

Kapitel 7

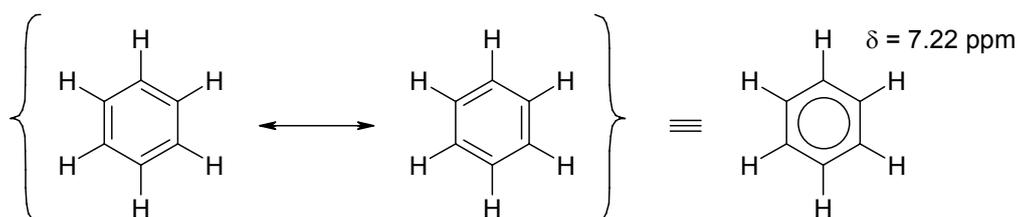
Elektrophile, nucleophile und radikalische Substitutionen an aromatischen Kohlenwasserstoffen und aromatischen Heterocyclen

Übersicht

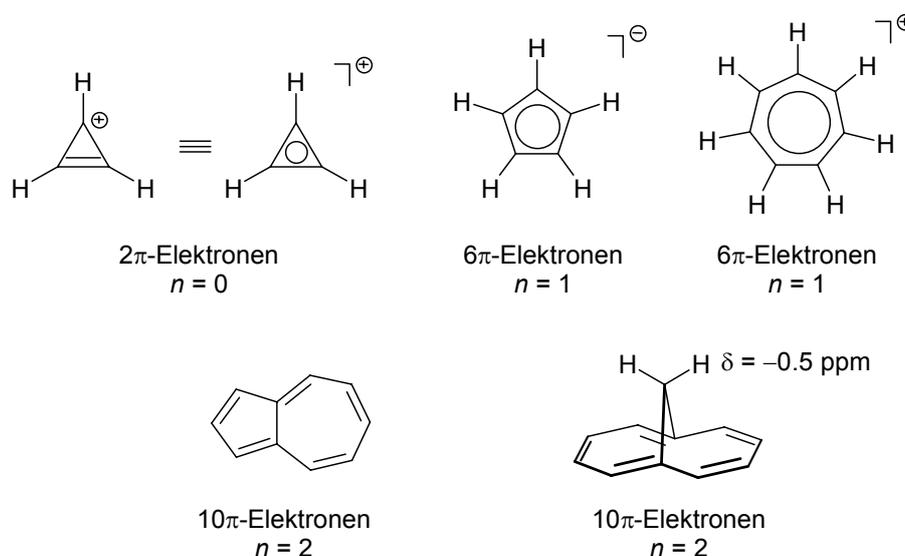
- 7.1 Elektrophile aromatische Halogenierung zu Arylhalogeniden**
- 7.2 Elektrophile aromatische Nitrierung; Kupplung von Diazoniumsalzen zu Azofarbstoffen**
- 7.3 Elektrophile aromatische Alkylierung, Hydroxyalkylierung, Acylierung und Formylierung**
- 7.4 Nucleophile und radikalische aromatische Substitutionsreaktionen**

Übersicht

- Benzol ist der klassische Vertreter aromatischer Verbindungen, es besitzt ein cyclisch konjugiertes System mit 6π -Elektronen („aromatisches Sextett“) in einem planaren 6-Ring. Gegenüber dem hypothetischen Cyclohexatrien besitzt Benzol eine Resonanz- oder Stabilisierungsenergie von 152 kJ/mol (36 kcal/mol). Die Stabilisierungsenergie wird aus Hydrierenthalpien oder Verbrennungswärmen abgeleitet.

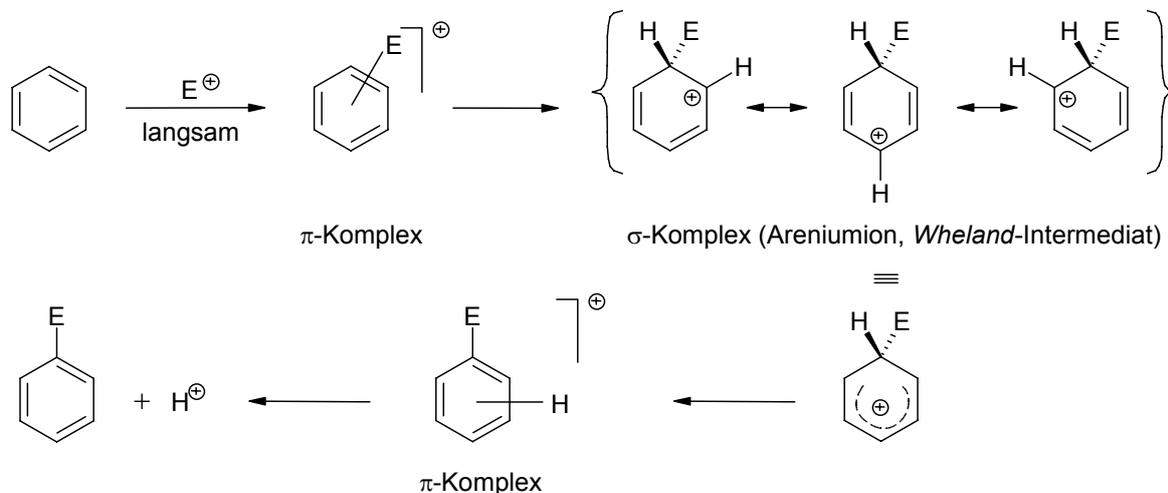


- Die einfachste Methode zur Charakterisierung aromatischer Systeme ist die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird im Benzol durch das angelegte äußere Magnetfeld ein so genannter „Ringstrom“ induziert, der das angelegte Magnetfeld außerhalb des Rings verstärkt, innerhalb des Rings schwächt. Durch diesen **diatropen Effekt** werden in aromatischen Ringsystemen die Signale der äußeren Protonen zu tiefem Feld (größere δ -Werte, $\delta(\text{Benzol}) = 7.22 \text{ ppm}$), die von inneren Protonen zu hohem Feld (kleinere δ -Werte, bis zu -10 ppm) verschoben (siehe unten).^[1, 2]
- Der Begriff der Aromatizität wurde durch *E. Hückel* 1931 wesentlich erweitert. Hiernach besitzen alle planaren, cyclisch konjugierten Systeme mit $(4n+2)\pi$ -Elektronen aromatische Bindungsverhältnisse (**Hückel-Regel**):^[3]



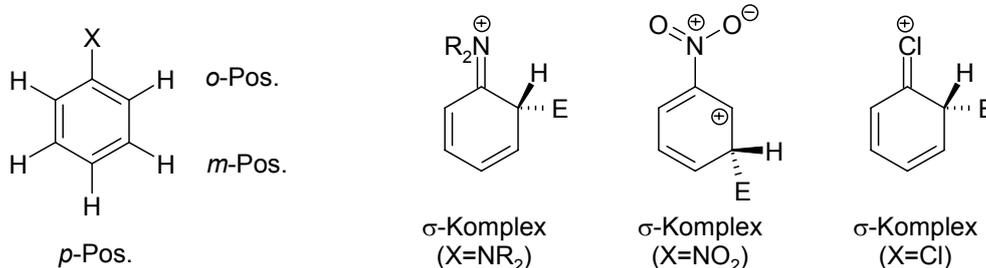
- Die wichtigsten Reaktionen von Benzol und aromatischen Kohlenwasserstoffen sind die **elektrophilen aromatischen Substitutionen**. In einem 2-stufigen Mechanismus über

nicht aromatische σ -Komplexe (Areniumionen) bilden sich nach Abgabe eines Protons die substituierten aromatischen Systeme. Der Bildung des σ -Komplexes kann ein π -Komplex vorgeschaltet sein.^[4]



Die σ -Komplexe können in speziellen Fällen bei tiefen Temperaturen isoliert werden, wenn die positive Ladung durch elektronenspendende Substituenten in *o*- und *p*-Position stabilisiert wird.

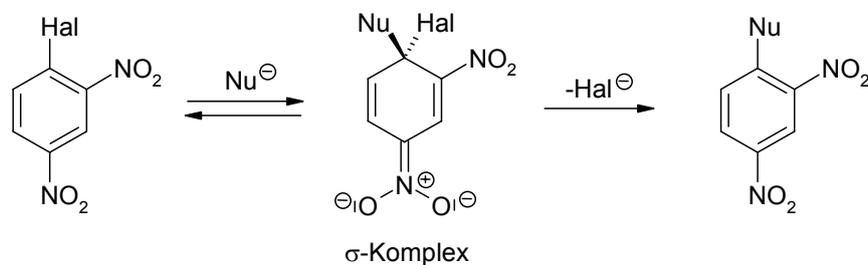
- Die elektrophile Zweitsubstitution an monosubstituierten Benzolen kann prinzipiell in *o*-, *m*- oder *p*-Stellung erfolgen.



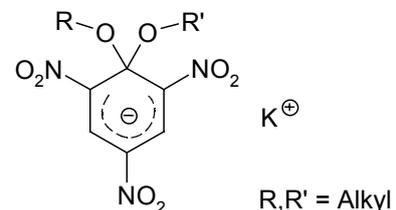
- Erstsubstituenten $X = +\mathbf{M}$: O^\ominus , NR_2 , NH_2 , OH , OR , NHCOR (Donorsubstituenten) erhöhen die Reaktivität des Systems verglichen mit Benzol und dirigieren in die *o*- und *p*-Position. Der zum σ -Komplex führende Übergangszustand (ÜZ) wird durch die Konjugation mit dem freien Elektronenpaar am Substituenten X stabilisiert ($\Delta G^\ddagger(o,p) \ll \Delta G^\ddagger(m)$); die Substitution verläuft in *o*- und *p*-Position schneller als in *m*-Position.
- Erstsubstituenten $X = -\mathbf{M}$: NO_2 , CN , CHO , COR , CO_2H , CO_2R , CONR_2 (Acceptor-substituenten) desaktivieren verglichen mit Benzol und dirigieren in die *meta*-Position, die am wenigsten desaktiviert ist.
- Für Erstsubstituenten $X = -\mathbf{I}/+\mathbf{M}$: F , Cl , Br , I beobachtet man eine Desaktivierung aller Positionen durch den $-\mathbf{I}$ -Effekt und eine *o*- und *p*-Orientierung (Stabilisierung der ÜZ durch $+\mathbf{M}$ -Effekt).
- Erstsubstituenten $X = +\mathbf{I}$: Alkyl; $X = +\mathbf{M}$: Aryl zeigen *o*- und *p*-Orientierung mit schwacher Aktivierung verglichen mit Benzol.

- Da die Orientierungsregeln auf der kinetisch kontrollierten Produktbildung beruhen, sind sie nur bei irreversibler Reaktionsführung gültig. Sofern die Reaktionen thermodynamisch kontrolliert sind, bestimmt der Energieinhalt der Substitutionsprodukte das Produktverhältnis.
- Quantitative Aussagen und Vorhersagen über die Reaktionsgeschwindigkeiten für bestimmte Substitutionsreaktionen in *m*- und *p*-Stellung als Funktion des Elektrophils liefert die **Hammett-Gleichung**. Die Reaktionsgeschwindigkeiten in *o*-, *m*- und *p*-Position lassen sich durch die partiellen Geschwindigkeitsfaktoren (f_o, f_m, f_p) beschreiben.
- Die wichtigsten elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktionen sind die Halogenierung ($E = \text{Hal}$), die Nitrierung ($E = \text{NO}_2$), die Sulfonierung ($E = \text{SO}_3\text{H}$), die *Friedel-Crafts*-Alkylierung ($E = \text{Alkyl}$) und -Acylierung ($E = \text{COR}$), die Formylierung ($E = \text{CHO}$), die Azokupplung ($E = \text{N}=\text{N}-\text{Ar}$), die Hydroxymethylierung ($E = \text{CH}_2\text{OH}$),^[5] die Chlormethylierung ($E = \text{CH}_2\text{Cl}$), und die Aminoalkylierung ($E = \text{CH}_2\text{NR}_2$).^[6]
- Im Vergleich zur elektrophilen aromatischen Substitution spielt die **nucleophile aromatische Substitution** (z.B. von Halogen) eine deutlich weniger wichtige Rolle. Im Gegensatz zur $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion am sp^3 -Kohlenstoff aliphatischer Alkylhalogenide kann die Substitution am sp^2 -Kohlenstoff nur über einen **Additions-Eliminierungs-Mechanismus** mit einem σ -Komplex als Zwischenstufe verlaufen.^[7]

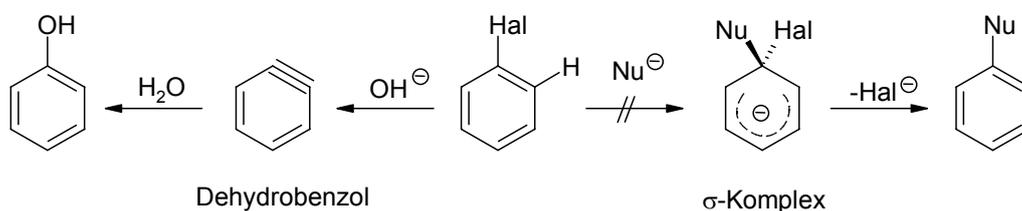
Die nucleophile Substitution nach dem $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ -Mechanismus verläuft praktisch nur, wenn in 2,4- oder 2,4,6-Stellung elektronenziehende Substituenten stehen, die im ÜZ die negative Ladung delocalisieren können (N_2^{\oplus} , NO , NO_2 , CN , CHO , COR , CO_2R).



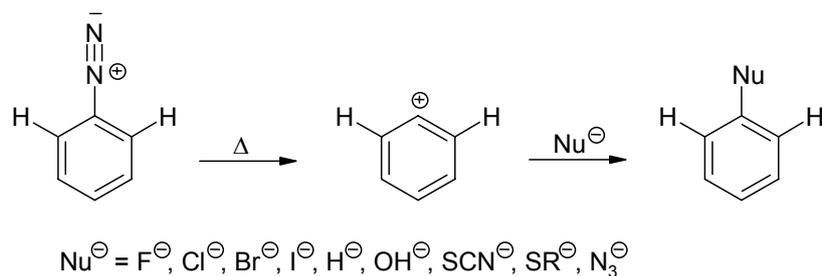
- Eine große Zahl von σ -Komplexen der $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ -Reaktion konnte als tief farbige Salze in Substanz isoliert werden, man bezeichnet sie nach ihrem Entdecker als **Meisenheimer-Komplexe**.^[8]



- Die Umsetzung von Chlorbenzol mit konz. NaOH bei $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ verläuft nicht nach $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ sondern nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus über **Dehydrobenzol**.^[9]



- In **Diazoniumsalzen** mit Stickstoff als Abgangsgruppe verlaufen Substitutionsreaktionen nach einem S_N1Ar -Mechanismus,^[10] der Ähnlichkeit mit den S_N1 -Reaktionen am sp^3 -Kohlenstoff hat:

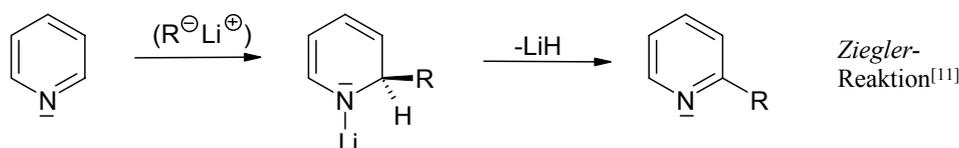


In Gegenwart von Metallionen (z.B. Cu^\oplus) laufen auch radikalische Mechanismen ab.

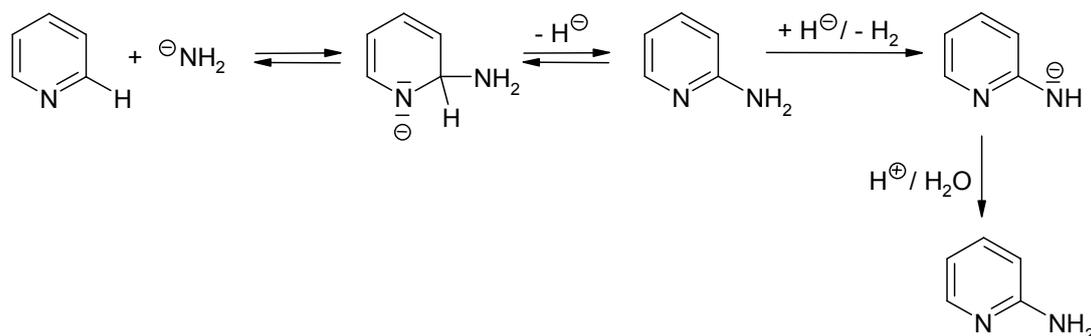
- Aromatische Heterocyklen** bieten ein differenziertes Bild:

Bei den elektronenreichen 5-gliedrigen Heteroaromaten Furan, Thiophen und Pyrrol verlaufen elektrophile aromatische Substitutionen in allen Positionen leichter als beim Benzol; die α -Stellung ist vor der β -Position bevorzugt.

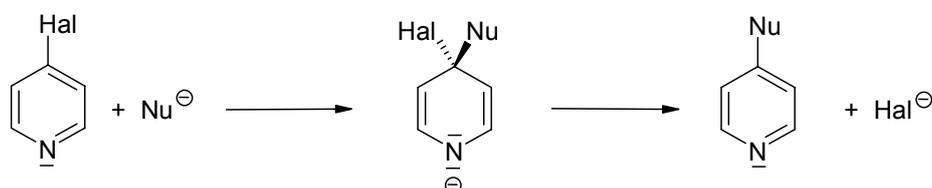
Pyridin dagegen wird wesentlich schwerer elektrophil substituiert als Benzol; die Substitution erfolgt in 3- und 5-Position. Beim elektronenarmen Pyridin dominiert die nucleophile aromatische Substitution in 2-Stellung.



Bei der klassischen **Chichibabin-Reaktion** reagieren Pyridine mit freier α -Position mit $NaNH_2$ in flüssigem Ammoniak zu 2-Aminopyridinen:^[12]



Halogene in 2- und 4-Position am Pyridin werden sehr leicht nach einem S_N2Ar -Mechanismus durch Nucleophile substituiert.



Die leicht zugänglichen Pyridin-*N*-oxide sind bifunktionell. Sie können in Abhängigkeit von den Abgangsgruppen sowohl nucleophil als auch elektrophil substituiert werden (siehe [Kap. 7.4](#)).

Literatur

- [1] R.C. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1722–1728.
- [2] R.C. Haddon, T. Fukunaga, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1190–1192.
- [3] a) T. Nakajima, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *28*, 219–238; b) T. Nakajima, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1972**, *32*, 1–42.
- [4] R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, John Wiley & Sons, New York **1990**.
- [5] a) G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, *Synthesis* **1980**, 124–125; b) H. Schnell, H. Krimm, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 662–668.
- [6] a) M. Miocque, J.M. Vierfond, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1896–1900; b) M. Miocque, J.M. Vierfond, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1901–1907; c) M. Miocque, J.M. Vierfond, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1907–1910.
- [7] a) J.A. Zoltewicz, *Top. Curr. Chem.* **1975**, *59*, 33–64; b) C.F. Bernasconi, *Chimia* **1980**, *34*, 1–11; c) C.F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 147–152; d) J.F. Bunnett, *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 312–315.
- [8] a) J. Meisenheimer, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *323*, 205–246; b) G. Illuminati, F. Stegel, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *34*, 305–444; c) G.A. Artamkina, M.P. Egorov, I.P. Beletskaya, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 427–459.
- [9] a) R.W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, New York **1967**; b) G. Wittig, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 752–759; c) J.D. Roberts, D.A. Semenov, H.E. Simmons, L.A. Carlsmith, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 601–611.
- [10] a) H.B. Ambroz, T.J. Kemp, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 353–365; b) H. Zollinger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 151–160.
- [11] H. Vorbrüggen, M. Maas, *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2659–2776.
- [12] a) H. Vorbrüggen, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *49*, 117–192; b) M.J. Tanga, J.E. Bupp, T.K. Tochimoto, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1641–1645; c) C.K. McGill A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1–79.

Übersichtsartikel und Monographien zu Kapitel 7

Aromaticity: a Theoretical Concept of Immense Practical Importance, T.M. Krygowski, M.K. Cyrański, Z. Czarnocki, G. Häfelinger, A.R. Katritzky, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1783–1796.

Measuring Aromaticity by NMR, R.H. Mitchell, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1301–1315.

Die Hammett-Gleichung – und was daraus in fünfzig Jahren wurde, J. Shorter, *Chem. unserer Zeit* **1985**, *19*, 197–208.

Isokinetic Relationship, Isoequilibrium Relationship and Enthalpy-Entropy Compensation, L. Liu, Q.-X. Guv, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 673–695.

Chemie der Fullereene, A. Hirsch, *Chem. unserer Zeit* **1994**, *28*, 79–87.

Heightened Selectivity in Aromatic Nitrations and Chlorinations by the Use of Solid Supports and Catalysts, L. Delaude, P. Laszlo, K. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 607–613.

Advances in the Synthesis of Aromatic Iodo-compounds, E.V. Merkushev, *Russ. Chem. Rev.* **1984**, *53*, 343–350.

Nitronium Salts in Organic Chemistry, Y.V. Guk, M.A. Ilyushin, E.L. Golod, B.V. Gidaspov, *Russ. Chem. Rev.* **1983**, *52*, 284–297.

Some New Synthetic Reagents and Reactions, G.A. Olah, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 330–336.

The Reimer-Tiemann Reaction, H. Wynberg, E.W. Meijer, *Org. React.* **1982**, *28*, 1–36.

The Gattermann Synthesis of Aldehydes, W. E. Truce, *Org. React.* **1957**, *9*, 37–72.

Formylating agents, G.A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 671–686.

Cine- and tele-Substitution Reactions, J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1639–1662.

Recent Synthetic Advances in the Nucleophilic Amination of Benzenes, A.J. Belfield, G.R. Brown, A.J. Foubister, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11399–11428.

Neue Aspekte der nucleophilen Substitution an Arenen, M. Małosza, *Chem. unserer Zeit* **1996**, *30*, 134–140.

Mechanisms and Reactivity in Electron Transfer Induced Aromatic Nucleophilic Substitution. Recent Advances. J.-M. Savéant, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10117–10165.

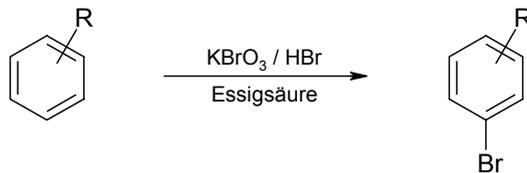
Radical Reactions of Arenediazonium Ions: An Easy Entry into the Chemistry of Aryl Radical, C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792.

Calixarenes – The Third Generation of Supramolecules, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8933–8968.

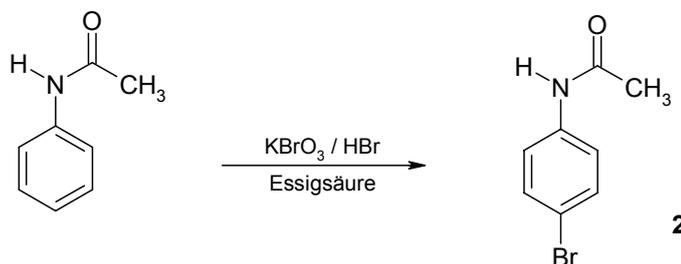
7.1 Elektrophile aromatische Halogenierung zu Arylhalogeniden

Einführung

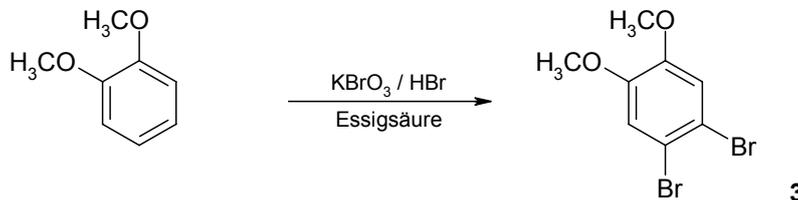
7.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromierung von aktivierten Aromaten mit Kaliumbromat und Bromwasserstoffsäure



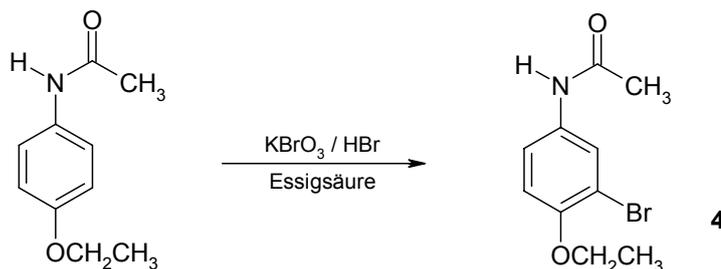
7.1.2 Bromierung von Acetanilid zu 4-Bromacetanilid (2)



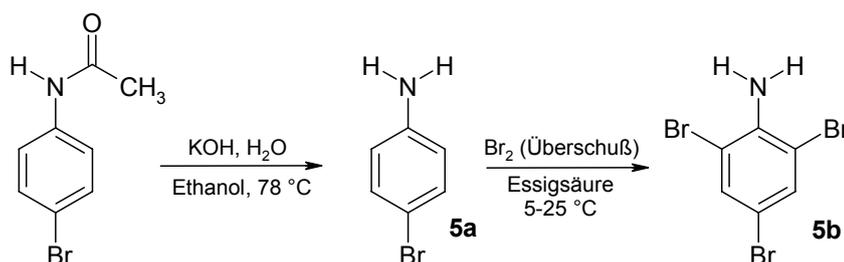
7.1.3 Bromierung von 1,2-Dimethoxybenzol zu 1,2-Dibrom-4,5-dimethoxybenzol (3)



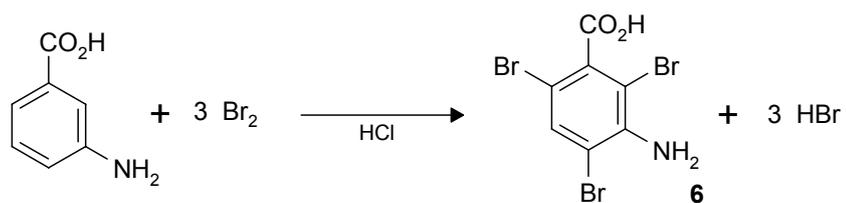
7.1.4 Bromierung von 4-Ethoxyacetanilid (Phenacetin) zu 3-Brom-4-ethoxyacetanilid (4)



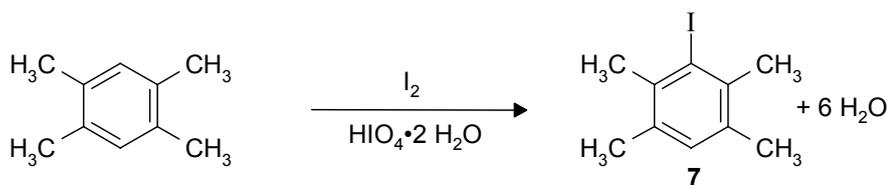
7.1.5 Bromierung von 4-Bromacetanilid zu 2,4,6-Tribromanilin (5b)



7.1.6 Bromierung von 3-Aminobenzoessäure zu 3-Amino-2,4,6-tribrombenzoessäure (6)



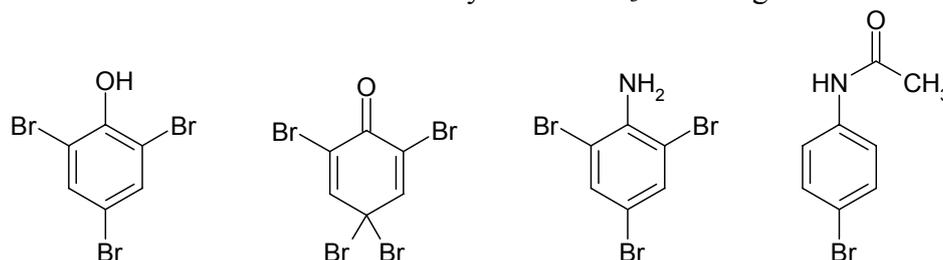
7.1.7 Iodierung von 1,2,4,5-Tetramethylbenzol (Durol) zu 1-Iod-2,3,5,6-tetramethylbenzol (7)



Einführung

Die wichtigsten Halogenierungen von aromatischen Kohlenwasserstoffen sind die Chlorierungen und die Bromierungen, die experimentellen Bedingungen hängen von der Reaktivität ab.

- Aktivierte Aromaten wie Phenol oder Anilin reagieren bereits mit wässriger Brom-Lösung zu 2,4,6-Tribromphenol bzw. Tetrabromchinolon und 2,4,6-Tribromanilin. An Stelle von elementarem Brom kann das System KBrO_3/HBr eingesetzt werden.^[1]



- Die Monohalogenierung dieser aktivierten aromatischen Kohlenwasserstoffe gelingt nur unter speziellen Bedingungen. Phenole lassen sich z.B. bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ in Gegenwart von *tert*-Butylamin mit Brom in *ortho*-Position monobromieren.^[2]

In Acetanilid wird das freie Elektronenpaar der Amino-Gruppe durch das Amid in Anspruch genommen, die Aktivierung des Aromaten wird deutlich verringert. Die Bromierung erfolgt ausschließlich in *para*-Position zum 4-Bromacetanilid.

- Für die Monobromierung in 4-Stellung reaktiver Aromaten stehen eine ganze Reihe von Reagentien zur Verfügung: Dioxan • Br_2 , Pyridin/ Br_2 ,^[3] DMSO/ Br_2 ,^[4] $\text{F}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{Br}$,^[5] $\text{Ti}(\text{OAc})_3/\text{Br}_2$,^[6] Br_2 auf Graphit,^[7] IBr (in situ erzeugt),^[8] BrCl (in situ erzeugt).^[9]
- Die *para*-Chlorierung von Phenolen, Phenolethern und Aminen gelingt mit *N*-Chloraminen^[10] und *S*-Chlordimethylsulfoniumchlorid ($\text{Me}_2\text{SCl}^{\oplus} \text{Cl}^{\ominus}$).^[11]

Die Chlorierung und Bromierung nicht aktivierter aromatischer Kohlenwasserstoffe, auch von Benzol selbst, gelingt nur in Gegenwart von Katalysatoren, z.B. FeCl_3 , FeBr_3 oder Eisenpulver.^[12a] Mit KBrO_3 in wässriger Schwefelsäure (50%) gelingt die Bromierung auch ohne Katalysator (z.B. Nitrobenzol \rightarrow 3-Bromnitrobenzol, Ausb. 76–91%).^[12b,c]

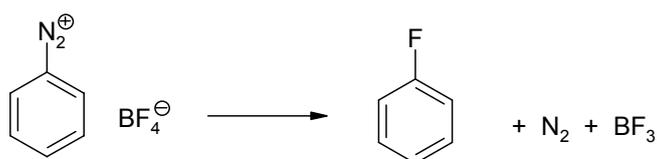
- Da das Elektrophil Hal^{\oplus} ist, sind Reagentien mit Hal^{\oplus} besonders gute Halogenierungsmittel, z.B. HOBr , HOCl ,^[13] *N*-Bromsuccinimid oder $\text{R}_4\text{N}^{\oplus}\text{Hal}_3^{\ominus}$.^[14] Ein besonders reaktives Chlorierungsreagens ist $\text{S}_2\text{Cl}_2/\text{AlCl}_3$ in SO_2Cl_2 .^[15]

- Bei der Halogenierung von Alkylbenzolen ist zu beachten, dass **Kernchlorierungen** bevorzugt in Gegenwart von **Katalysatoren** in der **Kälte**, **Seitenkettenchlorierungen** in der **Siedehitze** im **Sonnenlicht** stattfinden (**KKK** vs. **SSS-Regel**).
- Die Synthese **iodsubstituierter aromatischer Kohlenwasserstoffe** stellt eine Besonderheit dar, da I_2 für die elektrophile aromatische Substitution nicht reaktiv genug ist. Elementares Iod reagiert nur in Gegenwart von Oxidantien (Bildung eines reaktiven Elektrophils), z.B. HNO_3 , HIO_3 , SO_3 , CH_3CO_3H , H_2O_2 . Gute Iodierungsreagentien sind auch ICl , IF ,^[16] ICN /Lewis-Säure, I_2/Cu -Salze,^[17] $I_2/SbCl_5$,^[18] I_2/Al_2O_3 ,^[19] $I_2/TIOAc$.^[20]

Die Iodierung in Gegenwart von Oxidantien entzieht dem Medium die Iodid-Ionen, die die gebildeten Aryliodide wieder reduzieren und damit enthalogenieren können.



- Die **direkte Fluorierung** aromatischer Kohlenwasserstoffe hat wegen der hohen Reaktivität des Fluors keine große präparative Bedeutung. Die S_N1Ar -Substitution von Aryldiazoniumsalzen durch F^\ominus (**Schiemann-Reaktion**) ist die präparativ wichtigste Reaktion zur Darstellung fluorsubstituierter Aromaten.^[21]



Literatur

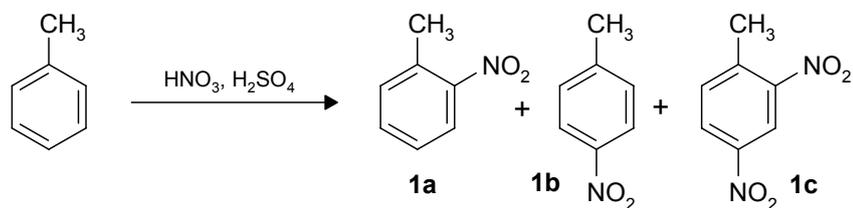
- [1] P.F. Schatz, *J. Chem. Educ.* **1976**, *73*, 267.
- [2] D.E. Pearson, R.D. Wysong, C.V. Breder, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2358–2360.
- [3] C.V. Wilson in *Organic Syntheses Coll. Vol. 3* (Hrsg. E.C. Horning), J. Wiley & Sons, New York, **1955**, S. 575–576
- [4] P.A. Zoretic, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1867–1868.
- [5] R.N. Haszeldine, A.G. Sharpe, *J. Chem. Soc.* **1952**, 993–1001.
- [6] E.C. Taylor, H. W. Altland, G. McGillivray, A. McKillop, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5285–5288.
- [7] A.P. Lecuyer, J.L. Luche, H.B. Kagan, G. Collin. C. Mazieres., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1690–1692.
- [8] R.B. Sandin, W.V. Drake, F. Leger in *Organic Syntheses Coll. Vol. 2* (Hrsg. A.H. Blatt), J. Wiley & Sons, New York, **1943**, S. 196–197.
- [9] C.O. Obenland, *J. Chem. Educ.* **1964**, *41*, 566.
- [10] a) J.R. Lindsay Smith, L.C. McKeer, J.M. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1989**, 1529–1536; b) J.R. Lindsay Smith, L.C. McKeer, J.M. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1989**, 1537–1534.
- [11] G.A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, *Synthesis* **1986**, 868–870.

- [12] a) P.B.D. de la Mare, „*Electrophilic Halogenation*“, Cambridge University Press, Cambridge, **1976**; b) J.J. Harrison, J.P. Pellegrini, C.M. Selwitz, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2169–2171; c) A. Groweiss, *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, *4*, 30–33.
- [13] S.O. Nwaukwa, P.M. Keehn, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 799–804.
- [14] S. Kajigaeshi, M. Moriwaki, T. Tanaka, S. Fujisaki, T. Kakinami, T. Okamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1990**, 897–899.
- [15] M. Ballester, C. Molinet, J. Castañer, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4254–4258.
- [16] S. Rozen, D. Zamir, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3552–3555.
- [17] W.C. Baird, J.H. SurrIDGE, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3436–3442.
- [18] S. Uermura, A. Onoe, M. Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 147–150.
- [19] R.M. Pagni, G.W. Kabalka, R. Boothe, K. Gaetano, L.J. Stewart, R. Conaway, C. Dial, D. Gray, S. Larson, T. Luidhardt, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4477–4482.
- [20] R.C. Cambie, P.S. Rutledge, T. Smith-Palmer, P.D. Woodgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1976**, 1161–1164.
- [21] H. Suschitzky, *Adv. Fluorine Chem.* **1965**, *4*, 1–27.

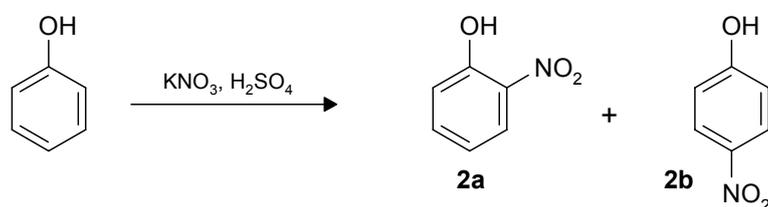
7.2 Elektrophile aromatische Nitrierung; Kupplung von Diazoniumsalzen zu Azofarbstoffen

Einführung

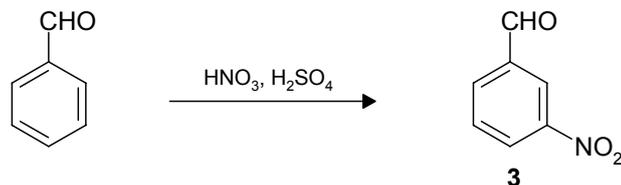
7.2.1 Nitrierung von Toluol zu 2-Nitrotoluol (**1a**), 4-Nitrotoluol (**1b**) und 2,4-Dinitrotoluol (**1c**)



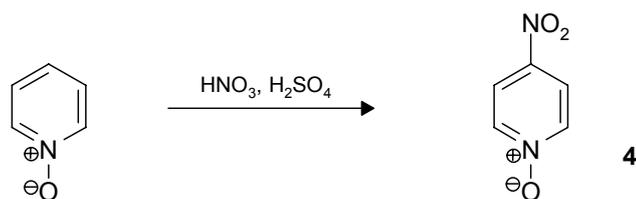
7.2.2 Nitrierung von Phenol zu 2-Nitrophenol (**2a**) und 4-Nitrophenol (**2b**)



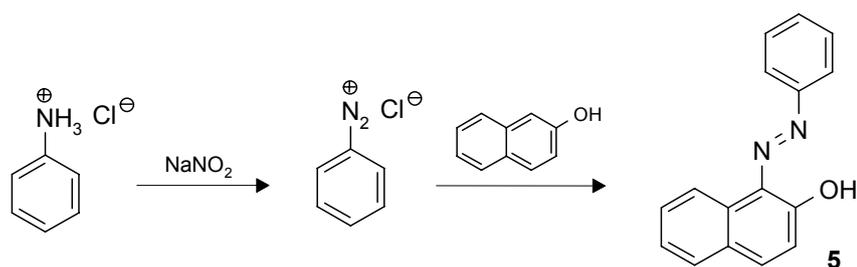
7.2.3 Nitrierung von Benzaldehyd zu 3-Nitrobenzaldehyd (**3**)



7.2.4 Nitrierung von Pyridin-*N*-oxid zu 4-Nitropyridin-*N*-oxid (**4**)

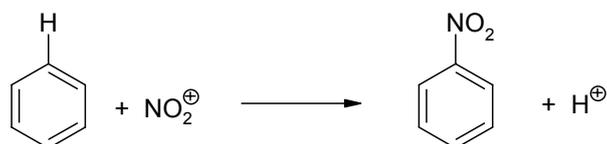


7.2.5 Azokupplung von Benzoldiazoniumchlorid mit 2-Naphthol zu 1-Phenylazo-2-naphthol (**5**)



Einführung

- Die Nitrierung aromatischer Kohlenwasserstoffe^[1] ist eine der wichtigsten Substitutionsreaktionen, Elektrophil ist das Nitroniumion NO_2^\oplus .^[2]

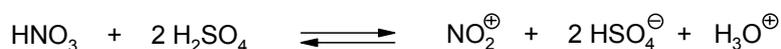


- Reaktive Aromaten, Phenole, Amine, Pyrrole, Furane, Thiophene werden bereits durch halbkonz. Salpetersäure nitriert. Sehr milde Nitrierungsreagentien sind Acetylnitrat ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{Ac}_2\text{O}$),^[3] Trifluoracetylnitrat (aus NH_4NO_3 und Trifluoressigsäureanhydrid)^[4] und das Nitronium-trifluormethylsulfonat ($\text{NO}_2^\oplus\text{CF}_3\text{SO}_3^\ominus$),^[5] das die Nitrierung aktivierter Aromaten bei $-110\text{ }^\circ\text{C}$ bis $30\text{ }^\circ\text{C}$ in hohen Ausbeuten erlaubt. Phenole können sehr schonend in einem 2-Phasensystem (Ether/Wasser) durch NaNO_3/HCl in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ überwiegend *ortho*-nitriert werden.^[6]
- Für die Nitrierung überwiegend aktivierter Aromaten unter milden Bedingungen stehen zahlreiche weitere Reagentien zur Verfügung:
 - PhCONO_3 (aus PhCOCl und AgNO_3)^[7]
 - NO_2BF_4 , NO_2PF_6 ^[8]
 - $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ auf Tonerde (Claycop, *para*-Selektivität)^[9]
 - $\text{EtONO}_3/\text{H}^\oplus$
 - $\text{N}_2\text{O}_5/\text{P}_2\text{O}_5$ in CCl_4 ^[10]
 - N_2O_4 ^[11]
 - $\text{NaNO}_2/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ^[12]
 - $\text{C}(\text{NO}_2)_4$ (z.B. Nitrierung von Tyrosin bei $\text{pH} = 8$, $20\text{ }^\circ\text{C}$)^[13]

Da die Nitrogruppe das aromatische System stark desaktiviert, findet eine Mehrfachnitrierung normalerweise nicht statt.

- Benzol selbst, Alkylbenzole und desaktivierte Aromaten werden erst durch eine 1:1-Mischung von konz. Schwefelsäure und konz. Salpetersäure (**Nitriersäure**) nitriert.

Das Elektrophil entsteht durch eine Säure-Base-Reaktion:

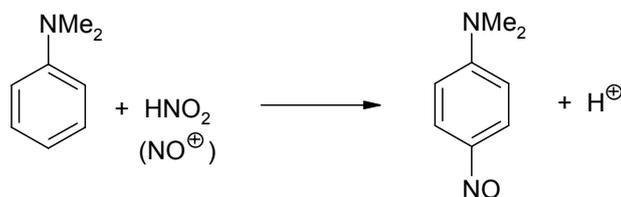


Zwischenstufe ist die protonierte Spezies $\text{H}_2\text{NO}_3^\oplus$.

In konz. HNO_3 liegt NO_2^+ im Gleichgewicht zu etwa 5% vor.^[14]



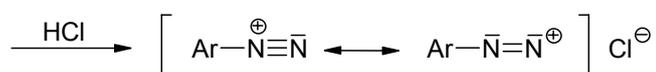
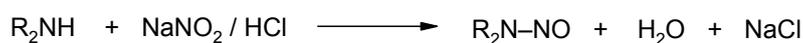
- Für die Mehrfachnitrierung von Nitrobenzolen, z.B. die Nitrierung von Toluol zu 2,4,6-Trinitrotoluol (**TNT**), sind rauchende Schwefelsäure und Salpetersäure bei 100 °C erforderlich (NO_2BF_4 in FSO_3H bei 150 °C führt zum gleichen Ergebnis).^[8]
- Amine liegen in stark saurer Lösung in protonierter Form Ar-NH_3^{\oplus} vor; die Ammoniumfunktion desaktiviert den Aromaten und ist *m*-dirigierend, während das freie Amin aktiviert und *o,p*-dirigiert. Diese Problematik lässt sich umgehen, wenn man *N*-acylierte Amine einsetzt.
- Mit Ausnahme der Nitroverbindungen, die als Sprengstoffe Bedeutung haben (Trinitrotoluol, Pikrinsäure (Nitroglycerin dagegen ist der HNO_3 -Triester des Glycerins!)) kommt den aromatischen Nitroverbindungen eine überragende Bedeutung als Zwischenprodukte zu.
- Die Reduktion aromatischer Nitroverbindungen ermöglicht die Darstellung zahlreicher aromatischer Stickstoffderivate (siehe [Kap. 6](#)). Die Reduktion zu aromatischen Aminen eröffnet über die Diazotierung den Zugang zu der großen Farbstoffklasse der Azoverbindungen (siehe unten).
- Im Gegensatz zur Nitrierung ist die **Nitrosierung** – wegen der geringen Reaktivität des Nitrosylkations^[15] – auf die reaktiven *N,N*-Dialkylaniline und Phenole beschränkt:



Reagentien für die Nitrosierung sind:

HNO_2 ; NOCl ; NOBr ; N_2O_3 ; das Nitrosylkation ist ca 10^{14} -mal weniger reaktiv als NO_2^{\oplus} .

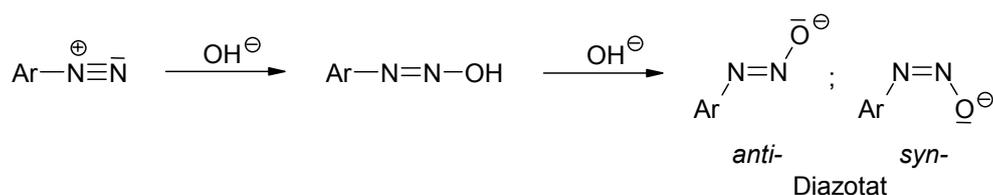
- Während die Umsetzung sekundärer Amine mit HNO_2 Nitrosamine liefert, bilden primäre aromatische Amine über die Nitrosamine hinaus Diazoniumsalze (**Diazotierung**), die bis +5 °C stabil sind und wegen ihrer Schlagempfindlichkeit nicht in Substanz isoliert, sondern direkt in wässriger Lösung weiter umgesetzt werden:



Diazoniumsalze sind wie NO^\oplus sehr schwache Elektrophile, die nur mit sehr reaktiven Aromaten, Aminen und Phenolen reagieren unter Bildung von **Azofarbstoffen (Azo-Kupplung)**.^[16]



Amine kuppeln bevorzugt in neutraler bis schwach saurer Lösung, Phenole in schwach alkalischer Lösung (Bildung der reaktiven Phenolate). In stark alkalischer Lösung ($\text{pH} > 11$) gehen die Diazoniumionen in die nicht mehr kuppelnden Diazotate über:



Literatur

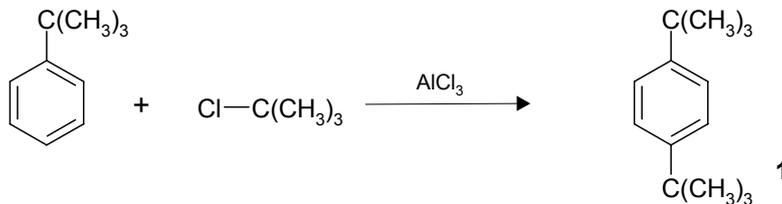
- [1] G.A. Olah, R. Malhotra, S.C. Narang, *Nitration, Methods and Mechanism*, VCH, New York, **1989**.
- [2] a) E.D. Hughes, C.K. Ingold, R.I. Reed, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2400–2440; b) E.S. Halberstadt, E.D. Hughes, C.K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2441–2452; c) V. Gold, E.D. Hughes, C.K. Ingold, G.H. Williams, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2452–2466; d) V. Gold, E.D. Hughes and C.K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2467–2473; e) C.A. Bunton, E.D. Hughes, C.K. Ingold, D.I.H. Jacobs, M.H. Jones, G.J. Minkoff, R.I. Reed, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2628–2656; f) J. Glazer, E.D. Hughes, C.K. Ingold, A.T. James, G.T. Jones, E. Roberts, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2657–2678; g) E.D. Hughes, G.T. Jones, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2678–2684.
- [3] K.I.H. Williams, S.E. Cremer, F.W. Kent, E.J. Sehm, D.S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3982–3988.
- [4] J.V. Crivello, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3056–3060.
- [5] a) C.L. Coon, W.G. Blucher, M.E. Hill, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4243–4248; b) zur Darstellung aus N_2O_5 und $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$ siehe: F. Effenberger, J. Geke, *Synthesis* **1975**, 40–41.
- [6] M. Quertani, P. Girard, H.B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4315–4318.
- [7] M.E. Kurz, L.T.A. Yang, E.P. Zahora, R.C. Adams, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2271–2277.
- [8] a) G.A. Olah, H.C. Lin, *Synthesis* **1974**, 444–445; b) G.A. Olah, S.J. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3684–3687; c) G.A. Olah, S.J. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4564–4571; d) Darstellung von NO_2BF_4 : G.A. Olah, S.J. Kuhn in *Organic Syntheses Coll. Vol. 5* (Hrsg. H.E. Baumgarten), J. Wiley & Sons, New York, **1973**, S. 480–485.
- [9] a) A. Cornelis, P. Laszlo, *Synthesis* **1985**, 909–918; b) P. Laszlo, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 121–127.
- [10] a) H. Feuer, A.T. Nielsen, *Nitro Compounds, Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, VCH, New York, **1990**, S. 267–365; b) D.H. Hey, J.A. Leonard, C.W. Rees, *J. Chem. Soc.* **1962**, 4579–4584; c) Herstellung von N_2O_5 : N.S. Gruenhut, M. Goldfrank, M.L. Cushing, G.V.

- Caesar in *Inorganic Syntheses Vol. 3* (Hrsg. L.F. Audrieth), McGraw-Hill Book Company Inc. **1950**, S. 78.
- [11] a) F. Radner, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1983**, 37, 65–67; b) E.V.D. Tao, C.F. Christie Jr., *Org. Prep. Proc. Int.* **1972**, 4, 300–301.
- [12] S. Uemura, A. Toshimitsu, M. Okano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1978**, 1076–1079.
- [13] a) Herstellung von Tetranitromethan: P. Liang in *Organic Syntheses Coll. Vol. 3* (Hrsg. E.C. Horning), J. Wiley & Sons, New York, **1955**, S. 803–805; b) J.F. Riordan, M. Sokolovsky, B.L. Vallee, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4104–4105; c) D.S. Tawfik in *Protein Protocols Handbook* (2nd Edition), Hrsg. J.M. Walker, Humana Press Inc., Totowa **2002**, S. 469–472.
- [14] D.J. Belson, A.N. Strachan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, 2, 15–19.
- [15] B.C. Challis, R.J. Higgins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1972**, 2365–2368.
- [16] a) I. Szele, H. Zollinger, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 112, 1–66; b) H. Zollinger, *Color Chemistry*, VCH, New York, **1987**, 85–145.

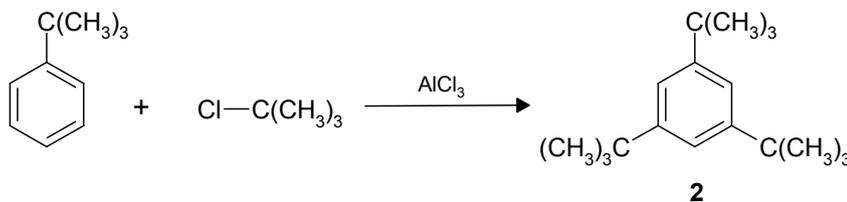
7.3 Elektrophile aromatische Alkylierung, Hydroxyalkylierung, Acylierung und Formylierung

Einführung

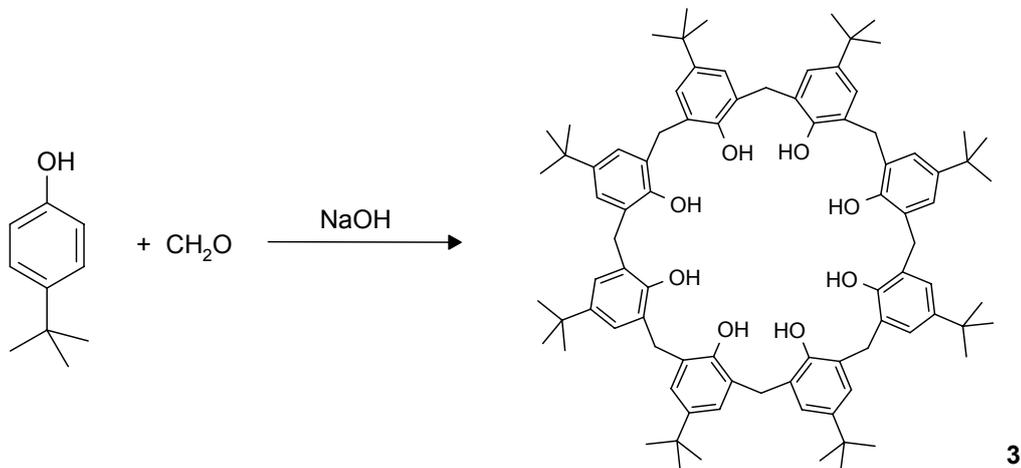
7.3.1 *Friedel-Crafts*-Alkylierung von *tert*-Butylbenzol mit einem Äquivalent *tert*-Butylchlorid zu 1,4-Di-*tert*-butylbenzol (**1**)



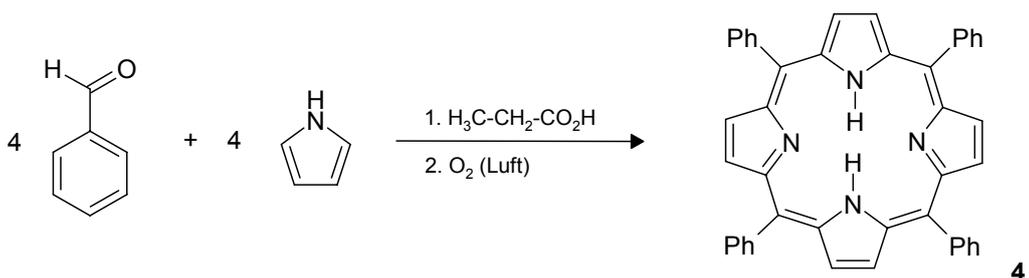
7.3.2 *Friedel-Crafts*-Alkylierung von *tert*-Butylbenzol mit überschüssigem *tert*-Butylchlorid zu 1,3,5-Tri-*tert*-butylbenzol (**2**)



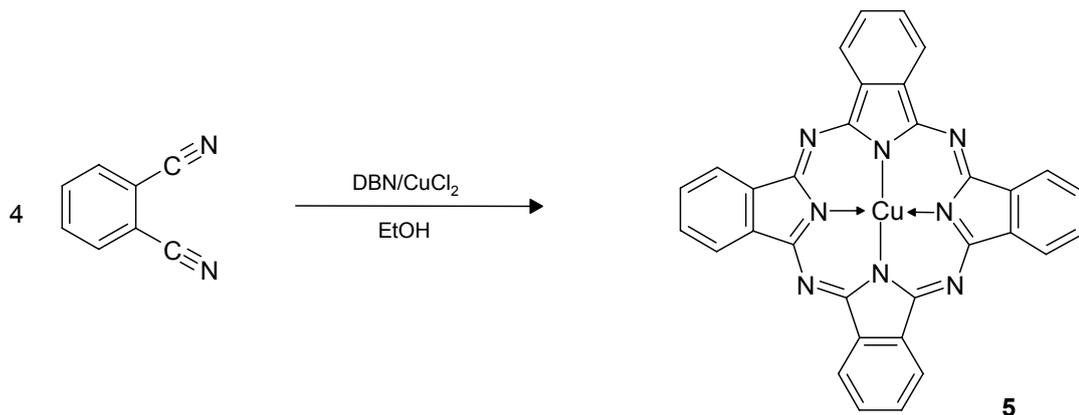
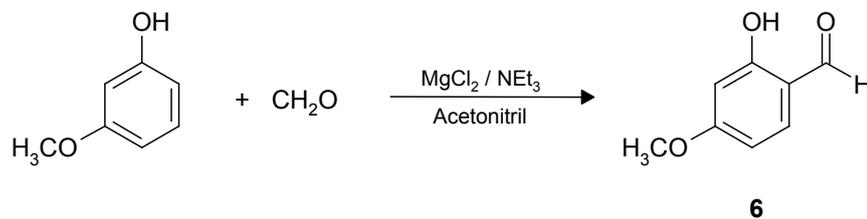
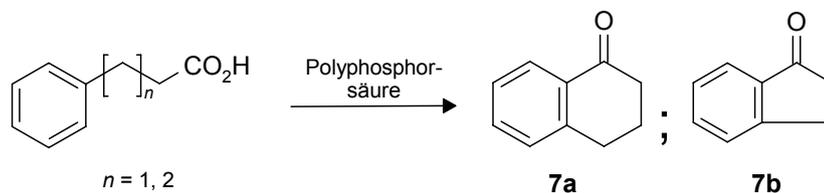
7.3.3 *ortho*-Hydroxymethylierung von 4-*tert*-Butylphenol mit Formaldehyd zu 4-*tert*-Butyl-calix[8]aren (**3**)



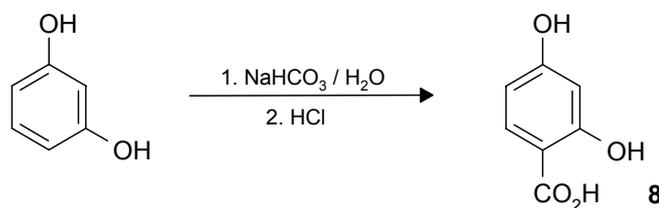
7.3.4 Säurekatalysierte Umsetzung von Pyrrol mit Benzaldehyd zu Tetrahydro-*meso*-tetraphenylporphyrin, Oxidation zu *meso*-Tetraphenylporphyrin (**4**)



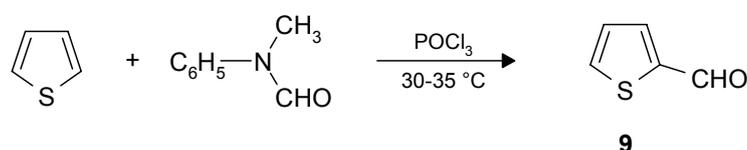
7.3.5 Umsetzung von Phthalonitril zu Kupfer-Phthalocyanin (5)

7.3.6 *ortho*-Formylierung von 3-Methoxyphenol mit Formaldehyd in Gegenwart von MgCl₂/Triethylamin zu 4-Methoxysalicylaldehyd (6)7.3.7 Intramolekulare Acylierung von 4-Phenylbuttersäure ($n=2$) zu 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-on (α -Tetralon) (7a) und von 3-Phenylpropionsäure ($n=1$) zu 2,3-Dihydroindan-1-on (α -Indanon) (7b)

7.3.8 Carboxylierung von 1,3-Dihydroxybenzol (Resorcin) zu 2,4-Dihydroxybenzoesäure (8)



7.3.9 Formylierung von Thiophen zu 2-Formylthiophen (9) (Vilsmeier-Reaktion)



Einführung

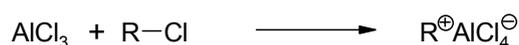
- Der **Friedel-Crafts-Alkylierung** kommt in der Aromatenchemie wegen ihrer breiten Anwendbarkeit große präparative Bedeutung zu.^[1]



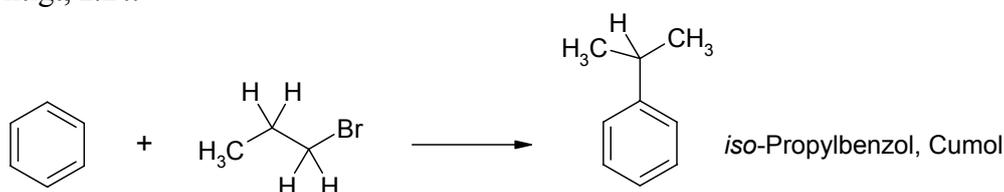
Alkylierungsmittel sind Alkylhalogenide (Reaktivität $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$)^[2] in Gegenwart von Lewis-Säuren als Katalysatoren, zumeist wasserfreies Aluminiumchlorid (Aktivitätsskala der Katalysatoren: $\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{GaCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{BF}_3$).^[3a]

Die Methansulfonate sekundärer Alkohole eignen sich in Gegenwart von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder TfOH ebenfalls zu **Friedel-Crafts-Alkylierungen**.^[3b]

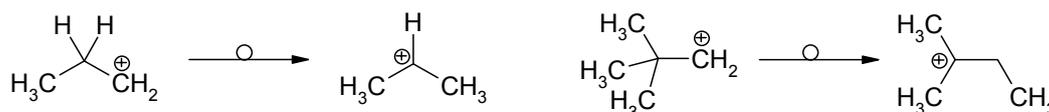
- Das Elektrophil ist praktisch in allen Fällen ein Carbeniumion.^[4]



Der präparative Wert der Alkylierung wird häufig durch Umlagerungsreaktionen beeinträchtigt, z.B.:

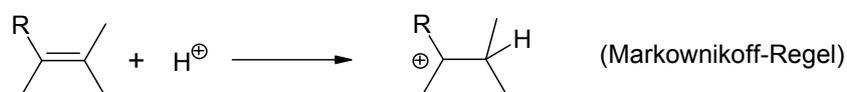


n-Propylbenzol ist nur Nebenprodukt. Ursache ist die Umlagerung primärer in sekundäre und tertiäre Carbeniumionen:



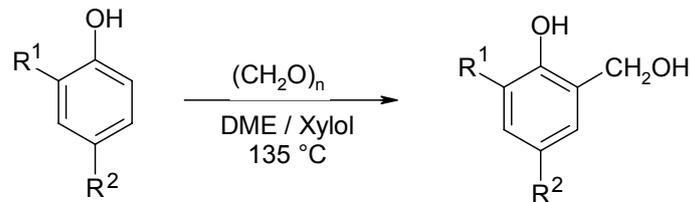
Dichlormethan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff reagieren mit Benzol/ AlCl_3 zu Ph_2CH_2 , Ph_3CH und Ph_3CCl .

- Alkene und Alkohole sind ebenfalls geeignete Edukte für **Friedel-Crafts-Alkylierungen**; in Gegenwart von Protonen oder *Lewis*-Säuren bilden sich in situ Carbeniumionen.^[1]

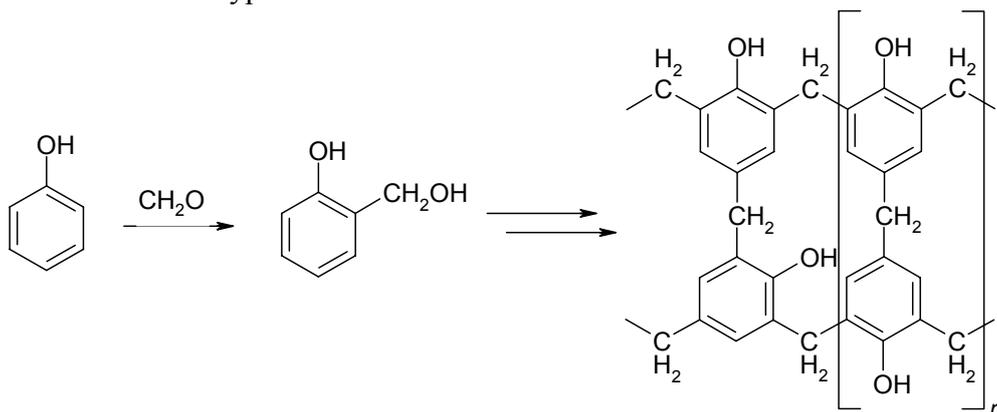


In Phenolen und Aminen kommt der aktivierende Effekt der *Lewis*-Säure wegen der Komplexbildung mit den OH- bzw. NH_2 -Gruppen nicht zum Tragen.

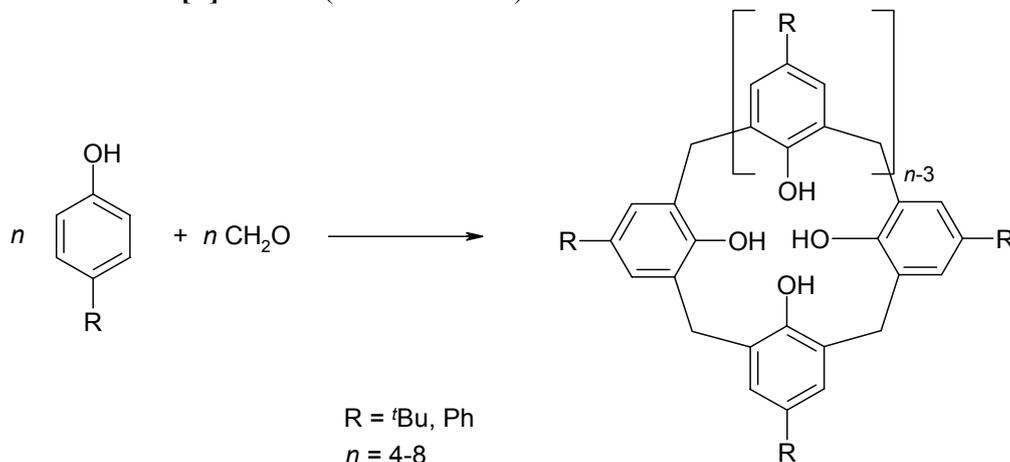
- Wichtige elektrophile aromatische Substitutionen sind auch die **Hydroxymethylierung** (Hydroxyalkylierung),^[5] die **Chlormethylierung**^[6] und die **Aminomethylierung**^[7] von Aromaten.
- Die Hydroxymethylierung von Phenolen mit Formaldehyd wird sowohl allgemein basen- wie säurekatalysiert in wässrigen und nicht wässrigen Lösungsmitteln beschrieben. Die unkatalysierte *ortho*-Monohydroxymethylierung mit überschüssigem Paraformaldehyd zu Salicylalkoholen gelingt mit 70–96% Ausbeute im Autoklaven.^[5]



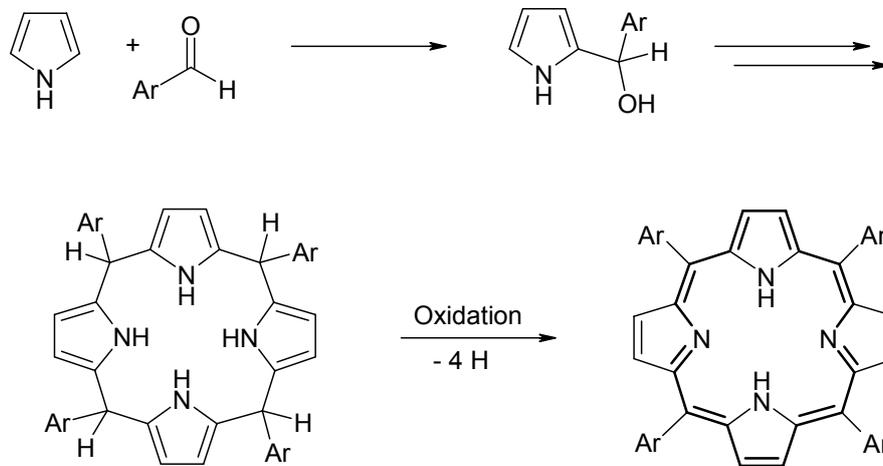
- Bei der Hydroxymethylierung mit Formaldehyd in der **Bakeland-Lederer-Manasse-Reaktion** ist $[\text{CH}_2\text{OH}]^\oplus$ das Elektrophil, mit Phenol bilden sich als Folge einer dreifachen Substitution in 2-, 4- und 6-Stellung technisch interessante Phenol-Formaldehyd-Harze vom Bakelit-Typ.



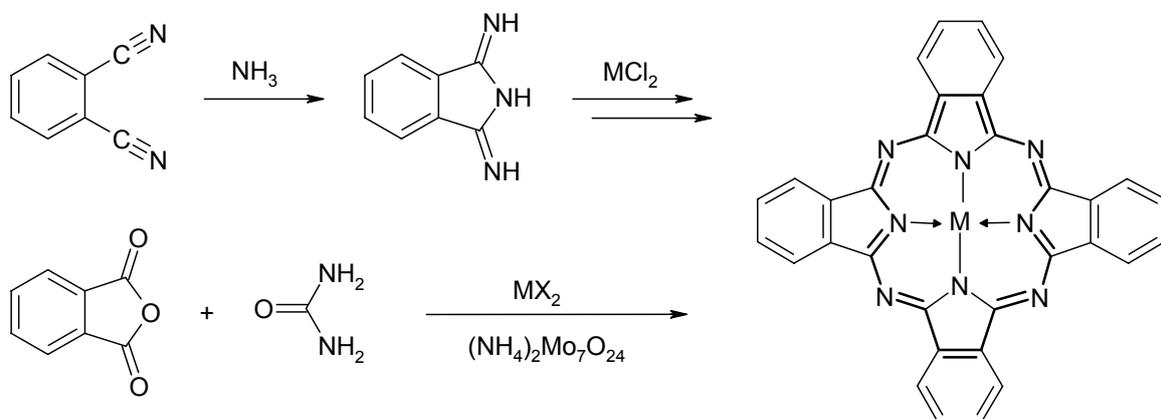
- In 4-Position *tert*-Butyl- oder aryl-substituierte Phenole reagieren mit Formaldehyd in 2- und 6-Stellung über Hydroxymethylierungsreaktionen zu cyclischen Oligomeren, den so genannten **Calix[n]arenen** (Calix = Kelch).^[8]



- Zu den Hydroxyalkylierungsreaktionen gehört auch die säurekatalysierte Umsetzung von aromatischen Aldehyden mit Pyrrol zu Tetrahydro-*meso*-tetraarylporphyrinen, die zu *meso*-Tetraarylporphyrinen oxidiert (dehydriert) werden.^[9]

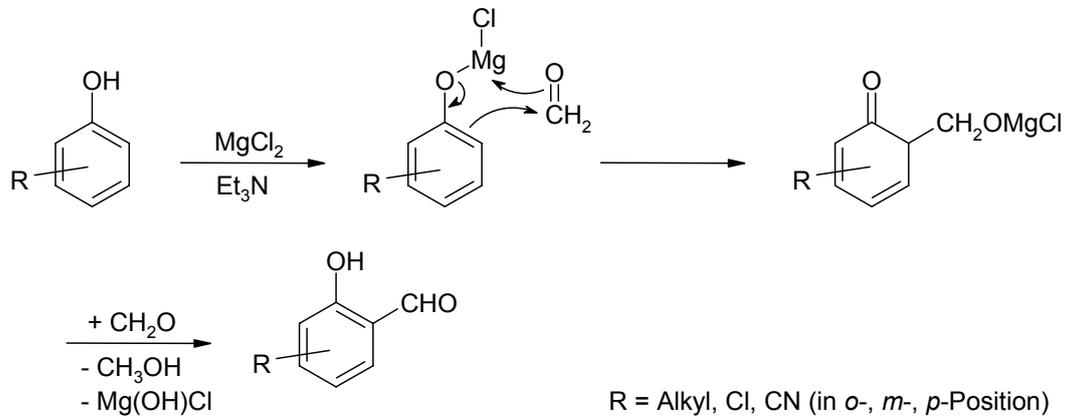


- Vom *meso*-Tetraazaporphyrin leiten sich die Phthalocyanine ab. Die Umsetzung von Phthalonitril mit Ammoniak liefert die metallfreien Phthalocyanine (M = 2 H). Es ist gesichert, dass die Bildung der Phthalocyanine über 1,3-Diimino-isoindoline verläuft.^[10]
- Die Umsetzung von Phthalonitril mit Metallsalzen (z.B. CuCl₂) in Gegenwart von DBN in siedenden Ethanol liefert in hohen Ausbeuten die Metallophthalocyanine, z.B. M=Cu.^[10c]

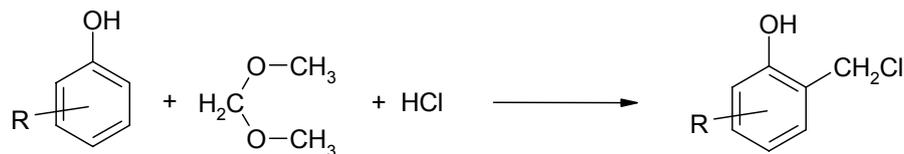


- Die Phthalocyanin-Bildung aus Phthalsäureanhydrid und Harnstoff erfolgt in Gegenwart von Metallsalzen. Diese Methode ist auf die Darstellung der Metallsalze der Phthalocyanine beschränkt.^[11]
- Sowohl die Porphyrine als auch die Phthalocyanine sind **Hückel-aromatische 18- π -Systeme** ((4n+2) π -Elektronen, n=4).

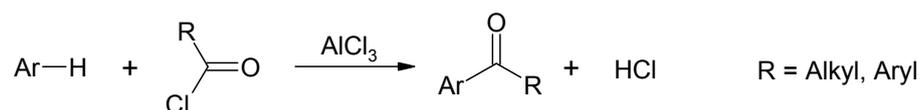
- Einen Spezialfall der Hydroxymethylierung stellt die **ortho-Formylierung** von Phenolen mit Formaldehyd in Gegenwart von $\text{MgCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ dar.^[12] Das intermediär gebildete Hydroxymethylderivat wird durch ein zweites Mol Formaldehyd unter Hydridübertragung zum Formylderivat oxidiert.



- Der Hydroxymethylierung von reaktiven Aromaten verwandt ist die **Chlormethylierung**, z.B. mit Formaldehyddimethylacetal/ HCl .^[13,6]

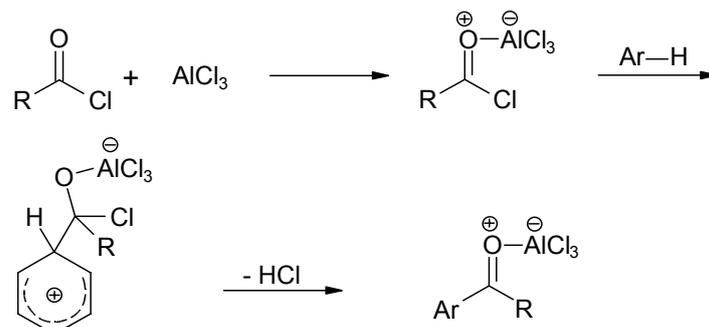


- Der **Friedel-Crafts-Acylierung** zu Arylketonen kommt ebenfalls erhebliche präparative Bedeutung zu.^[14]

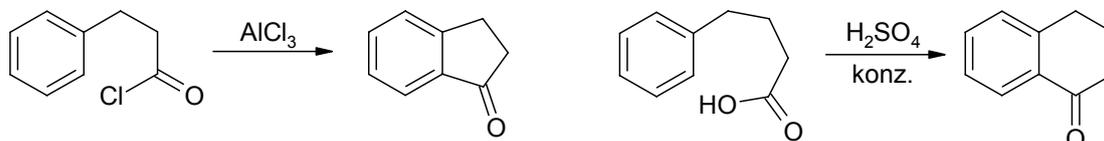


Neben Säurechloriden können Carbonsäuren und Carbonsäureanhydride eingesetzt werden. Im Gegensatz zur Alkylierung sind hier keine Umlagerungen möglich, die desaktivierenden Ketogruppen im Produkt erlauben überdies keine Weiterreaktion.^[15]

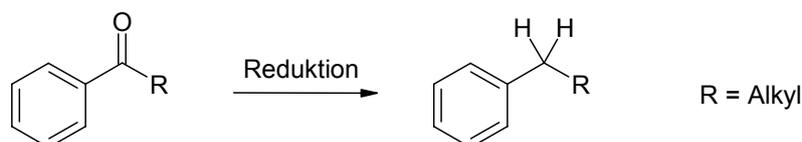
- Da die Lewis-Säure mit dem Säurechlorid wie mit der Ketocarbonylgruppe komplexiert, muss mehr als 1 Moläquivalent AlCl_3 eingesetzt werden.^[16]



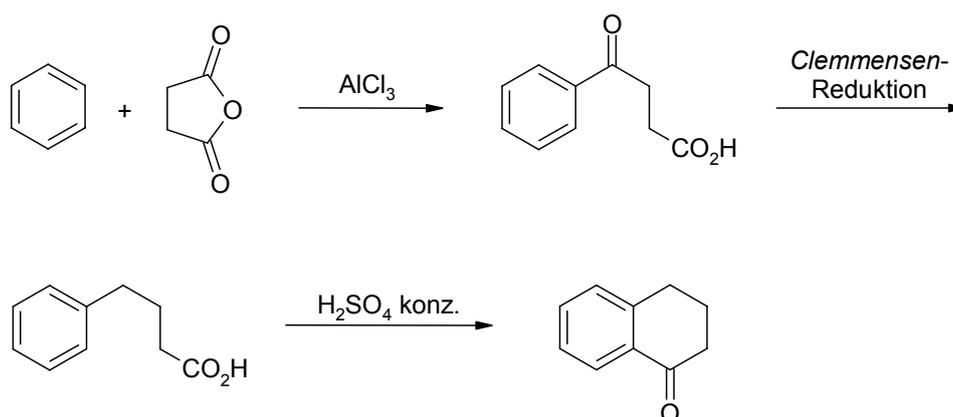
- Präparativ wichtige Varianten der *Friedel-Crafts*-Acylierung sind Ringschlussreaktionen,^[17] die mit Säurechloriden wie mit Säureanhydriden und freien Carbonsäuren möglich sind. Freie Säuren können mit konz. Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure cyclisiert werden:



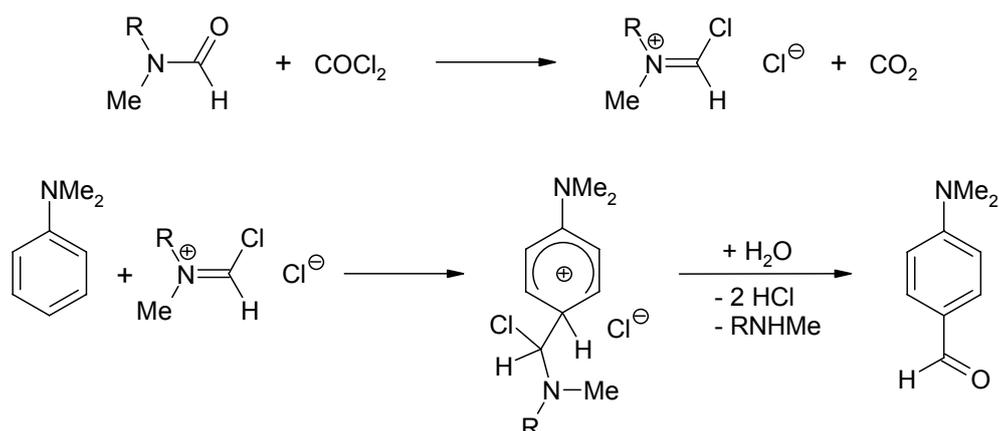
- Für die *Friedel-Crafts*-Acylierung steht eine ganze Reihe weiterer Reagentien zur Verfügung:
 - Polyphosphorsäure (Acylierung mit Malonsäuren).^[18]
 - $\text{TiCl}_4/\text{TiCl}(\text{OTf})_3$ (Acylierung mit Carbonsäureanhydriden).^[19]
 - $\text{Al}_2\text{O}_3/(\text{F}_3\text{CO})_2\text{O}$ (Acylierung aromatischer Ether mit Carbonsäuren).^[20]
 - $\text{Ln}(\text{OTf})_3/\text{LiClO}_4$ (Acylierung mit Acetanhydrid).^[21]
- Die Keto-Gruppe der durch *Friedel-Crafts*-Acylierung zugänglichen Arylketone kann zur CH_2 -Gruppe reduziert werden; dies erlaubt die Darstellung isomerenfreier Alkylbenzole, während es bei der *Friedel-Crafts*-Alkylierung zu Umlagerungsreaktionen und Mehrfachalkylierungen kommen kann (siehe oben).



- Als **Haworth-Reaktion** bezeichnet man die nachfolgende Reaktionsfolge.^[22]

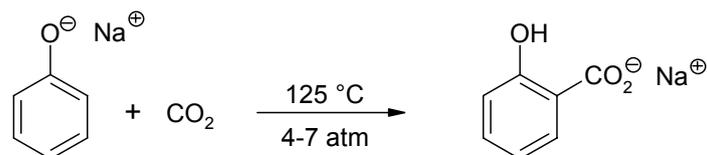


- Die Formylierung reaktiver aromatischer Kohlenwasserstoffe (Phenole, Amine, Azulene, Thiophen, Pyrrol) nach *Vilsmeier* gelingt mit den Reagentien $\text{Me}_2\text{NCHO} / \text{POCl}_3$, COCl_2 oder $\text{Ph}(\text{Me})\text{NCHO}/\text{POCl}_3$. Als reaktive Elektrophile treten Formimidchloride auf.^[23]



Formylierungsreaktionen von aromatischen Kohlenwasserstoffen sind auch möglich mit:

- $\text{Zn}(\text{CN})_2/\text{HCl}$ (**Gattermann-Reaktion**)^[24]
- $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ (**Reimer-Tiemann-Reaktion**)^[25]
- Das stark nucleophile Phenolat reagiert auch mit CO_2 als schwachem Elektrophil: So lassen sich Alkalimetallphenolate nach **Kolbe-Schmitt** carboxylieren.^[26]



Polyphenole, z.B. Resorcin, Brenzkatechin oder Phloroglucin werden bereits durch K_2CO_3 in wässriger Lösung carboxyliert.

Literatur

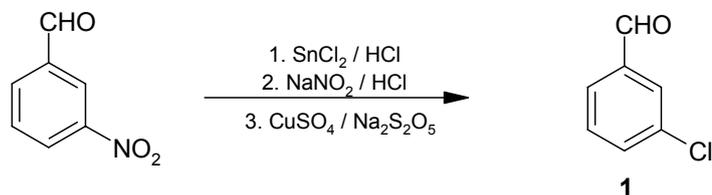
- [1] R.M. Roberts, A.A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry*, Marcel Decker, New York **1984**.
- [2] H.C. Brown, H. Jungk, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5584–5589.
- [3] a) G.A. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4834–4838; b) H. Kotsuki, T. Ohishi, M. Inoue, T. Kojima, *Synthesis* **1999**, 603–606.
- [4] R. Raylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, New York **1990**.
- [5] a) G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, *Synthesis* **1980**, 124–125; b) G. Casiraghi, G. Casnati, A. Pochini, G. Puglia, R. Ungano, G. Sartori, *Synthesis* **1981**, 143–146.
- [6] R.C. Fuson, C.H. Mc Keever, *Org. React.* 1, 63 (**1942**).
- [7] a) H.E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85–181, b) H.E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 181–212.
- [8] a) D.M. Roundhill in *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Elsevier Ltd. Oxford, UK, **2004**, 1, 485–491; b) V. Böhmer, *Liebigs Ann.* **1997**, 2019–2030.
- [9] a) A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 476; b) J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827–836.

- [10] a) *Phthalocyanines, Properties and Applications*, Vol. 1, Hrsg. C.C. Leznoff, A.B.P. Lever, VCH Publishers, New York **1989**, S. 16ff; b) A.W. Snow, J.R. Griffith, N.P. Marullo, *Macromolecules* **1984**, *17*, 1614–1624; c) H. Tomoda, E. Hibiya, T. Nakamura, H. Ito, S. Saito, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 1003–1006; d) P.J. Brach, S.J. Grammatica, O.A. Ossanna, L. Weinberger, *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 1403–1405; e) J.A. Elvidge, R.P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3536–3544.
- [11] a) F.H. Moser, A.L. Thomas, *The Phthalocyanines*, Vol. 1,2, CRC-Press, Boca Baton **1983**; b) J. Metz, O. Schneider, M. Hanack, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 1065–1071; c) K. Kasuga, M. Tsutsuo, *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *32*, 67–95; d) D.R. Boston, J.C. Bailar Jr., *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1578–1583.
- [12] N.U. Hofsløkken, L. Skattebøl, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258–262.
- [13] C.A. Buehler, F.K. Kirchner, G.F. Deebel in *Organic Syntheses Coll. Vol. 3* (Hrsg. E.C. Horning), J. Wiley & Sons, New York, **1955**, S. 468–468.
- [14] a) G.A. Olah in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Hrsg. G.A. Olah, Wiley, New York **1961–1963**, *Vol. 1*, S. 91ff; b) P.H. Gore in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Hrsg. G.A. Olah, Wiley, New York **1961–1963**, *Vol. 3*, S. 1–381; c) P.H. Gore, *Chem. Ind. (London)* **1974**, *18*, 727–731.
- [15] a) R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, 1422–1433; b) B. Mohr, V. Enkelmann, G. Wegner, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 635–638.
- [16] a) L.K. Tan, S. Brownstein, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 302–306; b) B. Chevrier, R. Weiss, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 12–21; c) B. Chevrier, J.M. Le Carpentier, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5718–5723; d) R. Corriu, M. Dore, R. Thomassin, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 5601–5618.
- [17] D.A. Rowlands, J.S. Pizey, *Synthetic Reagents*, *Vol. 6*, Wiley, New York **1985**, S. 243–261.
- [18] O. Renault, P. Dallemagne, S. Rault, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 324–328.
- [19] J. Izumi, T. Mukaiyama, *Chemistry Lett.* **1996**, *25*, 739–740.
- [20] B.C. Ranu, K. Ghosh, U. Jana, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9546–9547.
- [21] A. Kawada, S. Mitamura, S. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 183–184.
- [22] I. Agranat, Y.-S. Shih, *J. Chem. Educ.* **1976**, *53*, 488–489.
- [23] a) G. Jones, S.P. Stanforth, *Org. React.* **1997**, *49*, 1–330; b) C. Jutz, *Adv. Org. Chem.* **1976**, *9*, 225–342; c) W. Kantlehner, *Adv. Org. Chem.* **1979**, *9*, 5–172, d) D.A. Rowland, J.S. Pizey, *Synthetic Reagents*, *Vol. 1*, Wiley, New York **1974**, 54–71 e) G. Jugie, J.A.S. Smith, G.J. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 925–927.
- [24] W.E. Truce, *Org. React.* **1957**, *9*, 37–72.
- [25] H. Wynberg, E.W. Meijer, *Org. React.* **1982**, *28*, 1–36.
- [26] A.S. Lindsey, H. Jeskey, *Chem. Reviews* **1957**, *57*, 583–620.

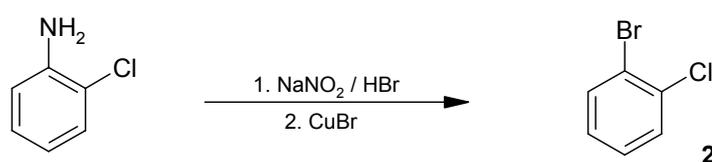
7.4 Nucleophile und radikalische aromatische Substitutionsreaktionen

Einführung

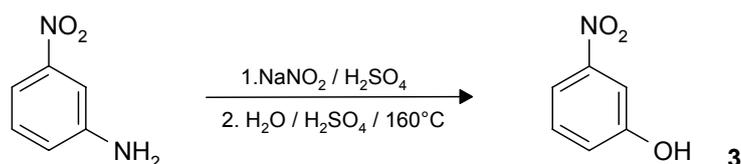
7.4.1 Sandmeyer-Reaktion von 3-Nitrobenzaldehyd zu 3-Chlorbenzaldehyd (1)



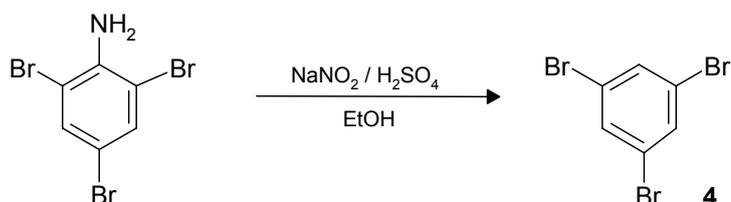
7.4.2 Sandmeyer-Reaktion von 2-Chloranilin zu 2-Chlor-brombenzol (2)



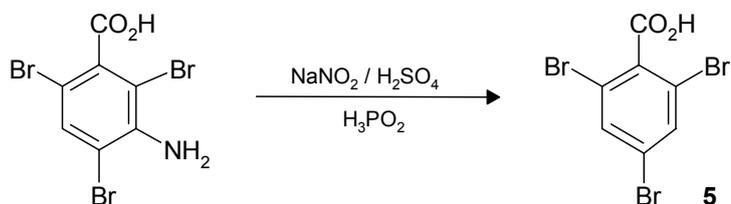
7.4.3 Phenolverkochung von 3-Nitroanilin zu 3-Nitrophenol (3)

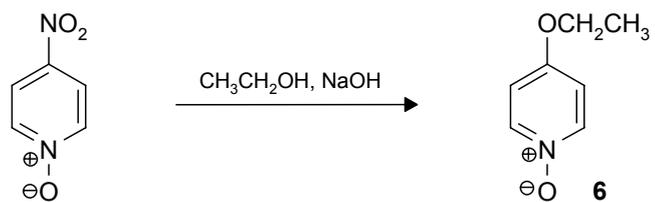


7.4.4 Reduktive Desaminierung von 2,4,6-Tribromanilin zu 1,3,5-Tribrombenzol (4)



7.4.5 Reduktive Desaminierung von 3-Amino-2,4,6-tribrombenzoesäure zu 2,4,6-Tribrombenzoesäure (5)

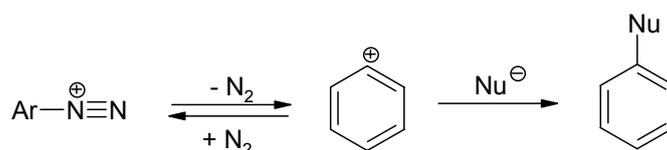


7.4.6 Nucleophile Substitution von 4-Nitropyridin-*N*-oxid zu 4-Ethoxypyridin-*N*-oxid (**6**)

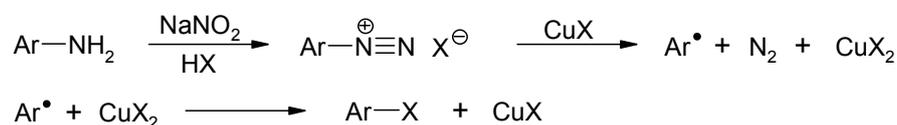
Einführung

- Aryldiazoniumionen sind in erster Linie als – allerdings schwache – Elektrophile zur aromatischen Substitution ("Kupplung") reaktiver Aromaten (Phenole, Aniline) unter Bildung von Azofarbstoffen von großer, auch wirtschaftlicher Bedeutung (Kap. 7.2).
- Darüberhinaus sind sie wegen der hohen Reaktivität des molekularen Stickstoffs als Abgangsgruppe wichtige Synthesebausteine. Man unterscheidet generell drei verschiedene Reaktionsmechanismen:

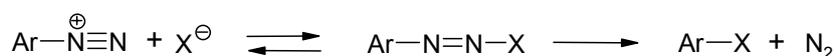
- Unimolekulare Zersetzung des Diazoniumions und anschließendes Abfangen des gebildeten, reaktiven Arylkations durch ein Nucleophil (als Nucleophil dient ein Anion oder das Solvens). In Anlehnung an die S_N1 -Substitution am aliphatischen sp^3 -C-Atom sprechen wir hier von einer S_N1Ar -Substitution.^[1]



- Ein alternativer Weg wird in der so genannten **Sandmeyer-Reaktion**^[2] über die intermediäre durch Cu(I)-Salze bewirkte Bildung von Arylradiakalen beschrieben.^[3]



- Eine weitere Möglichkeit ist die intermediäre Bildung eines Adduktes und anschließende N_2 -Eliminierung:^[4]



Eine klare Unterscheidung zwischen diesen Reaktionstypen ist nicht immer möglich.

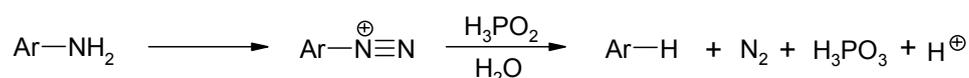
- Präparativ wichtige S_N1Ar -Reaktionen sind die Umsetzungen mit folgenden Nucleophilen Nu^{\ominus} :
 - $\text{Nu}^{\ominus} = \text{OH}^{\ominus}$ (**Phenolverkochung**), das Gegenion sollte HSO_4^{\ominus} sein; in Gegenwart von $\text{X} = \text{Cl}^{\ominus}, \text{NO}_3^{\ominus}$ beobachtet man eine Konkurrenz zur Phenolbildung.^[5] Bei der Umsetzung in schwach alkalischer Lösung kann die Beteiligung von Radikalen nicht ausgeschlossen werden.
 - $\text{Nu}^{\ominus} = \text{RS}^{\ominus}, \text{HS}^{\ominus}, \text{S}^{2\ominus}, \text{SCN}^{\ominus}$ (Bildung von $\text{Ar}-\text{SCN}$ und $\text{Ar}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$).
 - $\text{Nu}^{\ominus} = \text{N}_3^{\ominus}$.^[4d] Die Reaktion verläuft über Pentazole.^[4d]
 - Die **Iod-Dediazonisierung** ist eine der besten Methoden zur Darstellung von Aryliodiden.^[8]

- Eine weitere präparativ wichtige S_N1Ar -Reaktion ist die **Schiemann-Reaktion** zur Einführung von Fluor in den aromatischen Ring:^[9]

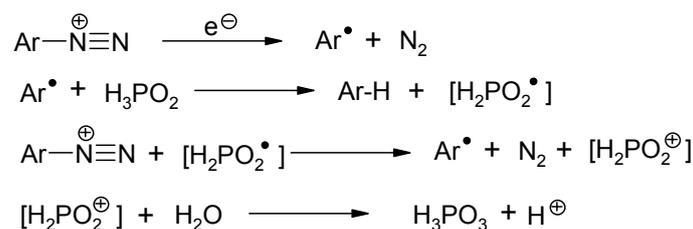


Die Fluoroborate fallen als schwerlösliche Salze beim Versetzen der wässrigen Lösungen der Diazoniumchloride mit NaBF_4 oder HBF_4 aus. Die staubtrockenen Salze zersetzen sich beim vorsichtigen Erhitzen (um eine zu stürmische Reaktion zu vermeiden, kann mit Seesand ‘verdünnt’ werden). An Stelle von BF_4^{\ominus} wurden auch die Salze mit PF_6^{\ominus} , SbF_6^{\ominus} oder AsF_6^{\ominus} als Gegenion eingesetzt.^[10]

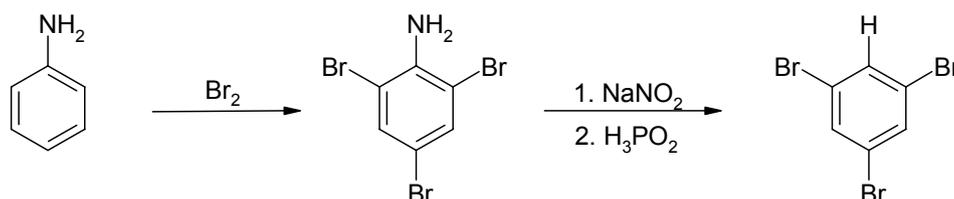
- Der Austausch der Diazoniumgruppe durch Wasserstoff



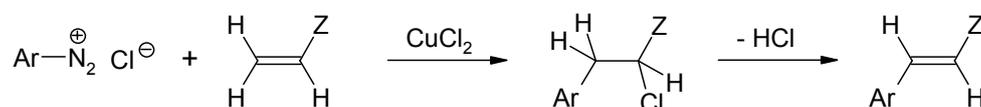
verläuft wohl auch nach S_N1Ar . Er stellt eine indirekte Methode dar, um Aminogruppen in Aromaten durch Wasserstoff zu substituieren. Die besten Reduktionsmittel sind H_3PO_2 ,^[11] NaBH_4 ,^[12] Ethanol oder HMPT.^[13] Mit H_3PO_2 verläuft die Reaktion wahrscheinlich über radikalische Zwischenstufen:^[14]



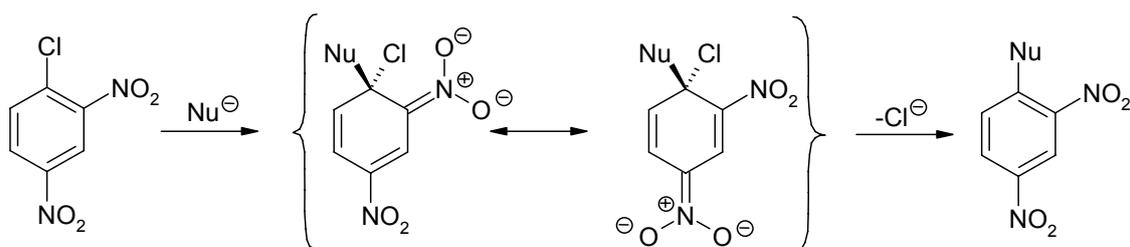
Der Wert dieser Methode ist darin begründet, dass die Aminogruppe den Aromaten zunächst aktiviert und Substitutionen in *o*- und *p*-Stellung erlaubt, anschließend wird der Aminorest über das Diazoniumsalz durch Wasserstoff ersetzt.



- Die **Meerwein-Arylierung** von Alkenen mit elektronenanziehenden Substituenten Z mit Diazoniumsalzen unter Cu-Katalyse verläuft über eine Addition des Arylradikals an die elektronenarme CC-Doppelbindung. Unter den Reaktionsbedingungen schließt sich häufig eine spontane HCl-Eliminierung an.^[15]

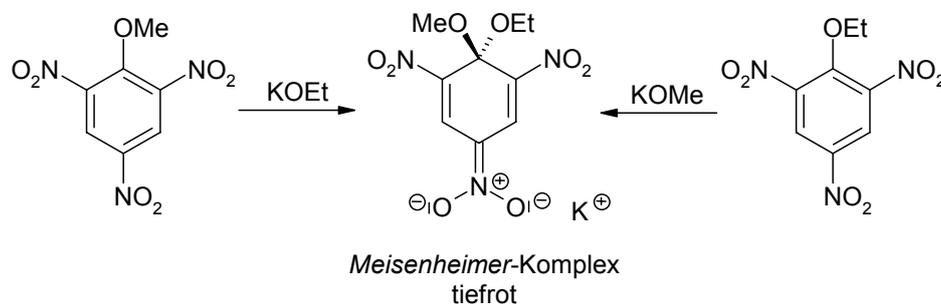


- Der Austausch der Diazoniumgruppe durch Chlor oder Brom nach **Sandmeyer** durch Umsetzung mit katalytischen oder stöchiometrischen Mengen CuCl oder CuBr liefert die Arylchloride bzw. Arylbromide in sehr guten Ausbeuten. Wegen der großen Anwendungsbreite ist dies die beste Methode zur Darstellung substituierter Arylchloride und -bromide.^[2, 3]
- Direkte Umwandlungen von prim. aromatischen Aminen in Chloride oder Bromide, z.B. mit *tert*-BuONO/CuCl₂ (CuBr₂) bei 70 °C verlaufen ebenfalls nach dem **Sandmeyer-Mechanismus**.^[3b-d]
- Austausch der Diazoniumgruppe durch eine Nitro- bzw. Cyanogruppe. Durch Umsetzung der Diazoniumsalze mit NaNO₂ in Gegenwart von Cu[⊕]-Ionen in neutraler oder alkalischer Lösung bilden sich Nitroaromaten,^[16] mit CuCN Nitrile^[17] und mit Azidionen Arylazide.^[4]
- Nucleophile aromatische Substitutionen nach dem Additions-Eliminierungsmechanismus (S_N2Ar) setzen Substituenten im Aromaten voraus, die als starke Elektronenakzeptoren die negative Ladung im σ-Komplex übernehmen können:^[18]

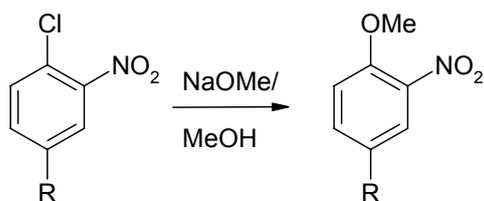


Als Solventien sind dipolar aprotische Solventien (z.B. Nitromethan, DMSO) besonders geeignet.

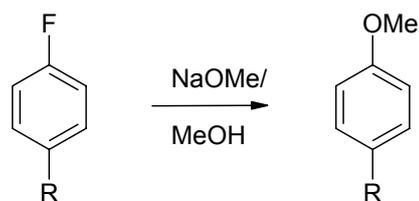
Bei einer Stabilisierung durch drei *o,p*-ständige Elektronenakzeptoren lassen sich die Zwischenstufen (σ-Komplexe) der S_N2Ar-Substitution als so genannte **Meisenheimer-Komplexe** (siehe [Kap. 7 Übersicht](#)) isolieren:^[19]



- Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Qualität der -M-Substituenten demonstrieren die nachstehenden kinetischen Daten. Die Differenz der Reaktionsgeschwindigkeiten können sich über bis zu 16 Zehnerpotenzen erstrecken:^[20]

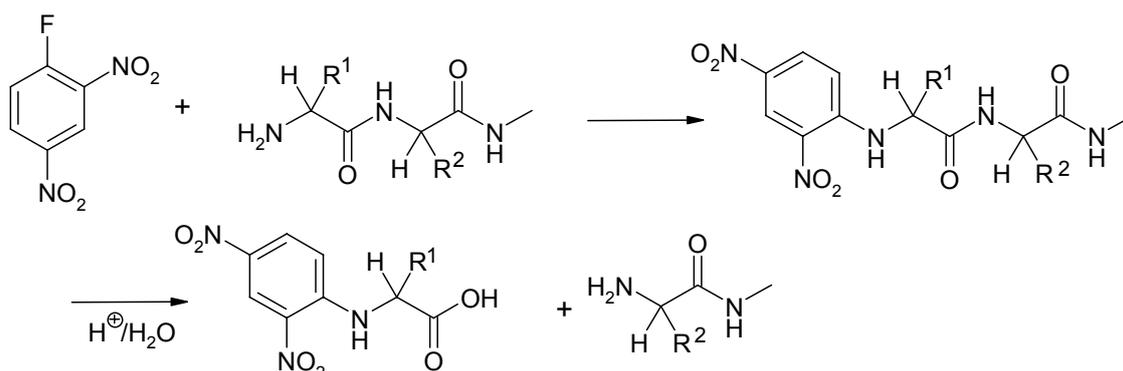


R	$k_{rel}(0\text{ °C})$
$-\text{N}_2^{\oplus}$	383 000 000
$-\text{NO}$	5 220 000
$-\text{NO}_2$	673 000
$-\text{CN}$	38 100
$-\text{CHO}$	20 200
$-\text{COCH}_3$	8 080
$-\text{N=NPh}$	1 070
$-\text{Cl}$	11.7 (25 °C)
$-\text{H}$	$\equiv 1$

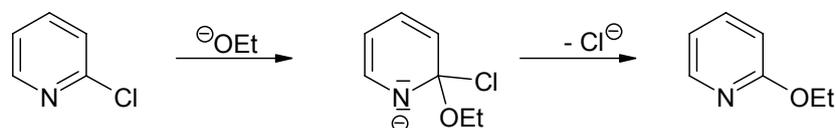


R	$k_{rel}(0\text{ °C})$
$-\text{N}_2^{\oplus}$	$1.7 \cdot 10^{16}$
$-\text{NO}_2$	$6.2 \cdot 10^{10}$
$-\text{H}$	$\equiv 1$

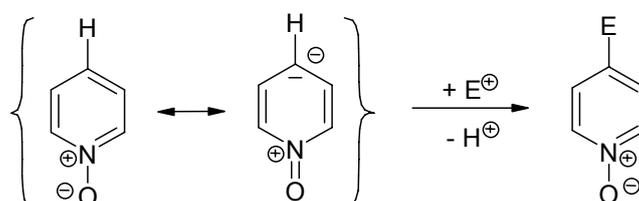
- $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ -Reaktionen mit Amin-Nucleophilen kommt eine besondere Bedeutung zu. So wurde von **Sanger** die Sequenzierung von Proteinen mit 2,4-Dinitrofluorbenzol durchgeführt.^[21] *N*-terminale Aminosäuren können als 2,4-Dinitrophenyl-Derivate detektiert werden.



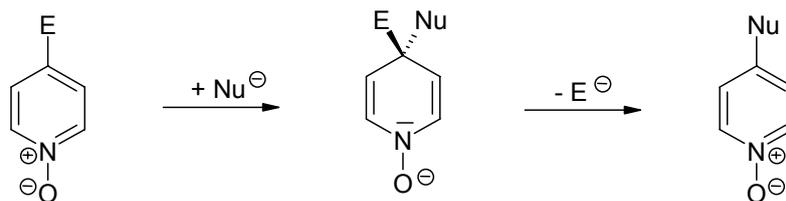
- Die nucleophile Substitution nach dem Additions-Eliminierungsmechanismus ist der bevorzugte Reaktionstyp des Pyridinringsystems.^[22]



- Pyridin-*N*-oxide sind bifunktionell.^[23] Während Pyridin der elektrophilen aromatischen Substitution nur schwer zugänglich ist, lassen sich Pyridin-*N*-oxide in 4-Stellung glatt substituieren:



Wenn E eine gute nucleofuge Abgangsgruppe ist, reagieren die Pyridin-*N*-oxide auch nach einem S_N2Ar-Mechanismus (z.B. E = Cl, Br):



Literatur

- [1] a) H. Zollinger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 151–160; b) H. Zollinger, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 401–408.
- [2] a) P. Hanson, J.R. Jones, B.C. Gilbert, A.W. Timms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1991**, 1008–1017; b) S.C. Dickerman, K. Weiss, A.K. Ingberman, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1904–1911; c) S.C. Dickerman, K. Weiss, A.K. Ingberman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *21*, 380–381; d) J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2942–2948; e) S.C. Dickerman, D.J. DeSouza, N. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 710–713; f) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633–1635.
- [3] a) C. Galli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1984**, 897–902; b) M.P. Doyle, B. Siegfried, J.F. Dellaria Jr., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2426–2431; c) M.P. Doyle, J.F. Dellaria, B. Siegfried, and S.W. Bishop, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3494–3498; d) J.I.G. Cadogan, D.A. Roy, D.M. Smith, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1249–1250.
- [4] a) C.D. Ritchie, D.J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2429–2432; b) C.D. Ritchie and P.O.I. Virtanen, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4966–4971; c) H.T. Clarke, R.R. Read in *Organic Syntheses Coll. Vol. 1* (Hrsg. H. Gilman, A.H. Blatt), J. Wiley & Sons, New York, **1941**, S. 514; d) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613–628.
- [5] a) T. Cohen, A.G. Dietz, and J.R. Miser, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2053–2058; b) H.E. Ungnade, E.F. Orwoll in *Organic Syntheses Coll. Vol. 3* (Hrsg. E.C. Horning), J. Wiley & Sons, New York, **1955**, S. 130.
- [6] Wahrscheinlich liegt ein Radikalprozess vor: A.N. Abeywickrema, A.L.J. Beckwith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8227–8229.
- [7] P.A.S. Smith, B.B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2438–2441.
- [8] Wahrscheinlich liegt auch hier ein Radikalkettenmechanismus vor: a) J.G. Carey, I.T. Millar, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 97–98; b) P.R. Singh, R. Kumar, *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 2133–2138; c) A.N. Abeywickrema, A.L.J. Beckwith, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2568–2571.
- [9] a) H. Suschitzky, *Adv. Fluorine Chem.* **1965**, *4*, 1–30; b) H.G.O. Becker, G. Israel, *J. Prakt. Chem.* **1979**, *321*, 579–586; c) G. Schiemann, W. Winkel Müller in *Organic Syntheses Coll. Vol. 2* (Hrsg. A.H. Blatt), J. Wiley & Sons, New York, **1943**, S. 188.
- [10] C. Sellers, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2317–2319.
- [11] N. Kornblum, *Org. React.* **1944**, *2*, 262–340.
- [12] J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251–1251.
- [13] F. Tröndlin, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2494–2505.

- [14] a) N. Kornblum, D. Cooper J.E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3013–3021; b) T.J. Broxton, J.F. Bunnett, C. Hum Paik, *J. Org. Chem. Soc.* **1977**, *42*, 643–649.
- [15] a) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792; b) C.S. Rondestvedt Jr., *Org. React.* **1976**, *24*, 225–259.
- [16] H. Opgenorth, C. Rüchardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1333–1347.
- [17] P. Hanson, S.C. Rowell, A.B. Taylor, P.H. Walton, A.W. Timms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1126–1134.
- [18] a) H. Bader, A.R. Hansen, F.J. McCarty, *J. Org. Chem. Soc.* **1966**, *31*, 2319–2321; b) S.D. Ross, M. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2603–2607.
- [19] F. Terrier, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 77–152.
- [20] J. Sauer, R. Huisgen, *Angew. Chemie* **1960**, *72*, 294–315.
- [21] F. Sanger, *Biochem J.* **1949**; *45*,: 563–574.
- [22] a) P. Ballesteros, R.M. Claramunt, J. Elguero, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2557–2564; b) M. Mittelbach, *Synthesis* **1988**, 479–480.
- [23] a) A. Albin, S. Pietra, *Heterocyclic N-Oxides*, CRC-Press, Wolfe Publishing, London **1991**; b) E. Ochiai, *Aromatic amine oxides*, Elsevier, Amsterdam **1967**; c) A.R. Katritzky, J.N. Lam, *Heterocycles*, **1992**, *33*, 1011–1049.