

입체선택적 유기합성반응을 위한 새로운 촉매 합성과 이의 응용 -Bisphosphonite-Rhodium 촉매합성-

경 석 현

건국대학교 농과대학 농화학과

초 록: 새로운 형태의 촉매를 개발하기 위하여 bis(diethylamino)phosphine을 diol과 반응시켜 bisphosphonite를 합성하고, 이것을 bis(cycloocta-1,5-dienrhodium tetraborate)[(COD)₂Rh⁺BF₄⁻]와 반응시켜 rhodium(I)-bisphosphonite complex를 처음으로 합성하였다. 이 유기금속화합물의 결정구조를 확인하였으며, 이들은 hydroformylation반응에 효과적인 촉매로 이용될 수 있음이 밝혀졌다.(1997년 8월 27일 접수, 1997년 10월 22일 수리)

서 론

농약이나 의약품 등을 포함한 생리활성물질의 탐색은 현재 화학분야에서 가장 연구가 활발한 것 중의 하나라고 할 수 있다.¹⁾ 이제까지는 키랄성을 가진 생리활성물질들은 주로 라세미체를 이용하여 왔으나 이 경우 활성이나 효과의 저하는 물론이요, 하나의 거울상이성질체로 인한 인체유해성 및 환경오염 유발의 문제가 제기되기도 하였다. 따라서 근래에는 두 거울상이성질체 혼합물(racemate) 중 하나의 이성질체(enantiomer)만을 이용하는 경향이 점점 높아지고 있다. 실례로 키랄중심을 가지고 있는 농약 중 입체형태에 따라(enantiomer 또는 diastereomer) 약효는 물론 농약의 사용목적(살균제, 살충제, 제초제)까지 달라지게 된다.²⁾ 이들의 합성에 필요한 광활성물질은 자연중에 존재하는 천연물을 분리정제하여 사용하든가 아니면 거울상이성질체를 생물학적 또는 화학적 합성에 의해 얻는 방법이 있다. 광활성 화합물의 합성법중 가장 효과적인 방법은 촉매를 이용하는 것으로 현재 유기합성분야에서 가장 관심의 대상이며 또한 활발히 연구되고 있는 분야중의 하나이다.³⁾ 그 중 생물학적으로는 미생물이나 분리된 효소를 이용하는 법이 있으며,⁴⁾ 화학적으로는 광활성 촉매를 이용한 입체선택적 비대칭합성법이 그 대표적인 예라 할 수 있겠다. 특히 근래에는 유기금속을 homogeneous catalyst로 이용하는 합성법이 개발되고 있는데, 그 중요한 반응으로는 비대칭 hydroformylation,⁵⁾ hydrogenation,⁶⁾ hydrocyanation,⁷⁾ allylation,⁸⁾ hydrosilylation,⁹⁾ hydroboration¹⁰⁾ 등이 있다. 이 중 농약, 의약품¹¹⁾ 및 천연물 합성과 관련하여 pyrethroids,¹²⁾ α-amino acid¹³⁾ 및 menthol 합성¹⁴⁾은 그 대표적인 예라 하겠다.

이 반응들에 이용되는 homogeneous catalyst는 주로 금속으로는 Pd, Rh, Ru 및 Cu 등이며,³⁾ 리간드로는 phosphine,⁶⁾ phosphite,¹⁵⁾ diamine,¹⁶⁾ amino alcohol¹²⁾ 및 oxazoline¹⁷⁾ 등으로, 이들은 아주 효과적이어서 menthol과 같은 천연물 합성에 이용되기도 한다.³⁾ 하지만 bisphosphonite를 리간드로 이

용한 화학반응은 별로 없기때문에¹⁰⁾ 본 연구에서는 새로운 bisphosphonite를 합성하였으며, 이것을 리간드로한 bisphosphonite-rhodium complex를 최초로 만들어 이의 결정구조를 밝혔다. 나아가서 이 유기금속 화합물들을 homogeneous catalyst로 hydroformylation 반응에 이용하여 좋은 결과를 얻었기에 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

재료

합성에 사용한 시약은 액체인 경우 재증류를, 고체인 경우는 특별한 경우를 제외하고는 그냥 사용하였다. 반응 용매의 경우는 K/benzophenone을 이용하여 수분과 산소를 제거한 다음 이용하였다. 모든 실험은 아르곤을 채운 반응용기(schlenk flask)에서 진행하였다. 분석에 이용한 기기로는 ¹H, ¹³C와 ³¹P-NMR 스펙트럼은 Bruker사(200 MHz 및 300 MHz) 핵자기공명분광기를, 질량 분석기는 Finnigan MAT 8200을, GC/MS는 Finnigan MAT SSQ7000을 이용하였다. GC는 HP5890을 이용하여 분석하였다. X-ray 결정구조는 독일 Max-Planck 연구소에서 측정하였다.

방법

전체 합성과정은 Scheme 1에서와 같이 진행하였다.

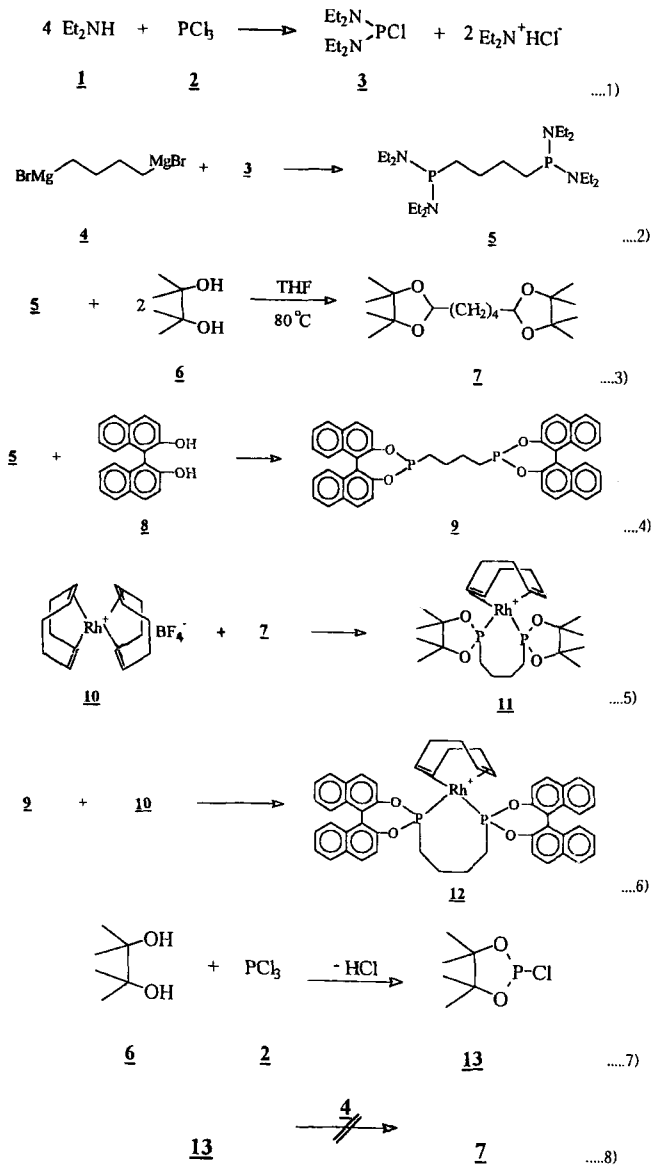
Chlorobis(diethylamino)phosphine (3)의 합성 (Eq. 1)

100 g(0.73 mol) PCl₃(2)의 에테르 용액(800 ml)에 0°C에서 서서히 213.6 g(2.92 mol)의 diethylamine(1)의 에테르 용액(400 ml)을 가하였다. 반응액을 하루밤 실온에서 교반한 다음 형성된 암모늄염은 여과하고, 여액을 농축한 후 잔여물을 진공하에서 분별증류하였다(수율=110 g, 71 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); δ(ppm) = 1.07(t, 12H), 3.03(m, 8H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz); δ(ppm) = 13.4, 40.9

찾는말 : bisphosphonite-rhodium complex, hydroformylation



Scheme 1. Synthetic procedure of bisphosphonite-rhodium complexes

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 81 MHz); $\delta(\text{ppm}) = 155.1$

1,4-Butandiybis[bis(diethylamino)phosphine](5)의 합성 (Eq. 2)

21 g(100 mmol)의 chlorobis(diethylamino)phosphine (3)을 100 ml THF에 녹이고 -25°C 로 유지시키면서 50 mmol의 1,4-butandiybis(magnesiumbromide(4)) THF 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 끝난후 온도를 실온까지 서서히 올린 뒤 실온에서 1시간 가량 교반한 다음 150 ml 정도의 1,4-dioxan을 가하면 생성된 염이 침전되는데 이것을 아르곤하에서 여과하고 고체는 여러번에 걸쳐 pentane으로 세척하였다. 세척한 용액 및 여액을 합치고 용매를 날려보낸 뒤 생성물은 감압분류하여 정제하였다(b.p = $125^\circ\text{C} / 3 \times 10^{-5}$, 수율 = 10 g, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 200 MHz); $\delta(\text{ppm}) = 0.99(\text{t}, 24\text{H}), 1.68(\text{m}, 8\text{H}), 2.94(16\text{H})$

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 50 MHz); $\delta(\text{ppm}) = 15.4(\text{d}, J = 3.5\text{Hz}), 27.5(\text{d}, J_{\text{C/P}} = 37\text{Hz}), 43.0(\text{d}, J = 15.5\text{Hz})$

$^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 81MHz); $\delta(\text{ppm}) = 89.15$ (lit.¹⁶ = 87.9 toluol)

MS(EI, 70eV); $m/z(\%) : 406(\text{M}^+), 334, 263, 175, 104(100\%)$

Bisphosphonite 7의 합성 (Eq. 3)

2.76 g의 1,4-butandiybis[bis(diethylamino)phosphine] (5)을 20 ml THF에 녹이고 여기에 2, 3-dimethyl-2, 3-buthanediol(pinacol) (6) 1.613 g의 THF(30 ml)에 녹인 것을 첨가하고 아르곤하에서 환류시켰다. Diethylamine의 발생이 중지되면 용매를 제거한 뒤 감압하에 분별증류시켜 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 200MHz); $\delta(\text{ppm}) = 1.12(\text{t}, 24\text{H}), 1.49(\text{m}, 4\text{H}), 1.63(\text{m}, 4\text{H})$

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 50MHz); $\delta(\text{ppm}) = 24.25(\text{d}, -\text{CH}_3), 40.12(-\text{CH}_2), 41.10(-\text{CH}_2)$

$^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 80MHz); $\delta(\text{ppm}) = 206.3, 206.9$

Bisphosphonite 9의 합성 (Eq. 4)

1.96 g(4.83 mmol)의 aminophosphine 5과 2, 2'-dihydroxy-1, 1'-binaphthyl(β -binaphthol) (8) 2.77 g(9.66 mmol)을 100 ml THF에 넣고 이들 혼합물을 환류시키면서 앞에서와 같이 반응시키면서 발생하는 암모니아는 공비현상을 이용하여 제거시켰다. 반응의 진행여부는 litmus종이를 이용하여 확인할 수 있는데 pinacol의 경우보다 반응이 빨라 4시간 정도 가열하면 반응이 완결되었다. 용매를 감압하에 제거시키고 남아 있는 무색의 고체 생성물은 $\text{Et}_2\text{O} + \text{pentane}$ 혼합용매로 재결정하였다(수율 = 2.7 g, 81%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz); $\delta(\text{ppm}) = 1.7(\text{m}, 8\text{H}), 7.8(\text{m}, 8\text{H}), 7.3(\text{m}, 16\text{H})$

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 81MHz); $\delta(\text{ppm}) = 214.3, 214.4$

Bisphosphonite 7 의 Bis(cycloocta-1,5-dienrhodium tetraborate [(COD)₂Rh⁺BF₄⁻] (10)와의 반응 : Rhodium Complex 11 합성 (Eq.5)

150 mg(0.429 mmol)의 bis(cycloocta-1,5-dienrhodium tetraborate) (10)을 50 ml CH_2Cl_2 에 녹인후 -78°C 로 냉각시킨 다음 여기에 bisphosphonite 7 174.21 mg(0.429 mmol)을 10 ml의 CH_2Cl_2 에 녹인 것을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 끝난 후에 dry ice bath를 제거하여 서서히 온도를 실온까지 올린 후 30분 동안 교반시켰다. CH_2Cl_2 를 완전히 제거한 후 15 ml THF와 15 ml hexane을 가하여 교반시킨 뒤 생성된 불순물을 여과제거시킨 후 여액을 농축하고 생성된 노란색의 생성물을 얻었다. 이것을 소량의 MeOH에 녹인다음 서서히 용매를 날려보내어 결정형태의 생성물을 얻었다(수율 = 280 mg, 98%).

^{31}P -NMR (CDCl_3 , 81MHz); $\delta = 195.82$ ($J_{\text{Rh/P}} = 194.4$ Hz)

^{11}B -NMR (CDCl_3 , 64MHz); $\sigma = -1.14$ ppm

MS (ESI/Pos in CH_2Cl_2) = 648(M^+), 561(cation) = [M-BF_4] $^+$

Bisphosphonite **9**의 Bis(cycloocta-1,5-dienrhodium-tetraborate [(COD) $_2$ Rh $^+$ BF $_4^-$](**10**)와의 반응 : Rhodium Complex **12** 합성 (Eq. 6)

Bisphosphonite **9** 124 mg(0.181 mmol)과 (COD) $_2$ Rh $^+$ BF $_4^-$ **10** 73.4 mg(0.181 mmol)를 사용하여 complex **11** 합성방법에 따라 화합물 **12** 를 합성하였다.

^{31}P -NMR (81MHz, CD_2Cl_2); δ (ppm) = 196.0($J_{\text{Rh/P}} = 206.0$ Hz), 190.0($J_{\text{Rh/P}} = 206.0$ Hz)

^{11}B -NMR (64MHz, CDCl_3); δ (ppm) = -1.03

MS(ESI, m/z) = 1475(M^+), 897(M-BF_4 , 100%)

Rhodium(I) complex **11**과 **12**를 촉매로 한 알켄의 Hydroformylation(Scheme 2).

기질인 styrene 또는 2-vinylnaphthalene 4 mmol을 톨루엔 14 ml에 녹이고 냉동시킨 상태에서 가스를 제거한 후 아르곤을 채우는 조작을 세 번 반복한 다음 여기에 rhodium-bisphosphonite complex(CH_2Cl_2 에 녹인) 0.003 mmol를 첨가하였다. 이것을 스텐리스 가압반응기에 옮긴 후 CO/ H_2 가스를 넣고(100 bar) 60°C에서 교반하였다. 반응이 끝나면 반응용액을 실리카겔 칼럼으로 정제한 후 GC로 분석하여 수율 및 iso/n 이성질체 비율을 측정하였다.

결과 및 고찰

1,4-Butandiybis[bis(diethylamino)phosphine] (**5**)의 합성

Chlorobis(diethylamino)phosphine(**3**)의 합성은 PCl_3 를 첨가할 때 발생하는 열을 얼음으로 식혀주면서 반응시키면 문헌(56%)보다 좋은 수율(71%)로 얻을 수 있었다. 이 반응에 무엇보다도 중요한 것은 반응온도를 가능한한 0°C로 유지시켜주는 것이라고 본다.

처음의 bisphosphonite 합성은 PCl_3 을 pinacol과 반응시켜 2-chloro-4,4,5,5-tetramethyl-1,2,3-phospholane (**13**)을 합성하고 이것을 1,4-butandiybis(magnesiumbromide)(**4**)와 반응시키는 방법으로 시도하였다(Eq. 7, 8). 그러나 phospholane 합성은 성공하였으나 Grignard 시약과의 반응에서 확인할 수 없는 부생성물이 많이 얻어졌다. 아마도 phosphine 등이 주 생성물이 아닌가 생각되어 진다.

Chlorobis(diethylamino)phosphine(**3**)의 bisgrignard 시약 **4**와의 반응은 1,2,3-phospholane **12**과의 경우와는 달리 원만하게 진행되었고 감압증류함으로써 높은 순도의 1,4-butandiybis[bis(diethylaminophosphine)](**5**)을 분리할 수 있었다. 이 반응에서는 Grignard 시약의 첨가속도 및 반응 후 dioxane을 가하여 생성된 부산물 및 염을 제거시켜 주는 것이 중요하다고 본다. 왜냐하면 대부분의 유기인화합물들

이 산소나 물에 민감할 뿐만 아니라 열에 의해서도 분해가 용이하기 때문에 부산물을 제거하지 않으면 증류정제시 수율이 현격하게 떨어질 위험성이 있기 때문이다. 기타 인할로겐 화합물을 이용하는 방법도 있으나 합성법에 있어서 훨씬 번거롭다. 유기인화합물 **3**과 **5**의 경우 둘다 인원자에 diamine이 결합된 것은 동일하나 화합물 **3**에는 인원자에 전기음성도가 큰 염소원자가 결합되어있는 관계로 ^{31}P -NMR(155.1 ppm)에서 화합물 **5**(89.15 ppm)보다 화학적 이동이 훨씬 저자장에 있음을 알 수 있다.

Bis[bis(diethylamino)phosphine](**5**)의 diol **6** 및 **8**과의 반응

화합물 **5**를 diol과 THF 및 톨루엔에 넣고 아르곤하에서 환류시키면 리간드 치환에 의해 아민이 유리되면서 aminophosphine이 bisphosphonite로 용이하게 전환되었다. 이 반응은 알려진 반응이었으나^{18a)} 이 방법에 의하여 bisphosphonite를 합성한 예는 본 실험이 처음이다. 더구나 이 합성법은 전체 반응의 실행과정이 간단할 뿐만아니라 수율이나 순도에서 우수하였다. 일반적으로 phosphonite가 수분이나 산소에 예민한 화합물임을 생각한다면 이 방법에 의한 phosphonite의 제법은 가장 이상적이라 할 수 있겠다. 리간드 치환에 이용된 diol의 경우, aliphatic alcohol인 pinacol이나 aryl alcohol인 β -binaphthol의 경우 모두 원만하게 진행되었으나 β -binaphthol의 경우가 훨씬 잘 되었다. 이것은 방향족 알콜이 aliphatic alcohol에 비해 훨씬 산도가 높기 때문인 것으로 사료된다. Pinacol을 사용한 phosphonite **7**의 ^{31}P -NMR에서는 phosphonite의 전형적인 196 ppm의 화학적 이동을 가짐을 볼 수 있다. 더욱이 pinacol이 비키랄성이기 때문에 인원소에 의한 peak는 당연히 하나이어야만 한다. 그러나 β -binaphthol을 이용한 bisphosphonite **9**에서는 화합물 **8**이 키랄성이기 때문에 bisphosphonite **9**은 당연히 부분입체이성질체이다. 따라서 ^{31}P -NMR의 peak도 당연히 둘로 나타나야 하는데 스펙트럼에서는 206.3 ppm 및 206.9 ppm에 잘 나타나 있음을 알 수 있다.

Bisphosphonite **7**과 **9**의 (COD) $_2$ Rh $^+$ BF $_4^-$ 와의 반응

일반적으로 phosphine, bisphosphine, amine 및 diamine은 여러형태의 전이금속 화합물과 용이하게 complex를 형성한다. 이렇게 형성된 complex 들은 다양한 유기합성 촉매로 이용되고 있다. 본 실험에서 합성한 bisphosphonite **7**과 **9**도 (COD) $_2$ Rh $^+$ BF $_4^-$ 와 CH_2Cl_2 에서 반응하여 용이하게 complex **11**과 **12**를 형성하였다. 이 화합물은 어느 정도 열이나 산소에 안정한 노란색 결정으로 ^{31}P -NMR 스펙트럼에서 화합물 **11**의 경우 인의 화학적 이동은 195.82($J = 194.4$ Hz)이고, complex **12**에 있어서는 195.98 ppm 및 190.01 ppm으로 Rh-P간의 coupling constant는 205.9Hz이었다. 특히 화합물 **11**은 CH_2Cl_2 /toluene 혼합용액에서 결정으로 석출되어 그 구조를 밝힐 수가 있었는데 이것은 rhodium(I)-bisphosphonite 화합물의 최초의 X-ray 구조이다(Fig. 1).

위의 Fig. 1 결정구조에서 무엇보다도 P-Rh-P의 각도가

- c) Newman L. M. and J. M. J. Williams(1996) Rhodium catalyzed asymmetric hydrosilylation of ketones using phosphorus-containing oxazoline ligands. *Tetrahedron Asymmetry* **7**, 1597-1598.
10. a) Hayashi, T. and Y. Matsumoto(1991) Asymmetric hydroboration of styrene catalyzed by cationic chiral phosphine-rhodium complexes. *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 601-612
b) Agbossou, F., J. F. Carpentier and A. Mortreux(1995) Asymmetric hydroboration. *Chem. Rev.* **95**, 2485-2506
11. Davies, I. W. and P. J. Reider(1996) Practical asymmetric synthesis. *Chemistry & Industry*, **1996**, 412-415
12. a) Aratani, T., Y. Yoneyoshi and T. Nagase(1982) Asymmetric synthesis of permethic acid. Stereochemistry of chiral copper carbenoid reaction *Tetrahedron Lett.* **23**, 685-688
b) Aratani, T., Y. Yoneyoshi and T. Nagase(1977) Asymmetric synthesis of chrisanthemic acid. An application of copper carbenoid reaction. *Tetrahedron Lett.* **18**, 2599-2602
13. a) Albrecht, J. and U. Nagel(1996) Enantioselective katalytische Hydrierung. *Angew. Chem.* **108**, 444-446
b) Burk, M. J., M. F. Gross and J. P. Martinez(1995) Asymmetric catalytic synthesis of β -branched amino acids via highly enantioselective hydrogenation reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 9375-9376
c) Burk, M. J., J. E. Feaster, W. A. Nugent, and R. L. Harlow(1993) Preparation and use of C₂-Symmetric bis(phospholanes) : Production of α -amino acid derivatives via highly enantioselective hydrogenation reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 10125-10138
14. Kumobayashi, H(1996) Industrial application of asymmetric reactions catalysed by BINAP-metal complexes. *Recl. Trav. Chim.* **115**, 201-210
15. a) Cuny, G. D. and S. L. Buchwald(1993) Practical, high-yield, regioselective, rhodium-catalysed hydroformylation of functionalized α -olefines. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 2066-2068
b) van Leeuwen, P. W. N. M., G. J. H. Buisman, P. C. J. Kamer(1993) Rhodium catalysed asymmetric hydroformylation with chiral diphosphite ligands. *Tetrahedron Asymmetry*, **4**, 1625-1634
16. Pertici, P., F. D'Arata and C. Rosini(1996) Synthesis, chiroptical properties and catalytic activity of diene-rhodium(I) and -iridium(I) cationic complexes containing binaphthyl, C₂-symmetric diamine ligands. *J. Organometal. Chem.* **515**, 163-171
17. Pfaltz, A.(1993) Chiral semicorrins and related nitrogen heterocycles as ligands in asymmetric catalysis. *Acc. Chem. Res.* **26**, 339-345
18. a) Kuchen, W., K. Diemert and J. Kutter(1983) Zur Kenntnis der Organophosphor-verbindingen. *Phosphorus and Sulfur*, **15**, 155-164
b) Diemert, K., W. Kuchen and J. Kutter, (1982) Synthese und Eigenschaften bifunktioneller Organobromphosphane. *Chem. Ber.*, **115**, 1947-1955

Synthesis and Application of New Type Organometallic Catalysts

-Synthesis of Bisphosphonite-Rhodium Complexes-

Suk-Hun Kyung(Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, Kon-Kuk University, 93-1, Mojin-dong, Kwangjin-ku, 143-701, Korea)

Abstract :The new type ligand, bisphosphonites, were easily prepared through ligand exchange reaction of bis(diethylamino)phosphine with diols. These bisphosphonites reacted with (COD)³Rh⁺BF₄⁻ to corresponding bisphosphonite-rhodium(I) complexes, of which X-ray crystallography was for the first time investigated. This organometallic compound was applied in hydroformylation reaction as catalyst, and proved to be very effective one.

Key words : bisphosphonite-rhodium complex, hydroformylation.