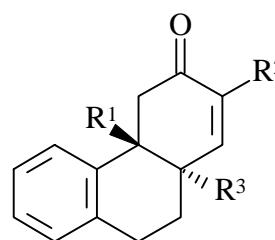


3. Sequentielle Transformationen von α,β -ungesättigten Ketonen mit substituierten 3-Buten-1-olen

3.1. Allgemeine Anmerkungen

Die Synthesefolge von Heck-Reaktion und Robinson-analoger Anellierungsreaktion sollte für die Herstellung der substituierten Phenanthren-3-one **17** geeignet sein. Als ungesättigte Alkohole sollen 3-Buten-1-ol (**21a**) und 2-Methyl-3-buten-1-ol (**21b**) eingesetzt werden. Durch Variation der Methylgruppen sowohl an den α,β -ungesättigten Ketonen **13**, **26** und **32** als auch an den Alkoholkomponenten **21a** und **21b** sollten mehrere Regioisomere zugänglich sein. Wegen der an die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Systems gebundenen Methylgruppe stellen die substituierten Arylpentenone **32** einen Sonderfall dar. Deshalb werden deren Umsetzungen mit Butenol **21a** zu den diastereoisomeren 4-methylsubstituierten Derivaten **17d** getrennt untersucht.



17a: $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H$

17b: $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = H$

17c: $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CH_3$

17d: $R^1 = CH_3, R^2 = H, R^3 = H$

Das Katalysatorsystem 5 Mol-% Palladiumacetat in Verbindung mit einem Äquiv. LiCl und 8 Äquiv. Hünig-Base (N-Ethyl-diisopropylamin) in wasserfreiem DMF als Lösungsmittel stellt nach orientierenden Befunden ein mögliches Optimum für die zu untersuchenden Domino-Prozesse dar. Der für den Katalysezyklus benötigte Palladium(0)-Katalysator bildet sich unter den Reaktionsbedingungen^[29].

Voruntersuchungen haben ergeben, daß sowohl die Reaktionstemperatur^[18] und die Reaktionszeit als auch die Lösungsmittelmenge einen nicht zu vernachlässigenden Einfluß auf die Produktverteilung und die Ausbeute haben. Sämtliche intermolekulare Heck-Reaktionen werden im "1 mmol Maßstab" durchgeführt. Für die hier studierten Reaktionen der Butenole **21a** und **21b** wird im allgemeinen eine Reaktionstemperatur von 80 °C, eine Reaktionszeit von 3 d und eine Lösungsmittelmenge von 10 ml DMF gewählt.

3.2. Reaktionen mit *E*-4-(2-Bromphenyl)-3-buten-2-on (**13**) und *E*-1-(2-Bromphenyl)-1-penten-3-on (**26**)

Durch die palladiumkatalysierte Umsetzung des α,β -ungesättigten Ketons **13** mit dem Butenol **21a** sollte das einfachste der zu untersuchenden Phenanthren-3-one, die Stammverbindung **17a**, zugänglich sein. Es erscheint deshalb plausibel, anhand dieses Systems den Reaktionsweg dieser Umsetzung zu betrachten. Dieser soll am Beispiel des hauptsächlich entstehenden Diastereoisomers *trans*-**17a** verdeutlicht werden: Die Heck-Reaktion des Butenols **21a** mit dem Halogen des Enons **13** führt unter Doppelbindungs-isomerisierung entlang der Alkylkette des Alkohols zur "offenkettigen" Dicarbonylverbindung **40**, welche ein ideales Substrat für eine intramolekulare Michael-Addition unter Bildung des Intermediates **41** darstellt. Durch eine nachfolgende Aldol-Reaktion entsteht das β -Hydroxyketon **42**. Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktgemisches der

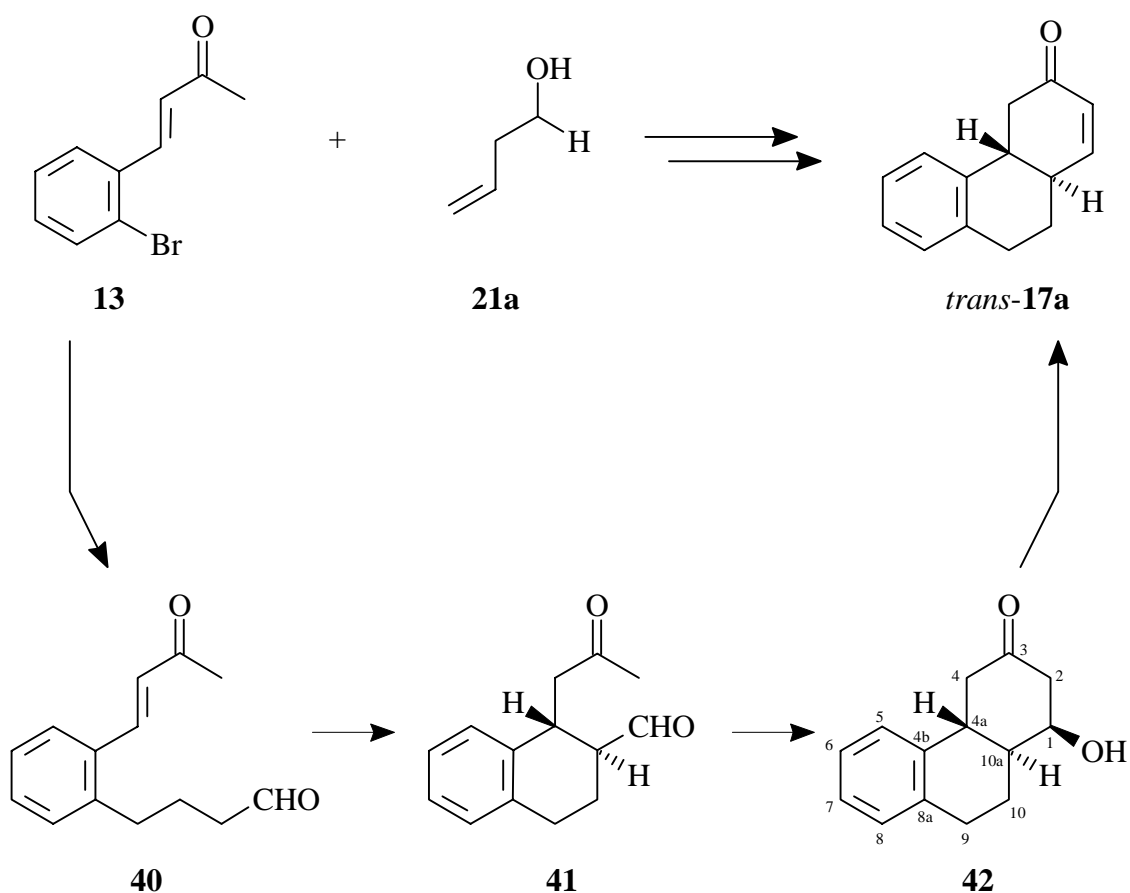


Abb. 3-1: Mechanismus der Bildung des substituierten Phenanthren-3-ons *trans*-**17a**

palladiumkatalysierten Reaktion stellt **42** unter den gewählten Bedingungen das Hauptprodukt der Reaktionssequenz dar. Weiterhin kann auch, entstanden durch eine Abspaltung von Wasser aus **42**, das offensichtliche Endprodukt des Domino-Prozesses, das Phenanthren-3-on *trans-17a* beobachtet werden. Dieses ist insbesondere bei längeren Reaktionszeiten oder höheren Temperaturen der Fall. Orientierende Befunde zeigen, daß solche drastischen Reaktionsbedingungen bei diesem System mit erheblichen Einbußen in der Gesamtausbeute verbunden und somit nicht zweckmäßig sind.

Das Hauptprodukt dieser Reaktionssequenz, das β -Hydroxyketon **42**, läßt sich durch fraktionierende Kristallisation als in MTBE schwerlöslicher, farbloser Feststoff mit Schmp. 163 °C in bis zu 35 % Ausbeute isolieren. Für die Dehydratisierung von **42** zum α,β -ungesättigten Keton *trans-17a* sind schon Säurespuren im CDCl_3 ausreichend. Versuche **42** oder seine methylsubstituierten Derivate durch Flash-Chromatographie zu gewinnen, gelingen selbst bei Zusatz von 5 Vol-% Triethylamin zum Laufmittel nicht.

Die relative Struktur an den drei stereogenen Zentren wird durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt: Die beiden Alkylringe sind *trans*-verknüpft. Die Hydroxylgruppe nimmt eine Konfiguration anti zu dem Brückenproton 10a-H und damit eine axiale Position ein. Dadurch wird im Kristall eine Dimerenbildung der beiden Enantiomere über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxyl- und den Carbonylgruppen möglich. Vermutlich ist dieses der Grund für die Schwerlöslichkeit von **42**.

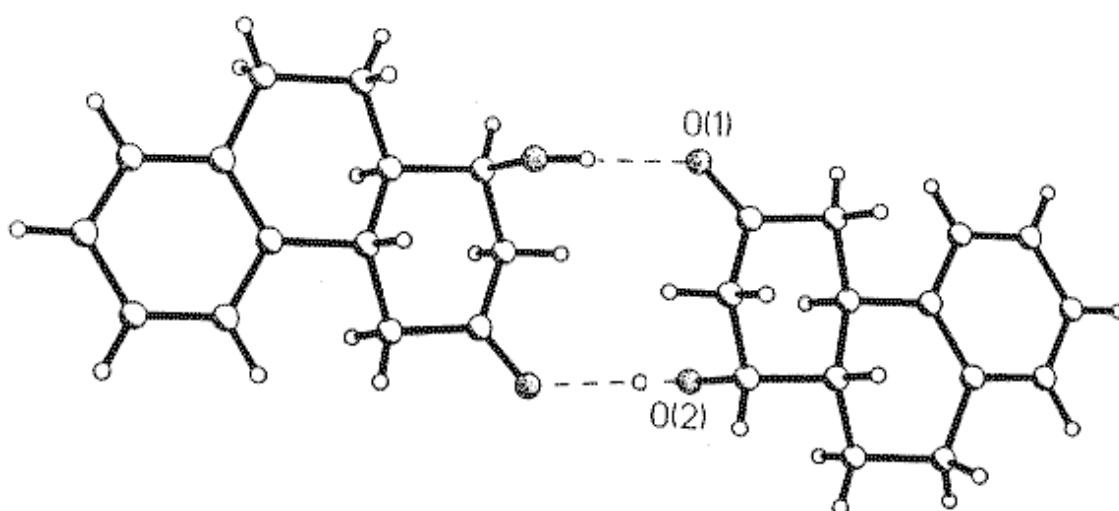


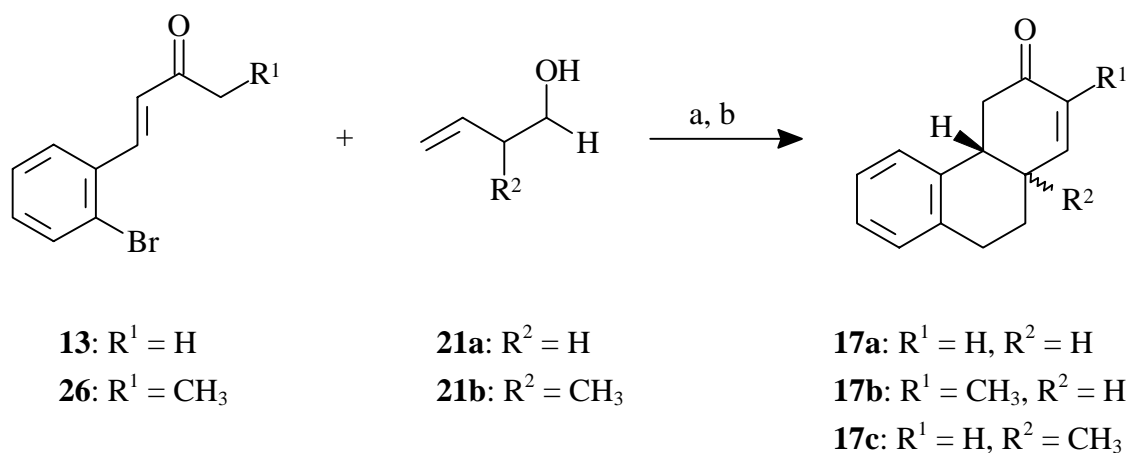
Abb. 3-2: Molekülstruktur von **42** im Kristall

Im ^1H -NMR-Spektrum von **42** ist das virtuelle 1H-Singulett bei $\delta = 4.40$ ppm durch seine Tieffeldlage für das Proton 1-H charakteristisch. Das Proton der Hydroxylgruppe wird als breites 1H-Singulett bei $\delta = 2.01$ ppm beobachtet. Das 1H-Dublett von Dubletts ($J = 14.0, 13.1$ Hz) bei $\delta = 2.31$ ppm und das wegen einer Fernkopplung zu dem 2H-Multiplett der Protonen 2-H bei $\delta = 2.66$ ppm als virtuelles 1H-Dublett von Dubletts ($J = 14.3, 4.3$ Hz) bei $\delta = 3.16$ ppm registrierte Signal werden den Methylenprotonen 4- H_{ax} und 4- H_{eq} zugeordnet.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Dublett bei $\delta = 72.49$ ppm für den mit der Hydroxylgruppe substituierten Kohlenstoff C-1 kennzeichnend. Der Kohlenstoff C-3 der Carbonylgruppe wird durch die Tieffeldlage eines Singuletts bei $\delta = 209.58$ ppm identifiziert.

Das IR-Spektrum von **42** wird geprägt von den Absorptionsbanden der Hydroxylgruppe bei $\tilde{\nu} = 3379$ cm^{-1} und der Carbonylgruppe bei $\tilde{\nu} = 1696$ cm^{-1} . Im Massenspektrum wird der Molekülpeak mit 12 % rel. Intensität registriert. Die Abspaltung von Wasser führt zum Basispeak.

Wie schon oben angedeutet, können die bei dieser Reaktionssequenz als Hauptprodukte anfallenden β -Hydroxyketone durch Flash-Chromatographie nicht in befriedigender Ausbeute und Reinheit gewonnen werden. Einerseits tritt durch Reaktion mit dem Säulenmaterial eine teilweise Dehydratisierung ein, andererseits werden bei allen Reaktionen der Butenole **21** neben polaren, olefinischen Nebenprodukten Diastereoisomere der β -Hydroxyketone mit ähnlichen R_f -Werten beobachtet. Beispielsweise kann bei der Umsetzung des α,β -ungesättigten Ketons **13** mit Butenol **21a** im ^1H -NMR-Spektrum aufgrund eines für das Proton 1-H charakteristischen Signals bei $\delta = 4.36$ ppm ein weiteres Diastereoisomer von **42** mit ähnlichem Laufverhalten identifiziert werden. Eine konsekutive Reaktionsführung zu den Endprodukten des Domino-Prozesses, den stabileren substituierten Phenanthren-3-onen **17**, ist deshalb sinnvoll. Präparativ erweist sich eine Dehydratisierung durch eine 4-stündige Behandlung des eingegangenen Reaktionsgemisches der palladiumkatalysierten Reaktion im Ultraschallbad bei 40 °C unter Zusatz von einem Äquiv. konz. Salzsäure als vorteilhaft.



Keton	R^1	Butenol	R^2	Produkt	Ausbeute [%]	Diastereoisomenverhältnis [<i>cis/trans</i>]
13	H	21a	H	17a	56	1:4
26	CH ₃	21a	H	17b	72	1:4
13	H	21b	CH ₃	17c	58	1:8

Abb. 3-3: Synthese der Phenanthren-3-one **17a**, **17b** und **17c**; a: 2.5 Äquiv. Butenol **21**, Hünig-Basis, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 ml DMF, N₂, 80 °C, 3 d;
b: 1 Äquiv. konz. HCl, CHCl₃, Ultraschallbad, 40 °C, 4 h

Das entsprechend im Ultraschallbad behandelte Produktgemisch der palladiumkatalysierten Reaktion des α,β -ungesättigten Ketons **13** mit dem Butenol **21a** wird durch Flash-Chromatographie aufgetrennt und man erhält 56 % **17a** im *cis/trans*-Verhältnis 1:4. Fraktionierende Kristallisation aus Petrolether/MTBE 10:1 liefert *trans*-**17a** diastereoisomerenrein als farblosen Feststoff mit Schmp. 52 °C.

Die Dehydratisierung des Hydroxyketons **42** liefert unter gleichen Bedingungen in 91 % Ausbeute selektiv das Enon *trans*-**17a** (laut ¹H-NMR-Spektrum quantitativ). Eine Epimerisierung am Kohlenstoff C-10a findet dabei nicht statt. Die Bildung von *cis*-**17a** oder anderer Produkte wird nicht beobachtet.

Alternativ läßt eine Behandlung des Produktgemisches der palladiumkatalysierten Reaktion unter drastischen Bedingungen (60 Äquiv. konz HCl in DMF, Raumtemperatur,

5 d) im Fall von der Stammverbindung **17a** erkennen, daß das *cis*-anellierte Isomer das thermodynamisch stabilere ist. *cis*-**17a** wird durch Flash-Chromatographie in 21 % Ausbeute diastereoisomerenrein als farbloses Öl erhalten.

Analog ist durch Umsetzung des Ketons **26** mit Butenol **21a** das 2-methylsubstituierte Phenanthren-3-on **17b** im *cis/trans*-Verhältnis 1:4 in 72 % Ausbeute zugänglich. Die Diastereoisomerentrennung gelingt durch fraktionierende Kristallisation und liefert *trans*-**17b** diastereoisomerenrein als farblosen Feststoff mit Schmp. 68 °C.

Durch Umsetzung des Ketons **13** mit Butenol **21b** ist auch der Aufbau eines quartären Zentrums in Position 10a möglich: Flash-Chromatographie liefert das 10a-methylsubstituierte Phenanthren-3-on **17c** in 58 % Ausbeute im *cis/trans*-Verhältnis 1:8 als gelbliches Öl. Das Diastereoisomer *trans*-**17c** kann durch fraktionierende Kristallisation diastereoisomerenrein als farbloser Feststoff mit Schmp. 60 °C isoliert werden.

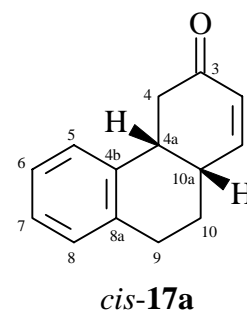
Diese Befunde belegen, daß Phenanthren-3-ongerüste durch Domino-Prozesse aus Heck-Reaktionen und Robinson-analogen Anellierungsreaktionen ausgehend von α,β -ungesättigten Ketonen mit Butenolen aufgebaut werden können. Allerdings erweist sich eine säureinduzierte, konsekutive Reaktionsführung zu den offensichtlichen Endprodukten des Domino-Prozesses als präparativ überlegen.

3.3. Spektroskopische Befunde der substituierten Phenanthren-3-one 17

In die Diskussion der spektroskopischen Befunde werden auch die diastereoisomeren 4-methylsubstituierten Phenanthren-3-one **17d** (vgl. 3.4.) der Umsetzung der 4-Aryl-3-penten-2-one **32** mit Butenol **21a** einbezogen. Durch Analyse und Vergleich der spektroskopischen Daten gelingt es, die Konfiguration der strukturell ähnlichen Produkte abzuleiten und festzulegen. Für die Zuordnung der Protonen und der Kohlenstoffatome erweisen sich zweidimensionale Spektren wie ^1H - ^1H -COSY und ^{13}C - ^1H -COSY als besonders aussagekräftig. Eine Interpretation der ^1H -NMR-Spektren, insbesondere des Alkylbereiches, über die Kopplungskonstanten ist zumeist nicht möglich. Die relative Konfiguration an den Brückenkohlenstoffen C-4a und C-10a der Ringverknüpfung läßt sich durch ^1H - ^1H -NOESY-Experimente^[30] klären. Die Anwendung von NOE-Differenzspektren für diesen Zweck erweist sich wegen der kleinen Verschiebungsdifferenzen der

Protonen des Alkylbereiches als nicht praktikabel. Die Vorgehensweise wird im folgenden am Beispiel des *cis*-Diastereoisomers der Stammverbindung **17a** verdeutlicht.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *cis*-**17a** werden die aromatischen Protonen als nicht aufgelöstes 4H-Multipllett zwischen $\delta = 7.12$ ppm und $\delta = 7.20$ ppm registriert. Das aufgrund der β -Stellung zur Carbonylgruppe zu tiefem Feld verschobene 1H-Dublett von Dubletts ($J = 10.1, 5.2$ Hz) bei $\delta = 7.02$ ppm wird dem olefinischen Proton 1-H zugeordnet. Das wegen Fernkopplungen sowohl zu den Methylenprotonen 4-H als auch zu dem Brückenproton 10a-H als virtuelles 1H-Dublett von Dublett von Dubletts (" J " = 10.1, 1.3, 0.7 Hz) beobachtete Signal bei $\delta = 6.06$ ppm ist für das olefinische Proton 2-H des α,β -ungesättigten Systems kennzeichnend. Bei allen untersuchten Phenanthrenderivaten werden die benzylichen Methylenprotonen 9-H als nicht aufgelöstes 2H-Multipllett zwischen 2.85-3.05 ppm registriert; *cis*-**17a**: $\delta = 2.93$ ppm.



Das Brückenproton 10a-H wird bei *cis*-**17a** als 1H-Multipllett bei $\delta = 2.72$ ppm beobachtet. Das wegen der Benzylstellung zu tiefem Feld verschobene, virtuelle Dublett von Tripletts (" J " = 11.8, 5.7 Hz) bei $\delta = 3.46$ ppm wird dem Brückenproton 4a-H zugeordnet. Die beiden Methylenprotonen 10-H werden jeweils als 1H-Multipletts bei verschiedenen Resonanzfrequenzen beobachtet: So ist das äquatoriale Proton 10-H_{eq} ($\delta = 1.99$ ppm) im Vergleich zum axialen Proton 10-H_{ax} ($\delta = 1.83$ ppm) zu tieferem Feld verschoben. Im Gegensatz zum *trans*-Diastereoisomer werden die beiden Methylenprotonen 4-H als 2H-Multipllett bei $\delta = 2.63$ ppm beobachtet. Bei *trans*-**17a** dagegen werden diese Methylenprotonen bei verschiedenen Feldstärken registriert und bilden mit dem Brückenproton 4a-H ein AMX-Spinsystem. Für das Proton 4-H_{eq} ist in Anlehnung an die Karplus-Beziehung^[31] das Signal bei tieferem Feld wegen der erheblich kleineren vicinalen Kopplungskonstante (Tab. 3-2) mit dem Brückenproton 4a-H kennzeichnend. Diese Zuordnung läßt sich durch Vergleich, beispielsweise mit *trans*-**20**, bestätigen.

In den $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY}$ -Messungen sind für fast alle untersuchten Phenanthrenone positive Kern-Overhauser-Effekte zwischen den aromatischen Protonen und den benzylichen Protonen 9-H und 4a-H charakteristisch. Weiterhin wird ein positiver NOE zwischen den aromatischen Protonen und den Methylenprotonen 4-H beobachtet. Unter der Voraussetzung, daß die Methylenprotonen 4-H unterschiedliche Verschiebungen aufweisen, ist der Kern-Overhauser-Effekt der aromatischen Protonen zum Proton 4-H_{ax} weniger ausgeprägt als der zum Proton 4-H_{eq} und wird bei einigen Verbindungen gar

nicht beobachtet. Bei allen untersuchten Phenanthrenonen sind auch positive Kern-Overhauser-Effekte zwischen dem Brückenproton 10a-H (bzw. einer Methylgruppe an Brückenkohlenstoff C-10a) und den Methylenprotonen 9-H typisch.

Für die Festlegung der Ringverknüpfung sind Kern-Overhauser-Effekte der Brückenprotonen 4a-H und 10a-H und der Methylenprotonen 4-H_{ax} und 10-H_{ax} besonders aussagekräftig. Der positive NOE zwischen dem Proton 10-H_{ax} und dem in diesem Fall als nicht aufgelöstes 2H-Multiplett beobachteten Signal der Methylenprotonen 4-H beweist bei *cis-17a* die relative Konfiguration des Ringsystems. Nach eigenen Befunden ist ein positiver NOE zwischen den Brückenwasserstoffen 4a-H und 10a-H kein hinreichender Beweis für eine *cis*-Ringverknüpfung. Nur wenn eines der Brückenwasserstoffe durch eine Methylgruppe substituiert ist, wird durch einen solchen NOE die relative Konfiguration an C-4a bzw. C-10a bestätigt.

trans-Ringverknüpfung:

NOE zwischen 4-H_{ax} und 10a-H bzw. Protonen einer Methylgruppe an C-10a

NOE zwischen 10-H_{ax} und 4a-H bzw. Protonen einer Methylgruppe an C-4a

cis-Ringverknüpfung:

NOE zwischen 4-H_{ax} und 10-H_{ax}

NOE zwischen Protonen einer Methylgruppe an C-4a und 10a-H

NOE zwischen Protonen einer Methylgruppe an C-10a und 4a-H

Tab. 3-1: Allgemeine Kriterien für die Zuordnung der relativen Konfiguration der Brückenkohlenstoffe C-4a und C-10a durch ¹H-¹H-NOESY-Experimente

Im ¹³C-NMR-Spektrum von *cis-17a* ist das Singulett bei $\delta = 199.03$ ppm durch seine Tieffeldlage für den Carbonylkohlenstoff C-3 charakteristisch. Dem olefinischen Kohlenstoff C-2 wird das Dublett bei $\delta = 128.86$ ppm zugeordnet. Der aufgrund der mesomeren Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe zu tiefem Feld verschobene olefinische Kohlenstoff C-1 wird bei $\delta = 153.24$ ppm beobachtet. Von den Alkylkohlenstoffen weist der Methylkohlenstoff C-4 aufgrund des induktiven Effektes der Carbonylgruppe die

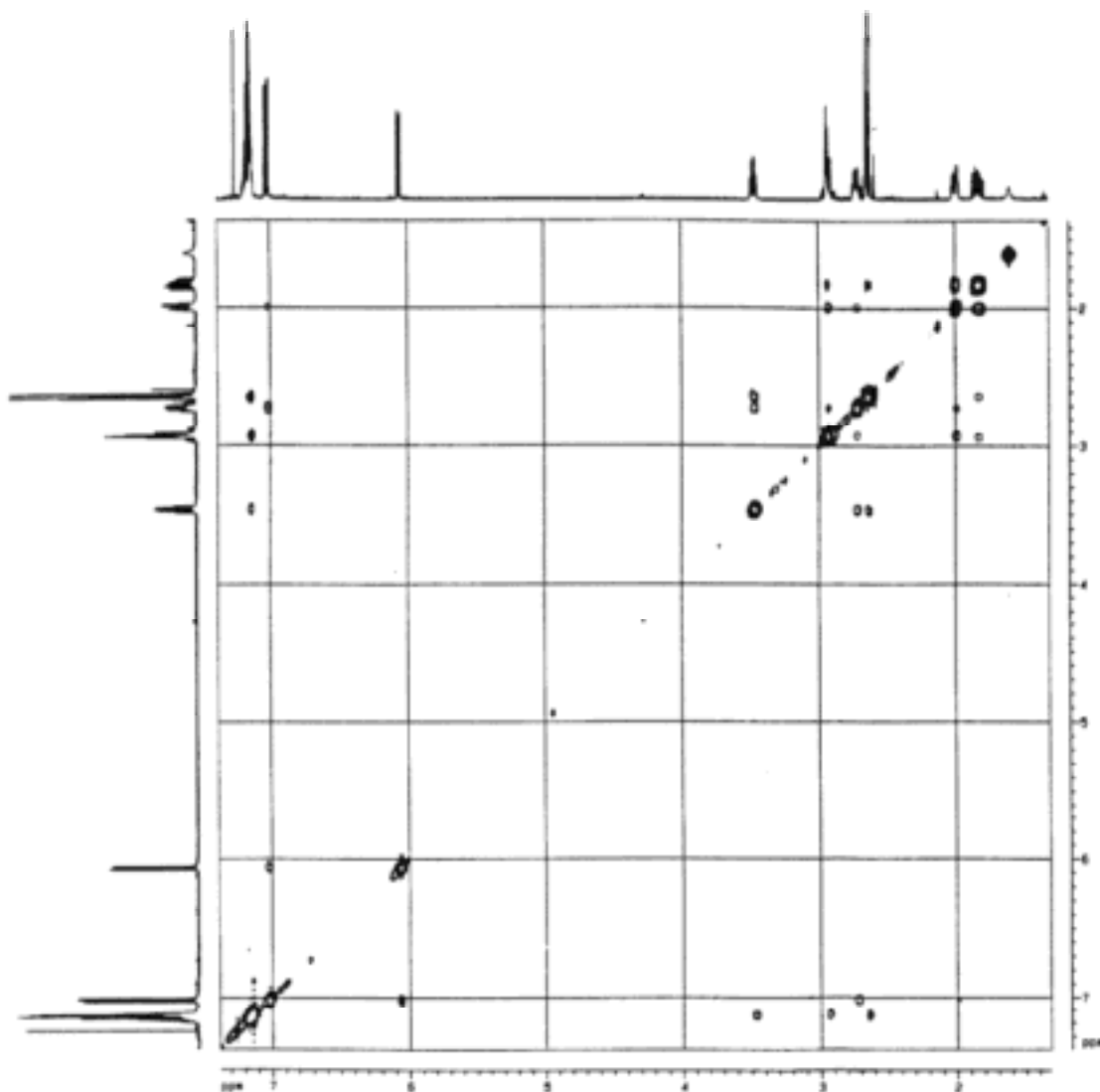
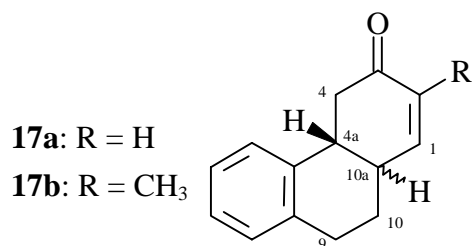


Abb. 3-4: ^1H - ^1H -NOESY-Messung von *cis*-**17a**

höchste Verschiebung auf und wird als Triplett bei $\delta = 43.29$ ppm registriert. Dem Brückenkohlenstoff C-10a und dem durch die Benzylstellung zu tieferem Feld verschobenen Brückenkohlenstoff C-4a werden jeweils die Dubletts bei $\delta = 35.45$ ppm bzw. $\delta = 37.18$ ppm zugeordnet. Der räumliche Bau des Phenanthren-3-ongerüsts hat besonderen Einfluß auf die chemischen Verschiebungen der Brückenkohlenstoffe C-4a und C-10a. Wie bei *cis*- und *trans*-Decalin^[32] werden beim *trans*-Diastereoisomer für diese Kohlenstoffe höhere Verschiebungswerte beobachtet: So sind bei *trans*-**17a** im Vergleich zu *cis*-**17a** die Signale für C-10a und C-4a um $\Delta\delta = 3.84$ bzw. $\Delta\delta = 4.10$ ppm zu tieferem Feld verschoben.



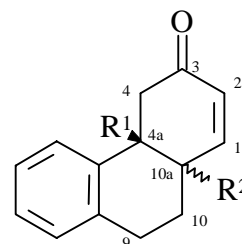
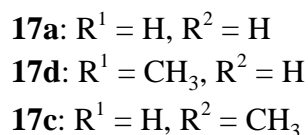
	<i>trans</i> - 17a	<i>cis</i> - 17a	<i>trans</i> - 17b	<i>cis</i> - 17b ^{*)}
1-H	6.94 dd <i>J</i> = 9.9, 1.9 Hz	7.02 dd <i>J</i> = 10.1, 5.2 Hz	6.69 "quint." " <i>J</i> " = 1.6 Hz	6.75 dq <i>J</i> = 5.7, 1.4 Hz
4-H _{eq}	3.24 dd <i>J</i> = 16.4, 3.9 Hz	2.63 m	3.37 dd <i>J</i> = 16.5, 3.9 Hz	2.61-2.71 m
4-H _{ax}	2.37 dd <i>J</i> = 16.5, 13.8 Hz		2.37 dd <i>J</i> = 16.5, 13.9 Hz	
10a-H	2.46 m	2.72 m	2.45 m	
4a-H	2.99-3.13 m	3.46 "dt" " <i>J</i> " = 11.8, 5.7 Hz	2.95-3.09 m	
9-H		2.93 m		[2.87-2.97] m
10-H _{ax}	1.72 m	1.83 m	1.71 m	1.91-2.01 m
10-H _{eq}	2.19 m	1.99 m	2.15 m	

*) Messung erfolgt im Gemisch mit *trans*-**17b**; Verschiebungen in eckigen Klammern sind von den Signalen des *trans*-Diastereoisomers überlagert.

Tab. 3-2: Ausgewählte ¹H-NMR-spektroskopische Daten (500.1 MHz, CDCl₃) der substituierten Phenanthren-3-one **17a** und **17b**: δ [ppm]

Die beiden diastereoisomeren Enone *trans*-**17a** und *cis*-**17a** lassen sich sowohl im IR-Spektrum als im Massenspektrum nicht unterscheiden: Die Carbonylgruppe wird bei $\bar{\nu} = 1675 \text{ cm}^{-1}$ beobachtet. Der Molekülpeak ist gleichzeitig Basispeak.

Wie aus dem Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten der Phenanthren-3-one **17a** und **17b** (Tab. 3-2) unterscheiden sich die Verschiebungen der Ringprotonen der jeweiligen Diastereoisomere nur unwesentlich. Das gleiche wird auch bei den $^{13}\text{C-NMR}$ Verschiebungen aller Alkylkohlenstoffe beobachtet. In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der beiden Diastereoisomere von **17b** ist lediglich auffällig, daß durch Substitution der Methylgruppe an C-2 das zur Carbonylgruppe β -ständige Kohlenstoffatom C-1 zu höherem Feld verschoben ist. So wird z.B. bei *trans*-**17b** im Vergleich zu *trans*-**17a** dieser Kohlenstoff um $\Delta\delta = 4.73 \text{ ppm}$ deutlich abgeschirmt und bei $\delta = 150.51 \text{ ppm}$ beobachtet. Der



	CH₃	C-10	C-9	C-10a	C-4a	C-4	C-2	C-1	C-3
<i>trans</i> - 17a	-	28.32	29.50	39.29	41.28	42.52	129.65	155.23	199.49
<i>trans</i> - 17d	22.82	23.49	28.94	42.23	40.39 (s)	51.17	129.31	153.31	199.41
<i>trans</i> - 17c	17.12	34.56	25.74	35.27 (s)	42.97	37.23	127.24	160.98	199.52
<i>cis</i> - 17a	-	23.43	29.58	35.45	37.18	43.29	128.86	153.24	199.03
<i>cis</i> - 17d	29.45	24.34	28.81	43.43	39.38 (s)	50.05	128.99	152.36	198.89
<i>cis</i> - 17c	24.37	28.58	25.79	35.04 (s)	43.78	44.10	127.02	159.10	199.36

$\delta_{\text{trans}} - \delta_{\text{cis}}$	CH₃	C-10	C-9	C-10a	C-4a	C-4	C-2	C-1	C-3
17a	-	+4.89	-0.08	+3.84	+4.10	-0.77	+0.79	+1.99	+0.46
17d	-6.63	-0.85	-0.13	-1.20	+1.01	+1.12	+0.32	+0.95	+0.52
17c	-7.25	+5.98	-0.05	+0.23	-0.81	-6.87	+0.22	+1.88	+0.16

Tab. 3-3: Vergleich ausgewählter $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopischer Daten (125.8 MHz, CDCl_3) der substituierten Phenanthren-3-one **17a**, **17c** und **17d**; δ [ppm]

Kohlenstoff C-1 der Carbonylgruppe dagegen ist um $\Delta\delta = 0.21$ ppm entschirmt und wird bei $\delta = 199.70$ ppm registriert.

Für das 4a-methylsubstituierte Phenanthren-3-on **17d** als auch für das 10a-methylsubstituierte Phenanthren-3-on **17c** ist ein Vergleich der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten mit denen der Stammverbindung **17a** interessant.

Bei den *trans*-Diastereoisomeren von **17c** und **17d** sind die Methylgruppen im Vergleich zum *cis*-Diastereoisomer abgeschirmt. Ferner werden bei den *trans*-Diastereoisomeren der zu der Methylgruppe γ -ständige Methylenkohlenstoff C-10 (bei **17d**) bzw. C-4 (bei **17c**) gegenüber dem *cis*-Diastereoisomer bei höherem Feld beobachtet. Dieser abschirmende Effekt wird durch sterische Wechselwirkungen zwischen einem Wasserstoffatom an C-10 bzw. C-4 und der Methylgruppe^[31] hervorgerufen.

Der Einfluß der Ringverknüpfung ist gegenüber **17a** eher klein und weicht von der Tendenz her auch deutlich von den an der Verknüpfungsstelle wasserstoffsubstituierten Derivaten ab. So wird bei *trans*-**17d** der methylsubstituierte Kohlenstoff C-4a um $\Delta\delta = 1.20$ ppm im Vergleich zum *cis*-Diastereoisomer entschirmt, während der benachbarte Brückenkohlenstoff C-10a um $\Delta\delta = 1.01$ ppm abgeschirmt ist. Bei *trans*-**17c**, wo die Position der Methylgruppe gegenüber *trans*-**17d** vertauscht ist, wird das gleiche Phänomen beobachtet.

3.4. Reaktionen mit arylsubstituierten Pentenonen

Viele Naturstoffe basieren auf einem Phenanthrenskelett. Als besonderes Strukturmerkmal zeichnet sich eine Methylgruppe in 4a-Position aus^[11]. Deshalb sind Synthesen solcher Kohlenstoffgerüste von besonderem Interesse. Als Modellreaktionen bieten sich deshalb Umsetzungen der 4-arylsubstituierten Pentenone **32** mit Butenol **21a** an.

3.4.1. Reaktion mit *E*-4-(2-Bromphenyl)-3-penten-2-on (*E*-**32a**)

Im Gegensatz zu seinem Homologen, dem Keton **13**, verläuft die Umsetzung des Ketons *E*-**32a** nur langsam. Das Pentenon *E*-**32a** ist, vermutlich bedingt durch die Abschirmung des Halogens durch die Methylgruppe, äußerst reaktionsträge. Selbst bei einer Verlänge-

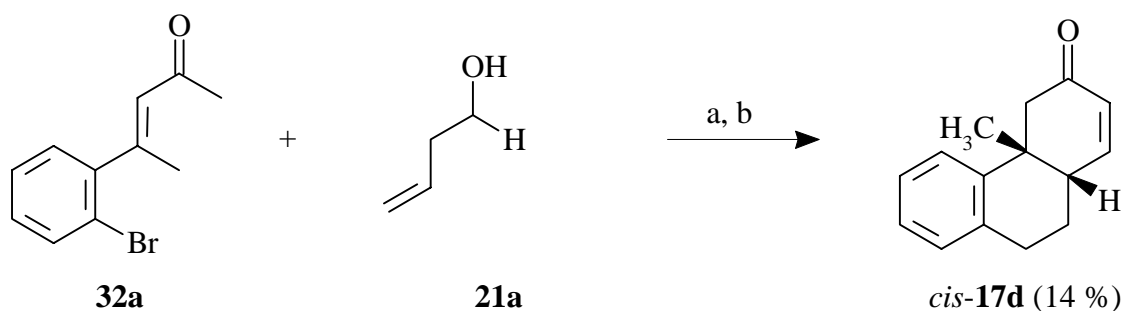


Abb. 3-5: Umsetzung von Keton *E*-**32a** mit Butenol **21a**; a: 2.5 Äquiv. **21a**, Hünig-Base, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 ml DMF, N₂, 80 °C, 5 d; b: 10 Mol-% pTsOH, CHCl₃, Rückfluß, 2 d

rung der Reaktionszeit von 3 d auf 5 d bei 80 °C wird nur ein unvollständiger Umsatz beobachtet.

Um einen Überblick über den Anteil der gebildeten trizyklischen Carbonylverbindungen zu gewinnen, wird das Produktgemisch der palladiumkatalysierten Reaktion unter Zusatz von 10 Mol-% pTsOH in Chloroform als Lösungsmittel 2 d unter Rückfluß isomerisiert und durch Flash-Chromatographie aufgetrennt. Neben 4 % (¹H-NMR-Spektrum) des durch Dehalogenierung entstehenden Ketons, 4-Phenyl-3-penten-2-on (*E*-**32c**) werden die isomeren Ketone *E*-**32a** und *Z*-**32a** im Verhältnis *E/Z* 3:2 in 59 % Ausbeute erhalten. Als Endprodukt des Domino-Prozesses kann nur das Phenanthrenon *cis*-**17d** beobachtet und diastereoisomerenrein in 14 % Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden. Das *trans*-Diastereoisomer oder das Phenanthrenon **43** (vgl. 3.4.2.) werden nicht gefunden.

Das Keton *Z*-**32a** wird im ¹³C-NMR-Spektrum durch Vergleich der Absorption des Methylkohlenstoffes C-5 bei $\delta = 26.30$ ppm mit der des entsprechenden Kohlenstoffes bei $\delta = 20.73$ ppm des *E*-Isomers identifiziert. Bei vergleichenden Umsetzungen von *Z*-**32a** unter den gleichen Bedingungen wie oben werden lediglich in wechselnden Verhältnissen Isomerisierungen der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Systems bzw. Dehalogenierungen beobachtet. Aus palladiumkatalysierten Reaktionen mit Butenol **21a** resultierende Produkte können nicht nachgewiesen werden.

3.4.2. Reaktion mit *E*-4-(2-Iodphenyl)-3-penten-2-on (*E*-32b)

Das iodsubstituierte Pentenon *E*-32b zeichnet sich durch vergleichsweise größere Reaktivität aus. Im Unterschied zum bromsubstituierten Pentenon *E*-32a läßt sich nach 3 d bei 80 °C im ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches der palladiumkatalysierten Reaktion kein Edukt mehr nachweisen. Die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials ist allerdings mit einem relativ komplexen Produktgemisch verbunden, was sich in der Ausbeute der isolierten trizyklischen Carbonylverbindungen Enone niederschlägt. Analog zur Stammverbindung 17a wird das Produktgemisch der palladiumkatalysierten Reaktion mit einem Äquiv. konz. Salzsäure im Ultraschallbad umgesetzt. Die Dehydratisierung verläuft nicht selektiv zu den α,β -ungesättigten Phenanthren-3-onen 17d, die in 22 % Ausbeute im *cis/trans* Verhältnis 4:1 isoliert werden. Daneben und damit im krassen

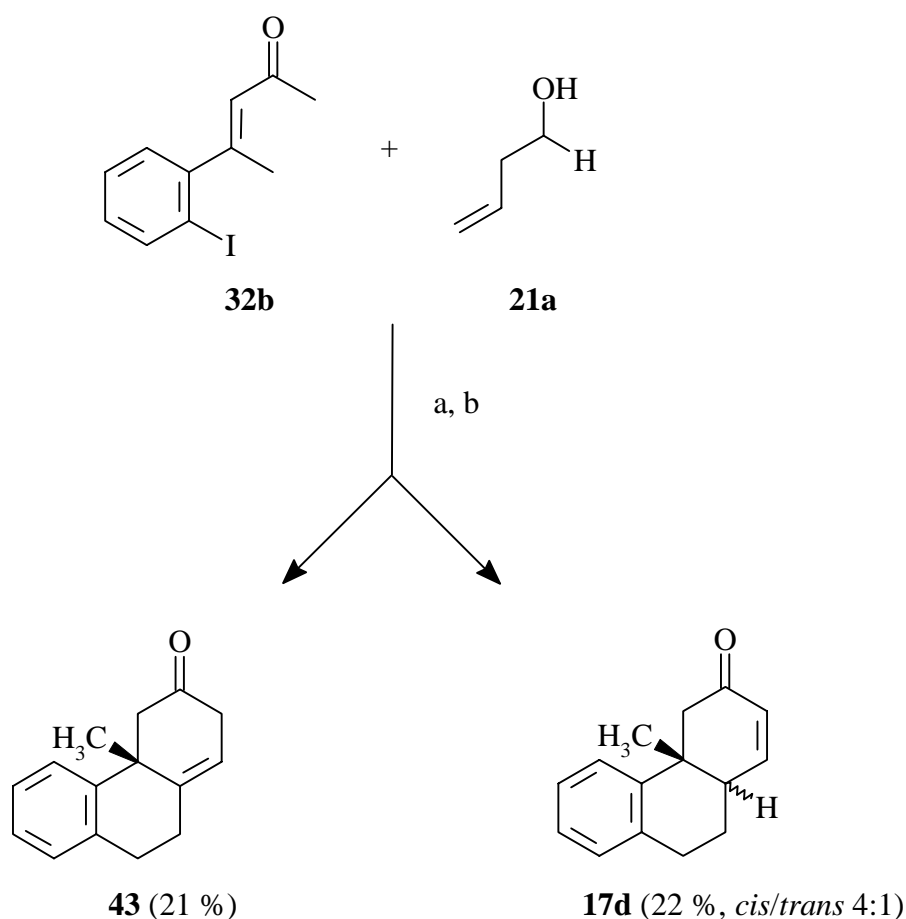


Abb. 3-6: Umsetzung von Keton *E*-32b mit Butenol 21a; a: 2.5 Äquiv. 21a, Hünig-Base, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 ml DMF, N₂, 80 °C, 3 d; b: 1 Äquiv. konz. Salzsäure, CHCl₃, Ultraschallbad, 40 °C, 4 h

Gegensatz zur Stammverbindung **17a** wird in 21 % Ausbeute auch das β,γ -ungesättigte Phenanthren-3-on **43** erhalten.

Aufgrund der Isolierung des Phenanthrenons **43** und dem Befund, daß bei der drastischen säurekatalysierten Umsetzung des Produktgemisches der palladiumkatalysierten Reaktion mit 10 Mol-% pTsOH (vgl. 3.4.1.) nur das vermutlich thermodynamisch stabilere *cis*-Diastereoisomer beobachtet wird, läßt sich aus den Diastereoisomerenverhältnis der Phenanthrenone **17d** kein Rückschluß über Stereoselektivität der Michael-Addition ziehen.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **43** (C_6D_6) wird geprägt vom 1H-Multiplett bei 5.04 ppm des olefinischen Protons 1-H. Aufgrund von $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY}$ - und von $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ -Messungen werden das 1H-Dublett von Dubletts ($J = 13.5, 0.8$ Hz) bei $\delta = 2.22$ ppm und das 1H-Dublett ($J = 13.5$ Hz) bei $\delta = 2.78$ ppm den Methylenprotonen 4- H_{ax} und 4- H_{eq} zugeordnet: Die Protonen der Methylgruppe bilden aufgrund einer W-Anordnung mit dem Proton 4- H_{ax} ein AX-Spinsystem und werden als 3H-Dublett ($J = 0.8$ Hz) bei $\delta = 1.17$ ppm registriert. Im Gegensatz zu dem Proton 4- H_{ax} wird zwischen dem Proton 4- H_{eq} und den Protonen der Methylgruppe ein positiver Kern-Overhauser-Effekt registriert. Die benzylichen Methylenprotonen 9-H und die Methylenprotonen 2-H werden als 3H-Multiplett zwischen $\delta = 2.56$ ppm und $\delta = 2.65$ ppm (2- H_{B} , 9-H) bzw. als virtuelles 1H-Dublett von Dublett von Dubletts (" J " = 21.9, 3.9, 2.2 Hz, 1H, 2- H_{A}) beobachtet. Aufgrund eines positiven NOE zu den Protonen der Methylgruppe kann das 1H-Multiplett bei $\delta = 2.16$ ppm dem Proton 10- H_{ax} eindeutig zugeordnet werden. Belegt durch einen positiven NOE zum olefinischen Proton 1-H ist das Signal (" ddd ", $J = 13.1, 4.8, 2.8$ Hz) bei $\delta = 2.07$ ppm für das Proton 10- H_{eq} kennzeichnend.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ist die Tieffeldlage eines Singuletts bei $\delta = 207.07$ ppm für das Kohlenstoffatom C-3 der gesättigten Carbonylverbindung typisch. Das Dublett bei $\delta = 116.80$ ppm ist für olefinischen Kohlenstoff C-1 kennzeichnend. Das Singulett bei $\delta = 41.76$ ppm wird dem quartären Kohlenstoff C-4a zugeordnet. Die Kohlenstoffe der Methylengruppen werden als Triplets bei $\delta = 39.63$ ppm (C-2) und $\delta = 53.82$ ppm (C-4) registriert.

Im IR-Spektrum ist die intensive Bande bei $\tilde{\nu} = 1715$ cm^{-1} für eine gesättigte Carbonylverbindung charakteristisch. Das Massenspektrum belegt die Molekülmasse durch das Signal bei $m/z = 212$; die Abspaltung der Methylgruppe führt zum Basispeak.

Die geschilderten Ergebnisse belegen, daß Domino-Prozesse aus Heck-Reaktion und Robinson-analoger Anellierungsreaktion den Aufbau von 4a-methylsubstituierten Phenanthrenstrukturen ermöglichen. Die isolierten Ausbeuten sind von dem eingesetzten Arylhalogenid abhängig.