

Wechselwirkung zwischen einem nukleophilen Dien mit einem elektrophilen Dienophil auf. Die Reaktionen weisen eine hohe Stereoselektivität auf, die aus dem kinetisch bevorzugten *endo*-Übergangszustand gebildet werden. Geschwindigkeit und Selektivität der Additionen können oft durch Lewis-Säure-Katalysatoren, die mit dem Dienophil koordinieren, gesteigert werden. Viele dieser Eigenschaften können auch auf die Reaktionen von Dienen mit Heterodienophilen übertragen werden.

10. Benzol (Benzen) und seine Derivate (Aromaten)

10.1. Allgemeines

Diese Substanzklasse hat ihren Namen schon in der Anfangszeit der Chemie bekommen, weil viele der Stoffe, die zu ihr gezählt werden, aromatisch riechen. Beispiele sind Bittermandel- und Vanillearoma. Früher wurden nur alle Verbindungen in diese Klasse gerechnet, die sich strukturell vom Benzol ableiten ließen.

Nach der **Regel von Hückel** ist eine Verbindung aromatisch, wenn sie aus einem cyclischen System mit $(4n+2)$ π -Elektronen ($n = 0,1,2,3\dots$) besteht, also 2, 6, 10, 14 ... π -Elektronen besitzt.

10.2. Benzol (Benzen)

10.2.1. Struktur des Benzols

Versuch: Zu Benzol und Cyclohexan, zwei farblosen Flüssigkeiten, wird Iod (violette, schuppige Kristalle) gegeben. Die Lösung des Iods in Benzol ist kräftig rot/violett, die Lösung in Cyclohexan dagegen blass rosa. Um eine Erklärung für diesen Unterschied zu finden, müssen wir die Struktur des Benzols betrachten: Ähnlich wie bei Ethen, wo sich oberhalb und unterhalb der σ -Bindung der „Wolke der π -Elektronen“ aufhält, wird auch der flache Benzolring durch σ -Bindungen gebildet, über und unter dieser Ebene befindet sich das Aufenthaltsgebiet der π -Elektronen. Wie wir es schon vom Brom-Molekül kennen, lagert sich auch das Iod-Molekül an diesen Bereich hoher Elektronendichte an und wird dabei polarisiert. Dieser Charge-Transfer-Komplex hat eine andere Farbe als das freie Iod-Molekül und kann durch seine veränderten Absorptionseigenschaften spektroskopisch nachgewiesen werden. Benzol kann durch die beiden folgenden Strukturformeln beschrieben werden, sie heißen Kekulé-Formeln:

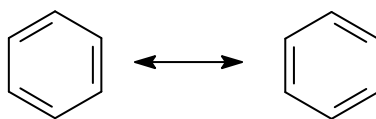


Abb. 107

Die beiden Kekulé-Formeln sind verschiedene Beschreibungen für einen Zustand, es sind Grenzstrukturen, man sagt auch Resonanzstrukturen oder mesomere Grenzstrukturen (zwischen

ihnen wird der Mesomeriepfeil geschrieben, dies ist kein Gleichgewichtspfeil). Der tatsächliche Zustand liegt dazwischen: Alle Bindungen im Benzolring sind gleich lang, es kann also nicht zwischen Einfach- und Doppelbindungen unterschieden werden.

Bindung	Bindungslänge
CC-Einfachbindung	147.6 pm
CC-Bindung mit Benzol	139.7 pm
CC-Doppelbindung	133.7 pm

Tab. 12

Die Bindungsabstände zwischen den Kohlenstoffatomen im Benzolring liegen also genau zwischen den Längen von „normalen“ C-C-Einfach- und Doppelbindungen. Auch wenn man die Hydrierungswärmen verschiedener Cycloalkene mit der des Benzols vergleicht, erkennt man seine Sonderstellung. Die Hydrierungswärme ist die Energiemenge, die bei der Wasserstoffanlagerung an eine Doppelbindung frei wird, dabei entsteht das entsprechende Alkan. Sie ist ein Maß für die in der Doppelbindung gespeicherte Energie.

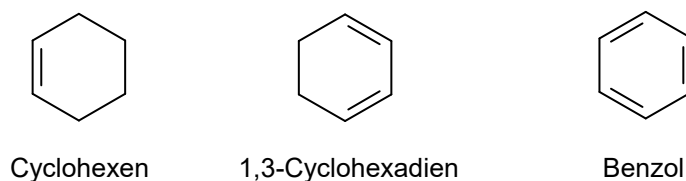


Abb. 108

Molekül	Hydrierungswärme
Cyclohexen	-120 kJ/mol
1,3-Cyclohexadien	-232 kJ/mol
Benzol	-208 kJ/mol

Tab. 13

Da die Verbindungen eine unterschiedliche Anzahl von π -Elektronen besitzen, müssen wir diese Werte noch umrechnen. Wir nehmen die Hydrierungswärme (-120 kJ/mol) von Cyclohexen als den Energiebeitrag einer Doppelbindung an. Für Cyclohexadien können wir dann eine Hydrierungswärme von -240 kJ/mol berechnen, das entspricht recht gut dem gefundenen Wert. Für Cyclohexatrien (drei Doppelbindungen) berechnen wir so -360 kJ/mol. Benzol hat aber einen wesentlich geringeren Energieinhalt, es ist 150 kJ/mol energieärmer als das hypothetische Cyclohexatrien, das nicht wirklich existiert. Außer durch die Grenzformeln kann Benzol auch durch die folgende Struktur dargestellt werden:

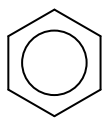


Abb. 109

Dabei stellt der Kreis die Wolke der 6 π -Elektronen dar. Für Benzol erleichtert dies das Zeichnen und drückt außerdem aus, dass die Elektronen gleichmäßig über den Ring verteilt sind. Probleme treten bei den größeren Aromaten auf. Naphthalin müsste z.B. so geschrieben werden:

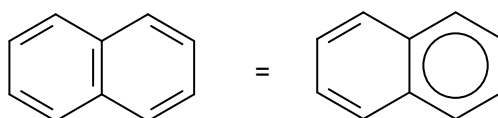


Abb. 110

10.2.2. Eigenschaften des Benzols

Benzol ist ein krebserregender Stoff, der akute und chronische Formen der Leukämie hervorruft. Da Benzol schlecht wasserlöslich ist, kann es vom Körper schlecht abgebaut und ausgeschieden werden. Es muss im Körper durch Hydroxylierungen wasserlöslich gemacht werden. Da der aromatische Ring energetisch sehr günstig ist, sind die Reaktionen nur schwer durchführbar. Toluol ist etwa 100 bis 200mal weniger giftig als Benzol, da seine Methylgruppe einen Angriffspunkt für die abbauenden Enzyme bietet. Es kann so zu der gut wasserlöslichen Benzoessäure umgewandelt werden, die leicht ausgeschieden werden kann.

10.3. Elektrophile aromatische Substitution

10.3.1. Energie-Bilanz

Da das Benzol eine ausgedehnte Elektronenwolke besitzt, kann es mit Elektrophilen reagieren (z.B. NO_2^+ , PhN_2^+ , SO_3 , Halogen^+). Elektrophile werden an Alkene addiert. Eine analoge Reaktion von Brom mit Benzol müsste so aussehen:

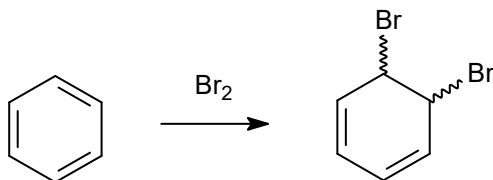


Abb. 111

Eine Substitution an Benzol sieht dagegen so aus:

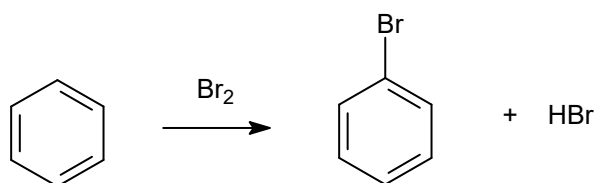


Abb. 112

Wir wollen nun die beiden Reaktionen thermodynamisch miteinander vergleichen. Dazu benutzen wir Bindungsenergien von Kohlenwasserstoffverbindungen. Während für die Addition 18 kJ/mol aufgebracht werden müssen, werden bei der Substitution 41 kJ/mol frei. Die Substitution ist energetisch um rund 60 kJ/mol günstiger als die Addition. Dabei ist der entscheidende Faktor die Zerstörung des aromatischen π -Systems bei einer Addition. Deshalb sind Reaktionen an Aromaten überwiegend elektrophile Substitutionen.

1. Addition	
Bindungstyp	Energie
Spaltung der Br-Br-Bindung	+193 kJ/mol
C-C-Einfachbindung nach C=C - Doppelbindung	+260 kJ/mol
2 x Bildung der C-Br-Bindung	2 x (–285 kJ/mol)
Verlust des aromatischen Systems von Benzol	+150 kJ/mol
Stabilisierung durch benachbartes Elektronenpaar	–14 kJ/mol
Summe	+18 kJ/mol

Tab. 14

2. Substitution	
Bindungstyp	Energie
Spaltung der C-H-Bindung	+415 kJ/mol
Spaltung der Br-Br-Bindung	+193 kJ/mol
Spaltung der C-Br-Bindung	–285 kJ/mol
Spaltung der H-Br-Bindung	–364 kJ/mol
Summe	–41 kJ/mol

Tab. 15

10.3.2. Mechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution

Zunächst findet eine Polarisierung des Brommoleküls durch die hohe Ladungsdichte der π -Elektronenwolke des Benzols statt. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines **π -Komplexes**.

Dieser π -Komplex kann nachgewiesen werden (bei Iod z.B. durch die Farbveränderung). Diese beiden ersten Schritte sind reversibel.

Als nächstes wird der so genannte **σ -Komplex** gebildet. Dieser heißt so, weil nun eine neue σ -Bindung entstanden ist. Der σ -Komplex kann bei tiefen Temperaturen nachgewiesen werden, weil die Ionen zur Leitfähigkeit der Lösung führen.

Im letzten Schritt greift eine Base (hier: Bromid) aus der Lösung das Proton an, es wird dadurch abgespalten. So wird das energetisch günstige π -System wiederhergestellt.

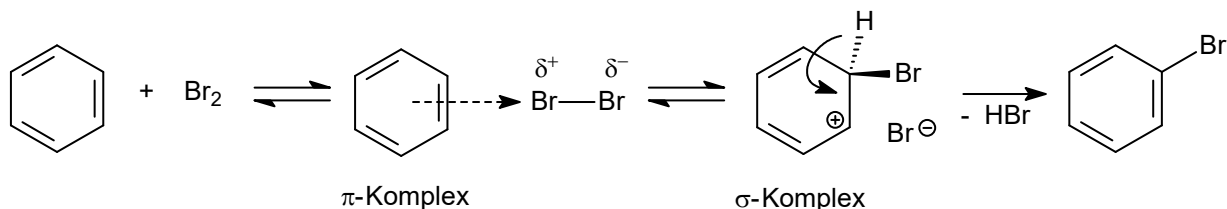


Abb.113

Vom σ -Komplex können folgende Grenzstrukturen geschrieben werden:

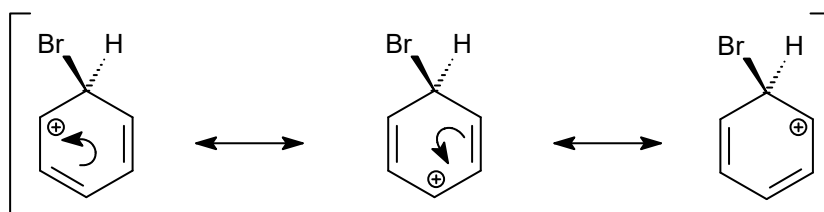


Abb. 114

Die Grenzstrukturen können durch formales (!!) Verschieben der Doppelbindungen ineinander überführt werden; dieses ist durch die kleinen Pfeile innerhalb des Rings angedeutet.

Man sieht, dass sich die positive Ladung nicht nur an einem Kohlenstoffatom befindet, sondern über drei C-Atome verteilt wird.

Insgesamt wird folgendes Reaktionsprofil erhalten:

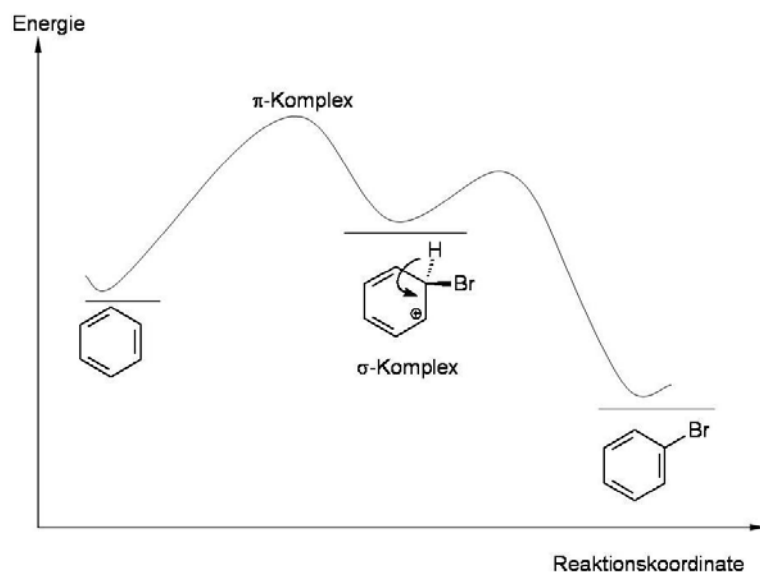


Abb. 115

Technisch wird meist statt der Bromierung eine Chlorierung durchgeführt. Im Labor wird dagegen die Bromierung bevorzugt, da Brom (flüssig) leichter als Chlor (Gas) zu handhaben ist. Wie wir bei unserem Versuch (Kap. 5) gesehen haben, reagiert Brom nur langsam mit Benzol. Die Reaktion kann durch Lewis-Säuren (z.B. AlCl_3 , FeBr_3) beschleunigt werden. Diese verstärken die Polarisierung des Brom-Moleküls und erleichtern so die Spaltung der Br-Br - Bindung.

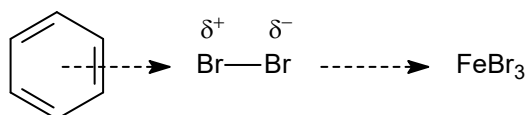


Abb. 116

10.3.3. Nitrierung

Die offensichtlichste Reaktion, nämlich die Nitrierung mit Salpetersäure, verläuft nur sehr langsam.

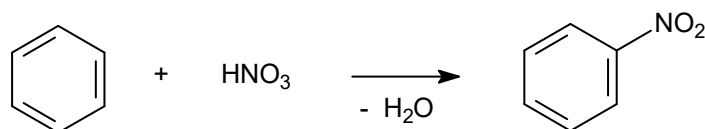


Abb. 117

Daher wird besser eine Mischung aus Salpeter- und Schwefelsäure (1:2), die sog. Nitriersäure verwendet. Dabei wird durch die starke Säure H_2SO_4 die Hydroxyfunktion der Salpetersäure protoniert. Schwefelsäure ist eine stärkere Säure als Salpetersäure. Eine ebenfalls mögliche Autoprotonierung findet nur in geringem Umfang statt. Durch die nun mögliche Wasserabspaltung wird das Elektrophil NO_2^+ freigesetzt.

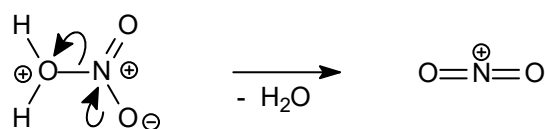


Abb. 118

NO_2^+ reagiert mit Benzol wie Br_2 . Der entstehende σ -Komplex kann spektroskopisch nachgewiesen werden.

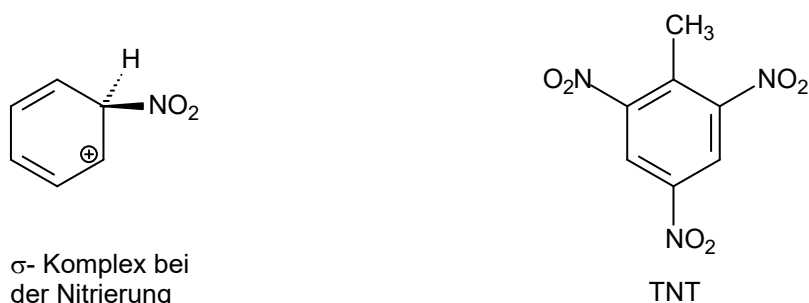


Abb. 119

Eine Nitrierung kann auch mit dem Salz Nitronium-Tetrafluorborat ($\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$) durchgeführt werden. Eine bekannte aromatische Nitroverbindung, Trinitrotoluol (TNT), entsteht aus der vollständigen Nitrierung von Toluol.

10.3.4. Sulfonierung

Bei dieser Reaktion ist SO_3 das Elektrophil, da das Schwefelatom durch die drei elektronegativen Sauerstoffe stark positiviert ist. Durch H_2SO_4 tritt auch hier eine Protonierung ein, so dass das Schwefelatom noch elektrophiler wird.

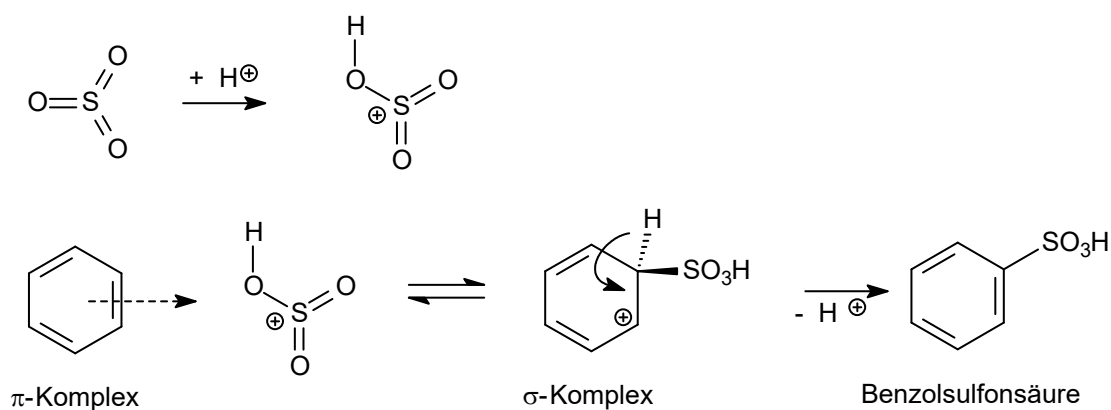


Abb. 120

10.3.5. Friedel/Crafts-Alkylierung

Bei dieser Reaktion wird eine Alkylgruppe („ R_3C^+ “) als Elektrophil eingesetzt und so in den aromatischen Ring eingeführt. Allgemein sind Reaktionen, bei denen C-C-Bindungen geknüpft werden, für die Synthese von Verbindungen interessant. Die Friedel-Crafts-

Alkylierung/Acylierung zählt zu den großtechnisch am meisten angewendeten Reaktionen. Dabei werden ein Alkylhalogenid (hier Methylbromid) und eine Lewis-Säure (z.B. Aluminiumbromid) mit dem Aromaten umgesetzt. Durch Polarisation entsteht aus dem Alkylhalogenid erst das eigentliche Elektrophil. Nach der Reaktion liegt AlBr_3 in der ursprünglichen Form vor, d.h. es ist ein „echter“ Katalysator. Das Problem dieses Reaktionstyps ist, dass nicht nur eine Alkylgruppe eingeführt wird, sondern die Reaktion weitergeht, weil das Produkt reaktiver als das Edukt ist.

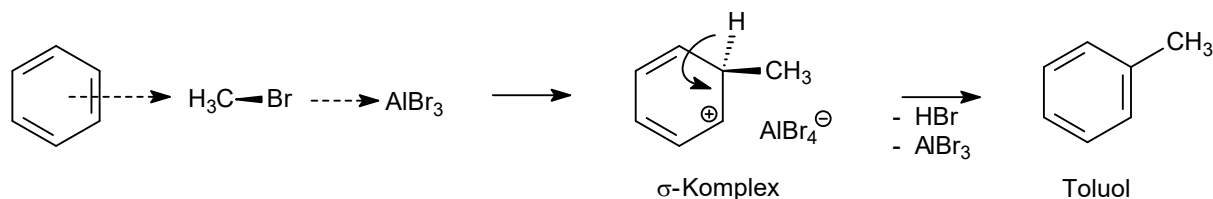


Abb. 121

10.3.6. Friedel/Crafts-Acylierung

Bei dieser Reaktion stellt das intermediär entstehende Acylium-Ion das Elektrophil dar. Analog zur Friedel/Crafts-Alkylierung wird es aus einer Lewis-Säure (z.B. AlCl_3) und einem Carbonsäurehalogenid hergestellt. Die zunächst entstehende Anlagerungsverbindung dissoziiert relativ leicht zum Acylium-Ion, da dieses resonanzstabilisiert ist.

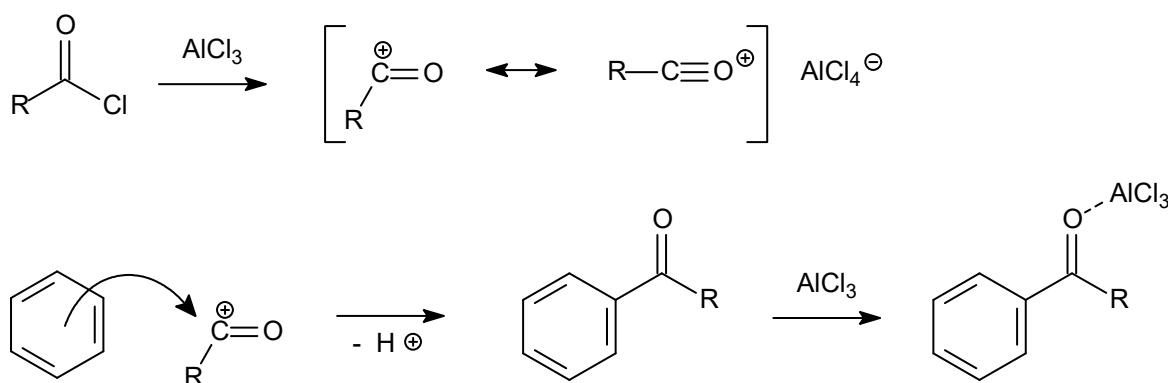


Abb. 122

Da der neue Substituent elektronenziehend wirkt, schützt er den Ring vor weiteren elektrophilen Angriffen. Dieser Effekt wird noch verstärkt, da die Carbonylgruppe des Ketons einen starken Komplex mit AlCl_3 bildet.

Weil dadurch AlCl_3 als Katalysator blockiert wird, muss mindestens ein ganzes Äquivalent der Lewis-Säure zugegeben werden, um eine vollständige Reaktion zu gewährleisten. Eine wässrige Aufarbeitung ist nötig, um das Keton durch Hydrolyse freizusetzen.

Die Carbonylgruppe des Produktes kann mit verschiedenen Methoden reduziert werden, dadurch bietet die Reaktionsfolge Acylierung-Reduktion einen guten Zugang zu Alkylbenzolen, und die Möglichkeit, die Nachteile der Friedel/Crafts-Alkylierung (Mehrfachalkylierung) zu umgehen.

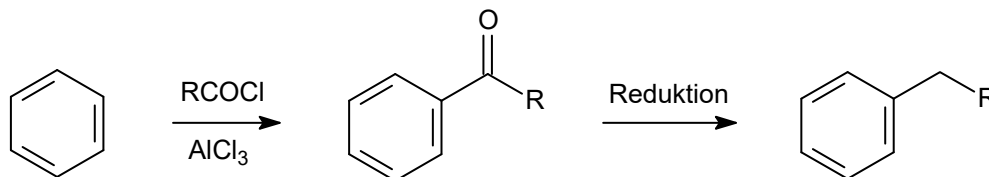


Abb. 123

10.3.7. Einfluss von Substituenten auf die Zweitsubstitution

Wie wir oben gesehen haben, beeinflussen Substituenten am Aromaten die Reaktivität des Ringes. Substituenten, die Elektronen aus dem aromatischen System herausziehen, erniedrigen die Reaktivität (gegenüber Elektrophilen).

Die Wirkung auf das aromatische System kann durch den induktiven oder mesomeren Effekt geschehen (abgekürzt: I- bzw. M-Effekt).

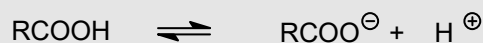
Der Einfluss auf die Elektronendichte wird mit + (*Erhöhung der Elektronendichte im aromatischen System*) bzw. – (*Verminderung der Elektronendichte im aromatischen System*) symbolisiert.

Als Beispiel betrachten wir SO_3 als Substituent am Benzolring. Schwefel ist elektronegativer als Kohlenstoff, deshalb zieht er Elektronen aus dem aromatischen π -Elektronen-System ab. Er übt also einen –I-Effekt aus. Wird dagegen ein Wasserstoffatom, das ja sehr klein ist und deshalb nur eine geringe Elektronendichte hat, des Benzolrings gegen ein Kohlenstoffatom (einer Alkylkette) ausgetauscht, kann dieses mehr Elektronendichte in das aromatische System abgeben als vorher das Wasserstoffatom. Eine Alkylkette übt also einen +I-Effekt aus.

10.3.8. Vergleich von Dissoziationskonstanten

Der elektronische Einfluss von Substituenten auf das aromatische System (bzw. allgemein von Gruppen auf Nachbargruppen) ist natürlich schwer mess- und quantifizierbar. Eine Möglichkeit ist die Messung der Dissoziationskonstanten von Carbonsäuren. Je elektronenreicher das Säure-Kohlenstoffatom (durch den Einfluss eines Substituenten „R“) ist, desto ungünstiger ist eine negative Ladung in direkter Nachbarschaft, d. h. desto weniger sauer ist die entsprechende Carbonsäure.

Der pK_a-Wert einer Säure (auch „pK_s-Wert“) wird so berechnet:



$$K_a = [\text{RCOO}^{\ominus}][\text{H}^{\oplus}] / [\text{RCOOH}]$$

$$\text{pK}_a = -\log_{10} K_a$$

Rest	pK _a	Trivialname
H	3.8	Ameisensäure
CH ₃	4.8	Essigsäure
CH ₃ (CH ₃) ₂ C	5.1	Pivalinsäure
ClCH ₂	2.8	Chloressigsäure
Cl ₃ C	0.6	Trichloressigsäure
CH ₃ CH ₂ CHCl	3.8	α-Chlor-Butansäure
CH ₃ CHClCH ₂	4.1	β-Chlor-Butansäure
CH ₂ Cl(CH ₂) ₂	4.5	γ-Chlor-Butansäure

Tab. 16

Der induktive Einfluss auf Nachbaratome ist deutlich zu sehen: Bei Essig- und Pivalinsäure im Vergleich zu Ameisensäure erhöhen die Alkylsubstituenten die Elektronendichte am Säure-Kohlenstoffatom, die beiden Verbindungen sind deshalb weniger sauer. Je stärker die Alkylgruppe verzweigt ist, desto stärker ist dieser Einfluss.

Umgekehrt wird durch den elektronegativen Chlorsubstituenten die Elektronendichte am Säure-Kohlenstoffatom vermindert, dadurch kann die negative Ladung der dissoziierten Säure besser verteilt werden, eine Dissoziation ist günstiger, die Chloressigsäuren sind deutlich saurer als Essigsäure. Der Einfluss mehrerer Chloratome addiert sich, so dass Trichloressigsäure fast vollständig dissoziiert ist und in ihrer Säurestärke einer Mineralsäure entspricht. Bei einem Vergleich der drei Chlor-Butansäuren sieht man, dass der induktive Effekt deutlich mit der Entfernung abnimmt.

Rest der Carbonsäure	pK _a	Trivialname
C ₆ H ₅	4.2	Benzoessäure
CH ₃ OC ₆ H ₄	4.5	Anissäure
NO ₂ C ₆ H ₄	3.4	p-Nitro-Benzoessäure

Tab. 17

Benzoessäure ist etwas stärker sauer als Essigsäure, da der Phenylring etwas weniger elektronenschiebend wirkt als die Methylgruppe der Essigsäure. Die Unterschiede in der Säurestärke der drei Verbindungen werden durch die Substituenten des Phenylrings hervorgerufen, die durch Verschiebung von freien Elektronenpaaren (formal durch das Klappen von Bindungen dargestellt) das π -Elektronensystem des Aromaten beeinflussen – und damit auch die Elektronendichte am Säure-Kohlenstoffatom. Die elektronischen Effekte, bei denen freie Elektronenpaare beteiligt sind, heißen **mesomere Effekte**. Bei der Anissäure nehmen die freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms der Methoxygruppe am π -Elektronensystem teil.

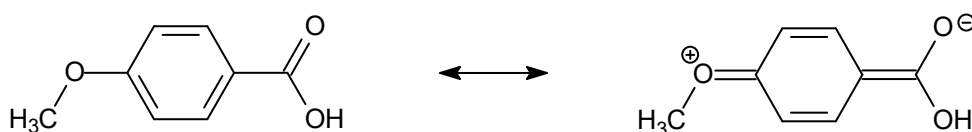


Abb. 124

So wird die **Elektronendichte des Aromaten erhöht**, man spricht von einem **+M-Effekt**. Dadurch wird wiederum die Carbonsäuregruppe in gewohnter Weise so beeinflusst, dass eine **Dissoziation ungünstig** ist. Bei der p-Nitro-Benzoessäure ist der Stickstoff der Nitrogruppe positiv geladen. Er zieht π -Elektronen aus dem Ring heraus. Da dies nicht (nur) durch eine Polarisierung (I-Effekt) geschieht, sondern auch ein Klappen von Elektronenpaaren möglich ist, spricht man von einem **–M-Effekt**.

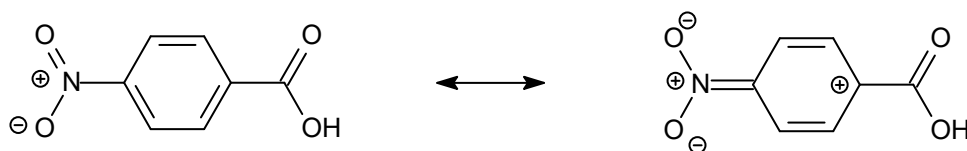


Abb. 125

So wird wiederum die Carbonsäuregruppe beeinflusst, weil nun die **negative Ladung** besser vom Ring **stabilisiert** werden kann.

10.3.9. Hammett-Gleichung

Die Hammett-Gleichung ermöglicht, den elektronenziehenden bzw. –schiebenden Einfluss von Substituenten auf die Reaktivität aromatischer Ringe anhand von empirisch ermittelten Konstanten quantifizieren zu können. Die Hammett-Gleichung soll anhand der Hydrolyse von Benzoessäureestern näher betrachtet werden.

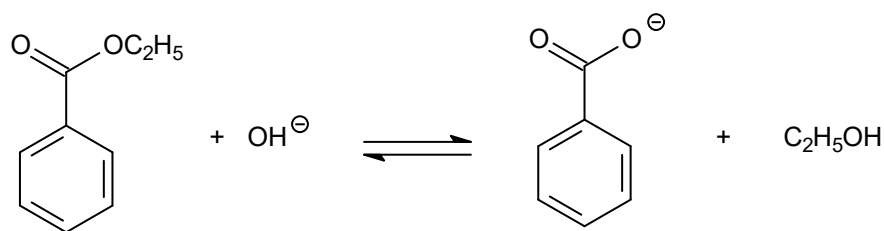


Abb. 126

Eine alkalische Hydrolyse von Estern wird auch Verseifung genannt, da die erste bekannte Reaktion dieser Art die Hydrolyse von Fetten (Fettsäure-Estern) zu Seifen (Fettsäuren) war. Die folgende Gleichung wurde 1937 von Hammett erstellt.

$$\log(K_{\text{subst}}/K_{\text{unsubst}}) = \sigma \rho$$

σ : Substituentenkonstante

ρ : die Reaktionskonstante, sie ist nicht nur für die verschiedenen Reaktionstypen unterschiedlich, sondern ändert sich auch mit den Reaktionsbedingungen (z.B. Temperatur).

K: die Dissoziationskonstante. Dieselbe Gleichung kann auch mit k als Reaktionsgeschwindigkeit geschrieben werden.

Substituentenkonstante σ :

Substituent	σ (meta)	σ (para)
H ₂ N	-0.16	-1.3
CH ₃ O	-0.047	-0.778
CH ₃	-0.066	-0.311
H	0	0
Cl	0.399	0.114
Br	0.405	0.150
(CH ₃) ₃ N ⁺	0.359	0.408
HO ₂ C	0.322	0.421
CN	0.562	0.659
NO ₂	0.674	0.790

Tab. 18

Reaktionskonstante ρ :

Reaktion	ρ
Bromierung: Br ₂ in Eisessig, 25°C	-12.1
Chlorierung: Cl ₂ in Eisessig, 25°C	-10
Friedel-Crafts-Acetylierung	-9.1
Nitrierung: HNO ₃ in Nitromethan	-6.0
Friedel-Crafts-Ethylierung	-2.4

Tab. 19

1. Beispiel:

Wir betrachten eine Substitutionsreaktion in *para*-Stellung zu -NO₂ und -OCH₃. Elektronendonoren besitzen negative σ -Werte, Elektronenakzeptoren positive. Der entsprechende σ -Wert für -OCH₃ ist negativ. Zusammen mit einem der ebenfalls negativen ρ -Werte ergibt sich daraus, dass der Bruch $K_{\text{subst}}/K_{\text{unsubst}}$ größer als 1 ist, die aromatische Substitution verläuft also mit einer -OCH₃-Gruppe in *para* Stellung schneller als ohne sie. Umgekehrt ist eine Substitution in *para*-Stellung zu einer -NO₂-Gruppe langsamer als bei Benzol, weil der σ -Wert dieser Reaktion positiv ist. Allgemein gilt: Je kleiner der Betrag eines σ -Wertes ist, desto geringer ist der Einfluss des entsprechenden Substituenten auf die Reaktion.

2. Beispiel

Ein Prodrug ist eine nicht wirksame Form eines Arzneistoffes, die eingenommen wird und aus der im Körper der wirksame Stoff freigesetzt wird. Oft geschieht das durch Hydrolyse. Ein bekanntes Beispiel für einen aromatischen Ester ist die Acetyl-Salicylsäure (Aspirin®).

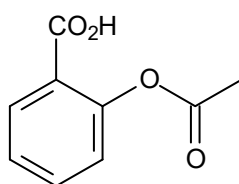


Abb. 127

Mit Hilfe der Hammett-Beziehung kann ausgerechnet werden, wie die Verseifungs- (Hydrolyse-)geschwindigkeit des Esters durch Substituenten beeinflusst wird. Verfahren, bei denen, wie in diesem Fall, quantifizierbare strukturelle Variationen an einem Molekül quantifizierbare Effekte bewirken, heißt Quantitative Structure-Activity-Relation (QSAR).

3. Beispiel:

Als drittes Beispiel betrachten wir die Bromierung von Toluol (Toluen). Es sind drei verschiedene Produkte möglich: *ortho*-, *meta*- und *para*-Brom-Toluol (was einem 1,2- 1,3- bzw. 1,4-disubstituenten Benzolring entspricht):

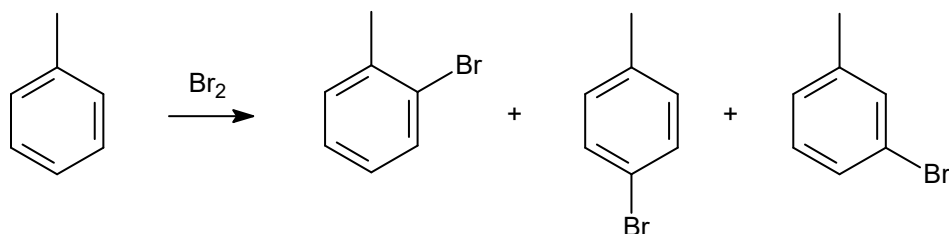


Abb. 128

Die Reaktionskonstante ρ für die Bromierung beträgt -12.1 . Dieser Wert wird mit der Substituenten-Konstante σ der $-\text{CH}_3$ -Gruppe multipliziert, da deren Einfluss auf die Bromierung untersucht werden soll. Nachteilig dabei ist, dass σ nicht für die *ortho*-Position bestimmt werden kann.

<i>meta</i> -Position	<i>para</i> -Position
ρ (Bromierung) = $-12,1$	
σ (CH_3) = -0.066	σ (CH_3) = -0.311
$\rho\sigma$ = 0.798	$\rho\sigma$ = 3.76

Tab. 20

Aus den Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die Bromierung in *meta*-Stellung zur Methylgruppe nur etwas schneller ist als ohne die $-\text{CH}_3$ -Gruppe, während die Bromierung in *para*-Stellung wesentlich schneller ist. Aus dem Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten kann das Verhältnis der Reaktionsprodukte vorhergesagt werden. Für die Bromierung von Toluol beträgt dieses Verhältnis 1:1000 für *meta*- zu *para*-Substitution. Dieses Ergebnis muss noch durch einen Versuch überprüft werden.

Da uns die entsprechenden Zahlenwerte für die Bromierung nicht zur Verfügung standen, wollen wir die Isomerenverhältnisse der Nitrierung von Toluol betrachten:

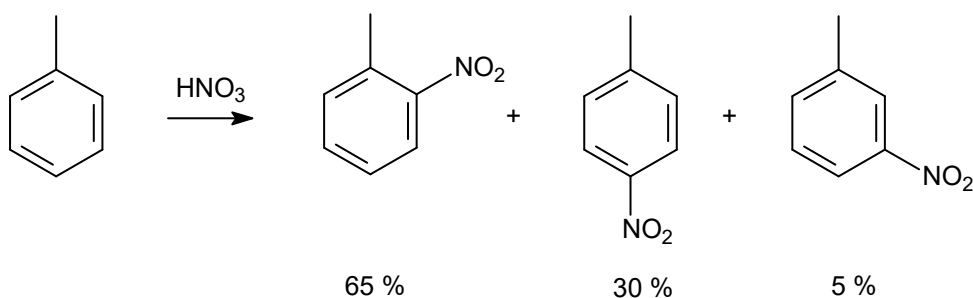


Abb. 129

Für die Bromierung sind die Anteile von *ortho*- und *para*-Substitution ähnlicher als für die Nitrierung, der Anteil der *meta*-Substitution ist geringer.

4. Beispiel:

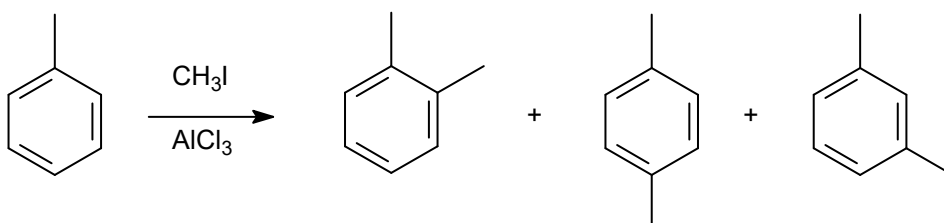


Abb. 130

<i>meta</i> -Position	<i>para</i> -Position
ρ (Alkylierung) = -2,4	
σ (CH ₃) = -0,066	σ (CH ₃) = -0,311
$\rho\sigma$ = 1,4	$\rho\sigma$ = 5,5

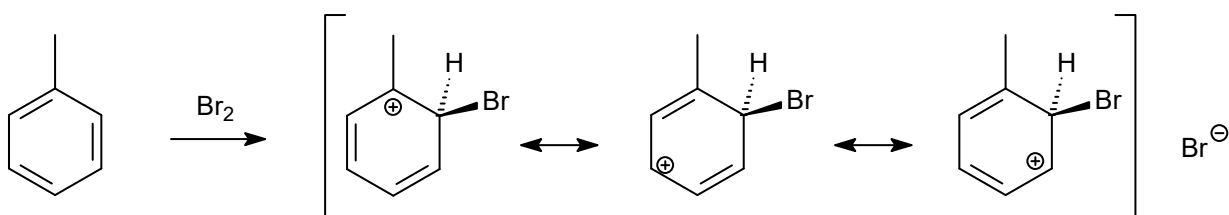
Tab. 21

Als viertes Beispiel betrachten wir eine einfache Friedel/Crafts-Alkylierung. Das Verhältnis von *meta*- zu *para*-Substitutionsprodukt ist bei dieser Reaktion also nur etwa 1 : 4, d. h. der Einfluss des ersten Substituenten ist weniger stark als bei einer Bromierung. Die experimentellen Ausbeuten stimmen gut mit diesem berechneten Wert überein:

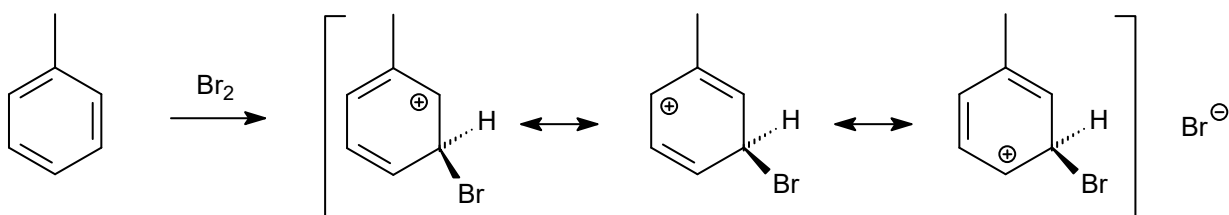
<i>ortho</i> : 49 %	<i>meta</i> : 11 %	<i>para</i> : 40 %
---------------------	--------------------	--------------------

Das Ergebnis unserer Berechnungen kann auch mit mechanistischen Betrachtungen erklärt werden. Besonders wichtig sind dabei die Grenzstrukturen der σ -Komplexe, die beim Angriff des Broms an verschiedenen Stellen des aromatischen Rings entstehen.

1. *Ortho*-Substitution



2. *Meta*-Substitution



3. *Para*-Substitution

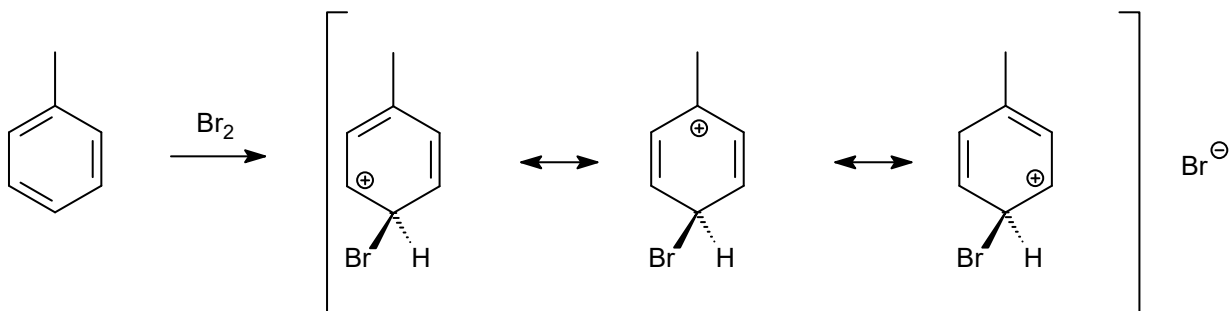


Abb. 131

Energetisch besonders günstig ist, wenn sich die positive Ladung in direkter Nachbarstellung zur Methylgruppe befinden kann, weil dann durch den induktiven Einfluss der Methylgruppe (+I-Effekt) ein Teil dieser positiven Ladung im Ring ausgeglichen werden kann.

Bei *ortho*- und *para*-Substitution ist das möglich, während bei *meta*-Substitution die positive Ladung in keiner der Grenzstrukturen durch die Methylgruppe ausgeglichen werden kann. Deshalb ist eine Substitution in *ortho*- und *para*-Stellung zur Methylgruppe günstiger als in *meta*-Stellung, die Methylgruppe dirigiert in *ortho* / *para*-Stellung. Dies gilt für alle Gruppen mit negativem σ -Wert (diese stehen in Tabelle 18 oberhalb von Wasserstoff).

Im Praktikum wird die Nitrierung von Toluol durchgeführt:

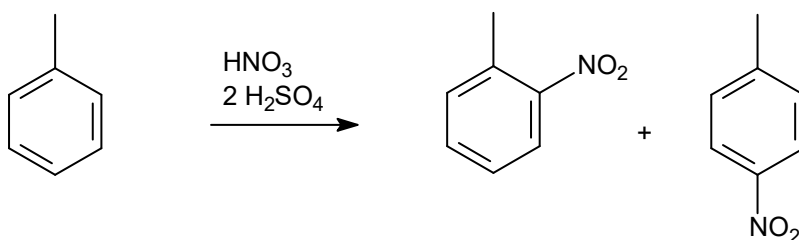
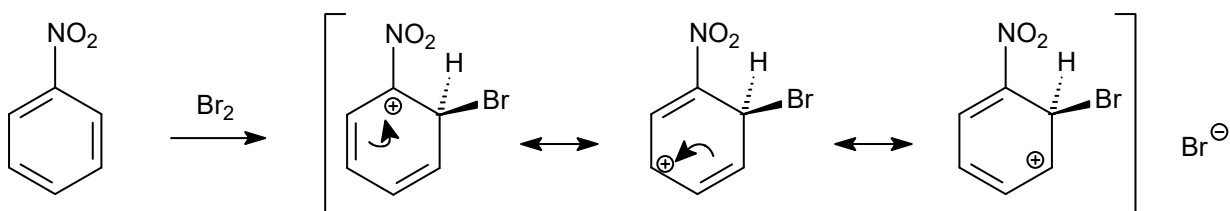


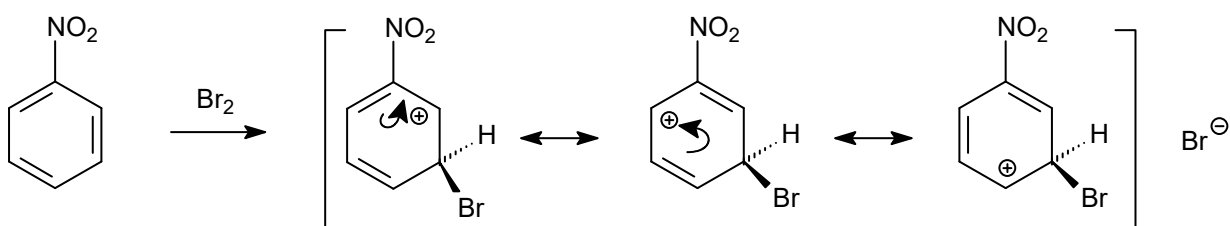
Abb. 132

Es entsteht eine Mischung aus *ortho*- und *para*-substituierten Isomeren. Wenn der Angriff auf *ortho*- und *para*-Position gleich wäre, müsste das Verhältnis 2:1 betragen, da es zwei *ortho*-Positionen, aber nur eine *para*-Stellung gibt. Tatsächlich wird ein Verhältnis von etwa 1:1 gefunden. Die Substitution in *ortho*-Stellung zur Methylgruppe ist nämlich ungünstiger, weil die CH₃-Gruppe eine gewisse Raumerfüllung hat und so die *ortho*-Positionen besser abschirmt. Befindet sich statt der Methylgruppe eine elektronenziehende Gruppe wie die Nitrogruppe (–M-Effekt) am aromatischen Ring, ist es ungünstig, wenn sich in direkter Nachbarschaft zu ihr die positive Ladung befindet.

1. *Ortho*-Substitution



2. *Meta*-Substitution



3. *Para*-Substitution

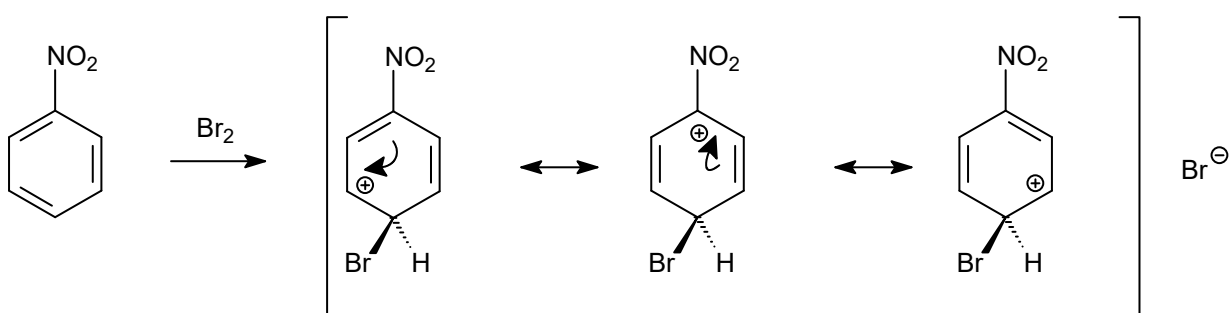


Abb. 133

Da sich bei der *meta*-Substitution die positive Ladung nicht direkt neben der Nitrogruppe befindet, findet nur eine *meta*-Substitution des Nitrobenzols statt. Weil aber die Elektronendichte des aromatischen Rings insgesamt verringert ist, verläuft die Substitution viel langsamer als bei Aromaten, die elektronenspendende Substituenten tragen. Eine Reaktion, bei der ein anderes Produkt entsteht als durch die Hammett-Beziehung vorausgesagt wird, ist die Umsetzung von

Benzol mit *tert*-Butylchlorid unter AlCl_3 -Katalyse (Friedel/Crafts-Alkylierung). Da Alkylgruppen *ortho/para*-dirigierend sind, erwarten wir also Produkte mit entsprechendem Substitutionsmuster. Tatsächlich findet man die doppelt *meta*-substituierte Verbindung als einziges Produkt. Bei dieser Reaktion ist nach der ersten Substitution durch eine *tert*-Butylgruppe der Angriff in einer *ortho*-Position nicht möglich, da die *tert*-Butylgruppe besonders Raum erfüllend ist. Die Hammett-Beziehung sagt ein Verhältnis von *meta*- zu *para*-Substitution von 1:4 voraus. Das *meta*-Substitutionsprodukt kann weiterreagieren. Das so entstehende Produkt ist besonders günstig, da es sehr symmetrisch ist. Da die Friedel/Crafts-Alkylierung eine Gleichgewichtsreaktion ist, wird das Verhältnis von *meta*- zu *para*-substituiertem Produkt immer wieder eingestellt, indem die entstandene *para*-substituierte Verbindung zurück zu *tert*-Butyl-Benzol reagiert und dann 1,3-Di-(*tert*-butyl)-benzol entsteht, das dann natürlich wieder weiterreagiert.

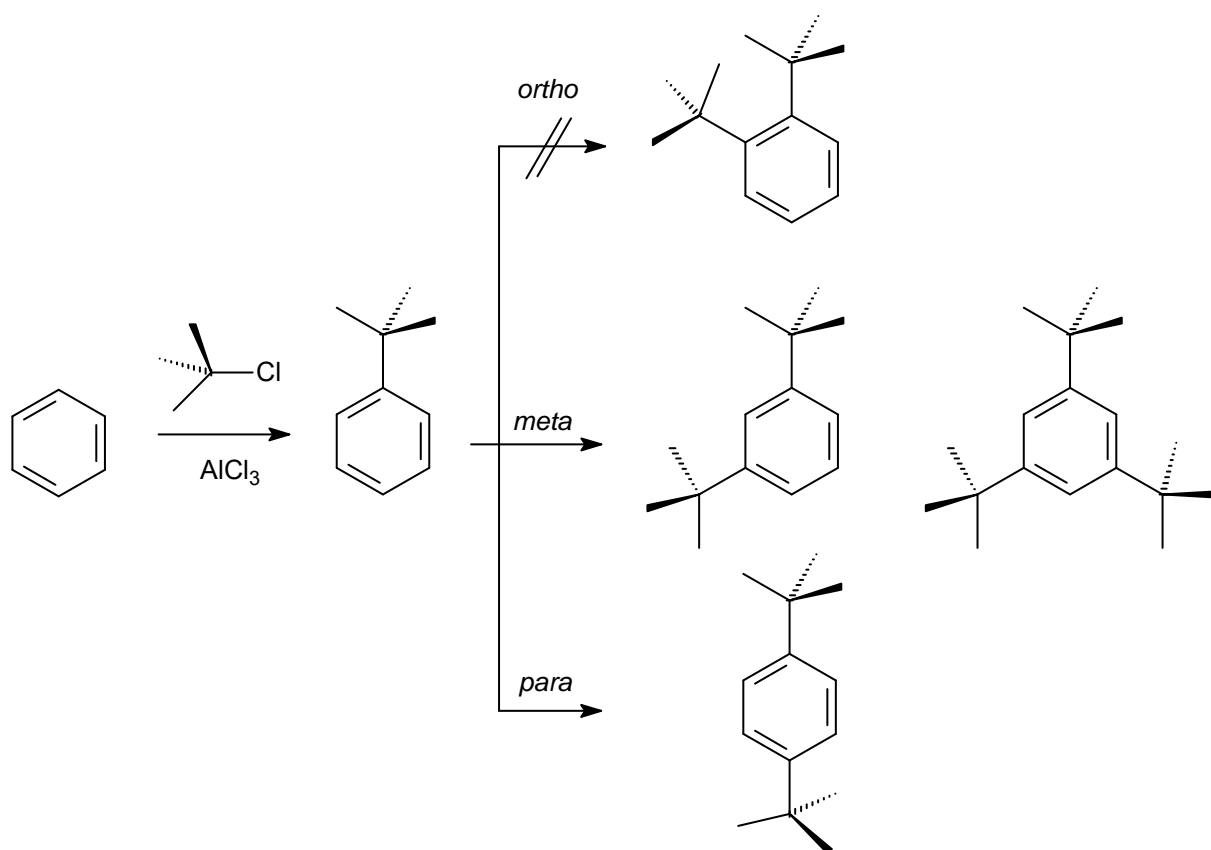


Abb. 134

10.3.10. Herstellung von 1,3,5-Tri(*tert*-butyl)-benzol

In einer geeigneten Reaktionsapparatur werden trockenes Benzol und frisch destilliertes *tert*-Butylchlorid vorgelegt. Nach Abkühlen der Mischung auf 0 °C wird vorsichtig wasserfreies AlCl_3 portionsweise zugegeben. Nach einigen Minuten ist die Reaktion abgeschlossen. Anschließend beginnt die Aufarbeitung der Reaktionsmischung, bei der zunächst das Aluminiumsalz von dem Produkt abgetrennt wird. Dies erfolgt in unserem Beispiel durch eine

einfache 2-Phasen-Extraktion mit Ether/Wasser. Bei dem entstandenen Produkt handelt es sich um 1,3,5-Tri-*tert*-butylbenzol, das mit einer Ausbeute von etwa 70 % gebildet wird.

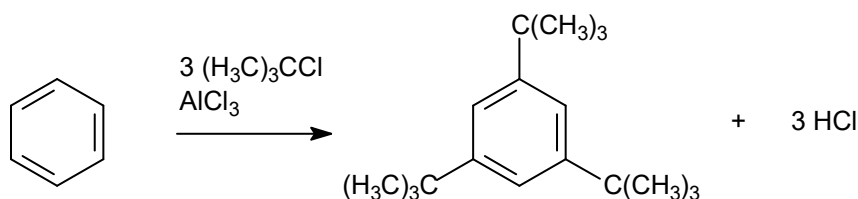


Abb. 135

10.4. Halogenierte Aromaten

10.4.1. DDT

Eine der bekanntesten Verbindungen dieser Klasse ist 1,1-*p,p'*-Dichlor-diphenyl-2,2,2-trichlorethan (DDT). Sie wird hergestellt aus Chloral-Hydrat und Chlorbenzol. (Chloral-Hydrat entsteht aus der Anlagerung von Wasser an Chloral).

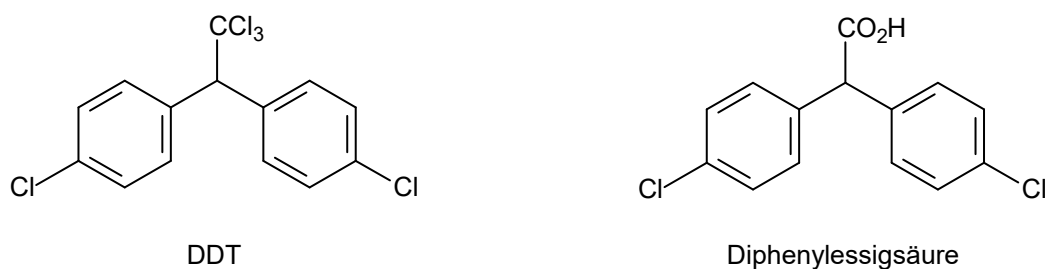


Abb. 136

Da die Substitution an dem Aromaten sowohl in *ortho*- als auch in *para*-Stellung stattfinden kann, entstehen bei dieser Reaktion Isomerengemische. DDT ist relativ wenig toxisch, die tödliche Dosis für den Menschen beträgt 10g (zum Vergleich bei Nicotin: 40mg, Koffein: 1 g), es wirkt auf das zentrale Nervensystem.

Tatsächlich sind nur wenige Todesfälle durch DDT bekannt und auch diese wurden wahrscheinlich durch das Lösungsmittel, nicht durch DDT selbst verursacht. Es konnte durch DDT kein erhöhtes Krebsrisiko festgestellt werden (bei Arbeiten in entsprechenden Fabriken) und auch bei längerer, erhöhter Gabe (2 Jahre) traten keine akuten Erkrankungen auf. Daher wurde es anfangs für ein besonders gutes Insektizid gehalten. Problematisch an DDT ist aber, dass diese Verbindung sehr stabil (persistent) ist und deshalb nur langsam abgebaut werden kann. Der Umbau zu Diphenylelessigsäure durch Reaktion mit Hydroxid-Radikalen kann im Körper nur von wenigen Enzymen durchgeführt werden. Erst dann kann es über den Urin ausgeschieden werden. Außerdem ist DDT nur wenig in Wasser, dagegen aber sehr gut in organischen Lösungsmitteln (z.B. CH_2Cl_2 , Toluol) und in Fetten und Ölen löslich. Da nur wasserlösliche Verbindungen gut aus dem

Organismus ausgeschieden werden können, bewirken diese beiden Eigenschaften zusammen eine Anreicherung von DDT im Fettgewebe. 1967 wurde beobachtet, dass die Eier von Greifvögeln (Habicht, Falke, Adler, Bussard, Kondor, Eule etc.) brüchiger wurden. Durch den Abbau von DDT wird im Körper das Cytochrom-System aktiviert. Dadurch wird der Steroid-Stoffwechsel beeinflusst, der wiederum für den Calcium-Stoffwechsel wichtig ist.

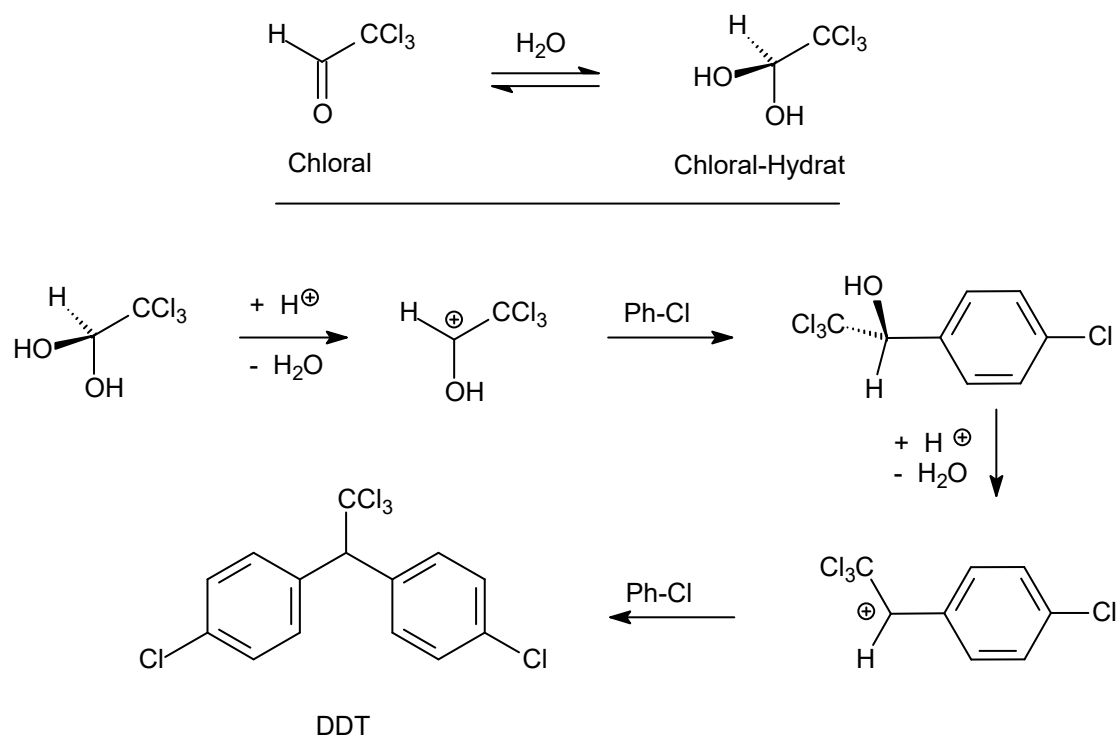


Abb. 137

Als Ersatz für DDT wird z.T. noch Lindan (Hexachlor-Hexan) eingesetzt.

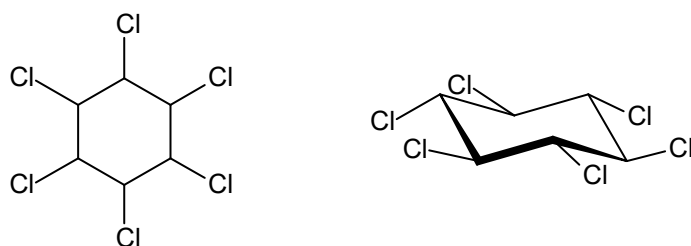


Abb. 138

Wie wir wissen, ist der Cyclohexanring nicht eben, sondern gewellt, deshalb stellt die oben gezeigte Formel viele verschiedene Isomere dar, die sich in der Stellung der Chloratome zueinander unterscheiden. Da nur ein bestimmtes dieser Isomeren zur Konzentrationsbestimmung verwendet wird, ist die gemessene Konzentration an Lindan geringer als die tatsächliche, entsprechend ist die Nachweisgrenze (d. h. minimal nachweisbare Menge) höher.

10.4.2. PCB

PCB steht für polychlorierte Biphenyle:

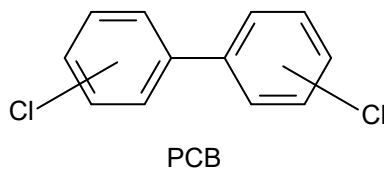


Abb. 139

Die Formel stellt 209 Isomere dar, da jeder der beiden Ringe ein bis fünf Chloratome in unterschiedlichen Substitutionsmustern enthalten kann. PCBs sind sehr schwer brennbar und chemisch inert. Sie werden in der Kunststoffindustrie als Weichmacher und als Kühlflüssigkeit in Transformatoren eingesetzt. Bei ihrer Vernichtung müssen sie bei Temperaturen über 1200 °C verbrannt werden, um eine vollständige Verbrennung zu CO₂, H₂O, HCl zu erzielen (HCl muss anschließend natürlich aus dem Verbrennungsgas entfernt werden). Bei niedrigeren Temperaturen können andere chlorierte Kohlenwasserstoffe entstehen z.B. auch 2,3,7,8-Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin (TCDD), kurz *Dioxin*, das durch das Unglück von Seveso bekannt geworden ist.

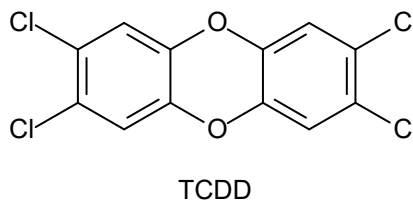
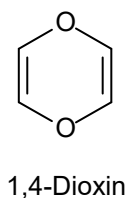
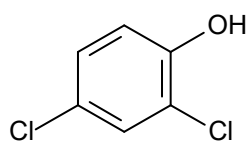
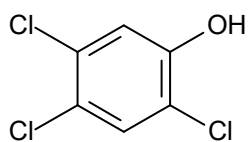


Abb. 140

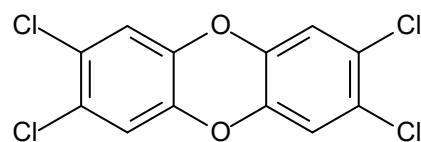
TCDD ist für Meerschweinchen sehr giftig: LD₅₀ = 0,06 µg/kg (LD₅₀: Dosis, bei der die Hälfte der Tiere stirbt; Angabe der Dosis in µg der Substanz pro kg Körpergewicht). Diese Toxizität liegt in der Größenordnung von Diphtherie- und Botulinustoxinen. Wahrscheinlich ist TCDD aber für Menschen weniger giftig als für Meerschweinchen. Außer bei der Verbrennung von PCBs entsteht TCDD auch bei der Herstellung von 2,4,5 T (2,4,5-Trichlorphenol) und 2,4 D (2,4-Dichlorphenol, einem Herbizidgrundkörper. Bei der Vernichtung der Phenole können in der Hitze zwei Ringe miteinander zu Dioxinen reagieren.



2,4D



2,4,5T

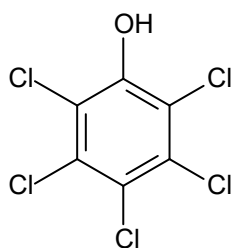


TCDD

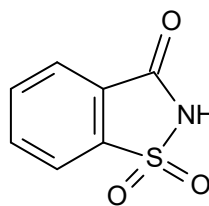
Abb. 141

10.4.3. Weitere Beispiele

Pentachlorphenol (PCP) wurde als Desinfektionsmittel und zum Imprägnieren von Holz eingesetzt. Auch bei seiner Verbrennung können Dioxine entstehen.



PCP



Saccharin

Abb. 142

Saccharin wird seit etwa 80 Jahren als Süßstoff eingesetzt. Es ist so stabil, dass es meist unverändert wieder ausgeschieden wird.

10.5. Nukleophile aromatische Substitution

1902 setzte Meisenheimer den Methylether der Pikrinsäure mit Natrium-Methanolat um. Bei dieser Reaktion entsteht ein Niederschlag. Die Struktur dieses sog. Meisenheimer-Komplexes wurde erst nach 1950 aufgeklärt.

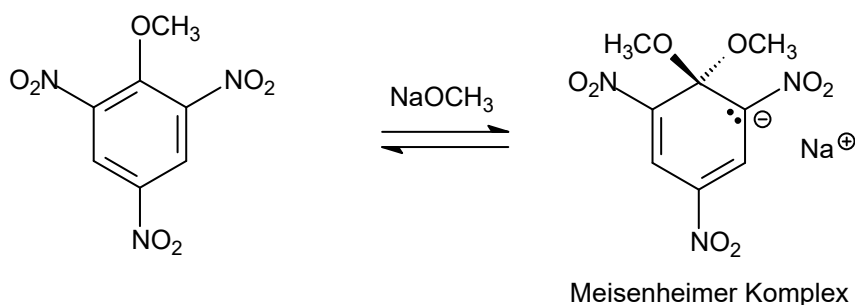


Abb. 143

Normalerweise ist ein Aromat sehr elektronenreich und reagiert deshalb mit Verbindungen, die einen Elektronenunterschuss haben. Bei der Meisenheimer-Reaktion reagiert der Aromat aber mit

einem Nukleophil (OCH_3). Diese nukleophile, aromatische Substitution kann nur geschehen, wenn der Aromat durch entsprechende Substituenten (hier: drei Nitrogruppen) sehr elektronenarm ist. Diese Reaktion wollen wir anhand der Reaktion von 2-Chlor-1,3,5-trinitrobenzol betrachten. Zuerst reagiert das Nukleophil mit dem Aromaten zum Meisenheimer-Komplex und dann durch Substitution zum Produkt:

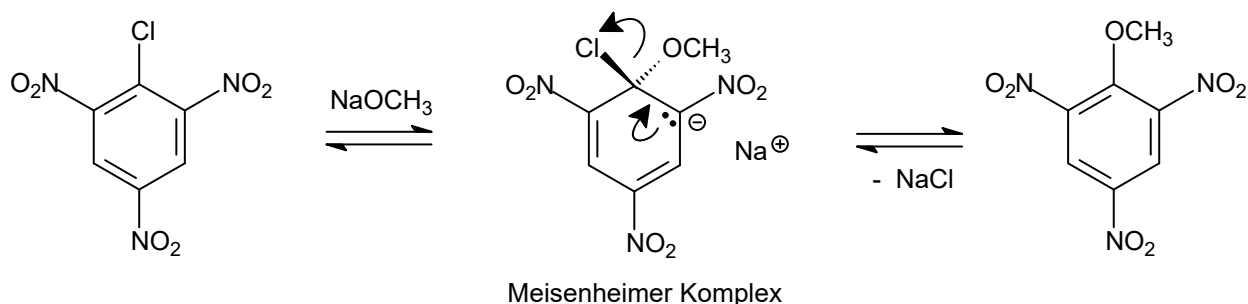


Abb. 144

Fred Sanger wandte 1954 dieses Prinzip der Meisenheimer'schen Chemie auf die Peptid-Sequenzierung an. 2,4-Dinitrofluorbenzol (DFB) reagiert in der eben besprochenen Weise mit Nukleophilen. Bei der Sequenzierung von Peptiden wirkt die freie Aminogruppe des Peptides als Nukleophil.

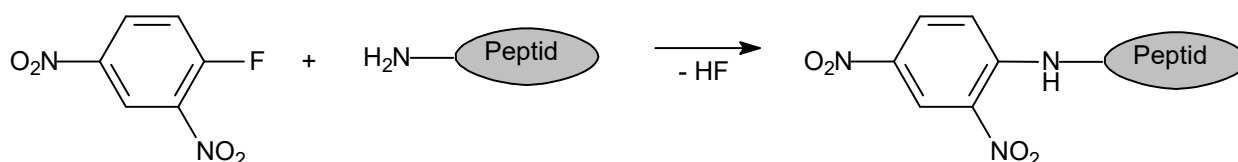


Abb. 145

Bei der Reaktion wird HF abgespalten. Die entstehende Verbindung des Peptides ist durch die Nitrogruppen gelb gefärbt. Nun werden die Peptidbindungen mit 6M Salzsäure hydrolysiert, d.h. die Amidbindungen werden gespalten. Da nur die erste Aminosäure eine freie Aminofunktion besitzt kann nur sie mit DFB reagieren. Zum Vergleich werden die entsprechenden Derivate von allen 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren hergestellt (durch Reaktion der einzelnen Aminosäuren mit DFB). Da sich die Vergleichssubstanzen durch die verschiedenen Reste R unterscheiden, haben sie verschiedene Laufgeschwindigkeiten bei einer Dünnschichtchromatographie (siehe nachfolgenden Versuch zur Dünnschichtchromatographie). Allein durch seine Laufgeschwindigkeit kann nun das aus dem Peptid gewonnene Derivat zugeordnet und so die erste Aminosäure bestimmt werden. Um die gesamte Sequenz eines Peptides zu bestimmen, müssen verschiedene Bruchstücke dieses Peptides hergestellt werden. Da diese enzymatischen und

chemischen Methoden zT. sequenzspezifisch sind (d. h. nur nach oder zwischen bestimmten Aminosäuren spalten) und zusätzlich manchmal auch DFB-Derivate von Dimeren getrennt und zugeordnet werden können, kann durch Ordnen der erhaltenen Bruchstücke die gesamte Sequenz bestimmt werden. Sanger sequenzierte so Insulin mit 54 Aminosäuren.

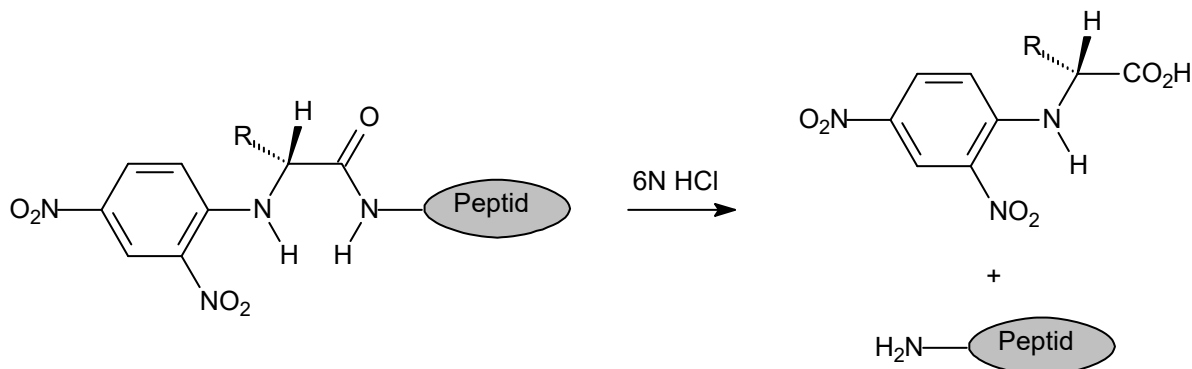


Abb. 146

10.6. Dünnschichtchromatographie

Versuch: Eine Glasplatte ist mit einer dünnen Schicht Kieselgel bedeckt. Darauf werden konzentrierte Lösungen von verschiedenen Farbstoffen mit Hilfe einer dünnen Kapillare als kleine Flecken aufgetragen. Nun wird ein Glasgefäß mit Lösungsmittel gefüllt (hier: Aceton, die Wahl richtet sich nach den Substanzen, die auf das Kieselgel aufgetragen werden), die Glasplatte wird in das Gefäß gestellt und dieses abgedeckt. Die Lösungsmittelfront wandert langsam nach oben. Je nachdem, ob die Farbstoffe besser in der flüssigen Phase (Aceton) gelöst oder an der festen Phase (Kieselgel) gebunden werden, wandern die Flecken dieser Farbstoffe mehr oder weniger gut mit dem Lösungsmittel nach oben. Die Laufgeschwindigkeit wird als Verhältnis der Laufstrecke der jeweiligen Substanz zur Laufstrecke der Lösungsmittelfront angegeben. Dieser Retentionswert (kurz: R_f -Wert = retention factor) ist charakteristisch für eine Verbindung in einem gegebenen Laufmittel und kann zu ihrer Identifizierung benutzt werden.

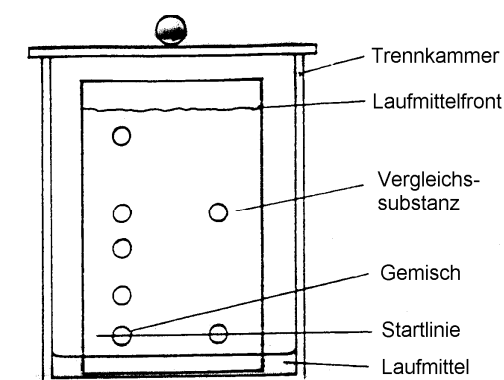
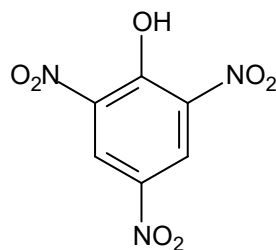


Abb. 147

10.7. Detonation von Pikrinsäure

Versuch: Eine kleine in einer Glasampulle eingeschweißte Menge Pikrinsäure wird über einem Gasbrenner erhitzt. Nach kurzer Zeit explodiert die Ampulle mit sehr lautem Knall, ihre Splitter sind in einem Umkreis von mehreren Metern verstreut.



Pikrinsäure

Abb. 148

Die Explosion wird durch einen schnellen Übergang des dichten Feststoffes in gasförmige Substanzen ausgelöst, die sich dann rasch ausdehnen. Dieses wird durch die bei der Reaktion freiwerdende Wärme unterstützt.



Explosionstemperatur: 320°C

Explosionswärme: 1000 kcal / mol

Pikrinsäure ist ein Phenol. Der Wasserstoff der Hydroxylgruppe kann in Wasser als Proton abgespalten werden. Das dabei entstehende H_3O^+ -Ion kann mit Indikatorpapier nachgewiesen werden.

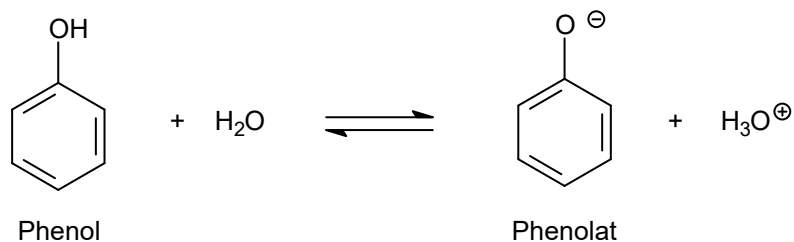


Abb. 149

Wie aus der anorganischen Chemie bekannt, kann die Dissoziationskonstante K_a durch die folgende Gleichung beschrieben werden:

$$K_a = [\text{Phenolat}] [\text{H}_3\text{O}^+] / [\text{Phenol}]$$

$$\text{p}K_a = -\log[K_a]$$

Substanz	pK _a -Wert
Phenol	9.9
<i>para</i> -Nitrophenol	7.14
Pikrinsäure	1.02

Tab. 22

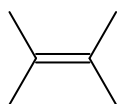
Vergleicht man die pK_a-Werte dieser Verbindungen, dann erkennt man den Einfluss der Nitrogruppen am Benzolring. Durch ihren elektronenziehenden Einfluss wird die π -Elektronenwolke aus dem Ring herausgezogen. Je mehr Nitrogruppen sich also am Ring befinden, desto günstiger wird die negative Ladung des Phenolats. Da Pikrinsäure so sauer ist, wirkt sie sehr korrosiv. Deshalb wird heute meist TNT verwendet, obwohl es etwas weniger wirksam ist (Explosionswärme: 950 kcal/mol).

11. Carbonylverbindungen

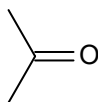
11.1. Allgemeines

11.1.1. Struktur

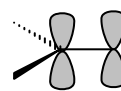
Carbonylverbindungen besitzen als Strukturmerkmal eine C-O-Doppelbindung. Diese besteht wie die C-C-Doppelbindung der Alkene aus einer σ -Bindung und einer π -Bindung, das Kohlenstoffatom ist auch hier sp²-hybridisiert.



Alken



Carbonylverbindung



MO-Modell

Abb. 150

Da Sauerstoff elektronegativer als Kohlenstoff ist, zieht er einen Teil der Elektronen der Doppelbindung zu sich, die Elektronenverteilung ist also unsymmetrisch. Dies kann mit Hilfe des Valence-Bond-Modells (VB-Modell) ausgedrückt werden, indem eine mesomere Grenzstruktur gezeichnet wird, die diesen Zustand übertrieben darstellt; alternativ dazu können die Partialladungen, die mit einem δ gekennzeichnet werden, an das Kohlenstoff- und das Sauerstoffatom geschrieben werden:

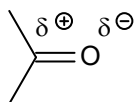


Abb. 151