

1. EDG<sub>Electron-Donating Group</sub>: **Ortho-Para Product**
2. EWG<sub>Electron-Withdrawing Group</sub>: **Meta Product + Exception**

### 1. EDG<sub>Electron-Donating Group</sub>: **Ortho-Para Product**

공명효과와 유도효과를 종합하였을 때, 벤젠고리에 전자를 공여하는 치환기들을 전자공여기(Electron-Donating Group)라고 한다. 일반적으로 공명효과에 의한 전자공여가 EDG로서 성격을 가지는데 결정적인 요인이다. 때문에 벤젠고리의 반응에 있어서 특징적인 현상이 한 가지 나타나는데, 바로 **Ortho-Para** 자리에 대한 친전자체의 반응자리 선택성이다. E.D.G.가 치환된 벤젠고리가 친전자체와 반응할 시에는 대부분 Ortho-생성물과 Para-생성물의 혼합물을 얻을 수 있으며, Meta-생성물은 거의 얻을 수 없다. 그 이유는 이전의 반응들과 비슷하게 Hammond Postulate으로부터 추론할 수 있다. 자세한 이유는 매우 강한 E.D.G.인 Aniline에 대하여 살펴보면 서술하기로 한다.

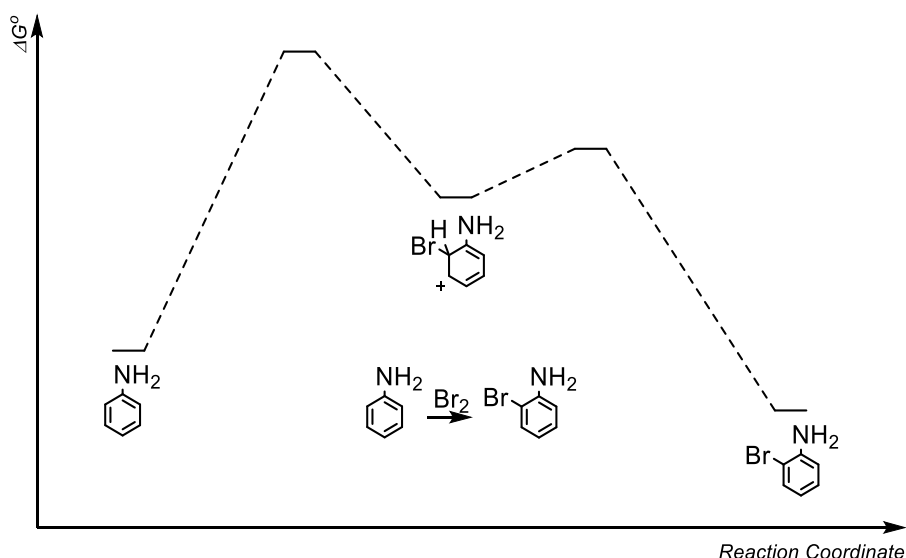
(1) Amine group – **Aniline**

### 1) Ortho-Para 반응자리 선택성

Amine group은 가장 강한 E.D.G. 중 하나이다. 질소 원자는 Heteroatom 중에 공명구조에 의하여 전자쌍을 가장 잘 공여한다. 전기음성도가 상대적으로 작은 편이기 때문이다. 따라서 통상적으로 벤젠이 Br<sub>2</sub>만 존재 시에 E.A.S. 반응을 진행하지 않는 것과는 달리 벤젠 고리에 아민이 치환된 Aniline은 Lewis Acid가 없이도 Br<sub>2</sub>와 반응을 진행한다. 심지어 **Ortho-Para** 자리가 모두 치환된다!



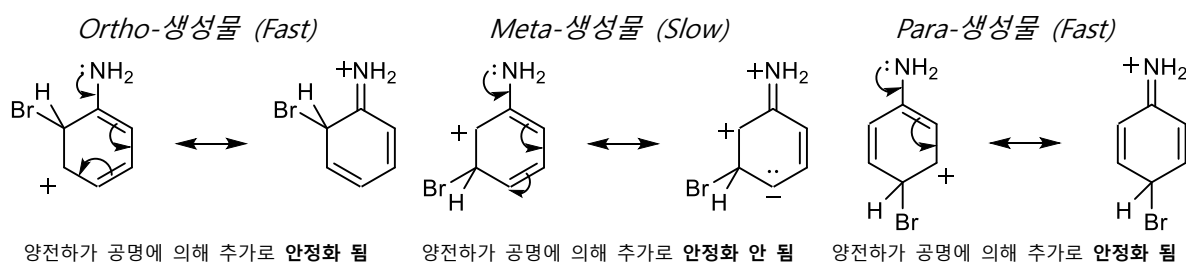
Aniline에서 친전자성 치환반응이 일어날 때의 전이상태를 에너지 다이어그램으로 표현하면 아래와 같다. 총 반응은 i) 친 전자체의 첨가단계 ii) 양성자의 제거단계로 이루어진다. 특히 친전자성 첨가단계에서 방향족성 특



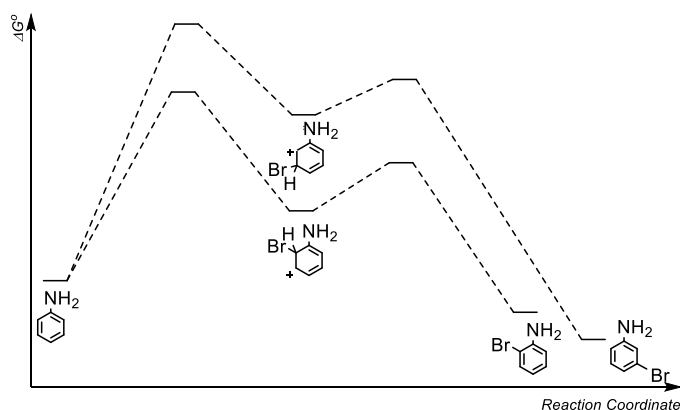
유의 안정성을 상실하여야 하므로, 첫 번째 단계가 속도결정단계인 경우가 많다.

## 2) Hammond postulate과 전이상태의 안정도

첫 단계는 흡열적이므로 그 전이상태의 안정도는 중간체의 안정도를 기준으로 추측할 수 있다. (Late Transition State) 중간체가 안정하면 안정할수록 전이상태도 안정할 것이므로 중간체에서 나타나는 (+) 전하를 얼마나 성공적으로 안정화 할 수 있는 지가 전이상태의 안정도를 결정짓는 요인이다. (+) 전하의 안정화 가부는 공명구조<sup>1</sup>를 살펴보면 알 수 있다. Ortho-Para 자리 치환시에는 (+) 전하가 추가로 안정화 되는 것과는 달리 Meta 치환시에는 추가적인 안정화 요인을 찾을 수 없다.



Ortho 자리에서의 E.A.S.와 Meta 자리에서의 E.A.S.의 반응좌표에 따른 자유 에너지의 변화를 도시하면 아래와 같다. 최종 반응생성물의 안정도는 Meta-생성물이 더 안정하지만<sup>2</sup> 속도 결정단계에서의 에너지 준위가 높아 반응의 주생성물은 Ortho, Para 생성물이다.



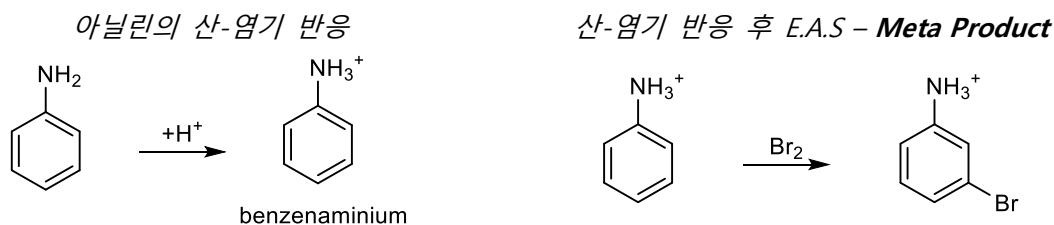
## 3) Lewis Acid 조건에서 Aniline의 반응: 산-염기 반응의 위험성 (심화논점)

Aniline은 벤젠고리를 매우 활성화 한다는 점에서 매력적인 치환기이지만 Aniline의 질소는 산-염기 반응에도 능하므로 Lewis-Acid 사용시에는 주의를 요한다. 가령 친전자체의 반응성을 높이고자

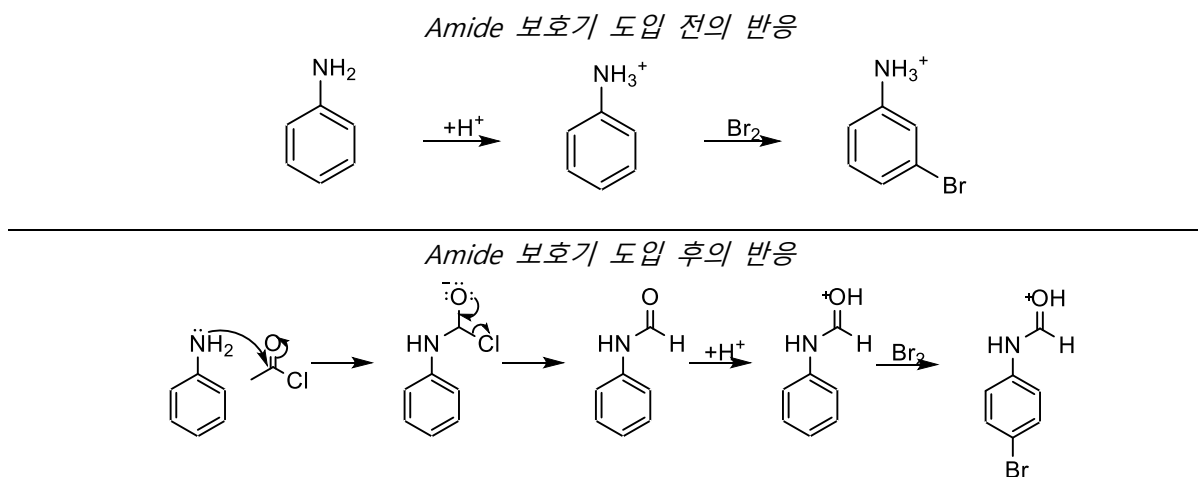
<sup>1</sup> 유발효과에 비하여 공명효과의 기여도가 더 크다고 전제한다. 공명효과에 의한 안정화 요인만 살펴보면 충분하다. 공명효과에서 중요한 차이가 나타나므로 유발효과에 의한 전이상태의 불안정화 요인은 고려하지 않는다.

<sup>2</sup> Ortho 자리의 장점은 일반적으로 분자내 수소결합을 할 수 있다는 점이다. 그러나 분자내 수소결합을 하기에는 Br의 전기음성도가 낮은 편이므로 이 경우에는 장점을 살릴 수 없다. 반면에 -Br의 크기를 고려하였을 때, Ortho 자리의 단점인 입체장애는 피할 수 없다고 판단함이 상당하다. 따라서 입체장애가 없는 Meta-생성물이 Ortho-생성물에 비하여 미묘하게 더 안정하다.

Lewis-Acid를 사용하면 아래와 같은 산-염기반응이 우선하여 일어난다. 반응결과 형성되는 Ammonium(-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)는 매우 강하게 고리를 비활성화하는 한편, 친전자성 치환반응의 반응자리 또한 Meta로 바뀌게 된다.



이 같은 문제점을 해결하기 위하여 일반적으로 Amide 결합을 활용한다. 아래는 Amine에 Amide를 도입하는 오래된 방식이다. 전자가 부족한 Carbonyl 기에 Amine이 첨가된다<sup>3</sup>. 아래는 반응의 예시<sup>4</sup>이다.



## (2) Hydroxyl group – Phenol

Hydroxyl group은 Amine group에 비하여 약한 E.D.G.이지만 여전히 매우 강한 E.D.G. 중 하나로 분류된다. 가령 Phenol에 Br<sub>2</sub>를 첨가하면 Lewis Acid 없이도 상온에서 Aniline과 같이 반응한다.

치환기의 종류	Bromination 속도	Phenol의 Bromination 결과
Ph-H (Benzene)	1	
Ph-OH (Phenol)	≈ 10 <sup>9</sup>	
Ph-NH <sub>2</sub> (Aniline)	≈ 10 <sup>14</sup>	

Phenol의 반응자리 선택성과 관련하여 추가로 i) 분자내 수소결합에 의한 Ortho 선택성과 ii)

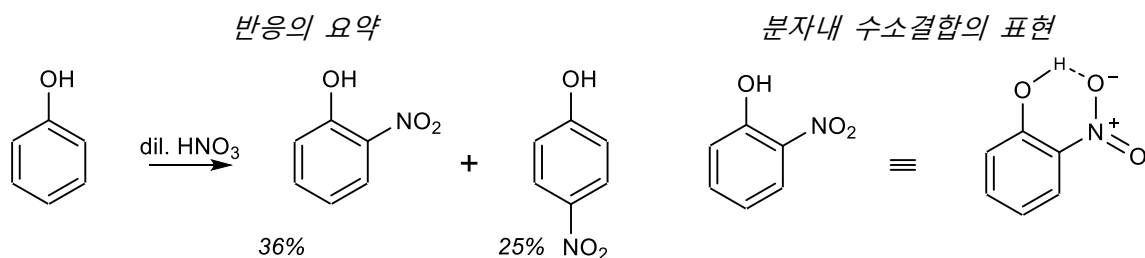
<sup>3</sup> 이러한 반응 양식 Nucleophilic Addition에 대해서는 Carbonyl group과 함께 자세히 다루기로 한다.

<sup>4</sup> Amide 보호기를 도입한 후에는 벤젠고리에 대한 질소의 전자공여 정도가 약해져 Bromination이 한 번만 진행된다. 다만 이 경우에도 Ortho-Para에 대한 반응자리 선택성을 확인할 수 있으며, 입체장애까지 고려하였을 때에는 주로 Para 생성물에 대한 선호가 나타난다. 실제로 예시와 같은 반응조건에서는 Para 생성물의 수율이 84%에 달하였다.

Kolbe-Schmitt 반응을 살펴볼 필요가 있다.

### 1) 분자내 수소결합에 의한 반응자리 선택성

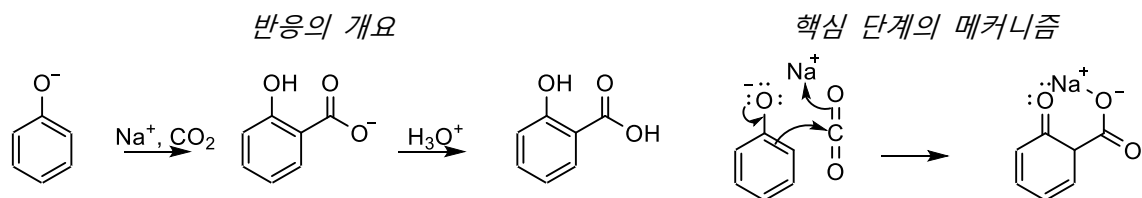
분자내 수소결합은 5각 내지 6각 고리를 만들 수 있을 때 특히 문제된다. Aniline의 Bromination에서 입체장애에 의하여 Para 생성물이 미세하게 유리하였던 점과는 반대로 분자내 수소결합이 강한 경우에는 Ortho 생성물이 미세하게 더 많이 만들어진다.



※ 상대적으로 Ortho 생성물의 끓는점이 낮음

### 2) Kolbe-Schmitt 반응 (심화반응)

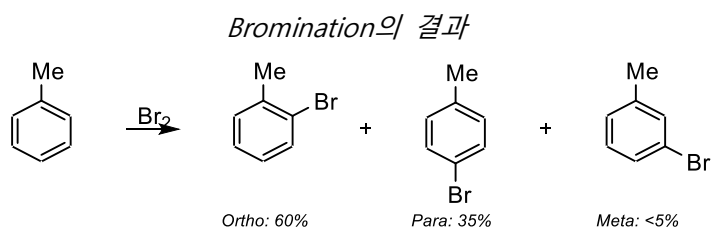
Amine과 Hydroxyl group 보다 더 벤젠 고리를 활성화하는 치환기도 있다. 바로 Amine과 Hydroxyl group의 음이온<sup>5</sup>이다. 염기조건에서 친핵체라고 할 수 있는 벤젠고리의 활성도가 추가로 증가하게 된다. 매우 강한 활성화에 의하여 Phenoxide는 Aniline과 Phenol에서는 관찰하기 힘든 반응을 진행한다. 바로  $\text{CO}_2$ 와 반응하는 것이다. 발견자의 이름을 따서 이 반응을 Kolbe-Schmitt 반응이라고 한다.  $\text{Na}^+$ 의 반응 참여에 의하여 **Ortho 생성물을 선택적으로 얻을 수 있다.**



### (3) Methyl group (약한 EDG): Toluene

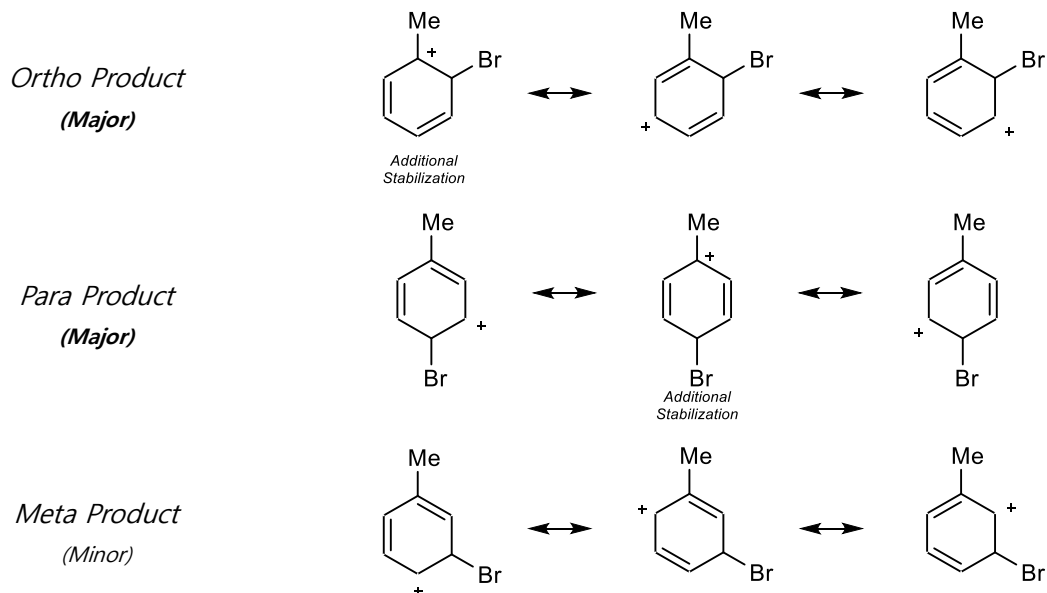
#### 1) Toluene의 반응성과 반응자리 선택성

Toluene의 Methyl group 또한 Amine이나 Hydroxyl group과 같이 E.D.G.에 속한다. 다만 벤젠고리의 활성화 정도는 미약하여 가장 간단한 Bromination 시에도 Lewis Acid가 필요하다. Phenol이나 Aniline과 달리 Bromination이 한 번만 일어난다.



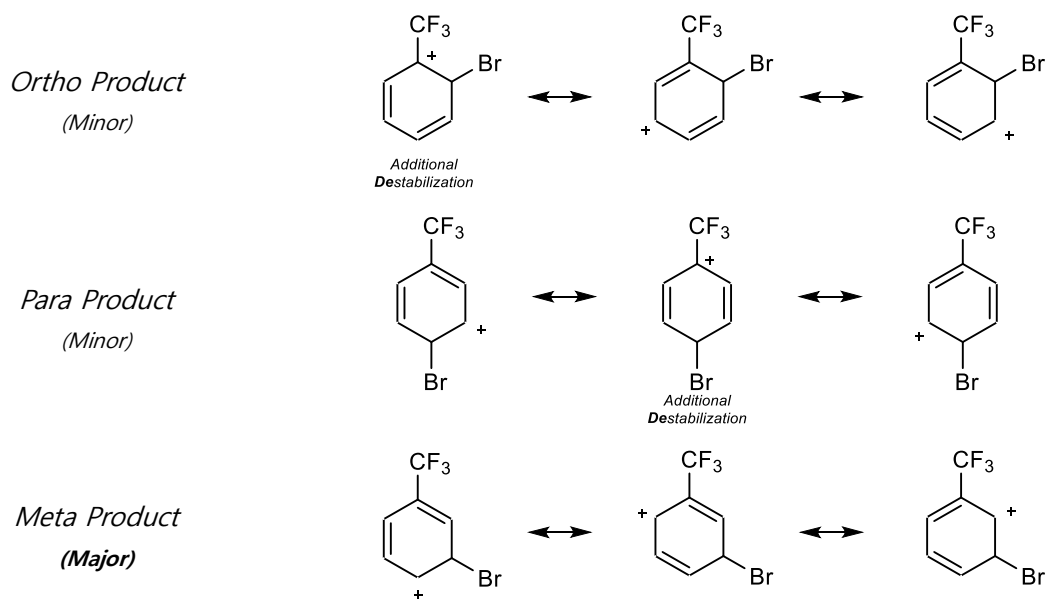
<sup>5</sup> 참고로 Phenol의 음이온인 Phenoxide는 Aniline 보다도 더 반응성이 좋다. 친핵성도를 판단하는 일반원칙에 비추어 보았을 때, 당연한 결론이라고 할 수 있다. 원소의 종류보다 전하의 유무가 더 중요한 요소이다.

Ortho와 Para에 대한 반응자리 선택성이 나타나는 이유 또한 다른 E.D.G.와 동일한 방식으로 설명할 수 있다. 여러 공명구조들 중에 Methyl group에 의하여 추가적인 안정화가 나타나는 공명구조가 있을 경우를 찾으면 된다.



## 2) $-CF_3$ 치환기 – 매우 강한 E.W.G. (심화논점)

가장 전기음성도가 높은 원소인 F가 삼치환된  $CF_3$ 는 대표적인 전자끄는기이다. 그 이유는  $-CH_3$ 의 정반대라고 할 수 있다. 바로 공명구조상에 나타나는 추가적인 불안정화이다. 인접한 (+) 전하가  $CF_3$ 에 의하여 불안정화 되는 장면을 살펴볼 수 있다



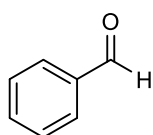
## 2. EWG<sub>Electron-Withdrawing Group</sub>: Meta Product

(1) 강한 EWG: Carbonyl group과 Sulfone group, Nitro group

### 1) 벤젠고리의 비활성화

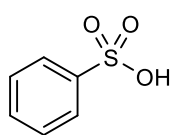
치환기가 전자를 당기는 기인지 여부를 판단함에 있어서도 원칙은 동일하다. 공명구조에 의한 추가적인 안정화 및 유발효과를 살펴보면 된다. 공명구조와 유발효과가 상충되는 경우에는 어느 요소가 더 결정적인 요소인지 추가로 검토할 필요가 있다. 이하에서 살펴볼 Carbonyl group과 Sulfone group 및 Nitro group은 그런 측면에서 E.W.G.임을 쉽게 파악할 수 있다. 공명효과와 유발효과 모두 벤젠고리의 전자를 빼앗는 것으로 나타난다.

Benzaldehyde

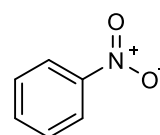


가장 덜 비활성화

Benzenesulfonic Acid



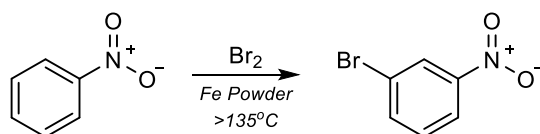
Nitrobenzene



가장 비활성화

비활성화정도도 상당하여, Nitrobenzene을 Bromination 하기 위해서는 Lewis Acid 뿐만 아니라 추가적인 가열이 필요하다.

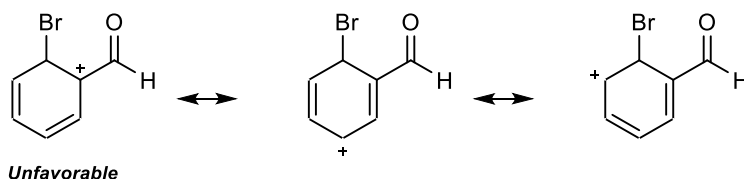
Nitrobenzene의 Bromination



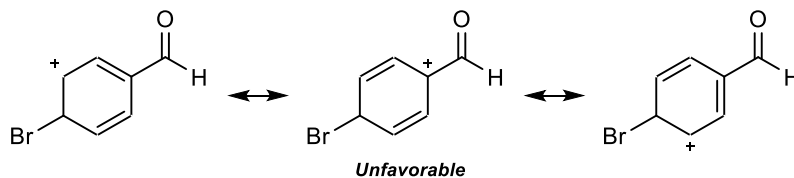
### 2) Meta Product가 만들어지는 이유

공명구조에 대한 자세한 분석은 아래와 같다. Ortho와 Para 치환 시에는 더 불안정한 공명구조를 발견할 수 있는 반면에 Meta 치환의 경우에는 더 불안정한 공명구조를 발견할 수 없다.

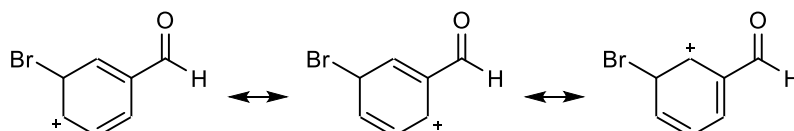
Ortho Product  
(Minor)



Para Product  
(Minor)



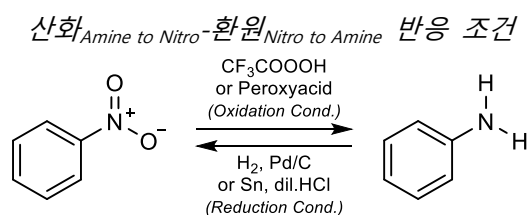
Meta Product  
(Major)



다만 상술한 바와 같이 Meta 자리에서 반응이 진행되는 경우에도 벤젠 고리 자체의 전자 밀도는 감소한 상태이므로 E.W.G.가 없는 Benzene 고리에 비해서 반응속도가 더 느리다.

### 3) Nitrobenzene과 Aniline의 상호변환

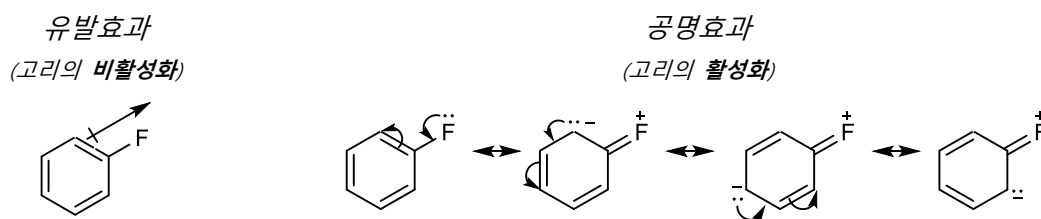
Nitrobenzene과 Aniline은 치환기유형의 양극단에 있다고 하여도 과언이 아니다. *Aniline*의 벤젠고리는 **매우 활성화**되어 있으며 E.A.S. 반응결과 **Ortho, Para** 생성물을 주로 얻는다. 정반대로 *Nitrobenzene*은 친전자체와 반응 시 **반응성이 매우 약하며**, E.A.S. 반응결과 **Meta** 생성물을 주로 얻을 수 있다. 다만 Aniline과 Nitrobenzene은 비교적 상호변환이 용이하여, 반응자리를 조절함에 있어서 이 둘을 상호 변환 하는 단계가 결정적인 경우가 많다<sup>6</sup>. 각 반응조건은 Amine과 Nitro group이 서로 산화-환원 관계에 있다는 점에 착안하면 쉽게 이해할 수 있다.



## (2) 약한 EWG: Halide group

### 1) 벤젠 고리의 비활성화

Halide의 경우에는 유발효과와 공명효과가 상충한다. 유발효과에 따르면 17족의 원소들이 일반적으로 C에 비하여 전기음성적이므로  $\sigma$  결합을 통하여 고리를 비활성화한다. 그러나 반대로 공명효과에 따르면, 할로젠도 Heteroatom이며, 비공유전자쌍을 가지고 있기 때문에 벤젠고리에  $\pi$  전자를 공여해준다.



실험결과에 따르면 Benzene에 비하여 Halobenzene은 반응성이 더 떨어진다. 이는 **유발효과가 공명효과에 비하여 더 중요한 요인**임을 의미<sup>7</sup>한다.

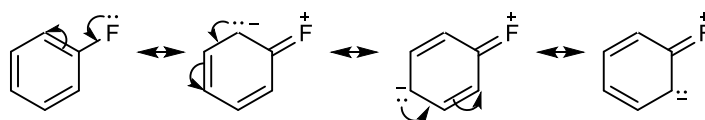
<sup>6</sup> 가령 Meta-치환 Aniline을 주생성물로 얻고 싶은 경우에는 Nitrobenzene 상태에서 반응을 진행할 후에 Nitro group을 Amine group으로 환원시켜주는 방법을 사용한다.

<sup>7</sup> Halogen은 전기음성도가 매우 크므로 할로젠에 (+) 전하가 위치한 공명구조의 경우에는 그 기여도가 크지 않다. 때문에 질소나 산소에 비하여 공명구조에 의한 고리의 활성화 정도가 약하게 나타난다. 일반적으로는 공명효과가 더 중요한 요인이다.

## 2) Halobenzene의 반응자리 선택성

Halobenzene이 벤젠에 비하여 비활성화 되어 있다는 점은 확실하다. 다만 다른 E.W.G.가 그러하듯 Meta 생성물이 주생성물로 얻어지는 것은 아니다. 이 점이 Halobenzene의 독특한 면이다. **고리는 비활성화 됐으나, Ortho-Para 생성물이 주생성물이다.** 고리가 비활성화된 까닭은 상술했듯이 유발효과가 매우 강하기 때문이다. 주의할 점은 비활성화된 벤젠고리의 여러 반응자리 중에서도 **상대적으로 전자밀도가 풍부하여 덜 비활성화된 반응자리가 있다는 점이다.** 우리에게 익숙한 방식으로 그 반응자리를 찾아낼 수 있다. 바로 공명구조의 분석이다!

## Fluorobenzene의 공명구조

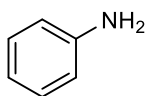


상기 공명구조에 나타나듯이 Ortho와 Para 자리에 미미하게나마  $\delta^-$ 가 위치한다는 사실을 확인할 수 있다. 실제로 **Ortho-Para 자리에서의 반응이 상대적으로 더 빠르게 일어난다.** 아래는 반응의 예시이다.

Halobenzene의 Nitration		출발물질			생성물			상대적인 반응속도 (Benzene에 비해)
					ortho	meta	para	
	$\xrightarrow{\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4}$		para-product	X = F	13	0.6	<b>86</b>	0.18
				X = Cl <sup>8</sup>	35	0.9	<b>64</b>	0.064
				X = Br	45	0.9	<b>56</b>	0.060

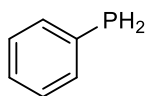
<sup>8</sup> (심화논점) Cl은 N과 비슷한 전기음성도를 가졌다. 그럼에도 불구하고 반응속도가 매우 저하되는 이유를 이해하기 위해서는 p 오비탈의 크기를 비교해 보아야 한다. 비슷한 논점은 N과 P, O와 S 사이에서도 관찰된다. 분자 간 반응에 있어서는 2p 오비탈에 비하여 3p 오비탈의 반응성이 더 좋으나, **분자 내의 상호작용**(가령 공명구조를 통한 벤젠고리의 활성화 여부)에 있어서는 **p 오비탈의 크기가 유사한지 아닌지가 더 중요한 요인**이므로 주의를 요한다.

## 벤젠 고리의 활성화 정도



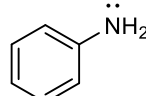
더 활성화

탄소의 2p 오비탈과 크기 유사



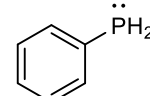
덜 활성화

2p ≠ 3p

pK<sub>b</sub>의 비교

더 약염기

공명을 통한 비편재화가 큼



더 강염기

공명을 통한 비편재화가 작음



치환기의 종류 (활성화 정도)	활성화 정도 (공명, 유발 비교형량)		상호작용		위치선택성 (공명구조 판단)
			공명효과	유발효과	
-NR <sub>2</sub> -OR -NH <sub>2</sub> -OH	강한	활성화	강한 밀어주기	약한 당기기	O/P
-NHCOR <sub>Amide</sub> -OCOR <sub>Ester</sub>	상당한	활성화	상당한 밀어주기	약한 당기기	
-Ph -Vinyl	약한	활성화	약한 밀어주기	-	
-R	약한	활성화	- (미약한 밀어주기)	약한 밀어주기	
-X -NO	약한	비활성화 (유발효과에 의해)	약한 밀어주기	강한 당기기	O/P (공명구조 판단)
-COR -CO <sub>2</sub> R -COCl	상당한	비활성화	강한 당기기	상당한 당기기	M
-CN -SO <sub>3</sub> H -NO <sub>2</sub>	강한	비활성화	강한 당기기	강한 당기기	
-CF <sub>3</sub> -NR <sub>3</sub> <sup>+</sup>	강한	비활성화	-	매우 강한 당기기	