

Brønsted-Acid Catalyzed Epoxide Rearrangement

Seminar talk presented by

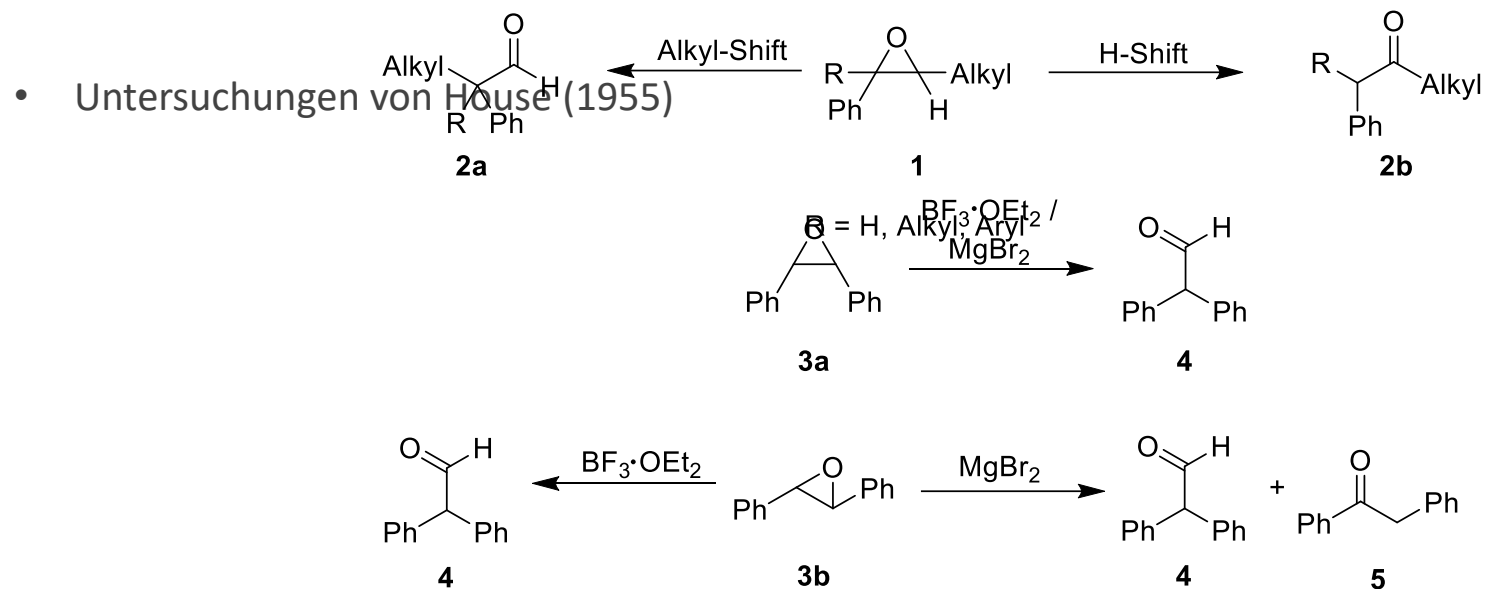
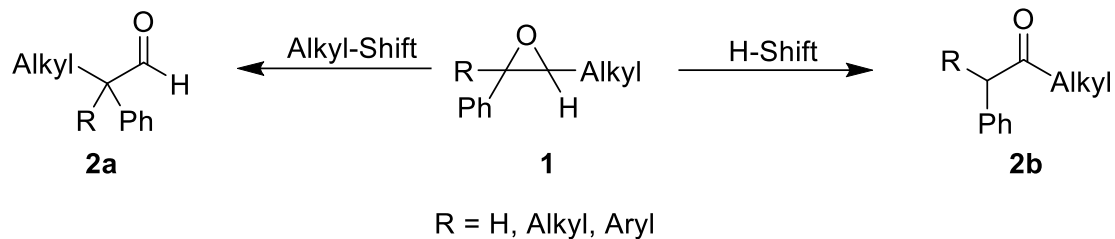
Kai Feuer

„Spezialisierung“ (März 2019 bis Juni 2019)

January 31st, 2020

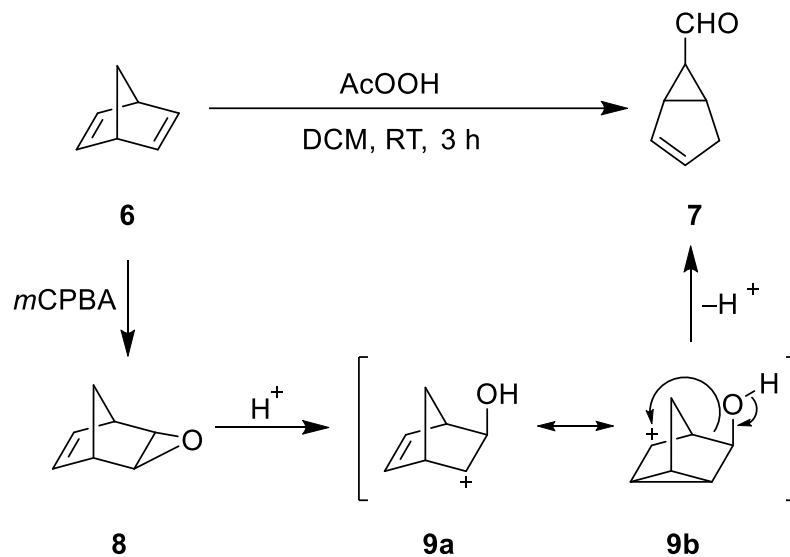
Institute of Organic Chemistry

Justus-Liebig University Giessen



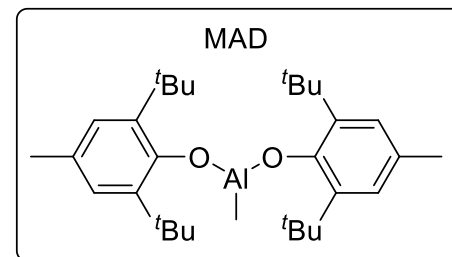
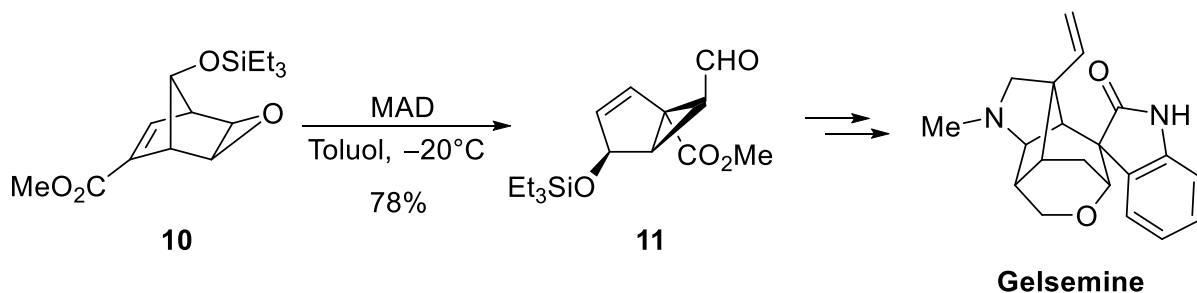


- Untersuchungen von Meinwald *et al.* (1963, 1965)



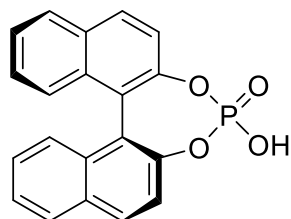
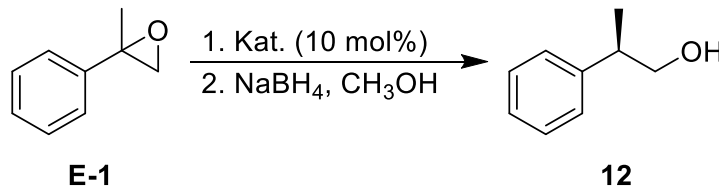


- Unterschiedliche Lewis-Säuren als Katalysator:
 - Pd, Bi, Ir, In, V, Er, Fe und Cu: bevorzugter H-Shift
 - B, Al und Cr: bevorzugter Alkyl-Shift
- Einfluss des Anion am Beispiel von Li-Salzen:
 - LiBr: bevorzugter H-Shift
 - LiClO₄: bevorzugter Alkyl-Shift
- Anwendung in verschiedenen Totalsynthesen, z.B. Gelsemine:

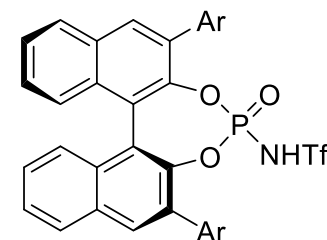
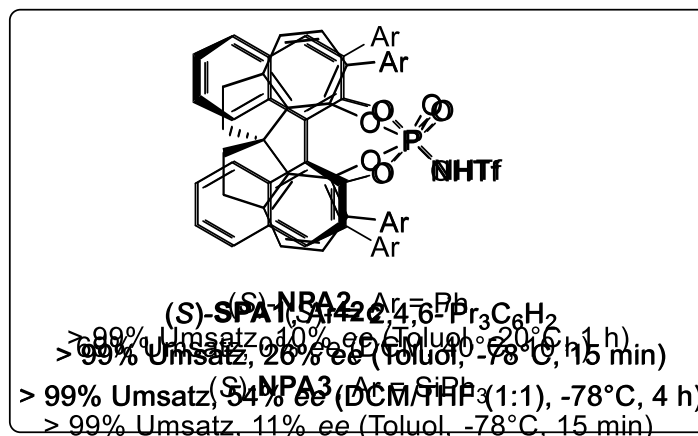




- Untersuchungen von Zhuang und Du (2013)



(S)-PA1
69% Umsatz, 0% ee

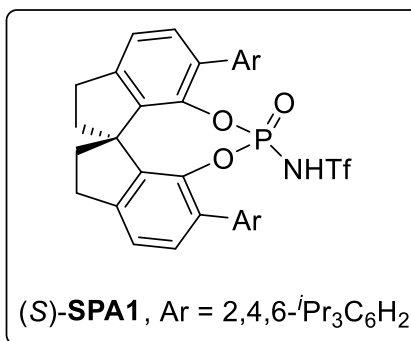
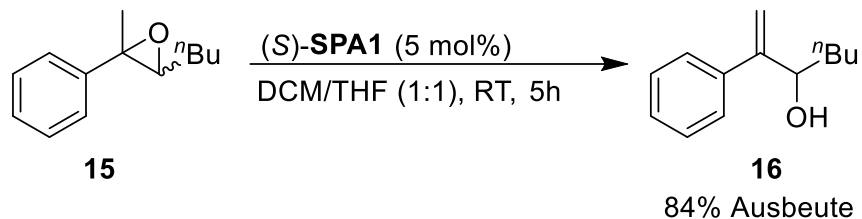
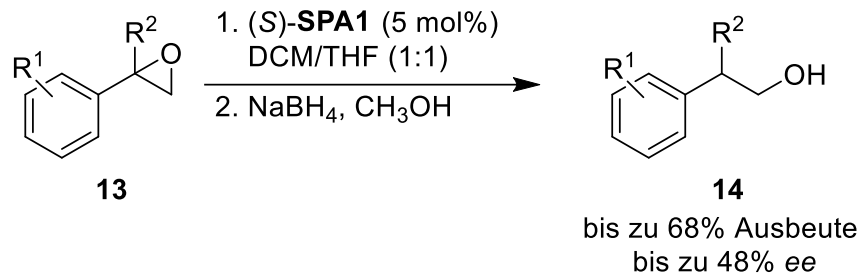


(S)-NPA2, Ar = Ph
 > 99% Umsatz, 10% ee
(S)-NPA3, Ar = SiPh_3
 > 99% Umsatz, 11% ee

(S)-NPA4, Ar = $2,4,6\text{-}i\text{-Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2$
 > 99% Umsatz, 26% ee

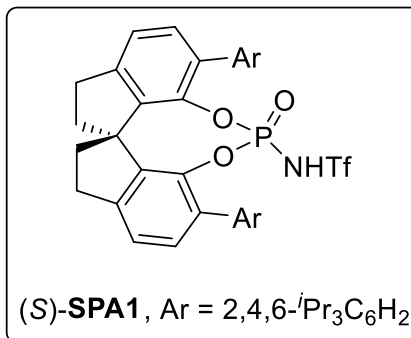
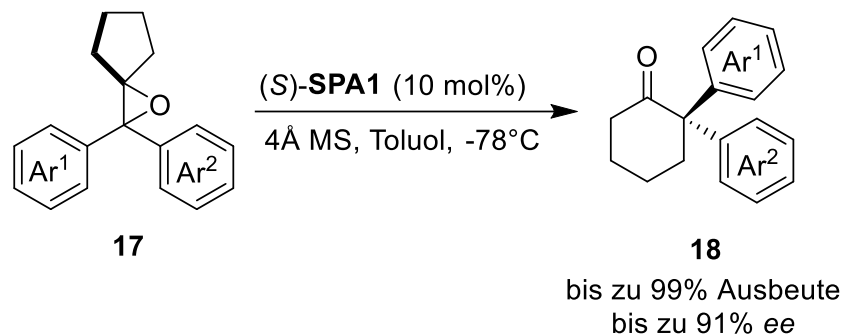


- Untersuchungen von Zhuang und Du (2013)





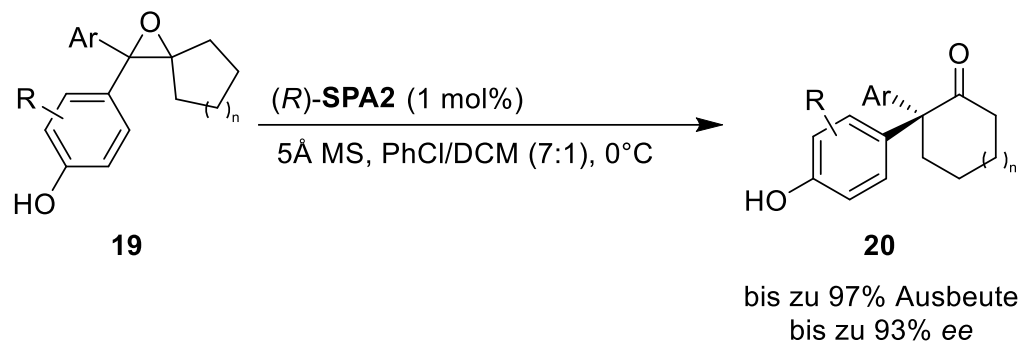
- Enantioselective Meinwald-Umlagerung nach Wu, Wang und Zhu (2019)



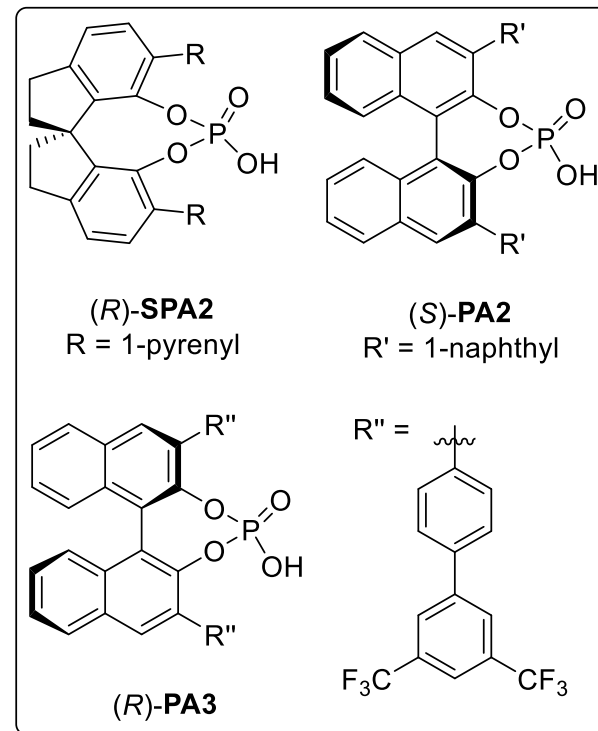
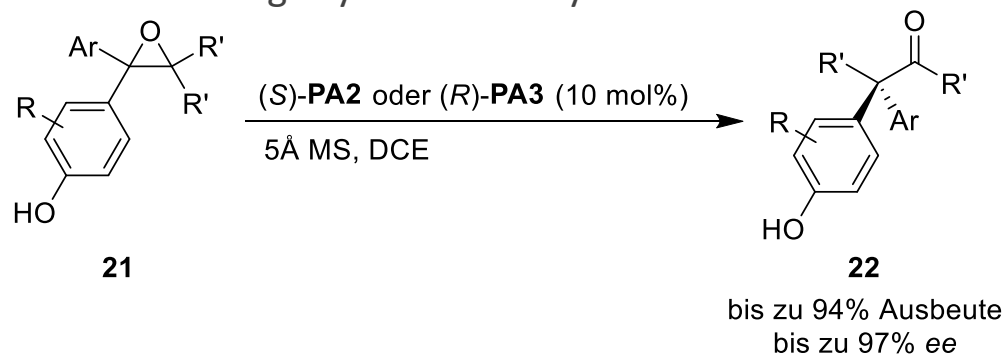


- Enantioselektive Meinwald-Umlagerung nach Ma, Miao und Sun (2019)

a. Darstellung cyclischer Diarylketone

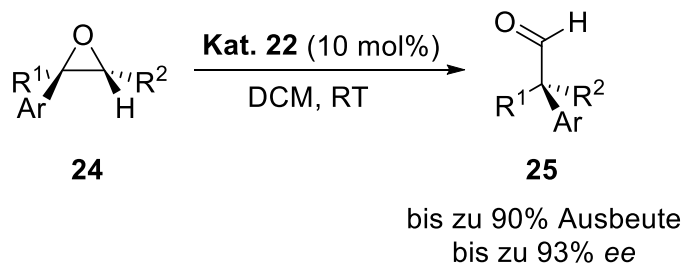
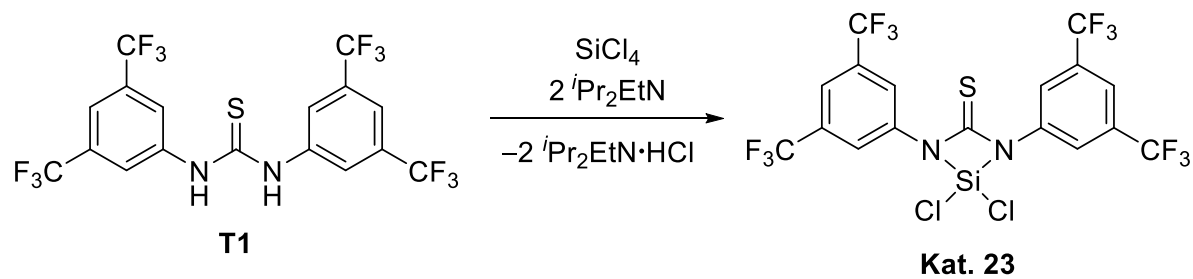


b. Darstellung acyclischer Diarylketone

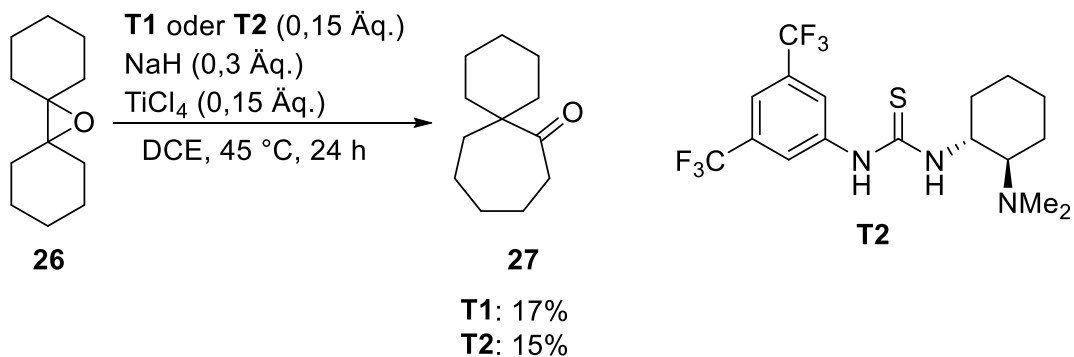




- Hrdina *et al.* (2011)

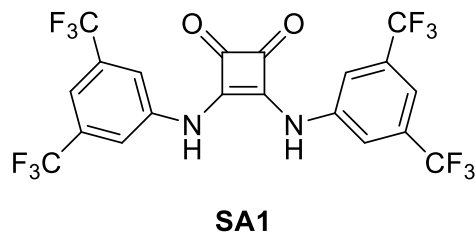
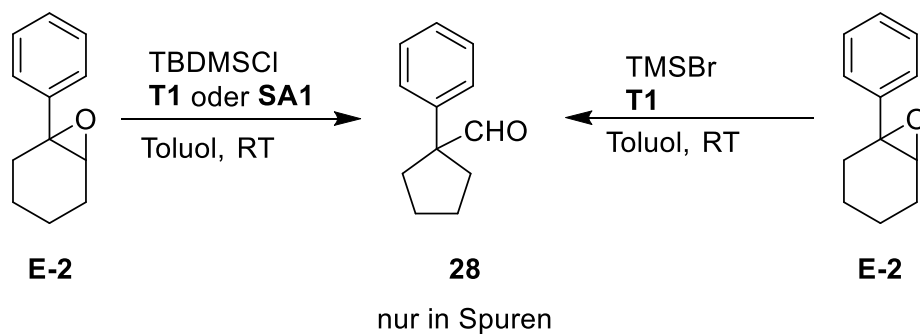
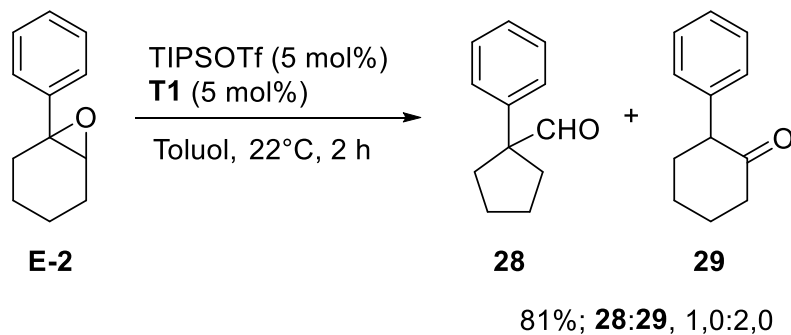


- Masterthesis Dreßler (2018)



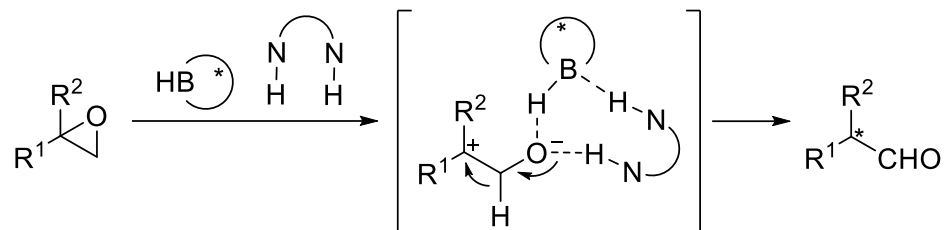


- Ergebnisse der Vertiefung („*Lewis Acid Enhancement*“ in der HMU)

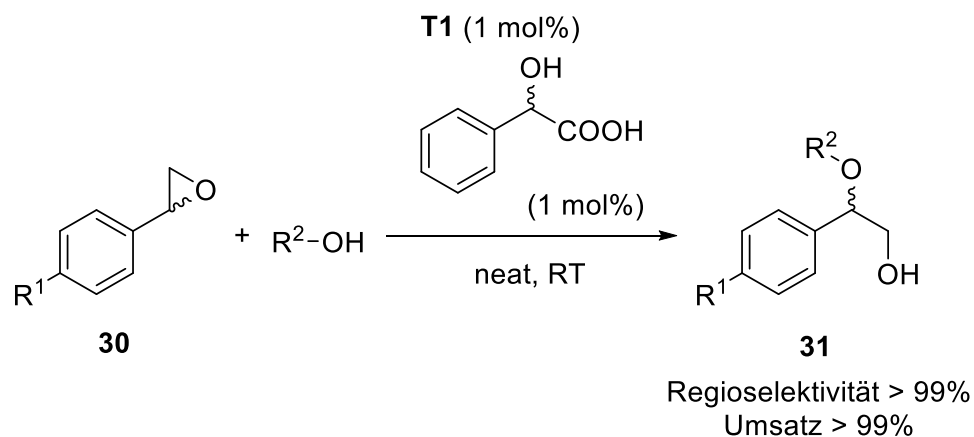




- Kooperative Systeme aus (Thio-)Harnstoff und Brønsted-Säure

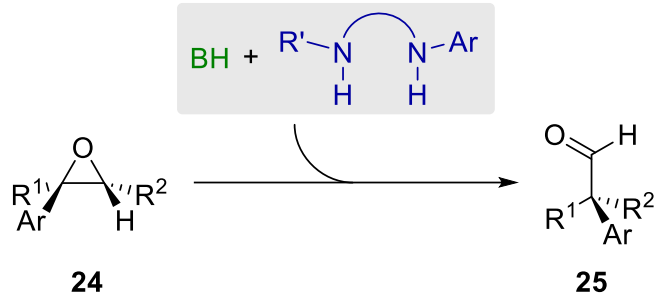


➤ Symmetrische (Thio-)Harnstoff + Chirale Brønsted-Säure

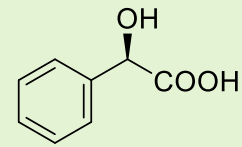




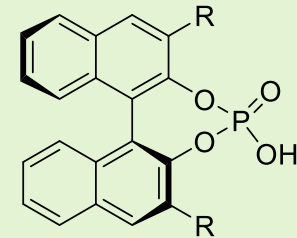
„Kooperatives System“



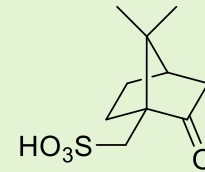
Brønsted-Säuren



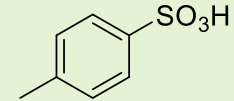
MA



PA

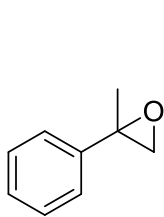


CSA

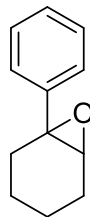


pTSA

- Testsubstrate:

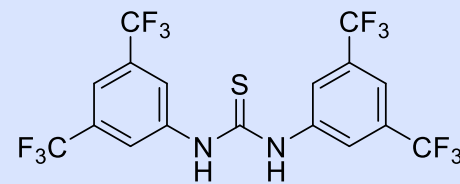


E-1

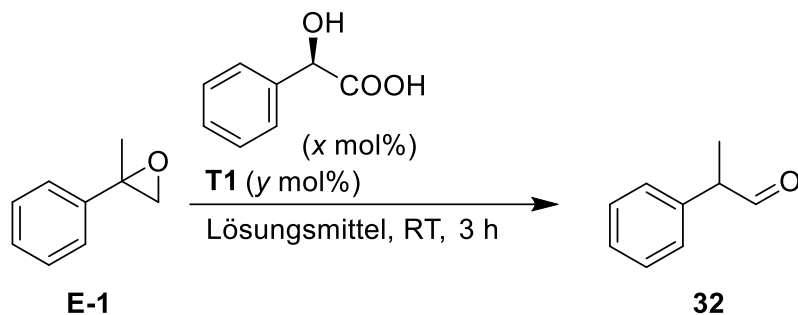


E-2

Hydrogen-Bond-Donoren



T1



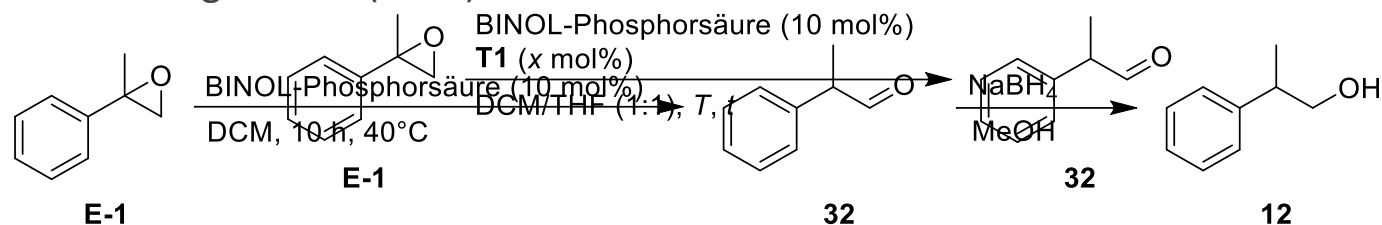
Eintrag	x/mol%	y /mol%	Lösungsmittel	Umsatz ^a /%	32 ^a /%
1	5	0	DCM	29	Spuren
2	5	5	DCM	27	Spuren
3	50	0	DCM	64	7
4	5	5	THF	57	Spuren
5	50	0	THF	100	13

^a Bestimmt *via* ¹H-NMR mit *p*-Nitrobenzaldehyd als interner Standard.

- Kaum Reaktion zu **32**



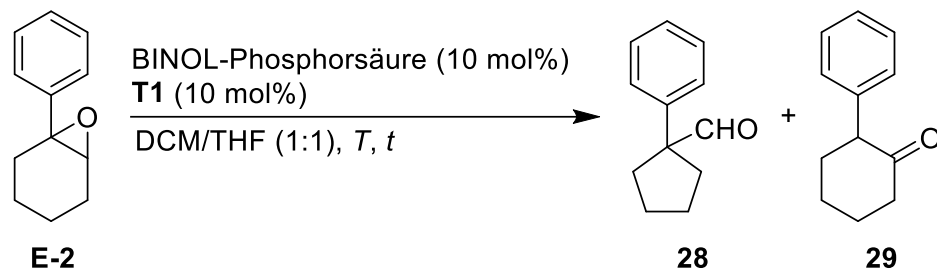
- Ergebnisse Zhuang und Du (2013)



Eintrag	x/mol%	$T/^\circ\text{C}$	t/h	Umsatz ^a /%	32 ^a /%
1	0	21	17	100	Spuren
2	0	-10	22	72	Spuren
3	10	-10	18	100	8
4	0	-78	4	5	Spuren
5	10	-78	4	17	7

^a Bestimmt via $^1\text{H-NMR}$ mit *p*-Nitrobenzaldehyd als interner Standard.

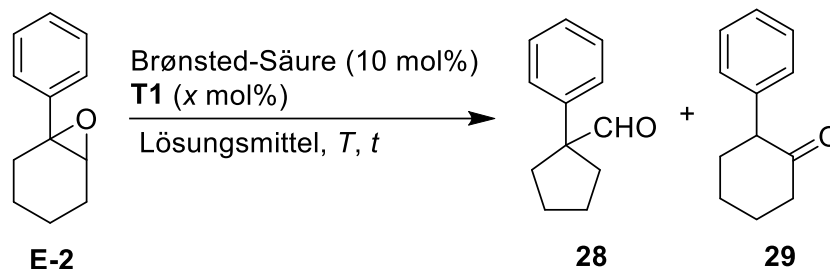
- Bei tiefen Temperaturen weniger Umsatz zu Nebenprodukten
- Geringer Einfluss von **T1**



Eintrag	<i>T</i> /°C	<i>t</i> /h	Umsatz ^a /%	28^a /%	29^a /%
1	21	17,5	32	Spuren	5
2	38	22	24	Spuren	5

^a Bestimmt *via* ¹H-NMR mit *p*-Nitrobenzaldehyd als interner Standard.

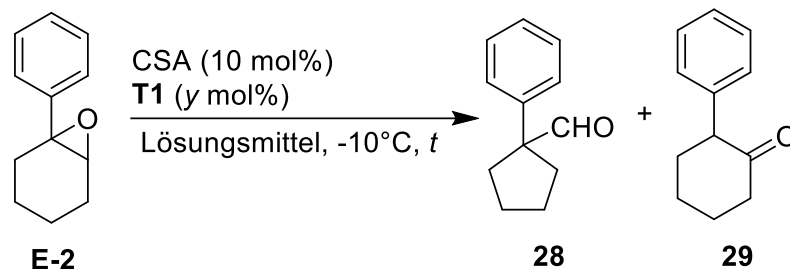
- Reaktivität des Katalysatorsystems zu gering



Eintrag	Brønsted-Säure	x/mol%	T/°C	t/h	28^a /%	29^a /%
1	(Tf) ₂ NH	0	-78	3	7	10
2	(Tf) ₂ NH	10	-78	3	6	----
3	TfOH	0	-78	3	4	16
4	TfOH	10	-78	3	7	10
5 ^b	<i>p</i> TSA	0	-10	1	8	10
6 ^b	<i>p</i> TSA	10	-10	1	5	36
7 ^b	<i>p</i> TSA ^c	5	-10	1	9	24

^a Bestimmt *via* ¹H-NMR mit *p*-Nitrobenzaldehyd als interner Standard; ^bDCM/THF (1:1) als Lösungsmittel, ^c5 mol% *p*TSA verwendet.

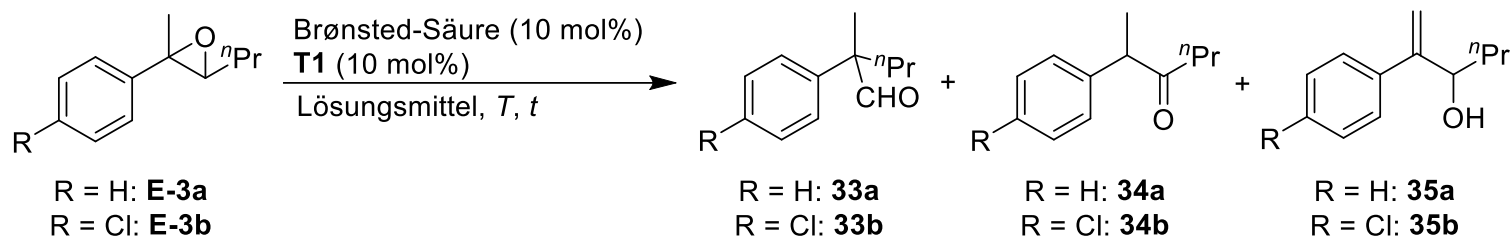
- Voller Umsatz, einige Nebenprodukte für alle Einträge erhalten
- Einfluss der Säure und des HBD **T1**



Eintrag	y/mol%	Lösungsmittel	t/h	E-2 ^a /%	28 ^a /%	29 ^a /%
1	0	Toluol	4	65	5	Spuren
2	10	Toluol	4	56	6	4
3	0	DCM/THF	1	30	6	4
4	10	DCM/THF	1	22	Spuren	18
5	0	THF	4	52	Spuren	4
6	10	THF	4	Spuren	Spuren	60
7	10	THF	5	0	Spuren	77
8	10	THF	1	0	11	67

^a Bestimmt *via* ¹H-NMR mit *p*-Nitrobenzaldehyd als interner Standard.

- Lösungsmittel, Temperatur und **T1** haben Einfluss auf die Reaktion



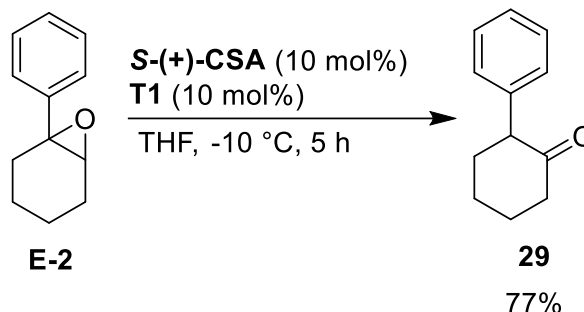
Eintrag	Epoxid	Brønsted-Säure	Lösungsmittel	$T/^{\circ}\text{C}$	t/h	E-3^a /%	35^a /%
1	E-3a	<i>S</i> -(+)-CSA	THF	-78	4	33	55
2	E-3b	<i>S</i> -(+)-CSA	THF	-78	4	30	63
3	E-3a	BINOL-Phosphorsäure	DCM/THF	-78	17,5	56	5
4	E-3a	BINOL-Phosphorsäure	DCM/THF	-78	23	70	6

^a Bestimmt *via* ^1H -NMR mit *p*-Nitrobenzaldehyd als interner Standard.

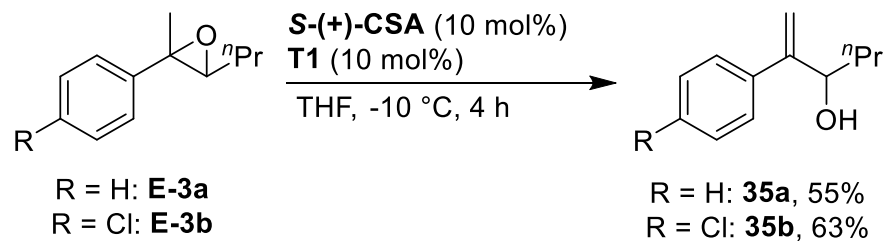
- Unerwünschte Reaktivität für Epoxide **E-3**



- Katalytische HMU von **E-2** mit CSA



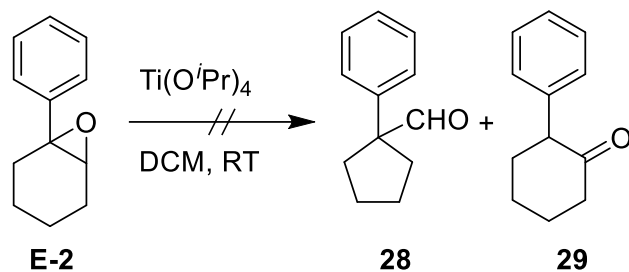
- Reaktion von **E-3** zu Allylalkoholen **35**



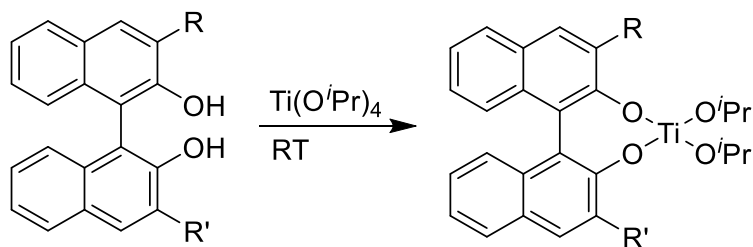
- Optimierung von Reaktionsbedingungen
- Substratpool erweitern
- Nähere Untersuchungen zur Abhängigkeit der Säurestärke



- Masterthesis
 - Enantioselektive HMU mit Lewis-Säuren und BINOL-Liganden
 - $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ unreaktiv in der Reaktion mit E-2



- BINOL als Ligand kann Ti aktivieren





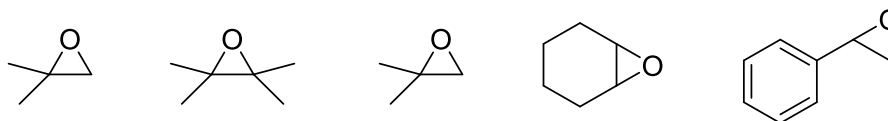
- Prof. Dr. Peter R. Schreiner
- Christian Eschmann
- B204, B205 & B207
- OC Analytik
- AG Schreiner



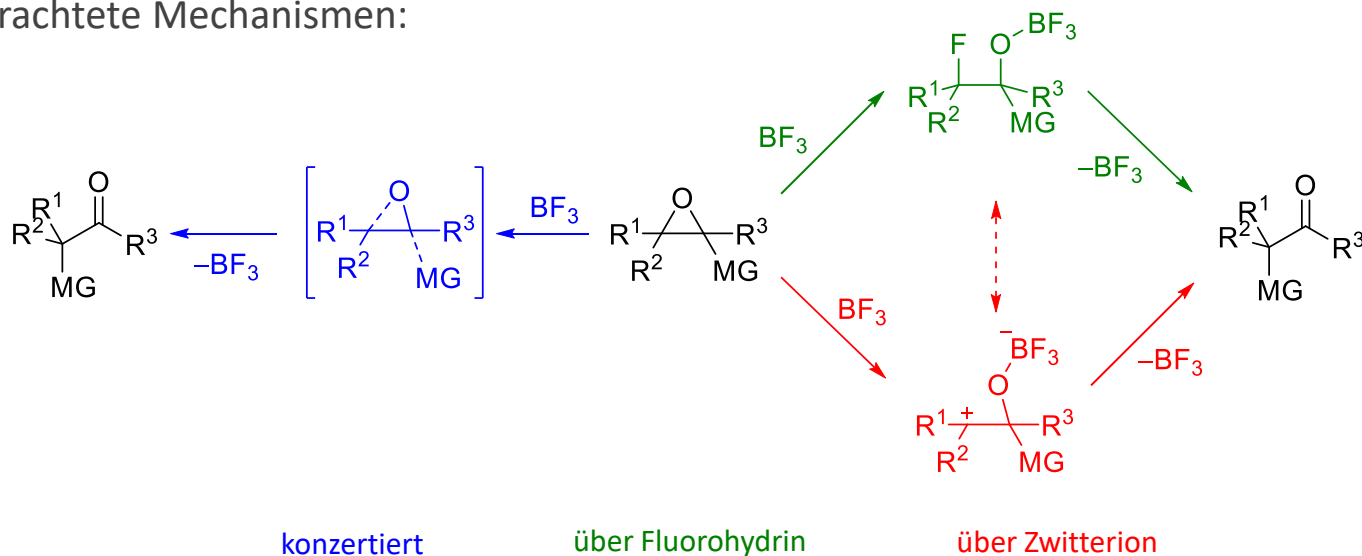


- Salvatella *et al.* (2014)

➤ Untersuchte Epoxide:



➤ Betrachtete Mechanismen:





Brønsted-Säure	pK _a (MeCN)	pK _a (H ₂ O)
MA		3,37 ^a
PA's	12,5-14,0 ^b	
NPA's	6,4 ^b	
Tf ₂ NH	0,3 ^c	
TfOH	0,7 ^{c,d}	-12 ^d
TsOH	8,6 ^c	
CSA	9,0 ^e	

^a T. Weil, M. Kotke, C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1513–1516; ^b K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569–11572; ^c A. Kütt, T. Rodima, J. Saame, E. Raamat, V. Mäemets, I. Kaljurand, I. A. Koppel, R. Y. Garlyauskayte, Y. L. Yagupolskii, L. M. Yagupolskii, et al., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 391–395; ^d E. Raamat, K. Kaupmees, G. Ovsjannikov, A. Trummal, A. Kütt, J. Saame, I. Koppel, I. Kaljurand, L. Lipping, T. Rodima, et al., *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 162–170; ^e A. Sakakura, Y. Koshikari, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5017–5020.