

Die folgende gefundene Produktverteilung lässt sich durch Statistik alleine nicht erklären:

Produkte	Kohlenstoff	Wasserstoffzahl	Berechnet	gefunden
1-Chlor-2-methylbutan	C-1 und C-5	6	50%	27%
2-Chlor-2-methylbutan	C-2	1	8,3%	23%
2-Chlor-3-methylbutan	C-3	2	16,7%	36%
1-Chlor-3-methylbutan	C-4	3	25%	14%

Tab.4

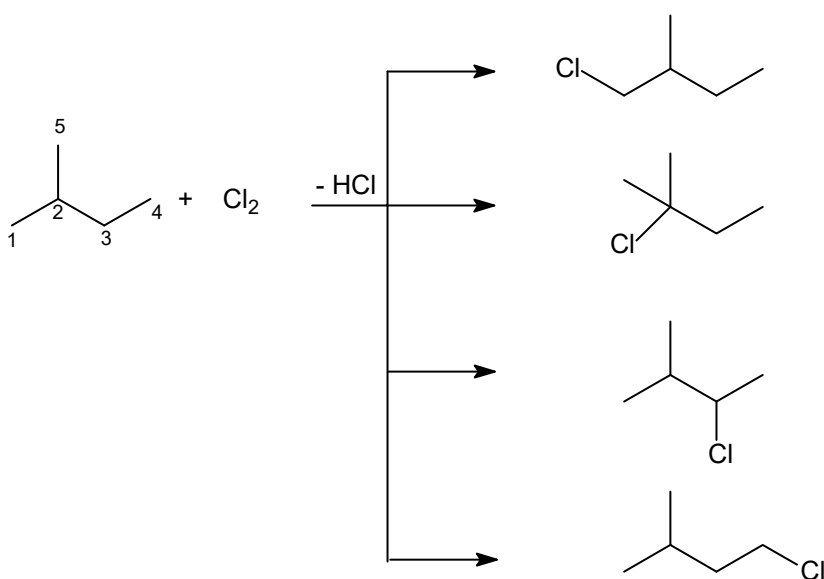


Abb. 27

Das Ergebnis zeigt eine deutliche Bevorzugung der Substitution von Wasserstoffatomen an höher substituierten Kohlenstoffatomen. Während sich die Substitutionshäufigkeiten an den primären Kohlenstoffatomen in etwa halbieren, verdoppelt bzw. verdreifacht sich dieser Wert an dem sekundären bzw. tertiären Kohlenstoffatom. Die Chlorierung von 2-Methylbutan verläuft also mit einer Regioselektivität entsprechend der Reihenfolge:

tertiär > sekundär > primär

5. Nukleophile Substitution

5.1. Experiment von P. Walden (1896, Riga)

Peter Walden überführte Äpfelsäure (engl. Malat, Dicarbonsäure mit vier Kohlenstoffatomen isolierbar aus reifen Äpfeln,) durch Reaktion mit Phosphorpentachlorid in Chlorbernsteinsäure und diese durch Reaktion mit feuchtem Silberhydroxid wieder zurück in Äpfelsäure. Bei dieser

Reaktionsfolge bestimmte er den Drehwert der Produkte. Er erhielt aus (-)-Äpfelsäure (+)-Chlorbernsteinsäure und daraus (+)-Äpfelsäure.

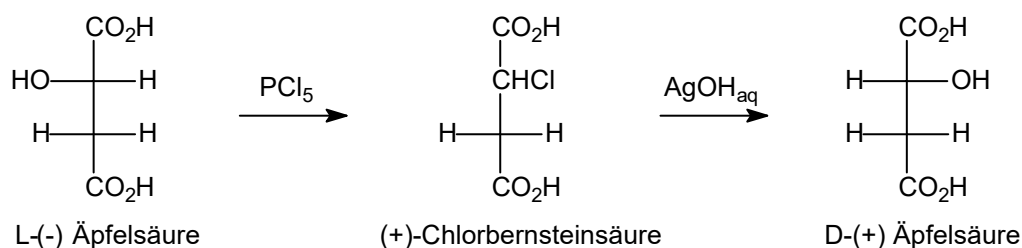


Abb. 28

Hier kehrt sich also der Drehwert der Äpfelsäure um, eine derartige Reaktion wird auch „**Walden'sche Umkehr**“ genannt. Es kann auf verschiedene Reaktionsmechanismen bei bei den Schritten geschlossen werden, weil sich der Drehwert nur einmal verändert, d.h. nur bei einem der beiden Reaktionsschritte findet eine Umkehr der Konfiguration statt, beim anderen bleibt die Konfiguration erhalten. Beide Reaktionen sind aber Substitutionen, weil ein Molekülteil gegen eine andere Gruppe ausgetauscht wird (hier: Austausch des Nukleophils Hydroxygruppe gegen das Nukleophil Halogen bzw. umgekehrt).

5.2. Prinzipien einer Substitutionsreaktion

Prinzipiell gibt es für eine Substitution zwei Möglichkeiten des stereochemischen Ablaufs:

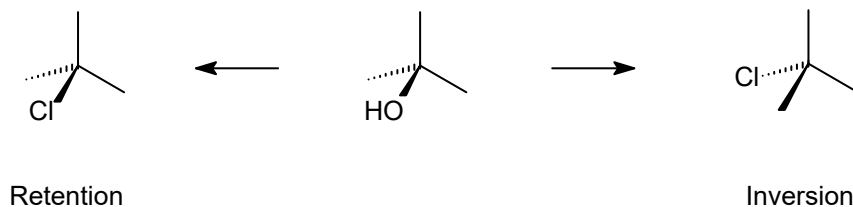


Abb. 29

Außerdem ist der elektronische Zustand der Eintritts- und Austrittsgruppe wichtig. Dafür gibt es drei Möglichkeiten: Die beiden könnten als Kationen, Anionen oder Radikale reagieren.

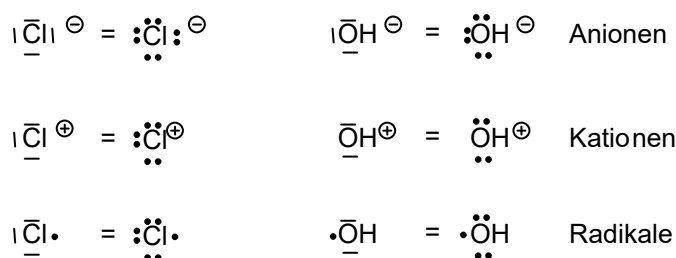


Abb.30

Hier wurde die Lewis-Darstellung der Atome verwendet. Dabei bedeutet ein Strich ein Elektronenpaar, ein einzelnes Elektron wird durch einen Punkt dargestellt.

Eine **Lewis-Base** ist eine Verbindung, die einen **Elektronenüberschuss** hat (z.B. ein freies Elektronenpaar). Diese Bezeichnung wird vor allem in der Anorganischen Chemie verwendet. In der Organischen Chemie wird eine solche Verbindung als **Nukleophil** bezeichnet. Dieser Name soll ausdrücken, dass das Molekül „den Kern sucht“, d. h. eine Verbindung, die zu viele Elektronen hat, reagiert bevorzugt mit „Atomkernen“, die positive Ladungen tragen.

Eine **Lewis-Säure** besitzt dagegen einen **Elektronenunterschuss**, d. h. ihr fehlen Elektronen, um das Elektronen-Oktett zu vervollständigen. In der Organischen Chemie heißen solche Verbindungen **Elektrophile**, da sie „Elektronen suchen“, also bevorzugt mit elektronenreichen Verbindungen reagieren.

Wenden wir diese Bezeichnungen auf die verschiedenen elektronischen Zustände der Eintritts- und Austrittsgruppe an, sehen wir, dass die Anionen Nukleophile sind, da sie freie Elektronenpaare haben. Die Kationen sind dagegen Elektrophile, da sie kein vollständiges Elektronenoktett besitzen.

Radikale lassen sich in dieses Schema nicht einordnen. Eine Reaktion von Chlor und Sauerstoff als Kationen ist wegen ihrer hohen Elektronegativität unwahrscheinlich. Wir wollen zunächst annehmen, dass sie als Anionen (d. h. als Nukleophile) reagieren. Die Gruppe der betrachteten Reaktionen heißt deshalb „nukleophile Substitution“.

5.3. Ablauf einer nukleophilen Substitution

5.3.1. Energetische (thermodynamische) Betrachtung

Je nach Temperatur haben die Moleküle eine bestimmte Energie (Geschwindigkeit), mit der sie zusammenstoßen. Besonders interessant ist der Zustand, wenn sich die Moleküle getroffen haben und eine Reaktion stattfindet: Der **Übergangszustand**. Er wird sehr schnell durchlaufen (Lebensdauer ca. 10^{-12} s). Da im Moment des Zusammenstoßes die Energie besonders groß ist, kann der Übergangszustand nicht isoliert werden.

Bei der Annäherung der Moleküle aneinander sind die Kerne träger als die Elektronen, d.h. die Kerne nähern sich in einer bestimmten geometrischen Anordnung bis auf eine gewisse Entfernung aneinander an, dann erst lagern sich die Elektronen um. So werden neue Bindungen geknüpft und alte gebrochen. Der zeitliche Ablauf einer Reaktion kann folgendermaßen dargestellt werden:

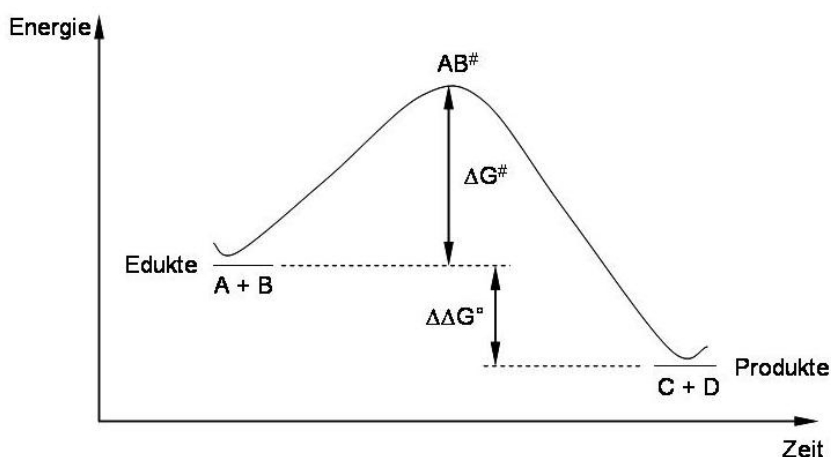


Abb. 31

Für die korrekte thermodynamische Bezeichnung muss im Folgenden jeweils „**Energie**“ durch „**Enthalpie**“ ersetzt werden. Die Energie bezieht sich auf einen bestimmten Zustand des Systems (z.B. festgelegte Temperatur, Druck, etc.). Die Energieachse trägt aber absichtlich keine Skala, weil hier nur relative Werte angegeben werden sollen.

$\Delta G^\#$ ist nach der Definition von Gibbs und Helmholtz die Energie, die aufgebracht werden muss, um von den Edukten den Übergangszustand zu erreichen, sie wird auch als **Aktivierungsenergie** bezeichnet. $\Delta\Delta G$ ist die energetische Differenz zwischen den Edukten und Produkten.

Ist $\Delta\Delta G$ **größer als Null**, sind die Produkte energiereicher als die Edukte, die Reaktion ist dann **endergonisch**. Ist dagegen $\Delta\Delta G$ **kleiner als Null**, sind die Produkte energieärmer als die Edukte, diese Energie wird im Reaktionsablauf frei, die Reaktion ist **exergonisch**. Diese Betrachtung ist vereinfacht, weil die Annäherung der Moleküle aneinander nicht zweidimensional, sondern dreidimensional erfolgt. Dadurch wird auch die Darstellung des energetischen Ablaufs mehrdimensional. Für eine gegebene Geometrie kann man sich die Energie als Fläche mit Höhen und Tiefen (Berg- und Tallandschaft) vorstellen, dabei bewegt sich die Reaktion bevorzugt in Richtung der „Täler“, d. h. sie bevorzugt Zustände mit möglichst geringer Energie.

5.3.2. Kinetische Betrachtung

Neben der umgesetzten Energie einer Reaktion ist auch deren Geschwindigkeit wichtig. Diese kann relativ einfach bestimmt werden: Die Konzentration der Edukte wird im Laufe der Reaktion kleiner und die der Produkte größer; die Reaktionsgeschwindigkeit kann aus den gemessenen Edukt (bzw. Produkt-) Konzentrationen bestimmt werden. Für die Reaktion von Ethanol mit Chlorwasserstoff kann z.B. die Ethanolkonzentration gaschromatographisch bestimmt werden. Folgende Kurve wird erhalten:

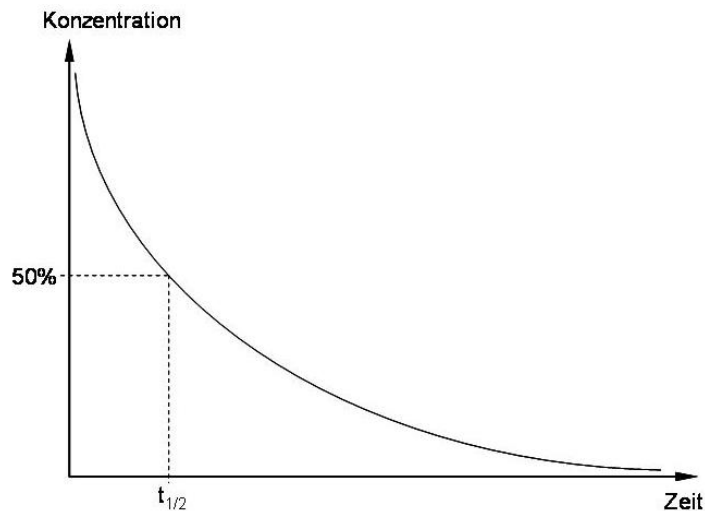


Abb. 32

Die Reaktionsgeschwindigkeit wird meist (z.B. auch in der Enzymkinetik) mit „*v*“ (*velocitas* Geschwindigkeit) bezeichnet. Man betrachtet normalerweise die Abnahme der Eduktkonzentration, da sie eindeutiger mit der Reaktionsgeschwindigkeit zusammenhängt als die Zunahme der Produktkonzentration, die z.B. durch Nebenreaktionen (bei denen andere Produkte entstehen) beeinflusst wird. Die Abnahme der Eduktkonzentration mit der Zeit entspricht der Reaktionsgeschwindigkeit:

Für eine Reaktion 1. Ordnung gilt:

$$v = -\frac{d[A]}{d[t]} = k[A]$$

Bei diesem besonders einfachen Zusammenhang hängt die Reaktionsgeschwindigkeit nur (linear) von der Konzentration einer Substanz ab. Für monomolekulare Reaktionen ist diese Gleichung erfüllt. Ein typisches Beispiel ist der radioaktive Zerfall. Bei der oben betrachteten Reaktion von Ethanol mit Chlorwasserstoff ist die Reaktionsgeschwindigkeit abhängig von beiden Edukten (allgemein mit A, B bezeichnet). Dann gilt:

Für eine Reaktion 2. Ordnung gilt:

$$v = -\frac{d[A]}{d[t]} = k[A][B]$$

Eine solche Reaktion bezeichnet man als bimolekulare Reaktion.

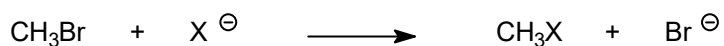
5.3.3. Einteilung von Substitutionsreaktionen

Je nachdem, welchem Zeitgesetz die Reaktion folgt, wird eine nukleophile Substitutionsreaktion als S_N1- oder S_N2-Reaktion bezeichnet. Beispielsweise hängt die Geschwindigkeit der Reaktion

von Äpfelsäure mit PCl_5 (1. Schritt der von Walden durchgeführten Reaktionsfolge) von den Konzentrationen beider Ausgangsubstanzen ab, es ist also eine $\text{S}_{\text{N}}2$ Reaktion. Nach Messung der Reaktionsgeschwindigkeit einer Reaktion bei verschiedenen Eduktkonzentrationen kann eine Zuordnung zu einem der beiden Reaktionstypen getroffen werden. Die Begriffe $\text{S}_{\text{N}}1$ und $\text{S}_{\text{N}}2$ wurden erst nach 1930 geprägt, waren also Peter Walden nicht bekannt.

5.3.4. Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Art des Nukleophils

Im Folgendem wird die Reaktion eines Halogenalkans (Methylbromid) mit einer Reihe von verschiedenen Nukleophilen untersucht. In diese Reaktionsklasse fällt z.B. auch der zweite Schritt der Reaktionsfolge von Walden, nämlich die Reaktion von Chlorbernsteinsäure mit Hydroxid als Nukleophil. In der folgenden Tabelle sind die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der unterschiedlichen Reaktionen aufgeführt, d. h. die Reaktionsgeschwindigkeiten aller Reaktionen werden auf die der Reaktion mit Wasser bezogen, die (willkürlich) gleich 1 gesetzt wurde.



$$r(v) = k[\text{CH}_3\text{Br}][\text{X}]$$

Nukleophil	$k_{\text{rel}}(\text{in H}_2\text{O bei } 50^\circ)$
H_2O	1
CH_3COO^-	5×10^2
Cl^-	1.1×10^3
Br^-	7.8×10^3
N_3^-	1×10^4
OH^-	1.6×10^4
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	3.1×10^4
SCN^-	5.9×10^4
I^-	1.1×10^5

Tab.5

Elektrophile Reagenzien:

H^+ , NO_2^+ , NO^+ , PhN_2^+ , R_3C^+ , SO_3 , BF_3 , AlCl_3

Nukleophile Reagenzien:

H^- , OH^- , RO^- , RS^- , CN^- , RCO_2^- , $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$, sowie ROR' , RSR' , $\text{RR}'\text{R}''\text{N}$

Die aufgeführten Reaktionen sind bis zu 10^5 mal schneller als die Reaktion von Methylbromid mit Wasser. Betrachtet man nur die Halogenid-Ionen, ergibt sich folgende Reihenfolge der **Reaktivität: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$** .

Wichtig für die Reihenfolge der Reaktivität sind die Versuchsbedingungen, unter denen die Reaktionsgeschwindigkeiten gemessen wurden. Die hier angegebenen Werte wurden in Wasser gemessen. Wie wir wissen, sind Wassermoleküle Dipole:

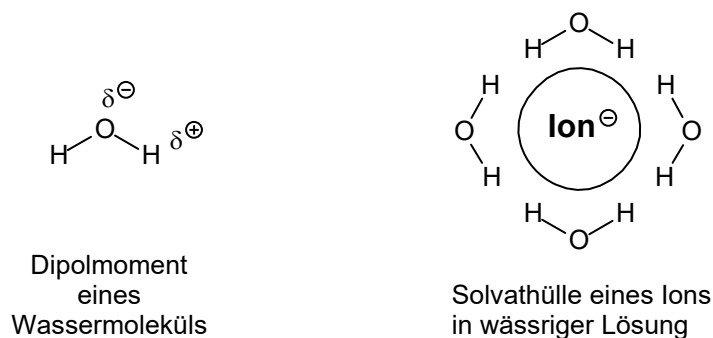


Abb. 33

Ionen in wässriger Lösung sind von Wasserdipolen umgeben; sie sind solvatisiert. Die Ladungsdichte der Ionen ist entscheidend dafür, wie stark die elektrostatischen Wechselwirkungen sind und damit, wie fest die Wassermoleküle angelagert werden.

Für alle Halogenidionen ist die Gesamtladung gleich, sie unterscheiden sich aber stark im Radius. Fluorid ist sehr klein, hier ist die Ladungsdichte also viel höher als bei Iodid, dessen Radius wesentlich größer ist und sich die Ladung so über ein größeres Volumen ausdehnen kann. An ein Fluoridion ist die Solvathülle also sehr fest gebunden (Solvatationsenergie: -117 kcal/mol). Um einen nukleophilen Angriff zu ermöglichen, muss die Hydrathülle durchdrungen werden. Da dies für Fluorid energetisch ungünstig ist, ist Fluorid in wässriger Lösung ein schlechtes Nukleophil. In einem anderen, nicht polaren Lösungsmittel (z.B. Hexan) ist das Halogenidion mit der größten Ladungsdichte das beste Nukleophil, die Reihenfolge dreht sich also verglichen mit der in Wasser um: $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$.

5.3.5. Molekularer Ablauf einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion

Eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionsreaktion setzt sich formal aus zwei Schritten zusammen:

- Addition des Nukleophils
- Eliminierung der Abgangsgruppe

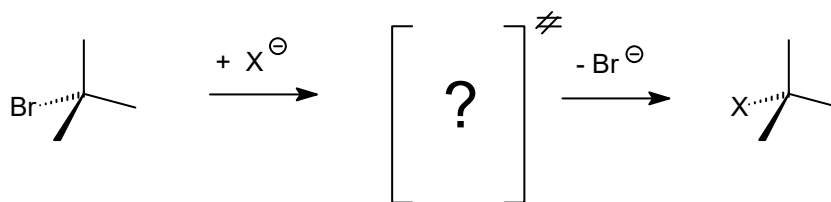


Abb. 34

Die Addition des Nukleophils erfolgt so, dass das Nukleophil und die Abgangsgruppe linear zueinander angeordnet sind (Stichwort: **Rückseitenangriff**). Während sich die Bindung zum Nukleophil ausbildet, wird die zur Austrittsgruppe gelöst, dabei werden die Substituenten des Kohlenstoffatoms, die normalerweise tetraedrisch angeordnet sind, im Übergangszustand planarisiert. Im Zustand mit der höchsten Energie, d. h. im **Übergangszustand** der Reaktion, ist die Bindung zum Nukleophil noch nicht voll ausgebildet, während die zur Abgangsgruppe noch nicht vollständig gelöst ist. Die übrigen drei Substituenten des Kohlenstoffatoms liegen dann in einer Ebene. Die fünf Substituenten bilden eine **trigonale Bipyramide**, welche die energetisch günstigste Anordnung darstellt, da hier die Abstände zwischen den Substituenten möglichst groß sind.

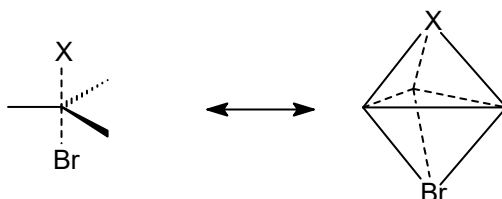


Abb. 35

Beim vollständigen Ablösen der Austrittsgruppe klappen die im Übergangszustand planar liegenden Bindungen vom Nukleophil weg. Das Verhalten dieser drei Bindungen während des Reaktionsablaufs kann mit dem Umklappen eines Regenschirms bei starkem Wind verglichen werden. Dadurch kehrt sich die Konfiguration am Reaktionszentrum um - eine **S_N2 -Reaktion** verläuft immer unter **Inversion**. Diese kann allerdings nur dann beobachtet werden (z.B. durch eine Umkehr des Drehwertes), wenn das betroffene Kohlenstoffatom chiral ist. Eine andere, in der Organischen Chemie sehr verbreitete Darstellung soll den Ablauf der Reaktion verdeutlichen:

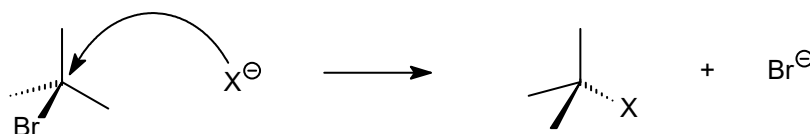


Abb. 36

Formal werden Elektronen verschoben (!!), wobei allerdings der „Elektronenfluss“ nicht wörtlich zu verstehen ist, da nicht wirklich Elektronen „fließen“, sondern diese Terminologie nur dem besseren Verständnis dient. Die gebogenen Pfeile werden immer vom Elektronenüberschuss (hier: Nukleophil) zum Elektronenunterschuss (hier: am Reaktionszentrum) gezeichnet.

5.3.6. Molekularer Ablauf einer S_N1 -Reaktion

Bei einer S_N1 -Reaktion wird im ersten Schritt die Austrittsgruppe spontan abgespalten; das Molekül dissoziiert. Dabei „nimmt“ die Abgangsgruppe das Elektronenpaar der Bindung mit, zurück bleibt ein positiv geladenes Kohlenstoffatom (**Carbenium-Ion oder Carbokation**). Die drei (verbleibenden) Substituenten des trivalenten (dreibindigen) Kohlenstoffatoms liegen in einer Ebene: Das **Carbenium-Ion** ist also **planar**. Dieser erste Schritt bestimmt die Geschwindigkeit der Reaktion. Die spontane Dissoziation des Eduktes ist wie der radioaktive Zerfall nur von der Konzentration des zerfallenden Stoffes abhängig. Im zweiten Schritt kann ein Nukleophil das Carbokation angreifen. Da letzteres planar ist, erfolgt die Reaktion von beiden Seiten mit gleicher Wahrscheinlichkeit. Findet die Reaktion an einem asymmetrischen C-Atom statt, entstehen deshalb beide Enantiomere in gleicher Menge, dies wird als **Racemat** bezeichnet.

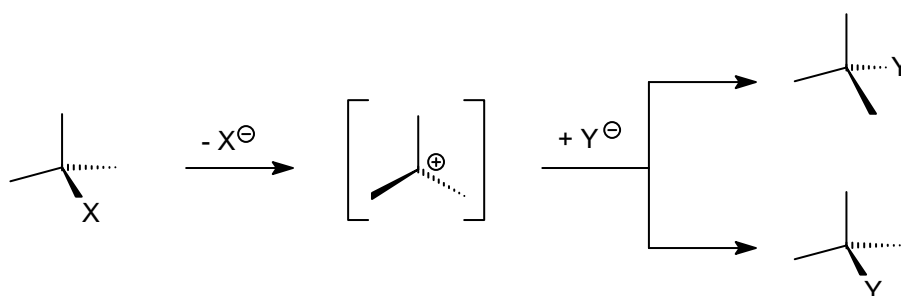


Abb. 37

5.4. Zweiter Schritt der Walden'schen Reaktionsfolge

Die Untersuchung des kinetischen Ablaufs der Reaktion von Chlorbernsteinsäure mit feuchtem Silberhydroxid zeigt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit nur von der Konzentration der Chlorbernsteinsäure abhängig ist.

Da aber bei der Reaktion keine Racemisierung (wie sie für eine S_N1 -Reaktion charakteristisch ist), sondern Retention eintritt, muss der Mechanismus anders als bei einer S_N1 -Reaktion sein. Der Ablauf der Reaktion wurde um 1950 von Saul Winstein aufgeklärt. Es findet eine sog. **Nachbargruppenbeteiligung** statt, d. h. zunächst reagiert das Molekül mit sich selbst. Das ist deshalb günstig, weil sich die Teile eines Moleküls bereits recht nahe sind und sich nicht erst zwei Moleküle finden müssen („entropische Begünstigung“). Im basischen Milieu

(AgOH als Reagens zugesetzt) wird eine Säuregruppe (oder beide) der Chlorbernsteinsäure deprotoniert.

Das dabei entstehende Carboxylat-Anion kann nun als Nukleophil wirken und das Chloratom unter Inversion in einer S_N2 -artigen Reaktion substituieren. Der Unterschied zu einer normalen S_N2 -Reaktion besteht darin, dass die Reaktion **intramolekular**, d. h. innerhalb eines Moleküls, unter Inversion verläuft. Das Produkt besteht aus einem viergliedrigen Ring mit Esterfunktion. Cyclische Ester heißen **Lactone**. Die Ringgröße dieser Lactone wird meist mit griechischen Buchstaben bezeichnet. In dem hier betrachteten Fall liegt die Verknüpfungsstelle des Esters zwei C-Atome neben dem Carbonylkohlenstoff, man wählt daher den zweiten Buchstaben des Alphabets und spricht von einem β -Lacton. Im zweiten Schritt dieser Reaktion greift ein Hydroxidion nukleophil am β -C-Atom des Lacton-Ringes an, auch diese Substitution findet unter Inversion statt. Durch die zweimalige Umkehr der Konfiguration wird als Gesamteffekt eine Retention gefunden.

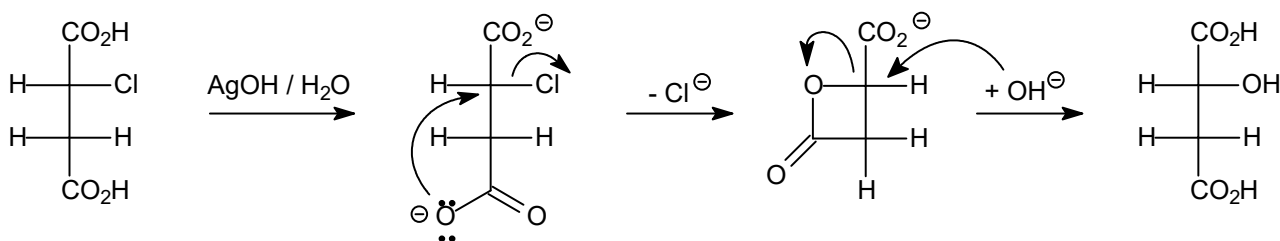


Abb. 38

5.5. Reaktionsprofile von S_N1 - und S_N2 -Reaktion

5.5.1. S_N1 -Reaktion

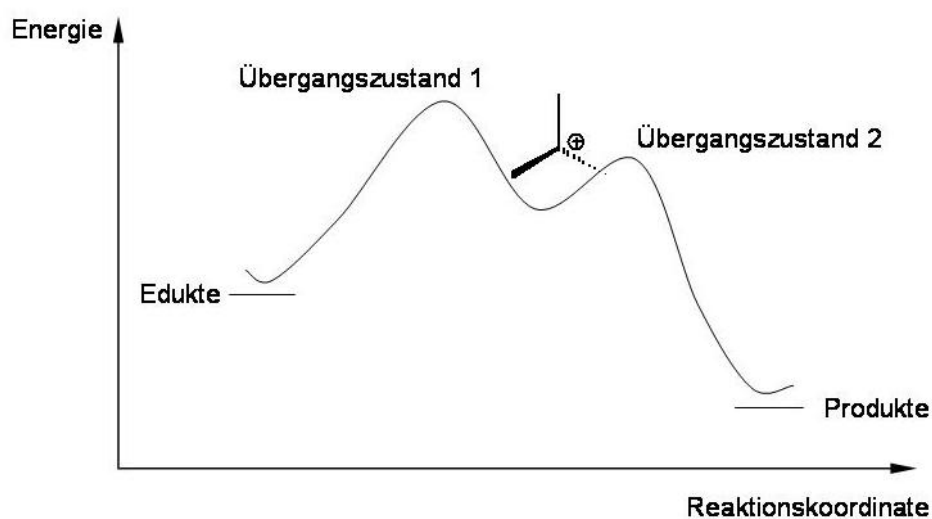


Abb. 39

Das während der Reaktion entstehende Carbeniumion hat eine bestimmte Lebensdauer. Es ist also ein echtes Zwischenprodukt und liegt in einem lokalen Energieminimum auf dem Reaktionsweg. Je tiefer dieses Minimum, desto länger ist die Lebensdauer dieses Carbokations.

5.5.2. S_N2 -Reaktion

Wie wir zuvor gesehen haben, ist die S_N2 -Reaktion eine synchrone Reaktion, d. h. das Nukleophil nähert sich in dem Maße wie sich die austretende Gruppe entfernt. Der trigonal-bipyramidale Übergangszustand liegt auf dem Reaktionsweg am Punkt maximaler Energie.

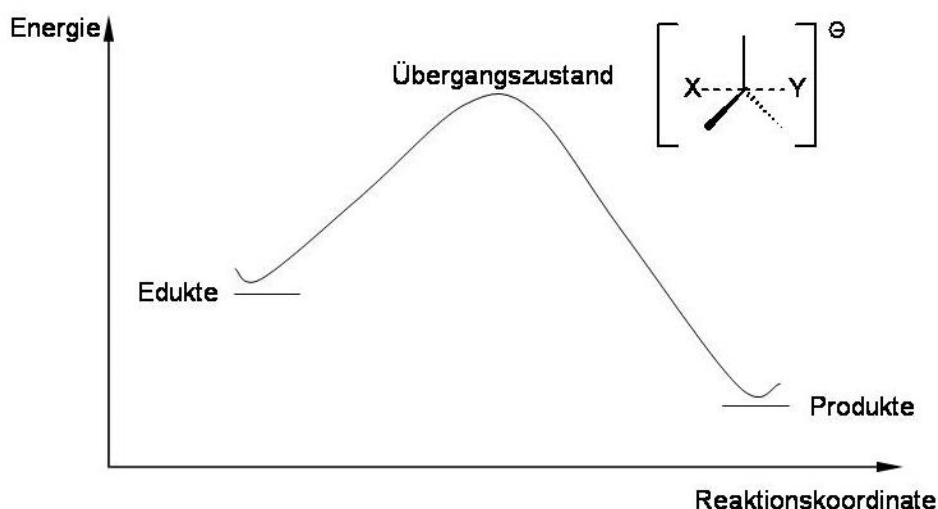


Abb. 40

5.6. Beispiele für nukleophile Substitutionsreaktionen im Praktikum

5.6.1. Synthese von Ethylbromid (Bromethan)

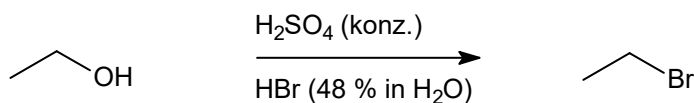


Abb. 41

Durchführung der Reaktion: Zu Ethanol wird konzentrierte Schwefelsäure gegeben. Als Sicherheitsmaßnahme muss dabei gekühlt werden, da beim Mischen eine starke Erwärmung auftritt. Nach Zufügen einer gesättigten, wässrigen HBr-Lösung (48%) wird erhitzt. Das Produkt kann direkt aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert werden, da sein Siedepunkt (38°C) wesentlich tiefer als der von Ethanol (ca. 80°C) liegt. Anschließend wird zur Reinigung ein zweites Mal destilliert.

Ablauf der Reaktion: Es findet ein Austausch der Hydroxylgruppe gegen ein Bromidion statt. Um zu verstehen, warum die Reaktion in diese Richtung verläuft (es ist ja auch die Substitution von Br^- durch OH^- denkbar), müssen zwei verschiedene Aspekte betrachtet werden:

- I. Nukleophile:** Wie aus Tabelle 5 (Abschnitt 5.3.4) ersichtlich, ist Br^- in wässrigem Medium ein stärkeres Nukleophil als H_2O .
- II. Natur der Austrittsgruppe:** Je basischer die Abgangsgruppe ist, desto schlechter wird sie abgespalten. Da OH^- basisch ist, kann es nicht durch Br^- ausgetauscht werden, d. h. eine Substitution in einem neutralen Medium (z.B. durch Umsatz von Ethanol mit KBr) ist nicht möglich. Die Säure wird benötigt, um die Natur der Abgangsgruppe zu verändern. Da Schwefelsäure eine starke Säure ist, kann sie die Alkoholfunktion des Ethanols angreifen und am Sauerstoffatom protonieren.

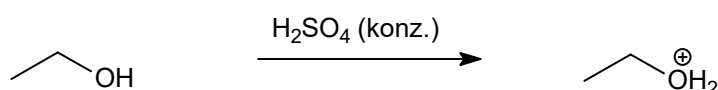


Abb. 42

Die Austrittsgruppe ist jetzt Wasser. Da H_2O wesentlich weniger basisch als Hydroxyd ist, findet die Substitution viel leichter statt.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Je stärker die konjugierte Säure, desto besser die Abgangsgruppe.

5.6.2. Synthese von Iodethan

Die Synthese von Iodethan weicht von der Synthese des Bromethans ab.

Durchführung der Reaktion: In einem Kolben wird roter Phosphor (der - anders als die weiße Modifikation des Phosphors - recht ungefährlich ist) mit trockenem Ethanol übergossen. Dann wird langsam Iod (Feststoff) und portionsweise Wasser zugegeben und anschließend erwärmt. Das Produkt kann abdestilliert werden.

Ablauf der Reaktion: Die Reaktion verläuft ähnlich wie der erste Schritt der Walden'schen Reaktionsfolge (Substitution einer Alkoholfunktion durch ein Halogen durch Umsetzung mit einer Phosphor-Halogen-Verbindung). Der Unterschied ist nur, dass die Phosphor-Halogen-Verbindung am Anfang der Reaktion hergestellt wird. Das ist hier deshalb von Vorteil, da sich das gebildete Phosphortriiodid nicht lagern lässt (wasserempfindlich). Erst PI_3 reagiert dann mit dem Alkohol. Die Herstellung empfindlicher Reagenzien erst während der Reaktion, ohne sie zwischendurch zu isolieren, wird als „*in-situ*“- Generierung (Herstellung) bezeichnet.

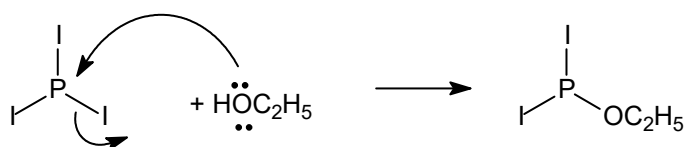


Abb. 43

Am Phosphoratom tritt also eine Substitution des Iodatoms gegen ein Alkoholmolekül ein. Diese Reaktion kann bis zum Ersatz aller Iodatome stattfinden. Erst jetzt findet ein Angriff des Iodids (bzw. des entstandenen Iodwasserstoffs) am Kohlenstoffatom des Alkohols statt, wobei Iodethan und phosphorige Säure entstehen.

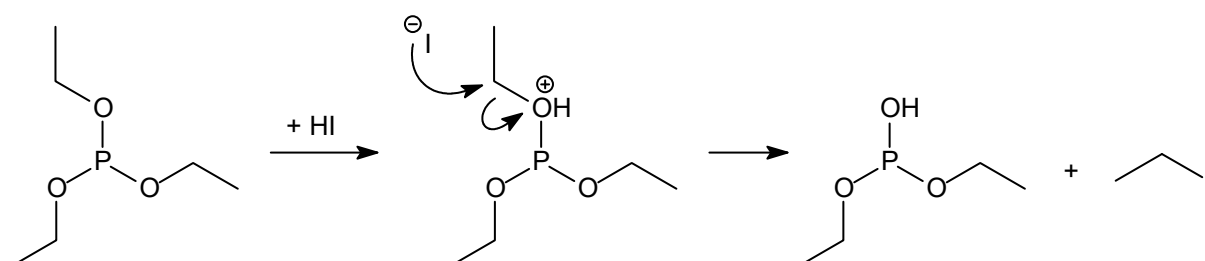


Abb. 44

Auch dieser Schritt läuft wieder dreimal ab. Bei dieser Reaktion wird vor der eigentlichen Substitution die Alkoholfunktion aktiviert. In 5.6.1 fand eine Aktivierung durch eine Brönsted-Säure statt, hier wurde sie mit einer Lewis-Säure durchgeführt.

Verlaufen die beiden eben besprochenen Reaktionen (5.6.1 und 5.6.2) nach einem S_N1 - oder S_N2 -Mechanismus? Eine Messung des Drehwertes der Produkte bringt hier keine Entscheidung, da nur achirale Substanzen entstehen, die die Ebene des polarisierten Lichts ja sowieso nicht beeinflussen. Kinetische Messungen zeigen aber, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei den Reaktionen jeweils von zwei Edukt-Konzentrationen beeinflusst wird, beide Reaktionen verlaufen also nach einem S_N2 -Mechanismus.

5.6.3. Synthese von *tert*-Butylchlorid aus *tert*-Butanol

Der Trivialname „*tert*-Butanol“ zeigt an, dass dieses Molekül ein C-Atom enthält, das tertiär ist, d. h. drei Alkylsubstituenten trägt. Der systematische Name ist 2-Methyl-2-propanol.

Durchführung der Reaktion: *tert*-Butanol wird mit konzentrierter Salzsäure (d. h. einer Lösung von HCl-Gas in Wasser) gemischt und 10 bis 15 Minuten geschüttelt. Man erhält ein Zweiphasengemisch aus einer organischen und einer wässrigen Phase, wobei sich das Produkt in der organischen Phase befindet und problemlos durch Destillation gereinigt werden kann. Dies ist nur möglich, weil der Siedepunkt des Produktes sich deutlich von dem des Edukts unterscheidet.

Allgemein haben Alkohole relativ hohe Siedepunkte, weil zwischen den OH-Gruppen, die ja wie Wasser Dipole sind, Wasserstoffbrückenbindungen möglich sind, die beim Verdampfen aufgebrochen werden müssen. Unpolare Flüssigkeiten (z.B. Halogenalkane) haben einen niedrigeren Siedepunkt.

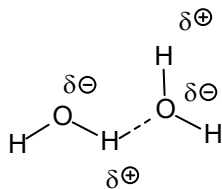


Abb. 45

Ablauf der Reaktion:

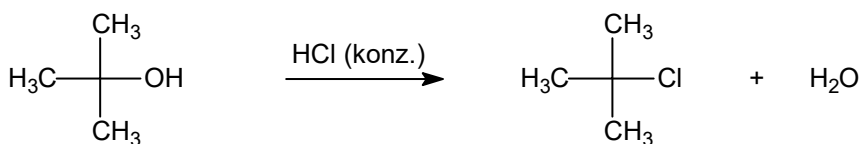


Abb. 46

Hier ist die Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von der HCl-Konzentration (S_N1 -Reaktion). Wie bei allen S_N1 -Reaktionen entsteht auch hier während der Reaktion durch Abspaltung der Austrittsgruppe ein Carbeniumion. Dieser Schritt bestimmt die Gesamtgeschwindigkeit der Reaktion. Im stark sauren Medium wird, wie wir schon oben gesehen haben, die Hydroxygruppe des Alkohols protoniert, dadurch ist die Abspaltung von Wasser möglich.



Abb. 47

Warum ist aber der Reaktionsverlauf für *tert*-Butanol anders als für Ethanol? Bei beiden Substanzen kann eine Protonierung des Alkohols durch starke Säuren stattfinden.

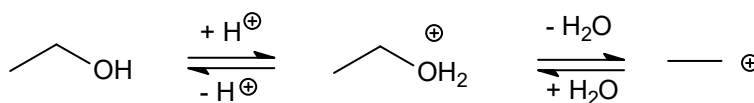


Abb. 48

Der wesentliche Unterschied zwischen Ethanol und *tert*-Butanol ist die Anzahl der (Alkyl-) Substituenten am C-Atom, das nach Wasserabspaltung eine positive Ladung trägt. Wenn diese positive Ladung durch den Einfluss der Substituenten ausgeglichen werden kann, führt dies zu einer Stabilisierung des Carbeniumions, d. h. dieser Reaktionsweg wird energetisch günstiger. Dieser Ausgleich der positiven Ladung kann nur entlang der Einfachbindung geschehen, die Substituenten haben einen „**induktiven Effekt**“. Hierfür kommen nur Wasserstoffatome oder Methylgruppen in Frage. Während Wasserstoffatome nur ein Elektron besitzen, sind Methylgruppen recht elektronenreich und können daher einem benachbarten elektronenarmen Zentrum „Elektronen spenden“ und dadurch die positive Ladung zum Teil ausgleichen. Da das positiv geladene Kohlenstoffatom des *tert*-Butyl-Kations drei Methyl-Nachbarn hat, wird hier die Ladung wesentlich besser ausgeglichen als beim analogen Ethyl-Kation. Allgemein gilt für die Stabilität von Carbeniumkationen:



An tertiären Kohlenstoffatomen ist eine positive Ladung gut ausgeglichen, weshalb es hier häufig zur Bildung von Carbeniumionen kommt. Dagegen ist an einem primären Zentrum die Ladung kaum ausgeglichen, so dass hier nur unter sehr drastischen Bedingungen ein Carbeniumion gebildet wird.

Ein weiteres Beispiel für eine S_N1 -Reaktion ist die Reaktion von (R)-1-Chlor-1-phenyl-ethan mit Wasser zu 1-Phenyl-ethanol.

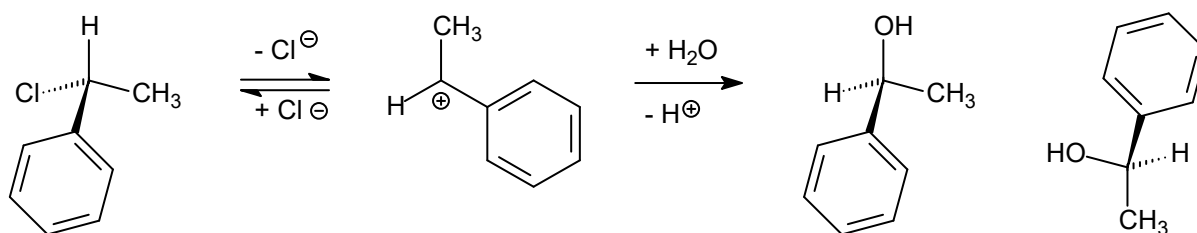


Abb. 49

98% des Produktes fallen als Racemat an. Es entstehen aber 2% mehr S- als R-Isomere, d. h. die Racemisierung tritt überwiegend, aber nicht ausschließlich ein. Auch bei dieser Reaktion findet beim ersten Reaktionsschritt eine Dissoziation statt, bei der das entsprechende Carbeniumion entsteht. Da die Phenylgruppe sehr elektronenreich ist, kann auch sie leicht Elektronen zum Ausgleich der positiven Ladung zur Verfügung stellen und wirkt so stabilisierend auf das Carbeniumion.

5.7. Klassifizierung vom Lösungsmitteln nach Polarität

Eine Messgröße für die Polarität eines Lösungsmittels ist seine Dielektrizitätskonstante (**DK**) ϵ . Polare Lösungsmittel stabilisieren Ladungen. Da bei einer S_N1 -Reaktion im Gegensatz zu einer S_N2 -Reaktion während des Reaktionsablaufes geladene Spezies entstehen (Carbeniumion), laufen in einem polaren Lösungsmittel bevorzugt S_N1 -Reaktionen ab, während in unpolaren Lösungsmitteln (z.B. Hexan) bevorzugt S_N2 -Reaktionen stattfinden.

Lösemittel	DK ϵ
Wasser	80
Dimethylsulfoxid	49
Acetonitril	37.5
Methanol	33.3
Aceton	21.4
Pyridin	13.2
Essigester	6.02
Chloroform	4.8
Benzol	2.28
Hexan	1.89

Tab.6

5.8. Konkurrenz S_N1 -/ S_N2 -Reaktion

Folgende Tabelle fasst die typischen Merkmale der verschiedenen Substitutionsreaktionen zusammen und vergleicht sie auch bezüglich weiterer beeinflussender Faktoren, z.B. Art des Lösungsmittels und Struktur des Nukleophils.

	S_N2	S_N1
primäre Halogenalkane	üblich	nie
sekundäre Halogenalkane	manchmal	manchmal
tertiäre Halogenalkane	nie	üblich
Stereochemie	Inversion	Racemisierung
Nucleophil	Reaktionsgeschwindigkeit ist auch von der Konzentration des Nucleophils abhängig. Der	Reaktionsgeschwindigkeit ist von der Konzentration des Nucleophils unabhängig. Der

	Mechanismus wird durch ionische Nucleophile begünstigt.	Mechanismus ist bei ungeladenen Nucleophilen wahrscheinlicher.
Lösemittel	Geschwindigkeit wird nur geringfügig beeinflusst.	Geschwindigkeit wird durch polare Lösungsmittel stark erhöht.

Tab.7

Beachten Sie, dass primäre Halogenide fast immer nach einem S_N2 -Mechanismus, tertiäre immer nach einem S_N1 -Mechanismus reagieren. Nur bei sekundären Halogeniden sind beide Mechanismen mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit anzutreffen. Durch Betrachtung dieser Tabelle ist eine qualitative Abschätzung, nicht aber eine genaue Vorhersage möglich, welcher Reaktionstyp bevorzugt wird. Diese Frage kann nur bei Durchführung und Analyse der Reaktion beantwortet werden.

5.9. Krebs-Chemotherapie

Krebs ist eine der am schwierigsten zu bekämpfenden Alterskrankheiten. Aus noch teilweise unbekannten Gründen führt diese krankhafte Veränderung in normalen Zellen zu einer Erhöhung der natürlichen Zellvermehrungsrate: Die Zellen fangen an zu wuchern. Viele Krebsmedikamente hemmen das Zellwachstum, sie werden daher auch als **Zytostatika** bezeichnet. Das überdurchschnittliche Zellwachstum und damit verbunden ein rascher Zellstoffwechsel sind Grundlage für den Einsatz von Zytostatika. Ausgangspunkt für die Entwicklung dieser Medikamentengruppe waren chemische Kampfgase (Senfgas, F. Haber, Stellungskrieg um Ypern (Ieper)). Das Fundament der heutigen zytostatischen Therapie erfolgte 1946 durch *Goodman, Rhoads, Jakobson* mit der Anwendung von Stickstofflost bei Lymphomen und soliden Tumoren. Die folgende Reaktion wird auch als Alkylierung bezeichnet werden, da die Alkylgruppe (hier: eine Methylgruppe) auf das Molekül X übertragen wird. Im Organismus kann das Nukleophil X z.B. die Seitenkette eines Proteins sein.

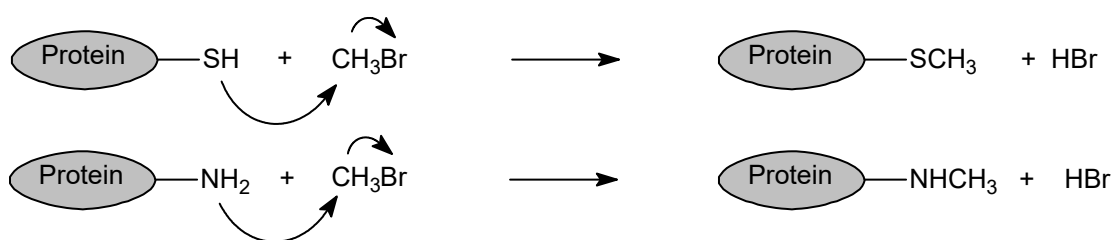


Abb. 50

v

Da sich Cystein und Lysin oft in dem katalytisch aktiven Bereich eines Proteins befinden, führt dies häufig zum Verlust der Aktivität. Weil CH_3Br kein effektives Alkylierungsmittel ist, werden meist bifunktionelle Alkylierungsreagentien eingesetzt. Ein Beispiel dafür ist der Stickstofflost:

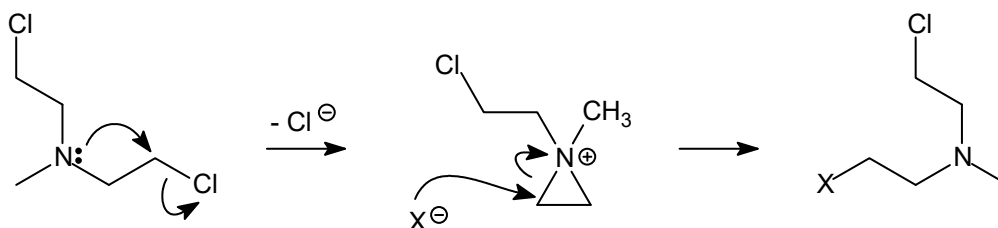
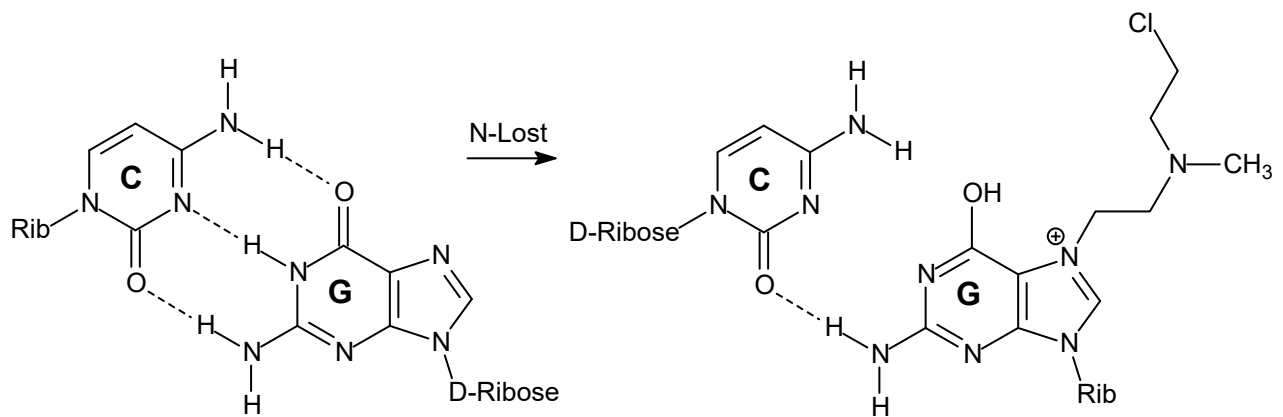


Abb. 51

Dieses Zwischenprodukt ist sehr reaktiv und entsteht, wenn das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms als Nukleophil eines der Chloratome substituiert. Der Dreiring kann leicht durch ein Nukleophil geöffnet werden. Außer Proteine können dabei auch die Bausteine der DNA alkyliert werden. Dadurch wird das genetische Material verändert und Krebszellen entstehen. Es gibt viele verschiedene Verbindungen, die dies hervorrufen können, sie heißen Mutagene.

Die Basen der DNA haben viele freie Elektronenpaare, sie können also als Nukleophile wirken und mit Lost reagieren. Besonders reaktiv ist das Stickstoffatom 7 der Base Guanin. Bei dieser Reaktion wird die Struktur des Guanins so verändert, dass eine „Paarung“ (d. h. die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen) mit einem Cytosin auf dem anderen Strang der Doppelhelix gestört wird. Ein einzelner veränderter Guanosinbaustein könnte durch Reparatur-Enzyme herausgeschnitten und durch ein unverändertes G ersetzt werden.

Da die Kampfgase aber bifunktionell sind, führen sie zu einer Vernetzung, weil auch das zweite Cl -Atom des Losts durch ein G-Nukleophil ersetzt werden kann. Schneiden nun die Reparaturenzyme die veränderten Stellen aus dem Doppelstrang, entstehen nahe beieinander zwei Bruchstellen. Dadurch kann der Gesamtstrang meist nicht mehr korrekt aufgebaut werden, die genetische Information wird so zerstört. (Die unmittelbare Wirkung von Kampfgasen beruht aber auf der Hemmung von lebenswichtigen Enzymen).



C: Cytosin G: Guanin Rib: β -D-Ribose

Abb. 52

Während der Zellteilung entwindet sich die Doppelhelix, zu diesem Zeitpunkt ist sie besonders anfällig für chemische Modifikationen. Da sich Krebszellen schneller vermehren als „gesunde“ Zellen, können bei diesen DNA-Schäden häufiger erwartet werden als bei normalen Zellen. Weil die Reaktion aber unspezifisch ist, müssen starke Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Ein Beispiel für ein heute häufig eingesetztes Chemotherapeutikum ist das in den 50er Jahren entwickelte Cyclophosphamid.

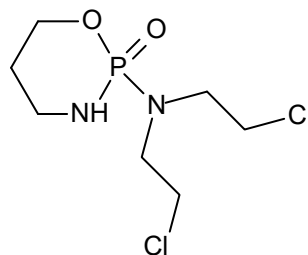


Abb. 53

Heute gibt es Ansätze, um eine Selektivität zu erreichen. Alkylantien werden an monoklonale Antikörper gekoppelt. Diese binden selektiv an bestimmte Zelltypen (z.B. spezielle Krebszellen) und können hier das Chemotherapeutikum einschleusen. Diese Methode wird zur Zeit intensiv untersucht. Seit 1995 spielen vor allem Zytokine und Antikörper (Immuntherapie) eine immer wichtigere Rolle in der Krebstherapie.

Alle **Alkylierungsmittel** sind **potentiell onkogen** (cancerogen, krebserregend). Dies muss unbedingt beim Arbeiten mit Alkylierungsmitteln beachtet werden, indem z.B. Kontakte mit der Haut vermieden werden müssen.

6. Alkene und Alkine

Versuch: Zu drei farblosen Flüssigkeiten (Cyclohexan, Cyclohexen, Benzol) werden jeweils einige Tropfen einer dunkelroten Flüssigkeit (mit einem Lösungsmittel verdünntes, molekulares