

## Teil 2

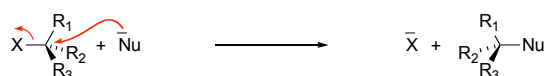
# Substitutionsreaktionen an Aliphaten

## 2.1 Nucleophile Substitutionen ( $S_N$ )

### 2.1.1 Einleitung und Grundbegriffe

Bei Substitutionsreaktionen wird ein Molekülteil durch einen anderen verdrängt. Bei einer nucleophilen Substitution greift ein *Nucleophil*  $Nu^-$  ein Molekül  $R_3C - X$  an. Das Nucleophil verdrängt die funktionelle Gruppe  $X$  im Molekül, die als  $X^-$  abgespalten wird. Das angegriffene Molekül  $R_3C - X$  reagiert also als *Elektrophil*. Sein elektrophiles Zentrum ist latent vorhanden, wenn  $X$  ein elektronegativer Rest ist. Ein echtes Elektrophil  $R_3C^+$  kann) durch Heterolyse der  $C - X$ -Bindung gebildet werden, wenn also  $X^-$  unter Mitnahme eines Elektronenpaares austritt, bevor der Angriff durch  $Nu^-$  erfolgt.

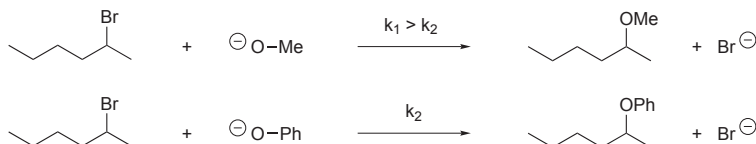
**Merksatz:** Bei einer nucleophilen Substitution greift ein Nucleophil  $Nu^-$  das elektrophile Zentrum eines Moleküls  $R_3C - X$  an. Die Reaktion wird durch die Abspaltung der Abgangsgruppe  $X$  oder  $X^-$  abgeschlossen.



### 2.1.2 Reaktivität von Nucleophilen

**Merksatz:** Ein Nucleophil ist ein Elektronenpaardonator. Es muss also über ein freies Elektronenpaar verfügen. Es kann sich um ein Anion oder ein neutrales Teilchen handeln.

Ein gutes Nucleophil ist eines, das *schneller* mit dem Substrat (einem Elektrophil) reagiert. Mit anderen Worten ist Nucleophilie ein *reaktionskinetischer* Begriff (siehe Reaktivität). Man kann die relative Nucleophilie zweier Nucleophile durch ein Konkurrenzexperiment bestimmen. Wenn  $Nu_1$  reaktiver ist als  $Nu_2$ , oder anders gesagt  $k_1 > k_2$ , dann ist  $Nu_1$  das bessere Nucleophil.



**Reaktivitätsabstufung der Nucleophile.** Für die relative Reaktivität von Nucleophilen gelten folgende empirische Regeln und Tendenzen:

**Merksatz:** In polaren, *protischen* Medien, bei weigehend ähnlichem sterischem Anspruch und bei gleichem angreifendem Atom der Nucleophile nimmt die Nucleophilie mit abnehmender Basizität ab.

Diese Regel widerspiegelt die beiden Begriffen gemeinsame Grundlage, dass es um die Bereitschaft eines Moleküls geht, sein Elektronenpaar zur Verfügung zu stellen. In diesem Sinne ist auch folgende Tendenz:

**Merksatz:** Bei unterschiedlichem angreifendem Atom nimmt die Nucleophilie mit steigender Elektronegativität des angreifenden Atoms ab.

Der Zusammenhang von Basizität und Nucleophilie ist aber rein *empirisch*. Erstens ist Nucleophilie ein *reaktionskinetischer* Begriff, während Basizität ein *thermodynamischer* Begriff ist. Man findet innerhalb der Hauptgruppen eine Reaktivitätsabstufung in Übereinstimmung mit der Elektronegativitätsregel, aber entgegen der Reihenfolge der Basizität (in polaren, *protischen* Medien):

Zweitens bezieht sich Nucleophilie gemeinhin auf Reaktionen mit Kohlenstoff-Zentren, also *weichen* elektrophilen Zentren, Basizität hingegen auf Reaktionen mit Protonen, also *harten* Elektrophile. Dahinter steckt das sogenannte **Pearson-Konzept** (oder HSAB-Konzept, "hard and soft acids and bases"):

**Merksatz:** Das Pearson-Konzept besagt, dass weiche Basen (Nucleophile) bevorzugt mit weichen Säuren (Elektrophilen) reagieren, und harte Basen mit harten Säuren. Dem Pearson-Konzept folgend sind weiche Nucleophile in aller Regel stärkere Nucleophile als harte, da sie mit weichen elektrophilen Zentren.

Man kann auch zum Beispiel durch sterische Hinderung die Reihenfolge der Nucleophilie im Vergleich zur Basizität umkehren.

**Merksatz:** Bei ähnlichen Nucleophilen nimmt die Nucleophilie mit wachsender sterischer Hinderung ab.

**Anmerkung:** Stark sterische gehinderte Basen wie  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , Collidin oder LDA werden daher auch als *nicht-nucleophile Basen* bezeichnet und gerade dann eingesetzt, wenn eine Verbindung nur deprotoniert werden soll, nicht aber nucleophil angegriffen.

Schließlich ist die Natur des Solvens von entscheidender Bedeutung. Allgemein sind anionische Nucleophile stärker als ähnliche neutrale Nucleophile. Da aber das Solvens je nach seiner Natur geladene Teilchen durch Solvatisierung stabilisieren und freie Elektronenpaare durch Wasserstoffbrückenbindungen abschirmen kann, gilt für die Reaktivität von anionischen Nucleophilen im Vergleich untereinander:

**Merksatz:** In *protischen* Lösungsmitteln (Wasser, MeOH, AcOH) sind Anionen mit zunehmender Ladungsdichte stärker solvatisiert. Deswegen nimmt hier ihre Reaktivität mit steigender Basizität ab.

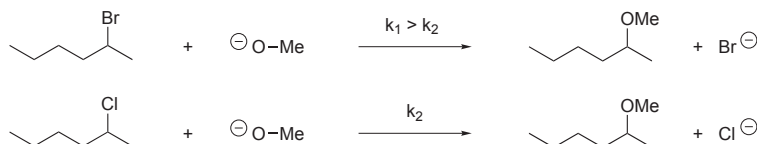
**Merksatz:** In polaren, *aprotischen* Lösungsmitteln (DMSO, DMF, Aceton) nimmt die Nucleophilie mit steigender Basizität zu.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass die Tendenzen komplex und teilweise gegenläufig sind. Das eigentliche Maß der Nucleophilie ist die empirische Bestimmung durch Konkurrenzexperimente. Die Basizität unter Berücksichtigung des Pearson-Konzepts liefert einen guten Anhaltspunkt, aber nicht mehr.

### 2.1.3 Reaktivität von Abgangsgruppen

**Merksatz:** Ein Elektrophil ist ein Elektronenpaarakzeptor. Es muss über die Möglichkeit verfügen, ein weiteres Elektronenpaar aufzunehmen, also über eine Elektronenpaarlücke oder über eine Austrittsgruppe, die ein Elektronenpaar mitnimmt.

Die Reaktivität des Elektrophils ist ebenfalls ein *reaktionskinetischer* Begriff und kann durch ein Konkurrenzexperiment bestimmen. Wenn  $E_1$  reaktiver ist als  $E_2$ , oder anders gesagt  $k_1 > k_2$ , dann ist  $E_1$  das reaktivere Elektrophil.



Die Reaktivität des Elektrophils in der nucleophilen Substitution ist im wesentlichen durch folgende Faktoren bestimmt:

- Reaktivität der Gruppe X als Abgangsgruppe (“Abgangsgruppenqualität”)
- Struktur und Substituenten des elektrophilen Zentrums
- Katalyse durch Lewis-Säuren (“elektrophile Katalyse”)

**Merksatz:** Unter einer *Abgangsgruppe* (Austrittsgruppe, Fluchtgruppe, Nucleofug) versteht man den Molekülteil, der unter Mitnahme eines Elektronenpaars aus dem Molekül abgespalten wird. Nucleofuge können selbst wieder als Nucleophile wirken.

**Abgangsgruppenqualität.** Die Reaktivität einer Abgangsgruppe X lässt sich grob als Umkehrung ihrer Reaktivität als Nucleophile verstehen. Je schlechter ein Anion  $X^-$  als Nucleophil ist, umso unreaktiver ist es gegenüber dem Kation  $R_3C^+$ , das es hinterlässt. Eine Rekombination ist unwahrscheinlicher. Die wichtigste Einflussgröße ist die Basizität:

**Merksatz:** Die Qualität einer Abgangsgruppe X nimmt mit zunehmender Basizität von  $X^-$  ab. Mit anderen Worten: Je stärker die konjugierte Säure HX ist, umso besser ist die Abgangsgruppe X.

Folgende Tabelle fasst die Abgangsgruppenqualität zusammen (vergleiche mit dem Abschnitt über Säuren und Basen):

**Elektrophile Katalyse.** Da neutrale Teilchen sehr viel schlechtere Nucleophile sind als entsprechende Anionen, sind sie andererseits sehr viel bessere Abgangsgruppen. Man kann also die Abgangsgruppenqualität drastisch erhöhen, indem man die Abgangsgruppe X protoniert oder durch eine Lewis-Säure aktiviert, so dass das austretende Teilchen neutral ist. Man nennt dies auch *in situ-Aktivierung*, da man das intermediär gebildete Kation normalerweise nicht isoliert.

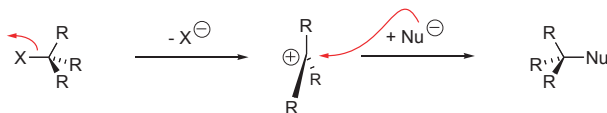
**Merksatz:** Bei der elektrophilen Katalyse werden schlechte anionische Abgangsgruppen aktiviert, indem sie durch Protonierung (oder Reaktion mit einer Lewis-Säure) in eine neutrale Abgangsgruppe überführt werden.

**Struktur des elektrophilen Zentrums.** Der Einfluss der Struktur und Substituenten des elektrophilen Zentrums ist vom vorliegenden Reaktionsmechanismus abhängig und wird deswegen erst im folgenden Abschnitt behandelt.

## 2.1.4 Mechanismen nucleophiler Substitutionen ( $S_N1$ und $S_N2$ )

Allgemein wird bei einer Substitutionsreaktion eine Bindung gebrochen und eine neue geknüpft. Die Frage ist nun, welcher der beiden Vorgänge zuerst stattfindet (oder ob sie zugleich stattfinden). Dementsprechend lassen sich zwei Fälle unterscheiden.

**$S_N1$ -Mechanismus.** Bei Substitutionen nach dem  $S_N1$ -Mechanismus tritt zunächst die Abgangsgruppe X unter heterolytischer Spaltung der C-X-Bindung aus, wodurch ein freies Carbeniumion  $R_3C^+$  erzeugt wird. Dieses ist ein "echtes" Elektrophil mit einem Elektronen-Sextett, also *koordinativ und elektronisch ungesättigt*. Es wird im zweiten Schritt vom Nucleophil  $Nu^-$  unter Bildung der C-Nu-Bindung angegriffen.



**Merksatz:** Bei einer  $S_N1$ -Reaktion wird zuerst die Bindung zur Abgangsgruppe X heterolytisch gespalten. Dann erfolgt die Knüpfung der neuen Bindung zum Nucleophil. Charakteristisch ist das Auftreten eines *Carbeniumions* als reaktiver Zwischenstufe.

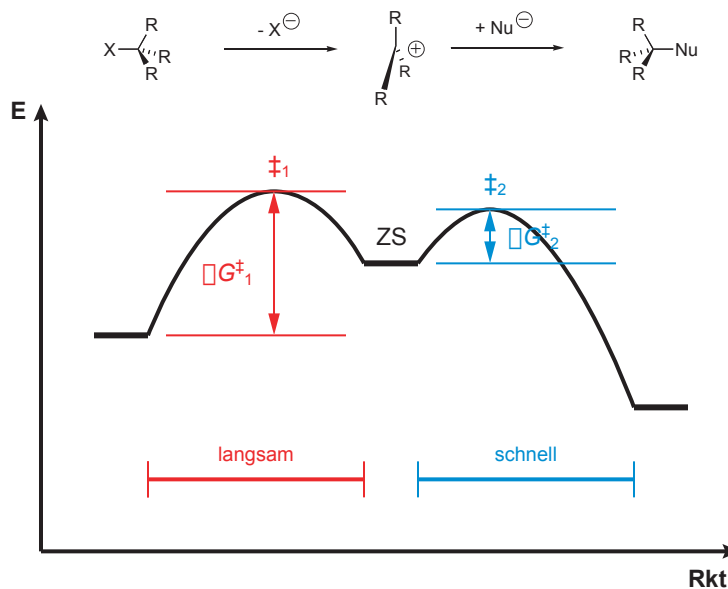
**Anmerkung:** Man kann auch von einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus sprechen (auch "dissoziativer" Mechanismus, wie man ihn in der anorganischen Chemie häufiger bezeichnet).

Der Reaktionsverlauf zeigt folgende Charakteristika:

- Der Mechanismus ist *zweistufig*, mit dem Carbeniumion  $R_3C^+$  als *reaktiver Zwischenstufe*.
- Der erste Schritt, der Austritt der Abgangsgruppe  $X^-$ , ist somit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.
- Die Reaktion ist im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt unimolekular
- Die Reaktion folgt dementsprechend einer Kinetik 1. Ordnung:

$$v_{S_N1} = -\frac{d[RX]}{dt} = k_1 \cdot [RX]$$

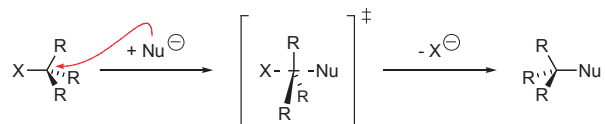
- Die Reaktionsgeschwindigkeit ist von der Art und Konzentration des Substrats R-X abhängig, aber von der Art und Konzentration des Nucleophils Nu<sup>-</sup> völlig unabhängig.



**Anmerkung:** Warum ist der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend? Die Bildung der *reaktiven* Zwischenstufe ist endergonisch, denn zur Bindungsspaltung *muß* Energie aufgewendet werden. Hingegen ist die Bindungsknüpfung im zweiten Schritt exergonisch. Beide Schritte sind einstufig und ferner mechanistisch völlig vergleichbar, da der Reaktionsmechanismus “symmetrisch” ist, wenn man ihn vom Edukt bzw. Produkt aus als Konkurrenzreaktionen der Abspaltung von X<sup>-</sup> bzw. von Nu<sup>-</sup> zu demselben Intermediat R<sub>3</sub>C<sup>+</sup> betrachtet. Deswegen lassen sich Polanyi-Prinzip und Hammond-Postulat anwenden. Der endergonische erste Schritt hat dementsprechend die höhere Aktivierungsenergie und ist langsamer.

### 2.1.4.1 S<sub>N</sub>2-Mechanismus

Bei Substitutionen nach dem S<sub>N</sub>2-Mechanismus greift das zunächst das Nucleophil Nu<sup>-</sup> das Edukt *vor* Abspaltung von X<sup>-</sup> an. Es wird ein “fünfbindiger” Übergangszustand durchlaufen. Die Bildung der C-Nu-Bindung und die heterolytische Spaltung der C-X-Bindung verlaufen konzertiert.



**Merksatz:** Bei einer S<sub>N</sub>2-Reaktion wird zuerst das Substrat durch das Nucleophil angegriffen. Die heterolytische Abspaltung der Abgangsgruppe und die Bildung der Bindung zum Nucleophil erfolgen synchron. Charakteristisch ist das Durchlaufen eines fünfbindigen Übergangszustands.

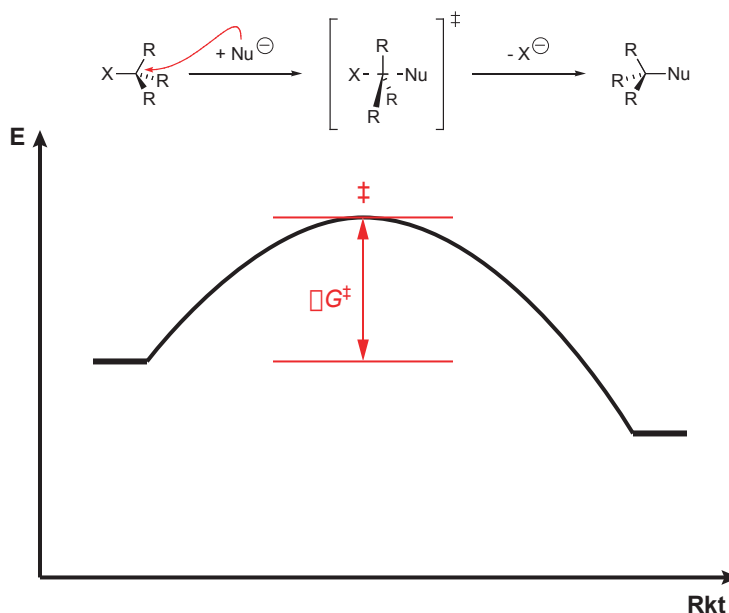
**Anmerkung:** Ein echter Additions-Eliminierungs-Mechanismus als Gegenstück zum Eliminierungs-Additions-Mechanismus bei der  $S_N1$ -Reaktion (auch "assoziativer Mechanismus", wie man ihn in der anorganischen Chemie häufiger nennt) über ein fünfbindiges, anionisches Intermediat ist aber im Falle von  $sp^3$ -hybridisiertem Kohlenstoff *ausgeschlossen*. Bei  $sp^2$ -hybridisierten Zentren wird dies aber durchaus beobachtet, zum Beispiel bei der nucleophilen Substitution an Aromaten und Carbonylverbindungen.

Der Reaktionsverlauf zeigt folgende Charakteristika:

- Der Mechanismus ist einstufig, mit einem fünfbindigen Übergangszustand.
- Die Reaktion ist im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bimolekular
- Die Reaktion folgt dementsprechend einer Kinetik 2. Ordnung:

$$v_{S_N2} = -\frac{d[RX]}{dt} = k_2 \cdot [Nu^-] \cdot [RX]$$

- Die Reaktionsgeschwindigkeit ist sowohl von der Art und Konzentration des Substrats R-X abhängig als auch von der Art und Konzentration des Nucleophils  $Nu^-$  abhängig.



**Vergleich von  $S_N1$ - und  $S_N2$ -Mechanismus.** Allgemein gesagt werden beide Mechanismen durch alle Faktoren begünstigt, die jeweils die Aktivierungsenergie im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erniedrigen, also den entsprechenden Übergangszustand stabilisieren. Dieser ist seiner Natur nach bei beiden Mechanismen völlig verschieden.

**Merksatz:** Reaktionen, die über eine reaktive Zwischenstufe verlaufen, werden durch alle Faktoren begünstigt, die diese Zwischenstufe stabilisieren.

**Begünstigung des  $S_N1$ -Mechanismus.** Hier ist der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend, die Bildung der kationischen Zwischenstufe. Nach dem Hammond-Postulat ist der entsprechende Übergangszustand der kationischen Zwischenstufe ähnlich, und er wird nach dem Polanyi-Prinzip durch alle Faktoren stabilisiert, die auch die kationische Zwischenstufe (also eine hypovalente, kationische Spezies) stabilisieren:

- Reaktivität der Abgangsgruppe, also ein energetisch höher liegendes Substrat.
- Stabilisierung der Zwischenstufe (Anion *und* Kation!) durch
  - $\sigma$ - oder  $\pi$ -Donorssubstituenten im Kation
  - Stabilisierung des Anions durch Größe oder Delokalisierung
  - Polare Solventien, die Kation und Anion besser solvatisieren
  - Sterische Hinderung im Intermediat, die die reaktive, hypovalente Zwischenstufe schützen und den Angriff des Nucleophils erschweren.

**Begünstigung des  $S_N1$ -Mechanismus.** Der wichtigste Faktor, der beide Mechanismen unterscheidet, ist die Natur und die Konzentration des Nucleophils. Die  $S_N2$ -Reaktion wird deswegen begünstigt durch:

- Verwendung starker, nicht sterisch gehinderter Nucleophile,
- Erhöhung der Konzentration des Nucleophils.

Ferner ist der Übergangszustand im  $S_N2$ -Mechanismus elektronisch (*formal* ein Dezett) und koordinativ (pentavalent) überladen. Er wird dementsprechend stabilisiert durch

- $\sigma$ -Akzeptoren, die mit dem durch sie ausgeübten -I-Effekt die Elektrophilie des elektrophilen Zentrums erhöhen, den Angriff des Nucleophils erleichtern und die anionische Partialladung im Übergangszustand abmildern,
- geringe sterische Hinderung im Substrat und damit im Übergangszustand.

**Merksatz: Neopentyl-Effekt. Eine nucleophile Substitution unter  $S_N2$ -Bedingungen findet *niemals* in Neopentyl-Stellung statt.**

**$S_N1$  oder  $S_N2$ ?** Die Frage, welcher Mechanismus genau vorliegt, kann im Endeffekt nur empirisch aus der Bestimmung der Reaktionsordnung geschlossen werden. Einen indirekten Schluss lässt aber auch folgendes Konkurrenzexperiment zu:  $S_N1$ -Reaktionen von Substraten mit unterschiedlichen Abgangsgruppen mit einem Gemisch aus zwei Nucleophilen sollten (i) mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten reagieren; (ii) immer dasselbe Produktgemisch ergeben.

**Anmerkung:** Man sollte sich in jedem Fall darüber im klaren sein, dass es sich bei  $S_N1$ - und  $S_N2$ -Mechanismus um idealisierte Mechanismen handelt, die als Konzepte wertvoll sind, zwischen denen aber ein Kontinuum aus realen Reaktionen liegt, die alle mehr oder weniger  $S_N1$ - oder  $S_N2$ -Charakter zeigen.



Man kann sich folgende *Faustregeln* merken:

Ein  $S_N1$ -Mechanismus liegt immer vor (unter der Voraussetzung, dass mindestens mäßig gute Abgangsgruppen verwendet werden):

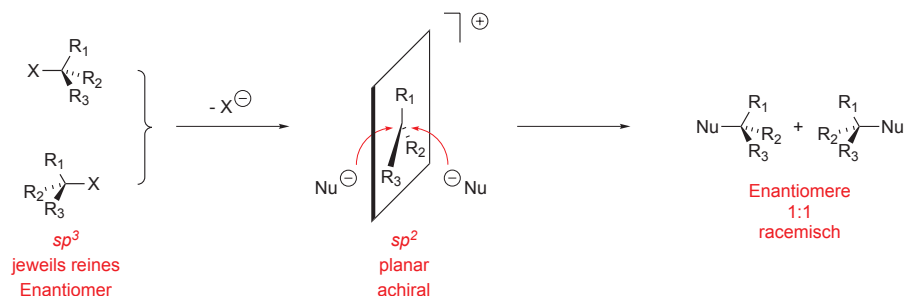
- bei tertiären Zentren und Diphenylmethylzentren;
- bei sekundären Zentren, wenn schlechte Nucleophile verwendet werden;
- bei sekundären Zentren, wenn starke Lewis-Säuren verwendet werden.

Ein  $S_N2$ -Mechanismus liegt immer vor (unter der Voraussetzung, dass mindestens mäßig gute Nucleophile verwendet werden):

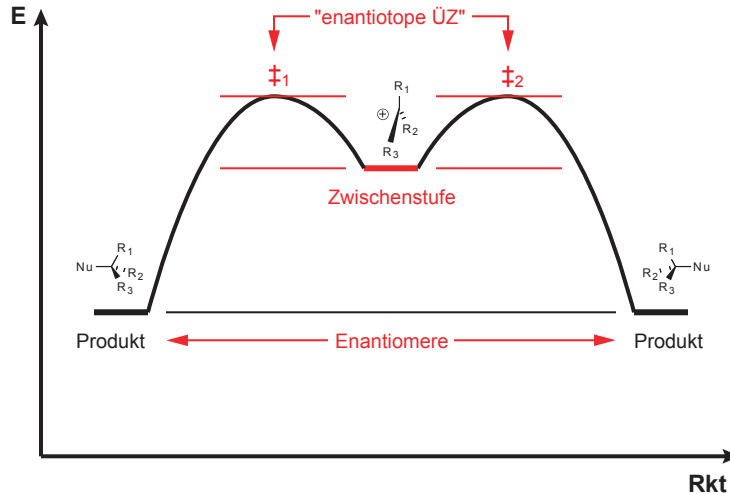
- bei primären Zentren und ungehinderten Allyl- bzw. Benzylzentren.
- bei sekundären Zentren, wenn gute Nucleophile verwendet werden.

## 2.1.5 Stereochemie bei nucleophilen Substitutionen

**Racemisierung bei  $S_N1$ -Reaktionen.** Wenn man sich den Mechanismus der  $S_N1$ -Reaktion in bezug auf die Stereochemie der einzelnen Reaktionsschritte noch einmal genauer ansieht, dann stellt man fest, dass im ersten Schritt, der Abspaltung der Abgangsgruppe, eine Umhybridisierung von  $sp^3$  nach  $sp^2$  im planaren, *achiralen* Carbeniumion stattfindet.

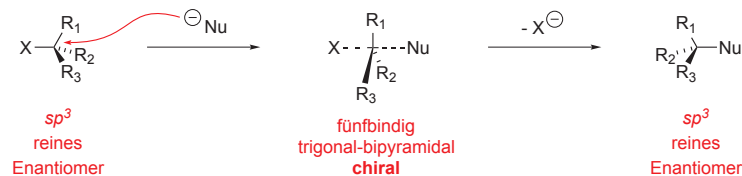


Verwendet man ein Edukt, bei dem das elektrophile Zentrum zugleich ein Stereozentrum ist, dann entsteht das gleiche Carbeniumion, egal von welchem Enantiomeren des Edukts man ausgeht. Ferner macht es für das Nucleophil keinen Unterschied, von welcher Seite der Ebene der Substituenten es angreift. Anders gesagt verhalten sich die Übergangszustände der beiden Möglichkeiten zueinander wie Enantiomere (wenn die Substituenten achiral sind) und sind deswegen energetisch gleich. Deswegen laufen beide Reaktionen gleich schnell ab. Ist das Produkt chiral, so fällt es als racemisches Gemisch an.



**Merksatz:**  $S_N1$ -Reaktionen verlaufen in aller Regel *nicht stereoselektiv*. Da das Carbenium als Zwischenstufe  $sp^2$ -hybridisiertes und trigonal-planar ist, kann der abschließende nucleophile Angriff von beiden Seiten der Substituentenebene erfolgen. Bei Verwendung chiraler Edukte tritt in aller Regel vollständige Racemisierung ein.

**Inversion der Konfiguration bei  $S_N2$ -Reaktionen.** Ganz anders ist die Situation beim  $S_N2$ -Mechanismus aus stereochemischer Sicht. Hier *muss* das Nucleophil das elektrophile Zentrum im Sinne eines *Rückseitenangriffs* angreifen, d. h. von der Seite, die von der Abgangsgruppe abgewandt ist. So entsteht der fünfbindige Übergangszustand, der (im Gegensatz zur planaren Carbeniumion-Zwischenstufe bei der  $S_N1$ -Reaktion) auch chiral ist, wenn das Edukt chiral ist.

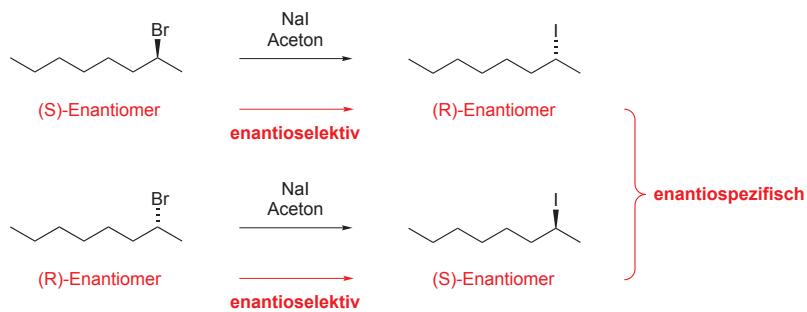


Verwendet man ein Edukt, dessen elektrophiles Zentrum zugleich ein Stereozentrum ist, dann sitzt das Nucleophil nach der Reaktion exakt auf der anderen Seite im Vergleich zur Abgangsgruppe. Die Substitution erfolgt also **stereoselektiv**, und zwar unter *Inversion* der Konfiguration.

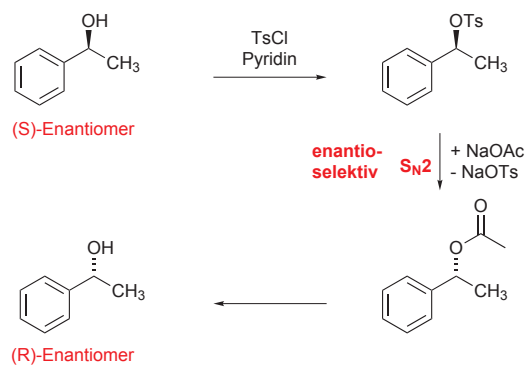
**Merksatz:**  $S_N2$ -Reaktionen verlaufen (hoch-) stereoselektiv. Der Angriff des Nucleophils auf das elektrophile Zentrum erfolgt im Sinne eines Rückseitenangriffs. Die Reaktion verläuft deswegen unter *Inversion* der Konfiguration am elektrophilen Zentrum. Dieser Sachverhalt wird auch als *Walden-Umkehr* bezeichnet.

**Anmerkung:** Da die Reaktion für ein Paar von Stereoisomeren hochselektiv jeweils genau ein Stereoisomeres des Produkts ergibt, dessen Konfiguration am elektrophilen Zentrum invertiert wurde, ist die Reaktion (genau genommen dieses Paar von Reaktionen) also sogar stereospezifisch.

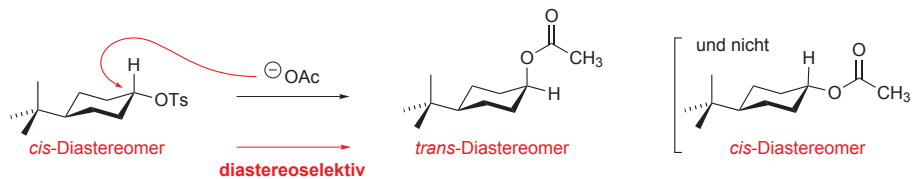
Die folgende Reaktion verläuft enantioselektiv (und enantiospezifisch):



Mit der folgenden Reaktionssequenz lässt sich die Konfiguration eines chiralen Alkohols umkehren:

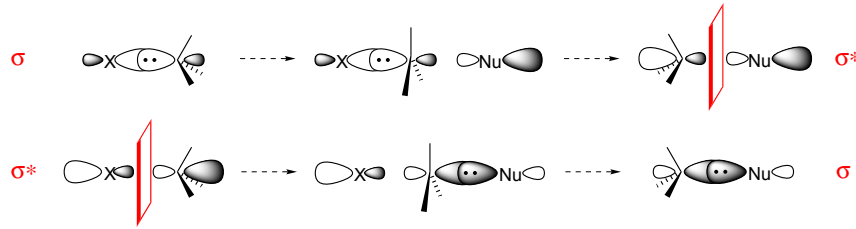


Auch reine Diastereomere lassen sich diastereoselektiv (und diastereospezifisch) umsetzen:

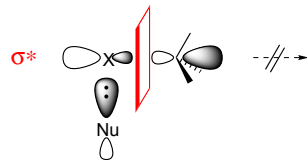


**Anmerkung:** Warum muss der Angriff des Nucleophils von der Rückseite erfolgen, und nicht zum Beispiel lateral erfolgen kann. Die Erklärung liefern die MO-Schemata des Edukts, des Produkts und insbesondere des Übergangszustands.

### Rückseitenangriff

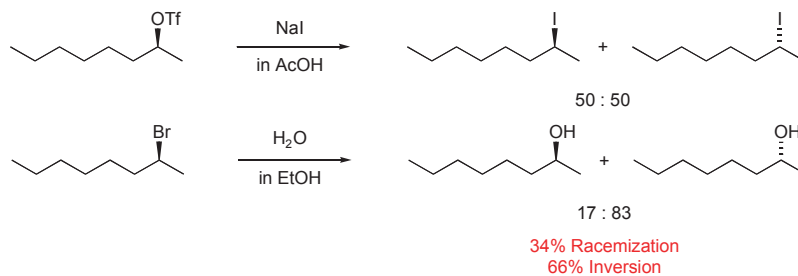


### Lateraler Angriff

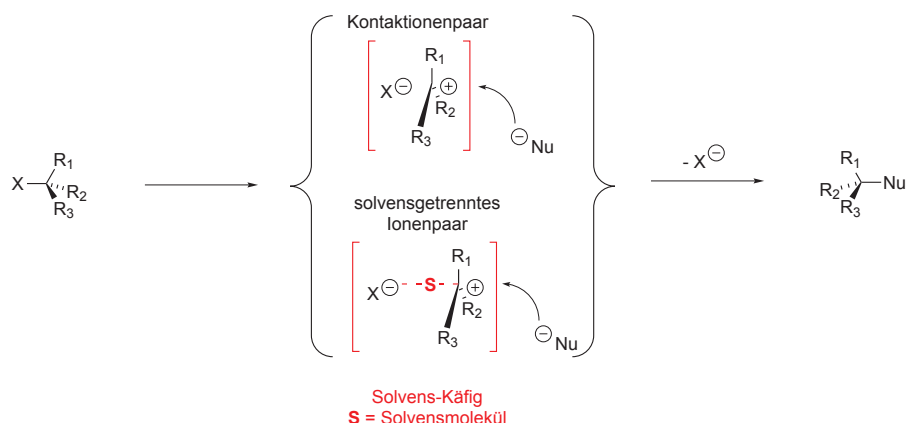


Es findet eine Überlappung statt zwischen dem antibindenden  $\sigma^*$ -MO der C-X-Bindung und dem freien Elektronenpaar des Nucleophils. Je stärker diese Überlappung wird, d. h. je mehr Elektronendichte in dieses neue MO geschoben wird, umso mehr wird die C-X- $\sigma$ -Bindung geschwächt, d. h. umso mehr entfernt sich X vom Molekül. Im Verlauf der Reaktion wird so aus dem C-X- $\sigma^*$ -MO das bindende C-Nu $\sigma$ -MO und umgekehrt aus dem C-X- $\sigma$ -MO das antibindende C-Nu $\sigma^*$ -MO. Der Angriff des Nucleophils erfolgt von der der C-X-Bindung abgewandten Seite, weil dort das C-X- $\sigma^*$ -MO einen großen Orbitallappen aufweist, mit dem eine bindende Wechselwirkung erfolgen kann. Ein lateraler Angriff (von der Seite) dagegen wäre energetisch neutral, da sich bindende und antibindende Wechselwirkungen kompensieren.

**Teilweise Inversion bei  $S_N1$ -Reaktionen.** Der Regel für  $S_N1$ -Reaktionen entsprechend findet man bei der folgenden typischen  $S_N1$ -Reaktion ausgehend von (S)-2-Octyltriflat vollständige Racemisierung.



Verwendet man aber  $\text{Br}^-$  als Abgangsgruppe (schlechter als  $\text{OTf}^-$ ) und Ethanol als Nucleophil (besser als  $\text{I}^-$ ), dann findet man einen Überschuss eines Enantiomeren. Genauer gesagt läuft die Reaktion ab unter **partieller Inversion** der Konfiguration.



Wenn also die Abgangsgruppe nicht zu schnell das Molekül verlässt und das Nucleophil schnell angreift, dann kann es sein, dass Kation und Anion noch nicht vollständig getrennt und solvatisiert sind, sondern als (Kontakt- oder solvensgetrenntes) **Ionenpaar** vorliegen. Dann ist der Angriff von einer Seite gehindert und der Angriff von der Rückseite bevorzugt. Damit erfolgt die Substitution **teilweise stereoselektiv unter partieller Inversion**.

**Anmerkung:** Man könnte auch argumentieren, dass die Reaktion “**S<sub>N</sub>2**-artiger” verläuft, was nur ein Ausdruck der Tatsache ist, dass reale Reaktionen sich irgendwo im Kontinuum zwischen **S<sub>N</sub>1** und **S<sub>N</sub>2**-Mechanismus bewegen.

**Retention bei Brückenkopfderivaten.** In einigen Fällen beobachtet man Retention der Konfiguration, und zwar immer dann, wenn ein Rückseitenangriff völlig ausgeschlossen ist, etwa bei Brückenkopfverbindungen.

**Retention bei S<sub>N</sub>i-Reaktionen.** Manche labile Verbindungen reagieren unter intramolekularer Substitution. Die Stereochemie wird hier durch die Geometrie vorgegeben.

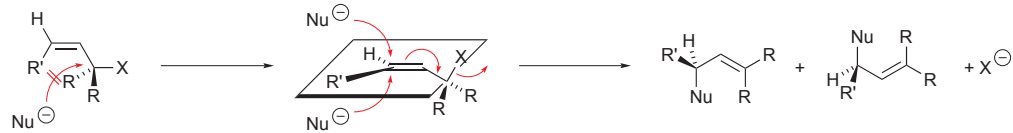
**Nachbargruppeneffekt.** Substituenten mit nucleophilen Zentren in Nachbarschaft zum elektrophilen Zentrum können bei geeigneter Geometrie in den Reaktionsmechanismus eingreifen und zusätzliche Zwischenstufen erzeugen, oft mit Folgen für Kinetik und STereoselektivität. Man nennt dies *Nachbargruppeneffekt* oder *anchimere Assistenz*. Der Effekt wird sowohl unter **S<sub>N</sub>1**- als auch unter **S<sub>N</sub>2**-Bedingungen beobachtet, sorgt aber durch seine Stabilisierung der kationischen Partiaalladung dafür, dass die Reaktion **S<sub>N</sub>1**-artiger wird.

## 2.1.6 Konkurrenz- und Nebenreaktionen

Durch die hohe Reaktivität des Carbeniumions als Zwischenstufe beobachtet man insbesondere bei **S<sub>N</sub>1**-Reaktionen eine Vielzahl an Konkurrenz- und Nebenreaktionen, wie sie für Carbokationen typisch sind, unter anderem Eliminierungs- und Umlagerungsreaktionen (Allyl, Wagner-Meerwein, Pinakolon):

Bei **S<sub>N</sub>2**-Reaktionen sind Nebenreaktionen seltener. Die wichtigste ist die Deprotonierung durch das Nucleophil als Base und eine nachfolgende Eliminierung. Allylumlagerungen treten bei **S<sub>N</sub>2**-Reaktionen selten auf,

und zwar dann, wenn das elektrophile Zentrum sterisch gehindert ist. Der Angriff erfolgt **S<sub>N</sub>2**-artig auf die Doppelbindung, nucleophiler Angriff, Verschiebung der Doppelbindung und Abspaltung der Abgangsgruppe erfolgen konzertiert. Problematisch ist, dass die Stereochemie nicht gut definiert ist, so dass die Reaktion in aller Regel nicht stereoselektiv verläuft.

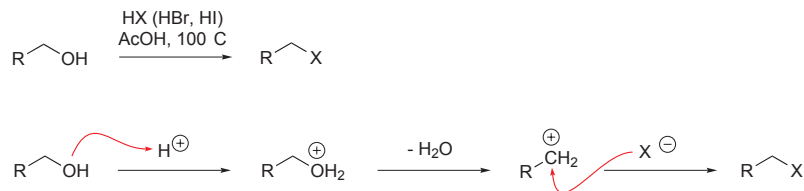


## 2.1.7 Synthetisch relevante nucleophile Substitutionsreaktionen

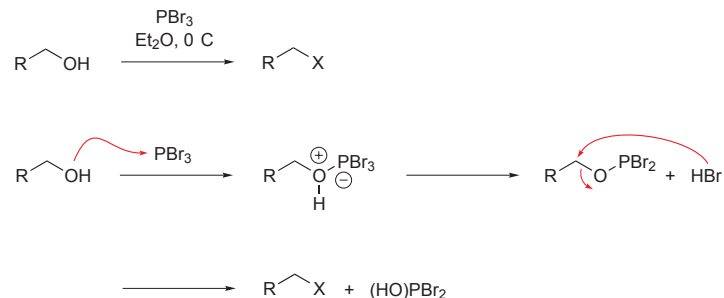
Allgemein würde man versuchen, Reaktionen eher als **S<sub>N</sub>2**-Reaktionen durchzuführen, da sie mit weniger Konkurrenz- und Nebenreaktionen verlaufen und außerdem stereoselektiv durchgeführt werden können.

### 2.1.7.1 Halogen-Nucleophile

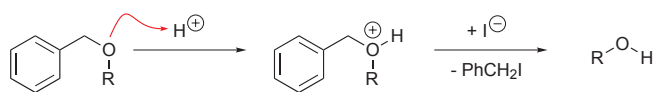
**Halodeoxygenierung mit Halogenwasserstoff.** Während die direkte Überführung von Alkoholen in Halogenverbindungen unter Verwendung von anorganischen Halogeniden nicht gelingt, liefert die Verwendung von Halogenwasserstoffen unter *in situ*-Aktivierung das gewünschte Produkt im Falle stabilisierter Substrate.



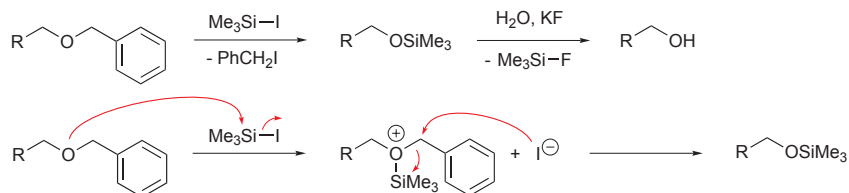
Problematisch ist der Verlust der Stereochemie und Isomerisierungen unter **S<sub>N</sub>1**-Bedingungen. Sehr viel milder sind Halodeoxygenierungen mit Phosphorhalogeniden.



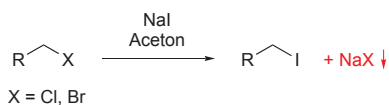
Die Reaktion wird auch zur Spaltung von Ethern verwendet. Die Alkoholfunktion verbleibt am weniger stabilisierten Rest.



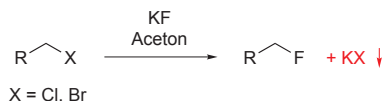
Problematisch ist eine mögliche Weiterreaktion des Alkohols unter Eliminierung zum Olefin. Sehr viel milder werden Ether mit Trimethylsilyliodid gespalten (*J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761; *ibd.*, **1979**, *44*, 1247)



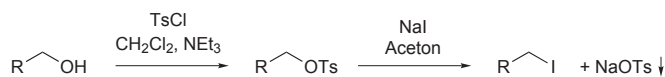
**Finkelstein-Reaktion.** Die Umhalogenierung von Chloriden und Bromiden zu den synthetisch oft wertvolleren Iodiden gelingt mit Natriumiodid in Aceton.



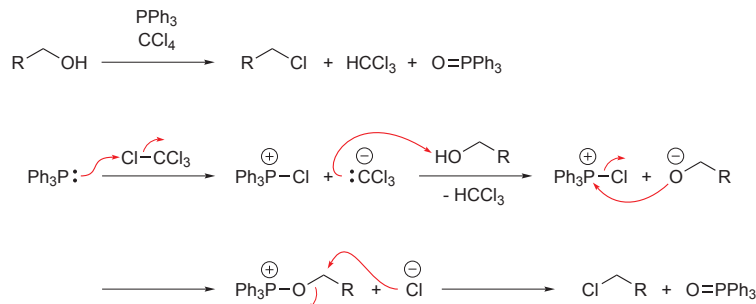
Die Reaktion verläuft unter **S<sub>N</sub>2**-Bedingungen, d. h. unter stereoselektiv (Inversion). Es können auch primäre Substrate verwendet werden. Da Aceton ein polares, aber aprotisches Solvens ist, sind Cl<sup>-</sup> und Br<sup>-</sup> die stärkeren Nucleophile und zugleich die schlechteren Abgangsgruppen. Dass die Reaktion trotzdem abläuft liegt allein daran, dass NaCl und NaBr unlöslich sind und so dem Gleichgewicht entzogen werden. Bei der analogen Fluorierung mit KF ist dagegen die normale Reaktivität gegeben. Fluor ist das bessere Nucleophil und die wesentlich schlechtere Abgangsgruppe. Allerdings ist die unterschiedliche Löslichkeit der Salze wiederum hilfreich.



Die Finkelsteinreaktion lässt sich auch zur Umwandlung von Alkoholen verwenden, wenn man diese zuvor in die Tosylate überführt (Veresterung des Alkohols mit Toluolsulfonsäurederivaten).



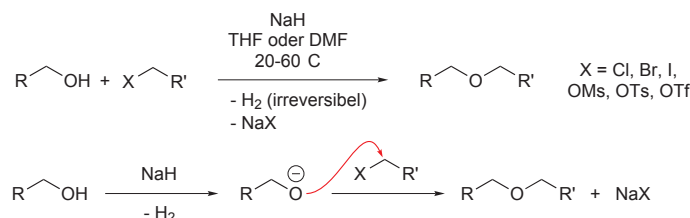
**Appel-Reaktion.** Die Überführung von Alkoholen in Chloride mit CCl<sub>4</sub> in Anwesenheit von Phosphinen ist eine milde und moderne Variante zur Chlorierung unter **S<sub>N</sub>2**-Bedingungen, also stereoselektiv unter Inversion der Konfiguration.



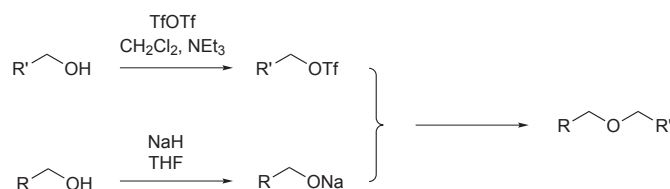
Die Triebkraft der Reaktion ergibt sich aus der Ausbildung einer sehr starken P=O-Doppelbindung im letzten Schritt (analog zu Arbuzov-Reaktion, siehe unten). Analog lässt sich auch mit CBr<sub>4</sub> bromieren. Bei Zusatz von Natriumcyanid erhält man *in situ* das entsprechende Nitrilderivat (doppelte Inversion, also Retention der Konfiguration).

### 2.1.7.2 Sauerstoff- und Schwefel-Nucleophile

**Williamson-Ethersynthese.** Die Synthese unsymmetrischer Ether aus Alkylhalogeniden und Alkoholen verläuft unter S<sub>N</sub>2-Bedingungen.



Bevorzugte Abgangsgruppen sind I<sup>-</sup> und Br<sup>-</sup>, seltener Cl<sup>-</sup> sowie auch TfO<sup>-</sup>, -TsO<sup>-</sup> oder -MsO<sup>-</sup>, was die Umsetzung von zwei Alkoholen miteinander unter vorheriger Umwandlung eines Alkohols in das entsprechende Derivat erlaubt.



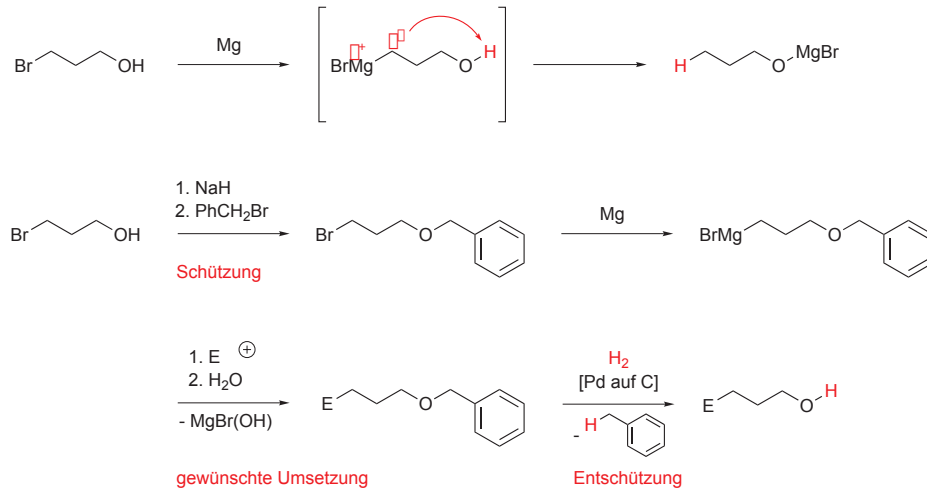
Die Reaktivitäten streuen abhängig von Nucleophil, Abgangsgruppe und Struktur des elektrophilen Zentrums über mehrere Größenordnungen, so dass nicht jede Kombination eine erfolgreiche Umsetzung erlaubt. Es können keine tertiären Halogenide verwendet werden, da Eliminierung eintritt. Zur Deprotonierung werden nicht-nucleophile Basen wie NaH oder K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (bei Phenolen) verwendet, bei denen irreversible Deprotonierung stattfindet.

**Anmerkung:**



**Exkurs: Ether und Silylether in der Schutzgruppenchemie.** Eine Schutzgruppe ist eine funktionelle Gruppe, die eingeführt wird, um die ursprünglich anwesende funktionelle Gruppe zu "maskieren", d. h. in ein unter den Reaktionsbedingungen der folgenden Schritte an anderen funktionellen Gruppen unreaktives Derivat zu überführen. Das nennt man auch "Functional Group Interconversion" (FGI).

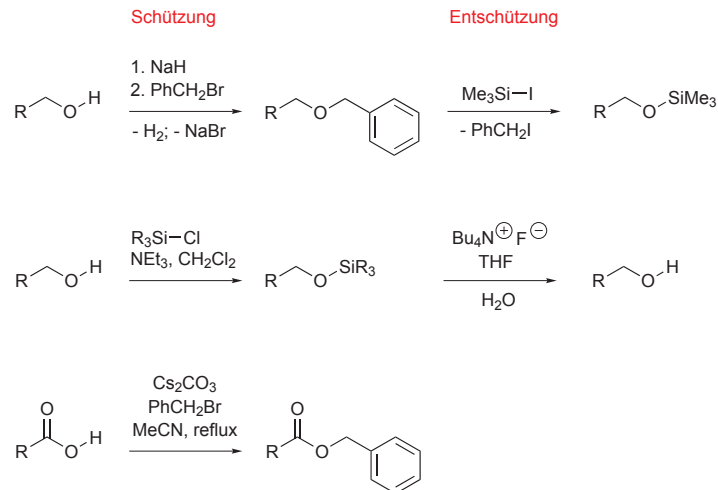
**Beispiel:** Würde man eine Grignard-Reaktion mit 3-Brompropanol durchführen, dann würde das erzeugte Grignard-Reagenz als Carbanion nur den Alkohol deprotonieren. Stattdessen "schützt" man den Alkohol zuerst durch Umwandlung in ein Derivat, das man später wieder in den Alkohol überführen kann.



Wichtige Klassen von Schutzgruppen sind:

- Ether und Silylether (für Alkohole)
- Ester (Acylgruppen für Alkohole)
- Ester (Alkylgruppen für Carbonsäuren)
- Acetale (für Dirole)
- Urethane (für Amine)

Nucleophile Substitutionen haben eine große Bedeutung bei der "Functional Group Interconversion". Viele der genannten Schutzgruppen werden in der Praxis durch nucleophile Substitutionen eingeführt oder auch wieder entfernt, wie zum Beispiel Benzylether (Williamson-Ethersynthese), Silylether oder Benzylester:

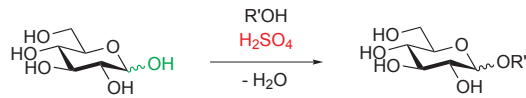


**Glycosidierungen.** Transformationen am anomeren Zentrum von Zuckern werden genutzt, um Naturstoffe aus Monosacchariden aufzubauen. Bei Anwesenheit einer geeigneten Abgangsgruppe am anomeren Zentrum verlaufen derartige Reaktionen fast immer nach einem  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus, da das benachbarte Ring-O-Atom als  $\pi$ -Donor fungiert und eine kationische Zwischenstufe als Carboxonium-Ion stabilisiert.

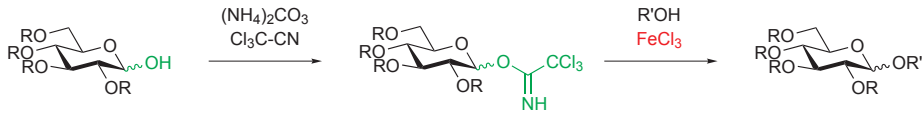
Heutzutage existiert eine Vielzahl an Glycosidierungsreaktionen, die man auch zum Aufbau von Oligosacchariden nutzen kann. Typisch sind

- gute Abgangsgruppen am anomeren Zentrum
- Schutzgruppen an den anderen Hydroxyl-Funktionen
- selektive Aktivierung der anomeren Abgangsgruppe durch elektrophile Katalyse

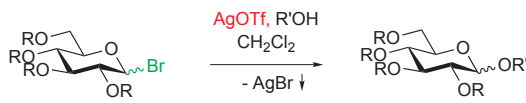
Fischer-Glycosidierung (historisch)



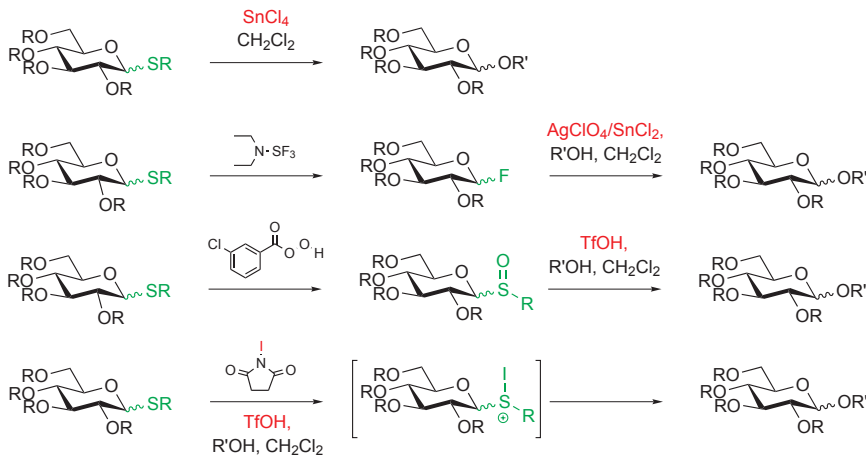
Trichloracetimidat-Methode (Schmidt)



Koenigs-Knorr-Synthese (und Varianten)

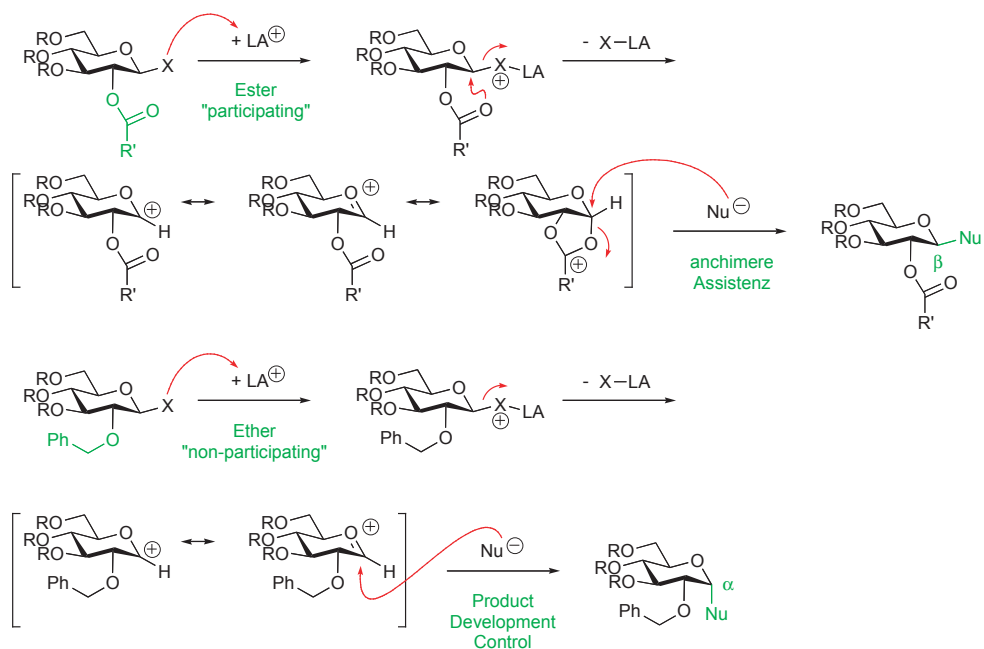


Thioglycoside (Hanessian, Nicolaou, Kahne, van Boom)

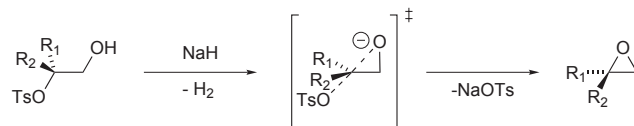


Die Stereochemie am anomeren Zentrum wird üblicherweise durch die Wahl der Schutzgruppe am Kohlenstoff in Nachbarschaft zum anomeren Zentrum (also in 2-Position) über kinetische Kontrolle bestimmt:

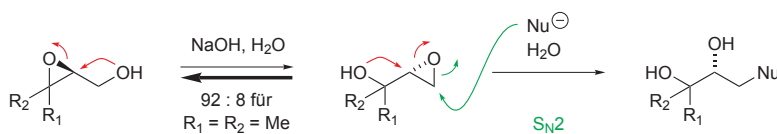
- Sogenannte *Participating Neighboring Groups* Schutzgruppen wie zum Beispiel Ester-Schutzgruppen führen durch *anchimere Assistenz* stereoselektiv zum 1,2-*trans*-Produkt.
- Dagegen erhält man mit *Non-Participating Neighboring Groups* wie zum Beispiel Ether-Schutzgruppen durch *Product Development Control* stereoselektiv das stabilere Anomere, in aller Regel das  $\alpha$ -Anomere.



**Epoxid-Synthese.** Epoxide lassen sich unter anderem durch eine intramolekulare  $S_N2$ -Reaktion unter Inversion der Konfiguration herstellen.



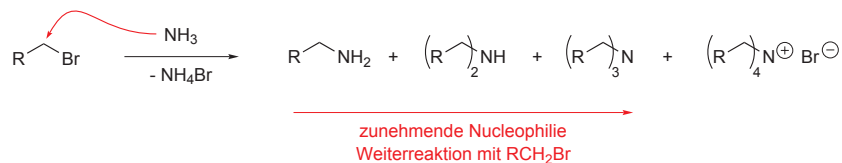
**Payne-Umlagerung.** Unter basischen Bedingungen gehen Hydroxyepoxide eine stereoselektive Umlagerung durch eine intramolekulare  $S_N2$ -Reaktion ein.



Normalerweise ist das höher substituierte Epoxid stabiler. Ist jedoch zugleich ein starkes Nucleophil anwesend, dann wird in einer *intermolekularen*  $S_N2$ -Reaktion das terminale Epoxid unter Angriff auf das primäre Kohlenstoff-Atom geöffnet.

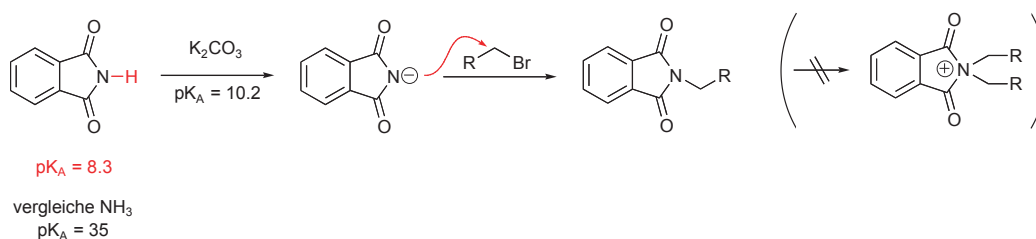
### 2.1.7.3 Stickstoff- und Phosphor-Nucleophile

**Gabriel-Synthese.** Bei der Synthese von Aminen aus Ammoniak erhält man nur Gemische primärer und höherer Amine, da die Nucleophilie der Amine mit dem Alkylierungsgrad zunimmt. Das kann (bei geringer sterischer Hinderung) bis zu den quartären Ammoniumverbindungen führen.

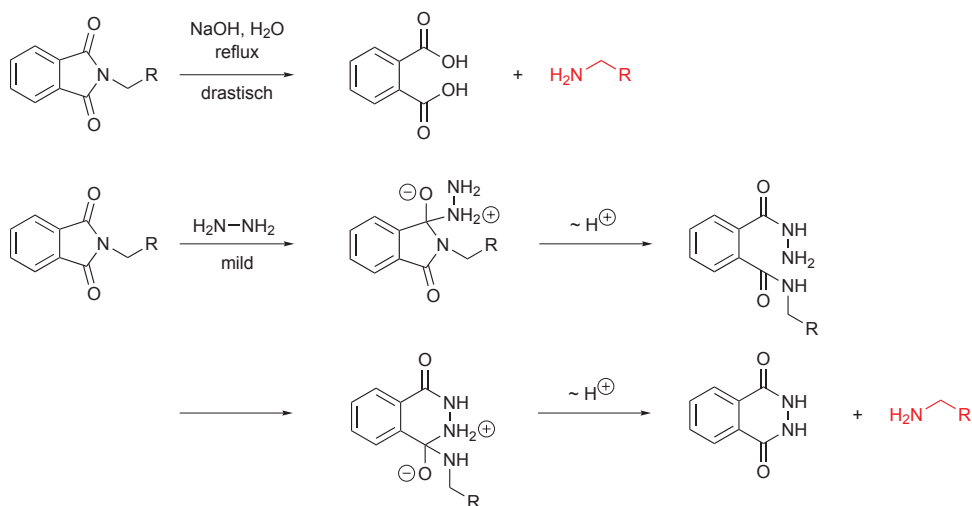


**Anmerkung:** Man beachte die etwas verwirrende Nomenklatur: primäre, sekundäre, tertiäre Amine sind Amine mit ein, zwei bzw. drei Alkylresten. Der Substitutionsgrad des verknüpfenden Kohlenstoffs spielt keine Rolle. Das ist anders bei der Nomenklatur von Alkoholen: primäre, sekundäre, tertiäre Alkohole sind Alkohole an primären, sekundären bzw. tertiären Kohlenstoff-Atomen.

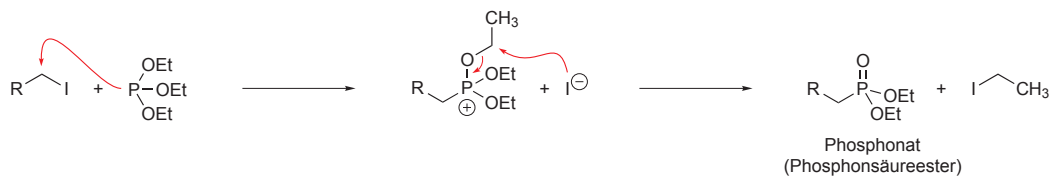
Dagegen lassen sich *primäre* Amine selektiv durch die Gabriel-Synthese darstellen. Dazu wird Phthalimid, dessen Proton durch die beiden Carbonyl-Gruppen azide ist, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> deprotoniert. Das erhaltene Anion geht S<sub>N</sub>2-Reaktionen mit Alkylhalogeniden ein. Die Reaktion bleibt nach der ersten Alkylierung stehen, da keine aziden Protonen mehr vorhanden sind und der Stickstoff wegen der beiden Carbonyl-Gruppen nicht nucleophil ist.



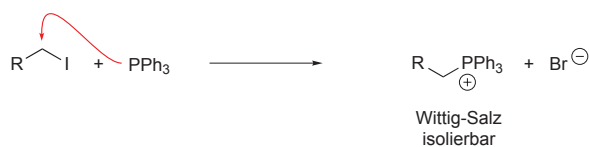
Die primären Amine erhält man durch abschließende Hydrolyse oder milder durch Hydrazinolyse.



**Arbuzov-Reaktion.** Alkylhalogenide reagieren mit Phosphitestern zu Phosphonaten, die dann für weitere Reaktionen verwendet werden. Die Triebkraft ist hier wie bei den verwandten Halogenierungen mit Phosphorhalogeniden und der Appel-Reaktion die Ausbildung der P-O-Doppelbindung.



Eine sehr wichtige Anwendung der erhaltenen Phosphitester ist die Verwendung in der *Wittig-Horner-Reaktion* (auch Horner-Emmons oder Wadsworth-Emmons-Reaktion), einer Variante der *Wittig-Reaktion*. In der klassischen Wittig-Reaktion hingegen werden sogenannte “Wittig-Salze” eingesetzt. Diese sind stabil, da sie weder über eine Abgangsgruppe am Phosphor verfügen noch nucleophil angegriffen werden können.

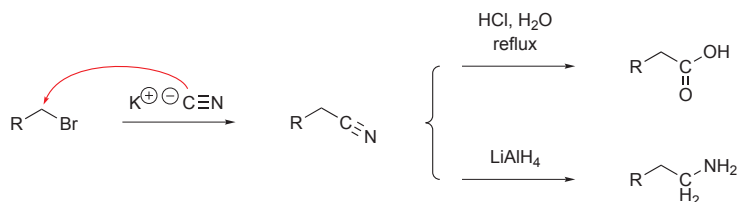


Phosphitester und Wittig-Salze sind C,H-acide Verbindungen, die nach Deprotonierung in der Wittig-Reaktion und ihren Varianten zur Darstellung unsymmetrischer Olefine verwendet werden. Die anschließenden Schritte der Wittig-Reaktion werden in späteren Abschnitten der Vorlesung besprochen.

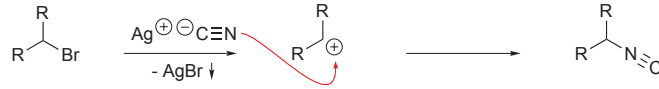
#### 2.1.7.4 Kohlenstoff-Nucleophile

Nucleophile Substitutionen mit Kohlenstoff-Nucleophilen, also Kohlenstoffverbindungen mit einem freien Elektronenpaar, setzen die Erzeugung von Carbanionen voraus (Carbene haben ein Elektronensextett und sind normalerweise elektrophil). Das bedeutet, dass man auf die Verwendung C,H-acider Verbindungen beschränkt ist.

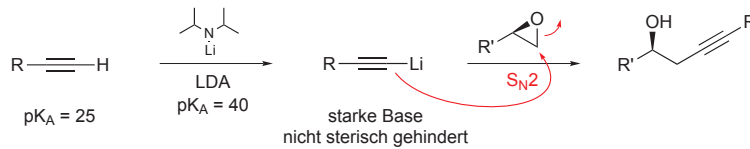
**Kolbe-Nitrilsynthese.** Eine einfache Methode zur C-C-Verknüpfung ist die Reaktion von Alkylhalogeniden mit Cyaniden. Allerdings sind Cyanide ambidente Nucleophile. Führt man die Reaktion mit KCN als Nucleophil unter  $S_N2$ -Bedingungen (zum Beispiel an primären Kohlenstoffe) durch, so erhält man die entsprechenden Nitrile. Diese sind vielseitig verwendbar und lassen sich zum Beispiel durch Hydrolyse in Säuren oder durch Reduktion in Amine überführen.



Verwendet man dagegen AgCN als Nucleophil und stabilisierte elektrophile Zentren, so verläuft die Reaktion als  $S_N1$ -Reaktion zum Isocyanid. Der Grund für die unterschiedliche Reaktivität ist das HSAB-Prinzip. Das Kohlenstoff-Zentrum ist das weichere Zentrum und das bessere Nucleophil, so dass es im  $S_N2$ -Mechanismus bevorzugt reagiert.

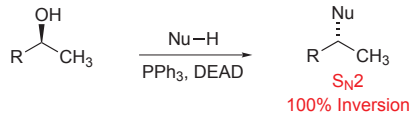


**Reaktionen anderer C,H-acider Verbindungen.** Wie im Exkurs über  $pK_A$ -Werte erläutert, sind Acetylene und Carbonylverbindungen C,H-acide Verbindungen, die sich mit starken, nicht-nucleophilen Basen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotonieren und als Nucleophile verwenden lassen. Hier wird nur ein repräsentatives Beispiel gegeben, da die Chemie C,H-acider Verbindungen eingehend im Kapitel über Carbonylverbindungen behandelt wird.

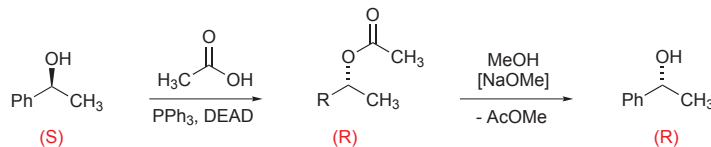


### 2.1.7.5 Sonstige Nucleophile

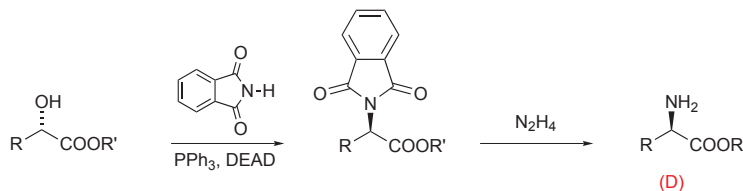
**Mitsunobu-Reaktion.** Die Mitsunobu-Reaktion, ursprünglich entwickelt und am häufigsten verwendet für die Synthese von Estern, ist eine sehr wichtige  $S_N2$ -Reaktion zur Einführung von (auch schwachen) Nucleophilen aus protonenaktiven Verbindungen Nu-H ( $pK_A < 10$ ) unter vollständiger Inversion der Konfiguration am elektrophilen Zentrum. Die hohe Stereoselektivität ist der Grund für ihre Bedeutung in der Naturstoffsynthese.



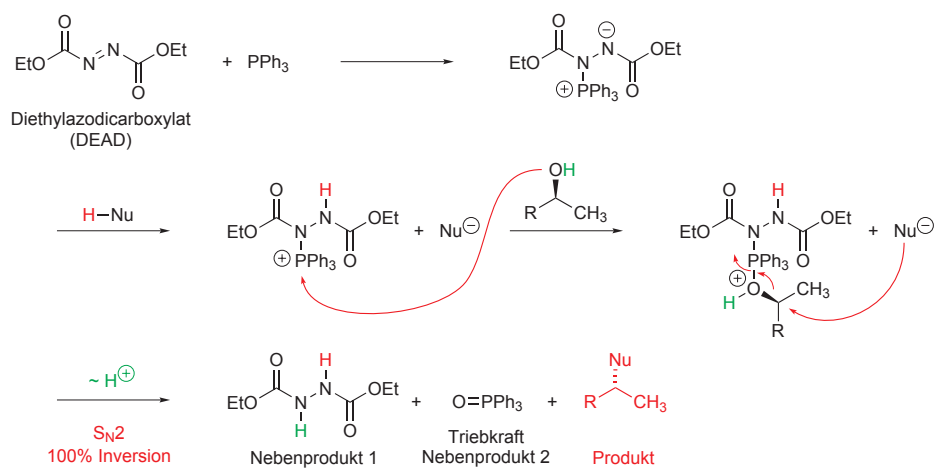
So erhält man zum Beispiel mit Essigsäure als Nucleophil den entsprechenden invertierten Ester, der sich zum invertierten Alkohol spalten lässt.



Mit Stickstoff-Nucleophilen gelingt unter anderem die Synthese unnatürlich konfigurierter Aminosäuren.



Das Aktivatorsystem aus  $\text{PPh}_3$  als Base und Diethylazodicarboxylat (DEAD) als elektrophilem Katalysator aktiviert sowohl das Nucleophil durch Deprotonierung als auch die Alkoholfunktion als Abgangsgruppe (*in situ*-Aktivierung). Für Triebkraft sorgt auch hier die Bildung der P-O-Doppelbindung.





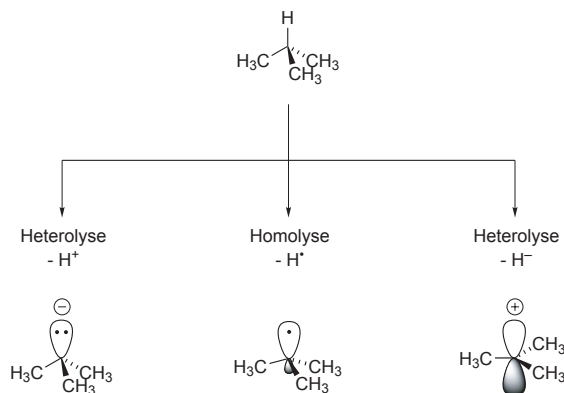
## 2.2 Radikalische Substitutionen ( $S_R$ )

### 2.2.1 Einleitung und Grundbegriffe

**Radikale.** Ein Radikal ist ein Atom oder Molekül mit (mindestens) einem ungepaarten (“einsamen”) Elektron. Das bedeutet *zwangsläufig*, dass Radikale ein Atom mit einem unvollständigen Oktett enthalten und deswegen

- in aller Regel instabil und überaus reaktiv sind,
- in aller Regel als schwache Elektrophile reagieren.

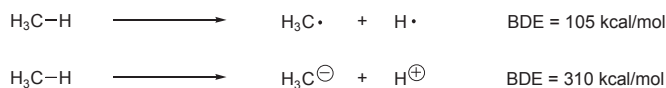
**Homolyse chemischer Bindungen.** Radikale entstehen durch die *homolytische* Spaltung chemischer Bindungen. Die Voraussetzung dazu ist ein unpolare (oder nur schwach polare), kovalente Bindung, d. h. eine ähnliche Elektronegativität der beiden Bindungspartner.



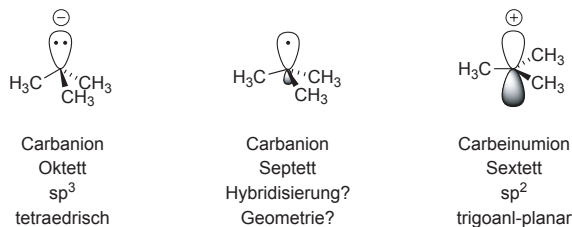
Die Energie, die zur Bindungsspaltung aufgebracht werden muss, entspricht der üblicherweise in Tabellen aufgeführten chemischen Bindungsenergie oder Bindungs-Dissoziationsenergie BDE (auch Dissoziationsenthalpie  $\Delta H_D$ ).

	Element-Element-Bindungen	BDE kcal/mol	Element-H-Bindungen	BDE kcal/mol	Element-C-Bindungen	BDE kcal/mol
H	H-H	104				
Hal	Cl-Cl	59	H-Cl	102	H <sub>3</sub> C-Cl	78
	Br-Br	46	H-Br	87	H <sub>3</sub> C-Br	65
	I-I	36	H-I	71	H <sub>3</sub> C-I	51
O	HO-OH	51	H-OH	119	H <sub>3</sub> C-OH	86
	(H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> CO-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	38				
C	H <sub>3</sub> C-CH <sub>3</sub>	85	H-CH <sub>3</sub>	105		
	(H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	74	H-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	100		
			H-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	93		

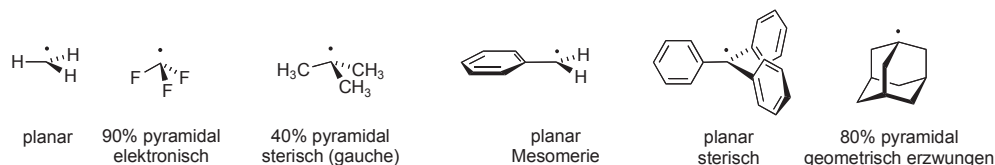
Je nach der Polarität der betroffenen Bindung unterscheiden sich die Werte für die homolytische und die heterolytische Spaltung erheblich. Allgemein ist die Heterolyse in aller Regel energieaufwändiger, da eine Ladungstrennung erfolgt. Allerdings ist sie auch erheblich stärker von den Reaktionsbedingungen abhängig, etwa der Anwesenheit und der Polarität eines Solvens. Durch Solvatationsenergie kann sie günstiger werden als die Heterolyse.



**Geometrien gemäß des VSEPR-Modells.** Das *VSEPR-Modell* (“valence shell electron pair repulsion”) beschreibt die Geometrie von Molekülen der Nichtmetalle und der Hauptgruppenmetalle auf der Grundlage der sterischen Abstoßung *aller* am betrachteten Zentrum vorhandenen Elektronenpaare, d. h. der chemischen Bindungen zu den Substituenten (“Liganden”) sowie der freien Elektronenpaare (“Pseudo-Liganden”). Die Summe der Zahl  $m$  der Liganden und der Zahl der Pseudo-Liganden  $n$  ergibt die Zahl der Ecken des Polyeders, der die Geometrie des Moleküls beschreibt.



So nehmen Carbanionen mit  $m + n = 4$  eine (pseudo-) tetraedrische Geometrie ein, sind  $sp^3$ -hybridisiert und somit pyramidal, während Carbokationen mit  $m + n = 3$  eine trigonal-planare Geometrie einnehmen,  $sp^2$ -hybridisiert sind, und die Substituenten planar stehen. Im Falle von Radikalen stößt das VSEPR-Modell jedoch auf seine Grenzen. Denn diese liegen elektronisch “zwischen” Carbanionen und Carbokationen. Die Frage, ob sie eine der Grenzstrukturen einnehmen, d. h. entweder  $sp^2$ -hybridisiert und somit trigonal-planar oder  $sp^3$ -hybridisiert und somit pyramidal sind, hängt von elektronischen Faktoren ab, die jenseits der einfachen Modellannahmen des VSEPR-Modells liegen und nur bei Betrachtung der jeweiligen MO-Schemata zu verstehen sind.



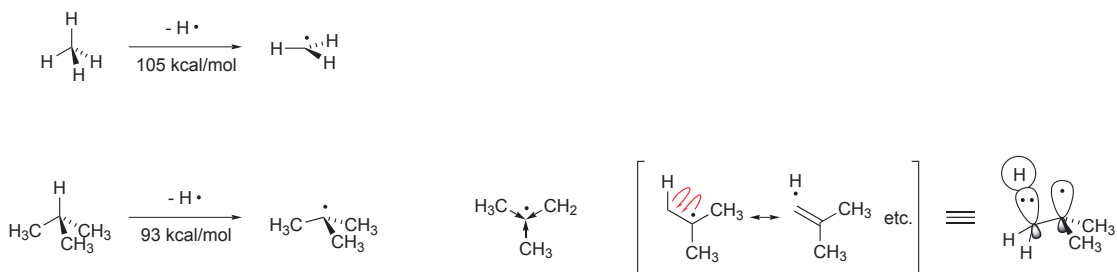
**Merksatz: Radikale liegen strukturell und elektronisch zwischen Carbanionen (tetraedrisch, Oktett) und Carbeniumionen (trigonal-planar, Sextett). Das VSEPR-Modell *gilt nicht* für Verbindungen mit ungepaarten Elektronen.**

**Substituenten-Effekte bei Radikalen.** Radikale sind *reaktive* Zwischenstufen und liegen energetisch höher als die Substrate, aus denen sie erzeugt wurden. Die "Stabilität von Radikalen" ist dementsprechend nur eine relative Stabilität in bezug auf die Substrate. Es ist unerheblich, ob diese Stabilität daher rührt, dass das Substrat energetisch "hoch" liegt, also die zu spaltende Bindung schwach ist, oder ob das entsprechende Radikal energetisch stabilisiert wird, also energetisch "tief" liegt. Entscheidend ist, dass das Radikal als Zwischenstufe bei einer Radikalreaktion in bezug auf das Substrat, also *relativ* energetisch nicht zu hoch liegt.

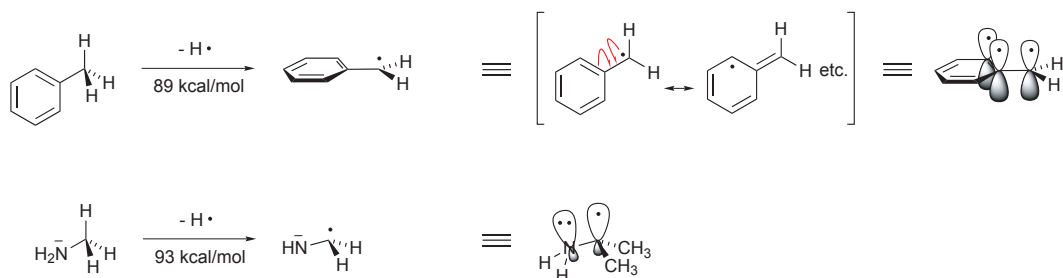
**Merksatz: Radikale verhalten sich aufgrund ihres unvollständigen Elektronenoktetts in aller Regel wie *schwache* Elektrophile. Sie werden deswegen durch dieselben Faktoren stabilisiert bzw. destabilisiert wie Carbokationen.**

Mit anderen Worten:

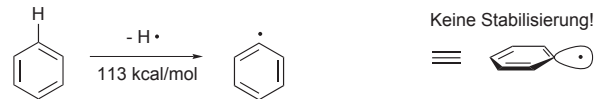
- Höher substituierte Radikale sind stabiler ( $D_\sigma$ , Hyperkonjugation).



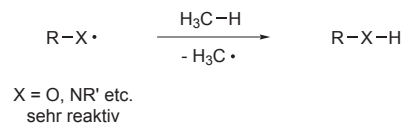
- Radikale mit  $D_\pi$ -Substituenten sind stabiler (Delokalisierung).



**Anmerkung:** Man beachte die Stabilisierung des Radikals in *Benzyl*stellung im obigen Beispiel. Hingegen sind Radikale in *Phenyl*stellung keineswegs stabilisiert, da sich das ungepaarte Elektron in einem  $sp^2$ -Orbital befindet, das orthogonal zum aromatischen System liegt. Es ist wegen des höheren  $s$ -Charakters der Bindung sogar *destabilisiert*.



- Heteroatom-zentrierte Radikale sind weniger stabil (höhere EN) und reagieren mit Alkanen unter H-Abstraktion.



- Radikale mit  $A_\sigma$ - und  $A_\pi$ -Substituenten sind weniger stabil.

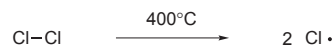
## 2.2.2 Mechanismen radikalischer Substitutionen

**Beispiel: Chlorierung von Kohlenwasserstoffen.** Kohlenwasserstoffe lassen sich bei hohen Temperaturen mit Halogenen zu Halogenalkanen umsetzen. Da Wasserstoff gegen ein Halogenatom ausgetauscht wird, handelt es sich um eine Substitution. Die Nettogleichung lautet:

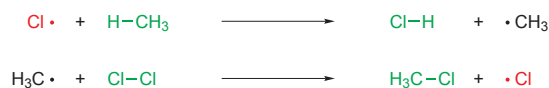


**Radikalkettenmechanismus.** Da bei Radikalreaktionen bei Absättigung eines Radikals immer ein neues gebildet wird (die Zahl der Elektronen bleibt ungerade), solange nicht zwei Radikale aufeinander treffen, verlaufen sie üblicherweise nach einem Radikalkettenmechanismus mit folgenden Einzelschritten:

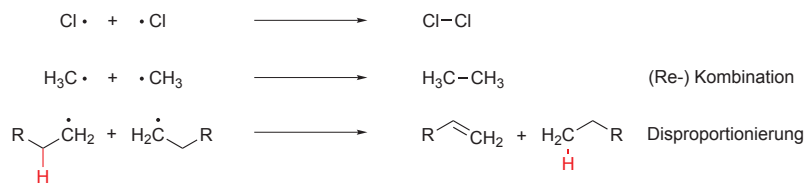
- **Startreaktion (Initiation):** Erzeugung (geringer Mengen) eines Radikals, das dann im nächsten Schritt als Kettenträger-Radikal fungiert.



- **Kettenforpflanzung (Propagation):** Fortführung der Radikalkette in einem oder mehreren Reaktionsschritten unter Bildung des Produkts und laufender Regeneration des Kettenträger-Radikals.



- **Kettenabbruch (Termination):** Abbruch der Kettenreaktion durch Aufeinandertreffen zweier Radikale unter Rekombination oder Disproportionierung (bei höheren Alkanen).



**Bodenstein-Prinzip der Quasi-Stationarität.** Der gezeigte Mechanismus lässt die Frage offen, warum eigentlich nicht in jedem Fall die Reaktion zweier Radikale miteinander stattfindet. Der Grund ist die Kinetik. Es reicht eine sehr geringe Anzahl aktiver Radikale zur Umsetzung nach einem Kettenmechanismus, da das Kettenträgerradikal laufend regeneriert wird. Die Reaktion zu den Produkten ist eine *Reaktion 1. Ordnung* in bezug auf das Radikal (also  $\propto [\text{R}\cdot]$ ), die Abbruchreaktionen aber sind *Reaktionen 2. Ordnung* (also  $\propto [\text{R}\cdot]^2$ ). Bei geringen Radikalkonzentrationen sind sie daher sehr viel unwahrscheinlicher, d. h. kinetisch benachteiligt.

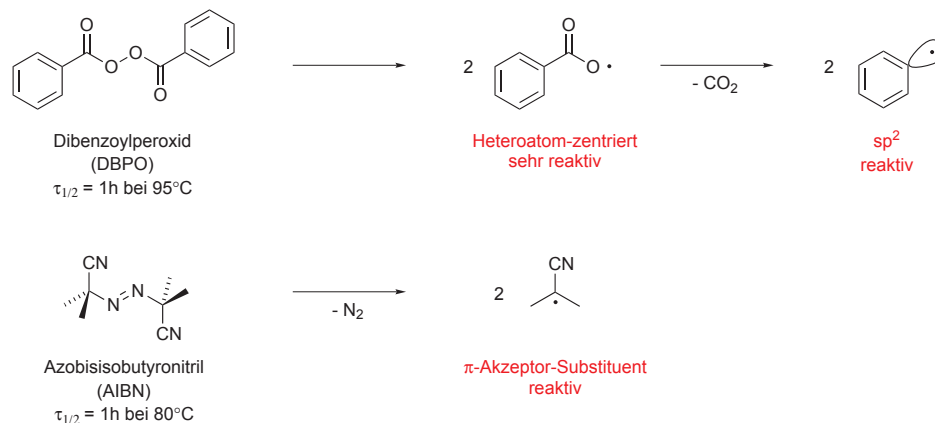
Man versucht, Radikalreaktionen unter *quasi-stationären* Bedingungen durchzuführen. Das bedeutet, dass sich bei gegebener Temperatur die Startreaktion und die Abbruchreaktionen die Waage halten sollten und somit die Konzentration der Kettenträger-Radikale *konstant und gering* bleibt. So stirbt die Reaktion weder ab, noch “geht sie durch”. Es ist wichtig festzuhalten, dass hier die Quasi-Stationarität weder eine willkürliche Annahme noch eine notwendige Folge des Reaktionsmechanismus ist, sondern eine Konsequenz der gewählten Reaktionsbedingungen.

**Merksatz: Radikalkettenreaktionen werden unter quasi-stationären Bedingungen durchgeführt. Das bedeutet, dass Startreaktion und die Abbruchreaktionen gleich schnell ablaufen und die Konzentration der Kettenträgerradikale konstant und gering bleibt.**

### 2.2.3 Erzeugung von Radikalen unter milden Bedingungen

Um Radikalreaktionen unter quasi-stationären Bedingungen durchzuführen, müssen also Radikale in ausreichender Geschwindigkeit gebildet werden. Dazu bedient man sich der folgenden Möglichkeiten:

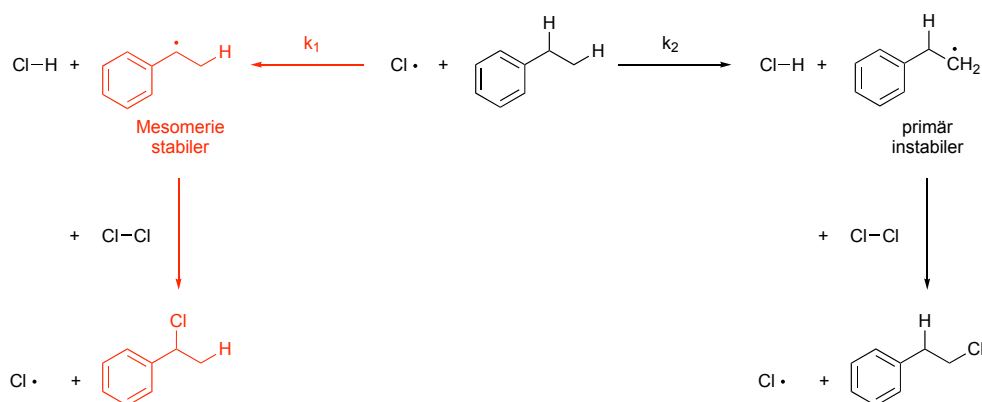
- **Hohe Reaktionstemperatur (thermische Bindungsspaltung,  $\Delta$ ).** Die erforderlichen Temperaturen von typischerweise um 400 °C führen natürlich zu einer drastischen Zunahme von Nebenreaktionen und sind unter Umständen auch nicht kompatibel mit vielen funktionellen Gruppen.
- **Bestrahlung (photolytische Bindungsspaltung,  $h \cdot \nu$ ).** Diese Methode ist deutlich milder, aber nicht in jedem Fall möglich.
- **Radikalinitiatoren.** Der Zusatz von Reagenzien, die eine labile, unpolare Bindung enthalten, erlaubt die selektive Erzeugung von Radikalen unter milden Bedingungen. Der eigentlichen Startreaktion geht der Initiatorzerfall voraus. Die dabei gebildeten Initiatorradikale sind reaktiv, greifen das Substrat an und erzeugen so das Kettenträger-Radikal.



Unterschiedliche Initiatoren zerfallen unterschiedlich schnell. Oft wird die Temperatur angegeben, bei der die Halbwertszeit des Initiatorzerfalls eine Stunde beträgt. Ungefähr bei der entsprechenden Temperatur führt man typischerweise die Reaktion durch. Die Verwendung eines zum Temperaturfenster der Reaktion passenden Initiators erlaubt auch die Kontrolle der Quasi-Stationarität. Entstehen zu wenig Radikale, so kann man die Temperatur etwas anheben oder einen schneller zerfallenden Initiator verwenden.

## 2.2.4 Regio- und Chemoselektivität

**Regioselektivität bei höheren Kohlenwasserstoffen.** Wie im Abschnitt über Reaktionskinetik erklärt, ist bei mehrschrittigen Reaktionsmechanismen derjenige bevorzugt, der über die vergleichsweise stabilere reaktive Zwischenstufe verläuft. Das gilt auch für die Radikalkettenreaktion. Deswegen ergibt sich aus dem Mechanismus, dass eine Substitution bevorzugt an den Zentren erfolgt, an denen das entsprechende Radikal besser stabilisiert ist. So erfolgt zum Beispiel die Substitution an Phenylethan bevorzugt in Benzyl-Stellung und nicht am primären Kohlenstoff, da das intermediäre Benzylradikal durch Mesomerie stabilisiert ist.



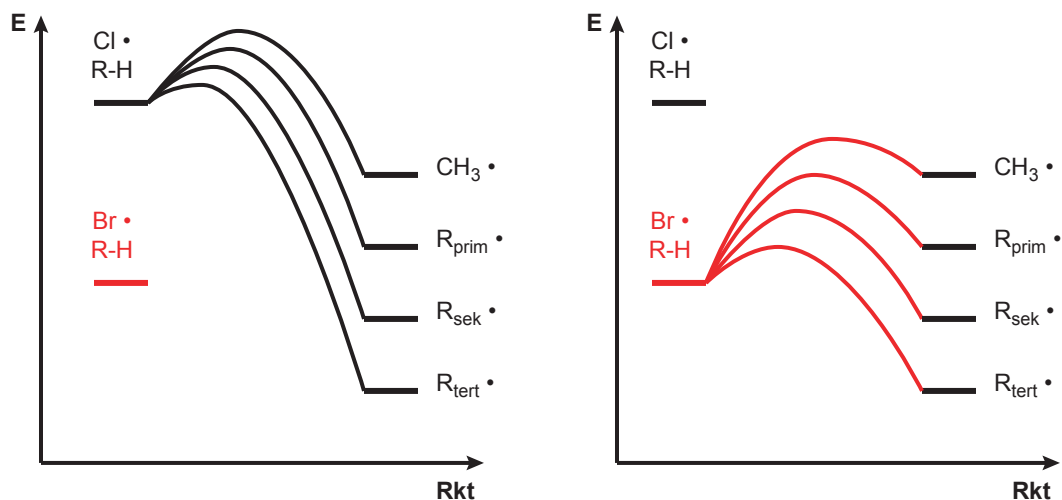
Allerdings bringen es die oft drastischen Reaktionsbedingungen und die hohe Reaktivität von Radikalen mit sich, dass das Ausmaß der Regioselektivität gering ist. Verbessert wird die Lage bei Verwendung weniger reaktiver Radikale und vor allem bei milderer Reaktionsbedingungen, etwa bei der Verwendung von

Initiatoren. So ergeben sich für die radikalische Substitution mit Chlor bzw. Brom an Isopentan folgende Produktverteilungen:

Substituent X	Cl		Br		Cl		Br	
	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br
Produkthäufigkeit	22%	92%	33%	7.4%	30%	0.28%	15%	0.14%
verfügbare H-Atome pro Position	1		2		6		3	
normierte Produkthäufigkeit	22%	92%	17%	3.7%	5%	0.05%	5%	0.05%
$k_{rel}$	4	2000	3	80	1	1	1	1

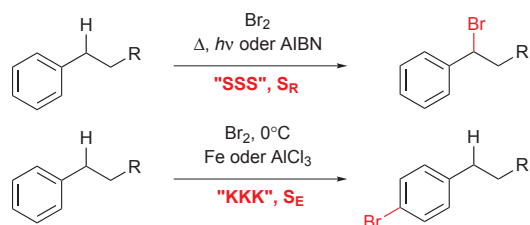
Wenn man berücksichtigt, dass verschieden viele Wasserstoff-Atome zur Verfügung stehen, dann erkennt man, dass in beiden Fällen die Substitution bevorzugt am tertiären Kohlenstoff und am wenigsten häufig am primären Kohlenstoff stattfindet. Diese Reaktivitätsabstufung ist aber deutlicher ausgeprägt beim weniger reaktiven Brom.

**Anmerkung:** Die Reaktionen der sehr reaktiven Chlorradikale sind stärker exergonisch und verlaufen über *frühere* und somit relativ ähnliche Übergangszustände. Die Reaktionen der weniger reaktiven Bromradikale sind weniger exergonisch und verlaufen deswegen über *spätere* Übergangszustände, die deutlicher die Energieunterschiede der Produkte widerspiegeln.



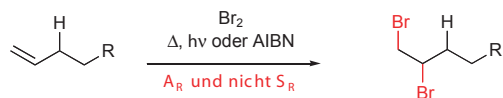
**Merksatz:** Radikalische Substitutionen erfolgen bevorzugt an Zentren, an denen das entsprechende Radikal besser stabilisiert ist, also insbesondere in Benzyl-Stellung, und an höher substituierten Kohlenstoff-Atomen.

**Chemoselektivität bei Alkyларomaten.** Bei Alkyларomaten lassen sich unter typischen  $S_R$ -Bedingungen, d. h. bei Erhitzen, Bestrahlen oder Zusatz von Radikalinitiatoren, *chemoselektiv* Substitutionen an den gesättigten Kohlenstoff-Atomen durchführen (wobei wie oben beschrieben regioselektiv die besser stabilisierten Kohlenstoffe angegriffen werden. Verwendet man dagegen eine Lewis-Säure als Katalysator, so erfolgt nach dem Mechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution ( $S_E$ , siehe entsprechendes Kapitel) chemoselektiv eine Substitution am Aromaten.



**Merksatz:** Für Halogenierungen gelten folgende Faustregeln. **SSS-Regel:** Siedehitze und (Sonnen-) Licht ergibt radikalische Substitution an der Seitenkette. **KKK-Regel:** Kälte und Katalysator ergibt elektrophile Substitution am aromatischen Kern.

**Chemoselektivität bei Olefinen.** Bei der Reaktion von Olefinen *mit Halogenen* unter  $S_R$ -Bedingungen findet *keine* radikalische Substitution statt (auch nicht in Allyl-Stellung, sondern chemoselektiv eine radikalische Addition ( $A_R$ , siehe entsprechendes Kapitel) an die olefinische Doppelbindung.





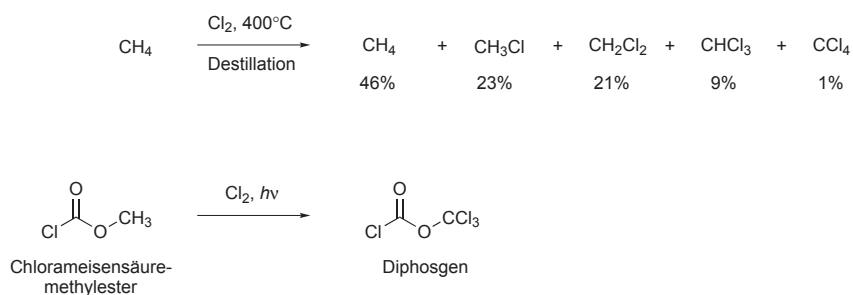
## 2.2.5 Synthetisch relevante radikalische Substitutionsreaktionen

Allgemein ist die geringe Selektivität der meisten Radikalreaktionen ein Grund dafür, dass sie relativ wenige Anwendungen gefunden haben. Es gibt dennoch einige wichtige Reaktionen, die sich grob unterteilen lassen in

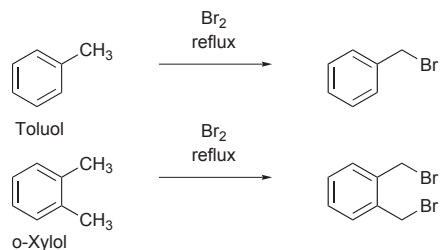
- Funktionalisierungen: Substitution von H durch X.
- Umfunktionalisierungen: Substitution von Y durch X.
- Defunktionalisierungen: Substitution von Y durch H.

### 2.2.5.1 Funktionalisierungen

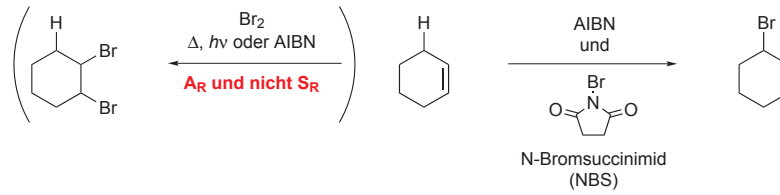
**Halogenierung.** Das obige Beispiel der thermischen Chlorierung von Kohlenwasserstoffen ist ein typisches Lehrbuchbeispiel. Sie verläuft nämlich mehr oder weniger unselektiv unter Mehrfachchlorierung zu Produktgemischen. Dennoch wird sie zum Teil großtechnisch angewendet, nämlich für die technische Synthese von chlorierten Methanen (als Lösungsmittel) und von Diphosgen (als Synthesebaustein).



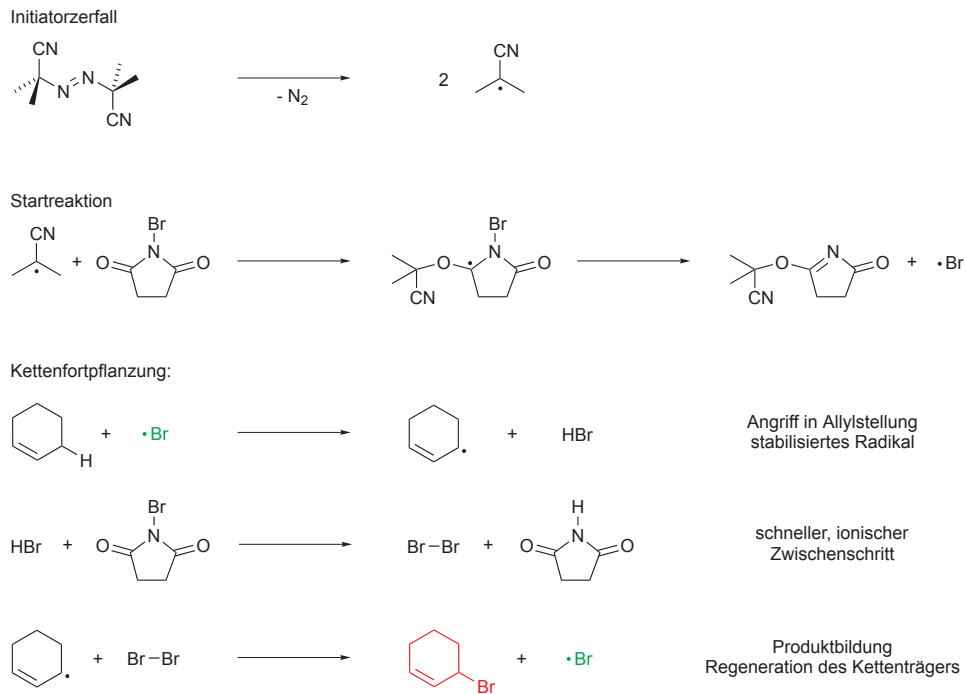
**Benzyliche Bromierung.** Durch die starke Stabilisierung von Radikalen in Benzyl-Stellung gelingt die selektive Bromierung von Alkylbenzol-Derivaten in Benzyl-Stellung. Es wird weder am Aromaten bromiert, noch findet Mehrfachbromierung statt (die Weiterreaktion ist viel langsamer). Genutzt wird dies unter anderem bei der Synthese von Benzylbromid.



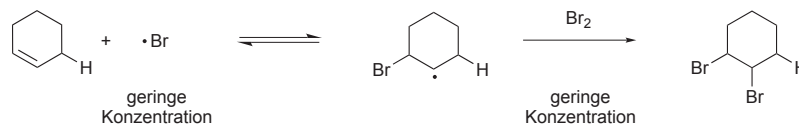
**Wohl-Ziegler-Bromierung.** Eine entsprechende radikalische Bromierung mit Brom gelingt in Allylstellung nicht, da stattdessen eine radikalische Addition an die Doppelbindung erfolgt. Ein Ausweg ist die Wohl-Ziegler-Bromierung mit N-Bromsuccinimid (NBS) als Bromquelle und Zusatz von AIBN als Radikalstarter. Nettogleichung:



Mechanismus:



Es ist wichtig festzuhalten, dass sowohl NBS (sonst findet radikalische Addition an die Doppelbindung statt) als auch AIBN (sonst findet ionische Addition statt, siehe Halogenhydrinreaktion) notwendig sind. Entscheidend für den Verlauf der Reaktion ist die Quasi-Stationarität. Durch die Reaktion von NBS mit HBr wird fortlaufend Brom *in konstanter, geringer Konzentration* regeneriert. Die Addition ist kinetisch benachteiligt, weil bei ihr in einem bimolekularen Schritt beide Reaktanden nur in geringer Konzentration vorliegen.

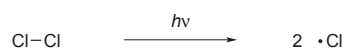


**Sulfochlorierung.** Die Chlorierung von Kohlenwasserstoffen in Anwesenheit von Schwefeldioxid führt selektiv zum Sulfonylchlorid. Anwendungen sind die Synthesen von Mesitylchlorid (MsCl) und Tosylchlorid (TsCl), die unter anderem zur Derivatisierung von Alkoholen verwendet werden. Nettogleichung:

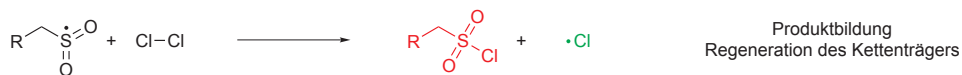
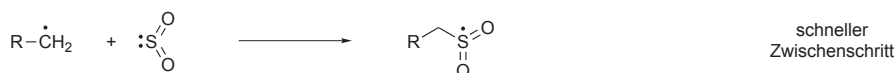


Mechanismus:

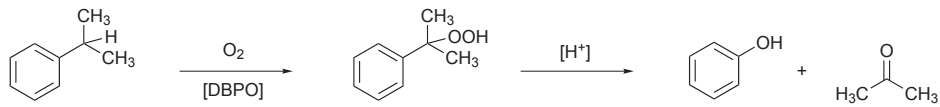
Startreaktion



Kettenfortpflanzung:

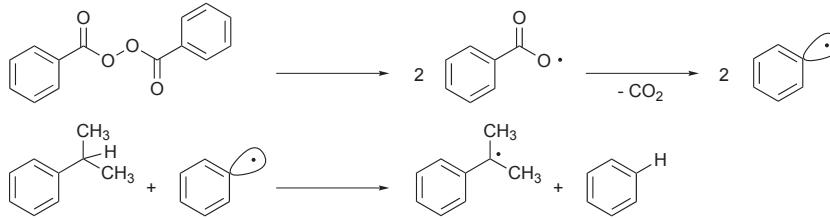


**Technische Phenolsynthese nach Hock.** Phenol (und Aceton) wird über Cumylhydroperoxid erhalten, das durch Autoxidation von Cumol hergestellt wird. Nettogleichung:

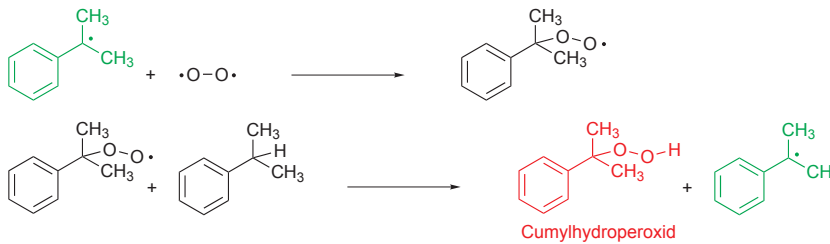


Mechanismus:

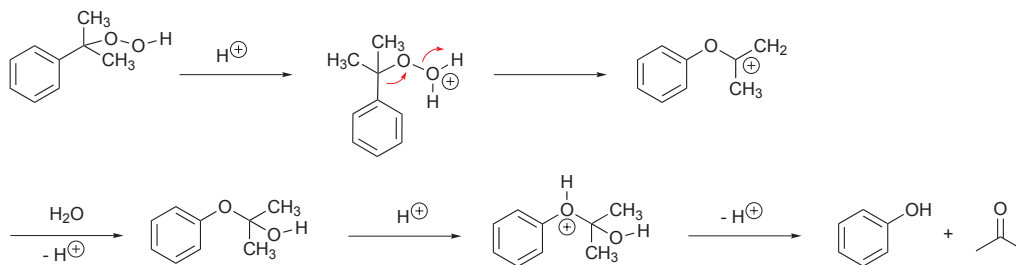
Startreaktion



Kettenfortpflanzung:



Folgereaktion im sauren Medium: Umlagerung



**Barton-Reaktion.** Die selektive Einführung einer Carbonyl-Funktion gelingt durch Photolyse eines Nitritesters (und Hydrolyse des erhaltenen Oxims). Dies ist eine vergleichsweise moderne Methode und unterscheidet sich von den anderen bisher genannten Reaktionen erheblich:

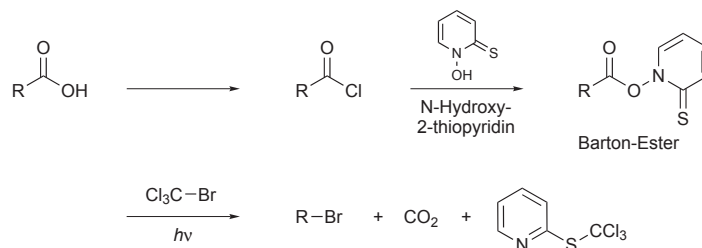
- Es handelt sich um eine intramolekulare Reaktion.
- Sie verläuft *nicht* nach einem Radikalkettenmechanismus. Radikalerzeugung und Rekombination erfolgen *intramolekular* in demselben Molekül.

Aufgrund der Geschwindigkeit der intramolekularen Reaktion verlässt das Radikal nie den Lösungsmittel-Käfig ("Käfig-Effekt"). Die Voraussetzung ist eine günstige Geometrie, die durch Ringbildung fixiert ist.

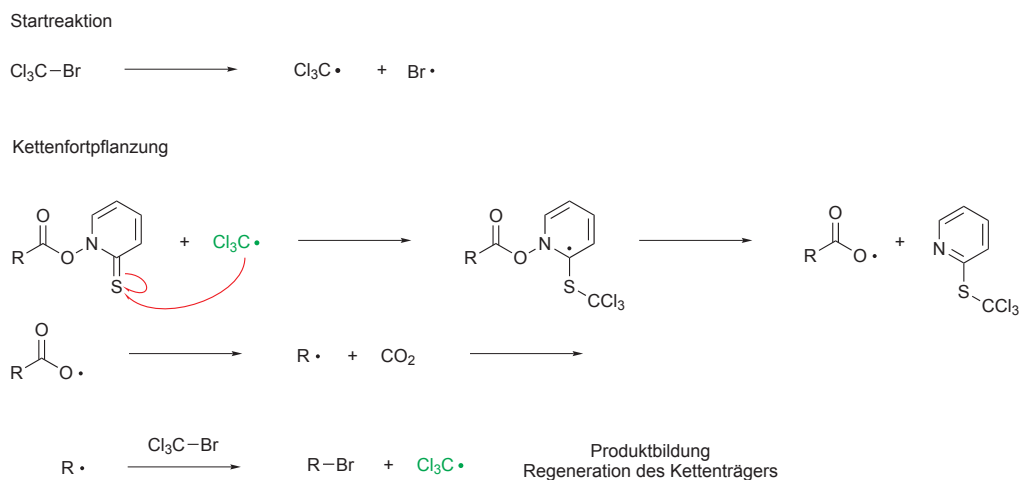
**Norrish-Young-Reaktion (Norrish Typ II).** Die Bestrahlung von Ketonen mit  $\delta$ -Wasserstoff-Atomen führt zur Bildung von Cyclobutan-Gerüsten.

## 2.2.5.2 Umfunktionalisierungen

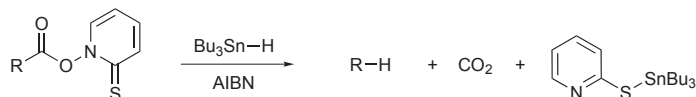
**Barton-Decarboxylierung.** Carbonsäuren lassen sich in andere funktionelle Gruppen überführen, und zwar im Gegensatz zur Hunsdiecker-Reaktion (siehe unten) zum einen unter sehr milden Bedingungen und zum anderen ohne die Synthese der schwer isolierbaren Silbersalze. Das entscheidende ist die vorherige Überführung der Carbonsäure in den sogenannten Barton-Ester als Intermediat, mit dem dann die eigentliche Reaktion erfolgt. Nettogleichung:



Mechanismus:



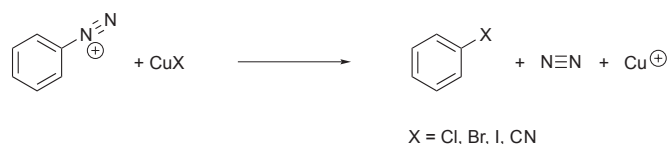
Wie gezeigt erhält man in der klassischen Barton-Decarboxylierung mit Cl<sub>3</sub>C – Br als Kettenträger das entsprechende Bromid. Aber auch andere Kettenträger sind einsetzbar. Zum Beispiel lässt sich mit HSnBu<sub>3</sub> als Kettenträger und AIBN als Initiator die Barton-Decarboxylierung auch zur Defunktionalisierung nutzen (ähnlich der verwandten Barton-McCombie-Reaktion, siehe unten).



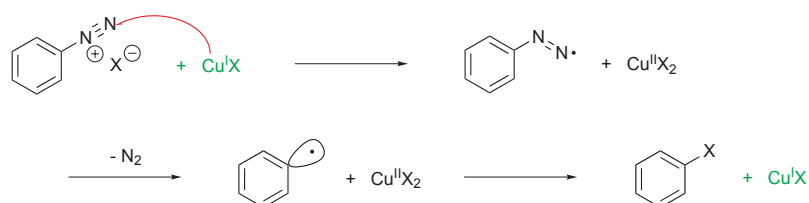
**Hunsdiecker-Reaktion.** Silbersalze von Carbonsäuren gehen unter Einwirkung von Brom eine “funktionalisierende Decarboxylierung” zu Bromiden ein. Problematisch ist, dass die Silbersalze vor der Reaktion isoliert werden müssen und dass die Verwendung von elementarem Brom mit vielen funktionellen Gruppen inkompatibel ist.

**Kolbe-Elektrolyse.** Die Decarboxylierung von Carbonsäuren (Carboxylaten) ist auch *via* Elektrolyse möglich. Es findet eine Dimerisierung statt, die *nicht* nach einem Radikalkettenmechanismus verläuft.

**Sandmeyer-Reaktion.** Eigentlich handelt es sich um eine radikalische Substitution am *Aromaten*. Aromatische Diazonium-Verbindungen lassen sich unter Kupfer(I)-Katalyse in Halogenide überführen. Nettogleichung:



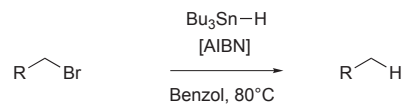
Mechanismus:



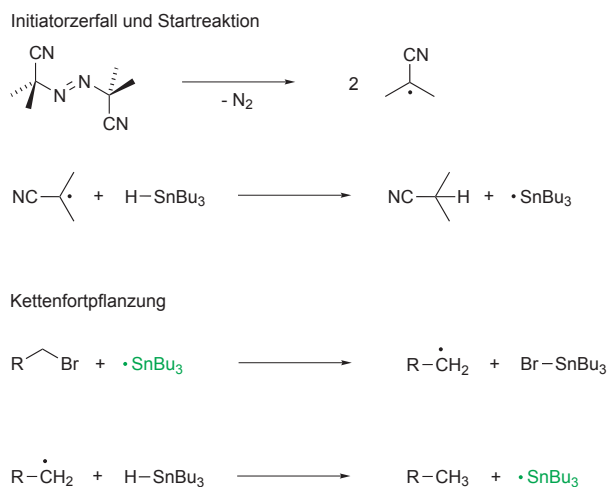
Kupfer ist ein typischer SET-Katalysator ("single electron transfer"). Das Kupfersalz kann deswegen *formal* als Kettenträger einer Radikalkettenreaktion gesehen werden, auch wenn kein freies Radikal vorliegt. Eine Startreaktion ist nicht notwendig. Auf die Synthese der Diazonium-Verbindungen mittels elektrophiler aromatischer Substitution oder durch Diazotierung aromatischer Amine wird in anderen Abschnitten im Detail eingegangen.

### 2.2.5.3 Defunktionalisierungen

**Dehalogenierung mit Zinnhydriden.** Halogene lassen sich mit  $\text{HSnBu}_3$  chemoselektiv defunktionalisieren. Nettogleichung:



Formal handelt es sich zwar um eine Reduktion mit  $\text{HSnBu}_3$  allerdings nicht um eine Hydrid-Übertragung, sondern um eine Reaktion nach einem Radikalkettenmechanismus.

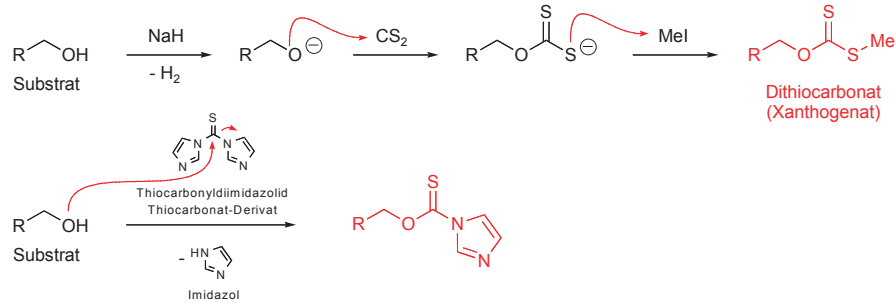


Bei der Sn-H-Bindung handelt es sich um eine sehr schwache, relativ unpolare Bindung ( $\text{EN}_{\text{H}} = 2.1, \text{EN}_{\text{Sn}} = 1.8$ ), die unter Homolyse-Bedingungen leicht gespalten werden kann. Es werden vor allem Brom- und Iodsubstituenten chemoselektiv entfernt, unter drastischeren Bedingungen auch Chlor. Wegen der hohen Toxizität von Zinnorganyleen wird in letzter Zeit vermehrt auf Silane wie  $\text{PhSiH}_3$  zurückgegriffen, die aber weniger reaktiv sind.

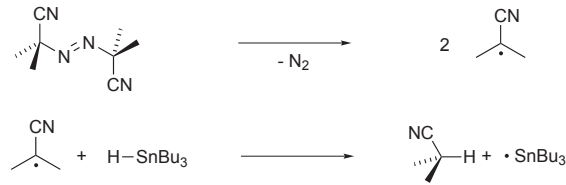


**Barton-McCombie-Reaktion.** Alkohole lassen sich durch Überführung in die Xanthogenate (Dithiocarbonate) oder noch milder in die Thiocarbonylimidazole anschließend mit  $\text{HSnBu}_3$  und AIBN als Radikalinitiator zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen umsetzen.

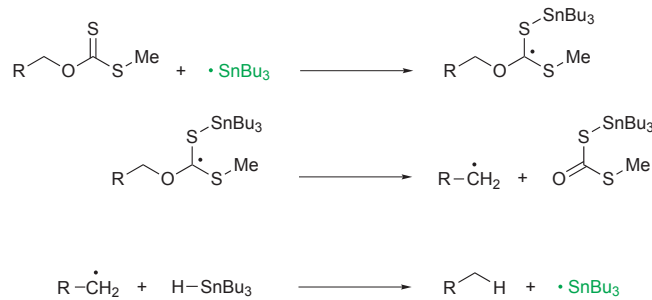
Vorreaktionen



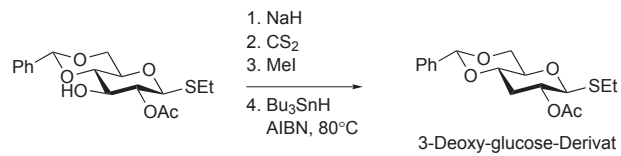
Initiatorzerfall und Startreaktion



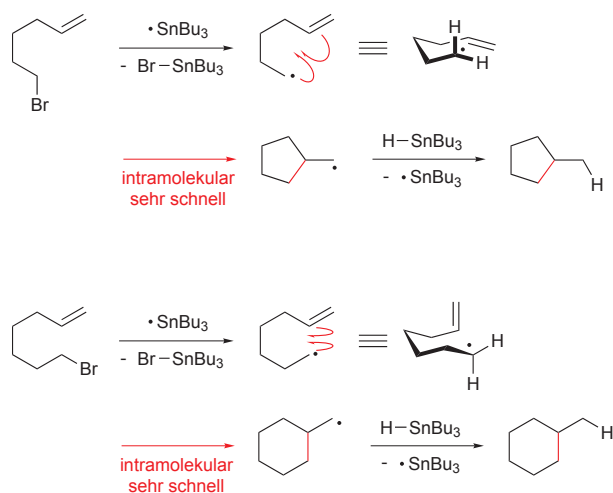
Kettenfortpflanzung



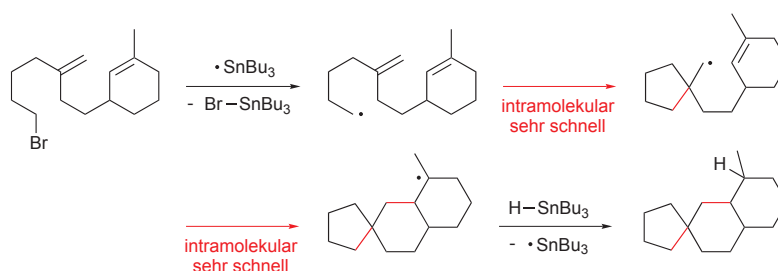
Ein wichtige Anwendung ist die selektive Deoxygenierung von Kohlenhydraten in der Naturstoffsynthese.



**Intramolekulare Cyclisierung von 5-Hexenyl- oder 6-Heptenyl-Radikalen.** Eine synthetisch wichtige Nebenreaktion (oder Folgereaktion bei radikalischen Reaktionen allgemein) ist die intramolekulare Cyclisierung bei Anwesenheit von Doppelbindungen. Wichtig ist, dass die Radikalreaktion unter Bedingungen durchgeführt wird, bei denen *keine direkte Addition* an die Doppelbindung erfolgt, weswegen sie vor allem bei Defunktionalisierungsreaktionen auftreten, zum Beispiel bei der Dehalogenierung mit Zinnhydriden, der Barton-McCombie-Reaktion etc.



Die Cyclisierung tritt als Zwischenschritt der Kettenfortpflanzung auf. Sie ist als *intramolekulare Reaktion* sehr viel schneller als die Weiterreaktion, wenn die geometrischen Verhältnisse passen. Die Bildung von Fünf- und Sechsringen aus 5-Hexenyl- bzw. 6-Heptenyl-Radikalen ist stark bevorzugt, wobei aus stereoelektronischen Gründen jeweils die kleineren Ringe gebildet werden (bessere Überlappung von Radikal-MO und Doppelbindungs- $\pi$ -MO). Die synthetische Bedeutung ergibt sich aus der Möglichkeit, in *Reaktionskaskaden* in einem Schritt komplexe Kohlenstoffgerüste aufzubauen.



Zusammen mit der intramolekularen Cyclisierung von 5-Hexenyl- oder 6-Heptenyl-Radikalen wird die Dehalogenierung so zum Aufbau komplexer Kohlenstoffgerüste genutzt.