

Kapitel 1

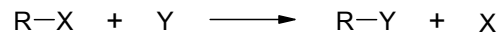
Substitutionsreaktionen am sp^3 -Kohlenstoff

Übersicht

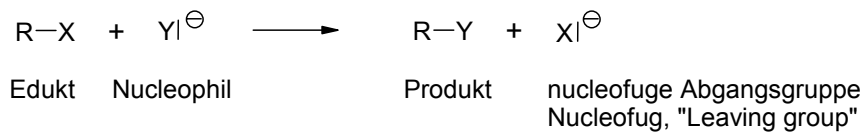
- 1.1 Nucleophile Substitution von Alkoholen zu Halogenalkanen
- 1.2 Substitution von Halogenalkanen und Tosylestern mit Sauerstoffnucleophilen zu Ethern und Estern
- 1.3 Substitution von Halogenalkanen und Tosylestern mit Stickstoffnucleophilen zu Aminen und Ammoniumsalzen
- 1.4 Nucleophile Substitution von Alkylosylaten und Alkylhalogeniden mit Halogenidionen zu Halogenalkanen (Halogen/Halogen-Austausch)
- 1.5 Radikalische Allyl- und Benzylbromierung mit *N*-Bromsuccinimid (*Wohl-Ziegler*-Bromierung)

Übersicht

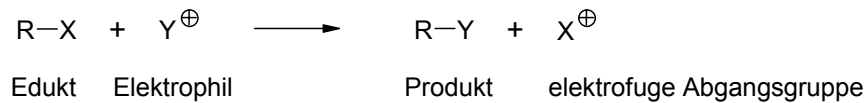
- Unter der Substitution am sp^3 -C-Atom versteht man ganz allgemein den Austausch eines Teilchens X im Alkylderivat R-X durch ein Teilchen Y unter Lösung einer σ -Bindung (R-X) und Knüpfung einer neuen σ -Bindung (R-Y).



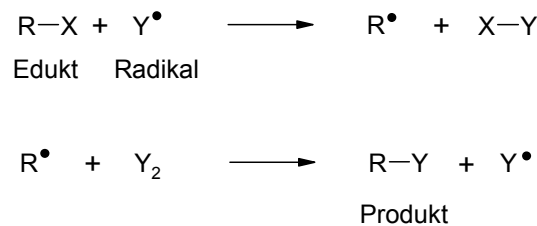
Wenn das angreifende Reagens Y ein freies Elektronenpaar besitzt (YI^\ominus , YI), spricht man von **Nucleophilen** und einer **nucleophilen Substitution S_N** :



Ist das angreifende Reagens ein **Elektrophil** (Y^\oplus), dann liegt eine **elektrophile Substitution S_E** vor:

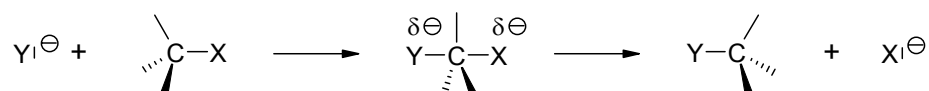


Um eine **radikalische Substitution (S_R)** handelt es sich, wenn das angreifende Teilchen ein **Radikal** (Y^\bullet) ist:



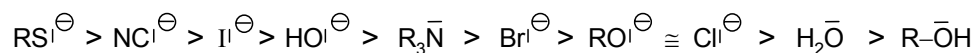
- Der **Mechanismus der nucleophilen Substitution** hängt ab von der Struktur des Substrats, dem Nucleophil, von der Abgangsgruppe, der Polarität des Solvens und vom Konzentrationsverhältnis der Edukte.

Am häufigsten ist die **bimolekulare S_N -Reaktion $\equiv S_N2$** (nucleophile Substitution nach 2. Reaktionsordnung), ein Einstufenprozess mit einem trigonal-bipyramidalen Übergangszustand.



Hierbei erfährt die Konfiguration am sp^3 -Kohlenstoff eine Inversion (**Walden-Inversion**, 1893), die natürlich nur bei optisch aktiven Edukten nachgewiesen werden kann.

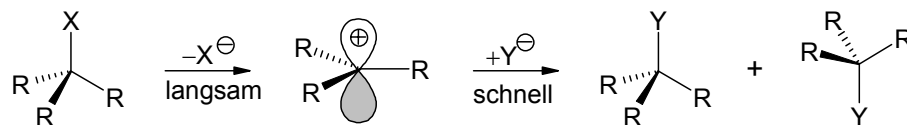
- Die Nucleophilie von YI^\ominus , YI in protischen Solventien folgt häufig der Reihe:



- Die **Qualität der Abgangsgruppen** ist sehr unterschiedlich und hängt von verschiedenen Faktoren ab. Sie fällt in der nachstehenden Tabelle von oben nach unten.

-X in R-X		Abgangsgruppe	
$-N_2^\oplus$	Diazoniumsalze	N_2	
$-OR_2^\oplus$	Oxoniumsalze	OR_2	
-OTs	Alkyltosylate	$\bar{O}Ts^\ominus$	
-I, -Br, -Cl	Alkylhalogenide	Hal^\ominus	
$-OH_2^\oplus$	protonierte Alkohole	OH_2	
$-OHR^\oplus$	protonierte Ether	HOR	
-OH	Alkohole	$\bar{O}H^\ominus$	praktisch keine
$-NH_2$	Amine	$\bar{N}H_2^\ominus$	S_N -Reaktionen möglich!

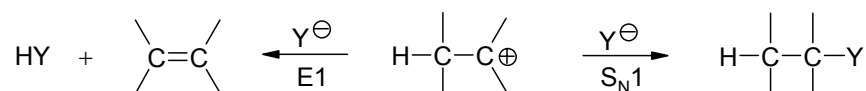
- Tertiäre und zum Teil auch sekundäre Alkylderivate (R_3C-X , R_2CH-X) reagieren nach **$S_N1 \equiv$ monomolekulare S_N -Reaktion** (nucleophile Substitution nach 1. Reaktionsordnung):



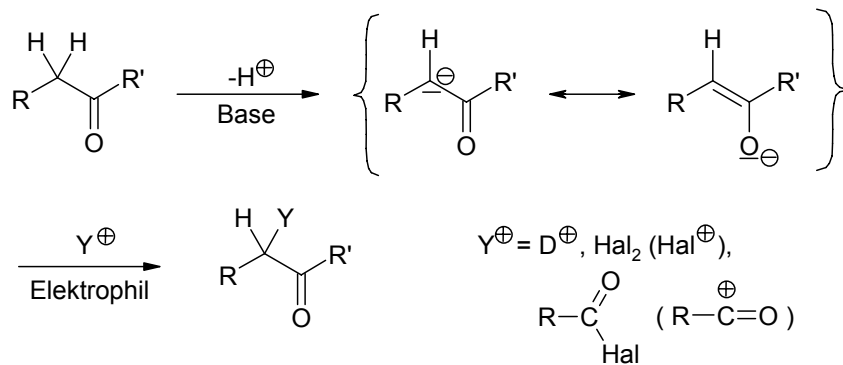
Der geschwindigkeitsbestimmende Reaktionsschritt ist die Ionisation von R_3C-X zu sp^2 -hybridisierten planaren Carbeniumionen, gefolgt von einer Vereinigung mit dem Nucleophil YI^\ominus . Dies erklärt die solvensabhängige Racemisierung optisch aktiver Edukte bei S_N1 -Reaktionen.

Die bevorzugte Reaktion tertiärer Alkylderivate nach S_N1 resultiert aus der wesentlich größeren Stabilität tertiärer Carbeniumionen. Stark polare, solvatisierende Lösungsmittel (HCO_2H , H_2O , $EtOH/H_2O$, $AcOH$, $Aceton/H_2O$) begünstigen naturgemäß den S_N1 -Mechanismus.

- Nucleophile Substitutionen haben mit der **Phasentransfer-Katalyse** eine völlig neue Dimension erhalten.^[1] Durch die Erzeugung von sogenannten „nackten“ Nucleophilen, d.h. Nucleophilen ohne Solvathülle, verlaufen Substitutionsreaktionen schneller und in höheren Ausbeuten. Phasentransfer-katalysierte Reaktionen werden mit „P.T.-Katalyse“ indiziert.
- S_N1 -Substitutionen stehen (ebenso wie die S_N2 -Substitutionen) bei Verbindungen mit β -ständigen CH-Bindungen immer in Konkurrenz zu $E1$ - ($E2$)-Eliminierungen (siehe Kap. 2):

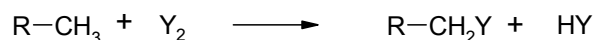


- Da sowohl die nucleofuge Gruppe X in R-X als auch das Nucleophil Y vielfältig variiert werden kann, stellen nucleophile aliphatische Substitutionen den einfachsten Zugang zu vielen Verbindungsklassen dar.
- **Elektrophile Substitutionen (S_E)** liegen z.B. bei den Reaktionen reaktiver Methylenverbindungen (H/D-Austausch, Halogenierung, Acylierung usw.) bzw. bei den durch Deprotonierung gebildeten Enolationen vor:

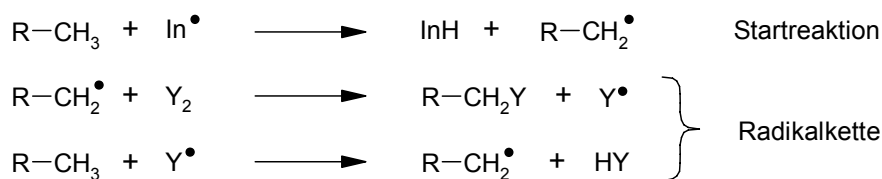


Diese Reaktionen werden in [Kap. 5](#) behandelt.

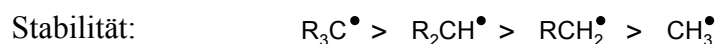
- **Radikalische Substitutionen (S_R)** sind in fast allen Fällen Substitutionen von aliphatischen C-H-, seltener aromatischer C-H-Bindungen (siehe Einführungen [Kap. 1.5](#) und [7.4](#)):



Das Substrat muss hierbei zunächst mit Hilfe von sogenannten **Initiatoren** (In[•], z.B. Ph[•] aus Dibenzoylperoxid oder Licht (hν)) in eine radikalische Zwischenstufe überführt werden, die dann mit dem Reagens Y₂ in einer **Radikalkettenreaktion** zum Substitutionsprodukt abreagiert:



Die Reaktionsgeschwindigkeit ebenso wie die Ausbildung von Radikalketten hängen vom Substrat bzw. von der Stabilität der hieraus entstehenden Radikale ab. Die homolytische C-H-Spaltung zu tertiären Kohlenstoffradikalen verläuft entsprechend ihrer Stabilität leichter als zu sekundären oder primären Radikalen.



Zu den wichtigsten radikalischen Substitutionsreaktionen gehören die **Chlorierung**, die Allylbromierung mit *N*-Bromsuccinimid (**Wohl-Ziegler-Bromierung**),^[2] die **Autoxidation**, die **Enthalogenierung** von Halogenalkanen mit Tri(*n*-butyl)zinnhydrid^[3] und die **Sulfochlorierung**. Viele radikalische Substitutionsreaktionen haben technische Bedeutung.

Literatur

- [1] a) Y. Sasson, R. Neumann, *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Blackie Academic & Professional **1997**; b) E.V. Dehmlow, S.S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3rd Edn., VCH Weinheim **1993**; c) C. Starks et al. *Phase Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York **1994**; d) S. Tavener, J.H. Clark, *Chem. Ind.* **1997**, 22–24.
- [2] a) F.L. Greenwood, M.D. Kellert, F. Sedlak in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 108–109; b) E. Campaigne, B.F. Tullar in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 921–923.
- [3] A.G. Davies, *Organotin Chemistry*, VCH Weinheim **1997**, S. 194–209.

Übersichtsartikel und Monographien zu Kapitel 1

Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, C. Reichardt, 3rd updated and enlarged edition, Wiley-VCH Weinheim **2002**.

Der Lösungsmiteleinfluß auf chemische Reaktionen, C. Reichardt, *Chem. unserer Zeit* **1981**, 15, 139–148.

Empirische Parameter der Lösungsmittelpolarität als "Freie Enthalpie"-Beziehung, C. Reichardt, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 119–131.

Solvent-Free Organic Synthesis, K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025–1074.

Organic reactions in aqueous media – with a focus on carbon-carbon bond formation, C.J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023–2035.

Micellar Solutions as Reaction Media, S. Taşcıoğlu, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11113–11152.

The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, *Org. React.* **1992**, 42, 335–656.

Replacement of Alcoholic Hydroxy Groups by Halogens and Other Nucleophiles via Oxyphosphonium Intermediates, B.R. Castro, *Org. React.* **1983**, 29, 1–162.

Strukturen von Carbokationen, P. Buzek, P.v.R. Schleyer, S. Sieber, *Chem. unserer Zeit* **1992**, 26, 116–128.

Stabile Carbodikationen, G.K.S. Prakash, T.N. Rawdah, G.A. Olah, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 356–367.

Electronegatively substituted carbocations, X. Creary, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1625–1678.

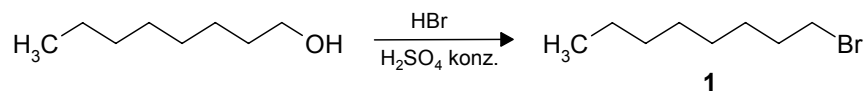
Recent advances in electrophilic fluorination, S.D. Taylor, C.C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12431–12477.

Stereoselektivität intermolekularer Radikalreaktionen, B. Giese, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 993–1016.

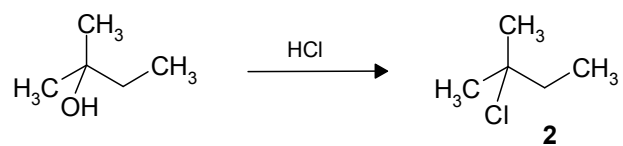
1.1 Nucleophile Substitution von Alkoholen zu Halogenalkanen

Einführung

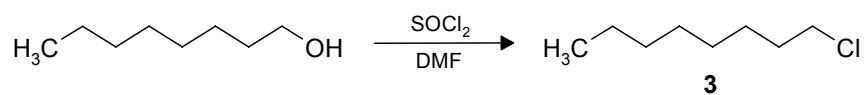
1.1.1 Umsetzung von 1-Octanol mit Bromwasserstoffsäure zu 1-Bromoctan (1)



1.1.2 Umsetzung von 2-Methyl-2-butanol mit konzentrierter Salzsäure zu 2-Chlor-2-methylbutan (2)

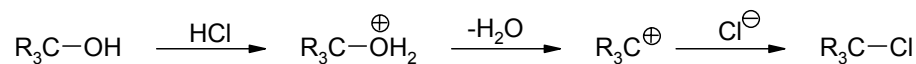


1.1.3 Umsetzung von 1-Octanol mit Thionylchlorid/DMF zu 1-Chloroctan (3)

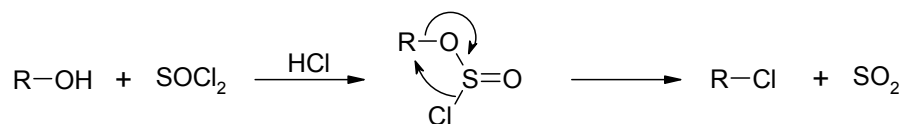


Einführung

- Die Umwandlung von Alkoholen in Halogenalkane (Alkylhalogenide) gelingt mit Halogenwasserstoffsäuren (HCl, HBr, HI) und anorganischen Säurehalogeniden (SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3). Die Umsetzung von primären, sekundären und tertiären Alkoholen mit HHal verläuft nach unterschiedlichen Reaktionsmechanismen.
- Tertiäre Alkohole reagieren zum Beispiel mit konz. Salzsäure schnell und glatt nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus. Die Protonierung des Alkohols ist der Bildung des Carbenium-Ions vorgeschaltet:

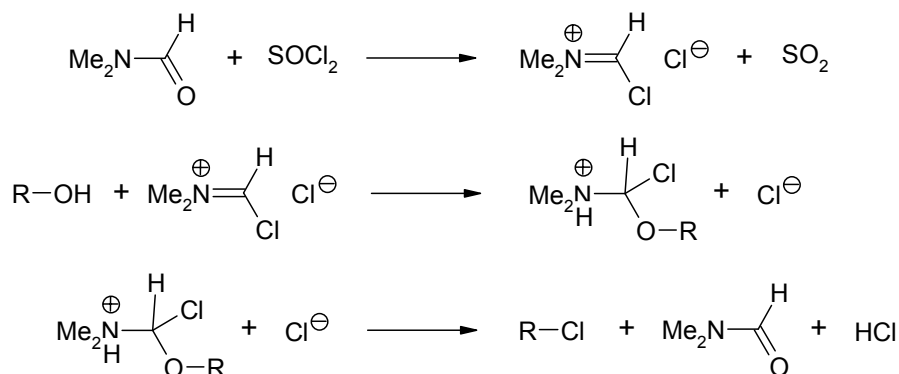


- Primäre und sekundäre Alkohole reagieren mit HCl nur in Gegenwart von Katalysatoren, z.B. ZnCl_2 ($\text{ZnCl}_2/\text{HCl} = \text{Lukas-Reagens}^{[1]}$) oder unter Bedingungen der P.T.-Katalyse.^[2] Die Methode der Wahl ist die Umsetzung der Tosylate primärer und sekundärer Alkohole mit Alkalimetallchloriden und -bromiden (unter Umständen in Gegenwart von [18]-Krone-6^[3]).
- Mit Thionylchlorid verläuft die Reaktion über Alkylchlorosulfite zu Alkylhalogeniden:^[4]



Mit optisch aktiven Alkoholen verläuft die Umsetzung in unpolaren Solventien (z.B. Dioxan) unter Retention der Konfiguration. Die Bildung enger Ionenpaare (intimate ion pairs) beim Zerfall der Chlorosulfite ist nachgewiesen.

- Mit Thionylchlorid/DMF (kat. Mengen) bildet sich das Dimethylformamid-chlorid als reaktives Reagens,^[5] das schneller als Thionylchlorid reagiert und das Arbeiten mit stöchiometrischen Mengen Thionylchlorid erlaubt.



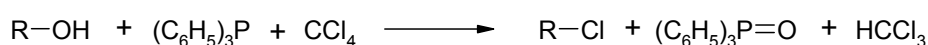
- Die Darstellung von Alkylbromiden aus Alkoholen gelingt glatt mit PBr_3 in siedenden, unpolaren Solventien, z.B. Cyclohexan.^[6] Von der sich abscheidenden phosphorigen Säure kann direkt abdekantiert werden:



- Eine milde Methode zur Darstellung von Alkylchloriden oder -bromiden ist die Umsetzung der Alkohole mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}(\text{Hal})_2$ ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}$):^[7]



- Mit dem System $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}/\text{CCl}_4$ verläuft die Reaktion ebenfalls sehr schonend und säurefrei:^[8]



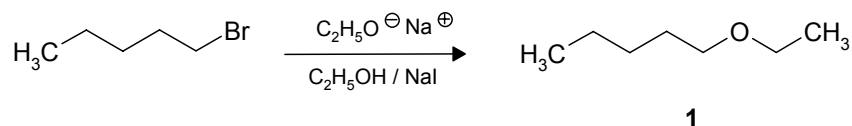
Literatur

- [1] J.E. Copenhaver, A.M. Whaley in *Organic Syntheses Coll. Vol. 1* (Hrsg. H. Gilman, A.H. Blatt), J. Wiley & Sons, New York, **1941**, S. 142–144.
- [2] D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis* **1974**, *1*, 37–38; siehe auch [Kap. 1.4, Lit. \[6\]](#).
- [3] a) T.A. Bianchi, L.A. Cate, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2031–2032; b) B. Stephenson, G. Solladié, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4184–4188; c) H. Lehmkuhl, F. Rabet, K. Hauschild, *Synthesis* **1977**, 184–186.
- [4] a) E.S. Lewis, C.E. Boozer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 308–311.
- [5] a) H. Fritz, R. Oehl, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *749*, 159–167; b) G. Jugie, J.A.S. Smith, G.J. Martin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1975**, 925–927.
- [6] H.R. Hudson, *Synthesis* **1969**, 112–199.
- [7] a) J.P. Schaefer, D.S. Weinberg, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2635–2639; b) L. Horner, H. Oediger, H. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *626*, 26–34; c) R.G. Weiss, E.I. Snyder, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 403–406.
- [8] a) R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874; b) J.B. Lee, T.J. Nolan, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 1331–1334; c) J.D. Slagle, T.T.S. Huang, B. Franzus, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3526–3530; d) A. Wagner, M.-P. Heitz, C. Mioskowsky, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 557–558; e) P.J. Garegg, R. Johansson, B. Samuelsson, *Synthesis*, **1984**, 168–170.

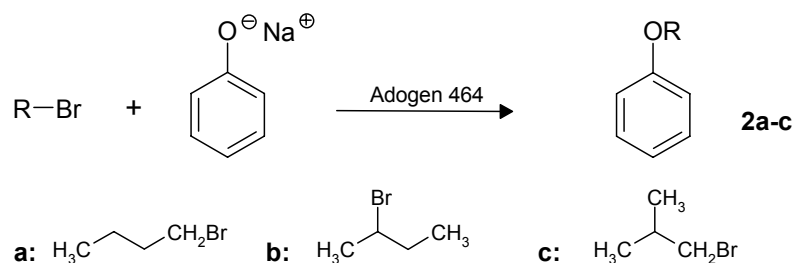
1.2 Substitution von Halogenalkanen und Tosylestern mit Sauerstoffnucleophilen zu Ethern und Estern

Einführung

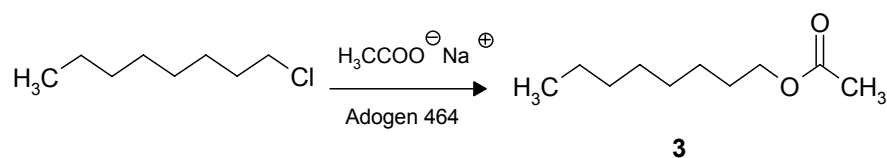
1.2.1 Williamson'sche Ethersynthese: Ethyl-*n*-pentylether (**1**) aus Natriumethanolat und 1-Brompentan



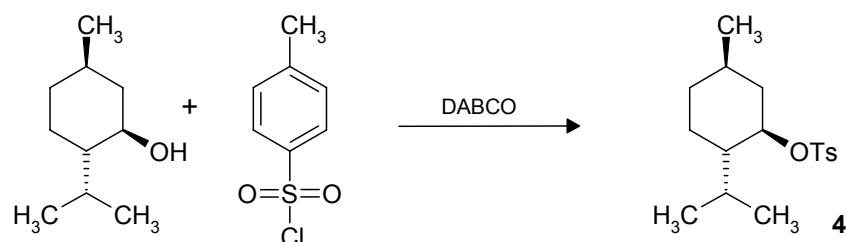
1.2.2 Williamson'sche Ethersynthese: Isomere Butyl-phenylether (**2a-c**) aus Natriumphenolat und den isomeren Brombutanen

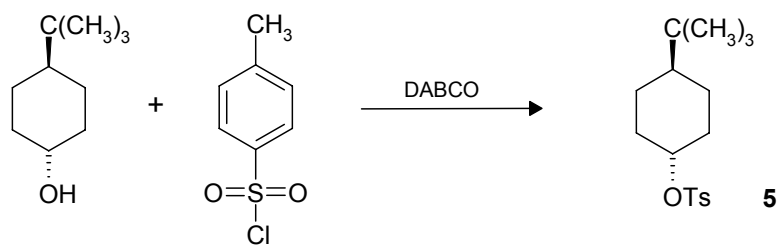


1.2.3 Essigsäure-1-octylester (**3**) durch nucleophile Substitution von 1-Chloroctan mit Natriumacetat unter Phasentransfer-Katalyse



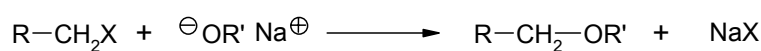
1.2.4 Veresterung von (-)-Menthol mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid) zu (-)-Menthyltosylat (**4**)



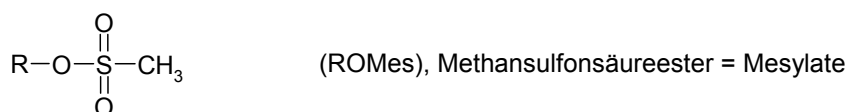
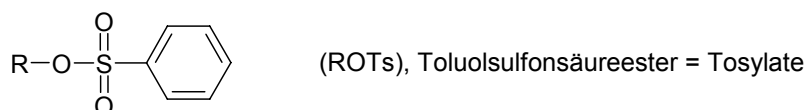
1.2.5 Veresterung von *trans*-4-*tert*-Butylcyclohexanol mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid) zu *trans*-4-*tert*-Butylcyclohexyltoslat (**5**)

Einführung

- Die **Ether-Synthese nach Williamson**^[1] ist nach wie vor die beste allgemeine Methode zur Synthese symmetrischer wie unsymmetrischer Ether:^[2]

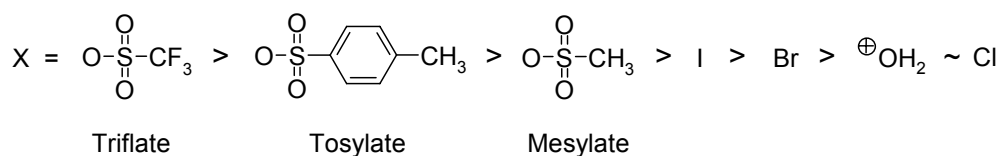


- Die **Phasentransfer-Katalyse** führt meist in sehr guten Ausbeuten unter milden Bedingungen sowohl zu Alkyl- wie Phenolethern.^[3]
- Weitere Alkylierungsmittel für die Ethersynthese sind Dialkylsulfate ((RO)₂SO₂) und Aryl- bzw. Methansulfonsäureester:



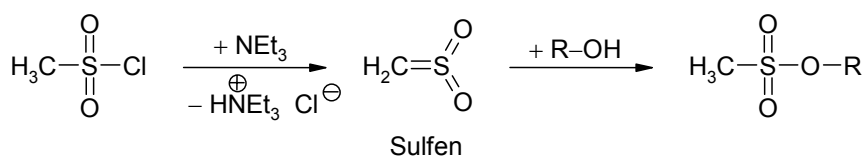
Dimethylcarbonat (H₃CO)₂C=O ist als Alkylierungsmittel ebenfalls geeignet.

- Als S_N2-Reaktion wird die Geschwindigkeit der Ethersynthese durch die Qualität der Abgangsgruppe im Alkylierungsmittel beeinflusst:

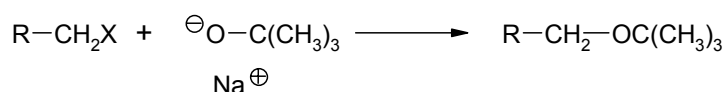


Die Darstellung der am häufigsten eingesetzten Tosylate gelingt durch Umsetzung primärer und sekundärer Alkohole mit Tosylchlorid in Pyridin oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO).^[6] Tertiäre Alkohole bilden keine Tosylate.

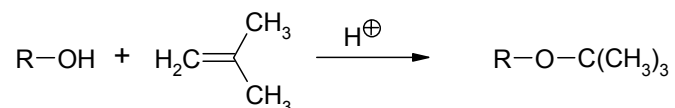
Mesylate lassen sich unter besonders milden Bedingungen (bis -70 °C) darstellen, da sich aus Mesylchlorid / Triethylamin intermediär ein reaktives Sulfen bildet:^[7]



- Bei sekundären Alkylhalogeniden konkurriert die E2-Eliminierung mit der S_N2 -Substitution, tertiäre Alkylhalogenide unterliegen ausschließlich der Eliminierung zu Alkenen. *tert*-Butylether werden durch eine Umkehrung der Reaktanten erhalten.^[8]



- Die säurekatalysierte Addition von Alkoholen an Isobuten liefert ebenfalls *tert*-Butylether.^[9]



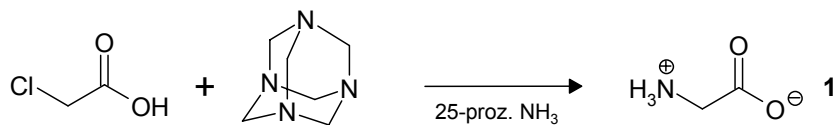
Literatur

- [1] E. Staude, F. Patat in *The Chemistry of the Ether Linkage*, Hrsg. S. Patai, J. Wiley & Sons, New York **1967**, S. 446–450, S. 460–468.
- [2] a) Methylether von Zuckern: E.S. West, R.F. Holden in *Organic Syntheses Coll. Vol. 3* (Hrsg. E.C. Horning), J. Wiley & Sons, New York, **1955**, S. 800–803; b) Phenolether: G.N. Vyas, N.M. Shah in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 836–838.
- [3] a) E.V. Dehmlow, S.S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3. Aufl., VCH Weinheim, **1993**; b) W.P. Weber, G.W. Gokel, *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, New York **1977**; c) C.M. Stark, C. Liotta, *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, New York, **1978**; d) W.E. Keller, *Phase-Transfer-Reactions*, Fluka Compendium Vol. 3, G. Thieme, Stuttgart **1992**; e) A. Merz, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 868–869; f) H.H. Freedman, R.A. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3251–3254; g) J. Barry, G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, P. Pigeon, J. Sansoulet, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2945–2950 (*n*-Octylhalogenide, ROH, festes KOH in Gegenwart von Aliquat 336); h) A. McKillop, J.-C. Fiaud, R.P. Hug, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1379–1382; i) J. Dockx, *Synthesis* **1973**, 441–456; j) E.V. Dehmlow, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 187–196.
- [4] E.J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 809–812.
- [5] M. Lissel, S. Schmidt, B. Neumann, *Synthesis* **1986**, 382–383.
- [6] J. Hartung, S. Hünig, R. Kneuer, M. Schwarz, H. Wenner, *Synthesis* **1997**, 1433–1438.
- [7] J.F. King, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 10–17.
- [8] B. Sjöberg, K. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 275–278.
- [9] R.K. Crossland, W.E. Wells, V.J. Shiner Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4217–4219.

1.3 Substitution von Halogenalkanen und Tosylestern mit Stickstoffnucleophilen zu Aminen und Ammoniumsalzen

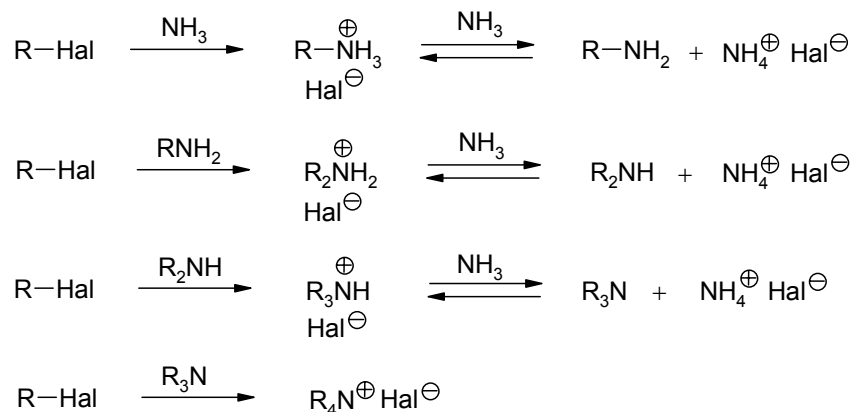
Einführung

1.3.1 Substitution von Chloressigsäure zu 2-Aminoessigsäure (Glycin) (**1**) über das Hexamethylentetrammoniumsalz

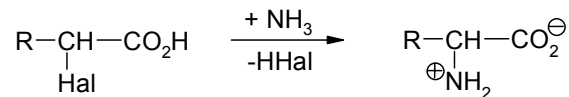


Einführung

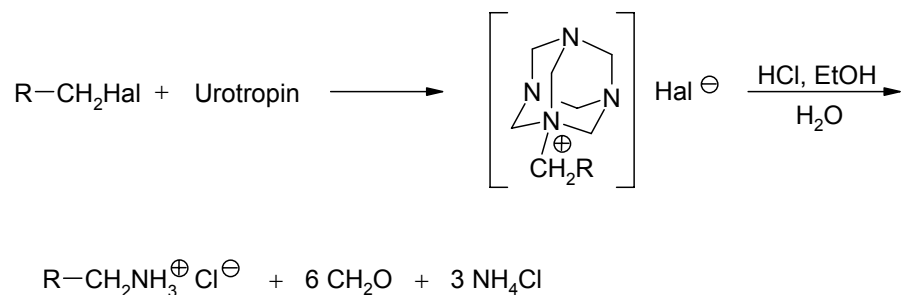
- Die Umsetzung von Halogenalkanen mit Ammoniak oder Aminen (Alkylierung von Aminen) ist präparativ nur für die erschöpfende Alkylierung zu quartären Ammoniumsalzen brauchbar, da primäre, sekundäre und tertiäre Amine im Protonierungsgleichgewicht miteinander stehen, das erst bei den quartären Ammoniumsalzen ausgeschaltet wird:



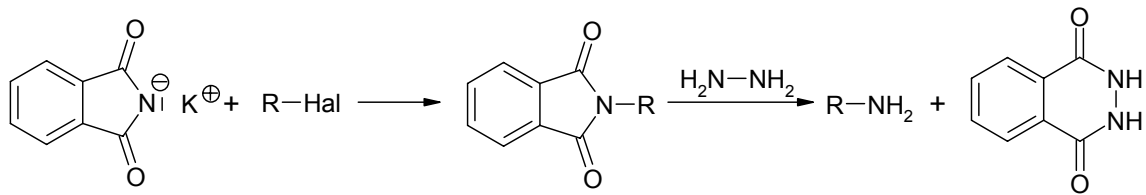
- Die spezifische Umwandlung tertiärer Amine in quartäre Ammoniumsalze wird als **Menshutkin-Reaktion** bezeichnet.
- Die Umwandlung von α -Halogen-carbonsäuren zu α -Aminosäuren ist präparativ brauchbar, da die Weiteralkylierung durch die **Betainbildung** unterbunden wird:



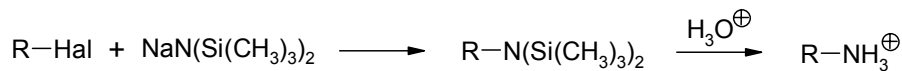
- Allgemeine Methoden für die Synthese primärer Amine sind:
 - Umsetzung von Alkylhalogeniden mit **Hexamethylentetramin** (Urotropin, ein cyclisches Aminal), die sog. **Delépine-Reaktion**.^[1] Intermediär bildet sich zunächst das Hexamethylentetrammoniumsalz, das anschließend hydrolysiert wird:



- Umsetzung von **Phthalimid-Kalium** mit Alkylhalogeniden (**Gabriel-Synthese**). Spaltung des Imids mit konz. Salzsäure, besser mit Hydrazin:^[2]



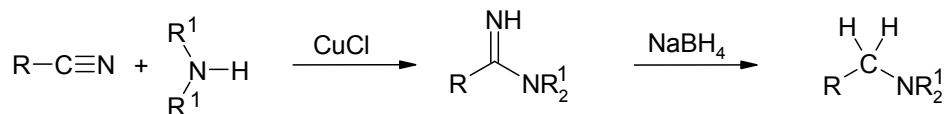
- Die Umsetzung von Alkylhalogeniden mit **Alkalimetallsilazanen** und anschließende Hydrolyse liefert primäre Amine in sehr guten Ausbeuten.^[3]



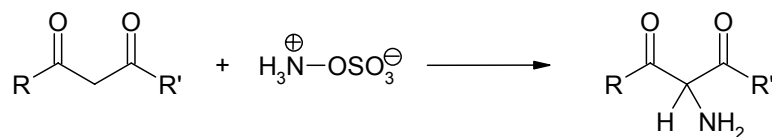
- **Reduktionen** von Nitrilen und von Carbonsäureamiden zu primären Aminen sind vielseitige, z.T. auch technische Verfahren:



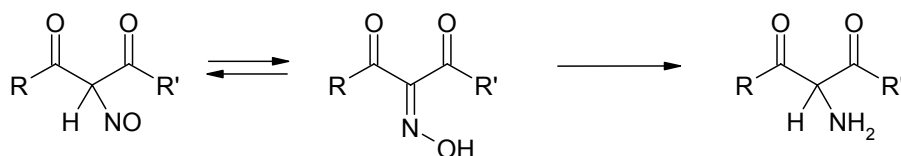
Die Addition sekundärer Amine an Nitrile liefert Amidine, die sich zu den tertiären Aminen reduzieren lassen:^[4]



- Die Alkylierung von Aminen mit Alkylsulfonaten (z.B. Tosylaten) liefert wie bei der Verwendung von Alkylhalogeniden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen Alkylamine oder quartäre Ammoniumsalze.^[5]
- Die Umsetzung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Hydroxyl-O-sulfonsäure liefert die 2-Aminoverbindungen.^[6]



- Die aus 1,3-Dicarbonylverbindungen leicht zugänglichen Nitrosoderivate können zu den Aminoverbindungen reduziert werden.^[7]

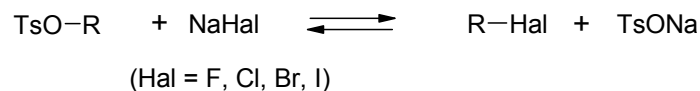


Literatur

- [1] a) N. Blažzević, D. Kolbah, B. Belin, V. Šunjić, F. Kajfež, *Synthesis* **1979**, 161–176, b) S.J. Angyal, *Org. Reactions* **1954**, 8, 197–217.
- [2] a) M.S. Gibson, R.W. Bradshaw, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 986–996; b) J.C. Sheehan, W.A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2786–2788; c) D. Landini, F. Rolla, *Synthesis*, **1976**, 389–391.
- [3] H.J. Bestmann, G. Wölfel, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1250–1254.
- [4] G. Rousselet, P. Capdevielle, M. Maumy in *Organic Syntheses, Coll. Vol. 10* (Hrsg. J.P. Freeman), J. Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2004**, S. 327–331.
- [5] E. Juaristi, D. Madrigal, *Tetrahedron* **1989**, 45, 629–636.
- [6] E. Schmitz, K. Jähnisch, *Z. Chem.* **1971**, 11, 458–459.
- [7] a) H. Fischer in *Organic Syntheses, Coll. Vol. 2* (Hrsg. E.C. Horning), J. Wiley & Sons, New York, **1955**, S. 513–516; b) E. Baltazzi, L.I. Krimen, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 511–556.

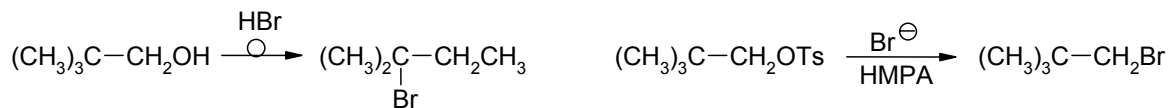
Einführung

- Entsprechend der exzellenten Abgangsgruppen-Qualität von Sulfonsäure-Resten ($F_3CSO_3^- > ArSO_3^- > MeSO_3^-$) können z.B. Tosylate unkatalysiert mit Alkalimetallhalogeniden direkt zu Alkylhalogeniden umgesetzt werden.^[1]

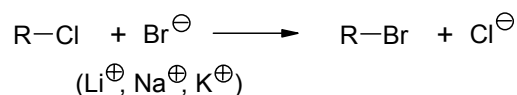


Als Konkurrenzreaktionen können insbesondere bei sekundären Tosylaten auch β -Eliminierungen auftreten.

- Während Neopentylalkohol mit HBr umlagert, kann das Tosylat mit Cl^- , Br^- in HMPA (Hexamethylphosphorsäuretriamid, *cancerogen!*) ohne Umlagerung in die Halogenide überführt werden.^[2]



- Halogen/Halogen-Austauschreaktionen, z.B.:

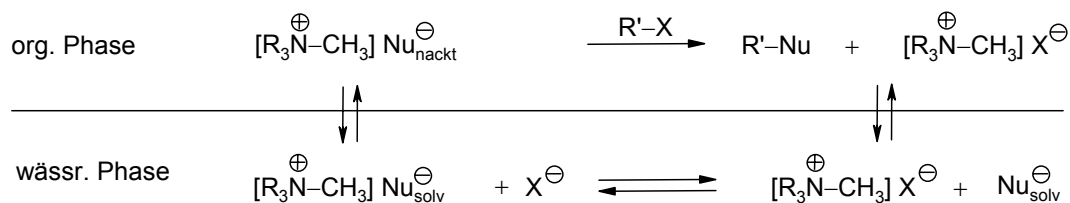


sind Gleichgewichtsreaktionen. In der **Finkelstein-Reaktion** (Umwandlung von Chloriden und Bromiden in Iodide in Aceton) wird das Gleichgewicht zum Iodid verschoben, da NaI in Aceton löslich ist während NaCl und NaBr schwer löslich sind.

- Alkylfluoride sind aus den übrigen Halogeniden durch Umsetzung mit HF, AgF, KF oder KF/SbF₃ zugänglich. Diese Reaktionen verlaufen wegen der schlechten Abgangsgruppen-Qualität (Nucleofugie) von F⁻ meist quantitativ.^[3]
- Der Halogen/Halogen-Austausch in Alkylhalogeniden ist eine besondere Domäne der **Phasentransfer-Katalyse**. Das Gleichgewicht der Umwandlung Alkylchlorid \rightarrow Alkylbromid ohne zusätzliches Solvens in Gegenwart von Adogen 464 (5 Mol%) ist abhängig vom Alkalimetallion und einer definierten, geringen Menge Wasser. Nach dieser Methode ist auch die Umwandlung von RBr in RCl möglich.^[4] Die Umwandlung von Chloriden und Tosylaten in Fluoride gelingt ebenfalls durch P.T.-Katalyse.^[5,6]

Bei der Phasentransfer-Katalyse arbeitet man in einem nicht miteinander mischbaren Zwei-Phasensystem (org. Phase / Wasser). Die P.T.-Katalysatoren sind meist quartäre Ammoniumsalze mit hydrophoben, langkettigen Alkylresten (z.B. $(C_8H_{17})_3N-CH_3^+ Cl^-$, Adogen 464). Die Nucleophile (Nu^- : Hal^- , CN^- , OH^- , OR^-) bzw. Basen (OH^- , OR^-)

werden als Gegenionen im Ammoniumsalz in die organische Phase überführt. Hierbei verliert das Nucleophil seine Solvathülle, es bildet sich ein "nacktes" Nucleophil (bzw. eine entsprechende Base), dessen Nucleophilie verglichen mit den solvatisierten Teilchen wesentlich erhöht ist:



- Der Darstellung von Nitrilen durch nucleophile Substitution von Halogenalkanen mit Cyanidionen kommt auch technische außerordentliche Bedeutung zu. Wegen der hohen Nucleophilie des Cyanid-Ions ($SH^- > CN^- > I^- > OH^- > N_3^- > Br^-$)^[7] verläuft dieser Austausch glatt. Experimentell wurde diese Nitrilsynthese nach folgenden Methoden durchgeführt (in chronologischer Reihenfolge):
 - Heterogene Umsetzung $RHal + KCN$ (älteste Methode).
 - Umsetzung in dipolar aprotischen Solventien, welche die Kaliumkationen im KCN solvatisieren (z.B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäureamid).
 - Phasentransfer-Katalyse (flüssig/flüssig mit quartären Ammoniumsalzen/KCN oder fest/flüssig mit [18]-Krone-6/KCN).^[8]

Literatur

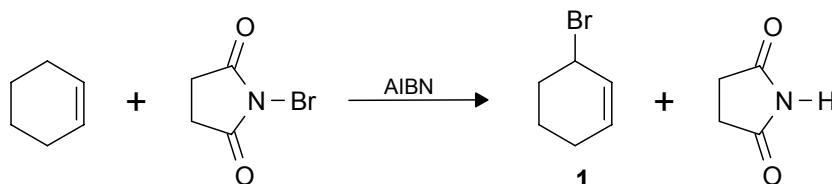
- [1] R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd. Ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, S. 697–700.
- [2] a) B. Stephenson, G. Solladié, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4184–4188; b) G. Stork, P.A. Grieco, M. Gregson, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1393–1395.
- [3] a) J. Mann, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 381–436; b) S. Rozen, R. Filler, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1111–1153.
- [4] a) A. Loupy, C. Pardo, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1275–1281; b) Y. Sasson, M. Weiss, A. Loupy, G. Bram, C. Pardo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1250–1252.
- [5] D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis*, **1974**, *6*, 428–430.
- [6] a) E.V. Dehmlow, S.S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3. Aufl., VCH Weinheim, **1993**; b) W.P. Weber, G.W. Gokel, *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, New York **1977**; c) C.M. Stark, C. Liotta, *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, New York, **1978**; d) W.E. Keller, *Phase-Transfer-Reactions*, Fluka Compendium Vol. 3, G. Thieme, Stuttgart **1992**; e) A. Merz, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 868–869.
- [7] a) J.O. Edwards, R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 16–24; b) P.R. Wells, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 171–219.

- [8] a) C.M. Starks, R.M. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3613–3617; b) F.L. Cook, C.W. Bowers, C.L. Liotta, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3416–3418; c) J.H. Zubrick, B.I. Dunbar, H.D. Durst, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 71–74.

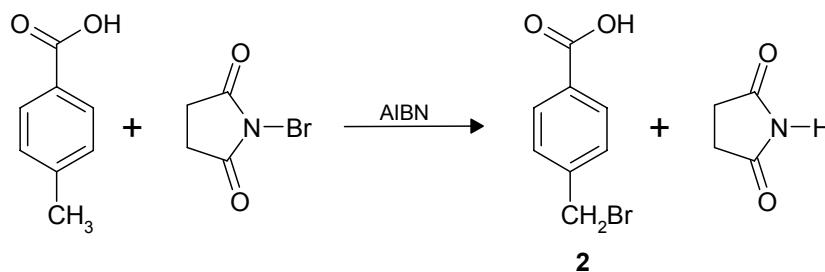
1.5 Radikalische Allyl- und Benzylbromierung mit *N*-Bromsuccinimid (*Wohl-Ziegler*-Bromierung)

Einführung

1.5.1 Allylsubstitution von Cyclohexen zu 3-Bromcyclohexen (**1**) mit *N*-Bromsuccinimid

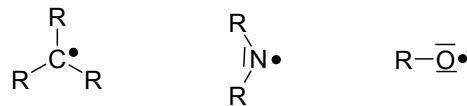


1.5.2 Benzylsubstitution von 4-Methylbenzoesäure zu 4-(Brommethyl)-benzoesäure (**2**) mit *N*-Bromsuccinimid



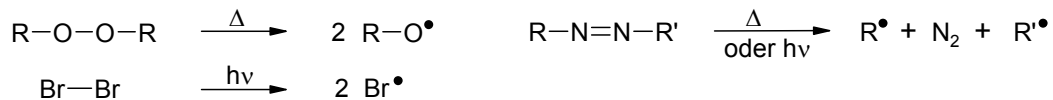
Einführung

- Radikale sind Spezies mit ungepaarten Elektronen. Kohlenstoff-, Stickstoff- oder Sauerstoffradikale spielen eine besondere Rolle.

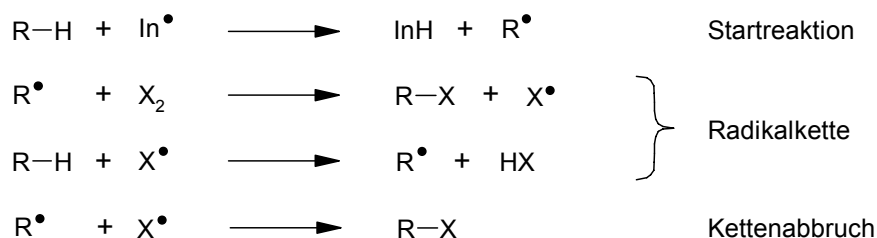


In Substanz isolierbar bzw. in Lösung stabil sind nur mesomeriestabilisierte Radikale, z.B. **Wursters Blau** (Radikalkation), **Semichinone** (Radikalanionen) bzw. **Triphenylmethyl-Radikal** (Neutralradikal).

- Einfache Radikale, z.B. $\cdot\text{CH}_3$, $\cdot\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Br}\cdot$, $\text{Cl}\cdot$ sind hochreaktive Zwischenstufen, denen in der organischen Synthese erhebliche Bedeutung zukommt.
- Die Erzeugung reaktiver Radikale gelingt durch thermisch oder photochemisch ausgelöste homolytische Spaltung schwacher kovalenter Bindungen (B.E. 80–200 kJ/mol):



- Während in technischen Prozessen Radikalreaktionen insbesondere in der Gasphase bei höheren Temperaturen häufig sind (Petrochemie, Chlorierung, Sulfochlorierung), besitzen radikalische Substitutionsreaktionen im Labor nicht die Bedeutung der nucleophilen Substitution am sp³-Kohlenstoff oder der elektrophilen Substitution aromatischer Kohlenwasserstoffe (Kap. 7).
- Präparativ wichtig sind insbesondere **Radikalkettenreaktionen**. Hier werden im ersten Schritt, der Startreaktion, durch einen Initiator (Peroxide, Azoverbindungen, Licht, siehe oben) Radikale (In \cdot) gebildet, die eine Kettenreaktion auslösen:

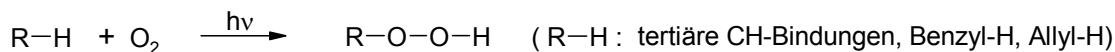


R-H : Alkane mit tertiären CH-Bindungen, Benzyl-H, Allyl-H

X₂ = Cl₂, Br₂, O₂ (Autoxidation)

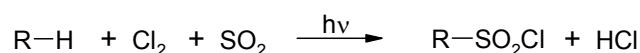
- Technisch interessante Radikalreaktionen sind:

- **Autoxidation** (Bildung von Hydroperoxiden):^[1]



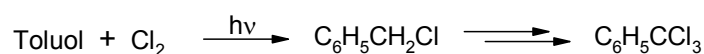
Die **Phenol-Synthese von Hock** basiert auf der Autoxidation von Cumol.

- **Sulfochlorierung:**



- Wichtige radikalische Substitutionsreaktionen im Labor sind:

- **Chlorierung:**

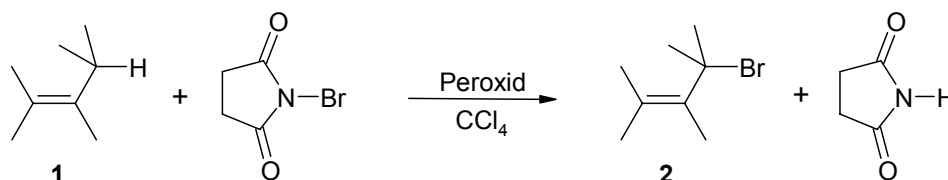


Neben Chlor können als Chlorierungsmittel eingesetzt werden: SO_2Cl_2 ,^[2] *tert*- BuOCl ,^[3] $\text{R}_2\text{N-Cl/H}_2\text{SO}_4$.^[4]

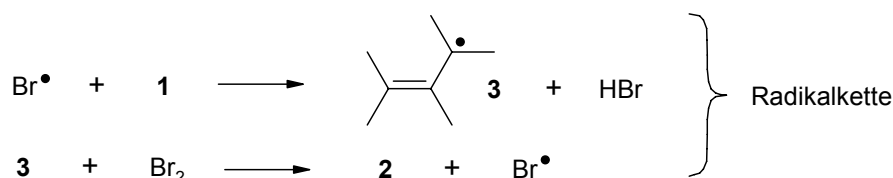
- Radikalische aromatische **Arylierung**:^[5]



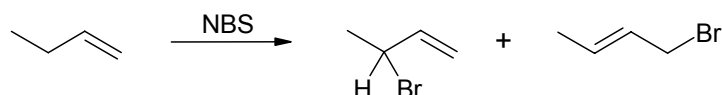
- **Bromierung:** Die radikalische Bromierung von Alkanen und Alkylaromaten spielt nur eine untergeordnete Rolle. Wichtig ist die sogenannte Allylbromierung nach **Wohl-Ziegler** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS)^[6] (von Wohl wurde ursprünglich *N*-Bromacetamid eingesetzt).



In Gegensatz zu früheren Vorstellungen über den Mechanismus bewirkt eine sehr kleine **steady-state-Konzentration** von elementarem Brom die Allylbromierung (die Addition von $\text{Br}\cdot$ an die CC-Doppelbindung ist reversibel):



Die NBS-Bromierung erfolgt spezifisch in Allylposition, wenn das intermediäre Allylradikal unsymmetrisch ist, kann es zu Allylumlagerungen kommen:



Da NBS spezifisch schwerer, Succinimid spezifisch leichter ist als CCl_4 , kann der Reaktionsverlauf visuell verfolgt werden.

Literatur

- [1] a) J. Betts, *Q. Rev., Chem. Soc.* **1971**, 25, 265–288; b) K.U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 1–9; c) F.R. Mayo, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 193–201.
- [2] I. Tabushi, H. Kitaguchi in *Synthetic Reagents*, Vol. 4, J. Wiley, New York, **1981**, S. 336–396.
- [3] C. Walling, M.J. Mintz, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1515–1519.
- [4] F. Minisci, *Synthesis* **1973**, 1–24.
- [5] Gomberg-Bachmann-Arylierung, wenn Ar^\bullet aus $ArN_2^+X^-$ gebildet wird: R. Bolton, G.H. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **1986**, 15, 261–287.
- [6] a) P.S. Skell, J.C. Day, M.J. Lindstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5616–5617; b) J.H. Incremona, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 627–634; c) R.E. Pearson, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 354, 3142–3146; d) G.A. Russel, C. De Boer, K.M. Desmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 365–366; e) H.J. Dauben Jr., L.L. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4863–4873; f) J. Adam, P.A. Gosselain, P. Goldfinger, *Nature* **1953**, 171, 704–705; g) N. Alam, C. Amatore, C. Combellas, J. Pinson, J.M. Saveat, A. Thiebault, J.N. Verpeaux, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1496–1504; Siehe auch: h) F.L. Greenwood, M.D. Kellert, J. Sedlak in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 108–110; i) E. Campaigne, B.F. Tullar in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 921–923; j) L. Horner, E.H. Winkelmann, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 349–365 (daselbst Vorschrift zur Darstellung von NBS).