

완벽한 선택성 구현을 위한  
새로운 전이금속촉매 반응의 개발

**Studies on the Development of Transition Metal  
Catalyzed Reactions toward Perfect Selectivity**

성균관대학교

과학기술부

## 제 출 문

과학기술부 장관 귀하

본 보고서를 “완벽한 선택성 구현을 위한 새로운 전이금속촉매반응의 개발”과제의 보고서로 제출합니다.

2005. 1.

주관연구기관명 : 성균관대학교

주관연구책임자 : 유 찬 모

## 보고서 초록

과제관리번호	M1-0318-00-0299	해당단계 연구기간	2001.7.11.-2004.7.10.	단계 구분	1,2단계/2단계
연구사업명	중 사업명	국가지정연구실사업			
	세부사업명	국가지정연구실사업			
연구과제명	중 과제명	완벽한 선택성 구현을 위한 새로운 전이금속촉매반응의 개발			
	세부(단위)과제명	완벽한 선택성 구현을 위한 새로운 전이금속촉매반응의 개발			
연구책임자	유찬모	해당단계 참여연구원수	총 : 44명 내부 : 2명 외부 : 46명	해당단계 연구비	정부: 588,888천원 대응: 100,000천원 계: 688,888천원
연구기관명 및 소속부서명	성균관대학교 화학과		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 :	상대국연구기관명 :			
위탁연구	연구기관명 :	연구책임자 :			
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자 이내)				보고서 면수	44
<p>전이금속촉매반응에 의한 새로운 광학활성 화합물 합성방법의 개발에 대한 효용성은 생성된 화합물의 높은 응용 때문에 최근 많은 관심을 모아왔다. 광학활성화합물의 합성을 위한 비대칭 분자촉매의 개발은 카이랄테크놀로지구축의 필수적인 연구과제이다. 유기전이금속촉매를 이용한 합성방법은 특이성이 있는 화학결합을 형성할 수 있기 때문에 연구의 중심분야로 주목 받고 있다. 구조적으로나 입체적으로 복잡한 화합물을 구축하는 과학분야인 합성화학은 지속적인 발견과 창출, 특히 분자간의 상호인식에 의한 새로운 합성방법론의 제시로 그 발전을 지속하여 왔다. 기본적인 입체인지에 의한 반응의 새로운 요인을 검토하고 분석하여 새로운 유형의 분자촉매 및 반응의 개발을 연구하였다. 또한 효율적인 분자변환을 통하여 기능성을 갖고 있는 화합물의 합성을 추구하였다. 연구과제를 통해 이룩한 성과는 다음과 같이 요약할 수 있다.</p> <p>■ 전이금속촉매를 이용한 새로운 짝지움반응 개발</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 저가의 구리촉매에 의한 탄소-질소 결합형성을 이룩하였다. 이러한 것은 리간드의 탐색에 있었다.</li> <li>• 다가요드 alkyne과 aryl halide 사이의 짝지움반응 개발</li> <li>• acylzirconocene을 이용한 전이금속촉매 케톤의 합성법 개발</li> </ul> <p>■ 전이금속 비대칭촉매에 의한 새로운 비대칭합성 개발</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 새로운 촉매에 의한 두가지의 이중 알릴전이 비대칭촉매 반응의 개발</li> <li>• 기능이 있는 알데히드의 비대칭촉매 알릴전이반응 개발</li> <li>• 비대칭촉매 연속 카르보닐부가에 의한 5비대칭탄소의 구축방법 개발</li> <li>• 연속 비대칭 알릴 및 알돌부가반응에 의한 비대칭합성방법 개발</li> </ul> <p>■ 전이금속촉매 고리화반응 개발</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 루테늄촉매에 의한 삼성분의 축합으로 입체선택적 이중고리화반응 개발</li> <li>• 알렌-알데히드의 전이금속촉매 분자내 알릴전이반응에 의한 고리화반응 개발</li> <li>• 전이금속촉매에 의한 새로운 유형의 헤테로고리화합물의 합성방법 개발</li> <li>• 전이금속촉매에 의한 연속알릴전이에 의한 4개의 비대칭탄소 구축</li> </ul>					
색인어 (각 5개 이상)	한 글	전이금속촉매, 카이랄, 비대칭촉매, 헤테로고리화합물, 고리화반응			
	영 어	Transition metal catalyst, Chiral, Asymmetric catalyst, Heterocycles, Cyclization			

# 요 약 문

## I. 제 목

완벽한 선택성 구현을 위한 새로운 전이금속촉매반응의 개발

「Studies on the Development of Transition Metal Catalyzed Reactions toward Perfect Selectivity」

## II. 연구개발의 목적 및 필요성

현대 유기화학의 세계적 연구경향은 다양한 구조의 화합물의 간결한 합성경로의 개발과 완벽한 선택성의 실현을 위한 노력에 초점이 맞추어져 있다. 유기전이금속촉매를 이용한 합성방법은 특이성이 있는 화학결합을 형성할 수 있기 때문에 분자과학 연구의 중심분야로 주목받고 있다. 효율성과 효용성이 있는 새로운 합성방법의 개발은 분자과학의 발전과 이해증진에 기초한 실험실 수준의 연구로부터 산업화를 위한 실용적인 기반기술 차원으로의 발전에 필수요소로 인식되고 있다. 화학을 기반으로 한 기반산업이 고도화학에 따라 구조적으로 복잡하고 정교한 선택성이 요구되는 기능성 화합물의 합성이 요구되어지고 있다. 분자과학의 진보에 따라 구조적으로 복잡하고 특이성이 있는 화합물의 창출이 요구되고 있다. 이러한 화합물은 많은 작용기와 입체화학을 필수적으로 수반하고 있다. 본 연구실에서는 간결성, 실용성, 환경친화적인 요소를 충족시킬 수 있는 새로운 합성방법의 개발과 기반기술의 확보를 위하여 노력하여 왔다. 핵심기술은 완벽한 위치 및 입체선택성의 구현을 위한 전이금속촉매 탄소-탄소결합에 의한 유기합성 기술로 아래와 같은 목적에서 연구개발을 주도하여 왔다.

### 연구목적

- 효율적인 전이금속 분자촉매의 개발과 다양한 시약 및 기질과의 반응성 연구
- 촉매반응의 특이성에 근거한 화학변환의 화학종, 위치, 그리고 입체선택성의 확립
- 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 반응조절물질의 응용
- 간결한 복합 화학경로의 개발로 고기능성의 분자구축으로 환경친화적 경제성 확보

## III. 연구개발의 내용 및 범위

반응기질분자의 특성에 의한 구조적으로 특징이 있는 화합물의 합성을 목적으로 시작한 연구는 유기전이금속촉매의 특이성과 반응의 선택성을 제어할 수 있는 인자를 발견할 수 있었다. 반응성이 풍부한 새로운 시약의 도입은 생성물의 범위를 확장할 수 있었다. 이러한 연구를 기반으로 촉매에 입체성을 부여한 비대칭촉매의 개발로 발전하게 되었다. 이 결과 다양한 기질분자 및 시약으로부터 전이금속촉매에 의한 비대칭반응을 수행할 수 있었다. 이 과정에서 반응촉진물질이 반응의 선택성, 반응성, 효율성에 있어서 독특한 역할을 수행하는 것을 관찰할 수 있었다. 비대칭 알릴전이반응을 통하여 새로운 비대칭촉매계와 반응을 제어하는 다기능 반응조절물질을 개발하였다. 이러한 새로운 시도는 기존의 반응을 현격히 개선하였을 뿐만 아니라 새로운 반응시약의 설계로 불가능한 여러 반응을 실현함으로써 응용성이 기대되는 새로운 광학활성 화합물을 합성할 수 있었다. 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 효율적인 전이금속 분자촉매의 개발과 다양한 기질과의

반응성을 목표로하였다.

- 전이금속촉매의 개발과 반응 특이성 기반기술 확보
  - 유기팔라듐, 구리, 루테튬 촉매에 의한 새로운 반응 유형 개발
  - 기질과 촉매의 특성과 반응조건에 의한 위치 및 입체선택성 기반확보
- 전이금속 촉매계 및 시약의 설계에 의한 분자합성 기반기술 확보
  - 특이성이 있는 연속반응의 구현과 위치 및 입체선택성에 관한 기반확보
  - 팔라듐촉매 반응유형에서 보다 실용적인 구리촉매에 의한 반응의 최초 실현
- 촉매계의 반응성 및 선택성 증강에 의한 차세대 테크놀로지 기술 확보
  - 절대입체선택의 효율적 조절 및 선택성 확보를 위한 반응촉진물질의 개발
  - 새로운 촉매비대칭반응에 의한 특이성이 있는 새로운 구조의 광학활성물질의 합성

#### IV. 연구개발결과

##### ☑ 전이금속 촉매하에서의 짝지움반응 개발

복잡한 구조를 갖는 기능성화합물의 합성을 간결히 수행하여 환경친화적인 화학경로의 개발을 위해서는 전이금속촉매에 의해 짝지움반응은 매우 중요하다. 이러한 관점에서 새로운 유형의 짝지움 반응을 개발하였다.

##### ☑ 반응시약의 개발을 통한 효율적인 전이금속촉매 합성방법 개발

새로운 유형의 고리화합물의 합성은 유기화학에서 긴요한 연구영역중 하나이다. 특히 위치 및 입체선택성의 확립은 매우 긴요하다. 이에 따라 새로운 반응시약 개발에 의한 전이금속촉매반응을 개발하였다.

##### ☑ 촉매비대칭 반응의 반응성 증강

절대입체선택의 조절은 화학의 메카니즘과 삼차원 분자세계의 분자인식에 관한 이해증진을 제공하여 준다. 연구는 화학세계의 탐구뿐만 아니라 생성물의 응용성에서 그 가치를 찾을 수 있다.

##### ☑ 알렌 및 프로파일화합물의 다양한 화학 변환

새로운 전이금속촉매의 기능을 확립하고 다양한 기질과의 반응성검토를 통하여 신개념의 촉매합성을 개발하였다. 이러한 촉매반응은 부산물이 없는 환경친화적인 요소를 포함하고 있어 현대화학에 매우 긴요하다. 또한 다양한 전이금속촉매의 개발은 다양성의 확보에 긴요한 것으로 판단된다.

##### ☑ 화학변환을 통한 기질의 변화와 촉매반응으로의 적용

반응의 효율적인 설계 및 반응촉진인자의 개발은 새로운 화학반응의 개발에 긴요하고 새로운 구조의 생성물의 합성에 매우 중요하다. 이러한 관점에서 메카니즘에 근거한 분화학반응의 개발 특히 위치, 화학종 및 입체선택성의 구현은 현대유기화학에서 중요한 연구분야로 인식되고 있다.

#### V. 연구개발결과의 활용계획

- 새롭게 개발된 전이금속촉매에 의한 촉매반응 활용
  - 개발된 합성방법의 비대칭촉매반응으로 발전시켜 차세대 테크놀로지의 구축
  - 기질물질의 다변화 및 입체화로 카이랄테크놀로지의 구현
  - 산업화를 위한 정밀화학공정개발을 위한 산학협력체계구축
- 합성방법에 의하여 창출된 화합물의 응용
  - 생성된 광학활성화합물의 다변화로 기능성 화합물의 창출
  - 생리활성물질의 합성을 위한 토대로 활용
  - 한국화학연구원
  - 다국적 기업인 미국 Merck 및 Exelixis등에 (주)한켄과 공동으로 화합물의 기능성 탐색

## S U M M A R Y

### Studies on the Development of Transition Metal Catalyzed Reactions toward Perfect Selectivity

The availability of efficient synthetic methods for achieving absolute stereoselectivity via catalytic process using transition metal catalyst in the production of enantiomerically pure compounds is of considerable current interest because such products can be used as chiral building blocks for the synthesis of valuable chiral substances. In this regard, Development of asymmetric molecular catalyst is essential subject to establish chirotechnology. In this regard, it is very important to design synthetic methods in the construction of functional molecules based on the analysis of control element of chiral recognition. We thus set up research plans to establish new methods for asymmetric synthesis through the development of the molecular catalyst modified by chiral ligands with transition metals. In the present research, three major observations have been made in the enantioselective synthesis of optically active compounds: 1) novel methods for the carbon-carbon bond formation using transition metal catalysts with new reagents 2) new catalytic process for the synthesis of heterocycles using new chiral catalysts and reagents 3) several transition metal catalyzed cyclizations have been developed mainly utilizing allene-carbonyl systems. Major achievements during the investigations are summarized as follow.

#### ■ Development of New Coupling Reaction Using Transition Metal Catalyst

- New copper catalyst for the coupling reaction: inexpensive catalyst and modification by ligand
- Coupling reaction between alkyne and aryl halide with new hypervalent reagent
- New method for the synthesis of ketons from acylzirconocene

#### ■ Development of New Asymmetric Catalytic Processes

- Two versions of catalytic asymmetric allylic transfer reactions with new catalyst
- Catalytic asymmetric allylic transfer with functionalized aldehydes
- Multi-component assemblies to established 5 contiguous chiral centers

#### ■ Development of New Transition Metal Catalyzed Cyclizations

- Ruthenium catalyzed cyclization of three components to lead bicyclic compounds
- Cyclization through intramolecular allylic transfer reactions using allene-aldehydes
- New methods for the synthesis of heterocycles through transition metal catalysis

## C O N T E N T S

1. General Survey of Research Project
2. The Present Status of Research Area
3. The Content and Results of Current Research
4. Accomplishments and Contribution to Related Research Area
5. Practical Application of Research Results
6. Scientific Information Obtained During Research Period
7. References

# 목 차

제 1 장 연구개발과제의 개요 .....	1
1. 연구개발 목표 .....	1
2. 연구추진 전략 및 방법 .....	4
3. 연구개발의 필요성 .....	6
제 2 장 국내외 기술개발 현황 .....	10
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과 .....	16
1. 전이금속 촉매하에서 짝지움 반응 개발 .....	16
2. 전이금속 촉매에 의한 다양한고리화반응 .....	18
3. 분자설계에 의한 금속촉매 비대칭반응 .....	22
4. 반응의 설계에 의한 비대칭 다중 부가반응 .....	27
5. 연구개발성과 현황 .....	30
제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도 .....	31
1. 계획대비 달성도 .....	31
2. 관련분야 기여도 .....	33
제 5 장 연구개발결과의 활용계획 .....	35
1. 추가연구의 필요성 .....	35
2. 연구의 응용 기대효과 .....	36
3. 연구응용 추진방안 .....	37
제 6 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보 .....	38
제 7 장 참고문헌 .....	42

# 제1장 연구개발과제의 개요

## 1. 연구개발 목적

### ■ 연구목표

현대 유기화학의 세계적 연구경향은 다양한 구조의 화합물의 간결한 합성경로의 개발과 완벽한 선택성의 실현을 위한 노력에 초점이 맞추어져 있다. 유기전이금속촉매를 이용한 합성방법은 특이성이 있는 화학결합을 형성할 수 있기 때문에 분자과학 연구의 중심분야로 주목받고 있다. 효율성과 효용성이 있는 새로운 합성방법의 개발은 분자과학의 발전과 이해증진에 기초한 실험실 수준의 연구로부터 산업화를 위한 실용적인 기반기술 차원의 발전에 필수요소로 인식되고 있다. 화학을 기반으로 한 기반산업이 고도화함에 따라 구조적으로 복잡하고 정교한 선택성이 요구되는 기능성 화합물의 합성이 요구되어지고 있다. 분자과학의 진보에 따라 구조적으로 복잡하고 특이성이 있는 화합물의 창출이 요구되고 있다. 이러한 화합물은 많은 작용기와 입체화학을 필수적으로 수반하고 있다. 본 연구실에서는 간결성, 실용성, 환경친화적인 요소를 충족시킬 수 있는 새로운 합성방법의 개발과 기반기술의 확보를 위하여 노력하여 왔다. 핵심기술은 완벽한 위치 및 입체선택성의 구현을 위한 전이금속촉매 탄소-탄소결합에 의한 유기합성 기술로 아래와 같은 목적에서 연구개발을 주도하여 왔다.<sup>1,3</sup>

### 연구 목적

- ☑ 효율적인 전이금속 분자촉매의 개발과 다양한 시약 및 기질과의 반응성 연구
- ☑ 촉매반응의 특이성에 근거한 화학변환의 화학종, 위치, 그리고 입체선택성의 확립
- ☑ 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 반응조절물질의 응용
- ☑ 간결한 복합 화학경로의 개발로 고기능성의 분자구축으로 환경친화적 경제성 확보

다양한 원자가변환이 가능한 전이금속촉매는 필요로 하는 화학작용기를 효율적으로 신속하게 도입시키는 역할을 하였다. 그럼에도 불구하고 유기전이금속 촉매반응은 반응기질의 제한성, 금속의 제한성, 그리고 절대입체선택성과 같은 문제점을 포함하고 있으며 이의 효율적인 방안제시는 이 분야의 연구를 새로운 차원으로 확장 시켜줄 것으로 기대되었다. 기능성 유기화합물의 합성에서 전이금속 촉매의 개발은 새로운 응용가능성을 높여주었다. 그럼에도 불구하고 쉽게 얻을 수 있고 저독성의 유기금속촉매의 개발은 매우 시급한 실정이다. 따라서 본 연구실의 연구에 의하여 개발된 기반기술과 제안된 전이금속촉매 방법론은 화학공정의 경제성 확립으로 경쟁력이 있는 테크놀로지의 구축과 환경친화적 요인을 부가하여 기능성을 극대화시킬 수 있는 것으로 다음 같은 중요성을 확보할 수 있을 것으로 판단된다.

□경제적이고 환경친화적인 촉매합성기술

▶새로운 촉매반응 개발: 복잡한 화학구조화합물의 간결한 유기합성 구현

▶반응의 선택성과 반응촉진물질: 반응의 제어요인을 극대화한 완벽한 선택성 구현

□복합촉매반응: ▶ 복합반응의 단일화로 경제성과 환경친화적인 화학공정 개발

□광학활성물질: ▶ 다양한 광학활성 비고리, 고리, 헤테로고리 화합물의 합성방법론을 개발하여 국제경쟁력이 있는 카이랄테크놀로지의 기반확립



반응기질분자의 특성에 의한 구조적으로 특징이 있는 화합물의 합성을 목적으로 시작한 연구는 유기전이금속촉매의 특이성과 반응의 선택성을 제어할 수 있는 인자를 발견할 수 있었다. 이에 따라 연구는 새로운 시약의 설계 및 전이금속촉매의 보다 깊은 반응성 탐구로 접어들게 되었다. 반응성이 풍부한 새로운 시약의 도입은 생성물의 범위를 확장할 수 있었다. 이러한 연구를 기반으로 촉매에 입체성을 부여한 비대칭촉매의 개발로 발전하게 되었다. 이 결과 다양한 기질분자 및 시약으로부터 전이금속촉매에 의한 비대칭반응을 수행할 수 있었다. 이 과정에서 반응촉진물질이 반응의 선택성, 반응성, 효율성에 있어서 독특한 역할을 수행하는 것을 관찰할 수 있었다. 비대칭 알릴전이반응을 통하여 새로운 비대칭촉매계와 반응을 제어하는 다기능 반응조절물질을 개발하였다. 이러한 새로운 시도는 기존의 반응을 현격히 개선하였을 뿐만 아니라 새로운 반응시약의 설계로 불가능한 여러 반응을 실현함으로써 응용성이 기대되는 새로운 광학활성 화합물을 합성할 수 있었다. 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 효율적인 전이금속 분자촉매의 개발과 다양한 기질과의 반응성을 목표하였다.

**핵심요소**

■ 전이금속촉매의 개발과 반응 특이성 기반기술 확보

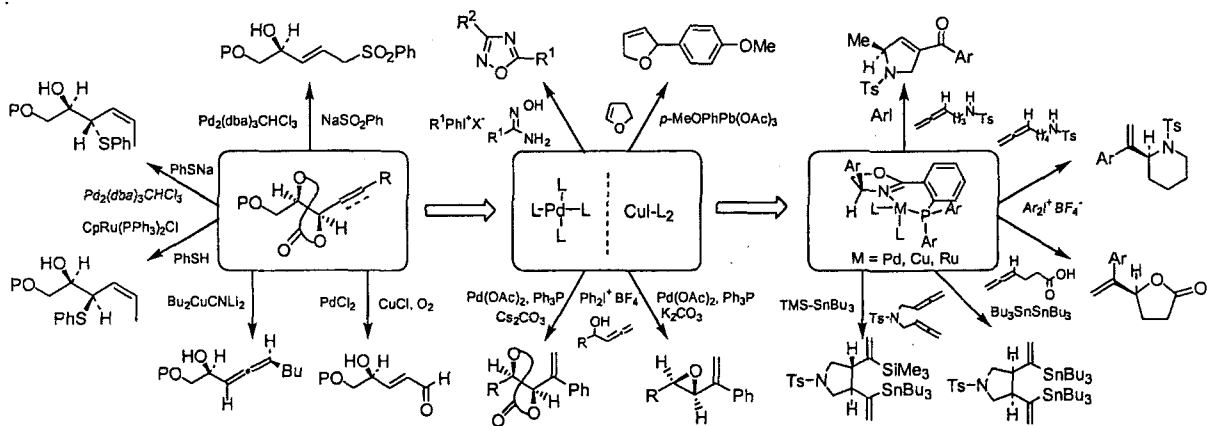
- 유기팔라듐, 구리, 루테튬 촉매에 의한 새로운 반응 유형 개발
- 기질과 촉매의 특성과 반응조건에 의한 위치 및 입체선택성 기반확보
- 개발된 반응의 응용으로 다양한 기질 분자의 도입으로 생성물의 다변화

■ 전이금속 촉매계 및 시약의 설계에 의한 분자합성 기반기술 확보

- 특이성이 있는 연속반응의 구현과 위치 및 입체선택성에 관한 기반확보
- 팔라듐촉매 반응유형에서 보다 실용적인 구리촉매에 의한 반응의 최초 실현
- 실용적인 구리촉매반응의 확장으로 응용범위의 확장

■ 촉매계의 반응성 및 선택성 증강에 의한 차세대 테크놀로지 기술 확보

- 비대칭 촉매반응에 의한 위치 및 입체선택에 관한 기본 자료를 확보
- 절대입체선택의 효율적 조절 및 선택성 확보를 위한 반응촉진물질의 개발
- 새로운 촉매비대칭반응에 의한 특이성이 있는 새로운 구조의 광학활성물질의 합성



제1단계: 기질에 의한 위치 및 반응조절 제2단계: 시약에 의한 반응 및 선택성조절 제3단계: 비대칭촉매에 의한 입체조절

그림 1. 전이금속 촉매반응 기술 개발단계 및 핵심요소

## 연구개발목표

- ☑ 전이금속 촉매를 이용한 탄소-탄소와 탄소-헤테로 원자의 효율적 결합 형성 방법 개발
- ☑ 새로운 시약과 개발된 반응의 촉매 반응 실현으로 경제성 및 환경친화요인 확보
- ☑ 전이금속 촉매 및 시약의 설계에 의한 분자합성 기반 기술 개발
- ☑ 다단계 반응을 단일조작반응으로 설계하여 복잡한 화합물의 간결한 합성 토대 마련
- ☑ 여러 입체선택성을 실현하여 분자의 다양성 확보로 경쟁적이 있는 합성설계 및 응용
- ☑ 개발된 반응의 응용으로 다양한 기질 분자의 도입으로 생성물의 응용범위의 확장
- ☑ 특이성이 있는 연속 반응의 위치 및 입체선택성에 관한 기술 개발
- ☑ 촉매계의 반응성 및 선택성 증강에 의한 차세대 테크놀로지 기술 개발
- ☑ 촉매 비대칭 반응에 의한 특이성이 있는 생리활성 광학활성물질의 합성법 개발

이러한 연구결과의 기반은 합리적인 반응경로의 추적과 촉매 기능의 분석이 기본이다. 축적된 연구로부터 얻어진 기반기술을 토대로 새로운 촉매반응을 구현하여 국제경쟁력이 있는 새로운 패러다임의 기반기술의 구축을 목표로 다음과 연구를 수행하고 있다.

### ■ 단계목표

분자를 근간으로 한 과학과 기술기반산업이 발전함에 따라 구조적으로 복잡하고 정교한 선택성이 요구되는 화합물의 합성이 요구되고 있다. 이러한 관점에서 전이금속촉매에 의한 새로운 합성과 광학활성물질의 합성을 위한 비대칭합성이 새로운 가능성을 제시하여 줄 수 있는 연구분야로 관심이 모아졌다. 이러한 관점에서 기본적인 유기전이금속 화합물의 구조 및 화학적성질, 기질분자와 시약의 반응에서의 촉매로서의 역할 그리고 삼차원 입체인지에서의 비대칭리간드의 역할 등에 대한 기본적인 이해 증진 및 새로운 반응성의 규명은 차세대 촉매비대칭반응의 개발 및 이의 응용에 긴요할 것으로 판단되었다. 이에 따라 다음과 같은 다양한 전문성이 종합된 연구과제를 통하여 새로운 화학반응을 구현으로 차세대 정밀화학 기반기술 확보를 목표로 연구를 수행하였다.

- 연구방향: 입체 및 위치선택성의 구현을 위한 새로운 탄소-탄소 결합 방법의 개발 및 응용
  - 새로운 전이금속촉매의 개발 및 유기반응으로의 응용
    - ▶ 탄소-헤테로원소 결합 형성
    - ▶ 새로운 유형의 탄소-탄소 결합 형성
    - ▶ 새로운 짝지움시약의 개발
  - 새로운 반응시약의 개발에 의한 응용범위확장
    - ▶ 새로운 입체선택적인 고리화반응 연구
    - ▶ 알렌을 이용한 전이금속촉매 이중고리화반응
    - ▶ 새로운 기질분자의 설계 및 다양한 전이금속 촉매의 개발
  - 비대칭촉매반응의 개발로 새로운 창원의 응용성 확보
    - ▶ 반응성 증강을 위한 새로운 촉매의 설계
    - ▶ 이중알릴부가반응의 실현을 위한 시약의 설계 및 합성
    - ▶ 새로운 유형의 비대칭 전이금속촉매반응의 설계 및 개발

이의 실천을 위한 단계목표는 다음과 같다.

□ 전이금속 촉매의 개발과 시약의 설계에 의한 분자 합성 기반기술을 확보

- 유기전이금속 촉매에 의한 새로운 반응 유형 개발
- 특이성이 있는 연속반응의 구현 및 입체선택성에 관한 기술 개발
- 비대칭 촉매 반응에 의한 위치 및 입체선택에 관한 기본 자료 확보
- 입체선택적 반응의 효율적 조절 및 선택성 확보를 위한 반응촉진물질 개발

■ 연차별 연구목표 및 내용

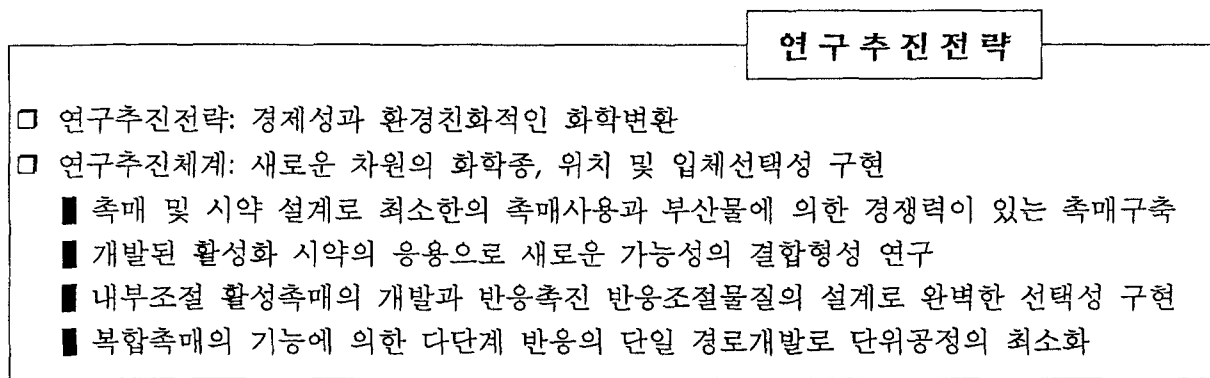
구분	연구목표	연구내용
1차년도 (01)	<input checked="" type="checkbox"/> 효과적인 탄소-탄소 결합방법의 개발 및 응용 ● 전이금속촉매하에서의 짝지움 반응 개발 ● 반응시약의 개발을 통한 효율적인 방법개발 ● 촉매비대칭 반응의 반응성 증강	■ 팔라듐 촉매하의 온화한 조건에서의 짝지움 반응 수행 ■ 다가요드화합물 및 유기금속화합물의 반응성 연구 ■ 반응촉진물질의 개발에 의한 반응성의 증강에 의한 비대칭합 연구
2차년도 (02)	<input checked="" type="checkbox"/> 촉매반응의 응용범위의 확장과 효율성 증강 ● 알렌 및 프로파질 화합물의 입체 화학변환 ● 촉매반응의 설계 및 기질의 다양화	■ 실용적인 구리촉매반응에 의한 다양한 시약과 기질로의 응용 범위 확장 ■ 유기전이금속 촉매에 의한 다양한 알렌 화합물의 고리화 반응 연구 ■ 반응시약과 반응조건의 특성 변화에 의한 선택성 조절
3차년도 (03)	<input checked="" type="checkbox"/> 새로운 시약의 개발과 생성물 범위 확장 ● 기능성화합물의 합성 및 다양한 유형의 반응 ● 촉매비대칭반응의 범위 확장: 연속반응구현	■ 촉매 및 기질분자의 설계에 의한 생성물의 다양화 및 모델링을 통한 구조분석 ■ 반응메카니즘에 근거한 다양한 유형의 촉매비대칭 반응 연구 ■ 효율적인 입체 및 위치선택적 촉매반응 범위 확장 연구

2. 연구추진전략 및 방법

연구추진전략의 수립은 현재 국내의 전이금속촉매를 이용한 새로운 합성방법의 개발과 촉매비대칭 유기합성의 연구수준이 시작 단계에 있는 것에 기초하고 있다. 특히 산업계에서의 연구기반이 취약하다. 이러한 현상은 우리가 구체적인 비대칭합성에 관한 기초자료를 갖고 있지 못하다는 것에 기인한다. 이에 따라 기본적인 비대칭 합성방법론에서 기반기술까지 발전을 위하여 단계적 전략이 필요하다. 다양한 배경의 지식을 요구하는 비대칭합성론의 개발의 성공 요체는 많은 연구경험 축적과 이를 근간으로 세밀한 분석 및 연구 수행에 있다. 특히 우수한 연구진과 최신의 기기와 정보체재로 구성된 국제적인 연구진과 경쟁하여 세계수준의 연구 수행능력을 배양하기 위해서는 기본적인 다음과 같은 기반기술 구축이 시급하다고 판단된다.

- 전이금속촉매의 개발과 반응 특이성 기반기술 확보
- 전이금속 촉매계 및 시약의 설계에 의한 분자합성 기반기술 확보
- 촉매계의 반응성 및 선택성 증강에 의한 차세대 테크놀로지 기술 확보

연구기반 확립은 합리적인 반응경로의 추적과 촉매 기능의 분석이 기본이다. 축적된 연구로부터 얻어진 기반기술을 토대로 새로운 촉매반응을 구현하여 국제경쟁력이 있는 새로운 패러다임의 기반기술의 구축을 목표로 다음과 같은 연구체계 설정하였다. 이러한 실현은 기존의 방법으로는 합성할 수 없었던 시약을 직접 반응에 응용할 수 있을 것으로 판단되며 결과적으로 다기능의 새로운 차원의 합성을 이룩할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 응용범위의 확장과 기능성의 증강으로 연구범위를 넓혀 새로운 합성방법론의 개발과 더불어 새로운 물질의 발견으로의 확대를 모색할 예정이다.



이러한 기반확보를 위한 체계적인 전략과 이의 실천을 위한 체계는 다음과 같다.

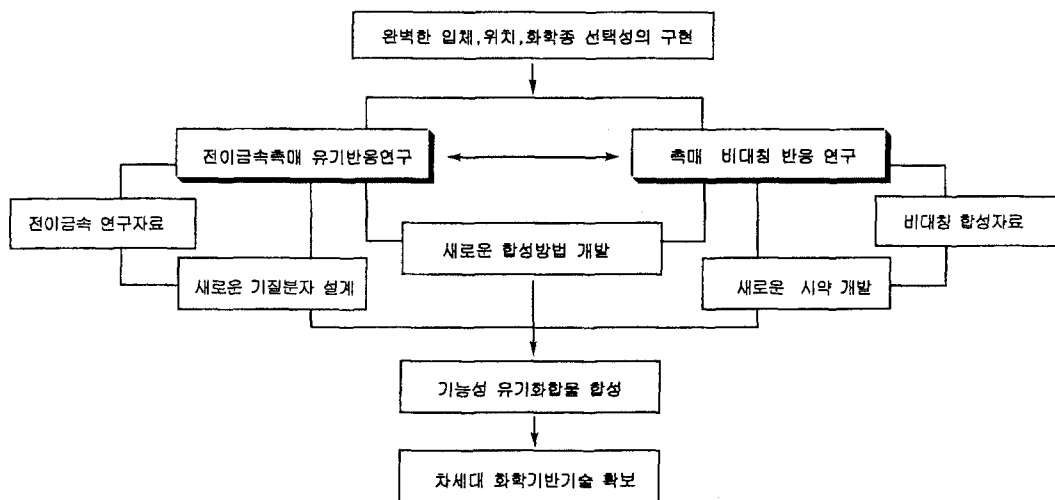


그림 2. 연구개발 추진전략

효율성과 응용성이 풍부하고 광학활성 리간드에 의하여 형성된 분자촉매의 개발과 이의 입체성 인지에 기초한 화학변환을 통한 새로운 비대칭합성구축을 위한 추진전략 확보방안은 다음과 같다.

- 다양한 전이금속의 특성을 이용한 체계적인 자체 연구자료의 확충
- 연구시설 및 연구기기의 효율적 이용을 위한 체계 확보
- 연구팀의 구성과 전략의 효율적인 관리를 위한 체제의 확립

본 연구기획은 새로운 시도로 다단계 전략에 의하여 수행되어야 한다. 이러한 연구는 제한된 기간 내에서 이룩될 수 없으며 또한 얻어진 실험적 사실의 엄정한 분석과 해석, 그리고 이론과 직관에 의한 새로운 개념 정립, 이에 근거한 전략과 전술의 운용이 연구의 효율적 수행에 매우 중요하다.

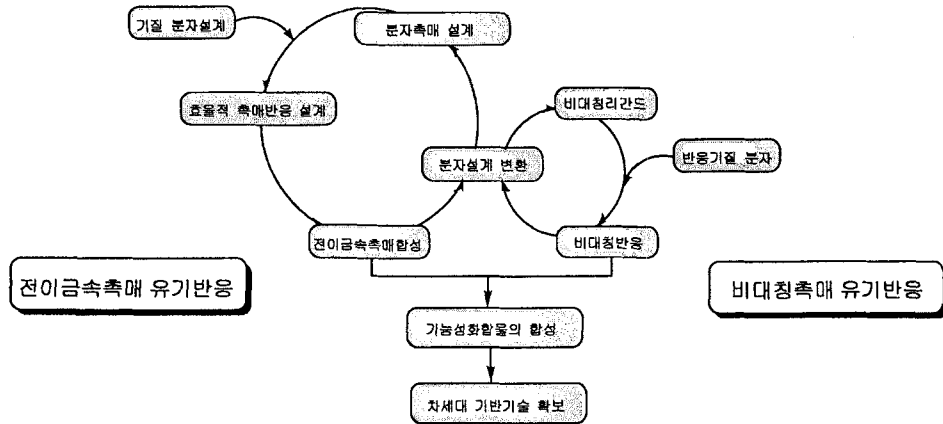


그림 3. 연구개발 추진체계

이에 따라 많은 검정을 위한 실험이 뒤따르고 얻어진 결과의 후속적인 증명을 위하여 다년간의 지속적인 연구와 연구지원이 성공적인 연구수행의 필수요건이다. 연구목표와 연계된 연구추진의 연구개발 주요 내용은 다음과 같다.

- 유기팔라듐, 구리, 루테튬 촉매에 의한 새로운 반응 유형 개발
- 기질과 촉매의 특성과 반응조건에 의한 위치 및 입체선택성 기반확보
- 개발된 반응의 응용으로 다양한 기질 분자의 도입으로 생성물의 다변화
- 특이성이 있는 연속반응의 구현과 위치 및 입체선택성에 관한 기반확보
- 실용적인 구리촉매반응의 확장으로 응용범위의 확장
- 비대칭 촉매반응에 의한 위치 및 입체선택에 관한 기본 자료를 확보
- 절대입체선택의 효율적 조절 및 선택성 확보를 위한 반응촉진물질의 개발
- 새로운 촉매비대칭반응에 의한 특이성이 있는 새로운 구조의 광학활성물질의 합성

### 3. 연구개발의 필요성

#### ■ 연구개발의 경제·사회·기술적 중요성

##### □ 기술적 측면

전통적으로 기능성 물질의 합성은 용이하게 얻을 수 있는 간단한 구조의 화합물로부터 기능기의 화학적 변환을 통하여 이룩하여 왔다.<sup>4</sup> 카보닐, 알코올, 올레핀 등을 포함하고 있는 기질분자의 기능기를 변환할 수 있는 시약을 개발하여 합성화학의 진보가 지속되었다. 그러나 기능기의 화학변환 범위 한계에 기인된 제한된 응용범위는 목적화합물의 합성경로를 복잡하게 하였고 또한 대부분 금속을 포함하고 있는 시약의 당량 사용은 화학변환의 응용범위를 제한하였다. 이러한 관점에서 매우 적은 양에 의하여 반응이 촉발되는 촉매의 사용은

이러한 단점을 최소화 할 수 있는 방법론으로 부각되게 되었다. 특히 최근에 심도있게 연구 되어 개발되고 있는 다양한 원자가변환이 가능한 전이금속촉매는 필요로 하는 화학기능기를 효율적으로 신속하게 도입시키는 역할을 하였다. 아래 그림 3에 요약된 크라뷔시피티산의 전합성 경로는 전이금속촉매에 의한 화학변환이 얼마나 효율적이고 구체적인 접근방법인가를 극명하게 보여주고 있다.<sup>5</sup> 이 합성에서 팔라듐촉매는 구조 골격형성에 여러 번에 걸쳐서 도입되었다. 전통적인 방법으로는 수행할 수 없는 새로운 화학결합의 형성이 매우 효율적으로 이룩되었으며 이 결과 목적화합물의 접근이 출발물질로부터 매우 간결하게 수행되었다. 기존 합성방법론에 의한 약 30단계에 이르는 지루한 합성경로를 4단계의 팔라듐촉매반응을 포함한 단 12단계에 의하여 크라뷔시피티산의 골격이 완성되었다.

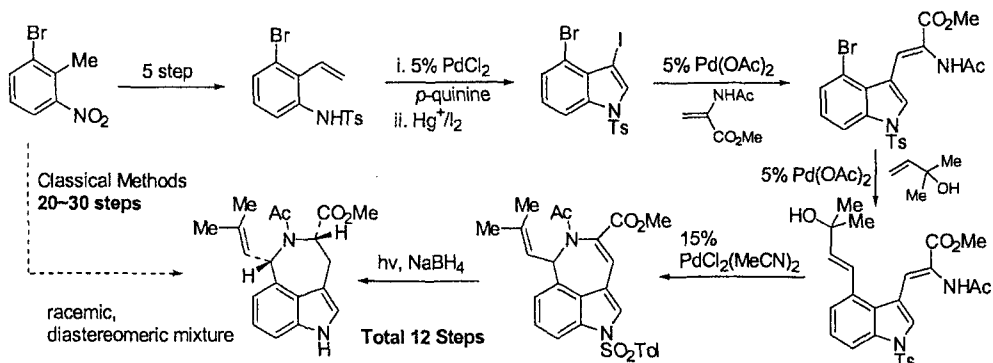
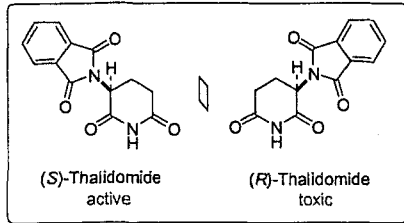


그림 4. 전이금속 촉매에 의한 복잡한 구조의 유기화합물의 간결한 합성

이러한 합성의 성공요체는 다양한 팔라듐촉매 반응의 개발에 있었다. 그럼에도 불구하고 유기전이금속 촉매반응은 많은 문제점을 포함하고 있으며 이의 효율적인 방안제시는 이 분야의 연구를 새로운 차원으로 확장시켜줄 것으로 기대된다. 다양한 원자가변환이 가능한 전이금속촉매는 필요로 하는 화학작용기를 효율적으로 신속하게 도입시키는 역할을 하였다. 그럼에도 불구하고 유기전이금속 촉매반응은 반응기질의 제한성, 금속의 제한성, 그리고 절대입체선택성과 같은 문제점을 포함하고 있으며 이의 효율적인 방안제시는 이 분야의 연구를 새로운 차원으로 확장 시켜줄 것으로 기대되었다. 기능성 유기화합물의 합성에서 전이금속 촉매의 개발은 새로운 응용가능성을 높여주었다. 그럼에도 불구하고 쉽게 얻을 수 있고 저독성의 유기금속촉매의 개발은 매우 시급한 실정이다.

- 기질의 제한성: 다양한 전이금속 촉매반응이 개발되었음에도 불구하고 기질의 유형에 따라 반응이 제한된다. 또한 반응이 결합하는 원소의 종류에 크게 의존하고 있다.
- 금속의 제한성: 현재 팔라듐을 위시한 제한된 종류의 유기전이금속촉매 반응이 예측한 범위내에서 반응을 수행할 수 있으며 많은 금속의 반응에 대한 연구가 미진하다.
- 절대입체선택성: 위의 크라뷔시피티산합성에서도 유기전이금속 촉매가 매우 효율적으로 분자골격을 형성시켰지만 절대입체선택은 이룩하지 못하였다. 비대칭 리간드의 도입에 의한 전이금속촉매의 절대입체선택에 관한 연구 자료는 매우 미진하다. 절대입체선택의 효율적 조절은 화학반응의 메카니즘과 삼차원 분자세계의 상호인식에 관

한 이해증진을 제공하여 준다.<sup>6</sup> 이러한 광학활성화합물의 합성은 비단 화학세계의 탐구뿐만 아니라 생성된 화합물의 높은 응용성에서도 그 가치를 찾을 수 있다. 탈리도마이드비극에서 광학활성화합물의 중요성을 찾을 수 있다. 진정제로 개발된 탈리도마이드는 60년대 유럽에서 라세믹(racemic)형태로 시판되었는데 이를 사용한 수많은 임산부들이 기형아를 출산하고



말았다. 두 개의 광학이성체의 물리적인 성질은 매우 작은 것으로 보이지만 이들의 삼차원 공간배열은 화합물의 성질에 커다란 영향을 미친다. 생체내에서 생리활성의 증추를 이루는 삼차원입체구조의 효소의 수용체는 어떤 특정한 분자의 광학이성체를 구분할 수 있는 것에 기인한다. 이에 따라 최근 미국의 식품의약국(FDA)에서는 비대칭탄소를 갖고 있는

화합물은 생리활성이 증명된 하나의 입체이성체만을 약품으로의 등록을 허가할 것을 결정하기에 이르렀다. 광학활성을 갖는 화합물은 적어도 실제적인 면에서 천연물로부터 얻는 것이었다. 그러나 천연물은 그 양이나 특히 고도의 비대칭탄소를 포함하고 있는 경우에는 극히 제한되어 있다. 이에 따라 화학반응의 수단에 의하여 상대적 혹은 절대입체성을 갖는 유기화합물의 합성은 현대유기화학에서 매우 긴요한 연구영역으로 부각되었다. 촉매비대칭합성은 그의 효율성이나 응용성에서 새로운 가능성을 제시하여 주고 특히 미래 지향적인 연구분야로 인식되고 있다.<sup>7</sup> 지난 10여 년간의 역동적인 연구결과에 의하여 기초적인 이해 증진 측면에서 괄목할 만한 진전을 이룩하였고 촉매비대칭합성 경로는 매우 정교한 요인에 의하여 지배된다는 사실이 입증되었다. 그럼에도 불구하고 반응의 효율성, 효용성 및 응용성의 측면에서 촉매비대칭합성은 이제 출발선상에 있는 것으로 판단된다. 이러한 관점에서 새로운 차원의 촉매비대칭반응을 구현하여 국제경쟁력이 있는 카이랄테크놀로지의 기반구축은 매우 긴요한 연구과제로 인식되고 있다.

#### □ 경제.산업적 측면

최근의 정밀화학분야에서 거대 기업이 연구기획, 연구수행, 프로세스개발, 산업화에 이르는 전 단계를 독자적으로 수행하는 것은 거의 불가능하다. 따라서 세계적 연구추세는 전망 있는 원천기술을 근간으로 학제간 특성을 연계하여 조직화(networking)하고 필요로 하는 특정 기술을 조달(outsourcing)하는 체계를 구축하는 방향으로 진행되고 있다. 이러한 현상은 다변화하는 기술체계와 진보하는 과학적 성과를 한 뭉치로 처리할 수 없는 것에 기인된다. 이에 따라 특색 있는 연구체계를 확보할 수 있는 전문적인 벤처기업을 중심으로 세분화된 기술개발이 많은 주목을 받고 있다. 이러한 체계에 원천기술을 제공하는 근원은 대부분 대학에서의 이해증진에 기반을 둔 기초과학연구의 성과가 담당하고 있다. 이러한 관점에서 정부기관에서 산학연의 연계 연구체계 구축을 추진하고 있다. 대표적으로 과학기술부의 특정기초사업 등 기반기술확보 방안과 산업자원부에서 시행하고 있는 산학협동 방식의 공기반사업을 들 수 있다. 현재까지의 본 연구실의 연구결과로 촉매비대칭 반응경로는 생성물과 마찬가지로 평면적이 아닌 복잡한 삼차원 구조로 정교한 반응조건의 조화에 의존하는 것으로 관찰되었다. 촉매분자 사이의 집합, 촉매와 기질과의 친화도, 촉매의 배위에 미치는 인자, 금속의 배위특성, 시약의 반응성이 주요 반응지배인자로 이의 효율적인 조절기능의 확보는 이상적 촉매반응의 실현에 필수요건으로 인식된다. 이에 기초를 둔 연구결과는 차세대 정밀

화학의 중요 기반기술로 발전할 것으로 판단된다. 연구실에서 전이금속촉매에 의하여 설계된 합성방법에 의하여 합성한 헤테로고리계열 화합물 및 광학활성화합물은 구조적으로 생리활성 화합물의 합성에 응용되어 질 수 있다. 현재 정밀화학제품 중 광학활성의약품의 세계적 수요는 지속적으로 증대되고 있다. 미국의 전문자문회사가 분석한 광학활성의약품의 차지하고 있는 세계 시장동향 자료의 요약은 다음과 같다

기술수요: 2002년 세계 의약품 시장에서 약 US\$ 1,500억의 광학활성 의약품이 판매되었다. 이러한 수요는 2001년도에 비하여 약 20%증가한 숫자로 이전의 증가세에 비하여 강세인 것으로 판정된다. 매출 기준 세계 100대 의약품 중 광학활성의약품은 50개 정도이며 US\$ 550억의 매출을 기록하였다. 이러한 것은 전체매출의 광학활성 의약품의 비중이 30%가 되지 않는 것에 반하여 100대 의약품의 경우 50% 이상을 점유하고 있다. 광학활성의약품의 향후 증가세는 연간 약 25%정도로 예측되며 이는 의약품의 일반적 증가 예상치인 6%성장을 훨씬 상회한다.<sup>8</sup>

#### □ 사회,문화적 측면

현재 국가의 당면한 여러 문제점은 미국, 일본 및 구주국가에 비하여 과학, 기술의 상대적 열세로 해석되고 있다. 이러한 문제점의 해결은 대학에서 기본적인 이해를 바탕으로 둔 연구 결과가 필요로 하는 산업체의 기반기술과 결합하여 상호 보완적 연구가 입체적으로 이루어 질 때 그 실현이 가능하고 이를 바탕으로 한 경쟁력이 있는 연구인력의 양성과 확보가 그 기반이 될 수 있다고 판단된다. 일본이 세계 최강의 기술력과 비교우위의 연구체계를 확보하고 있음에도 불구하고 최근 국가경쟁력 부분에서 상대적 열세를 보이고 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위한 방안으로 일본정부는 근본적 창의적 기술력이 근본이 되는 기초학문을 중시하는 새로운 학부제 도입 및 학제간 연구를 통하여 창의력 강화와 기반기술의 접목을 시도하여 전문적인 연구체계 확립과 연구인력의 양성을 추구하고 있고 기초과학의 진흥으로 현재 열세인 이 분야에서 연구경쟁력을 확보, 초일류의 국가과학기술수준으로의 발전을 위해 막대한 투자를 하고 있다. 국내의 현실은 지난 30년간 과학기술의 중흥을 위하여 대덕연구단지를 위시한 여러 장소에 많은 목표 지향적 정부출연연구기관을 설립하였고, 국가지원 및 시책에 따라 많은 기업에서도 대외경쟁력 강화의 일환으로 연구기반의 확충을 목표로 연구소를 설립하였다. 그럼에도 불구하고, 기반기술분야의 약세는 현상은 대학에서의 연구가 기본적인 이해의 증진과 연구경쟁력 강화를 위한 연구개발보다는 근거 없는 성과 위주의 편협된 연구자세와 교수의 연구진작이 뒤떨어져 고급 연구인력 양성보다는 평면적이고 기능적인 인력양산이 그 원인으로 판단하고 있다. 이러한 관점에서 특히 우리가 추구하는 화학물질의 변환 연구는 창의적인 분석과 통찰, 그리고 직관에 따르는 논리의 개발을 기본으로 하고 있고 이러한 연구는 비단 물질세계에 대한 이해 증진에 국한되지 않고 새로운 차원의 응용성을 내포하고 있다. 또한 촉매의 효율을 극대화한 간결한 합성방법의 개발은 현재 사회적인 문제가 되고 있는 환경친화화 및 밀접한 연관을 맺고 있다. 따라서 연구기반의 확충은 새로운 대학의 사회적인 요구에 부응하고 대학의 사회, 문화적 기능을 향상시킬 것으로 기대된다.



## 제2장 국내외 개발현황

최근 정밀화학의 세계적 연구경향은 다양한 구조의 화합물의 간결한 합성경로의 개발과 완벽한 선택성의 실현을 위한 노력에 초점이 맞추어져 있다. 분자화학은 현대 과학과 기술의 영역에서 주요 역할을 하는 요소로 간주되고 있다. 이러한 관점에서 전이금속 분자촉매를 이용한 합성방법은 특이성이 있는 화학결합을 형성할 수 있기 때문에 연구의 중심분야로 주목받고 있다. 또한 최근 각국에서는 미국의 식품의약청에서 비대칭탄소를 가진 화합물의 생리활성이 증명된 이성체만을 약품으로 등록을 허가할 것을 결정한 것에 대한 구체적인 대비책으로 광학활성화합물의 합성에 많은 관심을 보이고 있다.<sup>8</sup> 이러한 목적에서 선진국에서는 이미 80년대 후반부터 전이금속촉매를 이용한 연구를 산업화와 연계하여 수행하여 왔다. 이러한 것은 대학에서 기초적인 전이금속촉매의 반응성과 삼차원 화학세계에 대한 이해를 바탕으로 한 연구결과가 필요로 하는 산업체의 기반기술이 결합하여 상호 보완적인 연구가 입체적으로 이루어 질 때 그 실현이 가능하다. 대표적으로 일본의 노요리 교수의 연구결과가 타카사코에 의하여 실용화 수준으로 개발된 사례와 미국의 Sharpless (MIT 및 Scripps) 및 Jacobsen (Harvard) 교수연구실에서 연구된 몇 유형의 촉매비대칭 산화반응이 세프라코에 의한 대량생산 체계의 전환 연구들 수 있다. 전이금속촉매에 의한 유기화합물의 합성방법론이 반응의 경제적인 측면에서 향후 산업계의 주요 테크놀로지로서 자리 잡을 것이라고 미국의 Trost (Stanford)에 의하여 제시되었다.<sup>9</sup> 이러한 노력은 복잡한 구조의 유기화합물의 합성을 매우 간결하게 수행케 하였다.<sup>10</sup>

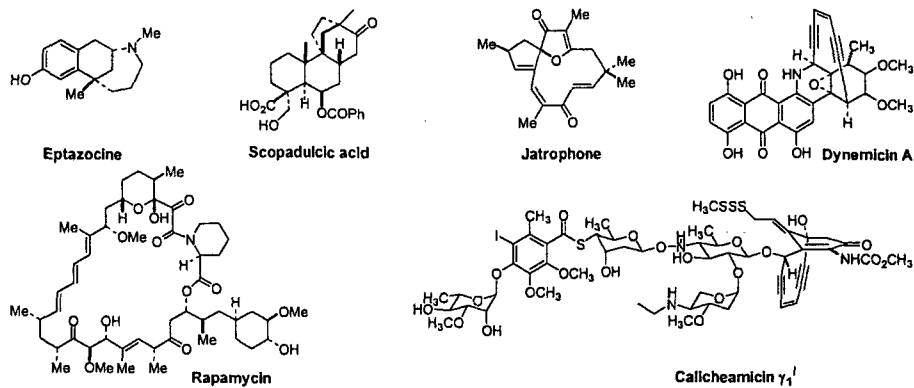


그림5. 전이금속촉매에 의하여 골격이 완성된 생리활성 천연물

기본적인 촉매의 기능에 의한 새로운 요인을 검토하고 분석하여 새로운 차원의 유기전이금속 반응을 구현하고 완벽한 선택을 통한 효용성과 응용성이 풍부한 고기능의 분자 구조를 위한 노력을 지난 십여년간 지속하여 왔다. 본 연구실에서 개발한 반응조절인자에 의한 전이금속촉매 유기합성 방법론은 독특한 기질 분자와 경쟁력이 있는 새로운 촉매계의 도입, 그리고 반응 조절에 필요한 요인을 분석하고 이에 따르는 조절물질로 반응성 및 선택성에서 현저히 증가한 결과를 얻었다. 이러한 연구결과는 기반기술의 측면에서 독창성을 확보한 것으로 판단된다. 최근 국제적인 연구경향은 다음과 같다.

광학활성화합물의 필요성이 광범위하게 증대됨에 따라 이들의 효율적 합성방법의 개발을 위한 연구가 활발하게 수행되고 있다. 근년에 들어 부분입체선택에 근간을 둔 당량의 비대칭시약에 의한 비대칭합성이 적어도 입체선택의 측면에서는 방법론으로 성공적인 결론에 도달하였음에도 불구하고 효율성에서 한계를 보여주었다. 이러한 관점에서 촉매비대칭합성은 새로운 가능성을 제시하여 줄 수 있는 연구분야로 관심이 모아졌다. 초기의 몇 가지 성공적인 촉매비대칭반응의 발견은 곧 이 분야의 연구에 대한 관심을 촉발시켰다.<sup>11</sup> 입체선택의 근간이 되는 삼차원분자인식에 초점을 맞추어 기존의 촉매반응에 비대칭요소를 첨가하여 비대칭경로를 개발하고자하는 비교적 단순논리에서 출발한 촉매비대칭합성은 지난 10여 년간의 역동적인 연구결과에 의하여 기초적인 이해증진 측면에서 괄목할 만한 진전을 이룩하였다. 비대칭 촉매반응은 당초 생각과는 다르게 단순하지 않았으며 특히 최근 몇 년간의 연구결과로 마치 생체 내 효소반응처럼 민감하고 정교한 조건에 의존한다는 사실이 알려지게 되었다. 반응의 미세한 차이가 입체선택에는 극명한 차이를 보여 주는 예를 촉매비대칭 무카야마알돌(Mukaiyama aldol)반응에서 찾아볼 수 있다.

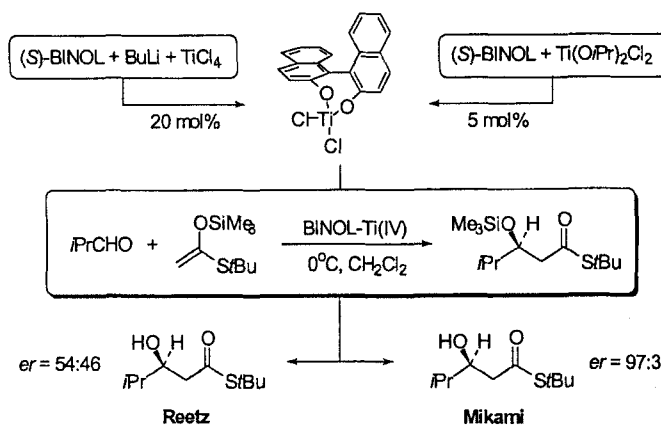


그림 6. 비대칭촉매 Aldol반응

독일 Marburg대학의 Reetz는 BINOL-Ti(IV)Cl<sub>2</sub>를 비대칭촉진제(20 mol%)로 최초로 사용한 실릴키틴아세탈과 알데히드의 반응의 연구결과를 보고하였다(그림 6).<sup>12</sup> 반응은 비교적 순조롭게 진행되었으나 입체선택성은 거의 찾아 볼 수 없었다. 극적인 반전은 일본 동경공업대학 Mikami에 의하여 발견되었다.<sup>13</sup> 같은 촉매의 1/4의 양만을 사용하고(5 mol%) 유사한 반응조건에서 거의 전적인 입체선택성을 나타냄을 확인하였다. 두 논문에서 몇가지 반응조건에서의 차이점을 찾아볼 수 있는데 주목할 수 있는 것은 촉매의 합성경로였다. 그러나 카르보닐 인(Ene)반응에서<sup>14</sup> 두 방법에 의하여 생성된 비대칭촉매의 활성에 커다란 차이점을 발견할 수 없었는데 반하여 유사한 규소전이 인(silatropic ene)반응으로도 해석할 수도 있는 Mukaiyama 알돌반응에서는 왜 극명한 차이점을 보일까? 아마도 이는 삼차원공간에서의 촉매의 역할보다는 반응경로에 영향을 미칠 수 있는 미세한 조건의 차이에 기인되는 것으로 여겨진다. 미카미가 자신의 논문에서 렛츠의 결과에 대한 언급과 인용을 하지 않았기 때문에 현재로서는 두 보고를 직접 비교 검토할 수 있는 근거를 확보하기는 매우 어렵다. 그럼에도 불구하고 고정된 의식을 전환시킬 수 있는 발견과 연구결과를 특정한 이 연구를 포함한 다른 연구결과로부터 찾아볼 수 있다.

- Reetz는 자신이 제안한 다른경로로 합성한 Ti(IV)착물의 반응성을 왜 검토하지 않았

으며 미카미는 이미 보고된 BINOL-Ti(IV)Cl<sub>2</sub> 촉매를 이용한 무카야마반응을 어떤 의도와 전략에서 시도하였을까?

• Mukaiyama와 Kobayashi (U. of Tokyo)는 자신들의 촉매계의 구성에 비대칭아민과 저원자가(low valent) 주족원소인 Sn(OTf)<sub>2</sub> 사용의 당위성으로 알루미늄과 전전이금속(early transition metal)인 Ti(IV)는 산소와의 친화도가 너무 커서 규소의 전이가 느리고 또한 생성물과의 배위로 인한 촉매의 기능저하 때문에 촉매비대칭에서는 부적합한 것으로 결론을 내렸었다.<sup>6</sup> 그러나 현재 이 유형의 반응에서 가장 효율적인 촉매계는 BINOL-Ti(IV)착물로 판명되었다. 어떠한 인자가 이러한 결과를 유발하였나?

• Harvard의 Evans는 통상적으로 루이스산의 기능으로서 매우 드문 경우인 d-전자를 포함하고 있는 후전이금속(late transition metal)인 Cu양이온이 알데히드뿐만 아니라 경우가 드문 케톤의 부가반응에 비대칭촉매로서의 기능이 매우 탁월한 것으로 보고되었다.<sup>15</sup> 어떠한 금속의 특성과 기능이 이러한 결과를 가능케 하였을까?

실험적 사실에 대한 각각의 경우의 기본적 입장과 논리적 설명은 가능할 지 모른다. 궁극적으로 촉매비대칭반응의 최적의 요건은 비단 입체선택을 위한 촉매-기질-시약이 구성하는 삼차원 공간배열뿐만 아니라 반응의 진행단계도 동등한 중요성을 가지고 있는 것에 기인된다. 즉 삼차원 공간 확보를 위한 반응의 진행, 선택적인 화학변환, 그리고 생성물과 촉매의 효율적인 분리에 의한 재사용과정이 촉매과정의 완성에 동등하게 필요하다. 따라서 위의 렛츠와 미카미 경우와 같이 미세한 반응 조건의 차이는 간혹 극명하게 차별된 반응결과로 나타날 수 있다.

비대칭합성의 내면의 세계를 관측할 수 있는 새롭게 발견된 과학적 현상 중 역동적이고 사고의 전환을 야기 시킨 것 중의 하나는 비선형효과(non-linear effect)이다.<sup>16</sup> 이 발견 이전에는 출발물질의 광학순도보다 생성물의 광학순도가 현저히 높거나 낮을 것을 누구도 예측하지 못하였다. 이러한 비선형효과는 비대칭증폭(asymmetric amplification)뿐만 아니라 다양한 촉매의 특징적 사실을 검증하는 논리적 접근방법으로 사용되어 질 수 있을 것으로 기대된다. 또 한가지 비대칭촉매 및 반응설계에 논리적 방향을 제시하여준 발견은 리간드의 특성에 의한 반응성의 조절효과이다. 이러한 사실이 여러 경우에서 입증됨으로서 촉매비대칭반응은 새로운 계기를 맞게 되었다.<sup>17</sup> 리간드증강효과의 근원은 리간드에 의하여 제공된 비대칭촉매의 구조적인 환경변화에 기인되는 것으로 판단된다. 이러한 효과를 근간으로 광학활성 분자촉매의 설계 및 반응연구는 매우 필요하다. 또한 촉매반응을 제어 할 수 있는 인자를 찾아내어 이를 증강시킬 수 있는 요인을 첨가하거나 반응과정을 저해할 수 있는 물질을 제거하여 촉매반응의 효율성을 제고하려는 시도는 이상적 비대칭합성의 구현에 필요하다. 이러한 관점에서 최근 연구된 촉매반응의 반응성 증강요인분석은 삼차원 비대칭반응의 이해 확장에 의미를 가질 수 있을 것으로 기대된다.

#### □ 카이랄 비활성화 및 활성화

지난 20여 년간 샤프리스(Sharpless)연구실에서 수행된 일련의 절대 입체선택적 올레핀 산화반응은 촉매비대칭합성 분야에서 현존하는 방법론 중 가장 진보된 연구성과로 인식되고 있다.<sup>18</sup> 알릴알코올의 에폭시화반응, 이중결합의 디하이드록실화반응, 그리고 비교적 최근에 수행된 아미노하이드록실화반응은 광범위한 응용범위를 확보하고 있을 뿐만 아니라 비대칭합성연구의 교과서적인 길잡이가 되고 있다. 이러한 성공적인 배경에는 샤프리스가 선택한 비대칭리간드가 금속시약에 배위하여 생성되는 비대칭촉매는 금

속시약 자체보다 반응성이 우세한 것에 기인된다. 예를 들어 디하이드록시화 반응에서 산화제로 사용되는  $\text{OsO}_4$ 의 경우 그 자체보다는 비대칭리간드  $L^*$ [주로 cinchona alkaloid의 유도체, 예  $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$  등]의 배위체인  $\text{OsO}_4\text{-}L^*$ 이 보다 효율적으로 이중결합을 산화하여 디하이드록시화합물을 형성한다. 이러한 리간드에 의한 비대칭촉매 활성화는 다른 반응에서도 찾아볼 수 있다. BINOL과  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 로부터 합성되어 루이스산 비대칭촉매로 사용되는 BINOL- $\text{Ti}(\text{OiPr})_2$ 도  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 에 비하여 현저히 증가된 반응성을 나타낸다. 이러한 반응성의 증강요인을 한가지 이유로 찾는 것은 거의 불가능하다. 그러나 아마도 배위착물에 의하여 조정된 결합각의 차이가 새로운 배위를 가능케 하는 것에 기인하는 것으로 해석할 수 있다. 이러한 기본개념을 이용하여 새로운 패러다임의 비대칭합성을 최초로 시도한 것이 카이랄 비활성화 연구이다.<sup>19</sup>

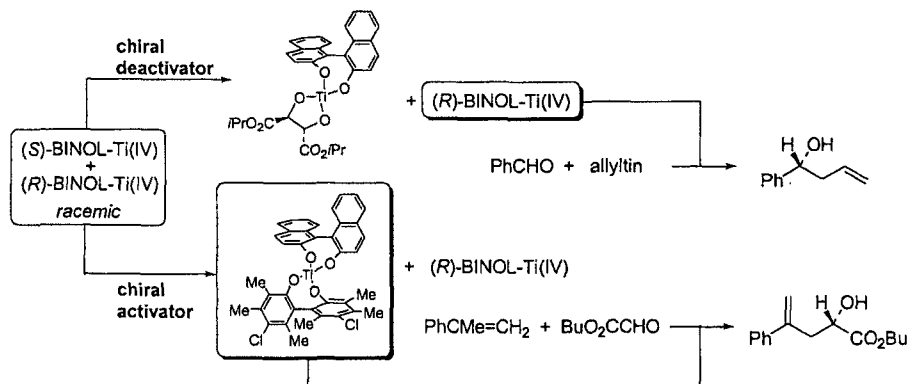


그림 7. 비대칭촉매 활성화 및 비활성화에 의한 비대칭합성

Yale대학의 Faller는 값싼 라세믹 바이놀과  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 의 1:1 착물을 사용을 하여 값싼 광학활성 화합물인 타타릭에스터와 반응시키면 하나의 이성체에 보다 효율적으로 치환하여 당시로는 값비싼 순수광학활성 (R)-BINOL- $\text{Ti}(\text{IV})$ 과 (S)-BINOL- $\text{Ti}(\text{IV})$ -Tatarate로 분할되는 것을 발견하였다 (그림 7). 후자의 촉매로서의 반응성이 전자에 비하여 현저히 낮기 때문에 이들 혼합물을 촉매로 하여 알릴부가반응을 시킨 결과 순수한 (R)-바이놀을 사용한 경우와 거의 동등한 반응결과를 가져온다고 보고하였다. 극적인 효과의 반전으로 유사 개념에서 출발한 미카미의 연구는 촉매의 효율성에서 정반대의 결과를 보여주었다 (그림 7).<sup>20</sup> 같은 라세믹 BINOL- $\text{Ti}(\text{OiPr})_2$ 을 비대칭 활성물질로 광학활성바이페놀과 반응시키면 위의 경우와 유사한 촉진물질의 입체성에 기인된 반응성 차이에 따라 (S)-BINOL- $\text{Ti}(\text{IV})$ -Biphenol과 (R)-BINOL- $\text{Ti}(\text{IV})$ 이 생성된다. 이의 혼합물을 촉매로 하여 카르보닐 인반응을 시킨 결과 순수한 (S)-BINOL- $\text{Ti}(\text{IV})$ 착물을 촉매로 한 경우보다 반응시간이나 수득률, 그리고 광학순도에서 비교 우위의 효과를 보여주었다. 광학활성 혼합물 촉매반응에서의 비대칭증폭을 설명하여 주는 비선형효과는 이의 원인에 대한 합리적 접근으로 촉매분자의 상호작용에 의한 집합체를 주 고려 대상으로 하였다. 즉 서로 다른 광학활성 이성체의 이합체의 상대적 안정도가 결국 다수의 분자만이 촉매로 작용케 하여 궁극적으로 높은 선택성을 야기시키는 것으로 설명되었다. 그러나 미카미의 활성화촉매는 두분자가 모두 단일체로 존재함이 NMR에 의하여 확인되었다. 따라서 활성물질의 도입으로 생성된 화합물 (S)-BINOL- $\text{Ti}(\text{IV})$ -Biphenol의 촉매활성이 남아있는 (R)-BINOL- $\text{Ti}(\text{IV})$  보다 우세하여 반응을 선도하는 것으로 판명되었다.

□ 배위변환에 의한 활성화

반응성의 증가를 위하여 염기를 사용하는 대부분의 경우는 활성이 없거나 미약한 비대칭촉매의 집합체를 해리시켜 활성화된 단일체로 작용케 하는 목적으로 사용되어지고 있다. 또 다른 목적은 염기가 리간드로 작용하여 비대칭촉매에 배위하여 새로운 착물을 형성하고 이에 의하여 비대칭반응을 촉진시키는 경우이다. 이러한 목적에 사용되는 대부분의 경우는 후전이금속착물(late transition metal)을 이용한 비대칭반응에서였다.<sup>21</sup> 최근 코바야시는 자신이 합성한 Zr착물의 경우 N-메틸이미다졸의 부가에 의하여 반응성뿐만 아니라 입체선택성에서 현저한 증가를 보여줌을 보고하였다 (그림 8).<sup>22</sup>

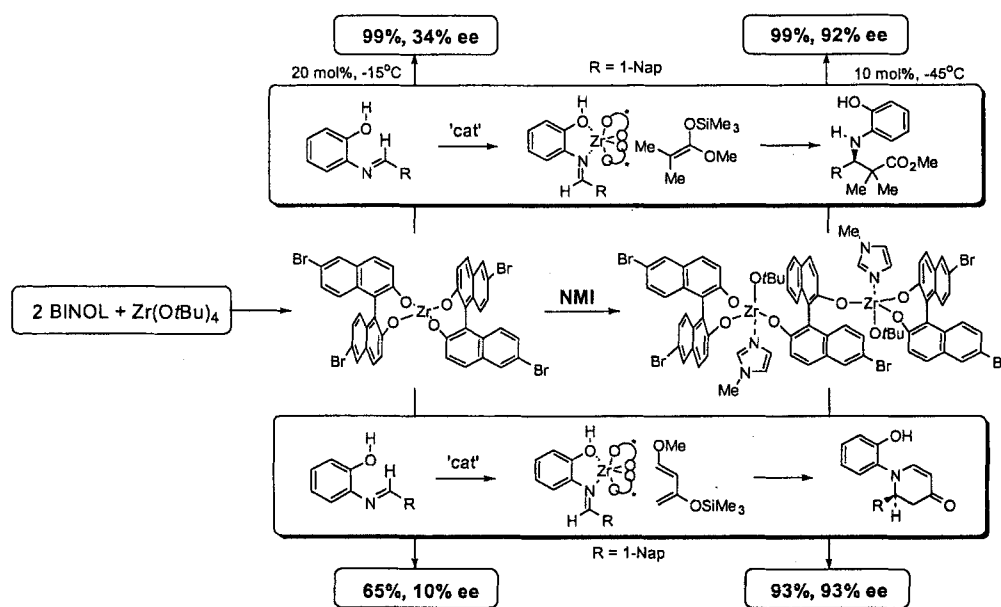


그림 8. 배위에 의한 비대칭금속촉매의 활성화

루이스산 촉매반응의 경우 비교적 염기도가 큰 이미다졸유도체의 사용은 통상적 사고의 반대가 된다. 왜냐하면 염기인 이미다졸이 루이스산과 강하게 결합하여 생성된 착물의 루이스산으로서의 역할이 의문시되기 때문이다. 일본 동경대의 Kobayashi는 2:1 BINOL과 Zr(OtBu)<sub>4</sub>착물이 이합체로 존재하고 이를 N-메틸이미다졸(N-methyl-imidazole)이 촉매활성이 기대되는 단일착물로 해리시켜 반응을 촉진하는 것으로 보았다. 그러나 촉매량보다 과도한 이미다졸의 사용이 의문으로 남고 또한 Mannich반응의 경우 이미다졸의 존재 없이도 반응은 매우 순조롭게 진행됨을 알 수 있다. 따라서 이미다졸의 역할은 Zr에 배위하여 새로운 활성촉매를 형성하고 이 착물이 실제 이민과 배위하는 촉매-기질 착물을 형성시키는 것이 주요 역할로 보인다. 또한 이민의 경우 하이드록시기가 입체선택성 및 반응성에 매우 중요한 인자인 것으로 보고하였다. 따라서 이미다졸의 또 다른 역할은 배위한 하이드록시의 수소양이온과 배위하거나 염기로 작용하여 촉매와의 효율적 킬레이트(chelate) 형성이 반응성과 선택성에 영향을 미친 것으로 판단할 수 있다. 따라서 이미다졸 부가물의 역할은 복합적 기능에 의한 선택성 증강으로 해석되어 진다. 이미다졸의 역할의 규명에 관계없이 이 연구는 비대칭합성의 복잡한 경로에 영향을 미치는 촉진인자의 중요성을 보여준 상징적 연구수행결과로 평가된다.

□ 반응제어 물질에 의한 촉매반응 활성 증강

반응을 제어하는 물질의 첨가에 의하여 반응성을 제고시키는 조작은 때때로 기대 이상의 결과를 가져다준다. 대표적인 예로써 무카야마가 비스아민과 Sn(OTf)<sub>2</sub>의 착물을 사용하여 알돌반응을 시킬 경우 Me<sub>3</sub>SnF의 첨가에 의하여 현격한 입체선택의 증강을 가져온다는 사실을 보고하였다. 이때 Me<sub>3</sub>SnF의 역할을 무카야마는 주석과의 배위로 보다 짜여진 전이상태를 유도하여 입체선택성을 증강시키는 것으로 판단하였다. 그러나 이 경우 열역학적으로 합당한 해석으로 보기는 매우 어렵다. 아마도 반응 중 생성될 수 있는 TMSOTf가 스스로 반응을 촉발하여 라세믹 화합물을 합성할 수 있는데 이때 Me<sub>3</sub>SnF의 역할은 이를 효율적으로 제거하여 라세믹 합성경로를 차단하는 것으로 풀이된다. 또 다른 첨가물질의 특성은 알데히드 알릴전이반응의 반응촉진물질을 예로 들 수 있다.<sup>23</sup> 새로운 분자설계의 근간은 촉매의 복원력 강화와 유기주석시약의 활성화에 의한 촉매반응의 효율성 증강에 있었다. 이러한 관점에서 R<sub>n</sub>M-SR'(M=Si, B, Al)을 사용하였으며 이러한 촉진물질에 의한 새로운 촉매계는 반응의 촉진뿐만 아니라 그 동안 실현되지 않았던 반응을 수행할 수 있었다. 반응촉진인자에 의한 현격한 반응성을 제고시킨 예는 Buchwald의 하이드로규소화 반응(hydrosilylation)에서 찾을 수 있다 (그림 9).<sup>24</sup>

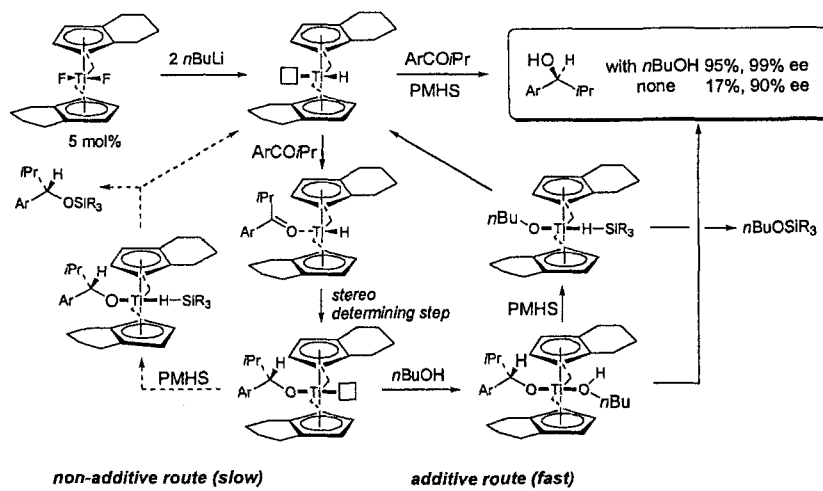


그림 9. Additive에 의한 반응성 증강

최근 MIT의 Buchwald연구실에서는 케톤 및 케티민(ketimine)의 하이드로규소반응을 통하여 높은 광학순도의 알콜과 아민의 합성을 차례로 보고하였다. 반응은 비대칭Cp가 배워진 타이타늄착물을 사용하였다. 촉매 자체로 촉발한 반응은 매우 느리게 진행되었다. 이때 뷔크왈드는 반응이 느리게 진행되는 이유를 입체선택반응 단계 후 촉매복원과 생성물이 형성되는 시기에 부피가 큰 생성물의 여러 입체장애에 기인된다고 판단하였다. 이에 근거하여 보다 입체요구가 작은 nBuOH을 서서히 부가하여 치환시키면 이러한 문제점을 극복하여 반응이 촉진될 수 있을 것으로 기대하였다. 이 결과 반응은 극적으로 촉진되었고 단지 5 mol%의 촉매량을 가지고 성공적인 비대칭합성을 이룩할 수 있었다. 생성물과 물리적 성질이 유사한 첨가물의 부가가 부담이 되었음에도 불구하고 반응의 여러 요인을 엄정히 분석하여 문제점을 직시하여 해결방안을 모색한 수준 높은 연구성과로 판정된다.

### 제3장 연구개발수행 내용 및 결과

현대 유기화학의 세계적 연구경향은 다양한 구조의 화합물의 간결한 합성경로의 개발과 완벽한 선택성의 실현을 위한 노력에 초점이 맞추어져 있다. 유기전이금속촉매를 이용한 합성방법은 특이성이 있는 화학결합을 형성할 수 있기 때문에 분자과학 연구의 중심분야로 주목받고 있다. 효율성과 효용성이 있는 새로운 합성방법의 개발은 분자과학의 발전과 이해증진에 기초한 실험실 수준의 연구로부터 산업화가 가능한 실용적인 기반기술 차원으로의 발전에 필수요소로 인식되고 있다. 분자과학의 진보에 따라 구조적으로 복잡하고 특이성이 있는 화합물의 합성이 요구되고 있다. 이러한 화합물은 많은 작용기와 입체화학을 필수적으로 수반하고 있다. 본 연구실에서는 간결성, 실용성, 환경 친화적인 요소를 충족시킬 수 있는 새로운 합성방법의 개발과 기반기술의 확보를 위하여 노력하여 왔다. 핵심기술은 완벽한 위치 및 입체선택성의 구현을 위한 전이금속촉매 탄소-탄소결합에 의한 유기합성 기술로 아래와 같은 관점에서 연구개발을 주도하여 왔다. 연구과제에서는 그림 10에 요약되어 있는 연구추진방향으로 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 효율적인 전이금속 분자촉매의 개발과 다양한 시약 및 기질과의 반응성을 연구하였다.

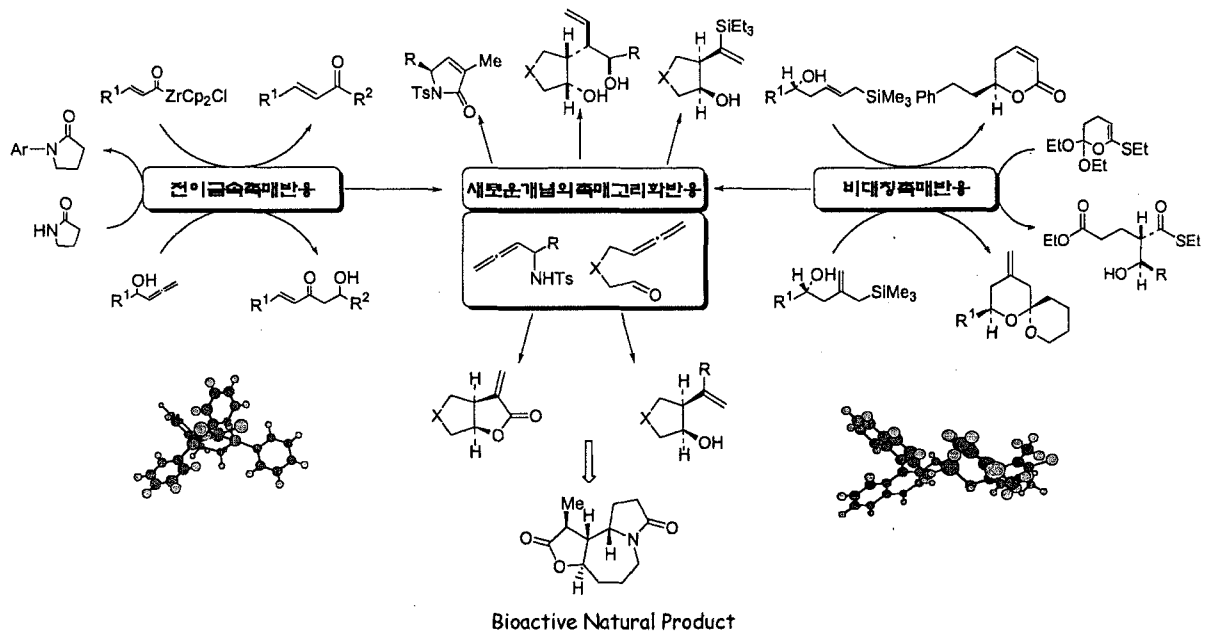


그림 10. 연구추진 방향

지난 3년간의 연구에 의하여 수행된 주요 연구내용은 다음과 같다.

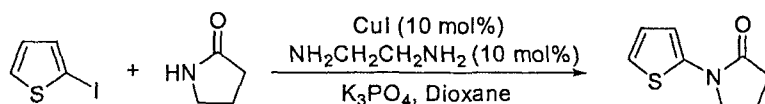
#### 1. 전이금속 촉매하에서 짝지움반응 개발

##### ■ 구리촉매(Cu)를 이용한 새로운 결합형성반응의 설계 및 응용

최근 MIT의 Buchwald 및 Yale대학 Hartwig에 의하여 팔라듐촉매에 의한 탄소-질소 짝지움반응이 개발되어 다양한 분자구조의 화합물합성을 매우 효율적으로 실현할 수 있었다. 이에 따라 많은 질소포함 생리활성물질의 합성이 용이하게 수행될 수 있었다. 이러한 반응유형을 팔라듐

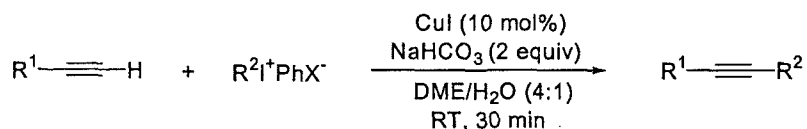
에 비하여 보다 값싸게 얻을 수 있는 구리촉매에 의하여 실현 할 수 있었다. 새로운 반응의 성공요체는 새로운 반응조건의 발견에 있었다. 연구결과의 주요사항은 다음과 같다.

- CuI가 효율적이었으며 10 mol%의 촉매량이 요구되었다. 다양한 유형의 ArI를 사용하였다.
- Amide 및 lactam을 사용했으며 다양한 유형의 리간드를 검색한 결과 ethylene diamine이 효율적임이 판명되었다. 그리고 용매로는 dioxane이 유용하였다.
- 매우 온화한 염기로 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용한 결과가 최적의 조건임이 판명되었고 수득율은 60-95%로 매우 우수하였다.



Sonogashira반응으로 알려진 Alkyne과 aryl halide의 짝지움반응은 반응의 다양한 응용성 때문에 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 고가의 팔라듐촉매에 의해서만 실현되는 것으로 알려져 있었다. 이러한 반응 유형을 보다 효율성이 풍부한 구리촉매에 의한 반응조건을 발견하였다. 새로운 촉매에 의한 반응의 개발은 반응성이 큰 시약인 다가요드화합물의 도입에 있었다. 결과의 요약은 다음과 같다.

- 구리촉매로는 CuI를 사용하였으며 10 mol%의 촉매량로 반응을 진행시킬 수 있었다. 또한 다양한 유형의 alkyne을 도입 유용한 구조의 생성물을 얻었다.
- 다양한 유형의 반응을 수행하였고 넓은 범위의 다가요드화합물과 반응이 진행되는 것을 관찰하였다.
- 온화한 조건에서 반응이 진행되었고 30분 정도의 반응시간에서 반응이 완결되었다. 이결과 다른 작용기(functional group)의 손상 없이 반응을 진행시킬 수 있었다. 수득율은 60-80%로 나타났다.

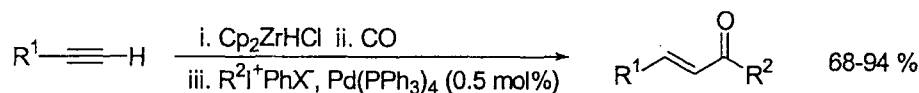


구리촉매반응(Cu-catalyzed)의 연구결과는 국제학술지인 *Synlett* 2002, 427(독일, SCI, IF = 2.763) 및 *Organic Letters* 2001, 3, 2697(미국화학회, SCI, IF = 3.715)에 수록되었다.

### ■ 팔라듐촉매를 이용한 카르보닐화짝지움반응

전이금속촉매에 의하여 촉발된 알릴할라이드의 산화부가 반응 후 migratory insertion에 의한 acyl-전이금속착물의 형성을 이룩한 다음 transmetallation 및 reductive elimination 결과된 케톤의 합성은 매우 효율적인 기능기 도입방법이다. 새로운 케톤 합성방법을 새로운 시약의 개발로 이룩하였다. 이 결과 3가지성분의 단일합성반응경로는 acylzirconocene의 합성과 본 연구실에서 개발한 팔라듐촉매 다가요드화합물의 효율적인 짝지움반응에 의하여 완성되었다. 주요 결과는 다음과 같다.

- Schwartz시약으로부터 alkyne을 효율적으로 acylzirconocene으로 전환시킬 수 있었다.
- 다양한 다가요드화합물과 acylzirconocene을 팔라듐촉매에서 반응시킨 결과 ketone이 얻어졌다.
- 촉매로는 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 사용하였고 0.5 mol%가 요구되었다. 반응은 온화한 조건에서 수행되었고 68~94%의 수득율로 생성물을 얻었다.





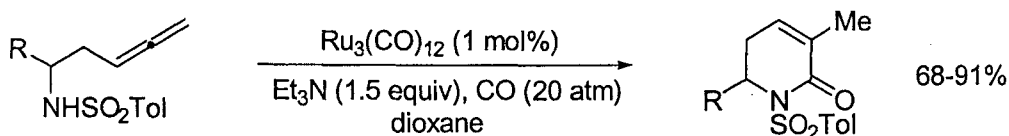
팔라듐촉매반응의 연구결과는 국제학술지인 *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 2002, 459 (영국화학회, SCI, IF = 2.182)에 수록되었다.

## 2. 전이금속 촉매에 의한 다양한 고리화반응

### ■ 루테늄(Ruthenium)촉매를 이용한 새로운 유형의 고리화 반응

고리화합물의 효율적인 합성은 그의 응용성 때문에 유기합성에서 매우 중요하다. 유기전이금속 촉매에 의한 알렌형 화합물을 중심으로 고리화반응을 실현시켰다. 이러한 연구과정에서 반응시약, 반응조건, 그리고 전이금속 분자촉매의 특성에 의하여 반응의 선택성이 지배되는 사실을 발견하였다. 루테늄촉매를 이용한 알렌화합물의 헤테로고리화반응을 개발하였다. 이 반응의 특징은 카보닐화가 수반된 반응으로 매우 응용성이 기대되는 화합물의 구조를 창출하였다. 연구결과의 특이사항은 다음과 같다.

- 촉매로는 다양한 유형의 루테늄화합물로 실험한 결과  $Ru_3(CO)_{12}$ 가 가장 효율적인 것으로 관찰되었고 단지 1 mol%의 촉매량로 반응을 진행시킬 수 있었다.
- 염기로는  $Et_3N$ 이 dioxane용매에서 가장 효율적인 조건임이 결과되었고 CO는 20 atm이 적절하였다.
- 다양한 allenic sulfonamide와 반응시킨 결과 다양한 응용성이 기대되는 유용한 구조의 락탐(lactam)이 형성되었다. 구조는 X-ray crystallography에 의하여 최종 확인되었고 반응수율은 68~91%로 우수한 것으로 판명되었다.



루테늄촉매에 의한 친핵카르보닐고리화반응에 의한 락탐의 합성 연구결과는 *Organic Letters*, 2001, 2851 (미국화학회, SCI, IF = 3.715)에 수록되었다.

### ■ 전이금속촉매에 의한 삼성분의 입체선택적인 카르보닐 고리화 반응

- [2+2+1]고리화로 3가지 성분의 반응 완결로 락톤(Lactone)의 새로운 입체선택적 합성방법 개발
- 루테늄과 몰리부데늄이 효율적인 반응을 촉발하는 것을 발견

개요: 분자내 알켄과 카르보닐의 고리화반응에 의한 락톤의 합성은 매우 높은 응용성이 기대됨에도 불구하고 Titanium 착물을 촉매로 이용한 반응이 최근에 보고 되었다. 이에 따라 분자내 hetero-Pauson Khand 유형의 allenyl carbonyl화합물의 Ruthenium촉매 하에서 카르보닐고리화반응을 연구하였다. 반응은 allenyl-formyl-carbon monoxide 삼성분의 Ru촉매에 의한 [2+2+1]-고리화 반응으로 매우 유용한 구조의 생성물을 얻을 수 있었다. 알렌을 기질분자로한 전이금속촉매 고리화반응 특히 삼성분의 효율적인 단일조작 고리화를 최초로 이룩하였다. 연구결과의 특이사항은 다음과 같다.

- 촉매로 여러 유형의 루테늄착물로 실험한 결과  $Ru_3(CO)_{12}$ 가 가장 효율적인 것으로 판명되었다 (1 mol%의 촉매량).
- $Mo(CO)_6$ 의 경우 DMSO에 의하여 반응이 촉진되는 것을 발견하였다. 이반응의 특징은 특별한 용기의 사용이 요구되지 않는 장점이 있다.
- methylene이 포함된 butyrolactone이 효율적으로 생성되었다. 다양한 유형의 allenic carbonyl화합물을 기질로 사용한 결과 carbocycles 그리고 N, O가 포함된 이중고리를 합성할 수 있었다.

- Allenyl carbonyl화합물의 변형으로 5 혹은 6각 고리화합물을 합성할 수 있었다. 모든 bicyclic화합물은 입체선택적으로 cis형태가 생성되는 것이 확인되었다.

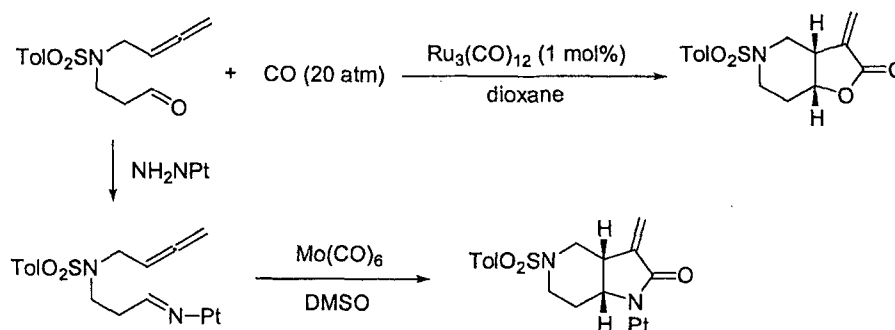


그림 11. [2+2+1] Atom Economical Cyclization

삼성분고리화반응의 연구결과는 국제학술지인 *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 1586(독일화학회, SCI, IF = 8.547) 게재 및 미국특허(US6,500,962 B1)에 출원 등록하였다. Mo의 경우 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*에 논문 투고를 준비 중에 있다.

#### ■ 전이금속촉매에 의한 알렌첨가 알릴전이 카르보닐 부가반응

팔라듐촉매를 이용한 Aryl의 알렌에 부가한 다음 stannylation 및 분자내 존재하는 카르보닐기에 알릴첨가반응에 의하여 새로운 유형의 고리화반응을 개발하였다. 이러한 방법론은 본 연구실에서 개발한 알렌-알렌 부가의 확장으로 비대칭적인 새로운 기능기도입이 가능하다. 또한 다양한 기질을 도입할 수 있고 비교적 간단한 방법으로 합성할 수 있기 때문에 많은 응용성이 기대된다.

- 촉매로는 다양한 유형의 팔라듐착물로 실험한 결과 Pd(dba)<sub>2</sub>가 가장 효율적인 것으로 입증되었고 단지 3 mol%의 촉매량로 반응을 촉진시킬 수 있었다.
- 팔라듐촉매는 알렌 부가뿐만 아니라 카르보닐부가에도 관여하는 복합촉매인 것으로 판단된다.
- 다양한 유형의 allenic carbonyl화합물을 기질로 사용한 결과 carbocycles 그리고 N 혹은 O가 포함된 heterocycles를 합성할 수 있었다.
- 출발물질의 변형으로 5 혹은 6각 고리화합물을 합성할 수 있었다. 모든 얻어진 화합물은 vinyl과 hydroxy기가 서로 cis형태로 생성되는 것이 확인되었다. 이는 입체선택경로의 이해에 필요하다. 팔라듐촉매하에 알렌에 위치선택적인 Silastannylation반응 후 분자내 카르보닐기에 알릴전이에 의한 고리화반응을 성공적으로 이룩하였다. 이 반응의 특징은 다음과 같다.
- 촉매로 여러 유형의 팔라듐착물로 실험한 결과 (π-allyl)<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>가 가장 효율적인 것으로 판명되었다 (5 mol%의 촉매량).
- allene에 silastannylation반응은 vinyl위치에 silyl기가 allyl위치에 stannyl기가 위치선택적으로 부가되는 것을 확인하였다.
- allylstannane단독으로는 카르보닐부가가 어렵다. 따라서 팔라듐이 부가반응에 촉매로 작용하는 복합기능을 갖고 있다.

Ru촉매에 의한 Silylative 고리화반응이 이룩되었다. 이반응의 특징은 알렌에 최초로 알릴첨가반응을이룩하여 이러한 반응의 범위를 확장시킨 것에 있다. 또한 Ni(0)를 이용하여 Et<sub>2</sub>Zn가 부가된 고리화반응 또한 이룩하였다.

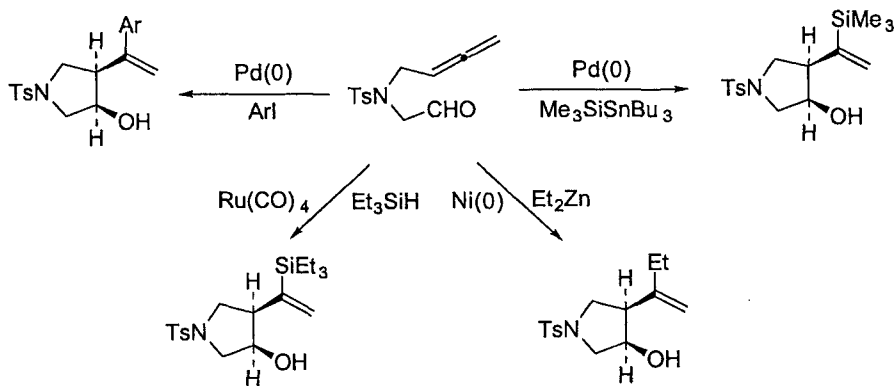


그림 12. 다양한 전이금속 및 시약에 의한 분자내 알릴전이반응에 의한 고리화 반응  
 삼성분고리화반응의 연구결과는 국제학술지인 *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 343(독일화학회, SCI, IF = 8.547), *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4376(미국화학회, SCI, IF = 3.689) 및 *Organic Letters* **4**, 1143(미국화학회, SCI, IF = 3.715)에 게재하였다. Ni촉매반응은 *Chem. Commun.* **2002**, 2634(영국화학회, SCI, IF = 4.038)에 게재하였다. Rhodium촉매의 경우 *Organic Letters* **2003**, *5*, 2813(미국화학회, SCI, IF = 3.715)에 보고하였다.

■ 전이금속촉매에 의한 알릴아세테이트의 카르보닐 부가반응

루테늄(Ruthenium)촉매를 이용한 allylacetate와 분자내 카르보닐반응을 연구하였다. 이러한 방법론은 매우 간단한 조작으로 반응을 이룩할 수 있는 장점이 있다. 또한 부가적인 시약사용 없이 기질 분자와 촉매만으로 반응이 이룩된다.

- 촉매로는 다양한 유형의 루테늄착물로 실험한 결과  $Ru_4(CO)_{12}$ 가 가장 효율적인 것으로 입증되었고 단지 1-2 mol%의 촉매량로 반응을 촉발시킬 수 있었다.
- 이반응은 기존의 알릴메탈의 친전자성을 반전시킨 친핵성으로 반응하며 이때 수소의 공급원으로  $Et_3N$ 이 필수적인 것으로 판명되었다.
- 다양한 유형의 allyl-acetate-carbonyl화합물을 기질로 사용한 결과 carbocycles 그리고 N 혹은 O가 포함된 heterocycles를 합성할 수 있었고 aldehyde 및 ketone과 반응이 잘 진행되었다.

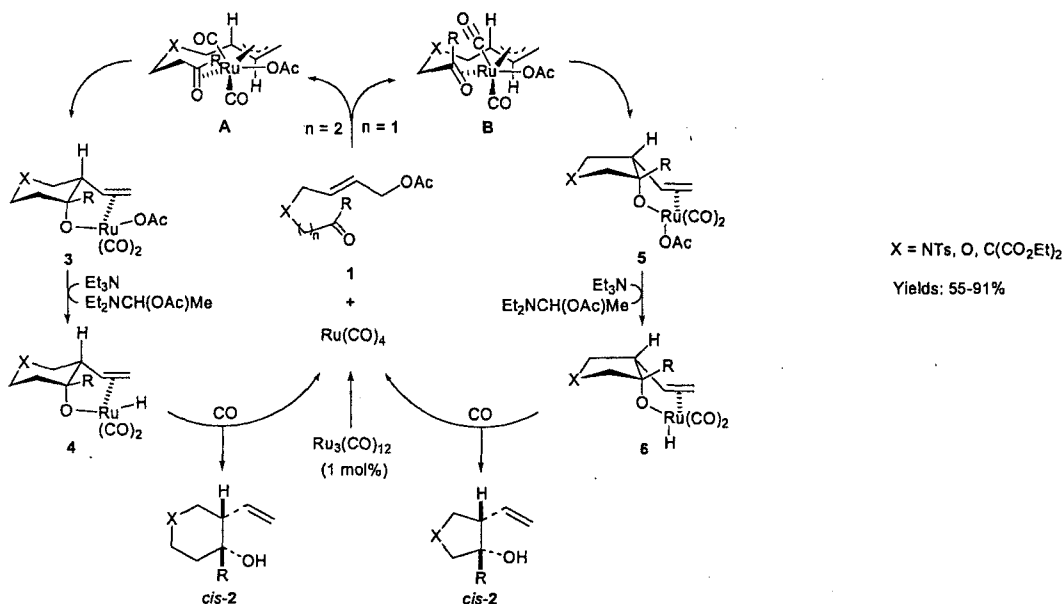


그림 13. Ru촉매 분자내 알릴전이반응에 의한 고리화반응

Ru촉매 분자내 알릴전이반응에 의한 고리화반응 연구결과는 *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6557 (영국, SCI, IF = 2.558)에 보고하였다.

### ■ Molybdenum carbonyl에 의한 고리화 반응

Molybdenum carbonyl에 의한 두가지 유형의 고리화 반응을 연구하였다. 본 연구실에서 최초로 이룩한 Ruthenium촉매 allenyl-carbonyl의 삼성분고리화반응이 Molybdenum carbonyl을 사용한 결과에서도 가능한 것으로 판명되었다. 특징은 다음과 같다.

- 반응이 비교적 온화한 조건에서도 매우 높은 수율로 진행되는 것을 관찰하였다. 반응에서 생성물은 단일성분으로 얻었다.
- 반응에서 활성촉매의 생성을 위한 dimethylsulfoxide의 사용이 필수적인 것으로 규명되었으며 수율은 90%를 육박하였다.
- 5-혹은 6-고리화합물이 거의 단일화합물로 높은 수율로 생성되었는데 NMR nOe 실험 결과 놀랍게도 생성물이 모두 cis형인 것으로 판명되었다.

또한 cyclopropylene-carbonyl의 분자내 삼성분 축합 고리화반응을 연구하였다. 이전에 알려져 있지 않았던 새로운 기질에 의한 고리화반응을 이룩할 수 있었다.

- 이 반응에서도 온화한 조건에서 높은 수율의 단일생성물을 합성할 수 있었다.
- 기존에 사용하였던 Ruthenium촉매는 반응이 전혀 반응이 진행되지 않았으며 만든 molybdenum carbonyl 화합물 중  $C_7H_8Mo(CO)_6$ 가 가장 효율적임이 입증되었다.
- 이 방법은 특수한 석계의 용기가 필요 없는 장점이 있으며 또한 유해한 CO gas의 사용을 하지 않아도 되는 장점이 있다.

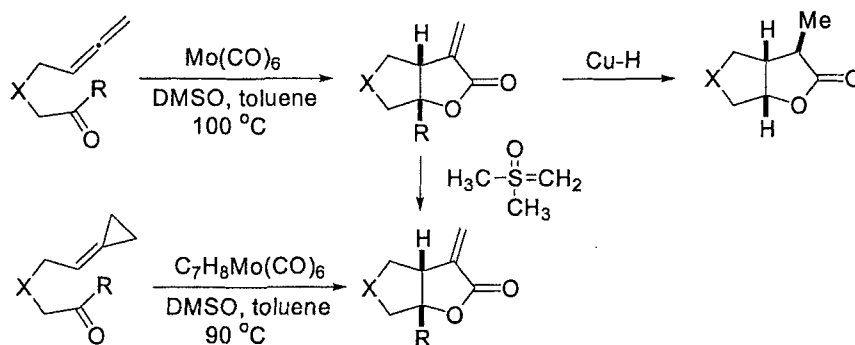


그림 14. Molybdenum Carbonyl Complexes에 의한 고리화반응

알렌-알데히드의 삼성분 축합 고리화반응은 *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, accepted (미국화학회, SCI, IF = 3.689)에 보고하였다. 또한 cyclopropylene-aldehyde의 삼성분 축합은 *Synlett* **2004**, 1695 (독일, SCI, IF = 2.763)에 보고하였다.

### ■ Palladium촉매에 Bis(allenes)의 Gemastanylation에 의한 고리화 반응

Germanylstannane ( $R_3GeSnR'_3$ )의 palladium촉매에 의한 알렌부가반응 및 고리화반응을 연구하였다. 연구 결과 이 반응이 촉매에 의하여 매우 민감한 반응성을 나타냈으며 시약의 선택에 따라 서로 다른 입체화학의 화합물이 합성되었다.

- 반응은 비교적 온화한 조건에서 진행되었으며 매우 높은 수율의 생성물이 얻어졌다. 이때에 bicyclic diene이 부 생성물로 함께 생성되었다.
- 그림15에서  $R = Ph$ 인 경우에는 trans화합물이 주생성물로 얻어진것에 반하여  $R = Bu$ 의 경우

cis인 것으로 nOe실험결과 판명되었다.

- 이러한 입체성차이는 전이상태에서 R group의 크기에 따르는 배열(orientation)의 안정도와 밀접한 연관이 있는 것으로 판단된다.

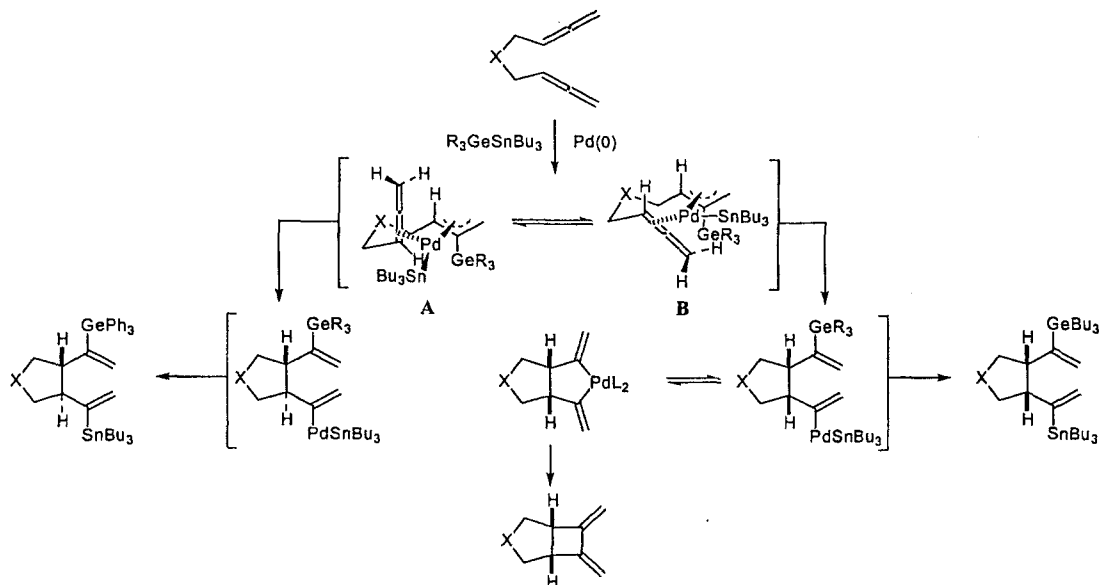


그림 15. Pd촉매 bis(allenes)의 germastannylation의 cyclization

입체성 차이에 대한 연구결과는 독일화학회 주관 *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4628 (독일 SCI, IF = 2.184)에 보고 되었다.

### 3. 분자설계에 의한 금속촉매 비대칭반응

#### ■ 고리 키텐 오르소 에스터(Cyclic ketene Ortho Ester) 와 알데히드의 비대칭루이스산 촉매에 의한 입체선택적 반응

새로운 유형의 비대칭합성경로를 개발하는 연구는 카이랄테크놀로지의 구축에 매우 중요한 과제로 인식되고 있다. 이러한 관점에서 다이하이드로 피란유도체를 효율적으로 합성하여 이를 근간으로 알데히드와의 반응으로 입체선택적인 새로운 유형의 반응을 연구하였다. 반응은 매우 효율적으로 진행되었고 높은 입체선택성을 보여 주었다. 연구결과의 특이사항은 다음과 같다.

- 다양한 비대칭촉매를 사용한 결과 만족할만한 결과를 보여주지 못하였다. 이에 따라 촉매로 새로운 유형의 비대칭보란촉매를 개발하였다.
- 양쪽의 diastereomer의 합성을 선택적으로 하기 위한 방법론이 중간체의 염기에 의한 화학변환, 입체성전을 통하여 개발되었다.
- 매우 높은 부분입체선택적으로 생성물을 얻었다. 그리고 절대입체선택성은 적정한 수준으로부터 우수한 수준인 것으로 판명되었다.
- 중간체의 적절한 응용으로 다른 부분이성체(diastereomer)의 합성을 이룩하였다. 수들들과 입체선택성에서 높은 선택성을 보여 주었다.
- 생성물의 절대입체구조의 확인을 위한 방법을 개발하였고 생성물의 화학변환을 통한 유용한 화합물로의 전환을 시도하였다.

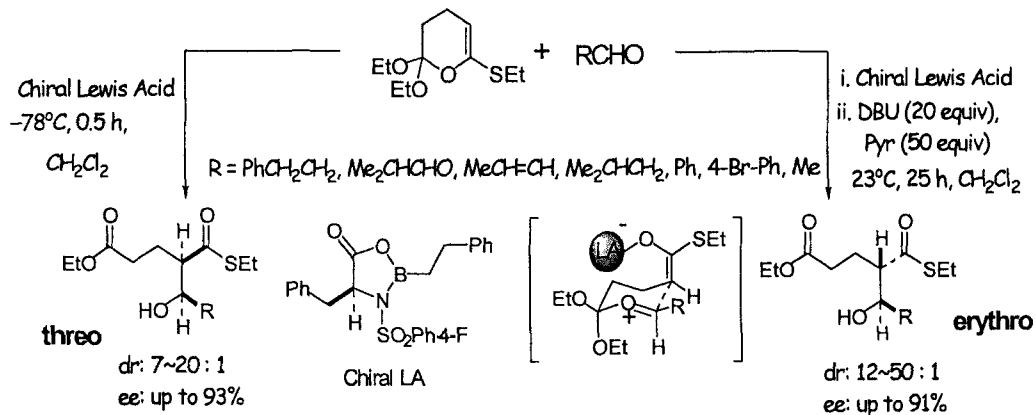


그림 15. Pd촉매 bis(allenes)의 germastannylative cyclization

카이랄 루이스산이 촉발한 새로운 유형의 비대칭합성은 *Chem. Commun.* 2001, 2698 (영국화학회, SCI, IF = 4.038)에 게재하였다.

### ■ 다양한 기능이 포함된 알데히드의 촉매비대칭 알릴전이 반응

비대칭촉매와 반응촉진물질을 이용하여 기능이 포함된 알데히드의 경우 특이성이 있는 결과를 보여주었다. 아세틸렌알데히드의 경우 90-95% 정도의 입체선택성을 보여주었다. 또한 흥미로운 결과는 다른 카르보닐기가 있는(알데히드, 에스터, 케톤등) 알데히드의 경우 이들에 의하여 촉매활성이 저해되는 것이 아니라 오히려 일반 알데히드보다 오히려 높은 반응성과 선택성을 보여주었다. 또한 다이알데히드의 경우 하나의 알데히드에만 반응이 진행되는 것을 관찰할 수 있었다.

- 프로파질화의 경우에 놀랍게도 기능이 없는 알데히드 반응촉진물질은 보다 빠르게 반응을 진행시켰다. 이러한 경우는 반응촉진물질 없이는 반응이 진행되지 않는 경우와 비교하여 효율성 증강요인을 찾을 수 있었다.
- 반응메카니즘에 근거한 반응촉진의 인자를 확인할 수 있었다.
- 기능기의 화학변환을 통한 유용한 화합물로의 전환을 이룩하였다. 이러한 화합물은 새로운 유형의 생리활성물질의 합성에 응용되어질 수 있을 것으로 기대된다.

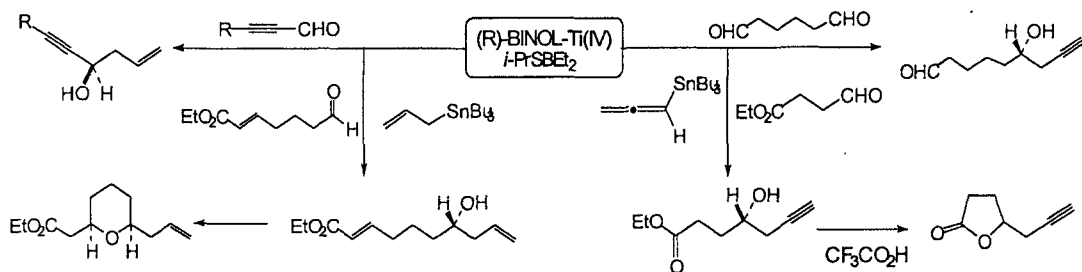


그림 15. 기능이 포함된 알데히드의 비대칭촉매 알릴전이반응

기능기가 포함된 알데히드의 비대칭촉매 알릴 (allylation) 및 프로파질화반응 (propargylation)의 연구결과는 국제학술지인 *Tetrahedron Lett* 2003, 44, 5487 (영국, SCI, IF = 2.558)에 보고하였다.

■ 새로운 비대칭촉매에 의한 연속 이중 알릴부가반응의 개발 및 피란의 입체선택적 합성  
비대칭촉매에 의한 알릴부가반응은 매우 응용성이 높은 광학활성 알코올을 얻을 수 있는 방법으로 중요한 유기반응의 하나로 인식되고 있다. 비대칭촉매에 의하여 촉발된 알데히드의 이중 알릴부가에 의한 다양한 생리활성물질에서 발현하는 피란 유도체의 비대칭합성을 연구하였다. 반응성이 현저히 개선된 새로운 유형의 촉매 개발을 선도한 결과 중요사항은 다음과 같다.

- 이중부가를 연차적으로 수행하기 위한 주석과 규소가 포함된 알릴전이시약을 설계 합성하였다. 이러한 시약의 설계는 필수 불가결한 것으로 다른 시약으로는 불가능한 것을 실현할 수 있었다.
- 이차부가에서 새로운 루이스산 촉매는 반응선택성, 반응시간, 수율면에서 기존의 루이스산을 압도하였다. 이를 근거로 4가지 유형의 광학활성 피란의 합성을 이룩하였다.
- 절대입체선택성은 90-97% ee로 매우 우수하였으며 이차부가의 부분입체선택성 또한 대부분 30:1이상의 실험결과를 보였다.
- Pyran unit는 많은 생리활성물질에서 발현되는 구조로 새롭게 합성된 다양한 pyran의 응용이 기대되었다.

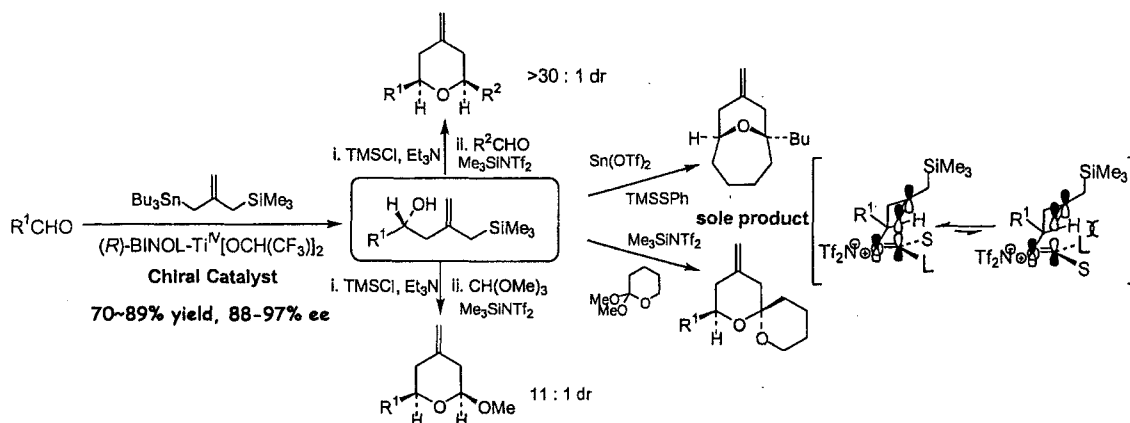


그림 16. 비대칭촉매 이중알릴전이반응에 의한 다양한 Pyran유도체의 합성

비대칭촉매 이중알릴전이반응의 연구결과는 국제학술지인 *Angewandte Chemie Int. Ed.* 2002, 41, 161 (독일화학회, SCI, IF = 8.547)에 게재하였다.

### ■ 촉매비대칭 1,2-카르보닐 부가반응

새로운 비대칭촉매 알릴부가반응의 탐색을 위한 노력으로 다음과 같은 반응 개발을 시도하였다. 유기주석시약을 알릴실란으로부터 합성한 다음 다양한 조건에서 촉매비대칭반응을 수행하였다. 개발된 (S)-BINOL-Ti(IV)[OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>사용하고 반응촉진물질을 반응시킨 결과 다양한 알데히드와 88%의 수득율로 생성물이 생성되었다. 반응 생성물을 분석한 결과 통상적인 부가물은 전혀 생성되지 않았고 놀랍게도 예가 거의 없는 1,2 부가생성물이 전적으로 생성되었다.

- PhCF<sub>3</sub>용매에서 최적의 수득율과 입체선택성이 관측되었다.
- vinylsilane은 모두 trans인 것으로 판명되었고 메카니즘의 이해에 중요한 근거가 되었다.
- 1,2-부가반응의 원인은 allylic stannane시약의 반응조건에서의 평형에 기인되는 것으로 해석된다. 또한 입체선택의 근거는 Curtin-Hammett principle에 근거할 수 있다.
- 다양한 형태의 화학변환으로 유용한 화합물의 합성이 이룩되었다. 특히 lactone과 dihydropyran은 생리활성 물질에서 자주 발현되는 구조이다.

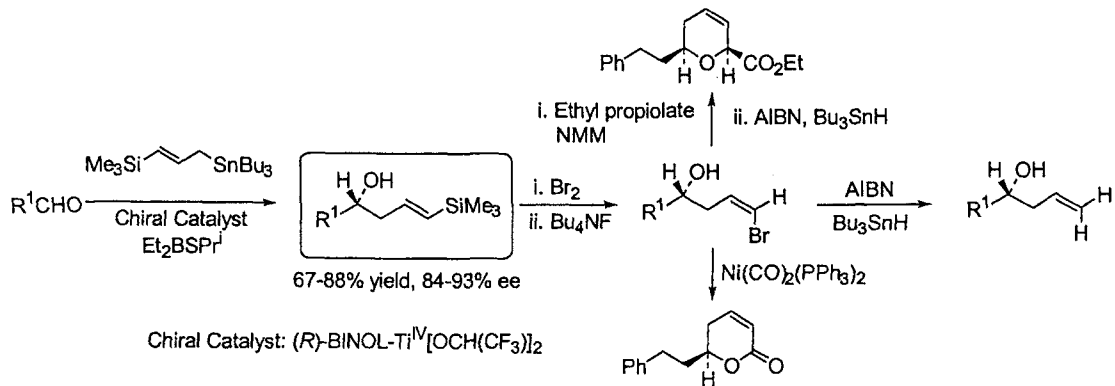


그림 17. 비대칭축매 1,2-carbonyl 부가반응

통상적인 반응경로를 따르지 않는 1,2부가반응의 비대칭합성은 *Chem. Commun.* **2003**, 1744 (영국화학회, SCI, IF = 4.038)에 보고하였다.

### ■ 키텐오르소에스터와 알데히드 반응에서의 입체성전이

키텐오르소에스터의 루이스산 촉매 하에서의 알데히드의 축합반응의 입체선택루트의 특성을 고려하면 기존의 축합반응에 의하여 기대할 수 없었던 입체성 전이가 기대되었다. 이러한 판단을 근거로 다이하이드로피란 유도체를 합성하여 반응시킨 결과 3, 4번 위치의 치환기의 입체성 전이가 입체구조 형성에 영향을 미치는 것으로 결과 되었다. 가능한 4개의 부분입체이성체 중 2개만이 각각 형성되었으며 입체선택성은 10-30:1 정도 인 것으로 판명되었다. 이러한 현저한 입체성 전이는 고리전이상태에 기인하는 것으로 판단되며 이러한 구조는 유기반응에서 매우 특이한 형태로 판단된다.

- 매우 높은(100%) 입체성전이를 나타내었다.
- 중간체를 이용 서로다른 diastereomer를 매우 높은 선택성으로 얻었다.
- 입체화학은 해당되는 lactone을 얻은 다음 X-ray crystallography에 의하였다.

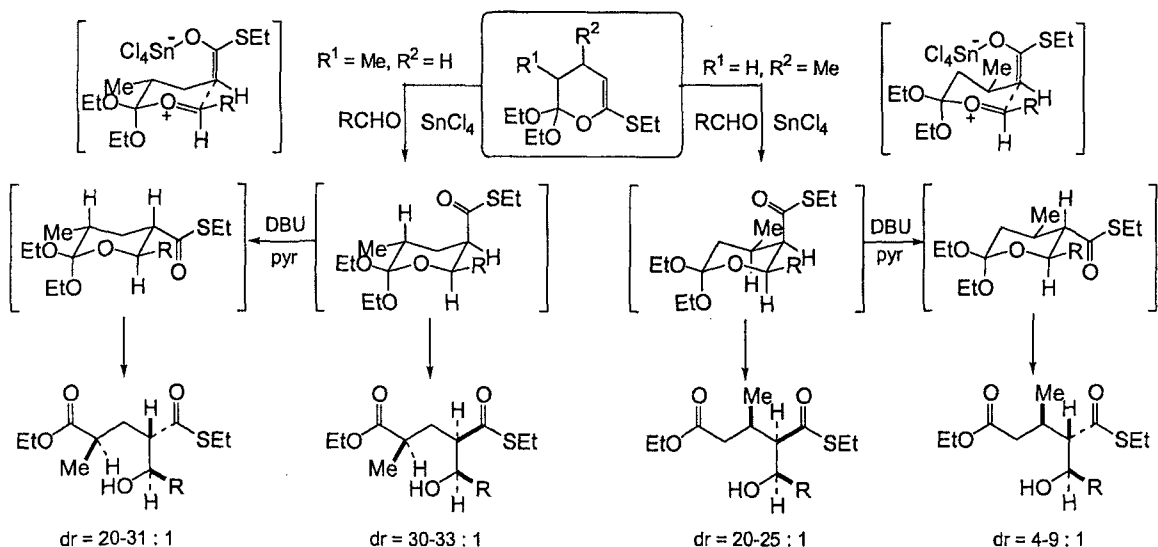


그림 18. Ketene Ortho Ester와 Aldehyde 축합반응에서의 분자내 입체성전이

분자내의 chirality의 반응에서의 다른 입체구조로의 전이는 *Chem. Commun.* **2003**, 2036 (영국화학회, SCI, IF = 4.038)에 수록되었다.



### ■ TiCl<sub>4</sub>에 의한 Cyclopropylidenyl Aldehyde의 삼성분 축합 고리화 반응

새로운 유형의 염화타이타늄(TiCl<sub>4</sub>)를 반응 촉발 물질로 한 cyclopropylidenyl aldehydes의 분자내 고리화 반응을 연구하였다. 이러한 방법론은 새로운 기능기의 설계로 응용성이 풍부한 새로운 분자내 방법을 이룩하였다. 다양한 기질에서 실험한 결과 다음과 같은 결론을 도출하였다.

- 많은 루이스산을 반응촉발물질로 사용한 결과 TiCl<sub>4</sub>가 반응성과 선택성에서 가장 우수한 것으로 판명되었다. 1.2 당량의 TiCl<sub>4</sub>가 필요하였다.
- 이 반응은 세가지 성분 cyclopropylidenyl-carbonyl unit-chloride가 축합된 형태로 생성된 구조뿐만 아니라 기능기의 응용성이 기대된다.
- 5-혹은 6-고리화합물이 거의 단일화합물로 높은 수율로 생성되었는데 NMR nOe 실험 결과 놀랍게도 생성물이 모두 cis형인 것으로 판명되었다.

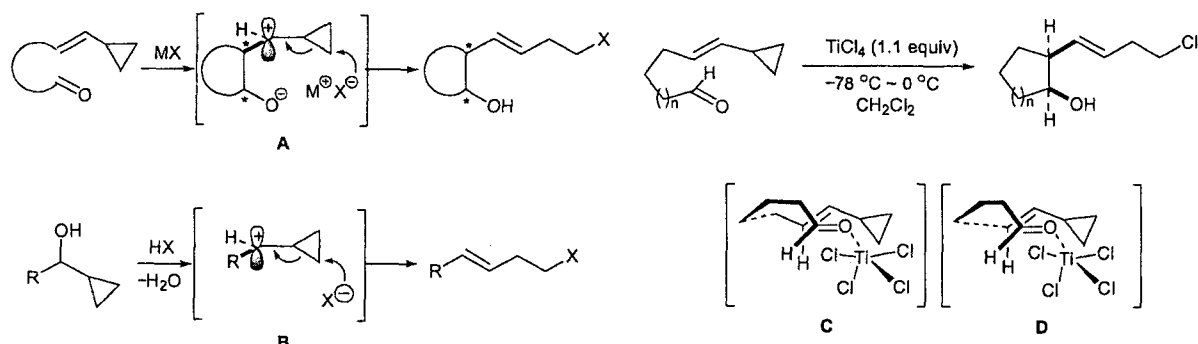


그림 19. TiCl<sub>4</sub>에 의한 Cyclopropylidenyl aldehydes의 고리화반응

루이스산이 촉발한 새로운 유형의 고리화 반응은 *Chem. Commun.* **2004**, 1840 (영국화학회, SCI, IF = 4.038)에 투고하였다.

### ■ 1,3-산소전이에 의한 Allenyl carbinols의 카르보닐 부가반응

알렌놀을 루이스산조건에서 알데히드와 축합하여 Prins 형 고리화반응을 시도한 결과 InCl<sub>3</sub>와의 반응에서 매우 특이성이 있는 화학반응을 발견하였다. 반응은 enolate의 형성으로 알데히드에 알데이드부기한 생성물이 얻어졌다. 이러한 반응 유형은 기존의 반응유형에 예가 없는 형태로 특이성이 관찰되었다. 이에 따라 반응의 확장 및 응용을 모색하고 있다. 특이성은 다음과 같다.

- InCl<sub>3</sub>이외의 루이스산에서 이러한 반응형태가 관측되지 않았다.
- 생성물은 (E)-olefin만이 생성되었고 50-60%의 수율을 보였다.

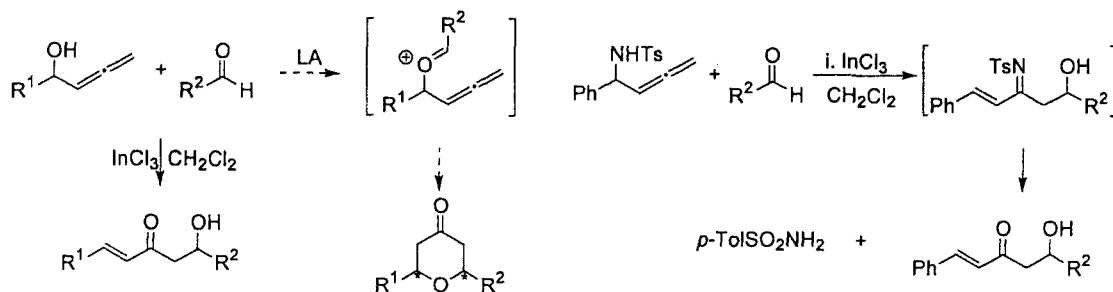


그림 20. InCl<sub>3</sub>에 의한 Allenyl carbinol과 Aldehydes의 축합반응

위의 특이성이 있는 화학변환에 대한 연구결과는 국제학술지인 *Synlett* **2003**, 1518 (독일, SCI, IF = 2.763)에 보고 되었다.

## ■ 비대칭축매 환원반응에 의한 Allenyl Carbinols의 합성 및 응용

Allenyl carbinol의 다양한 응용성에도 불구하고 현재까지 두가지 유형의 비대칭합성법이 보고되어졌다. 이에 따라 보다 실제적인 축매비대칭합성방법을 연구하게 되었다. 최초로 Allenylketones를 기질로 하여 비대칭환원을 실험한 결과 많은 경우에 부생성물이 생성되는 등 기본적인 조건을 만족하지 못하였다. CBS에 의한 환원반응은 부생성물이 얻어지지 않았지만 기존의 방법에 의하면 매우 낮은 선택성을 보여 주었다. 많은 시도 끝에 새로운 용매를 찾게 되었으며 반응은 매우 효율적으로 진행되었다. 또한 기존의 propargtlicketone의 비대칭환원은 당량 이상의 축매사용 및 특정기질분자에 국한 되어 있었다. 새로운 반응조건을 적용시킨 결과 축매량은 1/10, 반응시간 1/20로 매우 우수한 것으로 판명되었다.

- 많은 시도 끝에 용매로 EtNO<sub>2</sub>를 사용한 결과 반응시간과 입체선택성에서 매우 효율적임이 입증되었다.
- 다른 반응조건에 비하여 높은 입체선택성이 관측되었다.
- 이러한 결과는 반응의 중간체로부터 생성물과 축매를 효율적으로 분리하여 축매의 활성을 극대화하는 것에 기인되는 것으로 판단된다.
- 생성물은 실험실에서 연구한 다양한 전이금속 고리화 반응의 광학활성 화합물의 합성에 직접적으로 응용되어 질수 있었다.

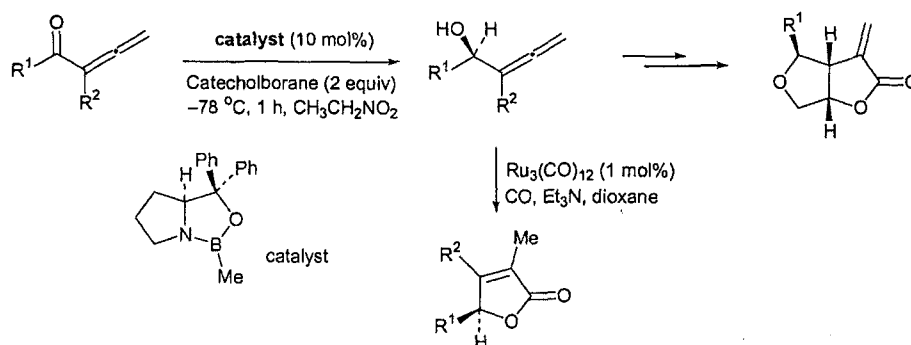


그림 21. 비대칭환원에 의한 Allenyl carbinol합성 및 응용

비대칭환원의 현격한 용매효과에 의한 allenyl carbinol의 합성은 *Chem. Commun.* **2004**, 2494 (영국 화학회, SCI, IF = 4.038)에 투고하였다.

## 4. 반응의 설계에 의한 비대칭 다중 부가반응

### ■ 비대칭 다중카르보닐 연속 부가반응

비대칭알돌반응을 이용한 연속적인 비대칭탄소를 포함하고 있는 광학활성화합물의 합성은 생리활성물질의 합성에 필요하다. 그러나 현재 응용되고 있는 방법은 1) 매우 긴 반응경로 2) 매 단계 보조기사용 3) 반복단계로 인한 광학순도 저하의 문제점을 포함하여 실용성에 문제가 있다. 이에 따라 다음과 같은 단일 조작에 의한 최대 5개의 연속된 비대칭탄소를 구축할 수 있는 비대칭 연속 카르보닐부가반응을 구상하였다. 다양한 알릴금속시약과 vinylic formate를 반응시킨 결과 원하는 생성물을 얻을 수 없었다. 이에 따라 새로운 시약을 찾던 중 allylic titanium complex를 알릴부가반응 시약으로 사용하고 새로운 기질로 사용하여 반응시킨 결과 놀랍게도 단일 이성체로 61% 수율로 연속부가된 생성물을 얻을 수 있었다. 상대적인 생성물의 구조는

X-ray crystallography에 의하여 규명되었으며 유도체의 합성으로 확인할 수 있었다.

- 다양한 기질분자에서 실험한 결과 1-3개의 이성체가 얻어졌다 (dr = 3~30 : 1).
- 입체화학은 X-ray crystallography에 의하여 결정하였다.
- 얻어진 입체화학을 근간으로 반응메카니즘을 규명하였다.
- Harvard대학의 Evans (11단계) 및 Cambridge대학의 Patterson (13단계)에 비하여 매우 간결하게 복잡한 화합물을 합성할 수 있었다.

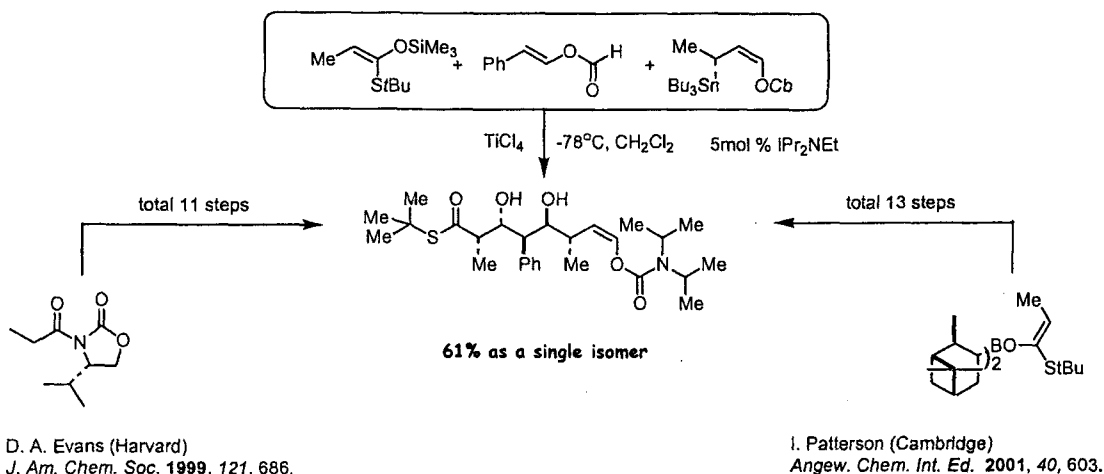


그림 22. 다중 연속카르보닐부가반응

기본적인 실험은 2003. 5. 완료하였으나 절대입체화학규명이 기술적으로 어려워 발표가 지연되었습니다. 2004년 9월 위의 연구결과를 *Journal of the American Chemical Society* 에 투고할 예정입니다.

### ■ 비대칭 연속 알릴/알돌 부가반응

비대칭 aldol반응과 allylation은 가장 효용성이 높은 화학변환으로 간주되고 있다. 그럼에도 불구하고 이들 방법은 2개의 연속된 입체화학을 형성하는 것에 국한되어 있다. 새로운 반응설계를 근간으로 알릴전이반응과 알돌반응을 연속하여 진행시켜 3개의 입체화학을 얻는 방법을 구상하였다. vinylic formate를 기질로 하여 새로운 연속 알릴/알돌반응을 진행시킨 결과 매우 우수한 distereoselectivity 및 enantioselectivity를 이룩할 수 있었다. 이 방법론은 메카니즘에 근거한 새로운 기질분자의 합성으로 기질을 일차반응 후에 비대칭시약으로 전환시켜 일차 생성물과의 알돌반응에 의하여 이룩할 수 있었다. 반응의 특징은 다음과 같다.

- 다양한 기질분자에서 실험한 결과 오직 한개의 이성체가 얻어졌다.
- 절대 및 상대적인 입체화학은 알려진 물질로의 전환으로 규명되었다.
- 얻어진 입체화학을 근간으로 2차 enolate의 geometry가 반전됨을 확인하였다.
- 이러한 반전은 매우 드른 경우로 보란의 전이가 처음에는 탄소로 그 후 보다 열역학적으로 안정한 산소로 입체선택적으로 전환되는 것으로 판단된다.
- 연구결과는 기존의 방법에 의하여 합성할 수 있었던 화학물질을 (미시간대 Roush, 5step) 단 일 조작에 의하여 보다 높은 입체선택성으로 이룩할 수 있었다.

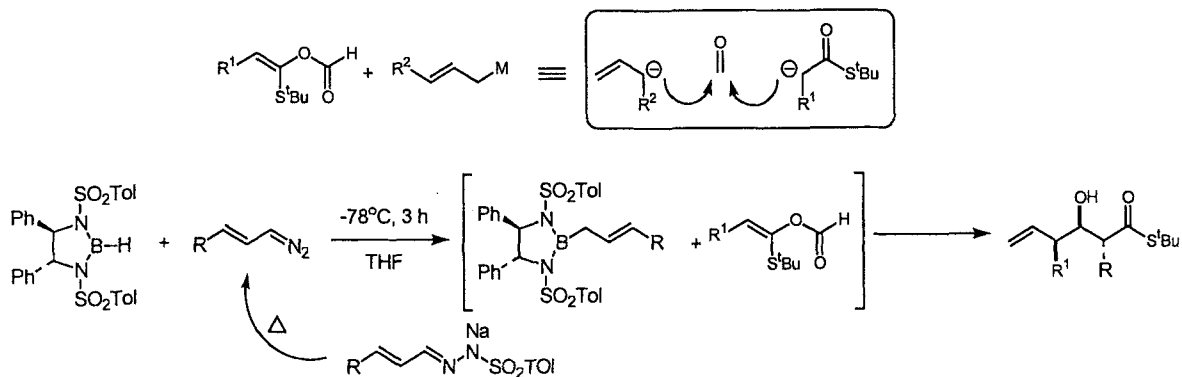


그림 23. 연속 알릴/알돌 카르보닐부가반응

### ■ 비대칭 연속알릴전이반응

비대칭allylation이 가장 효율성이 높은 화학변환으로 간주되고있음에도 불구하고 2개의 연속된 입체화학을 형성하는 것에 국한되어 있다. 전이금속촉매 diboration을 근간으로 연속 알릴전이 반응반응을 진행시킨 결과 매우 우수한 입체선택성을 이룩할 수 있었다. 이 방법론은 메카니즘에 근거한 새로운 촉매에 의한 diboration과 연속된 카르보닐 부가반응에 의하여 이룩될 수 있었다. 반응의 특징은 다음과 같다.

- 새로운 촉매로 Ni(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (R= 2-furyl)이 반응을 촉발 시킬 수 있는 유일한 촉매인 것으로 판명되었다. 반응은 매우 온화한 조건에서 진행되었다.
- 반응온도에 의하여 입체선택성이 반전되는 결과를 얻었다. 이러한 온도에 의한 입체화학의 반전은 매우 드문 예로 메카니즘의 규명을 시도하고 있다.
- 얻어진 입체화학은 X-ray crystallography에 의하여 확인하였다.

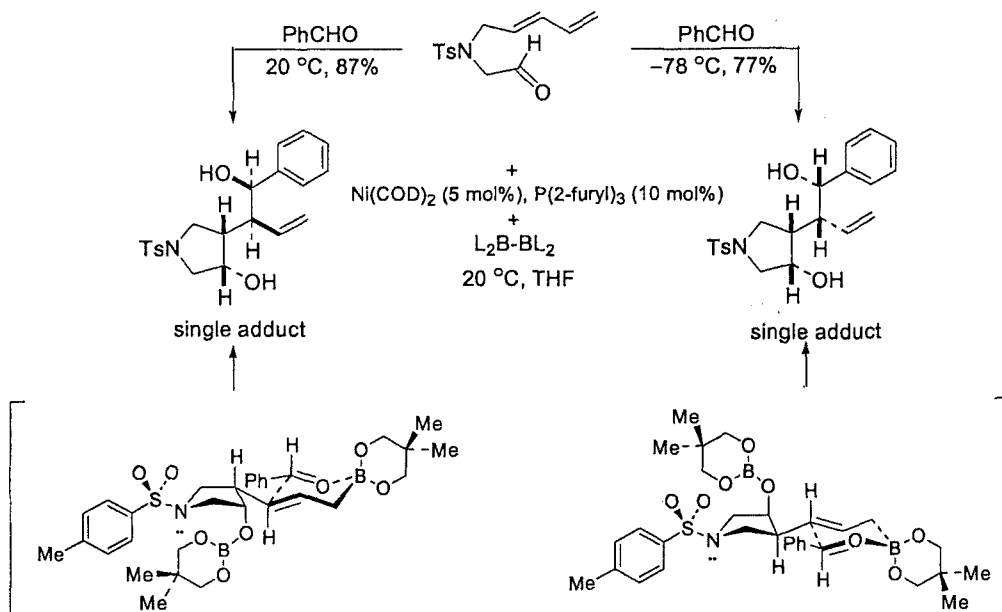


그림 24. 연속 이중알릴전이 카르보닐부가반응

## 5. 연구개발성과 현황

### ■ 총괄표

구분	기술 활용	기술료 수입		특허출원			특허등록			논문게재			학술발표		
	건수	건수	금액 (억원)	국내	국외	계	국내	국외	계	국내	국외	계	국내	국외	계
1차년도 ('01)				3	1	4					10	10	13	7	20
2차년도 ('02)	1			2		2		1	1		9	9	16	2	18
3차년도 ('03)	1			3		3				1	6	7	13	1	14
총계	2			8	1	9		1	1	1	25	26	42	10	52

\*두편의 논문이 심사중에 있습니다.

### ■ 연구논문 발표 현황

구분	발행국가	학술지	Impact Factor	발간
학술논문	미국	Organic Letters	4.092	4
		Journal of Organic Chemistry	3.297	2
	독일	Angewandte Chemie International Edition	8.427	3
		Synlett	2.741	3
		European Journal of Organic Chemistry	2.195	1
	영국	Chemical Communication	4.038	6
		J. Chem. Soc. Perkin Transaction	2.182	1
		Tetrahedron Letters	2.326	4
		J. Chem. Research	2.181	1
	한국	Bulletin of Korean Chemical Society	0.706	1
발표 논문 평균			3.346	26

참고	세제 3대종합화학학술지 평균 Impact Factor:6.262 J. Am. Chem. Soc. (미국) Angew., Chem. Int. Ed., (독일) Chem. Commun. (영국) Harvard대 (년평균 7.7편, IF 평균 5.606), MIT (5.02편, 4.975), Caltech (6.3편, 4.986)
----	--

- 제안서(제안서: 특허 5편, 논문 22편)에 비하여 보다 상회하는 연구결과를 얻었다.
- 논문의 질적인 면에서 세계 최강의 대학 수준의 평균에는 못 미치지만 국제수준 대학 대학과는 비교 우위에 있다.
- 현재 자료수집이 끝나거나 거의 완성된 3편의 논문과 1개의 초청 account를 준비 중에 있다.

# 제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

## 1. 계획대비 달성도

번호	세부연구개발목표	달성내용	달성도 (%)
1	<p>■ 전이금속 촉매에서의 짝지움반응 개발</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>탄소-헤테로원소 결합 형성</li> <li>새로운 유형의 탄소-탄소 결합 형성</li> <li>새로운 짝지움시약의 개발</li> </ul>	<p>복잡한 구조를 갖는 기능성화합물의 합성을 간접히 수행하여 환경친화적인 화학경로의 개발을 위해서는 전이금속촉매에 의해 짝지움반응은 매우 중요하다. 이러한 관점에서 새로운 유형의 짝지움반응을 개발하였다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>기존 고가의 팔라듐촉매를 대체할 수 있는 구리촉매에 의한 탄소-질소 결합형성을 이룩하였다. 이러한 것은 리간드의 탐색 및 용매효과의 발견이었다.</li> <li>Alkyne과 aryl halide의 짝지움반응은 팔라듐촉매에 의해서만 실현되는 것을 구리촉매에 의한 반응조건을 발견하였다. 새로운 촉매반응의 개발은 다가요드화합물의 도입에 있었다.</li> <li>새로운 케톤 합성방법을 새로운 시약 acylzirconocene의 도입과 팔라듐촉매 다가요드화합물의 효율적인 짝지움반응에 의하여 완성되었다.</li> </ul>	100%
2	<p>■ 반응시약의 개발을 통한 효율적인 전이금속촉매 합성방법 개발</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>새로운 입체선택적인 고리화반응 연구</li> <li>알렌을 이용한 전이금속촉매 이중고리화반응</li> <li>새로운 기질분자의 설계 및 다양한 전이금속 촉매의 개발</li> </ul>	<p>새로운 유형의 고리화합물의 합성은 유기화학에서 긴요한 연구영역중 하나이다. 특히 위치 및 입체선택성의 확립은 매우 긴요하다. 이에 따라 새로운 반응시약 개발에 의한 전이금속촉매반응을 개발하였다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>다양한 시약의 분자설계 및 개발에 의한 새로운 6가 유형의 고리화반응을 이룩하였다. 개발의 증추는 Ru, Pd 및 Ti등 분자촉매의 도입에 있었다.</li> <li>알렌화합물의 Ru촉매에 의한 헤테로 고리화반응을 개발하였다. 이중고리를 생성하는 반응의 특징은 카보닐화 가수반된 반응으로 많은 함암제에서 발견되는 화합물의 구조를 창출하였다</li> <li>Ru, Pd 및 Ti등 다양한 전이금속촉매를 개발하였고 다양한 유형의 allenic carbonyl화합물을 기질로 사용한 결과 carbocycles 그리고 N 혹은 O가 포함된 heterocycles를 합성할 수 있었다.</li> <li>새로운 3가지 유형의 고리화반응을 Molybdenum을 이용하여 이룩하였다. 이방법을 통하여 카르보닐에 국한된 것을 이면으로 확장할 수 있었다.</li> </ul>	100%
3	<p>■ 촉매비대칭 반응의 반응성 증강</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>반응성 증강을 위한 새로운 촉매의 설계</li> <li>이중알릴부가반응의 실현을 위한 시약 설계 및 합성</li> <li>새로운 유형의 비대칭 전이금속촉매반응의 설계 및 개발</li> </ul>	<p>절대입체선택의 조절은 화학의 메카니즘과 삼차원 분자세계의 분자인식에 관한 이해증진을 제공하여 준다. 따라서 촉매비대칭합성은 화학세계의 탐구뿐만 아니라 생성물의 높은 응용성에서도 그 가치를 찾을 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>새로운 기질분자의 반응을 제어하기 위하여 기능성 분자 촉매의 개발이 요구된다. 이러한 관점에서 기존에 불가능한 반응을 촉발시킬 수 있는 B 및 Ti 이 포함된 2종류의 촉매를 개발하였다.</li> <li>이중알릴부를 위한 주석과 규소가 포함된 알릴전이시약을 설계 합성하였다. 이러한 시약의 설계로 다른방법에 의하여 불가능한 것을 실현할 수 있었다.</li> <li>이중알릴전이와 더불어 고리 키틴 오르소 에스터(Cyclic ketene Ortho Ester)와 알데히드의 비대칭루이스산 촉매에 의한 입체선택적 반응을 개발하였다.</li> </ul>	100%

번호	세부연구개발목표	달성내용	달성도 (%)
4	<p><b>■ 알렌 및 프로파질화합물의 다양한 화학 변환</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 알렌-카르보닐 기능기를 이용한 유기전이금속촉매 반응개발</li> <li>• 카보닐기 도입에 의한 새로운 고리화반응 개발</li> <li>• 환경친화적인 입체선택적 화학공정 개발</li> </ul>	<p>새로운 전이금속촉매의 기능을 확립하고 다양한 기질과의 반응성검토를 통하여 신개념의 촉매합성을 개발하였다. 이러한 촉매반응은 부산물이 없는 환경친화적인 요소를 포함하고 있어 현대화학에 매우 중요하다. 또한 다양한 전이금속촉매의 개발은 다양성의 확보에 중요한 것으로 판단된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 알렌과 알코올 또는 아민을 가진 에테르 분자의 경우 팔라듐촉매하에서 반응시킨 결과 고리화된 헤테로고리 아세탈과 몰포린(morpholine) 유도체가 얻어졌다..</li> <li>• 알데히드와 케톤에 알렌 기능기가 분자내에 있는 경우 니켈촉매하에서 유기아연화합물과 반응시킨 결과 고리화반응이 일어나는 것을 관찰하였다.</li> <li>• 알렌이 기능기로 있는 아세탈 화합물을 다양한 루이스산으로 반응시켰을 때 분리 가능한 시스와 트랜스-형태의 고리화된 화합물을 얻을 수 있다.</li> <li>• 알렌-알데히드와 알렌-케톤을 실리콘 화합물과 로듐촉매하에서 반응시킨 결과 실리콘이 치환된 고리화합물이 얻어지는 것을 관찰하였다.</li> <li>• 루테튬촉매와 팔라듐-인듐을 이용하여 알데히드와 케톤-알릴화된 아세탈의 분자내 고리화합물합성을 관찰하였다.</li> <li>• 새로운 반응조건을 찾아서 최초의 비대칭환원촉매에 의한 알렌알코올의 합성을 이룩하였다. 매우 현저한 용매효과를 관찰하였으며 반응성 및 선택성에 중요하였다..</li> </ul>	100%
5	<p><b>■ 화학변환을 통한 기질의 변화와 촉매반응으로의 적용</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 분자설계에 의한 입체성 전이 반응의 개발</li> <li>• 반응성에 기인한 위치 및 입체선택적 반응개발</li> <li>• 새로운 비대칭촉매에 의한 분자변환</li> </ul>	<p>반응의 효율적인 설계 및 반응촉진인자의 개발은 새로운 화학반응의 개발에 중요하고 새로운 구조의 생성물의 합성에 매우 중요하다. 이러한 관점에서 메카니즘에 근거한 분 화학반응의 개발 특히 위치, 화학종 및 입체선택성의 구현은 현대유기화학에서 중요한 연구분야로 인식되고 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 키턴오르소에스터의 루이스산 촉매 하에서의 알데히드의 축합반응의 입체선택경로의 특성을 고려하여 3, 4번 위치의 치환기의 입체성 전이가 거의 완벽하게 새로운 입체구조 형성에 영향을 끼치는 것으로 결과 되었다.</li> <li>• 비대칭알돌반응을 이용한 연속적인 비대칭탄소를 포함하고 있는 광학활성화합물의 합성은 생리활성물질의 합성에 중요하다. 단일 조작에 의한 최대 5개의 연속된 비대칭탄소를 구축할 수 있는 비대칭 연속 카보닐부가반응을 연구하였다.</li> <li>• 메카니즘에 근거하여 trans 및 cis-vinylsilane을 적당한 Lewis산 조건에서 반응시킨 결과 cis는 매우 높은 선택성으로 trans의 경우에는 약 4:1의 선택성으로 생성물을 얻을 수 있었다.</li> <li>• 알데히드에 삼중고리-비닐기가 포함된 화합물을 타이타늄(TiCl<sub>4</sub>)하에서 진행시킨 결과 입체선택적인 고리화합물이 합성되는 것을 관찰하였다.</li> <li>• 알렌올과 알데히드를 InCl<sub>3</sub>에서 반응시킨 결과 원하는 고리화합물은 생성되지 않았지만 새로운 유형의 산소전이부가반응을 관찰할 수 있었다.</li> </ul>	100%
평가 기준	제안서: 특허 5편, 논문 22편	연구결과: 특허 9편, 논문 26편	

## 2. 관련분야 기여도

### ■ 연구결과 및 내용

화학물질의 새로운 탐구는 인류의 복지 및 편의의 발전과 상통하고 있다. 화학은 물질의 변환을 통하여 새로운 구조 및 특성을 갖고 있는 화합물의 창출을 연구하는 학문영역을 모두 수용한다. 화학변환은 현대 과학과 기술의 영역에서 중요한 역할을 하는 근본요소로 간주되고 있다. 화학물질의 구성요소인 구조 및 특성의 자료확보와 화학변환의 이해의 증진은 새로운 화학변환 과정의 엄밀한 관찰과 이론의 전개, 그리고 이에 근거한 설계를 통하여 새로운 기능의 물질창출을 가능하게 할 수 있다. 이러한 관점에서 새로운 화학물질을 합성하고 새로운 기능을 찾아내는 화학기반기술의 확보는 국가의 국제 경쟁력 제고와 밀접한 관련이 갖고 있다. 만약 국외에서 개발된 합성방법을 이용한 생산체계만을 확보한다면 새로운 기반 확보는 기대할 수 없다. 특히 최근 많이 연구되고 있는 전이금속촉매를 이용한 새로운 합성방법의 개발은 기존의 여러 기술상의 문제점을 해결하여 주었을 뿐만 아니라 환경 등 사회제반 문제점에도 접근하는 방법으로 주목받고 있다. 또한 광학활성 물질의 개발 방법연구는 차세대 생명과학기술의 핵심요소의 하나로 관심을 모으고 있다. 선진국에서도 지금 기반기술의 확보와 새로운 방법의 개발에 많은 노력을 하고 있다. 따라서 완제품의 수입은 가능할 수 있어도 기술의 수입은 불가능하다. 또한 기술개발의 포기는 기반산업 구축의 포기와 같으며 국제경쟁의 대열에 참여할 수 없을 것으로 판단된다.

다양한 원자가변환이 가능한 전이금속촉매는 필요로 하는 화학작용기를 효율적으로 신속하게 도입시키는 역할을 하였다. 그럼에도 불구하고 유기전이금속 촉매반응은 반응기질의 제한성, 금속의 제한성, 그리고 절대입체선택성과 같은 문제점을 포함하고 있으며 이의 효율적인 방안제시는 이 분야의 연구를 새로운 차원으로 확장 시켜줄 것으로 기대되었다. 기능성 유기화합물의 합성에서 전이금속 촉매의 개발은 새로운 응용가능성을 높여주었다. 그럼에도 불구하고 쉽게 얻을 수 있고 저독성의 유기금속촉매의 개발은 시급한 실정이다.

따라서 본 연구실의 연구에 의하여 개발된 기반기술과 제안된 전이금속촉매 방법론은 화학공정의 경제성 확립으로 경쟁력이 있는 테크놀로지의 구축과 환경친화적 요인을 부가하여 기능성을 극대화시킬 수 있는 것으로 중요성을 확보한 것으로 판단된다.

#### ●경제적이고 환경친화적인 촉매합성기술

■새로운 촉매반응 개발: 간결한 유기합성 구현

■반응의 선택성과 반응촉진물질: 완벽한 선택성 구현

#### ●복합촉매반응: 복합반응의 단일화로 경제성과 환경친화적인 화학공정 개발

#### ●광학활성물질: 다양한 광학활성 비고리, 고리, 헤테로고리 화합물의 합성방법론을 개발하여 국제경쟁력이 있는 카이랄테크놀로지의 기반확립

### ■ 연구활동

#### □ 산·학·연 협력거점 활동연황

#### ● 산학협동: 대덕연구단지 소재 화학관련 벤처기업인 (주)한켄과의 협력강화

- 한켄에서 수행중인 연구과제에 대한 기술자문: 다수의 연구과제에 대하여 자문하고 있음
- 연구실에서의 연구결과에 대한 산업화 공동 모색
- 다국적 기업인 미국 Merck 및 Exelixis와 공동으로 화합물의 기능성 탐색



● 산학협동세미나

- 연구실에서의 인근기관의 연구원 및 대학원생을 기준으로 세미나 및 특허관련 (이홍숙 변리사 초청) 지적재산권에 대한 강의 및 토의
- 한국신약개발조합 주관의 의약품 중간체 및 원료의약품 개발에 초청연사로 약 1시간 동안 연구실과제를 중심으로 산업화에 대한 토의 응답
- 2차에 걸쳐 CMDS주관 산학강좌에 연사로 총 6시간의 비대칭화학과 미래 정밀화학 토의

□ Workshop 및 외국저명교수 초청Seminar

저명한 외국과학자를 초빙하여 세미나 및 토의를 통하여 국제적인 연구동향에 대하여 직접적인 기회를 부여하였다. 참여학생 뿐만 아니라 다른 대학원 학생에게 다양한 학문 접촉기회 제공

● Workshop: 2002. 12. 6일

- 연구 전반 분야의 참여연구원들에게 자료제공
- 학생에게 발표 및 토론기회 부여
- 연구과제의 이해확충 및 상세한 과제의 의미를 토의

● 심포지움: 2003. 9. 18일

- 서울대학교 김관교수 및 고려대학교 조봉래교수를 연사로 미니심포지움개최
- 분자의 다양성 및 기능에 대한 연구 토의

● 외국저명교수 초청

- Hashimoto 교수: 일본 Hokkaido대학의 Hashimoto교수는 약학대학에 재직중에 있으며 유기합성 특히 본 연구실이 추구하는 Catalytic Asymmetric Synthesis분야의 세계적인 학자로 세미나와 학생과의 간담회를 통하여 연구분야협의 (2002. 2. 8).
- Jorgensen 교수: Denmark의 Aarhus대학에 재직중인 Jorgensen교수는 촉매화학분야의 세계적인 학자로 최근 연구분야가 매우 주목받는 학자이다. 특히 금속 비금속촉매반응은 최근 여러번에 걸쳐서 Chem&Eng News에 소개 되었다. 그리고 덴마크 학술원회원이고 영국화학회지의 편집인으로 활약하고 있다. 학생을 위한 2번의 세미나 그리고 면담을 통하여 국제협력 특히 학생교류문제에 대하여 협의하였다 (2002. 10. 1).
- Chmielewski 교수: Polish Academy of Sciences 산하의 Institute of Organic Chemistry의 부소장이자 정교수로 재직 중인 Chmielewski교수는 폴란드뿐만 아니라 유럽에서 정평이 있는 유기화학자이다. 폴란드 학술원회원으로 있고 미나 그리고 면담을 통하여 국제협력 특히 학생 교류문제에 대하여 협의하였다 (2002. 10. 30).
- Du Bois 교수: 미국 Stanford University교수인 Du Bois교수는 선도적인 비교적 젊은 과학자로 국제적인 명성을 얻고 있다. 특히 미국화학회주관의 Arthur Cope Award(2004)등 많은 수상을 하였다. 세미나와 학생과의 면담이 있었다 (2003. 10. 8)
- Aggarwal 교수: 영국 University of Bristol 교수인 Aggarwal교수는 비대칭촉매 분야의 국제적인 선도과학자이고 새로운 개념의 합성방법론 뿐만 아니라 BT로의 응용을 함께 추구하는 연구분야에서 정사하고 있다. 세미나와 학생면담이 있었다 (2003. 11. 4).
- Uozumi 교수: 일본 Institute for Molecular Science의 교수로 재직 중인 Uozumi교수는 유기전이금속분야의 전문가로 정평이 나왔다. 또한 독일에서 발행되는 국제저명학술지인 ynlett의 아시아권 편집인으로 활동하고 있다 (2004. 1. 27).
- Strauss 교수: 호주 Monash University의 Centre for Green Chemistry부소장인 Strauss교수는 환경친화적인 화학반응성계의 국제적인 과학자이다. 본 연구실에서 추구하는 환경친화 화학반응설계에 대하여 의견교환 및 세미나가 있었다 (2004. 2. 17).

## 제5장 연구개발결과의 활용계획

### 1. 추가연구의 필요성

2001년 국가지정연구실로 지정되어 금속촉매유기반응연구실은 새로운 전기를 마련하게 되었다. 최선의 노력으로 역동적인 연구를 진행하여 왔다. 이제 국가지정연구실 사업의 목적에 합당한 연구실을 운영하여 국가 산업발전 방향에 수렴하는 혁신체계의 구체적 실천방향 정비로 국가의 과학정책 및 과제를 최우선적으로 실행할 수 있고 경쟁력 강화를 위한 과학기반 및 인적자원의 인프라 확보와 확장을 위하여 실천의지를 확립하고자 한다. 현재 많은 연구가 역동적으로 진행되고 있다. 비교 경쟁력이 있는 체제의 구축과 이를 기반으로 연구실의 위상 발전을 넘어 국가의 중요 과학정책을 능동적으로 수행하여 국가경쟁력 강화로 대표적 연구기관으로의 발전을 국가지정연구실 설립 배경으로 하고 있다. 국가의 기반을 구축할 수 있는 창의성과 미래 지향적 연구 및 이를 근간으로 한 경쟁력을 갖고 있는 인력 양성을 추구하는 국가시책은 매우 중요하다. 사업의 성공 요체는 이상적인 계획수립에 있는 것이 아니고 실천력이 매우 중요하다. 따라서 현실성에 입각한 실천계획 수립을 추진하고 있다. 가장 기본적인 것은 실제 연구를 수행하고 교수의 연구혁신과 이를 지원할 지원 체계의 수립이 중요하다.

새로운 개념의 기능성 분자를 구축할 수 있는 방법론의 개발을 위해서는 다단계 전략에 의하여 수행되어야 한다. 이러한 관점에서 기본적인 과학의 진보와 이해의 증진, 그리고 광범위한 응용성의 창출을 위하여 유기적이고 입체적인 연구가 필요한 것으로 판단하고 있다. 화학반응에서 방법론 개발은 촉매반응의 범위와 한계 설정, 용매효과 및 촉매의 다양한 치환기에 따르는 입체선택성 등 반응성 점검, 연구대상 광학활성 화합물의 범위 설정, 그리고 유용한 기능성 화합물로의 효율적 합성경로 연구 등 복합적이고 세분화된 연구가 필요하다. 이러한 연구는 제한된 기간 내에서 이룩될 수 없으며 또한 얻어진 실험적 사실의 엄정한 분석과 해석, 그리고 이론과 직관에 의한 새로운 개념 정립, 이에 근거한 전략과 전술의 운용이 연구의 효율적 수행에 매우 중요하다. 따라서 많은 검정을 위한 실험이 뒤따르고 얻어진 결과의 후속적인 증명을 위하여 다년간의 지속적인 연구와 연구지원이 성공적인 연구수행의 필수요건으로 판단하고 있다. 이러한 종합적인 연구체계를 완비하기 위하여 연구원 상호간의 전문성을 이용 상승효과에 의한 능력을 배가할 수 있는 토론과 의견교환, 전문가 초청, 그리고 무엇보다도 대학원생의 자질향상을 위한 학술회의 참가 발표, 그리고 연구실세미나를 통한 문제접근방법 등의 체계화를 위하여 많은 노력을 하여왔다. 기능성 유기화합물의 합성에서 전이금속 촉매의 개발은 새로운 응용가능성을 높여주었다. 그럼에도 불구하고 쉽게 얻을 수 있고 저독성의 유기금속촉매의 개발은 매우 시급한 실정이다. 따라서 본 연구실의 연구에 의하여 개발된 기반기술과 제안된 전이금속촉매 방법론은 화학공정의 경제성 확립으로 경쟁력이 있는 테크놀로지의 구축과 환경친화적 요인을 부가하고 마치 생체 내 효소처럼 삼차원입체조절을 가능하게 하여 기능성을 극대화시킬 수 있는 것으로 그중요성을 확보할 수 있을 것으로 판단된다.

완벽한 선택성 구현을 위한 환경친화적인 차세대 화학반응의 개발은 국제연구조류에 비추어 사업의 취지에 매우 합당한 것으로 판단하고 있고 또한 본연구실에 국가의 지원에 의무감을 갖고 있다. 또한 국가지정연구실사업의 중요성과 사업의 성공여부가 당사자인 우리의 노력과 성실한 수행과 집행에 있다는 것 잘 인식하고 있다. 이제 금속촉매 유기반응 연구실은 국가의 기초과학의 발전에 능동적으로 참여하고 기반기술의 확보를 위한 노력이 지속되어 국가경쟁력 확보에 일임을 담당하고자 한다.

## 2. 연구의 응용 기대효과

### ■ 경제적이고 환경친화적인 촉매합성기술

최소한의 양의 물질로 화학반응을 촉발시키는 촉매반응의 개발은 기질과 효율적인 화학변환을 이룩하고 최소한의 부산물을 생성시킬 수 있기 때문에 우수한 경제성과 환경에 대하여 우호적인 화학물질의 생산 수단으로 판단된다. 또한 대체 촉매반응의 개발은 응용범위를 확장시킬 수 있는 방법론으로 기대된다. 다음과 같은 관점에서 본 연구실에서 개발한 기술은 다음과 같은 중요성을 갖고 있다.

### ■ 새로운 촉매반응 개발

본 연구실에서 개발한 방법 중 최초로 실현한 구리촉매에 의한 탄소-탄소 결합형성 반응은 기존의 팔라듐반응의 대체 촉매 반응으로 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 우선 팔라듐에 비하여 훨씬 저렴하게 구리화합물을 얻을 수 있다.

### ■ 반응의 선택성과 반응촉진물질

반응의 선택성은 화학반응의 효율성 및 경제성과 밀접한 관계를 갖고 있다. 위치, 화학종 및 입체선택성 측면에서 95%의 선택성이 완전치 못하고 의미를 없는 경우가 종종 있다. 왜냐하면 나머지 5%의 이성질체는 제거하여야만 경제성이 있기 때문이다. 이러한 관점에서 완벽한 선택성은 매우 중요하다. 제안된 기반기술 중에서 위치 및 입체선택성의 반전이 반응조절물질에 의하여 조절되는 것을 관찰하였다. 따라서 체계적인 연구는 완벽한 선택성 실현의 필수적인 요소가 될 수 있을 것으로 판단된다.

### ■ 전이금속 비대칭촉매반응

제안된 핵심기술의 필수 요소인 촉매의 기능성, 화학반응의 선택성, 화학반응 과정의 간결성을 총합한 형태로 다양한 화학반응 참여물질의 기능을 극대화 할 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 작용은 생체내의 효소반응에서만 완벽하게 수행되는 것으로 알려져 있다. 반면에 복합촉매반응체계에서는 화학물질의 독특한 반응성, 촉매의 역할수행 및 반응조절물질에 의한 활성화 과정의 완성으로 각각의 역할이 체계적으로 수행될 수 있다. 이러한 실현은 화학반응공정의 새로운 패러다임의 효용성을 제공하여 줄 수 있을 것으로 기대된다.

### ■ 광학활성물질

절대입체선택의 효율적 조절은 화학반응의 메카니즘과 삼차원 분자세계의 상호인식에 관한 이해 증진을 제공하여 준다. 이러한 광학활성화합물의 합성은 비단 화학세계의 탐구뿐만 아니라 생성된 키랄화합물의 높은 응용성에서도 그 가치를 찾을 수 있다. 최근 미국의 식품의약품에서는 비대칭탄소를 갖고 있는 화합물은 생리활성이 증명된 하나의 입체이성체만을 약품으로의 등록을 허가할 것을 결정하기에 이르렀다. 이에 따라 화학반응의 수단에 의하여 상대적 혹은 절대입체성을 갖는 유기화합물의 합성방법의 개발은 현대유기화학에서 매우 중요한 연구영역으로 부각되었다. 제안된 기술로 기존의 방법으로는 합성하기 어려운 고리형, 비고리형, 그리고 헤테로고리형의 화합물의 합성을 이룩하였다. 이러한 광학활성화합물은 생리활성물질을 위시한 다용도에서 사용되어 질 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구실에서 전이금속촉매에 의하여 합성한 헤테로고리계열 화합물 및 광학활성화합물은 구조적으로 생리활성화합물의 합성에 응용되어 질 수 있다. 현재 정밀화학제품 중 광학활성의약품의 세계적 수요는 지속적으로 증대되고 있다. 미국의 전문자문회사가 분석한 광학활성의약품의 차지

하고 있는 세계 시장동향 자료의 요약은 다음과 같다.

기술수요: 2000년 세계 의약품 시장에서 약 US\$ 1,200억의 광학활성 의약품이 판매되었다. 이러한 수요는 1998년도에 비하여 약 20%증가한 숫자로 미국 달러화의 강세를 감안하면 1997년도의 27% 증가보다 강세인 것으로 판정된다. 매출 기준 세계 100대 의약품 중 광학활성의약품은 50개 정도이며 US\$ 428억의 매출을 기록하였다. 이러한 것은 전체매출의 광학활성 의약품의 비중이 30%가 되지 않는 것에 반하여 100대 의약품의 경우 큰비중(광학활성 의약품 US\$ 530억/전체 100대 의약품 US\$ 852억)을 점유하고 있다. 광학활성의약품의 향후 증가세는 연간 약 25%정도로 예측되며 이는 의약품의 일반적 증가 예상치인 6%성장을 훨씬 상회한다.

### 3. 연구응용 추진방안

현재까지 전이금속촉매에 의한 비대칭합성론의 구축을 위한 연구가 많이 진행되었음에도 불구하고 몇가지 특정한 반응을 제외하고는 단순한 분자구축에 제한되어 있다. 이에 따라 기본적인 입체인식에 의한 반응의 새로운 요인을 검토하고 분석하여 새로운 차원의 비대칭 반응의 구현과 효율적인 분자 변환을 통하여 유용한 기능성화합물의 합성방법론의 정립을 목적으로 하였다.. 이러한 연구는 기본적인 화학반응 및 삼차원 입체분자인식의 기본 골격 및 화합물의 분자변환을 통한 기초과학의 응용성의 확충에 긴요할 것으로 기대된다. 이러한 기본적인 이해의 바탕에서 효율적인 입체선택적 유기반응개발과 유용한 광학활성 화합물의 합성방법론의 개발을 이룩하기 위하여 새로운 기질의 도입과 반응경로를 설계하였다. 이러한 새로운 시도는 짧은 합성경로로 복잡한 화합물을 구축할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 제안된 연구과제 내에서 새로운 반응에 대한 분자인식에 관한 이해증진에 의한, 새로운 합성방법론에의한 새로운 가능성 구현, 새로운 반응메카니즘에 의한 새로운 반응에 적용과 반응생성 광학활성 화합물의 넓은 사용범위 및 다양한 구조제공과 양쪽 광학이성체에 대한 선택성, 천연, 비천연의 입체성을 갖는 화합물의 합성을 예측 가능한 범위에서 활용할 수 있을 것으로 판단된다. 이러한 응용성을 바탕으로 다양한 용도의 활용이 기대된다. 이러한 물질은 비대칭촉매 및 조절기의 입체성의 조절에 의하여 원하는 광학이성체를 합성할 수 있으며 각각의 화합물의 기능기의 화학변환에 의하여 다양한 전환을 기대할 수 있다. 현재 광학활성 화합물은 생리활성 물질에 국한되지 응용범위가 확대되고 있다. 이 연구의 범위는 광학활성화합물의 합성방법론의 구축에만 국한되지 않고 새로운 물질의 발견에도 있다. 구체적인 활용방안은 다음과 같다.

- 새롭게 개발된 전이금속촉매에 의한 촉매반응 활용
  - 개발된 합성방법의 비대칭촉매반응으로 발전시켜 차세대 테크놀로지의 구축
  - 기질물질의 다변화 및 입체화로 카이랄테크놀로지의 구현
  - 산업화를 위한 정밀화학공정개발을 위한 산학협력체계구축 (주식회사 한켄과 개발타당성을 검토중)
- 합성방법에 의하여 창출된 화합물의 응용
  - 생성된 광학활성화합물의 다변화로 기능성 화합물의 창출
  - 생리활성물질의 합성을 위한 토대로 활용
  - 다국적 기업인 미국 Merck 및 Exelixis등에 (주)한켄과 공동으로 화합물의 기능성 탐색

## 제6장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보

분자과학의 진보에 따라 구조적으로 복잡하고 특이성이 있는 화합물의 합성이 요구되고 있다. 이러한 화합물은 많은 작용기와 입체화학을 필수적으로 수반하고 있다. 이러한 관점에서 현대 유기합성의 연구경향은 다양한 구조의 화합물의 간결한 합성경로 개발과 완벽한 선택성의 실현을 위한 노력에 초점이 맞추어져 있다.<sup>25</sup> 유기전이금속촉매를 이용한 합성방법은 특이성이 있는 화학구조를 효율적으로 형성할 수 있기 때문에 분자과학 연구의 중심분야로 주목받고 있다. 또한 효율성과 효용성이 있는 새로운 합성방법의 개발은 분자과학의 발전과 이해증진에 기초한 실험실 수준의 연구로부터 산업화가 가능한 실용적인 기반기술 차원으로의 발전에 필수요소로 인식되고 있다. 반응조건의 미세한 차이와 촉매의 논리적 변형이 반응성과 입체선택에는 극명한 차이를 보여 주는 예를 촉매비대칭 Mukaiyama 알돌반응에서 찾아볼 수 있다.<sup>26</sup> Carreira는 통상 사베위 타이타늄착물과 차별성이 있는 오배위착물 **2**를 분자설계하여 알돌반응을 시도하였다. 그러나 5 mol%의 **2**를 촉매로 사용하여 반응시킨 결과는 기존의 바이놀과 Ti(OiPr)<sub>4</sub>의 1:1 착물을 사용하여 얻은 (*R*)-BINOL-Ti(IV)에 비하여 매우 낮은 입체선택성을 보여 주는 결과를 얻었다 (그림 25).<sup>27</sup> 극적인 반응성 증강 효과의 반전은 촉매 **2**에 살리실산 유도체를 삽입시켜 **3**을 형성시킨 다음 이를 반응촉매로 사용한 경우였다. 반응시킨 결과 촉매량은 2 mol%로 촉매 **2**에 비하여 현저히 증강된 촉매반응의 효과를 관찰할 수 있었으며 절대입체선택성은 놀랍게도 거의 완벽한 98% ee로 판명되었다.

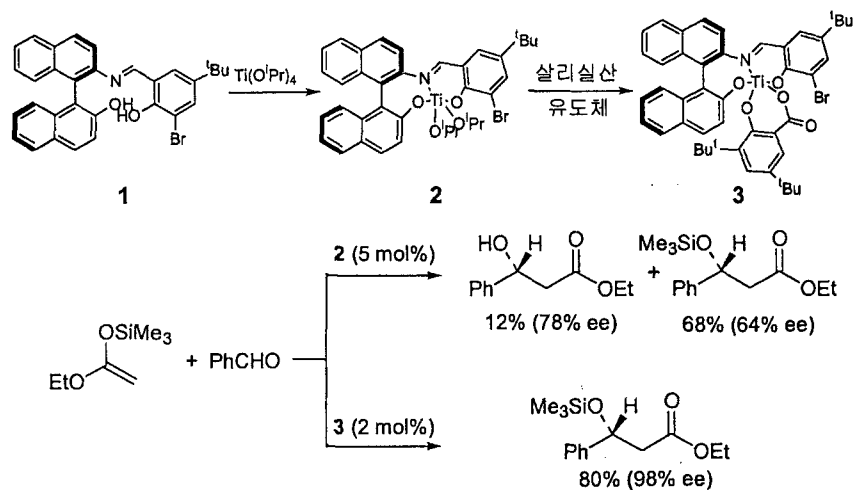


그림 25. 비대칭 알돌반응

그렇다면 어떻게 Carreira는 살리실산유도체가 포함된 타이타늄 착물 **3**이 반응성 및 입체선택성 측면에서 보다 효율적인 촉매가 될 수 있을 것으로 예측했을까? 아마도 Yamamoto 및 Kiyooka에 의하여 이미 수행된 카이랄보란촉매에 의한 유사한 비대칭알돌반응을 상기하였음에 틀림이 없다 (그림 26).<sup>28</sup> 이 반응에서 아미노산유도체로부터 합성된 카이랄보란 **4**는 Mukaiyama알돌반응을 촉발시켜 높은 광학순도의 생성물을 얻을 수 있는 것으로 보고 되었다. 반면에 **4**의 아미노알코올유도체는 전혀 반응을 촉발시킬 수 없는 것으로 판명되었다. 어떠한 차이점이 극명한 반응성의 차이를 유발하였을까? 이 반응에서 촉매과정의 성공요체는 쉽게 촉매를 복원하는 과정이다. 따라서 반응의 입체선택성을 결정하는 입체선택경로 **5**도 비대칭반응에 매우 중요하지만 실제적으로 반응이 촉발되지 않으면 무의미하다. 이러한 관점에서 다변화

하는 촉매반응경로도 동등하게 중요하다. 이에 따라 반응중간체인 6에서 실리콘이 생성물의 알코올로 전이되는 과정에 카르복실기가 매개되는 것으로 해석되었다. 이에 따라 Carreira는 8의 알콕시기 보다 유연히 실리콘을 전이시킬 수 있는 촉매 구조를 구상하게 되었고 궁극적으로 살리실산유도체가 포함된 9가 그 역할을 담당하는 것을 찾은 것으로 판단된다. 따라서 살리실산 부가물의 역할은 복합적 기능에 의한 선택성 증강으로 해석되어진다. 이 연구는 Mukaiyama 알돌반응의 메카니즘을 근거로 비대칭촉매과정의 복잡한 경로에 영향을 미치는 촉진인자를 엄정히 분석하여 해결방안을 찾은 비대칭촉매반응 경로분석의 중요성을 보여준 상징적 연구수행결과로 평가된다.

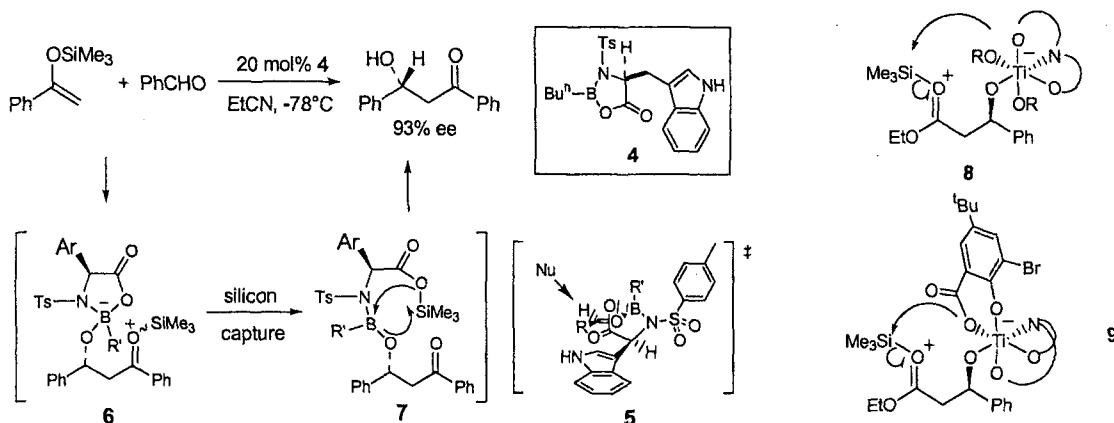


그림 26. 비대칭 알돌반응 반응경로

카이랄 리간드에 의하여 배위되어 있는 금속착물에 다른 비대칭리간드를 반응시켜 2개의 광학 활성 리간드에 의하여 배위된 착물을 촉매를 사용하는 경우 제2리간드에 의하여 원래의 착물에 비하여 보다 활성이 증강된 새로운 활성화촉매를 개발할 수 있는 새로운 페러다임의 비대칭촉매개발이 연구되어졌다.<sup>29</sup> 반면에 제2리간드에 의하여 활성이 현격하게 줄어드는 비활성화 방법도 라세믹 리간드의 한쪽만을 생존하게 하여 촉매반응의 기능을 확보하는 방법으로 응용되어 왔다.<sup>30</sup> Mikami는 이러한 활성화/비활성화를 동시에 응용하여 값싼 라세믹리간드로부터 훨씬 반응성이 증강된 카이랄촉매를 생성시키는 연구를 수행하였다.<sup>31</sup> Mikami는 (*R*)-binapRuCl<sub>2</sub>착물에 diamine 10을 반응시킨 결과 12가 형성되는 것을 관찰하였다. 그리고 (*S*)-binapRuCl<sub>2</sub>착물에 diamine 10을 반응시키면 13의 형성이 매우 어려운 것을 확인하였다. 12를 촉매로 기질 15를 반응시킨 결과 오랜 반응시간이 요구되어 졌고 10% 미만의 수득율에 단지 7% ee로 매우 낮은 선택성을 나타내었다. 그리고 (*R*)-binapRuCl<sub>2</sub>착물에 diamine 11을 반응시켜 생성된 14는 매우 효율적으로 케톤을 환원시켜 높은 광학순도의 생성물 16를 얻는 것을 관찰하였다. 이에 따라 Mikami는 diamine 10은 비활성화 리간드로 11은 활성화 리간드로 응용이 가능할 것으로 예측하였다. 이에 따라 값싼 racemic-binapRuCl<sub>2</sub>착물 17에 10과 ent-(*S,S*)-11을 차례로 반응시키면 비활성화된 12와 활성화된 ent-14가 형성되고 궁극적으로 ent-14가 반응을 촉발하여 높은 수율과 광학순도의 생성물 16이 생성되는 것을 증명하였다. 이 연구의 특색은 반응의 증강요인과 감소요인을 모두 긍정적인 연구결과로 인식하고 적절한 역할을 분담하여 새로운 개념의 비대칭촉매반응을 수행한 것으로 선행이 될 수 있는 연구결과로 판단된다.

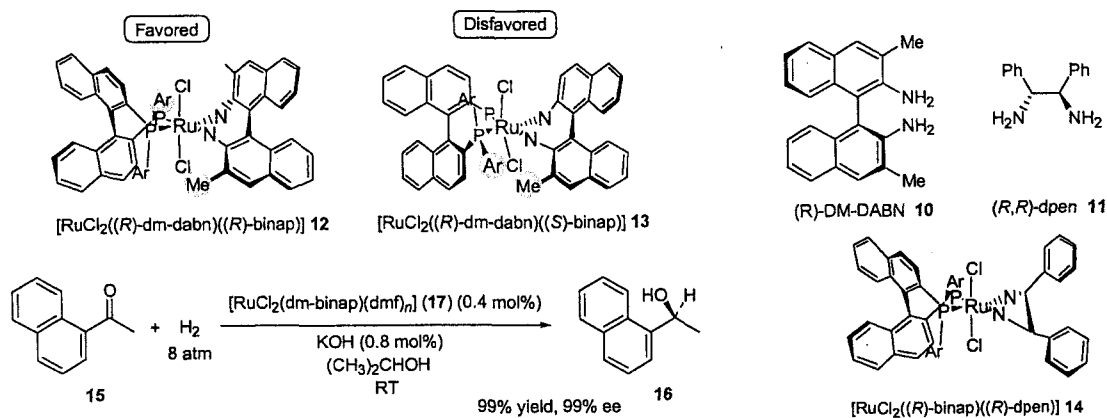


그림 26. 비대칭 알돌반응 반응경로

반응을 제어하는 물질의 첨가에 의하여 반응성을 제고시키는 조작은 때때로 기대 이상의 결과를 가져다준다. 아마도 반응 중 생성될 수 있는 TMSOTf가 스스로 반응을 촉발하여 라세믹 화합물을 합성할 수 있는데 이때  $\text{Me}_3\text{SnF}$ 의 역할은 이를 효율적으로 제거하여 라세믹 합성경로를 차단하는 것으로 풀이된다. 또 다른 첨가물질의 특성은 알데히드 알릴전이반응의 반응촉진물질을 예로 들 수 있다.<sup>32</sup> 새로운 분자설계의 근간은 촉매의 복원력 강화와 유기주석시약의 활성화에 의한 촉매반응의 효율성 증강에 있었다.

애초에 물은 생체 내에서 흔히 사용되는 용매로 이해되고 있음에도 불구하고 유기 및 유기 금속반응에 물의 부가는 반응 중간체의 활성을 끊어주어 화학반응을 종결시키는 것으로 이용되어 졌다. 따라서 유기금속반응에서는 물은 독과 같은 존재로 될 수 있으며 조그마한 양도 반응시스템에서 있을 수도 없고 접근도 못하게 하는 것이 화학반응을 온전하게 수행하는 방법으로 통용되고 있다. 그러나 물의 수소결합에 의하여 응집된 매우 특이성이 있는 극성용매로 가끔 화학반응을 활성화시키고 반응수율, 위치 및 입체선택성에 극적인 영향을 미치는 것이 관찰되어왔다.<sup>33</sup> 이러한 기능은 복합적인 것으로 화학반응의 시약으로 작용하여 새로운 활성중간체를 형성시켜 반응을 촉진시키는 것과 물의 특이성이 반응의 집합체를 적절하게 이완시켜 반응물의 효율적인 접근을 유도하는 것에 기인되는 것으로 이해되고 있다.<sup>34</sup> 예로서 Brown은 카이랄 알릴보란 1과 알디민2의 반응에서 물의 부가가 반응성 및 입체선택성에 극적인 효과를 보여 주는 것을 보고하였다.<sup>35</sup> 통상적으로 알릴보란은 공기중에 있는 수분과도 쉽게 반응하는 것으로 알려져 있다. 따라서 적절한 방법으로 물은 물론 공기의 접근을 차단하는 것이 알릴보란 시약을 보호하는 수단이었다. Brown은 기존의 문제점이 보란과 알디민의 효율적인 배위가 반응성 증강의 요인으로 파악하고 불안한 이민 3을 실릴기를 반응 용기내에서 물에 의하여 제거하여 형성하면 보다 증강된 반응성 및 입체선택성을 기대하였다. 결과적으로 반응물에 물을  $-100^\circ\text{C}$ 에서 부가한 결과 극적인 증강효과를 관찰하게 되었다.

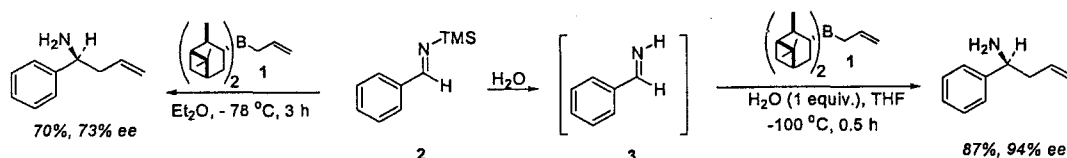


그림 27. 비대칭 이민부가 알릴반응

물이 부가하여 보다 활성화된 시약을 형성하여 효율적인 전이상태로 이끄는 예는 구리촉매 마이클부가반응에서 관찰되었다. **Buono**는  $\text{Et}_2\text{Zn}$ 를 시약으로 사용하고 **QUIPHOS 4**를 카이랄리간드로  $\text{CuI}$ 에 배위하여 촉매로 사용하여 **5**에 부가한 결과 55% 수율에 45% ee의 부가생성물을 얻었다.<sup>37</sup> 다양한 용매에서 선택성 및 반응성의 증강을 이룩하지 못하였으나 물을 0.5 당량 부가한 결과 극적인 반전을 이룩하였다 (76% 수율, 61% ee). 이 효과는 흥미롭게도  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 용매에서만 관측되었고 다른 용매에서는 효과가 없었다. 반응성증가의 효과는 부가된 물이  $\text{Zn}(\text{OH})_2$ 를 형성하고 제안된 **6**에서와 같이 보다 효율적인 반응촉발 루이스산으로 그리고  $\text{Cu}$ 와의 배위로 보다 밀접된 전이상태를 이끄는 것에 기인하는 것으로 보고하였다. 통상개념에 반하여 복잡한 화학경로에 영향을 미칠 수 있는 인자의 효율적인 응용으로 새로운 반응체계를 구축하여 반전을 이끌어낸 연구결과로 판단된다.

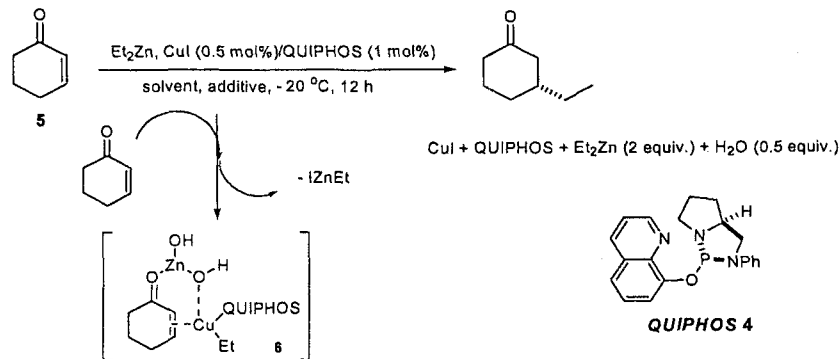


그림 28. 비대칭 Michael 반응

보다 극적인 물의 첨가에 의한 반응성의 증강효과는 **Wipf**가 보고한  $\text{Zr}$ 촉매에 의한 methylalumination반응이었다.<sup>38</sup> 이 반응은 **Negishi**가 최초로 촉매 **7**를 사용하여 반응시킨 결과 매우 느린 3주의 반응시간과 단지 30%의 생성물만을 얻을 수 있었다.<sup>39</sup> **Wipf**는 반응을 분석한 결과 일정시간 후에는 반응이 전혀 진척이 되지 않는 것을 관찰하였다. 이에 따라 보다 활성화를 이룩할 수 있는 시약을 찾게 되었고 궁극적으로 물이 이러한 역할을 수행할 수 있는 것을 발견하였다. 반응은 극적으로 촉진되어 12시간반응에 73%의 수득율을 얻었다. 물의 역할에 대하여 분명한 결론을 내리기에는 얻은 데이터가 부족함에도 불구하고 첫번째 역할은 trimethylaluminum이 물과 반응하여 **8**을 형성하는 것에 기인되는 것으로 보인다.

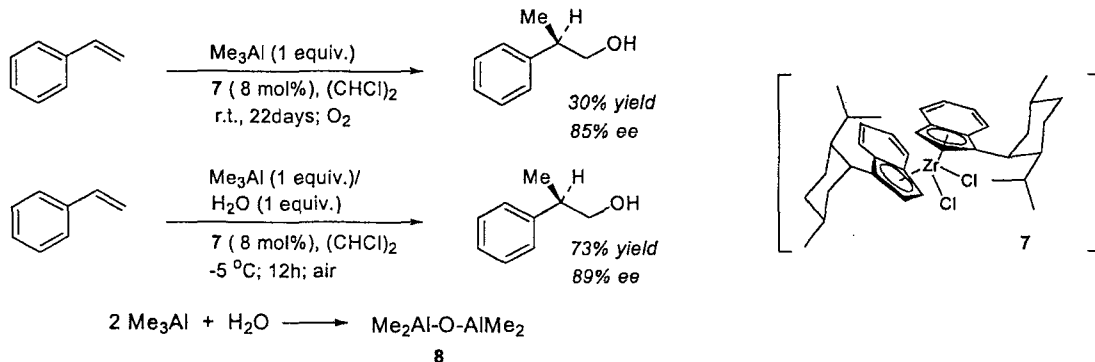


그림 29. 비대칭 Methylalumination반응



## 제7장 참고문헌

1. (a) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7095. (b) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Yoon, S.-K.; Jung, W.-H. *Synlett* **1997**, 889. (c) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H.; Kim, H.-J. *Chem. Commun.* **1997**, 761. (d) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Lee, J.-K.; Yoon, S.-K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6687. (e) Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Choi, H.-S.; Baek, K. *Commun.* **1997**, 763. (f) Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Lee, S.-J.; Lee, J.-Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2749. (g) Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Baek, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2392. (h) Yu, C.-M.; Lee, S.-J.; Jeon, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3557. (i) Yu, C.-M.; Jeon, M.; Lee, J.-Y.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4*, 1143. (j) Yu, C.-M.; Lee, J.; Chun, K.; Choi, I. *Chem. Commun.* **2001**, 2698. (k) Yu, C.-M.; Lee, J.; So, B.; Hong, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 163. (l) Yu, C.-M.; Kim, J.-M. Shin, M.-S.; Cho, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5487-5490.
2. (a) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Ho, P.-S. *Chem. Commun.* **1996**, 835-836. (b) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4720. (c) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Kim, J.-S.; Choi, S.-C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3723. (d) Kang, S.-K.; Yamaguchi, T.; Kim, T.-H.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9082. (e) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2604. (f) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4720. (g) Kang, S.-K.; Lim, K.-H.; Ho, P.-S.; Kim, W.-Y. *Synthesis* **1997**, 874. (h) Kang, S.-K.; Yamaguchi, T.; Hong, R.-K.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3027. (i) Kang, S.-K.; Kim, J.-S.; Choi, S.-C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4208. (j) Kang, S.-K.; Lim, K.-H.; Ho, P.-S.; Yoon, S.-K.; Son, H.-J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1481-1489. (k) Kang, S.-K.; Lee, S.-W.; Ryu, H.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 2117. (l) Kang, S.-K.; Kim, S.-G.; Cho, D.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1509. (m) Kang, S.-K.; Park, D.-C.; Cho, D.-G.; Chung, J.-U.; Jung, K.-Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 237. (n) Kang, S.-K.; Park, D.-C.; Jeon, J.-H.; Rho, H.-S.; Yu, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2357. (o) Kang, S.-K.; Jeon, J.-H.; Nam, K.-S.; Park, C.-H.; Lee, H.-W. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 305. (p) Kang, S.-K.; Park, D.-C.; Rho, H.-S.; Yoon, S.-H.; Shin, J.-S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 3513-3514. (q) Kang, S.-K.; Park, D.-C.; Park, C.-H.; Hong, R.-K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 405-408. (r) Kang, S.-K.; Jung, K.-Y.; Park, C.-H.; Jang, S.-B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8047-8050. (s) Kang, S.-K.; Kim, D.-Y.; Rho, H.-S.; Yoon, S.-H.; Ho, P.-S. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1485-1492. (t) Kang, S.-K.; Kim, D.-Y.; Hong, R.-K.; Ho, P.-S.; *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3225. (u) Kang, S.-K.; Yamaguchi, T.; Pyun, S.-J.; Lee, Y.-T.; Baik, T.-G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2127-2130. (v) Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Hur, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6863-6870. (w) Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Kulak, A.-N.; Ha, Y.-H.; Lim, T.-H.; Park, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11529-11530. (x) Kang, S.-K.; Kim, K.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*,

- 511-514. (y) Kang, S.-K.; Ko, B.-S.; Ha, Y.-H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3630-3633.
3. (a) Yu, C.-M.; Lee, J.; Kim, J.-M.; Lee, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2036. (b) Yu, C.-M. et al. *Organic Letters* **2003**, *5*, 2813. (c) Yu, C.-M. et al. *Organic Letters* **2001**, *3*, 2851. (d) Yu, C.-M.; Lee, J.-Y.; Chun, K.; Choi, I. *Chem. Commun.* **2001**, 2698. (e) Yu, C.-M.; Lee, J.-Y.; Chun, K.; Lee, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 3622 (f) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Lee, J.-K.; Yoon, S.-K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6687. (g) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 115. (h) Yu, C.-M.; Jung, W.-H.; Choi, H.-S.; Lee, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8255.
  4. Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W. *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*, Vol. 1-7, Elsevier, **1995**.
  5. Harrington, P. J. *Transition Metals in Total Synthesis*, Wiley, **1990**.
  6. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994.
  7. Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed., Wiley, New York, **2000**.
  8. (a) Stien, S. C.; "Chiral Drugs" *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, Oct. 23, **2000**, pp 55-78. (b) Stien, S. C.; "Chiral Drug Interaction" *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, **1999**, Oct. 11, pp 101-120. (c) Stien, S. C.; "Custom Chemicals" *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, **1999**, Jan, 18, pp 69-88. (d) Stien, S. C.; "Counting on Chiral Drugs" *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, **1998**, Sept. 21, pp 83-104.
  9. Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1-2, Wiley-VCH, **1998**.
  10. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
  11. Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalyst I-III*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.
  12. Reetz, M. T.; Kyung, S.-H.; Bolm, C.; Zierke, T. *Chem. Ind.* **1986**, 824.
  13. Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077.
  14. Mikami, K. In *Advances in Catalytic Process*, ed. M. P. Doyle, JAI Press, Greenwich, 1995, pp. 1-445.
  15. Evans, D. A.; Kozolowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connel, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.
  16. Kagan, H. B.; Girard, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922.
  17. Berisford, D. J.; Bolm C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059.
  18. a) Kolbe, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2483 b) Kolb, H.; Sharpless, K. B. In *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2, Beller, M. Bolm, C. Eds.; Wiley-VCH, **1998**, 243.
  19. Faller, J. W.; Sams, D. W.; Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217.
  20. a) Mikami, K.; Matsukawa, S. *Nature* **1997**, *385*, 6617. b) Mikami, K.; Noyori, R. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495
  21. Vogl, E. M.; Groger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1571.
  22. a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431.
  23. a) Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Baek K.; Lee, J.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2392. b) Yu, C.-M.; Lee, S.-J.; Jeon, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1999**,

- 3557.
24. a) Vergagner, X.; Lange, U.; Buchwald, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 97 1103. b) Yun, J.; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5640
  25. B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695.
  26. (a) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095. (b) Nelson, S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 357.
  27. (a) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 8837. (b) Carreira, E. M.; Lee, W.; Singer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995** 117, 3649.
  28. (a) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 1041. (b) Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2276.
  29. (a) Mikami, K.; Matsukawa, S. *Nature* **1997**, 385, 6617. (b) Mikami, K.; Noyori R. et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 495.
  30. Faller, J. W.; Sams, D. W.; Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1217.
  31. Mikami, K.; Korenaga, T.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3707.
  32. (a) Yu, C.-M.; Lee, J.-Y.; So, B.; Hong, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 161. (b) Yu, C.-M.; Kim, J.; Shin, M.-S.; Yoon, M.-O. *Chem. Commun.* **2003** 1744.
  33. Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299.
  34. Engberts, J. B. F. N.; Blandamer, M. *J. Chem. Commun.* **2001**, 1701.
  35. Chen, G.-M.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 825.
  36. Itsuno, S.; Watanabe, K.; Ito, K.; El-Shehawy, A. A.; Sarhan, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 109.
  37. Delapierre, G.; Constantieux, T.; Brunel, J. M.; Buono, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2507.
  38. Wipf, P.; Ribe, S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1713.
  39. Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10771.

## 특정연구개발사업 연구결과 활용계획서

사업명	중사업명	국가지정연구실 사업		
	세부사업명	국가지정연구실 사업		
과제명	완벽한 선택성 구현을 위한 새로운 전이금속촉매반응의 개발			
연구기관	성균관대학교	연구책임자	유찬모	
총연구기간	2001년 7월 11 ~ 2004년 7월 10일 (36개월)			
총 연구비 (단위 : 천원)	정부출연금	대응부담금	합계	
	588,888	100,000	688,888	
기술분야	정밀화학·공정			
참여기업				
공동연구기관				
위탁연구기관				
연구결과활용 (해당항목에(√) 표시)	1. 기업화 ( )	2. 기술이전( )	3. 후속연구추진( )	4. 타사업에 활용( )
	5. 선행 및 기초연구(√)	6. 기타목적활용(교육,연구)( )	7. 활용중단(미활용)	8. 기타( )

특정연구개발사업 처리규정 제 31조(연구개발결과의 보고) 제 2항에 의거 연구결과 활용계획서를 제출합니다.

- 첨부 : 1. 연구결과 활용계획서 1부.  
2. 기술요약서 1부

2005년 1월 21일

연구책임자 : 유 찬 모 (인)

연구기관장 : 성균관대학교 총장 서정돈 (직인)

과학기술부장관 귀하

## [첨부1]

# 연구결과 활용계획서

### 1. 연구목표 및 내용

현대 유기화학의 세계적 연구경향은 다양한 구조의 화합물의 간결한 합성경로의 개발과 완벽한 선택성의 실현을 위한 노력에 초점이 맞추어져 있다. 유기전이금속촉매를 이용한 합성방법은 특이성이 있는 화학결합을 형성할 수 있기 때문에 분자과학 연구의 중심분야로 주목받고 있다. 효율성과 효용성이 있는 새로운 합성방법의 개발은 분자과학의 발전과 이해증진에 기초한 실험실 수준의 연구로부터 산업화를 위한 실용적인 기반기술 차원으로의 발전에 필수요소로 인식되고 있다. 화학을 기반으로 한 기반산업이 고도화학에 따라 구조적으로 복잡하고 정교한 선택성이 요구되는 기능성 화합물의 합성이 요구되어지고 있다. 분자과학의 진보에 따라 구조적으로 복잡하고 특이성이 있는 화합물의 창출이 요구되고 있다. 이러한 화합물은 많은 작용기와 입체화학을 필수적으로 수반하고 있다. 본 연구실에서는 간결성, 실용성, 환경친화적인 요소를 충족시킬 수 있는 새로운 합성방법의 개발과 기반기술의 확보를 위하여 노력하여 왔다. 핵심기술은 완벽한 위치 및 입체선택성의 구현을 위한 전이금속촉매 탄소-탄소결합에 의한 유기합성 기술로 아래와 같은 목적에서 연구개발을 주도하여 왔다.

#### 연구목적

- 효율적인 전이금속 분자촉매의 개발과 다양한 시약 및 기질과의 반응성 연구
- 촉매반응의 특이성에 근거한 화학변환의 화학종, 위치, 그리고 입체선택성의 확립
- 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 반응조절물질의 응용
- 간결한 복합 화학경로의 개발로 고기능성의 분자구축으로 환경친화적 경제성 확보

반응기질분자의 특성에 의한 구조적으로 특징이 있는 화합물의 합성을 목적으로 시작한 연구는 유기전이금속촉매의 특이성과 반응의 선택성을 제어할 수 있는 인자를 발견할 수 있었다. 이에 따라 연구는 새로운 시약의 설계 및 전이금속촉매의 보다 깊은 반응성 탐구로 접어들게 되었다. 반응성이 풍부한 새로운 시약의 도입은 생성물의 범위를 확장할 수 있었다. 이러한 연구를 기반으로 촉매에 입체성을 부여한 비대칭촉매의 개발로 발전하게 되었다. 이 결과 다양한 기질분자 및 시약으로부터 전이금속촉매에 의한 비대칭반응을 수행할 수 있었다. 이 과정에서 반응촉진물질이 반응의 선택성, 반응성, 효율성에 있어서 독특한 역할을 수행하는 것을 관찰할 수 있었다. 비대칭 알릴전이 반응을 통하여 새로운 비대칭촉매계와 반응을 제어하는 다기능 반응조절물질을 개발하였다. 이러한 새로운 시도는 기존의 반응을 현저히 개선하였을 뿐만 아니라 새로운 반응시약의 설계로 불가능한 여러 반응을 실현함으로써 응용성이 기대되는 새로운 광학활성 화합물을 합성할 수 있었다. 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 효율적인 전이금속 분자촉매의 개발과 다양한 기질과의 반응성을 목표로하였다.

#### 핵심요소

- 전이금속촉매의 개발과 반응 특이성 기반기술 확보
  - 유기팔라듐, 구리, 루테튬 촉매에 의한 새로운 반응 유형 개발
  - 기질과 촉매의 특성과 반응조건에 의한 위치 및 입체선택성 기반확보
- 전이금속 촉매계 및 시약의 설계에 의한 분자합성 기반기술 확보
  - 특이성이 있는 연속반응의 구현과 위치 및 입체선택성에 관한 기반확보
  - 팔라듐촉매 반응유형에서 보다 실용적인 구리촉매에 의한 반응의 최초 실현
- 촉매계의 반응성 및 선택성 증강에 의한 차세대 테크놀로지 기술 확보
  - 절대입체선택의 효율적 조절 및 선택성 확보를 위한 반응촉진물질의 개발
  - 새로운 촉매비대칭반응에 의한 특이성이 있는 새로운 구조의 광학활성물질의 합성

## 2. 연구수행결과 현황 (연구종료시점까지)

### 가. 특허(실용신안) 등 자료목록

발명명칭	특허공고번호 출원(등록)번호	공고일자 출원(등록)일자	발명자 (출원인)	출원국	비고
α-메틸렌-γ-부티로락톤의 제조 방법	10-2001-79423	2001.12.14	성균관대	대한민국	출원
에틸렌다이아민 촉매 리간드를 이용한 엔-아릭 아민 화합물의 제조방법	10-2002-9442	2002.02.22	성균관대	대한민국	출원
Production Method of α-Methylene-γ-Butyrolactone	US6,500,962 B1	2002.12. 31	성균관대	대한민국	등록
구리 촉매와 요오드늄염을 이용한 아릴기 또는 이중치환된 말단 알킬 화합물의 제조방법	10-2002-17151	2002.03.28	성균관대	대한민국	출원
시스-2-알켄닐-트리알킬실릴-치환된 5 또는 6-사이클로알칸올 화합물 및 그 제조방법	10-2003-30075	2003.05.13	성균관대	대한민국	출원
신규한 광학활성 2, 6-이치환된 테트라하이드로피란 유도체 및 그 제조방법	10-2003-30490	2003.05.14	성균관대	대한민국	출원
시스-시클로프로판-감마-부티로락톤 화합물 및 그의 제조방법	10-2004-0044701	2004.06.16	성균관대	대한민국	출원
폴리브덴 화합물을 이용한 알파-메틸렌-감마-부티로락탐 유도체의 제조방법	10-2004-0044705	2004.06.16	성균관대	대한민국	출원
다중입체성을 갖는 피롤리딘 유도체의 합성방법	10-2004-0044708	2004.06.16	성균관대	대한민국	출원

### 나. 프로그램 등록목록

해당사항 없음

### 다. 노하우 내역

- 새로운 유형의 유기전이금속촉매
- 새로운 유형의 비대칭촉매
- 헤테로고리화합물의 합성방법
- 새로운 유형의 비대칭촉매

라. 발생품 및 시작품 내역

해당사항 없음

마. 논문게재 및 발표 실적

○ 논문게재 실적(필요시 별지사용)

학술지 명칭	제목	게재연월일	호	발행기관	국명	SCI게재여부
Org. Lett.	Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Terminal Alkynes with Aryl- and Alkenyliodonium Salt	2001년 9월	17권	American Chemical Society	미국	○
Org. Lett.	Ru-Catalyzed Cyclocarbonylation of $\alpha$ - and $\beta$ -Allenic Sulfonamides: Synthesis of $\nu$ - and $\delta$ -Unsaturated Lactams	2001년 9월	17권	American Chemical Society	미국	○
Chem. Commun.	Asymmetric routes in the reaction of cyclic ketene ortho ester with aldehydes involving the use of chiral Lewis acid	2001년 10월	24권	Royal Society of Chemistry	영국	○
Angew. Chem., Int. Ed.	Palladium-Catalyzed Regio- and Diastereoselective Tandem Silastannylation/Allylation of Allene-Aldehydes and Allene-Ketones: Synthesis of cis-Cyclopentanol and Cyclohexanol	2002년 1월	2권	John Wiley & Sons	독일	○
Synlett	Copper-catalyzed N-Arylation of Aryl Iodides with Benzamides or Nitrogen Heterocycles in the Presence of Ethylenediamin	2002년 3월	3권	John Wiley & Sons	독일	○
J. Chem. Soc., Perkin Trans. I	Palladium-catalyzed coupling reaction of acylzirconocene chlorides with hypervalent iodonium salts: synthesis of aryl-substituted ketones	2002년 1월	2권	Royal Society of Chemistry	영국	○
Angew. Chem., Int. Ed.	Synthesis of $\alpha$ -Methylene- $\gamma$ -butyrolactones: Ru-Catalyzed Cyclocarbonylation of Allenyl Aldehydes and Allenyl Ketones	2002년 4월	9권	John Wiley & Sons	독일	○
J. Chem. Research (s)	Palladium(0)-Catalyzed Cyclization of Functionalized Allenyl Ethers with Hypervalent Iodonium Salts	2002년 4월	4권	Royal Society of Chemistry	영국	○
Org. Lett.	Palladium-Catalyzed Tandem Cyclization of Allenyl-Aldehydes and Ketones with Aryl Iodides and $Bu_3SnSnBu_3$	2002년 4월	7권	American Chemical Society	미국	○
Angew. Chem., Int. Ed.	Sequential Catalytic Asymmetric Allylic Transfer Reaction: Enantioselective and Diastereoselective Construction of Tetrahydropyran Unit	2002년 1월	1권	John Wiley & Sons	독일	○
J. Org. Chem.	Palladium-Indium Mediated Arylative Cyclization of Allenyl-Aldehydes and Ketones	2002년 6월	12권	American Chemical Society	미국	○

학술지 명칭	제 목	게재연월일	호	발 행 기 관	국 명	SCI게재 여부
Tetrahedron Lett.	Ru-Catalyzed cycloisomerization of $\delta$ -enallenes to form cyclic 1,3-dienes or 1,4-dienes	2002년 8월	38 권	Elsevier Science	영국	○
Chem. Commun.	cis-Stereoselective Nickel-Catalyzed Cyclization/ Alkylation and Arylation Reactions of Allenyl-Aldehydes and -Ketones with Organozinc Reagents	2002년 10월	22 권	Royal Society of Chemistry	영국	○
Tetrahedron Lett.	Lewis acid-mediated cyclization of allenyl-aldehyde dimethyl acetals: Synthesis of cis- and trans-2-haloalkenyl- cycloalkyl methyl ethers	2002년 10월	50 권	Elsevier Science	영국	○
Tetrahedron Lett.	Catalytic allylic transfer reactions of functionalized aldehydes promoted by BINOL-Ti(IV) with synergistic reagent	2003년 3월	44 권	Elsevier Science	영국	○
Synlett	A Novel Coupling Reaction of Allenyl Carbinols with Aldehydes Mediated by $\text{InCl}_3$ via a 1,3-Transposition of Oxygen	2003년 8월	9 권	John Wiley & Sons	독일	○
Chem. Commun.	Regulation of Equilibrium in the Catalytic Asymmetric Allylic Transfer Reaction: Unusual 1,2-Carbonyl Addition of 3-Trimethylsilyl-2-propenylstannane	2003년 6월	12 호	Royal Society of Chemistry	영국	○
Chem. Commun.	Internal chirality transfer in the reaction of substituted cyclic (S,O)-ketene ortho esters with aldehydes catalysed by Lewis acid	2003년 7월	14 호	Royal Society of Chemistry	영국	○
Org. Lett.	Silylative Carbocyclization of Allenyl-Carbonyl Units with $\text{Et}_3\text{SiH}$ Catalyzed by Rhodium: cis-Stereoselective Synthesis of Homoallylic Cycloalkanols	2003년 8월	16 호	American Chemical Society	미국	○
Chem. Commun.	Highly Diastereoselective Prins-Type Cyclisation of Cyclopropylvinyl Aldehydes Mediated by $\text{TiCl}_4$	2004년 8월	16 호	Royal Society of Chemistry	영국	○
Tetrahedron Lett.	Intramolecular catalytic allylic transfer reactions of tethered carbonyl and allylic acetates involving the use of $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	2004년 8월	35 호	Elsevier	영국	○
Synlett	Intramolecular Cyclocarbonylation of Cyclopropylidene Aldehydes Mediated by Molybdenum Carbonyl Complex	2004년 9월	10 호	Thieme	독일	○



학술지 명칭	제 목	게재연월일	호	발행 기관	국명	SCI게재 여부
Bull. Kor. Chem. Soc.	Stereoselective Synthesis of <i>trans</i> -2,6-Disubstituted Dihydropyrans through Intramolecular Allylic Transfer Reactions	2004년 11월	11호	Korean Chemical Society	한국	○
J. Org. Chem.	A Convenient Synthesis of $\alpha$ -Methylene- $\gamma$ -butyrolactones from Allenyl-carbonyl Units Mediated by Mo(CO) <sub>6</sub> through Intramolecular Cyclocarbonylation	2004년 11월	24호	American Chemical Society	미국	○
European J. Org. Chem.	A Stereoselective Carbocyclization of Bis(allenes) with Germylstannane Catalyzed by Palladium Complexes	2004년 11월	22호	Wiley-VCH (독일화학회 주관)	독일	○
Chem. Commun.	Enantioselective synthesis of allenyl carbinols by the CBS reduction: dramatic solvent effect for reactivity and enantioselectivity	2004년 11월	21호	Royal Society of Chemistry	영국	○
총 25건						

○ 학술회의 발표 실적(필요시 별지사용)

학술회의명칭	제목	계재연월일	호	발행기관	국명
OMCOS	Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Terminal Alkynes with Aryl- and Alkenyliodonium Salt	2001년 07월 22일		Taipei	대만
OMCOS	Ru-Catalyzed Cyclocarbonylation of $\alpha$ - and $\beta$ -Allenic Sulfonamides: Synthesis of $\gamma$ - and $\delta$ -Unsaturated Lactams	2001년 07월 22일		Taipei	대만
OMCOS	Asymmetric routes in the reaction of cyclic ketene ortho ester with aldehydes involving the use of chiral Lewis acid	2001년 07월 22일		Taipei	대만
OMCOS	Sequential Catalytic Asymmetric Allylic Transfer Reaction: Enantioselective and Diastereoselective Construction Tetrahydropyrans	2001년 07월 22일		Taipei	대만
18th International Congress of Heterocyclic Chemistry	Radical Addition of <i>p</i> -Toluenesulfonyl Bromide and <i>p</i> -Toluenesulfonyl Iodide to Allenic Alcohols and Sulfonamides in the Presence of AIBN: Synthesis of Heterocyclic Compounds	2001년 07월 29일- 08월 03일		Yokohama	일본
18th International Congress of Heterocyclic Chemistry	<i>p</i> -Toluenesulfonyl-Mediated Radical Cyclization of Bis(allenes) Utilizing <i>p</i> -TsBr and <i>p</i> -TsSePh	2001년 07월 29일- 08월 03일		Yokohama	일본
18th International Congress of Heterocyclic Chemistry	The Palladium Complex-Catalyzed Regio- and Stereoselective Carbocyclization of Bis(allenes) using Reagents involving Ge-Sn $\sigma$ -Bond	2001년 07월 29일- 08월 03일		Yokohama	일본
제88회 대한화학회 학술발표회	Ru-Catalyzed Cyclocarbonylation of Allene-Aldehydes and Allene-Ketones: Synthesis of $\alpha$ -Methylene- $\gamma$ -butyrolactones	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국
제88회 대한화학회 학술발표회	Highly Regioselective and Stereoselective Radical Addition of <i>p</i> -TsBr to Allenic Alcohols and Their Elimination Reaction: Synthesis of $\beta$ - <i>p</i> -Tosyl-Substituted $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국
제88회 대한화학회 학술발표회	Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Acylzirconocene Chlorides with Hypervalent Iodonium Salts: Synthesis of Aryl-Substituted Ketones	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국
제88회 대한화학회 학술발표회	Palladium-Catalyzed Regio- and Diastereoselective Tandem Silastannylation/Allylation of Allene-Aldehydes and Allene-Ketones	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국
제88회 대한화학회 학술발표회	Copper-Catalyzed N-Arylation of Aryl Halides with Nitrogen Heterocycles	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국
제88회 대한화학회 학술발표회	Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Tetrahydropyrans through Sequential Catalytic Asymmetric Allylic Transfer Reactions	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국

학술회의 명칭	제목	계재연월일	호	발행기관	국명
제88회 대한화학회 학술발표회	Enantio- and Diastereoselective Synthesis of (-)-Adaline and (-)-Myrline through Sequential Allylic Transfer Reactions	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국
제89회 대한화학회 학술발표회	Unusual Allylic Transfer Reaction of 3-Trimethylsilyl-2-propenylstannane: Dynamic Control of Reagent	2001년 10월 19일		부경대학교	대한민국
제90회 대한화학회 학술발표회	Regulation of Equilibrium in the Catalytic Asymmetric Allylic Transfer Reaction: Unusual 1,2-Carbonyl Addition	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국
제90회 대한화학회 학술발표회	Diastereoselective Cyclization of Vinylsilyl Carbinols with Aldehydes to Afford Dihydropyran Catalyzed Lewis Acid Catalyst	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국
제89회 대한화학회 학술발표회	cis-Stereoselective Nickel-Catalyzed Cyclization/Alkylation of Allenyl-Aldehydes and -Ketones with Organozincs	2002년 04월 20일		육군사관학교	대한민국
제89회 대한화학회 학술발표회	Lewis acid-Mediated TMSI or TiCl <sub>4</sub> Carbocyclization of Allenyl-Aldehyde Acetals	2002년 04월 20일		육군사관학교	대한민국
제89회 대한화학회 학술발표회	Palladium-Indium Mediated Arylative Cyclization of Allenyl-Aldehydes and -Ketones	2002년 04월 20일		육군사관학교	대한민국
제89회 대한화학회 학술발표회	Palladium-Catalyzed Tandem Cyclization of Allenyl-Aldehydes and -Ketones with Aryl Iodides and Bu <sub>3</sub> SnSnBu <sub>3</sub>	2002년 04월 20일		육군사관학교	대한민국
제89회 대한화학회 학술발표회	Ru-Catalyzed Cycloisomerization of $\delta$ -Enalenes to Form Cyclic 1,3-Dienes or 1,4-Dienes	2002년 04월 20일		육군사관학교	대한민국
CMDS symposium	Control of Stereoselectivity through Multicomponent Assembly in the Construction of Acyclic and Heterocyclic System	2002년 10월 04일		KAIST (대전)	대한민국
4th Korea-Poland Joint Symposium	Control of Stereoselectivity through Multicomponent Assembly in the Construction of Acyclic and Heterocyclic System	2002년 10월 09일- 10월 15일		Warsaw	폴란드
제90회 대한화학회 학술발표회	Control of Stereoselectivity through Multicomponent Assembly in the Construction of Acyclic System	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국
제90회 대한화학회 학술발표회	Palladium-Indium Mediated Intramolecular Carbonyl Allylation of Aldehyde- and Ketone-Allylic Acetates	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국
제90회 대한화학회 학술발표회	Ru-Catalyzed Intramolecular Carbonyl Allylation of Tethered Aldehyde- and Ketone-Allylic Acetates: Synthesis of Homoallylic Cycloalkanols	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국
제90회 대한화학회 학술발표회	Lewis acid-mediated cyclization of allenyl-aldehyde dimethyl acetals: synthesis of cis- and trans-2-haloalkenylcycloalkyl methyl ethers	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국
제90회 대한화학회 학술발표회	InCl <sub>3</sub> -Mediated Coupling of $\alpha$ -Allenols with Aldehydes: Synthesis of 5-Hydroxy Enones	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국

학술회의 명칭	제목	개재연월일	호	발행기관	국명
제90회 대한화학회 학술발표회	cis-Stereoselective Rhodium-Catalyzed Silylative Carbocyclization of Allenyl-Aldehydes and Ketones with $\text{Et}_3\text{SiH}$ : Synthesis of Homodiallylic Cycloalkanols	2002년 10월 19일		영남대학교	대한민국
CMDS symposium	Stereoselectivity in the Multi-component Assembly through Catalytic Asymmetric Catalysis	2003년 02월 14일- 02월 15일		대전	대한민국
Green Chemistry Symposium	Stereoselective Multi-component Assembly by Transition Metal Asymmetric Catalysis	2003년 02월 15일- 02월 21일		Melbourne	호주
11th Korea-Japan Seminar	Regulation of Stereoselectivity for the Construction of Multiple Stereogenic Centers via Three Component Coupling	2002년 11월 07일- 11월 10일		제주도	대한민국
제91회 대한화학회 학술발표회	Diastereoselectivity in the Cyclization between Vinylsilyl Carbinols with Aldehydes to Afford Dihydropyrans Catalyzed Lewis Acid Catalyst	2003년 04월 18일		COEX	대한민국
제91회 대한화학회 학술발표회	Diastereocontrol in the Ru-Catalyzed intramolecular Carbonyl Allylation of Tethered Aldehyde and Allene	2003년 04월 18일		COEX	대한민국
제91회 대한화학회 학술발표회	Catalytic Asymmetric Palladium-Catalyzed Tandem Silastannylation/Allyl Addition of Allenyl-Aldehydes and -Ketones	2003년 04월 18일		COEX	대한민국
제91회 대한화학회 학술발표회	Catalytic Asymmetric cis-Stereoselective Ni-Catalyzed Silylative Cyclization of Allenyl-Aldehydes	2003년 04월 18일		COEX	대한민국
제91회 대한화학회 학술발표회	Control of Three Contiguous Stereogenic Centers through Multicomponent Assembly in the Construction of Acyclic System	2003년 04월 18일		COEX	대한민국
Korea-India Seminar on "NEW TRENDS IN ORGANIC CHEMISTRY"	Stereocontrol in the Assembly of Multi-components through Catalytic Asymmetric Catalysis	2003년 07월28일		연세대학교	대한민국
9차년도 제3회 의약품 중간체 및 원료의약품 개발 연구회	Asymmetric Synthesis through Multi-component Assembly	2003년 09월 24일		과학기술회관	대한민국
제92회 대한화학회 학술발표회	A Novel Cyclization of Cyclopropylidene/Aldehyde Mediate by Molybdenum Carbonyl Complex	2003년 10월 16일		부산 벡스코	대한민국
제92회 대한화학회 학술발표회	Highly Diastereoselective Prins-Type Cyclization of Cyclopropylvinic Aldehyde Mediated by $\text{TiCl}_4$	2003년 10월 16일		부산 벡스코	대한민국
제92회 대한화학회 학술발표회	A New Allylic Transfer Reaction for the Enantioselective Synthesis of Homoallylic Carbinols	2003년 10월 16일		부산 벡스코	대한민국
제92회 대한화학회 학술발표회	Regulation of Diastereoselectives for the Intramolecular Transition Metal Catalyzed Allylic Transfer Reaction	2003년 10월 16일		부산 벡스코	대한민국

학술회의 명칭	제목	게재연월일	호	발행기관	국명
제92회 대한화학회 학술발표회	Stereocontrol of Three Contiguous Stereogenic Centers through Multicomponents Assembly in the Construction of System	2003년 10월 17일		부산 벡스코	대한민국
제93회 대한화학회 학술발표회	Stereoselective Multi-component Assembly by Transition Metal Asymmetric Catalysis	2004년 04월 23일		서울 전경련회관	대한민국
제93회 대한화학회 학술발표회	Solution-phase parallel synthesis of substituted pyrimido [4,5-e][1,2,4]triazin-3-ylidene-cyanamide	2004년 04월 23일		서울 전경련회관	대한민국
제93회 대한화학회 학술발표회	Stereoselective Synthesis of $\gamma$ -Butyrolactam from Allenyl-Hydrazones through Three Component Coupling Mediate by Transition Metal	2004년 04월 22일		서울 전경련회관	대한민국
제93회 대한화학회 학술발표회	Control of Three Contiguous Stereogenic Centers through Multicomponent Assembly in the Construction of System	2004년 04월 22일		서울 전경련회관	대한민국
제93회 대한화학회 학술발표회	Enantioselective Synthesis of Allenyl Alcolols via New Carbonyl Addition Based on Chiral Auxillary	2004년 04월 22일		서울 전경련회관	대한민국
제93회 대한화학회 학술발표회	Construction of Four Contiguous Stereogenic Centers from Bisboronic Compound through Transition Metal Catalysis	2004년 04월 23일		서울 전경련회관	대한민국
제93회 대한화학회 학술발표회	Diastereocontrol in the Pd and Ti Mediated Intramolecular Carbonyl Allylation of Tethered Hydrazone and allene	2004년 04월 23일		서울 전경련회관	대한민국
총 52건					

### 3. 연구성과

#### ■ 전이금속 촉매하에서의 짝지움반응 개발

복잡한 구조를 갖는 기능성화합물의 합성을 간결히 수행하여 환경친화적인 화학경로의 개발을 위해서는 전이금속촉매에 의해 짝지움반응은 매우 중요하다. 이러한 관점에서 새로운 유형의 짝지움반응을 개발하였다.

- 기존 고가의 팔라듐촉매를 대체할 수 있는 구리촉매에 의한 탄소-질소 결합형성을 이룩하였다. 이러한 것은 리간드의 탐색 및 용매효과의 발견이었다.
- Alkyne과 aryl halide의 짝지움반응은 팔라듐촉매에 의해서만 실현되는 것을 구리촉매에 의한 반응조건을 발견하였다. 새로운 촉매반응의 개발은 다가요드화합물의 도입에 있었다.
- 새로운 케톤 합성방법을 새로운 시약 acylzirconocene의 도입과 팔라듐촉매 다가요드화합물의 효율적인 짝지움반응에 의하여 완성되었다.

### ■ 반응시약의 개발을 통한 효율적인 전이금속촉매 합성방법 개발

새로운 유형의 고리화합물의 합성은 유기화학에서 중요한 연구영역중 하나이다. 특히 위치 및 입체선택성의 확립은 매우 중요하다. 이에 따라 새로운 반응시약 개발에 의한 전이금속촉매반응을 개발하였다.

- 다양한 시약의 분자설계 및 개발에 의한 새로운 6가 유형의 고리화반응을 이룩하였다. 개발의 중추는 Ru, Pd 및 Ti등 분자촉매의 도입에 있었다.
- 알렌화합물의 Ru촉매에 의한 헤테로 고리화반응을 개발하였다. 이중고리를 생성하는 반응의 특징은 카보닐화가 수반된 반응으로 많은 항암제에서 발견되는 화합물의 구조를 창출하였다
- Ru, Pd 및 Ti등 다양한 전이금속촉매를 개발하였고 다양한 유형의 allenic carbonyl화합물을 기질로 사용한 결과 carbocycles 그리고 N 혹은 O가 포함된 heterocycles를 합성할 수 있었다.

### ■ 촉매비대칭 반응의 반응성 증강

절대입체선택의 조절은 화학의 메카니즘과 삼차원 분자세계의 분자인식에 관한 이해증진을 제공하여 준다. 따라서 촉매비대칭합성은 화학세계의 탐구뿐만 아니라 생성물의 높은 응용성에서 그 가치를 찾을 수 있다.

- 새로운 기질분자의 반응을 제어하기 위하여 기능성 분자촉매의 개발이 요구된다. 이러한 관점에서 기존에 불가능한 반응을 촉발시킬 수 있는 B 및 Ti 이 포함된 2종류의 촉매를 개발하였다.
- 이중알릴부가를 위한 주석과 규소가 포함된 알릴전이시약을 설계 합성하였다. 이러한 시약의 설계는 필수 불가결한 것으로 다른 시약으로는 불가능한 것을 실현할 수 있었다.
- 이중알릴전이와 더불어 고리 키턴 오르소 에스터(Cyclic ketene Ortho Ester)와 알데히드의 비대칭 루이스산 촉매에 의한 입체선택적 반응을 개발하였다.

### ■ 알렌 및 프로파질화합물의 다양한 화학 변환

새로운 전이금속촉매의 기능을 확립하고 다양한 기질과의 반응성검토를 통하여 신개념의 촉매합성을 개발하였다. 이러한 촉매반응은 부산물이 없는 환경친화적인 요소를 포함하고 있어 현대화학에 매우 중요하다. 또한 다양한 전이금속촉매의 개발은 다양성의 확보에 중요한 것으로 판단된다.

- 알데히드와 케톤에 알렌 기능기가 분자내에 있는 경우 니켈촉매하에서 유기아연화합물과 반응시킨 결과 고리화 반응이 일어나는 것을 관찰하였다.
- 알렌이 기능기로 있는 아세탈 화합물을 다양한 루이스산으로 반응시켰을 때 분리 가능한 시스와 트랜스-형태의 고리화된 화합물을 얻을 수 있다.
- 알렌-알데히드와 알렌-케톤을 실리콘 화합물과 로듐촉매하에서 반응시킨 결과 실리콘이 치환된 고리화합물이 얻어지는 것을 관찰하였다.

### ■ 화학변환을 통한 기질의 변화와 촉매반응으로의 적용

반응의 효율적인 설계 및 반응촉진자의 개발은 새로운 화학반응의 개발에 중요하고 새로운 구조의 생성물의 합성에 매우 중요하다. 이러한 관점에서 메카니즘에 근거한 분화화학반응의 개발 특히 위치, 화학종 및 입체선택성의 구현은 현대유기화학에서 중요한 연구분야로 인식되고 있다.

- 키턴오르소에스터의 루이스산 촉매 하에서의 알데히드의 축합반응의 입체선택경로의 특성을 고려하여 3, 4번 위치의 치환기의 입체성 전이가 완벽하게 입체구조 형성에 영향을 끼치는 것으로 결과 되었다.
- 비대칭알돌반응을 이용한 연속적인 비대칭탄소를 포함하고 있는 광학활성화합물의 합성은 생리활성물질의 합성에 중요하다. 단일 조작에 의한 최대 5개의 연속된 비대칭탄소를 구축할 수 있는 비대칭 연속 카보닐부가반응을 연구하였다.
- 메카니즘에 근거하여 trans 및 cis-vinylsilane을 적당한 Lewis산 조건에서 반응시킨 결과 cis는 매우 높은 선택성으로 trans의 경우에는 약 4:1의 선택성으로 생성물을 얻을 수 있었다.
- 알데히드에 삼중고리-비닐기가 포함된 화합물을 타이타늄(TiCl<sub>4</sub>)하에서 진행시킨 결과 입체선택적인 고리화합물이 합성되는 것을 관찰하였다.

#### 4. 기술이전 및 연구결과 활용계획

##### 가. 당해연도 활용계획

현재까지 전이금속촉매에 의한 비대칭합성론의 구축을 위한 연구가 많이 진행되었음에도 불구하고 몇가지 특정한 반응을 제외하고는 단순한 분자구축에 제한되어 있다. 이에 따라 기본적인 입체인지에 의한 반응의 새로운 요인을 검토하고 분석하여 새로운 차원의 비대칭 반응의 구현과 효율적인 분자 변환을 통하여 유용한 기능성화합물의 합성방법론의 정립을 목적으로 하였다.. 이러한 연구는 기본적인 화학반응 및 삼차원 입체분자인식의 기본 골격 및 화합물의 분자변환을 통한 기초과학의 응용성의 확충에 긴요할 것으로 기대된다. 이러한 기본적인 이해의 바탕에서 효율적인 입체선택적 유기반응개발과 유용한 광학활성 화합물의 합성방법론의 개발을 이룩하기 위하여 새로운 기질의 도입과 반응경로를 설계하였다. 이러한 새로운 시도는 짧은 합성경로로 복잡한 화합물을 구축할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 제안된 연구과제 내에서 새로운 반응에 대한 분자인식에 관한 이해증진에 의한, 새로운 합성방법론에의한 새로운 가능성 구현, 새로운 반응메카니즘에 의한 새로운 반응에 적용과 반응생성 광학활성 화합물의 넓은 사용범위 및 다양한 구조제공과 양쪽 광학이성체에 대한 선택성, 천연, 비천연의 입체성을 갖는 화합물의 합성을 예측 가능한 범위에서 활용할 수 있을 것으로 판단된다. 이러한 응용성을 바탕으로 다양한 용도의 활용이 기대된다. 이러한 물질은 비대칭촉매 및 조절기의 입체성의 조절에 의하여 원하는 광학이성체를 합성할 수 있으며 각각의 화합물의 기능기의 화학변환에 의하여 다양한 전환을 기대할 수 있다. 현재 광학활성 화합물은 생리활성 물질에 국한되지 응용범위가 확대되고 있다. 이 연구의 범위는 광학활성화합물의 합성방법론의 구축에만 국한되지 않고 새로운 물질의 발견에도 있다.

##### 나. 활용방법

구체적인 활용방법은 다음과 같다.

- 새롭게 개발된 전이금속촉매에 의한 촉매반응 활용
  - 개발된 합성방법의 비대칭촉매반응으로 발전시켜 차세대 테크놀로지의 구축
  - 기질물질의 다변화 및 입체화로 카이랄테크놀로지의 구현
  - 산업화를 위한 정밀화학공정개발을 위한 산학협력체계구축
- 합성방법에 의하여 창출된 화합물의 응용
  - 생성된 광학활성화합물의 다변화로 기능성 화합물의 창출
  - 생리활성물질의 합성을 위한 토대로 활용

주식회사 한켄과 개발을 공동 추진 중에 있다.

##### 다. 차년도이후 활용계획(6하원칙에 따라 구체적으로 작성)

- 다국적 기업인 미국 Merck 및 Exelixis등에 (주)한켄과 공동으로 화합물의 기능성 탐색
- 한국화학연구원 한국화합물은행에 약효탐색 (현재까지 약 100여종의 화합물의 약효탐색중)

## 5. 기대효과

본 연구실에서 전이금속촉매에 의하여 합성한 헤테로고리계열 화합물 및 광학활성화합물은 구조적으로 생리활성화합물의 합성에 응용되어 질 수 있다. 현재 정밀화학제품 중 광학활성의약품의 세계적 수요는 지속적으로 증대되고 있다. 미국의 전문가문회사가 분석한 광학활성의약품의 차지하고 있는 세계 시장동향 자료의 요약은 다음과 같다.

● **기술수요:** 2001년 세계 의약품 시장에서 약 US\$ 1,30억의 광학활성 의약품이 판매되었다. 이러한 수요는 2000년도에 비하여 약 20%증가한 숫자로 미국 달러화의 강세를 감안하면 1998년도의 27% 증가보다 강세인 것으로 판정된다. 매출 기준 세계 100대 의약품 중 광학활성의약품은 50개 정도이며 US\$ 550억의 매출을 기록하였다. 이러한 것은 전체 매출의 광학활성 의약품의 비중이 30%가 되지 않는 것에 반하여 100대 의약품의 경우 51% (광학활성 의약품 US\$ 550억/전체 100대 의약품 US\$ 980억)를 점유하고 있다. 광학활성의약품의 향후 증가세는 연간 약 25%정도로 예측되며 이는 의약품의 일반적 증가 예상치인 6%성장을 훨씬 상회한다.

● **향후전망:** FDA의 결정에 따라 증대되고 있는 광학활성화합물의 수요와 고기능의 최신 생리활성화합물은 삼차원 입체구조를 필수적으로 동반하기 때문에 이 분야의 연구는 경쟁적으로 발전할 것임에 틀림이 없다. 이에 따라 새로운 개념에 의한 촉매비대칭합성의 기반연구는 국가 과학의 세계적 수준의 확보와 국제경쟁력의 제고에 매우 긴요할 것으로 판단된다. 독자적인 합성방법의 개발은 매우 긴요하다. 왜냐하면 현재 선진 대학에서 개발된 합성합법은 필요로 하는 산업체와 연계 특허화하여 그의 사용권이 엄격하게 제한되어 있다. 따라서 기술의 선진국으로부터의 종속을 벗어나기 위해서는 독창적인 분자합성 화학의 진보가 필수적이다.

## 6. 문제점 및 건의사항

연구를 수행할 수 있도록 재정 및 행정 지원하여 주신 과학기술부와 한국과학기술기획평가원(KISTEP)에 감사드립니다.



[첨부2]

## 기술 요약서

■ 기술의 명칭

완벽한 선택성 구현을 위한 새로운 전이금속촉매반응의 개발

■ 기술을 도출한 과제현황

과제관리번호	M1-0318-00-0299			
과제명	완벽한 선택성 구현을 위한 새로운 전이금속촉매반응의 개발			
사업명	국가지정연구실 사업			
세부사업명	국가지정연구실 사업			
연구기관	성균관대학교	기관유형	대학	
참여기관(기업)				
총연구기간	2001년 7월 11 ~ 2004년 7월 10일 (36개월)			
총연구비	정부(588,888)천원    민간(100,000)천원    합계(688,888)천원			
연구책임자 1	성명	유찬모	주민번호	
	근무기관 부서	성균관대학교 화학과	E-mail	cmyu@chem.skku.ac.kr
	직위/직급	교수	전화번호	031)290-7067
연구책임자 2	성명		주민번호	
	근무기관 부서		E-mail	
	직위/직급		전화번호	
실무연락책임자	성명		소속/부서	
	직위/직급		E-mail	
	전화번호		FAX	
	주소	(   -   )		

## ■ 기술의 주요내용

### [기술의 개요]

효율성과 효율성이 있는 새로운 합성방법의 개발은 분자과학의 발전과 이해증진에 기초한 실험실 수준의 연구로부터 산업화가 가능한 실용적인 기반기술 차원으로의 발전에 필수요소로 인식되고 있다. 분자과학의 진보에 따라 구조적으로 복잡하고 특이성이 있는 화합물의 합성이 요구되고 있다. 이러한 화합물은 많은 작용기와 입체 화학을 필수적으로 수반하고 있다. 본 연구실에서는 간결성, 실용성, 환경친화적인 요소를 충족시킬 수 있는 새로운 합성방법의 개발과 기반기술의 확보를 위하여 노력하여 왔다. 핵심기술은 완벽한 위치 및 입체선택성의 구현을 위한 전이금속촉매 탄소-탄소결합에 의한 유기합성 기술로 아래와 같은 관점에서 연구개발을 주도하여 왔다.

- 효율적인 전이금속촉매의 개발과 다양한 시약 및 기질과의 반응성 연구
- 촉매반응의 특이성에 근거한 화학변환의 화학종, 위치, 그리고 입체선택성의 확립
- 완벽한 선택성 구현 및 실용적인 화학변환을 위한 반응조절물질의 응용

### <기술적 특징>

- (1) 보다 값싼 촉매의 개발로 실용성 확보
- (2) 다양한 구조의 화합물을 합성할 수 있는 합성방법의 개발
- (3) 다양한 화학기능기 도입으로 간결한 방법에 의한 기능성화합물의 합성법 개발

### [용도 · 이용분야]

- (1) 광학활성 의약품 및 중간체 등 의약분야
- (2) 다양한 화학구조를 응용할 수 있는 정밀화학분야
- (3) 전이금속촉매반응을 직접 응용할 수 있는 고분자 및 유기 EL 등 유기재료분야



■ 기술이전 조건

이전형태	<input checked="" type="checkbox"/> 유상 <input type="checkbox"/> 무상	최저기술료	천원
이전방식	<input type="checkbox"/> 소유권이전 <input type="checkbox"/> 전용실시권 <input type="checkbox"/> 통상실시권 <input checked="" type="checkbox"/> 협의결정 <input type="checkbox"/> 기타( )		
이전 소요기간	3 년    개월	실용화예상시기	2006년도
기술이전시 선행요건	주식회사 한켄과 정밀화학 화합물의 개발을 공동 추진 중에 있다. 다 국적 생명과학 기업인 미국 Merck 및 Exelixis등에 (주)한켄과 공동으로 화합 물의 기능성 탐색		

■ 기술의 개발단계 및 수준

[기술의 완성도] (1개씩 선택(√호 표시)하여 주십시오)

√	① 기초, 탐색연구단계 : 특정용도를 위해 필요한 신 지식을 얻거나 기술적 가능성을 탐색하는 단계
	② 응용연구단계 : 기술적 가능성의 실증, 잠재적 실용화 가능성의 입증 등 실험실적 확인 단계
	③ 개발연구단계 : Prototype의 제작, Pilot Plant Test 등을 행하는 단계
	④ 기업화 준비단계 : 기업화에 필요한 양산화 기술 및 주변 기술까지도 확보하는 단계
	⑤ 상품화 완료단계

[기술의 수명주기] (1개씩 선택(√호 표시)하여 주십시오)

√	① 기술개념 정립기 : 기술의 잠재적 가능성만 있는 단계
	② 기술실험기 : 기술개발에 성공했으나 아직 실용성, 경제성 등이 확실치 않은 단계
	③ 기술적용 시작기: 최초의 기술개발국에서만 활용되고 있는 단계
	④ 기술적용 성장기: 기술개발국 및 일부 선진국에서 활용되고 있는단계
	⑤ 기술적용 성숙기: 선진국사이에서 활발한 기술이전이 일어나며, 기술의 표준화가 되 어가는 단계
	⑥ 기술적용 쇠퇴기: 선진국에서 개도국으로 기술이전이 활발하게 일어나고, 선진국에서는 기술 의 가치가 저하되나, 개도국에서는 아직 시장의 가치가 높은 기술

[기술발전 과정상의 기술수준] (1개씩 선택(√호 표시)하여 주십시오)

	① 외국기술의 모방단계 : 이미 외국에서 개발된 기술의 복제, reverse Eng.
	② 외국기술의 소화·흡수단계 : 국내시장구조나 특성에 적합하게 적응시킴
√	③ 외국기술의 개선·개량단계 : 성능이나 기능을 개선시킴
	④ 신기술의 혁신·발명단계 : 국내 최초로 개발

■ 본 기술과 관련하여 추가로 확보되었거나 개발중인 기술

해당사항 없음