

전이금속염 함유 키랄 살렌 촉매에 의한 광학선택적 에폭사이드의 합성

곽소봉 · 카테카 라울 · 김건중[†]

인하대학교 생명화학공학과
402-751 인천시 남구 용현동 253
(2008년 5월 6일 접수, 2008년 5월 21일 채택)

Enantioselective Epoxide Synthesis on the Chiral Salen Catalyst having a Transitional Metal Salt

Xiao-Feng Guo, Rahul, B. Kawthekar and Geon-Joong Kim[†]

Department of Chemical Engineering, Inha University, 253 Yonghyun-dong, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea
(Received 6 May 2008; accepted 21 May 2008)

요 약

키랄성 말단기의 에폭사이드는 키랄중간체나 여러 출발물질로서 다양하게 이용되기 때문에 그 선택적인 합성법은 매우 유용하다. 본 연구에서는 염화코발트(II), 염화철(III) 및 질산아연(II)을 각각 함유한 키랄 코발트 살렌 촉매를 새로이 합성하고 그 특성을 평가하였다. 질량분석과 EXAFS분석을 통하여 형성된 촉매 착체의 구조를 평가하였다. 합성한 촉매는 방향족 에폭사이드인 스타이렌 옥사이드와 페닐글리시딜 에테르의 속도차에 의한 비대칭 가수분해적 고리 열림반응과 글리시딜부틸레이트의 합성반응에 적용하여 그 활성과 선택성을 조사하였다. 합성이 용이한 전이금속염 함유 살렌착체 촉매는 물을 친핵체로 하는 라세믹 에폭사이드의 고리 열림을 통하여 99%ee 이상을 나타낼 정도의 매우 높은 광학선택성을 보였으며, 적은 양의 첨가로도 높은 활성을 보였다. 본 연구에서 적용한 촉매시스템은 키랄 에폭사이드 및 1,2-디올 중간체의 제조에 매우 효과적이었다.

Abstract – The stereoselective synthesis of chiral terminal epoxide is of immense interest due to their utility as versatile starting materials as well as chiral intermediates. In this study, new chiral Co(salen) complexes bearing cobalt(II) chloride, iron(III) chloride and zinc(II) nitrate have been synthesized and characterized. The mass and EXAFS spectra provided the direct evidence of formation of complex. Their catalytic activity and selectivity have been demonstrated for the asymmetric ring opening of terminal epoxides such as styrene oxide and phenylglycidylether by hydrolytic kinetic resolution technology and for the synthesis of glycidyl butylate. The easily prepared complexes exhibited very high enantioselectivity for the asymmetric ring opening of epoxides with H₂O nucleophile, providing enantiomerically enriched terminal epoxides (>99% ee). The newly synthesized chiral salen showed remarkably enhanced reactivity with substantially low loadings. The system described in this work is very efficient for the synthesis of chiral epoxide and 1,2-diol intermediates

Key words: Chiral Salen, Asymmetric Ring Opening, Epoxide, Enantioselectivity, Optical Isomer, Hydrolytic Kinetic Resolution

1. 서 론

한 분자내에서 동일한 원자들로 구성되어 있으나 공간적으로 동일한 배치를 갖지 않고 마치 거울에 비친 한 쌍처럼 서로 포개지지 않는 분자들을 거울상 이성질체(enantiomer)라고 한다. 특히 이들은 자연계 생체 내에서의 물질간의 상호작용 및 여러 반응에 있어서의 근본이 되며, 크기가 작은 분자로부터 거대 분자에 이르기까지 그 크기도 다양하다. 한 쌍의 거울상 이성질체는 동일한 화학적, 물리적

특성을 가지고 있으나 다른 키랄 환경에 놓이게 되면 서로 다른 생리학적 활성도를 나타내게 되므로, 대부분의 경우 생체조직은 한 쌍의 거울상 이성질체를 각각 다른 물질로서 인식하게 되어 결과적으로 다른 생리학적 특성을 나타내게 된다. 특히 의약품의 경우에서와 같이 한 쌍의 거울상 이성질체 중에서 하나의 거울상 이성체는 효과적인 치료제로, 다른 하나는 심각한 부작용을 일으키거나 전혀 불필요한 물질인 경우가 많다[1]. 따라서 초기 단계부터 비대칭 합성(asymmetric synthesis)을 통하여 불필요한 거울상 이성질체를 배제하고 순수한 형태의 필요한 거울상 이성질체를 합성할 필요가 있다. 키랄 의약 및 바이오 의약을 제조하기 위해서는 원료로서 고 광학순도의 키랄 중간체가 핵심원료로 사용되기 때문에, 특히 광학순

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: kimgj@inha.ac.kr

[‡]이 논문은 인하대학교 정성택 교수님의 정년을 기념하여 투고되었습니다.

도가 매우 높은 키랄 중간체의 대량생산이 요구된다. 따라서 한 개의 순수한 광학이성질체를 합성할 수 있는 효과적인 방법의 개발은 유기합성이나 의약품제조 분야에서 아주 중요한 과제이다. 키랄 의약에 사용되는 키랄 중간체로서는 여러 가지가 있으나, 그 중에서도 카본이 3, 4개인 키랄 중간체의 용도가 매우 다양하고, 특히 벤젠 고리를 포함하는 고순도의 키랄 유도체의 합성법의 개발은 학술적으로나 의약품생산의 입장에서 매우 중요하다[2]. 비대칭촉매반응에 있어서 항상 높은 광학선택성이 얻어지는 것은 아니며, 99% ee이상의 높은 선택성을 얻기 위해서는 각 반응에 효과적으로 작용하는 특별한 리간드의 이용이 필요하다. 지금까지 실험실적으로나 혹은 공업적인 생산에 적합한 고선택성의 리간드는 소수로서 BINAP, BINOL, 탈트릭산 유도체, 옥사졸린, cinchona alkaloid, Duphos bis(phosphine) 및 pybox 등을 예로 들 수 있다[3]. 그 외에 지난 수년간 공업적 응용부문에서 관심을 끈 리간드는 salen(살렌)으로서, 이 리간드는 중심에 종류가 다른 금속을 도입하여 공업적으로 유용한 반응에 적용이 가능하였다.

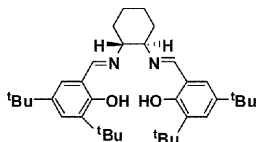
코발트와 크롬을 함유한 키랄 살렌착체는 친핵분자로 라세믹 에폭사이드의 고리를 여는 비대칭 촉매반응에서 효과적이고 매우 높은 광학선택성을 나타내는 것으로 잘 알려져 있다[4-7]. 코발트 함유 키랄살렌 촉매는 특히 물을 반응물(친핵체)로 사용한 비대칭 가수분해 반응(hydrolytic kinetic resolution; HKR)에 대하여 높은 활성을 갖는다[5-7]. 물과 에폭사이드의 반응은 코발트형 키랄살렌에 의하여 광학선택적으로 일어나며, 서로 다른 키랄성을 갖는 살렌 촉매는 각각 한쪽 광학이성체인 에폭사이드를 공격하여 디올화합물은 생성시키고, 공격받지 않은 에폭사이드는 그대로 잔류하게 된다. 따라서 가장 이상적으로 반응이 진행되어도 생성되는 화합물이 수율은 각각 50%가 된다. 이 반응은 촉매 존재 하에서 두 에폭사이드 광학이성체 중에서 친핵체에 의해 공격받는 속도에 의해 광학선택성이 결정되므로 속도론적 가수분해 분리반응(hydrolytic kinetic resolution; HKR) 반응이라고 부르는데, 반응 후에 회수되는 에폭사이드의 거울상이성체 순도는 99%이상에 이르고 수율도 이론적 양에 가까운 40-45% 정도이며, 적용할 수 있는 에폭사이드의 종류는 거의 100여종에 이른다[8]. 생성되는 에폭사이드와 디올화합물은 서로 화학적 성질이 크게 다르기 때문에 일반적인 분리 기술로도 손쉽게 분리할 수 있다.

이에 본 연구에서는 광학적특성과 활성이 우수한 새로운 키랄 살렌착체의 설계와 합성의 일환으로 루이산으로 작용하는 전이금속염인 염화코발트(II), 염화철(III) 및 질산아연(II)을 각각 함유한 키랄 코발트 살렌 촉매를 새로이 합성하고, 이들의 구조적 특성이 라세믹 에폭사이드의 친핵공격적인 비대칭 고리열림반응에서 나타내는 활성을 고찰하였다. 이들 촉매는 활성이 우수하여 적은 양으로도 적용할 수 있었으며, 비대칭가수분해 반응에 있어서 높은 광학선택성을 나타내어 95%ee 이상의 광학순도를 갖는 에폭사이드를 합성할 수 있었다.

2. 실험

2-1. 촉매 제조

2-1-1. 키랄살렌리간드(Precatalyst)

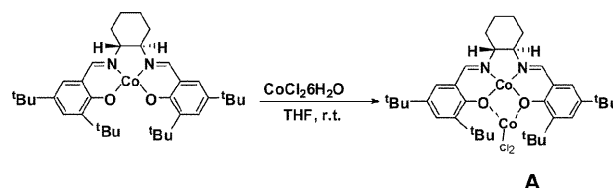


화학공학 제46권 제4호 2008년 8월

위와 같은 구조의 (*R,R*)-*N,N*-Bis(3, 5-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediamine은 알드리치사로 부터 구입하여 정제없이 그대로 사용하였으며, 끓는 에탄올 중에서 코발트(II)아세테이트염을 1.2 당량처리하여 중심위치에 코발트를 도입하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=1.21(s; 18H), 1.36(s; 18H), 1.56(m; 2H), 1.88(m; 6H), 3.2-3.4(m; 2H), 3.4-3.6(m; 2H), 6.97(d; *J*=2.2 ArH), 6.98(d; *J*=2.2Hz ArH), 7.25(d; *J*=2.2Hz ArH), 7.29(s; 2H), 7.30(d; *J*=2.2Hz ArH), 8.30(s; 2H). ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=24.4, 29.4, 31.4, 33.3, 34.0, 34.9, 72.4, 117.7, 125.9, 126.6, 136, 139.7, 157.8, 165.66. C₃₆H₅₄N₂O₂ Cal. C, 79.07; H, 9.95; N, 5.12; O, 5.85. Found C, 79.1; H, 9.93; N, 5.2; O, 5.59

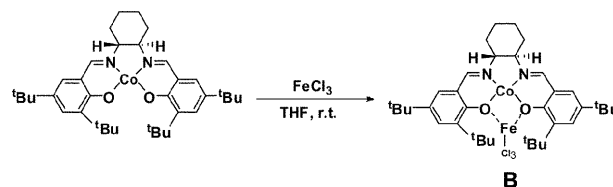
2-1-2. 염화코발트(II)가 결합된 코발트 키랄살렌 촉매의 합성



대표적인 단분자형의 염화코발트를 함유하는 키랄살렌 촉매 A의 합성법을 예로 들면 다음과 같다. 우선 키랄살렌 Co (II) 리간드 (1.00 g, 0.0016 moles, 1 equiv.) 를 잘 건조시킨 100 ml 플라스크에 넣고 테트라하이드로퓨란(THF, 25 ml)에 용해시킨 다음 공기중에서 교반시킨다. 5ml의 THF에 미리 녹인 CoCl₂·6H₂O (0.473 g, 0.0019 mole 1.2 equiv.)를 플라스크 내에 함께 넣고 혼합한다. 이때 용액의 색깔은 처음에 빨강에서 곧 짙은 갈색으로 변하였으며 혼합액은 2시간 동안 교반하였다. 처리된 용액은 감압하에서 용매를 증발시켜 고체로 농축한 다음 다시 MC에 녹는 것만을 취하여 정제하였다(1.19 g, 0.00162 moles, 98% yield).

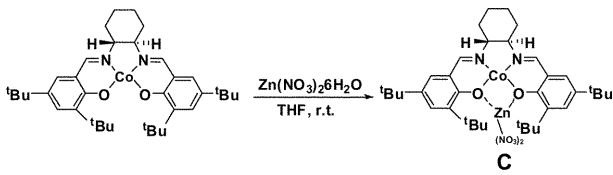
합성한 촉매의 분석결과는 다음과 같다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=1.28(s; 18H), 1.50-1.62(m; 2H), 1.72(s; 18H), 1.80-1.95(m; 4H), 1.96-1.98(m; 2H), 3.1-3.2(m; 2H), 3.5-3.7(m; 2H), 7.40(d; *J*=2.4Hz, 2H), 7.45(d; *J*=2.4Hz 2H), 7.78(s; 2H). ¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆). δ=24.1, 29.5, 30.3, 31.5, 35.7, 69.21, 118.2, 129.9, 134.5, 141.6, 158.1, 161.8.164.2. FT-IR (KBr): [cm⁻¹]=2954, 2866, 1637, 1611, 1525, 1465, 1369, 1249, 1202, 1165, 1023, 925, 835, 782, 754, 636, 595. FAB+ MS, *m/z*: 603 염화철(III) 및 질산아연(II)을 각각 함유한 키랄 코발트 살렌 촉매 B와 C도 동일한 방법으로 처리하여 제조하였다.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=1.27(s; 18H), 1.55-1.68(m; 2H), 1.71(s; 18H), 1.86-1.95(m; 4H), 1.96-2.20(m; 2H), 3.0-3.2(m; 2H), 3.5-3.8(m; 2H), 7.41(d; *J*=2.4Hz, 2H), 7.59(d; *J*=2.4Hz 2H), 7.76(s; 2H). ¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆). δ=24.5, 25.8, 29.3, 30.9, 31.5, 35.7, 69.21, 119.3, 128.4, 134.1, 142.3, 158.5, 162.1.164.8. FT-IR (KBr): [cm⁻¹]=2954, 2866, 1634, 1609, 1511, 1459, 1365,

1251, 1208, 1169, 1035, 985, 834, 785, 734, 640, 597. FAB+ MS, m/z : 603.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.25(\text{s}; 18\text{H})$, $1.54-1.64(\text{m}; 2\text{H})$, $1.71(\text{s}; 18\text{H})$, $1.80-1.90(\text{m}; 4\text{H})$, $1.95-1.97(\text{m}; 2\text{H})$, $3.1-3.2(\text{m}; 2\text{H})$, $3.5-3.6(\text{m}; 2\text{H})$, $7.40(\text{d}; J=2.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $7.42(\text{d}; J=2.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $7.74(\text{s}; 2\text{H})$. $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=24.3$, 25.1 , 29.5 , 30.5 , 31.5 , 33.5 , 38.8 , 40.1 , 67.0 , 69.2 , 118.5 , 128.6 , 129.0 , 135.8 , 141.7 , 161.8 , 164.4 . FT-IR (KBr): $[\text{cm}^{-1}]=2950$, 2863 , 1635 , 1608 , 1523 , 1461 , 1361 , 1253 , 1200 , 1172 , 1026 , 926 , 833 , 783 , 744 , 640 , 597 . FAB+ MS, m/z : 603.

2-2. 촉매반응

25 mL용량의 플라스크에 선정된 키랄 살렌촉매(0.04 mmol, 0.2 mol%)와 라세믹 에폭사이드(40 mmol, 1.0 equiv.)를 넣고 교반시킨 후에 물(H_2O , 0.396 g, 22 mmol, 0.55 equiv.)을 천천히 적가하면서 첨가하였다. 촉매량은 반응물을 기준으로 0.15~0.3 mol% 범위가 되도록 첨가하여 비대칭 가수분해반응을 수행하였다. 아울러 친핵체로서 부틸산을 사용하여 키랄(R)-형 에피클로로히드린(ECH)의 에폭사이드 고리를 여는 실험을 수행하므로써 새로이 합성한 키랄 살렌촉매의 활성 및 광학선택성을 검토하였다. 얻어진 생성물의 enantiomeric excess(ee%) 값은 시간별로 채취한 시료를 크로마토그래피법에 의한 GC (키랄컬럼; CHIRALDEX G-TA and A-TA, 20 m \times 0.25 mm id (Astec) 및 HPLC 분석(영린기기, Chiralcel® OD 컬럼(24 cm \times 0.46 cm i.d.; Chiral Technologies, Inc.) 또는 Regis (S,S) Whelk-O1 at 254 nm)을 통하여 정량하였다. 생성된 키랄 에폭사이드는 Kugelrohr 증류기(Eyela KRD100, Tokyo Rikakikai Co. Ltd.)를 사용하여 분리하고 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각하여 ^1H , ^{13}C NMR 및 $[\alpha]_D^{20}$ 값을 측정하였다. 촉매의 UV 스펙트럼은 UV-Vis spectrophotometer (Optizen 2120 UV)를 사용하여, IR 스펙트럼은 PERKIN-ELMER Spectrum 2000 Explorer를 사용하여 측정하였다. 촉매의 구조해석을 위하여는 X-ray Absorption Spectroscopy (Rigaku, X-RAS; Cobalt K-edge energy (7708.9 eV), Ga K-edge energy (10367.1 eV))로 Extended X-ray absorption fine structure 분석을 수행하였으며, 얻어진 결과는 FEFF프로그램으로 수치 해석한 결과와 비교, 검토하였다. 또한 합성한 촉매분자의 분자량은 Fab-질량분석기(JEOL JMS-600 W)로 측정하였다.

다음은 프로피온산과 부틸산을 각각 친핵체로 사용하여 ECH의 고리를 열어 합성한 생성물의 화학분석결과이다.

2-2-1. Propionic acid-3-chloro-2-hydroxy-propyl ester

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.34 (t, 3H, CH₃), 2.2 (s, 1H, OH), 2.41 (q, 2H, CH₂), , 3.72 (d, 2H, CH₂Cl), 4.51 (m, 1H, CHOH), 4.63 (d, 2H, CH₂O ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.53 (CH₃), 27.5 (CH₂), 49.3 (CH₂Cl), 71.0 (CH₂O), 76.2 (CHOH), 174.7 (CO) ppm. Elemental anal. calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}_3$: C, 43.27; H, 6.65. Found: C, 43.23; H, 6.70.

2-2-2. Butyric acid-3-chloro-2-hydroxy-propyl ester

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.98 (t, 3H, CH₃), 1.81-1.91 (m, 2H, CH₂), 2.1 (s, 1H, OH), 2.31 (t, 2H, CH₂), 3.56(d, 2H, CH₂Cl), 4.19 (m, 1H, CHOH), 4.29 (d, 2H, CH₂O), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.62 (CH₃), 18.36 (CH₂), 35.9 (CH₂), 48.8 (CH₂), 71.5 (CH₂O), 75.2 (CHOH), 173.1 (CO) ppm. Elemental anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}_3$: C, 46.55; H, 7.25. Found: C, 46.85; H, 7.15.

3. 결과 및 고찰

전이금속염의 일종인 염화코발트(II), 염화철(III) 및 질산아연(II)을 각각 사용하여 키랄성 코발트 살렌 리간드에 결합시킨 촉매의 비대칭 에폭사이드 가수분해반응에 대한 활성을 조사하였다. 먼저 반응활성의 평가에 앞서, 합성한 촉매의 구조를 여러가지 기기분석을 통하여 입증하였다. 직접적인 증거로서 제시할 수 있는 촉매의 분자량 측정을 질량분석법으로 조사하였으며, 그 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 코발트를 중심에 갖는 Co^{II} 살렌은 분자량이 603으로서 Fab-mass분석결과 최대질량 피크가 (m/z)=603.7에서 나타났으며, 염화코발트(II), 염화철(III) 및 질산아연(II)이 각각 결합되도록 제조한 살렌 촉매는 그 분자량이 731.6, 762.6 및 791.6으로 측정되었다. 따

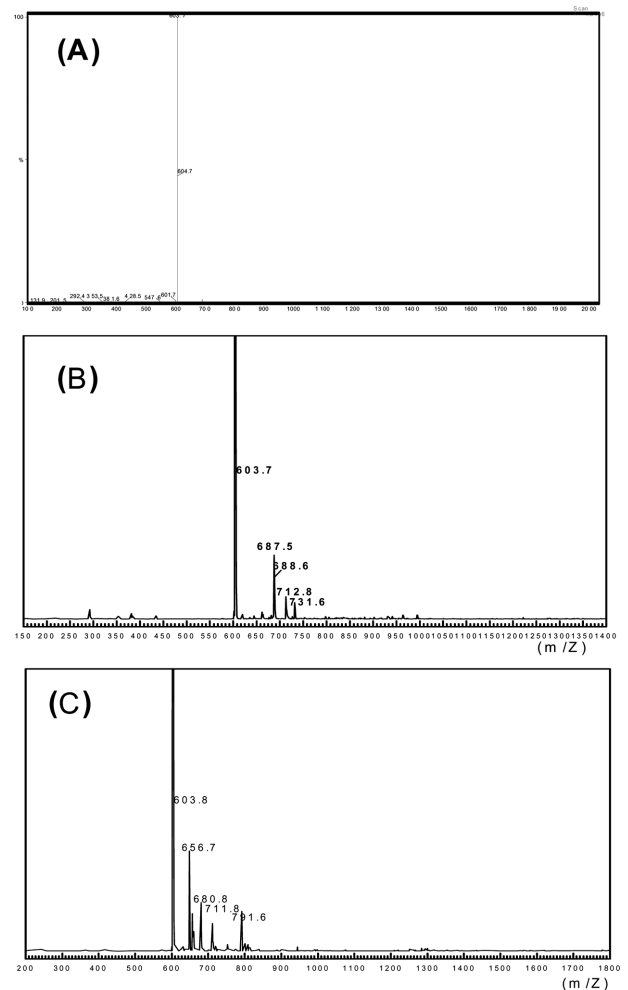


Fig. 1. Mass spectra of starting cobalt salen ligand(A), Cobalt-Salen CoCl_2 A(B) and Cobalt-Salen $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ C(C).

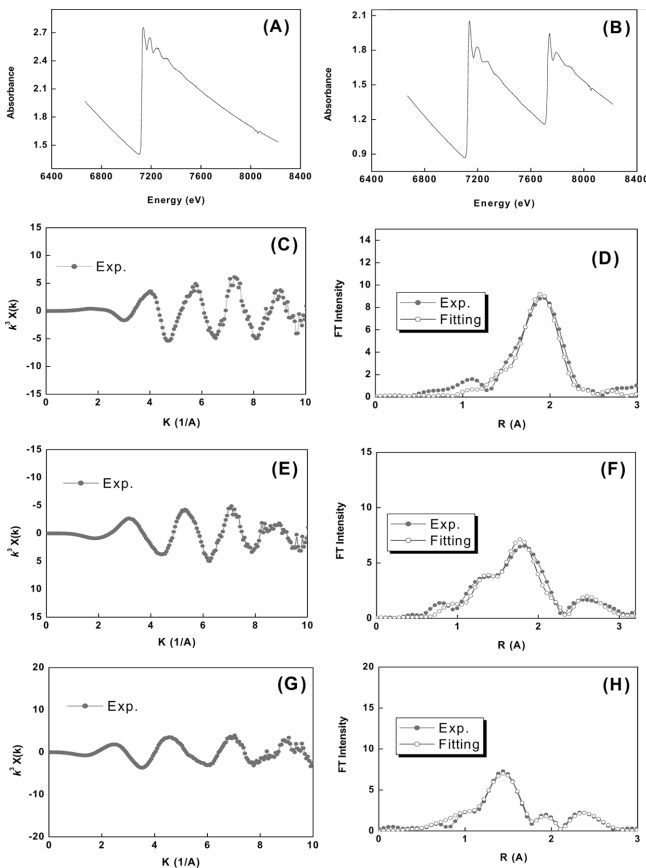


Fig. 2. Spectra of (A) reference FeCl₃ salt, (B) FeCl₃ combining cobalt-salen catalyst C, (C) Raw EXAFS data(k^2 -weighted) of reference FeCl₃ salt, (D) Fourier Transform of EXAFS of reference FeCl₃ salt, (E)Raw EXAFS data(k^2 -weighted) of FeCl₃ combining cobalt-salen catalyst C, (F)Fourier Transform of EXAFS of FeCl₃ combining cobalt-salen catalyst C, (G) Raw EXAFS data of CoCl₂ combining cobalt-salen catalyst A, (H)Fourier Transform of EXAFS of CoCl₂ combining cobalt-salen catalyst A.

라서 본 연구에서 살렌과 전이금속염을 1:1 로 처리하여 제조한 촉매는 새로운 구조를 갖는 살렌촉매이며, 출발물인 Co^{II} 살렌 리간드에 결합된 형태임을 확인할 수 있었다. 이들이 서로 연결되는 방법은 ESCA분석을 통하여 고찰하였는데, 기준물질인 Co^{II} 살렌 리간드와 아세트기를 갖는 Jacobson촉매를 비교하였을 때, 전이금속염이 살렌분자의 산소로부터 전자쌍을 수용하여 결합되는 것으로 결론지을 수 있었다. 이와 유사한 결합구조는 이미 Gluber그룹에 의하여 보고된 바 있으며[9, 10], ESCA분석 결과를 토대로 구조해석한 결과는 타 논문에 게재한 바 있다[11].

아울러 촉매분자의 구조를 다른 분석방법으로 평가하기 위하여 X선-흡수 미세구조분석법(Extended X-ray Absorption Fine Structure; EXAFS)을 수행하였으며, 얻은 분석결과를 Fig. 2에 나타내었다. EXAFS분석결과는 금속의 배위수와 결합길이 등의 정보를 정확히 제공한다. 전이금속염이 하나인 염화철(III)과 이 염을 사용하여 제조한 살렌촉매C 및 염화코발트(II) 함유 살렌촉매 A 시료를 각각 EXAFS로 분석하여 흡수스펙트럼을 얻고, 컴퓨터 수치모사를 통하여 실제 측정결과와 비교하였다. Fig. 2에 나타난 EXAFS분석결과에서 (C), (E), (G)그림은 측정된 raw EXAFS데이터(k^2 -weighted)이

Table 1. EXFAS Results of Chiral [Co(Salen)]-Type Complexes by Curve Fitting with FEFF6 Program

	Pair	R[Å] ^a	CN ^b
Catalyst A (Co-CoCl ₂)	Co-O	1.76	2.20
	Co-Cl	1.98	2.47
	Co-Co	2.46	1.38
FeCl ₃ salt (Reference sample; Kanto Co.)	Fe-O	none	none
	Fe-Cl	2.39	2.92
	Fe-Co	none	none
Catalyst B (Co-FeCl ₃)	Fe-O	1.85	1.44
	Fe-Cl	2.20	3.10
	Fe-Co	2.98	1.01

^aBond length. ^bCoordination number.

며, 이를 수치모사하여 후리에 변환시킨 측정결과와 분석실측치와 가장 근접하도록 계산하여 얻은 결과를 비교하여 나타낸 스펙트라가 각각 (D), (F) 및 (H)이다. 그림(A)와 (B)는 촉매의 제조원료인 염화철(III)과 이 염이 결합된 형태의 살렌촉매C의 X선 흡수 스펙트럼인데, 살렌촉매C 중에는 코발트와 철이온이 공존하는 것을 알 수 있다(Fig. 2(B)). 염화철(III)은 물에 잘 용해되기 때문에 정제한 살렌촉매 C는 충분히 물로 세척하여 미반응 염화철(III)을 제거한 상태이며, 염화철(III)과 Co^{II} 살렌 리간드는 결합되지 않은 상태인 물리적 혼합물로서는 존재하지 않는다. 따라서 이 결과로부터 전이금속염은 Co^{II} 살렌 리간드와 강한 화학적인 결합을 이루고 있음을 알 수 있다.

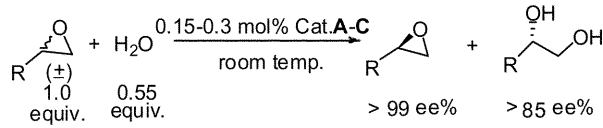
Fig. 2의 (D), (F) 및 (H) 결과로부터 구조중의 금속이온의 결합 길이와 배위수를 산출하였으며, 이를 정리하여 Table 1에 나타내었다. Table 1의 결과에서, 전이금속염함유 살렌촉매들은 염분자와 살렌이 각각 약 1:1로 배위하고 있음을 알 수 있으며, 출발 염중의 할로젠은 결합 후에도 소실되지 않고 초기의 배율 그대로 잔류함을 보였다.

Fig. 3은 합성한 살렌촉매를 저온에서 재결정화하여 얻은 시료의 광학현미경 사진이다. 살렌촉매는 무정형이 아닌 결정형태로서 성장하였는데, 이는 분자가 규칙적인 구조를 지니고 있음을 반영하는 것이다.

반응물인 터미날 에폭사이드의 종류를 달리하여 비대칭 가수분해 반응(HKR)을 수행하였으며, A, B 및 C구조의 키랄살렌 촉매가 나타내는 반응활성과 광학선택성의 결과를 비교하여 Table 1에 나타내었다. 이 반응에서 얻어진 고풍학순도의 탄소 3, 4개 및 벤젠링 함유 키랄화합물은 다양한 의약품 전구체로 이용되고 있는 유용한 물질이며, 또 다른 키랄유도체와 의약품을 합성가능토록 하는 중요 중간체들이다. 이 때 촉매의 첨가량은 촉매중의 코발트 금속이온을 기준으로 물%를 결정하였고, 우선 촉매의 활성차이를 비교하기 위하여 기질에 대하여 0.15~0.3몰% 범위로 첨가하였다. 모든 전이금속염 함유 키랄 살렌 촉매는 라세믹 에폭사이드를 기준으로 0.3몰% 존재하에서 반응시간 5시간 이내에 라세믹 에폭사이드 중의 한 광학이성체를 공격(가수분해)하여 1,2-디올로 전환시키고 공격받지 않은 나머지 광학이성체는 99%ce의 높은 광학순도로 생성물 중에 잔류하였다.

Table 2에 나타난 바와 같이, 여러 라세믹 에폭사이드의 비대칭 가수분해 결과를 살펴보면 전체적으로 질산아연(II)염과 결합된 살렌촉매가 약간 빠른 반응속도와 높은 광학선택성을 보이고 있다. 글

Table 2. Optimization of chiral Co(salen) complexes in asymmetric HKR of racemic epoxides



Entry	Recovered Epoxides ^a	Catalyst/Catalyst Loading(mol%) ^b	Time (h)	% Yield (ee) ^c	
1		A 0.3	3	45(99)	
		A 0.15	7	46(98)	
		B 0.3	5	41(95)	
		B 0.15	10	40(94)	
		C 0.3	3	47(99)	
		C 0.15	8	46(99)	
2		A 0.3	3	33(99)	
		B 0.3	5	32(95)	
		C 0.2	4	34(99)	
3		A 0.3	5	39(98)	
		C 0.3	4	40(98)	
4		A 0.3	6	38(98)	
		C 0.3	4	40(99)	
5			2.0	5	44(98)
		C	1.5	6	43(98)
		C	1.0	7	42(96)
6 ^d			1.0	3	41(>98)
		C	0.3	5	40(>98)
		C	0.1	10	42(98)
7 ^d		A 0.3	5	41(95)	
		C 0.3	5	40(96)	

^aIsolated yield is based on racemic epoxides (theoretical maximum=50%).

^bin mol% loading on a per [Co] basis to racemic epoxide.

^cee % was determined by Chiral GC or chiral HPLC. ^dCH₂Cl₂:THF=2:1 (as solvent).

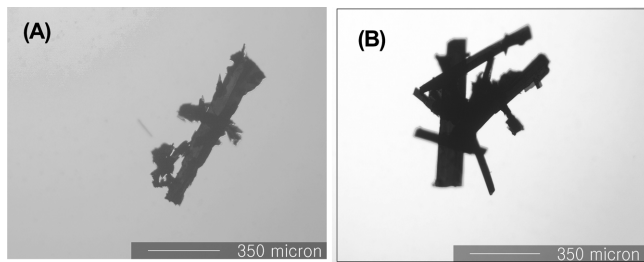


Fig. 3. The optical microscope photographs of isolated chiral salen crystals (Image (A); salen catalyst A, Image (B); salen catalyst B).

리시딜부틸레이트(GB)와 벤젠링을 포함하는 여러 에테르 유도체로부터도 용이하게 고순도의 키랄 에폭사이드가 합성되어졌다. 벤젠링을 지닌 에폭사이드 중에서도 스타이렌 옥사이드는 가수분해 반응성이 낮아 많은 촉매첨가량이 필요하였으며, 2.0 mol%의 촉매가 사용되어도 5시간의 반응시간이 요구되었다. 라세믹 페닐글리시딜 에테르나 메틸페닐글리시딜 에테르를 반응물로 사용한 경우에는 효과적으로 반응이 진행되도록 하기 위하여 THF를 용매로 첨가하였다.

Fig. 4는 질산아연을 함유한 키랄 코발트살렌 촉매 C를 사용하여 4종류 라세믹 에폭사이드의 HKR반응을 수행한 결과인데, 촉매의 활성을 시간변화의 함수로 비교하여 나타낸 것이다. 첨가한 촉매의

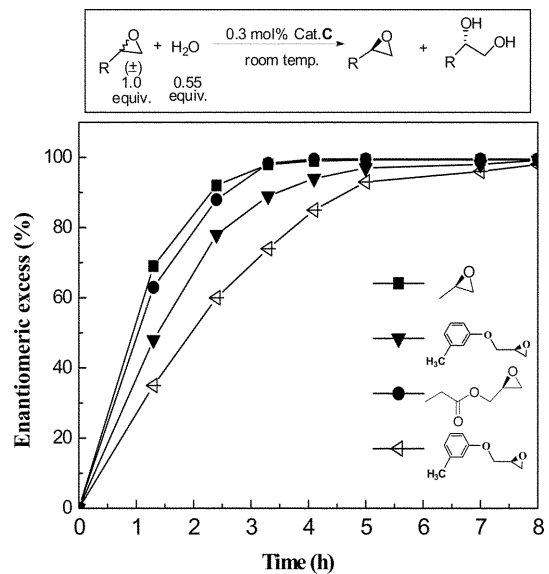


Fig. 4. Comparison of catalyst activities in the HKR of terminal epoxides.

양은 반응물인 에폭사이드에 대하여 0.3 mol%로 고정하여 실험하였다. Fig. 2의 결과를 살펴 보면, 키랄 코발트 살렌 촉매 C는 동일한 반응시간 하에서 구조중에 벤젠링이 없는 프로필렌 옥사이드나

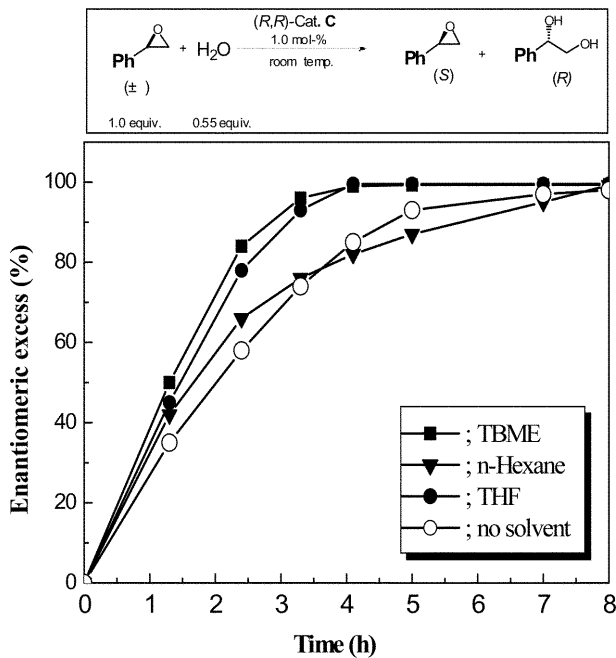


Fig. 5. The effect of solvent nature on the catalytic activity in the HKR of racemic styrene oxide by using chiral salen catalyst C.

글리시딜프로필레이트와 같은 기질에 대하여 더 효과적이었으며, 비록 벤젠링을 지니고 있더라도 반응시간이 연장되면 최종적으로 98%ee 이상의 광학선택도를 나타냈다. 전이금속염으로 처리하지 않은 코발트 살렌 리간드나 전이금속염 자체는 비대칭가수분해반응에 대하여 전혀 활성을 보이지 않기 때문에, Table 1이나 Fig. 4에서 확인되는 결과는, 본 연구에서의 살렌 촉매가 단순히 코발트살렌 리간드와 금속염의 1:1 물리적 혼합물이 아니라 새로운 결합구조를 형성하였음을 다시 한번 확인시키는 것으로 해석할 수 있다. 전이금속의 염은 살렌분자중에 존재하는 산소의 비공유전자쌍을 받아 살렌분자와 1:1 또는 2:1의 비율로 결합될 수 있음이 문헌상에 보고된 바 있다[9-11].

다음의 Fig. 5는 라세믹 스타이렌 옥사이드를 반응물로 사용하여 비대칭가수분해 반응에 적용하였을 때, 반응혼합물에 첨가한 용매의 종류에 따른 영향을 나타낸 것이다. 용매로는 극성이 있는 THF와 극성이 없는 n-헥산과 tert-부틸메틸에테르(TBME)를 사용하였고, 용매를 첨가하지 않은 조건을 기준으로 삼아 촉매활성에 미치는 효과를 비교하였다. HKR반응에 의하여 생성되는 디올화합물은 비교적 극성이 크며, 특히 스타이렌 옥사이드의 가수분해에 의하여 생성된 스타이렌디올은 THF나 MC에는 녹지만, n-헥산과 TBME에는 전혀 용해되지 않는다. 반응초기에는 큰 차이가 없지만 반응시간이 경과함에 따라 n-헥산과 TBME를 용매로 첨가한 경우에 오히려 반응속도가 빠르게 나타났다. 이 때에 반응시스템 내에 생성된 디올 화합물은 고체로 석출되는 것을 확인할 수 있었다. 반면에 용매를 사용하지 않은 경우나 THF를 사용하면 혼합물이 균일한 용액상을 나타내었다. 결국 비대칭 가수분해반응에서 생성되는 디올이 균일상으로 촉매와 섞이면 반응을 지연시키는 작용을 하며, 이를 방지하기 위하여 비극성의 용매를 첨가하면 생성된 디올이 고체로 석출되어 시스템에서 분리됨으로써 촉매는 능력을 잃지 않고 원활하게 활성을 유지시키는 것으로 판단된다. THF용매의 경우에는 반응초

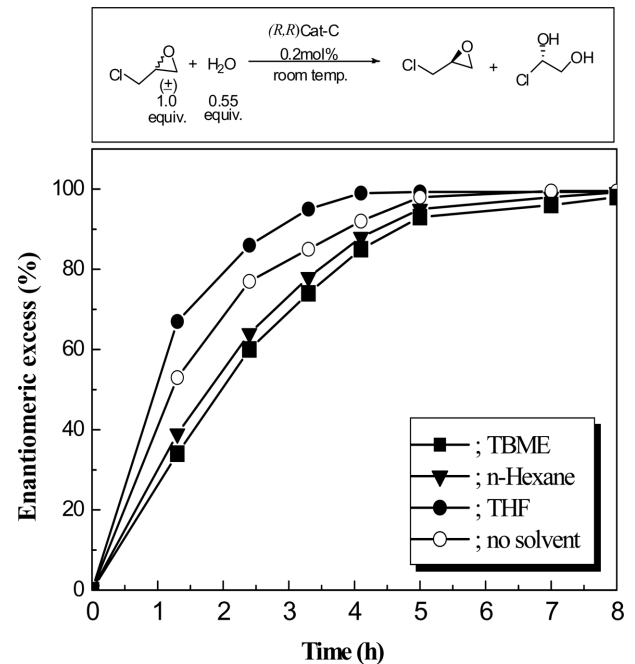
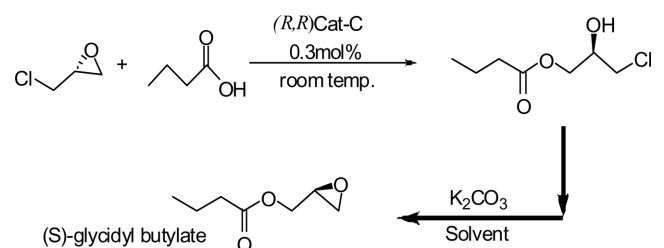


Fig. 6. The effect of solvent nature on the catalytic activity in the HKR of racemic ECH by using chiral salen catalyst C.

기에 서로 섞이지 않는 반응물의 혼합효과를 높게 하지만, 반응 후반에는 균일한 혼합능력이 오히려 촉매활성의 감퇴를 유발시키는 것으로 생각된다. Fig. 6에서는 ECH를 반응물로 사용하고, Fig. 5와 같은 방법으로 촉매의 반응활성에 미치는 용매의 첨가효과를 검토하였다. 이 경우 반응물인 ECH나 가수분해 산물인 크로르프로판디올은 모두 용매와 촉매 존재하에서 균일혼합물을 형성하며, 비극성용매를 첨가한다 하더라도 반응계로부터 분리석출되지는 않는다. n-헥산과 TBME용매는 디올을 반응계에서 분리시키는 효과가 없었으며, 결국 촉매의 활성을 저하시키는 결과를 초래하였다. 반면에 반응초기부터 두 반응물을 효과적으로 혼합시키는 THF 용매만이 ECH의 가수분해반응에 있어서 효과적이었다.

키랄 GB는 매우 유용한 유도체이며, 이는 앞서 기술한 바와 같이 라세믹 GB를 살렌촉매 존재하에서 가수분해시켜 얻을 수 있다. 그런데 친핵체의 종류를 바꿔서 반응경로를 다르게 선정하여도 고순도의 키랄GB를 합성할 수 있다. 우선 HKR반응으로 고광학순도의 키랄 ECH를 제조한 다음, 이 에폭사이드의 고리를 촉매존재하에서 부틸산으로 여는 경로를 택하는 방법이 있다. 이와 같은 반응 경로를 요약하여 Scheme 1에 나타내었다. 친핵체로 부틸산을 사용



Scheme 1. The route to synthesize the chiral GB through regioselective ring opening of chiral ECH by butyric acid in the presence of salen catalyst.

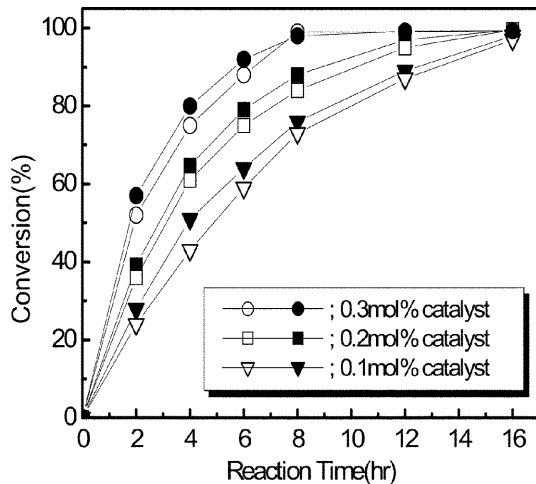


Fig. 7. The catalytic activities of chiral salen catalyst A (■, ▼, ●) and C (□, ▽, ○) for the regioselective ring opening of chiral ECH by butyric acid at ambient temperature.

하고 키랄살렌 A와 C의 첨가량을 달리하여 ECH의 고리열림반응을 수행하였을 때의 결과를 Fig. 7에 실었다. 키랄살렌 A와 C의 구조 차이에 따른 영향은 크지 않았지만, 촉매첨가량의 증가와 더불어 반응활성이 크게 나타났다. 본 연구에서 합성한 전이금속함유 키랄살렌은 친핵체의 종류를 달리하였을 때에도 높은 활성과 광학선택성을 나타내었기에 여러 비대칭반응에 의한 키랄유도체의 합성에 폭넓게 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

키랄살렌의 촉매작용은 두 분자의 활성점에 의하여 반응물인 에폭사이드와 친핵체분자가 활성화되어 반응이 진행된다고 해석되고 있으므로 [12, 13], 이와 같은 두 살렌 촉매분자간의 상호협동작용에 의한 반응기구에 기초하여, 동일분자내의 촉매작용(intra-molecular action)이 가능하도록 촉매구조를 설계하여 그 타당성을 보인바 있다[14, 15]. 시바사키 등[16]은 한 촉매분자 내에 서로 다른 종의 금속이 도입된 촉매를 사용하여 비대칭합성반응을 수행한 바 있었는데, 이 때 Ga 이온은 에폭사이드의 고리를 여는 반응에 대하여 활성점으로 작용하는 것으로 보고하였다. 본 연구에서의 전이금속염이 결합된 단분자형 살렌이 에폭사이드의 고리여는 반응에 대하여 특히 활성이 높은 것은 살렌중심에 위치한 코발트와 함께 주변에 존재하는 코발트이온 등이 bi-metal적인 분자내 촉매작용으로 반응활성을 촉진시킨 것으로 생각할 수 있다. 이는 시바사키 그룹이 보고한 바와 같이, 전이금속염이 물을 쉽게 흡착한 다음 이를 살렌분자 중심에 위치한 코발트에 의하여 활성화된 에폭사이드에 제공함으로써 분자간의 촉매작용보다 빠른 두 금속이온의 분자내 상호작용을 나타냄을 의미한다고 해석된다.

4. 결 론

라세믹 에폭사이드의 산소고리를 친핵체인 물로 열어 높은 광학순도를 갖는 다양한 유도체를 합성하는 방법은 의약품 중간체나 키랄 블록을 얻는 유기합성분야에 있어서 매우 유용한 기술이다. 본 연구에서는 새로운 접근 방법으로 염화코발트, 염화철 및 질산아연 등의 전이금속염을 함유한 키랄 코발트살렌 촉매를 합성하고, 그 구조를 기기분석을 통하여 해석하였으며, 이들을 비대칭 가수분해반

응에 적용하여 활성을 비교, 평가하였다. 전이금속함유 살렌 코발트 촉매들은 생성물 에폭사이드에 대하여 98%ee에 이르는 광학선택성을 나타내었다. 새로이 합성한 키랄 코발트촉매를 사용하면 한 단계의 간단한 반응절차를 통하여 고순도의 키랄성 에폭사이드를 합성하는 것이 가능하였고, 유용한 키랄성의 1,2-디올화합물을 동시에 합성할 수도 있었다. 루이스산기능을 갖는 금속염을 이용하여 합성한 살렌촉매는 새로운 구조의 키랄촉매를 설계하여 비대칭반응에 적용한다는 점뿐만 아니라 공업적으로 대량의 키랄 유도체를 높은 광학순도로 제조하는 응용면에서도 적용이 가능할 것으로 기대한다. 현재 이상의 촉매를 사용하여 다양한 친핵체를 이용한 비대칭합성반응에 적용함으로써 촉매의 활용범위를 확장하려는 연구를 진행중이다.

참고문헌

- Sheldon, R. A., *Chirotechnology-Industrial Synthesis of Optical Active Compounds*, Marcel Dekker, New York(1994).
- Ready, J. M. and Jacobsen, E. N., "Asymmetric Catalytic Synthesis of α -Aryloxy Alcohols: Kinetic Resolution of Terminal Epoxides via Highly Enantioselective Ring-Opening with Phenols," *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6086-6087(1999).
- Kagan, H. B., in Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. and Yamamoto, H. (Ed.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis: Historical Perspective*, Springer, Heidelberg, Chap.2(1999).
- Schaus, S. E., Branalt, J. and Jacobson, E. N., "Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions Catalyzed by Chiral (Salen)Chromium(III) Complexes," *J. Org. Chem.*, **63**, 403-405(1998).
- Lebel, H. and Jacobson, E. N., "Chromium Catalyzed Kinetic Resolution of 2,2-disubstituted Epoxides," *Tetrahedron Letters*, **40**, 7303-7306(1999).
- Tokunaga, M., Larrow, J. F., Kakiuchi, F. and Jacobsen, E. N., "Asymmetric Catalysis with Water: Efficient Kinetic Resolution of Terminal Epoxides by Means of Catalytic Hydrolysis," *SCIENCE*, **277**, 936-938(1997).
- Savle, P. S., Lamoreaux, M. J., Berry, J. F. and Gandour, R. D., "A Convenient Resolution of Long-chain Alkyl Epoxides with Jacobsen's Salen(Co)III(OAc) Catalysts," *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1843-1846(1998).
- Larrow, J. F. and Jacobsen, E. N., "Asymmetric Processes Catalyzed by Chiral (Salen)Metal Complexes," *Topics in Organomet. Chem.*, **6**, 123-152(2004).
- Gluber, S. J., Harris, C. M. and Sinn, E., "Metal Complexes as Ligands. VI. Antiferromagnetic Interactions in Trinuclear Complexes Containing Similar and Dissimilar Metals," *J. of Chem. Phys.*, **49**, 2183(1969).
- Gluber, S. J., Harris, C. M. and Sinn, E., "Metal Complexes as Chelates. II. Binuclear Complexes Containing Similar and Dissimilar Metal Atoms," *Inorganic Chemistry*, **7**(2), 268-273 (1968).
- (a) Thakur, S. S., Li, W., Kim, S. J. and Kim, G. J., "Highly Reactive and Enantioselective Kinetic Resolution of Terminal Epoxides with H₂O and HCl Catalyzed by new Chiral (salen)Co Complex Linked with Al," *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2263-2266 (2005). (b) Kawthekar, R. B. and Kim, G. J., "Enantioselective Synthesis of β -Blockers via Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Oxiranes by Using Bimetallic Chiral $\{2,2$ -[Cyclohexane-1,2-diy]bis(nitrilomethylidene)bis[phenolato]](2-);cobalt([Co(salen)])-

- Type Complexes," *Helvetica Chimica Acta*, **91**, 317-332(2008).
12. Annie, D. A. and Jacobson, E. N., "Polymer-Supported Chiral Co(Salen) Complexes: Synthetic Applications and Mechanistic Investigations in the Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides," *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4147-4154(1999).
 13. Reed, G, Konsler, J. K. and Jacobsen, E. N., "Cooperative Asymmetric Catalysis with Dimeric Salen Complexes," *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10780-10781(1998).
 14. Ready, J. M. and Jacobsen, E. N., "Highly Active Oligomeric (salen)Co Catalysts for Asymmetric Epoxide Ring-Opening Reactions," *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2687-2688(2001).
 15. Ready, J. M. and Jacobsen, E. N., "A Practical Oligomeric [(salen)Co] Catalyst for Asymmetric Epoxide Ring-Opening Reactions," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1374-1377(2002).
 16. Shibasaki, M., Sasai, H. and Arai, T., "Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **36**, 1236-1256(1997).