촉매 반응 조건의 최적화

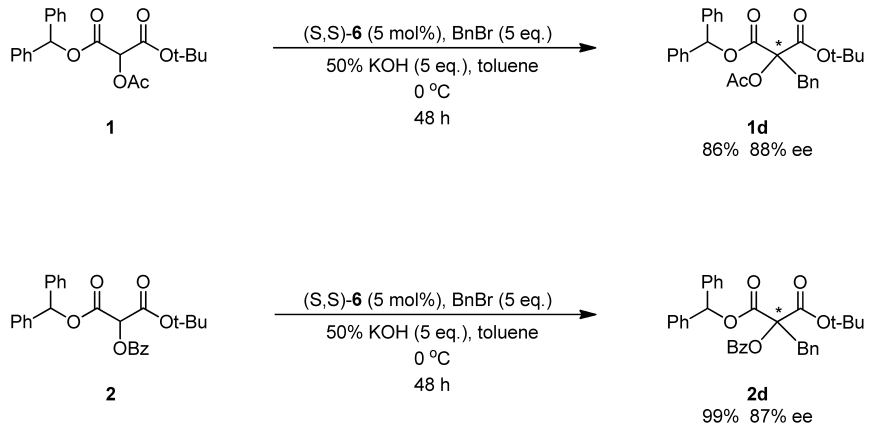
2.1. PTC 촉매의 optimization

본 연구실에서 수행한 연구에 따라,[2] 높은 입체 선택성을 나타낸 PTC 조건인 5당량의 benzyl bromide, 5당량의 50% potassium hydroxide 수용액 그리고 toluene을 용매로 하여 0 °C에서 PTC 촉매 **6**–**9**를 사용해 α-acetoxymalonate **1**의 입체 선택적인 benzylation을 수행하였다 (Scheme 6).[5] Scheme 6에서 볼 수 있듯이, (*S,S*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide **6**을 촉매로 해서 PTC benzylation한 결과 86%의 화학 수율과 88%의 광학 수율을 얻었다. 하지만 binaphthyl 대신 dibutyl로 치환된 Maruoka catalyst **7**, cinchonine 계열 catalyst **8**, cinchonidine 계열 catalyst **9**를 사용했을 때, 모두 **6**보다 낮은 입체 선택성을 보였다. 따라서 (*S,S*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide **6**을 촉매로 하여 다음 실험을 수행하였다.



Scheme 6. PTC 촉매의 optimization

2.2. PTC 기질의 optimization



Scheme 7. PTC 기질의 optimization

앞서 합성한 기질 1과 2에(S,S)-Maruoka catalyst 6, 50% KOH 수용액, toluene에서 benzyl bromide로 Phase-Transfer Catalysis를 한 결과, α-acetoxymalonte 1이 86%의 화학 수율과 88%의 광학 수율로 benzylation되었다 (Scheme 7). Steric hinderance가 큰 α-benzoyloxymalonate 2는 화학 수율은 증가했으나 광학 수율에서 다소 감소하는 양상을 보였다.

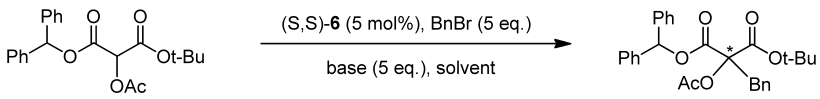
따라서 α-acetoxymalonate 기질 1로 다음 PTC alkylation을 수행하였다.

2.3. base, 용매, 온도의 optimization

앞서 수행한 실험을 통해, 기질 1에 catalyst 6을 사용하고 다양한 base, 용매, 온도 조건에서 PTC benzylation을 수행하였다 (Table 1). 5가지의 base로 PTC benzylation한 결과, base가 1d의 입체 선택성에 크게 영향을 주지 않는 사실을 알 수 있다(entries 1-5). 그러나 고체 상태의 base가 수용액

base에 비해 화학 수율이 매우 낮거나 (entry 3; KOH 25%, entry 4; CsOH 11%) 반응 시간이 매우 길다 (entry 5; K_2CO_3 240h). 다양한 용매 조건에서 PTC benzylation을 진행한 결과 용매 역시 **1d**의 입체 선택성에 크게 영향이 없었고 (entry 2, entries 6-9), dichloromethane에서는 광학 수율이 현저히 감소했다 (entry 8). 그리고 온도를 -20°C, -40°C로 낮춰 PTC benzylation을 했을 때, 반응 온도가 낮을수록 광학 수율이 감소하는 양상을 보였는데 (entry 2, entries 10-11), 이는 PTC가 온도에 따라 보이는 일반적인 양상과는 반대이다.

반응 조건을 최적화한 결과, 50% Cesium hydroxide 수용액을 base로, toluene을 용매로, 그리고 0 °C에서 다음 실험을 진행하였다 (entry 2).



1 1d

entry	base	T (° C)	solvent	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	50% KOH	0	toluene	48	86	88
2	50% CsOH	0	toluene	48	88	89
3	KOH	0	toluene	120	25	87
4	CsOH	0	toluene	120	11	89
5	K_2CO_3	0	toluene	240	82	89

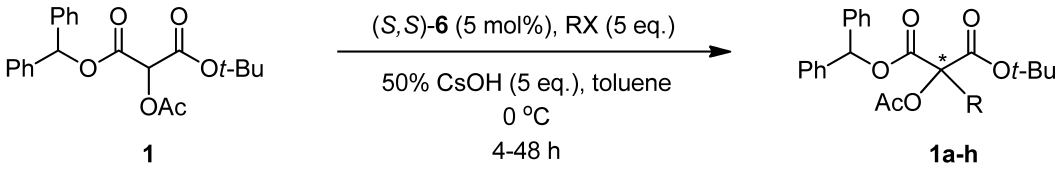
6	50% CsOH	0	xylene	51	50	90
7	50% CsOH	0	mesitylene	51	40	88
8	50% CsOH	0	CH_2Cl_2	12	92	52
9	50% CsOH	0	cyclopentyl methyl ether	17	81	89
10	50% CsOH	−20	toluene	72	53	86
11	50% CsOH	−40	toluene	72	69	77

Table 1. base, 용매, 온도의 optimization

2.4. alkylating reagent의 optimization

앞서 정한 PTC 조건 하에 α-acetoxymalonate 1에 8가지 electrophile을 사용하여 PTC alkylation을 수행하였다 (Table 2). aliphatic electrophile을 사용한 경우, benzyl bromide를 사용했을 때에 비해 크게 입체 선택성이 나아진 것이 없었다 (entry 4, entrie 1-3). 그러나 aromatic ring을 포함한 eletrophile을 사용한 경우에 대체적으로 높은 입체 선택성을 보였고(entry 5-8), 특히 4-methyl benzyl bromide를 사용한 entry 5는 93%의 높은 광학 수율을 보였다.

높은 광학 수율들(최고 93%)은 본 연구자가 연구한 methodology가 α-acexoty-α-alkylmalonate를 위한 매우 효율적인 입체 선택적인 합성 방법임을 보여준다.



entry	RX	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	n-$C_6H_{13}I$ (**a**)	48	81	83
2	CH_2=$CHCH_2Br$ (**b**)	7	90	87
3	CH_2=$C(CH_3)CH_2Br$ (**c**)	48	85	88
4	$PhCH_2Br$ (**d**)	48	88	89
5	4-Me-$PhCH_2Br$ (**e**)	4	73	93
6	4-t-Bu-$PhCH_2Br$ (**f**)	22	80	90
7	3-CH_3O-$PhCH_2Br$ (**g**)	22	99	87
8	4-F-$PhCH_2Br$ (**h**)	22	90	83

Table 2. Alkylating reagent의 optimization

3. α-Acetoxy-α-Alkylmalonate의 응용

본 연구자가 합성한 α-Acetoxy-α-Alkylmalonate는 다음과 같은 natural compound의 전구체를 합성하는데 응용될 수 있다 (Figure 5). 현재, 광학 활성을 가진 α-acetoxy-α-benzylmalonate 1d 를 이용하여 (*S*)-Eucomol의 전구체의 합성을 연구하고 있다.[6] (*S*)-Eucomol의 전구체를 합성하여 absolute configuration을 결정할 예정이다.

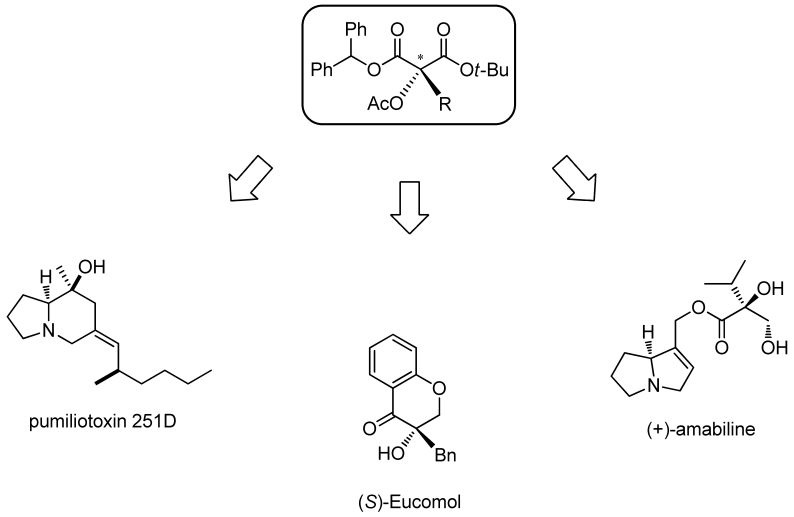
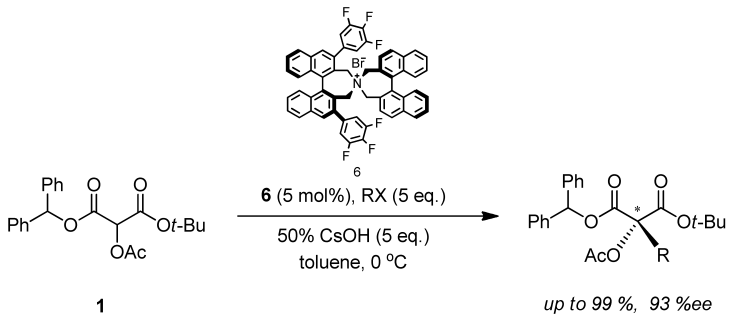


Figure 5. α-Acetoxy-α-alkylmalonate의 응용

Ⅲ. 결　론

Malonate는 치환기를 변환함에 따라 α-carbon에 chirality가 확립될 수 있고, 다양한 chiral compound로의 변환이 용이하여 높은 합성적 가치를 지닌 물질이다. 따라서 malonate는 생리활성을 나타내는 natural compound 또는 의약품의 chiral building block으로 이용될 수 있다. 그리고 Phase-Trasnfer Catalysis는 mild한 반응 조건에서 값이 싸고 안전한 시약을 사용하며 친환경적인 합성법으로서 입체 선택적인 합성에 매우 유용하게 쓰인다.

본 연구실에서는 다양한 malonate의 입체 선택적인 상전이 촉매 알킬화 반응에 관해 연구를 수행해왔다. 본 연구자는 α-acetoxymalonate 기질 1을 성공적으로 합성한 후, (*S,S*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide 6을 촉매로 사용하여 PTC alkylation을 수행하였고 그 화학 수율과 입체 선택성을 측정하였다. 그 결과 최고 99%의 화학 수율과 93%의 광학 수율을 얻었고 총 8가지 sample을 합성하였다 (Scheme 8).



Scheme 8. 새로운 malonate 기질의 입체 선택적 상전이 촉매 알킬화 반응

본 연구자가 연구한 α-acetoxymalonate의 입체 선택적인 상전이 촉매 알

킬화 반응은 α-oxy quaternary carbon center를 가진 다양한 chiral 물질을 합성하는데 유용할 것이라고 기대된다. 현재 α-Acetoxy-α-Benzylmalonate를 사용하여 (*S*)-Eucomol에의 응용에 관해 연구가 진행되고 있다.

Ⅳ. 실 험

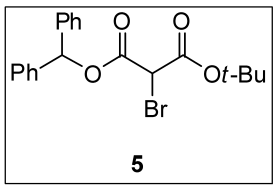
1. General Methods

^{1}H 또는 ^{13}C NMR(nuclear magnetic resonance) spectra는 JEOL LNM-LA 300, JEOL JNM-GCX 400, Bruker AMX-500 spectrometer를 이용하여 TMS(tetramethylsilane)을 내부 표준 물질로 사용하거나 $CDCl_3$에 잔류하는 $CHCl_3$를 내부 기준으로 하여 측정하였으며, chemical shift는 ppm(parts per million) 단위로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. IR(infrared)spectra는 JASCO FT/IR-300E와 Perkin-Elmer 1710 FT spectrometer로 측정하였으며, cm^{-1}로 표시하였다. 박층 크로마토그래피(TLC)는 silica gel(Kiesegel 60 GF254, Merck)을 사용하였고, 컬럼 크로마토그래피는 silica gel(Kiesegel 60, 230~400 mesh, Merck)을 사용하였다. 반응에 사용한 용매 중 Acetonitrile과 DMF(dimethylformamide)는 무수 용매로 사용하였다. 반응 용기는 110°C dry oven에서 건조하여 사용하였으며, 모든 무수 반응은 아르곤(Ar) 기류 하에서 시행되었다.

2. α-Aclyoxy-α-Alkylmalonates

2.1. Synthesis of α-Acyloxymalonate substrates

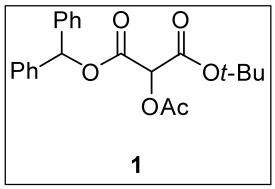
2.1.1. Compound 5 (Scheme 5)



N-Bromosuccinimide (911 mg, 5.115 mmol)와 Magnesium perchlorate (286 mg, 1.279 mmol)를 넣고 아르곤(Ar)으로 치환한 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-butyl hydrogen malonate **3**을 무수 acetonitrile로 녹여 옮기고 −40°C에서 교반한다. 반응이 종결되면 감압농축을 통해 용매를 제거하고 ethyl acetate로 희석시킨 후 brine으로 세척한다. $MgSO_4$로 건조 및 필터 후 column chromatography(Hexane:Ethyl acetate=40:1)로 정제하여 **5**를 분리한다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35~7.27 (m, 10H), 6.94 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 1.36 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.77, 162.90, 138.91, 138.89, 128.52, 128.48, 128.28, 128.17, 127.29, 127.04, 84.40, 79.26, 44.24, 27.47 ppm ; IR (KBr) 2981, 1740, 1496, 1455, 1370, 1294, 1256, 1139, 989, 848, 748, 699 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $[C_{20}H_{20}FO_4]^+$: 403.0545, found : 403.0545

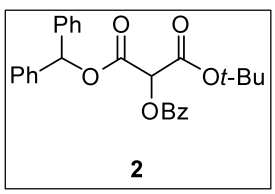
2.1.2. Compound 1 (Scheme 5)



Sodium Acetate (228 mg, 0.565 mmol)를 넣고 아르곤(Ar)으로 치환한 둥근 바닥 플라스크에 5 (70 mg, 0.848 mmol)를 무수 *N,N*-Dimethylformamide (15 mL)로 녹여 옮기고 rt에서 교반한다. 반응이 종결되면 감압 농축하여 용매를 제거하고 ethyl acetate로 희석시킨 후 물로 세척한다. Na_2SO_4로 건조 및 필터 후 column chromatography(Hexane:Ethyl acetate=10:1)로 정제하여 1을 분리한다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32~7.27 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.48, 163.82, 162.97, 139.07, 128.54, 128.50, 128.23, 128.20, 127.31, 127.13, 84.02, 78.71, 72.50, 27.69, 20.40 ppm ; IR (KBr) 3489, 2980, 1751, 1587, 1496, 1455, 1371, 1254, 1220, 1150, 1098, 994, 962, 910, 839, 744, 700, 646, 603 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{22}H_{24}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 407.1471, found : 407.1477.

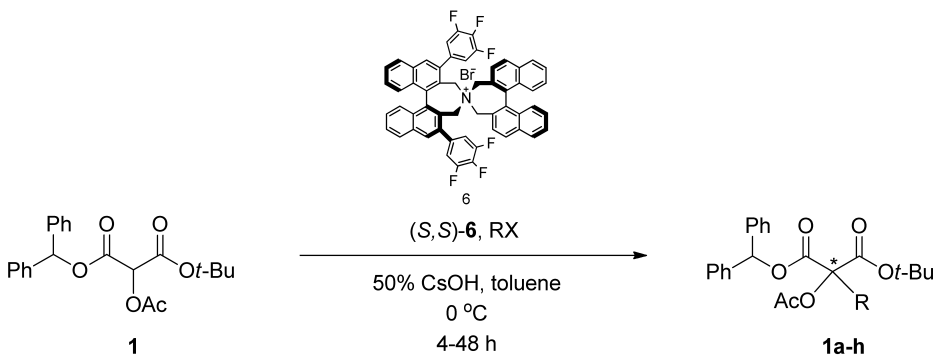
2.1.3. Compound 2 (Scheme 5)



Sodium Benzoate (366 mg, 0.905 mmol)를 넣고 아르곤(Ar)으로 치환한 둥근 바닥 플라스크에 5 (196 mg, 1.358 mmol)를 무수 *N,N*-Dimethylformamide (20 mL)로 녹여 옮기고 rt에서 교반한다. 반응이 종결되면 감압 농축하여 용매를 제거하고 ethyl acetate로 희석시킨 후 물로 세척한다. Na_2SO_4로 건조 및 필터 후 column chromatography(Hexane:Ethyl acetate=10:1)로 정제하여 2를 분리한다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14~8.07 (m, 2H), 7.65~7.56 (m, 1H), 7.52~7.30 (m, 12H), 7.01 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 1.40 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.05, 163.79, 163.10, 162.95, 162.12, 161.09, 139.11, 138.64, 138.60, 134.31, 133.66, 130.37, 130.12, 128.64, 128.59, 128.52, 128.47, 128.44, 128.41, 128.27, 128.24, 128.18, 128.01, 127.41, 127.25, 127.20, 127.11, 85.49, 84.00, 80.05, 79.85, 78.70, 72.73, 27.71, 27.29 ppm ; IR (KBr) 2980, 1768, 1734, 1602, 1496, 1453, 1369, 1235, 1119, 1002, 838, 744, 700 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{27}H_{27}O_6$ $[M+H]^+$: 447.1808, found : 447.1815 ; m.p. = 97.5 °C.

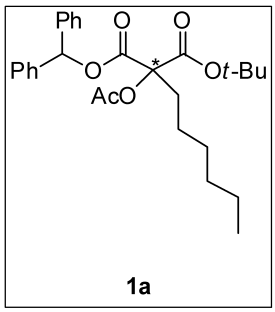
2.2. General procedure for PTC alkylation of α-Acyloxymalonate substrates



기질 1 (25 mg, 0.065 mmol)과 (*S,S*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide (PTC 6, 2.7 mg, 0.003 mmol)를 toluene(0.217 mL)에 녹인 후 0 °C로 냉각시켰다. Benzyl bromide(0.039 mL, 0.325 mmol)를 넣은 후 50% CsOH(0.055 mL, 0.325 mmol)를 넣고 4~48시간 교반하였다. 반응 종료 후 ethyl acetate로 희석시키고 brine으로 세척한 후 무수 $MgSO_4$로 건조 및 필

터했다. 감압 농축해 얻어진 잔사를 column chromatography(Hexane:Ethyl acetate=10:1)로 정제하여 순수한 **1a-h**를 분리했다.

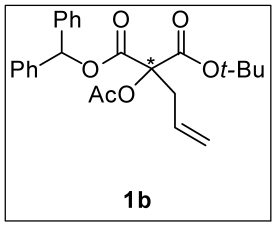
2.2.1. Compound **1a** (Table 2)



앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 **1**(28 mg, 0.073 mmol)로부터 **1a**(28 mg, 81 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +7.80 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33~7.25 (m, 10H), 6.92 (s, 1H), 2.19~2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.24~1.16 (m, 8H), 0.82 (t, *J*=6.6 Hz, 3H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.35, 166.08, 165.22, 139.44, 139.28, 128.42, 128.33, 128.09, 127.96, 127.44, 127.22, 83.52, 83.17, 78.35, 34.23, 31.38, 28.96, 27.62, 23.10, 22.40, 20.68, 13.96 ppm ; IR (KBr) 2930, 2859, 1750, 1496, 1456, 1370, 1248, 1143, 1046, 845, 769, 700, 604 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{28}H_{36}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 491.2410, found : 491.2408.

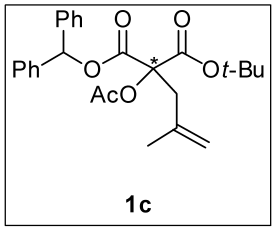
2.2.2. Compound **1b** (Table 2)



앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 **1**(26 mg, 0.069 mmol)로부터 **1b**(26 mg, 90 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +7.69 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32~7.27 (m, 10H), 6.92 (s, 1H), 5.67~5.56 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.00 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), 2.99~2.96 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.26, 165.61, 164.55, 139.30, 139.20, 130.19, 128.44, 128.36, 128.13, 128.03, 127.45, 127.29, 119.95, 83.52, 82.75, 78.51, 38.34, 27.63, 20.67 ppm ; IR (KBr) 3033, 2980, 2933, 1751, 1643, 1496, 1455, 1370, 1257, 1229, 1142, 1062, 926, 843, 744, 700, 645 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{25}H_{29}O_6$ $[M+H]^+$: 425.1964, found : 425.1967.

2.2.3. Compound 1c (Table 2)

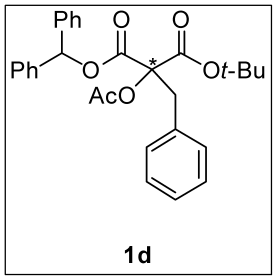


1c

앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 **1**(21 mg, 0.055 mmol)로부터 **1c**(21 mg, 85 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +7.09 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34~7.24 (m, 10H), 6.92 (s, 1H), 4.76~4.75 (m, 1H), 4.65~4.64 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.27, 165.79, 164.65, 139.24, 139.22, 128.43, 128.35, 128.11, 128.02, 127.50, 127.32, 116.05, 83.49, 83.13, 78.49, 41.02, 27.60, 23.13, 20.80 ppm ; IR (KBr) 2979, 1752, 1647, 1496, 1455, 1370, 1257, 1154, 1077, 1031, 957, 904, 844, 762, 700, 647 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{26}H_{30}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 461.1940, found : 461.1935.

2.2.4. Compound 1d (Table 2)

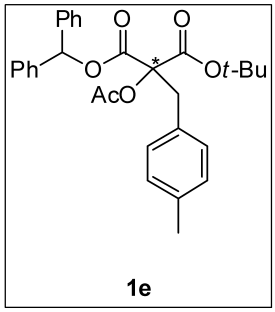


1d

앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 1(25 mg, 0.065 mmol)로부터 1d(27 mg, 88 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +8.68 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31~7.09 (m, 13H), 6.97~6.95 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.25 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.39, 165.69, 164.43, 139.24, 139.16, 134.09, 130.12, 128.47, 128.32, 128.15, 127.95, 127.63, 127.20, 127.14, 83.49, 83.43, 78.57, 39.47, 27.55, 20.75 ppm ; IR (KBr) 3064, 3033, 2979, 2934, 2341, 1751, 1586, 1496, 1455, 1394, 1370, 1256, 1183, 1153, 1086, 1048, 957, 913, 844, 758, 700, 647, 603 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{29}H_{31}O_6$ $[M+H]^+$: 475.2121, found : 475.2127.

2.2.5. Compound 1e (Table 2)



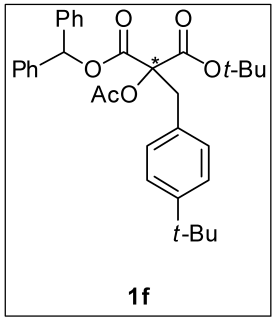
1e

앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 1(22 mg, 0.056mmol)로부터 1e(27 mg, 98 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +8.63 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34~7.22 (m, 10H), 6.94~6.91 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.85~6.83 (m,

2H), 3.47 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.46, 165.62, 139.25, 139.19, 136.70, 130.88, 129.96, 128.89, 128.47, 128.31, 128.16, 127.93, 127.65, 127.21, 83.54, 83.47, 78.51, 39.04, 27.59, 25.34, 21.03, 20.79 ppm ; IR (KBr) 2979, 2931, 1750, 1516, 1496, 1455, 1370, 1257, 1153, 1114, 1054, 957, 844, 744, 700, 647 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{30}H_{32}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 511.2097, found : 511.2093.

2.2.6. Compound 1f (Table 2)

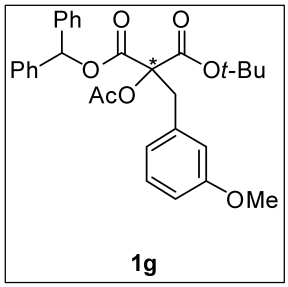


1f

앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 1(20 mg, 0.053 mmol)로부터 1f(23 mg, 80 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +9.44 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44~7.35 (m, 10H), 7.27~7.24 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.02~7.01 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.34 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.46, 165.72, 164.51, 149.92, 139.26, 139.20, 130.95, 129.81, 128.47, 128.33, 128.15, 127.96, 127.65, 127.24, 125.07, 83.53, 83.46, 78.54, 39.01, 34.35, 31.29, 27.54, 25.34, 20.81 ppm ; IR (KBr) 3033, 2964, 2870, 1751, 1515, 1496, 1455, 1369, 1256, 1154, 1122, 1053, 957, 843, 743, 699, 647 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{33}H_{38}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 553.2566, found : 553.2571.

2.2.7. Compound **1g** (Table 2)

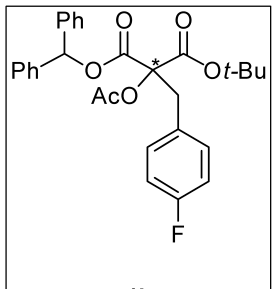


1g

앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 **1**(23 mg, 0.060 mmol)로부터 **1g**(30 mg, 99 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +6.17 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32~7.19 (m, 10H), 7.0303 (t, *J*=7.71 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72~6.68 (m, 1H), 6.58~6.56 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.26 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.41, 165.57, 164.40, 159.34, 139.21, 139.17, 135.53, 129.11, 128.49, 128.34, 128.14, 127.99, 127.47, 127.23, 122.47, 115.69, 112.84, 83.54, 83.40, 78.55, 54.96, 39.41, 31.55, 27.55, 22.62, 20.80, 14.08 ppm ; IR (KBr) 2931, 1751, 1602, 1586, 1492, 1455, 1370, 1261, 1154, 1058, 957, 913, 842, 745, 699, 647, 604 cm^{-1}; HRMS (FAB) calcd for $C_{30}H_{32}O_7Na$ $[M+Na]^+$: 527.2046, found : 527.2048.

2.2.8. Compound **1h** (Table 2)



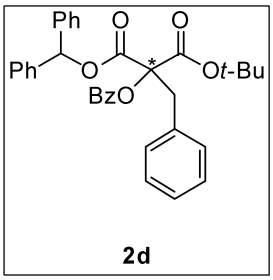
1h

앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 **1**(25 mg, 0.065 mmol)로부터 **1h**(29 mg, 90 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +10.17 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

7.35~7.25 (m, 10H), 6.96~6.77(m, 5H), 3.49 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.37, 165.46, 164.43, 163.29, 160.85, 139.17, 139.05, 131.70, 131.62, 129.75, 129.72, 128.52, 128.36, 128.25, 128.02, 127.66, 127.16, 115.14, 114.93, 83.67, 83.34, 78.64, 38.78, 27.58, 20.75 ppm ; IR (KBr) 2979, 1751, 1605, 1511, 1455, 1370, 1257, 1225, 1157, 1101, 1052, 956, 842, 744, 700, 647 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{29}H_{29}FO_6Na$ $[M+Na]^+$: 515.1846, found : 515.1851.

2.2.9. Compound 2d (Table 2)



2d

앞서 기술한 합성법과 동일하게 처리하여, 기질 2(21 mg, 0.047 mmol)로부터 2d(25 mg, 99 %)를 합성하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +4.05 (c=1.0, $CHCl_3$) ; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.9992 (d, J=7.71 Hz, 2H), 7.60~7.40 (m, 3H), 7.35~7.31 (m, 5H), 7.24 (s, 5H), 7.20~7.01 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.30 (s, 9H) ppm ; ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.61, 164.97, 164.46, 139.32, 139.17, 134.08, 133.38, 130.23, 129.98, 129.44, 128.46, 128.39, 128.28, 128.15, 127.87, 127.67, 127.17, 83.83, 83.61, 78.55, 64.39, 39.33, 31.56, 27.60, 25.33, 22.62, 14.08 ppm ; IR (KBr) 3064, 3033, 2979, 1752, 1727, 1602, 1496, 1453, 1394, 1370, 1284, 1153, 1108, 1033, 955, 843, 742, 700, 648 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $C_{34}H_{32}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 559.2097, found : 559.2098.

V. 참고 문헌

[1] Dolling, U. -H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, *106*, 446.

[2] S. Hong, J. Lee, M. Kim, Y. Park, C. Park, M.-h. Kim, S.-s. Jew, H.-g. Park, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*, 4924

[3] D. S. Reddy, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, *48*, 803

[4] T. Hashimoto, K. Sasaki, K. Fukumoto, Y. Murase, N. Abe, T. Ooi, K. Maruoka, *Chem. Asian J.* 2010, *5*, 562

[5] a) Jew, S.-s.; Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Park, H.-g. *Org. Lett.* 2002, *4*, 4245; b) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 12414; c) Jew, S.-s.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Huh, H.; Park, H.-g. *Chem. Commun.* 2001, 1244; d) Jew, S.-s.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Lee, J.-H.; Park, M.-K.; Lee, Y.-J.; Kim, M.-J.; Jew, S.-s. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 3036; e) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 5139; f) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, *44*, 1549.

[6] S.-s. Jew, H. A. Kim, J. H. Kim, H.-g. Park, *Heterocycles*, 1997, *46*, 65.

Ⅵ. Abstract

Malonates are one of the most fundamental synthetic starting materials in organic synthesis. To date, chiral malonates could only be obtained by desymmetrization of α,α-dialkylmalonates or α,α-dialkylmalonic acids by enzymatic resolution via selective hydrolysis or selective esterification, respectively. However, we achieved enantioselective α-alkylation of malonates via Phase-Trasnfer Catalysis for the first time.

Phase-Transfer Catalysis is an economic, environment-friendly method. Recentrly, it has been used for synthesis of optically active compounds with chiral catalysts.

Enantioselective α-hydroxylation of 1,3-dicarbonyl compounds has been developed as an efficient method to provide chiral α-hydroxycarboxylic acid derivatives, which are potentially valuable intermediates for the synthesis of natural products and pharmaceuticals.

In this study, highly enantioselective alkylation of *tert*-butyl diphenylmethyl α-acetoxymalonate could be accomplished under phase-transfer catalysis in the presence of (*S*,*S*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide as PTC catalyst to afford the corresponding α-acetoxy-α-alkylmalonates in high chemical (up to 99%) and optical yields (up to 93% ee) which could be readily converted to versatile chiral intermediates

Key word: Enantioselective synthesis, α-Acetoxy-α-Alkylmalonate, Phase-Transfer Catalysis

Student ID: 2012-21627