

## Wie attraktiv ist Brom als Schutzgruppe in der Aromatenchemie?

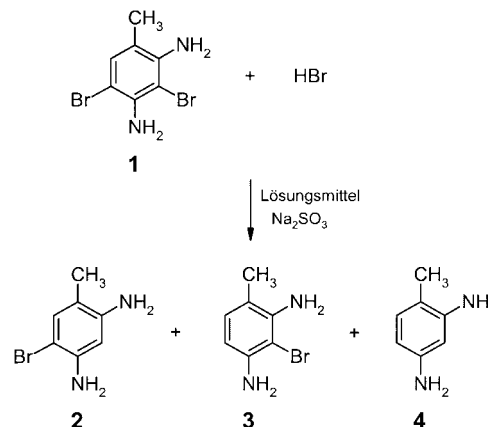
Franz Effenberger\*

Die Bromierung von Aromaten zählt zu den am längsten bekannten und am besten untersuchten Reaktionen der Organischen Chemie. Schon Kekulé hat aus der Zweitbromierung von Brombenzol, bei der nur drei und nicht vier isomere Dibrombenzole entstehen, auf ein rasches Fluktuieren der Doppelbindungen im Benzol geschlossen. Insgesamt wird die Bromierung von Aromaten im Labor und in der Technik als unproblematisch angesehen, da unter den üblichen Bromierungsbedingungen leicht und in guten Ausbeuten die nach den Substitutionsregeln zu erwartenden Bromarene erhalten werden. Die Bromierung wird dabei als eine irreversibel verlaufende Reaktion angenommen. Frühere Untersuchungen, die beweisen, dass außer der Alkylierung und Sulfonierung auch die Halogenierung<sup>[1]</sup> und die Acylierung<sup>[2]</sup> von Aromaten unter bestimmten Bedingungen reversibel sein können, sind bisher allgemein noch wenig zur Kenntnis genommen worden.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit<sup>[3]</sup> beschreiben Choi und Chi einige interessante präparative Anwendungen, die auf der Reversibilität der Arenbromierung beruhen, wobei sie zwei Aspekte hervorheben: erstens die Möglichkeit der selektiven Protodebromierung in Gegenwart eines „Bromfängers“, z. B. Natriumsulfit (Schema 1), und zweitens die Verwendung von Bromsubstituenten als Schutzgruppen bei Reaktionen von Aromaten (Schema 2).

Die Protodebromierung von **1** z. B. erfolgt mit Gesamtausbeuten von über 90 %, wobei bei längeren Reaktionszeiten die vollständig dehalogenierte Verbindung **4** gebildet wird. Von den bei kürzeren Reaktionszeiten entstehenden Monobromverbindungen **2** und **3** reagiert **3** schneller weiter zu **4** als **2**, sodass es möglich ist, selektiv die Monobromverbindung **2** neben schon gebildetem **4** zu erhalten.

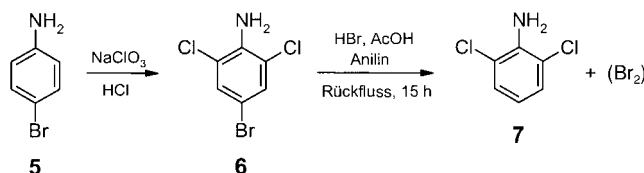
Da diese Protodebromierungen die Rückreaktion der elektrophilen Aromatenbromierung darstellen, sind für die Geschwindigkeit der Bromabspaltung ebenfalls die Stabilitäten der intermediär gebildeten  $\sigma$ -Komplexe entscheidend, d. h., es können auch bezüglich der Selektivität der Abspaltung die bekannten Regeln der elektrophilen aromatischen Substitution angewendet werden. So wird erwartungsgemäß



Schema 1. Protodebromierung von Aromaten mit HBr in Gegenwart des „Bromfängers“  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ .

als Endprodukt der Protodebromierung von 2,3,4,6-Tetrabromanilin ausschließlich 3-Bromanilin erhalten.<sup>[3]</sup>

Auch für die von Choi und Chi vorgeschlagene Anwendung von Bromsubstituenten als Schutzgruppen bei Aromatenreaktionen<sup>[3]</sup> ist die primäre Bildung der entsprechenden  $\sigma$ -Komplexe Voraussetzung, aus denen dann Brom als Kation abgespalten werden muss. Als ein Beispiel für die Anwendung von Brom als Schutzgruppe wird die Herstellung von 2,6-Dichloranilin angegeben (Schema 2),<sup>[3]</sup> das in der Regel aus 4-Aminobenzoessäure über zweifache Chlorierung und Decarboxylierung hergestellt wird.<sup>[4]</sup> Leider geben die Autoren nicht an, ob bei der Bromabspaltung aus **6** in Gegenwart von Anilin als „Bromfänger“ wieder die Ausgangsverbindung **5** erhalten wird, was für die Anwendung von Brom als Schutzgruppe besonders vorteilhaft wäre.



Schema 2. Brom als Schutzgruppe für die selektive Herstellung substituierter Aromaten.

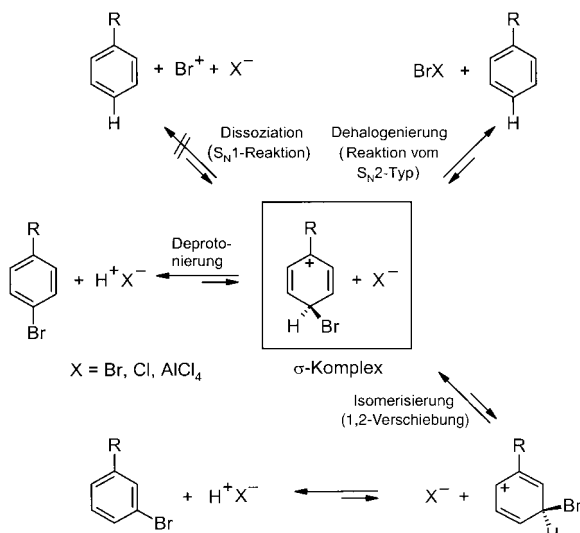
Die Verwendung von Brom als Schutzgruppe in der Aromatenchemie, anstelle von  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{COOH}$  oder *tert*-Butyl, stellt eine interessante Ergänzung im Hinblick auf

[\*] Prof. Dr. F. Effenberger  
Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart  
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)  
Fax: (+49) 711-685-4269  
E-mail: franz.effenberger@po.uni-stuttgart.de

die gezielte Herstellung spezifisch substituierter Aromaten dar. Vorteile von Brom als Schutzgruppe sind z. B.:

- Die Einführung von einem oder mehreren Bromsubstituenten in Aromaten ist problemlos möglich.
- Brom ist im Unterschied zu anderen gebräuchlichen Schutzgruppen ( $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{COOH}$ ) ein Substituent 1. Ordnung, der auch nicht allzu stark deaktivierend wirkt, was die elektrophile Einführung weiterer Substituenten ermöglicht.
- Die Abspaltung von Bromsubstituenten über die beschriebene Reversibilität der Bromierung ist auch in Gegenwart von Acceptorgruppen möglich, was bei der üblichen reduktiven Bromabspaltung nicht der Fall ist.

Über die Reversibilität der elektrophilen Bromierung von Aromaten wurde schon früher berichtet,<sup>[5, 6]</sup> ohne allerdings explizit auf die Möglichkeit, Brom als Schutzgruppe bei Aromatenreaktionen einzusetzen, hinzuweisen. Im Folgenden werden alle wesentlichen bisherigen experimentellen Befunde<sup>[3, 5, 6]</sup> zusammenfassend mechanistisch gedeutet (Schema 3).



Schema 3. Mögliche Folgereaktionen aromatischer Brom- $\sigma$ -Komplexe.

In den bisher beschriebenen Beispielen wurde eine Reversibilität der Bromierung nur bei reaktiven Aromaten wie Phenolen ( $\text{R} = \text{OH}$ ) oder Aminobenzolen ( $\text{R} = \text{NH}_2$ ) beobachtet. D. h., der Bromaromat muss so elektronenreich sein, dass eine Protonierung zum  $\sigma$ -Komplex in ausreichendem Maße erfolgt. Daraus ergibt sich zwangsläufig, dass Brom selektiv in *ortho*- oder *para*-Stellung zu den Donorsubstituenten OH bzw.  $\text{NH}_2$  abgespalten wird, wohingegen Brom in *meta*-Stellung erhalten bleibt (siehe Herstellung von 3-Bromanilin aus Tetrabromanilin).<sup>[3]</sup>

Während der Einfluss des Substituenten R auf den Protonierungsschritt allgemein bekannt und geläufig ist, trifft dies für den großen Einfluss des Anions  $\text{X}^-$  auf die Folge-reaktionen von  $\sigma$ -Komplexen in sehr viel geringerem Maße zu. Prinzipiell kann ein aromatischer  $\sigma$ -Komplex neben der Deprotonierung erstens im Sinne einer  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion dissoziieren, zweitens durch Angriff des Anions das eingeführte Elektrophil nucleophil ablösen („Reaktion vom  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Typ“) und drittens isomerisieren (Schema 3).

Während bei Brom- $\sigma$ -Komplexen eine Dissoziation ( $\text{S}_{\text{N}}1$ -Typ) wegen der Instabilität des Bromkations ausgeschlossen werden kann, ist für die Abspaltung von 2-Propyl-, *tert*-Butyl- oder Sulfonsäure-Schutzgruppen dieser Mechanismus zutreffend. Eine nucleophile Ablösung des Bromsubstituenten (Reaktion vom  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Typ) hängt stark von der Nucleophilie des Anions  $\text{X}^-$  ( $\text{Br}^- > \text{Cl}^- \gg \text{AlCl}_4^-$ ) ab. Es ist deshalb plausibel, dass die Bromabspaltung schon bei Ersatz von HBr durch HCl (Nucleophilie  $\text{Br}^- > \text{Cl}^-$ ) entweder nicht<sup>[3]</sup> oder in viel geringerem Maße<sup>[5, 6]</sup> beobachtet wird. Mit den noch weniger nucleophilen Anionen starker Säuren (z. B.  $\text{AlCl}_4^-$ ) erfolgt keine Bromabspaltung mehr, sondern intramolekulare 1,2-Verschiebung (Isomerisierung) des Broms. Isomerisierungen von Halogenaromaten und Heteroaromaten über kationische  $\sigma$ -Komplexe sind vergleichsweise wenig bekannt, obwohl sie präparativ von großem Nutzen sein könnten. Für Methyl- $\sigma$ -Komplexe ist diese Isomerisierung dagegen nicht nur sehr gut bekannt, sie wird auch technisch genutzt. So werden bei der Methylierung von Toluol mit  $\text{AlCl}_3$  als Katalysator ( $\text{X}^- = \text{AlCl}_4^-$ ) bei tiefer Temperatur hauptsächlich *ortho*- und *para*-Xylol erhalten, während bei höherer Temperatur ausschließlich das unter diesen Bedingungen kinetisch stabilere *meta*-Xylol entsteht.

Am Beispiel der Herstellung des für die Synthese vieler pharmazeutischer Wirkstoffe wichtigen 3-Bromthiophens kann die Bedeutung von Brom als vielseitiger Schutzgruppe besonders eindrucksvoll demonstriert werden. Bis vor wenigen Jahren wurde 3-Bromthiophen ausschließlich durch reduktive Dehalogenierung aus 2,3,5-Tribromthiophen hergestellt. Sehr viel einfacher ist es jedoch aus dem leicht zugänglichen 2-Bromthiophen durch 1,2-Verschiebung (Schema 3) mittels  $\text{Fe}^{\text{III}}$ -belegten Zeolithen zu erhalten.<sup>[7]</sup> Die von Choi und Chi beschriebene Protodebromierung sollte eine interessante Alternative zur reduktiven Dehalogenierung darstellen, was aber noch zu beweisen wäre.

Wenn dieser kurzgefasste Überblick über das Grundsätzliche zur Reversibilität der Aromatenbromierung zu präparativen Anwendungen dieser Methode in der Aromatenchemie anregt, ist sein Zweck und sein Ziel in vollem Maße erreicht.

- [1] a) R. O. C. Norman, R. Taylor, *Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1965**, S. 57; b) H. J. Shine, *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, Amsterdam, **1967**, S. 32; c) Y. G. Erykalov, A. P. Belokurova, I. S. Isaev, V. A. Koptiyug, *Zh. Org. Khim.* **1973**, 9, 343–347 [*Chem. Abstr.* **1973**, 78, 124161h].
- [2] a) D. E. Pearson, C. A. Buehler, *Synthesis* **1971**, 455–477; b) P. H. Gore, *Chem. Ind. (London)* **1974**, 727–731; c) F. Effenberger, H. Klenk, P. L. Reiter, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 819–820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 775–776.
- [3] H. Y. Choi, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9202–9203.
- [4] a) S. Yasui, K. Nakamura, M. Fujii, A. Ohno, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3283–3287; b) A. Zask, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1619–1620; c) D. Bryce-Smith, B. J. Wakefield, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1973**, 5, 998–1001.
- [5] E. J. O'Bara, R. B. Balsley, I. Starer, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 16–19.
- [6] a) F. Effenberger, P. Menzel, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 535–536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 493–494; b) F. Effenberger, P. Menzel, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1342–1355.
- [7] a) U. Dettmeier, K. Eichler, K. Kühlein, E. I. Leupold, H. Litterer, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 470–471; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 468–469; b) H. M. Gilow, D. E. Burton, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2221–2225.