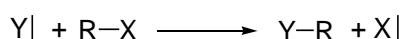


2 Nukleophile Substitution am sp^3 -C-Atom

2.1 Allgemeine Grundlagen zur nukleophilen Substitution

Als nukleophile Substitution bezeichnet man eine Reaktion, bei der ein sogenanntes Nukleophil (hier Y) mit einem freien Elektronenpaar ein Molekül (R-X) angreift, das eine elektronenziehende Gruppe (hier X) enthält.



Bei dieser Reaktion wird die elektronenziehende Gruppe X aus dem Molekül verdrängt und es entsteht eine neue Substanz durch die Bindung zwischen dem Molekülrest R und Nukleophil Y. Es handelt sich hierbei um eine ionische Reaktion, das heißt, es bewegen sich immer Elektronenpaare.

Voraussetzung für eine solche Reaktion ist die Polarisierung der Bindung R-X. Durch die hohe Elektronegativität der Abgangsgruppe X bildet sich ein Dipolmoment aus. Die Bindung zwischen R und X wird polarisiert. Dabei geht Elektronendichte von R auf X über, wodurch R eine positive Partialladung erhält und ein Elektrophil wird. R kann nun nukleophil vom elektronenreichen Y angegriffen werden.

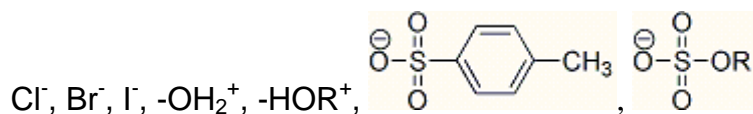
Die Stärke des durch X induzierten Dipolmoments hängt entscheidend von 2 Faktoren ab: Der Bindungslänge R-X und der Elektronegativität von X.

	Dipolmoment	Bindungslängen	Elektronegativität
CH ₃ -F	1,82 D	1,39 Å	4,0
CH ₃ -Cl	1,94 D	1,78 Å	3,2
CH ₃ -Br	1,79 D	1,93 Å	3,0

Nukleophile müssen ein freies Elektronenpaar besitzen, mit dem der Angriff auf das Elektrophil erfolgen kann. Gute Nukleophile sind:




Abgangsgruppen sind elektronenziehende Gruppen (negativer induktiver Effekt). Gute Abgangsgruppen sind z.B.:



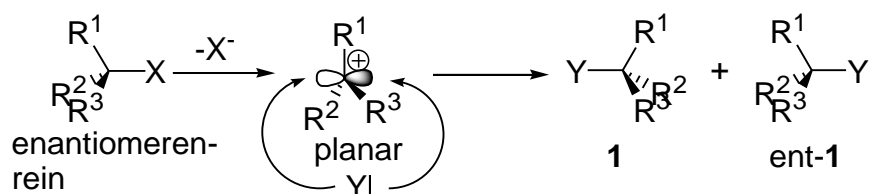
2.2 Prinzipielle Reaktionswege

2.2.1 $\text{S}_{\text{N}}1$

Bei einer nukleophilen Substitution nach $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus erfolgt die Abspaltung der Abgangsgruppe vor Anlagerung des Nucleophils. Als

Intermediat (Zwischenstufe) liegt ein planares Carbokation  vor.

Der Elektronenzug von X ist so stark, dass es ohne Hilfe von Y austreten kann.



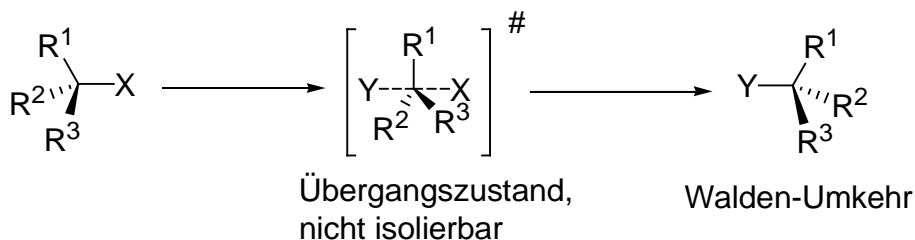
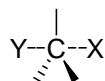
Chirale Moleküle verlieren ihre stereochemische Information, es entstehen beide Enantiomere (1 und ent-1). Man spricht dabei von Racemisierung.

$\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen an sich sind aus zwei Gründen erst mal unerwünscht: Durch die Racemisierung verliert man Information. Zudem sind Carbokationen sehr reaktiv und beteiligen sich an anderen Reaktionen (Eliminierungen, Meerwein-Umlagerung). Man bekommt also Nebenprodukte. Die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion ist also keine saubere Reaktion.

2.2.2 $\text{S}_{\text{N}}2$

Bei einer nukleophilen Substitution nach $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus verlaufen Abspaltung und Anlagerung konzertiert. Im Übergangszustand befinden

sich sowohl Nukleophil als auch Abgangsgruppe in direkter Wechselwirkung mit dem Elektrophil:



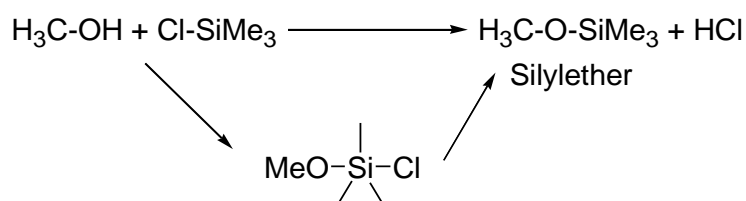
Bei der S_N2 -Reaktion findet eine Inversion der Konfiguration statt, die stereochemische Information wird also umgedreht. Man spricht auch von *Walden-Umkehr*.

2.2.3 S_{Si} , S_p

Bei einer nukleophilen Substitution nach S_{Si} -Mechanismus erfolgt vor der Abspaltung der Abgangsgruppe die Ausbildung der Bindung zwischen Nukleophil und Elektrophil. Das Elektrophil ist dadurch pentavalent, was nur unter Einbeziehung von d-Orbitalen möglich ist. Oft erfolgen nukleophile Angriffe auf Si über diesen Mechanismus über

eine solche 5-bindige Zwischenstufe $\begin{array}{c} | \\ \text{Y}-\text{Si}-\text{X} \\ / \backslash \\ \text{---} \end{array}$

Beispiel: Silylschutzgruppen

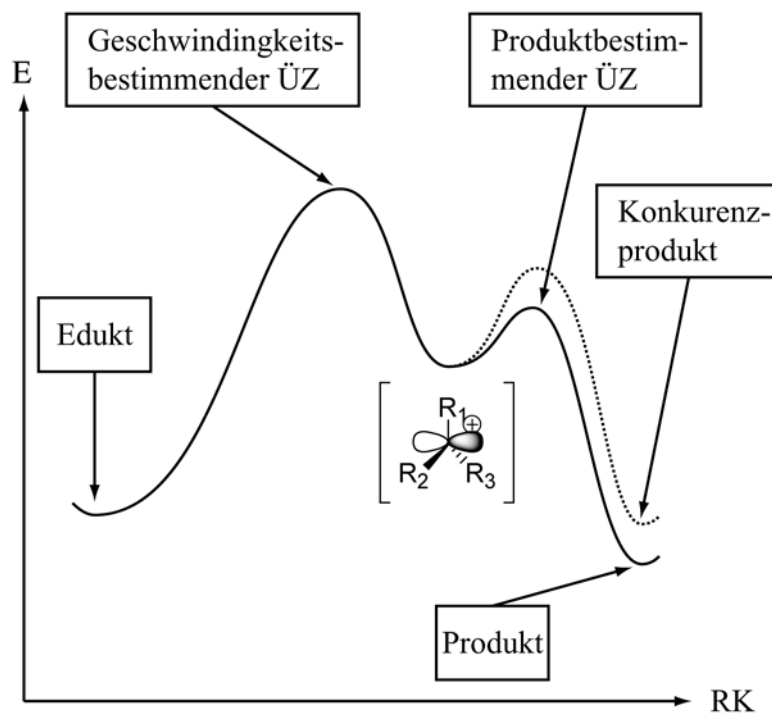
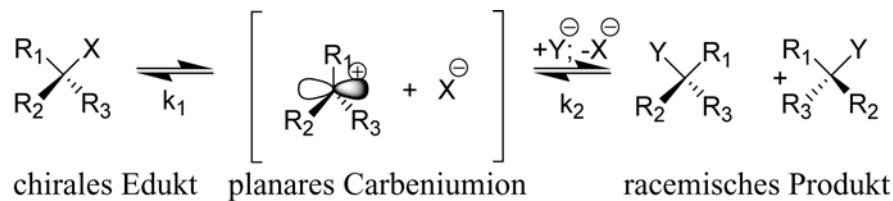


Die Abspaltung der Silylgruppe wird mit HF x Pyridin zur Rückgewinnung des Alkohols durchgeführt.

2.3 Die S_N1-Reaktion

2.3.1 Energieprofil und Kinetik der S_N1-Reaktion



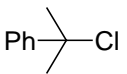
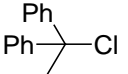
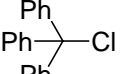
Eine S_N1-Reaktion lässt sich in 2 Reaktionsschritte teilen: Zunächst die Ausbildung des planaren Carbokations, danach die Reaktion des Carbokations mit dem angreifenden Nukleophil.



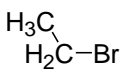
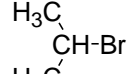

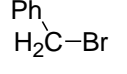
Das Energieprofil einer S_N1-Reaktion zeigt, dass die Bildung des Carbokations der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Dieser Schritt ist unimolekular, die Reaktion folglich 1. Ordnung. Die Konzentration des Nukleophils hat keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Der produktbestimmende Schritt ist der 2. Teilschritt der Reaktionsfolge. Neben der Addition des Nukleophils können aber auch Konkurrenzreaktionen, wie Eliminierungen oder Umlagerungen, ablaufen.

Da der Schritt der Bildung des Carbeniumions der geschwindigkeitsbestimmende ist, steht die Reaktionsgeschwindigkeit in engem Zusammenhang mit der Stabilität des Carbokations. Nach dem Hammond-Postulat sollte der geschwindigkeitsbestimmende Übergangszustand eduktähnlicher und damit energieärmer sein, wenn das Carbokation stabiler ist. Je stabiler das Carbokation ist, umso mehr S_N1 bekomme ich.

Als Beleg hierfür kann die Solvolyse (mit EtOH bei 25°C) verschiedener Chlorverbindungen herangezogen werden, deren Carbeniumionen jeweils unterschiedlich gut resonanzstabilisiert sind. Die relativen Geschwindigkeitskonstanten (k_{rel}) sind folgender Tabelle dargestellt.

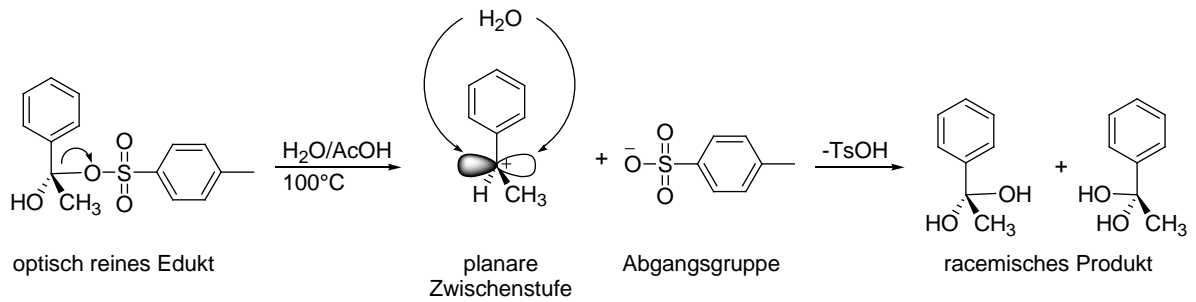
					
k_{rel}	1	$5 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^8$	10^{10}	$4 \cdot 10^{11}$

Die Halbwertszeiten und Aktivierungsenergien der basischen Hydrolyse verschiedener Bromverbindungen (bei 25°C) zeigen denselben Trend:

	H_3C-Br				
$\tau_{1/2}$	10^{16} j	10^5 j	220 j	0,7 s	0,007 s
$E_A / kcal \cdot mol^{-1}$	47	30	27	14	11

2.3.2 Stereochemischer Verlauf der S_N1 -Reaktion

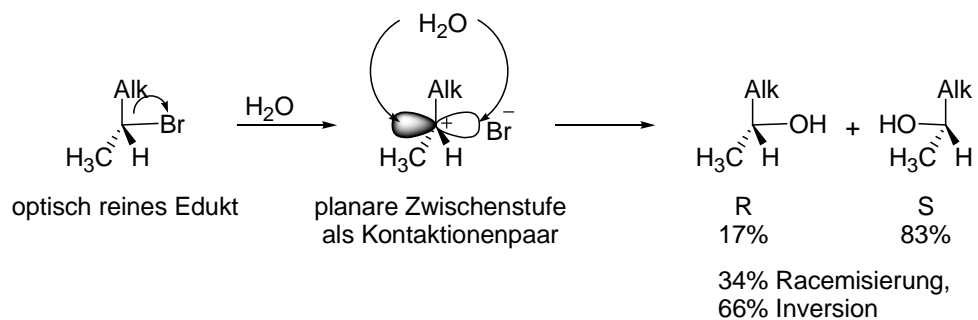
Dass es sich (wie bereits oben erwähnt) im Reaktionsverlauf einer S_N1 -Reaktion zeitweilig um eine planare Zwischenstufe handeln muss, lässt sich durch den Einsatz von chiralen Edukten in eine S_N1 -Reaktion zeigen.



Der Angriff des Wassers als Nukleophil kann von beiden Seiten auf das leere p_z -Orbital des Carbokations erfolgen. Es können daher zwei stereochemisch unterschiedliche Produkte entstehen. Es erfolgt Racemisierung. Dass die Zwischenstufe einer solchen Reaktion planar sein muss, kann durch Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten verschiedener Chloralkane gezeigt werden, deren Molekülgeometrie Planarisierung unterschiedlich gut zulässt. Bei Molekülen, bei denen Chlor an einem Brückenkopf sitzt, der aufgrund der Ringspannung nicht planarisiert werden kann, beobachtet man eine starke Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit.

k_{rel}	1	10^{-7}	10^{-13}

In einigen Fällen ist trotz des Vorliegens des planaren Carbeniumions keine vollständige Racemisierung zu beobachten.



Dies tritt dann auf, wenn das Carbeniumion besonders reaktiv ist. Dessen Reaktion mit dem Nukleophil erfolgt so rasch, dass sich die meist relativ große Abgangsgruppe noch in unmittelbarer Umgebung des Carbeniumions befindet. Da keine σ -Bindung mehr zwischen beiden besteht, spricht man hier von einem Kontaktionenpaar. Vollständige Racemisierung ist bei solvens-getrennten Ionenpaaren zu beobachten, die bei stabilen, langsam reagierenden Carbeniumionen vorliegen.

2.3.3 Einfluss des Lösungsmittels auf S_N1 -Reaktionen

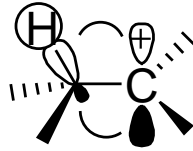
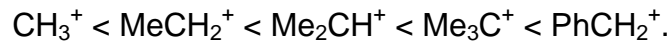
Da polare Lösungsmittel die während einer S_N1 -Reaktion auftretenden Ionen solvatisieren können und damit die Energie des Carbeniumintermediats absenken, kann die Wahl des Lösungsmittels starken Einfluss auf den Reaktionsverlauf nehmen. Sowohl polar aprotische Lösungsmittel als auch polar protische Lösungsmittel beschleunigen S_N1 -Reaktionen, wobei letztere zusätzlich eine Protonierung der Abgangsgruppe (aber evtl. auch des angreifenden Nukleophils) verursachen können, was die Rückreaktion verhindert. Besonders gute Lösungsmittel für S_N1 -Reaktionen sind: Wasser, Alkohole und Carbonsäuren. Aber auch Lewisäuren wie Ag^+ , $SnCl_4$ oder $AlCl_3$ haben stabilisierende Effekte auf die auftretenden Ionen. Ohne eine derartige Stabilisierung (z.B. in der Gasphase) sind Bindungsheterolysen fast unmöglich. Zu Bedenken ist jedoch, dass durch polare Lösungsmittel auch das angreifende Nukleophil solvatisiert und stabilisiert wird und damit dessen Nukleophilie geschwächt wird.

2.3.4 Substituenteneffekte auf S_N1

2.3.4.1 Hyperkonjugation

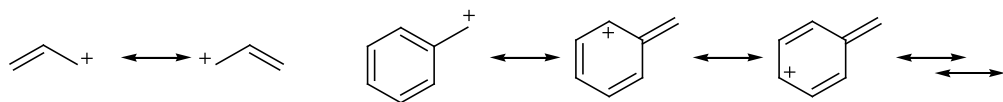
Durch Hyperkonjugation wirken u.a. Alkylsubstituenten stabilisierend auf Carbeniumionen. Durch Übertragung von Elektronendichte einer σ_{C-H} -Bindung auf das unbesetzte p_z -Orbital des Carbeniumions kann das dort existierende Elektronendefizit reduziert werden. Für die

Stabilität des Carbeniumions in Abhängigkeit der Alkylsubstituenten gilt folgende Reihe:



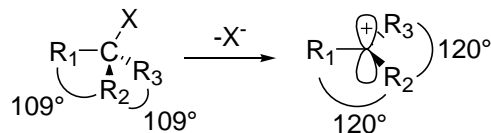
2.3.4.2 Mesomerie

Wichtiger noch als die Hyperkonjugation ist die Stabilisierung durch Mesomerie. π -Systeme, insbesondere natürlich konjugierte π -Systeme, können mit dem unbesetzten p_z -Orbital des Carbeniumions wechselwirken, die positive Ladung über das gesamte System delokalisieren und es so stabilisieren.

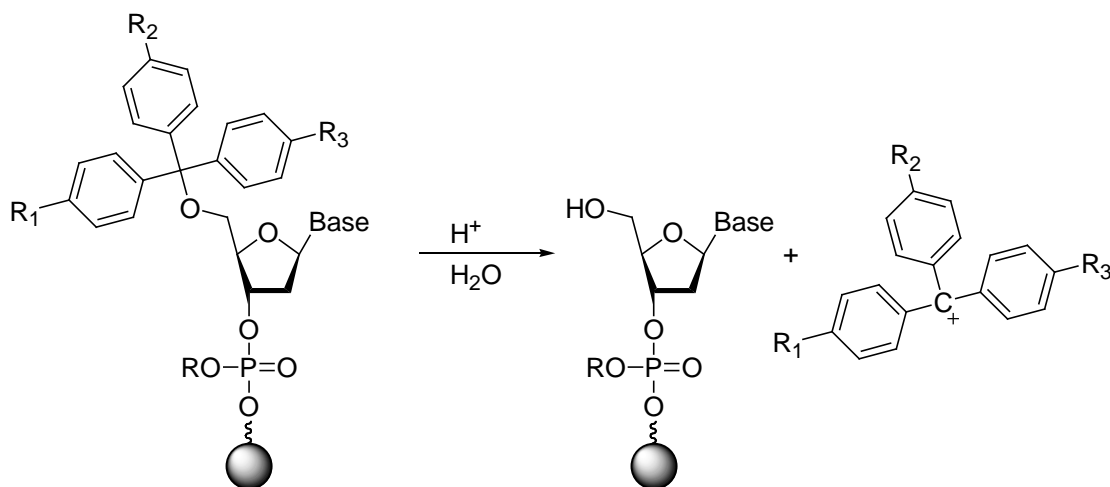


2.3.4.3 Sterische Faktoren

Durch die Vergrößerung des Winkels zwischen den Substituenten am zentralen C-Atom beim Übergang vom 109° im Tetraeder zu 120° im trigonal planaren Carbeniumion werden sterische Spannungen zwischen großen Substituenten abgebaut. Die dabei gewonnene Energie wirkt sich stabilisierend auf das Carbeniumion aus.



Ein eindrucksvolles Beispiel für alle diese stabilisierenden Effekte sind die in der DNA-Synthese eingesetzten Schutzgruppen Trityl, Monomethoxytrityl und Dimethoxytrityl.



Die Zeiten dieser mit Säure unter S_N1 -Bedingungen abspaltbaren Schutzgruppe müssen bei gleicher Säurestärke je nach Substituenten deutlich angepasst werden. Sie betragen in 2%iger Dichloressigsäure für:

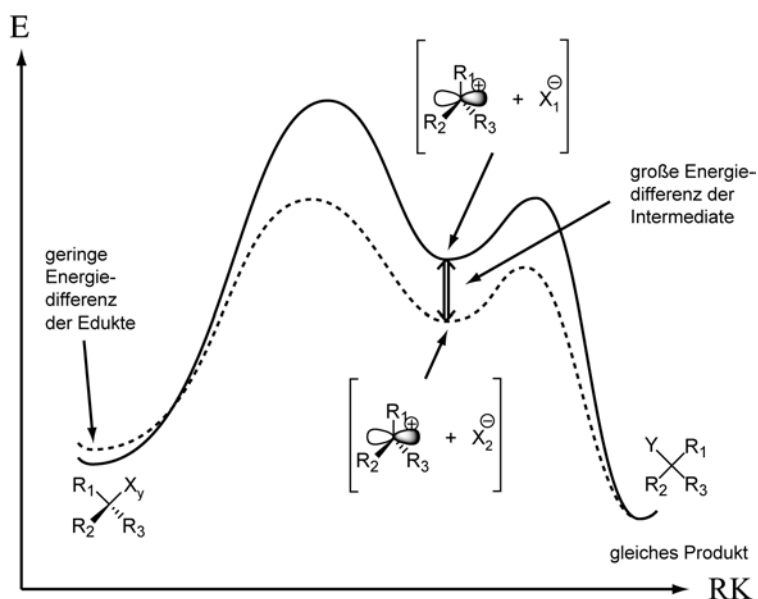
Trityl (T)	$R_1 = H$	$R_2 = H$	$R_3 = H$	48 h
Monomethoxytrityl (MMT)	$R_1 = OMe$	$R_2 = H$	$R_3 = H$	15 min
Dimethoxytrityl (DMT)	$R_1 = OMe$	$R_2 = OMe$	$R_3 = H$	1 min

Ursache für die zusätzliche Stabilisierung des Carbeniumions ist ein Zusammenspiel aller drei erwähnten stabilisierenden Effekte. Jede zusätzliche Methoxygruppe erhöht den sterischen Anspruch des Substituenten und bringt so zusätzliche Spannung die bei Planarisierung des Systems reduziert wird. Ebenso vergrößert jeder an den Aromaten gebundene Sauerstoff durch die zur Konjugation fähigen besetzten p-Orbitale das konjugierte π -System, so dass die positive Ladung über einen größeren Raum delokalisiert werden kann. Aber auch der die Elektronendichte im Aromaten erhöhende +M-Effekt der Methoxysubstituenten hat einen Einfluss auf die Stabilität des Ions. Das parallel zu den π -Elektronen der Aromaten stehende leere p_z -Orbital

des positiv geladenen Kohlenstoffs kann bei gesteigerter Elektronendichte des Aromaten leichter Elektronendichte abziehen und so die eigene positive Ladung teilweise kompensieren.

2.3.5 Einfluss der Abgangsgruppe

Da es sich bei der S_N1 -Reaktion im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt um einen Zerfall des Eduktes (R_3C-X) in die zwei Fragmente Carbeniumion (R_3C^+) und Abgangsgruppe (X^-) handelt, haben beide Fragmente einen Einfluss auf die Lage des Energieniveaus des intermediär entstehenden Ionenpaars. Die energetische Lage des Intermediates hat wiederum Einfluss auf die Lage des Übergangszustandes, so dass auch die Stabilität der Abgangsgruppe die Reaktionskinetik entscheidend verändern kann.



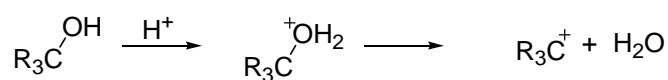
Eine gute Abgangsgruppe sollte schon als Anion sehr stabil sein. Sie sollte also auch eine schwache Base sein, der pK_a -Wert also niedrig liegen. Folgende Tabelle zeigt einige Abgangsgruppen mit dazugehörigen pK_a -Werten:

Reaktion	pK _a -Wert
HI ⇌ I ⁻ + H ⁺	-9,5
HBr ⇌ Br ⁻ + H ⁺	-9
HCl ⇌ Cl ⁻ + H ⁺	-7
HF ⇌ F ⁻ + H ⁺	-3,2
HOH ⇌ OH ⁻ + H ⁺	15,7
HNH ₂ ⇌ NH ₂ ⁻ + H ⁺	35
HOH ₂ ⁺ ⇌ H ₂ O + H ⁺	-1,7
HNH ₃ ⁺ ⇌ NH ₃ + H ⁺	9,2

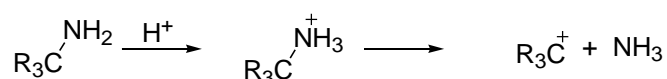
Anhand dieser Werte kann man vorhersagen, dass I⁻ und Br⁻ relativ gute Abgangsgruppen sind. Dies kann u.a. darin begründet werden, dass die negative Ladung über das große Elektronensystem der schweren Halogene verteilt werden kann. OH⁻ oder NH₂⁻ können dagegen nicht als Abgangsgruppen fungieren.

Es gibt mehrere Möglichkeiten diese in gute Abgangsgruppen zu überführen.

a) durch Protonierung:

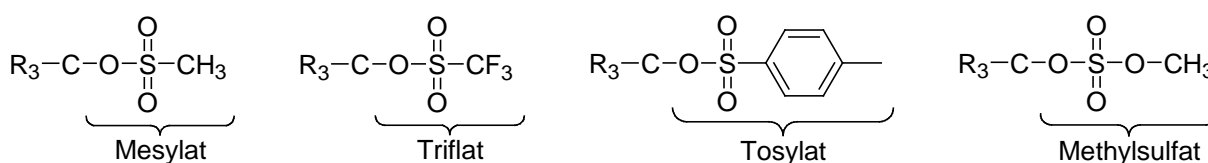


Bzw:



b) durch Derivatisierung:

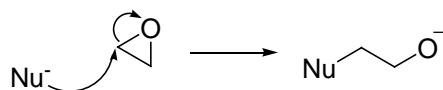
Einige Moleküle stellen noch deutlich bessere Abgangsgruppen als Br⁻ und I⁻ dar. In der Synthese etabliert sind vor allem die Sulfonsäurereste Mesylat, Triflat und Tosylat, sowie Sulfate.



Die Einführung erfolgt über die entsprechenden Chloride.

c) über Epoxidbildung:

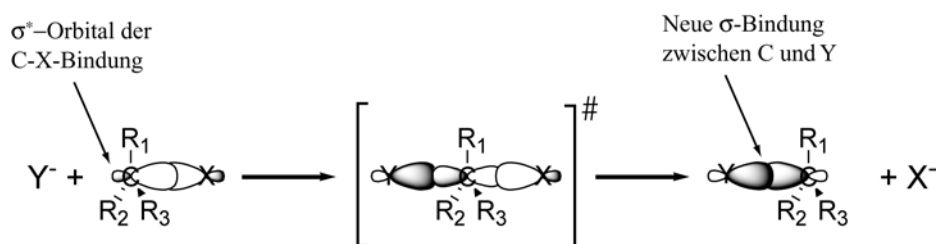
Ohne vorherige Protonierung am Sauerstoff sind nur Epoxide als Abgangsgruppen geeignet. Dies ist durch den Gewinn der Ringspannungsenergie von $26 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ zu erklären.



2.4 Die S_N2 -Reaktion

2.4.1 Reaktionsprofil und Kinetik der S_N2 -Reaktion

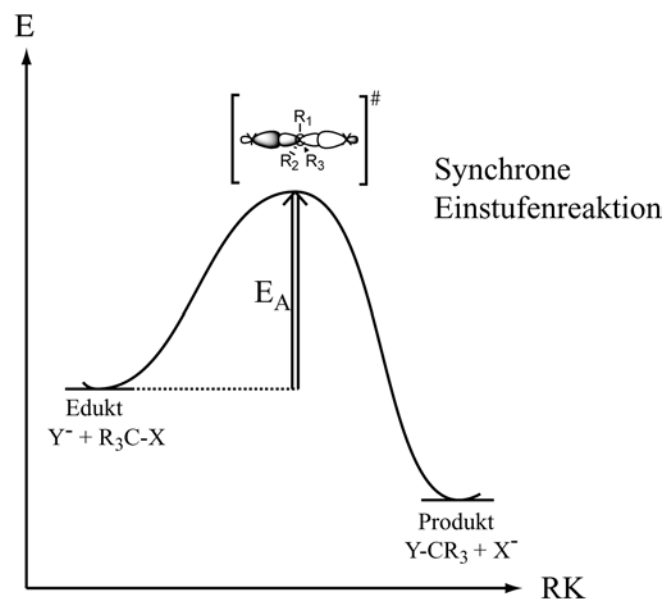
Im Gegensatz zu S_N1 -Reaktion handelt es sich bei der S_N2 -Reaktion um einen einstufigen Prozess. Während des Angriffs des Nucleophils Y^- ist die Abgangsgruppe X noch an das angegriffene Elektrophil gebunden. Es entsteht ein Übergangszustand, bei dem die von Y^- eingebrachte Ladung über alle drei an der Reaktion beteiligten Zentren (Y , C und X) verteilt ist. Der Angriff des Nucleophils erfolgt auf den nicht an der Bindung beteiligten Orbitallappen der $R-X$ -Bindung. Es ist also immer ein Rückseitenangriff, bei dem Y , C und X auf einer Linie liegen.



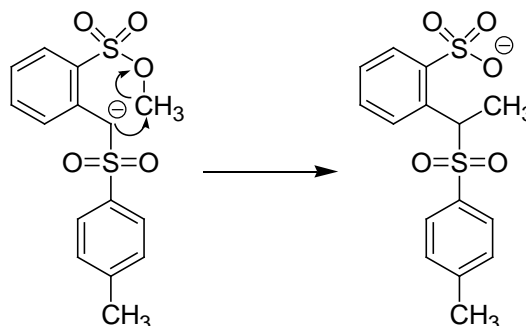
Nur bei linearer Anordnung sind die Orbitalwechselwirkungen optimal, was auch an den Bindungsenergien verschiedener Bindungsgeometrien deutlich wird. Eine lineare Einfachbindung ist mit Abstand die stabilste Geometrie.

Bindung	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$	$\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2$	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_2\text{C}-\text{CR}_2 \end{array}$
Energie / $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$	82,6	72,9	69,3

Da es sich im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt um einen bimolekularen Mechanismus (daher auch der Name $\text{S}_{\text{N}}2$) handelt, ist die Reaktionsgeschwindigkeit sowohl von der Konzentration des Nucleophils Y^- , als auch von der des Elektrophils $\text{R}_3\text{C-X}$ abhängig.

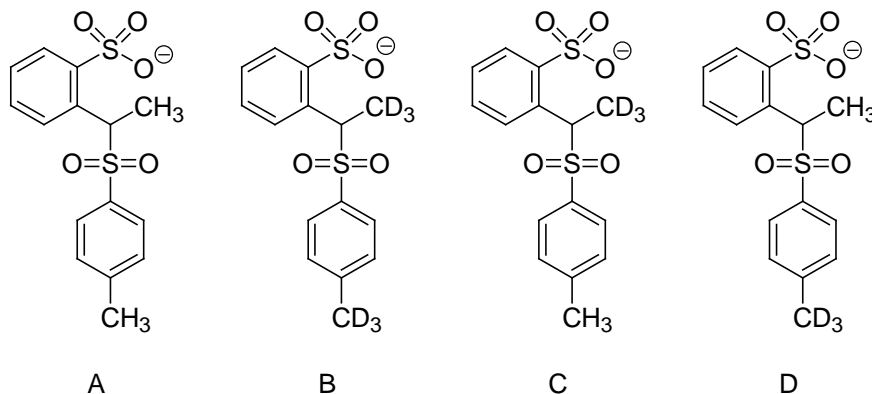


Einen Beweis für die Linearität des Übergangszustandes liefert folgendes Experiment:



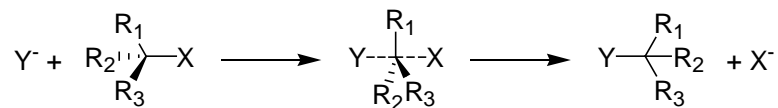
Der Angriff des Nucleophils $\text{CR}_1\text{R}_2\text{H}^-$ auf die CH_3 -Gruppe unter Verdrängung der guten Abgangsgruppe $\text{O-SO}_2\text{-R}$, sollte durch die unmittelbare Nähe von Nucleophil und Elektrophil ausschließlich intramolekular verlaufen, wenn der Angriff über einen sechsgliedrigen

Übergangszustand (Winkel 120°) abläuft. Setzt man neben dem oben gezeigten Molekül in einer 1 : 1-Mischung auch das analoge Molekül ein, bei dem beide Methylgruppen vollständig deuteriert sind, erwartet man im Fall der intramolekularen Reaktion ausschließlich die Produkte A und B. Tatsächlich erhält man aber die Produkte A, B, C und D mit einem Anteil von jeweils 25%. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der sechsgliedrige Übergangszustand ungünstig ist und keine intramolekulare Reaktion stattfindet. Es handelt sich um eine intermolekulare Reaktion, bei der die sechsfach deuterierte Verbindung über den linearen Übergangszustand mit gleicher Wahrscheinlichkeit ein anderes deuteriertes oder undeuteriertes Molekül angreift.

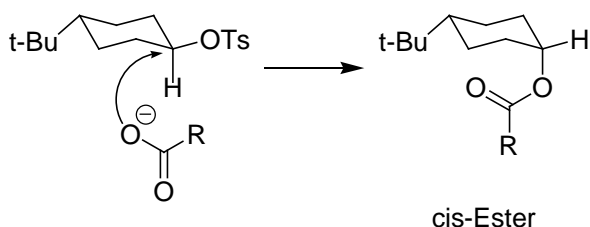


2.4.2 Stereochemischer Verlauf der S_N2 -Reaktion

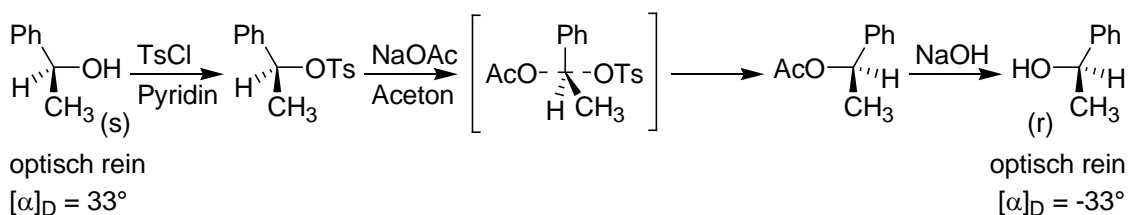
Wie im vorigen Abschnitt bereits erwähnt, handelt es sich bei einer S_N2 -Reaktion immer um einen linearen Rückseitenangriff. Dies hat zur Folge, dass es sich bei diesem Reaktionstyp immer um eine Inversion der Molekülgeometrie handelt. Der Winkel zwischen den Resten im Molekül CR_3-X mit sp^3 -hybridisiertem Kohlenstoff und Winkeln um 109° wird beim Angriff des Nucleophils Y^- bis auf 120° vergrößert, bis eine trigonalbipyramidale Geometrie vorliegt. Dann entfernt sich die Abgangsgruppe X^- und gibt auf der dem Nucleophil entgegengesetzten Seite des Moleküls Platz frei, der von den Resten wieder aufgefüllt wird. Dieser als „Walden-Umkehr“ bezeichnete Vorgang kann bildlich mit einem Regenschirm beschrieben werden, in den von unten Wind hinein bläst, und ihn umklappt.



Diese hohe Stereoselektivität macht die S_N2-Reaktion präparativ sehr wertvoll. Sie gilt auch in zyklischen Systemen.



Ein weiteres Beispiel ist die vollständige Umwandlung eines optisch reinen (*S*)-Alkohols in den spiegelbildlichen (*R*)-Alkohol:

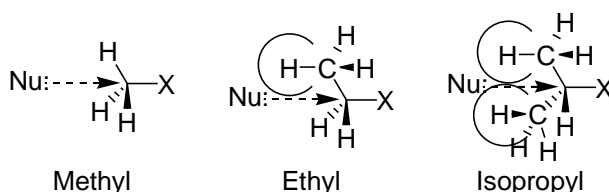


2.4.3 Substituenteneffekte auf die S_N2-Reaktion

Da sich im Übergangszustand einer S_N2-Reaktion fünf statt der üblichen vier Reste in unmittelbarer Umgebung des Elektrophils befinden ist sofort verständlich, dass große, sterisch anspruchsvolle Reste den Übergangszustand destabilisieren. Hinzu kommt, dass große Reste bereits den Zugang des Nucleophils zum Elektrophil abschirmen, da der Angriff jedoch strikt von der Rückseite erfolgen muss, hat die Größe der Reste einen wichtigen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Dies gilt sowohl für zunehmende sterische Hinderung am α-C als auch am β-C wie folgende Tabellen zeigen.

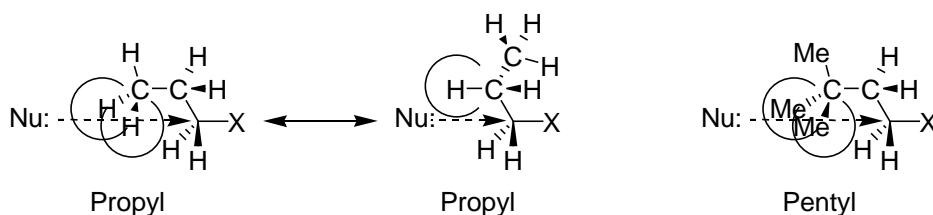
Zunehmende Hinderung am α -C:

	<chem>H3C-Cl</chem>	<chem>CCl</chem>	<chem>CC(C)Cl</chem>	<chem>CC(C)(C)Cl</chem>
k_{rel}	1	$3 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-5}$



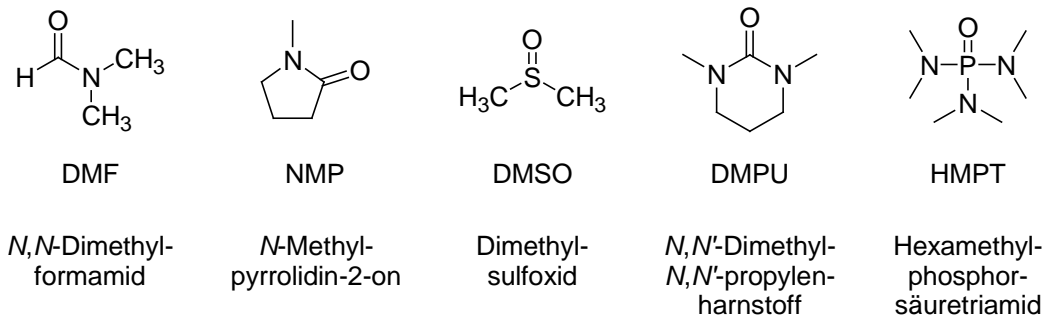
Zunehmende Hinderung am β -C:

	<chem>CCCl</chem>	<chem>CCC(Cl)C</chem>	<chem>CC(C)CCl</chem>	<chem>CC(C)(C)CCl</chem>
k_{rel}	1	$3 \cdot 10^{-1}$	$3 \cdot 10^{-2}$	$3 \cdot 10^{-6}$



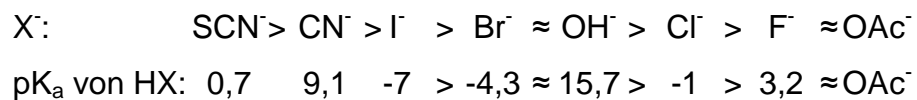
2.4.4 Lösungsmittelleffekte

Generell sind die Lösungsmiteleinflüsse auf die S_N2 -Reaktion nicht so groß wie auf S_N1 -Reaktionen. Einige Lösungsmittel sind jedoch besonders gut für S_N2 -Reaktionen geeignet, vor allem polar-aprotische. Sie besitzen eine stark elektronenziehende Gruppe auf der die negative Partialladung lokalisiert ist. Die positive Partialladung dagegen ist über einen großen Bereich verteilt. Dies führt dazu, dass Kationen gut solvatisiert werden können, Anionen dagegen schlecht. Die Anionen sind folglich ohne direkten Kontakt zu den durch die Solvenshülle abgeschirmten Kationen und damit deutlich nukleophiler. Geeignete Lösungsmittel sind:



2.4.5 Einfluss des Nucleophils

Die Fähigkeit verschiedener Nucleophile eine S_N2 -Reaktion einzugehen korreliert nicht mit dem pK_a -Wert der korrespondierenden Säure.



Gute Nucleophile verfügen über gut polarisierbare („weiche“) Elektronenpaare. Der Begriff „Nucleophilie“ muss grundsätzlich von der Bezeichnung „Basizität“ unterschieden werden. Im Fall einer S_N2 -Reaktion besteht kein Zusammenhang zwischen beiden Größen.

- Die Basizität ist eine thermodynamische Größe, die die Gleichgewichtsreaktion mit H^+ beschreibt,
- Die Nucleophilie ist eine kinetische Größe, die die Reaktionsgeschwindigkeit mit Elektrophilen (z.B. $C^{\delta+}$) beschreibt.

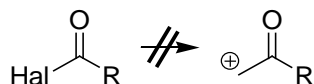
Besonders gute Nucleophile sind aufgrund des α -Effekts $HO-O^-$ und H_2N-NH^- .

2.4.6 Stereoelektronische Effekte auf S_N2 -Reaktionen

π -Systeme in Nachbarschaft der Abgangsgruppe stabilisieren nicht nur die bei S_N1 -Reaktionen auftretenden Carbeniumionen. Auch bei S_N2 -Reaktionen senken die Wechselwirkungen zwischen dem π -System und dem an der Reaktion beteiligten p_z -Orbital die Energie des Übergangszustandes ab.

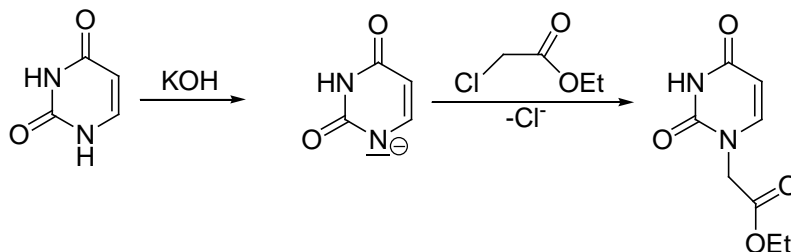


Diese Stabilisierung ist besonders bei α -Halogenketonen und α -Halogenessigsäurederivaten wichtig. Hier wäre eine S_N1 -Reaktion wegen der positiven Ladung in unmittelbarer Nähe zum elektronenziehenden Sauerstoff extrem ungünstig.



Aber eine S_N2 -Reaktion ist auf Grund des Einflusses der π -Bindung möglich.

Bsp.:



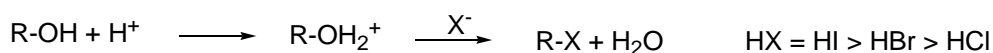
Ein Vergleich der relativen Geschwindigkeitskonstanten belegt den stabilisierenden Effekt des π -Systems auf das p_z -Orbital.

$k_{\text{rel}} (S_N2)$	1	90	250	1600	2800

2.4.7 Beispiele für wichtige S_N2 -Reaktionen

2.4.7.1 Alkohole und Ether

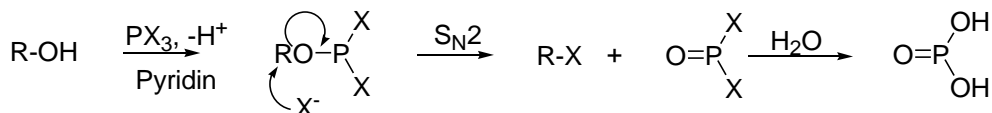
Alkohole und Ether sind schlechte Abgangsgruppe und müssen protoniert oder derivatisiert werden, um sie in gute Abgangsgruppe zu überführen.



Oft ist es wegen der Säurelabilität einiger Gruppen nicht möglich diesen sehr harschen Reaktionsweg zu gehen. Dann muss eine

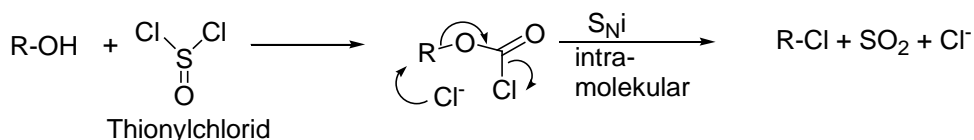
Derivatisierung des Alkohols erfolgen. Dazu bestehen diverse Möglichkeiten. Die präparativ wichtigsten sind:

- Ausbildung der äußerst stabilen P-O-Doppelbindung:



Bei Iodierungen oder Bromierungen nach dieser Methode werden die Phosphortrihalogenide *in situ* aus rotem Phosphor und dem Halogen hergestellt. Dies vermeidet einen Überschuss z.B. von Iodwasserstoff, der Iodalkane reduzieren kann.

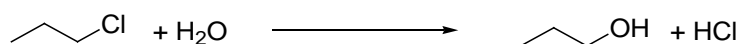
- Umsetzung mit Thionylchlorid:



Hierbei handelt es sich vermutlich um die einzige $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, die unter Retention abläuft.

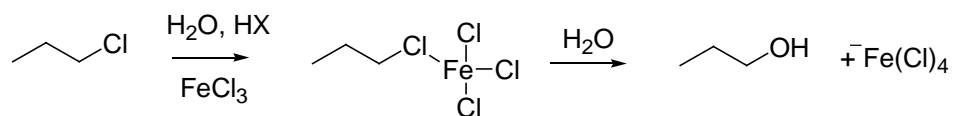
2.4.7.2 Alkylhalogenide / Sulfate / Sulfonate

Die Hydrolyse von Alkylchloriden oder -sulfaten ist eine wichtige technische Synthesemethode für eine große Anzahl von Alkoholen (z.B. Pentanol, Allylalkohol, Ethylenglycol u.v.a.) Die Vorläufer erhält man durch Addition von Chlor bzw. Schwefelsäure an die entsprechenden Olefine. Sehr reaktive Alkylhalogenide können direkt mit Wasser in den korrespondierenden Alkohol überführt werden.

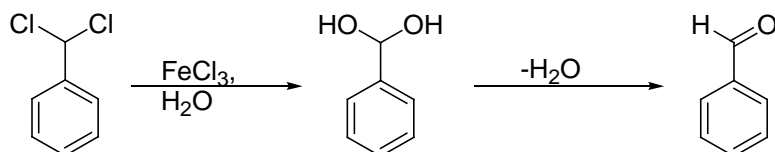


Da Wasser jedoch ein schlechtes Nukleophil ist, muss oft entweder das Halogenid durch Aktivierung mittels Lewis-Säure (z. B. FeCl_3) in eine

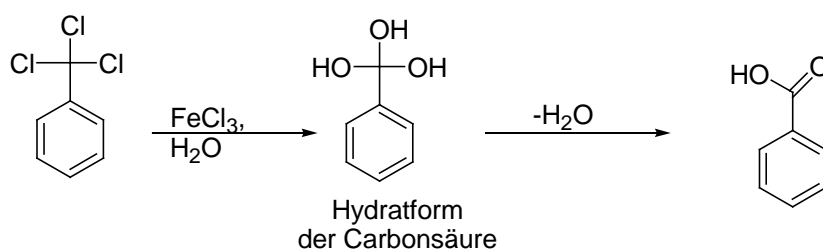
bessere Abgangsgruppe überführt werden oder H₂O durch Basen in das wesentlich bessere Nukleophil OH⁻ überführt werden.



Dabei sind auch Mehrfachreaktionen möglich:

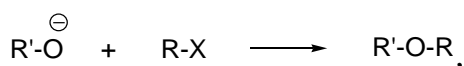


Das Diol ist die Hydratform des Aldehyds. Nach Abspaltung von einem Wasser erhält man also den Aldehyden.



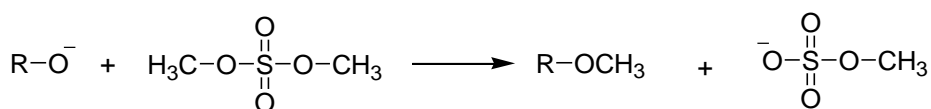
Diese Reaktionen finden vor allem Anwendung bei der

- **Williamson'schen Ethersynthese**

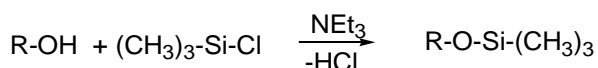


wobei primäre und sekundäre Alkohole und Phenole als Nukleophile geeignet sind. Phenol mit einem pK_A von etwa 10 ist besonders leicht zu deprotonieren (z. B. mit K₂CO₃ oder KHCO₃) und eignet sich damit besonders gut für einen nukleophilen Angriff.

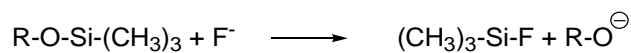
- **Methylierung und Ethylierung mit Dimethyl- bzw. Diethylsulfat**



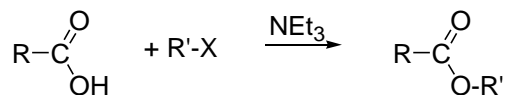
- **Schützung eines Alkohols als Silylether**



Trimethylsilyl-chlorid (TMS-Cl) oder andere sterisch besser abgeschirmte Silyl-chloride wie Triisopropylsilyl-chlorid (TIPS-Cl), *tert*-Butyldimethylsilyl-chlorid (TBDMS-Cl oder auch TBS-Cl), Triphenylsilyl-chlorid (TPS-Cl) u.a. haben sich als wichtige Schutzgruppen für Alkohole etabliert. Ihre Abspaltung erfolgt entweder sauer (analog der Etherspaltung) oder mit F⁻ (oft in Form von TBAF (Tetrabutylammoniumfluorid) oder als HF-Pyridin-Komplex), wobei die Bildung der äußerst stabilen Si-F-Bindung die Triebkraft liefert.

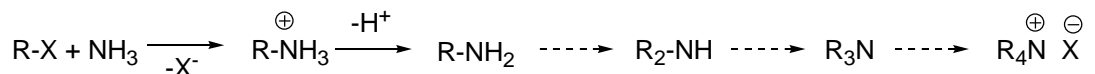


- „Williamson-analogue“ Estersynthese



2.4.7.3 Reaktionen am Stickstoff

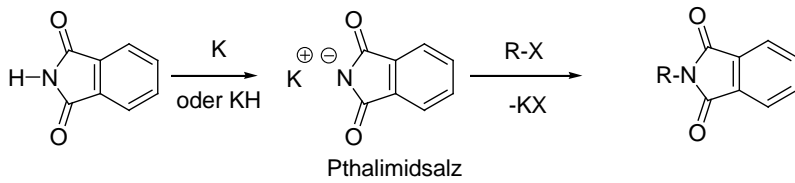
Die Darstellung von primären Aminen über S_N2 über den direkten Weg



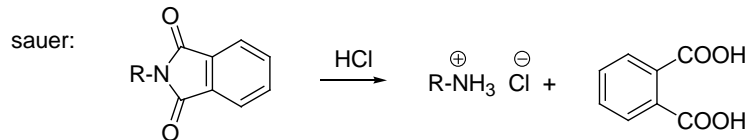
ist präparativ wenig interessant, da die Produkte reaktiver als die Edukte sind und daher die Weiterreaktion erfolgt. Er ist folglich zur Darstellung primärer Amine nicht geeignet.

Deren Darstellung erfolgt entweder über die:

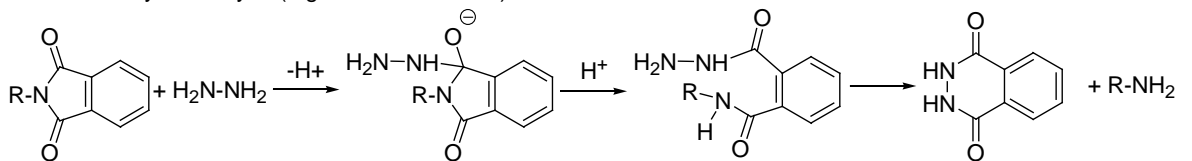
• **Gabriel-Synthese:**



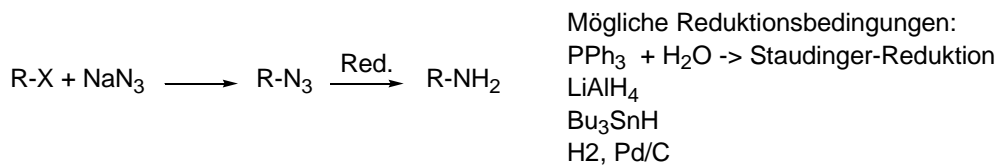
Abspaltung des gewünschten Amins:



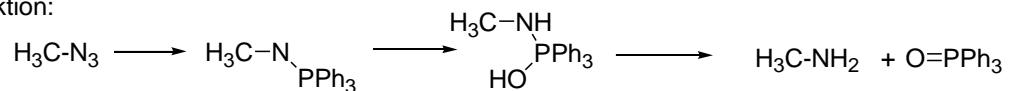
mittels Hydrazinolyse (Ing-Manske-Variante):



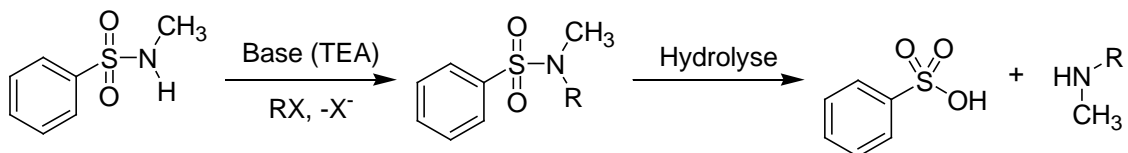
• **Reduktion von Aziden:**



Mechanismus der Staudinger-Reduktion:

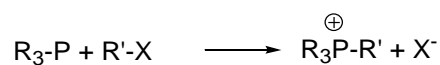


Sekundäre Amine können aus Sulfonamiden dargestellt werden:



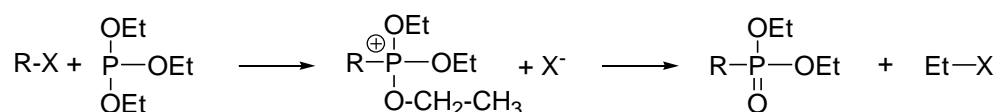
2.4.7.4 Reaktionen von Phosphorverbindungen

Wie auch Amine, lassen sich Phosphine durch Alkylhalogenide quarternisieren.



Die entstehenden Phosphoniumsalze sind wichtige Verbindungen z.B. für die Wittig-Reaktion (siehe später).

Synthetisch wichtigste Reaktion von Phosphorverbindungen mit Alkylhalogeniden ist die **Michaelis-Arbuzov-Reaktion**. Hier wird ein O-Alkyl-Rest aus Phosphorigsäureestern, Phosphonigsäurediestern oder Phosphinigsäureestern durch einen Alkylrest ersetzt und Phosphor von Oxidationsstufe III zu V oxidiert, wodurch die korrespondierenden Alkylphosphonsäurediester, Dialkylphosphinsäureester oder Trialkylphosphinoxide entstehen.

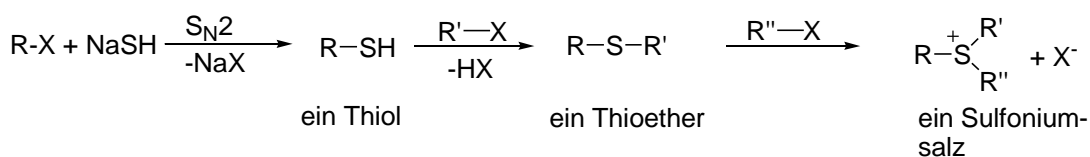


Alkylphosphonsäurediester

Synthetisch wichtig ist diese Reaktion für die Herstellung einige Insektizide wie Parathion und Chlorthion. Außerdem können so die Cholinesterasehemmer Soman, Sarin, DFP u.a. hergestellt werden, die als chemische Kampfstoffe aufgrund einer internationalen Konvention geächtet und verboten sind.

2.4.7.5 Reaktionen von Schwefelverbindungen

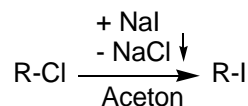
Analog der Herstellung von Alkoholen aus Alkylhalogeniden können auch Thiole und Thioether hergestellt werden.



Thiole sind sehr gute Nucleophile und reagieren leicht weiter zu Thioethern.

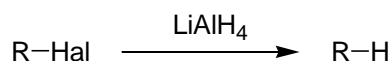
Methoden, um auf der Stufe der Thiole stehen zu bleiben:

- Thioharnstoff ist ein sehr gutes Nucleophil und kann daher leicht alkyliert werden. Nach Hydrolyse erhält man ebenfalls Thiole.



2.4.7.7 S_N2 -Angriff durch ein Hydrid

Neben der radikalischen Defunktionalisierung von Halogenalkanen mit Bu_3SnH oder nach Barton-McCombie kann auch durch nukleophilen Angriff eines H^- defunktionalisiert werden. Übliche Hydridspender sind LiAlH_4 (sehr stark, nicht in H_2O), LiBEt_3H (äußerst stark) und NaBH_4 (mild, aber sogar in H_2O einsetzbar).

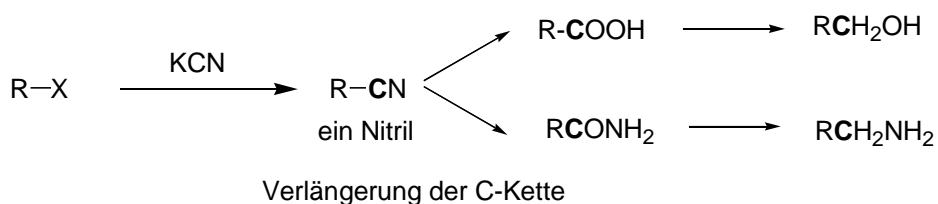


Das Hydrid-Ion ist ein relativ „schlechtes“ Nukleophil.

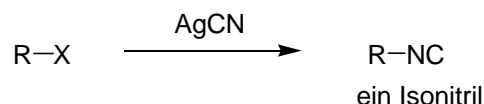
2.4.7.8 Reaktionen von Kohlenstoff-Nukleophilen

Die Vergrößerung des Kohlenstoffgerüsts ist eines der häufigsten Syntheseziele. Auf den ersten Blick problematisch erscheint dabei die Erzeugung von Kohlenstoff-Nukleophilen, da Kohlenstoff mit seiner relativ geringen Elektronegativität von 2,5 in allen bisher erwähnten Alkyl-X-Verbindungen eine positive Partialladung trägt und damit elektrophil und nicht nukleophil ist.

Eine wichtige Reaktion mit der es dennoch möglich ist eine C-C-Bindung zu erzeugen, ist die **Kolbe-Nitrilsynthese**. Hier wird ein Halogenid durch das Pseudohalogenid CN^- ersetzt. Die entstehenden Nitrile sind wertvolle Vorläufer für Carbonsäureamide, Carbonsäuren und Amide.

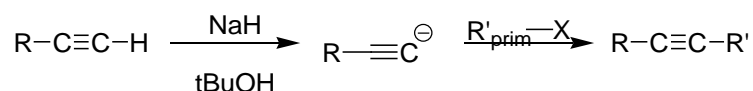


Bei dieser Reaktion zu beachten ist, dass es sich bei Cyanidionen um ein ambidentes Nukleophil handelt, bei dem aufgrund der höheren Elektronegativität sogar der Stickstoff der Ort der höchsten Ladungsdichte ist. Es können neben den Nitrilen auch Isocyanide (durch Knüpfung der C-N-Bindung statt der C-C-Bindung) entstehen. So liefert *tertiäre* Alkylhalogenide oder der Einsatz von AgCN große Mengen an Isocyanid (= Isonitril).



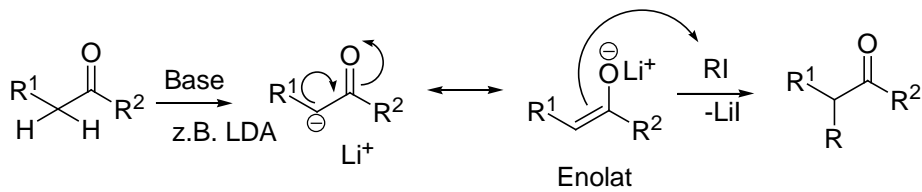
Synthetisch interessant ist diese Reaktion für *primäre* und *sekundäre* Alkylhalogenide bei Einsatz von KCN in aprotischen Lösungsmitteln, da unter diesen Bedingungen fast ausschließlich Nitrile entstehen.

Eine weitere Möglichkeit, Kohlenstoff in ein Nukleophil zu überführen, ist die Abstraktion eines H⁺ aus einer R₃C-H-Verbindung. Dies ist aufgrund der geringen Acidität der C-H-Bindung (z.B.: pK_a-Werte von Methan (48), Ethan (50), Propan (51)) nur unter Einsatz extrem starker Basen möglich. Es gibt jedoch einige Funktionalitäten, die die pK_a-Werte einer C-H-Bindung stark absenken. Eine dieser Gruppen ist die C-C-Dreifachbindung. So liegen die pK_a-Werte von Acetylen (25), Propin (26), Phenylacetylen (29) in einem Bereich, der von einige starken Basen erreicht wird und synthetisch Anwendung findet.

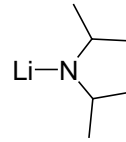


Sehr niedrige pK_a-Werte haben auch C-H-Bindungen in α-Position zu einer Carbonylgruppe. Ketone (pK_a-Werte etwa zwischen 16 und 20) und Ester (pK_a-Werte etwa zwischen 22 (Phenyllessigsäureethylester), 24 (Essigsäuremethylester) und 30 (Essigsäureethylester)) eignen sich daher schon gut für C-C-Bindungsknüpfungen.

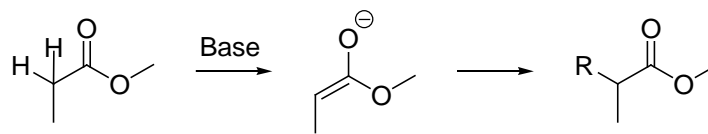
- Ketone: $pK_a = 16-20$



Als wenig nukleophile Base eignet sich beispielsweise LDA (Lithiumdiisopropylamin):

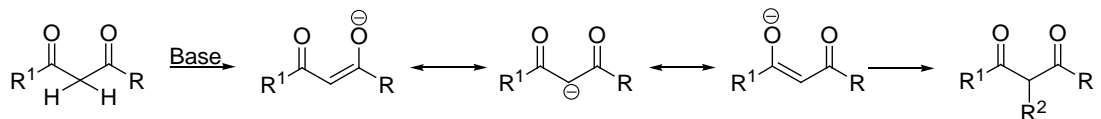


- Ester: $pK_a = 22-30$



Zusätzlich abgesenkt werden kann der pK_a -Wert durch geeignete Substituenten in β -Position. Vergrößern sie das π -System, über das die negative Ladung delokalisiert werden kann, wird das entstehende Anion stabilisiert. So senkt eine Nitrogruppe in β -Position den pK_a -Wert von Essigsäureethylester von etwa 30 auf etwa 9.

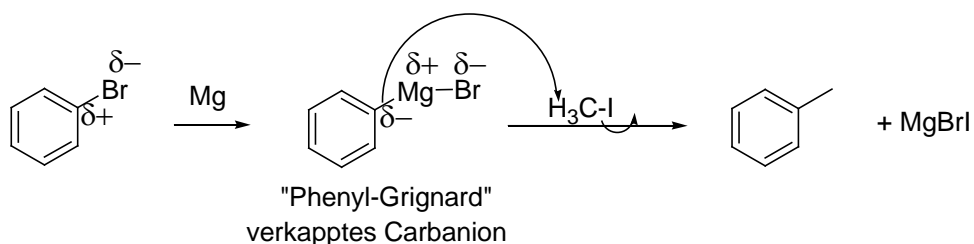
Synthetisch wertvoll sind vor allem β -Dicarbonylverbindungen. Malonsäurediethylester hat einen pK_a -Wert von etwa 13, Acetessigsäureethylester von etwa 11.



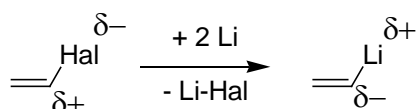
2.4.7.9 C-C-Verknüpfung mit metallorganischen Verbindungen

Eine weitere – in vielen Varianten synthetisch angewandte – Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen bieten metallorganische Verbindungen. Hierzu wird zunächst ein Alkyl- oder Arylhalogenid (bei dem das an das Halogen gebunden Kohlenstoffatom eine positive Partialladung trägt – also elektrophil ist) durch Reaktion mit einem Metall (das eine geringere Elektronegativität hat als Kohlenstoff) in ein Nukleophil überführt.

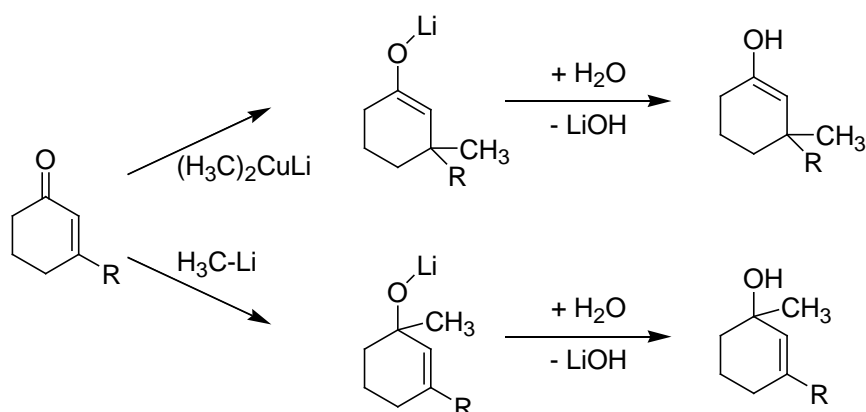
Dies kann durch Insertion eines Magnesiumatoms in eine C-Hal-Bindung geschehen, wobei die sogenannten **Grignard-Verbindungen** entstehen.



Eine weitere stark verbreitete Möglichkeit ist die Umsetzung einer Alkyl- oder Arylhalogenverbindung mit zwei Äquivalenten Lithium. Es sind zwei Äquivalente Lithium nötig, da eins als Lithiumhalogenid ausfällt und eins die C-Li-Bindung eingeht (**Wittig-Gilman-Reaktion**).



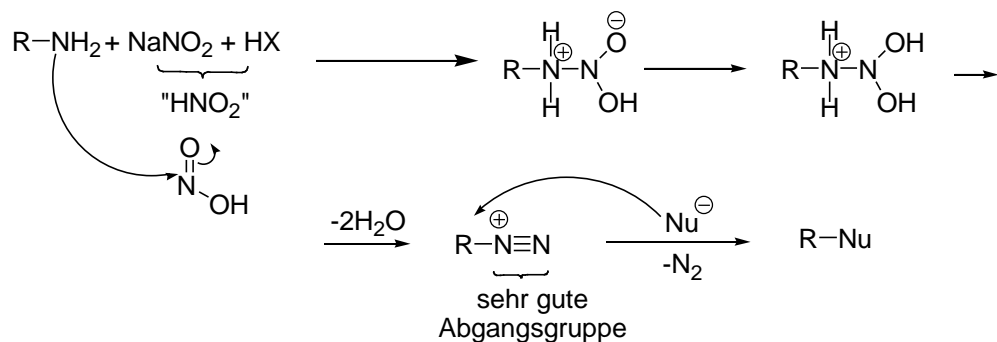
Die so erhaltenen Lithium- oder Grignard-Reagenzien können direkt als Nucleophile in einer S_N2 -Reaktion eingesetzt werden. Oft werden sie jedoch zuvor in einer Metallaustauschreaktion in Organokupferverbindungen überführt. Diese haben den Vorteil größerer Reaktivität, aber vor allem größerer Selektivität. Besonders hervorzuheben ist hier die Klasse der Lithiumcuprate des Typs R_2CuLi , die durch Umsatz von zwei Äquivalenten Organolithiumverbindung mit einem Äquivalent Kupfer entstehen. Sie reagieren mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen unter 1,4-Addition, wogegen Lithium- oder Grignard-Reagenzien mit diesen unter 1,2-Addition reagieren.



2.5 Moderne Methoden

2.5.1 Abspaltung einer NH₂-Gruppe

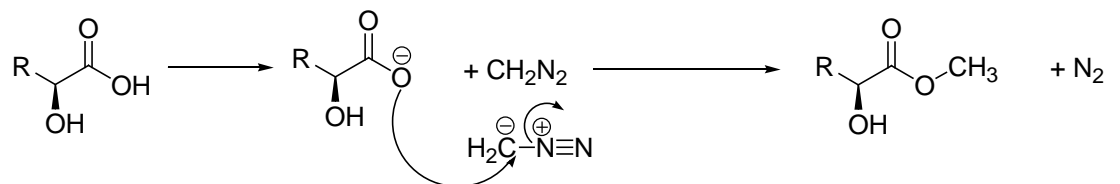
Da die Amino-Gruppe eine schlechte Abgangsgruppe ist, kann sie nicht direkt über eine S_N2-Reaktion ersetzt werden. Neben der Möglichkeit zur Protonierung und anschließenden Abspaltung, ist vor allem die Überführung in ein **Diazoniumsalz** nützlich.



Alkyldiazoniumsalze sind extrem reaktiv, also explosionsgefährlich. Aryldiazoniumsalze sind handhabbar und bei vorsichtigem Umgang auch isolierbar.

2.5.2 Veresterung mit Diazomethan

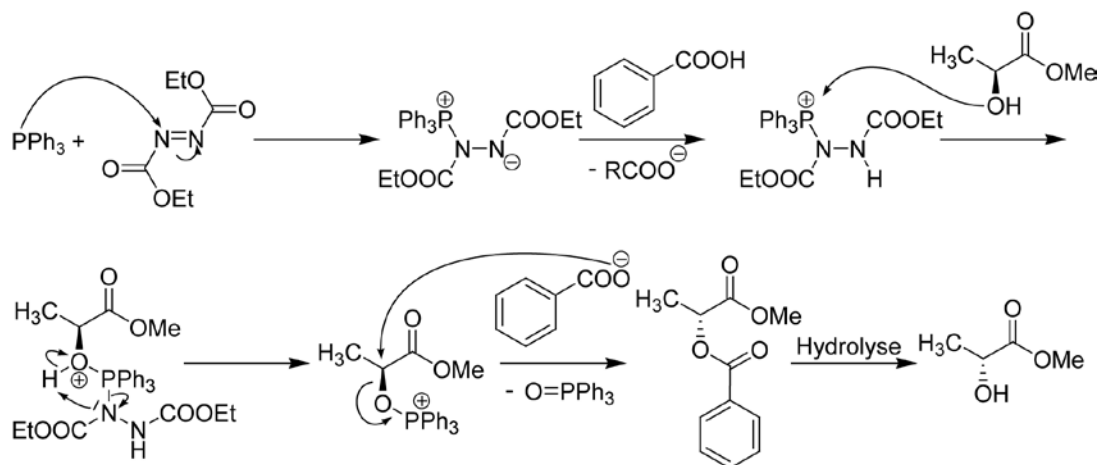
Grundsätzlich eine sehr milde Methode zur Darstellung von Methylestern.



2.5.3 Mitsunobu-Reaktion.

Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die **Mitsunobu-Reaktion** und die **Redox-Kondensation nach Mukaiyama**. Sie laufen unter strikten S_N2 -Bedingungen ab, was zu einer völligen Inversion der Konfiguration führt.

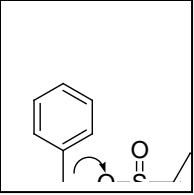
Bei der **Mitsunobu-Reaktion** wird neben dem Phosphorreagenz Triphenylphosphin DEAD (Diethylazodicarboxylat) eingesetzt. Sie bilden mit der Säure HX (die auch sehr schwach sein kann, z.B. Stickstoffwasserstoffsäure, Carbonsäuren, Imide, Thiole, Thioamide u.a.) ein Hydrazophosphoniumsalz. Dies reagiert mit dem Alkohol unter Abspaltung von Hydrazodicarbonsäurediethylester zum Alkoxyphosphoniumsalz, welches durch X^- angegriffen werden kann und unter Abspaltung von Triphenylphosphin zum Endprodukt RX mit inverser Konfiguration reagiert.



Verwendet man alternativ zur Benzoesäure HN_3 , so greift stattdessen N_3^- an und man erhält nach Reduktion das Amin.

2.5.4 Redox-Kondensation nach Mukaiyama

Sehr ähnlich verläuft die **Redox-Kondensation nach Mukaiyama**. Hier wird jedoch zunächst aus Triphenylphosphin und X-Y das



Phosphoniumsalz $\text{Ph}_3\text{PX}^+\text{-Y}^-$ erzeugt. X-Y kann eine Vielzahl von Heteroatom-Heteroatom- oder Heteroatom-Kohlenstoff-Verbindungen sein (z.B.: Hal-Hal, Hal-CHal₃, PhS-SPh, RSe-CN u.a.). Das positiv geladene Phosphoniumion Ph_3PX^+ reagiert mit dem Alkohol unter Ausbildung des Alkoxyphosphoniumions $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-OR}$ mit der stabilen P-O-Bindung. Anschließend erfolgt der nukleophile Angriff des Anions Y^- unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid.

