

# *Ab-initio* 계산을 통한 비대칭 Diels-Alder 반응의 단계적 경로와 단일 반응 경로의 비교 연구

손문기

서울특별시 관악구 신림동 관악로 599, 서울대학교 화학부, 151-747

전화: (02)-880-4356, 이메일: danny1709@snu.ac.kr

Chemworks (or Chemworks2) ID: danny1709, ECC13\_SNU\_smgdft1

## 초록

Diels-Alder 반응은 유기합성에서 중요하게 다뤄지는 고리형성 반응으로 위치 선택성과 더불어 단일 단계 반응이기에 특이한 입체 선택성을 갖는 것으로 알려졌다. 그러나 실제로는 단계적 반응 경로도 존재할 수 있음을 발견하였는데, 이 경우에 갖는 위치 선택성과 입체 선택성은 달라질 가능성이 높다. Density Functional Theorem(DFT)로 계산한 결과, 비대칭 Diels-Alder 에 대해 단계적 반응의 경우에도 마찬가지로 유사 ortho 형태에 endo 지향성을 나타내었지만 대칭 Diels-Alder 반응에 비해 단계적 반응이 일어나기 힘들다는 결론을 얻을 수 있었다.

**핵심어** : Diels-Alder 반응, DFT, Stepwise vs Concerted, 위치 선택성, 입체 선택성

## 서론

유기물질 합성에 있어 고리 모양 탄화수소를 만드는 반응은 굉장히 자주 이용되며 Diels-Alder 반응은 그러한 고리형성 반응의 대표적이고 중요한 예로 들 수 있다. 이 반응은 diene 과 dienophile 이 단일단계로 결합하여 중간에 반응 중간체를 남기지 않는 반응으로 입체화학의 제어가 가능하기 때문에 반응의 조건이 비교적 평이하다는 특성과 더불어서 가장 널리 이용되는 반응의 하나가 되었다. 일반적으로는 치환기 들이 유사 ortho 혹은 유사 para 위치에 놓이는 것이 선호되며 dienophile 의 치환기가 diene 을 향하는 전이 상태가 선호되는 경향을 띤다.<sup>1</sup>

그러나 1999 년에 Zewail 교수는 펨토초 레이저 분광법을 통해 Diels-Alder 반응이 단일 단계로 붙는 동시반응이 아닌 단계적으로 붙는 반응 경로도 가능함을 보인 바 있다. 해당 논문에서는 계산을 통해 얻은 결과와 분광법을 통해 얻어낸 동력학적 내용을 비교하여 단계적 반응 경로가 존재함을 검증하였다.<sup>2</sup> 그런데 이런 단계적 반응이 가능해지면 기존에 알고 있던 Diels-Alder 반응의 위치 선택성과 입체 선택성은 완전히 깨져 특히 비대칭의 초기 물질의 경우 주요 생성물이 달라지는 경우가 생길 수도 있다.

이에 간단한 비대칭 diene 인 1,3-pentadiene 과 dienophile propionaldehyde 를 이용한 경우에는 결과가 어떻게 변화할지 계산해보려고 한다. 비대칭 diene 과 dienophile 의 위치에 따라 총 4 가지 결과물이 생길 수 있으므로 각각에 대해 단일 단계 동시반응과 단계적 반응에 대해 검토해볼 것이다.

### 이론 및 계산방법

단계적 반응 경로가 추가되는 것으로 아래 그림 1 과 같이 Diels-Alder 반응의 메커니즘은 두 가지 경로를 생각해 볼 수 있다.

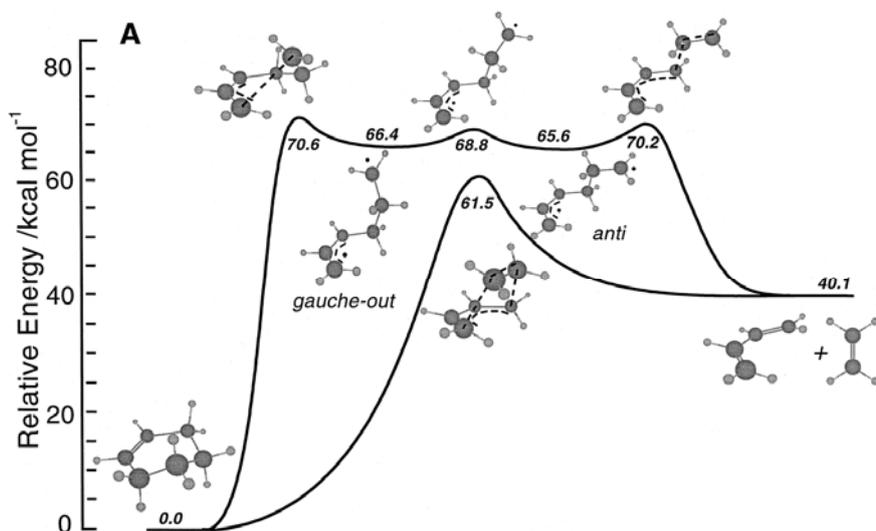


그림 1 Cyclohexene가 Diels-Alder 역반응으로 butadiene과 ethene으로 분해되는 두가지 경로. 아래의 곡선이 단일 단계 반응 메커니즘이고 위의 곡선이 단계별 반응 메커니즘이다. Diradical의 Gauche-out 중간체와 anti 중간체를 거쳐서 분해되며 실제 Diels-Alder 반응에서는 이 역과정이 가능할 것으로 추정된다.<sup>2</sup>

마찬가지로 비대칭 Diels-Alder 역시 동일한 메커니즘을 상정해볼 수 있다. 그러나, 비대칭 Diels-Alder 의 경우 첨가되는 방향에 따라 총 4 가지의 경로를 제안할 수 있기에 이들을 각각 경로 1, 경로 2, 경로 3, 경로 4 로 지정하고 각각에 대해 단일 반응 메커니즘과 단계별 반응 메커니즘을 비교해줄 예정이다. 이 때, 결과적으로 반응속도를 결정하는 단계는 처음 diene 과 dienophile 이 만나는 단계이므로, 해당 반응의 차이를 관찰해주기 위해서 단일 단계 전이 과정과 유사 anti 형태의 전이 과정을 비교할 예정이다.

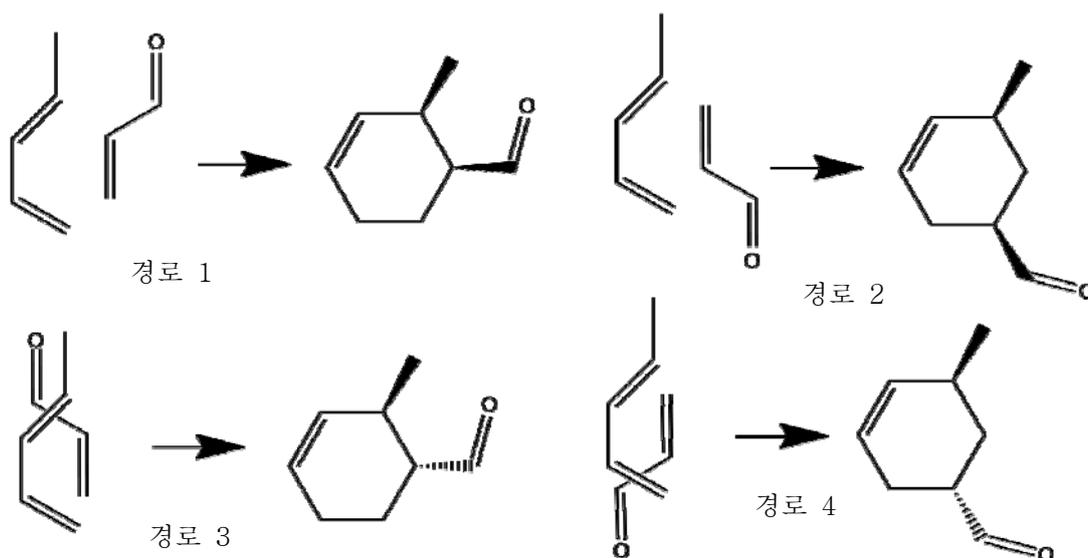


그림 2. 1,3-pentadiene과 propionaldehyde의 가능한 4가지 Diels-Alder 반응 경로. 각각 경로 1은 유사 ortho 위치에 exo로 들어오는 경우이고 경로 2는 유사 meta 위치에 exo로, 경로 3은 유사 ortho 위치에 endo로, 경로 4는 유사 meta 위치에 endo로 들어오는 경우이다.

단계별 반응의 경우, 그림 1에서 제시된 대로 Diradical의 분자를 가정해 주었다. 이 때, 단계별 반응의 경우 반응속도 결정단계에 해당하는 유사 anti TS에서 비대칭 dienophile이 어느 부분부터 붙는지에 따라서 또다시 경로가 나뉠 수 있지만 methyl기가 달려있는 부분이 더 입체 장애가 클 것이 분명하므로 methyl기가 안 달려있는 부분이 먼저 결합한다고 가정하였다.

계산에는 한국과학기술연구원에서 제공하는 Chemworks2<sup>3</sup>에 업로드 되어있는 GAMESS 프로그램에서 제공하는 패키지를 이용하였다.<sup>4,5</sup> 기본적으로 결합 생성과 해체에 관련된 반응이므로 Unrestricted self-consistent field(SCF)로 계산해주었다. Basis sets는 6-31G를 이용하였으며 사용한 Density Functional은 B3LYP이다. 전이 상태와 최적화 상태 양쪽 모두 OPTTOL=0.0001로 계산하였으며 SCF converge는 차이가 10<sup>-5</sup>에 달할 때 관정하도록 하였다. 전이 상태의 경우, 예상되는 반응 경로 상으로 변화하는 허수 진동수가

하나만 관찰되는 것을 기준으로 판단하였다.

## 결과 및 토의

### 1. 단일 단계 동시반응 비교

기본적으로 Diels-Alder 에는 첨가되는 방향에 따라 총 4 가지의 반응 경로를 가질 수 있다. 이들 각각에 대해 반응 경로별 에너지를 비교해주면 다음과 같다.

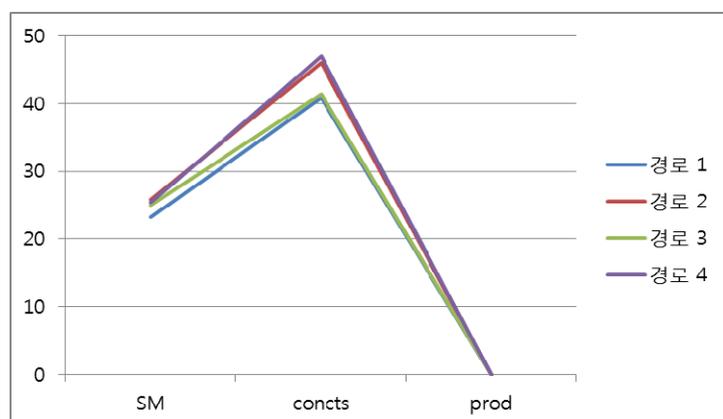


그림 2 동시 반응을 반응경로별로 비교한 것. 에너지의 단위는 Kcal/mol. 가로축 레이블은 왼쪽부터 시작 물질(SM), 동시 반응 전이 상태(TS), 생성물(prod)을 의미한다. 에너지는 생성물을 기준으로 비교하였다.

	E(SM-TS)	E(SM-prod)
경로 1	17.48731	23.29782
경로 2	20.04608	25.87061
경로 3	16.36042	24.99210
경로 4	21.50412	25.43135

표 1 SM과 TS의 에너지 차이와 SM과 prod의 에너지 차이를 나타낸 표. 단위는 Kcal/mol.

표와 그래프에서 잘 보이듯이, 생성물에서 작용기 간에 유사 ortho 위치에 배열되는

전이상태가 선호되며 그 중에서도 endo 방향의 고리 첨가 반응이 열역학적으로나 반응 속도론 적으로나 선호되는 것을 관찰할 수 있다.

## 2. 동시반응과 단계적 반응 비교

이번에는 가능한 4 가지 경로 모두에 대해 동시 반응 경로와 단계별 반응 경로에 대해 전이상태까지의 활성화에너지를 비교해보았다.

	$\Delta E(\text{concTS})$	$\Delta E(\text{stepTS})$
경로 1	17.48731	51.99835
경로 2	20.04608	62.51788
경로 3	16.36042	49.46941
경로 4	21.50412	61.23455

표 2 동시 반응 전이 상태와 단계별 반응 전이 상태의 시작 물질과의 에너지 차이. 단위는 Kcal/mol이다.

위 결과를 보면 단계별 반응에서도 여전히 경로 3 이 가장 우세하다는 사실을 알 수 있다. 또한 유사 ortho 위치에 결합하는 경우에 비해 유사 meta 위치에 결합하는 경우에 대해서는 활성화에너지가 큰 폭으로 증가했는데 이는 dienophile 에 달린 carboxyl 기가 유사 meta 위치에 결합하는 경우에만 diene 과 입체 장애를 나타내기 때문으로 보인다.

특이한 사실은 기존의 대칭 Diels-Alder 반응과 비교하여 비대칭인 경우 단계별 반응 활성화 에너지가 동시에 반응하는 경우에 비해서 훨씬 높은 활성화 에너지를 갖는다는 점이다. 일반적으로 diene 과 dienophile 에 첨가되는 작용기들은 전이 상태에서 dienophile 이 받는 전자 밀도와 diene 에서 제공하는 전자 밀도를 완화하여 반응을

촉진한다. 그렇다면 비대칭 Diels-Alder 에서 해당 활성화 에너지 차이가 오히려 커졌다는 것은 단계별 반응보다 단일 단계 반응의 전이 상태에서 이 완화 효과를 더 많이 받는다고 해석할 수 있다.

## 결론

이번 연구에서는 비대칭 diene 과 dienophile 에 대해 단계적 반응에서의 위치 선택성과 입체 선택성을 재확인하고 동시 반응과 계산을 통하여 비교하여 보았다. 단계적 반응 경로에서도 위치 선택성은 바뀌지 않았으며 endo 입체 선택성도 어느 정도 유지가 됨을 알 수 있었다. 대칭 Diels-Alder 반응에 비해 비대칭의 경우 단계적 반응 경로가 훨씬 일어나기 어렵다는 사실을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. Francis A.Carey; Richard J.Sundberg *Advanced Organic Chemistry Part B : Reactions and Synthesis*; 5<sup>th</sup>, 2007, pp.473-526
2. Eric, W.-G. Diau; Steven De Feyter; Ahmed H. Zewail *Chem.Phys.Lett.* **1999**, *304*, pp.134-144
3. 한국과학기술정보연구원, Chemworks2, <http://chem.edison.re.kr/>
4. M.W.Schmidt; K.K.Baldrige; J.A.Boatz; S.T.Elbert; M.S.Gordon; J.H.Jensen; S.Koseki; N.Matsunaga; K.A.Nguyen; S.Su; T.L.Windus; M.Dupuis; J.A.Montgomery *J. Comput. Chem.*, **1993**, *14*, pp.1347-1363
5. M.S.Gordon; M.W.Schmidt *Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years*; Elsevier, Amsterdam, **2005**, pp. 1167-1189
6. O.F.Guner; R.M.Ottenbrite; D.D.shillady, *J.Org.Chem.*, **1988**, *53*, p.5348
7. Shogo Sakai, *J.Phys.Chem.A* **2000**, *104*, pp.922-927