

ORGANISK SYNTESE

Nukleofil og elektrofil aromatisk substitution

Jesper Hostrup - 49789

1. februar 2011

Indhold

1	Forord	3
1.1	Indledning	4
1.2	Opgavestruktur	4
2	Aromatisk substitution	6
2.1	Indledende teori	6
2.1.1	Benzen	7
2.1.2	Den dirigerende effekt	8
2.1.2.1	Sterisk hindring	10
2.2	Substitutionstyper	10
2.2.1	Nukleofil substitution	10
2.2.1.1	S_N1 , unimolekylær	10
2.2.1.2	S_N2 , bimolekylær	12
2.2.1.3	Sandmeyer reaktionen	13
2.2.2	Elektrofil substitution	15
2.2.2.1	Halogenering	16
2.2.3	Opsummering mekanismer	17
3	Organisk syntese	18
3.1	2,4-Dibromobenzoesyre	18
3.1.1	1. trin - <i>Diazotering</i>	18
3.1.2	2. trin - <i>Deaminering</i>	18
3.1.3	3. trin - <i>Alkylering</i>	19
3.1.4	4. trin - <i>Bromering</i>	19
3.1.5	5. trin - <i>Oxidation</i>	20
3.2	Analytisk arbejde	21
3.2.1	Smeltepunktsbestemmelse	21
3.2.2	Kemiske data	22
4	Konklusion	23
	English summary	23
	Litteratur	24

A	Reagenser	25
A.1	Nukleofile reagenser	25
A.2	Elektrofile reagenser	25
B	Aktiverende/deaktiverende funktionelle grupper	26
B.1	<i>Aktiverende</i> grupper	26
B.2	<i>Deaktiverende</i> grupper	26
C	Paulings elektronegativitetsskema	27

Kapitel 1

Forord

Foreliggende dokument bør opfattes som et supplement til valgfaget Kemi B på VUC Hillerød. Opgaven er en individuel arbejdsopgave som har til formål at skabe en dybere og bredere forståelse, indenfor et selvvalgt område (se 1.1). Det er mit håb at jeg gennem udarbejdelsen af dette papir, vil erhverve mig en større forståelse på området, samt et bedre overblik.

Dokumentet kan synes at fremstå som værende på 27 sider. Man skal dog have i mente, at indrykninger, bilag samt illustrationer i diverse afsnit, kan optage væsentlige mængder plads. Jeg hilser dig hermed velkommen som læser af denne opgave. Fremstillet i L^AT_EX 2_ε¹.

J. Hostrup, Helsingør 2011

¹se <http://da.wikipedia.org/wiki/LaTeX> for info omkring L^AT_EX 2_ε.

1.1 Indledning

Kemi har altid fascineret mig. Siden jeg var en helt lille dreng, har jeg været betaget af ideen om, at stoffer kan bringes til at reagere med hinanden og danne nye forbindelser.

Indenfor den organiske kemi findes der en lang række forskellige reaktionstyper, hvor den jeg primært vil orientere dokumentet omkring er de såkaldte elektrofile, E_S , og nukleofile, N_S , substitutionsmekanismer.

Jeg vil gennem opgaven komme nærmere ind på de mekanismer som forekommer, når stoffer bringes til at reagere med hinanden. Jeg vil særligt lægge vægt på at beskrive de mekanismer der foregår under fremstillingen af syntetiske stoffer, herunder specifikt for stoffet *2,4-dibromobenzoesyre*. Jeg vil samtidig undersøge hvilken indflydelse forskellige substituent har på et aromatisk molekyle, samt hvordan den videre substitution påvirkes af allerede indførte atomer eller atomgrupper.

Dokumentet vil være af overordnet teoretisk karakter da jeg under tilblivelsen ikke havde adgang til et egentligt laboratorium. Og da de involverede stoffer udgør en væsentlig sundhedsrisiko, ser jeg det ikke for muligt at fremstille i hjemmet.

1.2 Opgavestruktur

Til opgaven hører naturligvis en opgaveformulering som er blevet udfærdiget af den lærer jeg skriver hos (ASJ). Nedenfor beskrives denne opgave formulering, samt hvilke dele af dokumentet der refererer til de enkelte områder.

Opgaven indeholder ligeledes bilag (mærket **A**, **B**, og **C**), som kan tjene til formål at give læseren mere overblik.

Opgaveformulering

- **Område:** Organisk kemi - Elektrofile og nukleofile substitutionsreaktioner
- **Eksaminator:** ASJ, Anker Steen Jørgensen

Redegør for principperne i elektrofile og nukleofile aromatiske substitutionsreaktioner (2.2), og kom herunder ind på hvilke substituent der kan virke aktiverende/deaktiverende på den videre substitution (se afsnit 2.1.2). Redegør ligeledes for, hvornår man kan forvente substitution i hhv. ortho- meta- eller para-positionen (se afsnit 2.1.2) se evt. bilag B.

*Opgaven skal ligeledes indeholde forslag til syntese af **2,4-dibromobenzoesyre** ud fra anilin (**1-aminobenzen**) og frit valgte reagenser (se kapitel 3). Diskutér valg af din syntesevej samt detaljeret beskrivelse af syntesemetode for de enkelte syntesetrin (se afsnit 3.1). Afslut med en omtale af metoder til at karakterisere renhed (3.2) og fysisk/kemiske egenskaber for slutproduktet (se 3.2.2).*

Litteraturfortegnelse over det anvendte materiale findes i kapitel 4. Systemet fungerer på en sådan måde, at læseren bliver gjort opmærksom på muligheden for at fordybe sig yderligere indenfor en specifik kategori, gennem en reference til bogen i omtale (mærket med "[]"), samt sidetal for det omtalte. Jeg har konsekvent undladt at lave direkte citater af nogen.

Kapitel 2

Aromatisk substitution

2.1 Indledende teori

En tysk kemiker ved navn Paul Walden arbejdede i mange år indenfor stereokemi hvor han gjorde nogle ganske væsentlige opdagelser. Under det 11 år lange forløb som tilblivelsen af bogen ”Handbook of stereochemistry” (1894) tog, fandt han ud af at det var muligt at omdanne et højredrejende molekyle, (+)-æblesyre, til det modsatte venstredrejende molekyle, (-)-æblesyre, for så igen at kunne omdanne dem til udgangsstofferne.

Mekanismen er ligeledes en optisk kredsproces og betegnes en ”Walden omlejring” [AUO, p.154].

I mange år herskede der stor uenighed omkring virkemåden for denne proces, men i dag har kemikere fundet frem til at der er tale om en såkaldt *nukleofil substitution* af 2. orden, også betegnet; S_N2 , hvor S betyder ”substitution” og N betyder ”nucleophilic”. (Se afsnit 2.2.1).

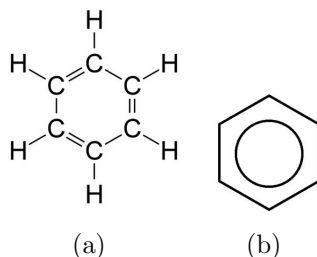
Den nukleofile substitutionsproces (*nucleus* = ”kerne”) foregår ved at en *kerne-elskende* negativ ion erstatter et atom eller en atomgruppe i et molekyle, hvorimod den elektrofile substitution involverer en *elektron-elskende* positiv ion, som ønsker at *acceptere* en elektron. Dette vil blive omtalt mere præcist i afsnit 2.2 .

I afsnit 2.2.1 har jeg valgt at benytte alifatiske forbindelser fremfor aromatisk som eksempel på den nukleofile mekanisme (den aromatiske proces dækkes i afsnit 2.2.1.3). Derved ses det mere tydeligt hvordan mekanismen forløber. Processen for nukleofil substitution i alifatiske systemer er stort set analog med den man ser for homocycliske aromatiske forbindelser. En generel regel siger dog; at reaktioner af typen S_N2 ikke kan finde sted på et sp^2 -hybridiseret carbonatom, som det man støder på i aromatiske cycloforbindelser, da nukleofilen i så fald skulle kunne ’hoppe’ ind i ringen, og på en eller anden mærkværdig måde forvride σ -bindingerne mellem carbonatomerne (se evt. [Clay, p.589]).

2.1.1 Benzen

I dette afsnit vil jeg afdække nogle ganske væsentlige egenskaber for benzenmolekylet. Grunden til dette, er dels for at give læseren et mere nuanceret billede af hvordan reaktiviteten i molekylet hænger sammen med dets elektronfordeling, men ligeledes for at skabe et visuelt billede af molekylets steriske¹ opbygning. Derved håber jeg det vil blive lettere for folk uden forudgående kendskab til kemi, at sætte sig bedre ind i de emner der herefter vil blive omtalt.

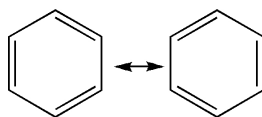
Benzenmolekylet består af en seksleddet ring af carbonatomer, hvor der til hvert carbonatom er knyttet et hydrogenatom;



Figur 2.1: Eksempler på grafisk afbildning af benzenmolekylet.

På fig. (b) ses i midten en sluttet cirkel. Denne cirkel beskriver de elektronskyer der befinder sig på hver side af det plane carbonskelet. Disse skyer benævnes π -skyer, og er et resultat af sammensmeltningen af de for hvert carbonatom eksisterende sp^2 -orbitaler. Det er disse π -elektroner der normalt deltager i substitutionsreaktioner. Elektronerne siges også at være *delokaliserede* fordi de farer rundt og ikke tilhører noget bestemt atom. 2 elektroner i samme orbital har altid modsat elektronspin af hinanden (hhv. blå og rød orbital i fig. 2.3). Bindingerne mellem carbonatomerne kaldes σ -bindinger, og disse er den stærkeste type kovalente (elektronparbinding) der eksisterer.

Benzenmolekylet ses sommetider gengivet ved den såkaldte *Kekule-struktur*;

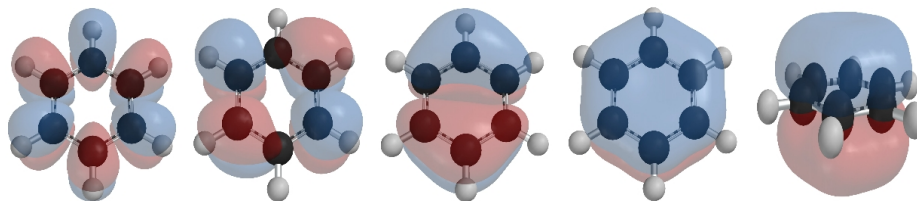


Figur 2.2: Resonansstruktur for benzen.

Ovenstående grafik må dog ikke tolkes som om at benzen forekommer i 2 forskellige former, men derimod eksisterer som en mellemting af de to [AUO, p. 270]. Fænomenet benævnes *resonans* og er meget typisk indenfor organisk kemi, når man skal beskrive en reaktion mellem forbindelser.

Jeg har forsøgt at visualisere sammensmeltningen af orbitalerne i fig. 2.3 på næste side.

¹Sterisk = Rumlig



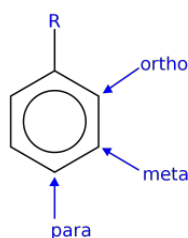
Figur 2.3: Sammensmeltningen af p -orbitalerne i benzen.

Forbindelsen får derfor grundet disse π -skyer, den særligt stabile struktur der netop gør sig gældende for benzen. Det kan sammenlignes med et lignende fænomen indenfor kemien, nemlig den såkaldte *octet-regel*, som gør ædelgasserne i hovedgruppe 8 næsten fuldstændig inerte.

Benzen er ligeledes et forholdsvist ikke-reaktivt molekyle, hvilket skyldes den i molekylet fremherskende delokalisering. De nærmere egenskaber vedrørende reaktiviteten vil blive nærmere omtalt i afsnit 2.2.

2.1.2 Den dirigerende effekt

I benzenringen udgør carbonatomerne som tidligere nævnt en ring. Hvis man tager udgangspunkt i det øverste carbonatom i ringen, og bevæger sig i urets retning, støder man således på et nyt carbonatom.



Figur 2.4: *o*-, *m*- og *p*-positioner i en homocyclisk forbindelse

Ordet "*ortho*" kommer af græsk og betyder "*lige*" eller "*korrekt*", svarende til det vi på dansk kender fra geometriens verden som "*hosliggende*". "*Meta*" stammer ligeledes fra græsk og betyder "*efterfølgende*", og referer til et forinden nævnt element (i dette tilfælde "*ortho*"). [WIKI]

Benævnelsen "*para*" kommer næppe som nogen overraskelse, også fra græsk. Her er betydningen dog noget upassende. Ordet kan oversættes til den engelske glose "*beside*" som på dansk betyder "*ved siden af*". I virkeligheden burde den korrekte benævnelse være "*overfor*", men af uforklarlige grunde forholder det sig altså sådan.

"R" i fig. 2.4 refererer i dette tilfælde til et hvilket som helst atom eller atomgruppe som har en elektron *tiltrækkende* effekt på ringen. Vi kunne eksempelvis forestille os, at der var tale om et halogenatom som chlor, $^{35}_{17}\text{Cl}$, med en elektronegativitet på 3,16 jf. *Paulings skala* (se bilag C). Chloratomet vil således have en svag tilbøjelighed til at trække elektroner ud af ringens π -sky og hen imod sig selv. Da chlor som substituent er *o*-/*p*-dirigerende, vil en *elektrofil* substitution kunne forekomme i disse positioner. En videre substitution - omend chlor er svagt

deaktiverende - kan sagtens finde sted, men besværliggøres i takt med flere indførte halogenatomer. Dette skyldes, at de meget reaktionsvillige elektroner fra π -skyen bliver tiltrukket af det elektronegative chloratom, og der dannes en resonans i molekylet med svage partielle positive ladninger i *o*- og *p*-positionerne.

Andre substituenten har en særlig udpræget evne til at forstyrre benzenringens π -system; ved indførelse af den stærkt deaktiverende nitro-gruppe, $-\text{NO}_2$, deaktiveres benzenmolekylets evne til at optage elektrofile reagenser i *o*- og *p*-positionen, mens *m*-positionen ligeledes deaktiveres men dog ikke nær så meget. Nitro-gruppen har altså en større tilbøjelighed til at trække elektroner til sig, end tilfældet er med halogenerne. Man ser da også et godt eksempel på denne udvikling i reaktiviteten når man gennemfører nitreringen af hhv. mono-, di-, og trinitrobenzen;

- Mono-nitrobenzen kan fremstilles ved nitrering af benzen ved 60°C med en nitrerblanding bestående af 150 gram konc. svovlsyre (*d.* 1,84) og 100 gram konc. salpetersyre (*d.* 1,42), til 60 gram benzen.
- Dinitrobenzen kan fremstilles ved brug af en nitrerblanding bestående af 25 gram konc. svovlsyre (*d.* 1,84) og 15 gram konc. salpetersyre (*d.* 1,52) anbragt på et vandbad ved 100°C . 10 gram nitrobenzen tilsættes til nitrerblandingen over en periode på 30 minutter.
- Trinitrobenzen må fra et industrielt synspunkt fremstilles ad omveje, men en nitrering kan dog finde sted ved at behandle 60 gram benzen med en nitrerblanding fremstillet af 1 kg rygende svovlsyre og 500 gram salpetersyre (*d.* 1,52) i 1 dag ved 100°C , og 4 dage ved 110°C !

[Tenn, p.133-134]

Det ses således hurtigt hvor stor indflydelse en deaktiverende gruppe kan have på den videre substitution.

Der findes også eksempler på såkaldte aktiverende (donerende) grupper. Amino-gruppen som vi kommer til at se mere til senere, er et eksempel på en aktiverende gruppe. Nitrogenatomet har ifl. Paulings skala en elektronegativitet på 3,00, hvilket ikke er langt fra carbons værdi på 2,55. Amino-gruppen vil derfor kunne donere nogle af sine elektroner til benzenringen, hvilket bevirker en resonans i molekylet (se 2.11). Indførelsen af substituenten i dette molekyle vil således gennemføres betydeligt lettere.

Phenoler, som har en en OH-gruppe tilknyttet benzenringen, vil ligeledes være nemme at underkaste substitution, og en tommelfinger-regel i denne forbindelse siger at; stærkt aktiverende grupper stort set altid dirigerer i *ortho*-/*para*-position, hvorimod de deaktiverende dirigerer i *meta*-positionen. (Se bilag C for liste over funktionelle grupper)

2.1.2.1 Sterisk hindring

Visse funktionelle grupper udøver en særlig elektronfrastødende kraft på nye substituenten. F.eks. er amino-gruppen en forholdsvis lille gruppe, og den steriske hindring herfra er ikke særlig stor. Ved substitution af anilin vil man således ofte få et større afkast af *ortho*-forbindelsen end *para*-forbindelsen. Der er to grunde til at dette er tilfældet; den åbenlyse forklaring skal findes ved, at der er 2 *ortho*-positioner, og kun 1 *para*-position. Den anden forklaring beror på at den funktionelle gruppe optager så meget plads, at den elektrofile reagens ikke kan komme til i f.eks. *ortho*-positionen. Som resultat vil elektrofilen søge at sætte sig i *para*-positionen.

Denne effekt kan være lige så nyttig som irriterende. Man kan udnytte fænomenet positivt hvis man ønsker substitution i en bestemt retning, men man kan også komme ud for at det besværliggør et specifikt ønske om placeringen af substituenten.

2.2 Substitutionstyper

I organisk kemi findes der talrige måder hvorpå stoffer kan bringes til at reagere med hinanden. I dette dokument vil jeg udelukkende fokusere på de såkaldte *substitutions reaktioner*, hvor et atom eller en atomgruppe i et molekyle udskiftes med et andet atom eller atomgruppe. Måden hvorpå disse reaktioner forløber, afhænger af forsøgsbetingelserne og typen af *substituent* og *substrat*. Man taler i denne sammenhæng om hhv. *elektrofil substitution*, S_E , og *nukleofil substitution*, S_N . Jeg vil i de følgende afsnit beskrive de to forskellige mekanismer, og vise hvordan de kan anvendes.

2.2.1 Nukleofil substitution

I dette afsnit vil jeg komme ind på såvel aromatisk som alifatisk nukleofil substitution. Grunden til at jeg starter med at vise mekanismen for de alifatiske forbindelsers vedkommende, er for at give et bedre overblik over reaktionen. Jeg vil efterfølgende gennem et eksempel vise hvordan den nukleofile reaktion finder sted i en aromatisk forbindelse, ved at betragte den såkaldte Gattermann reaktion, som blev opdaget af den tyske kemiker Ludwid Gatterman [WIKI].

2.2.1.1 S_N1 , unimolekylær

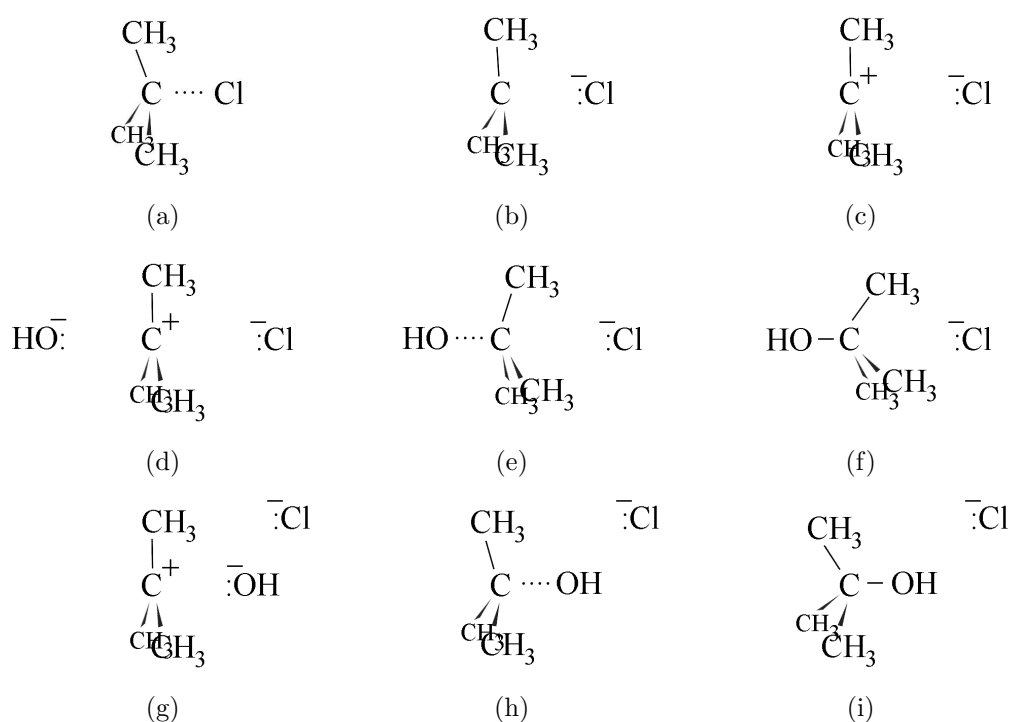
Den første reaktionsmekanisme jeg vil omtale er den sådaldte *unimolekylære* nukleofile substitution. At den er ”uni-molekylær” betyder egentlig blot, at den reaktion der fører til den egentlige nukleofile substitution, foranlediges af et enkelt molekyles evne til at dissociere under dannelse af modsat ladede ioner. Der foreligger således en ligevægt for denne reaktion;



Reaktionen vil være stærkt forskudt imod venstre idet mekanismen fra venstre mod højre, er meget langsom (hastighedsbestemmende), hvorimod den modsatte reaktion, fra højre mod venstre, er meget hurtig.

I et molekyle som f.eks. 2-chlor-2-trimethylpropan, $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$, forekommer der et tertiært carbonatom, hvortil den udgående gruppe er bundet. Molekylet er ikke umiddelbart disponeret overfor et nukleofilt angreb grundet den steriske hindring (omtalt i afsnit. ??), men som vi så i reaktionsligningen ovenfor, kan stoffet imidlertid dissociere og fraspalte sit chloratom, hvorved der dannes en særligt stabil carboniumion (grundet elektronfordelingen i molekylet) og en negativt ladet chloridion. Reaktionen er normalt begunstiget når der arbejdes i et polært opløsningsmiddel som f.eks. vand, og de polariserede vandmolekyler vil således kunne reagere med carboniumionen under dannelse af en binding til vandets oxygenatom. Carboniumionen modtager en elektron fra vandets oxygen hvorved der dannes en oxoniumion, som så igen kan reagere videre med et nyt vandmolekyle og danne en hydroxidion.

Nedenfor ses en grafisk repræsentation af forløbet i en vandig opløsning af en stærk base.



Figur 2.5: S_N1 -Mekanismen

I fig. a-b-c ses den egentlige S_N1 -mekanisme.

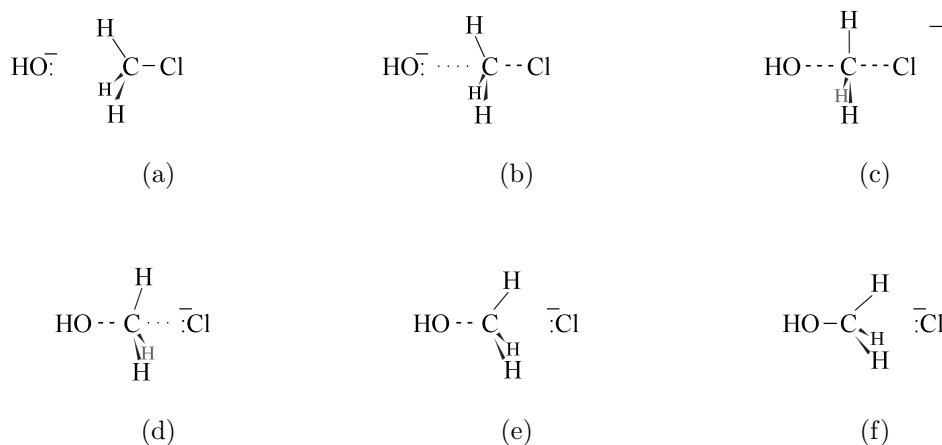
Produktet(erne) ved en sådan reaktion er ofte en racemisk blanding bestående af 50% med samme steriske konformation som udgangssubstratet, og 50% på inverteret form. Dette skyldes at det nukleofile reagens i en S_N1 -reaktion kan angribe den sekundære eller tertiære carboniumion fra begge retninger (se hhv. fig. d-e-f og g-h-i).

Denne type reaktion benævnes blandt kemikere ofte *dissocierings-mekanismen*.

2.2.1.2 S_N2 , bimolekylær

Nukleofil substitution kan også ske af 2. orden. Dette er den mest hyppigt forekommende nukleofile reaktionsstype. At reaktionen er af 2. orden, betyder blot at begge de involverede atomer eller molekyler, bidrager til den hastighedsbestemmende faktor i reaktionen. Processen forløber i et enkelt trin som foregår meget hurtigt, og en molekylinversion finder samtidig sted. Denne "inversion" af molekylet bevirker, at den steriske opbygning af molekylet ændrer sig på en sådan måde, at det nukleofile reagens tilkobles molekylet på den modsatte side af den gamle substituent ("*udgående gruppe*").

Vi kan betragte følgende reaktion mellem den nukleofile reagens, :OH^- , hydroxylionen, og "methyl-carbonatomet i alkylhalogenidet **chlormethan**;

Figur 2.6: S_N2 -Mekanismen

Vi ser i fig. (a-b) hvordan hydroxidionen nærmer sig det partielt positivt ladede carbonatom i chlormethan, og starter på at danne en binding. I fig. (c) fås det såkaldte *aktiverede kompleks*, som har den egenskab, at bindingerne til hhv. hydroxylionen og chloratomet eksisterer 'delvist' på samme tid. Dette fænomen betegnes undertiden også som "*molekyl-inversion*" [AUO, p.158], og viser at både nukleofil såvel som udgående gruppe, i dette eksakte øjeblik, begge er partielt negativt ladede. Bindingen mellem carbon og chlor svækkes efterhånden tilstrækkelig meget (d), hvorved det bliver muligt for chloratomet at trække sin delte elektron til sig. Herved udgår chlor fra molekylet som "*udgående gruppe*", og får en negativ ladning (e). Chlor er således blevet substitueret af hydroxylionen, og stoffet **methan-1-ol** er blevet dannet.

Det er dog langt fra altid, at en sådan reaktion kan forløbe så enkelt. Når man i den sammenhæng skal undersøge hvorvidt en reaktion er mulig, ser man på den steriske opbygning af det molekyle man ønsker at underkaste en nukleofil substitution. I et molekyle som **ethylchlorid**, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$, vil der således være betydeligt større sterisk hindring, end tilfældet var i eksemplet med chlormethan fra før. Dette skyldes, at den nukleofile reagens vil have svært ved at komme ind til det carbonatom (som nu er primært) som den udgående gruppe er bundet til. Med andre ord besværliggøres denne mekanisme for carbonatomer i rækkefølgen; *methyl*-C-atom, *primært*-C-atom, *sekundært*-C-atom, og med et; *tertiært*-C-atom, vil der ikke kunne forekomme en S_N2 -reaktion!

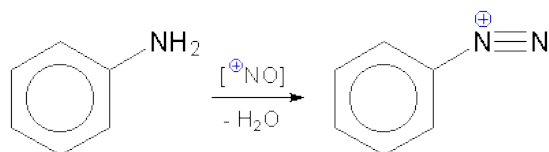
Vi ved nu, at hastigheden hvormed en S_N2 mekanisme forløber, er direkte forbundet med hvilken type carbonatom vores molekyle indeholder. At reaktionen mht. S_N2 mekanismen ikke ville virke for et tertiært carbonatom, stemmer meget godt overens med, at den nukleofile reagens ikke kan få adgang til det carbonatom som binder den udgående gruppe, da alle dets valenselektroner bruges på at danne bindinger til hhv. $-\text{CH}_3$ -grupperne og halogenatomet.

2.2.1.3 Sandmeyer reaktionen

Denne reaktionsmekanisme indtager en særlig plads under dette emne. Den blev opdaget i 1884 af den sveiziske kemiker Traugott Sandmeyer [WIKI]. Reaktionen er en kombination af *aromatisk elektrofil og nukleofil substitution*, og er således en smule anderledes til forskel fra de førnævnte processer.

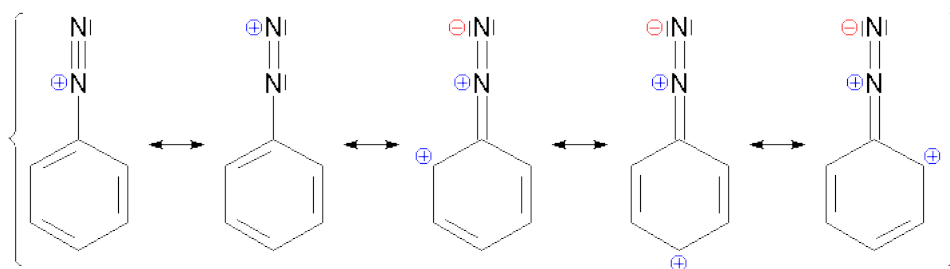
Processen indebærer en reaktion mellem **salpetersyring**, HONO og en mineralsyre som f.eks. **hydrogenchlorid**, HCl , som danner den positive nitrosyliumion, NO^+ . Nitrosyliumionen reagerer herefter (som elektrofil) videre med den aromatiske amin. Reaktionen betinger imidlertid at den udføres ved max. 5°C , da den positive ladning i ringen således fordeles jf. resonansmekanismen i **anilin** (se fig. 2.11). Herefter er benzendiazoniumionen tilgængelig for nukleofil substitution med en negativ ion som kan dannes ved tilsætning af et salt som eksempelvis **kobber(I)klorid** e.l.

Nedenfor ses det hvordan reaktionen forløber i praksis;



Figur 2.7: Diazotering af 1-aminobenzen.

Under diazoteringen opstår der følgende resonans i molekylet. Bemærk at det yderste nitrogen i nitrogenterminalen også har en positiv ladning;



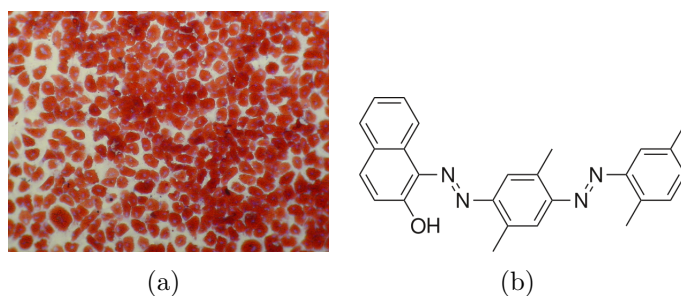
Figur 2.8: Resonans i diazoniumionen.

Vi ser altså jf. fig. 2.8 at den dannede diazo-gruppe er elektrontiltrækkende. Samtidig er gruppen *ortho-/para*-dirigerende, hvilket letter den nukleofile substitution i disse positioner. Dog vil der være størst tilbøjelighed for sammenkobling på nitrogenterminalen, eftersom nitrogen er et mere elektronegativt stof end carbon. På nitrogenatom med negativ ladning kan man bl.a. indføre substituenten som; HO^- , F^- , Cl^- , Br^- , og I^- , samt lignende nukleofiler. Herved

udskiftes således hele azo-gruppen med nukleofilen.

Hvis vi for et kort øjeblik ser bort fra resonansen i benzenringen, vil nitrogenatomet grundet sit lone-pair, have tilbøjelighed til at antage en svagt negativ ladning. Dette partielt negativt ladede nitrogenatom, vil således kunne danne en binding til det partielt positivt ladede nitrogenatom i nitrosylionen. Imellem de to nitrogenatomer skabes der en dobbeltbinding hvorved diazoniumionen dannes under fraspaltning af vand.

Det er med diazoniumionen således muligt at danne en såkaldt *koblings-reaktion*² med en anden aromatisk forbindelse som f.eks. **phenol** eller **anilin**. Det er bl.a. denne metode man bruger til fremstilling af de vigtige fedtopløselige azo-farvestoffer som bruges indenfor biokemien til farvning af bl.a. celler;



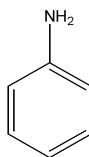
Figur 2.9: Azo-farvestoffet "*Oil Red O*"

Diazoforbindelser kan kendes på dobbeltbindingen mellem nitrogenatomerne, og disse forbindelser har desuden den uheldige egenskab, at de ofte er eksplosive i tør tilstand. Man undlader som en god regel at isolere den egentlige forbindelse fra reaktionen.

²Selve koblings-reaktionen er dog en elektrofil substitution.

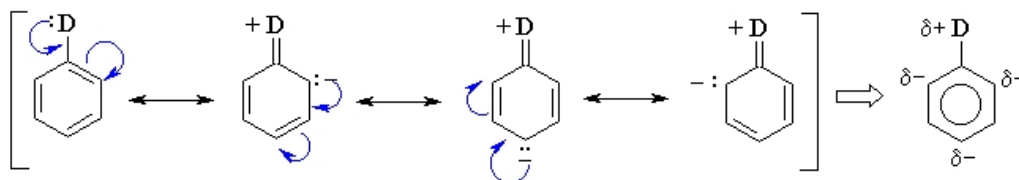
2.2.2 Elektrofil substitution

Hvis vi tager udgangspunkt i det aromatiske stof; *1-aminobenzen*, også almindeligt kendt som *anilin*, ser vi, at der i virkeligheden blot er tale om en benzenring, med en tilknyttet *substituent*, nemlig NH_2 ;



Figur 2.10: 1-Aminobenzen.

Elektronfordelingen i molekylet minder meget om den i fig. 2.3 viste for benzen. Amino-gruppen har den effekt på benzenkernen, at den *adderer* elektroner til det i forvejen delokaliserede elektronsystem, hvorved en ny type resonans forekommer;



Figur 2.11: Resonans i anilinmolekylet.

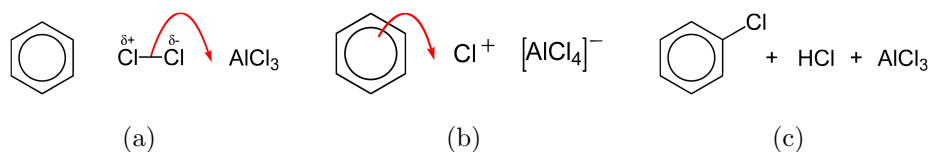
Det ses altså, at amino-gruppen donerer sit "*lone-pair*" til carbonatomet i 1-positionen. Da elektronfordelingen i molekylet i forvejen er stabiliseret jf. π -skyen, vil carbonatomet så at sige, "kaste" elektronerne over på det næste carbonatom. Der er imidlertid ikke tilfældigt hvor dette lone-pair bliver smidt hen! Fordi amino-gruppen er *stærkt aktiverende/elektron donerende* i *ortho-/para*-positionen, vil de partielt negativt ladede områder fordele sig således, at carbanionen, R_3C^+ , optræder i netop denne orientering relativt til amino gruppen. Molekylet bliver således disponeret overfor et elektrofilt angreb i disse positioner.

Jeg vil på næste side benytte lejligheden til at vise et eksempel på en simpel halogenering af alininmolekylet med chlor.

2.2.2.1 Halogenering

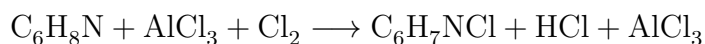
Som vi så i fig. 2.11 jf. resonansen i anilin, opstår der partielt negativt ladede carbanioner i *o*- og *p*-positionen, og vi kunne således tænke os, at en elektrofil substitution med en Cl^+ -ion ville være at foretrække. Denne reaktion kræver imidlertid alt for stor energi, og vi er derfor nødt til at anvende en katalysator for at sænke energibarrieren. Dette gøres ved at anvende en ionforbindelse som eksempelvis aluminium(III)chlorid, AlCl_3 . Tricket er, at aluminiumatomet i forbindelsen ikke opfylder octet-reglen, da chloratomerne hver især kun tildeler aluminium én elektron hver. Herved er aluminium i underskud med 2 elektroner, som den vil gå langt for at skaffe. Når der så er et chlormolekyle, Cl_2 , i nærheden af forbindelsen, vil der skabes en dipol i dette, hvorved der dannes en δ^- og en δ^+ ende. Benzenringens π -sky vil desuden bidrage til skabelsen af denne dipol i chlormolekylet, jo tættere de kommer hinanden.

Når den positive ende af chlormolekylet kommer tæt nok på amino-gruppens resonerende elektronpar, vil den ene elektron overføres til det delvist positive chloratom, og bindingen til det andet chloratom brydes. Det negative chloratom forener sig således med aluminiumforbindelsen. Samtidig brydes bindingen til det hydrogenatom som blev frigivet fra benzenringen (ikke vist i grafikken), og den derved dannede positive hydroniumion forener sig således med chloratomet i AlCl_4^- og danner HCl -gas. Katalysatoren gendannes således som sidste led i processen.

Figur 2.12: S_E , katalyseret aromatisk halogenering

Man kan således let beregne den fornødne stofmængde Cl_2 , alt afhængigt af hvor mange substitutenter man ønsker indført i ringen.

Bruttoprocessen for reaktionen kan skrives som;



Ovenstående reaktionsligning bør dog kun tjene som retningsgivende, da man altid ender med at have en blanding af produkter (se afsnit 3.1.4 i kapitel 3).

2.2.3 Opsummering mekanismer

Jeg vil kort sammenfatte de vigtigste punkter for hver enkelt mekanisme;

Nukleofil substitution

- Nukleofiler er rige på elektroner, og kan donerer deres elektroner/elektronpar
- Nukleofiler er negative
- En stærk base, er oftest en god nukleofil
- Nukleofiler anvendes særligt ved fremstilling af alkoholer, ethere, aminer og alkyhalogenider
- S_N2 -reaktioner fører altid til en molekyl-inversion
- Nukleofilen sætter sig altid på den modsatte side af den udgående gruppe
- Reaktionen i vandige opløsninger er oftest S_N2 -reaktioner

Elektrofil substitution

- Elektrofiler er fattige på elektroner, og kan derfor agere som elektron-acceptorer
- Elektrofiler er positive (eller δ^+)
- Lewis-syre (anti-baser) er oftest gode elektrofiler
- Et carbonatom med positiv ladning i et molekyle, kan betragtes som en elektrofil
- Nitring, halogenering, sulfonering og alkylering er alle eksempler på elektrofil substitution

Kapitel 3

Organisk syntese

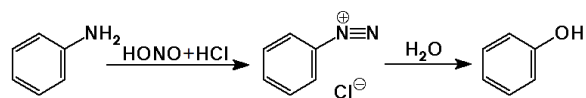
Dette kapitel vil omhandle fremstillingen af stoffet 2,4-Dibromobenzoesyre ud fra Phenylamin. Jeg vil efter bedste evne forsøge at redegøre for de enkelte trin gennem processen, samt anvende figurer fremstillet i programmet MarvinSketch™.

3.1 2,4-Dibromobenzoesyre

(Teoretisk gennemgang af syntesen)

3.1.1 1. trin - *Diazotering*

Til at starte med må vi skille os af med amin-gruppen. Dette er vi tvunget til eftersom vi senere i syntesen skal gøre brug af en "Friedel-Crafts" reaktion. Friedel-Crafts' syntese virker nemlig ikke på arylhalogenider som f.eks. chlorbenzen [AUO, p.165]. For at gøre amin-gruppen tilgængelig for manipulation, vil jeg først udføre en Sandmeyer reaktion (omtalt i kap. 2 afs. 2.2.1.3). Reaktionen består i at reagere phenylaminen med en blanding af **salpetersyrning**¹ og **hydrogenchlorid** under nedkøling på isbad, for at opretholde en temperatur på 0-5°C. Reaktionen vil forløbe under fraspaltning af vand, og dannelse af **diazoniumchlorid** i opløsning.



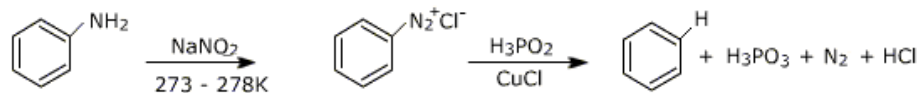
Figur 3.1: Dannelsen af diazoniumionen.

3.1.2 2. trin - *Deaminering*

Da diazoniumionen kun er stabil ved lave temperaturer, kan vi udnytte dette til at skille os af med den dannede nitrogenerminal. Til opløsningen tilsættes nu en mængde **hypophosphorsyrning** og blandingen tages af isbaddet. Ved forsigtig opvarmning vil diazoniumionen dekomponere under dannelse af frit nitrogen, og der er således dannet **benzen**. Hypophosphorsyrlingen bliver reduceret til **phosphorsyrning**, H₃PO₃. Herefter er vi godt hjulpet da vi nu kan indføre en - til

¹Salpetersyrning findes kun i opløsning og er ustabil. Den fremstilles ofte '*in situ*' af et nitritsalt (ex. NaNO₂)

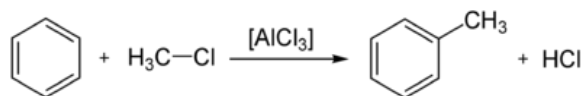
vores formål - passende gruppe. Blandingen hældes på en skilletragt, og der tilsættes en smule **natriumchlorid** for at ændre vandets densitet således at benzenfasen flyder øverst. Syrerester fjernes ved at tilsætte lidt bikarbonat til reaktionsblandingen og efterfølgende omrystning (pas på overtryk!). En oprensning af benzenen kan efter adskillelse eventuelt udføres gennem destillation forud for næste trin.



Figur 3.2: Deaminering.

3.1.3 3. trin - Alkylering

Det næste trin involverer den såkaldte "Friedel-Crafts" syntese. Man siger i denne sammenhæng at man *alkylerer* forbindelsen. Jeg vil nemlig gerne have indsat en methyl-gruppe på min benzenkerne, da jeg derved får en svagt *ortho-/para*-derigerende gruppe. Det absolut vigtigste udgangspunkt for valget af denne reagens, er at Me-gruppen senere kan oxideres til en carboxylsyre-gruppe. Alkyl-gruppen har dog den ulempe, at den kan øge risikoen for en polysubstitution under alkyleringen. For at undgå dette vælger jeg at arbejde med et overskud af benzen. Friedel-Crafts reaktionen forløber ved at man reagerer benzen med **methylchlorid** i nærværelse af en katalysator som eksempelvis **aluminium(III)chlorid**. Katalysatoren reagerer så med alkyhalogenidet (**methylchlorid**) under dannelse af AlCl_4^- og et alkylradikal; $\text{CH}_3\cdot$. Me-radikalet angriber således benzenkernen ved en elektrofil substitutionsmekanisme. Katalysatoren gendannes efter reaktion med det frigjorte hydrogenatom fra ringen, og HCl-gas bliver ligeledes dannet. Det er meget vigtigt at reaktionen foregår under vandfrie betingelser af hensyn til katalysatoren.



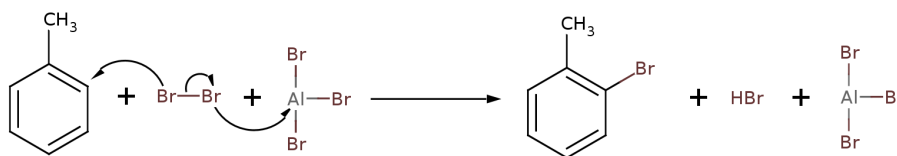
Figur 3.3: Friedel-Crafts' alkylering.

3.1.4 4. trin - Bromering

Bromeringsmekanismen er stort set analog med mekanismen for alkylering. Dog dannes der ikke et radikal ved denne reaktion, men istedet den stærke elektrofil; Br^+ . Her vil der i stedet blive dannet HBr-gas. Vores svagt *o-/p*-derigerende Me-gruppe vil hjælpe os med at få anbragt halogenatomerne på de rigtige steder i ringen. Vi behøver ikke at tænke på sterisk hindring i denne sammenhæng, da hydrogenatomerne på Me-gruppen ikke er store nok til at skærme af for 2-positionen. Til reaktionen benytter jeg **aluminium(III)bromid** som katalysator under indvirkning af Br_2 -gas. Der skabes en dipol i brommolekylet (se evt. afsnit 2.2.2.1) og den partielt positive del danner en elektrofil Br^+ reagens. Denne reagerer således videre med methylbenzenen, og en racemisk² blanding af de to mulige produkter vil blive dannet. Dog

²Racemisk = En blanding bestående af isomere stoffer, i dette tilfælde *o*- og *p*-forbindelse.

med *ortho*-forbindelsen som den dominerende (*o*-60%, *p*-35%, *m*-5% [Clay, p.561]). Det smarte her er, at *p*-bromotoluen har et smeltepunkt på 28,5°C, hvorimod *o*-bromotoluen har et på -27,8°C. Man kan således meget nemt adskille de to isomere ved udfrysning og kold filtrering på en Buchner-tragt med sug. Ved at gentage processen på *p*-forbindelsen vil substitutionen finde sted i *ortho*-positionen. Der arbejdes igen med et overskud af substratet for at undgå substitution i 6-positionen. Nu har vi teoretisk set vores bromatomer hvor vi vil have dem. Det dannede stof benævnes: 2,4-bromotoluen.



Figur 3.4: o-bromomethylbenzen.

3.1.5 5. trin - *Oxidation*

Den sidste vi mangler nu, er at omdanne vores methyl-gruppe til en carboxylsyre-gruppe. Dette gøres ved at oxidere forbindelsen med **kaliumpermanganat** gjort basisk med lidt **natriumhydroxid** ved 100-120°C. Reaktionen kan med fordel udføres under tilbagesvaling for at sikre en fuldstændig oxidation. Uanset hvilken alkyl-gruppe der er bundet til benzenringen, vil alkynet blive oxideret til en COOH-gruppe.

Efter et par timer tilsættes der en mindre mængde fortyndet svovlsyre, hvorved den under oxidationen dannede -COO⁻ gruppe vil optage en hydron og danne carboxylsyre-gruppen.

3.2 Analytisk arbejde

Når man som i dette tilfælde arbejder med at syntetisere et stof gennem flere trin, er det ofte en fordel at udføre en oprensning på mellemproduktet når dette er isolerbart. På den måde, er man sikker på at få det størst mulige afkast af det færdige råprodukt. Metoder som omkrystallisering og destillation samt neutralisering af overskydende syre-base rester fra tidligere trin i syntesen, kan med fordel anvendes på mellemprodukterne. Sommetider vil man støde på organiske forbindelser med meget høje kogepunkter, som umiddelbart gør dem vanskelige at oprense. Vacuumdestillation (evt. moleculardestillation.³) er således en mulighed, da kogepunktet herved sænkes betydeligt. Faste hygroskopiske stoffer kan med fordel befris fra vand ved tørring i en exsiccator med et vandsugende middel som eksempelvis **calciumchlorid**. For særligt udpræget hygroskopiske forbindelser anvender man undertiden det meget kraftigt vandsugende middel; **phosphorpentoxid**, P_2O_5 . Også ved tørring kan vacuum være en fordel, da tørringshastigheden derved forøges betydeligt. Tørringen er en vigtig del af syntesen, da et produkt som indeholder væsker (vand, opløsningsmiddel o.l.) eventuelt kan føre til et misvisende smeltepunkt når man ønsker at bestemme renheden.

3.2.1 Smeltepunktsbestemmelse

Til at bestemme renheden af den dannede forbindelse, har vi brug for at vide nogle ting om stoffet. Ved at slå stoffet op i en tabel får vi følgende data for forbindelsen;

Stof	Formel	Molekylvægt	smp. (°C)
2,4-Dibromobenzoe syre	$C_7H_4Br_2O_2$	279,94 g./mol	174 (S)

Vi bemærker at der ved smeltepunktet står et (S) i parentes. Dette betyder at stoffet sublimerer ved 174°C. Sublimation er et udtryk for at forbindelsen kan gå direkte fra fast form til gasformig. Vi kender også dette fænomen fra grundstoffet iod.

Man anskaffer således noget 2,4-dibromobenzoe syre - *til analyse* - og kan med dette som reference til det fremstillede produkt, lave en såkaldt smeltepunktbestemmelse. En prøve af hhv. det syntetiserede stof og det anskaffede placeres i et kapillærrør til smeltepunktsbestemmelse. Hvis produkternes smeltepunkt (i dette tilfælde sublimationspunktet) afviger med mere end 1 grad, er der tale om urenheder som bør fjernes.

En anden og meget ofte anvendt metode blandt syntese-kemikere til bestemmelse af en organisk forbindelses renhed, er den såkaldte TLC⁴. Denne metode beror på at man opløser stoffet til analyse i en blanding af passende opløsningsmidler, ofte bestående af en hexan-propanon blanding i forholdet 3:1.

Ideen bag TLC er den, at man har en *mobil fase*, som i dette tilfælde er opløsningsmidlet, samt en *stationær fase* som udgør overfladen på det der kaldes en TLC-plade. TLC-pladerne kan købes, men fremstillingen af disse er meget simpel. Jeg vil dog ikke omtale fremstillingen af dem her.

Man opløser lidt af sin organiske forbindelse i en smule af den førømtalte hexan-propanon blanding. Herefter tegner man forsigtigt en streg (MED BLYANT!) ca. 1 cm fra enden af

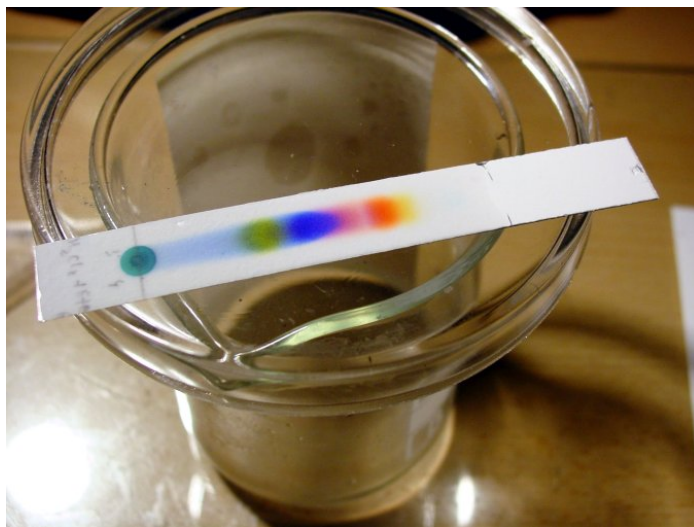
³Destillation i meget højt vacuum

⁴TLC = *Tyndt-Lags-Chromatografi*

pladen. Med et kapilærrør opsuges en lille mængde af opløsningen, indeholdende den organiske forbindelse til analyse, og en lille dråbe 'duppes' på midten af blyantsstregen.

TLC-pladen med prøven anbringes i et bæger med bunden dækket af opløsningsmidlet. Opløsningsmidlet må dog ikke røre selve analysen. Man kan eventuelt fore bægerglasset med et filterpapir, for at sikre en jævn distribution af dampe i bægeret, og dermed en mere korrekt aflæsning.

Når opløsningsmidlet er trukket næsten op til toppen af pladen, løftes denne ud af bægeret, og det iagttages evt. under kortbølget lys, hvorvidt der er tale om en langtrukket plet, eller i tilfælde af urenheder flere pletter.



Figur 3.5: Tyndtlagschromatografi.

3.2.2 Kemiske data

Til bestemmelse af stoffers fysiske og kemiske data, kan man gøre brug af spektroskopi, herunder adsorptions- og emissionsspektroskopi.

Jeg vil ikke komme nærmere ind på dette emne.

Kapitel 4

Konklusion

Jeg har igennem tilblivelsen af denne opgave fået svar på mange af de spørgsmål jeg havde omkring det valgte emne. Jeg har fundet ud af hvordan man udtænker en syntese til et stof, når blot man kender udgangsstoffet og slutproduktet. Jeg har desuden gennemgået teorien bag de forskellige substitutionsmekanismer, samt inddraget nogle eksempler, og derved fået mere kendskab til hvornår der er tale om hhv. nukleofil og elektrofil substitution.

Da syntesen er min første nogensinde, og da jeg meget beklageligt ikke havde adgang til det fornødne apparatur samt laboratorium, vil der utvivlsomt være steder i syntesen, som er besværlige at udføre hvis ikke umulige. Et bedre resultat kunne med sikkerhed have været opnået gennem "trial-and-error" i et laboratorium.

Jeg er kommet godt inde omkring den derigerende effekt i aromatiske forbindelser, gennem en grundig gennemgang af elektroners virkemåde og distribution i disse. Yderligere fornemmer jeg selv at have haft et rimeligt overblik over strukturen af opgaven, samt referencerne til de forskellige emner undervejs.

English abstract

During the development of this document I have tried to answer as many questions regarding the electrophilic and nucleophilic substitution reactions as I possibly could. I have learned alot about the mechanisms by the drawing of various schematics representing the different types of reactions.

I find this specific area of chemistry especially interesting, because of the great diversity among molecules and they way they interact with each other. Even as a little kid I found chemistry very intriguing. So, when I got the oppurtunity to choose, I chose organic chemistry as subject.

During the assignment I have moved well beyond the syllabus, and the knowledge I have gained may very well come in handy throughout my further studies in chemistry.

During the study of this particular area in chemistry I have read English chemistry books as well and thereby extending my vocabulary regarding technical terms in organic chemistry.

This concludes the above assignment.

Litteratur

- [Clay] Clayden, Greeves, Warren and Wothers, *Organic Chemistry*,
©Oxford University Press, 2001 /ISBN: 0-19-850346-6
- [KDO] Christoffersen, Jørgen og Margaret - *Kemiske Data og Oversigter*,
1. Udgave /ISBN: 87-7749-347-8
- [Tenn] Davis, Tenney L. - *The Chemistry of Powder and Explosives*
/ISBN: 0913022-00-4
- [AKIII] Jensen, K. A. - *Organisk Kemi - Almen kemi III*,
1. Udgave, 4. Oplag /ISBN: 87-13-00935-4
- [AUO] Petersen, P. H. - *Almen, Uorganisk og Organisk kemi*,
7. Udgave, 1. Oplag /ISBN: 87-502-0963-9
- Internet adresser:
- [VTOC] William Reusch, *Virtual Textbook of Organic Chemistry*,
Michigan State University,
<http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/intro1.htm>
- [WIKI] Wikipedia, *The Free Encyclopedia*,
<http://en.wikipedia.org>
- [Carey] Francis A. Carey, *Organic Chemistry*, 4th ed.
©McGrawHill Companies,
<http://www.mhhe.com/physsci/chemistry/carey/student/olc/index.htm>
- [Rud] Eval Ruel Møller, *Video om diazotering*.
©Eval Rud Møller, 2008,
<http://net.biolyt.dk/docs/merit/kemi/Diazotering/>
- [Steven] "Steven" (yderligere info ikke tilgængeligt), *Video undervisning*.
<http://www.freelance-teacher.com/videos.htm>

Bilag A

Reagenser

Kilde: [KDO, p.71, tabel 39]

A.1 Nukleofile reagenser

	Reagens	Navn	Nukleofil effekt
1	Cl^-	Chloro	meget stærk
2	Br^-	Bromo	meget stærk
3	I^-	Iodo	meget stærk
4	HO^-	Hydroxyl	stærk
5	CN^-	Cyano	stærk
6	SH^-	Thio	svag
7	H_2PO_4^-	Phosphat	svag
8	R^-	Carbanion	svag
9	RCOO^-	Carboxyl	svag
10	H_2O	Vand	yderst svag

A.2 Elektrofile reagenser

	Reagens	Navn	Elektrofil effekt
1	Cl^+	Chlorkation	meget stærk
2	Br^+	Bromkation	meget stærk
3	I^+	Iodkation	meget stærk
4	H^+	Hydroniumion	stærk
5	R^+	Carboniumion	stærk
6	RCO^+	Acyliumion	svag
7	NO_2^+	Nitrylkation	svag
8	X	Radikaler	svag

- Polariserede molekyler som; Cl_2 , Br_2 og I_2

Bilag B

Aktiverende/deaktiverende funktionelle grupper

Dette bilag viser nogle funktionelle gruppers aktiverende/deaktiverende effekt, samt deres derigerende virkning.

B.1 *Aktiverende* grupper

	Stærk	Moderat	Svag
1	-NH ₂	-NHCOCH ₃	-CH ₃
2	-NHR	-NHCOR	-C ₂ H ₅
3	-NR ₂	-OCH ₃	-R
4	-OH	-OR	-C ₆ H ₅
5	-O ⁻		--

- Alle ovenstående grupper i tabel **B.1** er ortho/para-derigerende.

B.2 *Deaktiverende* grupper

	Stærk	Moderat	Svag
1	-NO ₂	-CN	-F
2	-NR ₃ ⁺	-SO ₃ H	-Cl
3	-CF ₃	-COOH	-Br
4	-CCl ₃	-COOR	—
5	—	-COH	—
6	—	-COR	—

- Alle ovenstående grupper i tabel **B.2** er meta-derigerende, med undtagelse af; F, Cl og Br. Disse er ortho/para-derigerende.

Bilag C

Paulings elektronegativitetsskema

Stof	Værdi	Stof	Værdi	Stof	Værdi	Stof	Værdi	Stof	Værdi	Stof	Værdi
F	3,98	Ru	2,20	Ni	1,91	Mn	1,55	Md	1,30	La	1,10
O	3,44	Pd	2,20	Si	1,90	Ti	1,54	No	1,30	Yb	1,10
Cl	3,16	Os	2,20	Cu	1,90	Ta	1,50	Pu	1,28	Ac	1,10
N	3,04	Ir	2,20	Tc	1,90	Pa	1,50	Lu	1,27	Ca	1,00
Kr	3,00	At	2,20	Re	1,90	U	1,38	Tm	1,25	Li	0,98
Br	2,96	P	2,19	Co	1,88	Sc	1,36	Er	1,24	Sr	0,95
I	2,66	As	2,18	Fe	1,83	Np	1,36	Ho	1,23	Na	0,93
Xe	2,60	Mo	2,16	Ga	1,81	Zr	1,33	Y	1,22	Ba	0,89
S	2,58	Te	2,10	In	1,78	Mg	1,31	Dy	1,22	Ra	0,89
C	2,55	Sb	2,05	Cd	1,69	Hf	1,30	Eu	1,20	K	0,82
Se	2,55	B	2,04	Cr	1,66	Th	1,30	Gd	1,20	Rb	0,82
Au	2,54	Bi	2,02	Zn	1,65	Am	1,30	Tb	1,20	Cs	0,79
W	2,36	Ge	2,01	V	1,63	Cm	1,30	Sm	1,17	Fr	0,70
Pb	2,33	Hg	2,00	Tl	1,62	Bk	1,30	Nd	1,14		
Pt	2,28	Po	2,00	Al	1,61	Cf	1,30	Pr	1,13		
Rh	2,28	Sn	1,96	Nb	1,60	Es	1,30	Pm	1,13		
H	2,20	Ag	1,93	Be	1,57	Fm	1,30	Ce	1,12		

Lavet af J.Hostrup, 2011