

SS-epm이 배워된 *trans*-dichlorocobalt(III) 착물과 라세미 propane-1,2-diamine과의 입체선택적 리간드 치환반응 Stereoselective Ligand Exchange Reaction of *trans*-dichlorocobalt(III) complex contained SS-epm and racemi propane-1,2-diamine

김 동 엽*
Dong-Yeub Kim*

<Abstract>

The stereoselective ligand exchange reaction of *trans*-[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ and *racemic* propane-1,2-diamine (*rac*-pn) produces the complex that is identified as [Co(N)₆]³⁺ type of [Co(SS-epm)(pn)]³⁺ by absorption spectrum. It is conceivable that the reaction mechanism involves substitution and isomerization. The calculated and experimentally determined ratios of the complexed enantiomeric substrates at equilibrium were as follows: [Co(SS-epm)(pn)]³⁺, *calcd* 32 % / 68 %, *exptl* 19 % / 81 % *R*-pn / *S*-pn. It has been shown that the employment of molecular mechanics calculations as a predictive tool may lead to the design of chiral complexes that may be applied to the separation of racemic mixtures of simple bidentate ligands.

Key Words: cobalt complex, molecular mechanics method, Stereoselective Ligand Exchange Reaction

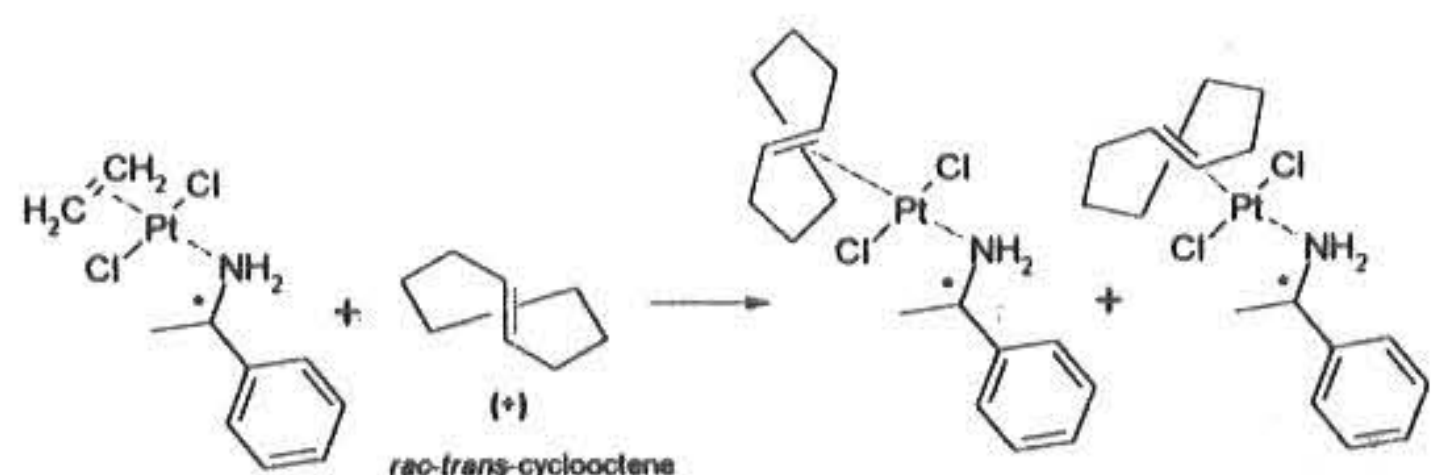
1. 서 론

키랄 리간드가 포함된 전이금속착물을 이용하여 광학분할 방법은 부분 입체이성질체의 결정화에 의한 것으로 이것은 광학활성 리간드가 배워된 전이금속착물이 라세미 물질과 반응하여 부분입체이성질착물이 형성되며, 이 착물은 용해도 차이에 의하여 선택적으로 결정화하므로써 광학분할이 가능하다. 예로서 α-페닐에

틸아민과 에틸렌 리간드로 사용된 백금착물과 라세미체인 트랜스(*R,R* 또는 *S,S*)-시클로옥텐이 반응하여 에틸렌 대신 트랜스-시클로옥텐이 치환될 경우 두개의 부분입체이성질 착물이 형성되며 (Scheme 1)¹, 선택적 결정화에 의해 분리가 가능하고, 여기에 트리페닐포스핀으로 처리하면 광학활성인 트랜스-시클로옥텐을 얻을 수 있다.

* 정희원, 영남이공대학 화학공학과 조교수, 理博
영남대학교 대학원 졸업
Tel : (053)650-9275

* Prof. Dept. of Chemical Industry, Yeungnam college of
Science & Thechnology, Ph.D
E-Mail : dykim@yjnet.yeungnam-c.ac.kr



Scheme 1. The reaction of square-planar chiral Platinum complex and racemic *trans*-cyclooctene

이와 같이 부분입체이성질체의 결정화에 의한 광학분할의 문제점은 부분입체이성질체의 분리 후 순수한 광학이성질체를 얻기 위하여 광학분할 착물을 분리할 때 어느 정도 강한 반응조건과 복잡한 단계를 거치므로 광학이성질체가 라세미화할 위험성이 있다.

Fujii 등²은 *D, L*-benzylvaline에 대한 입체선택성을 보이는 키랄공동 고분자의 합성을 보고하였다. 4-(*p*-비닐벤젠옥시)살리실알데히드와 (1*R,2R*)-1,2-디아미노시클로헥산의 반응에 의해 생긴 시프염기리간드와 Co(OAc)₂ 및 *N*-벤질-*D*-발린의 반응에 의하여 합성된 6배위 코발트 착물을 출발물질로 사용하여 스티렌(styrene) 및 디비닐벤젠(DVB)과 함께 아조이소부티로니트릴(AIBN) 개시제 존재하에 공중합하면 녹색의 고분자 착물이 얻어진다. 이 녹색의 고분자 착물을 3 M-HCl로 처리하면 *N*-벤질-*D*-발린이 제거되어, 유기용매에 녹지 않는 갈색의 키랄공동 고분자 착물이 얻어진다. 그러나 시프염기(Schiff base)를 스티렌 및 디비닐벤젠과 함께 공중합하여 얻은 고분자를 CoCl₂와 반응시켜 고분자 착물을 만들었을 때 이 고분자 착물의 입체선택성은 Co(OAc)₂착물보다 현저히 감소할 뿐만 아니라, 고분자가 아닌 Co-시프염기착물의 입체선택성도 현저히 감소하였다.

그리고, 라세미 디아민류의 광학분할을 목적으로 입체선택적 리간드 교환반응이 광학활성인 *l*-[Co(trien)Cl₂]⁺ 착물에 관해서도 시도된 바 있으나, 얻어진 광학순도는 6-20% 범위이며, 이들 착물들은 모두 *cis*-형태의 착물들이며, 반응메카니즘에 관한 규명도 명확하지 못하였다³.

이상과 같은 자료에서 광학활성을 갖는 전이

금속착물의 입체특이성을 이용한 입체선택적 리간드 치환반응에 대한 연구는 대단히 중요한 분야로 취급되고 있다.

따라서 본 연구에서는 입체특이성을 갖는 N₄형태의 리간드인 SS-epm.4HCl를 합성하고, 합성된 SS-epm.4HCl가 배워된 *trans*-[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ 착물을 이용하여 입체선택적 리간드치환이 가능한 racemic propane-1,2-diamine를 반응시켜 착물이 갖는 입체특이성에 따라 Cl자리에 리간드의 입체선택적(디아민류의 *R* 또는 *S*) 치환을 시켜 [Co(*rac*-pn)(diamine)]Cl₃ 착물을 얻고 생성물의 구조를 조사한다. 그리고 광학활성 전이금속착물에 의한 디아민류의 입체선택적 리간드치환반응에 의해 생성된 착물, [Co(N₄)(diamine)]Cl₃을 환원제(아연-아말감)으로 환원시켜 금속을 제거한 다음 치환된 리간드(디아민류)를 분리하여 광학수득률을 조사하고자 한다. 또한, 입체선택적 리간드치환반응의 결과에 의하여 생성된 광학활성물질의 특성과 분자역학적(Molecular Mechanics)방법에 의하여 예측한 광학활성물질의 생성비율을 비교 검토하고자 한다.

이러한 연구는 광학활성 착물이 갖는 구조적 특이성을 이용하여 유기화합물의 입체선택적 합성과 광학이성질체의 분리등에서 중요한 메카니즘을 이해할 수 있고, 동시에 광학활성물질의 분리에 있어서 실제적인 응용면에 중요한 정보를 제공할 것으로 생각된다.

2. 착물의 안정화에너지

2.1 분자역학에 의한 착물의 구조적 최적화

계산화학(Computational Chemistry) 즉 수치시뮬레이션(numerical simulation)에 관한 연구는 주로 유기분자나 펩타이드등 비교적 간단한 분자계 및 단백질의 3차 구조연구에 활용되기 시작하였으나, 점차 고분자 및 세라믹등으로 까지 활용영역이 넓어지고, 활용범위가 분자구조 계산뿐만 아니라 물리화학적 물성까지도 분자구조 계산을 통해 예측, 분석하는등 그 응용성이 높아지고 있다. 이것은 분자를 구성하고 있는 각각의 원자들에 두 물체간의 상호작용에

대한 포텐셜 함수(potential function)를 도입하므로써, 원자수준에서의 시뮬레이션을 수행하는 것으로, atomistic simulation이라하며, 분자역학(molecular mechanics, MM), 즉, MM+, AMBER, BIO+, OPLS등과 분자 동역학(molecular dynamics, MD)이 현재 가장 널리 사용되고 있는 방법이다. 또한, 분자 구조와 안정성의 관계를 결정하는 원자수준의 메카니즘과 밀접한 연관성을 가지고 있으며, 이는 분자 궤도(molecular orbital)방법인 반경험적 분자궤도함수(semiempirical molecular orbital), 즉, EHT, CNDO, INDO, MINDO3, MNDO, AM1, PM3, ZINDO등과 *ab initio* 분자궤도함수방법 보다는 계의 크기에 대한 제약이 적고, 원자수준의 작은 크기로부터 좀더 거시적인 특성치에 대한 정보를 제공할 수 있다는 장점이 있으며, 현재 약 2만개 정도의 원자로 구성된 계도 취급 가능하다.

그러나, 이러한 접근은 유기 고분자 및 무기 화합물과 같은 합성물질 보다는 생물학계에 적용되어 지금까지 제약 산업에 유용한 정보를 제공해왔으며, 이것은 작은 약물분자와 같은 한 개 또는 두 개의 거동으로서 고립된 분자계의 거동을 살펴보는 것이었다. 따라서, 이러한 관점에서 무기화합물을 포텐셜 에너지 함수로 분자계를 표현하고, 에너지 최적화 과정을 통해 평형상태의 구조 및 물리적 특성을 조사하고, 생성가능한 화합물을 예측하는 것은 대단히 중요한 연구과제라 생각할 수 있다.

분자역학⁴ 또는 Force Field 계산은 원자를 기본 단위로하여 그들 간에 작용하는 힘을 에너지 함수로 표현한 것으로, 사용되는 매개변수들은 실험과 양자역학 계산으로부터 얻어진 결과를 이용하여, 분자의 바닥상태에서 구조와 상대에너지를 잘 표현할 수 있도록 정의된 값이 선택된다. 즉 외각 상호작용(valence interactions)의 향으로 표현하는 분자의 포텐셜 에너지는 Steepest Descent법, Conjugate Gradient (Fletcher-Reeves법 및 Polak-Ribiere법), Newton-Raphson법등 다양한 최적화 알고리즘을 이용하여 에너지를 최소화한다. 따라서 포텐셜 에너지 표면에서 저에너지 부분의 구조를 탐색, 분자의 구조, 생성 에너지 및 기타의 정

적 특성(static property)를 계산하는데 사용된다. 현재 가장 널리 도입되고 있는 포텐셜 형태는 Valence Force Field (VFF)이며, 비결합(non-bonded)에너지, 정전기적(electrostatic)에너지, 그리고 분자 내부의 에너지(intramolecular energy)의 세 그룹으로 나누어질 수 있다. 이 함수의 대표적 형태는 다음과 같다. (식 1)

$$U = E_b + E_\theta + E_\phi + E_\omega + E_{vdw} + E_{elec} \quad (1)$$

E_b , 결합(bond stretching), E_θ , 각도(bond angle bending), E_ϕ , 이면각(dihedrals), E_ω , 반이면각(improper dihedrals), E_{vdw} , van der Waals, E_{elec} 정전기적(electrostatic)

이 식은 그들의 표준값(reference value)으로부터 결합을 신장(bond stretching, b) 시키거나, 결합각(bond angle, θ)의 변형 및 결합주위의 twisting에 의한 외곡(torsion)에 필요한 에너지를 반영하고 있다. 따라서 이것은 다양한 운동사이의 coupling에 의한 영향을 나타내는 force constant들이다. 위 식에서 마지막 항은 비결합 에너지와 정전기적 에너지를 포함하고 있으며, Amber, Charmm, 및 Discover등의 포텐셜 함수는 이 식의 변형이다. 이 식에 포함된 많은 파라미터, 즉 구조적 변수(geometrical variable)와 force constant 들은 실험이나 양자역학으로 부터 구해진 결과를 적용하여 얻어진다.

각 이성질체는 하나 이상의 분자형태를 가지며, 이들은 구조에너지에 따른 통계적 확률로 존재한다. 그러므로 안정한 형태의 분자는 위치 에너지 함수에서 극소점(local minima)에 해당되며, 분자의 여러 형태를 결정하는 요소들은 다차원 에너지 표면(hyper energy surface)에서 많은 극소점들을 형성하므로 분포함수에 비교적 크게 기여하는 분자형태는 다중극소점 문제(multiple minima problem)를 가진다. 따라서 이러한 문제는 다양한 방법, 즉, 그리드 찾기(grid search), 모형조립법(model building approach), 무작위 찾기(random search), 그리고 분자동역학(molecular dynamics)을 이용하여 해결한다. 그리고 분자구조분석에 요구되는 계산량은 분자를 구성하는 무거운 원자(heavy atom)의 수와 가능한 형태의 수에 의존하며, 이

에 따른 적절한 계산방법과 구조찾기 방법을 선택하여야 한다.

본 연구에서는 무작위 찾기로 안정한 형태의 각 이성질체를 얻었으며, 이에 대한 구조적 최적화 (geometry optimization)를 수행하였다.

그리고 각 이성질체에 대한 최적화는 각 원자의 cartesian 좌표와 기울기가 1×10^{-5} kcal/(Åmol)이 될 때까지 반복되었다. Total strain energy(U)는 다양한 알고리즘 즉, Steepest Descent법, Fletcher-Reeves법, Polak-Ribiere법, 그리고 Newton-Raphson법을 이용하여 계산하였으며, 분자역학 (MM) Allinger 등이 MM2를 발전시킨 MM+ force field를 사용하였고, 구조적 최적화 및 포텐셜 에너지는 모델링 프로그램인 HyperChem (Autodesk[®])를 이용하였으며, 특히 무작위 찾기는 DDE (Dynamic Data Exchange) 기능과 Excel의 매크로 기능을 조합하여 수행하였다.

2.2 치환반응에 따른 광학수득률 예측

trans-[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ 착물과 racemic propane-1,2-diamine에 의해 생성 가능한 모든 이성질체의 geometry optimization을 수행하며, 이는 각 원자의 cartesian 좌표와 기울기가 1×10^{-5} kcal/(Åmol)이 될 때까지 반복된다. Total strain energy(U)는 2차 에너지법으로 기울기와 곡률을 이용하는 Newton-Raphson 방법으로 계산한다.

예측된 이성질체의 비는 구조적으로 최적화된 각 이성질체의 안정화 에너지로 계산되었다. (식 2)

$$N_i = e^{-E_i/RT} / \sum e^{-E_i/RT} \quad (2)$$

3. 실험 및 방법

3.1 *trans*-[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ 착이온에 대한 *rac*-pn의 반응

메탄올(100 mL) 용매하에서 *trans*-[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ (1.0 mmol) 착물과 propane-1,2-

diamine (pn, 2.0 mmol)등을 각각 작용시켜 실온에서 20 시간동안 교반한 후 감압하여 용매를 제거한다. 메탄올 용매가 제거된 생성물에 물 (250 mL)로 묽힌 후 양이온 교환수지 (SP-Sephadex C-25, Na⁺형)가 충전된 관 (Ø1.0 × 30cm)에 각각 흡착시켰으며, 흡착된 노란색 단일띠를 0.2 M-NaClO₄로 용리시켰다. 그리고 용리액을 감압농축시켜 얻어진 생성물은 전자흡수스펙트럼 및 원편광이색성 스펙트라를 측정하여 그 순수성과 입체화학적인 거동을 조사하였다.

3.2 [Co(SS-epm)(*rac*-pn)](ClO₄)₃에서 리간드의 분리

SS-epm이 배워된 *trans*형 착물과 라세미 propane-1,2-diamine (*rac*-pn)이 반응하여 생성된 [Co(SS-epm)(*rac*-pn)](ClO₄)₃를 염산 (10 mL, 1 M)과 아연-아말감 (약 2 g)을 가하여 약 60°C에서 3 시간이상 교반하여, 환원처리하며 환원된 금속(Co²⁺)은 과량의 Na₂S (약 2 g)를 가하여 약 60°C에서 20 분이상 교반한 후 여과하고, 여액은 약 60°C에서 1 시간이상 강하게 교반하여 H₂S를 제거한 후 감압농축한다.

3.3 [Co(SS-epm)(*R*-pn)](ClO₄)₃ 및 [Co(SS-epm)(*S*-pn)](ClO₄)₃ 착물에서 pn의 광학수득률 조사

얻어진 리간드(SS-epm, *rac*-pn등)는 광학수득률을 조사하기 위해 1,2-dichloroethane (5 mL)과 triethylamine (3 mL) 그리고 키랄유도체 시약 (chiral derivatizing agent: CDA)인 (*R*)-methoxy(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (*R*-MTPACl) (약 0.5 g)을 가하여 12 시간 환류시킨 후, 혼합물을 감압농축한다. 얻어진 생성물은 diethyl ether/1 M-HCl (1/1), 10 mL을 가하여 수용액층과 유기층을 분리, 유기층을 brine으로 씻고, 무수 Na₂SO₄를 가하여 수분을 제거한다. 따라서 광학활성 디아민의 광학수득률은 만들어진 부분입체이성질체인 (*R*)-MTPA 아미드 유도체를 25 m, Carbowax 20M capillary column이 부착된 GC를 이용하

여 광학 순도를 결정하였다.

4 결과 및 고찰

4.1 *trans*형 착물에 대한 라세미-pn의 입체선택적 치환반응

입체선택적 리간드 교환반응은 디아민류의 광학분할은 목적으로 시도되었다. 전형적인 반응으로 광학활성인 l -[Co(trien)Cl₂]⁺ 착물에 관해서도 시도된 바 있으나, 얻어진 광학순도는 6-20% 범위이며, 이들 착물들은 모두 *cis*-형태의 착물들이었으며, 반응메카니즘에 관한 규명도 명확하지 못하였다³. 그리고 시클로옥텐의 광학분할을 백금착물간의 용해도 차로 분리 보고한 바 있다¹. 또한 키랄공동 고분자 즉 Schiff base 리간드와 Co(OAc)₂ 및 N-벤질-D-발린의 반응에 의하여 합성된 코발트 착물을 출발물질로 사용하여 공중합한 녹색의 고분자 착물이 *D, L*-Benzylvaline에 대한 입체선택성을 보고하였다². 최근에 Bernhardt등⁵은 SS-epm, SS-ppm등이 배워된 Ni²⁺ 착물에 라세미체 pn, pam를 반응시켜 *R*-과 *S*-pn 그리고 *R*-과 *S*-pam의 이성질체 생성비를 보고하였다.

따라서 본 연구에서는 라세미체가 금속착물에 입체선택적으로 배워하도록 입체적인 장애가 유발될 가능성이 있는 N₄ 형태의 리간드, SS-epm을 합성하였다. SS-epm이 함유된 Co(III) 착물, $trans$ -[Co(epm)Cl₂]⁺를 두가지 방법으로 합성하였으며 모두 동일한 분광학적 결과를 얻었다. 즉 생성된 착물은 녹색을 띠었고, 전자흡수스펙트럼을 측정한 결과 $trans$ -[Co(en)₂Cl₂]⁺ 착물의 λ max와 유사하였다. 생성된 착물의 vicinal effect의 유발여부를 CD spectra로 조사해 본 결과 장파장 영역에서 음의 Cotton effect를 나타내었다. 이러한 결과는 Liu등에 의해 합성된 Λ -*cis*- α 형태 착물⁶과 달리 *trans*형 착물이 합성되었음을 추측하였다. 또한 합성된 착물의 X-선 회절분석으로 배워된 SS-epm 리간드는 코발트에 SRRS로 배향을 하고 있으며, 리간드의 conformation은 δ λ δ 로 그 입체적 구조 특성을 확인하였다. 또한 *trans* 착물은 counter 이온으로 작용하고 있는

CoCl₄²⁻ 간의 상호작용으로 인하여 그 구조적 안정성이 유발되었다고 추측된다.

그리고 *cis*-형태의 착물은 입체선택적 리간드 교환반응에서 큰 효과를 보지 못할 것으로 추측되어, 리간드 교환반응에 의한 isomerization이 유발될 것으로 기대되는 $trans$ -[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ 착물을 리간드 교환반응에 적용시켰다. 즉 합성된 $trans$ -[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ 착물을 라세미체 pn과 리간드 교환반응을 수행했다. 생성된 물질은 [Co(SS-epm)pn]³⁺ 착물로 전자흡수스펙트럼에서 [Co(N)₆]³⁺ 형태의 착물과 동일한 흡수위치를 나타내었고, 이같은 결과는 $trans$ -[Co(SS-epm)Cl₂]⁺ 과 *rac*-pn간의 반응에서 이성질화가 동반되어 *cis*-[Co(SS-epm)pn]³⁺ 착물로 생성됨을 추정할 수 있었다 (Figure 1).

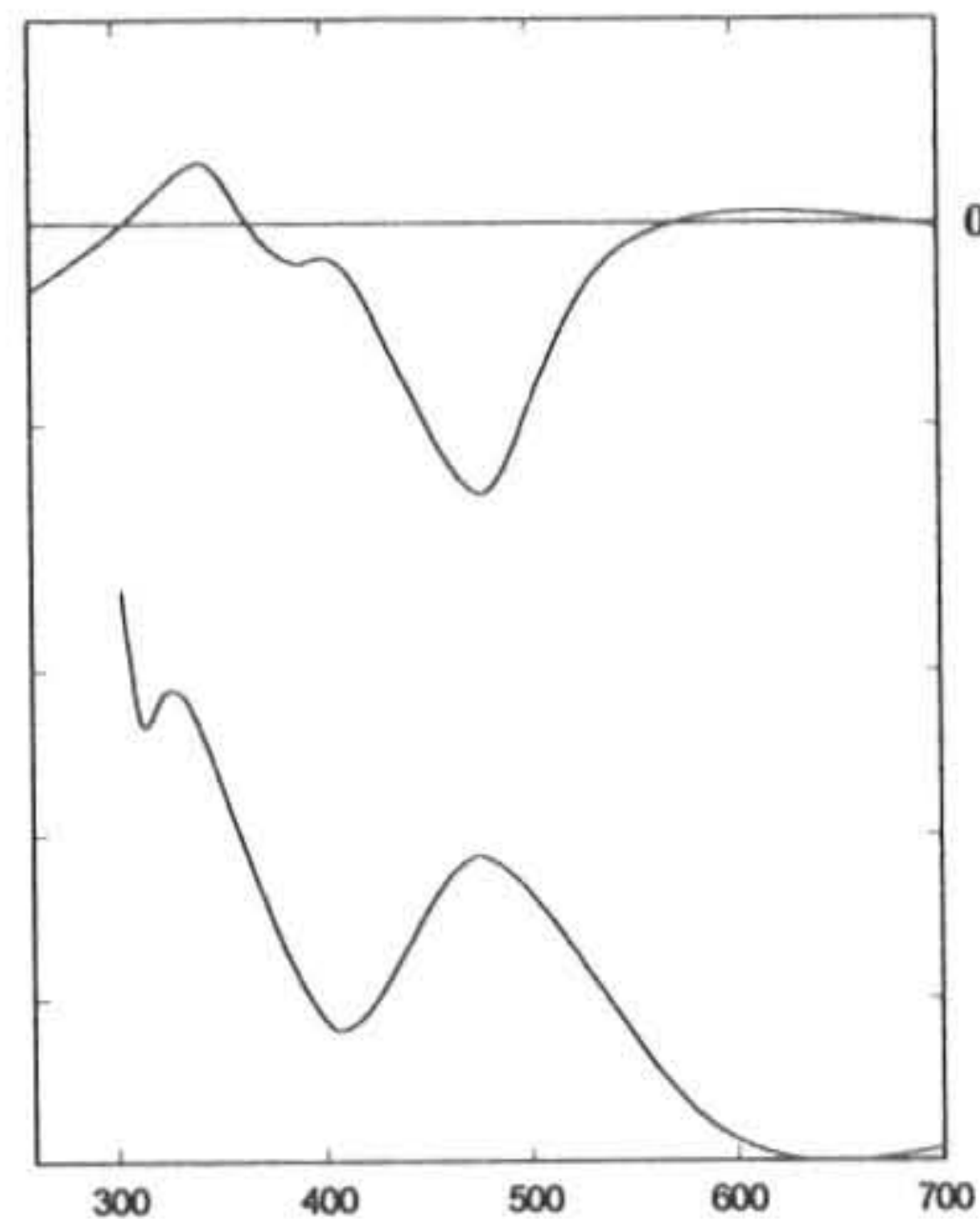


Figure 1. Circular Dichroism and Electronic Absorption Spectra of Δ -*cis*- α -[Co(SS-epm)pn]³⁺

생성된 착물의 절대구조를 조사해 본 결과 제일흡수영역에서 음의 CD를 나타남을 보아 Δ -[Co(SS-epm)pn]³⁺ 착물임을 추측할 수 있었다. 한편, Δ -[Co(SS-epm)pn]³⁺ 착물중에는 두가지의 가능한 기하이성질체 (α 및 β)가 존재할 수 있다. 한편, Λ - β 착물과 Δ - β -[Co(SS-epm)en]³⁺ 착물의 경우 각각의 strain energy를 비교해 보면 Λ - β -isomer가 약 20kJ/mol 더

안정하며, 두개의 이성질체 중 Δ -*cis*- β -isomer 만 얻어진다고 보고된 바 있다. 이와 같은 사실을 토대로 Δ 형중 *cis*- β 의 생성 가능성은 배제되고, Δ - α -[Co(SS-epm)pn]³⁺ 착물이 지배적임을 추정할 수 있었다.

특히, Δ - α -[Co(SS-epm)pn]³⁺ 착물의 선택성을 고려해 보면 *S*-pn이 *R*-pn 보다 훨씬 높은 배위선택성을 보여주고 있다. 그리고 실험적으로 얻어진 이성질체의 생성비를 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Comparison on Calculated and Experimentally Determined Ratios.

| Substrate | Calcd ^{a)} | | exptl ^{b)} | |
|----------------|---------------------|------|---------------------|------|
| | R(%) | S(%) | R(%) | S(%) |
| <i>rac</i> -pn | 32 | 68 | 19 | 81 |

a) The expected ratio of isomers was calculated by the stabilization energy structurally optimized. b) Determined by capillary GC analysis of MTPA amides.

이와같은 입체선택적 리간드 교환반응은 착물의 단순한 configuration 의 영향뿐 만 아니라 치환될 리간드의 입체특이성과 치환반응과정에서 이성질화를 수반하면서 생성된 착물의 안정성에 기인되리라고 추측된다.

이 연구는 1999년도 영남이공대학
연구조성비 지원에 의한 것임

참고문헌

- 1) Cope, A. C.; Ganellin, C. R.; Johnson, Jr., H. W.; Van Auken, Winkler, H. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3276.
- 2) a) Fujii, Y.; Matsutani, K.; Kituchi, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 415.
b) Damen, J.; Neckers, D. C. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1913.
c) Shea, K. J.; Thompson, E. A.; Pandey, S. D.; Beauchamp, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3149.

- d) Damen, J.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1382.
- 3) Yamaguchi, M.; Yamamatsu, S.; Furusawa, T.; Yano, S.; Saburi, M.; Yoshikawa, S. *Inorg. Chem.*, **1980**, *19*, 2010.
- 4) a) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *89*, 8127.
b) Boyd, R. H. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2574.
c) Snow, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3610.
d) Boyd, R. H. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2574.
e) Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. "Reviews in Computational Chemistry" VCH, New York, Vols. 1-5, **1990-1994**.
- 5) Bernhardt, P. V.; Comba, P.; Gyr, T.; Varnagy, K. *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 1220.
- 6) Jun, M. J.; Liu, C. F. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2310.

(1999년 12월1일 접수, 2000년 2월25일 채택)