

(2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol)-AlH 유도체와 방향족 케톤의 선택적 환원에 대한 이론적 연구

Theoretical Study on the Selective Reduction of Chiral (2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol)-AlH Derivatives and Aromatic Ketone

이철재^{1*}, 김종미²

Chul-Jae Lee^{1*}, Jong-Mi Kim²

〈Abstract〉

In this work, we investigate the properties of molecular structure and boundary orbital functions of the AMDBP-AlH and Acetophenone and Isobutyrophenone, which are forms of alkoxy-amine-aluminum derivatives. Furthermore, we investigate the effect on the selective reduction of the final products (R), (S)-phenylethanol and (R), (S)-isophenylbutanol by calculating the stereoscopic and thermodynamic parameters of the transition state. Considering the three-dimensional molecular structural stability, the transition status of (S) types AMDBP-AlH and alkylphenone was found to be more stable, resulting in the selective reductions of AMDBP-AlH and alkylphenone from this result: (S)-Phenyl ethanol and (S)-isophenylbutanol was confirmed that the formation was advantageous.

Keywords : Total energy, Band gap, Enantioselective reduction, Chiral auxiliary, Enantiomeric excess

1* 정회원, 영남이공대학교 화장품화학계열 교수, 교신저자, 1* School of Chemical Industry, Yeungnam University College, Korea, Prof., Corresponding Author, Ph. D.

E-mail: cjlee@ync.ac.kr

2 정회원, 경북과학대학교 작업치료과 교수, 理博

2 Department of Occupational Therapy, Kyoungbuk Science College, Korea

1. 서론

광학활성 물질은 생리활성이라는 특성 때문에 바이오 및 제약산업에 활용범위가 매우 높다. 특히 이러한 광학활성 물질의 분리와 합성은 이들 산업을 발전시키는 데 있어서 매우 중요한 기술로 평가받고 있다.

1981년 Itsuno 등이 borane에 키랄 보조제가 첨가된 alkoxy-amine-borane complex가 17~60% 거울상이성질체 과잉률(enantiomeric excess;ee)로 pro-chiral 방향족 케톤을 키랄 알코올로 전환한다고 보고한 후 키랄 보조제로 광학활성 아미노 알코올을 이용하는 연구가 보고되었다. [1~5]

이와 관련하여 금속 수소화물로 borane과 비교하여 가격이 저렴하고 실험실에서 합성 가능한 aluminum hydride /THF를 이용하고 키랄 보조제로는 α, α -diphenyl- β -amino alcohols을 사용하여 광학활성 alkoxy-amino aluminum complex를 합성하고, 그 환원력을 조절하여 유기합성의 광학활성 환원제로의 적용 가능성을 연구하여 발표한 바 있으나, 이러한 선택적 환원에 대한 분자 구조적 시각에서 진행된 이론적 연구는 많이 보고되지 않았다.

이러한 분자 단위의 이론적 연구는 컴퓨터를 이용한 분자 역학적 방법이 많이 이용되고 있다. [6]

따라서 본 연구에서는 2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol(AMDPB)와 Aluminium Hydride (AlH_3)로 부터 합성된 Chiral Alkoxy - amine-aluminum 유도체(AMDBP-AIH)의 방향족 케톤의 선택적 환원과 관련된 입체 구조적 특성과 전기적 특성에 대하여 HyperChem 프로그램의 반경험적 분자궤도함수 이론의 PM3 방법을 [7,8] 알아보고 생화학과 제약 분야의 산업적 응용에 도움을 주고자 한다.

2. 이론적 연구방법

2.1 입체적 최적화 모델의 계산과정

본 연구에 사용된 AMDBP-AIH 유도체, 아세트페논, 아이소부티로페논, 페닐에탄올, 아이소페닐부탄올 그리고 전이상태의 최적 안정화 모델은 1차적으로 molecular mechanics MM+ force field법을 이용하였으며 electrostatic option은 bond dipoles를 이용하여 입체적인 최적화 모델을 계산한 후 2차적으로 반경험적인 최적화는 PolakRibiere의 최적화 알고리즘을 이용하여 RMS gradient를 0.1000 Kcal/(A mol)로 최대 사이클을 255로 하여 계산하였다. [9]

2.2 열역학적 파라미터의 계산과정

입체적 최적화 모델에서 그 물질이 나타내는 열역학적 파라미터는 그 물질의 반응성과 안정성을 알아볼 수 있는 중요한 물리적 특성으로서 일반적인 정밀화학 및 바이오 산업의 합성에 최종생성물을 예상하는 지표 값으로 많이 응용된다.

AMDBP-AIH 유도체, 아세트페논, 이소부티로페논, 페닐에탄올, 이소페닐부탄올 그리고 전이상태에 대한 열역학적 파라미터의 계산은 2.1에서 계산된 입체적인 최적화 모델을 기준으로 하여 반경험적인 PM3 방법을 이용하였으며 실제 합성에 사용된 반응온도 0°C 조건을 대입하여 전체에너지, 엔트로피, 열용량의 열역학적 파라미터 계산을 수행하였다.

2.3 경계분자궤도함수와 밴드갭의 계산과정

경계분자궤도함수 (FMO; Frontier Molecular Orbitals)는 분자의 화학적 안정성과 광학적, 전기적 성질을 결정하는데 주요한 지표로서 최고점유궤도함수(HOMO; Highest Occupied Molecular Orbital)와 최저비점유궤도함수(LUMO; Lowest Unoccupied Molecular Orbital)와의 에너지차이 (ΔE)는 전자전이와 밀접한 연관성이 있으며 AMDBP-AlH 유도체, 아세트페논, 아이소부티로페논의 LUMO-HOMO 경계분자궤도함수와 밴드갭의 계산과정은 PM3방법을 이용하였고 여기에서 스핀페어링은 RHF법을 사용하였으며 SCF 컨트롤은 Convergence limit를 0.01로 하고 Iteration limit을 50으로 두고 single point 계산을 실행하였다. 그리고 plot option은 3D Issosurface로 나타내었다.

3. 계산결과 및 고찰

3.1 AMDBP-AlH 유도체의 합성과정과 구조적 특성

Fig. 1 AMDBP-AlH의 합성반응 개요도를 간단히 나타내었다. Fig. 1에 나타난 바와 같이 0°C 조건에서 THF를 용매로 사용하여 반응시켜 합성하였다.[10]

최종 합성된 AMDBP-AlH 유도체의 구조적 특성을 알아보기 위하여 HyperChem의 PM3 방법을 이용하여 계산된 가장 안정한 3차원 ball-cylinder 구조의 AMDBP-AlH 유도체의 분자모형을 Fig. 2에 나타내었다.

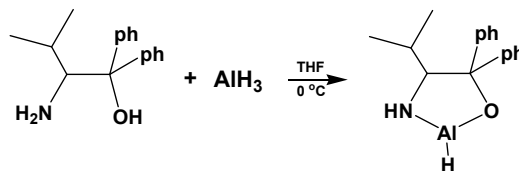


Fig. 1 Synthetic reaction of AMDBP-AlH derivatives

Fig. 2에 나타낸 AMDBP-AlH 유도체는 3차원 공간상에서 알루미늄을 중심으로 구성된 5원 헤테로고리 탄소에 각각 2개의 페닐 그룹과 1개의 메틸 그룹이 결합한 구조로 되어 있다는 사실을 알 수 있다. 또한 입체적인 구조로 보았을 때 산소와 질소 원자가 있는 알루미늄을 중심으로 입체적 공간적 장애가 최소가 되는 위치임을 확인할 수 있다.

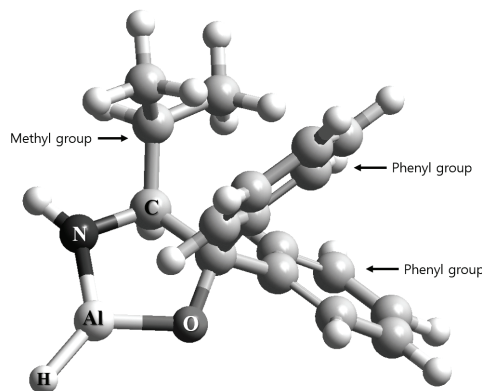


Fig. 2 The three dimensional structure of the AMDBP-AlH derivatives

또한, AMDBP-AlH 유도체의 안정화에너지는 0°C에서 -65,001.8 kcal/mol로 나타났다.

밴드갭(ΔE) 특성을 알아보기 위하여 PM3 방법으로 계산된 LUMO-HOMO 경계분자 궤도함수 모형과 밴드갭 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

그림에 나타낸 바와 같이 E_{LUMO} 와 E_{HOMO} 의 에너지 값이 각각 -1.260405, -9.253642 eV로 나

타났으며 밴드갭 ΔE 값은 7.993237eV로 나타났다.

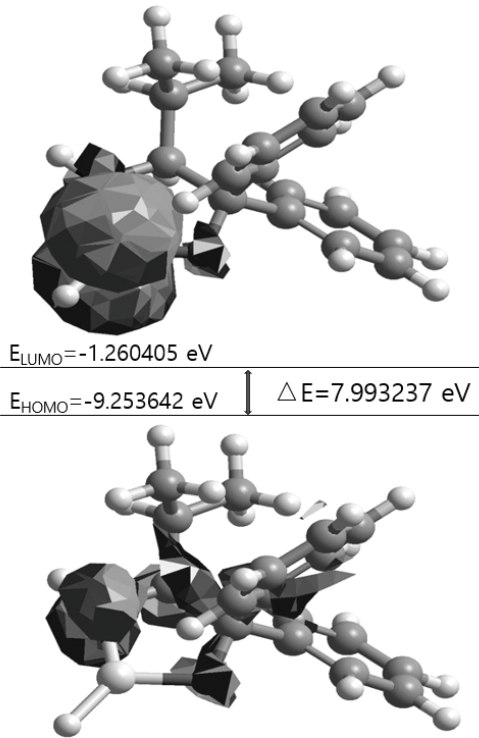


Fig. 3 The frontier molecular orbitals for AMDBP-AIH derivatives calculated by HyperChem PM3 methods

3.2 페닐케톤의 크기에 따른 구조적 특성

AMDBP-AIH 유도체와 함께 키랄 분자인식에 사용된 아세트페논, 이소부티로페논에 대한 가장 안정한 형태인 3차원 ball-cylinder 모델을 아래 Fig. 4에 각각 나타내었다. [11, 12]

Fig. 4에 나타낸 바와 같이 공통으로 1개의 페닐 그룹과 1개의 카보닐 그룹이 있으며 차이점은 카보닐 그룹을 중심으로 왼쪽의 알킬 그룹의 크기와 입체적 구조의 차이가 나타났으며 PM3의 방법

으로 계산된 아세트페논과 이소부티로페논에 대한 안정화에너지는 0°C에서 각각 -31,376.6과 -38,235.3 kcal/mol로 나타났다.

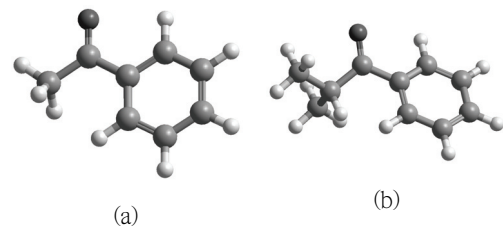


Fig. 4 The three dimensional structure of the (a) acetophenone and (b)isobutyrophenone calculated by HyperChem PM3 methods

그리고 acetophenone과 isobutyrophenone의 밴드갭(ΔE) 특성을 알아보기 위하여 PM3방법으로 계산된 LUMO-HOMO 경계분자 궤도함수 모형과 밴드갭 결과를 Fig. 5에 나타내었다.

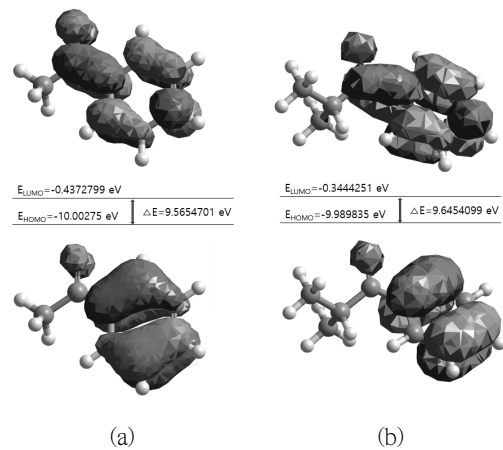


Fig. 5 The frontier molecular orbitals for (a) acetophenone, (b) isobutyrophenone calculated by HyperChem PM3 methods

Fig. 5의 (a)에 나타낸 아세트페논의 경우 E_{LUMO} 와 E_{HOMO} 의 에너지 값이 각각 -0.4372799,

-10.00275eV로 나타났으며 밴드갭 ΔE 의 계산값은 9.5654701eV로 나타났다.

또한, (b)에 나타난 이소부티로페논의 경우 E_{LUMO} 와 E_{HOMO} 의 에너지값이 각각 -0.344251, -9.989835eV로 나타났으며 밴드갭 ΔE 의 계산값은 9.6454099eV로 나타났다.

이러한 계산 결과를 바탕으로 생각해 볼 때 전자전이의 경우 아세트페논이 좀 더 에너지값이 낮게 나타났으며 공통적인 골격구조에서 보면 비결합 전자쌍을 가지고 있는 산소 원자와 6원 고리에 이중결합이 존재하므로 이 경우 $n-\pi^*$ 의 전자전이가 가장 잘 일어날 것으로 판단된다.

3.3 AMDBP-AIH와 아세트페논의 전이상태 안정성

AMDBP-AIH와 아세트페논 전이상태 안정성에 따른 선택적 환원성의 영향을 알아보기 위하여 R과 S 형태의 전이상태에 대한 가장 안정한 형태인 3차원 ball-cylinder 모델을 아래 Fig. 6에 각각 나타내었다.

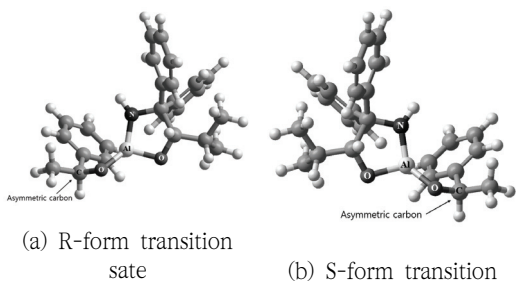


Fig. 6 The three dimensional structure of (a) R-form transition state and (b) S-form transition state calculated by HyperChem PM3 methods

Fig. 6의 (a)는 AMDBP-AIH와 아세트페논의

(R)형태의 전이상태로 부제탄소를 중심으로 페닐기와 산소 메틸기의 순서로 R 형태의 전이상태 구조를 확인할 수 있다. 또한 (b)의 경우 부제탄소를 중심으로 페닐기와 산소 메틸기의 순서가 반시계 방향인 S 형태의 전이상태 구조를 확인할 수 있다.

아래의 Table 1에는 AMDBP-AIH와 아세트페논에 대한 (R)과 (S)형태의 전이상태의 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 나타내었다.

Table 1. Thermodynamic parameter of AMDBP- AIH derivative and acetophenone calculated by HyperChem PM3 methods at 0 °C

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-96,428.6	0.162498	0.0941922
(S)	-96,430.9	0.165717	0.0962943

Table 1의 결과를 살펴보면 (R), (S)형 전이상태의 전체 에너지 계산 결과를 비교해서 살펴보면 각각 -96,428.6과 -96,430.9 Kcal/mol로 (S)형 전이상태의 전체 에너지가 2.3 Kcal/mol 만큼 더 낮은 값으로 나타났으며 (R), (S)형 전이상태 엔트로피값의 결과는 0.162498과 0.165717 Kcal/mol/deg로 (S)형 전이상태가 0.003219 Kcal/mol/deg만큼 더 큰 값으로 나타났다. 일반적인 전이상태의 이론에서 이 결과값을 보면 전체 에너지값이 낮을수록 더 안정한 전이상태를 가지는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 계산 결과를 종합해서 살펴보면 AMDBP-AIH와 아세트페논의 전이상태는 (R)형 보다 (S)형이 좀 더 안정한 형태임을 확인할 수 있었다.

3.4 AMDBP-AIH와 이소부티로페논의 전이상태 안정성

AMDBP-AIH와 이소부티로페논 전이상태 안정성에 따른 선택적 환원성의 영향을 알아보기 위하여 R 과 S 형태의 전이상태에 대한 가장 안정한 형태인 3차원 ball-cylinder 모델을 아래 Fig. 7에 각각 나타내었다.

Fig. 7의 (a)는 AMDBP-AIH와 이소부티로페논의 (R)형태의 전이상태로 부제탄소를 중심으로 페닐기와 이소부틸기 및 산소의 순서로 시계방향의 R 형태의 전이상태 구조를 확인할 수 있다. 또한 (b)의 경우 부제탄소를 중심으로 페닐기와 이소부틸기 및 산소의 순서로 반시계 방향인 S 형태의 전이상태 구조를 확인할 수 있다.

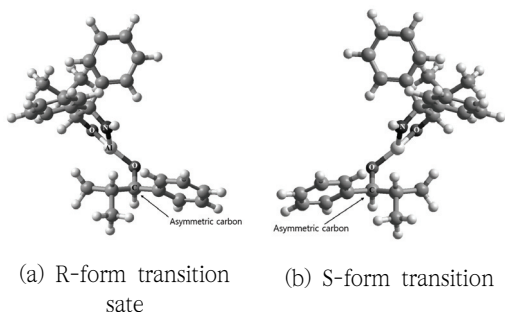


Fig. 7 The three dimensional structure of (a) R-form transition state and (b) S-form transition state calculated by HyperChem PM3 methods

AMDBP-AIH 유도체의 알루미늄원자와 이소부티로페논의 카르보닐기의 산소 원자와 전이상태를 이루고 있으며 이러한 전이상태의 구조는 Fig. 6에 나타낸 아세트페논의 전이 형태와 동일한 구조를 가진다. 이 경우 AMDBP-AIH와 이소부티로페논의 (R), (S)형 전이상태의 안정성을 알아보기 위

하여 각각의 전이상태에 대한 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 Table 2에 나타내었다.

(R), (S)형 전이상태의 전체 에너지 계산 결과를 비교해 보면 각각 -103,285.1과 -103,287.2 Kcal/mol로 (S)형 전이상태의 전체 에너지가 2.1 Kcal/mol 만큼 더 낮은 값으로 나타났다.

또한 (R), (S)형 전이상태 엔트로피값의 결과는 0.178518과 0.176930 Kcal/mol/deg로 (S)형 전이상태가 0.001588 Kcal/mol/deg 만큼 더 큰 값으로 나타났다.

Table 2. Thermodynamic parameter of AMDBP-AIH derivative and isobutyrophenone calculated by HyperChem PM3 methods at 0 °C

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-103,285.1	0.176930	0.104590
(S)	-103,287.2	0.178518	0.105241

일반적인 전이상태의 이론에서 이 결과값을 보면 전체 에너지값이 낮을수록 더 안정한 전이상태를 가지는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 계산 결과를 종합해서 살펴보면 AMDBP-AIH와 이소부티로페논의 전이상태는 (R)형 보다 (S)형이 좀 더 안정한 형태임을 확인할 수 있었다.

3.5 페닐에탄올의 안정성

AMDBP-AIH와 아세트페논의 최종생성물인 페닐에탄올의 R형과 S형의 최종 안정성을 비교하기 위하여 Table 3에 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 나타내었다.

Table 3의 결과에서 알 수 있듯이 AMDBP-AIH와 아세트페논의 최종생성물인 (R)-페닐에탄올과 (S)-페닐에탄올의 전체 에너지 계산 결과를 비교해 보면 각각 -32,080.0과 -32,081.4 Kcal/mol로 (S)형 전이상태의 전체 에너지가 1.4 Kcal/mol 만큼 더 작은 값으로 나타났다. 이러한 결과는 (S)-에탄올이 좀 더 안정한 생성물로 얻어질 수 있다는 것을 의미한다.

Table 3. Thermodynamic parameter of phenylethanol calculated by HyperChem PM3 methods at 0 °C

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-32,080.0	0.0875128	0.0300526
(S)	-32,081.4	0.0829474	0.0282288

3.6 이소페닐부탄올의 안정성

AMDBP-AIH와 이소부티로페논의 최종생성물인 이소페닐부탄올의 R형과 S형의 최종 안정성을 비교하기 위하여 아래 Table 4에 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 나타내었다.

Table 4. Thermodynamic parameter of isophenylbutanol calculated by HyperChem PM3 methods at 0 °C

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-38,939.4	0.0983942	0.0391792
(S)	-38,939.7	0.0984637	0.0391046

Table 4의 결과에서 알 수 있듯이 AMDBP-AIH와 이소부티로페논의 최종생성물인 (R)-이소페닐부탄올과 (S)-이소페닐부탄올의 전체 에너지 계

산 결과를 비교해 보면 각각 -38,939.4과 -38,939.7 Kcal/mol로 (S)형 전이상태의 전체 에너지가 0.3 Kcal/mol 만큼 더 낮은 값으로 나타났다.

Table 3의 페닐에탄올과 비교해 보면 전체 에너지 값 차이가 이소페닐부탄올의 경우 좀 더 낮은 결과값을 나타내었지만, 최종생성물의 경우 (S)형이 좀 더 안정성이 있으며 이전 연구에서 나타난 결과를 뒷받침해 주는 계산 결과라 할 수 있다. [9]

4. 결론

본 연구에서는 알콕시-아민-알루미늄 유도체의 한 형태인 AMDBP-AIH와 아세트페논, 이소부티로페논과의 분자구조 및 경계궤도함수의 특성을 알아보았다. 또한, 전이상태의 입체구조 및 열역학적 파라미터를 계산하여 선택적 환원 생성물인 (R),(S)-페닐에탄올과 (R),(S)-이소페닐부탄올에 미치는 영향을 조사하였다.

그 결과 첫 번째 AMDBP-AIH 유도체의 안정화 에너지는 0°C에서 -65,001.8 kcal/mol로 나타났으며 밴드갭 ΔE 값은 7.993237eV로 나타났다.

두 번째 아세트페논과 이소부티로페논의 안정화 에너지는 0°C에서 각각 -31,376.6과 -38,235.3 kcal/mol로 나타났다. 밴드 갭의 ΔE의 값은 9.5654701와 9.6454099eV로 나타났다.

세 번째 (R),(S)형 AMDBP-AIH와 아세트페논의 전이상태에서 전체에너지는 각각 -96,428.6과 -96,430.9 Kcal/mol로 나타났다.

또한, (R),(S)형 AMDBP-AIH와 이소부티로페논의 전이상태에서 전체에너지는 각각 -96,428.6과 -96,430.9 Kcal/mol로 나타났다.

네 번째, (R),(S)형 페닐에탄올의 전체 에너지

는 각각 -32,080.0과 -32,081.4 Kcal/mol로 나타났다.

또한, (R),(S)형 이소페닐부탄올의 전체 에너지는 각각 -38,939.4과 -38,939.7 Kcal/mol로 나타났다.

최종적으로 AMDBP-AIH 유도체와 페닐케톤과의 선택적 환원 반응으로 얻어지는 최종생성물은 (S)형이 우세하게 나타날 수 있다는 사실을 예측할 수 있었다.

참고문헌

- [1] Hirao, A; Itsuno, S.; Hirao, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 315(1981).
- [2] Midland, M. M.; Kazubski, A. *J. Org. Chem.*, **47**, 2495(1982).
- [3] Krishnamarthy, S.; Vogel, F.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **42**, 2534(1977).
- [4] a) Midland, M. M.; Geer, S.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2352(1979). b) Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.*, **47**, 1060(1982). c) Midland, M. M.; McIoughlin, J. I. *J. Org. Chem.*, **49**, 1316(1984).
- [5] Midland, M. M.; Kazubski, A. *J. Org. Chem.*, **47**, 2814(1982).
- [6] (a) Allinger, N. L.; Yuh, Y. QCP E, 12, 395;(1980) (b) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8122 (1977) (c) Burkert, U.; Allinger, N. L. "MolecularMechanics" American Chemical Society, wasington D. C. (1982)
- [7] J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* 10, (2), 209 (1989).
- [8] HyperChem, Molecular visualization and simulation program package, Hypercube, Gainsville, Fl. (1995~2011).
- [9] C.J. Lee, J.W. Choi, W.G. Jang, *The Journal of the Convergence on Culture Technology* 4, (4) 343-348 (2018) <http://dx.doi.org/10.17703/JCCT.2018.4.4.343>
- [10] J.M. Kim, *J. Korean Society of Industrial Application*, 12, (3) 143-147, (2009)
- [11] C.J. Lee, J.M. Jung, D.Y. kim, *J. Korean Society of Industrial Application*, 10, (1) 27-32, (2007)
- [12] C.J. Lee, *J. Korean Society of Industrial Application*, 21, (3) 103-108, (2018)

(접수: 2021.02.25. 수정: 2021.03.12. 게재확장: 2021.03.17.)