

5. Sequentielle Transformationen von α,β -ungesättigten Estern

Im folgenden sollen Reaktionssequenzen der α,β -ungesättigten Estern **29** und **30** mit dem alkylsubstituierten Homoallylalkohol 4-Penten-2-ol (**22a**) als Olefinkomponente sondiert werden. Neben einer Synthese von Phenanthren-1,3-diongerüsten sollte nach den Ergebnissen der in dem vorangegangenen Kapitel geschilderten Ergebnisse zudem versucht werden, bei den Umsetzungen der Ester **30** die palladiumkatalysierte Reaktion auf der Stufe einer Dicarbonylverbindung zu stoppen. Durch Reduktion der Esterfunktion zum Aldehyd sollte ein Zugang zu einem 4a-methylsubstituierten Phenanthren-1-ongerüst möglich sein.

5.1. Palladiumkatalysierte Reaktionen der α,β -ungesättigten Ester **29** und **30**

Als Modellreaktion für die Umsetzungen der α,β -ungesättigten Ester mag die Umsetzung des Esters **29** mit Pentenol **22a** dienen: Der substituierte Acrylsäureester **29** reagiert glatt in 84 % Ausbeute zum Ester **51**, der durch Flash-Chromatographie als farbloses Öl isoliert und als *E*-Isomer identifiziert wird. Orientierende Befunde zeigen, daß im Gegensatz zu dem Aldehyd **25** oder den Ketonen **27** bzw. **28** eine Variation von Temperatur oder Lösungsmittelmenge keine Folgereaktionen induziert. Durch Anellierungsreaktionen hervorgegangene Produkte können nicht nachgewiesen werden.

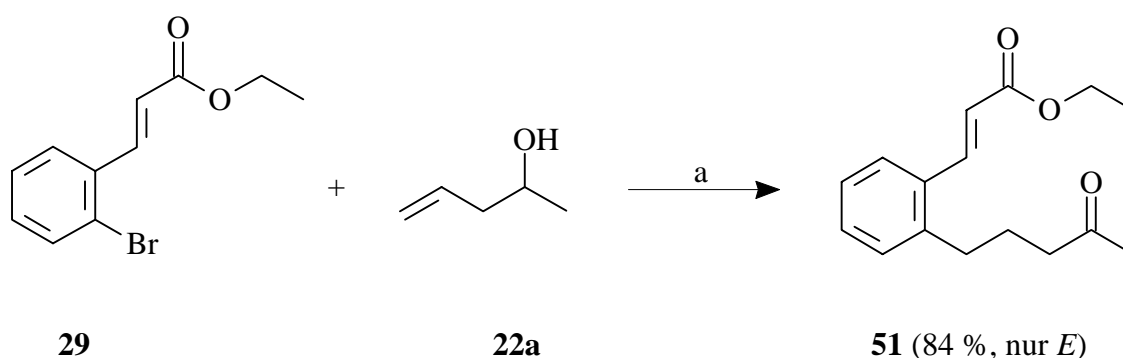


Abb. 5-1: Umsetzung von **29** mit Pentenol **22a**; a: 2.5 Äquiv. **22a**, Hünig-Base, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 25 ml DMF, N₂, 80 °C, 2d

Bedingt durch die an die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Systems gebundene Methylgruppe reagiert der Ester **30** nur langsam. Weiterhin wird unter den Reaktionsbedingungen eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet. Während bei den Edukten (mit Ausnahme der Umsetzungen der *Z*-Isomere) stets das gleiche Isomer des Esters **30** zurückerhalten wird, sind als Produkte im allgemeinen in wechselnden Isomerenverhältnissen ein Gemisch aus den Estern **52** isolierbar. Im Unterschied zu den Ketonen **32**, bei denen ein erheblicher Einfluß des eingesetzten Halogens auf die Reaktivität festzustellen ist, wird bei den Estern **30** bei kurzer Reaktionszeit (3 d) nur ein

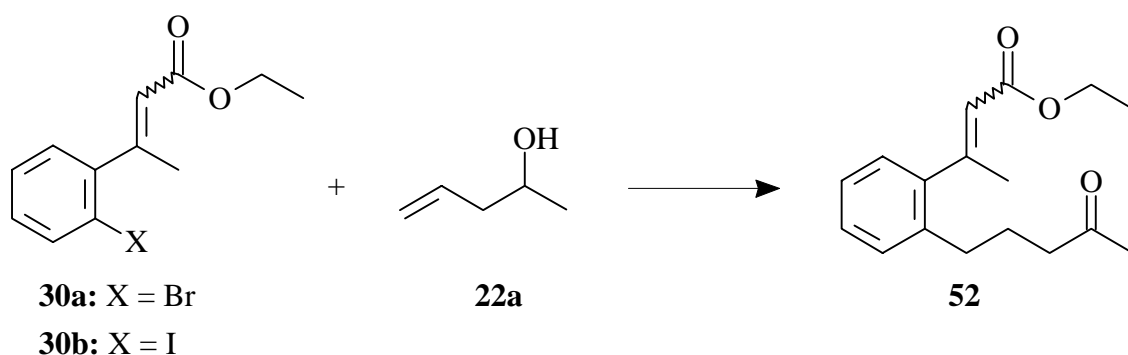
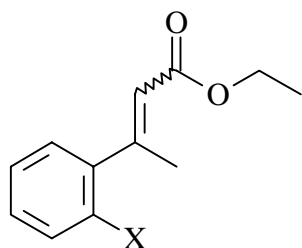


Abb. 5-2: Umsetzungen der Ester **30** mit Pentenol **22a**; 2.5 Äquiv. **22a**, Hünig-Base, LiCl, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 25 ml DMF, N₂; für Reaktionszeiten, -temperaturen und Ausbeuten vgl. Tab. 5-1

Isomer	Halogen	Reaktions- temperatur [°C]	Reaktions- zeit [d]	Ausbeute <i>E-52/Z-52</i> [%]	zurückgewonnenes Edukt 30 [%]
<i>E</i>	Br	80	3	54/8	20
<i>E</i>	Br	120	3	23/14	51
<i>E</i>	Br	80	10	58/11	9
<i>Z</i>	Br	80	3	Spur	84
<i>E</i>	I	80	3	55/7	19
<i>E</i>	I	80	10	63/14	-
<i>Z</i>	I	80	3	8/2	<i>E/Z</i> 12/62

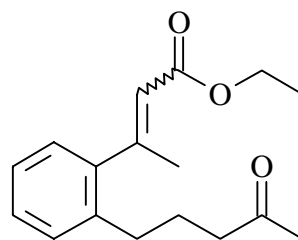
Tab. 5-1: Reaktionszeiten, -temperaturen und Ausbeuten bei der Umsetzung der Ester **30** mit Pentenol **22a**.

eher geringer Einfluß beobachtet. Eine Temperaturerhöhung führt zum frühen Abbruch der Heck-Reaktion. Die *Z*-Isomere der Ester **30** reagieren fast gar nicht. Bei allen Versuchen ist im ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches der palladiumkatalysierten Reaktion in wechselnden, nicht reproduzierbaren Ausbeuten von <5% der dehalogenierte Ester *E*-**30c** (X = H), identifiziert durch das 1H-Multipllett bei $\delta = 6.12 \text{ ppm}^{[28]}$, nachweisbar. Das *Z*-Isomer von **30c** kann nicht nachgewiesen werden.



30a: X = Br

30b: X = I



52

	<i>E</i> - 30a	<i>Z</i> - 30a	<i>E</i> - 30b	<i>Z</i> - 30b	<i>E</i> - 52	<i>Z</i> - 52
OCH ₂ CH ₃	1.31	1.04	1.32	1.04	1.31	1.02
CCH ₃	2.48	2.14	2.45	2.13	2.45	2.14
OCH ₂ CH ₃	4.22	3.96	4.22	3.97	4.21	3.95
CHCO ₂	5.80	5.99	5.75	5.98	5.76	5.97
	<i>E</i> - 30a	<i>Z</i> - 30a	<i>E</i> - 30b	<i>Z</i> - 30b	<i>E</i> - 52	<i>Z</i> - 52
OCH ₂ CH ₃	14.25	13.84	14.32	13.90	14.31	13.92
CCH ₃	20.32	25.94	20.68	26.13	21.49	27.63
OCH ₂ CH ₃	59.93	59.68	59.99	59.74	59.85	59.61
CHCO ₂	120.46	119.72	120.81	119.87	119.69	119.11
CCH ₃	156.94	154.50	159.13	156.99	157.93	156.14
CO ₂	166.26	164.93	166.33	164.85	166.48	165.38

Tab. 5-2: Vergleich ausgewählter NMR-spektroskopischer Daten (CDCl₃) der Ester **30** und **52**; δ [ppm]

Die NMR- und IR-spektroskopischen Daten des Esters **51** und der Ester **52** lassen sich durch Vergleich mit den eingesetzten Estern **29** und **30** bzw. des Oxopentylrestes der Dicarboxylverbindung **44a** zuordnen. In den Massenspektren der Ester **51** und **52** werden mit den Peaks $M^+-C_2H_5O$ bzw. $M^+-C_2H_6O$ für Ethylester charakteristische Signale beobachtet. Der Basispeak bei $m/z = 129$ (**51**) bzw. $m/z = 143$ (**52**) ist durch eine weitere Fragmentierung unter Abspaltung der Oxopentylgruppe erklärbar. Das Signal bei $m/z = 43$ (CH_3CO^+) ist für ein Methylketon kennzeichnend.

5.2. Synthese von substituierten Phenanthren-1,3-dionen

Die α,β -ungesättigten Ester **52** und **51** stellen ideale Substrate für Kombinationen von einer Michael-Addition und gekreuzter Claisen-analoger Kondensationsreaktion^[33] dar. Dadurch sind trizyklische 1,3-Diketone zugänglich.

Die Zyklisierung der α,β -ungesättigten Ester **51** und **52** zu den substituierten Phenanthren-1,3-dionen **54** und **55** gelingt durch Umsetzung mit der starken Base Natriumhydrid in wasserfreiem THF unter Zusatz von etwas Ethanol^[34] bei Raumtemperatur.

Auf diese Weise läßt sich die Stammverbindung **54** in 58 % Ausbeute mit einem Diastereoisomerenverhältnis *cis/trans* 1:8 ($DMSO-d_6$) als in Chloroform schwerlöslicher Feststoff gewinnen.

Analog ist das 4a-methylsubstituierte Phenanthren-1,3-on **55** zugänglich. Durch die Einführung der Methylgruppe im Vergleich zur Stammverbindung **54** wird die Diastereoselektivität des zyklisierenden Kondensationsschrittes sogar umgekehrt. **55** wird in 54 % Ausbeute von *cis/trans*-Verhältnis 3:1 isoliert. Die beiden Diastereoisomere lassen sich durch Flash-Chromatographie nicht vollständig trennen. Durch fraktionierende Kristallisation (Petrolether/Essigsäureethylester 4:1) kann eine Probe von *trans*-**55** als gelblicher Feststoff mit Schmp. 78 °C erhalten werden.

Die *trans*-Diastereoisomere der substituierten Phenanthren-1,3-dione **54** und **55** liegen in $CDCl_3$ als Lösungsmittel mit einem Keto/Enol Verhältnis von 6:1 (*trans*-**54**) bzw. 12:1 (*trans*-**55**) überwiegend in der Keto-Form vor. Die Enol-Form wird sowohl bei *trans*-**54** und als auch bei *trans*-**55** anhand eines 1H -Singulett des Methinprotons 2-H bei $\delta = 5.61$ ppm identifiziert. Für die Keto-Form sind die diastereotopen Methylenprotonen 2-H charakteristisch: So ist bei *trans*-**55** das 1H -Dublett ($J = 17.6$ Hz) bei $\delta = 3.54$ ppm für

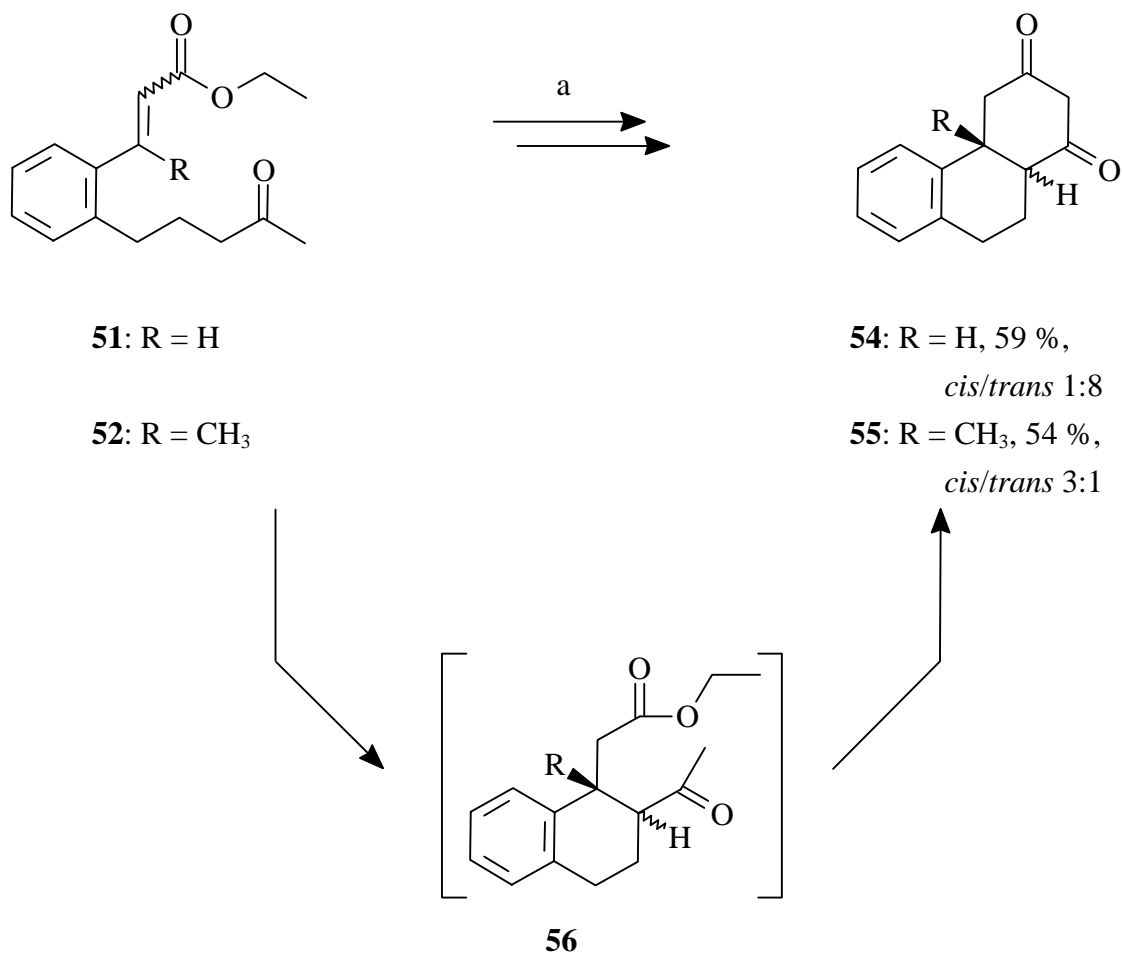


Abb. 5-3: Zyklisierung der Ester **51** und **52** durch eine Kombination von Michael-Addition und gekreuzter Claisen-analoger Kondensationsreaktion;
 a: 5 Äquiv. NaH, Spur Ethanol, THF, Raumtemperatur, 16 h

das Proton 2-H_{ax} kennzeichnend. Die Zuordnung von 2-H_{ax} wird durch positive Kern-Overhauser-Effekte zu dem 1H-Dublett ($J = 15.1$ Hz) des Protons 4-H_{ax} und zu dem 3H-Multipllett zwischen $\delta = 2.87$ ppm und $\delta = 3.02$ ppm der Protonen 9-H und 10a-H belegt. Bedingt durch eine W-Anordnung zeigen die beiden Protonen 2-H_{eq} und 4-H_{eq} eine indirekte Spin-Spin-Wechselwirkung und werden jeweils als 1H-Dublett von Dubletts bei $\delta = 3.42$ ppm ($J = 17.6, 2.1$ Hz) bzw. bei $\delta = 3.32$ ppm ($J = 15.0, 2.1$ Hz) beobachtet. Die *trans*-Ringverknüpfung kann durch einen positiven Kern-Overhauser-Effekt zwischen dem virtuellen 3H-Singulett der Protonen der Methylgruppe bei $\delta = 1.05$ ppm und dem 1H-Multipllett des Methylenprotons 10-H_{ax} bei $\delta = 1.87$ ppm als auch durch einen positiven Kern-Overhauser-Effekt zwischen dem 3H-Multipllett der Protonen 9-H und 10a-H und dem Signal des Protons 4-H_{ax} bewiesen werden.

In den ^{13}C -NMR-Spektren der Keto-Form von *trans*-**54** bzw. *trans*-**55** sind die Singulets bei $\delta = 203.31$ ppm und $\delta = 203.59$ ppm bzw. bei $\delta = 203.57$ ppm und $\delta = 203.84$ ppm durch ihre Tieffeldlage für die Carbonylgruppen charakteristisch. Durch die Substitution der Methylgruppe an C-4a bei *trans*-**55** werden im Vergleich zur Stammverbindung *trans*-**54** die Kohlenstoffatome C-4 und C-10a um $\Delta\delta = 8.05$ ppm bzw. $\Delta\delta = 3.35$ ppm zu tieferem Feld verschoben und als Triplet bei $\delta = 54.48$ ppm bzw. Dublett bei

	<i>trans</i> - 54	<i>trans</i> - 55
10-H _{ax}	1.76 m	1.87 m
10-H _{eq}	2.43 ddt $J = 13.8, 5.2, 3.3$ Hz	2.27 ddt $J = 14.1, 6.2, 1.4$ Hz
4-H _{ax}	2.67 dd $J = 15.9, 13.2$ Hz	2.83 d $J = 15.1$ Hz
10a-H	2.60 "dd" "J" = 12.1, 3.0 Hz	2.87-3.02 m
9-H	2.93 m	
4-H _{eq}	3.44 ddd $J = 16.1, 4.3, 1.5$ Hz	3.32 dd $J = 15.0, 2.1$ Hz
2-H _{eq}	3.52 dd $J = 17.5, 1.5$ Hz	3.42 dd $J = 17.6, 2.1$ Hz
2-H _{ax}	3.58 d $J = 17.5$ Hz	3.54 d $J = 17.6$ Hz

Tab. 5-3: Zuordnung der ^1H -NMR-spektroskopischen Daten (500.1 MHz, CDCl_3) des Alkylbereiches der Keto-Form von *trans*-**54** durch Vergleich mit der Keto-Form von *trans*-**55**; δ [ppm]

$\delta = 55.09$ ppm registriert. Eine sterische Wechselwirkung der Protonen an C-10 mit der Methylgruppe bewirkt, daß das Kohlenstoffatom C-10 um $\Delta\delta = 4.02$ ppm zu höherem Feld verschoben und als Triplet bei $\delta = 17.80$ ppm beobachtet wird.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO-d_6 als Lösungsmittel liegen die beiden Diastereoisomere von **54** vollständig in der Enol-Form vor. Das *cis*-Diastereoisomer wird anhand des 1H-Singulets bei $\delta = 5.26$ ppm des Protons 2-H identifiziert. Das breite 1H-Singulett bei $\delta = 11.16$ ppm und das virtuelle 1H-Singulett bei $\delta = 5.32$ ppm werden der Hydroxygruppe bzw. dem Proton 2-H des *trans*-Isomers zugeordnet. Die relative Konfiguration an den Brückenkohlenstoffen C-10a und C-4a von *trans*-**54** wird durch einen positiven Kern-Overhauser-Effekt zwischen dem als virtuellen 1H-Triplett von Dubletts (" J " = 12.0, 4.1 Hz) beobachteten Brückenproton 4a-H bei $\delta = 3.00$ ppm und dem Methylenproton 10-H_{ax} (1H-Multiplett, $\delta = 1.37$ ppm) belegt. Aufgrund positiver Kern-Overhauser-Effekte zu dem als 1H-Dublett von Dubletts ($J = 16.8, 4.5$ Hz) bei $\delta = 3.07$ ppm registrierten Signal des Methylenproton 4-H_{eq} als auch zu dem Signal des Protons 4-H_a wird das von den übrigen aromatischen Signalen separierte 1H-Dublett ($J = 7.5$ Hz) bei $\delta = 7.30$ ppm dem Proton 5-H zugeordnet.

Das *cis*-Diastereoisomer von **55** liegt in CDCl_3 als Lösungsmittel im Keto/Enol Verhältnis 3:4 ($^1\text{H-NMR}$) vor. Für die Enol-Form sind das 1H-Singulett bei $\delta = 5.54$ ppm des Protons 2-H und das breite 1H-Singulett bei $\delta = 7.95$ ppm der Hydroxygruppe kennzeichnend. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Keto-Form von *cis*-**55** ist im Vergleich zu der Keto-Form von *trans*-**55** die Tieffeldverschiebung des Signals der Methylgruppe um $\Delta\delta = 4.64$ ppm auffällig und bestätigt damit die Zuordnung der Konfiguration an C-4a und C-10a. Der Kohlenstoff C-10a ist bei der Enol-Form von *cis*-**55** im Vergleich zur Keto-Form um $\Delta\delta = 6.56$ ppm zu höherem Feld verschoben und wird bei $\delta = 49.51$ ppm registriert. Die Carbonylkohlenstoffe werden jeweils als Singulets in der Keto-Form bei $\delta = 202.61$ ppm und $\delta = 207.08$ ppm in der Enol-Form bei $\delta = 191.16$ ppm und 192.49 ppm beobachtet.

Im Massenspektrum wird das Molekülion von *trans*-**54** mit 14 % relativer Intensität registriert. Die Struktur von *trans*-**55** wird durch ein Molekülion bei $m/z = 228$ mit einer relativen Intensität von 64 % bestätigt. Die Fragmentierung beginnt mit der Abspaltung der Methylgruppe. Bei *trans*-**54** als auch bei *trans*-**55** wird der Basispeak bei $m/z = 129$ beobachtet.

5.3. 3-[2-(4-Oxo-1-pentyl)-phenyl]-2-butenal (**44d**) - Herstellung und säureinduzierte Zyklisierung

Durch eine Reduktion des Esters **52** zum α,β -ungesättigten Aldehyd **44d** sollte eine ideale Vergleichsverbindung für die ausführlich untersuchten Synthesen der Phenanthren-1-one mit einer Methylgruppe in 4a-Position zugänglich sein. Orientierende Versuche zeigen, daß sich die direkte palladiumkatalysierte Herstellung von **44d** als problematisch erweist.

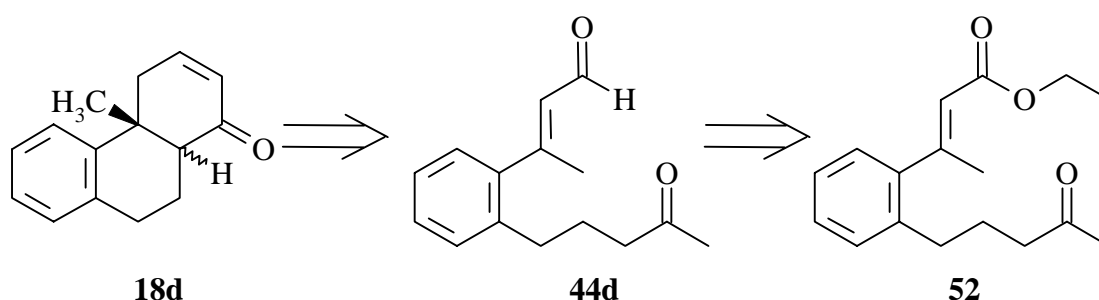


Abb. 5-4: Retrosynthese des 4a-methylsubstituierten Phenanthren-1-on **18d**

Für die Synthese des Aldehydes **44d** ausgehend vom Ester *E*-**52** wird ein zweistufiger Syntheseweg gewählt. Zunächst werden sowohl die Esterfunktion als auch der Carbonylkohlenstoff des Ketons mit LiAlH_4 zum intermediären Diol **57** reduziert, anschließend wird durch eine Swern-Oxidation^[35] der Aldehyd **44d** in 64 % Ausbeute über beide Stufen erhalten. Während bei der Reduktion keine Isomerisierung beobachtet wird, kommt es bei der Oxidation zur Isomerisierung. Dicarbonylverbindung **44d** wird im Isomerenverhältnis *E/Z* 3:1 in > 80 % Reinheit als gelbliches, sauerstoff-empfindliches Öl gewonnen und kann spektroskopisch untersucht werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird bei den beiden isomeren Aldehyden **44d** bezüglich der Verschiebungen der Protonen 4-H der an die Doppelbindung gebundenen Methylgruppe und des olefinischen Protons 2-H die gleiche Tendenz wie bei den α,β -ungesättigten Estern **30** bzw. **52** als auch den Ketonen **32a** beobachtet: Die Methylprotonen 4-H sind beim *E*-Isomer um $\Delta\delta = 0.22$ ppm zu tieferem Feld verschoben und werden als 3H-Dublett ($J = 1.4$ Hz) bei $\delta = 2.48$ ppm registriert. Für das olefinische Proton 2-H dagegen ist das im Vergleich zum *Z*-Isomer um $\Delta\delta = 0.22$ ppm entschirmte Dublett von Dubletts ($J = 8.0, 1.4$ Hz) bei $\delta = 5.94$ ppm kennzeichnend. Für das Aldehydproton 1-H ist jeweils das als

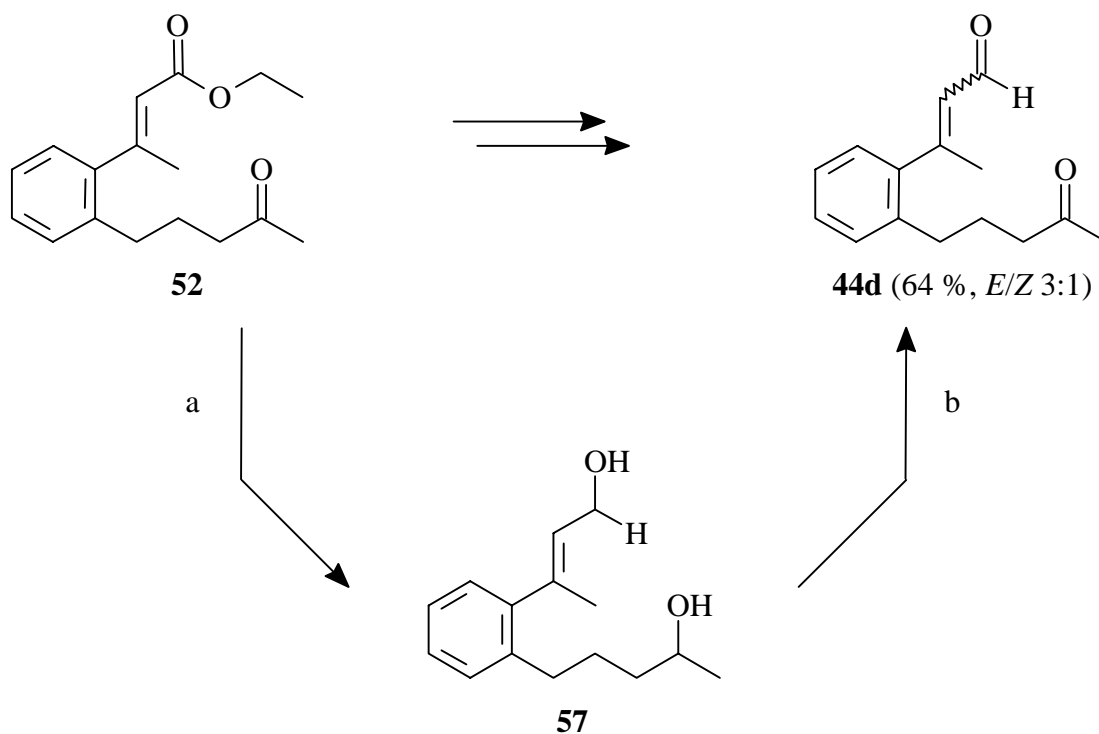


Abb. 5-5: Reduktion des Esters **52**; a: LiAlH_4 , Diethylether, Rückfluß, 2 h; b: Swern-Oxidation, -60°C , 1 h

^1H -Dublett registrierte Signal bei tiefem Feld charakteristisch: *E*-**44d**: $\delta = 10.16$ ppm ($J = 8.0$ Hz); *Z*-**44d**: $\delta = 9.23$ ppm ($J = 8.4$ Hz). Im ^{13}C -NMR-Spektrum des *E*-Isomers wird das im Vergleich zum *Z*-Isomer um $\Delta\delta = 7.39$ ppm zu höherem Feld verschobene Quartett bei $\delta = 20.00$ ppm dem Kohlenstoff C-4 der vinylständigen gebundenen Methylgruppe zugeordnet. Im Massenspektrum wird durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 229$ (rel. Intensität 1.7 %) die Molekülmasse bestätigt. Die Abspaltung der Oxopentylgruppe führt zum Basispeak bei $m/z = 144$.

Die Zyklisierung von **44d** zum 4a-methylsubstituierten Phenanthren-1-on erweist sich als problematisch. Eine Umsetzung von **44d** (*E/Z*-Verhältnis 3:1) mit 10 Mol-% pTsOH in Chloroform bei 80°C führt innerhalb von 2 h zu einem komplexen hochmolekularen Produktgemisch. Orientierende Umsetzungen mit Lewis-Säure (TiCl_4) in wasserfreiem Dichlormethan bei Raumtemperatur und unter Rückfluß führen zur Verschiebung des Isomerenverhältnisses; bei einer basenkatalysierte Reaktion (10 Mol-% KOtBu, wasserfreies THF, Raumtemperatur) wird eine vollständige Polymerisation beobachtet.

Lediglich bei einer Umsetzung mit einem Überschuß (24 Äquiv.) konz. Salzsäure in THF (Rückfluß, 5 d) kann eine Bildung des "kinetischen Produktes"^[36], dem substituierten Benzocycloocten **58**, registriert werden, das in 37 % Ausbeute als farbloser Feststoff mit Schmp. 48 °C isoliert wird. Die Bildung von **58** verläuft vermutlich über eine Isomerisierung der Doppelbindung des Aldehydes **44d**. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen belegen, daß sich das anfängliche *E/Z*-Isomerenverhältnis von 3:1 beim Start der Reaktion nach 2 d Reaktionsdauer auf ein *E/Z*-Isomerenverhältnis von 1:1 verändert. Neben **58** wird in 4 % Ausbeute säulenchromatographisch ein zweites, instabiles Produkt isoliert. Laut ¹H-NMR-Spektrum könnte es sich dabei aufgrund der für eine exozyklische Doppelbindung charakteristischen 1H-Signale bei $\delta = 5.15$ ppm (t, $J = 1.6$ Hz) und $\delta = 5.37$ ppm ("d", $J = 2.0$ Hz) vermutlich um das substituierte Benzocycloocten **59** handeln.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **58** sind das virtuelle Dublett von Sextetts bei $\delta = 6.07$ ppm mit den Kopplungskonstanten " J " = 5.6 Hz und " J " = 1.5 Hz und virtuelle Dublett von Sextetts bei $\delta = 6.78$ ppm mit den Kopplungskonstanten " J " = 5.2 Hz und " J " = 1.8 Hz für die beiden olefinischen Protonen des Diensystems charakteristisch. Die Protonen der Methylengruppe 5-H werden als breites nicht aufgelöstes Signal bei $\delta = 3.00$ ppm beobachtet, während die Methylenprotonen 6-H als 2H-Triplett von Triplett (" J " = 6.5, 1.6 Hz) bei $\delta = 2.73$ ppm registriert werden. Das virtuelle 3H-Triplett (" J " = 1.6 Hz) bei $\delta =$

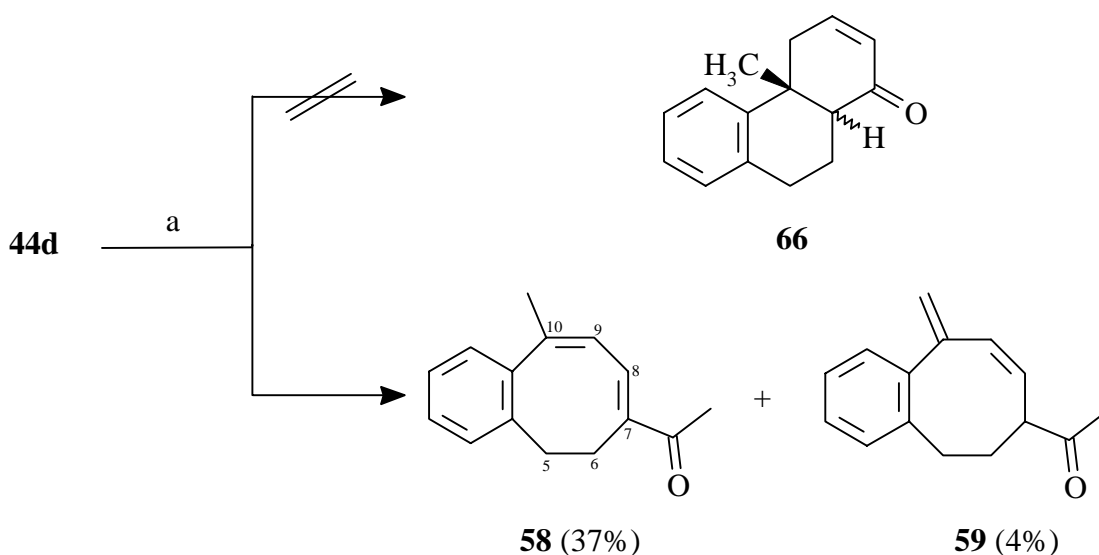


Abb. 5-6: Säurekatalysierte Umsetzung von Aldehyd **44d**; a: 24 Äquiv. konz. Salzsäure, THF, Rückfluß, 5 d

2.18 ppm wird der an dem Kohlenstoff C-10 gebundenen Methylgruppe zugeordnet. Für die Methylprotonen der Acetylgruppe ist das virtuelle 3H-Singulett bei $\delta = 2.20$ ppm kennzeichnend.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum wird die Carbonylgruppe durch die Tieffeldlage eines Singuletts bei $\delta = 201.13$ ppm identifiziert. Das Quartett bei $\delta = 25.93$ ppm wird der zur Carbonylgruppe α -ständigen Methylgruppe zugeordnet, während die Methylgruppe des Diensystems als Quartett bei $\delta = 26.11$ ppm beobachtet wird. Die Kohlenstoffe der Methylengruppen C-5 und C-6 werden bei $\delta = 30.14$ ppm bzw. $\delta = 31.39$ ppm registriert. Die beiden Dubletts bei $\delta = 122.98$ ppm und $\delta = 136.76$ ppm werden den olefinischen Kohlenstoffen zugeordnet. Dabei ist wahrscheinlich, daß das Signal bei tieferem Feld aufgrund der mesomeren Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe für die Absorption des β -ständigen Kohlenstoffes C-8 kennzeichnend ist.

Im IR-Spektrum sind das intensive Signal bei $\tilde{\nu} = 1662\text{ cm}^{-1}$ und die etwas schwächere Bande bei $\tilde{\nu} = 1628\text{ cm}^{-1}$ für das α,β -ungesättigte Keton charakteristisch. Im Massenspektrum wird das Molekülion mit 31 % relativer Intensität registriert. Das Basissignal entsteht durch Abspaltung der Acetylgruppe. Das Signal mit der Massenzahl $m/z = 43$ ist für Methylketone kennzeichnend.

Nach den gewonnenen Ergebnissen ist die Reaktivität der substituierten Crotonsäureester **30** bezüglich der Heck-Reaktion abgeschwächt. Das entwickelte zweistufige Syntheseverfahren ist für die Herstellung von substituierten Phenanthren-1,3-onen praktikabel. Die Reduktion des Esters **52** zum Aldehyd **44d** gefolgt von einer sauren Zyklisierung führt dagegen nicht zum gewünschten 4a-methylsubstituierten Phenanthren-1-ongerüst.