

http://dx.doi.org/10.17703/JCCT.2021.7.2.389

JCCT 2021-5-46

[2-(diphenyl hydroxy-methyl)pyrrolidine]-AlH 유도체와 방향족 케톤의 선택적 환원에 대한 이론적 연구

Theoretical Study on the Selective Reduction of Chiral [2-(diphenyl hydroxy-methyl)pyrrolidine]-AlH Derivatives and Aromatic Ketone

이철재*, 김종미**

Chul Jae Lee*, Jong-Mi Kim**

요약 본 연구에서는 알콕시-아민-알루미늄 유도체인 DPHMP-AlH와 프로피오펜론, 부티로페논과의 분자구조 및 경계궤도함수의 특성을 알아보았다. 또한, 전이상태의 입체구조 및 열역학적 파라미터를 계산하여 최종 생성물인 (R),(S)-페닐프로판올과 (R),(S)-페닐부탄올의 선택적 환원에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과 입체 분자구조적 안정성을 고려해 볼 때 (S)형 DPHMP-AlH와 알킬페논의 전이상태가 더 안정한 것으로 나타났으며, 이 결과로부터 DPHMP-AlH와 알킬페논의 선택적 환원으로 얻어진 최종 결과물은 (S)-(1)-페닐프로판올과 (S)-(1)-페닐부탄올의 형성이 유리한 것을 확인하였다.

주요어 : 전체에너지, 밴드 갭, 거울상이성질체 선택적환원, 키랄 보조제, 알콕시-아미노 알루미늄 복합체

Abstract In this work, we study the properties of molecular structure and boundary orbital functions of the DPHMP-AlH and propiophenone and butyrophenone, which are forms of alkoxy-amine-aluminum derivatives. Furthermore, we investigate the effect on the selective reduction of the final products (R), (S)-phenylpropanol and (R), (S)-phenylbutanol by calculating the stereoscopic and thermodynamic parameters of the transition state. Considering the three-dimensional molecular structural stability, the transition status of (S) types DPHMP-AlH and alkylphenone was found to be more stable, resulting in the selective reductions of DPHM-AlH and alkylphenone from this result: (S)-(1)-phenylpropanol and (S)-(1)-phenylbutanol was confirmed that the formation was advantageous.

Key words : Total energy, Band gap, Enantioselective reduction, Chiral auxiliary, alkoxy-amino aluminum complex

1. 서론

유기금속화합물과 선택적 환원을 이용한 광학활성 물질의 합성기술은 바이오 및 제약산업을 발전시키는

데 있어서 매우 중요한 기술로 평가받고 있다.

2016년 Jianheng 등이 키랄 루이스염기를 이용한 선택적 환원에 대한 연구에서는 제약 분야에 아주 짧고 편리한 합성법을 제시하였다.[1]

*정회원, 영남이공대학교 화장품화학계열 (교신저자)

**정회원, 경북과학대학교 작업치료과

접수일: 2021년 4월 2일, 수정완료일: 2021년 4월 20일

게재확정일: 2021년 4월 30일

Received: April 2, 2021 / Revised: April 20, 2021

Accepted: April 30, 2021

*Corresponding Author: cjlee@ync.ac.kr

School of Chemical Industry, Yeungnam University College, Korea

alkoxy-amine-borane complex에 의한 pro-chiral 방향족 케톤을 키랄 알코올의 합성 반응은 Hiro[2]등에 의해 연구된 이후 이와 관련하여 금속 수소화물로 borane과 비교하여 제약업체의 상용화의 관건이 경제 적부분을 해결하기 위한 연구가 지속되어 왔다.[3~7]

THF 용매 분위기에서 aluminumhydride를 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 분자적 시각에서 진행된 이론적 연구는 많이 보고되지 않았다.

이러한 분자 단위의 이론적 연구는 컴퓨터를 이용한 분자 역학적 방법이 많이 이용되고 있다. [8]

따라서, 본 연구에서는 (S)-(-)-2-(diphenyl hydroxy-methyl)pyrrolidine(DPHMP)와 Aluminium Hydride (AlH₃)로 부터 합성된 Chiral Alkoxy-amine-aluminum 유도체(DPHMP-AlH)의 방향족 케톤의 선택적 환원과 관련된 입체 구조적 특성과 전기적 특성에 대하여 HyperChem 프로그램의 PM3 방법을[9,10] 알아 보고 생화학과 제약 분야의 산업적 응용에 도움을 주고자 한다.

II. 이론적 연구 방법

본 연구에서 DPAMP-AlH 유도체와 방향족 케톤인 propiophenone, butyrophenone에 대한 이론적인 계산은 MM+(분자역학)법과 PM3법을 이용하여 계산하였다. 안토시아닌 유도체 4종에 대한 안정적인 구조와 이 때 나타나는 양자역학적 에너지값에 대해서는 우선 MM+법으로 최적화시키고, 다시 반경험적인 PM3 법으로 다시 계산하여 single point계산을 실행하였다.

PM3 계산은 Hyperchem package(V 8.0)을 이용하여 계산하였고, 최적화 조건의 연산은 Polak-Ribiere법을 이용하여 RMS gradient를 0.001 kcal/Å·mol로 하여 계산하였다.[10]

III. 계산결과 및 고찰

1. DPHMP-AlH 유도체의 합성과정과 구조적 특성
그림 1 DPHMP-AlH의 합성반응 개요도를 간단히

나타내었다. 그림 1에 나타난 바와 같이 0 °C 조건에서 THF를 용매로 사용하여 반응시켜 합성하였다.[9] 최종 합성된 DPHMP-AlH 유도체의 구조적 특성을 알아보기 위하여 HyperChem의 PM3 방법을 이용하여 계산된 가장 안정한 3차원 ball- cylinder 구조의 DPHMP-AlH 유도체의 분자모델을 그림 2에 나타내었다.

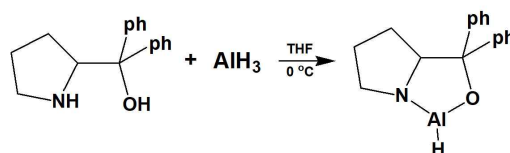


그림 1. DPHMP-AlH 유도체의 합성반응에 대한 개요도.
Figure 1. Schematic diagram for synthetic reaction of DPHMP-AlH derivatives.

그림 2에 나타난 DPHMP-AlH 유도체는 3차원 공간 상에서 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.

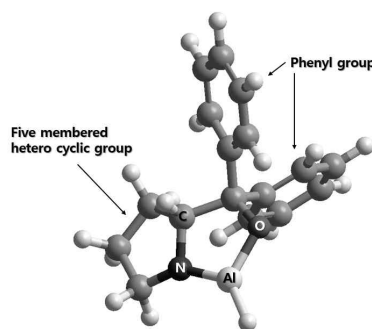


그림 2. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 DPHMP-AlH 유도체의 3차원 구조.
Figure 2. The three dimensional structure of the DPHMP-AlH derivatives

그림 2에 나타난 DPHMP-AlH 유도체의 안정화에너지는 0°C에서 -65,001.8 kcal/mol로 나타났으며 밴드갭(ΔE) 특성을 알아보기 위하여 PM3방법으로 계산된 LUMO-HOMO 경계분자 궤도함수 모형과 밴드갭 결과를 그림 3에 나타내었다.

그림에 나타난 바와 같이 ELUMO와 EHOMO의 에너지 값이 각각 -1.260405, -9.253642 eV로 나타났으며

밴드갭 ΔE 값은 7.993237eV로 나타났다.

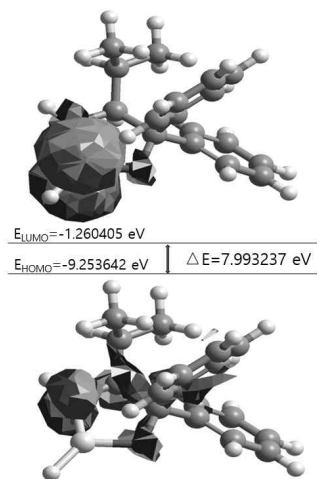


그림 3. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 DPHMP-AIH 유도체의 경계분자궤도함수.

Figure 3. The frontier molecular orbitals for DPHMP-AIH derivatives calculated by HyperChem PM3 methods.

2. 페닐케톤의 크기에 따른 구조적 특성

DPHMP-AIH 유도체의 선택적 환원 특성의 반응에 사용된 프로피오펜과 부티로페논에 대한 가장 안정한 형태인 3차원 ball-cylinder 모델을 아래 그림 4에 각각 나타내었다.

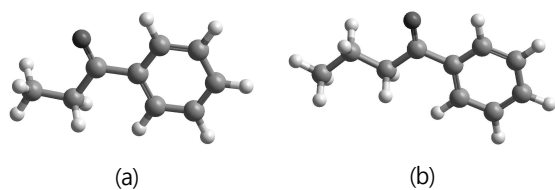


그림 4. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 (a)프로피오펜, (b)부티로페논의 3차원 구조.

Figure 4. The three dimensional structure of the (a) propiophenone and (b)butyrophenone calculated by HyperChem PM3 methods.

그림 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 방법으로 계산된 프로피오펜과 부티로페논의 안정화에너지는 0°C에서 각각 -34,805.5와 -38,235.9 kcal/mol로 나타났다.

또한, 프로피오펜과 부티로페논의 밴드갭(ΔE) 특성을 알아보기 위하여 PM3방법으로 계산된 LUMO-HOMO 경계분자 궤도함수 모형과 밴드갭 결과를 그림 5에 나타내었다.

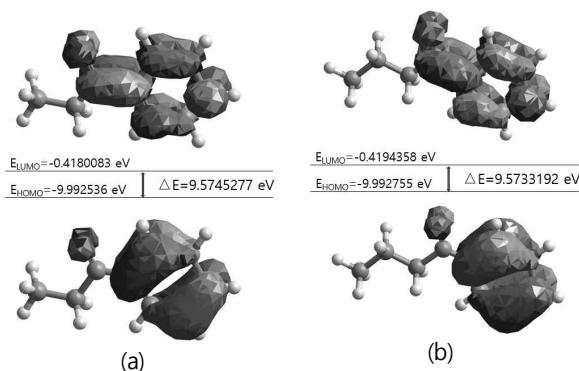


그림 5. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 (a)propiophenone, (b)butyrophenone의 경계분자궤도함수.

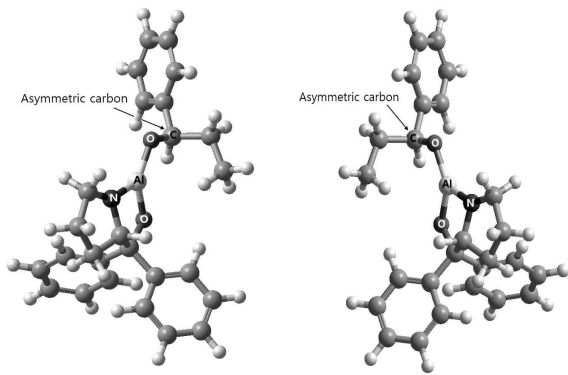
Figure 5. The frontier molecular orbitals for (a)propiophenone, (b)butyrophenone calculated by HyperChem PM3 methods.

그림 5의 (a)에 나타낸 프로피오펜의 경우 ELUMO와 EHOMO의 에너지 값이 각각 -0.4180083, -9.992536eV로 나타났으며 밴드갭 ΔE 의 계산값은 9.5745277eV로 나타났다. 또한, (b)에 나타낸 부티로페논의 경우 ELUMO와 EHOMO의 에너지값이 각각 -0.4194358, -9.992755eV로 나타났으며 밴드갭 ΔE 의 계산 값은 9.5733192eV로 나타났다.

이러한 계산 결과를 바탕으로 생각해 볼 때 전자전이의 경우 부티로페논이 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 판단되며 그 외에 $\pi-\pi^*$ $n-n^*$ 순서로 전자전이가 일어날 것을 예상할 수 있다.

3. DPHMP-AIH와 프로피오펜의 전이상태 안정성

DPHMP-AIH와 프로피오펜 전이상태 안정성에 따른 선택적 환원성의 영향을 알아보기 위하여 R 과 S 형태의 전이상태에 대한 가장 안정한 형태인 3차원 ball-cylinder 모델을 아래 그림 6에 각각 나타내었다.



(a) R-form transition state (b) S-form transition
 그림 6. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 (a)R-형태 전이상태와 (a)S-형태 전이상태의 3차원 구조.

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

그림 6의 (a)는 DPHMP-AlH와 프로피오페논의 (R) 형태의 전이상태로 부제탄소를 중심으로 페닐기와 산소 메틸기의 순서로 시계방향의 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 표 1에는 DPHMP-AlH와 프로피오페논에 대한 (R)과 (S)형태의 전이상태의 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 나타내었다.

표 1. 하이퍼캠의 PM3방법으로 0 °C에서 계산된 DPHMP-AlH 유도체와 프로피오페논의 열역학적 파라미터
 Table 1. Thermodynamic parameter of DPHMP-AlH derivative and propiophenone calculated by HyperChem PM3 methods at 0 °C.

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-99,144.9	0.174911	0.0943166
(S)	-99,149.7	0.179315	0.0968919

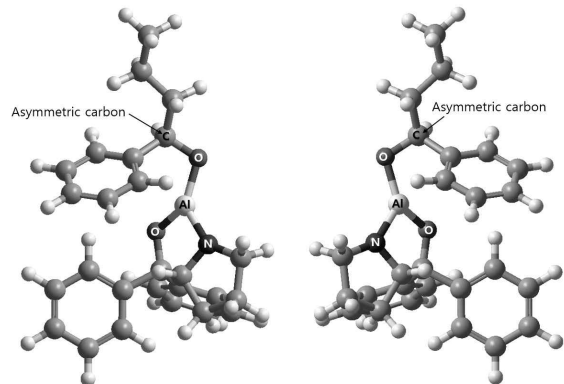
표 1의 결과를 살펴보면 (R), (S)형 전이상태의 전체 에너지 계산 결과를 비교해 보면 각각 -99,144.7과 -99,149.7 Kcal/mol로 (S)형 전이상태의 전체 에너지가 5.0 Kcal/mol 만큼 더 낮은 값으로 나타났다.

또한 (R), (S)형 전이상태 엔트로피값의 결과는 0.174911과 0.179315 Kcal/mol/deg로 (S)형 전이상태가 0.003219 Kcal/mol/deg만큼 더 큰 값으로 나타났다. 일

반적인 전이상태의 이론에서 이 결과 값을 보면 전체 에너지값이 낮을수록 더 안정한 전이상태를 가지는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 계산 결과를 종합해서 살펴보면 DPHMP-AlH와 아세트페논의 전이상태는 (R)형 보다 (S)형이 좀 더 안정한 형태임을 확인할 수 있었다.

4. DPHMP-AlH와 부티로페논의 전이상태 안정성

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



(a) R-form transition state (b) S-form transition

그림 7. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 (a)R-형태 전이상태와 (a)S-형태 전이상태의 3차원 구조.

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

그림 7의 (a)는 DPHMP-AlH와 부티로페논의 (R) 형태의 전이상태로 부제탄소를 중심으로 페닐기와 아이소부틸기 및 산소의 순서로 시계방향의 R 형태의 전이상태 구조를 확인할 수 있다. 또한 (b)의 경우 부제탄소를 중심으로 페닐기와 부틸기 및 산소의 순서로 반시계 방향인 S 형태의 전이상태 구조를 확인할 수 있다.

DPHMP-AlH 유도체의 알루미늄원자와 부티로페논의 카르보닐기의 산소 원자와 전이상태를 이루고 있으며 이러한 전이상태의 구조는 그림 6에 나타낸 프로피오페논의 전이 형태와 동일한 구조를 가진다.

또한, DPHMP-AlH와 부티로페논의 (R), (S)형 전이상태의 안정성을 알아보기 위하여 각각의 전이상태에

대한 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2. 하이퍼캠의 PM3방법으로 0 °C에서 계산된 DPHMP-AIH 유도체와 부티로페논의 열역학적 파라메타
 Table 2. Thermodynamic parameter of DPHMP-AIH derivative and butyrophenone calculated by HyperChem PM3 methods at 0 °C.

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-102,579	0.181762	0.100586
(S)	-102,584	0.185042	0.100586

(R), (S)형 전이상태의 전체 에너지 계산 결과를 비교해 보면 각각 -102,579와 -102,584 Kcal/mol로 (S)형 전이상태의 전체 에너지가 5.0 Kcal/mol 만큼 더 낮은 값으로 나타났다.

또한 (R), (S)형 전이상태 엔트로피값의 결과는 0.181762과 0.185042 Kcal/mol/deg로 (S)형 전이상태가 0.00328 Kcal/mol/deg 만큼 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 DPHMP-AIH와 부티로페논의 전이상태는 (R)형보다 (S)형이 좀 더 안정한 형태임을 확인할 수 있었다.

5. 페닐프로판올의 안정성

DPHMP-AIH와 프로피오페논의 최종생성물인 페닐프로판올의 R형과 S형의 최종 안정성을 비교하기 위하여 표 3에 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 나타내었다.

표 3. 하이퍼캠의 PM3방법으로 0 °C에서 페닐프로판올의 열역학적 파라메타
 Table 3. Thermodynamic parameter of phenylpropanol calculated by HyperChem PM3 methods at 0 °C.

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-35,510.3	0.0926228	0.0341154
(S)	-35,511.8	0.0936616	0.0342993

표 3의 결과에서 알 수 있듯이 DPHMP-AIH와 프로피오페논의 최종생성물인 (R)-페닐프로판올과 (S)-페

닐프로판올의 전체 에너지 계산 결과를 비교해 보면 각각 -35,510.3과 -35,511.8 Kcal/mol로 (S)-페닐프로판올의 전체 에너지가 1.5 Kcal/mol 만큼 더 작은 값으로 나타났다. 이러한 결과는 (S)-페닐프로판올이 좀 더 안정한 생성물로 얻어질 수 있다는 것을 의미한다.

6. 페닐부탄올의 안정성

DPHMP-AIH와 부티로페논의 최종생성물인 페닐부탄올의 R형과 S형의 최종 안정성을 비교하기 위하여 아래 표 4에 열역학적 파라미터를 0°C 조건에서 반경험적인 PM3 방법을 이용하여 계산된 결과를 나타내었다.

표 4. 하이퍼캠의 PM3방법으로 0 °C에서 페닐부탄올의 열역학적 파라메타

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

Transition form	Total Energy (Kcal/mol)	Entropy (Kcal/mol/deg)	Heat Capacity (Kcal/mol/deg)
(R)	-38,940.7	0.100131	0.0386428
(S)	-38,941.0	0.102349	0.0390527

표 4의 결과에서 알 수 있듯이 DPHMP-AIH와 부티로페논의 최종생성물인 (R)-페닐부탄올과 (S)-페닐부탄올의 전체 에너지 계산 결과를 비교해 보면 각각 -38,940.7과 -38,941.0 Kcal/mol로 (S)형 전이상태의 전체 에너지가 0.3 Kcal/mol 만큼 더 낮은 값으로 나타났다.

표 3의 페닐에탄올과 비교해 보면 전체 에너지 차이가 페닐부탄올의 경우 좀 더 낮은 결과값을 나타내었지만, 최종생성물의 입체적 영향을 고려했을 경우 (S)형이 좀 더 안정성이 높다는 것을 알 수 있었으며 이 결과는 선택적 환원생성물이 (S)형의 수율이 높게 나타난다는 결과를 뒷받침해 주는 계산 결과라 할 수 있다. [11]

IV. 결 론

본 연구에서는 알콕시-아민-알루미늄 유도체의 한 형태인 DPHMP-AIH와 프로피오페논, 부티로페논과의 분자구조 및 경계제도함수의 특성을 알아보았다. 또한, 전이상태의 입체구조 및 열역학적 파라미터를 계산하여 선택적 환원 생성물인 (R),(S)-페닐프로판올과

(R),(S)-페닐부탄올에 미치는 영향을 조사하였다.

그 결과 첫 번째 DPHMP-AlH 유도체의 안정화에너지는 0°C에서 -65,001.8 kcal/mol로 나타났으며 밴드갭 ΔE 값은 7.993237eV로 나타났다.

두 번째 프로피오페논과 부티로페논의 안정화에너지는 0°C에서 각각 -34,805.5와 -38,235.9 kcal/mol로 나타났다. 밴드 갭의 ΔE 의 값은 9.5745277와 9.5733192eV로 나타났다.

세 번째 (R),(S)형 DPHMP-AlH와 프로피오페논의 전이상태에 대한 전체에너지의 계산 결과는 각각 -99,144.9와 -99,149.7 Kcal/mol로 나타났다.

또한, (R),(S)형 DPHMP-AlH와 부티로페논의 전이상태에서 전체에너지는 각각 -102,579와 -102,584 Kcal/mol로 나타났다.

네 번째, (R),(S)형 페닐프로판올의 전체 에너지는 각각 -35,510.3과 -35,511.8 Kcal/mol로 나타났다.

또한, (R),(S)형 페닐부탄올의 전체 에너지는 각각 -38,940.7과 -38,941.0 Kcal/mol로 나타났다.

최종적으로 앞에서 언급된 연구 결과를 종합해 보면 DPHMP-AlH 유도체와 페닐케톤과의 선택적 환원 반응으로 얻어지는 최종생성물은 (S)-(1)-페닐프로판올과 (S)-(1)-페닐부탄올이 우세하게 나타날 수 있다는 사실을 예측할 수 있었다.

References

- [1] J.Ye, C. Wang, L. Chen, X. Wu, L. Zhou, J. Sun, *Adv.Synth. Catal.* 358, 1042 - 1047, (2016)
- [2] Hirao, A; Itsuno, S.; Hirao, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 315(1981).
- [3] P.L. Southwick, N. Latif, B.M. Fitzgerald, N.M. Zaczek, *J. Org. Chem.* 31, (1), 1-13, (1966)
- [4] Krishnamarthy, S.; Vogel, F.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, 42, 2534, (1977).
- [5] Brown, H. C.; Mandal A. K. *J. Org. Chem.*, 49, 2558, (1984).
- [6] Imai, T.; Yamamoto, T.; Sato, T.; Wollmann, T. A.; Kennedy, R. M.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 7402, (1986).
- [7] Midland, M. M.; Kazubski, A. *J. Org. Chem.*, 47, 2495, (1982).
- [8] J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* 10, (2), 209 (1989).
- [9] HyperChem, Molecular visualization and

simulation program package, Hypercube, Gainsville, Fl. (1995~2011).

- [10] 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>

- [11] J.M. Kim, *J. Korean Society of Industrial Application*, 12, (3) 143-147, (2009).