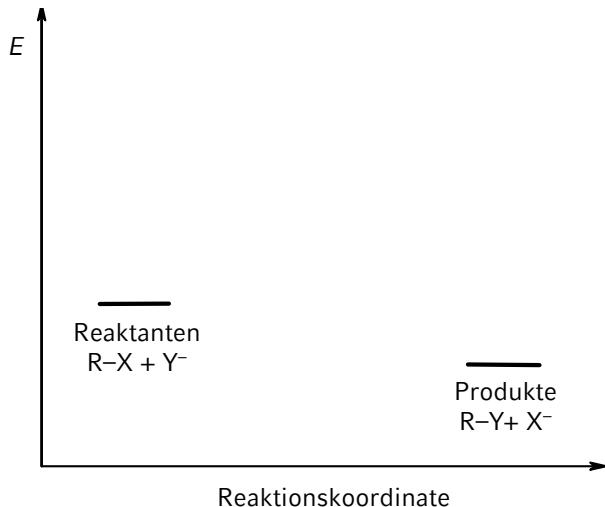
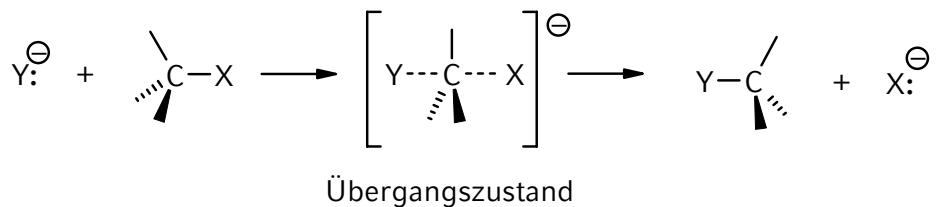


## 2.3 Die S<sub>N</sub>2-Reaktion (Bimolekulare nucleophile Substitution)



**Kinetisches Kriterium:** Reaktion 2. Ordnung

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

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 aktivierte Komplexes zusammentreten.

Bei mehrstufigen Reaktionen hat jeder der Schritte eine eigene Molekularität.

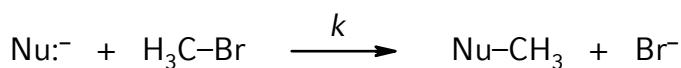
## Stereochemisches Kriterium

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

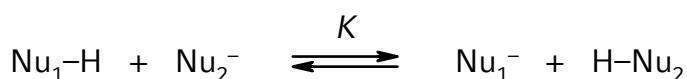


## Beziehung zwischen Nucleophilie und Basizität

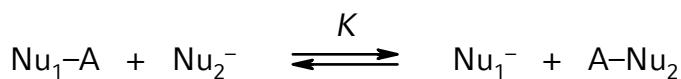
- **Nucleophilie:** kinetischer Begriff (vergleicht Reaktionsgeschwindigkeit zweier Nucleophile gegenüber einem Referenz-Elektrophil, z. B.  $\text{CH}_3\text{Br}$ ). Sie misst das Vermögen des Nucleophils, dem Elektrophil (z. B.  $\text{CH}_3\text{Br}$ ) rasch ein Elektronenpaar zur Verfügung zu stellen.



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



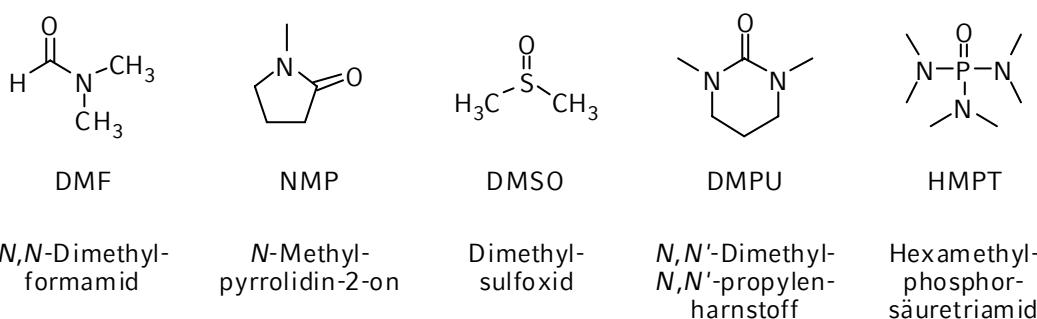
- **Lewis-Basizität:** thermodynamischer Begriff, beschreibt die Gleichgewichtskonstante der Übertragung einer Lewis-Säure A (d. h., es gibt verschiedene Lewis-Basizitätsskalen).



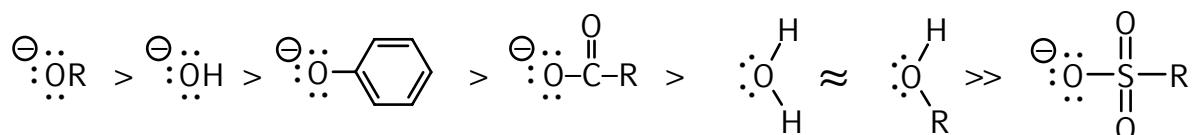
Da bei nucleophilen Substitutionen meist Ionen beteiligt sind (als Nucleophile oder Nucleofuge) werden sie meist in polaren Lösungsmitteln durchgeführt. Man unterscheidet

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

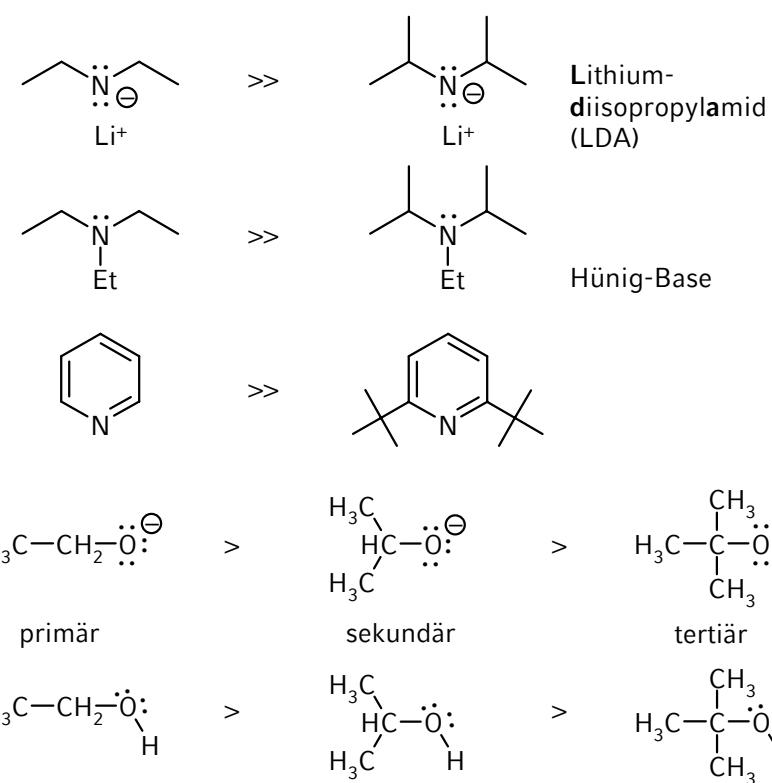
- Dipolar, aprotische Lösungsmittel:



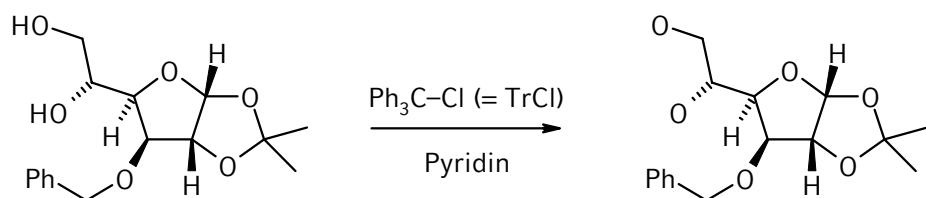
Innerhalb einer Gruppe von Nucleophilen mit demselben Reaktionszentrum (Bsp.: Sauerstoff) nimmt die Nucleophilie mit abnehmender Basizität ab.



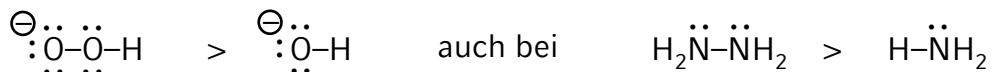
Nucleophilie wird durch *sterisch anspruchsvolle Gruppen* verringert.



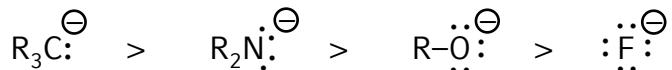
Möglichkeit der Differenzierung primärer und sekundärer Alkohole.



- **$\alpha$ -Effekt:** Heteroatome mit freiem Elektronenpaar am Reaktionszentrum erhöhen die Nucleophilie



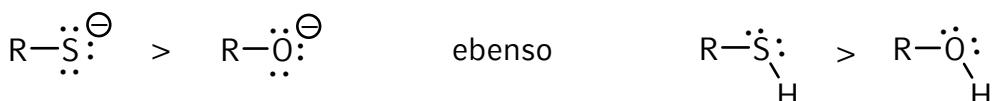
*Innerhalb einer Periode* sinkt die Nucleophilie von links nach rechts.



*Innerhalb einer Gruppe* steigt in dipolar protischen Lösungsmitteln (ROH oder H<sub>2</sub>O) die Nucleophilie von oben nach unten.

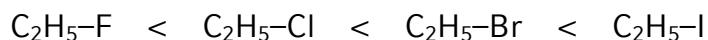


Diese Reihung ändert sich in dipolar aprotischen Lösungsmitteln.

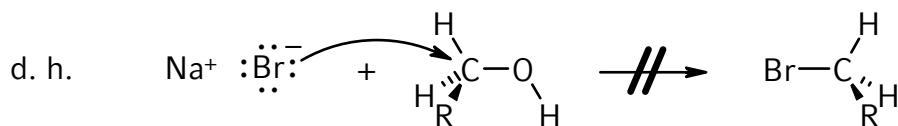


## Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität von Elektrophilen bei S<sub>N</sub>2-Reaktionen

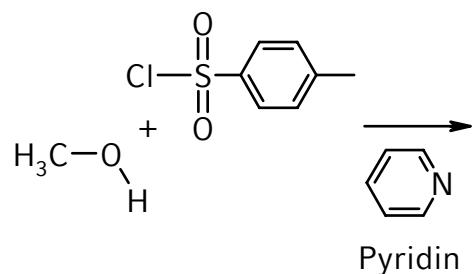
Abgangsgruppen-Effekte



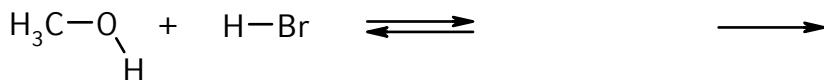
Nicht als Abgangsgruppen fungieren  $\text{^-\cdot OH}$ ,  $\text{^-\cdot OR}$  oder  $\text{^-\cdot NH}_2$



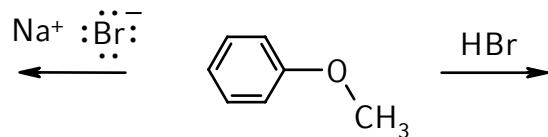
Um  $\text{HO}^-$  zu substituieren, kann die schlechte Abgangsgruppe  $\text{HO}^-$  in die gute Abgangsgruppe Tosylat (p-Toluolsulfonyloxy) überführt werden.



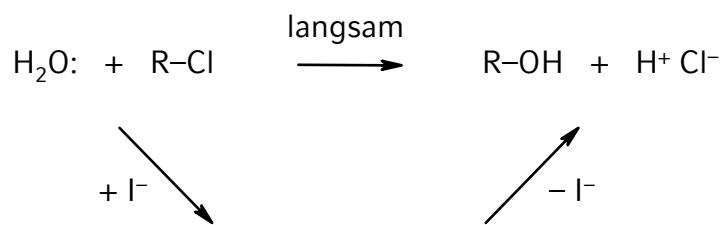
Alternativ wird durch Protonierung die schlechte Abgangsgruppe  $\text{HO}^-$  in die gute Abgangsgruppe  $\text{H}_2\text{O}$  überführt.



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

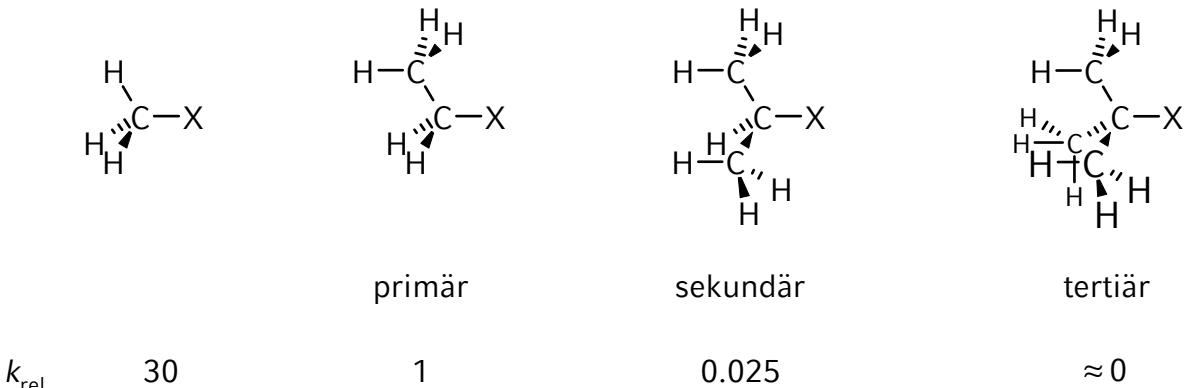


Da  $\text{I}^-$  eine gute Eintritts- und Austrittsgruppe ist: Nucleophile Katalyse mit  $\text{I}^-$ .

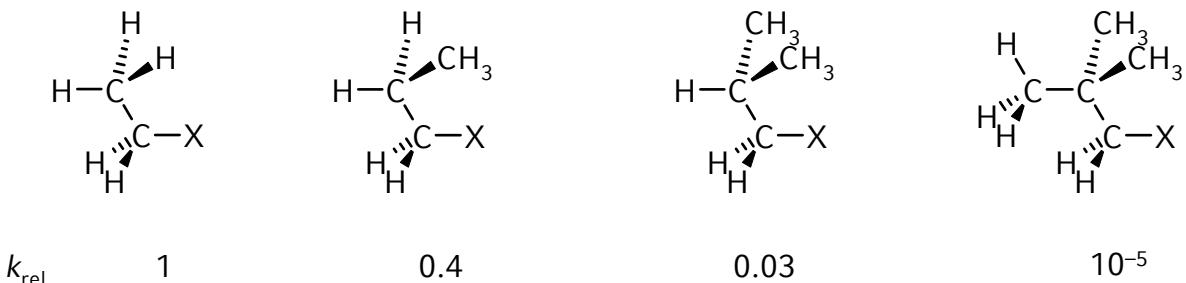


### Einfluss der Alkylstruktur auf $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen

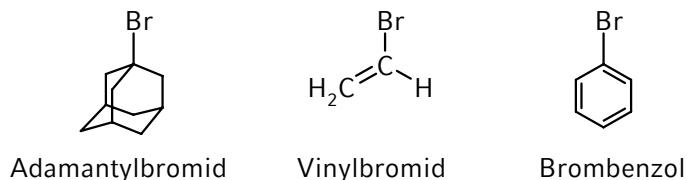
- Verzweigung am  $\alpha$ -Kohlenstoff



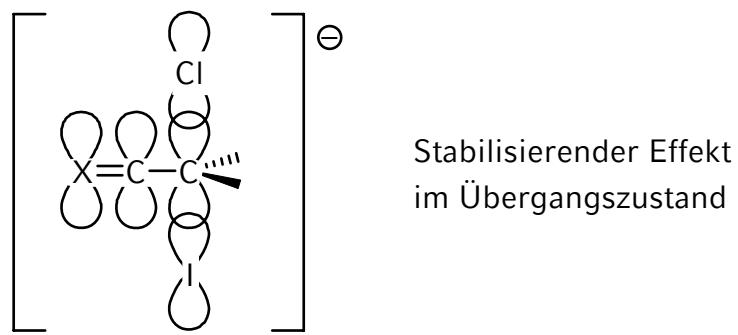
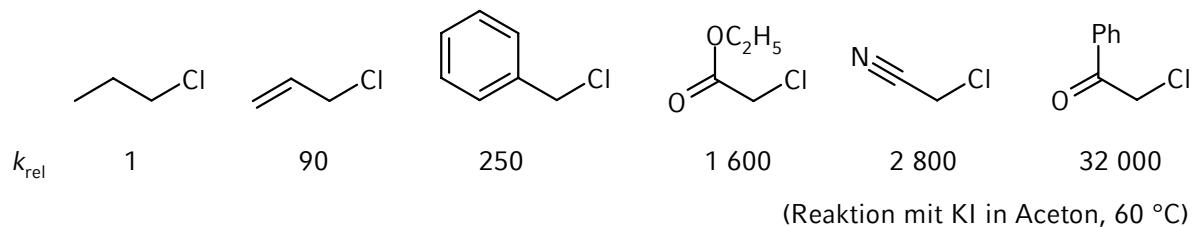
- Verzweigung am  $\beta$ -Kohlenstoff



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



$\pi$ -Systeme in Nachbarschaft zum Reaktionszentrum beschleunigen  $S_N2$ -Reaktionen:



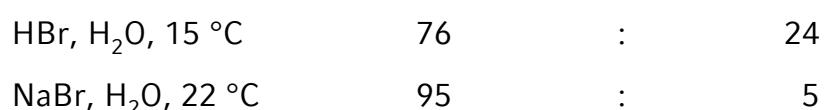
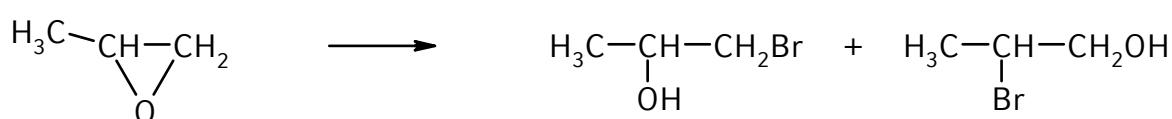
Vergleich mit den Effekten in  $S_N1$ -Reaktionen!

## 2.4 Vergleich von $S_N1$ - und $S_N2$ -Reaktionen

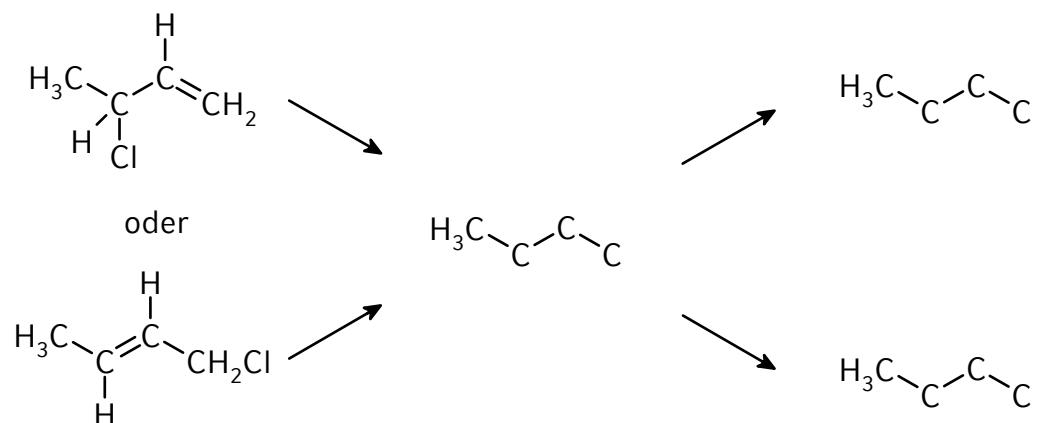
	$S_N2$	$S_N1$
Reaktionskinetik	$v = k [RX] [Y^-]$ (Reaktion 2. Ordnung)	$v = k [RX]$ (Reaktion 1. Ordnung)
Zahl der an der Reaktion beteiligten Moleküle	2	2
Zahl der Moleküle im geschwindigkeits-bestimmenden Schritt	2	1
Mechanismus	konzertiert	stufenweise (Carbenium-Ion)
Stereochemie	Inversion	Racemisierung
Lösungsmittelleffekt	Geringere Lösungsmittel-abhängigkeit als bei $S_N1$ , abhängig von der Natur des Nucleophils und des Nucleofugs	Stark beschleunigt durch dipolär protische Lösungsmittel
Struktur des Elektrophils	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unsubstituierte Allyl- und Benzyl-Y</li> <li>- stets bei <math>CH_3-X</math>, <math>R_{prim}-X</math></li> <li>- <math>R_{sek}-X</math> mit guten Nucleophilen</li> <li>- nie bei <math>R_{tert}-X</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stets bei <math>R_{tert}-X</math>, <math>Aryl_2CH-X</math>, <math>Aryl_3C-X</math></li> <li>- Benzyl- und Allyl triflate</li> <li>- <math>R_{sek}-X</math> mit schlechten Nucleophilen</li> <li>- <math>R_{sek}-X</math> in Gegenwart starker Lewis-Säuren</li> <li>- bei <math>R_{prim/sek/tert}-N_2^+</math> (ansonsten nie bei <math>R_{prim}-X</math>)</li> </ul>

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

## Ringöffnung von Epoxiden (ambidentes Elektrophil)

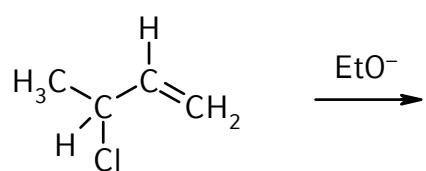


Allyl-Substitution nach  $S_N1$ :

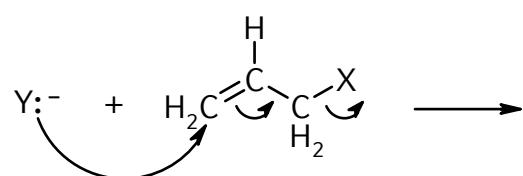


Produktverhältnis unabhängig  
vom Ausgangsmaterial

$S_N2$ -Bedingungen geben nur ein Produkt



Die konzertierte  $S_N2'$ -Reaktion ist vermutlich ein Mythos (nach F. G. Bordwell)

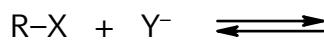


## 2.5 Synthetisch wichtige nucleophile Substitutionen

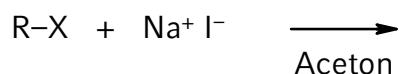
### 2.5.1 Herstellung von Halogenalkanen

- **Finkelstein-Reaktion**

- Austausch von Halogenatomen durch andere Halogene
- Gleichgewichtsreaktion

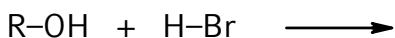


- Oft verwendet für die Darstellung von Alkylfluoriden und Alkyliodiden
- **Iodide**: aus Chloriden und Bromiden mit NaI in Aceton
- NaI ist in Aceton löslich, nicht aber NaCl und NaBr (Niederschlagsbildung mit fortschreitender Umsetzung)



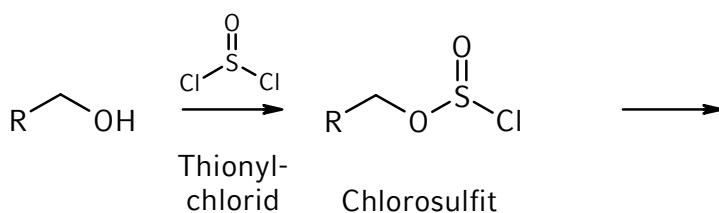
- Fluoride:  $F^-$  = schlechte Abgangsgruppe, Gleichgewicht auf Seite des Alkylfluorids
- Edukte: Tosylate od. Iodide in polaren aprotischen Lösungsmitteln (z.B. DMF)

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



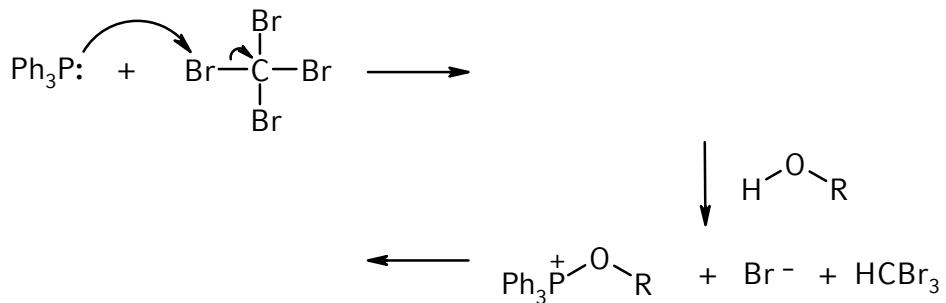
- **Halogenierung von Alkoholen**

- mit anorganischen Säurechloriden ( $SOCl_2$ ,  $PBr_3$ ,  $PCl_3$ ,  $COCl_2$ )
- Verbessert Abgangsgruppenqualität und liefert das angreifende Nucleophil ( $Cl^-$ )

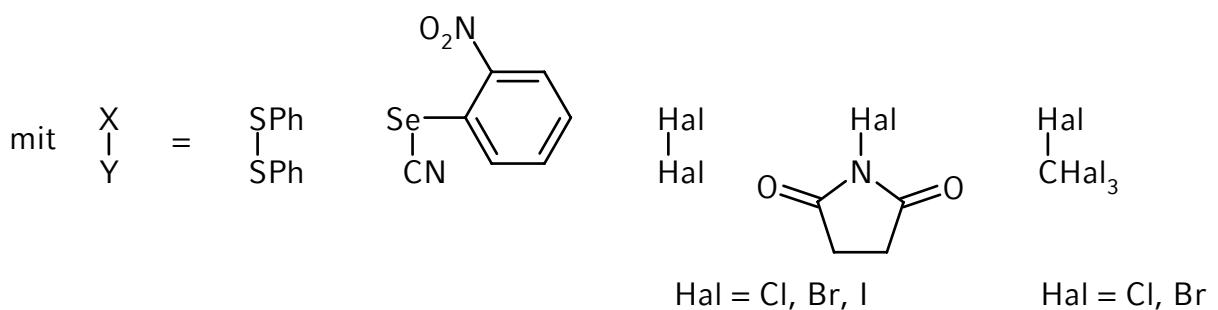
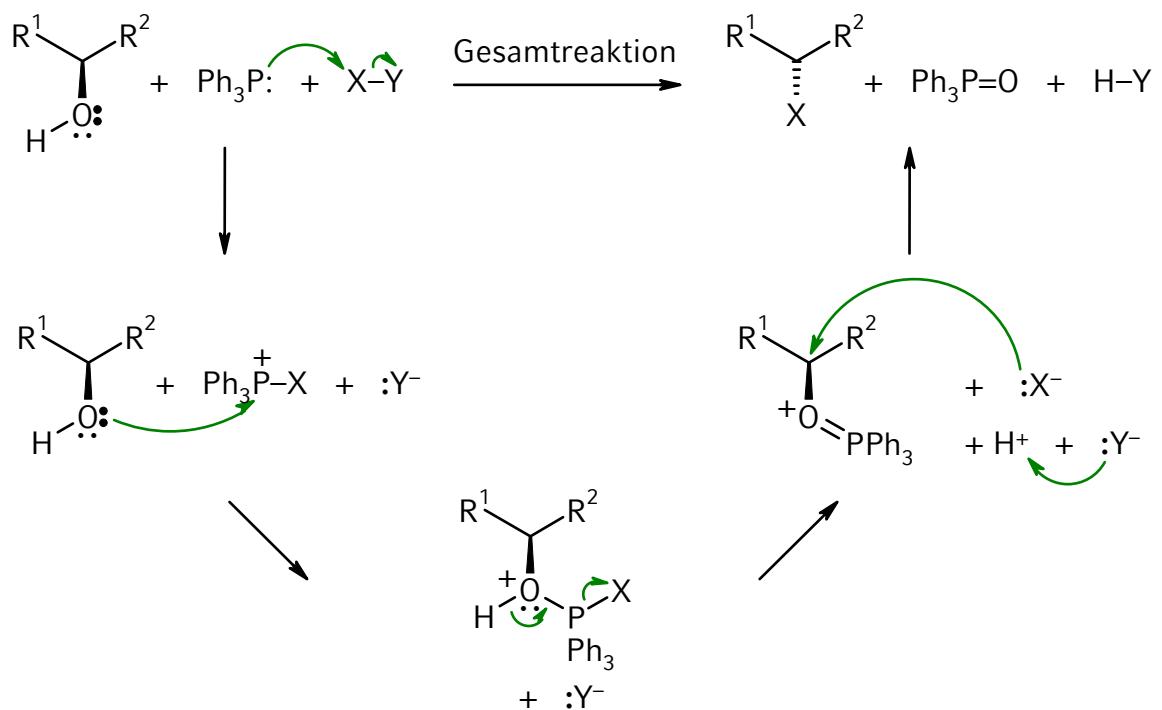


### - Appel-Reaktion

- Schonende Methode, um Alkohole in die entsprechenden Halogenide zu überführen
- Redoxreaktion ( $\text{Ph}_3\text{P}$  wird oxidiert,  $\text{CBr}_4$  zum Bromoform reduziert)
- Triebkraft = Oxophilie des Phosphors, Triphenylphosphinoxid ist eine gute Abgangsgruppe

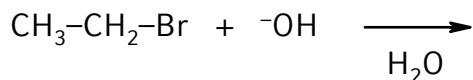


Die Appel-Reaktion ist ein Spezialfall der **Redox-Kondensationen nach Mukaiyama**.



## 2.5.2 Reaktionen mit O-Nucleophilen

- **Alkohole aus Halogenalkanen**

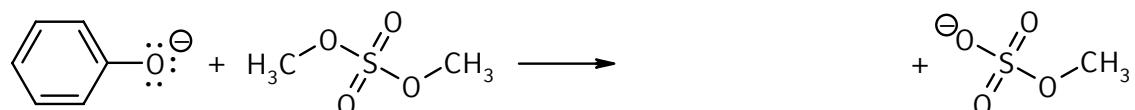


- **Williamson-Ethersynthese**

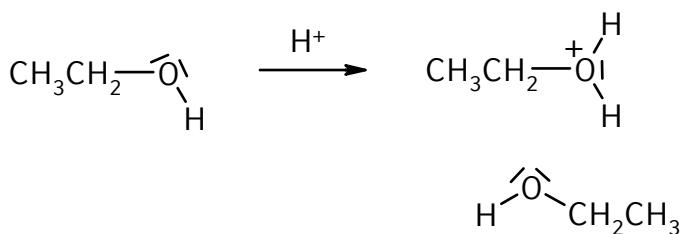
- Umsetzung von Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten, Tosylaten mit Alkalialzen von Alkoholen oder Phenolen



- 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



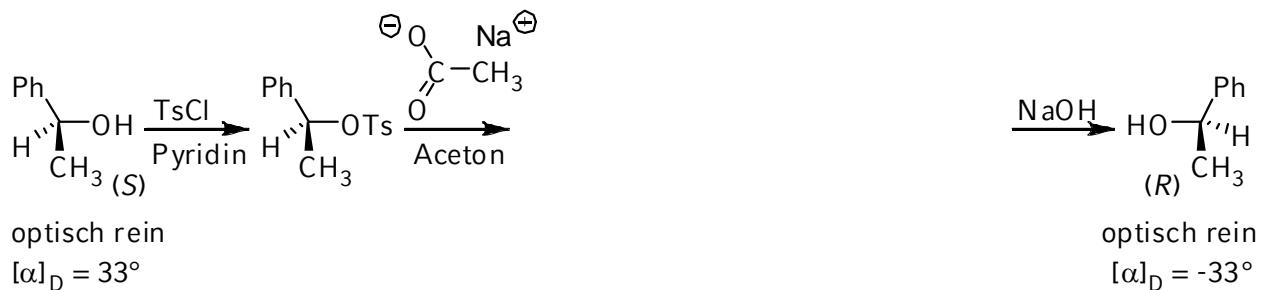
- Bildung symmetrischer Ether auch aus Alkoholen im Sauren



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

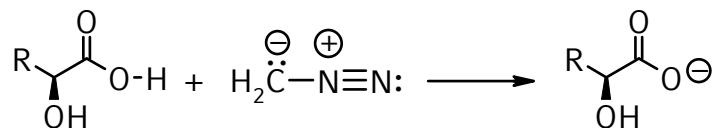


### Inversion



- **Veresterung mit Diazomethan**

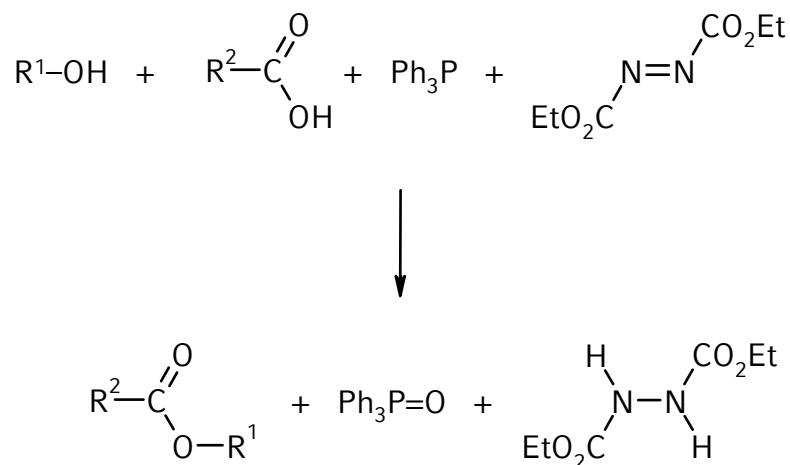
- Methylierung von Carbonsäuren im schwach Sauren
- Nucleophil und Elektrophil bilden sich aus den Reaktionspartnern durch Protonenübertragung



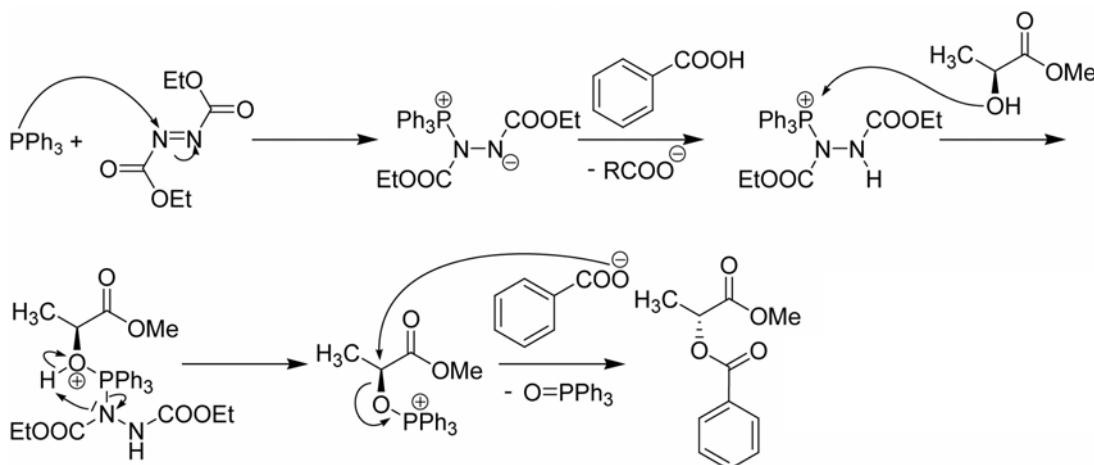
(S)-Enantiomer Diazomethan

- **Mitsunobu-Reaktion (Veresterung von Alkoholen unter Konfigurationsumkehr)**

- Umsetzung eines Alkohols mit Azodicarbonsäureester, Triphenylphosphin und Carbonsäure



Mechanismus:



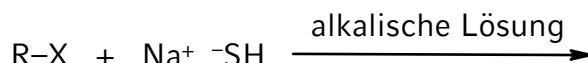
Halten Sie fest, dass bei dieser Reaktion die schlechte Abgangsgruppe  $\text{HO}^-$  in die gute Abgangsgruppe  $\text{O}=\text{P}(\text{Ph}_3)_2\text{O}^-$  umgewandelt wird.

Wird der Ester hydrolysiert, erhält man den Ausgangsalkohol mit umgekehrter Konfiguration.

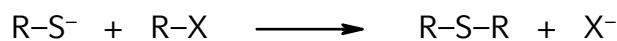
### 2.5.3 Reaktionen mit S-Nucleophilen

- **Thiol-Herstellung**

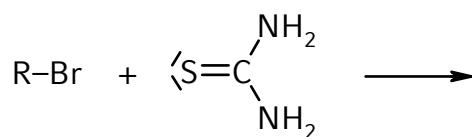
- Hohe Nucleophilie des Schwefels (hohe Polarisierbarkeit)
- Problematisch ist die Darstellung von Thiolen aus Alkylhalogeniden und Natriumhydrogensulfid, da Thioether als Nebenprodukte anfallen.



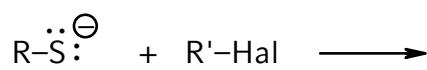
Nebenreaktion:



- Ausweg: Umsetzung mit Thioharnstoff zu Thiouroniumsalzen und nachfolgende Hydrolyse



- **Thioether-Herstellung**

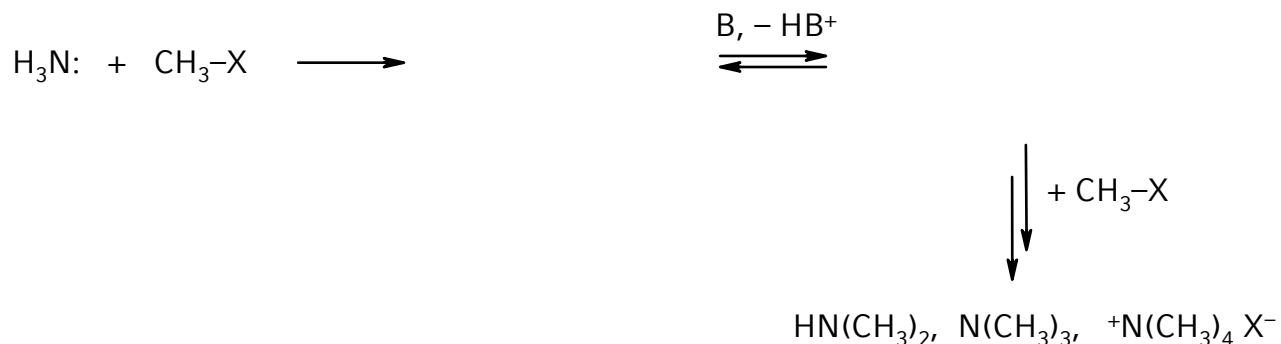


Oxidationen von Thiolen zu Disulfiden bzw. Sulfonsäuren sowie von Thioethern zu Sulfoxiden und Sulfonen wurden bereits in der OC1-Vorlesung besprochen.

#### 2.5.4 Reaktionen mit N-Nucleophilen

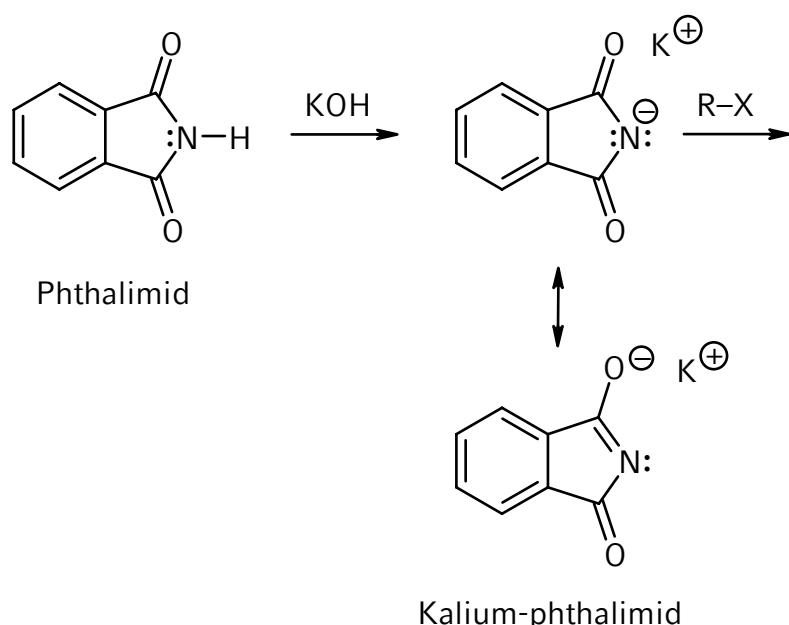
Die Herstellung primärer Amine durch Alkylierung von Ammoniak oder sekundärer Amine durch Alkylierung primärer Amine ist problematisch, da die Nucleophilie in der Reihe  $\text{NH}_3 < \text{RNH}_2 < \text{R}_2\text{NH}$  steigt.

Folglich:

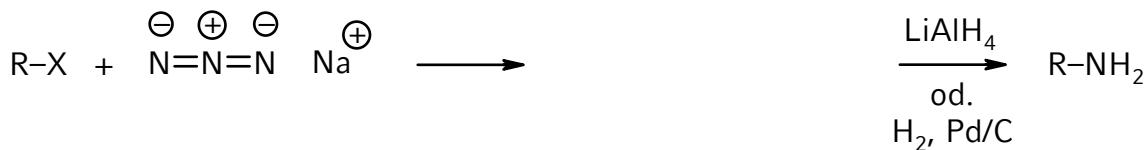


Alternative:

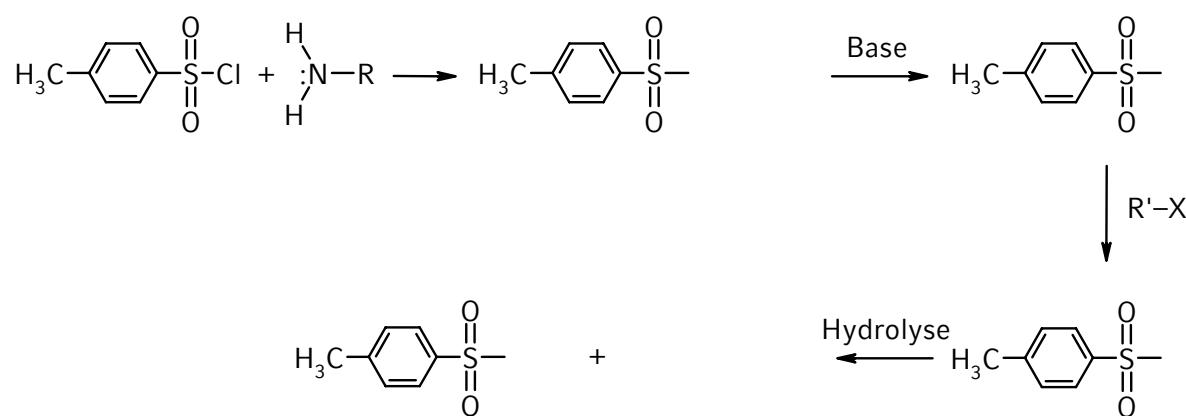
- **Gabriel-Synthese (für primäre Amine)**



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

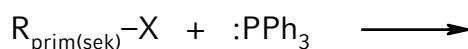


- Umwandlung primärer in sekundäre Amine über Sulfonamide



## 2.5.5 Reaktionen mit P-Nucleophilen

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



- Michaelis-Arbuzov-Reaktion

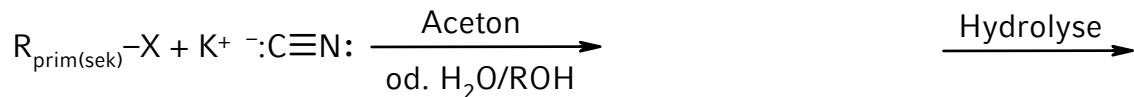


Die hierbei entstehenden Alkylphosphonsäureester finden bei der Wittig-Horner-Reaktion Verwendung (s. Kapitel zu Carbonylverbindungen).

## 2.5.6 Reaktionen mit C-Nucleophilen

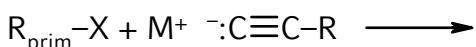
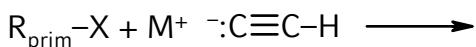
- **Kolbe Nitrilsynthese**

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



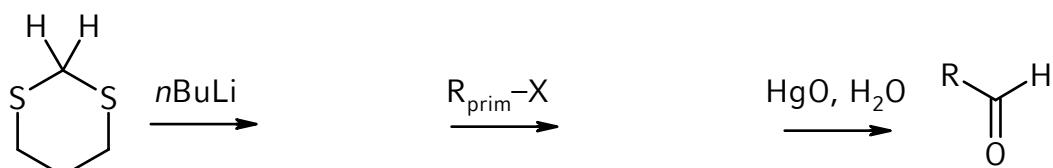
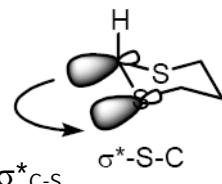
- **Acetylide**

- Acetylen ist relativ sauer:  $pK_S = 25$  (Elektronenpaar des Anions in tiefliegendem  $sp$ -Orbital)
- Deprotonierung mit  $R\text{-Li}$ ,  $RMgX$  oder  $R_2N\text{Li}$  möglich



- **Heteroatom-stabilisierte Organolithiumverbindungen**

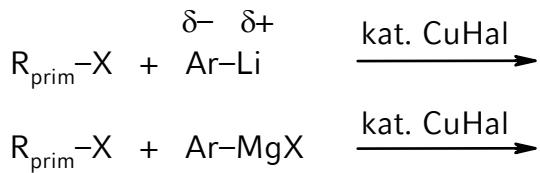
- 1,3-Dithian:  $pK_S = 31$
- Deprotonierung mit  $n\text{BuLi}$
- Stabilisierende hyperkonjugative Wechselwirkung von  $C^-$  mit  $\sigma^*_{\text{C-S}}$



Corey-Seebach-Alkylierung

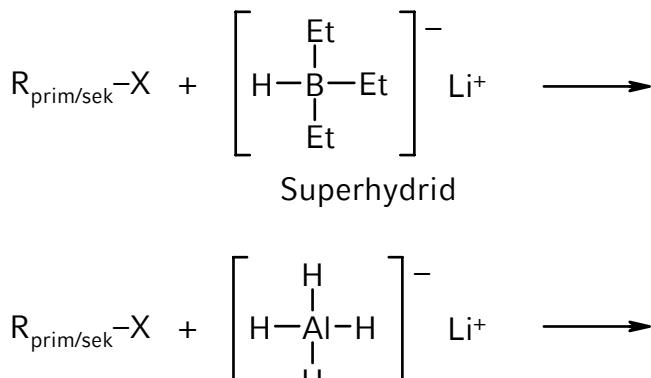
- **Organometallverbindungen**

- 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)



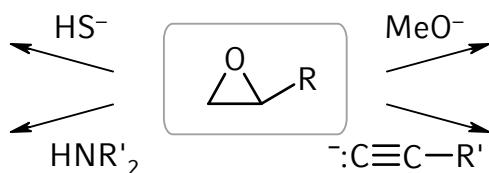
### 2.5.7 Reaktionen mit Hydrid-Donoren

- Alkylgruppen am Bor erhöhen aufgrund der Hyperkonjugation die Reduktionskraft
- Superhydrid aus  $Et_3B + LiH$



### 2.5.8 $S_N2$ -Reaktionen von Epoxiden

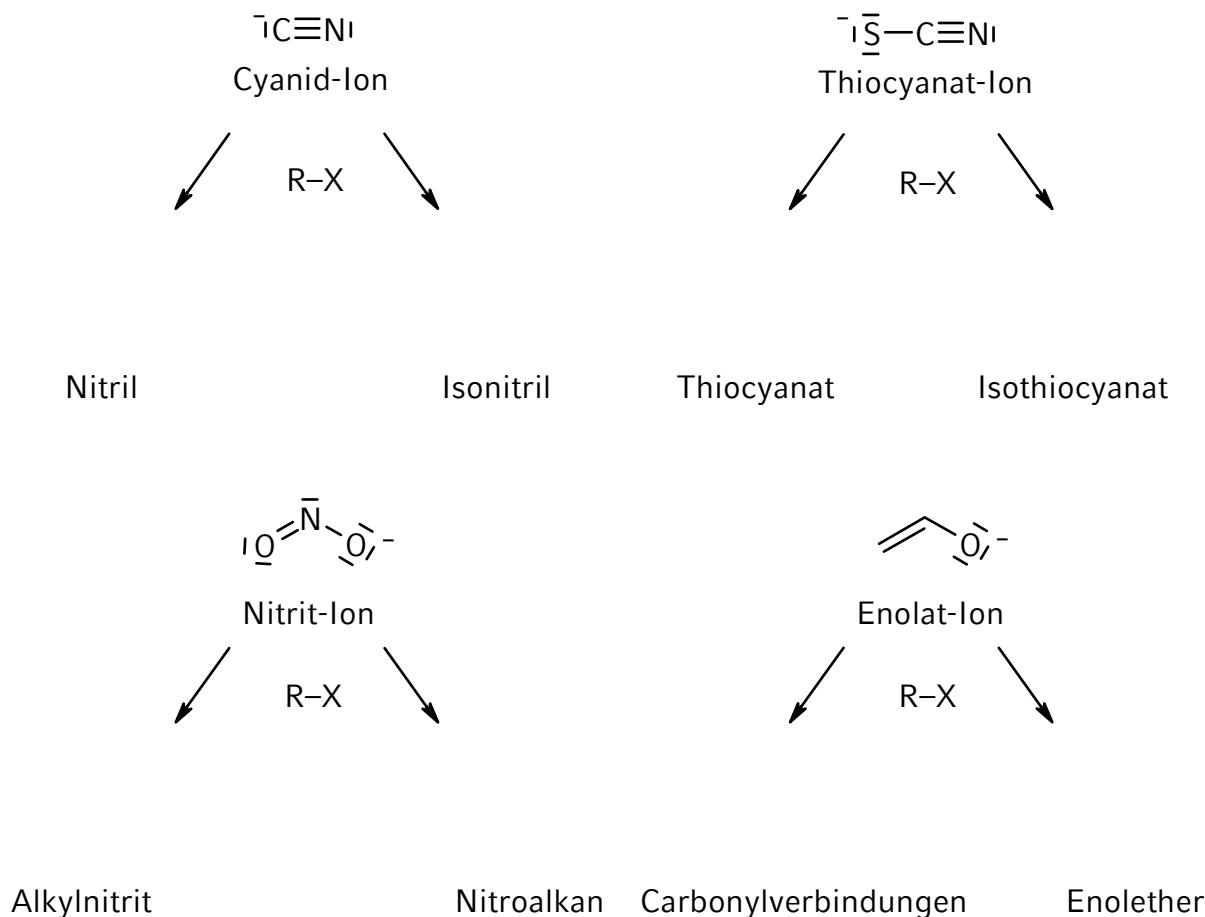
Die Aussage, dass  $RO^-$  eine schlechte Austrittsgruppe ist, gilt nicht, wenn dabei Ringspannung aufgegeben wird. Nucleophile Ringöffnungen haben daher große synthetische Bedeutung. Unter basischen Bedingungen wird das weniger substituierte Zentrum bevorzugt angegriffen.



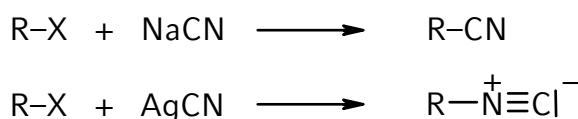
## 2.6 Ambidente Nucleophile

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  $\text{Ag}^+$  blockiert.

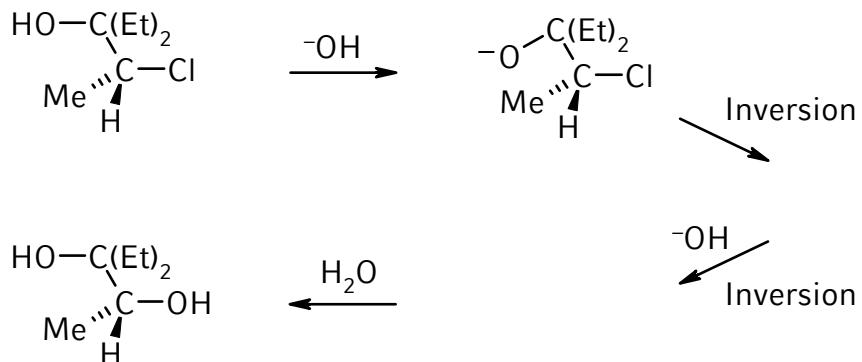
Manche Lehrbücher behaupten, dass mit  $\text{AgNO}_2$  mehr O-Angriff erhalten wird als mit  $\text{NaNO}_2$ , andere behaupten das Umgekehrte.

Fakt ist, dass die Selektivität beim Angriff auf  $\text{NO}_2^-$  schwer steuerbar und schwer vorhersagbar ist.

Zur Selektivität von Enolaten, siehe Kapitel zu Carbonylreaktionen.

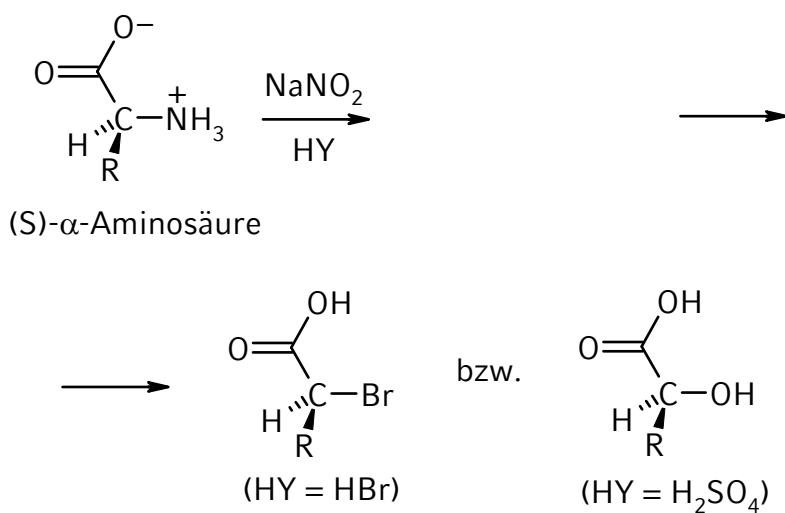
## 2.7 Nucleophile Substitution mit Retention

- **Nachbargruppen-Beteiligung**



### $S_N2$ -Reaktionen an enantiomerenreinen diazotierten $\alpha$ -Aminosäuren

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



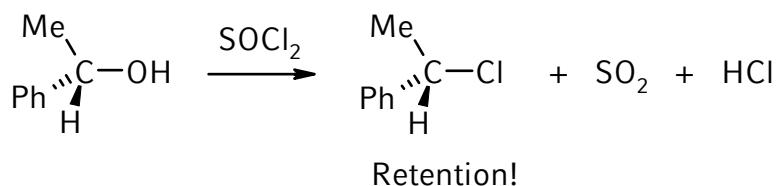
Allgemeines Schema:



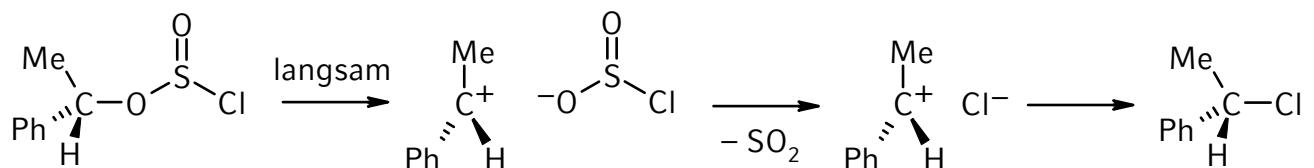
Nachbargruppenwirkung ist stark von der Nucleophilie von Z und der Ringgröße der Zwischenstufe abhängig. Voraussagen sind oft schwierig

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  $-\text{I}$ ),  $-\text{C}=\text{C}$ , -Aryl; d.h. alle Gruppierungen, die Sie zuvor als Nucleophile kennengelernt haben.

- **S<sub>Ni</sub>-Reaktion**



Unter milden Bedingungen ist Chlorosulfit als Zwischenstufe isolierbar. Beim Zerfall des Chlorosulfits entsteht ein Ionenpaar.  $\text{Cl}^-$  greift von der gleichen Seite an.



In Gegenwart von Pyridin: **Inversion!**

