

산화첨가반응의 수득률에 미치는 용매효과에 관한 이론적 연구

이철재 · 김병소[†]영남이공대학 화장품 · 화공계열
(2010년 5월 26일 접수, 2010년 6월 24일 채택)

Theoretical Study of Solvent Effect on Yield of Oxidative Addition Reaction

Chul-Jae Lee and Byung-So Kim[†]Division of Chemical Industry, Yeungnam College of Science & Technology, Daegu 705-703, Korea
(Received May 26, 2010; Accepted June 24, 2010)

본 연구에서는 1,3-dicarbonyl 화합물과 올레핀 화합물의 산화첨가반응에서 $Ag_2CO_3/celite$ (SC)를 촉매로 하여 1,3-cyclohexandion (1,3-CHD)과 ethyl vinyl ether (EVE)를 acetonitrile (AN), dimethyl sulfoxide (DMSO), benzene (BZ), heptane (HT)을 각각 용매로 하여 반응을 진행시켜 보았다. 그 결과 수득률이 78, 40, 15, 10%로 나타났다. 따라서 이러한 용매의 효과에 따른 수득률의 변화를 알아보기 위하여 하이퍼캠의 반경험적 방법으로 PM3와 ZINDO/1 파라미터를 이용하여 이론적 고찰을 해 보았다.

In present work, oxidative addition reaction of 1,3-cyclohexandion (1,3-CHD) with ethyl vinyl ether (EVE) was attempted utilizing $Ag_2CO_3/celite$ (SC) reagent. In order to optimize reaction conditions, we surveyed several solvents for the production of dihydrofuran with the (SC) system. The yield of the acetonitrile (AN), dimethyl sulfoxide (DMSO), benzene (BZ), and heptane (HT) are given 78, 40, 15, and 10%, respectively. Therefore, we studied the solvent effects on yields by using PM3 and ZINDO/1 parameter of semi-empirical method of HyperChem7.0 molecular modeling program.

Keywords: $Ag_2CO_3/celite$, 1,3-cyclohexandion, ethyl vinyl ether, oxidative addition

1. 서 론

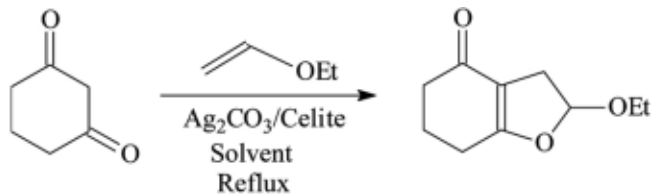
오늘날 컴퓨터의 발달과 함께 정보화 사회로의 발전은 새로운 유기 반응의 개발과 사용을 매우 빠른 속도로 발전시키고 있으며, 이 중 자유라디칼을 이용하여 탄소-탄소 결합을 형성하는 반응은 유기화학 분야에서 중요한 한 분야를 차지하고 있다. 이러한 자유 라디칼 반응 중 전이금속 복합체를 이용한 산화 라디칼 생성방법이 많이 보고되어 있다[1-4]. 라디칼의 생성에 이용된 전이금속 원소 중에서 Ag(II)을 이용한 것은 Hajek[5]에 의해 카르보닐 화합물에 올레핀을 이용하여 탄소-탄소 결합이 형성된다는 것이 처음으로 보고되었으며, 그 후 Saegusa[6]은 Ag(I) 금속염에 의한 라디칼 반응을 이용하여 카르보닐 화합물에서 이합체를 보다 쉽게 합성하는 방법이 개발되었다. Ag(I) 금속염을 라디칼 반응에 산화제로서 널리 사용한 예는 Rapopot[7]와 Fetizon[8]의 연구 그룹에서 알코올을 알데히드나 케톤화합물로 산화시키는 반응이 대표적인 경우라 할 수 있다. 특히, 다이하이드로퓨란이나 퓨란 화합물은 자연계에 가장 널리 존재하는 헤테로고리 화합물의 하나이며, 여러 가지 생물학적 활성을 지니는 특성 때문에 의약산업과 관련하여 많은 연구가 진행되고 있다[9-11]. 따라서 이러한 퓨란류 등의 합성법과 수율과의 관계는 매우 중요하며 더욱이 유기합성반응

에서 용매의 선택도 매우 좋은 수율을 얻기 위한 중요한 요소 중의 하나로 인식되고 있다. 용매의 선정 방법에서는 주로 극성용매나 비극성 용매를 선택하여 합성반응을 진행하여 높은 수율이 얻어지는 용매를 사용하게 되는데 이러한 합성반응에서 용매의 선정은 많은 실험의 필요성과 시행오차를 수반하는 경우가 많다.

따라서 이 분야의 이론적인 연구는 양자역학적인 방법의 직접적 도입이 어려우므로 고전 역학적 방법으로 컴퓨터를 이용한 분자역학 (Molecular Mechanics, MM)[12]방법을 이용하고 있다. 분자역학 방법은 실험에 나타난 결과를 토대로 할 경우 그 결과의 해석에 있어서 계산량이 양자역학적 방법보다 월등히 작아서 분자 및 합성반응의 시스템 설계의 경우 분자역학에 그 기초를 두고 있으며, 부분적으로 양자역학적 방법을 접속시키고 있다. 따라서 반응물간의 착물 또는 거대분자의 구조를 제안하는 도킹(Docking)[13]기술을 이용하고 최종적으로는 반응의 각 단계별 물리적 특성을 파악하기 위한 양자역학적 에너지 및 파라미터는 MM2, MNDO, EHMO, PM3, ZINDO/1 및 *ab initio* 등에 의해 많이 이루어지고 있다[14-20].

따라서 본 연구에서는 이러한 이론적 배경을 바탕으로 하여 SC의 금속 복합체를 산화제로 이용하여 1,3-CHD과 EVE를 AN, DMSO, BZ, HT을 각각 용매로 사용한 반응을 모델로 하여 2-Ethoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzo[b]furan-4-one (2-EHFO)을 직접 합성한 후 그 수율을 측정해 보고 %수율과 용매효과의 상관성에 대한 이론적 연구를 수행하였다.

[†] 교신저자(e-mail: bskim@ync.ac.kr)



Scheme 1. Reaction for radical cyclization of 1,3-CHD compound with EVE.

2. 실험

2.1. 시약 및 기기

합성에 사용된 시약과 용매는 Aldrich사의 특급시약을 사용하였으며, 합성물의 분리에 사용된 column chromatography는 Merck silica gel 60 (7734)을 사용하였으며 용리제는 ethyl acetate/hexane을 부피비로 혼합하여 사용하였다. 또한 합성물의 구조 확인을 위하여 FT-IR은 JASCO FT-IR 5300 Spectrometer를 사용하여 측정하였고 ¹H-NMR 스펙트럼은 Bruker Model ARX (300 MHz)를 이용하여 CDCl₃를 용매로 하여 측정하였다.

2.2. SC 복합체의 제조

셀라이트를 10% 염산이 포함된 methyl alcohol로 세척한 후 중화될 때까지 증류수로 세척한 다음 drying oven에서 120 °C로 24 h 동안 건조시켰다. Mechanical stirrer가 장치된 500 mL, 2-neck round flask에 질산은 34 g을 취해서 증류수 200 mL에 녹여 넣고 celite 30 g을 가했다. 여기에 sodiumcarbonate decahydrate 30 g을 취해서 300 mL의 증류수에 녹인 용액을 천천히 가한 후 10 min 동안 더 교반을 수행하였다. 반응이 완전히 종결된 후 yellow-green 색깔의 침전물을 여과한 후 vacuum drying oven에서 24 h 건조시킨 다음 전기로에서 300 °C 조건에서 2 h 동안 처리한 후 최종적으로 얻어진 SC 복합체를 사용하였다.

2.3. Dihydrofuran 고리화합물의 합성

2-Neck round flask에 1 mmol의 1,3-CHD를 취해서 AN에 가하여 녹이고 여기에 5 mmol의 EVE를 가한 후 SC 복합체(2.2 mmol, 50 wt% on celite)를 실온에서 가하였다. 질소기류 하에서 2 h 동안 reflux 시킨 후 반응이 완결되었음을 확인하고 실온으로 냉각한 후 여과하여 반응과정에서 환원된 은 입자를 제거하고 남은 여액을 감압 농축시켜 칼럼크로마토그래피(eluent:hexane/ethylacetate = v/v)로 분리하였다. 위와 동일한 방법으로 DMSO, BZ, 그리고 HT를 각각 용매로 하여 dihydrofuran 고리화합물을 합성하고 용매에 따른 각각의 수득률을 측정하였다.

2.4. 2-EHFO의 구조확인

실험 2.3의 방법으로 2-EHFO의 화합물을 얻었다. (Scheme 1) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (1H, dd, J=7.2, 3.3 Hz), 3.91 (1H, m), 3.64 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.35 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.04 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz); IR (neat) 2943, 1634, 1406, 1375, 1348, 1242, 1179, 1059, 1042, 901 cm⁻¹.

2.5. Dihydrofuran 고리화합물의 메커니즘 설정 및 계산과정

먼저 dihydrofuran 고리화합물의 계산을 위하여 관련 반응조건을

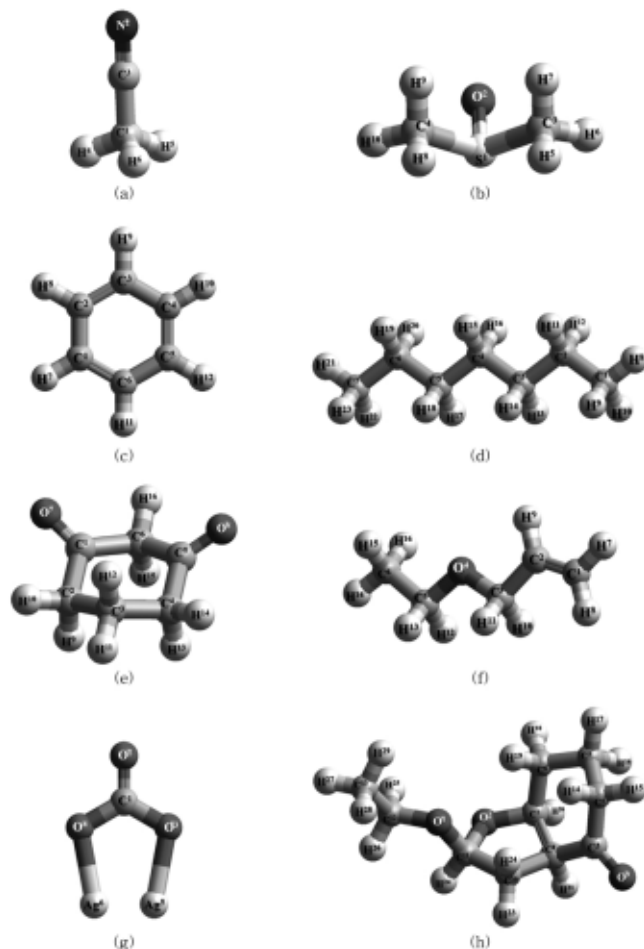


Figure 1. Optimized structures of (a) AN, (b) DMSO, (c) BZ, (d) HT, (e) 1,3-CHD, (f) EVE, (g) *SC, and (h) 2-EHFO at the PM3 and *ZINDO/1 calculation.

Table 1. Experimental Data of Yield for Variable Solvents

Solvents	Reaction time (h)	Yield (%)
AN	2	78
DMSO	1.5	40
BZ	4	15
HT	4	10

Scheme 1에 나타내었으며 본 합성에 사용된 용매와 각 반응물을 HyperChem7.0 Program의 반경험적 방법에 의한 PM3와 ZINDO/1 파라미터를 이용하여 Figure 1에 나타낸 바와 같이 각 분자의 최적모델을 설정한 후 안정화에너지, 생성엔탈피, ΔE(E_{LUMO}-E_{HOMO}), 그리고 쌍극자힘(μD)과 전체에너지 값을 계산하여 합성실험에서 얻어진 결과를 토대로 수득률에 미치는 용매의 영향을 알아보았다.

3. 결과 및 고찰

SC를 촉매로 하여 1,3-CHD과 EVE를 AN, DMSO, BZ, 그리고 HT를 각각 용매로 하여 반응시켜 얻어진 2-ethoxy-2,3,4,5,6,7-hexahy-

Table 2. PM3 Calculated Quantum Chemical Quantities for Solvents

Solvents	E_{LUMO} (eV)	E_{HOMO} (eV)	$\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ (eV)	ΔH_f (kcal/mol)	E_{bind} (kcal/mol)	μD (Debyes)
AN	1.3314	-12.3959	13.7273	22.8194	-588.2666	3.250
DMSO	0.2442	-9.3630	9.6072	-39.1146	-819.4656	4.517
BZ	0.3896	-9.7577	10.1473	23.2873	-17199.3089	0.081
HT	3.3006	-11.2629	14.5635	-45.6195	-2075.4815	0.065

Table 3. PM3 Calculated Quantum Chemical Quantities for 1,3-CHD, EVE, (2-EHFO), and SC

Ractants (Products)	E_{LUMO} (eV)	E_{HOMO} (eV)	$\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ (eV)	ΔH_f (kcal/mol)	E_{bind} (kcal/mol)	μD (Debyes)
1,3-CHD	0.3595	-10.9276	11.2871	-88.0656	-1649.3396	3.395
EVE	1.1244	-9.9979	11.1223	-32.0528	-1467.0818	1.222
SC*	-0.7675	-8.1612	7.3937	-490.6547	-81810.5782	13.628
(2-EHFO)	0.6147	-10.6564	11.2711	-138.5362	-2859.7452	2.008

*Calculated by ZINDO/1 parameter

Table 4. Comparison of PM3 Calculated Total Energy of Solvents and Products

Solvents	Total energy (kcal/mol)	Reactants (Products)	Total energy (kcal/mol)
AN	-10257.58	1,3-CHD	-32796.63
DMSO	-18661.62	EVE	-23979.74
BZ	-18513.97	SC*	-82786.99
HT	-24854.62	(2-EHFO)	-53351.67

*Calculated by ZINDO/1 parameter

drobenzo[b]furan-4-one의 수득률을 Table 1에 나타내었다. 그 결과를 살펴보면 AN, DMSO, BZ, 그리고 HT의 경우 각각 78, 40, 15, 그리고 10%의 순으로 나타났다. 또한 반응시간의 경우 2, 1.5, 4, 그리고 4 h 이 소요된 것으로 나타났다. 따라서 본 합성반응을 모델로 했을 경우 AN이 수득률과 반응시간을 고려해 볼 때 최적의 용매란 사실을 확인할 수 있었다. 따라서 이러한 실험결과의 요인을 알아보기 위하여 합성에 사용된 용매분자의 구조를 Hyper Chem package (V 7.0)의 반경험적 PM3 파라미터를 이용하여 계산하여 최적화된 구조를 Figure 1에 나타내었다.

Tables 2~4의 계산 결과는 Figure 1에 나타난 최적화된 용매분자를 모델로 하여 PM3 파라미터의 Polak-Ribiere법을 이용하여 RMS gradient를 0.001 kcal/Å · mol로 계산하여 나타난 결과 값을 정리한 것이다. 먼저, Table 2는 각 용매의 안정성과 관련하여 각 용매의 HOMO, LUMO에너지, 결합에너지(E_{bind}), 형성엔탈피(ΔH_f)에 대한 계산 결과를 나타내었다. Table 2에 나타난 바와 같이 AN, DMSO, BZ, 그리고 HT의 경우 전자를 줄 수 있는 능력의 척도인 HOMO 에너지(E_{HOMO}) 값은 AN의 경우 -12.3959로 가장 낮게 나타났으며 전자를 받을 수 있는 능력의 척도인 LUMO (E_{LUMO}) 에너지 값은 DMSO의 경우 0.2442 eV로 가장 낮게 나타났으며, $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 의 경우 DMSO < BZ < AN < HT의 순으로 나타났으며, 이 결과는 자유용매분자의 안정도가 이 순서임을 의미한다. 이 결과는 Table 3에 나타난 용매의 전체 에너지(Total energy)값과 비교해 보면 HT이 -24854.62 kcal/mol로 다른 용매에 비해 가장 안정한 것으로 나타났다. 또한 DMSO와 BZ의 경우 -18661.62와 -18513.97 kcal/mol로 비슷한 값으로 나타났으며 AN의 경우 -10257.58 kcal/mol로 가장 불안정한 것으로 나타났다.

또한, 극성의 정도를 나타내는 쌍극자힘(μD)은 DMSO < AN < BZ

< HT의 순으로 각각 나타났다. 이러한 결과는 AN과 DMSO의 경우 양과 음의 값으로 편재화 되어 극성 용매임을 알 수 있고, BZ과 HT의 경우 매우 작은 음의 값으로 비편재화 되어 비극성 용매의 성질을 나타낸다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 본 합성반응의 반응물 1,3-CHD, EVE, SC, 그리고 최종 생성물인 2-EHFO의 반응성과 관련된 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 의 결과를 살펴보면, 반응물인 1,3-CHD과 EVE의 HOMO 에너지 값은 -10.9276과 -9.9979 eV로 나타났으며, LUMO 에너지 값은 0.3515와 1.1244 eV로 각각 나타났다. 따라서 1,3-CHD의 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 값이 좀 더 높게 나타난 것은 반응물로서의 안정성이 EVE에 비해 다소 높다는 것을 알 수 있다. 또한 최종 생성물인 2-EHFO의 경우 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 값이 거의 1,3-CHD과 비슷한 값을 나타내고 있다.

본 반응의 촉매로 사용된 SC의 경우 HyperChem7.0의 반경험적 방법으로 ZINDO/1 파라미터를 이용하여 계산해 본 결과 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 값이 7.3937 eV로 가장 낮게 나타났으며, 극성도를 나타내는 쌍극자힘(μD)은 13.628 Debye로 나타났다. 이 결과는 외부로부터 전자를 받아들이는 능력 즉, 산화제로서의 역할이 본 합성반응에서 매우 뛰어난다는 사실을 확인할 수 있었다. Figure 2에 본 합성반응에 사용된 용매, 반응물, 촉매, 그리고 생성물의 HOMO 에너지와 LUMO 에너지의 계산결과를 그래프로 나타내었다. 앞서 살펴본 바와 같이 SC의 경우 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 값이 가장 낮고 HT의 경우 가장 높게 나타남을 확인할 수 있었다.

또한, 반응물과 생성물의 안정도를 알아보기 위하여 각 원자 간의 σ -및 π -결합에 의한 점적분과 공명적분에 의해 얻어진 총 결합에너지(E_{bind})를 살펴보면 최종생성물인 2-EHFO의 경우가 -2859.7452 kcal/mol로 음의 값으로 가장 큰 값을 나타내었다. 이것은 반응물과 비교해 볼 때 약 2배 정도 음으로 큰 값을 나타내고 있다. 이러한 결과는 반응물에 비해 생성물의 안정도가 2배 정도 증가했다는 알 수 있었다. 이와 같은 사실은 확인해 보기 위하여 반응에 사용된 용매, 반응물, 촉매, 그리고 생성물의 전체에너지(E_{tot})값을 계산하여 Table 4에 나타내었다.

반응물인 1,3-CHD와 EVE의 경우 전체에너지 값이 -32796.63과 -23979.74 kcal/mol로 나타났으며 생성물인 2-EHFO의 경우 -53351.67 kcal/mol로 앞에서 설명한 총 결합에너지와 일치하는 결과를 확인할 수 있었다.

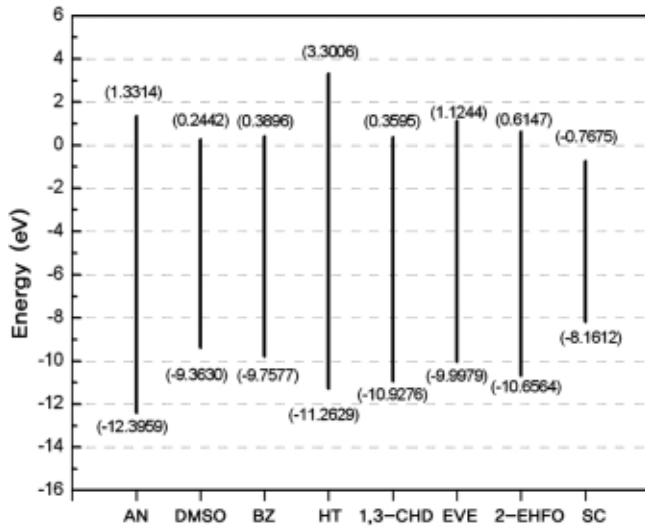


Figure 2. The different HOMO and LUMO energy of reaction materials and products.

4. 결 론

본 연구에서는 1,3-CHD와 EVE의 합성반응에서 SC를 촉매로 하여 용매의 종류를 달리 할 경우 생성물인 2-EHFO의 수득률이 달리 나타난 실험적 결과를 바탕으로 합성반응에 사용된 각 반응용매, 반응물, 생성물, 그리고 촉매를 HyperChem7.0 프로그램으로 PM3와 ZINDO/1 parameter를 이용하여 각 분자의 최적 안정화 모델을 설정한 후 ΔE ($E_{LUMO}-E_{HOMO}$), 쌍극자힘(μD), 그리고 전체에너지(E_{tot}) 값을 계산하여 본 합성반응에서 수득률에 미치는 용매의 영향에 대하여 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 먼저 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 의 경우 $DMSO < BZ < AN < HT$ 의 순으로, 쌍극자힘(μD)의 경우, $DMSO < AN < BZ < HT$ 의 순으로, 그리고 전체에너지(E_{tot})의 경우 $AN < BZ < DMSO < HT$ 의 순으로 나타났다. 이 결과로 볼 때 본 합성반응에서 용매가 수득률에 미치는 영향은 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 의 값이 대체로 작을수록, 쌍극자힘(μD)이 클수록, 전체에너지(E_{tot})의 값이 작을수록 수득률이 높게 나타남을 알 수 있었으며 용매의 극성 정도를 나타내는 쌍극자힘(μD)이 가장 큰 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다. 또한 촉매로 사용된 SC의 경우 $\Delta E(E_{LUMO}-E_{HOMO})$ 의 값이 가장 작게 나타났으며 쌍극자힘(μD)은 가장 높은 값을 나타내었다. 따라서 본 연구 결과는

차후 다이카르보닐 화합물과 올레핀 화합물의 산화첨가반응에서 촉매 및 용매의 선정에 있어서 이론적 데이터로 유용하게 사용될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. M. Julia, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 386 (1971).
2. C. Walling, *Tetrahedron*, **41**, 3887 (1985).
3. M. S. Kharasch, F. S. Arimato, and W. Nudenberg, *J. Org. Chem.*, **16**, 1556 (1951).
4. M. S. Kharasch, F. Kawahara, and W. Nudenberg, *Ibid.*, **19**, 1977 (1954).
5. M. Hajek, P. Silhavy, and J. Malek, *Tetrahedron Lett.*, **15**, 3193 (1974).
6. Y. Ito, S. Fujii, T. Konoike, and T. Saegusa, *Synth. Commun.*, **6**, 429 (1976).
7. H. Rapoport and H. Reist, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 490 (1955).
8. M. Feitizon and M. C. R. Golfier, *Acad. Sci. Ser.*, **267**, 4445 (1968).
9. F. Mehl, I. Bombarda, N. Vanthuyne, R. Faure, and E. M. Gaydou, *Food Chem.*, **121**, 98 (2010).
10. O. Ünsal-Tan, K. Özden, A. Rauk, and A. Balkan, *Europ. J. Med. Chem.*, **45**, 2345 (2010).
11. J. L. M. Tributino, C. D. Duarte, R. S. Correa, A. C. Doriguetto, J. Ellena, N. C. Romeiro, N. G. Castro, A. L. P. Miranda, E. J. Barreiro, and C. A. M. Fraga, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 1125 (2009).
12. N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8122 (1977).
13. R. Klein and H. Wallmeier, *Angew. Chem. Int. Ed., (Eng)*, **26**, 403 (1987).
14. K. Tatsumi, R. Hoffmann, A. Yamamoto, and J. K. Stille, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1857 (1981).
15. R. Hoffmann, *Science*, **211**, 995 (1981).
16. M. D. Su and S. Y. Chu, *J. Phys. Chem.*, **93**, 6043 (1989).
17. B. C. Thompson, Y. G. Kim, and J. R. Reynolds, *Macromolecules.*, **38**, 5359 (2005).
18. Y. Li, H. Li, B. Xu, Z. Li, F. Chen, D. Feng, and J. Zhang, *W. Tian Polymer*, **51**, 1786 (2010).
19. M. D. Su and S. Y. Chu, *J. Phys. Chem.*, **95**, 9757 (1991).
20. M. Gróf, A. Gatial, V. Milata, N. Prónayová, J. Kožisk, M. Breza, and P. Matějka, *J. Mole. Struct.*, **938**, 97 (2009).