

# DFT 계산을 이용한 카이랄 $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 에 의한 비대칭 Diels-Alder 고리첨가 반응의 메커니즘 연구

김국현, 김연준, 김우연\*

대전시 유성구 대학로 291, KAIST 화학과, 305-701

전화: (042) 350-2815, 이메일: [wooyoun@kaist.ac.kr](mailto:wooyoun@kaist.ac.kr)

Chemworks (or Chemworks2) ID: ecc13\_KAI\_Diels

## 초록

카이랄  $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 은 Diels-Alder 반응의 친다이엔체로서 dialkylaluminium chloride 촉매하에서 높은 반응성과 부분입체선택성을 가지는 것이 이미 실험적으로 알려져 왔다. 제안된 Diels-Alder 반응의 메커니즘을 토대로 진행한 DFT 계산에서 dimethylaluminium chloride(이하 DMAC)는  $\text{TiCl}_4$  에 비해 높은 endo 선택성을 띄는 반면,  $\text{TiCl}_4$  는 부분입체선택성에서 우세했다. 특히 DMAC 는 현저히 낮은 활성화 에너지를 나타내어 이론적으로 반응속도의 측면에서 상당한 이득이 있음을 예측할 수 있다. 또한 chiral auxiliary 로서 phenyl 과 isopropyl 은 구조적인 차이로 인해 선택성에서 역시 차이를 보였다. 계산화학적 방법을 통한 입체선택적 Diels-Alder 반응의 분석은 알려진 메커니즘에 대한 명확한 증거를 제시할 뿐만 아니라 다른 유기합성 반응에 있어서 새로운 반응을 개발하는 데 이론적인 근거를 뒷받침 한다.

**핵심어** : DFT, Diels-Alder reaction, N-Acyloxazolidinones, diastereoselectivity,

## 서론

Diels-Alder 반응은 1928 년 입증된 이래 수많은 발전을 거듭해왔다. 다양한 카이랄성 친다이엔체와 다이엔, 그리고 루이스 산 촉매들을 도입한 결과, 실로 오늘날에는 거의 완벽하게 입체선택적인 Diels-Alder 반응을 설계하는 것이 가능해졌다. 이 논문에서는 그동안 알려진 Diels-Alder 반응의 응용된 형태 중에서도 특히 카이랄  $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 이 치환된 친다이엔체와 루이스 산 촉매로서 Al, Ti 를 이용하여 이에 따른 차이로 나타나는 결과에 대한 원인을 계산적인 방법으로 밝혀내고, 더 나아가 유기반응에 있어서 계산화학적 방법의 분석이 합성을 계획하는 데에 있어서 충분한 이론적인 근거를 제시할 수 있음을 보여주는 것을 목표로 한다.

1988 년 D.A.Evans 에 의해 선행된 실험에 따르면, carboximide 로 치환된 olefin 이 chiral auxiliary 로 인해 Diels-Alder 반응에서 높은 입체선택성을 나타낸다고 말한 바 있다.<sup>1</sup> 다양한 루이스 산 촉매 중에서도 특히 과량의  $TiCl_4$  와 DMAC 가 눈에 띄는 선택성을 보여주었다. 이 논문에서 Evans 는 예상되는 전이상태의 구조를 바탕으로 선택성의 원인을 예측했으며, 우리는 이를 토대로 DFT 계산을 이용하여 실험의 결과를 분석하고자 한다.

1995 년 B.Jursic 은 간단한 분자에 대한 Diels-Alder 반응의 메커니즘을 다양한 functional 에 대하여 density functional theory(DFT) 계산을 수행한 바 있으며,<sup>2</sup> 우리는 이러한 접근방법이 타당하다고 판단하여 이번 연구를 수행하게 되었다.

## 이론 및 계산방법

다이엔은 N-Acyloxazolidinone 의 chiral auxiliary 와의 입체장애로 인해 해당 면으로의 접근성이 낮아지고, 부분입체선택적인 결과물이 생성된다. 이러한 불포화 N-Acyloxazolidinone 에서 부분입체 이성질면에 대한 선호도는 결합 회전의 자유도에 의존한다. 루이스 산은 그림 1 에서와 같이 두 카보닐기에 배위결합하여 C-N 결합의 회전을 제한하고, 따라서 보다 높은 부분입체선택성을 갖게 한다.<sup>1</sup> 우리는 이러한 기준에 따라 Diels-Alder 반응에 있어서 효율적인 촉매를 개발하는 데에 필요한 이론적인 제안을 하고자 한다. 이를 위해 DFT 계산을 수행하였다.

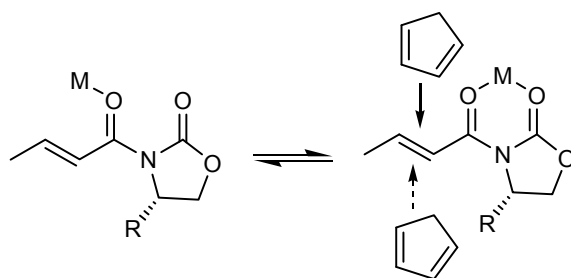


그림 1. Chiral auxiliary 에 따른 다이엔의 접근성

모든 DFT 계산은 Gaussian 09 package<sup>5</sup> 를 통해 진행되었다. 구조 최적화와 vibrational frequency 계산을 통해 반응물과 생성물, 전이 상태의 298.15K 에서의 Gibbs free energy 를 계산하였다. 전이 상태는 일반적인 Diels-Alder 반응에서 실험적으로 알려진 것과 같이 반응물과 생성물 사이에 한 개의 전이상태만 존재한다고 가정하고 계산을 진행하였다.

전이 상태 구조는 일반적으로 쓰이는 QST2 method<sup>6</sup> 와 eigenvector-following

method<sup>7</sup> 를 통해 결정되었다. 반응물과 생성물의 구조를 먼저 최적화를 통해 찾아낸 후 그 두 가지의 구조를 이용해 QST2 를 이용해서 전이 상태를 찾았고, QST2 로 전이상태를 잘 찾지 못하는 경우에는 전이 상태로 추측되는 구조를 이용해서 eigenvector-following method 를 통해 전이 상태 최적화 계산을 진행하였다. 찾은 전이 상태의 구조가 타당함을 보이기 위해 vibrational frequency 계산을 통해 한 개의 imaginary frequency 가 나오는 것을 확인하였고, 그 frequency 에 해당하는 진동 모드를 확인함과 더불어 intrinsic reaction coordinate(IRC)<sup>8</sup> 계산을 통해 원하는 반응물과 생성물 사이의 전이 상태가 찾아졌음을 밝혔다.

Density functional 은 일반적인 유기 분자의 계산에서 구조와 계산이 비교적 잘 맞다고 알려진 B3LYP<sup>9</sup> 을, basis set 은 6-31g(d,p)를 각각 사용하였다. Ti 원자의 경우 effective core potential(ECP)가 포함된 LANL2DZ-ECP<sup>10</sup> basis set 을 사용하였다.

## 결과 및 토의

친다이엔체로 사용된  $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 은 그림 2 에서 보이는 것과 같이 olefin 이 s-trans conformation 에서 chiral auxiliary 와의 심각한 입체장애를 피하기 위해 배타적으로 s-cis conformation 만을 가진다는 것이 이미 실험적으로 증명된 바 있으며,<sup>3</sup> 이는 이번 연구에서 gaussian09 를 이용한 반응물의 최적화에서도 밝혀졌다(그림 3). 또한, 친다이엔체의 olefin 과 carboximide 부분은 비편재화 된 파이결합 MO 의 형성으로 거의 동일한 평면상에 존재한다. 이러한 불포화 N-acyloxazolidinones

반응물에서의 부분입체선택적인 경향은 화합물 내의 chiral auxiliary 와 관련된 결합회전을 제한하는 능력에 의존한다. 이와 같은 맥락에서 볼 때, 루이스 산 촉매는 그림 1 과 같이 두 카보닐 산소에 결합하여 C-N 결합의 회전을 제한하고, 따라서 루이스 산 촉매가 존재하지 않을 경우에 비해 기하급수적으로 반응속도가 증가한다.<sup>1</sup>

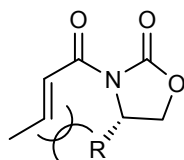


그림 2. s-trans 형태에서 chiral auxiliary 와 olefin 간의 입체장애

다이엔으로 사용된 cyclopentadiene 이 친다이엔체인 불포화 carboxyimide 화합물에 접근하는 방향에 따라 Diels-Alder 반응의 생성물로 그림 3 에서 나타나는 것과 같이 4 가지의 부분입체이성질체가 가능하다. 각각의 생성물들은 서로 다른 전이상태의 구조를 가지므로 활성화 에너지에 있어서 큰 차이를 보인다. 일반적으로 알려진 것과 같이, endo 생성물의 전이상태는 다이엔의 파이결합 오비탈과 N-acyloxazolidinone 의 확장된 파이결합 오비탈 간의 상호작용으로 같은 평면으로 접근하는 exo 형태의 생성물보다 안정한 전이상태의 에너지를 가질 것이다. 또한 si 평면으로 접근하는 cyclopentadiene 은 chiral auxiliary 에 의해 큰 입체적 반발을 겪으므로 re 평면에서 더 쉽게 반응이 일어난다.<sup>1</sup>

DFT 계산을 이용한 카이랄  $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 에 의한 비대칭 Diels-Alder 고리첨가 반응의 메커니즘 연구

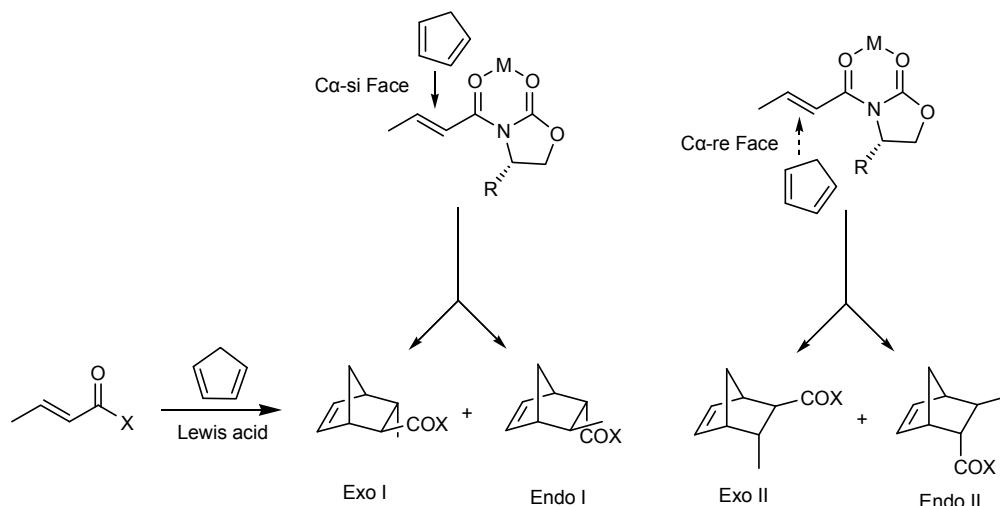


그림 3. 4 가지 부분입체이성질체 생성물

계산을 통해 얻어진 결과는 우리의 이러한 예상을 상당부분 뒷받침 해준다. 먼저 chiral auxiliary 로서 isopropyl 기를 사용한 경우를 살펴보자. 눈에 띄는 데이터는 루이스 산 촉매에 따른  $\Delta G^\ddagger$ 의 변화이다. DMAC 을 촉매로 사용한 경우,  $\text{TiCl}_4$  를 사용했을 때에 비해 약 13kcal/mol 정도 더 낮은  $\Delta G^\ddagger$ 를 보인다. 이는 IRC 분석으로 전이상태를 확인하지 못한 3 가지 구조 모두  $\text{TiCl}_4$  를 촉매로 사용한 경우임을 생각했을 때, DMAC 에 비해 상당히

entry	stereochemistry	Lewis acid catalyst	$\Delta G^\ddagger$ / kcal·mol <sup>-1</sup>	$\Delta G$ / kcal·mol <sup>-1</sup>
1a	Endo I	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	20.64	7.15
1b	Endo II	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	22.96	7.83
1c	Exo I	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	21.16	6.42
1d	Exo II	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	Not found	6.59
1e	Endo I	$\text{TiCl}_4$	33.42	12.84
1f	Endo II	$\text{TiCl}_4$	35.80	13.42
1g	Exo I	$\text{TiCl}_4$	33.84	12.00
1h	Exo II	$\text{TiCl}_4$	35.88	12.34

전이상태가 불안정함을 알 수 있다.

표 1. Chiral auxiliary 로서 isopropyl 을 사용했을 때 계산된  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta G$  의 값

Entry	stereochemistry	Lewis acid catalyst	$\Delta G^\ddagger$ / kcal·mol <sup>-1</sup>	$\Delta G$ / kcal·mol <sup>-1</sup>
2a	Endo I	Et <sub>2</sub> AlCl	20.15	5.28
2b	Endo II	Et <sub>2</sub> AlCl	19.93	6.50
2c	Exo I	Et <sub>2</sub> AlCl	20.65	5.59
2d	Exo II	Et <sub>2</sub> AlCl	21.33	5.87
2e	Endo I	TiCl <sub>4</sub>	33.38	12.24
2f	Endo II	TiCl <sub>4</sub>	35.16	12.71
2g	Exo I	TiCl <sub>4</sub>	34.13	11.93
2h	Exo II	TiCl <sub>4</sub>	35.47	12.49

표 2. Chiral auxiliary로서 phenyl을 사용했을 때 계산된  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta G$ 의 값

뿐만 아니라 chiral auxiliary에 의한 평면선택성도 두드러진다. 다이엔이 si 평면으로 접근하여 생성되는 생성물인 Endo II와 Exo II의  $\Delta G^\ddagger$ 가 그렇지 않은 경우에 비해 약 2 kcal/mol 더 높게 나타나고, 이는 촉매의 종류와 상관없이 일정한 차이를 나타낸다. 그러나 endo 선택성에서는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 같은 방향의 생성물을 비교했을 때 Endo I과 Endo II는 각각 Exo I와 Exo II에 비해 고작 0.1~0.5 kcal/mol 낮은  $\Delta G^\ddagger$ 를 갖는다. 이러한 경향성은 phenyl chiral auxiliary에 대해서도 동일하게 확인할 수 있다. 1d의 경우 여러 번의 시도에도 불구하고 전이상태의 구조를 찾는데 실패했는데, 그 원인은 화합물의 높은 불안정성에 기인하는 것으로 보인다(그림 4).

그림 4에서 보이는 것과 같이, cyclopentadiene과 isopropyl 사이의 강한 입체반발은 다이엔의 반응중심탄소가 olefin에 다가가는 것을 방해한다. 이와 같은 불안정성은 다른 Exo I 화합물에서도 볼 수 있으며, 따라서 이 반응은 실험실에서 쉽게 일어나지 않을 것으로 예측할 수 있다. 또한 대부분의 경우 Endo I이 Endo II보다 약 2 kcal/mol 정도 낮은  $\Delta G^\ddagger$ 를 갖는 것에 반해, 2b에서는 Endo II가 Endo I보다 낮은  $\Delta G^\ddagger$ 를 보인다. 이는 전이상태에서 cyclopentadiene의 파이결합과 같은 편에 있는 phenyl기의 파이결합의



DFT 계산을 이용한 카이랄  $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 에 의한 비대칭 Diels-Alder 고리첨가 반응의 메커니즘 연구

상호작용으로 설명할 수 있다. 둘 사이의  $\pi$ -stacking 은 전이상태를 안정화시키고 결국 비정상적으로 낮은  $\Delta G^\ddagger$ 를 보인다(그림 5).

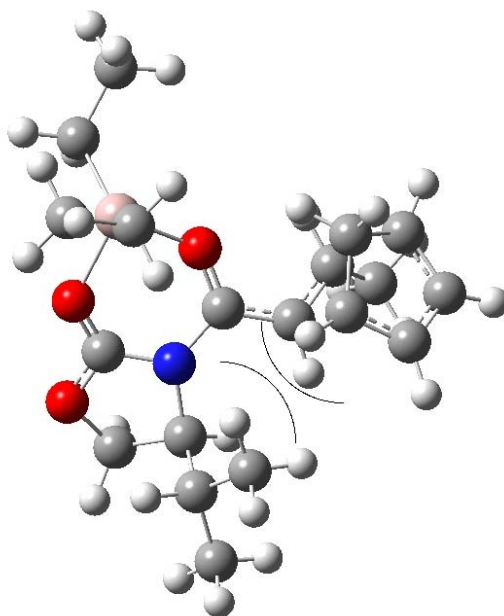


그림 4. DFT 로 계산한 1d 반응물의 최적화 된 구조

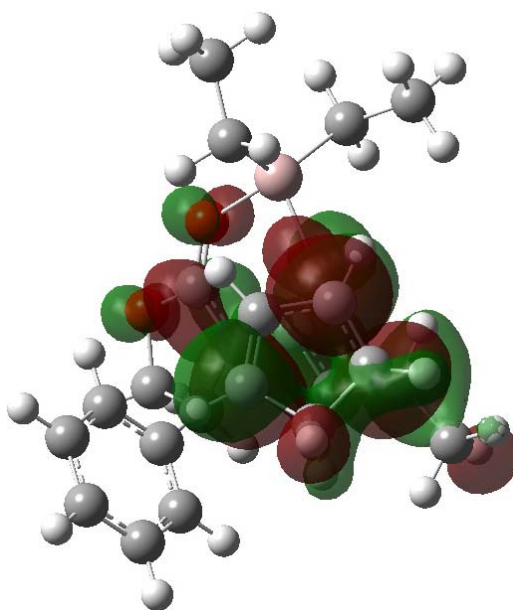
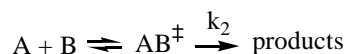


그림 5. DFT 로 계산한 2b 전이상태의 최적화 된 구조

반응의  $\Delta G$  는  $\Delta G^\ddagger$ 에 대한 경향성을 지지한다. Ti complex 의 불안정성은 Hammond 가설에 따라 Al 에 비해 높은  $\Delta G^\ddagger$ 가 관측될 것임을 예측할 수 있다. 그리고 이는 낮은 반응속도로 이어져 실험에서 낮은 수득률을 나타낼 것이다.

반응속도상수로 계산한  $\Sigma\text{Endo}/\Sigma\text{Exo}$  및 Endo I/Endo II 값은 위에서 활성화에너지를 통해 예상한 결과를 체계적으로 보여준다. 우리는 Transition state theory(TST)에 따라 반응속도상수,  $k(T)$ 를 다음과 같이 근사할 수 있다.<sup>4</sup>



$$k(T) = \frac{kT}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

여기서  $kT/h$  는 상수이므로 따라서  $k(T)$ 는  $\exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$ 에 비례한다는 것을 알 수 있다. 각각의 경우에 대한  $\exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$  및  $\Sigma\text{Endo}/\Sigma\text{Exo}$ , Endo I/Endo II 값이 표 3 에 나타나 있다. Chiral auxiliary 로서 phenyl 기가 사용된 경우, isopropyl 에 비해 높은 endo 선택성을 나타낸다. 또한 Lewis acid 촉매로 Al 이 사용된 경우가 Ti 보다 높은 endo 선택성을 나타낸다. 그러나 놀랍게도 두 Endo 생성물에 대한 입체평면 선택성에 있어서는 정확히 반대의 결과가 나타났다. 결과에 따르면 phenyl 보다 isopropyl 이, Al 보다 Ti 가 더 높은 평면선택성을 보인다. 이는 두 지표 사이에 연관이 있음을 의미한다. 두 평면사이의 활성화에너지 차이가 커지면 상대적으로 endo/exo 의 활성화에너지 비율이 낮아지고, 반대의 경우도 마찬가지이다. 이 결과는 실제 실험결과와도 잘 맞는다. 같은 당량의 Lewis acid 촉매를 사용했을 때,  $\Sigma\text{Endo}/\Sigma\text{Exo}$  는  $\text{TiCl}_4$  와 DMAC 에 대해 각각 9.9 와 11 의 값을 가지나 Endo I/Endo II 의 각각 2.7 과 1.7 로 계산결과와 동일한 경향성을 나타낸다.

DFT 계산을 이용한 카이랄  $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 에 의한 비대칭 Diels-Alder 고리첨가 반응의 메커니즘 연구

entry	chiral auxiliary	Lewis acid catalyst	$\Sigma$ Endo/ $\Sigma$ Exo	Endo I/Endo II
A	ipr	Et <sub>2</sub> AlCl	2.42 <sup>a</sup>	50.54
B	ipr	TiCl <sub>4</sub>	1.99	55.24
C	ph	Et <sub>2</sub> AlCl	4.31	0.68
D	ph	TiCl <sub>4</sub>	3.37	20.01

표 3. 표 1 과 2 를 통해 계산한  $\Sigma$ Endo/ $\Sigma$ Exo 및 Endo I/Endo II (<sup>a</sup>1a/1c 로 계산된 비율)

만약 chiral auxiliary 를 phenyl 이 아닌 benzyl 로 바꾼다면, 그림 6 과 같이  $\pi$ -stacking 으로 인해 olefin 의 한쪽 면이 완전히 가리워져 평면 선택성이 증가할 것이다. 추후에 계산을 통해 이를 검증하고자 한다.

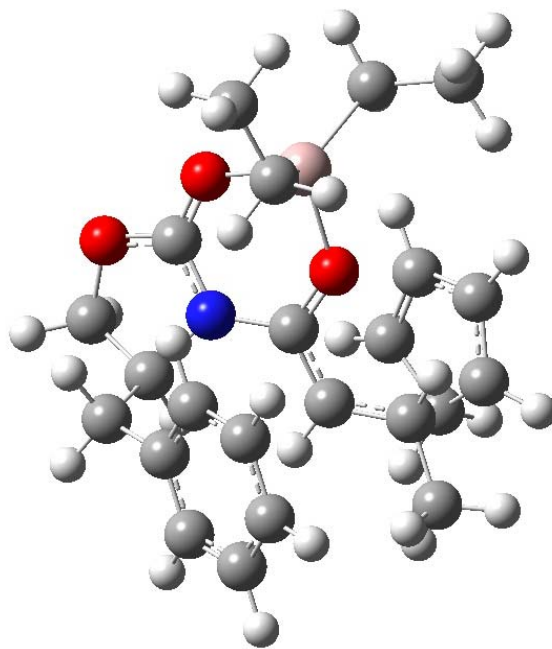


그림 6. Gaussview 로 예측한 chiral auxiliary 로서 benzyl 을 사용했을 때 전이상태의 구조

## 결론

불포화 N-acyloxazolidinone 은 Diels-Alder 반응에 있어서 효과적인 부분입체선택적 친다이엔체이다. 이는 Lewis acid 촉매와 chiral auxiliary 의 변화를 줌으로서 원하는 생성물에 대한 선택성을 높일 수 있다는 점에서 가치가 있다. 이 연구를 바탕으로 앞으로 Diels-Alder 반응에 사용되는 다양한 촉매에 대한 계산화학적 발전이 있기를 기대한다.

## 참고문헌

1. D. A. Evans et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
2. Branko Jursic, Zoran Zdravkovski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, *2*, 1223.
3. Montaudou, G. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95(19)*, 6365.
4. Paul L. Houston, *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*; Dover Publications, 2006.
5. Gaussian 09, Revision **A.1**, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C.

DFT 계산을 이용한 카이랄  $\alpha,\beta$ -불포화 N-Acyloxazolidinone 에 의한 비대칭 Diels-Alder 고리첨가 반응의 메커니즘 연구

Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

6. Chunyang Peng, H. Bernhard Schlegel, *Israel Journal of chemistry*, **1993**, *33*, 449.

7. John C. Mauro, Roger J. Loucks, Jitendra Balakrishman, *J. Phys. Chem. A.*, **2005**, *109*, 9578.

8. H. P. Hratchian, H. B. Schlegel, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 61.

9. Axel D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

10. P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.