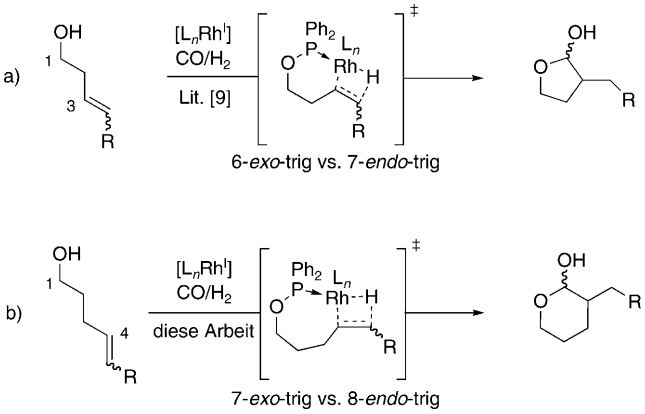
Homogene Katalyse

DOI: 10.1002/ange.200905949

Ferngesteuerte Regio- und Diastereoselektivität bei der Hydroformylierung von Bishomoallylalkoholen durch katalytische Mengen einer Katalysator-dirigierenden Gruppe**

*Christian U. Grünanger und Bernhard Breit**

Die Hydroformylierung von Olefinen ist mit neun Millionen Tonnen Oxoprodukten, die pro Jahr produziert werden, mengenmäßig die bedeutendste industrielle Anwendung der Homogenkatalyse.[1,2] Alkene werden mit Synthesegas in Gegenwart eines Metallkatalysators umgesetzt, um die homologen Aldehyde zu erhalten. Dies geschieht in vollem Einklang mit den Kriterien der Atomökonomie.[3] Die gebildeten Aldehyde sind nützliche funktionelle Gruppen, die in weiteren gerüsterweiternden Reaktionen, sogar in Tandemprozessen, eingesetzt werden können.[4] Trotz der offensichtlichen Vorteile wird die Hydroformylierung von Olefinen üblicherweise nicht im Verlauf einer komplexen Molekülsynthese eingesetzt, was an der Schwierigkeit liegt, sowohl die Regio- als auch die Diastereoselektivität zu kontrollieren. Heutzutage gibt es eine ganze Reihe von Katalysatoren, die eine linear selektive Hydroformylierung von terminalen aliphatischen Alkenen ermöglichen.[5] Andererseits ist kein Katalysator für eine generelle verzweigt-selektive Hydroformylierung terminaler und interner Alkene bekannt.[6] Ein Lösungsansatz für dieses Problem ist die Einführung einer Katalysator-dirigierenden Gruppe, die kovalent an das Substrat angebunden ist. Dabei wird sowohl die Regiokontrolle als auch eine acyclische Stereokontrolle bei Allyl- und Homoallylalkoholen induziert.[7] Ein offensichtlicher Nachteil dieses Ansatzes ist jedoch die Notwendigkeit zusätzlicher Syntheseschritte für die Einführung und Abspaltung der dirigierenden Gruppe und der erforderliche stöchiometrische Einsatz der dirigierenden Gruppe. Vorzuziehen wäre die katalytische Verwendung der dirigierenden Gruppe, wie wir es kürzlich mit einem supramolekularen Ansatz zeigen konnten, der auf komplementären Wasserstoffbrücken zwischen dem Substrat und dem katalytischen System beruht.[8] Alternativ haben wir und andere über Katalysator-dirigierende Gruppen berichtet, die kovalent, aber reversibel an das Substrat binden.[9,10,11] Wir haben Diphenylphosphinite als ideale Systeme identifiziert, die eine reversible Umesterung unter Hydroformylierungsbedingungen ermöglichen. Mithilfe dieses Katalysatorsystems konnte eine hoch regioselektive Hydroformylierung von Homoallylalkoholen realisiert werden, bei der γ-Lactole in exzellenten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 1 a).[9] Grundlage für die hohe Regioselektivität ist die Bevorzugung von einem intramolekularen 6-*exo*-trig- gegenüber einem 7-*endo*-trig-Hydrometallierungs-Übergangszustand. In diesem Fall hat die Hydroxygruppe, an welche die dirigierende Gruppe gebunden ist, eine 1,3-Beziehung zur reagierenden Gruppe, der Alkeneinheit. Dies ist der größte Abstand, der je für dirigierte Hydroformylierungen, bei denen eine effiziente Substratkontrolle erreicht wurde, beobachtet worden ist.[2]



Schema 1. Fernkontrolle der Regioselektivität bei der Hydroformylierung von Homoallyl- und Bishomoallylalkoholen.

Wir berichten hier, dass es möglich ist, die Hydroxygruppe, an welche die dirigierende Gruppe gebunden wird, ein Atom weiter von der reagierenden Alkeneinheit, in eine 1,4-Beziehung (Schema 1 b), zu verschieben und dennoch exzellente Regio- und Diastereoselektivitäten in der Hydroformylierung zu erreichen. Dies ermöglicht die atomökonomische Herstellung einer großen Zahl von δ-Lactolen und δ-Lactonen und selbst Struktureinheiten von Polypropionaten. Alle diese Substanzen sind wichtige Bausteine der organischen Synthese.

Wir begannen unsere Studien mit der Hydroformylierung von Pent-4-en-1-ol (**1**), indem wir die Reaktionsbedingungen,

[*] Dipl.-Chem. C. U. Grünanger, Prof. Dr. B. Breit
Institut für Organische Chemie und Biochemie,
Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS),
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg i. Brsg. (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8715
E-Mail: bernhard.breit@chemie.uni-freiburg.de

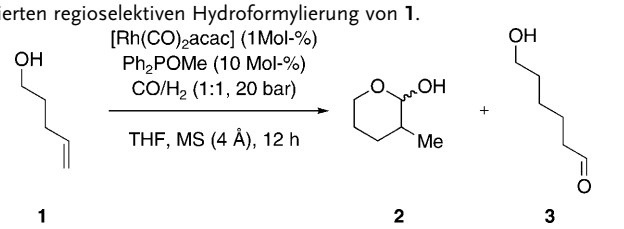
[**] Diese Arbeit wurde unterstützt vom FCI, der DFG („Catalysts and Catalytic Reactions for Organic Synthesis“, GRK 1038) und der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung (Alfried Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer an B.B.). Wir danken Umicore und Wacker für großzügige Chemikalienspenden, Drs. M. Keller und J. Geier für analytische Hilfe sowie K. Rießle für die Mithilfe im Labor.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter http://dx.doi.org/10.1002/ange.200905949 zu finden.

© 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

die wir für die positionsselektive Hydroformylierung von Homoallylalkoholen entwickelt hatten, anwendeten (Tabelle 1). Dabei erzielten wir eine problemlose Hydroformylierung mit exzellenten Regioselektivitäten zugunsten des verzweigten Produkts, des δ-Lactols **2** (Tabelle 1, Nr. 1). Allerdings war die Reaktion langsamer als im Falle des Homoallylalkohols, und daher war der Umsatz unter diesen Bedingungen nicht vollständig. Letztlich konnte durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C binnen 12 h ein vollständiger Umsatz, verbunden mit einer leicht erhöhten Regioselektivität, erreicht werden (Tabelle 1, Nr. 2).

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen der Phosphinit-dirigierten regioselektiven Hydroformylierung von **1**.



Nr.	*T* [°C]	Umsatz [%][a]	**2**/**3**[a]
1	40	71	95:5
2	60	quant.	97:3

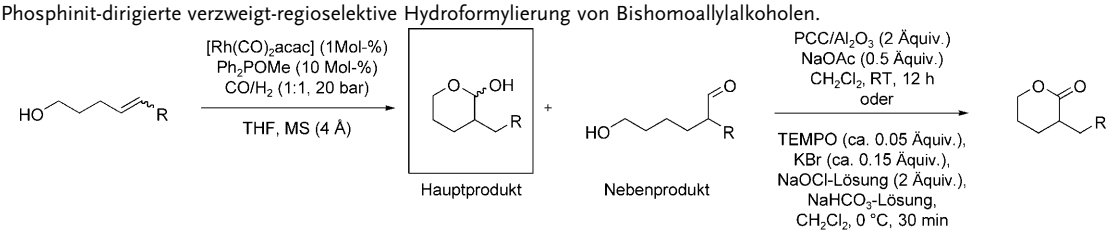
[a] Bestimmt durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie. acac = Acetylacetonat.

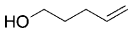
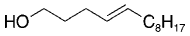
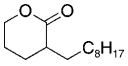
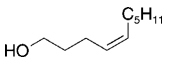
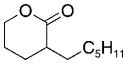
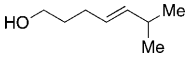
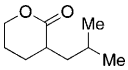
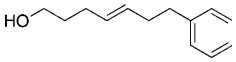
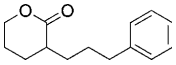
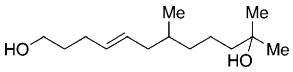
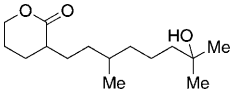
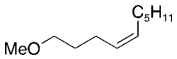
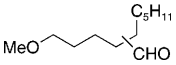
Als nächstes untersuchten wir Bishomoallylalkoholderivate mit einer 1,2-disubstituierten Alkeneinheit. Es sollte erwähnt werden, dass die regioselektive Hydroformylierung von 1,2-disubstituierten Alkenen eine der schwierigsten Aufgaben in der Hydroformylierungschemie ist und dass nur von einigen wenigen Lösungen dieses Problems berichtet worden ist.[12] Bei der Hydroformylierung von Bishomoallylalkoholen mit einer inneren Doppelbindung musste die Reaktionstemperatur ein weiteres Mal auf 80 °C erhöht und die Reaktionszeit auf 16 h verlängert werden, um die verringerte Reaktivität der Doppelbindung zu kompensieren und um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Unter diesen optimierten Bedingungen verliefen die Reaktionen in allen Fällen glatt, und die entsprechenden δ-Lactone konnten (nach Oxidation) in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 2).

Sowohl *Z*- als auch *E*- konfigurierte Alkene erzielten ähnliche Ergebnisse (Tabelle 2, Nr. 2 und 3). Auch ein sterisch anspruchsvollerer sekundärer Alkylsubstituent in der 5-Position wurde toleriert (Tabelle 2, Nr. 4). Selbst eine ungeschützte Hydroxygruppe in der Seitenkette beeinflusste die Reaktionsselektivität nicht (Tabelle 2, Nr. 6).

Um die Analyse der Produkte zu vereinfachen, wurden die primären δ-Lactol-Produkte in allen Fällen zu den jeweiligen δ-Lactonen oxidiert, indem entweder das praktische Reagens Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder das umweltfreundlichere 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl (TEMPO)

Tabelle 2: Phosphinit-dirigierte verzweigt-regioselektive Hydroformylierung von Bishomoallylalkoholen.



Nr.	Substrat	Hauptprodukt	Hydroformylierungs-bedingungen	Oxidations-bedingungen	Ausbeute Lacton [%]	r.r.[a]
1			60 °C, 12 h	PCC	86	97:3 (31:69)[b]
2			80 °C, 16 h	PCC	84	99:1 (53:47)
3			80 °C, 16 h	PCC	87	99:1 (53:47)
4			80 °C, 16 h	PCC	77	99:1 (70:30)
5			80 °C, 16 h	TEMPO	88	98:2 (50:50)
6			80 °C, 16 h	PCC	69	97:3 (53:47)
7			80 °C, 16 h	–	n.i.[d]	51:49[c] (51:49)[c]

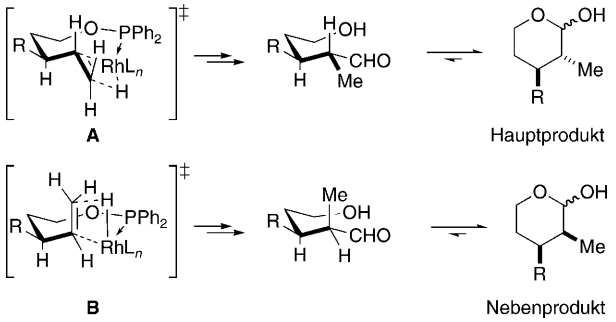
[a] r.r.: Regioisomerenverhältnis. Die Regioselektivität der Hydroformylierung wurde ^{1}H-NMR-spektroskopisch auf der Stufe des Lactols und des offenkettigen Aldehyds bestimmt. In Klammern: Regioselektivität der Hydroformylierung mit 10 Mol-% PPh_3 als Ligand unter ansonsten identischen Bedingungen. [b] Detektion zusätzlicher Lactolsignale, vermutlich durch Isomerisierung und Hydroformylierung. [c] Bestimmt durch GC. Zuordnung der beiden Aldehyde vertauschbar. [d] Nicht isoliert.

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

verwendet wurde (Tabellen 2 und 3). Zu erwähnen ist, dass die intermediären δ-Lactole keineswegs nur Reaktanten für die Oxidation zu Lactonen sind, sondern auch wertvolle Startmaterialien für andere gerüstaufbauende Schritte, die von der Oxidationsstufe des Aldehyds ausgehen. Als Beispiel sei die Wittig-Olefinierung genannt.[13]

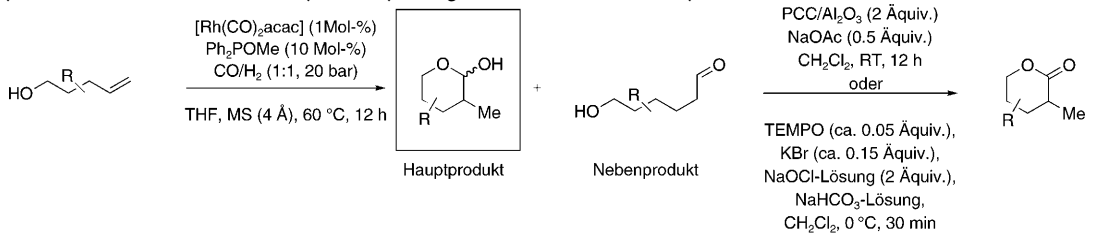
Um den dirigierenden Effekt des Phosphinit-Ligandensystems hervorzuheben, führten wir eine zweite Hydroformylierung mit jedem Substrat durch, allerdings nutzten wir dazu das Rhodium/Triphenylphosphin-Standardsystem. Wie erwartet, wurde in jedem Fall die Bildung der Mischung beider möglichen Regioisomere ohne jede Regioselektivität beobachtet. (Tabelle 2, Regioselektivitätswerte in Klammern). Um die Rolle des Phosphinits als austauschbare Katalysator-dirigierende Gruppe zu prüfen, wurde die freie Hydroxygruppe durch die Bildung des entsprechenden Methylethers blockiert (Tabelle 2, Nr. 7). Die Hydroformylierung des Methylethers von *cis*-4-Decen-1-ol unter den optimierten Reaktionsbedingungen für die Phosphinit-dirigierte Reaktion ergab einen drastisch verringerten Umsatz (3% gemäß GC-Analyse) und eine Mischung von Regioisomeren. Damit lassen beide Beobachtungen – die starke Reaktionsbeschleunigung und die hohe Regioselektivität des Phosphinit/Bishomoallylalkohol-Systems – darauf schließen, dass diese Reaktion über einen dirigierten Reaktionsweg durch kovalente, aber reversible Substratbindung verläuft.

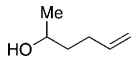
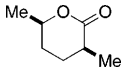
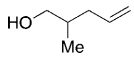
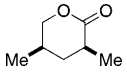
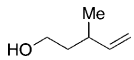
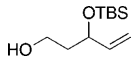
Als nächstes waren wir daran interessiert, ob wir zusätzlich Diastereoselektivität in diese regioselektive Hydroformylierung induzieren könnten. Dafür untersuchten wir Bishomoallylalkohole mit einem durch eine Methylgruppe gebildeten tertiären Stereozentrum in der 1-, 2- oder 3-Position (Tabelle 3, Nr. 1–3). Während ein Stereozentrum in der 1- oder 2- Position keine signifikante Stereoinduktion hervorrief, wurde im Falle des Stereozentrums in unmittelbarer Nachbarschaft zur Doppelbindung ein hohes Maß an acyclischer Stereokontrolle zugunsten des *trans*-Diastereomers beobachtet. (Tabelle 3, Nr. 3).[14,15] Eine Erklärung für die gefundene Stereoselektivität ist in Schema 2 dargestellt. Der Grund für diese Stereodiskriminierung scheint die Bevorzugung eines 7-*exo*-trig-Hydrometallierungs-Übergangszustandes, der allylische 1,3-Spannung minimiert, (**A**) gegenüber dem konkurrierenden Übergangszustand, der allylische 1,2-Spannung minimiert, (**B**) zu sein. Wir untersuchten auch ein Substrat mit einem sterisch weniger anspruchsvollen 3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy(OTBS)-Substituenten. Auch hier wurden hohe Regio- und Diastereoselektivitäten erzielt (Ta-



Schema 2. Erklärung der acyclischen Stereokontrolle bei der dirigierten Hydroformylierung von 3-substituierten Bishomoallylalkoholen.

Tabelle 3: Acyclische Stereokontrolle bei der Hydroformylierung substituierter Bishomoallylalkohole.



Nr.	Substrat	Hauptprodukt	Oxidations-bedingungen	Ausbeute Lacton [%]	r.r.[a]	*cis*/*trans*[b]
1			TEMPO	99	97:3 (27:73)[c]	68:32
2			PCC	78	99:1 (38:62)[c]	61:39
3			TEMPO	82	99:1 (22:78)[c]	4:96
4			TEMPO	99	99:1 (32:68)[c]	6:94

[a] r.r.: Regioisomerenverhältnis. Die Regioselektivität der Hydroformylierung wurde auf der Stufe des Lactols und des offenkettigen Aldehyds per ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestimmt. In Klammern: Regioselektivität der Hydroformylierung mit 10 Mol-% PPh_3 als Ligand unter ansonsten identischen Bedingungen. [b] Die Diastereoselektivität wurde ^{1}H-NMR-spektroskopisch auf der Stufe des Lactons bestimmt. [c] Detektion zusätzlicher Lactolsignale, vermutlich durch Isomerisierung und Hydroformylierung.

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

belle 3, Nr. 4). Das entstandene Produkt ist ein nützlicher Baustein für den Aufbau von Polypropionaten, die nun über diese Methode zugänglich sind, die alle Vorteile der Hydroformylierung wie die Atomeffizienz und die geringe Übergangsmetall-Katalysatorladung nutzt.

Wir haben hier die erste hoch regio- und diastereoselektive Hydroformylierung terminaler und interner Bishomoallylalkohole dokumentiert, wobei nur katalytische Mengen einer Katalysator-dirigierenden Gruppe eingesetzt wurden. Nach unserem besten Wissen ist dies der größte Abstand zwischen der Doppelbindung und der funktionellen Gruppe, an die eine dirigierende Gruppe gebunden ist, über den je berichtet worden ist. Die hier beschriebene Methode ist mild, hoch selektiv und verträglich mit vielen funktionellen Gruppen. Sie ermöglicht die atomökonomische Herstellung einer Vielzahl von δ-Lactolen und δ-Lactonen und auch Struktureinheiten von Polypropionat-Naturstoffen. All diese Verbindungen sind wichtige Bausteine in der organischen Synthese. Weitere Studien werden sich sowohl des Problems der Enantioselektivität als auch der Anwendung ähnlicher dirigierender Systeme auf andere katalytische Reaktionen annehmen.

Eingegangen am 22. Oktober 2009
Online veröffentlicht am 22. Dezember 2009

Stichwörter: Diastereoselektivität · Homogene Katalyse · Hydroformylierungen · Regioselektivität · Synthesemethoden

[1] a) C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 29 – 104; b) K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 127 – 141; c) *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Hrsg.: P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer, Dordrecht, **2000**.

[2] B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1 – 36.

[3] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471 – 1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285 – 307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259 – 281.

[4] a) P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329 – 3366; b) B. Breit, S. K. Zahn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1022 – 1024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 969 – 971; c) B. Breit, S. K. Zahn, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1964 – 1967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1910 – 1913; d) M. D. Keränen, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1688 – 1690; e) O. Abillard, B. Breit, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1891 – 1895; f) S. Chercheja, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1897 – 1905.

[5] a) E. Billig, A. G. Abatjoglou, D. R. Bryant (UCC), US Patent 4769498, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 117287]; b) T. J. Devon, G. W. Phillips, T. A. Puckette, J. L. Stavinoha, J. J. Vanderbilt, US Patent 4694109, **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 7890]; c) C. P. Casey, G. T. Whiteker, M. G. Melville, L. M. Petrovich, J. A. Gavey, D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535 – 5543; d) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081 – 3089; e) G. D. Cuny, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066 – 2068.

[6] Verzweigt-selektive Hydroformylierungen sind nur möglich für eine spezielle Klasse von Substraten wie Styrole und Alkene, die mit elektronenziehenden Gruppen ausgestattet sind. Siehe: a) M. L. Clarke, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 701 – 718; b) B. Breit in *Science of Synthesis*, *Vol. 25*, Thieme, Stuttgart, **2007**, S. 277 – 317.

[7] a) B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264 – 275; B. Breit, P. Demel, A. Gebert, *Chem. Commun.* **2004**, 114 – 115; B. Breit, C. U. Grünanger, O. Abillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2497 – 2503; ähnliche Arbeiten: b) I. J. Krauss, C. C.-Y. Wang, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11514 – 11515; c) R. W. Jackson, P. Perlmutter, E. E. Tasdelen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 763 – 764; d) S. D. Burke, J. E. Cobb, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4237 – 4240.

[8] a) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 317 – 321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311 – 315; b) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4010 – 4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946 – 3949.

[9] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7456 – 7459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7346 – 7349.

[10] T. E. Lightburn, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9210 – 9211; A. D. Worthy, M. M. Gagnon, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2764 – 2767.

[11] Andere Reaktionen mit austauschbaren Katalysator-dirigierenden Gruppen: a) Y. J. Park, J.-W. Park, C.-H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222 – 234; b) R. B. Bedford, M. Betham, A. J. M. Caffyn, J. P. H. Charmant, L. C. Lewis-Alleyne, P. D. Long, D. Polo-Cerón, S. Prashar, *Chem. Commun.* **2008**, 990 – 992; c) R. B. Bedford, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Limmert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 116 – 118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 112 – 114; d) M. C. Carrión, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2006**, 4527 – 4529.

[12] Regioselektive Hydroformylierung interner Alkene unter Anwendung supramolekularer Katalysatorstrategien: a) M. Kuil, T. Soltner, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11344 – 11345; b) Lit. [8].

[13] Zum Beispiel: R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, W. Ladner, S. Tabche, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2357 – 2370.

[14] Eine zusätzliche interessante Beobachtung des in Tabelle 2, Nr. 1 beschriebenen Experiments ist die, dass selbst ein sekundärer Alkohol die Phosphinit-Umesterung eingehen kann. Dies wird durch die hohe Regioselektivität verifiziert.

[15] Die Diastereoselektivität im Falle der Stereozentren in der 1- oder 2- Position war zwar niedrig, allerdings sollte erwähnt werden, dass eine nachfolgende Ausrichtung des Stereozentrums in α-Position zur Lacton-Carbonylgruppe unter basischen Bedingungen leicht möglich ist. Siehe z.B.: S. Takano, K. Masuda, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 887 – 888.

 © 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim