

Journal of Organometallic Chemistry, 427 (1992) 395–407
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne
JOM 22442

Nickelalactone als Synthesebausteine: Sonochemische und Bimetallaktivierung der Kreuzkopplungsreaktion mit Alkyl-halogeniden

Reinald Fischer, Dirk Walther, Gabriele Bräunlich, Bernd Undeutsch,
Werner Ludwig

Chemische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena, O-6900 Jena (Deutschland)

und Heinz Bandmann

Universität-Gesamthochschule Essen, Institut für Organische Chemie, W-4300 Essen (Deutschland)

(Eingegangen den 14. Oktober 1991)

Abstract

Nickelalactones with five- and six-membered chelate ring structures can be synthesized in a simple one-pot reaction, starting from $\text{Ni}(\text{acac})_2$, bipy, Et_3Al and cyclic anhydrides. In the presence of MnI_2 and by activation with ultrasound they react selectively with alkyl iodides in cross coupling reactions. The reason for the activating effect of MnI_2 is the formation of bimetallic complexes. Many reactive functional groups (e.g. COOR, CHO, CN) can be tolerated. Therefore the cross coupling reaction is of preparative value in the synthesis of functionalized carboxylic acids.

Zusammenfassung

Nickelalactone mit Fünf- und Sechsringchelatsstruktur können durch eine einfache Einstufenreaktion aus $\text{Ni}(\text{acac})_2$, bipy, Et_3Al und cyclischen Anhydriden hergestellt werden. In Anwesenheit von MnI_2 und Aktivierung mit Ultraschall reagieren sie mit RI in selektiven Kreuzkopplungsreaktionen. Ursache des aktivierenden Effekts von MnI_2 ist die Bildung von Bimetallkomplexen. Viele reaktive Gruppen (z.B. COOR, CHO, CN) können toleriert werden. Daher ist die Kreuzkopplungsreaktion von präparativem Wert zur Synthese funktionalisierter Carbonsäuren.

Metallacyclische Carboxylate des Nickels ("Nickelalactone"), die sich aus Nickel(0)-Verbindungen durch oxydative Kopplung von CO_2 mit ungesättigten Substraten [1], durch Umsetzung mit cyclischen Anhydriden [2], oder durch Reaktion mit Acrylsäure [3] herstellen lassen, sind thermisch stabile Verbindungen mit

Correspondence to: Dr. D. Walther, Chemische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena, O-6900 Jena, Deutschland.

“abgebremster” Reaktivität der Ni-C- σ - bzw. Ni- η^3 -allylbindung gegenüber Elektrophilen.

Erste Untersuchungen haben gezeigt, daß sie als potentiell wertvolle Reagenzien organischer Synthesen, z.B. der Kreuzkopplung, anzusehen sind, wenn es gelingt, Reaktionen mit R-X selektiv zu gestalten [4], da die in jüngster Zeit hergestellten metallorganischen Synthone, z.B. $\text{Cl}_3\text{TiCH}_2\text{-CH}_2\text{COOEt}$ [5], $\text{XZn-CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ [6] und $\text{Zn(CH}_2\text{CH}_2\text{CN)}_2$ [7] bzw. Homologe nicht in der Lage sind, in befriedigenden Ausbeuten mit Alkylhalogeniden unter Kreuzkopplung zu reagieren [8].

Die folgenden Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt, neue einfache Synthesewege für Nickelalactone zu entwickeln, Möglichkeiten zu deren selektiver Aktivierung in Kreuzkopplungsreaktionen mit R-X zu erkunden und die Toleranzgrenzen dieser Reaktion gegenüber anderen Elektrophilen (z.B. CO) zu ermitteln.

Eine einfache Einstufensynthese für Nickelalactone

Ein sehr einfacher präparativer Zugang zu Nickelfünf- und -sechsringlactonen ist in Fig. 1 dargestellt. Eine Mischung aus Bis(acetylacetonato)-nickel(II), Ni(acac)_2 , und 2,2'-Bipyridin (“bipy”) reagiert in THF bei Raumtemperatur mit Triethyl-aluminium (Et_3Al) unter Auflösung des zunächst gebildeten Niederschlags. Nachfolgende Zugabe eines cyclischen Anhydrids führt innerhalb einiger Stunden zur Kristallisation des Nickelalactons.

Die in Fig. 1 wiedergegebenen Reaktionsschritte verlaufen in hohen Ausbeuten und sind auch als Teilschritte mit den isolierbaren Produkten I und II [9] durchführbar, so daß über den Ablauf der Umsetzung ausreichend Informationen vorhanden sind: Zunächst bildet sich das schwerlösliche bipyNi(acac)_2 , das durch Et_3Al zum THF-löslichen bipyNiEt_2 alkyliert wird. Der Angriff des cyclischen Anhydrids auf bipyNiEt_2 vollzieht sich häufig überraschend selektiv. Durch reduktive Eliminierung von Butan bzw. β -Hydridverschiebung mit reduktiver Elim-

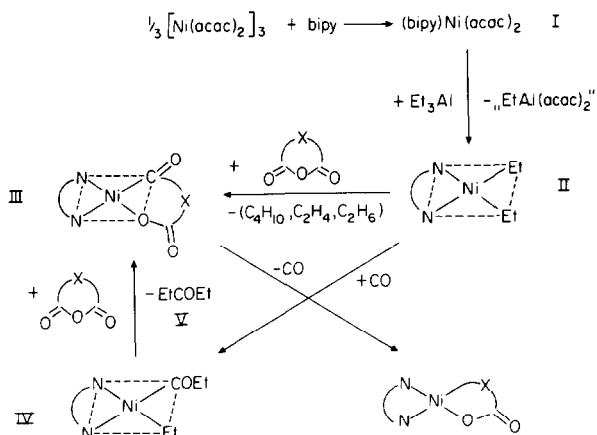


Fig. 1. Reaktionsablauf bei der Synthese von Nickelalactonen aus Ni(acac)_2 , bipy, Et_3Al und cyclischen Anhydriden.

inierung von Ethylen und Ethan und nachfolgender Ringöffnung des cyclischen Anhydrids am Nickel bildet sich zunächst der Acyl-nickel-carboxylatokomplex III, der sich unter Decarbonylierung zum Nickelalacton stabilisiert.

Bemerkenswert ist, daß keine Insertionsreaktion des Anhydrids in die Ni-Ethylbindungen nachweisbar ist und daß sowohl das gebildete lösliche "EtAl(acac)₂" als auch das eliminierte CO den Ablauf der Gesamtreaktion nicht stören. Die Bildung von Di-ethylketon, das gaschromatographisch bestimmt wurde, liefert den Schlüssel zum Verständnis der hohen Selektivität und der nahezu quantitativen Ausbeuten für die Nickelalactone **1a** und **4a**: Unter dem Einfluß von bipyNiEt₂ (II, Fig. 1) eliminiert der intermediär gebildete cyclische Acylkomplex III rasch CO und geht in das stabile Nickelalacton **1a** bzw. **4a** und die instabile Acylnickelverbindung IV über, die unter dem Einfluß von cyclischem Anhydrid rasch Diethylketon V abgespaltet und erneut III bildet.

bipyNiEt₂ hat also eine dreifache Funktion: Als Reaktand für cyclisches Anhydrid, als Aktivator der CO-Eliminierung aus III und als Akzeptor für CO, das auf diese Weise "unschädlich" gemacht wird, indem es in Diethylketon überführt wird. Mit Hilfe dieser präparativ sehr einfach durchzuführenden, in ihrem Ablauf aber recht komplexen Reaktion gelingt auch die Synthese großer Mengen an Nickelalactonen. Das präparativ besonders wertvolle *d*³-Propionsäuresyntheton **1a** ist z.B. im 100 g-Maßstab gut erhältlich.

Das beschriebene Verfahren läßt sich allerdings nicht auf die Umsetzung mit TMED als stabilisierenden Liganden übertragen. TMED-stabilisierende Nickelalactone sind aber alternativ aus Mischungen von TMED, Ni(COD)₂ und cyclischem Anhydrid darstellbar (vergl. [2c]). Figur 2 gibt einen Überblick über Verbindungen mit TMED und bipy als Chelatliganden, die nach diesen Methoden synthetisiert und in die folgenden Untersuchungen einbezogen wurden.

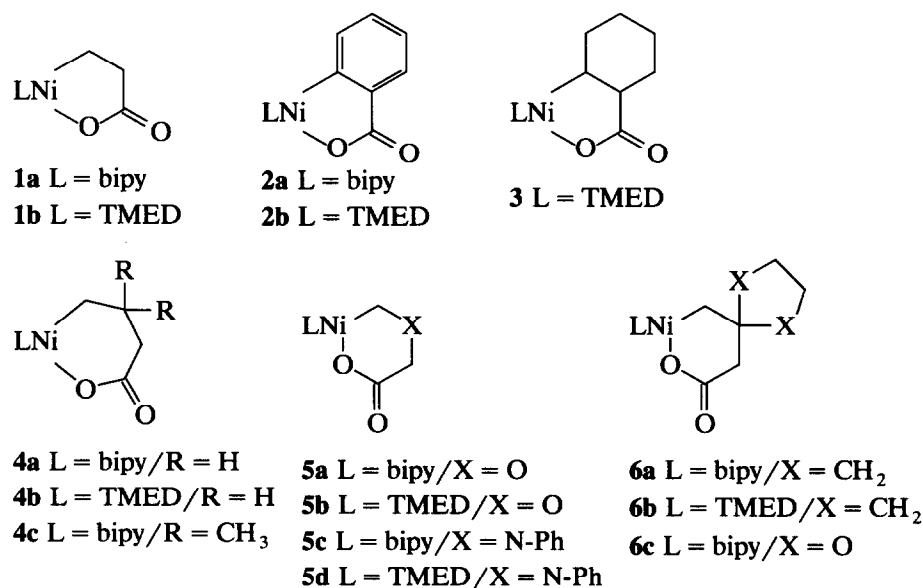


Fig. 2. Strukturen und Zusammensetzung der Nickelalactone **1a** bis **6c**.

IR- und NMR-Spektren

Die diamagnetischen Verbindungen **1–6** besitzen alle einen gleichartigen Aufbau, wie ein Vergleich der relevanten spektroskopischen Daten mit Verbindungen zeigt, deren Struktur durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte (vergl. [1]). Die Carboxylatgruppe zeigt im Bereich der $\nu(\text{COO})$ -Schwingungen jeweils eine starke Bande zwischen 1600 und 1645 cm^{-1} , die die einzählige Koordination dieser Gruppe anzeigt ($\nu_{as}(\text{CO})$) (Tab. 1).

Aufgrund der Schwerlöslichkeit der Verbindungen mit bipy als Chelatliganden konnten nur die NMR-Spektren TMED-stabilsierter Komplexe in DME d^7 gemessen werden (Tabelle 1).

Eine Ausnahme stellt das Sechsringnickelalacton **4a** dar, dessen NMR-Spektren im Vergleich zum analogen TMED-Komplex **4b** diskutiert werden soll. Im ^1H -NMR-Spektrum von **4a** liegen die Signale für die CH_2 -Protonen bei $\delta = 0.78$ ppm, ein Ersatz von bipy durch TMED bewirkt eine Hochfeldverschiebung dieser Signale auf 0.31 ppm. Der Unterschied in der Polarität der Ni–C-Bindung der beiden metallorganischen Carboxylate wird auch im ^{13}C -NMR-Spektrum reflektiert (16.6 ppm für den bipy-stabilisierten Komplex **4a**, 8.2 ppm für das TMED-Analoge **4b** Tab. 1).

Ersetzt man die β -ständige CH_2 -Gruppe in **4b** durch ein O-Atom, werden die Signale der Ni- CH_2 -Gruppe deutlich nach tieferem Feld verschoben, wie Tab. 1 (Verbindung **5b**) zeigt. Das läßt sich auf die größere Elektronegativität des Sauerstoffs zurückführen. Zwischen dem Nickelafünfringlacton **1b** und dem lediglich durch eine CH_2 -Gruppe "erweiterten" Sechsringlacton **4b** besteht im Hinblick auf die NMR-Spektren der erwartete Zusammenhang, wie Tab. 1 ausweist. Die Signale im Fünfringlacton sind nach höherem Feld verschoben.

Auch beim Übergang zum bicyclischen Nickelalacton (Verbindung **3**) ändern sich die besonders empfindlich reagierenden Protonen- und ^{13}C -Signale in charakteristischer Weise nach tieferem Feld.

Thermische Stabilität von Nickelalactonen

Alle Nickelalactone sind thermisch stabile Verbindungen, die erst oberhalb von mindestens 140°C reagieren. Dabei hängt es in charakteristischer Weise von der Ringgliederzahl, der Art der Heteroatome im Ring, den Substituenten und von der Natur der stabilisierenden Neutralliganden ab, bei welcher Temperatur die thermische Reaktion eintritt. In allen Fällen sind die bipy-stabilisierten Verbindungen thermisch stabiler als die TMED-Komplexe, was offensichtlich mit der δ -Donor-/ π -Akzeptorfähigkeit des bipy-Liganden in Verbindung gebracht werden kann. Tabelle 1 zeigt, daß Sechsringlactone thermisch stabiler sind als Fünfringlactone. Beide folgen unterschiedlichen thermischen Zerfallsreaktionen, wie aus TG-Messungen folgt: Die reduktive Eliminierung unter Bildung von CO_2 und Olefin ist der charakteristische Zerfallsweg von Verbindung **1a** während die thermische Reaktion von **4a** offensichtlich durch eine β -Hydrideliminierung eingeleitet wird. Dadurch wird verständlich, daß bei Ersatz des β -Wasserstoffs durch Methylgruppen (Verbindung **4c**) die Zersetzungstemperatur signifikant erhöht wird. Besonders gravierend zeigt sich dieser Effekt in der hohen thermischen Beständigkeit des Metallacyclus **5a** der anstelle der β -ständigen CH_2 -Gruppe Ethersauerstoff

Tabelle 1. Spektroskopische und thermische Eigenschaften von Nickelalactonen (NMR-Daten in DMF-*d*₇-Lösung; γ in ppm, *J* in Hz).

Nr.	IR $\nu_{as}(C=O)$	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DTA TG
1a	1636	–	–	212–221°C exotherm
1b	1610	0.17 (t, <i>J</i> 7.5, Ni-CH ₂); 1.18 (t, <i>J</i> 7.5, CH ₂) L: 2.19 (s, CH ₃); 2.23 (s, CH ₂); 2.35 (s, CH ₃)	– 2.0 (Ni-CH ₂); 56.2 (CH ₂); 162.8 (C=O) L: 46.2 (CH ₃); 48.4 (CH ₃); 60.9 (CH ₂)	
2a	1640	–	–	202–222°C exotherm
2b	1624	–	–	197–204°C exotherm
3	1630	0.75 (m, Ni-CH-); 1.10; 1.20; 1.32; 1.54 (m, CH ₂ -Ring); 1.84 (m, >CH-COO) L: 2.12 (m, CH ₂); 2.25; 2.27; 2.55; 2.65 (s, CH ₃)	23.5 (Ni-CH-); 25.0; 27.5; 29.7; 32.5; 49.9 (alle C-Ring) 184.9 (C=O) L: 45.5; 46.1; 47.4; 48.0 (CH ₃); 56.2; 61.4 (CH ₂)	
4a	1620	0.78 (m, Ni-CH ₂); 1.40 (m, CH ₂); 2.07 (m, CH ₂ -COO) L: 7.63–8.89	16.6 (Ni-CH ₂); 26.6 (CH ₂); 39.5 (CH ₂ -COO); 177.2 (CO) L: 121.7; 122.9; 127.0; 127.2; 137.8; 139.1; 140.1; 147.5; 149.4; 152.4	157–170°C exotherm Masseverlust 28.6%
4b	1616	0.31(m, Ni-CH ₂); 0.48 (m, CH ₂); 1.85 (m, CH ₂ -COO) L: 2.21 (s, CH ₃); 2.33 (s, CH ₂ ; CH ₃)	8.2(Ni-CH ₂); 26.1 (CH ₂); 39.6 (CH ₂ -COO); 177.5 (CO) L: 45.9; 48.4 (CH ₃); 55.7; 61.7 (CH ₂)	138–145°C exotherm
4c				190–194°C exotherm Masseverlust 21.3%
5a	1622			238–253°C exotherm Masseverlust 23.8%
5b	1620	3.35 (s, Ni-CH ₂); 3.48 (s, CH ₂) L: 2.24 (s, CH ₃); 2.38 (s, CH ₂ , CH ₃)	66.2 (Ni-CH ₂); 71.1 (CH ₂) L: 45.7; 47.8 (CH ₃); 66.6; 72.1 (CH ₂)	172–186°C exotherm
5c	1634			183–192°C exotherm
5d	1618			144–153°C exotherm
6a	1614			192–202°C exotherm
6b				143–152°C exotherm
6c	1624			187–207°C exotherm Masseverlust ca. 25% 218–232°C exotherm Masseverlust ca. 37% 217–291°C exotherm Masseverlust ca. 16%

enthält. Damit ist die β -Wasserstoffeliminierung nicht mehr möglich und auch eine γ -Wasserstoffverschiebung ist ausgeschlossen (wie sie für **4c**, **6a** und **6b** diskutiert werden kann). Dadurch erreicht **5a** eine beachtliche thermische Stabilität: Erst bei 253°C erfolgt eine thermische Reaktion.

Erwartungsgemäß erhöht auch ein ankondensierter Ring im Fünfringchelat **2a** und **2b** die thermische Stabilität der metallorganischen Verbindungen erheblich.

Aktivierung der Kreuzkopplungsreaktion von Nickelalactonen mit Alkylhalogeniden

Die Umsetzungen zwischen Elektrophilen und metallacyclischen Carboxylaten des Nickels verlaufen im allgemeinen langsam und häufig wenig selektiv. Da insbesondere an der Kreuzkopplungsreaktion mit R-X erhebliches präparatives Interesse besteht, sollten systematische Untersuchungen—auch unter Einbeziehung von Nickelalactonen mit η^3 -Allyl-Ni-Bindung—daher zeigen, welche Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen bestehen.

Tabelle 2 faßt Ergebnisse von Kreuzkopplungsreaktionen zweier wenig reaktiver metallacyclischer Carboxylate mit dem gleichfalls wenig reaktiven Cyclohexyljodid zusammen, das gemäß Schema 1 reagiert.

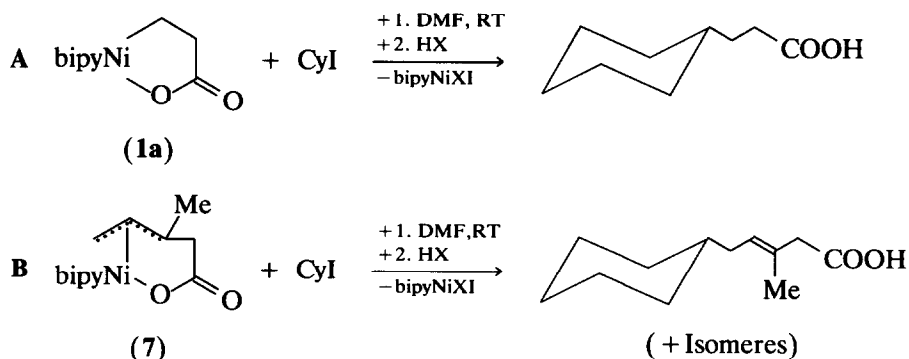
Beide Umsetzungen werden sowohl von MnI_2 als auch durch Ultraschall aktiviert, wobei bemerkenswert ist, daß die in Gegenwart von MnI_2 durchgeführten sonochemischen Umsetzungen in *homogener* Lösung durch Ultraschall aktiviert werden. Insbesondere durch Verwendung eines Sonicators können kurze Reaktionszeiten und hohe Selektivitäten erreicht werden, wenn in Anwesenheit von MnI_2 gearbeitet wird (Tab. 2). Die Variation des zugesetzten Metallsalzes zeigt, daß MnI_2 spezifisch wirkt, andere Metalle zeigen entweder einen geringeren oder einen inhibierenden Effekt. Das zeigt, daß nicht dessen Lewis-Acidität allein die Aktivierung bewirkt.

Tabelle 2

Optimierungsversuche zur Kreuzkopplung von Cyclohexyljodid (Reaktion A und B, Schema 1)

Nr.	Bedingungen ^a	Kreuzkopplung A		Kreuzkopplung B	
		Ausbeute (%)	(Zeit (h))	Ausbeute (%)	(Zeit (h))
1	DM	21	(8)	28	(72)
2	DMF/)))	27	(4)	33	(8)
3	DMF/ MnI_2	65	(8)	56	(72)
4	DMF/)))/ MnI_2	80	(8)	65	(8)
5	DMF/)))/ MnI_2	66	(7)	50	(8)
6	DMF/)))/ MnI_2	87	(3)	—	—
7	DMF/)))/ MgI_2	34	(24)	—	—
8	DMF/)))/ ZnI_2	15	(24)	—	—
9	DMF/)))/ SbI_3	Spuren	(24)	—	—
10	DMF/)))/ Cp_3ZrCl	44	(4)	—	—

^a Bedingungen: Raumtemperatur;))) Ultraschall; Cleaning Bad UC 006 DM 1, 130 W; 40 ml DMF für Nr. 6: Sonicator der Fa. Branson mit Resonator $\frac{1}{2}$ " und Mikrospitze, 250 W, 60% Intensität; Nickelalacton $\text{CyI/MnI}_2 = 1/1/1$; für Versuch **5A**: $1/1/0.1$; für Versuch **5B**: $1/1/0.17$; Nickelverbindungen: $3.4-9 \cdot 10^{-3}$ mol.



Schema 1

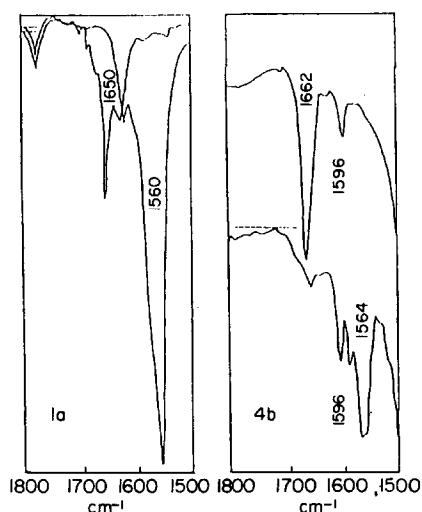
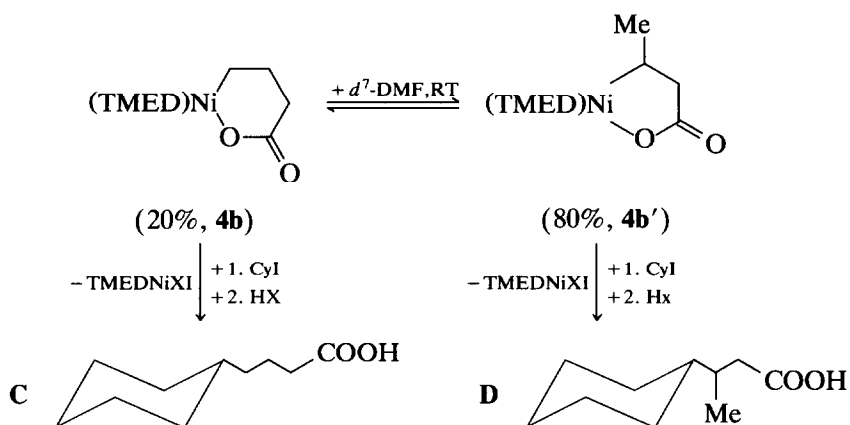
Fig. 3. IR-Spektren von **1a** und **4b** in THF ohne und mit Zusatz von MnI_2 (1/1) (jeweils gesättigte Lösungen).

Tabelle 3

Einfluß von Ultraschall auf die Kreuzkopplungsreaktion von **4b** mit Cyclohexyljodid ^a

Nr.	1	2	3
Ligand	TMED	TMED	TMED
CyI	1	3	2.7
Metallacyclus	1.3	1	1
MnI_2	2.5	1	1
)))	–	–	+
Zeit (h)	24	24	3
Ausbeute (%)	27	44	70
Isomerenverhältnis C/D	n.n.	6/4	10/0

^a Bedingungen: Solvens DMF, Raumtemperatur,))) , Ultraschall-Cleaning-Bad, 130 W; Isomerenverhältnis: unverzweigtes Kopplungsprodukt C, verzweigtes Kopplungsprodukt D; (siehe Schema 3).



Schema 2

Wie IR-spektroskopische Untersuchungen in Lösung belegen, wird MnI_2 an der Carboxylatogruppe des Nickelalactons, die einzählig am Nickel koordiniert ist, komplex fixiert: Die CO-Valenzschwingung ($\nu_{as}(\text{CO})$) wird nach niederen Wellenzahlen verschoben (Fig. 3). Ursache des aktivierenden Effekts von MnI_2 dürfte also die Bildung eines Bimetallkomplexes sein, in dessen Koordinationssphäre das angreifende R-X möglicherweise noch zusätzlich aktiviert werden kann. EPR-spektroskopische Untersuchungen liefern allerdings keinen Hinweis auf einen radikalischen Ablauf dieser Aktivierungsreaktion.

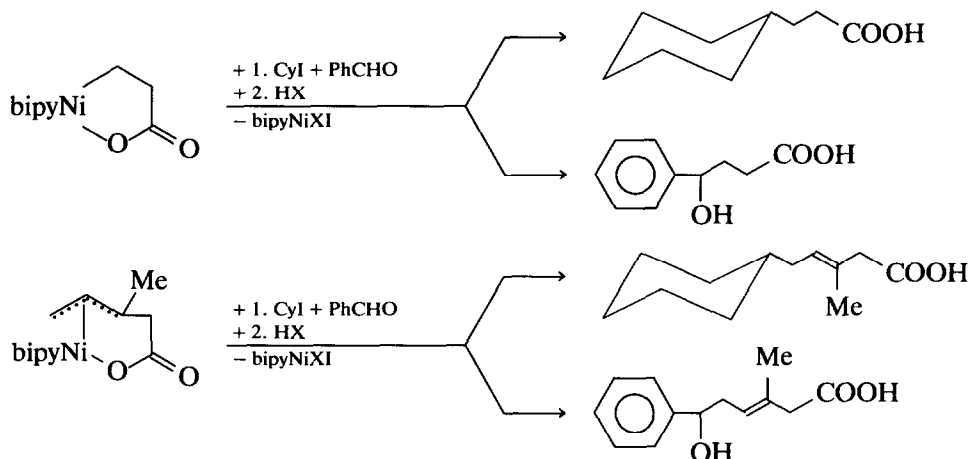
Daß Ultraschall auch die Regioselektivität der Kreuzkopplungsreaktion beeinflussen kann, zeigt Tab. 3 anhand der Umsetzung von **4b** mit CyI. Das Nickelalacton liegt in Lösung nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen im Gleichgewicht zweier Isomerer von (Schema 2, vergl. [10]). **4b** liefert mit CyI die unverzweigte Carbonsäure **C** und das verzweigte Isomere **4b'** **D**.

Während ohne Einwirkung von Ultraschall **C** und **D** in vergleichbaren Ausbeuten entstehen, die Reaktion also nicht regiospezifisch verläuft, wird unter sonochemischen Bedingungen die regioselektive Bildung des (präparativ wertvollen) Kreuz-kopplungsprodukts **C** erreicht (Tab. 3).

Ursache für diese überraschende Wirkung von Ultraschall dürfte die schnelle Gleichgewichtseinstellung zwischen den isomeren Metallacyklen **4b** und **4b'** einerseits und die selektive Erhöhung der Geschwindigkeit der Kreuzkopplungsreaktion von **4b** im Vergleich zu **4b'** andererseits sein, wenn unter Ultraschall gearbeitet wird.

Konkurrenzreaktionen anderer funktioneller Gruppen

Die für die Synthese funktioneller organischer Carbonsäuren wichtige Frage, ob reaktive funktionelle Gruppen bei der Kreuzkopplung mit R-X toleriert werden können, wurde systematisch am Beispiel der konkurrierenden Umsetzung mit einer reaktiven Carbonylgruppe (PhCHO) untersucht. Dabei wurden sowohl Nick-



Schema 3

elalactone mit Ni-C- δ - als auch mit Ni- η^3 -allylbindung als Reaktionspartner verwendet (Schema 3).

Bei deutlich unterschiedlicher Reaktivität der Nickelalactone (Allylverbindungen sind reaktiver) reagiert die Aldehydgruppe jeweils signifikant langsamer als z.B. CyI. Bimetallkomplexbildung durch MnI_2 beschleunigt nur die Kreuzkopplung, nicht aber die Insertionsreaktion der Aldehydgruppe, so daß es gelingt, die Kreuzkopplungsreaktion selektiv zu gestalten, wie Tab. 4 zeigt.

Interessant ist, daß bei Verwendung des präparativ besonders bedeutsamen d_3 -Propionsäuresynthons **1a** ausschließlich Kreuzkopplungsaktivität beobachtet wird, ohne daß Benzaldehyd in die Reaktion eingreift. Neben Aldehydgruppen werden auch andere reaktive Gruppen toleriert, wie Tab. 5 zeigt.

Einfluß von R im organischen Halogenid

Tabelle 5 faßt typische Ergebnisse von Kreuzkopplungsreaktionen zusammen, in denen unter standardisierten Bedingungen unterschiedliche R-I-eingesetzt

Tabelle 4

Konkurrenzreaktion von CyI und PhCHO mit zwei Metallacyclen ^a

Nr.	Metallacyclus	Cy/PhCHO	Zeit (h)	Kreuzkopplungsprodukt/ Insertionsprodukt
1	1a	1.2/0	4	100/0
2	1a	0/1.2	4	0/100
3	1a	1.2/1.2	4	100/0
4	7	1.2/0	3	100/0
5	7	0/1.2	8	0/100
6	7	1.2/1.2	8	90/10

^a Bedingungen: Lösungsmittel DMF (30–40 ml), Zusatz von 1 mol MnI_2 /mol Metallacyclus, Raumtemperatur, Arbeiten mit Ultraschallbad. **1a** und **7**: 2–7.5 mmol; 1.2 mol CyI bzw. PhCHO/mol Metallacyclus. Reaktionsprodukte: Schema 3.

Tabelle 5

Übersicht über den Anwendungsbereich bei der Kreuzkopplungsreaktion von Nickelalactonen mit R-X (am Beispiel von **1a**)^a

Tolerierte funktionelle Gruppen		R-X		X		Solvens	
RO-, CN-, COOR	++	CH ₃ -, C ₂ H ₅ -	≥ 70%	I	++	DMF	++
OH-, -CHO, R ₂ N-	+	(CH ₃)CH-	≥ 70%	Br	-	THF	(+)
C=C-C=O, R ₂ N-CHO	++	(CH ₃)CH(R)-	> 70%	I	-	CH ₃ OH	(+)
COOH	-	Menthyl	< 10%			C ₆ H ₅	-
		Ph-, CH ₂ =CH-	< 5%			Hexan	-
		CH ₂ =CH-CH ₂ -	< 5%				

^a ++: sehr gut geeignet; +: gut geeignet; -: nicht geeignet.

wurden. Wesentliche Resultate dieser Untersuchungen sind, daß β -Wasserstoff in Alkylgruppen nicht stört und daß Alkyljodide mit primären und sekundären α -C-Atom gleichermaßen gut verwendbar sind. Nur geringe Ausbeuten an Kreuzkopplungsprodukt werden erreicht, wenn Alkyljodide mit tertiärem α -C-Atom, Aryl- und Allyljodid als Substrate eingesetzt werden. Damit sind die präparativen Grenzen der Umsetzung definiert. Interessant ist ein Vergleich dieser Grenzen mit denen der "klassischen" Kreuzkopplungsreaktion zwischen RMgX und RX (katalysiert durch Ni- oder Pd-Komplexe) bei der Aryl- und Allylverbindungen in guten Ausbeuten reagieren, Alkylgruppen mit β -Wasserstoff aber nicht verwendbar sind.

Damit eröffnet die hier beschriebene Methode in vielen Fällen einfache Möglichkeiten, polyfunktionelle längerkettige Carbonsäuren, mit anderen funktionellen Gruppen in oder an der aufzubauenden Kette zu synthetisieren. Diese Reaktion findet z.B. breitere Anwendung beim Seitenkettenaufbau von Steroiden mit potentiell wertvollen pharmakologischen Eigenschaften ([4b]).

Experimenteller Teil

Alle Operationen zur Synthese der Nickelalactone und deren Kreuzkopplung mit R-I wurden unter Argon durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und vor ihrer Verwendung frisch destilliert. Glutarsäureanhydrid, Bernsteinsäureanhydrid und Phthalsäureanhydrid wurden aus Toluol umkristallisiert, 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid, 3,3-Tetramethylen-glutarsäureanhydrid, Diglycolsäureanhydrid und *cis*-Cyclohexan-1,2-dicarbon-säureanhydrid (Aldrich) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. 3-Ketoglutarsäureanhydridethylenketal wurde nach [11] hergestellt, Verbindung **7** nach [1d].

Synthese der Nickelalactone

Methode I. 12.85 g (50 mmol) Ni(acac)₂ werden in 200 ml THF gelöst und unter Rühren mit 7.8 g (50 mmol) bipy in 50 ml THF tropfenweise versetzt. Es fällt graugrünes (bipy)Ni(acac)₂ aus. Nun werden langsam 5.9 g (52 mmol) AlEt₃ in 50 ml THF in diese Suspension unter Rühren getropft. Zu dieser, nun klaren, tiefgrünen Lösung von (bipy)NiEt₂ werden 50 mmol des entsprechenden cyclischen Carbonsäureanhydrids gegeben, und es wird einen Tag gerührt. Aus der roten

Reaktionslösung fällt das Nickelalacton in Form roter Mikrokristalle an, die auf einer Fritte gesammelt, mit THF gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet werden. Die 8fache Ansatzgröße liefert für **1a** z.B. mehr als 100 g.

Methode II. 13.75 g (50 mmol) $\text{Ni}(\text{COD})_2$ und 33.3 mmol des cyclischen Carbonsäureanhydrids werden in einer Mischung aus 30 ml THF und 30 ml TMED suspendiert. Bei Raumtemperatur wird 10 h geschüttelt. Das gebildete feinkristalline Nickelalacton wird abfiltriert, mit THF gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Bipy-stabilisierte Verbindungen: 9.7 g (30 mmol) $(\text{bipy})\text{Ni}(\text{COD})$ wurden in 100 ml THF gelöst. Eine Lösung von 20 mmol des entsprechenden cyclischen Carbonsäureanhydrids wird langsam zugetropft. Es fällt rotes feinkristallines

Tabelle 6

Analysenwerte, Farbe und Ausbeuten der Verbindungen 1–6

Verbindung	Gef. (ber.) (%)		Farbe	Ausbeute bez. auf Ni (%)	Methode
	Ni	N			
1a	20.71 (20.46)	9.00 (9.76)	weinrot	92	I
	20.58	9.88		66	II
				99	III
1b	43.64	11.34	lindgrün	62	II
	(43.76)	(11.34)			
2a	17.60	8.32	weinrot	94	I
	(17.52)	(8.36)		64	II
2b	19.34	9.27	gelb	62	II
	(19.90)	(9.49)			
3			lindgrün	62	II
4a	19.64		weinrot	96	I
	(19.33)		gelb	65	II
		10.32	gelb	48	II
4b		(10.73)	weinrot	46	I
	17.74			60	II
4c	(17.85)		weinrot	66	II
				99	III
5a			lindgrün	74	II
	22.02				
5b	(22.33)		braun-viol	84	I
	15.3	10.9		81	II
5c	(15.52)	(11.19)	ocker	96	III
				72	II
5d	17.1	12.0	ocker	61	II
	(17.36)	(12.43)			
6a	16.29		weinrot	24	II
	(16.54)			65	II
6b			lindgrün		
6c	16.11		ziegelrot		
	(16.35)				

^a Die Ausbeuten sind die nach der Reaktion durch Filtration isolierten Produkte. In einigen Fällen sind die Verbindungen so gut löslich in THF, daß durch Einengen der Mutterlauge weitere Substanz erhalten werden kann. Diese Mengen sind nicht in den obigen Ausbeuteangaben enthalten, die daher eine untere Grenze darstellen. **4b** ist wegen der Einstellung des Isomerengleichgewichts (vgl. Schema 3) thermochrom (Raumtemperatur = gelb, -20°C = lindgrün).

Nickelalacton aus. Dieses wird auf einer Fritte gesammelt. Die ablaufende tiefrohe Mutterlauge enthält $(bipy)Ni(CO)_2$. Das Nickelalacton wird mit THF gründlich gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Methode III. Bei TMED-stabilisierten Nickelalactonen ist der Neutralligand nur schwach gebunden und wird durch stärkere π -Akzeptorliganden wie bipy leicht verdrängt. Als Lösungsmittel für die Reaktion eignet sich am besten DMF, es wird bei Raumtemperatur gearbeitet. Nach 16 h wird filtriert und mit Ether gewaschen und getrocknet.

Tabelle 6 enthält Angaben zur Farbe und Ausbeute der Verbindungen.

Kreuzkopplungsreaktionen

(a) *Mit Cyclohexyljodid.* In einem Schlenk-Gefäß werden 5 mmol Nickelalactonen in DMF vorgelegt. Dazu wird portionsweise MnI_2 und anschließend Cyclohexyljodid in den angegebenen Molverhältnissen gegeben. Nun wird bei Raumtemperatur solange geschüttelt bzw. im Ultraschallbad belassen, bis die Farbe nach grün umschlägt. Danach wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum vollständig abdestilliert, der Rückstand mit verd. Salzsäure aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit $Na_2S_2O_3$ - und dann mit $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Die Carbonsäure wird aus der wässrigen Hydrogencarbonatlösung durch Zugabe verdünnter Salzsäure freigesetzt und mit Ether extrahiert. Die etherische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillation des Lösungsmittels erhält man die entsprechende organische Säure.

3-Cyclohexylpropionsäure: MS: $M^+ = 156$ IR ($CHCl_3$): $\nu(C=O)$ 1720 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.27 (t, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2-COO); 11.69 (s, 1H, COOH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 178.6; 48.8; 35.2; 31.0; 29.9; 26.6; 24.3.

4-Cyclohexylbuttersäure: MS: $M^+ = 170$. 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.25 (t, 2H, J 7 Hz, CH_2-COO); 10.68 (s, 1H, COOH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 178.6 (COOH); 48.8; 35.2; 31.0; 29.9; 27.8; 26.6; 24.3.

3-Cyclohexylbuttersäure: 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.87 (d, 2H, J 8 Hz, CH_2OO); 11.21 (s, 1H, COOH).

5-Cyclohexyl-3-methyl-pent-3-ensäure: Für die Analyse wurde die Säure mit Diazomethan verestert und über eine Kieselgursäule mittels Hexan/Aceton (30/1) eluiert. IR ($CHCl_3$): 1732 ($\nu(C=O)$); MS: $M^+ = 210$ $C_{13}H_{22}O_2$; 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.75 (s, 3H, CH_3); 2.99 (s, 2H, 2-H); 3.61 (s, 3H, $-OCH_3$); 5.30 (t, 1H, $CH=$); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 172.2 ($COOCH_3$); 128.3 (C-3); 128.0 (C-4); 51.7 (OCH_3); 38.3 (C-6); 37.4/36.0 (C-2/5); 33.2/26.6/26.4 (C-7/9/8); 24.0 ($-CH_3$).

(b) *Mit anderen Alkylhalogeniden.* Die Kreuzkopplungsreaktionen wurden analog den mit Cyclohexyljodid ausgeführt. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist jedoch geringer.

2-Menthylpropionsäure (Ausbeute: 18% nach 7 Tagen): Fp. 42–58°C. 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.75 (d, 3H, J 7 Hz, CH_3); 0.85 (d, 3H, J 7 Hz, CH_3); 0.90 (d, 3H, J 7 Hz, CH_3); 10.70 (br, 1H, COOH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 15.9; 21.5; 22.1; 23.9; 27.6; 28.6; 32.3; 34.6; 38.8; 44.6; 54.2; 178.9.

4.4-Dimethylvalariansäure (Ausbeute ca. 5%): Identifizierung über C als Methylester.

Insertion von Benzaldehyd: Zu einer Suspension von 2 mmol des Nickelalactons in 30 ml DMF werden 4 mmol PhCHO getropft. Diese Mischung läßt man 8 h im Ultraschallbad reagieren. Danach wird analog zur Kreuzkopplung aufgearbeitet.

6-Hydroxy-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-säure: IR (CHCl_3): 1710 ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 3500 ($\nu(\text{OH})$); MS: M^+ wurde nicht gefunden, dafür $M^+ - 18$ intensiv, Bruchstücke 114 (3-Methyl-pent-3-ensäure), 106 (Benzaldehyd); $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 2.94 (s, 2H, 2-H); 4.6 (m, 1H, 6-H); 5.25 (t, 1H, 4-H); 7.16 (s, 5H, 7–9 H); 10.35 (s, 1H, 1-H).

4-Hydroxy-4-phenyl-buttersäure: wurde im Gemisch mit Propionsäure im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt.

Dank

Diese Arbeit wurde aus Mitteln der Stiftung Volkswagenwerk großzügig unterstützt. Unser Dank gilt auch dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Stipendium und dem Bundesministerium für Forschung und Technologie.

Literatur

- 1 (a) D. Walther und E. Dinjus, *Z. Chem.*, 21 (1981) 416; (b) E. Dinjus, J. Kaiser, J. Sieler und D. Walther, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 483 (1981) 63; (c) G. Burkhart und H. Hoberg, *Angew. Chem.*, 94 (1982) 75; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 21 (1982) 76; (d) D. Walther und E. Dinjus, *Z. Chem.*, 22 (1982) 228; (e) H. Hoberg und D. Schaefer, *J. Organomet. Chem.*, 236 (1982) C28; (f) H. Hoberg und D. Schaefer, *J. Organomet. Chem.*, 255 (1983) C15; (g) H. Hoberg und D. Schaefer, *J. Organomet. Chem.*, 251 (1983) C51; (h) D. Walther, E. Dinjus, J. Sieler, N.N. Tanh, W. Schade und J. Leban, *Z. Naturforsch., Teil B*, 38 (1983) 835; (i) D. Walther, E. Dinjus, H. Goerls, J. Sieler, O. Lindquist und L. Anderson, *J. Organomet. Chem.*, 286 (1985) 103; (k) H. Hoberg, D. Schaefer, G. Burkhart; C. Krüger und M.S. Ramao, *J. Organomet. Chem.*, 266 (1984) 203; (l) H. Hoberg, Y. Peres, C. Krüger und Y.T. Tsay, *Angew. Chem.*, 99 (1987) 799.
- Reviews*: D. Walther, *Coord. Chem. Rev.*, 79 (1987) 135; A. Behr, *Angew. Chem.*, 100 (1988) 681; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27 (1988) 661; P. Braunstein, D. Matt und D. Novel, *Chem. Rev.*, 88 (1988) 747.
- 2 (a) E. Uhlig, G. Fehske und B. Nestler, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 465 (1980) 7448; (b) K. Sano, T. Yamamoto und A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, (1983) 115; (c) R. Fischer, B. Nestler und H. Schütz, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 577 (1989) 111.
- 3 T. Yamamoto, J. Ishiza und A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 7448.
- 4 (a) R. Fischer, B. Nestler, D. Walther und G. Bräunlich, *Z. Chem.*, 29 (1989) 417; (b) B. Schönecker, D. Walther, G. Bräunlich und B. Nestler, *Tetrahedron Lett.*, (1990) 1257.
- 5 E. Nakamura und I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 651.
- 6 (a) E. Nakamura und J. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 3368; (b) E. Nakamura und J. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 83; (c) E. Nakamura und J. Kuwajima, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 4323; (d) E. Nakamura und J. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 2138.
- 7 M. Ch. P. Yeh und P. Knoechel, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 2395.
- 8 E. Nakamura, S. Aoki, K. Seviya, H. Oshino und J. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 8056.
- 9 (a) G. Wilke und G. Herrmann, *Angew. Chem.*, 78 (1966) 591; (b) T. Saito, Y. Uchida, A. Miosono, A. Yamamoto, K. Morifuji und S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 5198; (c) T. Yamamoto, A. Yamamoto und S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 3350.
- 10 T. Yamamoto, K. Sono und A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 1092 und dort zit. Lit.
- 11 F.V. Brutcher, W.D. Vanderwerff und B. Dreikorn, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 297.