

## I. 방향족성 화합물의 화학 4-(2)

1. Friedel-Craft Acylation
2. 치환기가 두 개 이상인 경우
3. Diazonium Salt의 반응

### 1. Friedel-Craft Acylation

(1) Friedel-Craft Alkylation의 문제점 해결 – Acylium의 구조

#### 1) F.C. Alkylation의 원인과 잠재적인 해결방안

Friedel-Craft Alkylation은 벤젠 고리에 새로운 C-C 결합을 만드는 방법이라는 점에서 매우 중요한 발견이라고 할 수 있었다. 다만 크게 두 가지의 문제점이 있어 실제 합성에 활용하기는 어려웠다. 두 문제점 및 잠재적인 해결방안을 요약하면 아래와 같다.

문제점	원인	해결방안
Multi-Alkylation	알킬 치환에 의한 <u>반응성 증가</u>	치환에 의하여 벤젠의 <u>반응성 감소</u>
Rearrangement	<u>더 안정한</u> 탄소 양이온의 형성	가장 안정한 탄소 양이온을 경유하여 진행될 것

E.A.S. 반응을 진행하여 새로운 C-C 결합을 도입한 이후에 벤젠고리의 반응성이 떨어지기 위해서는 결국 새로이 도입된 치환기가 E.W.G.이어야 한다. 즉, E.W.G.를 도입한다면 첫 번째 문제점을 해결할 수 있다.

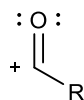
두 번째 문제점을 해결하기 위해서는 차수가 낮은 탄소 양이온을 차수가 높은 탄소 양이온에 비하여 더 안정화할 수 있는 방안을 마련하여야 한다. 달리 말하자면, 차수가 낮은 탄소 양이온에 추가적인 안정화 요인이 있어야 한다.

Friedel과 Craft는 상술한 두 가지 조건을 Acylium Ion을 활용하여 달성할 수 있었다. Acylium Ion을 도입하는 반응을 Acylation이라고 한다.

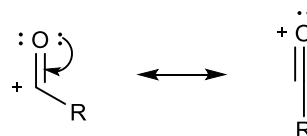
#### 2) Acylium Ion의 구조와 문제점의 해결

Acylium Ion은 아래와 같은 구조식을 가진다. 탄소 양이온이 나타난다는 점에 주목해야 한다. 그 이름이 말해주듯이 Acylium Ion은 Cation의 성격을 가진다. Acylium Ion의 구조 및 Resonance는 아래와 같다. 참고로 Acylium ion의 반대인 Acylate ion은 매우 몹시 불안정하여 얻을 수 없다.

Acylium Ion의 구조식



Acylium Ion의 Resonance structure

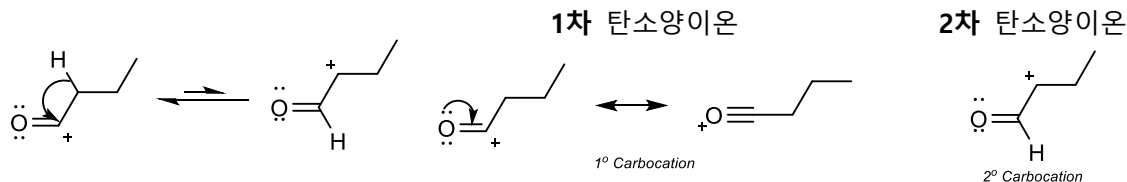


Acylium Ion은 추가적인 Resonance 구조를 가지므로 1차 탄소양이온 자리라고 하더라도 전이반

응이 일어나지 않는다. 2차 탄소양이온의 안정도가 Resonance에 의한 양이온의 안정화에 비할 바가 아니기 때문<sup>1</sup>이다.

*Acylium Ion에서의 전이반응*

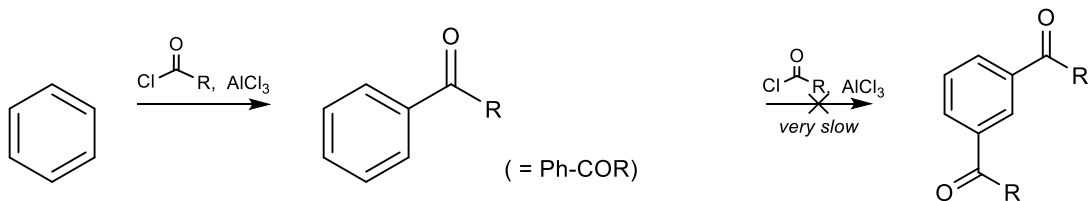
*양이온의 안정도 비교*



Friedel-Craft Acylation의 반응결과를 요약하면 아래와 같다. 생성물로 얻어지는 Ketone은 벤젠 고리부터 전자를 끌어당기는 역할을 한다<sup>2</sup>. 때문에 반응의 생성물은 출발물질인 벤젠에 비하여 전자 주는 능력<sup>Nucleophilicity</sup>이 떨어져 추가적인 F.C. Acylation이 일어나지 않는다<sup>3</sup>.

*F.C. Acylation의 요약*

*추가적인 반응 비선호*



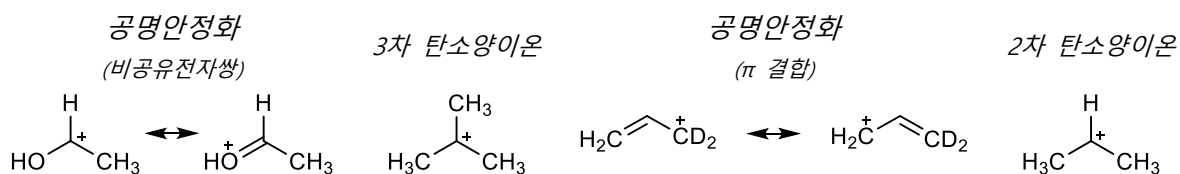
## (2) Friedel-Craft Acylation의 Mechanism

Friedel-Craft Acylation의 Mechanism은 크게 두 부분으로 나뉜다. 각각 i) Acylium Ion의 준비와 ii) Acylation이다.

### 1) Acylium Ion의 준비단계

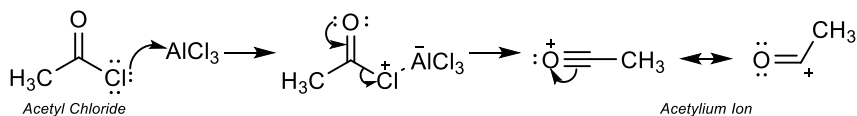
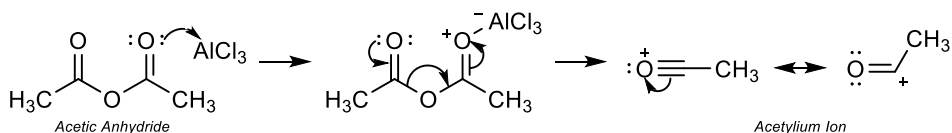
Acylium Ion은 보통 Acyl Chloride나 Anhydride를 활용하여 준비한다. Acyl Chloride 활용시에 반응성이 가장 좋으며 Anhydride는 상대적으로 천천히 반응이 진행된다. 반응을 촉진하기 위하여 Lewis Acid를 넣어주며, 여타 반응들이 그러하듯이 산-염기 반응이 우선하여 일어나게 된다.

<sup>1</sup> S<sub>N</sub>1의 반응속도와 관련하여 3차 탄소 양이온의 형성이 Allylic 양이온의 형성보다 더 빠르며 Allylic 양이온의 형성이 2차 탄소 양이온의 형성보다 빠르다는 사실을 언급한 바 있다. 그 연장선상에서 분석하였을 때, 3차 탄소 양이온보다 더 안정화된 탄소 양이온이 바로 비공유전자쌍에 의하여 공명안정화가 가능한 경우이다.



<sup>2</sup> 공명효과와 유발효과 측면에서 모두 전자를 끌어당기는 역할을 한다. Carbonyl group은 강한 E.W.G.에 속한다.

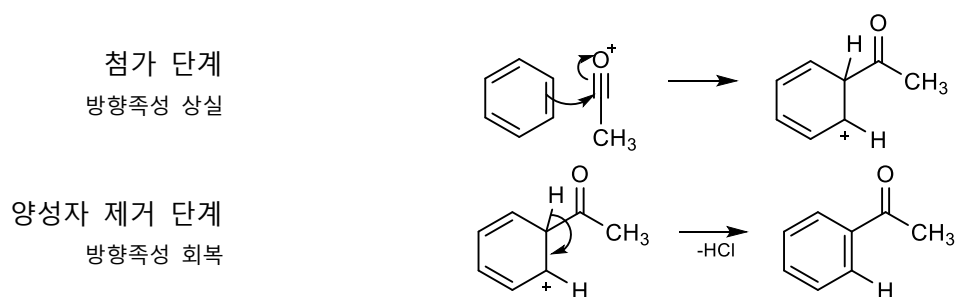
<sup>3</sup> 물론 과량의 반응물을 넣어주면 이치환된 벤젠고리도 얻을 수 있다. 다만 그 수율은 좋지 못하다.

Acetyl Chloride 사용 시 Mechanism<sup>4</sup>Anhydride<sub>무수물</sub> 사용 시 Mechanism

## 2) Acylation 단계

Acylation은 여느 E.A.S. 반응과 마찬가지로 진행된다. 이 단계는 크게 i) 첨가단계와 ii) 양성자 제거 단계로 구성된다.

## 각 단계의 메커니즘



Friedel-Craft Acylation은 Acyl group을 벤젠 고리에 치환하는 것으로 완료된다. 다만 서두에 언급한 바와 같이 Alkylation의 대안으로서 Acylation을 활용하기 위해서는 Carbonyl group<sub>C=O</sub>을 CH<sub>2</sub>가 될 때까지 완전히 환원시켜줄 필요가 있다<sup>5</sup>.

## (3) Carbonyl group의 reduction

Carbonyl group의 환원반응은 크게 세 종류가 있다. 반응조건도 유념해둘 필요가 있는 것이, 세 반응은 각각 강산조건, (상대적으로) 중성조건, 강염기조건에서 진행된다. 반응 조건은 상이하나 결론은 동일하므로 용질의 특성을 고려하여 세 반응 중 하나를 선택할 필요가 있다.

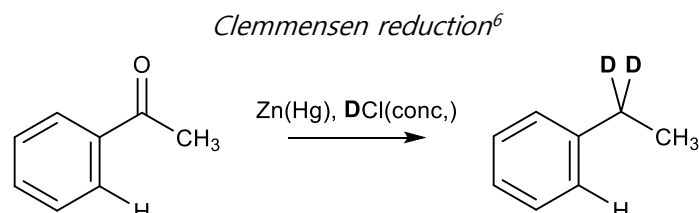
반응의 명칭	Clemmensen Reduction	Mozingo reaction	Wolff-Kishner Reduction
반응조건요약	Zn(Hg), HCl (conc.)	1) HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SH, BF <sub>3</sub> 2) Raney Ni	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> , NaOH (boiling)

<sup>4</sup> (+) 전하를 가진 이탈기가 (+) 전하가 없는 이탈기에 비하여 더 좋은 이탈기라는 점에 주목하면 이와 같은 메커니즘의 전개가 자연스러워진다. 비공유전자쌍에 의한 공명안정화까지 가능하므로 i) 좋은 이탈기능력과 ii) 안정한 탄소 양이온이라는 두 조건을 만족하는 셈이다. 즉, 이후의 E.A.S. 반응을 일종의 S<sub>N</sub>1 반응의 연장선상에서 이해할 수 있다.

<sup>5</sup> cf) C=O 결합( $\pi_{CO}$  결합)을 C-O 결합( $\sigma_{CO}$  결합)으로 환원시키는 데에는 NaBH<sub>4</sub>나 LAH가 주로 사용된다.

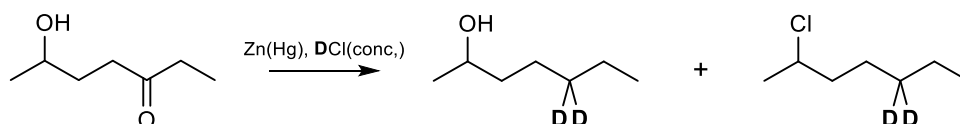
## 1) 강산 조건에서의 환원반응 – Clemmensen reduction

환원 반응의 첫 타자는 강산 반응에서 반응이 진행되는 Clemmensen reduction이다. 이 반응은 Dissolving Metal reduction의 일종이며, Zinc를 활용한다. Zinc는 주로 아말감<sub>Zn(Hg)</sub>의 형태로 많이 첨가된다. 전자가 풍부해지는 Carbonyl group에 수소를 공급하고자 양성자를 과량 공급한다. 반응을 요약하면 아래와 같다.

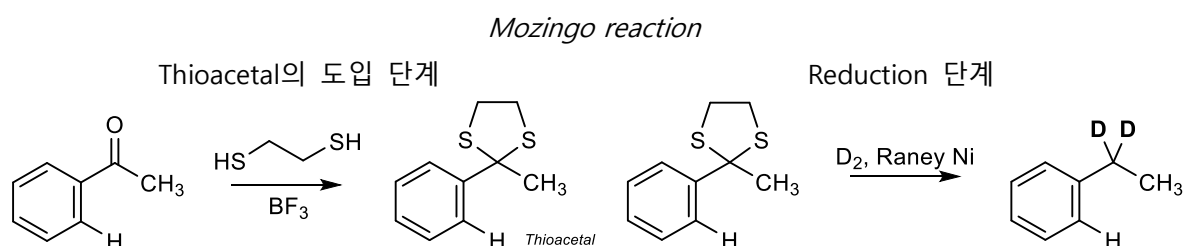


이 반응은 강산 조건에서 진행된다는 점에서  $S_N1$ 과 E1 반응이 촉진된다는 문제점이 있다. 뿐만 아니라, 분자 내에 Alkene이 있는 경우에는 첨가반응 또한 충분히 일어날 수 있다.

*Ex. 부반응으로서  $S_N1$  반응*

2) 중성 조건<sup>7</sup>에서의 환원반응 – Mozingo reaction

Mozingo reaction은 Thioacetal을 활용한 반응이다. 동일한 탄소에 C-S 단일결합이 두 개 연결된 화합물을 Thioacetal이라고 한다. 전체 반응을 요약하면 아래와 같다.



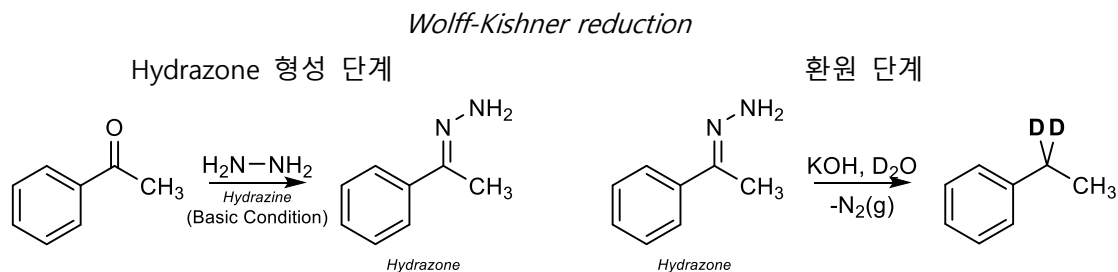
Raney Ni를 활용하여 C-S 결합을 제거하는 단계가 가장 특징적이며 중요하다. Raney Ni를 활용하는 수소화 조건은 Alkene 또한 Alkane으로 환원시키므로 분자 내에 이중결합이 있다면 이 방식을 사용할 수 없다.

<sup>6</sup> DCl은 반응자리를 명확히 하기 위하여 사용되었다. HCl과 DCl은 같은 방식으로 반응에 참여한다. 이 반응의 자세한 메커니즘은 기본 이론의 범위를 넘는다. 굳이 첨언하자면, 반응과정에서 Radical이 형성되는 반응이다.  $\pi_{CO}$  결합이 금속으로부터 전자를 받아 Radical 음이온이 되며, 이 음이온이 H-Cl로부터 양성자를 떼어낸다. 같은 과정이 반복되어 양성자가 하나 더 첨가되며 반응이 완결된다.

<sup>7</sup> 정확히는 Lewis 산 조건이다. 다만 HCl을 과량 첨가하는 Clemmensen reduction에 비하면 약산 조건이라고 할 수 있다.

## 3) 강염기 조건에서의 환원반응 – Wolff-Kishner reduction

분자 내에 이중결합이 있을 때에는 Wolff-Kishner reduction이 좋은 대안이 된다. 이 반응은  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ (Hydrazine)과 뜨거운  $\text{KOH}$ (혹은  $\text{NaOH}$ ) 용액을 첨가한다. 반응을 요약하면 아래와 같다.

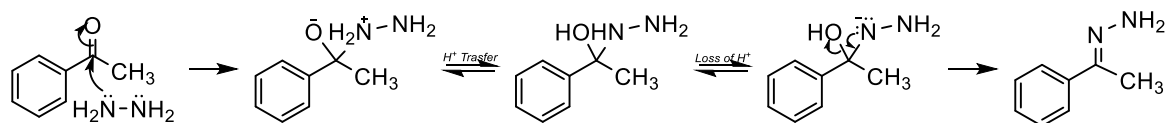


페이지 | 5

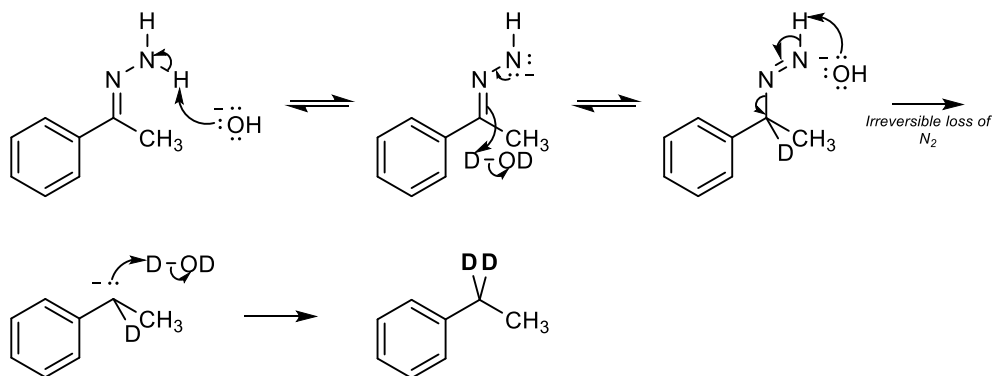
마지막 단계에서  $\text{N}_2$  gas가 이탈한다는 점이 전체 반응을 이끄는 **Driving Force**이다.  $\text{N}_2$ 가 이탈하기 때문에 매우 불안정한 Carbanion을 경유할 수 있다. 한편, 양성자는 일반적으로 용매로부터 얻게 되므로 양성자성 용매를 주로 사용한다. 전체 반응의 메커니즘은 아래와 같다. 강염기 조건이므로  $\text{S}_{\text{N}}2$  반응과  $\text{E}2$  반응이 특히 문제될 수 있다.

*(심화) Wolff-Kishner reduction의 Mechanism*

Hydrazone 형성 단계



환원 단계



## 2. 치환기가 두 개 이상인 경우

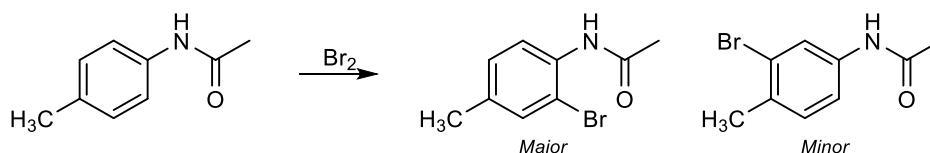
### (1) 판단의 원칙

벤젠 고리에 치환기가 두 개 이상인 경우에는 **원칙적으로 더 좋은 E.D.G.를 기준으로 반응자리를 결정**한다. 이는 E.D.G.와 E.W.G.가 벤젠 고리에 모두 치환되어 있는 경우에도 마찬가지이다. 때문에 더 강한 E.D.G.가 무엇인지 혹은 상대적으로 약한 E.W.G. 무엇인지 아는 것이 중요<sup>8</sup>하다.

### (2) E.D.G가 두 개 치환된 경우

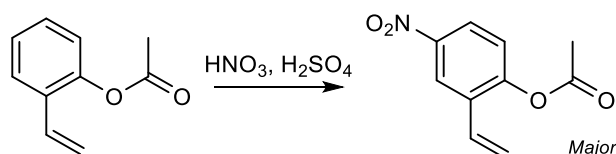
#### 1) para 치환시 - 가장 좋은 E.D.G.의 Ortho 자리

para 자리에 E.D.G.가 추가로 치환된 경우는 판단이 매우 쉽다. 원칙에 따라서 가장 강한 E.D.G.를 기준으로 반응자리를 정하면 된다. 다만 Para 자리에는 이미 치환기가 달려 있으므로 Ortho 자리에만 치환이 일어난다. 이 경우에는 Ortho 자리의 입체장애가 큰 요인이 아니다.



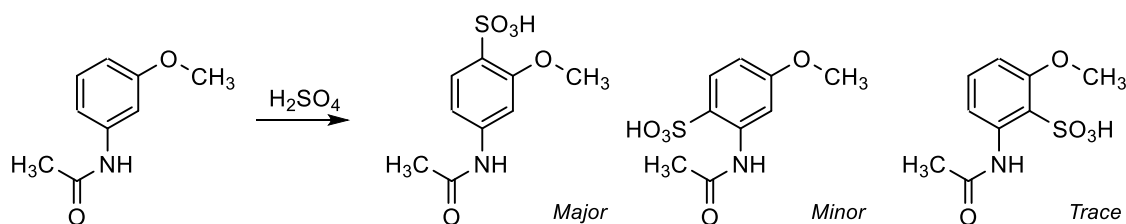
#### 2) ortho 치환시 - 가장 좋은 E.D.G.의 Para, Ortho 자리

두 E.D.G.가 서로의 Ortho 자리에 치환된 경우는 반응자리 결정에 있어서 각각의 E.D.G.가 활성화하는 자리가 겹치지 않는다. 때문에 여전히 원칙을 지키면 족하다. 다만 Ortho 자리가 일반적으로 Para 자리에 비하여 입체장애가 크다는 점은 문제될 수 있다.



#### 3) meta 치환시 - 입체장애를 고려하여 결정

E.D.G.가 서로의 Meta 자리에 위치한 경우에는 이야기가 조금 복잡해진다. 반응자리의 활성화 측면에서는 두 치환기에 의하여 활성화되는 자리가 정확히 같다. 따라서 어느 치환기가 더 강한 E.D.G.인지 여부는 크게 문제가 되지 않는다. 도리어 부수적이었던 입체요인이 중요해진다. 입체장애는 통상 Ortho와 Para를 구별하는 결정적인 요소는 아니므로 여러 생성물을 모두 얻을 수 있으나, **사이자리에서의 추가반응은 관찰하기 어렵다.**



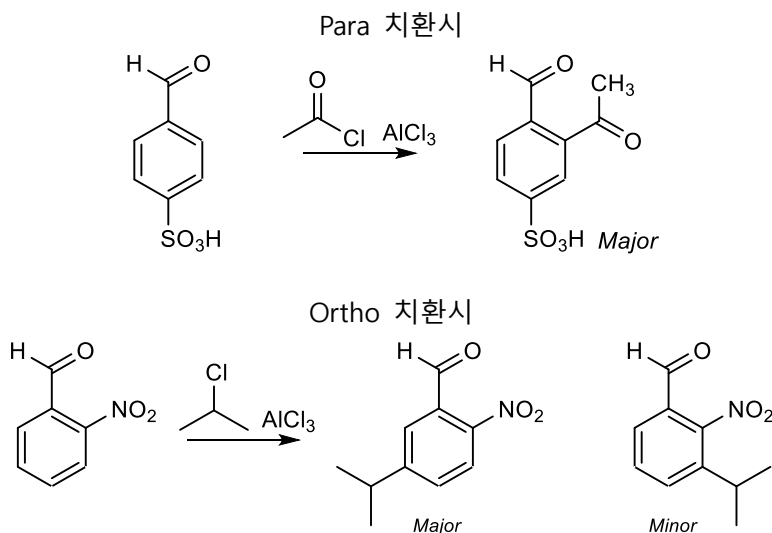
<sup>8</sup> 더 정확히는 중간체인 Arenium Ion이 얼마나 안정한지에 대하여 분석할 필요가 있다. 다만 이러한 분석방식을 통하여도 대개는 같은 결론에 도달하게 된다.

(3) E.W.G가 두 개 치환된 경우<sup>9</sup>

1) Ortho 또는 Para에 치환된 경우

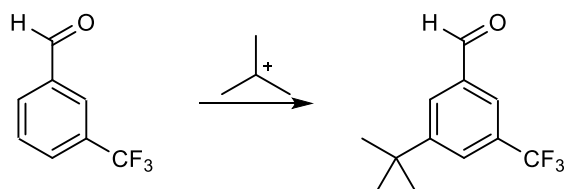
역으로 더 약한 E.W.G.를 기준으로 판단한다. 상대적으로 더 전자가 풍부한 자리를 찾는 셈이다. 다만 입체장애 요인도 고려하여야 하며, 치환기에 인접하지 않은 자리가 더 선호된다.

페이지 | 7



2) Meta 치환된 경우

두 E.W.G.와 모두 Meta인 자리를 두 자리 찾을 수 있다. 이 중 치환기의 사이자리에서는 입체장애에 의하여 반응이 일어나지 않으므로 항상 한 자리에서만 반응이 진행된다.

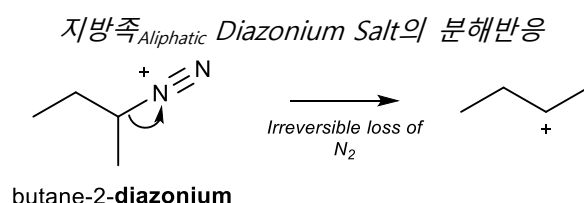


<sup>9</sup> 다만 E.W.G.가 둘 이상이나 치환된 경우에는 벤젠 고리의 반응성이 몹시 떨어지게 된다. 때문에 Electrophile을 이용한 반응보다는 일반적으로 Nucleophile을 이용한 반응의 반응자리 선택성이 더 중요한 문제이다. 이에 대해서는 후술하기로 한다.

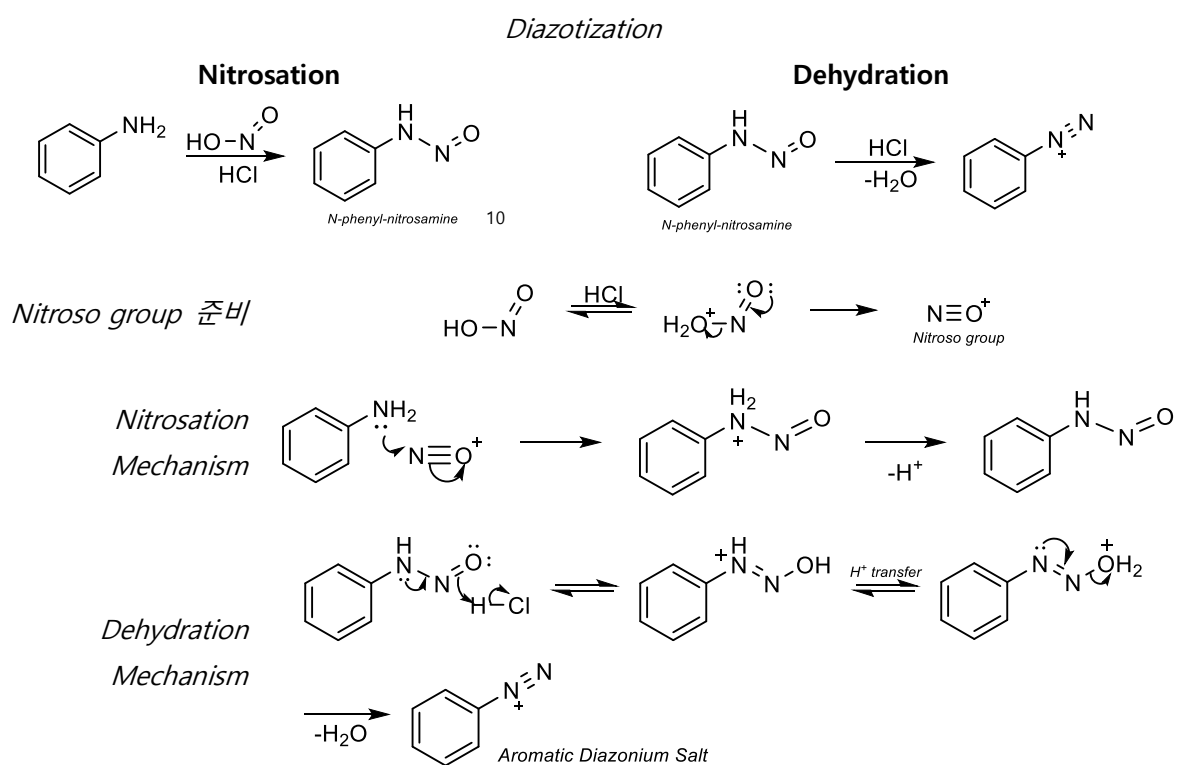
### 3. Diazonium Salt의 반응

#### (1) Diazonium Salt와 Nitrosation

Diazonium Salt는 취급에 주의를 요한다. 가령 지방족<sup>Aliphatic</sup> Diazonium Salt는 상온에서 자발적으로 분해된다. 이는  $N_2$ 는 가장 좋은 이탈기이기 때문이다. 아래와 같은 반응은 흔히 관찰되는 사례이다. 이후의 반응 양상에 따라  $S_N1$ 인지  $E1$ 인지가 결정된다.



독특한 양상이 나타나는 Sandmeyer reaction을 살펴보기에 앞서서, 방향족성 고리에  $N_2$ 를 도입하는 방식을 먼저 알아볼 필요가 있다.  $N_2$ 의 도입을 위하여 통상 Nitrosation 및 탈수반응<sup>Dehydration</sup>을 활용한다. Nitrosation은  $NO$ <sup>Nitroso group</sup>을 도입하는 반응이다.



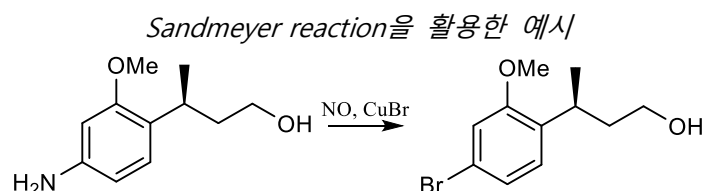
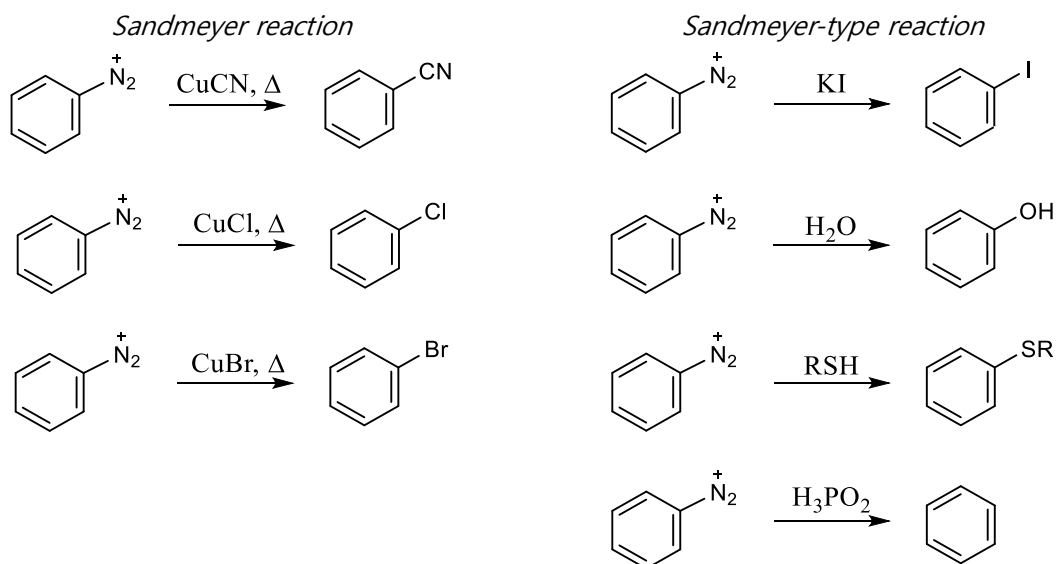
#### (2) Sandmeyer reaction + Sandmeyer-type reaction

Diazotization을 통하여 얻어진 방향족 Diazonium Salt는 Conjugation에 의하여 비교적 상온에서

<sup>10</sup> Nitrous Acid ( $HO-NO$ )에 먼저  $HCl$ 을 첨가하면  $NO$ 가 형성된다. 별도로 준비한  $NO$ 를 Aniline에 첨가하면 Nitrosation이 일어난다. 만일 Nitrosation이 일어나기 전에 Aniline에  $HCl$ 을 넣어주면 전술한 바와 같이 Aniline의 반응이 억제된다.

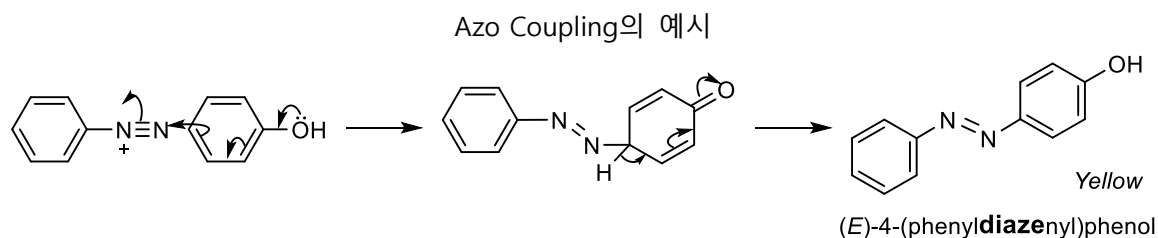


도 안정하게 존재하나, 약간의 가열만으로도  $N_2$ 의 이탈이 가능하다.  $N_2$ 의 이탈이 선행됨으로써 친전자성 방향족 치환반응에서는 관찰하지 못했던 방식으로 반응이 진행되는데 대표적인 사례가 바로 Sandmeyer reaction이다. 놀랍게도 친전자체가 아닌 친핵체<sub>Nucleophile</sub>와 반응을 진행하게 된다. 경우에 따라서 반응중간체로 Radical이 만들어지는 경우와 그렇지 않은 경우가 있으나, 반응의 상세한 메커니즘은 논의 범위를 넘어선다.



### (3) Diazo-coupling reaction

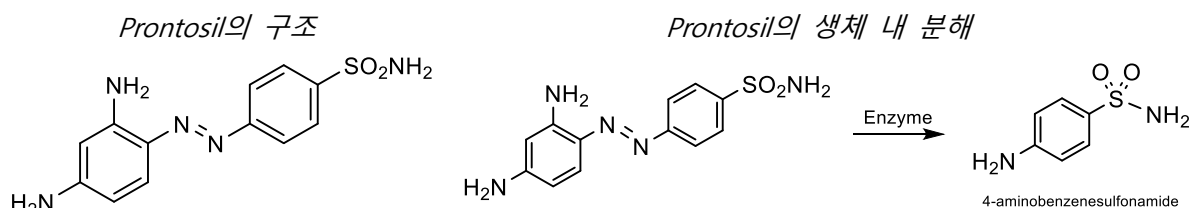
방향족 Diazonium Salt은 비교적 안정하므로 별도의 친핵체<sub>Nucleophile</sub>와 추가적인 반응이 가능하다. 특히 벤젠 고리와의 E.A.S.가 가능한데, 이와 같은 반응을 Azo-Coupling reaction이라고 통칭한다. Diazonium Salt가 양전하를 띠므로 좋은 친전자체<sub>Electrophile</sub>라는 점을 알 수 있다<sup>11</sup>.



<sup>11</sup> F.C Alkylation과 F.C Acylation, 그리고 Azo coupling에서도 볼 수 있듯이 명시적으로 (+) 전하를 띠는 친전자체는 안정한 벤젠 고리로부터 전자를 얻을 수 있다.

반응 결과 얻게 되는 Diazo compound는 매우 많은 공명구조를 갖는다.  $\pi$  결합과  $\sigma$  결합이 반복되는 패턴<sub>Conjugation</sub>이 매우 길어지는데, 그 결과 가시광선을 흡수하게 된다. 이에 대해서는 분광학, 그 중에서도 UV-Vis Spectroscopy에서 추가로 다루기로 한다.

오래전부터 화학자들은 박테리아가 염료를 흡수한다는 점을 잘 알고 있었으며, 이 사실에 기반하여 박테리아에 치명적인 염료를 탐색하였다. 그 결과 p-[(2,4-Diaminophenyl)azo]benzene sulfonamide (상업명 *Prontosil*)이 항생제로 쓰일 수 있다는 사실을 발견하였다. *Prontosil*은 상업적으로 판매된 최초의 항생제로 구조는 아래와 같다.



이 후 Sulfonamide 계통의 화합물들 중 항생제로서 활성을 나타내는 물질들을 추가로 찾을 수 있었으며, Sulfa Drug이라고 불리기도 한다.

