

86 % *ee* entspricht.<sup>[17]</sup> Dieser *ee*-Wert ist ähnlich dem, den wir bei unserer enantioselektiven Synthese von (–)-Tubifolidin aus dem Azabicyclus **2** erhalten haben.<sup>[6d]</sup>

Wir haben eine kurze enantioselektive Synthese – 15 Stufen ausgehend von käuflichem Cyclohexan-1,3-dion – von (–)-Strychnin entwickelt, die einen Chiralitätstransfer von (*S*)-1-Phenylethylamin einschließt, um enantiomerenreines 3a-(2-Nitrophenyl)hexahydroindol-4-on zu erhalten, von dem aus die weiteren Ringe des Zielmoleküls unter hoher Stereokontrolle aufgebaut werden. Unter Berücksichtigung unserer früheren Arbeit<sup>[6d]</sup> öffnet die hier entwickelte Strategie einen allgemeinen, enantioselektiven Zugang zu den *Strychnos*-Alkaloiden.

Eingegangen am 14. Juli 1998 [Z12141]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 395–397

**Stichwörter:** Alkaloide • Asymmetrische Synthesen • Palladium • Stickstoffheterocyclen • Totalsynthesen

- [1] a) U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1204–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1144–1149; b) „Monoterpenoid Indole Alkaloids“: J. Sapi, G. Massiot in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Suppl. to Vol. 25, Part 4* (Hrsg.: J. E. Saxton, E. C. Taylor), Wiley, New York, **1994**, S. 279–355; c) J. Bosch, J. Bonjoch, M. Amat in *The Alkaloids, Vol. 48* (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1996**, S. 75–189; d) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 21–40, 641–653.
- [2] Überdies besteht das Interesse daran aus pharmakologischer Sicht noch immer. Siehe z.B.: P. Gharagozloo, M. Miyauchi, B. Birdsall, N. J. M. Birdsall, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1974–1980, zit. Lit.
- [3] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749–4751; R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247–288.
- [4] a) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7490–7497; b) V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2685–2686. Siehe auch Lit. [3].
- [5] a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4403–4405; P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8116–8129; b) G. Stork, vorgetragen auf der Ischia Advanced School of Organic Chemistry, Ischia Porto, Italien, **1992**; c) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9293–9294; S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776–5788.
- [6] a) M. Amat, A. Linares, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6299–6312; b) J. Gràcia, N. Casamitjana, J. Bonjoch, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3939–3951; c) M. Amat, M.-D. Coll, J. Bosch, E. Espinosa, E. Molins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 935–948; d) J. Bonjoch, D. Solé, S. García-Rubio, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7230–7240.
- [7] In dieser Veröffentlichung werden das Nummerierungssystem und die Ringbezeichnungen auf der Grundlage der biogenetischen Beziehung von Indolalkaloiden verwendet: J. Le Men, W. I. Taylor, *Experientia* **1965**, 21, 508–510.
- [8] In einer Voruntersuchung erwies sich dieses Amin als effizientester chiraler Hilfsstoff für die enantioselektive Herstellung von *cis*-3a-(2-Nitrophenyl)octahydroindol-4-onen: D. Solé, J. Bosch, J. Bonjoch, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4013–4028.
- [9] Dieses Alkylierungsmittel wurde nach Lit. [4b] hergestellt.
- [10] Es wurde erwartet, daß die intermediäre Alkylpalladiumzwischenstufe, die bei der Cyclisierung entsteht und kein  $\beta$ -H für eine  $\beta$ -Eliminierung enthält, für einen intermolekularen Abfang mit CO stabil genug ist. Für ähnliche Verfahren siehe: R. Grigg, P. Kennewell, A. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7789–7792; E. Negishi, C.

Coperet, S. Ma, T. Mita, T. Sugihara, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5904–5918.

- [11]  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  als Katalysatoren in mehreren Lösungsmitteln ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMF, DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ ) unter verschiedenen Bedingungen.
- [12] a) Wenn die Reaktion in Gegenwart des Abfangreagens LiCN durchgeführt wurde,<sup>[12b]</sup> war der Azatricyclus **5** die einzige isolierbare Verbindung (<10 %); b) R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3163–3164.
- [13] a) Bei der Heck-Reaktion mit elektronenarmen Olefinen sind zwei konkurrierende Reaktionswege möglich, die Substitution (unter  $\beta$ -H-Eliminierung) und die 1,4-Addition (unter Reduktion der  $\sigma$ -Alkylpalladiumzwischenstufe). Siehe z.B.: G. K. Friestad, B. P. Branchaud, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5933–5936; H. Hagiwara, Y. Eda, K. Morohashi, T. Suzuki, M. Ando, N. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4055–4058, zit. Lit.; b) Der Ringschluß des Piperidinrings bei der Synthese von (–)-Strychnin von Rawal und Iwasa<sup>[4b]</sup> verläuft, ausgehend von einer tetracyclischen ABCE-Zwischenstufe, über eine nichtreduktive intramolekulare Heck-Reaktion.
- [14] Die chemischen Verschiebungen unserer synthetischen Probe stimmen mit denen einer natürlichen Probe des Wieland-Gumlich-Aldehyds überein: G. Massiot, B. Massoussa, M.-J. Jacquier, P. Thépénier, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, R. Verpoorte, *Phytochemistry* **1988**, 27, 3293–3304.
- [15] Ausgehend von *rac*-**4**, das wir aus dem N-Methylanalogon von **2**<sup>[6d]</sup> erhalten, haben wir außerdem racemischen Wieland-Gumlich-Aldehyd synthetisiert.
- [16] F. A. L. Anet, R. Robinson, *Chem. Ind. (London)* **1953**, 245.
- [17] Dieser *ee*-Wert ist im Einklang mit der optischen Reinheit von **2**, das aus einem (*S*)-1-Phenylethylamin mit ca. 96 % *ee* hergestellt und als 97:3-Gemisch (gemäß HPLC-Analyse) der *cis*-Diastereomere eingesetzt wurde.

## Die Nickel-katalysierte Homoallylierung von Aldehyden und Ketonen mit 1,3-Dienen und ihre komplementäre Unterstützung durch Diethylzink und Triethylboran\*\*

Masanari Kimura, Hidetaka Fujimatsu, Akihiro Ezoe, Kazufumi Shibata, Masamichi Shimizu, Satoru Matsumoto und Yoshinao Tamaru\*

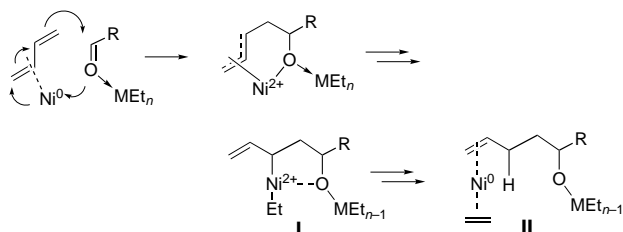
Die Allylierung von Carbonylverbindungen ist eine Grundreaktion in der organischen Synthese, und viele effiziente Methoden wurden hierfür entwickelt.<sup>[1]</sup> Außer den Allyl-Metall-Verbindungen der Alkali- und Erdalkalimetalle wurden auch Allyl-Übergangsmetall-Verbindungen<sup>[2]</sup> sowie Alkylstannane, -silane und -borane<sup>[1]</sup> zur regio- und stereoselektiven Allylierung von Carbonylsubstraten eingesetzt. Die Homoallylierung könnte für organische Umsetzungen ebenso bedeutend sein, doch dieser Methode wurde bisher nur wenig

[\*] Prof. Dr. Y. Tamaru, Dr. M. Kimura, H. Fujimatsu, A. Ezoe, K. Shibata, M. Shimizu, S. Matsumoto  
Department of Applied Chemistry  
Faculty of Engineering, Nagasaki University  
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852–8521 (Japan)  
Fax: (+81) 958-47-9008  
E-mail: tamaru@net.nagasaki-u.ac.jp

[\*\*] Wir danken Herrn Y. Ohhama (NMR-Abteilung) für seine Hilfe. Für finanzielle Unterstützung danken wir dem japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur.

Aufmerksamkeit zuteil, vermutlich wegen der eingeschränkten Vielfalt der Homoallyl-Reagentien  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{M}$ . Als Metallkomponente der Homoallyl-Reagentien kommen nur stark elektropositive Metalle wie Li und Mg in Frage, denn die Polarität der C-M-Bindung der Allyl-Metall-Verbindungen ist deutlich geringer als die der Homoallyl-Metall-Verbindungen.

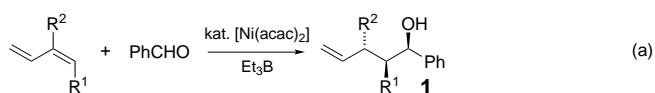
Analog zur stöchiometrischen Homoallylierung von Carbonylverbindungen mit  $[\text{ZrCp}_2(1,3\text{-Dien})]$ -Komplexen<sup>[3]</sup> könnte eine katalytische Homoallylierung von Carbonylverbindungen mit 1,3-Dienen<sup>[4]</sup> durch eine Kombination von 1,3-Dien-Nickel(0)-Komplexen und Ethyl-Metall( $\text{Et}_n\text{M}$ )-Komplexen realisiert werden (Schema 1). Diese beiden Komplexe



Schema 1.

könnten eine Elektronenübertragung<sup>[5]</sup> ermöglichen und über eine Reaktionskette den  $\sigma$ -Allyl-ethyl-Nickel(II)-Komplex **I** liefern, in dem die  $\sigma$ -Allyl-Struktur durch Koordination des Alkoxidsauerstoffatoms an das Nickelzentrum stabilisiert wird. Dank dieser  $\sigma$ -Allyl-Struktur von **I** könnte die Ethylgruppe ein Wasserstoffatom an das allylständige, Ni-gebundene Kohlenstoffatom abgeben und so ein Nickel(0)-Bishomoallylalkohol-Komplex **II** entstehen. Das Nickelatom von **II** kann dann eine weitere Reaktion eingehen.

Wie bereits beschrieben,<sup>[6]</sup> dient Triethylboran in gleicher Weise wie oben dargelegt sowohl als Lewis-Säure zur Aktivierung der Carbonylverbindungen wie auch als Reduktionsmittel für die Homoallylierung (reduktive Kupplung) von Benzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge an  $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$  (1–10 Mol-%; acac = acetylacetonato) mit einer Vielzahl von 1,3-Dienen [Gl. (a)]. Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur und liefert Bishomoallylalkohole **1** in guten Ausbeuten



und mit hoher Regio- und Stereoselektivität. Bei 2-substituierten 1,3-Dienen erfolgt die Reaktion an der C1-Position zu 1,3-*anti*-**1**. 1-Substituierte 1,3-Diene liefern entweder selektiv 1,2-*syn*-**1** (bei (*Z*)-Dienen) oder 1,2-*anti*-**1** (bei (*E*)-Dienen).

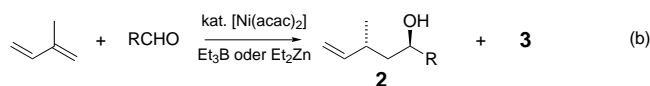
Hier beschreiben wir, daß auch Diethylzink die Nickel-katalysierte Homoallylierung regio- und stereoselektiv begünstigt. Diese  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Ni-Kombination ist besonders effektiv bei der Homoallylierung von gesättigten Aldehyden und Ketonen, die mit dem vorher beschriebenen  $\text{Et}_3\text{B}$ -Ni-System entweder unbefriedigend oder gar nicht stattfindet. Die beiden Methoden ergänzen sich somit.

Um die Anwendungsmöglichkeiten des katalytischen  $\text{Et}_3\text{B}$ -Ni-Systems zu erkunden, haben wir die Reaktion von anderen Carbonylverbindungen als Benzaldehyd mit Isopren als 1,3-Dien untersucht (Tabelle 1). Die Reaktion verlief mit aromatischen und ungesättigten Aldehyden erfolgreich und lieferte 1,3-*anti*-**2** mit ausgezeichneter Regio- und Stereoselektivität [Tabelle 1, Nr. 2 und 3; Gl. (b)]. Für gesättigte Aldehyde war die Reaktion aber nur wenig erfolgreich (Nr.

Tabelle 1. Diethylzink- oder Triethylboran-unterstützte Nickel-katalysierte Homoallylierung von Aldehyden und Ketonen mit Isopren.<sup>[a]</sup>

Nr.	Substrat	Produkt	<i>t</i> [h]	$\text{Et}_2\text{Zn}$		$\text{Et}_3\text{B}$	
				Ausb. [%]	( <i>syn:anti</i> ) <sup>[b]</sup>	<i>t</i> [h]	Ausb. [%] ( <i>syn:anti</i> ) <sup>[b]</sup>
1	PhCHO		4	<b>2a</b> : 63 (1:15); <b>3a</b> : 16 <sup>[c]</sup>		35	<b>2a</b> : 90 (1:15); <b>3a</b> : 0 <sup>[c]</sup>
2			1	<b>2b</b> : 66 (1:3); <b>3b</b> : 3 <sup>[c]</sup>		22	<b>2b</b> : 77 (1:>20); <b>3b</b> : 0 <sup>[c]</sup>
3	Ph-CH=CH-CHO		0.5	<b>2c</b> : 0; <b>3c</b> : 28 <sup>[c]</sup>		70	<b>2c</b> : 81 (1:>20); <b>3c</b> : 0 <sup>[c]</sup>
4	Ph-CH2-CH2-CHO		1 <sup>[d]</sup>	<b>2d</b> : 73 (1:15)		28	<b>2d</b> : 48
5			0.5	<b>2e</b> : 83 (1:>20)		10	<b>2e</b> : 28
6	<i>t</i> BuCHO		1	<b>2f</b> : 66 (1:15)		48	<b>2f</b> : 16
7			1	<b>4a, 5a</b> : 69 (5.3:1)		25	<b>4a, 5a</b> : 0
8			1	<b>4b</b> : 61; <b>5b</b> : 11		46	<b>4b</b> : 0; <b>5b</b> : 0

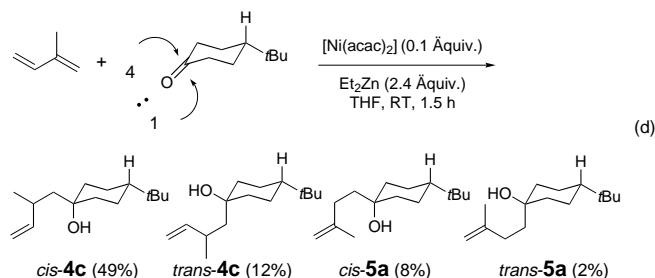
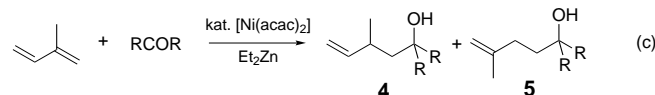
[a] Eine Mischung aus  $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$  (0.1 mmol), Isopren (4 mmol), Aldehyd oder Keton (1 mmol) und  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2.4 mmol, 1M Hexan) oder  $\text{Et}_3\text{B}$  (2.4 mmol, 1M Hexan) in wasserfreiem THF (5 mL) wurde bei Raumtemperatur unter  $\text{N}_2$  gerührt. [b] Die Ausbeuten beziehen sich auf das isolierte, spektroskopisch homogene Material. Alle Produkte werden durch  $^1\text{H}$ -NMR- (400 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR- (100 MHz) und IR-Spektroskopie sowie HR-MS und/oder Elementaranalyse charakterisiert. Die *syn*- und *anti*-Isomere werden nicht voneinander getrennt und die Verhältnisse durch GC,  $^1\text{H}$ -NMR- und/oder  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie bestimmt. [c] **3a**: 1-Phenylpropan-1-ol; **3b**: 1-(2-Furyl)propan-1-ol; **3c**: 3-Phenylpentanal. [d] Nach Zugabe von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  zu einer Mischung aus  $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ , Isopren und Dihydrozimtaldehyd bei 0°C wurde die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt.



4–6). Die Ausbeuten der Verbindungen **2d–f** nahmen offensichtlich mit Zunahme der sterischen Hinderung an der Carbonylgruppe ab. Ketone verhielten sich unter den Et<sub>3</sub>B-Ni-Bedingungen sogar völlig unreaktiv und lieferten keines der erwarteten Produkte (Nr. 7 und 8).

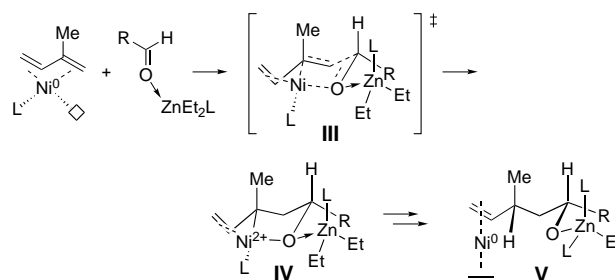
Wie in Tabelle 1 (Nr. 1 und 2) gezeigt, konkurriert die Homoallylierung von aromatischen Aldehyden im Et<sub>2</sub>Zn-Ni-System mit der Ethylierung der Aldehyde. Dadurch wird die Ausbeute am gewünschten Produkt **2** verringert. Anscheinend nimmt der Nickelkatalysator an der Ethylierung teil, denn in Abwesenheit des Katalysators erfolgt weder eine Homoallylierung noch eine Ethylierung. Bei der Reaktion von Zimtaldehyd ergibt sich eine komplexe Mischung aus Produkten, von denen nur das Additionsprodukt 3-Phenylpentanal (**3c**) identifiziert werden konnte (Nr. 3).

Dagegen ist das Et<sub>2</sub>Zn-Ni-System bei Reaktionen von gesättigten Aldehyden und Ketonen von Vorteil; die Reaktionen sind nach 1 h bei Raumtemperatur beendet und liefern das Homoallyl-Produkt in akzeptablen Ausbeuten (Nr. 4–8). Interessanterweise entstehen bei diesen Reaktionen überhaupt keine Ethylierungsprodukte. Bei den Reaktionen mit Alkylaldehyden werden die 1,3-*anti*-Isomere **2d–f** in ausgezeichneter Selektivität erhalten (Nr. 4–6). Bei den Reaktionen mit Ketonen [Nr. 7 und 8; Gl. (c)] wird eine Abnahme der Regioselektivität beobachtet, und es ergeben sich Mischungen aus **4** (die C1-Additionsprodukte) und **5** (die C4-Additionsprodukte) im Verhältnis von ca. 5:1–6:1. Eine hohe



Präferenz für einen äquatorialen Angriff gegenüber einem axialen Angriff (ca. 4:1), wie für 4-*tert*-Butylcyclohexanon [Gl. (d)] beobachtet, läßt den Schluß zu, daß die sperrigen Substituenten an einer nucleophilen Addition an die Carbonylgruppe teilnehmen.<sup>[7]</sup>

Schema 2 veranschaulicht unsere Arbeitshypothese für die Et<sub>2</sub>Zn-Ni-unterstützte Homoallylierung von Aldehyden. Dabei erfolgt eine selektive Reaktion des *s-trans*-Isopren-Nickel(0)-Komplexes<sup>[8]</sup> an der C1-Position, die die höchste Elektronendichte aufweist, mit der Carbonylgruppe des Aldehyds, die durch die Koordination an Et<sub>2</sub>Zn aktiviert ist.



Schema 2.

Im cyclischen Übergangszustand **III** kann der Aldehyd so angeordnet werden, daß das Sauerstoffatom an die freie Koordinationsstelle des Nickelzentrums (symbolisiert durch  $\diamond$ ) tritt und der Substituent R sich in einer quasiäquatorialen Position befindet. So wird eine quasi-1,3-diaxiale Abstoßung verhindert, die bei einer anderen Anordnung des Aldehyds auftreten könnte. Eine Ethylgruppe der so gebildeten 5-Vinyl-2-oxa-1-Nickelacyclopentan-Zwischenstufe **IV** wandert vom Zink(II)-Zentrum zum Nickel(II)-Zentrum; anschließend findet eine  $\beta$ -Wasserstoffeliminierung statt. Dabei wird das Wasserstoffatom über eine reduktive Eliminierung von Nickel(0) unter Retention der Konfiguration an das allylständige, Ni-gebundene Kohlenstoffatom abgegeben, und es entsteht der Ni<sup>0</sup>-Komplex **V** von Ethylen und 1,3-*anti*-**2**.<sup>[9]</sup>

Bei der Reaktion von Ketonen ist eine 1,3-diaxiale Abstoßung im Übergangszustand **III** unvermeidlich. Entsprechend kann eine sterisch weniger gehinderte C4-Addition des Isoprens mit der C1-Addition konkurrieren und so eine Mischung aus **4** und **5** liefern.

Wir haben hier gezeigt, daß die katalytischen Systeme Et<sub>2</sub>Zn-[Ni(acac)<sub>2</sub>] und Et<sub>3</sub>B-[Ni(acac)<sub>2</sub>] die Homoallylierung von Carbonylverbindungen unterstützen, wobei Et<sub>2</sub>Zn-[Ni(acac)<sub>2</sub>] besonders bei Reaktionen von gesättigten Aldehyden und Ketonen effektiv ist. Et<sub>3</sub>B-[Ni(acac)<sub>2</sub>] ist hingegen für die Homoallylierung von aromatischen und ungesättigten Aldehyden von Vorteil. Beide Systeme ergänzen sich also gegenseitig und ermöglichen die erfolgreiche Homoallylierung einer Vielfalt von Aldehyden und Ketonen. In beiden katalytischen Systemen reagiert Isopren mit Aldehyden zu 1,3-*anti*-Isomeren **2** in ausgezeichneter Selektivität.

### Experimentelles

**2e**: Zu einer homogenen Lösung von [Ni(acac)<sub>2</sub>] (25.6 mg, 0.1 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) wurden nacheinander Isopren (400  $\mu$ L, 4 mmol), Cyclohexancarbaldehyd (112.2 mg, 1 mmol) und Et<sub>2</sub>Zn (2.4 mL, 2.4 mmol in Hexan) gegeben. Die Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub> gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von 2 M HCl (3 mL) beendet. Nach Extraktion mit Ethylacetat (2  $\times$  20 mL) wurden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 16:1) gereinigt; man erhielt **2e** in 83% Ausbeute (151 mg). *R*<sub>f</sub> = 0.58 (Hexan/Ethylacetat 2:1); GC (Thermon-1000 (Shimadzu), Temperaturprogramm: 8 min bei 80 °C, dann mit 8 °C min<sup>-1</sup> auf 240 °C, Flow 1 mL s<sup>-1</sup>, He): *t*<sub>ret</sub> = 21.6 min (1,3-*syn*-**2e**: 22.1 min); IR (rein):  $\tilde{\nu}$  = 3340 (s), 1060 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.03–1.36 (m, 7H), 1.42 (m, 1H, koalesziert zu dd, *J* = 7.7, 14.1 Hz bei Einstrahlung bei 3.47), 1.46 (m, 1H, koalesziert zu dd, *J* = 6.6, 14.1 Hz bei Einstrahlung bei 3.47), 1.57 (br. s, 1H), 1.61–1.69 (m, 2H), 1.70–1.81 (m, 2H), 2.34 (m, 1H, koalesziert zu dt, *J* = 6.6, 7.7 Hz bei Einstrahlung bei

1.01), 3.47 (m, 1H), 4.94 (br. d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.04 (br. d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.81 (ddd,  $J = 7.7, 10.3, 17.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.9, 26.3, 26.4, 26.6, 27.6, 29.3, 35.4, 41.3, 44.0, 74.5, 112.6, 145.5$  (1,3-*syn*-**2e**:  $\delta = 21.5, 26.3, 26.4, 26.6, 27.9, 29.1, 34.9, 41.2, 44.2, 73.8, 113.5, 144.2$ ); befriedigende Elementaranalyse.

Eingegangen am 20. Juli 1998 [Z 12176]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 397–400

**Stichwörter:** Aldehyde • Alkylierungen • Ketone • Nickel • Zink

- [1] Y. Yamamoto, A. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207–2293.  
 [2] a) J. Montgomery, E. Oblinger, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4911–4920; b) H. Nakamura, H. Iwami, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6641–6647, zit. Lit.  
 [3] a) H. Yasuda, K. Tatsumi, A. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 120–126; b) G. Erker, K. Engel, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 506–507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 494–495; c) G. Erker, U. Dorf, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 800; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 777–778.  
 [4] Eine NiH-vermittelte stöchiometrische Homoallylierung von Carbonylverbindungen mit 1,3-Dienen: a) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori, *Synlett* **1998**, 734–736, zit. Lit.; b) übergangsmetall-katalysierte Allylierung mit 1,3-Dienen: M. Takimoto, Y. Hiraga, Y. Sato, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4543–4546, zit. Lit.; c) K. Kitayama, H. Tsuji, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4169–4172; d) Y. Gao, H. Urabe, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5521–5523.  
 [5] Eine ähnliche Elektronenübertragung wurde für die Nickel(0)-katalysierte reduktive Kupplung von Aldehyden und Alkinen zu Allylalkoholen vorgeschlagen: E. Oblinger, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9065–9066.  
 [6] M. Kimura, A. Ezoe, K. Shibata, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4033–4034.  
 [7] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 735.  
 [8] Da die cyclischen Diene 1,3-Cyclohexadien und 1,3-Cyclooctadien nur komplexe Produktmischungen lieferten, kann man davon ausgehen, daß der *s-trans*-Dien-Nickel(0)-Komplex eine reaktive Spezies ist.  
 [9] Es ist anzumerken, daß 5-Vinyl-2-oxa-1-palladacyclopentan, das Palladiumanalogon von **IV**, eine Ringöffnung eingeht, die formale Rückreaktion der vorliegenden Reaktion, und so Mischungen von Dienen und Carbonylverbindungen liefert: H. Harayama, T. Kuroki, M. Kimura, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2449–2451; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2352–2354.

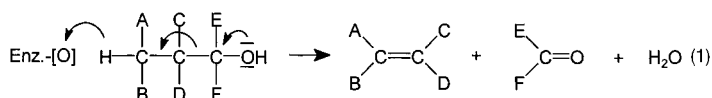
## Biosynthese des Psoralens: zum Mechanismus einer Cytochrom-P450-katalysierten, oxidativen Bindungsspaltung

Volker Stanjek, Martin Miksch, Patricia Lueer, Ulrich Matern und Wilhelm Boland\*

Oxidative Spaltungen von C-C-Bindungen, die unter Verbrauch von molekularem Sauerstoff zu olefinischen Produkten führen, sind im Sekundärstoffwechsel sehr weit

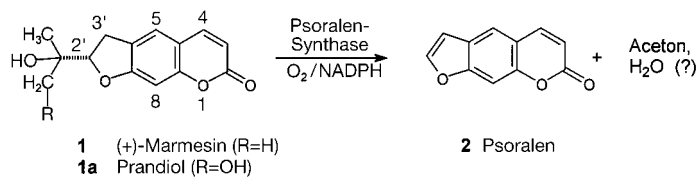
[\*] Prof. Dr. W. Boland, Dr. V. Stanjek, Dr. M. Miksch  
 Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie  
 Tatzendpromenade 1a, D-07745 Jena  
 Fax: (+49) 3641-643670  
 E-mail: Boland@ice.mpg.de  
 Apothekerin P. Lueer, Prof. Dr. U. Matern  
 Institut für Pharmazeutische Biologie  
 Deutschhausstraße 17A, D-35037 Marburg

verbreitet. Sie sind typisch für Biosynthesen von Homo- und Norterpene, für die Entstehung von 1-Alkenen aus Fettsäuren sowie zahlreichen anderen ungesättigten Naturstoffen aus oxygenierten Vorstufen [Gl. (1)].<sup>[1]</sup>



Besonders gut untersucht sind derartige Transformationen im Steroidstoffwechsel, wo angulare Methylgruppen unter Einführung einer Doppelbindung in das Grundgerüst oxidativ entfernt werden.<sup>[2]</sup> Stets sind Enzyme aus der großen Familie der Cytochrom-P450-Enzyme beteiligt. Dabei katalysiert ein einzelnes Enzym jeweils alle erforderlichen Teilschritte, nämlich 1) die Funktionalisierung der Methylgruppe zum primären Alkohol, 2) die Weiteroxidation zum Aldehyd und 3) die eigentliche oxidative Bindungsspaltung zum ungesättigten Norsteroid und zu Ameisensäure.<sup>[3–6]</sup>

Ob dieser für den Steroidstoffwechsel abgeleitete sequentielle Abbau auf die zahlreichen anderen oxidativen Bindungsspaltungen des Sekundärstoffwechsels übertragen werden kann, ist offen. So wird z. B. auch die Dealkylierung von (+)-Marmesin **1** zum phototoxischen Furocumarin Psoralen **2** durch ein Cytochrom P450, der Psoralen-Synthase, katalysiert (Schema 1).<sup>[7]</sup> Dieser Schritt ist für die Biosynthese der



Schema 1. Cytochrom-P450-katalysierte Dealkylierung von **1**.

linearen Furocumarine von zentraler Bedeutung, da das entstehende Psoralen **2** als Vorstufe für die weiteren Mitglieder dieser Substanzfamilie dient.<sup>[8]</sup> Lineare und angulare Furocumarine sind im Pflanzenreich, besonders bei den Apiaceen, als induzierbare Abwehrstoffe weit verbreitet.<sup>[9]</sup> Auch das Diol **1a** (Prandiol) ist als Naturstoff bekannt;<sup>[10, 11]</sup> ein schrittweiser Abbau der Seitenkette, analog zur Dealkylierung der Steroide, ist daher naheliegend. Wir berichten hier, daß die Dealkylierung von Marmesin **1** tatsächlich nicht sequentiell verläuft, sondern daß der 2-Hydroxy-2-propyl-Substituent in einem Schritt in einer *syn*-Eliminierung als Aceton abgespalten wird. Der zwar schon früher postuliert,<sup>[12]</sup> hier aber erstmals nachgewiesene einstufige Abbau dürfte auch repräsentativ für andere oxidative Abbaurouten zu Nor- und Secoverbindungen sein.

Der Nachweis einer einstufigen Dealkylierung und die Analyse ihres stereochemischen Verlaufs gelang unter Verwendung der spezifisch deuterierten Vorstufen **3–7**<sup>[13]</sup> und aktiver Mikrosomen aus elicitierten Zellkulturen der Knorpelmöhre (*Ammi majus*).<sup>[14]</sup> Werden die Mikrosomenpräparate z. B. mit [ $^2\text{H}_7$ ]Marmesin **7** in Gegenwart von NADPH und unter Luftzutritt inkubiert,<sup>[7]</sup> entstehen äquimolare Mengen