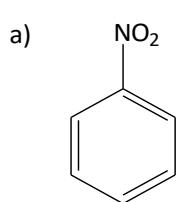
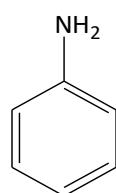


Lösung zur Übung Nr. 8

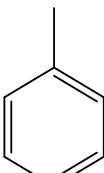
8.1. Umwandlung funktioneller Gruppen



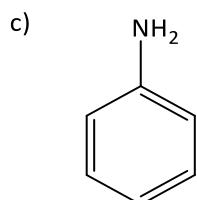
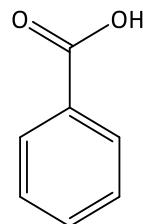
1. Fe/HCl
2. Base



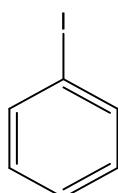
b)



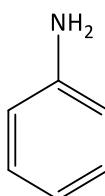
KMnO₄



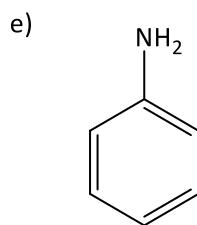
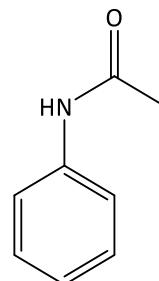
1. NaNO₂, HCl
2. KI



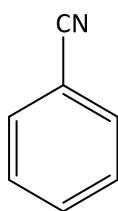
d)



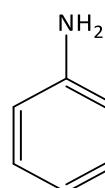
Ac₂O



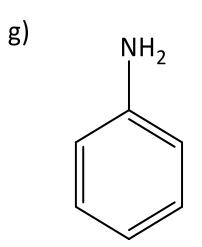
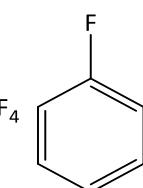
1. NaNO₂, HCl
2. CuCN



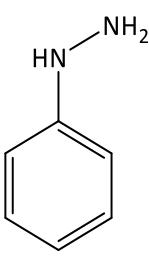
f)



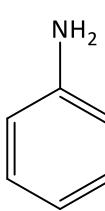
1. NaNO₂, HBF₄
2. Δ



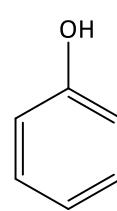
1. NaNO₂, HCl
2. Na₂SO₃
3. H⁺, H₂O



h)

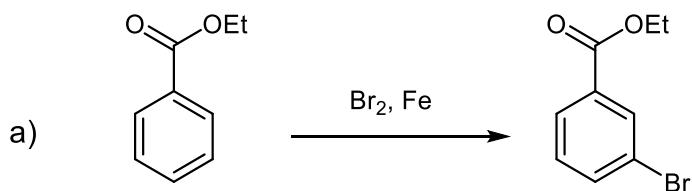


1. NaNO₂, HCl
2. H₂O/H₂SO₄, Δ

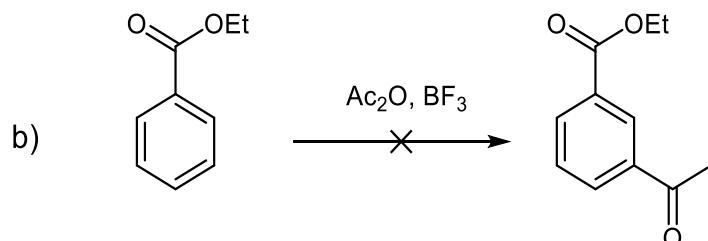


8.2. Elektrophile arom. Substitution: Reaktivität

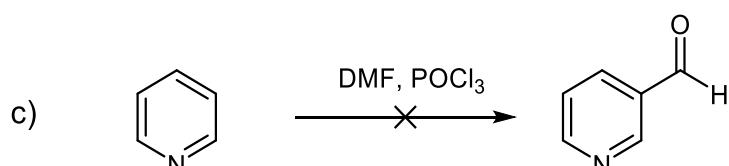
Auf Seite 84 des Skripts finden Sie eine Zusammenstellung welche Elektrophile nur mit aktivierten und welche auch mit deaktivierten Aromaten reagieren.



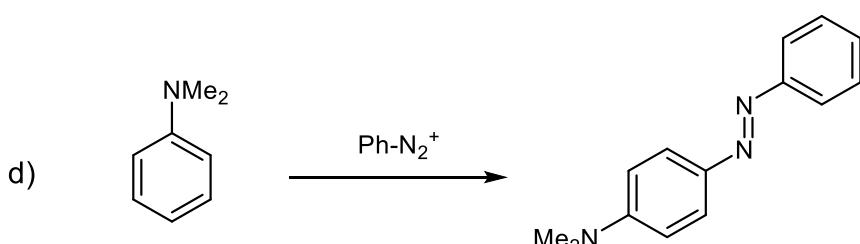
Der Ester desaktiviert den Ring zwar durch seinen $-M$ -Effekt, Bromierungen funktionieren jedoch sowohl mit aktivierten als auch mit deaktivierten Aromaten. Als Akzeptor dirigiert der Ester in *meta* Position.



Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Friedel-Crafts-Acylierung. Diese Reaktion ist jedoch mit deaktivierten Aromaten nicht möglich.



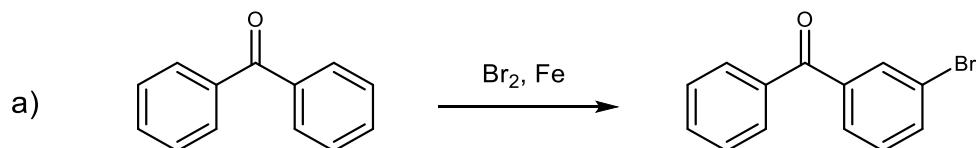
Im Pyridin ist das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in einem sp^2 -Orbital und damit nicht Teil des π -Systems. Im Gegensatz zu z.B. Pyrrol (siehe Aufgabe 7.3), wo das freie Elektronenpaar in einem p-Orbital ist und damit die Aromatizität ermöglicht, ist Pyridin daher ein sehr deaktivierter Aromat. Eine Vilsmeier-Haak-Formylierung wie hier gezeigt, ist aber nur mit stark aktivierten Aromaten möglich.



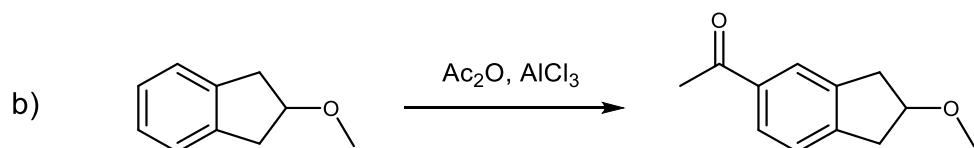
Hierbei handelt es sich um eine Diazokopplung, die stark aktivierte Aromaten voraussetzt. Beim $\text{N,N-Dimethylanilin}$ ist diese Voraussetzung erfüllt und die Reaktion läuft ab wie gezeigt. Beim

Produkt handelt es sich um den Farbstoff Buttergelb, der in der Schweiz bis ca. 1943 zur Färbung von Butter und Margarine verwendet, aufgrund der stark krebserregenden Wirkung aber verboten wurde.

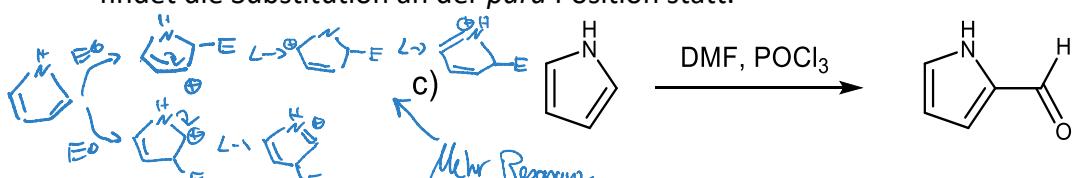
7.3. Elektrophile arom. Substitution an weiteren Aromaten



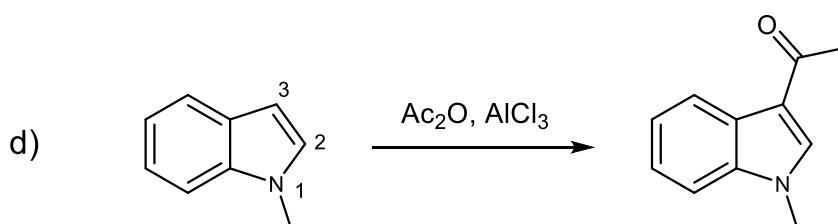
Da das Molekül (Benzophenon) symmetrisch ist, ist es egal an welchem der zwei Ringe die Reaktion stattfindet. Man kann das Startmaterial daher als Benzol mit einem Acyl-Substituenten betrachten, der als π -Akzeptor in *meta* Stellung dirigiert.



Bei diesem Substituenten handelt es sich um einen σ -Donor, den man um die Selektivität abzuschätzen als zwei unabhängige Alkylreste betrachten kann. Da alle vier Positionen damit *ortho* oder *para* Positionen darstellen sind alle vier Positionen aktiviert. Da das Molekül symmetrisch ist, sind die beiden *para* und die beiden *ortho* Positionen ununterscheidbar und aus sterischen Gründen findet die Substitution an der *para* Position statt.



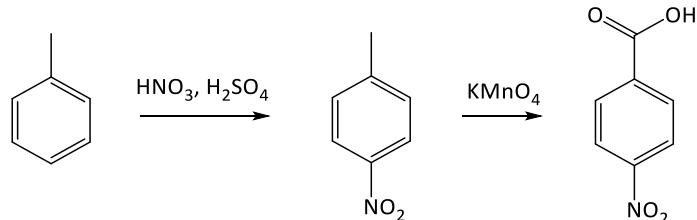
Vilsmeier-Haak-Formylierung von Pyrrol. Da im Pyrrol das freie Elektronenpaar des Stickstoffs Teil des aromatischen Systems ist, ist es sehr reaktiv und die Vilsmeier-Haak Formylierung ist möglich. Die Substitution findet selektiv in Position 2 statt (siehe Skript S. 83).



Acylierung von N-Methylindol. Die Reaktion findet selektiv in Position 3 statt. Das erlaubt die Anzahl an Resonanzgrenzstrukturen im ÜZ, wo die Aromatizität im arylischen Rest erhalten ist, zu konservieren.

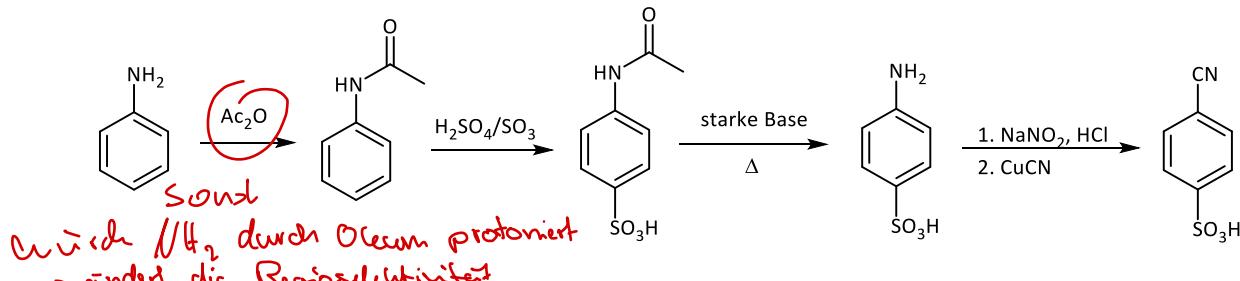
8.4. Syntheseplanung

a)



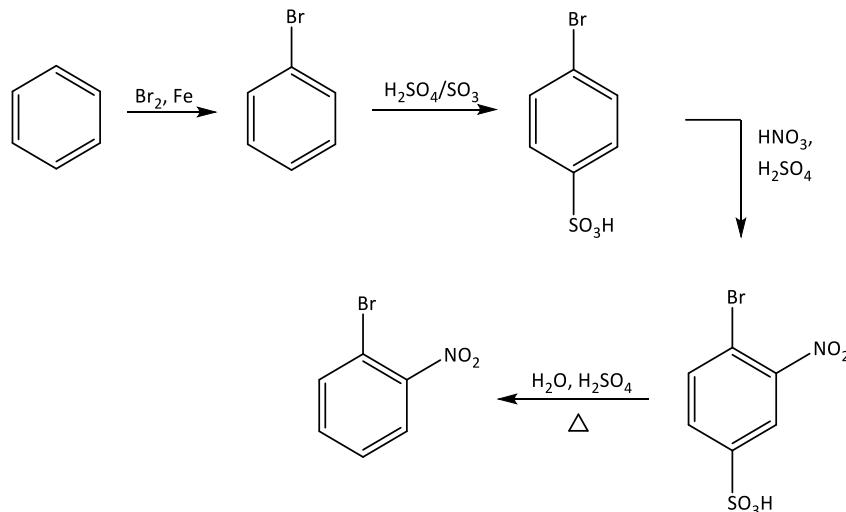
Auch hier stehen die beiden Substituenten im Produkt *para*, man benötigt also einen Donor. Einen Weg Säuren einzuführen ist über die Oxidation von Alkylsubstituenten, welche als σ -Donoren *ortho* und *para* dirigieren. Wählt man also Toluol als Startmaterial und führt eine Nitrierung gefolgt von einer Oxidation durch, erhält man das gezeigte Produkt.

b)



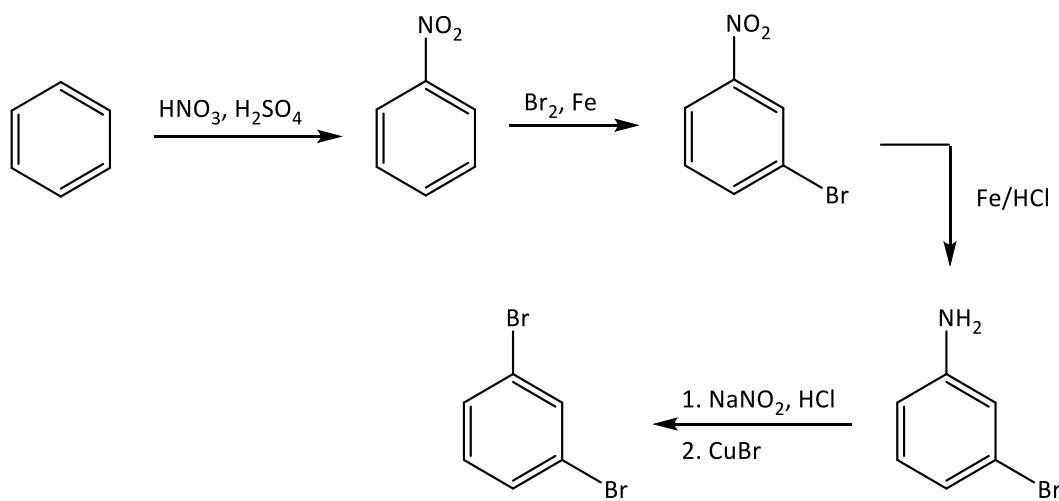
Cyanid-Substituenten können allgemein durch eine Sandmeyer-Reaktion eingeführt werden. Um im Produkt das *para* Substitutionsmuster zu erhalten benötigt man einen π -Donor. Da aber sowohl das Cyanid als auch die Sulfonsäure Akzeptoren sind und *meta* dirigieren, muss man die Sulfonsäuregruppe auf der Stufe des (geschützten) Amins einführen. Man kann also Anilin als Startmaterial wählen, mit einer Acetyl-Schutzgruppe versehen, sodass die Protonierung der Amingruppe verhindert werden kann. Danach kann eine Sulfonierung, gefolgt von einer Diazotierung und einer Sandmeyer Reaktion durchgeführt werden.

c)



Eine Möglichkeit einen Substituenten selektiv *ortho* zu einem Donor einzuführen und das *para*-Produkt zu vermeiden, ist intermediär eine Sulfonsäuregruppe zu benutzen um die *para*-Position zu blockieren. Man kann also Brombenzol, das aus der Bromierung von Benzol erhalten wird, in *para*-Stellung sulfonieren. Der Bromid-Substituent bestimmt als weniger deaktivierender Substituent die Position der Drittsubstitution, wobei nun die *para*-Position blockiert ist und die Nitrierung so in *ortho*-Stellung zum Brom stattfindet. Anschliessend kann die Sulfonsäuregruppe durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure wieder entfernt werden.

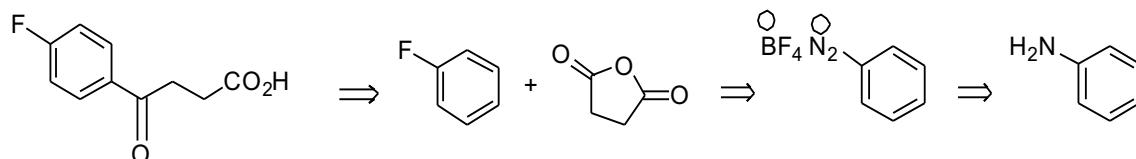
d)



Brom ist *ortho*- und *para*-*dirigierend*, es gibt also keinen Weg das gezeigte Produkt durch eine direkte Bromierung zu erhalten. Ein zweiter Weg Bromid-Substituenten einzuführen ist die Sandmeyer-Reaktion. Das dafür nötige Diazoniumsalz kann aus einem Nitro-Substituenten erhalten werden, der als starker Akzeptor *meta* dirigiert. Man nitriert also Benzol zum Nitrobenzol, führt eine Bromierung durch und erhält ein Bromid *meta* zur Nitrogruppe. Diese kann über Reduktion, Diazotierung und Sandmeyer-Reaktion in einen zweiten Bromid-Substituenten überführt werden.

8.5. Aromatensynthese

- a) Synthese: 1) Bildung des Diazoniumsalzes mit NaNO_2 , HBF_4 ; 2) Bildung des Fluoraromaten: ΔT (Balz-Schiemann-Rkt.); 3) Friedel-Crafts Acylierung mit AlCl_3 ;



3-(4-Fluorobenzoyl)propionsäure

3-(4-Fluorobenzoyl)propionsäure ist unter anderem ein Metabolit von Haloperidol, einem Dopamin D2 Rezeptorblocker.

Lit.: Helvetica Chimica Acta, 1995, vol.78, # 3 p. 647 – 662

- b) Synthese: 1) Nitrierung von Phenol mit Nitriersäure (HNO_3 , H_2SO_4); 2) Reduktion der Nitratgruppe mit Fe/HCl . Das Reaktionsgemisch wird mit einer Base aufgearbeitet. 3) Im letzten Schritt wird die Aminogruppe acetyliert. Dazu wird Essigsäureanhydrid (Ac_2O) verwendet.

