

총 설

## 이량체구조를 갖는 키랄 살렌 촉매를 이용한 고 광학순도의 에폭사이드 화합물 합성

김건중<sup>†</sup> · 김성진\* · 이문희 · 진숙위 · 신창교 · 타워 산토쉬

인하대학교 생명화학공학과  
402-701 인천시 남구 용현동 253  
\*(주) 알에스텍  
306-230 대전시 대덕구 신일동 1688-5  
(2005년 9월 22일 접수, 2005년 11월 21일 채택)

## Synthesis of Enantiopure Epoxide Compounds Using Dimeric Chiral Salen Catalyst

Geon-Joong Kim<sup>†</sup>, Seong-Jin Kim\*, Wenji Li, Shu-Wei Chen, Chang-Kyo Shin and Santosh S. Thakur

Department of Chemical Engineering, Inha University, 253, Yonghyun-dong, Nam-gu, Incheon 402-701, Korea  
\*RStech Corp.#305 Venture Town, 1688-5, Sinil-dong, Daedeok-gu, Daejeon 306-230, Korea  
(Received 22 September 2005; accepted 21 November 2005)

### 요 약

키랄성 말단기의 에폭사이드는 키랄중간체나 여러 출발물질로서 다양하게 이용되기 때문에 입체선택적인 합성방법은 학술적으로나 산업적인 관점에서 대단히 흥미롭다. 본 총설에서는 키랄성 코발트 살렌을 이용한 비대칭 고리열림 반응에 대한 연구개발동향을 고찰하였다. 여러 가지 가능한 합성방법 중에서 가수분해의 속도차에 의한 분리반응기술은 높은 광학순도의 터미널 에폭사이드를 합성할 수 있는 탁월한 방법이다. 본 저자들은 균일계 및 불균일계의 키랄성 이핵성 살렌 착체를 합성하여, 에폭사이드의 고리를 여러 종류의 친핵체로 광학선택적으로 열고 다시 선택적으로 고리화시키는 한 단계의 반응에 대하여 그들의 활성을 조사하였다. 촉매와 염기 존재하에서 고리 열림과 닫음 반응을 조합시킴으로써 고수율로 높은 광학순도의 에폭사이드를 제조할 수 있었다. 이들 촉매는 공업적인 규모로 키랄 중간체를 생산하는데 이용되고 있다. 본 논문에서는 가수분해 속도차이에 따른 분리반응 기술을 적용하여 여러 종류의 키랄성 화합물을 제조한 연구실험 결과를 서술하였다.

**Abstract** – The stereoselective synthesis of chiral terminal epoxide is of immense academic and industrial interest due to their utility as versatile starting materials as well as chiral intermediates. In this review, we investigate the research and development trend in the asymmetric ring opening reactions using cobalt salen catalysts. Hydrolytic kinetic resolution (HKR) technology is the very prominent way to prepare optically pure terminal epoxides among available methods. We have synthesized homogeneous and heterogeneous chiral dinuclear salen complexes and demonstrated their catalytic activity and selectivity for the asymmetric ring opening of terminal epoxides with variety of nucleophiles and for asymmetric cyclization to prepare optically pure terminal epoxides in one step. The resolved ring opened product combined with ring closing in the presence of base and catalyst afforded the enantiomeriched terminal epoxides in quantitative yield. Potentially, these catalysts are using on an industrial scale to produce chiral intermediates. The experimental results of HKR technology applied to the synthesis of various chiral compounds are presented in this paper.

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

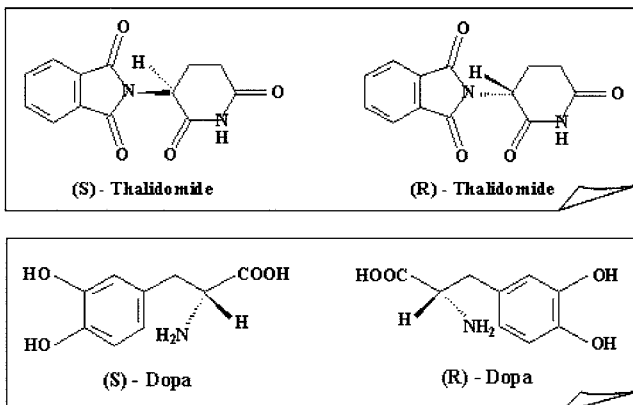
<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: kimgj@inha.ac.kr

## 1. 서 언

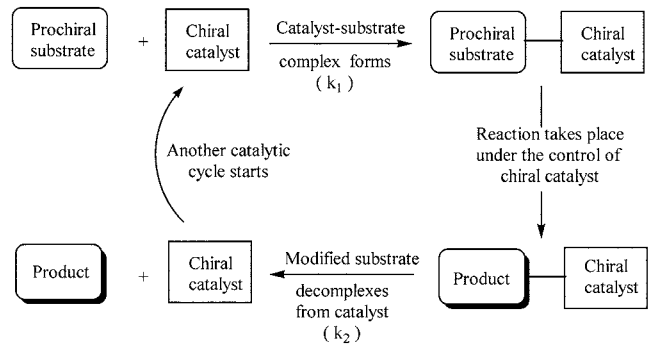
한 분자 내에서 같은 원자들로 구성되어 있으나 공간적으로 같은 배치를 하지 않고 마치 거울에 비친 한 쌍처럼 서로 포개지지 않는 분자들을 거울상 이성질체(enantiomer)라고 한다. 이와 같은 물질들을 키랄성(chiral)이 있다고 하며 키랄성 분자와는 달리, 어떤 분자가 자신의 거울상과 겹쳐지면 이것은 비키랄성(achiral)이라고 한다. 사람의 왼손과 오른손이 모양은 같지만 오른손은 오른쪽 장갑에만 들어가며, 서로 같은 방향으로 겹쳐지지 않는 것과 마찬가지로, 키랄 화합물들은 오른손과 왼손의 관계에 있고 이들을 구별하기 위하여 과거에는 화합물 이름 앞에 (+)와 (-) 혹은 (D)와 (L) 등의 접두어를 붙여 사용하였으나, 최근에는 Chhn-Ingold-Prelog의 순위 결정규칙에 따른 절대 배열인 (R)과 (S)를 사용한다. 순수한 키랄화합물은 의약품, 식품, 첨가제, 천연물, 농약이나 살충제 등 우리의 일상생활에서 다양한 용도로 사용되고 있다. 대부분의 많은 거대 분자들을 비롯하여 작은 분자들까지도 키랄성 요소를 지니고 있으며, 이것은 특히 자연계 생체 내에서의 물질간의 상호작용 및 여러 반응의 근본이 된다. 생명 그 자체는 키랄성의 인식에 의존하게 되는데 이는 키랄 성분간의 정확한 인식을 통하여 생물학적 기능들이 작용하기 때문이다[1]. 한 쌍의 거울상 이성질체는 같은 화학적, 물리적 특성이 있으나 다른 키랄 환경에 놓이게 되면 서로 다른 생리학적 활성도를 나타내게 되므로, 대부분의 경우 생체 조직은 한 쌍의 거울상 이성질체를 각각 다른 물질로서 인식하게 되어 결과적으로 거울상 이성질체는 서로 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[2].

예를 들어, Scheme 1에 나타난 일명 Dopa(2-amino-3-(4,3-dihydroxyphenyl)propanoic acid)라고 하는 아미노산은 키랄 중심이 하나이므로 두 개의 입체 이성질체가 존재한다. 우선상의 거울상 이성질체인 (D)-Dopa는 인간에 생리학적인 효력을 갖고 있지 않지만, 좌선상의 거울상 이성질체인 (L)-Dopa는 중추신경계의 만성병인 파킨슨씨병에 탁월한 효력을 가지고 있다.

광학활성 화합물의 이성질체가 인체에 부작용을 일으킨다는 것이 알려진 후, 이에 대한 법적 규제가 크게 강화되는 추세이므로 더욱



Scheme 1. The structure of optical isomers for chiral compounds.



Scheme 2. The catalytic cycle in asymmetric catalysis.

많은 연구 개발이 활발히 진행되고 있다. 미국 식품 의약청 (FDA)은 의약품 제조시 부작용을 우려하여 한 가지 거울상 이성질체만을 사용할 것을 요구하고 있다. 키랄 의약 및 바이오 의약을 제조하기 위해서는 원료로서 고 광학순도의 키랄 중간체가 핵심원료로 사용되기 때문에, 일반적으로 99.5% 이상의 광학순도를 갖는 키랄 중간체가 요구된다. 한 개의 거울상 이성질체를 얻을 수 있는 효과적인 방법의 개발은 유기합성이나 의약 분야에서 아주 중요한 과제이다. 어떤 하나의 거울상 이성질체만이 유용하며 그 반대의 거울상 이성질체는 인체에 해가 되거나 무용하게 되는 경우에는 생성물의 반은 버려지게 된다. 따라서 초기 단계부터 비대칭 합성(asymmetric synthesis)을 통하여 불필요한 거울상 이성질체를 배제하고 순수한 형태의 거울상 이성질체를 합성할 필요가 있다.

순수한 광학활성 화합물을 얻는 방법에는 사용되는 물질에 따라 크게 세 가지가 있다[2]. 첫째는 라세믹 혼합물로부터 각각 분리하는 방법으로 각 이성체의 반응속도 차이를 이용한 분리방법과 다이아스테레오형 염으로 결정화시켜서 분리하는 방법이다. 둘째는, 천연물로부터 얻어지는 키랄 화합물을 이용하여 키랄성의 변환 또는 이동을 일으키는 합성법이다. 하지만, 이 방법은 많은 양의 비싼 키랄 시약이 필요하다는 단점을 지니고 있다. 셋째로, 키랄성 촉매를 이용하는 비대칭 촉매반응(asymmetric catalysis)이 있다.

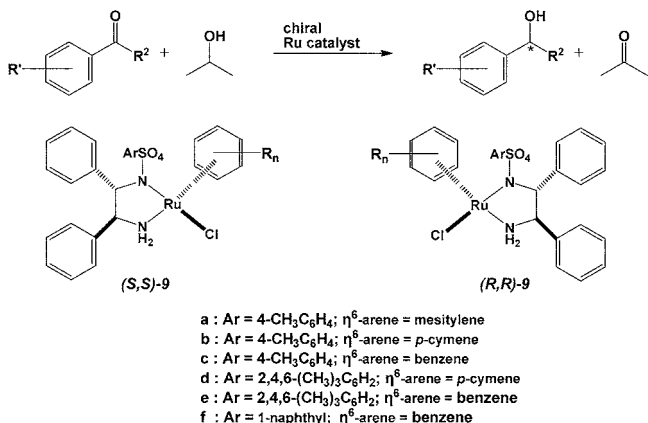
비대칭 촉매반응은 소량의 촉매를 사용함으로써 매우 빠른 속도로 비키랄성 물질을 광학활성을 지닌 키랄 화합물로 전환할 수 있다. 대개 모든 비대칭 촉매반응은 Scheme 2와 같은 촉매순환사이클을 형성한다.

비대칭 촉매반응에서 사용되는 키랄 촉매는 위의 순환과정에서 볼 수 있듯이 비키랄성 화합물과 복합체를 이루는 과정을 거쳐 한 개의 거울상 이성질체가 우세하게 합성된다. 비대칭 촉매반응의 효율성은 무엇보다도 높은 광학순도 (optical yield)를 줄 수 있도록 잘 설계된 광학활성을 지닌 리간드-금속 착물 즉, 비대칭 촉매의 선택 여부에 의해 좌우되어 진다고 볼 수 있다.

정밀화학 및 의약사업에서 키랄 기술만큼 빈번하게 언급되는 기술은 흔하지 않다. 그러한 이유로는 최근에 주요 의약 시장을 차지하는 대부분의 품목이 키랄성 약품이기 때문이다. 키랄 중간체 사업을 성공적으로 수행하기 위해서는 한 가지 품목에만 적용되는 키랄 기술보다는 기술의 응용성이 다양한 사업군을 확보하는 것이 중요하다고 할 수 있다.

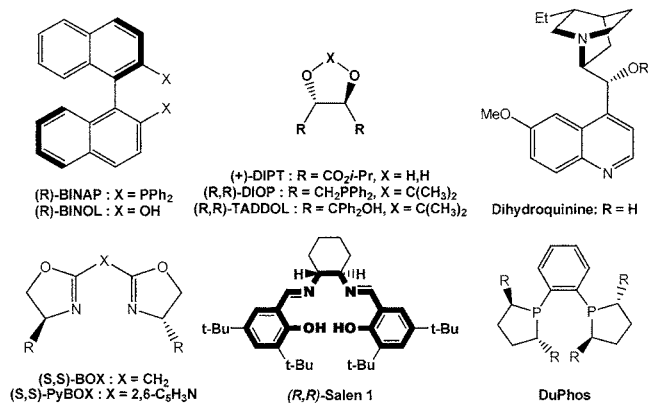
## 2. 살렌 촉매와 에폭사이드의 물 첨가 고리열림반응

2001년에는 키랄 촉매반응연구로 잘 알려진 2명의 과학자가 노벨화학상을 수여한 바 있다. 그 중의 한 명인 Noyori[3]는 키랄성디아민 유도체와 유기루테늄의 착체를 촉매로 사용하여 수소이동환원 반응을 수행하였으며, 이들 촉매는 C=O 및 C=N 결합의 환원반응에서 매우 높은 광학선택성을 보였다. 다음은 Noyori 그룹이 사용한 촉매의 구조를 간단히 나타낸 것이다.



한편, 화학반응에서 환원과 더불어 또 다른 중요한 반응은 산화 반응일 것이다. 노벨화학상의 공동 수상자인 Sharpless[4]는 1980년에 Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>와 디에틸탈트레이트 촉매시스템을 이용하여 아릴 알코올로부터 에폭시알코올을 높은 광학선택성을 갖도록 합성한 바 있다.

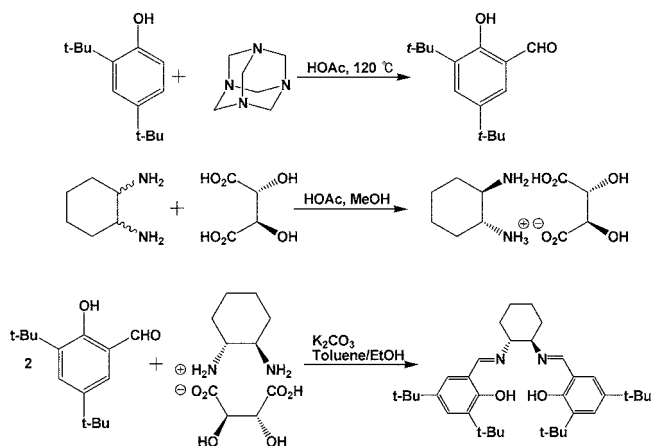
비대칭촉매반응에서 항상 높은 광학선택성이 얻어지는 것은 아니며, 99% ee 이상의 높은 선택성을 얻기 위해서는 각 반응에 효과적으로 작용하는 특별한 리간드의 이용이 필요하다. 지금까지 실험 실적으로나 혹은 공업적인 생산에 적합한 고선택성의 리간드는 소수로서 BINAP, BINOL, 탈트릭산 유도체, 옥사졸린, cinchona alkaloid, Duphos bis(phosphine) 및 pybox 등을 예로 들 수 있다[5].



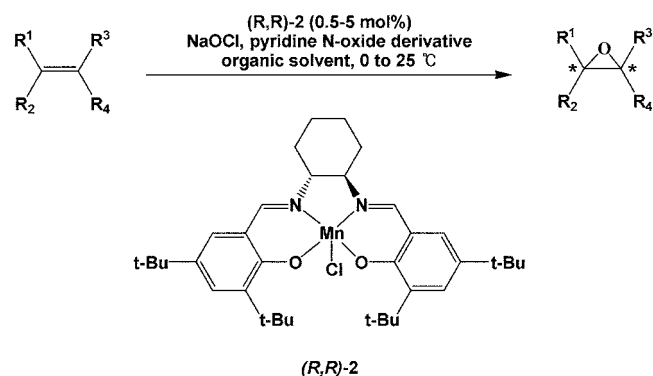
그 외에 지난 수년간 공업적 응용부문에 관심을 끈 리간드는 위에 나타낸 Salen(살렌)으로서, 이 리간드는 중심에 종류가 다른 금속을 도입하여 공업적으로 유용한 여러 반응에 적용할 수 있었다.

키랄 Salen 촉매는 1970년대부터 개발이 된 촉매로서 Tsuruta 등[6]에 의해 Kinetic Resolution에 의한 chiral 화합물 제조기술이 연구돼 왔다.

살렌 리간드는 2.0 당량의 살리실알데하이드와 1.0 당량의 키랄성 1,2-디아민의 중합에 의하여 손쉽게 얻을 수 있다[7, 8]. 이 키랄 살렌은 사용한 두 원료의 구조에 따라 다양한 구조의 유도체로 파생될 수 있다. 그 중에도 위의 그림에 나타낸 구조의 살렌이 각종 비대칭 촉매반응에서 높은 활성과 광학선택성을 나타내고 있다. 공업적으로 적용하기 위해서는 공정이 간단하고 값싼 원료의 사용이 요구되므로, 고가의 시약을 사용하는 대신 아래와 같은 방법을 통하여 살렌 리간드를 합성한다.

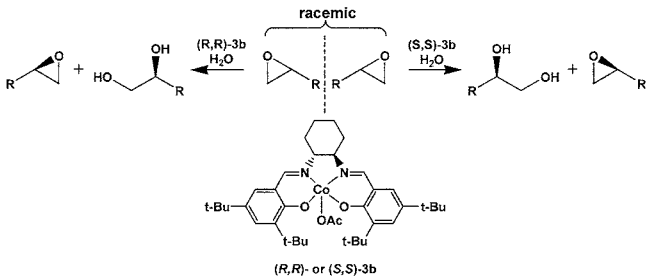


1990년 Jacobsen 등[9, 10]은 살렌 리간드의 중심에 망간을 위치시켜 관능기를 갖지 않는 에폭사이드의 비대칭 에폭사이드화 반응을 수행하였다. 그러나 이 반응에서는 트랜스-올레핀은 낮은 광학선택성으로 에폭시화되었으며, 썸스-화합물 중에서도 일부만이 95% 정도의 선택도를 보이고 있다[10-12]. 따라서 이 반응은 폭넓은 반응물에 대하여 적용하기에는 한계가 있다.



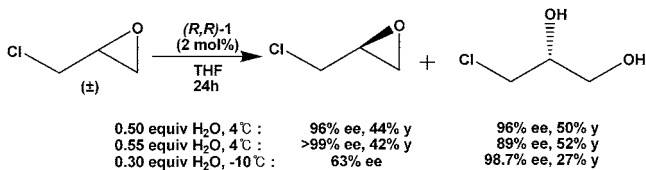
그 후 이들 연구팀은 중심 금속이온을 코발트로 바꿔서 도입하고, 친핵체로 유기산을 사용하여 말단기에 위치한 에폭사이드의 고리열림 반응을 수행한 바 있다. 이때 우연히 유기산에 의해 열린 생성물의 광학선택성은 낮은 반면 디올화합물의 선택성이 특이하게 높은 것을 발견하였다[13]. 이는 반응물 중에 불순물로 존재했던 물에

의해 에폭사이드의 고리가 열린 결과로써 이후 이 연구팀은 물을 주된 친핵체로 사용하여 여러 에폭사이드의 고리를 여는 반응의 연구를 수행하였다[14-16]. 물과 에폭사이드의 반응은 코발트형 키랄 살렌에 의하여 광학선택적으로 일어나며, 아래 그림에 나타낸 것처럼, 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 존재하에서 두 에폭사이드 광학이성체 중에서 친핵체에 의해 공격받는 속도에 의해 광학선택성이 결정되므로 kinetic resolution이라고 부르는데, 반응 후에 회수되는 에폭사이드의 거울상이성체 순도는 99% 이상에 이르고 수율도 이론적 양에 가까운 40~45% 정도이며, 적용할 수 있는 에폭사이드의 종류는 거의 100여 종에 이른다[8]. 생성되는 에폭사이드와 디올화합물은 서로 화학적 성질이 크게 다르기 때문에 일반적인 분리 기술로도 손쉽게 분리할 수 있다.



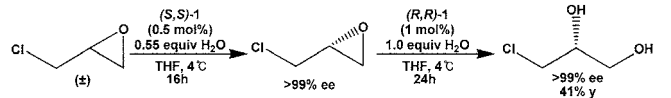
비록 이 반응에 의하여 얻어지는 에폭사이드의 수율이 최대 50% 이하지만 1,2-디올이라는 유용한 화합물을 얻는 장점도 있다. 한 번의 반응에서 생성된 에폭사이드나 디올 모두 99% ee 정도의 높은 광학순도를 갖는다면 매우 바람직하겠지만, 실제로는 이처럼 동시에 높은 선택도를 얻지는 못한다. Hydrolytic kinetic resolution (HKR) 반응에서의 선택성은 반응속도의 차이에 의하여 나타나므로 공격받지 않고 잔류할 에폭사이드의 거울상이성체 순도를 99% 이상으로 높이기 위해서는 사용하는 물의 양을 반응물인 라세믹 에폭사이드 기준으로 0.5 당량보다 조금 많은 양을 (0.55 당량) 사용하여 반응을 과잉으로 진행시키며, 반대로 물의 부가로 생성되는 1,2-디올의 광학순도를 높이기 위해서는 물을 0.5 당량보다 낮은 0.4 당량 정도 첨가하여 완전히 반응이 진행되지 않은 상태에서 종결되도록 한다.

이에 대한 적용 예는 다음의 반응식에서 살펴볼 수 있다[16].

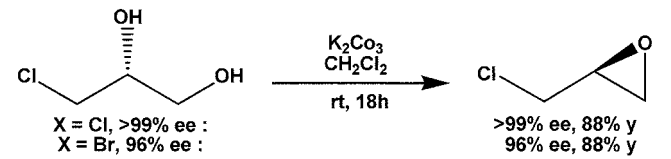


다른 접근방법으로서, 만약 99% ee 이상의 고풍학순도의 1,2-디올을 합성하고자 할 때에는, 다음의 반응식에서처럼 먼저 0.55 당량의 물을 첨가하여 99% ee 이상의 에폭사이드를 합성한 뒤에 이를 촉매

로부터 분리하고, 다시 반대형의 키랄성을 갖는 살렌촉매를 사용하여 가수분해시키면 된다[16].



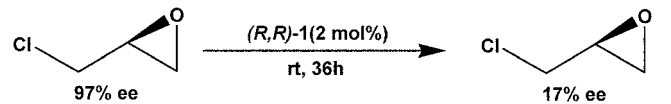
한편 이와 같이 키랄 살렌을 이용하여 합성한 유도체 중에서 라세믹 epichlorohydrin(ECH)과 epibromohydrin(EBH)을 물 첨가 개환시켜 얻은 1,2-디올은 염기존재하에서 HCl 또는 HBr를 제거하여 다시 에폭사이드화할 수 있으며, 이 방법으로 고풍학순도의 글리시돌을 제조할 수 있다[16].



키랄 핵심원료로서 그동안 중요한 핵심 기초원료로서 인지는 되어 왔으나, 제조가격이 높아서 범용으로 활용하지 못하였던 화합물 중의 하나가 키랄 ECH이다. 키랄 ECH는 탄소 수 3개로 이루어진 화합물로서, 의약품을 비롯한 농약, 화장품, 식품첨가물 등의 다양한 키랄 정밀화학제품을 제조하는데 사용될 수 있는 중요 키랄 중간체의 하나이다.

아래 Fig. 1은 키랄 ECH가 원료로 사용될 수 있는 의약품들을 보여주고 있으나, 이는 키랄 ECH의 활용가능성의 일부에 지나지 않는다. 키랄 ECH로 부터 제조되는 중간체들의 장점은 높은 화학순도 및 광학순도의 키랄 ECH를 원료로 사용하기 때문에 제조되는 제품의 순도가 높고 제조과정이 간단하다는데 있다.

현재까지 ECH의 제조기술은 Shrples Epoxidation, Daiso사(일본)의 미생물변환법, Jacobson의 키랄 살렌 촉매를 사용한 Rodia-Chirex(미)사의 가수분해법 등이 개발되어 있으며, 그 중에서 키랄 살렌 촉매 사용법이 가장 우수한 기술로 평가되고 있다.



Rodia-Chirex사의 제조기술은 위에서 나타낸 반응식과 같이 Jacobson 촉매(R,R 또는 S,S-촉매)를 그대로 활용하여 라세믹 ECH로 부터 고풍학순도의 ECH를 얻는 기술인데, 소량 반응시에는 선택성이 높으나, 촉매의 불안정성에 의해 재사용이 불가능하고, 대량 생산은 촉매의 양을 많이(2 mole%) 써야 하는 단점이 있어 제조가격이 높아진다. 특히 가장 취약한 단점은 반응완료 후 정제과정 중에 라세미화가 발생하여 대량생산시 문제가 있다는 점이다. ECH의 HKR 반응에서 이와 같은 라세미화가 일어나는 단점은 문헌상에 보고되어 잘 알려진 현상으로, 촉매에 의해 ECH 중의 염소가 떨어지고 이것이 ECH의 에폭사이드 고리를 열어서 디클로르프로판올을 형성시킨 다음 다시 탈염산 반응에 의해 라세미화가 진행된다[17].

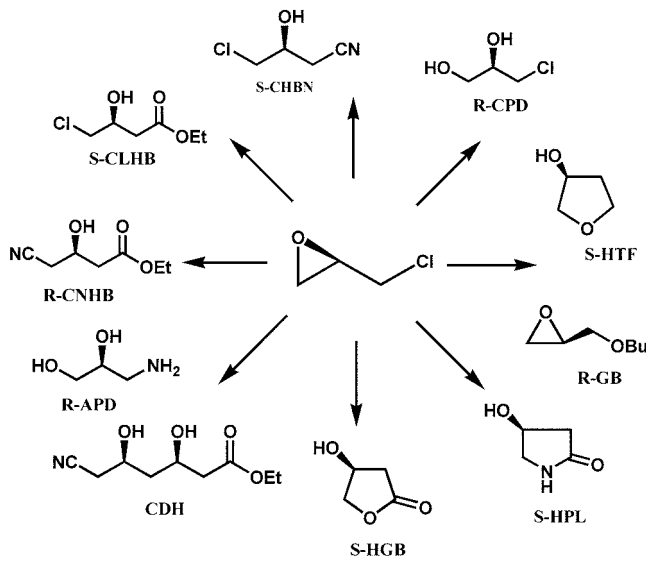
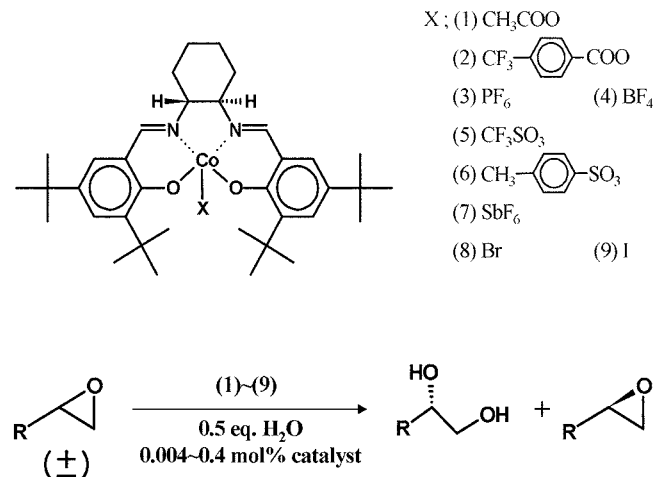


Fig. 1. Various chiral derivatives synthesized from chiral ECH.

### 3. 새로운 살렌촉매의 합성 및 에폭사이드 HKR 반응에의 응용

-OAc기와 살렌분자와의 결합력이 약하기 때문이며 라세믹화를 방지하기 위해서는 이 리간드 대신 다른 배위분자를 도입하는 것이 필요하고, 리간드의 종류에 따라서 촉매의 특성을 개량할 수 있을 것으로 생각하였다. 이에 본 저자들은 -OAc기 대신에 여러 종류의 음이온을 갖는 키랄살렌 촉매를 제조하고 라세믹 에폭사이드의 HKR 반응에 적용하여 보았으며 그 촉매의 구조를 다음의 Scheme 3에 보였다. 촉매(1)은 Jacobsen 촉매이고, 촉매(2)는 초산대신  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-*p*-toluic acid로 처리하여 얻은 것이다. 불소를 함유하는 촉매(5)-(7)은 각각 은이 환원되면서 코발트의 산화가 일어나도록



Scheme 3. Various Co(III) cationic salen complexes containing counter anion.

AgCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>, AgCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, AgSbF<sub>6</sub>등으로 처리하여 합성하였으며, 촉매(3)과 (4)는 2가 코발트 살렌을 아세토니트릴 용매 존재하에서 웨로세니움헥사플루오르포스페이트 또는 웨로세니움테트라플루오르보레이트를 처리시켜 얻은 것이다. 처리 후 얻어진 키랄살렌 착체는 노말-핵산으로 세척하여 생성된 웨로센을 제거하고 촉매로 사용하였다. 브롬-살렌촉매(8)과 요드-살렌촉매(9)는 브롬과 요드를 각각 직접 처리하여 제조하였다[18].

예상한 바와 같이 살렌 주변에 존재하는 배위 리간드의 종류에 따라서 촉매의 활성이 크게 달라졌으며 새로이 제조한 촉매들은 반응시간이 길어서 HKR 반응이 용이하지 않은 스테렌옥사이드류도 쉽게 가수분해시켰다. 특히 Co(III)-(PF<sub>6</sub>) and -(BF<sub>4</sub>) 살렌촉매(3, 4)는 (OAc)를 함유한 촉매(1)에 비하여 활성이 커서 빠른 반응속도를 나타내었으며, Table 1에서처럼 높은 광학순도로 여러 종류의 에폭사이드를 합성하는 것이 가능하였다.

Table 1. Enantioselective hydrolysis of terminal epoxides to diols on the various chiral Co(III) salen catalysts

Entry	Catalyst	Time(h) <sup>(b)</sup>	Yield of epoxide(%)	ee% of ECH <sup>(b)</sup>	k(M <sup>-1</sup> S <sup>-1</sup> ) <sup>(a)</sup>
1	1	6	43	98	8.1 × 10 <sup>-3</sup>
2	2	10	42	98	6.2 × 10 <sup>-3</sup>
3	3	5	43	99	10.3 × 10 <sup>-3</sup>
4	4	6	44	99	8.8 × 10 <sup>-3</sup>
5	5	52	40	92	1.3 × 10 <sup>-3</sup>
6	6	4	45	83	8.3 × 10 <sup>-3</sup>
7	6	18	40	97	-
8	7	48	43	76	1.0 × 10 <sup>-3</sup>
9	8	6	41	99	7.9 × 10 <sup>-3</sup>
10	9	10	42	98	4.8 × 10 <sup>-3</sup>

(a) Reaction rate constants were obtained from the plots of ln([epoxide]/[epoxide]<sub>0</sub>) versus time and calculated by dividing the slopes by the absolute concentration of catalysts. Experimental procedure for the kinetic study was same as described in the Reference 11.

(b) The ee values were determined at the indicated reaction time.

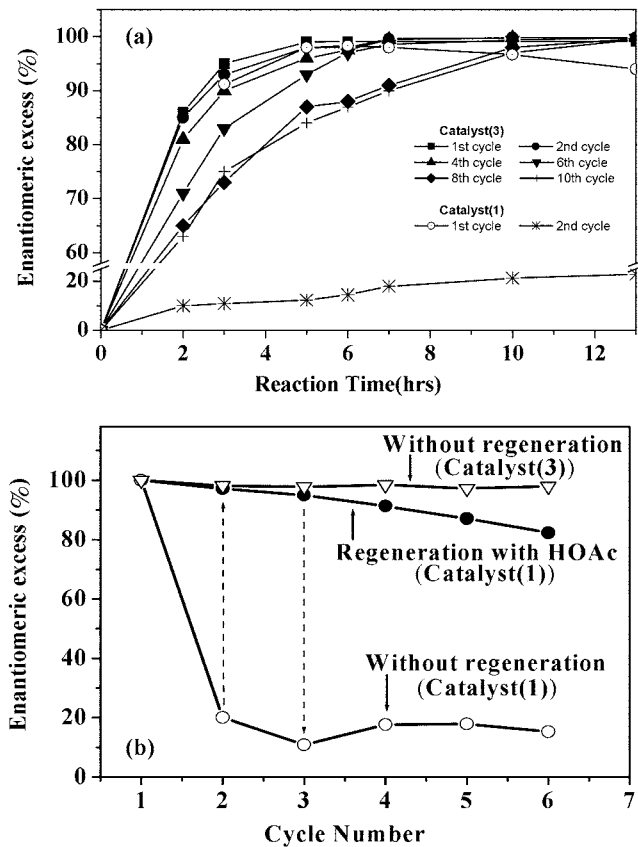


Fig. 2. The catalytic activities and recyclabilities of Co(III) salen complex 1 and 3 in the asymmetric HKR of ECH.

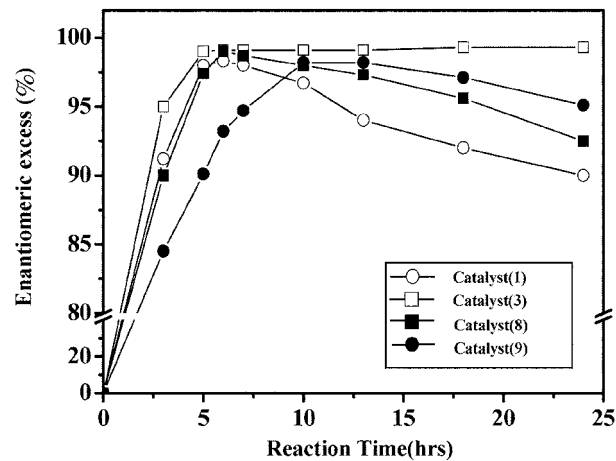


Fig. 3. Racemization of (S)-ECH on the catalyst 1, 8 and 9 with prolonged reaction time. 0.4 mol% catalyst, reaction at room temp.

Co(III)-(OAc)촉매(1)은 에폭사이드 HKR 반응에 대하여 활성을 시험한 결과인 Fig. 2에서도 알 수 있듯이 1회 사용 후에는 바로 활성을 잃어서 그대로 재사용하는 것이 불가능하며 꼭 초산으로의 재처리가 요구된다. 반면에 (PF<sub>6</sub>)촉매(3)과 (BF<sub>4</sub>)형 촉매(4)는 반응이 종결된 이후에 생성물을 증발시킨 다음 다시 새로운 반응물들을 넣으면 바로 반응이 진행되며, 이처럼 하여 6번 이상의 재사용이 가

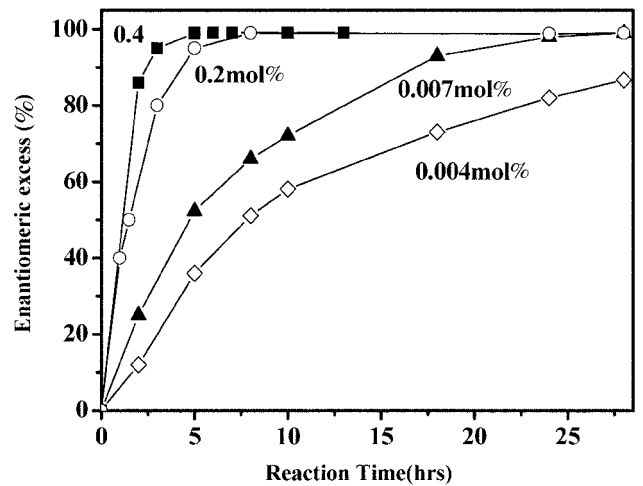


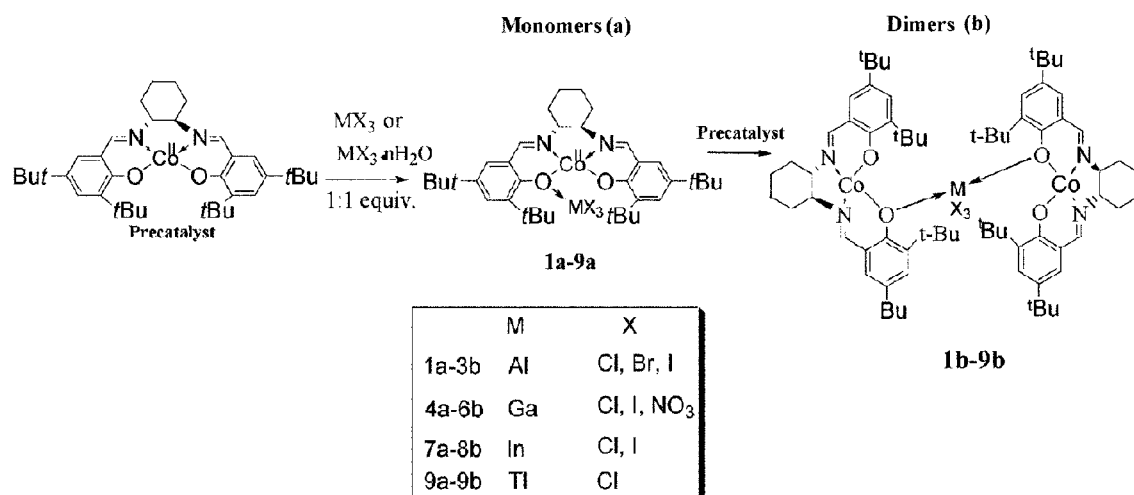
Fig. 4. The effect of loading amount on the enantioselectivity in the HKR of (±)ECH using catalyst 3.

능하였다(Fig. 2). 이들 촉매는 촉매의 재처리가 필요 없이 재사용이 가능할 뿐 아니라 선택성과 활성도 매우 우수하여 키랄 물질의 대량생산에의 응용에도 큰 문제가 없다. 또 다른 장점으로서 (PF<sub>6</sub>) 및 (BF<sub>4</sub>) 함유 살렌촉매는 반응시간이 길어져도 생성된 ECH의 광학순도가 99% 이상으로 유지되며, 열을 가하는 분리과정에서도 라세믹화가 전혀 일어나지 않았다. 그러나 -(OAc)함유 촉매와 마찬가지로 반응중 브롬과 요드를 발생시킬 수 있는 (Br)촉매(8)과 (I)촉매(9)는 반응시간이 길어지면서 Fig. 3에서와 같이 라세믹화가 발생하고 결과적으로 생성된 ECH의 광학순도가 감소함을 알 수 있었다.

Fig. 4에 나타난 바와 같이 첨가한 촉매의 양을 달리하여 ECH의 HKR 반응을 수행하면 촉매의 첨가량이 증가하면서 반응속도는 빨라져서 짧은 시간 내에 높은 광학순도의 ECH를 얻을 수 있었다. 만약 적은 양의 촉매를 사용하더라도 99% ee 이상의 광학순도를 얻는다면 굳이 촉매의 재생을 고려하지 않더라도 공업적 응용이 가능할 수도 있다. 반응기질촉매의 몰비가 매우 커서 2.5 × 10<sup>6</sup>에 이르는 조건에서도 이들 촉매를 사용함으로써, 비록 반응시간은 40시간 정도 걸렸지만 고순도의 광학이성체의 제조가 가능함을 알 수 있었다.

결과적으로 코발트살렌 주변에 배위되는 음이온의 종류에 따라서 촉매의 활성이 달라지며, ECH와 같은 할로겐 함유 에폭사이드의 HKR 반응에서는 (OAc)대신에 (PF<sub>6</sub>) 등을 함유하는 촉매가 라세믹화를 유발하지 않아서 고풍학순도의 키랄에폭사이드 합성에 유리하였다.

최근에 새로운 촉매를 설계할 목적으로 루이산으로 작용하는 13족할로겐염을 살렌에 처리하여 촉매를 합성하였다 (Scheme 4) [19]. 도입한 13족할로겐염으로서는 Al, Ga, In 및 Tl의 염소, 브롬, 요드, 질산염을 각각 사용하였다. 이들은 살렌에 존재하는 산소원자로부터 전자쌍을 받아 결합할 수 있다. 전이금속의 염이 살렌분자와 1:1 또는 2:1의 비율로 결합될 수 있음은 문헌상에 보고된바 있다[20]. 산화상태가 2가 인 코발트를 함유하는 살렌은 빨강색이지만 13족염과 살렌이 1:1로 반응하면 곧 짙은 청록색으로 변한다. 살렌과 13족할로겐염을 1:1 또는 2:1로 처리함으로써 기존의 촉매와 다른 활성을 갖기를 기대하여 새롭게 살렌촉매를 합성하였다. 최근에 Shibasaki 등[21]은 한 촉매분자 내에 서로 다른 종의 금속이 도입


**Scheme 4.** The structure of monomeric and dimeric salen catalysts.

**Table 2.** HKR of terminal epoxides catalyzed by the dinuclear catalyst

Entry	Recovered Epoxides <sup>a</sup>	Catalyst/Catalyst Loading (mol%) <sup>b</sup>	Time (h)	% Yield (ee) <sup>c</sup>
1		4b, 0.2	2	43 (99.3)
2		4b, 0.2	3	45 (99.7)
3 <sup>d</sup>		4b, 0.5	7	43 (98.7)
4		4b, 0.2	3	45 (99.8)
5		4b, 0.4	3	49 (99.6)
6		4b, 0.4	4	40 (99.3)
7		4b, 0.5	2	42 (99.3)
8 <sup>d</sup>		4b, 0.8	6	40 (98.2)
9		4b, 0.5	3	44 (99.4)
10		4b, 0.5	4	43 (99.8)
11 <sup>e</sup>		4b, 0.5	6	43 (96.8)
12 <sup>e</sup>		4b, 0.5	2	42 (99.3)
13 <sup>e</sup>		4b, 0.5	2	42 (99.3)

<sup>a</sup>Isolated yield is based on racemic epoxides (theoretical maximum=50%). <sup>b</sup>Loading on a per [Co] basis w.r.t. racemic epoxides. <sup>c</sup>ee % was determined by chiral GC or chiral HPLC. <sup>d</sup>THF was used as a solvent. <sup>e</sup>Solvents CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: THF = 2:1.

된 촉매를 사용하여 비대칭합성반응을 수행한 바 있었다. 이때 Ga 이온은 에폭사이드의 고리를 여는 반응에서 활성점으로 작용하는 것으로 보고되고 있다.

살렌과 13족할로젠염을 1:1 또는 2:1로 처리한 촉매의 구조는 다음의 Scheme 4처럼 나타낼 수 있으며, 이들 분자는 각각 EXAFS와 Mass 분석을 통하여 구조적 특성을 평가하였다. EXAFS로 시료를 분석하고 컴퓨터 수치모사를 통하여 실제 측정결과와 비교하였을 때 단분자형의 살렌 촉매는 13족할로젠염과 살렌의 산소가 1:1로 배위하고 있으며 2분자형에서는 1:2로 배위하고 있음을 확인하였다. 이 결과로부터 합성된 촉매는 단분자 혹은 2분자형의 구조를 지니고 있다고 단정할 수 있으며, 각각 라세믹 에폭사이드의 HKR 반응에 촉매로써 이용하여 그 활성을 비교하였다.

2분자형 키랄살렌 촉매를 사용함으로써 효과적으로 라세믹 에폭사이드의 HKR 반응을 수행할 수 있었다. 이 촉매들은 높은 선택도 상수를 나타내었으며 결국 생성되는 키랄에폭사이드의 수율과 광학 선택도도 매우 높았다. 다음의 Table 2는 다양한 라세믹에폭사이드를 반응물로 사용하고 HKR 반응을 수행하여 얻은 결과이다. 적용한 촉매의 양은 대개 0.2-0.5 mol%이었으며, 스타이렌 옥사이드의 경우에만 더욱 많은 양인 0.8 mol%를 적용하였다. 키랄살렌 촉매의 활성 크기 순서는 사용한 13족금속염의 종류에 따라 다르게 나타났으며 에폭사이드의 HKR 반응에서는 Co-In>Co-Tl>Co-Ga>Co-Al 순으로 또 동일 금속이면 음이온의 종류에 따라 I>Cl>Br>NO<sub>3</sub> 순으로 활성 크기가 감소하였다.

Fig. 5에 나타낸 바와 같이 ECH의 HKR 반응 결과를 살펴 보면 전체적으로 2분자형의 살렌 촉매가 단분자형의 촉매보다 훨씬 빠른 반응속도를 보이고 있다. 이때 촉매의 양은 같은 첨가량이 되도록 하기 위하여 촉매 중의 코발트 금속이온을 기준으로 mol%를 결정하였고, 대개 0.2-0.5 mol% 범위로 첨가하였다.

반응도 중에 촉매의 비활성화가 발생하는지를 관찰하기 위하여 반응시간별로 촉매시료의 UV-Vis스펙트럼 분석을 수행하였다. 2가 코발트가 중심에 존재하는 살렌은 UV-Vis스펙트럼상의 420 nm에서 피크가 관찰되는데, 알루미늄족의 염을 처리하게 되면 이 피크는 사라지고 365 nm에서 새로운 피크가 나타난다. 촉매로 사용한

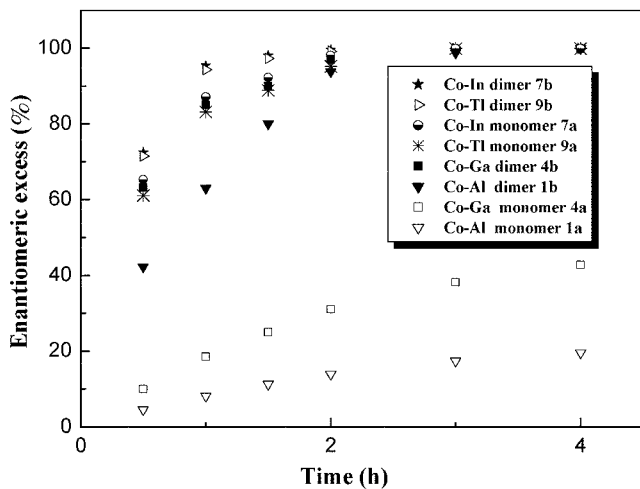


Fig. 5. Comparison of reactivity and enantioselectivity of catalysts Co-MX<sub>3</sub> for the HKR reaction of epichlorohydrin at rt using 0.2 mol% of the catalyst per [Co] basis w.r.t. substrate.

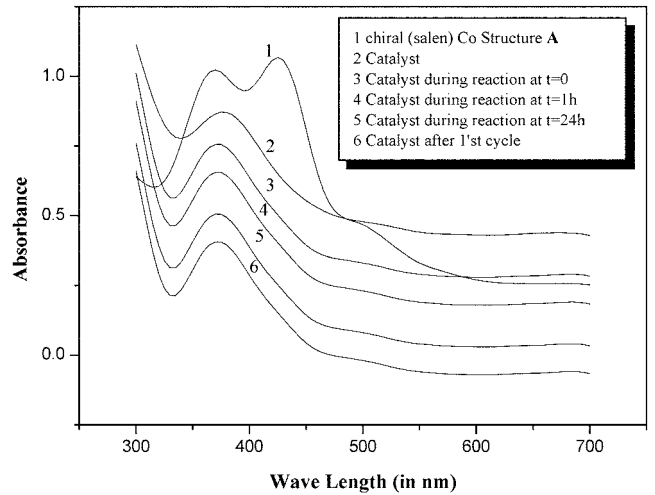


Fig. 6. The UV-Vis spectral analysis of the catalyst during and after HKR of racemate methyl glycidate.

살렌은 반응시작이나 반응종결 후에도 420 nm의 피크가 관찰되지 않으며 이는 촉매가 출발물질로 사용한 2가 코발트 살렌 리간드로 되돌아가지 않고 루이스산인 염이 결합한 상태를 그대로 유지하는 것으로 볼 수 있다. 이들 촉매는 반응 이후 촉매를 회수하여 재사용하여도 촉매의 활성이 유지되는 것을 확인하였다(Fig. 6).

에폭사이드의 가수분해에 의한 속도론적 분리반응은 반응속도가 촉매농도에 대하여 2차의존성을 나타낸다. 이는 1분자의 살렌촉매에 의하여 반응물 에폭사이드가 활성화되고 또 다른 분자의 살렌촉매에 의하여 친핵체 OH가 제공되는 것을 의미한다[8, 13, 22].

따라서 두 금속 상호작용에 의한 반응기구에 기초하여 볼 때, 위에서 이미 언급한 2분자형 살렌 촉매가 단분자형의 살렌보다 반응속도가 현저히 빠른 것도 이와 같은 맥락에서 해석할 수 있다. 또한 에폭사이드의 친핵체에 의한 개환반응을 살렌 촉매 상호 간의 작용과 2분자형 촉매분자내에서 일어나는 분자내작용을 함께 속도론적으로 표시하여 해석한 결과가 보고되었다[23]. 속도식은 다음과 같이 나타낼 수 있으며,

$$\text{반응속도} = k_{\text{intra}} [\text{catalyst}] + k_{\text{inter}} [\text{catalyst}]^2$$

반응속도/촉매농도 대 촉매농도의 관계를 직교좌표로 표시할 때, 기울기는  $k_{\text{inter}}$ 에 해당하고 절편은  $k_{\text{intra}}$ 에 해당한다. 따라서 절편을 가지면 이 촉매반응은 분자내의 두 금속 사이에 상호작용이 있음을 의미한다.

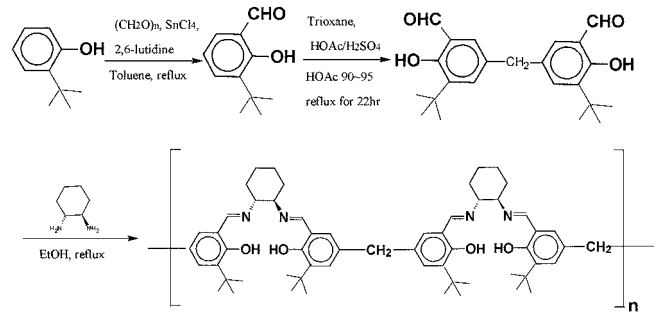
아래의 Table 3과 Fig. 7의 결과는 각각 단분자형의 살렌과 2분자형의 살렌을 촉매로 사용하여 HKR 반응을 수행하고 위의 속도식에 적용한 결과이다. 본 연구에서 13족 금속염을 도입하여 2분자형으로 합성한 촉매는 역시 절편 값이 0이 아님을 알 수 있으며, 이는 분자-분자간 뿐만 아니라 분자내 작용의 결과로 해석할 수 있어 반응속도론 실험결과로도 간접적으로 2분자결합형태의 분자구조를 설명할 수 있다.

#### 4. 고분자형 살렌촉매의 응용

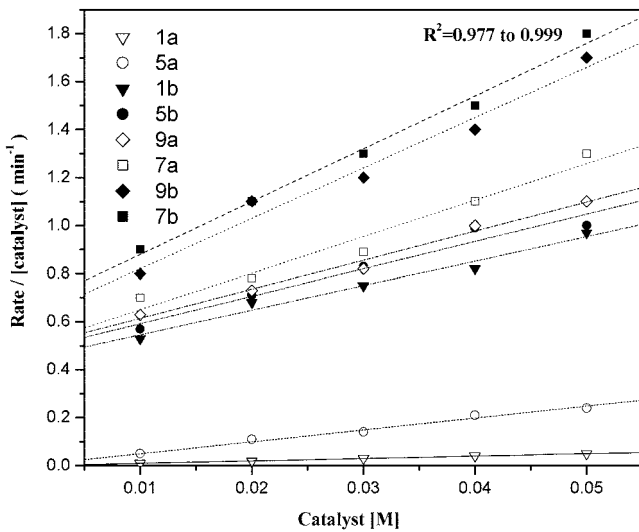
기존의 Co살렌 촉매는 구조 중에 초산기를 가지고 있는데 하나

**Table 3. Kinetic data for the HKR of racemic ECH catalyzed by monomers and dimers**

Catalyst	No of (salen) Co unit	$k_{intra}$ ( $\text{min}^{-1} \times 10^{-2}$ )	$k_{inter}$ ( $\text{M}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ )
1a	1	-	1.0
1b	2	44.4	10.2
4a	1	-	5.07
4b	2	47.8	11.4
7a	1	49.8	15.2
7b	2	66.0	22.0
9a	1	49.3	12.1
9b	2	61.3	21.0



**Scheme 5. The structure of polymeric salen.**



**Fig. 7. Initial rate kinetics for the asymmetric HKR of the ECH catalyzed by the monomer and dimer catalysts.**

의 단점은 촉매반응 이후에 반드시 재생처리를 하여 초산기를 재도입시켜야 하는 것이다. 이런 단점을 극복하기 위하여 폴리머에 살렌 리간드를 고정화시켜 재활용하거나 재생처리를 하는 방법이 알려졌으나, 고정화 촉매도 초산처리를 꼭 해야만 하는 번거로움이 따른다.

불균일 촉매는 반응 후에 촉매의 재생과 생성물의 분리가 용이한 장점이 있기 때문에 이 균일계 키랄 살렌을 폴리머나 무기담체상에 공유결합으로 연결하려는 연구가 많이 시도되고 있고, 고정화된 촉매들은 에폭사이드 가수분해반응[22, 24]과 올레핀 에폭사이드화 반응에 적용되어 활성이 뛰어난이 알려져 있다[25]. 그러나 불균일계 촉매에서는 반응속도가 느려지고 광학선택성이 떨어지는 단점도 발견된다.

Annis와 Jacobsen[22]의 가수분해 반응기구와 관련된 연구결과를 살펴보면 라세믹에폭사이드의 고리를 여는 반응은 두 살렌 분자의 협동적인 작용으로 진행된다고 하였고, 반응성의 증가를 위해서는 담체상에 살렌의 농도가 높을수록 유리하다고 해석하였다. 이런 관점에서 살렌만으로 구성된 폴리머를 제조하여 촉매로 사용하면 담체상에 고정화시키는 불균일 촉매의 장점을 살리면서 살렌의 분포를 밀집시킬 수 있으므로 위 반응에 활성이 클 것으로 예상하여 폴리머형의 살렌을 합성하여 촉매로 응용하였다[26, 27]. 합성된 고분

자형 살렌의 구조는 다음의 Scheme 5에 나타내었다.

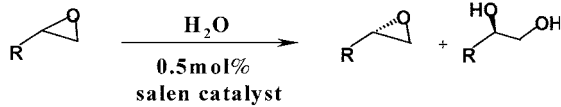
폴리머살렌은 ECH, Styrene oxide 및 1-Hexene oxide와 같은 반응물 에폭사이드에 대하여 높은 반응성과 광학선택성을 보였다. 폴리머형 Co(III) 살렌촉매는 기존의 단분자형 키랄살렌과 거의 유사한 선택성과 활성을 나타내었으며, ECH의 경우 매우 높은 수율과 99% 이상의 ee% 값을 나타내었다. 이들 폴리머살렌을 촉매로 사용하면 생성물의 분리가 단분자형 살렌촉매보다 매우 용이하며, 여러 번 재사용하여도 촉매의 활성을 그대로 유지하였다(Table 4, 5).

위의 Scheme 5에 나타낸 고분자형의 살렌분자는 분자량이 10,000 정도로서, 중심에 코발트 이온이 도입되고 또 리간드가 결합하면 유기 용매에 대하여 용해도가 감소하였다. 반응물인 에폭사이드에는 용해되지만 반응 후에 에폭사이드를 제거하고 노말-헥산과 같은 비극성용매를 첨가하면 촉매가 침전되어 쉽게 분리할 수 있었다.

### 5. 무기담체에 고정화된 살렌촉매의 응용

담체로 사용한 MCM-41, SBA-15는 균일한 배열의 메조세공을 가지며, 세공의 크기는 합성시 첨가하는 주형물질의 종류와 합성조건에 따라 조절할 수 있다[24]. 메조세공을 갖는 물질의 표면에 있는 실란올기는 화학반응을 통하여 다른 분자와 공유결합으로 세공벽 즉 세공표면에 연결할 수 있다. 작용기를 갖는 유기분자를 무기물질의 세공표면에 연결시키는 방법은 주로 실란올과 유기실란의 반응을 통하여 진행된다. 이 표면에 노출된 분자는 다시 촉매반응에 활성을 나타내는 리간드나 금속착체의 연결에 사용될 수 있다. 본 연구에서 담체상에 부착시킨 키랄 살렌 리간드는 Scheme 6에 나타낸 절차에 따라 합성하여 MCM-41 표면에 고정화하였다. 고정화 촉매를 사용하여 반응물 에폭사이드의 종류에 따른 HKR 반응을 수행하였을 때, 전반적인 반응성은 균일계 촉매와 큰 차이가 없었다. 이들 촉매는 균일계 살렌 촉매에 비하여 반응속도가 약간 느렸지만, 사용 후에 간단한 여과만으로 생성물을 분리한 후 여러 차례의 재사용이 가능하였다.

최근 저자들은 크기가 매우 균일한 폴리스티렌 구형 입자를 주형체로 사용하고 이들이 서로 최밀충진되었을 때 그 틈 사이에 메조세공물질이 형성될 수 있는 졸을 첨가시켜 메조/마이크로세공을 갖는 무기복합체를 합성하였다. 이 재료는 아래의 Fig. 8에서 보는 바와 같이 3차원적으로 거대세공이 서로 연결되어 있으며, 세공벽은 메

**Table 4. Enantioselective hydrolysis of terminal epoxides to diols on the polymeric chiral Co(III)-(PF<sub>6</sub>) and (BF<sub>4</sub>) -type salen catalysts**

Entry	Substrate	Catalyst	Time(h) <sup>(b)</sup>	Yield of epoxide(%)	ee% of epoxide <sup>(b)</sup>	Yield of diol(%)	ee% of diol <sup>(b)</sup>
1	ECH	1	12	44	99	46	97
2	SO	1	48	44	98	47	98
3	EB	1	6	42	98	47	98
4	HO	1	11	43	98	47	98
5	ECH	2	9	43	99	45	98
6	SO	2	45	30	98	44	97
7	EB	2	5	46	98	45	98
8	HB	2	9	42	99	45	98

1) ECH; epichlorohydrine, SO; styrene oxide, EB ;1,2-epoxybutane, HB; 1,2-epoxyhexane

2) Catalyst ; (1) Co(III)-(PF<sub>6</sub>) -type polymeric salen, (2) Co(III)-(BF<sub>4</sub>) -type polymeric salen

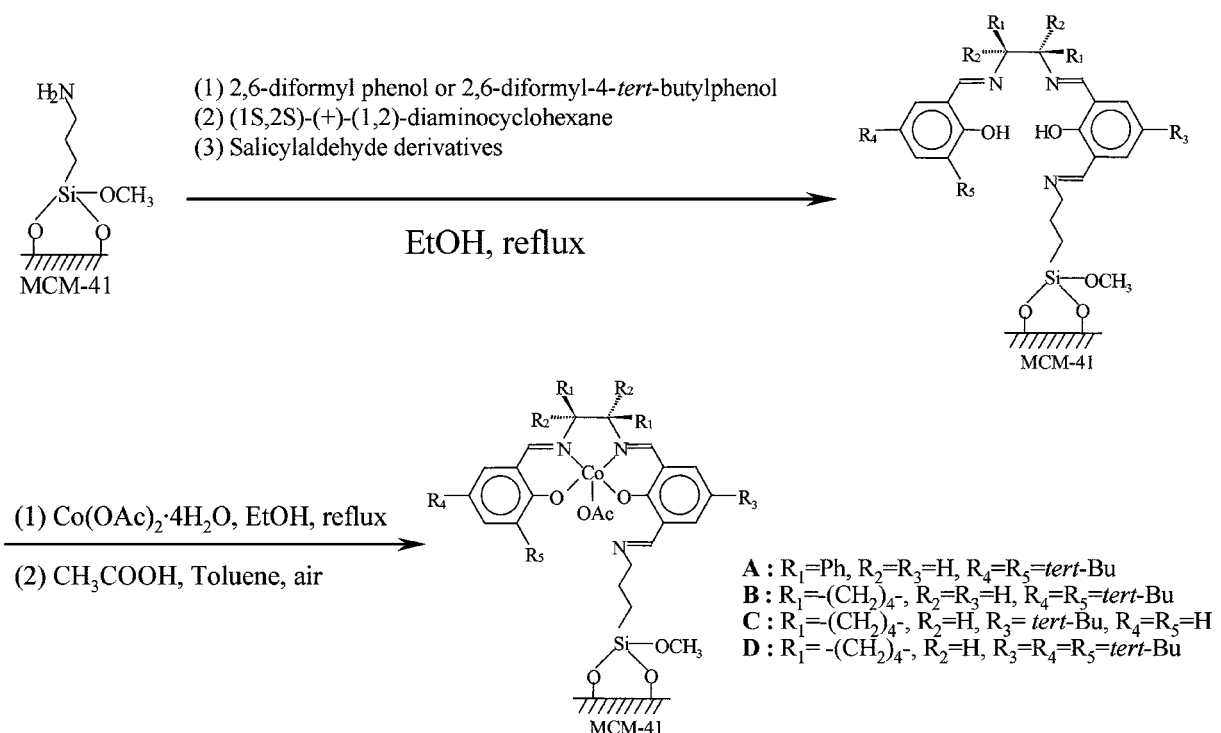
3) Epoxide;10mmol, water; 0.55 mmol, chiral salen catalyst; 0.5 mol %, reaction temp.; 20 °C

조세공을 갖는 MCM-41로 구성되어 있다. 거대세공은 MCM-41줄이 완전히 고화된 후에 주형체로 사용한 폴리스티렌 비드를 연소시킴에 따라 형성된 것이다. 본 메조/마크로세공 복합체는 크기가 1인치 이상이 되도록 제조하는 것이 가능하였으며 넓은 범위에 걸쳐 3차원적으로 세공이 연결된 구조로 되어 있다. 표면에 존재하는 실란올에 이민기를 갖는 실란을 결합시키고, 합성한 디알데하이드 화합물과 키랄 1,2-디아민을 순차적으로 결합시켜서 무기재료의 표면에 결합한 고분자형 살렌을 얻었다(Fig. 9). 살렌분자의 중심에 코발트를 도입하고 다시 웨로세니움헥사플루오르포스페이트로 산화시켜 (PF<sub>6</sub>)함유 Co(III)살렌 촉매를 제조하였다. 이들 고정화 촉매는 다음

**Table 5. Recyclability of polymeric chiral Co(III) salens in HKR of ECH (Catalysts were reused without further treatment after simple filtration of product)**

Cycle	1	2	3	4	5	6	7(times)
Yield(%)	45	45	45	45	45	45	44
Ee% of ECH	99	99	99	99	99	99	99

의 Fig. 10과 같이 여러 종류의 라세믹 에폭사이드의 가수분해적 속도차이에 따른 비대칭분리반응에서 높은 활성을 나타내었다. 더욱

**Scheme 6. The procedure for the synthesis of chiral salen complexes immobilized on MCM-41 [ref. 24].**

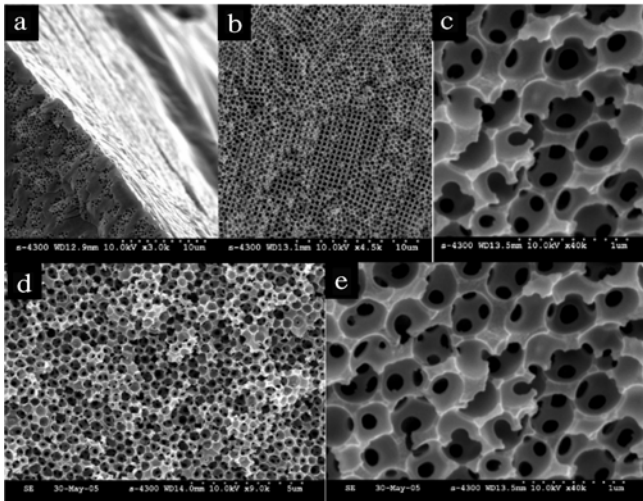


Fig. 8. SEM images of bimodal silica structure: (a) and (b) cross-section of the calcined monolith obtained from the mixture of n-butanol/ethanol solvent(n-Butanol: EtOH=1:3), (c) enlargement of (a), (d) low magnification of monolith sample obtained with decreasing solvent amount, (e) enlargement of (d).

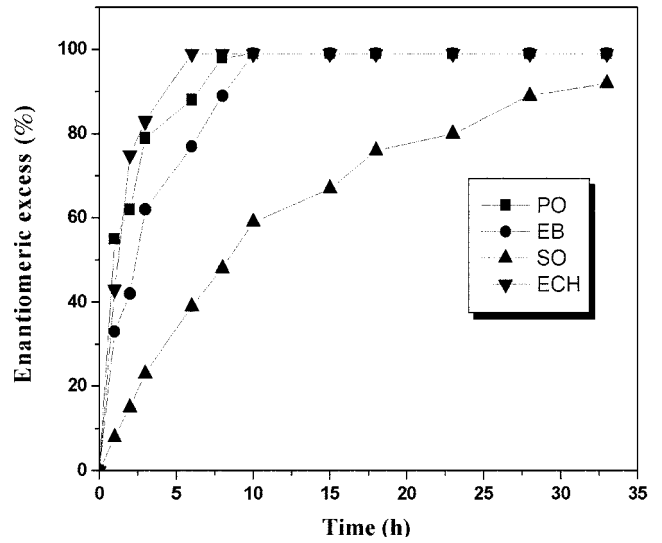


Fig. 10. The catalytic activities of Co(III)-(PF<sub>6</sub>) salen catalysts immobilized on meso/macro porous silica in the asymmetric HKR of epoxides.

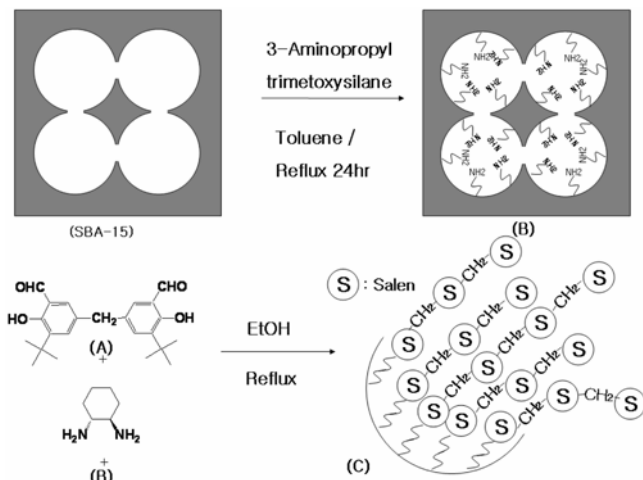


Fig. 9. The structure of heterogeneous salen catalyst immobilized on meso/macroporous composite.

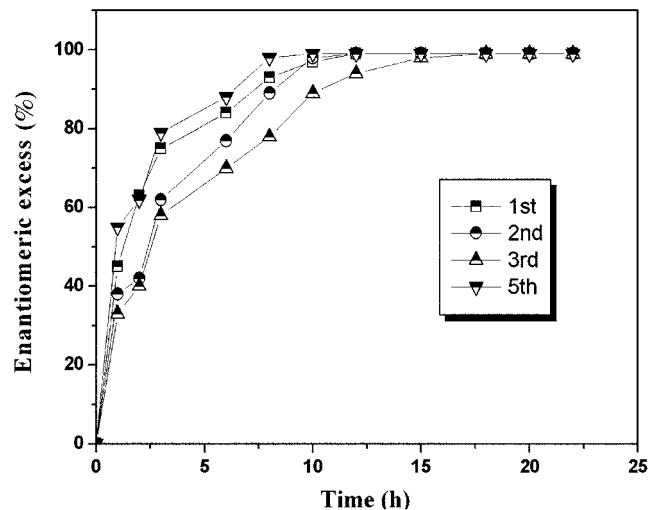


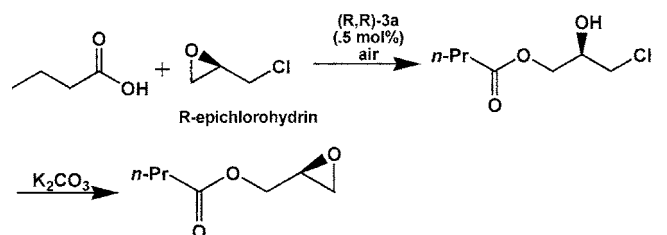
Fig. 11. The catalytic recyclabilities of heterogeneous Co(III)-(PF<sub>6</sub>) salen catalysts on meso/macro porous silica asymmetric HKR of 1,2-epoxybutane.

이 고정화 촉매는 Fig. 11에서처럼 반응 후 생성물을 분리제거하고 다시 새로운 반응물을 공급하여 재사용할 수 있었다. 이처럼 5회까지 재사용하여 보았을 때 촉매의 활성이 그대로 유지됨을 관찰하였다.

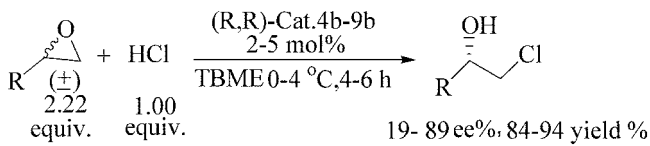
### 6. 물 이외의 친핵체인 알코올 및 산에 의한 에폭사이드 개환 반응

살렌중심에 코발트 이온이 포함된 촉매를 이용한 에폭사이드의 비대칭고리열림반응은 친핵체로서 물을 사용하였을 때 매우 효과적인데, 물 이외의 다른 친핵체를 사용하는 경우에는 그리 높은 광학선택성을 나타내지 못한다. 예를 들어 아래와 같이 부틸산으로 ECH의 고리를 열 때 Jacobsen 촉매인 OAc-함유 코발트 살렌은 선택성을 갖

지 못한다. 따라서 이들은 순수한 광학이성체인 (R)-ECH를 촉매 존재하에서 부틸산으로 고리를 연 다음 염기존재하에서 탈염산처리하여 그리시딜부틸레이트라는 회합물을 높은 광학순도로 합성하였다[8].



그런데 본 그룹이 합성한 알루미늄족의 염을 함유한 키랄 살렌 촉매들은 특이한 활성을 지니고 있어서 물 외의 여러 산을 친핵체



Scheme 7. Asymmetric ring opening of terminal epoxides with HCl catalyzed by 4b and 9b (Yield based on HCl).

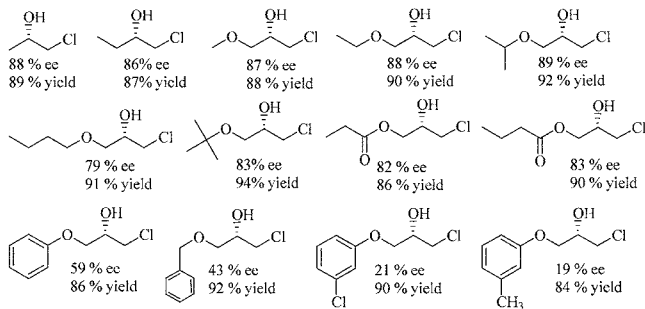
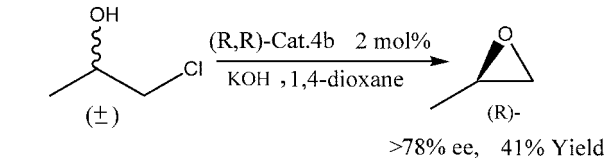
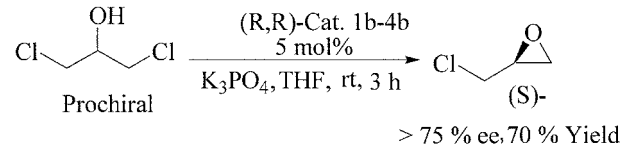
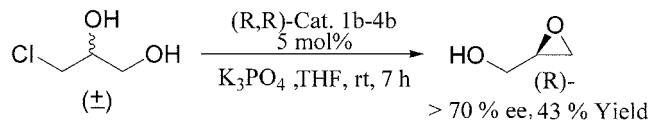


Fig. 12. Kinetic resolution products obtained using HCl and catalyst 4b. Conditions are shown in scheme 2. Yields correspond to the isolated product based on HCl.

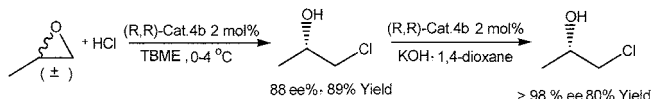
로 사용하는 경우에도 광학선택적으로 반응을 진행시킴을 발견하였다. 염산은 매우 강한 산이어서 라세믹 에폭사이드와 염산을 반응시키면 에폭사이드의 고리를 바로 열어 위 반응식의 가운데에 나타난 수산기와 염소기를 갖는 화합물로 쉽게 전환된다[28]. 즉 한 형태의 광학이성체인 에폭사이드를 염산으로 처리하면 촉매가 없어도 고광학순도의 하이드록시클로르 화합물을 얻을 수 있다. 순수한 키랄성 에폭사이드는 코발트 살렌 존재하에서 라세믹 에폭사이드의 HKR 반응으로 합성할 수 있으므로, 다른 반응을 서로 연관지어 키랄성의 새로운 화합물을 제조할 수 있는 것이다. 앞에서 소개한 2분자형의 살렌촉매들은 염산을 친핵체로 사용하였을 때, 라세믹 에폭사이드 중의 한 이성체를 비교적 높은 선택성으로 공격하여 Scheme 7과 Fig. 12에 나타내듯처럼 합성된 하이드록시클로르 화합물의 ee 값이 최고 89%에 이르렀다. 이 반응은 용매의 영향을 크게 받았고, MTBE 용매 중에서 가장 높은 광학선택성이 얻어졌다. 염산의 비대칭첨가 반응은 아직까지 다른 연구자들에 의하여 시도된 바 없었으며, 특히 강한 산성 조건에서 이들 촉매는 안정성과 선택성을 나타내었다.

또 다른 촉매반응의 응용으로서, 키랄살렌 촉매를 광학선택적 염산제거반응에 적용하여 보였다(Scheme 8). 하이드록시클로르 화합물로부터 염산을 제거시켜 고리화시키면 에폭사이드가 형성된다. 이 반응을 통하여 비키랄성인 디클로르 프로판올과 같은 화합물로부터 키랄성의 글리시돌을 합성하는 것이 가능하였으며, 라세믹 혼합물로부터는 한 이성체만 비교적 높은 선택성으로 탈염산 고리화가 진행되도록 할 수 있었다. Jacobsen 촉매는 이 반응에 대하여 활성을 보이지 않았다.

앞의 염산첨가 반응을 통하여 어느 정도의 광학선택성으로 하이드록시클로르 화합물을 얻은 다음, 반응 종결 후 반응계에 염기를 첨가시켜 더욱 반응을 진행시키면 한 쪽 형의 광학이성체로부터 염산이 제거되면서 결국 높은 순도로 하이드록시클로르 화합물을 얻을 수도 있다(Scheme 9).



Scheme 8. Asymmetric cyclization of chlorohydrin catalyzed by dinuclear complex 1b-4b.



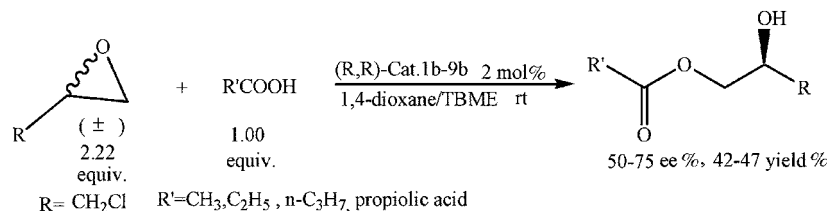
Scheme 9. Kinetic resolution/cyclization sequence in the presence of catalyst 4b.

이미 본 6절의 서두에서 언급한 것처럼 카르복실산을 친핵체로 사용하면 촉매의 광학선택성이 떨어지기 때문에, Jacobsen 등은 순수한 (R)-ECH를 사용하여 (R, R)살렌 촉매존재하에서 부틸산으로 에폭사이드의 고리를 열어 글리시딜부틸레이트를 합성하고자 하였다. 순수한 광학순도를 갖는 키랄 ECH 대신 라세믹 ECH로부터 높은 광학 순도의 글리시딜부틸레이트 유도체를 합성할 수 있다면, 촉매를 2회 사용하지 않기 때문에 대규모 생산시 경제성이 크다 할 수 있다. 본 연구그룹이 개발한 촉매들은 라세믹 에폭사이드를 카르복실산 유도체로 고리를 여는 반응에 대해서도 비교적 높은 광학선택도를 나타내었는데, 사용한 에폭사이드의 종류와 산의 종류에 따라 다르지만 아래 Table 6의 ECH에 대한 결과에서는 대략 60~80% ee의 순도를 보였다. 이 반응을 통하여 다양한 종류의 에스테르 유도체의 합성이 가능하며, 생성물 중 하이드록시클로르 화합물들은 염기존재하에서 탈염산반응으로 고리화시킬 수 있다. 더욱이 약 60~80% ee를 지니는 하이드록시클로르 화합물을 살렌촉매와 염기 공존하에서 연속적으로 처리하면 한 광학이성체만 선택적으로 고리화되어 최종적으로 생성되는 에스테르에폭사이드의 광학선택성이 크게 증가되었다.

결국, 이들 새로이 합성한 촉매들은 고순도의 ECH를 사용하지 않더라도 (한 번의 HKR 반응이 필요함) 라세믹 ECH로부터 직접 고광학순도의 글리시딜 부틸레이트 유도체의 합성을 가능하도록 하였다(Scheme 10). 순수한 광학순도의 글리시딜 부틸레이트는 제약 공업에서 매우 중요한 중간체로 대량 사용되고 있다.

살렌 2분자에 GaCl<sub>3</sub>를 결합시킨 촉매상에서 라세믹 에폭사이드와 알코올의 반응을 검토하였고 그 결과를 Table 7에 실었다. 이들 이분자형 살렌은 매우 높은 선택도로 라세믹 에폭사이드의 고리를

**Table 6. Asymmetric ring opening of terminal epoxides with carboxylic acids catalyzed by 4b**



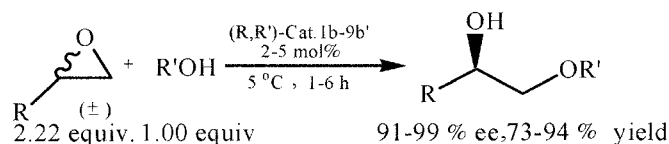
Entry*	R	R'	Catalyst	Catalyst Loading <sup>a</sup>	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl		4b	2.0	0.5	45	61
2	CH <sub>2</sub> Cl		4b	2.0	0.2	45	63
3	CH <sub>2</sub> Cl		4b	3.0	3.0	46	76
4	CH <sub>2</sub> Cl		4b	3.0	3.0	47	75

<sup>a</sup>In mol% loading on a per [Co] basis w.r.t. racemic epoxide <sup>b</sup>Isolated yield is based on racemic epoxides (theoretical maximum=50%). <sup>c</sup>ee% was determined by chiral GC or chiral HPLC. \*For entry 1-2, 1,4-dioxane and 3-4 TBME was taken as solvent.

열었으며, ECH와 에탄올의 반응에 의하여 1-클로르-3-에톡시프로판-2-올을 95% ee로 얻을 수 있었다. 단분자형의 살렌 촉매는 이분자형 촉매보다 낮은 활성을 보였다. 방향족의 페놀류는 효과적인 친핵체로 작용하였으며 다양한 페놀유도체와 에폭사이드를 반응물로 사용함으로써 여러 종류의 새로운 키랄성 에테르화합물을 제조하

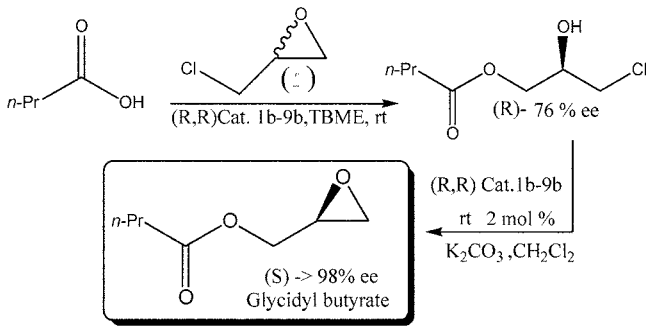
는 것이 가능하였다. 특히 Scheme 11에 나타난 바와 같이, 키랄 2 분자형 살렌촉매 존재하에서 ECH나 EBH를 페놀 유도체로 고리를 열면 높은 순도의 개환체가 얻어지며 생성물을 분리하지 않고 이 반응시스템에 바로 염기를 넣어 고리화반응을 진행시키면 더 증가한 광학선택도로 페녹시글리시딜에테르유도체를 합성하는 것이 가

**Table 7. Asymmetric ring opening of terminal epoxides with alcohols and phenol**

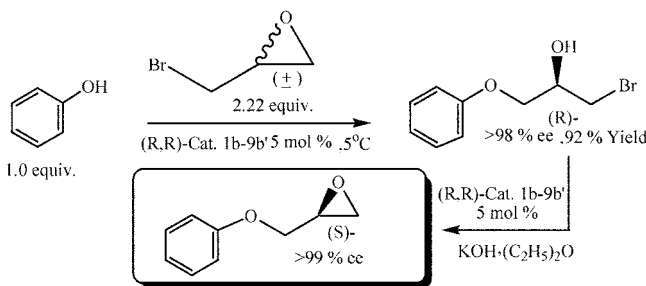


Entry	R	R'	Catalyst	Catalyst Loading <sup>a</sup>	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4b	2.0	2	73	91
2	CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	4b	2.0	4	74	92
3	CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>3</sub>	4b	2.0	5	71	92
4	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4b	2.0	1	80	96
5	CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4b	2.0	3	81	95
6	CH <sub>2</sub> Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4b	2.0	5	82	93
7	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>9</sub>	4b	5.0	6	n.d	n.d
8	CH <sub>2</sub> Cl	i-C <sub>3</sub> H <sub>9</sub>	4b	5.0	6	n.d	n.d
9	CH <sub>2</sub> Br	i-C <sub>3</sub> H <sub>9</sub>	4b	5.0	6	n.d	n.d
10	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4b	5.0	4	93	99
11	CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4b	5.0	5	91	98
12	CH <sub>2</sub> Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4b	5.0	6	92	98
13	CH <sub>3</sub>	3-(Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4b	2.0	3	90	98
14	CH <sub>2</sub> Cl	3-(Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4b	2.0	4	94	97
15	CH <sub>2</sub> Br	3-(Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4b	2.0	4	91	95
16	CH <sub>3</sub>	3-(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4b	3.0	5	83	97
17	CH <sub>2</sub> Cl	3-(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4b	3.0	6	86	96
18	CH <sub>2</sub> Br	3-(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4b	3.0	7	82	98

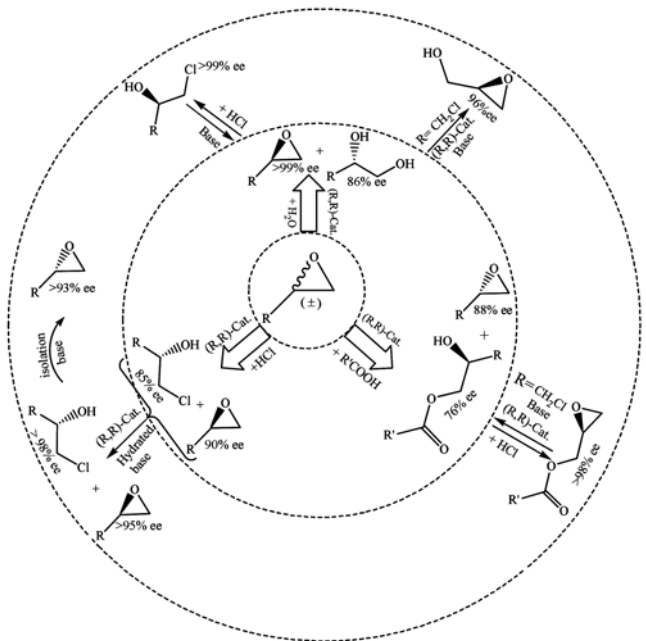
<sup>a</sup>in mol% loading on a per [Co] basis w.r.t. racemic epoxide, <sup>b</sup>Isolated yield is based on ROH. <sup>c</sup>ee% was determined by Chiral GC or chiral HPLC.



Scheme 10. Ring opening and closing sequence in the presence of catalyst 4b and base.



Scheme 11. Synthesis of chiral ether compounds by epoxide ring opening reaction with phenol.



Scheme 12. Coupled route for the synthesis of chiral intermediates catalyzed by dinuclear salen complex.

능하였다. 이 방법은 공정을 간략화시킬 뿐 아니라 생성물의 광학 순도도 높일 수 있는 유용한 비대칭합성법이다.

결론적으로 다음의 Scheme 12에 나타난 것처럼 살렌촉매를 사용하는 여러 반응을 접목시키면 광학순도가 높은 에폭사이드, 디올,

에테르, 에스테르 등 다양한 키랄성 화합물의 합성이 가능하다. 특히 ECH를 중심으로 하여 여러 친핵체로 고리를 열고, 다시 염기와 촉매 존재하에서 고리화시키는 연속적인 반응을 통하여 생성물의 광학순도를 현저히 증가시킬 수가 있다.

## 8. 결 언

순수한 키랄화합물은 의약품, 식품첨가제, 농약이나 살충제 등 우리의 일상생활과 매우 밀접한 용도로 사용되고 있다. 광학활성 화합물의 한 가지 이성질체는 약효가 발휘되는 반면 다른 나머지는 인체에 부작용을 일으킨다는 것이 알려진 후, 이에 대한 법적 규제가 크게 강화되는 추세이므로 더욱 많은 연구 개발이 활발히 진행되고 있다. 키랄 의약 및 바이오 의약을 제조하기 위해서는 원료로서 고 광학순도의 키랄 중간체가 핵심원료로 사용되기 때문에, 특히 광학순도가 매우 높은 키랄 중간체의 대량생산이 요구되고 있다. 따라서 한 개의 순수한 광학이성질체를 합성할 수 있는 효과적인 방법의 개발은 유기합성이나 의약품 제조 분야에서 아주 중요한 과제이다. 그 중에서도 탄소 수가 3개 및 4개인 키랄 중간체의 용도가 매우 다양하고, 이들을 활용하여 여러 가지 화합물들을 제조할 수 있기 때문에 이들 중간체를 경제적으로 제조할 수 있는 기술이 필요하다. 국제적인 추세를 감안하더라도 비대칭 촉매반응의 공업화와 새로운 용도 개발에 관한 연구가 광범위하고도 조속하게 이루어져야 할 것이다. 본 고에서는 현재 연구되고 있는 여러 가지 비대칭 촉매반응 중에서, 특히 코발트형 키랄살렌을 이용한 키랄화합물합성에 관하여 간략히 정리하여 보았다. 새로운 구조의 촉매를 개발함으로써, 물을 주된 친핵체로 사용하여 라세믹 에폭사이드의 링을 광학선택적으로 여는 반응에 국한되어 사용되어 온 코발트-살렌촉매를 산과 알코올 등 다른 친핵체에도 적용 가능하도록 응용범위를 확장할 수 있었다. 고활성의 2분자형 살렌 촉매는 간단히 제조할 수 있고 사용 후 재처리가 필요 없어서 공업적으로 쉽게 응용될 수 있다. 현재 톤 단위로 키랄 중간체의 대량생산이 진행되고 있으며, 위에서 소개한 기술을 통하여 다양한 유도체의 합성이 가시화되고 있다. 본 연구진은 살렌의 구조변화를 통하여 새로운 기능을 갖는 촉매를 개발하고 있으며, 여러 비대칭반응에 적용하여 촉매의 역할이나 반응기구를 밝히는 기초연구와 실제 공업적으로 대량 생산에 응용되도록 하는 연구를 수행하고 있다.

## 참고문헌

1. Noyori, R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John-Wiley, New York(1994).
2. Sheldon, R. A., *Chirotechnology-Industrial Synthesis of Optical Active Compounds*, Marcel Dekker, New York(1994).
3. Noyori, R. and Hashiguchi, S., "Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes," *Acc. Chem. Res.*, **30**(2), 97-102(1997).
4. Gao, Y., Hanson, R. M., Klunder, J. M., Ko, S.Y., Masamune, H. and Sharpless, K. B., "Catalytic Asymmetric Epoxidation and Kinetic Resolution: Modified Procedures Including in Situ Derivatization," *J. Am. Chem. Soc.*, **109**(19), 5765-5780(1987).
5. Kagan, H. B., in Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. and Yamamoto, H. (Ed.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Heidelberg, chap.2(1999).

6. Aoi, H., Ishimori, M., Yoshikawa, S. and Tsuruta, T., "Synthesis of Optically Active Cobalt (salen) Type Complexes and Their Asymmetric Reactivity Toward Propylene Oxide," *J. Organometallic Chem.*, **85**, 241(2), *Chemistry Lett.*, **645**(3), *Tetrahedron*, **36**(248), 3391(1980).
7. Larrow, J. F. and Jacobsen, E. N., "A Practical Method for the Large Scale Preparation of {N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediamineato(2-)}manganese(III) Chloride, a Highly Enantioselective Epoxidation Catalyst," *J. Org. Chem.*, **59**(7), 1939-1942(1994).
8. Larrow, J. F. and Jacobsen, E. N., "Asymmetric Process Catalyzed by Chiral (salen) Metal Complexes," *Topics in Organometallic Chem.*, **6**, 123-152(2004).
9. Zhang, W. and Jacobson, E. N., "Asymmetric Olefin Epoxidation with Sodium Hypochlorite Catalysed by Easily Prepared Chiral Mn(III) Salen Complexes," *J. Org. Chem.*, **56**(7), 2296-2298(1991).
10. Brandes, B. D. and Jacobsen, E. N., "Highly Enantioselective, Catalytic Epoxidation of Trisubstituted Olefins," *J. Org. Chem.*, **59**(16), 4378-4380(1994).
11. Brandes, B. D. and Jacobsen, E. N., "Synthesis of Enantiopure 3-Chlorostyrene Oxide Via an Asymmetric Epoxidation/Hydrolytic Kinetic Resolution Sequence," *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**(23), 3927-3933(1997).
12. Palucki, M., McCormick, G. J. and Jacobsen, E. N., "Low Temperature Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by Chiral (salen) Mn(III) Complexes," *Tetrahedron Lett.*, **36**(31), 5457-5460(1995).
13. 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**(5328), 936-938(1997).
14. Schaus, S. E., Brandes, B. D., Larrow, J. F., Tokunaga, M., Hansen, K. B., Gould, A. E., Furrow, M. E. and Jacobsen, E. N., "Highly Selective Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Catalyzed by Chiral (salen) Co(III)-Complexes; Practical Synthesis of Enantioenriched Terminal Epoxides and 1,2-diols," *J. Am. Chem. Soc.*, **124**(7), 1307-1315(2002).
15. Keith, J. M., Larrow, J. F. and Jacobsen, E. N., "Practical Considerations in Kinetic Resolution Reactions," *Adv. Synth. Catal.*, **343**(1), 5-26(2001).
16. Furrow, M. E., Schaus, S. E. and Jacobsen, E. N., "Practical Access to Highly Enantioenriched C-3 Building Blocks Via Hydrolytic Kinetic Resolution," *J. Org. Chem.*, **63**(20), 6776-6777(1998).
17. Larrow, J. F., Hemberger, K. E., Jasmin, S., Kabir, H. and Morel, P., "Commercialization of the Hydrolytic Kinetic Resolution of Racemic Epoxides: Toward the Economical Large-scale Production of Enantiopure Epichlorohydrin," *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**(22), 3589-3592(2003).
18. Kim, G.-J., Lee, H. and Kim, S.-J., "Catalytic Activity and Recyclability of New Enantioselective Chiral Co-Salen Complexes in the Hydrolytic Kinetic Resolution of Epichlorohydrine," *Tetrahedron Lett.*, **44**(27), 5005-5008(2003).
19. Thakur, S. S., Li, W., Kim, S. J. and Kim, G.-J., "Highly Reactive and Enantioselective Kinetic Resolution of Terminal Epoxides with H<sub>2</sub>O and HCl Catalyzed by New Chiral (salen) Co Complexes Linked with Al," *Tetrahedron Lett.*, **46**(13), 2263-2267(2005).
20. Gruber, S. J., Harris, C. M. and Sinn, E., "Metal Complexes as Ligands. VI. Antiferromagnetic Interactions in Trinuclear Complexes Containing Similar and Dissimilar Metals," *J. Chem. Phys.*, **49**(5), 2183-2191(1968).
21. Iida, T., Yamamoto, N., Matsunaga, S., Woo, H.-G. and Shibasaki, M., "Enantioselective Ring Opening of Epoxides with 4-Methoxyphenol Catalyzed by Gallium Heterobimetallic Complexes; An Efficient Method for the Synthesis of Optically Active 1,2-diol Monoethers," *Angew. Chem., Int., Ed.*, **37**(16), 2223-2226(1998).
22. 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**(17), 4147-4154(1999).
23. Kinsler, R. G., Karl, J. and Jacobson, E. N., "Cooperative Asymmetric Catalysis with Dimeric Salen Complexes," *J. Am. Chem. Soc.*, **120**(41), 10780-10781(1998).
24. Kim, G.-J. and Park, D.-W., "The Catalytic Activity of New Chiral Salen Complexes Immobilized on MCM-41 in the Asymmetric Hydrolysis of Epoxides to Diols," *Catalysis Today*, **63**(2-4), 537-547(2000).
25. Kim, G.-J. and Shin, J.-H., "Catalytic Activity of New Salen Complexes Immobilized on MCM-41 by Multi-step Grafting in the Asymmetric Epoxidation," *Tetrahedron Lett.*, **40**(37), 6827-6830 (1999).
26. Kwon, M.-A. and Kim, G.-J., "Synthesis of Polymeric Salen Complexes and Application in the Enantioselective Hydrolytic Kinetic Resolution of Epoxides as Catalysts," *Catalysis Today*, **87**(1-4), 145-151(2003).
27. Shin, C.-K., Kim, S.-J. and Kim, G.-J., "New Chiral Salen Complexes Containing Lewis Acid BF<sub>3</sub>; A Highly Reactive and Enantioselective Catalyst for the Hydrolytic Kinetic Resolution of Epoxides," *Tetrahedron Lett.*, **45**(40), 7429-7433(2004).
28. Bodor, N., ElKousai, A., Kano, M. and Nakamura, T., "Improved Delivery Through Biological Membrane. 26. Design, Synthesis and Pharmacological Activity of a Novel Chemical Delivery System for  $\beta$ -adrenergic Blocking Agents," *J. Med. Chem.*, **31**(1), 100-106(1988).