

## Biphenyl 유도체의 니트로화 반응에서 위치선택성

李光宰 · 李湘喜\*

군산대학교 자연과학대학 화학과  
(2001. 9. 10 접수)

## Regioselectivity in Nitration of Biphenyl Derivatives

Kwang Jae Lee and Sang Hee Lee\*

Department of Chemistry, Kunsan National University, Kunsan 573-701, Korea  
(Received September 10, 2001)

**요 약.** 전자끌개 치환기를 함유하고 있는 몇 가지 대표적인 biphenyl 유도체의 니트로화 반응 생성물의 이성질체 비율을 조사하였다. 이성질체를 분리하여 각각의  $^1\text{H}$  NMR을 얻고 이를 근거로 반응 후 생성되는 혼합물의  $^1\text{H}$  NMR을 정량적으로 분석함으로써 이성질체의 생성비율을 결정하는 효율적인 방법을 확립하였다. 분리가 어려운 니트로 화합물의 경우 니트로를 아민으로 환원하고, 카르복실기는 에틸 에스테르로 전환하여 분리할 수 있었다. 이성질체의 생성비율을 향상시키기 위하여 몇 가지 대표적인 반응조건에서 니트로화 반응을 수행하였으며 확립된 방법을 이용하여 각 이성질체의 비율을 정확히 결정할 수 있었다. 반응 조건에 따라 또는 치환기의 위치 및 종류에 따라 위치 선택성이 상당히 다른 결과를 보였다.

**ABSTRACT.** The ratio of regioisomers in nitration of biphenyl derivatives containing electron-withdrawing group was examined. The ratio of isomers was determined efficiently by quantitative analysis of  $^1\text{H}$  NMR spectrum of product mixture based on  $^1\text{H}$  NMR spectrum of each isomer. Some isomers were isolated after chemical transformation, nitro to amine or carboxylic acid to its ethyl ester, because direct separation was very difficult. To improve the regioselectivity, representative several reaction conditions were tried and the NMR method was applied to determine regioselectivity in nitration of biphenyl derivatives. It was observed that the regioselectivity depend on not only reaction conditions but also position and kind of substituents.

### 서 론

니트로 또는 아민기로 치환된 biphenyl 화합물 유도체들은 의약의 중간체,<sup>1,2</sup> 고강도 내열성 고분자의 단량체,<sup>3</sup> 및 비선형 광학물질 소재<sup>4-8</sup>의 중간체로서 그 이용이 다양하다. 벤젠고리의 니트로화 반응에 대한 반응성 및 지향성에 대한 연구는 매우 광범위하게 연구되어 있지만 biphenyl의 니트로화에 대하여서는 극히 연구가 미미한데 가장 큰 이유중의 하나는 각 이성질체의 분리가 쉽지 않아 그 비율을 결정하기가 어렵기 때문으로 여겨진다. 예로, 2-nitrobiphenyl을 니트로화 시킬 때 생성되는 2' 및 4'니트로 생성물을 재결정에 의하여 분리한 후 그 생성비율을 결정하였지만 그러기 위해서는 많

은 양을 반응시켜야 하고 여러 차례 재결정해야 하기 때문에 번거로울 뿐만 아니라 부정확하다는 점에서 큰 어려움이 있다.<sup>9</sup>

본 연구에서는 니트로기나 카르복실기 등의 전자 끌개로 치환된 biphenyl 유도체들(Fig. 1)에 대하여 각 치환기에 따른 니트로화 반응의 지향성을 정확하게 조사하고자 하며 각 이성질체의 생성비율을 결정하는 효율적인 방법을 확립하고자 한다.

### 실 험

#### 기기 및 시약

수소 핵자기 공명스펙트럼( $^1\text{H}$  NMR)은 JEOL LTD-

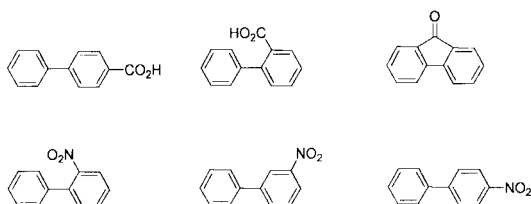


Fig. 1. Structure of biphenyl derivatives containing electron withdrawing group.

500-Spectrometer(500 MHz)를 이용하여 얻었고 chemical shift는 tetramethylsilane(TMS)을 내부 표준 물질로 사용하였으며  $\delta$ (ppm)값으로 표시하였다. Column chromatography에는 Merck silica gel 60(230~400 mesh)을 사용하였으며 TLC plate는 Kieselgel 60 F-254를 이용하였다. 수소첨가 환원 반응시에는 PARR-3911EA의 Hydrogenation-Apparatus를 사용하였으며, 실험에서 사용된 대부분의 시약들은 Aldrich와 TCI Co.에서 구입하여 사용하였다.

#### Nitration 반응

**반응조건 d에 의한 *p*-biphenylcarboxylic acid의 니트로화 반응.** 출발물질 *p*-biphenylcarboxylic acid(100 mg, 0.50 mmol)를 acetic anhydride(1.5 mL)에 녹인 후 0°C에서 진한 황산(3  $\mu$ l, 0.05 mmol)과 진한 질산(38  $\mu$ l, 0.50 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 1시간동안 교반후 TLC( $R_f$  0.3,  $CH_2Cl_2$ :  $CH_3OH$ =10:1)로 반응의 완결을 확인하였고, 반응혼합물에 methanol을 첨가하여 acetic anhydride를 methyl acetate와 acetic acid로 분해시킨 후 농축하여 흰색고체(116 mg, 96%)를 얻었다.

**반응조건 e에 의한 *p*-biphenylcarboxylic acid의 니트로화 반응.** 출발물질 *p*-biphenylcarboxylic acid(100 mg, 0.50 mmol)를 acetic anhydride(1.5 mL)에 녹인 후 0°C에서 진한 황산으로 흡착된  $SiO_2$ (400 mg)와 진한 질산(38  $\mu$ l, 0.50 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 1시간동안 교반후 TLC( $R_f$  0.3,  $CH_2Cl_2$ :  $CH_3OH$ =10:1)로 반응의 완결을 확인하였고, 반응혼합물을 여과하여  $SiO_2$ 를 제거한 후 얻어진 잔유물에 methanol을 첨가하여 acetic anhydride를 methyl acetate와 acetic acid로 분해시킨 후 농축하여 흰색고체(117 mg, 96%)를 얻었다.

**반응조건 h에 의한 *p*-biphenylcarboxylic acid의 니트로화 반응.** 출발물질 *p*-biphenylcarboxylic acid(100 mg, 0.50 mmol)를 acetic anhydride(3 mL)에 녹인 후 상온에서 cupric nitrate가 흡착된 K10 montmorillonite

(Claycop, 240 mg)를 첨가하였다. 반응혼합물을 48시간 동안 교반 후 여과하고 Claycop을 제거한 후 얻어진 잔유물에 methanol을 첨가하여 acetic anhydride를 methyl acetate와 acetic acid로 분해시킨 후 농축하여 흰색고체(110 mg, 92%)를 얻었다.

#### 각 이성질체의 분리

***p*-Biphenylcarboxylic acid의 니트로화 후 이성질체의 분리.** 니트로화 후 얻은 2'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid 및 4'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid(100 mg, 0.41 mmol) 혼합물을 에탄올(10 mL)에 녹이고 진한 황산(0.3 mL)을 가한 후 16시간동안 가열 환류 시켰다. 반응혼합물을  $NaHCO_3$  수용액으로 중화시킨 후 감압하에서 에탄올을 증발시키고 잔유물을 ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 농축한 후 재결정(diethyl ether/hexane)으로 분리, 정제하여 ethyl 2'-nitrobiphenyl-4-carboxylate(45 mg) 및 ethyl 4'-nitrobiphenyl-4-carboxylate(63 mg)를 얻었다. 다시 이들 각각을 메탄올-물(5:1) 혼합물에 녹이고  $NaOH$ (20 mg, 0.5 mmol)를 가한 후 2시간동안 가열 환류하여 2'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid(40 mg, 40%)와 4'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid(58 mg, 58%)를 각각 얻을 수 있었다. 여러 가지 반응 조건에서 니트로화 반응 후 얻어진 혼합물은 분리하지 않고 혼합물 상태로  $^1H$  NMR스펙트럼으로부터 *ortho*:*para* 비율을 결정할 수 있었다.  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 2'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid:  $\delta$ 7.47(d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 7.60(d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.68(dd,  $J$ =8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.82(dd,  $J$ =7.2, 7.6 Hz, 1H), 8.02(m, 3H). 4'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid:  $\delta$ 7.93(d,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 8.05(dd,  $J$ =7.6, 8.0 Hz, 4H), 8.35(d,  $J$ =8.0 Hz, 2H). 2'-nitrobiphenyl-2-carboxylic acid:  $\delta$ 7.27(d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.35(d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 7.53(dd,  $J$ =8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.62(m, 2H), 7.75(dd,  $J$ =6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.98(d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 8.09(d,  $J$ =8.4 Hz, 1H). 4'-nitrobiphenyl-2-carboxylic acid:  $\delta$ 7.43(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.65(m, 3H), 7.83(d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 8.25(d,  $J$ =8.0 Hz, 2H). 2',4'-dinitrobiphenyl:  $\delta$ 7.44(d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.50(d,  $J$ =8.8 Hz, 2H), 7.62(dd,  $J$ =8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.71(dd,  $J$ =6.8, 6.4 Hz, 1H), 8.02(d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 8.30(d,  $J$ =8.8 Hz, 2H). 4',4'-dinitrobiphenyl:  $\delta$ 7.80(d,  $J$ =8.8 Hz, 4H), 8.36(d,  $J$ =8.8 Hz, 4H). 2-nitrofluoren-9-one:  $\delta$ 7.47(dd,  $J$ =7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.60(dd,  $J$ =7.6, 7.8 Hz, 1H), 7.79(d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 7.95(d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 8.02(t,  $J$ =6.8

Hz, 2H). **4-nitrofluoren-9-one**:  $\delta$ 7.46(dd,  $J=7.6$ , 7.2 Hz, 1H), 7.60(dd,  $J=7.6$ , 6.8 Hz, 1H), 7.69(dd,  $J=8.4$ , 7.6 Hz, 2H), 7.77(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.43(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.48(s, 1H).

**2-Nitrobiphenyl**의 니트로화 반응 후 이성질체의 분리. 니트로화 반응에 의하여 얻은 dinitrobiphenyl(100 mg, 0.41 mmol) 혼합물을 상온에서 에탄올에 녹인 후 Pd/C(10 mg, 10%)를 넣었다. 수소첨가 반응기를 이용하여 반응혼합물에 수소기체(40 psi)하에서 3시간동안 반응시킨 후 TLC( $R_f$  0.5 및 0.3, *n*-hexane: ethyl acetate =1:1)로 반응의 완결을 확인한 후 반응혼합물을 여과 및 농축하였다. 얻어진 잔유물은 flash column chromatography (*n*-hexane:ethyl acetate=7:1)로 분리 정제하여 **2,2'-diaminobiphenyl**(20 mg, 27%)과 **2,4'-diaminobiphenyl**(54 mg, 73%)를 각각 얻을 수 있었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): **2,2'-diaminobiphenyl**:  $\delta$ 6.78(d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.84(dd,  $J=7.2$ , 8.0 Hz, 2H), 7.12(d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.18(dd,  $J=8.0$ , 7.2 Hz, 2H). **4',2'-diaminobiphenyl**:  $\delta$ 6.76(d,  $J=8.4$  Hz, 3H), 6.82(dd,  $J=8.0$ , 7.6 Hz, 1H), 7.12(dd,  $J=7.2$ , 8.0 Hz, 2H), 7.26(d,  $J=8.4$  Hz, 2H). **2',3'-diaminobiphenyl**(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ 6.71~6.8(m, 5H), 7.04(m, 2H), 7.17(dd,  $J=7.6$ , 8.0 Hz, 1H). **4',3'-diaminobiphenyl**:  $\delta$ 6.61(d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.75(d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.88(m, 2H), 7.10(dd,  $J=8.0$ , 7.6 Hz, 1H), 7.33(d,  $J=8.4$  Hz, 2H).

## 결과 및 고찰

### <sup>1</sup>H NMR에 의한 이성질체의 비율의 결정

**p-Biphenylcarboxylic acid**의 니트로화 생성물. *p*-Biphenylcarboxylic acid의 니트로화 반응 결과 생성되는 주 생성물인 *ortho*와 *para* 이성질체는 컬럼크로마토그래피에 의하여 분리할 수 없었지만 생성물을 에틸

에스테르로 전환시킨 후에는 컬럼크로마토그래피에 의하여 분리할 수 있었다. 분리된 에스테르는 다시 기수 분해하여 각각의 카르복실산으로 전환한 다음 이들의 <sup>1</sup>H NMR스펙트럼 1a 및 1b를 얻을 수 있었다(Scheme 1). 각 peak의 갈라지는 모양 및 적분값에 의하여 쉽게 *ortho* 및 *para*-이성질체를 구분할 수 있었으며 스펙트럼 1a 및 1b에서 서로 겹치지 않는 peak인 H<sub>a</sub> 및 H<sub>b</sub>의 적분값을 비교함으로써 두 이성질체의 비율을 결정하였다. 니트로화 반응 혼합물의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼(1c)에서 *o*-니트로 화합물의 특정 peak인  $\delta$ 7.48(d, 2H)과 *p*-니트로 화합물의 특정 peak인  $\delta$ 8.34(d, 2H)의 비율이 *ortho:para* 비율이 된다(Fig. 2).

**o-Biphenylcarboxylic acid**의 니트로화 생성물. *o*-Biphenylcarboxylic acid와 fluoren-9-one의 *o*-, *p*-니트로 생성물은 컬럼크로마토그래피로 직접 분리할 수 있었고 각각의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼으로부터 쉽게 두 이성

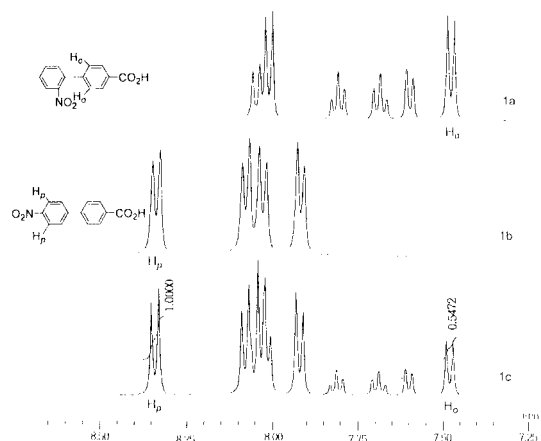
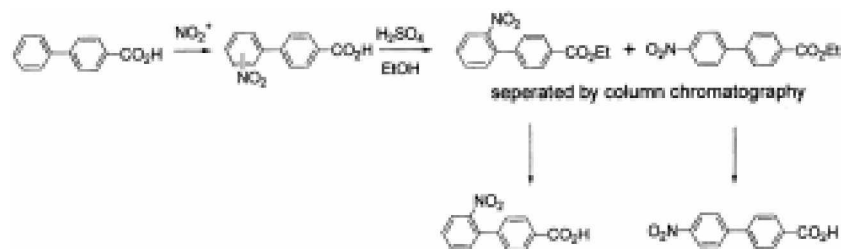


Fig. 2. <sup>1</sup>H NMR spectrum of nitration product of *p*-biphenylcarboxylic acid. 1a: 2'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid. 1b: 4'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid. 1c: mixture of 2'- and 4'-nitrobiphenyl-4-carboxylic acid.



Scheme 1.

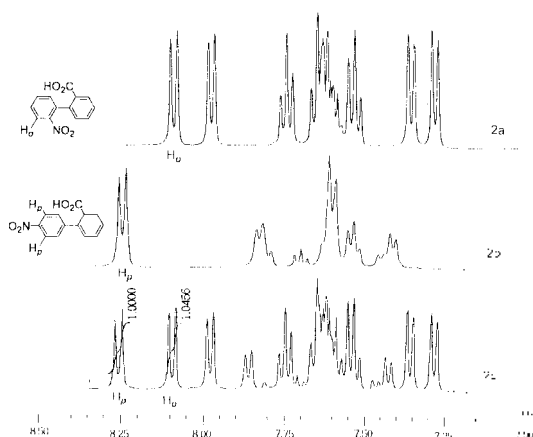


Fig. 3. <sup>1</sup>H NMR spectrum of nitration product of *o*-biphenylcarboxylic acid. 2a: 2'-nitrophenyl-2-carboxylic acid. 2b: 4'-nitrophenyl-2-carboxylic acid. 2c: mixture of 2'- and 4'-nitrophenyl-2-carboxylic acid.

질체의 구조를 구분할 수 있었다. *o*-Biphenylcarboxylic acid의 니트로 혼합물의 스펙트럼에서 서로 겹치지 않는 가장 적절한 peak들을 선택하였는데 *o*-니트로 화합물의 특정 peak인 δ8.09(d, 1H)과 *p*-니트로 화합물의 특정 peak인 δ8.25(d, 2H)의 비율로부터 *ortho/para* 비율을 결정하였다(Fig. 3).

**Nitrobiphenyl의 니트로화 생성물.** *o*-, *m*-Nitrobiphenyl의 경우 니트로화 반응 후의 dinitro 혼합생성물은 TLC 상에서 분리되지 않았으므로 catalytic hydrogenation (H<sub>2</sub>, Pd/C)에 의하여 정량적으로 diamine으로 전환한 후 컬럼크로마토그래피로 분리하였다(Scheme 2).

*m*-Nitrobiphenyl의 니트로화 생성물로부터 얻은 diamine 혼합물의 경우 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 3c에서 *o*-니트로화로부터 얻어진 3,2'-diaminobiphenyl의 peak인 δ7.17(dd, 1H)와 *p*-니트로화로부터 얻어진 3,4'-diaminobiphenyl의 특정 peak인 δ7.33(d, 2H)의 비율로부터 *ortho/para* 이성질체의 비율을 결정할 수 있었다(Fig. 4). 스펙트럼 3a에서 7.17 ppm에 나타난 peak가 정확히 어떤 양성자인

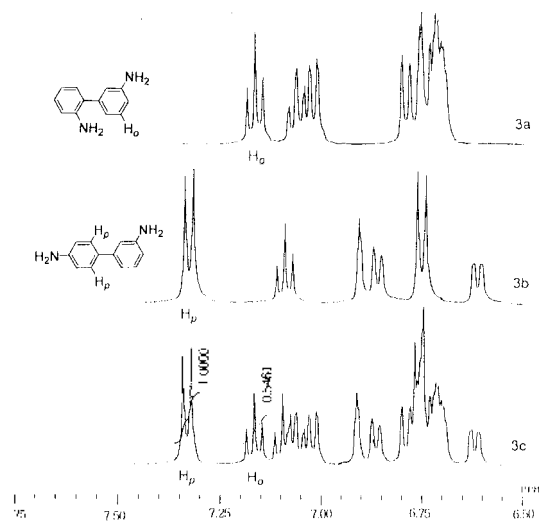
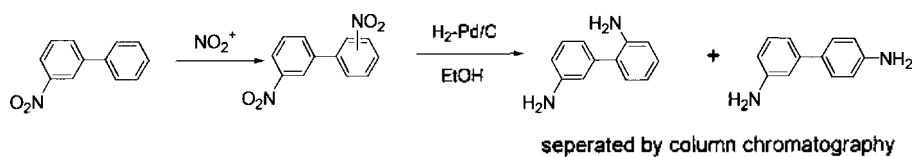


Fig. 4. <sup>1</sup>H NMR spectrum of nitration product of *m*-nitrobiphenyl. 3a: 2,3-diaminobiphenyl. 3b: 4,3-diaminobiphenyl. 3c: mixture of 2'- and 4',3-diaminobiphenyl.

지 결정하기는 쉽지 않다. 그러나 peak가 갈라지는 모양으로부터 아민기로부터 *meta* 위치에 있는 양성자이며 각 peak를 적분하여 보면 이 peak는 1H를 나타냄을 알 수 있기 때문에 *ortho/para* 비율을 결정하는데 어려움이 없었다.


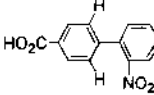
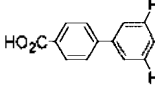
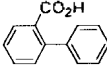
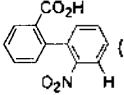
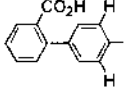
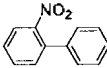
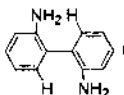
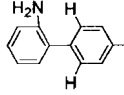
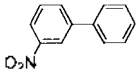
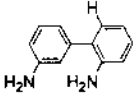
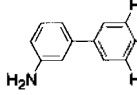
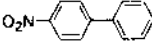
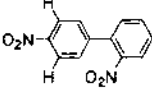
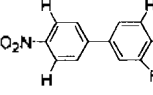
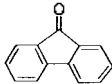
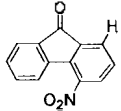
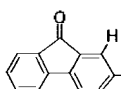
*o*-Nitrobiphenyl의 경우에는 *o*-니트로화 생성물로부터 얻어진 2,2'-diaminobiphenyl의 특정 peak인 δ7.18(dd, 2H)과 *p*-니트로화 생성물로부터 얻어진 2,4'-diaminobiphenyl 화합물의 특정 peak인 δ7.26(d, 2H)의 비율로써 결정된다.

*p*-Nitrobiphenyl의 경우에는 니트로화 반응 후의 dinitro 혼합생성물 상태에서 컬럼크로마토그래피로 직접 분리할 수 있었으며 각각의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 얻을 수 있었다. *o*-니트로화 생성물인 2',4-dinitrobiphenyl의 특정 peak인 δ8.30(d, 2H)과 *p*-니트로화 생성물인 4,4'-dinitrobiphenyl의 특정 peak인 δ8.36(d, 4H)의 적분값에 의하여 두 이성질체의 비율이 결정되었다. 각



Scheme 2.

Table 1.  $^1\text{H}$  NMR peaks used in determination of *o/p* ratio in nitration reaction

Substrate	<i>ortho</i> -product( $\delta$ )	<i>para</i> -product( $\delta$ )
	 ( 7.47ppm, d, 2H )	 ( 8.35ppm, d, 2H )
	 ( 8.09ppm, d, 1H )	 ( 8.25ppm, d, 2H )
	 ( 7.18ppm, dd, 2H )	 ( 7.26ppm, d, 2H )
	 ( 7.17ppm, dd, 1H )	 ( 7.33ppm, d, 2H )
	 ( 8.30ppm, d, 2H )	 ( 8.36ppm, d, 4H )
	 ( 7.95ppm, d, 1H )	 ( 8.48ppm, s, 1H )

이성질체의 비율을 결정하기 위하여 사용된 특정 peak 들을 Table 1에 나타내었다.

상기의 방법에 의하여 결정된 이성질체의 생성비율을 이미 보고된 결과와 비교하였다. *p*-Nitrobiphenyl을 보고된 반응조건과 동일하게 니트로화 시킨 후 그 생성물을  $^1\text{H}$  NMR에 의하여 결정하였는데 보고된 문헌<sup>9</sup>에 의하면 *ortho/para* 비율이 37:63인 반면 본 연구에서 정확하게 결정한 값은 47:53이었다(Table 2, entry 20). 재결정에 의하여 분리한 후 결정하였던 보고된 이성질체 생성비율 결정방법은 과정이 어려울 뿐만 아니라 부정확하였음을 보여주는 예라 하겠다.<sup>9</sup> 최적의 촉매계를 찾는 연구에 앞서 정확하고 효율적으로 이성질체 생성비율을 측정할 수 있어야 한다는 점에서 상기의 방법이 매우 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

#### 니트로화 반응

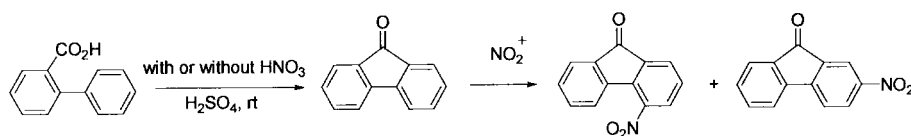
진한 황산을 촉매겸 용매로 사용하고 질산을 사용하는 반응조건이 가장 일반적이긴 하지만 기질의 용해도

문제 및 그에 따른 polynitration 반응 등으로 반응이 복잡하여지는 것이 관찰되었으므로 아세트산 무수물을 용매로 사용하고 촉매량의 황산 그리고 질산을 당량 사용하는 반응조건을 표준으로 하였다. 특히 *o*-biphenyl carboxylic acid의 경우 진한 황산을 용매로 사용하면 먼저 분자내 Fridel-Craft acylation 반응생성물이 생성되는 것을 관찰할 수 있었다(Scheme 3). 물론 이 반응은 질산을 가하지 않고 황산 존재 하에서도 마찬가지로 상온에서 30분 이내에 반응이 완결되었으며 질산을 함께 사용하면 이로부터 서서히 니트로화 되는 것을 관찰할 수 있었다. 한편 최근에는 정제과정에서 생성되는 무기산의 처리 문제 등을 해결하고 반응 후 재사용 및 제거가 용이한 고체상 산촉매<sup>19-22</sup>(solid phase acid catalysis)의 사용, 그리고 위치 선택적인 반응을 위한 제올라이트의 사용<sup>10,14,17,20</sup> 등의 다양한 방법들이 연구되고 있는데, 이들 중 대표적인 몇 가지를 biphenyl화합물에 적용시켜 각 촉매들의 효과를 비교하였고, 그 결

Table 2. *o/p*-Ratio in nitration of biphenyl derivatives under various conditions<sup>a</sup>

Entry	Substrate	Reagent	Solvent	Reactiontime (hr)	Yields <sup>b</sup> (%)	Ratio ( <i>o-p</i> ) <sup>c</sup>
1		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub> <sup>d</sup>	Ac <sub>2</sub> O	1	96	40 : 60
2	<i>p</i> -Biphenyl carboxylic acid	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	93	52 : 48
3		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub> <sup>f</sup>	Ac <sub>2</sub> O	1	96	52 : 48
4		TsOH-HNO <sub>3</sub> <sup>g</sup>	Ac <sub>2</sub> O	10	82	54 : 46
5		Claycop <sup>h</sup>	Ac <sub>2</sub> O	48	92	52 : 48
6			H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	1	96
7	<i>o</i> -Biphenyl carboxylic acid	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	96	83 : 17
8		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	1	95	61 : 39
9		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	96	73 : 27
10		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O-Dioxane	3	90	51 : 49
11	<i>m</i> -nitrobiphenyl	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	0.5	96	51 : 49
12		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	0.5	96	59 : 41
13		Claycop	Ac <sub>2</sub> O	48	90	37 : 63
14	<i>o</i> -nitrobiphenyl	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	0.5	96	27 : 73
15		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	0.5	96	31 : 69
16		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O(100eq)	0.5	97	29 : 71
17		SiO <sub>2</sub> (H <sup>+</sup> )-HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O(300eq)	0.5	98	28 : 72
18	<i>p</i> -nitrobiphenyl	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	0.5	96	42 : 58
19		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	95	43 : 57
20		HNO <sub>3</sub> <sup>i</sup>	HNO <sub>3</sub>	4	97	47 : 53 (37 : 63) <sup>j</sup>
21	Fluoren-9-one	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -HNO <sub>3</sub>	Ac <sub>2</sub> O	0.5	80	25 : 75

<sup>a</sup>All reactions otherwise mentioned were performed at room temperature. <sup>b</sup>Isolated yield as a mixture of *o*- and *p*-isomer. <sup>c</sup>By <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>d</sup>0.1 Equiv of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was used. <sup>e</sup>15 Equiv of Ac<sub>2</sub>O was used. <sup>f</sup>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was adsorbed on SiO<sub>2</sub>. <sup>g</sup>0.1 Equiv of *p*-toluenesulfonic acid was used. <sup>h</sup>Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> was adsorbed on K10 montmorillonite. <sup>i</sup>Reaction was performed at 50 °C. <sup>j</sup>Reported result.<sup>9</sup>



Scheme 3.

과를 Table 2에 나타내었다.

친전자성 방향족 치환반응에서 위치선택성에 영향을 미치는 요인으로는 입체장애, 치환기와 시약간의 상호작용, 전자효과, 용매효과 등이 있다.<sup>23,24</sup> Biphenyl 화합물의 니트로화 반응에서는 인접한 phenyl기의 공명효과로 인하여 *ortho*, *para* 지향성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 일부 반응에서 3% 미만의 *meta*-니트로화 생성물을 관찰 할 수 있었지만 Table 2에는 *ortho/para* 비율만을 나타내었다. 시약의 입체적 크기(steric bulkiness)가 클수록 일반적으로 *p*-생성물의 비율을 증가시키는 것으로 알려졌다.<sup>25</sup> 따라서 *para* 생성물의 선택성을 증가시키고자 실리카겔에 황산을 흡

착시킨 고체 산 촉매(반응조건 f)를 사용하였는데, biphenyl 유도체들에서는 예상과는 반대로 황산을 직접 촉매로 사용한 반응조건 d보다는 *ortho* 선택성이 오히려 증가하는 일반적인 경향을 보였다. 특히 *o*-biphenylcarboxylic acid(entry 8)의 경우는 비교적 그 영향이 큰데 이는 Strazzoloni에 의해 처음 언급되었던 chaperon 효과<sup>26,27</sup> 즉 nitronium 이온이 카르복실기와 착물을 형성한 상태에서 인접한 *ortho* 위치에 니트로화가 일어나는 것으로 설명될 수 있다. 위치 선택성을 보다 향상시키기 위해 황산을 흡착한 SiO<sub>2</sub> 대신에 ZSM-5(NH<sub>4</sub> 흡착)나 Zeolite (Si/Al=280), K10-Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 등을 이용하였으나 본 연구에서 사용된 비교적 반응성이 낮은 biphenyl 화합물들에

대해서는 반응이 일어나지 않았다. 한편 Laszlo는 Claycop (cupric nitrate supported on montmorillonite)를 촉매로 사용하여 fluorobenzene을 *para* 선택적으로 니트로화시킨 것으로 보고한 바 있다.<sup>12</sup> 본 연구에서 *p*-biphenylcarboxylic acid의 경우는 claycop의 유의할만한 효과가 없었으나 *m*-nitrobiphenyl의 경우는 *para* 선택성이 다소 향상되었다(entry 13). 용매의 효과를 관찰하기 위하여, acetic anhydride(Ac<sub>2</sub>O)와 methylene chloride(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)를 비교하였다. 동일한 반응조건하에서 용매로 Ac<sub>2</sub>O만을 사용한 경우에 비해 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 주 용매로 사용하고 Ac<sub>2</sub>O를 15당량을 사용한 경우에 *p*-nitrobiphenyl(entry 19)에서는 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 치환기가 카르복실기인 경우는 *ortho*의 생성비율이 증가하는 결과를 보였다(entry 2, 7). 특히 기질이 *o*-biphenylcarboxylic acid인 경우(entry 7)에는 *ortho* 선택성이 크게 향상되는 경향을 나타내었는데 기질의 구조에 따라 용매의 극성이 *ortho/para* 생성비율에 영향을 주고 있음을 보여 주고 있다. HNO<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O의 사용 비율이 이성질체의 생성 비율에 영향을 주는 연구의 예<sup>10</sup>가 있으므로 그 영향을 살펴보았는데, *o*-nitrobiphenyl의 경우 Ac<sub>2</sub>O를 많이 사용할수록 *para* 이성질체의 생성비율이 약간 증가하는 경향을 보였지만 그 효과는 미미하였다(entry 16, 17).

## 결 론

전자 끌개 치환기를 함유하는 몇 가지 대표적인 biphenyl 유도체의 니트로화 반응생성물의 이성질체 비율을 조사하였다. 니트로화 후에 각 이성질체의 직접분리가 되지 않는 경우에는 화학적으로 전환한 후 컬럼크로마토그래피법으로 분리하여 각각에 대한 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 얻고 이를 근거로 혼합물 상태에서 생성물의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에 의하여 이성질체의 비율을 정확히 결정할 수 있었다. NMR에 의한 이성질체의 생성비율을 정확하고 효율적으로 결정하는 방법은 향후 biphenyl 화합물의 니트로화 반응에 대한 연구에 이용될 수 있을 것이다. 한편 본 연구에서 니트로화 반응의 위치선택성을 변화시켜 보고자 시도했던 몇 가지 반응조건에서는 *o*-biphenylcarboxylic acid의 경우 용매를 Ac<sub>2</sub>O에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 바꿈으로서 비교적 높은 비율로 *ortho* 생성물이 얻어진 예를 제외하고는 높은 선택성을 보이지 않았다. 반응조건에 따라 또는 치환기의 위치 및 종류에 따라 위치 선택성이 상당히 다른 결과를 보였다. Biphenyl 화

합물들의 높은 위치 선택적 니트로화 반응을 위하여 적당한 구조적 특징의 고체 지지체의 사용과 함께 보다 반응성이 좋은 촉매제를 개발하는 것이 과제로 남아있다.

## 인용 문헌

1. Sancilio, L. F. *J. Pharmacol. Expt. Therapeutics*. **1969**, *168*, 199.
2. Roszkowski, A. P. *J. Pharmacol. Expt. Therapeutics*. **1960**, *159*, 75.
3. Dezutter, N. A.; Groot, T. J.; Busson, R. H.; Janssen, G. A.; Verbruggen, A. M. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 309.
4. Ozarslan, O.; Yilmaz, T.; Yildiz, E.; Fiedeldei, U.; Kuyulu, A.; Gungor, A. *J. Polym. Sci. Part a: Polym. Chem.* **1997**, *37*, 6, 1149.
5. Muthuraman, M.; Masse, R.; Nicoud, J. F.; Desiraju, G. R. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1473.
6. Milano, J. C.; Robert, J. M.; Vernet, J. L.; Callot, B. *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 1580.
7. Ou, S. H.; Percec, V.; Mann, J. A.; Lando, J. B.; Zhou, L.; Singer, K. D. *Macromolecules* **1993**, *26*, 7263.
8. Everaars, M. D.; Marcelis, A. T. M.; Sudholter, E. J. R. *Colloids & Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. **1995**, *102*, 117.
9. Gull, H. C.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1929**, 491.
10. Smith, K.; Musson, A.; Deboos, G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8448.
11. Rodrigue, J. A. R.; Filho, A. P. O.; Moran, P. J. S.; Custodio, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6733.
12. Riego, J. M.; Sedin, Z.; Zaldivar, J. M.; Marziano, N. C.; Tortato, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4, 513.
13. Laszlo, P.; Penneireau, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 12, 2407.
14. Kwok, T. J.; Jayasuriya, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4939.
15. Grenier, J. L.; Catteau, J. P.; Cotellet, P. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 7, 1201.
16. Gigante, B.; Prazeres, A. O.; Marcelo-Curto, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3445.
17. Choudary, B. M.; Sateesh, M.; Kantam, M. L.; Rao, K. K.; Raghavan, K. V.; Prasad, K. V. R.; Sarma, J. A. R. *P. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 25.
18. Comelis, A.; Delaude, L.; Gerstnans, A.; Laszlo, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 44, 5657.
19. Suzuki, H.; Takeuchi, T.; Mori, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5944.
20. Yadav, G. D.; Nair, J. J. *Catalysis. Lett.* **1999**, *62*, 49.
21. Samajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8017.
22. Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Runcio, A. *Tetrahedron*

- Lett.* **2001**, *42*, 1387.
23. Norman, R. O. C.; Taylor, R. *Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds*; Elsevier: Amsterdam, 1965; p. 301.
24. Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, J. Wiley & Sons: Chichester, 1990.
25. Clark, J. H.; Kybett, A. P.; Maquarrie, D. J. *Supported Reagents; Preparation, Analysis & Application*, VCH: New York, 1992.
26. Strazzolini, P.; Verardo, G.; Gorassini, F.; Giumanini, A. G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1155.
27. Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Runcio, A.; Scuccato, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 952.
-