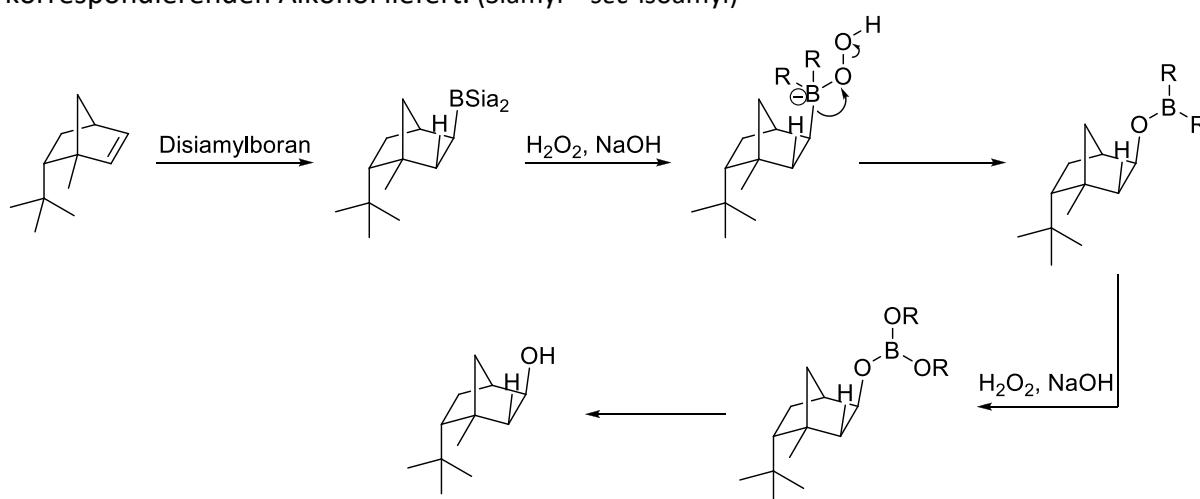


Lösung zur Übung Nr. 11

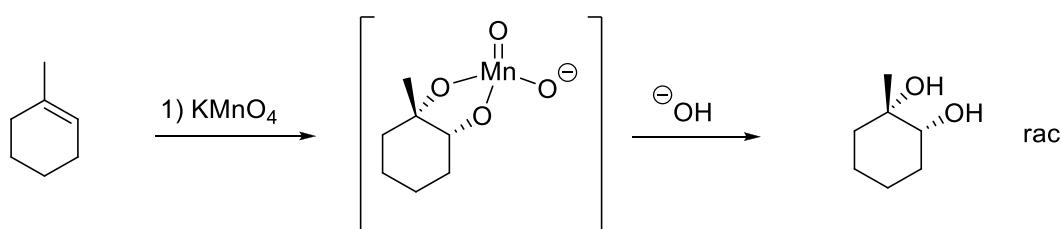
11.1. Regioselektivität einer Hydroborierung

Bei dem gezeigten Norbornen-Derivat schirmt die tert-Butylgruppe die untere, konkave Seite ab. Da beide Alkylsubstituenten auf der gleichen Seite stehen, ist die gezeigte Regioselektivität für die Addition aus sterischen Gründen bevorzugt. Bei der oxidativen Aufarbeitung erfolgt zuerst ein Angriff des Hydroperoxid-Anions an das Bor. Durch einen Alkyl-Shift wird der entsprechende Borsäureester erhalten, welcher in der darauffolgenden Hydrolyse den korrespondierenden Alkohol liefert. (Siamyl = sec-isoamyl)

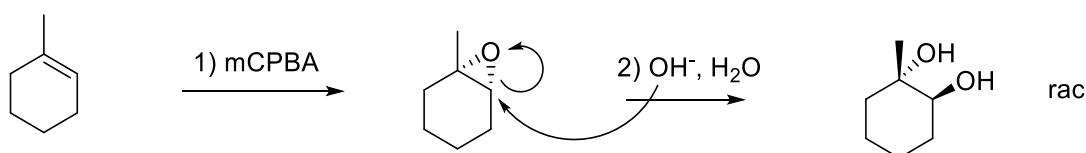


11.2. Stereo- und Regioselektivität bei elektrophilen Additionen

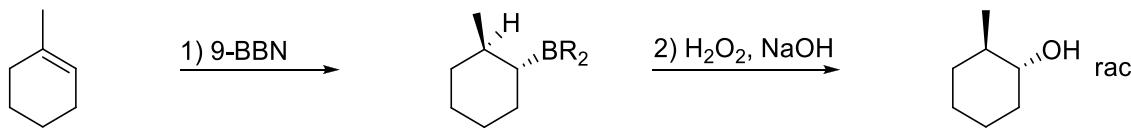
Die Addition des Permanganats liefert den Manganat-Ester. Da hierbei beide Sauerstoffatome an der gleichen Seite der Doppelbindung angreifen wird nach wässriger Aufarbeitung ausschliesslich das *cis*-Diol gebildet. Das Gleiche gilt, wenn statt KMnO_4 für die Reaktion OsO_4 eingesetzt wird.



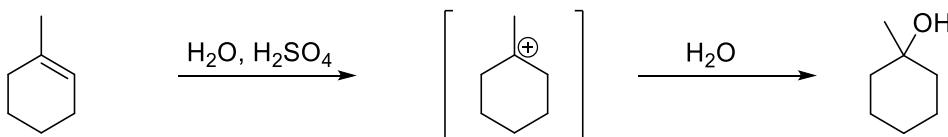
Die *meta*-Chlorperbenzoësäure (mCPBA) liefert das gezeigte Epoxid. Dieses wird unter basischen Bedingungen an der niedriger substituierten Seite geöffnet, wodurch das gezeigte *trans*-Diol entsteht. Eine Öffnung des Epoxids unter sauren Bedingungen liefert ebenfalls das *trans*-Produkt.



Bei der Hydroborierung wird aus sterischen und elektronischen Gründen die Bor-Kohlenstoffbindung selektiv an dem niedriger substituierten Kohlenstoff der Doppelbindung gebildet. Die oxidative Aufarbeitung liefert dann den Alkohol in einer anti-Markownikow Version.

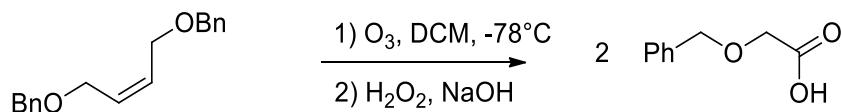


Bei der elektrophilen Addition von Wasser wird durch Protonierung der Doppelbindung zuerst das stabilere Kation gebildet, in diesem Fall das tertiäre Kation. Dieses wird anschliessend nucleophil von einem Wasser-Molekül angegriffen. Dadurch wird das Markownikow-Produkt erhalten.

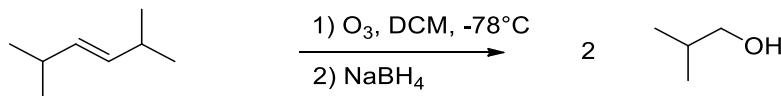


11.3. Aufarbeitungs-Varianten

Unter Verwendung von Ozon wird zuerst die Doppelbindung gespalten. Das hierbei erzeugte Sekundärozonid liefert nach oxidativer Aufarbeitung (CrO₃ oder H₂O₂, NaOH) die gezeigte Carbonsäure.

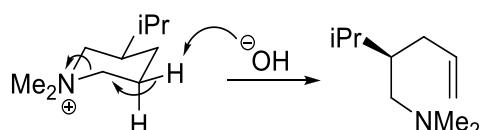


Unter Verwendung von Ozon wird wiederum zuerst die Doppelbindung gespalten. Das dadurch erzeugte Sekundärozonid wird danach unter reduktiven Bedingungen (NaBH₄) in den korrespondierenden Alkohol überführt.

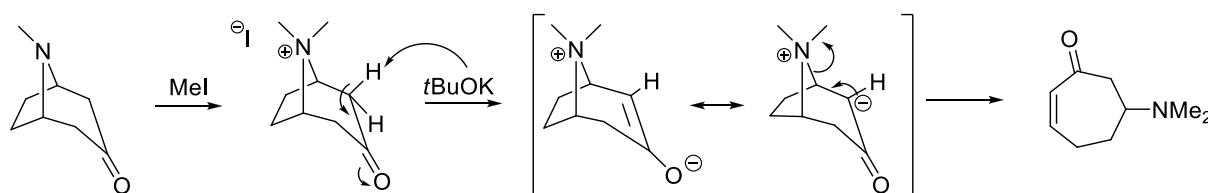


11.4. Eliminierungen

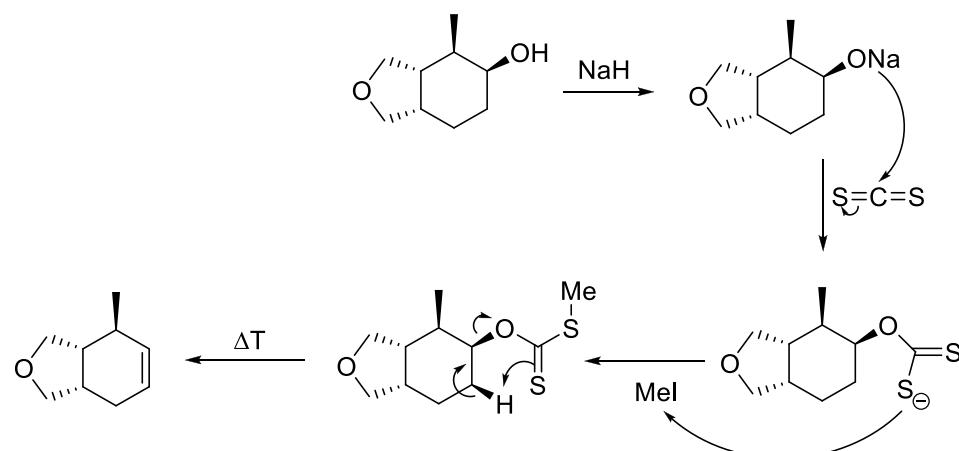
a) Bei der Reaktion handelt es sich um den Hofmann-Abbau. Da bei der hinteren Ringseite die *iso*-Propylgruppe in *anti*-Stellung steht, kann eine *anti*-Eliminierung nur an der vorderen Ringseite erfolgen. Dabei entsteht das gezeigte, acyclische Amin. Es handelt sich um einen E2-Mechanismus, da weder eine besonders gute Abgangsgruppe vorliegt, die ein stabilisiertes Kation bilden könnte (benötigt für E1), noch ein stabilisiertes Anion (benötigt für E1cB) gebildet werden kann.



b) Bei dieser Reaktion handelt es sich ebenfalls um einen Hofmann-Abbau. Da das von der Base abstrahierte Proton in α -Stellung zur Carbonylgruppe steht, kann ein stabilisiertes Anion gebildet werden (zwei Grenzformeln sind möglich, Enolat sowie Carbanion). Deshalb verläuft diese Reaktion nach einem E1cB -Mechanismus.



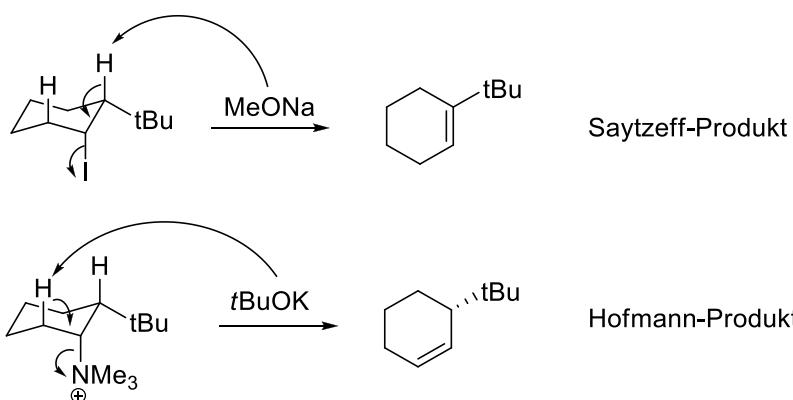
c) Es handelt sich um eine Pyrolyse-Reaktion: Bei der Tschugaeff-Reaktion wird ein Alkohol über das entsprechende Natriumsalz mit CS_2 acyliert und das entstehende Zwischenprodukt in situ mittels CH_3I am Schwefel methyliert ($\text{S}_{\text{N}}2$). Die entstehenden Xanthogenat-Ester sind thermisch viel labiler als die entsprechenden Acetate und eliminieren schon bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C:



11.5. Regioselektivität bei Eliminierungen

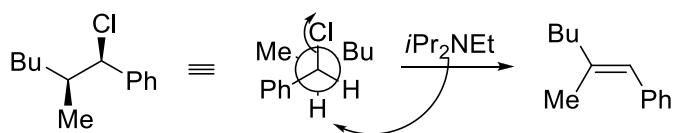
In der ersten E2-Reaktion wird aufgrund der guten Abgangsgruppe im Übergangszustand die C-H und die C-Cl Bindung gleichzeitig gebrochen und das thermodynamisch stabilere, höher substituierte Olefin, das *Sayzeff*-Produkt, gebildet.

In der zweiten E2-Reaktion liegt eine schlechte Abgangsgruppe vor. Der elektronenziehende Trimethylammoniumsubstituent (starker -I -Effekt) erhöht zudem die Acidität der benachbarten Wasserstoffatome. Daher wird im Übergangszustand zuerst die C-H Bindung gebrochen. Aufgrund der höheren Acidität des Wasserstoffs am sekundären C-Atom (weniger elektronenschiebende Substituenten) wird selektiv das niedriger substituierte Olefin, das *Hofmann*-Produkt, gebildet. Die selektive Bildung des *Hofmann*-Produktes wird durch Einsatz einer sterisch gehinderten Base (*t*BuOK) unterstützt.

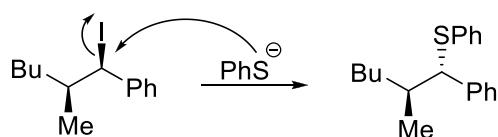


11.6. Produktselektivitäten

Unter Einsatz der sterisch stark gehinderten Hünig-Base erfolgt eine E2-Eliminierung. Da die Eliminierung aus der *anti*-Stellung erfolgt, entsteht das gezeigte *E*-Olefin.

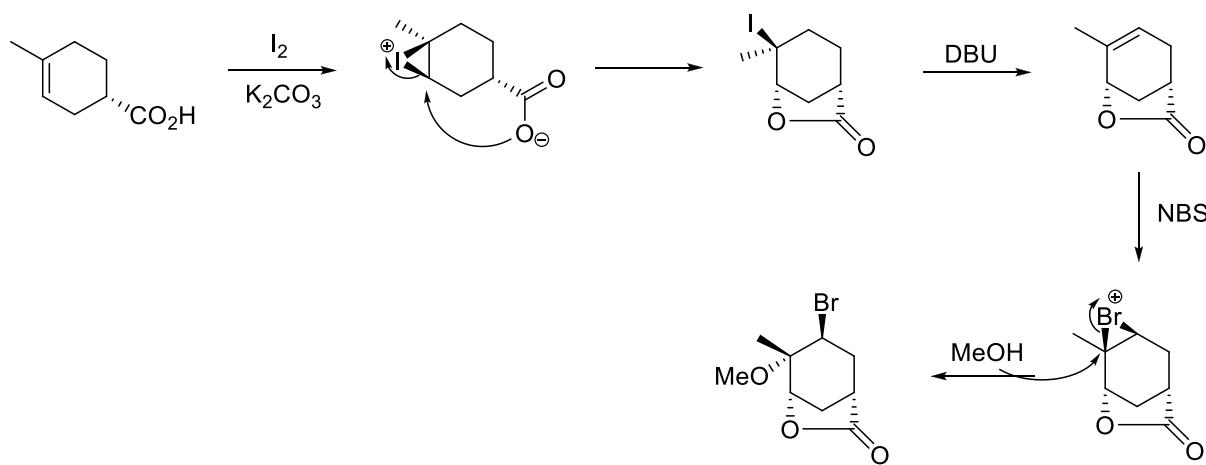


Unter Verwendung eines sehr guten Nucleophils, wie dem gezeigten Thiolat, erfolgt selektiv eine S_N2-Substitution, wodurch der gezeigte Thioether erhalten wird.



11.7. Synthese

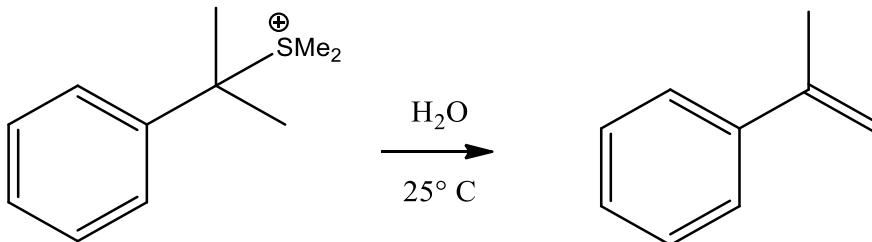
Im ersten Reaktionsschritt wird zuerst in einer elektrophilen Addition das Iodonium gebildet, welches anschliessend intramolekular durch das Carboxylat geöffnet wird. Der dabei eingeführte Iod-Substituent kann unter Einsatz einer sterisch anspruchsvollen Base (DBU, Diazabicycloundecen) wieder eliminiert werden. Das dabei erzeugte Alken bildet unter Verwendung von *N*-Bromosuccinimid in einer weiteren elektrophilen Addition das Bromonium, welches anschliessend vom Methanol selektiv an dem höher substituierten Kohlenstoff geöffnet wird. Durch diese Reaktionssequenz kann das als Endprodukt gezeigte Lacton enantioselektiv synthetisiert werden.



11.8. Eliminierung vs. Substitution

Wo sehen Sie Probleme bei der folgenden Reaktion? Welche Reaktionsbedingungen würden Sie wählen, beziehungsweise wie würden Sie das Substrat gestalten, damit das gewünschte Produkt gebildet wird?

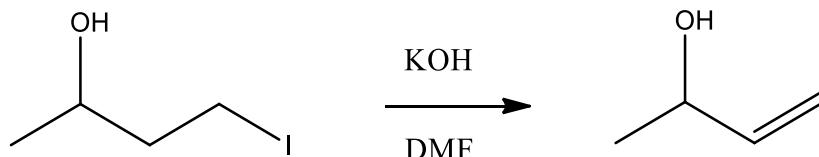
a)



Bei diesen Bedingungen erwartet man eine Eliminierung über den E1-Mechanismus. -SMe_2^+ ist nur eine mässig gute Abgangsgruppe und SMe_2 keine gute Base. Deshalb wird hier bevorzugt eine S_N1-Reaktion mit Wasser stattfinden anstatt der Eliminierung. Des Weiteren könnte man das Substrat mit einer basischeren Abgangsgruppe statt -SMe_2^+ (z.B. -Cl) nehmen. Nimmt man eine Abgangsgruppe, die nach dem Weggang ionisch ist, so hilft es, ein weniger gut solvatisierendes (aber immer noch polar, protisches) LM wie z. B. Essigsäure zu verwenden. In so einem Lösungsmittel werden Ionenpaare gebildet und die Abgangsgruppe kann anstelle des Lösungsmittels als Base

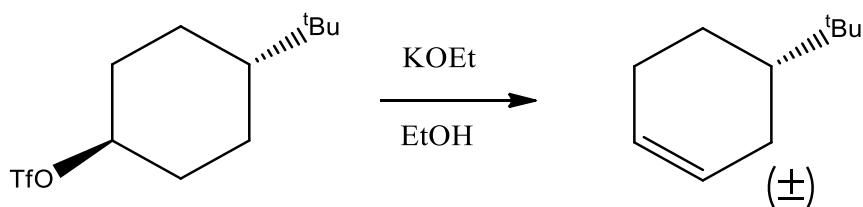
fungieren. Eine Temperaturerhöhung wird ebenfalls die Eliminierungsreaktion im Vergleich zu S_N1 fördern, da die Entropie bei der Eliminierungsreaktion stärker zunimmt. Man könnte auch die Reaktionsbedingungen hin zu einem E2-Mechanismus ändern, indem man eine starke Base in einem geeigneten Lösungsmittel zufügt.

b)

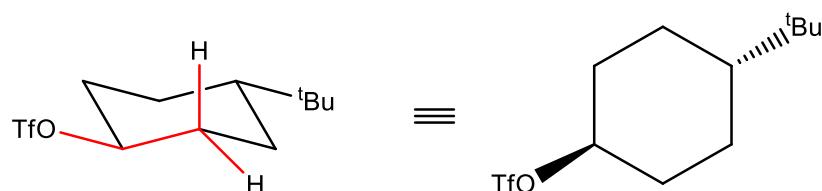


Eine Eliminierung (E2-Mechanismus) würde zum gewünschten Produkt führen. Die Base hier wird aber primär die Alkoholgruppe deprotonieren, worauf es zur S_N2-Reaktion mit ^-OH als Nucleophil kommen kann, beschleunigt durch die Nachbargruppenbeteiligung. Für die Eliminierungsreaktion sollte eine nicht-koordinierende Base wie DBU verwendet werden anstelle von KOH. Wiederum könnte eine Erhöhung der Temperatur helfen.

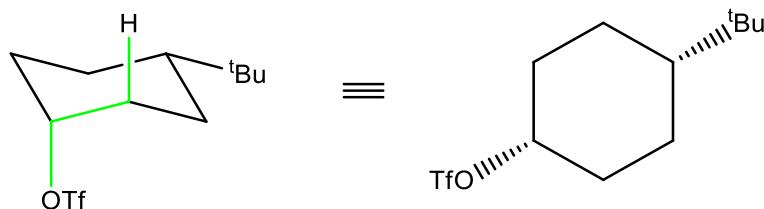
c)



Die tert-Butylgruppe steht in der Sesselkonformation equatorial, da die axiale Stellung energetisch weniger günstig ist. Das heisst, auch die Triflatgruppe muss equatorial stehen. Eine lineare Anordnung für die Eliminierung ist deshalb nicht möglich und die Eliminierung ist gehemmt.

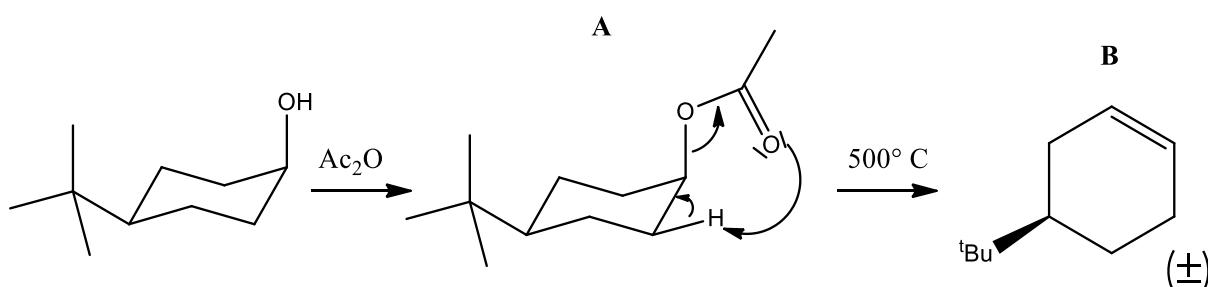


Hat man das Substrat mit der cis-Konfiguration für die beiden Substituentengruppen am Cyclohexanring, so kann die Eliminierung stattfinden.



11.9. Esterpyrolyse und Tschugaeff-Eliminierung

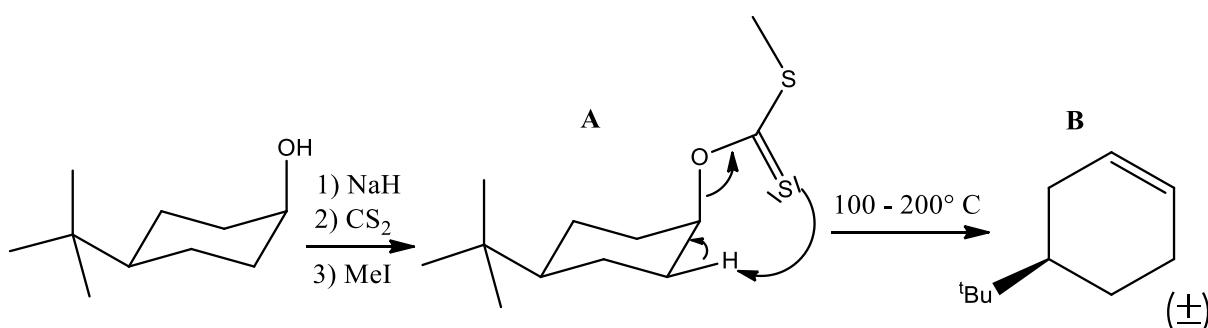
a) Formulieren Sie den Mechanismus der folgenden Reaktion und geben Sie das zu erwartende Hauptprodukt B und das Zwischenprodukt A an.



Der erste Schritt ist eine Acetylierung der Hydroxygruppe. Bei sehr hohen Temperaturen kommt es zur Esterpyrolyse mit dem entsprechenden Eliminierungsprodukt.

b) Welche Reagenzien würden Sie benützen, um dasselbe Produkt mit der Tschugaeff-Methode zu erhalten? Geben Sie den Mechanismus an. Was sind die Vorteile dieser Methode?

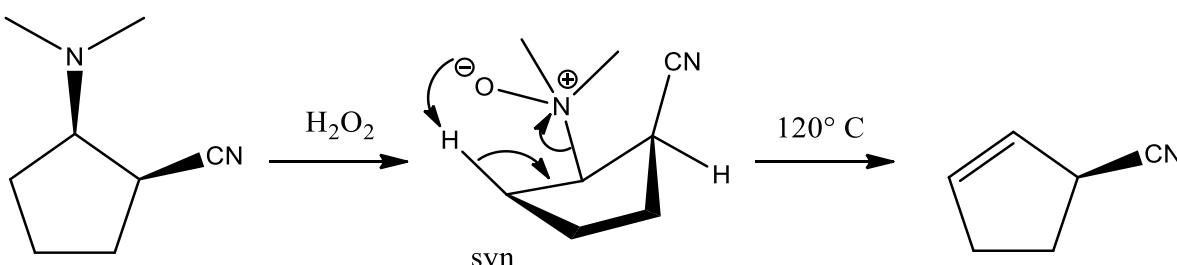
Für die Tschugaeff-Eliminierung setzt man den Alkohol mit einer Base und CS₂ um. Der gebildete Xanthogenat-Ester eliminiert bei weit tieferen Temperaturen als das entsprechende Acetat. Es kommt dadurch zu weniger Radikalnebenreaktionen und weniger Verkohlung.



11.10. Regioselektivität

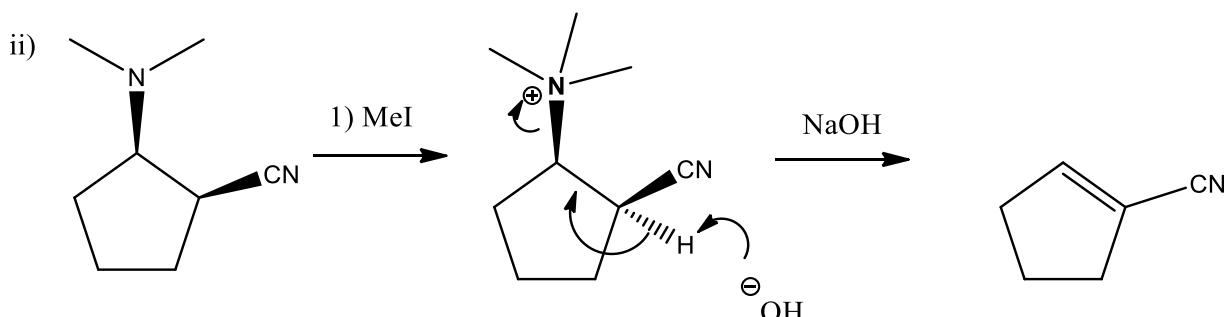
Geben Sie für die Reaktionsbedingungen i) und ii) das zu erwartende Hauptprodukt an.

i)



Oxidiert man zuerst das Amin zum Aminoxid, so wird cyclisch und somit zwangsläufig syn eliminiert. Der Wasserstoff auf der Seite des Cyanidsubstituenten steht anti, er kommt somit für die Eliminierung nicht in Frage.

ii)



Beim Hofmann-Abbau wird das Amin zuerst Methyliert. Die Eliminierung verläuft bevorzugt trans (hier keine cyclische Eliminierung). Die Eliminierung verläuft nach dem E2-Mechanismus. Dabei befindet sich der acidere Wasserstoff in Nachbarschaft zur elektronenziehenden Cyanid-Gruppe.