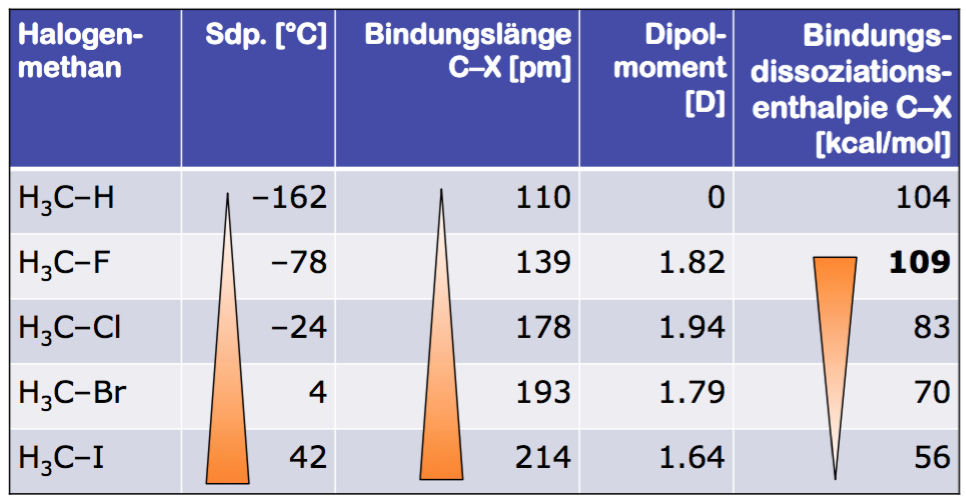
## alkylhalogenide: physikalische eigenschaften

# 1 kapitel 3 – halogenide und nukleophile substitution

* **Lipophil** (wasserunlöslich)
* **Stark polarisiert** (∆EN von C und Halogenen liegt zw. 0-1.5) 🡪 **permanente Dipole**



* **Dipolmoment**: ist **proportional zur Molekülgrösse**, d.h. bei zweiatomigen Molekülen proportional zur Bindungslänge. Darum ist D für die C-Cl-Bindung am grössten.
* **Sdp**.: hängt von ZMKs ab (hier insb. VdW-Kräfte; nehmen mit höherer Periode/grösserer Moleküloberfläche zu).
* **Dissoziationsenthalpie**: Mass für die Bindungsstärke (je höher, desto stärker). Sie ist ***anti*proportional zur Polarisierung**.

## herstellungsmethoden

* **Radikalische Halogenierung** von KW
* **Elektrophile Addition** von Halogenwasserstoffen (🡪 Halogenalkane) oder Dihalogeniden an Olefine[[1]](#footnote-1) (🡪 *vic*-Dihalogenalkane)
* **Substitution von –OH** in Alkoholen durch Halogenide (siehe Figure 2). Diese Reaktion beinhaltet eine nukleophile Substitution.
* **Finkelstein-Reaktion**: **nukleophile Substitution** eines Halogenids durch ein anderes Halogenid (siehe Figure 1).

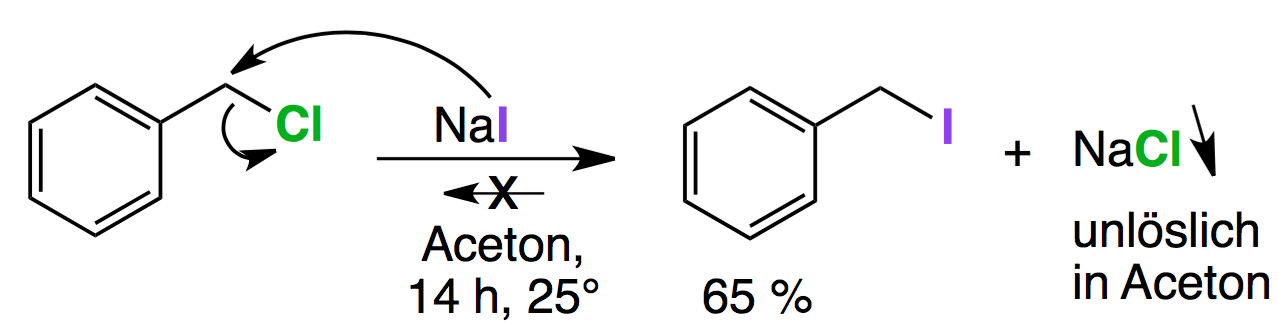


Figure 1: Finkelstein-Reaktion, Das GGW wird nach rechts verschoben, da das lösliche NaI zu unlöslichem NaCl reagiert (🡪 Niederschlag)

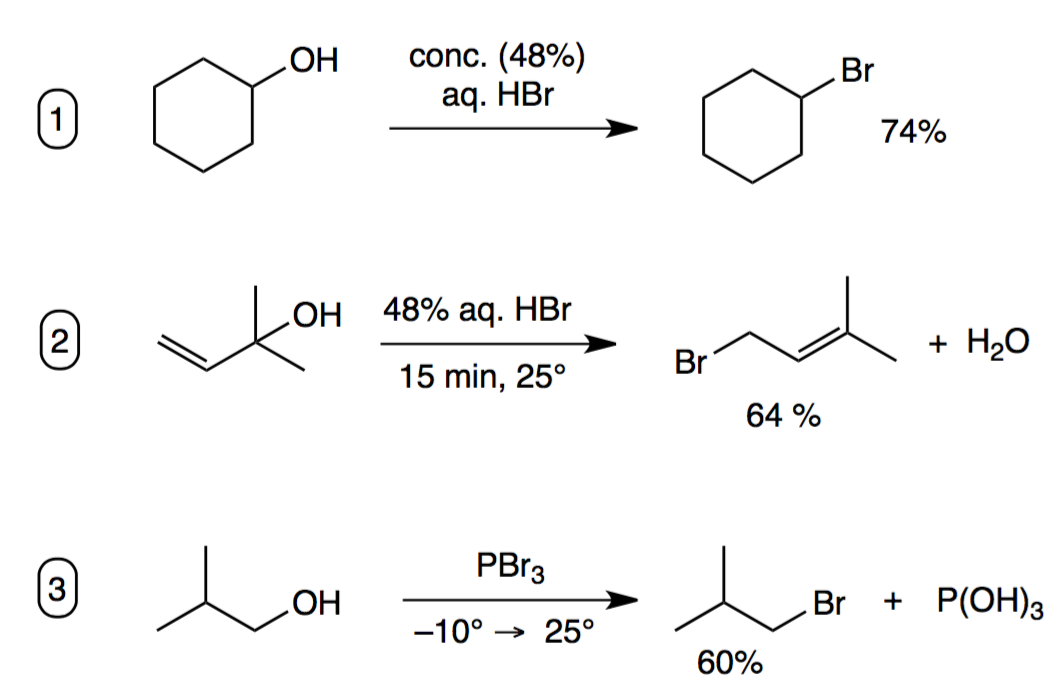
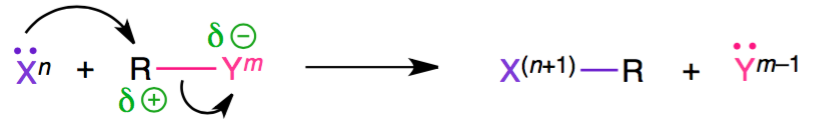


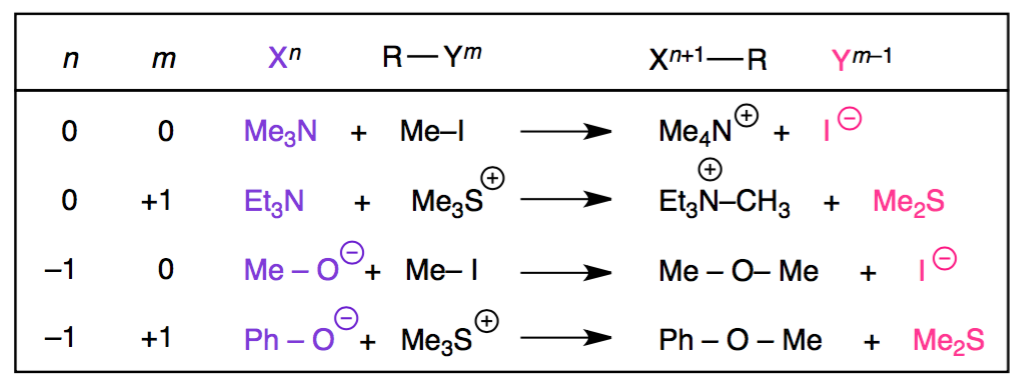
Figure 2: Substitution von OH durch Halogenide

### nukleophile substitution

Y bildet eine sogenannte **Abgangsgruppe**, die durch Substitution verdrängt wird (**inklusive beider bEP 🡪 Heterolyse**).



Xn = Nukleophil mit Ladung n (n≤0)  
Ym = Abgangsgruppe mit Ladung m (m≥0)  
R-Ym = Halogenalkan

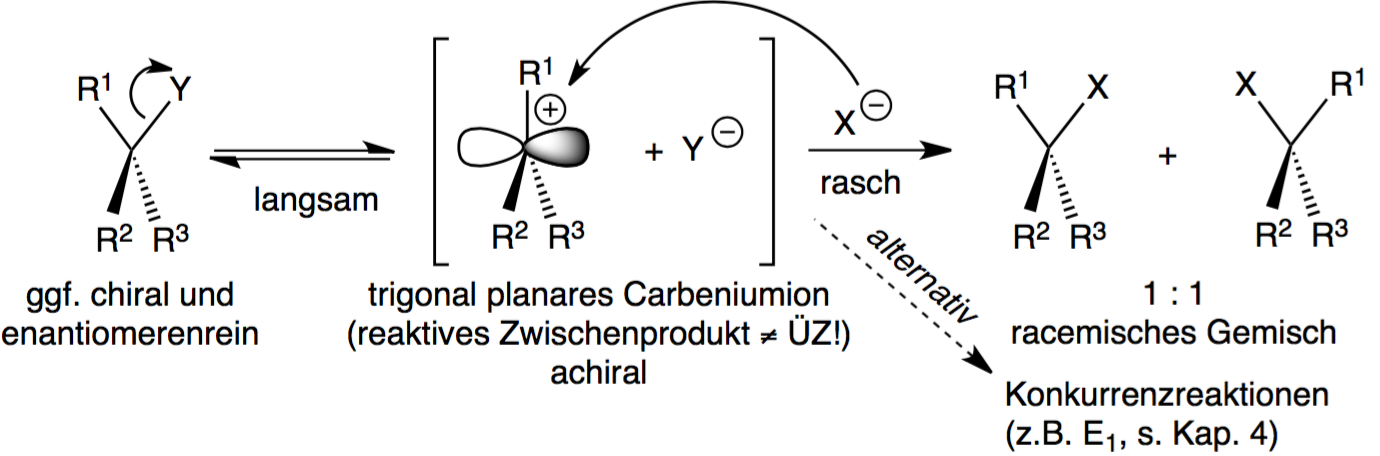


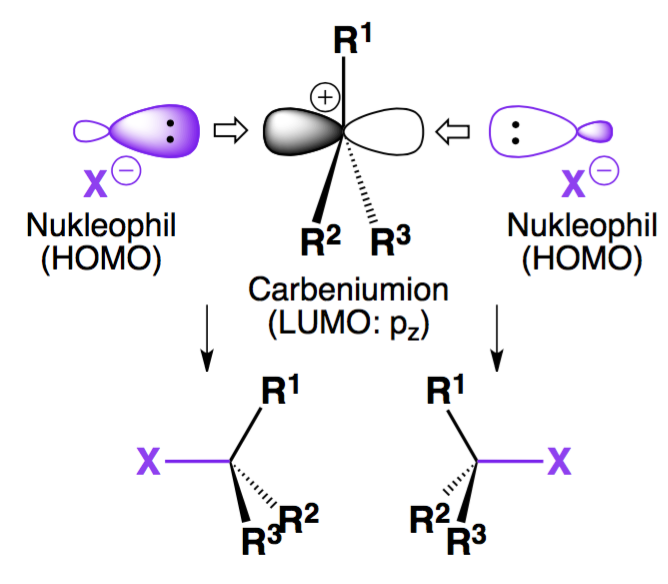
Wichtig: SN-Reaktionen finden **ausschliesslich an sp3**-hybridisierten Zentren statt (Ausnahme vergl. 1.2.1.1.2).

#### Nukleophile Substitution mit Kinetik 1. Ordnung (Sn1)

* Reaktion **1. Ordnung**: **Nukleophil** (X-) beeinflusst die RG nicht (vergl. Geschwindigkeitsgesetz im Kasten). Darum nennt man die Reaktion SN**1**-Typ (**monomolekular**). Der **geschwindigkeitsbestimmende Schritt** hängt nur von 1 Molekül (Substrat) ab.
* Läuftüber **Carbenium-Ion** als **Zwischenprodukt** (🡪 **zweistufige** Reaktion).

Geschwindigkeitsgesetz:  
**Reaktionsgeschwindigkeit v = k x [Substrat]**



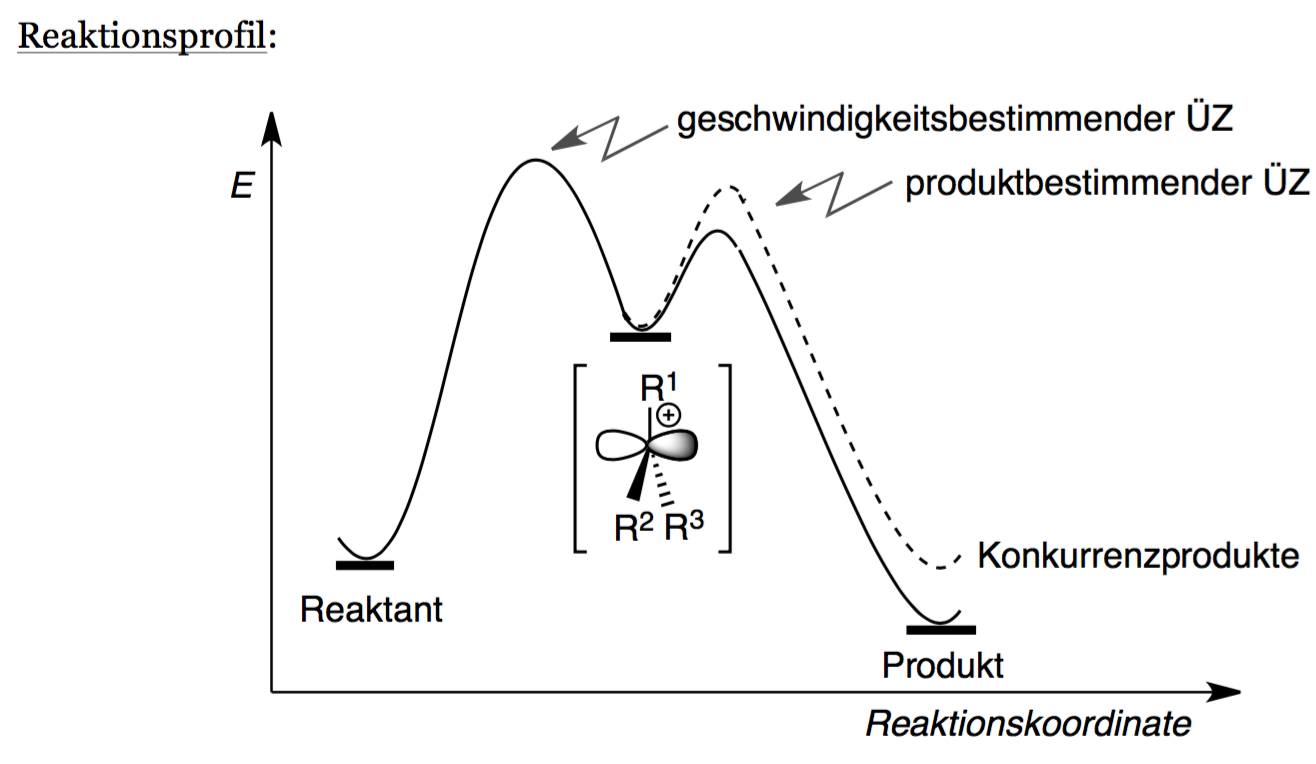
****

**Produkt ist ein racemisches Gemisch** (1:1-Gemisch aus Enantiomeren), denn im Gegensatz zum **chiralen Edukt** ist das **Carbenium-Ion** **achiral** und wird von beiden Seiten (enantiotope Halbräume) mit gleicher Wahrscheinlichkeit angegriffen. Kurz gefasst:

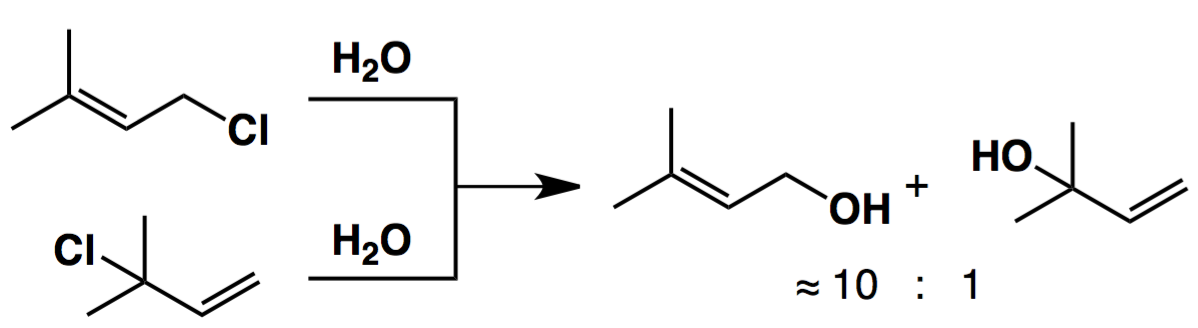
1. Y geht aus chiralem sp3-Edukt ab 🡪 sp2-Carbenium-Ion als Zwischenprodukt (achiral).
2. Nukleophiler Angriff 🡪 chirales sp3-Produkt

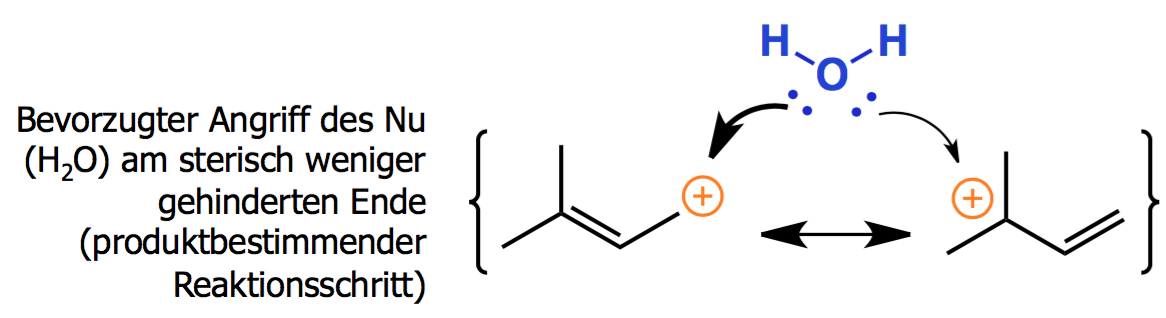
##### Reaktionsprofil

SN1-Reaktionen sind **kinetisch kontrolliert**: entscheidend für die **Produktkonkurrenz** (kkonk) ist also die **Ea**, d.h. auch wenn die gestrichelten Konkurrenzprodukte energetisch tiefer lägen als das Hauptprodukt, wären sie trotzdem Nebenprodukte, da ihre Ea grösser ist:

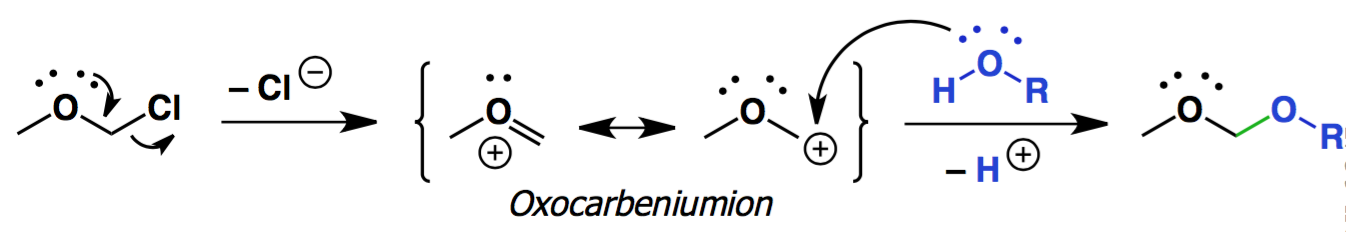


* **Geschwindigkeitsbestimmender Schritt**: 1. Schritt, bei kinetisch kontrollierten Reaktionen immer jener Teilschritt **mit höchster Aktivierungsenergie**. Generell: immer der langsamste Teilschritt einer Reaktion.
* **Produktbestimmender** **Schritt**: Schritt ab welchem **Endprodukte klar definiert** werden. Im Beispiel ist die erste Teilreaktion nicht produktbestimmend, da aus dem intermediären Carbenium-Ion sowohl Hauptprodukt als auch Konkurrenzprodukt entstehen können. Produktbestimmend ist also der **2. Teilschritt**.





anderes Beispiel:

****

*Welche GS ist stabiler?* Die linke, da regelgemäss gilt: **mehr Bindungen = höhere Stabilität**. Das Kriterium „*positive Ladung an elektronegativem Atom wirkt destabilisierend*“ ist weniger wichtig.

##### Einflussgrössen auf die Reaktionsgeschwindigkeit

* **Intermediat (Carbenium-Ion)**: Für jede mehrstufige Reaktion gilt: Je stabiler ein intermediäres Zwischenprodukt, desto schneller die RG (vergl. dazu stabilisierende Effekte in Kapitel I).
* **Lösungsmittel**: **Protische LM** beschleunigen die SN1-Reaktion, da sie gleich mehrfach stabilisierend wirken. Sie bilden nämlich H-Brücken mit...

1. ...dem **geladenen Zwischenprodukt** (Carbenium-Ionen)
2. ...dem Nu, was es schwächer macht. Es wird daher nur das reaktivste Zentrum des Moleküls (das Carbeniumion) angreifen.
3. ...der negativ geladenen **Abgangsgruppe**, sodass das GGW auf die rechte Seite verschoben wird, resp. der Abgang erleichtert wird.

***Beispiele***: *Alkohole, H2O, Carbonsäuren*

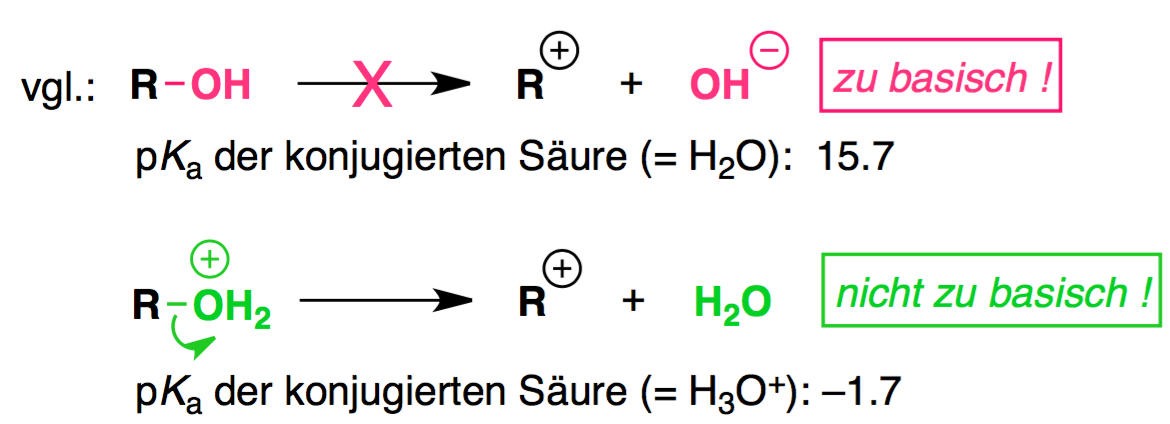
* **Abgangsgruppe**: je stabiler (weniger basisch) das abgegangene Y., resp. desto instabiler (saurer) das gebundene Y, desto schneller die Reaktion. Das bedeutet...

Figure : Alkohole sind schlechte Abgangsgruppen

**NUKLEOFUGIE**   
(= Güte der Abgangsgruppe)

Das Bestreben einer Abgangsgruppe, sich zusammen mit beiden Bindungselektronen von einer Verbindung zu lösen (Heterolyse).

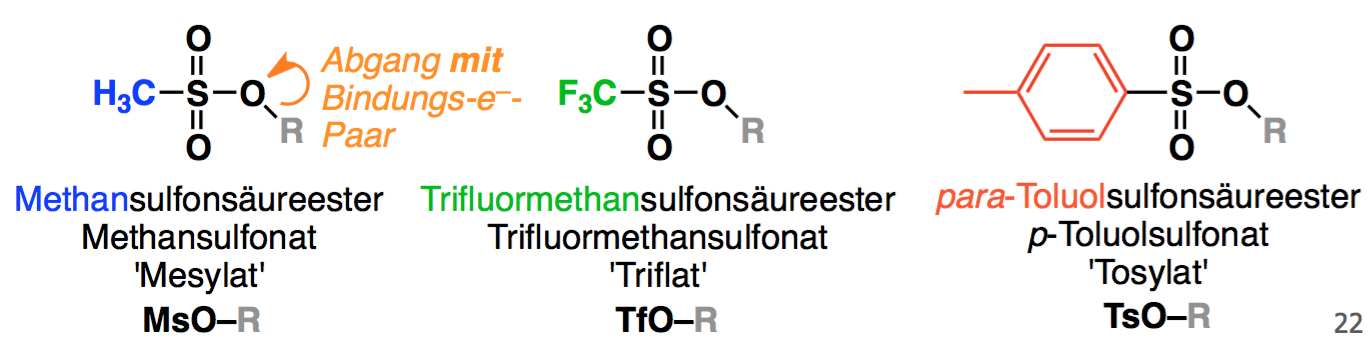
Abgangsgruppen, geordnet nach Nukleofugie:

|  |  |
| --- | --- |
| **-N2+** | Diazonium |
| **> -O-SO2-CF3** | Triflat |
| **>> -O-SO2-CH3** | Mesylat |
| **≈ -O-SO2-(C6H4)-CH3** | Tosylat |
| **≈ -I** | Iodid |
| **> -Br** | Bromid |
| **≈ -OH2+** | - |
| **≥ -Cl** | Chlorid |
| **> SR2+** | - |

* N2+ ist beispielsweise sehr gut geeignet wegen der positive Ladung und des gasförmigen Zustandes, sodass es entweicht und gar nicht erst als Base weiterreagieren kann.

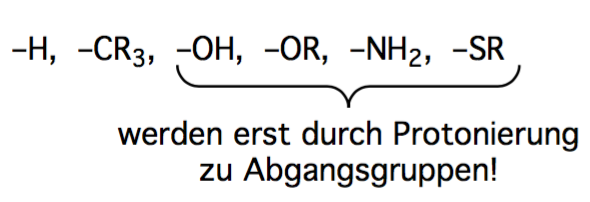
Figure 3: Umformung von schlechten Abgangsgruppen (hier: Alkohol) zu guten Abgangsgruppen (hier: TsOR)

* Triflat (TfO), Mesylat (MsO) und Tosylat (TsO) sind korresp. Basen starker Säuren. Sie sind entsprechend schwach basisch.

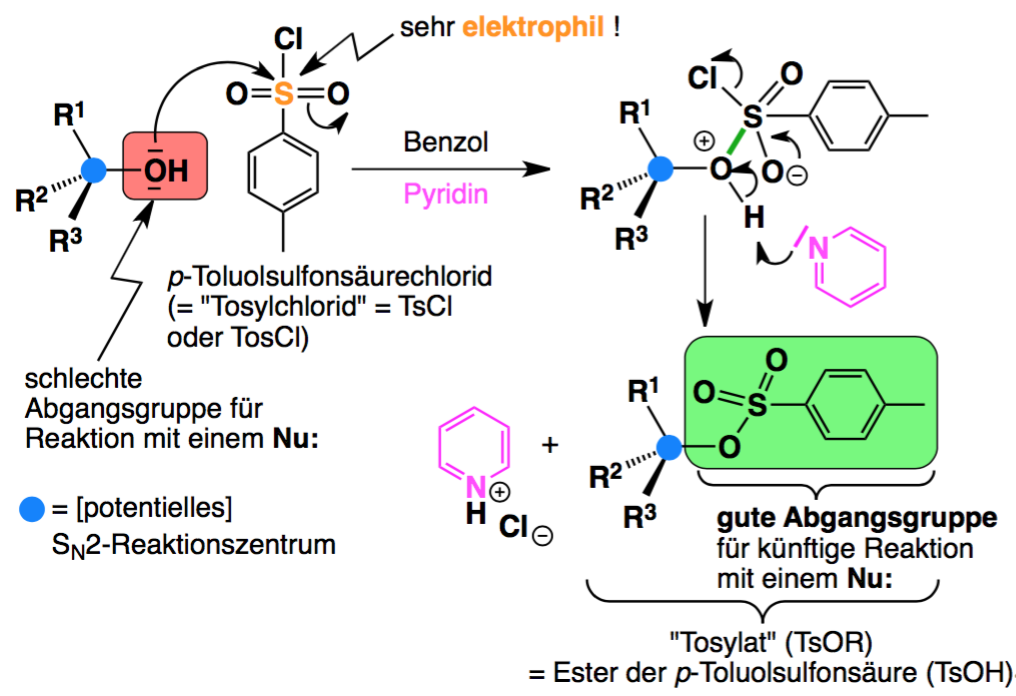


TfO-R ist z.B. besser als MsO, da das Fluor die basischen Elektronen am O-Atom zu sich zieht (σ-Akzeptoreffekt) und sie damit weniger gut reagieren.

Beispiele für **schlechte Abgangsgruppen**:

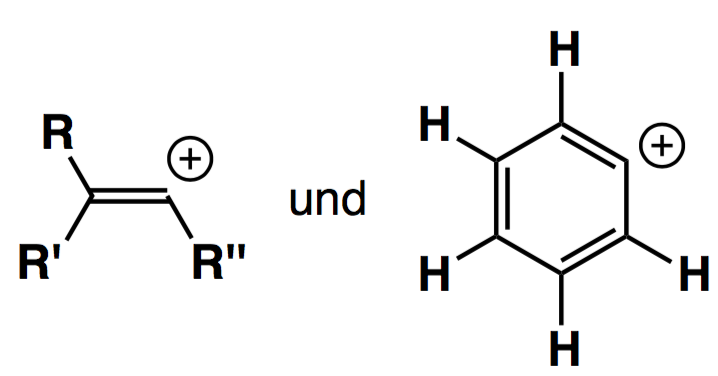


Wenn man mit **ungeeigneten Abgangsgruppen** (insb. Alkohole) hantiert, kann sie über zwei Möglichkeiten zu guten Abgangsgruppen umformen:

1. Über **Protonierung**:
2. Umformung zu guten Abgangsgruppen (insb. Tosylaten und Mesylaten):

##### Sn1-Reaktion an doppelbindungen

SN1-Reaktionen können **selten auch an sp2-Zentren** ablaufen. Die ist aber nur möglich, wenn die allerbesten Abgangsgruppen vorhanden sind (d.h. Triflat TfO oder Distickstoff N2).



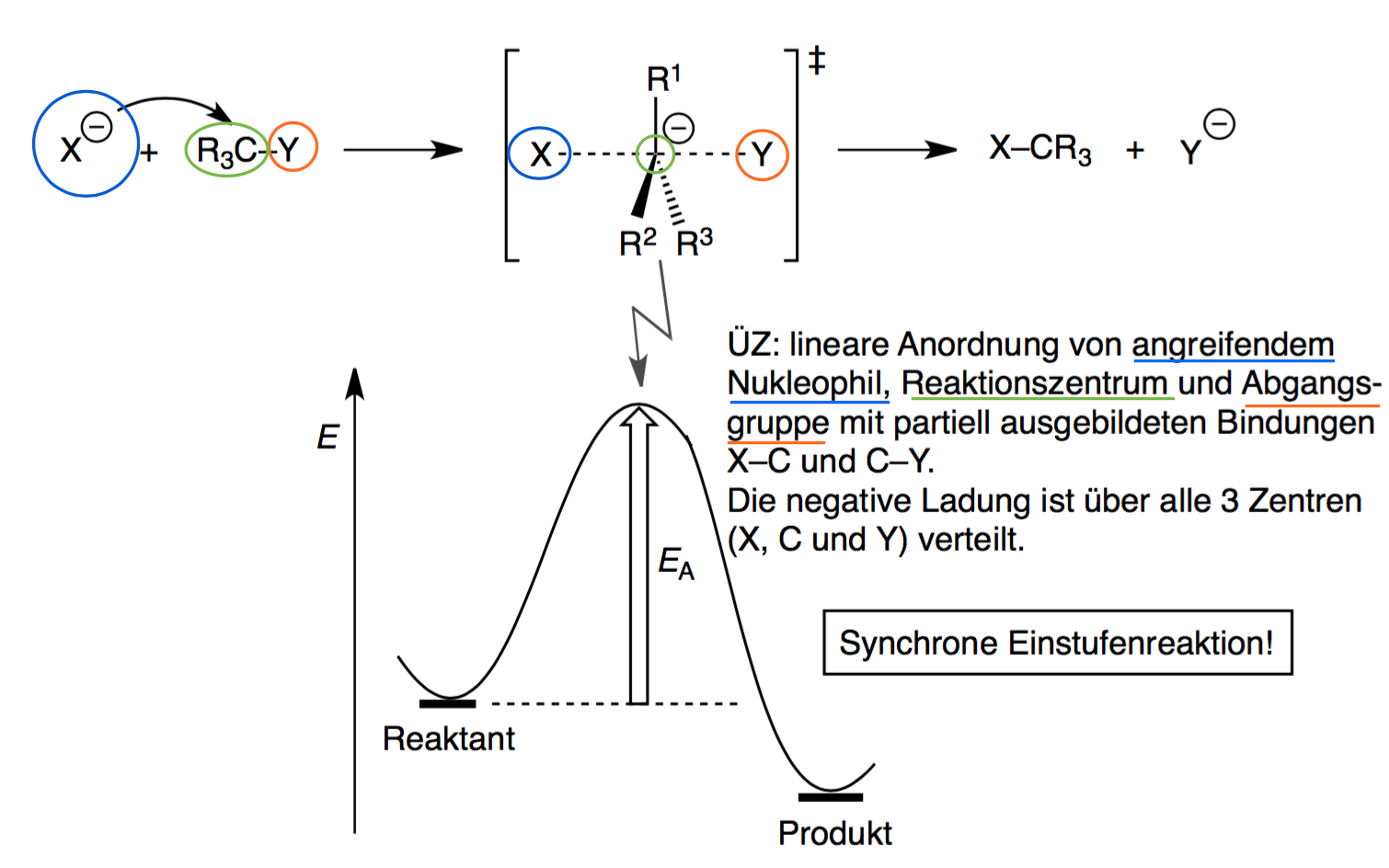
#### Nukleophile substitution mit kinetik 2. Ordnung (Sn2)

* **Bimolekulare** Reaktion 2. Ordnung: Das **Nukleophil** (X-) beeinflusst die RG, resp. den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt!
* **keine Zwischenstufen**, nur ÜZ

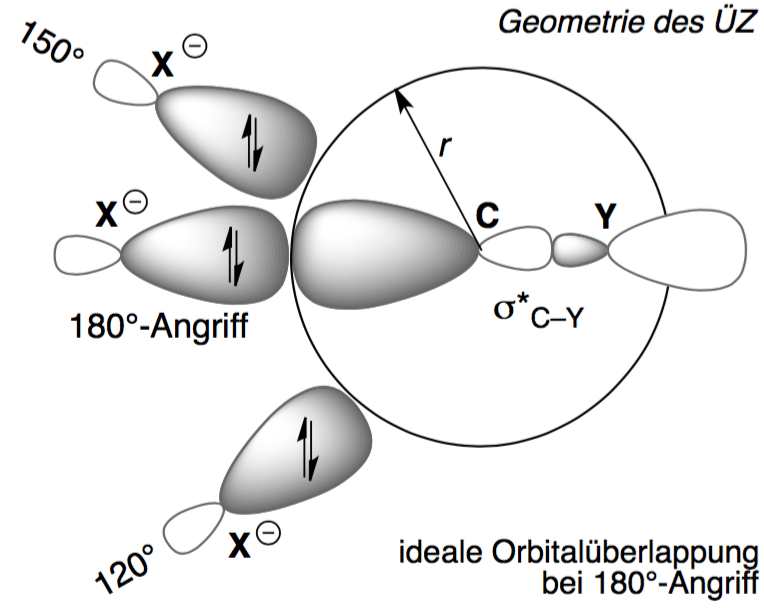
**Geschwindigkeitsgesetz**

**Reaktionsgeschw. v = k x [Substrat] x [Nukleophil]**

##### reaktionsprofil

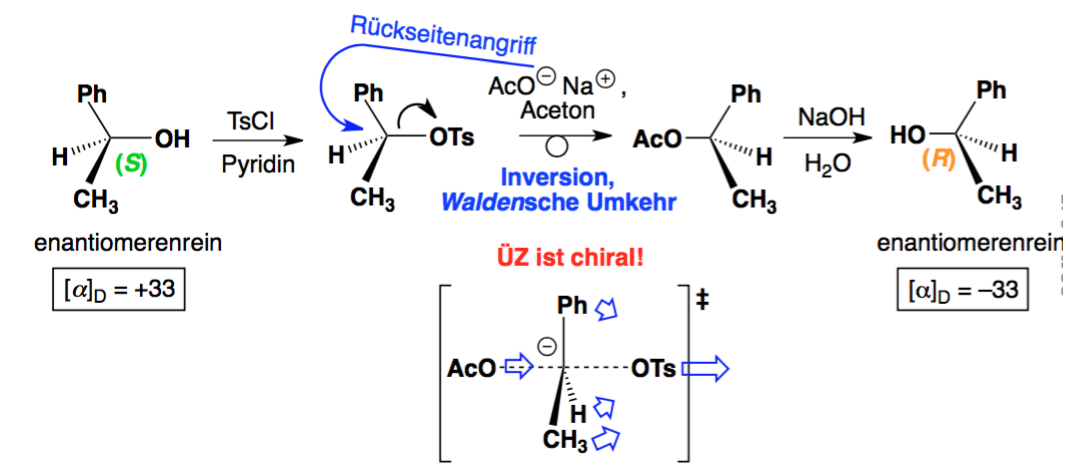


Das Nukleophil greift aus einem **180°** Winkel zum Reaktionszentrum C an (= **Rückseitenangriff**, d.h. gegenüber der Abgangsgruppe), sodass eine ideale WW zw. dem HOMO des Nukleophils und dem LUMO des Elektrophils (C).



Bei der Reaktion über die Rückseite findet immer ein Umklappen/**Inversion** des Reaktionszentrums statt, d.h. die absolute Konfiguration (*R/S*) wird geändert. **Edukt und Produkt sind damit Enantiomere!**

Während die **Bindung zwischen Nu und dem C-Zentrum** gebildet wird, wird gleichzeitig die **Bindung zur Abgangsgruppe gespalten** (**Synchronreaktion**).



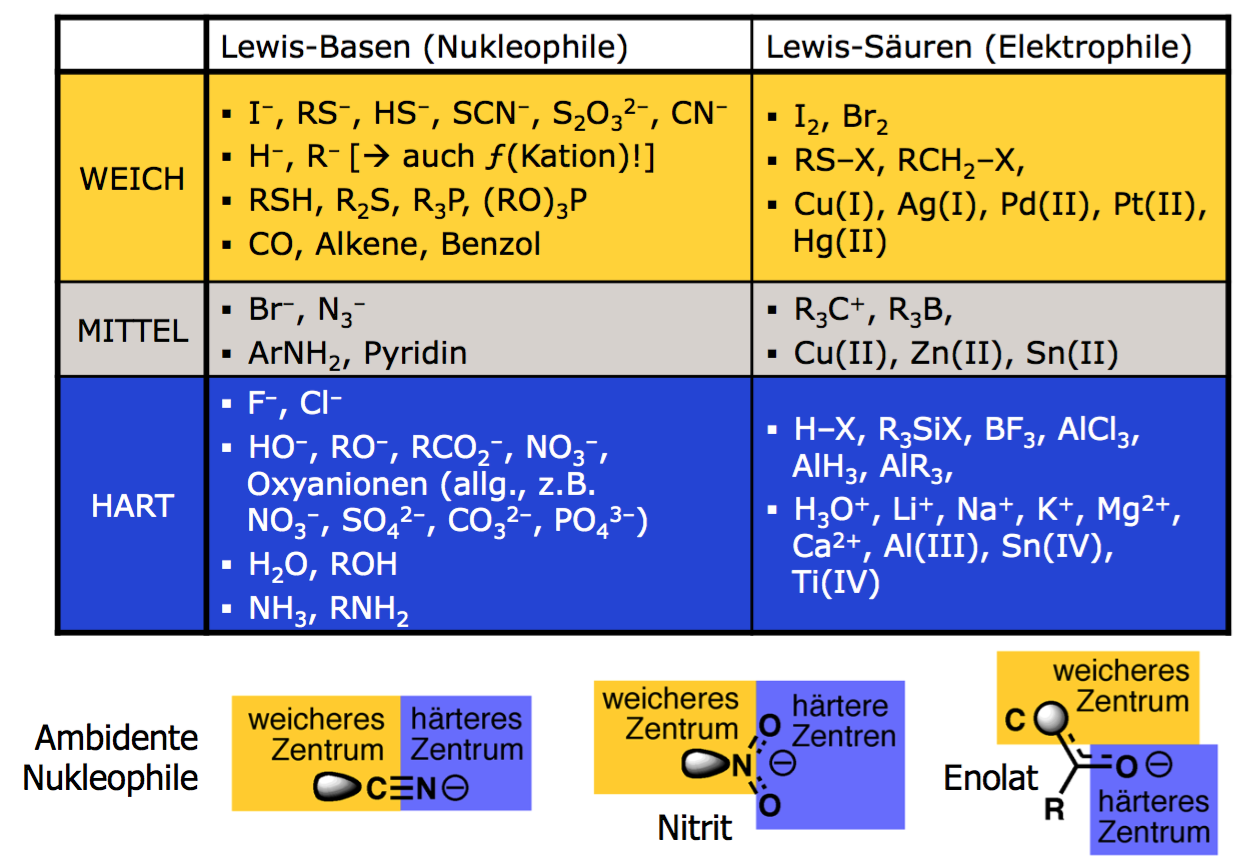
Im Gegensatz zur SN1-Reaktion ist das Substrat zu keinem Zeitpunkt planar, sondern **trigonal pyramidal**. Die chirale Information geht somit nicht verloren.

##### einflussgrössen auf die Reaktionsgeschwindigkeit

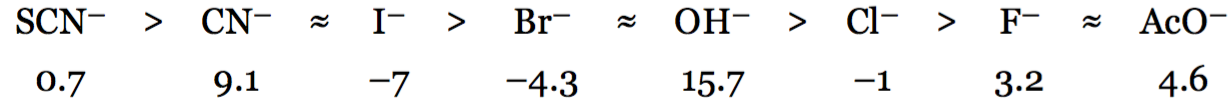
* **Nukleophil**: Da das Nukleophil X- direkt am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist, beeinflusst es die RG und k (Geschwindigkeitskonstante). Es gilt:

1. **RG ist proportional zur Konzentration [X-]**, denn je mehr Moleküle, desto wahrscheinlicher ist ein erfolgreicher Zusammenstoss.
2. Das Nukleophil **reagiert umso besser**, je **weicher** (HSAB-Prinzip[[2]](#footnote-2)) es ist, d.h. je **polarisierbarer**, je **geringer die Ladungsdichte[[3]](#footnote-3)** und je grösser der **Ionenradius** (= **Atome höherer linker Perioden**, zudem: **meist keine O-Atome, niedrige OZ** vergl. Tabelle).

Gute Nukleophile sind also auch immer gute Abgangsgruppen!



Steigende Nukleophilie und pKa-Werte:

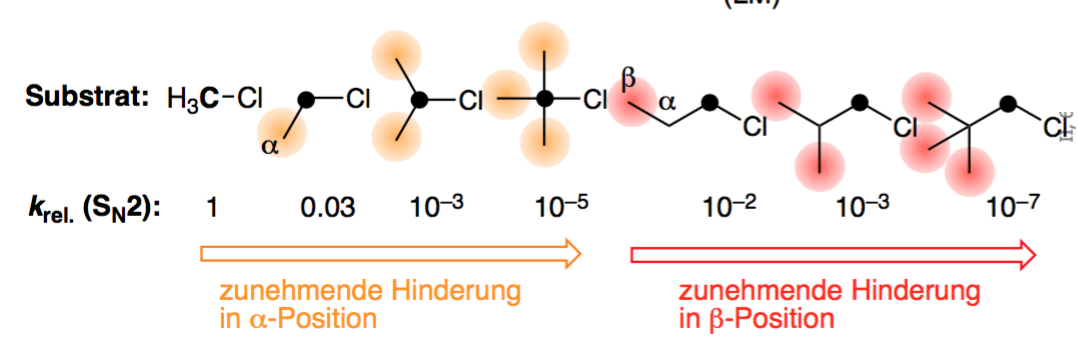


**Fazit**: es gibt **keinen direkten Zusammenhang** zw. **Nukleophilie** und **Basizität**! Nur wenn Moleküle mit gleichem angreifendem Atom verglichen werden, nimmt die Nukleophilie mit der Basizität zu (z.B. Ph**O-** und Me**O-**).

Zur **Erinnerung**...

* **Brønsted**-**Base**: **thermodynamischer** Begriff in Bezug auf das GGW in einer **Reaktion mit H**+.
* **Nukleophilie**: **kinetischer** Begriff (Nukleophilie als Mass für die RG, resp. k)
* **Abgangsgruppe**: Geeignet sind weiche, gut polarisierbare, schwach basische Y-. Die Güte der Abgangsgruppe ist jedoch **viel** **weniger wichtig als bei SN1-Reaktionen**, da hier der Abgang nicht spontan im Vorfeld stattfinden muss, sondern an die „stossende“ Wirkung des Nukleophils gekoppelt ist. Die Güte des Nu ist also viel wichtiger.
* **Sterische Hinderungen**: Bei der SN1-Reaktion sind diese relativ unbedeutend, da das Substrat planar ist und beidseitig angegriffen werden kann. In der SN2-Reaktion hingegen hängt die RG insb. in α- und β-Stellung[[4]](#footnote-4) stark von sterischen Hindernissen ab**.**

***Primär > sekundär > tertiär***



* **Lösungsmittel**: **dipolar aprotisch**, da diese Kationen, aber keine Anionen solvatisieren. Dadurch liegt das Nukleophil X- praktisch nackt vor und reagiert entsprechend agressiv.

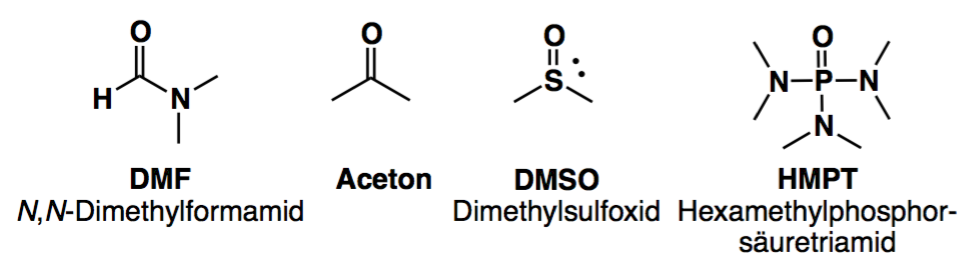
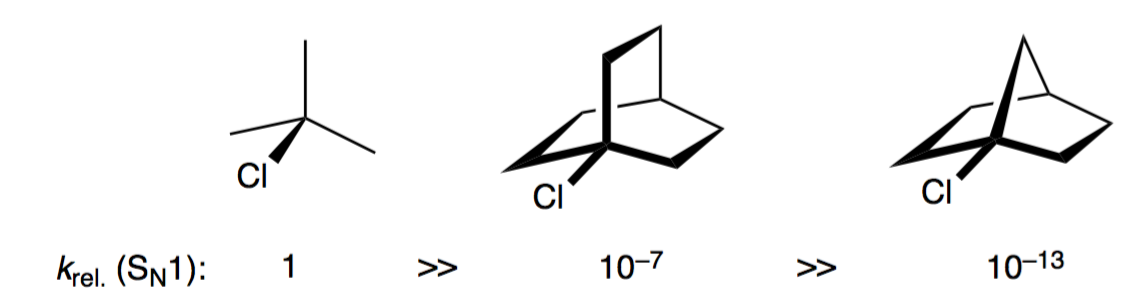


Figure 5: dipolar aprotische LM

#### SN-Reaktion an Brückenköpfen

Finden bei **Cyclen generell nicht statt**, da...

* ...bei SN1 die sp2-Hybridisierung des Carbenium-Ions eine extreme Ringspannung verursacht (**Bredtsche Regel[[5]](#footnote-5)**). Genau gesagt ist eine SN1in Cyclen ab 8 Zentren möglich.
* ...bei SN2 der Rückseitenangriff **sterisch** verhindert wird.



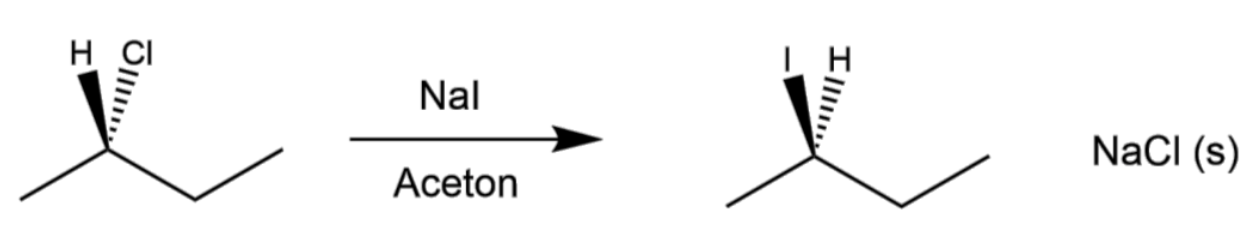
#### vergleich sn1 und Sn2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **SN1** | **SN2** |
| Angegriffenes C-Atom | 1° < 2° < 3° | 1° > 2° > 3° |
| LM | Protisch | Dipolar  aprotisch |
| Güte von Y | Gut | Egal |
| Güte des Nu | Egal | gut |
| c(Nu) | Egal | Je höher, desto schneller |
| ZP | Carbeniumion | - |
| ÜZ | - | Carbanion |
| Kinetik | 1. Ordnung  (nur von Substrat abhängig) | 2. Ordnung  (von Substrat und Nu abhängig) |

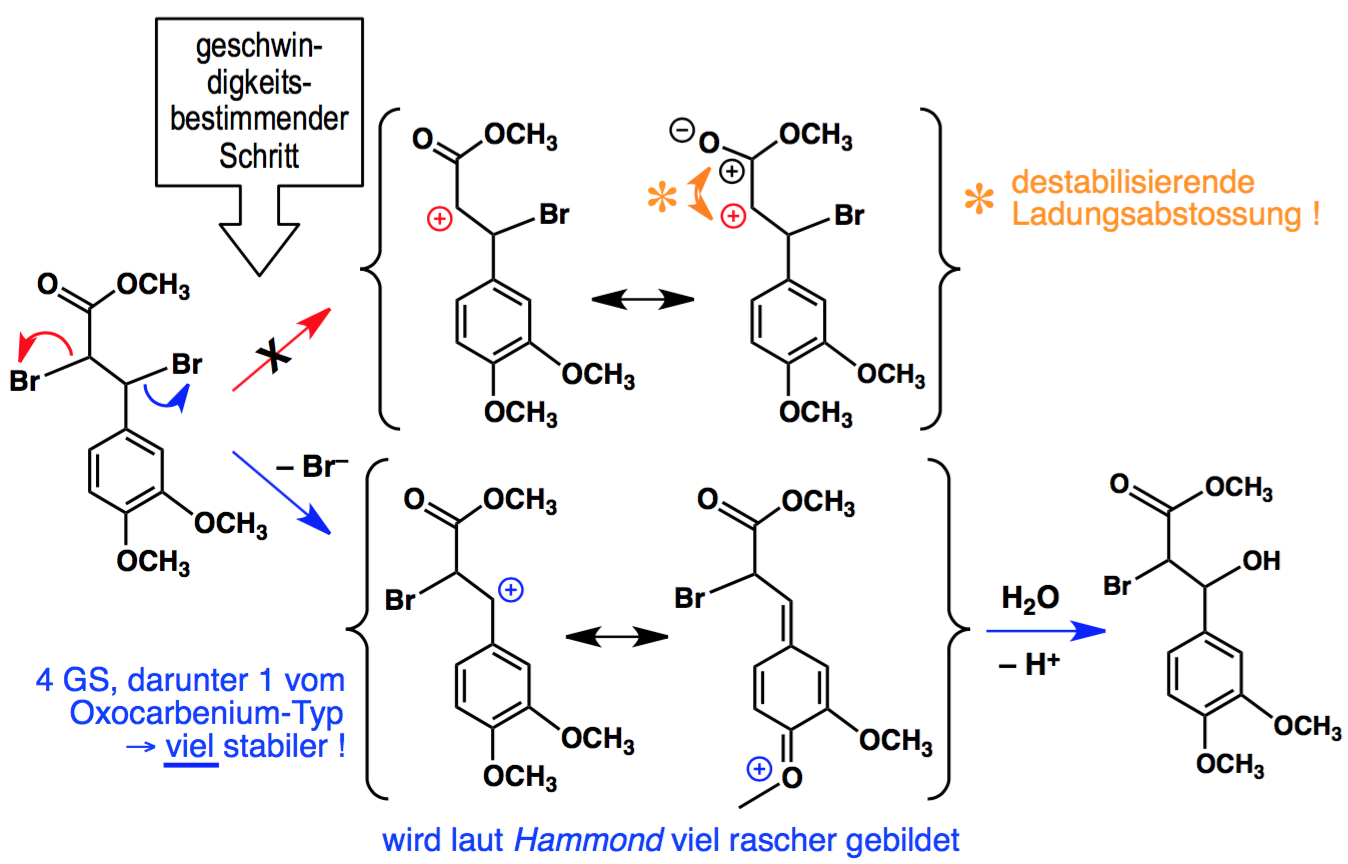
#### finkelstein-Reaktion

**Problem**: Y ist gleichzeitig gutes Nukleophil (z.B. Cl) und das Nu ist gleichzeitig gute Abgangsgruppe (z.B. I). Somit würde sich ein GGW einstellen und nicht eine vollständige Umsetzung zum gewünschten Produkt.

**Lösung**: In der Finkelstein-Reaktion wird **Aceton** (aprotisch) als LM verwendet, sodass die Abgangsgruppe Cl- **als unlösliches NaCl ausfällt**, bevor es das Produkt mit der guten Abgangsgruppe (I) wieder angreifen kann.



#### Sn-Reaktionsanalyse



Will man eine SN-Reaktion korrekt formulieren, geht man nach folgendem Schema vor:

1. Überblick verschaffen: was ist **Lösungsmittel**, **Nukleophil**, **Substrat**, **reaktive** Zentren (Cs, an denen Substituiert werden kann) und welches sind potenzielle **Abgangsgruppe**n?
2. Müssen die Abgangsgruppen womöglich zuerst **noch umgeformt** werden?
3. Protonierung
4. oder Umformung zu guten Abgangsgruppen
5. Handelt es sich um eine **SN1 oder SN2-Reaktion**? Dabei kann man folgende Hinweise zu Rate ziehen:
6. **LM**: protische LM deuten auf SN1, aprotische auf SN2 hin.
7. **Sterische Hinderung**: ist ein Rückseitenangriff am Reaktionszentrum sterisch unmöglich, kann die SN2-Reaktion ausgeschlossen werden. Bei SN1-Reaktionen sind sterische Hindernisse weniger relevant.
8. **Produkt(e)**: gibt es mehrere Produkte in Konkurrenz, handelt es sich um SN1-Reaktionen. Bei SN2 Reaktionen findet immer eine Inversion statt, d.h. das Reaktionszentrum im Edukt ist chiral zum Produkt (*(S)* 🡪 *(R)* oder umgekehrt).
9. Welches ist das **stabilste Zwischenprodukt**? Wenn mehrere Abgangsgruppen vorhanden sind, ermöglichen die Zwischenprodukte oft eine Einschränkung, welche tatsächlich besser ist.
10. SN2: 1° > 2° > 3°
11. SN1: 1° < 2° < 3°
12. **Produkte** ableiten: bei SN1 bleibt die Struktur (resp. Konfiguration) gleich wie beim Edukt, bei SN2-Reaktionen findet eine **Inversion** statt.

#### gabriel-AminSynthese durch n-alkylierung (SN2)

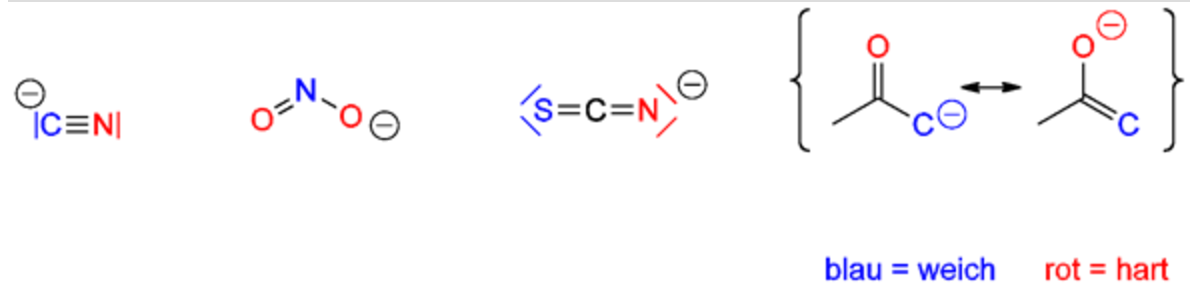
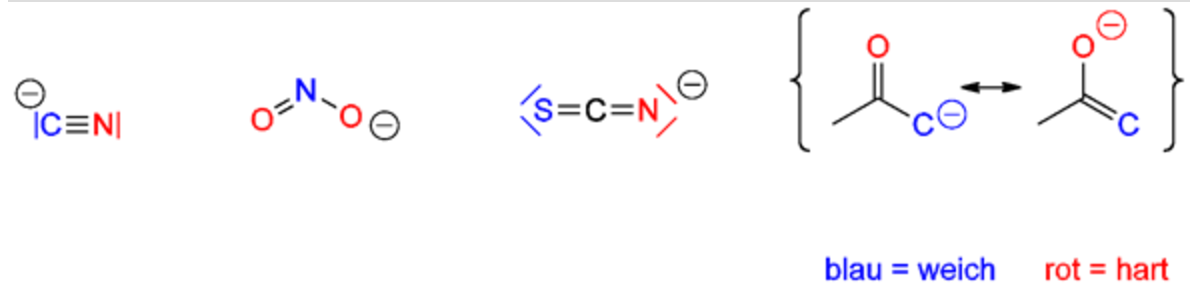
Die **Synthese primärer Amine** über eine SN2-Reaktion.

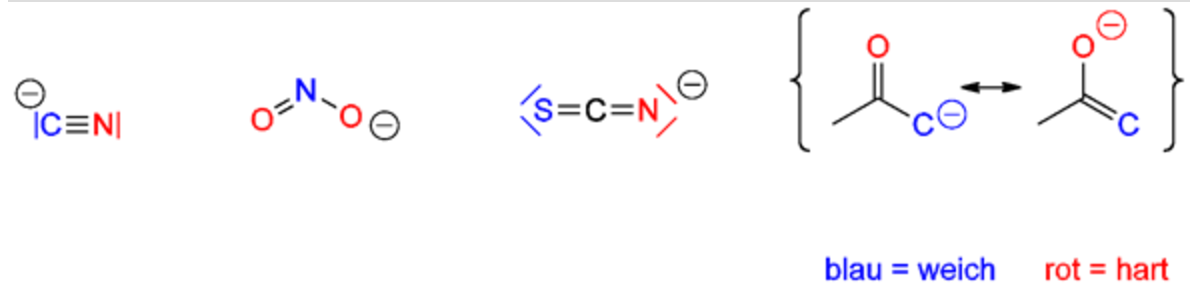
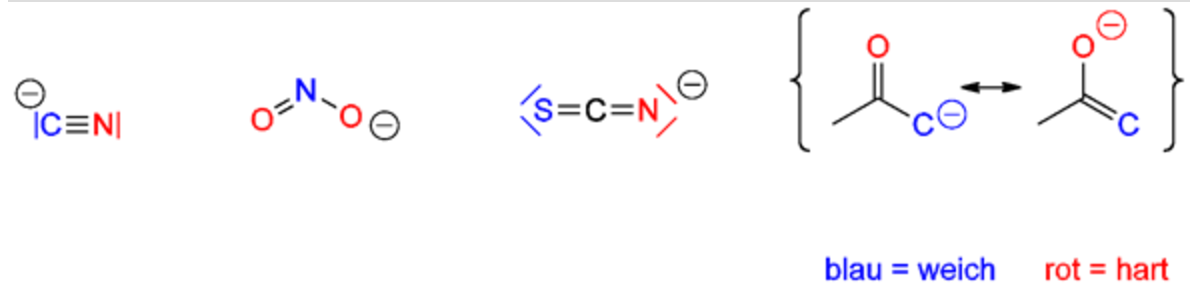
##### 

1. **Phthalimid** wird durch **Kaliumhydrid** deprotoniert und so zu gutem Nu. Die NH-Gruppe reagiert hier als Säure, da die O-Atome in ortho-Position als π-Akzeptoren fungieren.
2. **SN2-Angriff** *🡪 N-Alkylphthalamid*
3. Zugabe von **Hydrazin** (N2H4) in **Ethanol**

*🡪 1°-Amin + Cyclisches Phthalhydrazid*

### ambidente nukleophilie

Ambidente (zweizähnige) Nukleophile besitzen **zwei nukleophile Zentren**, wovon eines weich, das andere hart ist.



**Faustregeln**:

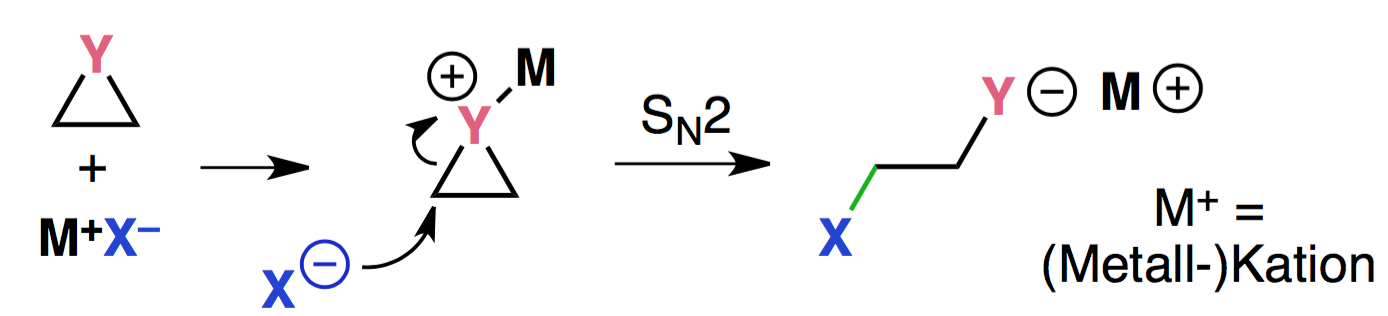
* **SN1**: **härteres**, **elektronegativeres** Zentrum reagiert bevorzugt. Die Reaktion ist ladungsdichtekontrolliert.

***Grund:*** *Reaktion von Nu unabhängig, d.h. das Carbeniumion ist für den Reaktionsausgang entscheidend. Da dieses sehr hart ist, wird es mit dem harten Ende des Nu reagieren.*

* **SN2:** **weicheres, leichter polarisierbare Zentrum** reagiert bevorzugt. Reaktion ist grenzorbitalkontrolliert.
* ***Grund****: Reaktion von Nu abhängig. Da dieses weich sein muss, muss auch das angegriffene Zentrum weich sein.*

### nukleophile öffnung von dreiringen

In **dreicyclischen Verbindungen** kann eine SN-Reaktion stattfinden, auch wenn die Abgangsgruppe sehr schlecht ist. Grund ist, dass durch den „**Abgang“** die Ringspannung (**Baeyerspannung**) abgebaut wird, was den ungünstigen Abgang kompensiert.



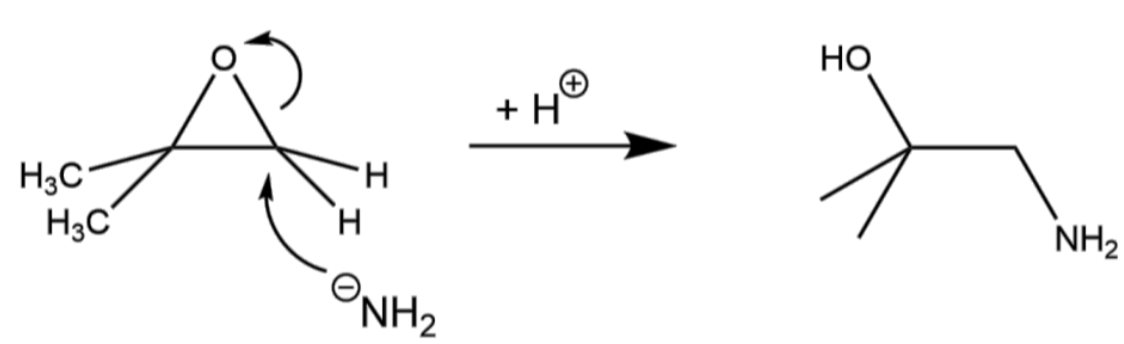
X = Nukleophil

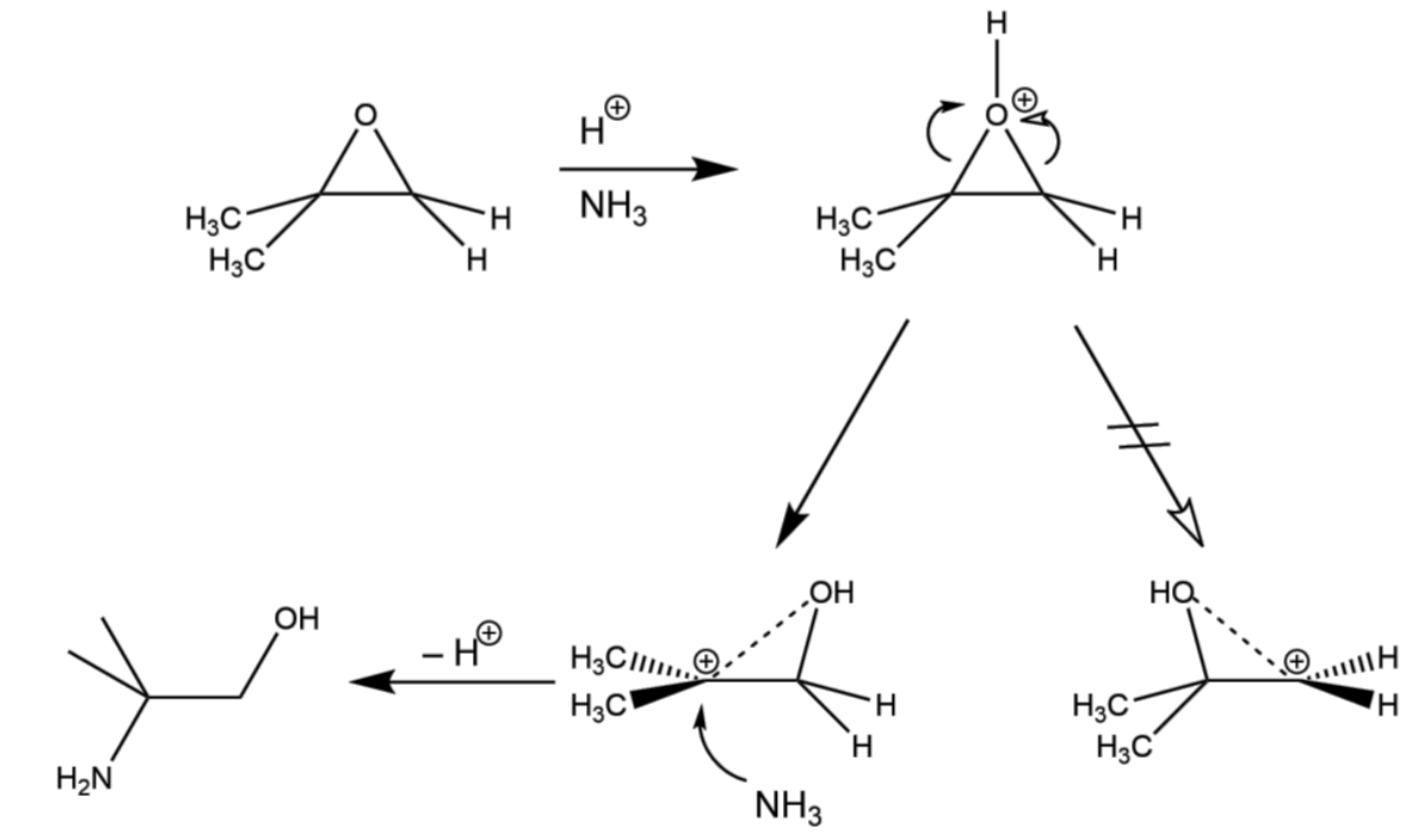
Y = Abgangsgruppe

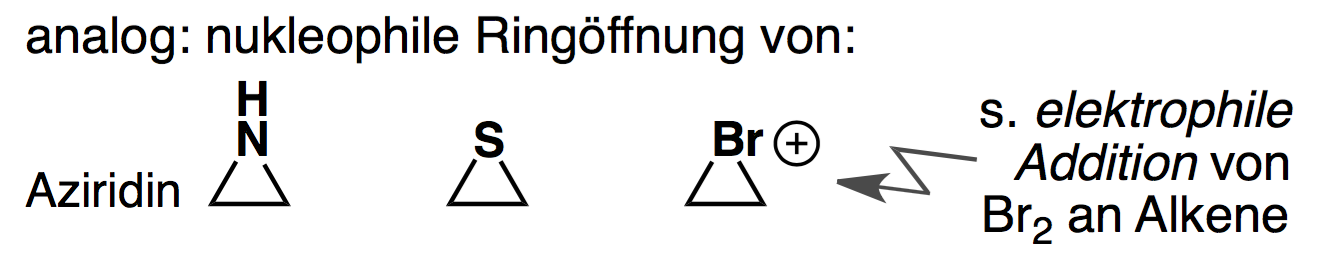
Speziell bei der Ringöffnung ist, dass die Abgangsgruppe zu Beginn doppelt und zum Schluss einfach gebunden ist. Sie verlässt die Verbindung also nicht.

Je nach **Reaktionsbedingungen** findet der Angriff an unterschiedlicher Stelle statt:

1. **Mit gutem Nu**: SN2**-Rückseitenangriff** des Nukleophils von der sterisch besser zugänglichen Seite (d.h. weniger substituiert).



1. **Sauer katalysiert**: Rückseiten-Angriff an weniger substituiertem Zentrum, sodass das entstehende Carbeniumion (+) am höher substituierten Ende zuliegen kommt und so besser stabilisiert wird. 



1. Oberbegriff für **KWs mit Doppelbindung(en)**, ausgenommen Aromaten (Alkene, Cycloalkene) [↑](#footnote-ref-1)
2. ***H****ard and* ***S****oft* ***A****cids and* ***B****ases* [↑](#footnote-ref-2)
3. Ladung im Verh. zum Ionenradius: kleiner Radius bei gleicher Ladung = hohe Ladungsdichte [↑](#footnote-ref-3)
4. α-Stellung: nächste Bindung, β-Stellung: übernächste Bindung [↑](#footnote-ref-4)
5. besagt, dass aufgrund der entstehenden hohen Spannung keine sp2-Zentren an Brückenköpfen in Cyclen kleiner als Cyclooctan entstehen können. [↑](#footnote-ref-5)