

Organische Chemie II

Für Studierende der Biologie,
der Pharmazeutischen Wissenschaften
sowie der Gesundheitswissenschaften und Technologie

2. Semester, FS 2017

Prof. Dr. Carlo Thilgen

Alkylhalogenide



Nukleophile Substitution am gesättigten C-Atom (S_N1 und S_N2)

C. Thilgen, OC II, 6.3.17

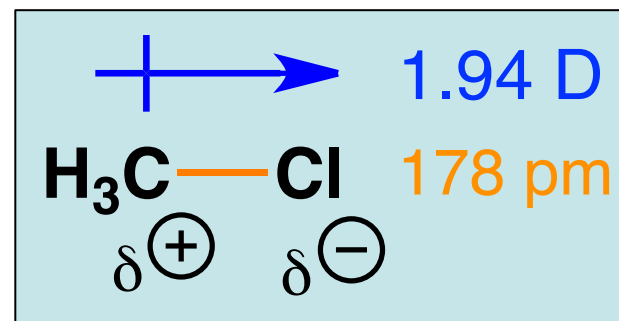
Diese Unterlagen sind nur für den ETH-internen Gebrauch durch die Studierenden der Vorlesung OC II gedacht. Sie dürfen ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Dozenten nicht an Aussenstehende weitergegeben werden.

© Carlo Thilgen, ETH Zürich.

Lernziele

- Ein paar **physikalische Eigenschaften** von **Halogenmethanen** und ihre Variation innerhalb der homologen Reihe der Halogene.
- Die **polare C–Hal-Bindung** macht Halogenalkane prinzipiell zu Ausgangsstoffen für die ionisch verlaufende **nukleophile Substitution** (S_N -Reaktion). Das **Hal-tragende C-Atom** ist dabei ein **elektrophiles Reaktionszentrum** und wird von einem Nu angegriffen.
- **Praktische Bedeutung** von Halogenalkanen und **organische Halogenide in der Natur**.

Halogenmethane – physikalische Eigenschaften

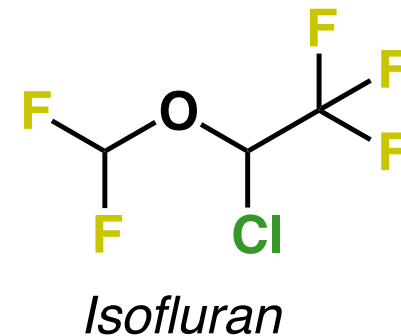
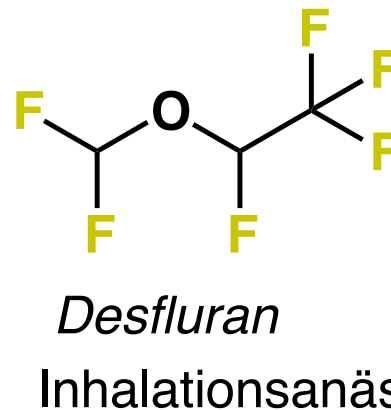
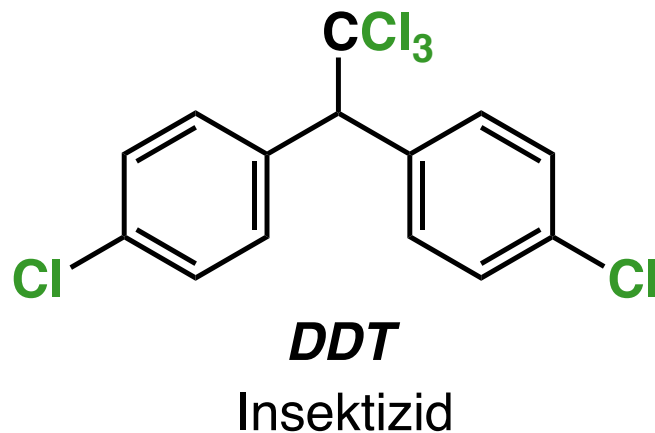


Halogen- methan	Sdp. [°C]	Bindungslänge C–X [pm]	Dipol- moment [D]	Bindungs- dissoziations- enthalpie C–X [kcal/mol]
H ₃ C–H	-162	110	0	104
H ₃ C–F	-78	139	1.82	109
H ₃ C–Cl	-24	178	1.94	83
H ₃ C–Br	4	193	1.79	70
H ₃ C–I	42	214	1.64	56

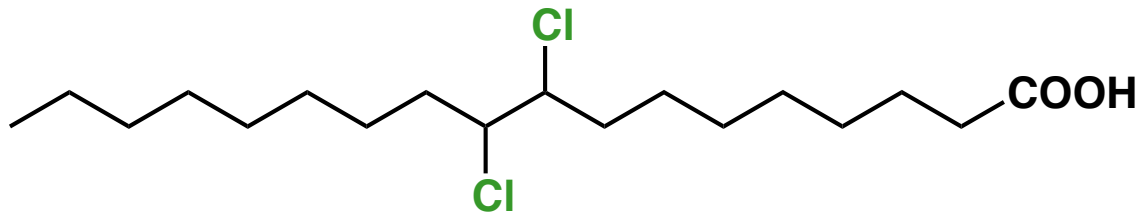
Lipophile Verbindungen, kaum löslich in H₂O.

Bedeutung von Halogenalkanen

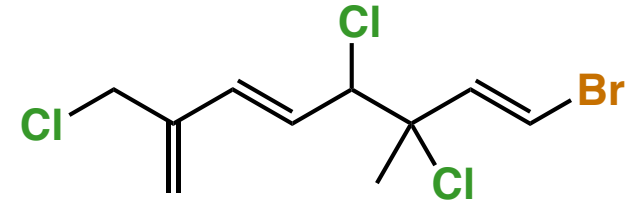
- Wichtige **Synthesezwischenprodukte**, auch industriell (im Gegensatz zu Alkanen leicht weiter chemisch umzusetzen).
- Einsatz als schwach polare bis unpolare **Lösungsmittel** (CH_2Cl_2 [Dichlormethan DCM, Methylenchlorid], CHCl_3 [Trichlormethan, Chloroform], CCl_4 [Tetrachlormethan, Tetrachlorkohlenstoff], $\text{ClH}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{Cl}_2\text{HC}-\text{CHCl}_2$).
- Viele **Medikamente** und **Pflanzenschutzmittel** enthalten Halogene (es besteht hohes Interesse an Fluorverbindungen).



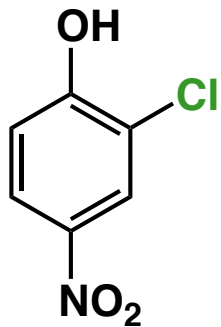
Chlor-, brom- und iodhaltige Naturstoffe



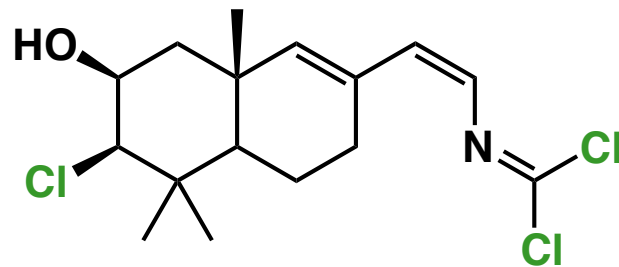
aus *Verticillium daliae*



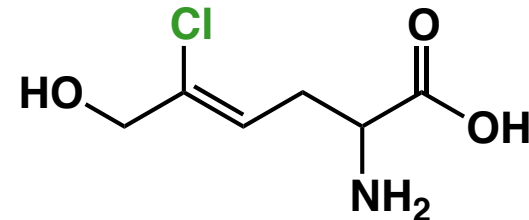
aus *Plocamium cartilagineum*



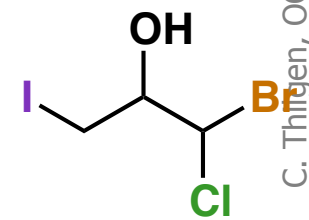
aus
Stephanospora
caroticolor



aus
Pseudaxinyssa
cantharella



aus
Amanita abrupta

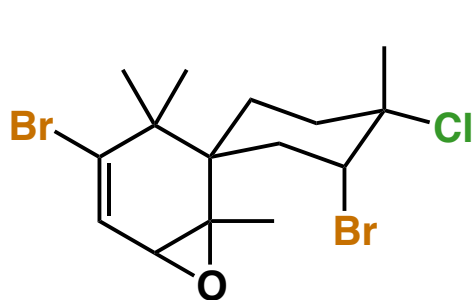


aus
Asparagopsis
spp.

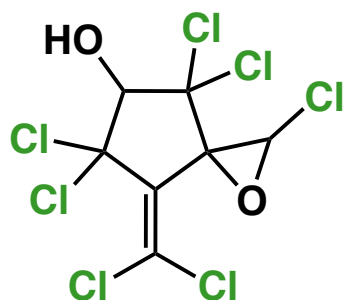
C. Thirren, OC II, 6.3.17

Oft Sekundärmetaboliten mariner Organismen, aber auch von Pilzen, Bakterien oder Pflanzen; ca. 3000 Strukturen bekannt.

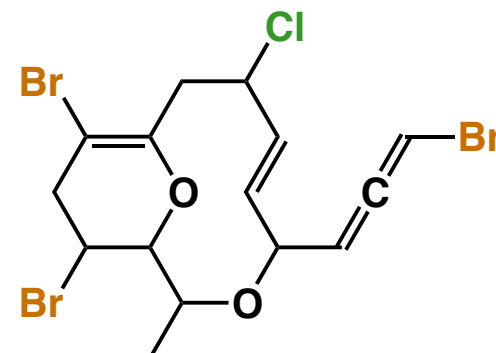
Chlor-, brom- und iodhaltige Naturstoffe



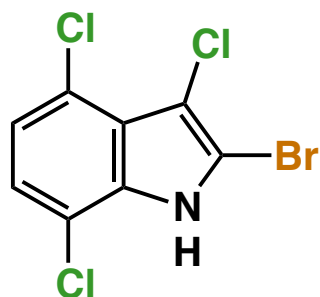
aus *Aplysia californica*



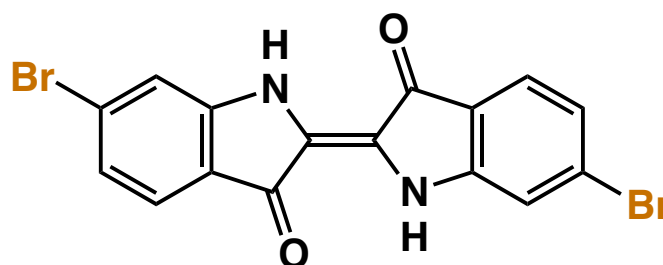
aus *Mollisia ventosa*



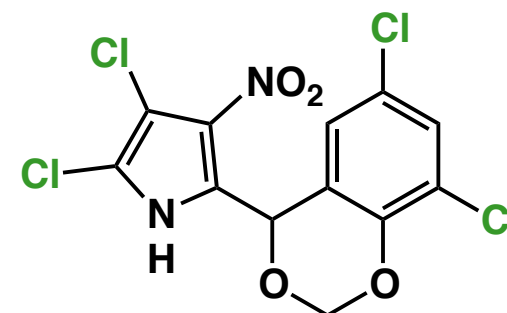
aus *Laurencia obtusa*



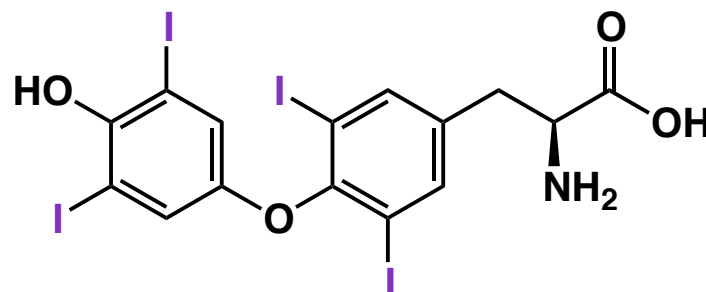
aus
Rhodophyllus
membranea



Purpur (6,6'-Dibromindigo)
aus der Purpurschnecke
Murex trunculus



aus *Streptomyces* spp.

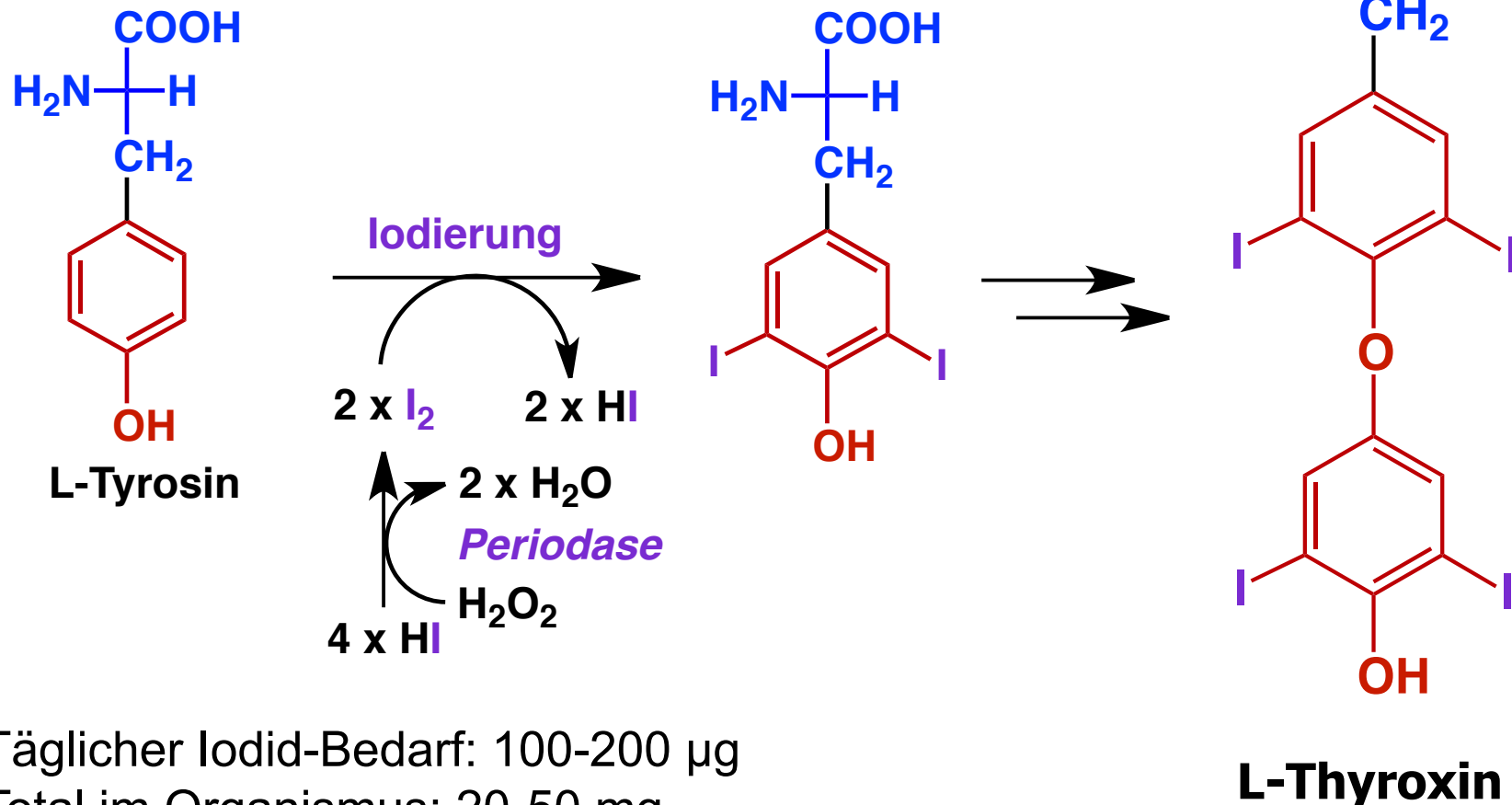


L-Thyroxin
(Schilddrüsenhormon
von Säugetieren)

L-Thyroxin – Schilddrüsenhormon

Kendall, 1914:

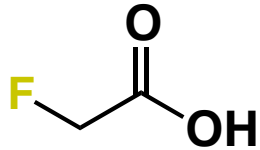
- Überfunktion: Basedow-Syndrom, erhöhter Grundumsatz.
- Unterfunktion: Myxödem, erniedrigter Grundumsatz.



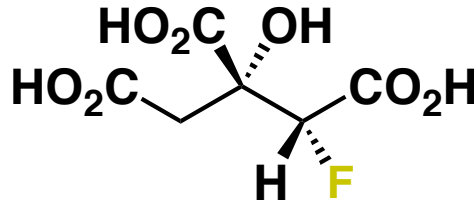
C. Thilgen, OC II, 6.3.17

- Täglicher Iodid-Bedarf: 100-200 μg
- Total im Organismus: 20-50 mg

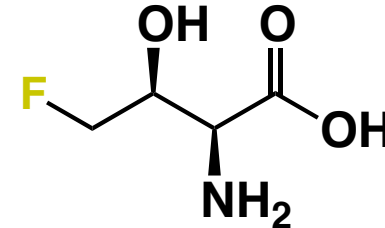
Fluorhaltige Naturstoffe



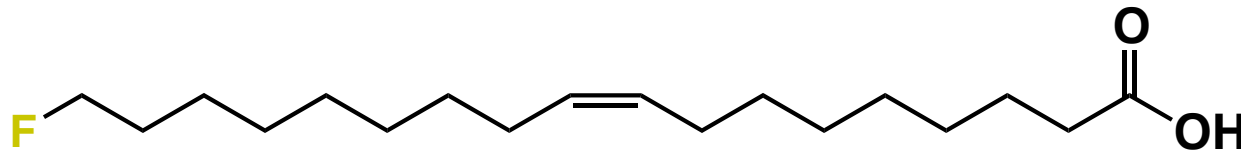
Fluoressigsäure, aus
etlichen höheren Pflanzen



(2*R*,3*R*)-2-Fluorcitronensäure
aus etlichen höheren Pflanzen



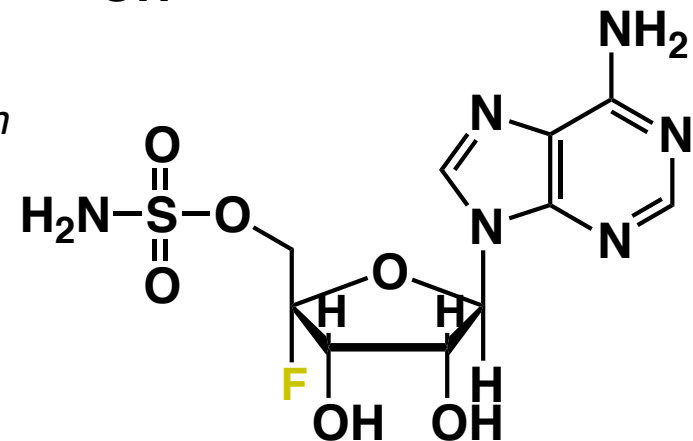
(2*S*,3*S*)-4-Fluorthreonin, aus
S. cattleya in F⁻-haltigem Nährmedium



18-Fluorölsäure
aus etlichen höheren Pflanzen, z.B. *D. toxicarium*

Sekundärmetaboliten höherer Pflanzen,
aber auch von Bakterien.

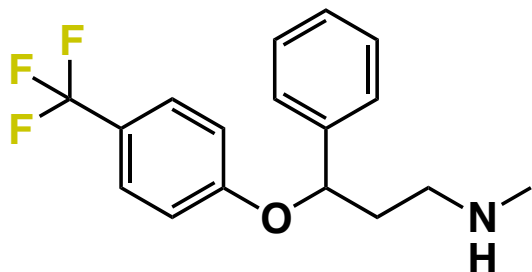
Nur rund 1 Dutzend Strukturen bekannt.



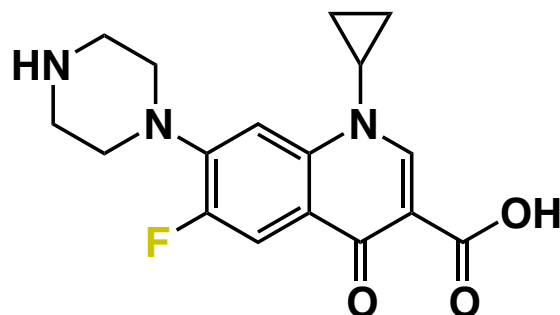
Nucleocidin, aus einem Stamm von
Streptomyces calvus

Fluorhaltige Wirkstoffe

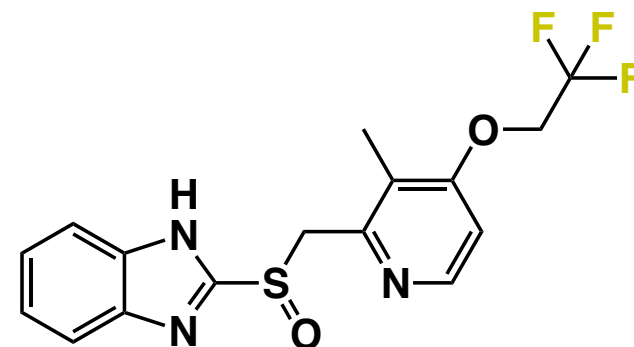
- Etwa 20% aller neuen Medikamente und Agrochemikalien enthalten Fluor.
- Vorteile: erhöhte metabolische Stabilität, erhöhte Lipophilie, z.T. spezifische WW mit Enzymen.



Fluoxetine / Prozac
(Depression)

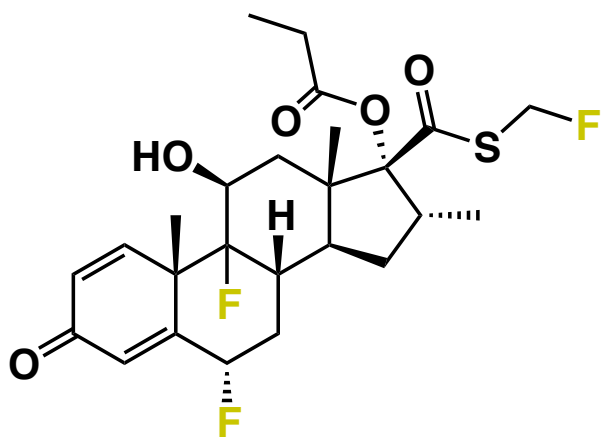


Ciprofloxacin / Cipro
(Bakt. Infektionen)

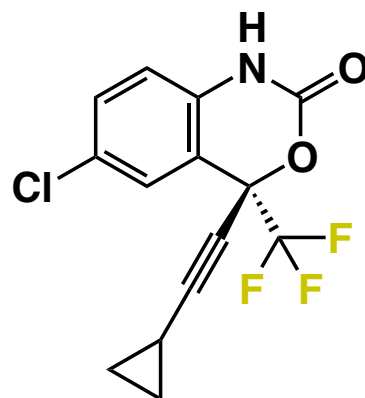


Lansoprazole / Prevacid
(gastrointestinale Störungen)

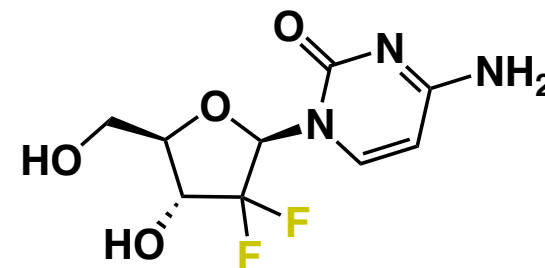
C. Thilgen, OC II, 6.3.17



Fluticasone propionate / Advair
(Asthma)



Efavirenz / Sustiva
(HIV)



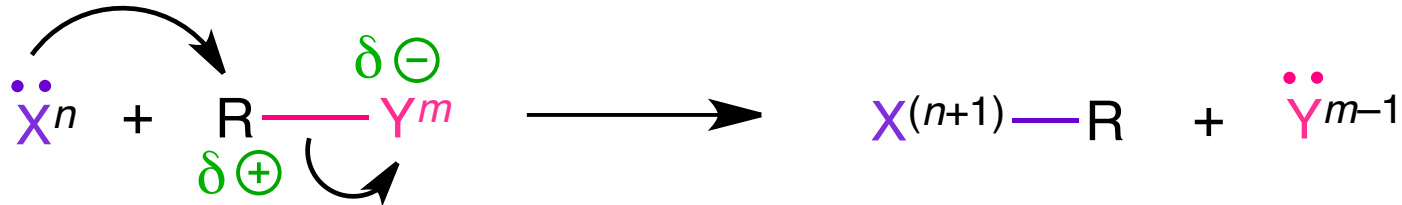
Gemcitabine / Gemzar
(Krebs)

Lernziele

- Die **nukleophile Substitution**. Allgemeines Reaktionsschema und Einteilung in **2 Grundmechanismen**:
 - die nukleophile Substitution **1. Ordnung** (**S_N1-Reaktion** → **2-stufig**, mit **Carbeniumion als Zwischenprodukt**) und
 - die nukleophile Substitution **2. Ordnung** (**S_N2-Reaktion** → **einstufig**, also *ohne* Zwischenprodukt).
- **S_N1-Reaktion: Mechanismus und Kinetik.**
- **S_N1**: Einfluss diverser **struktureller** und **elektronischer Faktoren** auf Verlauf und Geschwindigkeit unter besonderer Berücksichtigung der **Auswirkungen auf das intermediäre Carbeniumion**:
 - Substratstruktur (Substituenten mit σ - und π -Effekten)
 - Lösungsmittel (Polarität, Protizität)
 - Abgangsgruppe [= substituierte Gruppe] (Basizität).

Nukleophile Substitution

Allgemeines Schema:



X^n = Nukleophil mit Ladung $n \leq 0$; Y^m = Abgangsgruppe mit Ladung $m \geq 0$

- *Abgangsgruppe* wird **mit Bindungs- e^- -Paar** aus Substrat verdrängt.
- *Abgangsgruppe* verlässt Substrat *umso leichter, je weniger basisch \ddot{Y}^{m-1} ist.*

n	m	X^n	$R-Y^m$		$X^{n+1}-R$	Y^{m-1}
0	0	Me_3N	+ $\text{Me}-\text{I}$	\longrightarrow	$\text{Me}_4\text{N}^{\oplus}$	+ I^{\ominus}
0	+1	Et_3N	+ $\text{Me}_3\text{S}^{\oplus}$	\longrightarrow	$\text{Et}_3\text{N}^{\oplus}-\text{CH}_3$	+ Me_2S
-1	0	$\text{Me}-\text{O}^{\ominus}$	+ $\text{Me}-\text{I}$	\longrightarrow	$\text{Me}-\text{O}-\text{Me}$	+ I^{\ominus}
-1	+1	$\text{Ph}-\text{O}^{\ominus}$	+ $\text{Me}_3\text{S}^{\oplus}$	\longrightarrow	$\text{Ph}-\text{O}-\text{Me}$	+ Me_2S

Nukleophile Substitution

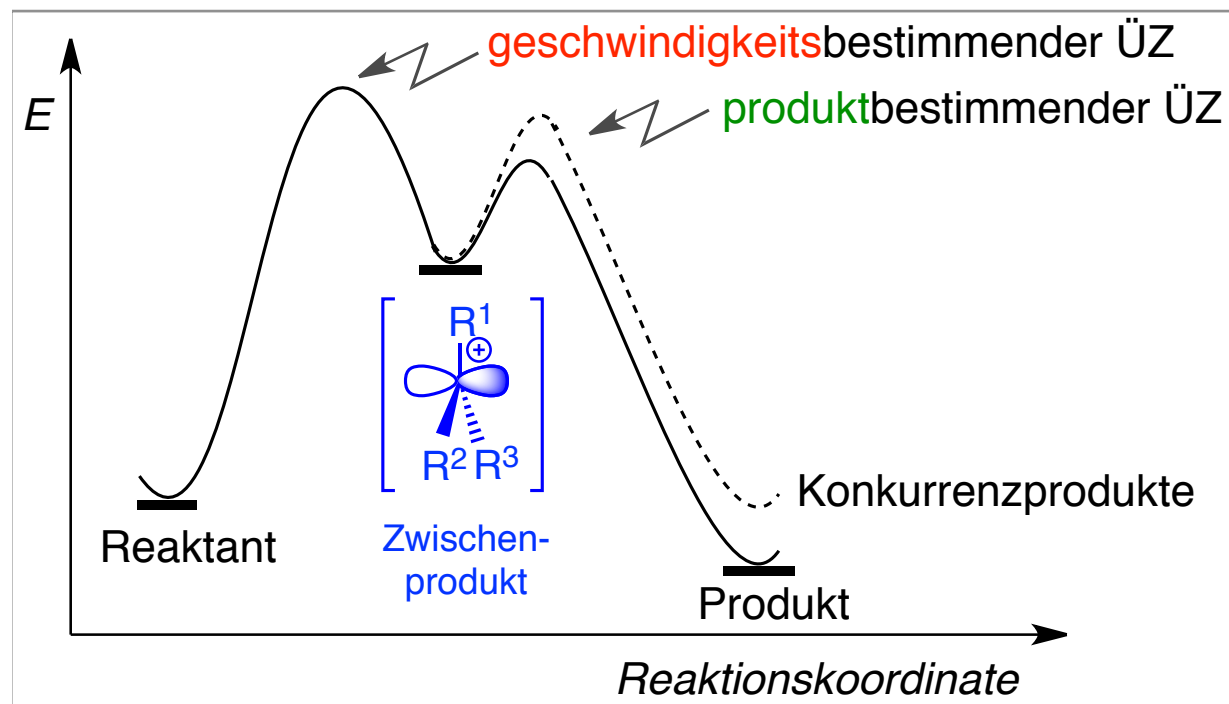
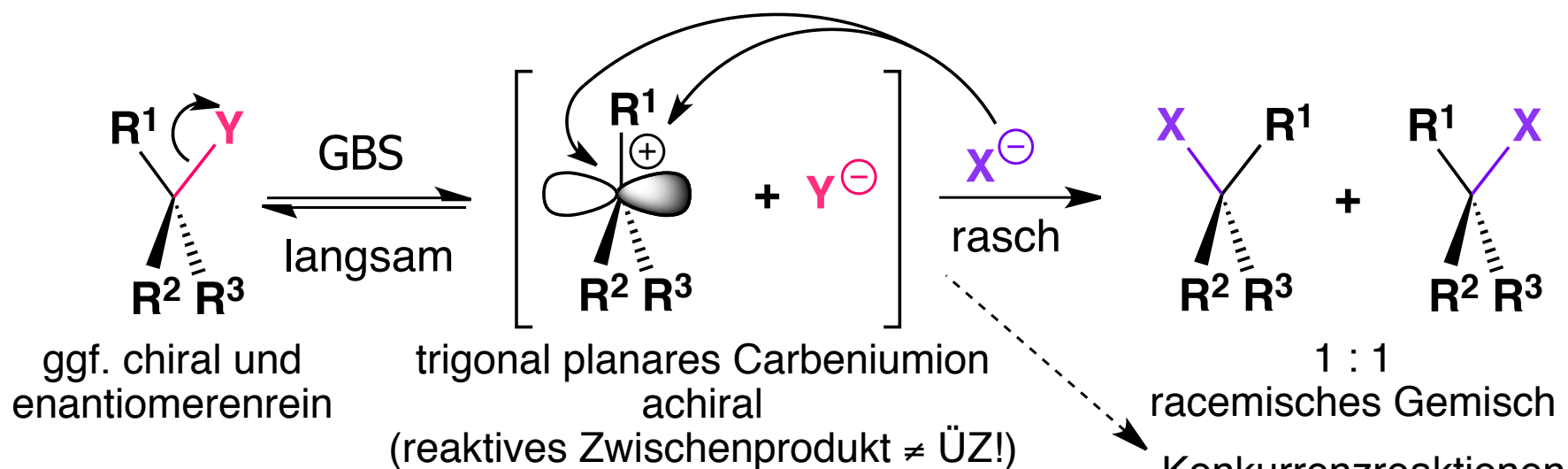
Zur Erinnerung: **Nukleophilie** ist nicht identisch mit **Basizität**.

- **Nukleophilie** = **kinetischer Begriff** („das **bessere Nukleophil** reagiert in einem standardisierten Vergleich **schneller** mit einem bestimmten **Elektrophil**“ → Vergleich von $k_{\text{rel.}}$).
- **Basizität** (Brønsted-Basizität) = **thermodynamischer Begriff** („**Gleichgewichtslage** der Reaktion mit H^+ “).

2 Grundmechanismen:

- **$\text{S}_{\text{N}}1$** – unimolekulare Reaktion, Kinetik 1. Ordnung:
→ Reaktionsgeschwindigkeit (exp.): $v = k \cdot [\text{Substrat}]$
Das **Nukleophil ist nicht am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt**.
- **$\text{S}_{\text{N}}2$** – bimolekulare Reaktion, Kinetik 2. Ordnung:
→ Reaktionsgeschwindigkeit (exp.): $v = k \cdot [\text{Substrat}] \cdot [\text{Nukleophil}]$
Das **Nukleophil ist am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt**.

S_N1-Mechanismus

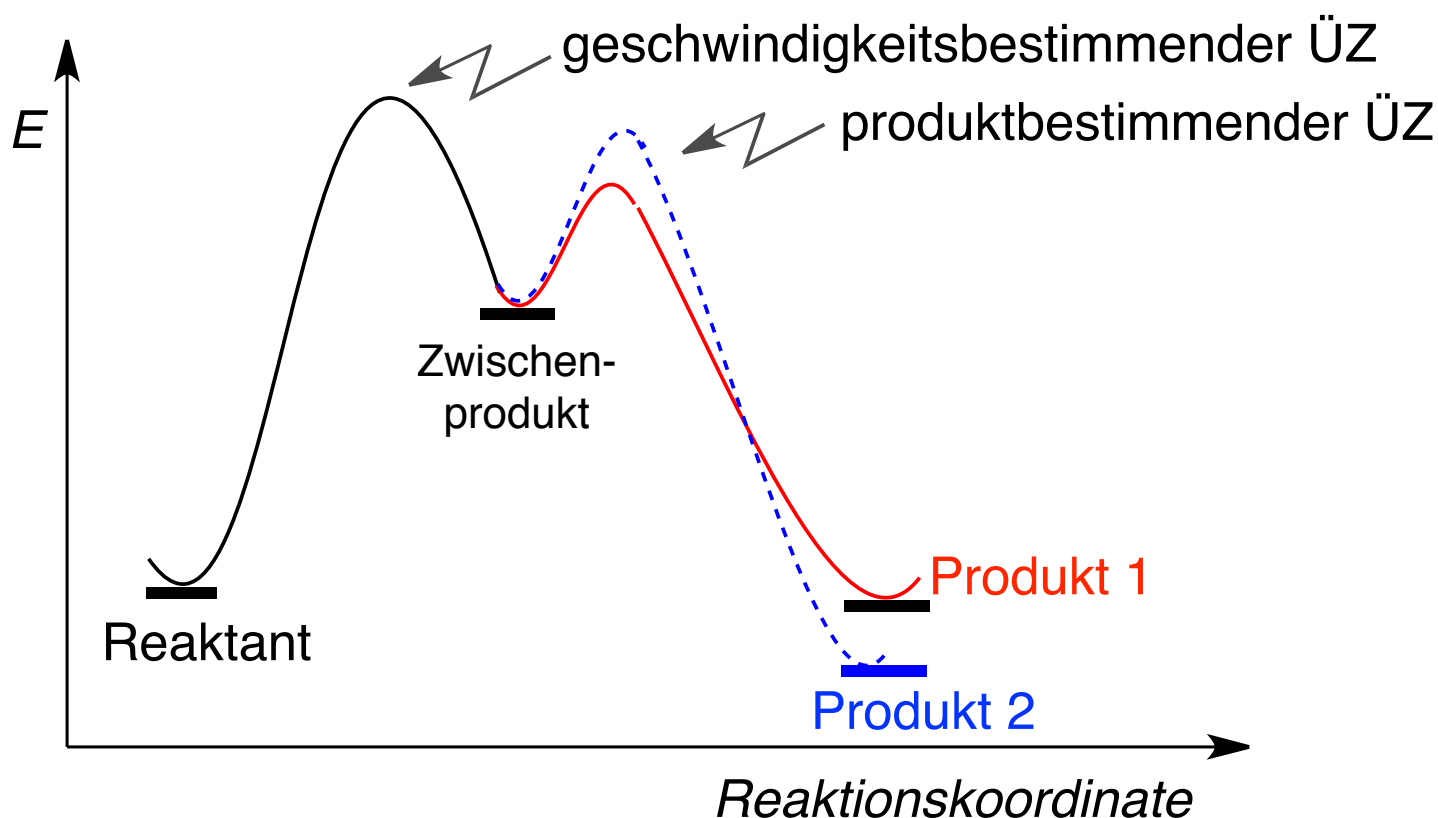


- 2-stufiger Mechanismus
- Reaktionsgeschw. $v \neq f([\text{Nukleophil}])$

Nota bene

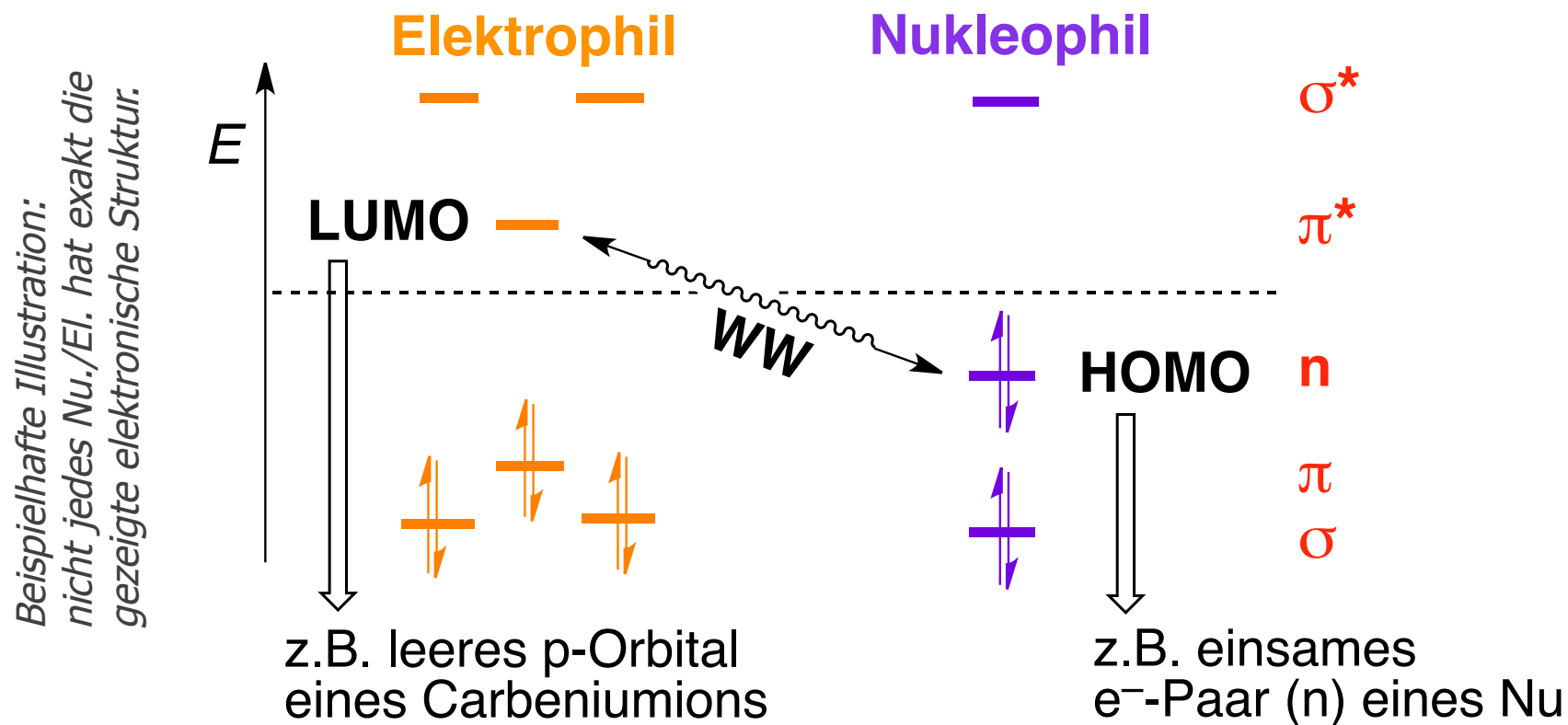
Bei folgendem Reaktionsprofil einer **kinetisch kontrollierten Reaktion** ist Produkt **1** Hauptprodukt, weil die **Aktivierungsbarriere im produktbestimmenden Schritt kleiner** ist als diejenige, die zu Produkt **2** führt, was eine **schnellere Bildung von 1** zur Folge hat.

Und das obwohl Produkt **1** energetisch höher liegt als Produkt **2** !

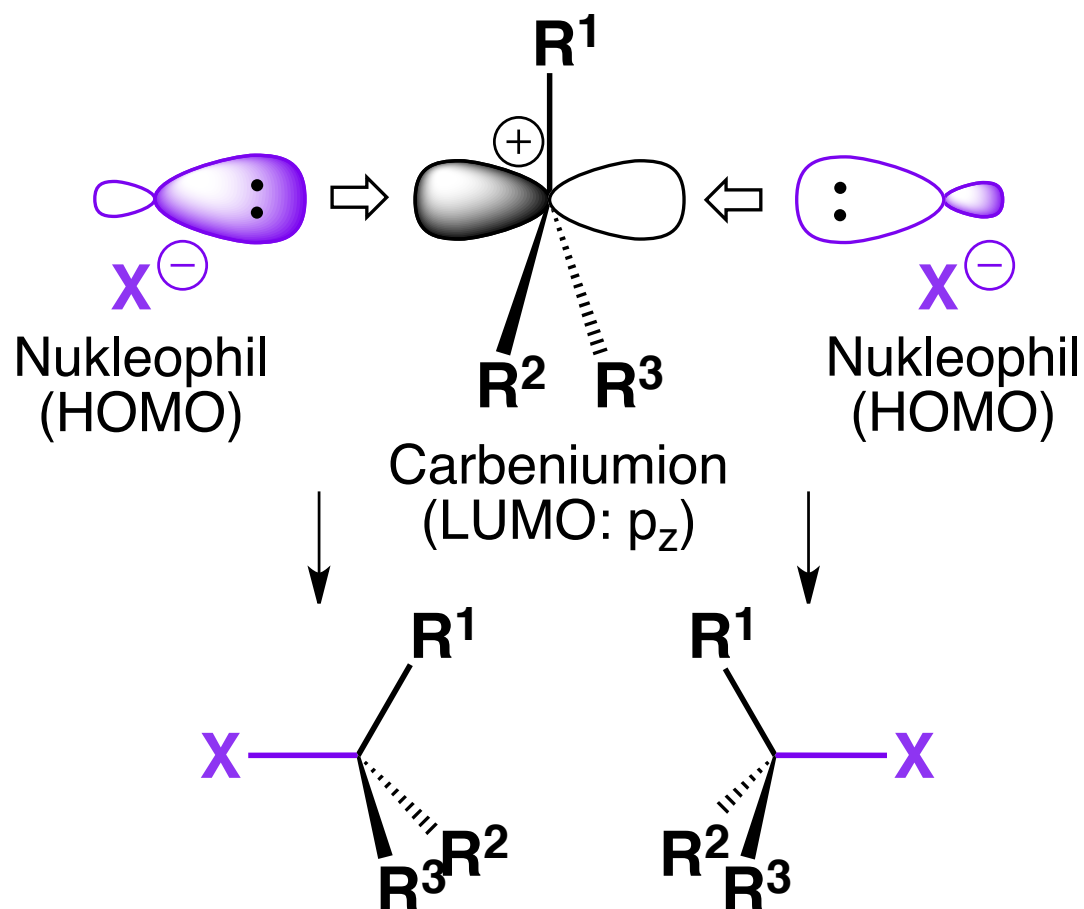


Chemische Reaktionen und Grenzorbitale

- Massgebend für chemische Reaktionen zwischen zwei Komponenten (Substrat u. Reagenz) ist die **Wechselwirkung zwischen den Grenzorbitalen (HOMO** des einen [*nukleophilen*] und **LUMO** des anderen [*elektrophilen*] Partners).
- Je näher HOMO und LUMO energetisch beieinander liegen, umso besser die WW. HOMO (Nu) wechselwirkt mit LUMO (E1), nicht umgekehrt.

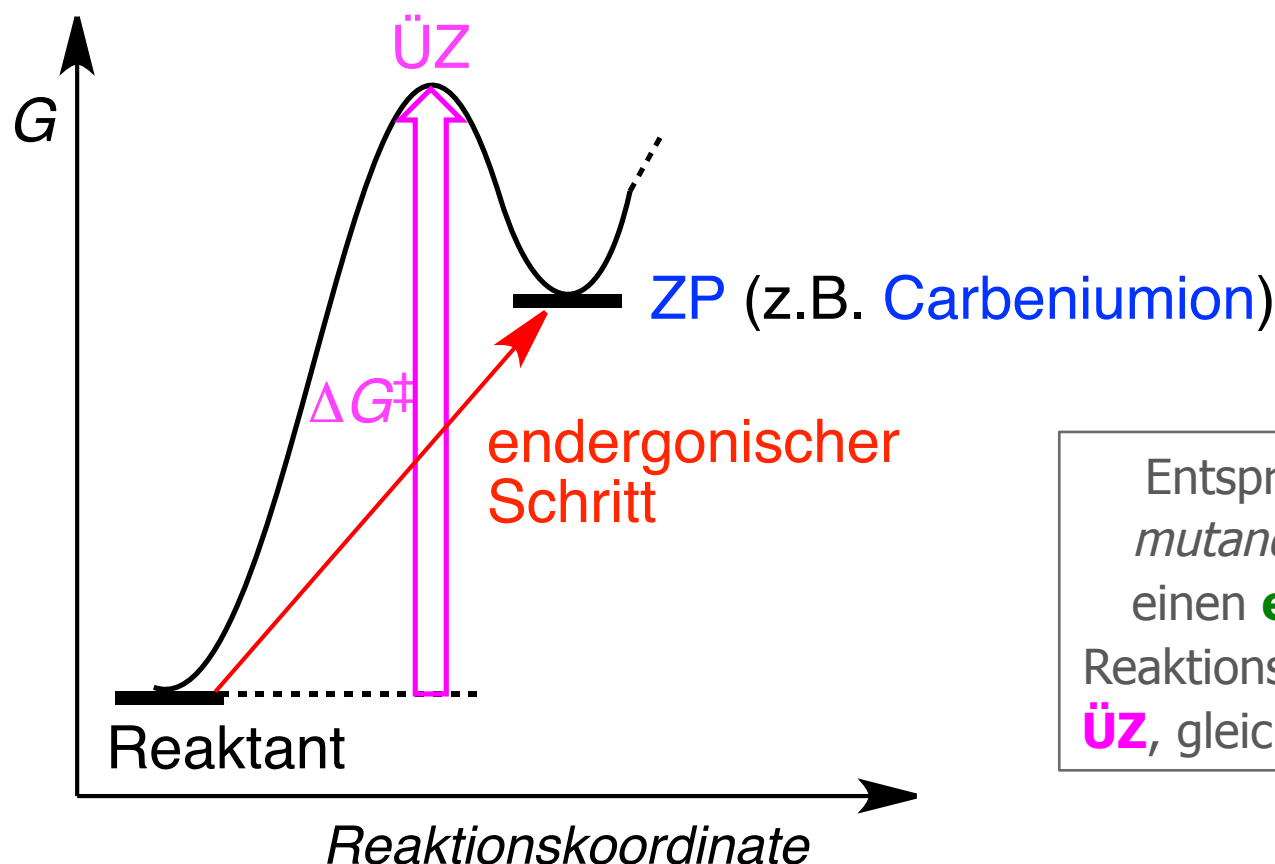


S_N1 – Mechanismus



Das trigonal planare Carbeniumion wird durch ein achirales Nu von beiden Seiten (enantiotope Halbräume falls $R^1 \neq R^2 \neq R^3$!) mit gleicher Wahrscheinlichkeit angegriffen \rightarrow racemisches Produktgemisch.

Hammond-Postulat



Entsprechendes gilt –
mutandis mutatis – für
 einen **exergonischen**
 Reaktionsschritt: → **früher**
ÜZ, gleicht eher **Reaktant**)

C. Thilgen, OC II, 6.3.17

Nach *G. S. Hammond* und *J. E. Leffler* (**Hammond-Postulat**) gilt:

Bei **endergonischen Reaktionsschritten** gleicht der **ÜZ** strukturell und energetisch dem **Produkt** („später ÜZ“).

→ Hier dem Zwischenprodukt (**ZP**), d.h. dem **Carbeniumion**.

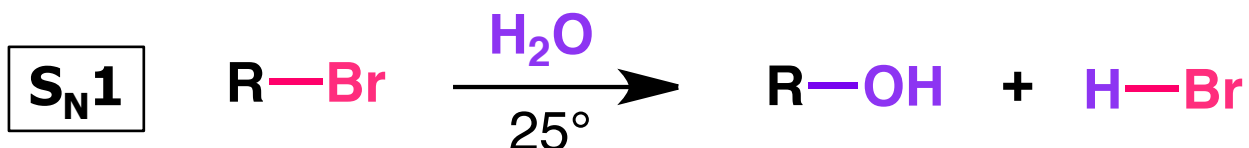
S_N1 – Substratstruktur

Aus dem **Hammond-Postulat** folgt für die S_N1-Reaktion:

je stabiler das intermediäre Carbeniumion, umso schneller S_N1.

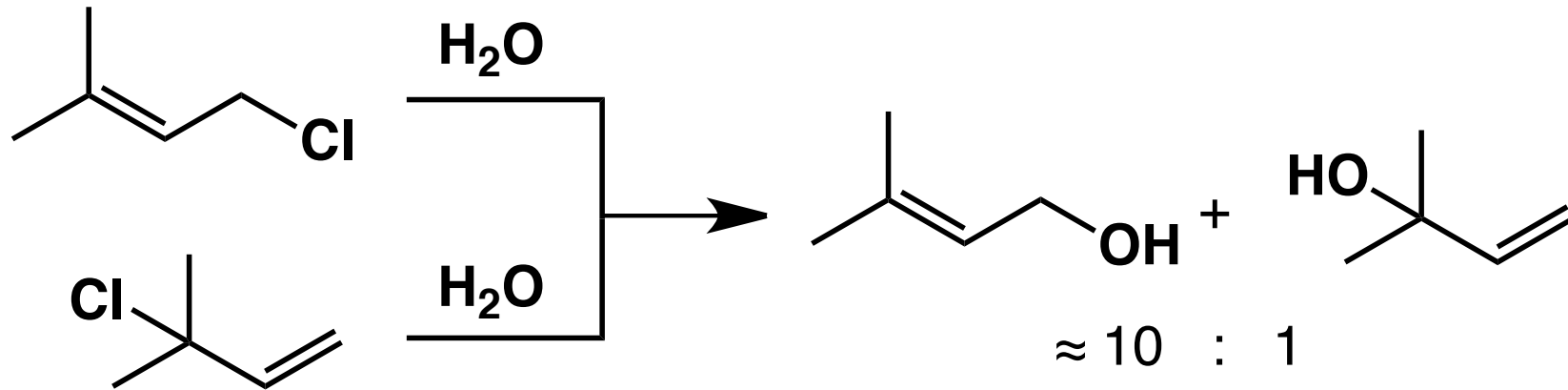
↪ 3° Substrate reagieren viel schneller als 2°.
(1° reagieren nicht mehr nach S_N1).

↪ Allyl- oder Benzyl-derivate sind gute S_N1-Substrate
(Resonanzstabilisierung von Allyl- und Benzylkationen).



Substrat	ZP (Carbeniumion)	ΔG^\ddagger	$t_{1/2}$
H ₃ C—Br	[⊕] CH ₃	47	10 ¹⁶ y
CH ₃ CH ₂ —Br	<i>prim.</i>	30	10 ⁵ y
(CH ₃) ₂ CH—Br	<i>sek.</i>	27	220 y
(CH ₃) ₃ C—Br	<i>tert.</i>	14	0.7 s
PhH ₂ C—Br	<i>benzylisch</i>		0.007 s

S_N1 – Substratstruktur: Allylsystem

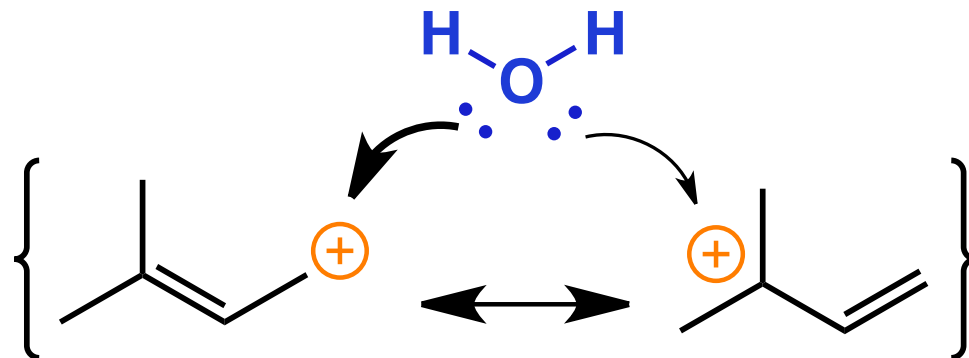


Beide konstitutionsisomere Substrate

- reagieren etwa **gleich schnell**
- liefern das **gleiche Produktgemisch**

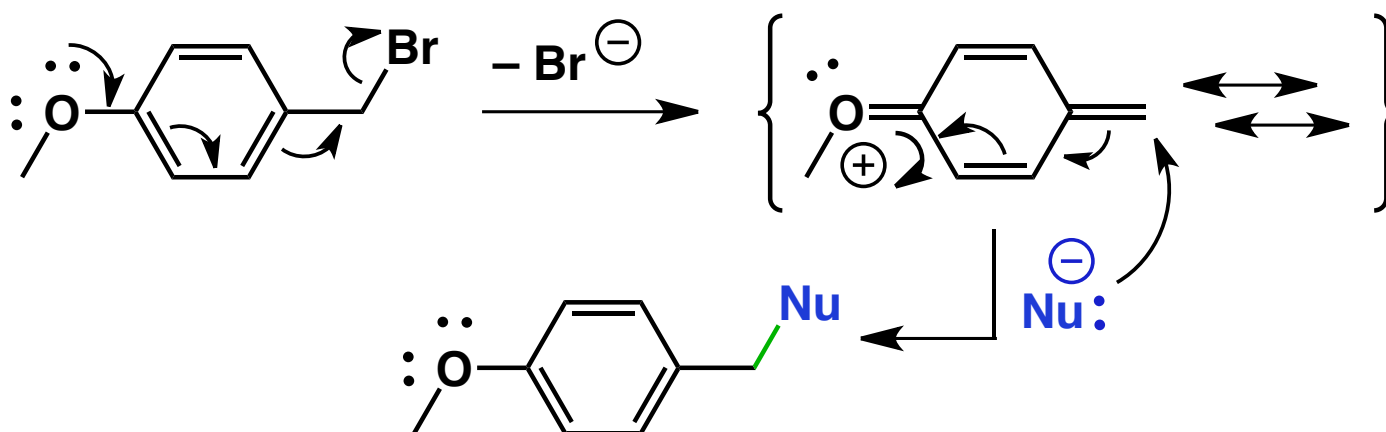
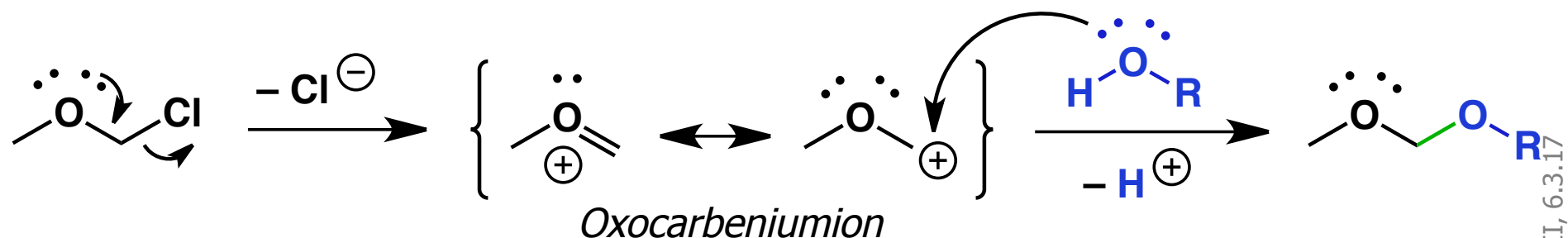
Grund: **gleiches Intermediat** (delokalisiertes Allylkation)

Bevorzugter Angriff des Nu (H_2O) am sterisch weniger gehinderten Ende (produktbestimmender Reaktionsschritt)



S_N1 – Substratstruktur: Donor- und Akzeptorsubstituenten

Benachbarte π -**Donor**-Substituenten **stabilisieren Carbeniumionen** sehr und **begünstigen S_N1 -Reaktionen**:



C. Thilgen, OC II, 6.3.17

σ - und π -**Akzeptor**-Substituenten hingegen **destabilisieren Carbeniumionen** und **erschweren S_N1 -Reaktionen**.

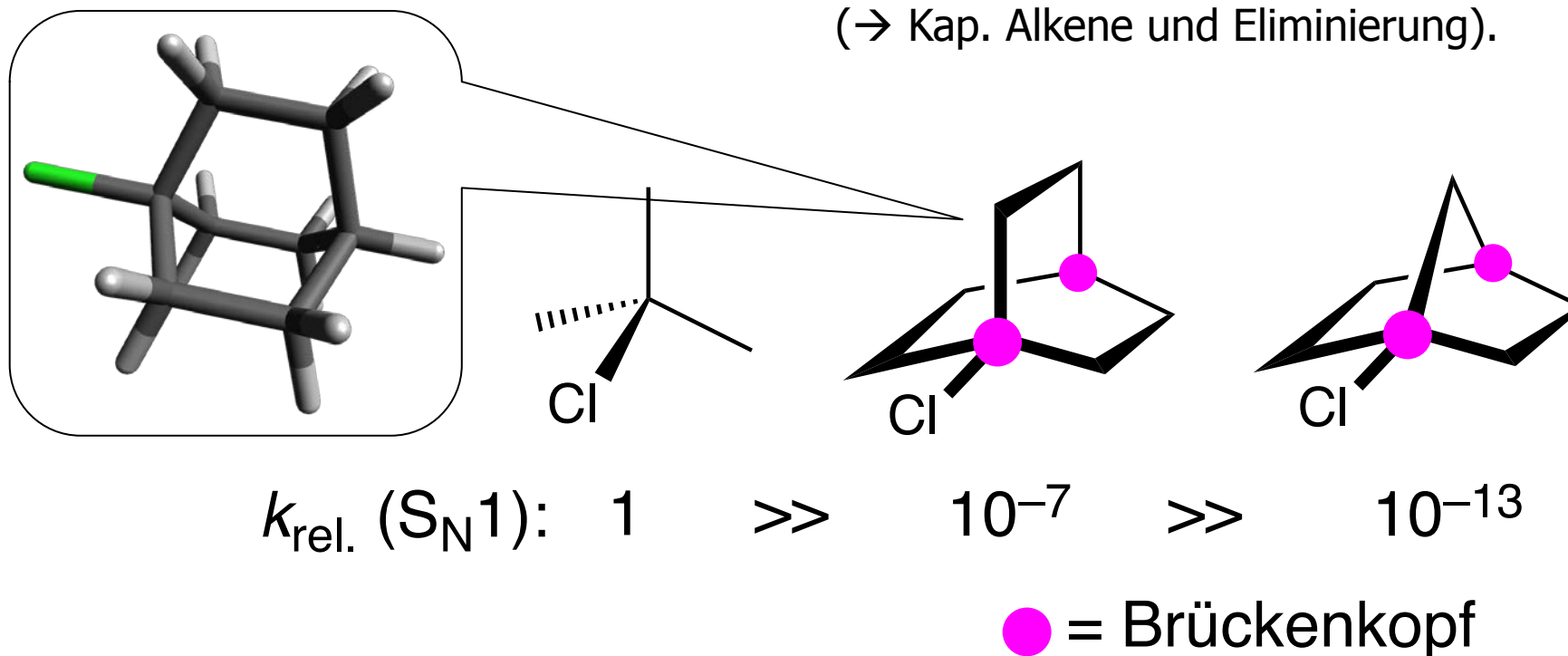
S_N1 – Substratstruktur

Reaktionen an Brückenköpfen

S_N1 -Reaktionen an Brückenköpfen sind **erschwert** bis **unmöglich**.

Grund: intermediäres **Carbeniumion** muss **planar sein** (sp^2 -Hybridisierung), was in kleinen bi- oder polycyclischen Systemen zu **exzessiver Spannung** führen würde.

S. dazu auch: **Bredtsche Regel**
(→ Kap. Alkene und Eliminierung).

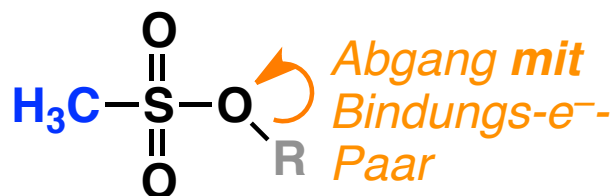
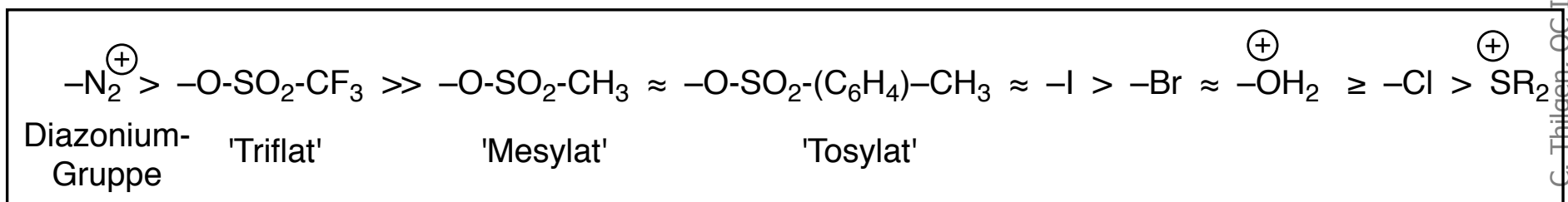


S_N1 – Einfluss von Lösungsmittel und Abgangsgruppe

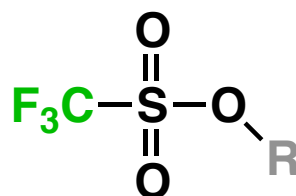
LM, die sowohl Kationen (R_3C^+) als auch Anionen (Y^-) gut solvatisieren d.h. stabilisieren, beschleunigen die S_N1 -Reaktion:

↳ **polare protische LM** wie H_2O , Alkohole, Carbonsäuren und ihre Gemische mit anderen LM sind ideal.

Abgangsgruppen – Reihe abnehmender Austrittsleichtigkeit:



Methansulfonsäureester
 Methansulfonat
 'Mesylat'
MsO-R



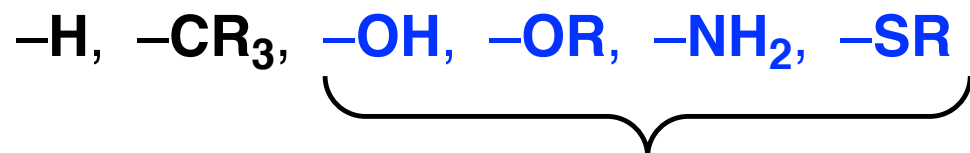
Trifluormethan-sulfonsäureester
 Trifluormethansulfonat
 'Triflat'
TfO-R



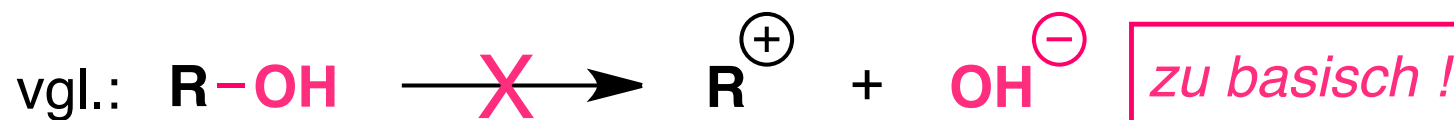
para-Toluolsulfonsäureester
 p-Toluolsulfonat
 'Tosylat'
TsO-R

S_N1 – Einfluss der Abgangsgruppe

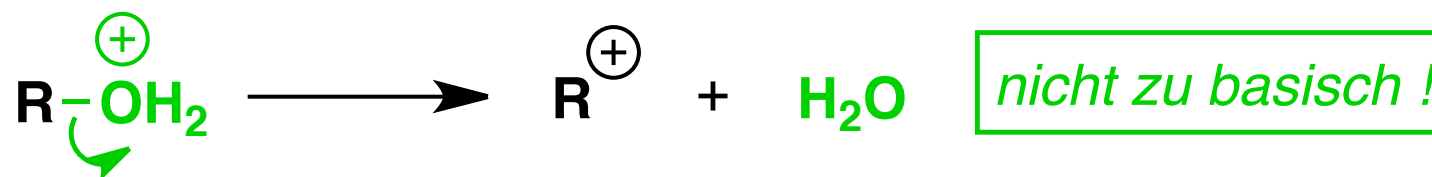
Folgende Gruppen sind als solche keine Abgangsgruppen:



werden aber nach Protonierung zu
Abgangsgruppen!



pK_a der konjugierten Säure (= H_2O): 15.7

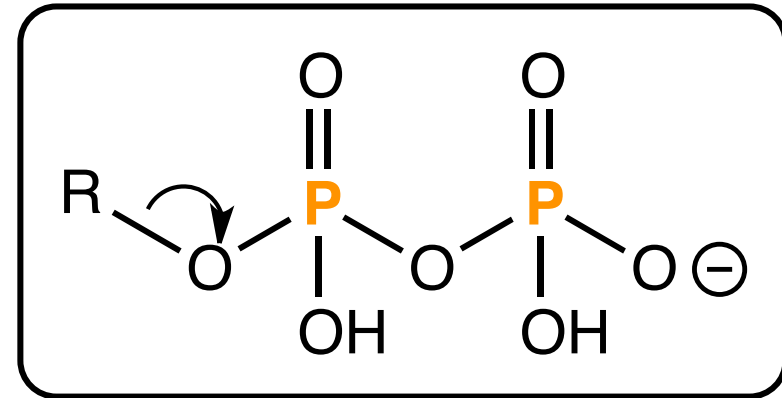


pK_a der konjugierten Säure (= H_3O^+): -1.7

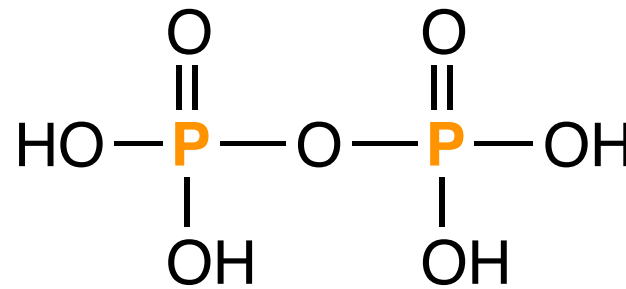
Anders ausgedrückt: **je schwächer basisch** das austretende Teilchen,
umso besser die Abgangsgruppe.

Phosphat als Abgangsgruppe

Die biologisch ($\text{pH} \approx 7$) wichtigste Abgangsgruppe ist **Di- oder Pyrophosphat** ($\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$)

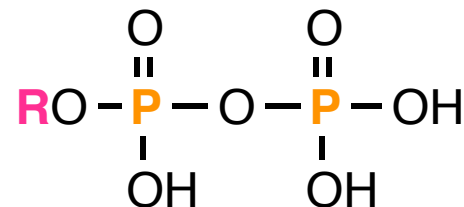


Pyrophosphorsäure
= Diphosphorsäure:

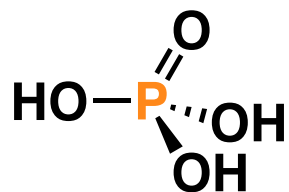


$$\begin{aligned} \text{p}K_{\text{a}}^1 &= 0.85 \\ \text{p}K_{\text{a}}^2 &= 1.49 \\ \text{p}K_{\text{a}}^3 &= 5.77 \\ \text{p}K_{\text{a}}^4 &= 8.22 \end{aligned}$$

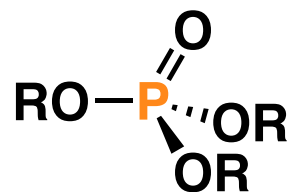
$\text{p}K_{\text{a}}^4$ ist irrelevant für **Ester**



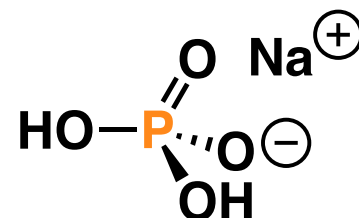
Einschub: ein paar in der OC relevante Phosphorverbindungen



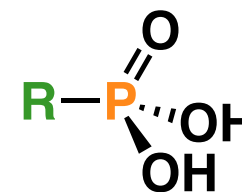
Phosphorsäure



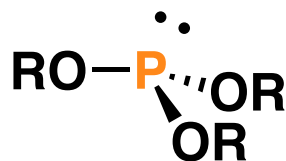
Phosphorsäureester
(Phosphat)



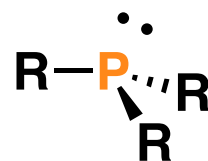
Natriumdihydrogen-
phosphat (Salz)



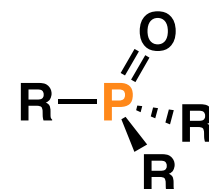
Phosphonsäure



Phosphit



Phosphan
(Phosphin)



Phosphanoxid
(Phosphinoxid)

Güte von Abgangsgruppen (Überblick)

Reaktant	Stoffklasse	Abgangsgruppe	konjug. Säure	pK_a
R-I	Iodalkan	I ⁻	HI	-10
R-Br	Bromalkan	Br ⁻	HBr	-9.5
R-Cl	Chloralkan	Cl ⁻	HCl	-7
R-OHR' ⁺	protonierter Ether	R'OH	R-OH ₂ ⁺	ca. -3
R-OH ₂ ⁺	protonierter Alkohol	H ₂ O	H ₃ O ⁺	-1.7
R-OSO ₂ CH ₃	Sulfonsäureester (Mesylat; analog: Tosylat und Triflat)	H ₃ CSO ₃ ⁻	H ₃ CSO ₃ H	-2
		TsO ⁻	TsOH	-2.5
		TfO ⁻	TfOH	-13

C. Thilgen, OC II, 6.3.17

↳ gute Abgangsgruppen:

C. Schmuck

- entspr. Substrate reagieren schnell in S_N-Reaktionen;
- sie sind schwach basisch, d.h. die zu den austretenden Gruppen konjugierten Säuren sind stark.

Güte von Abgangsgruppen (Überblick)

Reaktant	Stoffklasse	Abgangsgruppe	konjug. Säure	pK_a
R-F	Fluoralkan	F ⁻	HF	3.2
R-OH	Alkohol	OH ⁻	H ₂ O	15.7
R-OR'	Ether	OR' ⁻	R'OH	16-18
R-NH ₂	Amin	NH ₂ ⁻	NH ₃	38
R-H	Alkan	H ⁻	H ₂	35
R-CH ₃	Alkan	H ₃ C ⁻	CH ₄	50

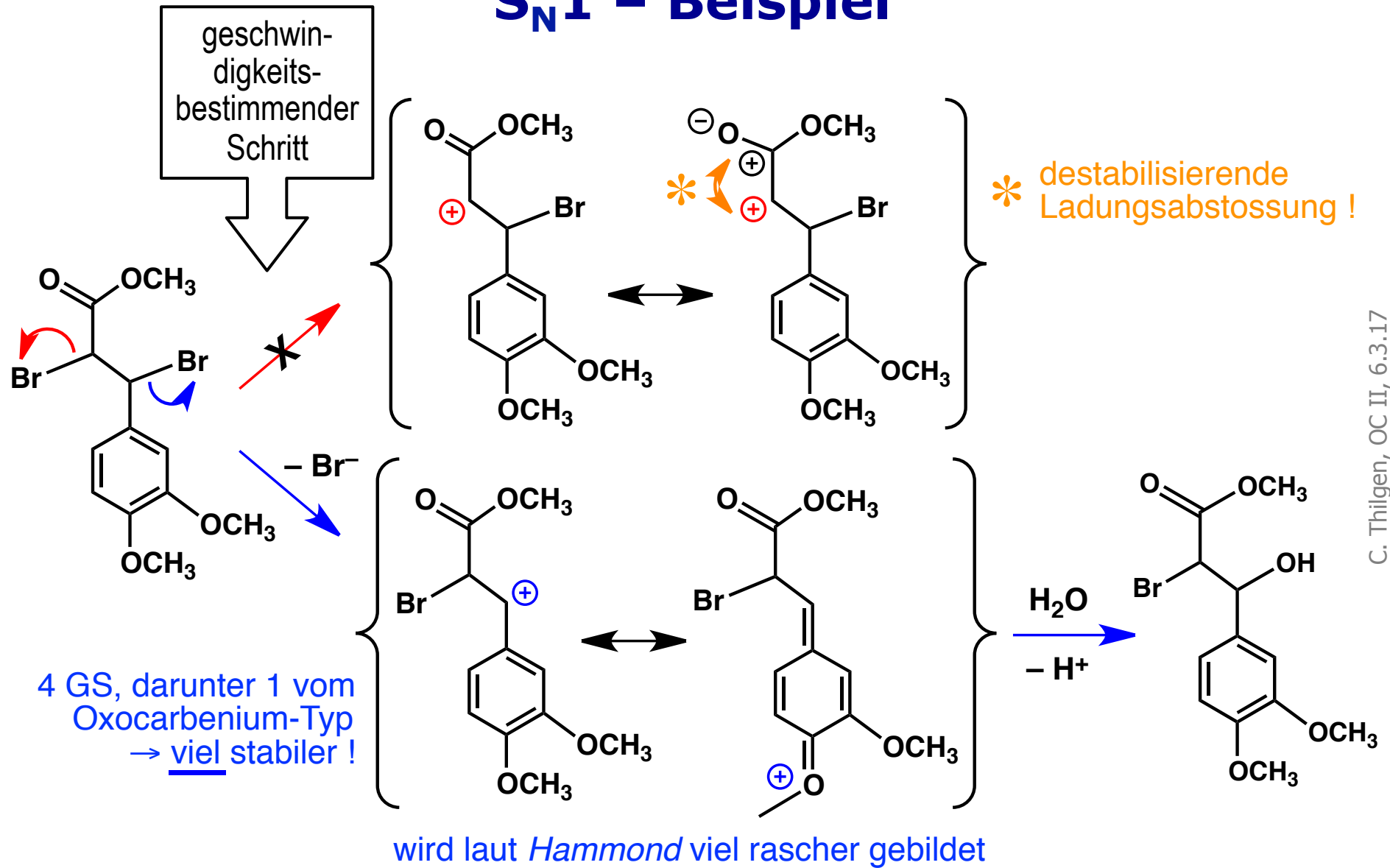
C. Thilgen, OC II, 6.3.17

C. Schmuck

↪ schlechte Abgangsgruppen:

- entspr. Substrate reagieren langsam in S_N-Reaktionen;
- sie sind stark basisch, d.h. die zu den austretenden Gruppen konjugierten Säuren sind schwach.

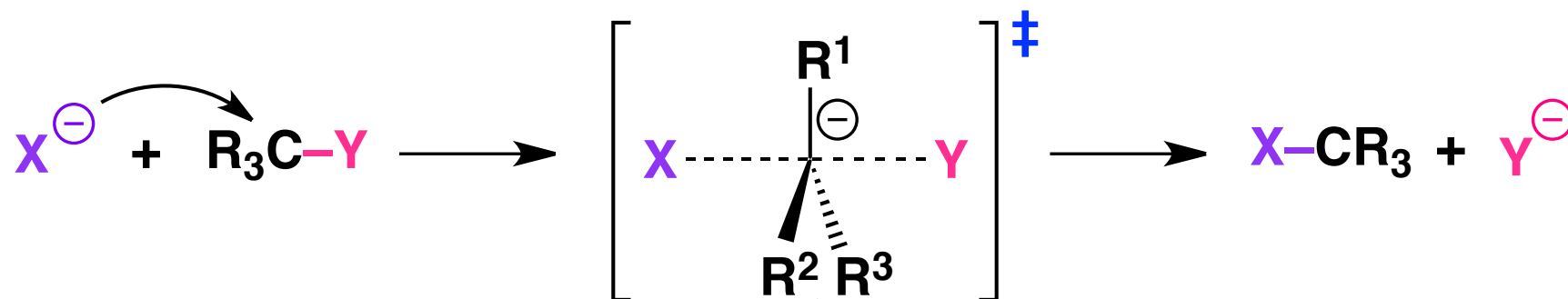
S_N1 – Beispiel



Lernziele

- **S_N2 -Reaktion: Mechanismus und Kinetik.**
- **S_N2 – sterische Aspekte:** 180°-Rückseitenangriff des Nu; Inversion (*Waldensche-Umkehr*) am Reaktionszentrum; Auswirkung sterischer Hinderung am Reaktionszentrum.
- **S_N2 :** Einfluss diverser **struktureller** und **elektronischer Faktoren** auf Verlauf und Geschwindigkeit:
 - **Substratstruktur:** Empfindlichkeit bzgl. sterischer Hinderung
 - **HSAB-Natur des Nukleophils (hart/weich)** → Nu ist im Gegensatz zu S_N1 am GBS beteiligt! Weiche Nu besonders gut.
 - Basizität der **Abgangsgruppe** [= substituierte Gruppe]: analog S_N1 → weiche, wenig basische AG gut !
 - **Lösungsmittel:** dipolar aprotisch am besten geeignet → „nacktes“ Nu → besonders nukleophil !

S_N2-Mechanismus

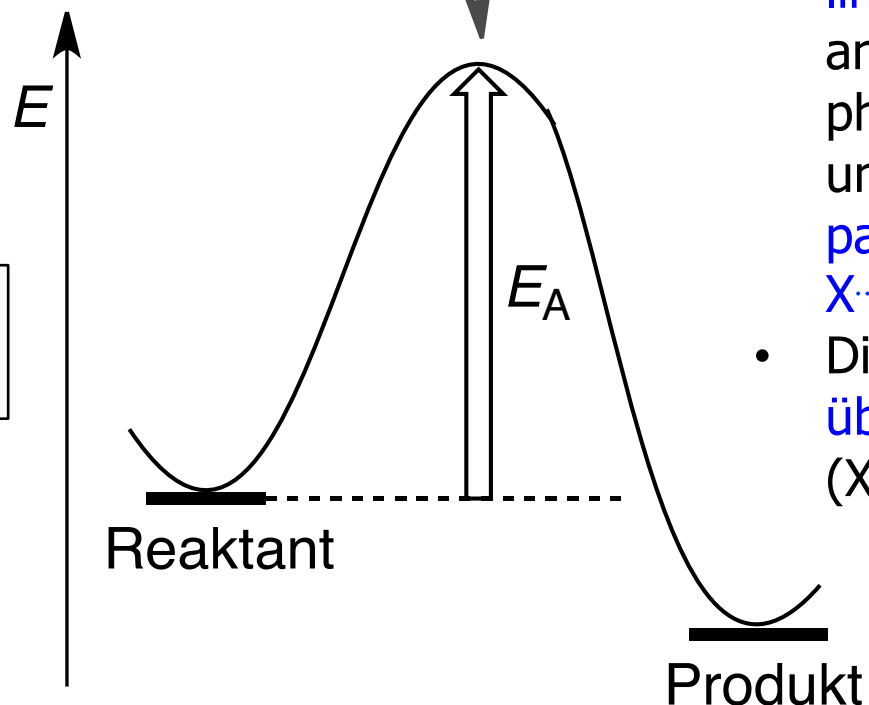


Übergangszustand:

- lineare Anordnung von angreifendem Nukleophil, Reaktionszentrum und Abgangsgruppe mit partiellen Bindungen $\text{X} \cdots \text{C}$ und $\text{C} \cdots \text{Y}$.
- Die negative Ladung ist über alle 3 Zentren (X, C und Y) verteilt.

C. Thilgen, OC II, 6.3.17

Synchrone
Einstufenreaktion !

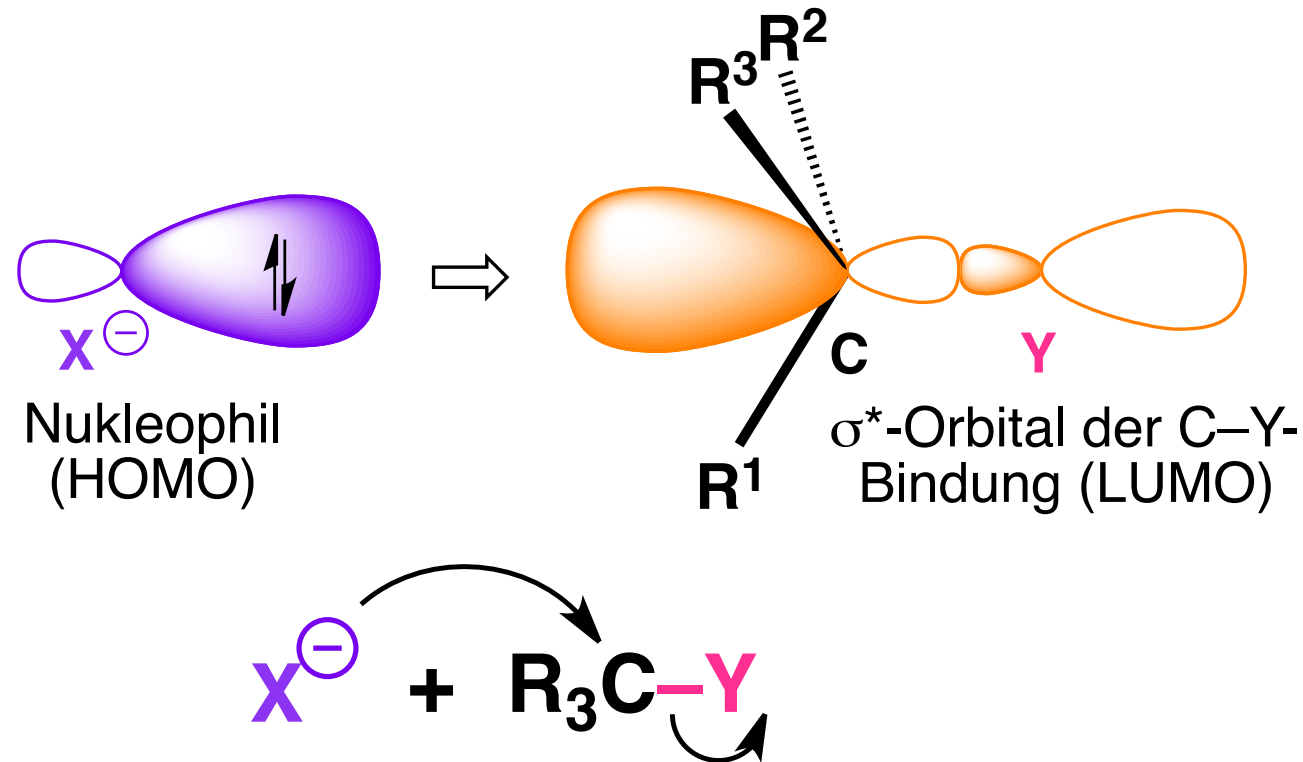


Nukleophile Substitution

2 Grundmechanismen:

- **S_N1** – unimolekulare Reaktion, Kinetik 1. Ordnung:
→ Reaktionsgeschwindigkeit $v = k \cdot [\text{Substrat}]$
Das Nukleophil **ist nicht** am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (GBS) beteiligt.
- **S_N2** – bimolekulare Reaktion, Kinetik 2. Ordnung:
→ Reaktionsgeschwindigkeit $v = k \cdot [\text{Substrat}] \cdot [\text{Nukleophil}]$
Das Nukleophil **ist** am einzigen und damit geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bzw. ÜZ beteiligt.

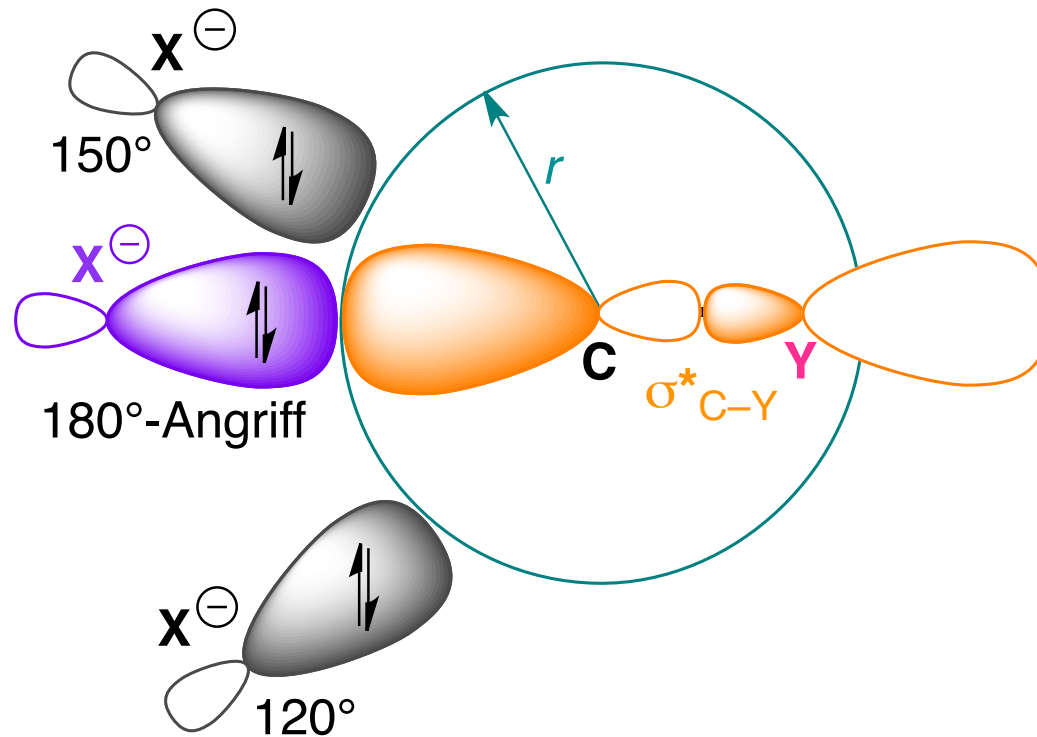
S_N2 – kollearer Ruckseitenangriff



Angriff des Nukleophils X^- mit seinem freien e^- -Paar (HOMO) auf das σ^* -Orbital (LUMO) der $C-Y$ -Bindung:

→ **Bruch von $C-Y$** und gleichzeitige Ausbildung einer **neuen $X-C$ -Bindung** !

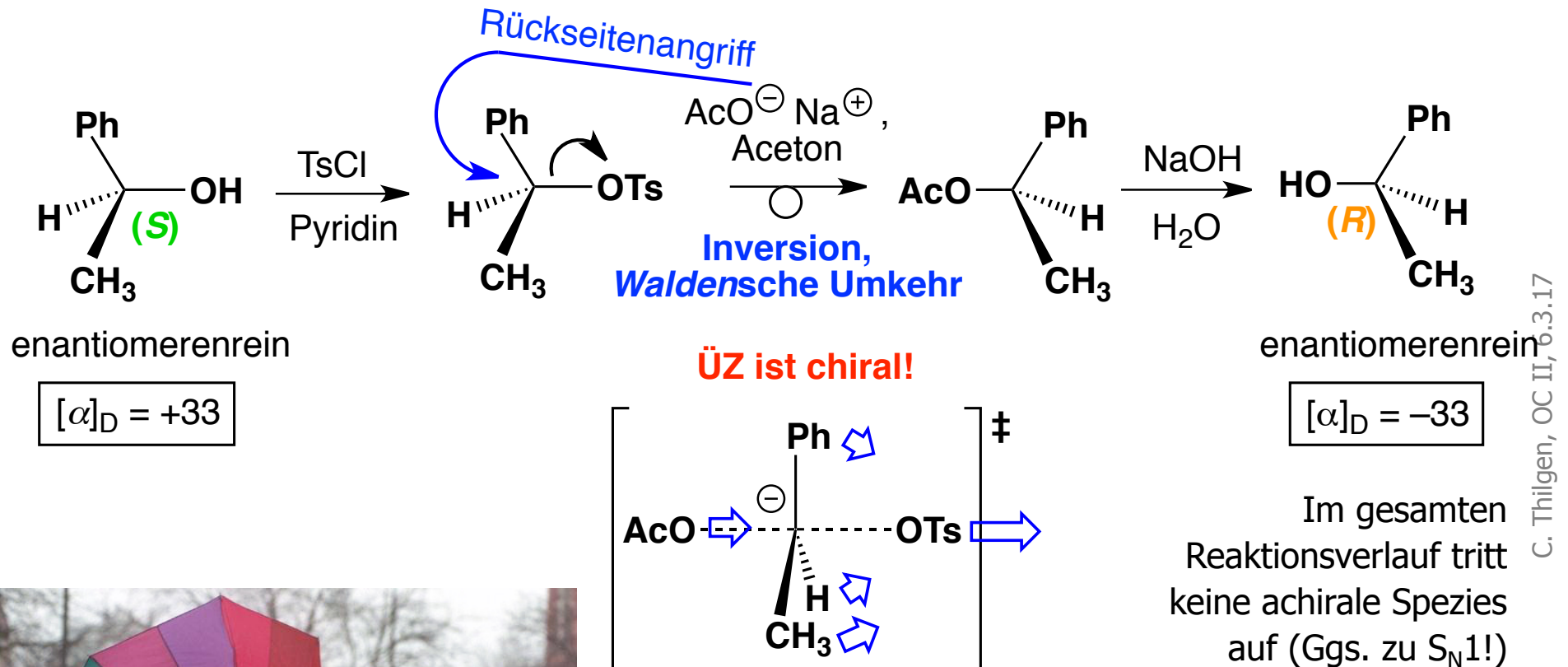
S_N2 – Bedeutung des 180° -Rückseitenangriffs



Stereoelektronische Kontrolle der **HOMO-LUMO-WW**:

180° -Rückseitenangriff \rightarrow möglichst früh **optimale Überlappung** zwischen dem **einsamen e^- -Paar des Nukleophils (HOMO)** und dem **antibindenden σ^* -Orbital (LUMO)** der zu brechenden C-Y-Bindung.

S_N2 – Stereochemischer Verlauf: Waldensche Umkehr



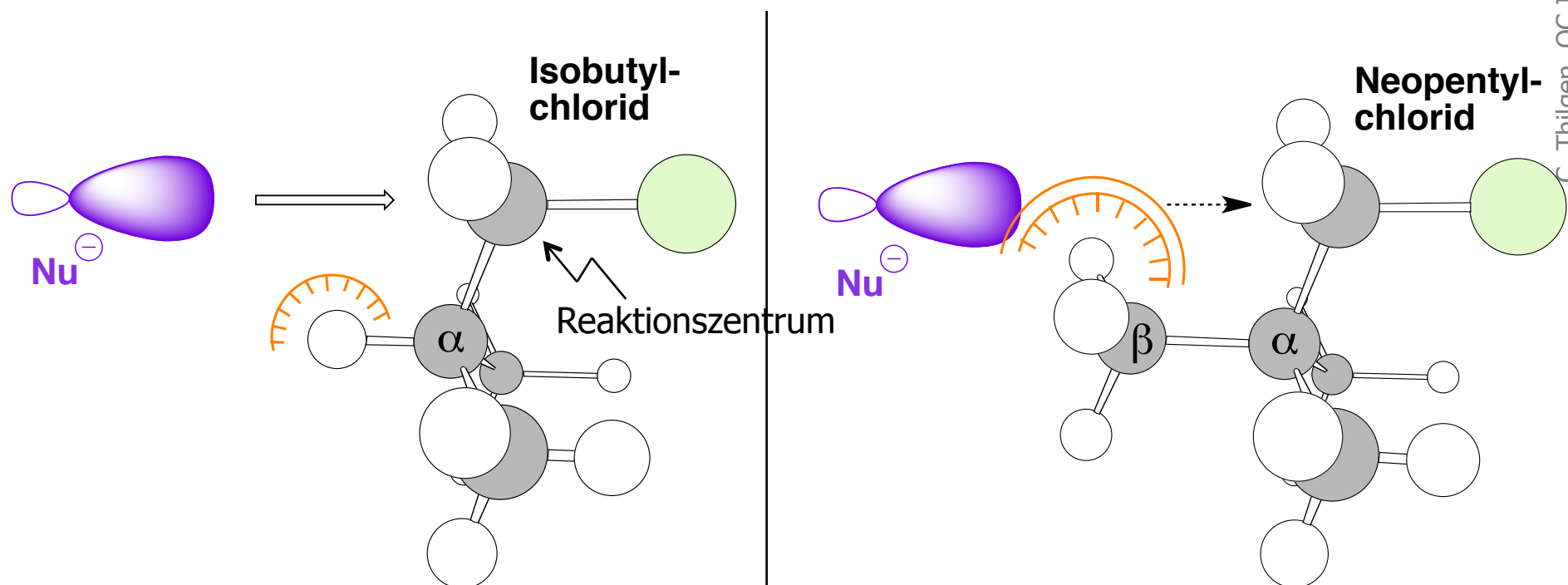
S_N2 führt **immer zur Inversion** am nukleophil angegriffenen C-Atom (*Paul Walden*, 1896).

↪ Inversion der Konfiguration von Chiralitätszentren !

S_N2 – Sterische Hinderung

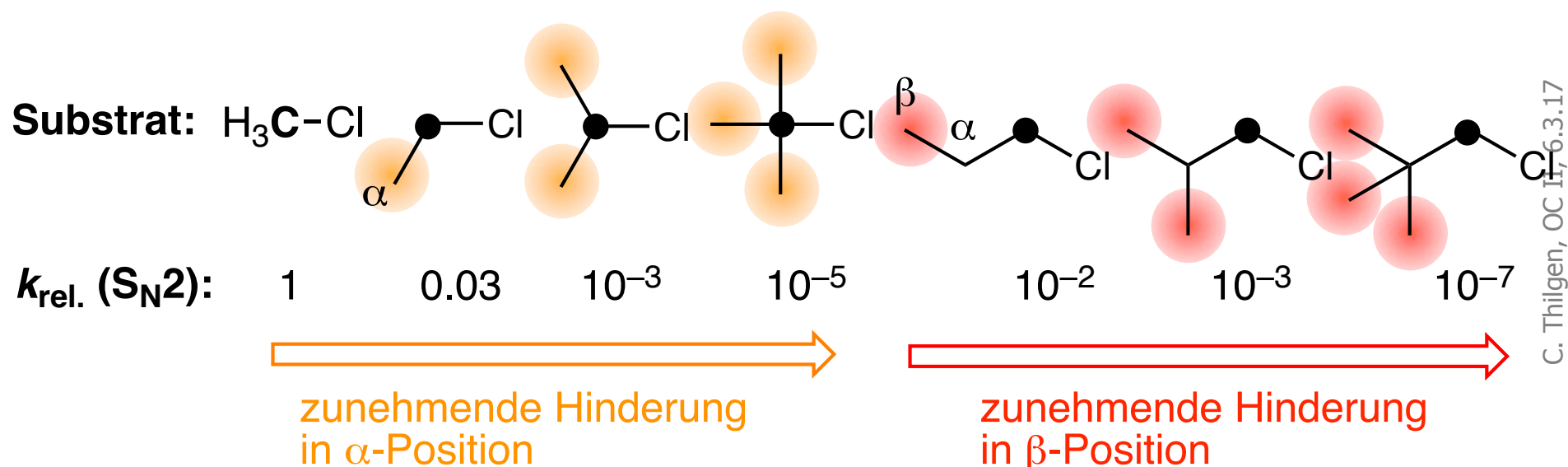
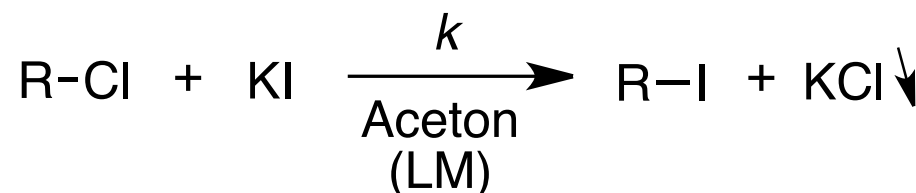
S_N1 : Nu greift relativ leicht zugängliches **trigonal planares Carbeniumzentrum** an → **geringe** Empfindlichkeit bzgl. sterischer Hinderung.

S_N2 : Nu greift **tetraedrisches Substrat** an (kleinere Bindungswinkel !)
→ **grosse** Empfindlichkeit bzgl. sterischer Hinderung, besonders in α - und β -Stellung relativ zum angegriffenen Zentrum.

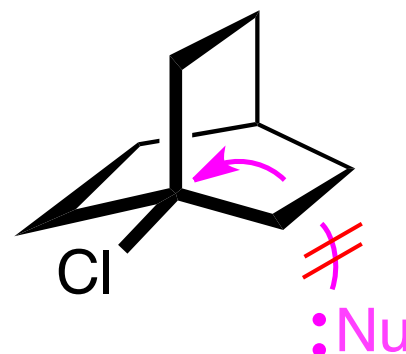


S_N2 – Sterische Hinderung

Beispiel: Sterische Hinderung bei der *Finkelstein*-Reaktion:



Keine S_N2 an Brückenköpfen, da Rückseitenangriff sterisch unmöglich.



S_N2 – Einfluss des Nukleophils

S_N2 – bimolekulare Reaktion, Kinetik 2. Ordnung:

→ Reaktionsgeschwindigkeit $v = k \cdot [\text{Substrat}] \cdot [\text{Nukleophil}]$

Das **Nu** ist im Ggs. zu **S_N1** am geschwindigkeitsbestimmenden ÜZ beteiligt.

↪ Einfluss des **Nu** auf **v** sehr gross !

Am leichtesten reagieren **weiche, leicht polarisierbare Nu**

(s. **HSAB**-Prinzip, OC I).

Nukleo- philie X ⁻	SCN ⁻	>	CN ⁻	≈	I ⁻	>	Br ⁻	≈	OH ⁻	>	Cl ⁻	>	F ⁻	≈	AcO ⁻
pK _a (HX)	0.7		9.1		-7		-4.3		15.7		-1		3.2		4.6

C. Thilgen, OC II, 6.3.17

Basizität von X⁻  S_N2-Nukleophilie (keine *generelle* Korrelation) !

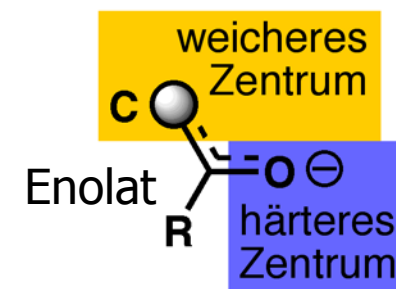
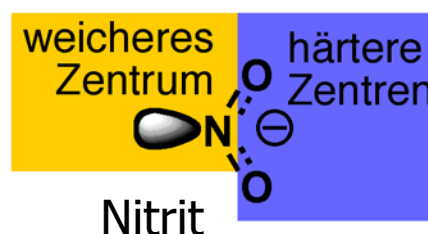
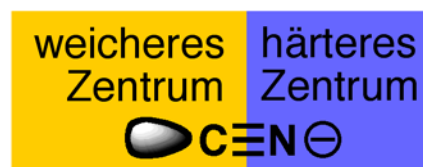
↪ Grund: **H⁺** ist der Prototyp einer **harten Säure**, während das **Nukleophil** in einer S_N2-Reaktion als **weiche Base** reagiert.

Nur wenn Nukleophile mit **gleichem angreifendem Atom** (z.B. AcO⁻, PhO⁻, MeO⁻) untereinander verglichen werden, gilt: „je stärker basisch umso nukleophiler“.

Harte und weiche Lewis-Säuren und -Basen: Übersicht

	Lewis-Basen (Nukleophile)	Lewis-Säuren (Elektrophile)
WEICH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I^-, RS^-, HS^-, SCN^-, $S_2O_3^{2-}$, CN^- ▪ H^-, R^- [\rightarrow auch $f(\text{Kation})!$] ▪ RSH, R_2S, R_3P, $(RO)_3P$ ▪ CO, Alkene, Benzol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I_2, Br_2 ▪ $RS-X$, RCH_2-X, ▪ $Cu(I)$, $Ag(I)$, $Pd(II)$, $Pt(II)$, $Hg(II)$
MITTEL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Br^-, N_3^- ▪ $ArNH_2$, Pyridin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ R_3C^+, R_3B, ▪ $Cu(II)$, $Zn(II)$, $Sn(II)$
HART	<ul style="list-style-type: none"> ▪ F^-, Cl^- ▪ HO^-, RO^-, RCO_2^-, NO_3^-, Oxyanionen (allg., z.B. NO_3^-, SO_4^{2-}, CO_3^{2-}, PO_4^{3-}) ▪ H_2O, ROH ▪ NH_3, RNH_2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $H-X$, R_3SiX, BF_3, $AlCl_3$, AlH_3, AlR_3, ▪ H_3O^+, Li^+, Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, $Al(III)$, $Sn(IV)$, $Ti(IV)$

Ambidente
Nukleophile



S_N2 – Einfluss des Nukleophils



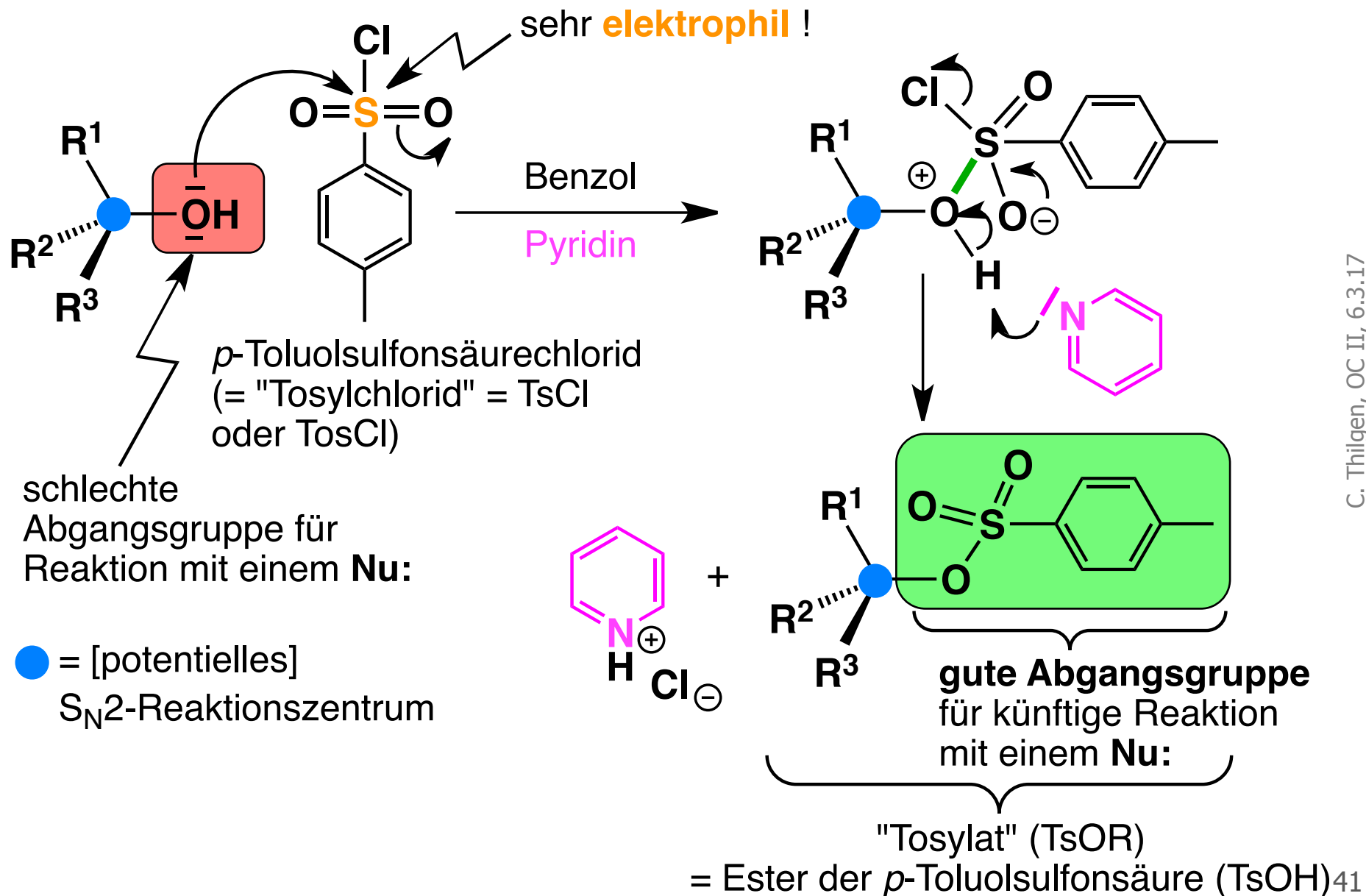
Nu	Produkt	k _{rel.}
H ₂ O	H ₂ O [⊕] -CH ₃	1
CH ₃ COO [⊖]	CH ₃ COO-CH ₃	500
NH ₃	H ₃ N [⊕] -CH ₃	700
Cl [⊖]	Cl-CH ₃	1'000
HO [⊖]	HO-CH ₃	10'000
CH ₃ O [⊖]	CH ₃ O-CH ₃	25'000
I [⊖]	I-CH ₃	100'000
[⊖] CN	NC-CH ₃	125'000
HS [⊖]	HS-CH ₃	125'000

J. McMurry, "Organic Chemistry, A Biological Approach",
Thomson (2007)

S_N2 – Einfluss der Abgangsgruppe

- Generell **analog S_N1** .
- Besonders geeignet für **S_N2** : weiche, gut polarisierbare Abgangsgruppen, die als Y^- wenig auf Solvation angewiesen sind oder eine geringe negative Ladungsdichte aufweisen.
 - ↳ oft: **$-I$** , **$-Br$** (weich) und **$-OTs$** / **$-OMs$** (Ladung gut delokalisiert).
- **$-OH$** ist **keine gute Abgangsgruppe** (OH^- ist hart, stark basisch und mit seiner neg. Ladung auf gute Solvation angewiesen)
 - ! → Alkohole wandelt man zuerst in die entspr. **Tosylate** oder **Mesylate** um und führt anschl. die S_N2 -Reaktion durch (s. nächste Folie).
 - Vgl. S_N1 → Protonierung von OH zur Umwandlung in eine gute Abgangsgruppe.

Umwandlung einer schlechten (-OH) in eine gute Abgangsgruppe (-OTs)

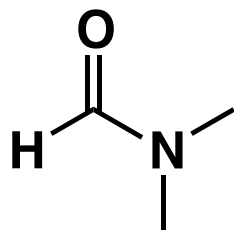


S_N2 – Einfluss des Lösungsmittels

Sehr geeignet: **dipolar aprotische** LM wie **DMF**, **DMSO**, **HMPT** und **Aceton**.

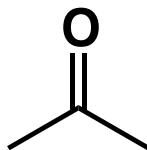
- **Kationen** werden **gut solvatisiert** → einigermaßen gute Löslichkeit von Metallsalzen.
- **Anionen** werden praktisch **nicht solvatisiert** → liegen 'nackt' vor → **viel nukleophiler** als solvatisierte Anionen.

Dementsprechend sind **protische Lösungsmittel weniger geeignet** für S_N2 .

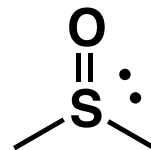


DMF

N,N-Dimethylformamid

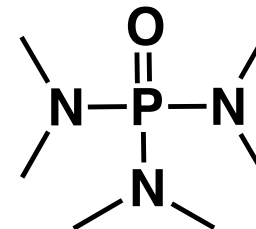


Aceton



DMSO

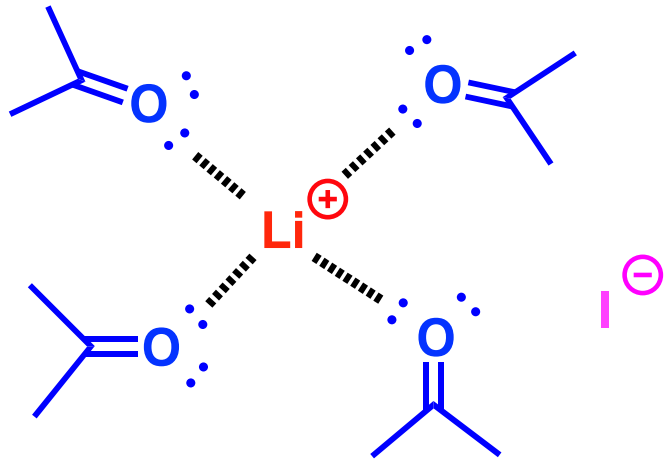
Dimethylsulfoxid



HMPT

Hexamethylphosphor-
säuretriamid

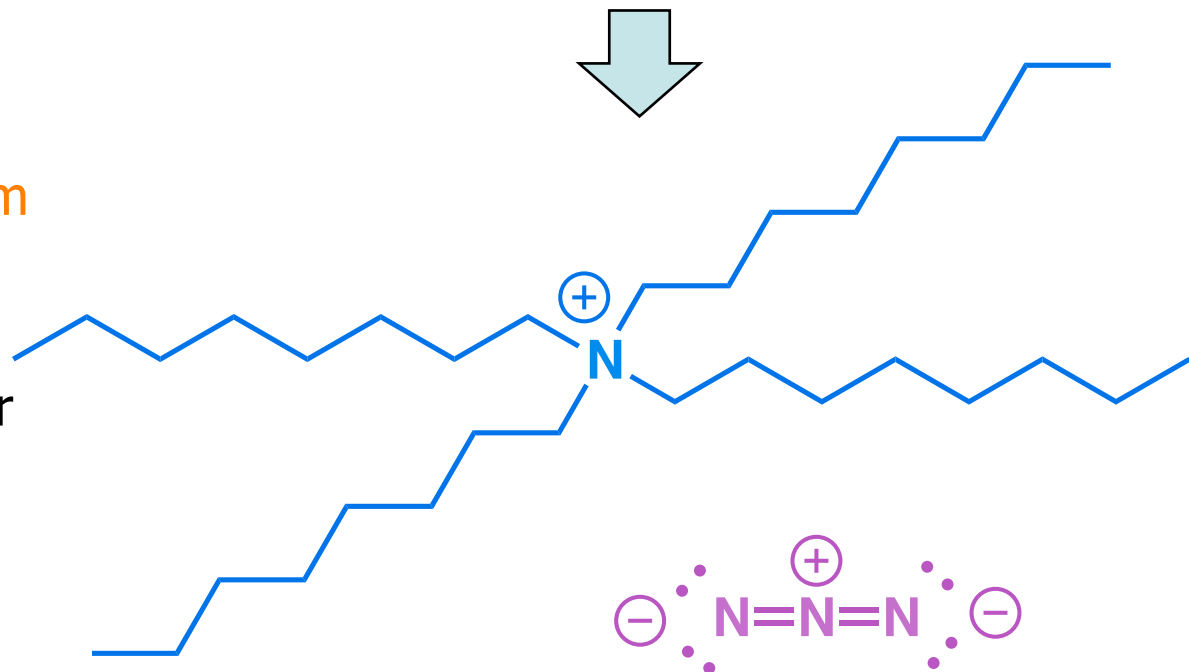
S_N2 – „Nackte“ Anionen



Auch in **wenig bis apolaren LM** lassen sich Anionen (hier: Azid = N₃⁻) lösen, z.B. durch Verwendung eines **lipophilen Gegenions** (hier: Tetraoctylammonium-Ion).

↳ **nacktes, sehr nukleophiles Anion !**

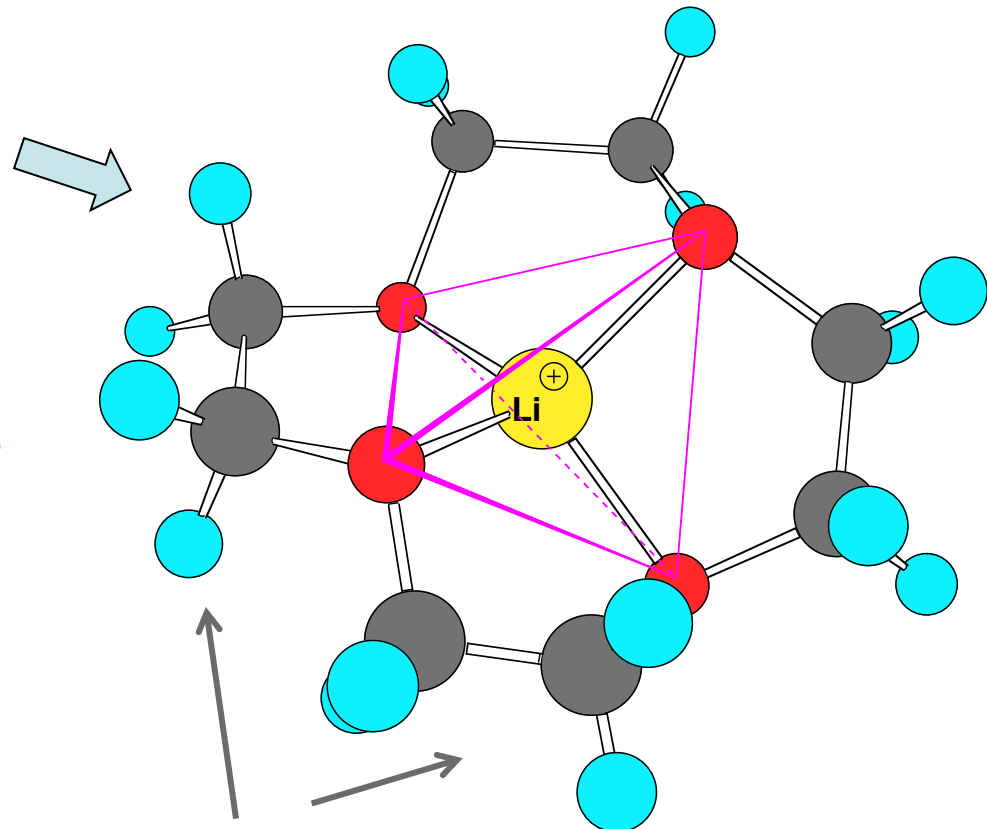
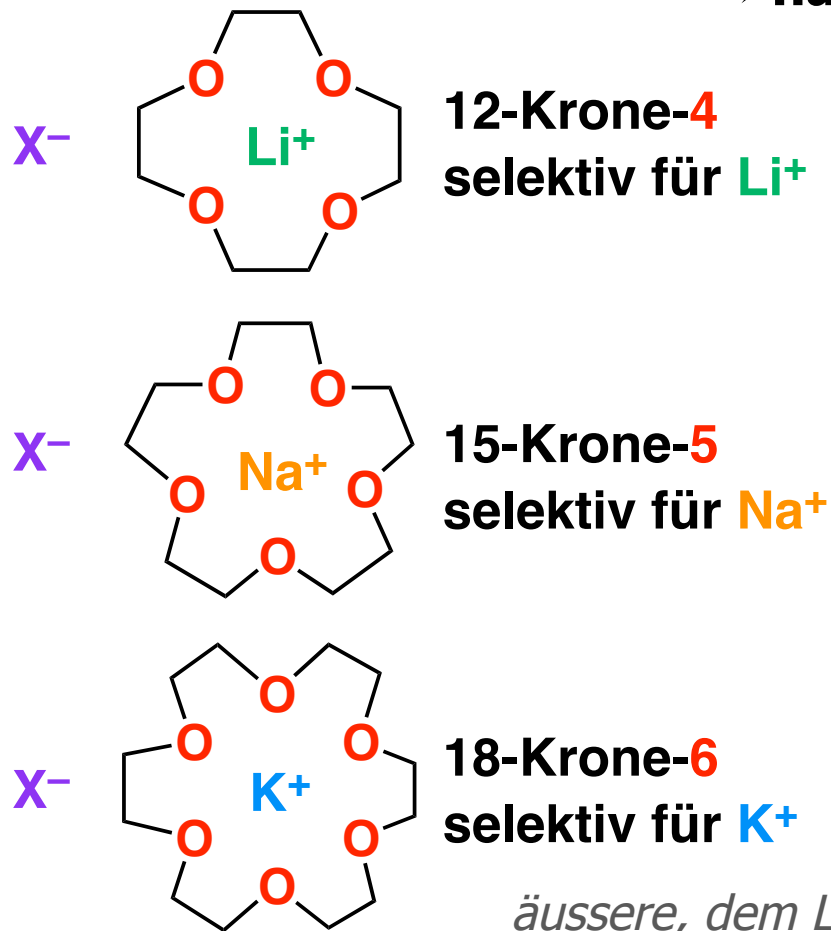
LiI in **dipolar aprotischem** Aceton → Li⁺ gut solvatisiert, aber „nacktes“ und damit sehr nukleophiles I⁻ wechselwirkt nicht gut mit LM-Molekülen.



S_N2 – „Nackte“ Anionen

Auch durch **Komplexierung mit Kronenethern** können Kationen „lipophiler“ gemacht und samt Gegen-Ion (= Anion X^-) in wenig polaren bis apolaren LM gelöst werden.

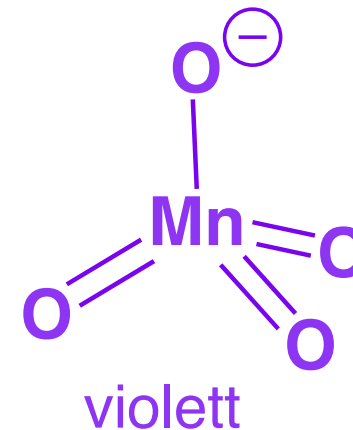
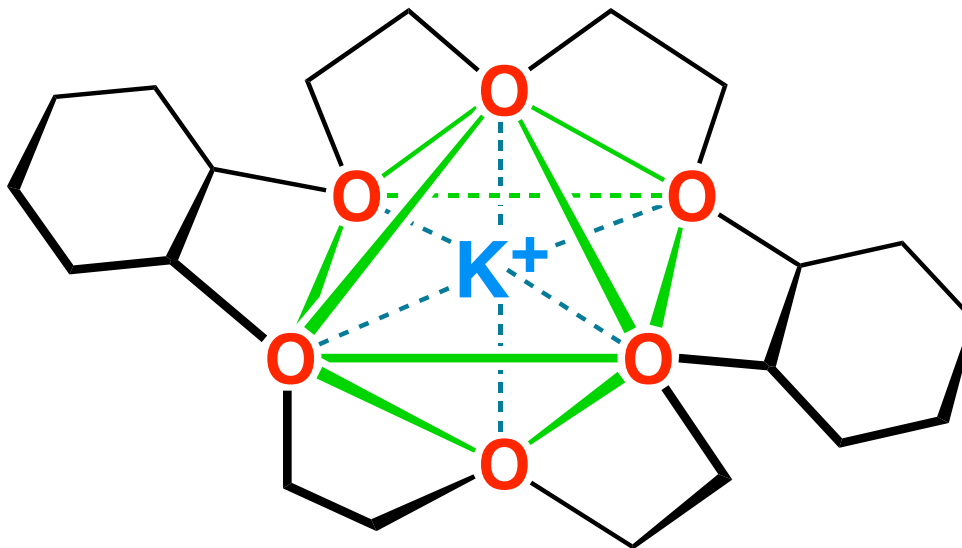
↪ **nacktes, sehr nukleophiles Anion X^- !**



äußere, dem LM zugewandte Hülle des Komplexes ist lipophil⁴⁴

S_N2 – „Nackte“ Anionen

Beispiel: reines KMnO_4 (violett) ist in Benzol (farblos) unlöslich. **Zugabe von Kronenether** \rightarrow farbloses K^+ wird oktaedrisch von 6 **O-Atomen** umgeben (Ion-Dipol-WW), während die äussere Hülle des Komplexes lipophil ist \rightarrow der Kronenether- K^+ -Komplex löst sich auch in apolarem Benzol. Aufgrund des Elektroneutralitätsprinzips wird das **nackte Anion mitgeschleppt** \rightarrow violette Lösung.



\Rightarrow violette Lösung "*purple benzene*"

Lernziele

➤ Auf S_N1 oder S_N2 beruhende gängige Synthesemethoden

- Herstellung von **Halogeniden** aus bereits funktionalisierten Vorläufern (\neq radikal. Halogenierung reiner Kohlenwasserstoffe).
- Herstellung von **Aminen**: Alkylierung von Ammoniak oder Aminen; *Gabriel*-Synthese (\rightarrow 1° Amine).

➤ Weitere Aspekte von S_N -Reaktionen

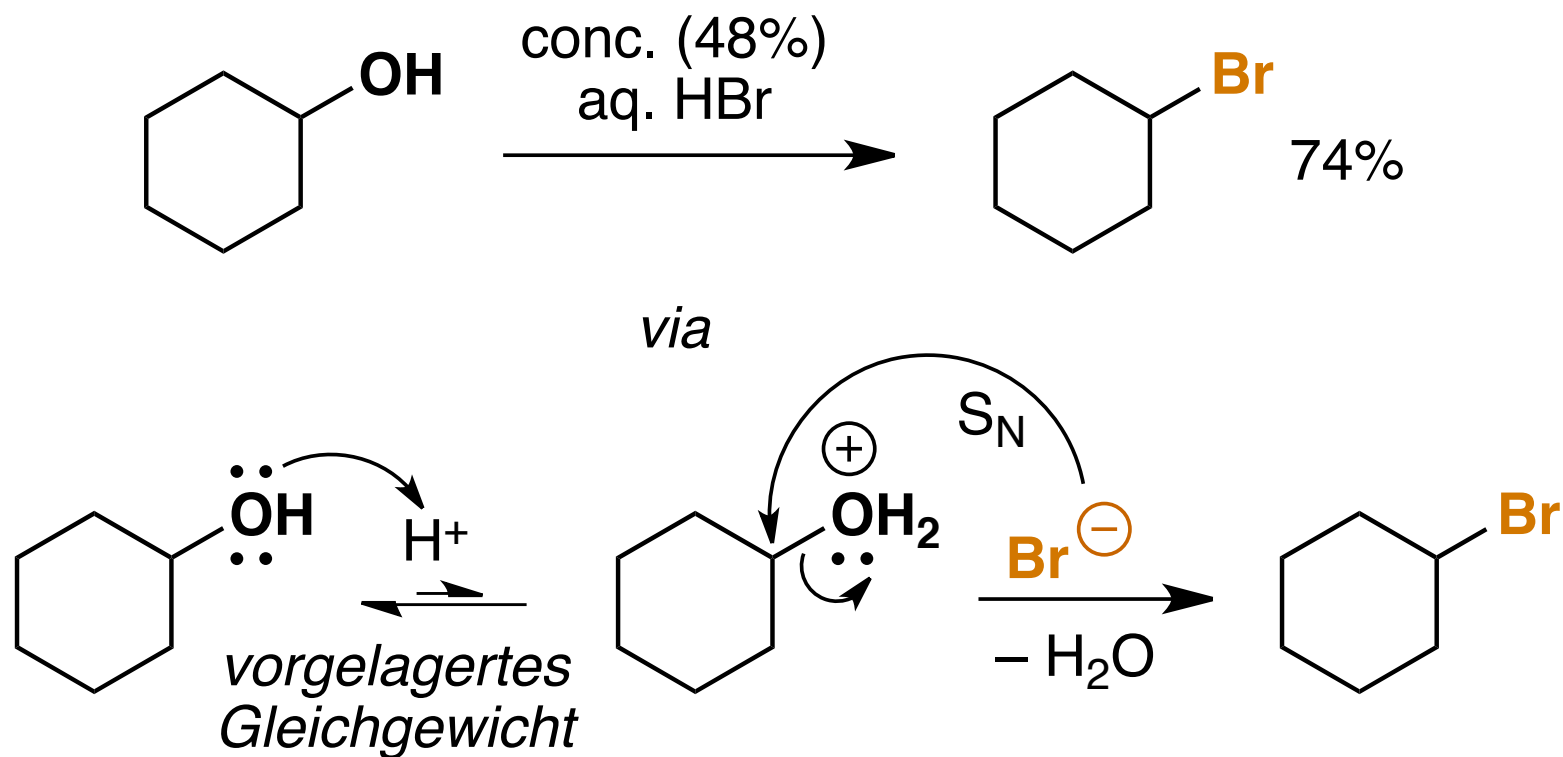
- **Ambidente** (zweizähnige) **Nu**
- Nukleophile **Öffnung von Dreiringen** (synthetisch sehr nützlich)
- Sind S_N -Reaktionen an sp^2 -hybridisierten Zentren möglich ??

➤ S_N -Reaktionen in der **biologischen Chemie**.

C. Thilgen, OC II, 6.3.17

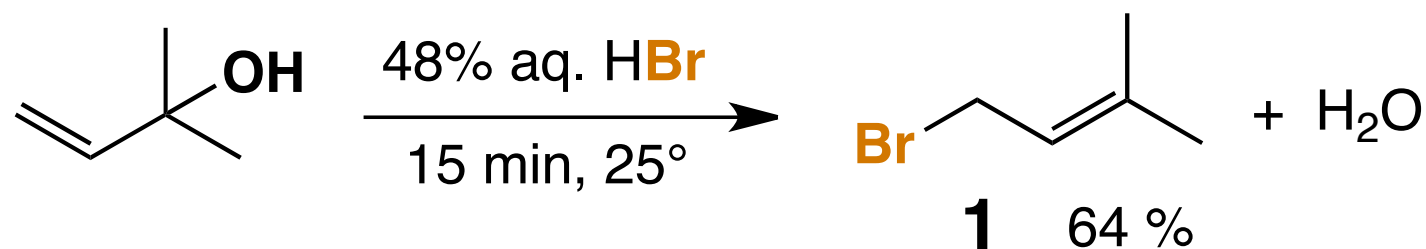
C. Schmuck, Kap. 5

Ein paar Methoden zur Herstellung von Halogeniden

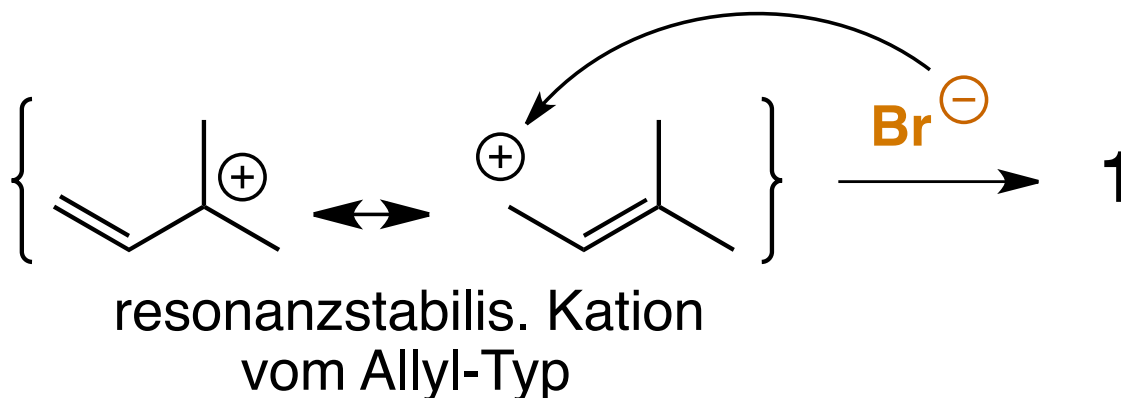
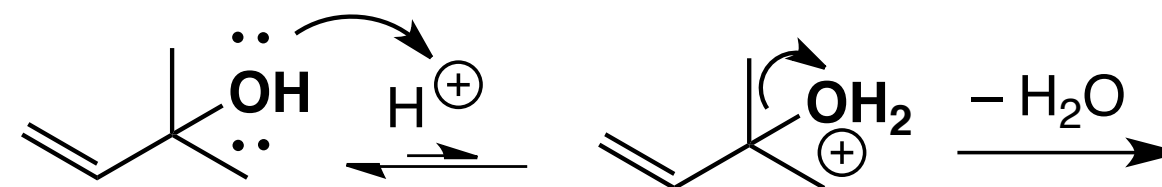


-OH₂⁺ ist eine viel bessere Abgangsgruppe als -OH !

Ein paar Methoden zur Herstellung von Halogeniden

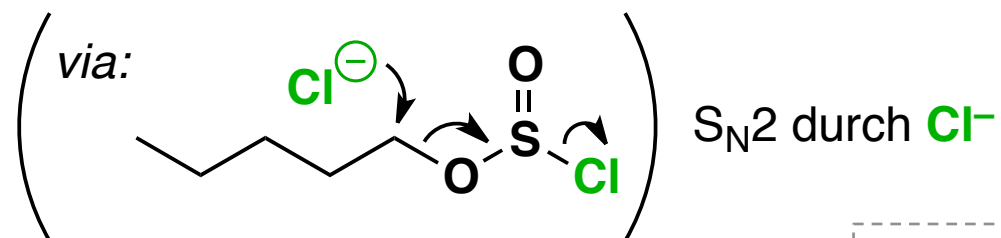
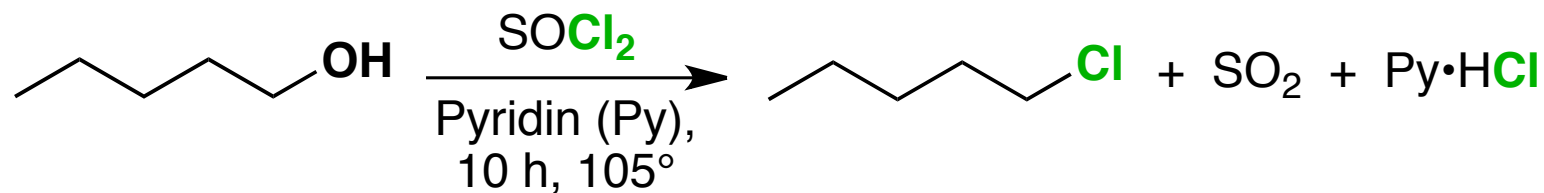


via S_N1 :

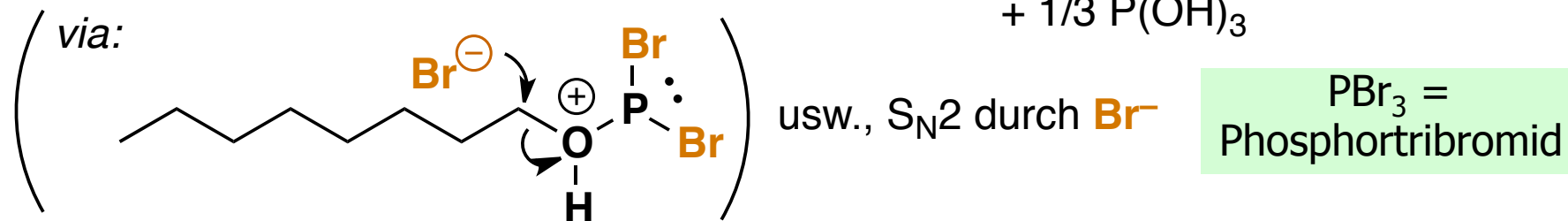
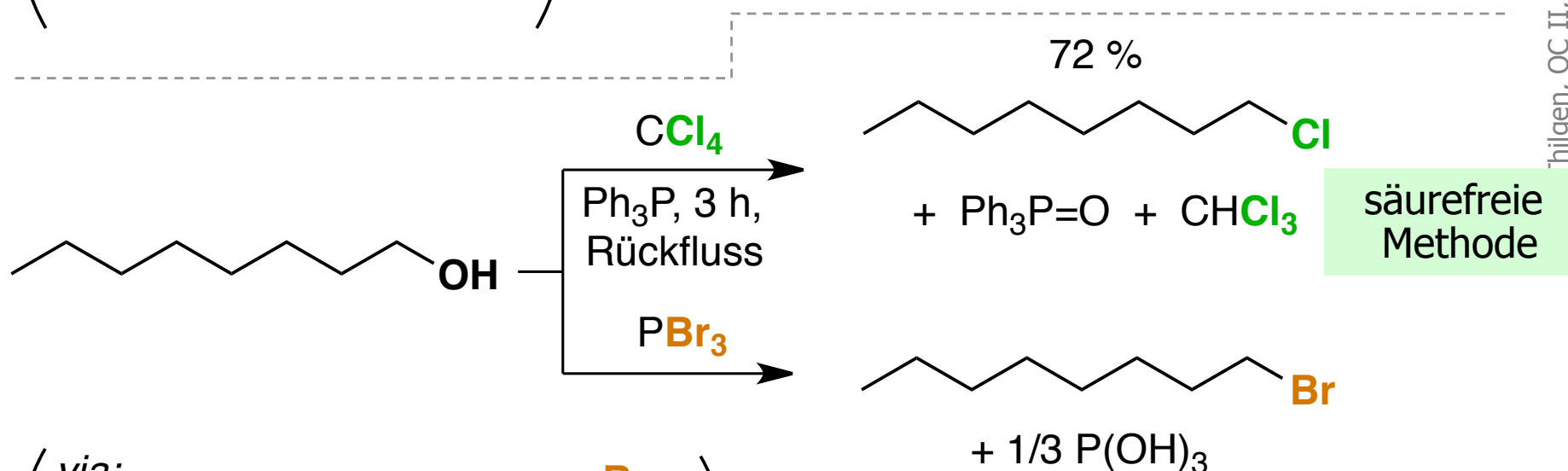


Br⁻ greift vorzugsweise am sterisch weniger gehinderten Ende an

Ein paar Methoden zur Herstellung von Halogeniden

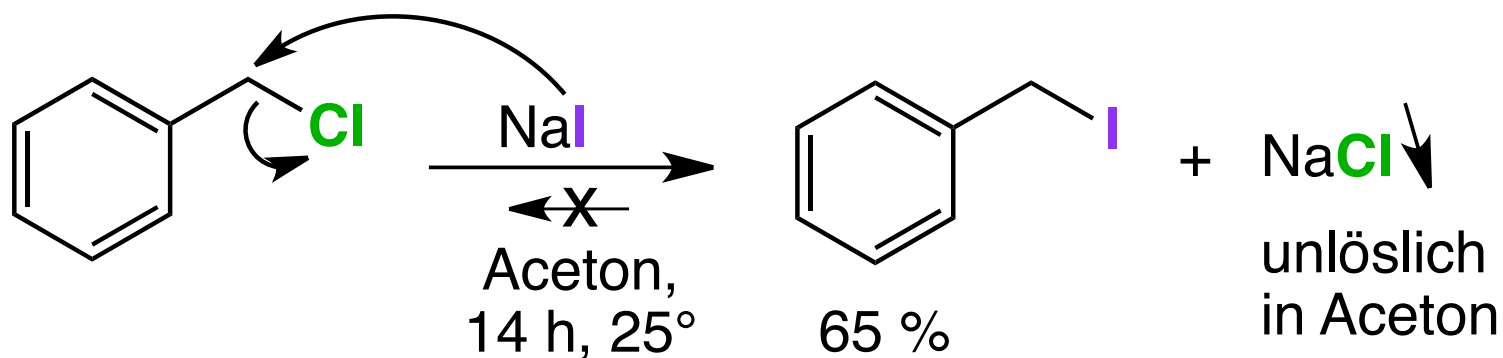


$\text{SOCl}_2 =$
Thionylchlorid

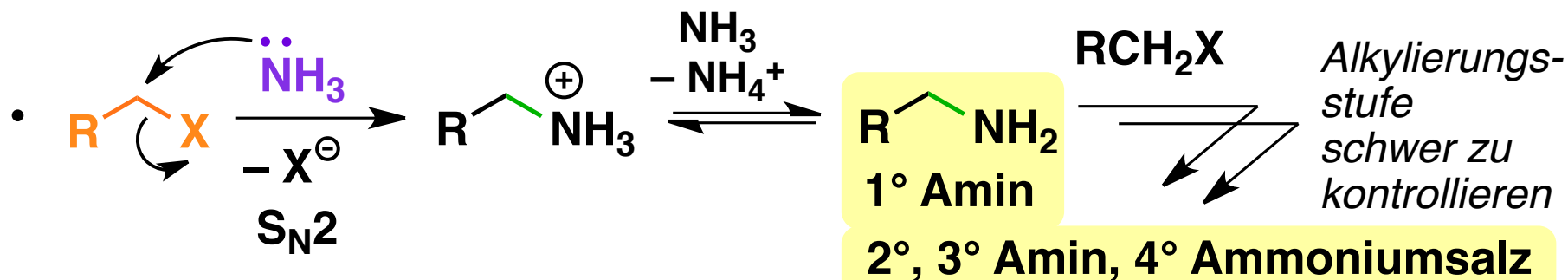


Ein paar Methoden zur Herstellung von Halogeniden – die *Finkelstein*-Reaktion

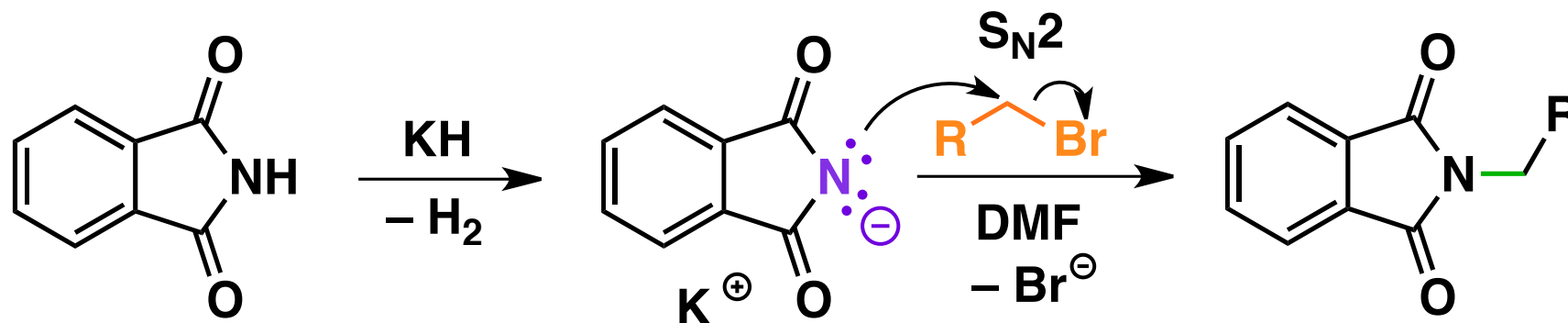
(S_N2: Chlorid → Iodid)



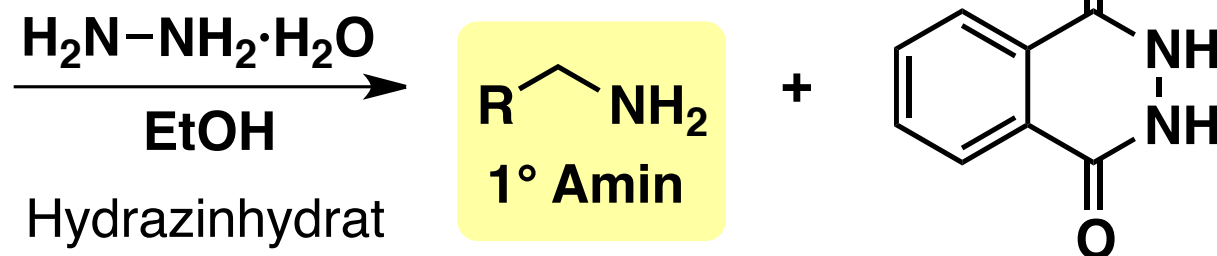
Amin-Synthesen durch N-Alkylierung (S_N2)



- Gabriel-Synthese** (selektive Herstellung primärer Amine)



Phthalimid, pK_a ≈ 10



Ambidente Nukleophile

Definition:

- ein **ambidentes** („zweizähniges“) Reagenz (Nukleophil) hat **zwei reaktive** (nukleophile) **Zentren**.

Faustregel:

- unter S_N1 -Bedingungen reagiert bevorzugt das **härtere, elektro-negativere** Zentrum; die Reaktion ist **ladungsdichtekontrolliert** (Ion-Ion-WW). (Carbeniumionen sind härter als Alkylhalogenide, s. Tab. weiter oben.)
- Unter S_N2 -Bedingungen reagiert bevorzugt das **weichere, leichter polarisierbare** Zentrum; die Reaktion ist **grenzorbitalkontrolliert** (HOMO/LUMO-WW).

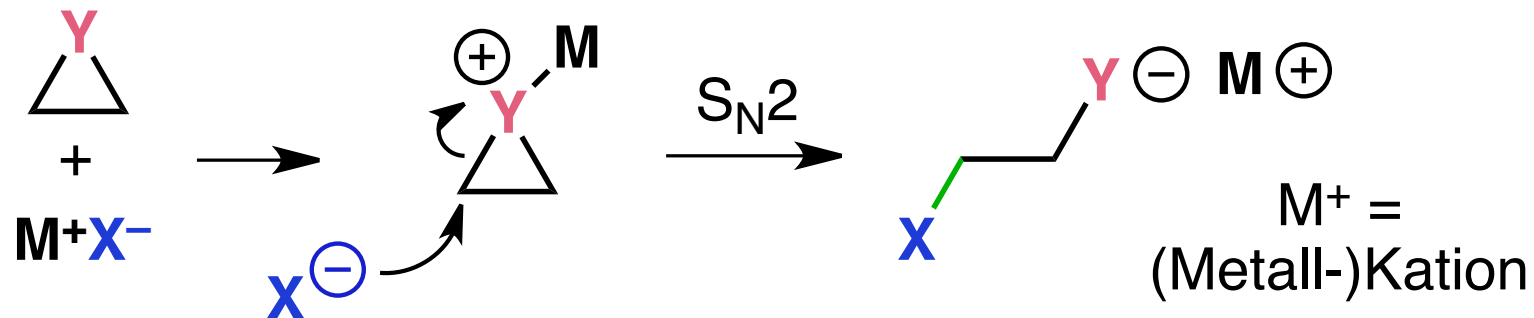
Beispiele (s. auch nächste Folie):

- Cyanid (CN^-), Nitrit (NO_2^-), Enolat-Anionen (\rightarrow späteres Kapitel der Vorlesung).

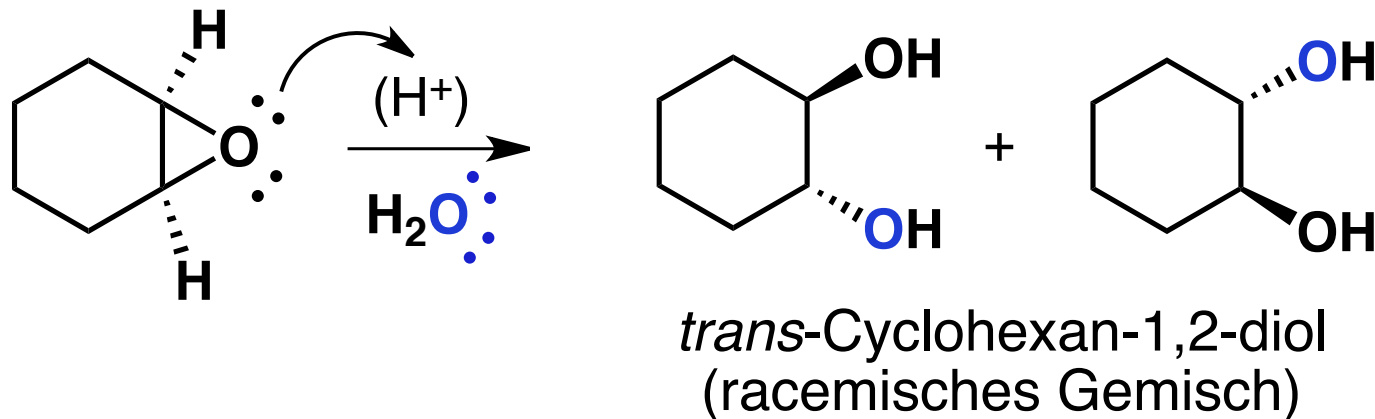
Ambidente Nukleophile

Nukleophil	Reaktionsbedingungen (Reakt. mit R-Y)	Reaktionsmodus	Hauptprodukt
$\left[:\text{C}\equiv\text{N}: \right]^{-}$ Cyanid	AgCN, Prot. LM	S _N 1	$\text{R}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{C}}: + \text{AgY}$ Isonitril
	NaCN, DMF	S _N 2	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} + \text{NaY}$ Nitril
$\left[\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \\ \cdot\cdot \end{array} \text{O}=\text{N}-\text{O} \cdot\cdot \right]^{-}$ Nitrit	AgNO ₂ , Prot. LM	S _N 1	$\text{R}-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}-\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}=\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} \cdot\cdot + \text{AgY}$ Alkylnitrit
	NaNO ₂ , DMF	S _N 2	$\text{R}-\overset{\oplus}{\text{N}}=\overset{\ominus}{\text{O}} \cdot\cdot + \text{NaY}$ Nitroalkan

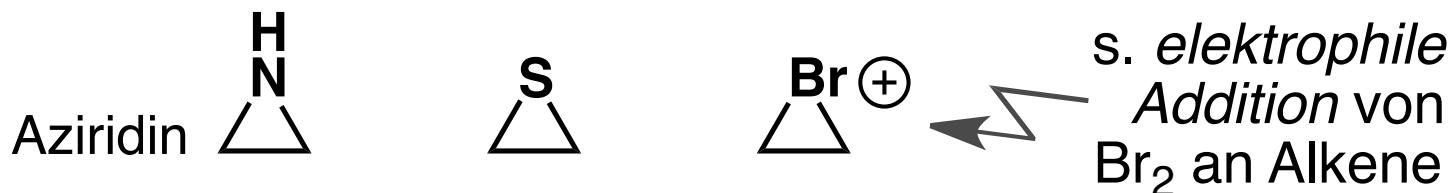
Nukleophile Öffnung von Dreiringen



*Wegen Spannungsabbaus (ca. 24 kcal/mol = 100 kJ/mol) ist die 3-Ring-Öffnung auch möglich, wenn die Abgangsgruppe **Y** nicht so gut ist !*



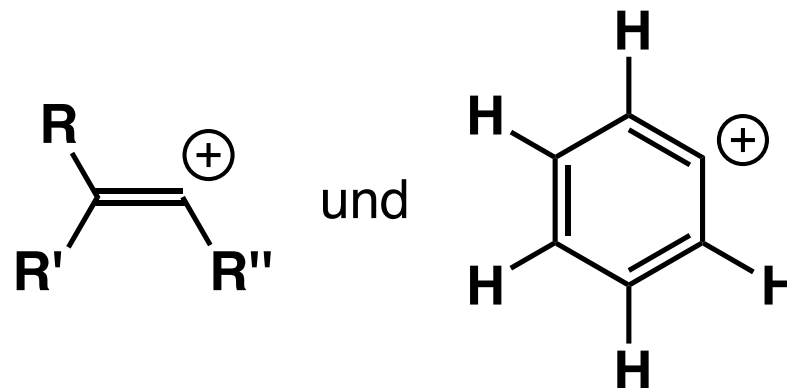
analog: nukleophile Ringöffnung von:



sp^2 -Hybridisierte Zentren und S_N -Reaktionen

S_N1 :

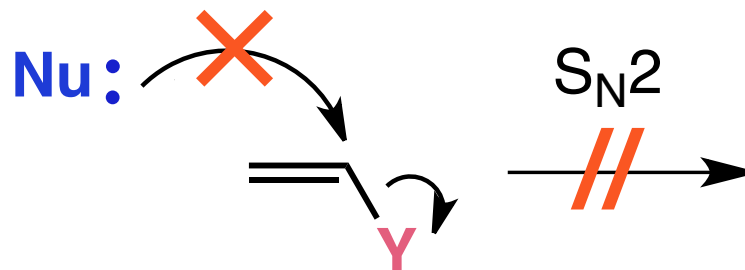
Folgende Carbeniumionen sind sehr instabil wegen eines unbesetzten Orbitals (sp^2) mit s-Charakter:



Sie können nur mit extrem guten Abgangsgruppen wie *Triflat* ($R\text{--OSO}_2\text{CF}_3$) oder *Distickstoff* N_2 (\rightarrow Diazonium-Ion $R\text{--N}_2^+$ als Substrat) erzeugt werden.

C. Thilgen, OC II, 6.3.17

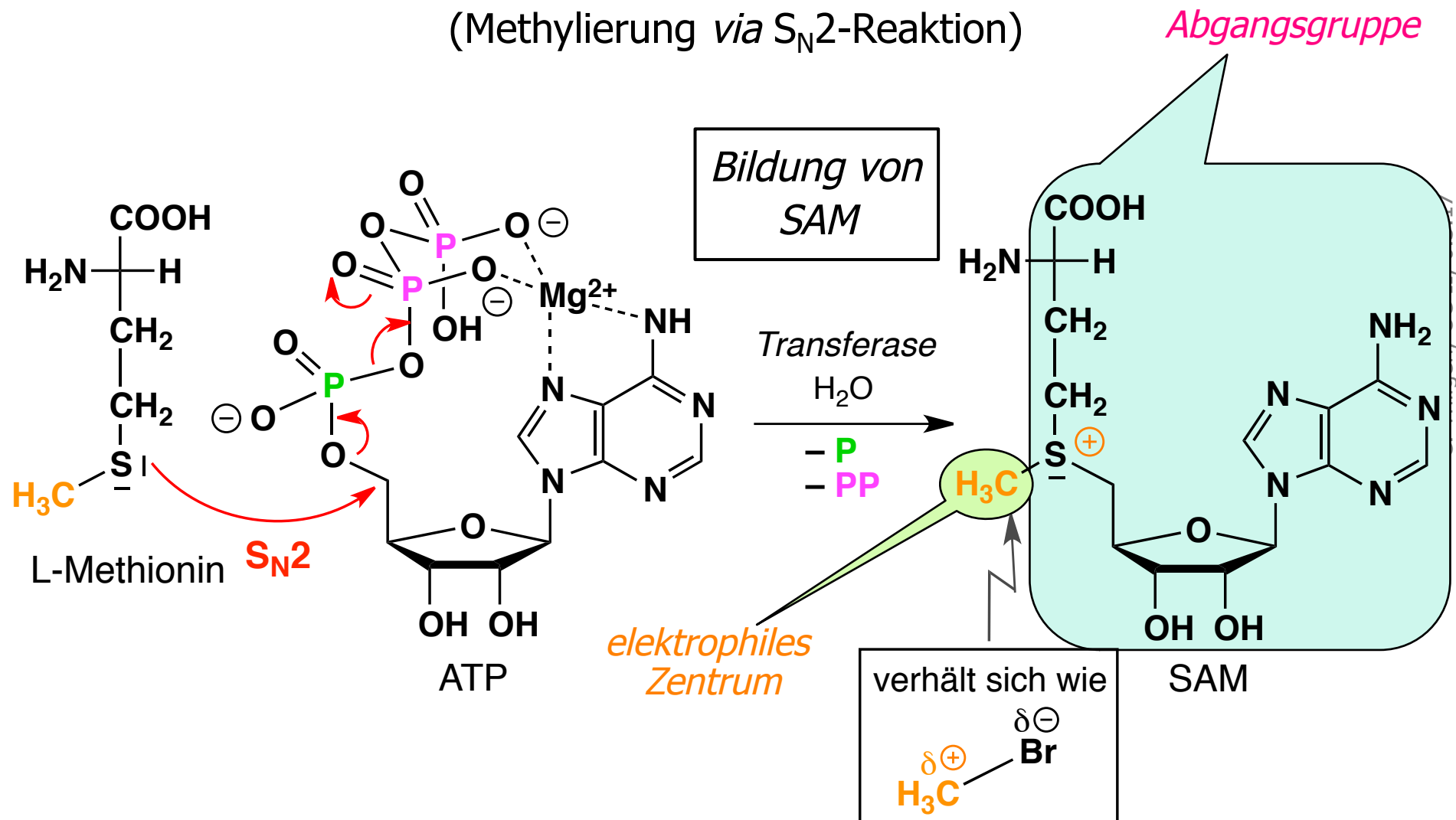
S_N2 :



Keine S_N2 -Reaktionen an sp^2 -hybridisierten Zentren !

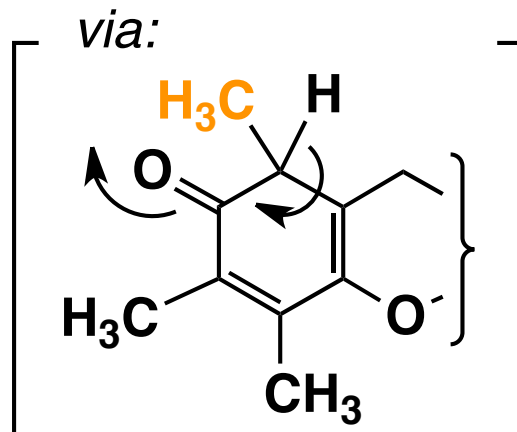
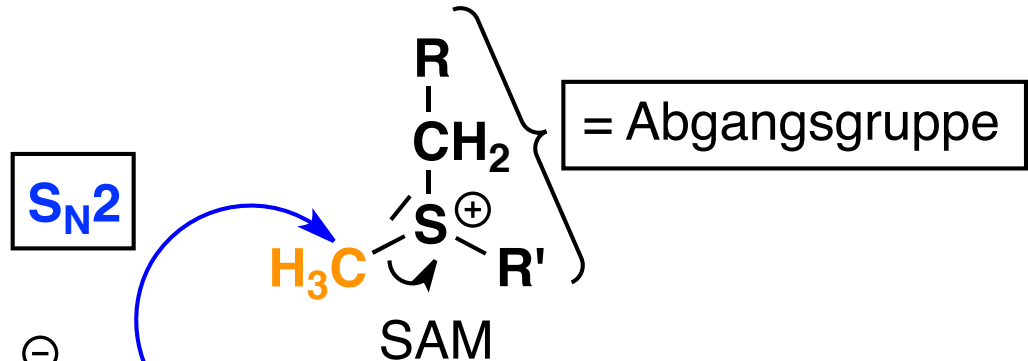
Biologische Methylierung mit *S*-Adenosylmethionin (SAM)

Wichtigstes biologisches Methylierungsmittel
(Methylierung *via* S_N2-Reaktion)

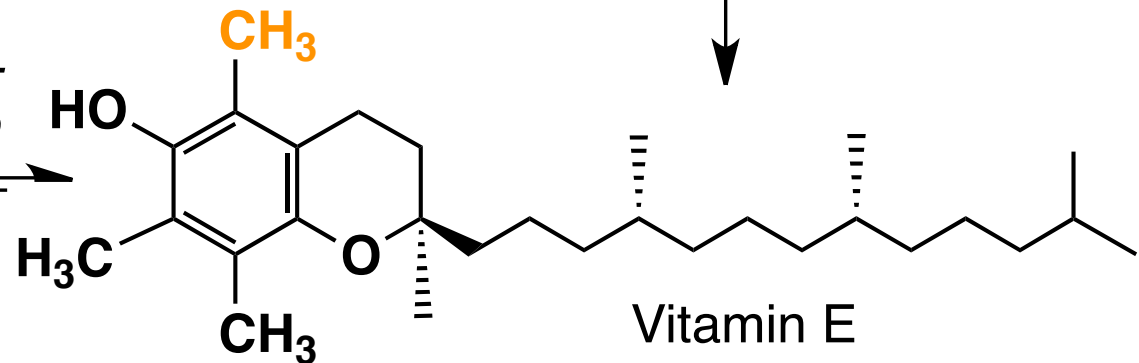


C-Methylierung mit SAM

S_N2 -Reaktion !
Nu = e^- -reicher Aromat !



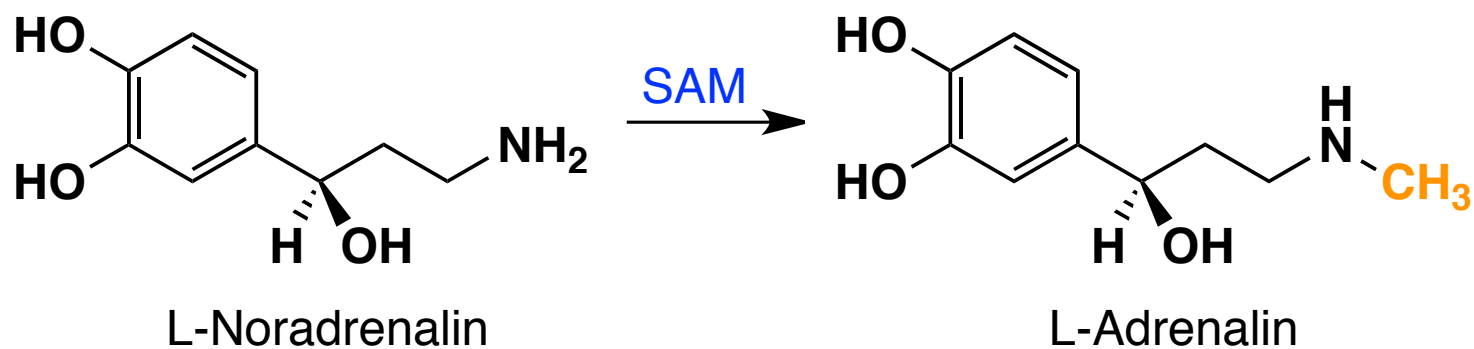
Tauto-
merie



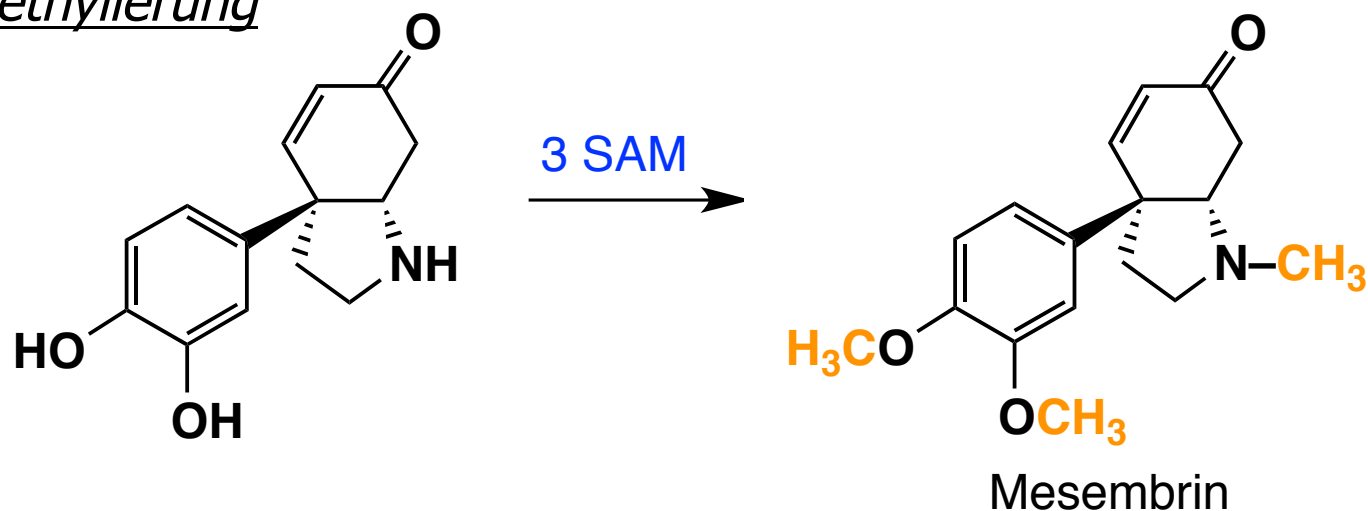
C. Thilgen, OC II, 6.3.17

N- und O-Methylierung mit SAM

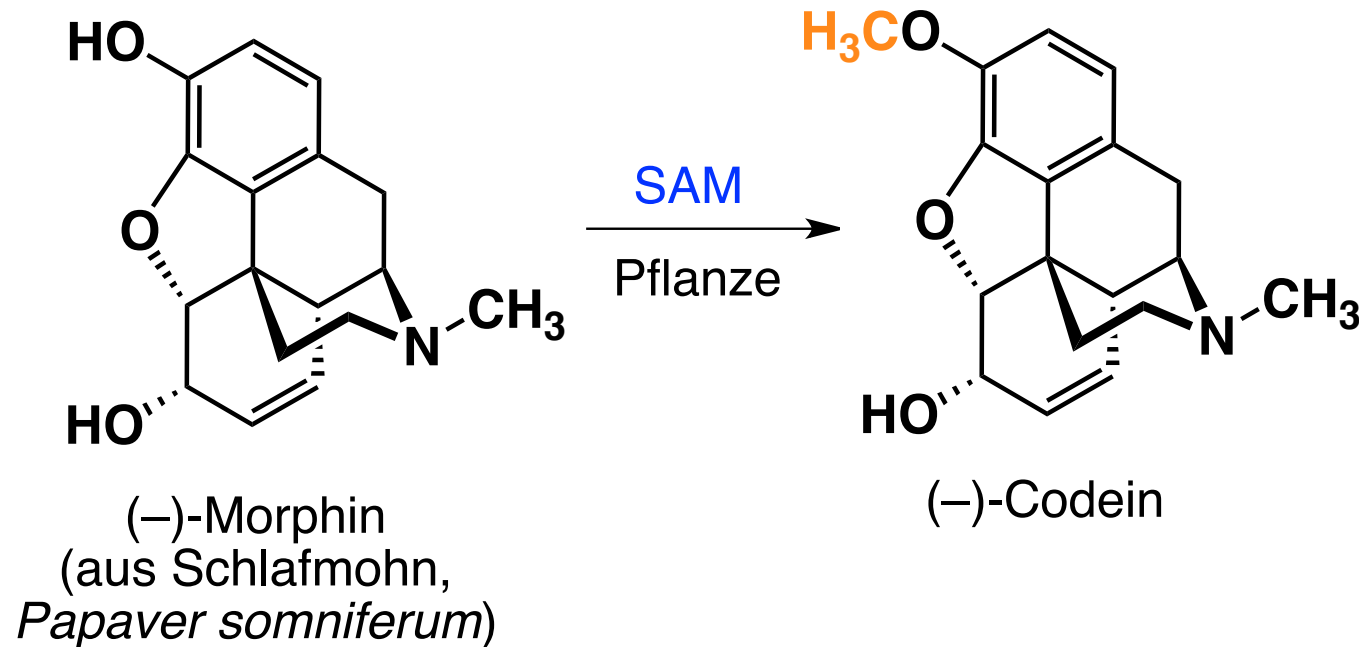
N-Methylierung



N,O-Methylierung



Morphin und Codein



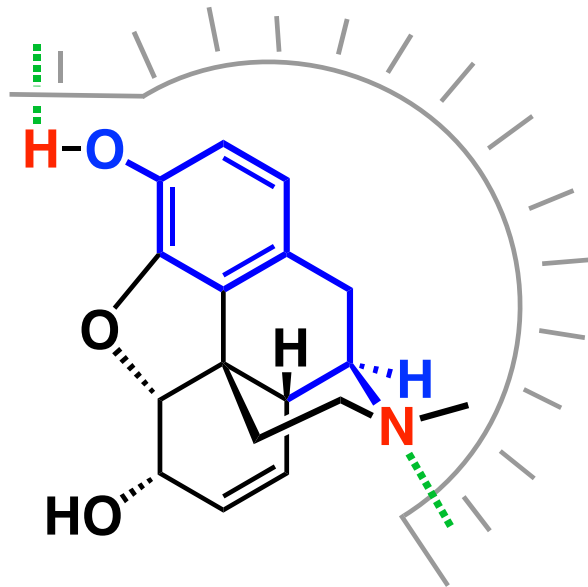
- Narkotikum, stärkstes Analgetikum
- hohes Suchtpotenzial
- tödl. Dosis: ca. 200 mg (Atemlähmung)

- Antitussivum (Hustenmittel)
- kleines Suchtpotenzial
- deutlich weniger giftig

Morphin und Endorphine

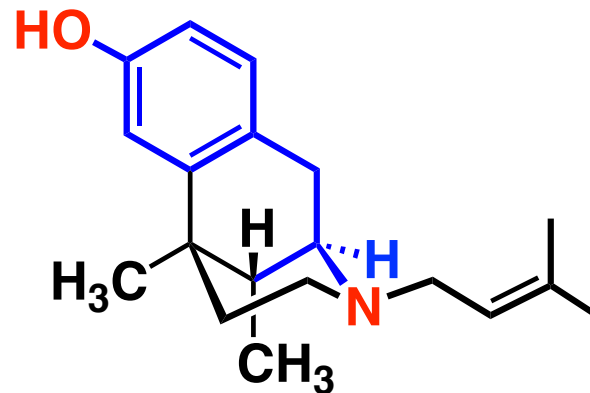
Endorphine = „endogene Morphine“

Schmerzrezeptoren des
Zentralnervensystems

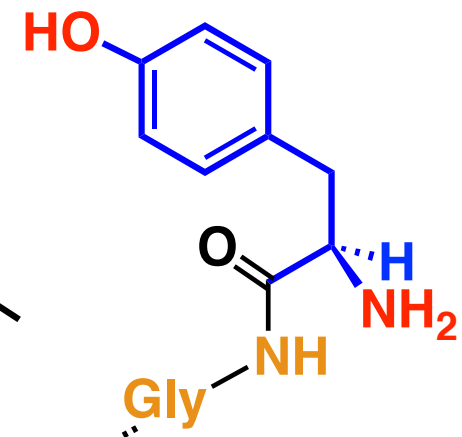


Morphin: bindet via **H-Brücke**
Codein: **CH₃** statt **H**, bindet nicht

Pharmakophor: entscheidend ist die
relative Lage von Phenol-**OH** und **N**

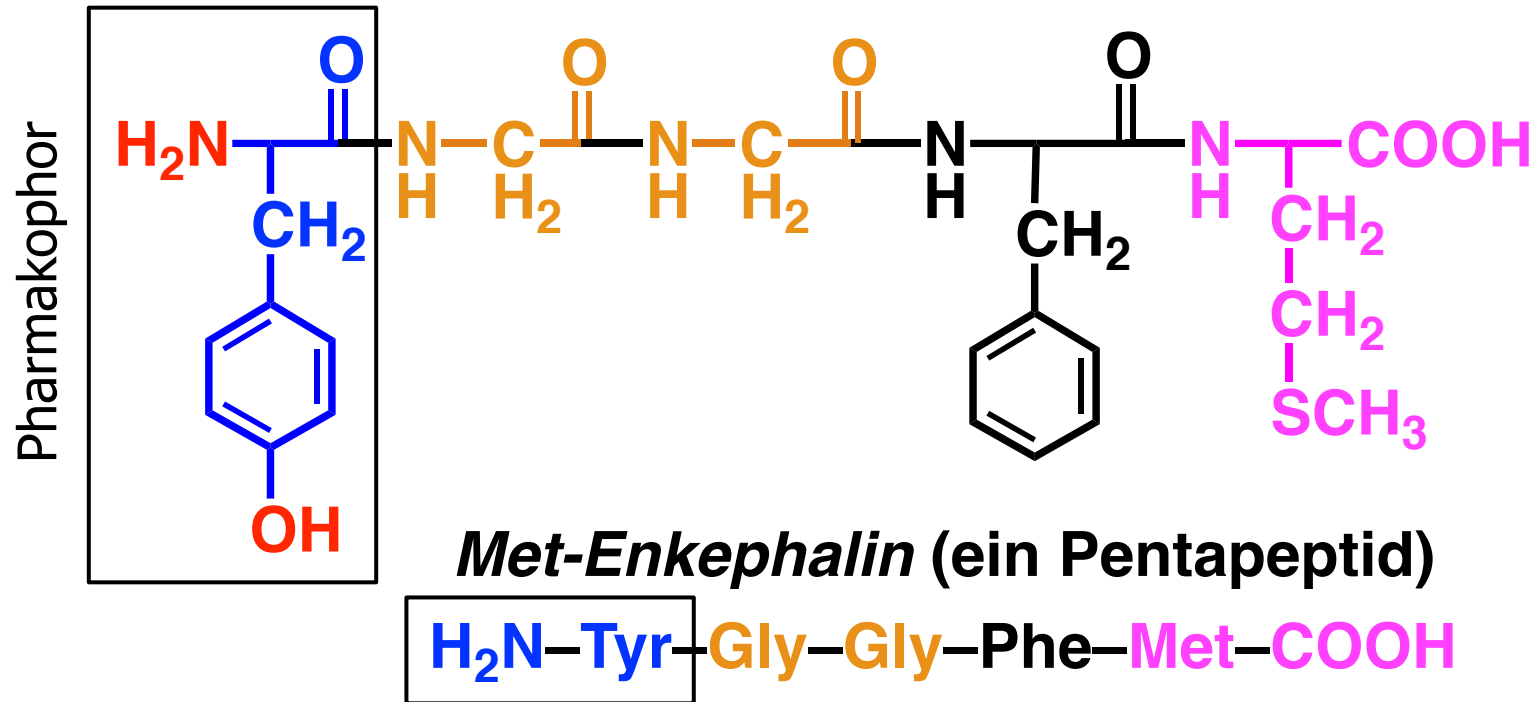


Pentazocin
(synthetisches
Analgetikum)



Met-Enkephalin
(endogenes
Opioidpeptid)

Morphin und Endorphine

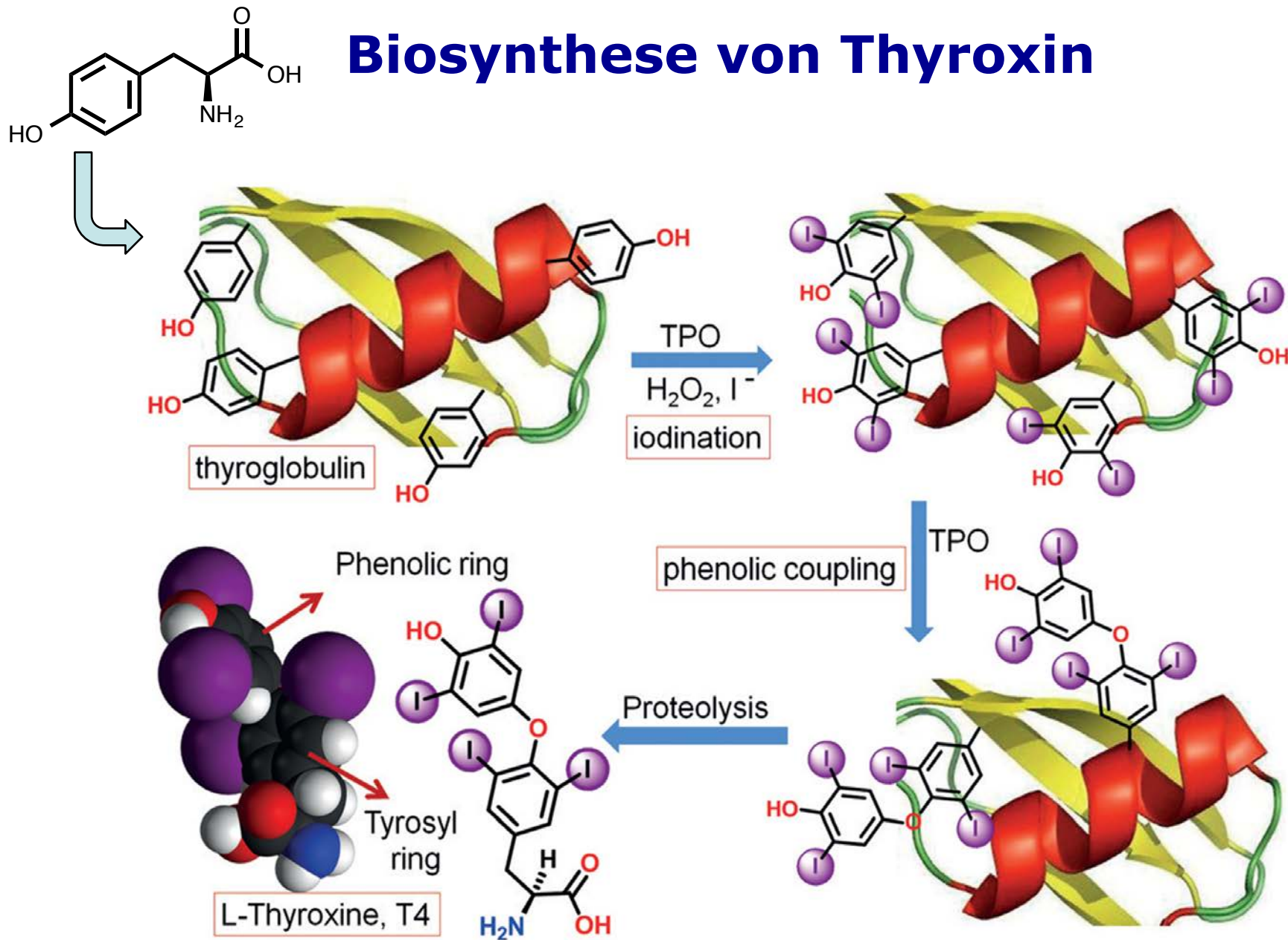


Enkephaline (gr. *enképhalos* = ‚Gehirn‘) = endogene Pentapeptide aus der Klasse der **Opioidpeptide**

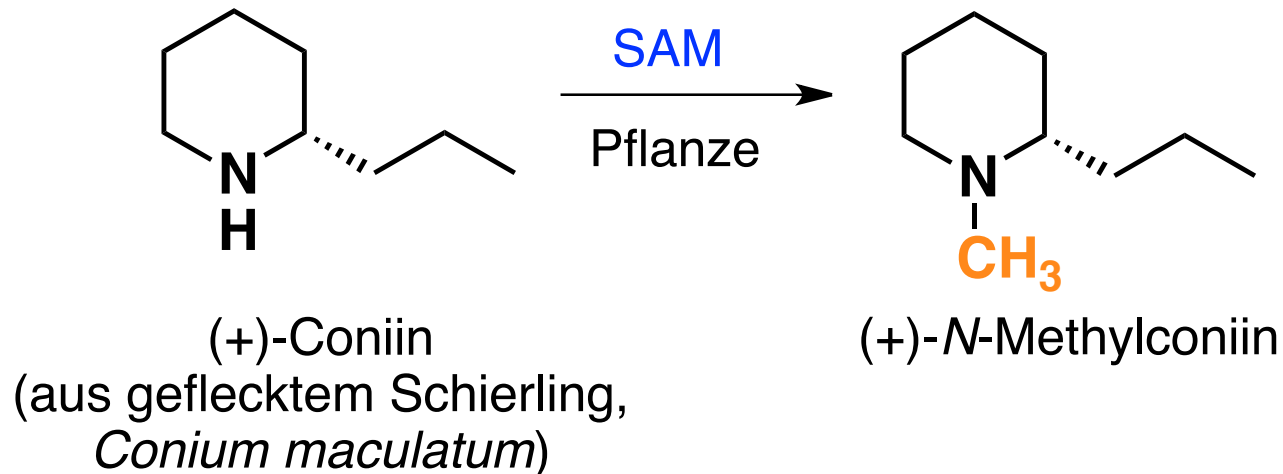
Anhang

- **Biosynthese von Thyroxin**
- **Methylierung von Coniin mit SAM**

Biosynthese von Thyroxin



N-Methylierung von (+)-Coniin mit SAM



- **Coniin:** klare, ölige Flüssigkeit mit brennend scharfem Geschmack und Geruch nach Mäuseharn.
- **Erstes synthetisch hergestelltes Alkaloid** (A. Ladenburg, 1886).
- Nicotin- und Curare-ähnliche Giftwirkung, wobei die motorischen **Nerven** zunächst erregt, später jedoch **gelähmt** werden.
- **Tod** ($\text{LD}_{50} \approx 7 \text{ mg/kg}$) tritt nach 0,5 bis 5 Stunden bei vollem Bewusstsein durch **Lähmung der Brustkorbmuskulatur** ein.
- Prominentestes Opfer des Coniins: der **griechische Philosoph Sokrates**, 399 v. Chr. hingerichtet durch Gabe eines Schierlingsbechers.