

SKRIPT
ZUR
VORLESUNG
ORGANISCHE CHEMIE 2

BAND I
(KAPITEL 1 – 5 SEITEN 1 - 130)

WINTERSEMESTER 2014/2015

PROF. H. MAYR

Inhaltsverzeichnis:

1	Radikale und Radikal-Reaktionen	2
1.1	Eigenschaften von Radikalen	2
1.2	Bildung von organischen Radikalen	4
1.2.1	Übersicht	4
1.2.2	Homolytische Bindungsspaltungen	5
1.2.3	Redox-Reaktionen	7
1.3	Reaktionen der Radikale	7
1.3.1	Übersicht	7
1.3.2	Radikalische Halogenierung von Kohlenwasserstoffen	8
1.3.3	Selektivität von Halogenierungen	9
1.3.4	Synthesebeispiele für radikalische Halogenierungen	13
1.3.5	Defunktionalisierung durch radikalische Substitutionsreaktionen	17
2	Nucleophile Substitutionen am gesättigten Kohlenstoff	19
2.1	Allgemeiner Reaktionsablauf	19
2.2	Die S_N1 -Reaktion (Monomolekulare nucleophile Substitution)	21
2.3	Die S_N2 -Reaktion (Bimolekulare nucleophile Substitution)	28
2.4	Vergleich von S_N1 - und S_N2 -Reaktionen	34
2.5	Synthetisch wichtige nucleophile Substitutionen	36
2.5.1	Herstellung von Halogenalkanen	36
2.5.2	Reaktionen mit O-Nucleophilen	38
2.5.3	Reaktionen mit S-Nucleophilen	40
2.5.4	Reaktionen mit N-Nucleophilen	41
2.5.5	Reaktionen mit P-Nucleophilen	42
2.5.6	Reaktionen mit C-Nucleophilen	43
2.5.7	Reaktionen mit Hydrid-Donoren	44
2.5.8	S_N2 -Reaktionen von Epoxiden	44
2.6	Ambidente Nucleophile	45
2.7	Nucleophile Substitution mit Retention	46
3	Eliminierungen	48
3.1	Begriffe und mechanistische Einteilung	48
3.2	E1 – monomolekulare Eliminierungen	49
3.3	E1cB-Mechanismus (monomolekularer Zerfall der conjugate base)	50
3.4	E2-Eliminierungen (bimolekulare Eliminierungen)	51
3.5	Konkurrenz von Eliminierung und Substitution	54
3.6	Synthese-Beispiele	56
4	Additionen an CC-Mehrfachbindungen	62
4.1	Mechanistische Einteilung	63
4.2	Elektrophile Additionen	64
4.3	Nucleophile Additionen	80

4.4	Radikalische Additionen	81
4.5	Cycloadditionen	82
4.5.1	[4+2]-Cycloadditionen (Diels-Alder-Reaktionen)	82
4.5.2	[3+2]-Cycloadditionen (1,3-dipolare Cycloadditionen)	87
4.5.3	[2+2]-Cycloadditionen	89
4.5.4	[2+1]-Cycloadditionen (Cheletrope Reaktionen)	91
4.6	Electrocyclische Reaktionen	93
4.7	Metathese von Olefinen	94
4.8	Hydroformylierungen (Oxo-Synthese): Formylgruppe COH	95
4.9	Wasserstoff-Additionen (Hydrierungen)	95
4.10	Additionsreaktionen an Alkine	95
5	Chemie aromatischer Verbindungen	97
5.1	Aromatizität	97
5.2	Elektrophile aromatische Substitutionen	100
5.3	Nucleophile aromatische Substitutionen	120
5.4	Additionen an aromatische Systeme	127
5.5	Metall-vermittelte Funktionalisierung von Aromaten	127

Liebe Studierende,

ein Vorlesungsskript kann und soll nicht ein gutes Lehrbuch ersetzen. Betrachten Sie daher das nachfolgende Skript lediglich als Hilfsmittel, der Vorlesung leichter folgen zu können. Bewusst wurden Lücken gelassen, um Sie während der Vorlesung schon zum Mitarbeiten zu animieren.

Für Hinweise auf Fehler bedanke ich mich schon im Voraus.

Ihr Herbert Mayr

1 Radikale und Radikal-Reaktionen

1.1 Eigenschaften von Radikalen

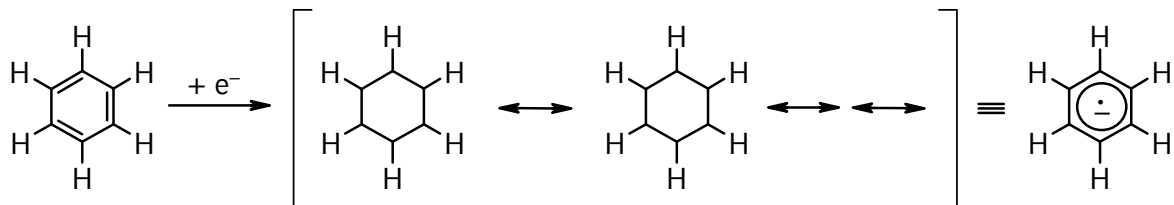
Radikale: Atome, Moleküle oder Ionen mit ungepaarten Elektronen

Beispiele:

Einfache, ungeladene Radikale:

Diradikale und Triradikale (2 bzw. 3 ungepaarte Elektronen):

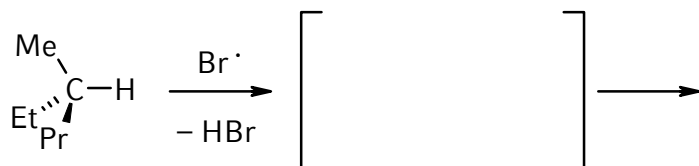
Geladene Radikale (Radikal-Anionen und Radikal-Kationen):



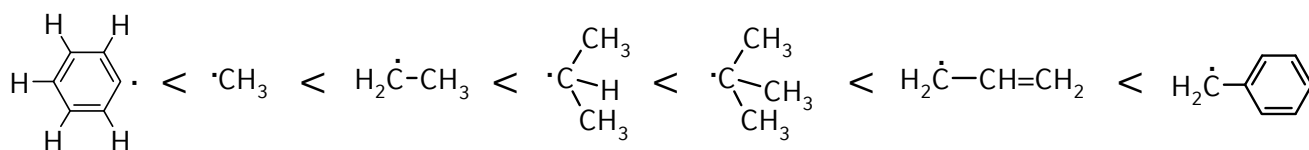
Strukturen:

Carbokation (planar)	Carbanion (pyramidal)	Radikale
Die Elektronen befinden sich in sp^2 -Hybridorbitalen, p_z -Orbital ist leer.	Das freie Elektronenpaar befindet sich in einem sp^3 -Hybridorbital (Ausnahmen: Resonanz-stabilisierte Carbanionen).	Im allgemeinen flache Energiehyperflächen, d. h. geringe Energieunterschiede zwischen planaren und pyramidalen Formen.

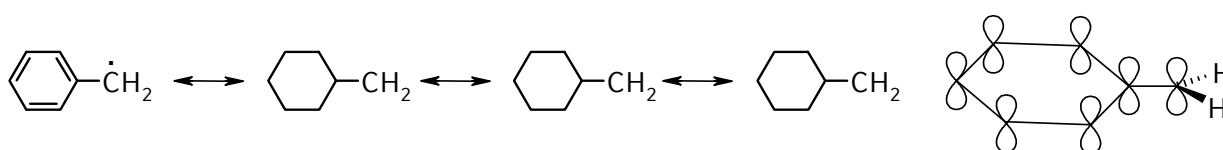
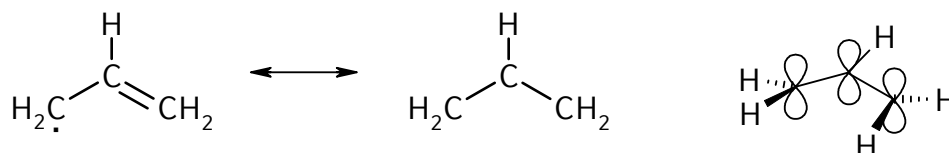
Konsequenz für Stereochemie radikalischer Substitutionen:



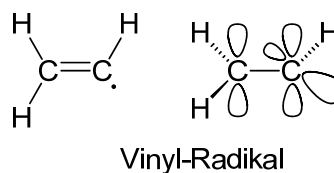
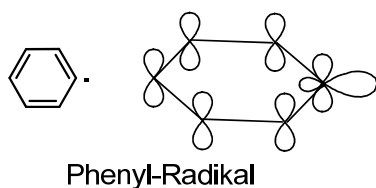
Stabilitätsreihe aus Bindungsdissoziationsenthalpien (BDEs):



Resonanzstabilisierung beim Allyl- und Benzyl-Radikal

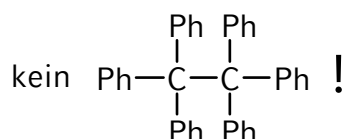
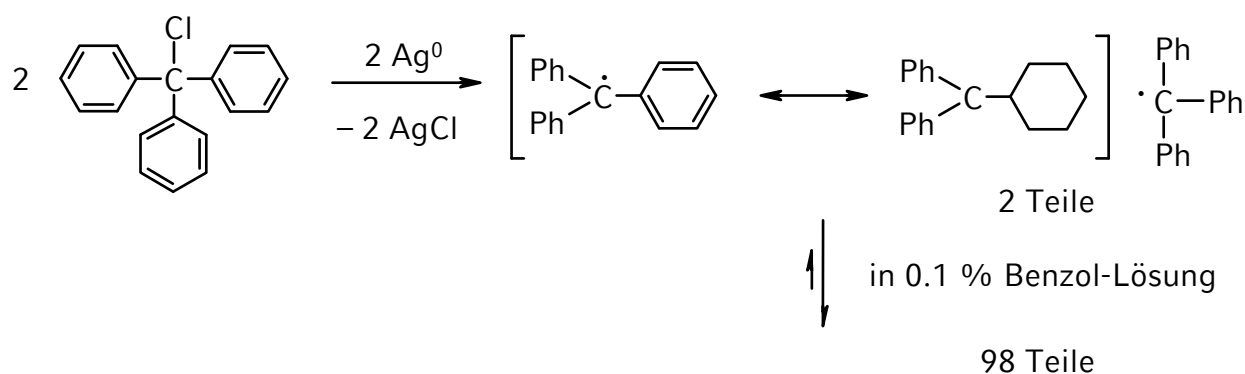


Keine Resonanzstabilisierung beim Phenyl-Radikal und Vinyl-Radikal.

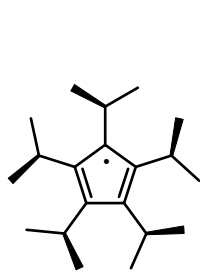


Manche Radikale sind wenig reaktiv (persistent)

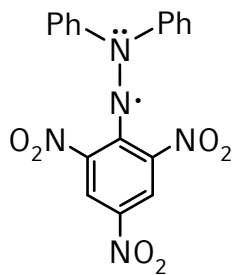
1900 erhielt Gomberg beim Behandeln von $\text{Ph}_3\text{C}-\text{Cl}$ mit metallischem Silber einen Kohlenwasserstoff $\text{C}_{38}\text{H}_{30}$, der nicht die Struktur von Hexaphenylethan besitzt. Die Substanz ist zu 2 % in die Triphenylmethyl (Trityl)-Radikale dissoziiert.



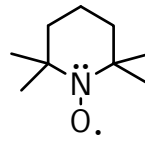
weitere persistente Radikale:



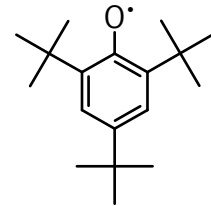
gelbgrüne,
luftempfindliche
Kristalle



DPPH
(Diphenylpicrylhydrazyl)
violette Kristalle



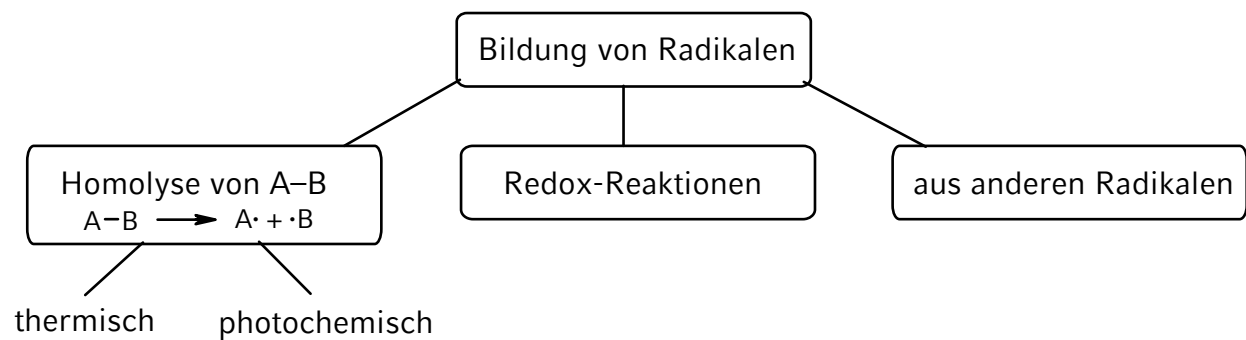
TEMPO
(Tetramethylpiperidin-
N-oxid)



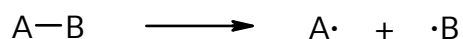
dunkelblauer Feststoff

1.2 Bildung von organischen Radikalen

1.2.1 Übersicht



1.2.2 Homolytische Bindungsspaltungen

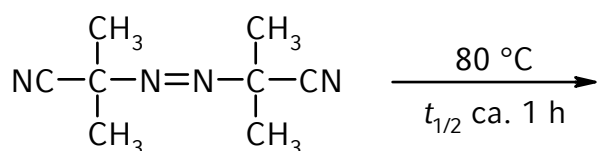
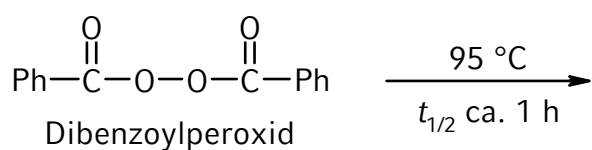
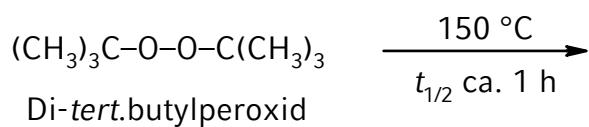
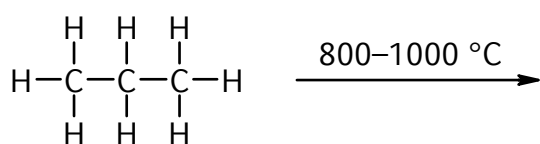


Standardbindungsdissoziationsenthalpien (BDEs) (kJ mol⁻¹)

H-H	435		
F-F	155	H-F	565
Cl-Cl	242	H-Cl	431
Br-Br	192	H-Br	364
I-I	150	H-I	297
H ₃ C-F	460		
H ₃ C-Cl	350		
H ₃ C-Br	294		
H ₃ C-I	239		
H ₃ C-CH ₃	377	HO-H	499
H ₂ N-NH ₂	282	HOO-H	369
HO-OH	213	(CH ₃) ₃ CO-H	445
CH ₃ -H	439	(CH ₃) ₃ CO-OC(CH ₃) ₃	160
CH ₃ CH ₂ -H	421	C ₆ H ₅ COO-OCOC ₆ H ₅	126
(CH ₃) ₂ CH-H	411		
(CH ₃) ₃ C-H	400		
C ₆ H ₅ CH ₂ -H	370	H ₃ C- N=N- CH ₃	220
CH ₂ =CHCH ₂ -H	369	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \quad \\ \text{NC}-\text{C}- \text{N}=\text{N}- \text{C}-\text{CN} \\ \qquad \quad \\ \text{CH}_3 \qquad \text{CH}_3 \end{array} $	131
C ₆ H ₅ -H	472		
CH ₂ =CH-H	465		
HC≡C-H	557		

(aus Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press, Boca Raton, **2003**)

– Thermolysen

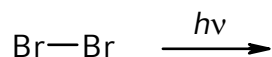


Azo-bis(isobutyronitril) = **AIBN**

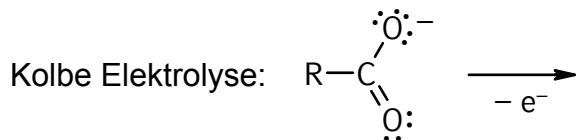
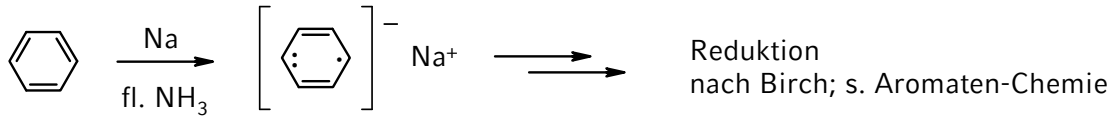
– Photolyse: Die Bindungsdissoziationsenergie kann auch durch Photonen aufgebracht werden.

$\lambda =$	300 nm (UV)	400 nm (violett)	600 nm (orange)
$E = h\nu$	400 kJ mol ⁻¹	300 kJ mol ⁻¹	200 kJ mol ⁻¹

Notwendigkeit der Absorption!



1.2.3 Redox-Reaktionen

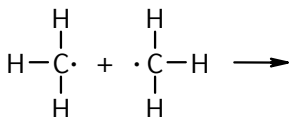


1.3 Reaktionen der Radikale

1.3.1 Übersicht

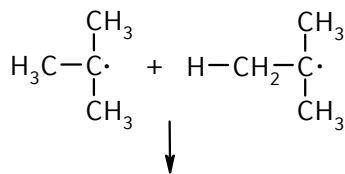
Verlust der Radikaleigenschaften

- Radikal-Kombinationen



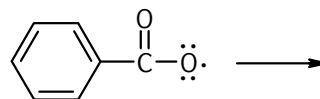
häufig diffusionskontrolliert
($k_2 = 10^9$ bis $10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)

- Disproportionierungen

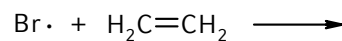


Bildung neuer Radikale

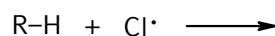
- Zersetzung von Radikalen bzw. Umlagerungen



- Addition von Radikalen an Mehrfachbindungen



- Abspaltung von Atomen durch Radikale



1.3.2 Radikalische Halogenierung von Kohlenwasserstoffen

In der Grundvorlesung wurde bereits die radikalische Chlorierung des Methans besprochen.

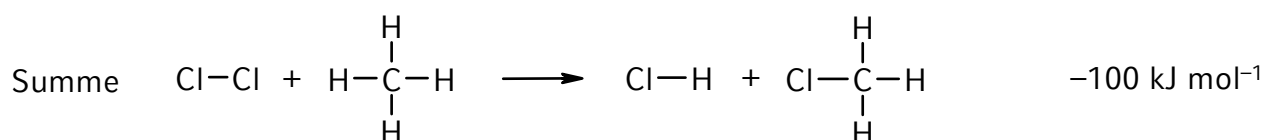
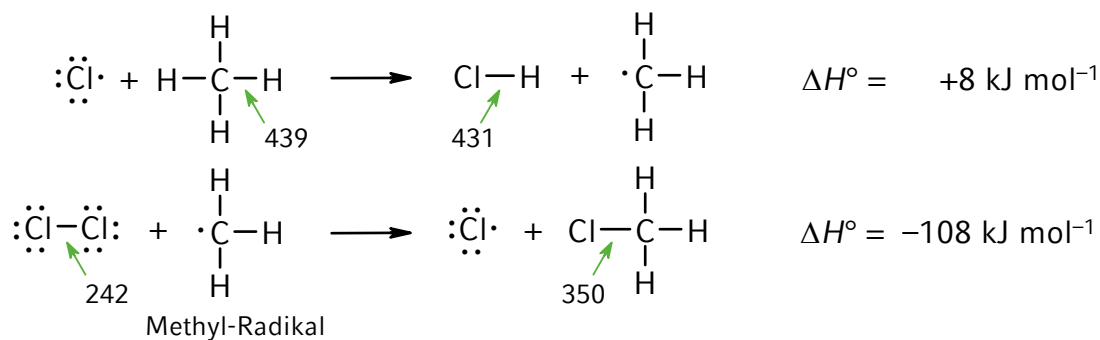
Kettenstart:



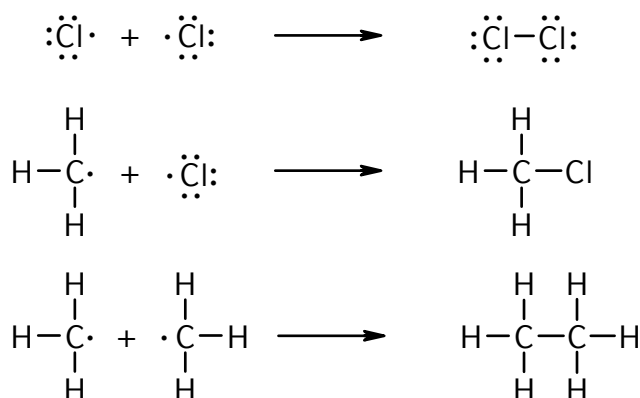
Chlor-Atom =
Chlor-Radikal

Durch ein Lichtquant oder durch Erhitzen auf über 300°C wird die Energie aufgebracht, um einzelne Chlor-Moleküle (Cl_2) in Chlor-Radikale ($\text{Cl}\cdot$) zu spalten.

Kettenfortpflanzung:



Kettenabbruch:

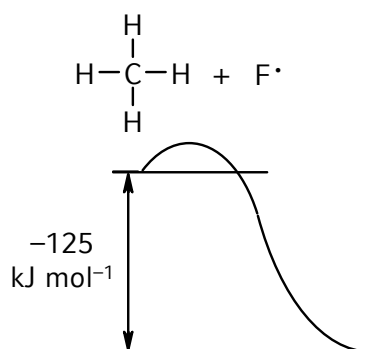


Warum sind nur Chlorierung und Bromierung nicht aber Fluorierung und Iodierung von Methan durch radikalische Substitution durchführbar?

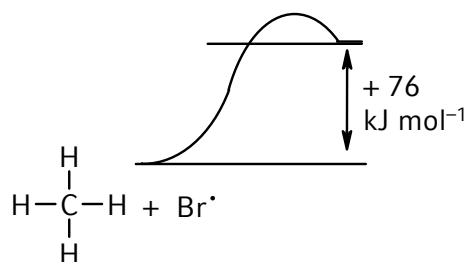
						Energien in kJ mol ⁻¹			
						X = F	Cl	Br	I
X·	+	CH ₄	→	X-H	+ ·CH ₃	-126	+8	+75	+142
·CH ₃	+	X ₂	→	X-CH ₃	+ X·	-305	-108	-102	-89
CH ₄	+	X ₂	→	CH ₃ -X	+ H-X	-431	-100	-27	+53

Hammond-Postulat

Schnelle exotherme Reaktionen haben einen frühen Übergangszustand (Edukt-ähnlich). Langsame endotherme Reaktionen haben späten Übergangszustand (Produkt-ähnlich)



früher Übergangszustand

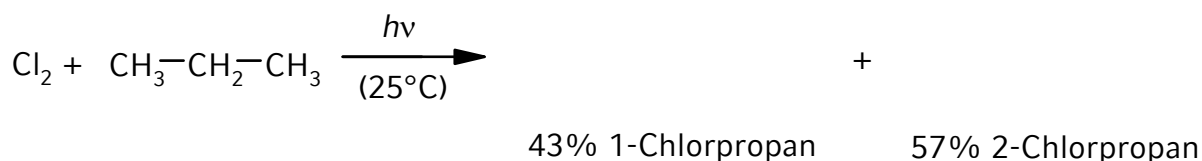


später Übergangszustand

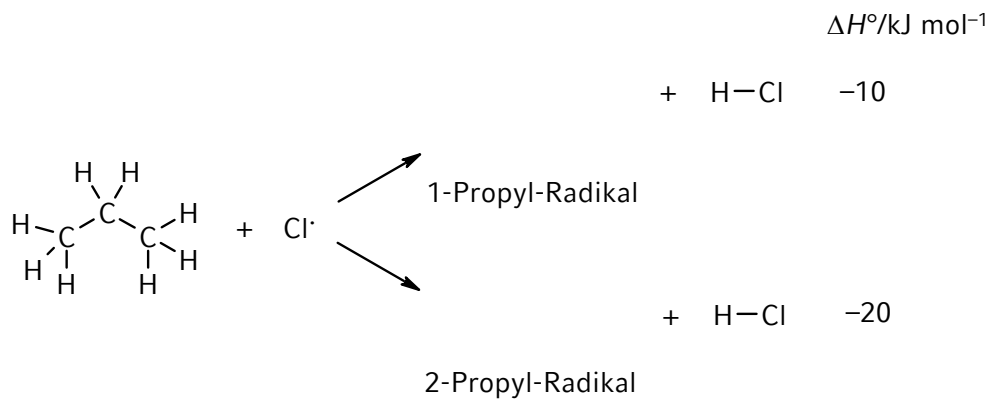
1.3.3 Selektivität von Halogenierungen (s. OC-1 Vorlesung)

Chlorierung von Propan

Regioselektivität: Von zwei möglichen, ähnlichen Positionen wird eine bevorzugt angegriffen.



Warum werden 1-Chlorpropan und 2-Chlorpropan nicht im statistischen Verhältnis der Wasserstoff-Atome gebildet (6 : 2 entspricht 75% : 25%)?

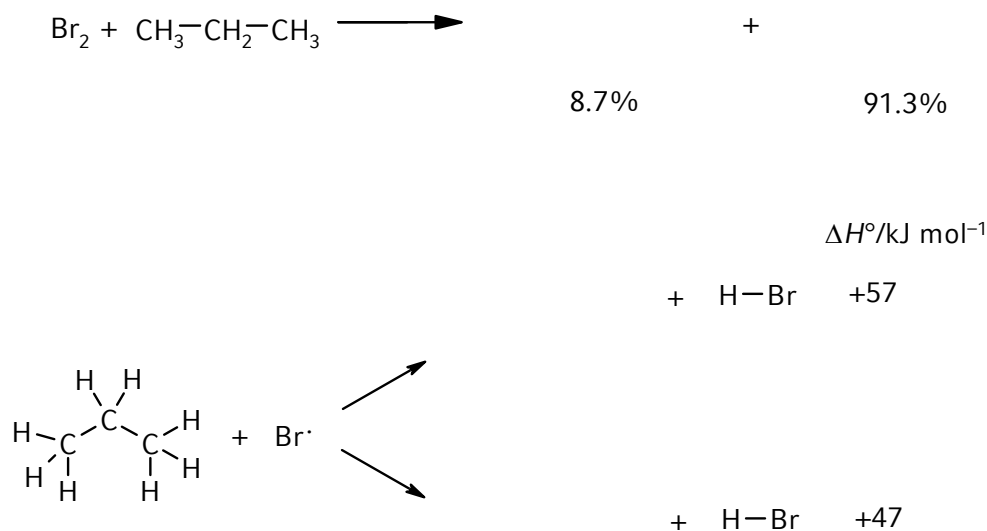


Weil das 2-Propyl-Radikal stabiler ist als das 1-Propyl-Radikal, wird mehr 2-Chlorpropan gebildet als aus statistischen Gründen zu erwarten ist.

Stabilisierung der Radikale: $\text{CH}_3 < \text{prim} < \text{sek} < \text{tert}$

Nach dem Hammond-Postulat wirkt sich die unterschiedliche Reaktionsenthalpie der exothermen Reaktionen geringfügig auf den Übergangszustand der Wasserstoff-Abspaltungen aus, sodass statt des statistischen Werts für 2-Chlorpropan (25%) 57% gebildet werden.

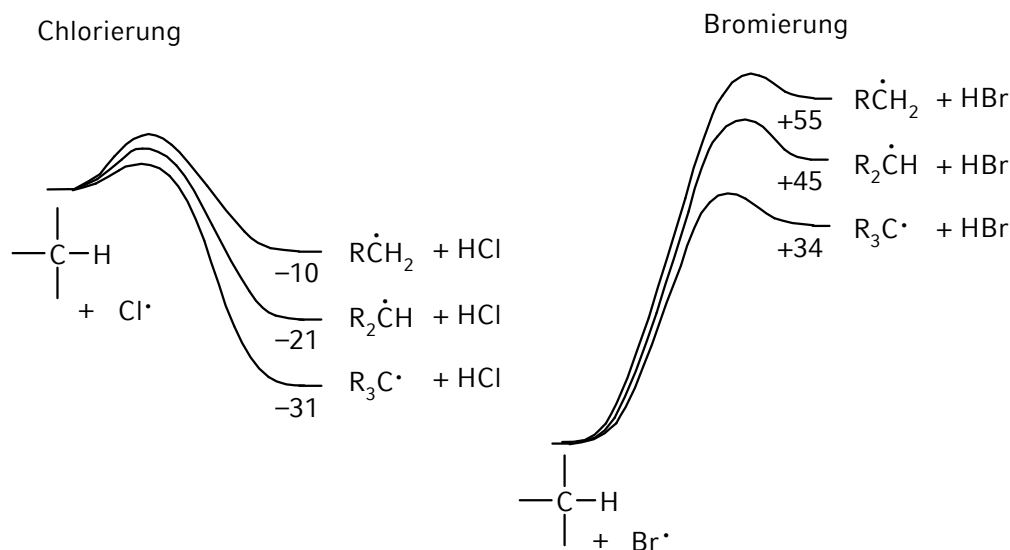
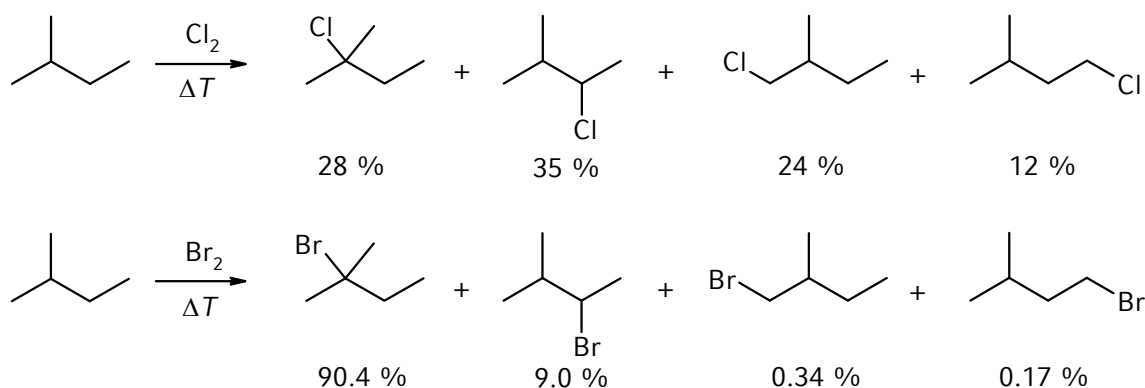
Bromierung von Propan



Da die Reaktion des Bromradikals mit den primären und sekundären C–H-Bindungen des Propanes endotherm ist, wirkt sich die unterschiedliche Stabilisierung primärer und sekundärer Radikale im späten Übergangszustand der Bromierung stärker aus als im frühen Übergangszustand der Chlorierung. Konsequenz: Bromierungen sind selektiver als Chlorierungen, und es werden nun 91% des vom stabileren Isopropylradikal abgeleiteten 2-Brompropanes gebildet (statt der statistischen 25%).

Das „Reaktivitäts-Selektivitäts-Prinzip“

Mit zunehmender Reaktivität von Reaktanten nimmt ihre Selektivität ab. Entgegen früheren Behauptungen, die in vielen Lehrbüchern immer noch vertreten werden, handelt es sich hierbei nicht um einen allgemein gültigen Zusammenhang! Details in Fortgeschrittenen-Vorlesungen! Wenn Sie sich früher schon damit befassen wollen, lesen Sie unseren Aufsatz: *Das Reaktivitäts-Selektivitäts-Prinzip: ein unzerstörbarer Mythos der organischen Chemie* (*Angewandte Chemie* **2006**, 118, 1876-1886).



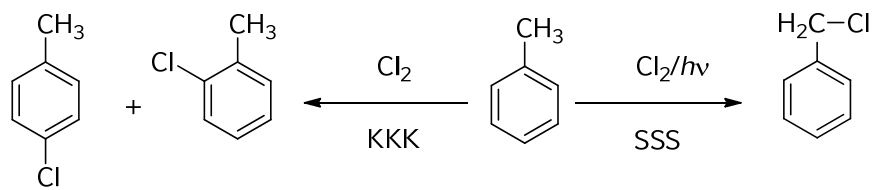
Produktverhältnisse bei der Chlorierung und Bromierung von 2-Methylbutan und berechnete Reaktionsenthalpien ($\Delta_r H$ in $[\text{kJmol}^{-1}]$), Abbildung aus *Angewandte Chemie* **2006**, 118, 1876-1886.

Chemoselektivität: Bevorzugte Reaktion eines Reagenzes mit einer von zwei (oder mehreren) funktionellen Gruppen.

Chlorierungen haben eine geringe Chemoselektivität.

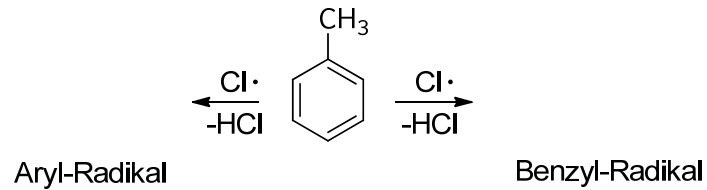
Das Chlor-Radikal differenziert wenig zwischen CH_4 , CH_3Cl und CH_2Cl_2 , sodass bei der radikalischen Chlorierung von Methan stets ein Gemisch von einfach und mehrfach chlorierten Produkten entsteht.

Radikalische Substitution an Aromaten

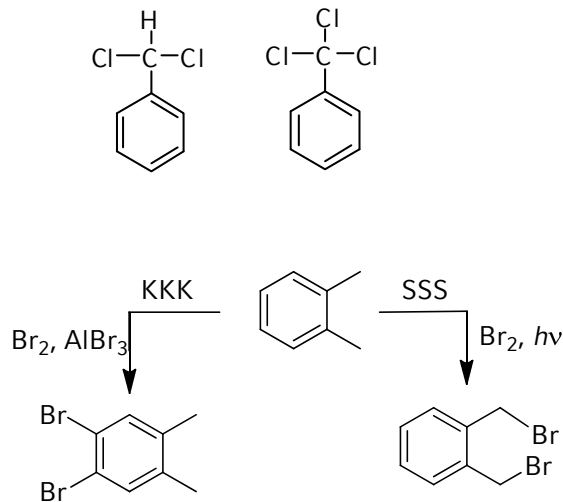


KKK = Kälte, Katalysator, Kern -> elektrophile aromatische Substitution

SSS = Sonne, Siedehitze, Seitenkette -> radikalische Substitution



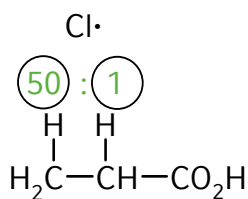
Bei radikalischer Chlorierung: oft mehrfache Chlorierung:



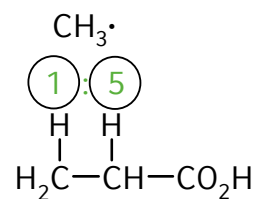
(Elektrophile Aromatische Substitution)
es entstehen keine Radikale

Daneben spielen polare Effekte eine Rolle

H-Abstraktion aus Propionsäure



$\text{Cl}\cdot$ ist elektrophiles Radikal

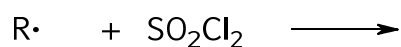
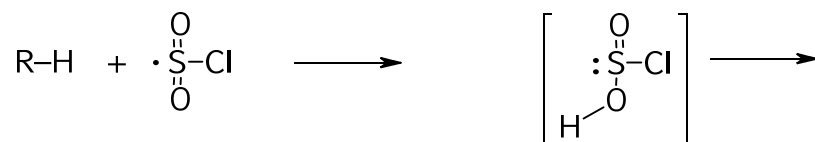
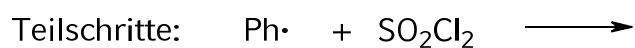
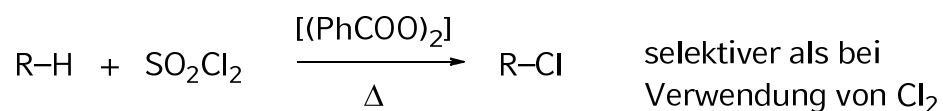


$\text{CH}_3\cdot$ ist nucleophiles Radikal

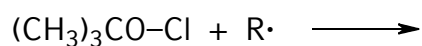
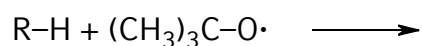
1.3.4 Synthesebeispiele für radikalische Halogenierungen

Da im Labor der Einsatz elementaren Chlors problematisch ist, verwendet man zur radikalischen Chlorierung meist andere Chlorierungsmittel, die häufig auch selektiver sind als Cl_2 .

- Chlorierung mit Sulfurylchlorid

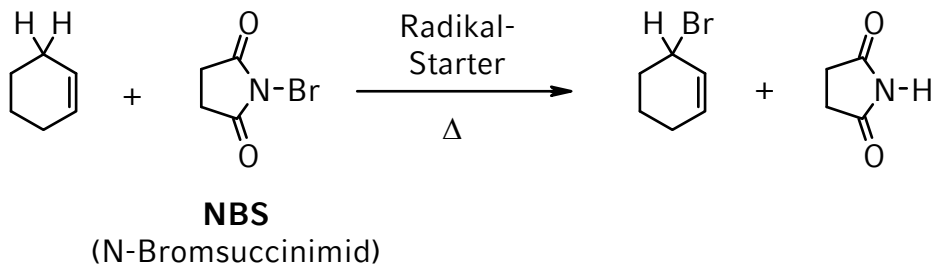


- Chlorierung mit *tert*-Butyl-hypochlorit



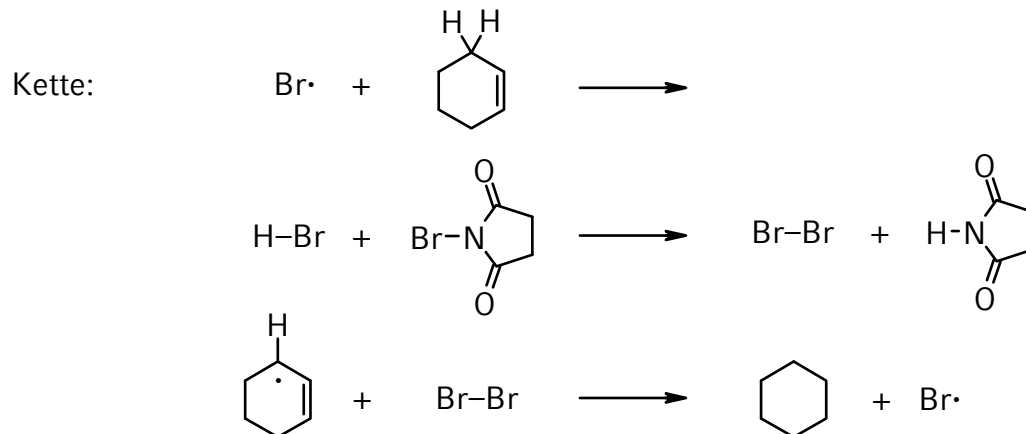
- Bromierungen mit elementarem Brom wurden oben besprochen.

- Allylbromierung nach Wohl-Ziegler

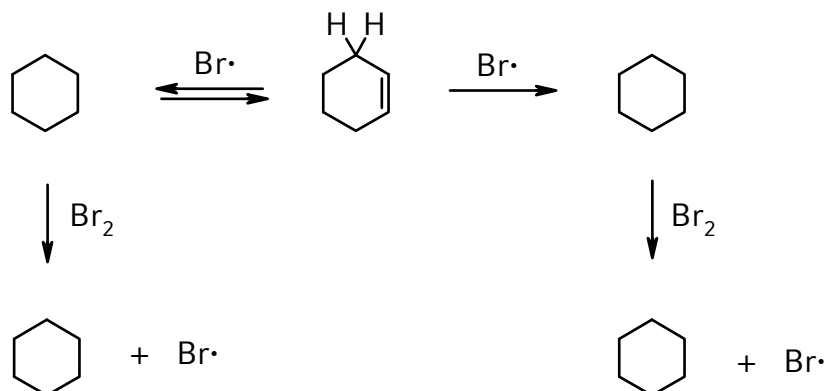


Mechanismus:

Start: Über verschiedene Wege kann es zur Bildung von Brom-Radikalen kommen.

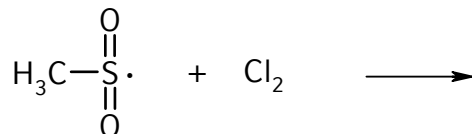
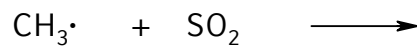
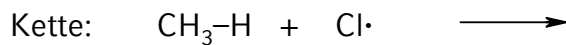
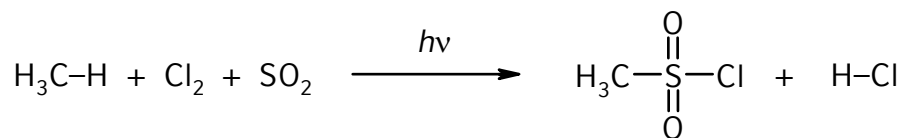


Warum kommt es nicht zur radikalischen Addition von Brom an die Doppelbindung?

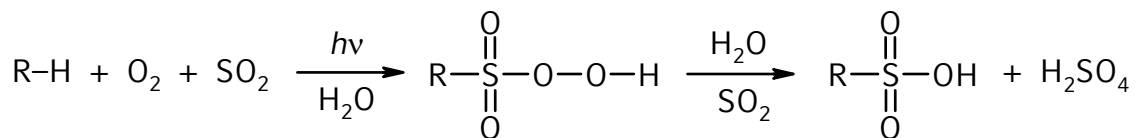


Wegen der geringen Br_2 -Konzentration ist die Reaktion des 2-Bromcyclohexyl-Radikals mit Br_2 langsam, sodass das 2-Bromcyclohexyl-Radikal wieder in die Reaktanten ($\text{Br}^\bullet$ und Cyclohexen) zerfällt. Weitere Details finden Sie im Brückner.

- Sulfochlorierung



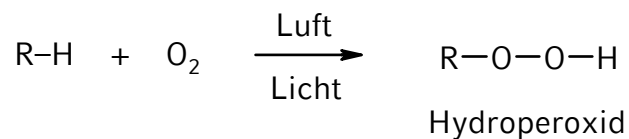
- Sulfoxidation



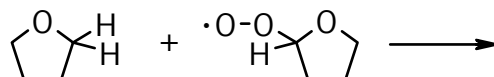
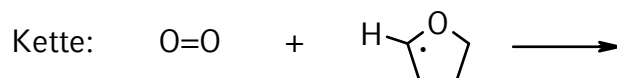
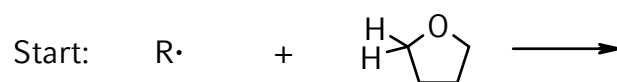
Peroxosulfonsäure

komplizierter Mechanismus über elektronisch angeregtes SO_2

- Oxidation mit O_2



Ein aus einer unbekannten Vorstufe entstehendes, strukturell nicht identifiziertes Radikal $\text{R}\cdot$ greift eine C–H-Bindung mit geringer Bindungsdissoziationsenergie an.



$\text{R}-\text{O}-\text{O}\cdot$ ist wenig reaktiv, greift daher bevorzugt Wasserstoffe in Benzyl-, Allyl-, *tert.*C–H und α -Position zum Sauerstoff an.

Bildung von Ether-Hydroperoxiden bei Diethylether, Diisopropylether, THF u. ä.

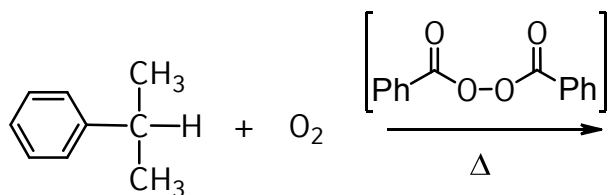
Ersatz: $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$ (bildet keine Peroxide)

Peroxid-Nachweis: mit essigsaurer KI-Lösung bzw. Peroxid-Teststäbchen

Zerstörung mit Fe^{2+} -Salzen

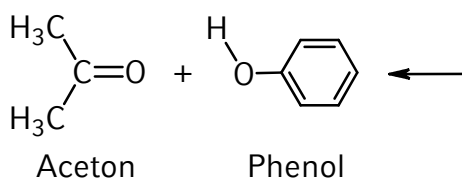
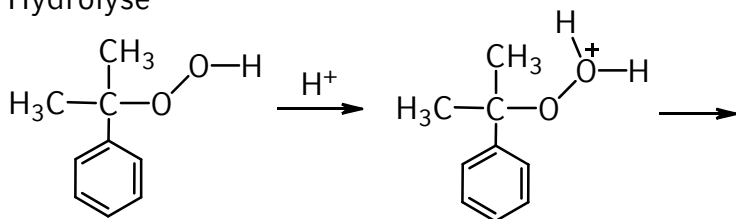
Peroxid-Bildung auch bei Cumol (= Isopropylbenzol), Dekalin, Tetralin.

Technischer Cumol-Prozess zur Phenol-Herstellung (Hock-Cumol-Verfahren):

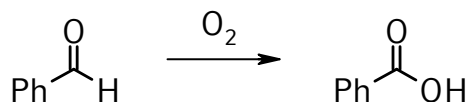


Cumolhydroperoxid

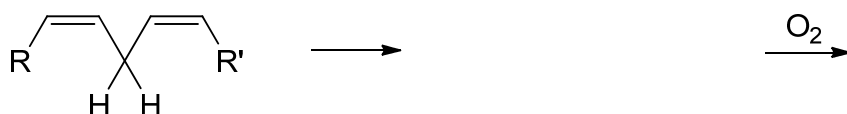
Hydrolyse



Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren, z. B. oxidiert Benzaldehyd bereits an der Luft zu Benzoesäure.

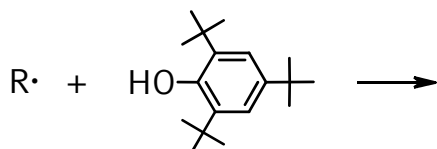


Ranzigwerden von Fetten

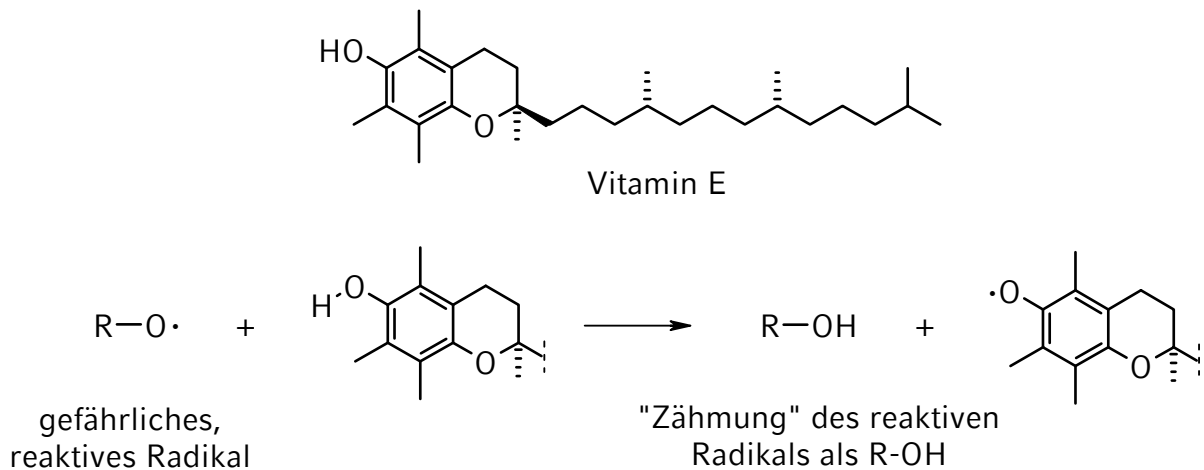


Radikal-Additionen an Mehrfachbindungen (s. eigenes Kapitel)

Radikalfänger (Radikal-Inhibitoren) reagieren mit reaktiven Radikalen unter Bildung stabilisierter Radikale, die nicht in der Lage sind, Ketten fortzusetzen.



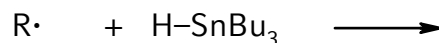
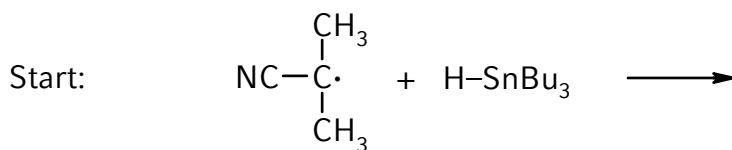
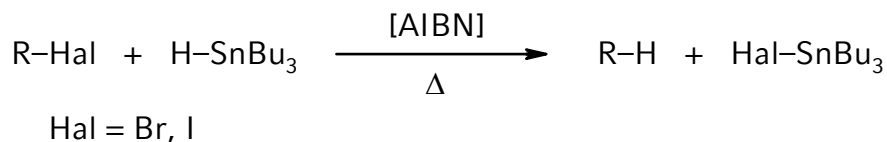
Wirkungsweise von Vitamin E:



Das α -Tocopheroxyradikal ist aufgrund von Delokalisierung des ungepaarten Elektrons und Abschirmung des Radikalzentrums durch die Methylgruppen reaktionsträge. Durch Reaktion mit Vitamin C kann daraus Vitamin E (α -Tocopherol) regeneriert werden.

1.3.5 Defunktionalisierung durch radikalische Substitutionsreaktionen

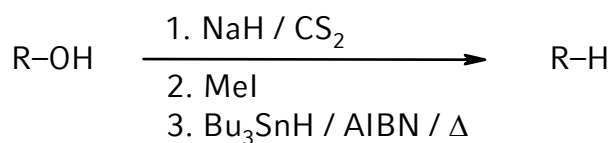
- Dehalogenierungen



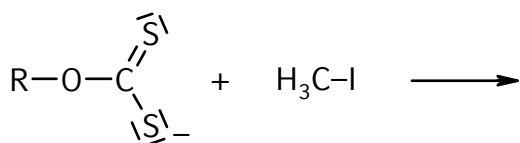
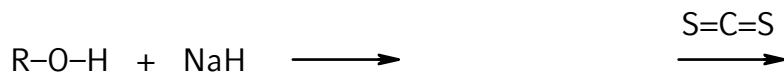
Die H-Sn-Bindung in Tributylzinnhydrid ist schwach und lässt sich leicht homolytisch spalten. Da Zinnverbindungen sehr toxisch sind, wird $H-SnBu_3$ gerne durch $H-Si(SiMe_3)_3$ ersetzt.

$H-Si(SiMe_3)_3$ wird auch katalytisch in Gegenwart von $NaBH_4$ eingesetzt.

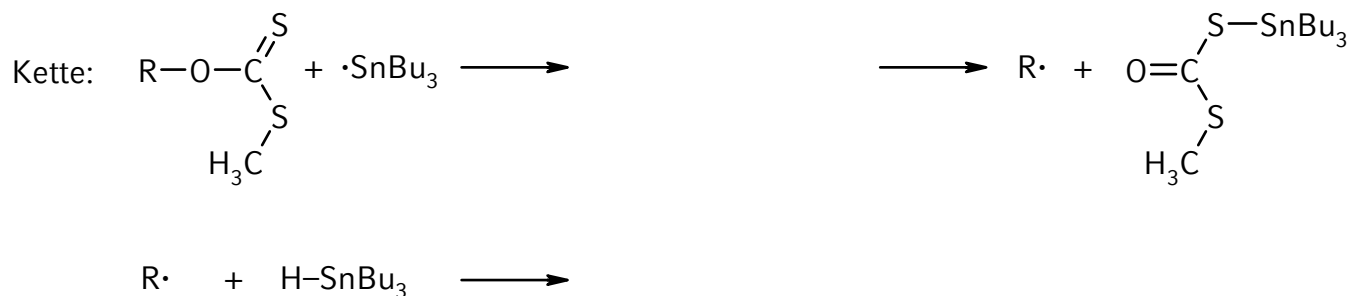
- Deoxygenierung nach Barton-McCombie



Schritte 1 & 2: Herstellung der Xanthogenate (Thiokohlensäure-ester)

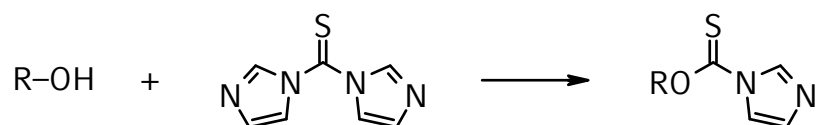


Mechanismus von Schritt 3: Erzeugung von $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ wie oben



Bei Verwendung von D-SnBu_3 kann auf diese Weise eine OH-Gruppe durch Deuterium ersetzt werden.

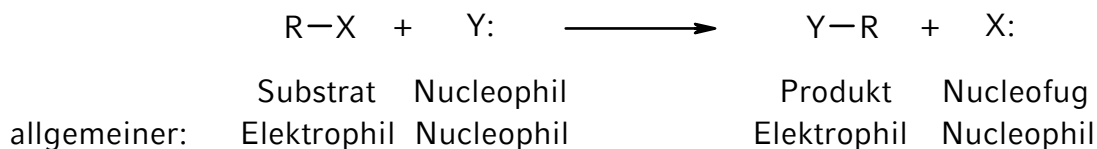
Eine Variante der Barton-McCombie-Deoxygenierung, die basische Bedingungen vermeidet (bei der Umsetzung mit CS_2), verwendet Thiocarbonyl-diimidazol.



Weitere Reaktionen mit H-SnBu_3 oder $\text{H-Si}(\text{SiMe}_3)_3$ wie bei den Xanthogenaten.

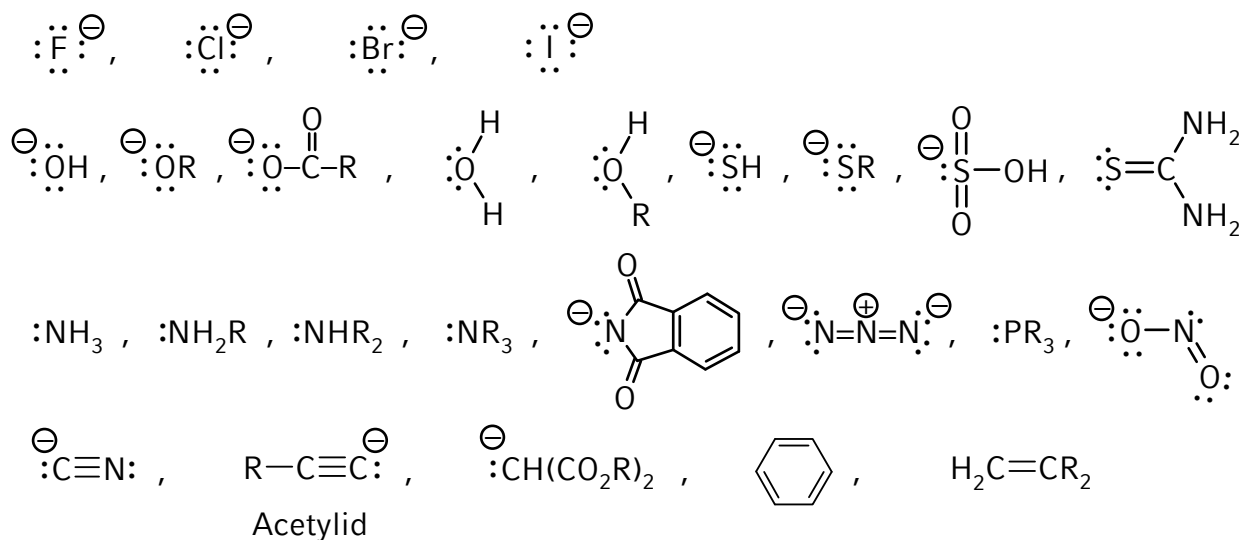
2 Nucleophile Substitutionen am gesättigten Kohlenstoff

2.1 Allgemeiner Reaktionsablauf

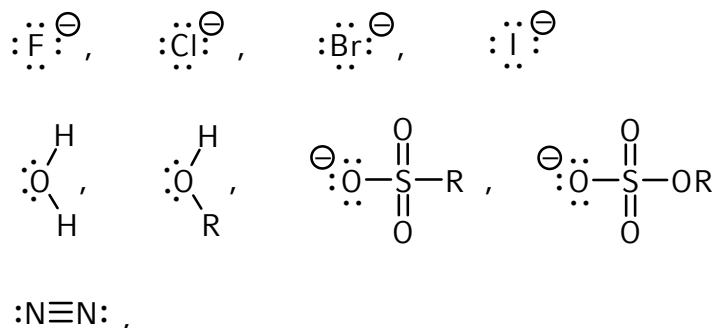


Nucleophile: Anionen oder Neutralverbindungen mit freiem Elektronenpaar bzw. π -Systeme

Beispiele: Nucleophil Y =



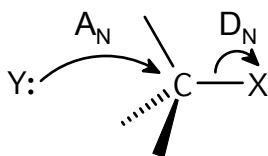
Beispiele: Nucleofug X =



Nicht alle Kombinationen von Y und X sind gangbar!

Wenn das Lösungsmittel das Nucleophil ist: *Solvolyse*

Zeitlicher Ablauf von Bindungsschluss und Bindungsbruch



1) Wenn Bindungsbruch (D_N = „Dissoziation“ oder „detachment“ des Nucleofugs) dem Bindungsschluss (A_N = „Assoziation“ oder „attachment“ des Nucleophils) vorausgeht: **S_N1 (monomolekulare nucleophile Substitution)** oder $D_N + A_N^*$.

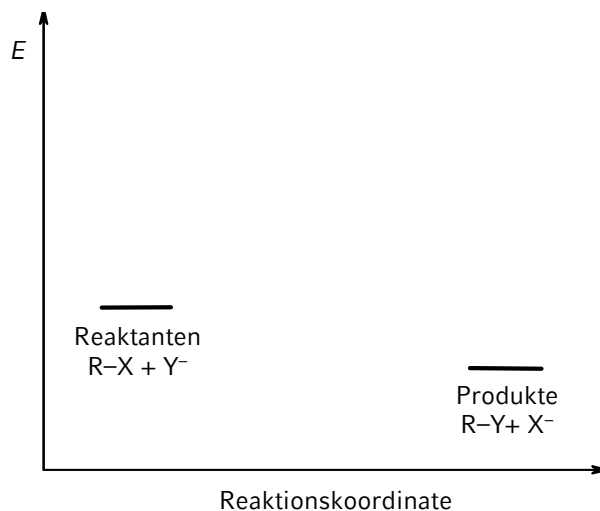
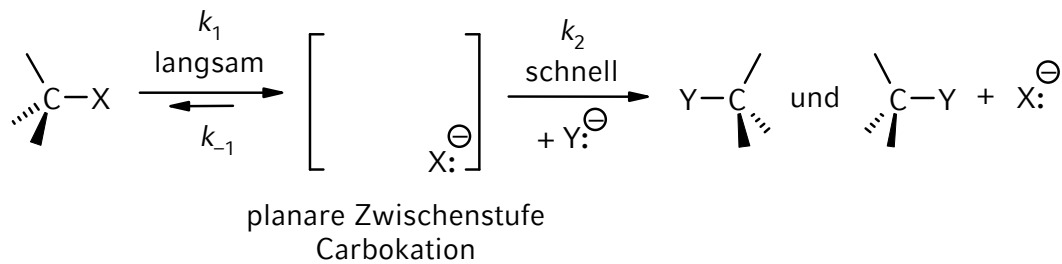
2) Wenn Bindungsbruch (D_N) und Bindungsschluss (A_N) konzertiert verlaufen: **S_N2 (bimolekulare nucleophile Substitution)** oder $A_N D_N^*$.

3) Der $A_N + D_N^*$ -Mechanismus (Anlagerung des Nucleophils und nachfolgender Zerfall der Zwischenstufe) ist am gesättigten Kohlenstoffatom nicht möglich, kann aber z. B. am Silicium oder an sp^2 -Kohlenstoff-Zentren ablaufen.

* IUPAC-Vorschlag:
Pure Appl. Chem. **1989**, 61,
23–56.

Da sich die IUPAC-Empfehlungen bisher nicht allgemein durchgesetzt haben, werden im Folgenden ausschließlich die Bezeichnungen S_N1 und S_N2 verwendet.

2.2 Die S_N1-Reaktion (Monomolekulare nucleophile Substitution)



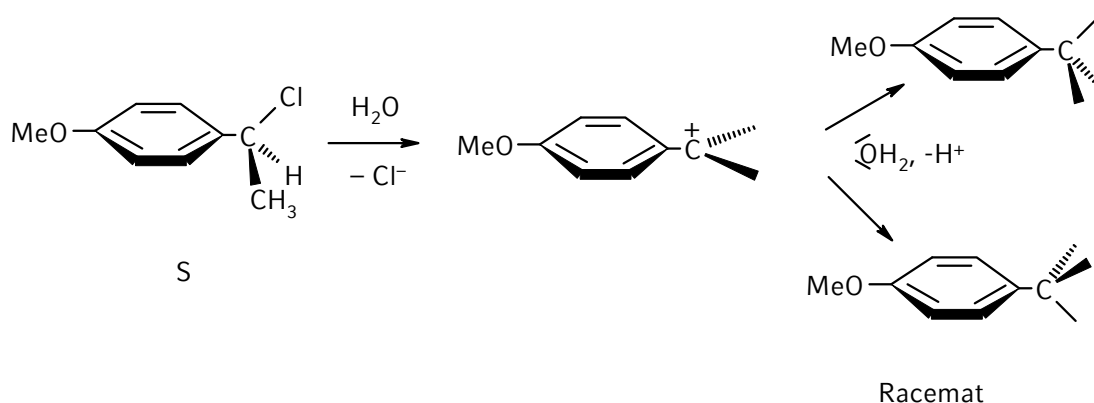
Kinetisches Kriterium

$$\frac{d[R-X]}{dt} = -k_1 [R-X]$$

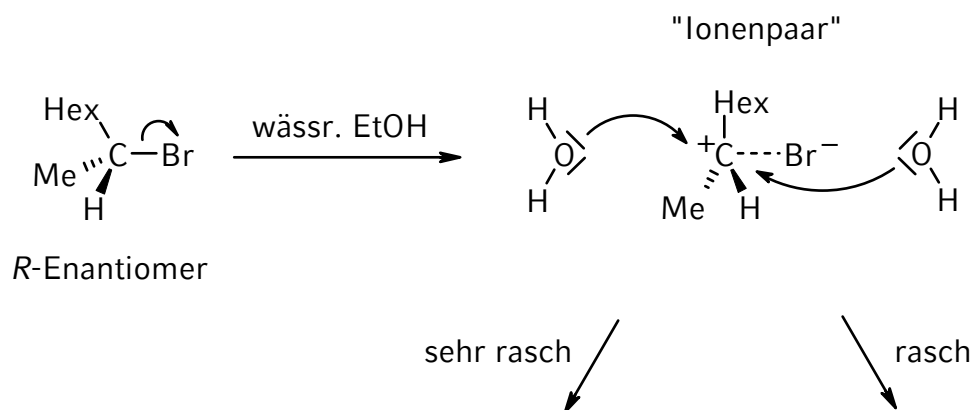
Der Zusatz eines Salzes beschleunigt häufig die S_N1-Reaktion (Erhöhung der Lösungsmittel-Polarität).

Wenn das im Ionisationsschritt entstehende Carbenium-Ion sehr gut stabilisiert ist, kann der Ionisationsschritt reversibel werden, und man beobachtet eine Reaktionsverlangsamung („common ion rate depression“ oder „common ion effect“).

Stereochemisches Kriterium: Racemisierung



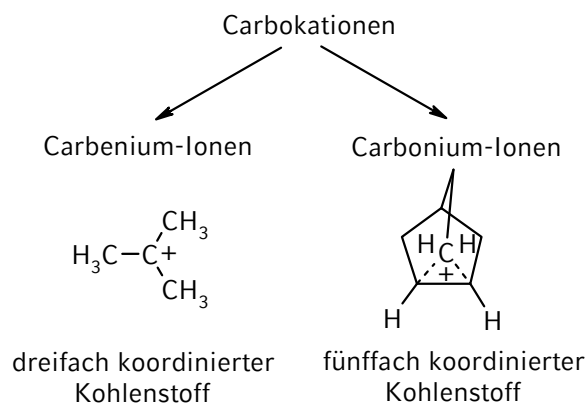
Ionenpaar-Effekte: Manchmal findet man bei S_N1 -Reaktionen keine vollständige Racemisierung. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn das entstehende Carbokation so wenig stabil ist, dass das Wegdiffundieren der Abgangsgruppe langsamer ist als die Folgereaktion mit dem Nucleophil, das beispielsweise das Lösungsmittel sein kann.



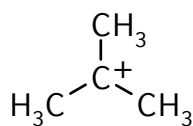
83 % *S*-Enantiomer + 17 % *R*-Enantiomer, also:
66 % *S*-Enantiomer + 34 % racemisches Gemisch

Struktur und Stabilität von Carbenium-Ionen

In der Literatur der früheren Jahre besteht Verwirrung bezüglich der Begriffe Carbenium-Ion, Carbonium-Ion, Carbokation. Heute verwendet man „Carbokationen“ als Oberbegriff. Carbenium-Ionen sind Carbokationen, die sich durch Zweizentren-Zweielektronen-Bindungen beschreiben lassen. Carbonium-Ionen besitzen dagegen Zweielektronen-Dreizentren-Bindungen.

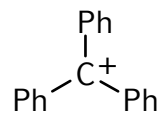


Beachten Sie bei der Nomenklatur, dass der Begriff „Carbenium“ ein C-Atom impliziert.

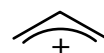
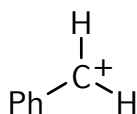


Trimethylcarbenium-Ion
oder *tert.*-Butylkation

falsch: *tert*-Butylcarbenium-Ion



Triphenylcarbenium-Ion



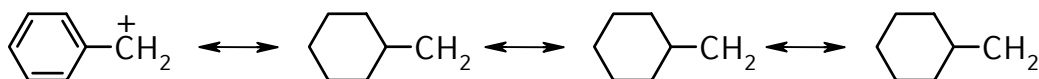
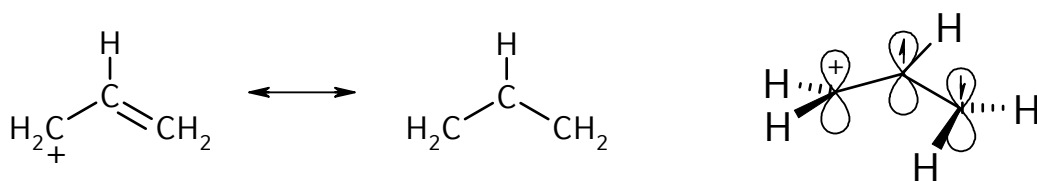
Übergangszustand von S_N1-Reaktionen

Der Übergangszustand der S_N1-Reaktion ist häufig dem Carbenium-Ion ähnlich (Hammond-Postulat). Daher wird die S_N1-Reaktivität als Maß für die Carbenium-Ionen-Stabilität angesehen.

Carbenium-Ionen werden durch Alkyl-, Phenyl-, Vinyl-, RO-, RS- und besonders R₂N-Gruppen stabilisiert.

Faustregel: 1 Phenyl stabilisiert im Allgemeinen so gut wie 2 Alkylgruppen.

Resonanz-Stabilisierung bei Allyl- und Benzyl-Kationen



Beachten Sie, dass Substitutionen an *unsubstituierten* Allyl- und Benzyl-Derivaten meist nach S_N2 ablaufen (im Gegensatz zu Behauptungen in vielen Lehrbüchern). Erst wenn zusätzliche Elektronen-Donoren im Allyl- und Benzyl-System vorliegen, wird S_N1 favorisiert.

The diagram shows two pairs of resonance structures. The left pair shows the resonance between an aminocarbonium ion (R₂N⁺-CH₃) and an iminium ion (R₂N=CH₂). The right pair shows the resonance between an alkoxy-carbonium ion (R-O⁺-CH₃) and a carboxonium ion (R-O=CH₂). In both cases, the positive charge is delocalized between the heteroatom (N or O) and the carbon atom.

Aminocarbonium-Ion
Iminium-Ion

Alkoxy-carbonium-Ion
Carboxonium-Ion

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{ccccccc}
 \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}^+-\text{H} \end{array} & \approx & \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}^+=\text{CH}_2 \end{array} & < & \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}^+=\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{H} \end{array} & < & \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}^+-\text{CH}_3 \end{array} \approx \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{Ph}-\text{C}^+-\text{H} \end{array} < \begin{array}{c} \text{Ph} \\ | \\ \text{Ph}-\text{C}^+-\text{H} \end{array} \approx \\
 \\
 \begin{array}{ccccccc}
 \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}^+=\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} & \approx & \begin{array}{c} \text{Ph} \\ | \\ \text{Ph}-\text{C}^+-\text{CH}_3 \end{array} & < & \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}^+=\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array} & < & \begin{array}{c} \text{Ph} \\ | \\ \text{Ph}-\text{C}^+-\text{Ph} \end{array} \approx \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}
 \end{array}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}^+ = \text{C} - \text{R} \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$$

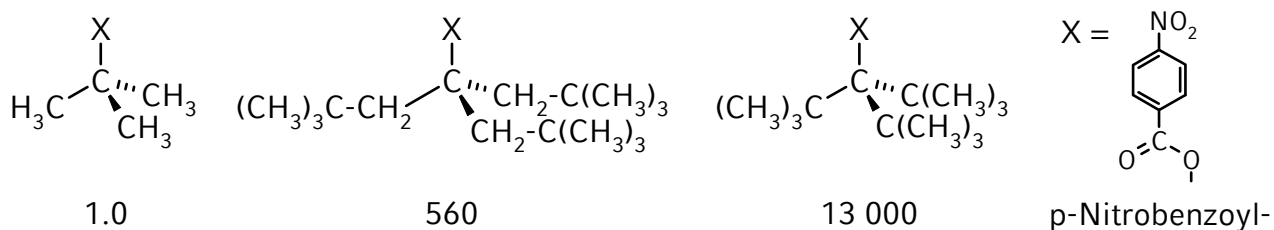
Vinyl-Kation



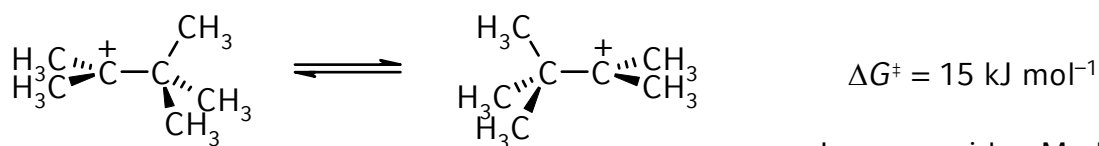
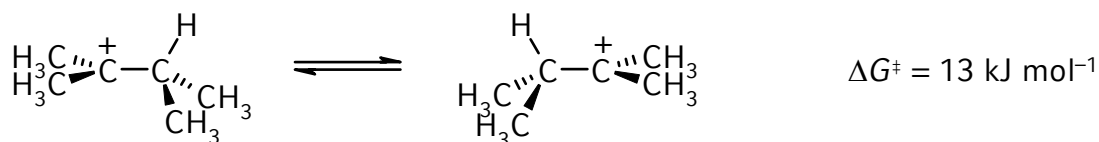
Phenyl-Kation

24

- Back Strain: Beim Übergang von $C_{sp^3} \rightarrow C_{sp^2}$ Verringerung der sterischen Spannung



Carbokationen gehen sehr rasch 1,2-H-, Phenyl- und Alkyl-Umlagerungen ein.

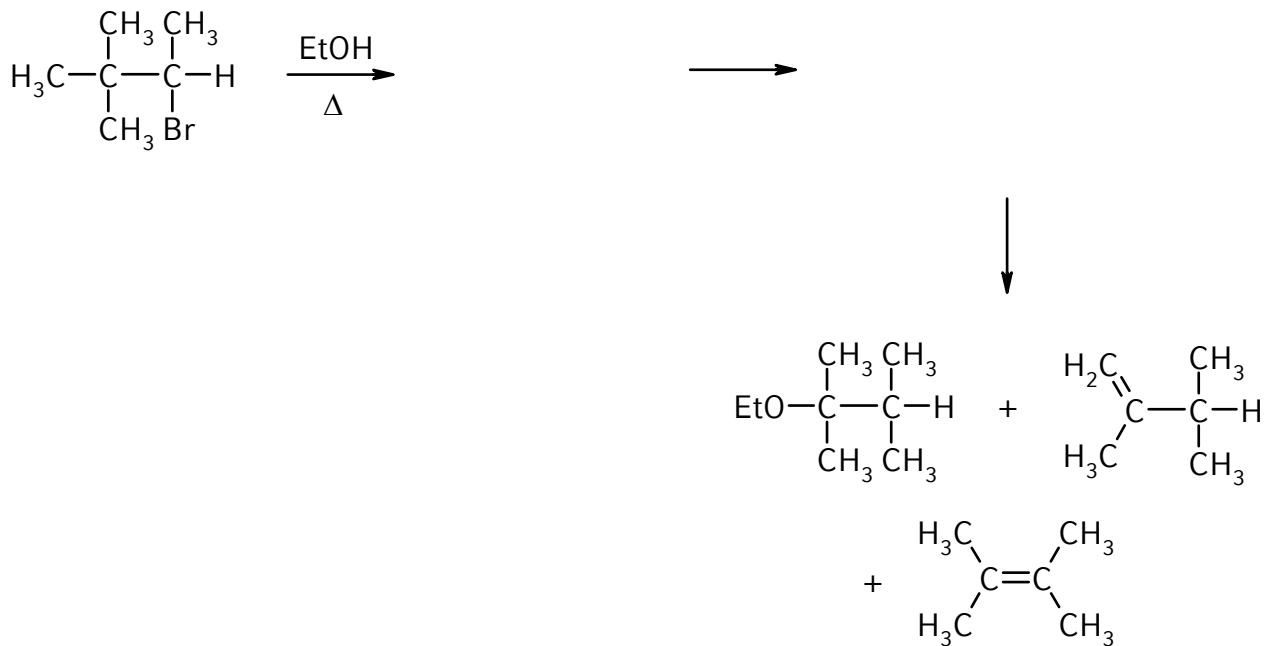


In superaciden Medien
direkt beobachtbar.

Vergleichen Sie diese Barrieren mit der Rotationsbarriere im Ethan!

- Konsequenz: S_N1 -Reaktionen sind häufig von Umlagerungen begleitet.

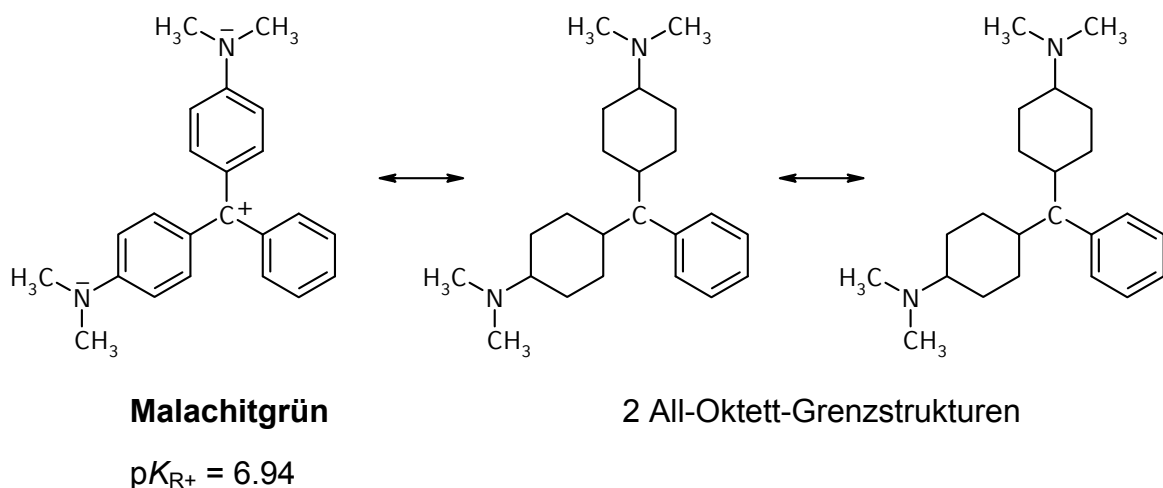
Eine weitere Nebenreaktion ist die **Eliminierung**

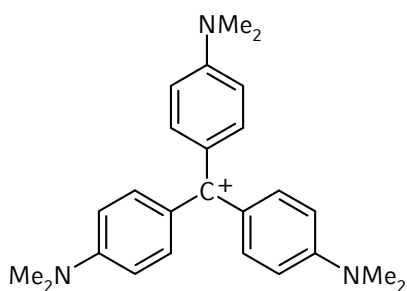


Besonders gut stabilisiert sind Triarylcarbenium-Ionen (Trityl-Kationen), insbesondere, wenn sich starke Elektronendonoren (Aminogruppen, Alkoxygruppen) in para-Positionen an den Arylringen befinden.

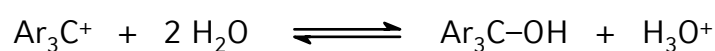
Kristallviolett und Malachitgrün sind so stabil, dass sie bei neutralem pH nicht mit Wasser reagieren, sondern als farbige Triarylcarbenium-Ionen vorliegen.

Propellerartige Anordnung der Arylreste





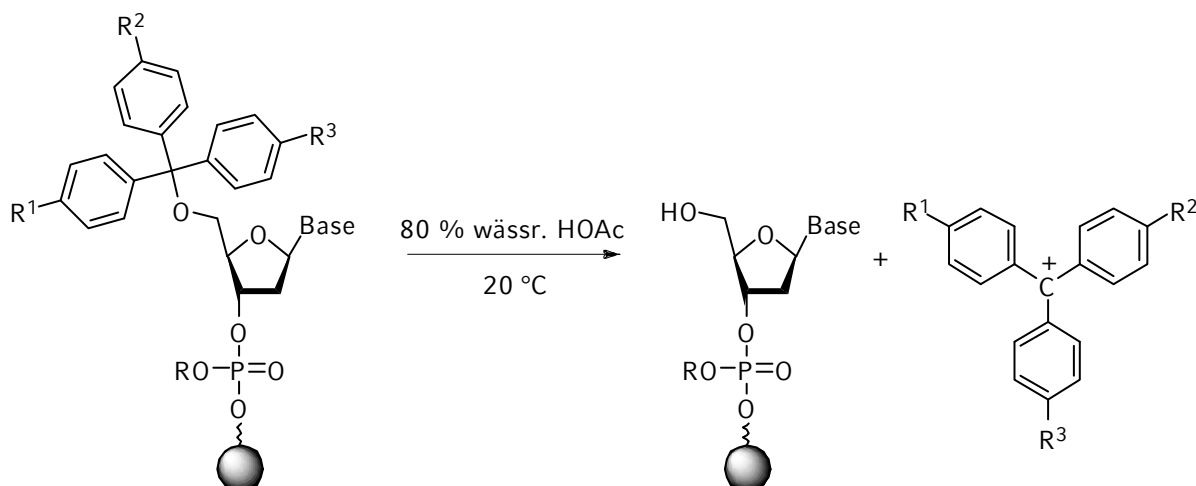
Kristallviolett
 $pK_{R^+} = 9.39$



$$K_{R^+} = \frac{[\text{Ar}_3\text{C}-\text{OH}] [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{Ar}_3\text{C}^+]}$$

Der pK_{R^+} -Wert entspricht dem pH-Wert, bei dem Ar_3C^+ und $\text{Ar}_3\text{C}-\text{OH}$ in gleichen Konzentrationen nebeneinander vorliegen.

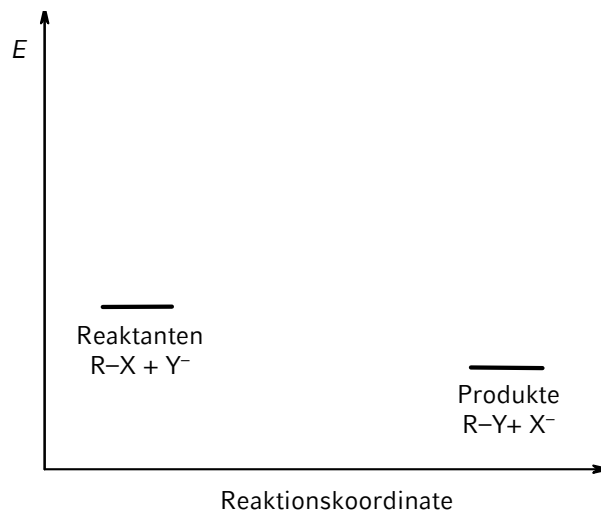
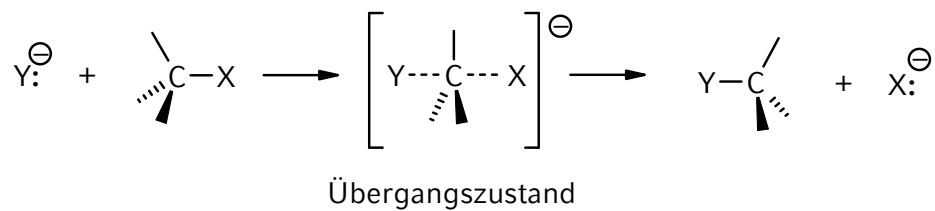
Der +M-Effekt von Methoxy-Gruppen ist deutlich geringer als der von Amino-Gruppen, sodass der Trityl-, der 4-Methoxy-trityl- und der 4,4'-Dimethoxy-trityl-Rest als Schutzgruppe in der automatisierten DNS-Synthese eingesetzt werden.



Wie die letzte Spalte der folgenden Übersicht zeigt, verläuft die Spaltung in 80% wässriger Essigsäure umso schneller, je besser stabilisiert das Carbenium-Ion ist.

	R^1	R^2	R^3	pK_{R^+}	t
Trityl (T)	H	H	H	-6.63	48 h
4-Methoxy-trityl (MMT)	OMe	H	H	-3.40	8 h
4,4'-Dimethoxy-trityl (DMT)	OMe	OMe	H	-1.24	15 min
4,4',4''-Trimethoxy-trityl (TMT)	OMe	OMe	OMe	+0.82	1 min

2.3 Die S_N2-Reaktion (Bimolekulare nucleophile Substitution)



Kinetisches Kriterium: Reaktion 2. Ordnung

$$\boxed{\frac{d[R-X]}{dt} = -k_2 [R-X] [Y^-]}$$

Bei Solvolysen (d.h., Reaktionen mit dem Lösungsmittel) ist die Nucleophil-Konzentration konstant, und man beobachtet eine Kinetik pseudo-erster Ordnung:

$$\frac{d[R-X]}{dt} = -k_{\text{obs}} [R-X]$$

Unterscheide:

- **Reaktionsordnung:** Experimentell bestimmbare Größe (Summe der Exponenten in der Geschwindigkeitsgleichung)
- **Molekularität:** Zahl der Moleküle, die zur Bildung des aktivierten Komplexes zusammentreten.
Bei mehrstufigen Reaktionen hat jeder der Schritte eine eigene Molekularität.

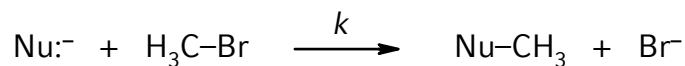
Stereochemisches Kriterium

Rückseiten-Angriff $\Leftrightarrow$ Inversion $\Leftrightarrow$ Walden-Umkehr

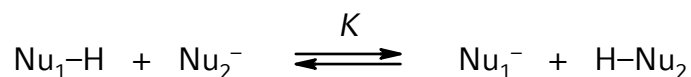


Beziehung zwischen Nucleophilie und Basizität

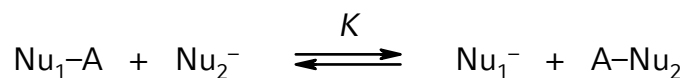
- **Nucleophilie:** kinetischer Begriff (vergleicht Reaktionsgeschwindigkeit zweier Nucleophile gegenüber einem Referenz-Elektrophil, z. B. CH_3Br).
Sie misst das Vermögen des Nucleophils, dem Elektrophil (z. B. CH_3Br) rasch ein Elektronenpaar zur Verfügung zu stellen.



- **Bronsted-Basizität:** thermodynamischer Begriff, beschreibt die Gleichgewichtskonstante einer Protonen-Übertragung.



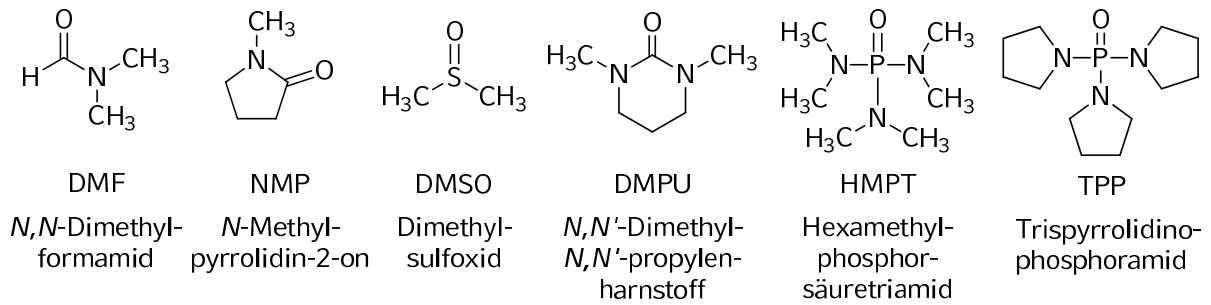
- **Lewis-Basizität:** thermodynamischer Begriff, beschreibt die Gleichgewichtskonstante der Übertragung einer Lewis-Säure A (d. h., es gibt verschiedene Lewis-Basizitätsskalen).



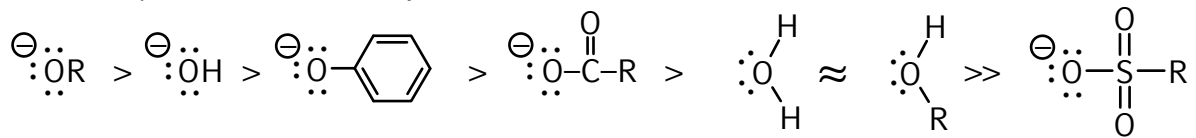
Da bei nucleophilen Substitutionen meist Ionen beteiligt sind (als Nucleophile oder Nucleofuge) werden sie meist in polaren Lösungsmitteln durchgeführt. Man unterscheidet

- **Dipolar protische Lösungsmittel:**
 H_2O (häufig in Mischungen mit organischen Lösungsmitteln, wie ROH, Aceton, Acetonitril, THF, Dioxan)
ROH (z. B. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

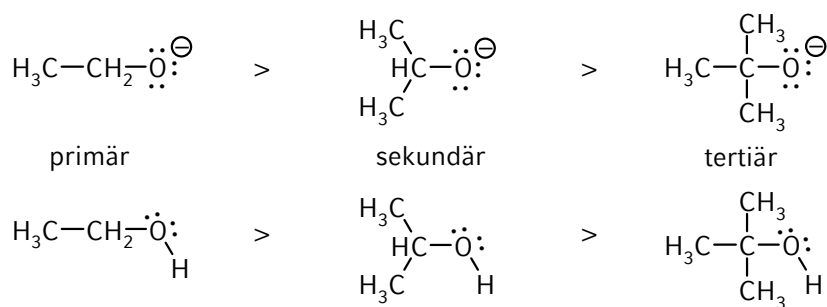
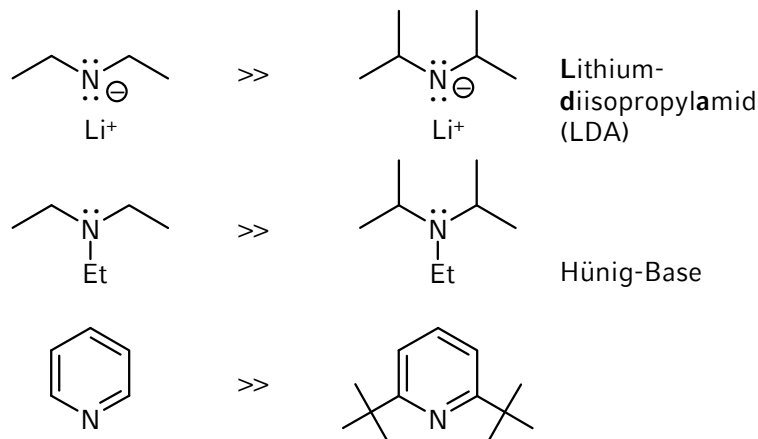
• **Dipolar, aprotische Lösungsmittel:**



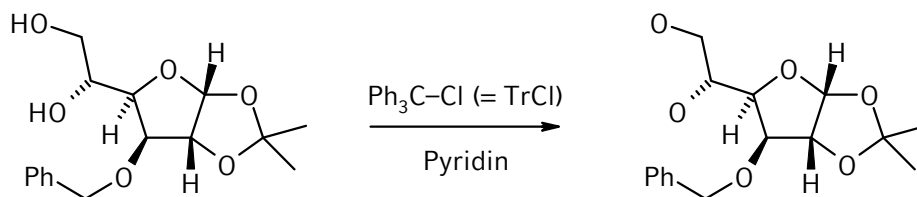
Innerhalb einer Gruppe von Nucleophilen mit demselben Reaktionszentrum (Bsp.: Sauerstoff) nimmt die Nucleophilie mit abnehmender Basizität ab.



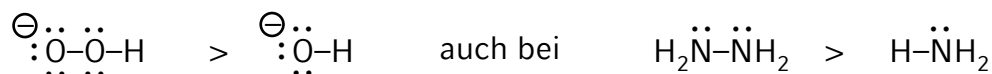
Nucleophilie wird durch *sterisch anspruchsvolle Gruppen* verringert.



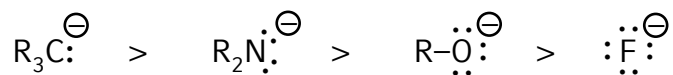
Möglichkeit der Differenzierung primärer und sekundärer Alkohole.



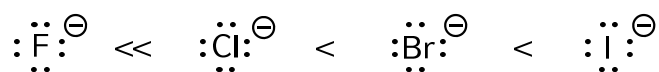
- **α -Effekt:** Heteroatome mit freiem Elektronenpaar am Reaktionszentrum erhöhen die Nucleophilie



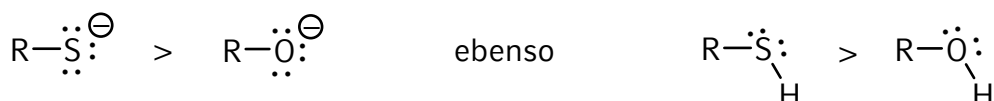
Innerhalb einer Periode sinkt die Nucleophilie von links nach rechts.



Innerhalb einer Gruppe steigt in dipolar protischen Lösungsmitteln (ROH oder H₂O) die Nucleophilie von oben nach unten.

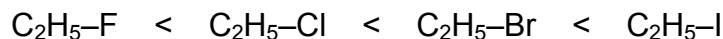


Diese Reihung ändert sich in dipolar aprotischen Lösungsmitteln.

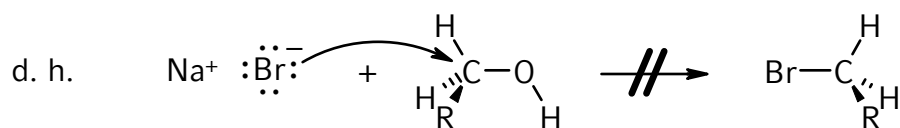


Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität von Elektrophilen bei S_N2-Reaktionen

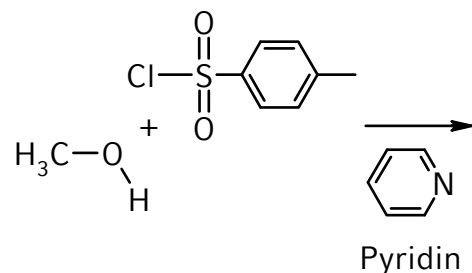
Abgangsgruppen-Effekte



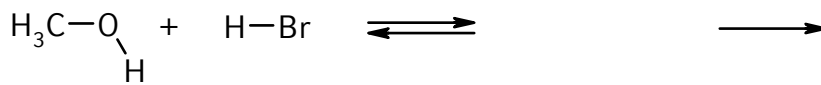
Nicht als Abgangsgruppen bei nucleophilen Substitutionen am C_{sp}³-Zentrum fungieren ⁻OH, ⁻OR oder ⁻NH₂



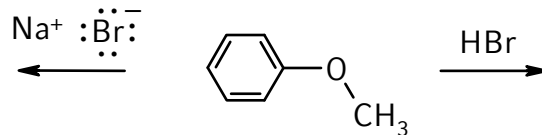
Um HO⁻ zu substituieren, kann die schlechte Abgangsgruppe HO⁻ in die gute Abgangsgruppe Tosylat (p-Toluolsulfonyloxy) überführt werden.



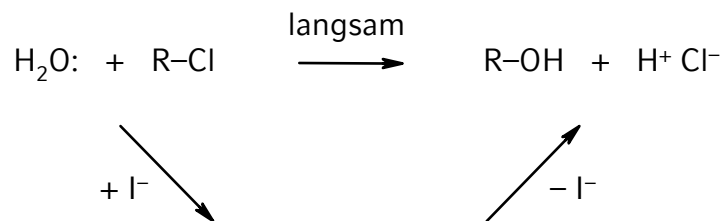
Alternativ wird durch Protonierung die schlechte Abgangsgruppe HO^- in die gute Abgangsgruppe H_2O überführt.



Ether können aus dem selben Grund nur im Sauren gespalten werden.

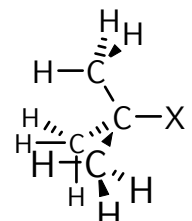
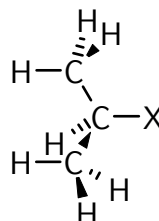
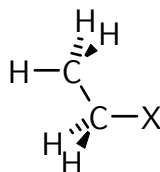
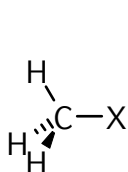


Da I^- eine gute Eintritts- und Austrittsgruppe ist: Nucleophile Katalyse mit I^- .



Einfluss der Alkylstruktur auf $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen

- Verzweigung am β -Kohlenstoff



primär

sekundär

tertiär

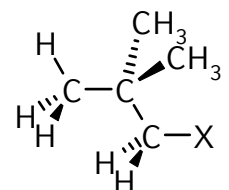
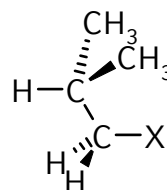
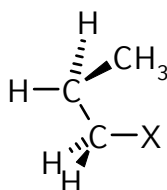
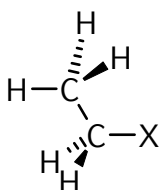
k_{rel} 30

1

0.025

≈ 0

- Verzweigung am β -Kohlenstoff



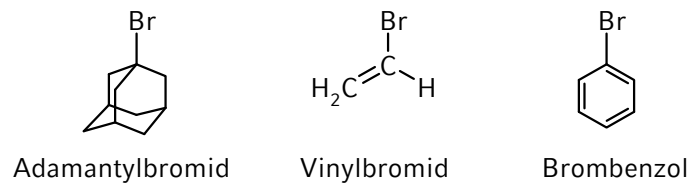
k_{rel} 1

0.4

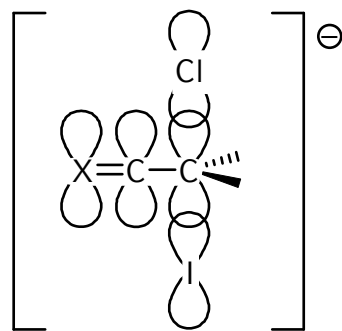
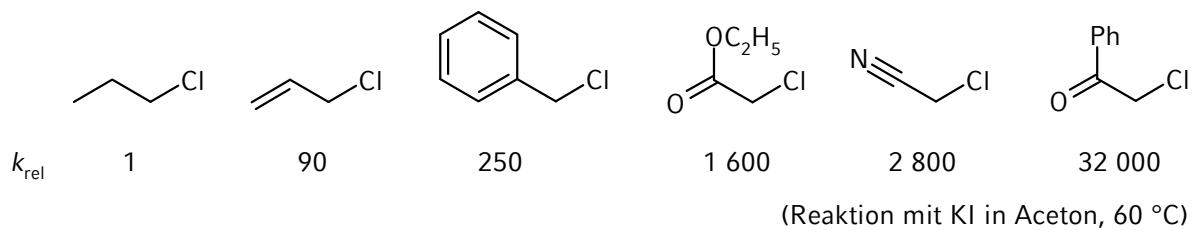
0.03

10^{-5}

Rückseitenangriff bei Brückenkopfverbindungen, Vinylderivaten oder Arylderivaten nicht möglich. Daher keine S_N2 -Reaktionen an diesen Substraten:



π -Systeme in Nachbarschaft zum Reaktionszentrum beschleunigen S_N2 -Reaktionen:



Stabilisierender Effekt
im Übergangszustand

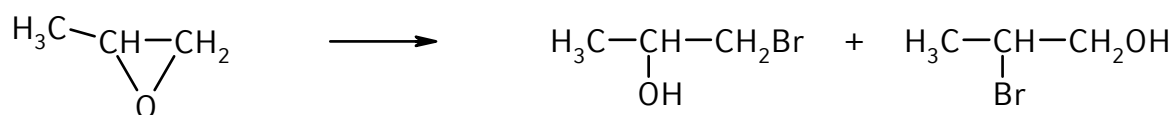
Vergleich mit den Effekten in S_N1 -Reaktionen!

2.4 Vergleich von S_N1- und S_N2-Reaktionen

	S _N 2	S _N 1
Reaktionskinetik	$v = k [\text{RX}] [\text{Y}^-]$ (Reaktion 2. Ordnung)	$v = k [\text{RX}]$ (Reaktion 1. Ordnung)
Zahl der an der Reaktion beteiligten Moleküle	2	2
Zahl der Moleküle im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt	2	1
Mechanismus	konzentriert	stufenweise (Carbenium-Ion)
Stereochemie	Inversion	Racemisierung
Lösungsmittelleffekt	Geringere Lösungsmittelabhängigkeit als bei S _N 1, abhängig von der Natur des Nucleophils und des Nucleofugs	Stark beschleunigt durch dipolare protische Lösungsmittel
Struktur des Elektrophils	- unsubstituierte Allyl- und Benzyl-Y - stets bei CH₃-X, R_{prim}-X - R_{sek}-X mit guten Nucleophilen - nie bei R_{tert}-X	- stets bei R_{tert}-X, Aryl₂CH-X, Aryl₃C-X - Benzyl- und Allyltriflate - R_{sek}-X mit schlechten Nucleophilen - R_{sek}-X in Gegenwart starker Lewis-Säuren - bei R_{prim/sek/tert}-N₂⁺ (ansonsten nie bei R_{prim}-X)

Konsequenz: In manchen Fällen kann eine Reaktion durch Wahl der Bedingungen in S_N1- bzw. S_N2-Richtung gelenkt werden.

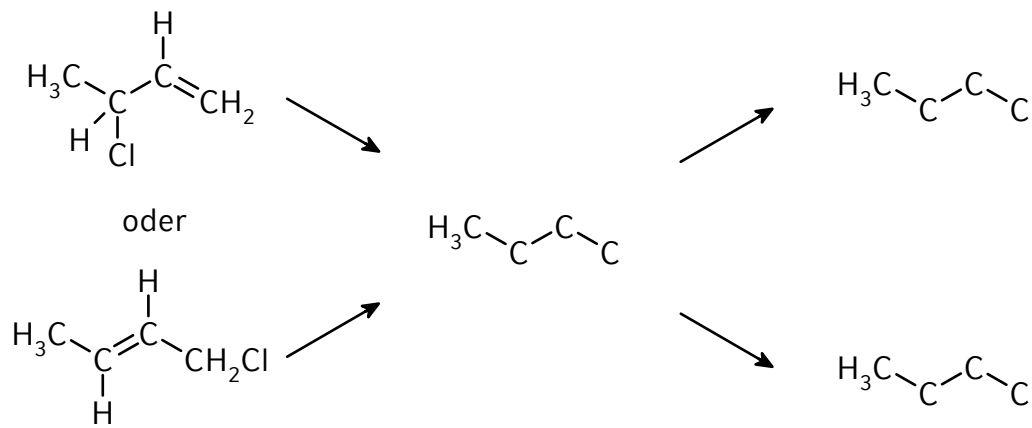
Ringöffnung von Epoxiden (ambidenten Elektrophil)



HBr, H₂O, 15 °C 76 : 24

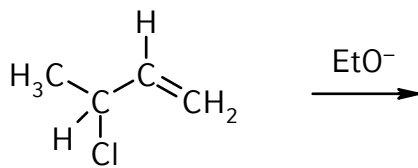
NaBr, H₂O, 22 °C 95 : 5

Allyl-Substitution nach S_N1:

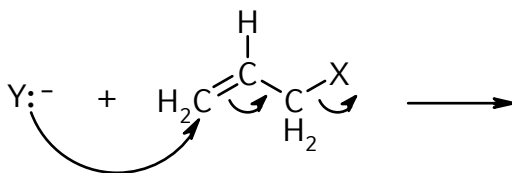


Produktverhältnis unabhängig vom Ausgangsmaterial

S_N2-Bedingungen geben nur ein Produkt



Die konzertierte S_N2'-Reaktion an nicht-aktivierten Doppelbindungen ist vermutlich ein Mythos (nach F. G. Bordwell)



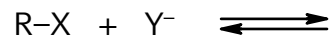
Elektronenakzeptoren am π-System können S_N2'-Reaktionen jedoch ermöglichen.

2.5 Synthetisch wichtige nucleophile Substitutionen

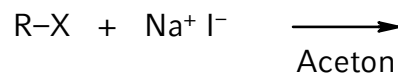
2.5.1 Herstellung von Halogenalkanen

- **Finkelstein-Reaktion**

- Austausch von Halogenatomen durch andere Halogene
- Gleichgewichtsreaktion

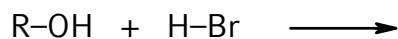


- Oft verwendet für die Darstellung von Alkylfluoriden und Alkyljodiden
- **Iodide**: aus Chloriden und Bromiden mit NaI in Aceton
- NaI ist in Aceton löslich, nicht aber NaCl und NaBr (Niederschlagsbildung mit fortschreitender Umsetzung)



- Fluoride: F^- = schlechte Abgangsgruppe, Gleichgewicht auf Seite des Alkylfluorids
- Edukte: Tosylate od. Iodide in polaren aprotischen Lösungsmitteln (z.B. DMF)

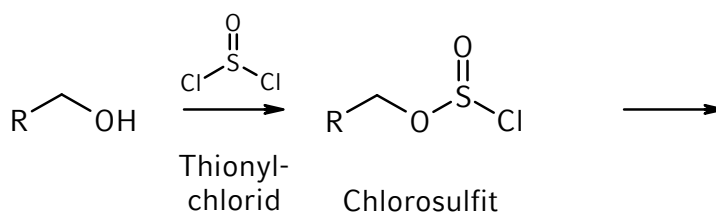
- **Umsetzung von Alkoholen mit HBr oder HI**



- **Halogenierung von Alkoholen**

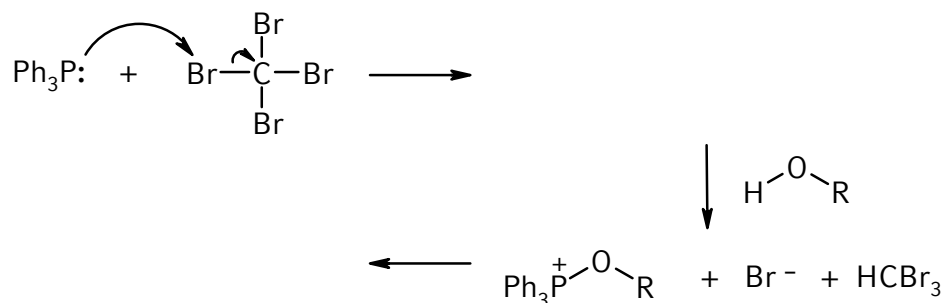
- mit anorganischen Säurechloriden (SOCl_2 , PBr_3 , PCl_3 , COCl_2)

- Verbessert Abgangsgruppenqualität und liefert das angreifende Nucleophil (Cl^-)

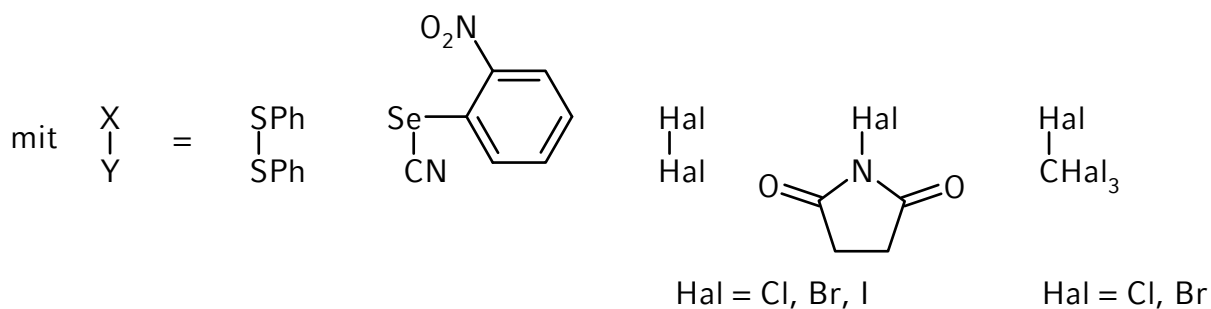
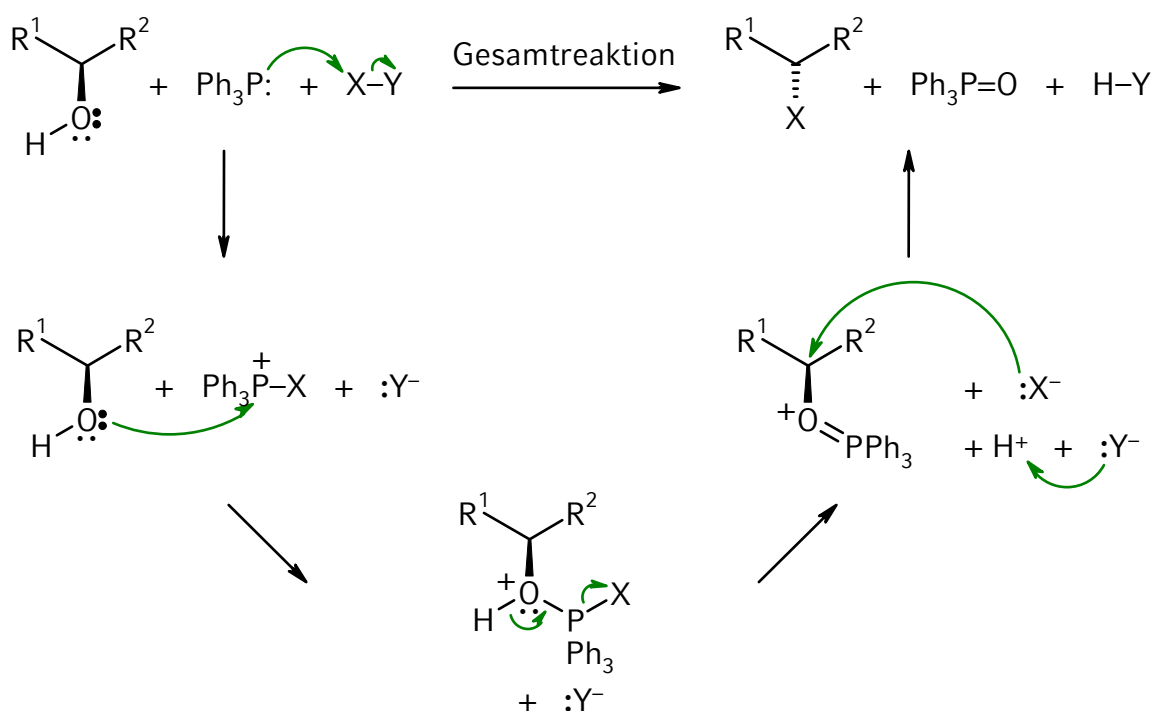


- Appel-Reaktion

- Schonende Methode, um Alkohole in die entsprechenden Halogenide zu überführen
- Redoxreaktion (Ph_3P wird oxidiert, CBr_4 zum Bromoform reduziert)
- Triebkraft = Oxophilie des Phosphors, Triphenylphosphanoxid ist eine gute Abgangsgruppe

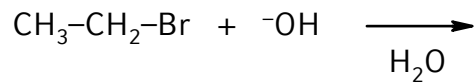


Die Appel-Reaktion ist ein Spezialfall der **Redox-Kondensationen nach Mukaiyama**.



2.5.2 Reaktionen mit O-Nucleophilen

- Alkohole aus Halogenalkanen**

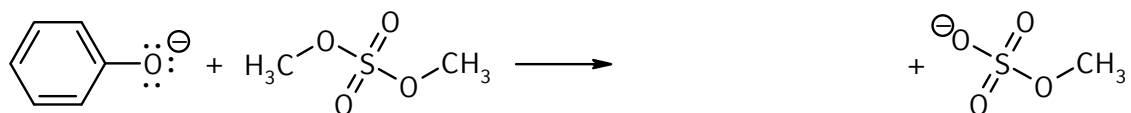


- Williamson-Ethersynthese**

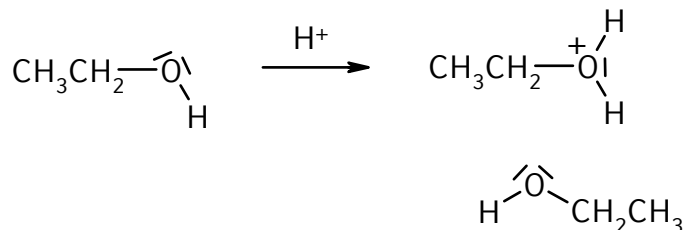
- Umsetzung von Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten, Tosylaten mit Alkalisalzen von Alkoholen oder Phenolen



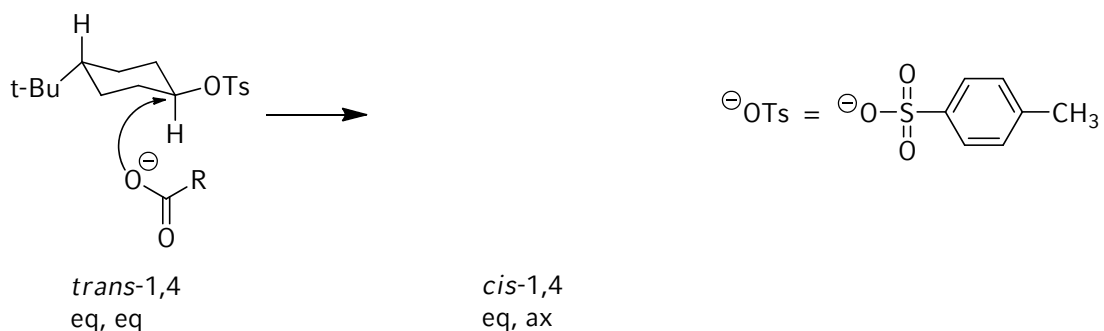
- Phenole sind relativ sauer, daher Reaktion in wässriger Natronlauge möglich
- Methyliodid und Dimethylsulfat sind giftig (starke Alkylierungsmittel)
- Bei der Methylierung mit Dimethylsulfat wird i. A. nur eine Methylgruppe übertragen



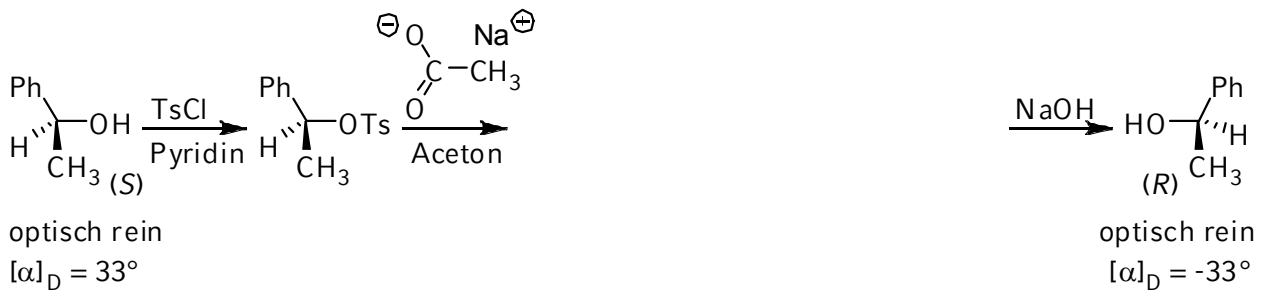
- Bildung symmetrischer Ether auch aus Alkoholen im Säuren



- Verwandt mit der Williamsonschen Ether-Synthese:
Carbonsäure-Ester aus Alkylhalogeniden oder Tosylaten

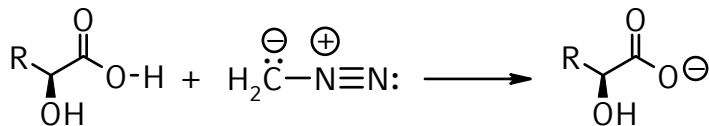


Inversion



• Veresterung mit Diazomethan

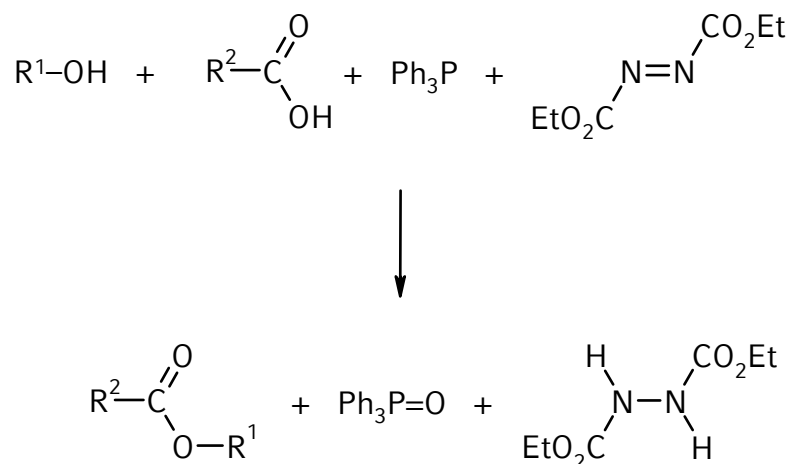
- Methylierung von Carbonsäuren im schwach Sauren
- Nucleophil und Elektrophil bilden sich aus den Reaktionspartnern durch Protonenübertragung



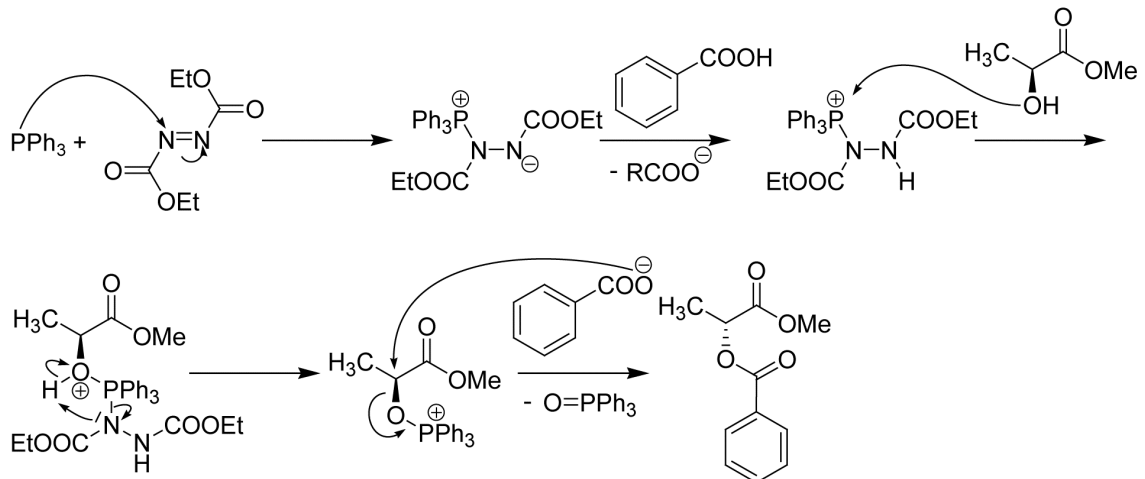
(S)-Enantiomer Diazomethan

• Mitsunobu-Reaktion (Veresterung von Alkoholen unter Konfigurationsumkehr)

- Umsetzung eines Alkohols mit Azodicarbonsäureester, Triphenylphosphin und Carbonsäure



Mechanismus:

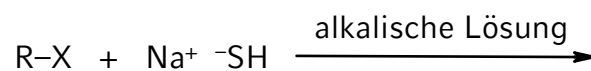


Halten Sie fest, dass bei dieser Reaktion die schlechte Abgangsgruppe HO^- in die gute Abgangsgruppe O=PPh_3 umgewandelt wird. Wird der Ester hydrolysiert, erhält man den Ausgangsalkohol mit umgekehrter Konfiguration.

2.5.3 Reaktionen mit S-Nucleophilen

• Thiol-Herstellung

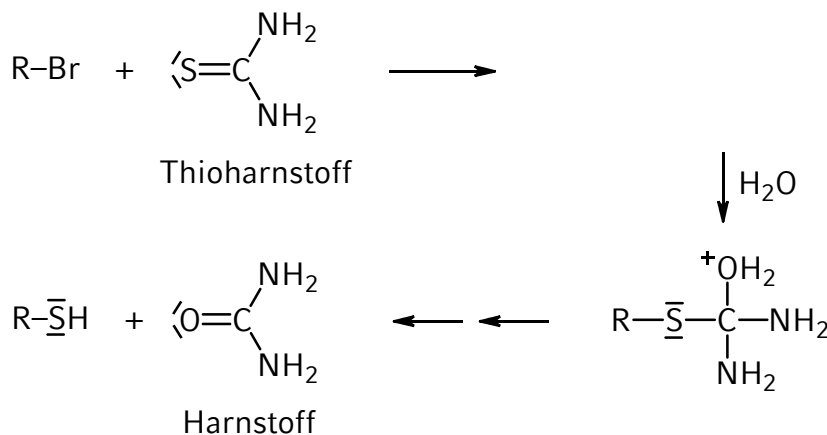
- Hohe Nucleophilie des Schwefels (hohe Polarisierbarkeit)
- Problematisch ist die Darstellung von Thiolen aus Alkylhalogeniden und Natriumhydrogensulfid, da Thioether als Nebenprodukte anfallen.



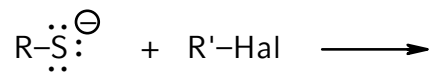
Nebenreaktion:



- Ausweg: Umsetzung mit Thioharnstoff zu Thiuroniumsalzen und nachfolgende Hydrolyse



- **Thioether-Herstellung**

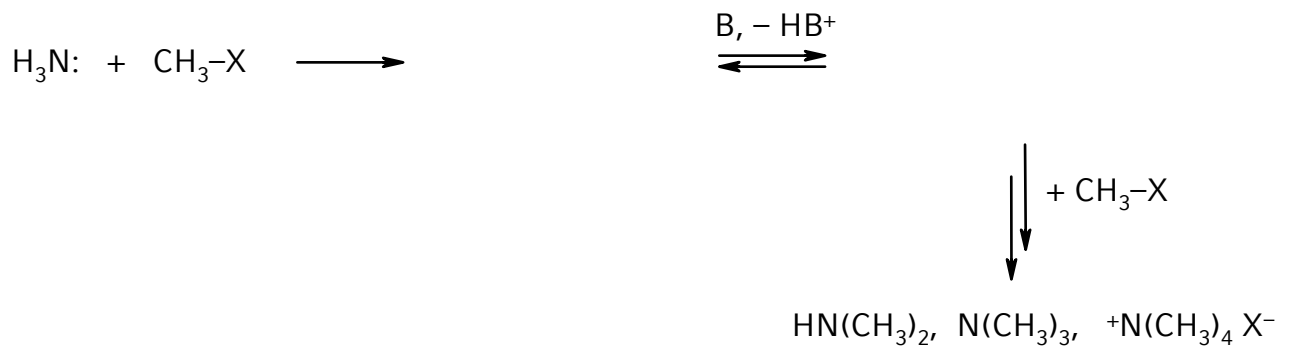


Oxidationen von Thiolen zu Disulfiden bzw. Sulfonsäuren sowie von Thioethern zu Sulfoxiden und Sulfonen wurden bereits in der OC1-Vorlesung besprochen.

2.5.4 Reaktionen mit N-Nucleophilen

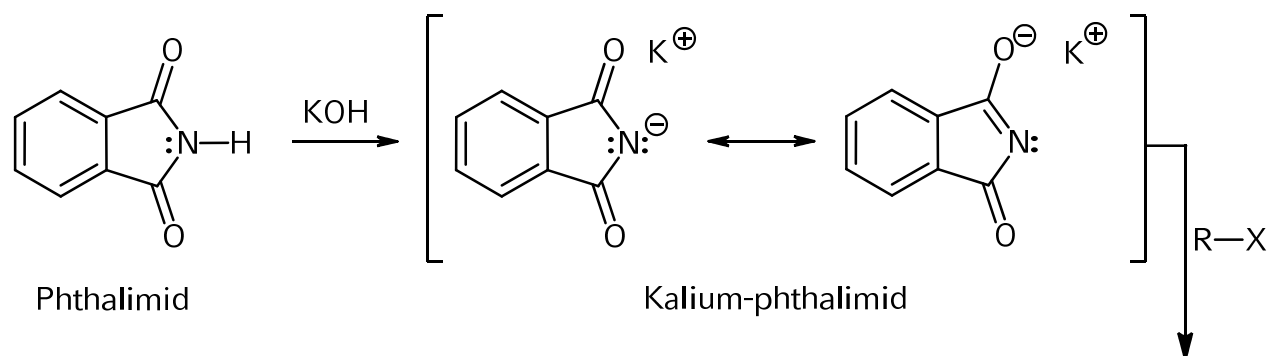
Die Herstellung primärer Amine durch Alkylierung von Ammoniak oder sekundärer Amine durch Alkylierung primärer Amine ist problematisch, da die Nucleophilie in der Reihe $\text{NH}_3 < \text{RNH}_2 < \text{R}_2\text{NH}$ steigt.

Folglich:

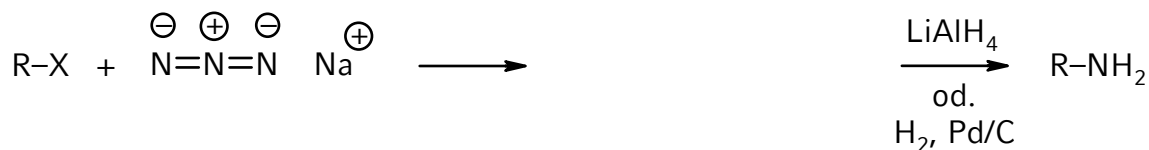


Alternative:

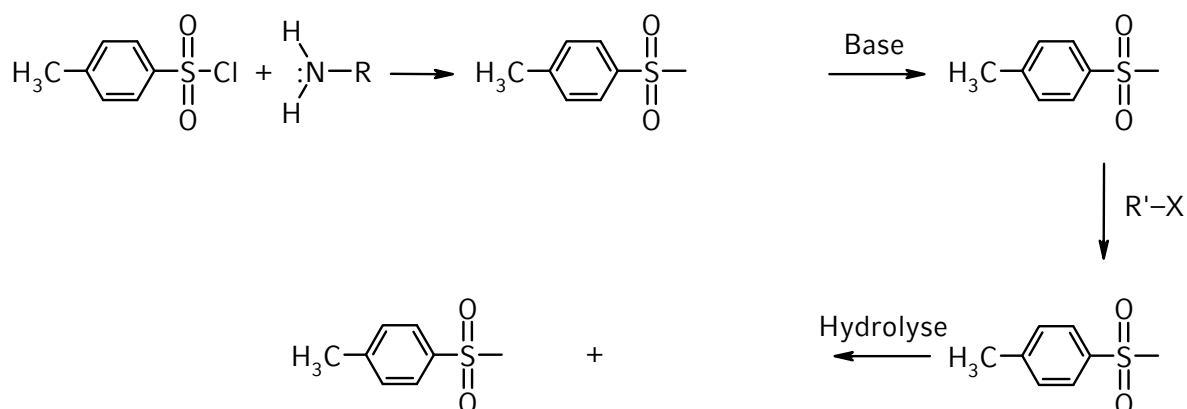
- **Gabriel-Synthese (für primäre Amine)**



oder **Umsetzung von Alkylhalogeniden** (oder Tosylaten etc.) mit **Azid** und anschließende Reduktion

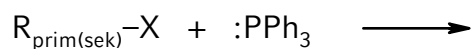


- **Umwandlung primärer in sekundäre Amine über Sulfonamide**

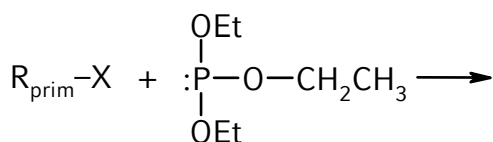


2.5.5 Reaktionen mit P-Nucleophilen

- Ebenso wie tertiäre Amine lassen sich Phosphine durch Alkylierung quarternisieren.
- Phosphoniumsalze sind Vorläufer für die Wittig-Reaktion (Alkensynthese).
- Deprotonierung mit *n*BuLi oder anderen starken Basen möglich.



- **Michaelis-Arbuzov-Reaktion**



Phosphorig-
säureester

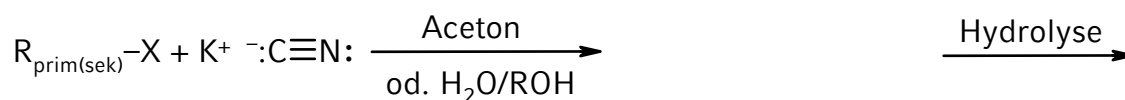
Alkylphosphon-
säureester

Die hierbei entstehenden Alkylphosphonsäureester finden bei der Wittig-Horner-Reaktion Verwendung (s. Kapitel zu Carbonylverbindungen).

2.5.6 Reaktionen mit C-Nucleophilen

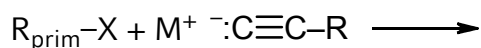
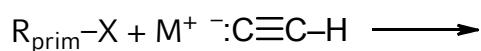
• Kolbe Nitrilsynthese

- Wichtige C1-Kettenverlängerung
- Hydrolyse ergibt Carbonsäureamide bzw. Carbonsäuren
- Reduktion liefert primäre Amine



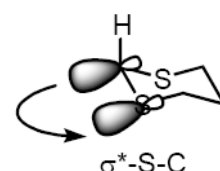
• Acetylide

- Acetylen ist relativ sauer: $pK_S = 25$ (Elektronenpaar des Anions in tiefliegendem sp-Orbital)
- Quantitative Deprotonierung mit R-Li, RMgX oder $R_2\text{NLi}$ möglich



• Heteroatom-stabilisierte Organolithiumverbindungen

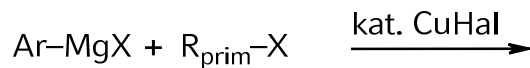
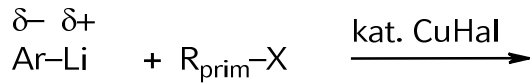
- 1,3-Dithian: $pK_S = 31$
- Deprotonierung mit $n\text{BuLi}$
- Stabilisierende hyperkonjugative Wechselwirkung von C^- mit $\sigma^*_{\text{C-S}}$



Corey-Seebach-Alkylierung
Reaktivitäts-Umpolung

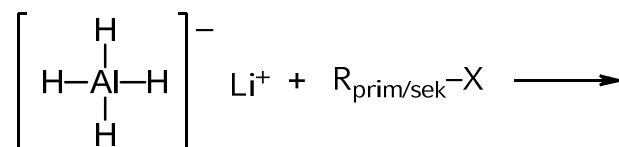
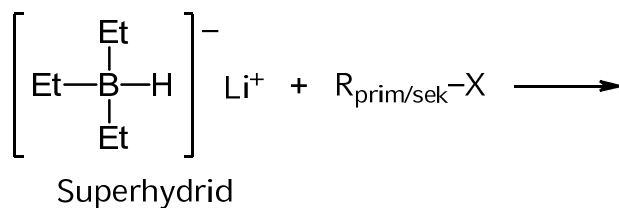
- **Organometallverbindungen**

- Enthalten nucleophiles, partiell negativ geladenes C-Atom
- Wichtige Vertreter: R-MgX (Grignard-Verbindungen), R-Li
- Darstellung aus Alkylhalogeniden oder durch direkte Deprotonierung (bei relativ C-H-aciden Verbindungen)



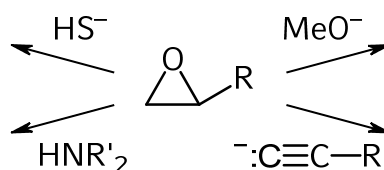
2.5.7 Reaktionen mit Hydrid-Donoren

- Alkylgruppen am Bor erhöhen aufgrund der Hyperkonjugation die Reduktionskraft
- Superhydrid aus $\text{Et}_3\text{B} + \text{LiH}$



2.5.8 $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen von Epoxiden

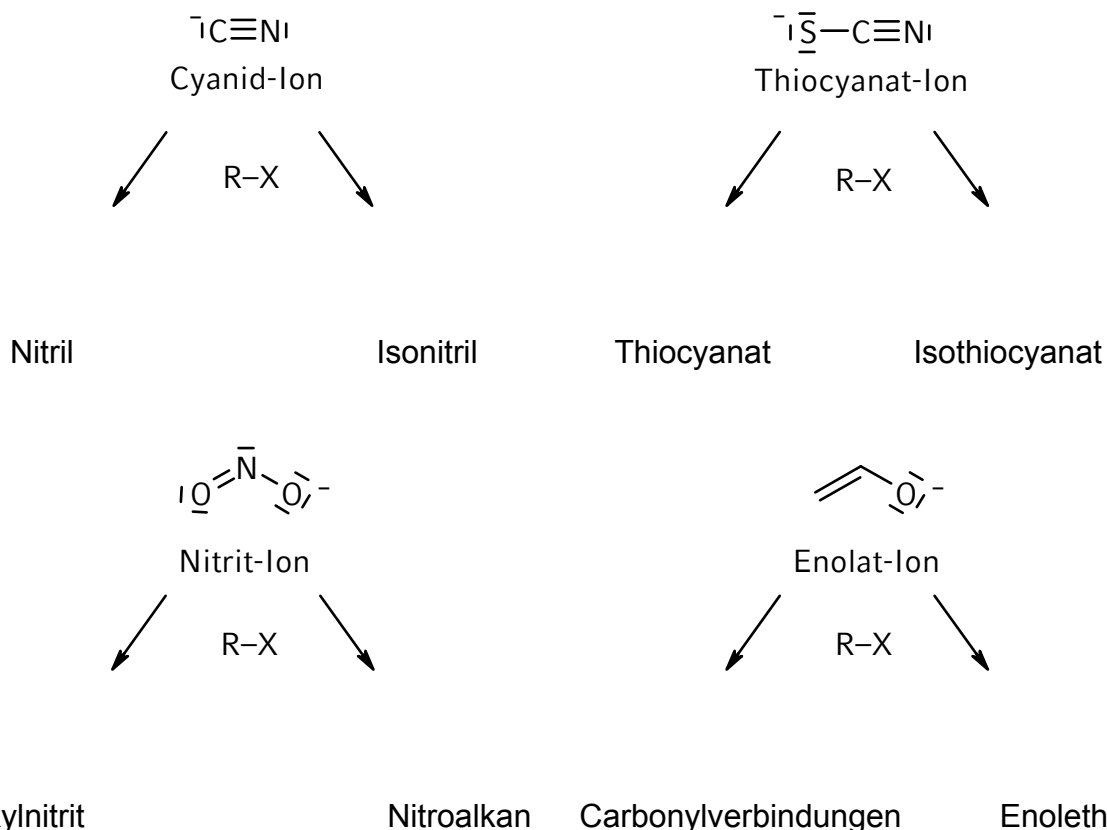
Die Aussage, dass RO^- eine schlechte Austrittsgruppe ist, gilt nicht, wenn dabei Ringspannung aufgegeben wird. Nucleophile Ringöffnungen haben daher große synthetische Bedeutung. Unter basischen Bedingungen wird das weniger substituierte Zentrum bevorzugt angegriffen.



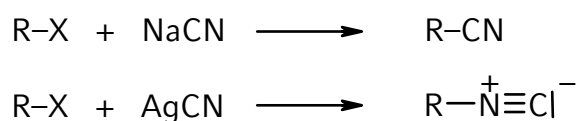
2.6 Ambidente Nucleophile

Nucleophile mit zwei verschiedenen miteinander wechselwirkenden Reaktionszentren, die so miteinander verknüpft sind, dass eine Reaktion an einem Zentrum die Reaktion am zweiten Zentrum unterdrückt oder stark verlangsamt.

Beispiele



Die in den meisten Lehrbüchern verwendete Deutung dieser Befunde durch das HSAB-Prinzip halten wir für unzutreffend.



Grund für unterschiedliche Selektivitäten: In AgCN wird der Angriff des Elektrophils am C durch das Ag⁺ blockiert.

Manche Lehrbücher behaupten, dass mit AgNO₂ mehr O-Angriff erhalten wird als mit NaNO₂, andere behaupten das Umgekehrte.

Fakt ist, dass die Selektivität beim Angriff auf NO₂⁻ schwer steuerbar und schwer vorhersagbar ist.

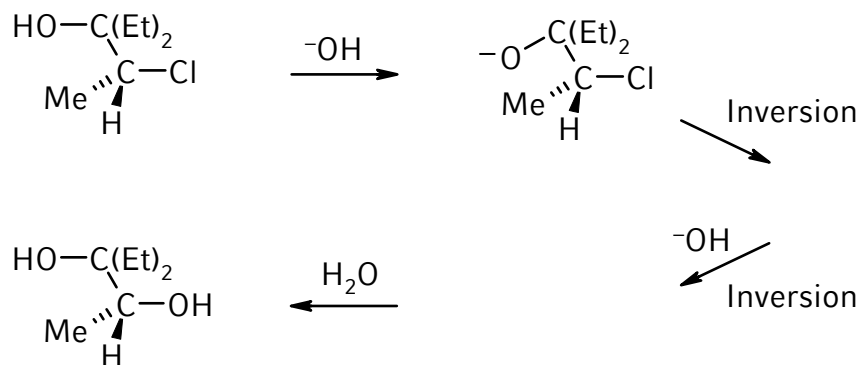
Zur Selektivität von Enolaten, siehe Kapitel zu Carbonylreaktionen.

Aktuelle Zusammenfassung ambidenter Reaktivität:

H. Mayr, A.R. Ofial, M. Breugst, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6598-6634

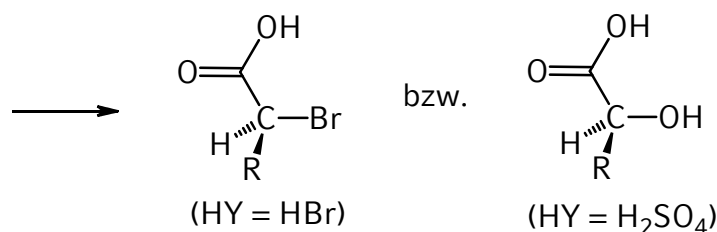
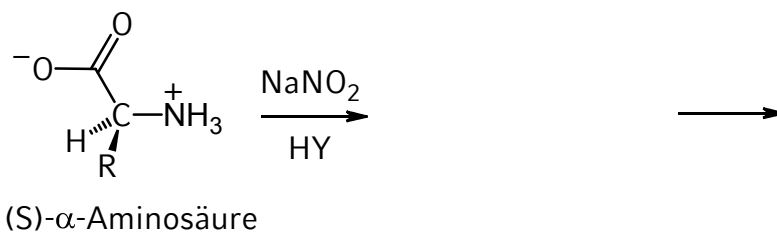
2.7 Nucleophile Substitution mit Retention

• Nachbargruppen-Beteiligung



S_N2-Reaktionen an enantiomerenreinen diazotierten α -Aminosäuren

- Carbonsäuregruppe verdrängt die Abgangsgruppe
- Bildung eines hochgespannten, protonierten 3-Ring-Lactons
- Externes Nucleophil greift von der Rückseite an
 - Ergebnis: doppelte Inversion = Retention



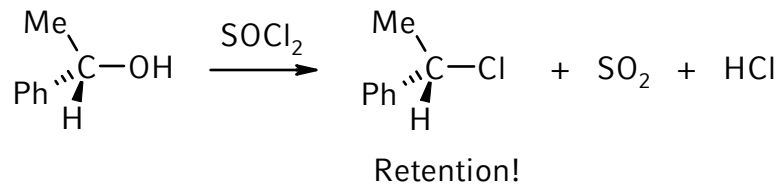
Allgemeines Schema:



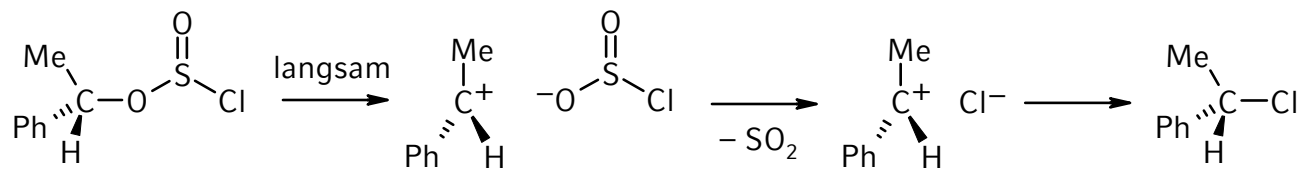
Nachbargruppenwirkung ist stark von der Nucleophilie von Z und der Ringgröße der Zwischenstufe abhängig. Voraussagen sind oft schwierig

Z kann sein: $-\text{OR}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}^-$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2^-$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}$, $-\text{S}^-$, $-\text{Hal}$ (insbesondere $-\text{I}$), $-\text{C}=\text{C}$, $-\text{Aryl}$; d.h. alle Gruppierungen, die Sie zuvor als Nucleophile kennengelernt haben.

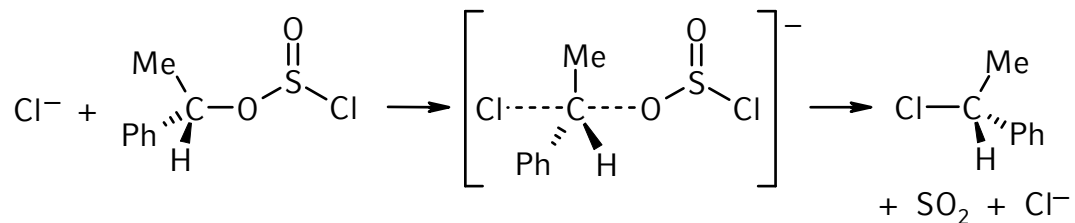
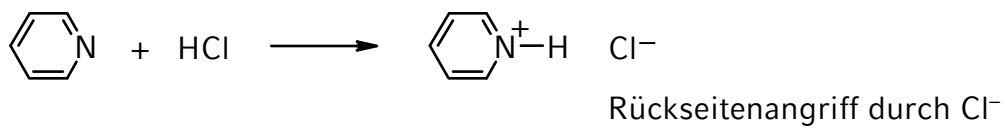
- **S_Ni-Reaktion**



Unter milden Bedingungen ist Chlorosulfit als Zwischenstufe isolierbar. Beim Zerfall des Chlorosulfits entsteht ein Ionenpaar. Cl⁻ greift von der gleichen Seite an.



In Gegenwart von Pyridin: **Inversion!**



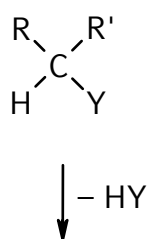
3 Eliminierungen

3.1 Begriffe und mechanistische Einteilung

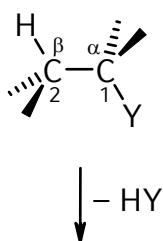
Abspaltung zweier Atome bzw. Atomgruppen aus einem Molekül

Einteilung nach den Positionen der abgespaltenen Gruppen

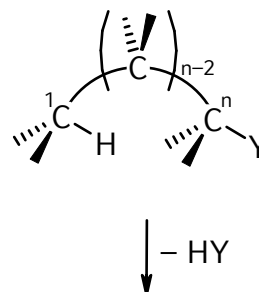
1,1-Eliminierung
(α -Eliminierung)



1,2-Eliminierung
(α -Eliminierung)



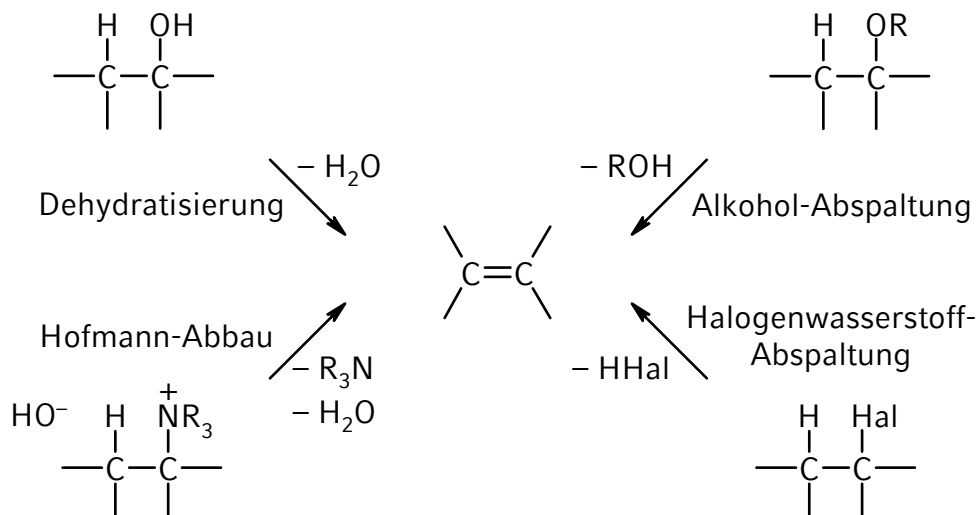
1,n-Eliminierung
(Cyclisierung)



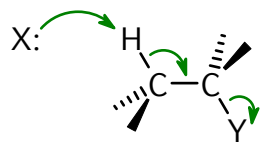
Neben HY-Eliminierung sind vor allem Hal_2 - und R_3SiY -Eliminierungen wichtig.

1,2-Eliminierungen

Wichtige 1,2-Eliminierungen



Mechanismen



Drei Situationen bezüglich der zeitlichen Koordinierung der H-C- und C-Y-Bindungsspaltung.

- H-C und C-Y werden konzertiert gespalten
E2-Mechanismus (Bimolekulare Eliminierung)
- C-Y wird vor H-C gespalten
E1-Mechanismus (monomolekulare Eliminierung)
intermediäre Bildung eines Carbenium-Ions
- C-H wird vor C-Y gespalten
E1cB-Mechanismus (**E**limination **m**onomolecular from **c**onjugate **b**ase)
intermediäre Bildung eines Carbanions

3.2 E1 – monomolekulare Eliminierungen

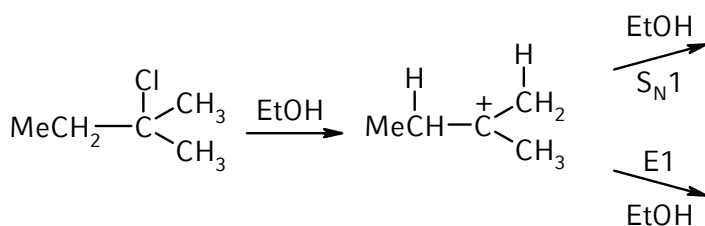


Üblicherweise ist die Bildung des Carbenium-Ions langsam und geschwindigkeitsbestimmend, d. h. $v_2 \gg v_{-1}$.

$$d[\text{H}_3\text{C}-\text{CR}_2\text{Y}]/dt = -k_1[\text{H}_3\text{C}-\text{CR}_2\text{Y}]$$

Das intermediär auftretende Carbenium-Ion ist identisch dem bei $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen auftretenden Carbenium-Ion.

Folge: Das Verhältnis E1/ $\text{S}_{\text{N}}1$ ist oft von der Natur der Abgangsgruppe unabhängig (Hinweis auf gemeinsame Zwischenstufe).



Hofmann

Saytzeff

Da der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gleiche wie bei der S_N1 -Reaktion ist, wird E1 durch die gleichen Faktoren begünstigt wie S_N1 (primär < sekundär < tertiär, polare protische Lösungsmittel).

Sterische Spannungen und Temperaturerhöhung begünstigen die Eliminierung gegenüber der S_N1 -Reaktion.

3.3 E1cB-Mechanismus (monomolekularer Zerfall der conjugate base)

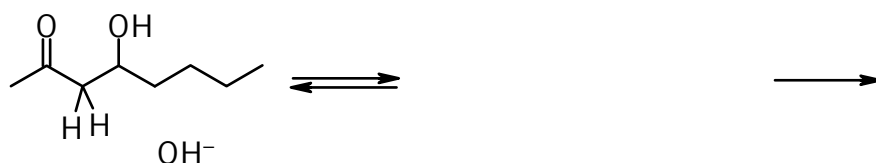


Protonenabstraktion geht dem Austritt der Abgangsgruppe voraus.

Kinetisch oft nicht vom E2-Mechanismus unterscheidbar

$$d[RX]/dt = -k [RX] [B^-]$$

Läuft ab, wenn Y^- eine schlechte Abgangsgruppe ist und wenn das intermediäre Carbanion durch Substituenten stabilisiert wird.



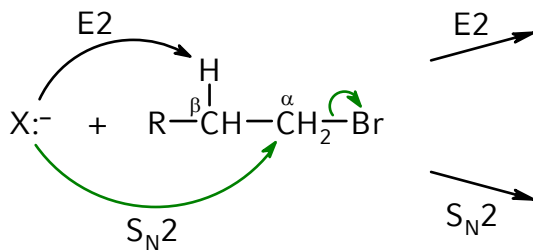
OH^- kann weder bei S_N2 -Reaktionen noch bei E2-Eliminierungen als Abgangsgruppe fungieren. Bei E1cB aber möglich!



Meist erfolgt die Bildung des Carbanions in einem reversiblen Schritt, sodass beim Arbeiten in deuterierten Lösungsmitteln ein Einbau von Deuterium in das Ausgangsmaterial erfolgt.

3.4 E2-Eliminierungen (bimolekulare Eliminierungen)

Ein Nucleophil kann entweder am α -C oder am β -H angreifen, sodass E2 und S_N2 miteinander konkurrieren.

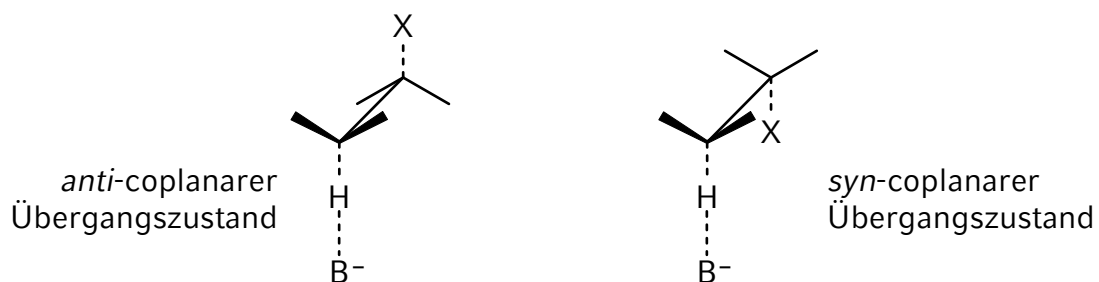


E2 wird beschleunigt durch Erhöhung der Basizität von $X:-$ und durch Verbesserung der Abgangsgruppen-Eigenschaft von Y (analog zu S_N2)

- $HO^- < MeO^- < EtO^- < iPrO^- < tBuO^-$
Basizität im nicht-protonischen Lösungsmittel größer

Kinetik 2. Ordnung: $d[RCH_2CH_2Br]/dt = -k [RCH_2CH_2Br] [X^-]$

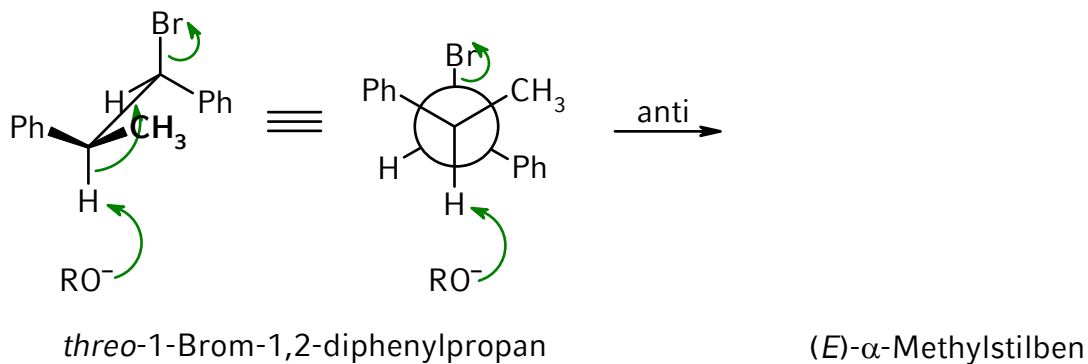
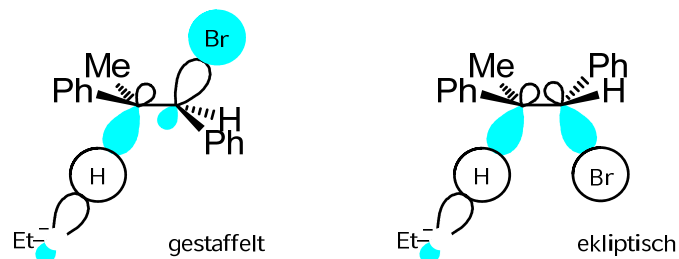
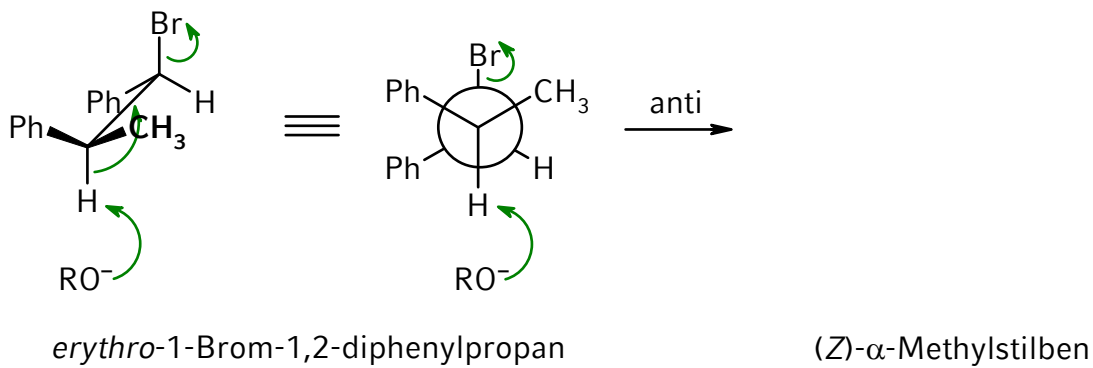
Stereochemie: Nur wenn die C-H- und C-X-Bindungen in der gleichen Ebene liegen, ist eine glatte Umwandlung des $\square$ -Systems in ein $\square$ -System möglich.



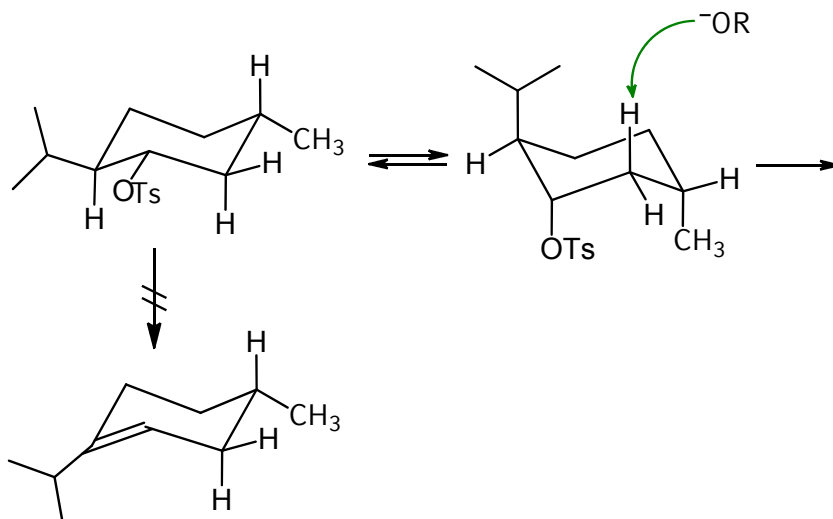
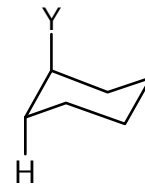
Der anti-coplanare Übergangszustand ist gegenüber dem syn-coplanaren Übergangszustand begünstigt:

- Vermeidung ekliptischer Wechselwirkungen
- Minimierung der Elektronenpaar-Abstoßung (vgl. Rückseitenangriff bei S_N2)

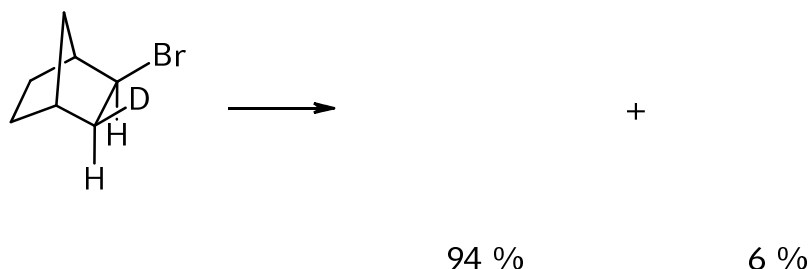
Anti-Eliminierung



Bei Cyclohexanen ist die antiperiplanare Anordnung dann gegeben, wenn sich beide abzusplittenden Gruppen in axialer Position befinden.



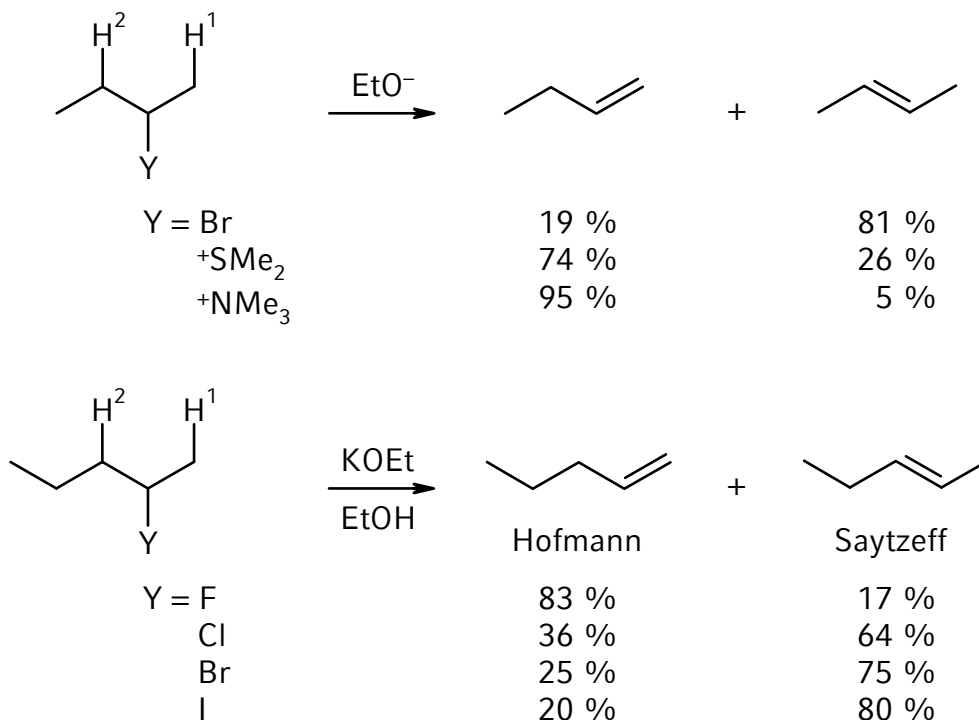
Syn-Eliminierung ist bevorzugt, wenn die Ring-Geometrie eine syn-periplanare Anordnung erzwingt.



Regioselektivität bei E2-Eliminierungen: Saytzeff vs. Hofmann

Hofmann untersuchte R^+NMe_3 -Verbindungen und stellte fest: Bevorzugt entstehen Alkene mit der geringsten Zahl von Alkylgruppen an der Doppelbindung.

Saytzeff untersuchte RBr -Verbindungen und stellte fest: Bevorzugt entstehen Alkene mit der größten Zahl von Alkylgruppen an der Doppelbindung.

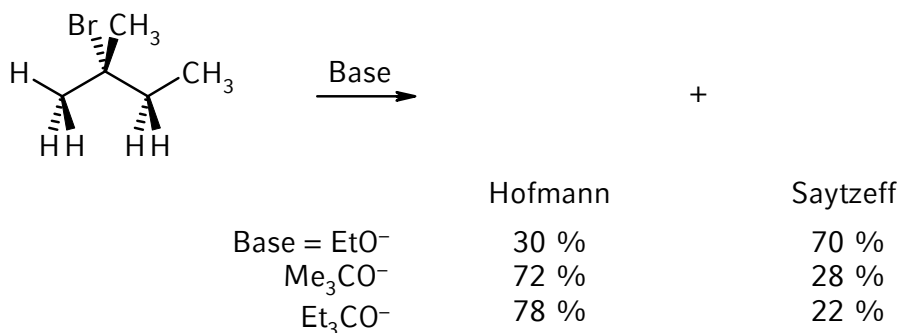


Das (thermodynamisch günstige) Saytzeff-Produkt wird bevorzugt, wenn gute Abgangsgruppen vorhanden sind (Alken-ähnlicher Übergangszustand).

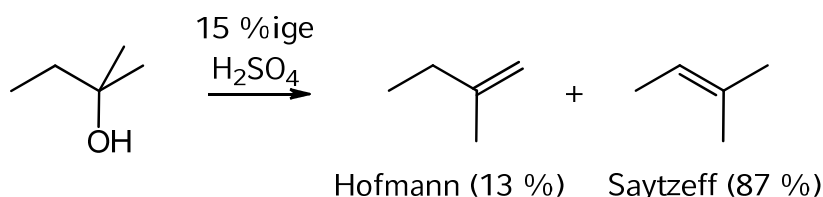
Das Hofmann-Produkt wird bevorzugt, wenn schlechte, möglichst positiv geladene, große Abgangsgruppen vorhanden sind.

Liegt eine schlechte Abgangsgruppe Y vor, ist im Übergangszustand die C–H-Bindung weiter gelöst als die C–Y-Bindung. Die Angriffsposition der Base wird durch die höhere Acidität des Wasserstoffs am weniger alkylierten Kohlenstoff bestimmt: im obigen Beispiel H¹.

Der Anteil an Hofmann-Produkt lässt sich auch durch Vergrößerung der Base steigern.



E1 liefert meist bevorzugt die thermodynamisch stabileren Saytzeff Produkte.



Bei E1cB ist die Orientierung durch die Acidität der α-ständigen Protonen festgelegt.

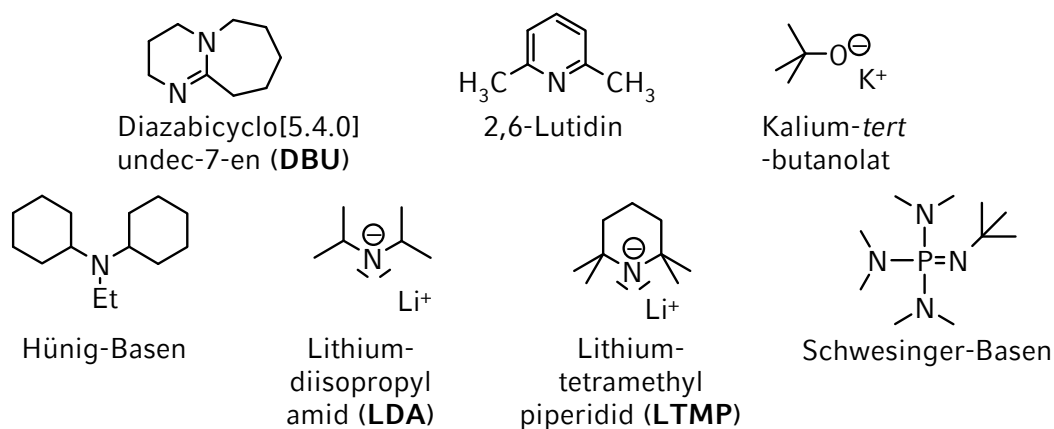
3.5 Konkurrenz von Eliminierung und Substitution

a) E1/S_N1-Verhältnis

- Unabhängig von der Abgangsgruppe
- Sterisch anspruchsvolle Gruppen in der Umgebung des Carbenium-Zentrums verhindern den Angriff des Nucleophils -> E1
- Temperaturerhöhung begünstigt E1

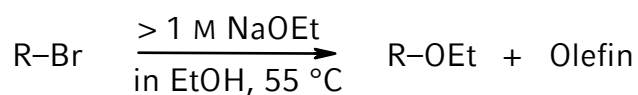
b) E2/S_N2-Verhältnis wird vergrößert durch

- Sterische Abschirmung der Rückseite der C–Y-Gruppe
- Einsatz voluminöser Basen



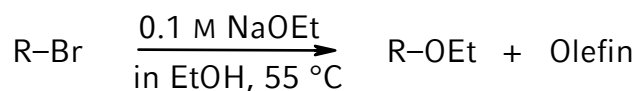
- Elektronenziehende Gruppen am β-Kohlenstoff
- Verwendung schwächerer Abgangsgruppen
- Temperaturerhöhung

Effekt α -ständiger Alkylgruppen im Substrat auf das E2/S_N2-Verhältnis



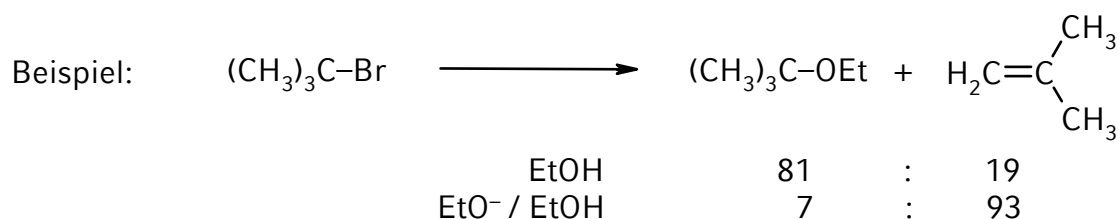
Substrat	$k(\text{S}_{\text{N}}2) / 10^{-5} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k(\text{E}2) / 10^{-5} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	gebildetes Olefin	Olefin-anteil
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Br}$	118	1.2	$\text{H}_2\text{C=CH}_2$	1 %
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-Br}$	2.1	7.6	$\text{CH}_3\text{CH=CH}_2$	79 %
$(\text{CH}_3)_3\text{C-Br}$	$\ll 2.1$	79	$(\text{CH}_3)_2\text{C=CH}_2$	100 %

Effekt β -ständiger Alkylgruppen im Substrat auf das E2/S_N2-Verhältnis



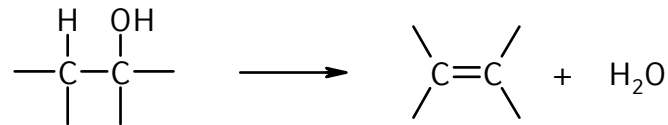
Substrat	$k(\text{S}_{\text{N}}2) / 10^{-5} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k(\text{E}2) / 10^{-5} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	gebildetes Olefin	Olefin-anteil
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Br}$	172	1.6	$\text{H}_2\text{C=CH}_2$	1 %
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Br}$	54.7	5.3	$\text{CH}_3\text{CH=CH}_2$	9 %
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-Br}$	5.8	8.5	$(\text{CH}_3)_2\text{C=CH}_2$	60 %

c) Wechsel von S_N1/E1-Bedingungen zu S_N2/E2-Bedingungen

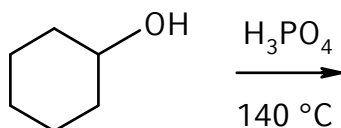


3.6 Synthese-Beispiele

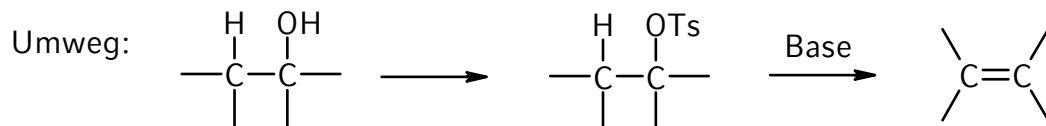
Dehydratisierung



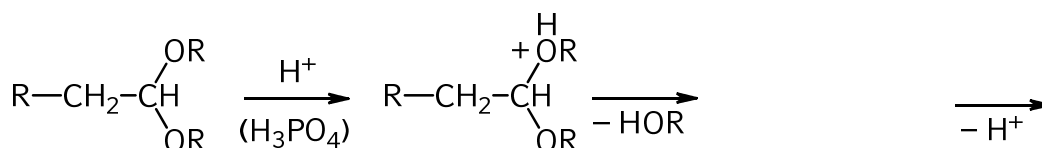
- Reaktion wird in Gegenwart starker Säuren durchgeführt (H_2SO_4 , H_3PO_4).
- Bei primären Alkoholen 180–200 °C, bei sekundären 140 °C, bei tertiären 100 °C.
- Alken abdestillieren, um Polymerisation zu vermeiden
- Carbenium-Ionen-Umlagerungen möglich
- Bessere Ergebnisse bei Dehydratisierung in Gasphase an Aluminiumoxid u. Ä. (ca. 350 °C).



- Um saure Bedingungen zu vermeiden:



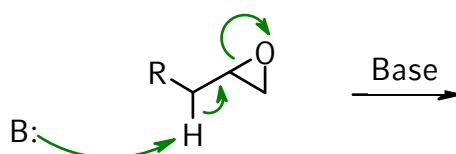
Alkohol-Abspaltung



Enolether
(muss abdestilliert werden)

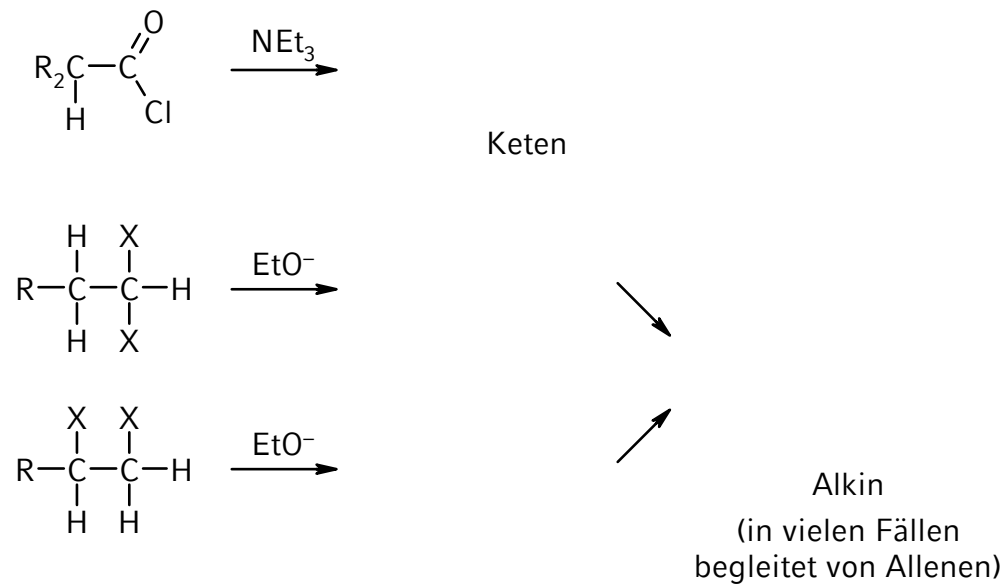
Von präparativer Bedeutung: baseninduzierte Ringöffnung von Epoxiden zu Allylalkoholen.

Prinzip:

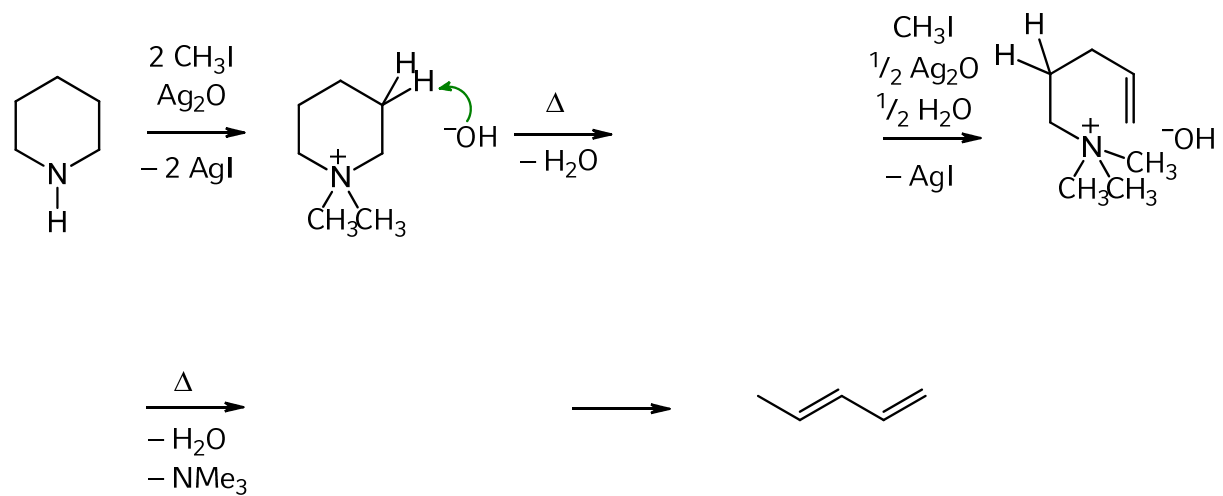


Dehydrohalogenierung

Eliminierungen aus Monohalogeniden wurden oben besprochen

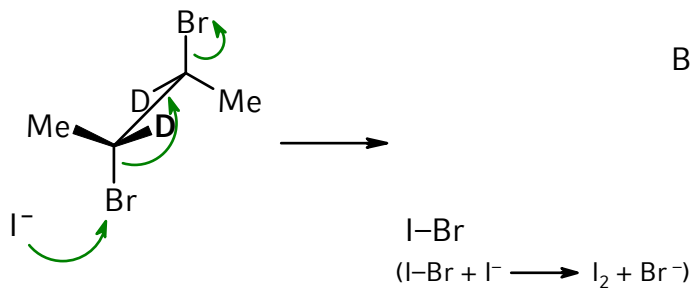


Hofmann-Abbau quartärer Ammonium-Basen



Dehalogenierung

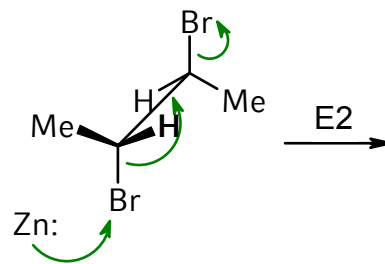
Mit I^- :



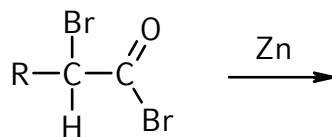
Beim Einsatz primärer Brom-Verbindungen kann I^- zuerst eine nucleophile Substitution bewirken, sodass sich die Stereochemie ändert.

Mit Zink

(Oberflächenreaktion):

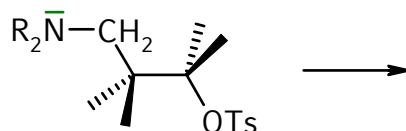
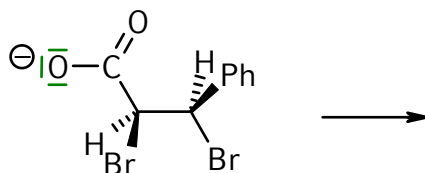
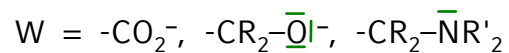
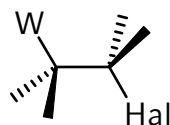


Darstellung von Ketenen durch Behandeln von α -Brom-carbonsäurebromiden mit Zink:

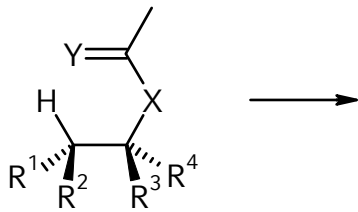


Grob-Fragmentierung

Wenn ein Kohlenstoff-Fragment die „positive“ Abgangsgruppe ist, spricht man von Fragmentierung.

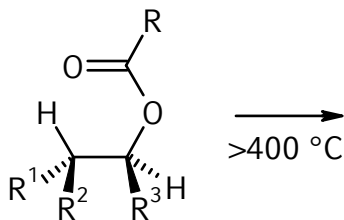


Thermische syn-Eliminierung über sechsgliedrige Übergangszustände



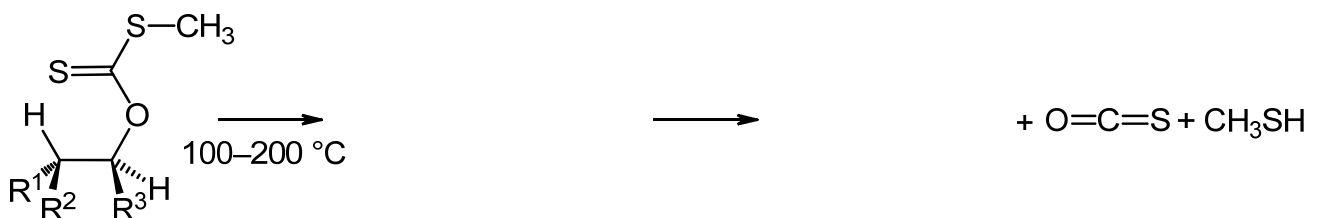
- **Ester-Pyrolyse**

Ester sind thermisch stabil. Erst beim Erhitzen auf hohe Temperaturen zersetzen sie sich in Alken und Carbonsäure.



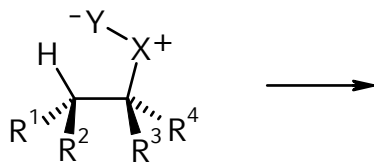
- **Tschugaev-Eliminierung**

Xanthogenate gehen die analoge 1,2-Eliminierung bei tieferen Temperaturen ein.

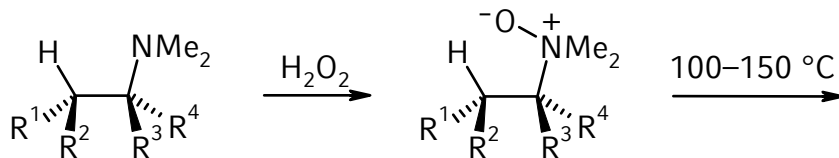


Da Sie die Herstellung der Xanthogenate aus den Alkoholen bereits kennengelernt haben (s. Radikal-Reaktionen) steht Ihnen damit eine Methode zur stereoselektiven Wasser-Eliminierung zur Verfügung.

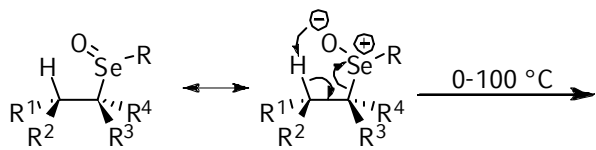
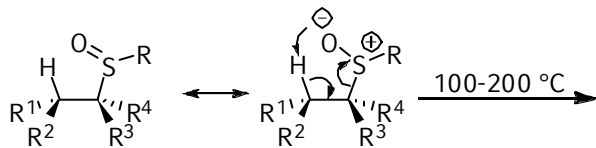
Thermische syn-Eliminierungen über fünfgliedrige Übergangszustände



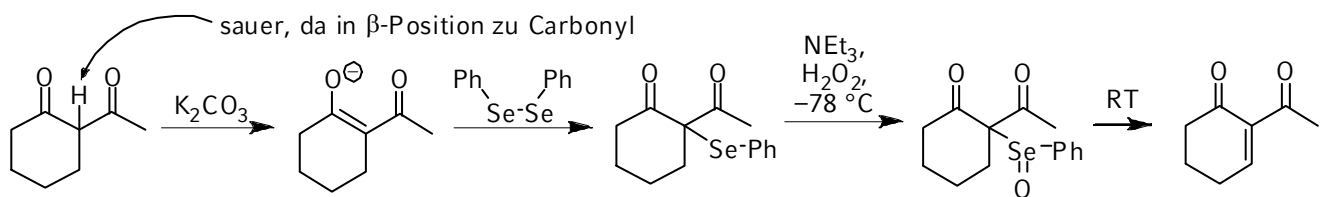
• Aminoxid-Pyrolyse (Cope-Eliminierung)



Nach einem ähnlichen Mechanismus zerfallen Sulfoxide und Selenoxide.

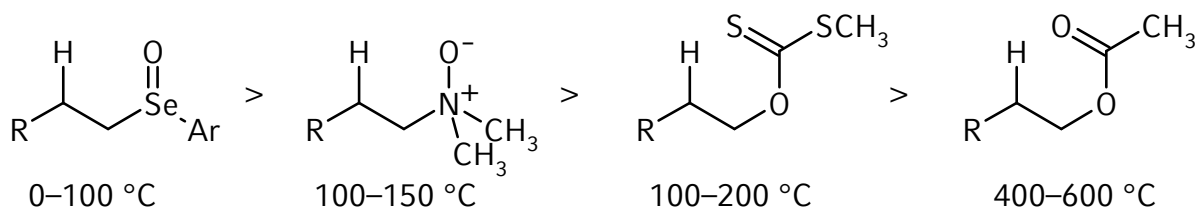


Die Selenoxid-Eliminierung ermöglicht die Einführung einer Doppelbindung unter sehr milden Bedingungen.



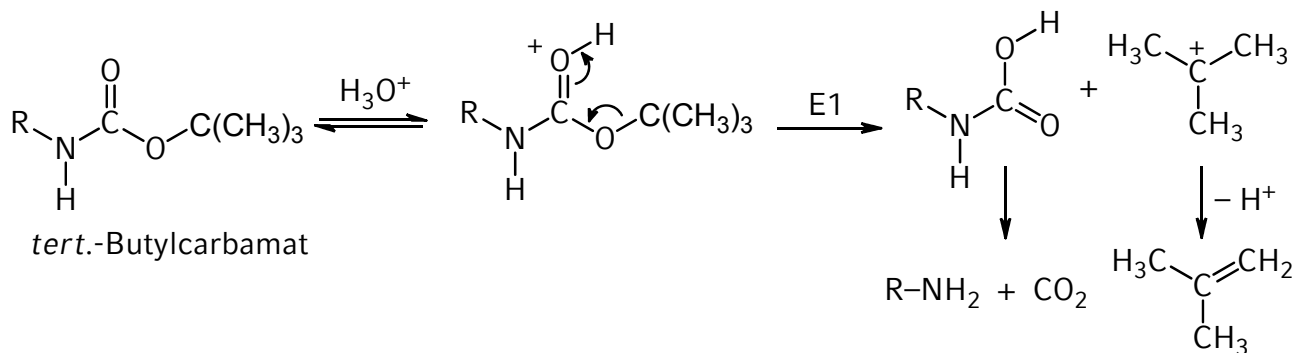
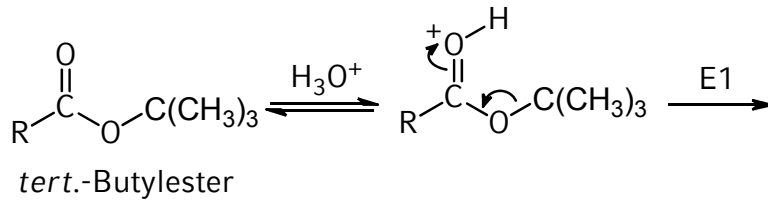
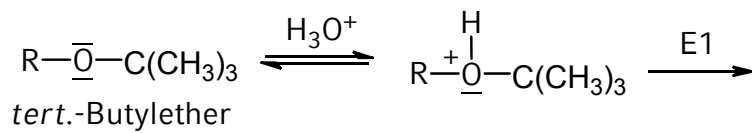
Tendenz zur Pyrolyse:

Selenoxide zerfallen am leichtesten, Carbonsäureester am langsamsten

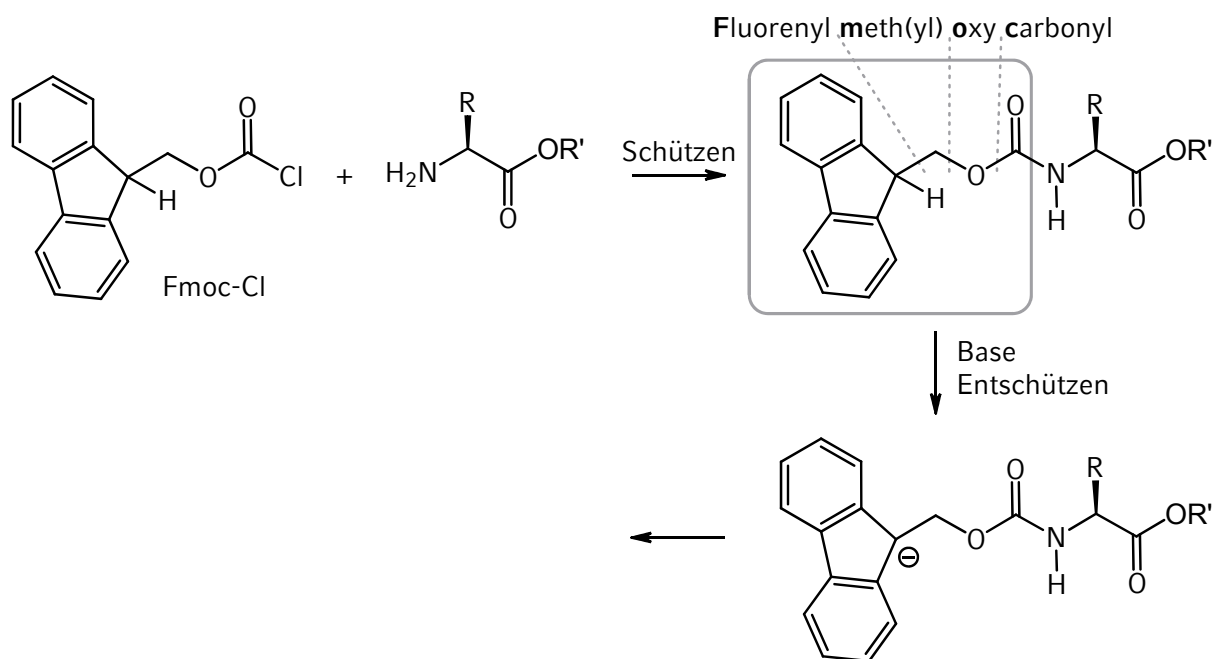


Eliminierungen in der Schutzgruppen-Technik

- **E1-Eliminierungen** bei *tert*-Butylethern, *tert*-Butylestern und *tert*-Butylcarbamaten.



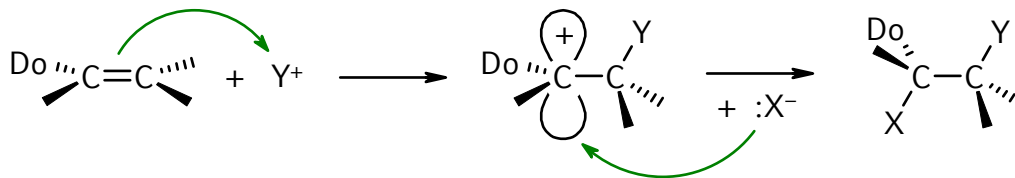
- **E1cB-Eliminierungen** zum Entfernen des Fmoc-Rests



4.1 Mechanistische Einteilung

a) Einleitender elektrophiler Angriff

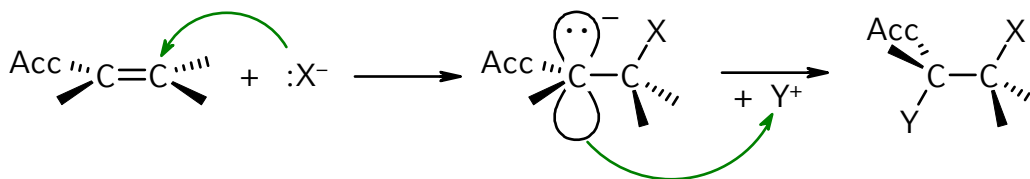
Bei unsubstituierten Alkenen oder Alkenen, die Elektronendonoren (z. B. Alkyl, Aryl, OR, NR₂) tragen.



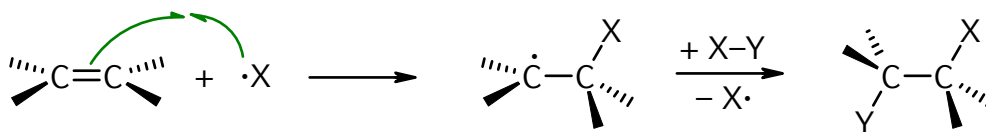
Aber: Verbrückte Zwischenstufen (Halonium-Ionen, Sulfonium-Ionen) bei vielen Halogenierungen, Sulfenylierungen etc.

b) Einleitender nucleophiler Angriff

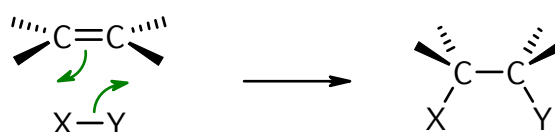
Bei CC-Doppelbindungen, die durch Elektroneakzeptoren (z.B. $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{X}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, NO_2 , SO_2R) substituiert sind



c) Radikalische Addition



d) Konzertierte Prozesse



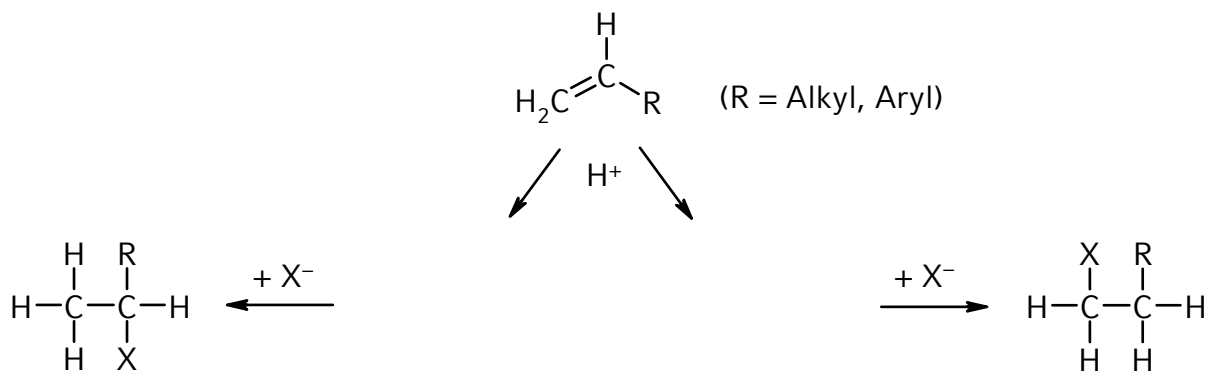
Orbitalsymmetrie-Regeln beachten.

4.2 Elektrophile Additionen

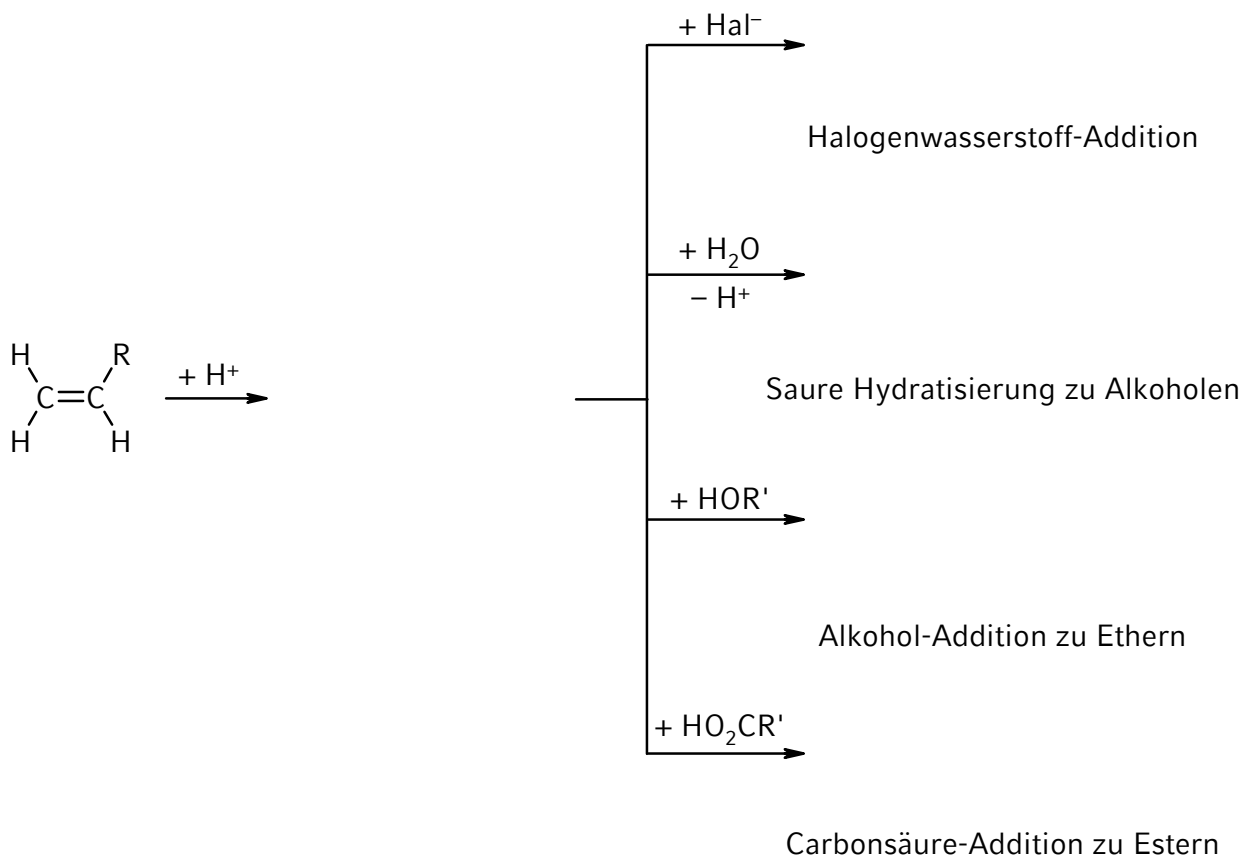
Additionen von HX und RX verlaufen i. A. über nicht verbrückte Zwischenstufen.

Zur Addition wenig acider Verbindungen HX (H₂O, ROH) ist Protonen-Katalyse erforderlich.

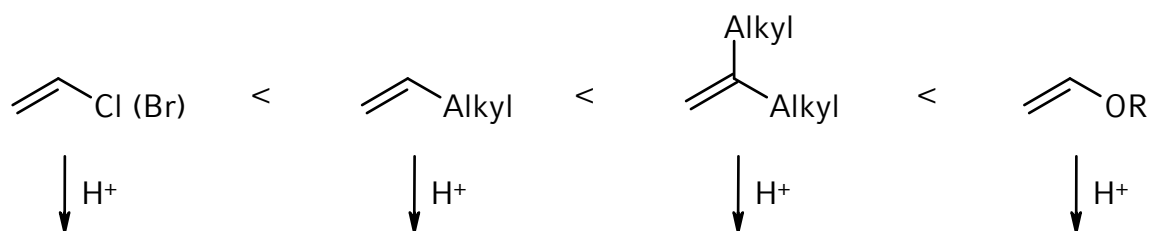
Die **Regioselektivität** wird durch die Stabilität des intermediären Carbenium-Ions bestimmt.



Markownikow: Wer schon hat, bekommt noch mehr.

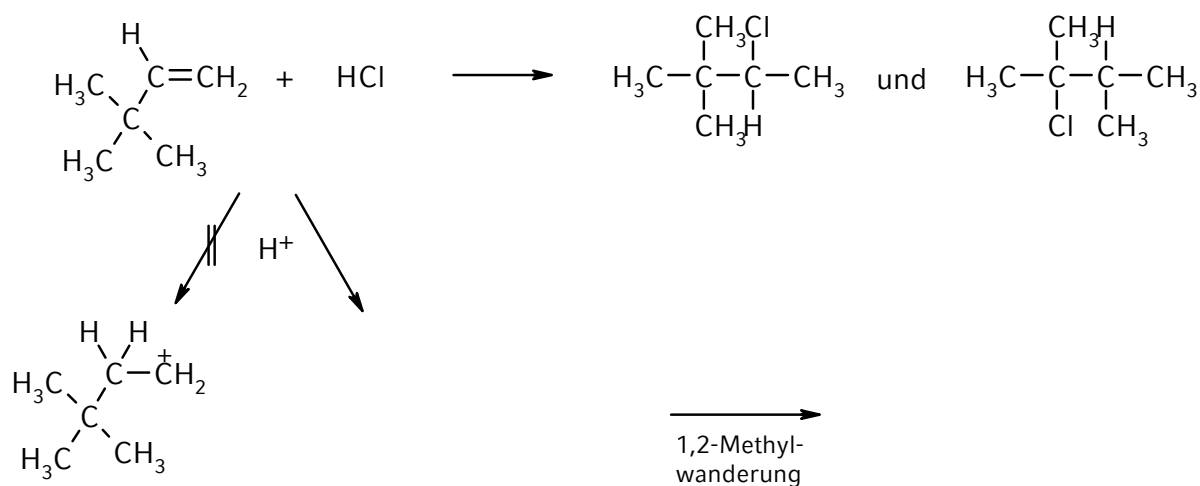


Die Reaktivitätsreihe lässt sich aus der Stabilisierung der intermediären Carbenium-Ionen ableiten.

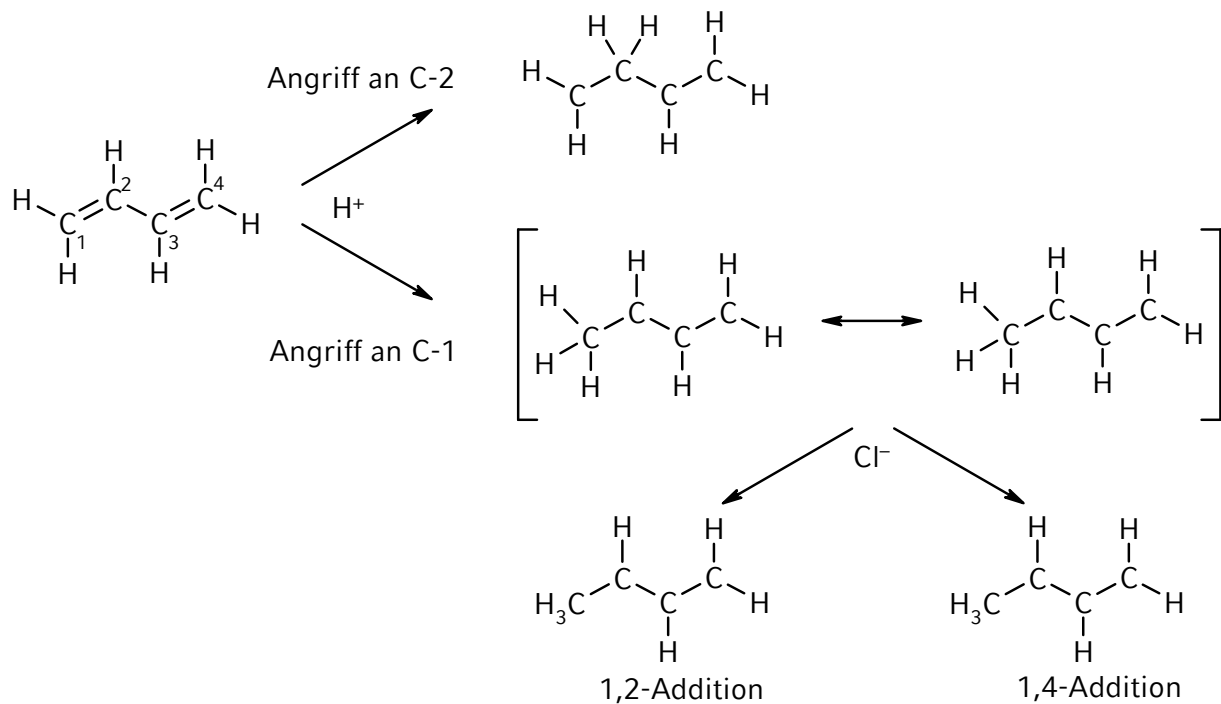


Da intermediär Carbenium-Ionen auftreten, sind Umlagerungen möglich.

Beispiel: Addition von HCl an 3,3-Dimethyl-but-1-en



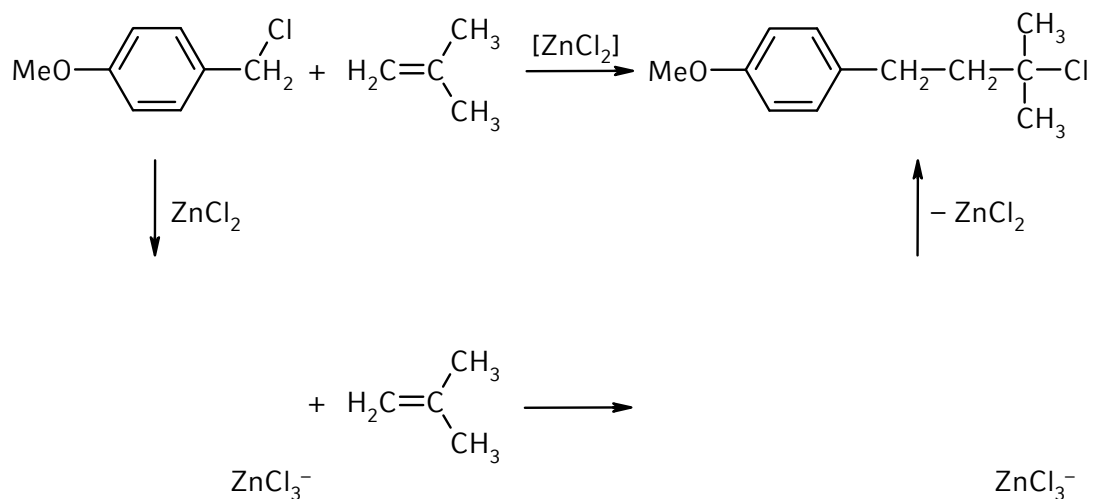
Addition von HCl an Buta-1,3-dien



Angriff an unsymmetrische Diene aus Stabilität des Allylkations ableitbar.

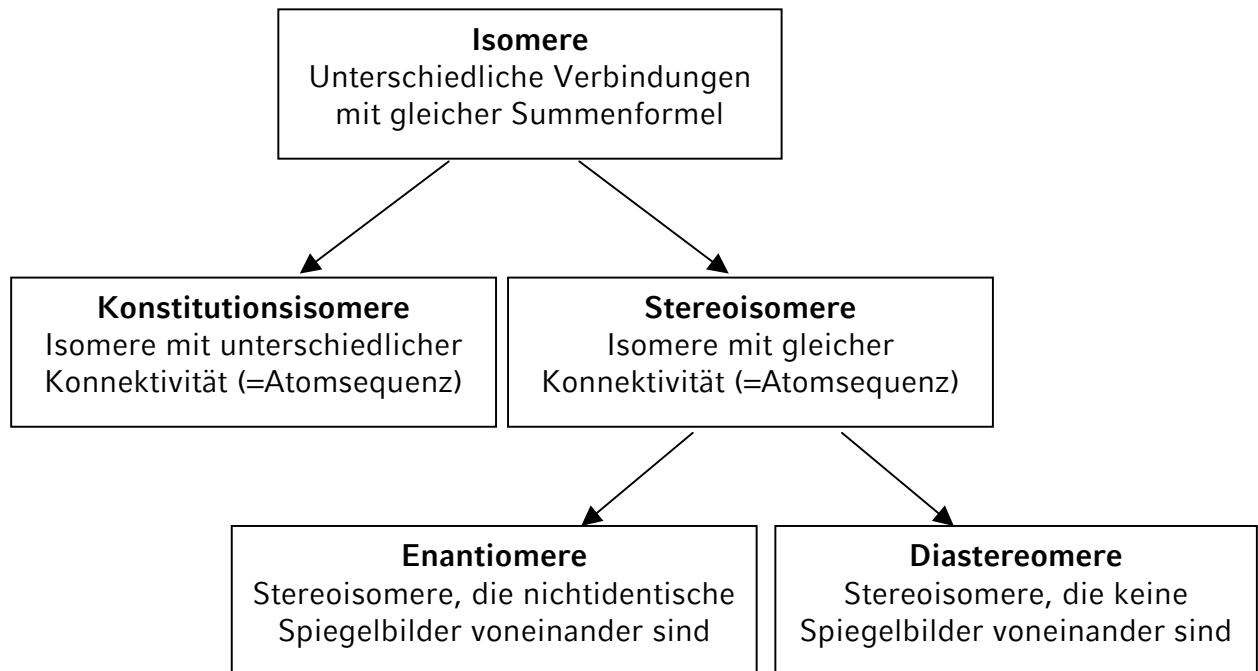


Additionen von R-X erfordern Lewis-Säure-Katalyse. Wenn R-X leichter ionisierbar ist als das Produkt, lässt sich die kationische Polymerisation unterdrücken.



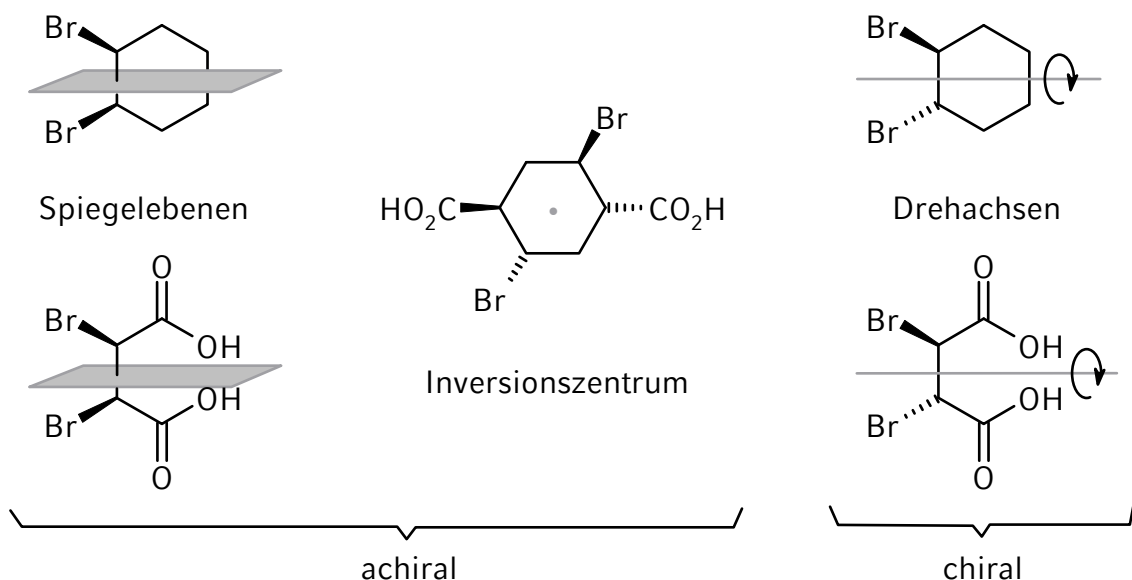
Wiederholung einiger Begriffe

- Isomerie



Für das Auftreten von Enantiomeren ist es erforderlich, dass sich die Moleküle von ihrem Spiegelbild unterscheiden. Solche Moleküle nennt man chiral.

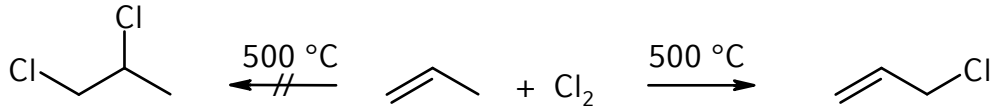
Achirale Moleküle haben entweder eine intramolekulare Spiegelebene oder ein Inversionszentrum.



- Selektivität**

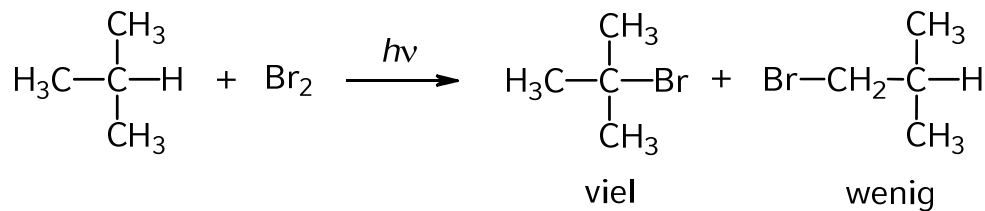
Chemoselektiv sind Umsetzungen, bei denen ein Reagenz im Substrat bevorzugt eine von mehreren möglichen Transformationen bewirkt.

z.B.



oder: NaBH_4 ist ein chemoselektiveres Reagens als LiAlH_4 , weil es mit einer begrenzteren Zahl funktioneller Gruppen reagiert.

Regioselektiv ist eine molekulare Transformation, wenn sie bevorzugt an einer Stelle des Substrats erfolgt.



Stereoselektivität bezeichnet die bevorzugte Bildung eines von mehreren denkbaren Stereoisomeren.

Diastereoselektivität

bezeichnet die bevorzugte Bildung eines von mehreren denkbaren Diastereomeren

dr = diastereomeric ratio

Verhältnis der Diastereomeren

de = diastereomeric excess

(Diastereomeren Überschuss =

% Hauptprodukt – % Nebenprodukt)

Enantioselektivität

bezeichnet die bevorzugte Bildung eines von zwei möglichen Enantiomeren

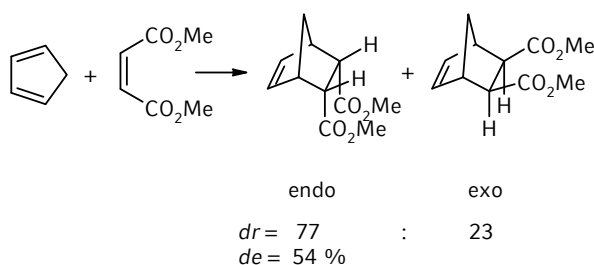
er = enantiomeric ratio

Verhältnis der beiden Enantiomeren

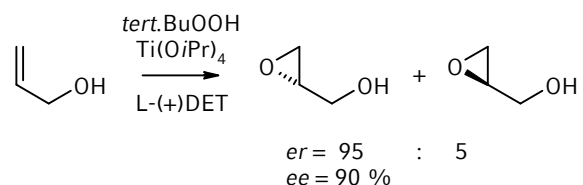
ee = enantiomeric excess = $|\%R - \%S|$

(Enantiomeren Überschuss)

Beispiel

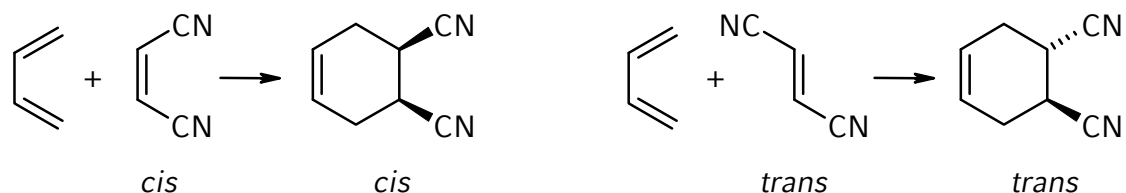


Beispiel



Als stereospezifisch bezeichnete man früher Reaktionen, die mit so hoher Stereoselektivität verlaufen, dass nur eines der möglichen Stereoisomeren nachweisbar war.

Heute spricht man von stereospezifischen Reaktionen, wenn Ausgangsmaterialien, die sich nur in ihrer Konfiguration unterscheiden, in stereoisomere Produkte übergehen (IUPAC Gold Book, 2006).



- Homotop – Enantiotop – Diastereotop**

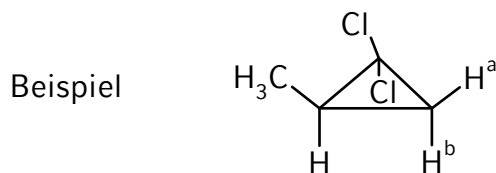
Homotope Gruppen (z. B., H^a , H^b) sind ununterscheidbar (weder durch Reagenzien, Enzyme, NMR-Geräte)



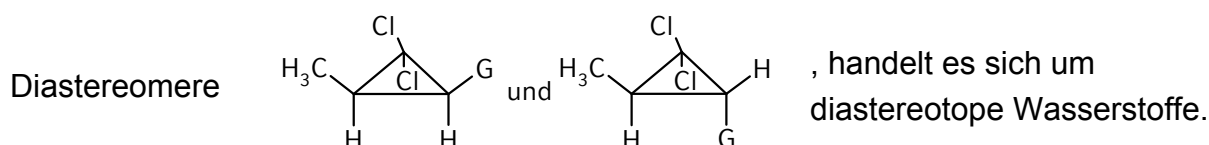
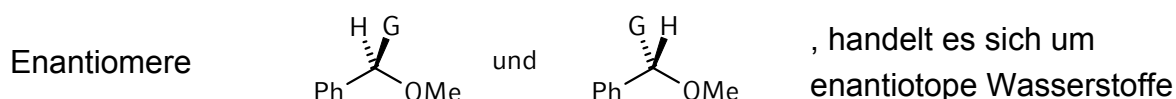
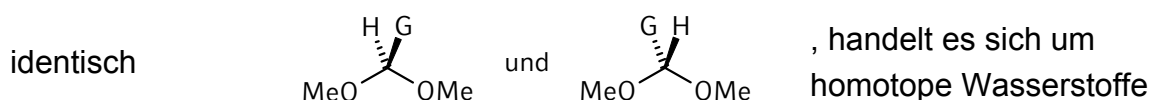
Enantiotop Gruppen (z. B., H^a , H^b) sind unterscheidbar durch chirale Reagenzien.



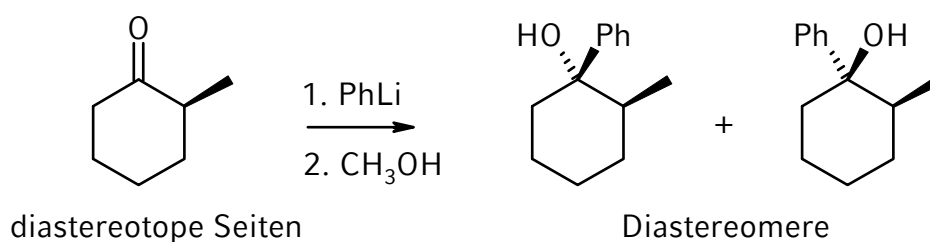
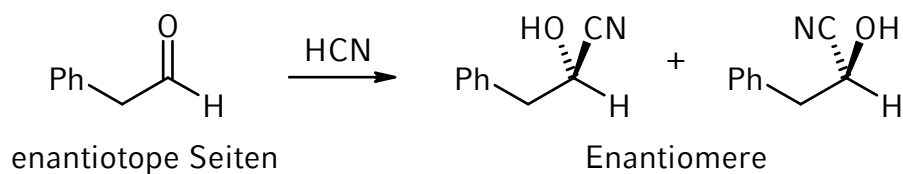
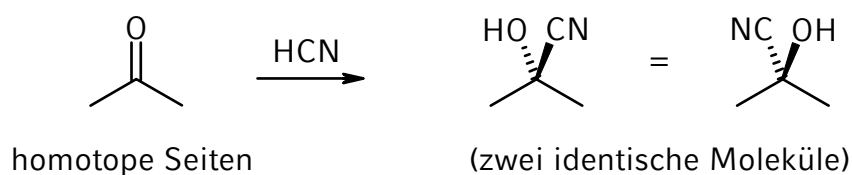
Diastereotop Gruppen (z. B., H^a , H^b) sind verschieden (verschiedene Reaktivität).



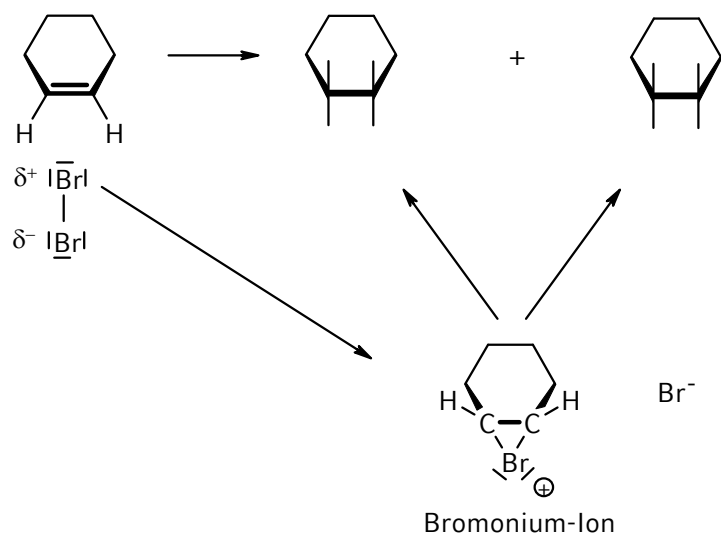
Zur Unterscheidung ersetzt man die fraglichen Gruppen (hier H-Atome) alternativ durch eine andere Gruppe. Sind die entstehenden Produkte



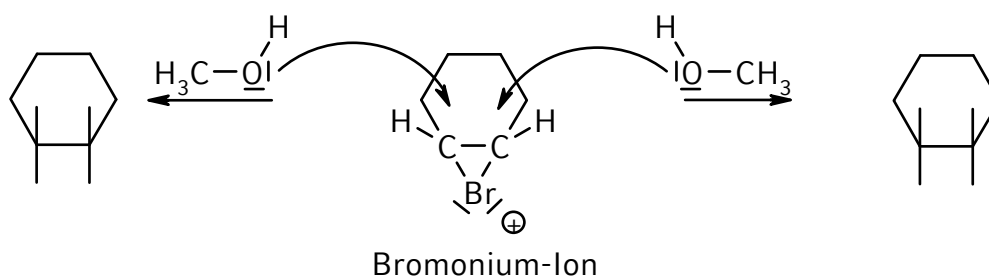
Entsprechend sind homotope, enantiotop und diastereotop Seiten definiert.



Additionen von Br₂

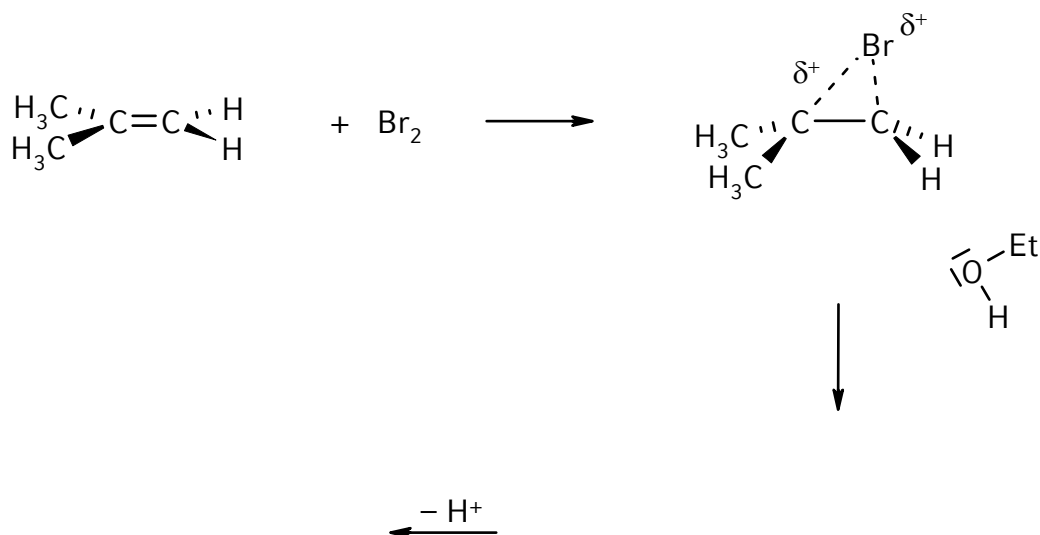


Führt man die Reaktion in nucleophilen Lösungsmitteln (z. B. Alkoholen) durch, kann das intermediäre Bromonium-Ion auch vom Lösungsmittel angegriffen werden.



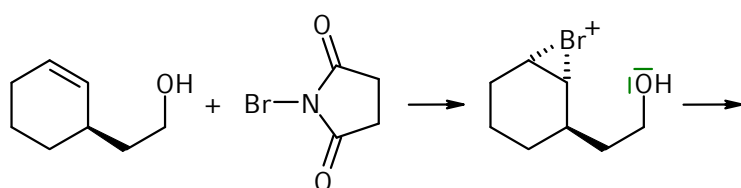
Das Auftreten intermediärer Bromonium-Ionen wurde aus der *anti*-Stereospezifität der Additionsreaktionen abgeleitet sowie aus den Abfangprodukten mit anderen Nucleophilen. In superaciden Medien lassen sie sich direkt beobachten.

Unsymmetrische Halonium-Ionen werden vom Nucleophil am höher substituierten Kohlenstoff angegriffen, was durch die ungleiche Bindungsstärke in den Halonium-Ionen erklärt werden kann.

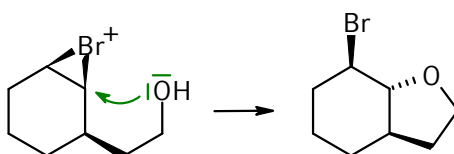


Analoge Reaktionen lassen sich auch intramolekular durchführen.

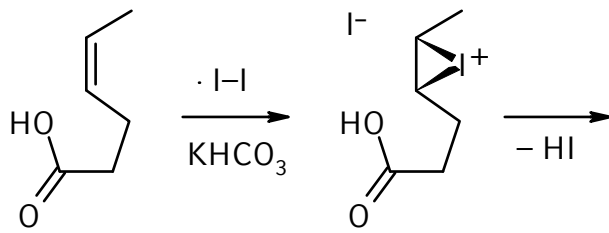
Brom-Veretherung



Warum verläuft diese Reaktion diastereoselektiv, d. h., warum läuft die folgende Reaktion nicht ab?

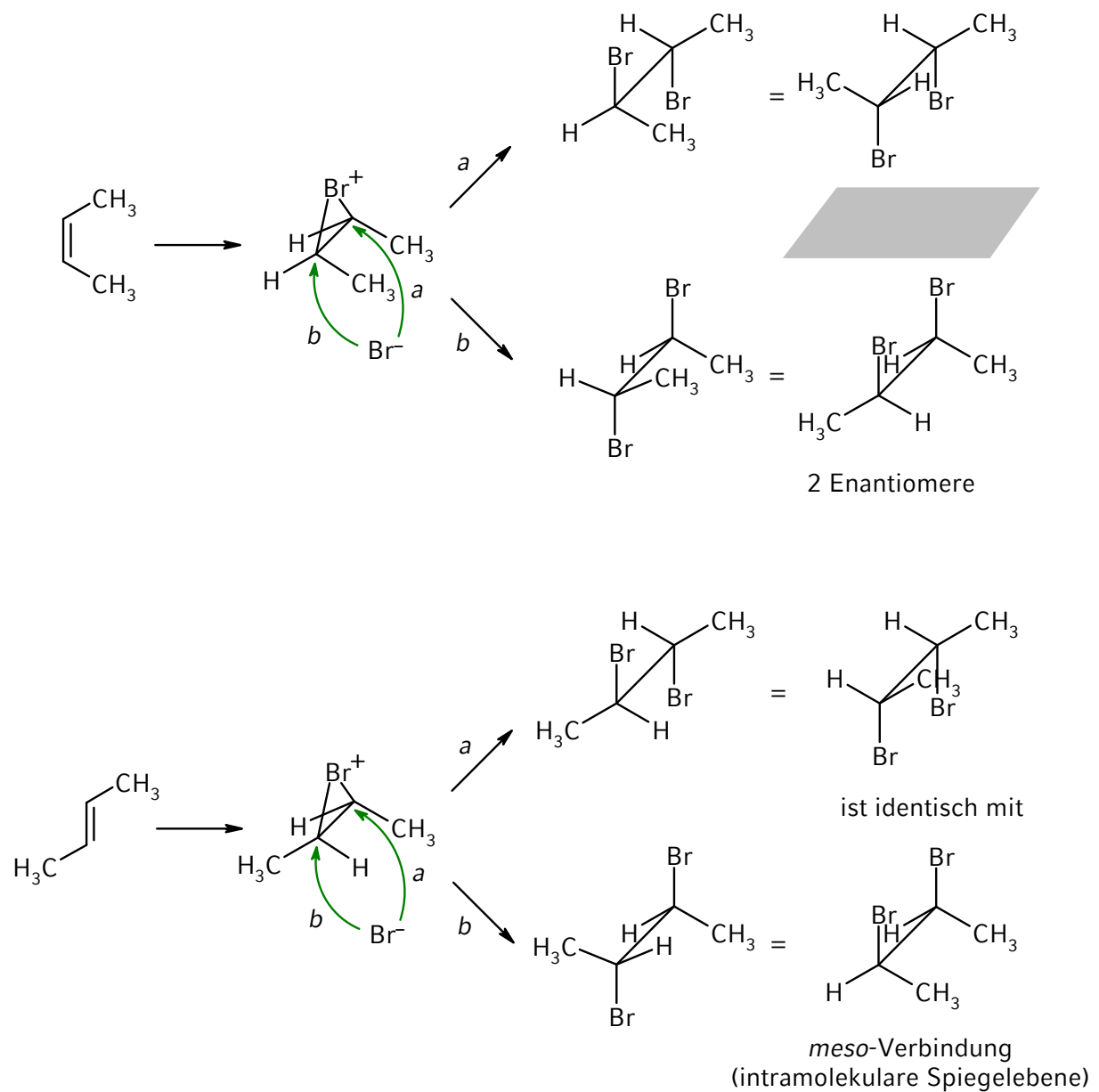


Iod-Lactonisierung



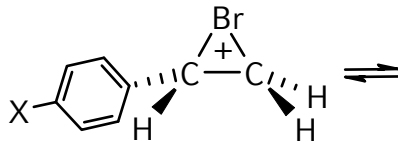
Bei Reaktionen mit Interhalogenverbindungen ($\text{I}-\text{Cl}$, $\text{I}-\text{Br}$, $\text{Br}-\text{Cl}$) greift zuerst das elektropositivere Halogen an.

Additionen an *cis*- und *trans*-But-2-en



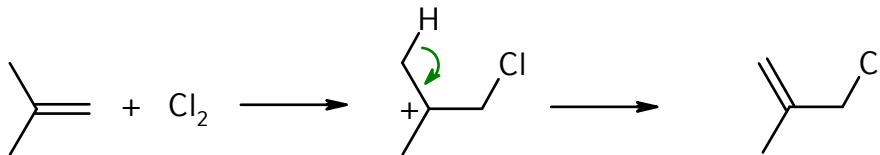
Cyclische Bromonium-Ionen wurden von Olah als langlebige Spezies in superaciden Medien ($\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}$) NMR-spektroskopisch studiert.

Das Ausmaß der Vebrückung hängt von der Fähigkeit ab, mit der die Substituenten Carbenium-Ionen zu stabilisieren vermögen.



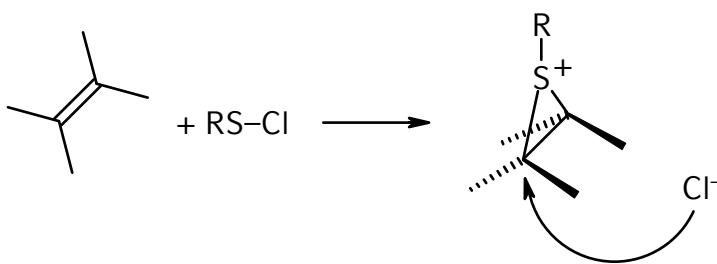
Mit zunehmendem Elektronenschub von X wird die Carbenium-Struktur gegenüber der Bromonium-Struktur begünstigt.

Alkene mit Verzweigung reagieren mit Cl_2 unter Substitution (Carbenium-Ion eliminiert Proton)



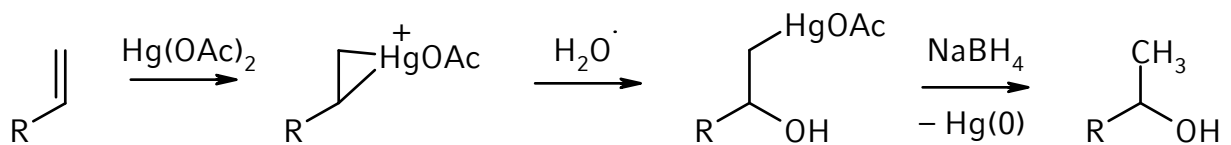
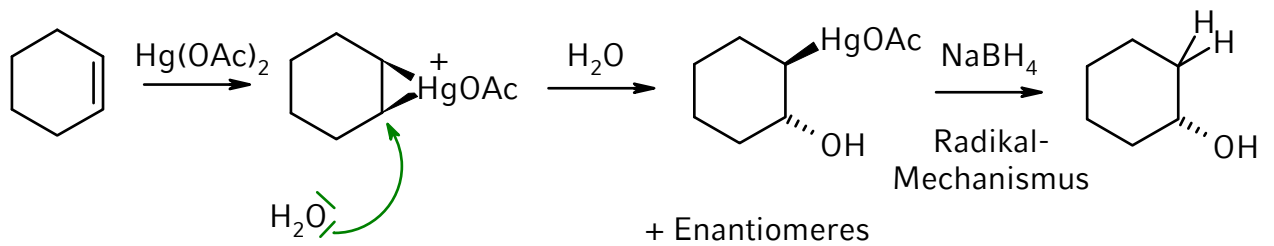
Vebrückte Zwischenstufen auch mit anderen Elektrophilen.

Verbrückung hat größere Bedeutung bei Sulfonylierungen (Addition von R-SCl), geringere bei Chlorierungen



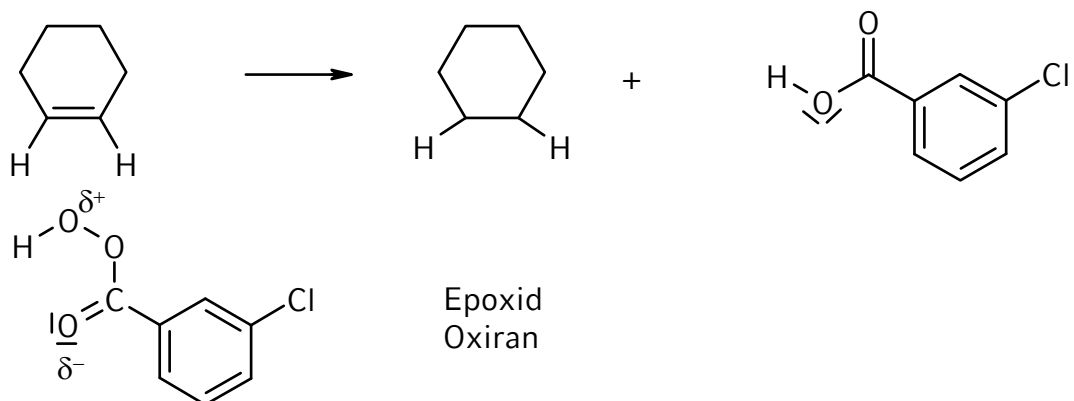
sehr stabil! Vgl. Nachbargruppen-Beteiligung

Oxymercurierung von Alkenen

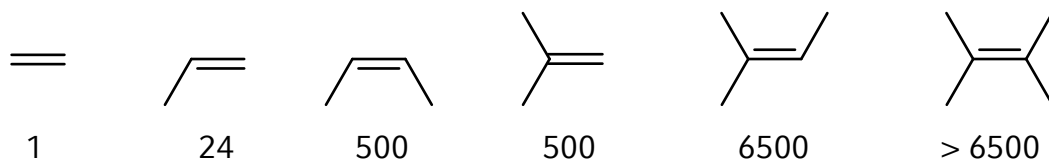


Epoxidierung von Alkenen

Die **Epoxidierung von Alkenen** mit Peroxycarbonsäuren ist mit der Bildung von Halonium-Ionen verwandt.



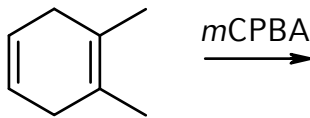
Wie bei anderen elektrophilen Additionen nimmt die Reaktivität von Doppelbindungen mit zunehmender Zahl der Alkylgruppen zu.



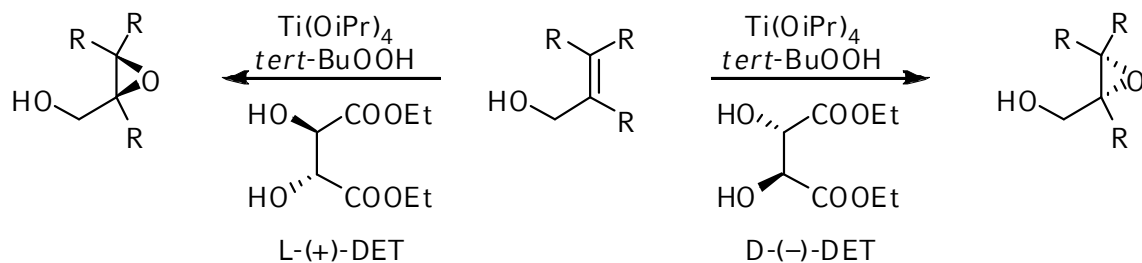
Wie bei Brom-Additionen zeigen 1,1- und 1,2-dialkylierte Ethylene ähnliche Reaktivität: Verbrückte Übergangszustände.

Bei Additionen von H^+ oder R^+ sind 1,1-Dialkylethylene dagegen viel reaktiver als 1,2-Dialkylethylene. Warum?

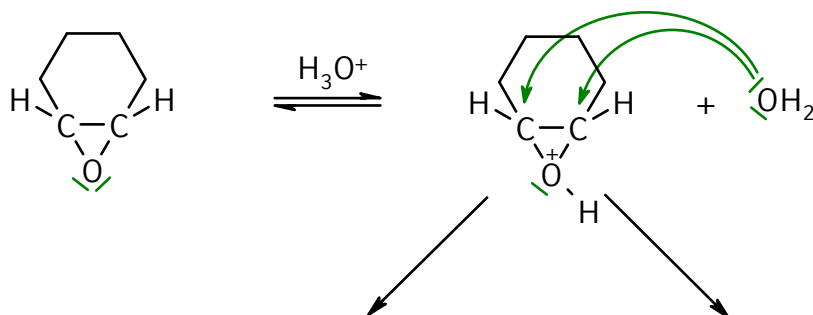
Damit ergibt sich die Möglichkeit der Differenzierung verschiedener substituierter Doppelbindungen.



Eine der wichtigsten enantioselektiven Reaktionen ist die **Sharpless-Epoxidierung** (Nobel-Preis 2001), die unter Verwendung katalytischer Mengen von L-(+)- oder D-(–)-Weinsäurediethylester (Diethyltartrat, DET) primäre und sekundäre Allylalkohole in nahezu enantiomerenreine Epoxide überführt.



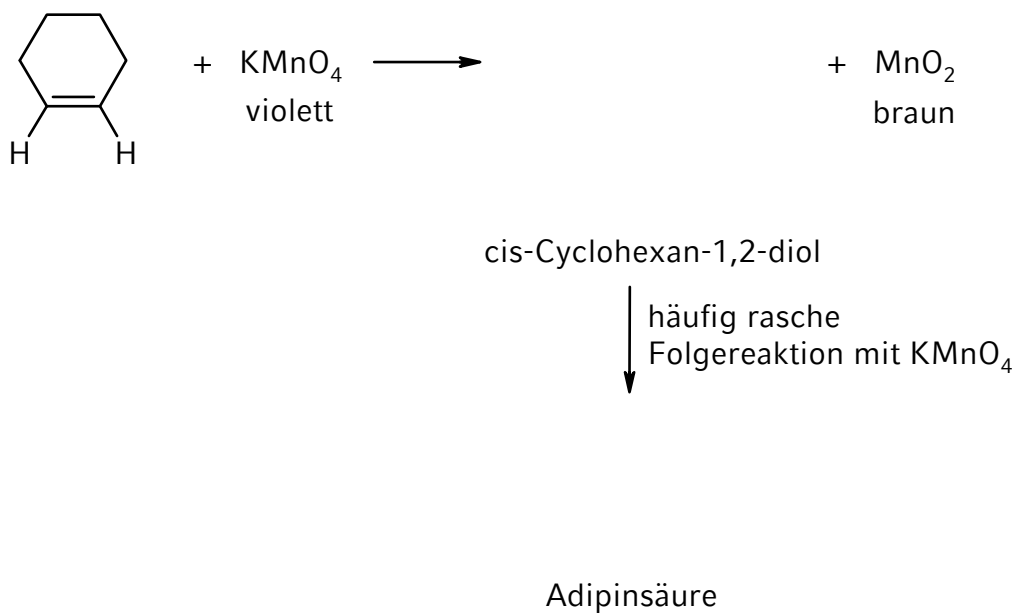
Unter Säurekatalyse lassen sich Epoxide spalten



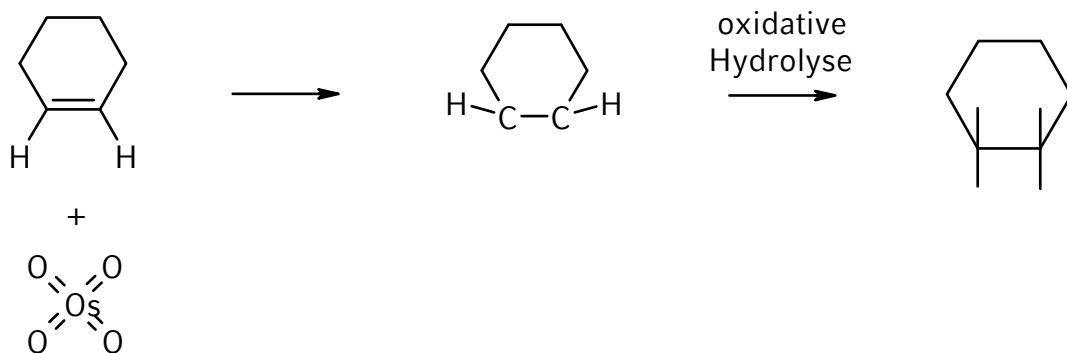
Durch Kombination dieser beiden Reaktionen (Epoxidierung und Säure-katalysierte Wasser-Addition) wird an jedes der beiden C-Atome der Doppelbindung eine OH-Gruppe angelagert, wobei 1,2-Diole entstehen. Man spricht von anti-Dihydroxylierungen.

syn-Dihydroxylierung

Die Baeyer-Probe verläuft ebenfalls über die Bildung von 1,2-Diolen, die unter bestimmten Bedingungen isolierbar sind. Weiteroxidation der 1,2-Diole führt zu CO_2 (aus $=\text{CH}_2$), Carbonsäuren (aus $=\text{CHR}$) oder Ketonen (aus $=\text{CR}_2$). Auf diese Weise wurde früher die Lage von Doppelbindungen in Molekülen bestimmt.



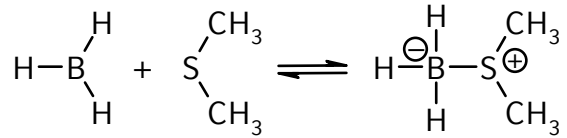
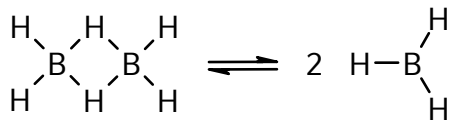
Der Mechanismus der syn-Dihydroxylierung mit KMnO_4 ist dem der Oxidation mit Osmiumtetroxid (flüchtig und sehr giftig!) verwandt.



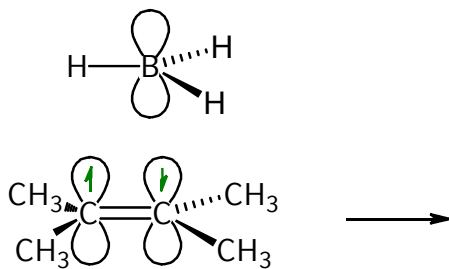
In der Praxis wird diese Reaktion, die selektiv zum syn-Dihydroxylierungsprodukt führt, mit katalytischen Mengen an OsO_4 und stöchiometrischen Mengen an $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ durchgeführt. Der cyclische Ester wird oxidativ hydrolysiert, so dass OsO_4 zurückgebildet wird.

Hydroborierung

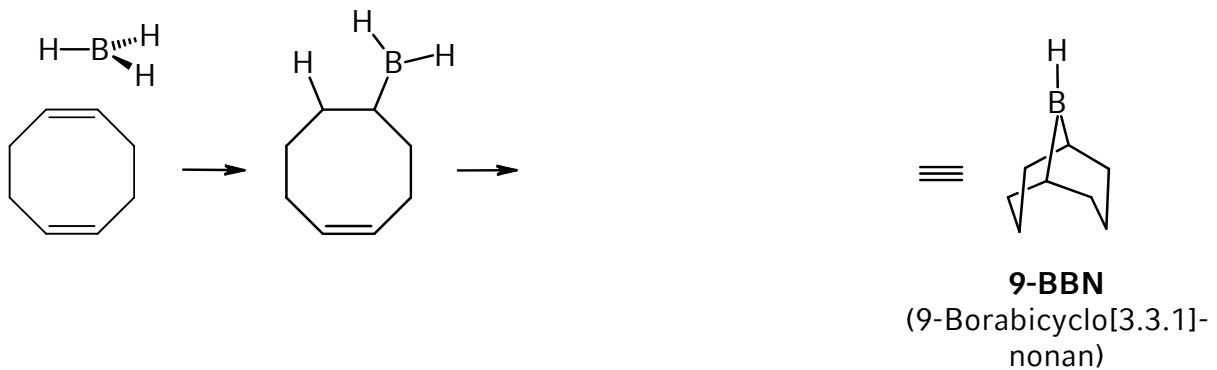
BH_3 wird entweder als Dimer (B_2H_6) oder als Addukt mit Lewis-Basen (Me_2S , THF) eingesetzt. Das in kleiner Gleichgewichtskonzentration vorliegende BH_3 (Elektronenlücke am Bor) vermag sich regio- und syn-stereoselektiv an Doppelbindungen zu addieren.



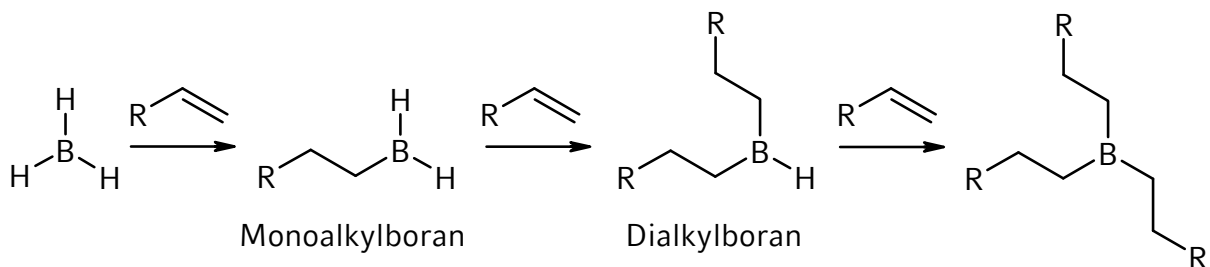
kleine Stationärkonzentrationen an freiem monomerem Boran



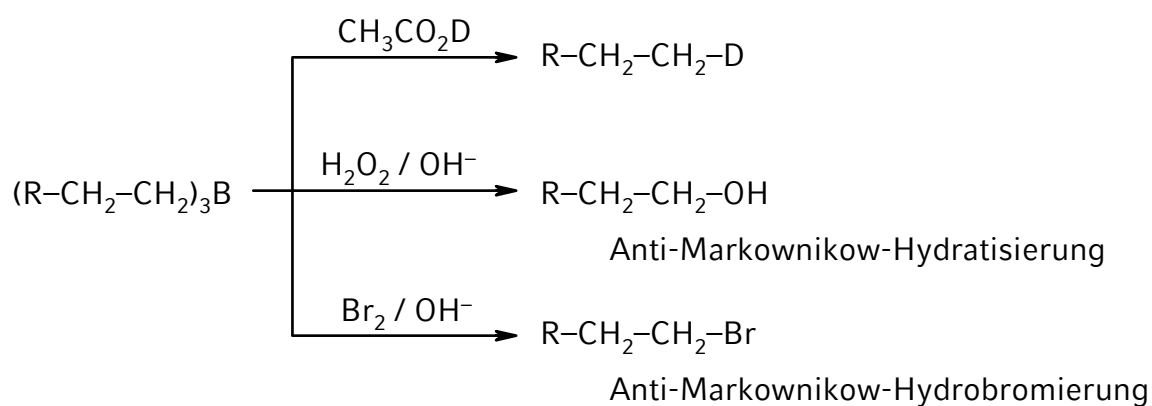
Thexylboran



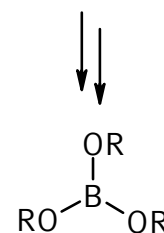
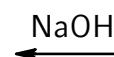
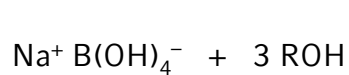
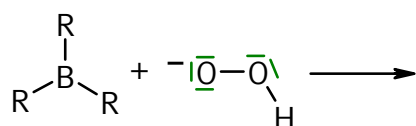
Bei Additionen an sterisch wenig gehinderte terminale Alkene, können sich die primär entstehenden Monoalkyl- und Dialkylborane an weitere Alken-Moleküle addieren.



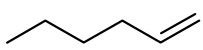
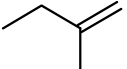
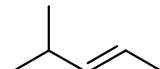
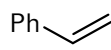
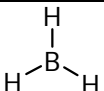
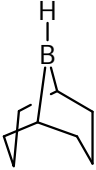
Wichtige Folgereaktionen:



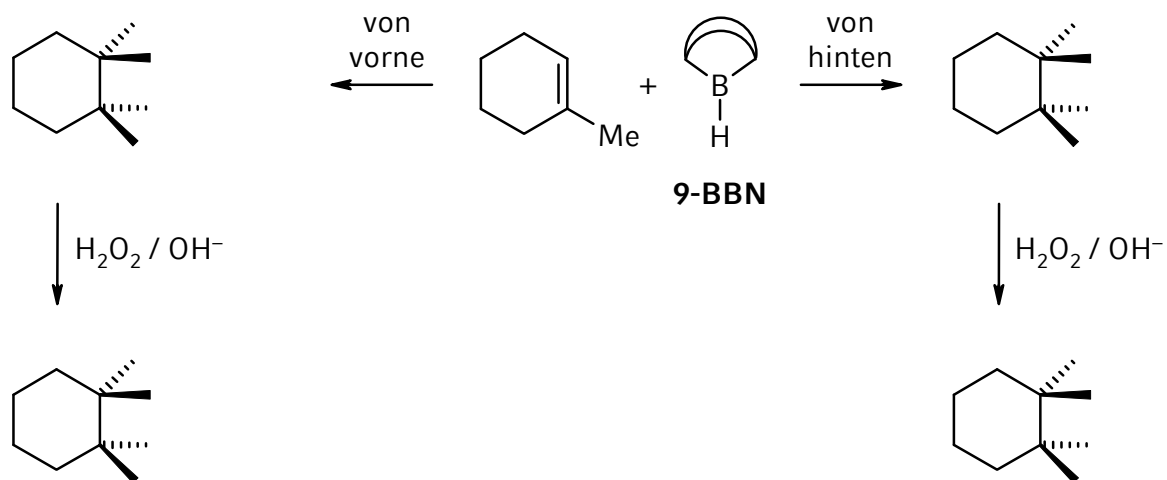
Mechanismus:



Regioselektivität: Bor greift die Position an, die positive Ladung weniger gut stabilisieren kann. Der elektronische Effekt wird durch sterische Effekte verstärkt.

				
	94	99	57	80
 9-BBN	99.9	99.9	99.8	98.5

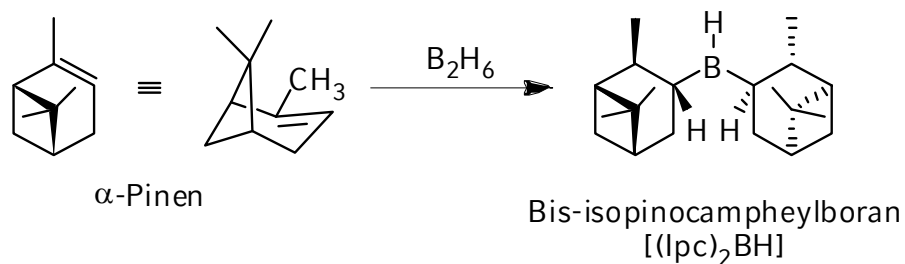
Stereoselektivität: syn-Addition



Die Oxidation verläuft unter Erhalt der Konfiguration (vgl. obigen Mechanismus).

Enantioselektive Hydroborierung

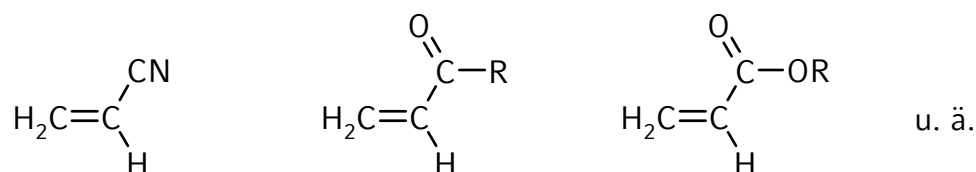
Ein chirales Hydroborierungsreagenz erhält man durch Umsetzung von BH_3 mit dem in beiden enantiomeren Formen vorkommenden Monoterpen α -Pinen.



$(\text{lpc})_2\text{BH}$ greift die enantiotopen Seiten einer prochiralen Doppelbindung mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten an, sodass nach oxidativer Aufarbeitung aus prochiralen Alkenen enantiomeren-angereicherte Alkohole entstehen.

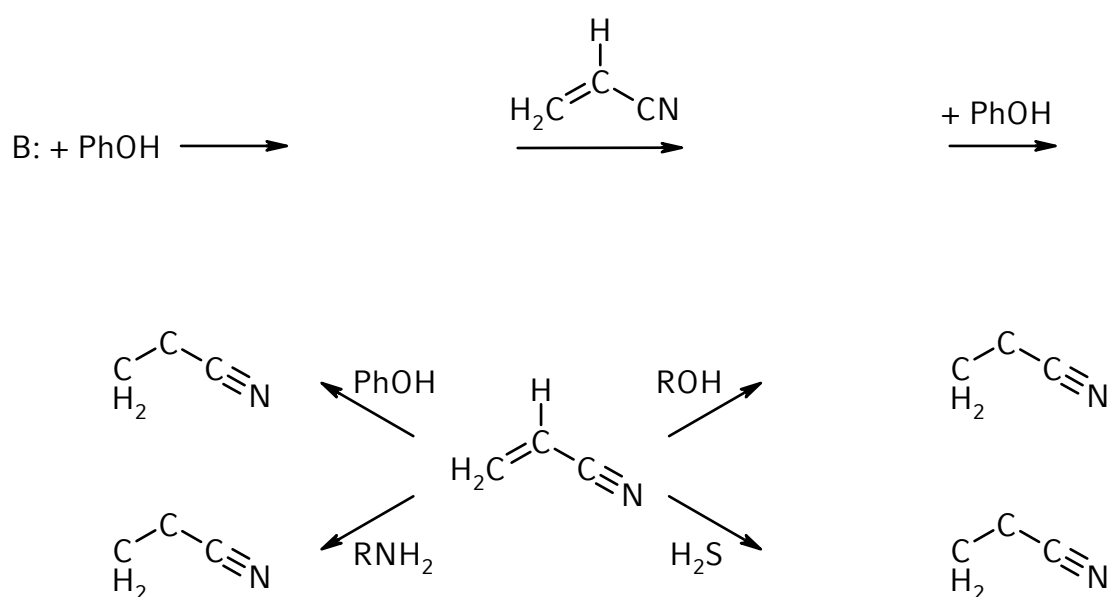
4.3 Nucleophile Additionen

haben große Bedeutung bei Akzeptor-substituierten Doppelbindungen



Beispiel: Cyanoethylierung

Mechanismus: Angriff eines Nucleophils unter Ausbildung eines CN-substituierten Carbanions.



Michael-Addition

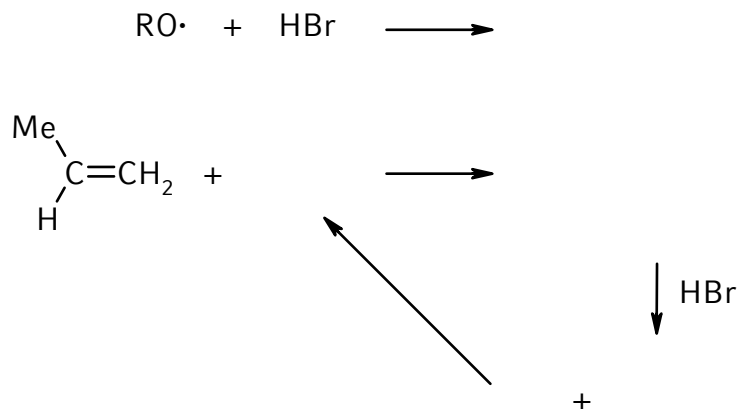
CC-Verknüpfungsmethode durch Addition eines Carbanions an eine elektronenarme Doppelbindung (detaillierte Behandlung im Kapitel Carbonylverbindungen)

4.4 Radikalische Additionen

Br_2 und Cl_2 können auch radikalisch an $\text{C}=\text{C}$ addiert werden.

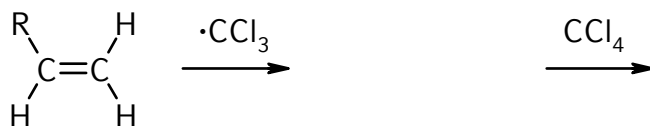
Radikalische Addition von HBr

erfolgt in anti-Markownikow-Richtung (Peroxid-Effekt)



Andere Halogenwasserstoffe lassen sich nicht radikalisch addieren.

Radikalische Addition auch von CCl_4 oder CBr_4 in Gegenwart von Peroxiden oder beim Belichten.

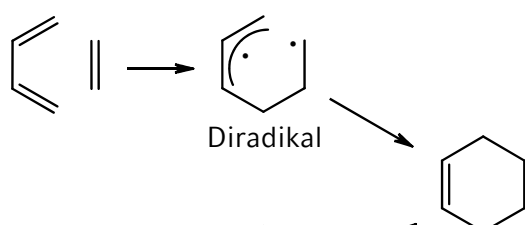
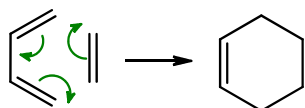


4.5 Cycloadditionen

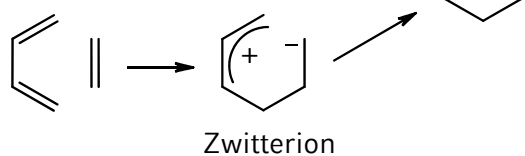
sind Ringschlüsse, bei denen die Zahl der σ -Bindungen erhöht wird, ohne dass andere σ -Bindungen gelöst werden.

Cycloadditionen sind nicht mit der Eliminierung kleiner Moleküle verbunden, d. h., das Cycloaddukt entspricht der Summe der Komponenten.

Cycloadditionen können konzertiert oder über eine Zwischenstufe ablaufen.



Energieprofil für konzertierte Cycloaddition



Diradikal

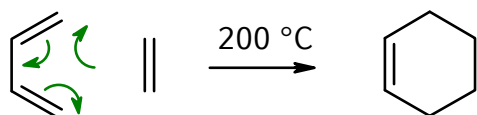
Zwitterion

Energieprofil für stufenweise Cycloaddition

Klassifizierung entweder nach Ringgröße oder nach der Zahl der beteiligten π -Elektronen. Die folgende Einteilung erfolgt nach der Ringgröße.

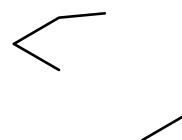
4.5.1 [4+2]-Cycloadditionen (Diels-Alder-Reaktionen)

Die Diels-Alder-Reaktion, bei der ein Dien mit einem Dienophil (Alken oder Alkin) unter Bildung eines sechsgliedrigen Rings reagiert, ist der wichtigste Vertreter der Gruppe der Cycloadditionsreaktionen. Häufig werden die beiden neuen σ -Bindungen gleichzeitig geknüpft: Man spricht von einem konzertierten Reaktionsverlauf.



Dien Dienophil

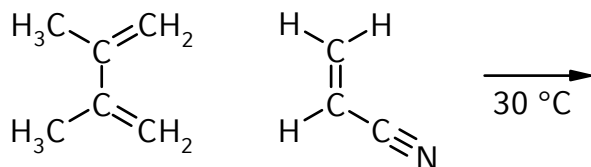
Cyclohexen



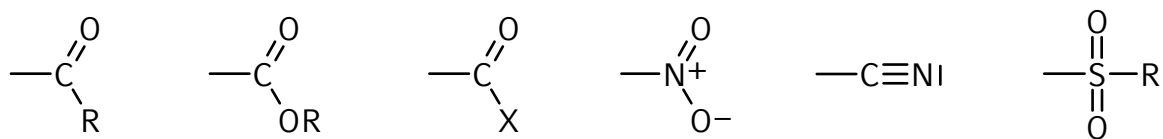
Von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen spricht man, wenn die C_{sp^2} -Zentren in Dien oder Dienophil durch Heteroatome (meist O, S, NR) ersetzt sind.

Charakteristika von Diels-Alder-Reaktionen

- Erleichterung durch Elektronenakzeptoren im Dienophil und durch Elektronendonoren im Dien.

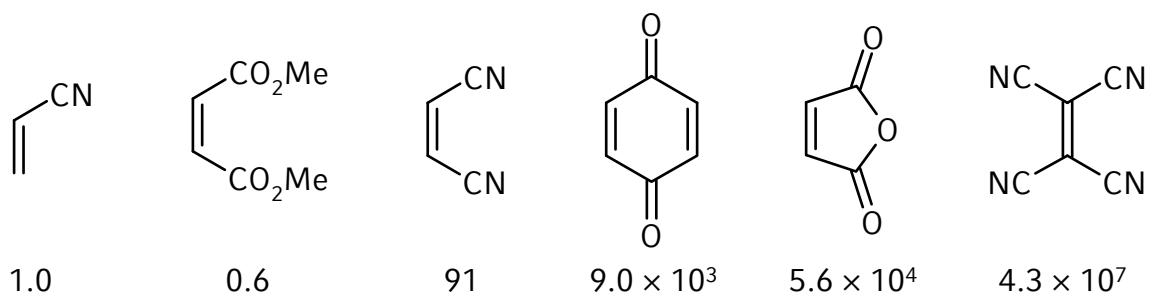


Als Elektronenakzeptoren haben Sie beispielsweise die Gruppen

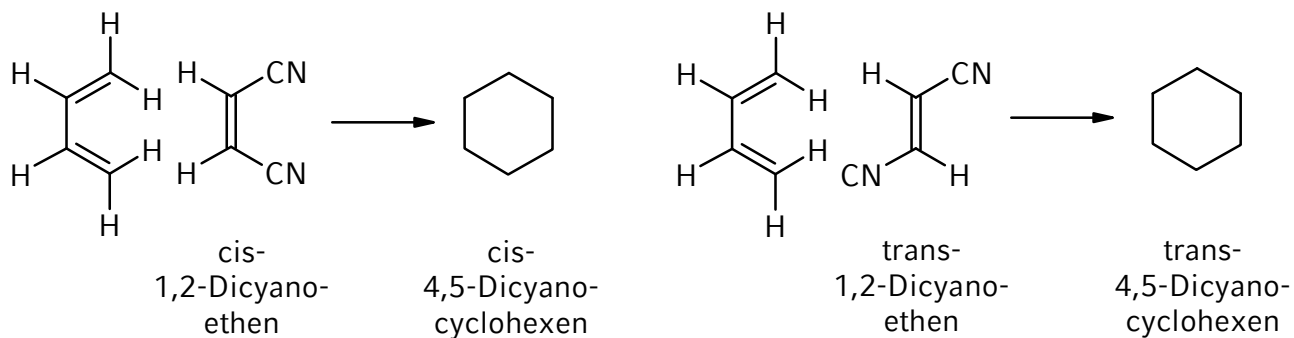


kennengelernt.

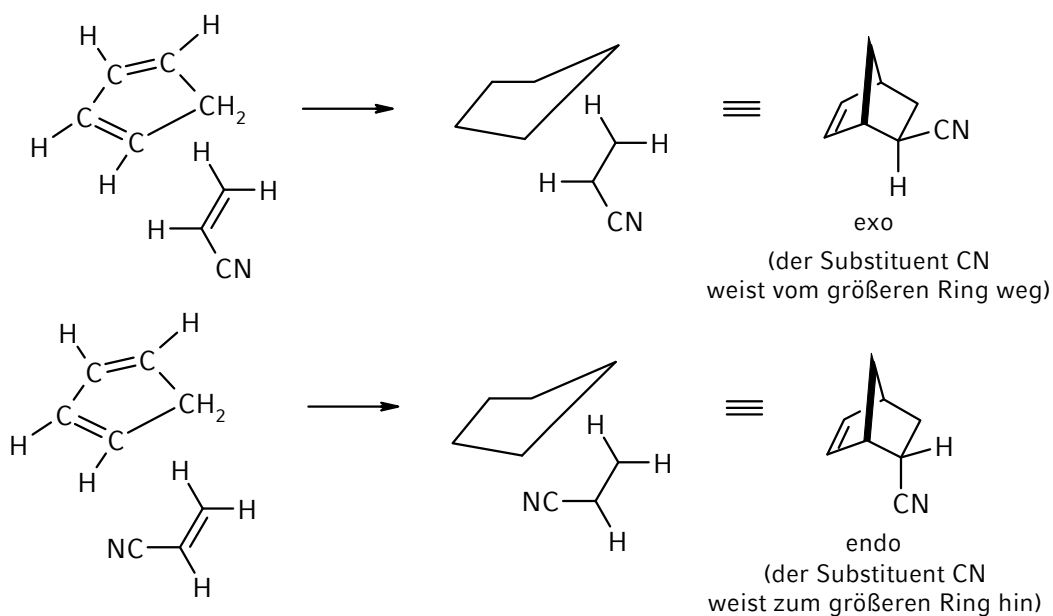
Relative Reaktionsgeschwindigkeiten gegenüber 



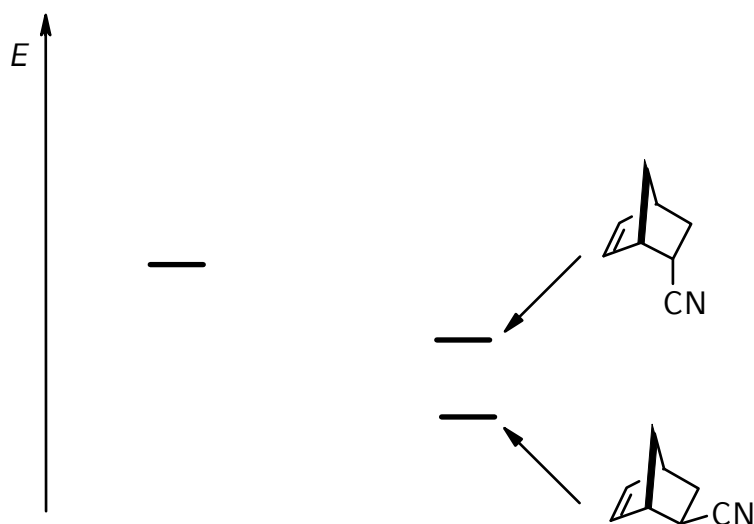
- **cis-Stereospezifität:** Die Konfiguration der Reaktanten bleibt im Cycloaddukt erhalten.



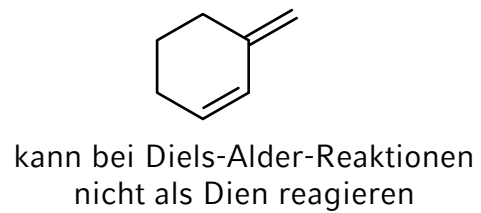
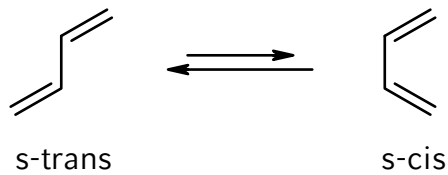
- **endo-Regel**



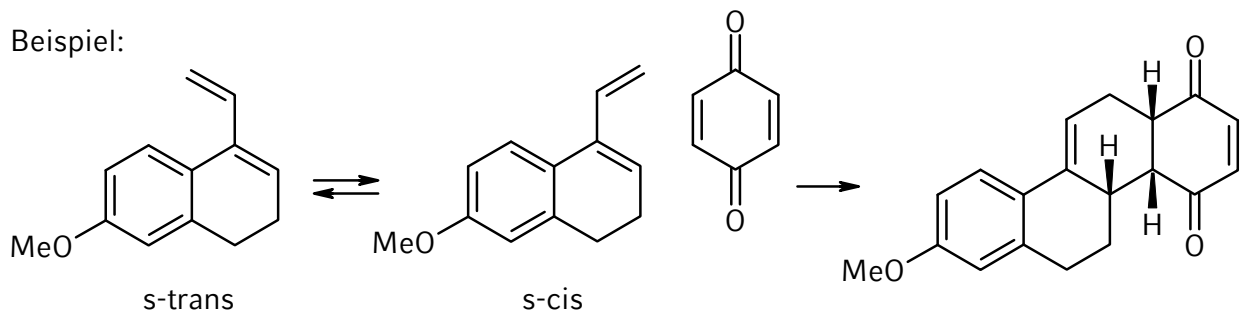
Die Bildung des thermodynamisch weniger günstigen endo-Produkts erfolgt im Allgemeinen rascher (Alder-Regel).



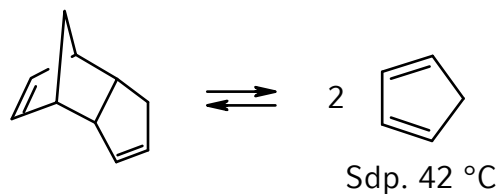
- Diene müssen in der Lage sein, eine s-cis-Konformation einzunehmen, um eine Diels-Alder-Reaktion einzugehen.



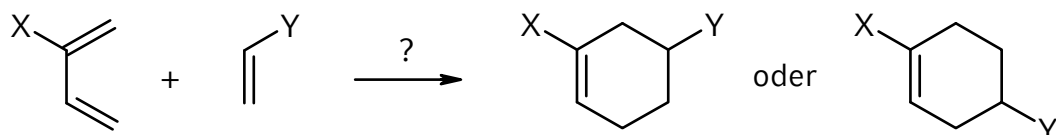
Beispiel:



- Bei hohen Temperaturen sind Diels-Alder-Reaktionen reversibel (Retro-Diels-Alder-Reaktion)

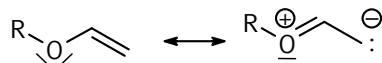


- Die Regioselektivität von Diels-Alder-Reaktionen lässt sich durch die Störungs-MO-Theorie voraussagen (Koeffizienten in den Grenzorbitalen HOMO und LUMO).

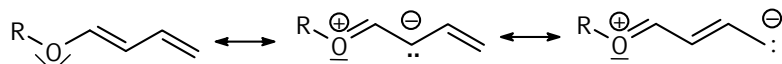


In den meisten Fällen kann man sie aus Partialladungen ableiten, die sich aus den Resonanzstrukturen ergeben.

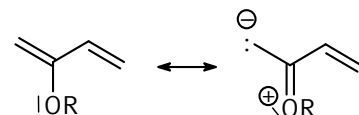
Donor-substituiertes Dienophil



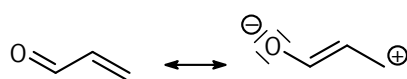
1-Donor-substituiertes Dien



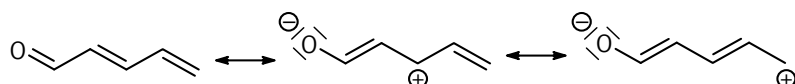
2-Donor-substituiertes Dien



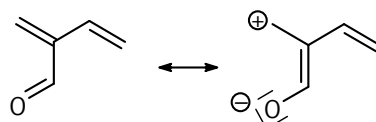
Akzeptor-substituiertes Dienophil



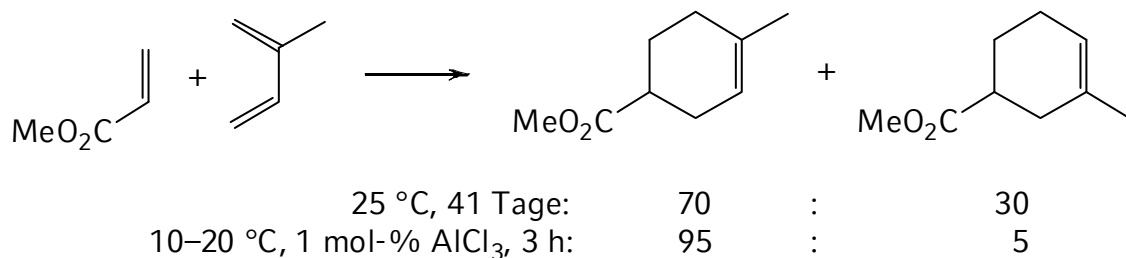
1-Akzeptor-substituiertes Dien



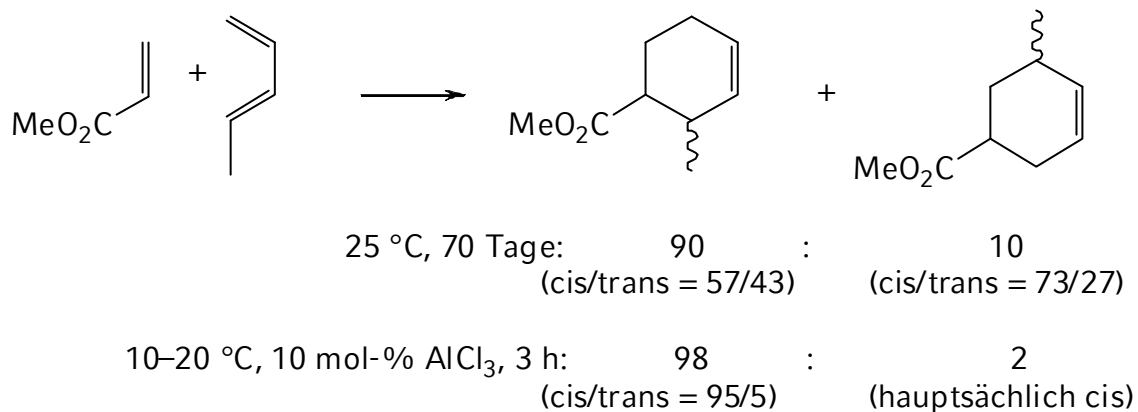
2-Akzeptor-substituiertes Dien



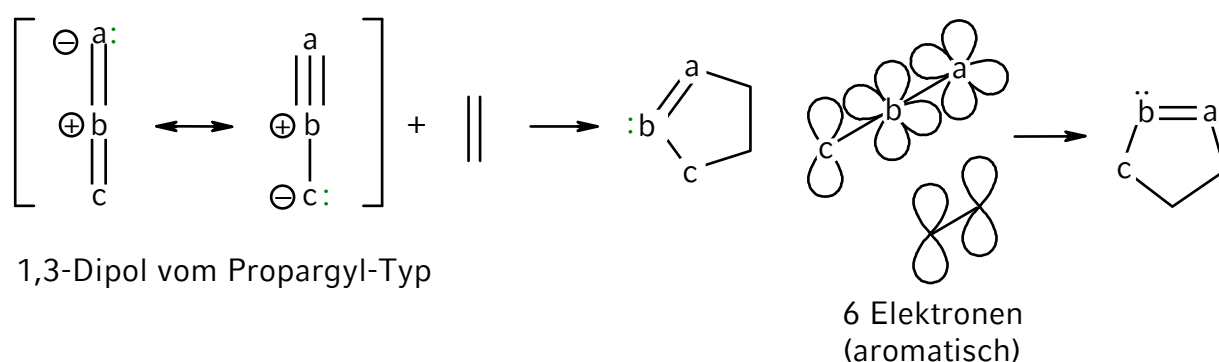
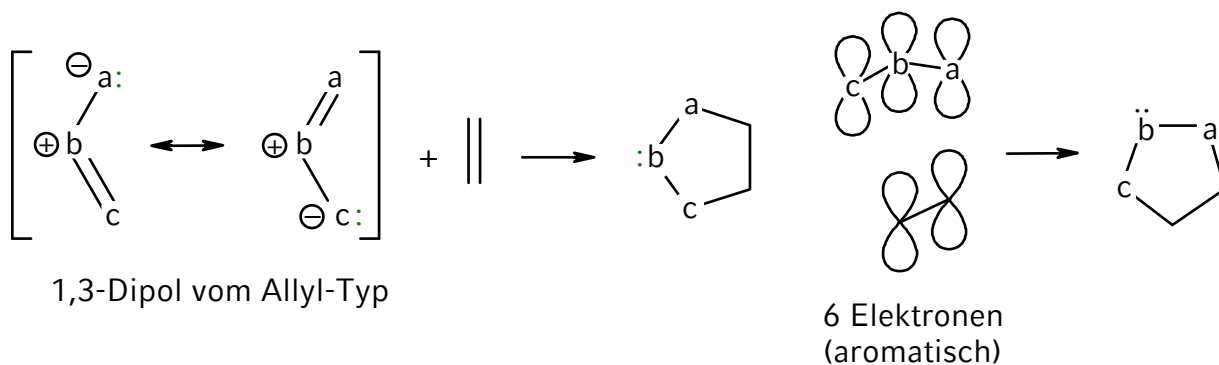
Orientierungsselektivität mit einem 2-substituierten Dien



Orientierungsselektivität mit einem 1-substituierten Dien

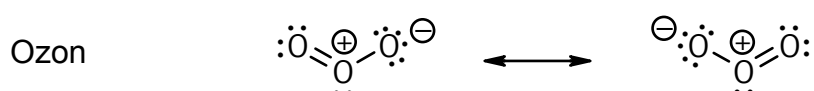
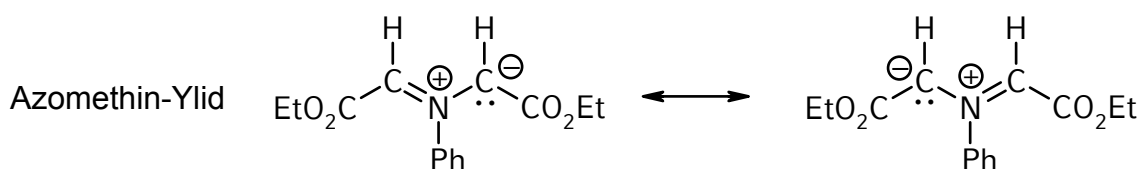
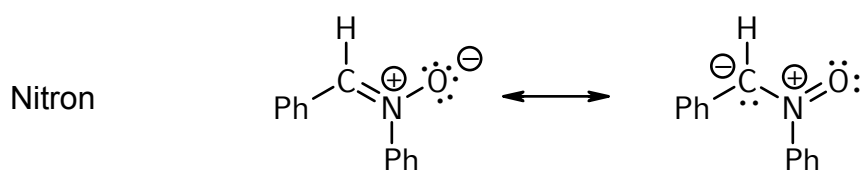


4.5.2 [3+2]-Cycloadditionen (1,3-dipolare Cycloadditionen, Huisgen-Reaktionen)

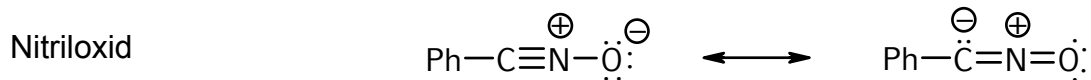
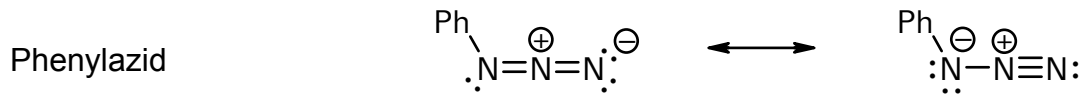
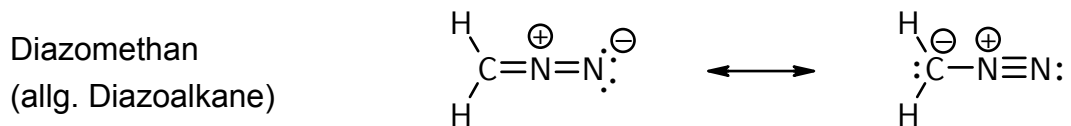


Beide Typen besitzen ein π -System vom Allylanion-Typ (4 Elektronen über 3 Zentren delokalisiert), sodass ein aromatischer Übergangszustand resultiert.

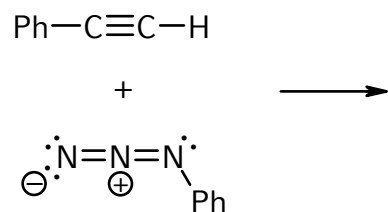
Beispiele für 1,3-Dipole vom Allyltyp



Beispiele für 1,3-Dipole vom Propargyltyp



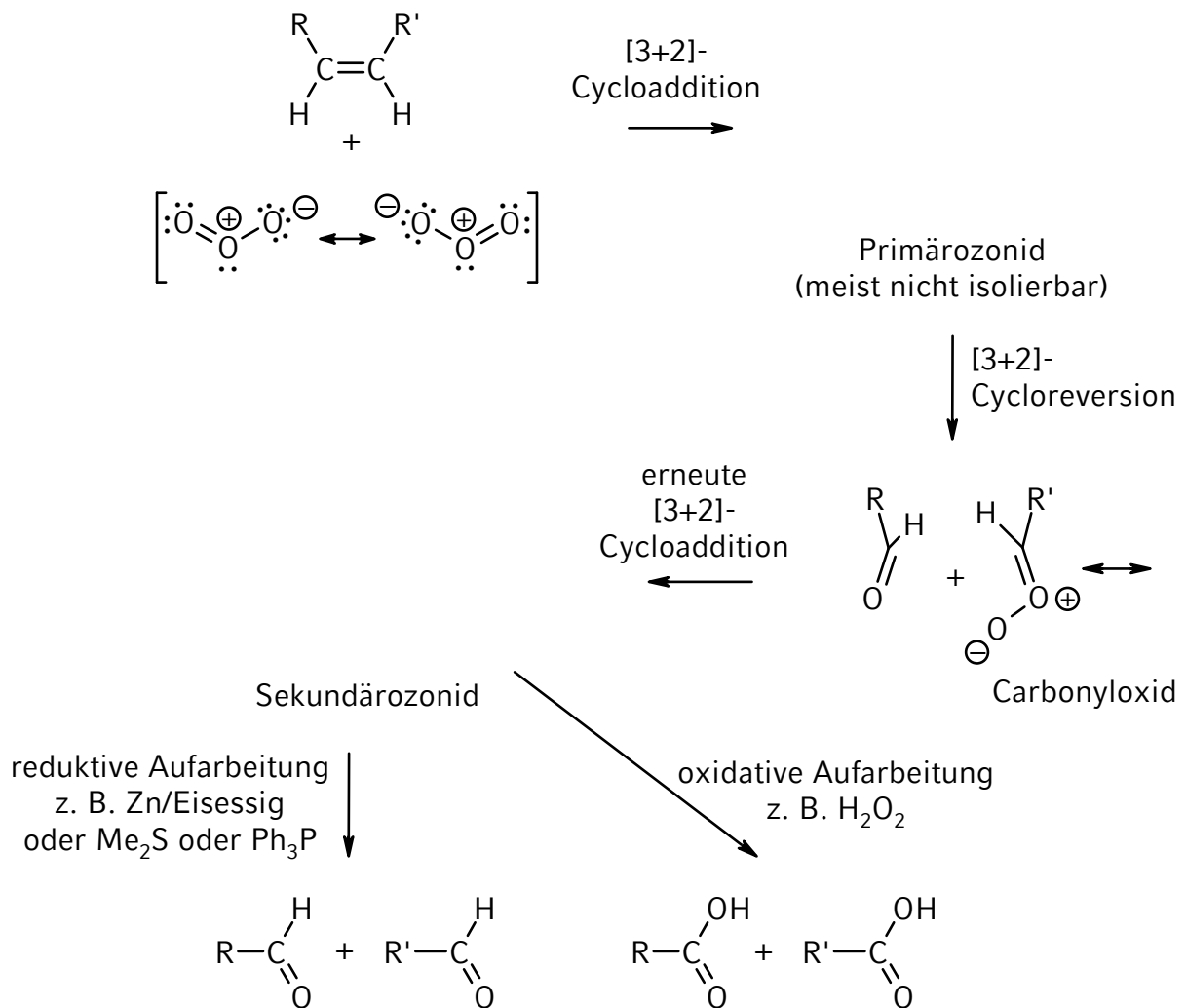
Beispiele:



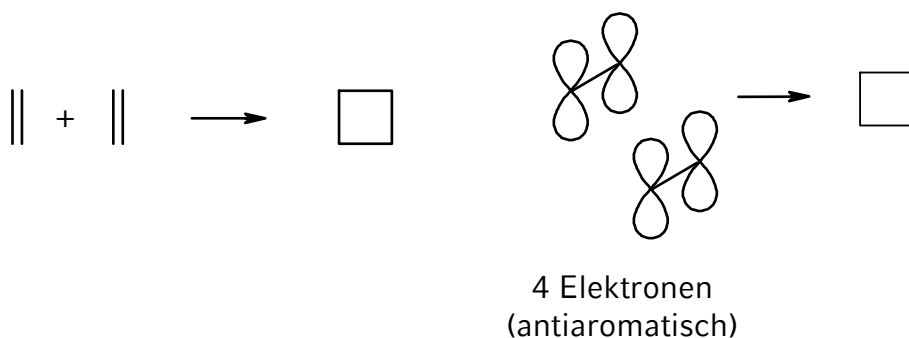
Toluol, 110 °C: 2 Regioisomere im Verhältnis ca. 1:1

Cu⁺-Katalyse, 25 °C: Selektive Bildung eines Regioisomers unter milden Bedingungen (Click-Reaktion)

Ozonolyse



4.5.3 [2+2]-Cycloadditionen

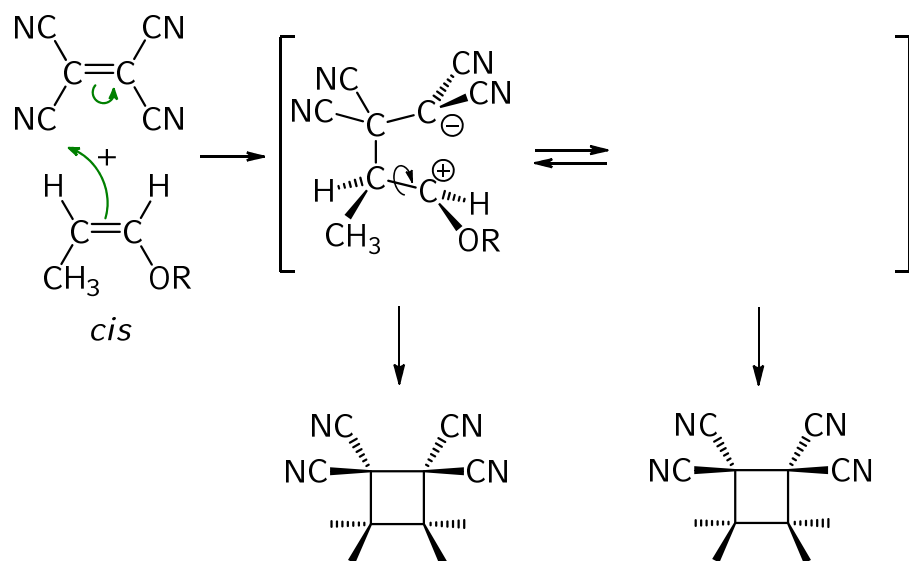


Nach den Woodward-Hoffmann-Regeln (Orbitalsymmetrie-Regeln; detaillierte Besprechung in höheren Semestern) ist die Cyclobutan-Bildung durch konzertierte [2+2]-Cycloaddition zweier Alkene im elektronischen Grundzustand nicht möglich, da der Vier-Elektronen-Übergangszustand antiaromatischen Charakter hat.

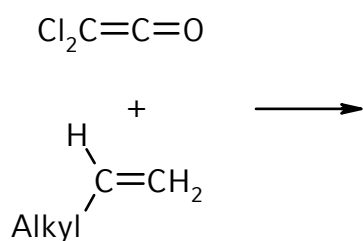
Thermische [2+2]-Cycloadditionen verlaufen daher über Diradikale oder 1,4-Dipole.



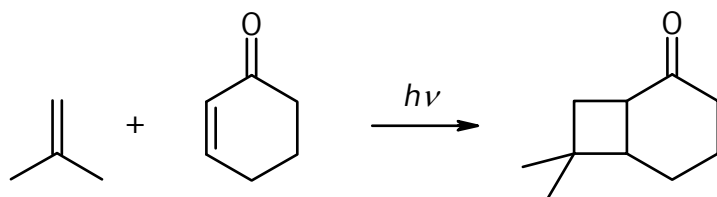
Nicht stereospezifische [2+2]-Cycloaddition



Nur wenn spezielle π -Systeme vorliegen, wie bei Ketenen, kommt es zu konzertierten [2+2]-Cycloadditionen. Die beiden π -Systeme nähern sich einander orthogonal an.

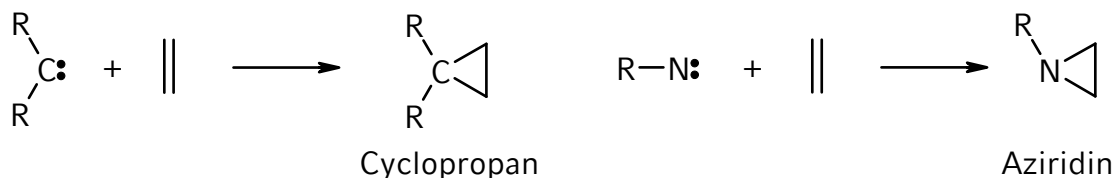


Photochemische [2+2]-Cycloadditionen sind als konzertierte Prozesse möglich.



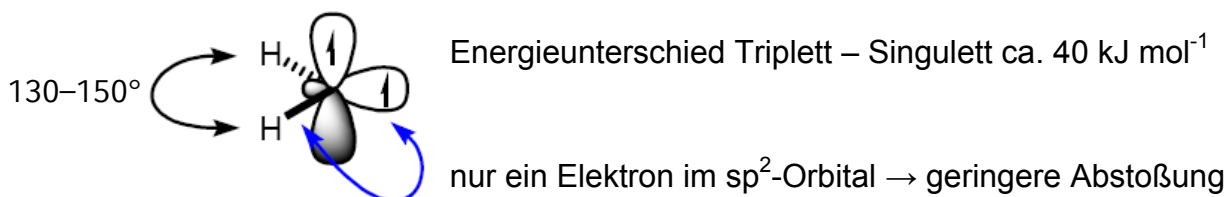
4.5.4 [2+1]-Cycloadditionen (Cheletrope Reaktionen)

Additionen von Carbenen ($R_2C:$) und Nitrenen ($R-N$)



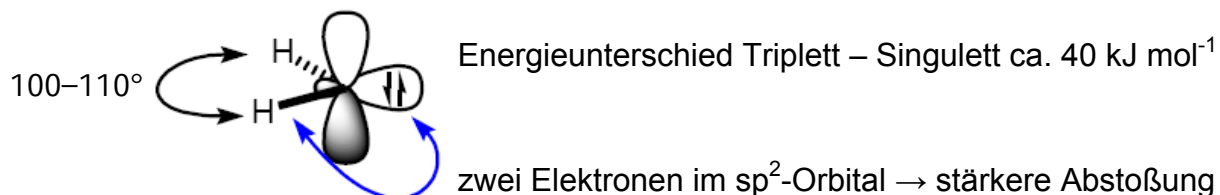
Triplett-Carbene

- Bindungswinkel $130-150^\circ$
- Mit ESR detektierbar
- Bsp.: CH_2 , $CHPh$, CHR
- Grund der Stabilität: Elektronenabstoßung im sp^2 -Orbital ist höher als der Energiegewinn der Absenkung von p nach sp^2 .



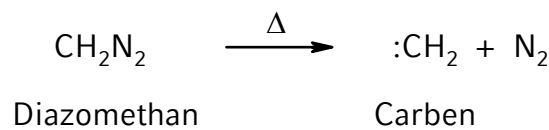
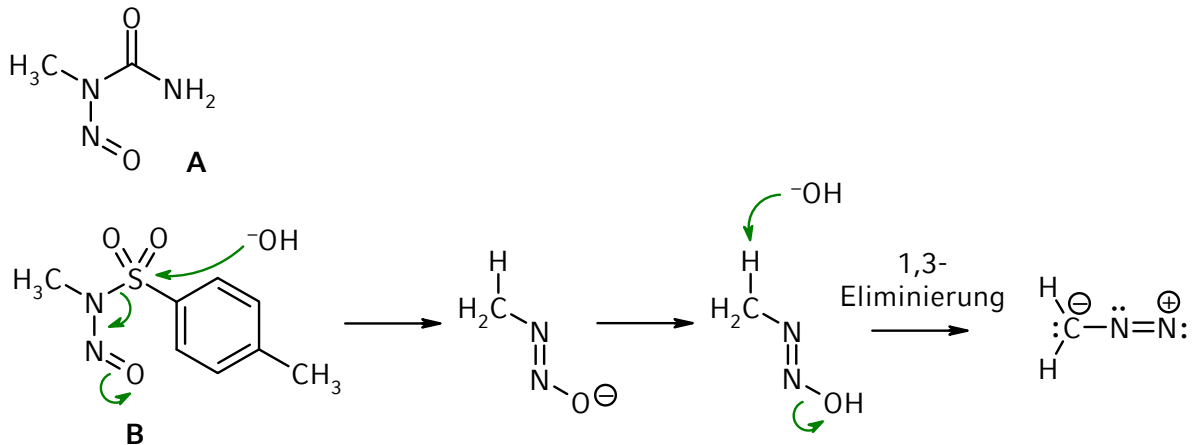
Singulett-Carbene

- Bindungswinkel $100-110^\circ$
- Bsp.: CCl_2 , $CHCl$, $C(OCH_3)_2$ (Substituent mit freiem Elektronenpaar)

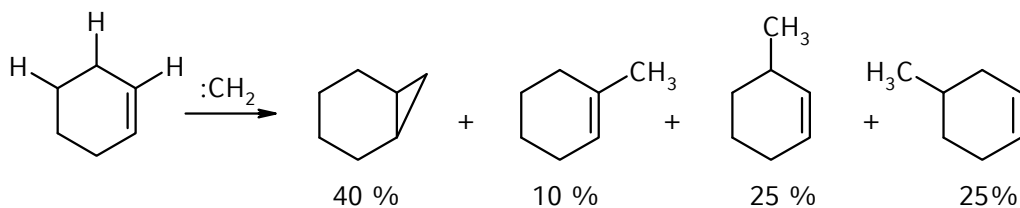


Diazomethan

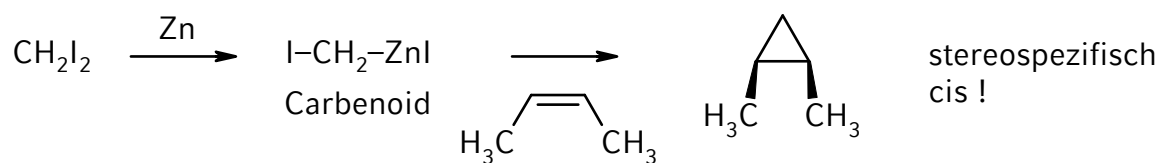
- 1,3-Dipol
- Toxisches, explosives Gas
- Verwendung als Ether-Lösung
- Herstellung von Diazomethan aus *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (**A**) (sollte vermieden werden) oder *N*-Methyl-*N*-nitrosotoluolsulfonamid (**B**, Diazald)

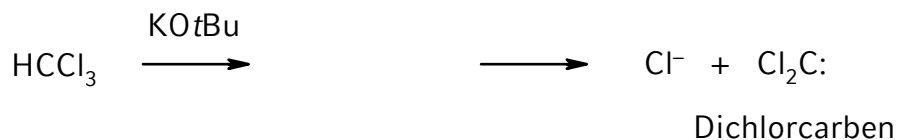


Freies Carben liefert nicht nur Cycloaddukt, sondern einen erheblichen Anteil an Insertionsprodukten.



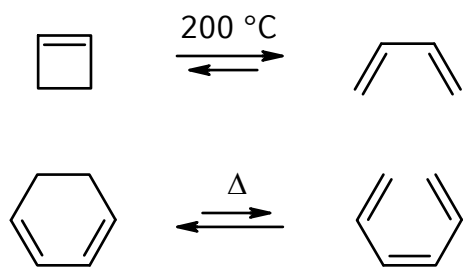
Dagegen lassen sich durch **Verwendung von Carbenoiden** (α -Halogenorganometallverbindungen) Insertionen vermeiden: **Simmons-Smith-Reagents**





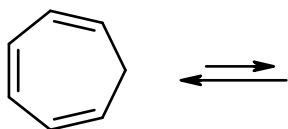
4.6 Elektrocyclische Reaktionen

Bildung oder Öffnung eines Rings durch cyclische Elektronenverschiebung, wobei die Zahl der π -Bindungen um 1 erhöht, die Zahl der σ -Bindungen um 1 erniedrigt wird (bei elektrocyclischen Ringöffnungen) oder umgekehrt (bei elektrocyclischen Ringschlüssen).

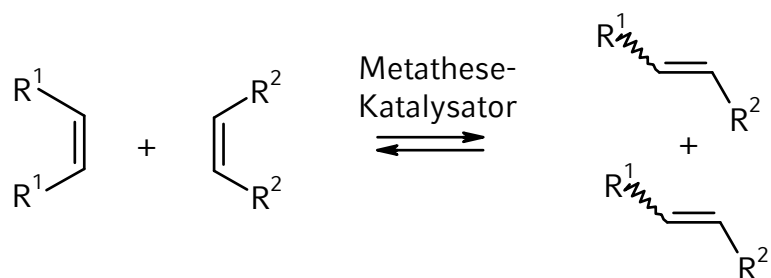


Die Stereochemie dieser Reaktionen führte zur Entwicklung der Woodward-Hoffmann-Regeln.

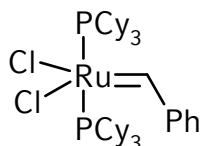
Beispiel:



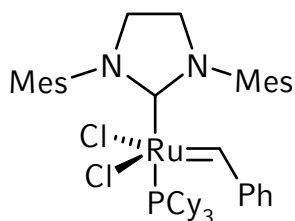
4.7 Metathese von Olefinen



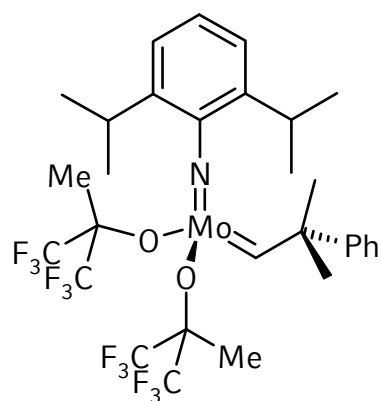
Wichtige Katalysatoren



Grubbs I



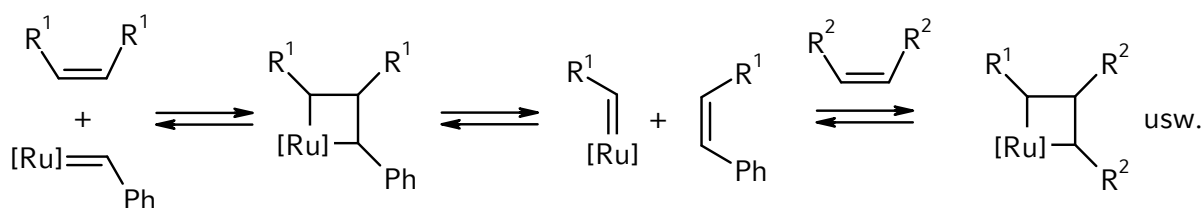
Grubbs II



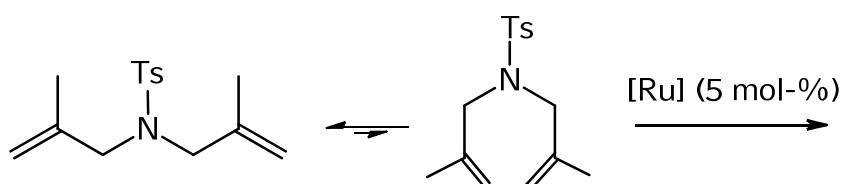
Schrock

(Nobel-Preis für Chemie 2005 an Grubbs, Schrock und Chauvin)

Mechanismus über [2+2]-Cycloadditionen und [2+2]-Cycloreversionen von Metallacarbennen.

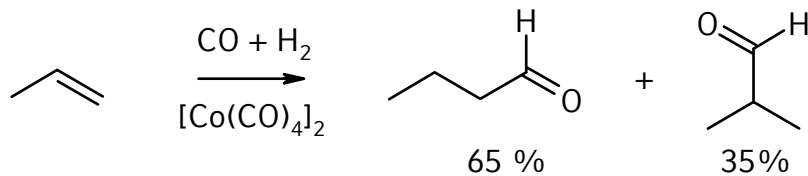


Anwendung z. B. Ring-Closure-Metathesis (RCM)



80 %

4.8 Hydroformylierungen (Oxo-Synthese): Formylgruppe



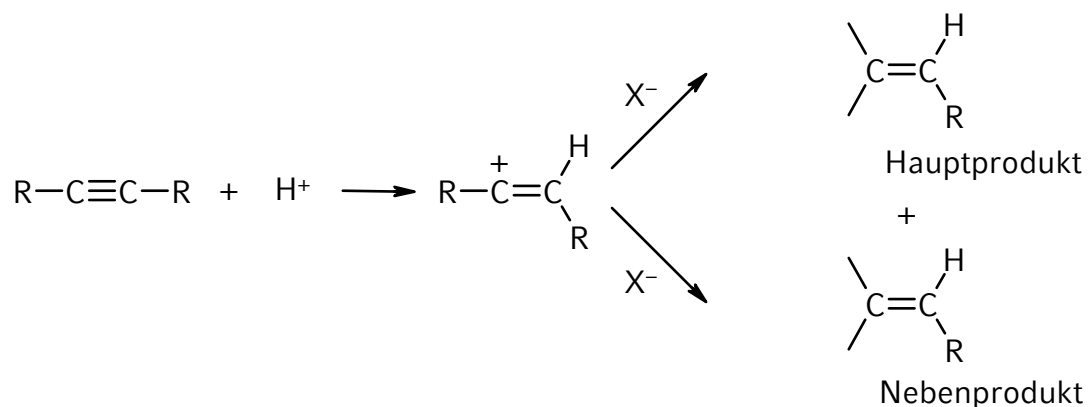
Durch Optimierung der Katalysatoren kann die Regioselektivität gesteuert werden.

4.9 Wasserstoff-Additionen (Hydrierungen)

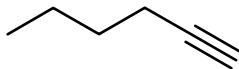
an CC-Doppel- und Dreifachbindungen: s. Kap. Reduktionen.

4.10 Additionsreaktionen an Alkine

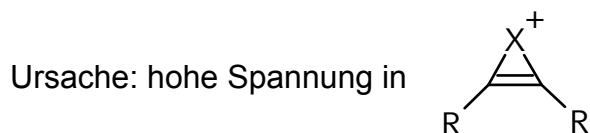
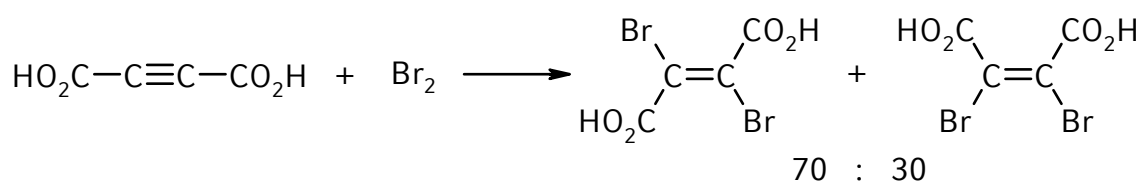
Alkine und entsprechend substituierte Alkene haben ähnliche Reaktivität gegenüber H^+ und R^+ (nicht verbrückende Elektrophile)



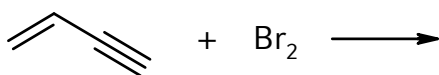
Alkine reagieren deutlich langsamer als Alkene mit verbrückenden Elektrophilen.

		Bromierung in $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	H^+ -katalysierte Hydratisierung
	k_{rel}	1	1
	k_{rel}	2×10^5	3.6

Keine hohe anti-Selektivität bei Br₂-Additionen.



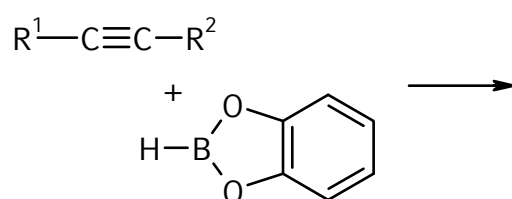
Möglichkeit der selektiven Addition von Br₂



Durch **Hg²⁺-katalysierte Anlagerungen von Wasser** an terminale Alkine erhält man Methylketone (Markownikow-Selektivität).



Hydroborierung von Alkinen



Boronsäureester
(Ausgangsmaterial für Suzuki-Kupplungen)

Nucleophile Additionen gelingen an Alkine leichter als an Alkene (Warum ?)



5 Chemie aromatischer Verbindungen

Benzol wurde 1825 von Faraday entdeckt. Obwohl das Verhältnis C:H = 1:1 stark ungesättigten Charakter anzeigte, reagierte es weder mit Br₂ noch mit KMnO₄ wie gewöhnliche Alkene. Es muss besondere Eigenschaften besitzen.

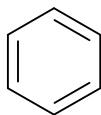
5.1 Aromatizität

Hückel-Regel (Erich Hückel, 1931): Planare, cyclisch konjugierte π -Systeme (Monocyclen) mit $(4n+2)$ π -Elektronen ($n = 0, 1, 2, 3, \dots$) sind besonders stabil (aromatisch).

Cyclisch konjugierte π -Systeme mit $4n$ π -Elektronen sind destabilisiert (antiaromatisch).

Nichtplanare Systeme, in denen die Überlappung zwischen den einzelnen π -Systemen so stark gestört ist, dass sie sich wie gewöhnliche Alkene verhalten, nennt man nichtaromatisch.

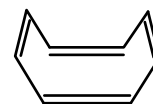
Ungeladene Kohlenwasserstoffe



6 π -Elektronen
 $4n+2$ für $n = 1$
aromatisch



4 π -Elektronen
 $4n$ für $n = 1$
antiaromatisch



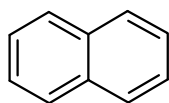
8 π -Elektronen
 $4n$ für $n = 2$
nichtaromatisch,
kaum Überlappung
zwischen den π -Bindungen

Tetra(*tert*-butyl)cyclobutadien 1978 von G. Maier hergestellt (Rechteck mit Kantenlängen 1.53 und 1.44 Å).

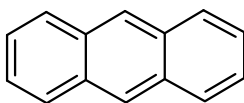
Der Grundkörper des Cyclobutadiens ist durch Matrixisolationstechnik bei 10 K herstellbar. Oberhalb 10 K erfolgt Dimerisierung.

Cyclooctatetraen wurde erstmals von R. Willstätter in 13 Stufen aus Pseudo-pelletierin hergestellt: Gelbes Öl, das sich wie ein Olefin verhält und keine Ähnlichkeit mit Benzol zeigt.

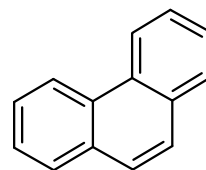
Mehrkernige Aromaten (auch kondensierte Aromaten genannt): Zwei oder mehr Benzolringe teilen sich zwei oder mehr Kohlenstoffe.



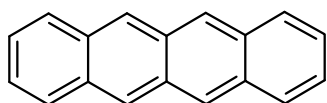
Naphthalin



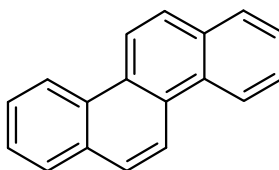
Anthracen



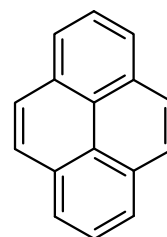
Phenanthren



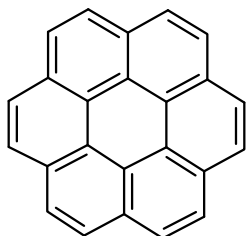
Tetracen



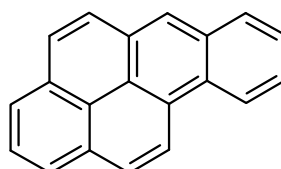
Chrysen



Pyren



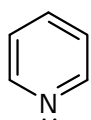
Coronen



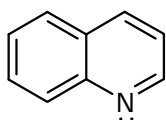
Benzpyren
(Carcinogen, Aktivierung in der Leber)

Heterocyclen sind cyclische Verbindungen, in denen mindestens ein C-Atom durch ein Nichtkohlenstoff-Atom ersetzt ist. Wenn sie der Hückel-Regel folgen, liegen heteroaromatische Verbindungen vor.

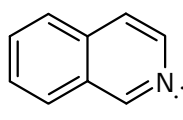
Elektronenarme Heteroaromaten



Pyridin

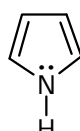


Chinolin

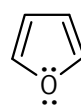


Isochinolin

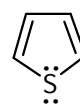
Elektronenreiche Heteroaromaten



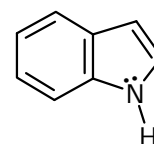
Pyrrol



Furan



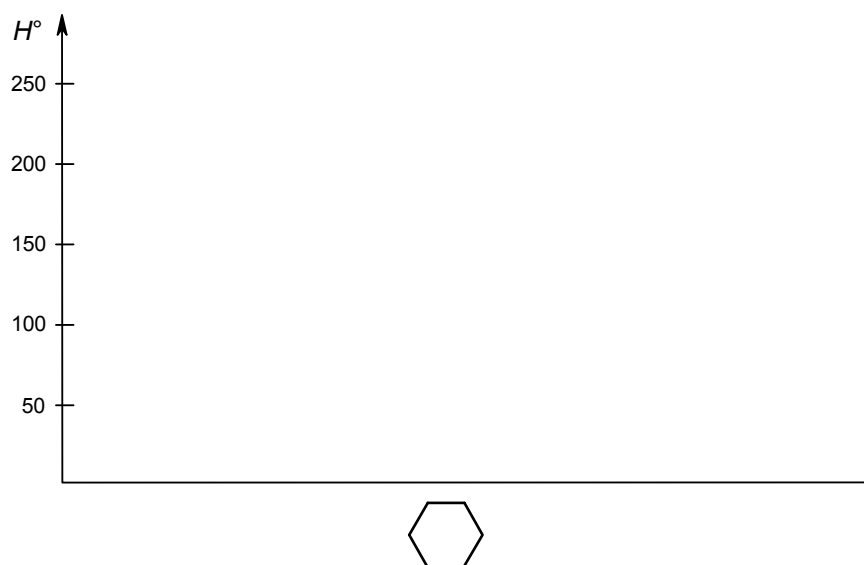
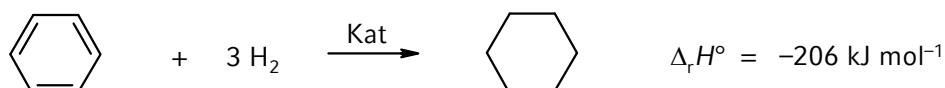
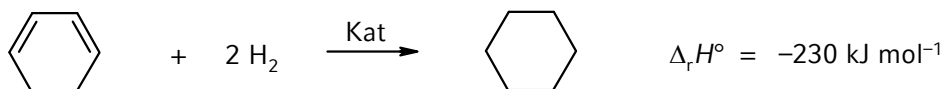
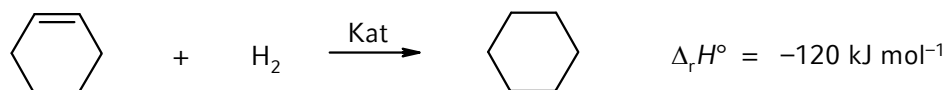
Thiophen



Indol

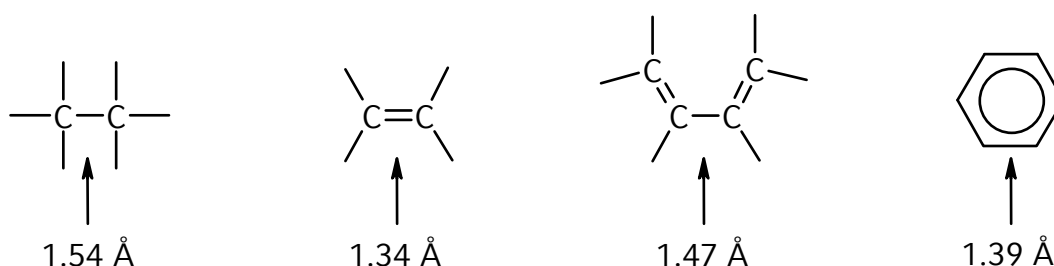
Erklärung der Elektronendichteverteilung durch Resonanzstrukturen und Orbitalmodelle.

Ein Hinweis auf die besondere Stabilität des Benzols ergibt sich aus dessen **Hydrierwärme**.



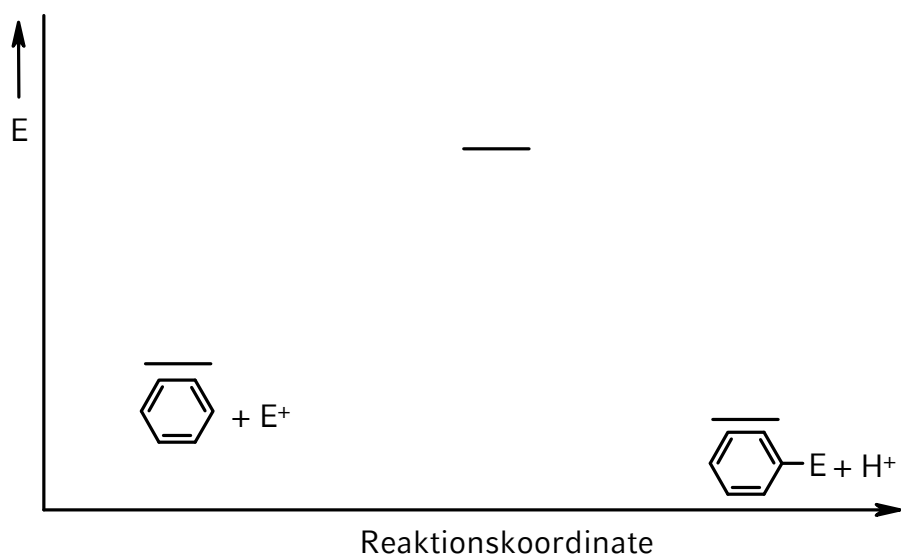
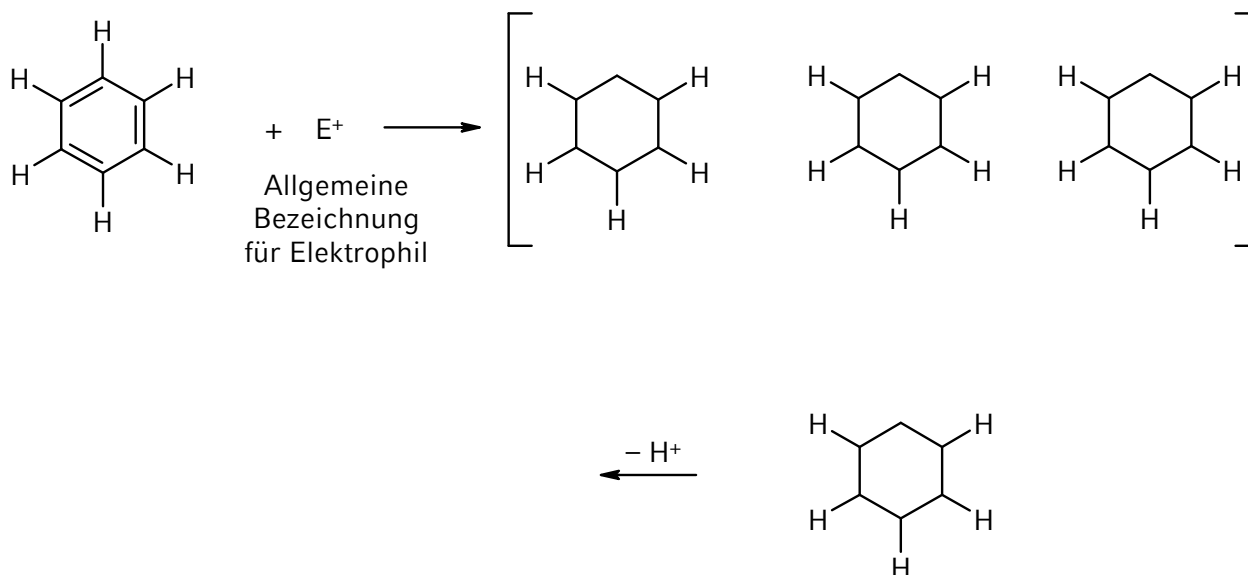
Die molare Hydrierwärme des Benzols ist mit -206 kJ mol^{-1} um 154 kJ mol^{-1} geringer als für 3 mol Cyclohexen ($3 \times -120 \text{ kJ mol}^{-1}$). Es handelt sich somit um ein besonders stabilisiertes System. Je nach Bezugssystem (dessen Wahl nicht eindeutig ist) wird als Resonanzenergie bzw. aromatische Stabilisierungsenergie ein Betrag von 120 bis 160 kJ mol^{-1} angegeben. Dieser aromatische Zustand ist so günstig, dass er nur ungerne aufgegeben wird, was die geringe Tendenz zu Additionsreaktionen erklärt.

Vergleich der Bindungslängen



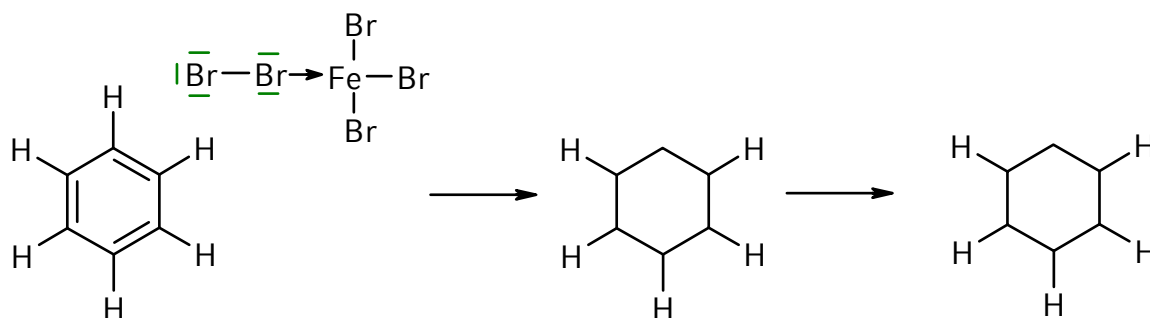
5.2 Elektrophile aromatische Substitutionen

Wie bei Alkenen und Alkinen liegt in Benzol ein π -System vor, das durch Elektrophile angegriffen werden kann.

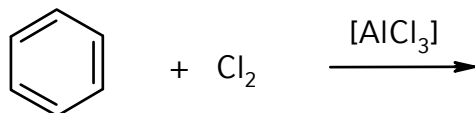
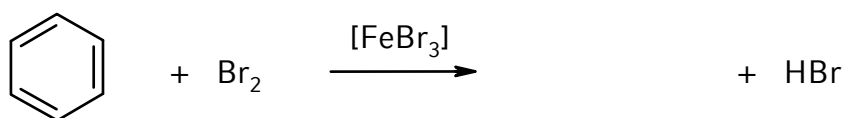


Elektrophile Halogenierungen

Cl_2 und Br_2 sind zu schwache Elektrophile, um an Benzol angreifen zu können. Daher wird die Elektrophilie dieser Halogene durch den Zusatz von Lewis-Säuren (FeHal_3 , AlHal_3) erhöht.



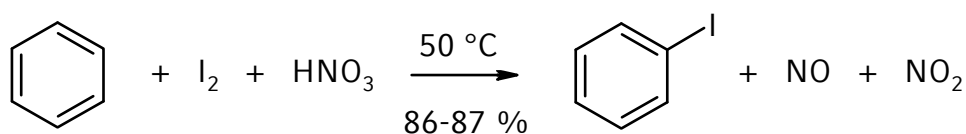
Bruttogleichung in Kurzschreibweise



Elektronenreiche Aromaten lassen sich ohne Zusatz von Lewis-Säure bromieren und chlorieren.

Die direkte Umsetzung von Benzol mit F_2 ist stark exotherm und verläuft explosionsartig (nicht kontrollierbar).

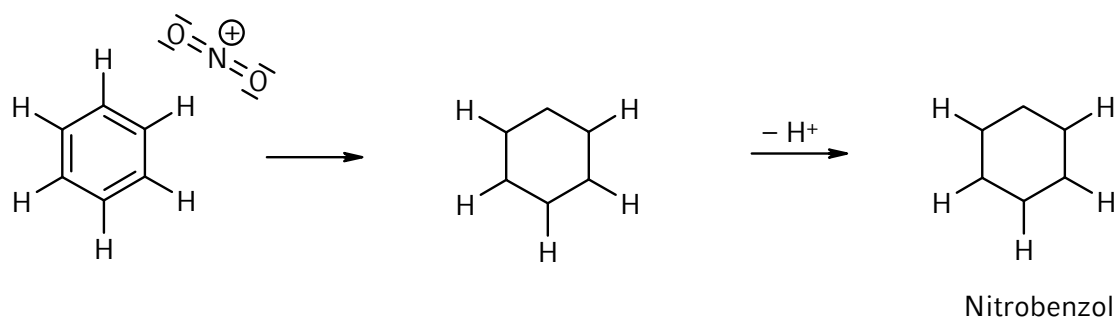
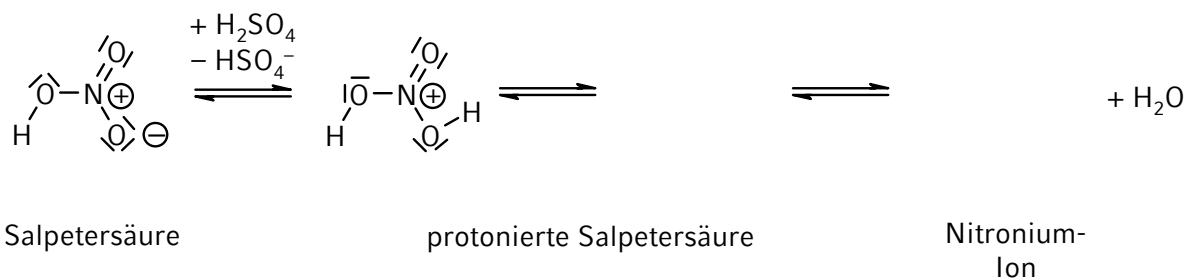
Die Lewis-Säure-katalysierte Iodierung mit I_2 ist thermodynamisch ungünstig und daher auf diesem Weg nicht möglich. Analogie zu den radikalischen Halogenierungen von Alkanen!



HNO_3 oxidiert das freigesetzte HI und verschiebt so das Gleichgewicht.

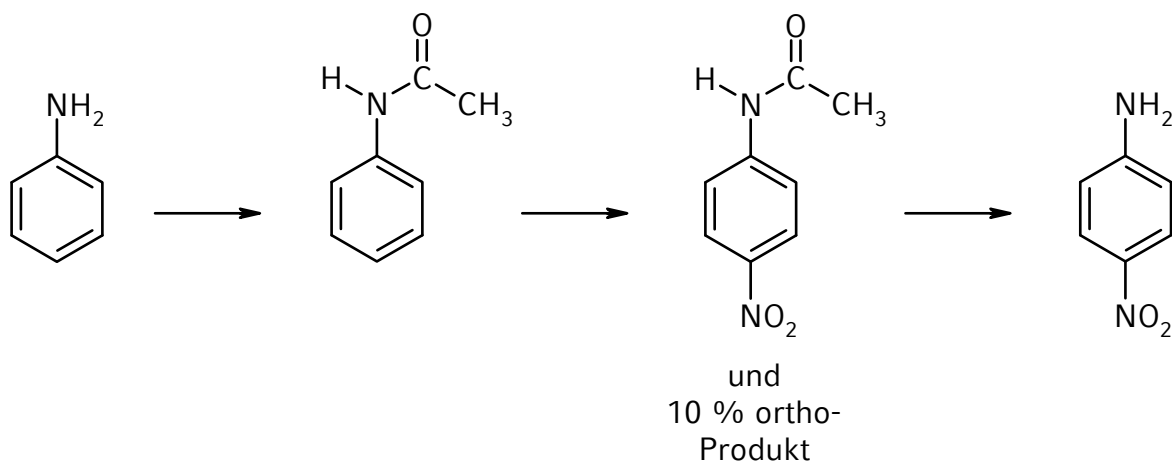
Elektrophile Nitrierung

Das aus konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure (die Mischung heißt Nitriersäure) gebildete Nitronium-Ion ist ein starkes Elektrophil, das bei Nitrierungen als Elektrophil fungiert.



Wegen der oxidierenden Wirkung von Salpetersäure Probleme bei der Nitrierung aromatischer Aldehyde, von Alkylarylketonen und Aminen.

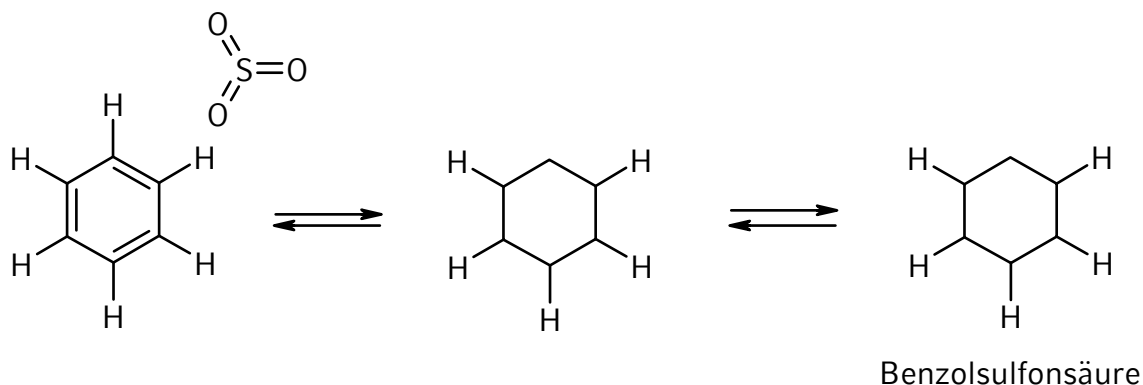
Ausweg: Schützen der Aminogruppe durch Acylierung



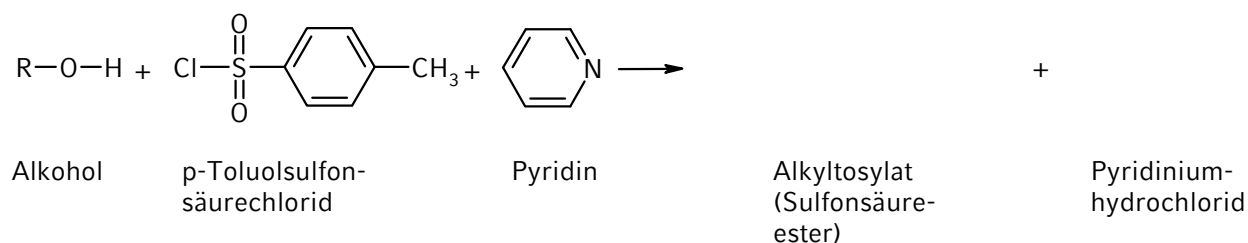
Elektrophile Sulfonierung

Da konzentrierte Schwefelsäure nicht mit Benzol reagiert, wird zur Sulfonierung rauchende Schwefelsäure („Oleum“) verwendet.

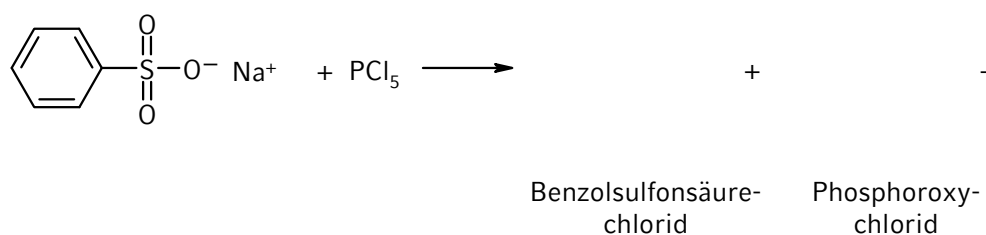
Als Elektrophil fungiert das in rauchender Schwefelsäure vorliegende SO_3 bzw. HSO_3^+ . Sulfonierungen sind reversibel. Daher häufig thermodynamische Produktkontrolle (bei Sulfonierung substituierter Benzole) sowie Möglichkeit zum Ersatz der SO_3H -Gruppe durch Wasserstoff beim Erhitzen aromatischer Sulfonsäuren mit wässriger Schwefelsäure.



Sulfonsäurechloride hatten Sie schon kennengelernt, um die schlechte Abgangsgruppe OH in primären und sekundären Alkoholen in eine gute Abgangsgruppe umzuwandeln.



Sie lassen sich beispielsweise aus Natriumbenzolsulfonat mit PCl_5 herstellen.

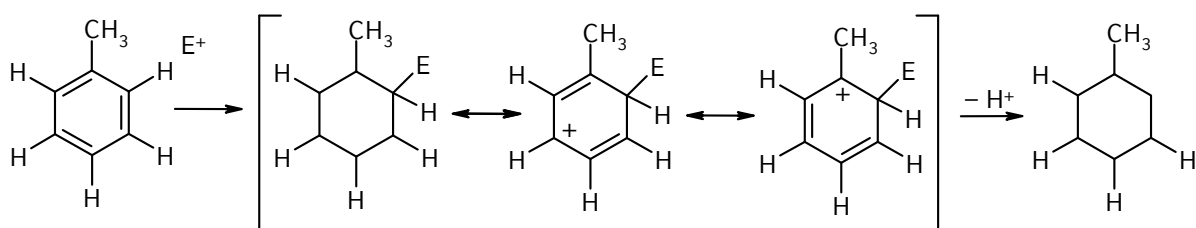


Elektrophile Substitution substituierter Benzole

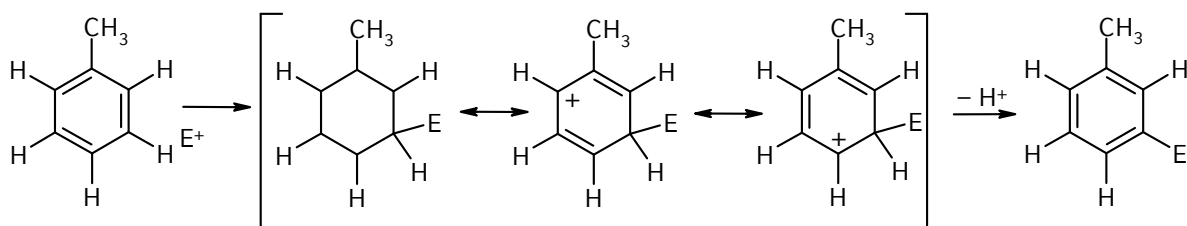
Vor der Besprechung weiterer elektrophiler Substitutionen, befassen wir uns mit dem Einfluss, den ein am Benzol bereits vorhandener Substituent auf die Geschwindigkeit und Orientierung des Angriffs eines Elektrophils hat.

- Elektrophiler Angriff auf Toluol

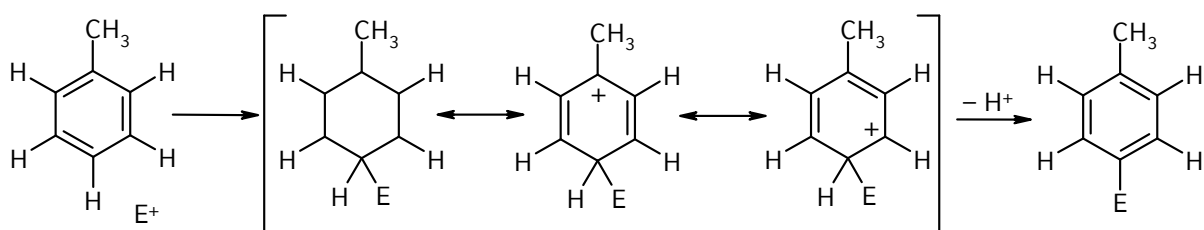
ortho-Angriff



meta-Angriff:

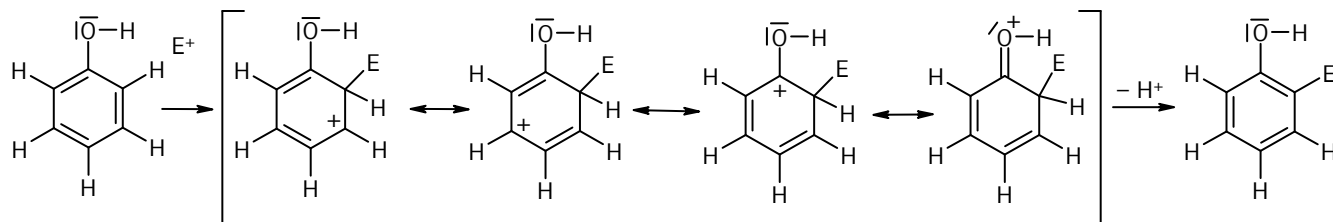


para-Angriff:

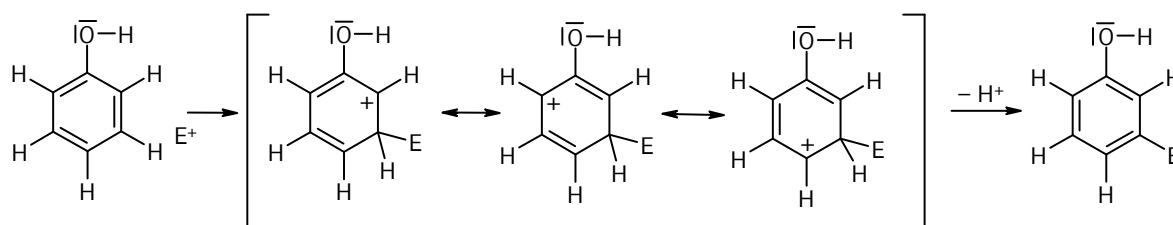


- Elektrophiler Angriff auf Phenol (= Hydroxybenzol)

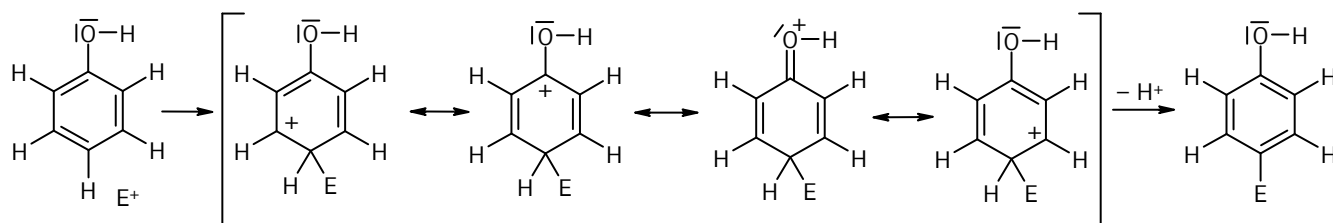
ortho-Angriff



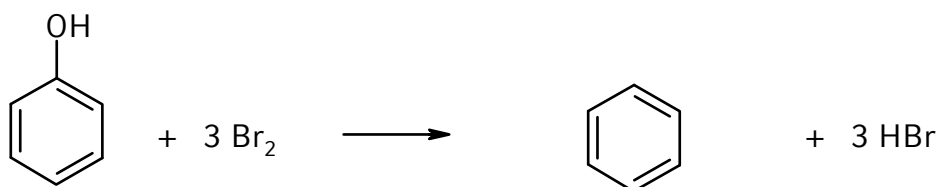
meta-Angriff



para-Angriff

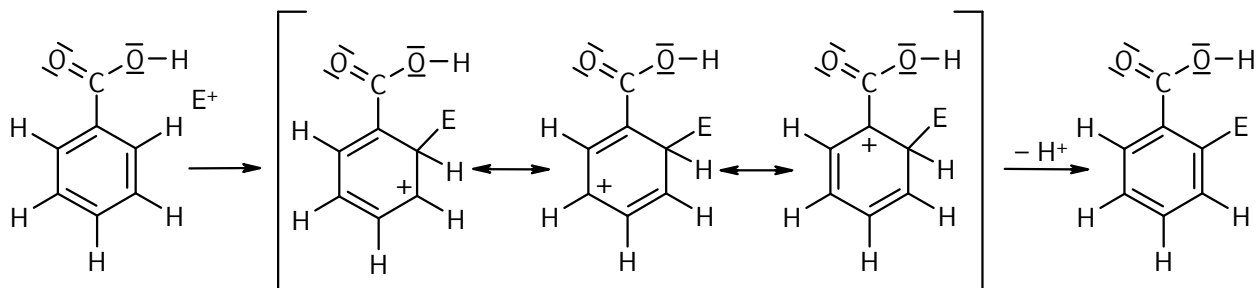


Die Bromierung von Phenol erfordert keinen Katalysator und liefert 2,4,6-Tribromphenol

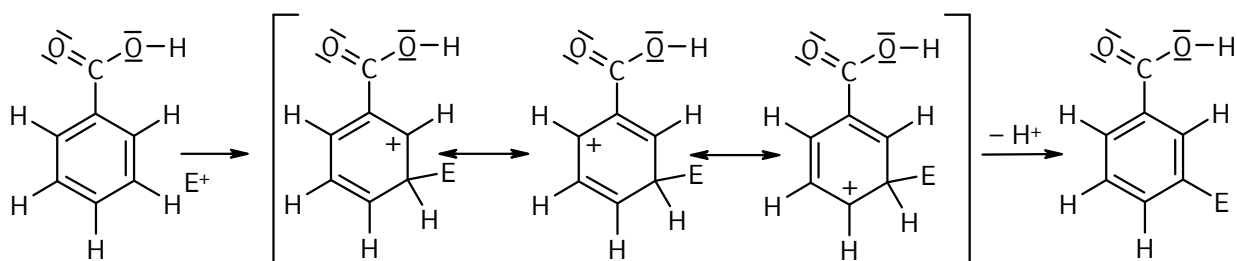


- Elektrophiler Angriff auf Benzoesäure (Benzolcarbonsäure)

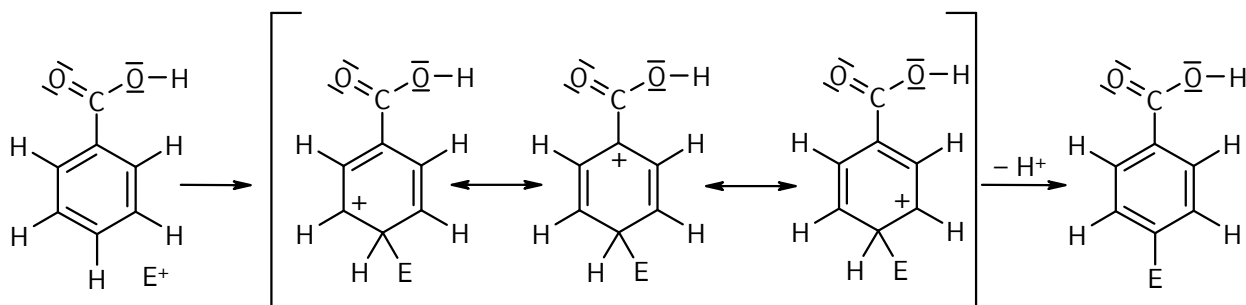
ortho-Angriff



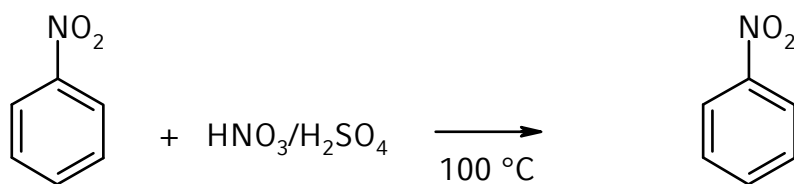
meta-Angriff



para-Angriff



Die Nitrierung von Nitrobenzol erfordert scharfe Bedingungen (rauchende HNO_3 in konzentrierter H_2SO_4 bei $100\text{ }^\circ\text{C}$) und liefert m-Dinitrobenzol.



Elektronische Substituenteneffekte

Die bei der Zweitsubstitution beobachteten elektronischen Effekte werden i. A. in zwei Kategorien eingeteilt:

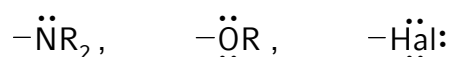
1. **Induktive Effekte** beruhen auf der unterschiedlichen Elektronegativität der an einer Bindung beteiligten Atome und wirken über das σ -Gerüst.

Induktiv elektronenziehend sind z.B. Halogene, O, N

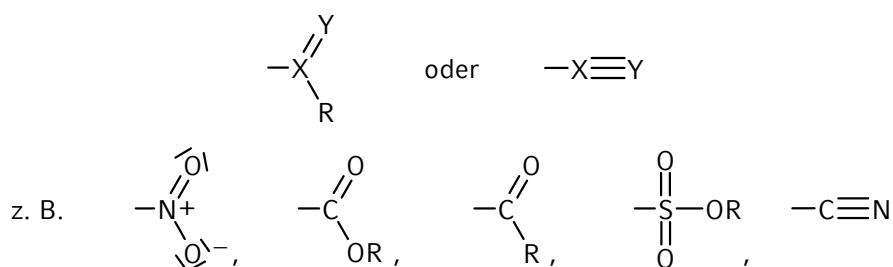
Induktiv elektronenschiebend sind z.B. Alkylgruppen

2. **Mesomere Effekte (= Resonanzeffekte)** wirken über das π -System.

Mesomer elektronenschiebend sind Gruppen mit freiem Elektronenpaar:



Mesomer elektronenziehend sind folgende Gruppierungen, bei denen Y ein elektronegatives Element ist.



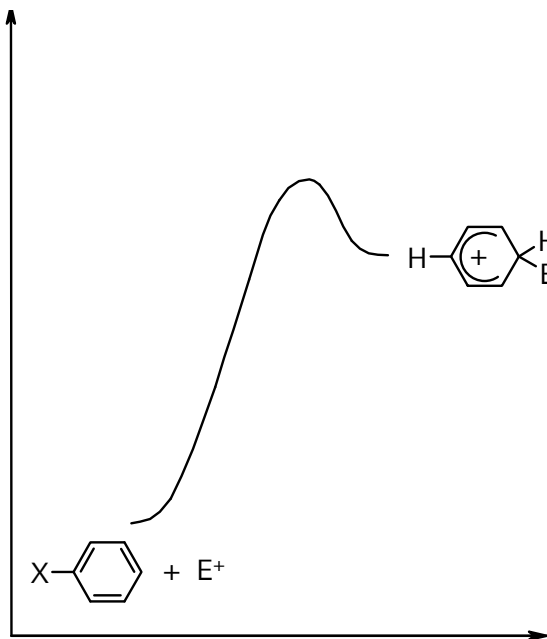
Mesomere Effekte von O und N übertreffen i. A. deren induktive Effekte.

Daraus ergeben sich für die dirigierende Wirkung von Substituenten bei der elektrophilen Substitution folgende Regeln:

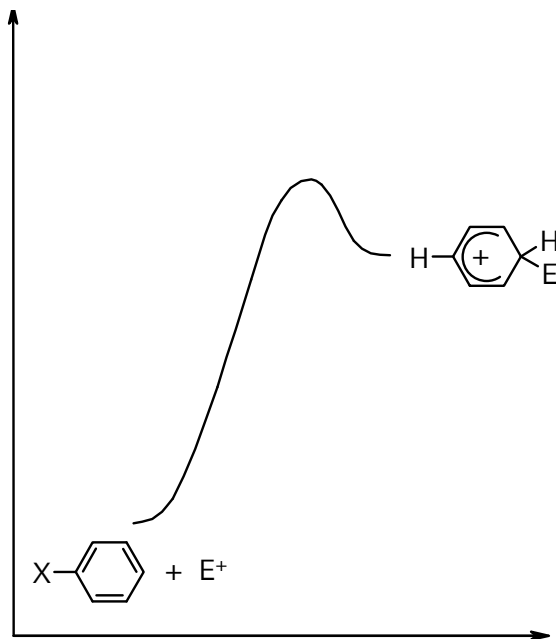
<i>ortho</i> - und <i>para</i> -dirigierend	<i>meta</i> -dirigierend
stark aktivierend $\begin{array}{cccc} -\ddot{\text{N}}\text{H}_2 & -\ddot{\text{N}}\text{R}_2 & -\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{Me} & \\ -1.47 & -1.74 & -0.60 & \\ -\ddot{\text{O}}\text{Ph} & -\ddot{\text{O}}\text{H} & -\ddot{\text{O}}\text{R} & -\ddot{\text{O}}^- \\ -0.53 & -0.92 & -0.8 & -2.5 \end{array}$ schwach aktivierend $\begin{array}{ccc} \text{Alkyl, Phenyl,} & -\ddot{\text{F}}: & \\ -0.3 & -0.21 & -0.075 \end{array}$ schwach deaktivierend $\begin{array}{ccc} -\ddot{\text{Cl}}: & -\ddot{\text{Br}}: & -\ddot{\text{I}}: \\ 0.11 & 0.15 & 0.13 \end{array}$	stark deaktivierend $\begin{array}{cccc} -\text{NO}_2 & -\text{CF}_3 & -\text{N}^+\text{R}_3 & -\text{C}(=\text{O})\text{OH} \\ 0.79 & 0.61 & 0.41 & 0.42 \end{array}$ $\begin{array}{cccc} -\text{C}(=\text{O})\text{OR} & -\text{C}(=\text{O})\text{R} & -\text{SO}_3\text{H} & -\text{C}\equiv\text{N} \\ 0.49 & 0.47 & 0.55 & 0.66 \end{array}$

In Fortgeschrittenen-Vorlesungen werden Sie die Hammett-Brown Substituentenparameter σ_p^+ kennenlernen, die die Stärke des aktivierenden (σ_p^+ negativ) bzw. deaktivierenden Effekts (σ_p^+ positiv) angeben. Um Ihnen eine Vorstellung über die relative Größe dieser Effekte zu vermitteln, sind diese Zahlen unter den jeweiligen Substituenten angegeben.

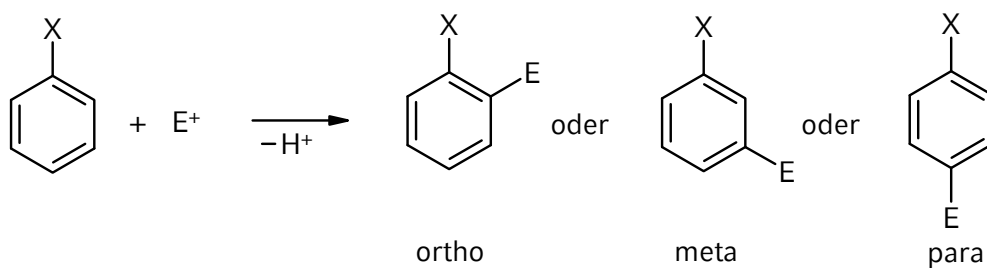
Effekt von Elektronendonoren



Effekt von Elektronenakzeptoren



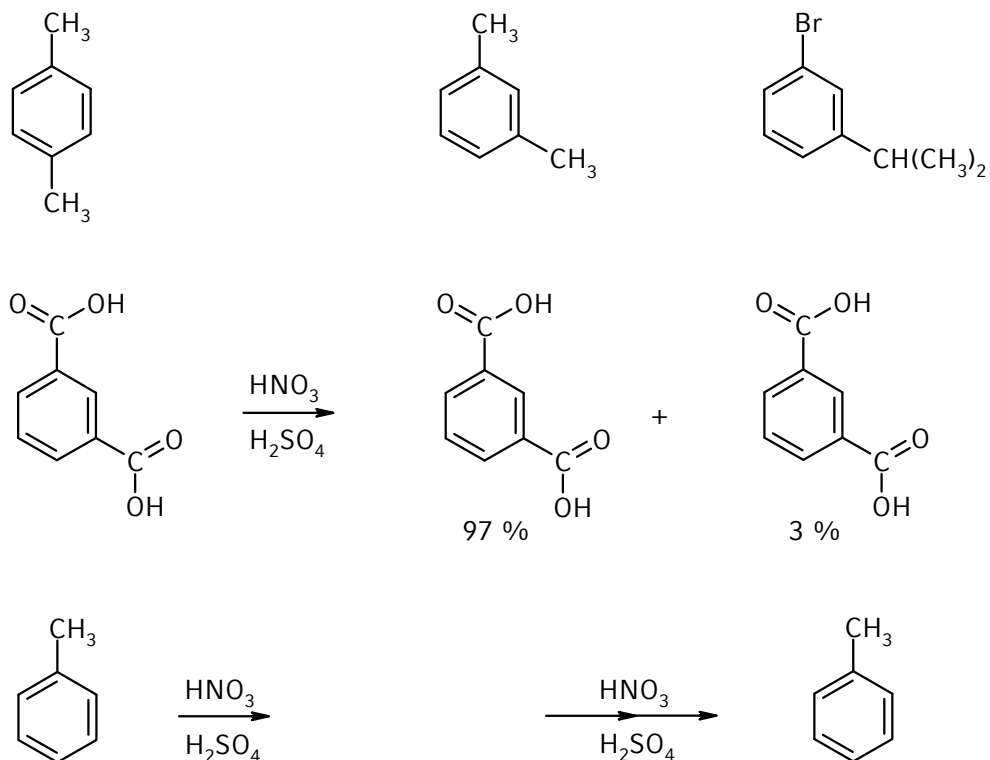
Sieht man von der Sonderrolle der Halogen-Substituenten ab, lassen sich die Substituenteneffekte auf die Zweit-Substitution in folgender Weise zusammenfassen:



Elektronendonoren beschleunigen die Reaktion und dirigieren in ortho- und para-Position.

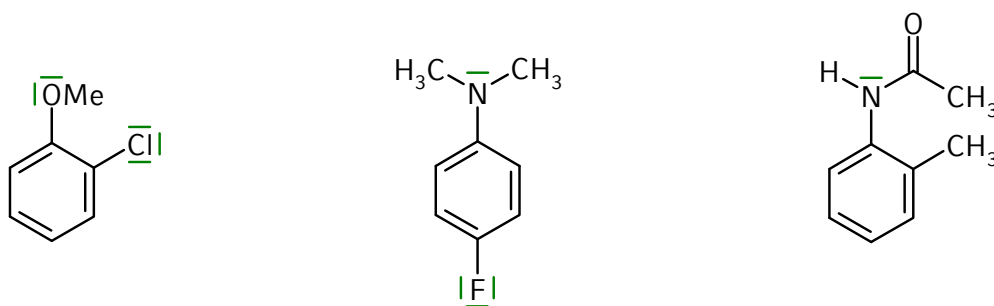
Elektronenakzeptoren verlangsamen die Reaktion und dirigieren in meta-Position.

Substitution mehrfach substituierter Benzole

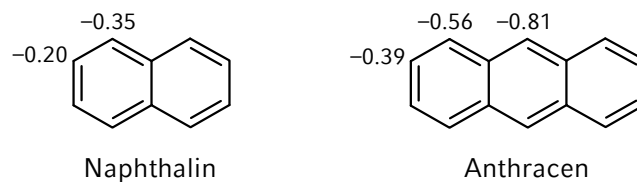


Trinitrotoluol (TNT)

Bei konkurrierenden Substituenten-Effekten gewinnt der stärkere Donor:



Kondensierte Aromaten (mit σ^+_{Aren})

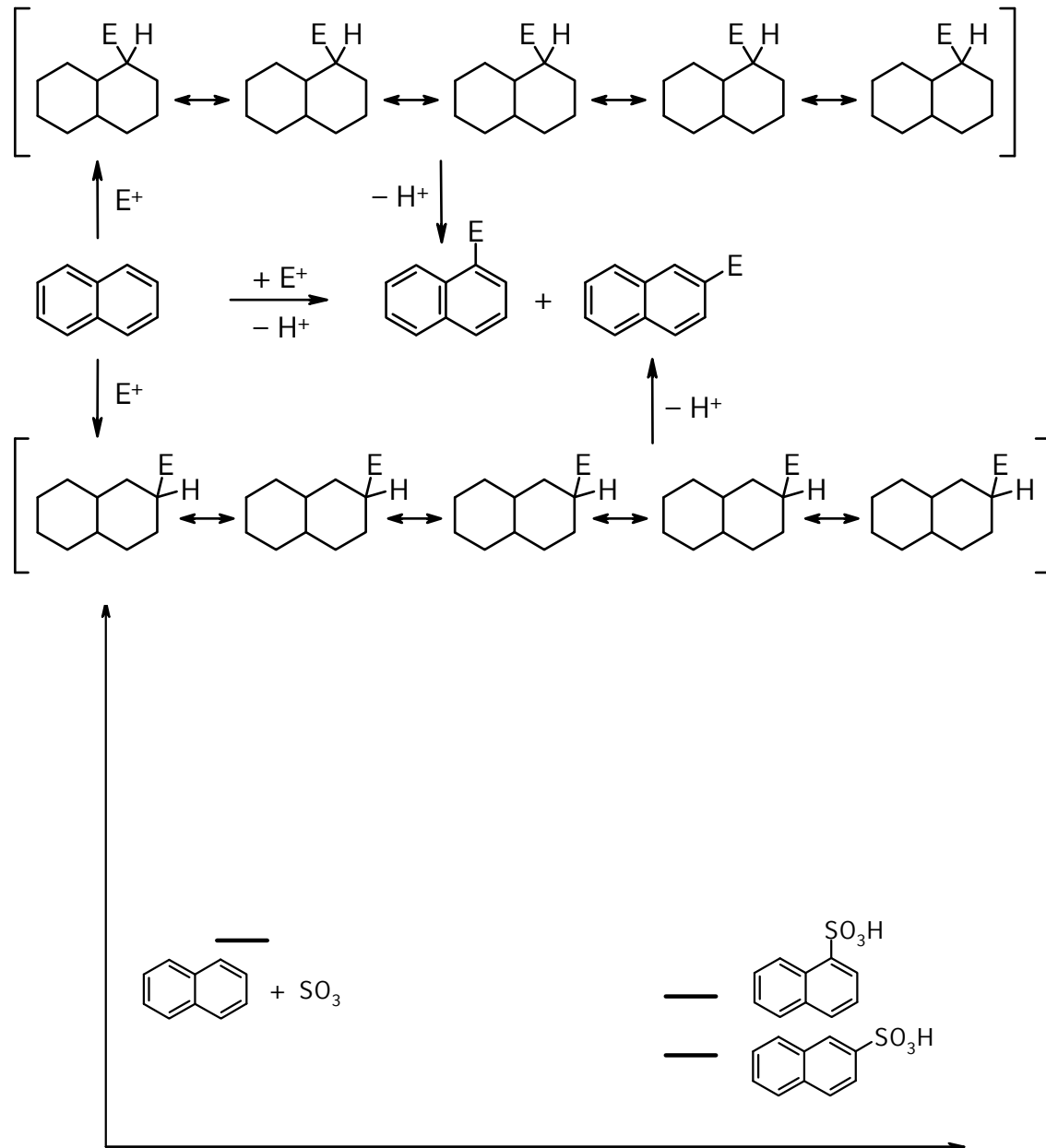


Höhere Reaktivität als bei Benzol.

Kinetische und thermodynamische Kontrolle

am Beispiel der Sulfonierung des Naphthalins

Elektrophile Substitution des Naphthalins:

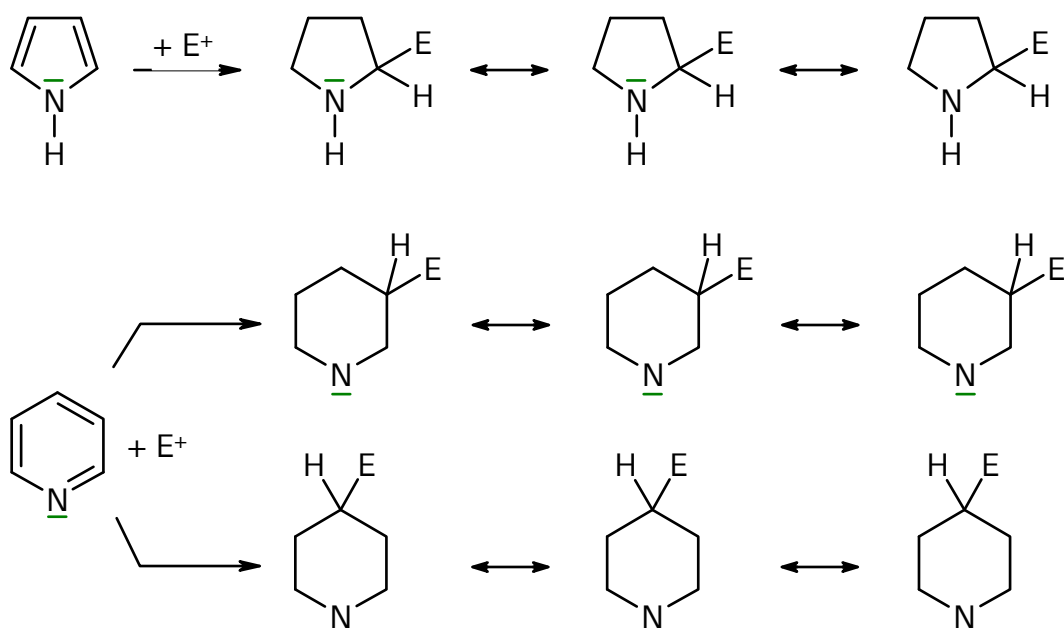
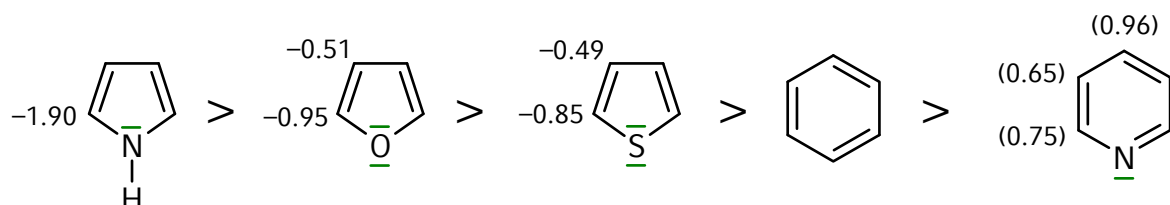


Kinetische Reaktionssteuerung (bzw. kinetische Produktkontrolle): Das Produktverhältnis entspricht dem Verhältnis der Geschwindigkeiten, mit dem die unterschiedlichen Produkte gebildet werden.

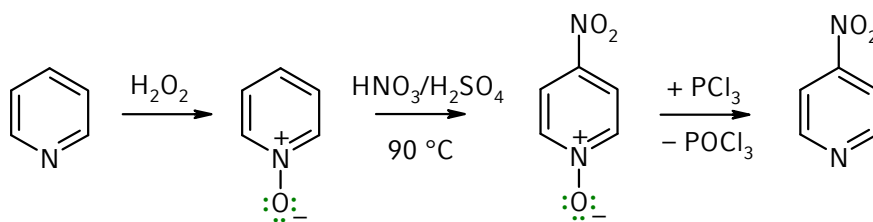
Thermodynamische Produktsteuerung (bzw. thermodynamische Produktkontrolle): Das Produktverhältnis wird durch die relative Stabilität der Produkte bestimmt. Liegt vor, wenn die Reaktion reversibel ist oder wenn es einen anderen Prozess gibt, der eine Umwandlung der Reaktionsprodukte ineinander ermöglicht.

Heteroaromaten (Heteroarene)

Reaktivitätsreihe (mit σ^+_{Aren}):

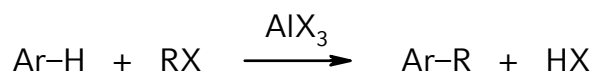


Pyridin-N-oxid kann als aktivierte Form des Pyridins eingesetzt werden.

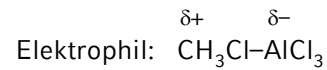
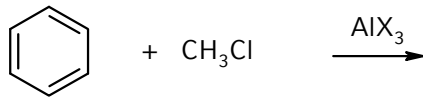
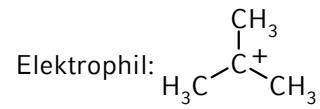
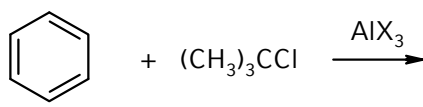


Friedel-Crafts-Alkylierungen

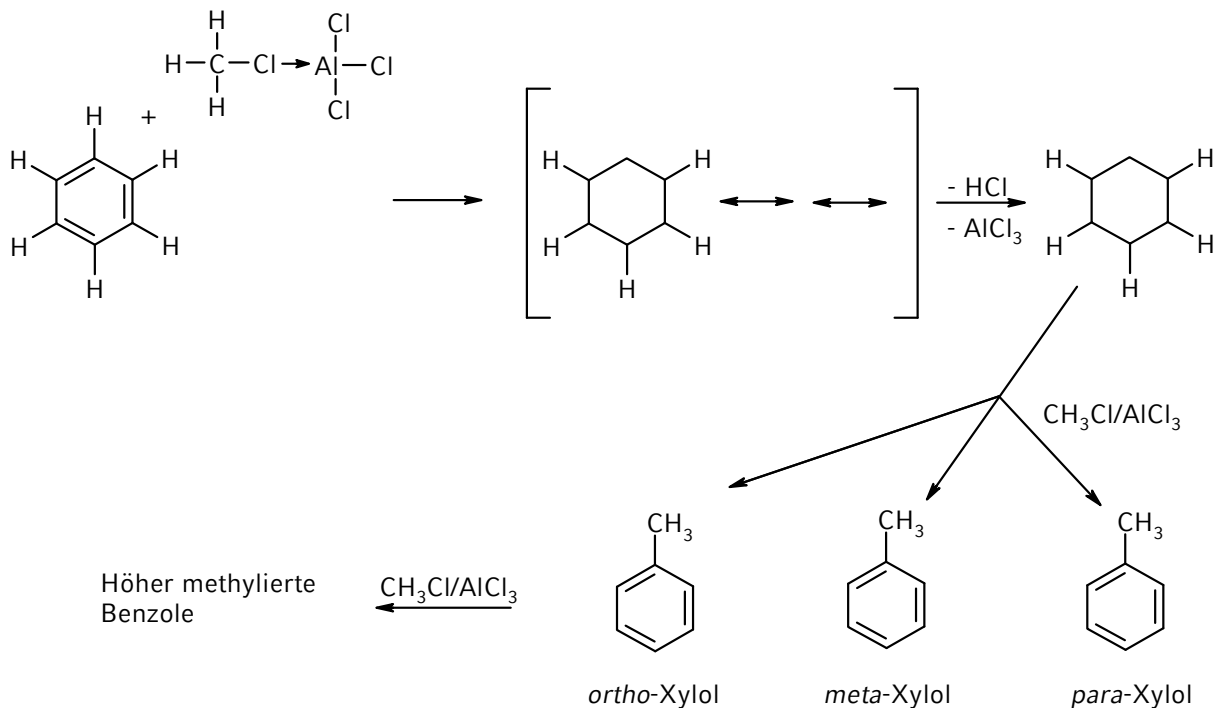
In Gegenwart katalytischer Mengen von Lewis-Säuren (z.B. $AlCl_3$) reagieren Alkylhalogenide mit Benzol unter Bildung von Alkylbenzolen.



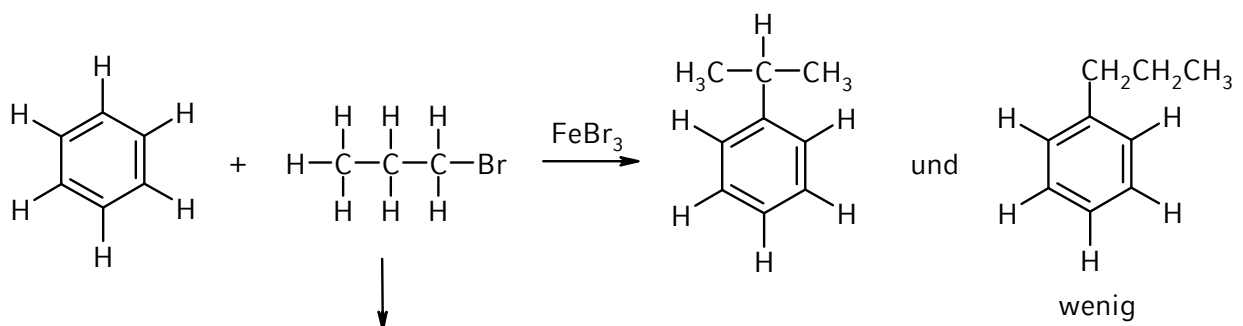
Analogie zu S_N1- und S_N2-Reaktionen (in beiden folgenden Reaktionen ist Benzol das Nucleophil).



Beispiel: Methylierung von Benzol:

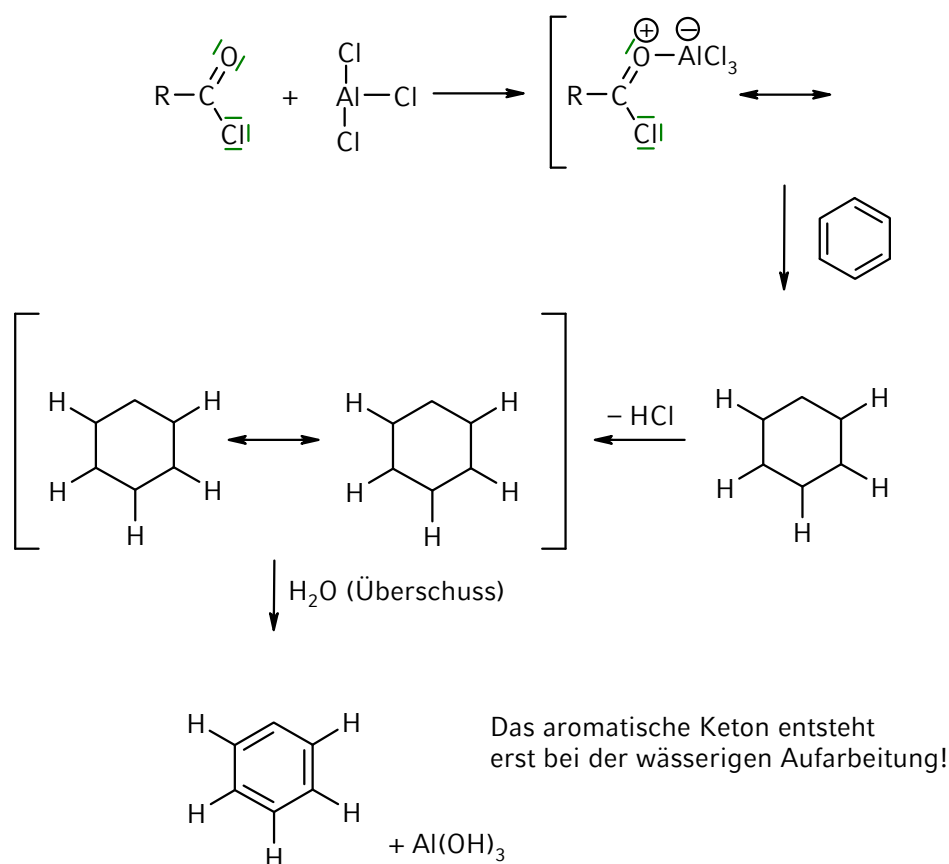


Probleme: Da Alkylbenzole nucleophiler sind als Benzol, kommt es häufig zu Mehrfachalkylierungen. Weiterhin sind Lewis-Säure induzierte Umlagerungen der als Reaktanten eingesetzten Alkylhalogenide möglich.

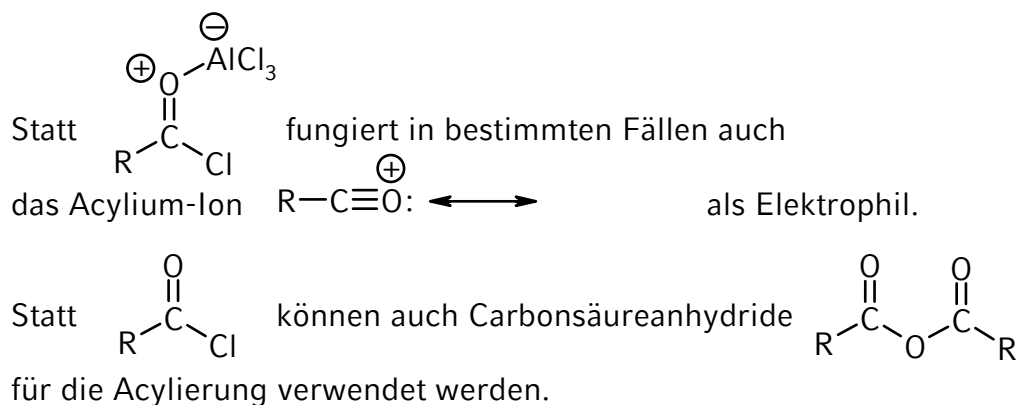


Friedel-Crafts Acylierungen

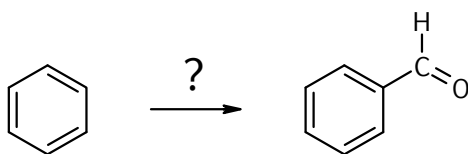
Carbonsäurechloride reagieren in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Lewis-Säure (z.B. AlCl_3 , AlBr_3 , FeCl_3 , FeBr_3 , ZnCl_2) mit Benzol unter Bildung aromatischer Ketone. Da die Produkte (Ketone) eine höhere Affinität zur Lewis-Säure besitzen als die Reaktanten (Säurechloride), ist das Reaktionsprodukt ein Keton-Lewis-Säure-Komplex, der erst bei der wässrigen Aufarbeitung zerstört wird (Umweltprobleme durch Salzfracht!). Die in mehr als einem Äquivalent benötigte Lewis-Säure besitzt somit die Funktion eines Reagenzes nicht eines Katalysators. Die Natur des Elektrophils hängt vom System und den Reaktionsbedingungen ab.



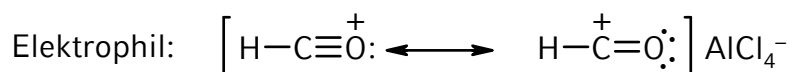
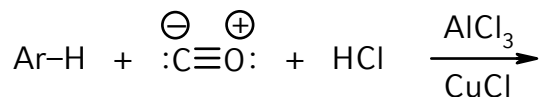
- Selektive Monosubstitution, da Zweitsubstitution langsamer bzw. unmöglich.
- Akzeptor-substituierte Aromaten (Ar-NO_2 , Ar-CN) lassen sich nicht acylieren.



Formylierungen (Darstellung aromatischer Aldehyde)

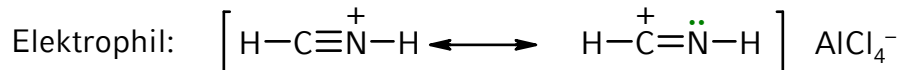
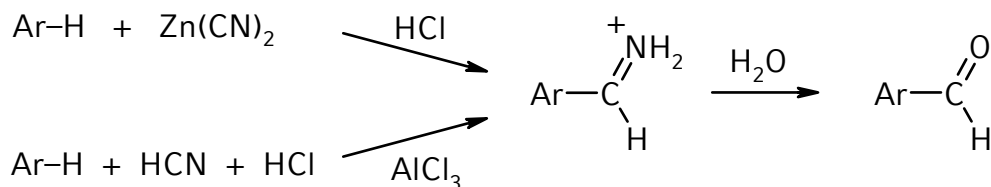


- Gattermann-Koch-Synthese** (Formylierung von Benzol und Alkylbenzolen)



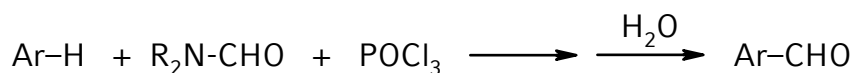
- Gattermann-Reaktion**

(Formylierung von Phenol, Phenoethern, vielen Heterocyclen)

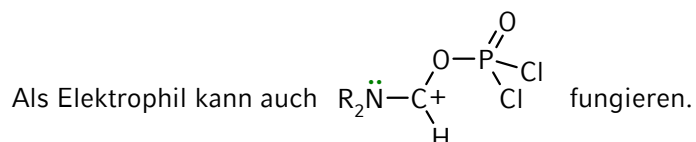
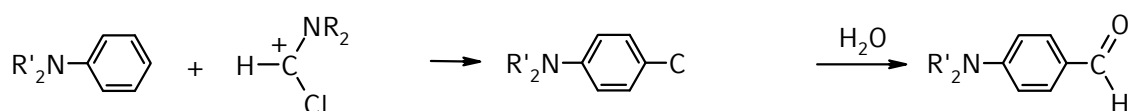
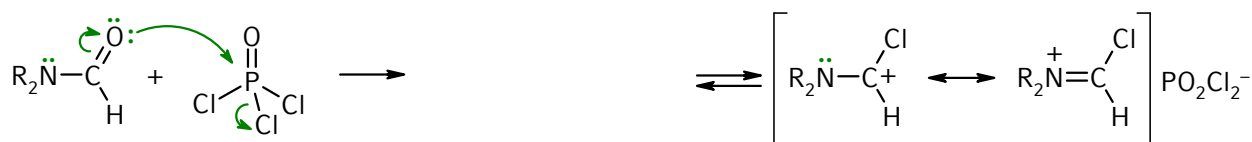


- Vilsmeier-Formylierung**

(nur reaktionsfähige Aromaten: Polycyclen, Phenole, Phenoether, Amine)

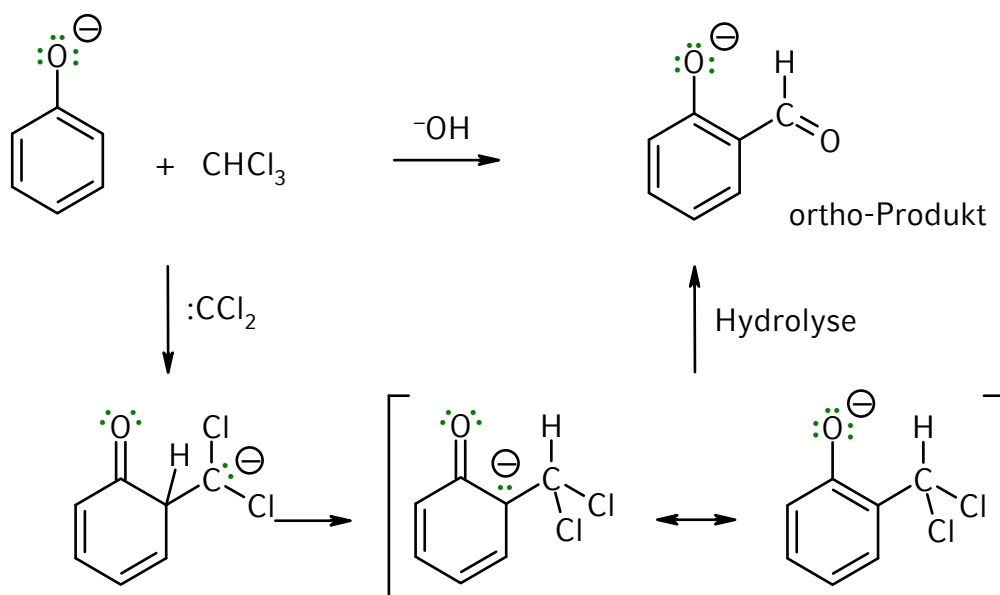


Reagens:



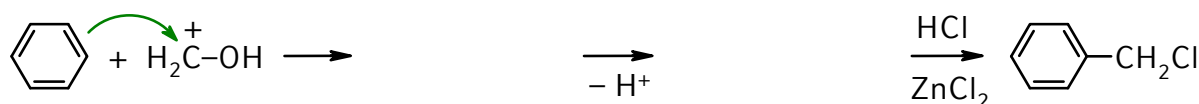
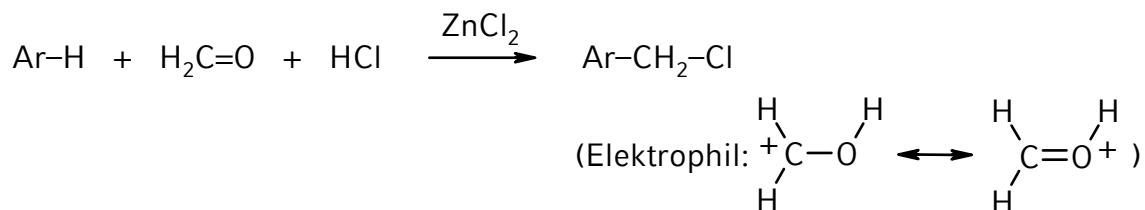
- Reimer-Tiemann-Formylierung**

(Phenol und einige heterocyclische Aromaten, z.B. Pyrrol oder Indol)



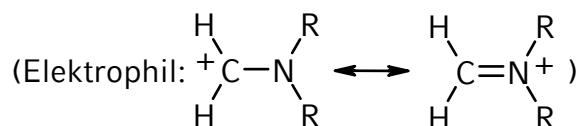
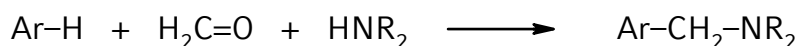
Hydroxyalkylierungen bzw. Haloalkylierungen

Als Elektrophile dienen protonierte Aldehyde oder Ketone.



Synthese von Triarylmethanen und Triarylmethanol aus Aldehyden bzw. Diarylketonen.

Aminoalkylierungen

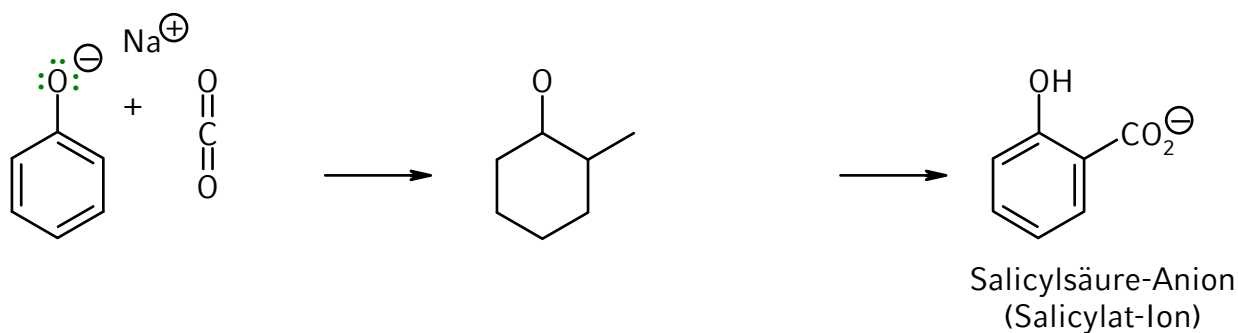


Wichtige Reaktion für elektronenreiche Aromaten (Amine, Heterocyclen).

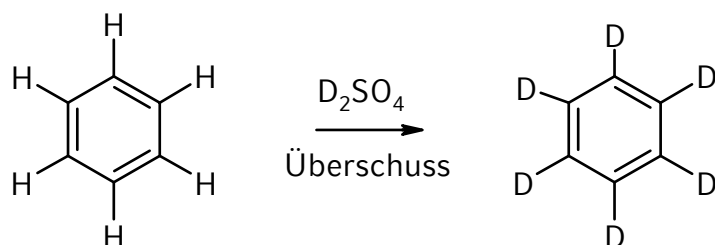
Einzelheiten: s. Carbonyl-Reaktionen

Carboxylierung nach Kolbe-Schmitt

Erhitzen von Phenol mit CO_2 , NaHCO_3 , H_2O unter Druck

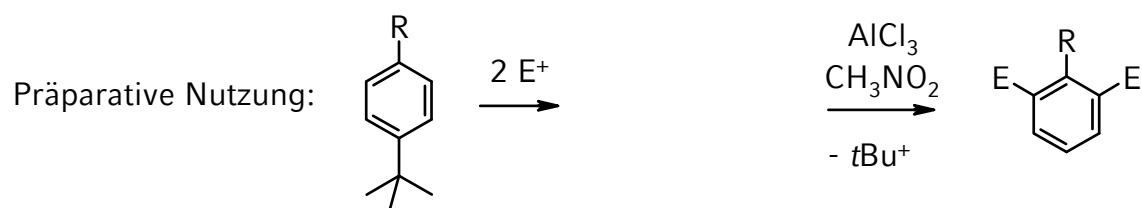
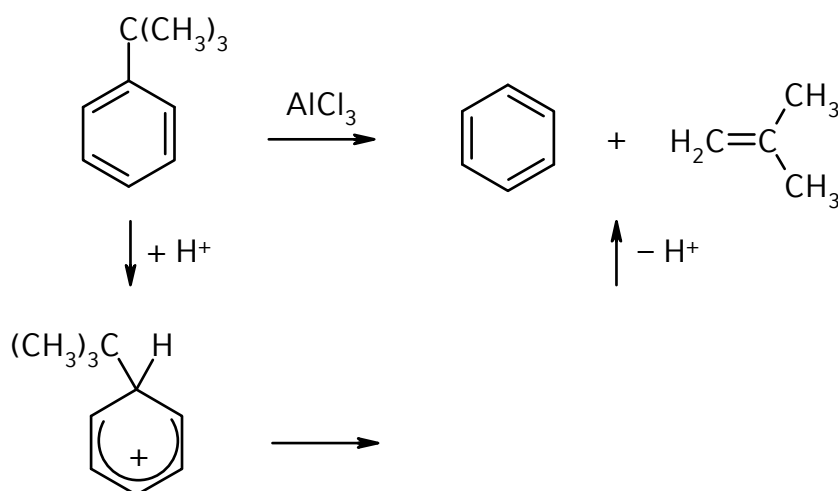


H/D-Austausch



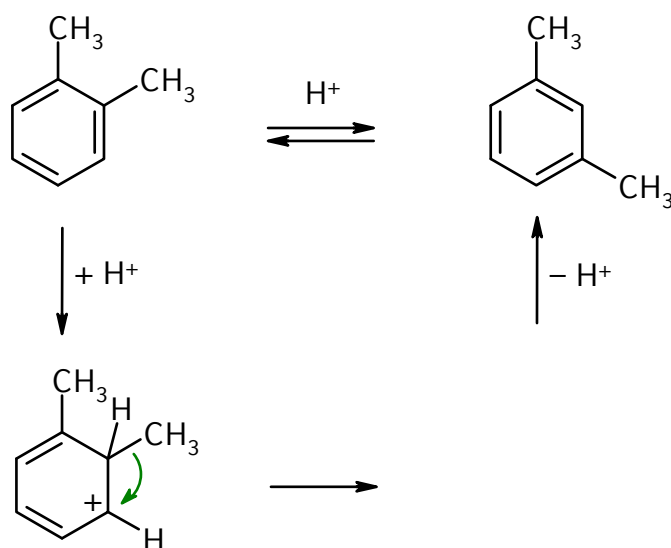
Ipsso-Substitutionen

Angriff auf einen bereits substituierten Kohlenstoff.

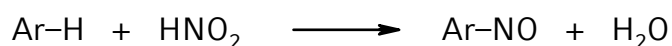


(tBu^+ wird z. B. durch Überschuss von Benzol abgefangen)

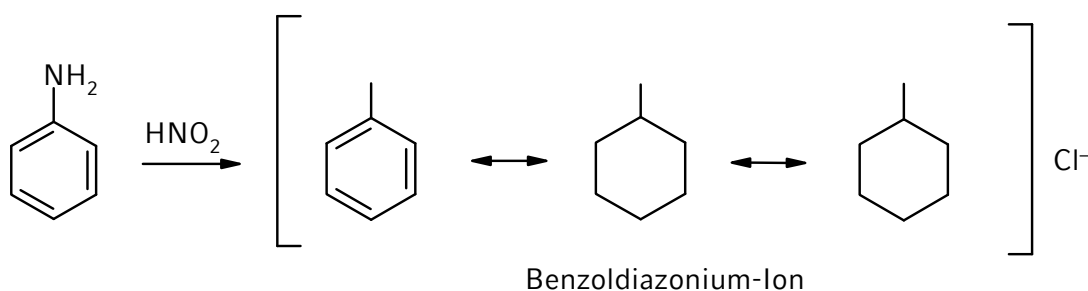
Umlagerung von ortho-Xylol zu meta-Xylol



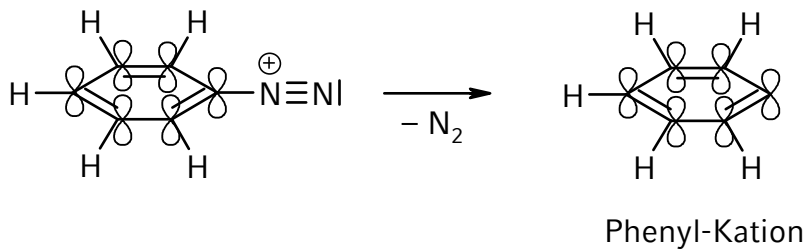
Nitrosierung



- Salpetrige Säure (HNO_2) wird in situ aus NaNO_2 und einer starken Säure (z. B. HCl) hergestellt.
- Als Elektrophil agiert NO^+ (manchmal NOCl , N_2O_3)
- NO^+ ist mindestens 10^{14} mal weniger reaktiv als NO_2^+ , sodass es nur mit elektronenreichen Aromaten reagiert (z. B. tert. Amine, Phenole)
- Primäre und sekundäre Amine werden von NO^+ am Stickstoff angegriffen.



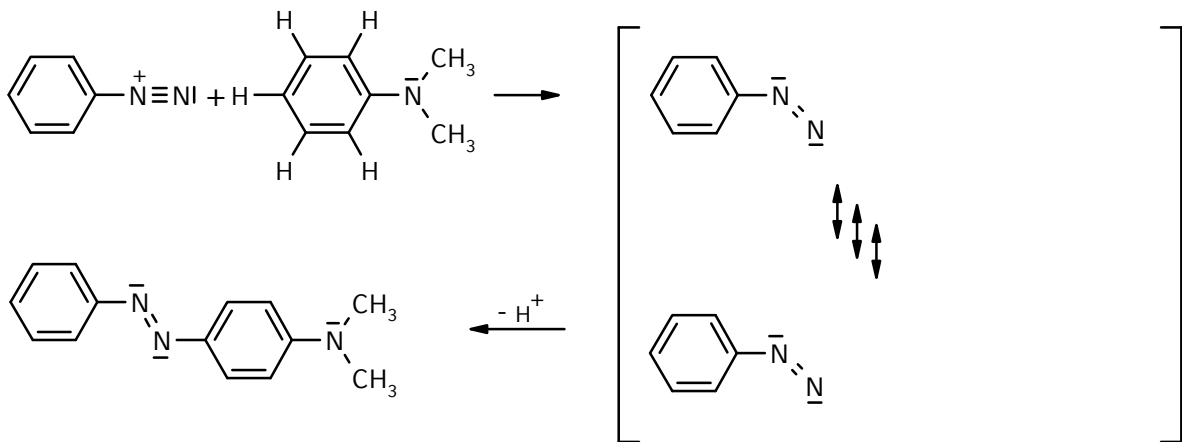
- Die Lösung muss unter 5°C gehalten werden, um die Stickstoff-Abspaltung zu unterdrücken.
- Die im Vergleich zu Alkandiazonium-Ionen höhere Stabilität von Arendiazonium-Ionen ist dadurch bedingt, dass nucleophile Substitutionen an Aren-Derivaten im Allgemeinen ungünstig sind ($\text{S}_{\text{N}}1$ wie $\text{S}_{\text{N}}2$)



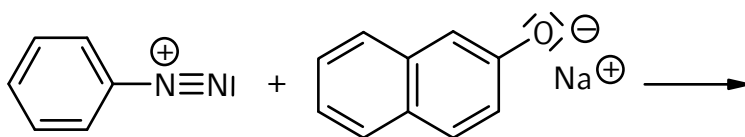
Der Zerfall des Benzoldiazonium-Ions führt zum Phenylkation, das nicht resonanzstabilisiert ist, weil das leere sp^2 -Hybridorbital senkrecht zum π -System des Benzolrings steht.

Azokupplungen

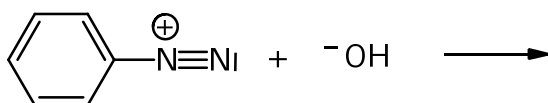
Diazonium-Ionen sind schwache Elektrophile, die nur an elektronenreichen Arenen (Phenolate und Aminoarene) angreifen können.



Naphtholorange durch Kupplung des Benzoldiazonium-chlorids mit α -Naphthol.

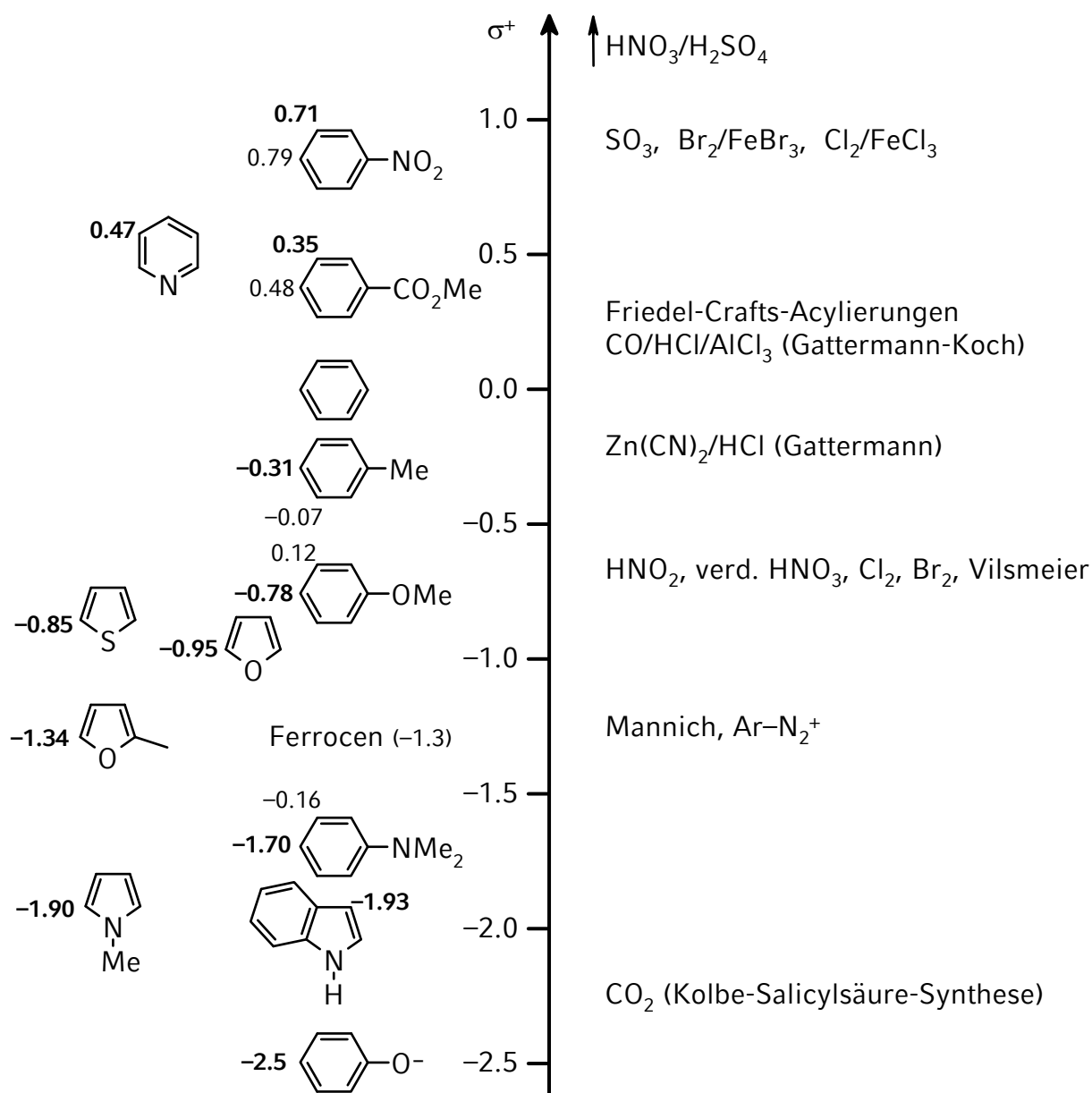


Warum gelingt diese Azokupplung weder im neutralen oder sauren Milieu noch im stark basischen Milieu?



Hammett-Brown-Substituentenparameter σ^+ und σ^+_{Aren}

zur Abschätzung möglicher elektrophiler aromatischer Substitutionen

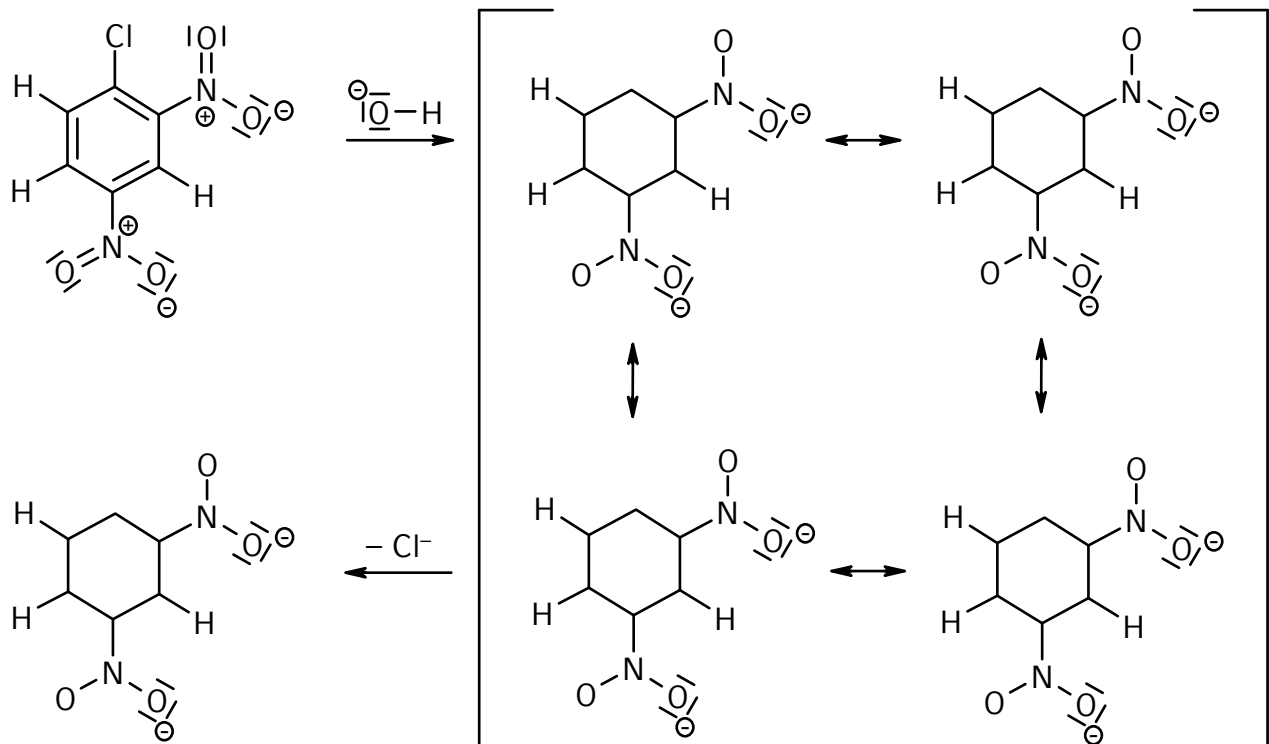


5.3 Nucleophile aromatische Substitutionen

Der Rückseitenangriff ist bei Arylhalogeniden nicht möglich. Da weiterhin Phenylkationen nicht resonanzstabilisiert sind, können Arylhalogenide weder S_N2 - noch S_N1 -Reaktionen eingehen und sind daher gegenüber Nucleophilen ziemlich reaktionsträge.

Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Wenn starke Elektronenakzeptoren am Benzolkern vorliegen (z. B. Nitrogruppen), kann ein Nucleophil in o- oder p-Stellung zu diesem Akzeptor addiert werden, und es bildet sich ein σ -Addukt (Meisenheimer-Komplex). Liegt an dieser Position eine gute Abgangsgruppe (z. B. Halogen) vor, kommt es zu einer nucleophilen Substitution.

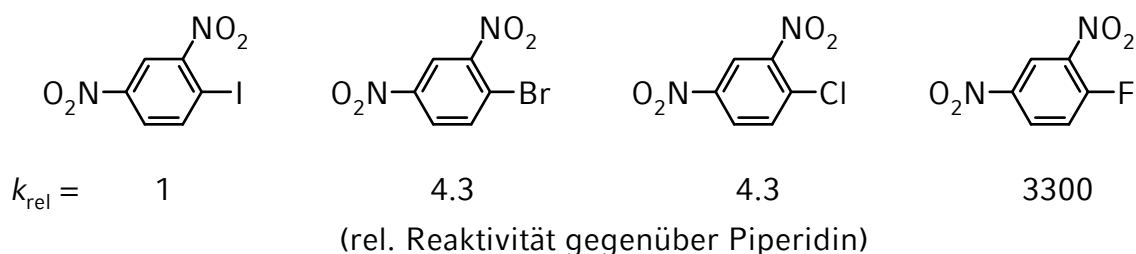


Jakob Meisenheimer (1902):



stabiles Salz
(Meisenheimer-Komplex)

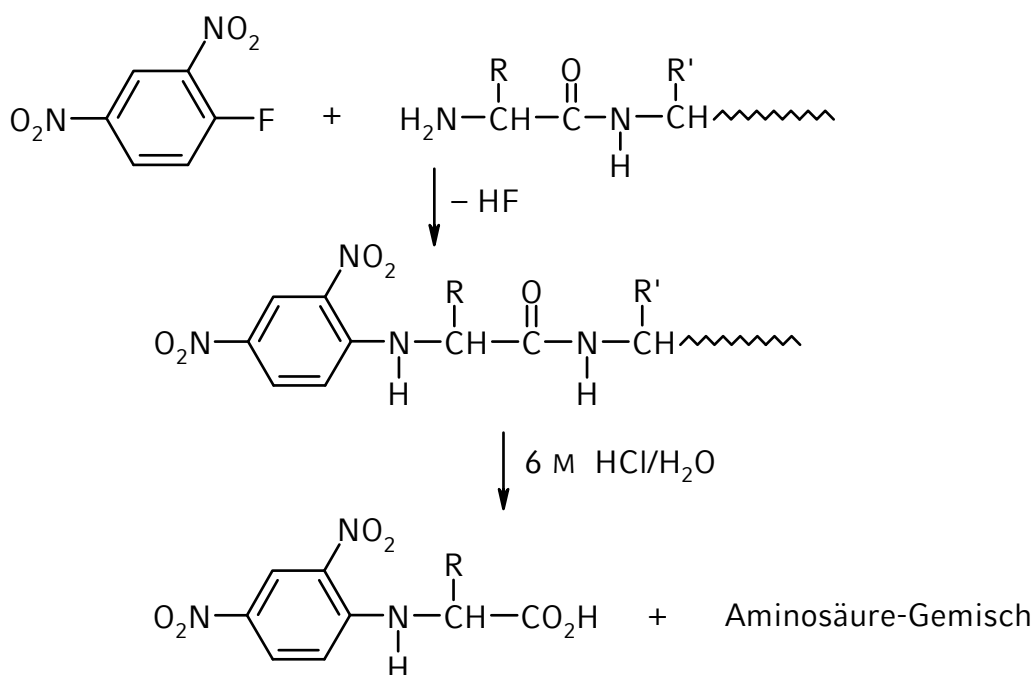
Reaktivitätsreihe der Abgangsgruppen anders als bei S_N2-Reaktionen:



Die C–Hal-Bindung wird im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nicht gelöst.

Die oben skizzierte Additions-Eliminierungs-Sequenz wird häufig angewendet, um Halogene in *ortho*- und *para*-Stellung zu einer Nitrogruppe zu ersetzen. Dieses Prinzip wurde von Sanger zur Endgruppenbestimmung von Peptiden genutzt.

Sanger-Abbau zur Bestimmung der N-terminalen Aminosäure.

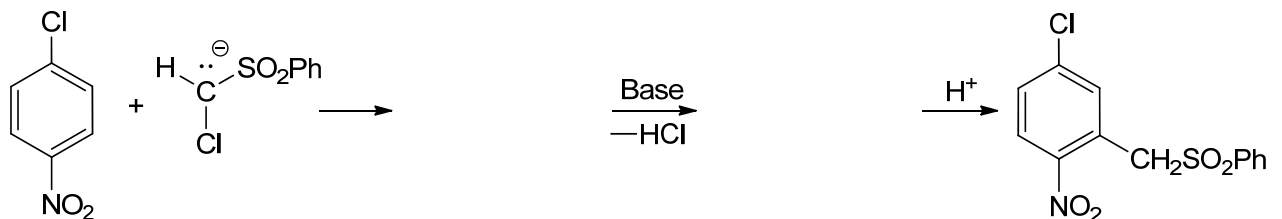


Substitution von Wasserstoff (als Hydrid).

Nucleophile greifen rascher an einer CH als an einer C–Hal-Position an, sodass Wasserstoff substituiert wird, wenn aus dem reversibel gebildeten Additionsprodukt durch ein Oxidationsmittel Hydrid abgespalten wird.



Vicarious Nucleophilic Substitutions (Makosza) sind möglich, wenn das Nucleophil eine nucleofuge Abgangsgruppe enthält.

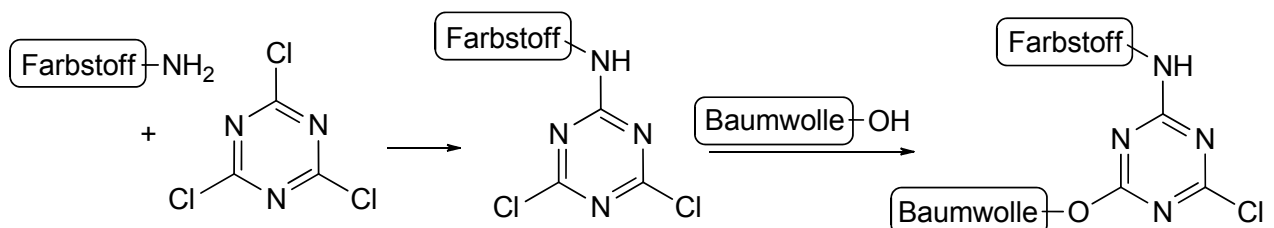


Ein früher Vertreter der nucleophilen Substitution von Wasserstoff ist die **Tschitschibabin-Reaktion**



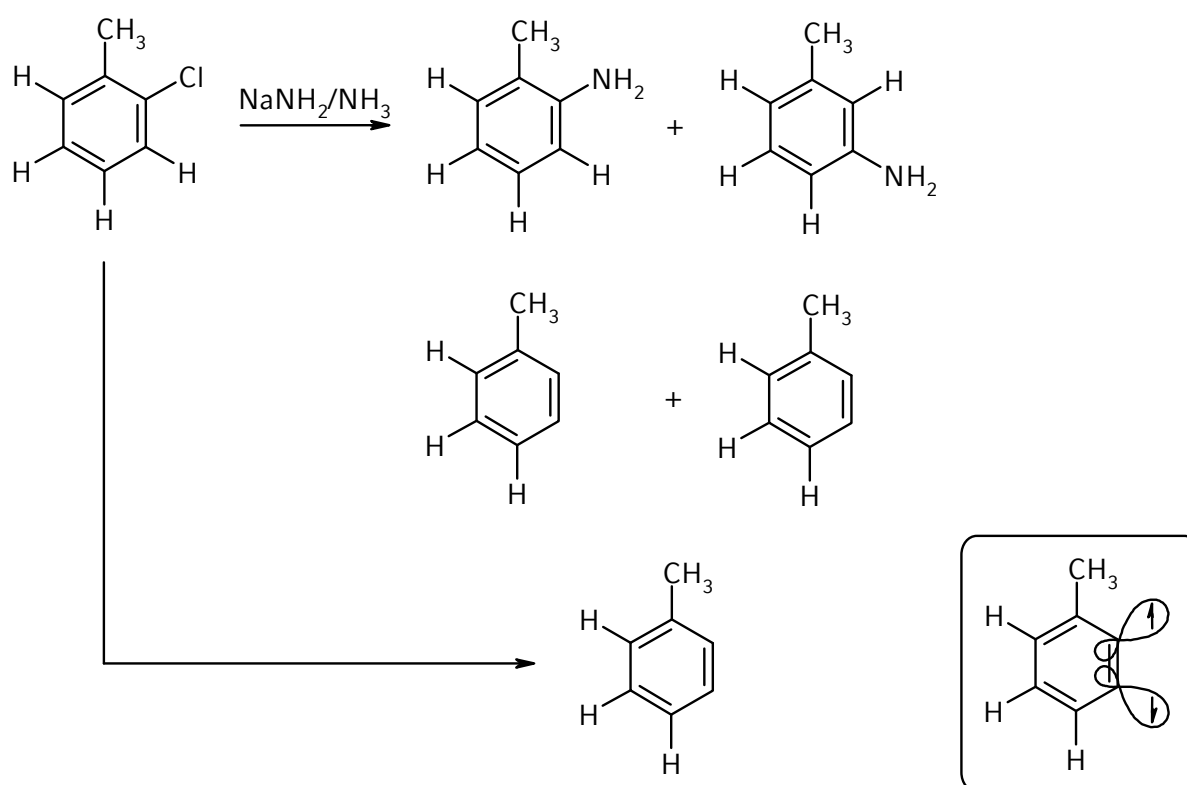
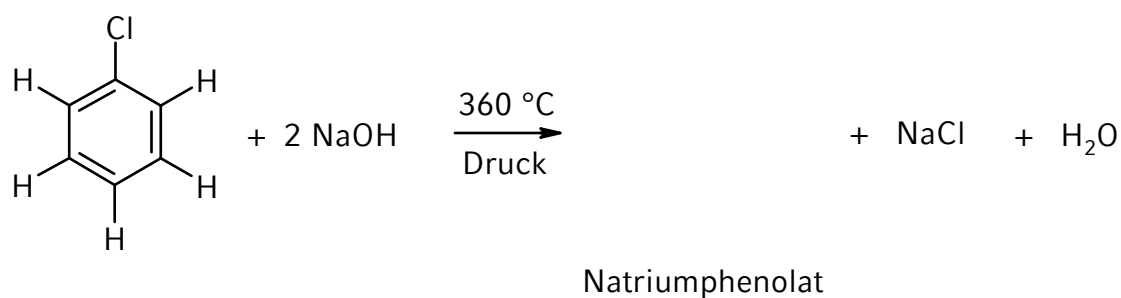
Prinzip der Reaktiv-Farbstoffe

- Nucleophile aromatische Substitutionen haben große Bedeutung bei Heterocyclen
- Bsp.: Trichlortriazin als Anker bei der Anbindung von Farbstoffen an Baumwolle (2 aufeinander folgende S_NAr-Reaktionen)
- Jedes N-Atom im Ring wirkt quasi wie eine Nitrogruppe am Benzolkern

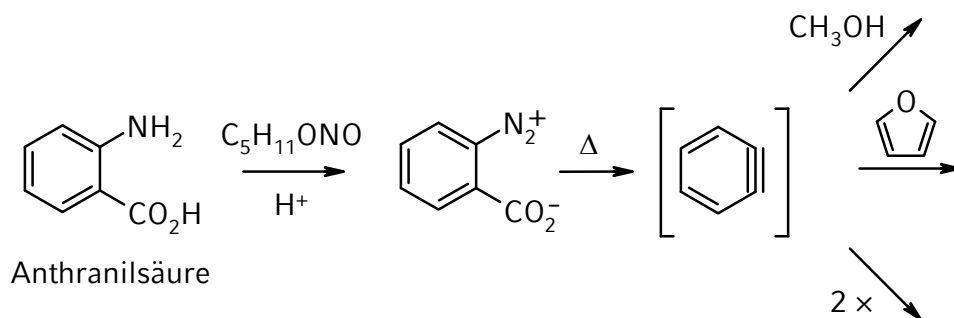


Eliminierungs-Additions-Mechanismus

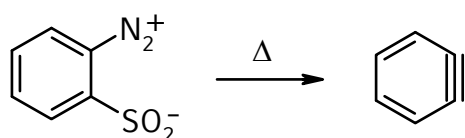
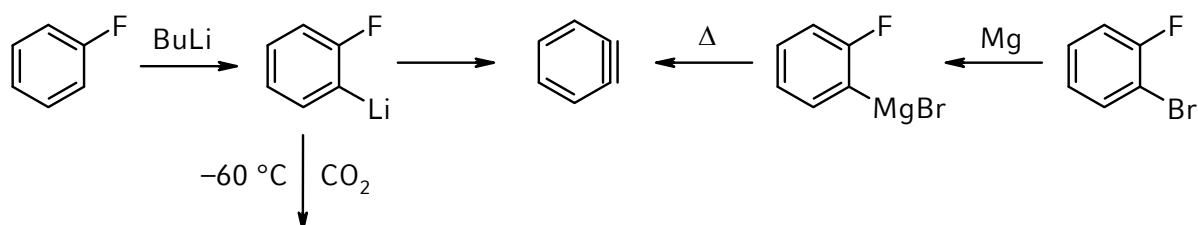
Werden Halogenbenzole ohne zusätzliche Akzeptor-Substituenten mit sehr starken Basen (z. B. NaNH_2 in flüssigem NH_3) oder mit starken Basen bei hohen Temperaturen (z.B. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ bei $350\text{ }^\circ\text{C}$) umgesetzt, kommt es unter Halogenwasserstoff-Eliminierung zur **Bildung eines Arins** (Dehydrobenzol, Benzin), das wegen der darin vorliegenden Ringspannung (CC-Dreifachbindung im sechsgliedrigen Ring) sehr reaktiv ist. Bei substituierten Aromaten erfolgt oft die Bildung von Isomerengemischen.



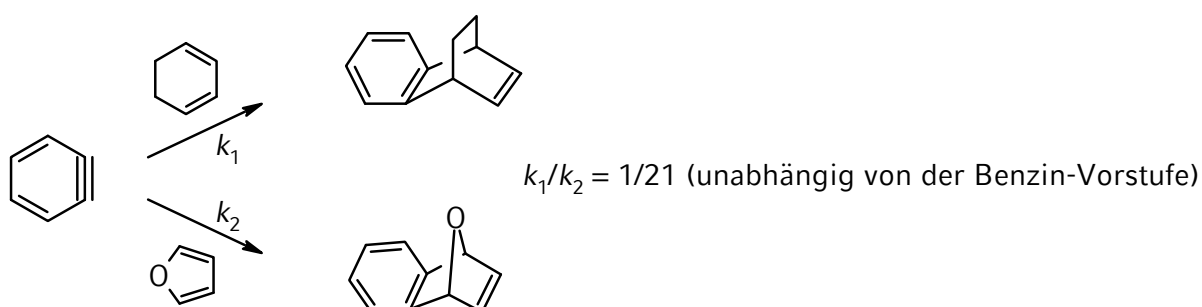
Andere Vorstufen von Arinen:



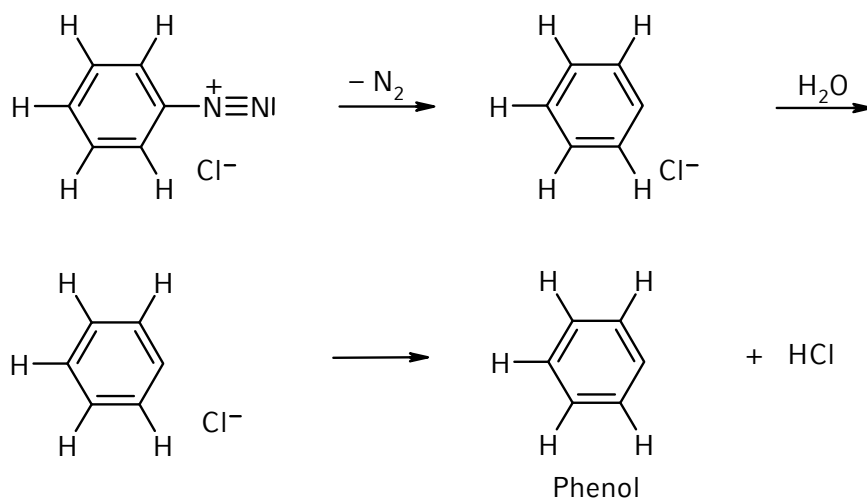
Biphenylen



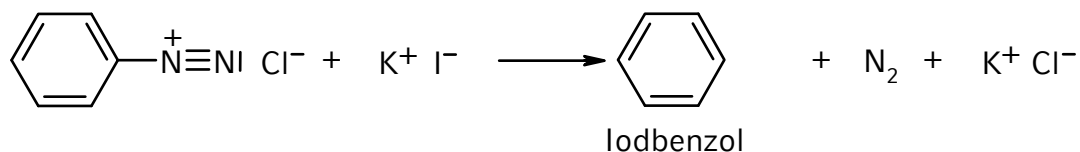
Beweis für das intermediäre Auftreten eines Arins: Das nach unterschiedlichen Methoden erzeugte Benzin zeigt in einem Konkurrenzexperiment mit Cyclohexa-1,3-dien und Furan die gleichen Konkurrenzkonstanten:



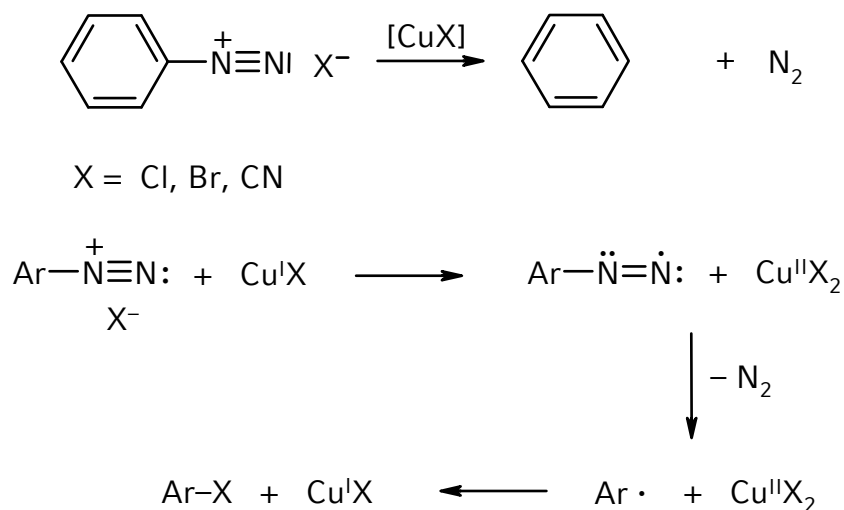
Substitutionen der Diazonium-Gruppierung



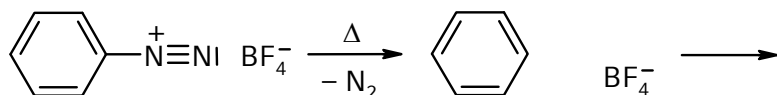
Iodobenzol entsteht beim Versetzen von Benzoldiazoniumchlorid mit KI-Lösung. Die Stickstoffentwicklung setzt bereits in der Kälte ein.



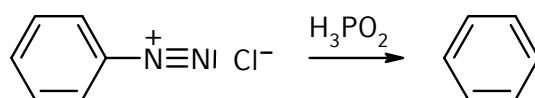
Cl^- , Br^- , und CN^- reagieren unter diesen Bedingungen nicht. Setzt man jedoch Diazoniumsalze mit den entsprechenden Kupfer(I)-Salzen um, kommt es über einen Radikal-Mechanismus zum Ersatz der Diazonium-Gruppe durch Cl, Br oder CN (**Sandmeyer-Reaktion**).



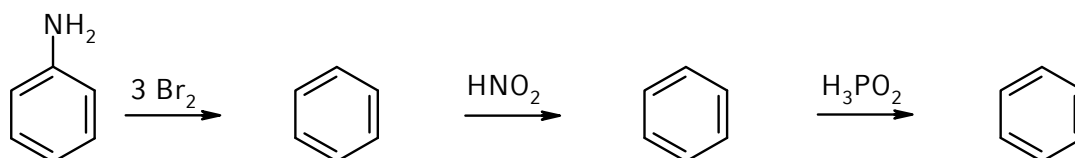
Im Gegensatz zu Benzoldiazoniumchlorid lässt sich das bei Zimmertemperatur stabile Benzoldiazoniumtetrafluoroborat beim trockenen Erhitzen kontrolliert zersetzen. Man erhält auf diese Weise das durch direkte Fluorierung von Benzol nicht zugängliche Fluorbenzol (**Schiemann-Reaktion**).



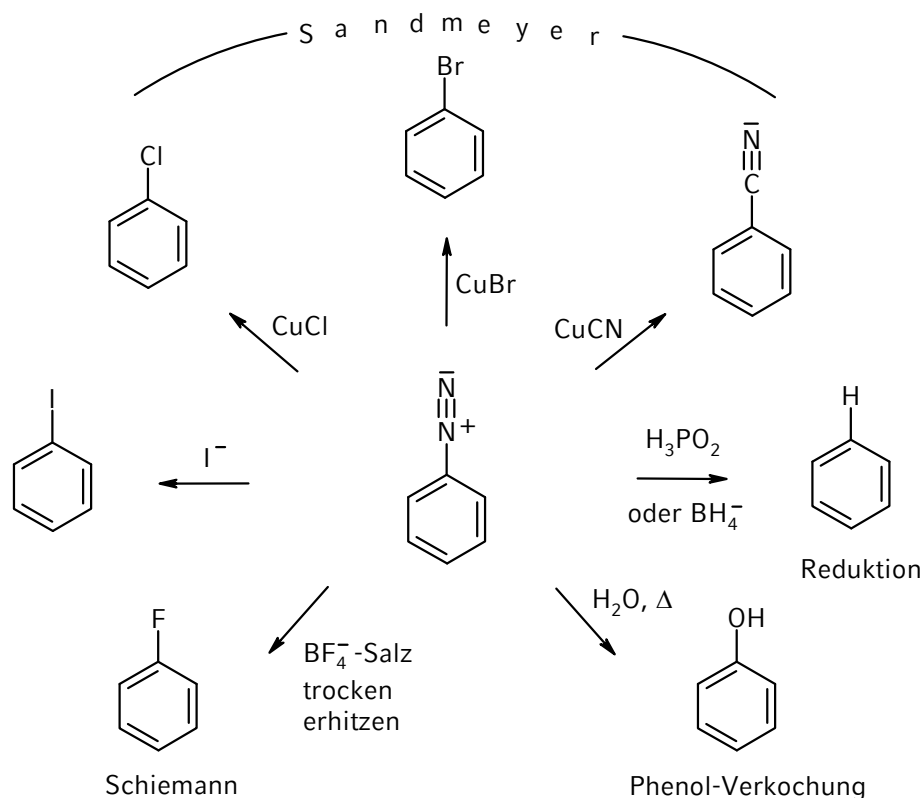
Durch Umsetzung mit einem Reduktionsmittel (z.B. hypophosphoriger Säure H_3PO_2 oder NaBH_4) lässt sich die N_2 -Gruppierung durch H ersetzen.



Diese Reaktion hat Bedeutung zur Herstellung von substituierten Benzolen mit einem durch direkte Substitution nicht zugänglichen Substituentenmuster, z.B.



Zusammenfassung wichtiger **Substitutionen der Diazonium-Gruppe**

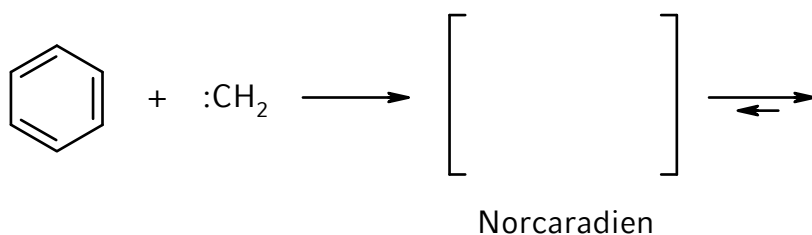
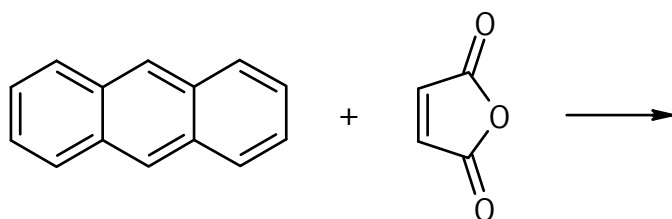


5.4 Additionen an aromatische Systeme

Wegen der hohen Stabilität der aromatischen π -Systeme sind Additionen problematisch.

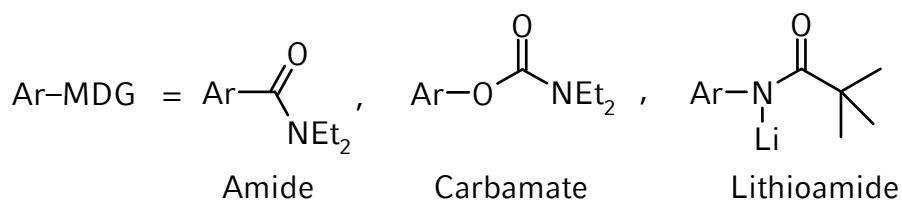
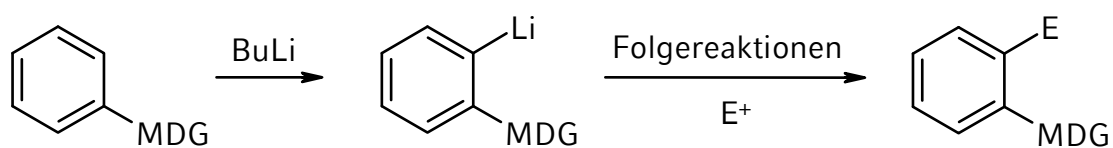
Katalytische Hydrierungen unter Druck werden im Kapitel Reduktionen behandelt.

Cycloadditionen laufen bevorzugt mit Mehrkern-Aromaten oder Heteroaromaten ab.

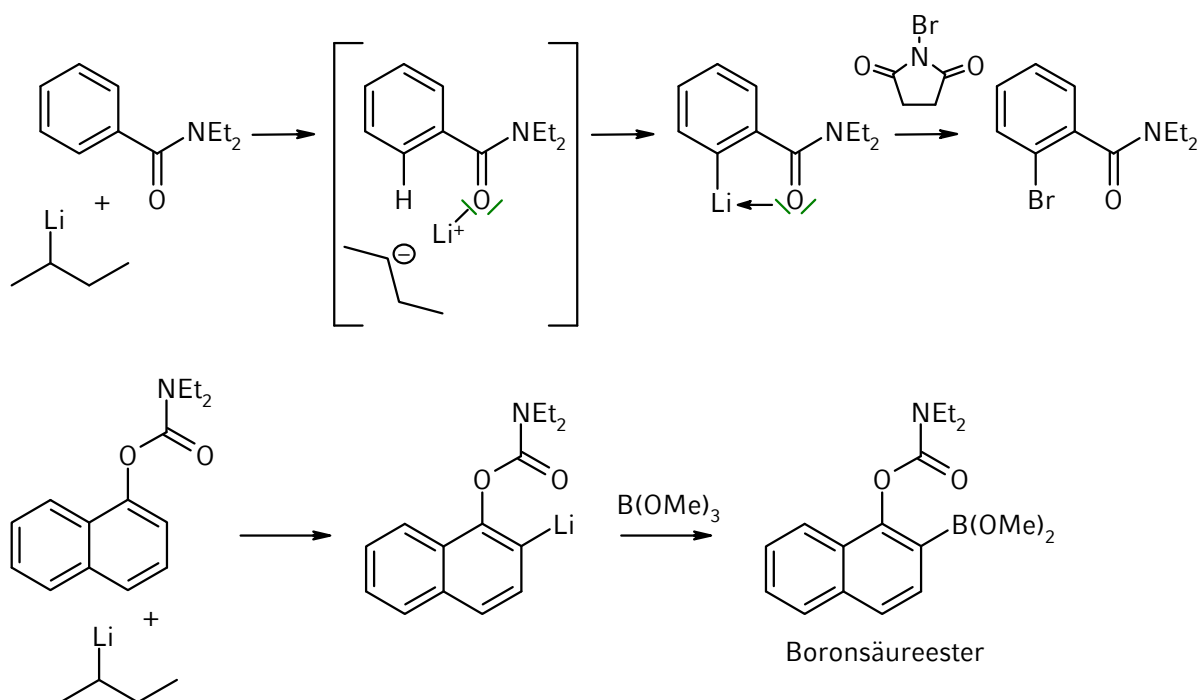


5.5 Metall-vermittelte Funktionalisierung von Aromaten

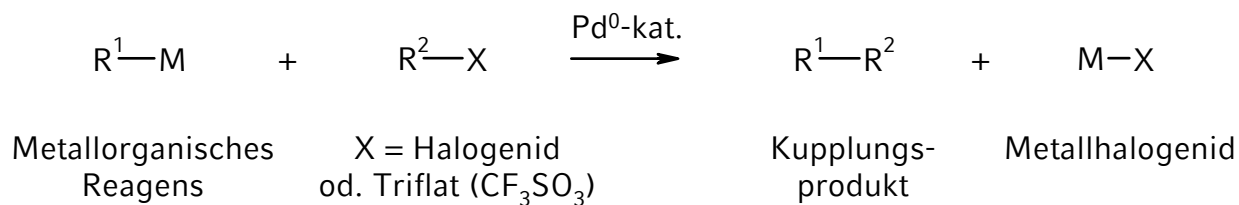
Verwendung von Metall-dirigierenden Gruppen (MDG)



Beispiele:

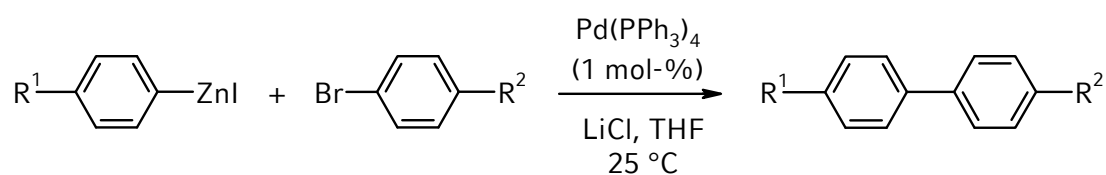


Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen



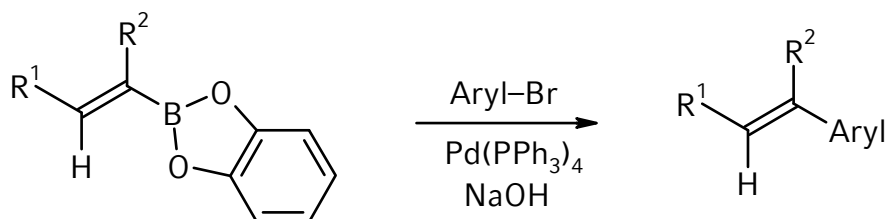
- M = ZnHal: Negishi-Reaktionen (Nobelpreis 2010)
- M = B(OH)₂: Suzuki-Reaktionen (Nobelpreis 2010)
- M = SnR₃: Stille-Reaktionen
- M = MgX: Kumada-Reaktionen (mit Ni-Katalysator)

Beispiele: Negishi-Kreuzkupplungen



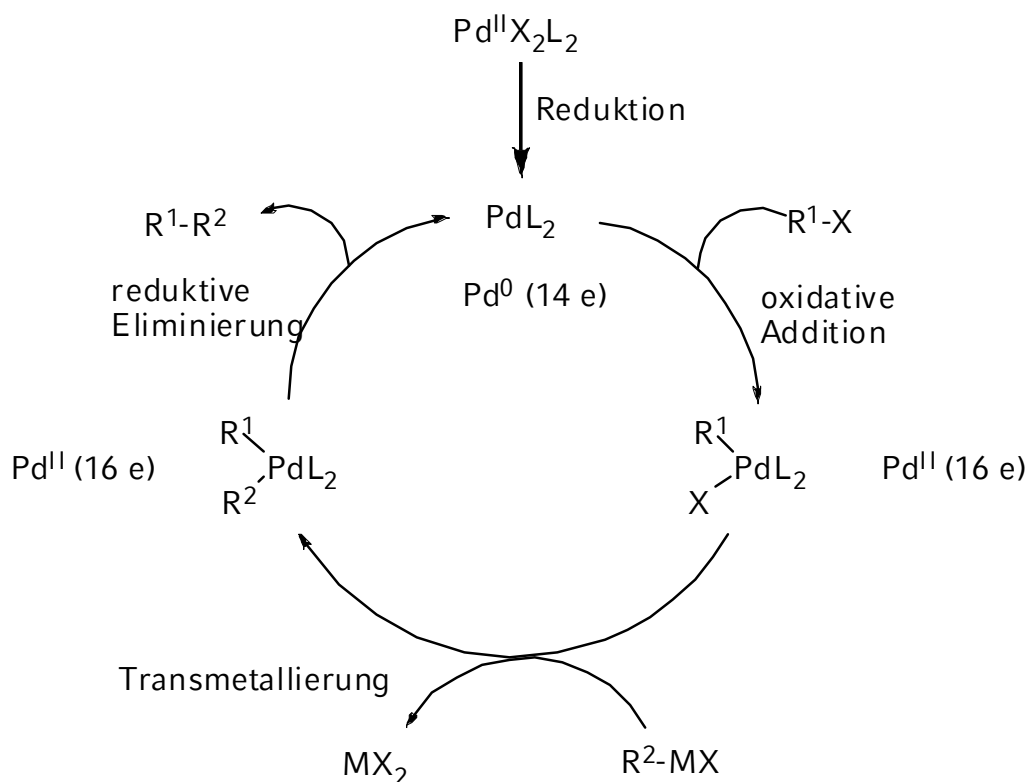
R^1 , R^2 sind sehr variabel: Elektronenziehende und elektronenschiebende Substituenten in verschiedenen Positionen (z. B. CN, CO_2R , Cl, F, OMe)

Suzuki-Kreuzkupplungen

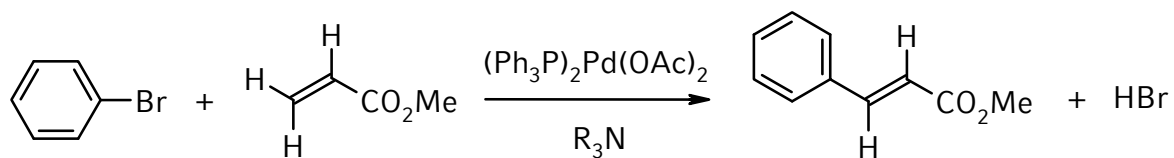


Herstellung des Vinylboronats durch Hydroborierung des Alkins $\text{R}^1\text{-C}\equiv\text{C-R}^2$ (s. Vorlesung der letzten Woche).

Mechanismus:



Heck-Reaktion (Nobelpreis 2010):



Mechanismus:

Durch das tertiäre Amin wird das eingesetzte Pd(II) zu Pd⁰ reduziert [Pd(PPh₃)₂].

