Computational Mechanistic Study on the Catalyst-Free Intramolecular Carbon Insertion

박윤수,[1] 정유성 [1, 2*]

[1] *대전광역시 유성구 대학로 291, KAIST 화학과, 305-701.*

[2] *대전광역시 유성구 대학로 291, KAIST EEWS 대학원, 305-701.*

Tel: (010) 6598-0398, E-mail: yoonsu.park@kaist.ac.kr, ysjn@kaist.ac.kr

Chemworks 2 ID: ecc13_kai_kdft, yoonsu.park, yoonsu.park.kaist

Abstract

Jianbo Wang 의 그룹에서 최근 발표한 무촉매 분자 내 탄소-탄소 결합 형성 반응의 메커니즘을 계산 화학적으로 평가한다. 이 반응은 금속 촉매를 사용하지 않는다는 점과 Bio activity 를 갖는 Hydroxy-substituted Polycyclic Aromatic Compound (PAC)를 손쉽게 합성할 수 있다는 점에서 중요하다. Diazo moiety 를 갖는 분자의 반응이 일반적으로 진행할 수 있는 세 가지 반응 경로가 제시되었고, DFT functional 을 이용해 중간체 및 전이 상태에 대한 최적화 구조 및 에너지를 얻었다. 탄소-탄소 결합의 원천을 탐구하기 위해 Natural bond orbital charge calculation 과 치환기 효과에 대한 계산이 수행되었다. 계산 결과, 중간체로 Triplet carbene 을 형성하는 경로가 가장 불안정한 중간체를 형성했고, Tosylate 가 해리되기 전 탄소-탄소 결합이 형성되는 경로가 가장 합리적인 반응 경로임을 알 수 있었다.

핵심어 : *DFT, 유기 반응 메커니즘, 전이 상태, C-C bond formation, N-tosylhydrazone*

1. Introduction

유기 화학에서 선택적으로 탄소-탄소 결합을 형성하는 것은 매우 중요하다. 지금까지 수 많은 탄소-탄소 결합 반응이 많음에도 불구하고, 많은 유기 화학자들이 새로운 탄소-탄소 결합 형성 반응에 대해 연구하는 것은 이 때문일 것이다. 특히, 요즘의 연구는 반응의 선택성, 반응 수행의 용의성, 작용기의 보존성, 더 나아가서 환경 친화적인 반응에 집중되어 있다. 지난 수십 년 동안 팔라듐이나 니켈 촉매를 이용한 Cross-coupling reaction 이 주를 이루어 왔다면,[1] 최근에는 구리나 아연 같은 값싸고, 환경에 악영향을 끼치지 않는 금속들을 이용한 촉매 반응들이 개발되고 있다.[2] 이 중에서도 전이 금속 촉매를 이용하지 않는 반응은 반응 후 처리해야 하는 중금속이 발생하지 않는다는 점에서 매우 중요하다.[3]

Diazo group 을 이용한 carbonyl group carbon insertion 은 이러한 관점에서 매우 유용한 반응이다. 이 반응은 1) diazo compoound 의 친핵성 치환 반응과 2) R 의 1,2-shift 와 동시에 N_2 발생 반응으로 이루어져 있다. 이 반응은 높은 효용성 때문에 Ketone synthesis 의 일반적인 방법으로 사용된다. 하지만 R 이 Alkyl 혹은 Aryl 일 때는 반응성의 감소와 1,2-shift 의 선택성의 부재로 반응을 조절하기 힘들다.

최근 Jianbo Wang 의 그룹에서 이 같은 한계점을 극복한 새로운 Intramolecular Catalyst-free C-C bond formation reaction 을 보고했다.[4] 이 Catalyst-free transformation 을 이용하면 마일드한 반응 조건에서 높은 수득률로 Phenanthrol 혹은 Naphthols 같은 Hydroxy-substutited polycyclic aromatic compound (PAC) 를 손쉽게 합성할 수 있다. 이 연구는 이러한 새로운 반응의 메커니즘을 규명하는데에 목적이 있다.

이들은 *Angew. Chem. Int. Ed.* 최신 호에 발표한 논문에서 반응의 최적화, 스콥, 전합성에서의 응용과 함께 예상되는 메커니즘을 제시했다 (그림 1). 연구는 그들이 제시한

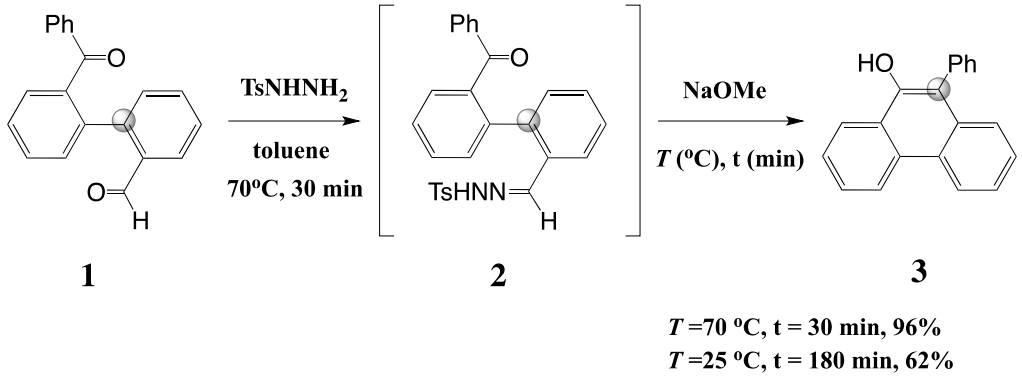


그림 1. Reaction scheme

경로를 중심으로 Density functional theory (DFT)를 이용한 계산을 수행하고, 양자화학적으로 메커니즘을 평가한다. 또 제시된 반응 경로 외에 유기 화학적으로 plausible 한 새로운 경로를 제안한다. 계산 결과를 바탕으로 반응의 electronic structure 와 함께 실험적인 증명에 필요한 insight 를 제시하는 것이 궁극적인 목표이다.

2. Theory and Calculation Details

모든 계산은 Q-Chem Quantum Chemistry Package[5] 와 한국과학기술정보연구원 (KISTI)에서 제공하는 Chemworks 2 에 탑재된 Gaussian09[6] 를 통해 수행한다. 반응물과 생성물, 모든 중간체의 구조는 Q-Chem 의 B3LYP functional[7] 을 이용해 각각 구조 최적화와 Single-point energy calculation 을 수행한다. B3LYP calculation 의 모든 원자는 별도의 명시가 없는 한 6-31+G(d,p) basis set 을 이용한다. 최적화된 구조는 Gaussian09 의 CPCM Method[8] 를 통해 solvation correction 을 한다. 반응의 용매로 사용된 toluene 의 dielectric constant (ε)는 2.374 이다. C-C bond formation 의 key step 에 대해서는 Q-Chem 의 Transition state (TS) calculation 을 이용해 계산하고,

얻어진 TS 구조는 Intrinsic reaction coordinate(IRC) calculation 을 통해 정확한 TS 인지 평가한다. Key intermediate 에 대한 전하 밀도와 결합의 방향성을 알아보기 위해 Natural bond orbital (NBO) charge analysis[9] 를 수행한다.

3. Result and Discussion

계산에 사용된 반응 경로는 **그림 2** 와 같다. Jianbo Wang 는 선행 연구를 통해 *path A* 와 *path C* 의 반응 경로를 제시했다.[4] 그들은 기질에 결합한 4-methyltoluenesulfonyl anion (tosylate)이 해리한 후 반응이 진행되는 경로 (*path A*)와 tosylate 가 결합한 채로 반응이 진행되는 (*path B*) 두 가지 경로를 제시하였다. 우리는 Diazo compound 가 dissociative mechanism 으로 진행 될 수 있다는 사실에 근거하여, [3] 중간체로 benzylic position 에 Carben 이 형성되는 *path B* 를 제안 하였다. **그림 2** 에 나타낸 반응 경로를 기준으로 반응물과 생성물을 포함한 모든 중간체에 대해 구조 최적화 계산을 수행했다. 최적화가 완료된 후

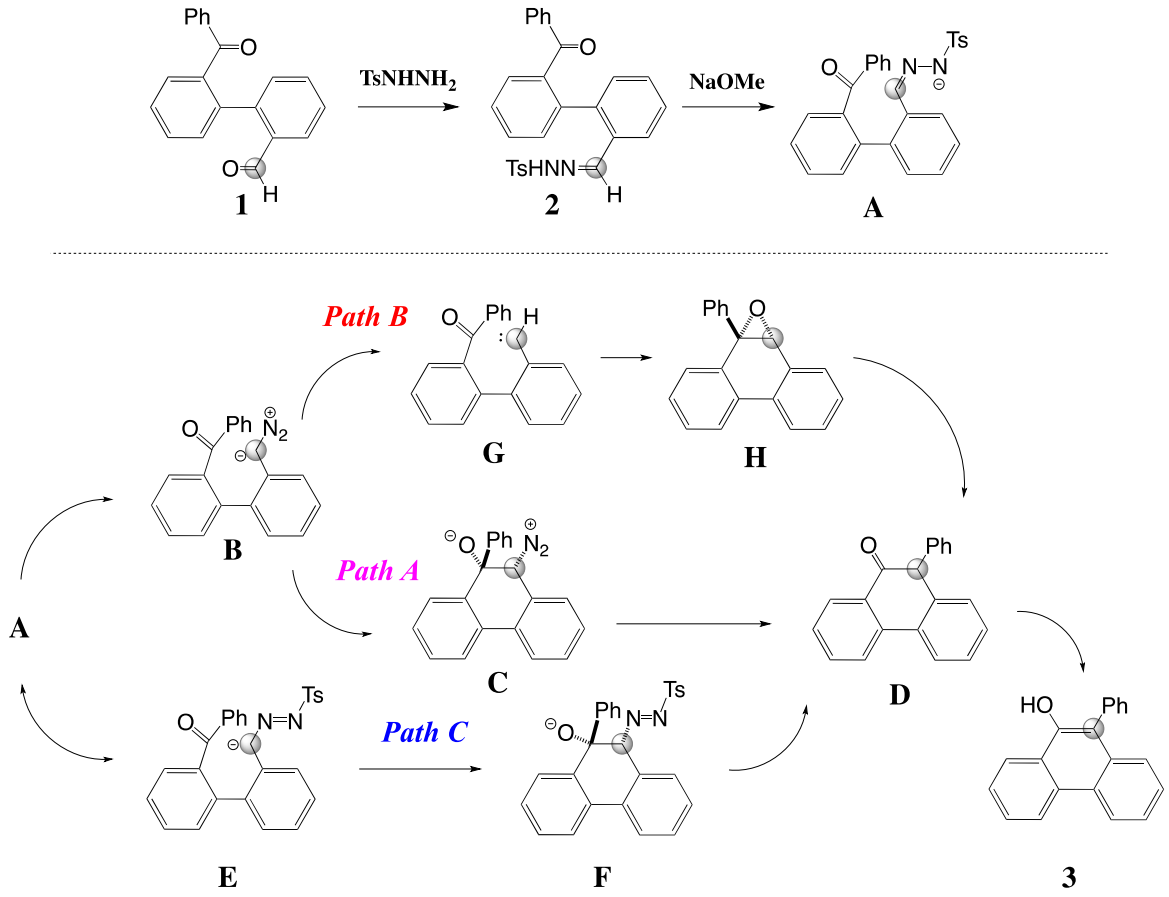


그림 2. Proposed mechanism pathways

그 구조를 바탕으로 Gaussian09 의 CPCM method 를 이용해 solvent correction 을 진행했다.

전이 상태에 대한 TS calculation 은 탄소-탄소 간 결합이 형성되는 key step 에 한정해 최적화를 진행했다. 얻어진 전이 상태 구조는 Vibrational frequency calculation 을 통해 음의 진동수 유무와 그에 해당하는 주파수의 진동이 탄소-탄소 간 결합 형성을 야기하는 방향인지 여부로 평가했다. 각 전이 상태 구조는 모두 한 개의 음의 진동수를 가졌고 (표 1), 이 값에 해당하는 진동은 탄소 간의 거리가 가까워 지는 모드였다. 전이 상태 구조는 IRCcalculation 을 통해 확인되었다 (**그림 4**). 반응은 N-tosylhydrazone 이 substrate 의 carbonyl

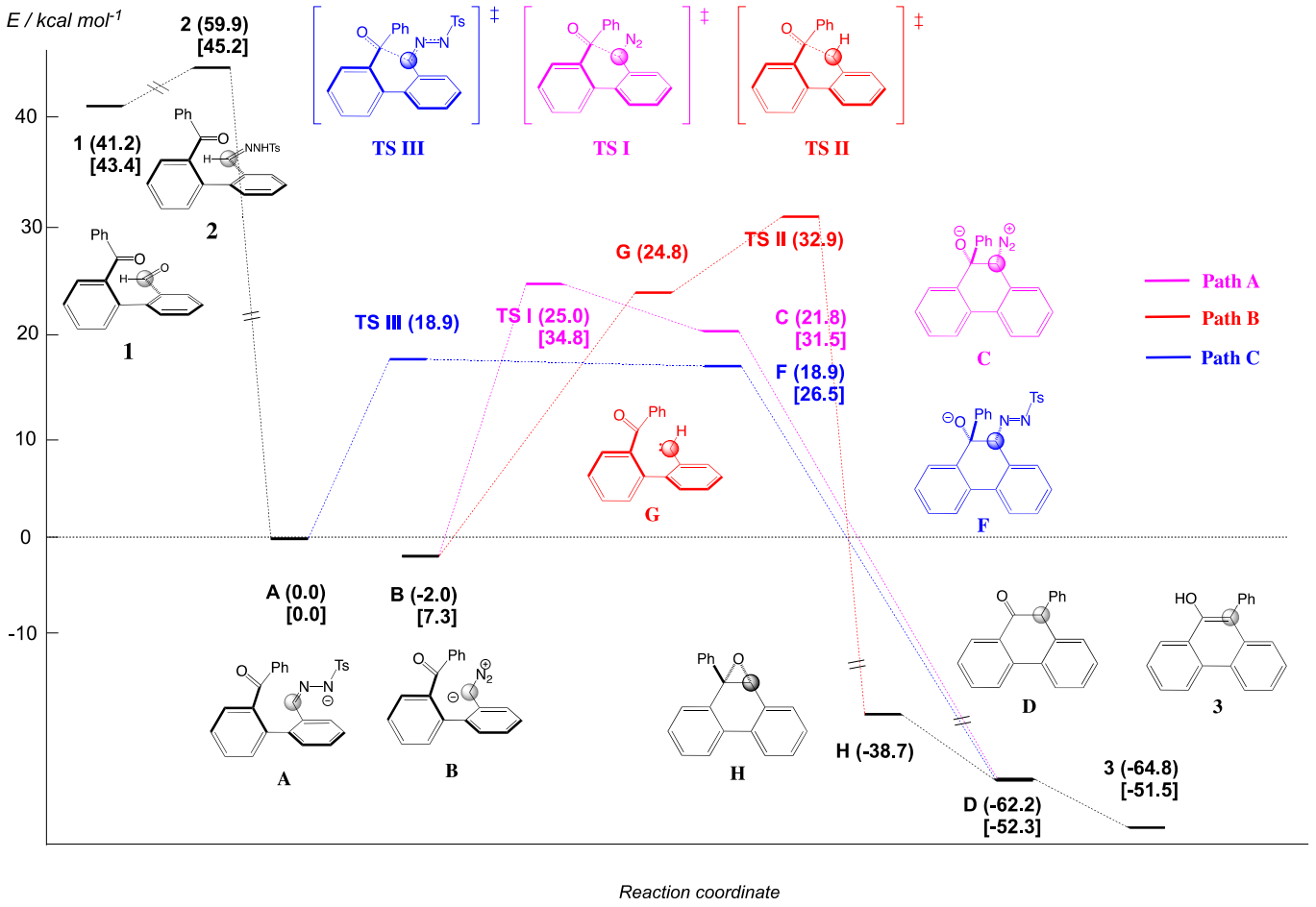


그림 3. Energy diagram calculated by B3LYP/6-31+G(d,p) level followed by CPCM solvent correction. [X.X] means energy calculated by B3LYP/6-31G(d) level followed by CPCM solvent correction.

group 에 insertion 되면서 시작한다. 이 단계는 중간체 2 의 *in situ* generation 을 위한 것으로, 일반적인 imine 형성 단계를 거쳐 생성된다. 1→2 단계는 약 18 kcal/mol 의 에너지를 흡수하는 흡열 반응이므로 반응이 정방향으로 진행되기 위해서는 외부의 에너지가 필요하다. 이 사실은 전구체 2 를 만들기 위해 70℃ 로 30 분 가열해야 한다는 실험적 사실과 일치한다. 일단 2 가 생성되고 나면 나머지 단계들의 energy barrier 는 상대적으로 높지 않기 때문에 상온에서 반응을 진행 할 수 있다. mono(N-tosylhydrazone) 2 가 sodium methoxide 에 의해 deprotonation 되면 tosylhydrazone salt A 가 형성된다.

반응 경로는 **A** 의 형성 후 tosylate 의 해리 여부에 따라 *path A* 혹은 *path B, C* 로 나누어진다. tosylate 가 해리 된다면, **A** 는 diazo compound **B** 로 전환된다. 이때, **B** 는 N_2 의해리 여부에 따라 *path A* 와 *path B* 로 나뉜다. N-N 결합이 유지되는 *Path A* 의 경우, **TS I** 를 거쳐 intramolecular C-C bond formation 이

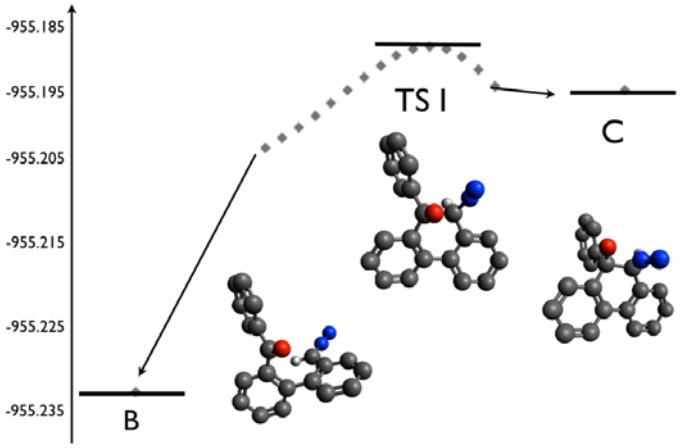


그림 4. IRC forward and reverse calculation result using B3LYP/6-31G(d) level

	TS I	TS II	TS III
Negative Frequency(cm-1)	-373.47	-161.63	-346.40

표 1. Negative frequency calculated by TS calculation followed by Vibrational frequency calculation using B3LYP/6-31+ G(d,p) level

일어난다. **TS I** 은 중간체 **C** 보다 3.3 kcal/mol, 중간체 **B** 보다 27.1 kcal/mol 높은 에너지를 보였다. 생성된 **C** 는 N_2 가 해리 되면서 동시에 1, 2-phenyl shift 가 일어난다 (**C→D**). 이 과정은 84.0 kcal/mol 이 방출되는 큰 발열 과정이다. 일반적으로 unusual 한 1, 2-phenyl shift 의 driving force 는 열역학적으로 안정한 중간체 **D** 를 형성하기 때문이다. **D** 는 염기 촉매 하의 Keto-enol tautomerization 을 통해 conjugation 을 형성하는 enol form 으로 enolization 된다. 결과적으로 가장 안정한 생성물 conjugated **3** 이 생성된다.

Path B 의 경우, N_2 가 해리되어 triplet carbene species **G** 를 형성하는 dissociative mechanism 을 따른다. Carbene 은 일반적으로 singlet state 혹은 triplet state 로 존재할 수 있는데, 6-31+G(d,p) level 에서 Geometry optimization 을 수행한 결과, triplet state 의 구조가 3.3 kcal/mol 정도 더 안정했다. 이 Carbene species 는 **TS II** 를 거쳐서 *path A* 와 동일한 중간체인 epoxide 를 형성한다. 6-31+G(d,p) level 에서 양전하를 띤 탄소와 음전하를 띤 산소가 공존하는 중간체는 전하 분리의 불안정성 때문에 곧바로 epoxide 를 형성하는 것으로 나타났다. Epoxide 는 1, 2-phenyl shift 를 통해 **D** 를 생성한다 (**H→D**).

Path C 는 **A** 와 공명 구조 관계인 **E** 로 부터 시작한다. **A** 와 **E** 는 이론적으로 같은 에너지 준위를 갖는다. 이들은 tosylate 의 해리 없이 C-C bond formation 이 일어난다. **TS III** 는 이 반응 경로의 전이 상태 구조이다. 놀랍게도 전이 상태 에너지 준위는 생성물인 **F** 의 에너지보다 0.001kcal/mol 높았다. tosyl substituent 의 steric hindrance 가 있음에도 불구하고, *path C* 의 전이 상태 에너지 준위는 *path A* 혹은 *path B* 보다 낮았다. C-C bond 가 생성된 중간체 **F** 의 에너지 준위 또한 *path A* 의 중간체 **C** 보다 안정하다. **F** 는 **A** 로 돌아가는 역반응의 활성화 에너지가 매우 낮기 때문에 쉽게 탄소-탄소 결합이 깨질 수 있다. 하지만, **D** 가 생성되는 반응이 매우 exothermic 하기 때문에 충분한 열이 가해진다면 열역학적으로 안정한 **D** 가 생성될 것으로 예상된다.

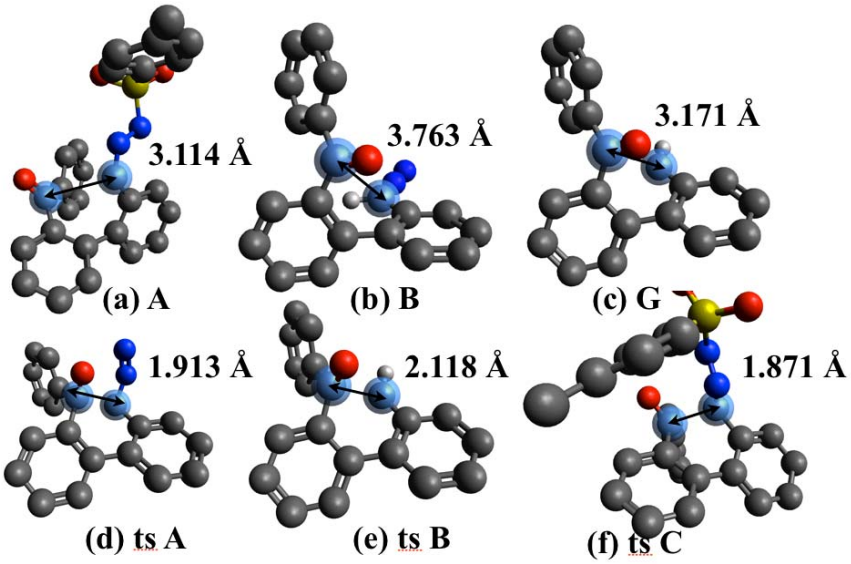
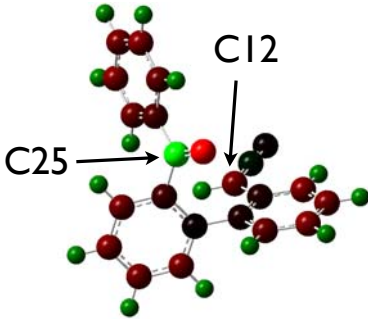


그림 5. Optimized structures of key intermediates calculated by B3LYP/6-31+G(d,p) level. Non reactive hydrogen atoms are omitted.

	1	2	3	A	B	C	D
length (Å)	4.185	3.728	1.372	3.114	3.763	1.542	1.533
compound	F	G	H	TS A	TS B	TS C	
length (Å)	1.713	3.171	1.487	1.913	2.118	1.871	

표 2. Distance between two reactive carbon atoms calculated by B3LYP/6-31+G(d,p) level

반응의 메커니즘에서 가장 중요한 단계는 C-C bond formation 이 일어나는 단계이다. **그림 5** 에 구조 최적화를 진행한 C-C bond formation step 의 key structure 를 나타내었다. A 는 TS III 의 precursor, B 는 TS I 의 precursor, G 는 TS II 의 precursor 로써, 탄소 간 거리 변화가 가장 작은 경우는 carbene 을 형성하는 *path B* 이다. 에너지적으로 가장 불안정한 중간체를 형성하는 carbene 중간체의 탄소 간 거리가 가장 가까운 이유는 steric hindrance 가 가장 작기 때문으로 예상된다. Diazo substituent 가 결합한 다른 경로들과는 다르게 carbene 중간체의 경우 탄소에 원자단이 없다.



NBO Charge	A	B	G
C12(C-N)	-0.497	-0.224	-0.032
C25(C-O)	0.414	0.556	0.559

표 3. Natural bond orbital charge of two reactive carbon atoms calculated by B3LYP/6-31+G(d,p) level

뒤이어 우리는 C-C bond formation 의 원천을 파악하기 위해 C-C bond 가 생성되기 직전의 중간체에 대해 NBO charge analysis 를 수행했다 (**표 3**). 친핵체로 작용하는 탄소는 C12, 친전자체로 작용하는 탄소는 C25 이다. 계산 결과 공격 당하는 탄소 C25 의 전하는 세 경우 모두 +0.5 정도로 비슷했지만 공격하는 탄소 C12 의 전하에는 큰 차이를 보였다. *Path C* 의 중간체인 **A** 의 전하가 가장 anionic 했고, carbene 을 형성하는 *path B* 의 중간체인 **G** 의 전하가 가장 cationic 했다. 특히 **G** 의 전하는 0 에 매우 가까운 값을 얻어 친핵체로 작용하기에 어려울 것으로 예상되었다. 위와 같은 결과들을 종합해 볼 때, 활성화 에너지가 낮고 중간체의 구조가 안정한 *path C* 가 에너지적으로 가장 plausible 한 메커니즘으로 예상된다.

우리는 추가적으로 반응의 전자 구조를 자세히 파악하기 위해 탄소에 결합한 phenyl group 을 tertiary butyl group 으로 치환해 구조 최적화를 진행했다 (**그림 7**). 결과적으로, 에너지 도표의 경향성은 대부분 phenyl group 의 계산 결과와 일치했다. 가장 큰 차이를 보이는 단계는 Keto-enol tautomerization 이 일어나는 **D'→3'** 단계였다. Phenyl group 이 치환된 경우 **D** 의 구조 보다 enol form 을 갖는 **3** 의 구조가 더 안정했지만, *tert*-Butyl group 이 치환된

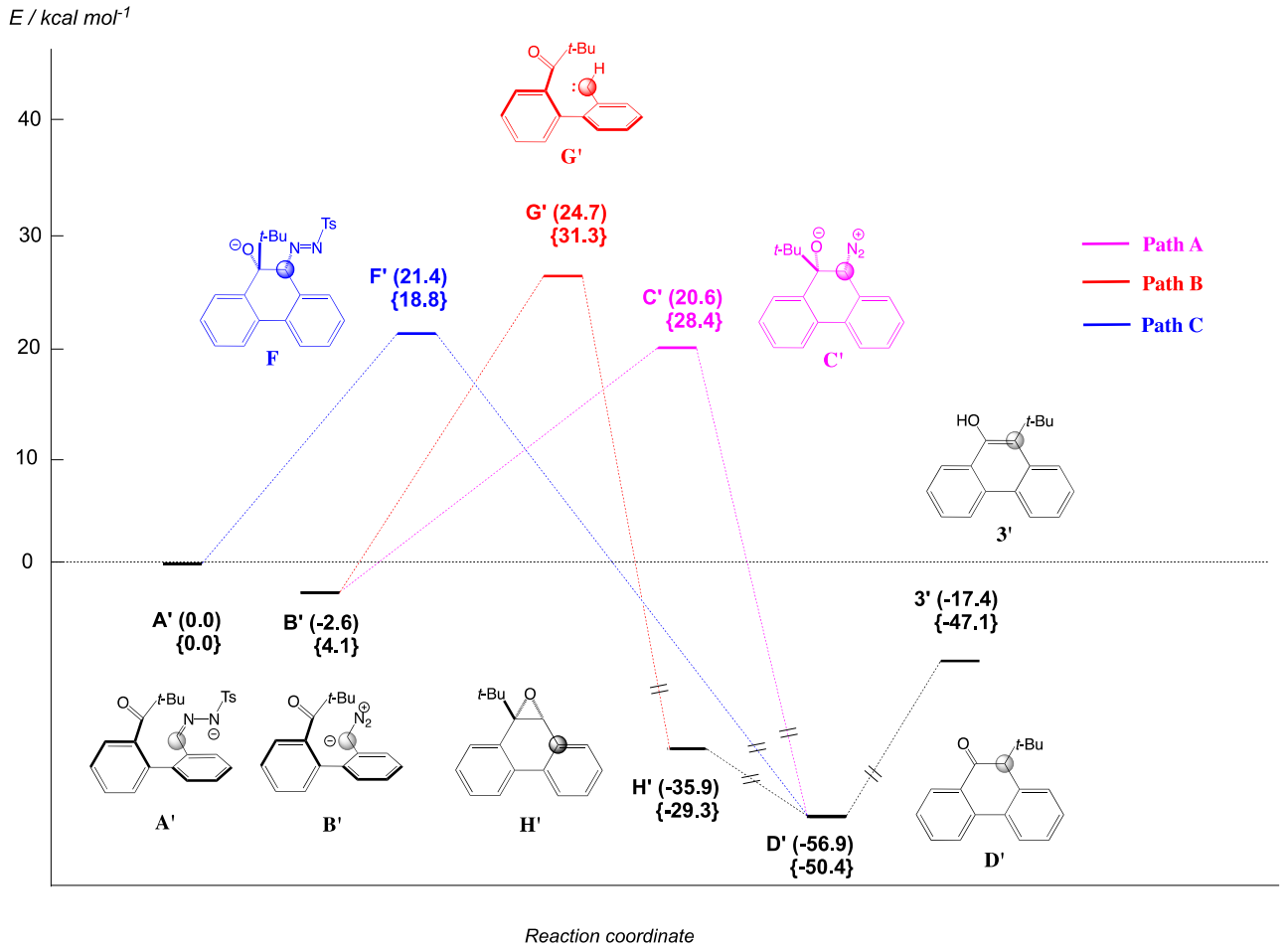


그림 6. *tert*-Butyl substituted energy diagram calculated by B3LYP/6-31+G(d,p) level followed by CPCM solvent correction. {X.X} means energy calculated by B3LYP/6-31G(d) level without CPCM solvent correction.

경우 Keto form 을 갖는 D'이 더 안정했다. Enol form 으로 tautomerize 되면 conjugated system 을 형성함에도 불구하고 Keto form 이 더 안정한 이유는 *tert*-Butyl group 의 steric bulkiness 로 설명할 수 있다. D'은 *tert*-Butyl group 의 입체 장애를 최소화 하기 위해 뒤틀린 평면 구조를 갖지만, enolization 된 3' 의 경우 conjugation system 을 형성해 같은 평면 상에 탄소가 존재해야 한다. 즉, *tert*-Butyl group 과 직접적인 반발력을 온전히 받기 때문에 상대적으로 불안정해진다. 이 계산 결과는 실제 실험에서 생성물로 Enol form 은 생성되지 않고 Keto form 을 91% 수득률로 얻은 것과 일치하는 결과이다.

4. Conclusion

Catalyst-free new intramolecular C-C bond formation 반응의 메커니즘에 대한 계산 화학적 연구를 진행했다. Diazo moiety 를 갖는 분자의 반응이 일반적으로 진행할 수 있는 세 가지 반응 경로가 제시되었고, DFT functionals 를 이용해 중간체 및 전이 상태 구조에 대한 최적화 구조 및 에너지를 얻었다. 계산 결과, 중간체로 triplet carbene 을 형성하는 *path B* 가 가장 불안정한 중간체들을 보였고, tosylate 가 해리되기 전 탄소-탄소 결합이 형성되는 *path C* 가 가장 plausible 한 반응 경로였다. 반응물의 Phenyl group 을 *tert*-Butyl group 으로 치환한 경우, 반응 경로의 경향성은 전자와 비슷했지만 *tert*-Butyl group 의 steric hindrance 때문에 Keto form 이 더 안정함을 볼 수 있었다.

Acknowledgements

계산에 도움을 주신 옥유화 선배님께 감사드립니다. 이 연구는 EDISION 과제(화학)를 통해 한국과학기술정보원의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

[1] Louis S. Hegedus, Björn C.G. Söderberg, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Chemistry, 3rd Edition* (University Science Books, 2010)
[2] Robert H. Crabtree, The Organometallic Chemistry of the Transition Metals, 5th Edition (Wiley, 2009)
[3] J. Barluenga, M. Tomµs-Gamasa, F. Aznar, C. ValdØs, *Nat. Chem.* 2009, 1, 494.
[4] Y. Xia, P. Qu, Z. Liu, R. Ge, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 2543-2546
[5] Shao, Y.; Molnar, L. F.; Jung, Y.; Kussmann, J.; Ochsenfeld, C.;Brown, S. T.; Gilbert, A. T. B.; Slipchenko, L. V.; Levchenko, S. V.; O'Neill, D. P.; DiStasio, R. A.; Lochan, R. C.; Wang, T.; Beran, G. J. O.; Besley, N. A.; Herbert, J. M.; Lin, C. Y.; Van Voorhis, T.; Chien, S. H.; Sodt, A.; Steele, R. P.; Rassolov, V. A.; Maslen, P. E.; Korambath, P. P.; Adamson, R. D.; Austin, B.; Baker, J.; Byrd, E. F. C.; Dachsel, H.; Doerksen, R. J.; Dreuw, A.; Dunietz, B. D.; Dutoi, A. D.; Furlani, T. R.; Gwaltney, S. R.; Heyden, A.; Hirata, S.;

Hsu, C. P.; Kedziora, G.; Khalliulin, R. Z.; Klunzinger, P.; Lee, A. M.; Lee, M. S.; Liang, W.; Lotan, I.; Nair, N.; Peters, B.; Proynov, E. I.; Pieniazek, P. A.; Rhee, Y. M.; Ritchie, J.; Rosta, E.; Sherrill, C. D.; Simmonett, A. C.; Subotnik, J. E.; Woodcock, H. L.; Zhang, W.; Bell, A. T.; Chakraborty, A. K.; Chipman, D. M.; Keil, F. J.; Warshel, A.; Hehre, W. J.; Schaefer, H. F.; Kong, J.; Krylov, A. I.; Gill, P. M. W.; Head-Gordon, *M. Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006, 8, 3172.

[6] Gaussian 09, Revision A.1: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg,J.L.;Hada,M.;Ehara,M.;Toyota,K.;Fukuda,R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.;Heyd,J.J.; Brothers,E.; Kudin,K.N.; Staroverov,V.N.; Kobayashi, .; Normand,J.;Raghavachari,K.;Rendell,A.;Burant,J.C.;Iyengar,S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O .; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[7] (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. *G. Phys. Rev. B* 1988, 37, 785.

[8] Barone, V.; Cossi, *M. J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 1995-2001.

[9] Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, *F. Chem. Rev.* 1998, 88, 899-926.

[10] J.Cao,M.Miao,W.Chen,L.Wu,X.Huang, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 9329.

[11] A. Fu rstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8087