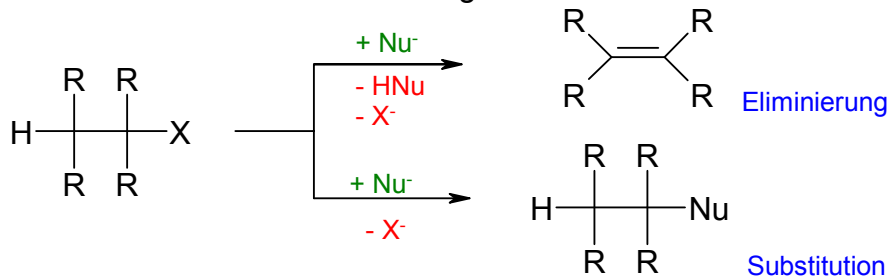


1.0 Eliminierungsreaktionen

Neben den für eine nucleophile Substitution typischen Reaktionsprodukten können auch Alkene im Produktgemisch nachgewiesen werden. Dabei wird die Abgangsgruppe sowie ein benachbartes Wasserstoffatom abgespalten. Derartige Reaktionen bezeichnet man als Eliminierungen.

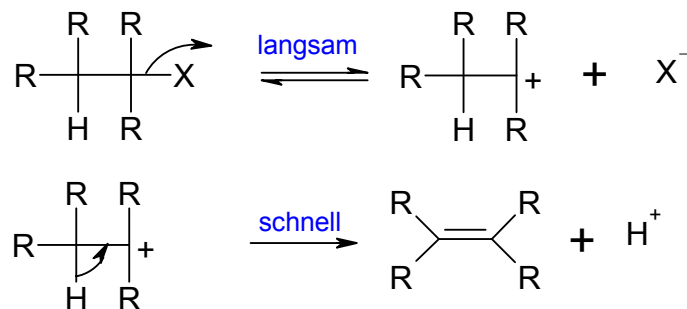


Da die Abgangsgruppe X und das Proton an benachbarten Atomen gebunden sind, bezeichnet man solche Eliminierungen als 1,2- oder β -Eliminierung. Waren H und X an C-Atome gebunden, bilden sich Alkene, waren sie an Heteroatome gebunden, bilden sich Doppelbindungen zu Heteroatomen aus. Im folgenden sollen vor allem die 1,2-Eliminierung von HX unter Bildung von C-C-Mehrfachbindungen untersucht werden.

Bei einer Eliminierung können grundsätzlich drei verschiedene Reaktionsmechanismen unterschieden werden.

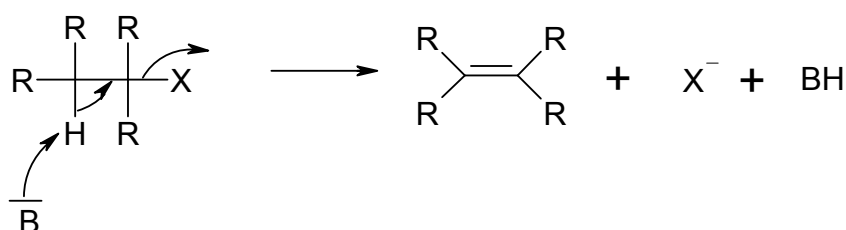
1.1 Monomolekulare Eliminierung E1

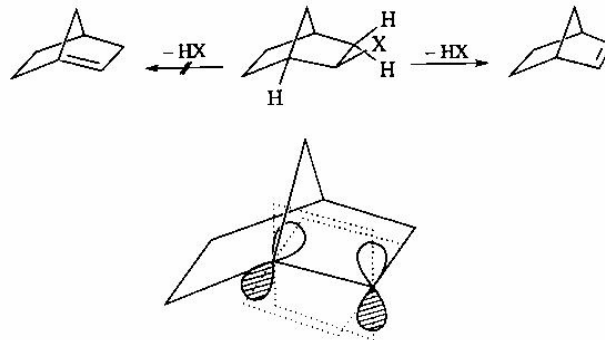
Bei der Monomolekularen Eliminierung handelt es sich um eine Reaktion 1. Ordnung. Dabei wird zunächst im ersten Schritt (ebenso wie bei der S_N1 -Reaktion) die Abgangsgruppe abgespalten und man erhält ein Carbeniumion. Dieser Schritt ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Im nächsten Schritt erfolgt die Abspaltung eines Protons und man erhält das Alken.



1.2 Bimolekulare Eliminierung E2

Die bimolekulare Eliminierung ist eine Reaktion zweiter Ordnung. Dabei erfolgt (ebenso wie beim S_N2 -Mechanismus) die Anlagerung einer Base sowie die Abspaltung von Proton und der Abgangsgruppe synchron. Man erhält die korrespondierende Säure BH sowie das Alken.





Die Bredtsche Regel verallgemeinert dies: Doppelbindungen werden selten zu Brückenkopf-C-Atomen gebildet, da die p-Orbitale der benachbarten sp^2 -hybridisierten C-Atome aus geometrischen Gründen meist nicht gut überlappen können.

1.5 sterischer Verlauf

Bei einer Eliminierung wird aus einer C-C-Einfachbindung eine Doppelbindung. Somit kann es zur Ausbildung von E- und Z- Stereoisomeren kommen. Welche Produkte gebildet werden, hängt vom Substrat sowie vom Reaktionsmechanismus ab. In den zweistufigen E1- und E1cb-Mechanismen wird die Stereochemie des Alkens erst im zweiten Schritt durch die Abspaltung eines Protons (E1) oder einer Abgangsgruppe (E1cb) bestimmt. In den Zwischenstufen ist noch freie Drehbarkeit vorhanden. Dagegen gibt es bei der E2-Eliminierung keine Zwischenstufe. C-H- und C-X-Bindung und C=C-Doppelbindungsbildung verlaufen synchron.

E1-Reaktion

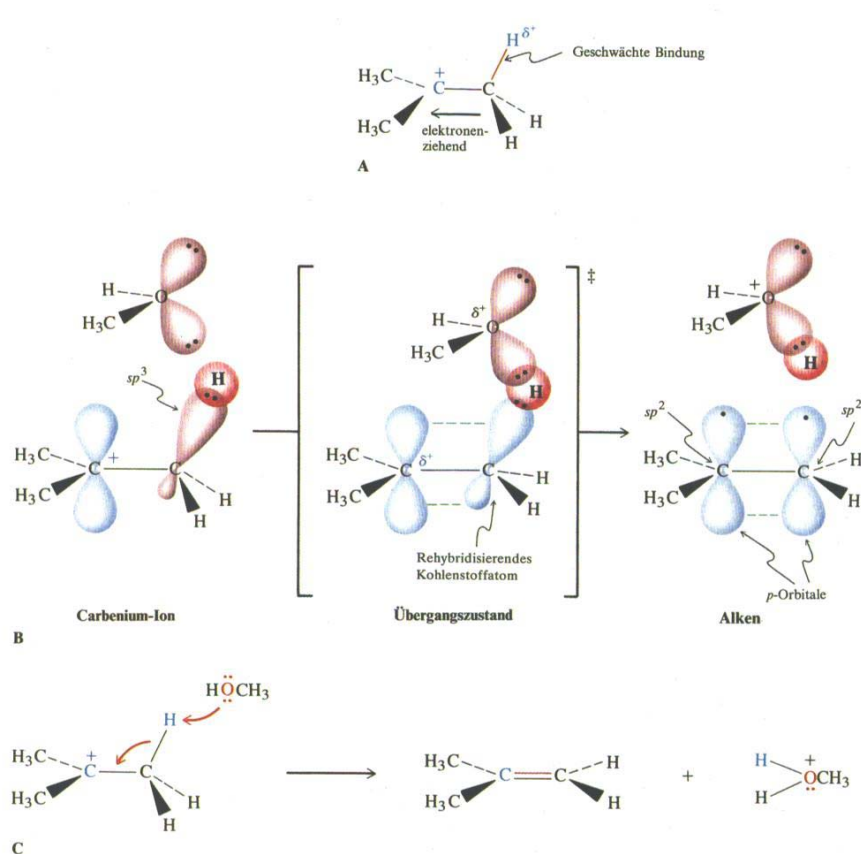
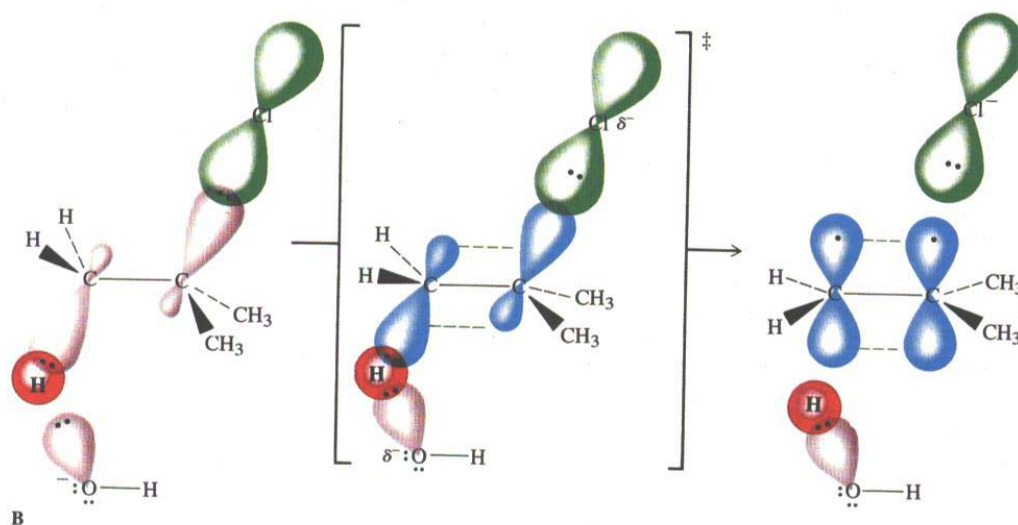
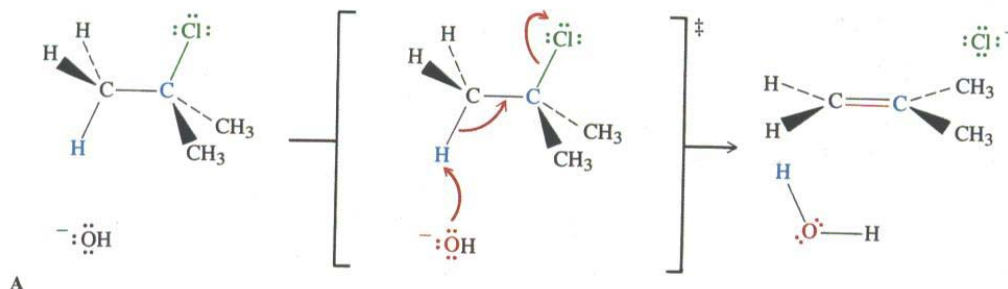
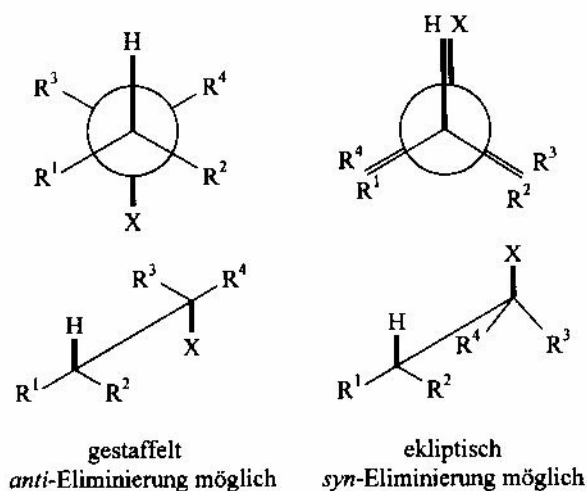


Abb. 7-8 A Das 1,1-Dimethylethyl-Kation (*tert*-Butyl-Kation). Die elektronenabziehende positive Ladung schwächt die C-H-Bindung, das an der Hyperkonjugation beteiligte Wasserstoffatom nimmt eine positive Partialladung an. B Protonübertragung des

E2-Reaktion

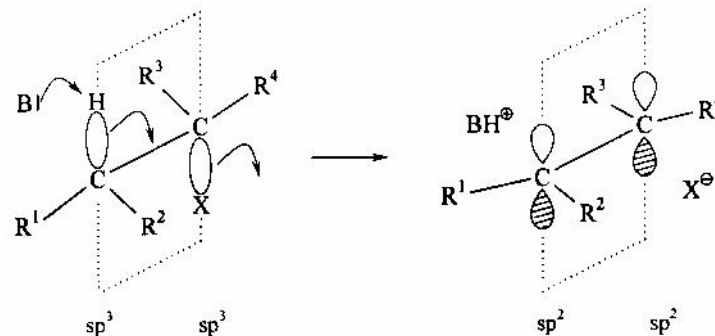


Aus sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen werden sp^2 -hybridisierte C-Atome im Alken. Für diesen Prozess müssen die brechenden σ -Bindungen in einer Ebene liegen. Dies ist bei den gezeigten ekliptischen und gestaffelten Konformationen der Fall. Von vielen denkbaren Konformationen eines Substrates für eine Eliminierung liegen nur bei einer gestaffelten und einer ekliptischen Konformation die σ -Bindungen der C-H- und der C-X-Bindung in einer Ebene. Man spricht von stereoelektronischer Kontrolle der Reaktion.

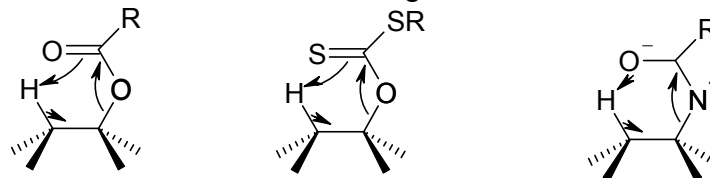


Die energetisch günstigere Konformation ist die gestaffelte. Daher verlaufen E2-Eliminierungen im allgemeinen aus der Konformation, bei der H-Atom und

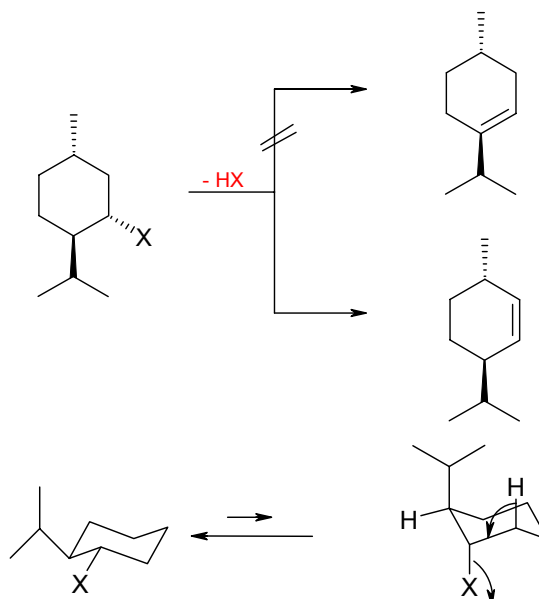
Abgangsgruppe X gegenüber, **anti-periplanar**, angeordnet sind. Man nennt dies anti-Eliminierung.



Eine syn-Eliminierung findet man immer dann, wenn cyclische Übergangszustände durchlaufen werden. Bei solchen, meist thermisch verlaufenden cis-Eliminierungen ist die Abgangsgruppe X zugleich die angreifende Base. X und das austretende Proton sind im Übergangszustand syn-periplanar angeordnet, beispielsweise bei einer Eliminierung aus Carbonsäureestern (Esterpyrolyse), aus Xanthogenaten (Tschugaeff-Eliminierung) oder aus N-Oxiden (Cope-Eliminierung). Kennt man also den Mechanismus einer Synchron-Eliminierung (anti- oder syn-periplanar), so lässt sich die Stereochemie des Produkts vorhersagen.

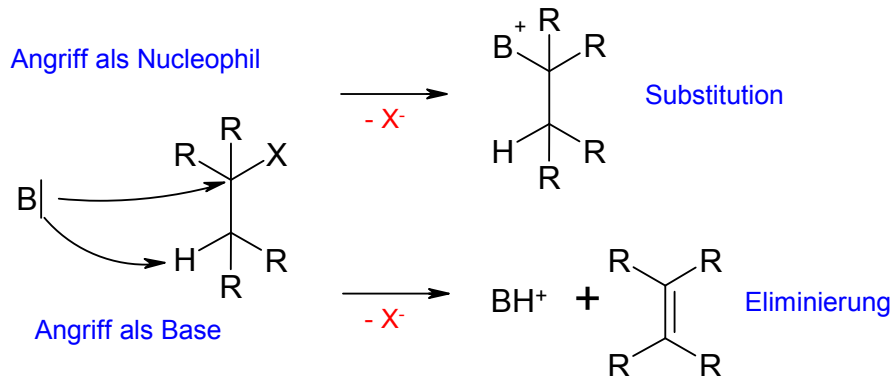


Sie stereoelektronische Kontrolle von Eliminierungen spielt ebenfalls in cyclischen Systemen eine große Rolle. Da in cyclischen Systemen keine freie Drehbarkeit um die C-C-Bindung existiert, ist nicht immer eine anti-periplanare Anordnung der brechenden C-H- und C-X-Bindung möglich. Dies ist nur bei diaxialer Stellung der Substituenten denkbar. Im stabilsten Konformer eines Methylderivates nimmt die Abgangsgruppe X eine äquatoriale Stellung ein. Eine anti-Eliminierung erfolgt aus dem Nebenkonformer, in dem alle Substituenten axial angeordnet sind. Da in diesem Konformer nur ein H-Atom anti-periplanar zur Abgangsgruppe X angeordnet ist, findet man bei Methyl-Derivaten überwiegend die Bildung der thermodynamisch weniger stabilen Hofmann-Produkte.



1.6 Konkurrenz zwischen Eliminierung und Substitution

Die Eliminierungsreaktion ist eine Konkurrenz-Reaktion der Nucleophilen Substitution, denn das angreifende Teilchen B kann mit seinem freien Elektronenpaar als Base oder als Nucleophil reagieren.

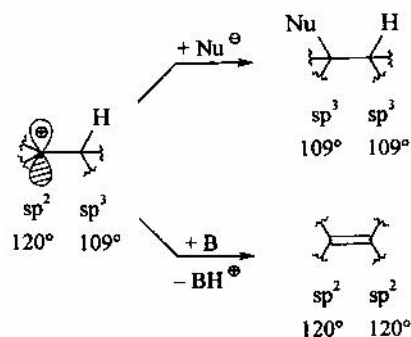


Die Konkurrenz von Eliminierung und nucleophile Substitution muss nur im Falle der E1- und E2-Mechanismen diskutiert werden. Beim E1cb-Mechanismus wird ein Carbanion generiert, welches selbst als Nucleophil reagieren kann.

E1 versus S_N1

Die Eliminierung erster Ordnung und die nucleophile Substitution erster Ordnung verlaufen über die gleiche Zwischenstufe, ein Carbokation, aus dem entweder das Substitutions- oder das Eliminierungsprodukt entsteht. Dabei spielen Substituenten- und sterische Effekte, die Nucleophilie des Teilchen B sowie die Temperatur eine Rolle.

Substituenten, die ein Alken stabilisieren. Die Stabilität eines Alkens ist um so größer, je mehr Alkylgruppen es trägt, da diese das Alken durch ihren +I-Effekt stabilisieren. Je mehr Substituenten ein Carbokation in α- und β-Stellung trägt, um so eher kommt es zur Eliminierung. Auch durch Substituenten, die durch Konjugation ein Alken stabilisieren, wird die Eliminierung begünstigt. Sterische Gründe fördern ebenfalls die Eliminierung, da die Substituenten an sp²-hybridisierten-C-Atomen einen größeren Abstand voneinander haben als an sp³-hybridisierten (120° statt 109°).



Beim Übergang von primären über sekundäre zu tertiären Carbokationen nimmt daher die Geschwindigkeit der Eliminierung zu, während die der Addition des Nucleophils abnimmt.

Basizität und Nucleophilie

Teilchen mit einem freien Elektronenpaar können Bindungen ausbilden, indem sie es einem Reaktionspartner zur Verfügung stellen. Der Reaktionspartner reagiert als Elektrophil. Handelt es sich beim Elektrophil um ein Proton, reagiert das Nucleophil als Brønstedt-Base. Die Basizität kann quantifiziert werden durch Bestimmung des pK_a -Wertes für die protonierte Form, die korrespondierende Säure. Bei Umsetzung mit anderen Elektrophilen reagieren die Teilchen als Lewis-Base. Die Reaktivität wird durch ihr Nucleophilie bestimmt. Diese verläuft häufig nicht parallel zur Basizität, denn die Basizität beschreibt das thermodynamische Verhalten gegenüber Protonen, während die Nucleophilie eine kinetische Größe ist, die von vielen Faktoren, auch vom Reaktionspartner, dem Elektrophil, abhängt. Folgende Faktoren beeinflussen die Nucleophilie:

- ☞ Elektronegativität des Elements, welches das Elektronenpaar für die neue Bindung zur Verfügung stellt (ein elektronegatives Element bindet seine Elektronenpaare fester als ein weniger elektronegatives),
- ☞ Polarisierbarkeit des Nucleophils (je geringer die Elektronegativität und je größer der Radius des Atoms ist, desto leichter kann Elektronendichte, das neue Bindungselektronenpaar, zur Verfügung gestellt werden),
- ☞ Größe (sterische Abstoßung verlangsamt eine Bindungsbildung),
- ☞ Solvatation (eine gute Solvathülle schirmt das Nucleophil ab),
- ☞ Stärke der sich bildenden Bindung (nach dem Hammond-Postulat liegt der Übergangszustand energetisch niedriger, wenn sich ein stabiles Produkt bildet).

Qualitativ kann der Unterschied zwischen Basizität und Nucleophilie durch das Konzept der harten und weichen Säuren und Basen beschrieben werden, nach dem Teilchen gleicher Härte bevorzugt miteinander reagieren.

Sterisch anspruchsvolle Basen. Je größer die angreifende Base ist, desto mehr Eliminierungsprodukt wird gebildet, da die sterischen Wechselwirkungen zwischen einer als Nucleophil agierenden Base und den Substituenten des α -C-Atoms bei einer Substitution zunehmen.

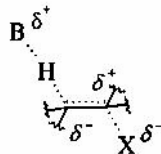
Nucleophile der Base. Bei der Konkurrenz Substitution/Eliminierung reagiert das angreifende Teilchen als Nucleophil oder als Base. Je besser seine Nucleophilie, desto mehr Substitution wird daher beobachtet. Gute Nucleophile führen daher eher zur Substitution, schlechte Nucleophile zur Eliminierung.

Temperatur. Temperaturerhöhung begünstigt eine Eliminierung aus entropischen Gründen, da bei einer Eliminierung aus zwei Teilchen – Base und Substrat – drei werden und der Term $-T\Delta S$ die freie Aktivierungsenthalpie ΔG stärker erniedrigt wird als bei einer Substitution, bei der die Teilchenzahl gleich bleibt.

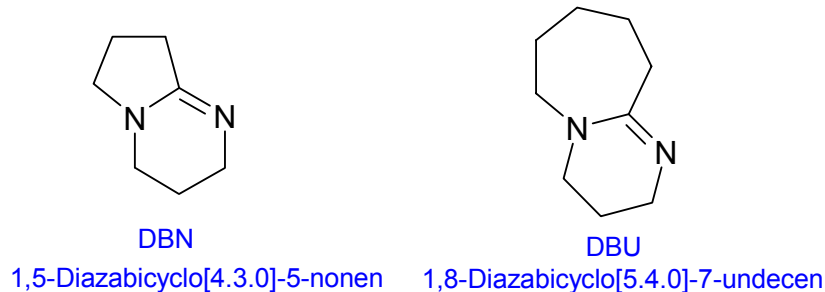
$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

E2 versus S_N2

Im Gegensatz zur E1/S_N1-Konkurrenz gibt es im bimolekularen Fall keine gemeinsame Zwischenstufe, sondern es handelt sich bei der E2- und der S_N2-Reaktion um zwei parallel und unabhängig voneinander ablaufende Reaktionen. Die bei der E1/S_N1-Konkurrenz diskutierten Einflüsse spielen aber auch im bimolekularen Fall eine Rolle, wenn auch weniger ausgeprägt. Das liegt daran, dass Substituenteneffekte, die ein Carbokation und ein Alken stabilisieren (induktive und mesomere Effekte) sich auf den Übergangszustand im Vergleich zu einem Carbokation nur teilweise stabilisierend wirken können.

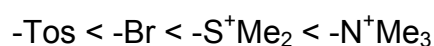


Alkyl-, Phenyl- und Vinylsubstituenten in α - oder β -Stellung begünstigen daher die E2-Eliminierung gegenüber der S_N2-Substitution. Auch sterische Effekte führen zur Eliminierung, da es, wie schon besprochen, bei der Eliminierung zu einer Winkelaufweitung auf 120° kommt. Außerdem wird ein Rückseitenangriff einer Substitution mit zunehmender Größe des Nucleophils langsamer. Bei tertiären Alkylderivaten wird nie eine S_N2-Substitution beobachtet. Nahezu ausschließlich Eliminierung findet man bei wenig bis nicht-nucleophilen Basen wie Triethylamin, DBU und DBN.

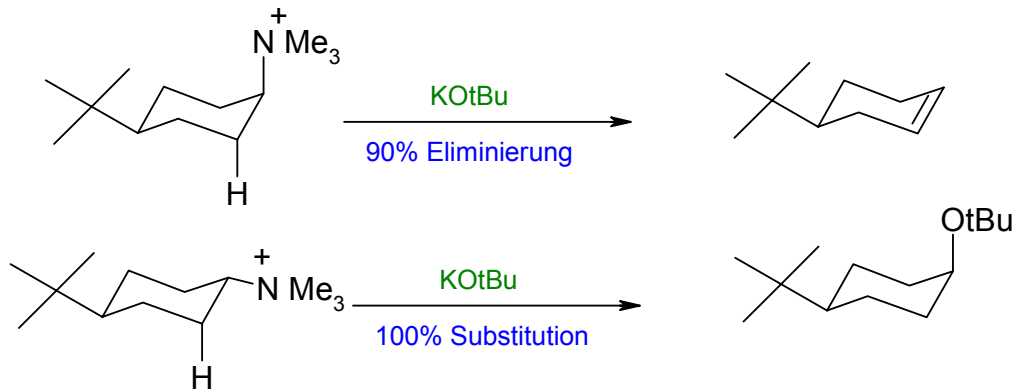


Über diese Einflüsse hinaus gibt es bei der bimolekularen E2-Reaktion zwei weitere Effekte, die das Eliminierungs-Substitutionsverhältnis bestimmen können.

Abgangsgruppe. Im Gegensatz zur E1-Eliminierung, bei der das Carbokation, das bereits von der Abgangsgruppe gelöst ist, die Selektivität bestimmt, wird das E2/S_N2-Verhältnis auch durch die Abgangsgruppe beeinflusst. Je schlechter die Abgangsgruppe ist, desto mehr Eliminierung wird gefunden. Eine schlechte Abgangsgruppe ist im Übergangszustand noch fester gebunden, wodurch der Übergangszustand für eine Substitution gedrängt wäre. Dies begünstigt die Eliminierung. Bei Trialkylammoniumsalzen findet man daher deutlich mehr Eliminierung als bei Tosylaten.



Stereoelektronischer Effekt. Im Zusammenhang mit der Stereochemie der Eliminierung haben wir die trans- und cis-Eliminierung kennengelernt. Die H-C-C-X-Diederwinkel müssen dafür 180° bzw. 0° betragen. Abweichende Konformationen führen zu einer Verlangsamung der Eliminierung und begünstigen dadurch die Substitution.

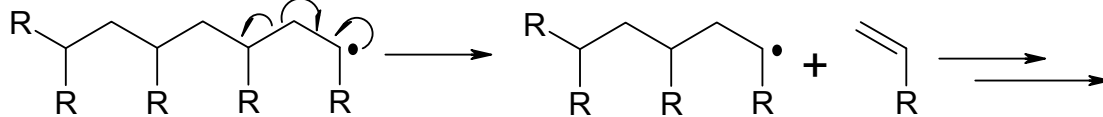


So hängt das Eliminierungs-Substitutionsverhältnis bei Cyclohexanderivaten, die durch große Substituenten wie einer tert-Butylgruppe in einer Sesselkonformation fixiert sind, von der Stellung der Abgangsgruppe ab. Der stereoelektronische Effekt erklärt auch, warum aus all-äquatotialem Hexachlorcyclohexan 10 000 mal langsamer HCl eliminiert wird als aus allen anderen Stereoisomeren.

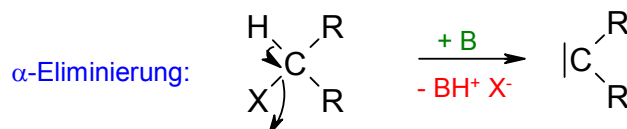
Vergleicht man die Eliminierungs-Substitutionsverhältnisse für die bi- und monomolekulare Reaktion, so muss festgestellt werden, dass bei einem bimolekularen Reaktionsweg bevorzugt Eliminierung auftritt. Dies liegt an den sterischen Wechselwirkungen, die bei fünffach koordiniertem C-Atom im Übergangszustand der $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion viel größer ist als bei der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion, die ja über ein dreifach koordiniertes C-Atom im Carbokation verläuft. Reaktionsbedingungen, die E2 gegenüber E1 begünstigen, vergrößern also auch das Eliminierungs-Substitutionsverhältnis. Dies gelingt beispielsweise durch die Wahl wenig polarer, Ionen schlecht stabilisierender Lösungsmittel. Für die Eliminierung von HBr aus Alkylbromiden werden daher Alkoholat-Ionen in Alkohol verwendet, da OH^- in H_2O zu einem höheren Substitutionsanteil führt (Solvolyse).

1.7 Weitere Eliminierungen

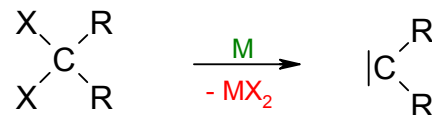
Eine 1,2-Eliminierung kann auch über radikalische Zwischenstufen verlaufen. Dies ist beispielsweise bei der Disproportionierung von Radikalen der Fall. Eine wichtige radikalische Eliminierung ist die radikalische Depolymerisation, die Rückreaktion der radikalischen Polymerisation.



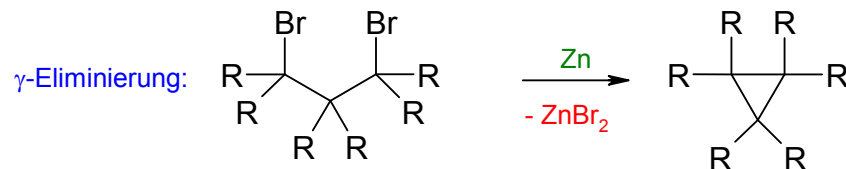
Es gibt jedoch nicht nur 1,2- oder β -Eliminierungen. Befinden sich beide abgehenden Teilchen am gleichen C-Atom, so spricht man von α -Eliminierung, durch die Carbene generiert werden können, beispielsweise aus Halogenkohlenwasserstoffen im Alkalischen durch Phasentransferkatalyse.



Aber auch aus Dihalogenverbindungen und Metallen können sich die hochreaktiven Carbene bilden. Deshalb dürfen halogenierte Lösungsmittel nie mit Alkalisalzmetallen in Berührung gebracht werden.



Als Folge einer γ -Eliminierung (1,3-Eliminierung) können sich Cyclopropane bilden, wenn beispielsweise ein 1,3-Dibromid mit Zink umgesetzt wird.



1.8 Anwendungen

Dehydratisierung von Alkoholen (mit Basen, säurekatalysiert)

Bildung von Olefinen aus Ethern

Bildung von Enolethern aus Acetalen

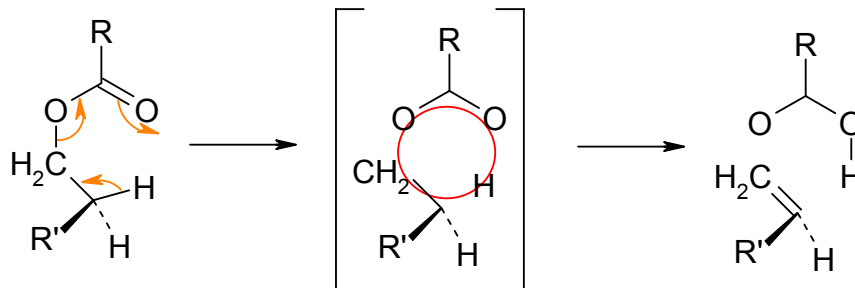
Dehydrohalogenierung von Alkylhalogeniden

Hoffmann-Abbau quarternärer Ammoniumverbindungen

cis-Eliminierung:

Pyrolyse von Carbonsäureestern

Ester sind thermisch recht stabil. Erhitzt man sie jedoch auf Temperaturen über 300°C, zersetzen sie sich in die entsprechende Carbonsäure und ein Alken. Die Reaktion verläuft konzertiert über einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand. In dem Moment, in dem das Carbonyl-Sauerstoffatom mit der Abspaltung eines β -Wasserstoffatoms beginnt, fängt die Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung der Alkoxygruppe an, aufzubrechen. Bei dieser Umsetzung werden drei Elektronenpaare verschoben, ähnlich wie bei der Diels-Alder- und der retro-Diels-Alder-Reaktion:

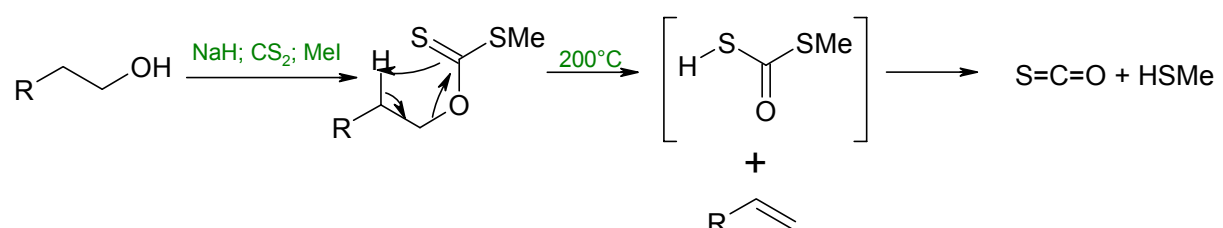


sechsgliedriger cyclischer
Übergangszustand mit
Verschiebung von 6 Elektronen

Das Wasserstoffatom und die Estergruppe treten auf derselben Seite der sich entwickelnden π -Bindung aus dem Molekül aus. Diesen Prozess bezeichnet man als *syn*-Eliminierung im Gegensatz zu dem *anti*-Übergangszustand der meisten E2-Reaktionen, bei dem zwar auch sechs Elektronen verschoben werden, die Atome aber nicht cyclisch angeordnet sind.

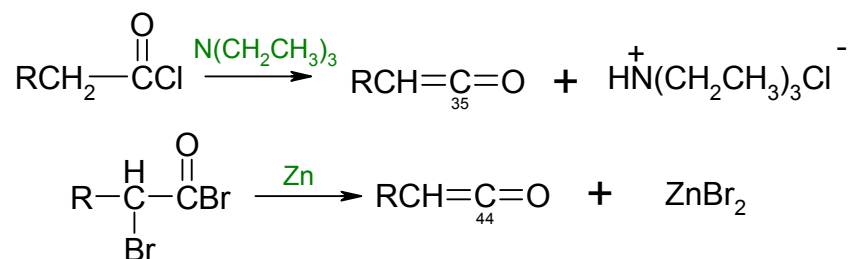
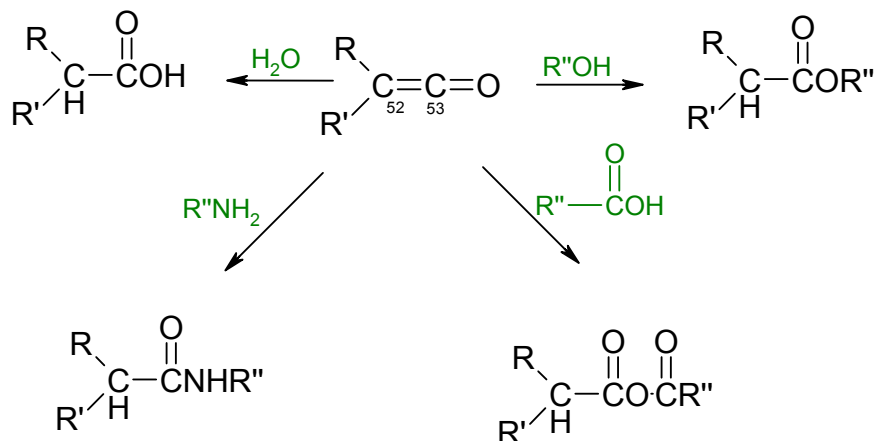
Tschugajeff-Reaktion

Bei der Tschugajew-Reaktion werden bei 200°C O-Alkyl-S-methylxanthogenate zu einem Olefin, Kohlenoxysulfid und Methanthiol pyrolysiert. Anders als die Selenoxid- oder Sulfoxidpyrolyse erfolgt die Xanthogenatpyrolyse über sechsgliedrige Übergangszustände. Wie in der Selenoxid- und Sulfoxidpyrolyse werden in der Xanthogenatpyrolyse drei Elektronenpaare gleichzeitig verschoben. Das zusätzliche Ringglied bedingt aber eine stereochemische Flexibilität, die Selenoxid- und Sulfoxidpyrolyse nicht besitzen: Die Tschugajew-Reaktion ist nicht notwendigerweise *syn*-selektiv. Zwar ist auch hier der Übergangszustand begünstigt, in dem die Abgangsgruppe und das β -ständige H-Atom das Substrat in dieselbe Richtung verlassen, also im Sinn einer *syn*-Eliminierung. Andererseits sind aber im Übergangszustand der Tschugajew-Reaktion alle Bindungen der Teilstruktur $C_\alpha\cdots O\cdots C(SMe)\cdots S\cdots H\cdots C_\beta$ schon so lang, dass die Abgangsgruppe und das β -ständige H-Atom – obwohl sie Bestandteil ein und desselben Thiokohlensäurehalbesters werden – das Substrat auch in entgegengesetzte Richtung verlassen können. Dann aber liegt *anti*-Eliminierung vor:



Decarboxylierung von Malonsäureestern und β -Ketoestern α -Eliminierung:**Keten und Chloroform**

Allgemeine Darstellungsverfahren für substituierte Ketene basieren auf der Dehydrohalogenierung von Alkanoylhalogeniden oder der Dehalogenierung von 2-Halogenalkanoylhalogeniden. Die letztgenannten Ausgangsverbindungen lassen sich gut durch die Hell-Vollhard-Zelinsky-Reaktion mit einer stöchiometrischen Menge PBr_3 darstellen.

Darstellung von Ketenen**Reaktionen von Ketenen**

Wegen ihres elektrophilen Carbonyl-Kohlenstoffatoms sind Ketene sehr reaktiv, sie ähneln in ihrem chemischen Verhalten den Alkanoylhalogeniden. So reagieren sie mit Wasser zu Carbonsäuren, mit Alkoholen zu Estern, mit Aminen zu Amiden und mit Carbonsäuren zu Anhydriden.

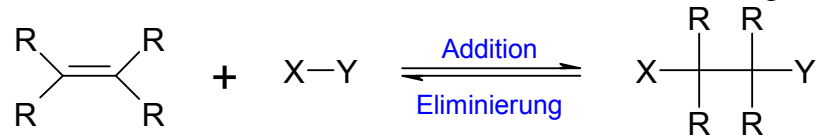
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man Anhydride aus Alkanoylhalogeniden oder Ketenen durch Behandeln mit einer Carbonsäure erhält. Diese Verbindungen reagieren mit Nucleophilen in derselben Weise wie Alkanoylhalogenide, nur dass die Abgangsgruppe eine Carbonsäure oder ein Carboxylat ist. Cyclische Anhydride ergeben Derivate von Dicarbonsäuren.

Einschubreaktionen

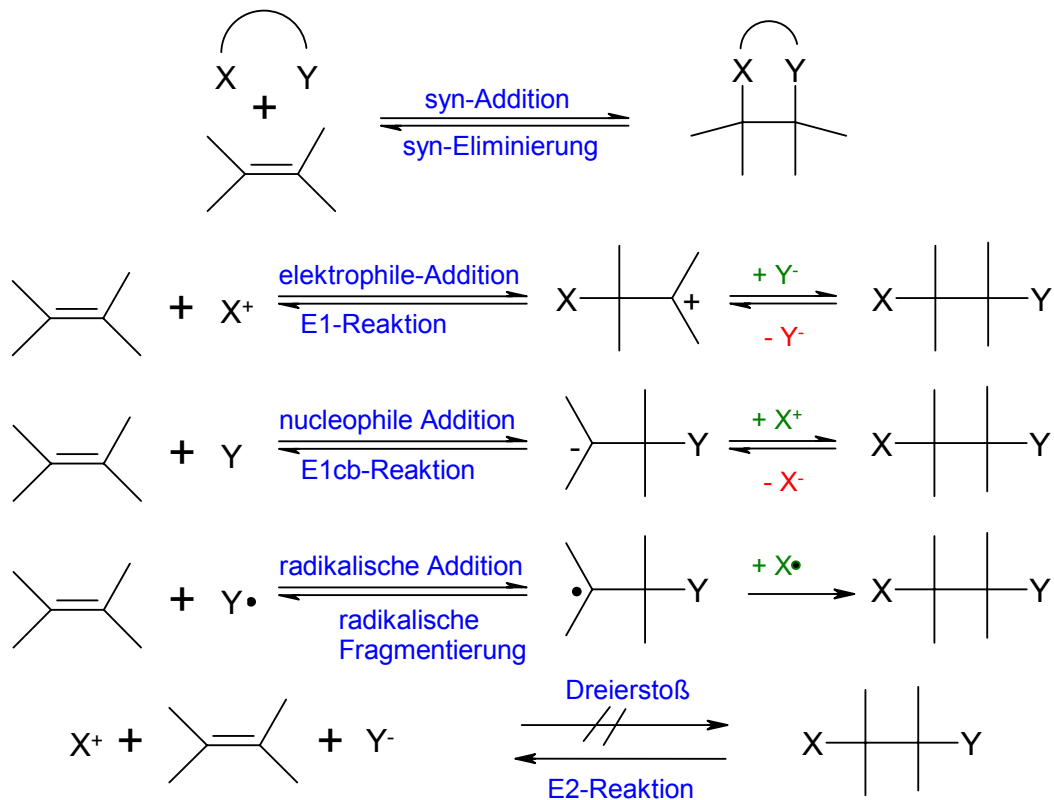
Reimer-Tiemann-Reaktion

2.0 Addition an die C-C-Mehrfachbindung

Bei der Umkehrung einer Eliminierung werden zwei neue Substituenten an ein Alken gebunden. Dieser Reaktionstyp heißt Addition. Dabei wird eine relativ schwache π -Bindung gebrochen und es werden zwei meist recht feste σ -Bindungen gebildet.

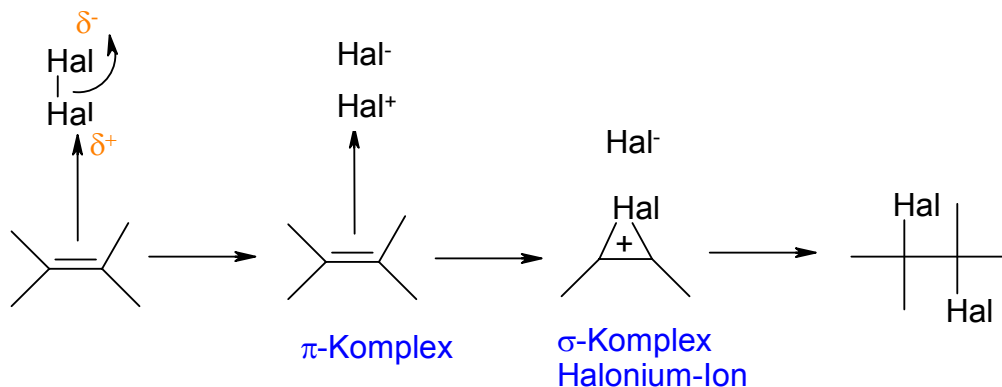


Auch bei einer Additionsreaktion sind mehrere Reaktionswege denkbar. Kehrt man die Reaktionsmechanismen der Eliminierung um (Prinzip der mikroskopischen Reversibilität), so entspricht eine synchrone syn-Addition einer syn-Eliminierung. Zur E1- und E1cb-Reaktion gehören die elektrophile und nucleophile Addition. Die gemeinsamen Zwischenstufen sind Kationen beziehungsweise Anionen. Darüber hinaus sind auch radikalische Additionsmechanismen bekannt. Eine Addition die eine E2-Reaktion umkehrt, ist jedoch unwahrscheinlich, da drei Teilchen geometrisch passend miteinander reagieren müssten (Dreierstoß).

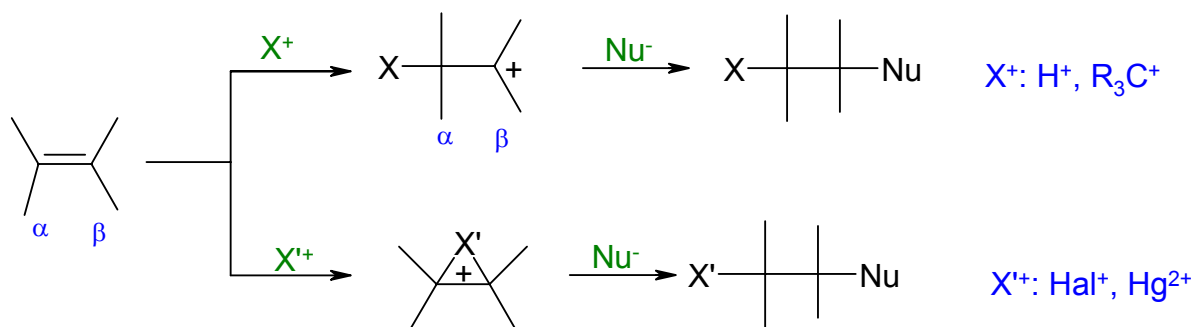


2.1 Elektrophile Addition

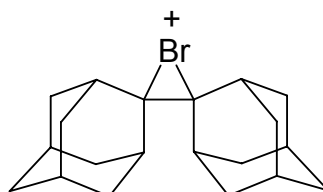
In einer elektrophilen Addition greift ein elektronenarmes Teilchen, ein Elektrophil, die π -Wolke eines Alkens an, welches sich dadurch als Nucleophil verhält. Das Elektrophil kann ein Kation sein (H^+ , Hg^{2+}) oder neutral, beispielsweise ein Chlor- oder Brommolekül. Über einen π -Komplex (Koordination der Reaktionspartner) wird das Halogenmolekül dann polarisiert und bildet Hal^+ und Hal^- . Iod kann sich aus thermodynamischen Gründen nicht addieren.



So bildet sich eine kationische Zwischenstufe, die je nach Elektrophil unterschiedlich aussehen kann. Bildet ein Elektrophil, wie beispielsweise ein Proton, eine Bindung zum α -C-Atom aus, so entsteht ein Carbokation mit positiver Ladung in β -Stellung. Andere Elektrophile wie Halogene oder Metallsalze bilden jedoch zu beiden C-Atomen Bindungen aus und im resultierenden Dreiring-Kation ist die positive Ladung dann über die drei Atome delokalisiert. Es liegt eine 2-Elektronen-3-Zentren-Bindung vor.



Ist ein solches Kation, etwa ein Bromium-Ion, sterisch stark abgeschirmt, so wird die Reaktion mit Nucleophilen verlangsamt, und das Kation kann in Einzelfällen isoliert werden.

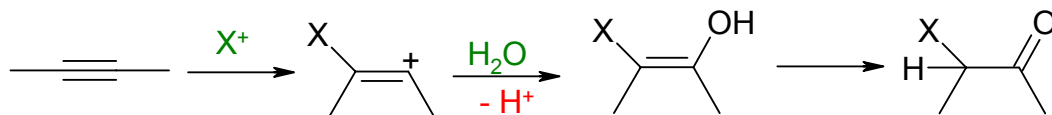


Im Normalfall wird die Additionssequenz dann durch die Reaktion mit einem Nucleophil Nu^- abgeschlossen. Konkurrenzreaktionen zwischen verschiedenen Nucleophilen, aber auch mit Solvensmolekülen zeigen die Zweistufigkeit der Reaktion.

Die Geschwindigkeit einer elektrophilen Addition ist um so größer, je elektronenreicher das Alken ist und je besser das Kation stabilisiert wird.

Elektronenschiebende Substituenten am Alken begünstigen daher eine elektrophile Addition.

Eine elektrophile Addition ist auch bei Alkinen möglich. Allerdings reagieren Alkine langsamer als Alkene. Grund hierfür ist zum einen die größere Elektronegativität eines sp-hybridisierten C-Atoms, das dadurch die π -Elektronen fester bindet. Zum anderen ist das resultierende Vinylkation energetisch weniger stabil als ein sp²-hybridisiertes Carbokation, das bei der Addition an Alkene durchlaufen wird. Reagiert ein Vinylkation mit Wasser, so bildet sich ein Enol, das zu einem Keton tautomerisiert.

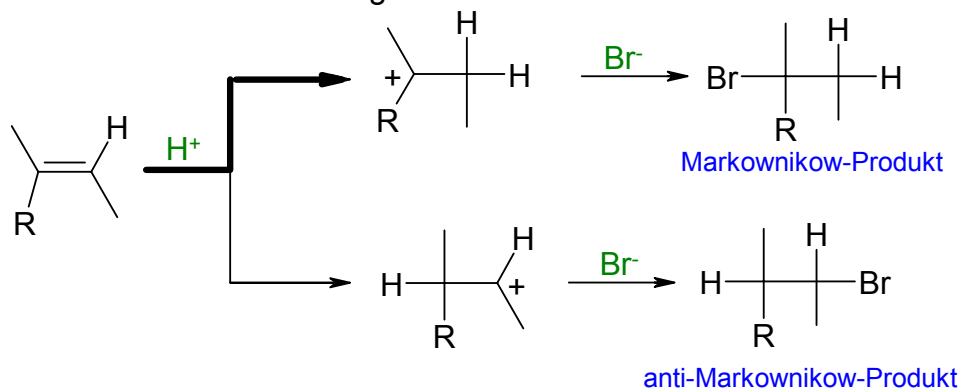


2.2 Regiochemie und Stereochemie der Addition

Regiochemie

Außer der Addition von Halogenen an Alkene sind in den Produkten einer elektrophilen Addition zwei verschiedene Gruppen an die C-Atome der ehemaligen Doppelbindung gebunden. Bei unsymmetrisch substituierten Alkenen sind daher zwei Produkte denkbar, wenn beispielsweise HBr an ein solches Olefin addiert wird.

Die Markownikow-Regel sagt vorher, welches Produkt bevorzugt gebildet wird: Im Hauptprodukt einer durch die Addition eines Protons eingeleiteten Addition befindet sich das Wasserstoffatom stets am niedriger substituierten C-Atom, da in diesem Fall das stabilere Carbokation gebildet wird.

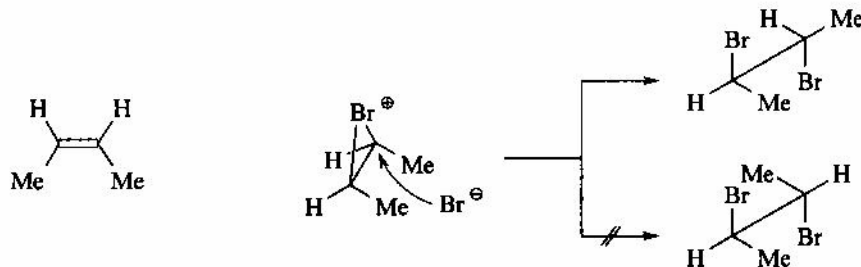


Alkylsubstituenten stabilisieren Carbokationen. Daher wird die neue C-H-Bindung am weniger substituierten C-Atom des Alkens gebildet und schließlich das Nucleophil, hier Br⁻, an das höher substituierte C-Atom addiert. Die Stabilität der carbokationischen Zwischenstufe erklärt also die Regiochemie. Eine Umkehrung der Regiochemie bei der Addition von HBr oder Wasser an Alkene ist durch radikalische Addition oder via Boran-Addition möglich.

Stereochemie

Verläuft die Addition an eine Doppelbindung über klassische Carbokationen, so ist die Rotationsbarriere der C=C-Doppelbindung bereits in der Zwischenstufe aufgehoben. Daher findet eine elektrophile Addition, die durch Protonen oder Alkylkationen eingeleitet wird, nur selten stereoselektiv statt. Anders ist dies jedoch, wenn die Addition über verbrückte Zwischenstufen verläuft. Die relative Anordnung der Substituenten im Alken ist im Kation noch erhalten. Zusätzlich schirmt das

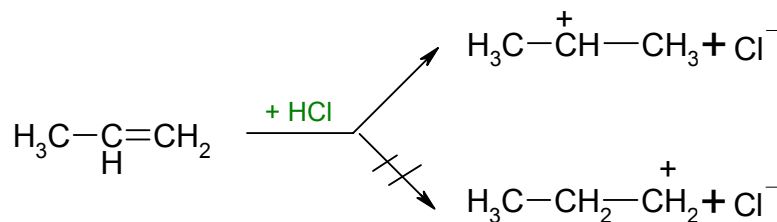
eingetretene Elektrophil, beispielsweise ein Brom-Kation, eine Seite der ehemaligen Doppelbindung ab, so dass das Nucleophil, ein Bromid-Ion bei der Bromierung, sich nur auf der anderen Seite der ehemaligen Doppelbindung, anti, anlagern kann. Eine Rotation um die C-C-Bindung wird so verhindert, und von zwei möglichen Stereoisomeren beispielsweise im Falle der Bromierung von cis-Buten erhält man nur eines.



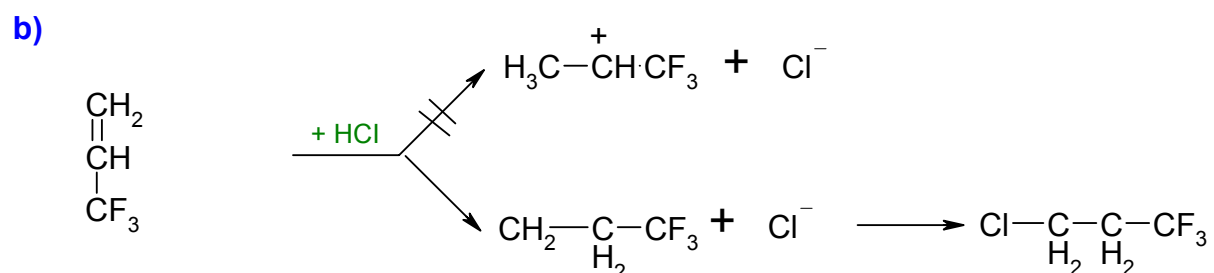
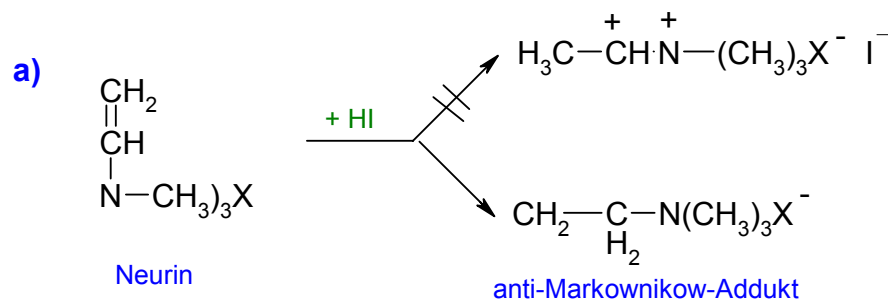
2.3 Anwendungen

Addition von Halogenen und HOX

Wird HX an unsymmetrisch substituierte Alkene addiert, dann tritt das Proton nach der Regel von Markownikow immer an das wasserstoffreichste C-Atom der Doppelbindung (sogenannte Markownikow-Addition). Physikalischer Hintergrund ist, dass im ersten Schritt das Proton unter Bildung des stabilsten Carbeniumions gebildet wird.

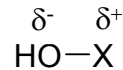


Sogenannte anti-Markownikow-Produkte erhält man bei solchen Reaktionen nur dann, wenn aufgrund von elektroneischen Substituenteneinflüssen Moleküle das weniger stabile Carbeniumion als Zwischenstufe bevorzugt ist.

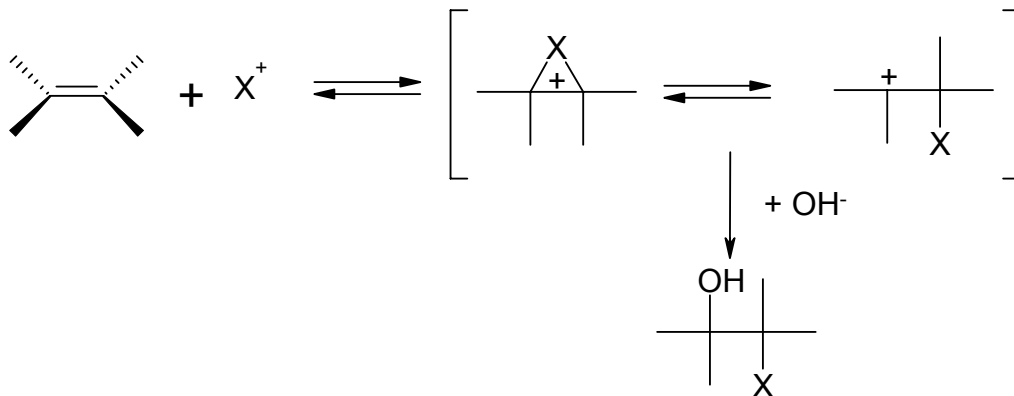


Die Substituenten $N^+(CH_3)_3X^-$ bzw. CF_3 destabilisieren durch ihren $-I$ -Effekt das sekundäre Carbeniumion. Führt man die ionische Addition in peroxidhaltigen Lösungsmitteln durch, so erhält man anti-Markownikow-Produkte, da die Reaktion nun zum Teil radikalisch ablaufen kann.

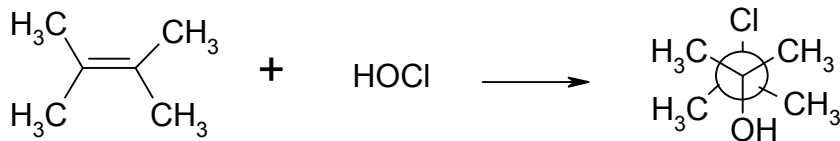
Unterchlorige bzw. unterbromige Säure ($HOCl$; $HOBr$) sind schwache Säuren, die ebenfalls an Alkene addiert werden können. Die Hypohalogenide sind so polarisiert, dass die Halogenatome eine positive Partialladung tragen:



Somit wird nach dem allgemeinen Mechanismus der elektrophilen Addition primär wieder ein Halogenium-Ion gebildet, aus dem man durch trans-Addition des Nucleophils OH^- Halogenhydrine erhält:



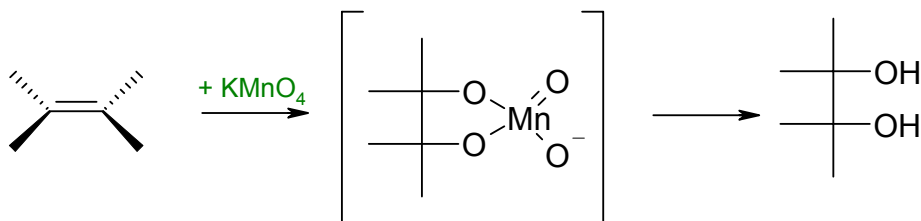
Beispiel:



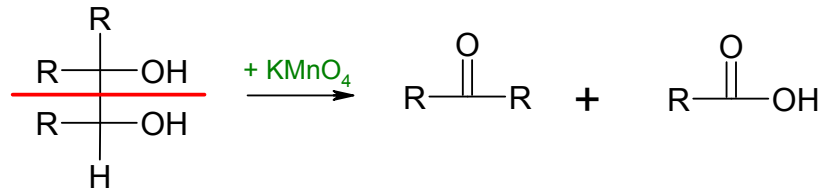
Bei der Addition an unsymmetrische Olefine findet wieder Markownikow-Addition statt.

cis-Hydroxylierung

Während die Hydroxylierung von Olefinen über Epoxiden zu den trans-Diolen führt, erhält man bei der Hydroxylierung mit Kaliumpermanganat oder Osmiumtetroxid in alkalischen Lösung cis-Diole, da primär cyclische Ester gebildet werden:



$KMnO_4$ ist billig, hat aber jedoch den Nachteil, dass es leicht mit den gebildeten cis-Diolen unter Spaltung der C-C-Bindung weiterreagiert. Osmiumtetroxid ergibt bessere Ausbeuten, ist jedoch sehr teuer und hochgiftig.

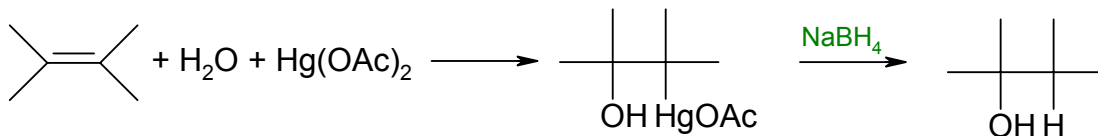


Ohne nennenswerte Nebenreaktionen verläuft die cis-Hydroxylierung mit KMnO_4 in benzolischer Lösung in Gegenwart von Kronethern.

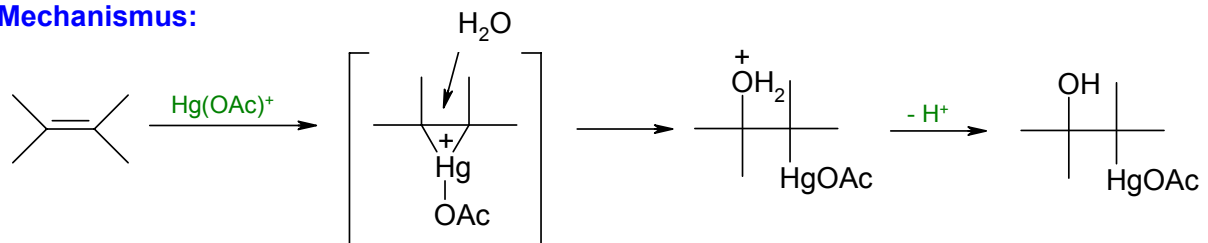
Addition von Säuren und Wasser

Hydroxymercurierung

Die Hydroxymercurierung stellt eine präparativ ergiebige Alkoholsynthese dar. Die Bruttogleichung lautet:



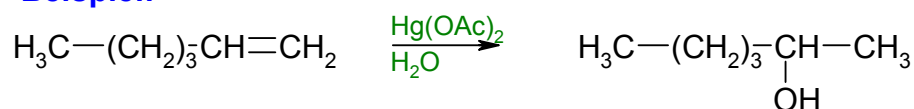
Mechanismus:



Wichtig ist hierbei, dass die Reaktion nicht über freie Carbenium-Ionen verläuft, da man keine Carbenium-Ionen-Umlagerung beobachtet, sondern dass intermediär Mercurium-Ionen entstehen.

Die gebildeten Alkohole entsprechen der Regel von Markownikow.

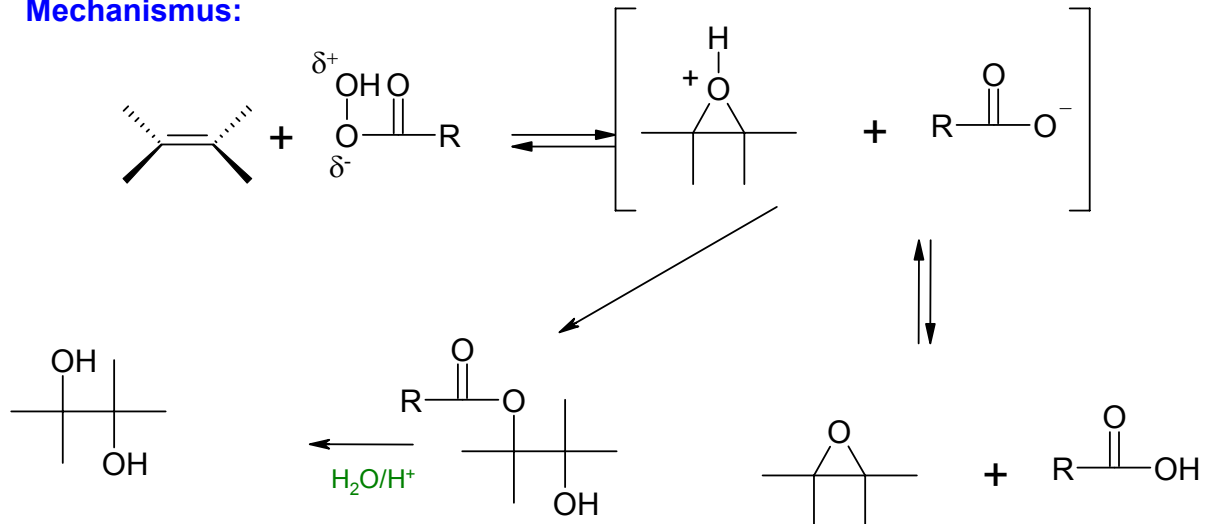
Beispiel:



Epoxydierung (Prileschajeff-Oxidation)

Auch Persäuren greifen die olefinische Doppelbindung an. Häufig angewendet werden Perameisen- und Peressigsäure, die in der Regel „in situ“ aus der jeweiligen Säure und H_2O_2 hergestellt werden, sowie m-Chlorbenzoesäure, die den Vorteil hat, dass sie relativ gefahrlos gehandhabt werden kann.

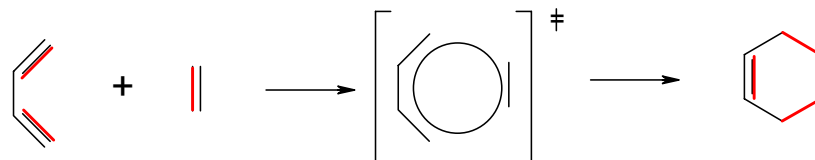
Mechanismus:



Treibende Kraft der Reaktion ist die Bildung des mesomeriestabilisierten Carboxylat-Ions. Das Gleichgewicht liegt nur dann auf der Seite der Epoxide, wenn nicht zu starke Säuren eingesetzt werden; d.h., die pK_a -Werte der den Persäuren zugrunde liegenden Carbonsäuren müssen kleiner sein als die der protonierten Epoxide.

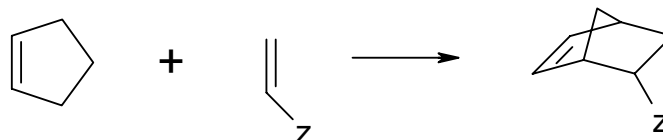
Diels-Alder-Reaktionen

Die wichtigste synchrone Addition ist die [4+2]-Cycloaddition, die Sechsringe als Produkte liefert. Sie heißt Diels-Alder-Reaktion. Aus einem Dien und einem Alken wird ein Cyclohexen. Dabei werden zwei der drei π -Bindungen in σ -Bindungen umgewandelt. Das Dien muss für diese Reaktion in der s-cis-Konformation vorliegen.



aromatischer
Übergangszustand

Häufige Alkensubstrate sind Acryl-, Malein- und Fumarverbindungen, sowie Acetylendicarbonsäureester. Als Diene werden häufig cyclische Verbindungen wie Cyclopentadien, Cyclohexadien oder Furan verwendet. Als Produkte erhält man dann Bicyclen wie beispielsweise endo- und exo-Norbornene.

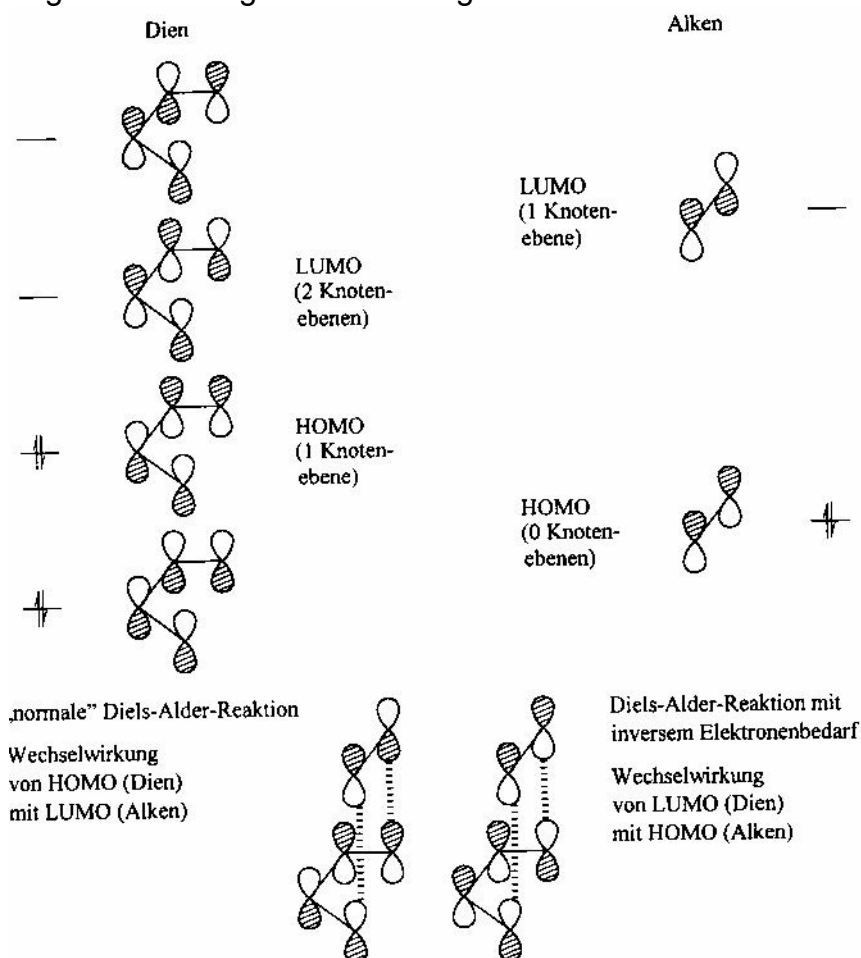


Wie die [2+2]-Cycloaddition verläuft die Diels-Alder-Reaktion orbitalkontrolliert. Eine Diels-Alder-Reaktion verläuft um so schneller, je elektronenreicher das Dien und je elektronenärmer das Alken ist. Ist das Alken elektronenreich und das Dien elektronenarm, kann die Diels-Alder-Reaktion ebenfalls gelingen, man spricht von inversem Elektronenbedarf.

Orbitalkontrollierte Reaktionen

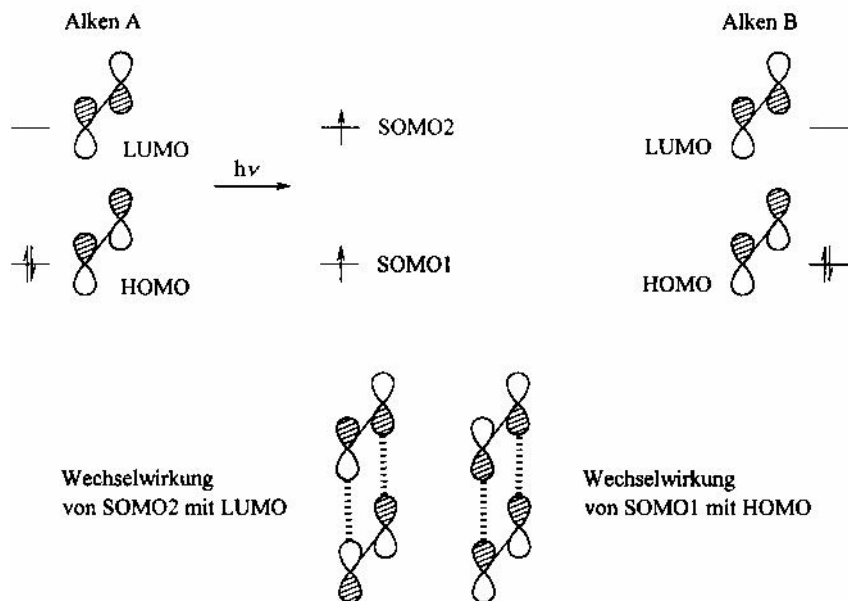
Während die Diels-Alder-Reaktion als [4+2]-Cycloaddition durch Erwärmen gelingt, verläuft eine [2+2]-Cycloaddition von Alkenen photochemisch. Diese früher als no-mechanism-Reaktionen bezeichneten Umsetzungen können über die **Woodward-Hoffmann-Regeln** verstanden werden, die neben den Cycloadditionen auch die Stereochemie pericyclischer Ringschlüsse oder -öffnungen oder sigmatroper Verschiebung erklären.

Die Reaktivität und Selektivität dieser Umsetzung wird durch die Lage der Grenzorbitale bestimmt, wobei die Orbitalvorzeichen eine entscheidende Rolle spielen. Es kann nur durch Wechselwirkungen zwischen besetzten und unbesetzten Molekülorbitalen zu einem Energiegewinn kommen. Für Cycloadditionen müssen daher die HOMOs und LUMOs der Reaktanden betrachtet werden. Dabei unterscheiden sich die Symmetrien der HOMOs und LUMOs von Alkenen und Dienen, bedingt durch eine gerade oder ungerade Anzahl an Knotenebenen.



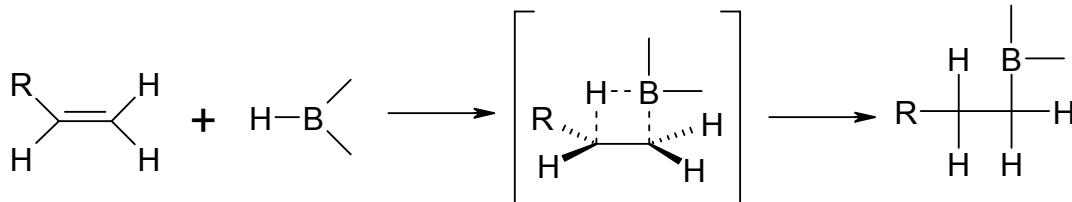
Für eine gleichzeitige, konzertierte Bindungsbildung, die entweder „von oben“ oder „von unten“ an den π -Systemen erfolgt, müssen die Orbitalvorzeichen an den C-Atomen, die neue Bindung bilden, gleich sein. Dies ist für die Diels-Alder-Reaktion gegeben, da sowohl das HOMO eines Diens als auch das LUMO eines Alkens je eine Knotenebene besitzen. Ist das Alken elektronenreich und das Dien elektronenarm (inverser Elektronenbedarf), so reagiert das LUMO des Diens (zwei Knotenebenen) mit dem HOMO des Alkens (keine Knotenebene). Sowohl die normale Diels-Alder-Reaktion ([4+2]-Cycloaddition) als auch die mit inversem Elektronenbedarf verlaufen daher ohne große Aktivierungsbarriere. Sie können durch Erwärmen, also thermisch, eingeleitet werden.

Betrachtet man die Vorzeichen der beteiligten Grenzorbitale bei einer [2+2]-Cycloaddition, so passen die Vorzeichen nicht zueinander, da das HOMO eines Alkens keine, das LUMO jedoch eine Knotenebene aufweist. Regt man jedoch ein der beiden Alkene photochemisch an, so werden zwei einfach besetzte Orbitale generiert. Nun sind die Orbitalwechselwirkungen symmetrieeerlaubt und führen zu einem Energiegewinn, durch die Wechselwirkung des tieferliegenden SOMO1 des Alkens 1 mit dem HOMO des zweiten Alkens B oder die Wechselwirkung des höherliegenden SOMO2 mit dem LUMO. Konzertierte [2+2]-Cycloadditionen sind daher photochemisch „Woodward-Hoffmann-erlaubt“, thermisch „verboten“.

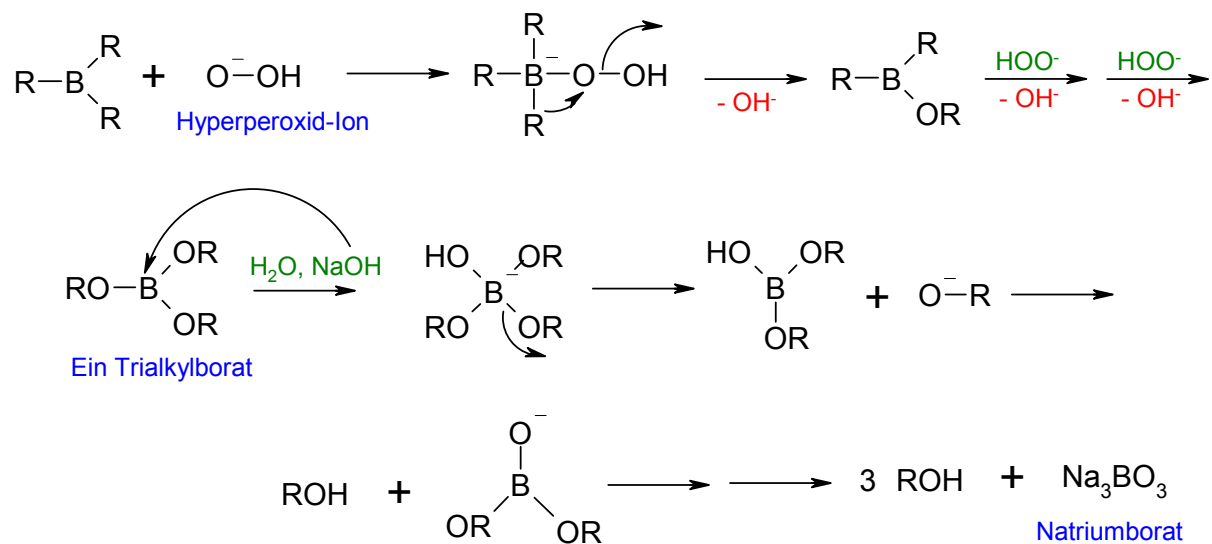


Hydroborierung

Über die Hydroborierung sind komplementäre terminale Alkohole (anti-Markownikow-Produkte) aus Alkenen zugänglich. Dabei wird die C=C-Doppelbindung mit einer B-H-Bindung reagiert. Unter Ausbildung einer C-H- und einer C-B-Bindung bildet sich ein Organoboran, das durch oxidative Aufarbeitung in einen Alkohol überführt werden kann. BH_3 kann mit Alkenen reagieren. Mono- und dialkylierte Borane entsprechend mit zwei oder nur einem.



Mechanismus der Oxidation von Alkylboranen

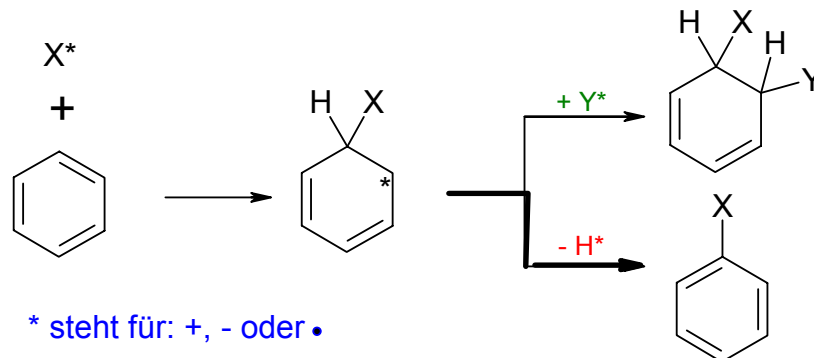


Da Bor eine geringere Elektronegativität als Wasserstoff besitzt, ist die BH-Bindung polarisiert. Wasserstoff trägt hier ausnahmsweise eine negative Partialladung, Bor ist positiviert. Dies führt bei unsymmetrischen substituierten Alkenen zu Anti-Markownikow-Addition, das heißt, dass das H-Atom am stärker substituierten C-Atom gebunden wird. Nach oxidativer Aufarbeitung entstehen dann auch Alkohole in Anti-Markownikow-Orientierung. Die Hydroborierung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$) ist also komplementär zur sauer katalysierten Wasseraddition an Alkenen. Trägt das Bor-Atom chirale Reste, so kann eine Hydroborierung auch enantioselektiv durchgeführt werden.

3.0 Elektrophile aromatische Substitution und Aromatizität

3.1 Allgemeines zur Substitution an Aromaten

Cyclisch konjugierte planare Verbindungen besitzen häufig eine besondere Stabilität, die als **Aromatizität** bezeichnet wird. Der Prototyp eines Aromaten ist Benzol. Während Alkene gute Substrate für Additionsreaktionen sind, beobachtet man bei analogen Umsetzungen von Aromaten meist Substitutionen, hier gezeigt für Benzol:

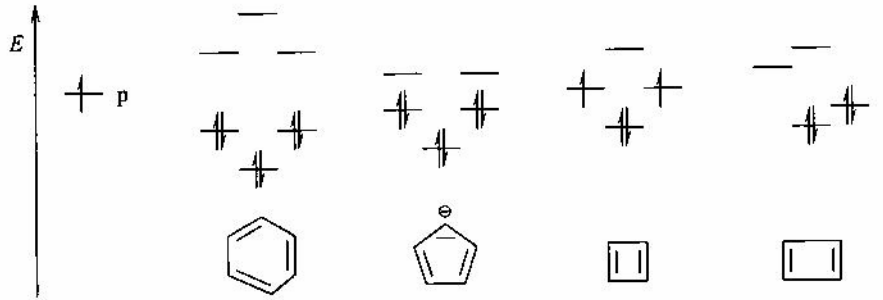


In einem ersten Reaktionsschritt addiert sich, wie bei einer Additionsreaktion, ein reaktives Teilchen X^* , ein Elektrophil, ein Nucleophil oder ein Radikal, an das aromatische System, und es wird eine kationische, anionische oder radikalische Zwischenstufe gebildet. Die Reaktion mit einem weiteren Teilchen Y^* würde zu einem Cyclohexadien-Additionsprodukt führen, jedoch wird eine Alternativreaktion, die Eliminierung eines Protons, Hydrid-Ions oder Wasserstoffatoms H^* bevorzugt, da sich so das besonders stabile aromatische Elektronensextett zurückbildet. Deshalb beobachtet man nur wenige aromatische Additionen, sondern meist aromatische Substitutionen.

In allen Fällen wird das reaktive Teilchen zunächst addiert und das aromatische System dann durch Eliminierung regeneriert. Man spricht von Additions-Eliminierungs-Mechanismus.

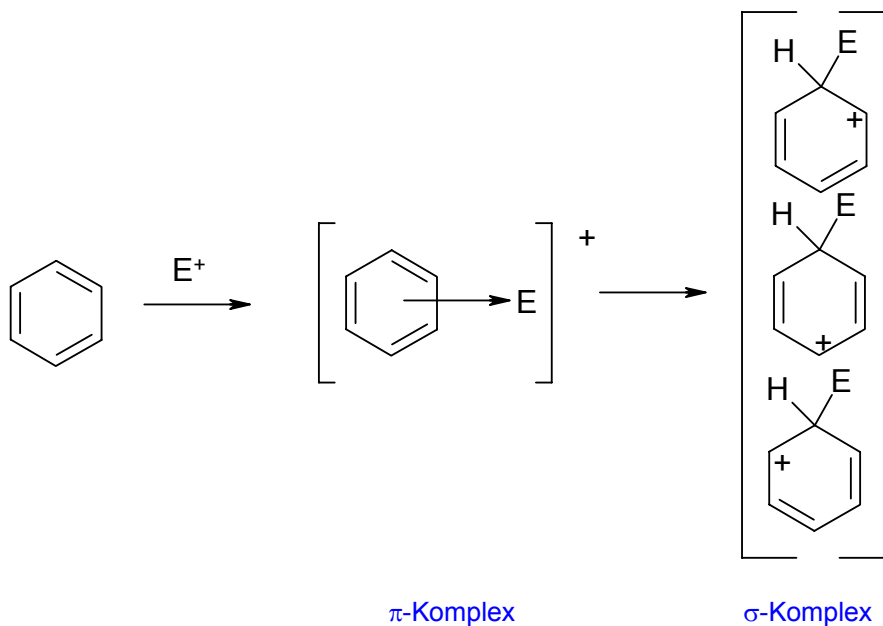
3.2 Hückel-Regel

Die Hückel-Regel sagt voraus, dass in cyclisch konjugierten planaren Verbindungen mit $(4n+2)$ π -Elektronen aromatisches Verhalten erwartet werden kann. Dies gilt auch für Heterocyclen, andere Ringgrößen und geladenen Verbindungen. n ist eine ganze Zahl. Für Benzol ist $n = 1$. Cyclisch konjugierte planare Verbindungen mit $4n$ π -Elektronen sind besonders instabil, anti-aromatisch. Vergleicht man die MO-Schemata, so kann man feststellen, dass im aromatischen Fall (Benzol sowie das Cyclopentadienyl-Anion) nur niedrig liegende bindende Orbitale besetzt sind, während beim Antiaromaten Cyclobutadien nur zwei Elektronen in einem bindenden Orbital wären, die beiden anderen wären nicht bindend. Cyclobutadien liegt aber nicht quadratisch, sondern mit unterschiedlichen Bindungslängen vor, wodurch die Orbitale nicht mehr entartet sind.

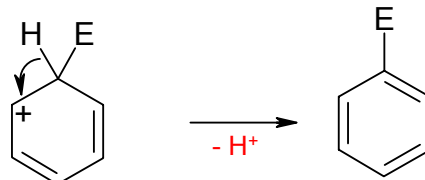


3.3 Mechanismus und Kinetik

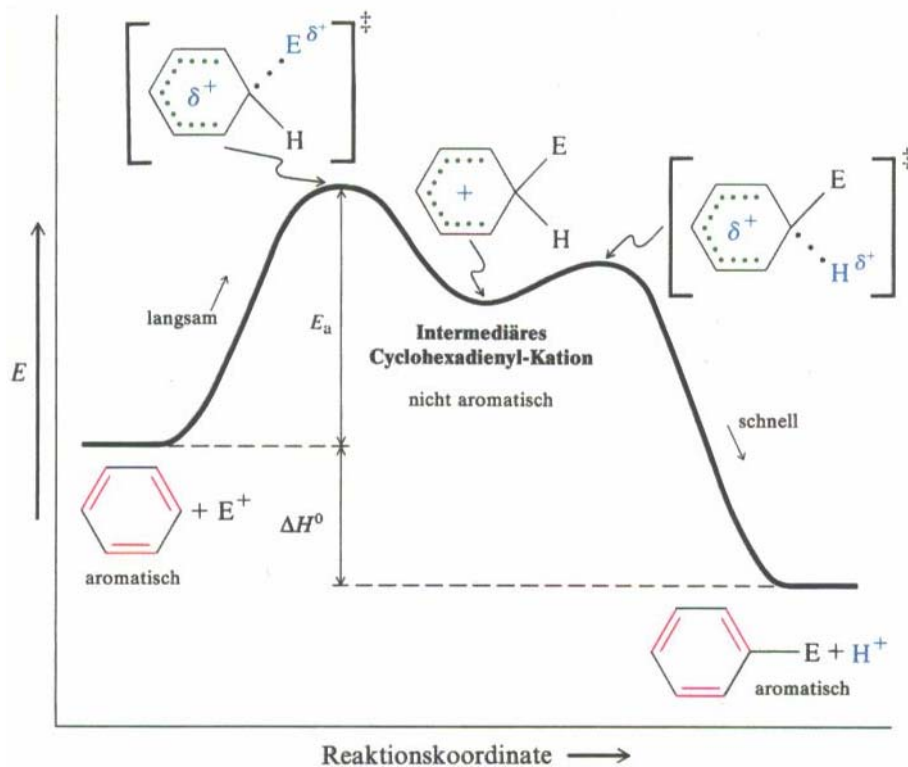
Wie bei der elektrophilen Addition an Mehrfachbindungen wird die Reaktion zwischen einer aromatischen Verbindung und einem Elektrophil E^+ durch Koordination des Elektrophils an das π -System, über einen sogenannten π -Komplex, eingeleitet. Unter Ausbildung einer C-E-Bindung bildet sich dann eine kationische Zwischenstufe, die als σ -Komplex bezeichnet wird. Dabei wird eine sp^2 -C-Atom des Aromaten zu einem sp^3 -Zentrum. Die positive Ladung ist über die restlichen fünf sp^2 -C-Atome delokalisiert.



Die Eliminierung eines Protons führt dann zum Substitutionsprodukt.

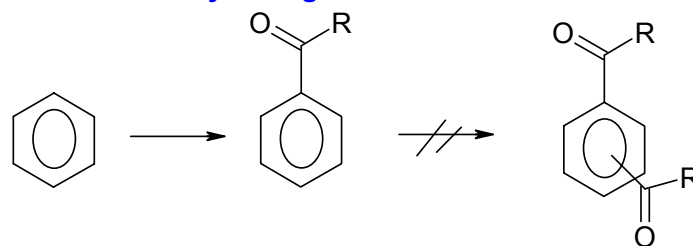


Das Energie Diagramm einer solchen Reaktion sieht wie folgt aus:

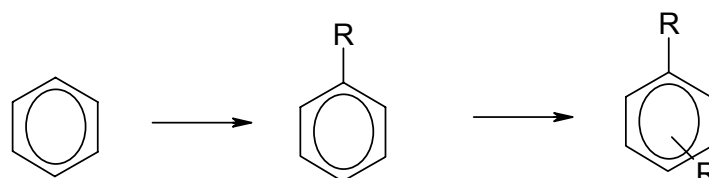


Wie bei der elektrophilen Addition an Alkenen hängt die Reaktionsgeschwindigkeit der Addition eines Elektrophils an einen Aromaten vom Elektronenreichtum des π -Systems ab. Substituenten X beeinflussen diesen durch induktive und mesomere Effekte. +M- und +I-Substituenten erhöhen die Elektronendichte, die Addition eines Elektrophils wird schneller. -M- und -I-Substituenten erniedrigen die Elektronendicht und verlangsamen so die Reaktion. Durch die elektrophile aromatische Substitution werden Substituenten in Aromaten eingeführt. Diese beeinflussen natürlich auch die Reaktivität der Produkte durch ihr elektronenziehenden oder -schiebenden Effekte. Sind diese reaktiver als die Ausgangsaromaten, so beobachtet man Mehrfachsubstitution. Eine Desaktivierung durch Substituenten führt zunächst zu Monosubstitution. Hier zeigen die Friedel-Crafts-Acylierung und -Alkylierung ein unterschiedliches Verhalten. Die Einführung von Acylresten desaktiviert die Aromaten. Man beobachtet Monosubstitution. Alkylierung hingegen aktiviert, und Mehrfachsubstitution wird gefunden.

Friedel-Crafts-Acylierung

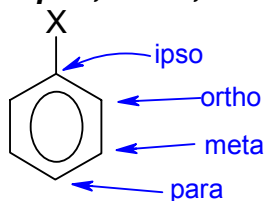


Friedel-Crafts-Alkylierung

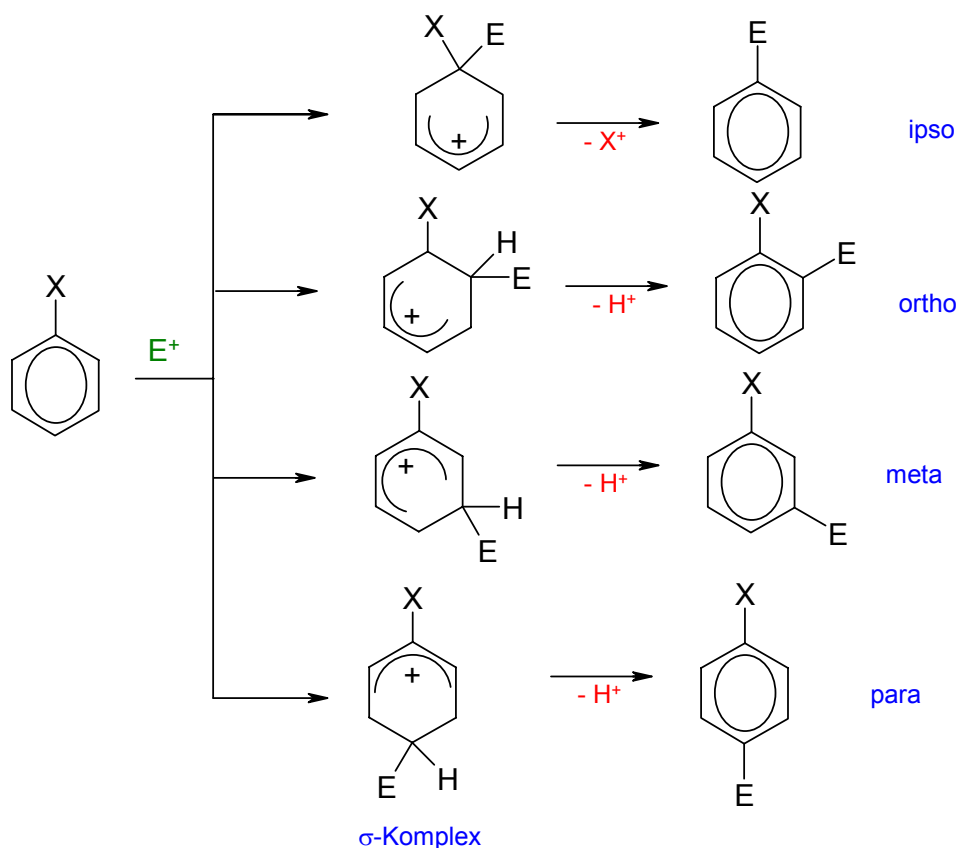


3.4 Regiochemie und Zweitsubstitution

Im Gegensatz zu Benzol sind in einem substituierten Aromaten nicht alle C-Atome äquivalent. Man bezeichnet sie mit **ipso**, **ortho**, **meta** und **para**.

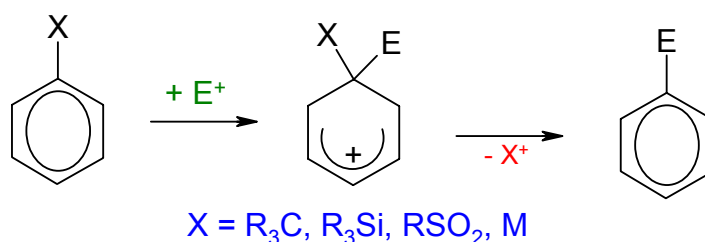


Bei einer aromatischen Substitution eines bereits substituierten Aromaten, einer Zweitsubstitution, können daher verschiedene σ -Komplexe gebildet werden, die zu *ipso*-, *ortho*-, *meta*- und *para*-Substitutionsprodukten führen.

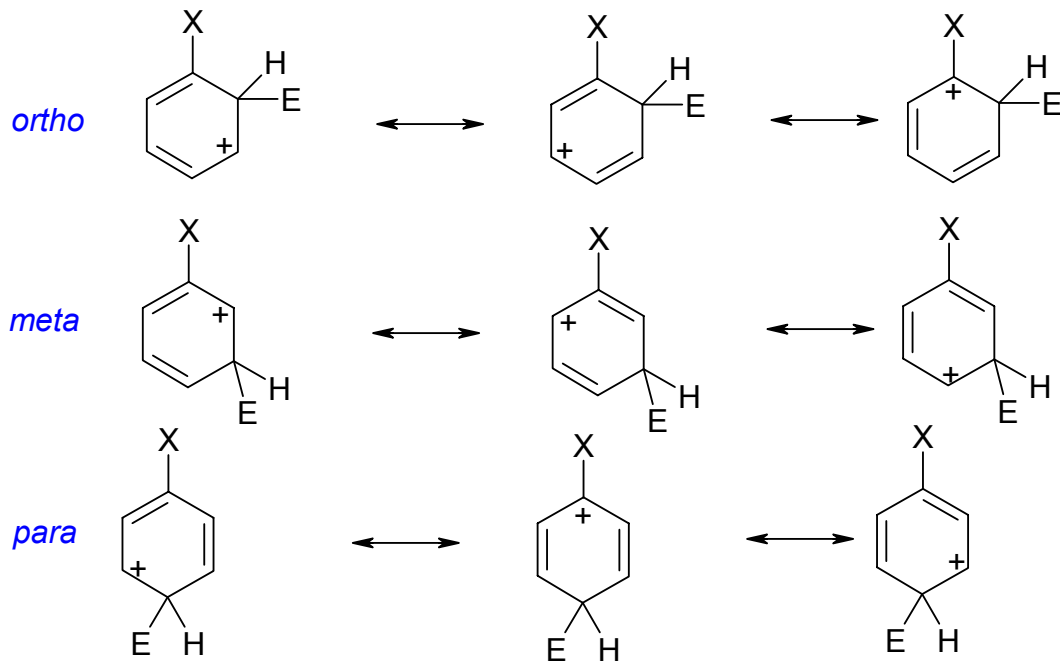


Dabei unterscheidet sich zunächst die *ipso*-Substitution von der *ortho*-, *meta*- und *para*-Substitution, da das austretende Teilchen unterschiedlich ist. *ipso*-Substitution wird nur dann gefunden, wenn X^+ recht stabil ist wie beispielsweise ein stabilisiertes Carbokation, ein R_3Si^+ -Ion oder ein Metallion.

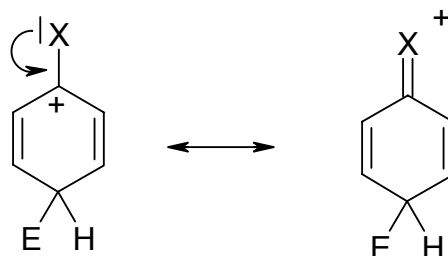
Die Reversibilität der elektrophilen aromatischen Sulfonierung und der Friedel-Crafts-Alkylierung lässt sich über *ipso*-Substitution verstehen. Auch ein Proton-Deuterium-Austausch am Aromaten ist formal eine *ipso*-Substitution.



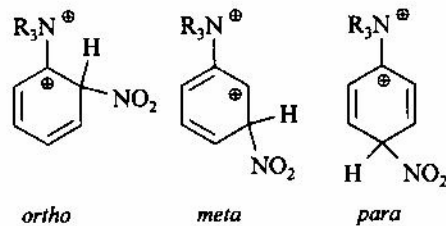
Bei den drei weiteren Reaktionen, der *ortho*-, *meta*-, und *para*-Substitution, wird jeweils ein Wasserstoffatom durch das Elektrophil ersetzt. Welcher der drei σ -Komplexe bevorzugt gebildet wird, hängt von der Natur des Substituenten X ab. Bei einem Angriff in *ortho*- oder *para*-Position gibt es Resonanzstrukturen, bei denen das X-substituierte C-Atom eine positive Ladung trägt.



Elektronenschiebende Substituenten können diese positive Ladung kompensieren, hier gezeigt für einen +M-Substituenten in *para*-Stellung:



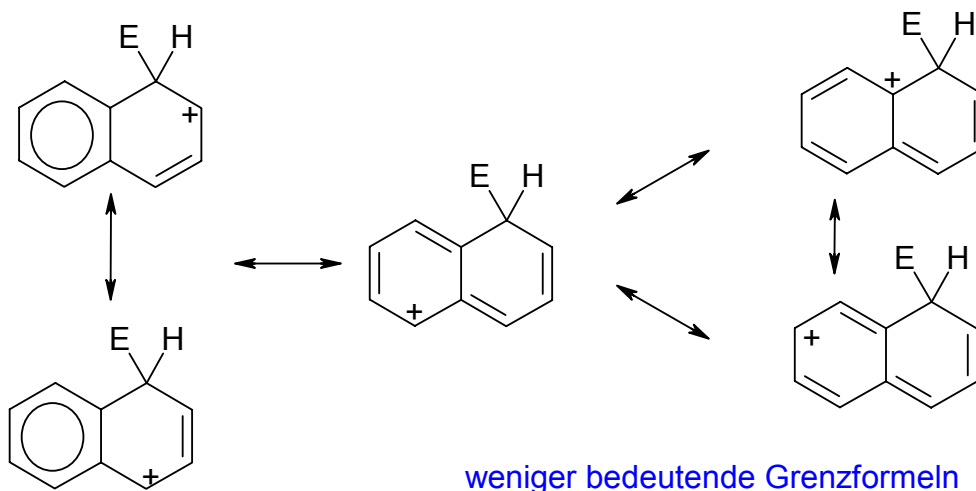
Daher beobachtet man für alle elektronenschiebenden Substituenten X bevorzugt *ortho*- und *para*-Substitution, da die entsprechenden σ -Komplexe stabilisiert werden. Man sagt auch: X dirigiert einen zweiten Substituenten in *ortho*- oder *para*-Position. Durch elektronenziehende Substituenten wird die Elektronendichte im Ring verringert und dadurch der Angriff eines Elektrophils erschwert. Zusätzlich wird die kationische Zwischenstufe destabilisiert. Man beobachtet eine Substitution daher nur mit reaktiven Elektrophilen. Vergleicht man die Grenzformel der verschiedenen σ -Komplexe beispielsweise für die Nitrierung eines Trialkylammonium-substituierten Aromaten, so gibt es nur bei einem *meta*-Angriff keine Grenzformel, in denen die beiden positiven Ladungen benachbart sind. Auch die Nitrierung von Anilin führt zu *meta*-Substitution, da in stark saurer Nitriersäure ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) das Anilin protoniert vorliegt und aus dem +M-Substituenten NH_2 der -I-Substituent NH_3^+ wird. Substituenten mit einem -I- und -M-Effekt führen also zu *meta*-Substitution.



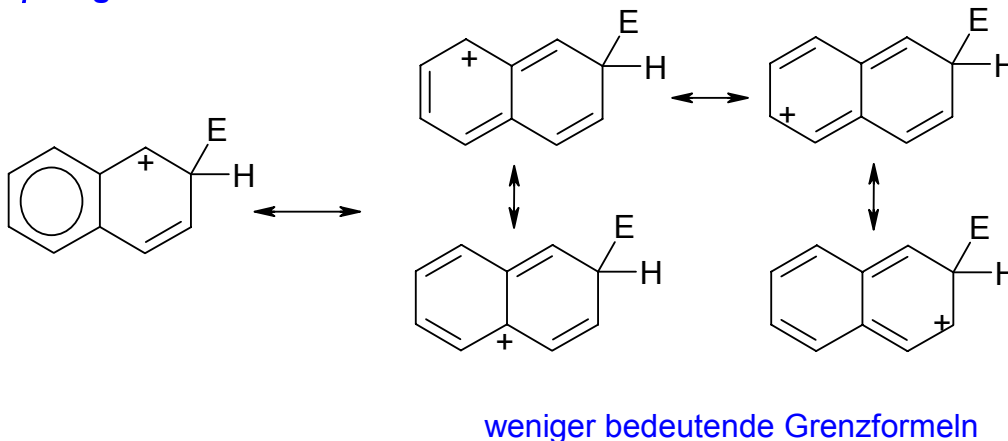
Substituenten X haben daher zwei Einflüsse auf Aromaten. Sie verändern die Elektronendichte des Ausgangsmaterials und damit die Reaktivität und sie bestimmen über die Stabilität der σ -Komplexe die Regiochemie. Dass diese Einflüsse nicht immer parallel laufen, zeigt die elektrophile Substitution von halogenierten Aromaten. Die Halogenatome deaktivieren den Aromaten durch ihre Elektronegativität (-I-Effekt). Chlorbenzol wird langsamer angegriffen als Benzol. Für die Regiochemie der Substitution von Halogenbenzolen ist aber der +M-Effekt der Halogenatomen verantwortlich. Chlor und Brom dirigieren in die *ortho*- und *para*-Position.

Auch die Regiochemie von polycyclischen Aromaten lässt sich verstehen, wenn man die Stabilität der σ -Komplexe betrachtet. Im Naphthalin kann die positive Ladung über beide Ringe verteilt werden. Allerdings kommt den Resonanzstrukturen, bei denen das aromatische System des zweiten Ringes nicht berührt wird, eine größere Bedeutung zu. Bei einem α -Angriff können zwei Grenzformeln gezeichnet werden, bei denen das Elektronensystem des zweiten Rings nicht angetastet wird. Im Naphthalin wird daher bevorzugt β -Substitution beobachtet.

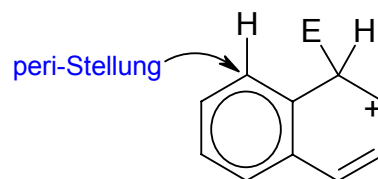
α -Angriff



β -Angriff

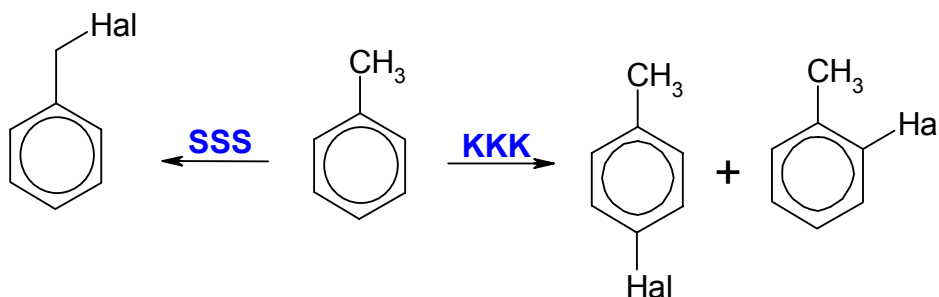


Die Regiochemie (*ortho/para* oder *meta*, α oder β) der elektrophilen aromatischen Mehrfach-Substitution wird also im wesentlichen durch elektronische Faktoren bestimmt. Aber auch sterische Faktoren spielen eine Rolle. Je größer das Elektrophil und je größer der Ersts substituent X ist, desto größer werden die abstoßenden Wechselwirkungen zwischen X und dem Elektrophil. Dieses führt zu einer Verlangsamung eines Angriffs in *ortho*-Stellung und beeinflusst daher das *ortho/para*-Verhältnis. So kann beispielsweise tert-Butylbenzol mit hoher Selektivität in *para*-Stellung bromiert werden. Ähnliche Argumente müssen bei der Substitution von kondensierten Aromaten diskutiert werden. Je größer ein Elektrophil ist, desto stärker werden die abstoßenden Wechselwirkungen mit dem Wasserstoffatom in **peri-Stellung**.



Durch elektrophile aromatische Substitution können H-Atome am aromatischen Ring, den man auch Kern nennt, durch Halogenatome substituiert werden. Welche Halogenierung bevorzugt abläuft, hängt von den Reaktionsbedingungen ab, die für die Kernhalogenierung ionisch, für die Seitenkettenhalogenierung radikalisch sind. Zwei Merkgeln beschrieben die Reaktionsbedingungen und die Regioselektivität:

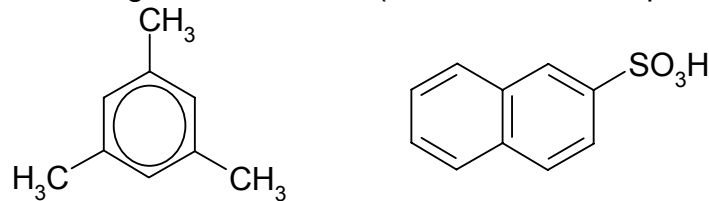
- SSS: Sonne, Siedehitze, Seitenkette (radikalische Reaktionsbedingungen)
- KKK: Kälte, Katalysator, Kern (ionische Reaktionsbedingungen)



stark aktivierende Substituenten (Donoren)	stark desaktivierende Substituenten (Akzeptoren)
$-\bar{N}H_2$; $\bullet\bar{N}HR$; $-\bar{N}R_2$ $-\bar{O}-H$; $-\bar{O}-R$; $-\bar{O} ^{\ominus}$	$-\text{NO}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\overset{\oplus}{N}R_3$; $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OH$ $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OR$; $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R$; $-\text{SO}_3H$; $-\text{C}\equiv\text{N}$
schwach aktivierend Allyl, Phenyl	schwach desaktivierend -F; -Cl, -Br, -I

Thermodynamische Kontrolle

Bei der *ipso*-Stellung haben wir zwei Reaktionen kennengelernt, die reversibel verlaufen können (Friedel-Crafts-Alkylierung und Sulfonierung). Neben der kinetischen Kontrolle der Regiochemie, die ja durch die unterschiedliche Stabilisierung der σ -Komplexe erfolgt, kann das Regioisomerenverhältnis der reversiblen Reaktionen auch durch die Stabilität der Produkte thermodynamisch kontrolliert werden. So bildet sich thermodynamisch kontrolliert bei der Methylierung von Benzol oder Toluol Mesitylen, obwohl Methylsubstituenten bevorzugt ortho/para dirigieren. Auch die Bildung der β -Naphthalinsulfonsäure erfolgt unter thermodynamischer Kontrolle. In beiden Fällen ist das Molekül mit den geringsten sterischen Wechselwirkungen das stabilste (keine ortho- oder peri-Abstoßung).



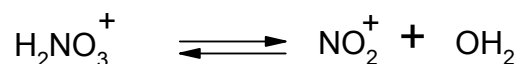
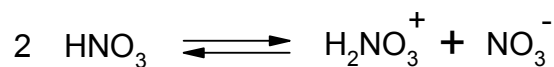
Wegen der Reversibilität und der Mehrfachalkylierung führt die Friedel-Crafts-Alkylierung daher zu anderen Substitutionsmustern als die Friedel-Crafts-Acylierung. Da sich durch Reduktion Ketone in Alkene überführen lassen, kann man mit Hilfe der Friedel-Crafts-Acylierung auch Alkylaromaten synthetisieren. Die Synthese verläuft zwar zweistufig, dafür entstehen aber keine Neben- oder Folgeprodukte durch Reversibilität oder Mehrfachalkylierung. Synthetisch wichtig ist die Friedel-Crafts-Alkylierung vor allem in folgenden Fällen: wenn das erschöpfend alkylierte, thermodynamisch stabilste Substitutionsprodukt hergestellt werden soll, man im Aromaten als Lösungsmittel arbeiten kann oder Polycyclen durch Cyclisierung aufgebaut werden sollen.

3.5 Anwendungen

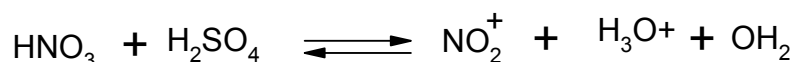
Nitrierung

Als elektrophiles Agens wirkt das Nitroniumion NO_2^+ . Man kann es auf verschiedene Art und Weise erzeugen:

- a) aus HNO_3 in organischen Solventien (z.B. CH_3COOH , CH_3NO_2)



- b) mit Nitriersäure (höhere Reaktivität als konz. HNO_3)

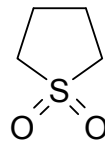


Durch Schmelzpunktdepression wurde festgestellt, dass die Lösung von HNO_3 in konz. H_2SO_4 vier Ionen enthält.

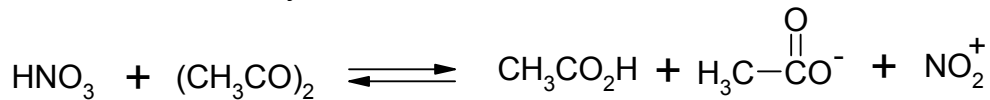
- c) aus HNO_3 in Perchlorsäure

Dabei sind Salze wie $\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$ wirksame Agenzien, die in einigen Fällen als feste Salze isoliert werden können.

d) aus $\text{NO}_2^+\text{Bf}_4^-$ in Sulfolan als Lösungsmittel



e) mit HNO_3 in Acetanhydrid

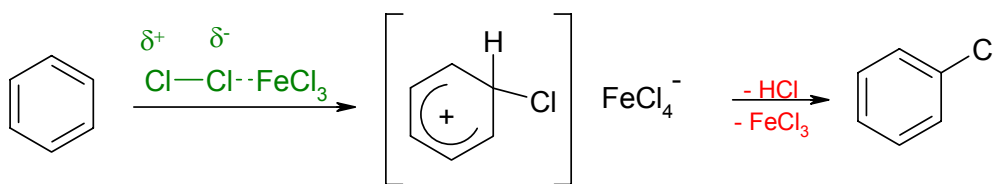


Dieses Reagenz hat den Vorteil, relativ viel o-Produkt zu ergeben.

Die Aktivität des Nitrierungsmittel muss auf den Aromaten abgestimmt werden. Außerdem ist zu beachten, dass als häufig störende Nebenreaktion Oxidation stattfindet.

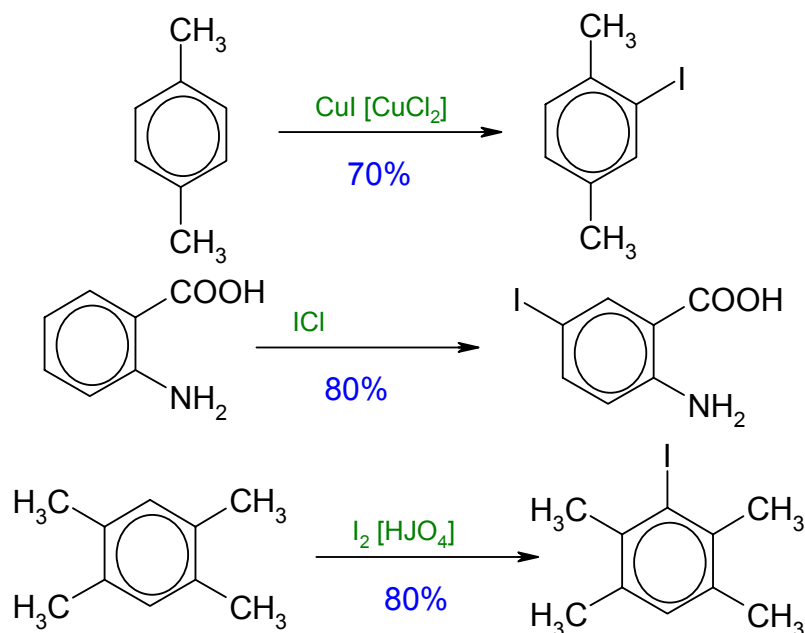
Halogenierung

Mit elementarem Cl_2 , Br_2 und in einigen Fällen auch I lassen sich unter Lewis-Säure-Katalyse Wasserstoffatome in Aromaten direkt substituieren. Die Katalysatoren (FeCl_3 , AlCl_3 , BF_3ZnCl_2 , H_2SO_4 , PPA-Polyphosphorsäure, Fe-Pulver, I_2) sind notwendig, um die Halogenatome so zu polarisieren, dass sie als elektrophiles Agens wirken können:



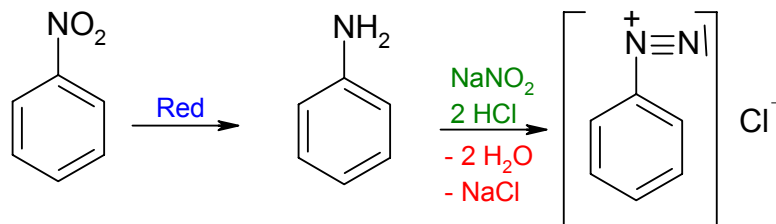
Die Chlorierung und Bromierung von aromatischen Kohlenwasserstoffen sind gebräuchliche Syntheseverfahren. Man muss jedoch die Bedingungen (Temperatur, Lösungsmittel, Katalysator) so wählen, dass man Nebenreaktionen wie radikalische Seitenkettenhalogenierung bei Alkylaromaten und unerwünschte Mehrfachsubstitutionen unterdrückt.

Die direkt Iodierung verläuft nur bei stark aktivierten Aromaten glatt:

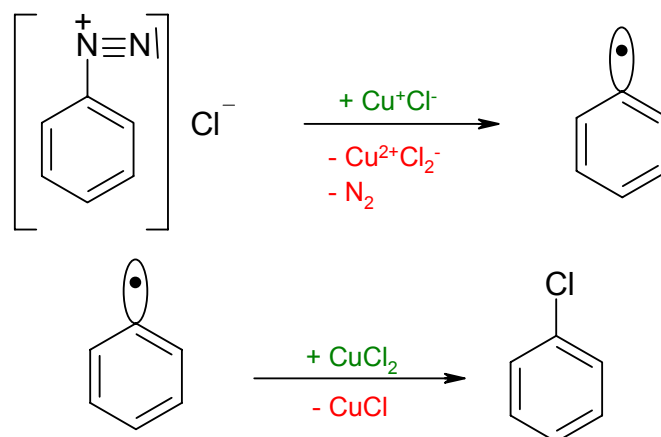


Alle Halogenatome lassen sich dagegen über die entsprechenden Diazoniumsalze gewinnen. Es handelt sich hierbei zwar nicht um eine elektrophile Substitution, sondern eine Radikalreaktion, doch soll die Reaktion an dieser Stelle erwähnt werden, da man mit ihr leicht die sonst kaum zugänglichen Iod- und Fluoraromaten herstellen kann. Außerdem lassen sich über die Diazoniumsalze Substitutionsmuster erzeugen, die aufgrund der Zweitsubstitutionsregeln verboten sind (Hilfsgruppenreaktionen).

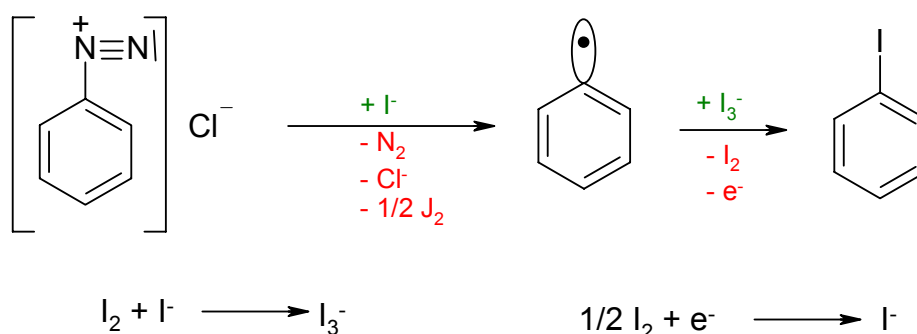
a) Darstellung der Diazoniumsalze



b) Die normale Sandmeyer-Reaktion



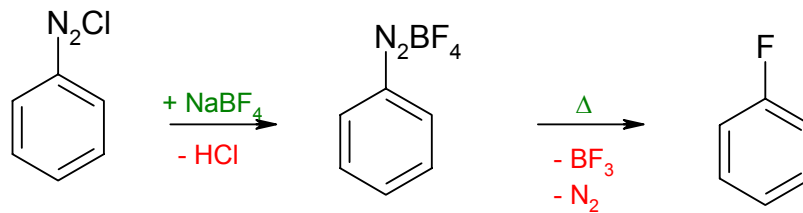
c) Sandmeyer-Variante zur Einführung von Iod in den aromatischen Kern:



Das Iodidion wird anstelle von Cu^+ in der normalen Sandmeyerreaktion zu $\frac{1}{2} \text{I}_2$ oxidiert, welches mit I^- zu I_3^- abreagiert. $\text{Ar-N}_2^{(+)}\text{I}_3^{(-)}$ wurde verschiedentlich in solchen Ansätzen isoliert.

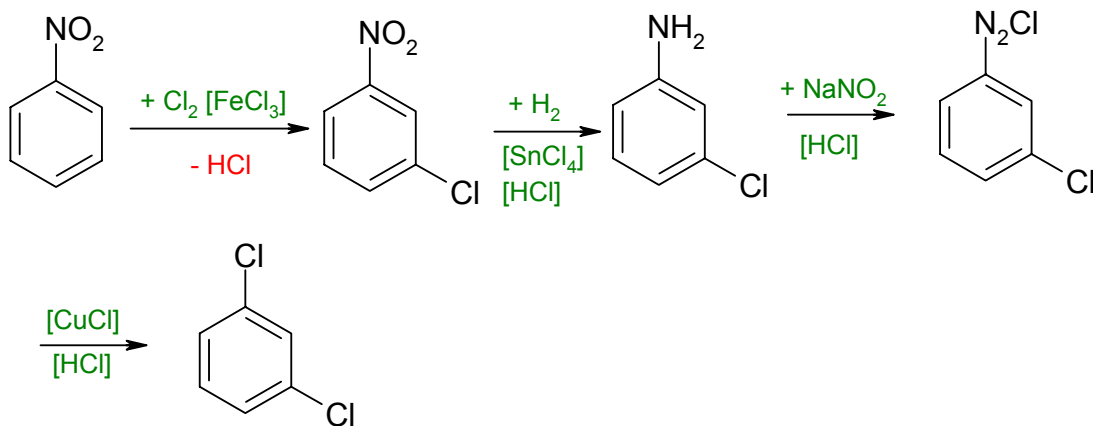
d) Schiemann-Reaktion zur Darstellung von Fluoraromaten

Erhitzt man Diazoniumtetrafluoroborate in trockenem Zustand, so erhält man Fluoraromaten:



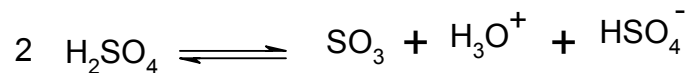
e) Beispiel für Hilfsgruppenreaktion

m-Dichlorbenzol lässt sich nicht durch direkte Chlorierung von Chlorbenzol erhalten. Geht man aber von Nitrobenzol aus, gelangt man leicht zum gewünschten Produkt:

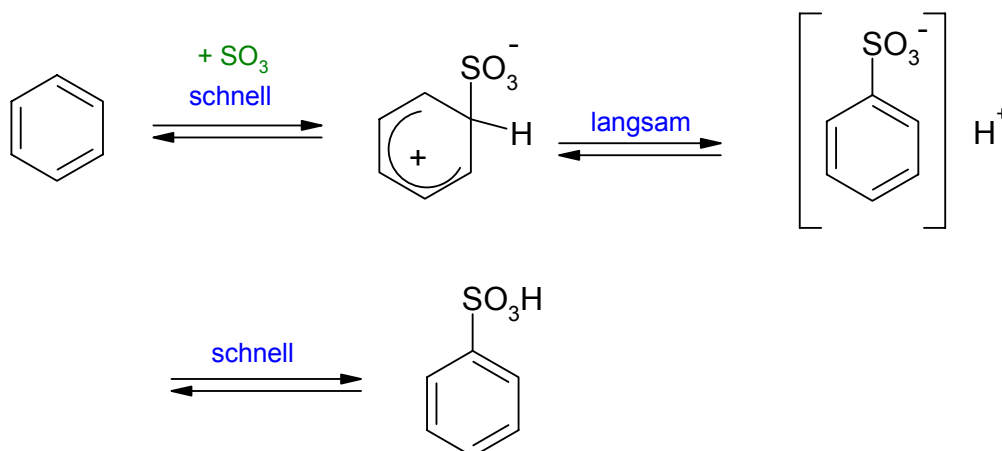


Sulfonierung

Als Sulfonierungsmittel verwendet man je nach Aktivierung des Aromaten leicht verdünnte, konzentrierte oder mit verschiedenem SO_3 -Gehalt angereicherte H_2SO_4 . Als elektrophiles Agens wirkt SO_3 gemäß:



Die Sulfonierungsgeschwindigkeit ist dem zugesetzten Wasser umgekehrt proportional:

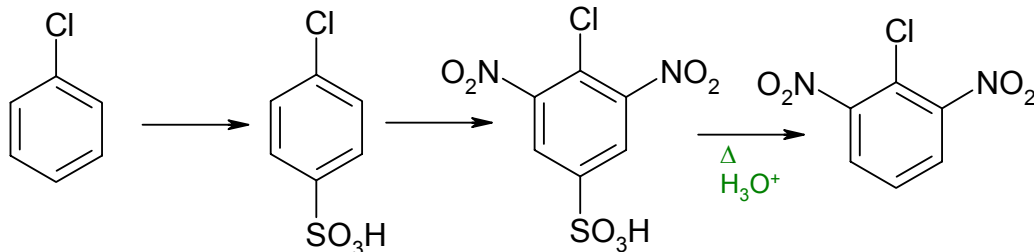


Die bei der Sulfonierung gewonnenen Arylsulfonsäuren sind sehr korrosiv, hygroskopisch, nicht flüchtig, wasserlöslich und schwer zu reinigen. Die

Arylsulfonylchloride (mit Ausnahme des Benzolsulfonylchlorids) sind meist stabile, kristalline Verbindungen, die wenig reaktiv und leicht rein zu gewinnen sind.

Bei erhöhter Temperatur ist die Sulfonierung reversibel.

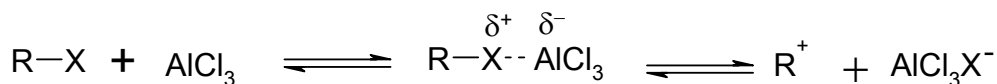
Die Reversibilität kann man sich zur Synthese von Verbindungen zu Nutze machen, die sonst nicht leicht zugänglich sind (Hilfsgruppenreaktion). So gelingt die Darstellung von 2,6-Dinitrochlorbenzol leicht, wenn man die p-Position mit $-\text{SO}_3\text{H}$ schützt.



Friedel-Crafts-Alkylierung

Aus Alkylhalogeniden, Alkoholen und Olefinen lassen sich mit geeigneten Katalysatoren elektrophile Kohlenstoffspezies erzeugen, die aromatische Systeme angreifen können.

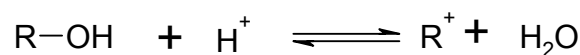
a) Alkylhalogenide



Katalysatoren: Lewisäuren in katalytischen Mengen. Katalysatoren mit hoher Aktivität zeigen geringe Selektivität und umgekehrt:

hohe	mittlere	schwache Aktivität
$\text{AlCl}_3, \text{AlBr}_3, \text{GaCl}_3$	$\text{SbCl}_3, \text{FeCl}_3$	$\text{BCl}_3, \text{SnCl}_4$
	$\text{AlCl}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2$	$\text{TiCl}_4, \text{FeCl}_2$
$\text{SbCl}_5, \text{AsCl}_5$	$\text{SbCl}_5\text{-CH}_3\text{NO}_2$	H_3PO_4

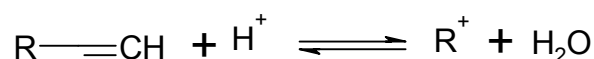
b) Alkohole



Katalysatoren: $\text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_3\text{PO}_4, \text{BF}_3, \text{AlCl}_3$

Bei Verwendung von Lewis-Säuren als Katalysatoren sind molare Mengen notwendig, da das entstehende Wasser den Katalysator unwirksam macht.

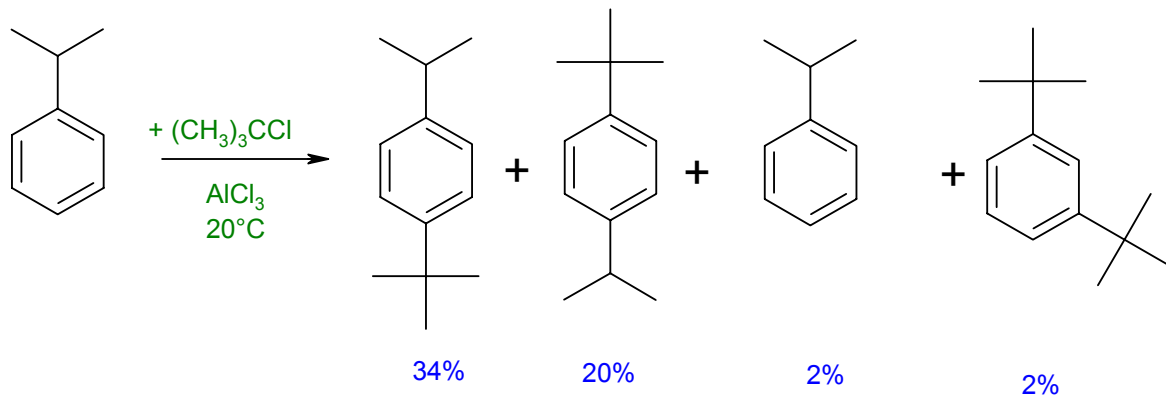
c) Olefine



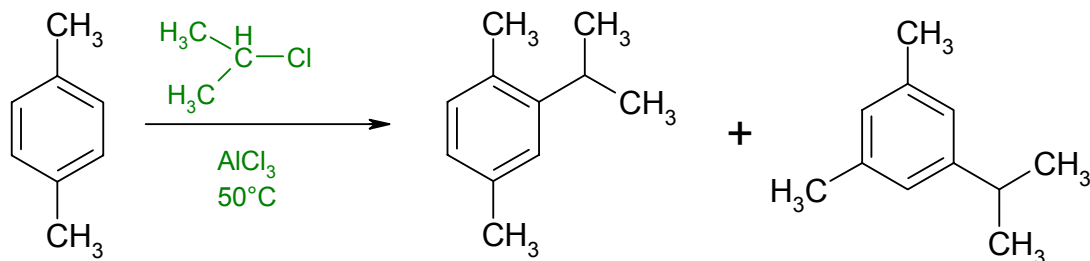
Katalysatoren: $\text{H}_2\text{SO}_4, \text{HF}, \text{BF}_3, \text{AlCl}_3$ in katalytischen Mengen

Bei der Friedel-Crafts-Alkylierung entstehen meist keine einheitlichen Produkte, denn:

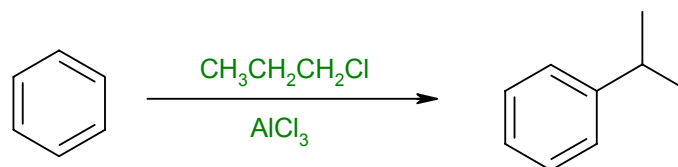
- der entstehende Alkylaromat ist reaktiver als der Ausgangsaromat (Mehrfachsubstitution)



- die Alkylierung ist reversibel



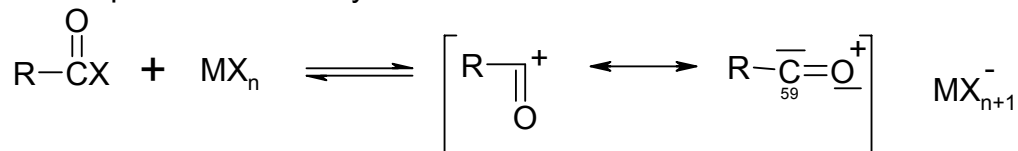
- die als elektrophiles Agens wirkenden Carbeniumionen lagern sich um.



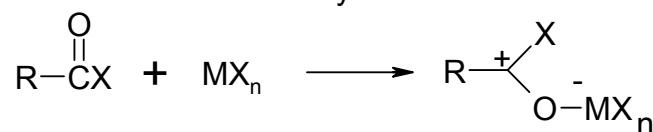
Friedel-Crafts-Acylierung

Diese Synthese beinhaltet die Umsetzung eines Säurehalogenids oder eines Säureanhydrids mit einem Aromaten unter Lewisäurekatalyse.

Die reaktive Spezies ist das Acylium-Kation:

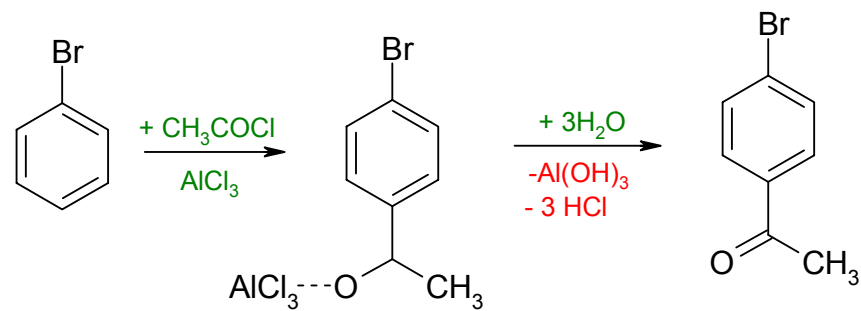


oder ein Komplex aus Lewis-Säure und Acylchlorid

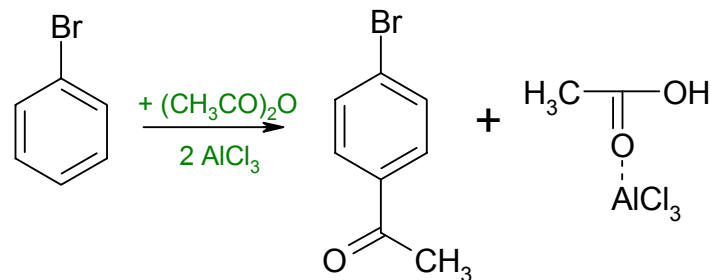


MX_n : FeCl_3 , AlCl_3 , SnCl_4 oder andere Lewis-Säuren

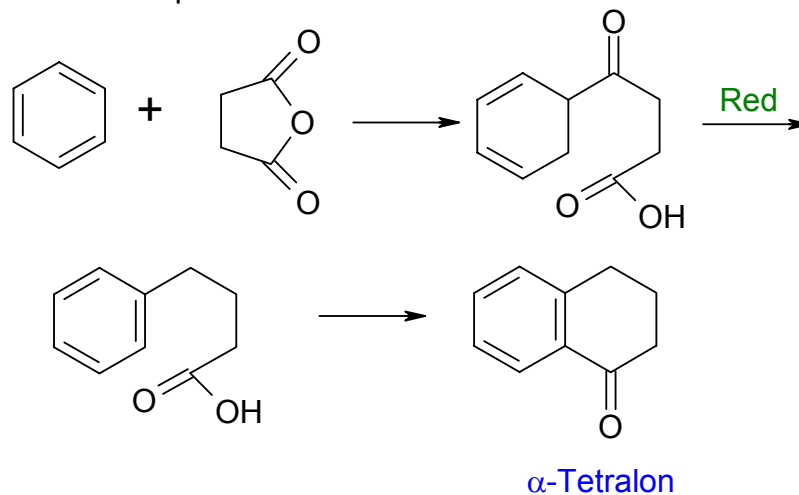
Bei der Verwendung von Säurechloriden sind stöchiometrische Mengen Katalysator notwendig, da das entstehende Keton mit der Lewis-Säure einen Komplex bildet, der hydrolytisch gespalten werden muss:



Bei der Umsetzung mit Anhydriden sind 2mol Katalysator notwendig, da die entstehende Säure noch ein mol zusätzlich bindet.

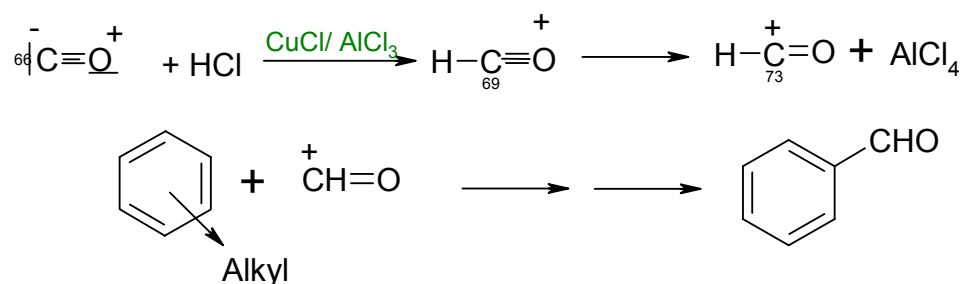


Im Gegensatz zur Alkylierung verläuft die Acylierung eindeutig. Eine Mehrfachacylierung ist nicht zu erwarten, da ein einmal acyliertes aromatisches System für weitere elektrophile Substitutions desaktiviert ist.

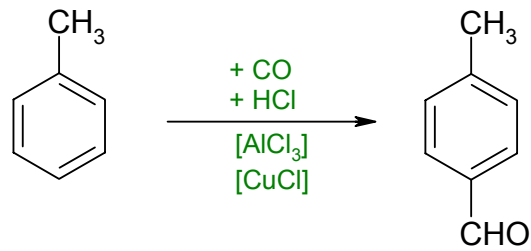


Gattermann-Koch-Synthese

Sie dient der Darstellung von aromatischen Aldehyden:

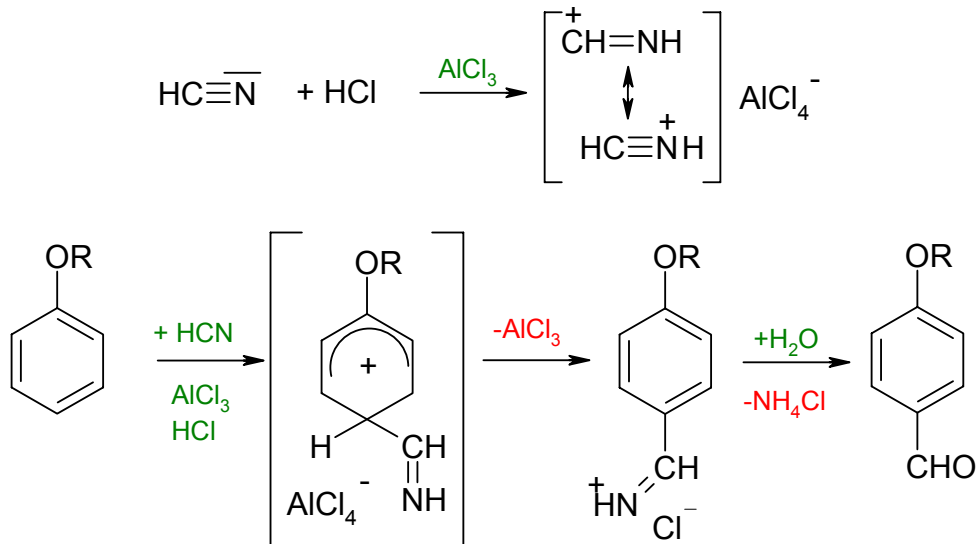


CuCl bildet mit CO einen Komplex, wodurch die Löslichkeit erhöht wird. Benzol und Alkylbenzol reagieren nur langsam. Phenole und Phenolether reagieren überhaupt nicht.

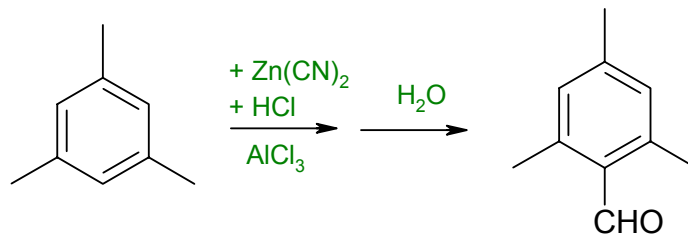


Gattermann-Synthese

Mit dieser Reaktion gelingt die Formylierung von Phenolethern.

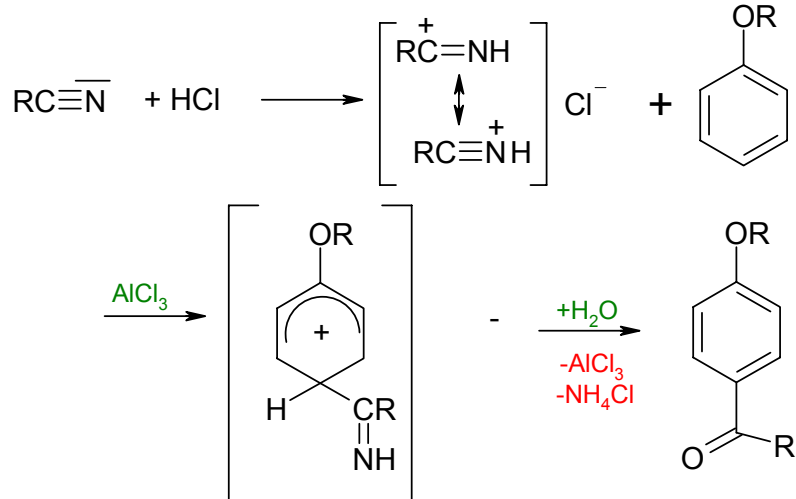


Nach einer Variante von Adams wird die Blausäure aus $\text{Zn}(\text{CN})_2$ und HCl in situ erzeugt:



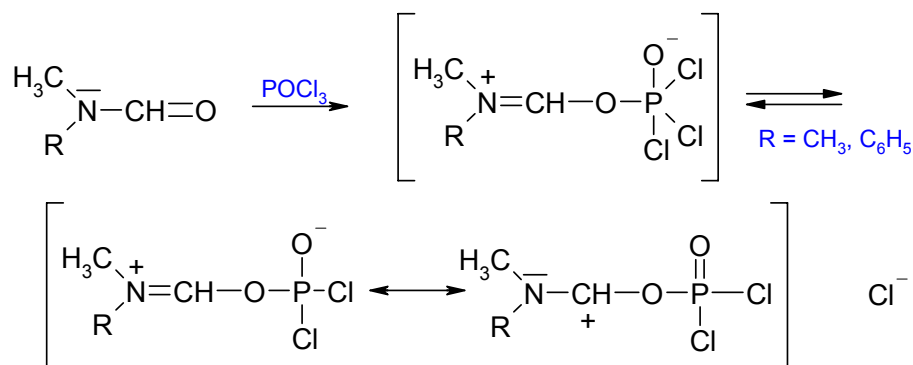
Ketonsynthese nach Houben-Hoesch

Durch die Verwendung von Nitrilen anstelle von HCN erhält man Ketone.

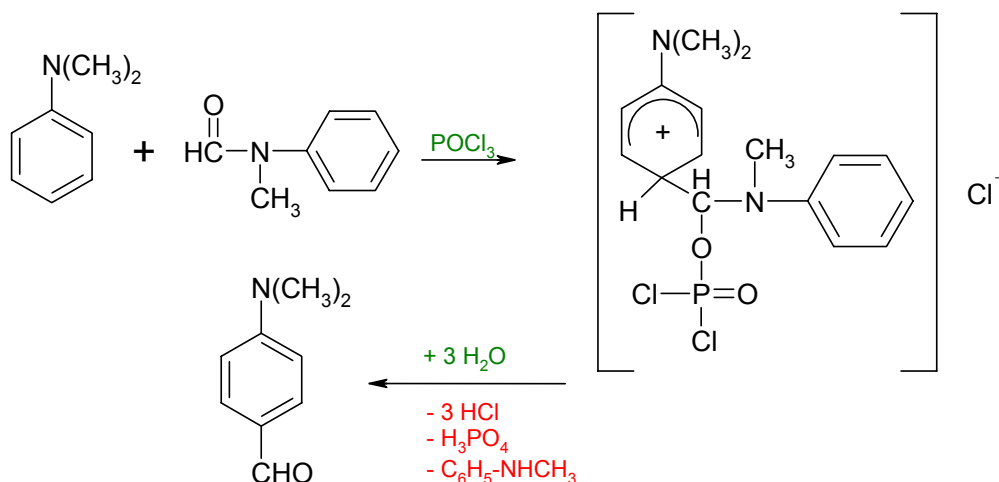


Vilsmeier-Synthese

Diese Reaktion dient der Eliminierung einer Aldehydgruppe in Phenole, Phenolether, aromatische Polycyclen und besonders in sekundäre und tertiäre aromatische Amine. Acylierungsreagens ist N,N-Dimethylformamid oder N-Methylformanilid:

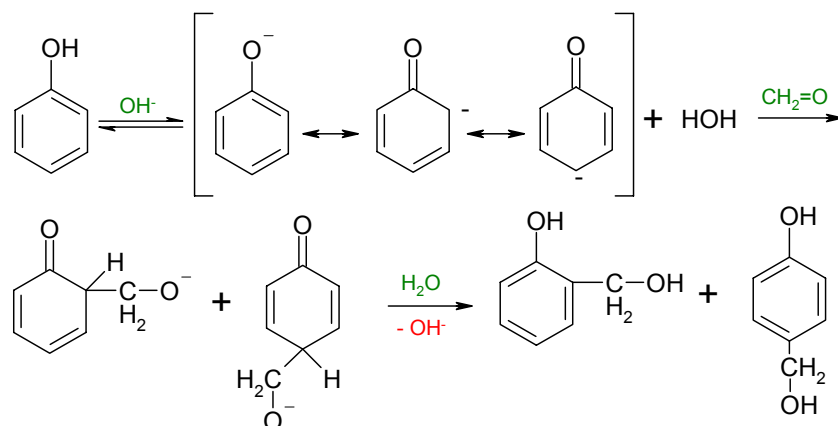


Die angreifende Spezies ist nicht so reaktiv wie ein Acylium-Ion bei der Friedel-Crafts-Acylierung. Darum muss der Aromat „aktiviert“ sein.

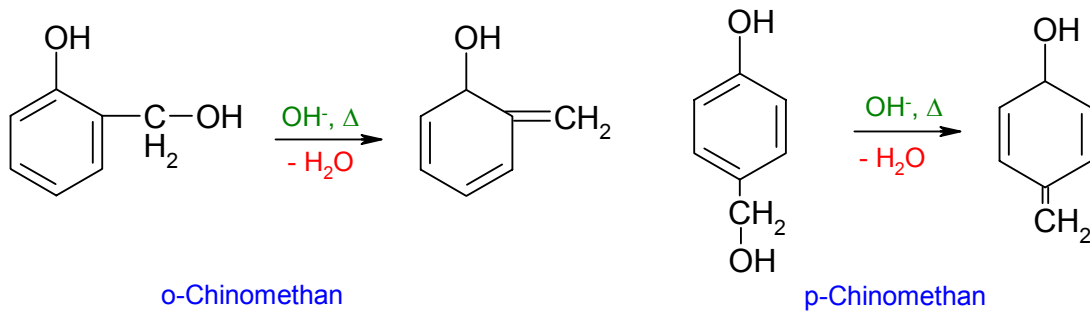


Hydroxymethylierung

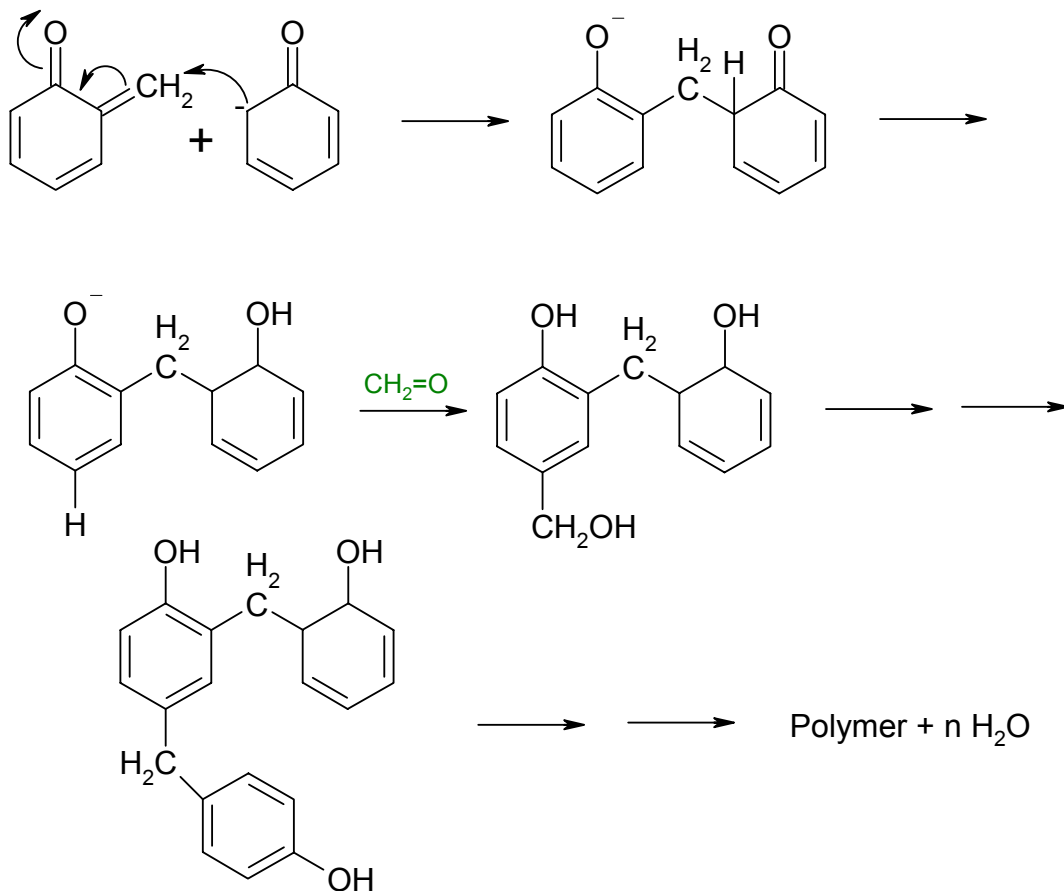
Unter basischen Bedingungen lassen sich an Phenolen sogar mit sehr schwachen Elektrophilen elektrophile Substitutionen durchführen. Die Reaktionen laufen über intermediäre Phenoxid-Ionen. Eine technisch wichtige Anwendung ist die Reaktion mit Methanal (Formaldehyd), die ortho- und para-Hydroxymethylierung ergibt. Mechanistisch kann man diese Prozesse als Enolat-Kondensation ansehen, sie verlaufen sehr ähnlich wie die Aldolkondensation



Die zunächst gebildeten Aldolprodukte sind instabil, sie dehydratisieren beim Erhitzen, wobei reaktive Zwischenverbindungen, sogenannte **Chinomethane**, entstehen:

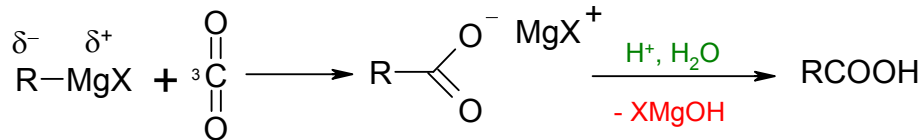


Diese sind α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen und können mit überschüssigen Phenoxid-Ionen in einer Michael-Addition reagieren. Die gebildeten Phenole lassen sich erneut hydroxymethylieren, und der gesamte Prozess beginnt von vorn. Schließlich entsteht ein komplexes Phenol-Formaldehyd-Polykondensat, ein so genanntes Phenolharz. Hauptsächlich verwendet man diese Harze für die Sperrholzfabrikation, für Isoliermaterialien, für Lamine und als Bindemittel für Gussformen.

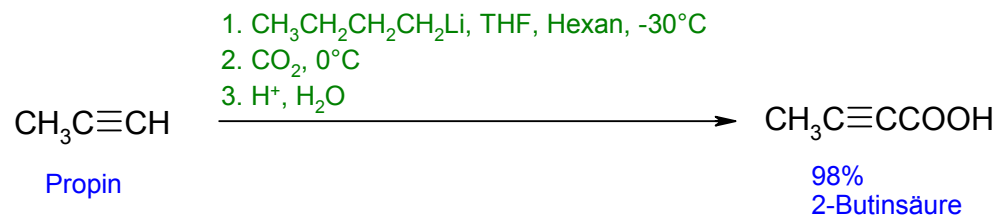
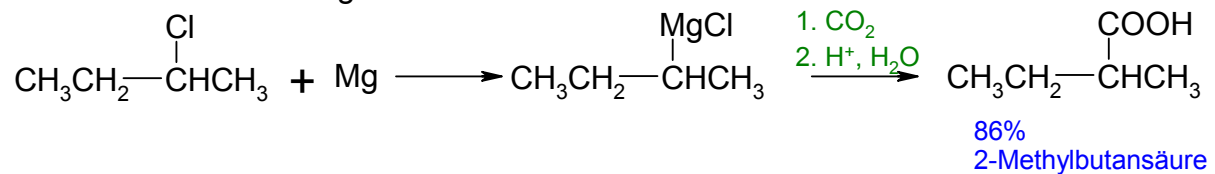


Carboxylierung

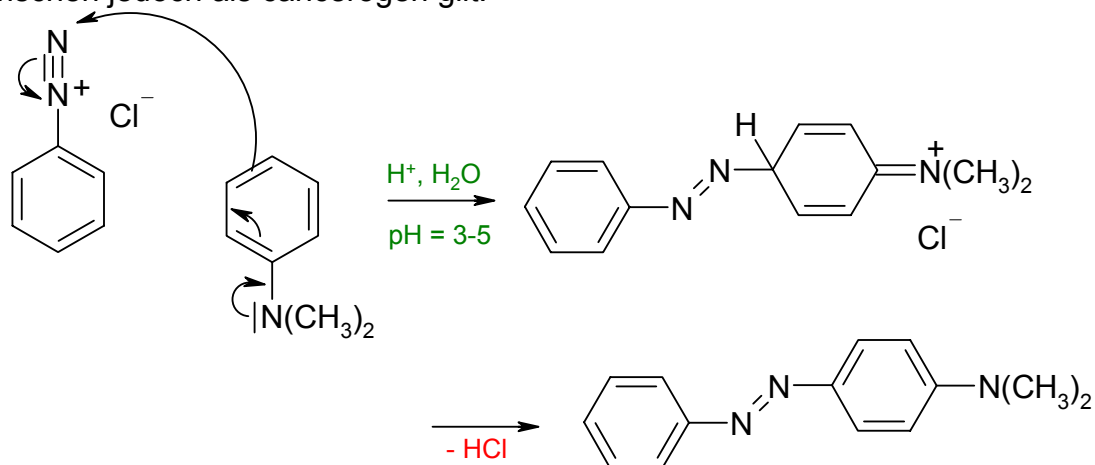
Kohlendioxid kann man als Diketon des Kohlenstoffs ansehen. Als solches wird es von metallorganischen Reagenzien ebenso angegriffen wie Aldehyde und Ketone. Es entsteht dabei ein Carboxylat, aus dem man nach wässriger Aufarbeitung und Ansäuern die Säure erhält.



Da man metallorganische Reagenzien aus den entsprechenden Halogenalkanen synthetisiert, lässt sich auf diese Weise die homologe Säure mit einer um ein Kohlenstoffatom verlängerte Kette darstellen:

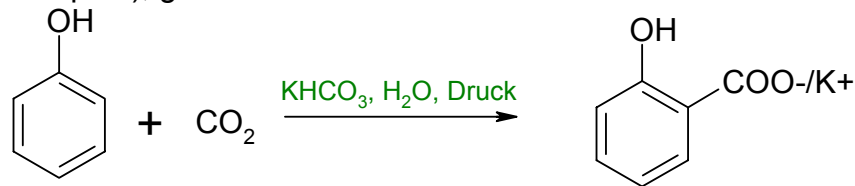
**Azokupplung**

Aufgrund ihrer positiven Ladung haben Arendiazoniumsalze elektrophilen Charakter. Diese Ladung ist jedoch delokalisiert, und die Salze sind daher nicht besonders reaktiv. Trotzdem lassen sich mit ihnen elektrophile aromatische Substitutionen an aktivierten Aromaten, wie Phenol oder Benzolamin durchführen. Diesen Reaktionstyp bezeichnet man als Azokupplung; es entstehen dabei stark farbige Verbindungen, von denen viele als Farbstoffe (Azufarbstoffe) verwendet werden. So ergibt die Reaktion von N,N-Dimethylbenzolamin mit Benzoldiazoniumchlorid den leuchtend gelben Farbstoff Buttergelb, der früher als Lebensmittelfarbstoff verwendet wurde, inzwischen jedoch als cancerogen gilt.



Kolbe-Schmitt-Synthese

Bei der Kolbe-Reaktion greift das Phenoxid-Ion ein Molekül Kohlendioxid an, wobei das Salz der 2-Hydroxybenzolcarbonsäure (o-Hydroxybenzoesäure), Salicylsäure (Vorstufe zum Aspirin), gebildet wird:

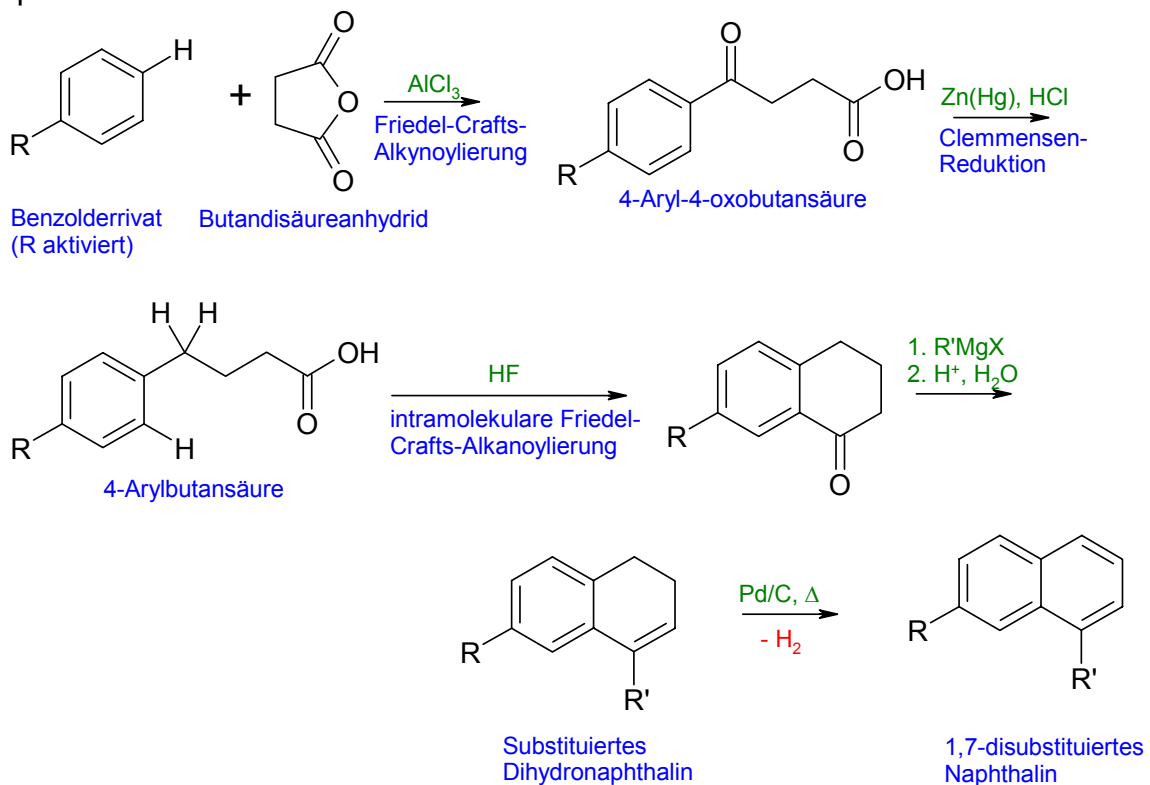


4.0 S_EAr von anderen aromatischen Systemen

4.1 Kondensierte Ringsysteme (Naphthalin, Anthracen, etc.)

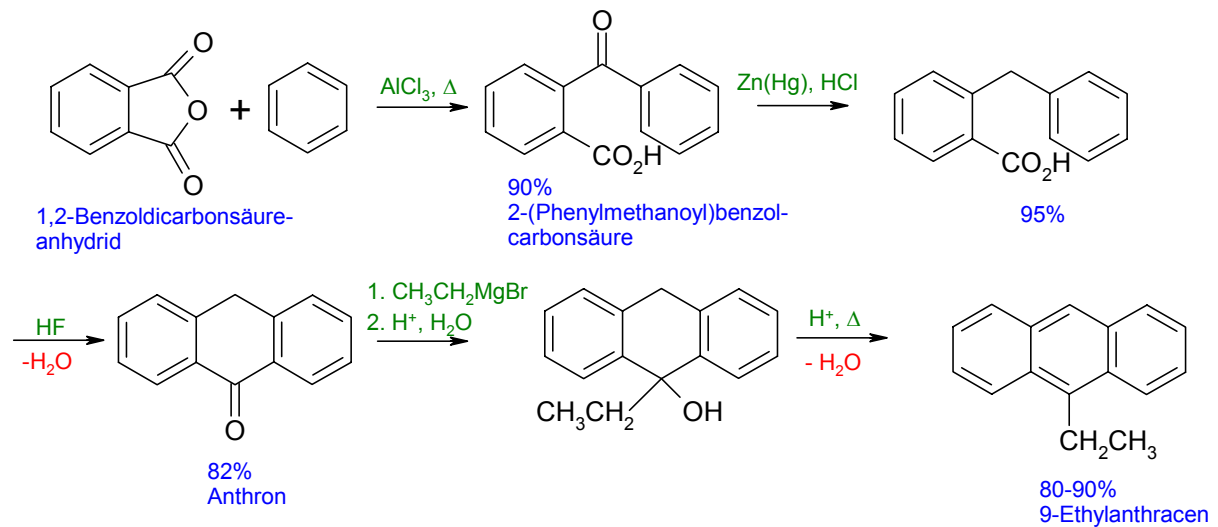
Im Gegensatz zu Benzol, das bei Raumtemperatur flüssig ist, ist Naphthalin eine farblose kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 80°C. Sicherlich kennt jeder Naphthalin als Mottenpulver. Ebenso wie Benzol ist Naphthalin aromatisch.

Naphthalin sowie seine Methyl- und Methyl-derivate isoliert man aus dem Steinkohleteer, spezifisch substituierte Derivate müssen jedoch synthetisiert werden. Eine allgemeine Darstellung des Naphthalinsystems beginnt mit einem substituierten Benzol und benutzt dann eine Folge von Reaktionen: Friedel-Crafts-Alkylierung (-Acylierung) mit Butandisäureanhydrid, Clemmensen-Reduktion des entstandenen Ketons, danach eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung zur Ausbildung des zweiten Ringes und schließlich die Überführung des entstandenen bicyclischen Systems in die aromatische Verbindung durch Grignard-Addition, säurekatalysierte Dehydratisierung und Dehydrierung. Hierüber lassen sich z.B. 1,7-dialkylierte Naphthaline sehr einfach darstellen.



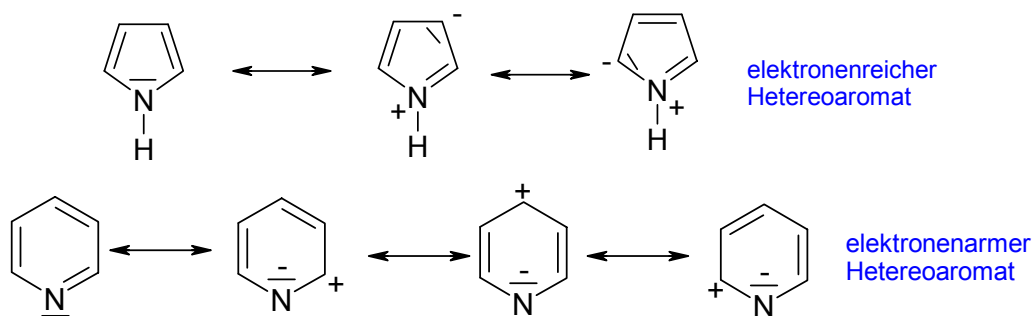
Genau wie Naphthalin lassen sich auch die höheren benzoiden Kohlenwasserstoffe Anthracen und Phenanthren durch Ringschlussreaktionen darstellen. So ergibt z.B.

eine Friedel-Crafts-Reaktion von Benzol mit 1,2-Benzoldicarbonsäureanhydrid (Phtalsäureanhydrid) mit nachfolgender Clemmensen-Reduktion der entstandenen Säure und dem Ringschluss über eine zweite Friedel-Crafts-Reaktion Anthron, das sich leicht Anthracen und sein 9-substituiertes Derivat umsetzen lässt.

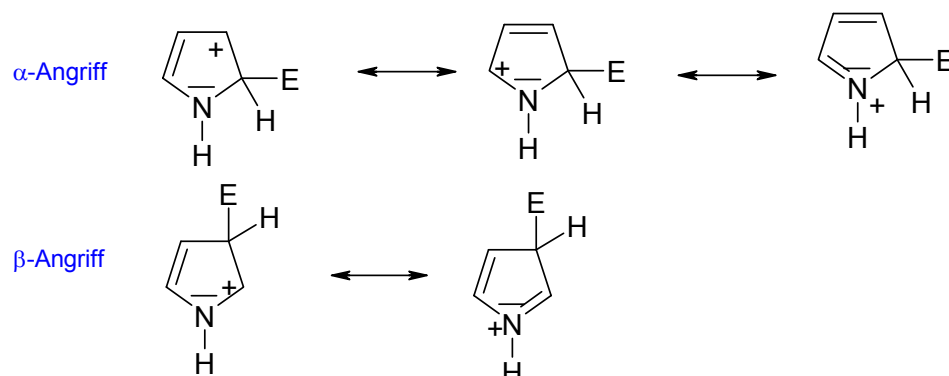


4.2 Heteroaromaten

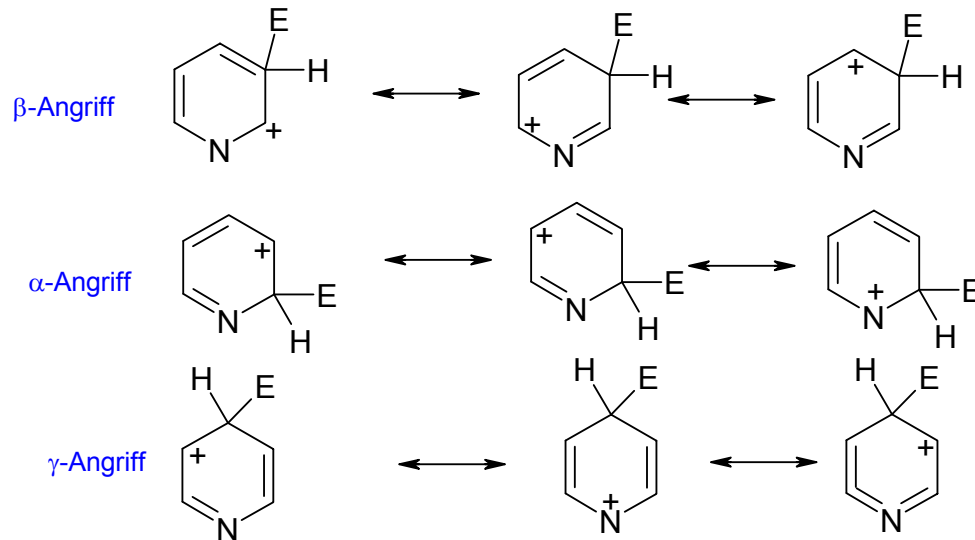
Auch Heterocyclusen lassen sich durch Elektrophile substituieren. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt wie bei substituierten Aromaten von der Elektronendichte im π -System des Heteroaromaten ab. Man unterscheidet daher elektronenreiche Heteroaromaten wie Pyrrol von elektronenarmen wie Pyridin. Folgende Grenzformeln verdeutlichen die Ladungsverhältnisse in Heteroaromaten.



Zum Verständnis der Regioisomerenverteilung müssen wieder die σ -Komplexe betrachtet werden. Werden Pyrrol, und in analoger Form Furan und Thiophen, in α -Position angegriffen, bilden sich die stabilsten σ -Komplexe, was sich in einer größeren Zahl mesomerer Grenzformeln widerspiegelt. Man findet daher mehr α - als β -Substitution.



Im Pyridinfall führen α - oder γ -Angriff zu Grenzformeln, bei denen das elektroneivere N-Atom ein Elektronensextett besitzt und eine positive Ladung trägt. Eine solche Formel gibt es bei einem β -Angriff nicht, weshalb Pyridin bevorzugt in β -Stellung elektrophil substituiert wird. Da es ein elektronenarmer Heteroaromat ist, gelingt eine solche Substitution nur durch starke Elektrophile wie NO_2^+ .



5.0 Schutz- und Hilfsgruppen

wichtige Typen

praktische Anwendungen:

Diazoniumsalze

-SO₃H

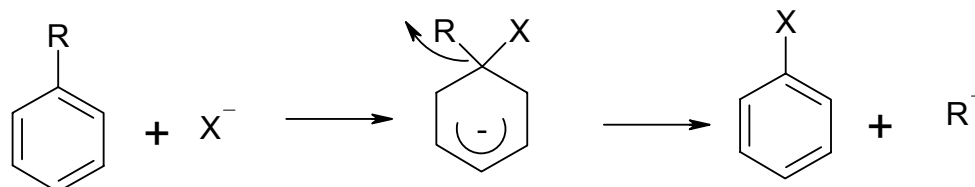
Nitro- und Aminogruppen

6.0 Nucleophile aromatische Substitution

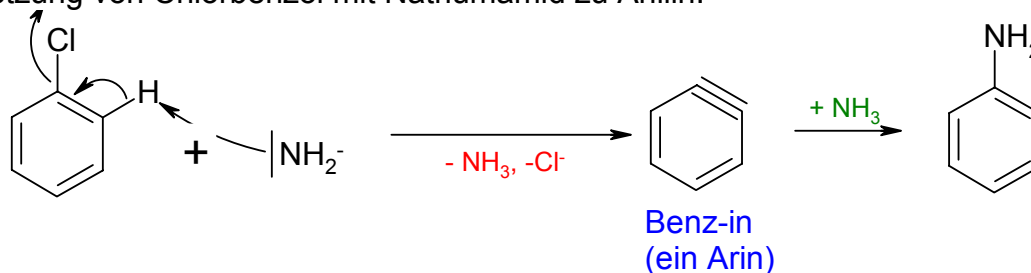
Wie Alkene sind auch Aromaten eher elektronenreich. Sie werden daher bevorzugt von Elektrophilen angegriffen. Jedoch kann auch hier durch geeignete Substitution die Elektronendichte erniedrigt werden, so dass auch Nucleophile mit Aromaten reagieren. In solchen Fällen beobachtet man Substitution, die jedoch weder als S_N2 -Reaktion mit Inversion (Walden'sche Umkehr) noch als S_N1 -Reaktion verlaufen kann, da Phenylkationen extrem instabil sind. Vielmehr verläuft die nucleophile aromatische Substitution wie die elektrophile aromatische Substitution als Additions-Eliminierungs-Reaktion. Die resultierende Zwischenstufe, ein Cyclohexadienyl-Anion, wird durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert und als **Meisenheimer-Komplex** bezeichnet. Einige Komplexe konnten isoliert werden.



Um zum substituierten Aromaten zu gelangen, muss nun im zweiten Reaktionsschritt ein Anion abgespalten werden. Bei einer Addition eines Nucleophils in ortho-, meta- oder para- Position eines substituierten Aromaten muss ein Hydrid-Ion abgespalten werden. Addiert sich das Nucleophil jedoch an ein aromatisches C-Atom, das eine gute Abgangsgruppe trägt, so kann der vorhandene Substituent durch die nucleophile aromatische Substitution als Anion abgespalten werden. Auch hier liegt ipso-Substitution vor.

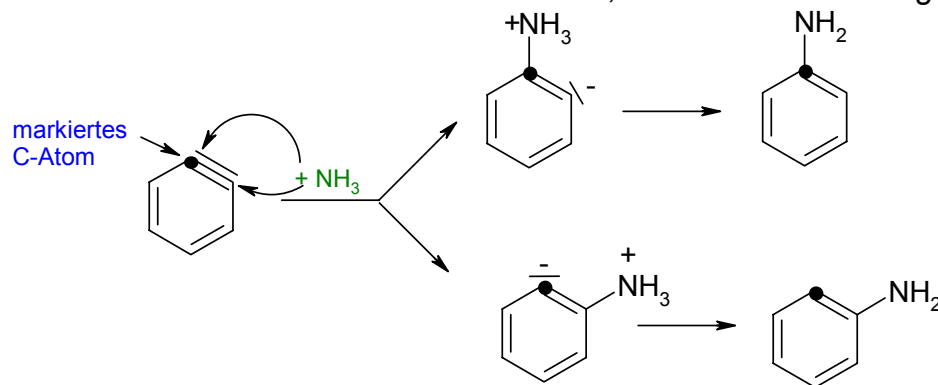


Wie die elektrophile aromatische Substitution findet die nucleophile aromatische Substitution also zweistufig statt. Da sich zuerst ein Teilchen addiert, und in einem zweiten Schritt ein Teilchen abgespalten wird, ist diese Reaktion ebenfalls eine Additions-Eliminierungs-Reaktion. Doch auch ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus ist möglich. Er wird bei weniger elektronenarmen Aromaten und bei Verwendung sehr basischer Nucleophile beobachtet, beispielsweise bei der Umsetzung von Chlorbenzol mit Natriumamid zu Anilin.

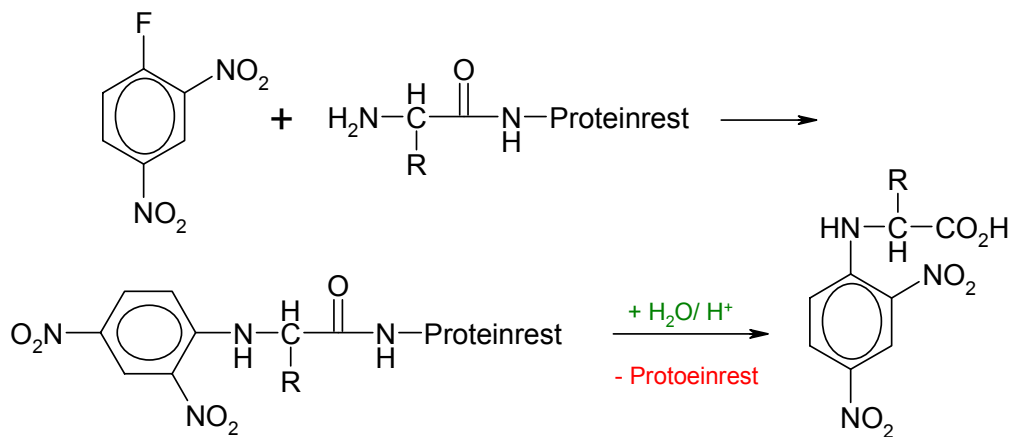


Das Nucleophil wirkt als Base und greift ein Proton in ortho-Stellung zum Chloratom an, wodurch es zu HCl-Eliminierung und zur Bildung eines cyclischen aromatischen Alkins kommt, welches Arin oder Dehydroaromat genannt wird. Die hohe Spannung in diesem Sechsring-Alkin erklärt dessen hohe Reaktivität. Es addiert rasch

Ammoniak und geht dadurch in Anilin über. Da das unsubstituierte Benzol ein symmetrisches Molekül ist, kann sich die Aminogruppe an beide C-Atome der Dreifachbindung addieren. Bei Verwendung von isotropenmarkierten Aminen, bei denen ein ^{12}C -Atom durch ein ^{13}C -Atom ersetzt ist, findet man daher Regioisomere.



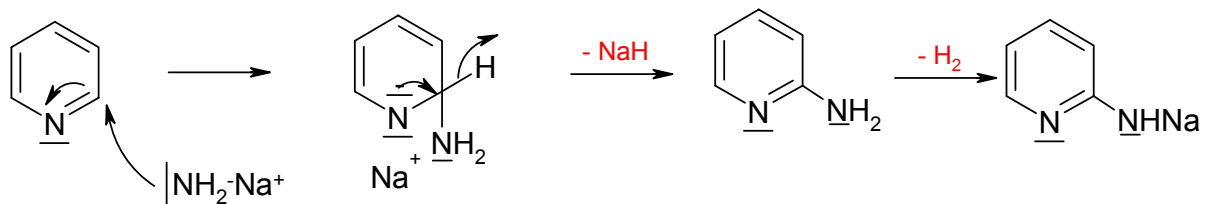
Sanger-Reaktion



Diese Reaktion besitzt in der Peptidchemie große Bedeutung zum Nachweis von N-terminalen Aminosäuren.

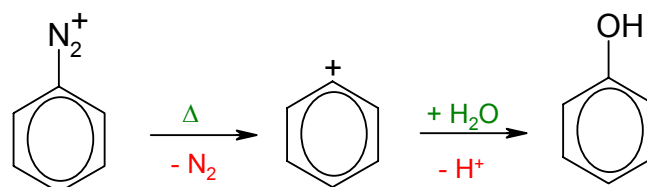
Tschitschibabin-Reaktion

Diese Reaktion dient zur Synthese von 2- oder 4-Aminopyridinen:



aromatischer S_N1-Mechanismus bei Diazoniumsalzen:

Diesen Mechanismus findet man bei der Reaktion von Diazonium-Salzen, zu dem auch die **Phenolverkochung** gehört.



Die Reaktion verläuft zweistufig, wobei die erste – die Bildung des Phenonium-Ions – geschwindigkeitsbestimmend ist. Beweise für den S_N1-artigen Verlauf sind:

1. Man findet eine Reaktionskinetik erster Ordnung unabhängig von der Konzentration des angreifenden Nucleophils.
2. Substitutionseffekte stimmen mit einem unimolekularen Mechanismus überein.
3. Reaktion mit radioaktiv markiertem N.

Iodierung

Reduktion mit H₃PO₄

Nachweis des Dehydrobenzols

Erzeugung des Dehydrobenzol

Phenolschmelze