

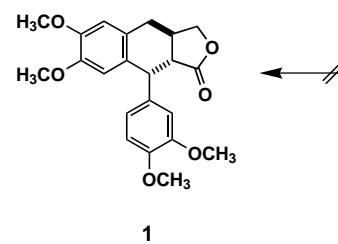
- [27] **8**: TLC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)  $R_f = 0.53$ ;  $[\alpha]_D = +111^\circ$  ( $c = 0.2$ , Chloroform);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.70$  (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H; 6-H), 3.85 (dd,  $J = 4.0, 11.2$  Hz, 1 H; 6-H), 3.99 (dd,  $J_{3,2} = 3.2$  Hz,  $J_{3,4} = 9.3$  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;  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_2$ ), 4.59 (s, 2 H;  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 4.66 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_2$ ), 4.75 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_2$ ), 4.80 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_2$ ), 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 $\beta$** : TLC (Petrolether/Ethylacetat, 5:1)  $R_f = 0.34$ ;  $[\alpha]_D = +53.1^\circ$  ( $c = 0.1$ , Chloroform);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.12$  (s, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 0.23 (s, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 0.85–0.89 (m, 12 H; 4 $\text{CH}_3$ ), 1.64–1.71 (m, 1 H; CH), 1.98 (s, 3 H;  $\text{COCH}_3$ ), 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,  $\text{OCH}_3$ ), 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  $\text{CH}_2$ ), 4.52–4.68 (m, 9 H; 1 $_a$ -H, 3 $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 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.<sup>[1]</sup> Aufgrund ihrer hohen biologischen Aktivitäten sind Achtringlignane (2,2'-Cyclolignane), die dieses Strukturelement enthalten, von besonderem Interesse.<sup>[2]</sup> 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-

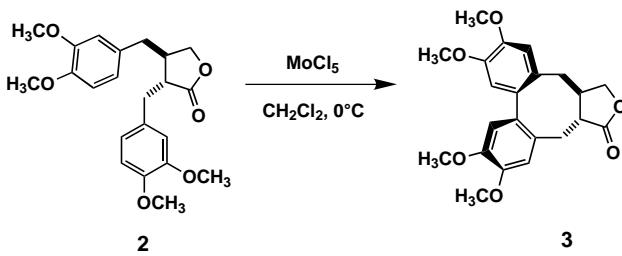


Schema 1. Unerwünschte Sechsringbildung ( $\rightarrow$ **1**) und erwünschte Achtringbildung ( $\rightarrow$ **3**) bei der oxidativen Kupplung von ( $-$ )-Dimethylmatairesinol **2**.

ten Achtringprodukt (2,2'-Cyclolignan) und einem Sechsringprodukt (2,7'-Cyclolignan), das durch die Reaktion an einer benzylichen Position gebildet wird.<sup>[3]</sup> 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.<sup>[4]</sup> 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.<sup>[5]</sup> Die anfallenden Metallabfälle können leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt und einer Rückgewinnung zugeführt werden.<sup>[6]</sup>

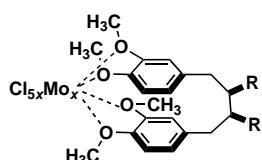
Das zur Cyclisierung benötigte ( $-$ )-Dimethylmatairesinol **2** wurde nach einer Vorschrift von Pelter und Ward hergestellt.<sup>[7]</sup> Die Umsetzung mit Molybdänpentachlorid verlief problemlos und ergab selbst bei hoher Eduktkonzentration 50% Ausbeute an 2,2'-Cyclolignan **3**.<sup>[8]</sup> Ein 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  $\text{MoCl}_5$ -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.<sup>[9]</sup> 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.

nyl)butane, **4a** und **4b**, hergestellt<sup>[10]</sup> und die Cyclisierungsreaktion mit ihnen durchgeführt. Dabei nutzt die stereoselektive Synthese von **4b** im Schlüsselschritt eine Nickelkatalysierte Grignard-Kupplung mit *meso*-1,4-Diiod-2,3-dimethylbutan, das aus 2,3-Dimethylbernsteinsäure leicht zugänglich ist.<sup>[10]</sup> Aufgrund der ungünstigen räumlichen Anordnung der beiden Substituenten der Butandiybrücke von **4b** im Zwischenprodukt sollte die Umsetzung zu **5b** benachteiligt sein [Gl. (1)].

**4a** ließ sich selbst bei hoher Konzentration und Eisbadtemperatur in einer Ausbeute von 76% problemlos in **5a** überführen. Dagegen war für eine erfolgreiche Synthese von **5b** ein Erhitzen unter Rückfluss und Anwendung des Verdünnungsprinzips erforderlich.<sup>[11]</sup> Neben 30% des gewünschten Lignans **5b** konnte nicht umgesetztes Edukt zurückgewonnen werden. Bei beiden Umsetzungen wurde der Achtring **5** als einziges Cyclisierungsprodukt nachgewiesen.

Mit Molybdänpentachlorid als Oxidationsmittel lassen sich exklusiv Achtringe aufbauen, die für die Totalsynthese von Lignanen von besonderem Interesse sind. Ungünstige sterische Wechselwirkungen in der Butandiybrücke erfordern bei der Synthese drastischere Reaktionsbedingungen. Molybdänpentachlorid ist eine umweltfreundlichere Alternative zu den hochgiftigen Thallium(III)-Reagentien, darüber hinaus müssen keine zusätzlichen Lewis-Säuren verwendet werden. Zurzeit untersuchen wir Anwendungen dieses leistungsfähigen Reagens auf weitere Totalsynthesen von Naturstoffen.

Eingegangen am 28. Januar 2002 [Z19007]

- [1] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 106–119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–990.
- [2] L. G. Monovich, Y. Le Huérou, M. Rönn, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52–57, zit. Lit.
- [3] R. Venkateswarlu, C. Kamakshi, S. G. A. Moinuddin, P. V. Subhash, R. S. Ward, A. Pelter, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5625–5632; R. C. Cambie, G. R. Clark, P. A. Craw, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1775–1784; E. C. Taylor, J. G. Andrade; G. J. H. Rall, A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513–6519.
- [4] J. S. Buckleton, R. C. Cambie, G. R. Clark, P. A. Craw, C. E. F. Rikkard, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 305–324; H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2002**, 450–451.
- [5] S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2580–2583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472–2475; S. R. Waldvogel, A. R. Wartini, P. H. Rasmussen, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3515–3517; S. Kumar, M. Manickam, *Chem. Commun.* **1997**, 1616–1617.
- [6] Die Reaktionsgemische werden zur Aufarbeitung zwischen Essigsäureethylester und Wasser fraktioniert. Die wässrigen Abfälle werden neutralisiert, und nach mehrätigem Stehen fällt ein Molybdatschlamm aus, der leicht abgetrennt werden kann.
- [7] A. Pelter, R. S. Ward, D. M. Jones, P. Maddocks, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2631–2637.
- [8] **3**: Umsetzung von **2** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mm) mit zwei Äquiv.  $\text{MoCl}_3$  bei 0°C für 50 min. Nach Chromatographie wird **3** in Form farbloser Kristalle erhalten. Alle analytischen Daten (Schmp. 121°C;  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS) stimmen mit denen aus Lit. [4] überein; Elementaranalyse (%): ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$  (384.2): C 68.77, H 6.25; gef.: C 68.75, H 6.39;  $[\alpha]_D^{24} = +161.5^\circ$ .
- [9] S. R. Waldvogel, *Synlett* **2002**, 622–624.
- [10] **4a**: G. Traverso, *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, *89*, 1818–1823; **4b**: *meso*-1,4-Diiod-2,3-dimethylbutan analog zu W. Schlenk, Jr., *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1195–1209. Umsetzung mit 20 Äquiv. 3,4-Dimethoxyphenylmagnesiumiodid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocennickel(II)-chlorid. Nach 4 Tagen bei Raumtemperatur werden 60% isoliert. Das Produkt ist analysenrein und identisch mit der bekannten Verbindung, siehe unter **5b**.

**5a**: Synthese analog zu **3**, analytische Daten weichen signifikant ab von: A. Ronlan, V. D. Parker, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1014–1016; Schmp. 121°C;  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C, TMS):  $\delta$  = 1.45 (dd,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 9$  Hz,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 9$  Hz, 2H; 5- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.05 (dd,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 9$  Hz,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 11$  Hz, 2H; 6- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.11 (dd,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 11$  Hz,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 13$  Hz, 2H; 5- $\text{H}_{\text{aq}}$ ), 3.88 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 6H;  $\text{OCH}_3$ ), 6.75 ppm (s, 4H; arom.);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C, TMS):  $\delta$  = 29.42, 32.50, 55.96, 55.98, 112.28, 132.56, 135.07, 146.74, 148.55 ppm. Elementaranalyse (%): ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (328.4): C 73.15, H 7.37; gef.: C 72.91, H 7.37. **5b**: Eine Lösung (0.5 mm) von **4b** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird mit 2 Äquiv.  $\text{MoCl}_3$  versetzt und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie werden 30% **5b** isoliert; analytische Daten sind identisch mit Literaturangaben: R. Dhal, Y. Landais, A. Lebrun, V. Lenain, J.-P. Robin, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1153–1164. Weiterhin werden 52% **4b** zurückgewonnen.

## Kupferkatalysierte oxidative Heterocyclisierung mit Luftsauerstoff

Martin E. Bluhm, Michael Ciesielski, Helmar Görks und Manfred Döring\*

Obwohl molekularer Sauerstoff das billigste Oxidationsmittel ist, wird er nur selten in der Synthesechemie eingesetzt. Gründe hierfür sind sicher die geringe Reaktivität des  $\text{O}_2$ -Moleküls bei Raumtemperatur aufgrund kinetischer Barrieren und eine im Allgemeinen schlechte Selektivität bei der Oxidation von organischen Verbindungen.  $\text{O}_2$  kann jedoch in lebenden Organismen durch katalytisch wirkende Metalloenzyme aktiviert werden, sodass viele selektive Oxidationen in vivo unter sehr milden Bedingungen verlaufen. Koordinationsverbindungen, die den aktiven Zentren kupferhaltiger Oxygenasen und Oxidasen wie Bilirubin- und Sulochrin-Oxidase ähneln, rufen daher großes Interesse hervor.<sup>[1]</sup> Bislang ist es nur in wenigen Fällen gelungen, die chemischen Reaktivität einer Biooxidase mit einem einfach aufgebauten synthetischen Komplex zu erreichen. Beispiele umfassen Amino- und Phenoxyliganden als künstliche Analoga der kupferhaltigen Galactose-Oxidase<sup>[2]</sup> sowie einkernige und zweikernige Kupfer(I)-Komplexe als Modellsysteme für bio-

[\*] Prof. Dr. M. Döring, Dr. M. E. Bluhm, Dr. M. Ciesielski  
Institut für Technische Chemie (ITC-CPV)

Forschungszentrum Karlsruhe

Postfach 3640, 76021 Karlsruhe (Deutschland)

Fax: (+49) 7247-82-2244

E-mail: manfred.doering@itc-cpv.fzk.de

Dr. H. Görks

Institut für Anorganische Chemie

Universität Jena

August-Bebel-Straße 2, 07743 Jena (Deutschland)

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.