

Neues über die elektrophile Aromatensubstitution

Franz Effenberger

Die elektrophile Aromatensubstitution gehört zu den wichtigsten Reaktionen in der organischen Chemie; unzählige Synthesen aromatischer Verbindungen beginnen mit der elektrophilen Einführung eines Substituenten in den aromatischen Ring (Halogenierung, Nitrierung, Sulfonierung, Alkylierung, Acetylierung u. a.).

Der σ -Komplex-Mechanismus

Im Gegensatz zur nucleophilen Aromatensubstitution, für die mehrere mechanistische Alternativen gesichert sind (bimolekularer Austausch, Arin-Mechanismus, Dissoziations-Mechanismus), verlaufen fast alle bekannten elektrophilen Aromatensubstitutionen nach dem σ -Komplex-Mechanismus über Cyclohexadienylkationen (Abbildung 1) [1].

Aus Untersuchungen des kinetischen Isotopeneffekts (Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten von Wasserstoff- und Deuteriumverbindungen) konnte für die meisten Reaktionen nachgewiesen werden, daß die Bildung der σ -Komplexe der langsamste, d. h. geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist ($k_1 \ll k_2$). Der bei der aromatischen Sulfonierung auftretende kleine Isotopeneffekt kommt daher, daß in diesem Fall die σ -Komplex-Zwischenstufe leicht zu den Ausgangsstoffen zurückreagiert ($k_{-1} \sim k_2$).

Als weitere Reaktionszwischenstufen bei der elektrophilen Aromatensubstitution werden π -Komplexe diskutiert. In vielen Fällen lassen sich Additionskomplexe (engl.: encounter pairs), die durch die Wechselwirkung des aromatischen Systems mit dem meistens positiv geladenen Elektrophil entstehen können, ohne Schwierigkeiten nachweisen. Allerdings bestehen kontroverse Ansichten darüber, ob diese π -Komplexe notwendige Zwischenstufen bei der elektrophilen Aromatensubstitution sind und in welcher Weise sie in die σ -Komplexe übergehen.

σ -Komplexe konnten $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch eindeutig nachgewiesen werden, ihre Isolierung und Charakterisierung gelang in jüngster Zeit bei Umsetzungen symmetrischer Triaminobenzole mit Elektrophilen (Abbildung 2 a) [2]. Diese durch drei Aminogruppen stark mesomeriestabilisierten Zwischenverbindungen stellen die positiv geladenen Analoga zu den ebenfalls mesomeriestabilisierten, jedoch negativ geladenen Meisenheimer-Komplexen bei der nucleophilen Aromatensubstitution dar (Abbildung 2 b)

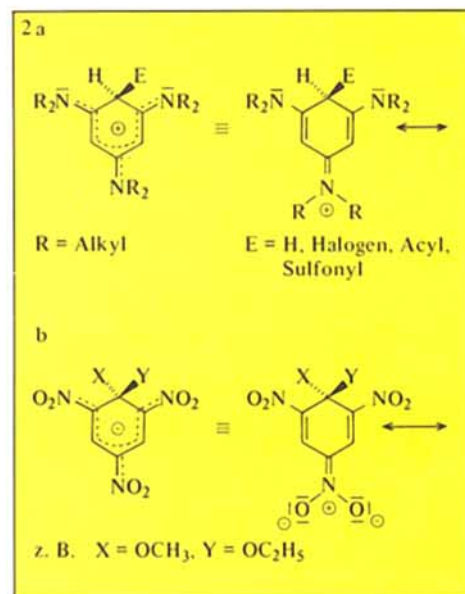
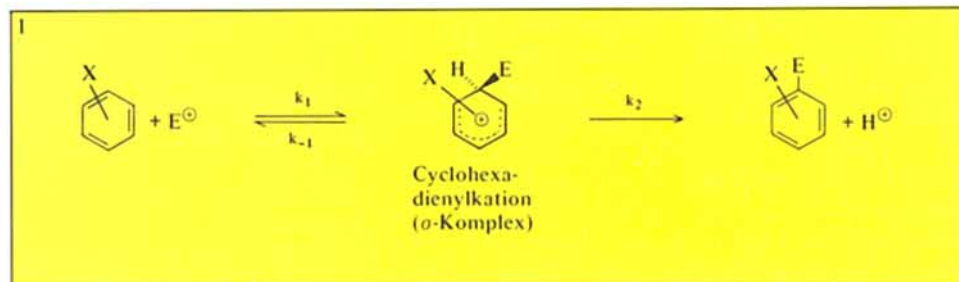


Abb. 1. σ -Komplex-Mechanismus der elektrophilen Aromatensubstitution. Erster Schritt: Reaktion eines Elektrophils E^\oplus , das als Kation, als positives Ende eines Dipols oder als induzierter Dipol mit dem nucleophilen Aromaten zu einer kationischen Zwischenverbindung (σ -Komplex, Arenium-Ion, Wheland-Zwischenverbindung) führt. Zweiter Schritt: Abspaltung des Elektrofugs, in den meisten Fällen eines Protons, unter Ausbildung des substituierten Aromaten.

Abb. 2. a) Isolierbare σ -Komplexe bei der Umsetzung von Elektrophilen mit 1,3,5-Triaminobenzolen. b) Meisenheimer-Komplex, isolierbare Zwischenstufe bei der nucleophilen aromatischen Substitution.

und erlauben – wie diese – Untersuchungen der beiden Teilschritte der Reaktionen.

Das Auftreten kationischer Zwischenstufen und ihre grundlegende Bedeutung bei der elektrophilen Aromatensubstitution ist schon 1928 erkannt worden. Die quantenmechanische Behandlung der Orientierung bei der Zweitsubstitution durch Wheland im Jahre 1942 führte zu dem Ergebnis, daß die σ -Komplexe als Modell für den Übergangszustand der elektrophilen Aromatensubstitution gut geeignet sind. Gerade diese theoretische Fundierung der alten Orientierungsregeln, die es nun erlaubte, durch Berechnung oder Abschätzung der Stabilität der kationischen Zwischenstufen Voraussagen über Reaktivität und Orientierung bei elektrophilen Aromatensubstitutionen zu machen, war so faszinierend, daß andere denkbare Reaktionsmechanismen völlig vernachlässigt wurden. Auch in der Lehre wird diese Reaktion als Musterbeispiel für quantitativ voraussagbare Reaktionsabläufe dargestellt.

Abweichungen vom σ -Komplex-Mechanismus

Experimentell wurden schon immer ge-

wisse Abweichungen von dieser Struktur-Reaktivitäts-Beziehung gefunden. In den letzten Jahren sind nun auch mechanistische Alternativen zum σ -Komplex-Mechanismus entwickelt worden, die vor allem eine Deutung der mit diesem Mechanismus nicht zu vereinbarenden Produktbildung erlauben. Reaktionen dieses Typs werden meistens als „ungewöhnliche“ (engl.: nonconventional) elektrophile Aromatensubstitutionen [3] bezeichnet. Wenn auch bisher mehr die theoretische Erklärung ungewöhnlicher Produktbildungen im Vordergrund dieser Untersuchungen stand, so zeichnet sich doch jetzt schon ab, daß die gezielte Anwendung der dabei gewonnenen Erkenntnisse zu einer beachtlichen Ausweitung der synthetischen Möglichkeiten in der Aromatenchemie führen kann.

Nach den heutigen Kenntnissen lassen sich die Reaktionen, bei denen Abweichungen vom üblichen Mechanismus auftreten, in zwei Gruppen einteilen:

- **Ipsio-Reaktionen:** Hierbei greift das Elektrophil an einem bereits substituierten C-Atom des Ringes an. Meistens ist der Substituent eine schlechtere Abgangsgruppe als

das Proton, so daß andere Folgereaktionen des σ -Komplexes gegenüber der Rearomatisierung zum Substitutionsprodukt bevorzugt werden (s. unten).

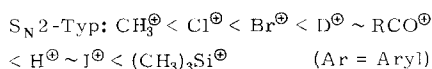
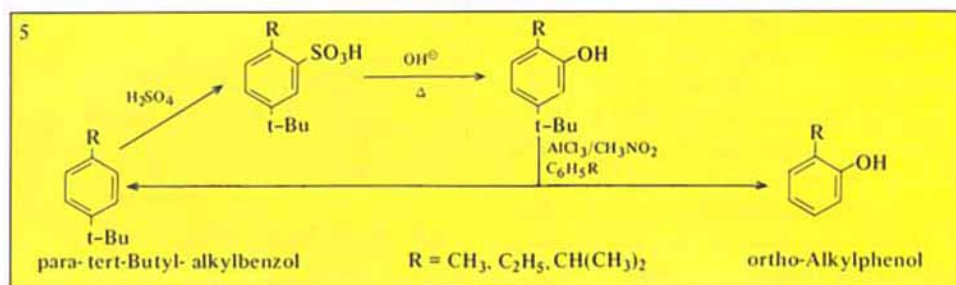
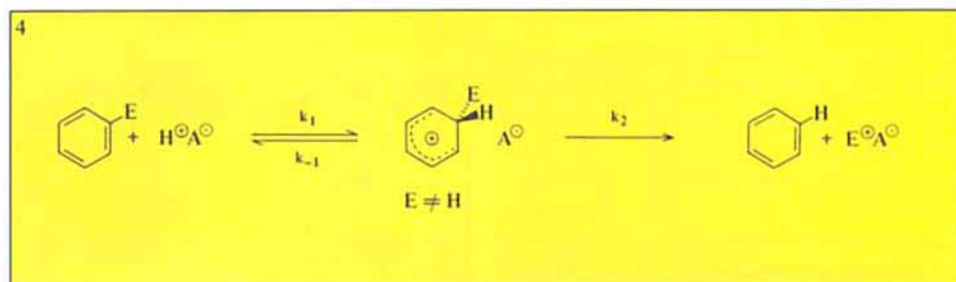
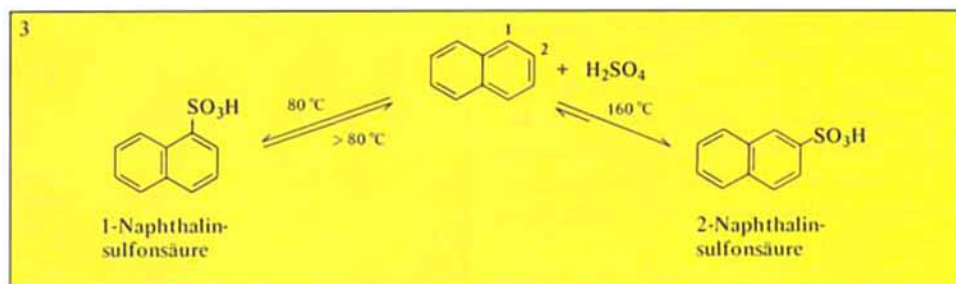
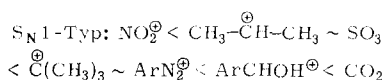
● **Radikal-Kation-Bildung:** Ist der Zweielektronenübergang vom Aromaten zum Elektrophil erschwert, so kann es auch zu einem Einelektronenübergang unter Bildung eines Radikalkations kommen, das dann verschiedene Folgereaktionen eingehen kann. Dieser Reaktionsablauf wird vor allem dann beobachtet, wenn der normale elektrophile Angriff sterisch gehindert ist oder wenn schwache Elektrophile mit ausreichendem Oxidationspotential eingesetzt werden (s. unten).

Reversibilität elektrophiler Aromatensubstitutionen (ipso-Reaktionen)

Für die Anwendung der Orientierungsregeln bei Mehrfachsubstitutionen ist ein irreversibler Verlauf der Substitution grundlegende Voraussetzung. Es ist schon lange bekannt, daß diese Voraussetzung bei der Alkylierung und der Sulfonierung nicht immer erfüllt ist, da bei diesen Reaktionen unter energiereichen Bedingungen Isomerenverteilungen gefunden werden, die nicht den aus den σ -Komplex-Stabilitäten abzuleitenden Verteilungen entsprechen. Die Sulfonierung des Naphthalins z.B. führt bei 80°C ausschließlich zur 1-Naphthalinsulfonsäure, während bei 160°C nur die 2-Naphthalinsulfonsäure entsteht (Abbildung 3).

Ein reversibler Reaktionsverlauf wird meist nur bei reaktiven Aromaten (Alkyларomaten, Naphthalin u.ä.) beobachtet. Neben der Reaktivität, die den Protonierungsschritt (mit der Geschwindigkeitskonstanten k_1) beeinflusst, ist jedoch auch die Austrittstendenz des Elektrofugs E^\oplus sowie die Nucleophilie des Gegenions A^\ominus entscheidend (Abbildung 4).

Es wurde versucht, die verschiedenen Substituenten bezüglich ihrer elektrofugen Austrittstendenz zu ordnen, wobei zwischen Gruppen, die ohne Unterstützung eines Nucleophils als Kation austreten können (S_N1 -Typ), und solchen, die nur mit Hilfe eines Nucleophils abgelöst werden (S_N2 -Typ), zu unterscheiden ist. Es ergeben sich folgende zwei Reihen mit zunehmender Austrittstendenz [4]:



Die Reihenfolge beim S_N1 -Typ entspricht erwartungsgemäß der zunehmenden Kationenstabilisierung. Beim S_N2 -Typ ist eine starke Abhängigkeit vom nucleophilen Partner zu erwarten; bei Abwesenheit eines geeigneten Nucleophils kommt es zu Isomerisierungen (Wanderungen des Elektrofugs E innerhalb des Moleküls). Gerade über den wichtigen Einfluß des Nucleophils auf die Abspaltung von E^\oplus aus den σ -Komplexen ist noch wenig bekannt.

Beispiele für die präparative Anwendung der Reversibilität

Präparativ wurde die Reversibilität der elektrophilen Aromatensubstitution hauptsächlich für Isomerisierungs- und Abspaltungsreaktionen bei Alkyларomaten und aromatischen Sulfonsäuren genutzt, in neuerer Zeit jedoch auch bei Halogen- und Acylaromaten.

Anionen-Einfluß auf die Abspaltung von Brom aus Aromaten [5]

Die Abhängigkeit der Abspaltung eines Hal^\oplus

(Elektrofug vom S_N2 -Typ) von der Nucleophilie des Anions ($Br^\ominus > Cl^\ominus \gg ClO_4^\ominus$) läßt sich experimentell in schöner Weise beim Erhitzen verschiedener Salze des 2-Brom-dimethylanilins in Chloroform auf 120°C zeigen (Abbildung 6).

Die konkurrierende Protonierung am Stickstoff und die im geschlossenen System ablaufenden Folgereaktionen des Dimethylanilins mit dem abgespaltenen ABr führen zu einem Produktgemisch, das mit den angeführten Ergebnissen in Einklang steht.

tert-Butylreste als Schutzgruppen [6]

Ein Beispiel für die präparative Anwendung einer reversiblen Substitutionsreaktion in Gegenwart eines tert-Butylrestes als Schutzgruppe ist in Abbildung 5 erläutert.

Reversibilität der Aromatenacylierung [7]

Die Nichtbeachtung der Reversibilität ist bei der Acylierung besonders gravierend. So wird z.B. die fast ausschließliche (> 95%) Bildung des para-Isomeren bei der Acetylierung von Toluol mit Acetylchlorid/ $AlCl_3$ durch die sterische Hinderung der ortho-

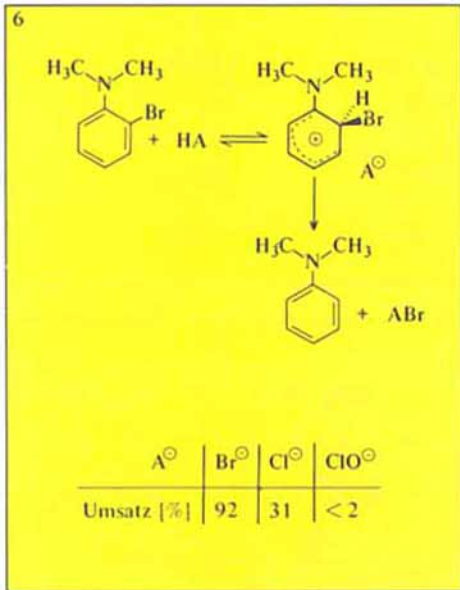


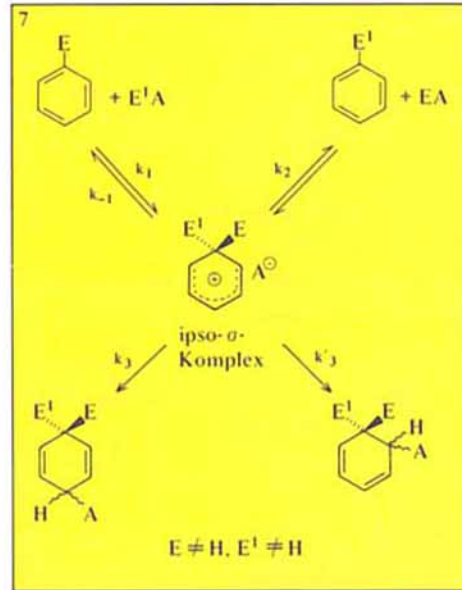
Abb. 3. Sulfonierung von Naphthalin. Die durch bessere Mesomeriestabilisierung des σ -Komplexes bedingte Begünstigung der Sulfonierung in Position 1 (kinetische Kontrolle) ist bei erhöhter Temperatur reversibel. Bei erhöhter Temperatur wird dann zwar die Aktivierungsschwelle zur Bildung der 2-Naphthalinsulfonsäure überwunden, nicht jedoch die für die Rückreaktion, so daß das thermodynamisch stabilere 2-Isomere entsteht.

Abb. 4. Reversibilität der elektrophilen Aromatensubstitution.

Abb. 5. Selektive Herstellung von ortho-Alkylphenolen. Alkylbenzole mit tert-Butylgruppen in para-Stellung können in ortho-Position sulfoniert und anschließend zu den entsprechenden Phenolen umgesetzt werden. Mit $\text{AlCl}_3/\text{CH}_3\text{NO}_2$ als mildem Friedel-Crafts-Katalysator gelingt dann die selektive Übertragung der tert-Butyl-Schutzgruppe auf die Ausgangsalkylbenzole (Kreisprozeß).

Abb. 6. Einfluß des Anions A^\ominus auf die Br^\ominus -Abspaltung. Der angegebene Umsatz ist nach drei Stunden erreicht.

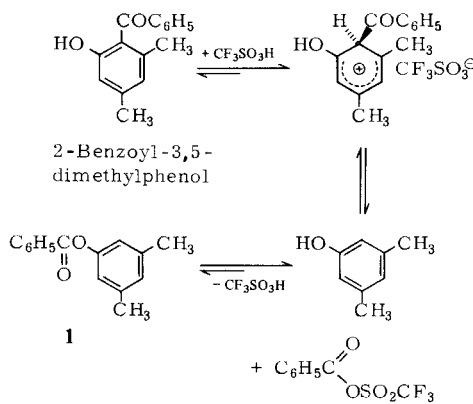
Abb. 7. Bildung und mögliche Folgereaktionen von ipso- σ -Komplexen.



Reaktion durch das stark raumerfüllende Acylierungsagens gedeutet. Neuere Arbeiten haben jedoch gezeigt, daß das ortho-Isomere unter den Reaktionsbedingungen praktisch quantitativ zum p-Acetyltoluol umlagert.

Die Bildung der σ -Komplexe ist bei ortho-substituierten Acylaromaten besonders begünstigt, da die im planaren Aromaten vorhandene sterische Hinderung der beiden nachbarständigen Gruppen im σ -Komplex weitgehend aufgehoben ist. Für das para-Isomere fällt diese sterische Begünstigung der σ -Komplexbildung weg.

Ein interessantes Beispiel für den sterischen Einfluß auf die Reversibilität der Aromatensubstitution ist die quantitative Retro-Fries-Umlagerung des 2-Benzoyl-3,5-dimethylphenols zum entsprechenden Phenolester **1** [8]. Die Abspaltung der Benzoylgruppe,



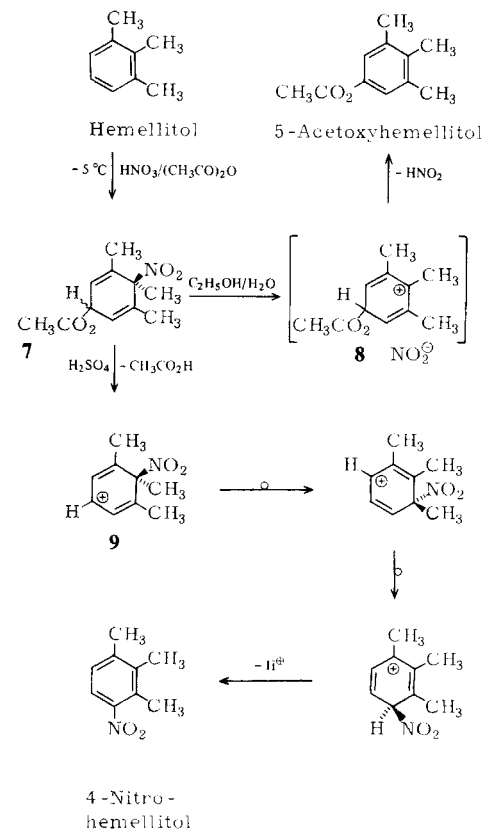
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, vom Ring ist in allen Positionen sterisch begünstigt.

Elektrophile Addition an Aromaten

Greift beim ipso-Angriff nicht wie bei der Umkehrung der normalen Substitution das Proton, sondern ein anderes Elektrophil an, so entstehen ipso- σ -Komplexe, die neben der erschwerten Rearomatisierung vor allem Additionsreaktionen eingehen (Abbildung 7). Die Frage, ob sich der Substituent E unter Bildung des ipso-Substitutionsproduktes abspaltet oder ob sich das Gegenion A^\ominus addiert, hängt sowohl von der Austrittstendenz von E und E^+ als auch der Nucleophilie von A^\ominus ab.

Ausführlich wurde unter diesem Gesichtspunkt bisher lediglich die Nitrierung von Alkylaromaten untersucht [9]; in viel geringerem Maße noch die Halogenierung. Den Einfluß der Austrittstendenz des Elektrofugs (E^\oplus oder $\text{E}^{1\oplus}$) auf die Produktbildung zeigt ein Vergleich der Nitrierung von Isopropyl- und Methyl-Aromaten (Abbildung 8).

Daß sich die Produktbildung nicht nur durch die Abspaltungstendenz der Substituenten, sondern auch durch Variation der Reaktionsbedingungen entscheidend beeinflussen läßt, zeigt das nachstehende Beispiel der Nitrierung von Hemellitoll mit einem Gemisch aus Salpetersäure und Essigsäureanhydrid.

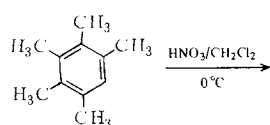


Das Additionsprodukt 7 entsteht unter den angegebenen Reaktionsbedingungen zu ca. 40% neben den normalen Substitutionsprodukten. Unter neutralen Solvolysebedingungen (C₂H₅OH/H₂O) entsteht aus 7 durch Nitritabsplaltung 8, das quantitativ in das 5-Acetoxyhemellitol übergeht, während im stark sauren Medium (75-proz. H₂SO₄) die Abspaltung des Acetations zu 9 begünstigt ist, aus dem durch zweimalige Wanderung der NO₂-Gruppe jeweils an das benachbarte C-Atom (1,2-Wanderung) und Deprotonierung ebenfalls quantitativ 4-Nitrohemellitol entsteht.

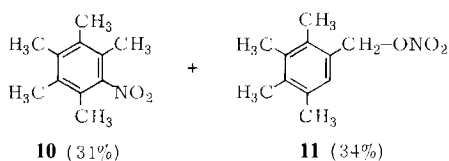
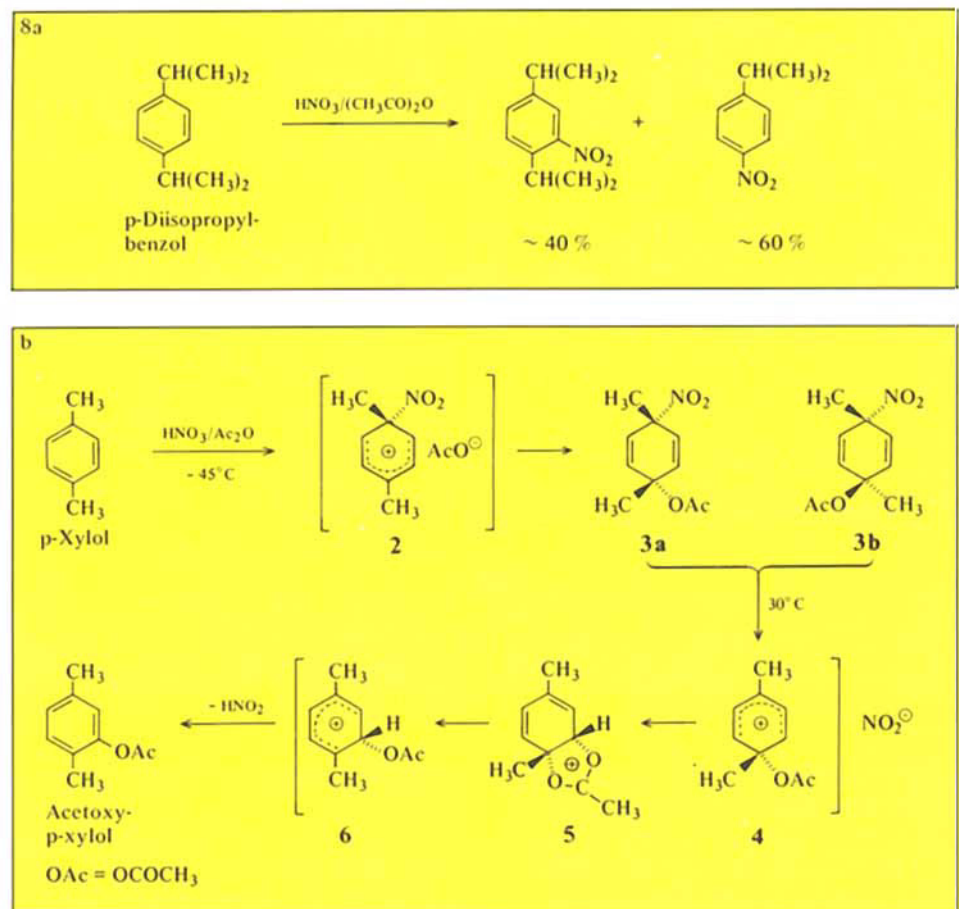
Diese Befunde zeigen, daß von den beiden isomeren Mononitro-hemellitolen 5-Nitrohemellitol nur über die elektrophile Substitution entstehen kann, während 4-Nitrohemellitol unter geeigneten Reaktionsbedingungen auch über einen Additions-Umlagerungs-Mechanismus gebildet wird. Unter Berücksichtigung dieser Befunde kann das Isomerenverhältnis durch Wahl der Reaktionsbedingungen gezielt verändert werden.

Reaktionen in der Seitenkette von Alkylaromaten [10]

Die bekannte Wasserstoff-Substitution in Alkylseitenketten von Aromaten wird im allgemeinen als radikalische Substitution beschrieben und eignet sich besonders gut zur Einführung von Halogenatomen. Eine Änderung der Reaktionsbedingungen kann aber auch hier zu einem andersartigen Reaktionsablauf und damit zu einer anderen Produktbildung führen. Die Halogenierung von Alkylaromaten ist ein bekanntes Lehrbuchbeispiel dafür: Unter den Bedingungen einer Radikalreaktion (Sonne, Siedehitze) wird die Seitenkette halogeniert (SSS-Regel), während die Begünstigung einer elektrophilen Reaktion (Katalysator, Kälte) ausschließlich zur Kernsubstitution führt (KKK-Regel). In jüngster Zeit wurde bei Nitrierungen unter elektrophilen Bedingungen jedoch auch Seitenkettensubstitution beobachtet: So führt die Nitrierung von Pentamethylbenzol zu einem Gemisch von Produkten, die im Kern (10) oder in der Seitenkette (11) substituiert sind.

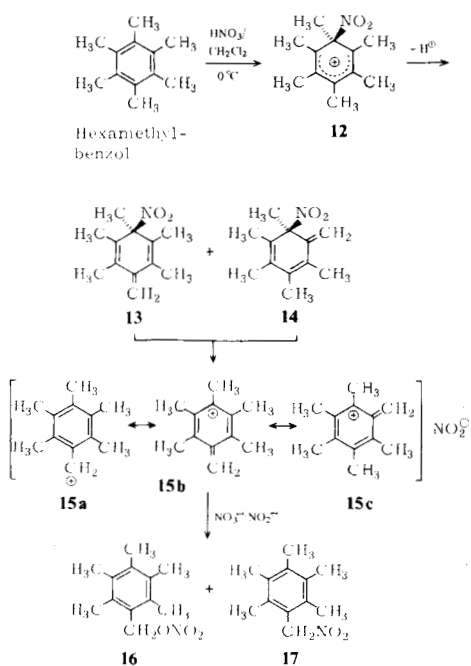


Pentamethylbenzol

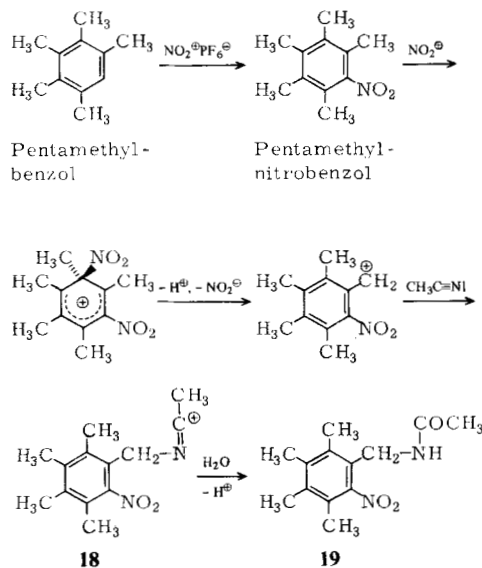


Umfangreiche Untersuchungen über den Einfluß von Substituenten und Reaktionsbedingungen auf die Produktbildung führten zu der Schlussfolgerung, daß auch diese Reaktionen durch einen ipso-Angriff des Elektrophils eingeleitet werden und der dabei gebildete σ -Komplex auf andere Weise weiterreagiert. So können, wie das Beispiel unten zeigt, bei der Nitrierung von Hexamethylbenzol nach der Deprotonierung des ipso- σ -Komplexes 12 die isomeren Cyclohexadienmethide 13 und 14 entstehen und unter Austritt des Nitrit-Ions das mesomeriestabilisierte Benzylkation 15 bilden. Durch Anlagerung der im Reaktionsgemisch vorhandenen Nucleophilen NO₂[⊖] oder NO₃[⊖] entstehen dann die in der Seitenkette substituierten Benzolderivate 16 und 17. 17 kann nicht nur über eine Addition von NO₂[⊖] an das Benzylkation 15, sondern auch über die Nitrierung der olefinischen CH₂-Gruppe in 13 und anschließende Rearomatisierung unter Austritt von NO₂[⊖] entstehen.

Abb. 8. a) Ipso-Substitution bei der Nitrierung von p-Diisopropylbenzol. Wegen der guten elektrofugen Austrittstendenz des Isopropylkations entsteht bei dieser Reaktion mehr ipso-Substitutionsprodukt als normales Nitrierungsprodukt. b) Elektrophile Addition bei der Nitrierung von p-Xylol. Neben dem Nitro-p-xylol entsteht bei der Nitrierung unter den angeführten Bedingungen über den Komplex 2 ein Gemisch der Stereoisomeren 3a und 3b, die bei höherer Temperatur über die σ -Komplexe 4 und 6 zum Acetoxy-p-xylol reagieren. Dafür ist sicher die begünstigte Bildung von 5 mit entscheidend.

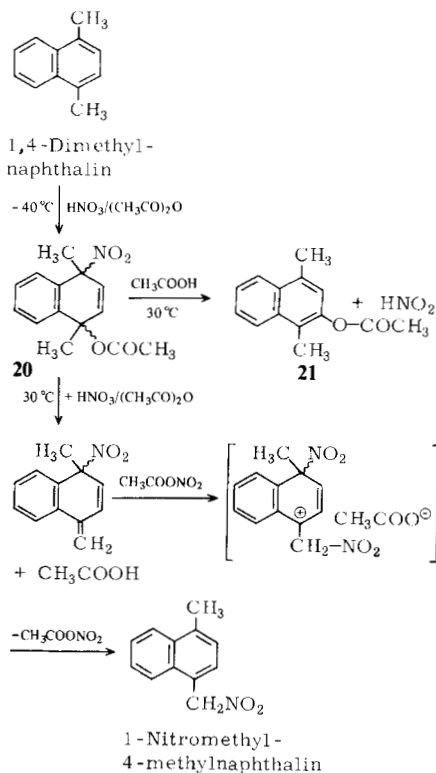


Die Nitrierung von Pentamethylbenzol mit dem Nitroniumsalz $\text{NO}_2^+\text{PF}_6^-$ in Acetonitril zeigt, daß auch andere Nucleophile an die im Verlauf der Reaktion gebildeten Benzylkationen addiert werden können. Als Hauptprodukte erhält man Pentamethylnitrobenzol (20% Ausbeute), das durch normale Kernsubstitution entsteht, sowie das acetylierte Benzylamin **19** (38% Ausbeute). Die Bildung von **19** kann wie oben über einen ipso-Angriff des NO_2^+ und die Addition von Acetonitril als Nucleophil an ein Benzylkation gedeutet werden. Das als Zwischenprodukt entstehende Iminocarbeniumion **18** reagiert dann mit Wasser zu **19** weiter.



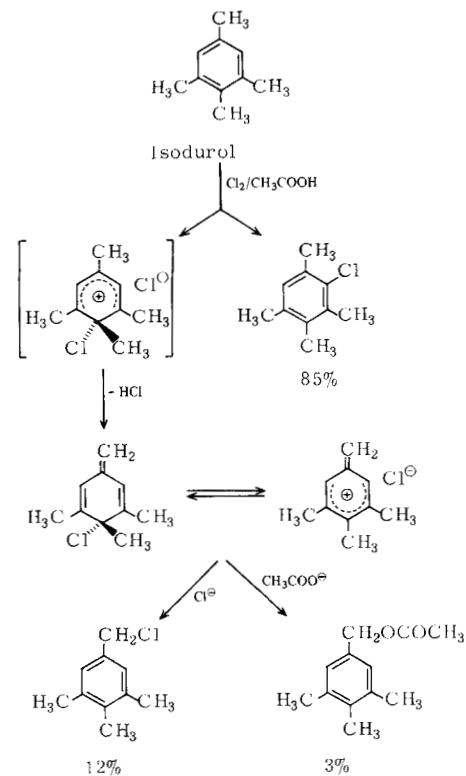
Häufig gehen den Seitenkettensubstitutionen Additionsreaktionen voraus. Durch Variation der Reaktionsbedingungen lassen sich jedoch auch hier die Folgereaktionen der Additionsprodukte stark beeinflussen, wie das Beispiel der Nitrierung von 1,4-Dimethylnaphthalin zeigt: Während bei der Solvolyse mit Eisessig aus dem Addukt **20** unter HNO_2 -Abspaltung und Umlagerung ausschließlich das Naphtholacetat **21** entsteht, wird mit einem Gemisch aus Salpetersäure und Essigsäureanhydrid zunächst Essigsäure abgespalten. Die anschließende Addition von NO_2^+ an die olefinische CH_2 -Gruppe und die Abspaltung von NO_2^+ führen unter Rearomatisierung nur zum 1-Nitromethyl-4-methylnaphthalin.

Auch bei der Chlorierung von Alkyaromaten unter Ausschluß von Licht und Katalysatoren beobachtet man zum Teil Seitenketten-



tensubstitution [11]. So führt die Chlorierung von Isodurolo in Eisessig zwar noch überwiegend zu Kernsubstitution, daneben reagiert jedoch auch die Seitenkette, was sich über einen ipso-Angriff des Chlorelektrophils deuten läßt.

Für die Seitenkettenchlorierung von Polymethylbenzolen unter den oben angegebenen Bedingungen wurden auch Radikalkationen als Zwischenstufen vorgeschlagen [12]. Die



Bildung von Radikalkationen bei der Einwirkung von Elektrophilen auf Aromaten ist ein grundlegendes und wichtiges Problem bei vielen elektrophilen Aromatensubstitutionen.

Radikalkationen als Zwischenstufen bei elektrophilen Aromatensubstitutionen

Bei der Nitrierung von Phenolen oder Aminobenzolen, aber auch bei vielen anderen elektrophilen Aromatensubstitutionen wurden unkontrollierte Oxidationsreaktionen schon immer als störende Nebenreaktionen beobachtet. Mit der systematischen Bearbeitung oder gar präparativen Nutzung dieser nur schwer zu beherrschenden Reaktionen wurde allerdings erst begonnen. Wenn man die Oxidation im engeren Sinne als eine Einelektronenübertragung definiert und den Angriff eines Elektrophils als einen Zweielektronenübergang, dann sollte man eine Konkurrenz zwischen beiden Reaktionstypen erwarten, wenn das elektrophile Potential des Agens niedrig, sein Oxidationspotential für den Elektronenübergang jedoch ausreichend hoch ist oder wenn der elektrophile Angriff am Aromaten zum Beispiel aus sterischen Gründen erschwert ist. Charakteristische Beispiele für die Reaktion eines schwachen Elektrophils und für eine Reaktion unter sterischer Hinderung werden unten beschrieben.

Von Radikalkationen als Zwischenstufen aus sind vielfältigere Folgereaktionen möglich, als von σ -Komplexen aus. Es entstehen also auch mehr Produkte. In Abbildung 9 sind die vier prinzipiell möglichen Folgereaktionen des Toluol-Radikalkations zusammengestellt.

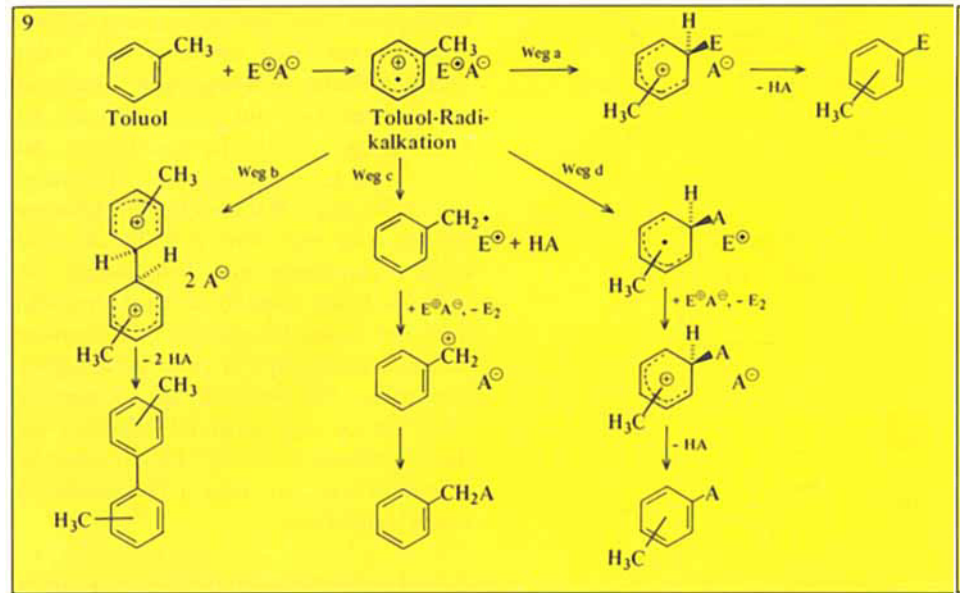
Für die präparative Anwendung ist man bestrebt, einen oder mehrere Reaktionswege auszuschalten. So kann man beispielsweise Radikalkationen auch auf andere Weise erzeugen (elektrochemisch oder mit einem Oxidationsmittel) und damit z.B. Folgereaktionen mit E, also Weg a, ausschließen.

Umsetzung von Mesitylen mit Perbenzoesäure

Die Umsetzung der nur schwach elektrophilen Perbenzoesäure, $C_6H_5-CO_3H$, mit Mesitylen (Abbildung 10) führt selbst unter ausgeprägten Friedel-Crafts-Bedingungen zu einem Produktgemisch. Davon entsteht Mesitol wahrscheinlich als einziges Produkt durch elektrophile Hydroxylierung. Die Bildung der anderen Verbindungen läßt sich zwanglos mit Hilfe des Reaktionsschemas in Abbildung 9 über einen Radikalkationen-Mechanismus deuten. Das Chlorid-Ion für die Bildung von Chlormesitylen entstammt dem Trichlorhydroxyaluminat ($AlCl_3 \cdot OH^{\ominus} \rightleftharpoons AlCl_2OH + Cl^{\ominus}$). Die Bildung des Diphenylderivats **22** ist durch Dimerisierung (Weg b) denkbar; wegen des großen Mesitylen-Überschusses ist jedoch auch ein Angriff von Mesitylen als Nucleophil am Radikalkation (Weg d) möglich. Die Reaktion zum Diphenylmethanderivat **23** verläuft über das Benzylkation (Weg c), das mit dem im Überschuß vorhandenen Nucleophil Mesitylen zu **23** reagiert.

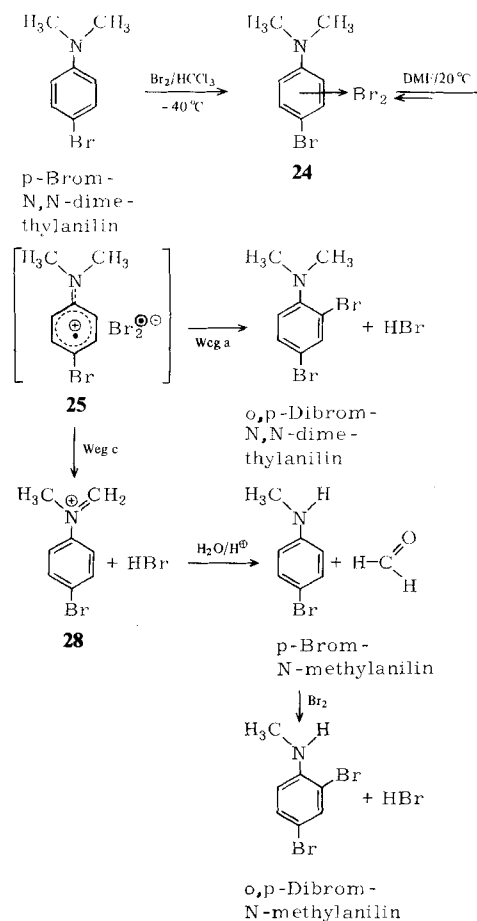
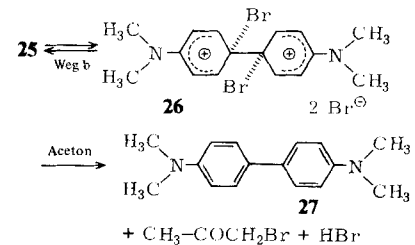
Bromierung von p-Brom-N,N-dialkylanilinen

Die Bromierung von N,N-Dialkylanilinen führt in Eisessig bei Raumtemperatur zu den 2,4-Dibromderivaten. Die erste Bromierung läuft in Chloroform bei $-40^{\circ}C$ in para-Stellung ohne Schwierigkeiten ab, die Reaktion in der sterisch stark behinderten ortho-Position bleibt jedoch aus; stattdessen entstehen an der Luft zersetzliche 1:1-Additionsverbindungen (π -Komplexe) mit Brom, z.B. **24** bei der Umsetzung von p-Brom-N,N-dimethylanilin. In Lösung gehen diese Addukte Folgereaktionen ein, die nur über Radikalkationen als Reaktionszwischenstufen erklärt werden können.



Beim Erwärmen des Adduktes **24** in Dimethylformamid (DMF) auf $20^{\circ}C$ kommt es zu einem Einelektronenübergang unter Bildung des Radikalkations **25**, das dann über Weg a, b oder c (s. Abbildung 9) abreagiert.

In Dimethylformamid entsteht über Weg a das Substitutionsprodukt o,p-



Dibrom-N,N-dimethylanilin und über Weg c das entmethylierte o,p-Dibrom-N-methylanilin. Eine Biphenylbildung über die Dimerisierung des Radikalkations **25** (Weg b) wird bei der Umsetzung in Dimethylformamid nicht beobachtet, da offensichtlich die Abspaltung von Br^{\bullet} aus **26** zu **27** unter diesen Bedingungen nicht möglich ist. Stattdessen zerfällt **26** wieder in zwei Radikalkationen **25**, die auf den beiden vorher beschriebenen Wegen abreagieren. Durch Zugabe von Reduktionsmitteln, z.B. Natriumsulfit, oder durch Umsetzung des π -Komplexes **24** in Aceton – das in der Lage ist, Br^{\bullet} aufzunehmen – kann die Reaktion von **25** überwiegend über Weg b gelenkt werden; neben kleineren Anteilen o,p-Dibrom-N,N-dimethylanilin und o,p-Dibrom-N-methylanilin entsteht unter diesen Bedingungen zu über 60% das Benzidin **27**. Das Verhältnis der Produkte, die über Weg a oder Weg c entstehen, hängt wie zu erwarten von den Alkylsubstituenten am Stickstoff ab. So wird das N-Isopropyl-N-methylanilin-Addukt in Dimethylformamid eher entalkyliert als am Kern substituiert. Weg a ist hier aus sterischen Gründen wegen des größeren Alkylrestes erschwert, während Weg c aufgrund der besseren Stabilisierung der Zwischenverbindungen (z.B. vom Typ **28**) begünstigt wird. Es muß fest-

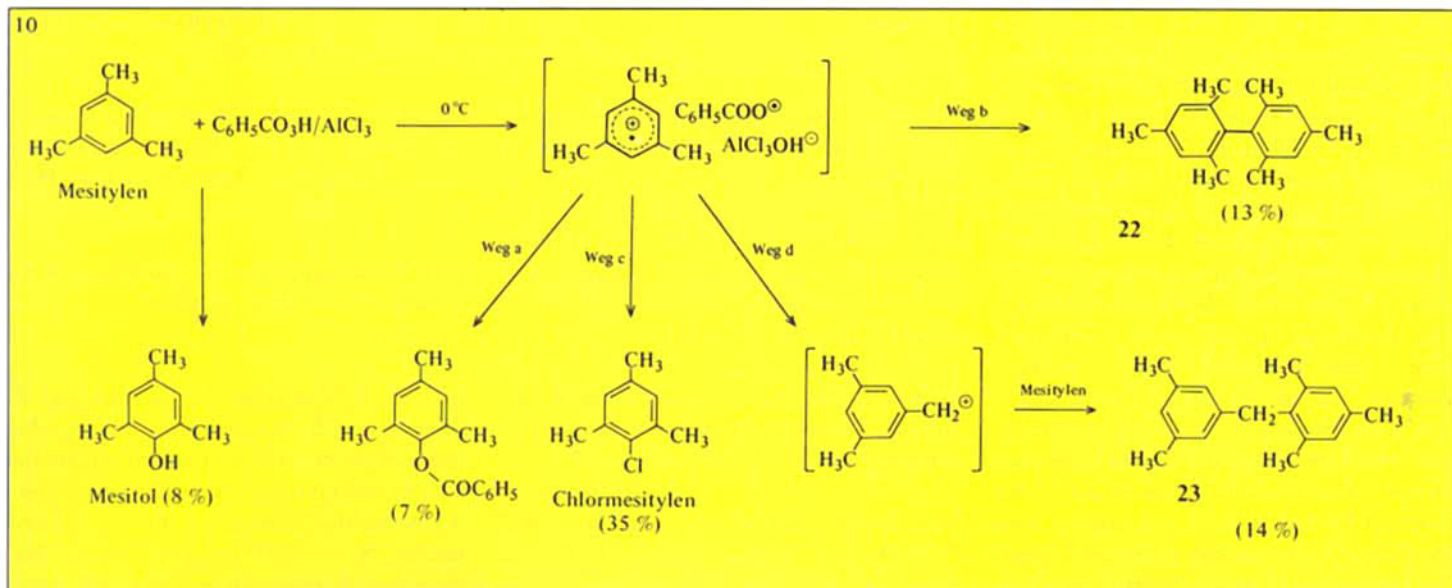
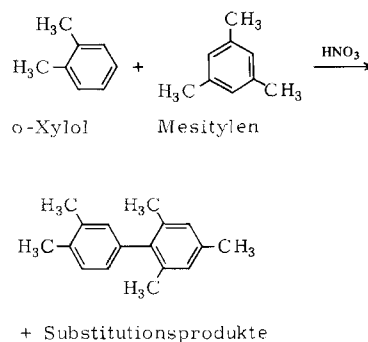


Abb. 9. Reaktionsmöglichkeiten von Radikalkationen. Weg a: Addition des Radikals E^\cdot zum σ -Komplex und Deprotonierung zum Substitutionsprodukt. Weg b: Dimerisierung über eine dikationische Zwischenstufe und Rearomatisierung zu einem Biphenyl. Weg c: Protonenabspaltung aus der Methylgruppe, Weiteroxidation zum Benzylkation und Addition des Anions. Weg d: Addition des Anions zu einem Radikal- σ -Komplex, Weiteroxidation zum kationischen σ -Komplex und anschließende Deprotonierung zum Substitutionsprodukt.

Abb. 10. Radikalkationen als Zwischenstufen bei der „elektrophilen Hydroxylierung“ von Mesitylen.

gehalten werden, daß o,p-Dibrom-N,N-dimethylanilin nicht nur auf dem oben beschriebenen Weg a, sondern auch über eine normale elektrophile Substitution entstehen kann.

Radikalkationen als Zwischenstufen bei elektrophilen Aromatensubstitutionen sind grundsätzlich immer dann in Erwägung zu ziehen, wenn Biphenyle entstehen, da deren Bildung auf andere Weise kaum zu erklären ist. Das wird z.B. bei vielen Nitrierungen beobachtet.



Sind π -Komplexe Zwischenstufen bei elektrophilen Aromatensubstitutionen?

π -Komplexe werden häufig als Zwischenstufen bei elektrophilen Aromatensubstitutionen postuliert. Ihre Bildung wird als geschwindigkeitsbestimmend angenommen, wenn bei der Zweitsubstitution Abweichungen von den üblichen – durch die σ -Komplexstabilitäten bedingten – Isomerenverteilungen auftreten.

Da die π -Komplexe auf der Reaktionsko-

ordinate vor den entsprechenden σ -Komplexen liegen, werden die oben beschriebenen Befunde besonders bei Reaktionen mit frühem Übergangszustand zu erwarten sein und – nach dem Hammond-Postulat [13] – bei sehr energiereichen Reaktanden.

Gerade bei Nitrierungen treten die erwähnten Abweichungen auf; das hängt damit zusammen, daß das bei allen Nitrierungen auftretende Nitryl-Kation, NO_2^+ , zu den energiereichen Elektrophilen gehört. Da es keinen überzeugenden Beweis für π -Komplexe als notwendige Zwischenstufen bei elektrophilen Aromatensubstitutionen gibt, kann das abweichende Verhalten bei Nitrierungen auch über einen Radikalkationen-Mechanismus gedeutet werden, mit dem alle experimentellen Befunde übereinstimmen [14]. Allgemein kann man bei den Umsetzungen von Elektrophilen mit Aromaten immer dann Radikalkationen erwarten, wenn die Elektronenübertragung von Aromaten zum Elektrophil exotherm verläuft.

Wenn auch in der vorliegenden Zusammenfassung die mechanistischen Gesichtspunkte der neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der elektrophilen Aromatensubstitution stärker im Vordergrund stehen, so ist doch bei vielen Beispielen auch die synthetische Bedeutung dieser Entwicklungen zu erkennen. Wegen der in den letzten Jahren völlig veränderten Rohstoffsituation und der ständig steigenden ökologischen Anforderungen an chemische Prozesse sind bei vielen heute noch in der Industrie angewandten Aromatenreaktionen für die absehbare Zukunft Probleme vorauszusehen. Das gilt besonders

für Verfahren, bei denen unerwünschte Isomere entstehen, die vernichtet werden müssen, und für Verfahren, bei denen große Mengen konzentrierter Säuren (z.B. Nitrierungen oder Sulfonierungen) oder Laugen (KOH-Schmelze von Sulfonsäuren) verwendet werden müssen. Die Beeinflussung der Isomerenverteilung und ökologisch günstigere Reaktionsverfahren könnten diese Probleme lösen helfen. Die Isomerenverteilungen sind durch die Lenkung der Reaktionen über ipso-Additionen oder Radikalkationen zu beeinflussen. Durch Addition von Nucleophilen an Radikalkation-Zwischenstufen lassen sich Substituenten einführen (z.B. OH, NH₂, F), die durch direkte elektrophile Substitution nur schwer oder überhaupt nicht eingeführt werden können. Die Erforschung dieser vielfältigen neuen Möglichkeiten bei der elektrophilen Aromatensubstitution steht allerdings, was ihre praktischen Anwendungen betrifft, noch am Anfang.

Literatur

[1] G. A. Olah: "Mechanism of electrophilic aromatic substitutions". *Acc. Chem. Res.* **4**, 240 (1971).

[2] F. Effenberger und P. Menzel: „σ-Komplexe bei der Halogenierung von Aminobenzolen – Isolierung und Folgereaktionen“. *Angew. Chem.* **84**, 954 (1972).

[3] S. R. Hartshorn: "Non-conventional electrophilic aromatic substitution and related reactions". *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 167.

[4] J. March: "Advanced Organic Chemistry". McGraw Hill Comp., New York 1977, 2. Aufl., S. 472.

[5] F. Effenberger und P. Menzel: „Isomerisierung, Enthalo-genierung und Entalkylierung von Brom-N,N-dialkylanilinen mit Mineralsäuren“. *Chem. Ber.* **110**, 1342 (1977).

[6] M. Tashiro und G. Fukata: "Selective electrophilic aromatic substitutions via positional protective groups. A review". *Org. Prep. Proc. Int.* **8**, 51 (1976).

[7] D. E. Pearson und C. A. Buehler: "Unusual electrophilic aromatic substitution in synthesis". *Synthesis* **1971**, 455.

[8] F. Effenberger, H. Klenk und P. L. Reiter: „Neue Aspekte zur Fries-Umlagerung“. *Angew. Chem.* **85**, 819 (1973).

[9] R. B. Moodie und K. Schofield: "Ipso-attack in aromatic nitration". *Acc. Chem. Res.* **9**, 287 (1976); P.B.D. de la Mare: "Pathways in Electrophilic Aromatic Substitutions. Cyclohexadienes and Related Compounds as Intermediates in Halogenation". *Acc. Chem. Res.* **7**, 361 (1974).

[10] H. Suzuki: "Side-reactions in aromatic nitration; some synthetic aspects". *Synthesis* **1977**, 217.

[11] G. Illuminati, L. Mandolini und A. Patara: "Non-conventional paths in electrophilic aromatic reactions – XI. The orientation in the chlorination of isodurene in acetic acid". *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4161; E. Baciocchi, L. Mandolini und A. Patara: "Non-conventional paths in electrophilic aromatic reactions – XIV. Intervention of ion pairs in the mechanism of the side-chain

chlorination of polyalkylbenzenes". *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2268.

[12] J. K. Kochi: "Electrophilic aromatic substitution: Electron transfer routes in side chain substitutions". *Tetrahedron Lett.* **1975**, 41.

[13] D. Fărcasiu: "The use and misuse of the Hammond postulate". *J. Chem. Educat.* **52**, 76 (1975).

[14] E. B. Pedersen, T. E. Peterden, K. Torssell und S.-O. Lawesson: Relationship between the properties of radical cations and the rate constants and the substitution pattern in electrophilic aromatic substitution". *Tetrahedron* **29**, 579 (1973); Ch. L. Perrin: "Necessity of electron transfer and a radical pair in the nitration of reactive aromatics". *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5516 (1977).

Prof. Dr. F. Effenberger, geb. 1930 in Goldenstein, Nordmähren. Chemiestudium an der Universität Stuttgart. 1959 Promotion über ein Problem aus der Heterocyclenchemie. 1964 Habilitation, 1965 Forschungsaufenthalt an der University of Michigan (Ann Arbor), 1977 Gastprofessor an der Cornell University (Ithaca, NY). Seit 1972 als Nachfolger von H. Bredereck Professor für Organische Chemie an der Universität Stuttgart. Arbeitsgebiete: Aktivierte Olefine und Aromaten (Enolether, Aminobenzole), neue elektrophile Agentien – Austrittsgruppenprobleme, Radikalkationen als Reaktionszwischenstufen, Synthese und Chemie von Aminosäuren.