

# I. Theoretische Grundlagen und Kenntnisstand

## 1 Einleitung

Die synthetische organische Chemie läßt sich prinzipiell in zwei Bereiche teilen. Zum einen in das Gebiet der Totalsynthese, in dem hochkomplexe Naturstoffe oder deren Analoga über viele Synthesestufen hinweg aufgebaut werden, und zum anderen jenes der Methodenentwicklung, in welchem neue Möglichkeiten der Reaktionsführung untersucht werden. Dies ist natürlich eine sehr grobe Unterteilung, da jeder totalsynthetisch arbeitende Chemiker auch Optimierungsschritte durchführt und eine bestehende Methode häufig für unbekannte Substrate modifiziert werden muß. Gleichzeitig wird auch ein Methodiker im Blick behalten, daß das zu entwickelnde System später einmal möglichst breite Anwendungsmöglichkeiten in der Synthese haben sollte. Was aber charakterisiert eine gute Methode und damit eine gute Synthese?

Zunächst wären hier die Konzepte der Atomökonomie (TROST<sup>[1]</sup>) und der Effizienz (COREY,<sup>[2]</sup> HENDRICKSON<sup>[3]</sup>) zu erwähnen, die fordern, daß sich alle in den Reagenzien vorhandenen Atome auch im aufgebauten Molekül wiederfinden, und daß die gerüstaufbauenden Schritte auch gleichzeitig den selektiven Aufbau eines neuen stereogenen Zentrums ermöglichen.

Dies wiederum bedeutet für die jeweilige chemische Transformation ein Maximum an Chemo-, Regio- und Stereoselektivität, was Schutzgruppenoperationen oder die Umwandlung funktioneller Gruppen unnötig machen würde. Zusätzlich gilt es für die perfekte Reaktion praktische Probleme zu lösen, beispielsweise der Einsatz möglichst ungiftiger, umweltneutraler und leicht handhabbarer Reagenzien und Lösungsmittel. Ideal wäre es außerdem, wenn leicht erhältliche, preiswerte und gut lagerbare Substanzen eingesetzt werden können.

Dank dem Einsatz moderner Katalysatorsysteme ist es bereits möglich, komplexe Moleküle hochselektiv und teilweise auch atomökonomisch aufzubauen, dennoch zeigt ein Blick in die aktuelle Literatur, daß man noch weit davon entfernt ist allen Kriterien einer „perfekten“ Reaktion gerecht zu werden. Daher ist die Entwicklung neuer synthetischer Methoden gefragt, die dem Chemiker nicht nur neue Wege zum Aufbau immer komplizierterer Moleküle in die Hand geben, sondern auch die Möglichkeit eröffnen, dies immer einfacher und effizienter zu tun.

## 2 Grundlagen der stereoselektiven Synthese

### 2.1 Stereoselektive Synthese

Das Ziel einer stereoselektiven Synthese ist es, neue stereogene Kohlenstoffzentren mit definierter relativer und absoluter Konfiguration aufzubauen. Hierfür gibt es zunächst zwei Ansätze: Zum einen kann das eingesetzte Reagenz die nötige Stereoinformation beinhalten; in diesem Fall spricht man von *Reagenzkontrolle* der Reaktion. Die eingesetzten Reagenzien können beispielsweise Metallkatalysatoren mit chiralen Liganden<sup>[4]</sup> oder Organokatalysatoren<sup>[5]</sup> sein, um an prochiralen Substraten enantioselektiv oder an chiralen Substraten diastereoselektiv ein neues Zentrum einzuführen. Im zweiten Fall der *Substratkontrolle* beinhaltet das Substrat selbst die Stereoinformation, die für den diastereoselektiven Aufbau des Gerüsts genutzt werden kann. Ist im Molekül noch keine Chiralität vorhanden, so können beispielsweise chirale Auxiliare verwendet werden, die als temporäre Hilfsgruppe in das zuvor prochirale Molekül eingebunden werden. Leider ist hier der Nachteil gegeben, daß das Auxiliar zunächst stöchiometrisch eingeführt und später wieder abgespalten werden muss, was im Sinne einer effizienten und atomökonomischen Synthese vermieden werden sollte. Dieses Manko kann jedoch oft durch die häufig exzellenten Stereoselektivitäten und die kurze Optimierungszeit aufgewogen werden. Allerdings ist eine Transformation, deren Diastereoselektivität ausschließlich auf einer bereits zuvor im Substrat vorhandenen sterischen Information beruht, der Auxiliar-kontrollierten Variante aus den oben aufgeführten Gründen im Allgemeinen vorzuziehen. Im Folgenden soll lediglich dieser Ansatz – die substratkontrollierte, diastereoselektive Synthese – weiter diskutiert werden, da sich die vorliegende Arbeit überwiegend mit diesem Prinzip beschäftigt.

### 2.2 Substratkontrolle in der stereoselektiven Synthese

Bei einem chiralen Molekül erfolgt der Angriff des Reagenzes auf die funktionelle Gruppe (FG) im Allgemeinen von einer der beiden diastereotopen Seiten des Substrats. Lassen sich die energetischen Unterschiede der beiden diastereomorphen Übergangszustände beispielsweise durch eine attraktive Wechselwirkung des Reagenzes mit dem Substrat (*aktive* Substratkontrolle, vgl. **Abb. 1, A1**) noch verstärken, so wird der intramolekulare



Der Grad der asymmetrischen Induktion und damit der Diastereoselektivität der Reaktion hängt grundsätzlich davon ab, ob sich die beiden möglichen Reaktionswege, die zu den entgegengesetzten Diastereomeren führen, hinreichend energetisch unterscheiden.

Je größer der Energieunterschied der freien Aktivierungsenthalpie ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) zwischen den diastereomorphen Übergangszuständen (ÜZ A und ÜZ B) ist, desto größer ist der Diastereomerentüberschuß eines der beiden diastereomeren Produkte  $P_A$  und  $P_B$  (**Abb. 2**).

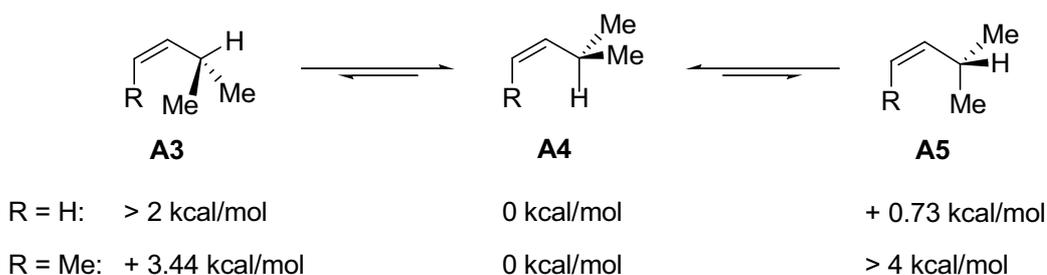
Hierbei spielt ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen den Konformeren A und B des Edukts keine Rolle, sofern die Aktivierungsenergie zur Umwandlung der Konformere ineinander ( $\Delta G_K^\ddagger$ ) wesentlich kleiner ist als die Aktivierungsenergie der Übergangszustände ( $\Delta G_A^\ddagger$  und  $\Delta G_B^\ddagger$ ) der Reaktion. Der bevorzugte Reaktionsweg ist immer jener, welcher über den energieärmsten Übergangszustand verläuft, auch falls er sich nicht von der Vorzugskonformation des Substrats ableitet. Dieser als CURTIN-HAMETT-Prinzip<sup>[6]</sup> bekannte Grundsatz trifft auf fast alle organischen Transformationen zu. Eine Vorhersage über den Ausgang einer diastereoselektiven Reaktion zu treffen ist also nur dann möglich, wenn die Struktur und der Energieinhalt aller Übergangszustände bekannt sind. Deren Berechnung ist jedoch oftmals sehr kompliziert und aufwendig, insbesondere wenn bei katalytischen Reaktionen noch Übergangsmetalle beteiligt sind.

Allerdings kann man mit gewissen Näherungen die Präferenzen der Eduktkonformere qualitativ auf die Übergangszustände übertragen: Exotherme, exergonische Reaktionen ( $\Delta G_r < 0$ ), wie auch die hier zu besprechende Hydroformylierung, verlaufen über *frühe* Übergangszustände, welche laut dem HAMMOND-Postulat<sup>[7]</sup> *eduktähnlich* sind. Daher lassen sich in diesen Fällen die Vorzugskonformationen des Substrats häufig auf die Übergangszustände übertragen, was die Berechnungen wesentlich vereinfacht. Anhand der relativen Energien der Eduktkonformere kann zudem eine ungefähre Abschätzung des zu erwartenden Diastereomerenverhältnisses durchgeführt werden, wobei man jedoch nicht aus den Augen verlieren sollte, daß durch die vorgenommenen Näherungen dies nur als Hinweis gewertet werden sollte und auch zu Fehlinterpretationen führen kann.

### 2.3 Konformationskontrollierende Faktoren

Nicht nur durch die beschriebenen rechnerischen Methoden zur Analyse der Konformationspräferenzen, sondern auch anhand empirischer Daten vieler polyketider Naturstoffe können zwei Prinzipien beschrieben werden, die es ermöglichen, Reaktivkonformationen qualitativ zu vergleichen. In acyclischen Systemen, in denen durch

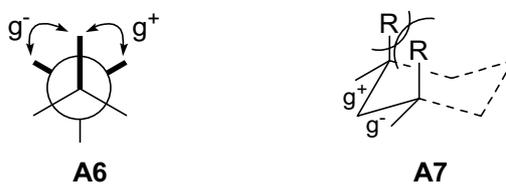
ihre Flexibilität die Anzahl möglicher Konformere wesentlich größer ist als in cyclischen, sind es hauptsächlich zwei Faktoren die bestimmte Vorzugskonformationen induzieren: Das Vermeiden von Allylspannung ( $A^{1,3}$ ) und von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen.<sup>[8]</sup> Die Allylspannung destabilisiert diejenigen Konformationen, bei denen sich R und ein anderer Substituent (außer Wasserstoff) in einer Ebene befinden (**A3**) oder eine gestaffelte Anordnung (**A3**) aufweisen (**Abb. 3**).



**Abb. 3:**  $A^{1,3}$ -Spannung.

Dennoch ist die günstigste Konformation (**A4**) nicht die einzig Mögliche, da eine kleine Änderung des Dihedralwinkels ( $\leq \pm 30^\circ$ ) nur mit einem Energieaufwand von ca. 1 kcal/mol verbunden ist.<sup>[8]</sup> Bei Raumtemperatur stellt Konformation **A4** jedoch die am häufigsten populierte Konformation dar.

Das zweite Prinzip ist die Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkung oder  $g^+g^-$  Wechselwirkung.<sup>[9]</sup> Sie tritt auf, wenn entlang einer Kohlenstoffkette die Diederwinkel aufeinander folgender Substituenten jeweils  $+60^\circ$  (*gauche*<sup>+</sup>,  $g^+$ ) und  $-60^\circ$  (*gauche*<sup>-</sup>,  $g^-$ ) betragen (**Abb. 4, A6**).



**Abb. 4:** *syn*-Pentan-Wechselwirkung.

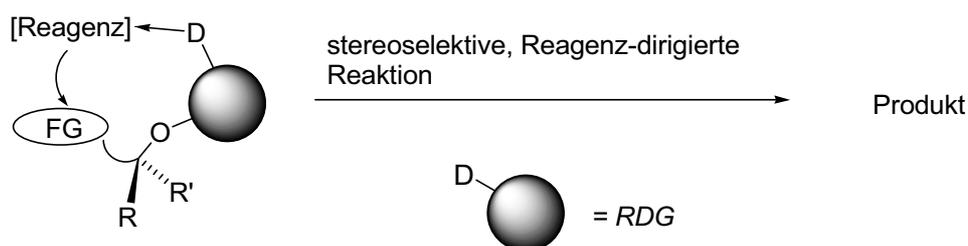
Dies ist analog zu der repulsiven Wechselwirkung 1,3-diaxialer Substituenten in Cyclohexansystemen (**A7**), in welchen das entsprechende Konformer um etwa 1.4-3 kcal/mol destabilisiert wird.<sup>[9]</sup>

Diese beiden Faktoren sind in der Ausbildung von Vorzugskonformationen in acyclischen Systemen von großer Bedeutung, besonders in polyketiden Substanzen. So wurde mittlerweile intensive Forschung über den gezielten Aufbau von Systemen mit vorhersagbaren Vorzugskonformationen betrieben.<sup>[10]</sup>

## 2.4 Reagenz-dirigierende Gruppen in der stereoselektiven Synthese

Reagenz-dirigierende Gruppen (*RDG*) folgen dem oben genannten Prinzip der aktiven Substratkontrolle und basieren auf der Präkoordination der Reaktionspartner mit einer funktionellen Gruppe durch Wasserstoff-Brücken, Lewis-Säure/Base Wechselwirkungen oder Bindungen mit Metallkomplexen sowie deren Aufrechterhaltung während der chemischen Transformation. Derartige Reaktionen durchlaufen im Allgemeinen hochgeordnete Übergangszustände und ergeben oft außergewöhnlich gute Stereoselektivitäten.<sup>[11]</sup> Da jedoch nur die wenigsten Substrate eine geeignete funktionelle Gruppe besitzen, kann durch das Einführen einer speziell entworfenen *RDG* Abhilfe geschaffen werden, etwa indem diese *RDG* an eine bereits vorhandene, aber nicht dirigierende Gruppe angeknüpft wird (**Abb. 5**).

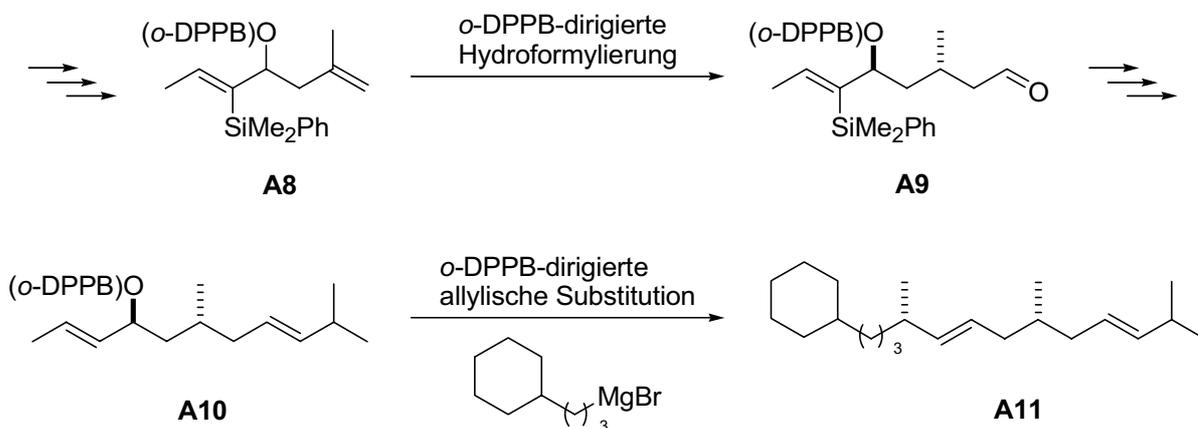
So erreichte BREIT erstmals 1996 durch die Funktionalisierung einer Hydroxy-Gruppe mit einer *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoat-Einheit (*o*-DPPB) eine diastereoselektive Hydroformylierung von Methallylalkoholen (siehe auch Kap. 3).<sup>[12,13]</sup> Dieses Prinzip konnte später auf eine Vielzahl anderer Substrate ausgedehnt werden.<sup>[13,14]</sup>



**Abb. 5:** Schematische Darstellung einer *RDG*-vermittelten stereoselektiven Reaktion.

Dabei überträgt die *o*-DPPB-Gruppe die im Molekül vorhandene Chiralität auf das Reagenz, man kann also von einem „Chiralitätstransmitter“ sprechen. Da die Einführung der *o*-DPPB-Gruppe mit einem zusätzlichen Syntheseschritt verbunden ist, wäre es im Sinne einer idealen Synthese wünschenswert, sie in aufeinander folgenden Transformationen mehrfach einzusetzen. Eine Teillösung konnte DEMEL in diesem

Arbeitskreis durch die *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung und anschließender, ebenfalls *o*-DPPB-dirigierter allylischer Substitution liefern.<sup>[15]</sup> Mithilfe dieses Konzeptes führte er die Synthese eines Vitamin E Analogons ( $\alpha$ -Tocopherol) erfolgreich durch (Abb. 6).



**Abb. 6:** Synthese eines Vitamin E-Analogons.

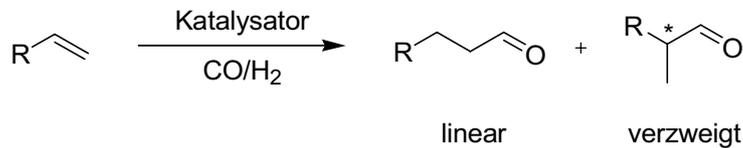
Die Schlüsselschritte der Synthese waren hierbei die chemo- und diastereoselektive Hydroformylierung des Homomethylallyl-*o*-DPPB-Esters **A8** zum entsprechenden Aldehyd **A9** und die abschließende Kupplung von **A10** zum Zielmolekül **A11** über eine *o*-DPPB-dirigierte allylische Substitution, wobei die *RDG* gleichzeitig abgespalten wurde. Die enantioselective Synthese von  $\alpha$ -Tocopherol nach diesem Konzept wird zurzeit in der Arbeitsgruppe von BREIT durchgeführt.<sup>[16]</sup> Die bei dieser Synthese angewandte Hydroformylierung ist ebenfalls ein Schlüsselschritt der vorliegenden Arbeit und soll deshalb im nächsten Kapitel ausführlicher behandelt werden.

### 3 Hydroformylierung

#### 3.1 Allgemeines

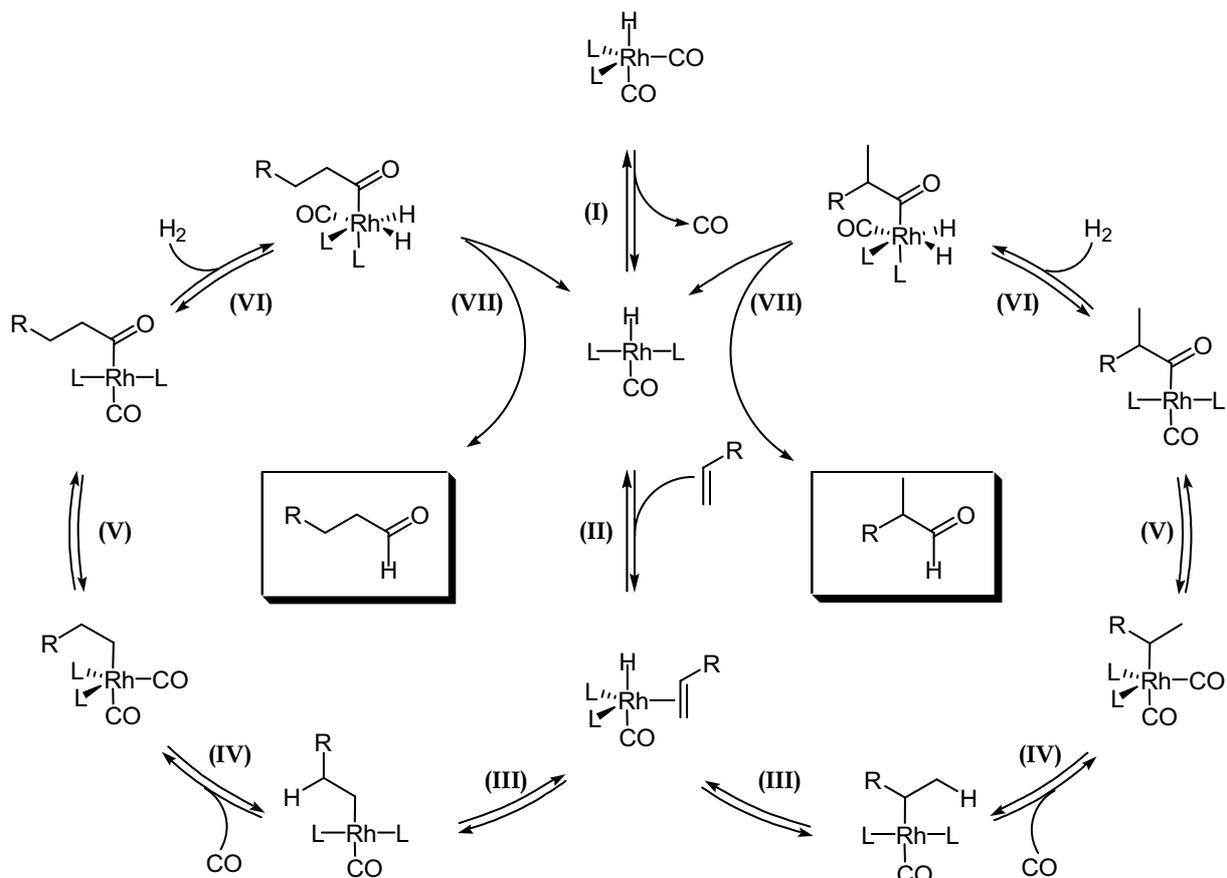
Die Hydroformylierung wurde 1938 von OTTO ROELEN entdeckt, als er ein Gemisch von Synthesegas ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ) und Ethylen in Gegenwart eines Kobalt-Katalysators miteinander reagieren ließ.<sup>[17]</sup> Seither hat sich die auch Oxosynthese genannte Hydroformylierung zu einem der wichtigsten auf Homogenkatalyse basierenden Verfahren der chemischen Industrie entwickelt, mit weltweit mehreren Millionen Tonnen Jahresproduktion. Den

Hauptanteil des Produktvolumens stellen dabei die verschiedenen Hydroformylierungsprodukte von Ethen und Propen.<sup>[18]</sup> Die Umsetzung eines terminalen Olefins mit Synthesegas führt dabei zu zwei möglichen Regioisomeren: Einem linearen und einem verzweigten Aldehyd (**Abb. 7**).



**Abb. 7:** Hydroformylierung von Olefinen.

Dieses Ergebnis lässt sich durch einen Blick auf den Mechanismus der Hydroformylierung rationalisieren. Beginnend mit ersten mechanistischen Untersuchungen durch BRESLOW und HECK<sup>[19]</sup> ist der Katalysezyklus der Hydroformylierung (**Abb. 8**) heute im Wesentlichen aufgeklärt.<sup>[20]</sup>



**Abb. 8:** Katalysezyklus der Hydroformylierungsreaktion.<sup>[21]</sup>

Unter Synthesegasdruck wird zunächst ein trigonal-bipyramidaler Rh(I)-Komplex gebildet, der in einem ersten Schritt (I) durch Dissoziation eines Carbonylliganden eine koordinativ ungesättigte 16 Valenzelektronen (VE)-Spezies erzeugt. Im eigentlichen Katalysezyklus erfolgt nun die Koordination des Alkens unter erneuter Bildung eines 18 VE-Komplexes (II). Durch Insertion des Olefins in die Rhodium-Wasserstoff-Bindung (Hydrorhodierung, Schritt (III)) können sich zwei verschiedene Komplexe bilden: zum einen der verzweigte Rhodium-Alkyl-Komplex (rechte Seite des Zyklus) oder das lineare Hydrometallierungsprodukt (linke Seite des Zyklus). Je nach Art und Koordination der Liganden wird einer der beiden Wege bevorzugt eingeschlagen.

Der weitere Ablauf ist nun für beide Regioisomere gleich; zunächst wird durch die Hydrorhodierung frei gewordene Koordinationsstelle durch Anlagerung von Kohlenmonoxid (IV) wieder besetzt. Daraufhin führt die Insertion des Alkyl-Restes in die Rhodium-Kohlenmonoxid-Bindung (V) zu dem koordinativ ungesättigten linearen bzw. verzweigten Rhodium-Acyl-Komplex. Durch anschließende oxidative Addition von Wasserstoff (VI) gefolgt von reduktiver Eliminierung als letztem Schritt (VII) wird der entsprechende Aldehyd freigesetzt und der katalytisch aktive 16 VE-Komplex regeneriert. Zentralen Einfluss auf die Geschwindigkeit und Selektivität der Reaktion haben die verwendeten Liganden, welche noch immer der Gegenstand intensiver Studien sind.<sup>[22]</sup>

## 3.2 Regio- und Stereoselektivität der Hydroformylierung

### 3.2.1 Regioselektive Hydroformylierung

Ein grundlegendes Problem der Hydroformylierung ist die Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität der Reaktion, die, wie oben bereits erwähnt, stark von den koordinierenden Liganden am Rhodium abhängt.

Um bei der Hydroformylierung von terminalen Alkenen das häufig bevorzugte lineare Produkt zu erhalten sind bidentate (zweizählige) Liganden das Mittel der Wahl. So zum Beispiel der Xantphos-Ligand von VAN LEEUWEN<sup>[23]</sup> oder BIPHEPHOS,<sup>[24]</sup> einem sterisch aufwendigen Phosphit (**Abb. 9**), das sich als hoch selektiv bei der Hydroformylierung unterschiedlichster Olefine erwiesen hat.<sup>[25]</sup>