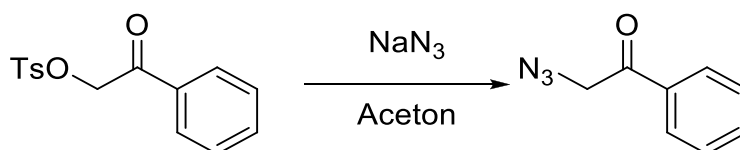


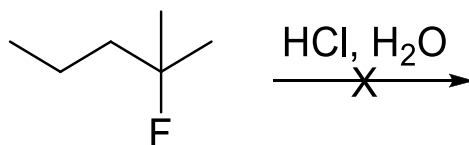
Lösung zur Übung Nr. 9

9.1. S_N1 vs. S_N2

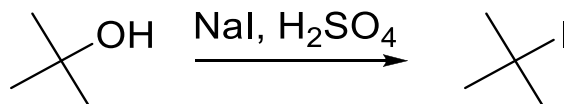
a) S_N2-Reaktion, da die Reaktion an einem primären Kohlenstoffatom stattfindet. Des Weiteren stabilisiert die Carbonylgruppe die negative Ladung im Übergangszustand. Zudem wird ein aprotisch-dipolares LM (Lösungsmittel) verwendet.



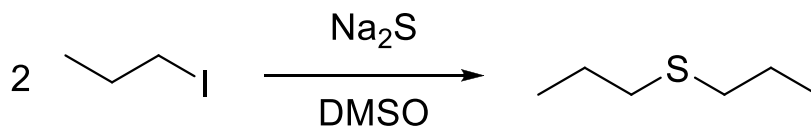
b) S_N1-Bedingungen. da Fluor aber keine Abgangsgruppe ist, findet keine Reaktion statt.



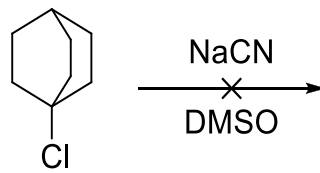
c) S_N1-Reaktion, da die Reaktion am tertiären Kohlenstoffatom abläuft. Zudem wird ein protisches LM verwendet.



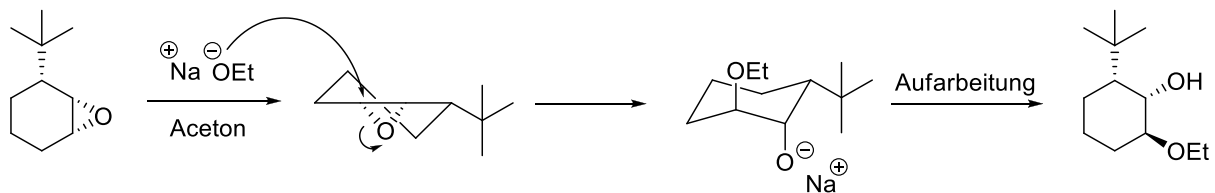
d) S_N2-Reaktion, da die Reaktion am primären Kohlenstoffatom stattfindet. Zudem wird ein weiches Nucleophil und ein aprotisch-dipolares LM verwendet. Beachten Sie: Das Nucleophil kann zweimal reagieren.



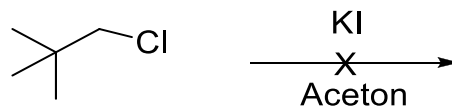
e) S_N2-Bedingungen. Da das Substrat sterisch gehindert ist, ist jedoch kein Rückseitenangriff möglich. Es kann also keine Reaktion stattfinden.



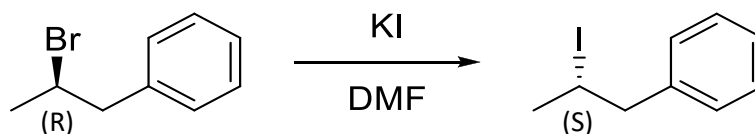
f) Epoxid Öffnung (S_N2). Der Sechsring ist durch die *tert*-Butyl-Gruppe in der Konformation fixiert. Nach der Fürst-Plattner Regel findet der Angriff so statt, dass das *trans*-diaxiale Produkt in der Sessel-Konformation entsteht. (Merkregel: Angriff „über den Berg“).



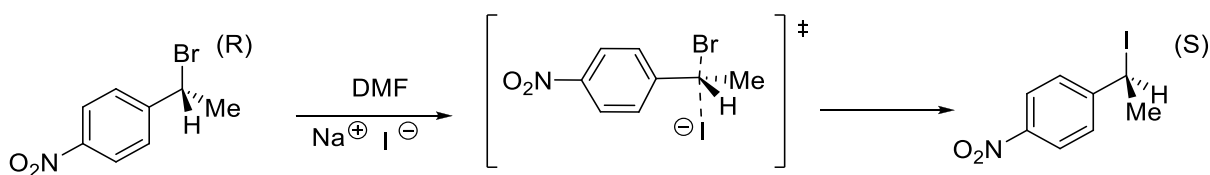
g) S_N2 -Bedingungen (Nucleofug an primärem Kohlenstoffatom, weiches Nucleophil, aprotisch dipolares LM), allerdings kann kein Rückseitenangriff erfolgen, da das Nucleofug in Neopentylstellung steht. Es findet keine Reaktion statt.



h) S_N2 -Bedingungen. Weiches Nucleophil und aprotisch dipolares LM. Es kommt zur Inversion der Konfiguration am Reaktionszentrum ($R \rightarrow S$).

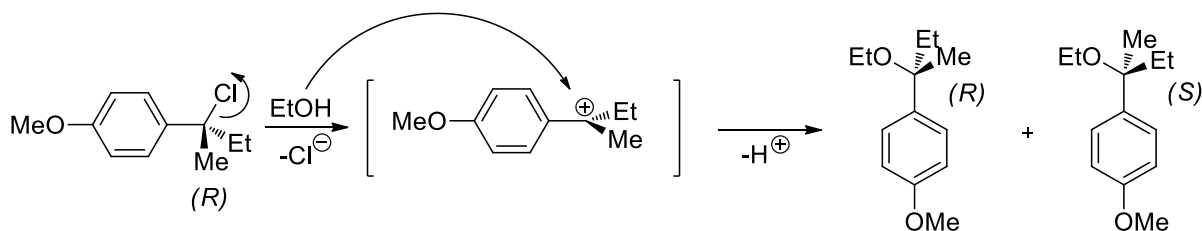


i) Obwohl es sich um ein sekundäres Kohlenstoffatom handelt, an dem die Reaktion abläuft, also um einen Grenzfall, gibt es 3 Faktoren die deutlich für einen S_N2 -Mechanismus sprechen: 1) Der Aromat besitzt einen elektronenziehenden Substituenten wodurch eine negative Ladung im Übergangszustand stabilisiert werden kann. 2) Es handelt sich um ein aprotisch polares Lösungsmittel. 3) Es wird ein weiches, starkes Nucleophil verwendet. Bei der S_N2 -Reaktion kommt es zur Stereoinversion, wodurch das Produkt selektiv in der (S)-Form gebildet wird.

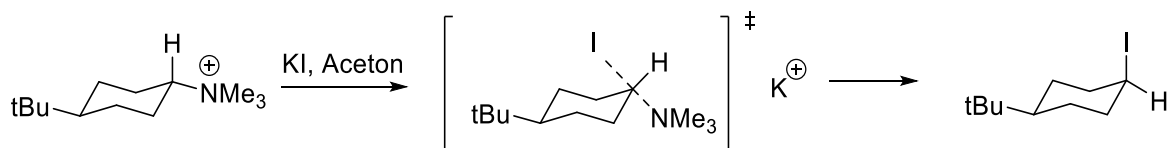


j) Da es sich um ein tertiäres Kohlenstoffatom handelt, an dem die Reaktion stattfindet, muss diese nach einem S_N1 -Mechanismus verlaufen. Es gibt zudem 3 weitere Faktoren die deutlich für einen S_N1 -Mechanismus sprechen: 1) Der Aromat besitzt einen elektronenschiebenden Substituenten wodurch eine positive Ladung im Intermediat stabilisiert werden kann. 2) Es handelt sich um ein protisches Lösungsmittel. 3) Es wird ein hartes, schwaches Nucleophil verwendet.

Bei der S_N1 -Reaktion kommt es zur Racemisierung.



k) Aufgrund des dipolar aprotischen Lösungsmittels und des weichen, starken Nucleophils sollte die Reaktion nach einem S_N2 -Mechanismus verlaufen. Da die *tert*-Butyl-Gruppe den Sessel in der gezeigten Konformation fixiert und ein Rückseitenangriff erfolgen muss, entsteht ausschliesslich das gezeigte achirale *cis*-Produkt.

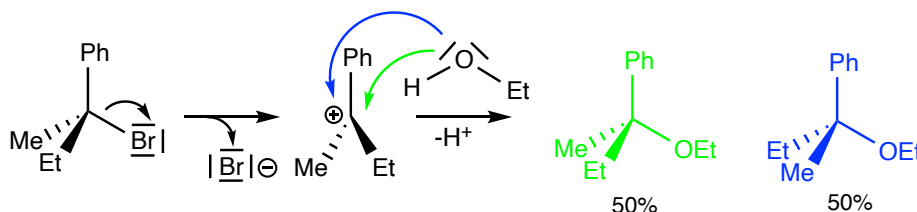


9.2 Mechanismus einer S_N1 und einer S_N2 Reaktion

a) Die S_N1 -Reaktion verläuft über ein Carbeniumion als Zwischenstufe. Hierbei handelt es sich um ein Intermediat und nicht um einen Übergangszustand (vgl. S_N2). Dabei senkt eine Stabilisierung des Carbeniumions den davorliegenden Übergangszustand laut Hammond-Postulat, energetisch ab. In diesem Fall ist die positive Ladung an einem tertiären Kohlenstoff in benzylicher Position, also stark stabilisiert, was für einen S_N1 -Mechanismus spricht.

Es wird ein polar-protisches Lösungsmittel (besitzt „freie“ Protonen für H-Brücken) eingesetzt, das sowohl Kationen als auch Anionen stabilisiert. Bromid ist eine gute Abgangsgruppe, da die korrespondierende Säure einen tiefen pK_A -Wert besitzt.

Das Produkt ist racemisch, das heisst die Stereoinformation geht bei der Reaktion verloren (Nukleophil kann Intermediat von beiden Seiten angreifen). Dies ist typisch für S_N1 -Reaktionen und macht diese daher in den meisten Fällen nicht wünschenswert.

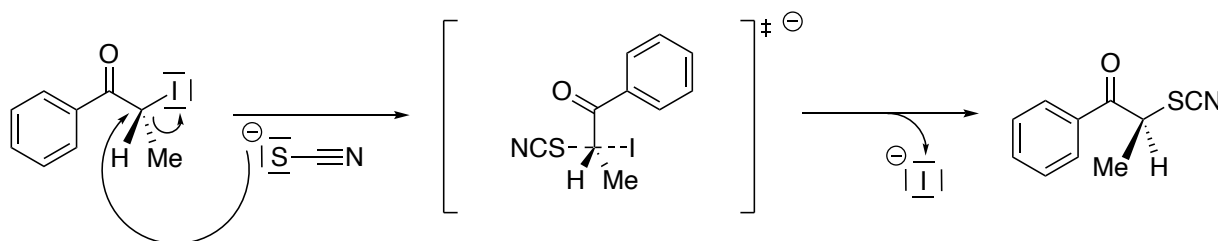


- b) Diese Reaktion läuft nach dem S_N2 -Mechanismus ab. Die Reaktion ist einstufig und läuft über den gezeigten Übergangszustand. Wie man sieht, läuft sie über einen obligaten Rückseitenangriff, der zu einer Stereoinversion führt. Es wird also nur das gezeigte Stereoisomer als Produkt erhalten.

Aceton ist ein dipolar aprotisches Lösungsmittel (polar aber kein „freies“ H-Atom für Wasserstoffbrückenbindungen). Dies begünstigt einen S_N2 -Mechanismus, da freie Anionen praktisch nicht solvatisiert und dadurch viel nucleophiler sind.

Das Substrat besitzt eine Carbonylgruppe in α -Stellung zum im Übergangszustand negativ geladenen Reaktionszentrum. Aufgrund des $-M$ -Effektes der Carbonylgruppe kann die negative Ladung delokalisiert und damit stabilisiert werden.

Man spricht hier von einem Übergangszustand, da es sich um ein energetisches Maximum auf der Reaktionskoordinate handelt. Der Übergangszustand ist sehr kurzlebig und nicht beobachtbar. Thiocyanat ist ein gutes Nucleophil, da es negativ geladen und weich ist.



9.3 Eigenschaften der Abgangsgruppen und der Nucleophilen

- a) $-N_2^+ > -OTf (-15) > -I (-10) > -OH_2^+ (-2) \approx -Br (-9) > -Cl (-6)$

Bei guten Abgangsgruppen sind sowohl das Substrat als auch das weggehende Anion gut stabilisiert. Daher kann die Güte einer Abgangsgruppe grob mit dem pK_A -Wert der entsprechenden Säure korreliert werden. Dieser Trend ist grösstenteils auch für die oben aufgeführte Reihe gültig. N_2^+ ist eine sehr gute Abgangsgruppe, weil ein thermodynamisch sehr stabiles Teilchen durch die Dissoziation entsteht, welches das Reaktionsgemisch im gasförmigen Zustand (günstige Entropie) verlässt. Auch $-OH_2^+$ ist eine bessere Abgangsgruppe als man vom pK_A Wert her erwarten würde. Auch hier ist der Grund dafür die Entstehung eines neutralen, thermodynamisch sehr stabilen Teilchens (H_2O).

Als gute Abgangsgruppen zählen nicht: $-OH$, $-F$, $-NH_2$. In protonierter Form können Hydroxy- und Amingruppen jedoch Abgangsgruppen werden.

- b) Gemäss dem HSAB-Prinzip reagieren weiche Nucleophile besser als harte in einer S_N2 -Reaktion. Weiche Nucleophile bedeutet eine geringe Ladungsdichte (großer Radius) und eine gute Polarisierbarkeit. Daraus folgt: je elektronegativer ein Atom, desto härter und je weiter unten im Periodensystem, desto weicher.

Die Nucleophilie kann anhand der Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für diese Reaktion abgeschätzt werden. Diese Geschwindigkeitskonstanten wurden gemessen:

Nucleophil	1000 k_2 [$M^{-1} sec^{-1}$]
F^-	0.000005
NH_3	0.041
PhO^-	0.073
SCN^-	0.574
Ph_3P	1.29
Et_3P	66
PhS^-	1070

Lit.: R. G. Pearson, H. Sobel, G. Songstad, *JACS*, 90, S. 319 – 326, 1968

Fluor ist sehr elektronegativ und hat einen kleinen Atomradius, daher hart. Ammoniak ist zwar nicht negativ geladen, aber aufgrund der geringeren Elektronegativität (EN) handelt es sich um ein weicheres und damit besseres Nucleophil. PhO^- ist negativ geladen und daher ein besseres Nucleophil. Beim Thiocyanat ist die negative Ladung verteilt auf das Stickstoff- und auf das Schwefelatom. Je nach Reaktionsbedingungen reagiert eine der beiden Seiten. Wobei das Schwefelatom aufgrund des grösseren Atomradius' und der geringeren EN das weichere Nucleophil ist. Triphenylphosphin ist in der Periode höher angeordnet (also weicher). Im Gegensatz zum Triethylphosphin ist das freie Elektronenpaar allerdings in Konjugation mit den

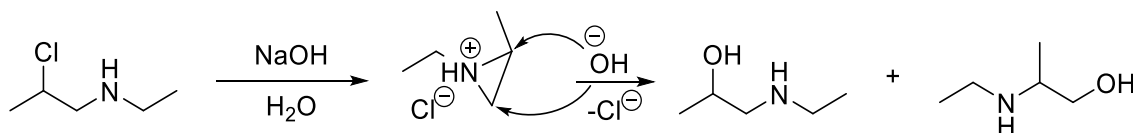
Phenyl-Substituenten und daher weniger nucleophil. Das Thiolat (PhS^-) ist negativ geladen und weich, daher ein sehr starkes nucleophil.



Der pK_A -Wert beschreibt die Affinität eines Nucleophils zu H^+ , einem sehr harten Elektrophil. Allgemeine Schlüsse auf die Nucleophilie eines Stoffes lassen sich deshalb nur schlecht anhand des pK_A ableiten.

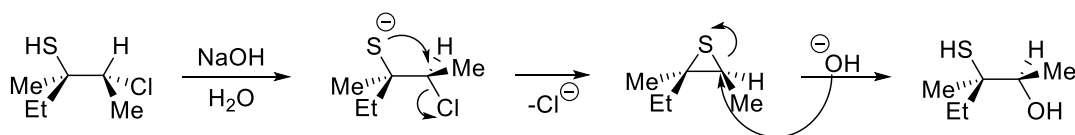
9.4 Nachbargruppenbeteiligung

a) Das Amin ist als Nachbargruppe an der Reaktion beteiligt. Es wird ein intermediäres Aziridinium Ion gebildet. Dieses kann an beiden Kohlenstoffatomen angegriffen werden, was zu den gegebenen Produkten führt.

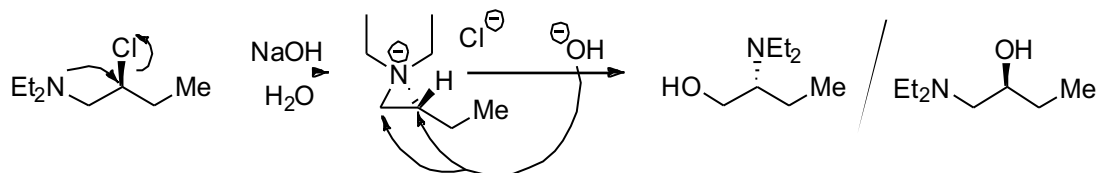


b)

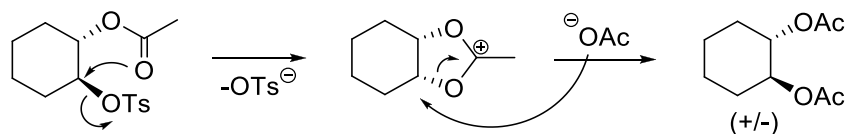
i) Die Thiol-Gruppe wird deprotoniert und dient als Nachbargruppe, indem sie ein Thiiran (Oxiran mit Schwefel) ausbildet. Dieses wird wiederum durch den Angriff eines Hydroxidions geöffnet. Aus sterischen Gründen erfolgt hier die Öffnung vor allem von der weniger substituierten Seite.



ii) Das Diethylamin reagiert als Nachbargruppe. Das Ammonium-Intermediat wird anschliessend durch das Hydroxid geöffnet.

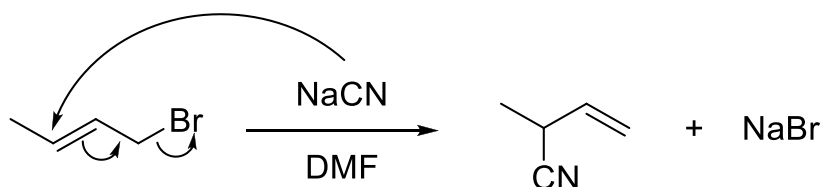


iii) Das Acetat reagiert als Nachbargruppe, wodurch es wiederum zur Retention der Konfiguration kommt.



9.5 Spezialfall

Da das Nucleofug in Allylstellung steht, kann abgesehen von einer Standard S_N2 -Reaktion auch eine S_N2' -Reaktion (siehe Vinylogie Prinzip) erfolgen, wodurch das gezeigte Nitril entsteht. Da es sich beim Natrium um ein hartes Kation handelt, dass die harte Seite des ambidenten Nucleophils blockiert und zudem S_N2 -Bedingungen vorliegen (aprotisch dipolares LM), greift die weiche Seite des Nucleophils an.

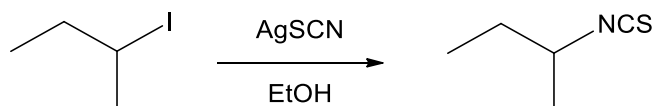


9.6 Ambidente Nucleophile

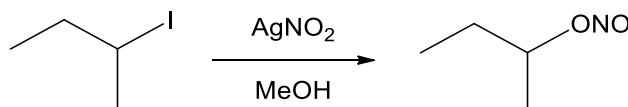
a) S_N2 -Bedingungen und hartes Gegenion (blockiert harte Seite des Nucleophils). Man erwartet einen Angriff mit der weichen Seite des Nucleophils.



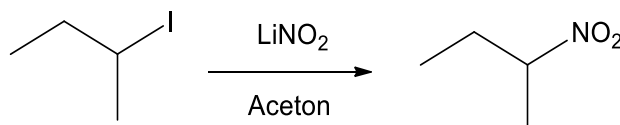
b) S_N1 -Bedingungen und weiches Gegenion (blockiert weiche Seite), daher erwartet man einen Angriff der harten Seite des Thiocyanates.



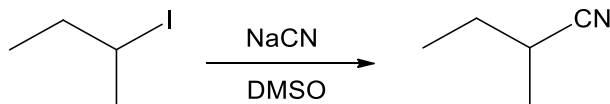
c) S_N1 -Bedingungen und weiches Gegenion (blockiert weiche Seite). Es wird daher erwartet, dass vor allem die harte Seite reagiert.



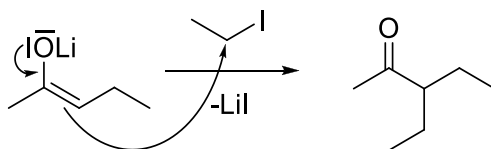
d) Bei S_N2 -Bedingungen und einem harten Gegenion (blockiert harte Seite) wird ein Angriff mit der weichen Seite erwartet.



e) S_N2 -Bedingungen und hartes Gegenion (blockiert harte Seite), daher erwartet man einen Angriff mit der weichen Seite.



f) Das Lithium-Enolat ist in diesem Fall das Nucleophil. Lithium als hartes Gegenion blockiert das harte Sauerstoffanion, daher reagiert die weiche Seite, das Kohlenstoffatom. Zudem handelt sich beim Nucleofug um eine weiche Abgangsgruppe (Iodid), was die Selektivität unterstützt.



Zu a) und b): Die Produktselektivität dieser Reaktion ist relativ klein, da Isomerisierungen auftreten können.

Lit.: Fava, A.; Iliceto, A.; Bresadola, S.; JACS, **1965**, p. 4791 – 4794.

Zu c): Auch hier ist diese Substitution im Experiment wenig selektiv, man erhält oft ein Gemisch aus Nitroverbindung und Nitritverbindung.

Lit.: Reynolds, Adkins; JACS, **1929**, vol. 51, p. 284