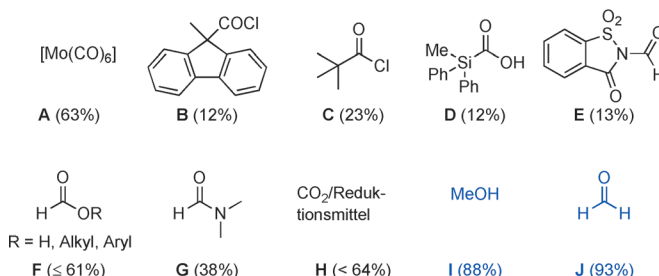


Regioselektive Pd-katalysierte Methoxycarbonylierung von Alkenen unter Verwendung von Paraformaldehyd/Methanol als CO-Surrogat**

Qiang Liu, Kedong Yuan, Percia-Beatrice Arockiam, Robert Franke, Henri Doucet, Ralf Jackstell und Matthias Beller*

Abstract: In den letzten Jahren wurde intensiv an der Entwicklung neuartiger carbonylierender Transformationen mit CO-Alternativen geforscht, die es ermöglichen, das toxische CO-Gas durch besser handhabbare anorganische oder organische Carbonylverbindungen zu ersetzen. Hier wird über die erste regioselektive Methoxycarbonylierung von Alkenen mit Paraformaldehyd und Methanol als CO-Ersatz berichtet. Dieses neue Verfahren ist für eine Reihe von Alkenen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren unter relativ milden Bedingungen anwendbar und wesentlich atomeffizienter als früher beschriebene CO-Alternativen.

Übergangsmetall-katalysierte Carbonylierungen sind leistungsfähige Reaktionen für die organische Synthese und die industrielle Produktion verschiedener Carbonylverbindungen, wie Ester, Amide, Ketone und Aldehyde.^[1] Wegen der Toxizität und des gasförmigen Zustandes von Kohlenmonoxid zögern Syntheschemiker jedoch, dieses breiter anzuwenden. Dementsprechend hat die Entwicklung „CO-freier“ Carbonylierungsmethoden mit leicht handhabbaren anorganischen oder organischen Carbonylverbindungen in den letzten 30 Jahren großes Interesse auf sich gezogen.^[2] Typische bekannte CO-Alternativen sind in Schema 1 aufgezeigt. Allerdings haben die meisten dieser alternativen Spezies erhebliche Nachteile hinsichtlich Atomeffizienz, Reaktivität, Toxizität und Preis. Zum Beispiel werden Metallcarbonyle wie $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ (**A**) als CO-Lieferanten bei verschiedensten Carbonylierungsreaktionen verwendet.^[3] Hauptnachteile



Scheme 1. Typische CO-Alternativen (in Klammern sind die Prozente an Molgewicht CO am Gesamtgewicht angegeben).

sind die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an zusätzlichen Übergangsmetallen in der Reaktionsmischung sowie harsche Reaktionsbedingungen für CO-Freisetzung aus diesen toxischen Metallcarbonylen. Des Weiteren entwickelten Skrydstrup und Mitarbeiter eine neue Technik für die Ex-situ-Erzeugung von Kohlenmonoxid und dessen Anwendung in palladiumkatalysierten Carbonylierungen unter Verwendung eines speziellen, abgedichteten Zweikammersystems.^[4] Weiterhin ermöglichen auch nahezu stöchiometrische Mengen an CO-Quellen wie „COgen“ (**B**),^[4a] Pivaloylchlorid (**C**)^[4a] und Silacarbonsäuren (**D**)^[4b] carbonylierende Transformationen. Inzwischen ist auch *N*-Formylsaccharin (**E**) als CO-Quelle für palladiumkatalysierte reduktive Carbonylierungen von Arylhalogeniden zu Arylaldehyden bekannt.^[5] Bedenklich sind jedoch Atomeffizienz und Abfallaufkommen für diese CO Alternativen **B–E**. Daher sind billigere und leichter verfügbare Carbonylreagentien höchst wünschenswert.

Es ist bekannt, dass CO aus Ameisensäure (**F**; R = H) über die Dehydratisierung in konzentrierter Schwefelsäure (Morgan-Reaktion) generiert werden kann.^[6] Weiterhin sind Olefincarbonylierungen in Gegenwart von Ameisensäure als Carbonylquelle oder auch durch sequenzielle Dehydrierung und reverse Wassergas-Shift-Reaktionen bei erhöhter Temperatur (> 150 °C) durchführbar.^[7] Zusätzlich wurden Formiate (**F**; R = Alkyl, Aryl)^[8] und Formamide (**G**)^[9] für Carbonylierungen von Olefinen und Arylhalogeniden verwendet. Im Allgemeinen limitieren harsche Reaktionsbedingungen, geringe Selektivität in Gegenwart zusätzlicher Nucleophile und/oder die Notwendigkeit von zusätzlichem externem CO-Druck die breitere Anwendung von Ameisensäurederivaten als CO-Quelle. CO_2 (**H**) ist ein idealer C_1 -Baustein in der organischen Synthese wegen seiner guten Verfügbarkeit, Nichttoxizität und Rezyklisierbarkeit. Bemerkenwerterweise konnte die katalytische In-situ-Erzeugung von CO aus der CO_2 -Reduktion und seine Verknüpfung mit nachfolgenden

[*] Dr. Q. Liu, K. Yuan, Dr. P. Arockiam, Dr. R. Jackstell, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de

K. Yuan, Dr. H. Doucet
Institut des Sciences Chimiques de Rennes
UMR6226 CNRS-Université de Rennes
Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex (Frankreich)

R. Franke
Evonik Industries AG
Paul-Baumann-Straße 1, 45772 Marl (Deutschland)
und
Lehrstuhl für Theoretische Chemie, 44780 Bochum (Deutschland)

[**] Wir danken dem Land Mecklenburg-Vorpommern und dem BMBF für die finanzielle Unterstützung. Außerdem bedanken wir uns bei der analytischen Abteilung des Likat. Q.L. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (experimentelle Daten) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201410764> zu finden.

Carbonylierungsreaktionen schon realisiert werden.^[10] Dies ist ein vielversprechender Ansatz unter Verwendung von CO₂ anstelle von CO als C₁-Quelle, allerdings ist das Substratspektrum durch die erforderlichen Reduktionsmittel beschränkt, und die Regioselektivität kann bis jetzt noch nicht ausreichend kontrolliert werden.

Obwohl Methanol als reichlich vorhandene und potenziell erneuerbare Chemikalie eine Carbonylquelle sein kann, ist dieses Forschungsgebiet wegen des hohen energetischen Aufwandes der Methanoldehydrierung unterentwickelt.^[11] Zweifellos ist der einfachste Aldehyd, Formaldehyd (**J**), die atomökonomischste CO-Alternative mit geeigneter Reaktivität bei Carbonylierungsreaktionen. Der Anteil an CO-Molekulargewicht in diesem Molekül beträgt 93 %. Während übergangsmetallkatalysierte Decarbonylierungen höherer Aldehyde^[12] und Hydroacylierungen^[13] von Alkenen mit Aldehyden gut etablierte Methoden sind, ist Formaldehyd als Carbonylquelle weitaus seltener verwendet worden.^[14] Unseres Wissens sind in der Tat nur zwei Alkoxy-carbonylierungen mit Formaldehyd als Carbonylquelle literaturbekannt:^[15] Wir entwickelten die katalytische Alkoxy-carbonylierung von Arylbromiden^[15a] und vor kurzem auch die erste rutheniumkatalysierte Alkoxy-carbonylierung von Olefinen mit Formaldehyd.^[15b] Die Alkoxy-carbonylierung ist eine bedeutsame Technik zur Herstellung wichtiger Fein- und Großchemikalien; z.B. wird Methylpropionat, ein Schlüsselintermediat zur Herstellung von Polymethacrylaten, im > 300 000-t-Maßstab mittels Methoxycarbonylierung von Ethylen hergestellt.^[16] In unseren früheren Arbeiten konnten mit dem rutheniumbasierten System jedoch keine regioselektiven Carbonylierungen von industriell interessanten aliphatischen Alkenen erzielt werden. Wir berichten hier zum ersten Mal über hochlineare selektive Methoxycarbonylierungen von Alkenen unter gleichzeitiger Verwendung von Paraformaldehyd und Methanol als kostengünstigen und atomeffizienten CO-Alternativen zur Lösung dieses anspruchsvollen Problems. Dieser Ansatz bietet eine einfache und bequeme Synthese von verschiedenen Methylestern durch einen „CO-freien“ Pd-katalysierten carbonylierenden Prozess.

Zunächst untersuchten wir die Möglichkeit der palladiumkatalysierten Methoxycarbonylierung von 1-Octen (**1a**) mit Paraformaldehyd und Methanol (**2a**) zum Methyl-nonanoat (**3a**). Zuerst wurden die Aktivitäten der verschiedenen in situ generierten Palladium-Phosphan-Komplexe studiert. Eine ganze Reihe von zwei- und einzähligen Liganden wurde mit Palladium(II)-acetylacetonat als Katalysatorvorstufe und PTSA als saurem Cokatalysator getestet (Schema S1; S: Hintergrundinformationen). Die meisten der getesteten Liganden ergaben nur sehr geringe Aktivitäten, mit weniger als 5 % Ausbeute des gewünschten Produktes **3a** – mit einer Ausnahme: d**bpx** [α,α' -Bis(di-*tert*-butylphosphanyl)-*o*-xylol] ergab 74 % Ausbeute an **3a** mit einer sehr guten *n*-Selektivität von 95 %. In allen Fällen wurden isomerisierte Octene **4a** als Nebenprodukte gebildet. Als Nächstes untersuchten wir den Einfluss von Schlüsselreaktionsparametern für die gewünschte Umwandlung (Tabelle 1). Bei der Erprobung einer Reihe verschiedener Reaktionsbedingungen fanden wir, dass die Verwendung von Pd(OAc)₂ (1 Mol-%),

Tabelle 1: Optimierungsversuche zur Pd-katalysierten Methoxycarbonylierung von 1-Octen (**1a**).^[a]

| $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH=CH}_2 \text{ (1a)} + (\text{CH}_2\text{O})_n \text{ (2a)} \xrightarrow[\text{100 °C, 20 h}]{\begin{matrix} \text{1 Mol-\% [Pd]} \\ \text{4 Mol-\% d'bpx} \\ \text{4 Mol-\% Säure} \end{matrix}} \text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OMe (3a)} + \text{Octene (4a)}$ | | | | |
|---|--|--------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Nr. | [Pd] | Säure | Ausb. 3a [%] (l/b) | Ausb. 4a [%] |
| 1 | [Pd(acac) ₂] | PTSA | 74 (95:5) | 25 |
| 2 | [Pd(acac) ₂] | MSA | 74 (95:5) | 24 |
| 3 | [Pd(acac) ₂] | H ₂ SO ₄ | 0 (N.D.) | 57 |
| 4 | [Pd(acac) ₂] | TFA | 0 (N.D.) | 77 |
| 5 | [Pd(acac) ₂] | AcOH | 0 (N.D.) | 89 |
| 6 | [Pd(acac) ₂] | HCO ₂ H | 0 (N.D.) | 79 |
| 7 | Pd(OAc)₂ | PTSA | 78 (95:5) | 22 |
| 8 | PdCl ₂ | PTSA | 1 (99:1) | 99 |
| 9 | [Pd(cod)Cl ₂] | PTSA | 10 (91:9) | 90 |
| 10 | [Pd(MeCN) ₂ Cl ₂] | PTSA | 10 (97:3) | 90 |
| 11 | Pd(TFA) ₂ | PTSA | 0 (N.D.) | 99 |
| 12 | [Pd ₂ (dba) ₃] | PTSA | 16 (96:4) | 82 |
| 13 | Pd/C | PTSA | 0 (N.D.) | 99 |

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (1 mmol), „CH₂O“-Monomer (6.7 mmol), [Pd] (1 Mol-%), d**bpx** (4 Mol-%), Säure (4 Mol-%) in 2 mL Methanol bei 100 °C für 20 h. Ausbeutebestimmung mittels GC-Analyse. l/b = linear/verzweigt, N.D. = nicht bestimmt. cod = 1,5-Cyclooctadien, PTSA = *p*-Toluolsulfonsäure, MSA = Methansulfonsäure, TFA = Trifluoressigsäure.

d**bpx** (4 Mol-%), PTSA (4 Mol-%) und Paraformaldehyd (6.7 Äquivalente an -CH₂O) in MeOH bei 100 °C eine gute Ausbeute von 78 % des gewünschten Produktes mit 95-prozentiger *n*-Selektivität generiert. (Tabelle 1, Nr. 7). Der Zusatz eines sauren Cokatalysators mit weich koordinierendem Anion, wie PTSA und MSA, ist essenziell für eine Methoxycarbonylierung unter diesen Bedingungen (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Weitere getestete Säuren ergaben kein Carbonylierungsprodukt **3a** (Tabelle 1, Nr. 3–6). Der Einfluss verschiedener Palladiumkatalysatorvorstufen wurde ebenfalls untersucht. Pd(OAc)₂ und [Pd(acac)₂] (acac = Acetylacetonat) zeigten eine gleich gute Reaktivität im Unterschied

Tabelle 2: Liganden- und Cokatalysatoreffekte der Methoxycarbonylierung von **1a**.^[a]

| $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH=CH}_2 \text{ (1a)} + (\text{CH}_2\text{O})_n \text{ (2a)} \xrightarrow[\text{100 °C, 20 h}]{\begin{matrix} \text{1 Mol-\% Pd(OAc)}_2 \\ \text{X Mol-\% d'bpx} \\ \text{Y Mol-\% PTSA} \end{matrix}} \text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OMe (3a)} + \text{Octene (4a)}$ | | | | |
|---|---|---|---------------------------|---------------------|
| Nr. | X | Y | Ausb. 3a [%] (l/b) | Ausb. 4a [%] |
| 1 | 4 | 4 | 78 (95:5) | 22 |
| 2 | 4 | 3 | 0 (N.D.) | 97 |
| 3 | 4 | 5 | 96 (95:5) | 4 |
| 4 | 4 | 6 | 68 (95:5) | 38 |
| 5 | 4 | 8 | 64 (95:5) | 36 |
| 6 | 5 | 4 | 0 (N.D.) | 100 |
| 7 | 2 | 2 | 0 (N.D.) | 92 |
| 8 | 2 | 4 | 17 (96:4) | 74 |

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (1 mmol), (CH₂O)_n (200 mg, 6.7 mmol -CH₂O), Pd(OAc)₂ (1 Mol-%), d**bpx** (X Mol-%), PTSA (Y Mol-%) in 2 mL Methanol bei 100 °C für 20 h. Ausbeutebestimmung mittels GC-Analyse.

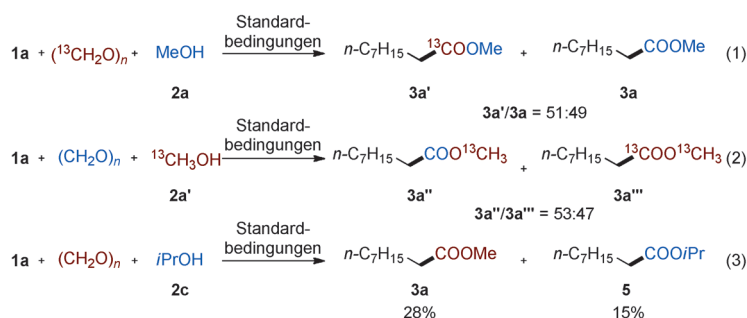
zu anderen getesteten Pd⁰- und Pd^{II}-Komplexen (Tabelle 1, Nr. 7–13).

Anschließend untersuchten wir Effekte bei verschiedenen Verhältnissen von Ligand und Kokatalysatoren. Eine Erhöhung der Menge an PTSA von 4 auf 5 Mol-% in Gegenwart von 4 Mol-% Ligand führt zu einer Erhöhung der Ausbeute von 78 auf 96% an **3a** (Tabelle 2, Nr. 1 und 3). Eine weitere Erhöhung der Menge an saurem Kokatalysator verringert die Effizienz der Reaktion (Tabelle 2, Nr. 4 und 5). Außerdem inhibiert erstaunlicherweise ein Überschuss an d'bpx im Vergleich zu PTSA diese Umwandlung komplett (Tabelle 2, Nr. 2 und 6).

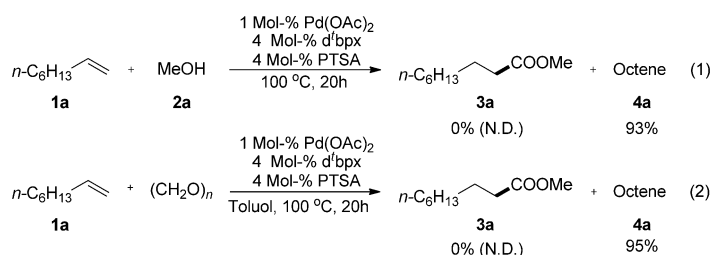
Um ein tieferes Verständnis für diese Reaktion zu erhalten, wurden ¹³C-Isotopenmarkierungsexperimente durchgeführt (Schema 2). Wenn ¹³C-markierter Paraformaldehyd verwendet wurde, resultierten erstaunlicherweise nur 51% ¹³C-markierter Produktester **3a'** zusammen mit 49% unmarkiertem Produkt **3a** [Schema 2, Gleichung (1)]. Weiterhin wurde ein gleiches Verhältnis des ¹³C-markierten Methoxycarbonylierungsproduktes in der Reaktion gefunden, wenn ¹³CH₃OH als Lösungsmittel verwendet wurde [Schema 2, Gl. (2)]. Dies bedeutet, dass sowohl Formaldehyd als auch Methanol simultan als Carbonylquelle agieren. Offensichtlich erfolgt die CO-Freisetzung aus Methanol über einen sequenziellen Dehydrierungs-Decarbonylierungs-Prozess.^[17] Eigentlich ist eine Pd-katalysierte Alkoholdehydrierung unter solchen sauren Bedingungen eher ungewöhnlich, aber sie findet auch mit anderen Alkoholen unter diesen Standardbedingungen statt. Interessanterweise werden sowohl Methylnonanoat (**3a**) als auch Isopropylnonanoat (**5**) bei der Reaktion von Propan-2-ol gebildet [Schema 2, Gl. (3)]. Dies unterstreicht, dass unter unseren katalytischen Bedingungen Methanol aus Formaldehyd über eine Transferhydrierung mit Propan-2-ol generiert wird.

Durch die Hydrierungs-Dehydrierungs-Reaktivität dieses katalytischen Systems inspiriert, fragten wir uns, ob Methanol oder Paraformaldehyd allein als CO-Alternative und Nucleophil in einer Methoxycarbonylierungsreaktion wirken könnten. Leider konnte kein Produkt nachgewiesen werden (Schema 3). Dies verdeutlicht, dass die Methanoldehydrierung nur in Gegenwart eines Wasserstoffakzeptors stattfindet.

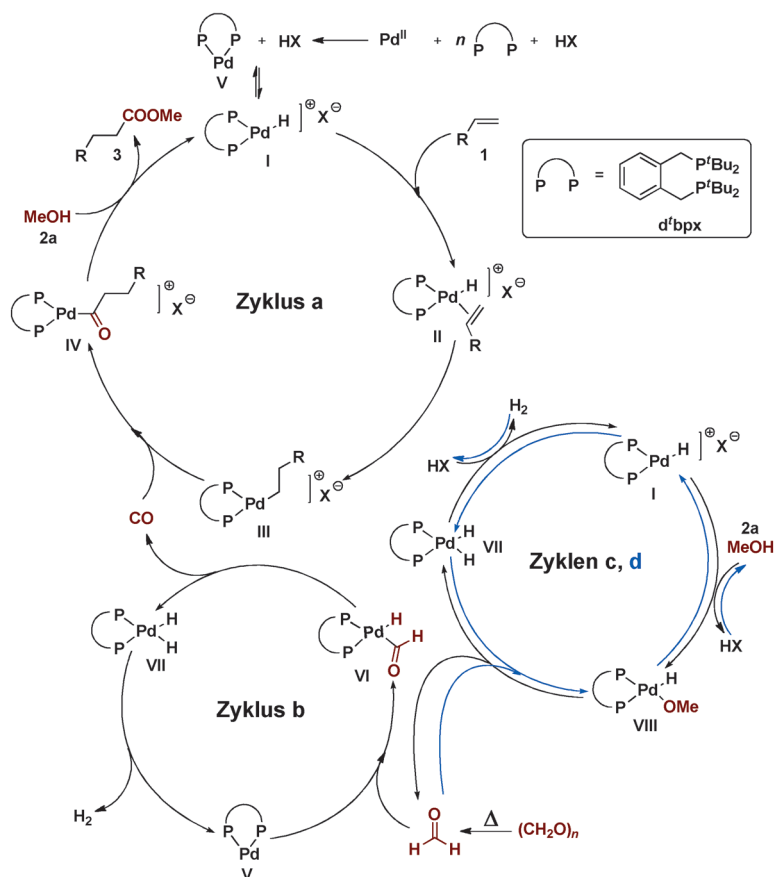
Basierend auf den experimentellen Befunden wird ein Reaktionsmechanismus, der einen synchronen vierfachen Katalysezyklus umfasst, vorgeschlagen (Schema 4). Es ist bekannt, dass Pd^{II}-Katalysatorvorstufen in Gegenwart von überschüssigem Phosphanliganden in situ zu Pd⁰-Spezies **V** reduziert werden können.^[18] Unter sauren Bedingungen steht der Pd⁰-Komplex **V** im Gleichgewicht mit einem Pd^{II}-Hydrid-Komplex **I**, der das Schlüsselintermediat für Initiierung des



Schema 2. ¹³C Isotopenmarkierungsexperimente und Kontrollexperimente mit anderen Alkoholen.



Schema 3. Methoxycarbonylierung von **1a** unter Verwendung von ausschließlich (CH₂O)_n oder MeOH (**2a**).



Schema 4. Postulierter Reaktionsmechanismus: Vierfachkatalysezyklus.

Methoxycarbonylierungs-Katalysezyklus **a** darstellt.^[19] Anschließend Insertionen des Alkens **1** und Kohlenmonoxids, gefolgt von einer Alkoholyse des Pd^{II}-Acyl-Komplexes **IV**, bilden den Ester **3** und regenerieren die Pd-Hydrid-Spezies **I**. Das in Zyklus **a** verbrauchte CO wird im Zyklus **b** produziert. Genauer gesagt kann Paraformaldehyd bei erhöhter Temperatur zu Formaldehyd depolymerisieren, der anschließend in einer oxidativen Addition mit der Pd⁰-Spezies **V** einen Hydrido(acyl)palladium(II)-Komplex **VI** generiert. Nach Decarbonylierung dieses Komplexes wird ein Pd^{II}-Dihydrid-Komplex **VII** unter Freigabe des für die Methoxycarbonylierung benötigten CO-Gases gebildet. Eine reduktive Eliminierung von **VII** regeneriert die Pd⁰-Spezies **V** und bildet Wasserstoff. Währenddessen wird die Dehydrierung von Methanol (**2a**) auch durch das Pd^{II}-Hydrid **I** im Katalysezyklus **c** unter Bildung von Formaldehyd katalysiert. In diesem Zyklus führt die Koordination von **2a** an den Komplex **I** zur

Hydrido(methoxy)palladium(II)-Spezies **VIII**, die unter β -Hydrideleminierung den Pd^{II}-Dihydrid-Komplex **VII** bildet. Abschließend erfolgen am Intermediat **VII** eine reduktive Eliminierung und oxidative Addition mit HX, um den katalytischen Kreis zu schließen und zugleich Wasserstoff zu generieren. Gleichzeitig kann Formaldehyd in den Katalysezyklus **d** eintreten, der dem umgekehrten Zyklus **c** entspricht. Folglich wird ein Gleichgewicht zwischen Methanol und Formaldehyd über diese beiden palladiumkatalysierten Prozesse realisiert.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen prüften wir die Substratbreite für diese Methoxycarbonylierung mittels Paraformaldehyd und Methanol **2a** (Tabelle 3). Die Reaktionen terminaler unverzweigter aliphatischer Olefine wie 1-Octen (**1a**) oder 1-Decen (**1d**) verliefen mit Ausbeuten > 90 % und *n*-Selektivitäten von 95 % sehr effizient (Tabelle 3, Nr. 1 und 4). Mischungen aus internen und terminalen

Tabelle 3: Pd-Katalysierte Methoxycarbonylierung von Alkenen **1** mit Paraformaldehyd und Methanol.^[a]

| $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 + (\text{CH}_2\text{O})_n + \text{MeOH} \xrightarrow[100^\circ\text{C}, 20\text{ h}]{\begin{matrix} 1\text{ Mol-\% Pd}(\text{OAc})_2 \\ 4\text{ Mol-\% d'bpx} \\ 5\text{ Mol-\% PTSA} \end{matrix}} \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ | | | | | | | |
|--|-------------------|---------------------------------|---|-----|-------------------|---------------------------------|---|
| Nr. | Substrat 1 | Produkt 3 ^[b] | Ausb. 3 [%] (l/b) ^[c] | Nr. | Substrat 1 | Produkt 3 ^[b] | Ausb. 3 [%] (l/b) ^[c] |
| 1 | | | 93 (95:5) | 10 | | | 58, 8 h ^[e] |
| 2 | | | 93 (94:6) | 11 | | | 75, 36 h ^[e] |
| 3 | | | 75 (89:11) | 12 | | | 76 (> 99:1) |
| 4 | | | 92 (95:5) | 13 | | | 69 (> 99:1) |
| 5 ^[d] | | | 99 | 14 | | | 43 (> 99:1) |
| 6 | | | 85 (> 99:1) | 15 | | | 73 (> 99:1) |
| 7 | | | 55 (> 99:1) | 16 | | | 92 (> 99:1) |
| 8 | | | 89 (> 99:1) | 17 | | | 86 (94:6) |
| 9 | | | 90 (78:22) | | | | |

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (1 mmol), (CH₂O)_n (200 mg, 6.7 mmol -CH₂O), Pd(OAc)₂ (1 Mol-%), d'bpx (4 Mol-%), PTSA (5 Mol-%) in 2 mL Methanol bei 100 °C für 20 h. [b] Das Hauptisomer der Mischung verschiedener Methylester ist dargestellt. [c] Ausbeute der isolierten Methylesterisomerenmischung. [d] Siehe experimentelle Daten in den Hintergrundinformationen. [e] Reaktionszeit.

Olefinen sind wegen ihres geringeren Preises bevorzugte Ausgangsstoffe in industriellen Prozessen. Deshalb sind Doppelbindungs-Isomerisierungen mit nachfolgenden Carbonylierungen von großem industriellem Interesse. Es ist daher vorteilhaft, dass dieses katalytische System in der Lage ist, auch interne aliphatische Olefine wie 2-Octen oder 4-Octen in die entsprechenden Methylnonanoate mit hohen *n*-Selektivitäten umzusetzen (Tabelle 3, Nr. 2 und 3). Außerdem gelang auch die Isomerisierung-Carbonylierung für den durch 1,3-Konjugation stabilisierten internen Ester **1o** zum industriell bedeutsamen Dimethylglutarat **3n** in mehr als 92% Ausbeute an isoliertem Produkt mit einer exzellenten *n*-Selektivität von > 99% (Tabelle 3, Nr. 16).

Die terminale Funktionalisierung von Fettsäuren ist eine weitere schwierige präparative Aufgabe. Die isomerisierende Methoxycarbonylierung des in der Natur vorkommenden Methyloleates **1p** verläuft unter optimierten Bedingungen ebenfalls glatt unter selektiver Bildung des linearen Diesterproduktes (Tabelle 3, Nr. 17). Methylpropionat (**3c**) wurde in 99% Ausbeute mit Ethylen (**1e**) als Substrat und einer Wechselzahl von 536 für den Palladiumkatalysator (Tabelle 3, Nr. 5) erhalten.

Aromatische Olefine wie Styrol (**1i**) werden normalerweise wegen der benzyllischen Stabilisierung des Metallkatalysatorzentrums in *iso*-Position carbonyliert. Konträr hierzu erzielt das vorliegende System eine gute *n*-selektive Carbonylierung (Tabelle 3, Nr. 9). Die Reaktionen von α -Methylstyrol-derivaten lieferten in guten Ausbeuten selektiv eine Reihe terminaler araliphatischer Ester (Tabelle 3, Nr. 12–15). Weiterhin erfolgt die Methoxycarbonylierung von 2-Allylphenol (**1j**) unter Doppelbindungsisomerisierung mit anschließender Carbonylierung an der Benzyllposition und Lactonisierung zum Lacton **3h** binnen acht Stunden. Unter den gleichen Bedingungen wurde das entsprechende Methoxycarbonylierungsprodukt **3i** nach längerer Reaktionszeit (36 h) durch Alkoholyse des intermediären cyclischen Esters **3h** mit **2a** in 75% Ausbeute gebildet.

Zusammengefasst haben wir eine allgemeine, milde und günstige Methoxycarbonylierung von Alkenen mit Paraformaldehyd und Methanol als CO-Alternativen zur Synthese einer Vielzahl von technisch wichtigen, funktionalisierten Methylestern entwickelt. Diese Reaktion verläuft durch die Synergie mehrerer Katalysezyklen. Angesichts der leichten Verfügbarkeit der stabilen und atomökonomischen Substrate, Paraformaldehyd und Methanol als CO-Ersatzstoffe, der ausgezeichneten Regioselektivität sowie der einfachen Handhabbarkeit des „CO-freien“ Reaktionsprozesses kann erwartet werden, dass diese Methode die derzeitigen Carbonylierungsverfahren sowohl in der organischen Synthese als auch in der Industrieproduktion ergänzen wird.

Stichwörter: Carbonylierungen · CO-Surrogate · Formaldehyd · Methanol · Palladium

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4493–4497
Angew. Chem. **2015**, *127*, 4575–4580

- [1] a) A. Brennfürer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114–4133; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4176–4196;

- b) Q. Liu, H. Zhang, A. W. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10788–10799; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10978–10989; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1–35; d) X.-F. Wu, X. Fang, L. Wu, R. Jackstell, H. Neumann, M. Beller, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1041–1053.
- [2] a) T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580–5588; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5698–5706; b) L. Wu, Q. Liu, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6310–6320; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6426–6436.
- [3] a) L. R. Odell, F. Russo, M. Larhed, *Synlett* **2012**, 685–698; b) P. Nordeman, L. R. Odell, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11393–11398.
- [4] a) P. Hermange, A. T. Lindhardt, R. H. Taaning, K. Bjerglund, D. Lupp, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6061–6071; b) S. D. Friis, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18114–18117.
- [5] T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8611–8615; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8773–8777.
- [6] C. Brancour, T. Fukuyama, Y. Mukai, T. Skrydstrup, I. Ryu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2794–2797.
- [7] a) J.-P. Simonato, T. Walter, P. Métivier, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *171*, 91–94; b) M. G. Mura, L. D. Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3180–3186.
- [8] a) I. J. B. Lin, H. Alper, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 248–249; b) C. Legrand, Y. Castanet, A. Mortreux, F. Petit, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1173–1174; c) S. Ko, Y. Na, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 750–751; d) T. Schareina, A. Zapf, A. Cotte, M. Gotta, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1205–1209; e) Y. Katafuchi, T. Fujihara, T. Iwai, J. Terao, Y. Tsuji, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 475–482; f) T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5370–5373; g) T. Fujihara, T. Hosoki, Y. Katafuchi, T. Iwai, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8012–8014; h) H. Konishi, T. Ueda, T. Muto, K. Manabe, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4722–4725; i) I. Fleischer, R. Jennerjahn, D. Cozzula, R. Jackstell, R. Franke, M. Beller, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 417–420; j) N. Armanino, M. Lafrance, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 572–575; k) H. Li, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3183–3186; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3247–3250; l) I. Profir, M. Beller, I. Fleischer, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6972–6976.
- [9] a) Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6232–6235; b) K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2849–2851; c) S. Ding, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9226–9237; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9360–9371.
- [10] a) K.-I. Tominaga, Y. Sasaki, *Catal. Commun.* **2000**, *1*, 1–3; b) K.-I. Tominaga, Y. Sasaki, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *220*, 159–165; c) T. G. Ostapowicz, M. Schmitz, M. Krystof, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12119–12123; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12341–12345; d) L. Wu, Q. Liu, I. Fleischer, R. Jackstell, M. Beller, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3091–3096; e) Q. Liu, L. Wu, I. Fleischer, D. Selent, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6888–6894.
- [11] a) A. Behr, U. Kanne, W. Keim, *J. Mol. Catal.* **1986**, *35*, 19–28; b) E.-A. Jo, J.-H. Lee, C.-H. Jun, *Chem. Commun.* **2008**, 5779–5781; c) J. Moran, A. Preetz, R. A. Mesch, M. J. Krische, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 287–290.
- [12] a) C. M. Beck, S. E. Rathmill, Y. J. Park, J. Chen, R. H. Crabtree, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, *Organometallics* **1999**, *18*, 5311–5317; b) T. Morimoto, K. Fujii, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3806–3807.
- [13] a) M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725–748; b) J. C. Leung, M. J. Krische, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2202–2209.
- [14] a) K. Fujii, T. Morimoto, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2409–2411; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2511–2513; b) K. Fujii, T. Morimoto, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9163–9166; c) K. Fujii, T. Morimoto, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *Chem. Commun.* **2005**, 3295–3297;

- d) T. Morimoto, K. Yamasaki, A. Hirano, K. Tsutsumi, N. Kagawa, K. Kakiuchi, Y. Harada, Y. Fukumoto, N. Chatani, T. Nishioka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1777–1780; e) G. Makado, T. Morimoto, Y. Sugimoto, K. Tsutsumi, N. Kagawa, K. Kakiuchi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 299–304; f) A. Köpfer, B. Sam, B. Breit, M. J. Krische, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1876–1880.
- [15] a) K. Natte, A. Dumrath, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10090–10094; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10254–10258; b) Q. Liu, L. Wu, R. Jackstell, M. Beller, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2805–2809.
- [16] G. R. Eastham, M. Waugh, P. Pringle, T. P. W. Turner, WO2011083305, **2011**.
- [17] M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1994**, *13*, 600–609
- [18] a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013; b) C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1995**, *14*, 1818–1826.
- [19] Q. Liu, L. Wu, H. Jiao, X. Fang, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8064–8068; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8222–8226.

Eingegangen am 5. November 2014
Online veröffentlicht am 18. Februar 2015