

## I. 방향족성 화합물의 화학 5

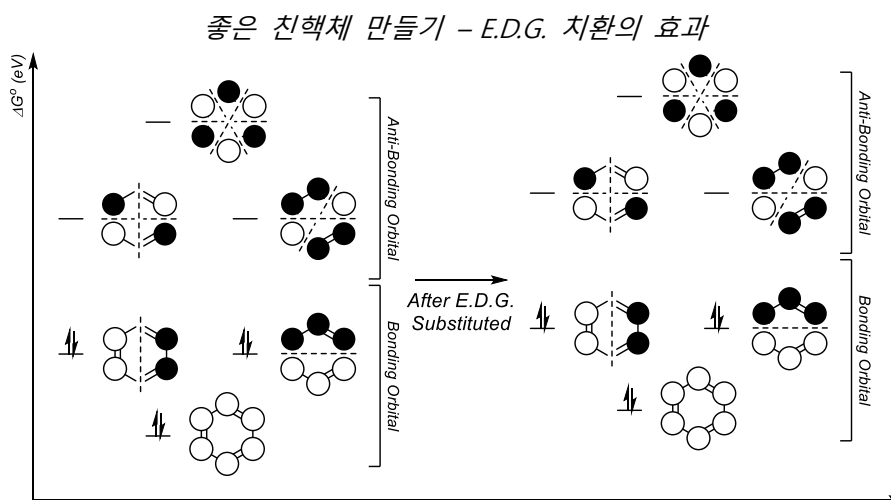
1. 친전자성 방향족 치환반응과 친핵성 방향족 치환반응
2. Nucleophilic Aromatic Substitution  $S_NAr$
3. Benzyne Mechanism

## 1. 친전자성 방향족 치환반응과 친핵성 방향족 치환반응

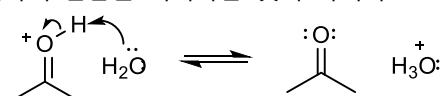
## (1) 유기반응 - 친핵체와 친전자체의 만남

유기반응의 전개과정에서 사용되는 **Electron-Pushing**은 그 이름이 말해주듯이 Electron을 주고 받는 과정을 표현한다. 정확히는 **전자쌍을 주고 받는 과정**이며, 종종 (자주) 혼동되는 바와 같이 전하를 주고 받는 과정<sup>1</sup>은 아니다. 전자쌍을 제공하는 화합물을 이론적으로 **친핵체**<sub>Nucleophile</sub>라고 하며, 반대로 전자쌍을 받는 화합물을 이론적으로 **친전자체**<sub>Electrophile</sub>라고 한다. 거칠게 요약하자면 유기화학 반응이란 친핵체와 친전자체가 전자쌍을 주고 받는 과정이라고 할 수 있다.

전자쌍을 주고 받는다는 측면에서 보았을 때, 전자쌍이 들떠 있을수록 좋은 친핵체가 될 수 있으며 반대로 새로운 전자쌍을 잘 안정화할 수 있을수록 좋은 친전자체가 될 수 있다. 가령 우리는 i) 방향족성에 의하여 반응성이 떨어지는 벤젠 고리를 좋은 친핵체로 바꾸기 위하여 E.D.G.를 벤젠 고리에 치환한다거나<sup>2</sup> ii) 더 좋은 친핵체를 준비하기 위하여 Lewis Acid를 활용하였다.



<sup>1</sup> 아래와 같이 간단한 산-염기 반응을 생각해보자, Lewis Acid-Base의 정의에 부합하는 이와 같은 Electron-Pushing은 반드시 (+) 전하와 (-) 전하의 만남을 의미하는 것이 아니다.



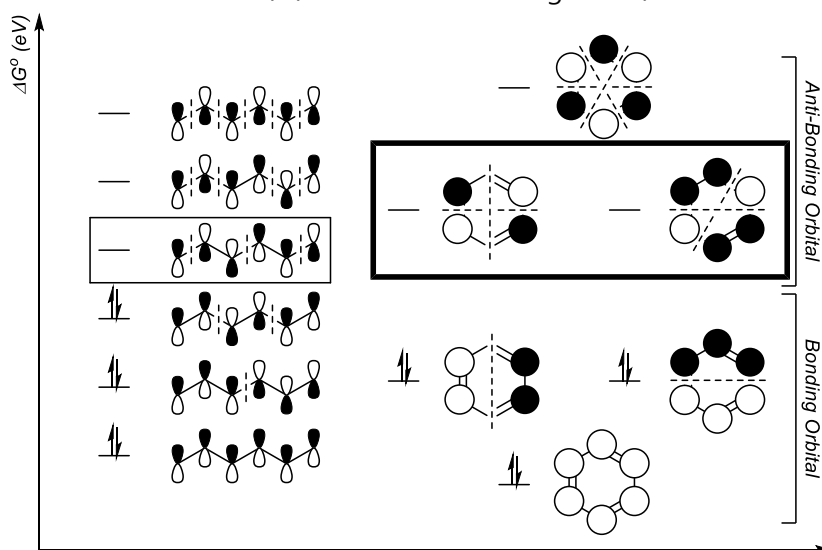
<sup>2</sup> 물론 강한 E.D.G.를 치환하여 좋은 친핵체로 만든다고 하더라도 이는 어디까지나 상대적으로 좋은 친핵체에 불과하다. 여전히 E.A.S.가 일어나기 위해서는 친전자체가 명시적으로 (+) 전하를 띤 좋은 친전자체여야 한다.

## (2) 친핵성 방향족 치환반응 Nucleophilic Aromatic Substitution 의 가능성

### 1) 전자를 잘 받지도 못하는 벤젠고리

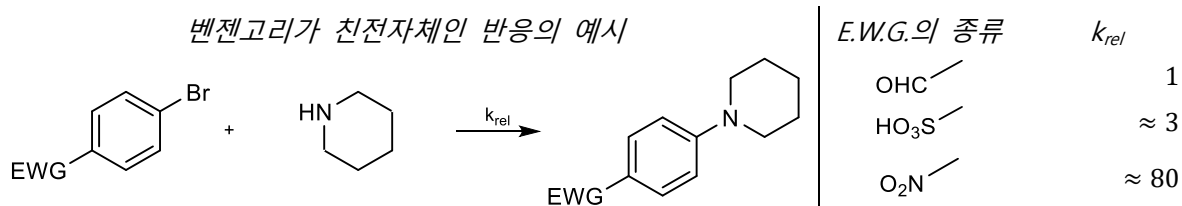
E.A.S.를 쉽지 않게 만들었던 벤젠 고리의 방향족성은 반대방향의 반응에도 영향을 미친다. 반응에 있어서 '벤젠 고리의 안정함'<sup>3)</sup>은 전자를 주는 것이 힘들다는 의미인 좋은 친핵체이기도 하지만 거꾸로 전자를 받는 것도 힘들다는 것을 의미인 좋은 친전자체이다. 이러한 점은 이미 살펴본 도표에 나타나 있다. 좋은 친전자체인지 여부는 비어있는 오비탈이 얼마나 안정한지를 기준으로 판단한다. 벤젠 고리의 비어 있는 오비탈 Anti-Bonding Orbital 들은 사슬 구조에 비하여 상대적으로 들떠 있다. 벤젠 고리에 이미 풍부하게 존재하는 전자쌍들이 새로운 전자쌍이 다가오는 것을 거부하는 셈이다.

벤젠 고리와 Hexatriene MO diagram 비교



### 2) 벤젠고리를 좋은 친전자체로 만들기 - E.W.G. 치환!

약한 친핵체였던 벤젠 고리를 좋은 친핵체로 만들기 위해서 우리는 벤젠 고리에 E.D.G.를 치환하는 방법을 사용하였다. 이 전략에 힌트를 얻어 약한 친전자체인 벤젠 고리를 좋은 친전자체로 바꾸는 방법을 찾을 수 있다. 바로 벤젠 고리에 E.W.G.를 치환하는 것이다. 강한 E.W.G.는 벤젠 고리로부터 전자를 끌어 당겨 벤젠 고리의 전자 밀도가 적어지게 만들 것이다. 그리고 그 결과 자연히 벤젠 고리에 새로운 전자쌍을 추가하는 것이 상대적으로 용이해지리라는 예측이 가능하다. 같은 맥락에서 강한 E.W.G.일수록 반응이 더 쉬워질 것이라는 예측도 가능하다. 그리고 실제 실험결과도 이 예측에 비교적 부합하는 것으로 나타났다.

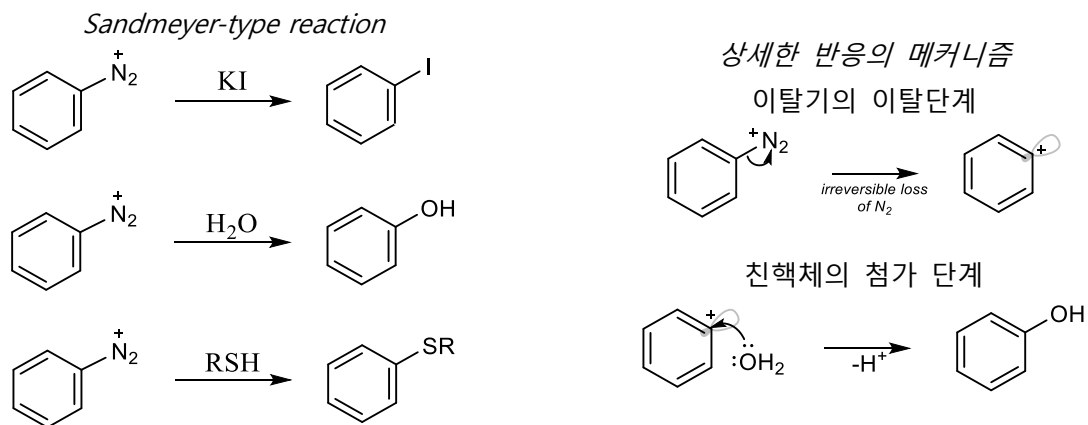


<sup>3)</sup> 화합물의 안정도 측면에서 벤젠 고리의 안정함은 수소화시 측정되는 열의 방출이 적음을 의미한다. 자세한 사항은 10.1 참조

## 3) (복습) 매우 좋은 이탈기의 활용: Diazonium compound의 반응

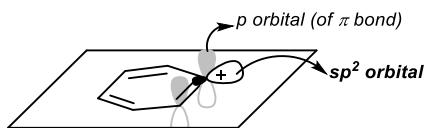
강한 E.W.G.를 치환하는 방법과는 별개로 벤젠고리를 친전자체로 만드는 방식이다. 바로  $N_2$ 의 이탈을 활용하는 것이다.  $N_2$ 는 너무도 좋은 이탈기로 심지어 벤젠 고리에서도  $S_N1$  반응을 진행한다. 가령 Sandmeyer-type의 반응이 그 예시이다.

페이지 | 3



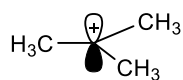
Sandmeyer-type의 반응 예시에서도 벤젠 고리를 친핵체( $H_2O$ )가 공격하므로 이 반응도 일종의 Nucleophilic Substitution이라고 할 수 있다. 그러나 후에 다룰  $S_NAr$  반응에 속하는 것으로 분류하지는 않는데, 이는 친핵체가 전자를 제공하는 오비탈이 상이하기 때문이다.  $H_2O$ 는  $N_2$ 의 빈자리를 대신하기 위하여 비어 있는  $sp^2$  오비탈<sup>4</sup>에 전자쌍을 제공하며 새로운 공유결합을 만든다. 친핵체는 **벤젠 고리의 측면을 공격한다!**

*$H_2O$ 가 전자를 제공하는 오비탈 =  $sp^2$  orbital*

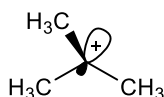


<sup>4</sup> p 오비탈에 (+) 전하가 위치하는 것보다  $sp^2$  오비탈에 (+) 전하가 위치하는 것이 더 불리한다. S-character가 크면 클수록 전자가 핵의 근처에 위치한다는 의미이기 때문이다.

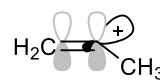
*p 오비탈*  
(가장 안정)



*$sp^3$  오비탈*



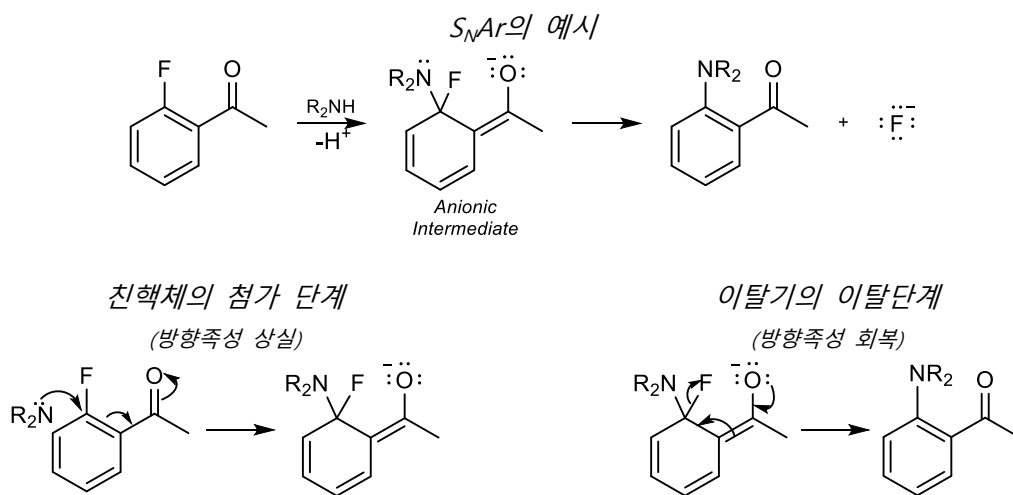
*$sp^2$  오비탈*  
(가장 불안정)



## 2. 친핵성 방향족 치환반응 Nucleophilic Aromatic Substitution: $S_NAr$

### (1) $S_NAr$ 반응의 메커니즘

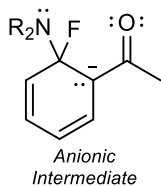
상술한 바와 같이 벤젠 고리에 강한 E.W.G가 치환되면 비로소 친핵체가 벤젠 고리를 직접 공격할 수 있게 된다. i) 반응의 첫 단계로 친핵체가 벤젠 고리의 윗면 (혹은 아랫면)에서 첨가된다. 친핵체의 첨가에 의해서 벤젠 고리의 방향족성이 상실되며 **반응 중간체** (Intermediate)가 형성된다. 친핵체로부터 받은 전자를 벤젠 고리 밖으로 얼마나 효과적이게 끌어당기느냐가 본 반응의 전체속도를 결정짓는 요소이다. ii) 반응의 두 번째 단계로는 이탈기가 전자쌍 하나를 가지고 떠나가게 된다. E.A.S. 반응에 있어서 양성자가 제거되는 것과 대비되는 장면이다. 양성자의 제거 시에는 전자쌍 하나가 벤젠 고리만의 것이 되는 것과 달리, 이탈기의 이탈 시에는 벤젠 고리로부터 하나의 전자쌍이 떠나가게 된다.



### (2) $S_NAr$ 의 반응속도 결정단계

E.A.S. 반응과 마찬가지로  $S_NAr$  반응에서도 방향족성이 상실된다는 점이 가장 결정적인 특징이다. 통상적으로 방향족성의 상실은 거꾸로 불안정한 중간체의 형성을 의미한다. 불안정한 중간체는 다시금 방향족성을 회복하려는 경향을 가지며, 이탈기의 성능이 그다지 좋지 않더라도 추가적인 이탈반응이 용이하게 일어난다. 때문에 본래 17족 중 가장 안 좋은 이탈기라고 할 수 있는 Fluoride도 비교적 쉽게 이탈된다. 즉, 일반적으로 이탈기의 성능은  $S_NAr$  반응의 반응속도와 무관하다.

#### 반응 중간체의 구조



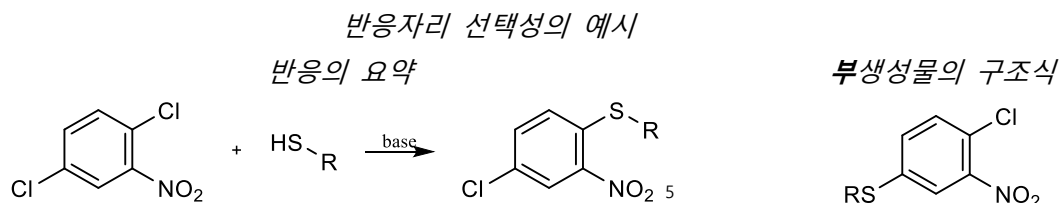
#### 방향족성의 판단

- i) 6각고리이다.
- ii) 고리 위에 p 오비탈 5개가 짝지어져 있다. → 비방향족성 (non-aromatic)
- iii)  $\pi$  전자가 모두 6개이다.
- iv) 6각 평면구조이다.

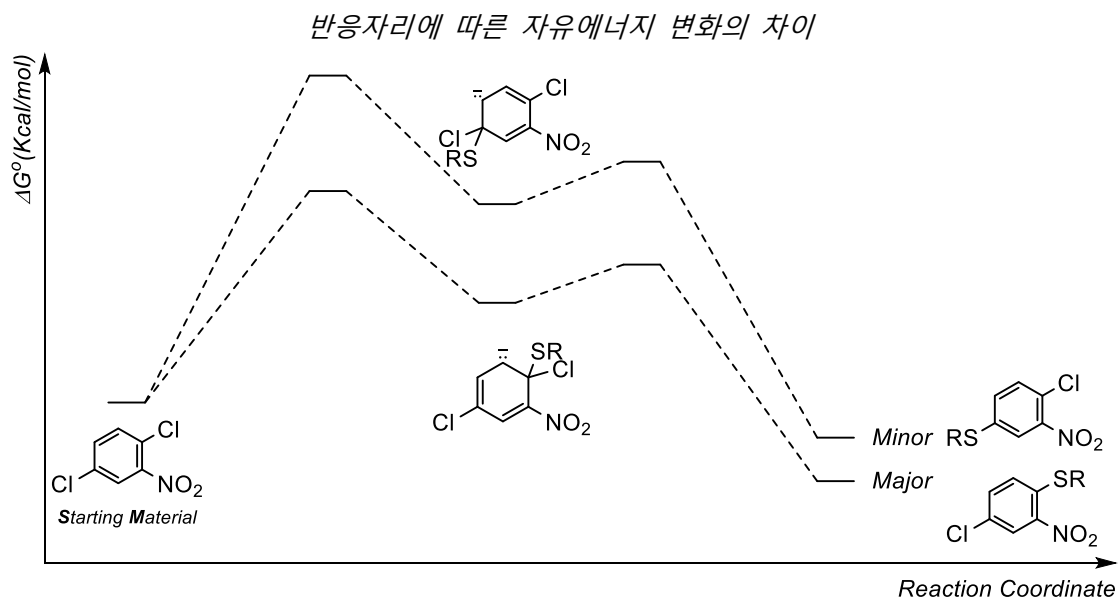
(3) S<sub>N</sub>Ar의 반응자리 선택성

친핵체가 벤젠 고리를 공격할 수 있는지 여부는 친핵체에 의해 추가된 전자쌍이 E.W.G.에 의해서 안정화될 수 있는지 여부와 같다. 아래의 반응 예시를 살펴보자. 비교적 좋은 이탈기라고 할 수 있는 -Cl이 치환된 자리가 둘인 화합물을 좋은 친핵체와 반응시키고자 한다.

페이지 | 5

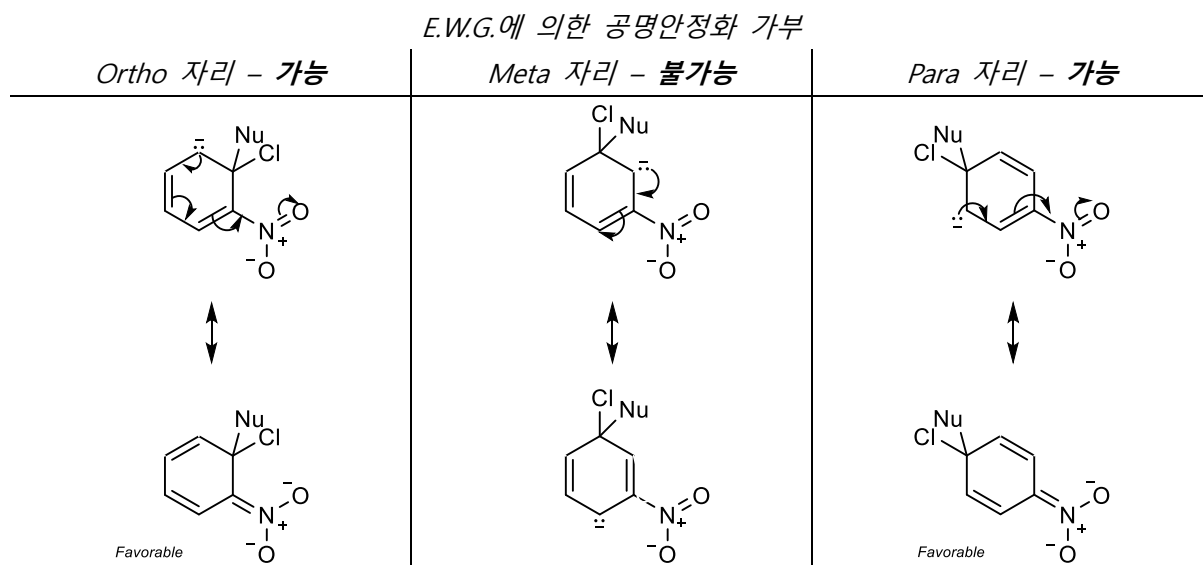


첫 단계가 R.D.S.이면서 중간체가 출발물질에 비하여 더 불안정하므로 주생성물이 형성되는 반응과 부생성물이 형성되는 반응의 반응속도는 중간체의 안정도를 비교함으로써 간접적으로 비교할 수 있다. Hammond Postulate 반응좌표에 따른 자유 에너지의 변화를 요약하면 아래와 같다.



Thiolate은 Nitro group의 Ortho 자리를 Meta 자리보다 선호하는 것으로 나타났다. 물론 그 이유는 반응 중간체에서 나타나는 (-) 전하가 Nitro group에 의하여 공명안정화 가능한지 여부에서 찾을 수 있다. **E.W.G.의 Ortho나 Para 자리에 친핵체가 첨가된 경우에만 공명효과를 통한 전자의 비편재화가 가능하다.** 이와 같은 점은 E.W.G.의 Ortho-Para 자리의 전자 밀도가 적다는 점과 일맥상통하는 사실이다. E.W.G.의 Meta 자리는 상대적으로 전자가 풍부하므로 친핵체가 새로이 전자를 공여하는 것이 쉽지 않다.

<sup>5</sup> 염기조건에서 반응을 진행하므로 가장 먼저 일어나는 일은 산-염기 반응이다. 반응 결과 Thiol<sub>RS</sub>H의 음이온인 Thiolate(RS<sup>-</sup>)이 만들어진다. Thiolate은 매우 강한 친핵체로 Alkoxide(RO<sup>-</sup>)보다 친핵성이 강하다.

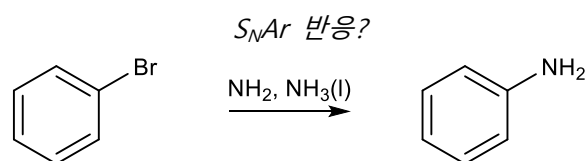


정리하자면, 이탈기의 **Ortho**나 **Para** 자리에 강한 **E.W.G.**가 치환되어 있고, 비교적 좋은 친핵체를 사용한다면 **S<sub>N</sub>Ar** 반응이 일어날 수 있다.

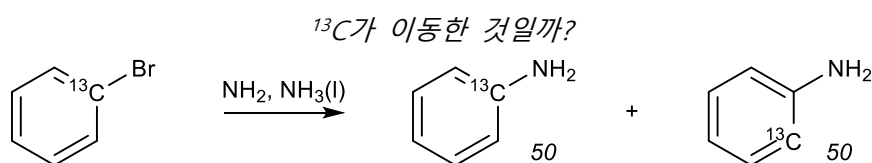
### 3. Benzyne Mechanism

#### (1) 오래된 미스테리

좋은 이탈기중 하나인 Br이 치환된 벤젠 고리에  $\text{NH}_2$  (Amide)를 첨가하자 Br이 아래와 같이 치환된 생성물을 얻을 수 있다. 논의한 바를 토대로 하였을 때, E.W.G.가 없음에도 매우 강한 친핵체인 Amide의 존재로 인하여  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 이 일어난 것이라고 생각하기 쉽다.



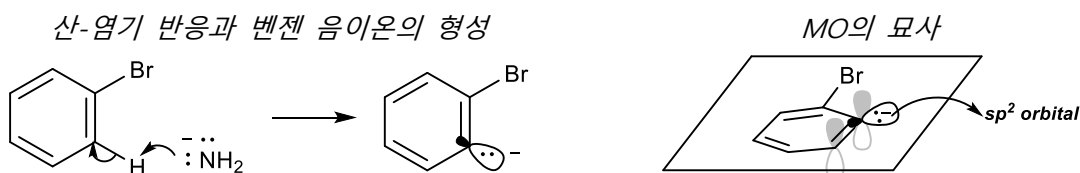
해당 반응에 대하여 동위원소를 활용하여 연구를 진행하였더니 놀라운 사실이 밝혀졌다. Br이 치환된 탄소를  $^{13}\text{C}$ 로 바꾸어 반응을 진행하면 결과 아래와 같은 결과를 얻을 수 있었다. 놀랍게도  $\text{NH}_2$ 가  $^{13}\text{C}$ 에 곧바로 연결된 생성물과  $^{12}\text{C}$ 에 연결된 생성물이 50 대 50으로 얻어졌다. 마치  $^{13}\text{C}$ 가 이동한 것처럼 보이는 생성물의 구성은 도저히  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  메커니즘으로는 설명할 수 없는 반응 결과였다.



#### (2) Benzyne mechanism - 미스테리의 해결

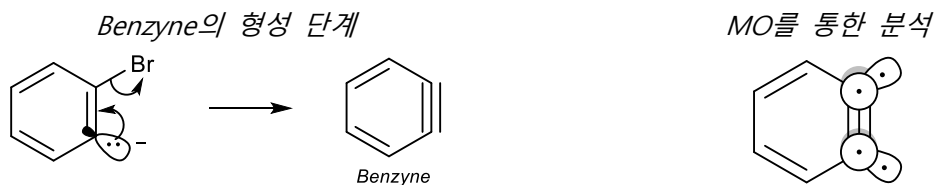
##### 1) 산-염기 반응단계

이에 대한 설명은 일견하기에 농담처럼 들릴 수도 있다. 매우 강한 염기인 Amide는 늘 그래 왔듯이 산-염기 반응을 진행한다. 다만 산-염기 반응을 벤젠의 수소와 한다. 그 결과 벤젠에 음이온이 형성된다. 특히, 산-염기 반응결과 나타나는 비공유전자쌍이 벤젠 고리의 위나 아래에 위치하지 않는 점이 특이하다. **비공유전자쌍은 바로 벤젠고리의 측면에 위치한다!** 따라서 해당 비공유전자쌍은 벤젠고리의 방향족성과는 아무런 상관관계가 없다.



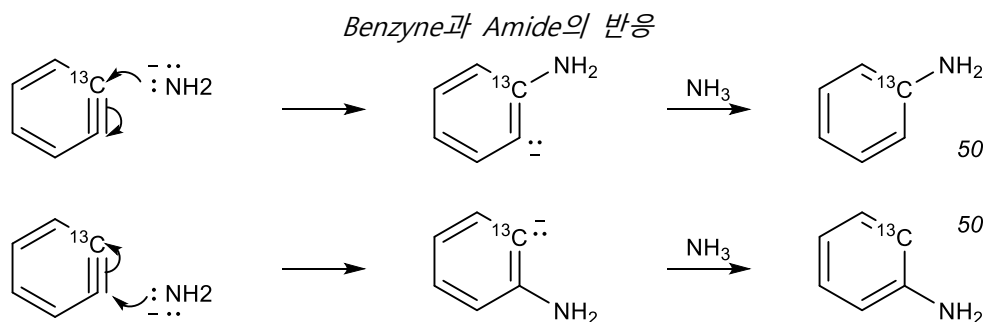
##### 2) Benzyne 형성 단계

정말로 쉽사리 믿기 힘든 일은 그 다음에 벌어진다. 형성된 음이온을 안정화 시키고자 이탈기가 떠나가며 Benzyne이 만들어진다. 벤자인은 매우 불안정한 삼중결합을 가지고 있다. P 오비탈이 나란하게 위치하여야  $\pi$  결합이 안정해질 수 있으나 **벤자인의 '고리'는 새로운  $\pi$  결합의 p 오비탈이 서로 나란하게 위치하지 못하게 만든다.** 정확히는  $\text{sp}^2$  오비탈으로 새로운 공유결합이 형성된다.



### 3) Benzyne의 반응 단계

벤자인의 불안정한 삼중결합은 외부의 미약한 자극에도 쉽게 깨지게 된다. 하물며 반응계에 매우 좋은 친핵체인  $\text{NH}_2$ 가 남아 있는 경우에는 두말할 것도 없다. Amide는 가가스로 형성된 벤자인과 곧바로 반응하게 된다. 불안정한  $\pi$  결합인 측면의  $\pi$  결합을 공격한다. 측면의 위쪽을 공격하는 경우와, 측면의 아래쪽을 공격하는 경우는 정확히 대칭적이다. 따라서 반응자리에 대한 선택성이 나타나지 않는다.  $^{13}\text{C}$ 의 미스터리가 풀리게 된 것이다.

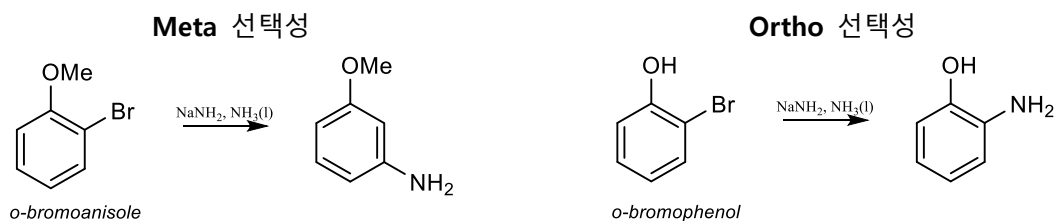


Benzyne이 형성되고 반응하는 과정에서 방향족성이 상실되지 않는다는 점을 다시 한번 강조하고 싶다. 방향족성이 상실되지 않으니 따라서 방향족성의 회복도 문제되지 않는다. 모든 일은 벤젠 고리의 측면에서 벌어진다.

### (3) Benzyne의 반응의 위치선택성

상술한 바와 다르게 친핵체가 벤자인의 삼중결합 양끝 어디를 공격하는지가 중요한 경우들도 있다. 바로 벤젠고리에 치환기가 달려 있을 때이다. 특히 반응자리의 선택과 관련하여 두 가지 요소를 고려해야 한다. 첫째는 **전하의 안정화 여부**이며, 둘째는 친핵체와 치환기 사이의 입체장애이다.

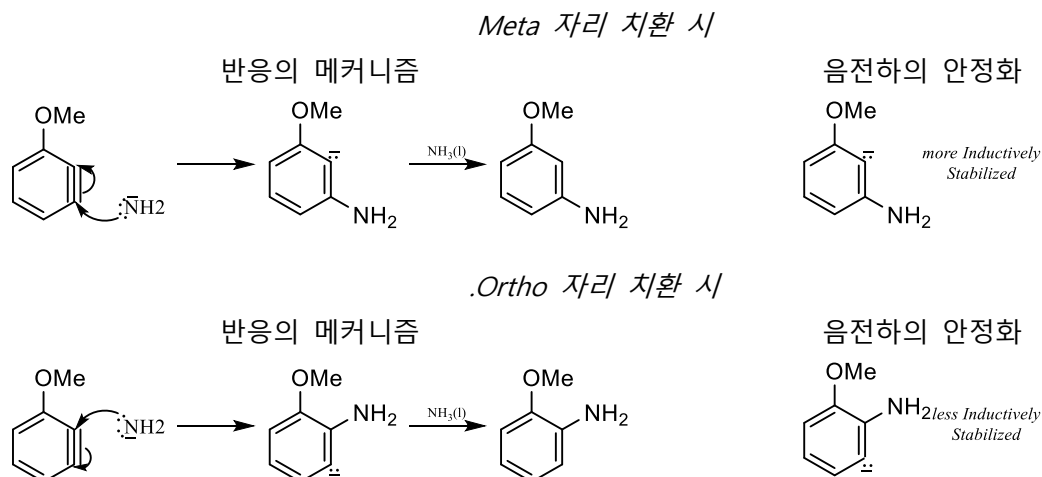
#### *반응자리 선택성의 대표적인 두 사례*



#### 1) Meta 선택성의 해설

*o*-bromoanisole에 Amide를 처리하면 주로 Meta 자리에 Amide가 치환된다. 이와 같은 결과를 설명하기 위해서는 벤자인이 형성된 후에 벌어지는 일들을 살펴보아야 한다.

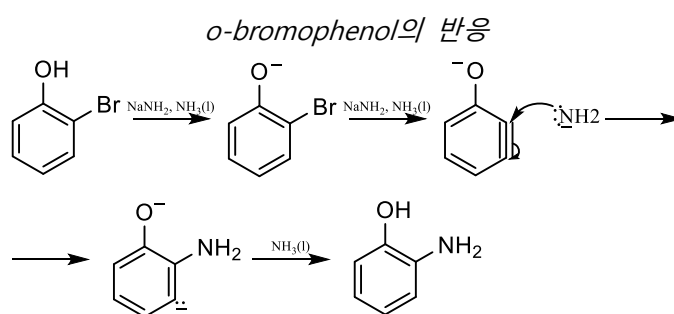




음전하의 안정화와 관련하여, Meta 자리에 Amide가 치환된 때에는 음전하와 Electronegative한 산소가 인접하게 된다. 반대로 Ortho 자리에 Amide가 치환된 때에는 음전하가 비교적 산소와 먼 곳에 위치하게 된다. 해당 음전하들은 공명구조에 의해서 비편재될 수 있는 것도 아니어서, 오로지 유발효과만을 기준으로 안정화 정도를 판단한다. 유발효과는 거리가 가까우면 가까울수록 더 크게 나타나므로 Ortho 자리에 음전하가 위치한 경우가 더 유리한 경우이다. 따라서 높은 수율로 Meta 치환된 생성물을 얻을 수 있다.

## 2) Ortho 선택성의 해설

o-bromophenol은 o-bromoanisole과 다르게 Ortho 치환된 생성물이 주생성물이다. Anisole과 Phenol은 구조적으로 매우 유사함에도 이와 같이 상반된 결과가 나타나는 까닭은 두 출발물질의 유일한 차이점에서 찾을 수 있다. Phenol은 산-염기 반응을 통하여 산소에 음전하가 위치할 수 있지만 Anisole은 그러하지 않다. Phenol의 산-염기 반응은 즉각적으로 일어난다. 전체 반응의 메커니즘은 아래와 같다.



산소에 위치한 음전하는 새로이 나타나는 음전하와 극렬히 반발한다. Amide는 산소로부터 최대한 먼 자리에 음전하가 위치할 수 있도록 첨가되는 경향성을 보인다.

