

# Alkoxy-amine-aluminum 유도체에 의한 키랄 분자 인식 Chiral Molecular Recognition by Alkoxy-amine-aluminum Derivatives

김종미\*  
 Jong-Mi Kim\*

## <Abstract>

The enantioselective reduction of representative prochiral alkyl-aryl ketones with a new chiral alkoxy-amine-aluminum derivatives from aluminum hydride and  $\alpha,\alpha$ -diphenyl- $\beta$ -amino alcohols, such as (S)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol(AMDPB) and (S)-(-)-2-(diphenylhydroxy-methyl)pyrrolidine(DPHMP), in THF at 0 °C was studied. In the reduction of alkoxy-amine-aluminum derivatives, acetophenone, propiophenone, isopropiophenone, and butyrophenone are reduced to corresponding aromatic secondary alcohols with 34~60 % enantiomeric excess of (S)-isomers. For such ketones, the optical induction was enhanced by increasing a size of alkyl groups.

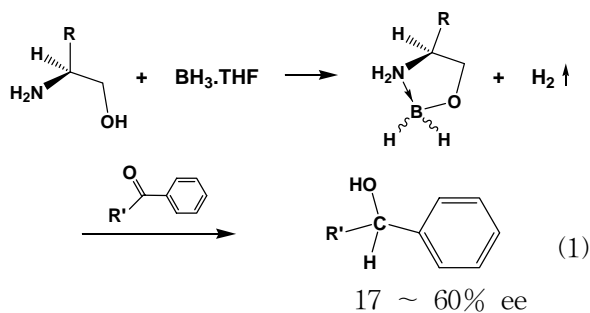
**Keywords :** *Enantioselective reduction, Chiral auxiliary, AMDPB, DPHMP, Chiral alkoxy-amine-aluminum derivative, Enantiomeric excess,*

## 1. 서론

생체 내에서 생리 활성을 가지는 광학활성 물질의 분리 및 합성은 천연물 연구의 가장 중요한 분야중 하나로 많은 연구가 이루어졌다.<sup>1,2,3</sup> 특히 비대칭 환원 반응을 이용한 천연물 합성은 자연생성물 합성의 매우 중요한 분야로 이를 성공적으로 수행하기 위한 수많은 환원제 연구<sup>4,5</sup>가 보고되었다. 최근 보고된 금속키랄 환원제로는 광학활성 알킬기가 금속원자에 직접 결합된 금속수소화물<sup>6,7,8</sup>,  $\beta$ -위치의 3차 탄소에 결합된 수소의 전이 반응을 이용한 비대칭 환원제,<sup>9,10,11</sup> 광학활성 리간드를 이용한 촉매접촉 수소화 반응과 수소화알루미늄 리튬이나 수소화 붕소 화합물에 광학활성 알코올이나 광학활성 아민과 같은 광학활성 보조제를 반응시켜

얻은 금속수소화물<sup>12,13,14</sup> 등이 있다

1981년 Itsuno 등이 borane에 키랄 보조제가 첨가된 alkoxy-amine-borane complex가 17-60 % ee로 pro-chiral 방향족 케톤을 키랄 알코올로 전환한다고 보고한 후 (eq 1)<sup>13</sup> 키랄 보조제로 광학활성 아미노 알코올을 이용하는 연구가 활발히 이루어지고 있다.



\* 정희원, 교신저자, 경북과학대학 화장품과 교수, 理博  
 E-mail : kjm@kbsu.ac.kr,

\* Corresponding Author, Professor, Department of Cosmetics,  
 Kyongbuk Science University, Ph. D.

입체 특이성이 뛰어난 광학활성 보조제를 이용할 경우 one-step으로 이루어지는 기존의 금속 수소화물에 비해 높은 수득률의 생성물을 얻을 수 있으며 광학활성 보조제로 *a,a*-diphenyl- $\beta$ -amino alcohols을 사용하는 borane complex의 경우는 방향족 케톤의 비대칭 환원 반응에서 약 90% ee 이상의 높은 광학순도를 나타내었다.<sup>14</sup>

따라서 본 연구는 금속수소화물로 borane 에 비해 가격이 저렴하고 실험실에서 합성 가능한 aluminum hydride/THF를 이용하고 키랄 보조제로는 *a,a*-diphenyl- $\beta$ -amino alcohols을 사용하여 광학활성 alkoxy-amino aluminum complex를 합성하고, 그 환원력을 조절하여 유기합성의 광학활성환원제로의 적용가능성을 연구하였다.

## 2. 실험

### 2.1 일반사항

본 연구에 사용한 모든 유리기구는 150 °C의 오븐에서 3시간 이상 건조시킨 후 무수 질소 대기 상태를 유지하여 조립하였으며, 모든 실험은 주위와 완전히 차단된 질소 대기압 하에서 진행되었다. 연구에 사용된 질소는 vanadous sulfate-amalgamated zinc가 충전된 산소제거 장치를 거친 후 수산화나트륨 및 무수염화칼슘관을 통과하여 산소를 완전 제거하여 사용하였다. 모든 용액 및 액체 시약의 이동에는 6 인치 바늘이 달린 주사기와 double-ended needle을 사용하여 외부 공기와의 접촉을 최소화시켰다. 따라서 모든 반응은 주위와 완전히 차단된 질소대기압 하에서 진행하였다.

### 2.2 시약 및 기기

본 실험에 사용된 모든 유기화합물은 고순도의 상품으로 사용직전 정제하여 사용하였다. 용매인 tetrahydrofuran (THF)은 4 Å분자체로 하루이상 말린 뒤 sodium-benzo phenone ketyl로 질소 대기압하에서 증류 후 사용하였으며, lithium aluminum hydride는 Aldrich Chemical Co.로부터 구입하여 더 이상의 정제 없이 사용하였다. 광학순도 결정시약인(*R*)-(+)-MTPA는 Aldrich 사 제품을 구입하여 산화물로 전환한 후 사용하였다.

생성물의 확인이나 광학순도를 결정하기 위

한 모든 분석에는 15m, carbowax 20M capillary column을 사용하여 Hewlett-Packard 5890 가스크로마토그래피와 Varian 3300 가스크로마토그래피를 이용하였다. <sup>27</sup>Al NMR 스펙트럼 분석은 Bruker AMX 300을 이용하였고 기준물질로는 [Al(H<sub>2</sub>O)<sup>6</sup>]<sup>3+</sup>를 이용하여 상대적인 화학적 이동 정도를 확인하였다.

## 2.3 Aluminum Hydride 용액 제조

### 2.3.1 Lithium Aluminum Hydride(LiAlH<sub>4</sub>-THF) 용액의 준비

결가지가 달린 2 L의 플라스크에 magnetic bar, 수은 bubbler가 달린 냉각기를 연결시키고 마른 질소로 식힌 뒤, 20.9 g의 lithium aluminum hydride(ca. 720 mmol)을 넣는다. 여기에 double-ended needle을 사용하여 600 mL의 무수 THF를 넣고 7일 동안 잘 저어준다. 용액을 침전시키고 상층액이 투명해지면 일정량을 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-THF (1:1) 용액으로 가수분해하여 LiAlH<sub>4</sub>-THF의 농도를 결정한다.

### 2.3.2 Aluminum Hydride(AlH<sub>3</sub>-THF) 용액제조

magnetic bar, reflux condenser, 수은 bubbler가 연결된 1 L의 플라스크에 미리 준비한 lithium aluminum hydride 용액 (1.20 M, 600 mmol) 500 mL를 넣는다. 이 용액을 0 °C로 유지한 후, 59.1 g의 methanesulfonic acid (615 mmol, 2.5% 과량)를 천천히 주입한다. 0 °C에서 1시간 정도 반응하여 aluminum hydride(AlH<sub>3</sub>)를 합성하였다(eq. 2).

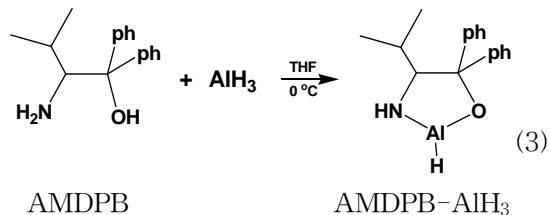


이렇게 준비한 AlH<sub>3</sub>-THF의 농도는 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-THF (1:1) 혼합용액으로 가수분해한 결과 1.10 M 이었다.

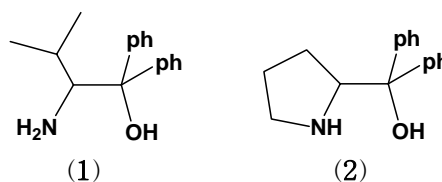
## 2.4 Chiral Alkoxy-amine-aluminum 유도체 합성

결가지가 달린 50 mL 등근플라스크를 완전히 건조한다. 여기에 9.1 mL의 AlH<sub>3</sub>-THF (1.10 M, 10 mmol)와 THF에 녹인 2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol (AMDPB) 11 mL (1 M, 11 mmol)을 동시에 주입한다. 0 °C에서 한 시간 반응시켜 chiral aluminum 화합

물인 AMDPB-AIH<sub>3</sub> 을 합성하였다 (eq. 3).

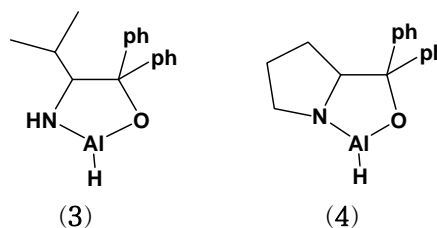


제인 chiral alkoxy-amine- aluminum 유도체 (3),(4)를 합성하였다.



## 2.5 Chiral Alkoxy-amine-aluminum 유도체와 케톤의 비대칭 환원반응

케톤의 비대칭 환원반응은 acetophenone과 AMDPB-AIH<sub>3</sub>를 예로 들어 설명하면 다음과 같다. 30 mL 플라스크에 수은 bubbler를 장치하고 불꽃으로 완전히 건조시킨 후 0 °C, THF 용매하에서 AMDPB-AIH<sub>3</sub> (1 mmol)와 THF에 녹인 acetophenone (1.33 g 1.1 mmol)을 가하여 6시간 반응한다. 3 N HCl로 가수분해 한 후 NaCl로 포화시키고 ethyl ether로 유기층을 분리하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 생성물은 GC를 이용하여 확인하였으며 광학순도는 MTPA 에스테르유도체로 전환하여 분석하였다.<sup>15</sup>



THF 용매하에서 AlH<sub>3</sub>에 2 종류의 아미노알코올을 반응시킨 결과 AMDPB는 25 °C에서 빠르게 2당량의 수소를 발생시킨 후 서서히 3 당량의 수소가 발생되었으나, 0 °C 에서는 1시간에 2당량의 수소가 발생한 후 더 이상의 수소가 발생하지 않아 alkoxy-amine-aluminum 유도체가 생성됨을 확인하였다.

## 2.6 MTPA esters의 제조

(R)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenyl acetic acid (MTPA)를 산염화물로 전환하여 사용하였다.<sup>16</sup> vial에 고무마개를 하고 생성 알코올인 1-phenylethanol (0.1 mmol), CCl<sub>4</sub> (0.3 mL) 와 pyridine (0.3 mL)을 혼합한 후 MTPA acid chloride (26  $\mu$ l)를 넣고 25 °C에서 3 시간 반응시킨다. 반응이 완결되면 3 mL의 ethyl ether로 희석한 후 1 N HCl (2 $\times$ 2 mL) 과 brine (2 mL)으로 씻고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 포화시켜 MTPA ester를 제조하였다.

## 3.2 Chiral Alkoxy-amine-aluminum 유도체와 케톤의 비대칭 환원반응

새로운 비대칭 환원제인 chiral aluminum 화합물의 환원력을 입체적 환경이 다른 알킬-아릴 케톤인 acetophenone, propiophenone, isopropiophenone 및 butyrophenone 등 4종의 케톤에 대해 조사하여 그 결과를 Table 1과 Table 2에 나타내었다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1 Chiral Alkoxy-amine-aluminum 유도체 합성

$\alpha,\alpha$ -diphenyl- $\beta$ -amino alcohols인 (S)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol (AMDPB)(1)과 (S)-(-)-2-(diphenyl hydroxy-methyl)pyrrolidine (DPHMP)(2)은 95%이상의 광학순도를 가진  $\alpha$ -amino acids 로부터 합성하였으며,<sup>17</sup> aluminum hydride에 AMDPB와 DPHMP를 1 당량 반응시켜 새로운 키랄 환원

키랄 유도체로 (S)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol을 사용한 AMDPB-AIH<sub>3</sub>의 경우 8 시간 안에 98 % 이상의 수득률로 모두 대응하는 알코올로 반응이 완결되었으며, 조사한 모든 케톤은 모두 (S)-이성질체로 전환되었다. 입체적 장애가 가장 작은 acetophenone의 경우 34 % ee로 (S)-1-phenyl-ethanol로 환원되었고 propiophenone, isopropiophenone 및 butyrophenone은 각각 41 % ee, 45 % ee 및 46 % ee로 케톤의 입체적 장애가 증가할수록 광학 수득률도 증가하는 현상을 나타내었다.

**Table 1. Enantioselective Reduction of Selected Aromatic Ketones with AMDPB-AlH<sub>3</sub> in THF at 0 °C<sup>a</sup>**

| ketones          | time (h) | yield <sup>b</sup> | % ee <sup>c</sup> | abs. config |
|------------------|----------|--------------------|-------------------|-------------|
| acetophenone     | 6        | 99                 | 34                | S           |
| propiophenone    | 8        | 98                 | 41                | S           |
| isopropiophenone | 8        | 98                 | 45                | S           |
| butyrophenone    | 8        | 99                 | 46                | S           |

<sup>a</sup>Mmol of ketones/mmol of hydrides = 1: 1.1.<sup>b</sup>Based on relative g.l.c. peak areas of alcohol and ketone.<sup>c</sup>Determined by capillary GC analysis of MTPA esters

aluminum hydride에 (S)-(-)-2-(diphenyl hydroxy-methyl) pyrrolidine이 추가되어 입체 특이성이 AMDPB-AlH<sub>3</sub> 보다 증가한 DPHMP-AlH<sub>3</sub>의 경우는 AMDPB의 경우보다 전체적인 반응성은 비슷하나 광학선택성은 다소 우세하여 보다 증가된 광학 순도를 보였다.

**Table 2. Asymmetric Reduction of Selected Aromatic Ketones with DPHMP-AlH<sub>3</sub> in THF at 0 °C<sup>a</sup>**

| ketones          | time (h) | yield <sup>b</sup> | % ee <sup>c</sup> | abs. config |
|------------------|----------|--------------------|-------------------|-------------|
| acetophenone     | 6        | 98                 | 44                | S           |
| propiophenone    | 6        | 97                 | 52                | S           |
| isopropiophenone | 6        | 98                 | 58                | S           |
| butyrophenone    | 8        | 98                 | 60                | S           |

<sup>a,b,c</sup>See the corresponding footnotes in Table 1.

DPHMP-AlH<sub>3</sub>의 경우도 모두 S-배열의 알코올이 생성되었고, acetophenone, propiophenone, isopropiophenone은 44% ee, 52% ee, 58% ee로 대응하는 알코올로 환원 되었으며 입체적 장애가 큰 butyrophenone의 경우 60 % ee로 (S)-1-phenyl-butan-1-ol로 전환되었다.

#### 4. 결론

본 연구는 (S)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol (AMDPB)과 (S)-(-)-2-(diphenylhydroxy-methyl)pyrrolidine(DPHMP)에 당량의 aluminum hydride를 반응시켜 새로운 chiral alkoxy-amine-aluminum 유도체를 합성하고 이를 입체적 환경이 다른 알킬-아릴 케톤에 적용시켰다. 조사한 알킬-아릴 케톤은 모두

S-배열의 알코올로 비대칭 환원되었고, AMDPB-AlH<sub>3</sub>는 34~46 %의 광학수득률을 나타낸 반면 입체 특이성이 우세한 DPHMP-AlH<sub>3</sub>의 경우는 44~60 %의 조금 증가한 광학 순도를 나타내었다. 이러한 결과는 borane 화합물의 광학수득률 (90 % 이상)과 비교할 때 그 선택성이 떨어지긴 하나 aluminum 화합물의 입체화학적 관계를 알아보는 데 기본 자료가 될 것이며, 키랄 보조제를 이용한 금속 수소화물의 비대칭 환원반응을 이용한 유기합성의 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

#### 참고 문헌

- 1) a) Wienen, S. H. "Topics in Stereochemistry" vol 6, Allinger and E. L. Eliel, Eds., Wiley-Interscience, New York, 1971, pp. 107-176.  
b) Cope, A. C., Ganelin, C. R., Johnson, Jr., H. W., Van Auken, Winker, H. J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3276, (1963)  
c) Fujii, Y., Matsutani, K., Kituchi, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 415 (1985)  
d) Damen, J.; Neckers, D. C. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1913, (1980)  
e) Yamaguchi, M., Yamamatsu, S., Furusawa, T., Yano, S.; Saburi, M., Yoshikawa, S. *Inorg. Chem.*, **19**, 2010 (1980)
- 2) Buckingham, D. A., Marzilli, I. G.; Sargeson, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5133, (1967)
- 3) Damen, J., Necker, D. C., *J. Org. Chem.*, **45**, 1382, (1980)
- 4) a) Morrison, J. D., Mosher, H. S., "Asymmetric Organic Reactions" : Englewood Cliffs, NJ, (1971)  
b) Balentine, D.; Scott, J. W. *Synthesis*, 329, (1978)  
c) Apsimon, J. W., Seguin, R. P., *Tetrahedron*, **35**, 2797, (1978)  
d) Kagan, H. B., Fiaud, J. C., *Top Stereochem.*, **10**, 175, (1978)
- 5) a) Midland, M. M. "Asymmetric Synthesis" vol 2, Chapter 3, Morrison, J. D. Ed.

- Academic Press, New, York, (1983)
- b) Haubenstein, H., *Top. Stereochem.*, **14**, 231, (1983)
- c) Apsimon, J. W., *Tetrahedron*, **42**, 5157, (1986)
- 6) a) Brown, H. C., Mandal A. K. *J. Org. Chem.*, **49**, 2558, (1984)  
 b) Imai, T., Yamamoto, T., Sato, T., Wollmann, T. A., Kennedy, R. M., Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7402, (1986)
- 7) Midland, M. M., Kazubski, A., *J. Org. Chem.*, **47**, 2495, (1982)
- 8) Krishnamarthy, S., Vogel, F., Brown, H. C., *J. Org. Chem.*, **42**, 2534, (1977)
- 9) a) Midland, M. M., Geer, S., Tramontano, A., Zderic, S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2352, (1979)  
 b) Brown, H. C., Pai, G. G., *J. Org. Chem.*, **47**, 1060, (1982)  
 c) Midland, M. M., Mcloughlin, J. I., *J. Org. Chem.*, **49**, 1316, (1984)
- 10) Midland, M. M., Kazubski, A. *J. Org. Chem.*, **47**, 2814, (1982)
- 11) Chandrasekharan, J., Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.*, **50**, 5446, (1985)
- 12) a) Soai, K., Oyamada, H., Yamanoi, T. *J. Chem. Soc. Chem Comm.*, 413, (1985)  
 b) Yamaguchi, S., Mosher, H., Pohland, A., *J. Am Chem. Soc.*, **94**, 9254, (1972)
- c) Sato, T., Gato, Y., Fujisawa, T., *Tetrahedron Lett.*, 4111, (1982)
- d) Noyori, R.; Tomino, R.; Tomino, I.; Tonimoto, Y. *J. Am Chem. Soc.*, **101**, 3139, (1979)
- 13) Hirao, A, Itsuno, S., Hirao, S., Nakahama, S., Yamazaki, N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 315, (1981)
- 14) a) Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 469, (1983)  
 b) Itsuno, S., Hirao, A.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1673 (1983)  
 c) Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Yamazaki, N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2887, (1984)  
 d) Itsuno, S., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S., *J. Org. Chem.*, **49**, 555, (1984)
- 15) MTPA =  $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethyl phenyl acetic acid: Dale, J. A., Mosher, H. S., *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 512 (1973)
- 16) Dale, J. A., Dull, D. A., Mosher, H. S., *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1968)
- 17) Mathre, D. J., Jones, T. K., Xavier, L. C., Blacklock, T. J., *J. Org. Chem.*, **56**, 752 (1991)

---

(2009년 3월 17일 접수, 2009년 8월 21일 채택)