

Der Einfluss von Mischungen achiraler einzähniger Liganden auf die Regioselektivität der übergangsmetallkatalysierten Hydroformylierung**

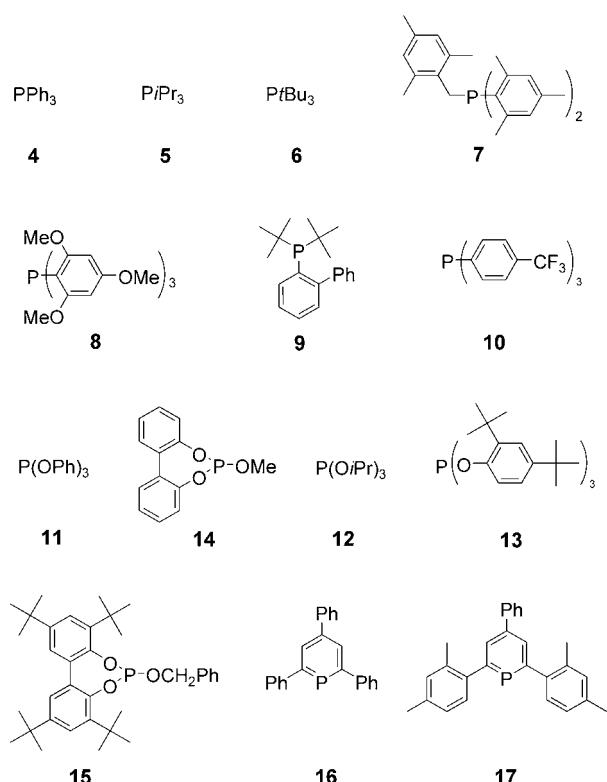
Manfred T. Reetz* und Xiaoguang Li

Kürzlich berichteten wir über die Verwendung von Mischungen aus zwei von 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) abgeleiteten einzähnigen P-Liganden als Methode zur Erhöhung der Enantioselektivität Rh-katalysierter Olefin-Hydrierungen.^[1,2] Da es schwierig ist, aufgrund mechanistischer Überlegungen die optimale Kombination vorauszusagen, ist ein kombinatorischer Ansatz erforderlich. In unserem ersten Beitrag hierzu vermuteten wir, dass geeignete Mischungen aus achiralen einzähnigen Liganden ebenfalls nützlich sein könnten, z. B. bei der Steuerung der Aktivität, *Z/E*-Selektivität und/oder Regioselektivität nicht enantioselektiver Stoffumwandlungen.^[1a] Eine solche Möglichkeit ergibt sich immer dann, wenn die reaktive Metallspezies im Übergangszustand einer katalytischen Reaktion mindestens zwei Liganden L trägt [Gl. (1)]. Ist also ML_n die katalytisch aktive Spezies, so muss $n \leq 2$ sein. Sollte ML_n der Prækatalysator und ML_{n-1} der aktive Katalysator sein, so muss $n \leq 3$ sein usw.



Im einfachsten Fall führt eine Mischung aus einer Metallquelle und den Liganden L^a und L^b zu drei Katalysatoren, die im raschen Gleichgewicht miteinander stehen: Zwei Homokombinationen ML^aL^a und ML^bL^b sowie die Heterokombination ML^aL^b . Ist ML^aL^b reaktiver als die beiden Homokombinationen, so nimmt die katalytische Reaktion möglicherweise einen anderen Verlauf. Der Einsatz von Mischungen bietet somit eine Alternative zur Synthese neuer Liganden.^[3]

In dieser Arbeit illustrieren wir erstmals dieses Konzept.^[4,5] Mischungen einzähniger P-Liganden werden eingesetzt, um die Regioselektivität der Rh-katalysierten Hydroformylierung von Methacrylsäure-*tert*-butylester (**1**) zu beeinflussen.^[6] Aus der Vielzahl von achiralen einzähnigen P-Liganden, die für eine solche Studie infrage kommen, haben wir für unsere kombinatorische Suche eine kleine Bibliothek von 14 einfachen Liganden (**4–17**) mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften ausgewählt. Bekannterweise beeinflussen diese Parameter die Regioselektivität der Hydroformylierung in konventionellen Systemen mit nur einer Art Ligand (Homokombinationen).^[7] Phosphine und Phosphite werden schon lange bei der Hydroformylierung eingesetzt,^[7] Phosphinine wie **16** und **17**



wurden erst 1996 von Breit als Liganden bei diesen Reaktionen eingeführt.^[8]

In der vorliegenden Studie wurde $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ (acac = Acetylacetonat) als Prækatalysator unter den üblichen Bedingungen eingesetzt (Tabelle 1). Die Evaluierung von 83 der 91 möglichen Heterokombinationen zeigte bemerkenswerte Effekte. Zunächst wird klar, dass die meisten Homokombinationen zur bevorzugten Bildung des linearen Produkts **3** führen ($2/3 < 1$). Die prominenteste Ausnahme ist die Hydroformylierung mit dem Phosphit **14**.^[9] In diesem Fall überwiegt das verzweigte Isomer **2** ($2/3 = 2.7$, Tabelle 1, Eintrag 11). Die herkömmliche Vorgehensweise um diese wenig ausgeprägte Regioselektivität deutlich zu erhöhen, bestünde in der Synthese und Prüfung weiterer Liganden (und der Variation anderer Parameter). Bei unserer Methode werden dagegen die schon vorhandenen Liganden paarweise gemischt und getestet, unabhängig davon, wie sich ihre Homokombinationen verhalten. Tabelle 1 verdeutlicht, dass für 45 Mischungen die Regioselektivität zugunsten des verzweigten Aldehyds **2** relativ zu den entsprechenden Homokombinationen erhöht ist.

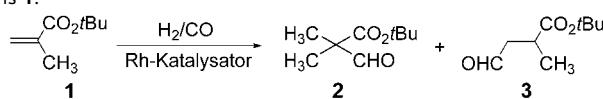
Von besonderem Interesse sind die 12 Heterokombinationen, die bevorzugt zur Bildung von **2** führen, obwohl die jeweiligen Homokombinationen regioselektiv **3** ergeben (Tabelle 1, Einträge 17, 18, 19, 26, 27, 35, 64, 65, 73, 92, 98 und 99). Diese Beobachtung spricht für die Beteiligung heteroleptischer Rhodium-Komplexe, bei denen zwei verschiedene P-Liganden am Metallzentrum gebunden sind, an der Katalyse und nicht etwa für die möglicherweise reduzierte Konzentration eines stark gebundenen Liganden. In diesem Sinne besteht die wichtigste Heterokombination aus einem 1:1-Gemisch aus Triphenylphosphin (**4**) und dem Phosphinin **17**.^[8]

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dr. X. Li

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim/Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2985
E-mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige Unterstützung.

Tabelle 1: Hydroformylierung des Olefins **1**.^[a]



Nr.	Liganden	Umsatz [%]	2/3	Hydr. [%] ^[b]	Nr.	Liganden	Umsatz [%]	2/3	Hydr. [%] ^[b]
Homokombinationen									
1	4/4	72	0.72	13	8	11/11	69	1.4	23
2	5/5	49	0.76	8	9	12/12	73	0.67	13
3	6/6	57	0.70	7	10	13/13	76	0.88	9
4	7/7	70	0.70	8	11	14/14	55	2.7	33
5	8/8	9	0.58	26	12	15/15	79	1.3	9
6	9/9	49	0.93	6	13	16/16	79	0.57	7
7	10/10	64	1.1	5	14	17/17	72	0.76	6
Heterokombinationen									
15	4/5	55	0.76	6	61	8/9	nicht untersucht		
16	4/6	60	0.73	7	62	8/10	53	1.6	15
17	4/7	69	1.1	27	63	8/11	61	3.1	7
18	4/8	28	3.8	10	64	8/12	15	1.3	19
19	4/9	40	2.9	9	65	8/13	22	2.6	18
20	4/10	64	0.84	6	66	8/14	32	6.4	5
21	4/11	57	1.1	17	67	8/15	28	3.3	14
22	4/12	55	1.3	7	68	8/16	nicht untersucht		
23	4/13	76	0.84	8	69	8/17	nicht untersucht		
24	4/14	38	5.3	6	70	9/10	60	1.3	9
25	4/15	69	1.2	7	71	9/11	58	2.3	13
26	4/16	37	5.4	3	72	9/12	39	1.0	9
27	4/17	39	8.4	1	73	9/13	60	1.4	11
28	5/6	63	0.68	8	74	9/14	40	3.6	4
29	5/7	66	0.73	8	75	9/15	67	1.1	5
30	5/8	nicht untersucht		76	9/16	nicht untersucht			
31	5/9	49	0.79	9	77	9/17	63	0.71	3
32	5/10	67	0.77	12	78	10/11	54	2.2	8
33	5/11	57	1.6	7	79	10/12	66	0.90	9
34	5/12	61	0.80	7	80	10/13	72	0.73	8
35	5/13	61	1.1	7	81	10/14	37	2.2	7
36	5/14	40	3.9	4	82	10/15	70	1.1	8
37	5/15	67	0.79	8	83	10/16	69	1.1	12
38	5/16	61	0.70	10	84	10/17	63	1.5	3
39	5/17	54	0.74	8	85	11/12	58	2.5	7
40	6/7	70	0.70	12	86	11/13	69	2.4	12
41	6/8	nicht untersucht		87	11/14	57	3.3	11	
42	6/9	52	0.82	5	88	11/15	66	2.8	6
43	6/10	66	0.83	6	89	11/16	58	2.4	8
44	6/11	70	1.1	13	90	11/17	60	2.8	6
45	6/12	60	0.69	12	91	12/13	70	0.78	11
46	6/13	72	0.74	12	92	12/14	39	1.9	10
47	6/14	34	1.8	4	93	12/15	64	1.2	7
48	6/15	72	1.1	10	94	12/16	75	0.77	8
49	6/16	69	0.81	10	95	12/17	40	0.81	5
50	6/17	66	0.73	5	96	13/14	40	3.1	10
51	7/8	nicht untersucht		97	13/15	67	1.6	7	
52	7/9	nicht untersucht		98	13/16	70	1.3	9	
53	7/10	72	0.85	10	99	13/17	69	1.1	6
54	7/11	60	1.7	17	100	14/15	48	2.9	10
55	7/12	61	0.70	4	101	14/16	45	4.2	4
56	7/13	70	0.64	8	102	14/17	49	5.3	2
57	7/14	42	1.4	25	103	15/16	69	1.8	4
58	7/15	70	1.3	10	104	15/17	67	2.1	3
59	7/16	66	0.66	4	105	16/17	75	0.88	9
60	7/17	72	0.83	8					

[a] Bedingungen: 60 bar CO/H₂ = 1:1; 50 °C; 22 h; Toluol; [Rh(acac)(CO)₂]/Substrat = 1:200; L^a/L^b = 1:1; Rh/P-Liganden = 1:2.4. [b] Hydrierung zum Nebenprodukt.

($2/3 = 8.4$, Tabelle 1, Eintrag 27). Die Homokombinationen von **4** und **17** führen zu $2/3$ -Verhältnissen von 0.72 bzw. 0.76 (Tabelle 1, Einträge 1 und 14). In einigen Fällen zeigen Homokombinationen eine leichte Bevorzugung des verzweigten Aldehyds **2** (z.B. Tabelle 1, Einträge 8 und 12), aber die Verwendung der entsprechenden Heterokombinationen aus diesen Liganden erhöht die Regioselektivität deutlich (Tabelle 1, Eintrag 88). Natürlich kann das Mischen die Regioselektivität auch herabsetzen.

Die Daten der Tabelle 1 machen ein weiteres interessantes Phänomen deutlich: Das Ausmaß der unerwünschten Olefin-Hydrierung als Nebenreaktion kann ebenfalls durch geeignete Ligandenmischungen herabgesetzt werden. Allerdings sind die beobachteten Effekte relativ klein (Vergleich der Einträge 1 und 14 mit 27 in Tabelle 1).

Die Selektivität zugunsten des verzweigten Aldehyds **2** unter Verwendung der Heterokombination **4/17** ließ sich durch Variation der Reaktionsbedingungen weiter steigern (80 bar $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:1$; 40 °C; 30 h; Toluol; Rh/Substrat = 1:50; $\text{L}^a/\text{L}^b = 1:1$; Rh/P-Liganden = 1:2.4). Dies führte zu einem $2/3$ -Verhältnis von 20, was einer Regioselektivität von 95 % entspricht (45 % Umsatz). Bemerkenswerterweise entsteht unter diesen Bedingungen praktisch kein unerwünschtes Hydrierungsprodukt (< 0.5 %). Die höchste bisher berichtete Regioselektivität zugunsten von **2** beläuft sich lediglich auf $2/3 = 1.7$.^[6a]

Mit dieser Studie haben wir das kombinatorische Konzept der Verwendung von Mischungen einzähniger Liganden bei der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse erweitert: Wir haben gezeigt, dass Mischungen achiraler Liganden die Regio- und Chemoselektivität beeinflussen können. Da es bislang unmöglich ist, die optimale Mischung für einen gegebenen Fall vorauszusagen, besteht die Notwendigkeit eines kombinatorischen Vorgehens. Unsere Untersuchung beruht auf einer sehr kleinen Bibliothek von achiralen Liganden, und wir behaupten keineswegs, dass optimale Ergebnisse erzielt wurden. Ferner ist nicht gesagt, dass eine Heterokombination, die in einem Fall nützlich ist, auch bei einem anderen Substrat gut funktioniert.

Die hier verwendeten Heterokombinationen aus den Liganden **4–17** ergaben nur kleine Effekte bei der Hydroformylierung von Styrol. Die Verwendung größerer Bibliotheken mit strukturell unterschiedlichen einzähnigen P-Liganden ist hier und in anderen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen angesagt, vorausgesetzt, im Übergangszustand der jeweiligen katalytischen Prozesse liegen aktive Metallspesies mit mindestens zwei einzähnigen Liganden vor. Ein solches kombinatorisches Verfahren führt zu potenziellen Katalysatoren mit hoher struktureller Diversität, ohne dass neue Liganden konzipiert werden müssen. Ein Ziel für die Zukunft ist es, die Gründe für die veränderte Regioselektivität der hier beschriebenen Hydroformylierung zu beleuchten. Ferner ist zu klären, ob die Aktivität und/oder Regioselektivität weiterer achiraler Übergangsmetallkatalysierter Prozesse ebenfalls durch Mischungen einzähniger Liganden beeinflusst werden können.^[10]

Eingegangen am 15. November 2004
Online veröffentlicht am 13. April 2005

Stichwörter: Hydroformylierung · Kombinatorische Katalyse · P-Liganden · Regioselektivität · Rhodium

- [1] a) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 814–817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790–793; b) M. T. Reetz, G. Mehler, A. Meiswinkel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2165–2167; Übersicht: c) M. T. Reetz, *Chim. Oggi* **2003**, *21*, 5–8.
- [2] Nach Erscheinen unseres ersten Beitrags über die Verwendung von Mischungen aus von BINOL abgeleiteten Phosphoniten und Phosphiten^[1a] berichteten Feringa, de Vries und Mitarbeiter über die Verwendung analoger Phosphoramidite: a) D. Peña, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087–1089; b) A. Duursma, R. Hoen, J. Schuppan, R. Hulst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3111–3113.
- [3] Eine Mischung aus zwei einzähnigen Liganden kann auch zu anderen Effekten in nicht enantioselektiven Übergangsmetallkatalysierten Stoffumwandlungen führen. Jeder der aufeinander folgenden Schritte eines Katalysezyklus kann theoretisch eine spezielle Liganden Zusammensetzung für optimale Effizienz erfordern. Dies kann die Geschwindigkeit, Regio- und Chemoselektivität und/oder Z/E-Selektivität stark beeinflussen.
- [4] Bei der Rh-katalysierten Hydroformylierung von langkettigen Alkenen wird Triphenylphosphinoxid (TPPO) als Ligand verwendet, aber vor der Destillation der Produkte wird Triphenylphosphin zur Stabilisierung des Rhodiums zugegeben.^[7c]
- [5] Natürlich wurden schon seit langem diverse Additive in vielen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen verwendet, dieses Optimierungsverfahren unterscheidet sich aber von unserem Ansatz. Die Idee, zwei identische einzähnigen Liganden durch Wasserstoffbrücken zu verbinden und so formal ein zweizähniges System darstellen, ist ebenfalls anders: B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608–6609.
- [6] a) M. L. Clarke, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4043–4045; b) Es sei darauf hingewiesen, dass die Regioselektivität bei der Umsetzung von Methacrylsäuremethylester anders ist;^[4a] siehe auch G. Consiglio, L. Kollár, R. Kölliker, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *396*, 375–383.
- [7] a) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398; b) M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2113–2122; c) H.-W. Bohnen, B. Cornils, *Adv. Catal.* **2002**, *47*, 1–64; d) B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1–36; e) P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Kluwer, Dordrecht, **2000**; f) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2769; Übersicht: g) F. Ungváry, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 867–880; h) F. Ungváry, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 61–82.
- [8] a) B. Breit, *Chem. Commun.* **1996**, 2071–2072; b) Wir danken Prof. Breit (Freiburg) für Proben von **16** und **17**.
- [9] Es ist bekannt, dass sich sterisch wenig anspruchsvolle Phosphite unter den Reaktionsbedingungen teilweise zersetzen können.^[7] Dies könnte die Regioselektivität beeinflussen, solche Effekte sind bislang jedoch nicht im Detail untersucht worden.
- [10] Eine weitere Arbeit zur kombinatorischen Katalyse: M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3019; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2959.