



Antje Gebert (Autor)

**ortho-Diphenylphosphanylbenzoyl-dirigierte
Hydroformylierung als Schlüsselschritt einer
iterativen Polypropionatsynthese**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1912>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Theoretische Grundlagen und Kenntnisstand	1
1	Einleitung	1
2	Grundlagen der stereoselektiven Synthese	2
2.1	Stereoselektive Synthese	2
2.2	Substratkontrolle in der stereoselektiven Synthese	2
2.3	Konformationskontrollierende Faktoren	4
2.4	Reagenz-dirigierende Gruppen in der stereoselektiven Synthese	6
3	Hydroformylierung	7
3.1	Allgemeines	7
3.2	Regio- und Stereoselektivität der Hydroformylierung	9
3.2.1	Regioselektive Hydroformylierung	9
3.2.2	Stereoselektive Hydroformylierung	11
4	Polypropionate	14
4.1	Allgemeines	14
4.2	Polypropionatsynthesen	16
4.2.1	Aldol-Reaktionen	17
4.3	Addition von Allylboronaten	22
4.4	<i>o</i>-DPPB-dirigierte Hydroformylierung	23
5	Aufgabenstellung	25
II.	Eigene Ergebnisse	27
6	Hydroformylierungen	27

6.1	Auswahl und Synthese der Substrate	27
6.1.1	1,2-disubstituierte Substrate	27
6.1.2	Unsubstituierte Substrate	28
6.1.3	Veresterung der Allylalkohole mit <i>o</i> -DPPBA	32
6.1.4	Fazit	33
6.2	Hydroformylierung von 1,2-disubstituierten und terminalen Olefinen	34
6.3	Neue Ergebnisse der Hydroformylierung	36
6.3.1	Neue Bedingungen	36
6.3.2	Hydroformylierung der <i>o</i> -DPPB-Ester unter den neuen Bedingungen	39
6.3.3	Fazit	42
6.4	Derivatisierungen	43
6.4.1	Gründe für die Derivatisierung der Aldehyde	43
6.4.2	Versuchte Derivatisierungen durch Schützung des Aldehyds	44
6.4.3	Derivatisierungen durch Reduktion	44
6.4.4	Derivatisierungen nach WITTIG mit stabilisierten Yliden	46
6.4.5	Fazit	48
6.5	Eliminierungen	48
6.5.1	Selektivität der Eliminierung	49
6.5.2	Eliminierung als Eintopf-Verfahren	51
6.5.3	Fazit	52
7	Additionsreaktionen an die Aldehydfunktion	53
7.1	Addition an α-chirale Aldehyde	53
7.2	Additionsreaktionen	54
7.2.1	Tests von diversen Vinylmetallverbindungen	54
7.2.2	Bestimmung der Konfiguration der erhaltenen Diastereomere	58
7.2.3	Fazit	59
7.3	Untersuchungen zur Dirigierung der Additionsreaktion	60
7.3.1	Synthese eines nicht-dirigierenden Substrats	60

7.3.2	Kontrollexperiment zur Cuprat-Addition	63
7.3.3	Fazit	63
7.4	Versuche zum Erhalt des all-<i>anti</i>-konfigurierten Produkts	64
7.4.1	Tests verschiedener Metalle zur Komplexbildung	64
7.4.2	Fazit	68
8	Umesterung	68
8.1	Umesterungspromotoren	68
8.1.1	Umesterung der <i>o</i> -DPPB-Gruppe	71
8.2	Untersuchungen zu einer <i>in situ</i> Umesterung	73
8.3	Untersuchungen zur Umesterungsreaktion	74
8.3.1	Brönstedt- bzw. Lewis-Säuren	74
8.3.2	Lithiumorganyle als Basen	75
8.3.3	Metallhydride und andere Metallsalze	77
8.3.4	Aminbasen	78
8.3.5	Carbonate	79
8.3.6	Optimierung der Umesterungsbedingungen mit Cs_2CO_3	81
8.3.7	Fazit	84
8.4	Untersuchungen zum Gleichgewicht der Umesterungsreaktion	84
8.5	Darstellung der Umesterungsprodukts auf anderem Weg	85
8.5.1	Fazit	86
9	Iterative Hydroformylierung	86
9.1	Erneute Hydroformylierung der Umesterungsprodukte	87
9.1.1	Hydroformylierung des Hauptdiastereomers 77	87
9.1.2	Untersuchungen zur Stereoselektivität der Hydroformylierung.	88
9.2	Hydroformylierung des Minderdiastereomers 78	91
9.2.1	Fazit	93

10	Zusammenfassung	95
10.1	Hydroformylierung von terminalen und 1,2-disubstituierten Olefinen	95
10.2	Addition an die Aldehydfunktion	98
10.3	Umesterung der <i>o</i>-DPPB-Gruppe und erneute Hydroformylierung	99
11	Ausblick	102
III.	Experimenteller Teil	104
12	Allgemeines	104
12.1	Allgemeine Arbeitsweise	104
12.1.1	Lösungsmittel	104
12.1.2	Chromatographie	104
12.1.3	NMR-Spektroskopie	105
12.1.4	Massenspektrometrie	105
12.1.5	Polarimetrie	106
12.1.6	Elementaranalysen	106
12.1.7	Schmelzpunkte	106
12.1.8	Physikalische Daten	106
12.1.9	Hydroformylierungen	106
12.1.10	Mikrowellentechnik	107
12.1.11	Korrekturen	107
12.1.12	Metallorganische Reagentien	107
12.1.13	Ausgangsverbindungen	108
13	Experimente	109
13.1	Darstellung der Ausgangssubstanzen und <i>o</i>-DPPB-Ester	109
13.1.1	Darstellung von (<i>E</i>)-Cyclohexyl-but-2-en-1-ol (2)	109
13.1.2	Darstellung von (<i>E</i>)-1-Phenyl-pent-3-en-2-ol (3)	110
13.1.3	Darstellung von (<i>E</i>)-3-Hydroxy-hex-4-ensäuremethylester (4)	111
13.1.4	Darstellung von (<i>E</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-ensäuremethyl-ester (5)	112

13.1.5	Darstellung von 2-Methyl-hex-4-yn-3-ol (6)	113
13.1.6	Darstellung von (<i>Z</i>)-2-Methyl-hex-4-en-3-ol (7)	113
13.1.7	Darstellung von 4-Methyl-pent-1-en-3-ol (8)	114
13.1.8	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-Hydroxy-2-methyl-pent-4-ensäuremethylester (13)	115
13.1.9	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-Hydroxy-2-methyl-pent-4-en-säuremethylester (16)	116
13.1.10	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-2 -Methyl-pent-4-en-1,3-diol (17)	119
13.1.11	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-pent-1-en-3-ol (18)	120
13.1.12	Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(3'-Hydroxy-2'methyl-1'-oxo-pent-4'-en-yl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (20)	121
13.1.13	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropyl-but-2-enylester (21)	122
13.1.14	Darstellung von (<i>Z</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropyl-but-2-enylester (22)	123
13.1.15	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-cyclohexyl-but-2-enylester (23)	124
13.1.16	Darstellung von (<i>E</i>)-2-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyl)benzoyloxy)-1-phenyl-3-penten (24)	125
13.1.17	Darstellung von (<i>E</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-hex-4-enylester (25)	127
13.1.18	Darstellung von (<i>E</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-hex-4-enylester (26)	128
13.1.19	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-methylallylester (27)	129
13.1.20	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropylallylester (28)	130
13.1.21	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-cyclohexyl-allylester (29)	131
13.1.22	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1- <i>tert</i> -butylallylester (30)	132
13.1.23	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-benzyl-allylester (31)	133
13.1.24	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxycarbonyl)-allylester (32)	134
13.1.25	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-allylester (33)	135

13.1.26	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-allylester (34)	136
13.1.27	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-[1-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pent-4-enylester (35)	137
13.1.28	Darstellung von (2' <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1'-[(4-isopropyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1''-methyl-2''-oxo-ethyl]-allylester (36)	138
14	Hydroformylierung der <i>o</i>-DPPB-Ester	139
14.1	Tests zur Hydroformylierung mit und ohne P(OPh₃)	139
14.1.1	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-2-formyl-1-isopropyl-butylester (37)	140
14.1.2	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-2,3-dimethyl-1-oxo-propylester (38)	141
14.1.3	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-cyclohexyl – 2-methyl 1-oxo-propylester (39)	142
14.1.4	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (40)	143
14.1.5	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-phenyl-butyaldehyd (41)	144
14.1.6	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-methyl-pentylaldehyd (42)	145
14.1.7	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-methyl-pentyl-aldehyd (42) aus (22)	146
14.1.8	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-3-cyclohexyl-propyl-aldehyd (43)	146
14.1.9	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-4-phenyl-2-methyl-1-oxo-propylester (44)	147
14.1.10	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-pentyl-aldehyd (46)	148
14.1.11	Darstellung (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-1-formyl-methyl-hexanoat (47)	149
14.1.12	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-1-formyl-4-methyl-methylhexanoat (48)	150

14.1.13	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3- <i>tert</i> -butyl-2-methyl-1-oxo-propylester (49)	151
14.1.14	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-3- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyloxy-2,4-dimethyl-5-oxo-pentanylsäure-methylester (50)	152
14.1.15	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-3- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyloxy-2,4-dimethyl-5-oxo-pentanylsäure-methylester (51)	153
14.1.16	Darstellung von (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-oxo-2-methyl-4-methyl-5-oxo-[(<i>S</i>)-4'-isopropyl-2'-oxo-oxazolidin-3'-yl]-pentyl-ester (52)	154
15	Derivatisierung der Aldehyde	155
15.1.1	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Methylbutan-1,3-diol (53)	155
15.1.2	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-2,4-Dimethyl-pentan-1,3-diol (54)	156
15.1.3	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-Cyclohexyl-2-methylpropan-1,3-diol (55)	156
15.1.4	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2,4,4,-Trimethylpentan-1,3-diol (56)	157
15.1.5	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Methyl-4-phenyl-butan-1,3-diol (57)	158
15.1.6	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-1,3-diol (58)	159
15.1.7	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Ethyl-4-methylpentan-1,3-diol (59)	160
15.1.8	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Ethyl-4-methylpentan-1,3-diol (59) aus der Hydroformylierung von (22)	160
15.1.9	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-Cyclohexyl-2-ethylpropan-1,3-diol (60)	161
15.1.10	Darstellung von (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2-Ethyl-pentan-1,3-diol (61)	162
15.1.11	Darstellung von (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-4,5-Diethyl-2-phenyl-[1,3]dioxan (99)	163
15.1.12	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Ethyl-4-phenylbutan-1,3-diol (62)	164
15.1.13	Darstellung von (4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-1-Ethyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyloxy)-7-methyl-4,6-dimethyl-2-endoat (63)	164
15.1.14	Darstellung von (4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-1-Ethyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyloxy)-7-methyl-4,6-dimethyl-2-endoat (64)	166
15.1.15	Darstellung von (4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-1-ethyl-7-methyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-4-ethylhept-2-en-dioat (65)	167
15.1.16	Darstellung von (4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>S</i> *)-(<i>E</i>)-1-ethyl-7-methyl-5-(<i>o</i> -Diphenyl-phosphanylbenzoyl)-4-ethyl-6-methylhept-2-endoat (66)	168
15.1.17	Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-(<i>E</i>)-Ethyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyloxy)-7-((<i>S</i>)-4'-isopropyl-2'-oxooxazolidin-3'-yl)-4,6-dimethyl-7-oxohept-2-enoat (67)	170

16	Eliminierungen	171
16.1.1	Darstellung von 2,4-Dimethyl-pent-2-enal (68)	171
16.1.2	Darstellung von 3-Cyclohexyl-2-methyl-propenal (69)	172
16.1.3	Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-but-2-enal (70)	173
16.1.4	Darstellung von 2-Ethyl-4-phenyl-but-2-enal (71)	173
16.1.5	Darstellung von 2-Methyl-but-2-enal (Tigralinaldehyd) (72)	174
16.1.6	Darstellung von 2,4,4-Trimethyl-pent-2-enal (73)	175
16.1.7	Darstellung von 4-Methoxycabonyl-2-methyl-pent-2-enal (74)	175
17	Addition an den Aldehyd	176
17.1	Tests zu Additionsreaktionen	178
17.1.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-5-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat 75 + 76 mittels Normant-Cuprat	179
17.2	Untersuchungen zur <i>in situ</i>-Umesterung	180
17.3	Untersuchungen zur Konformation der Additionsprodukte	181
17.3.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-4,6-Dimethylhept-1-en-3,5-diol (79)	181
17.3.2	Darstellung von (2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *, 5 <i>R</i> *)-4-Isopropyl-5-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan (80)	182
17.3.3	Darstellung von (3 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-4,6-Dimethylhept-1-en-3,5-diol (81)	183
17.3.4	Darstellung von (2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-4-Isopropyl-5-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan (82)	184
17.4	Überprüfung der Selektivität der Additionsreaktion	185
17.4.1	Oxidationsversuche der <i>o</i> -DPPB-Gruppe	185
17.4.2	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol (85) [□]	186
17.4.3	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-3-ol (86)	187
17.4.4	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-3-yl 2-benzhydrylbenzoat (87)	188
17.4.5	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-hydroxy-2,4-dimethylpentan-3-yl 2-benzhydrylbenzoat (88)	189

17.4.6	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl 2-benz-hydrylbenzoat (89)	191
17.4.7	Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-benzhydrylbenzoat (90)	192
17.5	Untersuchungen zur Chelatbildung am Aldehyd	194
17.5.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-5-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat 75 + 76 mittels Zinkchlorid/Vinylgrignard-Addition	196
18	Umesterungen	197
18.1	Tests mit verschiedenen Umesterungsreagenzien	199
18.2	Optimierung der Umesterung	201
18.2.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat 77 durch Umesterung mit Cs ₂ CO ₃	202
18.2.2	Darstellung von (3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-Hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)-benzoat 78 durch Umesterung mit Cs ₂ CO ₃	203
18.3	Darstellung der Umesterungsprodukte auf anderem Weg	204
18.3.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (77)	204
18.3.2	Darstellung von (3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-Hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (78)	204
19	Erneute Hydroformylierung	205
19.1.1	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-2-Hydroxy-6-isopropyl-3,5-dimethyl-tetrahydro-2H-pyran-4-yl- <i>o</i> -(diphenylphosphino)benzoat (95)	205
19.1.2	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-6-Isopropyl-3,5-dimethyl-2-oxo-tetrahydro-2H-pyran-4-yl 2-(diphenylphosphoryl)benzoat (96)	206
19.1.3	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-2-Hydroxy-6-isopropyl-3,5-dimethyl-tetrahydro-2H-pyran-4-yl- <i>o</i> -(diphenylphosphino)benzoat (98)	207
20	Formelverzeichnis	209
21	Literatur	213