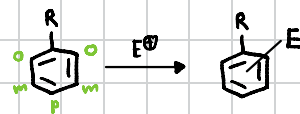


ÜS - S_E-Ar II & Hammett-Beziehung

Zweitsubstitution

Bei der Zweitsubstitution fassen wir einen bereits funktionalisierten Aromaten (z.B. Toluol Cc1ccccc1, Phenol Oc1ccccc1, Anisol COc1ccccc1, etc.) in einer S_E-Ar-Rxn. reagieren. Der Substituent hat sowohl einen Einfluss auf die Reaktivität, also ob der Aromat gegenüber Benzol reaktiver bzgl. einer S_E-Ar-Rxn. ist, oder weniger reaktiv, als auch auf die Regioselektivität der Substitution, also ob ortho, meta oder para substituiert wird.

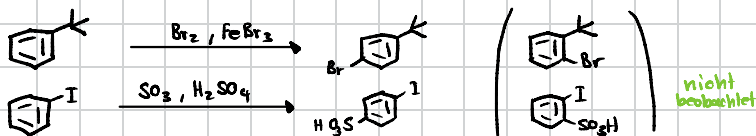
Substituent	Reaktivität gegenüber Benzol	Regioselektivität
π-Donoren	stark aktivierend	ortho/para
σ-Donoren	schwach aktivierend	ortho/para
π-Akzeptoren	stark desaktivierend	meta
σ-Akzeptoren	schwach desaktivierend	meta
Halogene	schwach desaktivierend	ortho/para



Halogene sind schwache π-Don. aber starke σ-Akzeptoren.

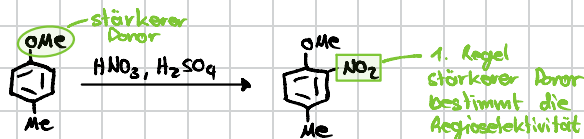
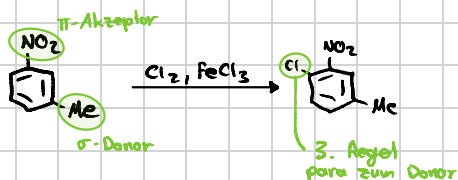
Einbeziehung von Sterik & Statistik

Bei der ortho-Position muss noch die Sterik des Substituenten beachtet werden, da wenn dieser sterisch anspruchsvoll ist, wird die ortho-Substitution unwahrscheinlich. Außerdem muss man im Hinterkopf behalten, dass ortho zwei Bindungsstellen hat und para nur eine.



Drittsubstitution

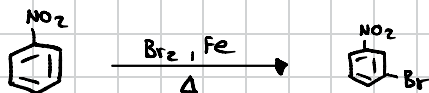
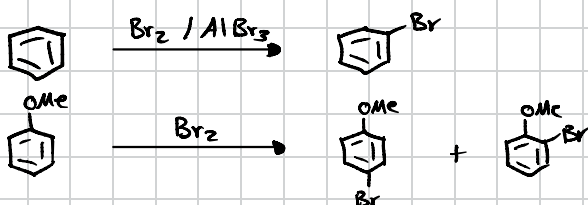
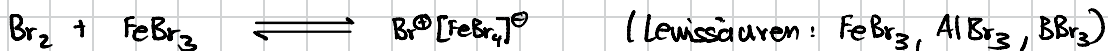
- 1.) Die am stärksten aktivierende Gruppe bestimmt den Ort der Drittsubstitution.
- 2.) Zwischen zwei meta-ständige Substituenten in der Regel nicht.
- 3.) meta: eine aktivierend, eine desaktivierend => Drittsub. para zur aktiv. Gruppe.



1. Regel
stärkster Donor
bestimmt die
Regioselektivität

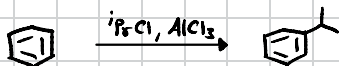
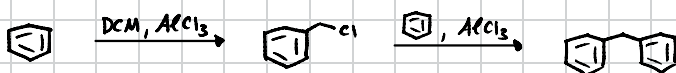
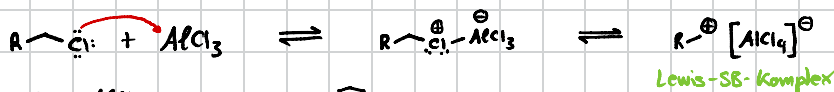
Halogenierung

Bei der Halogenierung wird ein Aromat mit einem Halogen (Cl, Br, I) funktionalisiert. Das angreifende Elektrophil ist das Halogeniumion (Br^\oplus , Cl^\oplus , I^\oplus)



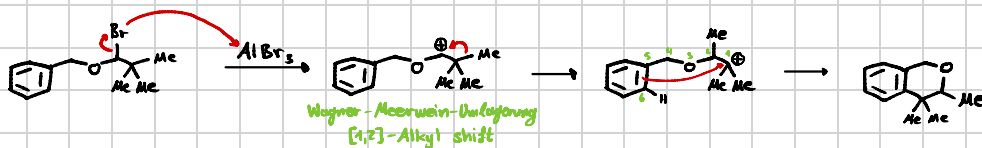
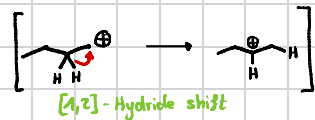
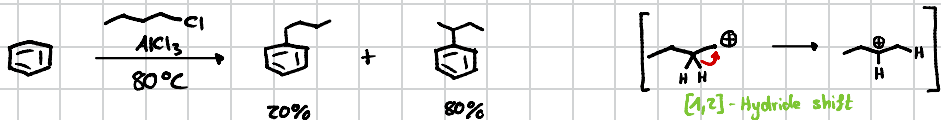
Friedel-Crafts-Alkylierung

Gibt man Alkylhalogenide (MeI , EtCl , etc.) mit Lewisäuren (AlCl_3 , SnCl_4 , BF_3 , GaBr_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 , TiCl_4) zusammen, so wird die C-X-Bindung geschwächt und das C so elektrophil, dass $\text{S}_\text{E}-\text{Ar}-\text{Rxn.}$ möglich werden.



Die FC-Alkylierung hat praktisch keine präparative Bedeutung auf Grund von zwei grossen Problemen:

1.) Umlagerungen beim Carbokation ([1,2]-Wagner-Meerwein-Umlagerung)

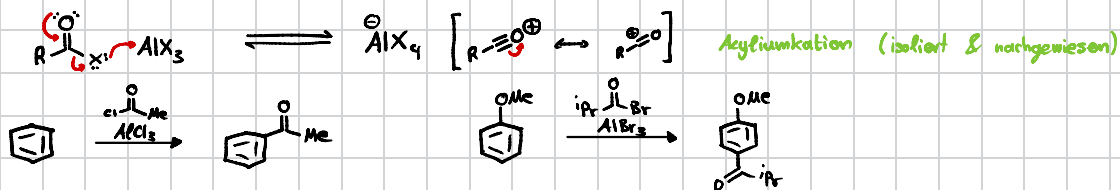


2.) Einführung von aktivierenden Substitution (Produkte reaktiver als Edukte)



Friedel - Crafts - Acylierung

Bei der FC-Acylierung wird ein Säurehalogenid ($R\text{-CO-X}$) mit einer Lewisäure für eine $S_E\text{-Ar}$ aktiviert. Da so ein Aromat mit einem Ester funktionalisiert wird und damit eine desaktivierende Gruppe (π -Akzeptor) eingebaut wird, reagieren die Produkte, anders als in der FC-Alkylierung nicht weiter.

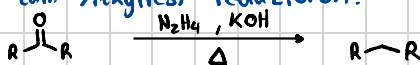


Carbonsäurechloride lassen sich aus den Carbonsäuren mit SOCl_2 herstellen:

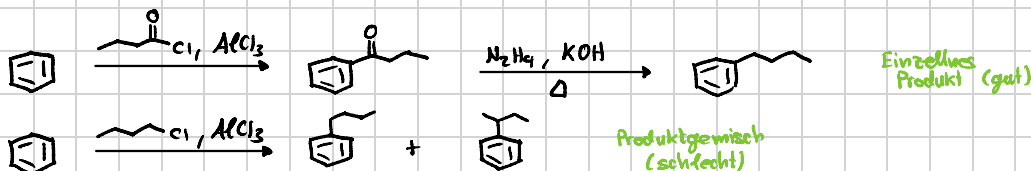
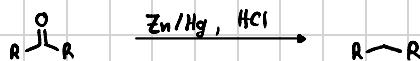


Wenn wir noch zwei Reaktionen zur Reduktion von Ketonen einführen, können wir jede Reaktion der FC-Alkylierung auch mit der FC-Acylierung machen mit dem Vorteil, dass die FC-Acylierung viel besser kontrolliert werden kann. (Als Ester einführen und dann zum Alkylrest reduzieren).

Wolff-Kishner Reduktion

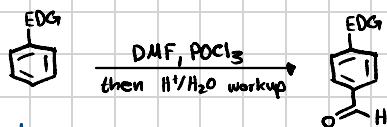


Clemmensen Reduktion

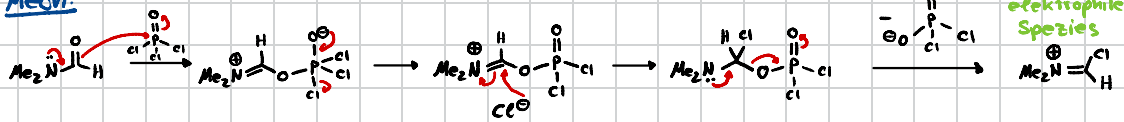


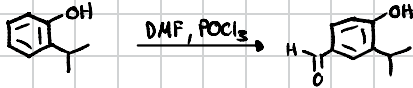
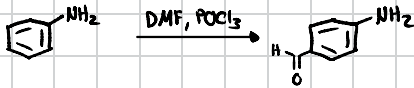
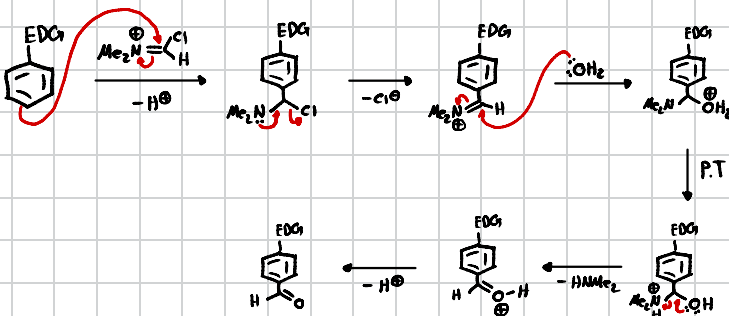
Vilsmeier - Haack Formylierung

Mit der VH-Formylierung kann selektiv ein Aldyl para zu einem starken Donor (EDG) eingebaut werden. Dabei wird die elektrophile Spezies in situ aus DMF und POCl_3 hergestellt. (Den Mechanismus müsst ihr nicht können)



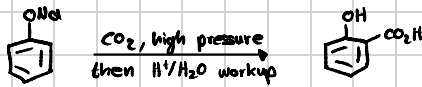
Mech:





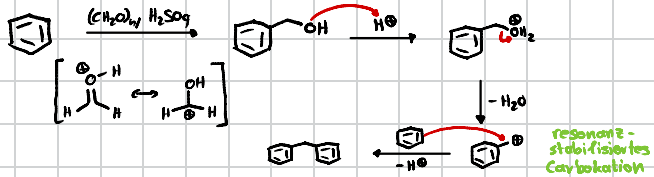
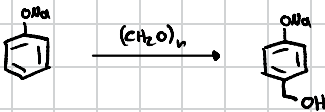
Kolbe-Schmitt Synthese

Mit der KS-Synthese kann man selektiv Carboxylgruppen ortho zu Alkoholen einbauen, wobei die chelierende Wirkung des Kations ausgenutzt wird. Technisch wird die Reaktion bei hohen Drücken durchgeführt, da CO_2 ein schlechtes Elektrophil ist.

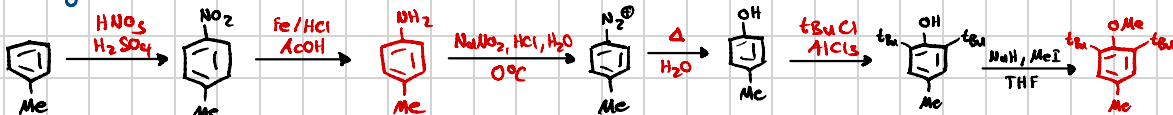


Hydroxyalkylierung

Sehr aktivierte Aromaten können mit Formaldehyd (bzw. Paraformaldehyd) mit einer Hydroxymethylgruppe ($-\text{CH}_2\text{OH}$) funktionalisiert werden. Bei weniger aktivierten Aromaten muss zusätzlich eine Säure hinzugegeben werden, womit aber auch folgern möglich werden.



Aufg. 2021 S



Hammett - Beziehung

Wir haben schon häufiger in der Übung über σ bzw. π Substituenten und deren Stärke gesprochen, aber wir haben nie quantifiziert, wie stark diese Substituenten in Zahlen sind. Dazu kann man die Säurestärke eines Referenzsystems gut verwenden. Man schaut sich die gleiche Säure mit verschiedenen Substituenten an und bewertet so die Substituenten.

Starke Säure \Rightarrow Gute Stabilisierung von $A^- \Rightarrow$ guter Akzeptor

Wir wählen als Referenzsystem Benzoesäure:



Wir ermitteln jetzt für jeden Substituenten eine Substituentenkonstante σ :

$$\sigma_{w/p}(X) = pK_a(\text{benzoic acid}) - pK_a(\text{substituted benzoic acid})$$

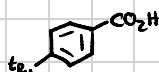
$$\begin{cases} \sigma > 0 & \text{Akzeptorsubstituent} \\ \sigma < 0 & \text{Donorsubstituent} \end{cases}$$

Wir errechnen nur die σ -Werte für meta und para, da bei ortho noch sterische Effekte eine Rolle spielen. Zusätzlich gibt es noch σ_p^+ -Werte, sofern der Substituent direkte Resonanz mit dem Reaktionszentrum eingehen kann.

Hammett-Substituentenkonstanten σ

- X	σ_m	σ_p	σ_p^+	- X	σ_m	σ_p	σ_p^+
- H	0.00	0.00	0.00	- F	0.34	0.06	-0.07
- t-Bu	-0.10	-0.20	-0.26	- Cl	0.38	0.23	0.11
- Et	-0.07	-0.15	-0.30	- Br	0.39	0.23	0.15
- Me	-0.07	-0.17	-0.31	- I	0.35	0.18	0.14
- CF ₃	0.43	0.54	0.61	- OH	0.12	-0.37	-0.92
- CN	0.56	0.66	0.66	- OMe	0.12	-0.27	-0.78
- C(=O)Me	0.38	0.50	0.50	- OAc	0.39	0.31	0.31
- COOEt	0.37	0.45	0.45	- NH ₂	-0.16	-0.66	-1.30
- COOH	0.37	0.45	0.45	- NHAc	0.21	-0.01	-0.60
- COO ⁻	-0.10	0.00	-0.02	- NO ₂	0.71	0.78	0.63
- CONH ₂	0.28	0.43	0.43	- NR ₃ ⁺	0.88	0.82	0.82
- Ph	0.06	-0.01	-0.18	- SMe	0.15	0.00	-0.60
- CH=CH ₂	0.06	-0.04	-0.16	- SOMe	0.52	0.49	0.49
- C \equiv CH	0.21	0.23	0.18	- SO ₂ Me	0.60	0.72	0.72

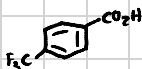
Bsp.:



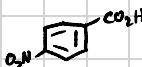
$$\sigma_p(t\text{Bu}) = -0.20$$



$$\sigma_p(\text{Me}) = -0.17$$



$$\sigma_p(\text{CF}_3) = 0.54$$

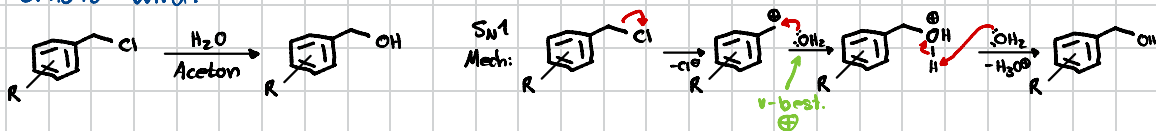


$$\sigma_p(\text{NO}_2) = 0.78$$

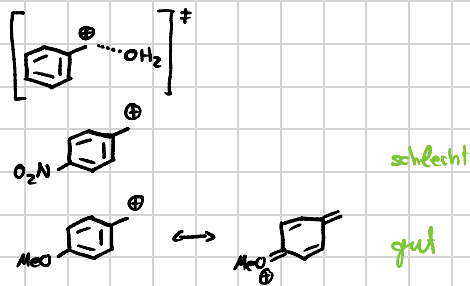
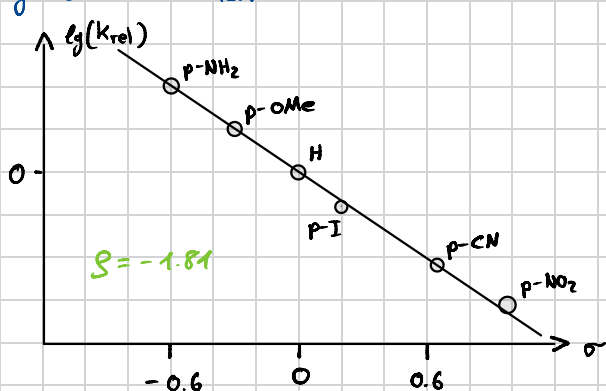
[für weitere Werte siehe C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* 1991, 91, 165-195.]

zunehmende
Säurestärke

Was wir jetzt machen wollen, ist diese Werte auch für andere Reaktionen zu verwenden. Reaktionsmechanismen haben meist einen geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand, der meist positiv oder negativ geladen ist. Machen wir ein Beispiel für einen positiv geladenen ÜZ, der durch Donoren ($\sigma < 0$) stabilisiert wird, weswegen dadurch die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird.



Jetzt messen wir die Reaktionsgeschwindigkeiten für verschieden substituierte Substrate und tragen $\lg(\frac{k_x}{k_H}) = k_{\text{rel}}$ gegen σ auf. Es fällt auf, dass das ganz linear ist.



Hier hätte man eigentlich auch die σ_p^+ -Werte teilweise verwenden müssen, da der Substituent in direkter Konjugation mit dem Reaktionszentrum steht.

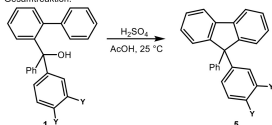
Um die σ -Werte zu verallgemeinern führen wir den Vorfaktor ρ ein, der die σ -Werte reaktionsspezifisch skaliert. Je grösser ρ ist, desto stärker ist der Einfluss der Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

$\log\left(\frac{k_x}{k_H}\right) = \rho \cdot \sigma$

\swarrow Steigung

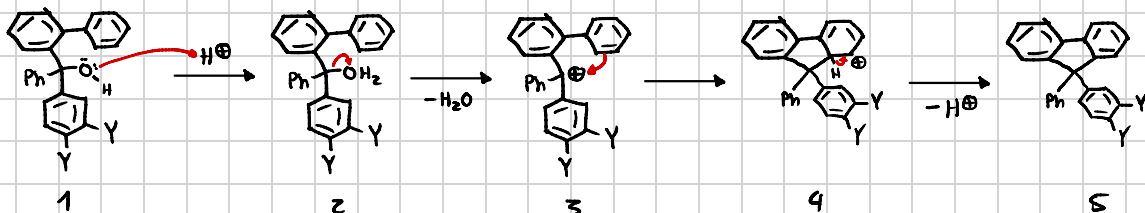
$\rho > 0 \Rightarrow \ominus$ im ÜZ	$\rho < 0 \Rightarrow \oplus$ im ÜZ
Akzeptoren beschleunigen die Reaktion.	Donoren beschleunigen die Reaktion

Gesamtreaktion:

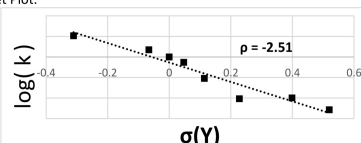


Beschreibung des Mechanismus:

«Zuerst wird die $-\text{OH}$ Gruppe protoniert (2), infolge dessen geht Wasser als Abgangsgruppe ab und führt zu einem Intermediat (3). Eine intramolekulare elektrophile aromatische Substitution führt dann zum Produkt (σ -Komplex 4, Produkt 5).»



Um den Reaktionsmechanismus zu studieren wurden verschiedene Substituenten Y eingeführt und anschliessend die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten ermittelt. Im Folgenden sehen Sie den dazu gehörenden Hammet Plot.



- B) Geben Sie jeweils zwei Beispiele für Substituenten mit einem σ -Wert, welcher negativ bzw. positiv ist:

Substituenten mit negativem σ

$-\text{NH}_2$ $-\text{tBu}$ $-\text{iPr}$
 $-\text{OMe}$ $-\text{Me}$
 $-\text{OH}$ $-\text{Et}$

Substituenten mit positivem σ

$-\text{NO}_2$ $-\text{I}$
 $-\text{CN}$ $-\text{Cl}$
 $-\text{CF}_3$ $-\text{Br}$

- C) Was können Sie anhand des Hammet Plots über den geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand aussagen? Welche Substituenten beschleunigen die Reaktion?

$\rho < 0 \Rightarrow$ Donoren beschleunigen $\Rightarrow \oplus$ im ÜZ

- D) Beurteilen Sie anhand des Hammet Plots welcher Reaktionsschritt geschwindigkeitsbestimmend ist. $2 \rightarrow 3$ oder $3 \rightarrow 4$ und begründen Sie Ihre Antwort:

$2 \rightarrow 3$ da die Substituenten dort am Reaktionszentrum sind