

초음파 조사에 의한 에폭사이드 비대칭 고리열림 반응의 속도 증진 효과

이예원 · 박근우 · 김건중[†]

인하대학교 대학원 화학·화학공학융합학과
(2019년 4월 24일 접수, 2019년 5월 2일 심사, 2019년 5월 9일 채택)

Accelerating Effects of Ultrasonic Irradiation on Reaction Rates for the Asymmetric Ring Opening Reaction of Epoxides

Yae Won Lee, Geun Woo Park, and Geon Joong Kim[†]

Graduate School of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University, Inharo 100, Nam-gu, Incheon 22212, Korea
(Received April 24, 2019; Revised May 2, 2019; Accepted May 9, 2019)

초 록

본 연구에서는 키랄 코발트 살렌 촉매 존재 하에서 에폭사이드 화합물의 비대칭 고리 열림 반응(EKR)에 미치는 초음파 조사 효과를 기존의 기계적 교반법과 비교하여 고찰하였다. 촉매의 활성을 비교하기 위하여 $AlCl_3$, BF_3 및 니트로벤젠술포산(NBSA)이 결합된 키랄 코발트 살렌을 합성 사용하였으며, 반응물로는 에피클로로하이드린(ECH), 에폭시페녹시프로판(EPP) 및 프로필렌 옥사이드(PO)를 친핵체로는 물과 메탄올을 각각 사용하여 EKR 반응을 수행하였다. 이 반응에서 반응물을 혼합시키는 조작의 일환으로써 초음파를 반응계에 적용한 경우가 통상의 기계적인 교반보다 반응 속도를 현저히 증가시키는 결과를 나타내었다. 최고의 거울상 이성체 과잉도 값인 99 ee%를 얻는데 요하는 반응시간은 초음파를 적용하였을 때가 격렬한 물리적 교반을 행한 경우보다 60% 이상 단축되었으며, 이는 용액 중에서 발생하는 초음파의 공동화 현상에 의해 형성된 강한 전단력에 의한 결과로 해석된다.

Abstract

In this study, effects of the ultrasonic irradiation during the reaction process were investigated for the enantioselective kinetic resolution (EKR) reaction of racemic epoxides in the presence of chiral cobalt salen catalysts, as compared to that of using the conventional mechanical stirring. In order to compare catalytic activities, the chiral cobalt salen complexes having $AlCl_3$ -, BF_3 - and nitrobenzenesulfonic acid (NBSA) were synthesized and used as catalysts, and then three kinds of the racemic epoxides such as epichlorohydrine (ECH), epoxy phenoxypropane (EPP) and propylene oxide (PO) were used as reactants. In addition, EKR reactions have been performed using the water and methanol as nucleophiles, respectively. The unique contribution of ultrasonic irradiation as a powerful mixing medium was evaluated in this study to improve the kinetics in comparison to the conventional mechanical agitation during EKR reactions. The reaction time to obtain the highest 99 ee% became shorten more than that of above 60%, when the ultrasonic irradiation was used. This result may be interpreted by the cavitation effect of ultrasound in the solution, generating a powerful shear force for the very violent mixing.

Keywords: Asymmetric ring opening, Chiral epoxide, Ultrasonication, Salen catalyst

1. 서 론

천연에 존재하는 많은 탄소화합물들은 분자구조 중에 키랄 중심을 지니고 있으며, 키랄 요소는 생체 내에서의 물질 간의 상호작용 및 여러 생물학적 반응에 있어서 중요한 역할을 한다. 생명 그 자체는 키랄성(chirality)의 인식에 의존하게 되는데 이는 키랄 성분 간의 정확한

구조적 인식을 통하여 생물학적 기능들이 작용되기 때문이다[1]. 한 쌍의 광학이성질체(optical isomer)는 동일한 화학적, 물리적 특성을 가지고 있으나 다른 키랄 환경에 놓이게 되면 서로 다른 생리학적 활성도를 나타낸다. 특히 의약품의 경우에는 한 쌍의 광학이성질체 중에서 하나의 광학이성체는 효과적인 치료제로, 다른 하나는 심각한 부작용을 일으키거나 전혀 불필요한 물질인 경우가 많다[2]. 이처럼 한 종류의 광학이성체로부터 합성된 순수 키랄 화합물은 의약품, 식품, 첨가제, 천연물, 농약이나 살충제 등 우리의 일상생활에서 다양한 용도로 사용되고 있다. 두 종의 광학이성체가 50 : 50 (%)씩 섞여있는 혼합물을 라세믹체(racemic)라고 부른다. 이 라세믹체를 반응물로 사용하여, 키랄성이 없는 촉매의 존재 하 혹은 무촉매 화학반응을 통해

[†] Corresponding Author: Inha University,
Graduate School of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University,
Inharo 100, Nam-gu, Incheon 22212, Korea
Tel: +82-32-860-7472 e-mail: kimgi@inha.ac.kr

다른 화합물을 합성하는 경우에는 라세믹 생성물만이 얻어진다. 즉, 한쪽의 광학이성체를 선택적으로 얻기 위해서는 키랄 활성점을 가지는 촉매를 사용해야만 한다. 촉매를 사용하여 고광학순도의 화합물질을 효과적으로 얻기 위한 연구는 오래전부터 꾸준히 진행되어왔다. 말단 부분에 에폭사이드 그룹이 있는 유기 화합물들은 화학반응 및 촉매반응을 통하여 여러 유용한 화합물로 변환시킬 수 있기 때문에 정밀합성에 있어서 매우 중요한 출발 물질군으로 여겨진다. 최근 수십 년간, 거울상 선택도가 높은 순수한 화합물을 합성할 수 있는 효과적인 방법들이 개발되어 왔으며 학술적으로나 산업계에서의 공업적 생산에 있어서 큰 관심과 흥미가 집중되어 왔다. 비대칭 촉매반응은 소량의 고히성 키랄 촉매를 사용함으로써 매우 빠른 속도로 비키랄성(achiral) 반응물을 광학활성을 지닌 키랄 생성물로 전환시킬 수 있다. 비대칭 촉매반응(asymmetric catalysis)의 효율성은 무엇보다도 생성물에 대하여 높은 광학순도(optical yield)를 제공할 수 있도록 잘 설계된 리간드-금속 착물 즉, 키랄 촉매의 선택 여부에 의해 좌우된다고 볼 수 있다. 지금까지 유용한 광학이성체를 합성하려는 연구가 계속적으로 진행되어 왔지만, 고순도의 효과적으로 제조할 수 있는 비대칭 촉매반응의 종류는 그리 많지 않다. 그중에서도 키랄성 살렌분자의 중심에 코발트 금속을 삽입시킨 착체촉매는 개발자의 이름을 따서 Jacobson 촉매라고 불린다. 이 키랄성 촉매는 에폭사이드의 말단 산소 고리를 친핵체인 물이나 알코올로 열 때 매우 높은 활성을 나타내었다[3-6]. 특히 고순도의 거울상 이성체는 분자량이 큰 의약품 유기화합물의 골격 구조 중에서 광학활성을 나타내는 주요 부분으로 작용하게 되므로, 산업적으로는 키랄 에폭사이드 고리와 같이 반응 활성이 높은 중간체를 사용하여 고가의 의약품 화합물을 제조하고 있다. 물과 에폭사이드의 반응은 코발트형 키랄 살렌에 의하여 광학선택적으로 일어나며, 서로 다른 키랄성을 갖는 살렌 촉매는 각각 한쪽 광학이성체인 에폭사이드를 공격하여 키랄 디올화합물을 생성시키고, 공격받지 않은 키랄 에폭사이드는 반응계에 그대로 잔류하게 된다. 이 반응은 촉매 존재하에서 두 에폭사이드 광학이성체 중에서 친핵체인 물의 공격 속도에 의해 광학선택성이 결정되므로 속도론적 가수분해 분할반응(hydrolytic kinetic resolution; HKR) 반응이라고 부르며, 반응 후에 회수되는 에폭사이드의 거울상이성체 순도는 99% 이상에 이르고 수율도 이론적 양에 가까운 40~45% 정도에 이른다[7].

최근까지 본 연구그룹에서는 광학선택성과 활성이 우수한 새로운 키랄 살렌착체 촉매를 설계하고 키랄분자의 합성에 응용하려는 연구의 일환으로, 루이스 산으로 작용하는 철, 알루미늄, 갈륨, 코발트, 탈륨 등의 할로겐 염을 코발트 살렌의 리간드로서 결합시켜 새로운 구조의 촉매를 합성해왔다[8-12]. 이들의 구조적 특성이 라세믹 에폭사이드의 친핵공격적인 비대칭 고리열림반응에서 나타내는 활성을 고찰한 바, 이 촉매들은 광학활성이 우수할 뿐 아니라 생성물을 간단히 분리 처리한 후에 여러 번 재사용할 수 있는 장점을 나타내었다.

초음파(ultrasound, ultrasonic wave)는 인간이 들을 수 있는 가청 한계 범위를 넘어서는 주파수를 갖는 주기적인 음압(sound pressure)을 의미한다. 비록 이러한 한계값이 사람마다 다르지만, 건강한 젊은 사람의 경우 이 값은 약 20 kHz이어서, 20 kHz는 초음파를 구분하는 하한 값으로 고려된다. 넓은 뜻으로는 음파이지만 주파수가 높고 파장이 짧기 때문에 상당히 강한 진동이 생기므로 가청주파대의 음원에서는 볼 수 없는 현상도 나타난다. 예로써, 그 진로가 방향성을 가지면서 짧은 펄스가 나오게 되는 것 등인데, 물속에서 수심과 상대방 물체와의 거리를 측정하는 소나(sound navigation and ranging; SONAR)와 어군탐지기의 원리가 이에 해당한다[13-15]. 각종 공업 방면에서 초음

파를 이용하여 특수한 모양으로 재료를 절단하거나, 작은 정밀 부품을 세정하는데 이용된다. 이 밖에도 혼합되지 않는 액체와 액체를 유화시키거나 금속 용해물, 유리, 절연유 등에 용존된 유해한 기포를 제거하는 수단으로도 활용되며, 용접이 곤란한 금속이나 고분자재료의 용접, 세정, 살균이나 고분자의 화학결합의 절단 및 의학분야의 진단 장치에 저출력 초음파가 활용되고 있다. 20~100 kHz 범위의 초음파는 주로 화학분야에 활용된다. 초음파는 화학적 변화를 일으키기 위해 분자와 직접 상호작용을 일으키지는 않는데, 이는 초음파의 파장이 수 밀리미터 범위여서 분자크기에 비교해서 너무 길기 때문이다. 대신에 초음파가 갖는 에너지를 통해 반응이 일어나는 용액 내에서 국부적으로 고온, 고압의 극한 상태를 만드는 공동화 현상(cavitation)을 일으킨다. 미세한 진공 버블이 격렬하게 파괴되면서 고속으로 충돌하는 제트 기류와 강한 전단력이 형성되기 때문에, 이 효과를 활용하면 초음파를 유화, 밀링, 반응물의 혼합 등과 같은 조작에 효과적으로 응용할 수 있고 화학 반응을 촉진시키기도 한다. Kumar는 수용상 조건에서 초음파를 사용하여 Hantzsch ester와 폴리하이드로퀴놀린 유도체를 성공적으로 합성하고 문헌에 보고한 바 있다[16].

앞에서 서술한 바와 같이, 키랄 살렌 촉매의 작용으로 친핵체가 라세믹 에폭사이드 중에서 한쪽의 거울상 에폭사이드 이성체를 광학선택적으로 공격하여 고리를 여는 광학선택적 속도론적 분할반응(enantioselective kinetic resolution; EKR)에서는 주로 물과 알코올 및 유기 카르복시산이 친핵체로 사용되고 있다[10,17,18]. 그동안 저자 그룹이 수행해왔던 키랄 살렌 촉매의 구조 변경에 따른 촉매의 활성을 높이려던 기존의 시도와는 조금 다르게, 본 연구에서는 우수한 활성을 보였던 몇 종의 키랄 살렌 촉매를 선정하여 라세믹 에폭사이드의 EKR 반응에서 초음파가 반응속도를 증진시키는 혼합효과에 대하여 실험중심으로 연구하였다. 대표적으로 BF_3 나 AlCl_3 및 니트로벤젠술폰산(NBSA) 같은 친전자성의 리간드를 키랄 코발트 살렌 분자에 결합시켜 거울상의 금속착체 촉매를 합성하고, 물과 메탄올을 친핵체로 하여 분자 말단에 에폭사이드 고리를 갖는 3종류의 라세믹 에폭사이드 화합물을 반응물로 사용하여 광학선택적 고리열림 반응을 수행하였다. 특히 가장 주목하여 탐사한 실험인자로서, 반응과정에서 반응물과 촉매의 혼합 및 접촉을 위한 교반법으로 일반적으로 적용하는 기계적 혼합(mechanical stirring; MS) 대신에 초음파만을 반응계에 조사(ultrasonic irradiation; US)하였을 때 같은 조건하에서 반응속도나 얻어지는 생성물의 거울상 선택도에 어떠한 영향을 미치는지를 비교 검토하였다.

2. 실험

2.1. 키랄 코발트 살렌 착체 촉매의 제조

코발트 금속 착체 촉매의 중심구조가 되는 키랄 코발트 살렌 분자는 (*R,R*)-*N,N*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexane diamino cobalt(II) (> 98%)를 Aldrich사로부터 구입하여 정제 없이 그대로 사용하였다. 용매로 사용한 tetrahydrofuran (THF; 석산약품, 시약급, > 98%)나 methylene chloride (MC; 석산약품, 시약급, > 98%) 및 메탄올(삼천화학, 시약급, > 98%) 등도 정제하지 않고 그대로 사용하였다.

키랄 코발트 살렌 분자에 AlCl_3 가 결합된 촉매를 예로 들어 그 제조법을 간략히 소개하면 다음과 같다. 먼저, 상기 키랄 코발트 살렌 분자 1.0 당량에 대하여 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, > 98%)를 1.1 당량(eq.)의 양이 되도록 취하여 THF 용매에 넣어 녹인 다음, 상온에서 공기를 불어 넣으면서 4 h 이상 교반하며 반응시킨다. 회전식 진공 증발기로

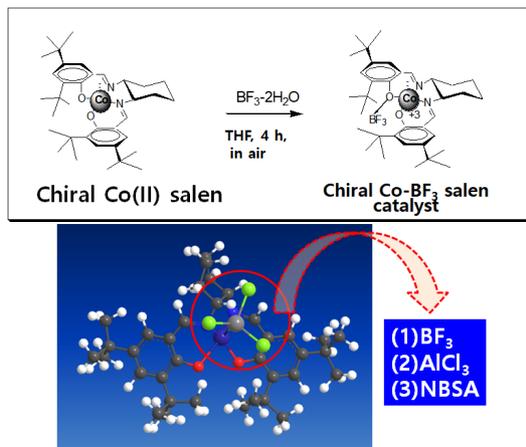


Figure 1. Molecular structure of the chiral Co-salen complexes having AlCl₃, BF₃- and p-NBSA as a ligand. Above inset shows the brief treatment conditions for the synthesis of chiral Co-BF₃-salen complex.

THF 용매를 증발시킨 후, MC 용매에 다시 녹여 녹지 않는 고체 잔류물(살렌에 결합되지 않은 순수 Al염은 MC에 녹지 않음)은 여과하여 제거하고 녹는 용액만 취하여 진공 증발기에서 MC 용매를 제거하여 촉매를 정제하였다. 얻어진 고체는 80 °C 오븐에서 12 h 건조시키고 EKR 반응의 촉매로 사용하였다. 이와 동일한 절차를 통하여 BF₃·2H₂O와 NBSA를 키랄 코발트 살렌 분자와 각각 반응시켜 BF₃, NBSA를 함유하는 금속 착체 촉매를 제조하였다. 이들 촉매는 이후로는 각각 AlCl₃, BF₃, NBSA-Co-Salen 촉매라고 명명한다. 이들 촉매들은 Figure 1에 나타난 바와 같이 살렌분자 중심에 +2가의 코발트 양이온을 삽입하고 그 주변에 리간드(ligand)로서 AlCl₃, BF₃ 및 NBSA가 결합된 분자 구조를 가지며, 촉매 구조의 평가를 위한 기기분석과정과 구조해석은 이미 보고한 논문들에서 상세히 밝힌 바 있다 [9,12,19,20].

2.2. 라세믹 에폭사이드의 비대칭 고리 열림 반응

위의 2.1항과 같은 방법으로 합성한 3종류의 키랄 코발트 살렌을 촉매로 사용하여 라세믹 에폭사이드의 EKR 반응을 수행하였다. 반응물로는 3종의 라세믹 화합물인 에피클로로하이드린(±)-ephychlorohydrine(ECH)), 에폭시페녹시프로판(±)-epoxyphenoxypropane(EPP)), 프로필렌 옥사이드(±)-propylene oxide (PO))를 사용하였으며, 에폭사이드의 고리를 여는 친핵체로는 물과 메탄올을 각각 사용하였다. 이 후로 본문 중에서 반응물의 종류를 나타낼 때에는 약자로서 각각 ECH, EPP 및 PO로 표기한다. Figure 2에는 반응물인 라세믹 에폭사이드가 살렌 촉매 존재하에서 친핵체인 물과 메탄올에 의해 산소고리가 열림으로 얻어지는 생성물의 구조를 ECH를 중심으로 간략히 나타내었다. 앞서서도 언급한 바와 같이, 키랄 살렌 촉매의 작용으로 물과 메탄올이 라세믹 에폭사이드 중의 한쪽 거울상 에폭사이드 이성체를 광학선택적으로 공격하여 고리를 열면 거울상 디올(diol) 및 에테르(ether) 이성체가 생성되며, 친핵체에 의하여 공격을 받지 않은 키랄 에폭사이드는 반응시스템에 그대로 남게 된다. 이때 반응계에 남겨지는 에폭사이드는 점차 광학순도가 높아지게 되는데, 반응과정 동안에 일정한 간격으로 시료를 채취하여 거울상 이성체들의 종류와 광학순도를 분석하였다. 대표적으로, 반응물 ECH를 사용하는 촉매반응 절차에 대하여 간략히 기술하면 다음과 같다. 먼저 25 mL 부피의 둥근 플라스크에 칭량한 키랄 코발트 살렌 촉매(0.5 mol%; chiral BF₃, AlCl₃,

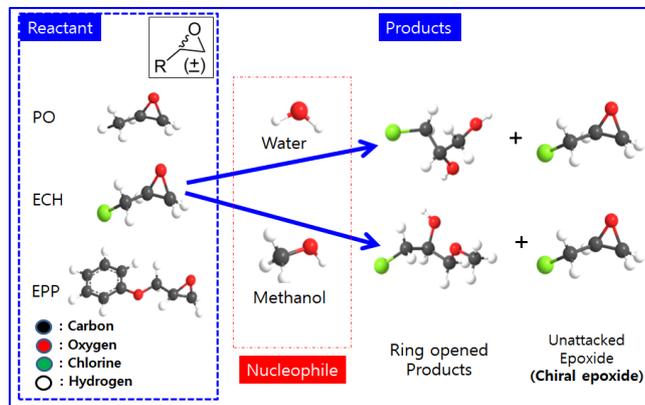


Figure 2. Typical EKR reaction of (±)-ECH, (±)-PO and (±)-EPP with different nucleophiles.

NBSA-salen catalyst)와 5 mL의 THF 및 (±)-ECH(10 mmol)를 채운다. 이 혼합물을 상온, 상압의 조건 하에서 마그네틱 교반기로 격렬하게 교반하거나 혹은 초음파 발생기(100 W, ultrasonicator) 내에 위치시켜 초음파를 조사한다. 초음파를 적용하는 반응에 있어서는 마그네틱 교반과 같은 기계적 교반은 별도로 하지 않고 단지 초음파만을 조사하였다. 비대칭 촉매반응은 반응기에 물 또는 메탄올 친핵체(5.5 mmol, 0.55 eq.)를 첨가하면서부터 시작된다. 반응은 최대 8 h 동안 유지하였으며, 30 min 간격으로 생성물 시료를 채취하여 분석하였다. 반응물인 에폭사이드의 전환율과 생성물의 광학순도에 해당하는 거울상 이성체 과잉도 값(enantiomeric excess; ee%)은 가스크로마토그래피(gas chromatography, Agilent 5890 GC, capillary chiral column, ChiralDEX, r-cyclodextrin trifluoroacetyl, 30 m (길이) × 0.25 mm (내경))법으로 측정, 정량하였다. 이와 같은 촉매반응과 분석 과정은 ECH 이외에도 EPP 및 PO에 대하여도 동일하게 적용하였다.

3. 결과 및 고찰

혼합 매체로서 초음파처리와 기계적 교반 간의 촉매반응속도에 미치는 차이를 비교하기 위해 3종류의 키랄 Co-salen 촉매를 사용한 EKR 반응을 수행하고 그 결과를 Figure 3에 나타내었다. Figure 3에서 친핵체로 물(H₂O)을 사용한 경우에, 물리적 교반(MS) 처리 하에서 (±)-ECH의 HKR 반응 결과를 살펴보면 3종의 촉매 중에서 NBSA-salen > BF₃-salen > AlCl₃-salen 순으로 촉매의 활성이 낮아지는 것을 관찰할 수 있었다. NBSA-salen 촉매는 BF₃, AlCl₃-salen에 비해 80 ee% 이상의 광학순도에 이르는 반응시간이 약 3배가량 짧았으며, 이와 같은 결과는 기계적 교반 처리과정에 대해서도 동일하게 관찰되었다. NBSA-salen 촉매는 코발트가 +2가에서 +3가로 산화되면서 NBSA가 이온결합으로 붙은 구조를 가지는 반면 BF₃와 AlCl₃는 약하게 살렌 분자와 배위되고, 촉매의 합성 과정에서 코발트는 +3가로 완전히 산화되지 못하여 +2~+3의 중간적인 산화상태를 가졌다. 위의 결과에서, 촉매 종류에 따른 촉매활성차이는 기계적 혼합과 같은 외부적인 영향이 아닌 근본적인 촉매구조에 기인하는 차이임이 명백하다. 한편 기계적 혼합 대신에 초음파를 조사하는 조건하에서도 이들 촉매의 활성은 같은 순서를 나타내고 있다. 활성이 큰 NBSA-salen 촉매는 그만큼 상대적으로 매우 빠른 시간 내에 라세믹 ECH 중에서 한쪽의 광학이성체만 선택적으로 공격하여 키랄 디올로 가수분해시킴을 의미한다. 이에 비해 BF₃-salen, AlCl₃-salen 및 NBSA-salen 촉매를 각각 사용하여 초음파

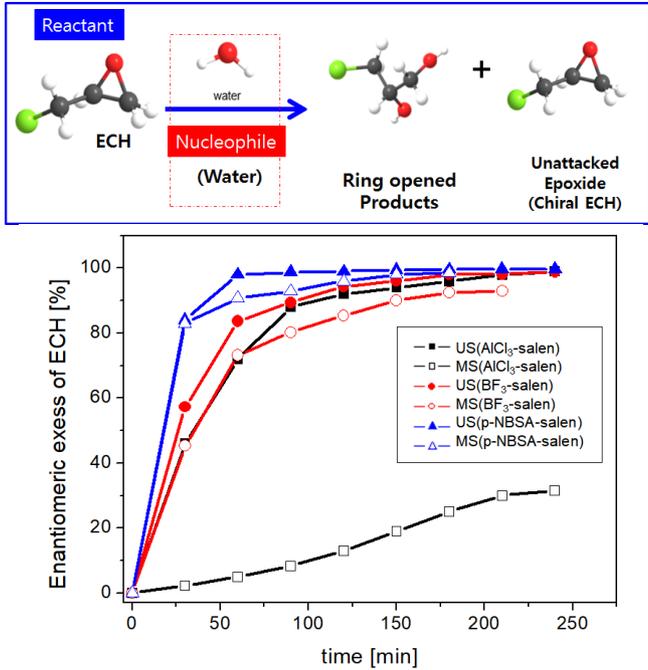


Figure 3. Catalytic activities of homogeneous chiral-Co-salen with BF₃-, AlCl₃-, p-NBSA-salen catalysts in EKR reaction of (±)-ECH with water as a nucleophile (US: ultrasonication, MS: mechanical stirring).

를 혼합매체로 사용한 경우에는 기계적 교반 조작에 비해 반응속도가 월등히 향상되는 것을 확인할 수 있었다. 초음파처리를 조사한 경우 더 짧은 반응시간에 대하여 보다 높은 광학순도의 생성물을 얻을 수 있었으며 약 150 min의 반응시간 이내에서 초음파 처리의 우월성을 뚜렷하게 확인할 수 있다.

친핵체로서 메탄올을 사용하여 (±)-ECH의 고리열림반응을 수행한 결과를 Figure 4에 실었다. AlCl₃-Salen을 촉매로 사용한 경우에 대하여, 각각 MS와 US의 혼합 매체를 달리하고 반응 처리하여 얻은 결과이다. 이 경우에는 MS와 US의 효과는 크게 차이를 보이지 않으나, US 처리한 경우가 더 빠른 반응속도를 나타내고 있으며 반응시간이 120 min 이상이 되면 95 ee%보다 높은 광학순도의 키랄 에폭사이드가 얻어졌다. Figure 3의 결과와 비교하면, 전반적으로 메탄올을 친핵체로 사용한 경우의 반응속도가 물을 친핵체로 사용한 경우보다 크게 빨라짐을 확인할 수 있었다.

Figure 5는 BF₃-Salen 촉매에 대하여, 친핵체로 물과 메탄올을 각각 사용하고 EPP의 EKR 반응을 수행하여 얻은 결과이다. 전반적으로 반응의 진행이 시간에 대하여 직선적인 관계를 나타내고 있다. 물을 사용하여 방향족 에폭사이드인 EPP의 산소고리를 여는 경우가 메탄올을 친핵체로 사용하는 경우보다 빠른 반응속도를 나타내었으며, 기계적인 교반과 초음파의 조사의 효과는 각각의 친핵체를 사용하는 경우에 대하여 모두 초음파를 켜고 반응을 진행시킨 경우가 더 빠른 반응진행을 보이고 있다. 반응시간이 충분히 길어지면 EPP 에폭사이드는 계속하여 친핵체에 의하여 산소고리가 열리게 되어 생성물 중에 잔류하는 공격받지 않은 키랄 에폭사이드는 98 ee% 이상의 광학순도를 나타내게 되었음을 관찰할 수 있다.

라세믹 EPP를 반응물로 사용한 Figure 5와 동일한 반응에 대하여, 촉매로서 AlCl₃-와 NBSA-salen을 각각 적용한 경우에는 AlCl₃-salen 촉매가 NBSA-salen 촉매보다 더 활성이 우수하여 반응속도가 더 빠

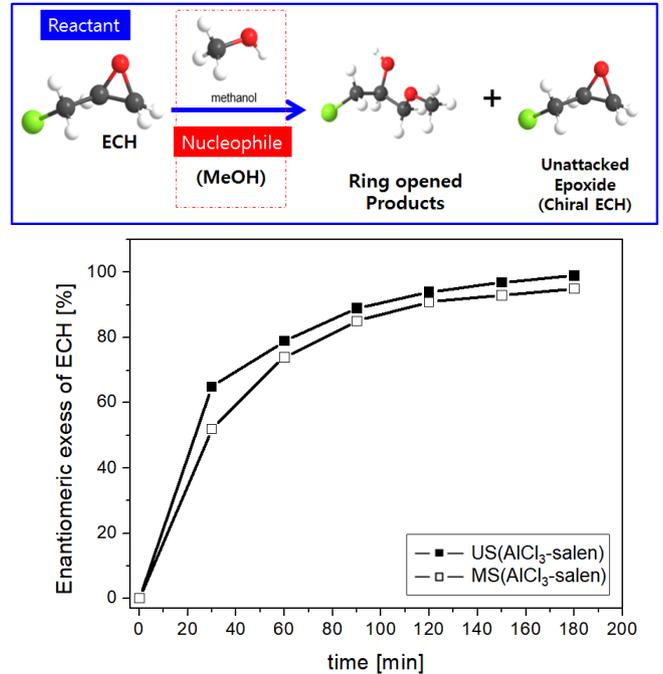


Figure 4. Comparison of US and MS treatment during EKR reaction of (±)-ECH with methanol as a nucleophile (catalyst: AlCl₃-salen, US: ultrasonication, MS: mechanical stirring).

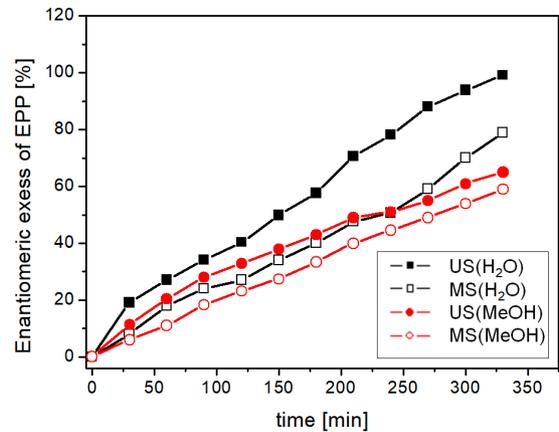


Figure 5. Comparison of the catalytic activities of BF₃-salen catalysts in EKR of EPP with water and methanol as nucleophiles (US: ultrasonication, MS: mechanical stirring).

름을 보였다. 결과적으로 혼합매체로서의 역할을 살펴보면, 초음파의 조사가 기계적 교반보다 더 빠른 반응진행을 유도하였다. 이 Figure 6의 결과는 친핵체로서 물을 사용한 경우이며, 앞의 Figure 5의 결과 중에서 물을 쓴 경우와 서로 비교하면 촉매들의 활성 차이를 비교할 수 있다. 3종의 촉매 중에서 AlCl₃-salen 촉매는 반응초기에 급격하게 반응이 이루어지지만 점차 완만하게 되어 80 ee% 정도에서 반응이 멈추었다. 반면 BF₃-salen 촉매는 직선적으로 서서히 반응이 진행되어 반응시간을 350 min으로 길게 하면 98 ee%의 광학순도에 이르렀고, NBSA-salen 촉매는 150 min의 반응시간이 지나면서 반응이 가속되어 급격한 ee%의 증가를 보이다가 키랄 EPP 에폭사이드의 광학순도가 98 ee%에 도달하였다. 따라서 반응속도론적인 관점과 더불어 생성물

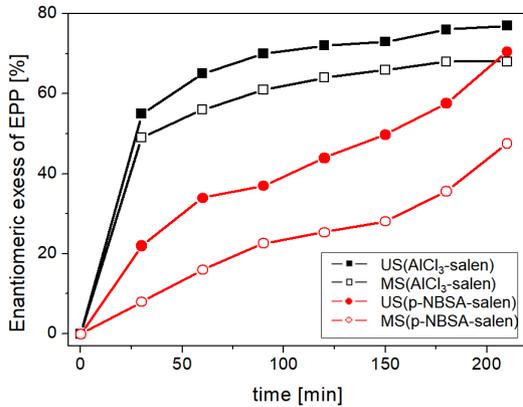


Figure 6. Catalytic activities of AlCl_3 -, p-NBSA-chiral-Co-salen catalysts for EKR reaction of EPP with water as a nucleophile (US: ultrasonication, MS: mechanical stirring).

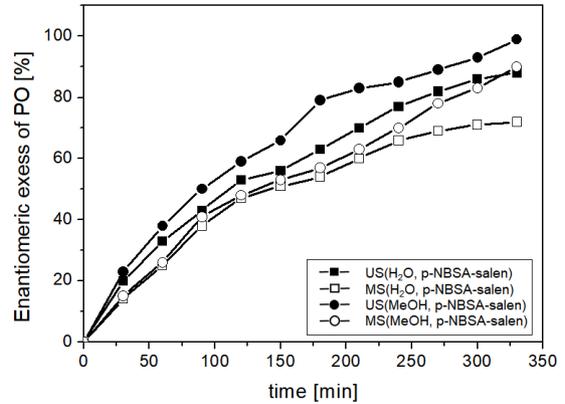


Figure 7. Catalytic activities of p-NBSA-chiral-Co-salen catalysts for EKR reaction of PO with water and methanol as nucleophiles (US: ultrasonication, MS: mechanical stirring).

의 광학순도를 고려하면 최종적으로 높은 광학순도의 키랄 EPP를 수득할 수 있는 NBSA-salen이 가장 우수한 활성을 나타내는 촉매라고 평가할 수 있다.

Figure 7과 Figure 8의 결과를 함께 살펴보면, 라세믹 PO의 EKR 반응에 대한 촉매 종류의 활성 차이와 교반 매체로서의 US 및 MS 효과를 비교할 수 있다. Figure 7은 NBSA-salen을 촉매로, 또 물과 메탄올을 친핵체로 각각 사용하고, US와 MS가 반응속도에 미치는 영향을 관찰한 결과이다. 이에 대해 Figure 8는 동일한 반응에 대하여 AlCl_3 -salen 촉매와 BF_3 -salen 촉매를 각각 사용하였을 때, 기계적 교반 대신에 초음파만을 조사한 경우에 얻은 반응 결과이다. 반응물 PO에 대하여 물을 친핵체로 사용하였을 때, AlCl_3 -, BF_3 -salen 촉매는 약 120 min 이내의 반응시간에서 98 ee%의 광학선택도에 도달하지만(Figure 8), NBSA-salen은 빠른 경로로 반응이 진행되지 못하여 500 min 이상의 반응시간이 소요되었다(Figure 7). 동일한 촉매와 반응물 PO에 대하여 친핵체를 메탄올로 바꾸었을 때에는 350 min 정도에서 공격받지 않고 잔류하는 키랄 PO의 광학순도가 98 ee%에 도달하였기에 PO의 고리열림반응에 있어서 NBSA-salen 촉매는 물보다는 메탄올과의 반응성이 더욱 크다는 것을 확인할 수 있었다. 이에 대하여 AlCl_3 -와 BF_3 -salen 촉매는 PO의 EKR 반응에서 물을 친핵체로 사용한 경우에 빠른 반응속도를 나타내었다. 물을 친핵체로 한 경우에 반응속도를 고려하여 촉매활성을 비교하면 BF_3 -salen = AlCl_3 -salen > NBSA-salen 순의 활성을 보였으며, 메탄올을 친핵체로 한 경우에는 BF_3 -salen > NBSA-salen > AlCl_3 -salen 순의 활성차이를 관찰할 수 있었다. 특히 AlCl_3 -salen의 경우, 에폭사이드의 산소고리를 물 또는 메탄올로 여는 EKR 반응에 촉매로 적용하면, ECH와 같이 극성이 큰 염소원자를 포함하는 경우에는 물을 사용하였을 때가 메탄올을 사용한 경우보다 촉매활성이 떨어지지만(Figure 3), PO와 같이 소수성분자에 대해서는 반대로 극성이 작은 메탄올을 친핵체로서 사용하였을 때 물의 경우보다 더 빠른 반응속도를 보였다(Figure 8).

기계적 교반 대신에 초음파를 쪼여 반응을 수행하였을 때 같은 반응조건 하에서 반응 속도가 더 빨라진다는 것은 앞의 결과들에서도 이미 확인한 바 있지만, 세 종류의 촉매에 대하여 물을 사용하여 라세믹 PO의 HKR 반응을 수행하고 정리한 Figure 9의 결과에서도 초음파 조사가 반응 속도의 증가에 유리한 효과를 미침을 다시 확인할 수 있었다.

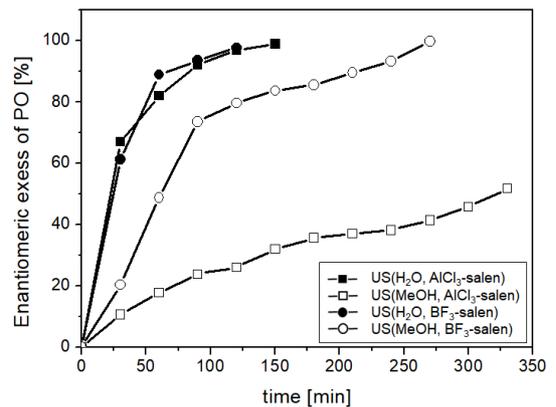


Figure 8. Catalytic activities of AlCl_3 -, BF_3 -chiral-Co-salen catalysts for EKR reaction of PO with water and methanol as nucleophiles under ultrasonication.

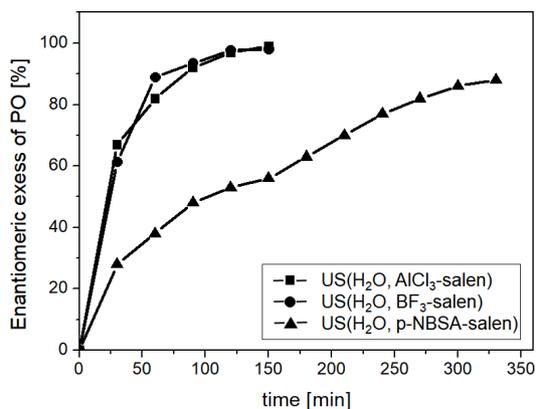


Figure 9. Comparison of the catalytic activities of AlCl_3 -, BF_3 -, p-NBSA-chiral-Co-salen catalysts for EKR reaction of PO with water as a nucleophile (US: ultrasonication).

4. 결 론

본 연구에서는 키랄 코발트 살렌 촉매 존재 하에서, 에폭사이드 화합물의 비대칭 고리 열림 반응(EKR)에 미치는 초음파 조사 효과를 기

존의 기계적 교반법과 비교하여 고찰하였다. 촉매의 활성을 비교하기 위하여 $AlCl_3$, BF_3 및 니트로벤젠술폰산이 결합된 키랄 코발트 살렌을 합성, 사용하였으며, 반응물로는 에피클로로히드린(ECH), 에폭시 페녹시프로판(EPP) 및 프로필렌 옥사이드(PO)를, 친핵체로는 물과 메탄올을 각각 사용하여 EKR 반응을 수행하였다. 그 결과, 에폭사이드의 고리열림반응에 있어서 친핵체로 물을 사용하는 HKR 반응에 NBSA-salen을 키랄성 촉매로 사용하는 경우에 98 ee% 이상의 고광학순도에 도달하기까지 소요되는 시간이 가장 짧았다. 단지, 라세믹 에폭사이드로 EPP를 반응시킨 경우엔 타 촉매에 비해 반응시간이 다소 길었지만, 최종적으로 얻어지는 키랄 에폭사이드의 광학순도가 95 ee% 이상으로 현저히 높았기에 가장 활성이 좋은 촉매라는 결론을 내릴 수 있었다. 본 연구의 모든 반응 조건 및 과정 중에서 반응계에 초음파를 가하면 격렬하게 기계적으로 교반하는 경우보다 훨씬 더 큰 혼합 효과가 발휘되어 EKR 반응속도가 훨씬 빨라지는 것을 관찰할 수 있었다. 이 경우 최고의 거울상 이성체 과잉도 값(ee%)을 얻는데 요하는 반응시간은 초음파를 적용하였을 때 훨씬 짧아졌다. 서로 다른 친핵체를 사용한 반응을 통하여, 초음파의 조사가 키랄 코발트 촉매 존재 하에서 라세믹 에폭사이드의 비대칭 고리열림 반응속도를 가속화시키는 강력한 혼합 매체임을 실험을 통하여 입증할 수 있었다.

References

1. R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley, New York, USA (1994).
2. R. A. Shon, *Chirotechnology; Industrial Synthesis of Optical Active Compounds*, Marcel Dekker, New York, USA (1994).
3. M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, and E. N. Jacobsen, Asymmetric catalysis with water: Efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis, *Science*, **277**, 936-938 (1997).
4. S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, and E. N. Jacobsen, 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**, 1307-1315 (2002).
5. J. M. Ready and E. N. Jacobsen, Highly active oligomeric (salen)Co catalysts for asymmetric epoxide ring opening reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2687-2688 (2001).
6. M. E. Furrow, S. E. Schaus, and E. N. Jacobsen, Practical access to highly enantioenriched C-3 building blocks via hydrolytic kinetic resolution, *J. Org. Chem.*, **63**, 6776-6777 (1998).
7. J. M. Keith, J. F. Larrow, and E. N. Jacobsen, Practical considerations in kinetic resolution reactions, *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 5-26 (2001).
8. C. K. Shin, R. B. Kawthekar, and G. J. Kim, Hydrolytic kinetic resolution of racemic alkyl-glycidyl derivatives by using dimeric chiral salen catalyst containing Ga, In and $TiCl_3$, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **18**, 218-226 (2007).
9. K. Y. Lee, R. B. Kawthekar, and G. J. Kim, Asymmetric ring opening reaction of racemic epoxides by polymeric chiral salen catalyst containing metal salts, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **18**, 562-567 (2007).
10. S. S. Thakur, W. Li, S. J. Kim, and G. J. Kim, Highly reactive and enantioselective kinetic resolution of terminal epoxides with H_2O and HCl catalyzed by new chiral (salen)Co complex linked with Al, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2263-2266 (2005).
11. S. S. Thakur, W. Li, C.-K. Shin, and G. J. Kim, Asymmetric ring opening of terminal epoxides via kinetic resolution catalyzed by new bimetallic chiral (salen)Co complexes, *Chirality*, **18**, 37-45 (2006).
12. S. S. Thakur, S. W. Chen, W. Li, C. K. Shin, S.-J. Kim, Y. M. Koo, and G. J. Kim, A new dinuclear chiral salen complexes for asymmetric ring opening and closing reactions: Synthesis of valuable chiral intermediates, *J. Organomet. Chem.*, **691**, 1862-1872 (2006).
13. S.-J. Shin and B.-J. Jeong, Principle and comprehension of ultrasound imaging, *J. Korean Orthop. Assoc.*, **48**, 325-333 (2013).
14. A. S. Peshkovsky and S. L. Peshkovsky, *Acoustic Cavitation Theory and Equipment Design Principles for Industrial Applications of High-intensity Ultrasound*, Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, USA (2010).
15. A. S. Peshkovsky and S. L. Peshkovsky, Industrial-scale processing of liquids by high-intensity acoustic cavitation-the underlying theory and ultrasonic equipment design principles, In: F.M. Nowak (ed.), *Sonochemistry: Theory, Reactions and Syntheses, and Applications*, Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, USA (2010).
16. A. Kumar and M. R. Awatar, Efficient synthesis of Hantzsch esters and polyhydroquinoline derivatives in aqueous micelles, *Synlett*, **6**, 883-885 (2008).
17. G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, M. Locatelli, P. Melchiorre, and L. Sambri, Asymmetric catalytic synthesis of enantiopure N-protected 1,2-amino alcohols, *Org. Lett.*, **6**, 3973-3975 (2004).
18. J. M. Ready and E. N. Jacobsen, Asymmetric catalytic synthesis of α -aryloxy alcohols: Kinetic resolution of terminal epoxides via highly enantioselective ring-opening with phenols, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6086-6087 (1999).
19. C. K. Shin, S. J. Kim, and G. J. Kim, New chiral cobalt salen complexes containing Lewis acid BF_3 ; Highly reactive and enantioselective catalyst for the hydrolytic kinetic resolution of epoxides, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7429-7436 (2004).
20. K. Y. Lee, R. B. Kawthekar, and G. J. Kim, Synthesis of optically pure epichlorohydrine using dimeric chiral salen catalyst containing BF_3 , *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **18**, 330-336 (2007).