

# Hydroformylierung von Olefinen mit Gerüstliganden: ein neuer Ansatz in der enantioselektiven Katalyse

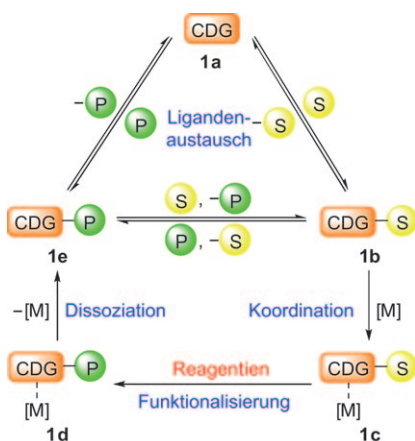
Charles S. Yeung und Vy M. Dong\*

Asymmetrische Katalyse · Dirigierende Gruppen · Gerüstliganden · Hydroformylierungen · Regioselektivität

Durch die Kombination von Übergangsmetall- mit Organokatalysatoren konnten neuartige Transformationen mit interessanten Mechanismen entwickelt werden.<sup>[1]</sup> Der Begriff „kooperative Metall- und Organokatalyse“ (metal-organic cooperative catalysis), den Jun und Mitarbeiter geprägt haben, bezieht sich in diesem Zusammenhang auf eine Art von Tandemkatalyse, deren größte Bedeutung bisher in der C-H-Funktionalisierung lag.<sup>[2]</sup> Dieser Begriff beschreibt aber grundsätzlich jeden katalytischen Prozess, in dem ein Organokatalysator auftritt, der kovalente Bindungen mit einem Substrat und zugleich dative Bindungen zu einem Übergangsmetallkatalysator bilden kann (Schema 1). Solche Organokatalysatoren wurden als „katalytische katalysatordirigierende Gruppen“ (catalytic catalyst-directing groups) bezeichnet, weil sie metallkatalysierte Transformationen zu steuern vermögen.<sup>[3]</sup> Die allgemeinere Bezeichnung „Gerüstliganden“ (scaffolding ligands<sup>[4]</sup>) betont die Analogie zu Ge-

rüstproteinen, die biologische Prozesse unterstützen, indem sie mehrere Proteine zusammenführen.<sup>[4b,5]</sup> Die beschriebenen Organokatalysatoren entfalten ihre Wirkung dadurch, dass sie einen Metallkatalysator und ein Substrat nah zusammenbringen; idealerweise erhöhen sie auch die Reaktivität<sup>[6]</sup> und Selektivität in den darauf folgenden Transformationen.<sup>[7]</sup> Hier geben wir zunächst einen kurzen Überblick zu kooperativen Metall- und Organokatalysen, bevor wir eine Arbeit von Tan und Mitarbeitern vorstellen, die als Durchbruch auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse betrachtet werden kann.<sup>[8]</sup>

Die ruthenium- und rhodiumkatalysierte *ortho*-Arylierung einfacher Phenole lieferten einige der ersten Beispiele für die kooperative Metall- und Organokatalyse (Schema 2a).<sup>[9]</sup> Bei diesen Transformationen tauscht ein ungeschütztes Phenol (S in Schema 1) schnell und reversibel mit einem Alkoxy substituent des Phosphits **2a** aus, das als Gerüstligand oder katalytische dirigierende Gruppe wirkt



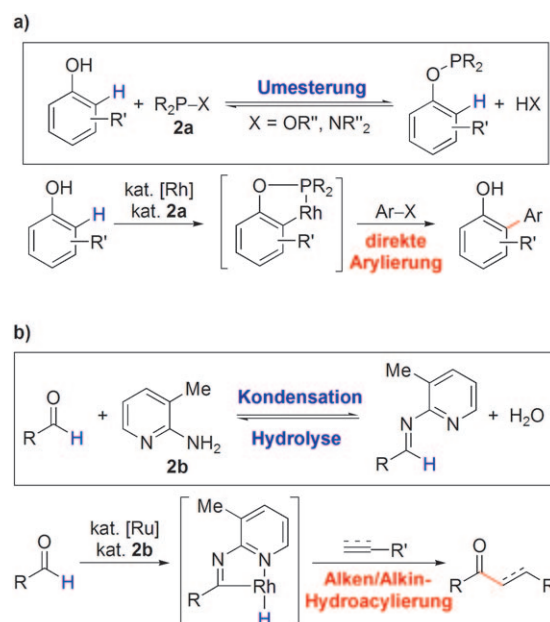
**Schema 1.** Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen unter dem Einfluss katalytischer dirigierender Gruppen (CDGs; M ist ein Übergangsmetall). Substrat S und Produkt P tauschen unter den Reaktionsbedingungen bereitwillig aus.

[\*] C. S. Yeung, Prof. V. M. Dong

Department of Chemistry, University of Toronto  
80 St. George Street, Toronto, M5S 3H6 (Kanada)

E-Mail: vdong@chem.utoronto.ca

Homepage: <http://www.chem.utoronto.ca/staff/vdong>

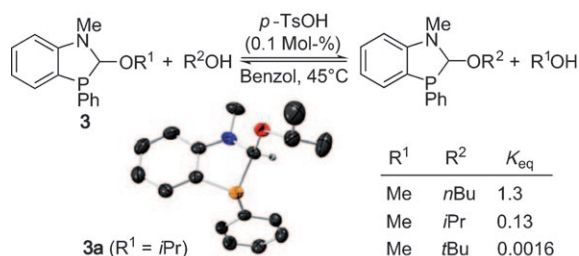


**Schema 2.** Beispiele für übergangsmetallkatalysierte Reaktionen unter dem Einfluss von katalytischen dirigierenden Gruppen:<sup>[7,8]</sup> a) Umesterung mithilfe von Phosphit/Phosphinit/Phosphoramidit; b) Schiff-Base-Kondensation.

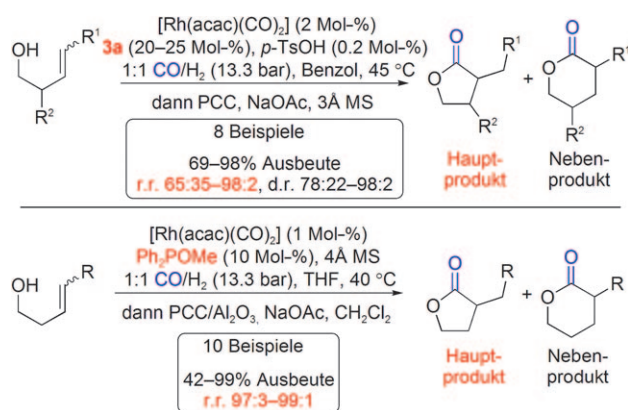
(CDG, **1a** in Schema 1); so entsteht ein Ligand-Substrat-Komplex (CDG-S, **1b**). Das resultierende Phosphit koordiniert an eine katalytisch aktive Ru- oder Rh-Spezies und reagiert unter *ortho*-Arylierung. Das Endprodukt wird nach einem zweiten Ligandenaustausch zwischen dem Ligand-Produkt-Komplex (CDG-P, **1e**) und einem weiteren Substratmolekül freigesetzt. Anstelle der Phosphite können auch Phosphinite oder Phosphoramidite verwendet werden, weil sich am P<sup>III</sup>-Zentrum schnell ein Gleichgewicht mit der Alkoxid- (oder Aryloxid-) bzw. der Alkylamidgruppe (oder Arylamidgruppe) einstellt. Eine effiziente Aktivierung von C-H-Bindungen wird ohne die katalytische dirigierende Gruppe nicht beobachtet, weil die entsprechenden Cyclo-metallierungen gespannte viergliedrige Metallaoxetane ergeben müssten. Der Organokatalysator vermittelt also die Arylierung, indem er dem katalytischen Prozess den günstigeren Weg über den fünfgliedrigen Metallacyclus eröffnet.

Dieses Konzept wurde in der rhodiumkatalysierten Hydroacylierung von Alkenen und Alkinen unter dem Einfluss von 2-Amino-3-picolin als Gerüstligand untersucht (Schema 2b). Dabei führt eine Schiff-Kondensation zu einem Imin mit einem dirigierenden Lewis-basischen Pyridinring (entsprechend CDG-S), der die folgende selektive C-H-Aktivierung und -Funktionalisierung lenkt.<sup>[10]</sup> Ohne Zusatz des Organokatalysators tritt die Decarbonylierung als Konkurrenzreaktion auf. Katalytische dirigierende Gruppen kamen auch in der industriell bedeutsamen Hydroformylierung von Alkenen zur Anwendung.<sup>[11]</sup> Dieser atomökonomische Prozess überführt Alkene mit Synthesegas (einer Mischung von CO und H<sub>2</sub>) in Aldehyde, wobei neue C-C- und C-H-Bindungen gebildet werden. Die Hydroformylierung terminaler Alkene ergibt normalerweise selektiv die linearen Produkte (Anti-Markownikow-Addition), die selektive Hydroformylierung solcher Alkene unter Bildung verzweigter Produkte ist eine weitaus schwierigere Aufgabe.<sup>[12]</sup>

Im Jahr 2008 berichteten die Gruppen um Tan und Breit unabhängig voneinander über hoch regioselektive katalytische Hydroformylierungen von Homoallylalkoholen.<sup>[3,4]</sup> Auf der Grundlage von *N*-Methylanilin entwarfen Tan und Mitarbeiter den Alkoxybenzoazaphosphol-Ligand **3**, der seine Alkoxygruppe leicht gegen andere Alkohole austauscht (Schema 3 und 4).<sup>[4]</sup> Die Gruppe um Breit zeigte, dass sich Ph<sub>2</sub>POMe als katalytische dirigierende Gruppe für Hydroformylierungen eignet (Schema 4).<sup>[3]</sup> Insbesondere die

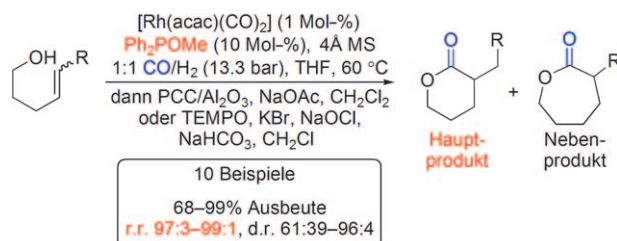


**Schema 3.** Alkoxybenzoazaphosphol als katalytische dirigierende Gruppe nach Tan und Mitarbeitern.<sup>[4]</sup> Die ORTEP-Darstellung des Gerüstliganden wurde auf der Grundlage der Atomkoordinaten aus Lit. [4] erzeugt (C schwarz, O rot, N blau, P orange, H weiß).



**Schema 4.** Regio- und diastereoselektive rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Homoallylalkoholen.<sup>[3,4]</sup> acac = Acetylacetonat, MS = Molekularsieb, PCC = Pyridiniumchlorochromat, d.r. = Diastereomerenverhältnis, r.r. = Regioisomerenverhältnis (γ-Lacton/δ-Lacton).

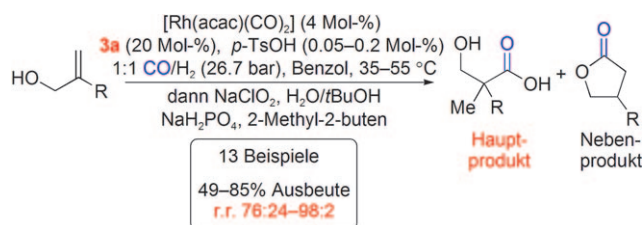
Funktionalisierung 1,2-disubstituierter Olefine und anderer Substrate mit Stereozentren verlief hoch regio- und stereoselektiv. Außerdem war die Hydroformylierung chemoselektiv: Homoallylalkohole wurden gegenüber nichtaktivierten Alkenen bevorzugt. In allen Fällen sank die Regioselektivität drastisch, wenn PPh<sub>3</sub> als Ligand eingesetzt wurde.<sup>[3,4]</sup> Die analogen Homoallylmethylether erwiesen sich als wenig reaktiv und ergaben niedrige Regioselektivitäten.<sup>[3]</sup> Breit und Mitarbeiter entdeckten auch, dass Bishomoallylalkohole in regioselektiven Hydroformylierungen bevorzugt zu δ-Lactonen anstelle von ε-Lactonen umgesetzt werden (Schema 5).<sup>[13]</sup>



**Schema 5.** Regio- und diastereoselektive rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Bishomoallylalkoholen.<sup>[13]</sup> TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl, r.r. = Regioisomerenverhältnis (δ-Lacton/ε-Lacton).

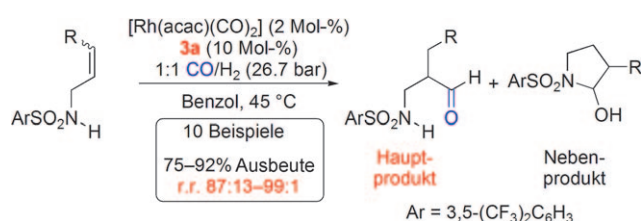
Wie bereits erwähnt können katalytische dirigierende Gruppen nicht nur Selektivitäten erhöhen, sondern es gelingt mit ihrer Hilfe auch, auf andere Weise schwierige Umsetzungen auszuführen. Beispielsweise betrachtete man die Einführung quartärer Zentren durch Hydroformylierung als eine große Herausforderung.<sup>[14]</sup> Die Verwendung eines Alkoxybenzoazaphosphol-Gerüstliganden führte Tan und Mitarbeiter aber zum Erfolg: In einer rhodiumkatalysierten Hydroformylierung von Allylalkoholen gelang es ihnen dadurch, quartäre Kohlenstoffzentren einzuführen (Schema 6).<sup>[15]</sup>

Allylamine sind ebenfalls ausgezeichnete Substrate für die Hydroformylierung unter dem Einfluss katalytischer dirigierender Gruppen. Weil die Alkoxybenzoazaphosphole



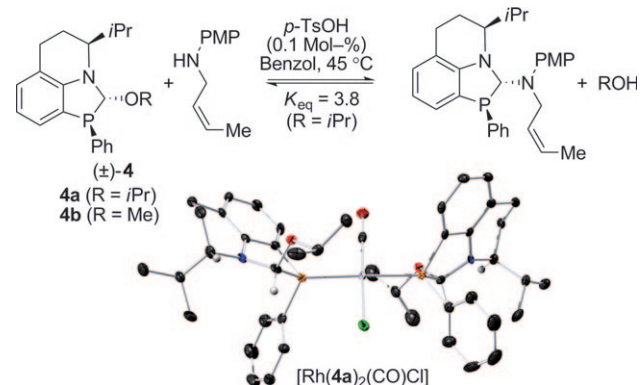
**Schema 6.** Regioselektive rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Allylalkoholen zur Einführung quartärer Kohlenstoffzentren.<sup>[15]</sup> r.r. = Regioisomerenverhältnis (verzweigt/linear).

von Tan und Mitarbeitern glatt mit Allylsulfonamiden austauschen, ist eine regioselektive Hydroformylierung in  $\beta$ -Stellung möglich (Schema 7).<sup>[16]</sup> Die Einstellung des Gleichgewichts zwischen Alkoxygruppe und Sulfonamid-Substrat hängt stark vom  $pK_s$ -Wert für die N-H-Gruppe ab, sodass elektronenarme Sulfonamide optimal geeignet sind.

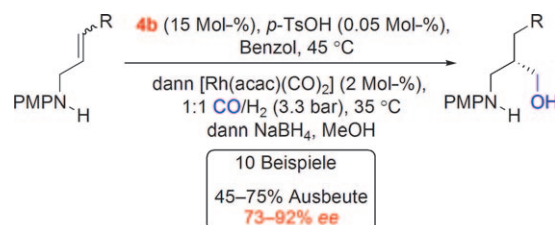


**Schema 7.** Regioselektive rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Allylsulfonamiden.<sup>[16]</sup> r.r. = Regioisomerenverhältnis (verzweigt/linear).

Schließlich haben Tan und Mitarbeiter nun auch eine asymmetrische Katalyse mit Gerüstliganden vorgestellt. Die Kombination eines Tetrahydrochinolin- und eines Alkoxybenzoazaphosphol-Systems ergab den chiralen Gerüstliganden **4a** (Schema 8).<sup>[8]</sup> In Gegenwart von Ligand **4a** gingen Allylaniline eine effiziente Hydroformylierung zu chiralen 1,3-Aminoalkoholen ein (bis 92% ee, Schema 9). Diese Reaktion umreißt eine eigenständige Strategie für die asymme-



**Schema 8.** Chirale Alkoxybenzoazaphosphole als katalytische dirigierende Gruppen.<sup>[8]</sup> Die ORTEP-Darstellung des Komplexes  $[\text{Rh}(\mathbf{4a})_2(\text{CO})\text{Cl}]$  wurde auf der Grundlage der Atomkoordinaten aus Lit. [8] erzeugt (C schwarz, O rot, N blau, P orange, Rh silber, Cl grün). PMP = *p*-Methoxyphenyl.



**Schema 9.** Enantioselective rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Allylanilinen.<sup>[8]</sup>

trische Induktion und belegt dadurch das Potenzial von chiralen katalytischen dirigierenden Gruppen für enantioselective Verfahren.

Wir haben uns hier zwar auf eine Gerüstfunktion über kovalente Wechselwirkungen beschränkt, möchten aber die Möglichkeit einer ortsselektiven Funktionalisierung mithilfe von supramolekularen Wechselwirkungen nicht unerwähnt lassen.<sup>[17]</sup> Wir rechnen damit, dass in Zukunft neuartige Organokatalysatoren entwickelt werden, die nach diesem Prinzip wirken und in weiteren Transformationen eingesetzt werden können. Die Aufklärung der Mechanismen dieser Reaktionen, einschließlich der ihnen vorausgehenden Assoziation und der schnellen Gleichgewichtseinstellung, werden diesem aufstrebenden Teilgebiet der Katalyse weiteren Auftrieb verleihen.

Eingegangen am 15. Oktober 2010

- [1] Übersichten: a) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2745–2755; b) C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999–3025; ausgewählte Fortschritte: c) D. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77–80; d) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875–10877; e) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11336–11337; f) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7027–7030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6903–6906; g) W. Hu, X. Xu, J. Zhou, W.-J. Liu, H. Huang, J. Hu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7782–7783; h) Z.-Y. Han, H. Xiao, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9182–9183; i) V. Komanduri, M. J. Kirsche, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16448–16449; j) T. Yang, A. Ferrali, F. Sladojevich, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9140; k) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, W. Li, C.-B. Yu, Y.-G. Zhou, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8909–8911.
- [2] a) Y. J. Park, J.-W. Park, C.-H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 222–234; b) C.-H. Jun, C. W. Moon, D.-Y. Lee, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2422–2428.
- [3] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7456–7459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7346–7349.
- [4] a) T. E. Lightburn, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9210–9211; b) K. L. Tan, Boston College, Boston, MA, persönliche Mitteilung (4. November 2010).
- [5] a) M. Zhang, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 756–757; b) R. C. Hardie, *Nature* **2007**, 450, 37–39.
- [6] Vermutlich wirkt ein Einfluss auf die Molekularität der Reaktion beschleunigend: R. Pascal, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1813–1824.
- [7] Übersichten zu substratdirigierten Reaktionen: a) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1310;

- b) A. R. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403–424; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [8] A. D. Worthy, C. L. Joe, T. E. Lightburn, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14757–14759.
- [9] Grundlegende Arbeiten zur rutheniumkatalysierten Funktionalisierung von *ortho*-C-H-Bindungen in Phenolen: a) L. N. Lewis, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728–2735; rhodiumkatalysierte Funktionalisierung von *ortho*-C-H-Bindungen in Phenolen: b) 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; c) R. B. Bedford, M. E. Limmert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669–8682; d) S. Oi, S.-i. Watanabe, S. Fukita, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8665–8668; e) J. C. Lewis, J. Wu, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Organometallics* **2005**, *24*, 5737–5746; f) M. C. Carrión, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2006**, 4527–4529; g) 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.
- [10] Auf Übersichten verweist Lit. [2]. Bahnbrechende Studien zur rhodiumkatalysierten Hydroacylierung mit 2-Amino-3-picolin: a) C.-H. Jun, H. Lee, J.-B. Hong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1200–1201; b) C.-H. Jun, D.-Y. Lee, J.-B. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6673–6676; c) A. Loupy, S. Chatti, S. Delamare, D.-Y. Lee, J.-W. Chung, C.-H. Jun, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1280–1285; d) C.-H. Jun, D.-Y. Lee, H. Lee, J.-B. Hong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3214–3216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3070–3072; e) C.-H. Jun, H. Lee, J.-B. Hong, B.-I. Kwon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2250–2251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2146–2147; f) E.-A. Jo, C.-H. Jun, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2504–2507; zur rhodiumkatalysierten Spaltung der  $\alpha$ -C-C-Bindungen von Ketonen: g) C.-H. Jun, H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 880–881; h) C.-H. Jun, H. Lee, S.-G. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 751–752.
- [11] Übersichten: a) *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Hrsg.: P. W. N. M. Van Leeuwen, C. Claver), Springer, New York, **2002**; b) C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, M. Gauß, A. Seidel, P. Torrence, P. Heymanns, A. Höhn, M. Beller, J. F. Knifton, A. Klausener, J.-D. Jentsch, A. M. Tafesh in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Band 2 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Hermann), Wiley, Weinheim, **2008**, S. 27–200; c) S. Bhaduri, D. Mukesh in *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*, Wiley, New York, **2002**, S. 85–103; d) B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1–36; e) M. L. Clarke, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 701–718; f) F. Ungváry, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2087–2102; g) F. Agbossou, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485–2506.
- [12] Übersichten: a) B. Breit, *Science of Synthesis*, Vol. 25, Thieme, Stuttgart, **2007**, S. 277–317; b) B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264–275.
- [13] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 979–982; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967–970.
- [14] a) A. I. M. Keulemans, A. Kwantes, T. van Bavel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, *67*, 298–308; for selected examples of advances in the last two decades, see: b) M. L. Clarke, G. L. Roff, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7978–7986; c) C. W. Lee, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 499; d) C. Botteghi, G. Chelucci, G. D. Ponte, M. Marchetti, S. Paganelli, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7125–7127.
- [15] X. Sun, K. Frimpong, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11841–11843.
- [16] A. D. Worthy, M. M. Gagnon, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2764–2767.
- [17] Aktuelle Beispiele: a) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 317–321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311–315; b) L. Diab, T. Šmejkal, J. Geier, B. Breit, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8022; c) P.-A. Breuil, F. Patureau, J. Reek, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2196–2199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2162–2165; d) S. Das, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* **2006**, *312*, 1941–1943; eine Übersicht zur supramolekularen Katalyse: e) J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615–621.