

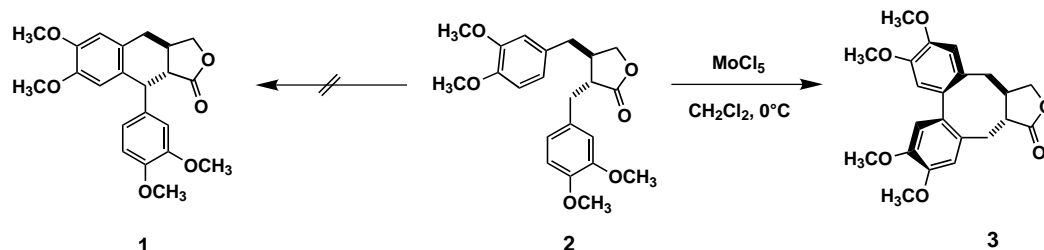
- [27] **8**: TLC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) $R_f = 0.53$; $[\alpha]_D = +111^\circ$ ($c = 0.2$, Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.70$ (d, $J = 11.0$ Hz, 1H; 6-H), 3.85 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H; 6-H), 3.99 (dd, $J_{3,2} = 3.2$ Hz, $J_{3,4} = 9.3$ Hz, 1H; 3-H), 4.15 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H; 4-H), 4.16 (m, 1H; 5-H), 4.45 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H; CH_2), 4.53 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H; CH_2), 4.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H; CH_2), 4.59 (s, 2H; SO_2CH_2), 4.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H; CH_2), 4.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H; CH_2), 4.80 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H; CH_2), 5.66 (m, 1H; 2-H), 6.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H; 1-H), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H; Ar-H), 7.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H; Ar-H), 7.25–7.33 (m, 20H; 4 Ph), 7.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H; Ar-H), 8.50 ppm (d, $J = 6.0$ Hz, 1H; Ar-H); MALDI-MS: m/z : 720 $[\text{MNa}^+]$.
- [28] **10b**: 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, 3H; CH_3), 0.23 (s, 3H; CH_3), 0.85–0.89 (m, 12H; 4 CH_3), 1.64–1.71 (m, 1H; CH), 1.98 (s, 3H; COCH_3), 3.31 (m, 1H; 2 $_a$ -H), 3.50 (m, 1H; 4 $_a$ -H), 3.56 (m, 1H; 5 $_a$ -H), 3.66–3.71 (m, 10H; 2 $_b$ -H, 3 $_b$ -H, 4 $_b$ -H, 2 6 $_b$ -H, 2 6 $_c$ -H, OCH_3), 4.01–4.19 (m, 4H; 3 $_a$ -H, 5 $_b$ -H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.48 (m, 2H CH_2), 4.52–4.68 (m, 9H; 1 $_b$ -H, 3 CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.44–5.58 (m, 3H; 1 $_a$ -H, NH, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H; Ar-H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H; Ar-H), 7.22–7.33 ppm (m, 15H; 3Ph); MALDI-MS: m/z : 979 $[\text{M}-\text{Na}^+]$.
- [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'-Cyclolignan*

Beate Kramer, Anne Averhoff und
Siegfried R. Waldvogel*

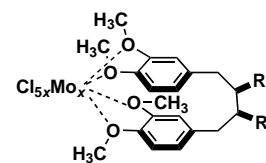
Professor Hans J. Schäfer zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Tetramethoxybiaryleinheit 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 Biarylkupplung; 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 2) und erwünschte Achtringbildung (\rightarrow 3) bei der oxidativen Kupplung von (–)-Dimethylmatairesinol 2.

Molybdänpentachlorid begünstigt bei der oxidativen Kupplung Substrate mit einer 1,2-Dialkoxy substitution. 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.

[*] Dr. S. R. Waldvogel, B. Kramer, A. Averhoff
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 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.

nyl)butane, **4a** und **4b**, hergestellt^[10] und die Cyclisierungsreaktion mit ihnen durchgeführt. Dabei nutzt die stereoselektive Synthese von **4b** im Schlüsselschritt eine Nickel-katalysierte Grignard-Kupplung mit *meso*-1,4-Diiod-2,3-dimethylbutan, das aus 2,3-Dimethylbernsteinsäure leicht zugänglich ist.^[10] Aufgrund der ungünstigen räumlichen Anordnung der beiden Substituenten der Butandiylbrücke 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.^[11] 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 Lignan von besonderem Interesse sind. Ungünstige sterische Wechselwirkungen in der Butandiylbrücke 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. Rikard, 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 mehrtägigem Stehen fällt ein Molybdat-schlamm 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 CH₂Cl₂ (70 mm) mit zwei Äquiv. MoCl₅ bei 0 °C für 50 min. Nach Chromatographie wird **3** in Form farbloser Kristalle erhalten. Alle analytischen Daten (Schmp. 121 °C; ¹H- und ¹³C-NMR, MS) stimmen mit denen aus Lit. [4] überein; Elementaranalyse (%): ber. für C₂₀H₂₄O₆ (384.2): C 68.77, H 6.25; gef.: C 68.75, H 6.39; [α]_D²⁴ = +161.5°.
- [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**.
- [11] **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; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.45 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, ³J(H,H) = 9 Hz, 2H; 5-H_{ax}), 2.05 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, ³J(H,H) = 11 Hz, 2H; 6-H_{ax}), 2.11 (dd, ³J(H,H) = 11 Hz, ³J(H,H) = 13 Hz, 2H; 6-H_{eq}), 2.64 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, ³J(H,H) = 13 Hz, 2H; 5-H_{eq}), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 3.91 (s, 6H; OCH₃), 6.75 ppm (s, 4H; arom.); ¹³C-NMR (100.5 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 29.42, 32.50, 55.96, 55.98, 112.28, 132.56, 135.07, 146.74, 148.55 ppm. Elementaranalyse (%): ber. für C₂₀H₂₄O₄ (328.4): C 73.15, H 7.37; gef.: C 72.91, H 7.37. **5b**: Eine Lösung (0.5 mm) von **4b** in CH₂Cl₂ wird mit 2 Äquiv. MoCl₅ 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 Görls 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 O₂-Moleküls bei Raumtemperatur aufgrund kinetischer Barrieren und eine im Allgemeinen schlechte Selektivität bei der Oxidation von organischen Verbindungen. O₂ 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.^[1] 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^[2] 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. Görls
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.