

Cyclisierungen

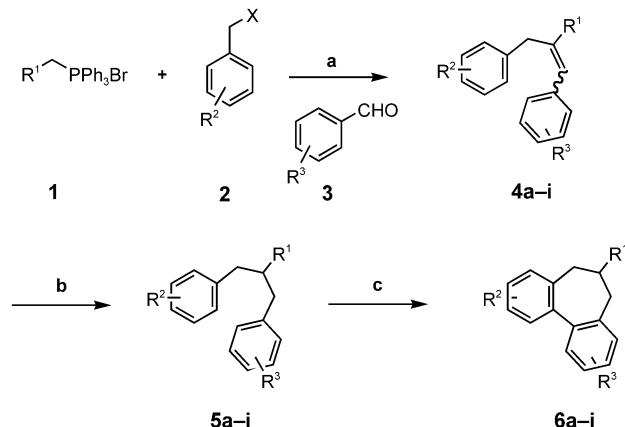
Hochmodularer Aufbau unterschiedlich substituierter Dihydrodibenzo[*a,c*]cycloheptene: ein schneller und effizienter Zugang zu Derivaten des 2,2'-Cyclo-7,8'-neolignans**

Beate Kramer und Siegfried R. Waldvogel*

Professor Julius Rebek, Jr. zum 60. Geburtstag gewidmet

Cyclolignane mit siebengliedrigen Carbocyclen fanden bisher wenig Beachtung, obwohl diese Verbindungen ähnlich wie Colchinolderivate die Tubulinpolymerisation *in vitro* hemmen.^[1] Frühere Synthesen von Siebenringlignanen begannen meist mit der Biarylsynthese nach Meyers und nach einer vielstufigen Sequenz wurde der siebengliedrige Ring gebildet.^[2] Wegen des hohen Syntheseaufwands und der damit verbundenen geringen Gesamtausbeute ist dieser Weg zur Herstellung von analogen Verbindungen und Naturstoffen aus der Metasequin-B-Reihe nicht besonders interessant. Aus spektroskopischen, kristallographischen und theoretischen Untersuchungen ist bekannt, dass die 2,2'-Cyclo-7,8'-neolignane in ihrer Struktur und ihrer biologischen Aktivität den analogen Achtringderivaten ähnlich sind, die bevorzugt eine verdrillte Wannen-Sessel-Konformation einnehmen.^[3] Einfach zugängliche Vertreter aus der Klasse der 2,2'-Cycloneolignane könnten daher als Ersatz für die interessanten Achtringlignane dienen.

Wir beschreiben einen effizienten und hochmodularen Weg zu den Dihydrodibenzo[*a,c*]cycloheptenen **6**. Hierbei werden einfache und leicht zugängliche Bausteine wie entsprechend substituierte Benzylhalogenide, Benzaldehyde und Phosphoniumsalze oder Phosphonate als Ausgangsmaterialien eingesetzt. Die Reaktionssequenz des Eintopfverfahrens (Schema 1) beginnt mit der Alkylierung der deprotonierten Phosphorverbindung mit Benzylhalogeniden. Basenzugabe und anschließende Wittig-Reaktion mit einem Benzaldehydderivat ergeben das Olefingemisch **4**, das bereits alle drei Komponenten vereint und isoliert werden kann. Mit Palladium auf Aktivkohle kann daraufhin direkt im Reaktionsgemisch hydriert werden, günstiger ist jedoch, die Salze und das Triphenylphosphinoxid vorher abzutrennen.^[4] Im



Schema 1. a) THF, 0°C, *n*BuLi, 2 h; dann **2**, 0°C, 2 h; dann *n*BuLi, 0°C, 2 h; dann **3**, 15 h, RT; b) THF, Pd/C/H₂, 1 atm, 10 h, RT; **5d**: THF, PtO₂/H₂, 1 atm, 10 h, RT; **5e**: TFA, Et₃SiH, CH₂Cl₂, 10 h, RT; c) CH₂Cl₂, MoCl₅, TiCl₄. TFA = Trifluoressigsäure.

Falle des iodhaltigen Substrats **4e** wird Dehalogenierung und Katalysatordesaktivierung durch Entfernung der Doppelbindung mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure vermieden,^[5] wogegen die Reduktion des Bromderivats **4d** bereits mit dem Adams-Katalysator erfolgreich verläuft. Alle Hydrierungen verlaufen quantitativ und liefern die 1,3-Diarylpropane in analysenreiner Form.^[6]

Der Einsatz von Benzylchloriden^[7] bei der Alkylierung von **1** begründet die geringeren Ausbeuten bei **5d–h**. Mit den entsprechenden Benzylbromiden^[8] werden durchweg bessere Ergebnisse erzielt (Tabelle 1, Nr. 1–3). Nach Einführung des ersten Benzylrests in das Phosphonoacetat^[9] wird das Produkt durch Horner-Olefinition in Toluol mit Natriumhydrid als Base umgesetzt.

Für die intramolekulare oxidative Kupplung von Arenen werden häufig toxische Thallium- und Vanadiumreagentien verwendet.^[10] Wesentlich besser sind Systeme mit hypervalentem Iod^[11] oder das umweltverträglichere MoCl₅. Der Einsatz von MoCl₅ setzt für die Dehydrodimerisierung ein 1,2-Dialkoxy-substitutionsmuster des Substrats voraus.^[12] Das Synthesepotenzial von MoCl₅ in der oxidativen Cyclisierung konnte beim Aufbau von achtgliedrigen 2,2'-Cyclolignanen genutzt werden. Dabei wurden für diese Substanzklasse typische moderate Ausbeuten erhalten.^[13] Mithilfe von Lewis-Säure-Additiven wie TiCl₄ kann das Potenzial von MoCl₅ erheblich gesteigert werden.^[14]

Gegenüber der Achtringsynthese verläuft die oxidative Umsetzung der 1,3-Diarylpropane mit MoCl₅-TiCl₄-Reagensgemischen zu den entsprechenden Siebenringen in exzellenten Ausbeuten und toleriert eine Vielzahl funktioneller Gruppen. So wird der Aufbau des Siebenrings **6a** in sehr guter Ausbeute verwirklicht. Bisher bekannte Verfahren zur Herstellung ähnlicher Verbindungen mit Thalliumreagentien führten zu wesentlich niedrigeren Ausbeuten.^[15] Überraschenderweise verläuft die oxidative Kupplung zur elektronenärmeren Trimethoxyverbindung **6b** quantitativ. Selbst ein nicht aktivierter Phenylrest kann zur oxidativen Cyclisierung genutzt werden (Tabelle 2, Nr. 3). Der Einsatz größerer Mengen an Reagens führt nicht zu mehr gewünschtem

[*] B. Kramer, Dr. S. R. Waldvogel

Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-39772
E-mail: waldvog@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde durch das Internationale Graduiertenkolleg „Template Directed Chemical Synthesis“ mit einem Stipendium für B.K. unterstützt. Wir danken den Firmen H.C. Starck (Goslar) und Wacker AG (München) für Chemikalienspenden. Unser besonderer Dank gilt Prof. Dr. D. Hoppe für die Diskussionen und die Unterstützung.

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

Tabelle 1: Ergebnisse der Alkylierungs-/Wittig-Olefinierungs-Sequenz mit nachfolgender Hydrierung.

Nr.	R ¹	2	3	5	Ausb. [%]
1	CH ₃			5a	74
2	CH ₃			5b	73
3	CH ₃			5c	75
4	CH ₃			5d	35
5	CH ₃			5e	56
6	CH ₃			5f	64
7	CH ₃			5g	43
8	CH ₃			5h	51
9	COOEt ^[a]			5i	72

[a] Anstelle des Phosphoniumsalzes **1** wurde der Phosphonoessigsäuretriethylster eingesetzt.

Produkt, sondern zur Bildung eines Dimers.^[16] Die MoCl₅-vermittelte oxidative Kupplung toleriert wertvolle Brom- und Iodsubstituenten,^[17] die nachträgliche übergangsmetallkatalysierte Modifizierungen ermöglichen. Auch sehr elektronenreiche Biphenylstrukturen mit sechs Methoxygruppen (**6f**), wie sie in vielen Naturstoffen enthalten sind, werden problemlos in fast quantitativer Ausbeute zugänglich (Tabelle 2, Nr. 6). Die Reaktionsbedingungen in der MoCl₅-vermittelten Kupplung sind mit einer Reihe unterschiedlicher Schutzgruppen für die phenolische Hydroxygruppe kompatibel.^[18] Bei Verwendung des Triisopropylsilylrestes wird dieser in der Reaktion teilweise protolytisch abgespalten (Tabelle 2, Nr. 7). Ein homogenes Produkt wird durch nachträgliche Desilylierung oder durch Entschützen des Rohprodukts in über 90 % Ausbeute erhalten. Auch benzodioxolmodifizierte

Tabelle 2: Ergebnisse der MoCl₅-vermittelten oxidativen Kupplung.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Cyclisierungsprodukt	Ausb. [%]
1	5a	0 °C, 40 min		6a 87
2	5b	0 °C, 25 min		6b 99
3	5c	0 °C, 30 min		6c 56
4	5d	0 °C, 30 min		6d 95
5	5e	-5 °C, 5 min		6e 92
6	5f	0 °C, 50 min		6f 95
7	5g	-25 °C, 20 min		6g 57(+35) ^[a]
8	5h	0 °C, 20 min		6h 87
9	5i	25 °C, 3.5 h		6i 96

[a] In Klammern: Isolierte Menge an desilyliertem Produkt.

Substrate lassen sich mit der oxidativen Cyclisierung umsetzen und ergeben trotz der oxidationsempfindlichen Methylengruppe die gewünschte Verbindung **6h** in sehr guter Ausbeute.

Die Reaktion des Oxidationsmittels mit **5i** verläuft erheblich langsamer, da der Ester möglicherweise an das durch die Methoxygruppen komplexierte elektrophile Metallzentrum intramolekular koordiniert. Bei Raumtemper-

ratur cyclisiert **5i** nach längeren Reaktionszeiten nahezu quantitativ zu **6i**.

Wir haben in einer hochmodularen Synthese die Dihydrodibenzo[*a,c*]cycloheptene **6** hergestellt. Dabei wurden einfache und preiswerte Bausteine in einem Eintopfverfahren effizient verknüpft und anschließend oxidativ cyclisiert. Die oxidative Kupplung toleriert eine Vielzahl funktioneller Gruppen und verläuft mit MoCl₅-TiCl₄-Reagensgemischen in fast quantitativen Ausbeuten. Die Methode ist mit bis zu 72% Gesamtausbeute über alle Stufen die effizienteste Strategie zum Aufbau von Dihydrodibenzo[*a,c*]cycloheptenen.

Eingegangen am 22. Dezember 2003 [Z53597]

Stichwörter: Biaryle · C-C-Kupplungen · Cyclisierungen · Lignane · Molybdän

-
- [1] D. F. Tang-Wai, A. Brossi, L. D. Arnold, P. Gros, *Heterocycles* **1994**, *39*, 385–404; O. Boyé, Y. Itoh, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1690–1696; M. G. Banwell, J. M. Cameron, M. Corbett, J. R. Dupuche, E. Hamel, J. N. Lambert, C. M. Lin, M. F. Mackay, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1967–1982.
 - [2] O. Boyé, A. Brossi, H. J. C. Yeh, E. Hamel, B. Wegrzynski, V. Toome, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1237–1249, zit. Lit.
 - [3] J.-Y. Sancéau, R. Dhal, E. Brown, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3363–3380, zit. Lit.
 - [4] Das im Reaktionsgemisch enthaltene Triphenylphosphinoxid schlägt sich auf dem heterogenen Katalysator nieder und verlangsamt die Hydrierung deutlich.
 - [5] D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthesis* **1974**, 633–651.
 - [6] Alle spektroskopischen Daten entsprechen den angenommenen Strukturen der Verbindungen, und Elementaranalysen belegen die Reinheit der Produkte ($C \pm 0.4\%$, $H \pm 0.3\%$).
 - [7] Wegen der leichteren Handhabung und Stabilität empfiehlt sich trotz geringerer Ausbeuten die Verwendung entsprechender Benzylchloride: Herstellung analog zu: S. J. Howell, N. Spencer, D. Philp, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4945–4954.
 - [8] Herstellung der Benzylbromide: R. E. TenBrink, J. M. McCall, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 821–824.
 - [9] R. S. Compagnone, A. Suárez, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 3041–3051.
 - [10] Übersicht: G. Lessene, K. S. Feldman in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 479–535.
 - [11] H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Töhma, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2002**, 450–451.
 - [12] S. R. Waldvogel, *Synlett* **2002**, 622–624.
 - [13] B. Kramer, A. Averhoff, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3103–3104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2981–2982.
 - [14] B. Kramer, R. Fröhlich, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3549–3554.
 - [15] P. Magnus, J. Schultz, T. Gallagher, *Chem. Commun.* **1984**, 1179–1180.
 - [16] Bei Einsatz von 2.1 Äquivalenten MoCl₅/TiCl₄ wird in 52% Ausbeute ein Dimer isoliert, das eine 3,3',4,4'-Tetramethoxybiphenyleinheit enthält.
 - [17] S. R. Waldvogel, E. Aits, C. Holst, R. Fröhlich, *Chem. Commun.* **2002**, 1278–1279.
 - [18] B. Kramer, R. Fröhlich, K. Bergander, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2003**, 91–96.
-