

Organische Chemie II

Für Studierende der Biologie,
der Pharmazeutischen Wissenschaften
sowie der Gesundheitswissenschaften und Technologie

2. Semester, FS 2017

Prof. Dr. Carlo Thilgen

Aromaten



Elektrophile Substitution am Aromaten

C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Diese Unterlagen sind nur für den ETH-internen Gebrauch durch die Studierenden der Vorlesung OC II gedacht. Sie dürfen ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Dozenten nicht an Aussenstehende weitergegeben werden.

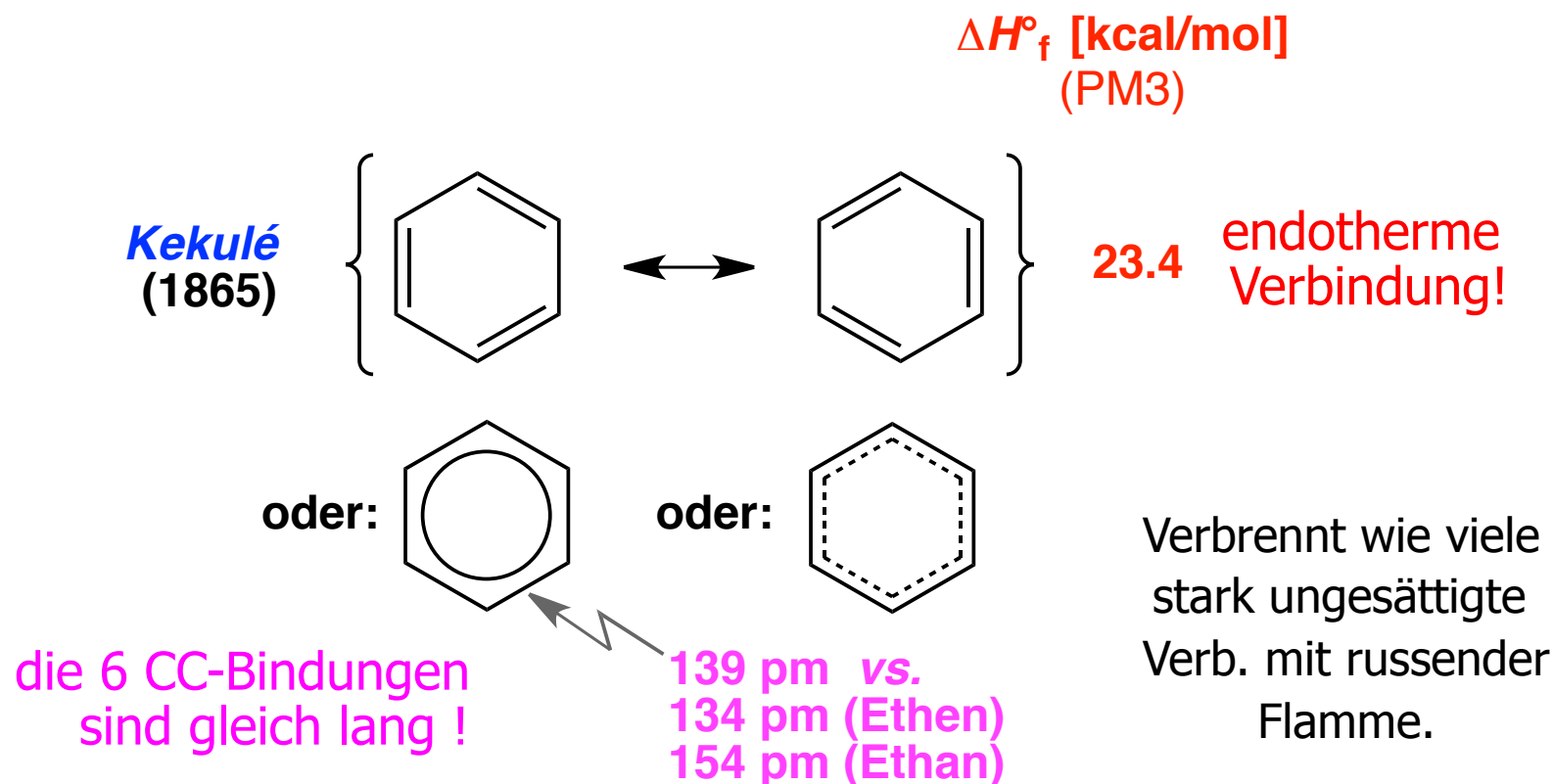
© Carlo Thilgen, ETH Zürich.

Lernziele

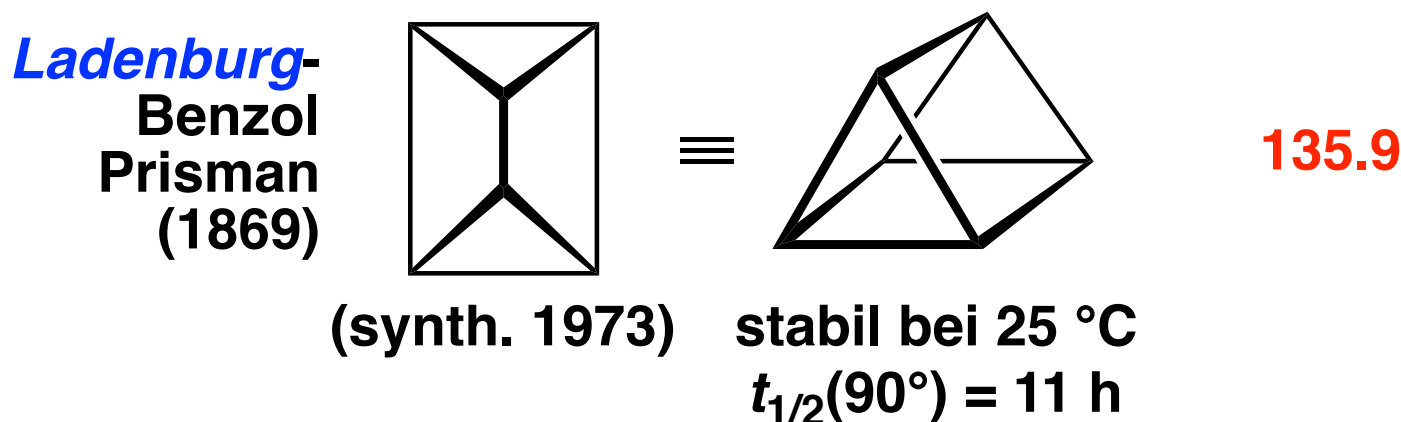
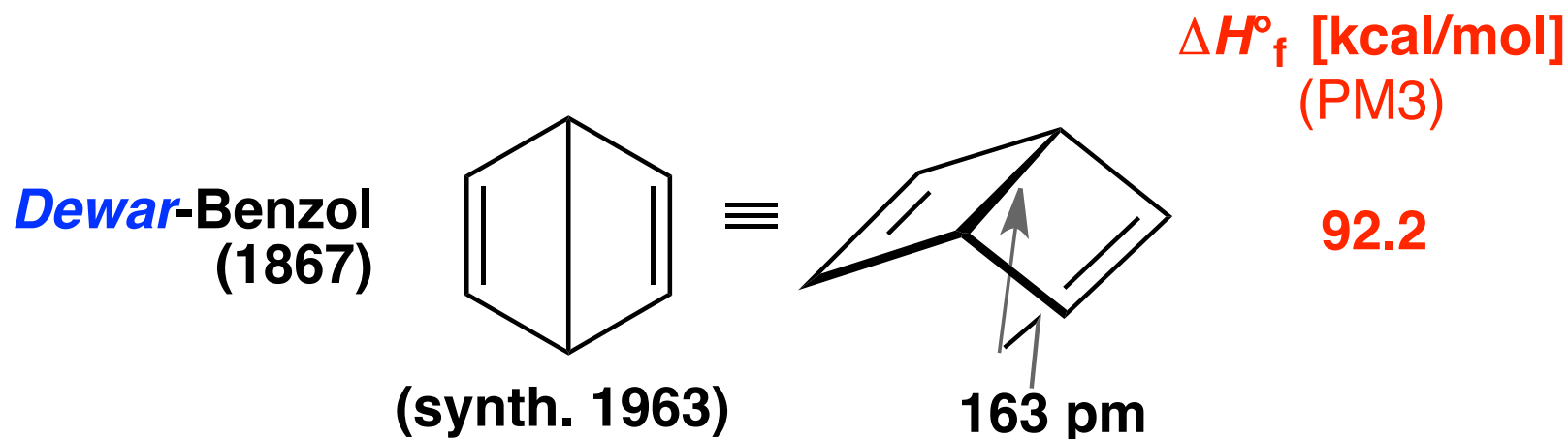
- **Aromatizität** und **Aromaten** (z.T. Wdh. OC I):
 - Die besondere **Stabilisierung** von aromatischen π -e⁻-Systemen: experimentelle Ermittlung der **Resonanzenergie** von Benzol;
 - Benzol: graphische **Energieniveauschemakonstruktion** nach **Frost & Musulin** und qualitative Form der *Hückel*-Molekülorbitale;
 - Die **Hückel-Regel für Aromatizität**: planare konjugierte Monocyclen mit $(4n + 2)$ π -e⁻ sind aromatisch;
 - **5- und 6-Ringheterocyclen**: welche sind aromatisch? Welche e⁻ gehören zum **aromatischen π -e⁻-Sextett** und welche nicht?
- **Allgemeines Reaktivitätsmuster von Aromaten**:
 - Thermochemische Betrachtung → im Gegensatz zu Alkenen sind bei Aromaten **Substitutionen** gegenüber Additionen bevorzugt;
 - Unterscheidung zwischen π -e⁻-reichen (**reaktiver als Benzol**) und π -e⁻-armen Aromaten (**weniger reaktiv als Benzol**).

Benzol und Valenzisomere von Benzol

- Prototyp aller aromatischen Verbindungen ist **Benzol** (C_6H_6).
- Für die Molekülformel C_6H_6 wurden zunächst verschiedene Strukturen vorgeschlagen; die meisten davon konnten im Lauf der Zeit synthetisiert werden.



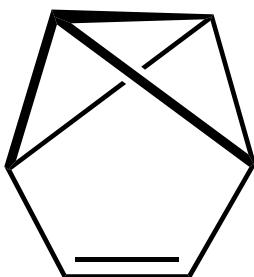
Benzol und Valenzisomere von Benzol



Valenzisomere = Konstitutionsisomere, die durch pericyclische Reaktionen ineinander überführt werden können.

Benzol und Valenzisomere von Benzol

Benzvalen
Hückel
(1937)

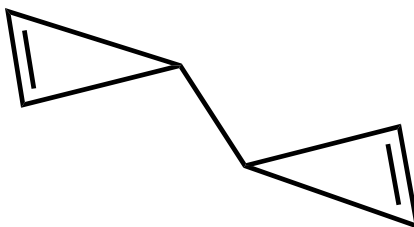


(synth. 1967)

ΔH°_f [kcal/mol]
(PM3)

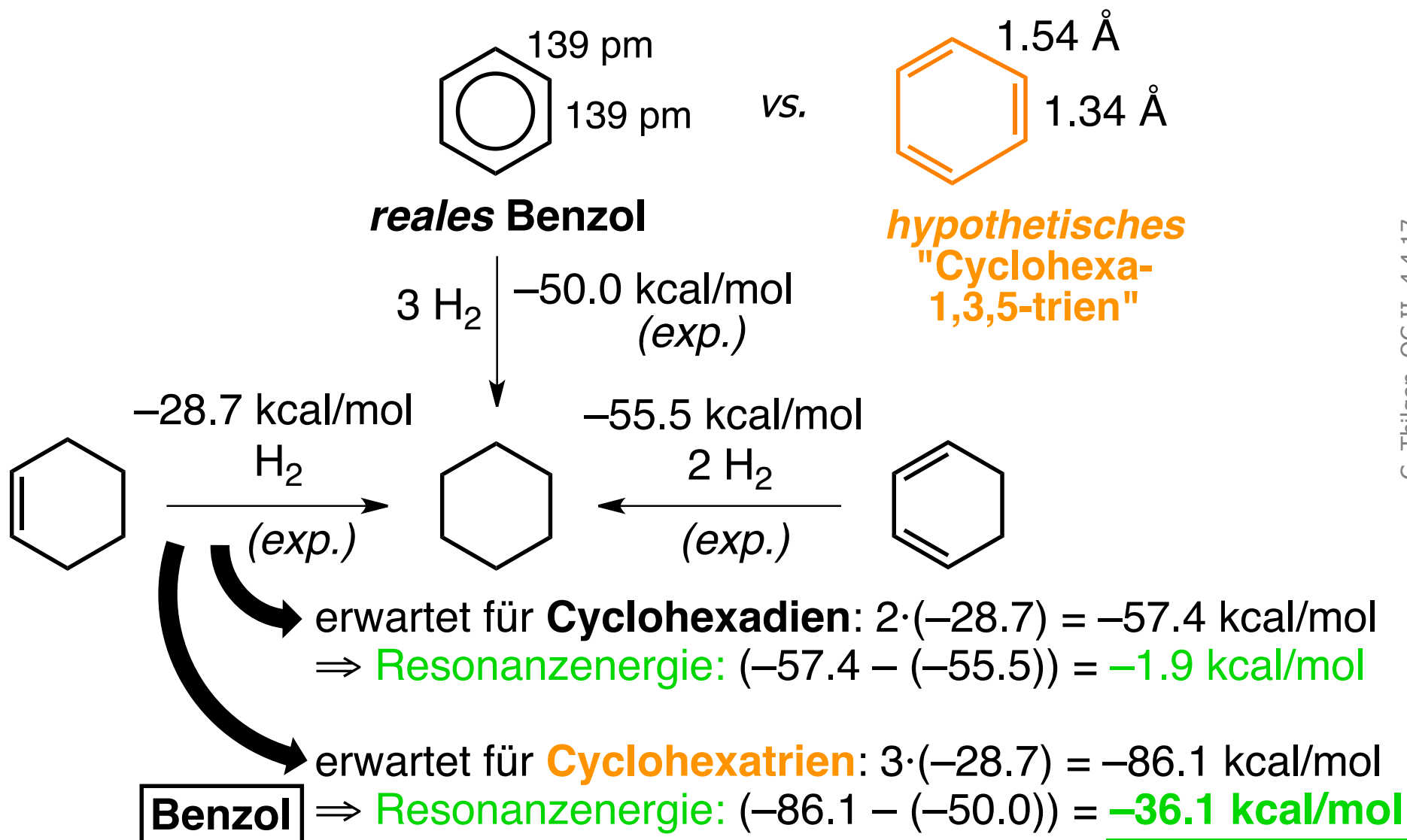
104.7

1,1'-Bis-
(cyclopropen)

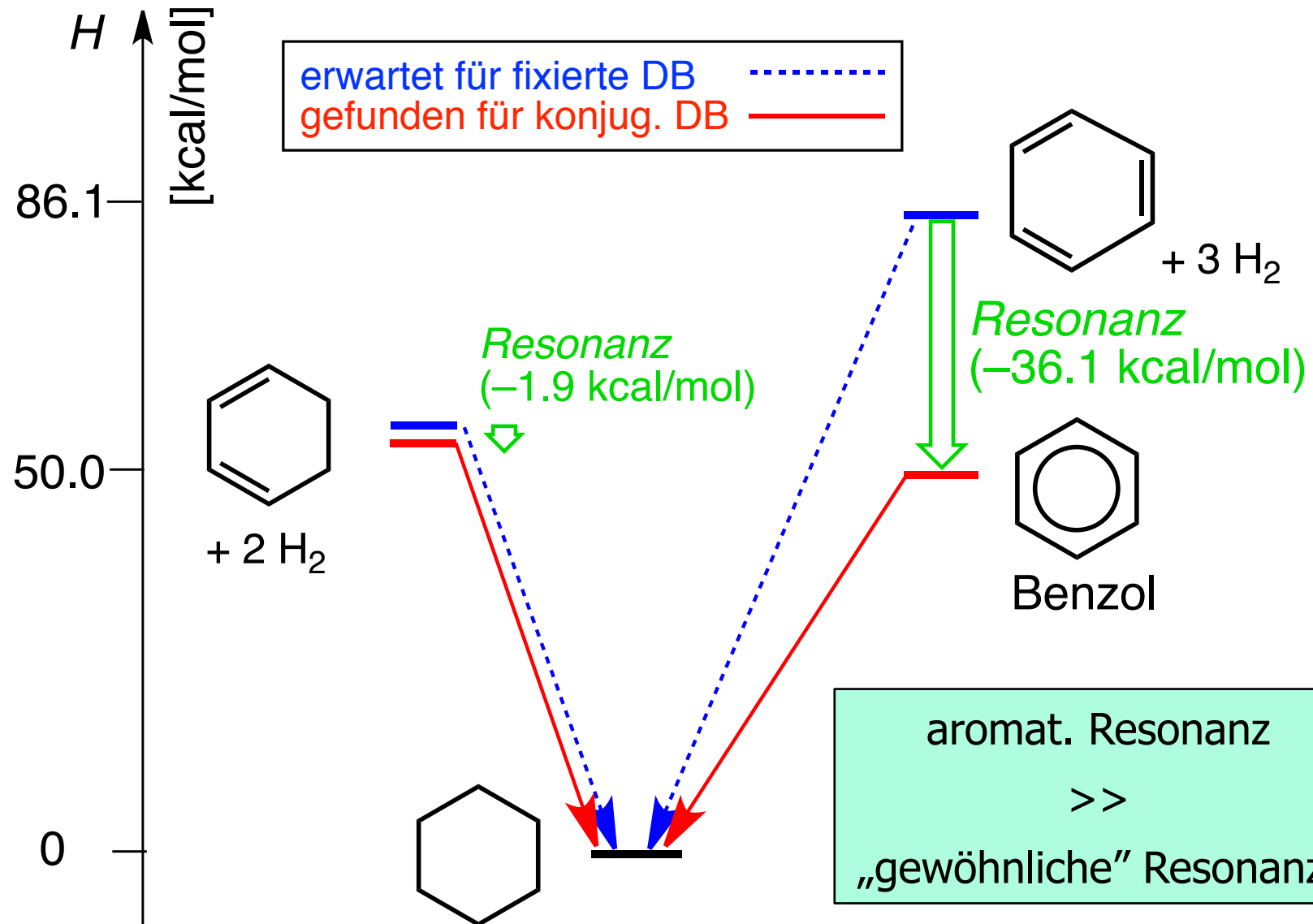


139.0

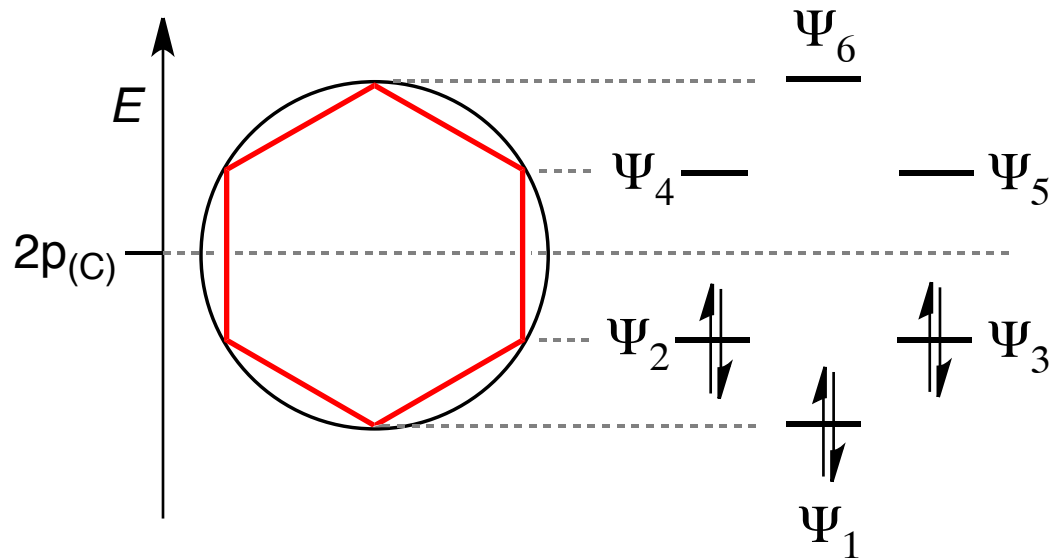
Ermittlung der Resonanzenergie von Benzol aus der exp. Hydrierenthalpie von Cyclohexen



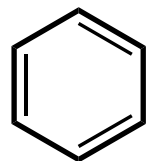
Resonanzenergien von Cyclohexadien, Cyclohexatrien und Benzol



π -Molekülorbitale von Benzol



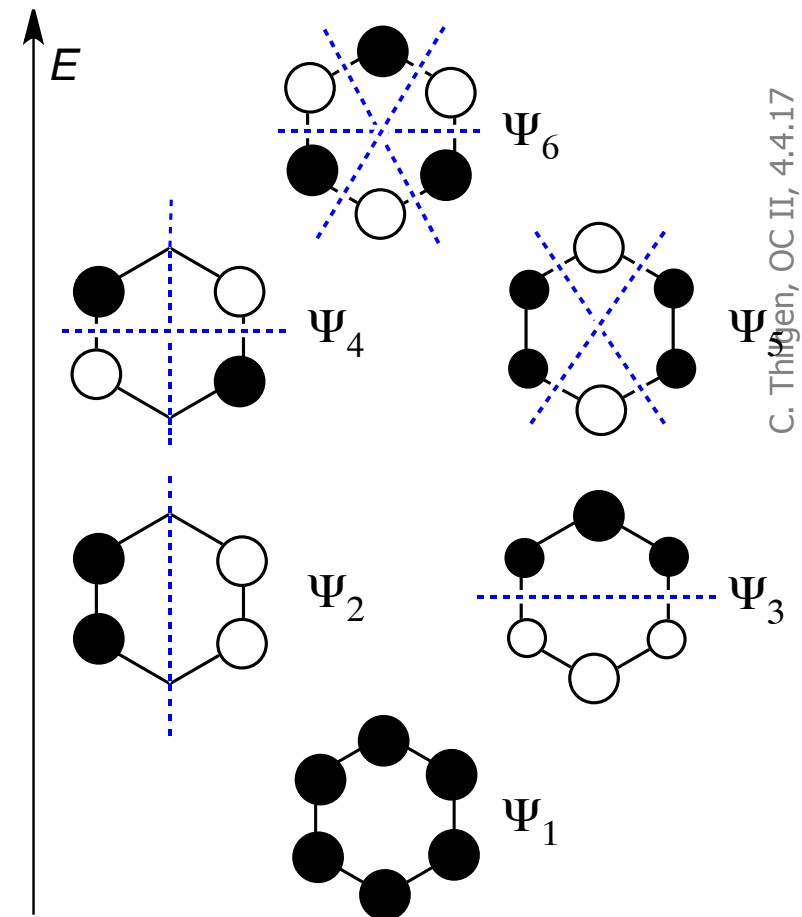
Konstruktion des **Energieniveau-Schemas**
nach *Frost* und *Musulin*



6 Atomzentren
6 π -Elektronen

MOs
(aus HMO-Theorie)

Knotenebenen (dashed blue lines)



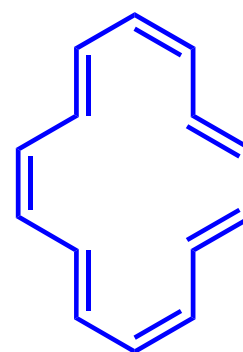
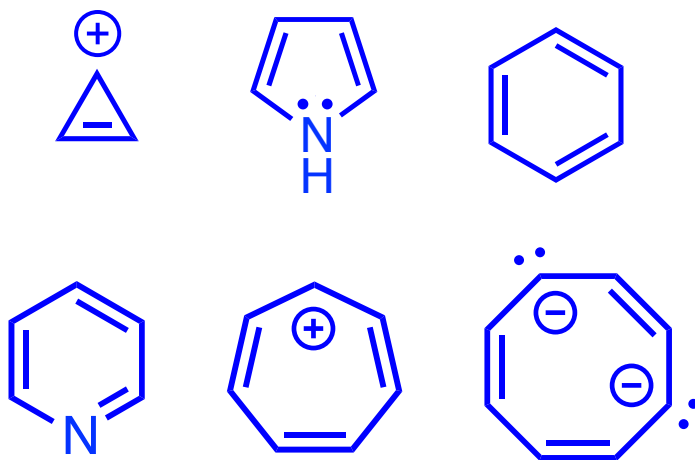
C. Thießen, OC II, 4.4.17

Cyclisch konjugierte Systeme – Aromatizität

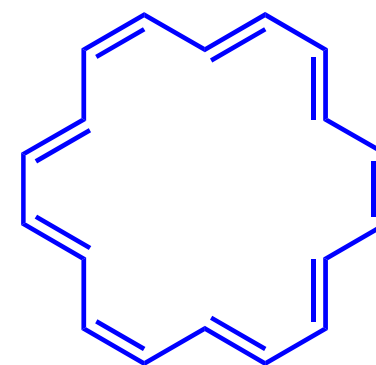
Hückel-Regel

Bei cyclisch konjugierten Systemen (streng genommen: **planaren** [→ parallele p_z -Orbitale!] **konjugierten Monocyclen**) hängt die Stabilisierung durch Resonanz von der Anzahl der beteiligten Elektronen ab:

1. $(4n+2) \pi$ -Elektronen → aromatisch = besonders stabil !
 $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ d.h. $4n+2 = 2, 6, 10, 14, 18, \dots$



[14]-Annulen



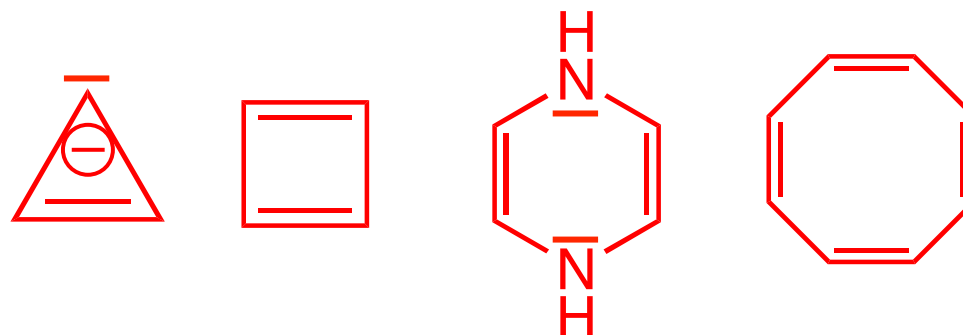
[18]-Annulen

Cyclisch konjugierte Systeme – Aromatizität

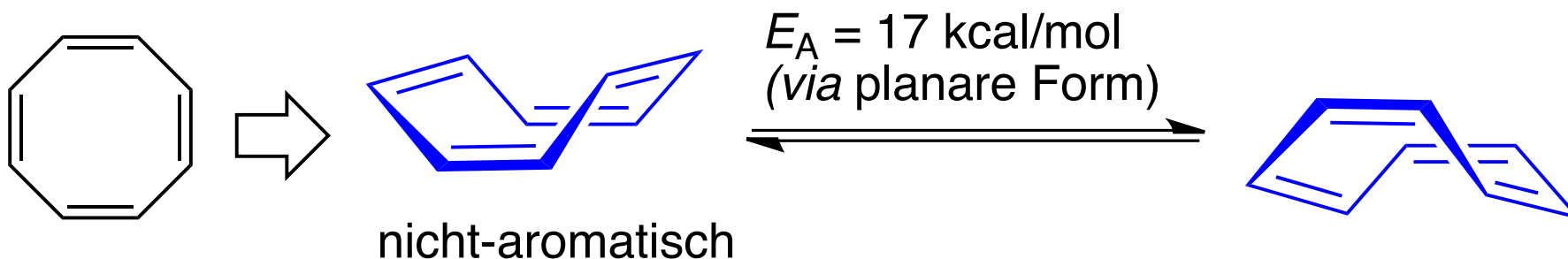
Hückel-Regel

Bei cyclisch konjugierten Systemen (streng genommen: **planaren konjugierten Monocyclen**) hängt die Stabilisierung durch Resonanz von der Anzahl der beteiligten Elektronen ab:

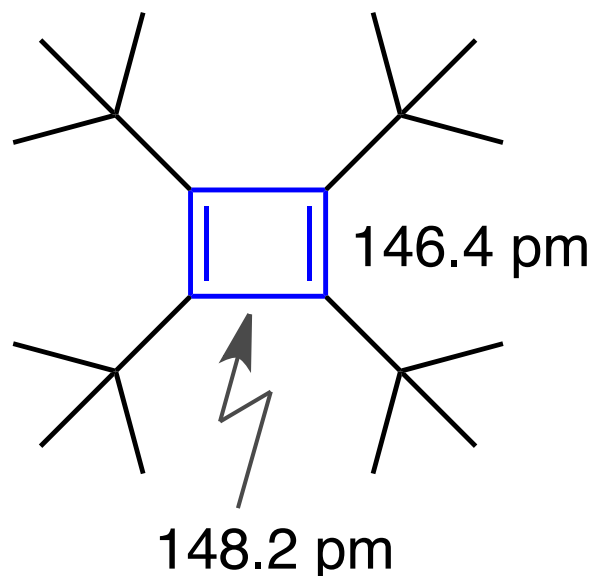
2. $4n$ π -Elektronen: falls tatsächlich planar & monocyclisch \rightarrow **antiaromatisch** = besonders **instabil** !
Falls möglich, hebt das Molekül die Konjugation durch geometrische Verzerrung auf \rightarrow **nicht**-aromatisch = ähnlich stabil wie bei entspr. linearer Konjugation !
 $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ d.h. $4n = 0, 4, 8, 12, 16, \dots$



Nicht-aromatisch vs. antiaromatisch

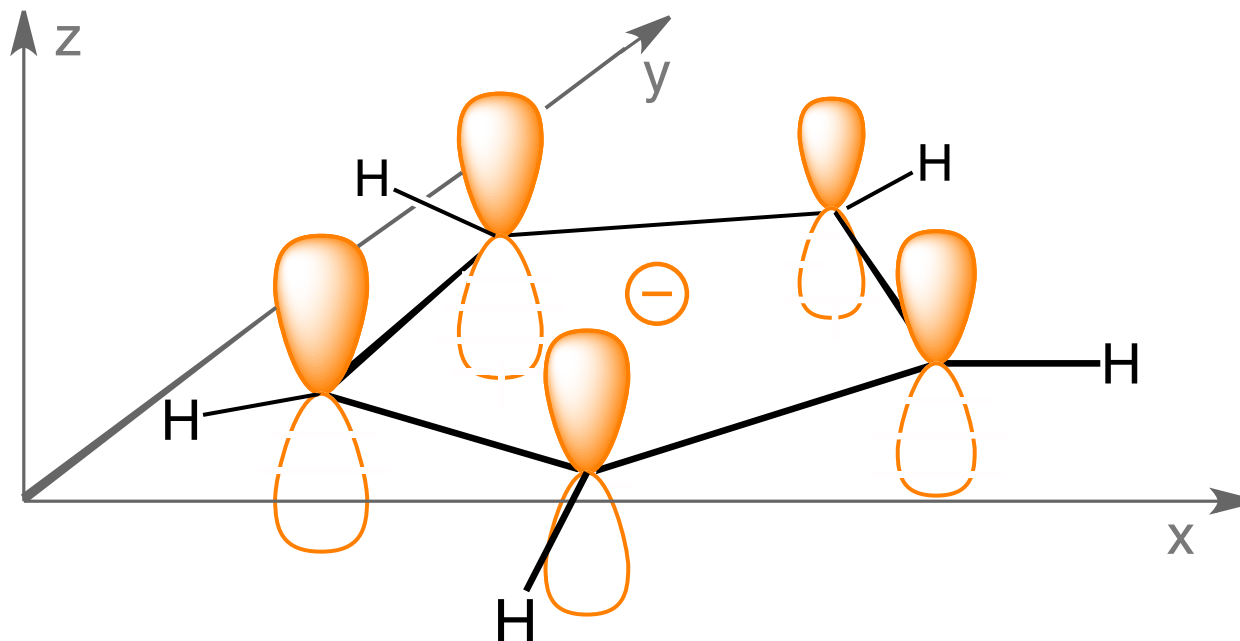


Cyclooctatetraen (COT) nimmt eine **Wannen-Konformation** ein und weicht dadurch der Antiaromatizität aus !

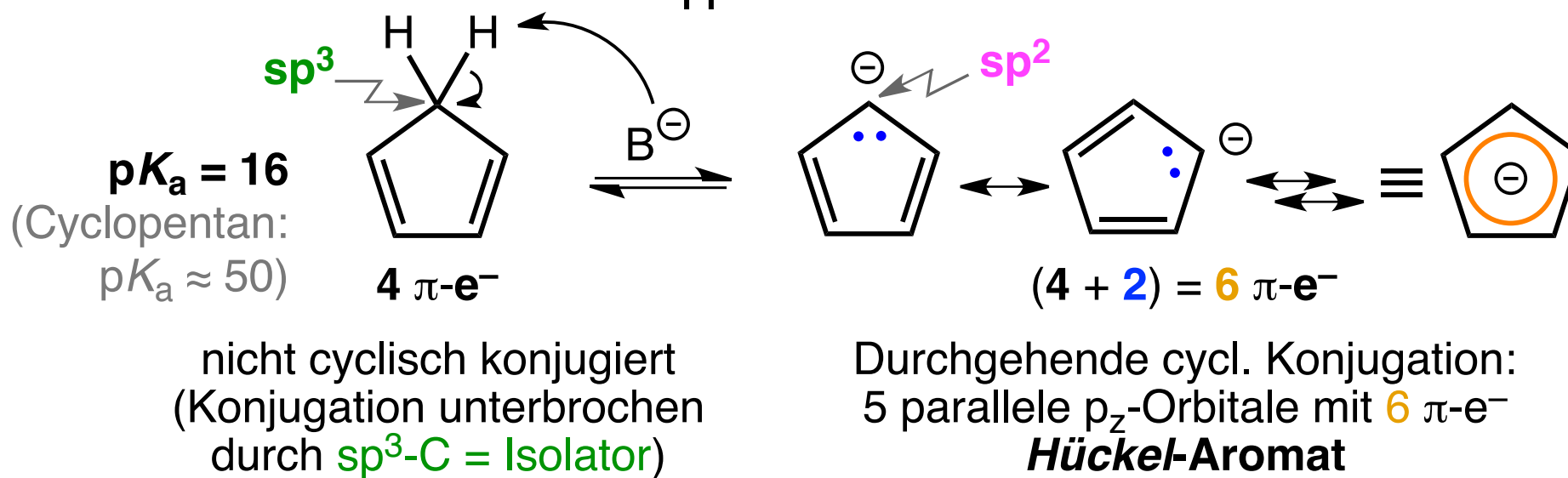


- **Cyclobutadien** selbst ist nur bei 7 K in Ar-Matrix stabil.
- Tetra-*tert*-butylcyclobutadien wurde hingegen bei 24 °C isoliert:
 - durch eine **Rechteck-Verzerrung** weicht es der vollen Antiaromatizität aus;
 - dennoch ist es 12-16 kcal/mol weniger stabil als offenkettiges Buta-1,3-dien.

Cyclopentadienid-Ion: 6 π -e⁻ verteilt auf 5 Atomzentren



C. Thilgen, OC II, 4.4.17

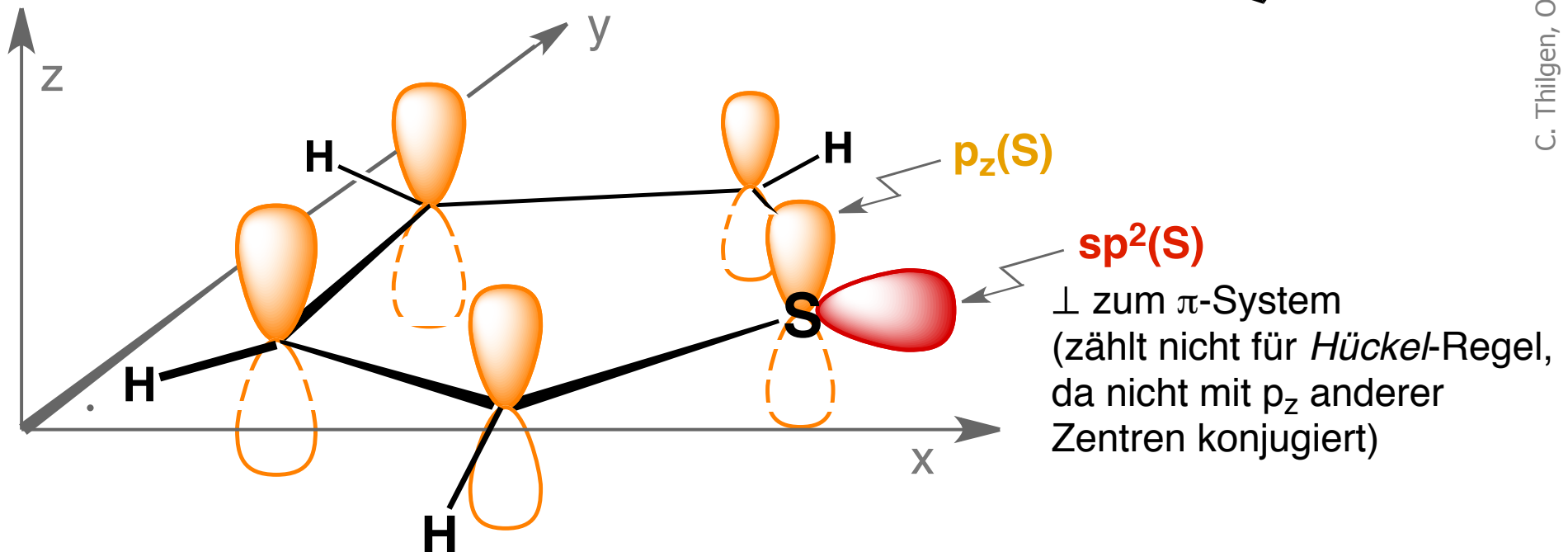
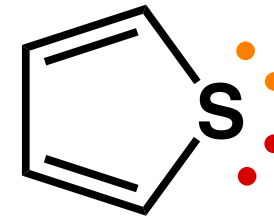


Thiophen: 6 π -e⁻ verteilt auf 5 Atomzentren

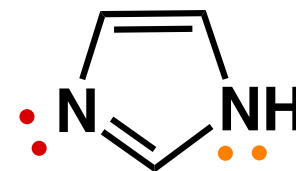
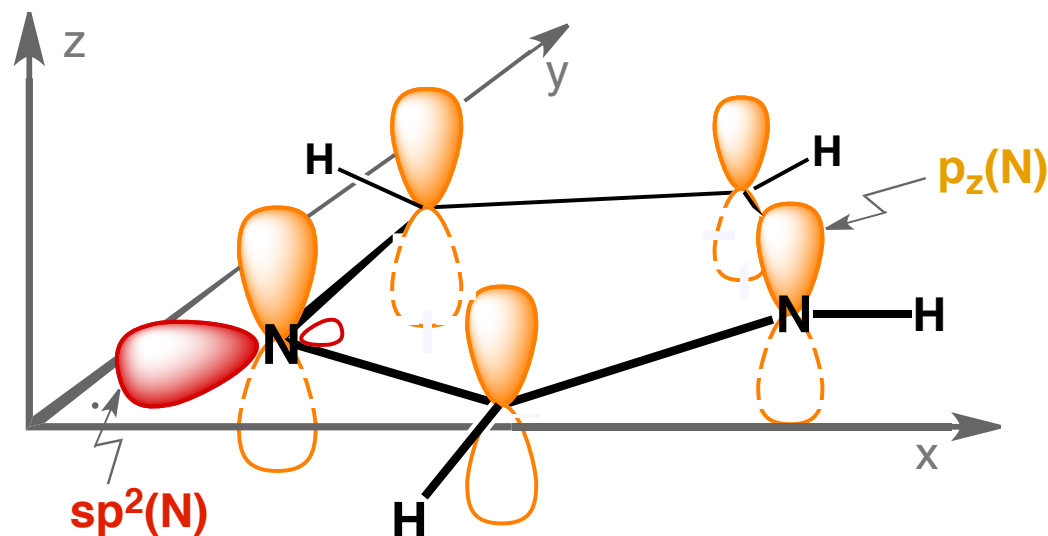
analog: Furan

Damit die *Hückel*-Regel angewendet werden kann, **müssen alle 5 Zentren sp^2 -hybridisiert** sein.

→ Nur so erhält man einen **Satz von 5 parallelen p_z -Orbitalen**.



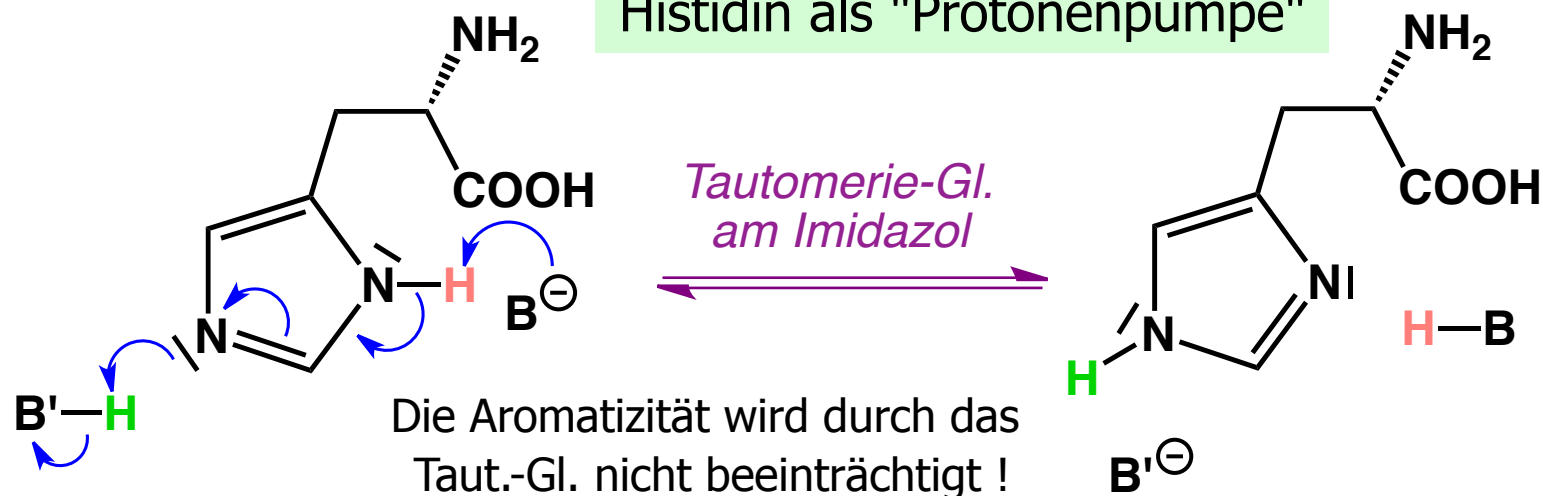
Imidazol: 6 π -e⁻ verteilt auf 5 Atomzentren



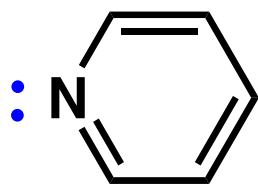
\perp zum π -System

(zählt nicht für *Hückel*-Regel, da nicht mit p_z anderer Zentren konjugiert)

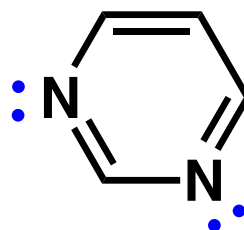
Histidin als "Protonenpumpe"



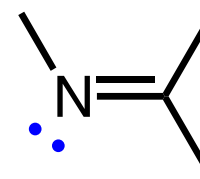
Pyridin und Pyrimidin: 6 π -e⁻ verteilt auf 6 Atomzentren



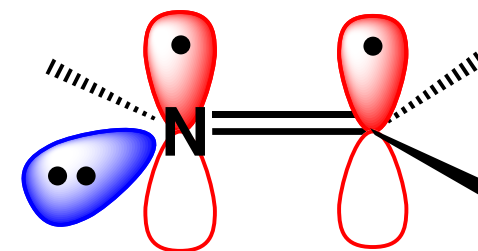
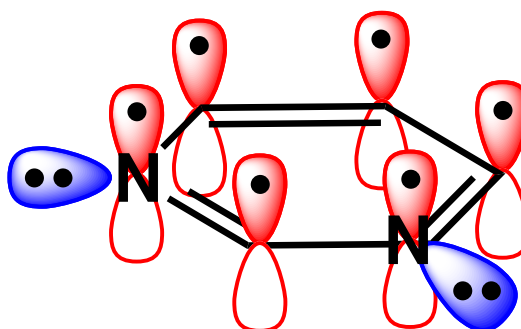
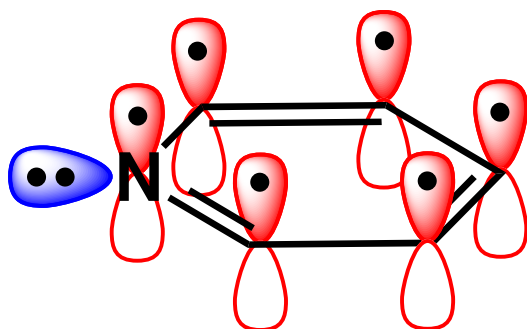
Pyridin



Pyrimidin



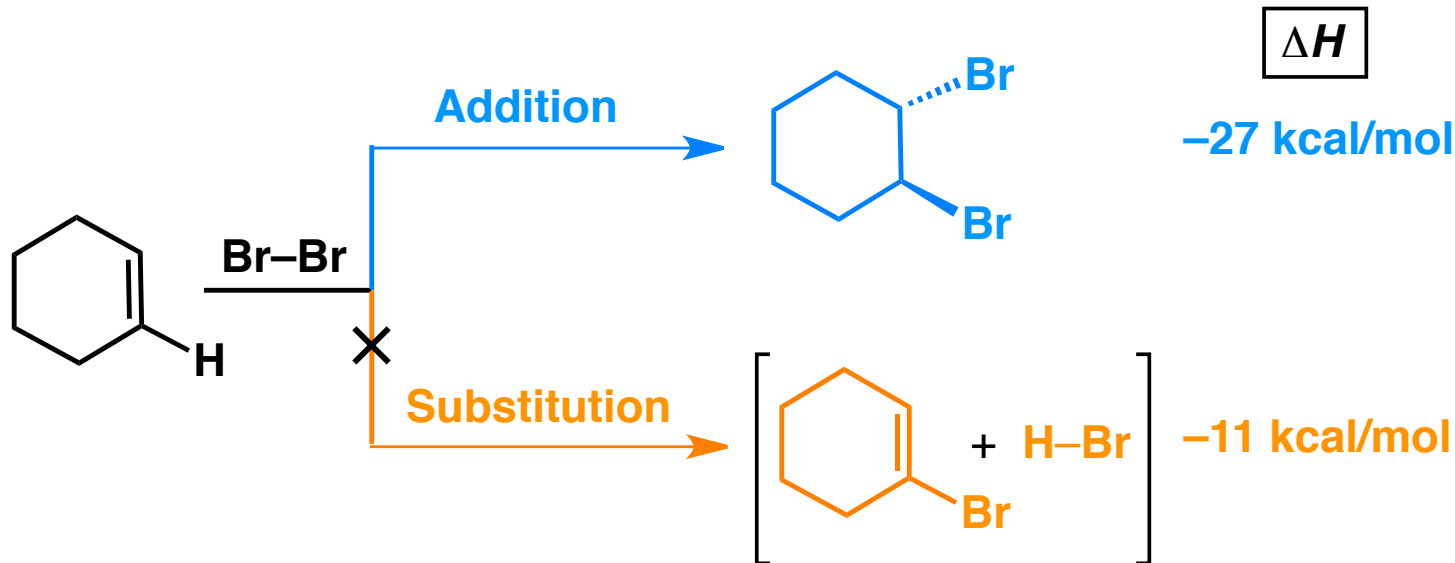
Imin



Die Bindungsverhältnisse am **Pyridin-N**
sind analog zu denen am **Imin-N**.

Die einsamen e⁻-Paare sind *nicht* Teil des π -Systems.

Addition vs. Substitution bei Alkenen: thermochemische Betrachtung



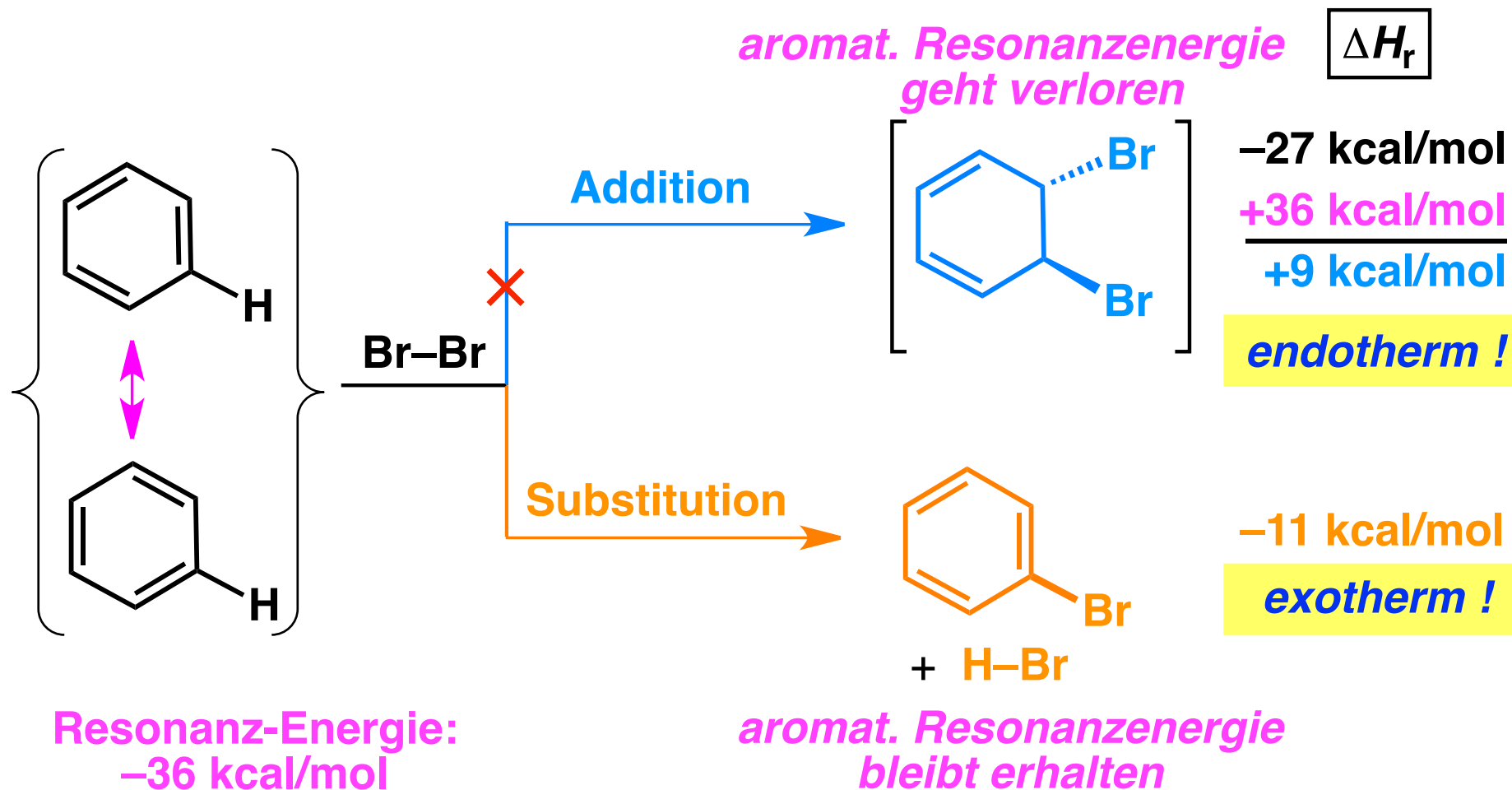
Alken



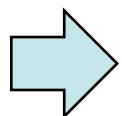
Addition
gegenüber
Substitution
bevorzugt !

| | | | |
|---------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Addition | <i>Aufwand:</i> | Br-Br | +46 kcal/mol |
| | | π -Anteil DB | +63 kcal/mol |
| | <i>Ertrag:</i> | 2 x C-Br | -136 kcal/mol |
| | <i>Bilanz:</i> | | -27 kcal/mol |
| Substitution | <i>Aufwand:</i> | Br-Br | +46 kcal/mol |
| | | C-H | +99 kcal/mol |
| | <i>Ertrag:</i> | C-Br | -68 kcal/mol |
| | | H-Br | -88 kcal/mol |
| | <i>Bilanz:</i> | | -11 kcal/mol |

Addition vs. Substitution bei Benzol: thermochemische Betrachtung



Aromat

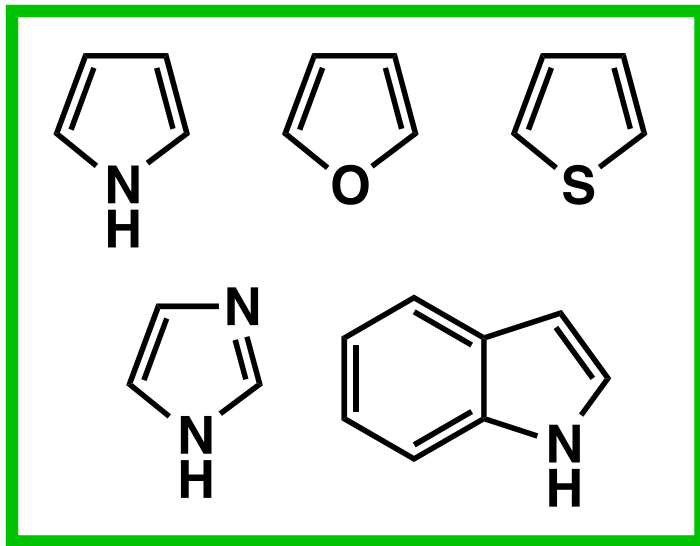


Substitution
gegenüber Addition
bevorzugt !

Reaktivität von Heteroaromaten bzgl. elektrophiler Substitution

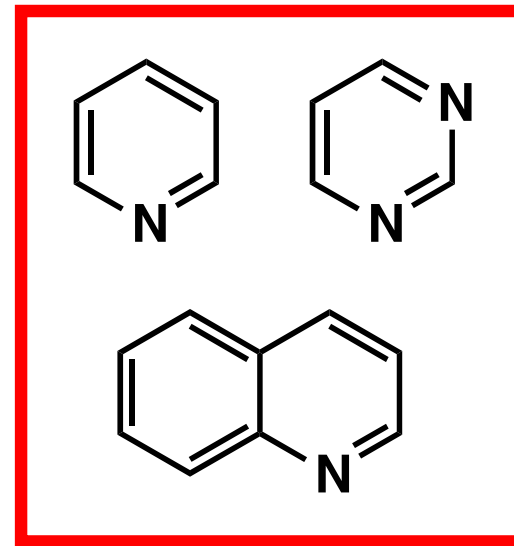
Entscheidender Schritt = Angriff eines Elektrophils auf den Aromaten
→ wird durch hohe e^- -Dichte an diesem begünstigt.

π - e^- -Überschuss-Aromaten
5-Ringe mit O, N oder S



nukleophiler
(HOMO liegt höher)
reaktiver bei S_EAr

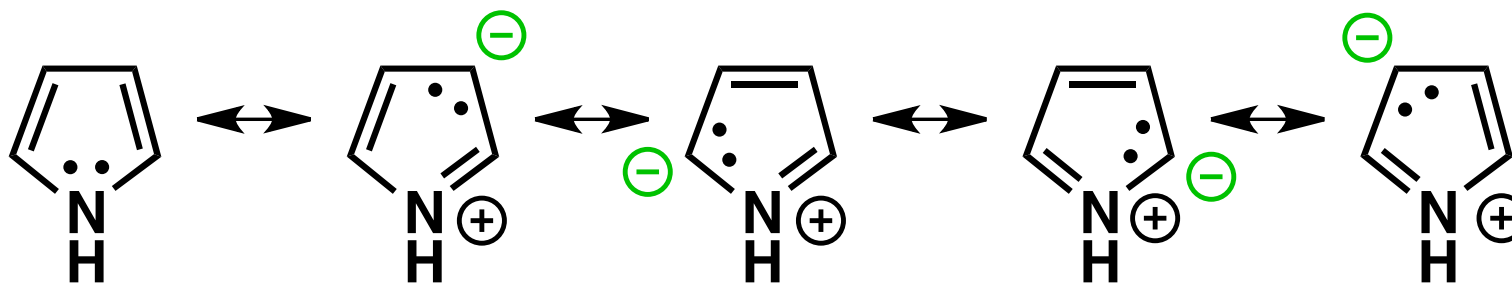
π - e^- -Mangel-Aromaten
6-Ringe mit N



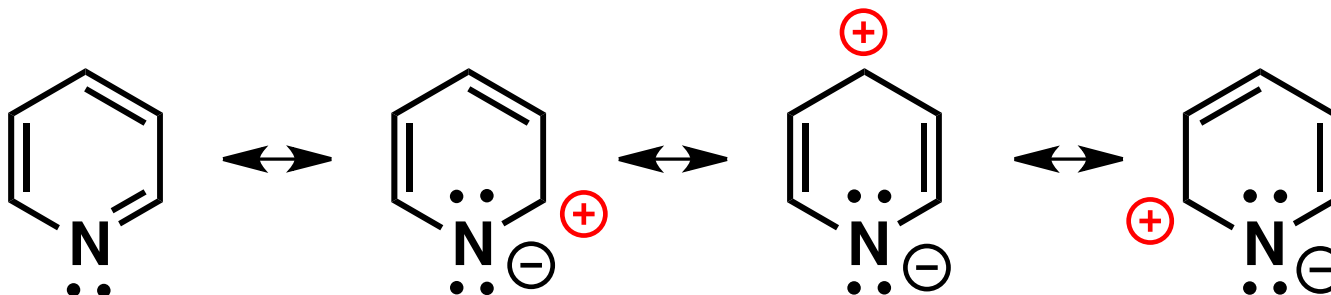
weniger nukleophil
(HOMO liegt tiefer)
weniger reaktiv bei S_EAr

Verdeutlichung des π -Überschuss- bzw. π -Mangel-Charakters anhand von Grenzstrukturen

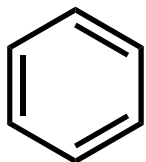
Bsp.: NH-Gruppe im 5-Ring = π -Donor \rightarrow π -Überschuss-Aromat



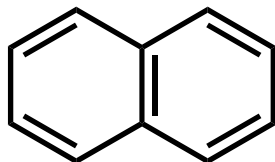
Bsp.: N-Atom im 6-Ring = π/σ -Akzeptor \rightarrow π -Mangel-Aromat



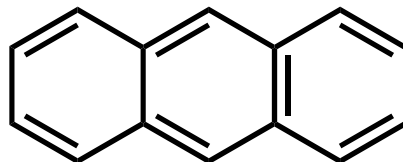
Ausgewählte aromatische Carbo- und Heterocyclen



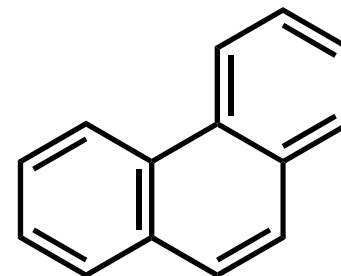
Benzol
(Benzen)



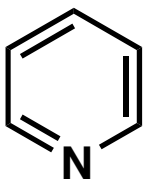
Naphthalin
(Naphthalen)



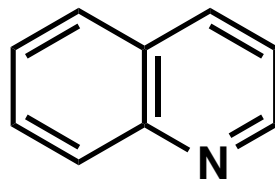
Anthracen



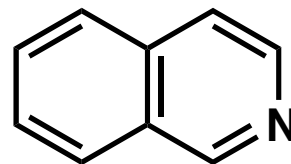
Phenanthren



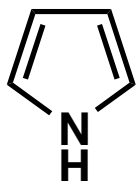
Pyridin



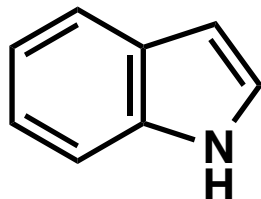
Chinolin



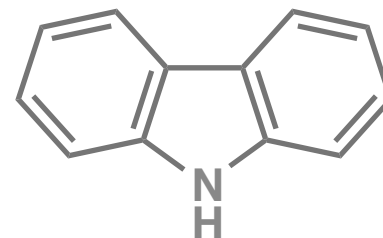
Isochinolin



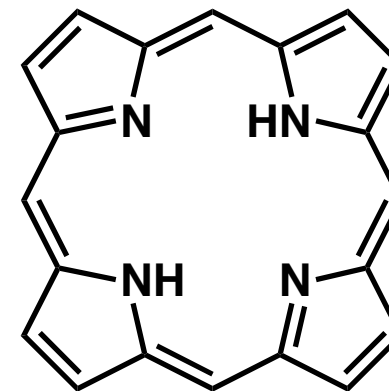
Pyrrol



Indol

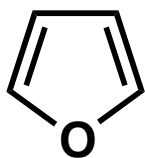


Carbazol

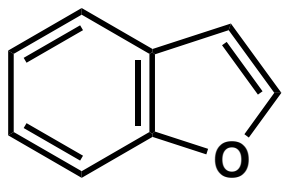


Porphin
(Stammverb. der
Porphyrine)

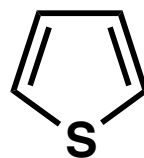
Ausgewählte aromatische Carbo- und Heterocyclen



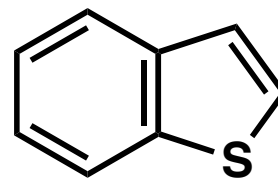
Furan



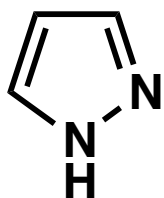
Benzofuran
Benzo[*b*]furan



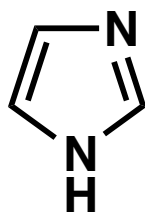
Thiophen



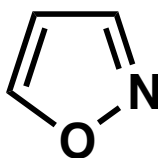
Benzothiophen
Benzo[*b*]thiophen



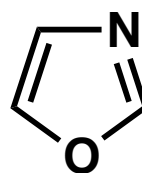
Pyrazol
1,2-Diazol



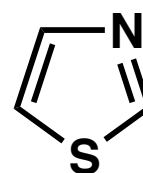
Imidazol
1,3-Diazol



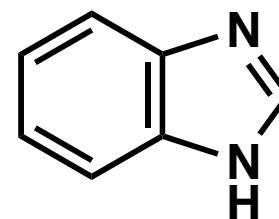
Isoxazol
1,2-Oxazol



Oxazol
1,3-Oxazol

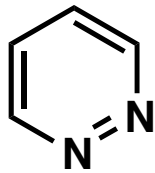


Thiazol
1,3-Thiazol

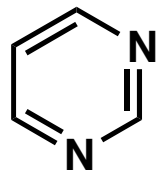


Benzimidazol

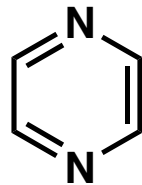
Ausgewählte aromatische Carbo- und Heterocyclen



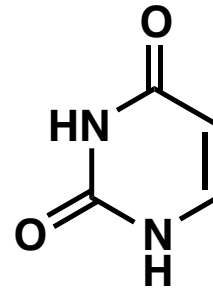
Pyridazin
1,2-Diazin



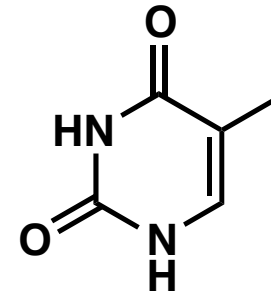
Pyrimidin
1,3-Diazin



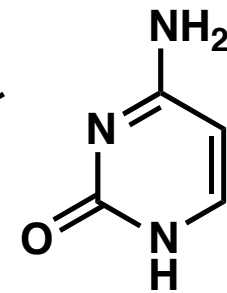
Pyrazin
1,4-Diazin



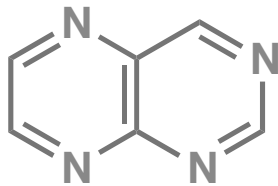
Uracil



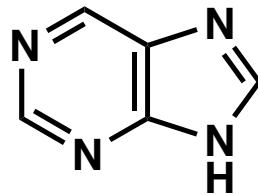
Thymin



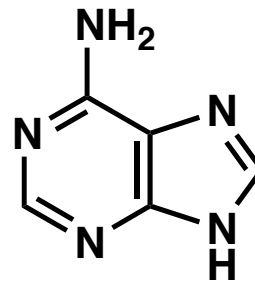
Cytosin



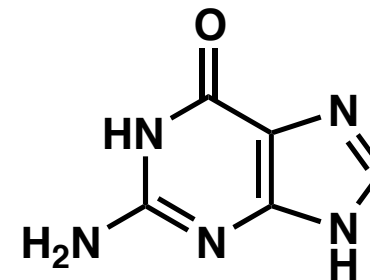
Pteridin



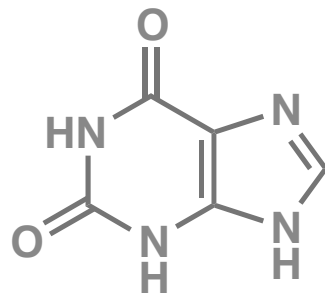
Purin



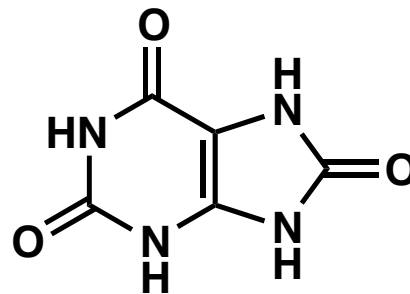
Adenin



Guanin

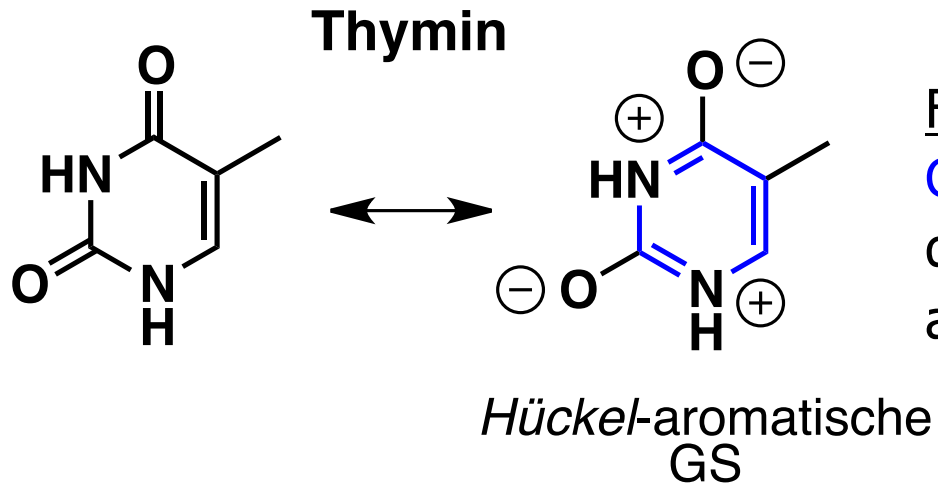


Xanthin



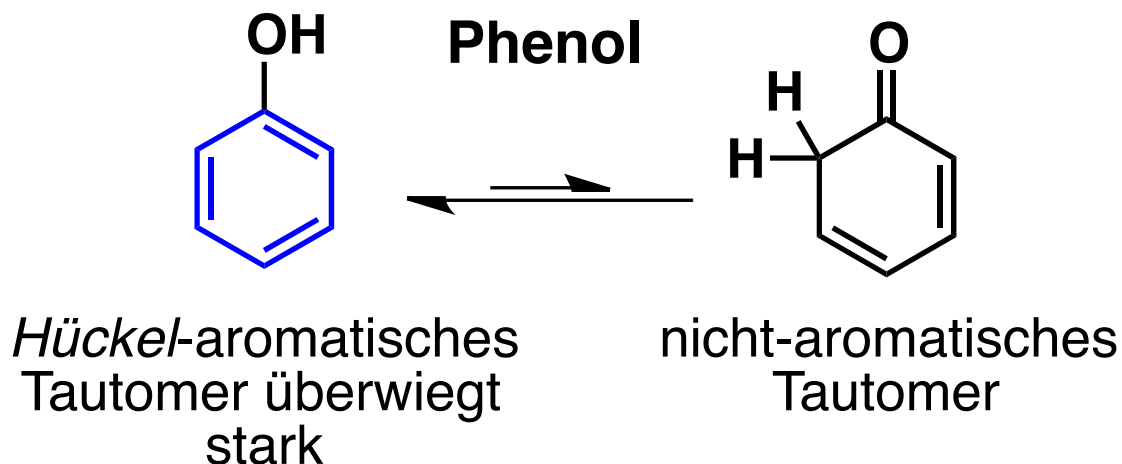
Harnsäure

Heterocyclen mit OH- und NH₂-Substituenten: *Hückel-Aromaten oder nicht?*



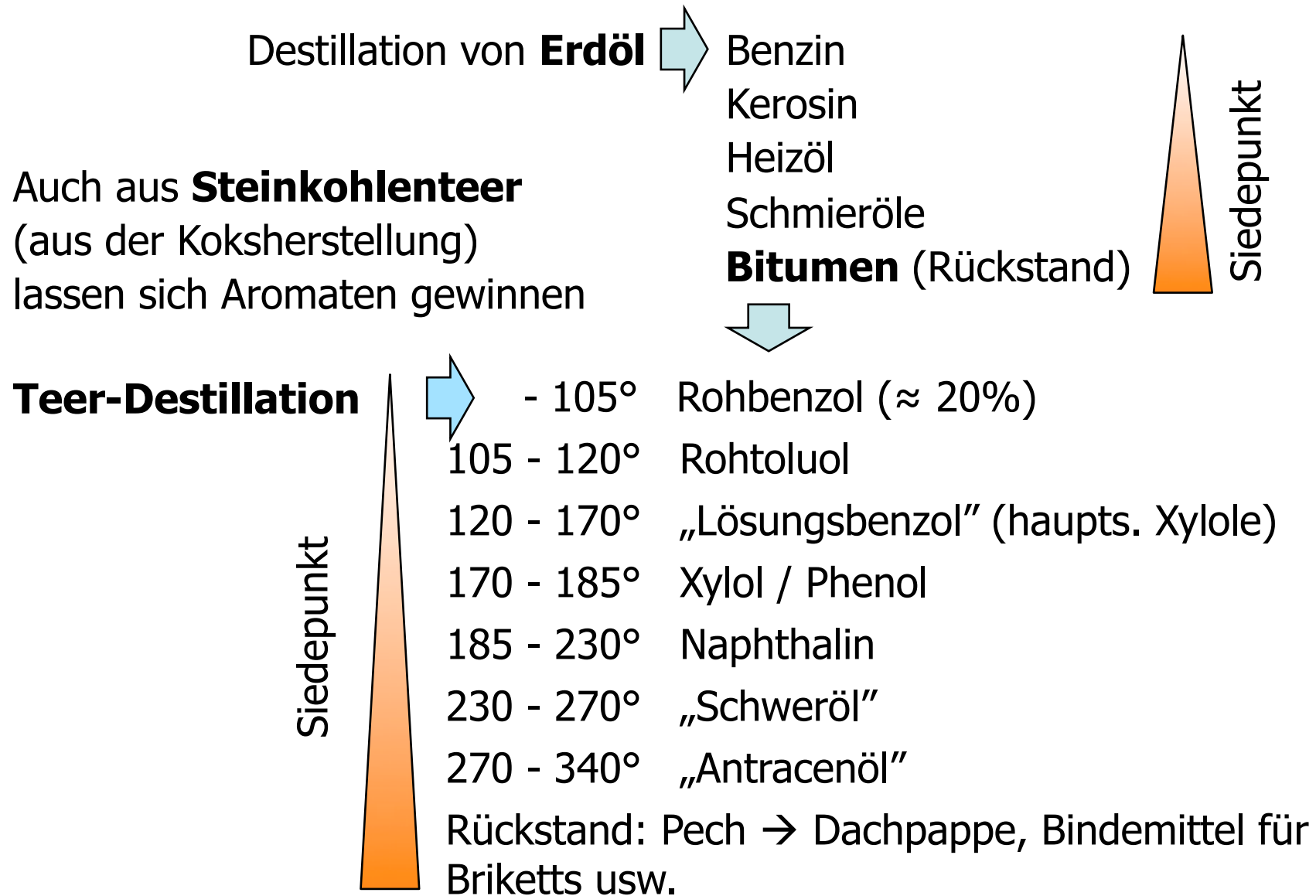
Faustregel: falls eine **vernünftige Grenzstruktur** einen *Hückel-Aromaten* darstellt, bezeichnet man die Verb. als aromatisch !

C. Thilgen, OC II, 4.4.17



Tautomeren-Gleichgewicht:
→ es kommt darauf an, **welche Form dominiert !**

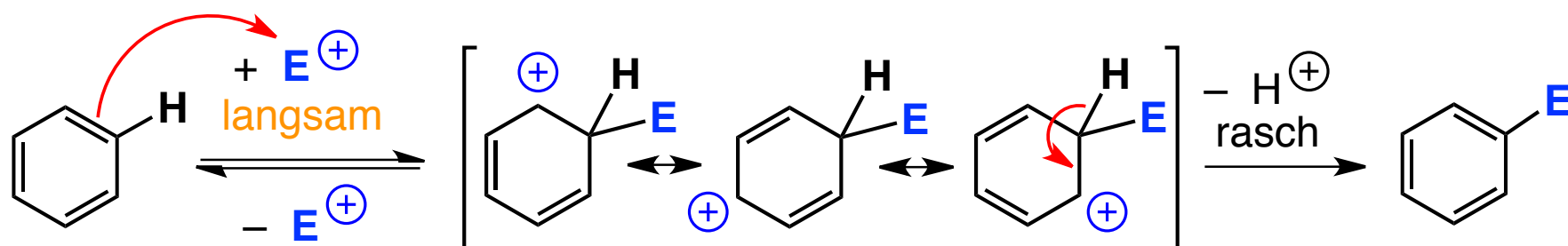
Gewinnung von Aromaten durch Destillation von Bitumen und Teer



Lernziele

- Die **elektrophile Substitution am Aromaten (S_EAr)**:
 - **zweistufiger Mechanismus** mit geschwindigkeitsbestimmender Bildung eines **intermediären Areniumions** (= linear konjugiertes Pentadienyl-Carbeniumion);
 - Aromatische Kerne mit einem **e^- -schiebenden/ e^- -ziehenden** Substituenten sind **reaktiver/weniger reaktiv** als Benzol bei S_EAr .
- Übersicht über **die wichtigsten S_EAr** : Erzeugung der Elektrophile, mechanistische Aspekte, Reaktionsbedingungen.
- **Zweitsubstitution am Aromaten**:
 - aktivierende/desaktivierende Wirkung des Erstsubstituenten;
 - **dirigierender Effekt**: je nachdem, ob der **Erstsubstituent** ein **e^- -Donor** oder **e^- -Akzeptor** ist, dirigiert er den Zweisubst. in die ***ortho*-**, ***para*-** oder aber die ***meta*-Stellung**. Der dirigierende Effekt lässt sich aus der elektronischen **Stabilisierung/Destabilisierung des Arenium-ZP durch den Erstsubstituenten** erklären.

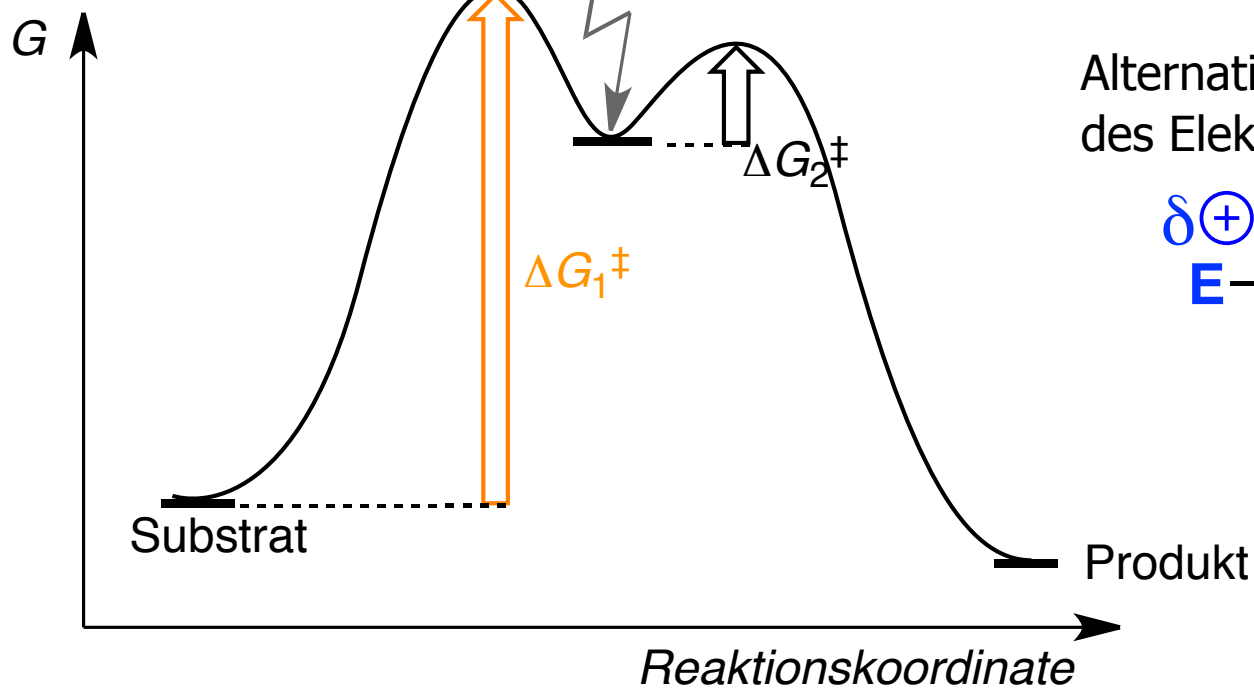
S_EAr – Reaktionsmechanismus



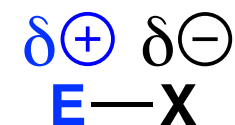
Wheland-Zwischenstufe oder **Arenium-Ion**

(= Pentadienyl-Kation: $4 \pi\text{-e}^-$, linear konjugiert, nicht-aromatisch)

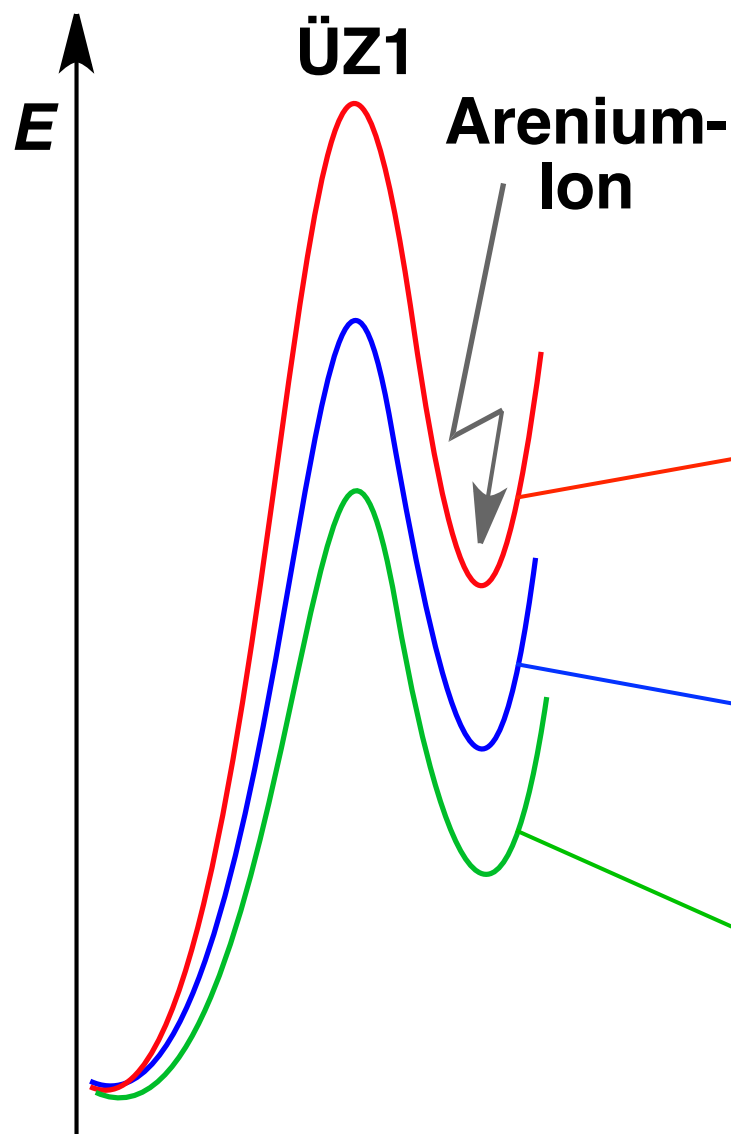
geschwindigkeits-
bestimmender ÜZ



Alternative Form
des Elektrophils:



Des-/aktivierende Substituenten am Ring



nach *Hammond* gilt:

Je stabiler das **Arenium-Ion**, umso energieärmer der davorliegende ÜZ1 und umso rascher die Reaktion.

Desaktivierende Substituenten R

σ - und π -Akzeptoren:

(+)-Ladungsdichte im ZP \uparrow

$-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NR}_3^+$, $-\text{Hal}$

Standard: $R = \text{H}$ (**Benzol**)

Aktivierende Substituenten R

σ - und π -Donoren

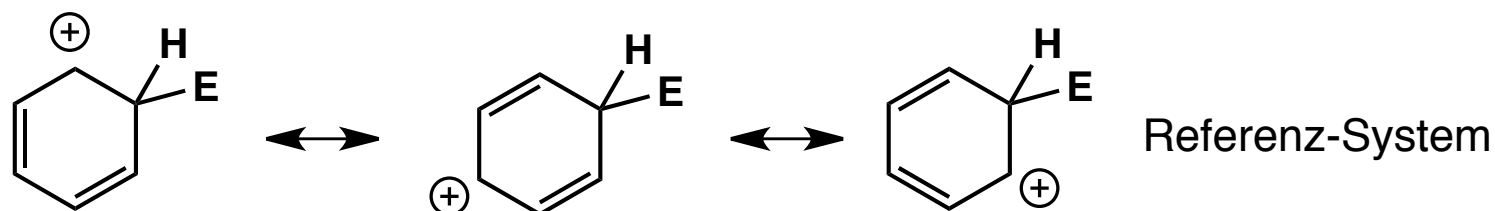
(+)-Ladungsdichte im ZP \downarrow

$-\text{NR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{Alkyl}$

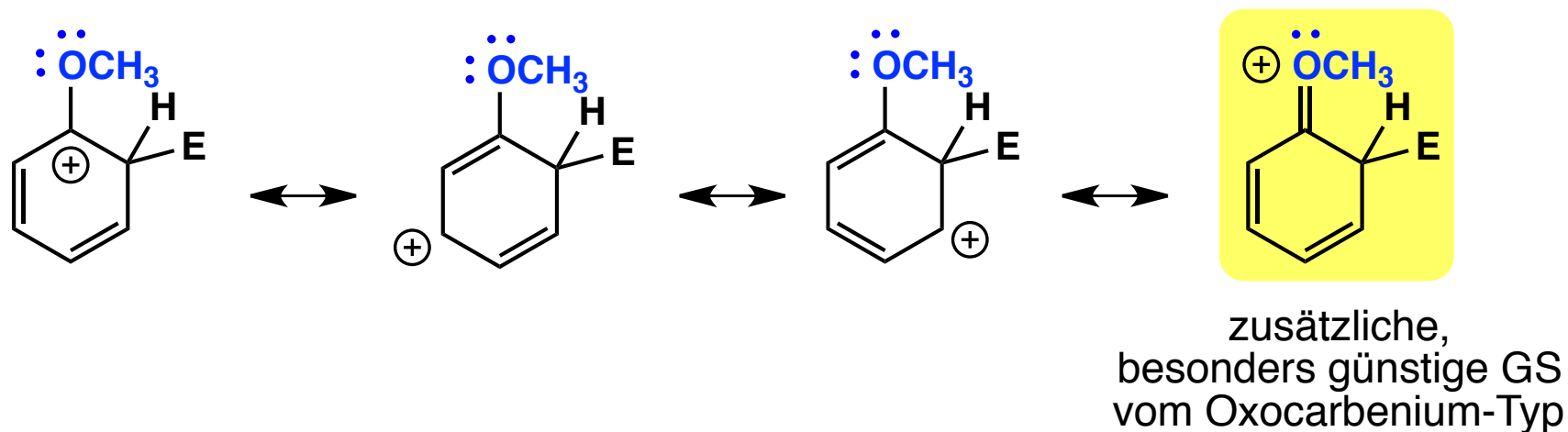
Verdeutlichung der Beschleunigung der S_EAr durch π -Donorsubstituenten am Ring

Untersuchung des stabilisierenden Effekts von π -Donoren auf das intermediäre Areniumion als Modell für ÜZ1

S_EAr mit Benzol:



S_EAr mit Methoxybenzol (Anisol):



Neben π -Donoren erniedrigen [in geringerem Ausmass] auch σ -Donoren die (+)-Ladungsdichte des Areniumions und beschleunigen dadurch die S_EAr .

Des-/aktivierende Substituenten am Ring und Molekül-Dipolmomente

| | | |
|--|--|---|
| <div><div><chem>Oc1ccccc1</chem><div><div>+</div><div>↓</div></div>1.45 D</div><div><div><chem>Nc1ccccc1</chem><div><div>+</div><div>↓</div></div>1.54 D</div></div></div> | <div><div>π-Donor-Subst.</div></div> | <div><div><chem>Cc1ccccc1</chem><div><div>+</div><div>↓</div></div>0.36 D</div><div><div>σ-Donor-Subst.</div></div></div> |
| <div><div><chem>O=Cc1ccccc1</chem><div><div>+</div><div>↑</div></div>2.8 D</div><div><div><chem>[O-][N+](=O)c1ccccc1</chem><div><div>+</div><div>↑</div></div>4.0 D</div><div><div><chem>N#Cc1ccccc1</chem><div><div>+</div><div>↑</div></div>4.18 D</div></div></div></div> | <div><div>π-Akzeptor-Subst.</div></div> | <div><div><chem>Clc1ccccc1</chem><div><div>+</div><div>↑</div></div>1.69 D</div><div><div>σ-Akzeptor-Subst.</div></div></div> |

e^- -Dichte am Benzolkern \uparrow
→ Aktivierung!

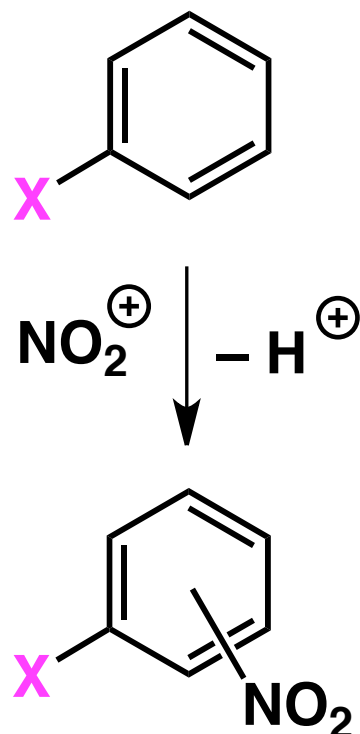
Dipolmomente (Gashase) in Debye [D].
Referenz: Benzol ($\mu = 0$ D).
Handbook Phys. Chem., Tab. E-62.

e^- -Dichte am Benzolkern \downarrow
→ Desaktivierung!

Des-/aktivierende Substituenten am Ring

Fallbeispiel

Betrachtete Reaktion:



$$k_{\text{rel.}} = \frac{k_X}{k_H}$$

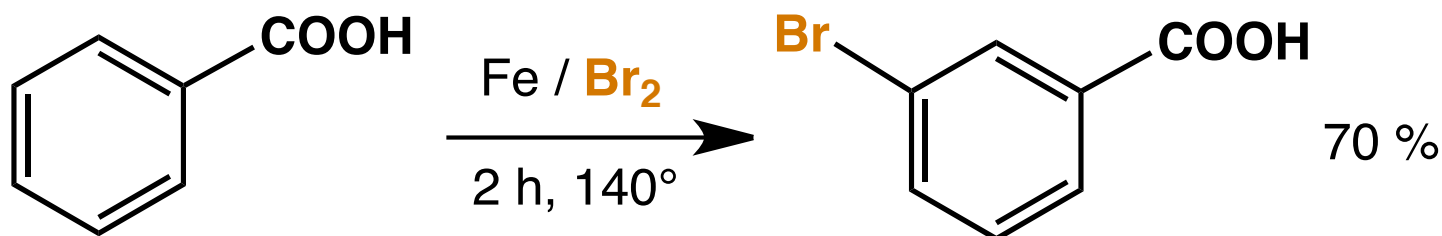
| X: | Substrat: | $k_{\text{rel.}}$ | |
|-----------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| H | Benzol | 1 | Ref. |
| OH | Phenol | 1000 | } akti- vierend |
| CH ₃ | Toluol | 24 | |
| Cl | Chlorbenzol | 0.03 | } desakti- vierend |
| COOEt | Ethylbenzoat | 0.003 | |
| NO ₂ | Nitrobenzol | $7 \cdot 10^{-7}$ | |

C. Thilgen, OC II, 4.4.17

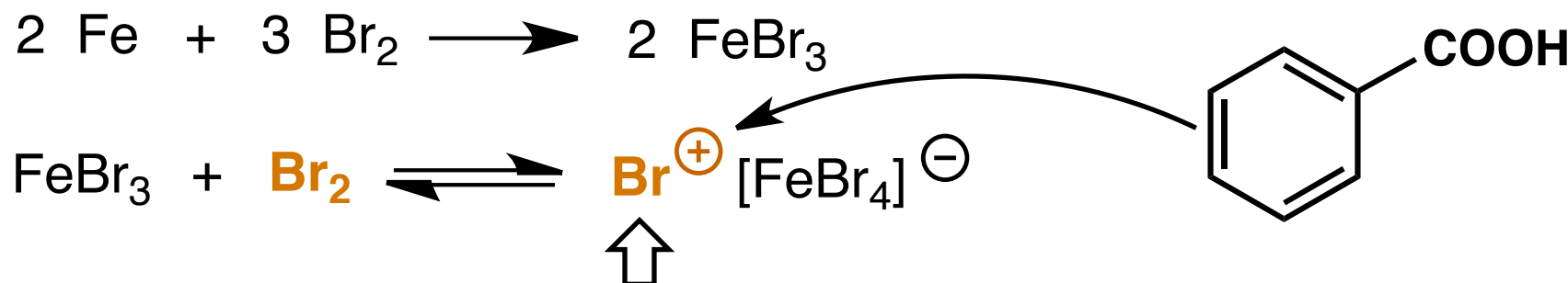
Übersicht: die wichtigsten S_EAr

| Elektrophil | Reaktionsbezeichnung | Produkt |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Br ⁺ | elektrophile Bromierung | Ph–Br |
| Cl ⁺ | elektrophile Chlorierung | Ph–Cl |
| ⁺ NO ₂ | Nitrierung | Ph–NO ₂ |
| SO ₃ , ⁺ SO ₃ H | Sulfonierung | Ph–SO ₃ H |
| R ⁺ | <i>Friedel-Crafts</i> -Alkylierung | Ph–R |
| ⁺ CH ₂ OH | Hydroxymethylierung | Ph–CH ₂ OH |
| | + HCl ↪ Chlormethylierung | Ph–CH ₂ Cl |
| R–C≡O ⁺ | <i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung | Ph–C(O)–R |
| H–C≡O ⁺ | <i>Gattermann-Koch</i> -Synthese | Ph–CHO |
| Ar–N ⁺ ≡N: | Diazokupplung | Ph–N=N–Ar |

Halogenierung



Reines Br_2 ist für desaktivierte Aromaten zu wenig elektrophil
 → Aktivierung mit *Lewis-Säure*, z.B. Fe^{3+} .



C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Analog: **viel elektrophiler als Br_2 !**

- Chlorierung mit Cl_2 bzw. Cl_2/Fe .
- Fluorierungen mit F_2 sind i. d. R. nicht möglich (F_2 zu reaktiv).
- **Iodierungen** benötigen oft einen **Promotor** (I_2 weniger elektrophil als Cl_2 oder Br_2); alternatives Reagenz zu I_2 : $\text{I}-\text{Cl} = \text{I}^{\delta+}-\text{Cl}^{\delta-}$.

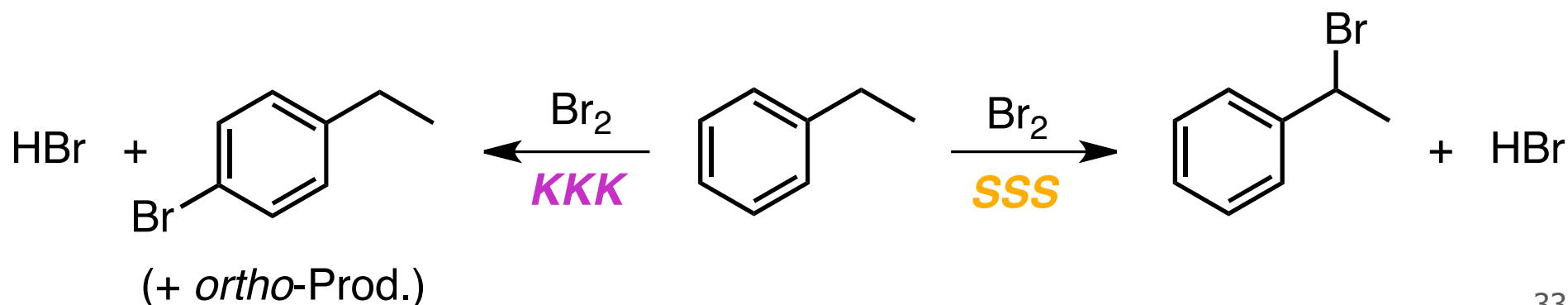
Halogenierung von Aromaten mit Seitenkette

Bei der **Chlorierung** oder **Bromierung** von **Aromaten mit einem Alkylrest** kann man durch Wahl der Bedingungen das Halogen selektiv am **aromatischen Kern** oder in der **Seitenkette** (bevorzugt: benzyliche Stellung) einführen:

- Bei der **Halogenierung am Kern** handelt es sich um eine **S_EAr**, die oft schon bei **Raumtemperatur** (oder knapp darüber) und in Gegenwart eines **Katalysators** (FeCl₃, FeBr₃) abläuft.
- Bei der **Halogenierung in der Seitenkette** handelt es sich um eine **radikalische Substitution**, wobei die Halogenradikale entweder durch Licht ($h\nu$) oder thermisch ($T\uparrow$, meist unter Zugabe eines Radikalstarters wie DBPO) erzeugt werden.

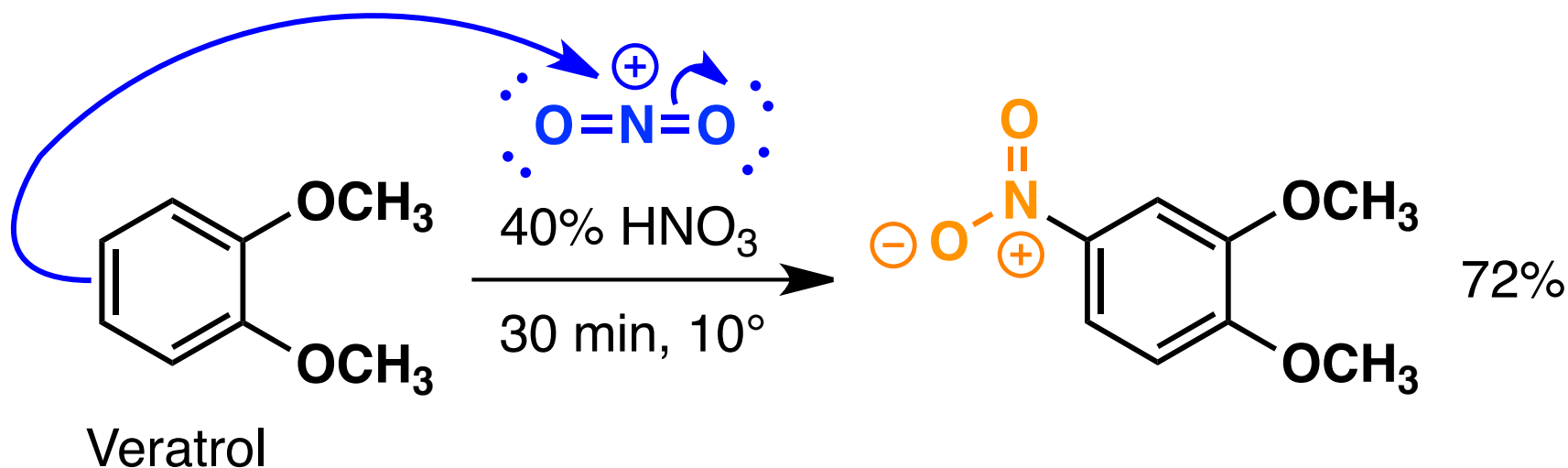
Eselsbrücke: **KKK** ☞ **K**älte, **K**atalysator, **K**ern-Halogenierung

SSS ☞ **S**iedehitze, **S**onne ($h\nu$), **S**eitenketten-Halogenier.



Nitrierung

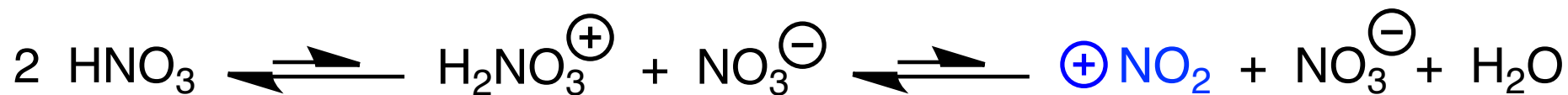
Angreifendes Elektrophil ist das **Nitronium-Ion** (NO_2^+) [alte Bez.: Nitryl-Ion].



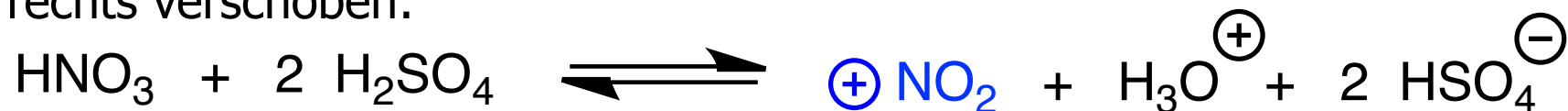
C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Erzeugung des Nitronium-Ions:

- Autoprotolyse von Salpetersäure (HNO_3) [3-4% NO_2^+ in konz. HNO_3]:



- Zugabe von konz. H_2SO_4 (\rightarrow sog. *Nitriersäure*) \Rightarrow Gleichgew. wird nach rechts verschoben:

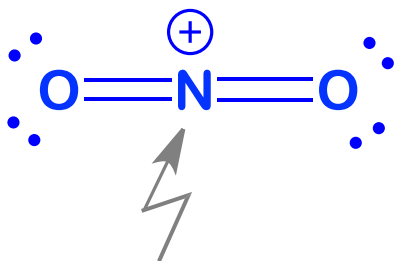


Nitronium- vs. Nitrit-Ion

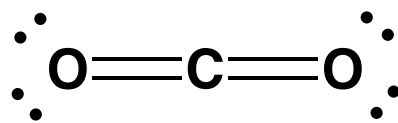
Nitronium-Ion



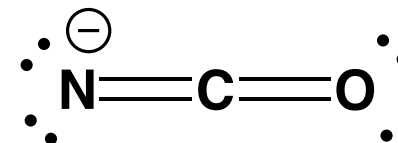
16 Valenzelektronen;
isoelektronisch mit:



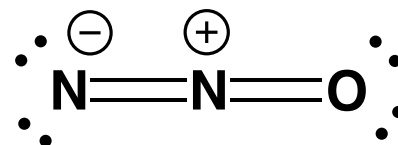
sp-hybridisiert;
sehr elektrophil



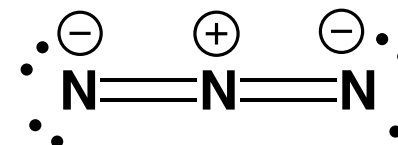
Kohlendioxid



Isocyanat-Ion



Distickstoffoxid (Lachgas)



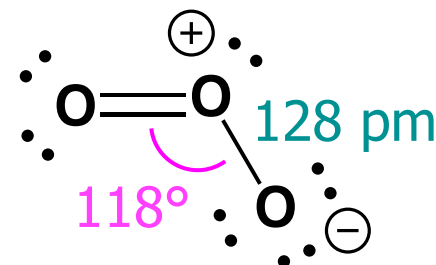
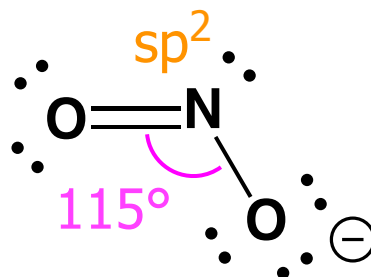
Azid-Ion

Vgl. dagegen:

Nitrit-Ion



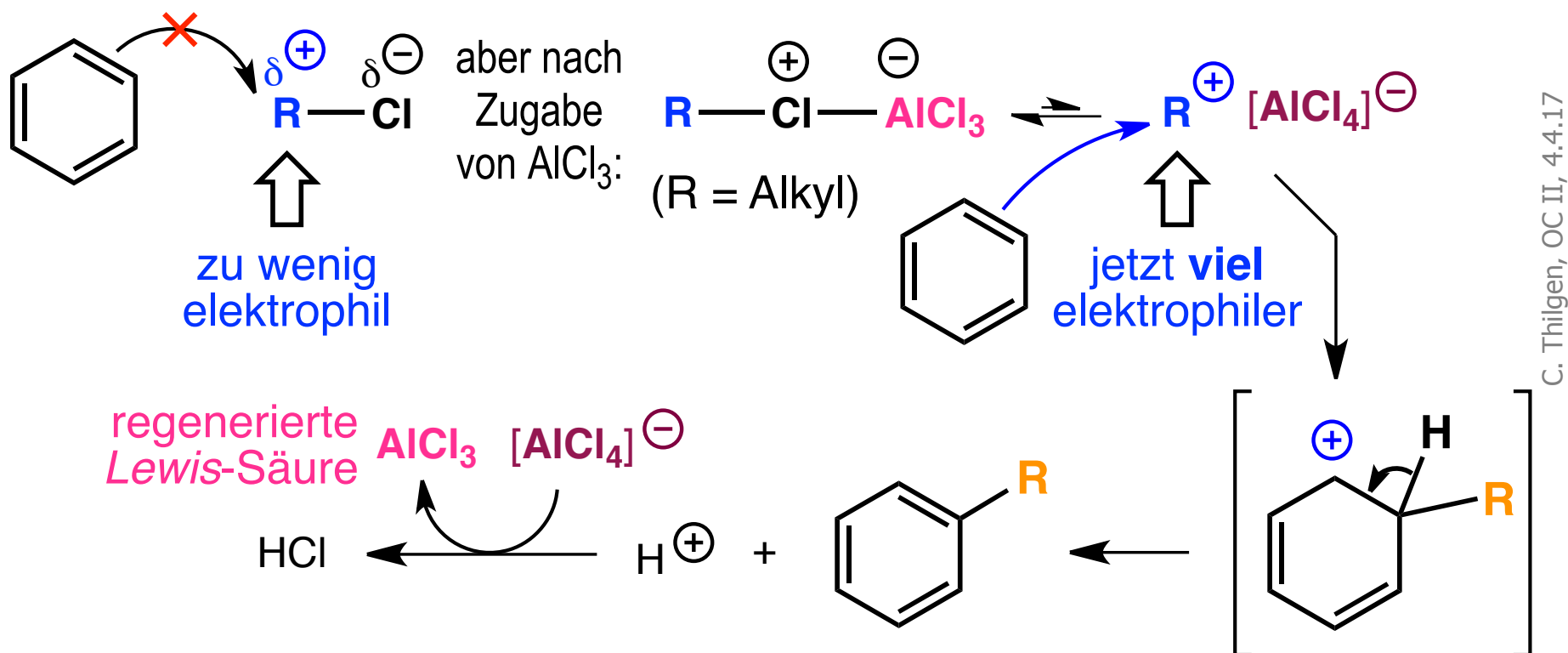
(Salze der
salpetrigen Säure)



18 VE, isoelektron. mit Ozon

Friedel-Crafts-Alkylierung

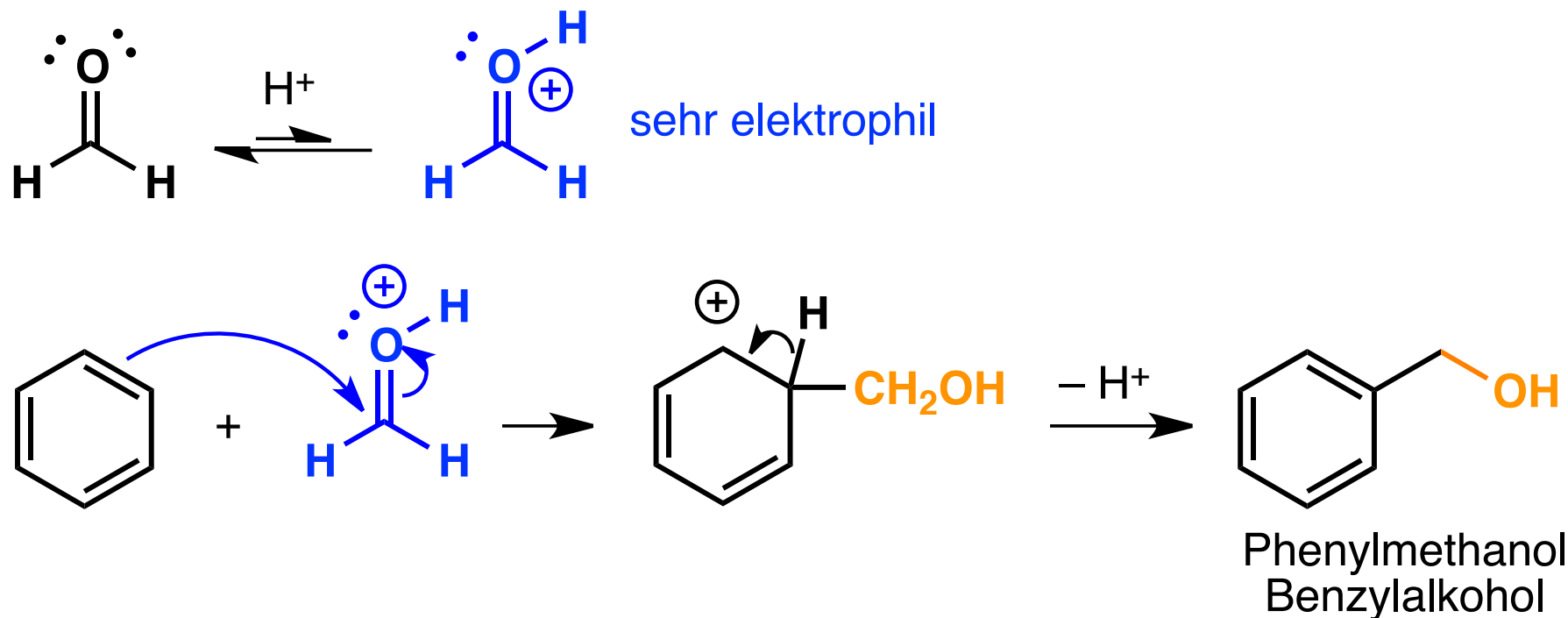
Alkylhalogenide sind für direkte S_EAr zu wenig elektrophil →
 Aktivierung durch Zugabe von *Lewis-Säure* [kat. Menge], z.B. $AlCl_3$, $SnCl_4$,
 BF_3 , $ZnCl_2$, $FeCl_3$, $TiCl_4$.



Problem: **Produkt $Ph-R$ ist nukleophiler** als Ausgangsmaterial PhH
 → **Weiterreaktion von $Ph-R$ → Produktgemische !**

Hydroxymethylierung

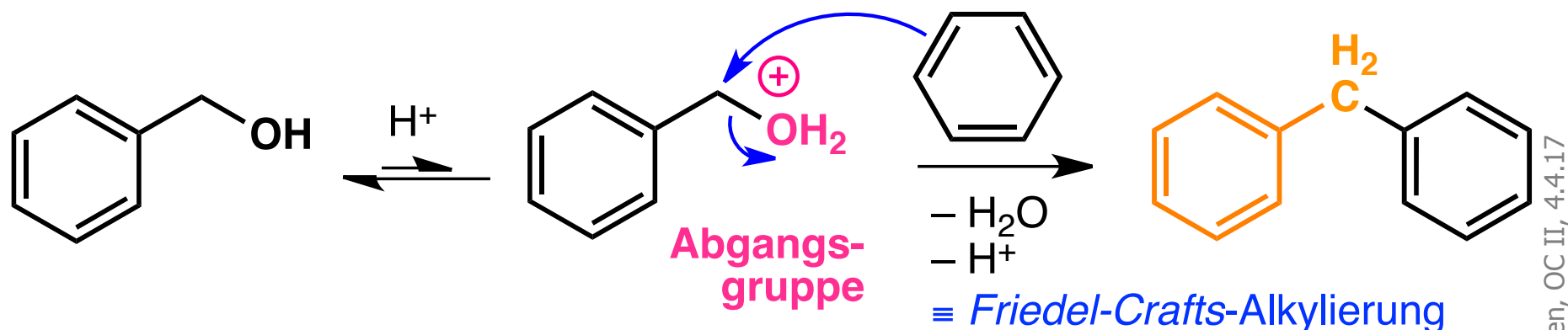
- Hydroxymethylierung → Herstellung von **Benzylalkoholen** (ArCH_2OH).
- Elektrophil ist **protonierter Formaldehyd**.
- Stark aktivierte Aromaten → elektrophile Kraft von unprotoniertem $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ reicht aus (→ Reaktion kann im Basischen durchgeführt werden).



Chlormethylierung

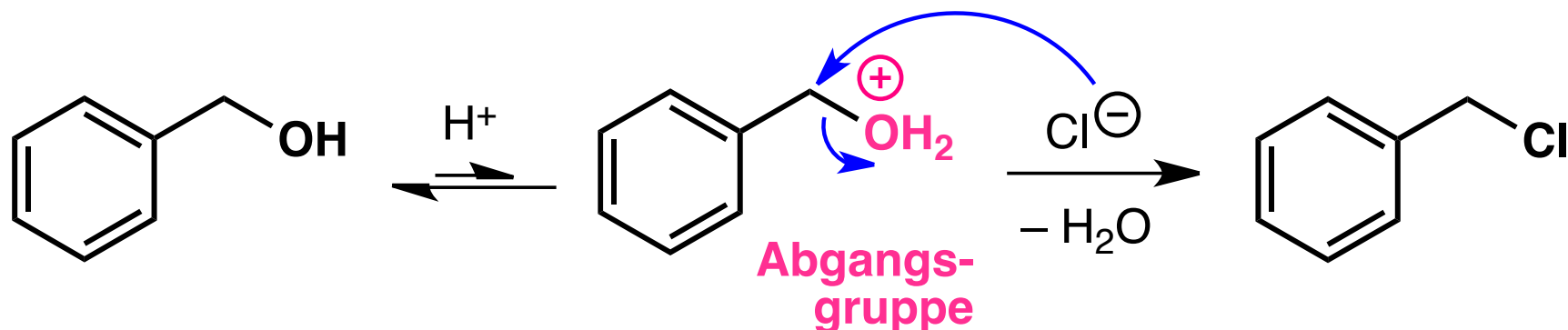
Mögliche Folgereaktion der Hydroxymethylierung:

Protonierung der OH-Gruppe \rightarrow gute Abgangsgruppe \rightarrow **weitere S_EAr mit Benzylrest** als Elektrophil (\equiv *Friedel-Crafts-Alkyl.*)



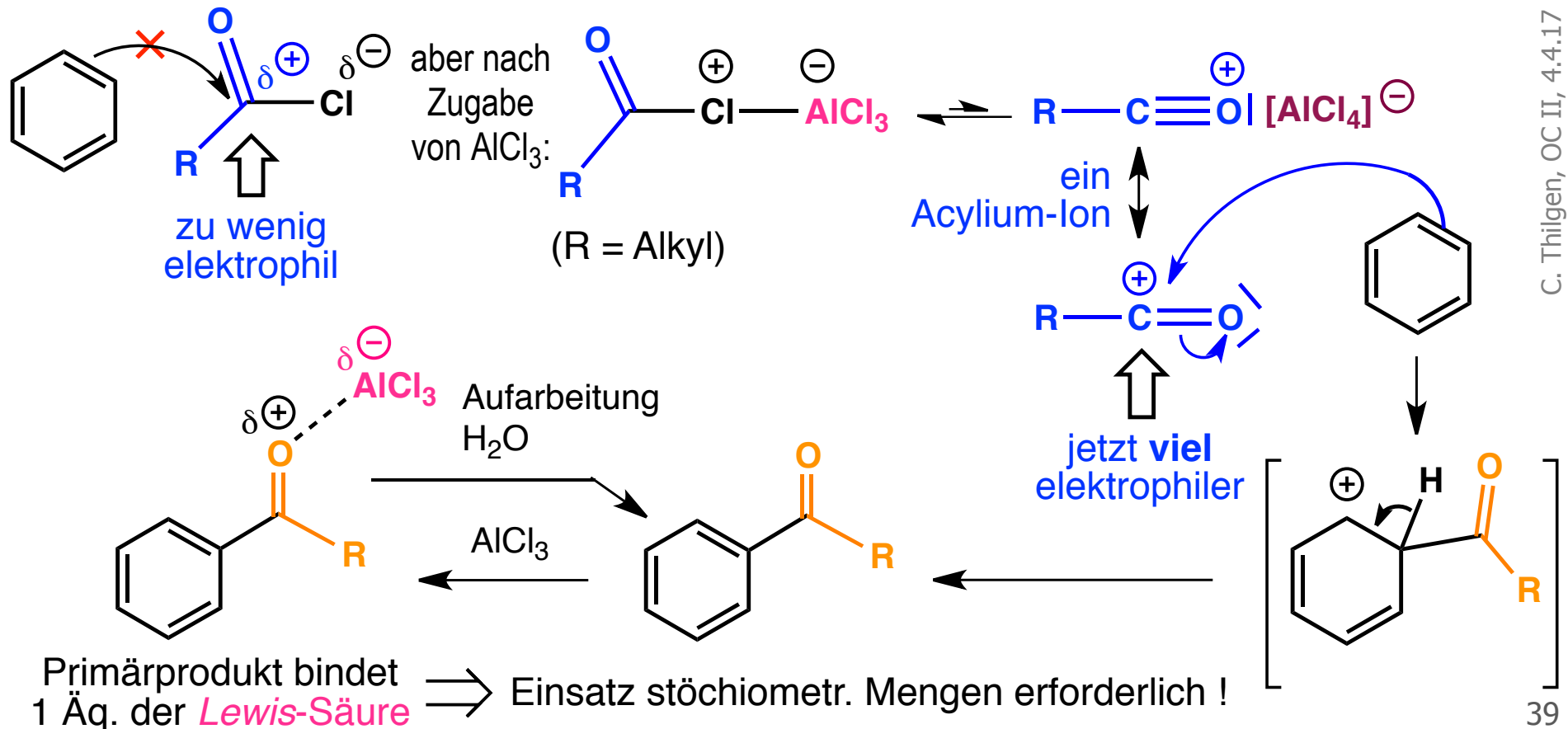
Alternative Folgereaktion:

- Verwendung von HCl \rightarrow Substitution der protonierten OH-Gruppe mit Cl^- (S_N2) \rightarrow **chlormethylierter Aromat** (Chlormethylierung, *Blanc-Reakt.*).
- Auch andere Nukleophile können ggf. die OH-Gruppe substituieren.



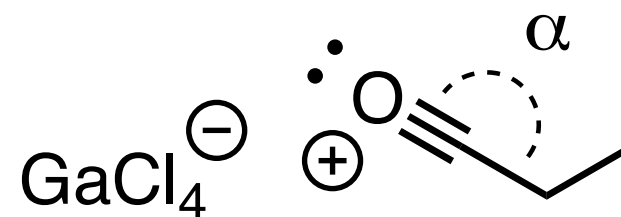
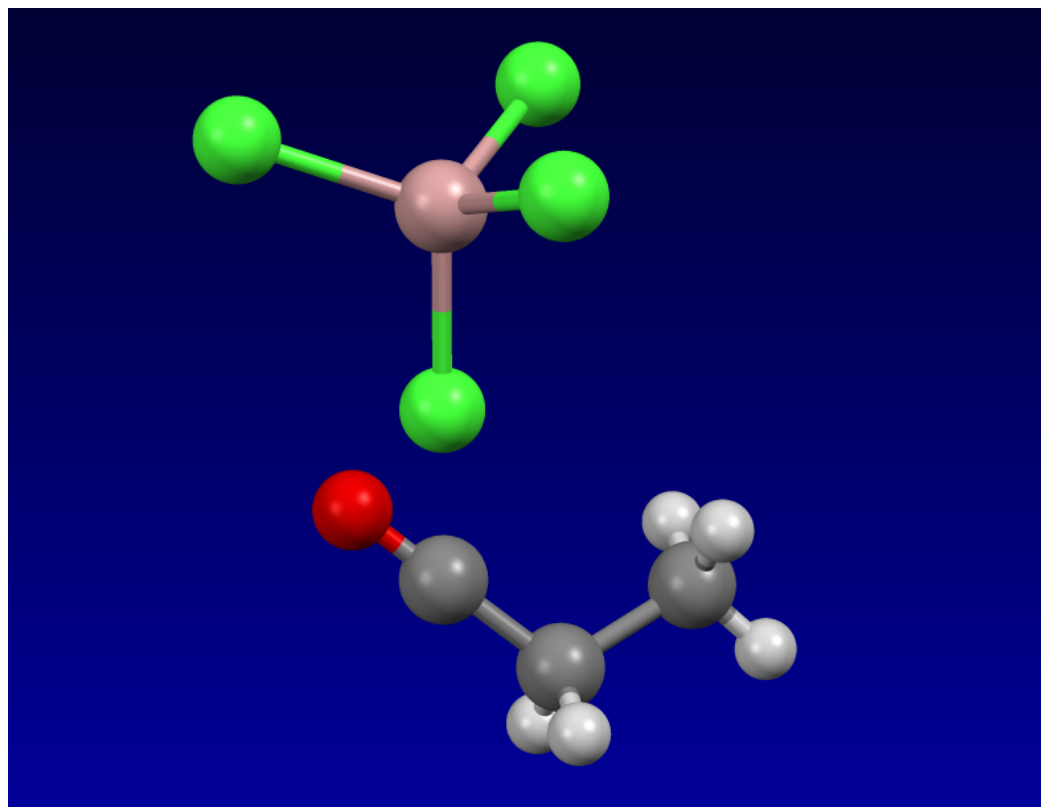
Friedel-Crafts-Acylierung

- Angreifendes **Elektrophil** = **Acyliumion**, gebildet durch **Aktivierung eines Carbonsäurechlorids mit Lewis-Säure (AlCl_3)**.
- **Produkt** = acylierter Aromat = **aromatisches Keton**.
- **Produkt** ist **desaktiviert gegenüber Ausgangsmaterial** durch σ - und π -Akzeptor-Effekt der C=O-Gruppe → **saubere Mono-Acylierung!**



Struktur von Acylium-Ionen

Kristallstruktur von Propanoyliumtetrachlorogallat



$$d(\text{C} \equiv \text{O}) = 1.102(5) \text{ pm}$$

$$\alpha = 178.6(5)^\circ$$

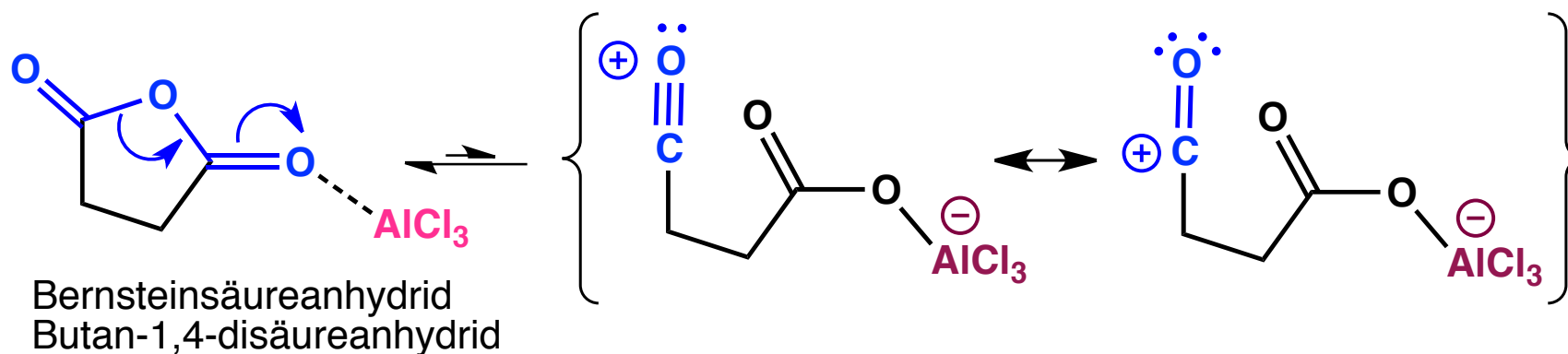
Raumgruppe: $P2_1/c$

C. Thilgen, OC II, 4.4.17

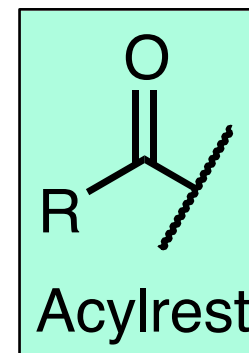
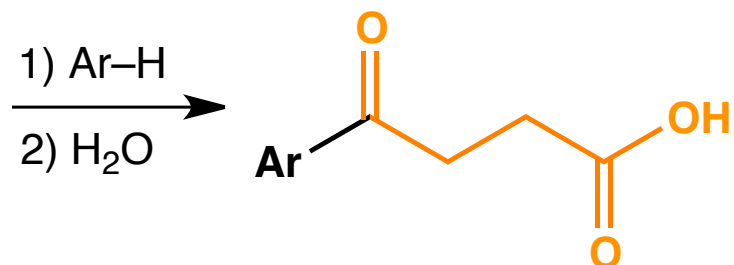
M. G. Davlieva, S. V. Lindeman, I. S. Neretin, J. K. Kochi; *New J. Chem.* 2004, 28, 1568.

Friedel-Crafts-Acylierung

Als Elektrophile werden statt Säurechloride häufig auch
Säureanhydride eingesetzt:

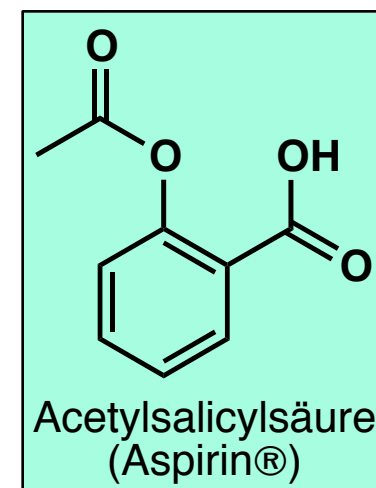
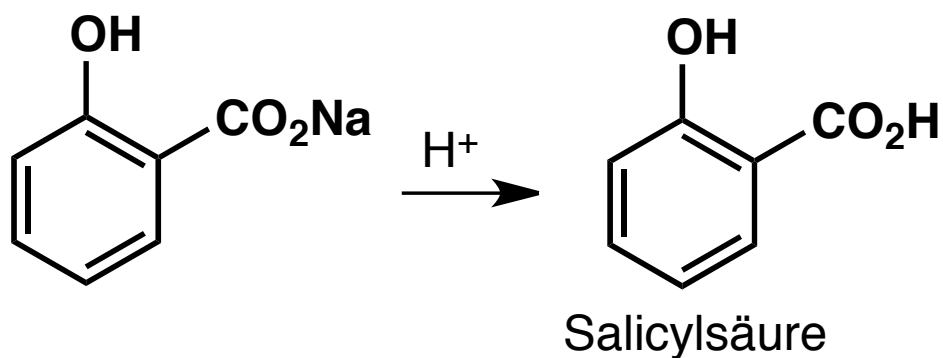
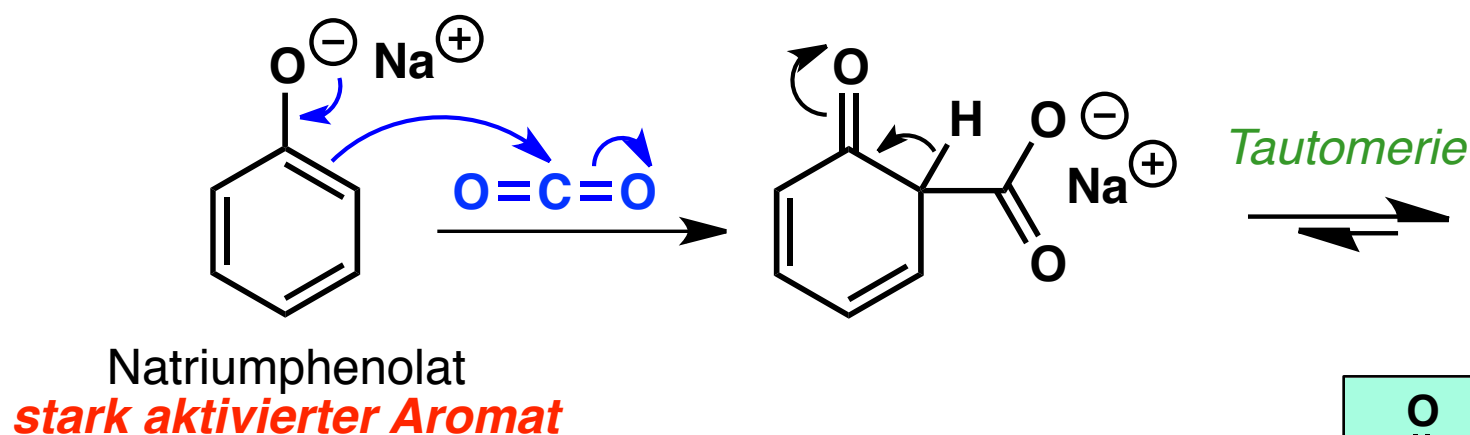


C. Thilgen, OC II, 4.4.17



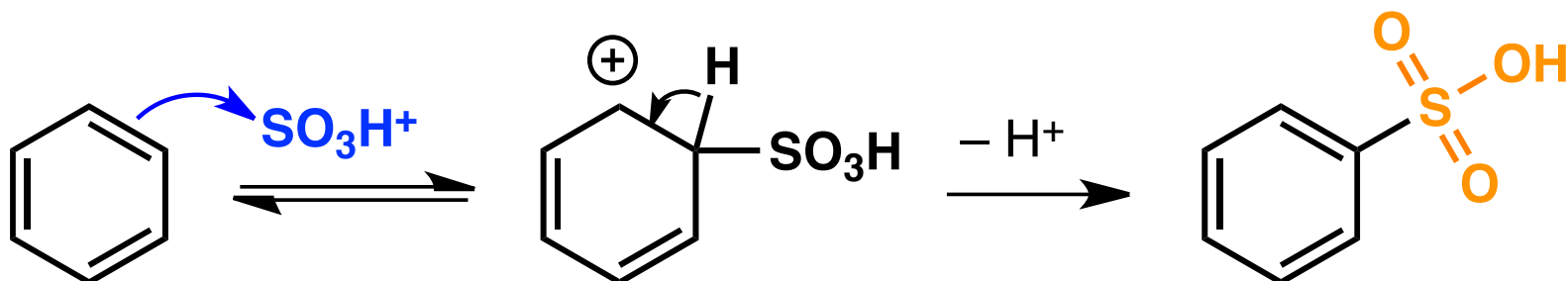
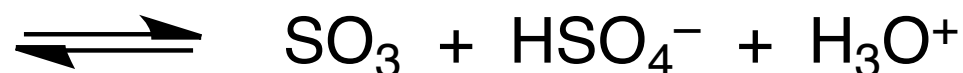
Kolbe-Schmitt-Synthese

- CO_2 = schwaches Elektrophil !
- Reagiert aber mit **stark aktivierten Aromaten**.
- Die Reaktion wird meist unter hohem Druck ausgeführt.



Sulfonierung

- Angreifendes Elektrophil = Schwefeltrioxid (SO_3) bzw. dessen protonierte Form SO_3H^+ .
- Entsteht z.T. durch **Autoprotolyse von konz. Schwefelsäure**.
Noch wirksamer: **Oleum** = Lösung von SO_3 in konz. H_2SO_4 .

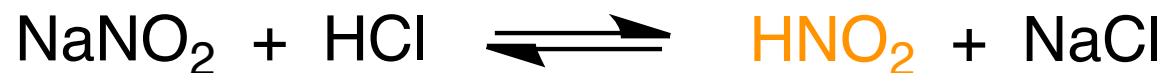


Benzolsulfonsäure

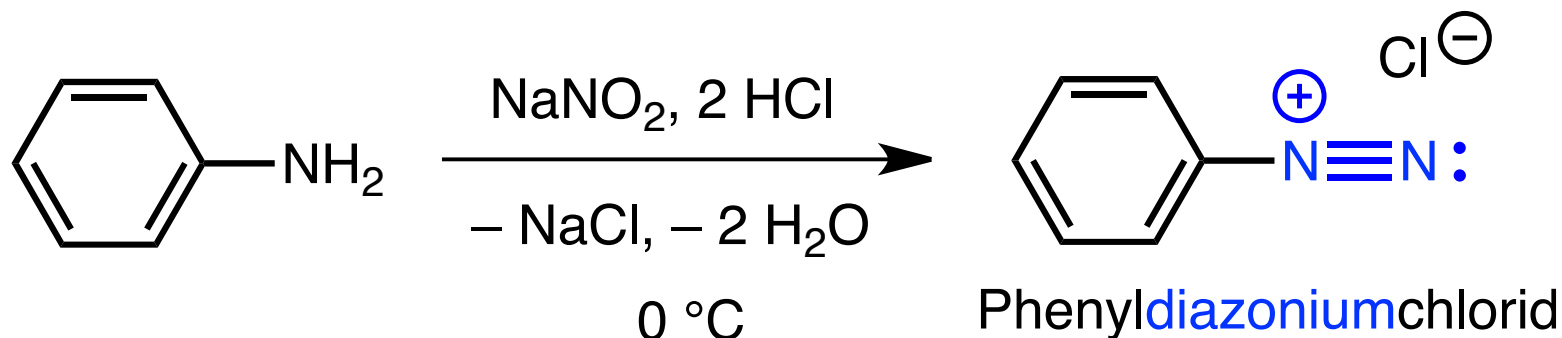
Die **Sulfonierung ist reversibel**: Erhitzen von $\text{Ar-SO}_3\text{H}$ mit verd. wässr. Säure $\rightarrow \text{Ar-H}$ (Ersatz von $-\text{SO}_3\text{H}$ durch $-\text{H}$).

Aryldiazoniumionen als Elektrophile

- Bei 0-5 °C sind aromatische Diazoniumionen wg. **Konjugation mit aromatischem Kern** einigermaßen stabil bzgl. N₂-Abspaltung. (N₂ = hervorragende Abgangsgruppe).
- Erzeugung: Umsetzung von **aromat. Aminen (Anilinen)** mit **salpetriger Säure (HNO₂)**.

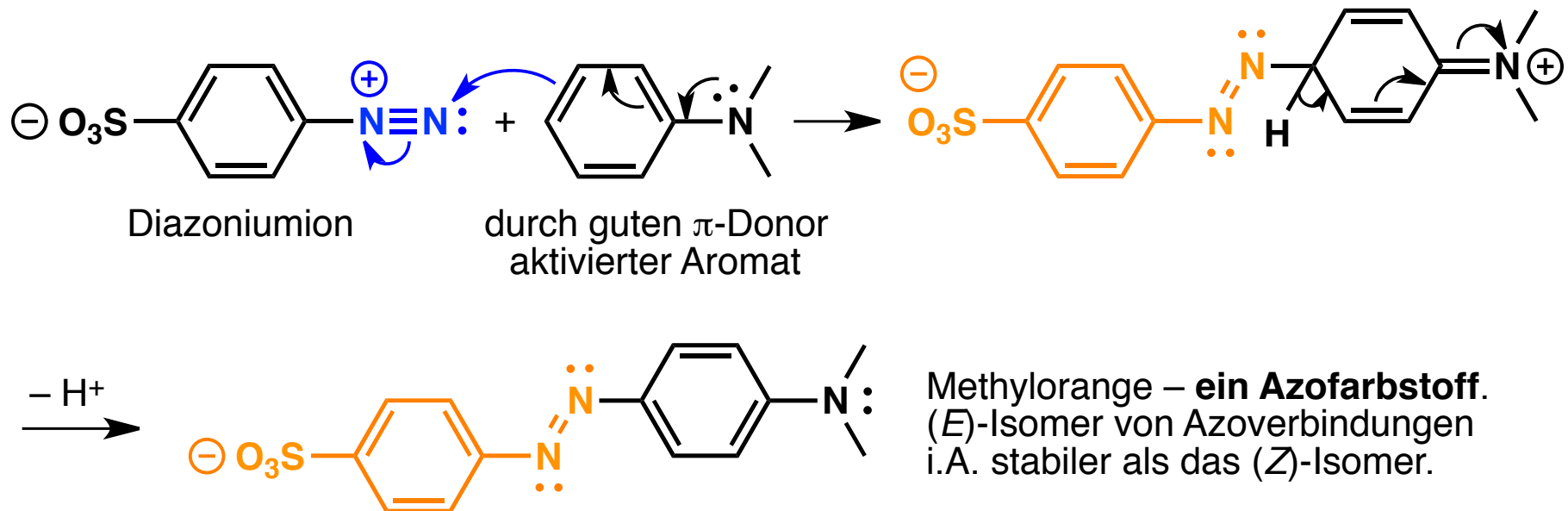


salpetrige Säure ist nicht sehr stabil,
wird *in situ* hergestellt



Azokupplung mit Aryldiazoniumionen

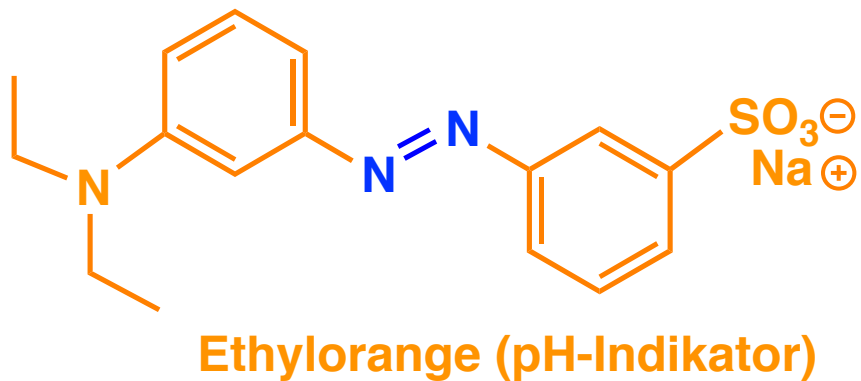
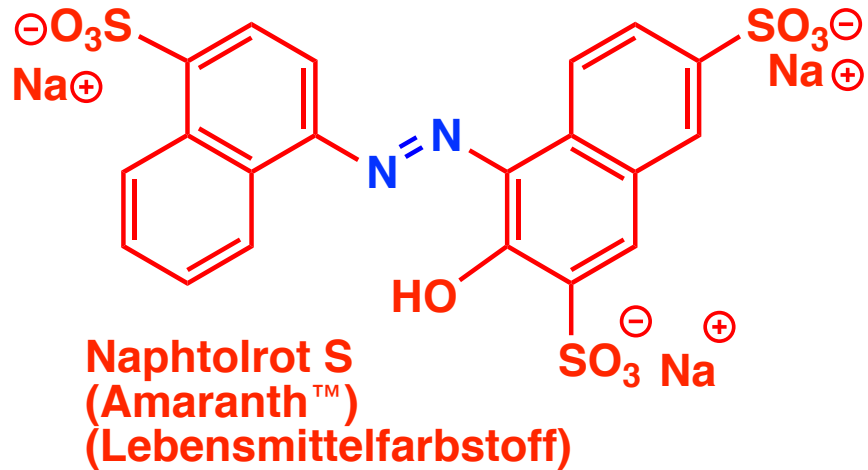
Aryldiazoniumionen reagieren als **schwache Elektrophile** mit stark aktivierten Aromaten zu Azoverbindungen (Entd.: A. Kekulé).



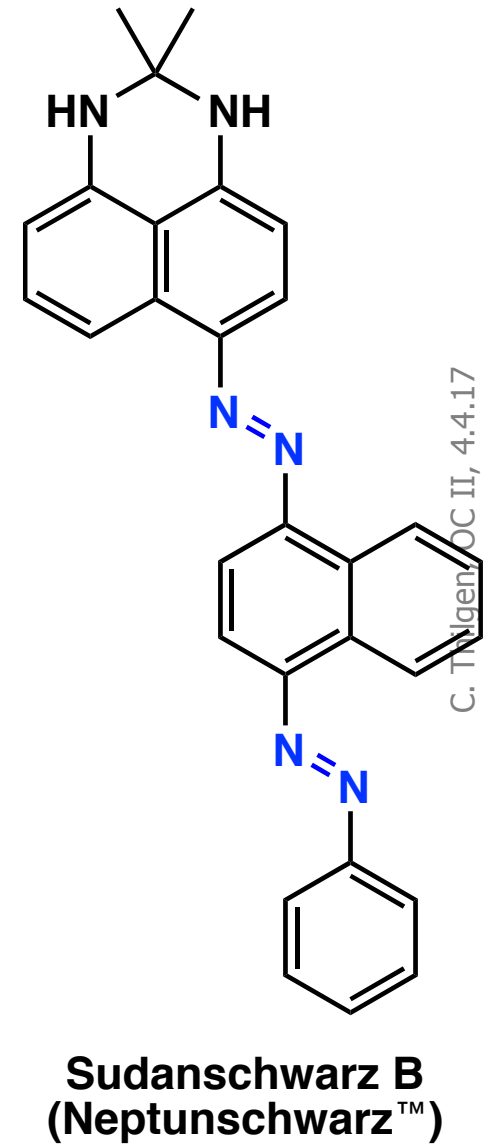
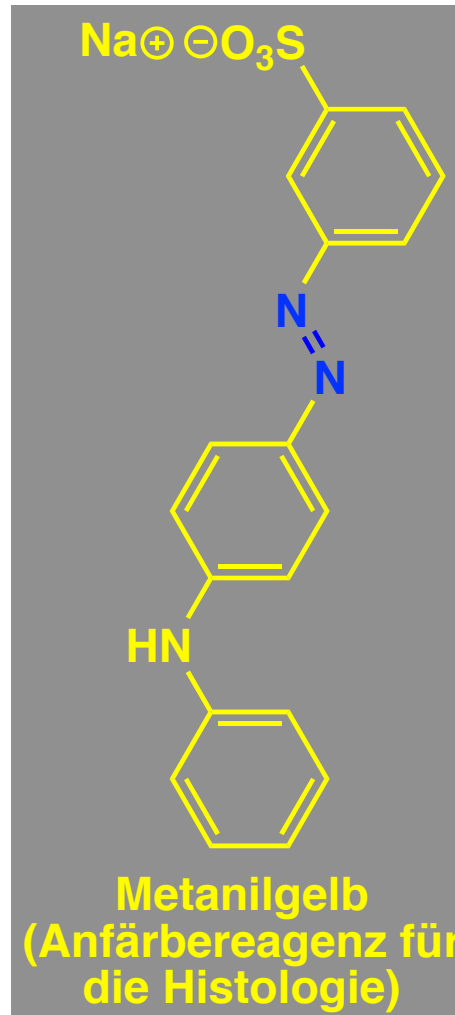
C. Thilgen, OC II, 4.4.17

- Azoverbindungen mit **ausgedehntem konjugiertem π -System** (**Chromophor**), möglichst an einem Ende mit e^- -Donor, am anderen mit e^- -Akzeptor substituiert (\rightarrow sog. **Push-Pull-Chromophor**) \rightarrow starke Absorption von sichtbarem Licht \rightarrow **Farbstoffe** (hier: **Azofarbstoffe**).
- Farbstoffe erscheinen in der **Komplementärfarbe des absorbierten Lichts**.

Azofarbstoffe



hydrophil



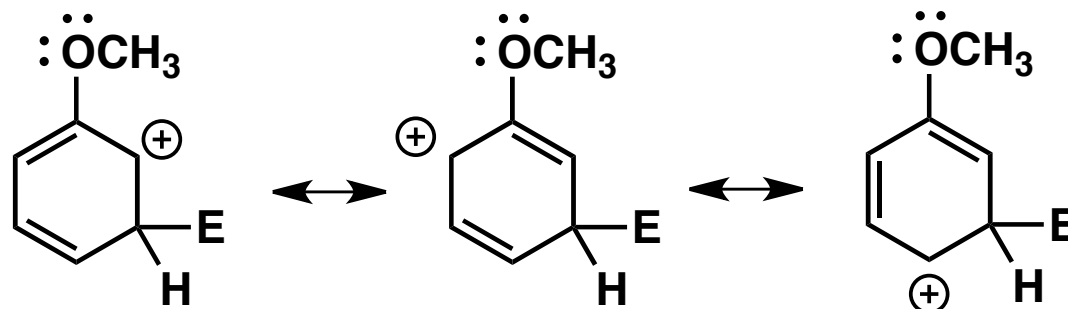
lipophil

C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Zweitsubstitution am Aromaten

- **Einführung eines 2. Substituenten in den Benzolkern:** Bildung des Areniumions ist nicht nur geschw.-best., sondern auch produktbest. → bestimmt die Regioselektivität (*ortho*, *meta*, *para*).
- **Angriff des Elektrophils** erfolgt bevorzugt (= *am schnellsten*) so, dass das stabilste Arenium-ZP gebildet wird, weil dann nach *Hammond* auch der davorliegende ÜZ am energieärmsten ist.

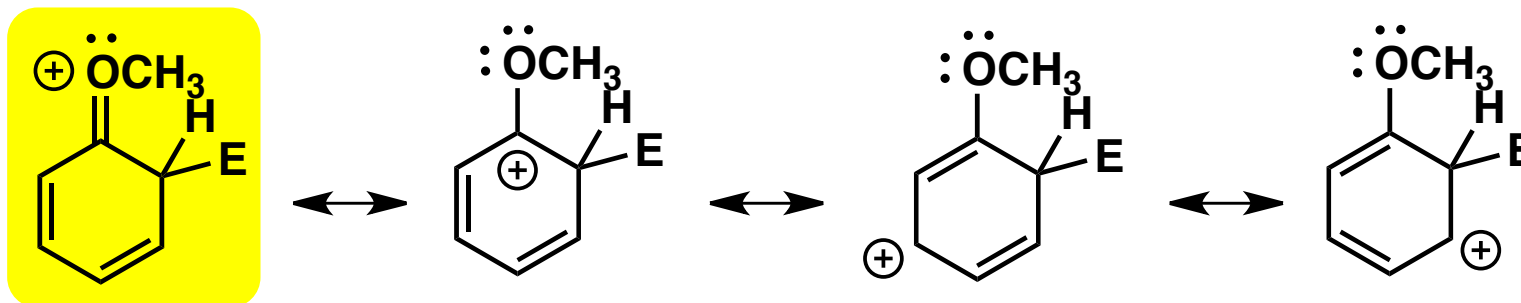
Zweit-substitution
meta
(weniger günstig)



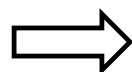
π - und σ -
Donoren als
Erstsubstitu-
enten sind
o/p-
dirigierend !

C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Zweit-substitution
ortho
(analog
para)



zusätzliche, besonders
günstige GS vom
Oxocarbenium-Typ

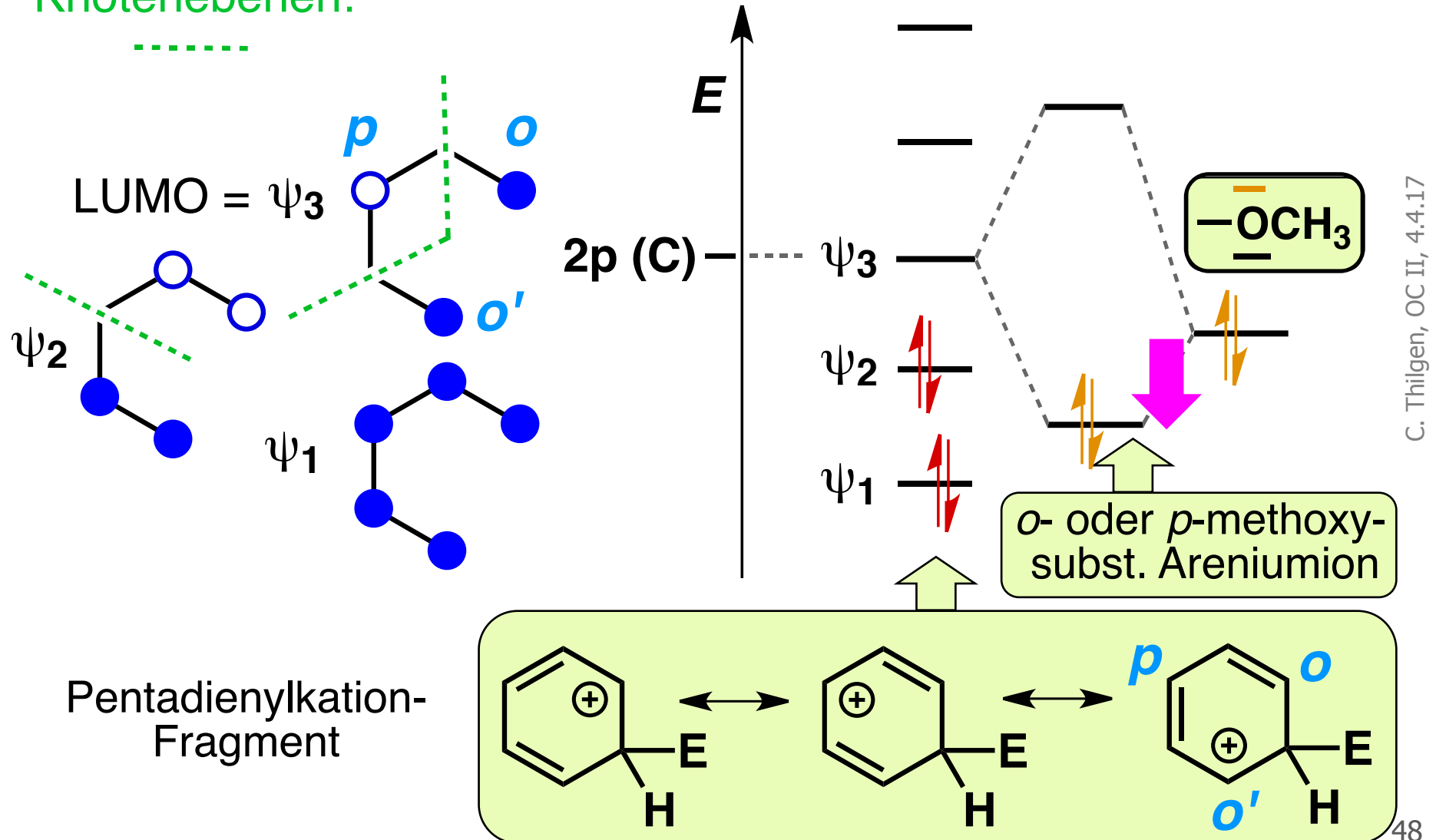


stabilstes Arenium-Ion wird bei
ortho- oder *para*-Angriff gebildet !

Zweitsubstitution am Aromaten

MO-Bild. Stabilisierender π -Donor-Effekt: nur falls ψ_3 an der Verknüpfungsstelle zum Donor einen Orbitalkoeffizienten $\neq 0$ aufweist kommt es zur WW mit π -Donorsubst.
 \rightarrow *ortho*- und *para*-Stellung !

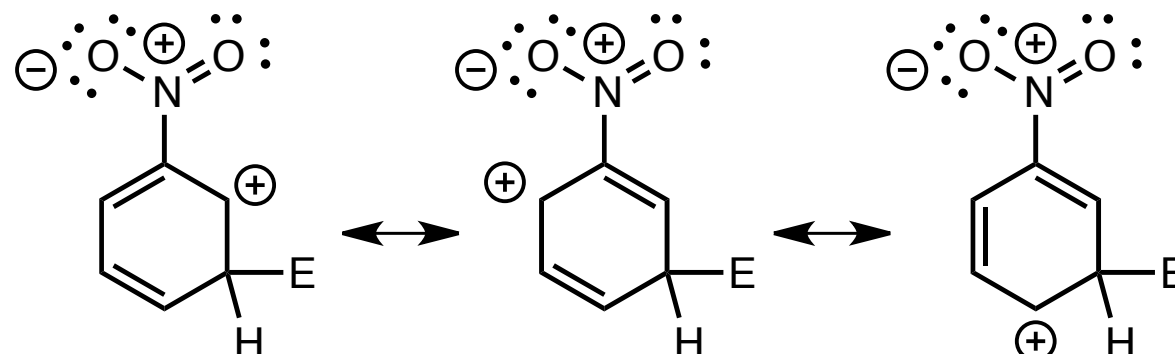
Knotenebenen:



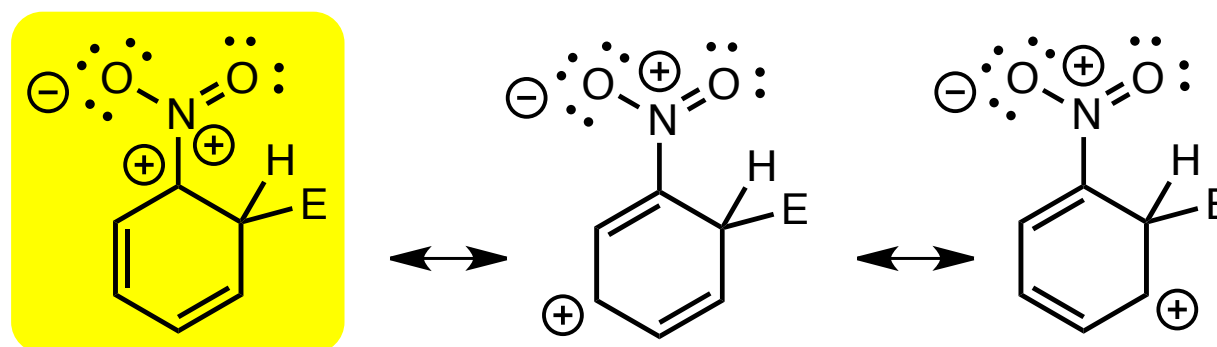
Zweitsubstitution am Aromaten

- **π -Akzeptor-Effekt** ist generell desaktivierend bei Zweitsubstitution. Er wirkt sich aber **am wenigsten ungünstig** aus, falls in **meta-Stellung** angegriffen wird (\rightarrow keine GS mit 2 direkt benachbarten (+)-Ladungen)
- π - und σ -Akzeptoren als Erstsubstituenten sind **meta-dirigierend** !

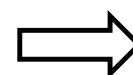
Zweitsubstitution
meta
weniger ungünstig



Zweit-
substitution
ortho
(analog
para)

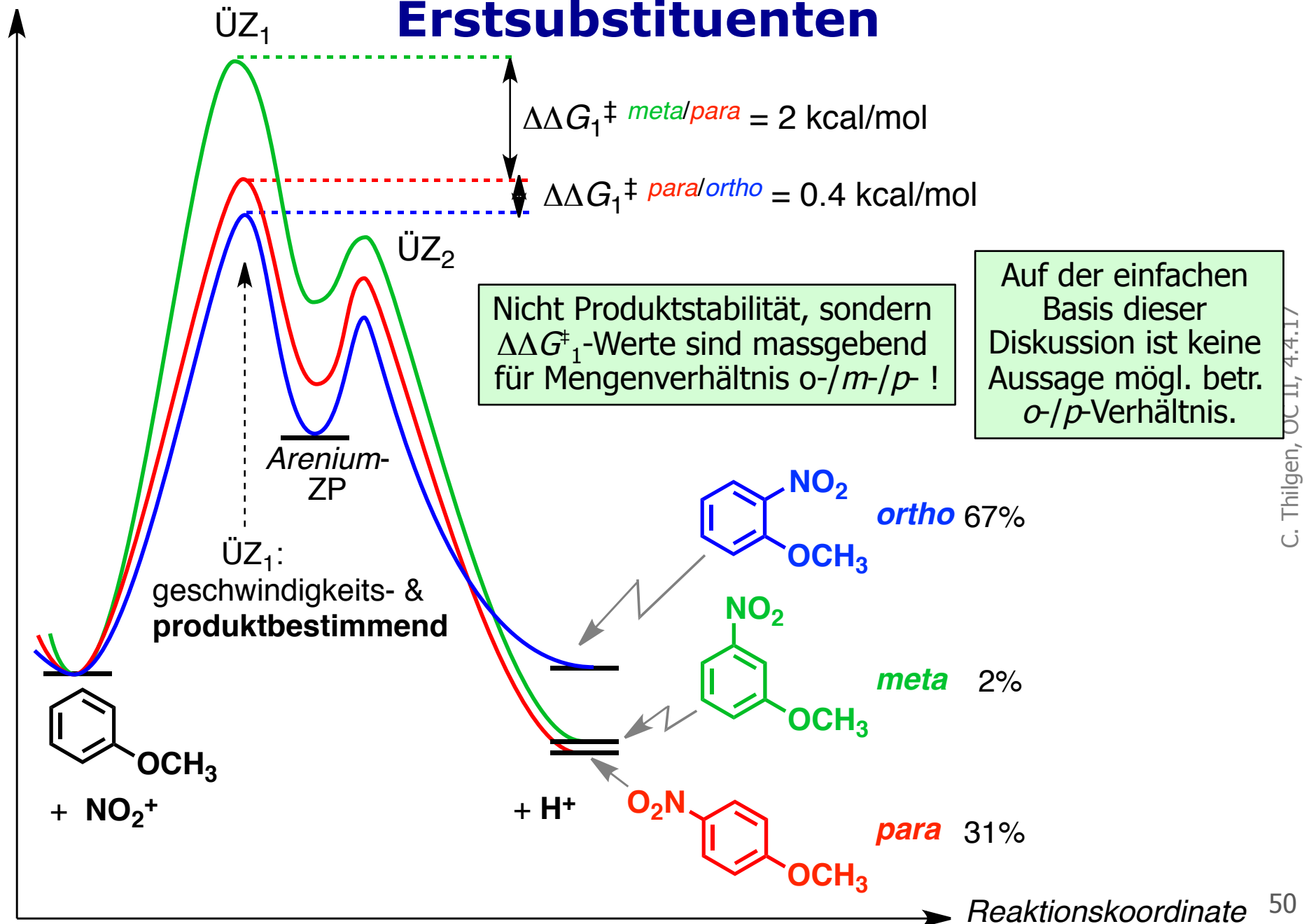


besonders **ungünstige**
GS mit 2 benachbarten
(+)-Ladungen



stabilstes Arenium-
Ion wird bei **meta**-
Angriff gebildet !

Zweitsubstitution: dirigierender Effekt des Erstsubstituenten



Nicht Produktstabilität, sondern $\Delta\Delta G_1^\ddagger$ -Werte sind massgebend für Mengenverhältnis o-/m-/p- !

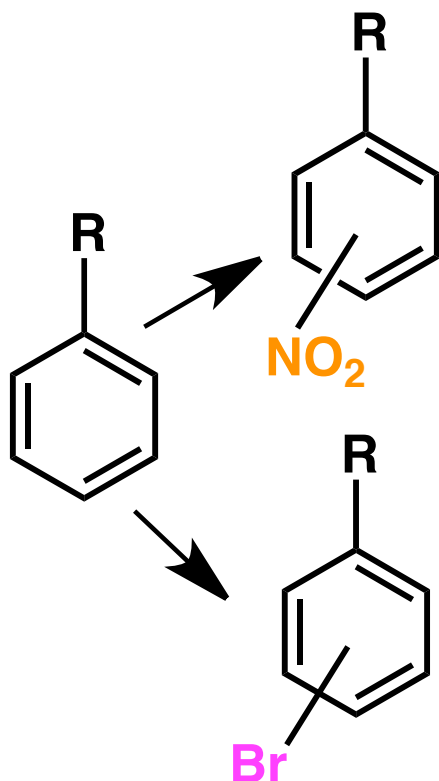
Auf der einfachen Basis dieser Diskussion ist keine Aussage mögl. betr. o-/p-Verhältnis.

C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Zweitsubstitution: *ortho*-/*para*-Verhältnis u.A. durch sterische Effekte beeinflusst

Aber auch subtilere elektronische Faktoren
beeinflussen das *o*-/*p*-Verhältnis !

sterische Hinderung



| | R = | -Me | -Et | - <i>i</i> Pr | - <i>t</i> Bu |
|------------|----------|------|------|---------------|---------------|
| Nitrierung | <i>o</i> | 61 % | 46 % | 28 % | 10 % |
| | <i>m</i> | 2 % | 3 % | 4 % | 7 % |
| | <i>p</i> | 37 % | 51 % | 68 % | 83 % |
| Bromierung | <i>o</i> | 18 % | 13 % | 8 % | 0 % |
| | <i>m</i> | 0 % | 0 % | 0 % | 0 % |
| | <i>p</i> | 82 % | 87 % | 92 % | 100 % |

Das reaktivere Elektrophil (NO_2^+) ist weniger selektiv !
Allg. gültiges Reaktivitäts-/Selektivitätsprinzip !

Zweitsubstitution: des-/aktivierende und dirigierende Effekte des Erstsubstituenten

| Erstsubstituent | Typ | aktivie- rend | desakti- vierend | <i>o</i> / <i>p</i> - dirigierend | <i>m</i> - dirigierend |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|---|--|---------------------------|
| Alkyl (σ), Aryl (π) | Donor | ✓ | | ✓ | |
| O ⁻ , OH, OR | π -Donor | ✓✓ | | ✓ | |
| OAc | π -Donor | ✓ | | ✓ | |
| NH ₂ , NR ₂ | π -Donor | ✓✓ | | ✓ | |
| NHAc | π -Donor | ✓ | | ✓ | |
| SH, SR | π -Donor | ✓ | | ✓ | |
| Halogen (<i>Spezialfall</i>) | π -Donor/ σ -Akzeptor | | ✓ σ-Effekt massgebend! d! | ✓ π-Effekt massgebend! | |

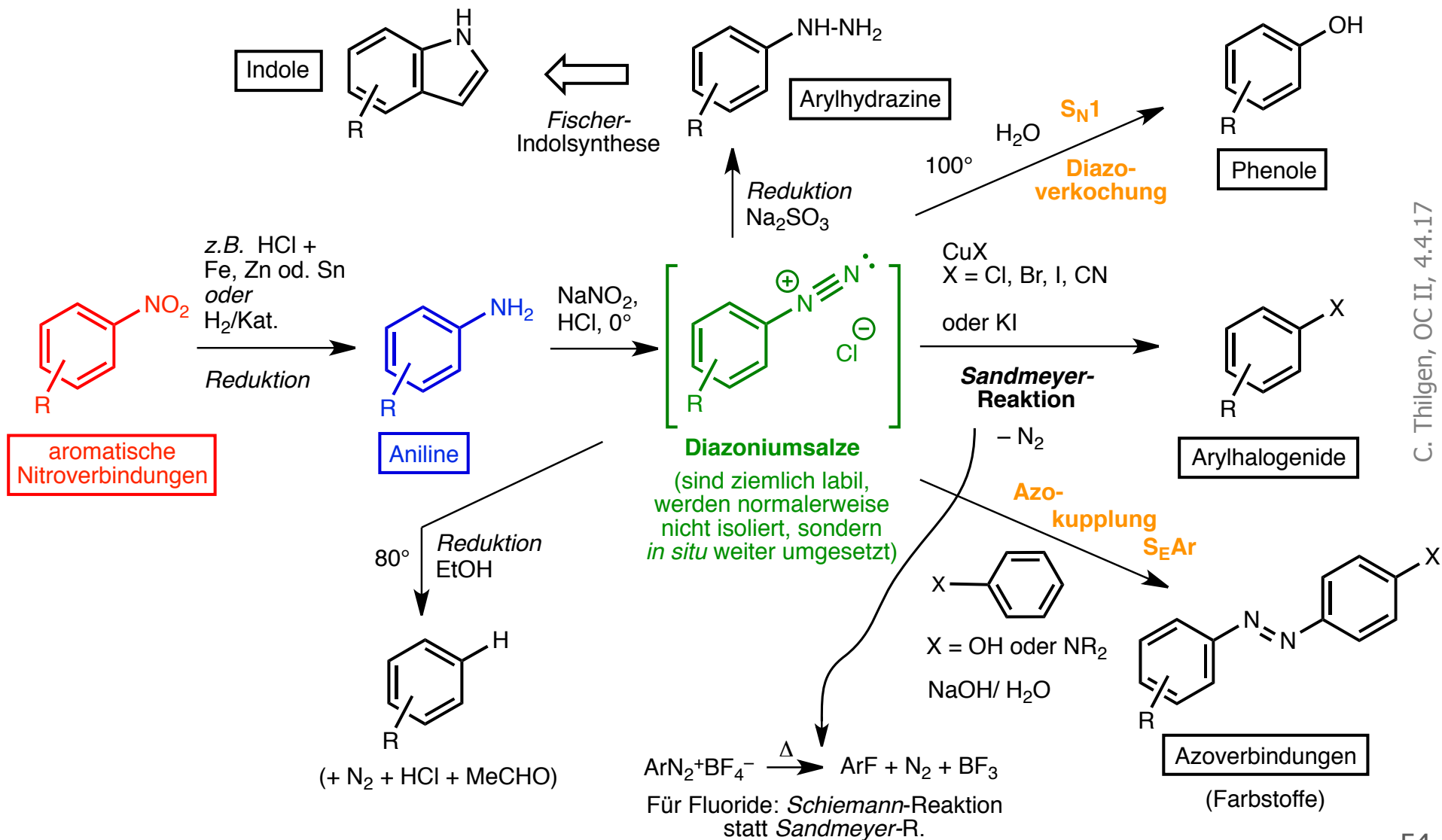
C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Zweitsubstitution: des-/aktivierende und dirigierende Effekte des Erstsubstituenten

| Erstsubstituent | Typ | aktivie- rend | desakti- vierend | <i>o/p</i> - dirigierend | <i>m</i> - dirigierend |
|---|------------|------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|
| H ₃ N ⁺ , R ₃ N ⁺ | σ-Akzeptor | | ✓✓ | | ✓ |
| CF ₃ | σ-Akzeptor | | ✓ | | ✓ |
| CHO, C(=O)R | π-Akzeptor | | ✓ | | ✓ |
| CO ₂ H, CO ₂ R | π-Akzeptor | | ✓ | | ✓ |
| SO ₃ H | π-Akzeptor | | ✓ | | ✓ |
| SO ₂ R | π-Akzeptor | | ✓ | | ✓ |
| C≡N | π-Akzeptor | | ✓ | | ✓ |
| NO ₂ | π-Akzeptor | | ✓ | | ✓ |

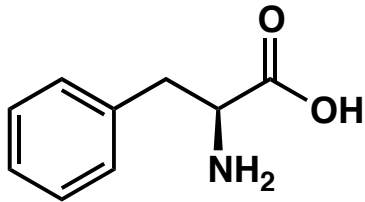
C. Thilgen, OC II, 4.4.17

Nitroverbindungen als vielseitige Synthesezwischenprodukte

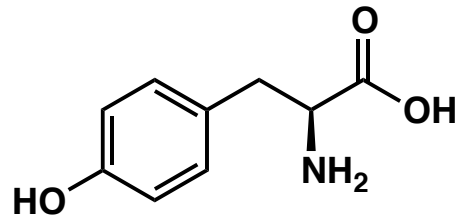


Ein paar Naturstoffe mit aromatischen Einheiten

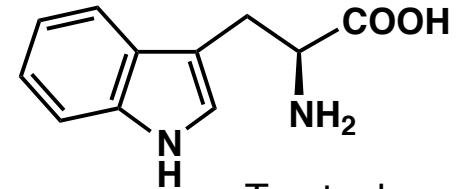
Aminosäuren



Phenylalanin

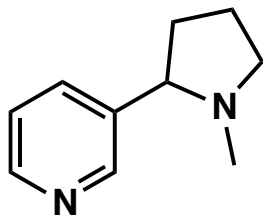


Tyrosin

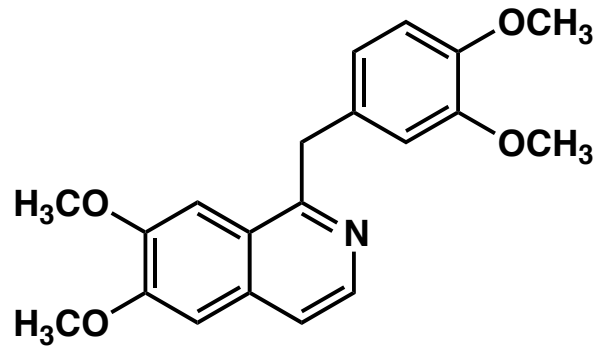


Tryptophan

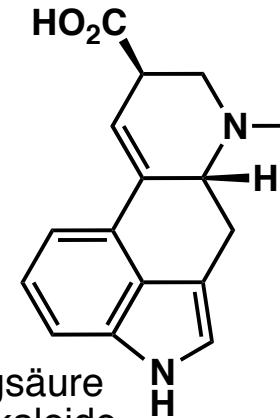
Alkaloide



Nikotin
Pyridinalkaloide

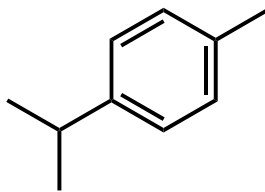


Papaverin
Isochinolinalkaloide

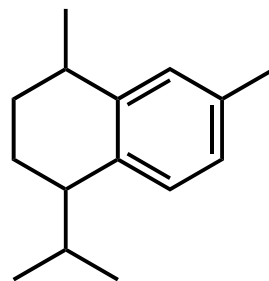


Lysergsäure
Indolalkaloide

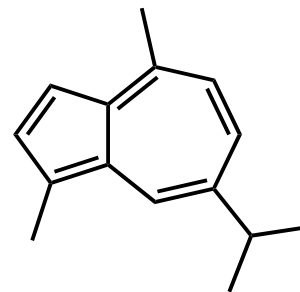
Terpene



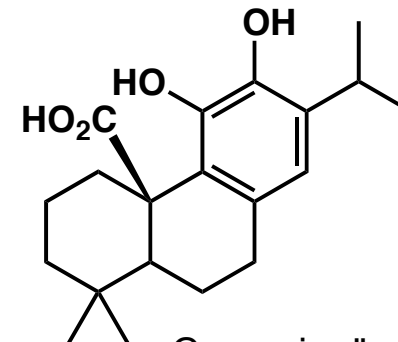
p-Cymol



Calamenen



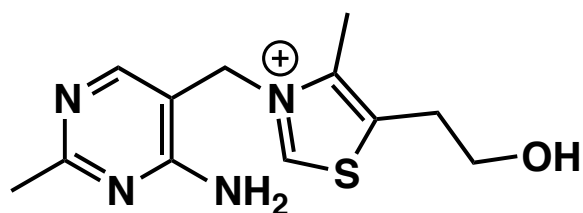
Guajazulen



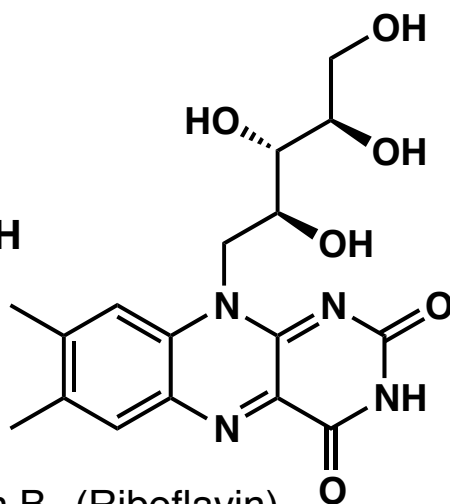
Carnosinsäure
aus Rosmarin

Ein paar Vitamine mit aromatischen Einheiten

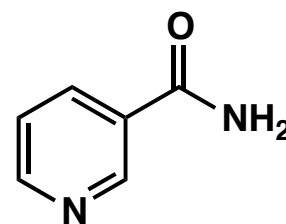
Coenzyme (Vitamine)



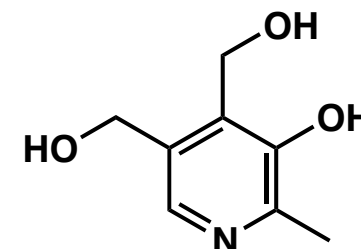
Vitamin B₁ (Thiamin)



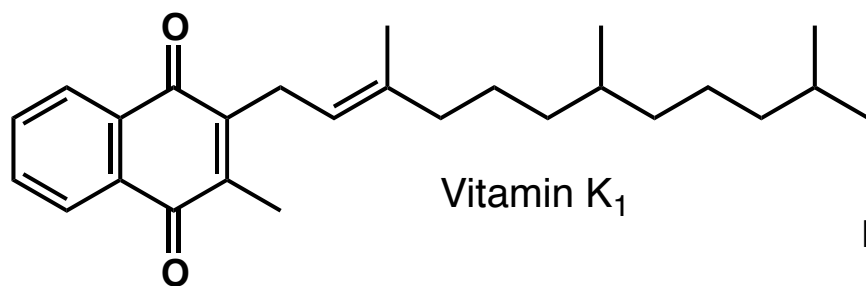
Vitamin B₂ (Riboflavin)



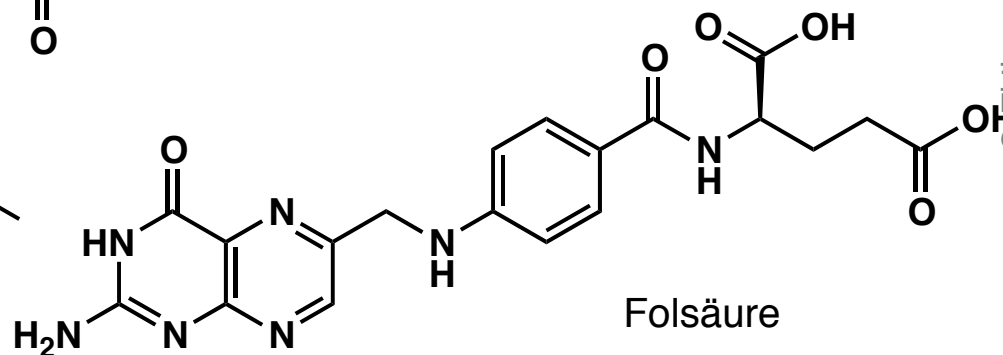
Vitamin PP
(Niacin)



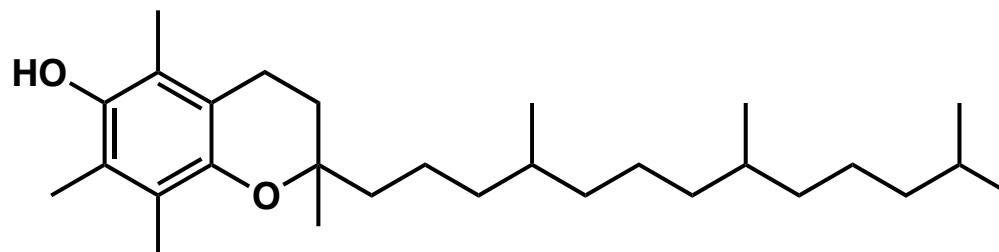
Vitamin B₆ (Pyridoxin)



Vitamin K₁



Folsäure

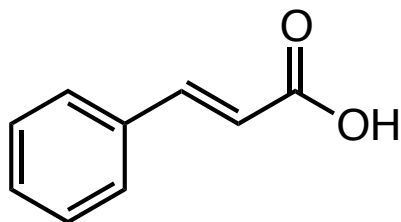


Vitamin E (Tocopherol)

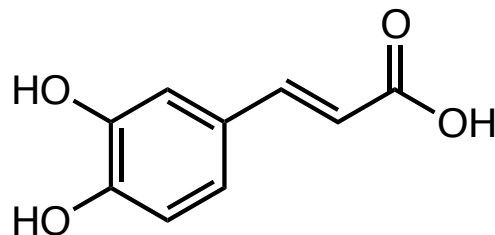
Naturstoffe mit aromatischen Einheiten – Phenylpropanoide

- Struktur: **Benzolkern + Kette aus drei C-Atomen**, häufig mit den Gruppen **-OH** und **-OMe** am Aromaten.
- Viele Phenylpropanoide werden als **Sekundärmetaboliten** von Pflanzen und Mikroorganismen über den **Shikimisäure-Biosyntheseweg** (s. späteres Kap. der OC II) mit **Phenylalanin** als Zwischenprodukt gebildet.
- Sie sind häufig Bestandteil von ätherischen Ölen und stellen die Mehrzahl der natürlich vorkommenden **phenolischen Naturstoffe** bzw. ihrer Vorstufen dar.

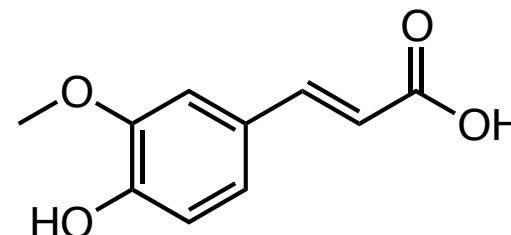
Zimtsäuren:



Zimtsäure



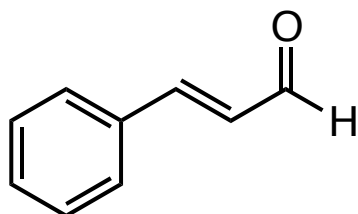
Kaffeesäure



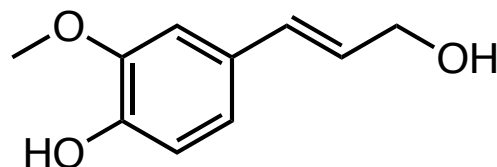
Ferulasäure

Phenylpropanoide

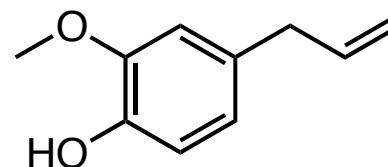
Zimtaldehyde, Monolignole und Phenylpropene:



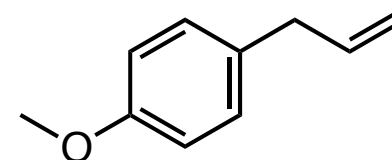
Zimtaldehyd



Coniferylalkohol

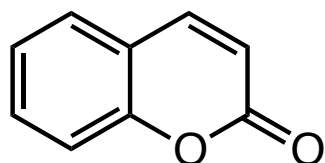


Eugenol

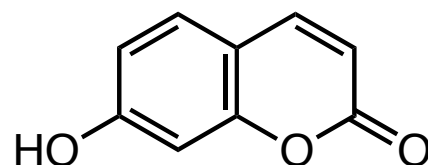


Estragol

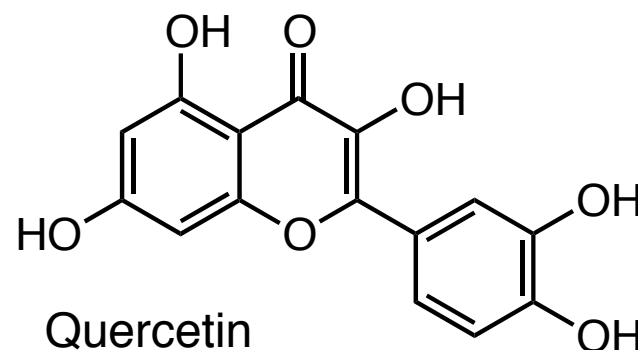
Cumarine und Flavonoide:



Cumarin

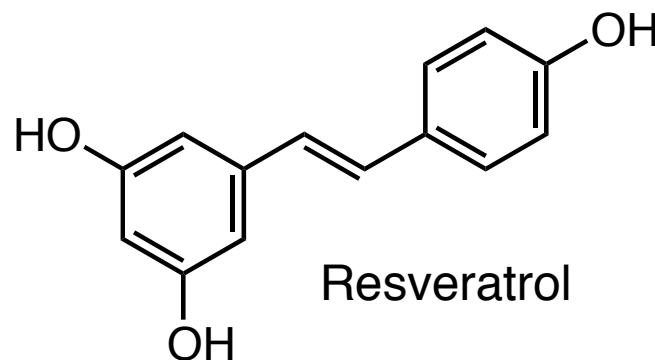


Umbelliferon



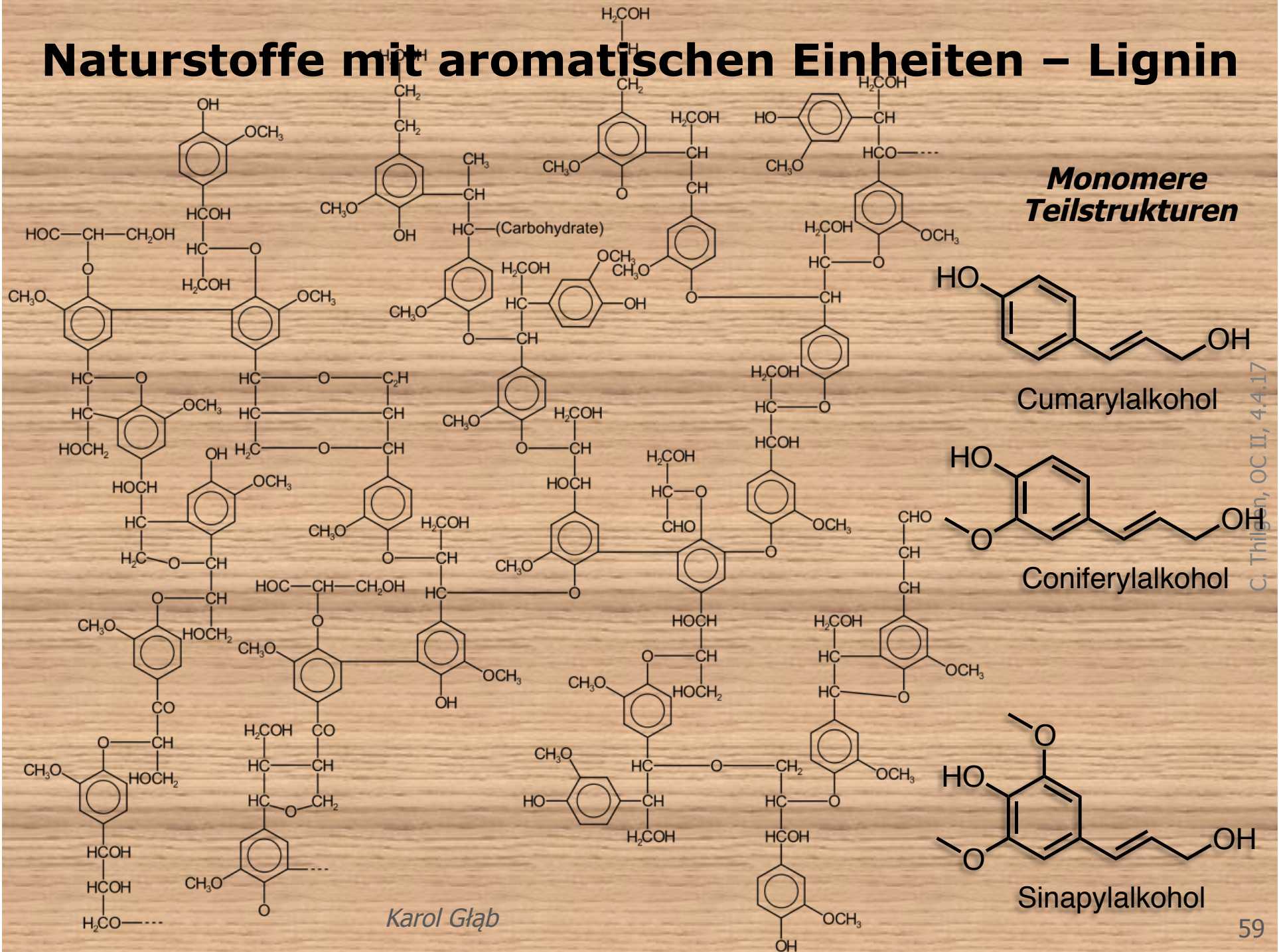
Quercetin
(Flavonoid, gelb)

Stilbenoide:



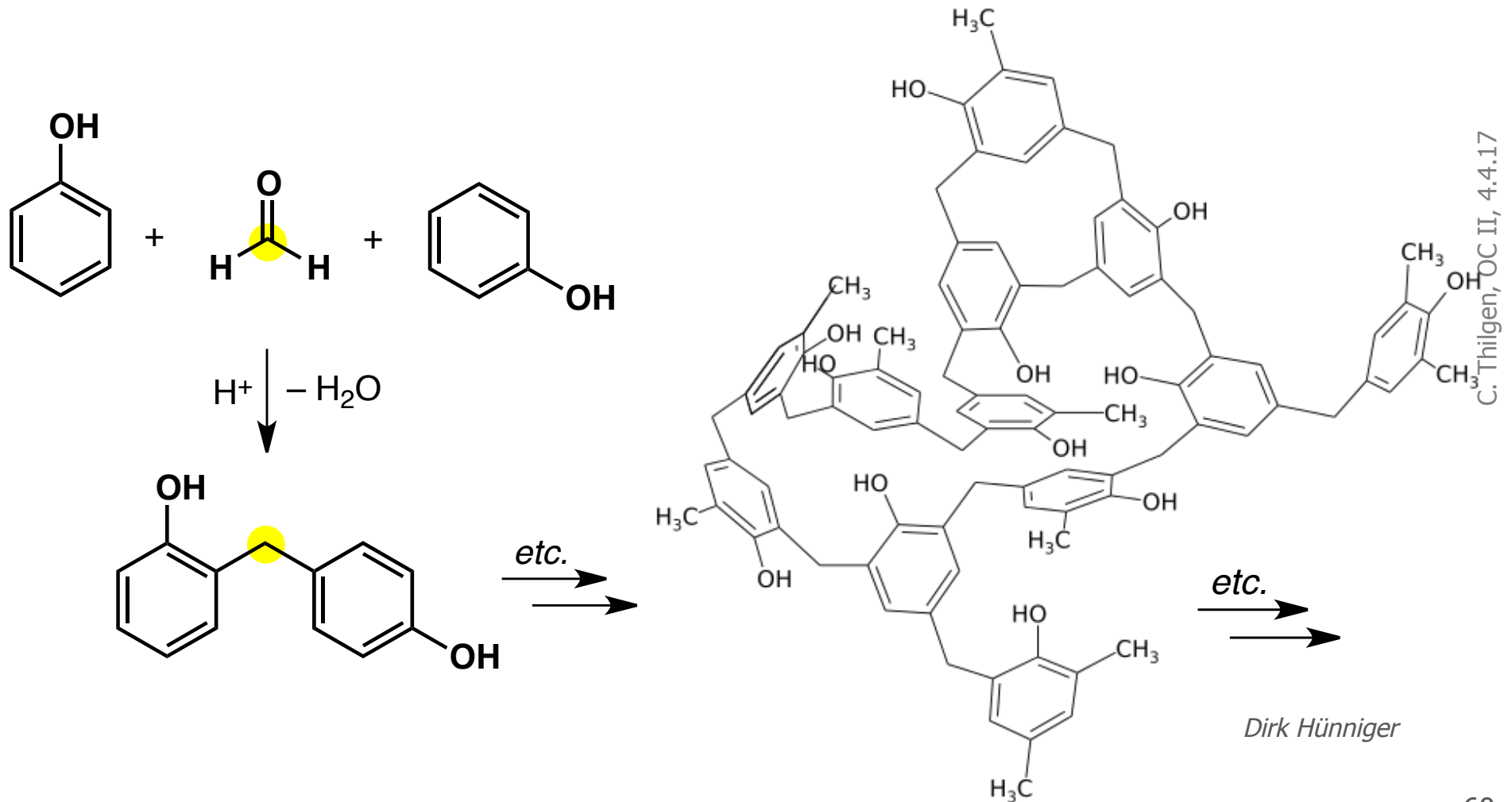
Resveratrol

Naturstoffe mit aromatischen Einheiten – Lignin



Bakelit

Die sauer katalysierte Polykondensation von **Phenol** und **Formaldehyd** durch **Hydroxymethylierung** und anschl. **Friedel-Crafts-Alkylierung** liefert vernetzte Makromoleküle:



Bakelit

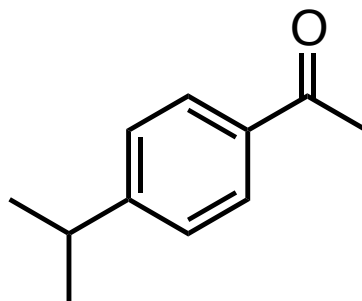
- Der erste vollsynthetische, industriell produzierte Kunststoff, 1905 von dem belgischen Chemiker **Leo Hendrik Baekeland** entwickelt.
- **Duroplast** auf der Basis von Phenol und Formaldehyd (**Phenoplast**). Formteile aus diesem Kunststoff werden durch Formpressen und Aushärten eines Phenolharz-Füllstoff-Gemisches in einer beheizten Form hergestellt.



Knacknuss

Wie würden Sie ausgehend von Erdgas, Erdöl und einem weiteren organischen Reagenz in einer mehrstufigen Reaktionssequenz folgendes Molekül herstellen?

Tipp: Aus Erdgas isolieren Sie Propan, aus Erdöl Benzol ...



N.b. Zu Knacknüssen wird keine schriftliche Lösung verteilt. Sie sind aber herzlich eingeladen, Ihre Lösungsvorschläge zunächst untereinander, in der Vorlesungspause mit CT oder in den Übungsstunden mit den Assistierenden zu diskutieren.

