

- [1] P. Cong, R. D. Doolen, Q. Fan, D. M. Giaquinta, S. Guan, E. W. McFarland, D. M. Poojary, K. Self, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 507–512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 484–488.
- [2] E. Reddington, A. Sapienza, B. Gurau, R. Viswanathan, S. Sarangapani, E. S. Smotkin, T. E. Mallouk, *Science*, **1998**, *280*, 1735–1737.
- [3] F. C. Moates, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35*, 4801–4803.
- [4] A. Holzwarth, H. W. Schmidt, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2788–2792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2644–2647.
- [5] C. Hoffmann, A. Wolf, F. Schüth, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2971–2975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2800–2803.
- [6] C. Hoffmann, H. W. Schmidt, F. Schüth, *J. Catal.* **2001**, *198*, 348–354.
- [7] Für einen Übersichtsartikel siehe: P. Repond, M. W. Sigrist, *Appl. Optics* **1996**, *35*, 4065–4085.
- [8] S. Senkan, *Nature* **1998**, *394*, 350–353.
- [9] P. Cong, A. Dehestani, R. Doolen, D. M. Giaquinta, S. Guan, V. Markov, D. Poojary, K. Self, H. Turner, W. H. Weinberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 11077–11080.
- [10] S. Senkan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 322–341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 312–329.
- [11] M. Ozawa, M. Kimura, *J. Mater. Sci. Lett.* **1990**, *9*, 446–448.
- [12] C. Madsen, C. J. H. Jacobsen, *Chem. Commun.* **1999**, *8*, 673–674.
- [13] M. Haruta, *Catal. Today* **1997**, *36*, 153–166.
- [14] J. Jansson, *J. Catal.* **2000**, *194*, 55–60, zit. Lit.
- [15] G. Fortunato, H. R. Oswald, A. Reller, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 905–911, zit. Lit.

Stereoselektive Synthese von β -D-Mannopyranosiden mit reaktiven Mannopyranosyldonoren mit einer benachbarten elektronenziehenden Gruppe**

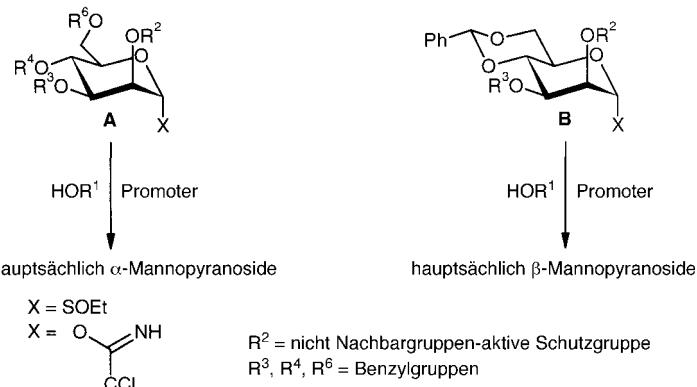
Adel A.-H. Abdel-Rahman, Simon Jonke,
El Sayed H. El Ashry* und Richard R. Schmidt*
Professor Wolfgang Pfeiderer zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Anwesenheit von β -verknüpften Mannopyranosiden in verschiedenen natürlichen Verbindungen,^[1] besonders in den *N*-Glycan-„Core“-Strukturen der Glycoproteine,^[1,2] führte zur Suche nach effizienten Methoden zur Herstellung dieser schwierigen Zielstrukturen. Vor allem wurden Mannopyranosyldonoren **A** (Schema 1), die keine Nachbargruppenaktiven Schutzgruppen aufweisen, mit unterschiedlichen Ab-

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Prof. Dr. A. A.-H. Abdel-Rahman, S. Jonke
Fachbereich Chemie
Universität Konstanz
78457 Konstanz (Deutschland)
Fax: (+49) 7531-88-3135
E-mail: Richard.Schmidt@uni-konstanz.de

Prof. Dr. E. S. H. El Ashry
Department of Chemistry
Faculty of Science
Alexandria University
Alexandria (Ägypten)
Fax: (+20) 3-4271-360
E-mail: eelashry@link.net

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Europäischen Gemeinschaft (Bewilligung Nr. HPRN-CT-2000-00001/GLYCOTRAIN). A. A.-H. A.-R. und E. S. H. E. A. danken der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Forschungsstipendium bzw. für die fortwährende Unterstützung.

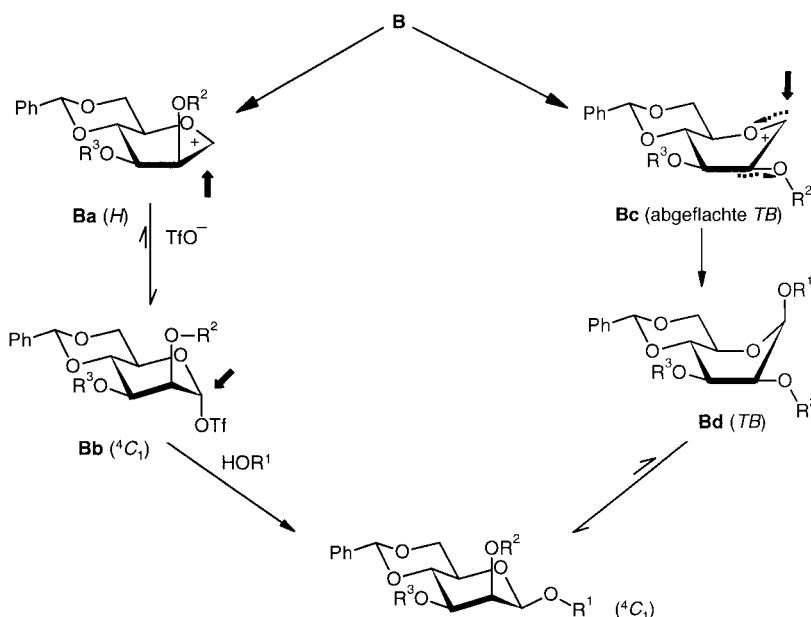


Schema 1. Bevorzugte α - und β -Mannopyranosidsynthese.

gangsgruppen X auf ihre β -Selektivität hin untersucht. Im Allgemeinen entstehen die α -Produkte.^[1,3–5] Mehrere spezielle Methoden sind bekannt,^[6–12] am geeignetsten erwiesen sich schließlich die Epimerisierung von β -Glucopyranosiden zu β -Mannopyranosiden durch eine S_N2 Reaktion^[12–16] und die intramolekulare Aglyconübertragung.^[17–19]

Auch Mannopyranosyldonoren mit *O*-Schutzgruppen für 1,2- und 1,3-Diole, die zur Ringannelierung führen, wurden untersucht, doch ebenfalls nur mit begrenztem Erfolg.^[20] Überraschenderweise lieferten 2,3-Di-*O*-alkyl-4,6-*O*-benzyliden-geschützte Mannopyranosylsulfoxide als Donoren (Schema 1, **B**) bei niedrigen Temperaturen mit verschiedenen Aczeptoren vorzugsweise β -Produkte.^[21] Das gleiche Resultat ist bequemer mit Trichloracetimidat-Abgangsgruppen zu erreichen, da diese Mannopyranosyldonoren hochreaktiv und leicht mit katalytischen Mengen Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) aktivierbar sind.^[22] Die durch Variation der Reaktionsparameter erhaltenen Ergebnisse dieser Reaktion sind nicht vereinbar mit dem Reaktionsmechanismus, der für die Sulfoxidaktivierung vorgeschlagen wurde,^[22] bei dem das über die Zwischenstufe **Ba** (mit Halbsessel-Konformation) entstehende α -Triflatzwischenprodukt **Bb** eine entscheidende Rolle spielen soll (Schema 2).^[21] Die anomere Stereokontrolle beruht eher auf einem Konformationseffekt, der durch die 4,6-*O*-Benzylidengruppe auf den Pyranosyrring ausgeübt wird und so zur Erzeugung des Zwischenproduktes **Bc** mit einer abgeflachten Twist-Boot-Konformation führt.^[22] Aus stereoelektronischen und sterischen Gründen wird **Bc** bevorzugt von der β -Seite angegriffen, sodass als Produkt eine Twist-Boot-Zwischenstufe **Bd** entsteht, die in das 4C_1 -Konformer übergeht. Dieser Vorschlag für den Mechanismus vereint alle bis jetzt mit verschiedenen 4,6-*O*-Benzyliden-geschützten Mannopyranosyldonoren gefundenen Ergebnisse.

Gestützt auf diese mechanistischen Erwägungen sollte die Entstehung von β -Mannopyranosiden durch nicht Nachbargruppen-aktive, stark elektronenziehende Gruppen R^2 am 2-*O*-Atom (Schema 2) begünstigt werden, da die Erzeugung der Twist-Boot-Zwischenstufe **Bc** von einem starken dipolaren Effekt profitieren würde, was durch die gepunkteten Pfeile in **Bc** angedeutet wird. Frühere Untersuchungen an 2-*O*-Mesyl- und 2-*O*-Benzylsulfonylmannopyranosylchloriden und -tosylaten als Donoren führten mit einigen einfachen Aczeptoren



Schema 2. Vorschläge für den Mechanismus der bevorzugten β -Mannopyranosidbildung; TB = Twist-Boot-Konformation, H = Halbsessel-Konformation.

zu der bevorzugten β -Produktbildung,^[23,24] wodurch unser Postulat gestützt wird. Um das Potential dieser direkten Synthese von β -Mannopyranosiden zu zeigen, benötigten wir eine gute Abgangsgruppe am Glycosyldonor, Erfolg mit einem wichtigen Acceptor sowie die erfolgreiche Abspaltung der stark elektronenziehenden 2-*O*-Schutzgruppe. Diese Voraussetzungen sind durch die in diesem Artikel beschriebene Methode erfüllt.

Für unsere Studie wurde 3-*O*-Allyl-2-*O*-benzylsulfonyl-4,6-*O*-benzyliden-geschütztes Mannopyranosyltrichloracetimidat **1** als Donor eingesetzt, weil dies ein geeignet geschützter Baustein für die Glycopeptid-N-glycansynthese ist^[16] (Schema 3). Die Synthese von **1** wurde mit bereits bekanntem Methoxyphenyl(MP)-mannopyranosid **2** durchgeführt.^[22] Be-

handlung mit Benzylsulfonylchlorid in Pyridin, anschließende Entfernung der MP-Gruppe mit Cer(III)ammoniumnitrat (CAN) in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser bei 0 °C und dann die Reaktion mit Trichloracetonitril in Anwesenheit von DBU als Base lieferte **1** in hoher Gesamtausbeute. Kupplung von **1** (1.5 Äquivalente) mit 4-*O*-ungeschütztem Glucosaminderivat **3**^[25] (1 Äquivalent) als Acceptor in Dichlormethan bei –50 °C in Anwesenheit von TMSOTf als Katalysator lieferte unter inversen Bedingungen, wie erwartet, hauptsächlich das β (1-4)-verknüpfte Disaccharid **4β** (80 % bezogen auf **3**, $\beta:\alpha = 8:1$); das Anomerengemisch konnte leicht durch Flash-Chromatographie getrennt werden. Die Benzylsulfonylgruppe wurde durch Behandlung von **4β** mit einer Lösung aus Natriumamid in DMF bei Raumtemperatur entfernt,^[23f] sodass 2-*O*-ungeschütztes **5β** in 91 % Ausbeute erhalten wurde.

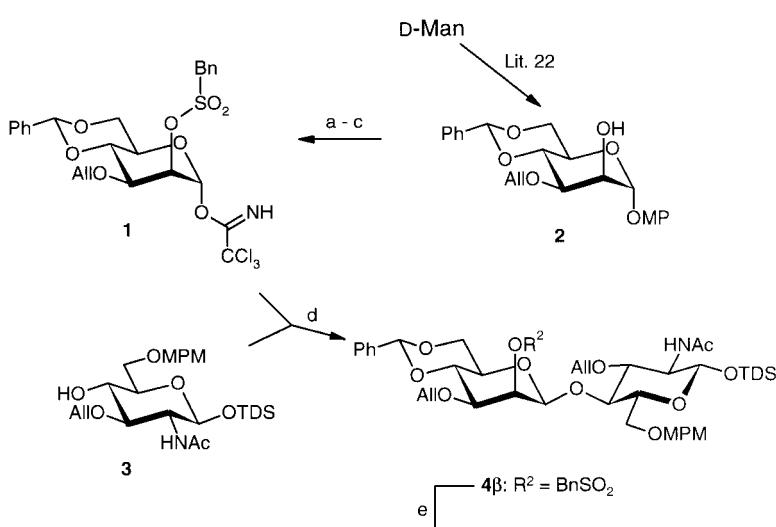
Wegen der prinzipiellen Bedeutung dieser Reaktion wurde auch 2-*O*-Benzylsulfonyl-

3,4,6-tri-*O*-benzyl-geschütztes Mannopyranosyltrichloracetimidat **6** (Schema 4) in der β -Mannopyranosidsynthese untersucht. Der starke dipolare Effekt, verstärkt durch die Benzylsulfonylgruppe, sollte die Bildung der Twist-Boot-Zwischenstufe vom Typ **Bc** (Schema 2) selbst in Abwesenheit des 4,6-*O*-Benzylidenrings begünstigen und so zur β -Produktbildung führen. Der erforderliche Donor **6** wurde aus 3,4,6-tri-*O*-Benzyl-*D*-mannose **7**^[26] durch regioselektive anomere-O-Silylierung^[11] mit Thexyldimethylsilyl(TDS)chlorid in Anwesenheit von Imidazol erhalten; die anschließende Reaktion mit Benzylsulfonylchlorid in Pyridin, Entfernung der TDS Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF und dann Behandlung mit Trichloracetonitril in Anwesenheit von DBU lieferte den Donor **6** in hoher Gesamtausbeute. Die

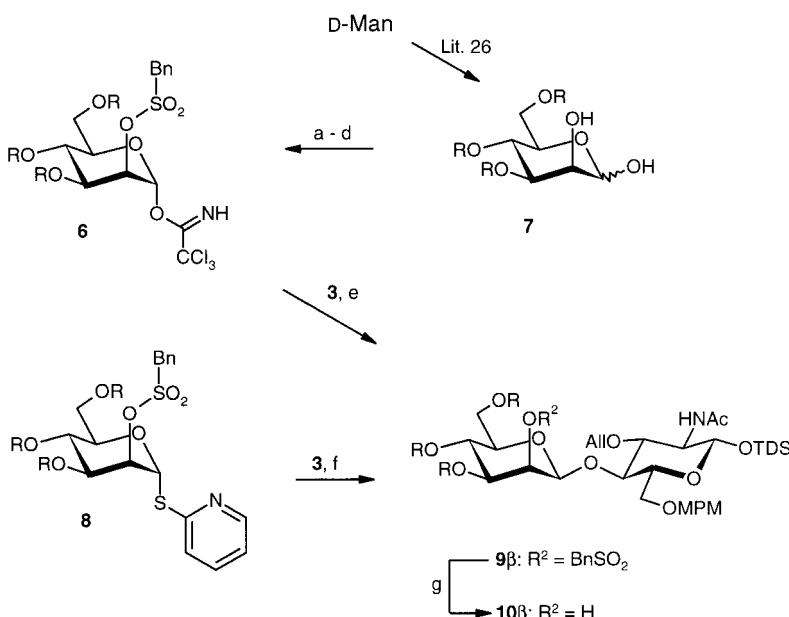
Kopplung von **6** mit Acceptor **3** unter den oben beschriebenen Bedingungen führte im Vergleich zu **1** sogar zu besseren Ergebnissen, hauptsächlich wurde das β -verknüpfte Disaccharid **9β** erhalten (82 %, $\beta:\alpha = 9:1$). Ähnliche Ergebnisse wurden mit dem entsprechenden Mannopyranosyldonor **8** erzielt.^[27] Ursache für das verminderte β/α -Verhältnis ist vermutlich die geringere Reaktivität des Donors (78 %, $\mathbf{9\beta:9\alpha = 7:1}$). Die Entfernung der 2-*O*-Benzylsulfonylgruppe ($\rightarrow \mathbf{10\beta}$) erfolgte wiederum mit hoher Ausbeute.^[28]

Die α - und β -Konfiguration der jeweiligen Disaccharide **4α,β**, **5α,β**, **9α,β** und **10α,β** wurde durch die $^{1}\text{J}_{\text{C},\text{IH}}$ -Kopplungskonstanten der anomeren Protonen zugeordnet. Erwartungsgemäß liegen die Werte bei 174.1–175.7 Hz für die α -Anomere und 162.3–163.6 Hz für die β -Anomere.^[29]

In dieser Arbeit wird eine praktische und äußerst effiziente Methode für die Synthese von β -Mannopyranosiden vorgestellt. Die erforderlichen Mannopyranosyldonoren enthalten eine stark



Schema 3. Synthese von **4** aus **1**: a) BnSO_2Cl , pyr (91 %); b) CAN, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1), 0 °C (82 %); c) CCl_3CN , DBU (94 %); d) TMSOTf, CH_2Cl_2 , –50 °C (80 % $\beta:\alpha = 8:1$); e) NaNH_2 , DMF, RT (91 %). All = Allyl, MPM = *p*-Methoxyphenylmethyl.



Schema 4. Man β (1-4)GlcNAc-Disaccharidsynthese aus **6** bzw. **8** ($R = \text{Bn}$); a) TDS-Cl, Imidazol, DMF (95%); b) BnSO_2Cl , pyr (92%); c) TBAF, THF (90%); d) CCl_3CN , DBU, CH_2Cl_2 (97%); e) TMSOTf, CH_2Cl_2 (82%; $\beta:\alpha = 9:1$); f) TMSOTf, CH_2Cl_2 (78%, $\beta:\alpha = 7.4:1$); g) NaNH_2 , DMF, RT (93%).

elektronenziehende 2-*O*-Benzylsulfonylgruppe und jeweils eine Trichloracetimidat- oder Pyridylthio-Gruppe als Abgangsgruppe am anomeren Zentrum. Die Deblockierung der 2-*O*-Benzylsulfonylgruppe kann bequem durchgeführt werden; sie bietet zusätzlich einen oftmals vorteilhaften, selektiven Zugang zur 2-Hydroxygruppe des Mannoserestes.

Eingegangen am 6. Januar 2002 [Z18837]

- [1] J. J. Gridley, H. M. I. Osborn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1471–1491, zit. Lit.
- [2] a) A. Kobata, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 319–324; b) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683–720; c) J. Montreuil, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1980**, 37, 157–223; d) R. Kornfeld, S. Kornfeld, *Annu. Rev. Biochem.* **1985**, 54, 631–644.
- [3] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 184–201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 155–173.
- [4] a) R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212–235; b) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21–123.
- [5] F. Barresi, O. Hindsgaul in *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis* (Hrsg.: S. H. Khan, R. A. O'Neill), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1996**, S. 251–276.
- [6] a) H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3102–3114; b) H. Paulsen, R. Lebhuhn, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1047–1072.
- [7] P. J. Garegg, P. Ossowski, *Acta Chem. Scand.* **1983**, 337, 249–258.
- [8] R. R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett* **1990**, 694–696.
- [9] a) J. Kerékgyáró, J. G. M. van der Ven, J. P. Kamerling, A. Liptak, J. F. G. Vliegenthart, *Carbohydr. Res.* **1993**, 238, 135–145; b) K. K.-C. Liu, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1892–1894; c) S. J. Danishefsky, S. Hu, P. F. Cirillo, M. Eckhardt, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1617–1628.
- [10] a) E. Kaji, F. W. Lichtenthaler, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **1993**, 5, 121–142; b) F. W. Lichtenthaler, T. Schneider-Adams, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6728–6734.
- [11] a) R. R. Schmidt, U. Moering, M. Reichrath, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 39–49; b) J. Tamura, R. R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 895–911.
- [12] a) G. Hodosi, P. Kováč, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2335–2336; G. Hodosi, P. Kováč, *Carbohydr. Res.* **1997**, 303, 239–243; **1998**, 308, 63–75; b) V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3269–3272; c) K. C. Nicolaou, F. L. von Delft, S. R. Conley, H. J. Mitchell, Z. Jin, R. M. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9057–9058.
- [13] a) O. Théander, *Acta Chem. Scand.* **1958**, 12, 1883–1885; b) G. Ekborg, B. Lindberg, J. Lonngren, *Acta Chem. Scand. B* **1972**, 26, 3287–3292; c) K. K.-C. Liu, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1892–1894.
- [14] a) M. Miljkovic, M. Gligorijevic, D. Glisin, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3223–3226; b) R. Albert, K. Dax, R. W. Link, A. E. Stütz, *Carbohydr. Res.* **1983**, 118, C5–C6; c) S. David, A. Moller, C. Dini, *Carbohydr. Res.* **1989**, 188, 193–200; d) J. Alais, S. David, *Carbohydr. Res.* **1990**, 201, 69–77; e) I. Matsuo, M. Isomura, R. Walton, K. Ajisaka, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8795–8798.
- [15] a) H. Kunz, W. Günther, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1118–1119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1086–1087; b) H. Kunz, M. Schultz in *Glycopeptides and Related Compounds* (Hrsg.: D. G. Large, C. D. Warren), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 23–78.
- [16] a) S. Weiler, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2299–2302; b) M. V. Chiesa, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3541–3554.
- [17] a) F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9376–9377; F. Barresi, O. Hindsgaul, *Synlett* **1992**, 759–761; F. Barresi, O. Hindsgaul, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1447–1465; b) G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1087–1088; c) G. Stork, J. J. LaClair, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 247–248; d) Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1843–1845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1765–1767; e) Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5562–5566.
- [18] a) K.-H. Jung, M. Müller, R. R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4423–4442, zit. Lit.; b) A. A.-H. Abdel Rahman, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 195–206.
- [19] a) T. Ziegler, G. Lemanski, A. Rakoczy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8973–8976; b) T. Ziegler, G. Lemanski, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3367–3369; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3129–3132.
- [20] a) P. A. Gorin, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 2474–2485; b) P. J. Caregg, T. Iversen, R. Johansson, *Acta Chem. Scand. B* **1980**, 34, 505–508.
- [21] a) D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4506–4507; b) D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1198–1199; c) D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11217–11223; d) D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 435–436; e) D. Crich, S. Sun, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8321–8348; f) D. Crich, W. Cai, Z. Dai, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1291–1297; g) D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9015–9020.
- [22] R. Weingart, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8753–8758.
- [23] a) V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1980**, 79, C13; b) V. K. Srivastava, C. Schuerch, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1121–1126; c) V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1982**, 100, 411–417; d) E. S. H. El Ashry, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1982**, 105, 33–43; e) E. S. H. El Ashry, C. Schuerch, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1581–1586; f) L. F. Awad, E. S. H. El Ashry, C. Schuerch, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1587–1592.
- [24] Diese Ergebnisse haben nur geringe Aufmerksamkeit erfahren; in einigen Aufsätzen über β -Mannopyranosidsynthesen sind sie nicht einmal erwähnt.
- [25] **3:** TLC (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) $R_f = 0.54$; $[\alpha]_D = -6.5^\circ$ ($c = 1.0$, Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3H; CH_3), 0.09 (s, 3H; CH_3), 0.80, 0.82, 0.84, 0.86 (4s, 12H; 4 CH_3), 1.20–1.34 (m, 1H; CH), 1.98 (s, 3H COCH_3), 3.21 (m, 1H; 2-H), 3.45 (m, 1H; 4-H), 3.56 (m, 1H; 5-H), 3.73–3.81 (m, 4H; 6-H, OCH_3), 4.10–4.21 (m, 3H; 6'-H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.35–4.40 (m, 3H; 3-H; 3-H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H; 1-H), 5.48 (s, 1H; CH_2Ar), 5.56–5.63 (m, 2H; NH, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H; Ar-H), 7.34 ppm (d, $J = 7.4$ Hz, 2H; Ar-H); FAB-MS: (positiv Modus, NBOH/NaI-matrix); m/z : 524 [M^+], 546 [MNa^+].
- [26] N. E. Franks, R. Montgomery, *Carbohydr. Res.* **1968**, 3, 286–298; T. G. Mayer, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1153–1165.

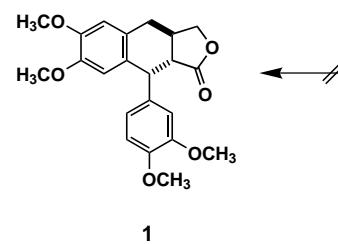
- [27] **8:** TLC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) $R_f = 0.53$; $[\alpha]_D = +111^\circ$ ($c = 0.2$, Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.70$ (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H; 6-H), 3.85 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1 H; 6-H), 3.99 (dd, $J_{3,2} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 9.3$ Hz, 1 H; 3-H), 4.15 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H; 4-H), 4.16 (m, 1 H; 5-H), 4.45 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H; CH_2), 4.53 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H; CH_2), 4.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_2), 4.59 (s, 2 H; SO_2CH_2), 4.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H; CH_2), 4.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_2), 4.80 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H; CH_2), 5.66 (m, 1 H; 2-H), 6.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H; 1-H), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H; Ar-H), 7.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H; Ar-H), 7.25–7.33 (m, 20 H; 4 Ph), 7.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H; Ar-H), 8.50 ppm (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H; Ar-H); MALDI-MS: m/z : 720 [$M\text{Na}^+$].
- [28] **10 β :** TLC (Petrolether/Ethylacetat, 5:1) $R_f = 0.34$; $[\alpha]_D = +53.1^\circ$ ($c = 0.1$, Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ (s, 3 H; CH_3), 0.23 (s, 3 H; CH_3), 0.85–0.89 (m, 12 H; 4 CH_3), 1.64–1.71 (m, 1 H; CH), 1.98 (s, 3 H; COCH_3), 3.31 (m, 1 H; 2 $_a$ -H), 3.50 (m, 1 H; 4 $_a$ -H), 3.56 (m, 1 H; 5 $_a$ -H), 3.66–3.71 (m, 10 H; 2 $_b$ -H, 3 $_b$ -H, 4 $_b$ -H, 2 $_a$ -H, 2 $_b$ -H, OCH_3), 4.01–4.19 (m, 4 H; 3 $_a$ -H, 5 $_b$ -H, $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$), 4.48 (m, 2 H CH_2), 4.52–4.68 (m, 9 H; 1 $_a$ -H, 3 CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$), 5.44–5.58 (m, 3 H; 1 $_a$ -H, NH, $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H; Ar-H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H; Ar-H), 7.22–7.33 ppm (m, 15 H; 3 Ph); MALDI-MS: m/z : 979 [$M\text{Na}^+$].
- [29] K. Bock, C. Pedersen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 293–297.

Hochselektive Achtringbildung durch oxidative Cyclisierung mit Molybdänpentachlorid – ein umweltfreundlicher und preiswerter Zugang zu 2,2'-Cyclolignanen**

Beate Kramer, Anne Averhoff und Siegfried R. Waldvogel*

Professor Hans J. Schäfer zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Tetramethoxybiphenyleinheit ist ein häufiges Strukturelement in der Naturstoffchemie.^[1] Aufgrund ihrer hohen biologischen Aktivitäten sind Achtringlignane (2,2'-Cyclolignane), die dieses Strukturelement enthalten, von besonderem Interesse.^[2] Die häufigste Aufbaustrategie verwendet als Schlüsselschritt eine oxidative Biaryl kupplung; dabei wird die axiale Chiralität durch die stereogene Information des Rückgrats induziert. Die meisten Übergangsmetallreagentien und auch hypervalente Iodverbindungen ergeben beim oxidativen Ringschluss ein Gemisch aus dem gewünsch-

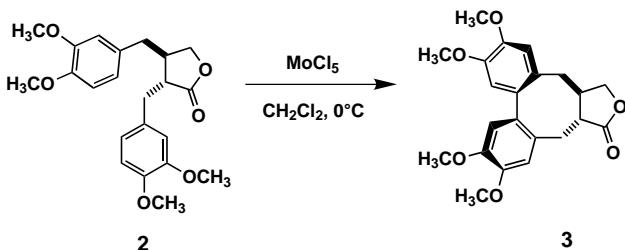


Schema 1. Unerwünschte Sechsringbildung (\rightarrow **1**) und erwünschte Achtringbildung (\rightarrow **3**) bei der oxidativen Kupplung von ($-$)-Dimethylmatairesinol **2**.

ten Achtringprodukt (2,2'-Cyclolignan) und einem Sechsringprodukt (2,7'-Cyclolignan), das durch die Reaktion an einer benzylichen Position gebildet wird.^[3] Von besonderem Interesse für die nichtphenolische oxidative Kupplung ist die Dehydromimerisierung des Naturstoffs ($-$)-Dimethylmatairesinol **2** zu (+)-5-Detigloyloxysteganolid **3** (Schema 1).

Sehr gute Selektivitäten zugunsten des Achtringes werden mit den hochgiftigen Thallium(III)-Reagentien oder durch komplexe Reaktionsgemische, die diverse Lösungsmittel und vor allem starke Lewis-Säuren enthalten, erreicht.^[4] Wir berichten hier über eine effiziente, hochselektive Achtringbildung unter Verwendung von Molybdänpentachlorid als alleinigem Reagens. Molybdänpentachlorid ist eine leicht verfügbare und preiswerte Chemikalie, die zur oxidativen Kupplung von elektronenreichen Arenen genutzt werden kann.^[5] Die anfallenden Metallabfälle können leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt und einer Rückgewinnung zugeführt werden.^[6]

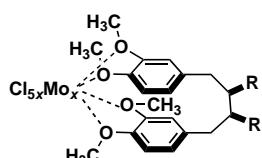
Das zur Cyclisierung benötigte ($-$)-Dimethylmatairesinol **2** wurde nach einer Vorschrift von Pelter und Ward hergestellt.^[7] Die Umsetzung mit Molybdänpentachlorid verlief problemlos und ergab selbst bei hoher Eduktkonzentration 50% Ausbeute an 2,2'-Cyclolignan **3**.^[8] Ein Sechsringprodukt konnte im Produktgemisch nicht nachgewiesen werden. Die Nebenkomponenten sind nicht umgesetztes Edukt und oligomere Produkte. Die vorliegende Reaktion ist die erste Anwendung von Molybdänpentachlorid als Oxidationsmittel in der Totalsynthese von Naturstoffen. Ähnlich wie bei der Thallium-vermittelten Reaktion lässt sich die hohe Selektivität und das Fehlen einer benzylichen Verknüpfung durch eine Komplexierung mit dem oxophilen und zugleich Lewis-sauren Reagens erklären (Schema 2).



[*] Dr. S. R. Waldvogel, B. Kramer, A. Averhoff
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Correnstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-39772
E-mail: waldvog@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Firma H. C. Starck (Goslar) durch eine MoCl_5 -Spende. Wir danken besonders Prof. Dr. Dieter Hoppe für die fruchtbaren Diskussionen und seine Unterstützung in diesem Projekt.

Molybdänpentachlorid begünstigt bei der oxidativen Kupplung Substrate mit einer 1,2-Dialkoxysubstitution. Dabei wird die Reaktion wahrscheinlich durch einen Elektronentransfer von einem Benzolring auf das Molybdänfragment eingeleitet.^[9] Nachfolgende intramolekulare elektrophile Cyclisierung und Rearomatisierung führen zur Produktbildung. In Anbetracht der vielen Koordinationsstellen des Substrats sind möglicherweise zwei oder mehr Molybdänzentren in Form eines Clusters beteiligt. Um die Annahme eines solchen Zwischenproduktes (Schema 2) zu erhärten, wurden zwei weitere 1,4-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-



Schema 2. Komplexierung des Molybdänzentrums durch die Methoxy-Sauerstoffatome.