

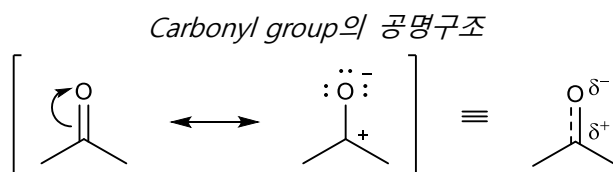
I. Carbonyl group의 반응

1. Carbonyl group의 구조적 특징
2. 친핵성 첨가반응 Nucleophilic Addition
3. Nucleophilic Substitution: 카르복시산 유도체의 반응

1. Carbonyl group의 구조적 특징

(1) 친전자체인 Carbonyl group

탄소와 산소 사이에 이중결합이 있는 경우를 지칭하는 Carbonyl group은 유기반응에 주로 친전자체 Electrophile로서 참여한다. Carbonyl group에 친핵체가 첨가되는 반응은 흔히 친핵성 첨가반응 Nucleophilic Addition이라고 불리며, 유기화학 나아가서는 생화학에서도 중요한 지위를 갖는다. π 결합을 가지고 있으므로 Carbonyl group을 이루는 탄소와 산소는 모두 sp^2 혼성이며, 따라서 결합 사이 각은 120° 이다. Carbonyl group이 좋은 친전자체인 까닭은 그 공명구조를 통하여 살펴볼 수 있다.

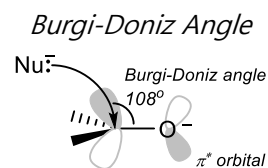


Carbonyl group의 공명구조는 전하가 분리되었을 뿐만 아니라 Octet rule도 만족하지 못하므로 그 기여도가 작을 것이라고 예측된다. 다만 해당 공명구조는 Carbonyl group의 유일한 공명구조로서 실제 계산결과 예상보다 훨씬 높은 기여도를 가진 것으로 밝혀졌다. 산소에는 큰 부분 음전하가 반대로 탄소에는 큰 부분 양전하가 위치하고 있는 셈이다. Alkene에는 없는 산소원자가 Carbonyl group에는 포함되어 전체적으로 전자를 원하는 상태가 된다. 산소의 유무는 결정적인 차이로서 Alkene이 친전자성 첨가반응 Electrophilic Addition을 하는 것과는 달리 Carbonyl group은 전자를 주는 능력이 크게 떨어지게 된다. 반면, Alkene은 전자를 받지 못하여 반응에서 Electrophile인 경우가 사실상 없으나, Carbonyl group은 좋은 Electrophile이다.

(2) 첨가반응자리

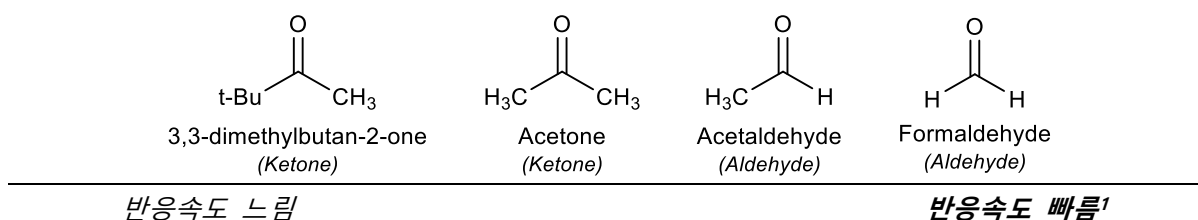
친핵체의 전자 한 쌍은 Carbonyl group의 탄소에 공여된다. 만일 산소에 전자를 제공한다면 Carbonyl group의 이중결합이 깨지며 탄소에 음전하가 형성되는 불상사가 일어나게 된다. 반대로 탄소에 전자 한 쌍이 주어진다면, 이중결합을 이루고 있던 공유전자쌍은 Carbonyl group의 산소가 독점하게 된다. 이는 자주 발견되는 일이다. 산소의 전기음성도가 매우 크기 때문이다.

친핵체가 탄소에 첨가되는 모양은 마치 비행기가 활주로에 안착하는 모습과 유사하다. 친핵체는 Burgi-doniz Angle (108°)을 유지하면서, 새로운 탄소와 새로운 공유결합을 형성한다.



(3) 입체장애 요인

Carbonyl group의 탄소에 연결된 알킬기들은 친핵체가 Carbonyl group과 반응하는데 장애요인으로 작용하게 된다. 때문에 알킬 기의 입체장애가 작은 경우, 혹은 알킬 기가 Carbonyl 탄소에 치환되어 있지 않은 경우일수록 반응속도가 전반적으로 더 빨라지는 경향을 보인다. 비행기의 착륙이 예정되어 있는 활주로 인근에 이런 저런 건물들이 세워져 있다면 비행기의 착륙이 쉽지 않을 것이다.

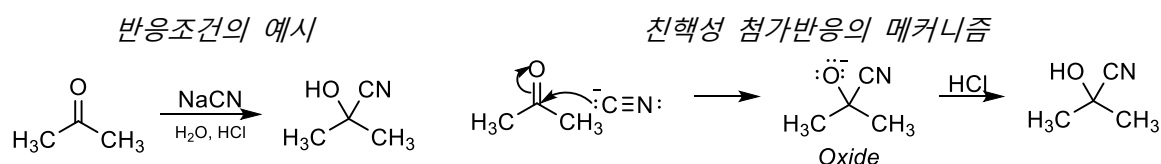


2. 친핵성 첨가반응 Nucleophilic Addition

(1) 강친핵체의 첨가반응

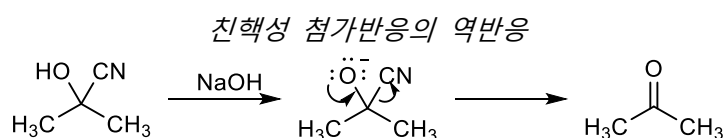
1) 친핵성 첨가반응의 메커니즘

Carbonyl group와의 친핵성 첨가반응의 예시는 많다. 특히 그 중에서도 Cyano($C \equiv N$) group과의 반응을 살펴보기로 한다. Cyanide는 강한 친핵성을 보이며, 때문에 위험한 물질이기도 하다. 이하는 전형적인 친핵성 치환반응의 반응조건과 메커니즘이다. 통상적으로 친핵성 치환반응은 산-조건과 염기-조건 모두에서 진행이 가능하다. 다만 염기조건에서 진행 시에도 Alcohol이 형성될 수 있도록 적절하게 Work-up을 해주어야 한다.



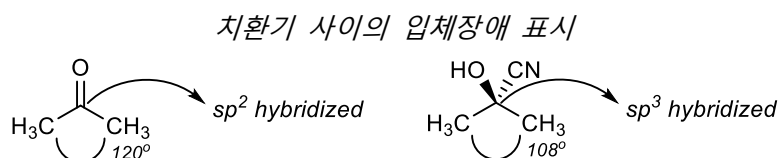
2) 친핵성 첨가반응의 역반응

한편, Cyanide는 강친핵체이면서도 동시에 약염기이기도 하다. (HCN은 비교적 강한 산에 속한다.) 때문에 아래와 같은 반응도 가능하다. 반응중간체로 형성되는 Oxide가 안정화하기 위하여 산-염기 반응 뿐만 아니라 다시금 Carbonyl group을 회복할 수도 있기 때문이다. 약염기이므로 좋은 이탈기인 Cyanide에게 음전하를 전가하고 다시금 안정해지는 것이다.



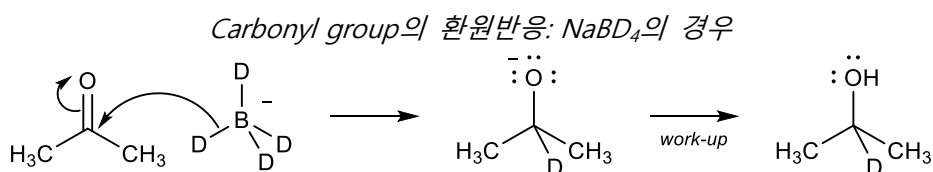
¹ 포름알데하이드는 반응성이 너무 뛰어난 나머지 미량이라도 섭취하게 된다면 치명적인 손상을 야기할 수 있다.

친핵성 치환반응의 역반응은 비단 친핵체가 Cyanide인 경우에만 발견되는 것이 아니다. 친핵성 치환반응은 대표적인 가역반응 중 하나라고 꼽힌다. 친핵성 치환반응이 가역반응인 까닭은 반응물과 생성물의 입체구조 차이에서도 살펴볼 수 있다. Carbonyl group에 이미 달려 있었던 두 알킬기 사이의 각도는 반응 전 120° 에서 반응 후 108° 로 줄어들게 된다. 즉, 치환기들 사이의 거리가 가까워지는 셈이다. 때문에 생성물이 통상적으로 반응물에 비하여 더 불리한 형태가 된다².



(2) 환원제의 첨가반응

다만, 친핵체가 친핵체인 동시에 이탈기도 될 수 있다는 점이 친핵성 치환반응에서 가역성이 발견될 수 있는 근본적인 원인중에 하나이다. 따라서 역으로 친핵체가 이탈기로서 능력이 형편 없는 경우에는 가역성이 사실상 관찰되지 않는다. 그러한 반응 중 가장 대표적인 반응이 바로 Carbonyl group의 환원반응이다. Carbonyl group은 NaBH_4 나 LAH와 반응하여 Alcohol로 환원된다. 이 반응 또한 친핵성 첨가반응의 일종으로 해석할 수 있으며, 이 때에 친핵체는 Hydride이다. 반응의 메커니즘은 아래와 같이 표시하는 것이 일반적이다.



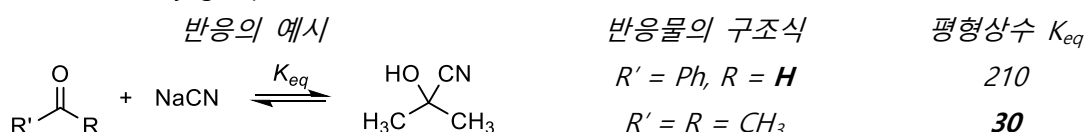
NaBH_4 와 LAH의 결정적인 차이점은 Ester 내지 Carboxylic Acid를 환원할 수 있느냐, 없느냐에서 나타나게 된다. 강한 환원제인 LAH는 항상 Carbonyl group을 환원시킬 수 있는 반면에 약한 환원제인 NaBH_4 는 경우에 따라서 Carbonyl group과 친핵성 첨가반응을 진행하지 못할 수도 있다. 자세한 사항에 대해서는 Nucleophilic Substitution에서 서술하기로 한다.

(3) Acetal의 형성반응

1) Acetal group의 필요성 및 구조

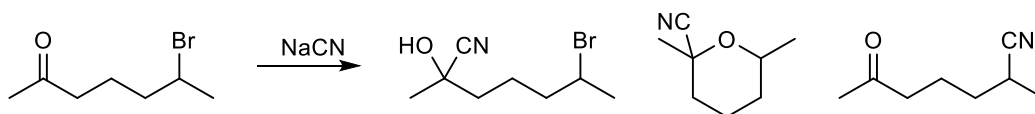
Carbonyl group은 매우 좋은 친핵체인 관계로 의도치 않게 반응에 참여하는 경우도 왕왕 발견된다. 가령 좋은 친핵체인 Cyanide를 활용하여 아래와 같이 $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction을 하려고 하는 경우에도 친핵성 첨가반응이 늘 문제된다. $\text{S}_{\text{N}}2$ 반응에 앞서서 첨가반응을 진행하거나, 더 나아가서 Oxide가

² 치환기 사이의 입체장애 증가가 역반응을 유리하게 만드는 요인이라는 주장이다. 실제로 물리적인 크기가 큰 치환기가 Carbonyl group에 치환되어 있을수록 평형상수 값이 작아진다.

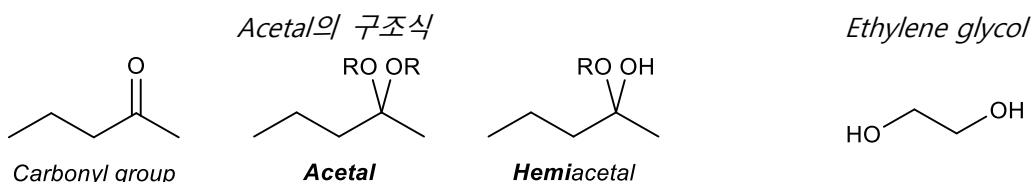


분자내 S_N2 를 일으키게 되는 것이다.

원치 않는 친핵성 첨가반응



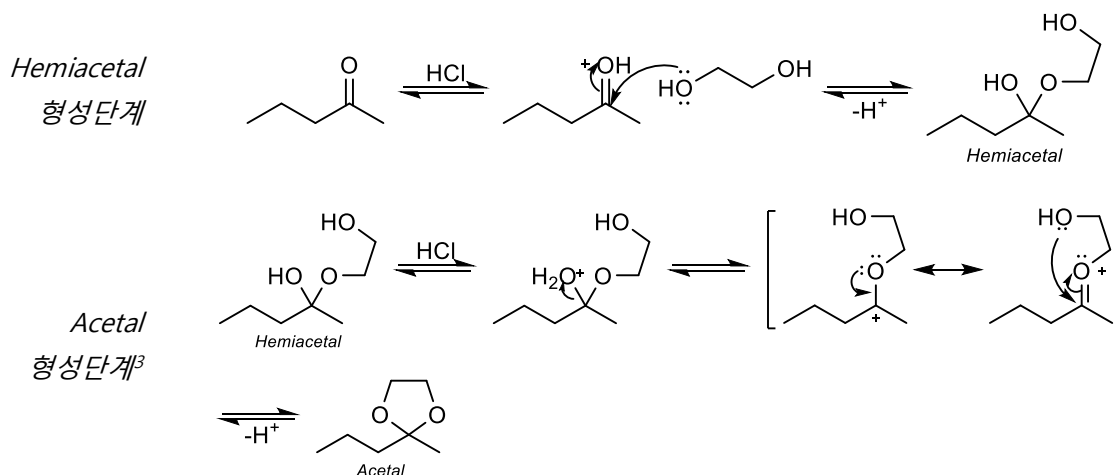
이와 같은 부반응의 근본적인 원인은 Carbonyl group의 친전자성에서 찾을 수 있다. 때문에 부반응을 막기 위해서는 Carbonyl group이 친전자체로 반응에 참여할 수 없게 만들어야 한다. 뿐만 아니라 원하는 반응을 완결한 뒤에는 다시금 Carbonyl group을 원래대로 돌려 놓을 수도 있어야 한다. 그러한 목적에서 사용되는 보호기 중 가장 유명한 사례가 바로 Acetal group이다. Acetal은 아래와 같은 구조식을 갖는다. 특히 Ethylene glycol을 활용한 Cyclic Acetal이 널리 사용된다.



2) Acetal group의 도입반응

Acetal group의 도입은 상술한 바와 마찬가지로 친핵성 첨가반응에 의한다. 비교적 **강한 산 조건**에서 **과량의 알코올을 첨가**하여 Acetal을 얻게 된다. 가령 Ethylene glycol을 활용한 반응의 메커니즘은 아래와 같다.

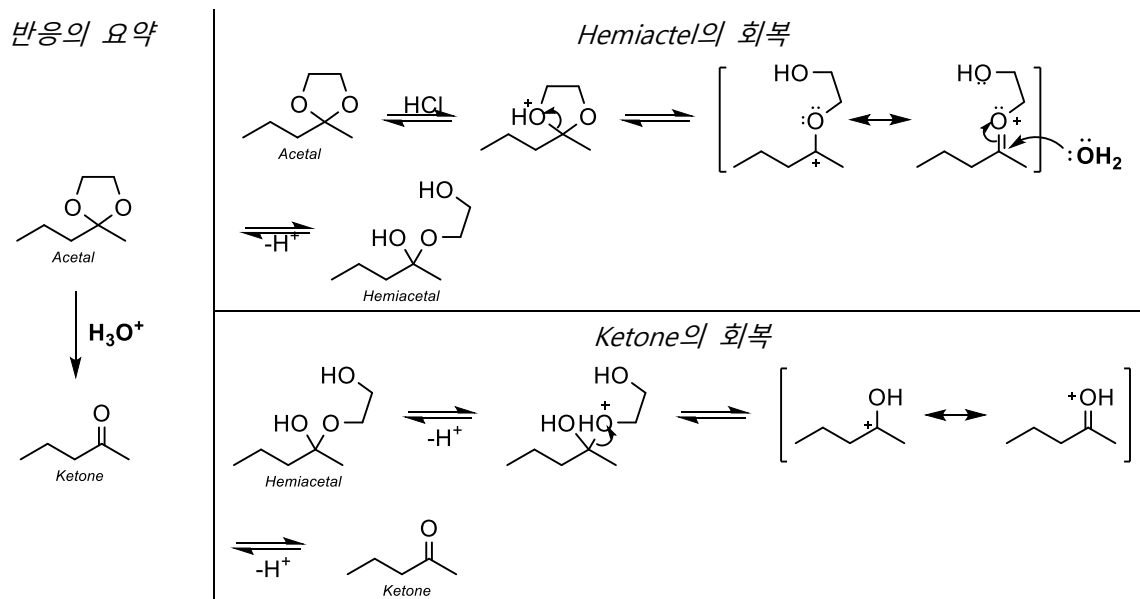
반응의 메커니즘



Acetal 도입 반응의 가장 특징적인 측면은 이 반응을 구성하는 모든 단계가 가역성을 보인다는 점이다. 산-염기 반응 뿐만 아니라 상술한 이유로 인하여 Carbonyl group에 대한 친핵성 치환반

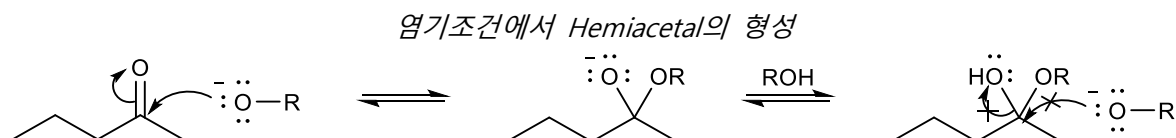
³ 이 단계를 기존의 반응으로 설명하면 분자 내에서 일어나는 S_N1 으로 이해할 수 있다. 산조건에서 좋은 이탈기인 H_2O 가 이탈하고, H_2O 이탈에 의하여 만들어진 탄소 양이온은 공명구조에 의해 안정화 된다. 안정화 된 탄소 양이온과 양한 친핵체인 알코올이 친핵성 반응을 진행하며 반응이 완결된다.

응도 가역성을 보인다. 때문에 Acetal을 다시금 제거하고 Carbonyl group을 회복하는 반응도 동일한 메커니즘에 의하여, 다만 **과량의 물**을 넣어준다는 점만이 다르다.



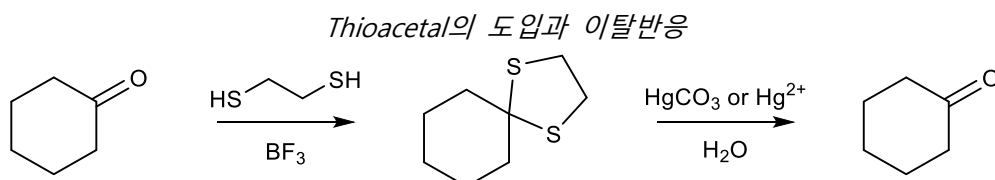
3) 염기조건에서의 Acetal 도입 → 불가능

Acetal의 도입은 산-조건에서 이루어지는게 일반적이다. 정확히는 **산조건에서만** Acetal의 도입이 가능하다. 염기조건에서는 Acetal이 형성되지 않는다. -OH를 이탈시킬 방도가 없기 때문이다. 도리어 Oxide의 형성이 Hemiacetal의 형성에도 방해가 된다. 기존의 내용과 연결시키자면, OH⁻의 이탈기 능력이 매우 나쁘므로 좋은 친핵체인 Hydroxide라 할지라도 S_N2이 불가능한 것이다.



4) Thioacetal의 형성 및 이탈반응

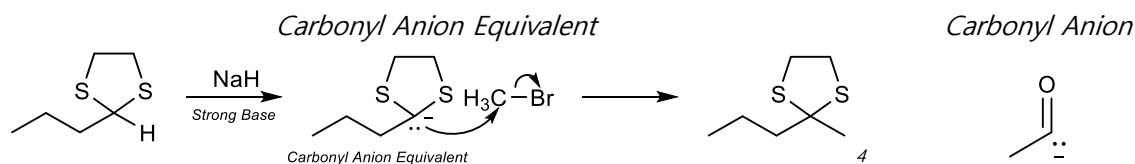
Acetal형태를 Thiol(=RSH)을 활용하여 도입한 형태를 Thioacetal이라고 한다. Thioacetal의 도입 및 이탈은 Acetal의 형성, 이탈 반응과 유사한 면이 있으나 첨가물에서 차이를 보인다.



Thioacetal은 Acetal에서는 찾아볼 수 없는 방식으로 종종 반응을 진행한다. 첫째는 Raney Ni과의 반응이다. Thioacetal에 Raney Ni 처리시에는 수소화 반응이 일어난다. 그 결과 Carbonyl group이 완전히 환원된 생성물을 얻을 수 있다. (Mozingo reaction)

둘째는 염기와와의 반응이다. Thioacetal은 비교적 음전하를 잘 안정화 시키는 구조로 알려져 있다.

때문에 Acetal과는 다르게 아래와 같이 염기와 반응하게 된다.

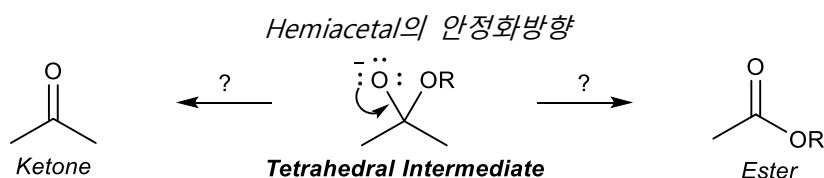


상기 화합물을 Carbonyl group의 음전하성 대등체^{Anionic Equivalent}라고 부르는 이유는 다음과 같다. 일반적으로 Carbonyl 탄소의 전자는 대부분 산소에 빼앗기며, 따라서 탄소에 음전하가 위치하는 것은 매우 부자연스러운 일이다. 반면 Thioacetal을 도입하여 위와 같은 방식으로 친핵체를 만든 뒤 다시금 Carbonyl group을 회복하면, 마치 Carbonyl Anion이 직접 반응한 것과 같은 생성물을 얻을 수 있다. 때문에 Thioacetal에 염기처리하여 얻어지는 화합물을 Carbonyl의 음전하성 대등체라고 칭한다.

3. Nucleophilic Substitution: 카르복시산 유도체의 반응

(1) 사면중간체^{Tetrahedral Intermediate}의 중요성

새로운 내용에 들어가기 앞서서, 다음과 같은 상황을 생각해보자. 가령 만일 Acetone에 Alkoxide를 첨가하면 어떤 반응이 일어날까? 이 반응에 대해서는 이미 상술한 바 있다. 반응조건을 적절히 잘 유지해준다면 Hemiacetal이 형성될 것이다. 만일 Hemiacetal이 형성되지 않는다면 어떤 일이 벌어질 것인가? Alkoxide가 다시금 이탈할까? 아니면 알킬 기가 Alkoxide를 대신하여 이탈할까?




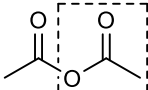
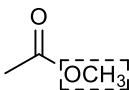
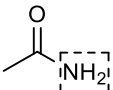
정답은 'Ketone이 다시 형성된다'이다. 알킬 음이온은 매우 강염기이므로 알킬 기의 이탈기 능력은 사실상 전무하다. 따라서 알킬 기가 이탈하는 반응은 비현실적이다. 반면에 Alkoxide의 이탈은 상대적으로 가능한 축에 속한다.

이탈기 능력과는 별개로 상기 질문은 더 중요한 사실을 함축하고 있다. 바로 Hemiacetal의 형성 과정에서 만들어지는 반응 중간체, 더 정확히는 사면중간체^{Tetrahedral Intermediate}가 매우 강하게 안정화되려는 경향을 가진다는 점⁵이다. 특히 이탈기를 떨어트릴 수 있는 경우에는 더 그러하다. 이유는 간단하다. Carbonyl group을 회복하게 된다면 매우 안정한 π C-O 결합이 다시금 형성되는 것이기 때문이다. 이후의 반응전개는 불안정한 사면중간체로부터 어떤 이탈기가 더 잘 떨어져 나올 것인가

⁴ Carbonyl Anion Equivalent는 강한 친핵체의 일종으로 기존의 친핵체들과 마찬가지로 친핵성 반응을 진행하게 된다.

⁵ 달리 얘기하면, 사면 중간체는 반응물이나 생성물에 비하여 매우 불안정하다.

지에 대한 이해를 전제로 한다.

카르복시산 유도체	Acyl Chloride	Anhydride	Ester	Amide
구조식				
이탈기	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	CH ₃ O ⁻	NH ₂ ⁻
이탈기 능력	상당히 좋음	좋음	나쁨	매우 나쁨

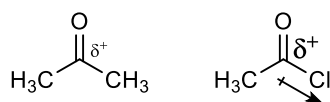
(2) 카르복시산 유도체 Carboxylic Acids Derivatives: Carbonyl group의 친전자성 Electrophilicity 조절

카르복시산의 화학식은 [RCOOH] 꼴이다. 카르복시산 유도체의 화학식은 [RCOX]로 X에는 할라이드 뿐만 아니라 다양한 작용기들이 포함된다. 가장 대표적인 네 가지 유도체가 바로 Acyl Halide, Anhydride, Ester, Amide이다. 네 화합물들, 종종 Ketone까지 포함하여 다섯 화합물들은 모두 친전자성이 상이하다. 이는 X에 치환된 작용기의 성격이 모두 다르기 때문이다.

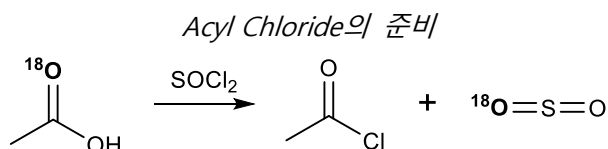
1) Acyl Halide: 가장 반응성이 좋은 유도체

Acyl Halide는 특히 친전자성이 좋기로 유명하다. Acyl halide의 경우에는 상온에서도 물과 반응하여 카르복시 산이 빠르게 만들어진다. Acyl Halide의 반응성이 좋은 까닭은 그 구조에서 찾을 수 있다. 벤젠 고리에 치환된 Halide가 전반적으로 E.W.G.였던 것과 마찬가지로 Acyl Halide를 구성하는 Halide도 Carbonyl 탄소로부터 전자를 빼앗아온다. 큰 유발효과가 정확한 이유이다. Cl은 공명 구조에 의해서 전자를 제공하지만, 그보다 더 강한 강도로 유발효과를 통해 전자를 빼앗는다. 따라서 상대적으로 Carbonyl 탄소에 위치한 부분 양전하의 크기가 더 크며, 친핵체와의 반응도 더 쉬워진다.

Acyl Halide의 부분양전하

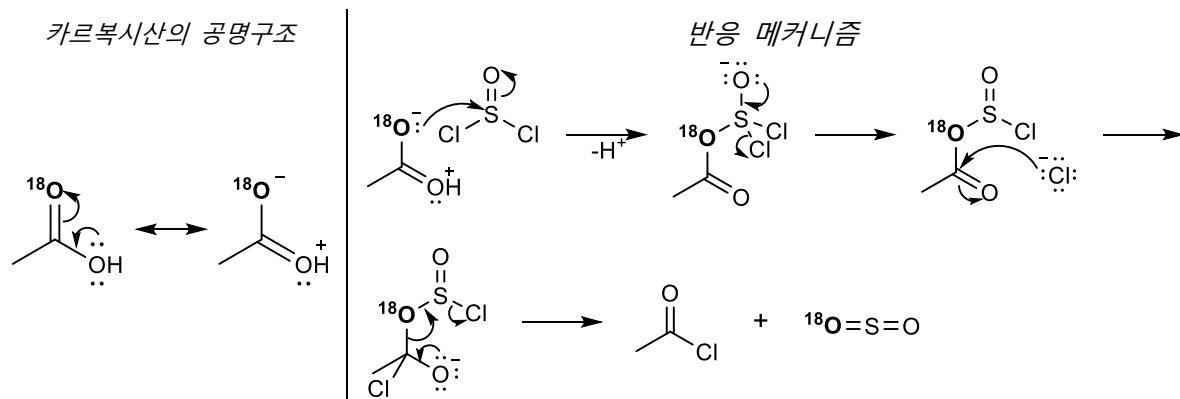


Acyl Halide는 뛰어난 반응성으로 인하여 합성시에 특단의 수단이 요구된다. 단순히 카르복시산에 HCl을 첨가하는 방식으로는 Acyl Chloride를 얻기 힘들다. Cl가 좋은 이탈기이기 때문이다. 일반적으로는 카르복시산에 SOCl₂나 PCl₅⁶를 처리하여 얻는다. 이 반응은 특히 반응자리에 주의할 필요가 있다. 반응의 개요는 아래와 같다.

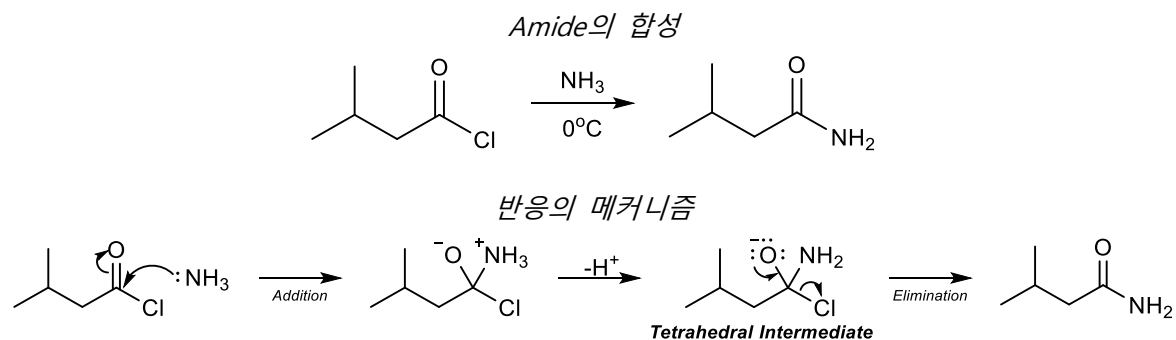


⁶ Acyl Bromide를 얻고 싶은 경우에는 PBr₃를 사용한다. 다만, Acyl Bromide는 반응성이 너무 커서 실제 자주 사용되는 화합물은 아니다.

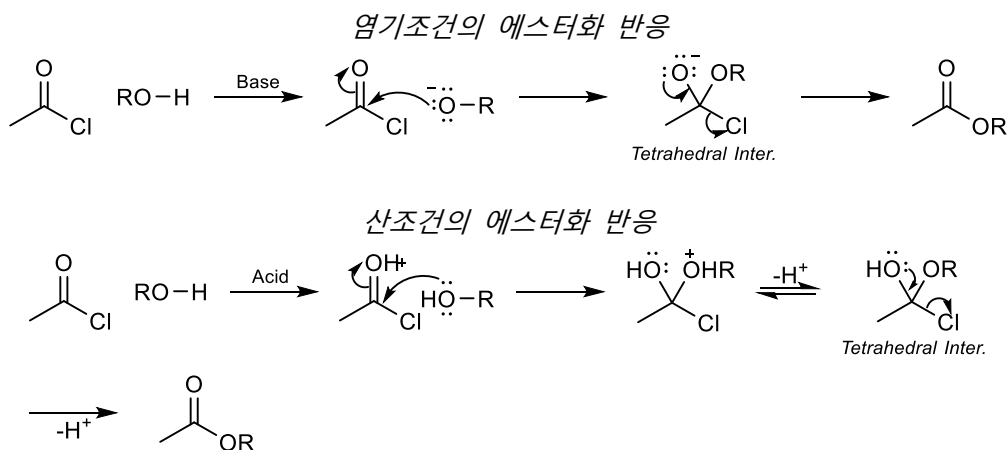
처음으로 전자쌍이 출발하는 반응자리를 특정하기 위해서는 카르복시산의 공명구조를 고려해야 한다. 공명구조상 ^{18}O 에 음전하가 편재되어 있는 것을 확인할 수 있다. 최초로 SOCl_2 에 전자를 공여하는 자리는 Hydroxyl O가 아니라 Carbonyl O인 것이다.



특히 Acyl Halide는 아민과 반응하여 매우 쉽게 Amide를 형성한다. 저온에서 반응을 진행하여도 무방할 정도이다. 반응의 메커니즘은 첨가_{Addition}-제거_{Elimination} 단계를 거친다고 한다.

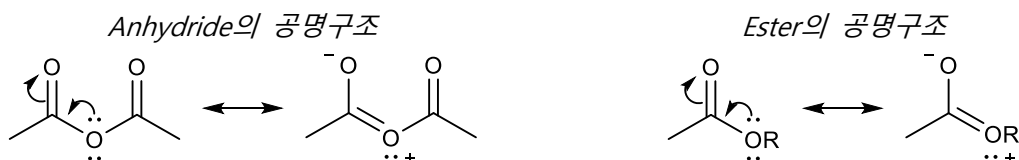


산 조건에서의 친핵성 치환반응 메커니즘과 염기조건에서의 친핵성 치환반응의 메커니즘은 세부적인 전개에 있어서 차이를 보인다. 염기조건 경우에는 좋은 Nucleophile의 형성이 우선적이며, 산조건에서는 반대로 좋은 Electrophile의 형성이 중요하다. 아래는 Acyl Halide의 에스터화 반응 Esterification이다.



2) Anhydride와 Ester, Amide: 카르복시산 유도체의 경향성 및 반응성

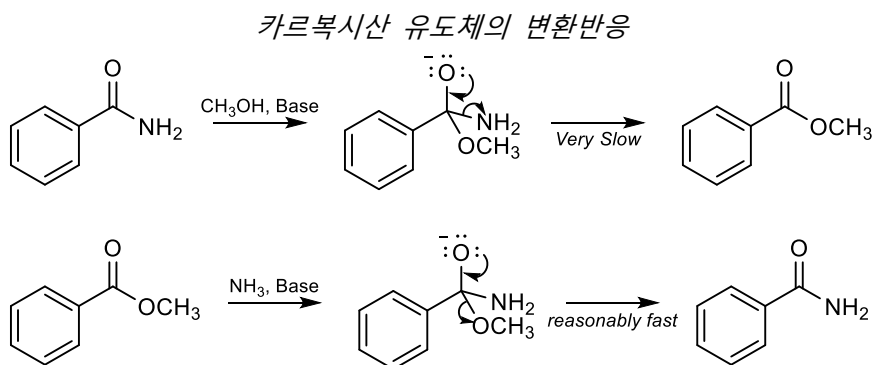
친핵체와의 반응성을 고려하였을 때, 단순한 Ketone보다 Anhydride와 Ester의 반응성이 더 낮은 것으로 나타난다. 그 까닭은 아래와 같은 공명구조에서 찾을 수 있다. 벤젠 고리와 관련하여, 벤젠 고리에 직접 치환된 산소 원자가 벤젠 고리의 전자밀도를 증가시켰던 것과 마찬가지로 Carbonyl 탄소에 직접 결합한 산소는 해당 탄소의 전자밀도를 증가시킨다. 그 결과 **Carbonyl group의 친전자성이 감소하게 된다.**



다만 Anhydride의 공명안정화는 경쟁적인 것과는 달리, Ester에서는 유의미한 공명구조가 하나 밖에 나타나지 않으므로 Ester의 공명안정화가 더 결정적이다. 따라서 단순 수화반응 가수분해반응을 비교하였을 때, 아래와 같이 차이가 나타난다. Ester는 반드시 촉매와 함께 가열해주어야 분해반응이 가능하다.

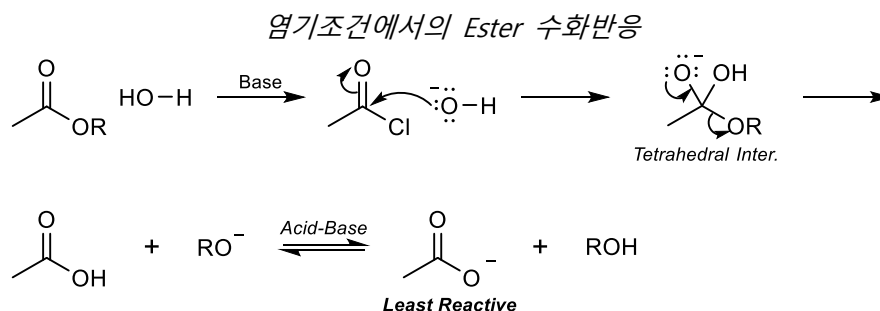
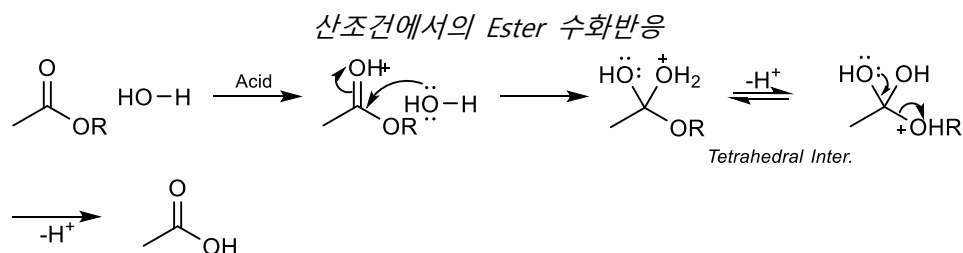
	구조식	수화반응 가수분해반응 조건	반응성
Acyl Chloride		상온에서 촉매 없이도 H ₂ O와 빠르게 반응	Best
Anhydride		상온에서 촉매 없이 H ₂ O와 느리게 반응	
Ester		산 촉매나 염기 촉매와 함께 가열해주어야 반응	
Amide		강산, 강염기 조건에서 장시간 가열해주어야 반응	Least

참고로, 반응성이 좋은 출발물질로부터 반응성이 떨어지는 생성물로의 이동은 용이하나, 반대의 경우에는 쉽게 일어나지 않는다. 첨가-제거 반응은 불안정한 사면중간체가 안정화되려는 경향을 토대로 진행되기 때문이다. 가령 아래와 같이 두 경우를 비교하면, 전자가 훨씬 보기 힘든 반응이다.



3) Ester의 수화반응

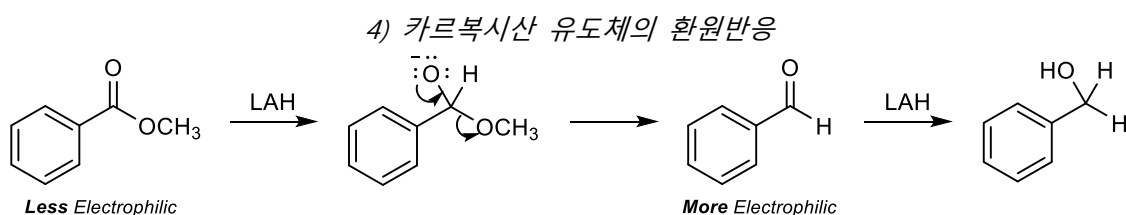
Ester의 수화반응 양상은 산 조건이나 염기 조건이나에 따라서 상이하다. **산 조건에서의 수화반응**은 **가역적인** 것과 달리, **염기 조건에서의 수화 반응은 비가역적**이다. 그 이유는 메커니즘을 통하여 이해할 수 있다. 산 조건에서의 수화반응 메커니즘은 카르복시산의 에스터화 반응의 역반응과 정확히 동일하다. 결국, **산조건에서 수화반응이 일어날지 아니면 에스터화가 일어날지는 르 샤틀리에의 원리에 의한다고** 하여도 과언이 아니다. R 기의 종류를 바꿔주는 **에스터교환반응 Transesterification**도 이러한 **가역성에 기초하여** 진행된다.



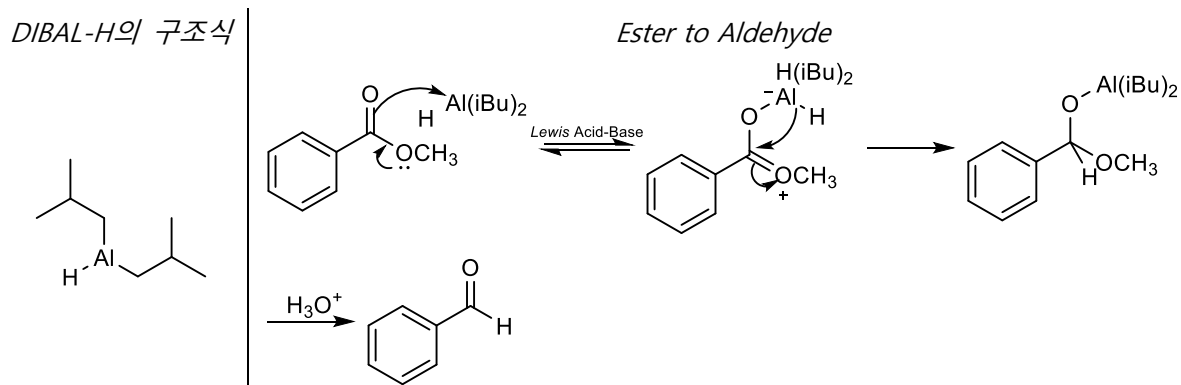
반면 염기조건에서는 카르복시산이 형성된 후 추가적인 산-염기 반응이 진행된다. 산-염기 반응에 의하여 형성된 **카르복시산 음이온 Carboxylate Ion**은 카르복시산 유도체 중에서 **가장 반응성이 떨어지는 화합물**이다. **공명안정화에 매우 유리한** 구조이기 때문이다. 따라서 ROH와 반응하는 추가적인 에스터화는 불가능하다.

4) 카르복시산 유도체의 환원반응

Acyl Halide를 제외한 카르복시산 유도체들은 모두 Ketone보다 반응성이 떨어진다. 때문에 카르복시산 유도체를 환원시키기 위해서는 강한 환원제를 사용할 필요가 있다. 약한 환원제인 NaBH_4 의 경우 Anhydride 등의 환원이 불가능한 반면에 LAH는 가릴 것 없이 모두 환원시킨다는 점에서 차이를 보인다. 다만 한 단계의 환원은 쉽지 않다는 점에 유의해야한다. 가령 Ester의 환원반응을 가정하여 보자. 환원반응은 알코올이 형성될 때까지 진행하여 완결될 것이다.



Ester를 Aldehyde로 변환하기 위해서는 크게 두 가지 방식을 사용한다. i) Ester에 LAH를 처리하여 알코올을 만들어준 후에 알코올을 다시금 Aldehyde까지 산화시키는 방식⁷과 ii) DIBAL-H⁸를 활용한 방식이다. 특히 후자의 반응 메커니즘은 아래와 같다. **DIBAL-H는 Carbonyl group과의 Lewis 산-염기 반응에 의해 활성을 띠게 되는데, 활성을 가지게 된 DIBAL-H는 매우 강한 환원제로 극저온에서도 Ester의 분해가 가능하다.**



⁷ PCC 등을 사용한다.

⁸ Diisobutylaluminium Hydride, $\text{iBu}_2\text{Al-H}$ 의 형태로 표시하기도 한다.