

Nickel-katalysierte Kupplung von Carbonylverbindungen mit Alkinen oder 1,3-Dienen zu Allyl-, Homoallyl- und Bishomoallylkoholen

Shin-ichi Ikeda*

Stichwörter:

Alkohole · C-C-Kupplungen · Homogene Katalyse · Mehrkomponentenreaktionen · Nickel

Alkenylierungen, Allylierungen und Homoallylierungen von Carbonylverbindungen, die zu Allyl-, Homoallyl- und Bishomoallylkoholen führen, sind wichtige Methoden zur Knüpfung von C-C-Bindungen. Die entsprechenden Alkenylierungs-, Allylierungs- oder Homoallylierungsreagentien, die für diese Ansätze üblicherweise benötigt werden, sind allerdings oft schwer zugänglich.^[1–5] In jüngster Zeit wurde nun über neue Nickel-katalysierte Kupplungsreaktionen von Carbonylverbindungen (z.B. Aldehyden oder Ketonen) mit ungesättigten Substraten (z.B. Alkinen oder 1,3-Dienen) und einem Organometall- oder Metallhydrid berichtet, die einen effizienten Zugang zu den gewünschten Alkoholen ermöglichen, ohne auf die In-situ-Bildung der Alkenylierungs-, Allylierungs- oder Homoallylierungsreagentien zurückzugreifen.

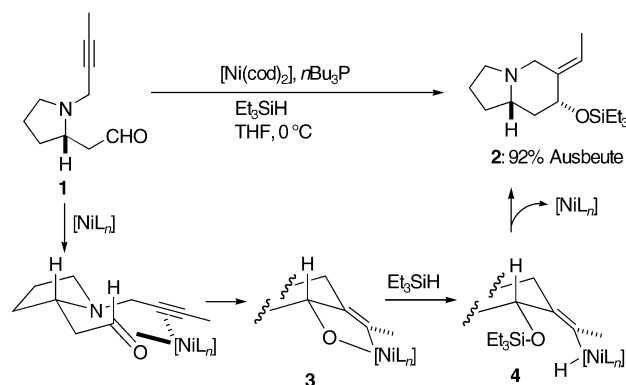
Montgomery et al. entwickelten eine Dreikomponentenkupplung von Aldehyden mit Alkinen und Organozinkreagentien zur regio- und stereoselektiven Synthese von tri- und tetrasubstituierten Allylkoholen.^[6a,b] In der Et_3SiH -vermittelten reduktiven Cyclisierung von Aldehyd-funktionalisierten Alkinen (z.B. **1**) zu Stickstoffheterocyclen (z.B. **2**) erwies sich $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/n\text{Bu}_3\text{P}$ als ein hoch effektives katalytisches System

(Schema 1).^[6c,d] Die Reaktion verläuft über die cyclische Oxanickel-Zwischenstufe **3**, die durch oxidative Cyclisierung eines Ni^0 -Komplexes mit der Aldehyd- und Diengruppe von **1** entsteht. Das Intermediat **3** reagiert mit Et_3SiH zu acyclischem **4**, das unter reduktiver Eliminierung in den Stickstoffheterobicyclus **2** übergeht. Diese Methode ermöglicht den direkten Aufbau einer Allylkohol-Einheit bei vollständiger Stereoselektivität der exocyclischen C-C-Doppelbindung.

Eine Methode zur intermolekularen reduktiven Kupplung von internen Alkinen mit Aldehyden (was mit der Montgomery-Methode nicht möglich war^[6b]) unter Verwendung von Et_3B als Reduktionsmittel wurde von Jamison et al. beschrieben.^[7a] Die Reaktion wird in Gegenwart von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und $n\text{Bu}_3\text{P}$ in THF oder Toluol ausgeführt und liefert, ebenfalls über eine cyclische Oxanickel-Spezies als Zwischenstufe, trisubstituierte Allylkohole. Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete vor kurzem über

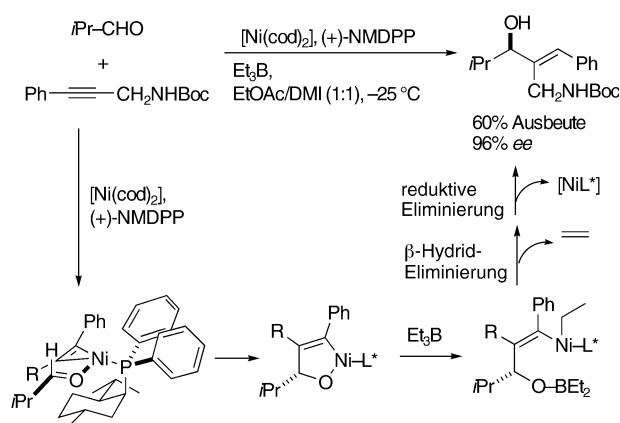
die enantioselektive reduktive Kupplung von Aldehyden mit Alkinen in Gegenwart von Et_3B (Schema 2).^[7b,c] Mit (+)-(Neomenthyl)diphenylphosphan (NMDPP) als chiraleten Liganden entsteht in dieser Reaktion ein trisubstituierter Allylkohol mit hoher Regio- und Stereoselektivität (96% *ee*). Die hohe Enantioselektivität kann durch einen kooperativen Effekt zwischen den sterischen Eigenschaften des chiralen NMDPP-Liganden und den elektronischen Unterschieden der Alkin-Substituenten erklärt werden.

Über die Nickel-katalysierte Cyclisierung von Aldehyd-funktionalisierten 1,3-Dienen (z.B. **5**) berichteten Mori et al. (Schema 3).^[8] Die Umsetzung von **5** mit Diisobutylaluminiumacetylacetonat ($[\text{iBu}_2\text{Al}(\text{acac})]$) in Gegenwart katalytischer Mengen $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und Ph_3P in THF bei 0°C lieferte das terminale Alken **7**.^[8b] Die Reaktion führt über die Transmetallierung des cyclischen Intermediats **6**, das aus einem Ni^0 -Komplex, $[\text{iBu}_2\text{Al}(\text{acac})]$ und den Aldehyd-

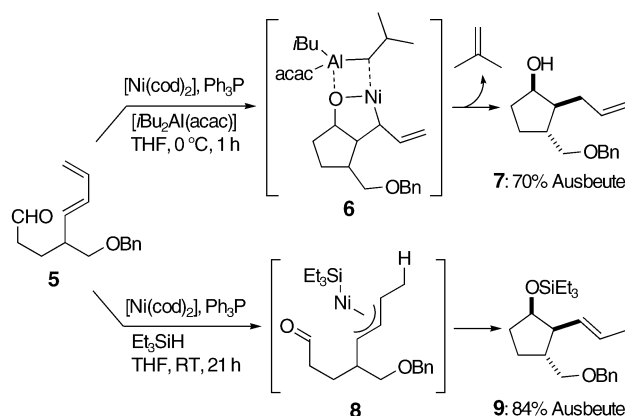


Scheme 1. Nickel-katalysierte reduktive Cyclisierung des Aldehyd-funktionalisierten Alkins **1** ($\text{L} = n\text{Bu}_3\text{P}$).

[*] Dr. S. Ikeda
Graduate School of Pharmaceutical
Sciences
Nagoya City University
Tanabe-dori, Mizuho-ku
Nagoya 467-8603 (Japan)
Fax: (+81) 52-836-3462
E-mail: ikeshin@phar.nagoya-cu.ac.jp



Scheme 2. Nickel-katalysierte enantioselective Kupplung eines Aldehyds mit einem Alkin in Gegenwart von Et_3B ($\text{R} = \text{CH}_2\text{NHBoc}$, $\text{L}^* = (+)\text{-NMDPP}$, $\text{DMI} = 1,3\text{-Dimethylimidazolidinon}$).



Scheme 3. Die Nickel-katalysierte reduktive Cyclisierung von **5** führt mit $[\text{iBu}_2\text{Al}(\text{acac})]$ und Et_3SiH als Reduktionsmittel zu unterschiedlichen Produkten.

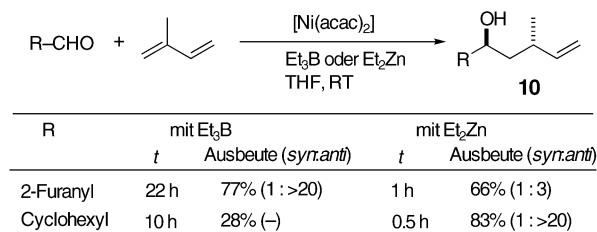
und Dieneinheiten von **5** gebildet wird. Mit Et_3SiH anstelle von $[\text{iBu}_2\text{Al}(\text{acac})]$ wird interessanterweise das interne Alken **9** erhalten.^[8b,c] In diesem Fall reagiert **5** mit einem Nickelhydridkomplex, der durch oxidative Addition von Et_3SiH an den Ni^0 -Komplex entsteht, unter Bildung der π -Allylnickel-Zwischenstufe **8**. Die Addition der π -Allylnickel-Einheit in **8** an die Carbonylgruppe führt zu **9**. Beide Cyclisierungen, die Transmetallierung zu **7** und die Allylierung zu **9**, greifen auf das gleiche katalytische System zurück ($[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{Ph}_3\text{P}$) und sind bei Verwendung unterschiedlicher Reduktionsmittel ($[\text{iBu}_2\text{Al}(\text{acac})]$ oder Et_3SiH) komplementär.

Baker und Crimmin hatten berichtet, dass die Nickel-katalysierte oder -vermittelte intermolekulare Kupplung von 1,3-Dienen mit Aldehyden zu einer Mischung von Homoallylalkoholen in Form der 1:1-, 2:1- und 3:1-Dien-Alde-

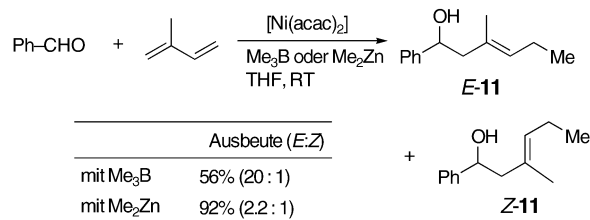
hyd-Addukte einschließlich einer Vielzahl unterschiedlicher Regio- und Stereoisomere führt.^[9] In verbesserten, regio- und stereoselektiven Ansätzen zur Nickel-katalysierten Kupplung von Carbonylverbindungen mit 1,3-Dienen setzten Tamaru et al. Organobor- oder Organozinkreagentien ein.^[10] Zum Beispiel entstehen bei der Umsetzung von Isopren mit Aldehyden und Et_3B in Gegenwart von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ in THF bei Raumtemperatur ausschließlich die 1:1-Addukte aus Dien und Aldehyd (Schema 4).^[10c] Diese Reaktion entspricht formal einer reduktiven Kupplung der C1-C2-Doppelbindung des Isoprens mit der Carbonylgruppe des

Aldehyds, wobei in Gegenwart von Et_3B der Bishomoallylalkohol **10**, und nicht der Homoallylalkohol entsteht. Außerdem verläuft die Reaktion mit einer hohen 1,3-asymmetrischen Induktion, die zur bevorzugten Bildung von 1,3-*anti*-**10** (gegenüber 1,3-*syn*-**10**) führt. Die Verwendung von Et_2Zn anstelle von Et_3B ist besonders effektiv bei gesättigten Aldehyden und Ketonen, deren Umsetzung mit Et_3B gescheitert war.^[10c] Mit Me_2Zn oder Me_3B als Reduktionsmittel wurden im Unterschied zu dieser Reaktion Homoallylalkohole wie **11** erhalten (Schema 5).^[10d,e]

Die C-C-Kupplung ist ein fundamentaler Prozess in der organischen Synthesechemie. Besonders interessant sind Mehrkomponentenreaktionen, die den Aufbau komplexer Moleküle in einem Schritt ermöglichen. Die hier vorgestellten Nickel-katalysierten Mehrkomponentenkupplungen, die in Gegenwart von Organometallreagentien über Transmetallierungen cyclischer Nickel-Spezies als Zwischenstufen verlaufen, entsprechen formal Alkenylierungen, Allylierungen und Homoallylierungen von Carbonylverbindungen. Die analogen cyclischen Zwischenstufen, die sich von Enonen und ungesättigten Substraten ableiten, führen zu einem weiteren Typ von Mehrkomponentenreaktion.^[6a,11]



Scheme 4. Nickel-katalysierte reduktive Kupplung von Aldehyden mit Isopren in Gegenwart von Et_3B oder Et_2Zn .



Scheme 5. Nickel-katalysierte Kupplung von Benzaldehyd mit Isopren in Gegenwart von Me_3B oder Me_2Zn .

- [1] a) H. Jin, J.-i. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644; b) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6064.
- [2] a) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170; b) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593.
- [3] a) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197; b) P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454.
- [4] Y. Yamamoto, A. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- [5] H. Yasuda, K. Tatsumi, A. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 120.
- [6] a) J. Montgomery, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 467; b) E. Oblinger, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9065; c) X.-Q. Tang, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6098; d) X.-Q. Tang, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6950; e) zur Synthese von Homoallylalkoholen durch Cyclisierung von Aldehyd-funktionalisierten Allenen: J. Montgomery, M. Song, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4009.
- [7] a) W.-S. Huang, J. Chan, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4221; b) E. A. Colby, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 156; c) K. M. Miller, W.-S. Huang, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3442; d) S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364.
- [8] a) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2001**, *59*, 576, zit. Lit.; b) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1624; c) Y. Sato, M. Takimoto, K. Hayashi, T. Katsuhara, K. Takagi, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9771.
- [9] R. Baker, M. J. Crimmin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1264.
- [10] a) Y. Tamaru, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 215; b) M. Kimura, A. Ezoe, K. Shibata, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4033; c) M. Kimura, H. Fujimatsu, A. Ezoe, K. Shibata, M. Shimizu, S. Matsumoto, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 397; d) M. Kimura, S. Matsuo, K. Shibata, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3386; e) M. Kimura, K. Shibata, Y. Koudahashi, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6789.
- [11] a) S. Ikeda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 511; b) S. Ikeda, H. Miyashita, M. Taniguchi, H. Kondo, M. Okano, Y. Sato, K. Odashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12060.

IUPAC-Empfehlungen auf Deutsch

Die Angewandte Chemie veröffentlicht seit dem Frühjahr 2002 Übersetzungen von Recommendations und Technical Reports der IUPAC, um die chemische Fachsprache im Deutschen zu fördern. Sauber definierte Begriffe

und klare Nomenklaturregeln bilden die Basis für eine gute Lehre und für eine Verständigung zwischen den Wissenschaftlern einer Disziplin, und sie sind für den Austausch zwischen Wissenschafts- und Fachsprache so-

wie Allgemeinsprache essenziell. Alle Übersetzungen werden von einem ausgewiesenen Experten (dem „Obmann“) geprüft, korrigiert und autorisiert. Folgende Übersetzungen sind bereits erschienen:

Glossar zur Kombinatorischen Chemie

Angew. Chem. **2002**, *114*, 893–906

Richtlinien für die Präsentation der Methoden bei der Publikation von Rechenergebnissen (Teil A und B)

Angew. Chem. **2002**, *114*, 1497–1499, 1500–1502

Nomenklatur metallorganischer Verbindungen der Übergangsmetalle

Angew. Chem. **2002**, *114*, 2043–2058

Zur Benennung von Verbindungen im Si-Al-O-N-System

Angew. Chem. **2002**, *114*, 2721–2723

Erweiterung und Revision des von-Baeyer-Systems zur Benennung polycyclischer Verbindungen

Angew. Chem. **2002**, *114*, 3423–3432

Erweiterung und Revision der Nomenklatur der Spiroverbindungen

Angew. Chem. **2002**, *114*, 4073–4089

Definitionen für Fachbegriffe im Bereich der Diffusion im festen Zustand

Angew. Chem. **2002**, *114*, 4765–4776

Selektivität in der Analytischen Chemie

Angew. Chem. **2003**, *115*, 125–128

Glossar zur Theoretischen Organischen Chemie

Angew. Chem. **2003**, *115*, 2248–2294

Richtlinien für die Wiedergabe von Pulssequenzen für die NMR-Spektroskopie in Lösung

Angew. Chem. **2003**, *115*, 3293–3301

Beschreibung der Zusammensetzung und Struktur geordneter mikro- und mesoporöser Materialien mit anorganischen Wirtssystemen

Angew. Chem. **2003**, *115*, 4688–4696