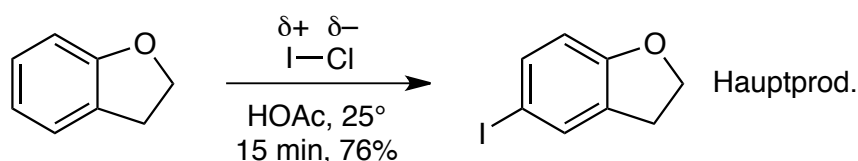


Übungen Organische Chemie II (9)

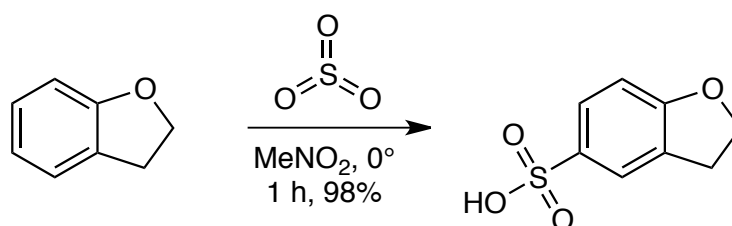
Lösungszettel

Aufgabe 9.1

Der π -Donoreffekt des Arylether-O-Atoms ist *viel stärker* als der σ -Donoreffekt des Alkylrests und damit auch seine dirigierende Wirkung. Der elektrophile Angriff erfolgt daher *o/p* zum O-Atom (überwiegend *para*). A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, M. O'Donnel, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1440. S. Auch: H.-Q. Do, O. Daugulis, *Chem. Commun.* **2009**, 6433.



Die entsprechende Sulfonsäure wurde regioselektiv mit SO_3 (Schwefeltrioxid) im dipolar aprotischen Lösungsmittel MeNO_2 (Nitromethan) hergestellt. H. Ansink, H. Cerfontain, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, 108, 395.

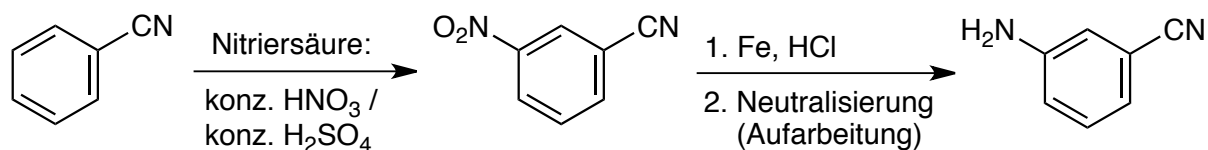


Bei Verwendung von konz. Schwefelsäure als Sulfonierungsreagenz erhielt man bei Raumtemperatur 57% *para*- und 37% *ortho*-Produkt sowie 6% *o/p*-Disulfonsäure (*ortho* und *para* beziehen sich hier jeweils auf den Ethersauerstoff).

Aufgabe 9.2

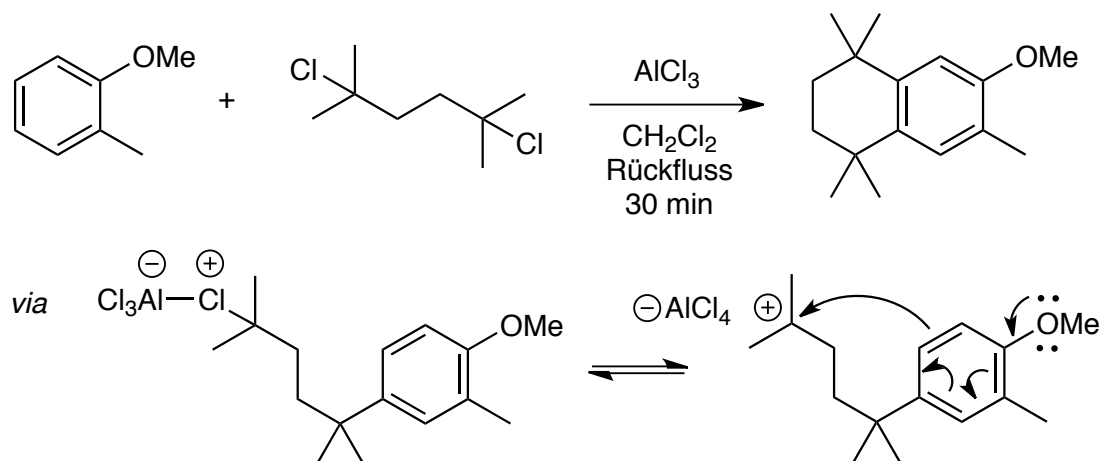
Die Cyangruppe wirkt als starker π -Akzeptor deaktivierend und *meta*-dirigierend. Die gebräuchlichste Methode, Stickstoff mittels $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ in einen Aromaten einzuführen, ist die Nitrierung; wegen des reaktionsträgen, deaktivierten Aromaten verwendet man hier die reaktive Nitriersäure, in der die Konzentration an aktivem Elektrophil (= Nitronium-Ion NO_2^+) relativ hoch ist.

In einer zweiten Stufe wird die in *meta*-Stellung eingeführte Nitrogruppe durch elementares Eisen in saurer Umgebung zur Aminogruppe reduziert.



Aufgabe 9.3

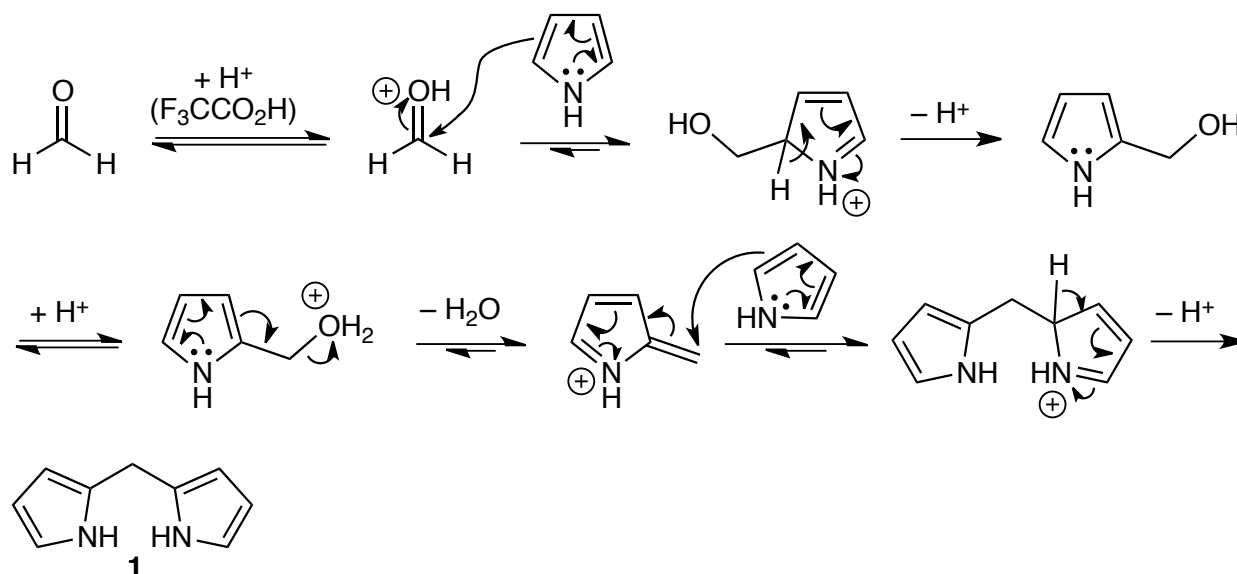
Es handelt sich um eine *Friedel-Crafts*-Alkylierung von 2-Methylanisol mit 2,5-Dichlor-2,5-dimethylhexan. Dieses enthält zwei Chloratome an tertiären C-Atomen, die unter der Einwirkung der *Lewis*-Säure Aluminiumtrichlorid relativ leicht mitsamt dem Bindungselektronenpaar unter Erzeugung tertiärer Carbeniumzentren abstrahiert werden.



Der erste elektrophile Angriff auf den Aromaten erfolgt aus elektronischen und sterischen Gründen *para* zur am stärksten aktivierenden Gruppe ($\text{MeO} = \pi$ -Donor). Daraufhin greift das 2. Carbeniumzentrum derart an, dass ein praktisch ungespannter anellierter Sechsring entsteht. Von den beiden dafür in Frage kommenden C-Atomen des Aromaten wird das zur Methylgruppe *para*-ständige aus sterischen Gründen bevorzugt. Diese Position wird übrigens auch durch den im ersten Schritt eingeführten tertiären Alkylrest (σ -Donorsubstituent) elektronisch aktiviert.

Aufgabe 9.4

Dipyrromethan (**1**) wird durch zwei aufeinanderfolgende $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ -Reaktionen mit dem Aromaten Pyrrol gebildet: bei der ersten handelt es sich um eine Hydroxymethylierung, bei der zweiten um eine *Friedel-Crafts*-Alkylierung.

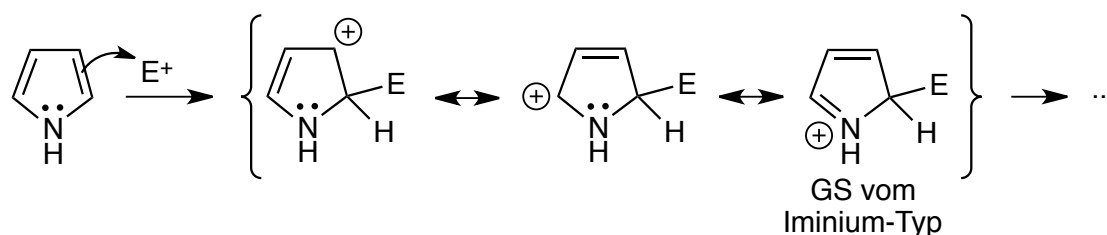


Formaldehyd wird durch Protonierung in ein sehr gutes Elektrophil umgewandelt, das den elektronenreichen (nukleophilen) Aromaten Pyrrol an C(2) angreift. Vom resultierenden Areniumion (und auch den weiteren Areniumzwischenstufen) ist hier jeweils nur die wichtigste Resonanzstruktur (Iminium-Typ) formuliert. Nach Abspaltung eines Protons und Rearomatisierung des Pyrrolsystems erhält man als im Prinzip isolierbares Produkt 2-(Hydroxymethyl)pyrrol. Unter den Reaktionsbedingungen (grosser Überschuss an π -e⁻-reichem Pyrrol) erfolgt aber schnell eine weitere S_EAr: durch Protonierung wird die OH-Gruppe des Alkohols in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt, und durch Wasserabspaltung entsteht ein gut stabilisiertes Carbeniumion (Benzyl-Typ, wobei der e⁻-reiche Aromat Pyrrol im Vergleich zu einem Phenylring stärker resonanzstabilisierend wirkt). Dieses greift ein weiteres Pyrrolmolekül elektrophil an, und die nun ablaufende S_EAr entspricht einer *Friedel-Crafts*-Alkylierung. Der Unterschied zu den in der Vorlesung besprochenen FC-Alkylierungen besteht einfach darin, dass das angreifende Carbeniumion nicht aus einem Alkylhalogenid durch Einwirkung von AlCl₃, sondern durch H₂O-Abspaltung aus einem protonierten Alkohol entsteht.

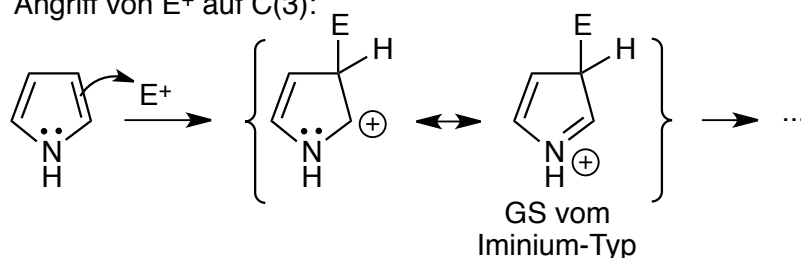
In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass auch die Protonierung von Alkenen genutzt werden kann, um Carbeniumionen für FC-Alkylierungen zu erzeugen.

Betrachtungen zur Regioselektivität:

Angriff von E⁺ auf C(2):



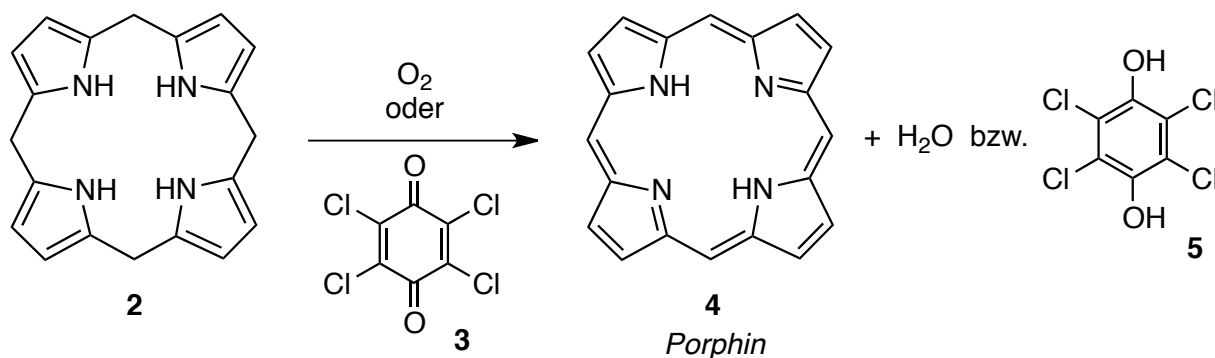
Angriff von E⁺ auf C(3):



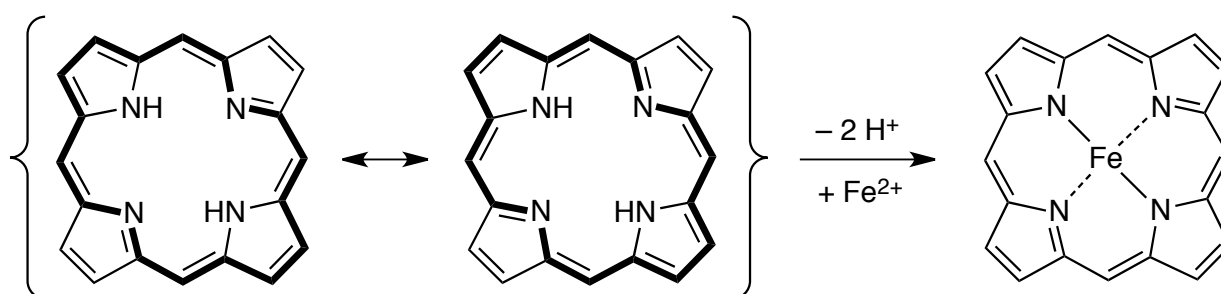
Der Grund, weswegen Elektrophile Pyrrol an C(2) und nicht an C(3) angreifen, wird beim Formulieren aller möglichen Grenzstrukturen des intermediären Areniumions leicht ersichtlich. Während bei der Substitution an C(2) *drei* Grenzstrukturen formuliert werden können (eine davon ist vom Iminiumtyp und damit besonders gut, weil sie mehr Bindungen aufweist als die anderen), können beim Angriff auf C(3) deren nur *zwei* gezeichnet werden. Beim Angriff auf C(2) entsteht also ein wesentlich stabileres Carbeniumion, dessen (endergone!) Bildung (= geschwindigkeitsbestimmender Schritt!) nach *Hammond* über einen deutlich energieärmeren Übergangszustand verläuft, was letztlich zur schnelleren Bildung des C(2)-Substitutionsprodukts führt (praktisch ausschliesslich gebildetes Hauptprodukt!).

Bei entsprechender Wahl der Reaktionsbedingungen (Konzentration und Verhältnis der Reaktanten usw.), kann das pyrrolische Produkt **1** weitere S_EAr eingehen, wobei offenkett-

tige und cyclische Oligo- und Polymere entstehen können (Oligomer = „Polymer“ mit nur wenigen Repetitionseinheiten; gr. *oligos* [ολιγος] = wenig, gr. *meros* [μερος] = Teil). Von besonderem Interesse ist dabei das cyclische Tetramer **2**, das durch Oxidationsmittel wie Luftsauerstoff oder 2,3,5,6-Tetrachlor-*p*-benzochinon (**3**, Trivialname *Chloranil*: ein elektronenarmes und damit stark oxidierendes Chinon) zum Porphin (**4** = Grundkörper der Porphyrine) dehydriert (= durch Entfernen von [H] oxidiert) werden kann. Bei der Oxidation von **2** mit Sauerstoff wird dieser zu Wasser reduziert. Verwendet man Tetrachlorbenzochinon als Oxidationsmittel, so entsteht daraus Tetrachlorhydrochinon (2,3,5,6-Tetrachlorbenzol-1,4-diol, **5**).

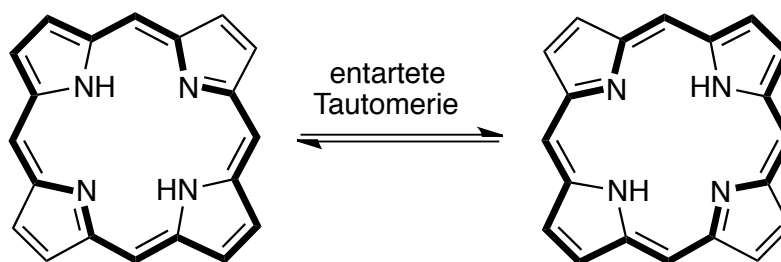


Porphin enthält ein cyclisch konjugiertes $18\pi\text{-e}^-$ -System (nachfolgend fett gezeichnet) und ist damit ein Hückel-Aromat im weiteren Sinn (nicht monocyclisch):



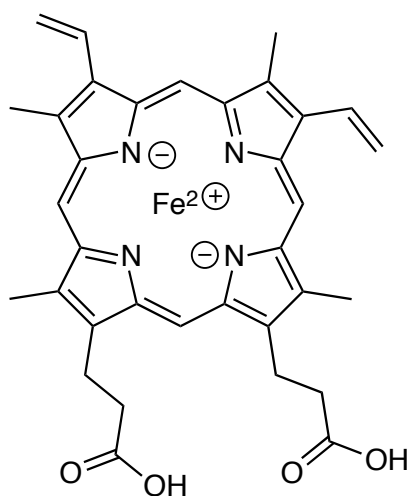
Die beiden „inneren“ Protonen (N–H) können leicht durch ein Metallkation ersetzt werden. Im gebildeten Komplex wirkt das zweifach negativ geladene Porphingerüst über die N-Atome als vierzähliger Chelatligand.

Die „inneren“ Protonen werden auch leicht/schnell zwischen den N-Atomen ausgetauscht (Tautomerie!), wodurch im zeitlichen Mittel alle vier Fünfringe identisch werden, und das Molekül – genau wie die Metallkomplexe – eine vierzählige Symmetrieachse (C_4) aufweist. Da die beiden tautomeren Formen identisch sind (sie können durch Drehen des Moleküls um 90° zur Deckung gebracht werden), spricht man auch von *entarteter* Tautomerie:



Das ausgedehnte konjugierte π -System des Porphins stellt einen wirksamen Chromophor dar, der im sichtbaren Bereich des elektromagnetischen Spektrums absorbiert. Porphin selbst hat eine intensiv violette Farbe, und auch seine Abkömmlinge – darunter die ganzen Metallkomplexe – sind tieffarbig.

Porphin ist der Grundkörper der Porphyrine (gr. *porphyrā* [πορφύρα] = purpurfarben). Porphyrine bzw. ihre Metallkomplexe kommen in einer grossen Variationsbreite als prosthetische Gruppen (an Proteine kovalent oder mit hoher Affinität nichtkovalent gebundene organische Nichtprotein-Komponente) in lebenden Organismen vor und erfüllen wichtige Funktionen in deren Stoffwechsel. So spielt etwa das rote Häm, der Kofaktor des Hämoglobins, eine essentielle Rolle beim Sauerstofftransport im Blut.

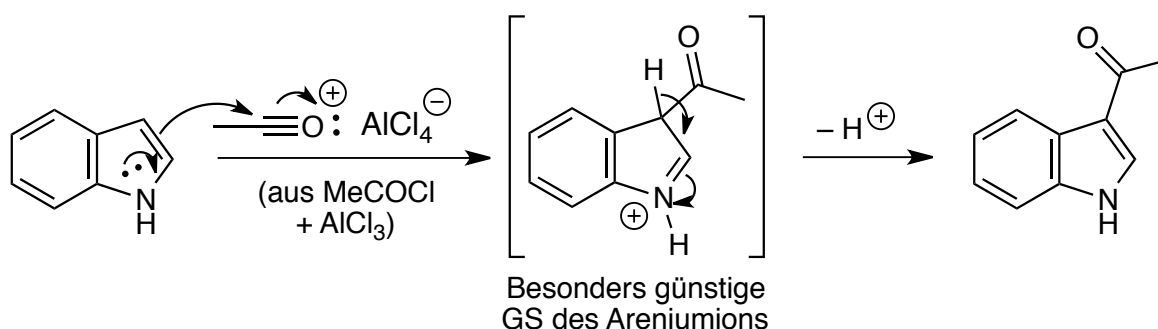


Häm b

Vorkommen: Hämoglobin, Myoglobin, Katalase, Succinat-Dehydrogenase, Cytochrom-c-Reduktase, Cyclooxygenase, Cytochrom P₄₅₀

Aufgabe 9.5

Die Acetylierung des elektronenreichen und daher bzgl. S_EAr aktivierten Aromaten Indol erfolgt als *Friedel-Crafts*-Acyclisierung mit Acetylchlorid/AlCl₃ (Acetylchlorid = Essigsäurechlorid).

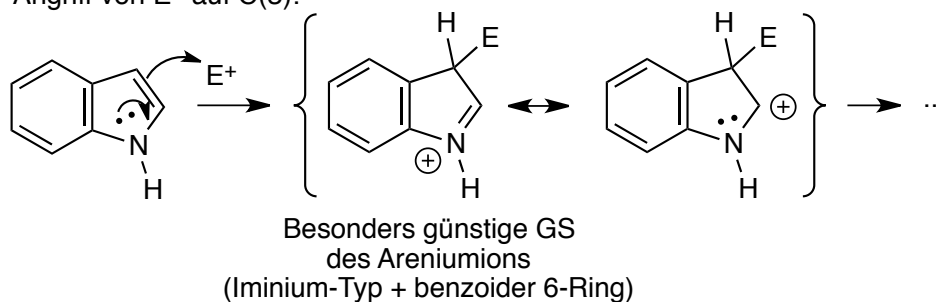


Der elektronenschiebende Ringstickstoff dirigiert das eintretende Elektrophil dabei in die 3-Stellung, da sich auf diese Weise für das Areniumion-Intermediat eine besonders günstige, durch eine zusätzliche Bindung gekennzeichnete Grenzstruktur vom Iminium-Typ (N-Analogon des Oxonium-Typs) formulieren lässt, ohne dass das e⁻-Sextett im benachbarten Benzolring dabei aufgehoben wird.

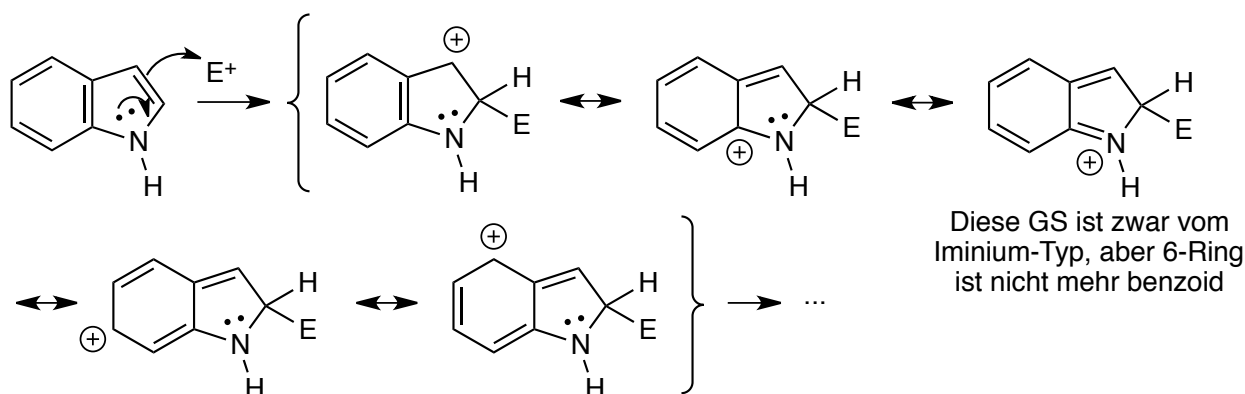
Die genaue Analyse des Areniumion- π -Systems zeigt, dass beim Angriff des Elektrophils auf C(2) zwar insgesamt 5 GS formuliert werden können, davon haben aber 4 Stück kein cyclisch konjugiertes e^- -Sextett im Sechsring, der damit nicht mehr voll aromatisch ist. Auch die GS vom Iminium-Typ hat keinen benzoiden Sechsring!

Beim Angriff auf C(3) hingegen kann man zwar nur 2 vernünftige GS formulieren, aber in beiden weist der Sechsring das aromatische π - e^- -Sextett auf und zudem stellt eine davon ein Iminium dar. Insgesamt ist diese Situation energetisch günstiger als die des alternativen Areniumions.

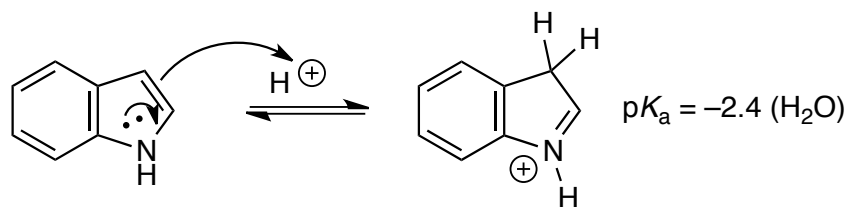
Angriff von E^+ auf C(3):



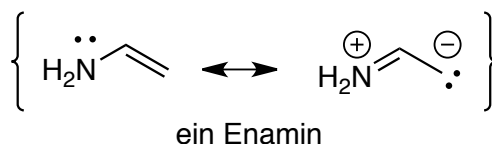
Angriff von E^+ auf C(2):



Aus dem gleichen Grund wird Indol auch in 3-Stellung durch Säuren protoniert, was NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde:

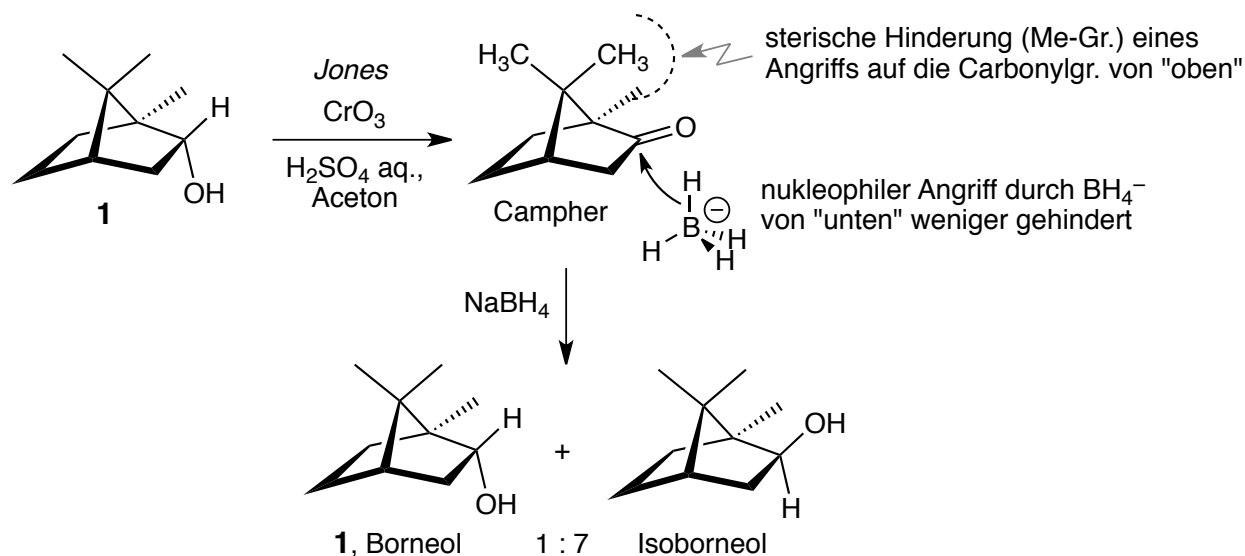


Aus einer anderen Perspektive betrachtet kann man sagen, dass sich Indol bis zu einem gewissen Grad verhält wie ein Enamin. Enamine werden wir im Kontext der Carbonylchemie kennenlernen.

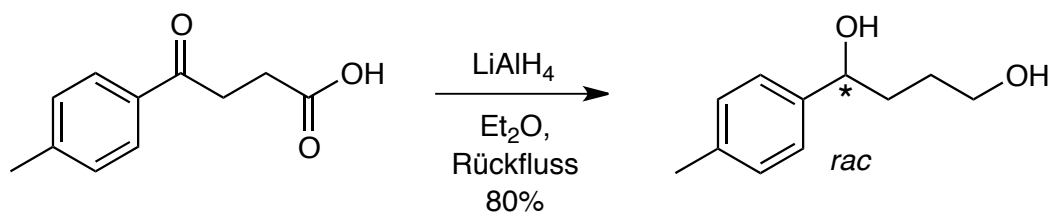


Aufgabe 9.6

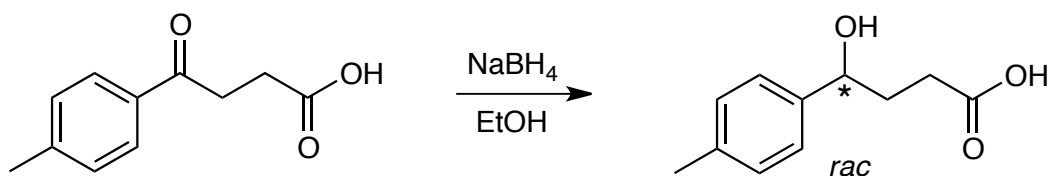
Im ersten Schritt wird der sekundäre Alkohol Borneol zum Keton (Trivialname *Campher*) oxidiert. Dieses wird anschliessend mit NaBH_4 wieder reduziert. Der Angriff des Borhydrids erfolgt dabei bevorzugt von "unten", weil diese Seite sterisch am wenigsten gehindert ist. Wird das Hydrid also von "unten" übertragen, befindet sich der Sauerstoff (d. h. die OH-Gruppe des Endprodukts) – nach Übergang des sp^2 -hybridisierten Carbonyl-C-Atoms in ein sp^3 -hybridisiertes Zentrum – "oben" (Hauptprodukt = Isoborneol).

**Aufgabe 9.7**

Das reaktivere aber weniger selektive [allgemeines Reaktivitäts/Selektivitäts-Prinzip!] LAH (= LiAlH_4) reduziert sowohl Aldehyde/Ketone wie auch Carbonsäuren zu den entsprechenden Alkoholen:



Bei der analogen Reaktion mit dem weniger reaktiven, dafür selektiveren NaBH_4 wird hingegen nur die Keto-Carbonylgruppe reduziert:



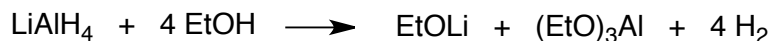
Lit.: Tietze-Eicher, C3

N. b.

1) Bei der Reduktion der Keto-Carbonylgruppe wird ein neues stereogenes Zentrum erzeugt. Da weder die Umgebung noch die Ausgangsmaterialien chiral sind, nähert sich das

„Hydrid“ der trigonal planaren Carbonylgruppe (trägt drei verschiedene Liganden) jeweils von beiden enantiotopen Seiten her mit gleicher Wahrscheinlichkeit, und das Produkt fällt racemisch an.

2) Das weniger reaktive NaBH_4 kann problemlos im protischen LM EtOH verwendet werden. Für das reaktivere LiAlH_4 hingegen benötigt man trockenen Ether. Mit EtOH würde LiAlH_4 zu Alkoholat und Wasserstoffgas reagieren nach dem Prinzip „ H^- “ + „ H^+ “ $\rightarrow \text{H}_2$):



Das Ausgangsmaterial für diese Reaktion kann durch *Friedel-Crafts-Acylierung* ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) von Toluol mit Bernsteinsäureanhydrid hergestellt werden. Dabei ist ein gewisser Anteil an *ortho*-Substitutionsprodukt nicht zu vermeiden (*ortho* ist statistisch, *para* sterisch begünstigt). Toluol dient bei dieser Umsetzung gleichzeitig als Reagenz und als LM. Mechanistische Details: s. Übung 8.

