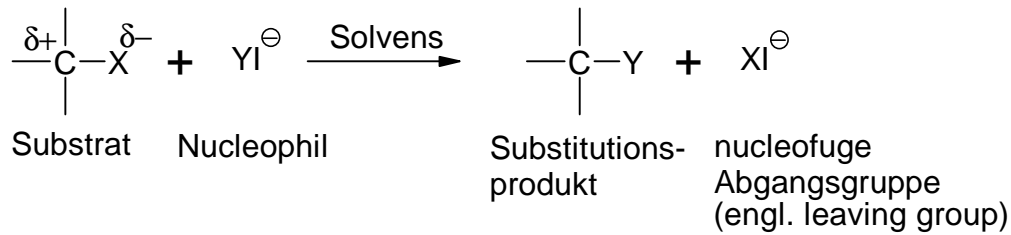


Kapitel 3: Nucleophile Substitution am gesättigten (sp^3) C-Atom

3.1. Allgemeines Reaktionsschema und Grundlagen



Reaktionstyp: Austausch eines Substituenten am gesättigten C-Atom durch einen anderen. Nucleophil und Abgangsgruppe entsprechen sich. Das angreifende Nucleophil bringt sein freies Elektronenpaar zur Bindung ein, das Nucleophil nimmt seine Bindungselektronen mit.

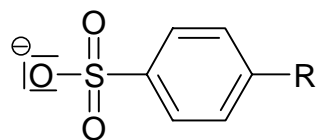
Fragen:

Welche Abgangsgruppen X kennt man, bzw. sind üblich? Welche Nucleophile kommen in Frage, welche Produkte kann man herstellen.

Wie ist der detaillierte Reaktionsmechanismus? Einflüsse darauf haben die Substratstruktur, die Abgangsgruppe, das Nucleophil und nicht zuletzt das Solvens.

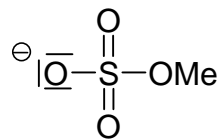
Als Abgangsgruppen dienen meist die schon bei der Eliminierung bekannten Halogensubstituenten $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ (Fluor nicht, ist inert) und die Tosylgruppe.

e

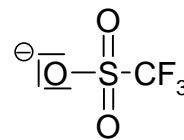


z.B. CH_3

Tosyl-



Methylsulfat-



Trifluorsulfonat-
„Triflat“

Faustregel: Eine Abgangsgruppe ist desto besser, je stärker die korrespondierende Säure ist.

-OH ist eine erbärmliche Abgangsgruppe,

-OH₂⁺ ist eine gute Abgangsgruppe (vgl. Dehydratisierung von Alkoholen)!

Wie steht's mit den Nucleophilen?

Nucleophile leben von der Qualität ihres freien Elektronenpaars.

Faustregeln:

In protischen Solventien (z.B. Ethanol)

1. Die Nucleophilie ist desto besser je schwächer die korrespondierende Säure ist.

z.B. OH⁻ ist ein um Größenordnungen besseres Nucleophil als Wasser.

2. Nucleophile der höheren Perioden des PSE sind im Vergleich erheblich stärkere Nucleophile

In dipolar-aprotischen Lösungsmitteln (Aceton, Acetonitril Dimethylformamid etc.) gilt die obige Regel Nr. 2 nicht. Alle Nucleophile werden reaktiver.

Woran liegt das? In protischen Lösungsmitteln sind die kleinen Anionen der zweiten Periode sehr stark solvatisiert. Die großen Anionen der höheren Perioden haben wegen der größeren Kugeloberfläche eine geringere Ladungsdichte und sind deshalb weniger solvatisiert.

Nucleophilie einiger typischer Nucleophile für die Reaktion mit Bromethan in Ethanol als Solvens

Ph-Se ⁻ > Ph-S ⁻ > PhP ₃ > I ⁻	sehr gute
> CN ⁻ > CH ₃ O ⁻ > OH ⁻ > R ₃ Nl	gute
> Br ⁻ > IN ₃ > Ph-O ⁻ > CH ₃ -S-CH ₃	mittlere
Cl ⁻ > CH ₃ -COO ⁻ > > H ₂ O > R-OH	schwache

Folie: Produktpalette, Nucleophile

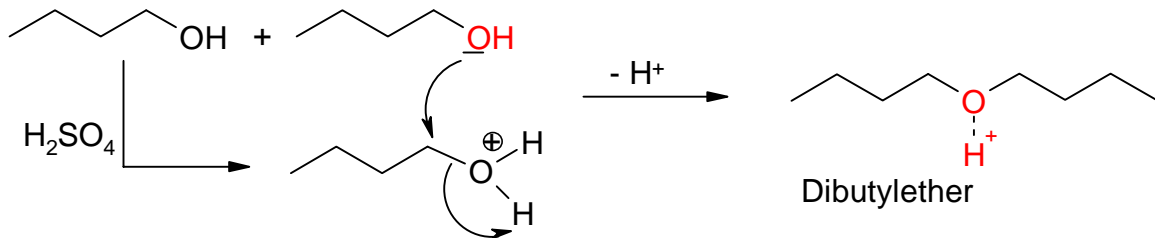
Man kann die typischen Nucleophile auch nach dem nucleophilen Atom sortieren: O-Nucleophile, N-Nucleophile, Se-Nucleophile usw.

Die X-Nucleophile bringen ja das charakteristische Element mit in die neue Verbindung.

3.2. Ethersynthesen

Einfache Ether aus primären Alkoholen:

Primäre $C_nH_{2n+1}-OH$ werden mit katalytischer Menge konz. H_2SO_4 erhitzt.



Abgangsgruppe: $-H_2O$, Nucleophil: der Alkohol, hier Butanol.

Ist mechanistisch eine S_N2 -Reaktion

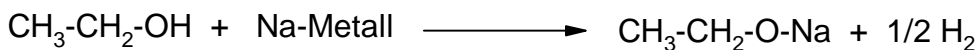
Funktioniert nur für symmetrische Ether

Mit sekundären/tert. Alkoholen geht das nicht. Warum? Alkenbildung!
Dehydratisierung!

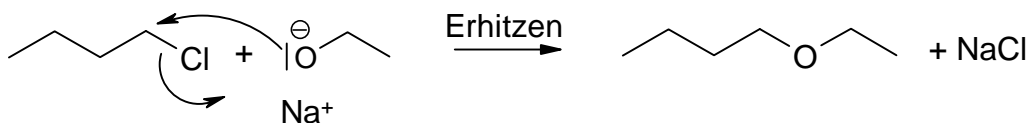
Williamsonische Ethersynthese:

Unsymmetrisches Beispiel: Ethylpentylether

1. Erzeugung von Na-Ethanolat



2. zugeben: 1-Butylchlorid



(Das Ethanol sollte wasserfrei sein)



Eine typische S_N2 -Reaktion. Geht am besten mit primären Alkylhalogeniden und primären Alkoholaten. Bei Verzweigung Verluste durch Eliminierung.

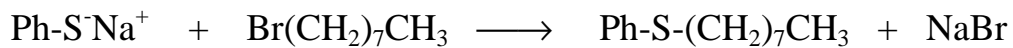
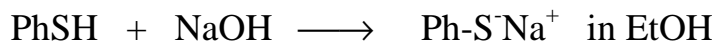
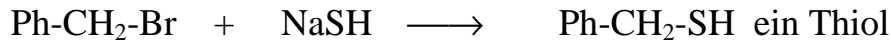
Phenoether sind leichter herzustellen, man braucht nur Natronlauge zu:

pKs von Phenol ca. 10

besonders mit Hilfe der Phasentransferkatalyse!

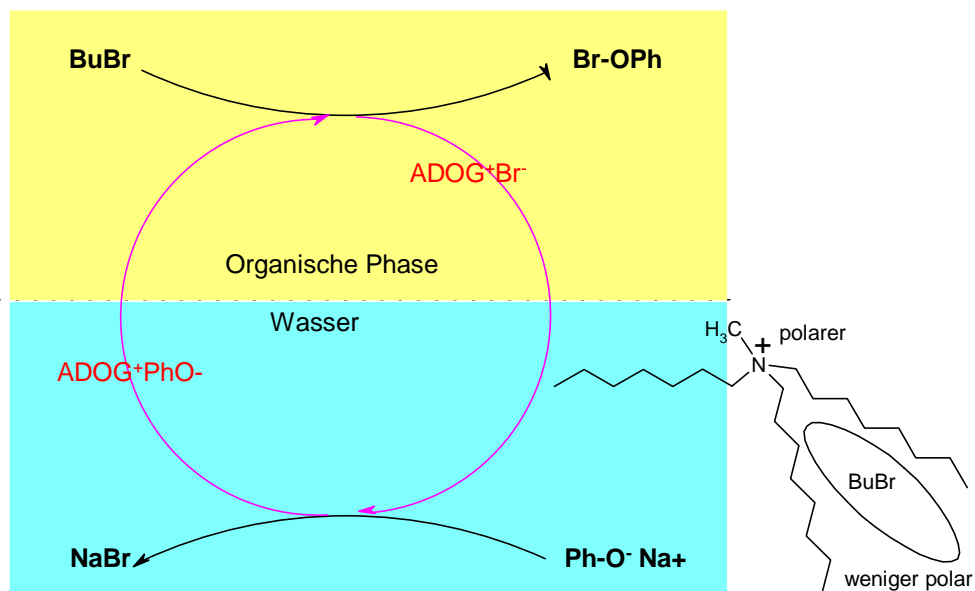
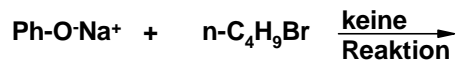
Analog zu den Ethern kann man auch **Thioether** herstellen. Dazu muss ein Alkylhalogenid oder -tosylat mit einem Alkylsulfid oder Arylsulfid umgesetzt werden. Auch hier geht viel leichter als bei den O-Ethern. Warum? Weil wiederum der pKs-Wert in der gleichen Größenordnung wie die Phenole.

Beispiele:



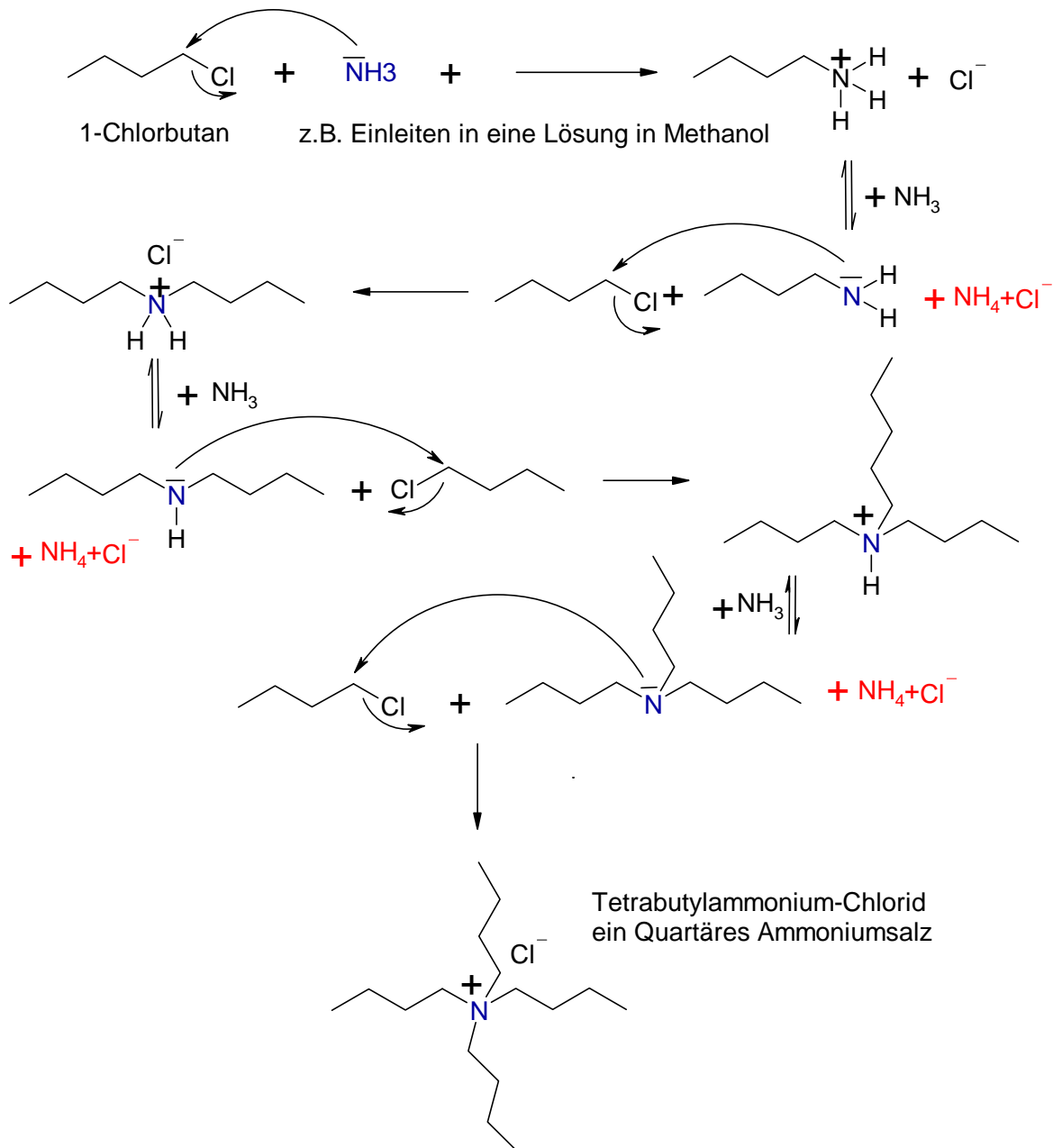
3.3. Phasentransferkatalyse

Phasentransferkatalyse



3.4. Stickstoffnucleophile sind etwas anders zu handhaben, wegen ihrer Basizität.

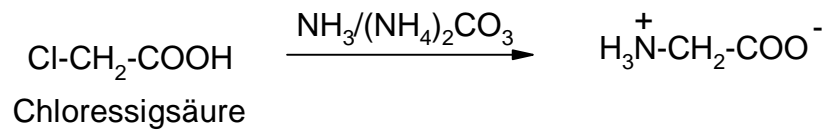
Modellreaktion:



Unter industriellen Bedingungen vermeidet man die Bildung des Quartärsalz und trennt die primären, sekundären und tertiären Amine durch Destillation, nachdem man mit NaOH oder NaCO_3 alle Ammoniumsalze freigesetzt hat. Durch das Halogenalkan wird das Produktverhältnis bestimmt oder beeinflusst. Die **Quartärsalze** erhält man durch Umsetzung des tertiären Amins mit dem Alkylierungsmittel. (ADOGEN!!!, siehe Phasentransferkatalyse)

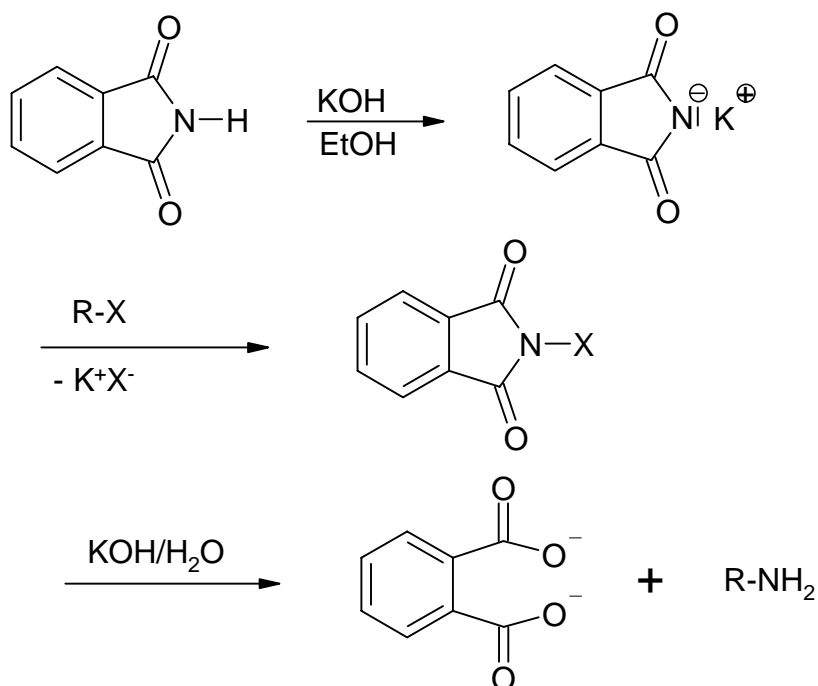
Spezialfälle:

Synthese von Glycin, einfachsten Aminosäure:



Im Isoelektrischen Punkt fällt die zwitterionische Form aus.

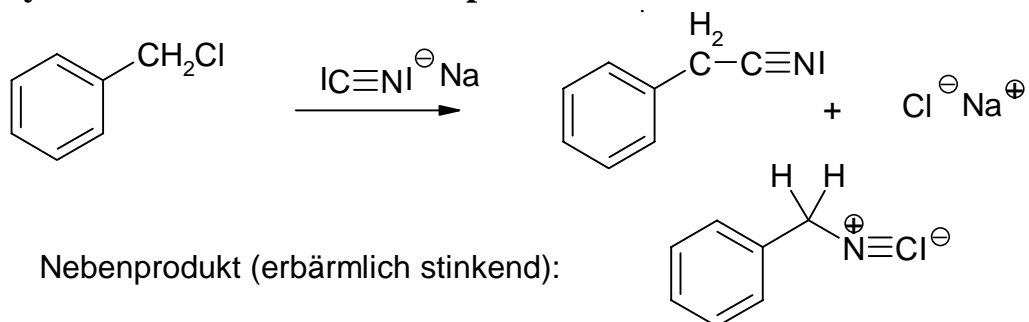
Synthese primärer Amine nach GABRIEL



Vermeidung der mehrfachen Alkylierung.

Insbesondere auch zur Einführung der Aminogruppe bei manchen Aminosäuresynthesen.

Cyanid als Kohlenstoffnucleophil:



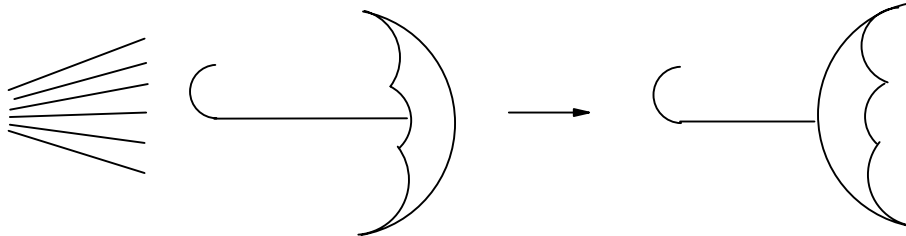
[Ein Isocyanid, Phänomen des ambidenten Anions (zweizählig)] Die Cyanogruppe kann zum Benzylamin hydriert werden oder durch Hydrolyse zur

Carbonsäure verseift werden! Weitere C-Nucleophile in Kapitel V!

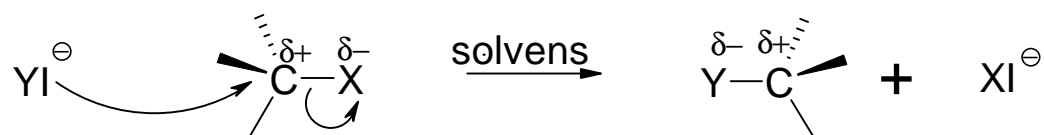
3.5. Zum Mechanismus von S_N2-Reaktion:

Alle bisher behandelte Substitutionsreaktionen sind S_N2-Reaktionen.

Bekannt ist der "Regenschirm-Mechanismus"

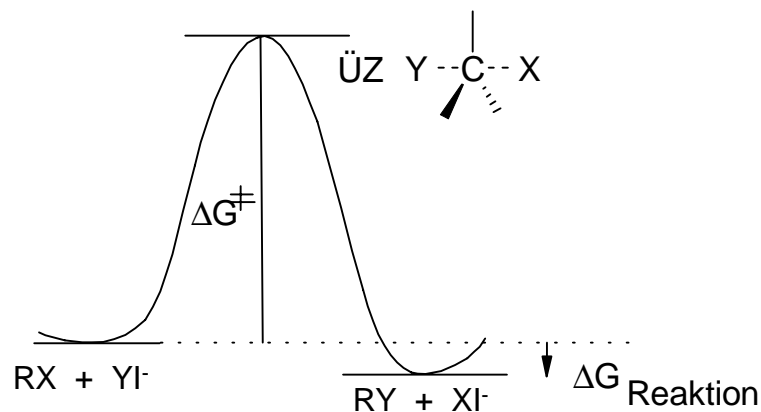


auf molekularer Ebene (in der Vorstellung, die man sich von Molekülen macht):



$$RG = d[RX]/dt = k_2[RX][Y^-]$$

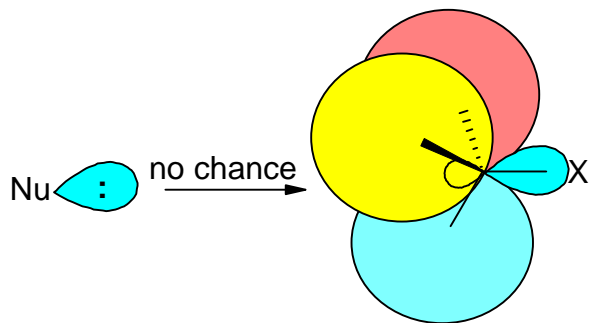
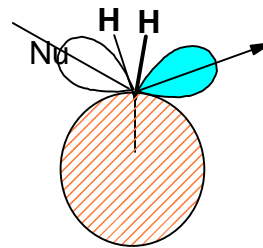
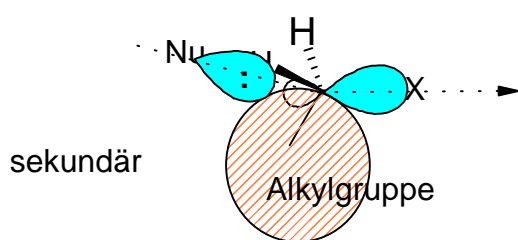
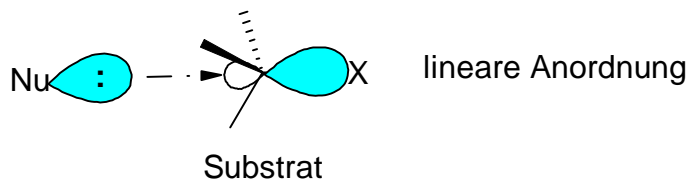
Übergangszustand:



Relative Reaktionsgeschwindigkeit der S_N2-Reaktion an Alkylhalogeniden

CH ₃ -X	1
CH ₃ CH ₂ -X	3 x 10 ⁻²
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -X	1 x 10 ⁻²
CH ₃ -CHX-CH ₃	8 x 10 ⁻⁴
(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -X	9 x 10 ⁻⁴
(CH ₃) ₃ C-X	<10 ⁻¹⁰

Stereoelektronische Visualisierung



Konsequenz des "Umklappens": Inversion des Tetraeders.

Man sieht's aber nur wenn man mit geeigneten substituierten Cycloalkan oder mit einem chiralen, nichtracemischen Edukt arbeitet.

Definition für eine chirale Substanz:

EE = Enantiomerenüberschuß (in Prozent)

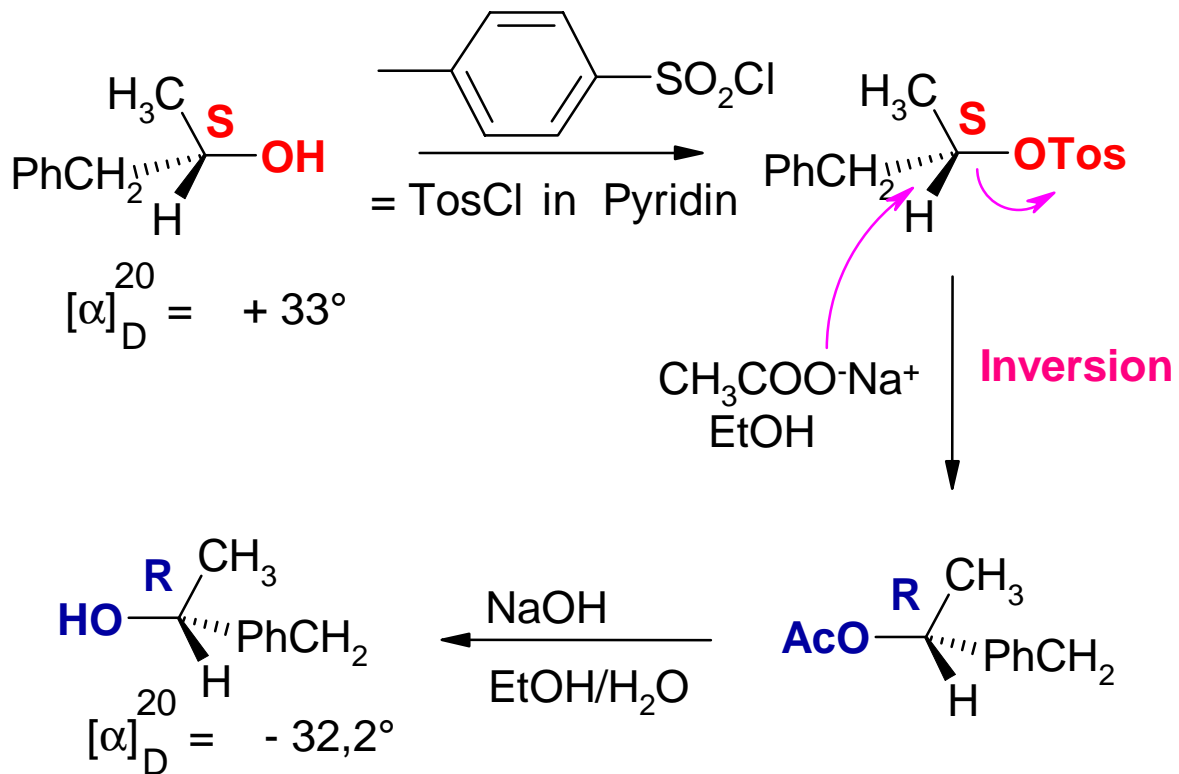
$$EE = \frac{|(+)-(-)|}{(+)-(-)} \times 100$$

EE = 100: enantiomerenrein; $100 > EE > 0$: nichtracemisch; EE = 0: racemisch

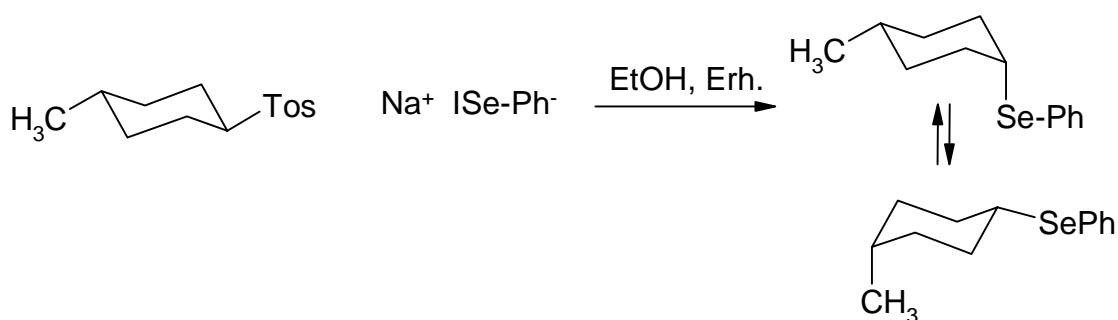
Analoge Definitionen gelernt für Diastereomere (DE = Diastereomerenüberschuß usw.)

Überführung eines Enantiomeren in spiegelbildliche Enantiomer durch eine S_N2 -Prozedur. Man nennt diese Operation WALDEN-Cyclus. Walden hat 1896 als Erster einen solchen Cyclus nachgewiesen, ohne den genauen Reaktionsmechanismus zu kennen.

Statt dem Originalexperiment ein besser überschaubares Beispiel:

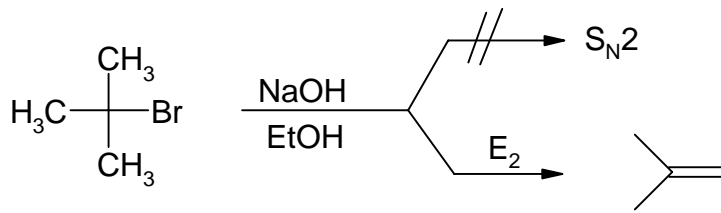


Nachweis der Inversion an einem achiralen Beispiel



Die S_N2 -Reaktion ist wertvoll, weil die stereochemische Information erhalten bleibt. Aber die Reaktion versagt, wenn durch sterische Hinderung die Annäherung des angreifenden Nucleophils verhindert wird. Ist dies der Fall beobachtet man stattdessen die Eliminierung zum Alken. Sofern die Basizität ausreicht werden ein Proton und die Abgangsgruppe abgespalten (E_2).

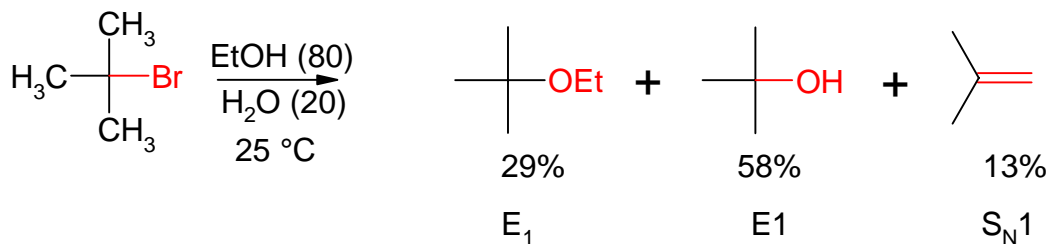
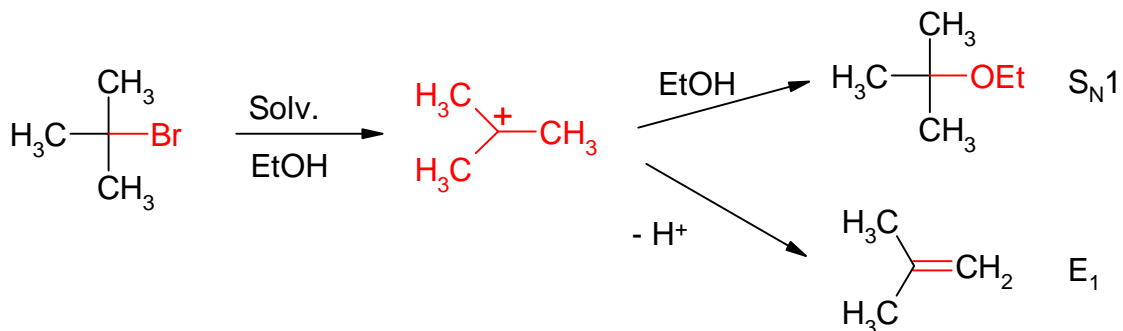
z.B.

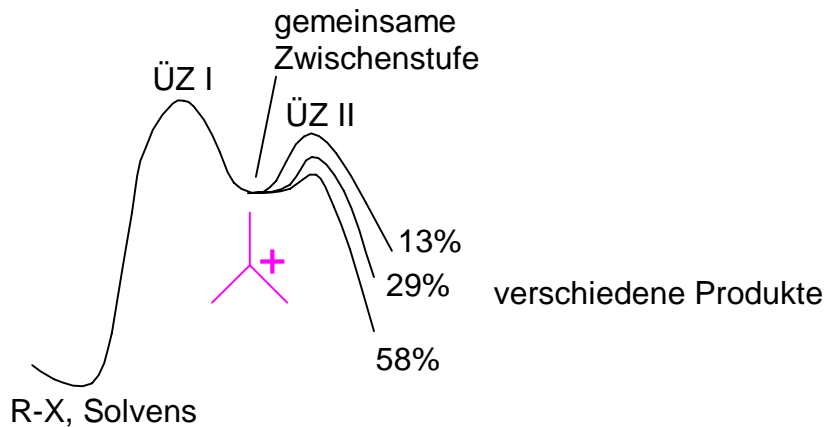


3.6. Solvolyse / S_N1-Reaktion

- Gute Abgangsgruppen: Alkylhalogenide, Tosylate und noch bessere, z.B. **CF₃-SO-R**
- Verzweigung am Reaktionszentrum
- Weitere elektronenziehende Substituenten
- Sehr polares Lösungsmittel: z.B. Methanol, Ethanol Wasser/Ethanol, Wasser/Ameisensäure (Zusatz von H₂O erhöht die Polarität)

Beispiele:





Die Bildung des Carbeniumions erfolgt mit mit einer unimolekularen Kinetik (S_N1), welche die gemessene Kinetik ist.

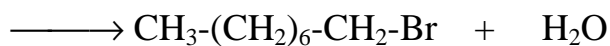
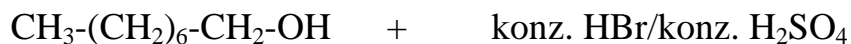
Von der Zwischenstufe Carbeniumion ausgehend können mehrere Produkte gebildet werden.

3.7 Bildung von Halogenverbindungen

- a) durch Addition von HX an Alkene
- b) durch Addition von Halogenen an Alkene
- c) durch Substitution

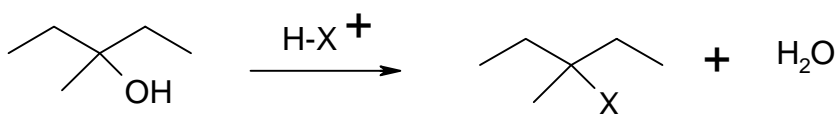
Halogene sind in Form der Anionen nicht nur Abgangsgruppen, sie sind auch Nucleophile, wenn Substrat mit geeigneten Abgangsgruppen zur Verfügung stehen.

1. Reaktion von Alkoholen mit Halogenwasserstoffen an primären Alkylhalogeniden



eigentliches Substrat ist der protonierte Alkohol: Wasser ist eine gute Abgangsgruppe, $-\text{OH}^-$ nur eine schlechte.

2. Reaktionen von tertiären Alkoholen mit Halogenwasserstoffen

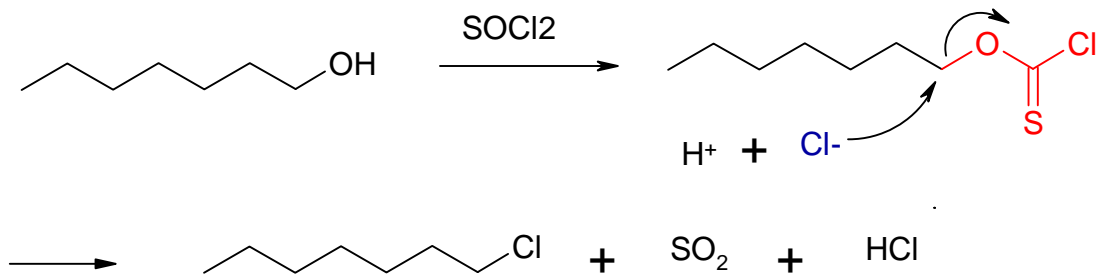


oft in Minuten im Scheidetrichter unter Bildung des Alkylhalogenids als organische Phase.

3. Aus Alkoholen mit mineralischen Säurehalogeniden

SOCl_2 , PCl_3 , PBr_3 , $\text{P}(\text{rot}) + \text{Iod} = \text{PI}_3$ *in situ*.

z.B.:

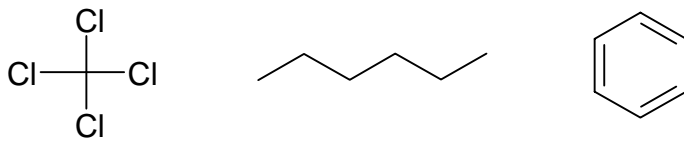


ist eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit einer guten Abgangsgruppe

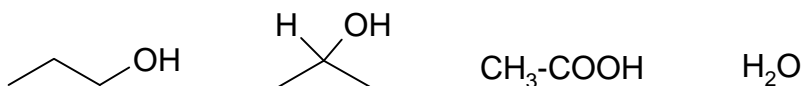
4. Substitution an Tosylaten

Hier bedarf es eines **besonderen Typs von Lösungsmitteln**

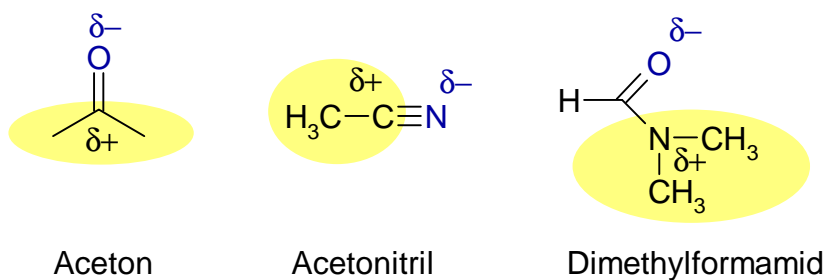
Apolare Solventien



Protische Solventien

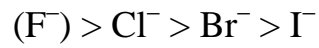


Dipolar-aprotische Solventien



Die positive Ladung ist am Heteroatom konzentriert, die negative Ladung ist über mehrere Atome verteilt. Dipolar-aprotische LM solvatisieren bevorzugt Kation, deshalb steigt die Nucleophilie der Anionen.

Die Halogenidionen zeigen jetzt die Reihenfolge:



Anwendungsbeispiel (für primäre und sekundäre Substrate):

