1. 실험 제목 및 실험의 목적

1.1. 실험 제목: Synthesis of diethyl 2,2-diethylmalonate via malonate α-alkylation

1.2. 실험의 목적:

1.2.1. 전공 교과 [스마트바이오실험]에서 학습한 S_N2 reaction을 활용하여 malonate의 α-carbon에서 alkylation을 수행하고, 해당 반응 메커니즘을 심도 있게 이해한다.

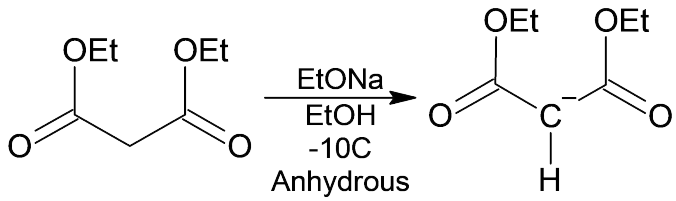
1.2.2. pKa 비교를 통해 탈프로톤화의 가능성과 반응의 자발성을 분석하고, transesterification을 방지하기 위한 용매 및 시약 선택 기준을 학습한다.

1.2.3. 무수/무산소 조건에서 반응을 진행하기 위해 필요한 절차와 실험 방법에 대해 학습하고, 고활성 염기(LDA, NaH 등)를 다루기에 앞서 상대적으로 안전한 Alkoxide/Alcohol system에서 pre-training 한다.

2. 이론 (Theory)

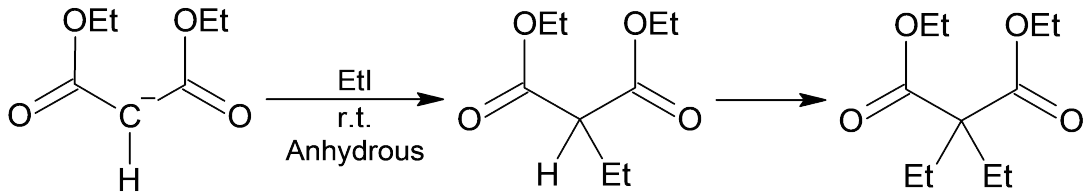
2.1. 전체 합성 과정

Step I: Deprotonation



Diethyl-malonate

Step II: Ethylation via SN2 reaction

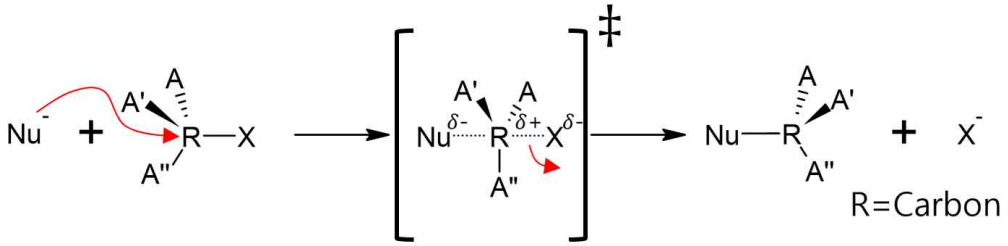


Diethyl-2,2-diethyl malonate

2.2. 이론적 합성 전략과 예상되는 부반응

본 반응은 α-carbon에 결합한 α-hydrogen을 base로 제거하고 이를 ethyl group으로 substitution 하는 과정이다.

시작 물질인 diethylmalonate는 α-carbon에 2개의 carbonyl group이 연결된 구조이다. Ethyl group 의 도입을 위해 ethyliodide(EtI)를 통한 S_N2 reaction을 이용할 것으로 고려할 수 있다. $S_N2$reaction의 일반적인 과정은 다음과 같다.



여기서 주목할 점은 nucleophile이 leaving group의 뒤쪽에서 substrate를 공격하고, leaving group 제거와 동시에 substitution이 일어난다는 점이다. 고로 반응은 단일단계 반응이고, 반응 속도가 다음과 같은 이차반응이다.

$$rate = k[\mathrm{Nu}^-][\mathrm{R-X}]$$

S_N2 reaction은 다음과 같은 요소에 그 반응성이 영향을 받는다. 먼저 nucleophile에 의해 치환될 leaving group의 성질이다. 대부분의 S_N2 reaction에서 leaving group은 음전하를 가지고 이탈하기 때문에, 가장 좋은 leaving group은 전이상태에서 음전하를 가장 잘 안정화 시킬 수 있는 functional group이다. 음전하가 가장 잘 안정화 된다는 의미는, 반대로 그것의 conjugated acid의 acidity가 클수록 좋은 leaving group이 될 수 있음을 의미한다. hydrogen halide는 hydrogen fluoride를 제외하면 모두 강산성을 보이고, 주기율표에서 아래로 내려갈수록 강산성을 보인다. 따라서 leaving group이 iodine일 경우 substrate는 좋은 leaving group을 가졌다고 할 수 있다. 그러나 모든 leaving group이 반드시 halogen일 필요는 없다. Tosylate, Mesylate 역시 좋은 이탈기이다.

S_N2 reaction의 전이상태를 살펴볼 때, nucleophile가 substrate에 접근하여 반응을 일으키기 위해서는 substrate의 입체장애(Steric Hindrance)가 적어야 한다. 따라서 leaving group이 연결 된 carbon이 primary carbon일 경우 S_N2 reaction이 잘 일어나지만, secondary carbon일 경우 반응이 느려지고, tertiary carbon일 경우 반응이 해당 mechanism으로 일어나지 않는다.

nucleophile의 성질 또한 반응에 중요한 영향을 미치는 변수이다. Nucleophilicity는 보통 Basicity와 비례하며, 그것이 크고 음전하를 지닌 nucleophile일수록 반응성이 크다. Nucleophilicity는 보통 주기율표의 같은 족에서 위로부터 아래로 내려갈수록 증가한다.

마지막으로 사용한 용매 또한 강하게 영향을 받는다. 물이나 alcohol과 같이 hydrogen bonding을 형성할 수 있는 용매를 양성자성 용매(protic solvent)라 부르는데, hydrogen bonding을 통해 nucleophile를 둘러싸 용매화 하여 안정화 시킬 수 있다. 이는 nucleophile의 반응성을 떨어뜨리기 때문에 protic solvent는 본 반응에서 추천되는 용매가 아니다. 반면 극성 용매이지만 hydrogen bonding을 형성할 수 없는 용매를 극성 비양성자성 용매(polar aprotic solvent)라고 하며, 이들은 용매화를 통해 nucleophile를 안정화 시키지 않으므로 S_N2 반응에 최적화된 용매로 활용된다. polar aprotic solvent의 예시로 DMSO(dimethylsulfoxide), DMF(dimethylformamide), THF(tetrahydrofuran) 등이 있다.

위와 같은 S_N2 reaction의 특징을 미루어 볼 때, 시작 물질로 설정한 diethylmalonate는 S_N2 reaction을 진행하기에 앞서 ethyl group을 치환할 위치에 전자 밀도가 높아진다면 반응성이 개선될 것으로 예상할 수 있다. 따라서 본격적인 S_N2 reaction이 시작되기 전, nucleophile의 구조를 약간 변형하는 방향으로 합성 전략을 설계했다. 시작 물질의 구조를 다시 한 번 살펴 볼 때, Diethylmalonate는 중심의 α-carbon에 carbonyl

group이 두 개 연결되어 있다. 이때, carbonyl group은 유도 효과에 의해 전자 밀도를 흡인하는 효과가 있으므로 α-탄소의 전자 밀도를 낮추는 성질이 있다. 따라서 두 개의 carbonyl group에 연결 된 α-carbon에 유일하게 붙어있는 α-hydrogen은 쉽게 떨어져 나갈 것으로 예상할 수 있다. 이를 정량적으로 예측하는 과정은 다음과 같다.

먼저 α-hydrogen의 해리 반응을 가역반응이라고 가정하고 동적 평형에 도달할 수 있다고 가정하자. Brønsted–Lowry의 산-염기 정의에 따라 수소 양이온(양성자)을 내어놓는 물질을 산, 그것을 받을 수 있는 물질을 염기로 정의하므로, α-hydrogen 해리 과정을 acid-base reaction의 관점으로 바라볼 수 있다. reaction의 방향성을 바라보기 위해 평형상수를 계산하면

$$K = \frac{[\mathrm{A}^-][\mathrm{BH}]}{[\mathrm{HA}][\mathrm{B}^-]}$$ 1)

로 계산할 수 있으며, 이를 산해리상수의 정의

$$K_a = \frac{[\mathrm{H}^+][\mathrm{A}^-]}{[\mathrm{HA}]}$$

를 활용하여 변형하면

$$K = \frac{[\mathrm{A}^-][\mathrm{BH}]}{[\mathrm{HA}][\mathrm{B}^-]} = \frac{[\mathrm{H}^+][\mathrm{A}^-]}{[\mathrm{HA}]} \times \frac{[\mathrm{BH}]}{[\mathrm{H}^+][\mathrm{B}^-]}$$

이므로,

$$K = \frac{K_a(\mathrm{HA})}{K_a(\mathrm{BH})}$$ 2)

와 같이 계산할 수 있다. MSDS를 참고할 때, 산으로 작용할 출발 물질인 Diethylmalonate는 상온에서 pK_a가 14로 확인되었다.[3] 따라서 proton을 제거하기 위해서는 충분한 세기의 강염기를 사용해야 한다는 결론에 다다를 수 있었다. 염기로 무엇을 사용할지에 대해 고민한 과정은 다음과 같다.

염기에 의해 엉뚱한 자리의 proton이 제거되는 것을 방지하기 위해 시작 물질은 malonic acid가 아니라, carboxylic acid가 ester로 치환된 Diethylmalonate를 시작 물질로 지정하였다. 따라서 본 반응을 진행 시키기 위해서는 ester group이 염기에 의해 변형될 수 있을 가능성에 대해서도 고민해 봐야 한다. Ester는 종종 산 또는 염기 촉매 하에서 alcohol과 ester 교환 반응(transesterification)을 할 수 있다. 이를 일반화하면 다음과 같은데

$$\mathrm{R-OH + R'COO-R'' \rightarrow R'COO-R + R''-OH}$$

이를 막기 위해서는 $\mathrm{R = R''}$이 되도록 반응 조건을 맞춰주거나, alkoxide가 아닌 계열의 염기를 사용할 수 있다. 약산의 conjugated base는 강염기이므로, 무시할 정도의 acidity를 가진 물질의 conjugated base는 강염기이다. 이러한 관점에서 alcohol과 amine은 일반적으로 무시할 정도의 acidity를 가지는데, 이를 강제로 proton을 제거하여 alkoxide 또는 azanide로 만들면 이들은 강염기로 작용할 수 있다. 따라서 transesterification을 막기 위해 ethanol의 conjugated base인 EtONa(sodium ethoxide)($\mathrm{CH_3CH_2O^-Na^+}$) 또는 azanide 중 enolate[4]의 α-hydrogen 제거에 종종 사용되는 LDA(lithumdiisopropylamine)($\mathrm{Li^+N^-(iPr)_2}$) 염기로 사용할 수 있다. 먼저 EtONa를 염기로 사용할 경우에 대해 논하면 다음과 같다. 상온에서 ethanol의 pK_a는

---

1) 산:HA, 염기:$\mathrm{B^-}$

2) 염기가 $\mathrm{B^-}$이므로 그것의 짝산인 HB의 산해리상수를 활용할 수 있다.

3) 카복실산을 모두 에틸 에스터로 보호하고 있으므로 구조상 수소가 해리될 만한 자리는 α-탄소 이외에는 존재하지 않는다.

4) 카보닐 화합물의 탈양성자화 반응으로부터 유도되는 유기 음이온

대략 16 정도이다. 한편 염기로 일반적으로 사용되는 sodium hydroxide을 사용할 경우 ester가 sodium hydroxide에 의해 hydrolysis 되면 carboxyli acid가 되므로 선택적 α-hydrogen 해리라는 본 과정에 어울리지 않다. 이를 종합하여 평형상수를 계산하면 다음과 같다.

$$K = \frac{K_a(\mathrm{HA})}{K_a(\mathrm{EtOH})}$$

여기서 편의상 diethylmalonate를 HA라고 두었다. 산 해리 상수에 대한 정보가 K_a가 아닌 pK_a로 주어졌으므로 logarithm과 exponential의 관계를 이용하여 식을 변형하면

$$\begin{aligned} &-\log_{10}K \\ &= pK_a(\mathrm{HA}) - pK_a(\mathrm{EtOH}) \\ &= 14 - 16 \\ &= -2 \\ &\therefore K = 10^{-pK} = 10^2 = 100 \end{aligned}$$

평형상수가 100 이기 때문에 반응은 정반응 쪽으로 치우친다. 이를 바탕으로 다음과 같이 Gibbs free energy를 구하면

$$\Delta G^\circ = -RT\ln K$$

에서 R=8.314J/mol-K, T = 298K, K = 100을 대입하면

$$\Delta G^\circ = -11.4\,\mathrm{kJ/mol}$$

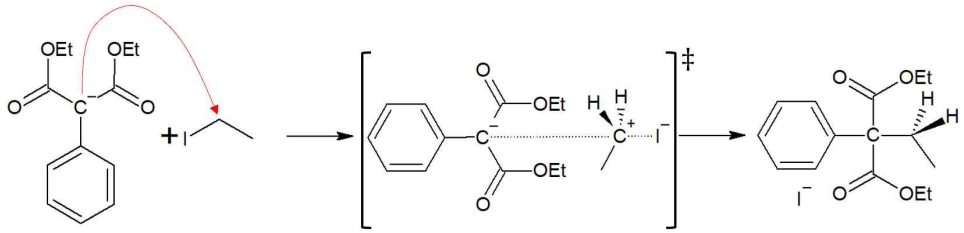
이며, $\Delta G^\circ < 0$이므로 반응은 자발적으로 진행될 것으로 예상할 수 있다. K=100이므로 정반응이 유리하게 진행되나, 역반응 또한 고려 해야 할 대상이나, 이후 진행 될 ethylation 과정에서 생성물이 지속적으로 소비되며, 염기를 과량 가했기 때문에 역반응은 충분히 억제된다.

용매는 일반적으로 DMSO 또는 acetonitrile을 비롯한 polar aprotic solvent가 추천 되나, polar aprotic solvent가 sodium ethoxide를 잘 용해시킬 수 있는지 불확실하다 판단하였다. 또한 sodium ethoxide와 ethanol은 서로 반응해도 다음과 같이 서로가 다시 생성되므로

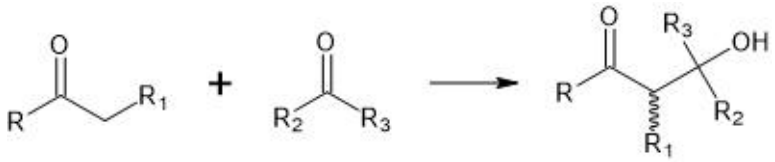
$$\mathrm{EtO'^{-}} + \mathrm{EtOH} \rightleftarrows \mathrm{EtO'H} + \mathrm{EtO^{-}}$$

용매에 의해 염기가 손실되지 않기에 ethanol을 선정하였다. 또한 EtI는 carbon chain의 길이가 짧은 primary haloalkane으로 steric hindrance가 적어 S_N2 reaction의 속도가 빠르고, enolate가 강한 nucleophile로 작용하기 때문에 경쟁 반응에 비해 alkylation이 우세하게 진행되어 용매에 의한 불이익을 극복할 수 있다고 판단한다. 따라서 용매와 염기로 각각 sodium ethoxide와 ethanol을 선택하고자 한다.

아래는 2-phenyl diethylmalonate의 enolate 형성 이후 $\mathrm{S_N}2$ reactoin을 통해 α-carbon에 ethyl group이 결합하는 반응의 과정을 나타낸 그림이다.



예상되는 부반응으로 알돌 축합 반응 (aldol condensation)과 Williamson ether 반응이 있다. 먼저 aldol condensation은 산 또는 염기 조건에서 두 carbonyl group을 가진 분자 간에 일어나는 일종의 C-C coupling reaction으로 다음과 같이 반응한다.



또한 Williamson ether 반응에 따라 EtONa와 EtI가 반응하여 diethylether를 형성할 가능성도 존재한다.

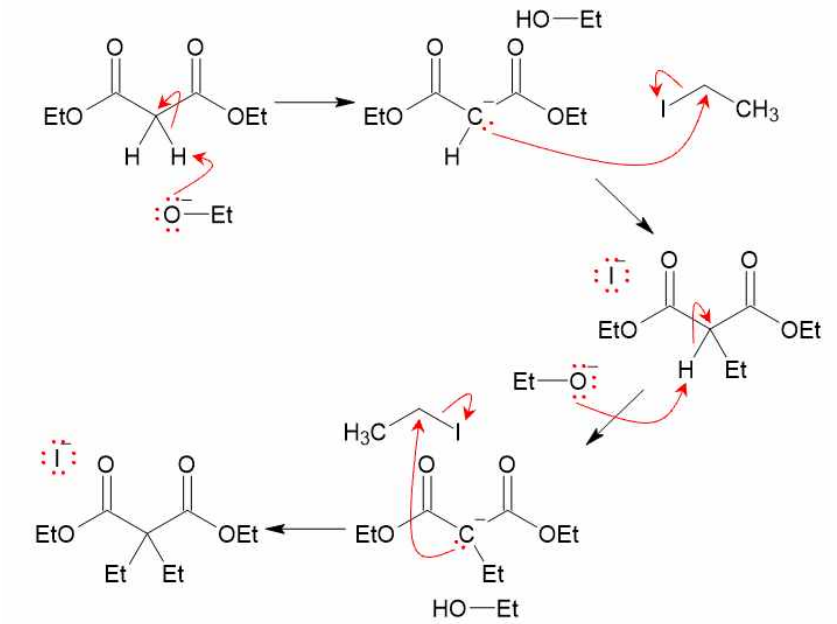
한편, LDA를 염기로 사용할 경우엔 다음과 같다. LDA는 보통 THF 용매 하에서 반응시킨다. 보통 LDA는 n-BuLi와 diisopropylamine을 THF 용매 하에서 섭씨 –78도에서 in situ로 반응시켜 2M 정도로 만든 것을 cannula transfer 또는 syringe를 이용하여 반응 용기에 옮겨 사용한다. Diethylmalonate와 LDA가 THF에 용해되어 있을 때, LDA가 Diethylmalonate를 deprotonation 할 수 있는지에 대해 확인하기 위해 pK_a를 이용하면, Diethylmalonate의 pK_a는 14, diisopropylamine의 pK_a는 대략 36 정도이다. 앞선 방법과 동일하게 평형상수를 계산하면

$$
\begin{aligned}
&-\log_{10}K \\
&= pK_a(\mathrm{HA}) - pK_a(\mathrm{HB}) \\
&= 14 - 36 \\
&= -22 \\
&\therefore K = 10^{22}
\end{aligned}
$$

정반응이 압도적으로 일어남을 확인할 수 있다. 끓는점이 섭씨 66도인 THF를 용매로 사용했기 때문에 감압 증류를 활용하여 용매를 제거할 수 있다. 또한 THF는 hydrogen bonding을 형성하지 않는 용매이기 때문에 ethanol과는 달리 $\mathrm{S_N}2$반응을 방해하지 않는다.

평형상수, 예상되는 부반응, 정제 및 $\mathrm{S_N}2$반응의 용이성을 종합하여 판단할 때, 염기로 sodium ethoxide보다 LDA를 사용하는 것이 더 합리적이라는 결론을 도출할 수 있었다. 그러나 LDA를 사용 할 경우, LDA 자체가 pyrophoric(자연발화) 하여 취급이 각별한 주의가 필요하기 때문에, 실험 수행의 안전을 고려하면 sodium ethoxide를 사용하는 것이 타당하다고 결론을 내릴 수 있었고, 따라서 최종적으로 염기로는 sodium ethoxide를 사용하는 방향으로 실험을 설계하였다.

Mechanism은 다음과 같다.



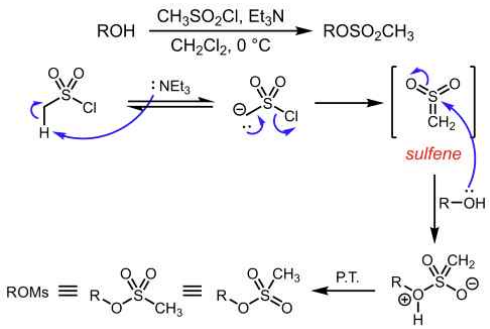
2.3. 실험방법론

2.3.1. 무수/무산소 조건의 필요성

일부 시약은 공기 중의 수분, 산소, 이산화탄소와 반응하여 원하고자 하는 반응을 방해하거나, 자연 발화 등 위험한 상황을 초래할 수 있다. 예로 *tert*-butyllithium과 같은 organolithium의 경우 때때로 자연 발화성을 보인다. 아래 사진은 *tert*-butyllithium을 syringe로 덜어 공기 중에 뿌린 모습을 찍은 사진이다.



Methanesulfonylchloride(MsCl)는 화합물에 (주로 alcohol) 다음과 같이 mesyl group을 부여하기 위해 사용하는 시약이다.



MsCl은 공기 중의 수분과 반응하여 다음과 같이 HCl과 mesylic acid로 hydrolysis 된다.

$$MsCl + H_2O \rightarrow MsOH + HCl$$

Lithium hydroxide(LiOH)의 경우 공기 중의 carbon dioxide(CO_2)와 반응하여 lithium carbonate로 변한다.

$$2LiOH + CO_2 \rightarrow Li_2CO_3 + H_2O$$

해당 반응은 공기 중의 수분이 존재하면 가속된다.

위와 같은 사례에 따라 일부 시약을 취급할 때는 시약이 수분 및 공기와 접촉하지 않도록 하는 것이 중요하며 이는 시약을 옮기기 위해 pipette, mess cylinder와 같은 일반적인 방법을 사용할 수 없음을 의미한다.

2.3.2. 비활성 기체 purging

Purging이란 반응계 내부의 산소(O_2), 이산화탄소(CO_2), 수분(H_2O)과 같은 원치 않는 기체를 비활성 기체 또는 진공을 이용하여 제거하거나 다른 기체로 치환하는 과정을 의미한다. Purging에 사용되는 비활성 기체로는 argon이 대표적이며, nitrogen 역시 대부분의 유기 반응 조건에서 충분히 낮은 반응성을 가지므로 대체 기체로 널리 사용된다.

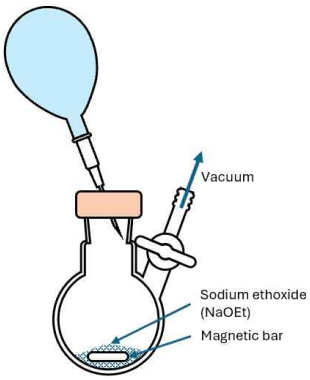
본 실험에서 사용하는 sodium ethoxide는 수분과 반응하여 ethanol로 protonation될 수 있으며, 반응 중 형성되는 enolate 역시 protic species에 의해 쉽게 protonation되어 소멸된다. 따라서 물이나 alcohol과 같은 protic 환경은 일반적으로 enolate 형성 및 유지에 불리하므로, 이러한 종의 생성을 안정화하기 위해 purging을 통해 반응계를 건조하고 불활성 분위기로 유지하는 것이 권장된다.

다만 본 실험에서는 용매로 ethanol을 사용하며, sodium ethoxide가 동일한 짝산인 ethanol과 평형을 이루는 조건에 있다. 이 경우 외부로부터 추가적인 proton source가 유입되지 않는 한, ethoxide–ethanol 평형 내에서는 enolate의 생성이 가능하며 반응이 진행될 수 있다.

2.3.3. Syringe의 사용법과 argon purging 방법

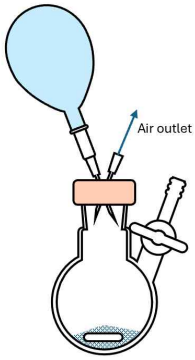
아래는 이번 실험을 기준으로 설명한 syringe의 사용법과 argon purgnig 방법이다. sodium ethoxide의 경우 공기 중 수분과 반응하여 반응성이 다소 감소할 수 있으나, 자연발화 하지는 않기 때문에 잠시 공기 중으로 꺼냈으나, 이보다 더 수분과 산소, 이산화 탄소에 민감한 시약의 경우 더 엄격한 무수/무산소 조건이 요구된다.

1. Schlenk flask에 sodium ethoxide와 magnetic bar를 담고 입구를 rubber septum으로 막는다. sodium ethoxide의 공기 노출을 최소화 한다.
2. 가지에 vacuum pump를 연결하고 cock을 열어 flask 내부의 공기를 제거한다.
3. Pump를 끄고 cock을 닫은 뒤, septum에 needle을 이용하여 flask에 argon gas가 들어가도록 한다. 다음 그림을 참고한다.



4. Septum에 needle을 추가로 삽입하여 pump로 제거되지 않은 미량의 공기가 argon으로 치환되도록 한다.

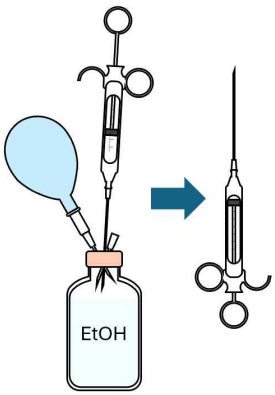
다음 그림을 참고한다. 해당 과정을 5~10분동안 지속한다.



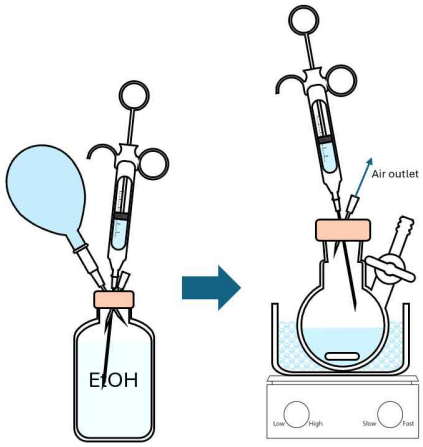
5. 5~10분 이후 air outlet 용도로 사용한 needle과 argon line(또는 풍선)을 제거한다.
6. Ethanol(anhydrous) 용기를 열자마자 입구를 septum으로 막은 뒤 다음 그림을 참고하여 용기 내부의 대기가 argon으로 치환되도록 한다. Needle 끝이 액체 표면보다 아래로 내려가지 않도록 한다.



7. Syringe를 이용하여 용매를 schlenk flask에 옮기기 전에 syringe와 needle을 argon으로 purging 한다. Syringe의 needle을 살짝 삽입하여 아르곤을 빨아들인 뒤, syringe를 뒤집어 상대적으로 무거운 argon보다 공기가 먼저 syringe 밖으로 나가도록 한다. 해당 과정을 3회 반복한다.



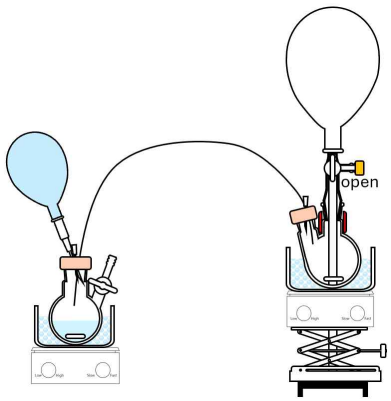
8. Schlenk flask를 icebath에 두고 교반을 시작한다. 과정 7.에서 사전 작업한 syringe를 사용하여 ethanol을 교반 중인 schlenk flask에 가한다. 가해야 할 ethanol의 양이 많은 경우 여러 번에 나누어 가한다. 이후 이어질 cannula transfer 과정에서 반응계에 가할 액체 시약의 양을 정량하기 어렵기 때문에, 이 과정에서 syringe로 액체 시약의 양을 정량한다.



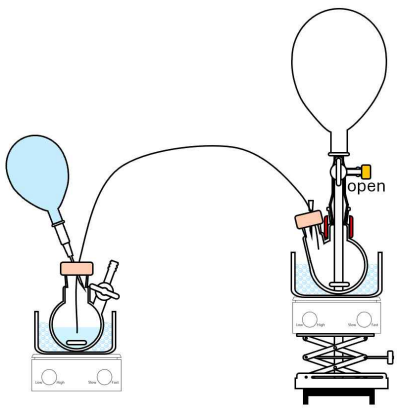
2.3.4. Cannula transfer 방법

아래는 이번 실험을 기준으로 설명한 cannula transfer 방법이다.

1. 시약을 제공할 flask를 donor flask, 시약을 받을 flask를 reciver flask라고 한다. Donor flask에 argon 풍선과 needle, reciver flask에 argon 풍선과 needle을 장치한 후, 건조된 cannula를 다음과 같이 삽입하여 cannula를 purging 한다. Cannula의 끝 부분이 액체 표면보다 아래로 내려가지 않도록 한다.

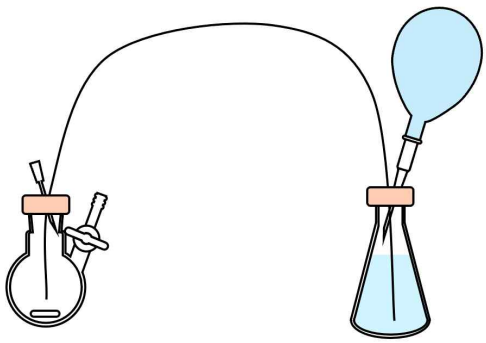


2. Donor flask에 있던 needle을 제거하여 donor flask의 내부 압력을 높이고, cannular를 액체 표면 아래로 밀어 넣어 압력 차이에 의해 donor flask에 있던 액체 시료가 reciver flask로 이동하도록 한다. 아래 그림을 참고한다.



3. Donor flask에 있던 모든 시료가 이동하였다면 cannula의 reciver flask에 삽입 된 쪽을 뽑고 needle을 제거한다.
4. 사용한 cannula에 남아있는 sodium ethoxide를 quenching 하기 위해 ammonium chloride를 이용한다.

Sodium ethoxide를 제공했던 flask에 argon 풍선을 제거하고 needle을 삽입하여 압력을 낮춘 뒤, 적당한 용기에 ammonium chloride 수용액을 담고 다음 그림과 같이 장치하여 ammonium chloride가 cannula를 지나가며 quenching 하도록 한다.



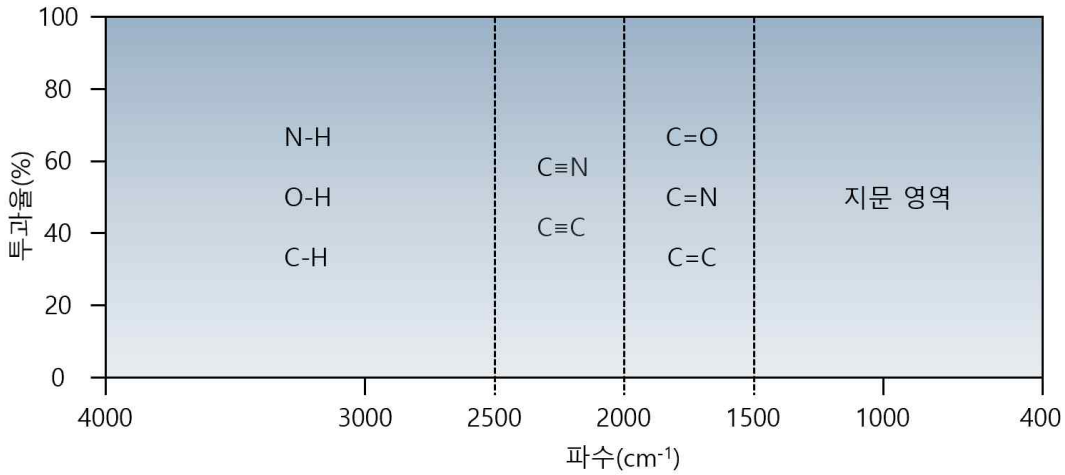
5. 과정 4.와 동일한 방법으로 ammonium chloride 수용액 대신 acetone을 넣어 cannula를 세척 한다.

2.3.5. 분석법

2.3.5.1. TLC

2.3.5.2. IR

분자가 적외선에 의해 조사될 때, 진동하는 분자의 진동수와 복사선의 진동수가 일치할 경우 에너지는 흡수된다. 분자에 의해 흡수된 진동수는 특정 분자 운동과 일치하기 때문에, 그 분자의 IR 스펙트럼을 측정함으로써 서로 다른 화학적 상황에 놓인 분자 운동의 종류를 알 수 있다. 즉, 분자 내에 들어있는 결합의 종류(작용기)를 알아낼 수 있다.

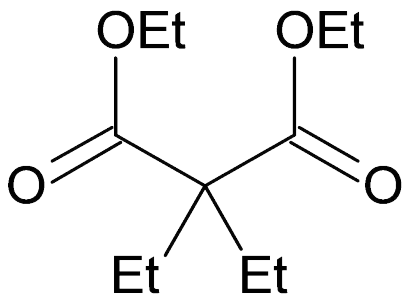


$1500\mathrm{cm}^{-1}$ 이하의 부분은 지문 영역을 의미한다. 이 영역에서는 다양한 단일 결합의 진동으로 많은 흡수가 일어난다. 만약 두 시료가 동일한 지문 영역을 갖는다면 두 시료는 동일한 화합물일 가능성이 높다. 다른 영역에 대해서는 위의 그림을 참고하라.

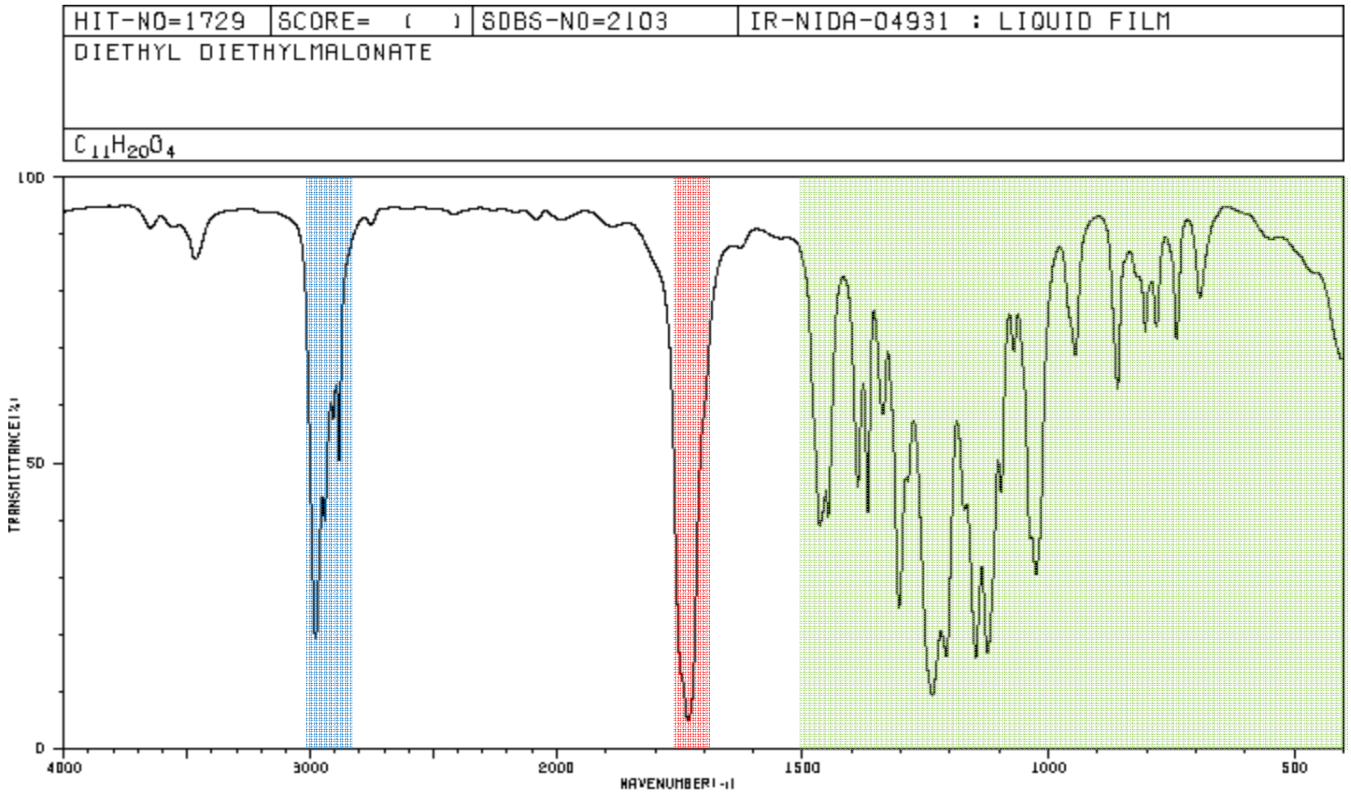
다음은 몇 가지 작용기의 특징적인 IR 흡수 영역을 정리한 표이다.

몇 가지 작용기의 특징적인 IR 흡수							
작용기	결합	흡수(cm^{-1})	흡수의 세기	작용기	결합	흡수(cm^{-1})	흡수의 세기
알케인	$C-H$	2850~2960	중간	아민	$N-H$	3300~3500	중간
알켄	$=C-H$	3020~3100	중간		$C-N$	1030~1230	중간
	$C=C$	1640~1680	중간	카보닐	$C=O$	1670~1780	강함
알카인	$\equiv C-H$	3300	강함		$RCHO$	1730	강함
	$C\equiv C$	2100~2260	중간		$RCOR'$	1715	강함
할로 알케인	$C-Cl$	600~800	강함		RCO_2R'	1735	강함
	$C-Br$	500~600	강함		$RCONR_2'$	1690	강함
알코올	$O-H$	3400~3650	강함, 넓음		RCO_2H	1710	강함
	$C-O$	1050~1150	강함	카복실산	$O-H$	2500~3100	강함, 넓음
아렌	$C-H$	3030	약함	나이트릴	$C\equiv N$	2210~2260	중간
	방향족 고리	1660~2000	약함	나이트로	RNO_2	1540	강함
		1450~1600	중간				

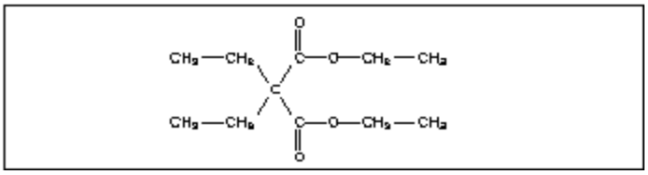
이를 바탕으로 추론할 때, 다음과 같은 구조를 가지는 목표 화합물 Diethyl-2,2-diethylmaloante의 경우



해당 분자 내에 에스터기와 에틸(알킬)기가



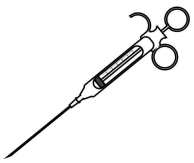
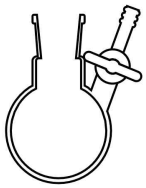
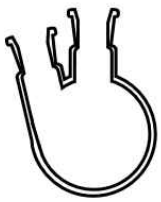
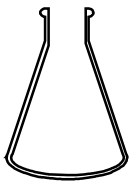
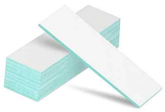
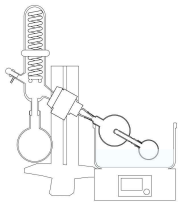
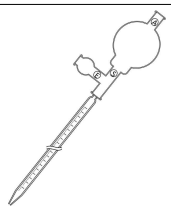
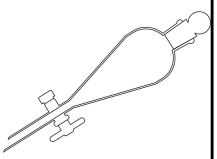
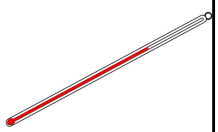
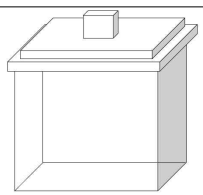
3467	81	1448	38	1148	16	860	60
2978	18	1388	43	1124	16	803	70
2942	36	1368	39	1096	43	781	70
2907	66	1337	67	1070	66	740	68
2883	49	1304	23	1036	35	692	77
1732	4	1237	9	1026	29		
1465	37	1208	16	946	66		



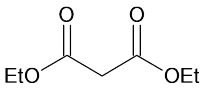
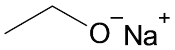
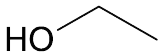
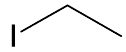
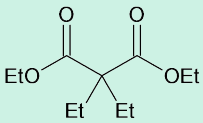
에스터, 알케인

3. 실험장비, 초자 및 시약의 특성 (MSDS 포함)

3.1. 실험장비 및 초자

기구명	삽화	기구명	삽화	기구명	삽화
Rubber septum		balloon		Cannula	
Needle		Syringe		Schlenk flask	
2-neck RBF		3-way cock		Erlenmeyer flask	
Spatula		TLC plate		Magnetic bar	
Electronic balance		Vacuum filtration setup		Filter paper	
Magnetic stirrer		Rotary evaporator		Pipette	
Separatory funnel		Thermometer		Vacuum pump	
TLC chamber		capillary		IR	

3.2. 시약의 특성 및 MSDS

시약명 (Cas No.)	구조	물리화학적 특성				GHS 경고 그림문자
		끓는점(℃) 어는점(℃)	밀도 (g/mL, at 25℃)	몰질량 (g/mol)	물에 대한 용해도 (g/mL, at 25℃)	
Diethyl malonate (105-53-3)		119 -50	1.05	160.17	불용성	미상
sodium ethoxide (141-52-6)		- 260	0.868	68.051	반응함	
ethyl alcohol (Anhydrous) (64-17-5)		78.23 −114.14	0.78945	46.069	혼화성	
ethyl iodide (75-03-6)		71.5~73.3 −111.10	1.940	155.966	0.004	
Hydrochloric acid (38wt%) (7647-01-0)	HCl	48 -27	1.189	36.46	-	
Diethyl 2,2-diethyl malonate (77-25-8)		230 -40	0.99	216.277	불용성	

4. 실험 과정 (Procedure)

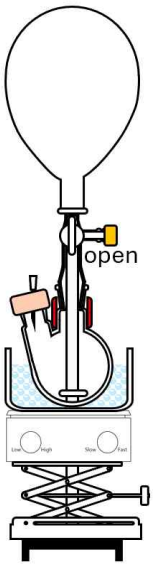
4.1. 실험 과정

1. 모든 시약은 fume hood에서 취급해야 하며 보안경과 실험복, 실험 장갑을 필수적으로 착용한다.
2. 실험에서 사용하거나 이론적으로 생성될 시약의 양은 다음과 같다.

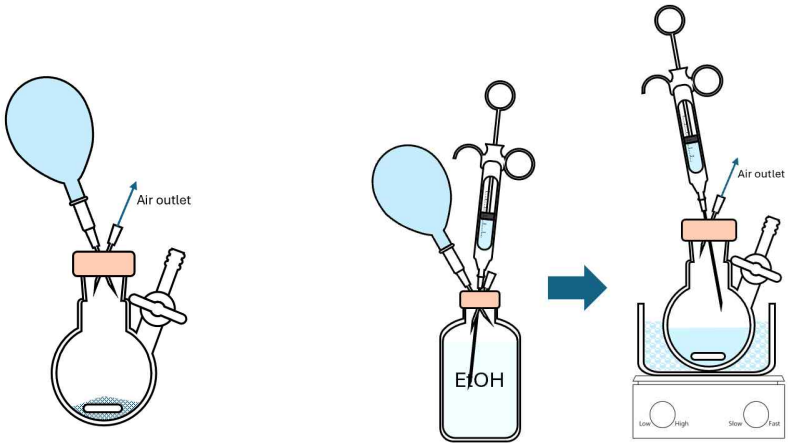
시약	화학식량	mass(g)	vol(mL)	d(g/mL)	mole	당량
Diethyl malonate	160.17	7.4376	6.7861	1.096	4.644.E-02	1
EtOH (solv)	46.069	-	60(mL)	0.789	-	-
EtONa	68.051	15.8000	-	0.868	2.322.E-01	5
EtI	155.966	16.6575	8.5864	1.94	1.068.E-01	2.3
Diethyldiethyl malonate (Th)	216.277	10.0430	10.1444	0.99	4.644.E-02	1

과량의 sodium ethoxide와 ethyliodide를 가하여 ethylation이 monoethylation에서 멈추지 않고 diethylation까지 진행 되도록 유도한다.

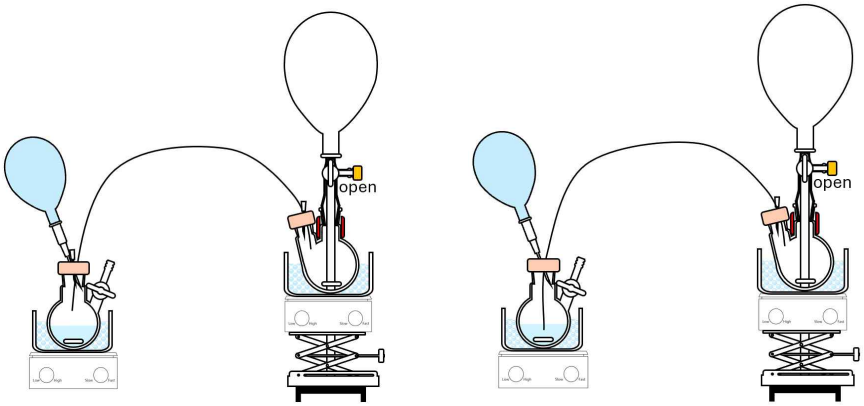
3. 2구 RBF의 side neck을 고무 septum으로 막고, magnetic bar를 넣는다. 시약의 공기 노출을 최소화 한다.
4. 다음과 같이 장치를 setup하고, 상단 풍선은 아르곤으로 충전한다. 모든 연결 부위는 테플론 테이프로 밀봉하고 RBF는 ice bath에 파묻히도록 하고, 얼음 위로 소금물을 균일하게 뿌린다.



5. RBF의 side neck에 needle을 삽입하고 cock을 열어 대기가 아르곤으로 치환되도록 한다.
6. Schlenk flask에 magnetic bar와 sodium ethoxide 15.8g을 전자저울로 칭량하여 가하고 argon으로 purging 한 이후 syringe를 사용하여 argon으로 purging 된 ethanol(anhydrous) 60mL를 schlenk flask에 가한다.



7. Cannula transfer를 이용하여 reciving flask에 EtONa/EtOH 용액을 옮겨 담는다. 사용한 cannula는 ammonium chloride를 이용하여 quenching 한다.



8. Syringe를 이용하여 Diethylmalonate 6.8 mL를 천천히 점적 한다. 점적 속도는 대략 초당 1~2방울 정도로 제한한다. acid-base reaction에 의한 발열을 제어하고 과량의 염기로 enolate를 효과적으로 생성하기 위함

이다.

9. Enolate 형성을 위해 5~10분 정도 교반하고, Ethyl iodide 8.6 mL를 같은 방법으로 점적 한다. 점적 속도는 과정 7.과 동일하다.
10. 점적이 끝났다면 ice bath를 제거하고 상온에서 약 30분간 교반을 지속한다.
11. 30분이 지난 후, TLC를 활용하여 반응의 진행 정도를 확인한다. 전개 용매는 EA:Hx=1:5를 기준으로 이들의 부피 비를 달리하며 diethylmalonate의 spot의 Rf가 약 0.3 정도 나오는 용매를 찾아 사용한다.
    11.1. Product의 구조상 conjugation 된 구조가 아니므로 UV로 spot을 확인할 수 없다. 따라서 $KMnO_4$, PAA, I_2 (우선 시도) 등의 발색시약을 사용한다.
    11.2. TLC plate에 diethylmalonate sample, product mixture, co-spot을 찍고 앞서 찾은 전개 용매로 전개한다.
    11.3. diethylmalonate가 전부 사라졌다면 work-up 과정으로 이동한다.
12. 반응이 종료되었음을 확인하고 magnetic bar를 자석으로 꺼내준다. 이때 magnetic bar에도 product가 묻어있으므로 에탄올로 세척하여 묻어있던 product가 계로 돌아가도록 해준다.
13. 계에는 과량 사용한 sodium ethoxide, 용매인 ethanol, sodium iodide, diethylether (Williamson ether 반응(minor RXN)에 의한 side product), diethyl-2,2,-diethylmalonate가 뒤섞인 상황이다. 먼저 concentrated hydrochloric acid를 묽혀 2N HCl로 만든 뒤, 계에 가해 quenching 한다. 해당 과정으로 과량 남은 sodium ethoxide가 제거된다. 발열반응이므로 ice-bath에서 진행한다. pH paper로 계의 pH가 3 정도로 바뀐 것을 확인하면 HCl을 그만 가한다. Quenching 이후 sodium ethoxide는 ethanol과 sodium chloride로 분해된다.
14. Product mixture에 증류수 150mL와 포화량의 가깝게 sodium chloride를 가한 뒤 잘 섞어주고, 이를 separatory funnel에 가하고 DCM 30mL를 가해 유기층만 추출해 낸다. 만약 용액이 투명하지 않아 층 분리가 불명확 하다고 판단 될 경우에는 증류수와 sodium chloride를 추가로 가해 층 분리를 유도한다.
15. Funnel에 남아있는 수층에 DCM을 가해 과정 12.를 총 5회 반복한다.
16. 추출한 유기층을 한 곳에 모아주고, 유기층에 남아 있는 미량의 수분을 제거하기 위해 무수 $MgSO_4$를 가한 뒤, 필터링을 통해 질량을 아는 용기에 유기층만 받는다.
17. 용기에 rotovap을 연결하여 DCM과 diethylether를 제거하고, 용기의 질량 변화를 토대로 수득률을 계산한다. 가열 온도는 약 40°C로 설정한다.
18. IR을 활용하여 합성된 물질의 작용기를 확인한다. 가능하다면 NMR data를 확인하여 구조를 분석한다.

4.2. 실험 시 주의 사항

4.2.1. 시약 관련 주의사항

4.2.1.1. Ethyl iodide (EtI)

- 휘발성이 크고 독성(발암성)이 있으며, 강한 alkylating agent로서 인체에 유해하다.
- 반드시 fume hood 내에서 취급하며, 증기 흡입을 방지한다.
- 피부 접촉을 피하기 위해 nitrile glove와 보호안경을 착용한다.
- 사용 후 즉시 밀봉하여 외부 노출을 최소화한다.

4.2.1.2. Sodium ethoxide (EtONa)

- 수분과 반응하여 ethanol로 변하며 반응성이 감소하므로 공기 중 노출을 최소화해야 한다.
- 취급 시 가능한 한 무수 조건 및 inert atmosphere를 유지한다.
- 강염기이므로 피부 및 눈 접촉 시 자극을 유발할 수 있어 보호장비 착용이 필수적이다.

4.2.1.3. Ethanol (anhydrous)

- 가연성이 매우 높으므로 화기 및 고온 환경을 피해야 한다.
- 실험 중 발생할 수 있는 증기는 점화 위험이 있으므로 환기가 잘 되는 환경에서 취급한다.

4.2.1.4. Hydrochloric acid (HCl)

- 강산으로서 부식성이 있으므로 피부 및 눈 접촉을 반드시 피해야 한다.
- Quenching 과정에서 발열 반응이 발생하므로 반드시 ice bath 하에서 천천히 첨가한다.

4.2.1.5. Dichloromethane (DCM)

- 휘발성이 크고 인체에 유해할 수 있으므로 fume hood 내에서 취급한다.
- 증기 흡입을 피하고, 장시간 노출을 방지한다.

4.2.2. 실험 방법 및 장치 관련 주의사항

4.2.2.1. 무수/무산소 조건 유지

- 반응 중 형성되는 enolate는 수분 및 산소에 의해 쉽게 소멸 되므로 argon purging을 통해 반응계를 건조하고 불활성 분위기로 유지해야 한다.
- 모든 용매 및 시약은 가능한 한 건조 상태를 유지한 채 주입한다.

4.2.2.2. Syringe 및 Cannula 사용

- 시약 이동 시 공기 유입을 방지하기 위해 syringe 및 cannula를 사전에 argon으로 충분히 purging 해야 한다.
- Cannula transfer 시 압력 차이를 이용하므로 과도한 압력 상승으로 인한 용액 분출에 주의한다.

4.2.2.3. 점적 속도 조절

- Diethylmalonate 및 EtI 첨가 시 초당 1–2방울 속도로 점적 하여 반응열을 제어하고 급격한 반응 진행을 방지한다.

4.2.2.4. Quenching 과정

- 잔여 염기 제거 시 강한 발열 반응이 발생하므로 반드시 ice bath 하에서 천천히 산을 첨가한다.
- 급격한 첨가는 용액의 끓음(bumping)이나 비산을 유발할 수 있다.

4.2.2.5. 층 분리 및 추출

- separatory funnel 사용 시 내부 압력 상승 가능성이 있으므로 주기적으로 venting 하여 압력을 해소한다.
- 유기용매 사용 시 누출 및 흡입에 주의한다.

4.2.2.6. Rotovap 사용

- 감압 상태에서 용매 제거 시 과도한 압력 감소로 인한 bumping을 방지하기 위해 서서히 감압한다.
- 가열 온도는 40°C 이하로 유지하여 시료의 열분해를 방지한다.

5. 참고 문헌 (References)

5.1. 맥머리의 유기화학 / 제9판 / John E. McMurry / Cengage / 87p-116p, 327p-362p, 429p-467p