

Grundreaktionen der Organischen Chemie

Dr. Holger Frauenrath

Freie Universität Berlin
Institut für Chemie
Takustraße 3
14195 Berlin

Oktober 2003

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	iv
Vorwort	v
1 Grundlagen	1
1.1 Klassifizierung organischer Reaktionen	2
1.1.1 Klassifizierung nach Reaktionstypen	2
1.1.2 Klassifizierung nach Zwischenstufen/Übergangszuständen	4
1.1.3 Klassifizierung nach Substraten	5
1.1.4 Klassifizierung nach synthestrategischer Aufgabe	5
1.2 Thermodynamik und Kinetik	6
1.2.1 Freie Enthalpie und chemisches Gleichgewicht	6
1.2.2 Reaktionsprofile organischer Reaktionen	7
1.2.3 Reaktivität und Selektivität	15
1.3 Grundbegriffe der Stereochemie	20
1.3.1 Statische Stereochemie: Stereoisomerie	20
1.3.2 Dynamische Stereochemie: Selektivität, Spezifität, Konvergenz	22
1.3.3 Exkurs: Zeichnen von Sechsringen.	23
1.4 Substituenteneffekte	24
1.5 Säuren und Basen	25

2	Substitutionsreaktionen an Aliphaten	27
2.1	Nucleophile Substitutionen (S_N)	28
2.1.1	Einleitung und Grundbegriffe	28
2.1.2	Reaktivität von Nucleophilen	28
2.1.3	Reaktivität von Abgangsgruppen	30
2.1.4	Mechanismen nucleophiler Substitutionen (S_N1 und S_N2)	31
2.1.4.1	S_N2 -Mechanismus	32
2.1.5	Stereochemie bei nucleophilen Substitutionen	35
2.1.6	Konkurrenz- und Nebenreaktionen	39
2.1.7	Synthetisch relevante nucleophile Substitutionsreaktionen	40
2.1.7.1	Halogen-Nucleophile	40
2.1.7.2	Sauerstoff- und Schwefel-Nucleophile	42
2.1.7.3	Stickstoff- und Phosphor-Nucleophile	46
2.1.7.4	Kohlenstoff-Nucleophile	48
2.1.7.5	Sonstige Nucleophile	49
2.2	Radikalische Substitutionen (S_R)	51
2.2.1	Einleitung und Grundbegriffe	51
2.2.2	Mechanismen radikalischer Substitutionen	54
2.2.3	Erzeugung von Radikalen unter milden Bedingungen	55
2.2.4	Regio- und Chemoselektivität	56
2.2.5	Synthetisch relevante radikalische Substitutionsreaktionen	59
2.2.5.1	Funktionalisierungen	59
2.2.5.2	Umfunktionalisierungen	64
2.2.5.3	Defunktionalisierungen	66
3	Additionsreaktionen	69
3.1	Elektrophile Additionen (A_E)	70
3.1.1	Einleitung und Grundbegriffe	70
3.1.2	<i>trans</i> -Additionen über kationische Zwischenstufen	71
3.1.2.1	Mechanismen elektrophiler <i>trans</i> -Additionen	71
3.1.2.2	Regioselektivität elektrophiler <i>trans</i> -Additionen (Markovnikov-Regel)	73
3.1.2.3	Stereoselektivität elektrophiler <i>trans</i> -Additionen	74

3.1.2.4 Synthetisch relevante elektrophile <i>trans</i> -Additionen	78
3.1.3 Elektrophile <i>cis</i> -Additionen mit konzertierten Mechanismen	82
3.1.3.1 Stereoselektivität bei elektrophilen <i>cis</i> -Additionen	82
3.1.3.2 Hydroborierungen	82
3.1.3.3 Katalytische <i>cis</i> -Dihydroxylierung	88
3.1.3.4 Epoxidierung	89
3.1.3.5 Katalytische Hydrierungen	91
3.2 Radikalische Additionen (A_R)	92
3.2.1 Mechanismus radikalischer Additionen	92
3.2.2 Regioselektivität radikalischer Additionen (anti-Markovnikov)	92
3.2.3 Stereoselektivität radikalischer Additionen	94
3.2.4 Beispiele für radikalische Additionen	94
3.3 Nucleophile Additionen	95
3.3.1 Mechanismus nucleophiler Additionen	95
3.3.2 Michael-Reaktionen	95
4 Eliminierungen	97
4.1 H,X-β-Eliminierungen	98
4.1.1 Einleitung und Grundbegriffe	98
4.1.2 Mechanismen von H,X-β-Eliminierungen	99
4.1.2.1 E ₁ -Mechanismus	99
4.1.2.2 E _{1,cb} -Mechanismus	101
4.1.2.3 E ₂ -Mechanismus	103
4.1.2.4 Vergleich der Mechanismen der H,X-Eliminierung	106
4.1.2.5 Pyrolytische H,X-β-Eliminierungen über zyklische Übergangszustände	107
4.1.3 Regioselektivität von Eliminierungen	108
4.1.4 Stereoselektivität von Eliminierungen	110
4.2 X,Y-β-Eliminierungen	112

Abkürzungsverzeichnis

Vorwort

Teil 1

Grundlagen

1.1 Klassifizierung organischer Reaktionen

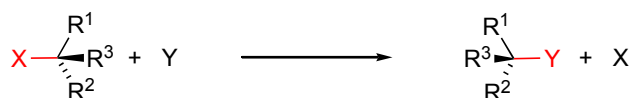
Eine Klassifizierung organischer Reaktionen kann nach unterschiedlichsten Aspekten erfolgen:

- nach dem **Reaktionstypus**, d. h. der Art der topologischen Veränderungen im Produkt gegenüber dem Substrat,
- nach der Art der **reaktiven Zwischenstufen** (oder Übergangszustände).
- nach der Struktur der **Substrate** und ihrer entscheidenden Funktionalität.
- nach der **synthesestrategischen Aufgabe** der Reaktion.

Die für diese Vorlesung gewählte Einteilung ist ein Gemisch aus den genannten Kategorisierungen. Es erfolgt eine grobe Einteilung sowohl nach Reaktionstypen (Substitution, Addition, Eliminierung) als auch nach Substraten (Aliphaten, Aromaten, Carbonylverbindungen). Eine weitere Unterteilung erfolgt dann nach der Art der reaktiven Zwischenstufen (oder Übergangszustände). *Jede* mögliche Einteilung ist willkürlich und führt zu Überschneidungen.

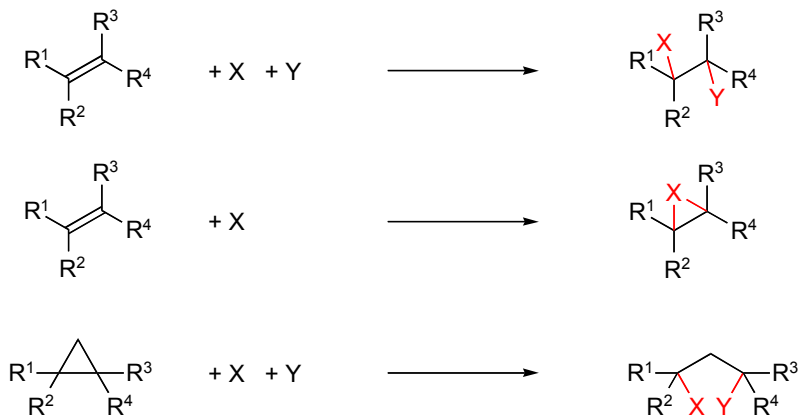
1.1.1 Klassifizierung nach Reaktionstypen

Substitutionsreaktionen (S). Substitutionsreaktionen sind Reaktionen, bei denen ein Molekülfragment X durch ein anderes Molekülfragment Y ausgetauscht wird. Dabei wird (synchron oder nacheinander in austauschbarer Reihenfolge) eine chemische Bindung zwischen dem Substratrest und X gebrochen und eine neue Bindung zwischen Y und dem Substratrest geknüpft. Im Edukt hat sich im Vergleich zum Produkt die Hybridisierung nicht geändert. Die Umkehrung einer Substitutionsreaktion ist wiederum eine Substitutionsreaktion.

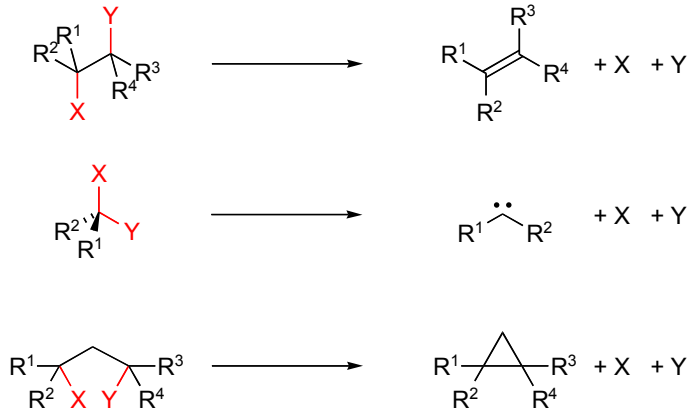


Additionsreaktionen (A). Additionsreaktionen sind Reaktionen, bei denen zum Substrat zwei Molekülteile X und Y hinzugefügt werden. Bei geeigneter Struktur des Fragments X kann auch die Addition nur dieses Fragments an zwei benachbarte Zentren im Substrat erfolgen. Im Unterschied zu Substitutionsreaktionen, wo eine Bindung durch eine andere ersetzt wird, werden hier in beiden Fällen zwei neue Bindungen geknüpft. Das Substrat muss dazu die Möglichkeit bieten. Additionsreaktionen finden deswegen üblicherweise an Olefinen oder Acetylenen statt, wobei sich die Hybridisierung ändert. Sie sollten aber

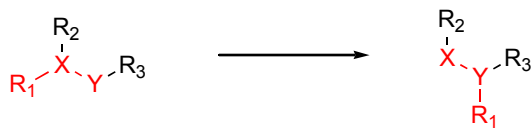
auch an cyclischen Verbindungen unter Ringöffnung möglich sein. Die addierten Molekülteile X und Y können im einfachsten Fall aus einer Verbindung X-Y stammen. Sie können aber auch nur Molekülteile einer komplizierteren Verbindung sein, oder gar aus unterschiedlichen Reagenzien stammen.



Eliminierungen (E). Eliminierungsreaktionen sind die Umkehrung von Additionsreaktionen. Es werden also aus einem Molekül zwei Molekülfragmente X und Y entfernt. Üblicherweise stehen die beiden Fragmente vicinal zueinander, und die beiden frei werdenden Valenzen werden durch Ausbildung einer Doppelbindung gesättigt. Solche sogenannten β -Eliminierungen sind bei weitem am häufigsten. Es sind aber auch α -Eliminierungen bekannt, bei denen beide Fragmente geminal am gleichen Kohlenstoffatom sitzen, wobei Carbene erzeugt werden, sowie seltener γ -Eliminierungen unter Ringschluss.



Umlagerungsreaktionen (R). Bei Umlagerungsreaktionen ("rearrangements") werden im Unterschied zu allen anderen Reaktionstypen weder Molekülfragmente hinzugefügt noch entfernt. Es findet lediglich eine Änderung der **Konnektivität** der Atome im Produkt im Vergleich zum Substrat statt. Damit verbunden *kann* auch eine Änderung der Hybridisierung stattfinden. Sehr oft finden Umlagerungen zusammen mit anderen Reaktionen statt, die die eigentliche Umlagerung einleiten oder abschließen.



Redoxreaktionen. Redoxreaktionen in der Organischen Chemie sind am schwierigsten zu systematisieren. In aller Regel ändert sich die Oxidationsstufe eines Kohlenstoffatoms, seltener eines Heteroatoms. Damit verbunden ist in jedem Fall eine Umwandlung von funktionellen Gruppen (Olefine in Alkane, Alkohole in Carbonylverbindungen etc.), oft einhergehend mit einer Änderung der Hybridisierung. Mechanistisch aber sind sehr viele Redoxreaktionen, bei den nicht direkt Elektronen übertragen werden, Substitutions- bzw. Additionsreaktionen an Aliphaten, Olefinen, Carbonylverbindungen oder Aromaten und werden deswegen in den jeweiligen Abschnitten besprochen.

1.1.2 Klassifizierung nach Zwischenstufen/Übergangszuständen

Reaktionen eines bestimmten Reaktionstypus' können über unterschiedliche Reaktionswege ablaufen. Der wesentliche Unterschied besteht in der Natur der beteiligten reaktiven Zwischenstufen oder Übergangszustände. Man unterscheidet folgende Fälle.

Polare Mechanismen (N oder E). Reaktionswege, die über echte kationische, anionische oder zwitterionische Zwischenstufen oder auch über Übergangszustände mit starken Partiaalladungen verlaufen, werden als polare Mechanismen bezeichnet. Man unterscheidet ferner nucleophile Mechanismen (**N**) und elektrophile Mechanismen (**E**) je nach der Natur der verwendeten Reagenzien. Charakteristische Merkmale sind

- Elektrophile (Elektronenpaar-Akzeptoren, Lewis-Säuren) oder Nucleophile (Elektronenpaar-Donoren, Lewis-Basen) als Reagenzien oder Katalysatoren,
- polare Solventien, die die geladenen Zwischenstufen oder Übergangszustände stabilisieren.

Radikalmechanismen (R). Dies sind Reaktionswege, die über radikalische Zwischenstufen mit ungepaarten Elektronen verlaufen. Typisch sind

- Reaktionen in der Hitze, unter Bestrahlung oder Verwendung von Radikalstartern,
- unpolare Solventien, um polare Zwischenstufen oder Übergangszustände zu destabilisieren.

Orbitalsymmetrie-kontrollierte Mechanismen. Schließlich gibt es Reaktionen, die ohne erkennbare Zwischenstufe und (mehr oder weniger) ohne Auftreten von Partiaalladungen oder ungepaarten Elektronen ablaufen. Da solche Reaktionen nur unter bestimmten Anforderungen an die beteiligten Molekülorbitale stattfinden, nennt man sie "Orbitalsymmetrie-kontrolliert". Merkmale sind:

- "konzertierte" Reaktionen, d. h. einstufige, aber unter Umständen "komplexe" Reaktionen unter Umbildung mehrerer Bindungen zugleich,
- Auftreten zyklischer, "quasi-aromatischer" Übergangszustände, unter Beteiligung von sechs (oder einer anderen der Hückel-Regel folgenden Anzahl) Valenzelektronen.

1.1.3 Klassifizierung nach Substraten

Unterschiedliche Stoffklassen können unterschiedliche Reaktionen eingehen. Einige der oben genannten Reaktionstypen setzen notwendigerweise bestimmte Funktionalitäten im Edukt voraus. Oft verlaufen gleiche Reaktionstypen bei unterschiedlichen Substraten mechanistisch gesehen völlig verschieden ab. Genau deswegen werden zum Beispiel in dieser Vorlesung Substitutionsreaktionen an Aliphaten, Aromaten bzw. Carbonylverbindungen, oder auch Additionsreaktionen an Olefine bzw. Carbonylverbindungen getrennt voneinander behandelt.

1.1.4 Klassifizierung nach synthesestrategischer Aufgabe

In komplexen, vielstufigen Synthesen ist es oft entscheidend, genau den Zeitpunkt für das Auftreten einer funktionellen Gruppe zu entscheiden. In diesem Zusammenhang unterscheidet man Reaktion als

Funktionalisierungen. Einführung neuer funktioneller Gruppen (anstelle von Wasserstoff-Atomen), z. B. durch Substitutions-Reaktionen oder Oxidationen.

Umfunktionalisierungen. Umwandlung einer Art Funktionalität in eine andere, z.B. durch Substitutions-, Additions-, Eliminierungs- oder Redoxreaktionen. Weitaus die meisten organischen Reaktionen sind Umfunktionalisierungen. Oft werden durch solche Reaktionen sogenannte Schutzgruppen eingeführt, deren Aufgabe es ist eine bestimmte Funktionalität zu blockieren, um danach selektiv eine andere zur Reaktion zu bringen. Nach dieser Reaktion wird die Schutzgruppe wieder entfernt. Alle drei Reaktionsschritte sind Umfunktionalisierungen.

Defunktionalisierungen. Entfernung einer funktionellen Gruppe (Ersatz durch Wasserstoff-Atome), z. B. durch Substitutions-, oder Additions-Reaktionen sowie durch Reduktionen.

1.2 Thermodynamik und Kinetik

1.2.1 Freie Enthalpie und chemisches Gleichgewicht

Freie Enthalpie. Ob eine Reaktion abläuft oder nicht, wird durch ihre freie Enthalpie ΔG_R bestimmt. Exergonische Reaktionen ($\Delta G_R < 0$) laufen ab, endergonische Reaktionen ($\Delta G_R > 0$) nicht. Die freie Enthalpie ΔG_R einer Reaktion setzt sich nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung aus einem Enthalpie- und einem Entropiebeitrag zusammen:

$$\Delta G_R = \Delta H_R - T \cdot \Delta S_R$$

- Die Reaktionsenthalpie ΔH_R ist ein grobes Maß für die Summe der Energieänderungen, die sich durch das Brechen und Schließen von Bindungen bei der Reaktion ergeben.
- Ein grobes Maß für die Reaktionsentropie ΔS_R ist die Änderung der Teilchenzahl. Eine Zunahme der Teilchenzahl ist entropisch günstig (endotrop, $\Delta S_R > 0$) und *vice versa*. Ferner ist das Auftreten von zyklischen Verbindungen üblicherweise entropisch ungünstig (exotrop, $\Delta S_R < 0$).
- Eine weitere Schlussfolgerung aus der Gibbs-Helmholtz-Gleichung ist die Tatsache, dass man die Lage des Gleichgewichts einer Reaktion mit der Temperatur verändern kann. Ist die Reaktion exotrop ($\Delta S_R < 0$), so kann man bei höherer Temperatur die Reaktion hin zum ungünstigeren Produkt verschieben.

Chemisches Gleichgewicht. Die freie Enthalpie einer Reaktion steht in direktem Zusammenhang mit der Gleichgewichtskonstante K der betreffenden Reaktion:

$$\Delta G_R = -RT \ln K$$

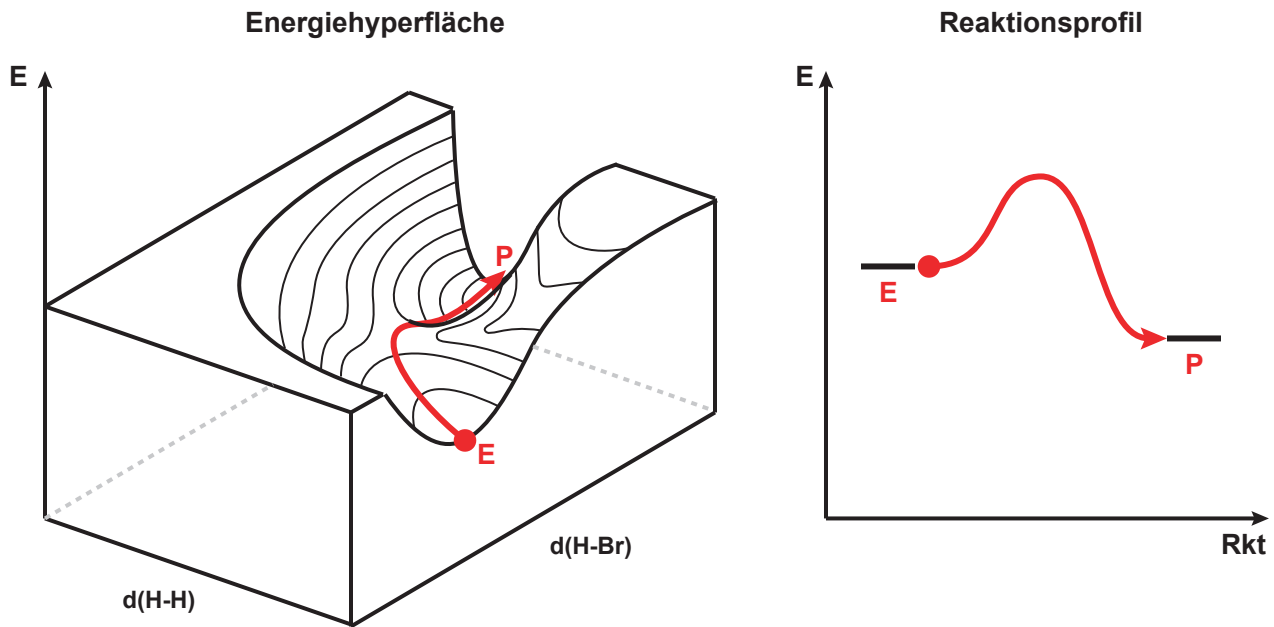
Diese Gleichung besagt, dass je größer die Abnahme der freien Enthalpie bei der Reaktion ist (also $\Delta G_R < 0$), umso mehr liegt das Gleichgewicht auf der Seite der Produkte ($K > 1$). Dabei sinkt wegen des logarithmischen Zusammenhangs mit zunehmend negativem ΔG_R der Anteil der Edukte schnell auf vernachlässigbare Konzentrationen ab.

$\frac{\Delta G_R}{\text{kJ mol}^{-1}}$	0	-10	-20	-30	-40
K	1	$\approx 6 \cdot 10^1$	$\approx 3 \cdot 10^3$	$\approx 2 \cdot 10^5$	$\approx 1 \cdot 10^7$

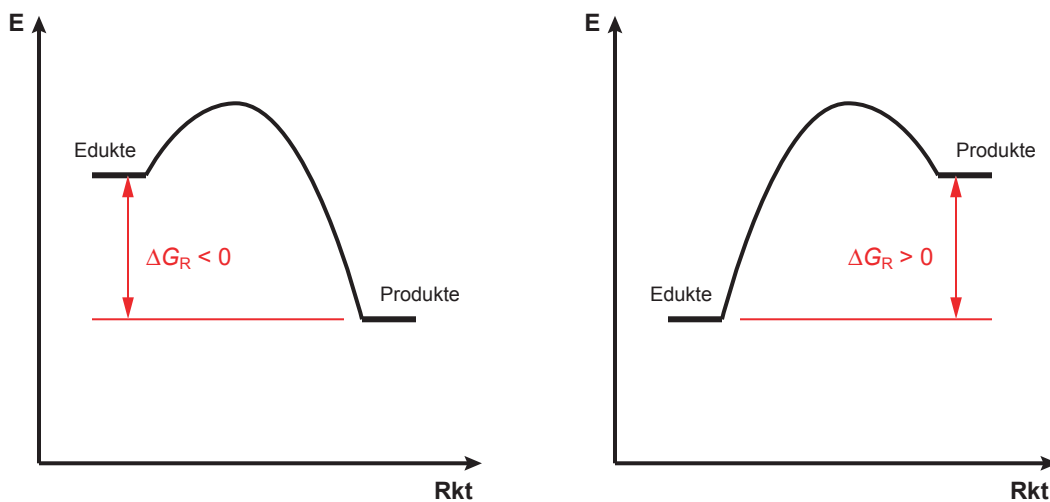
Merksatz: Bei Raumtemperatur nimmt pro 10 kJ mol^{-1} Gewinn an freier Enthalpie die Gleichgewichtskonstante um fast zwei Größenordnungen zu.

1.2.2 Reaktionsprofile organischer Reaktionen

Energiehyperflächen und Reaktionsprofile. Den energetischen Verlauf chemischer Reaktionen kann man in Form von Reaktionsprofilen verdeutlichen. Dabei ist die Abszisse eine "Reaktionskoordinate", die den Fortschritt der Reaktion anzeigt. Dies ist *keine Zeitkoordinate*. Vielmehr ist die Reaktionskoordinate ein Weg durch ein "Tal" in der multidimensionalen "Energiehyperfläche" einer Reaktion, die eine Darstellung der Abhängigkeit der Energie des Systems von *allen* sich ändernden Bindungslängen und Bindungswinkeln ist. Das zweidimensionale Reaktionsprofil ist die Energieänderung des Systems *entlang dieses Wegs*.

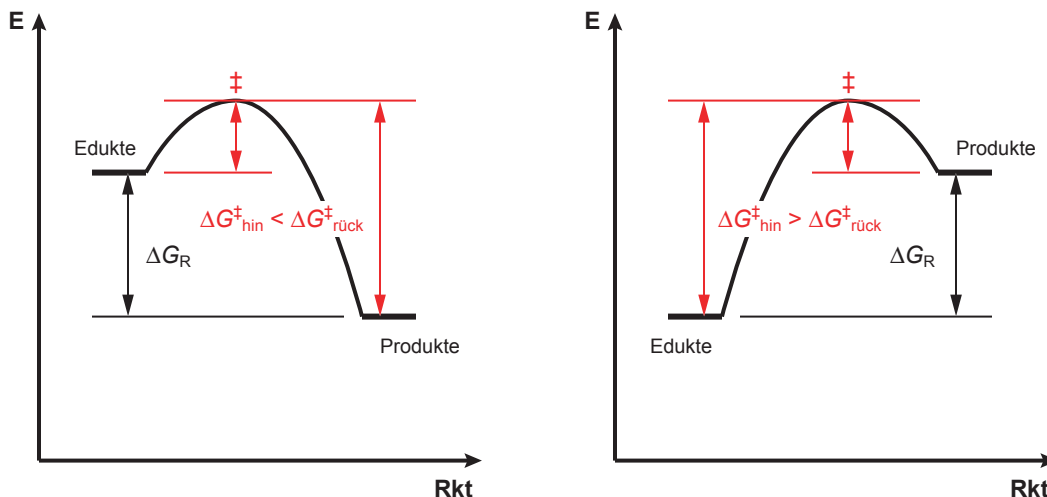


Die Ordinate dagegen ist eine eindeutig definierte thermodynamische Größe, die die Energie des *gesamten* Systems beschreibt, wie zum Beispiel die freie Enthalpie ΔG . Die Differenz der Niveaus der Edukte und der Produkte gibt also die freie Enthalpie ΔG_R der Reaktion an. Liegen die Produkte unterhalb der Edukte, so ist die Reaktion exergonisch, liegen sie darüber, ist sie endergonisch.



Übergangszustände. Einschrittige Reaktionen (Elementarreaktionen und konzertierte komplexe Reaktionen) sind dadurch gekennzeichnet, dass in ihrem Reaktionsprofil zwischen Edukten und Produkten zwar ein energetisches Maximum, aber kein weiteres, lokales energetisches Minimum auftritt. Praktisch bedeutet das, dass die Reaktion an keinem Punkt der Reaktionskoordinate “stehenbleiben” kann. Es gibt keine isolierbare Zwischenstufe.

Merksatz: Das energetische Maximum, das während der Reaktion durchlaufen wird, ist als der sogenannte Übergangszustand definiert, üblicherweise gekennzeichnet mit \ddagger .



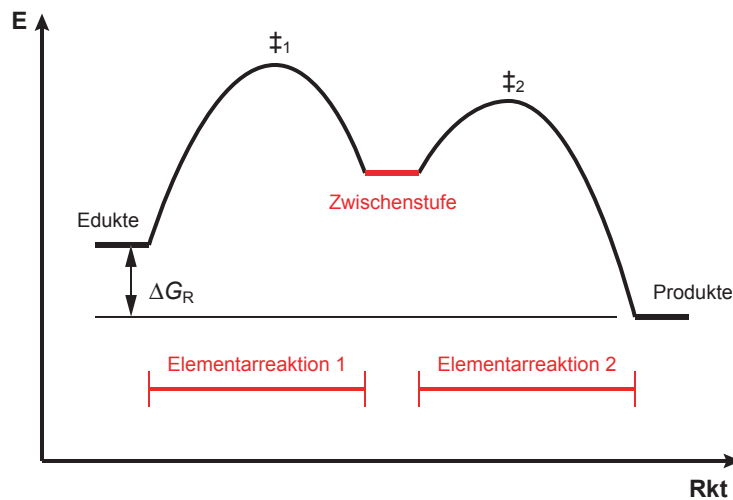
Ein Übergangszustand ist nur eine kurzlebige Momentaufnahme im Reaktionsweg, mit der Lebensdauer von einer Molekülschwingung. Er ist von großer Bedeutung für die Kinetik einer Reaktion. Denn die Energiedifferenz zwischen Übergangszustand und Edukten ist die **Aktivierungsenergie** E_A oder auch “freie Aktivierungsenthalpie” ΔG^\ddagger der Reaktion (beide Größen ergeben sich aus unterschiedlichen Theorien, werden aber im folgenden vereinfacht äquivalent verwendet). Nach der Arrheniusgleichung besteht folgender Zusammenhang zwischen der Aktivierungsenergie und der Reaktionsgeschwindigkeit, bzw. genauer der Geschwindigkeitskonstanten k im Geschwindigkeitsgesetz einer Reaktion:

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{RT}}$$

Die Aktivierungsenergie ist also im Gegensatz zur freien Reaktionsenthalpie keine *thermodynamische*, sondern eine *kinetische* Größe, die die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt. Sie ist die energetische Hürde, die alle Moleküle nehmen müssen. Da der Übergangszustand für Hin- und Rückreaktion derselbe ist, unterscheiden sich die Aktivierungsenergien von Hin- und Rückreaktion (und zwar um den Betrag der freien Reaktionsenthalpie), mit den entsprechenden Folgen für die Geschwindigkeiten von Hin- und Rückreaktion. Da aufgrund der Boltzmann-Verteilung der Molekülenergie bei jeder Temperatur ein gewisser Teil der Moleküle die notwendige Energie besitzt, läuft die Reaktion in jedem Fall ab, nur unter Umständen unmessbar langsam. In jedem Fall aber erhöht eine Temperaturerhöhung diesen Anteil und damit die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch.

Merksatz: Als Faustregel gilt, dass bei einer *typischen* organischen Reaktion eine Temperaturerhöhung um 10°C etwa zu einer Verdoppelung der Reaktionsgeschwindigkeit führt.

Zwischenstufen. Mehrschrittige Reaktionen zeichnen sich durch ein weiteres lokales Minimum (oder mehrere Minima) im Reaktionsprofil aus. Hier könnte die Reaktion im Prinzip “stehenbleiben”.



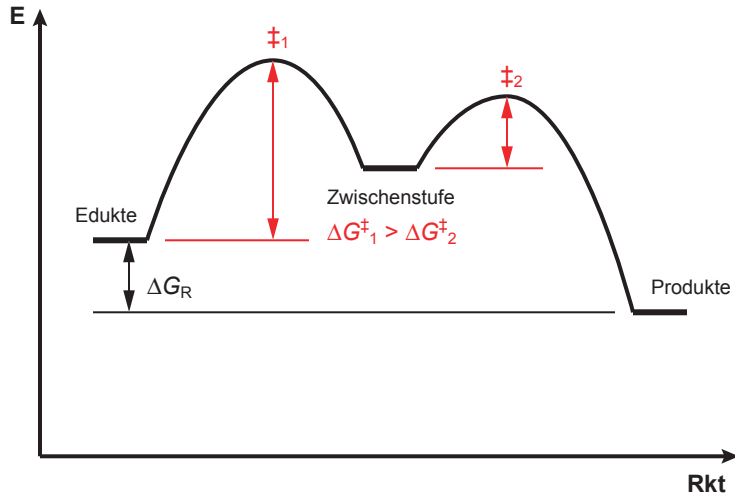
Merksatz: Energetische Minima, die während der Reaktion durchlaufen werden, kennzeichnen das Vorliegen echter, unter Umständen isolierbarer Zwischenstufen (Intermediate).

Elementarreaktionen. Die einzelnen Reaktionsschritte von Minimum zu Minimum werden als Elementarreaktionen bezeichnet. Elementarreaktionen sind also per Definition einstufig, ohne weiteres lokales energetisches Minimum, ohne eine weitere Zwischenstufe im Reaktionsprofil.

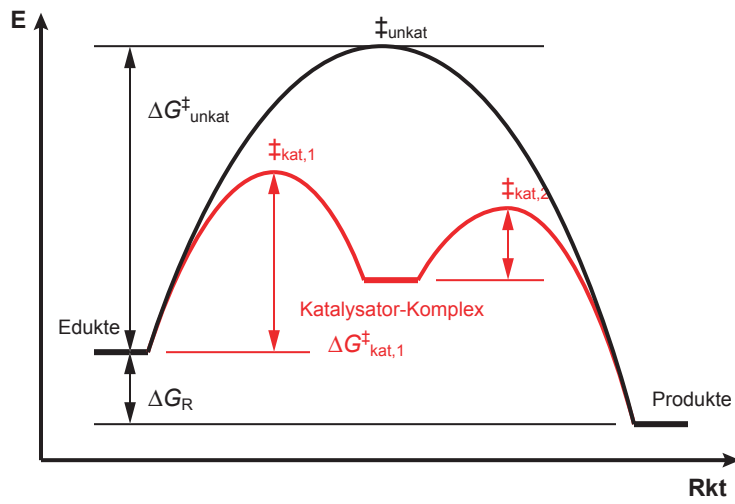
Was ist ein Mechanismus? Mit einem Mechanismus meint man eine Abfolge von Elementarreaktionen, also einstufigen, einfachen Reaktionen zwischen Edukten, Zwischenstufen und Produkten. Zur genauen Beschreibung eines Mechanismus gehört die Kenntnis aller Zwischenstufen sowie eine gute Vorstellung von den Übergangszuständen, vom energetischen Verlauf der Reaktion und vom Einfluss diverser Reaktionsparameter wie Temperatur, Lösungsmittel.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Natürlich gilt für jede Elementarreaktion einer mehrschrittigen Reaktion das, was für einschrittige Reaktionen gesagt wurde. Sie führt über einen Übergangszustand mit einer bestimmten Aktivierungsenergie. Der langsamste, oder “geschwindigkeitsbestimmende” Schritt ist die Elementarreaktion mit der größten Aktivierungsenergie. Diese Aktivierungsenergie ist der “Flaschenhals” der Reaktion, die größte energetische Hürde, die alle Moleküle nehmen müssen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist für Hin- und Rückreaktion verschieden.

Merksatz: Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Elementarreaktion, die am langsamsten abläuft, weil sie die größte Aktivierungsenergie E_A aufweist.

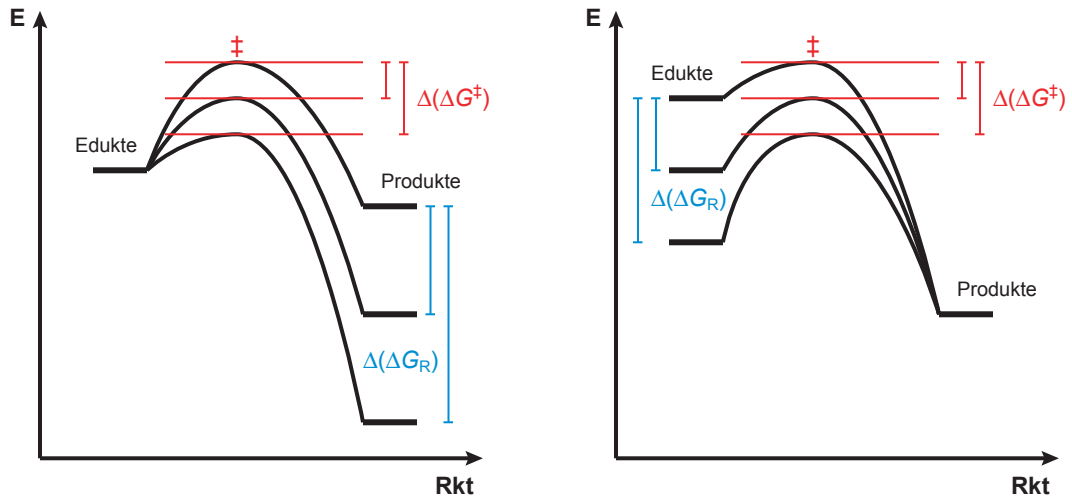


Katalyse. Die beschleunigende Wirkung von Katalysatoren besteht darin, einen neuen, energetisch weniger aufwändigen Reaktionsweg zu eröffnen, zumeist über neue, energieärmere Zwischenstufen. Dagegen ändert sich nichts an der freien Reaktionsenthalpie und somit auch nicht am chemischen Gleichgewicht.



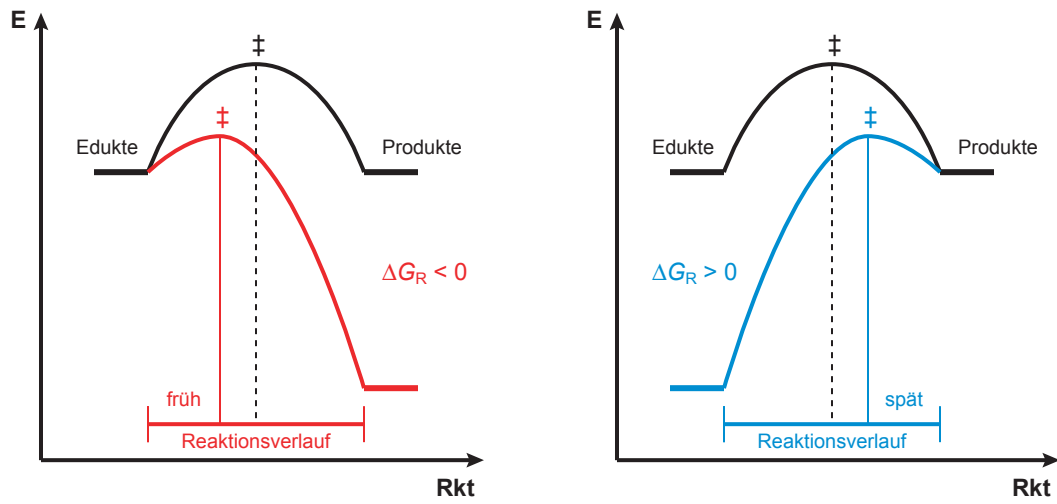
Polanyi-Prinzip und Hammond-Postulat. Für einstufige Reaktionen nach vergleichbaren Mechanismen gilt das Polanyi-Prinzip (oder Bell-Evans-Polanyi-Prinzip):

Merksatz: Nach dem Polanyi-Prinzip verhalten sich die Differenzen der Aktivierungsenergien einstufiger, vergleichbarer Reaktionen proportional zu den Differenzen ihrer freien Reaktionsenthalpien.

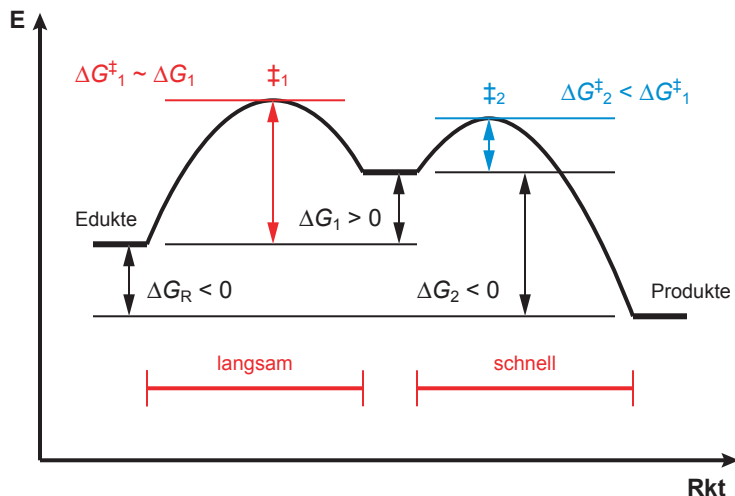


Das Hammond-Postulat trifft eine Aussage bezüglich der Geometrie (des "Aussehens") von Übergangszuständen:

Merksatz: Nach dem Hammond-Postulat sind energetisch näher stehende Zustände auch geometrisch ähnlicher.



Die Bedeutung des Hammond-Postulats für die Kinetik ergibt sich *zusammen* mit dem Polanyi-Prinzip. Bei *exergonischen* Reaktionen ist nämlich der Übergangszustand energetisch näher den Edukten und deswegen auch in seiner Geometrie ähnlicher den Edukten. Man spricht von einem frühen (“eduktähnlichen”) Übergangszustand. Umgekehrt ist bei *endergonischen* Reaktionen der Übergangszustand energetisch und geometrisch den Produkten ähnlicher, weswegen man von einem späten (“produktähnlichen”) Übergangszustand spricht.



Eine typische, mehrschrittige organische Reaktion verläuft insgesamt exergonisch, aber über eine **reaktive Zwischenstufe**, die energetisch höher liegt als die Edukte (siehe obige Abbildung). Das erlaubt folgende Aussagen:

- Der erste Schritt der Reaktion, die endergonische Bildung der reaktiven Zwischenstufe, ist üblicherweise der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (Polanyi).
- Der zugehörige Übergangszustand ist der Zwischenstufe ähnlicher als dem Edukt (Hammond). Die Zwischenstufe ist also ein gutes Modell für den Übergangszustand des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts.

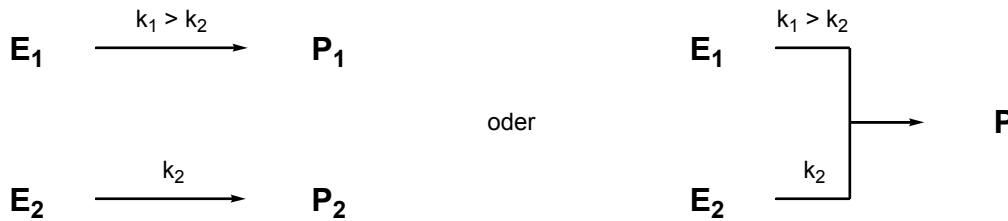
Daraus ergibt sich unter anderem, dass die Aktivierungsenergie des langsamsten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritts bei einer Stabilisierung der Zwischenstufe ebenfalls abgesenkt und die Reaktion somit insgesamt beschleunigt wird.

Merksatz: Bei mehrschrittigen Reaktionen ist diejenige kinetisch die günstigste, die über die am besten stabilisierte Zwischenstufe verläuft.

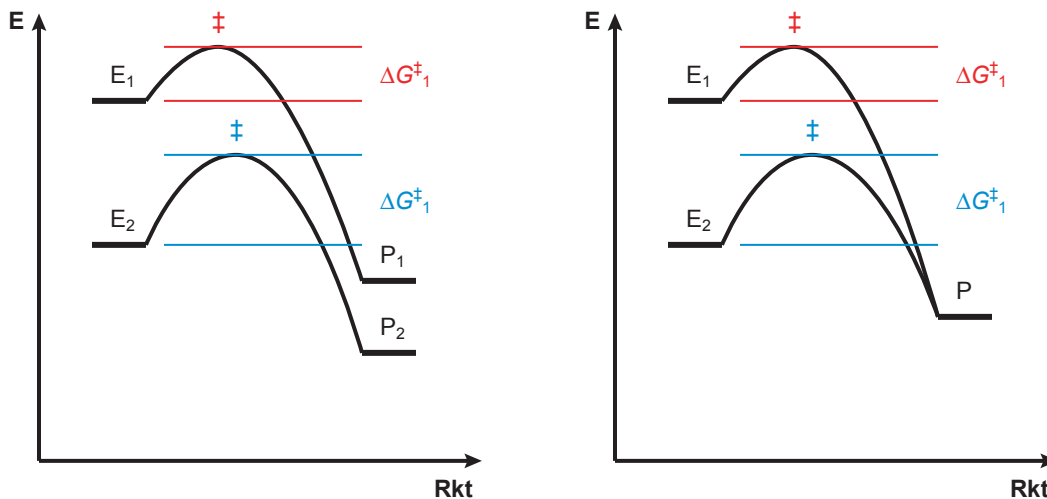
1.2.3 Reaktivität und Selektivität

Reaktivität. Reaktivität ist ein *reaktionskinetischer* Begriff, der eine Aussage zur relativen Reaktionsgeschwindigkeit von zwei Substraten trifft.

Merksatz: Von zwei möglichen Substraten für eine Reaktion oder ein Paar von ähnlichen Reaktionen ist dasjenige reaktiver, das mit einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit, also kinetisch bevorzugt zum Produkt umgesetzt wird.

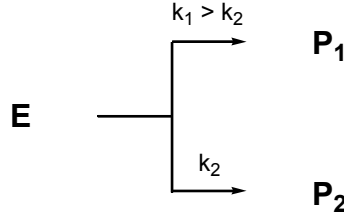


Im Falle eines energetisch höher liegenden Edukts ist die Aktivierungsenergie der Reaktion kleiner (Polanyi-Prinzip). Das energetisch höher liegende Substrat reagiert somit schneller und kinetisch bevorzugt zum Produkt, es ist also reaktiver. Reaktivität ist also nur ein anderer Ausdruck für geringere thermodynamische Stabilität der Substrate (Edukt und Reagenzien).



Selektivität. Unter der “Selektivität einer Reaktion” versteht man folgenden Sachverhalt:

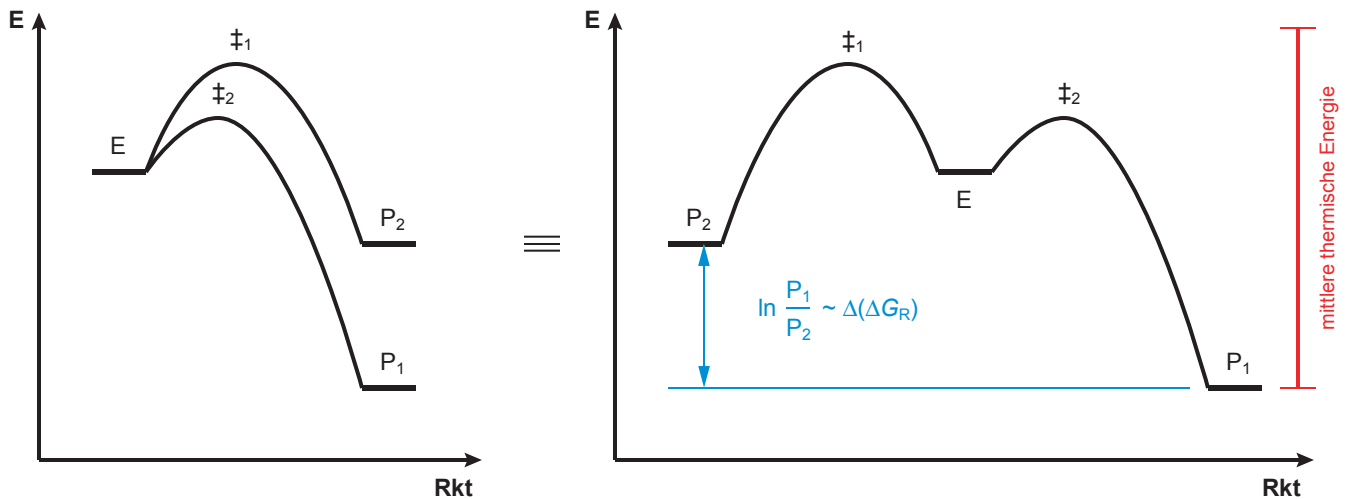
Merksatz: Eine Reaktion verläuft selektiv, wenn aus einem Edukt von zwei möglichen Produkten eines bevorzugt oder ausschließlich entsteht.



Damit ist zunächst keine Aussage darüber verbunden, wie diese Bevorzugung erreicht wird bzw. um was für eine Art Selektivität es sich handelt. Man unterscheidet folgende Szenarien.

Thermodynamische Kontrolle (der Selektivität). Wenn die mittlere thermische Energie der Moleküle ist groß genug ist, dass *im Zeitrahmen des Experiments* alle Reaktionsschritte reversibel sind, also die Aktivierungsenergien *aller* Hin- und Rückreaktionen klein genug sind, dann stehen alle Edukt, Produkte und Zwischenstufen miteinander im thermodynamischen Gleichgewicht.

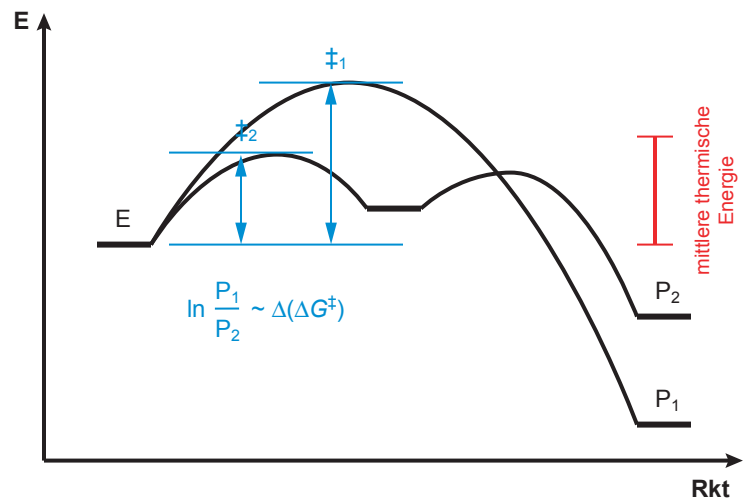
Merksatz: Unter thermodynamischer Kontrolle werden bei zwei möglichen Produkten selektiv dasjenige gebildet, das thermodynamisch bevorzugt ist, d. h. das stabiler ist und deswegen durch die stärker exergonische Reaktion entsteht. Die Produkte werden in ihren Gleichgewichtskonzentrationen gebildet, die sich aus der Differenz ihrer freien Bildungsenthalpie ergeben.



Die Selektivität einer Reaktion unter thermodynamischer Kontrolle ergibt sich dementsprechend in diesem Fall *ausschließlich* aus der unterschiedlichen freien Enthalpie der Produkte, und vollkommen unabhängig von den Aktivierungsenergien der einzelnen Reaktionsschritte. Die Selektivität lässt sich folglich über die Temperatur steuern und gegebenenfalls sogar umkehren.

Kinetische Kontrolle (der Selektivität). Wenn die mittlere thermische Energie der Moleküle so klein ist, dass die Rückreaktionen beliebig langsam, die Reaktionen also praktisch *im Zeitrahmen des Experiments irreversibel* sind, dann entsteht das Produkt bevorzugt, das am *schnellsten* gebildet wird.

Merksatz: Unter kinetischer Kontrolle wird bei zwei möglichen Produkten dasjenige selektiv gebildet, das kinetisch bevorzugt ist, d. h. das schneller über den Reaktionsweg mit der geringeren Aktivierungsenergie entsteht.



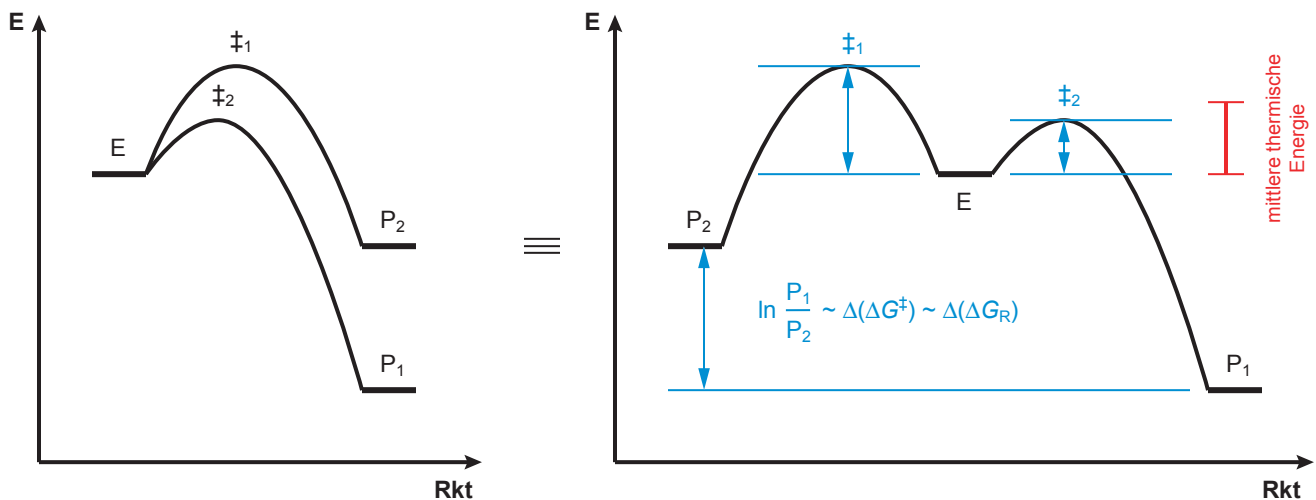
Die Selektivität einer solchen Reaktion ergibt sich also ausschließlich aus den Aktivierungsenergien der beiden Reaktionswege, und damit im Prinzip vollkommen unabhängig von der thermodynamischen Stabilität der Produkte. Kinetische Kontrolle ist vor allem deswegen von Bedeutung, weil sie eine Möglichkeit eröffnet,

zum thermodynamisch *instabileren* Produkt zu gelangen, nämlich dann wenn die beiden Reaktionswege mechanistisch verschieden sind und derjenige zum weniger stabilen Produkt die geringere Aktivierungsenergie aufweist (siehe Abbildung).

Niedrige Temperaturen erhöhen das Ausmaß der Selektivität, da der Reaktionsweg mit der höheren Aktivierungsenergie stärker benachteiligt wird. Zusätzliche Steuerungsmöglichkeiten bieten Auxiliare oder Katalysatoren, die durch Einführung neuer Zwischenstufen die Aktivierungsenergie für einen Reaktionsweg stärker absenken als für einen anderen.

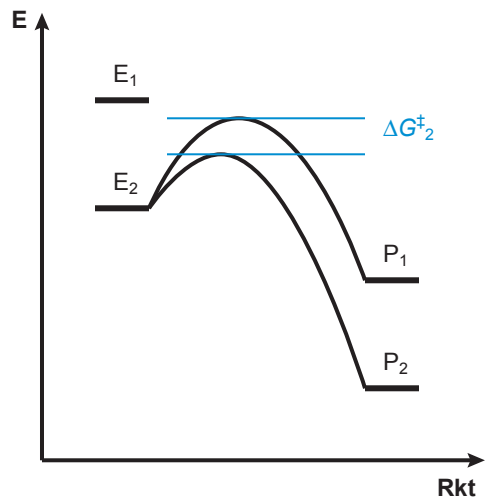
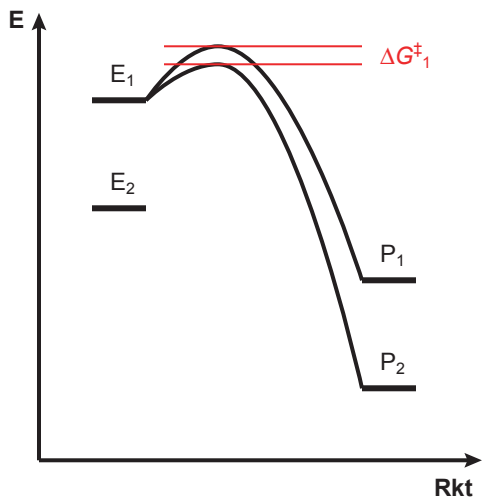
“Product Development Control” (der Selektivität). Kinetische und thermodynamische Kontrolle sind keine komplementären Begriffe. Kinetische Kontrolle wird zwar praktisch oft genutzt, um selektiv zum thermodynamisch weniger stabilen Produkt zu gelangen (was unter thermodynamischer Kontrolle nicht möglich ist). Aber man kann auch unter kinetischer Kontrolle zum thermodynamischen Produkt gelangen. Bei einstufigen Reaktionen nach vergleichbaren Mechanismen ist dies sogar *zwingend* der Fall (Polanyi-Prinzip).

Merksatz: Product Development Control ist definiert als der Spezialfall der kinetischen Kontrolle, bei der unter kinetischen Bedingungen in einer einstufigen Reaktion das thermodynamische Produkt erhalten wird.



Verhältnis von Reaktivität und Selektivität. Wenn unterschiedliche Edukte mit unterschiedlicher Stabilität (d. h. Reaktivität) vorliegen, dann unterscheidet sich auch die Selektivität, mit der diese zu unterschiedlichen Produkten reagieren. Aus Polanyi-Prinzip und Hammond-Postulat ergibt sich, dass die Unterschiede der Aktivierungsenergien, die die stark exergonischen Reaktionen des reaktiveren Substrates haben, kleiner sind als die der weniger exergonischen Reaktionen des weniger stabilen Substrats. Unter kinetischer Kontrolle sind also die Reaktionen des reaktiveren Substrats weniger selektiv als die des stabileren Substrats.

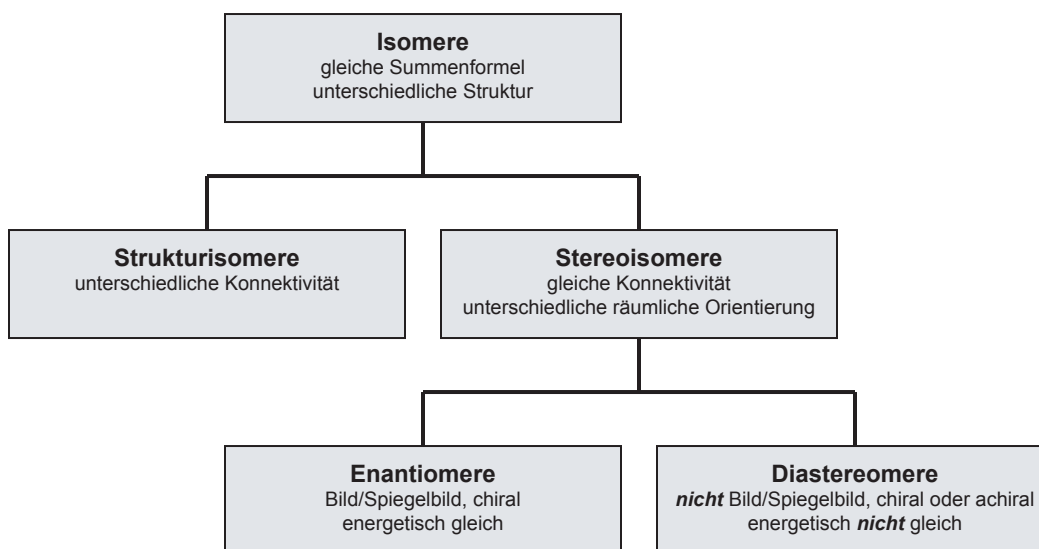
Merksatz: Bei Reaktionen unter kinetischer Kontrolle sind Reaktivität und Selektivität reziprok zueinander. Reaktivere Substrate ergeben weniger selektive Reaktionen und *vice versa*.



1.3 Grundbegriffe der Stereochemie

1.3.1 Statische Stereochemie: Stereoisomerie

Isomeriearten. Isomere sind Substanzen mit derselben Summenformel, aber unterschiedlicher Struktur. Man unterscheidet Strukturisomere (auch Konstitutionsisomere) mit unterschiedlicher Konnektivität und Stereoisomere mit gleicher Konnektivität, aber unterschiedlicher räumlicher Orientierung von Atomen und Gruppen. Letztere werden weiter unterteilt in Enantiomere (Bild/Spiegelbild) und Diastereomere (nicht Bild/Spiegelbild). Die Isomeriearten und ihre Definitionen werden als bekannt vorausgesetzt und an dieser Stelle nicht weiter vertieft.

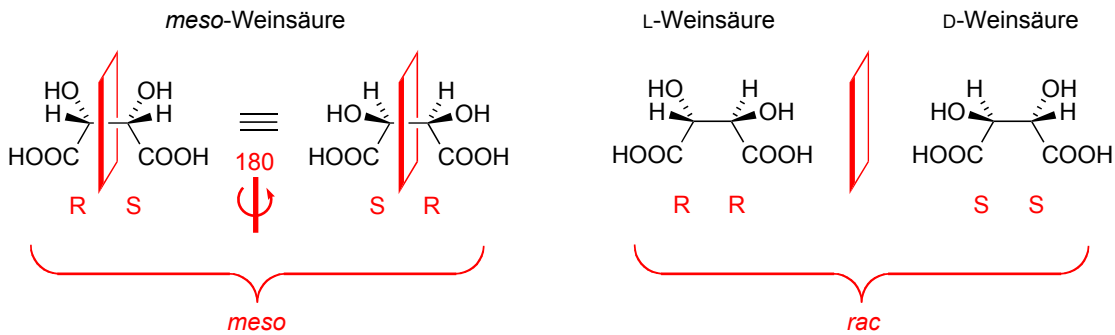


Enantiomere und Diastereomere. Enantiomere sind in jedem Fall *chiral*, d. h. sie enthalten mindestens ein Chiralitätselement (im Rahmen der Vorlesung kommen nur Stereozentren vor, also Kohlenstoffatome mit vier verschiedenen Substituenten) und *keine Spiegelebene oder Drehspiegelachse*. Diastereomere hingegen können chiral sein, müssen es aber nicht. Sie unterscheiden sich in aller Regel in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften, insbesondere in ihrer freien Bildungsenthalpie. Beispiele für Diastereomere sind unter anderem:

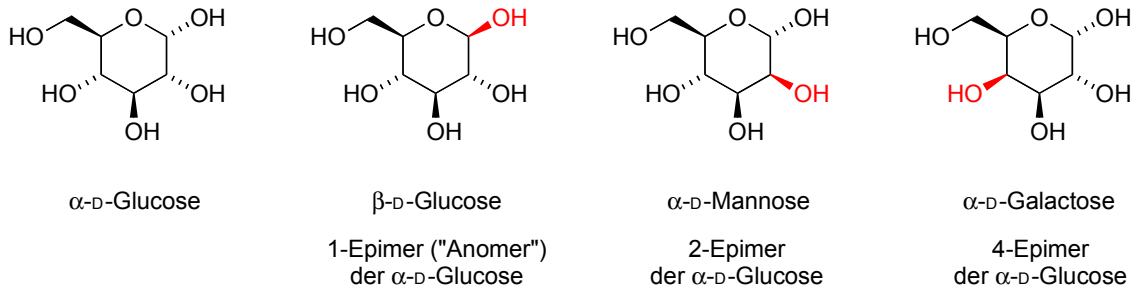
- (*E*)- und (*Z*)-Isomere bei Olefinen
- *cis*- und *trans*-Isomere bei zyklischen Verbindungen
- Verbindungen mit mehreren Stereozentren

Verbindungen mit mehreren Stereozentren. Verbindungen mit n Stereozentren ergeben 2^n Stereoisomere, oder genauer 2^{n-1} diastereomere Paare von Enantiomeren. Ein Sonderfall besteht bei gleicher Konnektivität der Stereozentren. Dann erhält man weniger Isomere, da Spiegelebenen im Molekül auftreten können, die die Zahl der möglichen Isomere reduzieren und dazu führen, dass einige der Stereoisomere achiral sind. Man unterscheidet:

- *meso*-Isomere, die mehrere Stereozentren, aber auch Spiegelebenen enthalten und somit achiral sind;
- *rac*-Isomere, die mehrere Stereozentren und keine Spiegelebenen enthalten, somit chiral sind und als ein Paar von Enantiomeren auftreten.



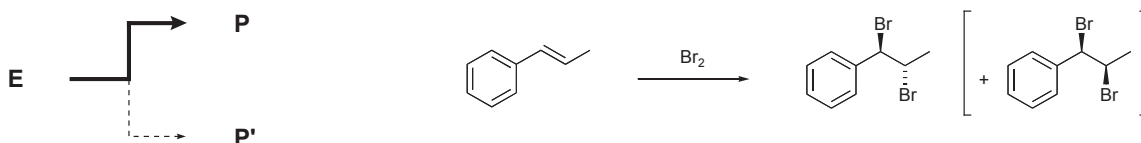
Bei den Enantiomerenpaaren ist zu beachten, dass sich die Konfigurationen von *allen* Stereozentren geändert haben. Andernfalls handelt es sich um Diastereomere. Wenn sich die Diastereomere mit mehreren Stereozentren in *genau einem* von mehreren Stereozentren unterscheiden, dann spricht man von **Epimeren**.



1.3.2 Dynamische Stereochemie: Selektivität, Spezifität, Konvergenz

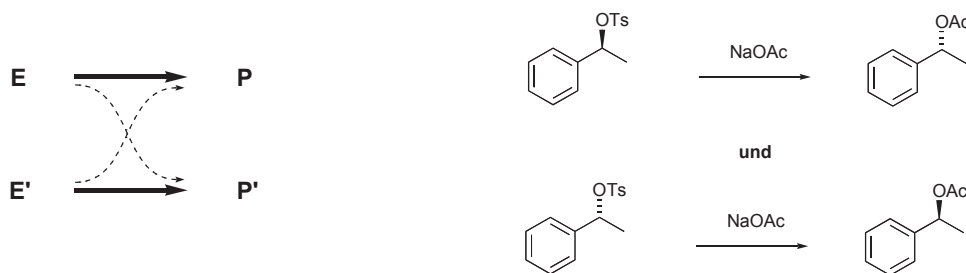
Stereoselektivität. Die allgemeine Definition der Selektivität gilt auch für Reaktionen, bei denen Stereoisomere entstehen können:

Merksatz: Wenn aus einem Stereoisomeren des Edukts eines von mehreren möglichen Stereoisomeren des Produkts bevorzugt oder ausschließlich entsteht, dann ist die Reaktion stereoselektiv.

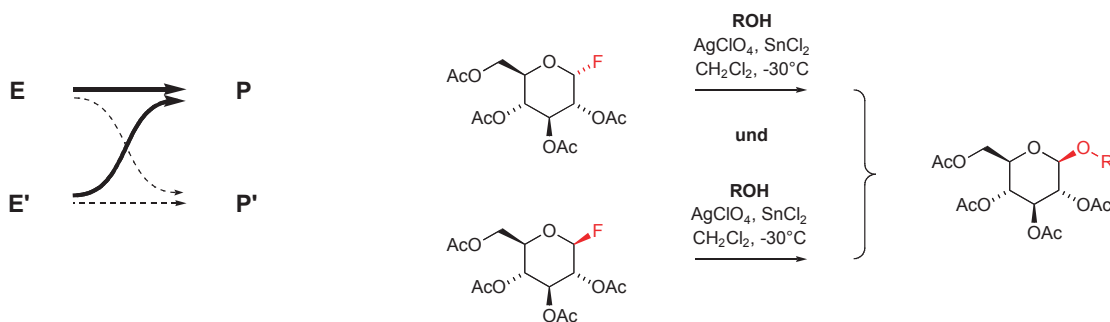


Stereospezifität und Stereokonvergenz. Die Begriffe der Stereospezifität und der Stereokonvergenz sind enger als der Begriff der Selektivität. Sie beziehen sich jeweils auf ein *Paar von zwei Reaktionen*, von denen jede für sich selektiv ist. Sie beschreiben genau genommen, wie sich die beiden selektiven Reaktionen stereochemisch zueinander verhalten.

Merksatz: Wenn aus einem Stereoisomeren des Edukts (hoch-) selektiv ein bestimmtes Stereoisomeres des Produkts und zugleich aus dem anderen Stereoisomeren des Edukts (hoch-) selektiv genau *das andere Stereoisomere* des Produkts entstehen, dann ist dieses Paar von Reaktionen stereospezifisch.

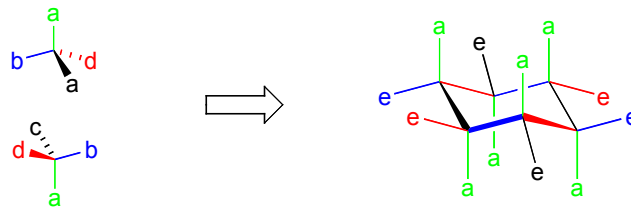


Merksatz: Wenn aus einem Stereoisomeren des Edukts (hoch-) selektiv ein bestimmtes Stereoisomeres des Produkts und zugleich aus dem anderen Stereoisomeren des Edukts (hoch-) selektiv genau *dasselbe Stereoisomere* des Produkts entstehen, dann ist dieses Paar von Reaktionen stereokonvergent.

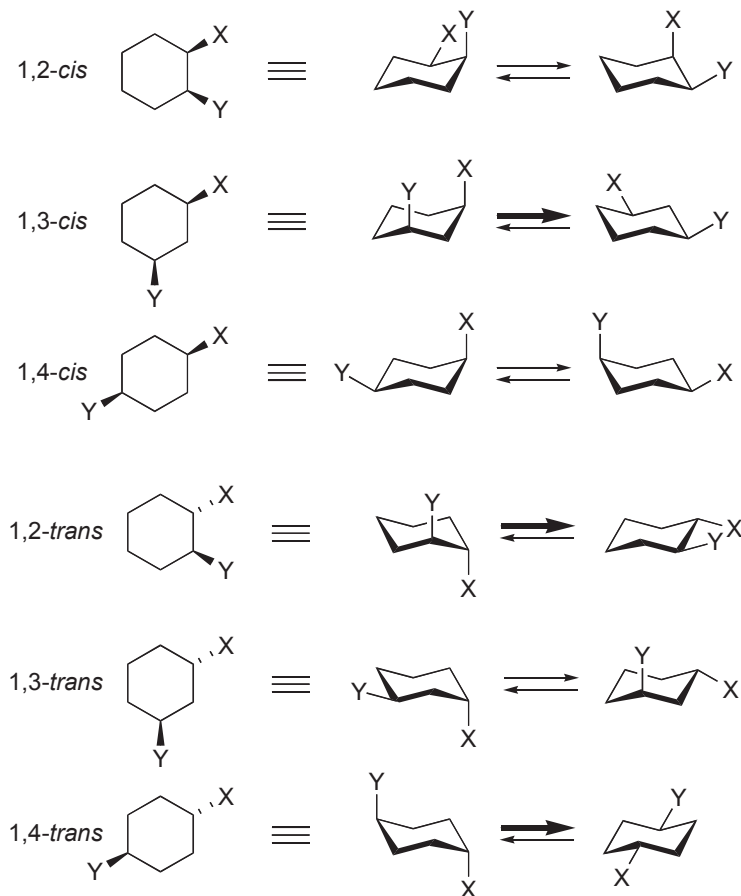


1.3.3 Exkurs: Zeichnen von Sechsringen.

Gesättigte Sechsringe liegen in der Sesselkonformation vor. Diese und ihre jeweils sechs äquatorialen und axialen Substituenten zeichnet man korrekt, indem man vier Gruppen paralleler Linien unterscheidet, wie sie sich aus den vier Richtungen der Substituenten an einem Tetraeder ergeben.



Bei der Übertragung der üblichen Schreibweise in die Sesselkonformation ist zu beachten, dass die Keilschreibweise pro Stereozentrum definiert ist. 1,2-*cis*-, 1,3-*trans*- und 1,4-*cis*-Isomere liegen somit als zwei Konformere vor, die je einen axialen und einen äquatorialen Substituenten tragen und somit gleich stabil sind (wenn die Substituenten gleich sind). Hingegen existieren 1,2-*trans*-Isomere, 1,3-*cis*- und 1,4-*trans*-Isomere als zwei Konformere mit je zwei axialen bzw. zwei äquatorialen Substituenten, wovon letztere aufgrund der Minimierung von **1,3-diaxialen Wechselwirkungen** günstiger sind.



1.4 Substituenteneffekte

Induktive Effekte. Induktive elektronenziehende oder elektronenschiebende Effekte (+I, -I) ergeben sich durch die unterschiedliche Elektronegativität von Atomen oder Gruppen und beziehen sich ausschließlich auf σ -Bindungen. Deswegen nennt man Substituenten mit elektronenziehendem induktivem Effekt (-I) auch σ -Akzeptoren, solche mit elektronenschiebendem induktivem Effekt (+I) auch σ -Donoren. Man kennzeichnet die entsprechende Reaktivität oft durch Partialladungen.

Mesomere Effekte. Mesomere elektronenziehende oder elektronenschiebende Effekte (+M, -M) ergeben sich durch die Verschiebung von π -Elektronen und n -Elektronen (freien Elektronenpaaren). Deswegen nennt man Substituenten mit elektronenziehendem mesomerem Effekt (-M) auch π -Akzeptoren, solche mit elektronenschiebendem mesomerem Effekt (+M) auch π -Donoren.

Anmerkung: Entscheidend ist eine *effektive* Überlappung der beteiligten Orbitale mit π -Symmetrie, weswegen eigentlich *ausschließlich* Atome der ersten Periode zu mesomeren Effekten beitragen können (im Gegensatz zu dem, was bei der aromatischen Substitution erklärt wird, zum Beispiel nicht schwerere Halogene).

Es gibt zahlreiche Substituenten, die entgegengesetzte induktive und mesomere Effekte erzeugen. In aller Regel sind mesomere Effekte stärker als induktive Effekte, und vor allem über längere Distanzen "kommunizierbar", wenn entsprechende Elektronen (normalerweise Doppelbindungen oder Aromaten) vorhanden sind.

1.5 Säuren und Basen

Die Stärke von Säuren wird üblicherweise angegeben durch ihre pK_A -Werte, d. h. die negativen dekadischen Logarithmen der Dissoziationskonstanten:

$$pK_A = -\log K_A = -\log \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[HA]}$$

Anstelle der Verwendung von pK_B -Werten gibt man auch bei Basen üblicherweise die pK_A -Werte an, die sich dann auf die jeweilige konjugate Säure beziehen.

Merksatz: Eine Verbindung mit einem kleineren pK_A -Wert ist eine stärkere Säure. Eine Verbindung mit einem größeren pK_A -Wert ist eine stärkere Base. Praktisch gesehen kann man Verbindungen mit kleinerem pK_A -Wert durch die zugehörige Base einer Verbindung mit größerem pK_A -Wert deprotonieren.

Die Acidität einer Säure HX hängt ab von mehreren Faktoren:

- Elektronegativität von X
- Stärke der HX-Bindung

Anmerkung: Natürlich können einige der genannten Effekte gegenläufig sein. So entspricht die Reihenfolge innerhalb der Halogene der von HF nach HI abnehmenden Bindungsstärke und der besseren Stabilisierung des zunehmend großen Anions (nicht aber der in der gleichen Reihe abnehmenden Elektronegativität):

- Stabilisierung des Anions durch zunehmende Größe
- Stabilisierung des Anions X^- durch π - und σ -Akzeptoren
- Lösungsmittel

Das verwendete Solvens ist ein nicht zu unterschätzender Faktor. Verwendet man ein unpolares Solvens, das Ionen gar nicht stabilisiert, sind alle pK_A -Werte um Größenordnungen kleiner. Verwendet man dagegen ein polares Solvens, so wird durch die Solvataion der Protonen die Säurestärke beeinflusst. So ist die stärkste Säure in Wasser das Hydronium-Ion und die stärkste Base das Hydroxid-Ion. Das nennt man den "Nivellierungseffekt des Wassers". Stärkere Säuren oder Basen müssen in anderen (sauren bzw. basischen) Lösungsmitteln gemessen werden. Die absolute Vergleichbarkeit ist nicht unbedingt gegeben.

Die folgenden pK_A -Werte (grob nach zunehmender Basizität unterteilt) sind als Richtwerte zu verstehen.

- Typische *starke* Säuren haben einen pK_A -Wert < 0 .
- Typische Carbonsäuren haben einen pK_A -Wert von $0 - 5$.
- Typische neutrale Stickstoff-Basen in der organischen Synthese haben einen pK_A -Wert um 10. Eine Ausnahme ist Pyridin, das mit $pK_A = 5,2$ schwächer ist.
- Typische C,H-acide Verbindungen (mit π -Akzeptoren) haben einen pK_A -Wert von $10 - 20$.
- Typische aliphatische Alkohole haben einen pK_A -Wert von $15 - 20$. Phenole sind saurer mit einem pK_A -Wert um 10.
- Typische Kohlenwasserstoffe haben einen pK_A -Wert von $25 - 50$.

Die Verwendung von Basen richtet sich nach dem pK_A -Wert der zu deprotonierenden Verbindung. Oft verwendet man neutrale Stickstoffbasen zum Abfangen von Protonen, die bei Reaktionen entstehen. C,H-acide Verbindungen, Alkohole oder andere Verbindungen mit größerem pK_A -Wert lassen sich so aber nicht deprotonieren. Bei C,H-aciden Verbindungen kommen typischerweise K_2CO_3 , OH^- , RO^- oder stärkere Basen zum Einsatz, bei Alkoholen verwendet man NaH oder stärkere Basen und für ungesättigte Kohlenwasserstoffe verwendet man schließlich NaH oder LDA. Alkane sind auch von diesen nicht zu deprotonieren.