

## 8. Zusammenfassung

Aus einfachen Ausgangsmaterialien ist über kurze Reaktionswege eine breite Produktpalette trizyklischer und tetrazyklischer Ringsysteme durch Kombinationen aus Heck-Reaktion und Carbonylreaktionen zugänglich. Das entwickelte Syntheseverfahren umfaßt dabei Sequenzen, die sowohl intermolekulare als auch intramolekulare Heck-Reaktionen beinhalten.

Substituierte Phenanthren-3-ongerüste lassen sich durch einen Domino-Prozeß aus einer intermolekularen Heck-Reaktion und einer Robinson-analogen Anellierungsreaktion synthetisieren. Auf diese Weise werden in einem einzigen Syntheseschritt zwei 6-gliedrige Carbozyklen gebildet. Beispielsweise entsteht bei der Umsetzung des funktionalisierten Arylbromides **13** mit dem einfachsten Homoallylalkohol, 3-Buten-1-ol (**21a**), das in MTBE schwerlösliche, säureempfindliche 1-Hydroxy-phenanthren-3-on **42** als Hauptprodukt des Domino-Prozesses. Zur Ausbeutemaximierung erweist sich eine säureinduzierte, konsekutive Reaktionsführung zu den Endprodukten des Domino-Prozesses, den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen **17**, als präparativ überlegen. Hierdurch ist die Stammverbindung, das Phenanthren-3-on **17a**, in 56 % Ausbeute zugänglich. Analog ist durch Umsetzung des zu **13** homologen Arylbromids **26** das 2-Methyl-substituierte Phenanthren-3-on **17b** in 72 % Ausbeute isolierbar. Bei beiden Modellreaktionen wird ein *cis/trans*-Diastereoisomerenverhältnis von 4:1 beobachtet.

Auch an den Brückenkopf-Positionen lassen sich Methyl-Substituenten einführen. Dabei stellen die Umsetzungen der 3-arylsubstituierten Pentenone **32** mit dem Butenol **21a** zu den 4a-methylsubstituierten Phenanthren-3-ongerüsten **17d** einen Sonderfall dar, da auf das reaktivere Aryliodid **32b** als  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Kupplungskomponente zurückgegriffen werden muß. Im Gegensatz zu den Reaktionen der Ketone **13** und **26** wird bei der Umsetzung von Pentenon **32b** neben den beiden diastereoisomeren,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Phenanthren-3-onen **17d** (Ausbeute 22 %; *cis/trans*-Verhältnis 4:1) auch das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Phenanthren-3-on **43** in 21 % Ausbeute isoliert.

Ausgehend von dem substituierten Zimtaldehyd **25** und den alkylsubstituierten Homoallylalkoholen **22** ist eine Serie regioisomerer Phenanthrenone **18** mit der Carbonylgruppe in 1-Position herstellbar. Im Unterschied zu den Butenolen **21** gehen die Homoallylalkohole **22** unter den Reaktionsbedingungen nur teilweise bereitwillig Anellierungsreaktionen ein. Allerdings läßt sich die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte durch Wahl von Temperatur und Verdünnung steuern. Ein typisches

Beispiel ist die Umsetzung von **25** mit 3-Methyl-4-penten-2-ol (**22c**): Während bei 120 °C in 5 ml DMF das 10a-methylsubstituierte Phenanthren-1-on **18c** in 24 % Ausbeute in einem *cis/trans*-Diastereoisomerenverhältnis von 7:9 erhalten wird, führt die palladiumkatalysierte Reaktion bei 80 °C in 25 ml DMF zu einer "offenkettigen" Dicarbonylverbindung **44c**, einem oxopentylsubstituierten Zimtaldehyd (Ausbeute 58 %). Anellierungsreaktionen werden unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Die Umwandlung zu dem Trizyklus **18c** gelingt in einem säurekatalysierten konsekutiven Reaktionsschritt, wobei mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 5:1 das thermodynamisch stabilere *cis*-Diastereoisomer überwiegt.

Bei den Synthesen der substituierten Phenanthren-3-one **17** und der substituierten Phenanthren-1-one **18** wird innerhalb der Reaktionssequenz die Regioselektivität der intramolekularen Aldolreaktion durch eine Aldehydgruppe gesteuert. Dadurch wird die Position der Carbonylgruppe im Endprodukt des Domino-Prozesses festgelegt. Im Fall der Reaktionen der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone **27** bzw. **28** sind in Abhängigkeit von dem Alkylrest der eingesetzten Kupplungskomponente mit Hexenol **22b** Phenanthren-1-one oder Phenanthren-3-one zugänglich. Beispielsweise werden bei der Umsetzung des isopropylsubstituierten Ketons **27** (120 °C, 5 ml DMF) selektiv die beiden diastereoisomeren Phenanthren-1-one **45** (Ausbeute 53 %, *cis/trans*-Verhältnis 2:1) erhalten.

Auch die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **51** und **52** lassen sich zyklisieren, wobei erwartungsgemäß die substituierten Phenanthren-1,3-dione **54** und **55** als Produkte erhalten werden.

Eine sequentielle Transformation mit dem difunktionalisierten Allylalkohol *Z*-Buten-1,4-diol (**60**) als Olefinkomponente ist exemplarisch untersucht worden. Erstaunlicherweise wird bei der palladiumkatalysierten Umsetzung mit dem arylsubstituierten Butenon **13** ein Gemisch aus zwei diastereoisomeren 1-Hydroxy-1H-2-oxa-cyclopenta[a]inden-Derivaten **63** im Verhältnis 6:1 erhalten. Die Entstehung von **63** läßt sich durch einen Domino-Prozeß aus einer intermolekularen Heck-Reaktion und einer Sequenz aus einer intramolekularen Michael-Addition und einer Bildung des zyklischen Halbacetals erklären.

Durch eine Kombination der intramolekularen Heck-Reaktion als Ringschlußreaktion für Makrozyklen mit einer Reaktionssequenz aus Michael-Addition und Aldol-Kondensation ist eine kurze, zweistufige Route zu einem Steroidskelett entwickelt worden:

Das einfach zugängliche Hydroxyketon **19** läßt sich unter relativ hoher Verdünnung (4 mmol/l) durch eine intramolekulare Heck-Reaktion zum 13-gliedrigen benzoanellierten Makrozyklus **67** in 61 % Ausbeute umsetzen; dabei wird überraschend der 26-gliedrige Makrozyklus **68** als Nebenprodukt isoliert. Die Zyklisierung von **67** gelingt unter sauren Bedingungen in Chloroform bei Rückflußtemperatur. Dabei wird eine racemische Mischung aus vier Regio- und Diastereoisomeren in 72 % Ausbeute erhalten. Sämtliche Isomere konnten isoliert und charakterisiert werden, wobei das Steroidgerüst *trans*-**20** die Hauptkomponente darstellt.

Die in dieser Arbeit eingesetzten Substrate sind abwandlungsfähig. Beispielsweise könnten die aromatischen Ringe der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen mit entsprechenden Substituenten relativ einfach derivatisiert werden. Dabei erweist es sich gegenüber den üblichen Herstellungsverfahren dieser polyzyklischen Systeme als vorteilhaft, daß zwei carbozyklische Ringe in einem Syntheseschritt aufgebaut werden. Ferner sollte sich das Synthesepotential der "offenkettigen" Dicarbonylverbindungen in enantioselektiven Michael-Additionen nutzen lassen. Dadurch eröffnen die entwickelten Syntheseverfahren einen neuen attraktiven Weg für die Herstellung von Intermediaten, die in der Naturstoff- und Wirkstoffsynthese von Interesse sind.