J. Korean Ind. Eng. Chem., Vol. 17, No. 6, December 2006, 565-574

초청총설논문

고체 담체에 고정화된 키랄리간드의 비대칭 촉매반응에의 응용

이광연 · 카테카 라울 · 김건중†

인하대학교 생명화학공학부
(2006년 11월 24일 접수)

Application of Chiral Ligands Heterogenized over Solid Supports on Enantioselective Catalysis

Kwang-Yeon Lee, Rahul B. Kawthekar, and Geon-Joong Kim†

Department of Chemical Engineering, Inha university, Incheon 402-751, Korea
(Received November 24, 2006)

광학순도가 높은 이성체의 응용은 최근 들어 크게 증가되고 있는 추세이다. 여러 가지 방법 중에서도 비대칭 촉매합성반응을 통하여 선택적으로 순수한 광학이성체를 합성하는 것이 가장 매력적인 방법이다. 특히 키랄화합물을 합성하는 비대칭촉매반응에 있어서는 가격이 비싼 촉매를 소량 사용하면서도 활성이나 광학선택성 및 촉매수명을 높이도록 하는 조건이 매우 중요하게 대두된다. 활성이 큰 키랄촉매를 고정화시키면 반응 후에 반응혼합물을 여과법으로 쉽게 제거할 수 있다는 등의 취급상 용이한 점을 제공한다. 키랄촉매반응에서 생성물의 광학선택성을 향상시키고 여러 번 촉매를 재사용할 수 있도록 하려는 다양한 방법이 연구되고 있다. 본 총설에서는 여러 종류의 광학선택적인 불균일촉매에 관한 연구의 현황과 제한점 등을 주로 다루었다.

The trend towards the application of single enantiomers of chiral compounds is undoubtedly increasing. Among the various methods to obtain one single enantio-riched compound selectively, enantioselective catalysis is the most attractive method. Especially, it is important to increase the activity, selectivity and lifetime of usually expensive chiral catalysts with a minute quantity in the enantioselective synthesis. Immobilization of active homogeneous catalysts is a fashionable topic in asymmetric catalysis, providing the inherent advantage of easy separation and better handling properties. Many different ways have been investigated to improve the enantioselectivity of products and to recycle the catalysts. This review mainly focused on the present scope and limitations of different types of enantioselective heterogeneous catalysts.

Keywords: *Immobilization, enantioselectivity, catalysis, chiral compound*

1. 서 론

[1] 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. 이와 같은 물질들을 키랄성(chiral)이 있다고 하며 키랄성 분자와는 달리, 어떤 분자가 자신의 거울상과 겹쳐지면 이것은 비키랄성(achiral)이라고 한다. 키랄화합물들은 오른손과 왼손의 관계에 있고 이들을 구별하기 위하여 과거에는 화합물 이름 앞에 (+)와 (-) 혹은 (D)와 (L) 등의 접두어를 붙여 사용하였으나, 최근에는 Cahn-Ingold-Prelog의 순위 결정규칙에 따른 절대 배열인 (R)과 (S)를 사용한다. 순수한 키랄화합물은 의약품, 식품, 첨가제, 천연물, 농약이나 살충제 등 우리의 일상 생활에서 다양한 용도로 사용되고 있다. 대부분의 많은 거대 분자들을 비롯하여 작은 분자들까지도 키랄성 요소를 지니고 있으며, 이것은 특히 자연계 생체 내에서의 물질간의 상호작용 및 여러 반응에 있어서의 근본이 된다. 생명 그 자체는 키랄성의 인식에 의존하게 되는데 이는 키랄 성분간의 정확한 인식을 통하여 생물학적 기능들이 작용되기 때문이다[1]. 한 쌍의 거울상이성질체는 동일한 화학적, 물리적 특성을 가지고 있으나 다른 키랄 환경에 놓이게 되면 서로 다른 생리학적 활성도를 나타내게 되므로, 대부분의 경우 생체조직은 한 쌍의 거울상이성질체를 각각 다른 물질로서 인식하게 되어 결과적으로 거울상이성질체는 서로 다른 생리학적 특성을 나타내게 된다. 특히 의약품의 경우에서와 같이 한 쌍의 거울상이성질체 중에서 하나의 거울상 이성체는 효과적인 치료제로, 다른 하나는 심각한 부작용을 일으키거나 전혀 불필요한 물질인 경우가 많다[2].

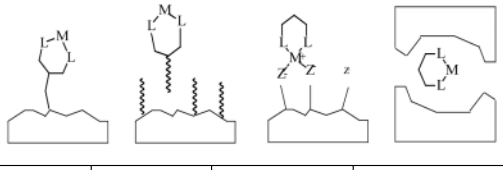
예를 들어, Dopa (2-amino-3-(4,3-dihydroxyphenyl)propanoic acid)라고 하는 아미노산은 키랄 중심이 하나이므로 두 개의 입체 이성질체가 존재한다. 우선상의 거울상 이성질체인 (D)-Dopa는 인간에 생리학적인 효력을 갖고 있지 않지만, 좌선상의 거울상 이성질체인 (L)-Dopa는 중추신경계의 만성병인 파킨스씨병에 탁월한 효력을 가지고 있다.

탈리도마이드는 원래는 진통, 진정제로 사용되어 왔던 약품이었으며, 예전에는 라세미체로 판매가 되어왔었다. 그러나 다른 한쪽의 거

† 주 저자 (e-mail: kimgj@inha.ac.kr)

Table 1. Strong and Weak Points of Homogeneous and Hetero-geneous Catalysts[3a]

	Homogeneous Catalyst	Heterogeneous Catalyst
Strong points	Defined on molecular level (close to organic chemistry), Scope, variability (design), (commercial) preparation	Separation, recovery, recycling, Stability, handling
Weak points	Sensitivity (handling, stability) Activity, productivity (of many literature procedures)	Chracterization (understanding on molecular level), availability, preparation (needs special know-how), reproducibility, diffusion to and within catalyst



고정화법	공유결합	흡착	이온쌍 형성	가둠 (ship-in-a bottle)
응용성	넓음	제한적	제한적	제한적
문제점	—	용매 및 반응물과의 경쟁	이온성 반응물과의 경쟁	반응물의 크기 및 확산

Figure 1. Schematic view and important properties of immobilized complexes[3a].

울상이성질체가 기형아를 출산하도록 하는 부작용을 갖고 있음으로 인해 라세미체의 판매가 중지되었다. 이부프로펜은 라세미체로 판매되어 왔으나, 다른 한쪽의 거울상 이성질체가 약효를 나타내지 못하고 소수의 사람에게는 위장장애를 유발시킴으로 인해 S-체 만의 판매가 권장되고 있다. 따라서 1992년 이전에 허가를 받은 의약들은 치명적인 독성을 내는 의약이 아니면 라세미체로의 판매가 가능하지만, 그 이후의 의약에 있어서는 비록 독성이 없다하더라도 약효를 나타내지 못하는 거울상 이성질체 성분이 포함된 의약은 허가 및 판매가 금지될 것이다. 이로 인해 최근에 개발되는 의약은 70% 가량이 키랄 의약이며, 비록 이전에 등록을 받은 라세미 의약이라 하더라도 최근에는 키랄 의약으로 전환되고 있다(Racemi Switch Drug).

어떤 하나의 거울상이성질체 만이 인체에 유용한 경우 생성물의 반은 버려져야 하기 때문에, 제조 단계부터 비대칭 합성(asymmetric synthesis)을 통하여 불필요한 거울상이성질체를 배제하고 순수한 형태의 필요 이성질체를 합성할 필요가 있다. 비대칭 촉매반응은 소량의 촉매를 사용함으로써 매우 빠른 속도로 비키랄성 물질을 광학활성을 지닌 키랄 화합물로 전환시킬 수 있다. 비대칭 촉매반응에 사용되는 키랄 촉매는 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 설계되어진 리간드금속 착물 즉, 비대칭 촉매의 선택 여부에 의해 좌우되어 진다고 볼 수 있다.

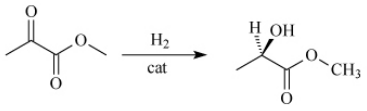
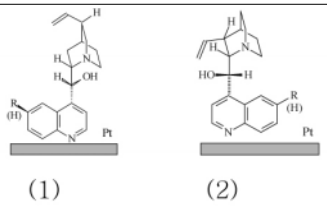
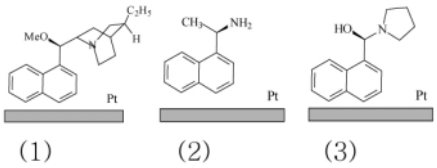
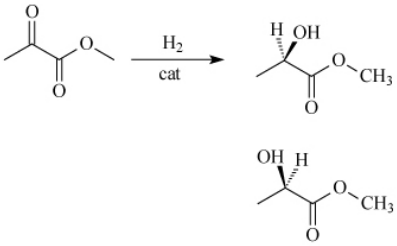
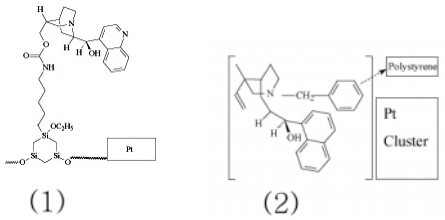
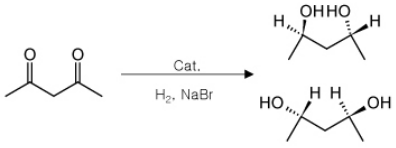
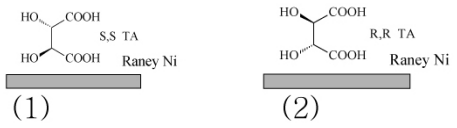
촉매반응에서는 우수한 활성과 선택성을 보이는 새로운 촉매를 개발할 필요가 있을 뿐 아니라, 이들을 여러 번 재사용할 수 있는 방법을 찾는 것에 많은 노력이 기울여지고 있다. 특히 키랄화합물을 합성하는 비대칭촉매반응에 있어서는 촉매의 가격이 비싸서 합성공정에 소요되는 비용의 큰 부분을 촉매가격이 차지할 수 있기 때문에, 이와 같은 활성이 촉매를 개발하여 적은 양의 촉매를 사용할 수 있게 하거나 재사용이 가능하도록 하는 조건이 매우 중요하게 대두된다. 광학순도가 높은 이성체의 합성은 최근들어 큰 관심을 끌고 있다. 고정화시킨 키랄촉매는 만약 여러 번 반복 사용하더라도 활성을 그대로 유지한다면 반응 후에 액상의 반응혼합물을 여과법으로 쉽게 제거하고 용매로 세척한 다음 바로 재사용할 수 있다는 큰 장점이 있다. 그러나 고정화촉매는 균일계촉매에 비하여 반응속도가 느려지고 생성물에 대한 광학선택성이 떨어질 수 있다는 단점도 흔히 관찰된다. 다음의 Table 1에는 균일계 및 불균일계 촉매의 상대적인 장점과 단점을 비교하여 나타내었다.

비대칭 촉매반응에서 입체선택성의 조절은 균일계촉매의 경우가 불균일촉매보다 더 용이하며 현재 응용되고 있는 대부분의 키랄촉매는 균일계촉매이다. 효과적인 전략중의 하나는 이미 활성이 증명된 균일계촉매에 관능기를 부여하여 고체 담체에 붙이는 방법이 될 것이다. Figure 1은 균일촉매를 고체 담체상에 고정화시키는 몇 가지 중요한 방법을 나타내고 있다. 고정화 방법으로는 공유결합에 의한 고정화, 흡착점에의 부착, 서로 다른 이온성 결합에 의한 고정화 및 담체 내부에 가두는 방법 등이 있다. 담체로 사용되는 폴리머나 무기물의 표면특성을 고려하여 적용방법이 선택될 수 있으며, 공유결합에 의한 고정화에 있어서는 담체의 종류, 용매, 결합에 개입되는 분자(spacer)의 길이 및 유연성, 활성점이 담체표면에 덮힌 정도(coverage) 등이 촉매의 활성과 관련하여 매우 중요한 인자들이다. 흡착이나 이온쌍에 의한 고정화는 적용되는 용매나 염 또는 이온성 반응물의 존재 등에 의해 사용의 제한을 받게 되고, 반응 중 촉매가 담체로 부터 떨어져 나올 수 있다. 가둠에 의한 고정화방법(entrapment or Ship-in-bottle)은 주로 세공의 입구가 작아서 세공 내에 형성된 큰 촉매분자가 입구를 통하여 빠져나올 수 없는 경우, 즉 새의 둥지와 같은 세공을 갖는 제올라이트 등의 담체가 사용되는 경우에 흔히 적용되고 있다. 반응조건에 따라 활성이 높은 고정화 촉매를 안정적으로 사용할 수 있으며, 본 고에서는 문헌 상에 보고된 몇 가지 종류의 고정화 촉매를 예로 들어 소개하고자 한다.

2. 무기담체에 고정화된 키랄촉매

분자체와 같은 무기담체의 표면은 키랄촉매를 고정화시키는데 이용될 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이 이들 활성분자는 다공물질 상에 공유결합이나 다른 결합력으로 부착시키게 된다. MCM-41과 같이 육각형의 규칙적이고 중간정도 크기(mesoporous)의 세공을 갖는 담체를 사용하여 키랄촉매를 결합시키는 방법이 다양하게 연구되어 왔다. 이와 같이 세공크기가 3~10 nm 정도 되는 경우에는 넓은 표면적을 제공할 수는 있으나 분자체기능에 따른 촉매특성은 거의 기대할 수 없다. 대부분 큰 세공을 갖는 담체에 키랄촉매를 공유결합으로 연결

Table 2. Asymmetric Hydrogenation Using Metal Supported Catalysts in the Presence of Chiral Modifier

Entry	Ref.	Reactions	Catalyst	e.e.
1	3b			(1) 95% (2) 95%
2	4-6			(1) 95% (2) 82% (3) 75%
3	7,8			(1) >90% (2) >99%
4	9			(1) 97% (2) 99%

할 때에는 연결분자로서 관응기를 함유한 실란화합물을 사용하여 담체표면의 실란올 그룹과 반응시키게 된다. 이 때에는 담체상의 세공크기는 촉매가 충분히 들어가고 반응 중에도 분자들의 확산이 방해받지 않도록 충분히 커야만 할 것이다.

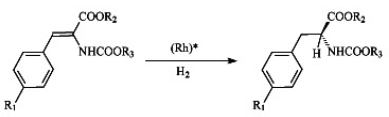
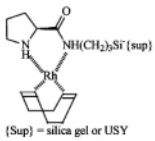
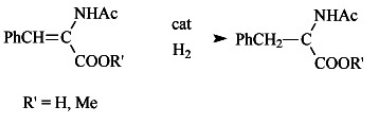
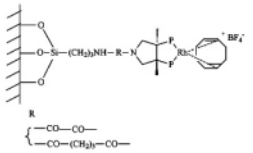
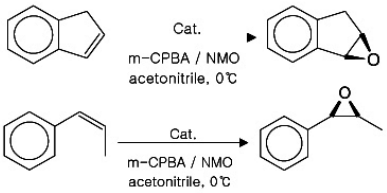
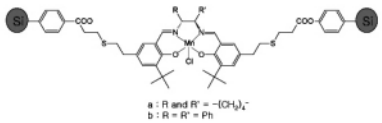
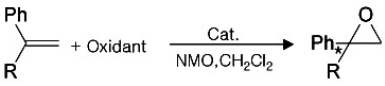
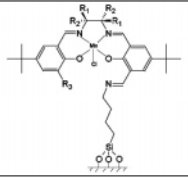
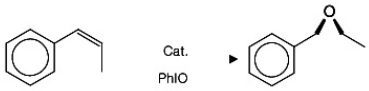
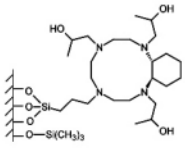
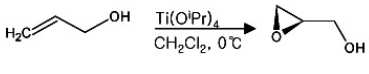
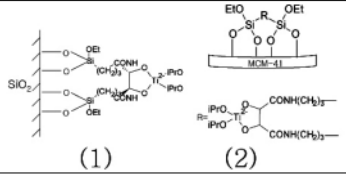
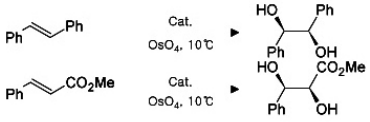
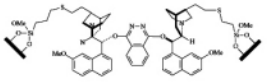
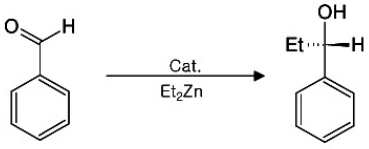
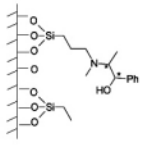
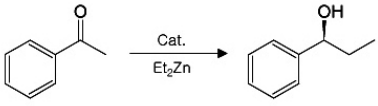
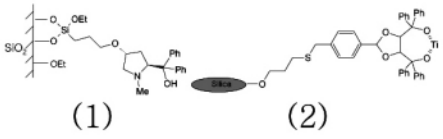
2.1. 금속을 중심으로 한 수소화촉매

원리상 금속촉매는 금속표면 자체를 재배열시켜 키랄성의 환경을 갖도록 하거나, 또는 표면에 키랄개질제(modifier)를 흡착시켜 촉매가 키랄선택적인 기능이 부여되도록 할 수 있다[3-9]. 후자의 방법이 대부분의 응용에 있어서 주로 적용되는 방법이며, 무기담체를 사용한 비대칭 유기촉매반응에 있어서 가장 쉽고 유용한 방법이다. 다양한 cinchona형 알칼로이드류를 백금 상에(entry 1, 2 in Table 2) 흡착시키거나, 라니 니켈을 탈탄산/NaBr로 처리한 촉매(entry 4) 등은 α- 및 β-ketoester 기질을 수소화시키는 반응에 대하여 매우 높은 활성과 광학선택성을 나타내었다[9]. cinchona-변형 Pt 촉매의 경우, 메틸 혹은 에틸피루베이트(ethyl pyruvate)의 수소화에서 95% 이상의 enantiomeric exess% 값(ee%)을 보이는 것으로 보고되었다[3-8]. Blaser와 Muller[7]는 신코나 알카로이드류를 실리카에 담지된 백금상에 고정화시켜 수소화 촉매로 사용하였으며, Table 2 (entry 3)에 나타낸 바와 같이 다른 키랄변형제를 사용한 경우에 비하여 매우 높은 광학선택성을 얻을 수 있었다. 신코나 알카로이드류를 키랄개질제로 사용하는 경우에는 α-ketoester의 수소화속도가 현저히 증가할 뿐만 아니라 동시에 생성물의 광학선택성도 매우 높다는 특징이 관찰된다. 키랄개질제의 구조에 따라 수소화생성물의 광학순도가 영향을 받았다. 비록 많은 경우에 실리카를 담체로 사용하였지만, 중간크기세공인 MCM-41, -48 및 SBA-15을 사용하여 동일한 반응조건에서 촉매의 활성을 비교한 바도 있다.

최근 들어 Pt-담지 MCM-41을 1-phenyl-1,2-propanedione의 비대칭 수소화반응용 촉매로 사용한 예가 보고된 바 있다[3]. 백금이 담지된 MCM-41을 (-)-cinconidine으로 개질한 촉매는 생성물로서 (R)-1-hydroxy-1-phenylpropanone이 44 %ee 값으로 얻어졌으며(비교; 5 wt%/Al_2O_3상에서는 54 %ee가 얻어짐), 가장 높은 광학선택성은 비교적 큰 백금입자를 함유한 촉매를 사용할 때 얻어졌다.

또한 탈트레이트로 개질한 Pt-몬모릴로나이트 촉매는 ethyl pyruvate의 비대칭 수소화반응에서 매우 선택성이 큰 불균일촉매로 보고되고 있다[10]. 점토광물 역시 세공 내에 유기 키랄변형제를 도입시켜 사용하기에 유용한 촉매담체로 알려져 있다. 백금과 로듐 만이 이 수소화반응에 대하여 활성을 나타내며, 광학선택성은 중간내지 높은 편에 속한다(R형-이성체에 대해 75 %ee 이상의 선택성). 신코니딘 개질제를 함유한 촉매는 점토 담체의 층간 간격이 확장되는데(@1.5 nm), 이는 개질제 분자가 층사이에 표면 바깥이 아니라 층 내부에 들어가기 때문으로 해석된다. 이상의 수소화반응에서는 금속입자의 크기 및

Table 3. Enantioselectivities of Chiral Catalysts Immobilized on the Surfaces of Inorganic Support in Various Reactions

Entry	Ref.	Reactions	Catalyst	e.e.
1	11			Silica 88% USY 97.9%
2	12			Up to 100%
3	14			60% 62%
4	15			59%
5	18			76%
6	19			(1) 86% (2) 84%
7	20			>99% 95.2%
8	25			Homogeneous (-)-ephedrine 66% Supported 33%
9	(1) 26, (2) 27			(1) up to 75% (2) 98%

키랄개질제 분자의 종류가 담체의 세공크기나 구조에 비하여 생성물의 키랄순도에 미치는 영향이 월등히 큰 것으로 알려져 있다.

2.2. 메조세공물질에 공유결합성으로 고정화된 키랄착체

수소화반응은 비대칭촉매반응에 있어 매우 중요한 반응 중의 하나

로 최근까지 균일계키랄촉매를 무기담체상에 고정화시키려는 시도가 많이 진행되어 왔다. 실제로 무기담체상에 Rhodium (I) 착체를 도입한 고정화촉매가 우수한 촉매특성을 보인 바 있다[11,12].

Corma 그룹[11]은 1~3 nm 범위의 세공을 갖는 ultrastable Y 제올라이트를 담체로 써서 pyrrolidine 중심의 리간드를 $Si(OEt)_3$ 연결분자로 고정화시키고 여러 종류의 α-aminoinnamates의 수소화반응에 적용하였다. 생성된 페닐알라닌유도체의 선택성은 93~98 %ee를 보였다(entry 1; Table 3). 제올라이트 담체는 프로린이나 피롤리딘 중심의 로듐 착체가 충분히 세공 내에 들어갈 수 있을 만한 메조세공을 제공하고 있다.

흥미로운 적용 예는 키랄 1,2-디포스핀을 리간드로 사용하고 실리카 담체에 고정화시킨 로듐착체 $Rh(COD)(R,R)DPP\}^+BF_4^-$ (Table 3; entry 2)의 경우이다[12]. 이 촉매는 같은 구조의 균일계 촉매에 비하여 매우 높은 광학선택성을 보이고 있다(ee up to 100%). 생성물에 대한 광학순도는 적용한 연결분자(spacer)의 유연성에 크게 영향을 받았으며, 담체의 세공에 따른 영향은 메틸에스터의 경우에 대하여만 나타났다.

최근에 Shephard[13]는 1,1′-bis-diphenylphosphinoferrocene으로 부터 제조한 키랄리간드를 활성점인 금속 팔라듐에 붙이고 이를 적절한 길이의 결합분자를 통해 MCM-41의 세공에 결합시켜 촉매로 사용한 바 있다. 이 고정화 촉매는 신나밀아세테이트의 벤질아민에 의한 아릴아민화반응에서 균일계 촉매보다 높은 광학활성을 나타내었으며 생성물의 ee%값이 99% 이상으로 얻어졌다고 보고한 바 있다. 담체의 영향에 있어서는, 일반적인 실리카(Ca-O-Sil)에 고정화시킨 촉매에 비하여 메조세공의 담체를 사용했을 때에 보다 높은 광학선택성을 얻었다.

에폭사이드는 산소 링을 여는 합성반응을 통하여 다양한 종류의 키랄유도체를 합성할 수 있기 때문에 의약용 중간체의 합성과 같은 유기합성에 있어서 매우 중요한 화합물의 일종이다. Sherrington[14-17] 등은 키랄성의 살렌 착체를 실리카겔(entry 3; Table 3)이나 MCM-41 (entry 4; Table 3)에 공유결합으로 접합시켜 촉매로 응요한 바 있다. 이 키랄 Mn(III) 살렌 촉매는 방향족 및 환형올레핀의 비대칭 에폭시화반응에서 매우 안정하였으며, 비교적 높은 광학순도의 에폭사이드을 생성시켰다. Salvadori[14] 등은 실리카겔상에 고정화시킨 살렌촉매를 사용하면 폴리스티렌 고분자 담체에 같은 구조의 살렌을 결합시킨 경우와는 다른 결과를 나타낸다고 보고한 바 있다(entry 3; Table 3). While the *m*-CPBA/NMO를 산화제로 사용하여 인덴을 에폭시화할 때에는, 전자의 촉매의 경우 우수한 선택성이 관찰된 반면 (60 %ee and 97% yield), 후자의 고분자 담체촉매의 경우에는 동일반응조건에서 낮은 활성을 보였다. Brunel[18] 등은 키랄성의 tetraazamacrocycle 리간드를 메조세공담체(MTS)에 고정화시킨 촉매를 사용하여 *trans*-β-methylstyrene (entry 5; Table 3)의 에폭시화 반응에 적용하고 비교적 높은 광학선택성(76 %ee)으로 1*R*,2*R*-*trans*-1-phenyl propylene oxide를 합성하였다.

Sharpless촉매반응으로 알려진 Ti-tartrate ester를 기본으로 한 촉매씨스템은 비대칭 촉매반응에 의한 유기합성에서 매우 중요한 방법으로 잘 알려져 있다. Xiang[19] 등은 키랄성의 탈탄산 유도체를 실리카나 MCM-41의 표면에 결합시킨 유기-무기 혼성 키랄재료를 조촉매로 사용한 결과를 보고한 바 있다. 이들 키랄촉매들을 $Ti(O^iPr)_4$로 처리한 다음 TBHP 존재하에서 *trans*-아릴알코올을 에폭사이드화시킬 때, 얻어진 생성물의 광학선택성은 균일계인 Sharpless씨스템과 거의 같은 선택성인 86% 이상을 나타내었다(entry 6; Table 3). The activity of chiral catalyst grafted on MCM-41상에 고정화된 키랄촉매의 활성은 실리카상에 연결된 경우에 비하여 낮게 나타났다. 이와 같은 결과는 MCM-41 메조세공내에서 반응물 등의 확산이 상대적으로 느리기 때문인 것으로 해석되고 있다.

신코나 알칼로이드를 첨가제로 사용하는 방법은 백금촉매의 경우로만 제한되지는 않고, 이를 OsO_4와 함께 사용하면 올레핀의 이수산화반응(dihydroxylation)에 있어 생성물인 키랄 vicinal diol의 광학선택성이 현저히 향상되는 결과가 잘 알려져 있다[20-23]. 이와 같은 개념을 불균일계촉매화로 확장 적용하여, 실리카상에 1,4-bis(9-*O*-quininyl)-phthalazine ((QN)2-PHAL)을 고정화시킨 후 Sharpless 반응에 적용하였을 때, 균일계촉매를 사용한 경우에 비해 활성과 광학선택성이 크게 증가한다고 알려져 있다(entry 7; Table 3)[20]. 그 결과로 반응물인 *Trans*-stilbene에 대하여 99 %ee 이상의 (S,S)-diol 생성물이 제조되었으며, 결론적으로 이 비대칭 올레핀-이수산화반응은 활성점을 고체담체상에 부착시켰을 때 균일촉매의 활성을 그대로 유지시킬 수 있는 성공적인 반응 중의 하나로 평가할 수 있다. 또한 키랄 아미노알코올을 촉매로 사용하고 디알킬아연으로 알데하이드를 알킬화시키는 반응 등이 촉매의 고정화의 응용 반응으로 적용되기도 하였는데, 무기담체인 실리카와 메조세공물질이 키랄성 아미노 알코올을 공유결합으로 고정화시키는데 사용되었다[24-27].

Brunel 등은 (-)-ephedrine을 메조세공을 갖는 담체(MTS) 상에 고정화시킨 다음 디에틸아연에 의한 알데하이드의 비대칭 에틸화 촉매반응을 수행하였다 [25]. 이들은 고정화된 불균일계 촉매(*ee* 33%, entry 8; Table 3)가 균일계 반응조건(*ee* 66%)에 비하여 매우 낮은 활성과 선택성을 나타내는 결과를 얻었다. 반면에, 프로린 유도체를 메조세공성의 MCM-41과 SBA-15에 고정화시킨 촉매의 경우에는 동일한 반응조건에서 매우 우월한 광학선택성을 나타내었다고 보고하였다[26]. 생성물의 광학순도는 사용한 메조세공 물질의 세공크기와 촉매의 고정화처리후 표면에 잔존하는 실란올 그룹의 제거여부 및 n-BuLi의 사용여부 등에 의하여 밀접하게 영향을 받음을 관찰하였다. SBA-15 상에 고정화된 촉매상의 실란올을 트리메틸실란으로 제거하고 n-BuLi를 첨가하여 반응을 수행하면(75 %ee.; entry 9 in Table 3) 무정형 실리카나 MCM-41을 담체로 사용한 경우에 비하여 높은 선택성을 나타내었다.

몇 가지 연구결과를 살펴보면, MCM-41과 같이 메조세공을 갖는 무기담체에 활성이 큰 키랄 촉매를 고정화시키면 일반적인 다공성 실리카담체에 비하여 촉매활성이 향상되는 결과를 가져왔다. 그러나 어떤 경우에는 메조세공의 담체가 비다공성의 담체를 사용한 경우에 비하여 낮은 활성을 나타내기도 하는데, 이는 메조세공 내에 위치한 활성점까지 반응물의 확산이 제한을 받기 때문으로 해석되기도 한다. 이 경우 보다 세공의 크기가 큰 SBA-15를 사용하면 위의 예에서와 같이 향상된 촉매기능을 기대할 수도 있다고 설명된다. 간략히 요약한다면, 활성점을 고체담체에 고정화시켜 촉매를 제조하는 경우에는 키랄촉매 주변의 환경을 균일계촉매와 유사하게 조절하는 것이 가장 중요하다고 할 수 있다.

2.3. 가둠방법(Entrapment)을 통한 고정화

이 방법은 담체와 고정화분자의 상호간 특정 결합력보다는 고정화하려는 분자의 크기에 관련된 고정법이라고 할 수 있다. 흔히 이 방법은 유리병에 입구보다 크기가 큰 장식용 배를 넣어둔 예를 인용하여 'ship-in-bottle' 법이라고 부르기도 하며, 촉매를 구성하는 분자를 단계적으로 세공내에서 결합시켜 큰 분자가 되도록 함으로써 세공밖으

Table 4. Applications of Ship-in-bottle Method in Asymmetric Catalysis

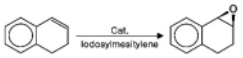
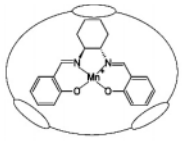
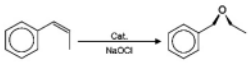
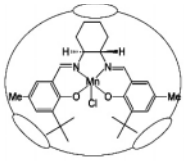
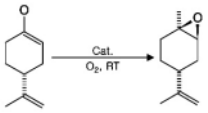
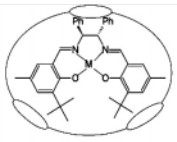
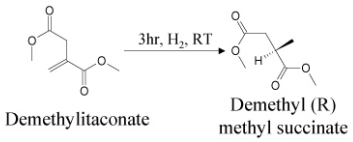
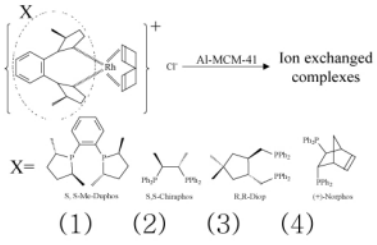
Entry	Ref.	Reactions	Catalyst	e.e.
1	28		 Y zeolite	58%
2	29		 EMT zeolite	~88%
3	30		 Faujasite	up to 91%

Table 5. Immobilization of Rhodium Diphosphine Complexes on Mesoporous Al-CM-41 and Use in Enantioselective Hydrogenation

Entry	Ref.	Reactions	Catalyst	e.e.
1	33	 Demethylitaconate → Demethyl (R) methyl succinate	 (1) (2) (3) (4)	(1) 92% (2) 47% (3) 35% (4) 48%

로 나오지 못하도록 가두는 방법이다.

담체로서는 대개 세공의 크기가 균일하고 매우 작은 마이크로 세공의 X, Y 및 DAY 제올라이트가 이용된다. 또한 마이크로 세공의 제올라이트를 후처리하여 일부의 메조세공을 갖도록 한 재료들이 키랄성 촉매분자를 가두는 목적으로 사용되고 있다[28-30].

최근 들어 진정한 의미의 가둠법에 의한 Mn(III) 살렌착체의 제조가 연구되고 있으며, 다른 크기의 살렌분자를 제올라이트 내에 넣어 촉매로 응용하는 방법과 그 연구 결과를 Table 4에 요약하여 나타내었다.

제올라이트 Y (entry 1)나 제올라이트 EMT (entry 2)를 사용하여 *cis*-β-메틸스타이렌의 에폭사이드화 반응을 수행하면 생성물의 광학선택도가 각각 58 %ee 및 ~88% 이상이 된다고 알려져 있다[28,29]. 어쨌든 이와 같은 가둠에 의한 고정화방법은 제올라이트 Y와 같이 세공이 비교적 크고 새둥지와 같은 형태의 세공을 갖는 담체를 사용해야만 큰 분자를 용이하게 가둘 수 있는 공간이 확보되기 때문에 담체의 세공구조를 잘 이해해야만 한다. 또한 필요하다면 제올라이트 내부의 동공을 탈알루미늄과 같은 후처리를 통해 확장시켜 큰 키랄 촉매분자의 도입을 용이하게 하기도 한다. 마이크로 세공으로 둘러 쌓인 메조세공의 구조를 형성시키면 메조세공내에 갇힌 촉매분자가 자유로이 움직이거나 혹은 반응물이 잘 확산되는 장점도 부가적으로 부여할 수 있다.

이처럼 세공내에 갇힌 키랄 살렌 촉매(entry 3)가 산소에 의한 *R*-(+)-limonence과 (-)-α-pinene의 에폭사이드화 반응에 적용된 바 있다[30]. 얻어진 결과 중에서, (*R,R*)-(*N,N'*)-*bis*(3,5-di-*tert*-but ylsalicylidene)-1,2-diphenyl-ethylene-1,2-diaminocobalt 착체를 메조세공이 존재하는 제올라이트 Y 중에 가두고 (-)-α-pinene의 에폭사이드화 반응을 수행하였을 때 96% 전환율과 91% 선택성과 같이 가장 우수한 활성이 관찰되었다. 촉매는 고정화된 고체이므로 반응 후에 촉매와 생성물의 분리가 용이하고 재사용할 수 있다는 점이 큰 장점이었다.

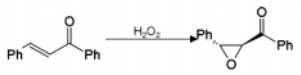
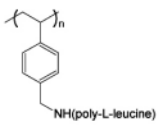
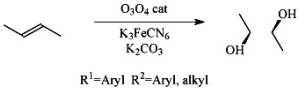
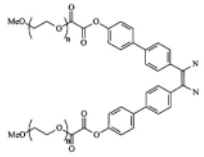
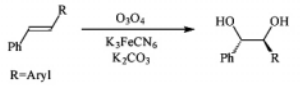
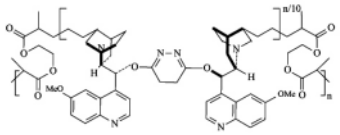
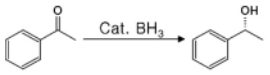
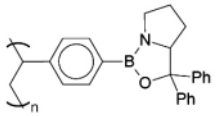
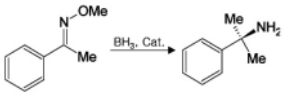
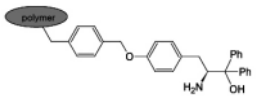
Ship-in-bottle 방법은 고정화과정에서 촉매활성점 주변의 환경을 새롭게 변조하는 일 없이 바로 균일계의 촉매를 담체내에 가두기 때문에 쉽고 매우 유용한 고정화법 중의 하나라고 할 수 있다.

2.4. 이온교환법에 의한 키랄착체의 고정화

금속착체들은 수소결합이나 혹은 이온결합으로 담체표면에 결합될 수 있다. 음이온으로 하전된 담체상에는 양이온성 착체가 정전기적 힘으로 고정화된다.

Frunza[31] 등과 Piaggio[32] 등은 MCM-41상에 키랄 Mn(salen) 착

Table 6. Examples for Heterogenized Chiral Catalysts in Various Reactions Using Polymer as a Support

Entry	Ref.	Reactions	Catalyst	e.e.
1	34			1 recycle 99% 2 recycle 94%
2	21			1 recycle 98% 2 recycle 98%
3	22			1 recycle 96% 2 recycle 96%
4	24, 35			1 recycle 98% 2 recycle 96%
5	36			99%

물을 고정화시켜 촉매로 사용한 바 있었다. 우선 망간으로 이온교환된 Al-MCM-41을 제조한 뒤 살렌 리간드를 고정화시키면 올레핀의 에폭사이드반응에서 촉매의 활성이 향상되고 생성물 에폭사이드의 *cis* : *trans* 비가 증가하는 것을 확인하였다. 얻어진 *trans*형 에폭사이드의 ee%는 70%였으며, 이는 등량의 균일계 촉매를 사용한 경우와 거의 같은 값이었다.

최근에 Wagner[33] 등은 키랄 로듐 디포스핀을 출발물질로 하여 이온교환능력을 갖는 Al-MCM-41에 고정화시킨 불균일계 촉매를 제조하였다. 이 때 촉매활성분자가 양이온으로 하전되었기 때문에 무기담체에 고정화된 결합력은 이온결합성으로 이루져 있다. Dimethylitaconate의 수소화반응을 시험반응으로 선정하여 연구하였을 때, 이 고정화 촉매는 매우 높은 입체선택성을 나타내었으며 그 결과를 Table 5에 간략히 나타내었다. 키랄촉매를 부착시키지 않은 Al-MCM-41 담체 자체만은 이 반응에 대하여 전혀 활성을 보이지 않았다. 반응 후에 촉매는 여과로 생성물로부터 분리가 가능하였고, 다른 처리 없이도 새로이 촉매로서 사용이 가능하였다. 촉매활성은 재사용 시에도 그대로 유지되어 전환율이나 선택성의 저하는 별로 관찰되지 않았다.

3. 폴리머에 고정화된 키랄 촉매

고분자담체는 키랄 리간드를 고정화시키는데 사용될 수 있는 매력적인 재료 중의 하나이다. 공유결합으로 키랄 리간드를 폴리머 담체에 연결시키는 방법은 금속착체의 고정화법으로 매우 흔히 채택되고 있으며, 일반적으로 성공적인 적용 결과는 공중합법이나 그라프팅법으로 고정화시킨 촉매씨스템에서 확인되고 있다[16,17,21,23-25,34-36]. 폴리머 담체에 키랄착체를 결합시킨 촉매들은 비대칭반응에서 매우 높은 광학선택성을 보여주는 것으로 보고되었다. Table 6에 요약한 결과들은 현재까지 보고된 연구결과 중에서도 폴리머 담체에 고정화시킨 키랄촉매를 사용하여 현저히 높은 광학선택성과 활성을 나타낸 경우들이다.

Table 6의 entry 1과 같이, 2% 가교된 폴리스티렌 상에 그라프팅된 폴리아미노산 촉매는 몇 종류의 찰콘 유도체의 에폭사이드화반응에 있어서 생성물의 광학순도를 99% 이상으로 향상시키고 연속적인 재사용이 가능한 것으로 보고되었다[34].

올레핀의 에폭사이드반응과 더불어 올레핀의 dihydroxylation에 의한 1,2-diol의 합성반응은 매우 유용하고 흥미로운 반응이다[21,22]. 폴리머에 고정화된 키랄촉매를 올레핀의 비대칭 산화반응에 적용하여 얻은 몇 가지 결과 예를 Table 6에서 살펴볼 수 있다.

폴리머씨스템은 키랄성 착체를 고정화시킬 때 몇가지 장점을 나타내며, 올레핀의 이수산화반응에서 OsO_4과 같이 독성이 있는 물질을 취급할 때에는 안정성을 제공할 수 있다. 두 종류의 신코나 알칼로이드(quinine 및 quinidine)의 존재하에서, 폴리머 담지 촉매를 사용하면 최고 99.9 %ee에 이르는 광학순도의 생성물이 얻어진 바 있다[23].

그러나 폴리머에 고정화된 알칼로이드 유도체 촉매에서도 비교적 고가이고 독성이 있는 OsO_4의 침출은 완전히 억제할 수 없었다. 반면에 실리카에 고정화된 알칼로이드 촉매의 경우에는 OsO_4가 아주 강

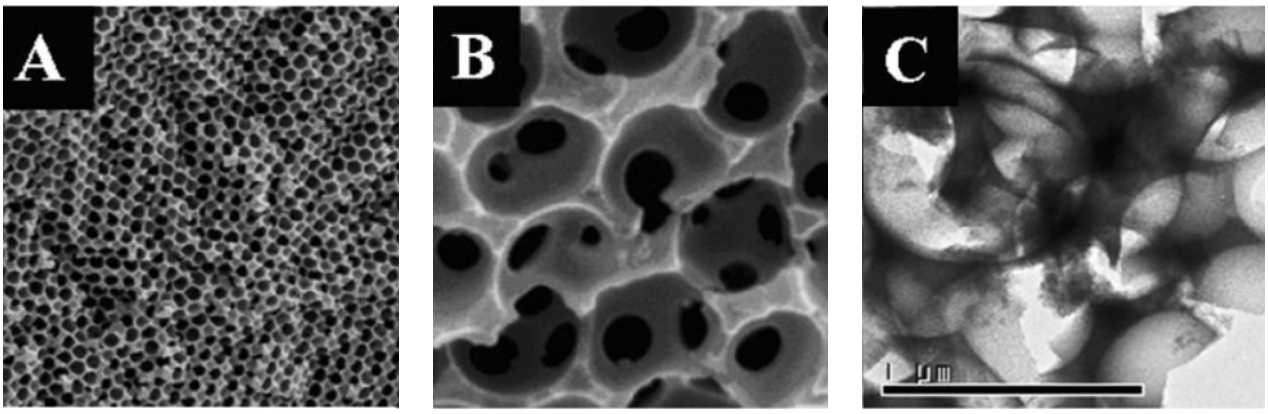


Figure 2. SEM and TEM images of bimodal silica structure (A) cross-section of the calcined monolith obtained from the mixture of n-butanol/ethanol solvent (n-Butanol : EtOH=1 : 3), (B) enlargement of (A), (C) TEM image of monolith sample.

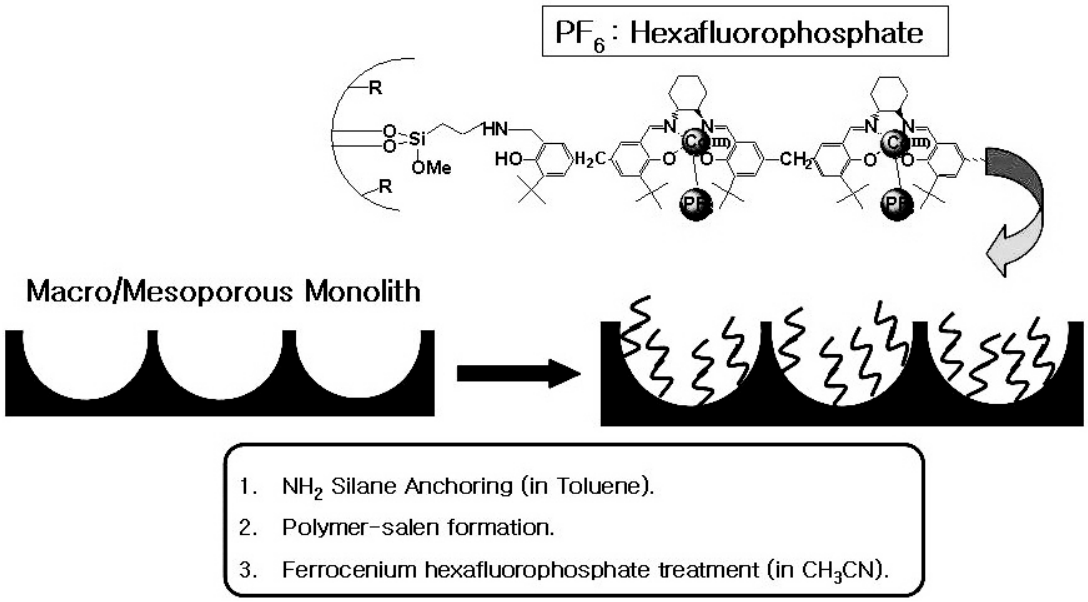


Figure 3. The structure of heterogeneous salen catalyst immobilized on meso/macroporous composite.

하게 결합되어 한번 반응에 사용한 촉매를 여과, 세척하여 재사용하였을 때 활성저하나 선택성 감소가 전혀 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.

무기 실리카담체상에 고정화된 알칼로이드촉매는 폴리머 담체에서 나타나는 단점을 극복할 수 있는 가능성을 보여주고 있다. 케톤류의 BH_3에 의한 수소화반응은 고정화촉매의 활성을 조사하는데 흔히 적용되는 테스트반응이다[24,35,36]. 폴리스티렌 담체에 그라프팅된 디페닐아미노 알코올 유도체 촉매는 케톤과 옥심에테르의 BH_3 수소화반응에 대하여 훌륭한 촉매활성을 나타내고 있다(99% 이상의 광학순도; entry 4 및 5(Table 6)).

특정 관능기를 갖는 리간드를 적당한 모노머와 함께 공중합시키는 방법은 그라프팅법 의한 촉매고정화법 보다도 더 자주 응용된다. 중합과정이 잘 진행된다고 하더라도 얻어진 폴리머 생성물 중의 촉매활성점의 특성을 조절하거나 예측하기는 매우 어렵다. 폴리머 담체의 특성(화학적 조성, 가교화도, 다공도 등)은 고정화된 활성점의 촉매기능에 영향을 미치는 것은 잘 알려져 있다.

유기 폴리머와는 달리 메조세공을 갖는 무기 실리카담체는 유기용매에 불용성이고 팽윤되지 않으므로, 무기 담체는 많은 면에서 유기담체와는 현저하게 그 특성이 다르다. 결과적으로 위의 Table들에서 나타낸 바와 같이 무기 메조세공 물질들은 유기 폴리머 대신에 키랄성 착체의 고정화용으로 널리 응용되고 또 개발되고 있다. 최적의 담체를 선정하려면 먼저 적용하려는 반응특성을 잘 이해하여야 하며, 그 반응씨스템에 적합하도록 담체 종류를 고려해야 할 것이다. 유기 혹은 무기물과 같은 재료 종류의 선정은 응용하고자 하는 목적에 부합하여 유연성있게 채택하여야 하고, 최상의 촉매기능을 얻기 위해 표면화학적인 최적화를 꾀하여야만 한다.

최근 저자들은 크기가 매우 균일한 폴리스티렌 구형 입자를 주형체로 사용하고 이들이 서로 최밀 충진되었을 때 그 틈 사이에 메조 세공물질이 형성될 수 있는 졸을 첨가시켜 메조/마크로세공을 갖는 무기 복합체를 합성하였다. 이 재료는 Figure 2에서 보는 바와 같이 3차원적으로 거대세공이 서로 연결되어 있으며, 세공벽은 메조세공을 갖는 MCM-41로 구성되어 있다. 거대세공은 MCM-41졸이 완전히 고화된

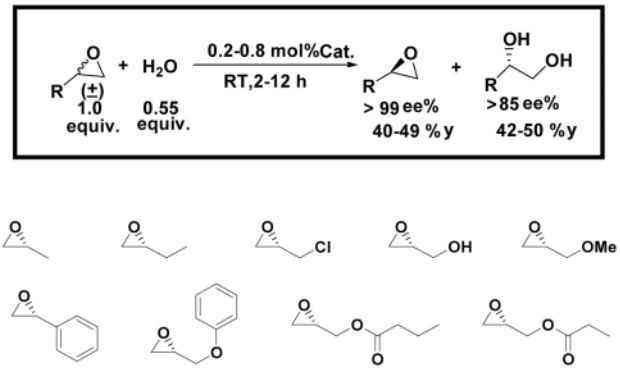


Figure 4. The asymmetric HKR of various racemic epoxides by using Co(III)-(PF_6) salen catalysts immobilized on meso/macro porous silica.

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 잘 연결된 구조를 가지고 있다. 표면에 존재하는 실란올에 아민기를 갖는 실란을 결합시키고, 합성한 디알데하이드 화합물과 키랄 1,2-디아민을 순차적으로 결합시켜서 무기재료의 표면에 결합된 고분자형 살렌을 얻었다(Figure 3). 살렌분자의 중심에 코발트를 도입하고 다시 훼로세니움 헥사플루오르 포스페이트로 산화시켜 (PF_6)함유 Co(Ⅲ)살렌 촉매를 제조하였다. 이들 고정화 촉매는 여러 종류의 라세믹 에폭사이드의 가수분해적 속도차이에 따른 비대칭분리반응에서 높은 활성을 나타내었다. 더욱이 이 고정화 촉매는 반응후 생성물을 여과로 분리 제거하고 다시 새로운 반응물을 공급하여 재사용할 수 있었다. 이처럼 여러 차례 재사용하여도 촉매의 활성이 그대로 유지됨을 관찰하였다. 물과 라세믹 에폭사이드의 반응은 코발트형 키랄살렌에 의하여 광학선택적으로 일어나며, 서로 다른 키랄성을 갖는 살렌 촉매는 각각 한쪽편의 광학이성체인 에폭사이드를 가수분해시켜 디올을 형성시키고, 공격받지 않은 에폭사이드는 반응씨스템에 잔류하게 된다. 이 반응은 촉매존재 하에서 두 에폭사이드 광학이성체 중에서 친핵체에 의해 공격받는 속도에 의해 광학선택성이 결정되므로 kinetic resolution이라고 불리우는데, 반응 후에 회수되는 에폭사이드의 거울상 이성체순도는 99% 이상에 이르고 수율도 이론값에 가까운 45% 정도에 이른다. 이 반응에 적용할 수 있는 에폭사이드의 종류는 100여종에 이르며, 생성되는 키랄 에폭사이드와 디올화합물은 서로 화학적 성질이 다르기 때문에 증류와 같은 일반적인 분리법으로도 쉽게 분리할 수 있다. Figure 4에는 고정화된 키랄살렌 촉매 존재 하에서 수행한 비대칭 가수분해의 반응물로 사용한 여러 에폭사이드의 종류와 반응조건을 간략히 나타내었다. Kinetic resolution반응을 응용하면 수 많은 고광학순도의 에폭사이드와 디올의 제조가 가능하며, 합성된 탄소수 3개의 에피클로로히드린이나 다양한 방향족유도체들은 여러 종류의 의약품 중간체원료로 이용되고 있다.

4. 맺음말

활성이 우수한 균일계 키랄촉매를 고체 담체에 여러가지 방법으로 고정화시키는 과제는 매우 흥미로운 분야 중의 하나이다. 최근 새로운 구조의 촉매를 설계하여 각종 담체에 고정화시키는 연구나 여러 방법을 통하여 촉매의 활성과 선택성 및 재생성을 향상시키려는 시도가 다양하게 진행되고 있다. 특정한 한 종류의 키랄촉매가 범용으로 모든 반응에 적용할 수 없는 것과 같이 어떤 고정화방법이 모든 비대칭반응에 효과적으로 응용될 수 있도록 일반화되지 못한다. 최적의 유기 또는 무기 담체의 종류는 반응목적에 부합하여 유연성있게 채택하여야 하고, 최상의 촉매기능을 얻기 위해 표면화학적인 여러 요소를 고려하여야 한다. 현재까지는 특정 반응에 한정되어 촉매의 활성과 광학선택성이 유지된 채 재생응용이 가능한 촉매가 몇가지 알려져 있다. 비록 모든 프로세스가 장점과 단점을 지니고 있지만, 키랄촉매를 고정화시켜 사용하려는 최종 목적은 비대칭 촉매반응에 여러 번 사용할 때 광학순도의 감소가 없는 재생성이 우수한 촉매의 개발일 것이다. 고정화 촉매의 기능을 향상시키기 위해서는 비대칭촉매활성이 큰 키랄 리간드의 설계 및 변조를 중심으로 하여 타당한 고정화방법을 개발하고 촉매활성점 주변환경과 담체표면의 특성을 잘 이해하여야만 한다. 앞으로 다양한 종류의 담체재료의 개발과 더불어 조합방법(combinatorial method)을 통한 새로운 키랄 리간드의 스크리닝 및 고정화응용 연구도 점차 발전할 것이며 가까운 미래에 공업화현장에서의 적용도 가능하리라 기대한다.

감 사

This work was partly supported at the Regional Innovation Center for Environmental Technology of Thermal Plasma(ETTP) at Inha University designated by MOCIE (2006).

참 고 문 헌

1. R. Noyori, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, John Wiely, New York (1994).
2. R. A. Sheldon, Chirotechnology; Industrial Synthesis of Optical Active Compounds, Marcel Dekker, New York (1994).
3. (a) H.-U. Blaser, B. Pugin, and M. Studer, Chiral Catalyst Immobilization and Recycling, ed. D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom and P. A. Jacobs, WILEY-VCH, chap 1,2 (1998). (b) A. Tai and T. Sugimura, *ibid*. chap 8, 173 (1998).
4. H. U. Blaser and H. P. J. Wiehl, *J. Mol. Cat*., 215 (1991).
5. B. Minder, M. Schurch, T. Mallat, A. Baiker, T. Heinz, and A. Pfaltz, *J. Catal*., **160**, 261 (1996) .
6. B. Minder, T. Mallat, A. Baiker, G. Wang, T. Heinz, and A. Pfaltz, *J. Catal.*, **154**, 371 (1995).
7. H.-U. Blaser and B. Pugin, Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis, ed. G. Jannes and V. Dubois, Plenum Press, 33 (1995).
8. S. Bhaduri, V. S. Darshane, K. Sharma, and D. Mukesh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*., 1738 (1992).
9. R. L. Augustin, Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist, ed. Marcell Dekker, 313 (1996).
10. K. Balazsik, B. Torok, G. Szakonyi, and M. Bartok, *Applied Catalysis A: General*, **182**, 53 (1999).
11. A. Corma, M. Iglesias, C. del Pino, and F. Sanchez, *J. Chem. Soc*., *Chem. Commun*., 1253 (1991).
12. U. Nagel and E. Kinzel, *J. Chem. Soc*. *Chem. Commun*., 1098 (1986).
13. D. S. Shephard, *Stud. Surf. Sci. Catal*., **129**, 797 (2000).

14. D. Pini, A. Mandoli, S. Orlandi, and P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 3883 (1999).
15. G.-J. Kim and J.-H. Shin, *Tetrahedron Letters*, **40**, 6827 (1999).
16. D. C. Sherrington, *Catalysis Today,* **57**, 87 (2000).
17. L. Canali, E. Cowan, H. Deleuze, C. L. Gibson, and D. C. Sherrington, *Chem. Commun*., **23**, 2561 (1998).
18. D. Brunel, P. Sutra, and F. Fajula, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **129**, 773 (2000).
19. S. Xiang, Y. Zhang, Q. Xin, and C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed*., **41**, 821 (2002).
20. C. E. Song, J. W. Yang, and H. J. Ha, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 841 (1997).
21. C. Bolm and A. Gerlach, *Eur. J. Org. Chem*., 21 (1998).
22. B. B. Lohray, E. Nandanan, and V. Bhushan, *Tetrahedron Letters*, **35**, 6559 (1994).
23. C. E. Song, J. W. Yang, H. J. Ha, and S. G. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 645 (1996).
24. U. Kragl and T. Dwars, *TRENDS in Biotechnology*, **19**, 442 (2001).
25. D. Brunel, N. Bellocq, P. Sutra, A. Cauvel, M. Lasperas, P. Moreau, F. D. Renzo, A. Galarneau, and F. Fajula, *Coordination Chemistry Reviews*, **178**, 1085 (1998).
26. S. W. Kim, S. J. Bae, T. Hyeon, and B. M. Kim, *Microporous and Mesoporous Materials*, **44**, 523 (2001).
27. A. Heckel and D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*., **39**, 163 (2000).
28. M. J. Sabater, A. Corma, A. Domenech, V. Fornes, and H. Garcia, *Chem. Commun*., 1285 (1997).
29. S. B. Ogunwumi and T. Bein, *Chem. Commun*., 901 (1997).
30. C. Schuster and W. F. Holderich, *Catal. Today*, **60**, 193 (2000).
31. L. Frunza, H. Kosslick, H. Landmesser, E. Hoft, and R. Fricke, *J. Mol. Catal*. A: Chemical, **123**, 179 (1997).
32. P. Piaggio, P. Mcmorn, C. Langham, D. Bethell, P. C. Bulman-Page, F. E. Hancock, and G. J. Hutchings, *New J. Chem*., 1167 (1998).
33. H. H. Wagner, H. Hausmann, and W. F. Holderich, *J. Catal.*, **203**, 150 (2001).
34. S. Itsuno, M. Sakakura, and K. Ito, *J. Org. Chem*., **55**, 6047 (1990).
35. C. Franot, G. B. Stone, P. Engeli, C. Spondlin, and E. Waldvogel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2755 (1995).
36. S. Itsuno, Y. Sakurai, and K. Ito, *POLYMER*, **28**, 1005 (1987).