

4. Sequentielle Transformationen von α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen mit 1-alkylsubstituierten Homoallylalkoholen

Im folgenden sollen die alkylsubstituierten Homoallylalkohole 4-Penten-2-ol (**22a**), 5-Hexen-3-ol (**22b**) und bei den Umsetzungen des α,β -ungesättigten Aldehyds **25** auch 3-Methyl-4-penten-2-ol (**22c**) als Olefinkomponenten eingesetzt werden. Durch Variation der α,β -ungesättigten Kupplungskomponenten, nämlich des Aldehyds **25**, der beiden Ketone **27** bzw. **28** sollte sich die Position der Carbonylgruppe in dem zu erwartenden Phenanthrenengerüst steuern lassen. Dabei werden bei den Umsetzungen mit dem Aldehyd **25** substituierte Phenanthren-1-one als Produkte erwartet, während im Fall der Reaktionen der Ketone **27** bzw. **28** in Abhängigkeit von dem Alkylrest R (R = Isopropyl bzw. Acetyl) der eingesetzten α,β -ungesättigten Kupplungskomponente Phenanthren-1-one oder Phenanthren-3-one zugänglich sein sollten.

4.1. Reaktionen mit *E*-3-(2-Bromphenyl)-propenal (**25**)

Ausgehend von dem α,β -ungesättigten Aldehyd **25** und den Alkylsubstituierten Homoallylalkoholen **22** soll eine Serie regioisomerer Verbindungen **18** mit der Carbonylgruppe in 1-Position hergestellt werden.

Orientierende Versuche zeigen, daß die Umsetzungen des α,β -ungesättigten Aldehyds **25** mit den alkylsubstituierten Alkoholen **22** unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie im vorausgegangenen Abschnitt ("1 mmol Maßstab", 80 °C, 10 ml DMF, 3 d) zu

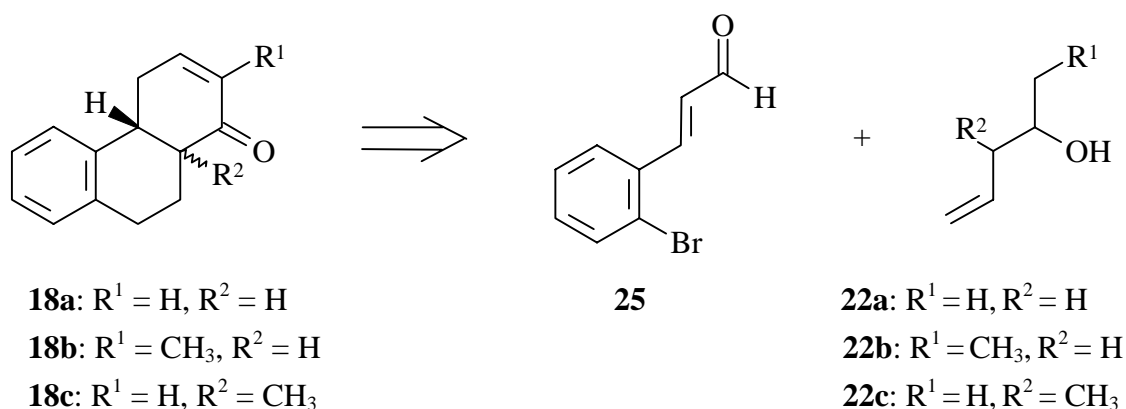


Abb. 4-1: Retrosynthese der substituierten Phenanthren-1-one **18**

komplexen Produktgemischen führen; vermutlich ist dieses bedingt durch eine Folge intramolekularer Kondensationsreaktionen. Ferner sind unter diesen Bedingungen in den Produktgemischen sowohl Produkte nachweisbar, die aus intramolekularen Michael-Additionen resultieren, als auch "offenkettige" Dicarbonylverbindungen (siehe unten). Die Zusammensetzungen der Reaktionsprodukte der palladiumkatalysierten Reaktion lassen sich durch Wahl von Temperatur und Verdünnung steuern.

Der Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Zusammensetzung der Produkte ist immens: Aldehyd **25** wird mit Pentenol **22c** im "1 mmol Maßstab" unter Variation von Reaktionstemperatur und Lösungsmittelmenge palladiumkatalysiert umgesetzt. In 5 ml DMF als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 120 °C werden als offensichtliches Endprodukt des Domino-Prozesses die beiden diastereoisomeren Phenanthren-1-one **18c** im *cis/trans*-Verhältnis 7:9 in 24 % Ausbeute isoliert. Weitere Produkte werden nicht registriert. Die Reaktion in 25 ml DMF als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 80 °C führt dazu, daß in bis zu 58 % Ausbeute die in Reinsubstanz zur Polykondensation neigende Dicarbonylverbindung **44c** in > 80 % (¹H-NMR) Reinheit isoliert wird. Im ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches der palladiumkatalysierten Umsetzung

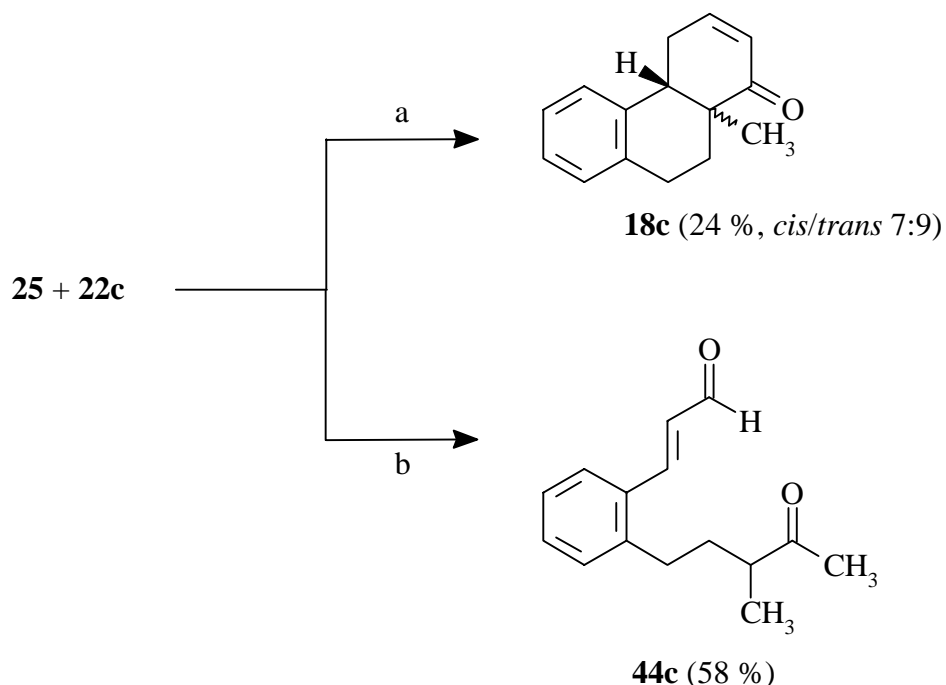
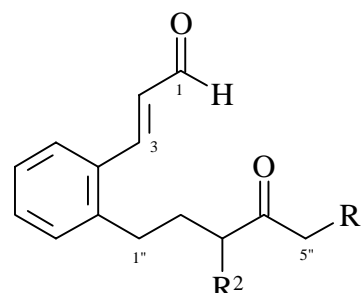


Abb. 4-2: Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Produktzusammensetzung bei der Reaktion des Aldehyds **25**; a: 2.5 Äquiv. **22c**, Hünig-Basis, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 5 ml DMF, N₂, 120 °C, 2 d; b: wie a aber 25 ml DMF, 80 °C

stellt **44c** das Hauptprodukt dar. In analoger Weise wie die Dicarboxylverbindung **44c** sind durch palladiumkatalysierte Umsetzungen des α,β -ungesättigten Aldehyds **25** mit den Homoallylkoholen **22a** und **22b** die Dicarboxylverbindungen **44a** und **44b** in 25 ml DMF zugänglich und können spektroskopisch untersucht werden.

Solche "offenkettigen" Dicarboxylverbindungen wie **44** können nur bei Umsetzungen mit Alkylsubstituierten Homoallylkoholen gezielt hergestellt werden. Eigene Befunde zeigen, daß durch Verdünnung des Reaktionsgemisches bei der palladiumkatalysierten Reaktion des α,β -ungesättigten Ketons **13** und dem Butenol **22a** die entsprechende Dicarboxylverbindung **40** mit einer Aldehydgruppe am Butylrest (Abb. 3-1) nicht selektiv zugänglich ist.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **44a** wird geprägt vom 1H-Dublett ($J = 7.7$ Hz) des Aldehydprotons 1-H bei $\delta = 9.50$ ppm. Für die beiden olefinischen Protonen 2-H und 3-H des α,β -ungesättigten Systems sind das 1H-Dublett von Dubletts bei $\delta = 6.67$ ppm ($J = 15.8, 7.7$ Hz) und das 1H-Dublett bei 7.94 ppm ($J = 15.8$ Hz) kennzeichnend. Die Methylenprotonen 2"-H der Oxopentylrestes werden als 2H-Multiplett bei $\delta = 1.85$ ppm eindeutig identifiziert. Den Protonen der beiden weiteren Methylenprotonen 1"-H und 3"-H können das 2H-Triplett ($J = 6.8$ Hz) bei $\delta = 2.51$ ppm und das 2H-Multiplett bei $\delta = 2.78$ ppm zugeordnet werden. Das 3H-Singulett bei $\delta = 2.14$ ppm ist für die Protonen 5"-H der Methylgruppe typisch. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **44b** unterscheidet sich von dem von **44a** im wesentlichen durch die Signale der Ethylgruppe, für die das 3H-Triplett der Methylprotonen 6"-H bei $\delta = 1.06$ ppm und das 2H-Quartett der Methylenprotonen 5"-H bei $\delta = 2.45$ ppm mit einer vicinalen Kopplungskonstante $J = 7.3$ Hz charakteristisch ist. Die Methylenprotonen 2"-H von **44c** sind diastereotop und werden als jeweils 1H-Multipletts bei $\delta = 1.59$ ppm bzw. bei $\delta = 1.96$ ppm beobachtet. Die Methylprotonen 5"-H bzw. die Protonen der an C-3" gebundenen Methylgruppe werden jeweils als 3H-Singulett bei $\delta = 2.17$ ppm bzw. als 3H-Dublett ($J = 7.1$ Hz) bei $\delta = 1.18$ ppm registriert.



44a: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}$

44b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$

44c: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3$

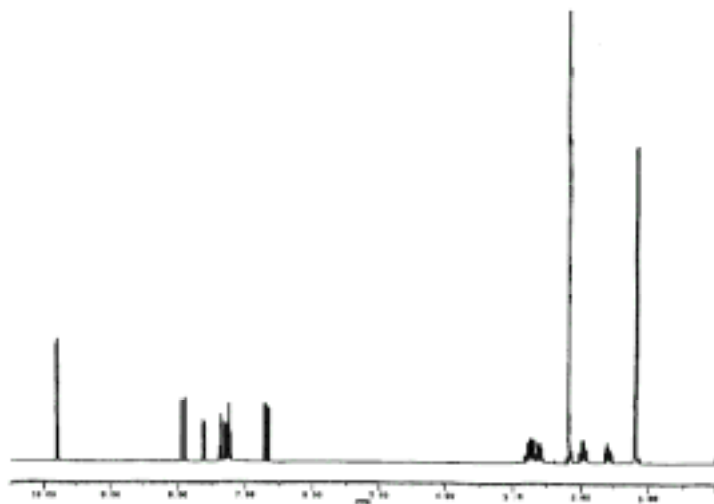
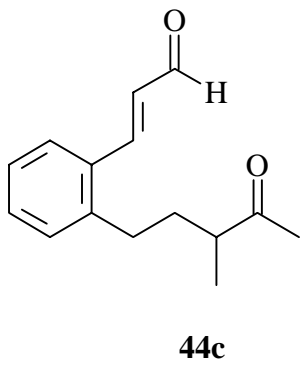
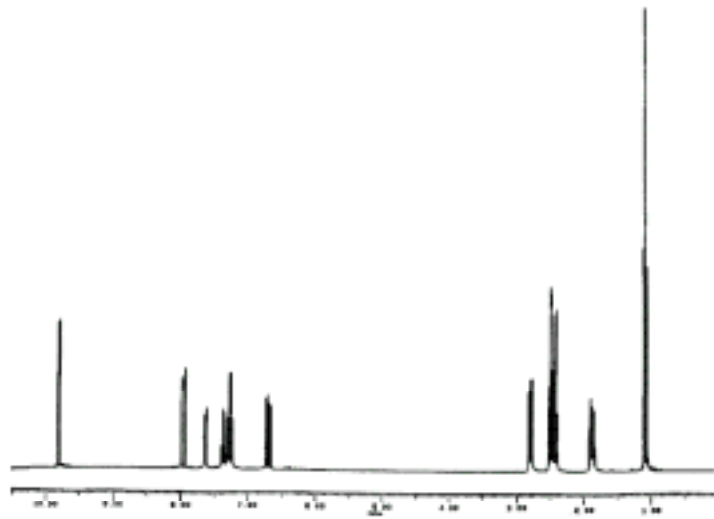
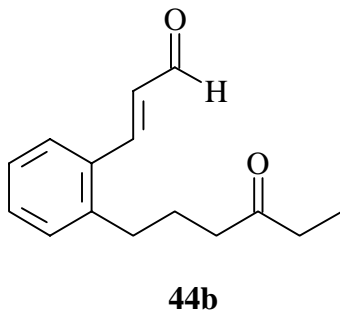
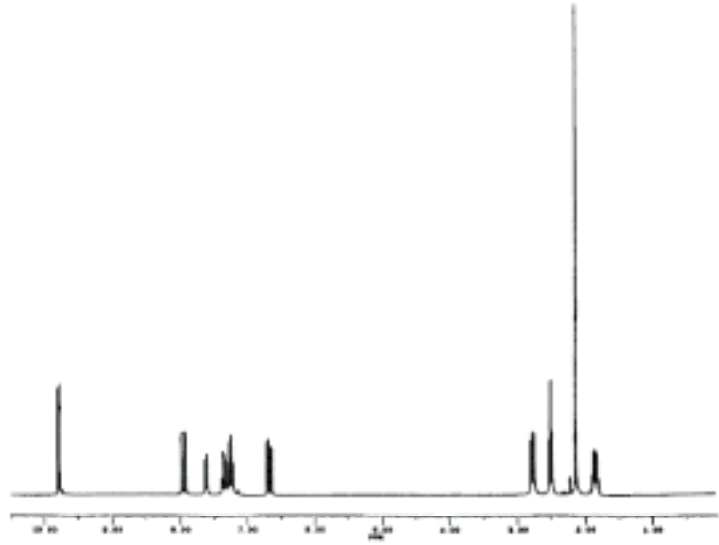
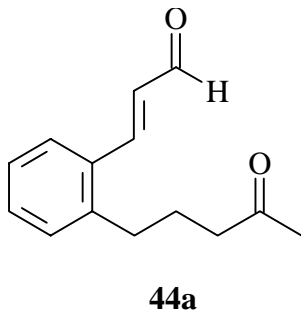


Abb. 4-3: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (300.1 MHz, CDCl_3) der Dicarbonylverbindungen **44**

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **44a** wird das Singulett bei $\delta = 208.10$ ppm durch seine Tieffeldlage dem Kohlenstoff C-4" der Carbonylgruppe des Ketons zugeordnet. Bedingt durch einen β -Effekt der im Vergleich zur Stammverbindung **44a** eingeführten Methylgruppe an C-3" bzw. an C-5" wird bei **44c** bzw. bei **44b** eine Tieffeldverschiebung des Carbonylkohlenstoffes C-4" um $\Delta\delta = 3.60$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 2.78$ ppm beobachtet.

Im IR-Spektrum wird bei allen drei Dicarbonylverbindungen die starke Absorptionsbande bei $\tilde{\nu} = 1675$ cm^{-1} der Carbonylgruppe des α,β -ungesättigten Aldehyds zugeordnet. Bei **44a** und **44b** wird die starke Absorptionsbande der Carbonylgruppe des Ketons bei $\tilde{\nu} = 1710$ cm^{-1} registriert, während bei **44c** die Carbonylgruppe des Ketons bei $\tilde{\nu} = 1706$ cm^{-1} beobachtet wird.

Die Umwandlung der Dicarbonylverbindungen **44** in die entsprechenden Trizyklen **18** gelingt säureinduziert in einem konsekutiven Reaktionsschritt. In Bezug auf die Ausbeute der Endprodukte der Domino-Prozesse erweist es sich als besser, die Dicarbonylverbindungen nicht zu isolieren, sondern das konzentrierte Produktgemisch der palladiumkatalysierten Reaktion in 10 ml Chloroform zu lösen und 2 d in Gegenwart von 10 Mol-% pTsOH unter Rückfluß umzusetzen. Bis auf das Phenanthren-1-on **18a**, wo beide Diastereoisomere im Verhältnis *cis/trans* 1:1 vorliegen, werden überwiegend die thermodynamisch stabileren *cis*-Diastereoisomeren erhalten.

Die substituierten Phenanthren-1-one **18a** und **18b** lassen sich durch Flash-Chromatographie (Petrolether/MTBE-Gemische) relativ einfach trennen. Dabei wird grundsätzlich beobachtet, daß das *trans*-Diastereoisomer den größeren R_f -Wert hat. Eine Trennung der Diastereoisomere des substituierten Phenanthren-1-ons **18c** gelingt weder durch Flash-Chromatographie noch durch fraktionierende Kristallisation. Die beiden Diastereoisomere von **18c** werden als Isomerengemisch spektroskopisch untersucht.

Alkohol	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute [%]	Diastereoisomerenverhältnis [<i>cis/trans</i>]
22a	H	H	18a	67	1:1
22b	CH ₃	H	18b	64	4:1
22c	H	CH ₃	18c	48	5:1

Tab. 4-1: Konsekutive Synthesen der Phenanthren-1-one **18**: Ausbeuten und Diastereoisomerenverhältnisse

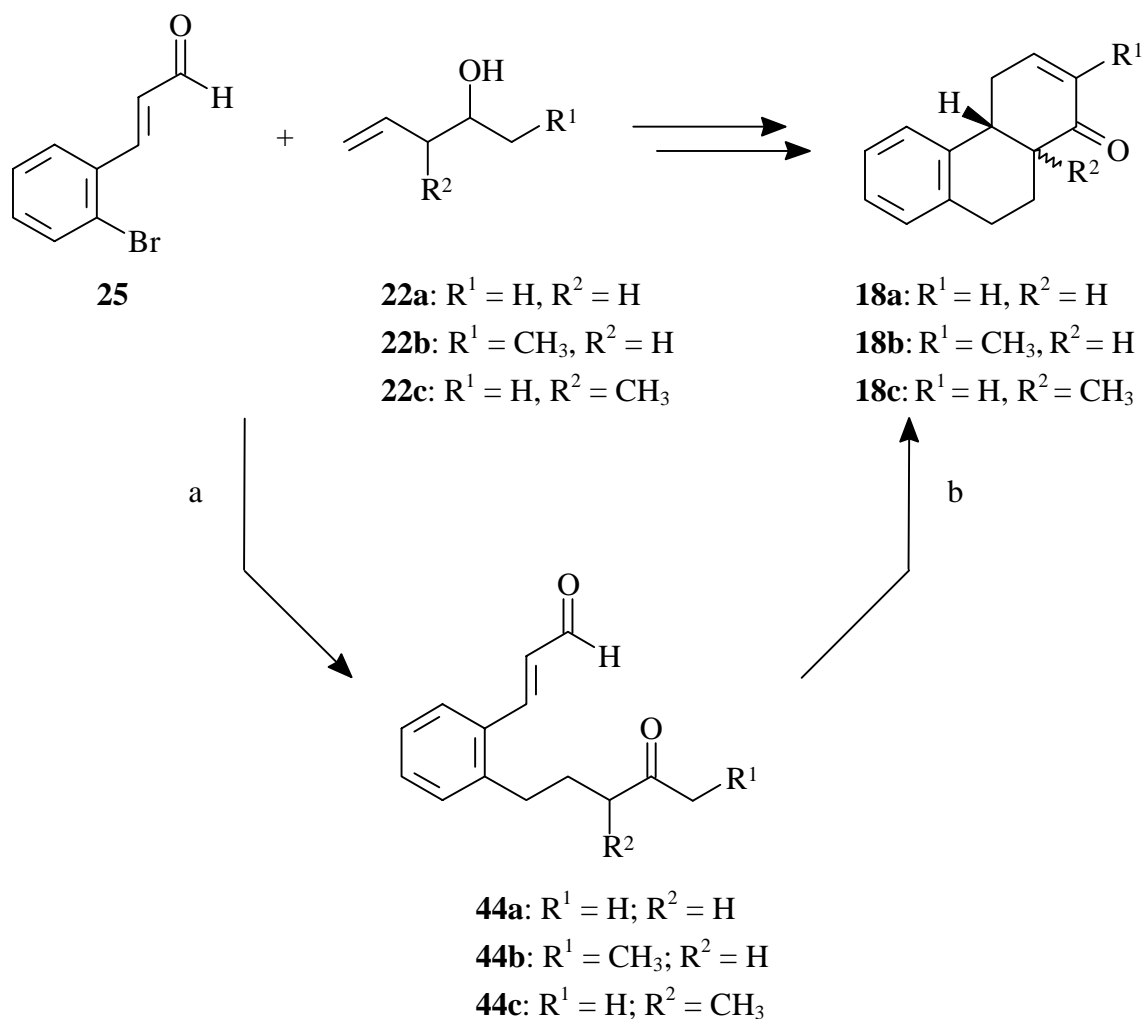


Abb. 4-4: Konsekutive Synthese der Phenanthren-1-one **18**; a: 2.5 Äquiv. Homoallylalkohol **22**, Hünig-Base, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 25 ml DMF, N₂, 80 °C, 2 d; b: 10 Mol-% pTsOH, CHCl₃, Rückfluß, 2 d

Bei den beiden substituierten Phenanthren-1-onen **18a** und **18b** werden ähnliche NMR-spektroskopische Daten beobachtet. Wie aus Abb. 4-5 ersichtlich sind die Signale der Protonen 4a-H bzw. 4-H_{eq} und 10a-H bzw. 4-H_{ax} beim *cis*-Diastereoisomer stärker separiert als beim *trans*-Diastereoisomer. Deshalb läßt sich die relative Konfiguration an den Brückenkohlenstoffen C-4a und C-10a nach den oben aufgestellten Kriterien

Abb. 4-5: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (500.1 MHz, CDCl_3) der Alkylbereiche von *trans-18b* und *cis-18b*

einfacher durch ^1H - ^1H -NOESY-Experimente an den als *cis*-Diastereoisomeren identifizierten Verbindungen festlegen. Die Zuordnung der Protonen 4- H_{eq} und 4- H_{ax} als auch die relative Konfiguration an den Brückenkohlenstoffen C-4a und C-10a wird bei *trans*-**18a** durch eine Messung in C_6D_6 bestätigt und die Signale durch Vergleich zugeordnet.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist wie im Fall der substituierten Phenanthren-3-one **17a** und **17b** lediglich die relative Tieffeldverschiebung des β -Kohlenstoffes zur Methylgruppe C-3 um $\Delta\delta = 5.23$ ppm (*trans*-**18b**) bzw. um $\Delta\delta = 5.03$ ppm (*cis*-**18b**) auffällig. Von den Alkylkohlenstoffen weist das zur Carbonylgruppe α -ständige Brückenkohlenstoffatom C-10a die höchste Verschiebung auf. Dieses kann als eindeutiges Unterscheidungsmerkmal zu den substituierten Phenanthren-3-one **17a** und **17b** herangezogen werden. Die Ringverknüpfung hat Einfluß auf die chemische Verschiebung der Brückenkohlenstoffe. Wie bei den substituierten Phenanthren-3-onen **17a** und **17b** sind die Kohlenstoffe C-4a und C-10a bei den *trans*-Diastereoisomeren entschirmt; z. B. bei **18a** um $\Delta\delta = 2.31$ ppm (C-4a) bzw. um $\Delta\delta = 2.71$ ppm (C-10a). Sowohl der Carbonylkohlenstoff C-1 als auch der β -ständige Kohlenstoff C-3 sind beim *cis*-Diastereoisomer vergleichsweise zu tieferem Feld verschoben (**18a**: $\Delta\delta = 0.44$ ppm (C-3), $\Delta\delta = 1.41$ ppm (C-1)).

Wie bei den in Position 10a- bzw. 4a-methylsubstituierten Phenanthren-3-onen **17c** und **17d** hat die Ringverknüpfung Einfluß auf die Verschiebung des Methylkohlenstoffes. Analog ist bei dem 10a-methylsubstituierten Phenanthren-1-on *cis*-**18c** der Methylkohlenstoff im Vergleich zum *trans*-Diastereoisomer um $\Delta\delta = 5.01$ ppm entschirmt und wird bei $\delta = 20.01$ ppm beobachtet.

Diese Ergebnisse belegen, daß Reaktionssequenzen aus Heck-Reaktionen und Robinson-analoger Anellierungsreaktion ausgehend von dem Aldehyd **25** und den alkylsubstituierten Homoallylalkoholen **22** sich für die Synthese von substituierten Phenanthren-1-onen nutzen lassen. Die Produktverteilung der palladiumkatalysierten Reaktion läßt sich durch Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflussen. So treten bei Verdünnung des Reaktionsgemisches die "offenkettigen" Dicarbonylverbindungen **44** als Produkte auf, die der Möglichkeit eines zweistufigen Syntheseverfahrens mit größeren Ausbeuten den Weg ebnen.

4.2. Reaktionen mit *E*-1-(2-Bromphenyl)-4-methyl-1-penten-3-on (**27**) und *E*-6-(2-Bromphenyl)-5-hexen-2,4-dion (**28**)

Bei den Synthesen der substituierten Phenanthren-3-one **17** und der substituierten Phenanthren-1-one **18** wird innerhalb der Reaktionssequenz die Regioselektivität der intramolekularen Aldol-Reaktion durch eine Aldehydgruppe gesteuert. Dadurch wird die Position der Carbonylgruppe im Endprodukt dieser sequentiellen Transformationen festgelegt. Für Untersuchungen bezüglich der Regioselektivität der intramolekularen Aldol-Reaktion sind Umsetzungen mit dem acetylsubstituierten Keton **27** und dem isopropylsubstituierten Keton **28** als α,β -ungesättigte Kupplungskomponenten besonders interessant. Diese Versuche sind im Rahmen von orientierenden Untersuchungen einer möglichen Derivatisierung des makrozyklischen Diketons **67** (vgl. 7.) zu sehen. Als Olefinkomponente wird der Homoallylalkohol 5-Hexen-3-ol (**22b**) eingesetzt.

Analog der Umsetzungen des α,β -ungesättigten Aldehyds **25** läßt sich bei der Reaktion der beiden Ketone **27** und **28** mit Hexenol **22b** durch Wahl der Temperatur und der Lösungsmittelmenge die Produktverteilung steuern. Unter drastischeren Reaktionsbedingungen ("1 mmol Maßstab", 5 ml, 120 °C) läuft die Reaktionssequenz bis zu den Endprodukten der Domino-Prozesse, den entsprechenden Trizyklen, ab.

Keton	Reaktionsbedingungen	Phenanthrenon	Ausbeute [%]	Diastereoisomerenverhältnis [<i>cis/trans</i>]
27	a	45	53 ^{*)}	3:2
27	b	45	63	1:1
28	a	48	33	nur <i>cis</i>
28	b	48	43	nur <i>cis</i>

^{*)} 9 % Dicarbonylverbindung **46** als weiteres Produkt

a: 2.5 Äquiv. **22b**, Hünig-Base, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 5 ml DMF, N₂, 120 °C, 2 d.

b: wie a aber 25 ml DMF, 80 °C, 2 d; Dicarbonylverbindung **46** bzw. **49** isoliert und mit 10 Mol-% pTsOH, CHCl₃, Rückfluß, 2 d zyklisiert; Ausbeute über beide Stufen.

Tab. 4-2: Ausbeuten und Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung der Ketone **27** und **28** mit Hexenol **22b**

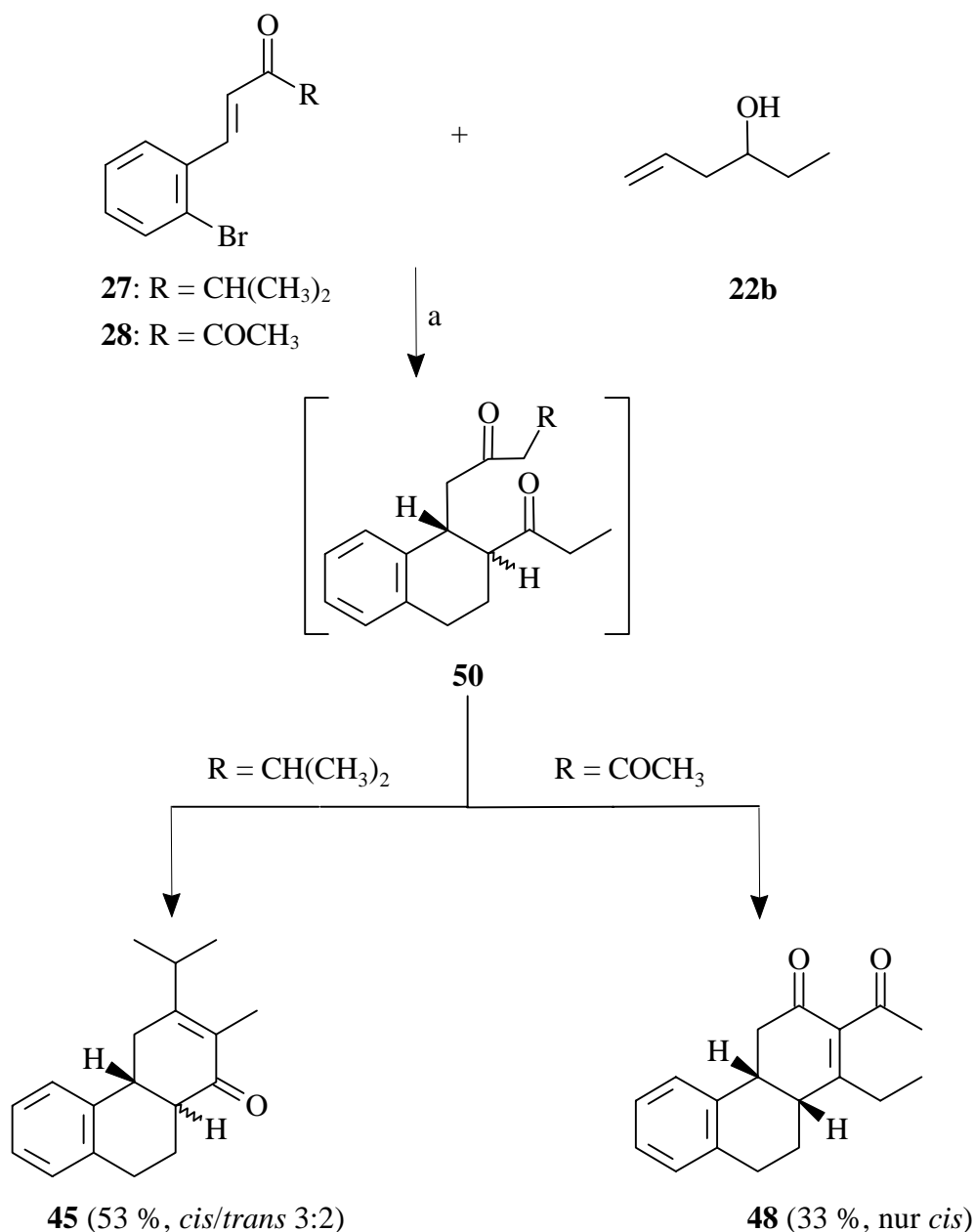
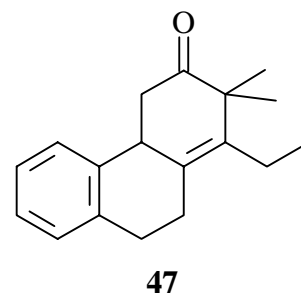


Abb. 4-6: Einstufige Umsetzung der Enone **27** und **28** mit Hexenol **22b**; a: 2.5 Äquiv. **22b**, Hünig-Base, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 5 ml DMF, N₂, 120 °C, 2 d

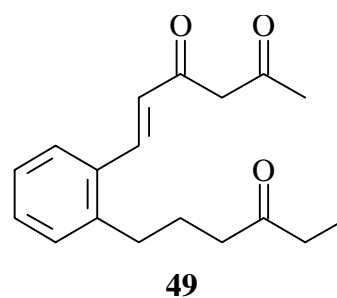
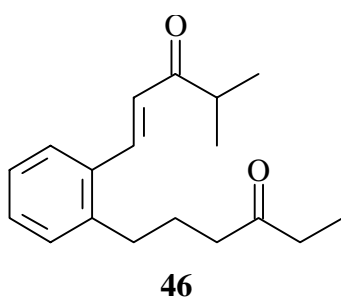
Im Fall des isopropylsubstituierten Ketons **27** werden unter diesen Reaktionsbedingungen die beiden diastereoisomeren Phenanthren-1-one **45** in 53 % Ausbeute im Verhältnis *cis/trans* 3:2 als farblose Feststoffe mit Schmp. 77 °C (*trans-45*) bzw. 88 °C (*cis-45*) isoliert. Als Nebenprodukt werden auch 9 % der Dicarboxylverbindung **46** erhalten. Die Umsetzung des Ketons **27** mit Hexenol **22b** in 25 ml DMF als Lösungsmittel bei 80 °C ergibt die Dicarboxylverbindung **46** als in 77 % Ausbeute gelbliches Öl. Saure

Zyklisierung von **46** führt zu den beiden diastereoisomeren Phenanthren-1-onen in 82 % Ausbeute im Verhältnis *cis/trans* 1:1 (63 % über beide Stufen). Die überwiegende Bildung des thermodynamisch stabileren *cis*-Diastereoisomers bei 120 °C ist vermutlich auf die drastischeren Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Sowohl bei der säurekatalysierten als auch bei der basenkatalysierten Zyklisierung wird das als Produkt denkbare substituierte Phenanthren-3-on **47** nicht beobachtet.



Analog gibt die Umsetzung von Keton **28** mit Hexenol **22b** bei 80 °C und 25 ml DMF als Lösungsmittel das offenkettige Dion **49** in 58 % Ausbeute als gelblichen Feststoff mit Schmp. 39 °C. säurekatalysierte Zyklisierung von **49** bzw. einstufige Reaktionsführung ergibt **48** in 74 % (43 % über beide Stufen) bzw. 33 % Ausbeute diastereoisomerenrein als gelblichen Feststoff mit Schmp. 62 °C. Bei beiden Umsetzungen des Dions **28** wird lediglich das thermodynamisch stabilere *cis*-Diastereoisomer des substituierten Phenanthren-3-on **48** beobachtet. Dies ist vermutlich auf das im Vergleich zur Stammverbindung **17a** acidere Brückenproton 10a-H in γ -Position zu den Carbonylgruppen zurückzuführen.

Die Konstitution der isolierten Zwischenprodukte **46** und **49** des zweistufigen Syntheseweges (Reaktionsbedingungen b) wird durch analytische und spektroskopische Befunde einwandfrei belegt. Beweiskräftig sind vor allem die NMR-Spektren. Die Übereinstimmungen der chemischen Verschiebungen und der spezifischen Kopplungen in den Protonenspektren ermöglichen eine gesicherte Zuordnung der Signale. Als Vergleichsverbindungen können die jeweiligen α,β -ungesättigten Ketone **27** bzw. **28** und Dicarbonylverbindung **18b** mit dem Oxohexylrest herangezogen werden.



Die Struktur des Kohlenstoffgerüsts des substituierten Phenanthren-3-ons **48** wird im ^1H -NMR-Spektrum durch das 3H-Singulett der Methylprotonen der Acetylgruppe bei $\delta = 2.37$ ppm und durch das 3H-Triplett ($J = 7.6$ Hz) bei $\delta = 1.16$ ppm der Methylprotonen der an dem zur Carbonylgruppe β -ständigen Kohlenstoff C-1 gebundenen Ethylgruppe bestätigt. Die beiden Methylenprotonen dieser Ethylgruppe sind diastereotop und werden jeweils als Dublett von Quartetts ($J = 13.1, 7.6$ Hz) bei $\delta = 2.25$ ppm bzw. $\delta = 2.40$ ppm registriert. Ein ^1H - ^1H -NOESY-Experiment und ein Vergleich mit dem ^1H -NMR-Spektrum des Alkylbereiches der Stammverbindung *cis*-**17a** belegen die *cis*-Ringverknüpfung. Das ^{13}C -NMR-Spektrum wird geprägt von dem Singulett bei $\delta = 204.46$ ppm der Acetylgruppe und dem Singulett des Carbonylkohlenstoffes C-3 bei $\delta = 196.49$ ppm. Das Singulett bei $\delta = 167.02$ ppm wird dem Kohlenstoff C-1 zugeordnet.

Die Konfiguration der Brückenkohlenstoffe C-4a und C-10a der beiden substituierten Phenanthren-1-one **45** läßt sich durch ^1H - ^1H -NOESY-Messungen der als *cis*-Diastereoisomer identifizierten Verbindung und dem Vergleich mit der entsprechenden Stammverbindung **18a** festlegen. Die Entartung der Methylprotonen der Isopropylgruppe ist eindeutig aufgehoben; z. B. bei *cis*-**45** belegen im ^1H -NMR-Spektrum zwei 3H-Dubletts bei $\delta = 0.99$ ppm ($J = 6.8$ Hz) und bei $\delta = 1.13$ ppm ($J = 6.9$ Hz) die unterschiedliche Umgebung dieser diastereotopen Methylprotonen. In den Massenspektren der beiden Diastereoisomere von **45** wird nach Abspaltung eines für Isopropylderivate charakteristischen C_3H_7 -Fragmentes der Basispeak bei $m/z = 211$ erreicht.

Diese Befunde belegen, daß sich durch den Einsatz von geeignet substituierten Ketonen Phenanthrenongerüste aufbauen lassen. Dabei ist bei den untersuchten Modellverbindungen die Position der Carbonylgruppe abhängig von dem eingesetzten Keton und nicht von den Reaktionsbedingungen.