

Intramolekulare Cobalt-katalysierte
[2+2+2]-Cycloaddition in der
Synthese von Phenanthroviridon-
und Amphimedin-Derivaten

Dissertation vorgelegt von

Anja Meißner

Konstanz, Februar 2010

Intramolekulare Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition in der Synthese von Phenanthroviridon- und Amphimedinen-Derivaten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften
an der Universität Konstanz
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Anja Meißner

Konstanz, Februar 2010

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2010
Erstgutachter: Prof. Dr. U. Groth
Zweitgutachter: Prof. Dr. A. Marx
Prüfungsvorsitzender: Prof. Dr. G. Müller

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2006 bis April 2010 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Ulrich Groth im Fachbereich Chemie der Universität Konstanz angefertigt.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Ulrich Groth für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, eine äußerst interessante und herausfordernde Aufgabenstellung, die großen Freiheiten, eigene Ideen einzubringen und die stete Unterstützung während der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Andreas Marx für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg bedanke ich mich für ein Doktorandenstipendium, der *Konstanz Research School Chemical Biology* (KoRS-CB) danke ich für finanzielle und wissenschaftliche Unterstützung.

Dankbar bin ich ebenso der gesamten AG Groth für die nette Zeit, das angenehme Arbeitsklima und viele wissenschaftliche und auch nichtwissenschaftliche Diskussionen.

Meinen Freunden, die ich während des Studiums in und auch außerhalb der Uni, z. B. im Ruderverein Neptun Konstanz, gefunden habe, möchte ich für eine tolle Zeit, den Galgenhumor und den Zusammenhalt danken.

Für zahlreiche Erheiterungen und „wichtige wissenschaftliche Diskussionen“, z. B. zum Thema „Motivase“, möchte ich der Kaffeecke auf L8 danken.

Für unglaubliche finanzielle und moralische Unterstützung und das Ermöglichen dieses Studiums bin ich meiner ganzen Familie und vor allem meinen Eltern sehr dankbar. Sie haben mir auch in schwierigen Zeiten immer wieder geholfen, mich motiviert, mir Mut zugesprochen. Ohne Sie wäre ich sicher nicht so weit gekommen.

Abschließend möchte ich auch meinem Freund, Thomas Wesch, danken; dem Menschen, der mich während des gesamten Studiums immer wieder aufgebaut, alle meine Launen ertragen hat und der mir jedesmal wieder einreden konnte, daß Chemie auch Spaß machen kann.

*Andi, Frank und
unseren Eltern*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Die Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition	2
1.2 [2+2+2]-Cycloaddition zu Pyridinen	8
1.3 Ausgewählte Naturstoffe	11
1.3.1 Phenanthroviridon	11
1.3.2 Amphimedin	13
2 Aufgabenstellung	15
3 Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe Groth	19
4 Ergebnisse und Diskussion	25
4.1 Phenanthroviridon-Derivate	25
4.1.1 Cyanhydrine in der intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition	32
4.1.2 Darstellung 6-substituierter Octahydrophenanthridine über eine [2+2+2]-Cycloaddition	38
4.1.3 Von Diin-Cyanhydrinen zu Phenanthroviridon-Derivaten	46
4.1.4 Darstellung eines 5-Aza-Derivats	60
4.1.5 Darstellung eines Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivats	64
4.2 Amphimedin-Derivat	73
4.2.1 Cyclisierung in Anwesenheit eines Propiolsäureamids	75
4.2.2 Übertragung auf Cycloaddition zu Heterocyclen	77
4.2.3 Darstellung eines Amphimedin-Derivats	80
5 Zusammenfassung	85
6 Ausblick	91
7 Experimentalteil	95
7.1 Allgemeines	95
7.2 Synthese von 2-(Cyanomethyl)- <i>N,N</i> -diethyl-3-methoxy-benzamid	97

7.3	Cyclisierung von aliphatischen Cyanhydrinen	103
7.4	Synthese von 3,4-Dihydrobenzo[<i>b</i>]phenanthridin-1,7,12(2 <i>H</i>)-trion	124
7.5	Synthese eines 8-Methoxy-substituierten Derivats	134
7.6	Synthese eines 5-Aza-Derivats	143
7.7	Synthese eines Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivats	151
7.8	Cyclisierung eines In-Amids zum Carbocyclus	157
7.9	Cyclisierung eines In-Amids zum Pyridin	161
7.10	Synthese eines Amphimedin-Analogons	164
	Literaturverzeichnis	171

Abkürzungsverzeichnis

AIBN	Azobis- <i>iso</i> -butyronitril
Bn	Benzyl
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat, $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$
Cp	Cyclopentadienyl
COD	Cyclooctadienyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichte-Funktional-Theorie
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
eq	Äquivalent
GC/MS	Gaschromatographie, gekoppelt mit Massenspektrometrie
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
IR	Infrarot-Spektroskopie
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)
OTf	Trifat ($\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$)
PE	Petrolether
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat

PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSA	Trimethylsilylacetylen

1 Einleitung

Etwa die Hälfte aller Medikamente, deren Zulassung während der letzten 65 Jahre durch die „Food and Drug Administration“ (FDA) erfolgte, sind Naturstoffe oder Naturstoffanaloga.¹ Dies zeigt, welche wichtige Rolle die Entdeckung, Isolierung und auch die Synthese von Naturstoffen und ihren Derivaten in der Wirkstoffentwicklung bis heute spielen. Zwei bekannte Beispiele solcher klinisch eingesetzter Naturstoffe stellen Paclitaxel (**1**) und Daunorubicin (**2**) dar. Paclitaxel wurde erstmals 1969 aus der Rinde der Pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, Daunorubicin kurze Zeit vorher, 1963, aus *Streptomyces peucetius* isoliert. Beide sind Cytostatika und finden Einsatz in der Chemotherapie.^{2,3}

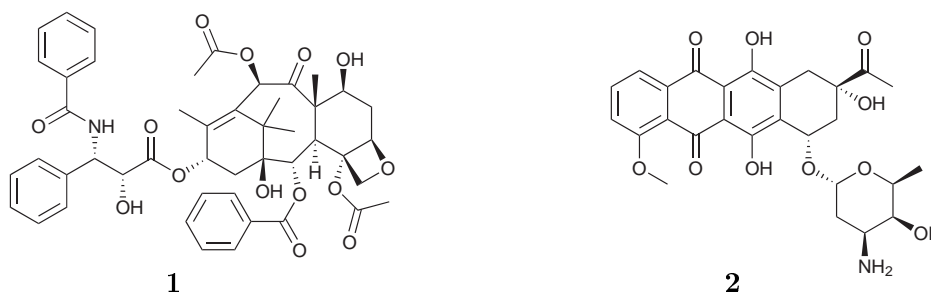


Abbildung 1.1: Paclitaxel (**1**) und Daunorubicin (**2**) als Beispiel zweier Naturstoffe im klinischen Einsatz.

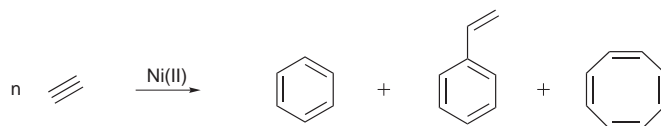
Da Naturstoffe häufig in nur sehr geringen Konzentrationen vorkommen und sinnvolle Mengen somit meist nicht direkt aus der Natur isoliert werden können, ist auch die Teil- oder Totalsynthese solcher Substanzen von entscheidender Bedeutung.

Die Schwerpunkte bei der Ausarbeitung von Synthesen liegen in der Wirkstoffentwicklung vor allem auf kurzen, einfachen Synthesewegen, bei denen zudem möglichst unkompliziert verschiedene Substituenten eingeführt werden können. Um diese hohen Ansprüche zu erfüllen, empfehlen sich beispielsweise konvergente Synthesen, bei denen verschiedene Bausteine einzeln verändert und erst spät zusammengeführt werden. Auf diese Weise kann mit wenigen Derivatisierungen von Einzelbausteinen schnell eine Vielzahl verschiedener strukturell ähnlicher Verbindungen gewonnen und eine sogenannte Substanzbibliothek aufgebaut werden.

Da Naturstoffe häufig komplexe Grundgerüste aufweisen, ist auch die Entwicklung einfacher Methoden wichtig, die für deren Darstellung genutzt werden können. Eine mögliche Herangehensweise ist dabei die retrosynthetische Zerlegung des komplexen Gerüsts in kleinere Einheiten, welche zunächst einzeln aufgebaut und anschließend zusammengefügt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung einer Methode, mit der beispielsweise mehrere Cyclen innerhalb eines einzigen Schrittes aufgebaut werden. Mit einer solchen Methode kann die Anzahl an Syntheseschritten häufig deutlich reduziert werden, da klassische Kondensationsreaktionen oftmals recht aufwendig sind. Ein bemerkenswertes Beispiel für eine solche Methode ist die Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition, bei der bis zu drei Cyclen in einem Schritt aufgebaut werden können.

1.1 Die Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition

Diese Methode basiert auf der grundlegenden Entdeckung von Berthelot *et al.* aus dem Jahr 1866, daß Acetylen unter drastischen thermischen Bedingungen zu Benzol cyclisiert werden kann.⁴ Erst 1948, etwa 80 Jahre später, beobachteten Reppe *et al.*, daß eine Reaktion von Acetylen zu Benzol, Cyclooctatetraen und Styrol durch Nickel katalysiert werden kann⁵ - der Beginn der Metall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition (Schema 1.1).



Schema 1.1: Beginn der Metall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition durch Reppe *et al.*

Neben Nickel fanden im Laufe der Zeit vor allem weitere Elemente der VIII. Nebengruppe Anwendung in der Katalyse dieser Reaktion. Dabei können verschiedene Metalle die Reaktion je nach Substrat und zusätzlichen Funktionalitäten unterschiedlich gut katalysieren. Der inzwischen weit verbreitete Einsatz von Cobalt basiert dabei im Wesentlichen auf zahlreichen Arbeiten von Bönnemann,⁶⁻⁸ Vollhardt⁹⁻¹⁹ und Wakatsuki²⁰⁻²⁴ aus den 70er und 80er Jahren. Sie beschäftigten sich sowohl mit mechanistischen Aspekten als auch mit möglichen Anwendungen dieser Methode. So leisteten sie entscheidende Beiträge zur Klärung des Mechanismus und zeigten an ersten Beispielen das große Potential dieser Cyclisierung auch für die Naturstoffsynthese. Beispielsweise konnten Vollhardt *et al.* erfolgreich Protoberberin-Alkaloide oder auch racemisches (\pm)-Östron darstellen.¹⁷

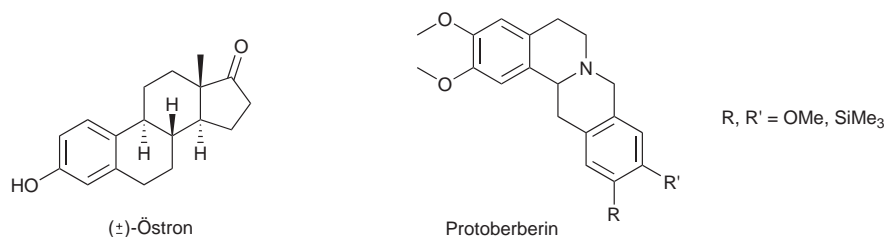
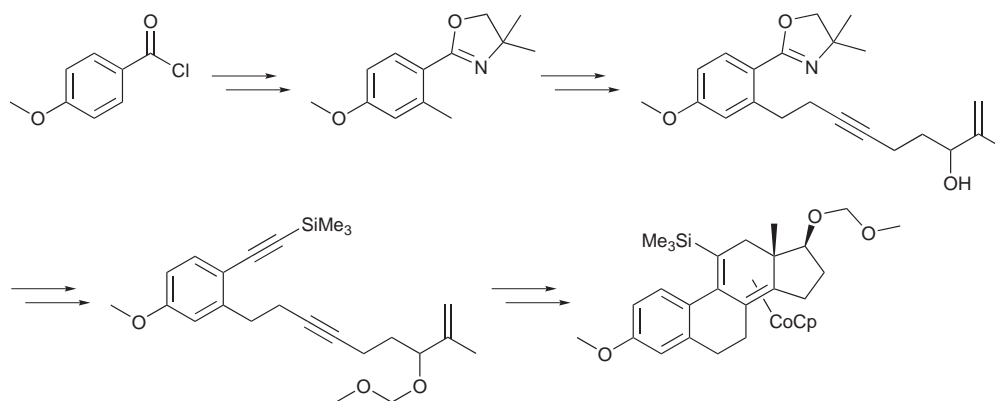


Abbildung 1.2: (\pm)-Östron und Protoberberin als frühe Anwendungsbeispiele für die Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition in der Naturstoffsynthese.

Mit der Zeit kamen vor allem in der Naturstoffsynthese neben der Cycloaddition dreier Dreifachbindungen häufig auch Cyclisierungen sogenannter En-Diine dazu. Hierbei wird eine der C-C-Dreifachbindungen durch eine Doppelbindung ersetzt. Auf diese Weise gelangt man nach der Cyclisierung nicht direkt zum aromatischen Benzolring, sondern zunächst zu einem Cyclohexadien. Nach abschließender Oxidation kann dann der aromatische Ring isoliert werden. Alternativ können die Doppelbindungen jedoch auch isomerisiert werden und somit beispielsweise dem Aufbau weiterer Funktionalitäten dienen. So gelang Vollhardt und Mitarbeitern unter Verwendung einer solchen Cyclisierung bereits 1983 eine diastereoselektive Steroid-Synthese.^{16,25}



Schema 1.2: Diastereoselektive Steroidsynthese über eine [2+2+2]-Cycloaddition eines En-Diins von der Gruppe um Vollhardt.

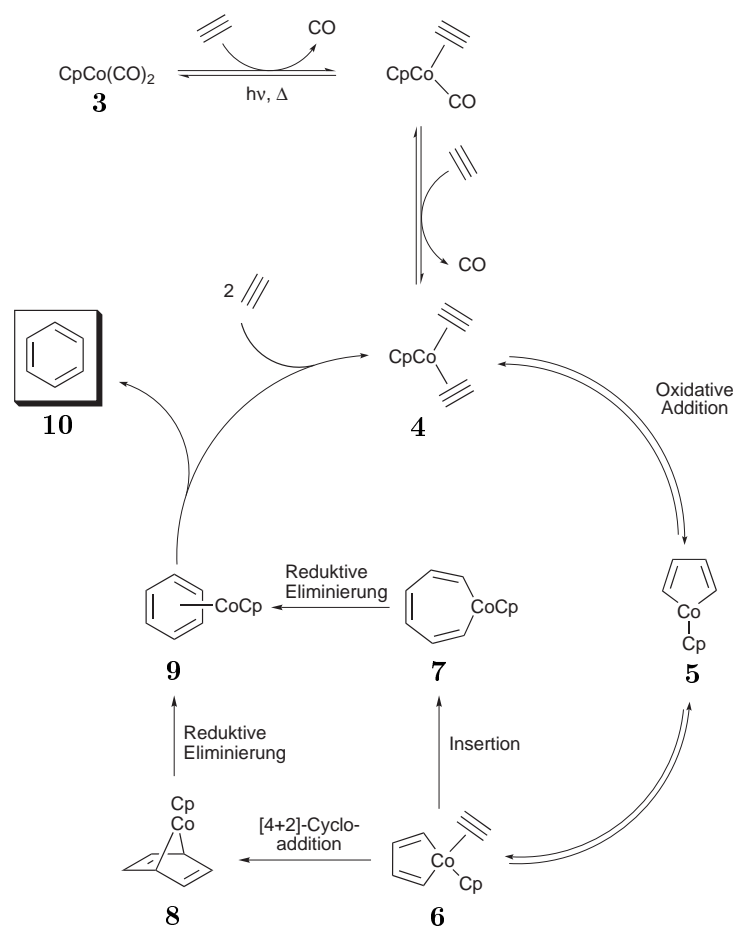
Übliche Cobalt-Katalysatoren, die heute vorwiegend eingesetzt werden, sind der Dicarboxyl-Komplex $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, der Cyclooctadien-Komplex CpCoCOD und der Bisethenkomplex $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$, auch als „Jonas-Katalysator“ bekannt. Allen gemein ist dabei der Cp-Ligand, welcher während des gesamten Katalyse-Cyclis an das Cobalt-Zentrum gebunden bleibt. Die labileren Liganden, welche hingegen bereits zu Beginn des Katalyse-Cyclis durch Olefine

ausgetauscht werden, sind sowohl für die Reaktivität als auch für die Stabilität und Empfindlichkeit des jeweiligen Komplexes entscheidend. Je leichter die Liganden austauschbar sind, desto reaktiver, aber auch empfindlicher ist ein Komplex. Koordinieren die Liganden hingegen zu stark, ist der Komplex unreaktiv, so daß es einen geeigneten Kompromiß zu finden gilt.

Bei den drei genannten Komplexen nimmt die Reaktivität, dementsprechend aber auch die Empfindlichkeit, in folgender Reihenfolge zu: $\text{CpCo}(\text{CO})_2 < \text{CpCoCOD} < \text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$. Dies hat entscheidende Auswirkungen auf die erforderlichen Reaktionsbedingungen, unter denen die Cyclisierung durchgeführt werden kann. Während die Reaktion mit dem Dicarboxyl-Komplex Bestrahlung durch Licht und eine Temperatur von etwa 110°C erfordert, kann mit dem Jonas-Katalysator bereits bei -60 bis 0°C eine vollständige Umsetzung beobachtet werden. Durch diese wesentlich geringeren Temperaturen wird die Gefahr, daß sich das Substrat während der Reaktion zersetzt oder Nebenreaktionen einget, deutlich verringert. Für Vorversuche an Modellverbindungen wird jedoch aufgrund der einfacheren Handhabung oftmals auf $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ zurückgegriffen und erst in späteren Schritten der Optimierung auch ein reaktiverer Katalysator eingesetzt.

Unabhängig von den Liganden verläuft der Mechanismus²⁶⁻²⁸ in allen diesen Fällen gleich. Im folgenden soll er am Beispiel einer durch den Dicarboxylkomplex **3** katalysierten Cyclo-trimerisierung von Acetylen erläutert werden. Wie in Schema 1.3 gezeigt, werden zunächst beide Carbonylgruppen gegen Acetylen ausgetauscht, was durch Bestrahlung und Hitze erreicht wird. Aus dem so generierten Bisethinkomplex **4** entsteht anschließend durch eine Oxidative Addition ein Cobaltacyclopentadien der Form **5**. Dieser ist koordinativ ungesättigt, was die Komplexierung eines weiteren Acetylens begünstigt. Der somit gebildete Komplex **6** kann nun prinzipiell auf zwei Arten weiterreagieren. Die erste Möglichkeit besteht hierbei in einer Insertion des Alkyls, was zur Ausbildung eines Siebenrings **7** führt, bei welchem das Acetylen direkt in den Ring eingebaut ist. Die zweite Möglichkeit ist eine konzertierte [4+2]-Cycloaddition, die das entsprechende Diels-Alder-Produkt **8** ergibt. Durch darauffolgende Reduktive Eliminierung führen beide Wege anschließend zum komplexierten Benzol **9**, welches nach Dekomplexierung und erneuter Koordinierung zweier Acetylene durch das Cobaltzentrum im gewünschten Produkt **10** und dem regenerierten Katalysator **4** resultiert.

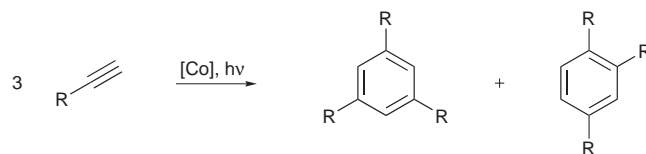
Während die intermediär auftretenden Komplexe **6** und **9** bereits experimentell nachgewiesen wurden,²⁹ gibt es bislang keinen Nachweis der Strukturen **4** und **7**. Neuere DFT-Rechnungen von Saá und Varela³⁰ legen jedoch nahe, daß der Weg über eine konzertierte [4+2]-Cycloaddition wesentlich wahrscheinlicher ist, da der alternative Reaktionsweg über



Schema 1.3: Mechanismus der Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen mit $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ als Katalysator.

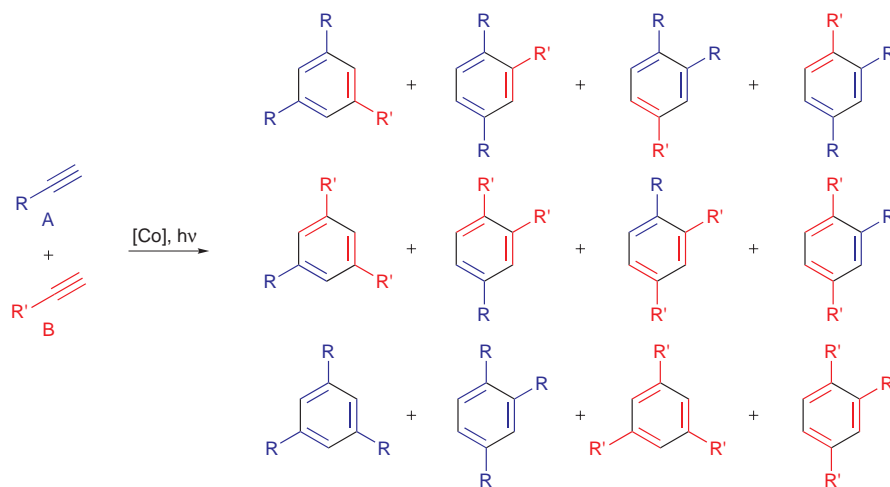
das Cobaltacycloheptatrien energetisch deutlich ungünstiger ist. Das bedeutet, die letzte C-C-Knüpfung innerhalb des Katalysezyklus verläuft wahrscheinlich eher über eine metallvermittelte [4+2]-Cycloaddition des Cobaltacyclopentadiens zum koordinierten Acetylen als über ein Cobaltacycloheptatrien.

Werden bei der Cycloaddition statt Acetylen asymmetrisch substituierte Alkine eingesetzt, kann jedes Alkin auf zwei verschiedene Arten komplexiert und in den Ring eingebaut werden. Dadurch entstehen bei einer entsprechenden intermolekularen Cyclisierung verschiedene Regioisomere (Schema 1.4). Zwar gibt es auf sterischen und elektronischen Faktoren beruhende Tendenzen, in welche Richtung sich ein Substituent bevorzugt ausrichtet, eine vollständige Kontrolle der Regiochemie läßt sich damit jedoch nicht erzielen.^{31,32}



Schema 1.4: Intermolekulare Cyclotrimerisierung eines asymmetrisch substituierten Alkins.

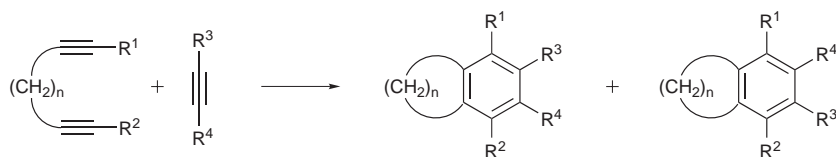
Sollen zudem zwei oder drei verschieden substituierte Alkine miteinander reagieren, wird diese Problematik noch verstärkt. Da im Fall zweier verschiedener Acetylene beide Edukte nebeneinander im Reaktionsgemisch vorliegen, können sie in verschiedenen Verhältnissen miteinander reagieren. So kann, wie in Schema 1.5 gezeigt, neben dem gewünschten Cyclisierungsprodukt aus zwei Alkinen der Sorte A und einem der Art B ebenso das Produkt der entgegengesetzten Stöchiometrie entstehen. Auch eine Cycloaddition dreier Moleküle A bzw. dreier Moleküle B untereinander kann als Nebenreaktion auftreten. Berücksichtigt man zusätzlich die verschiedenen Regioisomere, erhält man so bereits 12 Produkte. Im Fall dreier verschieden substituiertes Alkine erhöht sich die Zahl der Nebenprodukte dementsprechend nochmals deutlich.



Schema 1.5: Mögliche Produkte einer intermolekularen Cycloaddition zweier verschieden substituiertes Alkine.

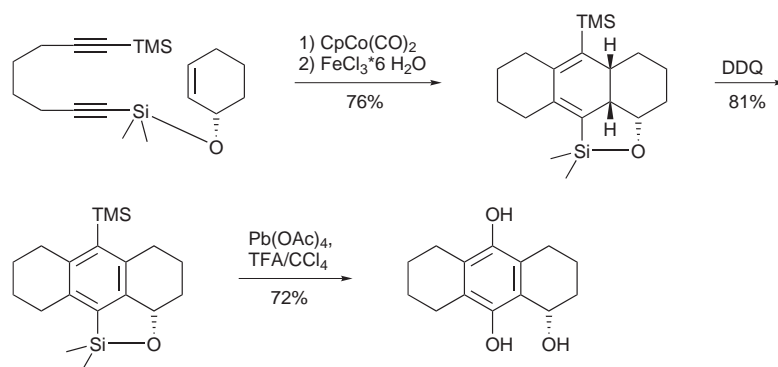
Einen ersten Lösungsansatz zu dieser Fragestellung fanden Vollhardt und Mitarbeiter.¹² Sie banden zwei der drei Dreifachbindungen in ein Molekül ein, sodaß für diese zwei die Regio-selektivität bereits festgelegt war. Auf diese Weise konnten sie die Zahl der Nebenprodukte erheblich verringern (Schema 1.6).

Einen Schritt weiter gingen Groth *et al.* vor allem im Bereich der En-Diin-Cyclisierung.



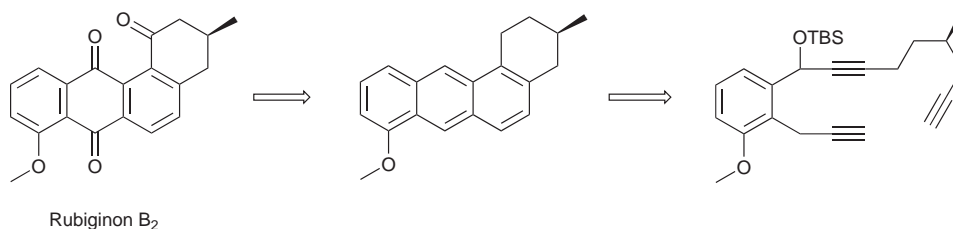
Schema 1.6: Reduktion der Isomerenanzahl auf zwei durch Cyclisierung eines α,ω -Diins.

Sie verknüpften erstmals auch die dritte Mehrfachbindung mit demselben Molekül. Hierzu verwendeten sie eine Siliciumbrücke, welche nach der Cyclisierung wieder gespalten und entfernt werden konnte. Durch Verwendung dieses Hilfsmittels gelang es, mittels einer [2+2+2]-Cycloaddition lineare Tricyclen vollständig regioselektiv aufzubauen (Schema 1.7).³³



Schema 1.7: Darstellung linearer Carbocyclen über eine intramolekulare En-Diin-Cyclisierung.

In weitergehenden Arbeiten verwendete die Arbeitsgruppe um Groth Alkylketten als Brücke, durch welche sie zu angulären Polycyclen gelangte.^{34,35} Durch mehrere auf diese Weise erfolgreich abgeschlossene Synthesen verschiedener Naturstoffe der Angucyclinon-Klasse und von Hormon-Vorläufern konnten Groth und Mitarbeiter eindrucksvoll das Potential dieser Methode für die Naturstoffsynthese demonstrieren.³⁶⁻³⁸

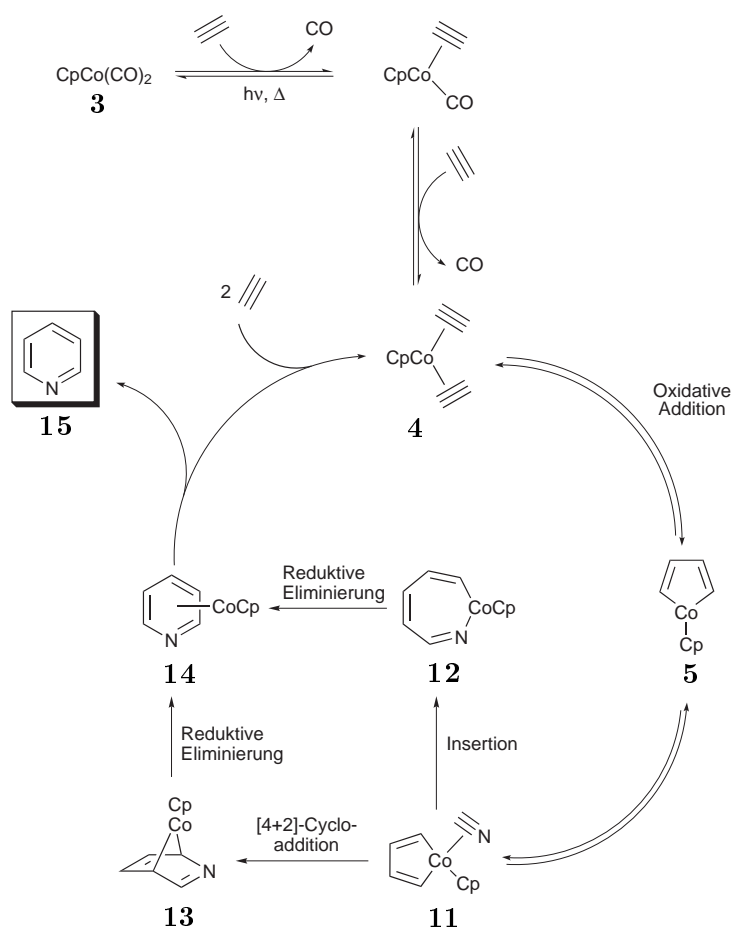


Schema 1.8: Beispiel für eine regiospezifische Darstellung des Naturstoffs Rubiginon B₂ über eine intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition eines über Alkylbrücken verknüpften Triins.³⁶

1.2 [2+2+2]-Cycloaddition zu Pyridinen

Ein bedeutender Anteil an Naturstoffen weist in seinen komplexen Gerüststrukturen nicht nur reine Carbocyclen, sondern auch verschiedenste Heterocyclen auf. Dementsprechend früh kam die Idee auf, mit Hilfe der [2+2+2]-Cycloaddition auch Heterocyclen darzustellen. Bereits seit den Anfängen der cobaltkatalysierten Variante der Cycloaddition in den 70er Jahren versuchten verschiedene Gruppen, mit Hilfe dieser Methode Pyridine aufzubauen.^{6-8, 20, 21, 30-32, 39}

Um mittels einer [2+2+2]-Cycloaddition zu Pyridinen zu gelangen, wird eine der drei für die Cyclisierung notwendigen C-C-Dreifachbindungen durch eine Nitrilgruppe ersetzt. Der Mechanismus dieser Variante bleibt im Prinzip gleich. Aufgrund der geringeren Reaktivität der Nitrilgruppe im Vergleich zur C-C-Dreifachbindung bildet sich auch in diesem Fall zunächst ein Cobaltacyclopentadien der Art **5**.

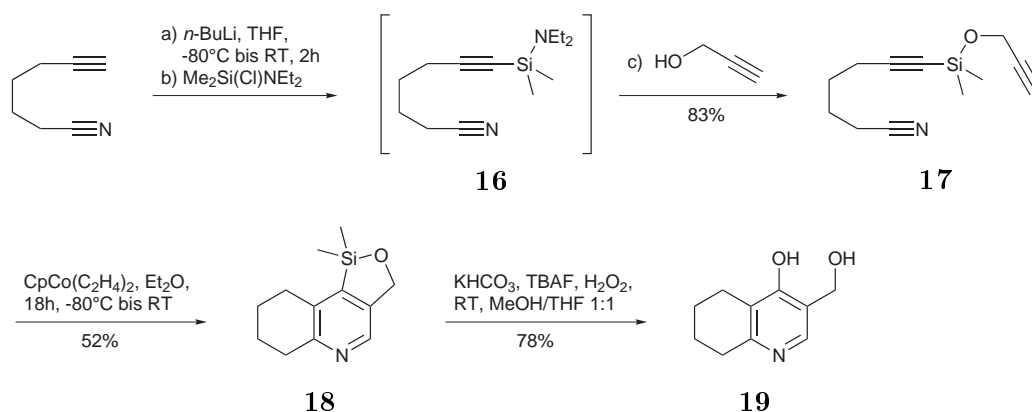


Schema 1.9: Mechanismus der Cycloaddition zu Pyridinen.

Dabei erhöht sich die Oxidationsstufe des Metall-Zentrums um zwei, was die Komplexierung eines Nitrils gegenüber eines Acetylens begünstigt, sofern das Nitril nicht elektronenarm ist. In diesem Fall wären große Mengen an Nebenprodukt zu erwarten. Der so generierte Komplex **11** kann - wie beim Carbocyclus - sowohl über eine Insertion zu **12** als auch über eine [4+2]-Cycloaddition zu **13** weiterreagieren. In ersterem Fall würde das Nitril in der Ausrichtung inserieren, daß der Stickstoff an das Cobalt-Zentrum koordiniert wäre. Die darauffolgende Reduktive Eliminierung zu **14** und Dekomplexierung ergibt in beiden Fällen - in Analogie zum gezeigten Mechanismus für den Carbocyclus - ein entsprechendes Pyridin-derivat **15** (Schema 1.9).

Auch im Bereich der Heterocyclen-Darstellung mittels der [2+2+2]-Cycloaddition wurde bereits sehr zeitig versucht, die Anzahl entstehender Isomere zu verringern. Dabei gab es ähnliche Ansätze wie bei den Carbocyclen, entweder beide C-C-Dreifachbindungen oder eine der Acetylen-Bindungen und die Nitrilgruppe jeweils in einem Molekül zu vereinen. Eine vollständig regioselektive Cycloaddition konnten Huhn und Groth beim Aufbau linear anellierter Heterocyclen erreichen.⁴⁰⁻⁴² Hierfür synthetisierten sie Diin-Nitrile, wobei beide C-C-Dreifachbindungen wiederum über eine Siliciumbrücke verbunden waren, welche später wieder geöffnet werden konnte.

Ein konkretes Beispiel von Groth *et al.* für die regioselektive Cycloaddition mittels Siliciumbrücke sei im folgenden kurz dargestellt (Schema 1.10).^{43,44} Zur Darstellung eines substituierten Tetrahydrochinolingerüsts wurde Hept-6-innitril nach Lithiierung durch *n*-BuLi zunächst mit Dimethyl-(diethylamino)chlorsilan umgesetzt.



Schema 1.10: Regiospezifische Cyclisierung zu Pyridinen mit Hilfe einer Siliciumbrücke.

Das somit generierte Silan **16** wurde dann mit Propargylalkohol versetzt, welcher den Diethylaminorest am Silicium verdrängte. Somit konnte das Cyclisierungsprodukt in Form eines

Diin-Nitrils **17** in einer Ausbeute von 83% isoliert werden. Unter Verwendung des Jonas-Katalysators wurde Verbindung **17** nun in 52% zu einem angulären Tricyclus **18** cyclisiert. Durch abschließende oxidative Spaltung der Siliciumbrücke - in diesem Fall mittels einer Tamao-Oxidation - konnte letztendlich die gewünschte Zielverbindung **19** in 78% Ausbeute gewonnen werden.

Die Übertragung der Variante, bei welcher die letzte Dreifachbindung über eine Alkylbrücke verbunden ist, auf eine Cycloaddition zu Heterocyclen fehlt bislang noch. Im Hinblick auf viele heterocyclische, angulär verknüpfte Polycyclen in Naturstoffen wäre diese Methode jedoch sehr interessant.

1.3 Ausgewählte Naturstoffe

Wie bereits gezeigt, konnten mit Hilfe der intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition bereits mehrere carbocyclische Naturstoffe, wie zum Beispiel Rubiginon B₂ (vgl. Kapitel 1.1), erfolgreich dargestellt werden. In Analogie dazu sollte es durch Weiterentwicklung der Cyclisierung zu Pyridinen möglich sein, auch heterocyclische Naturstoffklassen zu erschließen. Zwei Gerüststrukturen, die auf diese Weise zugänglich sein sollten, werden im folgenden kurz vorgestellt.

1.3.1 Phenanthroviridon

Ein erstes Beispiel für einen Naturstoff, der ein entsprechendes Gerüst aufweist, ist Phenanthroviridon (**20**), das Aglycon von Phenanthroviridin (**21**).⁴⁵

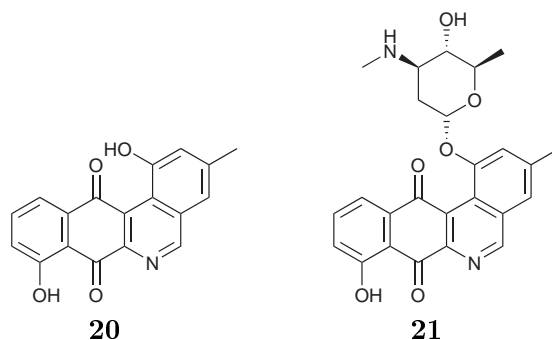
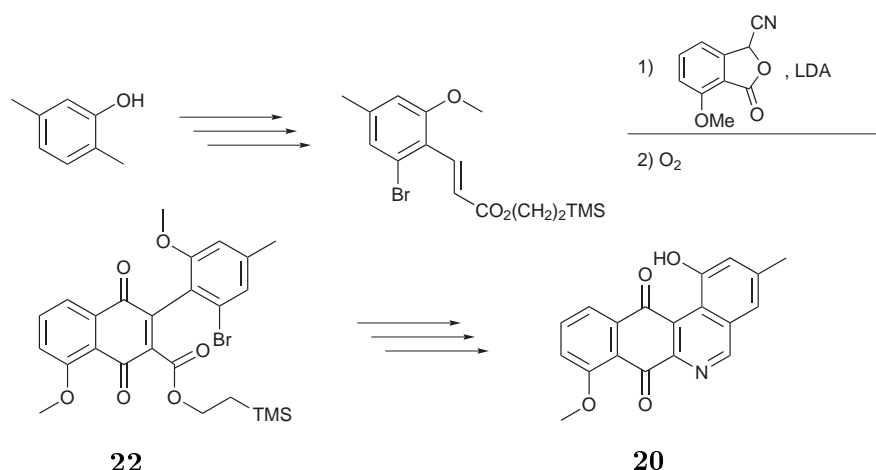


Abbildung 1.3: Phenanthroviridin (**21**) und sein Aglycon Phenanthroviridon (**20**) - Vertreter der Angucyclinone.

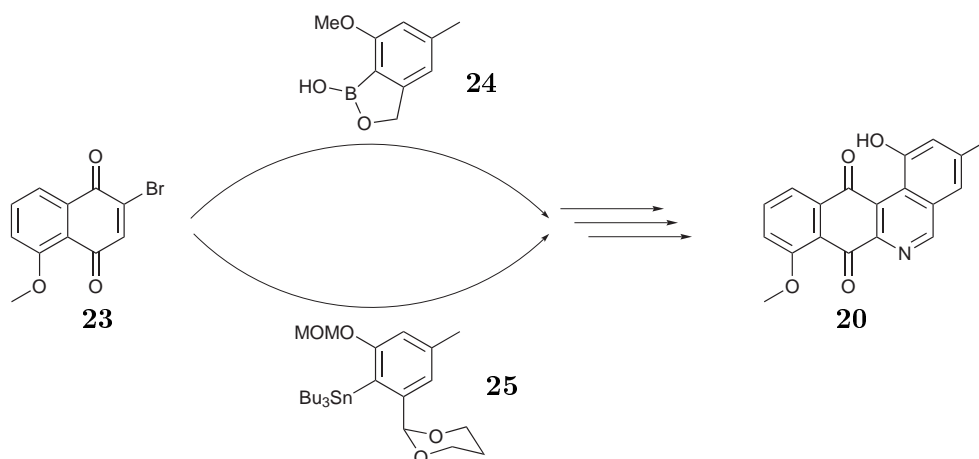
Es wurde erstmals vor gut 20 Jahren, 1987, aus *Streptomyces viridiochromgenes* DSM3972 isoliert und gehört zur Klasse der Angucyclinone. Diese weisen ein äußerst breites Spektrum an biologischen Aktivitäten auf, das neben cytotoxischen und antibakteriellen auch antivirale, fungizide und enzyminhibitorische Wirkungen umfaßt.^{46,47} Schon früh wurde sowohl die antibiotische Eigenschaft als auch die anti-Tumor-Aktivität von Phenanthroviridon beispielsweise gegen Lungencarcinoma MBA9812 in Mäusen entdeckt.⁴⁶ Angesichts dieser interessanten Eigenschaften wäre ein schneller, einfacher und effizienter Weg zur Darstellung dieser Gerüststruktur also durchaus wünschenswert. Dementsprechend wurde auch bereits vier Jahre nach der Entdeckung von Gore *et al.* eine erste Totalsynthese entwickelt.⁴⁵

Gore und Mitarbeiter stellten dafür zunächst über mehrere Stufen ein substituiertes Naphthochinon der Art **22** dar, welches bereits einen weiteren, entsprechend substituierten Aromaten enthielt. Verbindung **22** konnte dann über wiederum mehrere Stufen erfolgreich in die Zielverbindung Phenanthroviridon (**20**) überführt werden (Schema 1.11).



Schema 1.11: Von Gore *et al.* entwickelte erste Totalsynthese von Phenanthroviridon **20**.

Bis heute gibt es insgesamt drei Totalsynthesen dieses Naturstoffs. Die beiden weiteren in den Arbeitsgruppen um Snieckus und Echavarren entwickelten Synthesen gehen von einem ähnlichen Ansatz aus.^{48,49} Auch sie gehen von einem substituierten Naphthochinon **23** aus, welches jedoch ein Bromid enthält und dadurch direkt mit dem einzelnen substituierten Benzolring, **24** bei Snieckus bzw. **25** bei Echavarren, gekoppelt werden kann. Das Kopplungsprodukt kann dann, ähnlich wie bei Gore, weiter zu Phenanthroviridon umgesetzt werden (Schema 1.12).



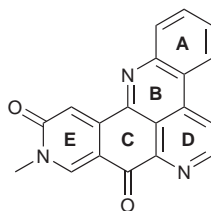
Schema 1.12: Totalsynthesen von Phenanthroviridon durch die Arbeitsgruppen um Snieckus und Echavarren über einen ähnlichen Ansatz wie Gore.

Eine der größten Schwierigkeiten dieser Totalsynthesen scheint jeweils die richtige Substitution der Aromaten darzustellen, was eine weitere Substitution und Darstellung anderer Derivate erschwert. Bei einer Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition hingegen liegt als

Edukt lediglich ein substituierter Aromat vor. Alle anderen drei Cyclen werden erst am Ende innerhalb eines einzigen Schrittes aufgebaut. Dadurch wird auch eine andere Substitution und die Darstellung verschiedener Derivate deutlich erleichtert.

1.3.2 Amphimedin

Ein zweites, äußerst interessantes Naturstoff-Gerüst ist das von Amphimedin (**26**). Der Naturstoff gehört zur Klasse der Pyridoacridine und wurde erstmals 1983 aus dem Pazifischen Schwamm *Amphimedon sp.* isoliert.⁵⁰ Wie viele andere Pyridoacridine zeigt es recht gute biologische Aktivität als Cytostatikum.⁵¹



26

Abbildung 1.4: Amphimedin, ein Vertreter der Pyridoacridine.

Synthetisch interessant und eine Herausforderung ist dieses Gerüst vor allem aufgrund des B-Rings. Denn dieser kann bei Verwendung einer intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition nicht direkt aufgebaut werden. Stellt man sich jedoch zunächst ein Gerüst der Art **27** vor, könnte dies durch anschließende Öffnung des Laktam-Rings und darauffolgenden Ringschluß des B-Rings in ein interessantes Derivat von Amphimedin überführt werden.

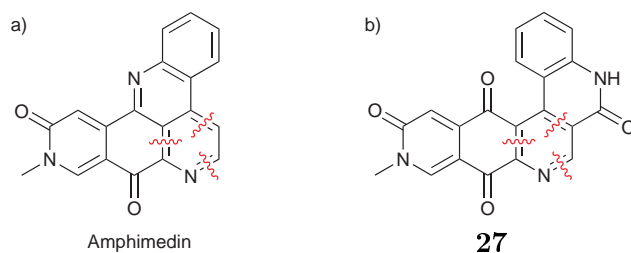


Abbildung 1.5: Retrosynthese-Schnitte für eine [2+2+2]-Cycloaddition von (a) Amphimedin führt zu zwei Edukten, welche eine intermolekulare Reaktion erfordern. (b) Derivat **27** führt zu einem Diim-Nitril, welches intramolekular cyclisiert werden kann.

In Abbildung 1.5 sind die für eine [2+2+2]-Cycloaddition notwendigen retrosynthetischen Bindungsbrüche gezeigt. Dabei wird nochmals deutlich, daß der Pyridinring von Amphimedin lediglich über eine intermolekulare Cyclisierung, Derivat **27** hingegen intramolekular dargestellt werden kann.

Verbindung **27** sollte durch eine [2+2+2]-Cycloaddition zugänglich sein, indem die terminale Acetylen-Bindung über ein Amid verbrückt wird. Da dies in der Literatur bislang nicht bekannt ist, wäre ein solches Amphimedin-Derivat vor allem synthetisch und im Hinblick auf die Weiterentwicklung der Cycloaddition interessant.

2 Aufgabenstellung

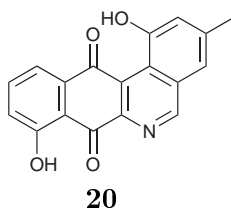
Die Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition ist eine äußerst reizvolle Methode zum Aufbau polycyclischer Gerüste. Vor allem mit Hilfe der intramolekularen Variante dieser Cyclisierung können drei Cyclen in einem einzigen Schritt aufgebaut werden.

Da viele Naturstoffe zudem Heterocyclen aufweisen, wäre eine entsprechende Weiterentwicklung der [2+2+2]-Cycloaddition zu Heterocyclen wünschenswert, um somit einen schnellen Zugang zu einer Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe zu eröffnen.

Innerhalb der vorliegenden Arbeit sollten Synthesewege zu zwei verschiedenen Naturstoffgerüsten erarbeitet werden, welche jeweils eine intramolekulare Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition zu Heterocyclen als Schlüsselschritt beinhalten. Auf diese Weise sollte die Cyclisierung gleichzeitig weiterentwickelt werden.

Phenanthroviridon-Derivate

Als Substanzklasse mit äußerst umfangreichem Wirkungsspektrum sind die Angucyclinone in biologischer Hinsicht sehr interessant. Trotzdem gibt es vor allem von heterocyclischen Vertretern wie beispielsweise Phenanthroviridon (**20**) bislang lediglich Synthesen, bei denen eine weitere Derivatisierung recht schwierig einzuführen ist (vgl. Kapitel 1.3.1). Da bislang über einen möglichen Wirkmechanismus und eine sogenannte Struktur-Wirkungsbeziehung noch wenig bekannt ist, wäre ein schneller Zugang zum komplexen Gerüst von Phenanthroviridon wünschenswert.



Auf den bisherigen Arbeiten und Ergebnissen der Arbeitsgruppe Groth aufbauend, sollte daher zunächst eine effiziente Synthese des Aza-Angucyclinon-Gerüsts von Phenanthroviridon über eine Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition erarbeitet werden. Anschließend sollten mit Hilfe des erarbeiteten Synthesewegs mehrere Derivate dieses Naturstoffs dargestellt werden, welche in zukünftigen biologischen Tests bereits zur Ausarbeitung einer groben Struktur-Wirkungsbeziehung dienen könnten.

Die hierfür vorgesehenen Derivate zeigen unterschiedliche Substitutionsmuster. Neben Derivaten, welche im Ring A unterschiedlich substituiert sein sollten (Verbindungen **28** und **29**), sollte ein Derivat synthetisiert werden, bei welchem sich das Stickstoffatom an Position 5 befindet (Verbindung **30**). Abschließend sollte ein Derivat der Art **31** dargestellt werden, bei welchem eine der Carbonylgruppen des Aza-Anthrachinon-Gerüsts fehlt.

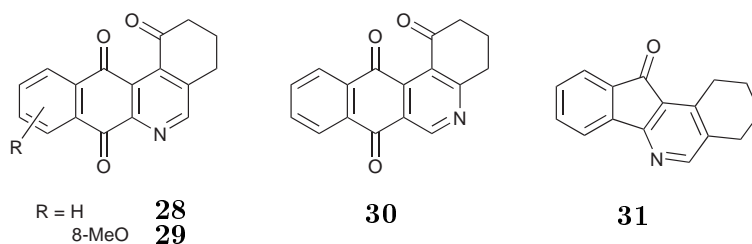
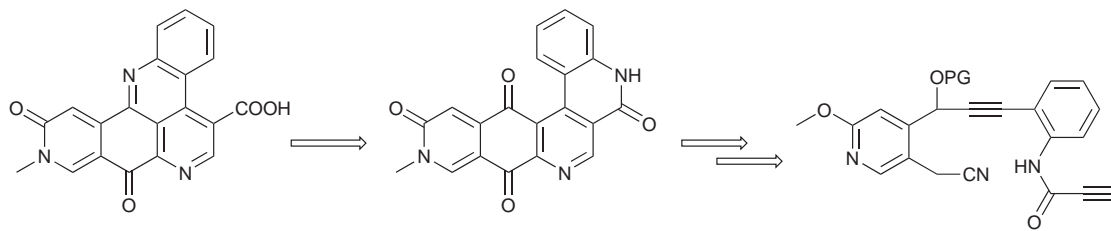


Abbildung 2.1: Phenanthroviridon-Derivate, welche im Rahmen dieser Arbeit dargestellt werden sollten.

Amphimedien-Derivate

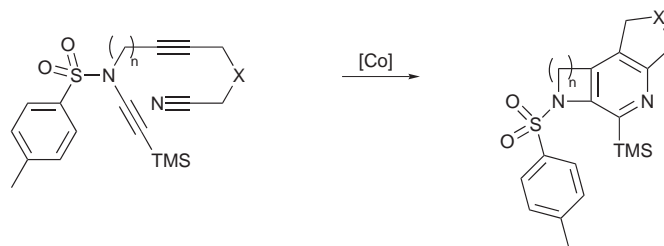
Die zweite, vor allem synthetisch interessante Zielstruktur ist Amphimedien, ein Naturstoff mit cytotoxischer Wirkung. Auch für dieses Struktur-Gerüst sollte eine Synthese über eine [2+2+2]-Cycloaddition entwickelt werden. Der Schwerpunkt sollte in diesem Fall jedoch auf der Weiterentwicklung der Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition liegen.

In Schema 2.1 ist ausschnittsweise ein mögliche Retrosynthese eines Amphimedien-Derivats gezeigt. Daraus wird ersichtlich, daß in diesem Fall ein Diin-Nitril cyclisiert werden muß, bei welchem eine der C-C-Dreifachbindungen über ein Carbonsäureamid verbrückt und direkt neben dieser Funktionalität lokalisiert ist.



Schema 2.1: Ausschnitt der Retrosynthese eines Amphimedine-Derivats.

Soweit in unserer Arbeitsgruppe bekannt ist, wurde erst gegen Ende dieser Arbeit, im Jahr 2009 von Garcia *et al.* eine ähnliche Funktionalität cyclisiert.⁵² Sie konnten erfolgreich sogenannte Inamide cyclisieren, wobei sie von Sulfonsäureamiden, nicht jedoch von Carbonsäureamiden ausgingen (Schema 2.2).



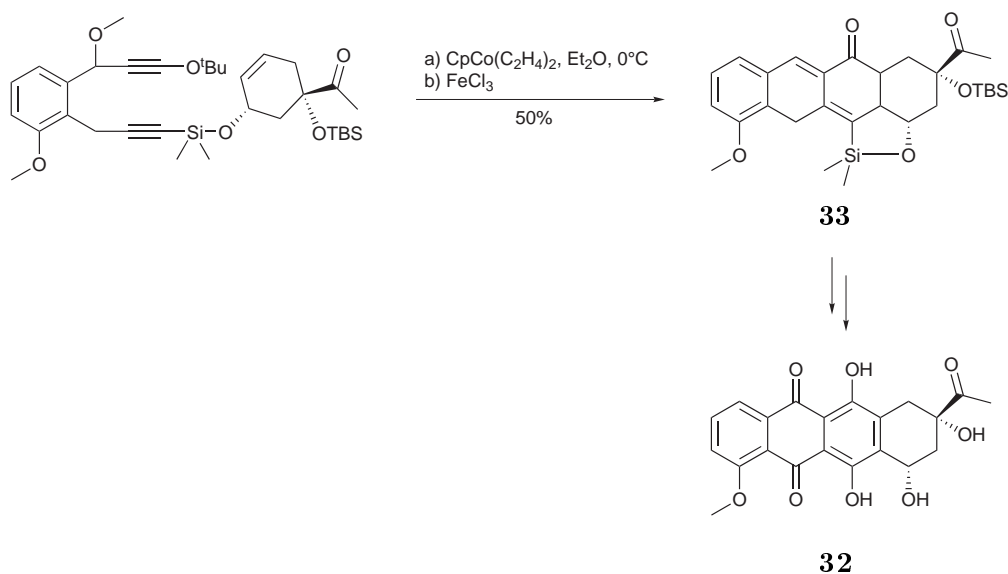
Schema 2.2: Cyclisierung von In-Sulfonsäureamiden durch Garcia *et al.*⁵²

Ob dies auch mit Carbonsäureamiden möglich ist, sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

3 Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe Groth

Während der letzten 20 Jahre wurde innerhalb der Arbeitsgruppe Groth bereits viel mit der Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition gearbeitet. Dabei war eines der Hauptziele eine vollständig regioselektive Darstellung komplexer Gerüststrukturen. Dies konnte erreicht werden, indem alle drei Dreifachbindungen bzw. zwei Dreifachbindungen und eine Doppelbindung für eine En-Diin-Cyclisierung in ein Molekül eingebunden wurden. Um zunächst zu linear annelierten Polycyclen zu gelangen, wurde beispielsweise eine der Dreifachbindungen über eine Silicium-Brücke mit einem Diin verbunden. Auf diese Weise wurden durch die Cyclisierung zunächst drei Cyclen aufgebaut, unter ihnen ein Oxasilolan. Diese Silicium-Brücke konnte im Anschluß an die Cycloaddition beispielsweise oxidativ wieder geöffnet werden, sodaß der gewünschte linear annelierte Polycyclus entstand.³³

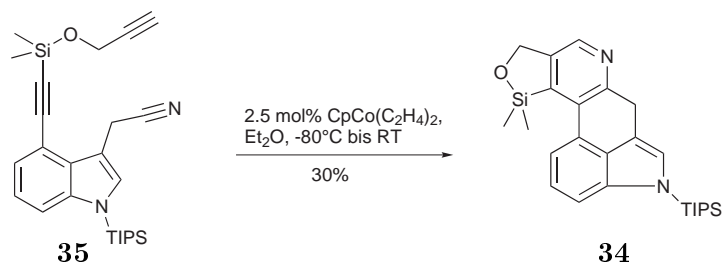
Ein Beispiel für eine solche intramolekulare En-Diin-Cycloaddition war die enantioselektive Synthese von (+)-Daunomycinon (**32**), dem Aglycon von Daunorubicin (**2**) (Ausschnitt gezeigt in Schema 3.1).⁵³ Über die erfolgreiche Anwendung der intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition eines Si-verbrückten En-Diins hinaus konnten sie mit dieser Cyclisierung er-



Schema 3.1: Anwendung der [2+2+2]-Cycloaddition eines Si-verbrückten En-Diins in der Totalsynthese von (+)-Daunomycinon nach Groth *et al.*

neut zeigen, daß Stereozentren unter den Cyclisierungsbedingungen nicht verändert werden, sodaß ihnen über die Cyclisierungs-Zwischenstufe **33** eine asymmetrische Totalsynthese von (+)-Daunomycinons gelang.

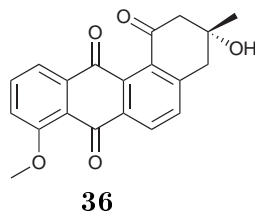
In weiterführenden Arbeiten wurde diese Methode der Siliciumbrücke auf die Cycloaddition zu Heterocyclen erweitert (vgl. Kapitel 1.2). Ein interessantes Beispiel, bei dem Groth *et al.* auch diese erweiterte Methode erfolgreich in der Naturstoff-Synthese anwenden konnten, ist die Synthese von Furylergolon (**34**), einem Vorläufer der Lysergsäure. Hierbei wurde ein substituiertes Indol der Art **35** mit Hilfe des Jonas-Katalysators zum gewünschten Furylergolon (**34**) cyclisiert (Schema 3.2).



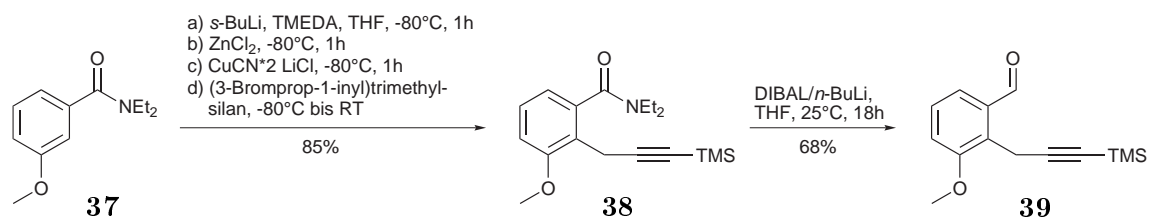
Schema 3.2: Darstellung von Furylergolon **34** mittels einer intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition eines Si-verbrückten Diin-Nitrils.

Seit 2003 wurde die Siliciumbrücke immer öfter durch eine Alkylbrücke ersetzt. Auf diese Weise werden durch die Cycloaddition wiederum drei Cyclen aufgebaut, sodaß man zu angulären Polycyclen gelangt. Mit Hilfe dieser Methode konnte die Arbeitsgruppe Groth durch eine En-Diin-Cyclisierung beispielsweise erfolgreich das Hormon-Gerüst aufbauen.^{34,38} Durch Verwendung der Alkylbrücke innerhalb der Cycloaddition dreier Acetylenbindungen konnten sie zudem erfolgreich mehrere Naturstoffe der Angucyclinon-Familie darstellen,^{36,37} welche im Hinblick auf ihre biologischen Eigenschaften äußerst vielversprechend sind.

Einer dieser Naturstoffe, der mit Hilfe einer [2+2+2]-Cycloaddition eines alkyverbrückten Triins dargestellt wurde, war (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**36**).³⁷ Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Phenanthroviridon soll im folgenden etwas näher auf die Synthese dieses Naturstoffs eingegangen werden.



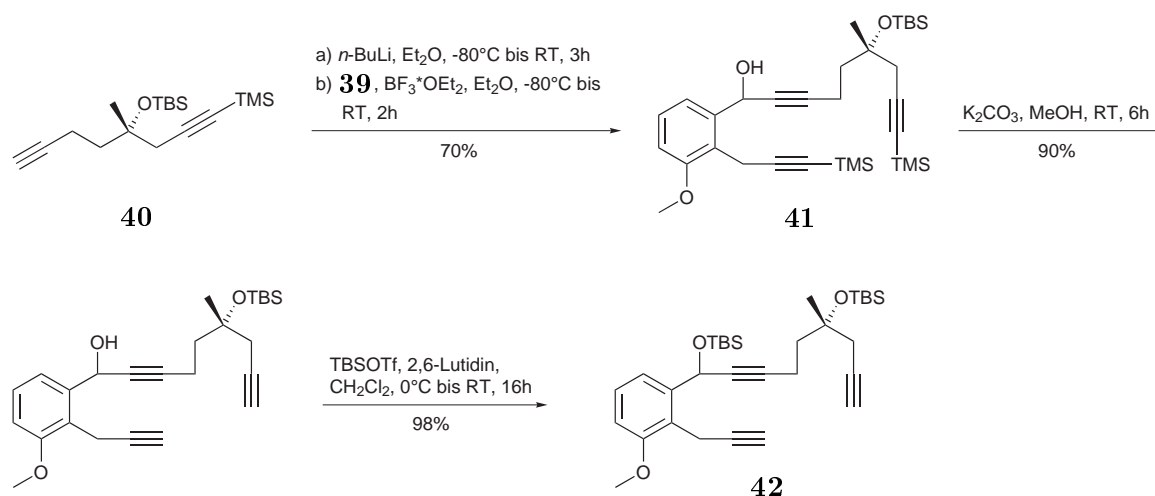
Ausgegangen wurde hierfür von *meta*-Anissäure, welche über das entsprechende Säurechlorid in das Diethylamid **37** überführt wurde. Durch die *ortho*-dirigierende Eigenschaft von Amid und Methoxy-Gruppe konnte zunächst selektiv mit *sec*-BuLi/Tetramethylethylenediamin (TMEDA) in 2-Position lithiiert werden. Nach Transmetallierung mit ZnCl₂ und anschließend CuCN*2 LiCl konnte in dieser Position durch Kopplung mit (3-Bromprop-1-ynyl)trimethylsilan erfolgreich ein TMS-geschützter Propargylrest eingeführt werden. Das somit dargestellte Amid **38** konnte anschließend durch Reduktion in den entsprechenden Aldehyd **39** überführt werden. Für die Reduktion des Amids zum Aldehyd wurde dabei der sogenannte 'ate-Komplex' verwendet, ein Komplex aus Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) und *n*-BuLi (Schema 3.3).



Schema 3.3: Darstellung des Aldehyds **39** bei der stereoselektiven Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin.

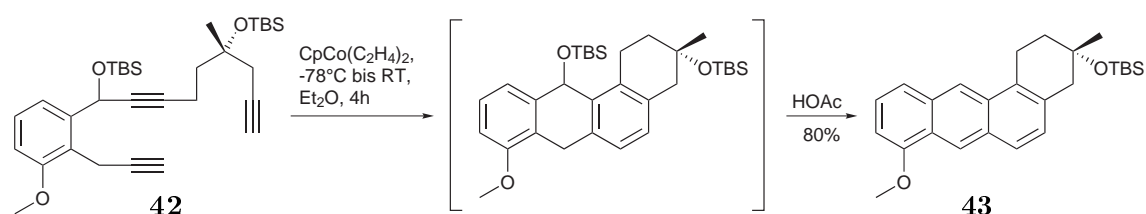
Mit diesem Aldehyd als ersten Baustein konnten nun durch Kopplung mit der enantiomerenreinen substituierten Seitenkette **40** die zweite und dritte C-C-Dreifachbindung eingeführt werden. Bei dieser Kopplung wurde zunächst die Seitenkette lithiiert und anschließend zu einer Lösung des mit BF₃-Etherat aktivierten Aldehyds getropft. Das auf diese Weise dargestellte Triinol **41** wurde nun zunächst mit Kaliumcarbonat in Methanol vollständig entschützt und die Hydroxylgruppe anschließend mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin als TBS-Ether geschützt. Das so dargestellte Triin **42** konnte in sehr guter Ausbeute von 88% über zwei Stufen isoliert werden (Schema 3.4).

Im Anschluß daran konnte die Cycloaddition durchgeführt werden. Nach mehreren Optimierungsversuchen verlief die Reaktion auch in sehr guter Ausbeute von 80%. Jedoch wurde

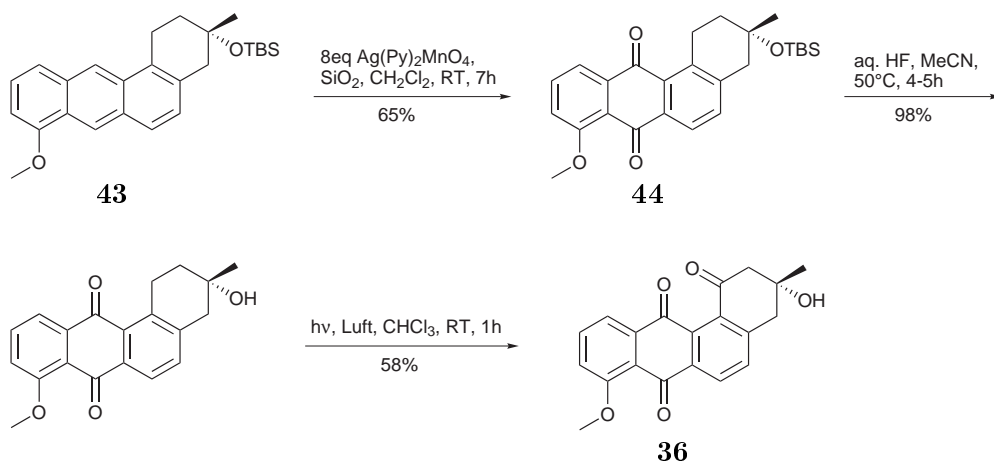
Schema 3.4: Kopplung des Aldehyds **39** zum Cyclisierungsedukt **42**.

diese Ausbeute lediglich unter äquimolarem Einsatz des Jonas-Katalysators erreicht. Eine Vermutung hierzu wäre beispielsweise der fehlende letzte Schritt im Mechanismus der Cycloaddition. Dadurch würde der Cobalt-Katalysator noch den resultierenden Aromaten komplexieren und somit keine weiteren Katalyse-Cyclen durchlaufen können.

Durch Zugabe katalytischer Mengen Essigsäure vor der Aufarbeitung konnte im Anschluß an die Cycloaddition direkt die Spaltung des TBS-Ethers mit anschließender Wasser-Eliminierung erreicht werden, sodaß ein konjugiertes System der Art **43** isoliert wurde (Schema 3.5).

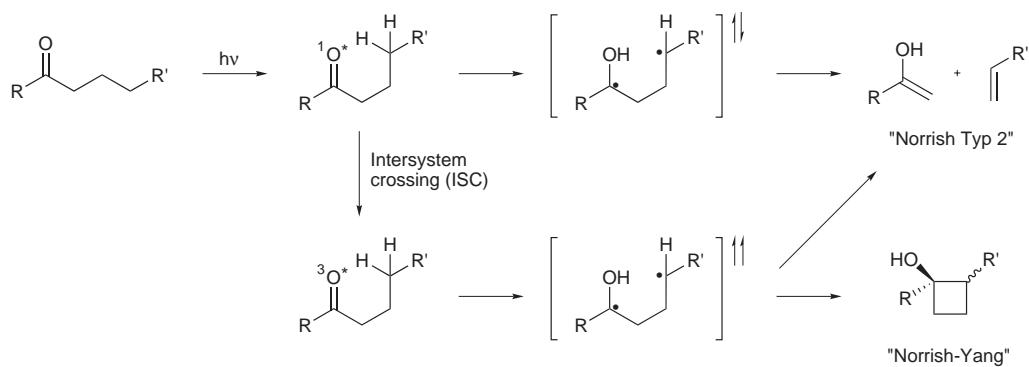
Schema 3.5: Cyclisierung und anschließende Ether-Spaltung samt Wassereliminierung zu Verbindung **43**.

Die darauffolgende Oxidation wurde mit einem deutlichen Überschuß des Silberkomplexes $\text{Ag}(\text{Py})_2\text{MnO}_4$ auf Kieselgel erreicht. Mit acht Äquivalenten des Komplexes konnte nach sieben Stunden bei Raumtemperatur in Dichlormethan das gewünschte Anthrachinon-Gerüst **44** in 65% Ausbeute isoliert werden. Die Entschützung des tertiären Alkohls in Position 3 konnte ausschließlich unter drastischen Bedingungen mit wäßriger Flußsäure in Acetonitril bei 50°C erreicht werden. Methoden wie Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ oder Ammoniumfluorid reichten für diese Entschützung hingegen nicht aus.



Schema 3.6: Abschließende Oxidationen und Entschützung zum (-)-8-*O*-Methyltetragomycin (**36**).

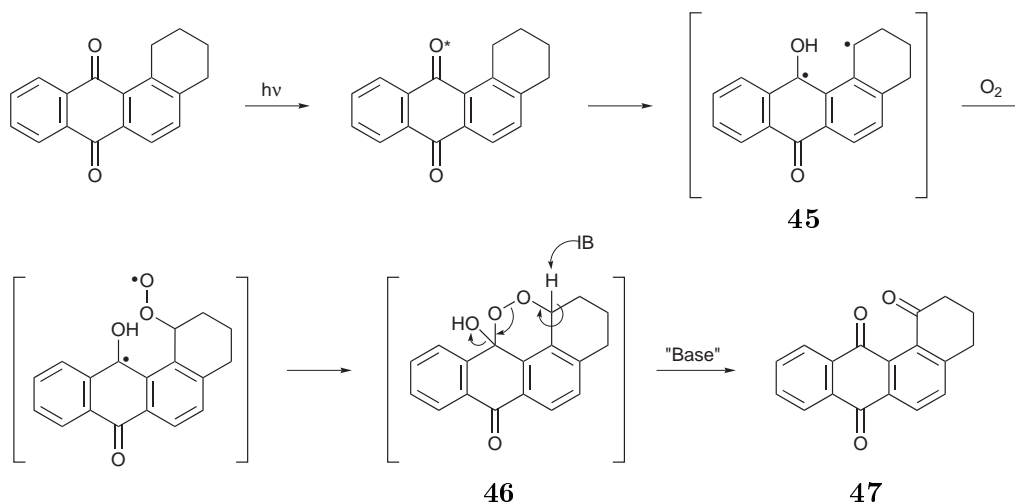
Der abschließende, zweite erforderliche Oxidationsschritt in der Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetragomycin war eine Photo-Oxidation nach Krohn *et al.*⁵⁴ Diese berichteten 1993 von einer unerwarteten Beobachtung: Setzt man Tetrahydrobenzo[*a*]anthraquinone unter den Bedingungen einer Norrish-Typ 2 - Reaktion um, so resultiert weder eine entsprechende Fragmentierung noch eine Cyclisierung zum Cyclobutanol, analog einer Norrish-Yang-Reaktion (Schema 3.7). Statt dessen wird die Position 1 des A-Rings zur Ketogruppe oxidiert.



Schema 3.7: Allgemeiner Mechanismus der „Norrish Typ 2“- und der „Norrish-Yang“-Reaktion.

Krohn *et al.* vermuteten, daß der Mechanismus zunächst analog zur Norrish Typ 2 - Reaktion verläuft und nach Anregung der Ketogruppe in Position 12 und anschließender Abstraktion eines γ -H-Atoms (von Position 1) ein entsprechendes Diradikal **45** entsteht. Aus sterischen

Gründen ist nun die Bildung eines Cyclobutanols jedoch nicht möglich. Auch eine Fragmentierung ist aufgrund des aromatischen B-Rings, welcher sonst aufgebrochen werden müßte, verhindert. Unerwarteterweise scheint das Diradikal statt dessen Sauerstoff zu addieren, sodaß ein Peroxid der Art **46** entsteht. Durch Base könnte nun das zweite Proton in Position 1 abstrahiert, somit die Peroxid-Bindung gespalten und durch Wassereliminierung das resultierende Hemi-Ketal geöffnet werden. Auf diese Weise würde das entsprechende Photooxidationsprodukt **47** entstehen (Schema 3.8). Allerdings ist dieser Mechanismus bislang nicht gesichert, da beispielsweise während der Reaktion keine Base anwesend ist. Für die Umsetzung wird lediglich die in absolutem Chloroform gelöste Substanz unter Bestrahlung einer 250 W-Wolfram-Lampe in einem offenen Kolben gerührt.



Schema 3.8: Von Krohn *et al.* vermuteter Mechanismus der Photooxidation.

Auf diesen Vorarbeiten aufbauend sollte nun in der vorliegenden Arbeit eine Synthesestrategie für unterschiedliche Phenanthroviridon-Analoga erarbeitet werden.

4 Ergebnisse und Diskussion

Wie durch die Aufgabenstellung bereits angedeutet, läßt sich auch dieser Teil der Arbeit in zwei Abschnitte einteilen. Dabei wird im ersten Teil auf die Darstellung von Phenanthroviridon-Derivaten eingegangen, im zweiten Teil auf die Synthese eines Amphimedien-Derivats.

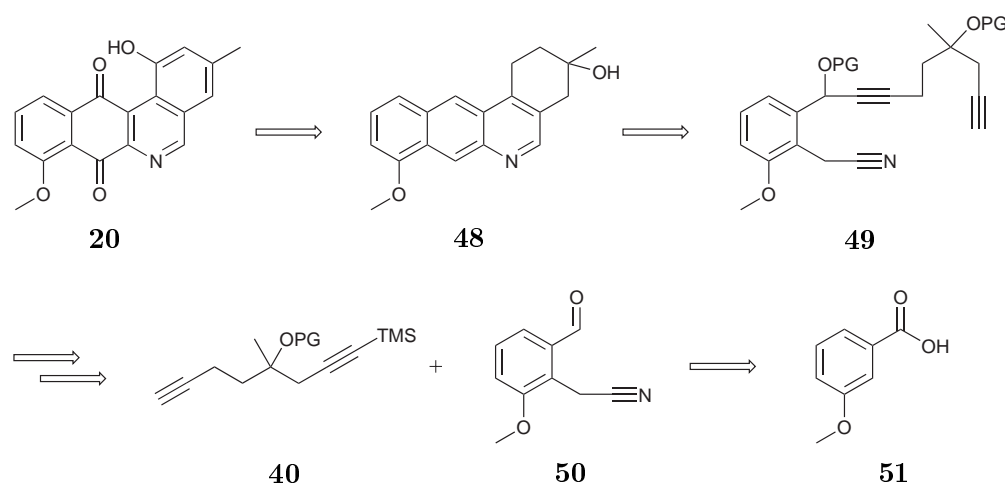
4.1 Phenanthroviridon-Derivate

Die Substanzklasse der Angucyclinone zeigt ein äußerst breites Spektrum unterschiedlichster biologischer Aktivitäten. So weist beispielsweise Phenanthroviridon sowohl antibiotische wie auch cytostatische Eigenschaften auf. Bislang ist jedoch noch recht wenig über eventuelle Wirkmechanismen bekannt, sodaß die Erarbeitung einer Struktur-Wirkungsbeziehung sehr interessant wäre. Auch im Hinblick auf eine weitere Optimierung der biologischen Eigenschaften durch leichte Modifikationen des Gerüsts, ist ein einfacher und schneller Zugang zu einer solch komplexen Gerüststruktur wünschenswert.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun ein möglichst einfacher Weg zum heterocyclischen Gerüst von Phenanthroviridon (**20**) erarbeitet und mehrere verschieden substituierte Derivate dargestellt werden. Dabei sollten mit Hilfe einer Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt der Synthese drei der vier angulären Cyclen in einem einzigen Schritt aufgebaut werden.

Angesichts vorheriger Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe war die ursprüngliche Idee, hierfür zunächst analog zur Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (vgl. Kapitel 2), einem reinen Carbocyclus, vorzugehen und eine der C-C-Dreifachbindungen durch eine Nitrilgruppe zu ersetzen. Im Gegensatz zum (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin ist der anguläre Ring D im Phenanthroviridon jedoch aromatisch. Dies könnte nach der letzten Oxidation durch eine abschließende Wassereliminierung verwirklicht werden.

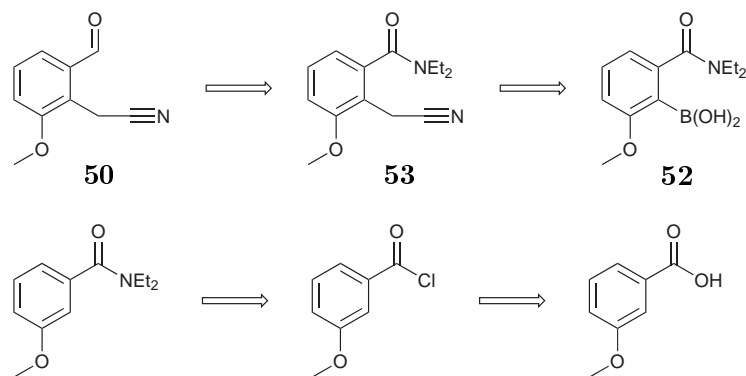
Eine entsprechende Retrosynthese führt somit von Phenanthroviridon (**20**) über ein aromatisches Phenanthridin **48** zum Cyclisierungsedukt der Art **49**. Dieses sollte von einem Trimethylsilyl-geschützt Diin **40** und einem Aldehyd **50** ausgehend dargestellt werden. Der Aldehyd **50** an sich sollte von *meta*-Anissäure (**51**) aus zugänglich sein (Schema 4.1).



Schema 4.1: Ursprüngliche Idee zur Retrosynthese von Phenanthroviridon.

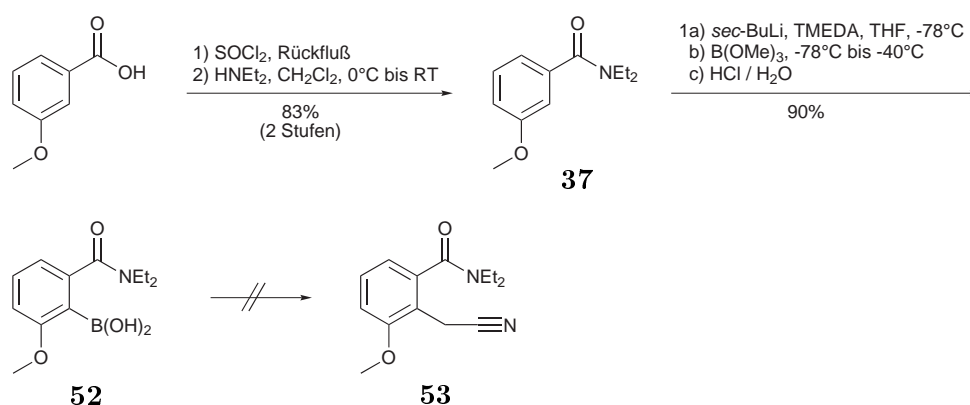
Der Retrosynthese entsprechend mußte zunächst Aldehyd **50** dargestellt werden, welcher anschließend mit dem Diin **40**, der sogenannten Seitenkette, gekoppelt werden sollte. Hierfür wurde zunächst von kommerziell erhältlicher *meta*-Anissäure (**51**) ausgegangen.

Diese sollte zunächst in das entsprechende Diethylamid und anschließend in die Boronsäure **52** überführt werden. Über eine darauffolgende Suzuki-Kupplung mit Bromacetonitril sollte dann der gewünschte Rest eingeführt werden. Das so entstandene Amid **53** sollte abschließend zum Aldehyd **50** reduziert werden können (Schema 4.2).

Schema 4.2: Retrosynthese des Aldehyds **50**.

Nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift⁵⁵ konnte zunächst *meta*-Anissäure in guter Ausbeute von 83% in das entsprechende Diethylamid **37** überführt werden. Nach einer Vorschrift von Fu und Snieckus⁵⁶ wurde das Amid dann mit *sec*-BuLi und TMEDA in *ortho*-Position lithiiert und anschließend mit Borsäuretrimethylester umgesetzt. Darauffolgende saure Aufarbeitung ergab die Boronsäure **52** in 90% Ausbeute als farblosen, kristallinen Feststoff.

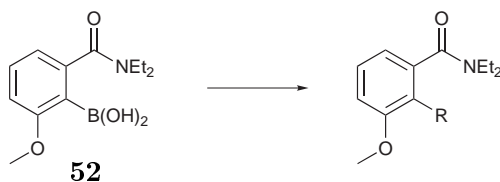
Chowdhury und Georghiou⁵⁷ berichteten 1999 von einer Suzuki-Kupplung verschiedener Aryl-Boronsäuren mit unterschiedlich substituierten Benzylbromiden, das heißt an sp^2 -hybridisierten Zentren. Ein Versuch, die Boronsäure **52** analog dieser Vorschrift mit Bromacetonitril zum Amid **53** zu koppeln, resultierte jedoch nicht im gewünschten Produkt (Schema 4.3).



Schema 4.3: Erster Versuch einer Suzuki-Kupplung mit Bromacetonitril.

Um die Reaktionsbedingungen zu überprüfen und einen systematischen Fehler ausschließen zu können, wurde daraufhin die Kupplung mit Benzylbromid statt Bromacetonitril durchgeführt. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurde in diesem Fall das Produkt in guter Ausbeute von 78% gewonnen. Das deutet darauf hin, daß das Scheitern des ersten Versuchs im Substrat begründet lag. Offensichtlich ist also das Bromacetonitril für diese Reaktion zu reaktionsträge. Um Probleme durch die direkte Nachbarschaft der Nitrilgruppe zur bromierten Methylengruppe auszuschließen, wurde eine weitere Kupplung mit Brompropionitril durchgeführt.

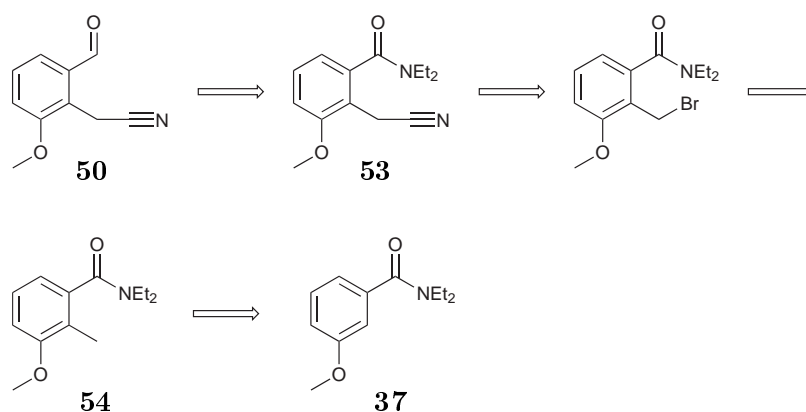
Tabelle 4.1: Versuche einer Suzuki-Kupplung von Boronsäure **52** mit verschiedenen Bromiden zur Einführung eines Nitrilrestes.



Substrat	R	Reaktionsbedingungen	Katalysator	Ausbeute
$BrCH_2CN$	CH_2CN	DME, 2 M Na_2CO_3	$Pd(PPh_3)_4$	–
$PhCH_2Br$	CH_2Ph	DME, 2 M Na_2CO_3	$Pd(PPh_3)_4$	78%
$Br(CH_2)_2CN$	$(CH_2)_2CN$	DME, 2 M Na_2CO_3	$Pd(PPh_3)_4$	–, 69% 37
$BrCH_2CN$	CH_2CN	DMF, Na_2CO_3	Neolyst CX22	–

Diese resultierte jedoch im Anissäureamid **37** anstatt im Kopplungsprodukt. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Boronsäure offensichtlich gut mit dem verwendeten Palladium-Katalysator reagiert, während das Brompropionitril genauso wie das Bromacetonitril zu unreaktiv zu sein scheint. Um diese Reaktionsträgheit auszugleichen, wurde anschließend ein reaktiverer Katalysator (Neolyst CX22) verwendet. Jedoch führte auch dieser Versuch mit Bromacetonitril nicht zum gewünschten Erfolg (Tabelle 4.1).

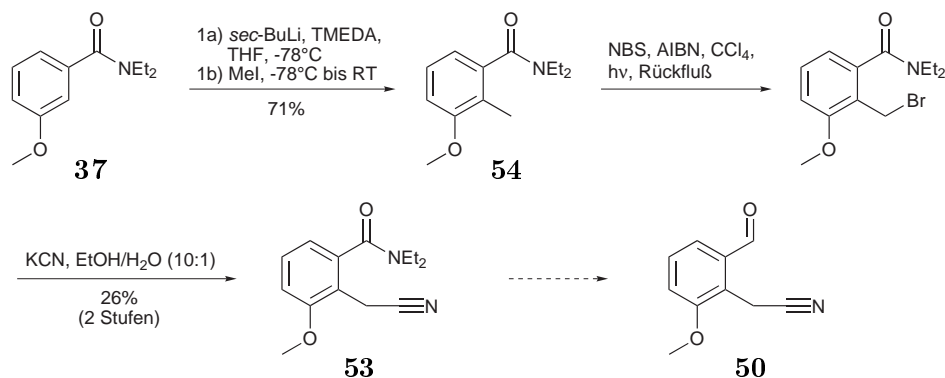
Da dieser Weg offensichtlich nicht zur Synthese des Aldehyds **50** geeignet war, wurde eine alternative Synthesestrategie gewählt. Hierbei sollte, ebenfalls vom *meta*-Anissäurediethylamid (**37**) ausgehend, in Position 2 lithiiert und methyliert werden (Verbindung **54**). Die auf diese Art eingeführte Methylgruppe sollte dann bromiert und mittels einer anschließenden Kolbe-Nitril-Synthese in das Nitril **53** überführt werden. Auch auf diesem Weg sollte Aldehyd **50** durch eine abschließende Reduktion gewonnen werden (Schema 4.4).



Schema 4.4: Retrosynthese über Methylierung, Bromierung und Kolbe-Nitrilsynthese.

Die Methylierung mittels *sec*-BuLi, TMEDA und anschließendem Quench mit Methyljodid verlief zunächst nur in schlechten Ausbeuten, konnte jedoch durch Verlängerung der Reaktionsdauer auf 71% gesteigert werden. Die darauffolgende Bromierung sollte nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Azobis-*iso*-butyronitril (AIBN) erfolgen.⁵⁵ Die üblichen Reaktionsbedingungen (1.0 eq NBS, 20 mg AIBN in CCl₄) ergaben dabei jedoch nur geringe Mengen des gewünschten Benzylbromids. Durch eine Erhöhung der Radikalkonzentration im Reaktionsgemisch sollte die Reaktion beschleunigt werden. Durch gleichzeitige Zugabe von AIBN und Bestrahlung der Reaktion mit einer 250 W-Wolframlampe analog einer Vorschrift von Cánepa und Bravo⁵⁸ konnte dies auch erreicht

werden, sodaß das Edukt fast vollständig bromiert wurde. Da das Bromid nicht besonders stabil war und sich bereits während der Aufarbeitung zersetzte, wurde auf eine weitere Aufreinigung verzichtet und das Rohprodukt direkt mit KCN weiter umgesetzt. Nach abschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Nitril **53** jedoch in lediglich 26% bzgl. des methylierten Anisamids **54** isoliert werden. (Schema 4.5)



Schema 4.5: Einführung der Nitrilgruppe über eine Kolbe-Nitril-Synthese.

Das heißt, nach Optimierung konnte das Nitril auf diesem Weg zwar gewonnen werden, jedoch in nur 18% Ausbeute über drei Stufen. Da das Nitril **53** für eine Totalsynthese in größeren Mengen gebraucht wird, ist die erzielte Ausbeute für diese Synthese zu gering. Daher wurde dieser Weg auf der Stufe des Amids abgebrochen und statt dessen die gesamte Retrosynthese zum Phenanthroviridon nochmals überdacht.

Neben der geringen Ausbeute an Nitril **53** ist ein weiterer entscheidender Nachteil dieses Wegs die Notwendigkeit, ein tricyclisches aromatisches System wie Verbindung **48** zu oxidieren (vgl. Schema 4.1). Da bei diesem Schritt das durchkonjugierte System aufgebrochen wird, erfordert diese Oxidation relativ starke Oxidationsmittel. Im Fall des 8-*O*-Methyltetragomycins, also eines reinen Carbocyclus, konnte hierfür ein Silberkomplex der Form Ag(Py)₂MnO₄ verwendet werden. Durch Einsatz von acht Äquivalenten des Komplexes wurde das Anthrachinon-Derivat dabei in 65% Ausbeute isoliert.

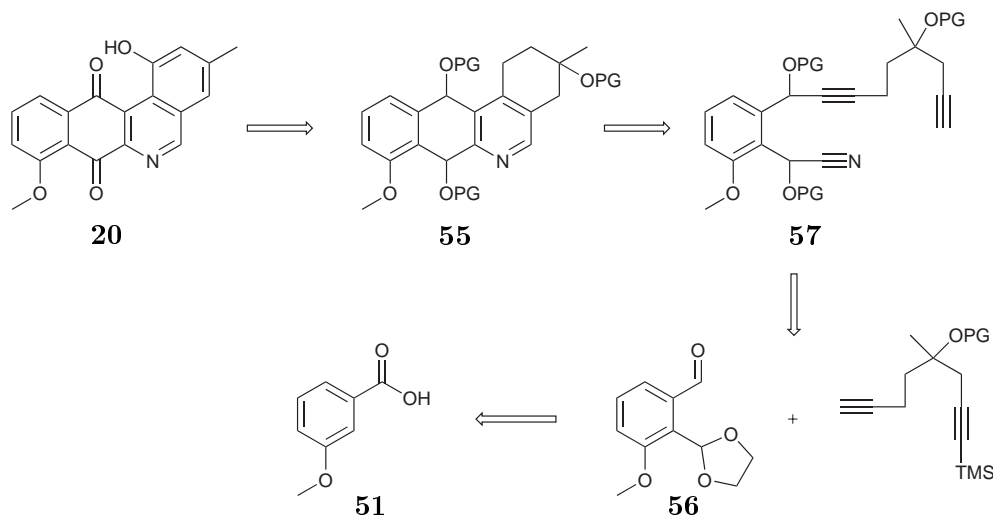
Im Fall von Phenanthroviridon liegt jedoch kein reiner Carbocyclus, sondern ein stickstoffhaltiger Heterocyclus vor. Das bedeutet, es muß auch hier mit Problemen gerechnet werden, welche bei einem Carbocyclus nicht auftreten können.

Eines dieser möglichen Probleme ist die Oxidation des Stickstoffatoms im Ring zum entsprechenden *N*-Oxid. Da dieses Stickstoffatom ein freies, oxidierbares Elektronenpaar aufweist

und das Oxidationsmittel in großem Überschuß eingesetzt wird, ist eine solche Reaktion durchaus denkbar. Auch wenn es Möglichkeiten gibt, entsprechende *N*-Oxide wieder zu reduzieren, wäre dies nicht der eleganteste Weg.

Das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms kann zudem noch eine zweite Komplikation hervorrufen: eine Komplexierung an das Metallatom des oxidierenden Komplexes. Dies hätte - je nach Bindungsstärke - eventuell ein Isolierungsproblem zur Folge, da die Verbindung möglicherweise so stark an den Komplex binden könnte, daß sie sich nur sehr schwer vom Metall trennen läßt.

Um diese Problematiken zu umgehen, wurde ein neues Konzept erarbeitet. Dabei sollte die Nitrilgruppe über ein Cyanhydrin eingeführt werden. Dies sollte zum einen deutlich einfacher umzusetzen sein, zum anderen wird dadurch bereits vor der Cyclisierung eine weitere Etherfunktionalität in das System eingeführt. Das somit vorliegende geschützte Dihydroaza-anthrachinon der Art **55** sollte anschließend leichter zu oxidieren sein, sodaß die oben erwähnten Schwierigkeiten vermieden werden könnten. Eine entsprechende retrosynthetische Analyse ist in Schema 4.6 gezeigt. Sie führt im Vergleich zur ersten Retrosynthese ebenfalls bis zur *meta*-Anissäure; Zwischenstufe ist in diesem Fall jedoch ein einfach geschützter *ortho*-Phthaldialdehyd **56** anstatt des Nitrils **50**.



Schema 4.6: Retrosynthese von Phenanthroviridon mit vereinfachter Oxidation.

Dieser Ansatz bedeutet jedoch, daß die zu cyclisierende Verbindung **57** ein *O*-geschütztes Cyanhydrin enthält, welches die Nitrilgruppe für die Cycloaddition zur Verfügung stellen soll. Da sich die Nitrilgruppe eines *O*-geschützten Cyanhydrins sowohl sterisch als auch

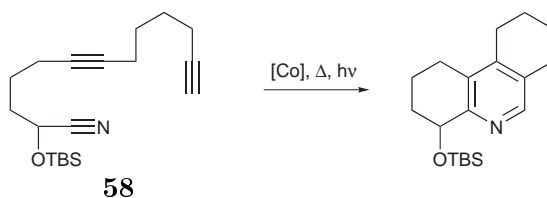
elektronisch in einer deutlich anderen Umgebung befindet als ein aliphatisches Nitril, sollten zunächst Vorversuche zu einer solchen Reaktion durchgeführt werden. Basierend auf Arbeiten von Chelucci und Mitarbeitern,⁵⁹ Heller *et al.*^{60,61} und der Arbeitsgruppe um Kotora⁶² sollte dabei festgestellt werden, ob ein solches Cyanhydrin tatsächlich in der Lage ist, auch während einer intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition eines Diin-Cyanhydrins als Quelle für das erforderliche Nitril zu dienen.

4.1.1 Cyanhydrine in der intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition

Um zu überprüfen, ob ein *O*-geschütztes Cyanhydrin in der Lage ist, die für die intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition notwendige Nitrilgruppe zur Verfügung zu stellen, wurde zunächst ein einfaches Modellsystem entworfen.

Damit die Reaktion nicht durch andere Funktionalitäten gestört wird, sollte dieses Modellsystem keine weiteren funktionellen Gruppen enthalten als die für die Cycloaddition notwendigen: zwei C-C-Dreifachbindungen und ein Cyanhydrin. Diese sollten über quasi unreaktive Alkylbrücken miteinander verbunden werden, um die Reaktion intramolekular zu gestalten. Um auch eventuelle Störungen, wie beispielsweise Komplexierung am Cobalt-Katalysator, durch die freie OH-Gruppe des Cyanhydrins zu vermeiden, sollte diese geschützt vorliegen. Eine recht stabile Schutzgruppe für Hydroxylgruppen ist die *tert*-Butyldimethylsilyl-gruppe (TBS-Gruppe), welche im Vergleich zur Trimethylsilylgruppe gegen Base und Säure deutlich unempfindlicher ist. Allerdings hat sie einen deutlich höheren sterischen Anspruch, da vor allem die *tert*-Butylgruppe sehr groß ist. Das bedeutet, mit der Verwendung dieser Gruppe besteht gleichzeitig die Gefahr, daß die Cycloaddition aus sterischen Gründen nicht oder nicht vollständig abläuft. In diesem Fall sollte die Schutzgruppe gewechselt werden.

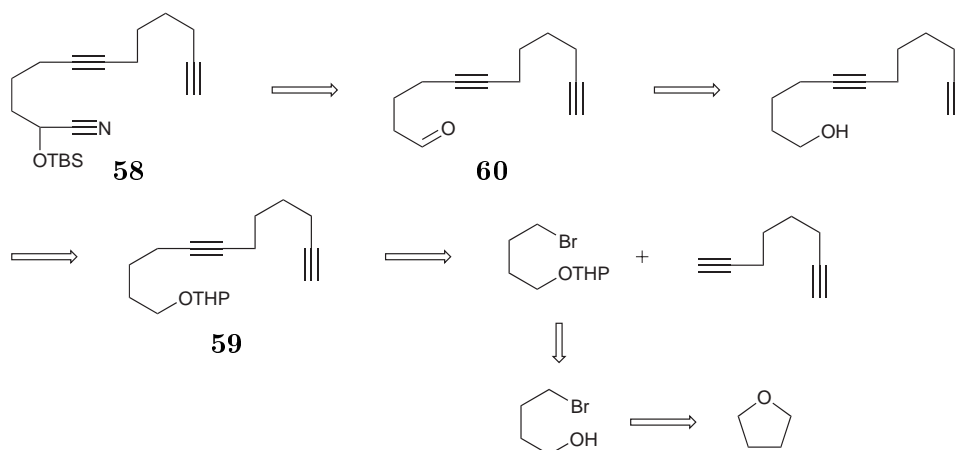
Diesen Vorgaben entsprechend sah das Modellsystem folgendermaßen aus:



Schema 4.7: Modellsystem für Vorversuch zur intramolekularen Cycloaddition eines Diin-Cyanhydrins.

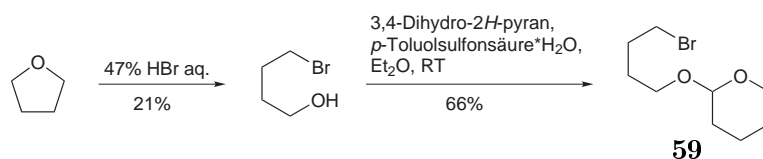
Um das Cyclisierungsedukt (**58**) darzustellen, sollte zunächst analog einer Synthese von Slowinsky *et al.* vorgegangen werden.⁶³ Dabei wird zunächst der Tetrahydropyranyl(THP)-Ether von 4-Brombutanol (**59**) mit 1,7-Octadiin gekoppelt, anschließend die Hydroxylgruppe entschützt und zum Aldehyd **60** oxidiert. Um von dieser literaturbekannten Verbindung zum gewünschten Diin-Cyanhydrin **58** zu gelangen, sollte die Aldehydfunktionalität zum Abschluß noch in ein *O*-geschütztes Cyanhydrin überführt werden (Schema 4.8).

Entsprechend dieses Synthesepfades wurde zunächst der 4-Brombutyl-tetrahydropyranylether dargestellt. Dazu wurde aus Tetrahydrofuran (THF) durch Erhitzen mit wässriger HBr-



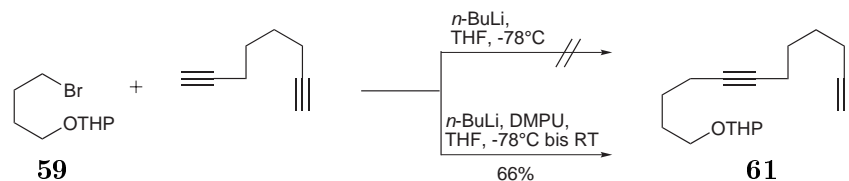
Schema 4.8: Retrosynthese des Diin-Cyanhydrins.

Lösung 4-Brombutanol gewonnen,⁶⁴ welches nach anschließender Umsetzung mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in guter Ausbeute als THP-Ether geschützt werden konnte.⁶⁵



Schema 4.9: Darstellung des 4-Brombutyl-THP-Ethers aus THF.

Als nächster Schritt sollte die Kopplung von Bromid und 1,7-Octadiin erfolgen. Slowinski *et al.* verwendeten hierzu Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), welches jedoch aufgrund außerordentlicher cancerogener und mutagener Eigenschaften möglichst vermieden wird. Daher erfolgte ein erster Kopplungsversuch durch einfache Lithiierung mit *n*-BuLi und anschließender Zugabe des Bromids. Nach erfolgter Aufarbeitung konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. Da 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) ebenfalls die Fähigkeit hat, das Lithiumkation zu komplexieren und somit die Nucleophilie des deprotonierten Diins zu erhöhen, wird es gerne als Alternative zu HMPT verwendet.⁶⁶ Daher wurde ein nächster Kopplungsversuch durchgeführt, bei dem das lithiierte Diin zunächst bei -80 °C mit DMPU versetzt und nach 15 min das Bromid zugegeben wurde. Es wurde noch weitere 2.5 h gerührt, bevor durch anschließende Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts das gewünschte Kopplungsprodukt **61** in einer Ausbeute von 66% isoliert werden konnte (Schema 4.10).



Schema 4.10: Optimierung der Kopplung von 1,7-Octadiin und Bromid.

Die anschließende Entschützung des Alkohols und die darauffolgende Oxidation zum Aldehyd **60** verliefen nach Literaturvorschrift⁶³ ohne weitere Probleme. Die Spaltung des THP-Ethers gelang mit *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in Methanol, die Oxidation unter den Standard-Bedingungen nach Swern, wobei jeweils das Rohprodukt ohne zusätzliche Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

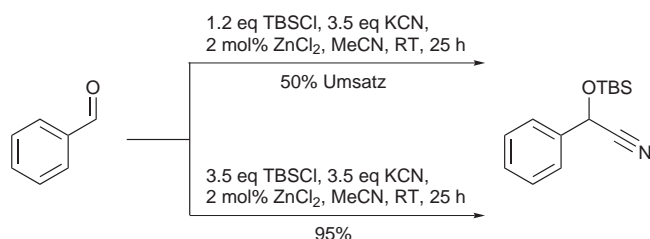
Für die Überführung des Aldehyds **60** in das geschützte Cyanhydrin **58**, welches als Ausgangsmaterial für die Cycloaddition dienen sollte, wurden zunächst Vorversuche durchgeführt. Da für TBS-geschützte Cyanhydrine in der Literatur üblicherweise mit TBSCN gearbeitet wird,⁶⁷ wurde anfangs versucht, dies aus TBSCl und KCN darzustellen. Analog einer Vorschrift von Zubrick *et al.*⁶⁸ ergab jedoch auch dreitägiges Erhitzen unter Rückfluß nach anschließender Destillation das gewünschte TBSCN in lediglich 9% Ausbeute, während ein Großteil des *tert*-Butyldimethylsilylchlorids wieder isoliert werden konnte. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde nach einer erfolgreicher Alternative gesucht.

Rawal und Mitarbeiter⁶⁹ beschrieben bereits 1985 eine einfache Methode zur Darstellung eines TBS geschützten Cyanhydrins ausgehend vom Aldehyd. Dabei wird in einer Eintopfreaktion der Aldehyd mit KCN, TBSCl und katalytischen Mengen ZnI₂ als Lewisäure direkt zum geschützten Cyanhydrin umgesetzt.

Um diese Methode zunächst nachzuvollziehen und die Toleranz der Reaktion gegenüber Veränderungen zu untersuchen, wurde sie mit einem einfachen Aldehyd durchgeführt. Da Benzaldehyd keine weiteren, evtl. störenden Funktionalitäten aufweist und auch nicht enolisierbar ist, wurde dieser für einen ersten Versuch gewählt.

Nachdem unter Einsatz von 50%iger TBSCl-Lösung in Toluol kein Produkt isoliert werden konnte, wurde wie bei Rawal *et al.* mit reinem TBSCl weitergearbeitet. Anfangs wurden dabei 1.2 Äquivalent TBSCl, 3.5 Äquivalent KCN und ZnCl₂ (2 mol%) statt ZnI₂ als Lewisäure eingesetzt. Nach 25 h bei Raumtemperatur war jedoch noch immer lediglich die Hälfte des Aldehyds umgesetzt. Da bereits Rawal *et al.* selbst die Beobachtung beschrieben,

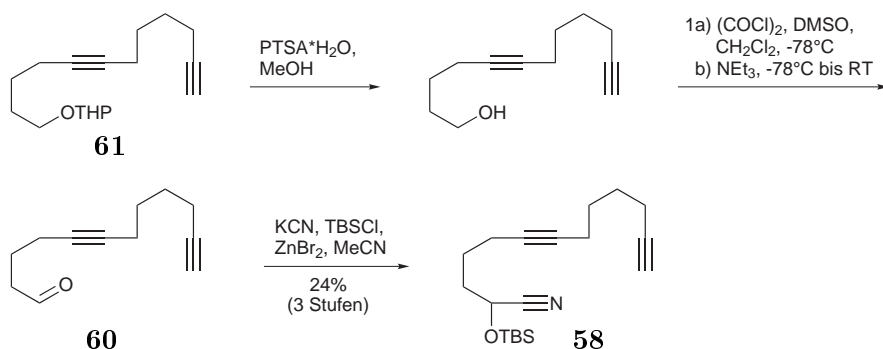
daß höherer Überschuß von KCN und TBSCl oder Erhitzen die Umsatzrate deutlich steigern, wurde anschließend die Menge an TBSCl auf 3.5 eq erhöht. Durch Verwendung von jeweils 3.5 Äquivalent TBSCl und KCN konnte diese Ausbeute nach 40 h Rühren bei RT auch entsprechend auf 95% gesteigert werden.



Schema 4.11: Optimierung der Eintopf-Umsetzung eines Aldehyds zum Cyanhydrin anhand von Benzaldehyd.

Bei späteren Umsetzungen zu Cyanhydrinen wurde ein KCN-Überschuß von 10 Äquivalenten und ZnBr₂ statt ZnCl₂ eingesetzt, da sich diese Bedingungen für andere Substrate als noch besser herausstellten.

Um zum gewünschten Modellsystem für die Cycloaddition eines Diin-Cyanhydrins zu gelangen, wurde der entsprechende Aldehyd **60** nun unter den gefundenen Bedingungen umgesetzt (Schema 4.12). Das auf diese Art dargestellte Cyanhydrin **58** konnte nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung jedoch nur in 24% Ausbeute bzgl. des THP-Ethers **61** isoliert werden. Dabei war die schlechte Ausbeute vor allem auf den letzten Schritt, die Cyanhydrin-Bildung, zurückzuführen. Später durchgeführte Versuche mit anderen, unter anderem auch aromatischen Aldehyden wiesen darauf hin, daß die Umsetzung offensichtlich stark von der Art des Aldehyds abhängt.

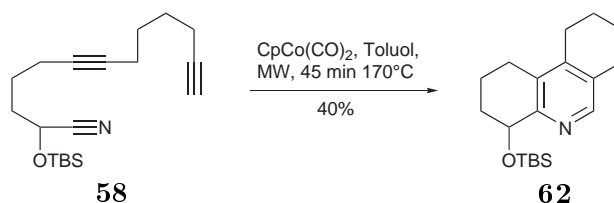


Schema 4.12: Darstellung des Diin-Cyanhydrins **58**.

Die Charakterisierung des Diin-Cyanhydrins **58** erfolgte unter anderem mittels NMR- und IR-Spektroskopie. Im ^1H -NMR-Spektrum war anstatt des Aldehyd-Protons der Vorstufe ein Signal bei 4.47 ppm zu sehen. Dieses entspricht dem einzelnen Proton, welches sich in direkter Nachbarschaft zum Nitril und zum Silylether befindet. Ebenfalls sehr deutlich zu sehen waren die Signale der TBS-Gruppe. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte zudem statt eines Aldehyd-Signals das Signal eines Nitrils (119.9 ppm), eines Cyanhydrins (61.6 ppm) und ebenfalls vier Signale der TBS-Gruppe. Auch ein IR-Spektrum der Verbindung deutete auf die Anwesenheit eines Nitrils (2215.9 cm^{-1}) und die Abwesenheit eines Aldehyds hin.

Nach der erfolgreichen Synthese des Diin-Cyanhydrins **58** konnte ein erster Cyclisierungsversuch des Modellsystems durchgeführt werden.

Aufgrund der geringen Mengen wurde hierfür nicht die in unserer Arbeitsgruppe bewährte Standard-Vorschrift verwendet, sondern nach einer Vorschrift von Young und Deiters⁷⁰ gearbeitet. Diese beschrieben eine intermolekulare Cycloaddition zu Nitrilen in der Mikrowelle anstatt unter Bestrahlung. Nachdem eine Lösung des Substrats in Toluol 45 min bei $170\text{ }^\circ\text{C}$ in der Mikrowelle erhitzt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt worden war, konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **62** in einer Ausbeute von 40% gewonnen werden (Schema 4.13).



Schema 4.13: Erfolgreiche erste intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition eines Diin-Cyanhydrins.

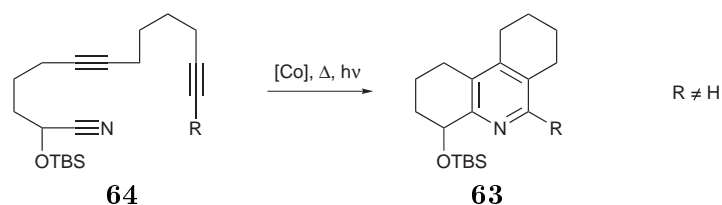
Die Charakterisierung des Cycloadditionsprodukts **62** erfolgte unter anderem durch NMR- und IR-Spektroskopie. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte deutlich ein Singulett bei einer Verschiebung von 8.15 ppm, was der typischen Verschiebung eines Pyridin-Protons in α -Position entspricht. Das ^{13}C -NMR-Spektrum des Produkts wies zudem keine Signale auf, welche einem Nitril und den beiden Dreifachbindungen zugeordnet werden könnten, sondern zeigte hingegen 5 Signale im Aromatenbereich. Im IR-Spektrum waren ebenfalls keine Banden zu sehen, welche den beiden Dreifachbindungen oder einem Nitril zugeordnet werden könnten. Drei Signale im ^1H -NMR-Spektrum bei einer Verschiebung von 0.06, 0.21 und 0.89 ppm zeigten zudem die Anwesenheit des TBS-Restes, welcher die Cycloaddition offensichtlich problemlos überstand.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, daß die Cyclisierung des Modellsystems gelungen war. Somit konnte erfolgreich nachgewiesen werden, daß *O*-geschützte Cyanhydrine in der Lage sind, das für eine intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition von Diin-Cyanhydrinen notwendige Nitril zur Verfügung zu stellen. Selbst die sterisch sehr anspruchsvolle TBS-Schutzgruppe des Cyanhydrins scheint die Cyclisierung nicht, oder zumindest nicht maßgeblich, zu stören.

4.1.2 Darstellung 6-substituierter Octahydrophenanthridine über eine [2+2+2]-Cycloaddition

Das im Rahmen des Modellsystems dargestellte Cyclisierungsprodukt **62**, ein sogenanntes Octahydrophenanthridin, ist nicht nur im Hinblick auf Vorversuche zur Cycloaddition von Diin-Cyanhydrinen von Bedeutung. Octahydrophenanthridine sind unter anderem auch als synthetische Bausteine oder hinsichtlich biologisch aktiver Substanzklassen von großem Interesse, da sie in zahlreichen Naturstoffen auftreten, bislang jedoch vor allem als nicht symmetrisch substituierte Derivate nicht ganz einfach zugänglich sind.⁷¹⁻⁷⁶ Dementsprechend wäre beispielsweise die Möglichkeit einer einfachen Einführung weiterer Substituenten in Position 6, der letzten verfügbaren Position des Pyridinrings, wünschenswert. Nachdem die Cyclisierung des Modellsystems erfolgreich verlaufen war, sollte nun geprüft werden, ob über diesen Weg auch 6-substituierte Phenanthridine dargestellt werden können. Durch Einführung verschiedener Substituenten sollte dabei gleichzeitig untersucht werden, ob größerer sterischer Anspruch während der Cycloaddition toleriert wird.

Für solche 6-substituierten Phenanthridine der Art **63** müßten entsprechende Diin-Cyanhydrine vom Typ **64** cyclisiert werden, bei denen das vorher terminale Acetylen nun ebenfalls substituiert wäre.

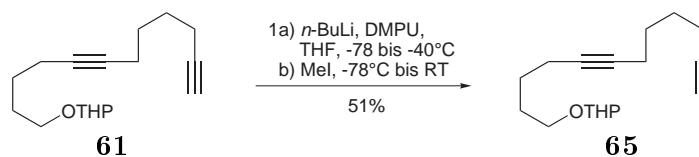


Schema 4.14: Cycloaddition substituierter Diin-Cyanhydrine zu 6-substituierten Octahydrophenanthridinen.

Einfluß des sterischen Anspruchs verschiedener Reste

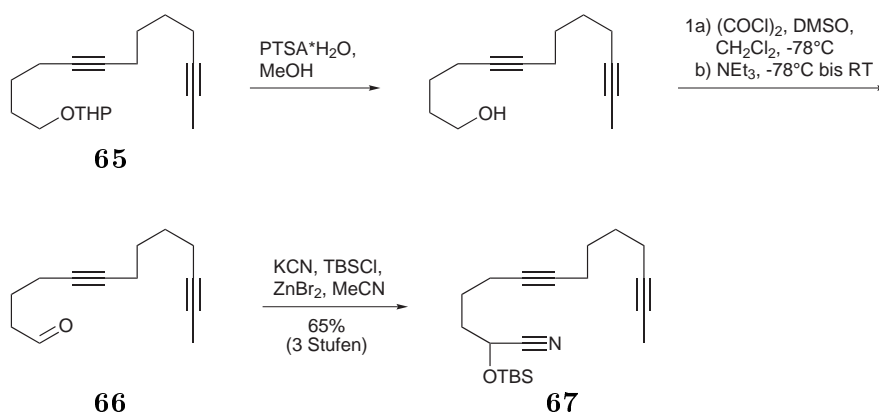
Einer der einfachsten Reste, welcher als Substituent eingeführt werden sollte und dessen sterischer Anspruch noch nicht übermäßig groß ist, ist der Methylrest.

Um diesen einzuführen, wurde das Kopplungsprodukt **61** aus Bromid **59** und 1,7-Octadiin analog zu jener Kopplung lithiiert, mit DMPU die Nucleophilie erhöht und mit Methyljodid umgesetzt. Auf diese Weise konnte das methylierte Derivat **65** nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung in 51% Ausbeute gewonnen werden (Schema 4.15).



Schema 4.15: Einführung des Methylrests.

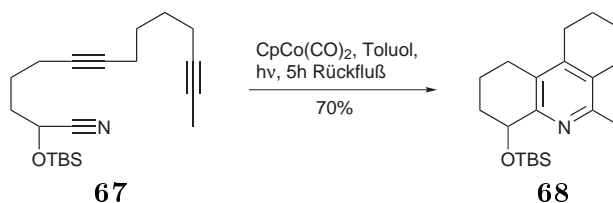
Die weitere Stufenfolge bis zum entsprechenden Diin-Cyanhydrin verlief analog zum unsubstituierten Modellsystem, wobei keine unerwarteten Probleme auftraten. Nach erfolgter Entschützung des Alkohols wurde dieser zum Aldehyd **66** oxidiert und anschließend ins Cyanhydrin **67** überführt. So konnte das gewünschte Cyclisierungsedukt in sehr guter Ausbeute von 65% über drei Stufen isoliert werden (Schema 4.16).



Schema 4.16: Synthese des methylsubstituierten Diin-Cyanhydrins.

Mit der vorliegenden Verbindung **67** konnte nun ein erster Versuch einer intramolekularen Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition zu einem fünffach substituierten Pyridin durchgeführt werden.

In diesem Fall wurde hierfür das Diin-Cyanhydrin mit einer Lösung von 0.1 mol% des Cobalt-Katalysators ($\text{CpCo}(\text{CO})_2$) in entgastem Toluol versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe unter Rückfluß erhitzt. Nach fünf Stunden war laut Dünnschichtchromatographie (DC) das Edukt vollständig umgesetzt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung resultierte in dem entsprechenden 6-substituierten Octahydrophenanthridin **68** in einer Ausbeute von 70% (Schema 4.17).



Schema 4.17: Cyclisierung zum methyl-substituierten Derivat, einem 6-substituierten Octahydrophenanthridin **68**.

Die Charakterisierung dieses ersten 6-substituierten Octahydrophenanthridins war nicht ganz so einfach wie die des unsubstituierten Derivats **62**. Da im substituierten Fall kein aromatisches Proton vorlag, war das entsprechende $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht aussagekräftig. Im dazugehörigen $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigten jedoch bereits fünf aromatische Peaks und die Abwesenheit der Peaks von Nitril und der Dreifachbindungen, daß die Cyclisierung stattgefunden hatte. Zum gleichen Ergebnis führte auch das IR-Spektrum, welches weder Nitril- noch C-C-Dreifachbindungs-Banden aufwies.

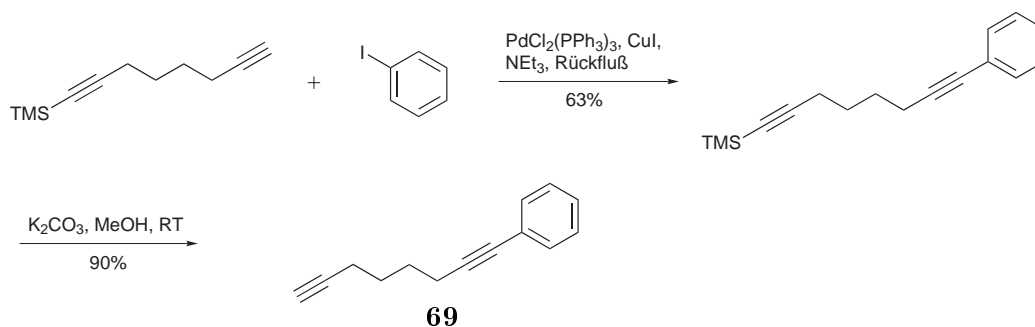
Somit konnte gezeigt werden, daß eine Methylgruppe in besagter Position die Cycloaddition nicht behindert. Statt dessen konnte eine deutlich höhere Ausbeute erzielt werden als im vierfach substituierten Fall des Modellsystems (Schema 4.13).

Als nächstes sollte eine sterisch deutlich anspruchsvollere Gruppe eingeführt werden: ein Phenylring.

Während die Methylgruppe erst nach der Kopplung von 1,7-Octadiin mit Bromid **59** eingeführt wurde, sollte der Phenylrest bereits in der Seitenkette enthalten sein. Daher wurde zunächst eine entsprechend substituierte Seitenkette dargestellt.

Da eine Sonogashira-Kupplung mit 1,7-Octadiin und Iodbenzol zu einer Produkt-Mischung führte, welche nur sehr schlecht zu trennen war, wurde der Umweg über das einfach TMS-geschützte 1,7-Octadiin genommen. Nach erfolgreicher Sonogashira-Kupplung dieser beiden Bausteine folgte die Entschützung der terminalen Dreifachbindung mittels Kaliumcarbonat in Methanol nach allgemeiner Arbeitsvorschrift.⁷⁷ Auf diese Weise konnte die substituierte Seitenkette **69** in 57% Ausbeute über zwei Stufen gewonnen werden (Schema 4.18).

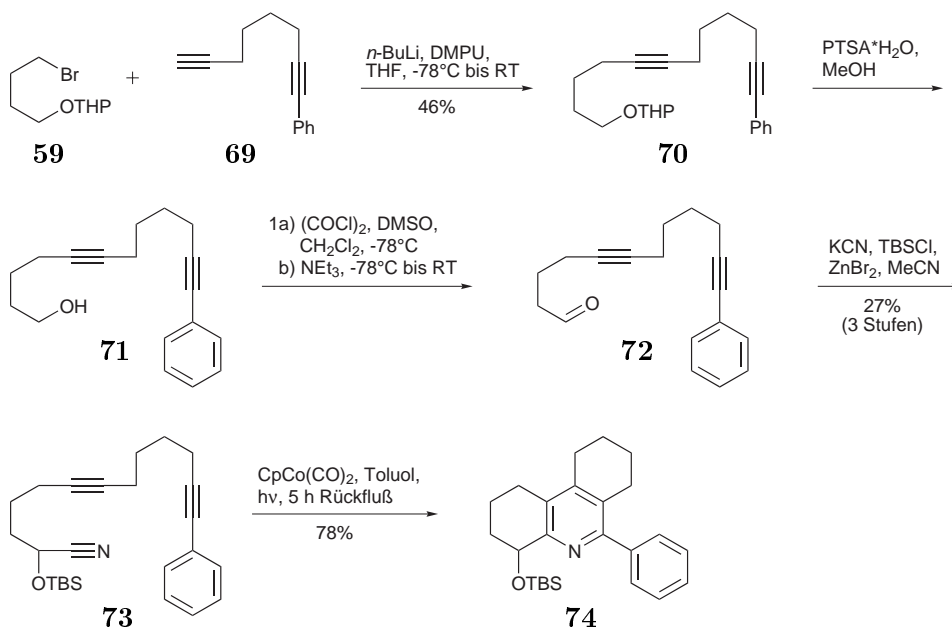
Als nächstes folgte analog zum Modellsystem die Kopplung der Seitenkette **69** mit Bromid **59** zu Verbindung **70**. Diese gelang erstaunlicherweise jedoch in lediglich 46% Ausbeute, während 48% der Seitenkette zurückgewonnen werden konnten. Auch durch den Einsatz



Schema 4.18: Darstellung der substituierten Seitenkette zur Einführung des Phenylrests.

neuer Reagenzien, extra getrockneten Lösungsmittels und längere Reaktionszeit konnten den Umsatz nicht erhöhen. Da jedoch auch in diesem Fall lediglich überprüft werden sollte, ob und wie gut die Cycloaddition grundsätzlich funktioniert, wurde auf eine weitere Optimierung der Kopplung verzichtet.

Das Kopplungsprodukt **70** wurde - ebenfalls analog zum Modellsystem - entschützt und der freie Alkohol **71** zum Aldehyd **72** oxidiert, welcher anschließend zum *O*-geschützten Cyanhydrin **73** umgesetzt wurde. Das somit gewonnene Diin-Cyanhydrin wurde analog zum methylsubstituierten Derivat unter Bestrahlung mit einer 250 W-Wolframlampe in siedendem Toluol cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte



Schema 4.19: Darstellung des phenylsubstituierten Octahydro-Phenanthridin-Derivats **74**.

phenylsubstituierte Octahydro-Phenanthridin-Derivat **74** in einer Ausbeute von 78% isoliert werden (Schema 4.19).

Vergleicht man die drei bis zu diesem Punkt dargestellten Cyclisierungsprodukte mit den jeweiligen Ausbeuten der Cycloadditions-Reaktion (Abbildung 4.1), kommt man zu folgender Beobachtung: den Ergebnissen nach zu urteilen, wird die Cycloaddition durch höheren sterischen Anspruch an der zuvor terminalen Dreifachbindung offensichtlich nicht beeinträchtigt, sondern eher gefördert. Das heißt, daß sterisch anspruchsvollere Substituenten in Position 2 und 4 des zwischenzeitlich entstehenden Cobaltacyclopentadiens **5** (Schema 1.9) anscheinend bevorzugt sind.

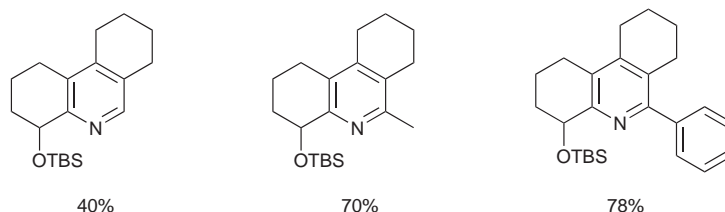


Abbildung 4.1: Vergleich der Cyclisierungsprodukte mit Ausbeuten der Cycloaddition.

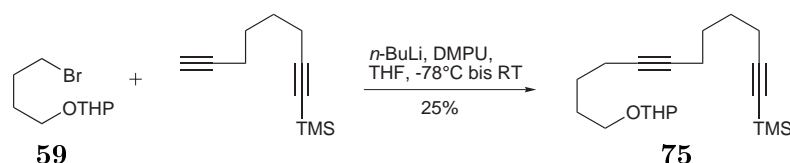
Bislang wurde lediglich beobachtet, daß sich bei der intermolekularen Cycloaddition die Dreifachbindungen in der Art ausrichten, daß sich die sterisch anspruchsvolleren Substituenten im entsprechenden Cobaltacyclopentadien in α -Position zum Cobalt befinden.^{24,30} Daß sterisch anspruchsvollere Substituenten in diesen Positionen die Cycloaddition anscheinend sogar begünstigen, wurde unseres Wissens bis jetzt jedoch noch nicht berichtet. Um diese These zu festigen, wären jedoch weitere Beispiele mit eindeutiger Einordnung des sterischen Anspruchs notwendig.

Einführung funktioneller Gruppen

Trotz der sehr positiven Resultate, die mit der Cycloaddition von Diin-Cyanhydrinen erzielt werden konnten, hat dieser Weg einen großen Nachteil. Bei der Darstellung der 6-substituierten Phenanthridine müssen die Substituenten bereits am Anfang der Synthese eingeführt werden und somit unter allen Reaktionsbedingungen stabil sein. Dadurch ist die Art der einföhrbaren Substituenten extrem eingeschränkt. Wünschenswert wäre daher die Einführung eines Substituenten, welcher nach der Synthese unterschiedlich weiter funktionalisiert oder substituiert werden kann. Auf diese Weise müßte die gesamte Synthese nur

einmal in größerem Maßstab nachvollzogen werden und anschließend könnten mit unterschiedlichen Reaktionen verschiedenste Reste eingeführt werden. Somit würde man zu einer divergenten Synthese-Strategie übergehen, welche den schnellen Aufbau einer Substanzbibliothek ermöglicht.

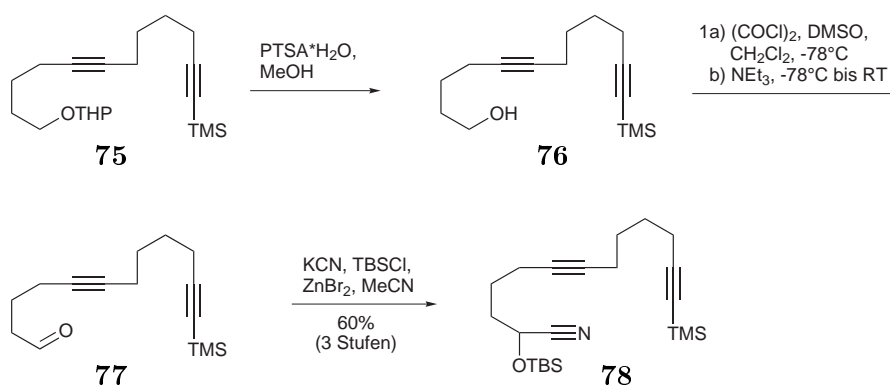
Ein Ansatz zu dieser Idee war die Einführung einer TMS-Gruppe, welche anschließend zum Beispiel durch Pd-katalysierte Hiyama-Kupplung oder Tamao-Oxidation weiter funktionalisiert werden könnte. Daher erfolgte als nächstes die Kopplung des Bromids **59** mit 1-TMS-Octa-1,7-diin. Erstaunlicherweise konnte diese in lediglich 25% Ausbeute durchgeführt werden. Neben diesem Hauptprodukt konnten beide Edukte zu großen Teilen wieder isoliert werden. Auch durch Verwendung neuer Reagenzien und erneuter Trocknung aller Reagenzien und des Lösungsmittels konnte die Ausbeute an Kopplungsprodukt **75** nicht weiter gesteigert werden. Eine Vermutung hierzu war eine teilweise Abspaltung der TMS-Gruppe beispielsweise durch frei werdendes Lithiumbromid. Dies erklärt jedoch nicht die erheblichen Mengen beider Edukte, welche wieder isoliert werden konnten.



Schema 4.20: Kopplung des Bromids **59** mit 1-TMS-Octa-1,7-diin.

Die weitere Synthesesequenz erfolgte analog zu allen vorherigen Derivaten: Die Hydroxylgruppe wurde durch Spaltung des THP-Ethers entschützt (Verbindung **76**), unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **77** oxidiert und dieser abschließend in ein *O*-geschütztes Cyanhydrin **78** überführt. Dies erfolgte ohne weitere Probleme in zufriedenstellenden Ausbeuten (Schema 4.21).

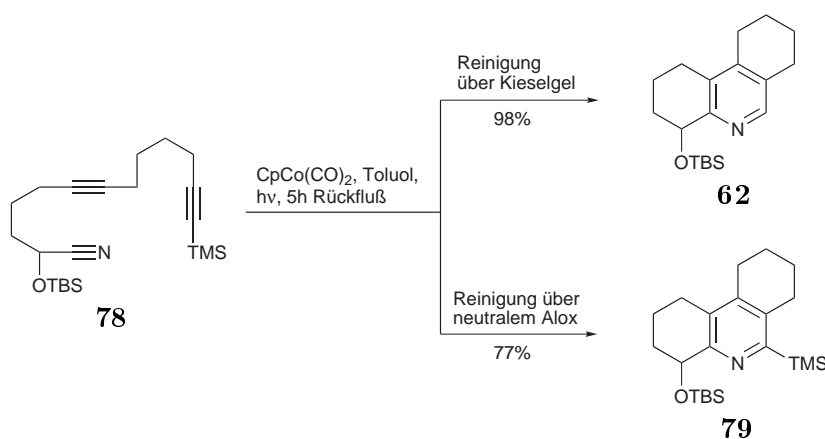
Die darauffolgende Cyclisierung wurde erneut in Toluol unter Rückfluß und gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe durchgeführt. Nach fünf Stunden zeigte ein DC (PE:EE = 10:1) vollständige Umsetzung des Edukts ($R_f = 0.63$) und einen neuen Hauptspot ($R_f = 0.60$) neben einem sehr schwachen, ebenfalls UV-aktiven Spot ($R_f = 0.43$). Daraufhin sollte das Produkt - analog zu allen anderen Derivaten - mittels Säulenchromatographie gereinigt werden. Nach dieser konnte jedoch lediglich die zweite, vorher als Nebenprodukt vorliegende Verbindung ($R_f = 0.43$) isoliert werden. Die Verbindung mit dem R_f -Wert von 0.60 konnte nicht von der Säule isoliert werden. Analytik des „Nebenprodukts“ zeigte, daß



Schema 4.21: Darstellung des Diin-Cyanhydrins mit TMS-Substituenten.

die isolierte Verbindung das Cyclisierungsprodukt ohne TMS-Gruppe in 98% Ausbeute war. Dementsprechend wurde vermutet, daß nach vollständiger Cyclisierung des Edukts durch das leicht saure Kieselgel eine quantitative Protodesilylierung stattgefunden hatte. Eine solche Protodesilylierung ist bereits literaturbekannt.^{78,79}

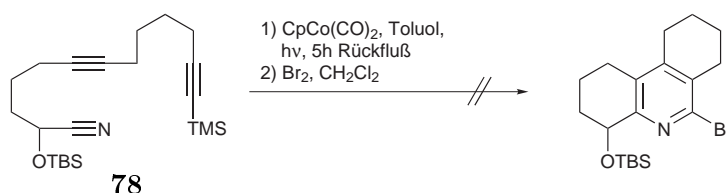
Um dies zu überprüfen, wurde die Cycloaddition nochmals durchgeführt und nach vollständigem Umsatz des Edukts über neutralem Aluminiumoxid chromatographisch gereinigt. Auf diese Weise konnte das gewünschte TMS-substituierte Cyclisierungsprodukt **79** in 77% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.22).



Schema 4.22: Cycloaddition mit anschließendem Isolierungsproblem.

Ein Versuch, die säurelabile TMS-Gruppe direkt in ein Halogenid zu überführen, mißlang hingegen. Nach einer Vorschrift von Zhao und Snieckus,⁸⁰ welche an Benzolderivaten TMS

durch verschiedene Halogene ersetzt, sollte hierfür direkt das Cyclisierungsprodukt in trockenem Dichlormethan mit Brom umgesetzt werden. Es konnte jedoch auch unter Rückfluß kaum etwas des bromierten Derivats isoliert werden. Dies kann wahrscheinlich mit der geringen Elektronendichte am Pyridinring begründet werden, da der postulierte Mechanismus nach einem nucleophilen Angriff des Aromaten über eine Ipso-Substitution verläuft. Da Pyridine elektronenarme Aromaten sind, ist ein nucleophiler Angriff mit einem recht schlechten Elektrophil wie Br_2 sehr unwahrscheinlich.



Schema 4.23: Direkter TMS-Br-Austausch gelang nicht.

Zum Thema der 6-substituierten Phenanthridine kann somit zusammengefaßt werden, daß zunächst verschieden substituierte Derivate dargestellt werden konnten. Mit der Trimethylsilylgruppe wurde zudem erfolgreich eine Funktionalität eingeführt, welche beispielsweise durch Tamao-Oxidation⁸¹⁻⁸⁴ in eine Hydroxylgruppe überführt oder durch Pd-katalysierte Hiyama-Kupplung^{85,86} durch andere Substituenten ersetzt werden kann. Somit wurde ein divergenter Zugang zu substituierten Octahydrophenanthridinen eröffnet, über welchen der schnelle Aufbau einer Bibliothek ermöglicht sein sollte.

4.1.3 Von Diin-Cyanhydrinen zu Phenanthroviridon-Derivaten

Nachdem durch Darstellung einer kleinen Bibliothek unterschiedlich substituierter Octahydrophenanthridine erfolgreich gezeigt werden konnte, daß Diin-Cyanhydrine durch Cobalt katalysiert eine intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition eingehen, sollte diese Methode auf das eigentliche Ziel dieser Arbeit übertragen und angewandt werden: die Darstellung verschiedener Phenanthroviridon-Derivate.

Grundsätzlich sind sehr viele verschiedene Derivate denkbar. Im Hinblick auf eine spätere Erarbeitung einer Struktur-Wirkungsbeziehung ist es jedoch sinnvoll, wenige, aber aussagekräftige Derivate darzustellen. Eine kleine Auswahl solcher Naturstoffanaloge, welche mit Hilfe einer Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition von Diin-Cyanhydrinen oder in Analogie dazu zugänglich sein sollten, ist in Abbildung 4.2 gezeigt.

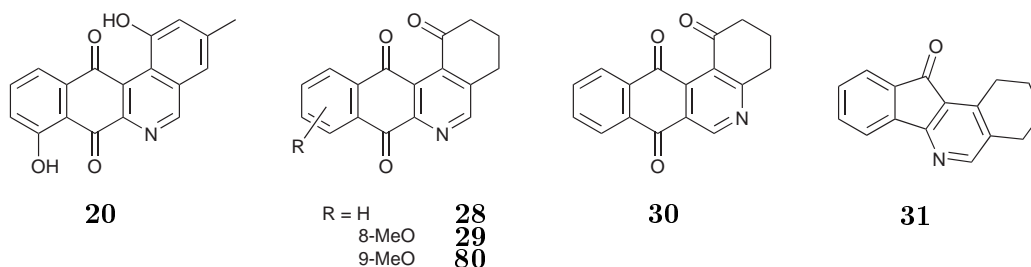


Abbildung 4.2: Phenanthroviridon (**20**) und eine Auswahl an Derivaten, welche mittels einer [2+2+2]-Cycloaddition zugänglich sein sollten.

Alle hier gezeigten Derivate weisen einen aliphatischen D-Ring auf, während sich bei Phenanthroviridon (**20**) an dieser Stelle ein aromatischer Ring befindet. Auf diese Weise kann einerseits bereits der Einfluß des aromatischen Rings auf die biologische Aktivität untersucht werden; zum anderen ist die Synthese dieser Derivate deutlich erleichtert, da in diesem Fall unsubstituiertes Octa-1,7-diin als Seitenkette eingeführt werden kann und somit eventuelle Schwierigkeiten durch weitere Substituenten vermieden werden können.

Verbindungen **28**, **29** und **80** sind Derivate, welche zudem am A-Ring unterschiedlich substituiert sind. Der Naturstoff enthält an diesem Ring eine Hydroxylgruppe in Position 8. Um den Einfluß dieser Gruppe zu untersuchen, wäre sowohl die Schützung als Methoxygruppe (**29**) als auch die Variation der substituierten Position (**80**) denkbar.

Verbindung **30** ist ein sogenanntes 5-Aza-Derivat. Das heißt, in diesem Gerüst ist das Stick-

stoffatom von Position 6 in Position 5 „verschoben“. Auf diese Weise kann eine eventuelle Wechselwirkung des Stickstoffatoms mit dem entsprechenden biologischen *target* aufgezeigt werden.

Das letzte hier abgebildete Derivat **31** scheint zunächst eine deutlich andere Struktur aufzuweisen. Vergleicht man sie jedoch mit Verbindung **28**, wird deutlich, daß lediglich eine der beiden Carbonylgruppen der Anthrachinon-Struktur fehlt. Mit Hilfe einer solchen Verbindung kann ermittelt werden, ob die Anthrachinon-Struktur für die biologische Aktivität essentiell ist.

Zusammenfassend kann also durch diese kleine Auswahl an Verbindungen in entsprechenden biologischen Tests bereits folgendes überprüft werden:

- der Einfluß der unterschiedlichen Geometrie durch aromatischen oder aliphatischen D-Ring,
- der elektronische und sterische Einfluß der Hydroxylgruppe in Position 8 und einer entsprechenden Methoxygruppe an verschiedenen Positionen des Rings A,
- eventuelle Wechselwirkungen des Stickstoffatoms im Pyridinring und
- die Notwendigkeit der Anthrachinon-Struktur im tetracyclischen Gerüst.

Mit Hilfe dieser Information, die auf der Grundlage einer solchen Auswahl gewonnen werden kann, ist es also bereits möglich, eine grobe Struktur-Wirkungs-Beziehung aufzustellen. Somit hätte man schon mehrere Hinweise darauf, wie Phenanthroviridon wirkt und welche Faktoren für eine Erhöhung der biologischen Aktivität wichtig sein könnten.

Darstellung von 3,4-Dihydrobenzo[*b*]phenanthridin-1,7,12(2*H*)-trion (28)

Bevor diese Substanzbibliothek aufgebaut werden konnte, mußte jedoch zunächst die Cyclisierung der Diin-Cyanhydrine auf das entsprechend erweiterte Gerüst übertragen werden. Um auch hier zunächst unerwartete Probleme durch zusätzliche funktionelle Gruppen zu vermeiden, wurde nicht direkt mit einem mehrfach substituierten Derivat begonnen. Statt dessen wurde anfangs wieder auf Funktionalitäten verzichtet, welche nicht direkt für die Cycloaddition notwendig waren. Damit ergab sich das zu synthetisierende Derivat **28**.

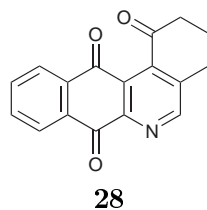
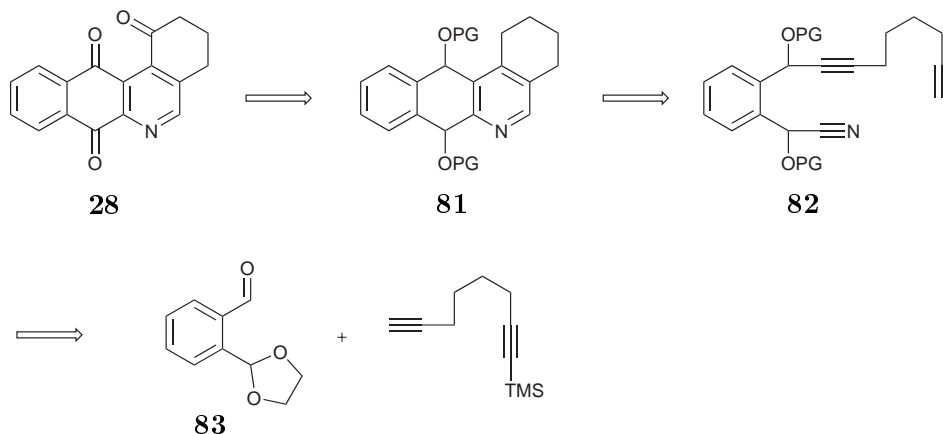


Abbildung 4.3: Erstes zu synthetisierendes Derivat **28** von Phenanthroviridon ohne weitere funktionelle Gruppen.

Im Vergleich zum Naturstoff ist bei diesem Derivat der anguläre Ring D nicht aromatisch. Da die Aromatizität dieses Rings beim Naturstoff jedoch erst durch eine abschließende Wassereliminierung erreicht werden sollte, ist der Syntheseweg bis zur Oxidation der gleiche. Zudem ist durch den aliphatischen Ring der Schritt vom Modellsystem für die Cycloaddition von Diin-Cyanhydrinen zum ersten tetracyclischen Derivat nicht so groß und somit beide Systeme besser vergleichbar.

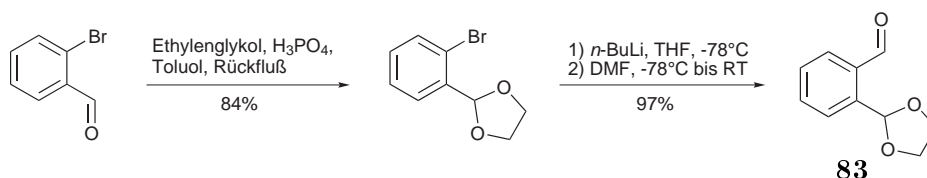
Für die Darstellung dieses ersten Derivats **28** von Phenanthroviridon ergab sich eine Retrosynthese analog zu der in Schema 4.6 gezeigten: Das oxidierte Endprodukt **28** geht zunächst ebenfalls auf ein tetracyclisches Gerüst **81** zurück, welches zwei Etherfunktionalitäten beinhaltet. Das zu cyclisierende Diin-Cyanhydrin **82** sollte ausgehend von 1-TMS-Octa-1,7-diin und einem einfach geschützten Phthaldialdehyd **83** dargestellt werden (Schema 4.24).



Schema 4.24: Retrosynthese des unsubstituierten Derivats **28**.

Dieser Retrosynthese entsprechend mußte zunächst der einfach geschützte *ortho*-Phthaldialdehyd **83** synthetisiert werden. Nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde hierfür 2-Brombenzaldehyd mit Ethylenglykol als Dioxolan geschützt. Anschließend wurde nach

einer Vorschrift von Kuhnert *et al.*⁸⁷ mittels *n*-BuLi ein Halogen/Metall-Austausch durchgeführt und mit DMF gequenchet, sodaß nach wäßriger Aufarbeitung der einfach geschützte Dialdehyd **83** in einer Rohausbeute von 97% gewonnen werden konnte (Schema 4.25).



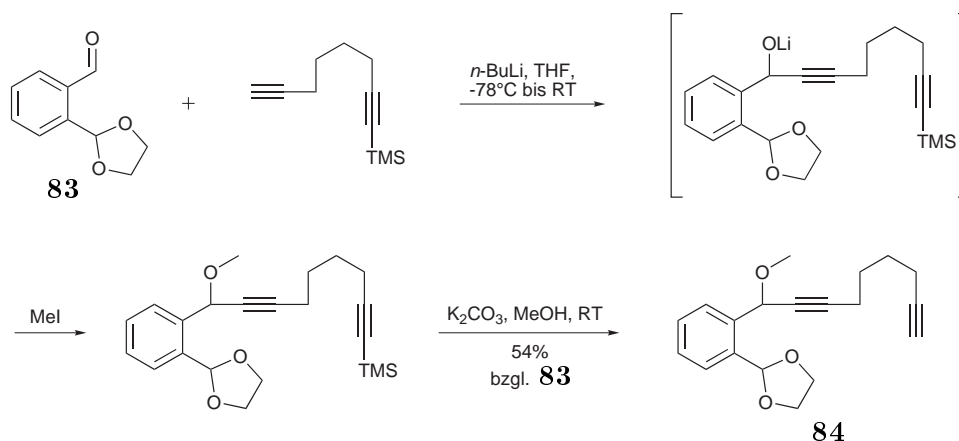
Schema 4.25: Darstellung des einfach geschützten Dialdehyds **83**.

Dank dieser sauberen Methode war keine weitere Aufreinigung des Rohprodukts notwendig sodaß der Aldehyd direkt weiter umgesetzt werden konnte. Dazu wurde 1-TMS-Octa-1,7-diin als Seitenkette mit *n*-BuLi deprotoniert, langsam bei -78°C mit einer Lösung des Aldehyds **83** versetzt und weiter gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch bis auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließender Abbruch der Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ergab den entsprechenden Alkohol in guter Ausbeute. Dieser sollte nun geschützt werden. Da im Anschluß unter anderem saure Reaktionsbedingungen durchlaufen werden mußten, entfiel eine Schützung als Silylether. Statt dessen wurde der Methylether gewählt, welcher leicht einzuführen sein sollte und auch die spätere Oxidation nicht behindern oder erschweren sollte. Durch Optimierung konnte die Schützung der freien Hydroxylgruppe als Methylether direkt an die Kopplung angeschlossen werden, indem die Kopplungsreaktion mit zwei Äquivalenten Methyljodid gequenchet und erst dann aufgearbeitet wurde.

Da das Rohprodukt bereits teilweise TMS-entschützt war, wurde es direkt in Methanol aufgenommen und die terminale Dreifachbindung mittels K_2CO_3 vollständig entschützt. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte dann direkt das gewünschte, bereits *O*-methylierte Kopplungsprodukt **84** mit entschütztem terminalem Acetylen in 54% Ausbeute bzgl. des Aldehyds **83** isoliert werden (Schema 4.26).

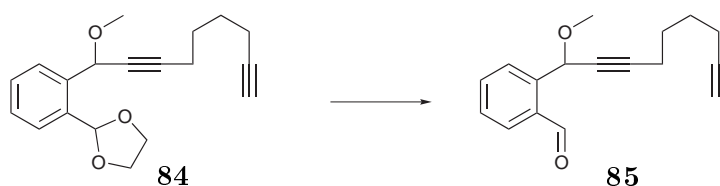
Nachdem auf dieser Stufe bereits zwei Dreifachbindungen eingeführt waren, mußte als letztes noch das geschützte Cyanhydrin aufgebaut werden. Hierfür wurde zunächst versucht, das Dioxolan zu öffnen, um den freien Aldehyd **85** zu isolieren.

Ein erster Versuch nach einer Vorschrift von Gossauer *et al.*⁸⁸ mit wäßriger HCl in THF mißlang jedoch. Um Zersetzung zu vermeiden, wurde eine mildere Variante mit Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat (PPTS) gewählt. Bei Verwendung einer Vorschrift von Miyashita *et al.*,⁸⁹ bei der mit 0.1 eq PPTS in Ethanol bei 55°C gearbeitet wurde, konnte jedoch lediglich eine Umsetzung von etwa einem Drittel beobachtet werden. Auch die Erhöhung der

Schema 4.26: Kopplung des Aldehyds **83** mit der Seitenkette zu Verbindung **84**.

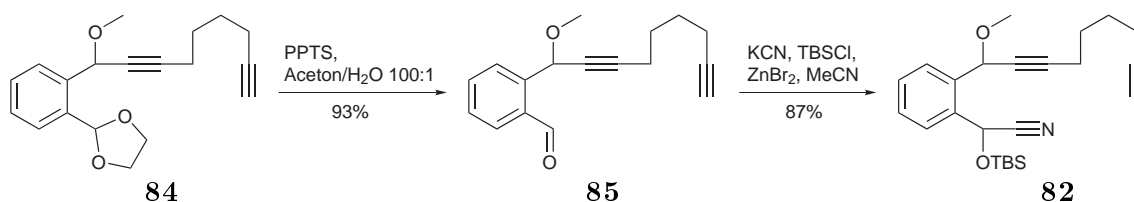
PPTS-Konzentration auf 0.3 eq und der Reaktionszeit von drei auf 25 Stunden erbrachte keine Steigerung des Umsatzes. Bei einem Versuch in Ethanol:Wasser 20:1 sollte durch Wasserzugabe eine Verschiebung des Gleichgewichts erzielt werden. Dies führte zumindest zu einer Steigerung der Ausbeute auf 44%, wobei gleichzeitig noch 37% des Edukts isoliert werden konnten. Erst durch einen Wechsel des Lösungsmittels und entsprechender Umsetzung in Aceton:Wasser 100:1 nach einer Vorschrift von Sterzycki⁹⁰ konnte der Aldehyd in sehr guter Ausbeute von 93% gewonnen werden (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Öffnung des Dioxolans.



Lösungsmittel	PPTS	Temperatur	Zeit	Ausbeute
EtOH	0.1	55 °C	3 h	$\frac{1}{3}$ Umsetzung
EtOH	0.3	55 °C	25 h	$\frac{1}{3}$ Umsetzung
EtOH:H ₂ O 20:1	0.3	50 °C	10 h	44%, 37% 84
Aceton:H ₂ O 100:1	0.3	Rückfluß	24 h	93%

Um nun zum gewünschten Cyclisierungsedukt **82** zu gelangen, mußte lediglich der Aldehyd wieder in das entsprechende *O*-geschützte Cyanhydrin überführt werden. Hierfür wurden die zuvor optimierten Bedingungen gewählt: 10 eq Kaliumcyanid, 1.3 eq TBSCl und 0.1 eq Zinkbromid in wasserfreiem Acetonitril. Auf diese Weise konnte nach säulenchromatographischer Reinigung das Diin-Cyanhydrin **82** in 87% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.27). Dies bestätigt nochmals, daß die Umsetzung eines Aldehyds zum Cyanhydrin offensichtlich stark vom Substrat abhängig ist.



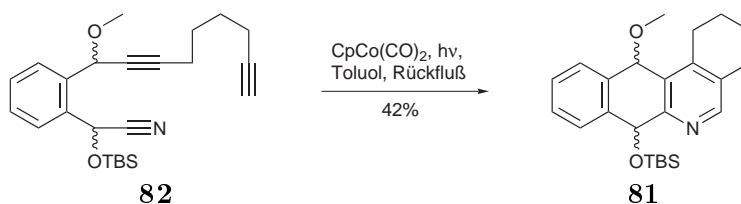
Schema 4.27: Überführung des Dioxolans **84** in das Diin-Cyanhydrin **82**.

Da die gesamte Synthesesequenz zum Aufbau des Cyclisierungsedukts nicht stereoselektiv durchgeführt wurde, entstanden bei diesem letzten Schritt der Cyanhydrin-Bildung vier verschiedene Diastereomere. Dabei wurden beide Enantiomerenpaare laut NMR in einem Verhältnis von etwa 1:1 dargestellt, wobei sich die Trennung aufgrund des geringen Unterschieds in den R_f -Werten als sehr schwierig herausstellte.

Die Charakterisierung des Diin-Cyanhydrins erfolgte erneut unter anderem mittels NMR- und IR-Spektroskopie. Aufgrund der quasi unmöglichen Trennung der Enantiomerenpaare zeigten die NMR-Spektren jeweils doppelte Signalsätze. Dabei waren auch in diesem Fall - analog zu den Vorversuchen mit dem Modellsystem - keine Signale eines Aldehyds mehr zu sehen. Statt dessen konnte im ¹³C-NMR-Spektrum genauso wie im IR-Spektrum ein deutliches Nitrilsignal beobachtet werden. Zudem zeigte das ¹H-NMR-Spektrum die typischen Signale der TBS-Gruppe und des einzelnen Protons am Cyanhydrin.

Bei der darauffolgenden [2+2+2]-Cycloaddition wurde ein Gemisch der vier Diastereomere eingesetzt. Dabei war zu befürchten, daß nicht alle vier Diastereomere cyclisieren würden, wie es beispielsweise von Eckenberg, Groth und Huhn berichtet wurde.⁴³ Diese beschrieben eine intramolekulare En-Diin-Cyclisierung verschiedener Diastereomere, bei welcher aus sterischen Gründen nur ein Diastereomer in der Lage war, die Cyclisierung zu durchlaufen. Da sich das Gerüst der Verbindung **81** doch deutlich von dem des Modellsystems für die Cycloaddition unterschied, könnte dieses Problem auch hier auftreten.

Die Umsetzung erfolgte wie zuvor mit 0.1 eq $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ unter Erhitzung zum Rückfluß in entgastem Toluol und gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe. Nachdem eines der beiden Edukte nicht mehr mittels DC nachgewiesen werden konnte, wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch getrennt. Dabei zeigte sich, daß alle Diastereomere vollständig umgesetzt waren, sich der R_f -Wert eines Enantiomerenpaares jedoch nicht von dem des nicht cyclisierten Derivats unterschied. Insgesamt konnte das Cycloadditionsprodukt **81** in guter Ausbeute von 42% isoliert werden.



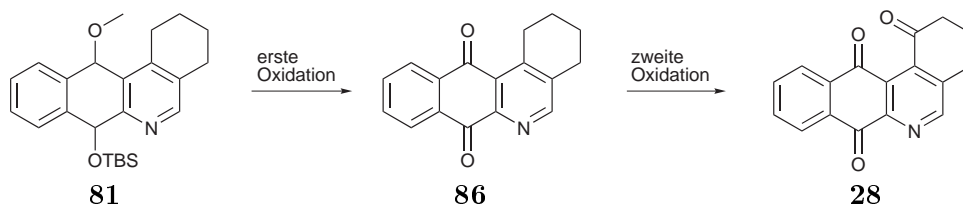
Schema 4.28: Cyclisierung aller vier Diastereomere.

Auch in diesem Fall wurden beide Enantiomerenpaare im Verhältnis von etwa 1:1 gewonnen. Das heißt, bei keinem der Diastereomere scheint aufgrund sterischer Hinderung oder ungünstiger Konfiguration die Cyclisierung ver- oder behindert zu sein.

Charakterisiert wurden die Cyclisierungsprodukte analog zum Modellsystem. Dabei konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sehr gut ein neuer Peak bei 8.28 ppm beobachtet werden, welcher dem einzigen Pyridin-Proton entspricht. Zudem konnte kein freies Acetylen-Proton mehr ausgemacht werden. Auch das ^{13}C - und IR-Spektrum wiesen nicht mehr auf ein Nitril oder die Anwesenheit von Dreifachbindungen hin. Statt dessen zeigte das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum typische Pyridin-Peaks.

Die letzten notwendigen Stufen nach dieser Schlüsselreaktion, um letztendlich vom Cyclisierungsprodukt zum gewünschten Naturstoffderivat **28** zu gelangen, waren die zwei noch fehlenden Oxidationsschritte. Im ersten Schritt sollte dabei die Anthrachinon-Struktur **86** aufgebaut werden, während durch die zweite, eine Photooxidation, Position 1 oxidiert werden sollte (Schema 4.29).

Da die erste Oxidation unter möglichst milden Bedingungen erfolgen sollte, um beispielsweise die Bildung von *N*-Oxiden oder anderen Nebenprodukten zu vermeiden, wurde die Verwendung von Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) erwogen. Hierfür mußte jedoch zunächst eine der beiden Ether-Funktionen in Verbindung **81** gespalten werden, da eine direkte Oxidation des Cyclisierungsprodukts mit CAN nicht möglich war.



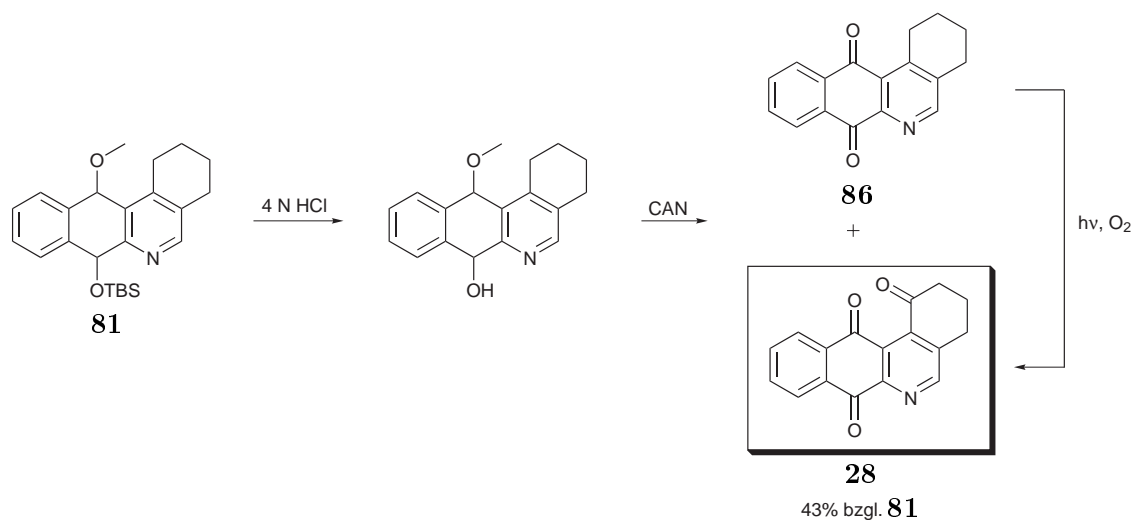
Schema 4.29: Notwendige Oxidationsschritte zum Naturstoffderivat **28**.

Zur Spaltung des TBS-Ethers wurde anfangs 2 N HCl-Lösung eingesetzt. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur zeigte sich jedoch noch immer keinerlei Umsetzung. Auch ein Versuch, den TBS-Ether mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu entschützen, brachte nicht den gewünschten Erfolg.

Daher wurde als nächstes 4 N HCl-Lösung verwendet. Um zudem die Acidität zu erhöhen, wurde die Reaktion in MeOH:4 N HCl-Lösung = 1:1 durchgeführt. Bereits nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte unter diesen Bedingungen keinerlei TBS-Ether **81** mehr mittels DC nachgewiesen werden. NMR-Spektren des Rohprodukts wiesen darauf hin, daß nun auf einer Seite, in Position 7, der freie Alkohol, in 12-Position hingegen noch der Methylether vorlag. Das so gewonnene Rohprodukt wurde nun direkt mit CAN weiter umgesetzt. Hierfür wurden 3 eq Cerammoniumnitrat in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser im Verhältnis 2:1 verwendet. Nach diesem Oxidationsschritt konnte erstaunlicherweise bereits ein Gemisch des ersten Oxidationsprodukts **86** und des durch weitere Photooxidation entstehenden Endprodukts **28** isoliert werden. Daher wurde das Rohprodukt anschließend einer Photooxidation unterzogen, sodaß nach abschließender säulenchromatographischer Reinigung insgesamt 43% des gewünschten ersten Naturstoffanalogons **28** bzgl. des TBS-Ethers **81** gewonnen werden konnten (Schema 4.30).

Die Charakterisierung dieses ersten Phenanthroviridon-Derivats erfolgte zunächst mittels NMR- und IR-spektroskopischen Daten. Nachdem ein entsprechendes ^1H -NMR-Spektrum nur noch drei der zuvor vier Methylen-Gruppen zeigte und sowohl das ^{13}C -NMR- wie auch das IR-Spektrum drei Carbonylgruppen aufwiesen, unterstützten auch Massen- und Elementaranalyse die Struktur. Durch zweidimensionale NMR-spektroskopische Methoden wie HSQC, HMBC und COSY gelang zudem die vollständige Zuordnung der Signale.

Dieses Ergebnis zeigt, daß die Cyclisierung von Diin-Cyanhydrinen erfolgreich auf ein erstes Beispiel eines Aufbaus tetracyclischer, angucyclischer Systeme übertragen werden konnte. Das heißt, dieser Ansatz ist zur Darstellung von Phenanthroviridon und ähnlichen Derivaten

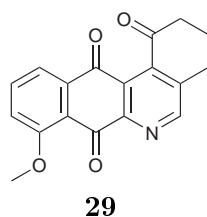


Schema 4.30: Abschließende Oxidation zum ersten Phenanthroviridon-Derivat **28**.

offensichtlich gut geeignet. Zwar werden zwischenzeitlich vier Diastereomere aufgebaut, welche jedoch durch gemeinsame Oxidation letztendlich alle in ein Produkt ohne Stereozentrum überführt werden können, sodaß durch diesen Umstand kein Verlust in der Gesamtausbeute zu verzeichnen ist. Zudem konnte gezeigt werden, daß in diesem Fall alle vier Diastereomeren eine [2+2+2]-Cycloaddition durchlaufen können und nicht, wie im Fall von Groth und Eckenberg, nur eines.

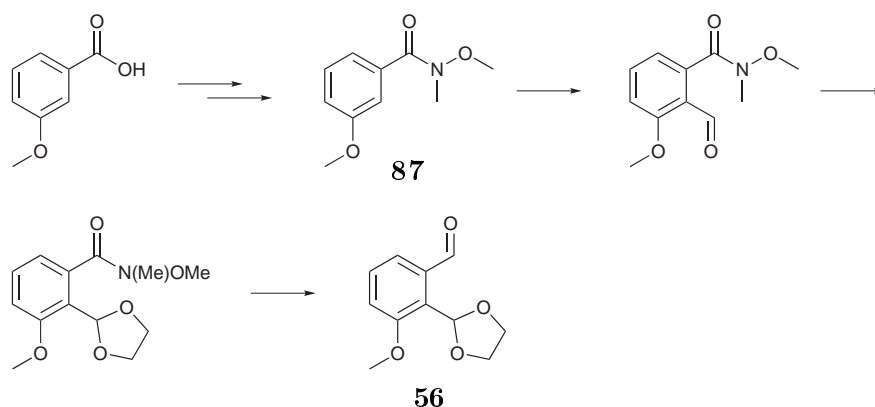
Darstellung von 8-Methoxy-3,4-dihydrobenzo[*b*]phenanthridin-1,7,12-(2*H*)-trion (**29**)

Nach der Darstellung des ersten unsubstituierten Derivats **28** sollte nun das entsprechende 8-methoxy-substituierte Derivat **29** folgen.



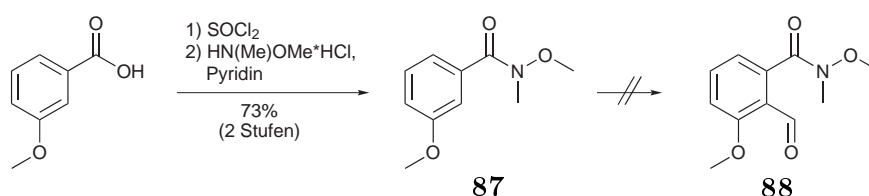
Die größte Problematik war in diesem Fall zunächst die Darstellung eines einfach geschützten Dialdehyds **56** analog zu Verbindung **83**. Um dirigierende Effekte bei einer Lithierung des Aromaten ausnutzen zu können, wurde eine Gruppe gesucht, welche gute dirigierende Effekte aufweist, sich selbst aber gleichzeitig relativ leicht zum Aldehyd reduzieren läßt. Anfangs wurde daher ein Weinreb-Amid der Art **87** gewählt. Anschließend sollte die 2-Position

lithiiert und durch Umsetzung mit DMF eine Aldehydfunktion eingeführt werden. Darauf folgende Schützung der Aldehydgruppe als Dioxolan und Reduktion des Weinreb-Amids sollten letztendlich zum methoxysubstituierten, einfach geschützten Dialdehyd führen (Schema 4.31).



Schema 4.31: Geplante Synthese eines methoxysubstituierten, einfach geschützten Dialdehyds **56**.

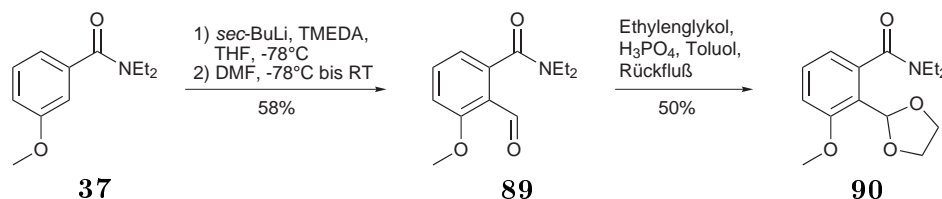
Die Darstellung des Weinreb-Amids gelang ohne weitere Probleme zweistufig über das Säurechlorid in guter Ausbeute von 73%. Eine anschließende Lithiierung der zweiten Position gelang jedoch nicht in zufriedenstellender Ausbeute. Während mit *n*-BuLi das Weinreb-Amid angegriffen wurde und zum Butylketon abreagierte, erfolgte mit *sec*-BuLi kaum eine Umsetzung zum gewünschten in Position 2 formylierten Amid **88**. Auch mit anderen Basen wie *tert*-BuLi oder Lithiumdiisopropylamid konnte in den meisten Fällen lediglich das Edukt wieder gewonnen werden. Mögliche Gründe hierfür sind zum einen die sterische Abschirmung der Position durch beide *ortho*-Substituenten, zum anderen eventuell eine zu geringe Nucleophilie des deprotonierten Aromaten, um DMF anzugreifen.



Schema 4.32: Versuch, **56** über ein Weinreb-Amid darzustellen.

Aufgrund dieser Ergebnisse, wurde das stabilere Diethylamid **37** anstelle des Weinreb-Amids gewählt, welches zuvor bereits erfolgreich deprotoniert worden war.

Nach etwas Optimierungsarbeit konnte dieses Diethylamid in vernünftiger Ausbeute von 58% in 2-Position formyliert werden. Der entstandene Aldehyd **89**, welcher relativ luftempfindlich ist, wurde ohne weitere Aufreinigung direkt zum Dioxolan **90** weiter umgesetzt, welches nach anschließender Säulenchromatographie in 50% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 4.33).



Schema 4.33: Erfolgreiche Einführung des Dioxolans am *meta*-Anissäurediethylamid.

Die nun folgende Reduktion stellte sich als etwas schwieriger heraus.

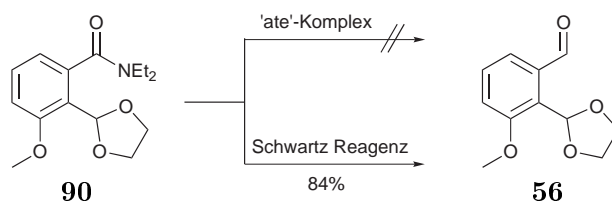
Eine direkte Reduktion eines Amids zum Aldehyd ist laut Literatur recht gut mit dem 'ate'-Komplex, einem Komplex aus DIBAL und *n*-BuLi, möglich.⁹¹ Da diese Methode auch in der eigenen Arbeitsgruppe bereits erfolgreich durchgeführt werden konnte,³⁵ sollte sie nun auf den vorliegenden Fall angewandt werden.

Auch nach mehreren Optimierungsversuchen konnte der gewünschte Aldehyd jedoch im besten Fall in 13% Ausbeute isoliert werden. Zum größten Teil wurde das Dioxolan wieder geöffnet, sodaß das Zwischenprodukt **89** wiedergewonnen wurde.

Im Jahr 2000 berichteten White *et al.* von einer selektiven Reduktion tertiärer Amide zu den entsprechenden Aldehyden unter sehr milden Bedingungen mit dem Schwartz Reagenz. Die große Anwendungsbreite, sowie Studien zum Mechanismus der Reaktion wurden in einer weiteren Publikation 2007 beschrieben.^{92,93} Der entscheidende Vorteil dieser Variante sind die sehr milden Bedingungen, welche eine sehr hohe Selektivität ermöglichen.

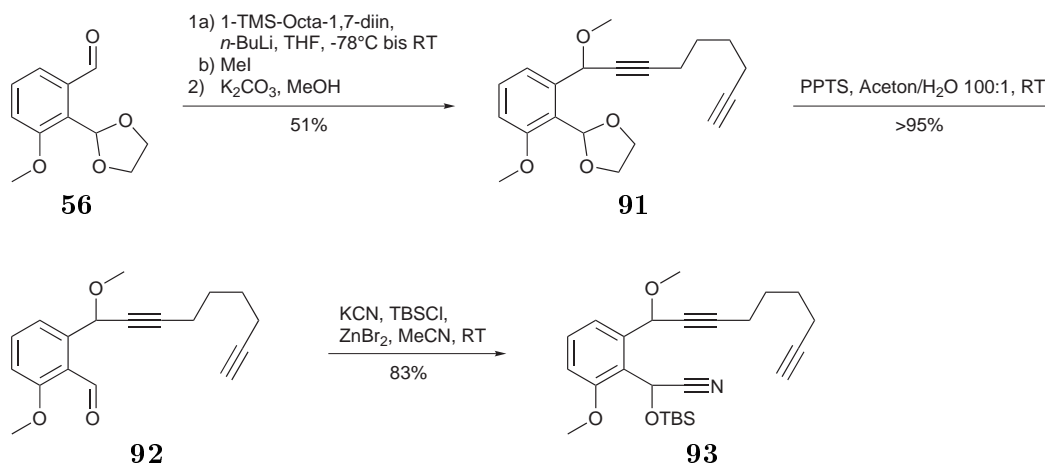
Aufgrund der äußerst milden Reaktionsbedingungen bei dieser Variante bestand die Hoffnung, daß das Dioxolan nicht angegriffen werden würde. Ein entsprechender Reduktionsversuch des Amids **90** zum Aldehyd **56** brachte auch direkt den gewünschten Erfolg: der Aldehyd **56** konnte in einer Ausbeute von 84% isoliert werden (Schema 4.34).

Nachdem somit die Darstellung des Aldehyds **56** gelungen war, sollte auch hier als nächster Schritt die Kopplung mit 1-TMS-1,7-Octadiin erfolgen. Analog zum unsubstituierten Derivat konnte dies erreicht werden, indem das mono-substituierte Diin mit *n*-BuLi lithiiert und mit dem Aldehyd **56** umgesetzt wurde. Direkter Quench mit Methyljodid und anschließen-



Schema 4.34: Reduktion zum einfach geschützten Dialdehyd **56**.

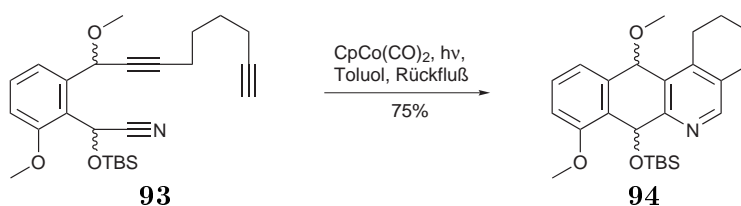
de Entschützung der terminalen Dreifachbindung ergaben - wie auch beim unsubstituierten Derivat - das gewünschte Kopplungsprodukt **91** in einer Ausbeute von 51%. Die nun folgende Öffnung des Dioxolans zum Aldehyd **92** und die anschließende Überführung in das entsprechende geschützte Cyanhydrin **93** konnte ebenfalls in Analogie zum unsubstituierten Derivat durchgeführt werden. Das somit dargestellte Diin-Cyanhydrin konnte in einer Ausbeute von guten 66% über diese zwei Stufen isoliert werden (Schema 4.35).



Schema 4.35: Darstellung des Diin-Cyanhydrins **93** ausgehend vom 3-MeO-substituierten Aldehyd **56**.

Mit dem auf diese Weise gewonnenen Diin-Cyanhydrin **93** sollte nun erneut die [2+2+2]-Cycloaddition erfolgen. Unter den üblichen Bedingungen (0.1 eq $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, entgastes Toluol, Rückfluß und Bestrahlung durch 250 W-Wolframlampe) konnte in einem ersten Versuch jedoch teilweise Edukt und lediglich 24% des gewünschten Cyclisierungsprodukts **94** isoliert werden. Bei Verwendung äquimolarer Mengen des Cobalt-Komplexes konnten hingegen 75% des Diastereomergemisches gewonnen werden (Schema 4.36).

Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine sehr starke Komplexierung des Edukts oder des entstehenden Produkts an das Cobalt-Zentrum. Dadurch wäre der komplexierte Katalysator für einen weiteren Katalysezyklus blockiert und somit eine größere Menge (bis hin zu



Schema 4.36: Cyclisierung mit äquimolarer Menge des Cobalt-Komplexes.

äquimolaren Mengen) des Cobalt-Komplexes notwendig.

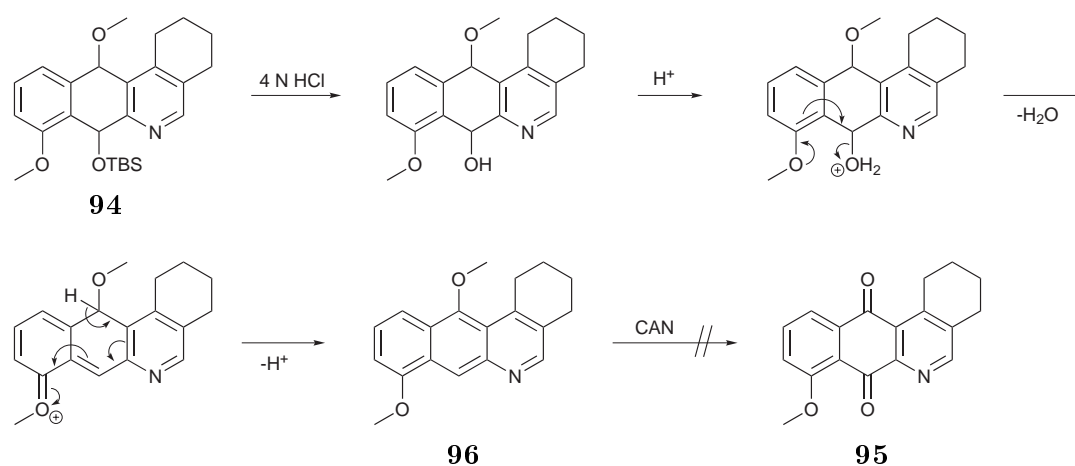
Um vom somit isolierten Cyclisierungsprodukt **94** zum oxidierten Phenanthroviridon-Derivat zu kommen, sollte nun in Analogie zum unsubstituierten Derivat zunächst der TBS-Ether gespalten werden. Darauf folgende Oxidation mit Cer(IV)ammoniumnitrat und anschließende Photooxidation sollten dann das zweite Derivat des Naturstoffs liefern.

Die Entschützung wurde wie zuvor in einem 1:1-Gemisch von 4 N HCl-Lösung und Methanol durchgeführt. Nachdem laut DC keinerlei Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt direkt mit CAN weiter umgesetzt. Diese Oxidation resultierte jedoch auch nach mehreren Tagen nicht im gewünschten Oxidationsprodukt **95**. Neben teilweiser Zersetzung konnte mittels DC die Entstehung zweier Hauptspots beobachtet werden. NMR-Spektren beider isolierter Produkte zeigten zwar keine TBS-Gruppe mehr, jedoch noch immer jeweils zwei Methoxyreste und zu viele Signale im ^1H -NMR-Spektrum. Dies bestätigte zwar die erfolgreiche Entschützung des TBS-Ethers, zeigte aber auch, daß die Oxidation zum Azaanthrachinon-Gerüst nicht stattgefunden hatte.

Auch ein erneuter Entschützungsversuch unter gleichen Bedingungen, jedoch deutlich verkürzter Reaktionszeit zeigte bereits teilweise Zersetzung.

Da die Methoxygruppe in Position 8 der einzige Unterschied zum unsubstituierten Derivat war, wurde hierin die Ursache vermutet.

Bei der sauren Spaltung des Silylethers ist auch eine anschließende Wassereliminierung zum konjugierten Aromaten der Art **96** möglich (Schema 4.37). Beim unsubstituierten Aromaten wurde dies nicht beobachtet. Durch den +M-Effekt der Methoxygruppe in Position 8 könnte eine solche Eliminierung im substituierten Derivat jedoch bevorzugt sein. Eine anschließende Oxidation durch CAN ist wahrscheinlich aufgrund der hohen Elektronendichte am Aromaten offensichtlich nicht mehr möglich. Auch das somit entstehende aromatische Derivat scheint jedoch kein deutliches Hauptprodukt, sondern lediglich ein Nebenprodukt mehrerer Zersetzungsreaktionen zu sein.



Schema 4.37: Spaltung des Silylethers unter sauren Bedingungen mit anschließender Wassereliminierung, begünstigt durch den +M-Effekt der Methoxy-Gruppe in Position 8.

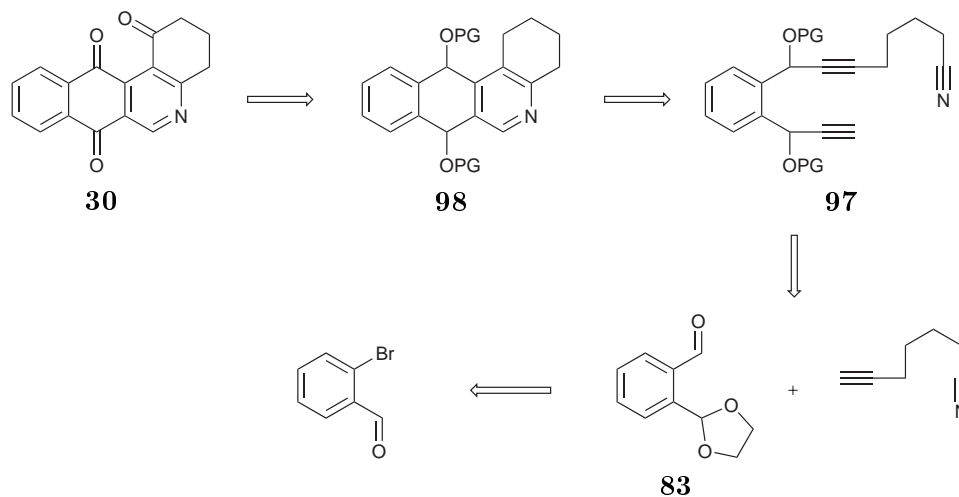
Somit konnte zwar die Cycloaddition des 8-methoxy-substituierten Derivats erfolgreich abgeschlossen werden, die darauffolgende Oxidation gelang bislang jedoch nicht. Weitere Untersuchungen könnten hier aber wahrscheinlich noch zu einem positiven Ergebnis führen.

4.1.4 Darstellung eines 5-Aza-Derivats

Um auch den Einfluß des Stickstoffatoms im Pyridinring untersuchen zu können, ist ein Derivat notwendig, bei dem dieses entweder fehlt, sodaß man zum reinen Carbocyclus gelangen würde, oder bei dem das Stickstoffatom im Ring „verschoben“ ist. Auf diese Weise könnte evaluiert werden, ob das Stickstoffatom beispielsweise innerhalb einer Wasserstoffbrückenbindung als Elektronendonator eine wichtige Rolle spielt.

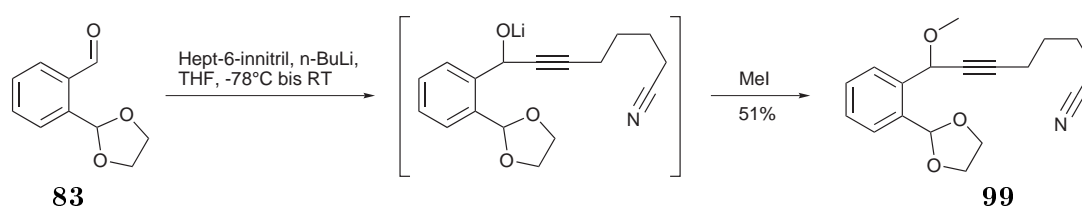
Eine „Verschiebung“ des Stickstoffatoms an 5-Position schien dabei eine sinnvolle und recht einfache Möglichkeit zu sein. Denn ein solches Derivat sollte in Analogie zur bereits entwickelten Methode zugänglich sein.

Eine entsprechende Retrosynthese ist in Schema 4.38 gezeigt: Da sich das Stickstoffatom im Pyridinring nach der Cycloaddition an anderer Stelle befinden soll, muß es in diesem Fall bereits mit der Seitenkette als Alkyl-Nitril eingeführt werden. Das bedeutet, anstatt des sonst eingesetzten 1-TMS-Octa-1,7-diins wird hier der einfach geschützte Dialdehyd **83** mit Hept-6-innitril gekoppelt. Gleichzeitig muß die Nitrilgruppe des Cyanhydrins durch eine C-C-Dreifachbindung ersetzt werden, sodaß das Cyclisierungsprodukt einen Propinolrest anstatt eines Cyanhydrins enthält. Hierfür müßte die zweite Aldehydgruppe nach Entschützung mit TMS-Acetylen umgesetzt werden, sodaß anstatt eines Diin-Cyanhydrins als Cyclisierungsprodukt ein Diin-Nitril der Art **97** entstehen würde. Dieses sollte anschließend die Cycloaddition zum entsprechenden tetracyclischen 5-Aza-Gerüst **98** durchlaufen.



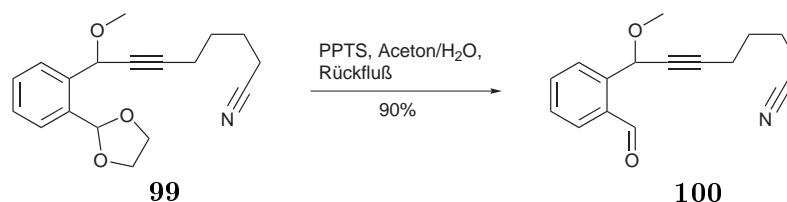
Schema 4.38: Retrosynthese des 5-Aza-Derivats von Phenanthroviridon.

Entsprechend der gezeigten retrosynthetischen Analyse wurde auch in diesem Fall zunächst - wie in Kapitel 4.1.3 beschrieben - ausgehend von 2-Brombenzaldehyd der einfach geschützte Dialdehyd **83** dargestellt. Dieser Baustein konnte anschließend erfolgreich mit Hept-6-innitril gekoppelt werden. Dazu wurde die Seitenkette bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ mittels *n*-BuLi lithiiert und nach Zugabe des Aldehyds das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Auch in diesem Fall konnte das somit entstehende Alkoholat direkt mit Methyljodid als entsprechender Methylether abgefangen werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde auf diese Weise das Kopplungsprodukt **99** in guter Ausbeute von 51% über zwei Stufen isoliert (Schema 4.39).



Schema 4.39: Einführung der Seitenkette mit Nitrilgruppe.

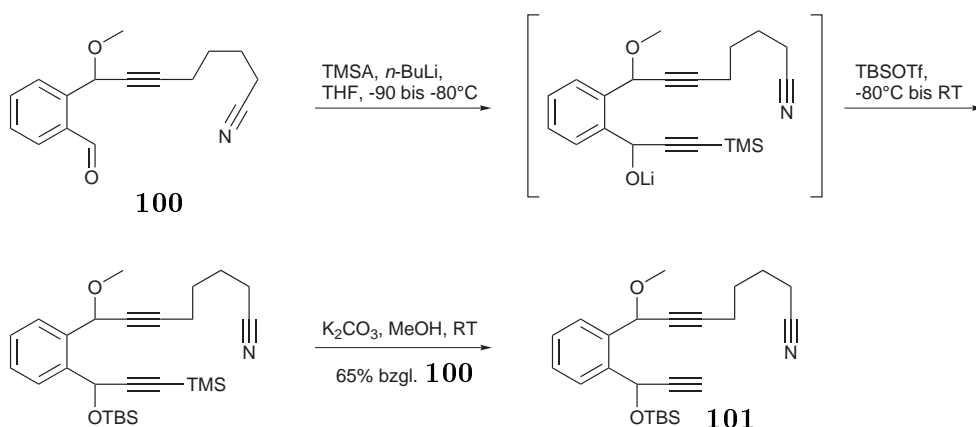
Im Anschluß an die Kopplung mußte nun in Analogie zu den bereits beschriebenen Derivaten das Dioxolan geöffnet und somit der Aldehyd entschützt werden. Dies konnte unter den bereits zuvor optimierten Bedingungen mit PPTS in einem Aceton/Wasser-Gemisch unter Rückfluß erreicht werden. Nach Aufarbeitung wurde der entsprechende Aldehyd **100** in einer Rohausbeute von 90% isoliert (Schema 4.40). Aufgrund der sehr sauber verlaufenden Reaktion war eine direkte Umsetzung des Rohprodukts möglich.



Schema 4.40: Öffnung des Dioxolans zum Aldehyd **100**.

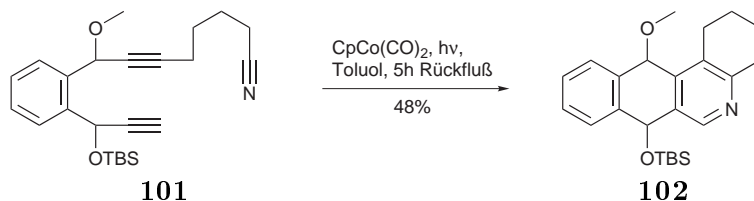
Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Derivaten sollte in diesem Fall der Aldehyd nicht in ein *O*-geschütztes Cyanhydrin überführt werden. Statt eines Nitrils mußte hier ein Acetylen eingeführt werden, um zum entsprechenden Diin-Nitril **101** zu gelangen, welches als Cyclisierungsedukt eingesetzt werden sollte (vgl. Schema 4.38). Dies sollte durch Kopplung des Aldehyds **100** mit lithiiertem TMS-Acetylen (TMSA) erreicht werden.

Dementsprechend wurde mit *n*-BuLi lithiiertes TMSA mit dem Aldehyd **100** versetzt. Das entstandene Alkoholat konnte anschließend direkt mit TBS-Triflat (TBSOTf) abgefangen und somit als TBS-Ether geschützt werden. Nach Aufarbeitung wurde das am terminalen Acetylen noch TMS-geschützte Rohprodukt in Methanol mit Kaliumcarbonat entschützt, sodaß nach abschließender säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Cyclisierungsedukt **101** in 65% Ausbeute bzgl. des Aldehyds **100** isoliert werden konnte.



Schema 4.41: Einführung der zweiten C-C-Dreifachbindung durch Kopplung des Aldehyds **100** mit TMSA.

Mit diesem Diin-Nitril konnte nun erneut die Cycloadditionsreaktion folgen. Dabei konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **102** in einer Ausbeute von 48% isoliert werden (Schema 4.42). Interessanterweise war auch in diesem Fall der Einsatz äquimolarer Mengen des Cobalt-Komplexes notwendig, um das Produkt in vernünftiger Ausbeute zu erhalten. Wie bereits im vorherigen Fall des 8-methoxy-substituierten Derivats ist anzunehmen, daß eine starke Komplexierung des Cyclisierungsedukts als Grund zu nennen ist.

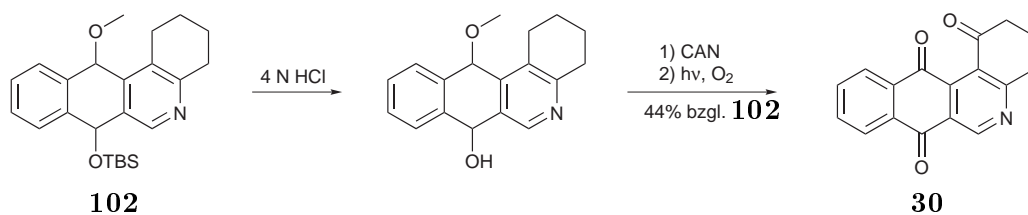


Schema 4.42: Cycloaddition zum Vorläufer des 5-Aza-Derivats.

Die anschließende Spaltung des TBS-Ethers, die darauffolgende Oxidation mit CAN und die abschließende Photooxidation verliefen in diesem Fall wieder analog zum unsubstituierten

Derivat ohne Probleme in ähnlicher Ausbeute. Nach diesen drei Stufen konnte das 5-Aza-Derivat **30** in einer Ausbeute von 44% isoliert werden (Schema 4.43).

Dies unterstützt auch die Annahme, daß beim 8-methoxy-substituierten Derivat der Methoxy-Substituent und die daraus resultierende hohe Elektronendichte des Aromaten für die Probleme bei der Oxidation verantwortlich sind.

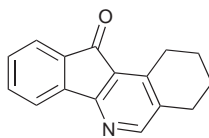


Schema 4.43: Erfolgreiche Oxidation des Cyclisierungsprodukts zu einem 5-Aza-Derivat von Phenanthroviridon.

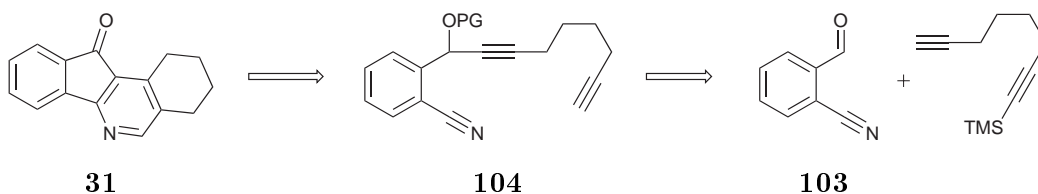
Somit gelang die erfolgreiche Darstellung eines zweiten Phenanthroviridon-Derivats.

4.1.5 Darstellung eines Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivats

Wie bereits zuvor beschrieben, ist auch ein Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivat der Art **31** zur Evaluierung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung recht interessant. Da hier im Prinzip eine der Carbonylgruppen des Aza-Anthrachinon-Gerüsts fehlt, kann mit einem solchen Derivat die Notwendigkeit der Chinon-Struktur für die biologische Aktivität ermittelt werden.

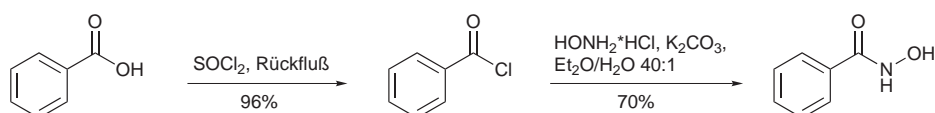
**31**

Um dieses Derivat darstellen zu können, kann die Nitrilgruppe für die Cycloaddition jedoch nicht über ein Cyanhydrin eingebunden werden. Statt dessen muß sie sich direkt am Aromaten befinden. Eine entsprechende Retrosynthese ist in Schema 4.44 gezeigt. Die restliche Synthese sollte mehr oder weniger analog zu allen bisherigen Derivaten verlaufen. So werden beide C-C-Dreifachbindungen durch Kopplung eines Aldehyds **103** mit der bereits bekannten Seitenkette eingeführt. Der Aldehyd muß nun jedoch, wie erwähnt, in *ortho*-Position ein Nitril tragen. Das nach Umschüttungsschritten resultierende Diinnitril **104** sollte abschließend wiederum zum gewünschten Phenanthroviridon-Derivat **31** cyclisiert werden können.

Schema 4.44: Retrosynthese des Derivats **31**.

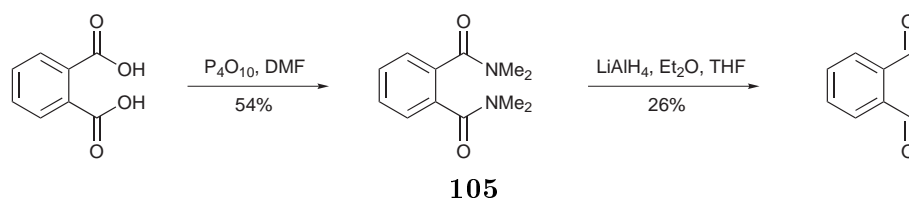
Der Retrosynthese entsprechend sollte zunächst der notwendige 2-Cyanobenzaldehyd dargestellt werden. Hierfür sind mehrere Literaturvorschriften bekannt. So geht beispielsweise Geffken von *ortho*-Phthaldialdehyd aus, welcher nach Umsetzung mit Phenylhydroxamsäure unter Verwendung katalytischer Mengen von *para*-Toluolsulfonsäure direkt in den gewünschten 2-Cyanobenzaldehyd **103** überführt wird.⁹⁴

Um diese Synthese nachzuvollziehen, wurde zunächst Phenylhydroxamsäure dargestellt. Ausgehend von Benzoesäure konnte durch Umsetzung mit Thionylchlorid nach allgemeiner Arbeitsvorschrift Benzoesäurechlorid in 96% Ausbeute isoliert werden. Anschließende Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid und Kaliumcarbonat in einem Diethylether/Wassergemisch nach einer Vorschrift von Defoin *et al.*⁹⁵ ergab die gewünschte Phenylhydroxamsäure nach Umkristallisierung aus Essigsäureethylester in 70% (Schema 4.45).



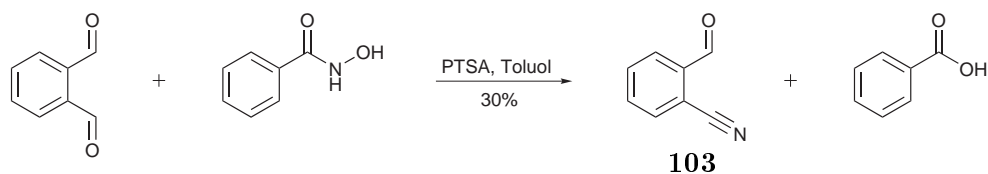
Schema 4.45: Darstellung der Phenylhydroxamsäure nach Defoin *et al.* ausgehend von Benzoesäure.

Als zweites Edukt wurde *ortho*-Phthaldialdehyd benötigt. Ausgehend von *ortho*-Phthalsäure wurde mittels P_4O_{10} und anschließender Umsetzung mit DMF zunächst das Bis(dimethylamid) **105** in 54% dargestellt.⁹⁶ Dieses sollte nach einer Vorschrift von Weygand und Tietjen mittels Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute von etwa 70% in den entsprechenden Phthaldialdehyd überführt werden.⁹⁷ Diese guten Ausbeuten konnten jedoch in keinem Versuch nachvollzogen werden. Die maximal erreichte Ausbeute lag hingegen bei lediglich 26% (Schema 4.46).



Schema 4.46: Darstellung des Phthaldialdehyds ausgehend von Phthalsäure.

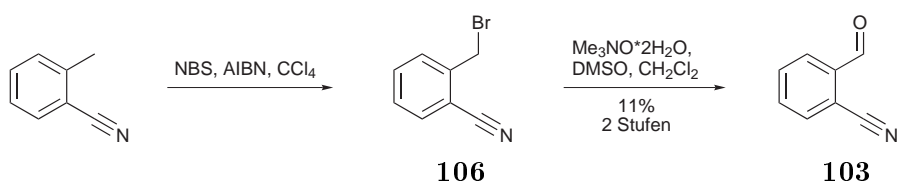
Nachdem beide Edukte zur Verfügung standen, wurde nun versucht, den Phthaldialdehyd mittels Hydroxamsäure zum gewünschten Aldehyd **103** umzusetzen. Hierfür wurde die Phenylhydroxamsäure in Toluol vorgelegt, zum Rückfluß erhitzt und mit einer Lösung von *ortho*-Phthaldialdehyd und *para*-Toluolsulfonsäure in Toluol versetzt. Nach 2.5 h Erhitzen am Wasserabscheider, anschließender Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung und Umkristallisierung aus *iso*-Propanol konnte der gewünschte 2-Cyanobenzaldehyd (**103**) jedoch in lediglich 30% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.47). Insgesamt konnte der Aldehyd also in nur 4% über drei Stufen gewonnen werden.



Schema 4.47: Darstellung des 2-Cyanobenzaldehyds **103** aus *ortho*-Phthaldialdehyd und Phenylhydroxamsäure.

Das bedeutet, dieser Weg ist zwar prinzipiell möglich, liefert jedoch recht schlechte Ausbeuten, sodaß er für mehrstufige Synthesen nicht sehr gut geeignet ist. Daher wurden verschiedene weitere Synthesewege beschritten, wobei die meisten jedoch nicht oder nur in Spuren zum gewünschten Produkt führten.

Eine Syntheseroute, welche zunächst recht vielversprechend war, ging von *ortho*-Tolunitril aus. Dieses konnte zunächst nach allgemeiner Arbeitsvorschrift mit *N*-Bromsuccinimid an der Methylgruppe einfach bromiert werden. Nachdem Li *et al.* 2003 beschrieben, daß ein Benzylbromid mit Trimethylaminoxid in den entsprechenden Benzaldehyd überführt werden kann,⁹⁸ sollte diese Reaktion auf das Cyano-substituierte Benzylbromid übertragen werden. Daher wurde das Benzylbromid **106** in Dichlormethan bei 0 °C mit Trimethylaminoxid in DMSO versetzt und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnten jedoch auch in diesem Fall lediglich 11% des gewünschten 2-Cyanobenzaldehyds (**103**) bezüglich *ortho*-Tolunitril isoliert werden (Schema 4.48).

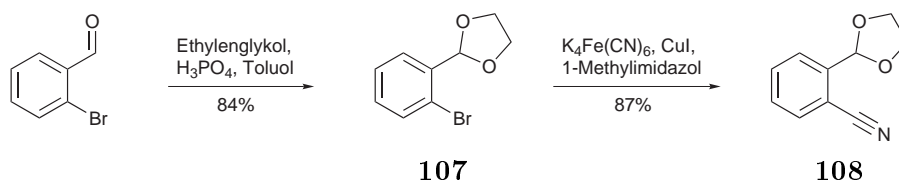


Schema 4.48: Darstellung des 2-Cyanobenzaldehyds aus *ortho*-Tolunitril.

Erst 2007 beschrieben Schareina *et al.* die direkte Substitution eines Halogenids am Aromaten durch eine Nitrilgruppe.⁹⁹ Dazu wurde ein substituiertes Brombenzol im Autoklaven mit Kaliumhexacyanoferrat(II), Kupfer(I)iodid und 1-Methylimidazol umgesetzt. Als Nitrilquelle dient während dieser Reaktion das Hexacyanoferrat.

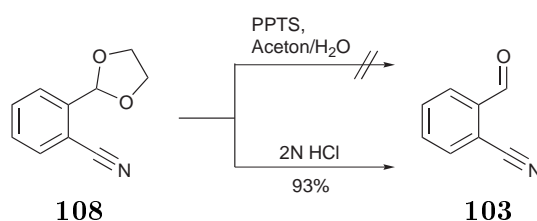
Auf Grundlage dieser Veröffentlichung sollte auch der 2-Cyanobenzaldehyd dargestellt werden. Um jedoch mögliche Nebenreaktionen einer freien Aldehydgruppe zu umgehen, wurde

2-Brombenzaldehyd zunächst mit Ethylenglykol als Dioxolan **107** geschützt. Die darauffolgende Umsetzung analog zur Vorschrift von Schareina *et al.* resultierte auch im nitrilsubstituierten Aromaten **108**, welcher mittels Kugelrohrdestillation in 87% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 4.49).



Schema 4.49: Einführung der Nitrilgruppe am Aromaten durch Umsetzung eines Bromids mit $\text{K}_4\text{Fe(CN)}_6$.

Nachdem diese Umsetzung erfolgreich war, sollte nun die Öffnung des Dioxolans folgen. Angesichts der bereits optimierten Bedingungen, unter denen diese Gruppe bei allen bisherigen Derivaten geöffnet werden konnte (0.3 eq PPTS, Aceton/Wasser 100:1), sollte auch das Dioxolan **108** auf diese Weise entschützt werden. Allerdings wurde nach Umsetzung unter diesen Bedingungen lediglich das Edukt zurückgewonnen. Daher wurde anschließend versucht, den Aldehyd nach einer Vorschrift von Le und Cho mit 2N Salzsäure zu entschützen.¹⁰⁰ Bereits nach 15 min bei 50 bis 60 °C konnte der entschützte Aldehyd abfiltriert werden. Nachdem mit Wasser nachgewaschen und aus *iso*-Propanol umkristallisiert worden war, konnte der 2-Cyanobenzaldehyd (**103**) in einer Ausbeute von 93% isoliert werden (Schema 4.50).

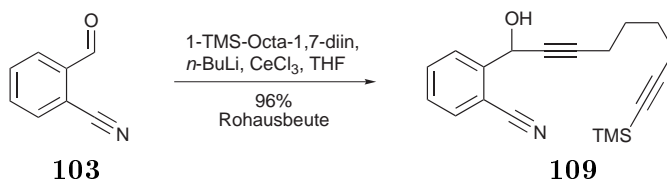


Schema 4.50: Entschützung zum 2-Cyanobenzaldehyd (**103**).

Nachdem also ein geeigneter Syntheseweg für 2-Cyanobenzaldehyd gefunden war, sollte der Aldehyd analog zu den vorherigen Derivaten als nächstes mit der Seitenkette, 1-TMS-Octa-1,7-diin, gekoppelt werden. Zu bedenken galt es hierbei, daß die lithiierte Seitenkette in diesem Fall nicht nur am Aldehyd, sondern auch am Nitril angreifen könnte. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, sollte der Aldehyd gegenüber der Nitrilgruppe entsprechend

aktiviert werden. Aus der Literatur ist bekannt, daß beispielsweise Cer als Oxophil selektiv an die Carbonylgruppe komplexiert. Somit sollte ausschließlich die Reaktivität der Carbonylgruppe erhöht werden.

Nach einer Vorschrift von Imamoto *et al.*¹⁰¹ wurde dementsprechend Certrichlorid eingesetzt. Dieses wurde zunächst bei Raumtemperatur unter Schutzgas-Atmosphäre in absolutem THF gerührt, sodaß sich ein Ce-THF-Komplex bildete. Dieser wurde dann bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit der zuvor lithiierten Seitenkette versetzt und etwa 3 Stunden weiter gerührt. Anschließend wurde bei ebenfalls $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam der in THF gelöste Aldehyd zugegeben und über Nacht gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Nach wäßriger Aufarbeitung konnte das gewünschte Kopplungsprodukt **109** in sehr guter Rohausbeute isoliert werden.



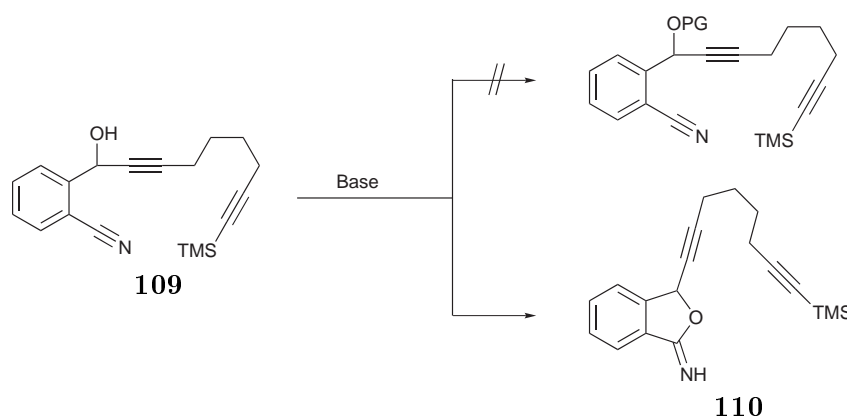
Schema 4.51: Kopplung des Aldehyds **103** mit der Seitenkette.

Die Charakterisierung erfolgte in diesem Fall ausschließlich mittels NMR-Spektroskopie. Dabei war deutlich zu erkennen, daß die Aldehyd-Signale durch Signale mit einer Verschiebung von 5.77 ppm (¹H-NMR-Spektrum) und 62.7 ppm (¹³C-NMR-Spektrum) ersetzt wurden, die der Kopplungsstelle (C(H)/OH) entsprachen. Ein Singulett im ¹H-NMR-Spektrum mit einem Integral von neun zeigte zudem, daß die TMS-Gruppe noch vollständig vorhanden war.

Analog zu den vorherigen Phenanthroviridon-Derivaten, wurde auch in diesem Fall versucht, das resultierende Alkoholat direkt mit Methyljodid abzufangen und somit als Methylether zu schützen. Offensichtlich ist die Bindung zwischen Alkoholat und dem Cer-Atom jedoch so stark, daß ein direktes Abfangen der negativen Ladung nicht möglich ist. Somit mußte zunächst der freie Alkohol isoliert werden.

Da eine freie Hydroxylgruppe während der Cycloadditions-Reaktion auch an das Cobalt-Zentrum des Katalysators koordinieren könnte, sollte dies unbedingt geschützt vorliegen. Daher wurde nun versucht, diese Gruppe auf verschiedene Art als Ether zu schützen, was sich als recht problematisch herausstellte.

Bei Versuchen, den Alkohol unter leicht basischen Bedingungen zu schützen, konnte per Dünnschicht-Chromatographie zwar ein gewisser Umsatz beobachtet werden, nach Aufarbeitung wies die entsprechende Analytik jedoch darauf hin, daß nicht der gewünschte Ether entstanden war. Statt dessen ließen die Spektren vermuten, daß die Hydroxylgruppe am Nitril angegriffen hatte, sodaß ein Ringschluß zum Fünfring stattfand. Zu vermuten wäre, daß eine Verbindung der Art **110** entstanden war, was jedoch nicht eingehender überprüft wurde (Schema 4.52).



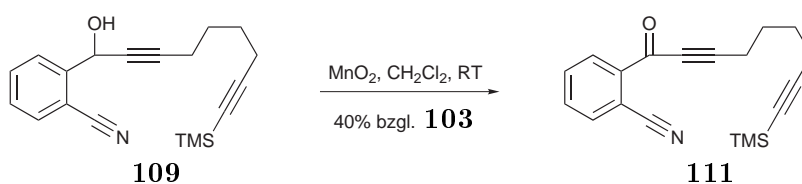
Schema 4.52: Schützungsversuch der Hydroxylgruppe unter basischen Bedingungen.

Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, wurde als nächstes versucht, ohne Base, mit stärkeren Elektrophilen zu schützen. So wurde der Alkohol beispielsweise mit TBS-Triflat umgesetzt, was als sehr gutes Elektrophil bekannt ist. Statt der gewünschten Umsetzung zum TBS-Ether konnte jedoch lediglich Zersetzung des Alkohols **109** beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Lewis-Acidität des TBS-Triflats, welches beispielsweise eine Zersetzung der Nitrilgruppe bewirken könnte.

Angesichts dieser unvorhergesehenen Schwierigkeiten, wurden Versuche, die Hydroxylgruppe als Ether zu schützen, eingestellt. Um dennoch die Komplexierung der Alkoholgruppe an den Cobalt-Katalysator zu vermeiden, sollte diese zum Keton oxidiert werden. Somit sollte zudem die Nucleophilie des Sauerstoff-Atoms so weit absinken, daß es auch die Nitrilgruppe nicht mehr angreifen würde.

Zur Oxidation des Alkohols wurde eine möglichst milde, saubere Methode gesucht, sodaß weitere Nebenreaktionen, beispielsweise der Acetylenbindungen, verhindert werden könnten. Eine Methode, welche diese Voraussetzungen recht gut erfüllen sollte, ist die Oxidation mit aktiviertem Braunstein. Dementsprechend wurde analog einer Vorschrift von Harkat *et al.*¹⁰² der Alkohol in Dichlormethan mit großem Überschuß von zehn Äquivalenten Braun-

stein bei Raumtemperatur gerührt bis mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte. Nach Filtration über Cellite und Nachwaschen mit reichlich Dichlormethan konnte das gewünschte Keton **111** fast rein in 72% Rohausbeute bzgl. des Aldehyds **103** gewonnen werden. Um die letzten Verunreinigungen des Ketons abzutrennen, wurde säulenchromatographisch gereinigt, wobei anschließend nur noch 40% des Ketons bzgl. des Aldehyds isoliert werden konnten. Angesichts der bereits vorher recht wenigen Verunreinigungen des Ketons liegt die Vermutung nahe, daß sich während der Säulenchromatographie ein recht großer Anteil des Produkts zersetzt hat. Grund hierfür könnte beispielsweise die äußerst reaktive Inon-Struktur des α,β -ungesättigten Ketons sein.

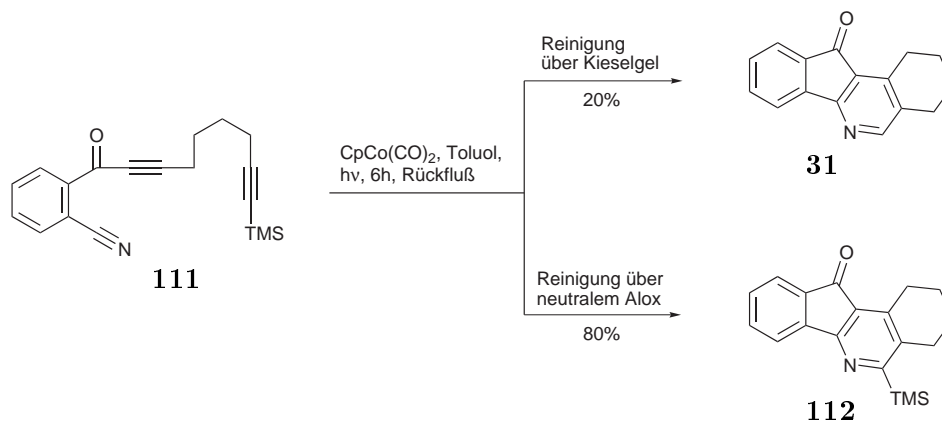


Schema 4.53: Oxidation der Hydroxylgruppe zum Keton.

Um nun zum gewünschten Cyclisierungs-Edukt zu kommen, sollte als letzter Schritt die TMS-Gruppe der terminalen C-C-Dreifachbindung abgespalten werden. Dabei führten jedoch sowohl Versuche mit Kaliumcarbonat in Methanol als auch mit TBAF in THF zur Zersetzung. Vermutlich ist auch hier die reaktive Inon-Struktur als Ursache zu nennen.

Da auch ein TMS-substituiertes Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivat aufgrund späterer Funktionalisierungs-Möglichkeiten sehr interessant wäre, sollte Verbindung **111** direkt cyclisiert werden. Hierfür wurde eine Lösung des Diin-Nitrils in Toluol mit $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe unter Rückfluß erhitzt. Nachdem mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde das Lösungsmittel entfernt und über Kieselgel gereinigt. Nach anschließender Säulenchromatographie konnten jedoch lediglich 20% des desilylierten Produkts **31** isoliert werden. Das heißt, auch hier fand - genauso wie beim TMS-substituierten Octahydrophenanthridin **79** wahrscheinlich durch Kieselgel eine Protodesilylierung statt. Daher wurde analog zu Verbindung **79** nach einem weiteren Cyclisierungsversuch statt über Kieselgel über neutralem Aluminiumoxid gereinigt. Auf diese Weise konnte das TMS-substituierte Derivat **112** in 80% Ausbeute isoliert werden.

Die Charakterisierung der Cycloadditions-Produkte erfolgte vor allem durch NMR- und IR-Spektroskopie. Während im entsprechenden ^1H -NMR-Spektrum keine deutlichen Ver-

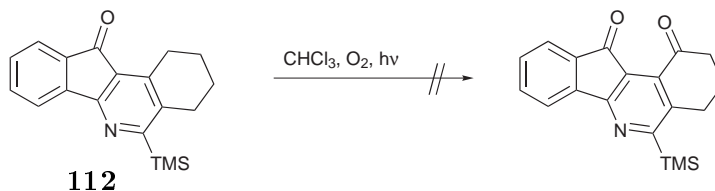


Schema 4.54: Cyclisierung des Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivats.

änderungen auftraten, zeigte das ^{13}C -NMR-Spektrum weder das Signal einer Nitrilgruppe noch Signale von C-C-Dreifachbindungen. Gleiches war auch im IR-Spektrum zu beobachten. Statt dessen erschienen im ^{13}C -NMR-Spektrum fünf neue Peaks, welche von der Verschiebung zu einem Pyridinring paßten. Durch zusätzliche Auswertung zweidimensionaler NMR-Spektren wie HSQC-, COSY- und HMBC-Spektren konnten alle Peaks zugeordnet werden.

Auf diese Weise konnte also das letzte der geplanten Phenanthroviridon-Derivate erfolgreich dargestellt werden. Dank der noch vorhandenen TMS-Gruppe sollte es auch möglich sein, von Derivat **112** ausgehend durch Substitution und Funktionalisierung in divergenter Weise eine Substanzbibliothek aufzubauen, welche wiederum hinsichtlich biologischer Tests interessant sein dürfte.⁸¹⁻⁸⁶

Eine Photooxidation dieses Derivats analog zu allen bisherigen war in diesem Fall übrigens nicht möglich. Angesichts des Mechanismus lag hier jedoch die Vermutung nahe, daß aufgrund des Fünfrings die Geometrie des Gerüsts so verändert ist, daß die Reaktion nicht mehr stattfinden kann.

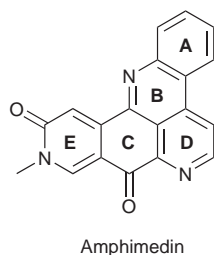


Schema 4.55: Die Photooxidation dieses Derivats war aufgrund der veränderten Geometrie nicht möglich.

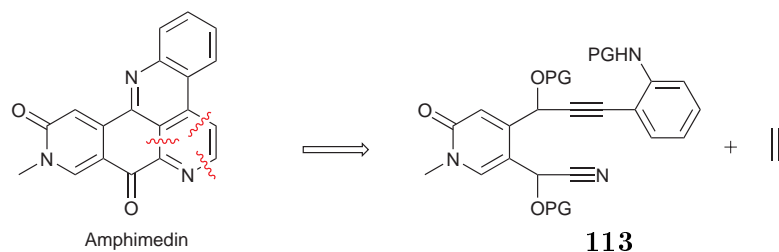
4.2 Amphimedin-Derivat

Die Struktur, um deren Darstellung es im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit ging, war Amphimedin (**26**). Im Vergleich zum ersten Abschnitt der Arbeit, dessen Hauptziel die Synthese verschiedener Derivate von Phenanthroviridon war, um durch zukünftige biologische Tests die Erarbeitung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung zu ermöglichen, lag das Hauptaugenmerk in diesem Teil eher auf der Weiterentwicklung der [2+2+2]-Cycloaddition.

Amphimedin ist ein Cytostatikum, welches zur Familie der Pyridoacridine gehört. Seit seiner Isolierung aus einem Pazifischen Schwamm *Amphimedon sp.* im Jahr 1983 konnte es auch in einigen anderen Schwämmen nachgewiesen werden, was auf seine Bedeutung hinweisen könnte.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Die Struktur dieses Naturstoffes ist im folgenden gezeigt.

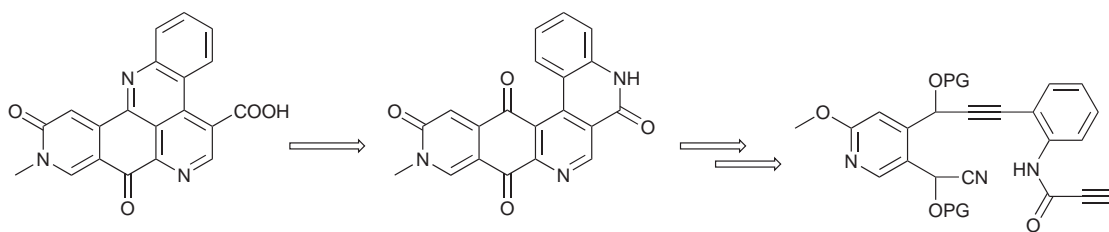


Anders als Phenanthroviridon zeigt diese Gerüststruktur keinen angulären Tetracyclus. Würde man in diesem Fall retrosynthetisch analog zu den Phenanthroviridon-Derivaten vorgehen, käme man beispielsweise zu einem Cyclisierungsedukt der Art **113** (Schema 4.56). Das heißt, eine intermolekulare Cycloaddition würde die intramolekulare ersetzen. Da dies jedoch wahrscheinlich wieder Nebenreaktionen, wie beispielsweise Cyclotrimerisierungen des freien Acetylens nach sich ziehen würde, wäre eine intramolekulare Variante eindeutig zu bevorzugen.



Schema 4.56: Retrosynthese von Amphimedin analog zu Phenanthroviridon führt zu intermolekularer Cycloaddition.

Direkt ist der Aufbau des Amphimedien-Gerüsts mit Hilfe einer intramolekularen Cyclisierung jedoch nicht zugänglich. Statt dessen sollte zunächst ein Gerüst aufgebaut werden, welches dem der Phenanthroviridon-Derivate wieder wesentlich ähnlicher ist. Hierfür sollte retrosynthetisch Ring B des Amphimedien-Gerüsts aufgebrochen und statt dessen ein Laktamring aufgebaut werden (Verbindung **114**). Dieses Derivat sollte prinzipiell in Analogie zu den bereits unter 4.1 gezeigten Synthesen mittels einer intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition eines Diin-Cyanhydrins zugänglich sein.

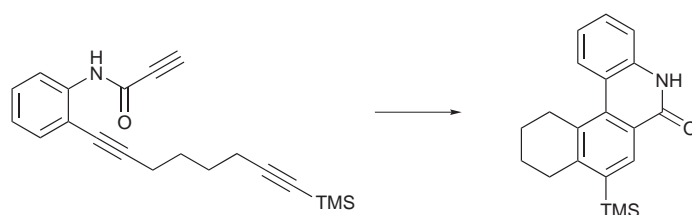


Schema 4.57: Retrosynthese eines Amphimedien-Derivats über eine intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition.

Betrachtet man in der entsprechenden Retrosynthese das notwendige Edukt für die Cyclisierung (Verbindung **115**), fällt auf, daß sich in diesem Fall eine der C-C-Dreifachbindungen in direkter Nachbarschaft zu einer Amid-Funktion befindet, also eine In-Amid-Struktur vorliegt. Hierbei stellte sich zunächst wiederum die Frage, ob eine solche Struktur unter den üblichen Bedingungen einer Cobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition auch cyclisiert werden kann.

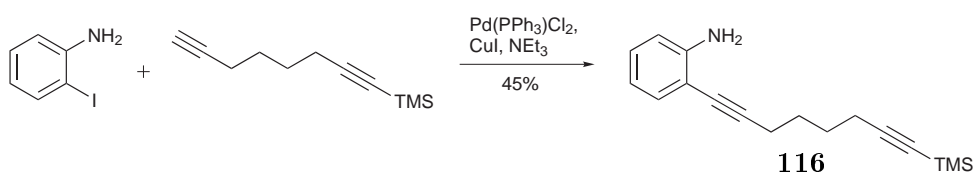
4.2.1 Cyclisierung in Anwesenheit eines Propiolsäureamids

Diese Frage sollte erneut zunächst durch Vorversuche geklärt werden. Da C-C-Dreifachbindungen bei einer [2+2+2]-Cycloaddition reaktiver sind als Nitrile, sollte ein erster Vorversuch zum Carbocyclus durchgeführt werden. Das heißt, die zu cyclisierende Verbindung ist hier ein Triin. Auch in diesem Fall sollte das Modellsystem so wenige zusätzliche Funktionalitäten wie möglich beinhalten. Um jedoch die Übertragbarkeit der Vorversuche auf das eigentliche System zu gewährleisten, sollte das Modellsystem ein Amid enthalten, welches ausgehend von Propiolsäure und einem substituierten Anilin aufgebaut wird (Schema 4.58).



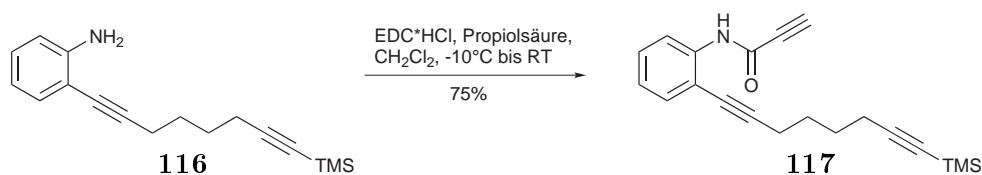
Schema 4.58: Modellsystem für die Cyclisierung eines In-Amids.

Ausgegangen wurde bei der Darstellung dieses Modellsystems von 2-Iodanilin. Das Iodid wurde zunächst in einer Sonogashira-Kupplung analog einer Vorschrift von Ding und Wu¹⁰⁷ mit 1-TMS-Octa-1,7-diin umgesetzt. Mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und Kupfer(I)iodid als Katalysator und Triethylamin als Base und gleichzeitiges Lösungsmittel konnte nach abschließender säulenchromatographischer Reinigung das entsprechende Diin **116** in vernünftiger Ausbeute von 45% isoliert werden (Schema 4.59).

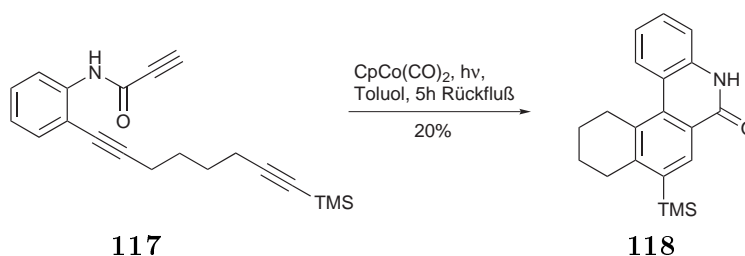


Schema 4.59: Einführung des Diins über eine Sonogashira-Reaktion.

Um nun zum Cyclisierungsedukt des Modellsystems zu gelangen, mußte lediglich noch die Aminogruppe des Anilins mit Propiolsäure in das entsprechende Amid überführt werden. Durch Verwendung des Hydrochlorids von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC*HCl) als Kopplungsreagenz konnte nach einer etwas abgewandelten Vorschrift von Overman und Watson¹⁰⁸ das gewünschte Produkt **117** in guter Ausbeute von 75% gewonnen werden (Schema 4.60).

Schema 4.60: Kopplung des Amins mit Propiolsäure zum Triin **117**.

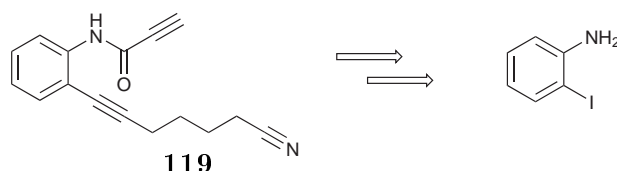
Nach der erfolgreichen Darstellung des Cyclisierungsprodukts konnte nun eine erste Cycloaddition durchgeführt werden. Hierfür wurde unter den üblichen Bedingungen das Substrat mit einer Lösung von CpCo(CO)₂ in entgastem Toluol versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe unter Rückfluß erhitzt. Nach anschließender säulenchromatographischer Trennung des Rohprodukts konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **118** in 20% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.61). Dabei konnte vor allem mittels NMR-Spektren gezeigt werden, daß anstatt der Dreifachbindungen Signale eines weiteren Benzolrings vorhanden waren. Da dieses System lediglich für einen ersten Vorversuch dienen sollte, wurde nicht versucht, die Ausbeute weiter zu verbessern. Trotzdem reichte das hiermit erzielte Ergebnis aus, um zu demonstrieren, daß auch Dreifachbindungen eines In-Amid-Systems in der Lage sind, im Rahmen einer [2+2+2]-Cycloaddition zu reagieren.



Schema 4.61: Cyclisierung des Modellsystems.

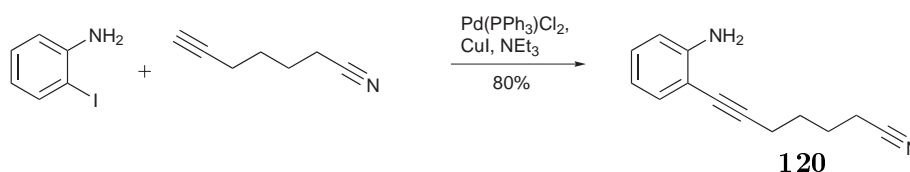
4.2.2 Übertragung auf Cycloaddition zu Heterocyclen

Nachdem die Cycloaddition zum Carbocyclus gelungen war, sollte die Reaktion auf Heterocyclen übertragen werden. Ein dementsprechendes Cyclisierungsedukt **119** ist in Schema 4.62 gezeigt. Um dies darzustellen, sollte analog zu Verbindung **117** vorgegangen werden.



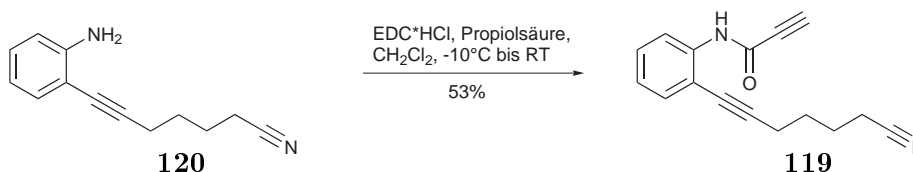
Schema 4.62: Retrosynthese des Cyclisierungsedukts zum Heterocyclus.

Anstatt eines Diins mußte dabei jedoch im Rahmen der ersten Sonogashira-Kupplung kein Diin, sondern ein In-Nitril eingeführt werden. Dementsprechend wurde analog zu Verbindung **116** zunächst 2-Iodanilin mit Hept-6-innitril gekuppelt. Das gewünschte Produkt **120** konnte in diesem Fall in 80% Ausbeute isoliert werden.



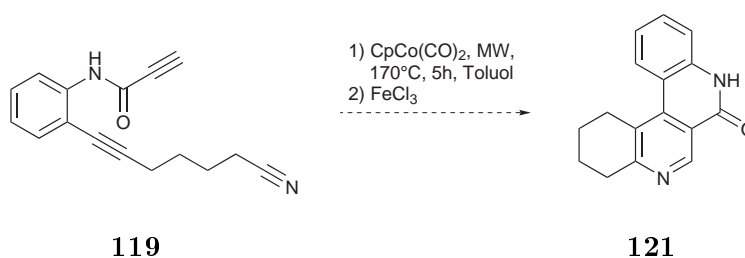
Schema 4.63: Sonogashira-Kupplung zur Einführung eines In-Nitril-Rests.

Nach dieser erfolgreichen Umsetzung sollte nun die Kopplung der Amino-Funktionalität mit Propiolsäure zum entsprechenden Amid **119** folgen. Hierfür wurde zunächst analog einer Vorschrift von Brunton und Jones¹⁰⁹ DCC als Kopplungsreagenz eingesetzt. Auf diese Weise konnte das Produkt jedoch auch nach Optimierungsversuchen lediglich in einer Ausbeute von 30% isoliert werden. Daher wurde EDC·HCl als Kopplungsreagenz verwendet, was das Amid in 53% lieferte (Schema 4.64).



Schema 4.64: Darstellung des Cyclisierungsedukts **119**.

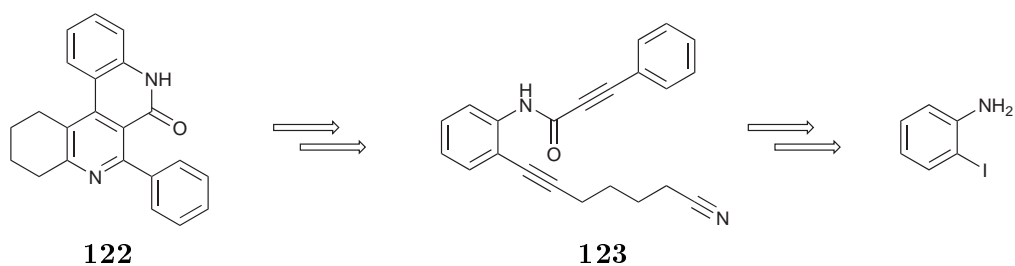
Mit diesem Diin-Nitril **119** sollte nun eine Cyclisierung zum Heterocyclus durchgeführt werden. Aufgrund recht geringer Mengen wurde dabei zunächst ein Versuch in der Mikrowelle mit einem Äquivalent des Dicarboxyl-Cobalt-Komplexes durchgeführt. Nachdem laut DC kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde durch Versetzen des Reaktionsgemisches mit Eisen(III)chlorid versucht, das restliche Cobalt(I) zu oxidieren, sodaß es nicht mehr an eventuell entstandenes Produkt komplexieren konnte. Es wurde über Kieselgur filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, um Metallsalze zu entfernen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Zurück blieb ein dunkler Feststoff, welcher sich jedoch nicht mehr in Lösung bringen ließ. Ein IR-Spektrum des Feststoffs zeigte weder die Bande eines Nitrils noch die einer C-C-Dreifachbindung. Weitere Analytik war jedoch aufgrund der geringen Menge an Feststoff und der Unlöslichkeit nicht möglich, sodaß nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, ob eine entsprechende Cycloaddition zum gewünschten Produkt **121** stattgefunden hatte (Schema 4.65).



Schema 4.65: Cyclisierungsversuch zum Heterocyclus **121**.

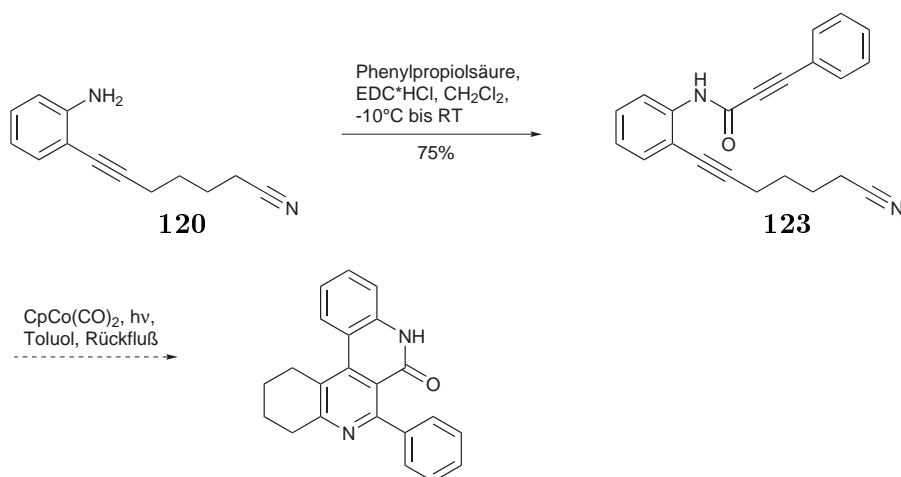
Angesichts der Tatsache, daß nach diesem Cyclisierungsversuch das Edukt weder isoliert noch mittels DC noch über IR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte, wurde vermutet, daß das Cyclisierungsprodukt entstanden war, aufgrund starker Wechselwirkungen wie beispielsweise Wasserstoff-Brücken-Bindungen und/oder π - π -stacking jedoch unlösliche Aggregate bildete. Um diese Wechselwirkungen zu stören und somit die Löslichkeit zu erhöhen, sollte ein größerer Substituent am Pyridinring eingeführt werden. Analog zu den Octahydrophenanthridinen (siehe Kapitel 4.1.2) sollte dafür die terminale Acetylenbindung durch einen Phenylrest substituiert werden, sodaß man nach der Cyclisierung zu Verbindung **122** gelangen würde (Schema 4.66). Das Cyclisierungsedukt **123** sollte dabei in Analogie zu Verbindung **119** von 2-Iodanilin ausgehend zugänglich sein, indem Propiolsäure durch Phenylpropiolsäure ersetzt wird.

Entsprechend wurde das bereits substituierte Anilin **120** mit Phenylpropiolsäure und EDC*HCl als Kopplungsreagenz zum Amid **123** umgesetzt, welches in einer Ausbeute von 75% isoliert



Schema 4.66: Retrosynthese eines phenylsubstituierten tetracyclischen Heterocyclus.

werden konnte. Bei anschließenden Cyclisierungsversuchen in Toluol unter Rückfluß und gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe konnte in allen Fällen mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts wurden jedesmal unterschiedliche Mengen eines gelben Feststoffes isoliert, welcher jedoch ebenfalls unlöslich war. Auch geringe Mengen anderer isolierter Verbindungen konnten nicht zugeordnet werden.

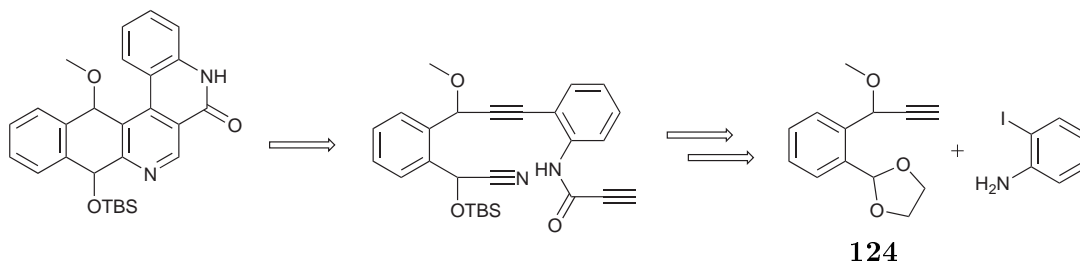


Schema 4.67: Darstellung und Versuch der Cyclisierung von **123**.

Da die Einführung eines Phenylrestes an der letzten verfügbaren Stelle des Pyridinrings nicht zum gewünschten Erfolg geführt hatte, sollten die unsubstituierten aliphatischen Regionen des Zielmoleküls verringert werden. Hierfür sollte zunächst der Cyclohexanring mit einem weiteren annelierten Benzolring versehen werden. Zudem sollte - auf den Erfahrungen des Phenanthroviridon-Projekts aufbauend - die Nitrilgruppe über ein Cyanhydrin eingeführt werden. Dadurch würde in Form eines Silylethers eine weitere löslichkeitsfördernde Gruppe eingeführt werden. Ein solches Gerüst wäre auch dem eigentlichen Amphimedin-Derivat bereits wesentlich ähnlicher, sodaß auch die Ergebnisse besser übertragbar sein sollten.

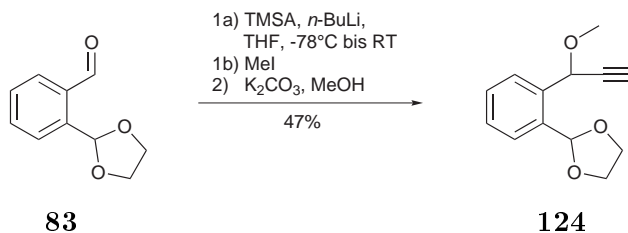
4.2.3 Darstellung eines Amphimedin-Derivats

Eine den oben genannten Ausführungen entsprechende Retrosynthese ist im folgenden kurz dargestellt:



Schema 4.68: Retrosynthese eines weiteren Cyclisierungsprodukts mit erhöhter Löslichkeit.

Um zunächst Molekül **124** aufzubauen, wurde der bereits zuvor synthetisierte einfach geschützte *ortho*-Phthaldialdehyd **83** mit lithiiertem TMS-Acetylen umgesetzt und das generierte Alkoholat mit Methyljodid abgefangen. Anschließende Umsetzung mit Kaliumcarbonat in Methanol lieferte Verbindung **124** in einer Ausbeute von 47% bzgl. des Aldehyds (Schema 4.69).

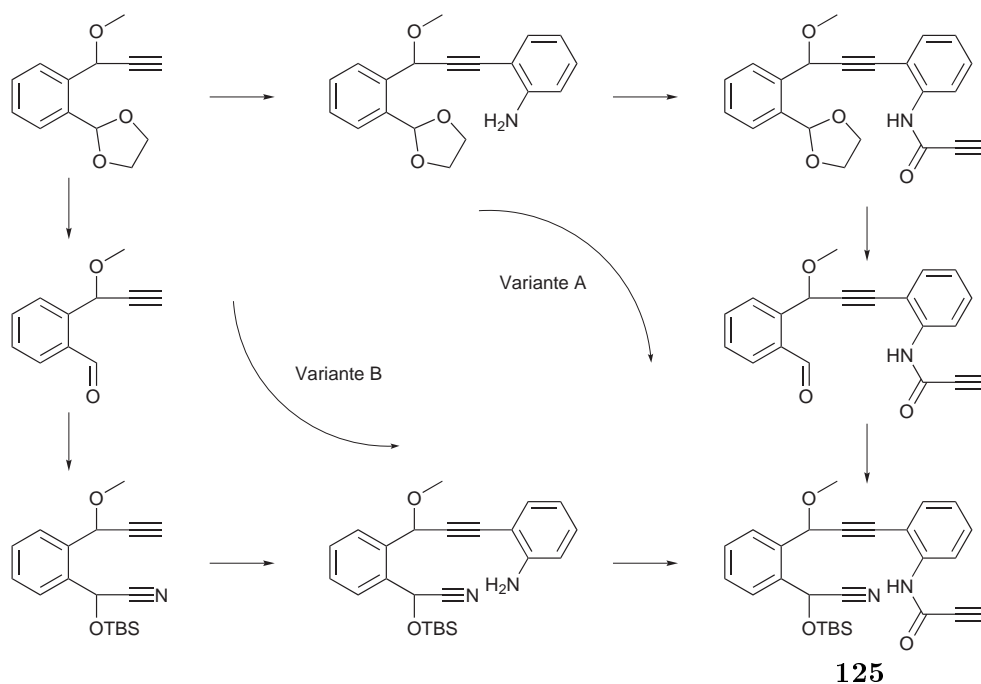


Schema 4.69: Darstellung des ersten Bausteins **124**.

Von Verbindung **124** ausgehend gibt es prinzipiell mehrere Möglichkeiten, um zum Cyclisierungsedukt **125** zu gelangen. Zwei davon sind im folgenden kurz beschrieben:

Bei einer ersten Variante sollte die terminale C-C-Dreifachbindung zunächst über eine Sonogashira-Reaktion mit 2-Iodanilin gekuppelt, anschließend die freie Aminogruppe mit Propiolsäure zum Amid umgesetzt und als letztes das Dioxolan geöffnet und der entschützte Aldehyd in ein Cyanhydrin überführt werden (Schema 4.70, Variante A).

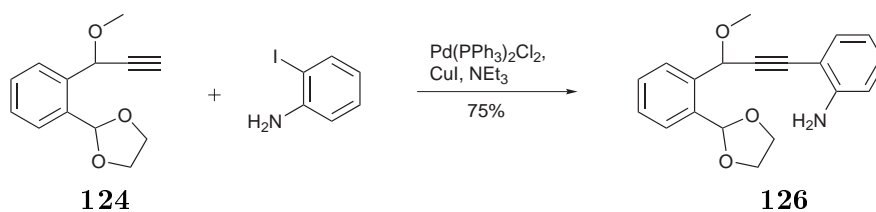
Eine zweite Variante wäre hingegen, Verbindung **124** als erstes zu einem entsprechenden Cyanhydrin umzusetzen und erst im Anschluß daran die Sonogashira-Kupplung mit 2-Iodanilin durchzuführen. Eine abschließende Amid-Kopplung der freien Aminogruppe mit Propiolsäure sollte ebenfalls das gewünschte Cyclisierungsedukt **125** liefern (Schema 4.70, Variante B).



Schema 4.70: Zwei mögliche Wege zum Cyclisierungsedukt **125**.

In Analogie zu den bisherigen Synthesen sollten auch in diesem Fall zunächst beide C-C-Dreifachbindungen eingeführt werden und erst am Ende der Aufbau des Cyanhydrins erfolgen. Dementsprechend wurde zunächst nach Variante A vorgegangen.

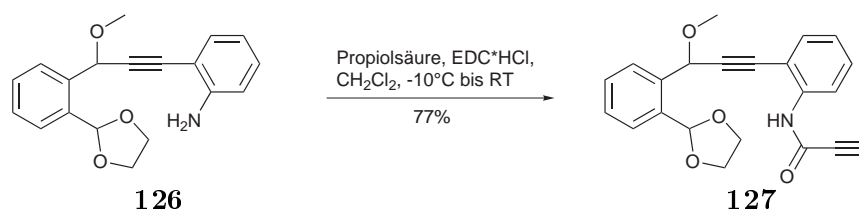
Der erste Schritt war dabei die Sonogashira-Kupplung des terminalen Acetylens von Verbindung **124** mit 2-Iodanilin. Durch Verwendung der gleichen Bedingungen wie in den Vorversuchen mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und Kupfer(I)iodid als Katalysator und Triethylamin als Base konnte das Kupplungsprodukt **126** in 75% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.71).



Schema 4.71: Sonogashira-Kupplung zu Verbindung **126**.

Auch für die weitere Umsetzung des Anilins **126** mit Propiolsäure konnte die Erfahrung der Vorversuche genutzt werden. Durch den Einsatz von EDC Hydrochlorid als Kopplungsrea-

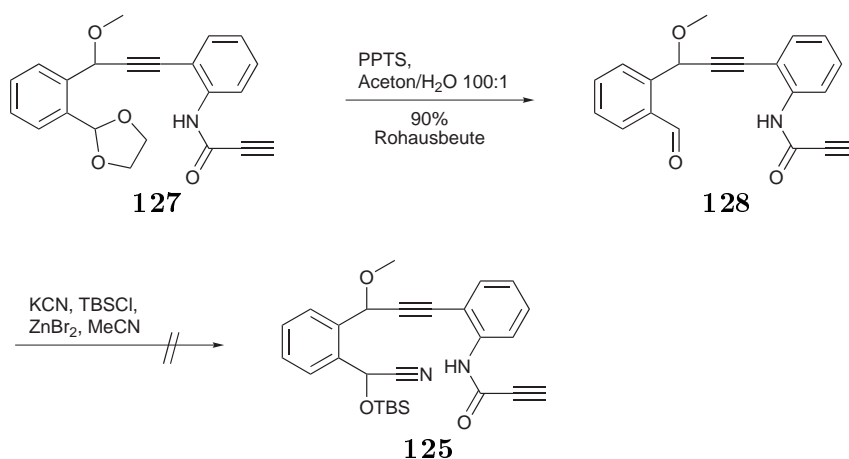
genz konnte das Amid **127** nach säulenchromatographischer Reinigung in guter Ausbeute von 77% isoliert werden (Schema 4.72).



Schema 4.72: Darstellung des Amids **127**.

Die weitere Öffnung des Dioxolans zum Aldehyd verlief wie bei den Phenanthroviridon-Derivaten problemlos. Nach Umsetzung mit PPTS in einem Aceton/Wasser-Gemisch konnte der entsprechende Aldehyd **128** in 90% Rohausbeute gewonnen werden. Die anschließende Überführung in das Cyanhydrin, welche ebenfalls unter gleichen Bedingungen wie bei den Phenanthroviridon-Derivaten durchgeführt wurde, lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung 60 mg eines gelben Öls.

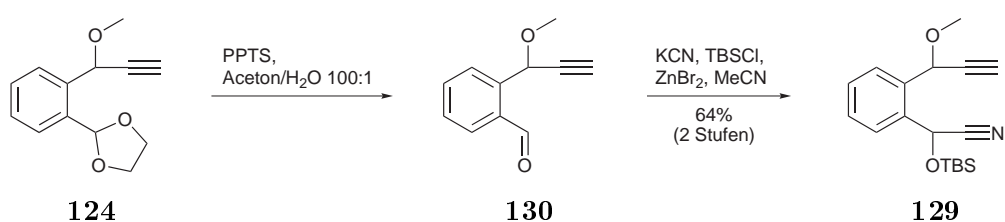
Ein ¹H-NMR-Spektrum des Hauptprodukts zeigte sowohl eine TBS-Gruppe wie auch Signale der beiden einzelnen Protonen in beiden Benzylpositionen. Auch die Abwesenheit eines Aldehyd-Protons und ein Signal bei 119 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum wiesen auf eine erfolgreiche Umsetzung hin. Das Proton der terminalen Dreifachbindung fehlte jedoch genauso wie das Signal der Amidbindung in beiden Spektren.



Schema 4.73: Versuch der Darstellung von **125** über Variante A.

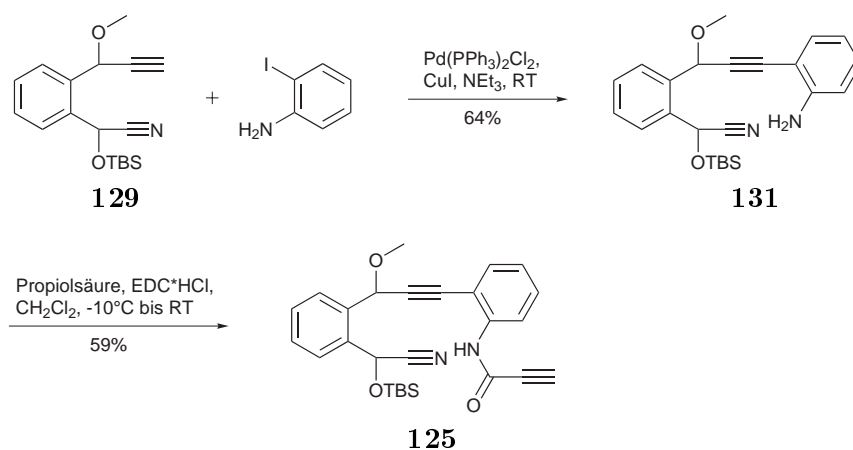
Aufgrund dieser Daten wurde davon ausgegangen, daß nicht das gewünschte Diin-Cyanhydrin **125** entstanden war. Wahrscheinlich war auch in diesem Fall - ähnlich wie beim Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivat (Kapitel 4.1.5) - das vorliegende In-Amid-System zu reaktiv.

Nachdem Variante A also nicht zum gewünschten Cyclisierungsvorläufer **125** geführt hatte, wurde nun Variante B verfolgt. Dafür sollte zunächst das Dioxolan **124** in das entsprechende Cyanhydrin **129** überführt werden. Folglich wurde Verbindung **124** unter den üblichen Bedingungen (PPTS in Aceton/Wasser) zum Aldehyd **130** entschützt und anschließend nach bewährter Methode mit KCN, TBSCl und Zinkbromid zum *O*-geschützten Cyanhydrin **129** umgesetzt (Schema 4.74).



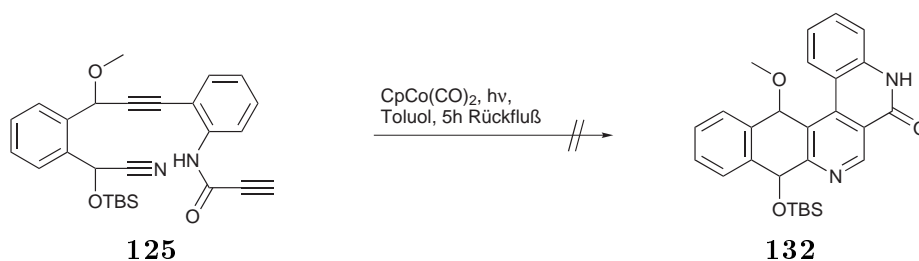
Schema 4.74: Überführung des Dioxolans **124** ins Cyanhydrin nach Variante B.

Anschließend sollte nun die Sonogashira-Reaktion mit 2-Iodanilin zu Verbindung **131** erfolgen. Unter den zuvor verwendeten Bedingungen mit Pd(PPh₃)₂Cl₂ und Kupfer(I)iodid in Triethylamin als Base gelang dies in einer Ausbeute von 64%. Durch anschließende Umsetzung mit Propiolsäure und EDC Hydrochlorid als Kopplungsreagenz konnte auf diesem Weg das Diin-Cyanhydrin **125** in guter Ausbeute von 59% dargestellt werden (Schema 4.75).



Schema 4.75: Darstellung des Cyclisierungsedukts **125** über Variante B.

Nach der erfolgreichen Darstellung dieses Cyclisierungsprodukts (**125**) konnte nun ein Cyclisierungsversuch durchgeführt werden. Dazu wurde das Diin-Cyanhydrin mit einem Äquivalent des Cobalt-Komplexes $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ umgesetzt. Nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte jedoch nicht das gewünschte Cyclisierungsprodukt **132** isoliert werden. Da aber auch keinerlei Edukt mehr wiedergewonnen werden konnte, ist davon auszugehen, daß sich das Edukt entweder zersetzt hat, wiederum völlig unlöslich ist oder eine Nebenreaktion stattgefunden hat, deren Produkt ebenfalls nicht isolierbar war.



Schema 4.76: Gescheiterte Cycloaddition des Diin-Cyanhydrins **125**.

Nachdem die Cycloaddition also offensichtlich nicht den gewünschten Erfolg gebracht hatte, wurde das Projekt an dieser Stelle abgebrochen.

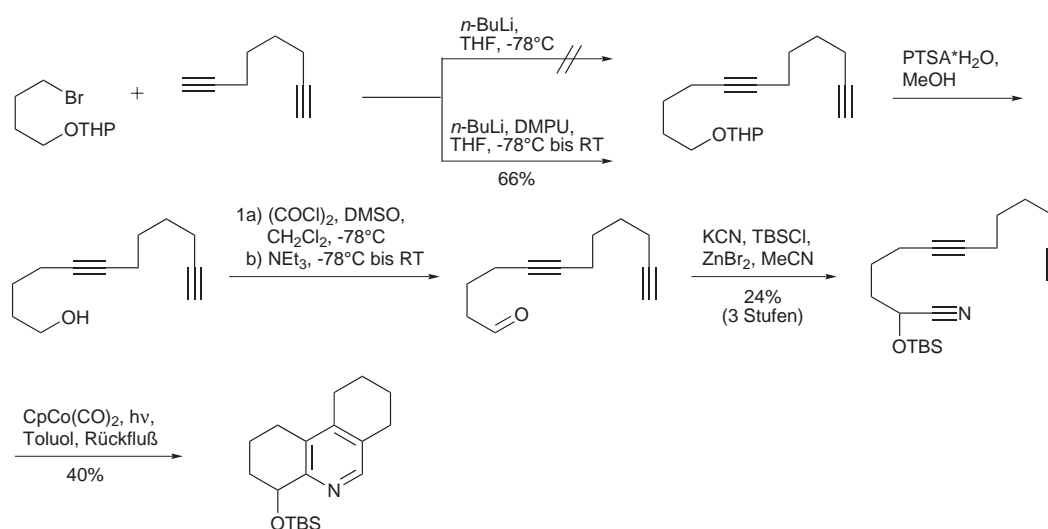
5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erarbeitung von Synthesen verschiedener Derivate des Naturstoffs Phenanthroviridon und eines Amphimedien-Derivats. Den Schlüsselschritt der Synthesen sollte jeweils die intramolekulare Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition zu Heterocyclen bilden, durch welche drei Cyclen innerhalb eines Schrittes aufgebaut werden sollten.

Phenanthroviridon-Derivate

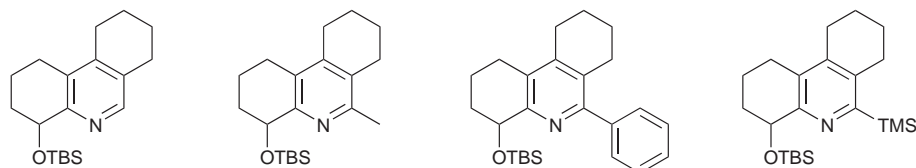
Nachdem die Darstellung von Phenanthroviridon-Derivaten in Analogie zur Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetragomycin nicht gelang, wurde eine neue Synthesestrategie entwickelt. Dabei sollte ein Diin-Cyanhydrin anstatt eines Diin-Nitrils cyclisiert werden.

Hierfür wurden zunächst Versuche an einem Modellsystem durchgeführt. Anhand dessen erfolgreicher Cyclisierung konnte gezeigt werden, daß Cyanhydrine in der Lage sind, die für die Cycloaddition notwendige Nitrilgruppe zur Verfügung zu stellen.



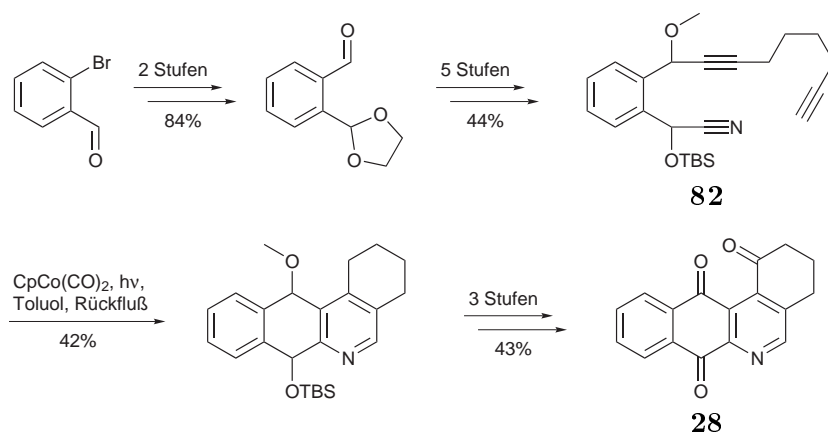
Schema 5.1: Cycloaddition eines Diin-Cyanhydrins im Rahmen eines Modellsystems.

Da die somit darstellbaren Octahydrophenanthridine biologisch interessante Gerüststrukturen sind, wurden durch Einführung unterschiedlicher Reste zunächst verschiedene 6-substituierte Derivate synthetisiert. Um zu vermeiden, daß der Rest bereits zu Beginn der Synthese eingeführt werden muß, wurde erfolgreich eine TMS-Gruppe eingeführt, welche durch anschließende Reaktionen weiter substituiert und funktionalisiert werden kann. Auf diese Weise konnte also eine divergente Synthesestrategie für 6-substituierte Octahydrophenanthridine eröffnet werden.



Schema 5.2: Erfolgreich dargestellte Octahydrophenanthridine.

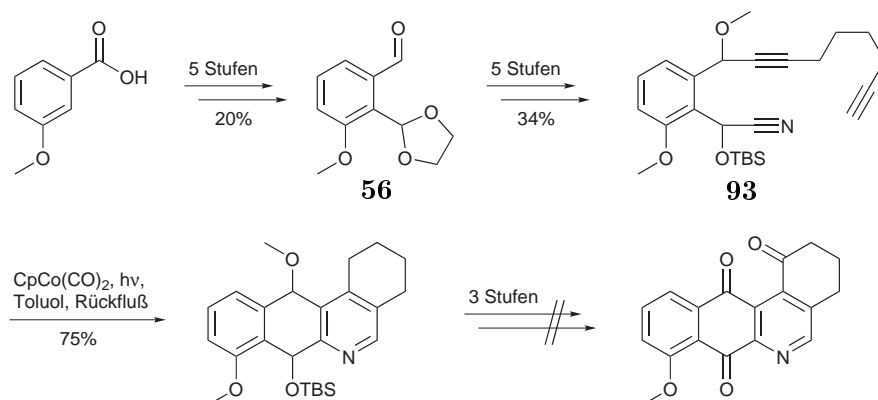
Mit diesem Wissen konnte nun die Cycloaddition von Diin-Cyanhydrinen auf die Synthese von Phenanthroviridon-Derivaten übertragen werden. Nach erfolgreicher Darstellung des Cyclisierungsprodukts **82** konnte zunächst das Produkt der Cycloaddition **81** isoliert und anschließend zum ersten Phenanthroviridon-Derivat **28** weiter oxidiert werden. Durch Einsatz eines Diastereomergemisches von Verbindung **82**, welches unselektiv aufgebaut worden war, konnte auch gezeigt werden, daß alle vier Diastereomere cyclisiert werden.



Schema 5.3: Entwickelte Synthese eines ersten Phenanthroviridon-Derivats durch intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition eines Diin-Cyanhydrins.

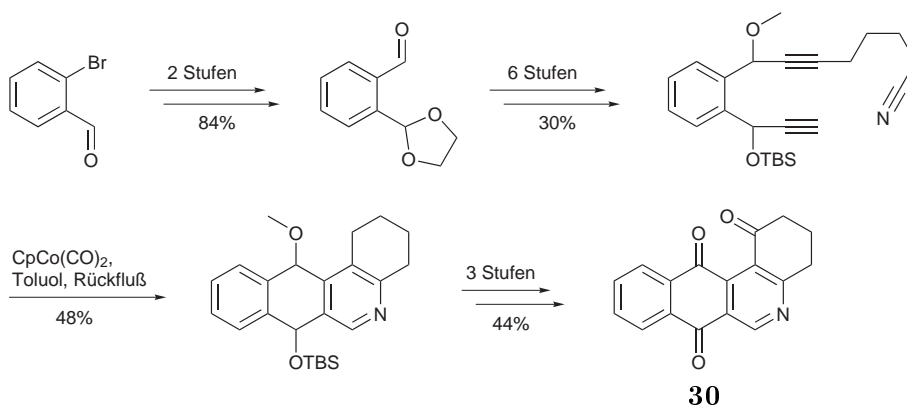
Nachdem das erste Phenanthroviridon erfolgreich dargestellt worden war, sollte ein Derivat folgen, welches in Position 8 eine Methoxygruppe trägt. Hierfür wurde zunächst Aldehyd **56** erfolgreich dargestellt. In Analogie zur vorherigen Synthese gelang auch in diesem Fall die

Cycloaddition des Diastereomergemisches des Cyclisierungsprodukts **93**. Die darauffolgende Oxidation war leider nicht möglich, wofür wahrscheinlich der Methoxy-Substituent und die daraus resultierende hohe Elektronendichte des Aromaten verantwortlich sind.



Schema 5.4: Synthese eines 8-Methoxy-substituierten Derivats bis einschließlich der erfolgreichen Cycloaddition.

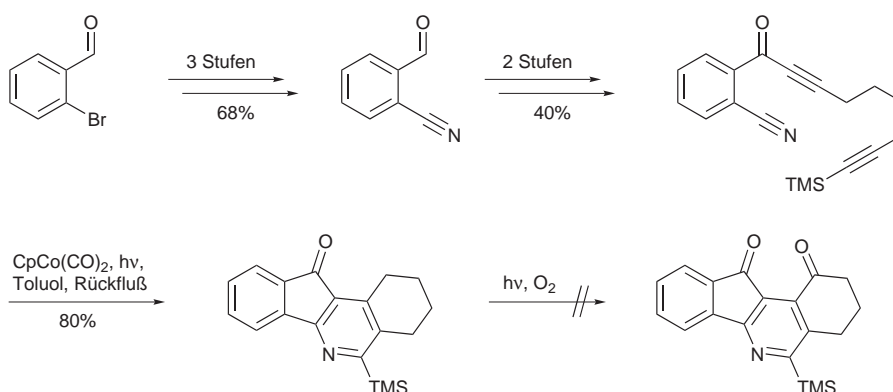
Bei einem weiteren Derivat von Phenanthroviridon sollte sich das Stickstoffatom in Position 5 befinden. Hierfür konnte analog des ersten Derivats **28** vorgegangen werden, wobei jedoch die Seitenkette eine Nitrilgruppe enthielt und das Cyanhydrin durch einen Propinolrest ersetzt wurde. Anschließende Cycloaddition des Diin-Nitrils und Oxidation führten zum gewünschten Phenanthroviridon-Derivat **30**.



Schema 5.5: Erfolgreiche Darstellung eines 5-Aza-Derivats von Phenanthroviridon.

Ein weiteres Derivat des Naturstoffs sollte nur eine der zwei Carbonylgruppen des Azaanthrachinon-Gerüsts aufweisen. Um zu diesem Derivat zu gelangen, wurde zunächst 2-Cyanobenzaldehyd dargestellt. Nach Kopplung mit 1-TMS-Octa-1,7-dien konnte die generier-

te Hydroxylgruppe nicht geschützt werden. Daher wurde sie zum Keton oxidiert, welches anschließend erfolgreich cyclisiert werden konnte. Durch den Erhalt der TMS-Gruppe in α -Position des Pyridins ist auch hier eine weitere Funktionalisierung möglich. Eine Photooxidation des Cyclisierungsprodukts war in diesem Fall hingegen nicht möglich, wofür wahrscheinlich die veränderte Molekülgeometrie verantwortlich ist.

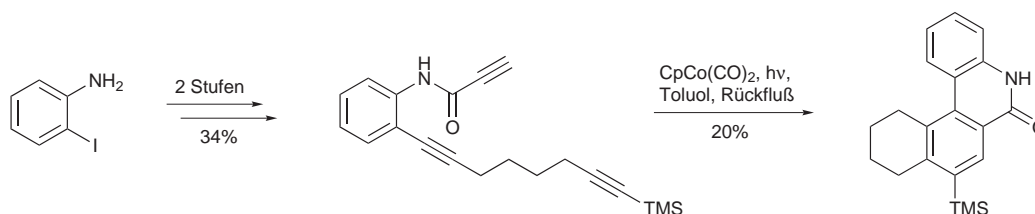


Schema 5.6: Synthese eines Derivats ohne Azaanthrachinon-Gerüst.

Insgesamt konnten also drei Phenanthroviridon-Derivate erfolgreich dargestellt werden. Bei einem weiteren Derivat gelang zwar die Cycloaddition, jedoch nicht die anschließende Oxidation.

Amphimedien-Derivat

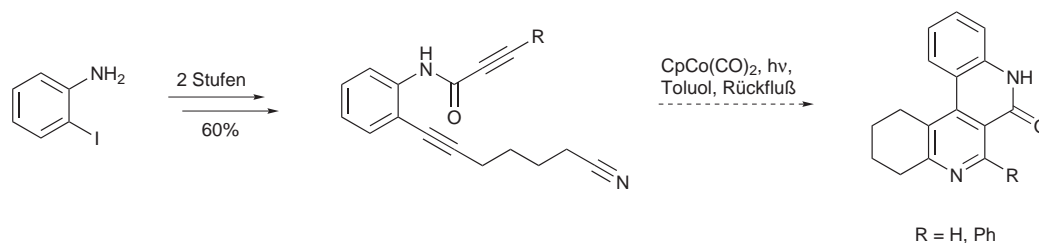
Für die Darstellung eines Amphimedien-Derivats wurden zunächst mehrere Vorversuche durchgeführt, anhand derer gezeigt werden sollte, daß auch die Cycloaddition eines In-Amids möglich ist. Aufgrund der höheren Reaktivität wurde dabei zunächst auf die Cycloaddition zu Carbocyclen zurückgegriffen, bei welcher die entsprechende Cyclisierung auch erfolgreich durchgeführt werden konnte.



Schema 5.7: Erfolgreicher Vorversuch mit [2+2+2]-Cycloaddition zum Carbocyclen.

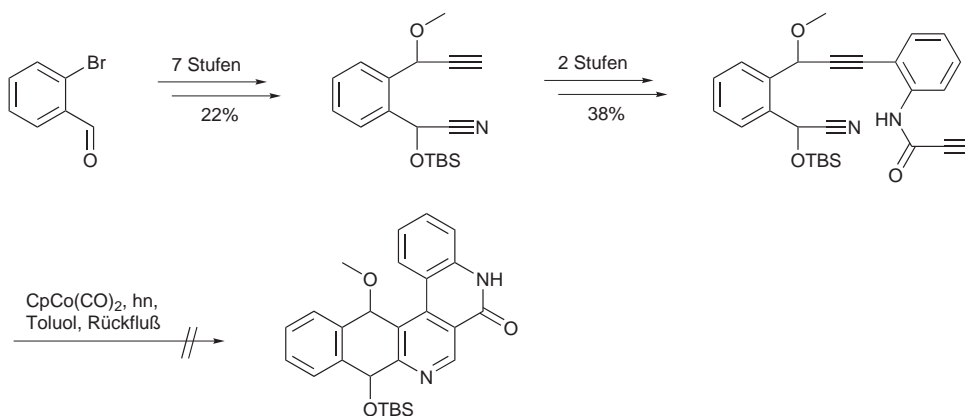
Bei dem Versuch, diese Ergebnisse auf die Cycloaddition zu Heterocyclen zu übertragen,

konnte jedoch aufgrund von Löslichkeitsproblemen nicht eindeutig nachgewiesen werden, daß die Cycloaddition erfolgreich verlaufen war. Auch die Einführung eines größeren Restes zur Erhöhung der Löslichkeit brachte nicht den gewünschten Erfolg.



Schema 5.8: Vorversuche zum Amphimedine-Derivat führten zu unlöslichen Feststoffen.

Zur Darstellung des eigentlichen Amphimedine-Derivats konnte erfolgreich das Cyclisierungsprodukt dargestellt werden. Dabei wurde wiederum auf die Erfahrungen des ersten Projekts zurückgegriffen und ein Diin-Cyanhydrin aufgebaut, welches cyclisiert werden sollte. Nach der entsprechenden Cycloadditionsreaktion konnte jedoch nicht das gewünschte Cyclisierungsprodukt isoliert werden.



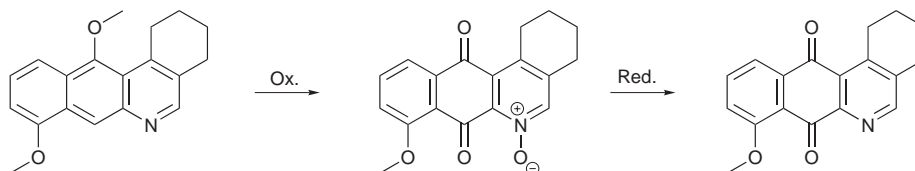
Schema 5.9: Syntheseversuch eines Amphimedine-Derivats.

Der Versuch, auf diesem Weg ein Amphimedine-Derivat darzustellen, gelang also nicht und wurde an dieser Stelle abgebrochen.

6 Ausblick

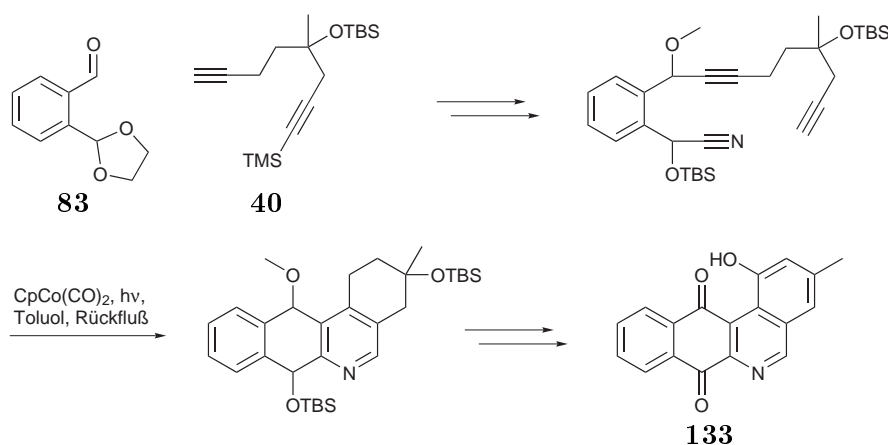
Phenanthroviridon-Derivate

Nachdem die Oxidation des 8-methoxy-substituierten Phenanthroviridon-Derivats nicht gelang, könnte man in diesem Fall versuchen, durch andere Oxidationsmittel das gewünschte Zielmolekül darzustellen. Denkbar wäre dabei auch der Einsatz eines sehr starken Oxidanzes, welches eventuell zum *N*-Oxid des Pyridin-Stickstoffs führt. Dieses könnte im Nachhinein nach literaturbekannten Methoden wieder reduziert werden.¹¹⁰⁻¹¹³



Schema 6.1: Möglicher Umweg über *N*-Oxid bei der Oxidation des 8-Methoxyderivats.

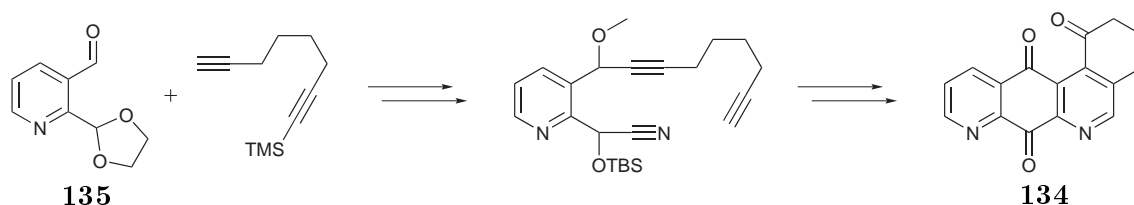
Neben diesem Derivat wäre unter anderem die Einführung einer substituierten Seitenkette wünschenswert, sodaß auch ein aromatischer D-Ring zugänglich wird. Hierfür könnte, wie bereits von Kesenheimer beschrieben,¹¹⁴ racemisches 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilylocta-1,7-diin **40** eingesetzt werden. Durch Entschützung der Hydroxyl-



Schema 6.2: Synthese eines Derivats mit aromatischem D-Ring.

gruppe im bereits oxidierten Cyclisierungsprodukt und drauffolgender Wassereliminierung sollte dann eine Aromatisierung des D-Rings zu einem Derivat der Art **133** erreicht werden.

Eine weitere äußerst interessante Derivatisierung wäre auch die Einführung eines weiteren Stickstoffatoms in Position 8, welche die Hydroxyl- bzw. Methoxygruppe an dieser Stelle ersetzt. Als Wasserstoffbrückenakzeptor unterscheidet sich das Stickstoffatom von der im Naturstoff anwesenden Hydroxylgruppe sowohl elektronisch als auch sterisch. Somit könnten nach biologischen Tests bessere Aussagen zu einer eventuellen Wasserstoffbrückenbindung an dieser Stelle gemacht werden. Um zu diesem Derivat **134** zu gelangen, müßte ein Aldehyd der Art **135** dargestellt werden. Der Rest der Synthese sollte in Analogie zu den bereits dargestellten Phenanthroviridon-Derivaten möglich sein.



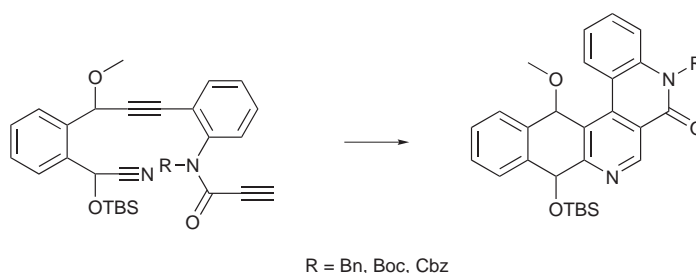
Schema 6.3: Darstellung eines 6,8-Diaza-Derivats **134**.

Nach erfolgter Synthese einiger Phenanthroviridon-Derivate sollten biologische Tests folgen, um anschließend eine Struktur-Wirkungsbeziehung herauszuarbeiten. Mit deren Hilfe könnten dann weitere Derivate entworfen werden, welche eine verbesserte biologische Aktivität aufweisen sollten.

Amphimedien-Derivat

Bei der Darstellung eines Amphimedien-Derivats hat die Cycloaddition zum Heterocyclus bislang nicht zum gewünschten Ergebnis geführt. Nachdem jedoch auch kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, sollten hierzu weitere Untersuchungen folgen, um zu klären, was dabei passiert. Dementsprechend könnten dann weitere Optimierungsversuche durchgeführt werden. So wäre sicherlich die Verwendung eines reaktiveren Katalysators, wie beispielsweise des Jonas-Katalysators, eine Variante, die zum Erfolg führen könnte.

Eine weitere Möglichkeit wäre, das Stickstoffatom der Amidbindung durch einen großen Rest, z. B. einen Benzyl-, Boc- oder Cbz-Rest, zu schützen. Dadurch könnten eventuelle Probleme durch diese Gruppe eingeschränkt und vielleicht auch die Löslichkeit des Produkts erhöht werden.

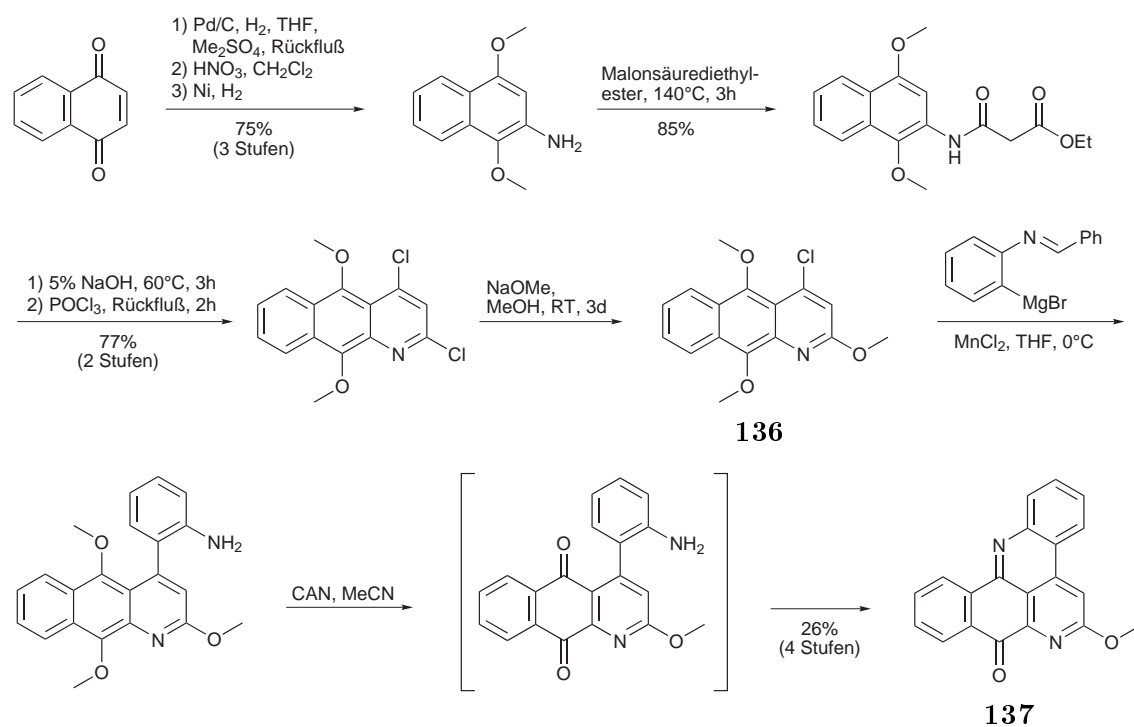


Schema 6.4: Cyclisierung eines *N*-geschützten In-Amids.

Ähnliche Optimierungsversuche könnten auch bei der Cyclisierung zum carbocyclischen Derivat, die bislang in 20% Ausbeute gelungen war, noch zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeuten führen.

Als Alternative zur Synthese über eine [2+2+2]-Cycloaddition könnte beispielsweise eine von Steffen Lang während seiner Promotion innerhalb der Arbeitsgruppe Groth entwickelte Synthese dienen.^{115, 116} Ihm gelang ausgehend von Naphthochinon über sieben Stufen die Synthese von 4-Chloro-2,5,10-trimethoxybenzo[*g*]chinolin (**136**). Durch anschließende Einführung eines geschützten 2-Aminophenyl-Rests, darauffolgende Entschützung der Aminofunktion und Oxidation des Aromaten gelangte er bereits zu Verbindung **137** (Schema 6.5).

Auf der Grundlage dieser Synthese sollte es durchaus möglich sein, unterschiedlich substituierte Amphimedien-Analoga aufzubauen. Ein Nachteil dieser Synthese ist jedoch die nicht



Schema 6.5: Alternative Synthesestrategie nach Lang und Groth.

ganz einfache Einführung weiterer Substituenten im E-Ring des Gerüsts. Diese müssen zudem bereits am Anfang der Synthese eingeführt werden und entsprechend allen notwendigen Reaktionsbedingungen gegenüber stabil sein.

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeines

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach den literaturbekannten Verfahren vor ihrer Verwendung getrocknet und destilliert.

Dünnschichtchromatographie

Für die DC-Analysen wurden DC-Plastikfolien Polygram SIL G/UV254 der Firma Macherey-Nagel (Schichtdicke: 0.2 mm) verwendet, wobei unterschiedliche Färbemethoden entsprechend der Substanz gewählt wurde. So wurde neben Molybdophosphorsäure*pentahydrat in Ethanol (5 g/100 mL), Ninhydrin (0.3 g/100 mL Butanol/3 mL Eisessig) und elementarem Iod auf Kieselgel auch die Fluoreszenz bei 366 nm zum Nachweis verwendet.

Säulenchromatographie

Für die Flash-Chromatographie wurde Kieselgel „60 M“, Korngröße 0.04 - 0.063 mm, 230-400 mesh ASTM der Firma Macherey-Nagel (Düren) verwendet, wobei für die Säulenchromatographie üblicherweise mit einem Überdruck im Bereich von 0.2-0.3 bar gearbeitet wurde.

NMR-Spektren

NMR-Spektren wurden auf einem JEOL JNM-LA400 NMR-Gerät oder einem Bruker Avance 400 - Spektrometer (beide: ^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz) aufgenommen, wobei CDCl_3 ($\delta[^1\text{H}] = 7.26$ ppm bzw. $\delta[^{13}\text{C}] = 77.0$ ppm) als Referenz verwendet wurde. Die chemischen Verschiebungen sind als ppm in Einheiten der δ -Skala angegeben. Für die Multiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), dd (doppeltes Duplett), dt (doppeltes Triplett), m (Multiplett), b (breites Signal). Kopplungskonstanten wurden in Hz angegeben. Die in dieser Arbeit abgebildeten Spektren wurden durch Fourier-Transformation der gemessenen FIDs mit dem Programm MestReC (Version 4.7.8.0) bzw. MestReNova (Version 5.3.0-4536) erhalten, wobei es zu programmbedingten Abweichungen zu den gemessenen Werten kommt.

Massenspektren

Die Massenspektren der GC-gängigen Substanzen wurden mit einer GC/MS-Kombination eines Hewlett Packard HP 6890 (später Agilent Technologies 7890A) Series GC System mit daran angeschlossenen Hewlett Packard 5973 (später Agilent Technologies 5975C) Mass Selective Detector (electron impact-Ionisierung mit 70 eV) aufgenommen. Dabei wurde eine Säule Zebron ZB5 der Firma Phenomenex (Länge 30.0 m, Durchmesser 250 μm , Schichtdicke 0.25 μm , Beschichtungsmaterial 5% Phenyl-95%-methylpolysiloxan) mit 10 m unbeschichteter Vorsäule verwendet. Als Trägergas diente Helium. Nicht GC-gängige Substanzen wurden in der AG Przybylski, Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, mit einem Finnigan MAT16800 EI-Massenspektrometer bei 70 eV gemessen.

IR-Spektren

Alle IR-Spektren wurden mit einem Perkin Elmer Spektrum 100 Series FT-IR mit aufgesetzter ATR-Einheit (Universal ATR Sampling Accessory) aufgenommen.

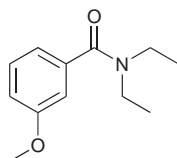
Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma Galenkamp ermittelt und sind unkorrigiert.

Mikrowelle

Für Experimente, die mittels Mikrowellenstrahlung durchgeführt wurden, stand ein InitiatorTM der Firma Biotage zur Verfügung. Die Reaktionsgefäße waren für Ansatzgrößen von 0.5 bis 10 mL geeignet und konnten mit Aluminium-Septum-Kronendeckeln verschlossen werden. Durch einen IR-Sensor wurde die Temperatur gemessen und damit automatisch die Mikrowellenleistung angepasst.

7.2 Synthese von

2-(Cyanomethyl)-*N,N*-diethyl-3-methoxy-benzamid*meta*-Methoxybenzoesäurediethylamid 37

C₁₂H₁₇NO₂
MW: 207.27 g/mol

40.5 g (0.266 mol) *m*-Methoxybenzoesäure wurde drei Stunden in 92.2 mL (1.26 mol) frisch destilliertem Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt, bis keine weitere Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Das übrige Thionylchlorid wurde abdestilliert und das Säurechlorid ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Hierzu wurde es in 150 mL CH₂Cl₂ aufgenommen, unter Eiskühlung langsam mit 52 mL Diethylamin in 150 mL CH₂Cl₂ versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 600 mL verdünnte Kaliumcarbonatlösung gegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit je 200 mL verdünnter Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine anschließende Vakuumdestillation ergab 45.9 g des Säureamids, was einer Ausbeute von 83% bzgl. der Säure entspricht.

R_f(PE:EE = 5 : 1) = 0.18

Siedepunkt: 120 °C / 1 mbar

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 1.11 (m, 3H, CH₃), 1.22 (m, 3H, CH₃), 3.25 (m, 2H, CH₂), 3.53 (m, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.92 (m, 3H, Aromat), 7.28 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, Aromat).

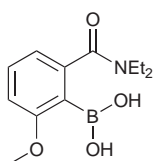
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 12.8 und 14.1 (2xCH₂CH₃), 39.0 und 43.1 (2xCH₂Me), 55.2 (OCH₃), 111.5, 114.8, 118.2 und 129.4 (4xCH, Aromat), 138.4 (C1), 159.4 (C3), 170.8 (C=O).

MS (GC-MS): **m/z** = 207 (34%, M⁺), 206 (53%, M⁺-H), 178 (5%, M⁺-Et), 136 (12%), 135 (100%, M⁺-NEt₂), 107 (21%, M⁺-C(O)NEt₂), 92 (12%, M⁺-Me, -

C(O)NEt₂), 77 (15%, M⁺-OMe, -C(O)NEt₂).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2971.8 (m), 2937.0 (m), 1626.9 (s), 1578.5 (s), 1457.6 (s), 1428.0 (s), 1315.6 (m), 1288.1 (s), 1250.0 (s), 1240.2 (s), 1164.7 (m), 1098.9 (m), 1083.6 (m), 1041.8 (s), 822.6 (m), 789.6 (s), 749.9 (s), 686.5 (m).

2-(*N,N*-Diethylcarboxamid)-6-methoxyphenylboronsäure 52



C₁₂H₁₈BNO₄
MW: 251.09 g/mol

2.9 mL (20 mmol, 1.1 eq) TMEDA wurden in 53 mL getrocknetem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden langsam 15 mL (20 mmol, 1.1 eq) *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan) zugetropft, wobei eine gelbe Lösung entstand. Anschließend wurden 3.7 g (18 mmol) *m*-Anissäurediethylamid in 35 mL getrocknetem Tetrahydrofuran gelöst, langsam zum Reaktionsgemisch getropft und die Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt. Die Farbe änderte sich dabei von gelb zu orange. Nach langsamer Zugabe von 8.1 mL (71 mmol, 4.0 eq) Borsäuretrimethylester bei -78 °C wurde langsam auf -40 °C erwärmt und für weitere 4 h bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam entfärbte. Die Reaktion wurde mit 50 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der pH-Wert wurde mittels 2 M Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und das Reaktionsgemisch am Vakuum aufkonzentriert. Die verbliebene wässrige Phase wurde mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließendes Einengen ergab 4.0 g (16 mmol, 90%) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

R_f(Toluol:MeOH = 3 : 1) = 0.19

Schmelzpunkt: 187 °C

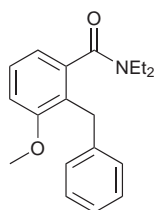
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.25 (t, 3H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, CH₂CH₃), 1.37 (t, 3H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, CH₂CH₃), 3.68 (q, 2H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, CH₂CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (q, 2H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, CH₂CH₃), 7.12 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.2 Hz,

aromat.), 7.40 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, H4), 7.44 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, aromat.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm}) = 12.4$ und 13.5 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 44.3 und 46.3 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.3 (OCH₃), 115.3 , 118.3 , 130.0 , 131.9 , 145.3 und 160.3 (Aromat), 170.7 (CO).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3282.4$ (bm), 2978.3 (w), 1619.8 (m), 1581.2 (m), 1470.8 (m), 1442.8 (m), 1375.5 (s), 1306.5 (s), 1256.5 (s), 1185.9 (m), 1135.3 (m), 1045.6 (m), 1013.5 (m), 933.6 (s), 746.5 (s), 701.4 (s).

2-Benzyl-*N,N*-diethyl-3-methoxybenzamid



$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$
MW: 297.39 g/mol

0.20 g (0.17 mmol, 0.04 eq) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium wurden in 15 mL entgastem DME gelöst. Zu der gelben Lösung wurden 0.51 mL Benzylbromid zugegeben und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. 1.5 g (6.0 mmol, 1.4 eq) Boronsäure **52** wurden in 10 mL entgastem DME langsam in die gelbe Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 15 min gerührt, dann mit 15 mL 2 M wässriger Natriumcarbonat-Lösung versetzt, bei Raumtemperatur weitere 15 min gerührt und anschließend über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert, das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE:EE = 1:1), sodaß 1.0 g (3.36 mmol, 78%) eines gelben Feststoffs isoliert wurden.

$R_f(\text{PE:EE} = 1 : 1) = 0.42$

Schmelzpunkt: 87-88 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.92$ (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.23 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 2.62 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 2.90

(q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3.35 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3.70 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 4.22 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 6.85 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H4), 6.96 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H6), 7.14-7.19 (m, 1H, H5), 7.23-7.32 (m, 5H, C₆H₅).

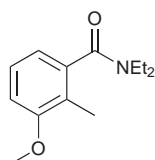
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 12.7 und 13.5 (2x $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 32.1 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 38.5 und 42.6 (2x $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 55.5 (OCH₃), 110.8 (C6), 117.8 (C4), 125.5 (C4'), 126.0 (C2), 127.4 (C5), 127.9 (C3', C5'), 128.7 (C2', C6'), 138.7 (C3), 140.4 (C1'), 157.9 (C1), 170.3 (CO).

MS (GC-MS): $m/z = 297$ (M⁺, 48%), 224 (M⁺-H, -NEt₂, 100%), 209 (M⁺-H, -NEt₂, -OMe, 63%), 194 (17%), 181 (24%), 165 (30%), 152 (20%), 91 (13%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2977.8$ (m), 2937.8 (m), 1624.2 (s), 1581.0 (m), 1461.6 (s), 1425.6 (s), 1287.4 (m), 1262.0 (s), 1055.9 (s), 786.3 (s), 765.5 (s), 702.1 (s).

Elementaranalyse für C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ :	theoretisch	C 76.73, H 7.80, N 4.71
	gefunden	C 76.71, H 7.79, N 4.81

N,N-Diethyl-3-methoxy-2-methylbenzamid 54



C₁₃H₁₉NO₂
MW: 221.30 g/mol

Eine Lösung von 4.0 mL (28 mmol, 1.1 eq) TMEDA in 300 mL THF wurde bei -80 °C mit 20 mL (28 mmol, 1.1 eq) *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan) versetzt und zehn Minuten gerührt. Bei Zugabe von 5.1 g (25 mmol) *meta*-Anissäurediethylamid war eine Rotfärbung der Lösung zu beobachten. Nach 3 h Rühren bei -80 °C hatte sich ein brauner Niederschlag gebildet. Die Suspension wurde nach Zugabe von 3.0 mL (50 mmol, 2.0 eq) Methyljodid auf RT erwärmt und weitere 3 h bei RT gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit 110 mL gesättigter NaH₂PO₄-Lösung versetzt und 3 h gerührt, bevor das organische Lösungsmittel am Vakuum entfernt wurde. Die verbliebene wäßrige Phase wurde mit 400 mL CH₂Cl₂ und 300 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 3:1) lieferte 3.9 g (17 mmol, 71%)

eines farblosen Öls.

R_f (PE:EE = 1 : 1) = 0.50

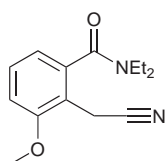
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 1.01 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.25 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 3.11 (m, 2H, CH_2Me), 3.37 und 3.75 (2xm, 2x1H, CH_2Me), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.76 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, Aromat), 6.81 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, Aromat), 7.17 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 12.4 (CH_3), 12.8 und 13.9 (2x CH_2CH_3), 38.6 und 42.6 (2x CH_2Me), 55.4 (OCH_3), 109.9 und 117.6 (2xCH, C4 und C6), 122.5 (C2), 126.8 (CH, C5), 138.3 (C1), 157.7 (C3), 170.5 (C=O).

MS (GC-MS): m/z = 221 (28%, M^+), 220 (27%, $\text{M}^+ - \text{H}$), 206 (37%), 149 (100%), 91 (37%), 77 (10%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2972.0 (m), 2935.6 (m), 1737.6 (w), 1627.9 (s), 1581.8 (m), 1461.9 (s), 1424.4 (s), 1380.1 (m), 1314.4 (m), 1285.4 (m), 1258.2 (s), 1138.6 (m), 1065.7 (s), 787.6 (s), 748.5 (m), 722.9 (m).

2-(Cyanomethyl)-*N,N*-diethyl-3-methoxybenzamid 53



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$
MW: 246.30 g/mol

Eine Lösung von 0.51 g (2.3 mmol) des Methylbenzamids **54** in 10 mL Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 0.54 g (3.0 mmol, 1.3 eq) NBS und einer Spatelspitze AIBN versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe 17 h unter Rückfluß erhitzt. Da laut DC noch keine vollständige Umsetzung erfolgt war, wurden weitere 0.48 g (2.7 mmol, 1.2 eq) NBS und eine Spatelspitze AIBN zugegeben und weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt. Es wurden 15 mL Dichlormethan zugegeben, mit 20 mL Wasser gewaschen, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das verbliebene braune Öl wurde direkt in 7 mL Ethanol aufgenommen, mit 0.24 g (3.7 mmol, 1.6 eq) KCN in 0.7 mL Wasser gegeben

und 19 h unter Rückfluß erhitzt. Die dunkle Suspension wurde filtriert, das Filtrat eingeeengt und in 20 mL Wasser gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit insgesamt 80 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 20 mL Wasser und 20 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Trennung (Laufmittel: PE:EE = 3:1) konnten 0.15 g (0.61 mmol, 26% bzgl. **54**) eines leicht gelblichen Öls isoliert werden.

$$R_f(\text{PE:EE} = 1 : 1) = 0.36$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 1.10$ (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 1.29 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 3.21 (m, 2H, CH₂Me), 3.34-3.82 (m, 4H, CH₂Me und CH₂CN), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.84 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, Aromat), 6.92 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, Aromat), 7.34 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H5).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 12.7$ und 13.9 (2xCH₂CH₃), 14.7 (CH₂-CN), 38.9 und 43.2 (2xCH₂Me), 55.8 (OCH₃), 111.0 (CH, Aromat), 115.7 (C2), 117.6 (CN), 117.9 und 129.7 (2xCH, Aromat), 138.5 (C1), 157.5 (C3), 169.0 (C=O).

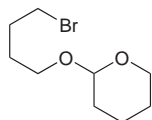
MS (GC-MS): $m/z = 247$ (7%, M⁺+H), 246 (43%, M⁺), 245 (21%, M⁺-H), 231 (7%, M⁺-Me), 219 (8%), 206 (32%), 174 (100%), 160 (6%), 149 (4%), 133 (5%), 116 (35%), 103 (6%), 89 (13%), 76 (9%), 72 (7%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2973.1$ (m), 2938.1 (m), 2253.0 (w), 1735.2 (w), 1624.3 (s), 1583.2 (s), 1462.9 (s), 1429.8 (s), 1315.8 (m), 1288.1 (s), 1266.0 (s), 1057.9 (s), 790.7 (s), 753.6 (m).

Elementaranalyse für C₁₄H₁₈N₂O₂:
theoretisch C 68.27, H 7.37, N 11.37
gefunden C 68.13, H 7.59, N 10.99

7.3 Cyclisierung von aliphatischen Cyanhydrinen

2-(4-Brombutoxy)-tetrahydro-2H-pyran 59



$C_9H_{17}BrO_2$
MW: 237.13 g/mol

14.00 g (91.49 mmol, 1 eq) 4-Brombutanol wurden in 100 mL Diethylether vorgelegt, nacheinander mit 9.3 mL (101.7 mmol, 1.1 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 0.89 g (4.68 mmol, 0.05 eq) *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und bei Raumtemperatur 27 h unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Die braune Lösung wurde mit 50 mg K_2CO_3 versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 60 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch einmal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Durch Destillation (72 °C /1 mbar) wurden 14.33 g (60.43 mmol, 66%) einer farblosen Flüssigkeit isoliert.

R_f (PE:EE = 5 : 1) = 0.64

Siedepunkt: 72 °C /1 mbar

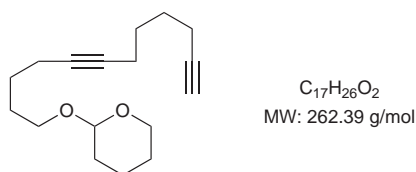
1H -NMR (400 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 1.47-1.64 (m, 4H, 2x CH_2), 1.67-1.85 (m, 4H, 2x CH_2), 1.93-2.01 (m, 2H, CH_2), 3.38-3.53 (m, 2H, CH_2), 3.45 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, CH_2), 3.73-3.90 (m, 2H, CH_2), 4.57 (m, 1H, H2).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 19.6, 25.4, 28.4, 29.8, 30.7, 33.7, 62.3 und 66.5 (8x CH_2), 98.8 (CHO_2).

MS (GC-MS): m/z = 237 (2%, M^+), 235 (2%), 137 (26%), 136 (15%), 135 (26%), 134 (14%), 108 (5%), 106 (5%), 85 (46%), 84 (26%), 83 (12%), 71 (5%), 56 (21%), 55 (100%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2941 (s), 2869 (m), 1440 (m), 1352 (m), 1257 (m), 1200 (m), 1133 (s), 1119 (s), 1075 (s), 1032 (s), 1021 (s), 966 (s), 904 (m), 869 (s), 814 (m).

2-(Dodeca-5,11-diinyloxy)-tetrahydro-2H-pyran 61



Zu einer Lösung von 2.93 g (27.6 mmol, 1.3 eq) 1,7-Octadiin in 20 mL THF wurden bei einer Temperatur von $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 13.5 mL (21.6 mL, 1 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft und bei -80 bis $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 80 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und erst mit 10.5 mL (87.2 mmol, 4.1 eq) 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-on und nach weiteren 15 min mit 5.07 g (21.4 mmol, 1 eq) 2-(4-Brombutoxy)-tetrahydro-2*H*-pyran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 3 h mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Die Phasen wurden getrennt, die org. Phase nochmals mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit Diethylether gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, eingengt und das verbliebene Öl säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE = 2:1), sodaß 4.55 g (17.34 mmol, 81%) eines farblosen Öls isoliert werden konnten.

$$R_f(\text{PE:EE} = 1 : 1) = 0.64$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.47\text{--}1.88$ (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$), 1.93 (bs, 1H, $\text{C}\equiv\text{C-H}$), 2.17 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$) 3.73 und 3.39 (m, 2H, CH_2O), 3.85 und 3.48 (m, 2H, CH_2O), 4.56 (bs, 1H, CHO_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 18.0, 18.3, 18.6, 19.6, 25.5, 25.9, 27.5, 28.0, 28.9$ und 30.8 ($10 \times \text{CH}_2$), 62.3 und 67.1 ($2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 68.4, 79.8, 80.3 und 84.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 98.8 (CHO_2).

MS (GC-MS): $m/z = 237$ (2%, M^+), 235 (2%, M^+), 137 (26%), 135 (26%), 85 (46%), 55 (100%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2940.7$ (m), 2868.8 (m), 1440.5 (m), 1352.0 (m), 1257.2 (m), 1200.0 (m), 1132.8 (s), 1119.0 (s), 1074.6 (s), 1032.1 (s), 1020.6 (s), 965.7 (s), 868.8 (m), 813.5 (m).

Dodeca-5,11-diin-1-ol

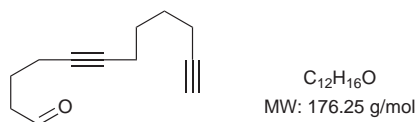
4.00 g (15.2 mmol, 1 eq) des THP-geschützten Ethers **61** wurden in 20 mL Methanol gelöst, bei RT mit 70 mg (0.37 mmol, 0.02 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 5 h gerührt. Die farblose Lösung wurde mit 60 mL Et₂O verdünnt, mit 100 mL H₂O gewaschen, die wässrige Phase einmal mit 30 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Das verbliebene farblose Öl (2.45 g) wurde direkt weiter umgesetzt.

$$R_f(\text{PE:EE} = 2 : 1) = 0.47$$

¹H-NMR (250 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 1.50-1.70 (m, 8H, 4xCH₂), 1.87 (bs, 1H, OH), 1.94 (t, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, C≡C-H), 2.11-2.26 (m, 6H, 3xCH₂C≡C), 3.65 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.1 Hz, CH₂OH).

MS (FAB, 70 eV): m/z = 78 (0.4%, M⁺), 177 (2%M⁺-H), 149 (6%), 135 (7%), 117 (24%), 105 (27%), 91 (100%), 79 (60%), 67 (29%), 55 (21%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2940 (m), 2863 (w), 2724 (w), 2223 (w), 2155 (w), 1724 (s), 1599 (w), 1490 (m), 1441 (m), 1069 (m), 1032 (s), 756 (s), 692 (s).

Dodeca-5,11-diinal 60

Eine Lösung von 0.31 mL (3.59 mmol, 1.3 eq) Oxalylchlorid in 6 mL Dichlormethan wurde bei -80 °C langsam mit einer Lösung von 0.5 mL (7.04 mmol, 2.5 eq) DMSO in 6 mL Dichlormethan versetzt. Nach 5 min rühren wurde langsam eine Lösung von 0.5 g (2.80 mmol) des rohen Dodeca-1,5-diin-1-ols in 8 mL Dichlormethan zum farblosen Reaktionsgemisch zugegeben, wobei eine Suspension entstand. Nach 40 min rühren bei -80 °C wurden zügig 2.0 mL

(14.3 mmol, 5.1 eq) Triethylamin zugegeben, woraufhin sich wieder eine klare, farblose Lösung bildete, die bei RT 1 h gerührt wurde. Die resultierende Suspension wurde mit 20 mL Diethylether verdünnt, mit 100 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das verbliebene gelbe Öl (0.47 g) wurde direkt weiter umgesetzt.

$$R_f(\text{PE:EE} = 2 : 1) = 0.77$$

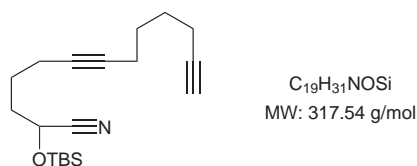
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 1.60 (m, 4H, 2xCH₂), 1.80 (m, 2H, CH₂), 1.94 (t, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, C≡CH), 2.20 (m, 6H, 3xCH₂), 2.56 (dt, 2H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 1.4 Hz, CH₂, H2), 9.80 (t, 1H, ³J_{HH} = 1.4 Hz, CHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 17.9, 18.0, 18.1, 21.5, 27.5 und 27.9 (6xCH₂, C3, C4, C7, C8, C9 und C10), 42.8 (CH₂, C2), 68.4, 79.1, 80.9 und 84.2 (2xC≡C), 202.1 (CHO).

MS (GC-MS): m/z = 176 (1%, M⁺), 175 (2%, M⁺-H), 157 (2%), 147 (7%), 133 (10%), 117 (26%), 105 (36%), 91 (100%), 79 (50%), 65 (32%), 53 (24%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3294.1 (m), 2940.1 (m), 2864.7 (m), 2723.2 (w), 2116.2 (w), 1723.0 (s), 1434.2 (m), 1332.3 (m), 1136.1 (m), 1119.9 (m), 1074.6 (m), 1033.3 (m).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)trideca-6,12-diinnitritil **58**



0.46 g (2.60 mmol, 1 eq) des ungereinigten Aldehyds **60** wurden in 13 mL Acetonitril gelöst, unter Schutzgas bei RT nacheinander mit 1.69 g (26.0 mmol, 10 eq) KCN, 0.48 g (3.18 mmol, 1.2 eq) TBDMSCl und 32 mg (0.142 mmol, 0.05 eq) ZnBr₂ versetzt und 90 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 20 mL Et₂O suspendiert, filtriert und mit 60 mL Et₂O nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit 30 mL H₂O gewaschen, die wässrige Phase einmal mit 30 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel evaporiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 20:1) konnten 0.20 g (0.63 mmol, 24%) des gewünschten Produkts isoliert werden.

$$R_f(\text{PE:EE} = 20 : 1) = 0.38$$

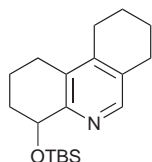
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.14$ (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.59-1.69 (m, 6H, 3xCH₂), 1.87-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.94 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, C≡C-H), 2.15-2.24 (m, 6H, 3xCH₂), 4.47 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -5.4$ (SiCH₃), -5.2 (SiCH₃), 17.9 (CH₂), 18.0 (C(CH₃)₃), 18.1, 18.2 und 23.9 (3xCH₂), 25.5 (C(CH₃)₃), 27.5 und 27.9 (2xCH₂), 35.3 (CH₂C(H)CN), 61.6 (C(H)CN), 68.4 (C≡CH), 79.1, 80.7 und 84.2 (3xC≡C), 119.9 (C≡N).

MS (GC-MS): $m/z = 317$ (0.2%, M⁺), 260 (6%, M⁺-*t*Bu), 232 (6%), 218 (3%), 186 (18%, M⁺-OTBS), 159 (13%, M⁺-HCN, OTBS), 131 (20%, OTBS⁺), 128 (22%), 117 (21%), 105 (14%), 91 (38%), 84 (38%), 75 (100%), 57 (41%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3297.5$ (w), 2931.4 (m), 2859.2 (m), 2215.9 (w), 1713.0 (m), 1674.8 (m), 1254.5 (m), 1112.4 (m), 836.1 (s), 779.6 (s).

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydrophenanthridin **62**



$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NOSi}$
MW: 317.54 g/mol

30 mg (0.17 mmol, 0.54 eq) $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ wurden unter Schutzgasatmosphäre mit einer Lösung von 100 mg (0.31 mmol) des geschützten Cyanhydrins **58** in 3 mL entgastem Toluol versetzt und in der Mikrowelle 45 min auf 170 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Spatelspitze FeCl_3 10 min an Luft gerührt, mit Kieselgel versetzt und eingengt. Durch

anschließende säulenchromatographische Trennung (Laufmittel: PE:EE = 10:1 → EE) wurden 40 mg (0.13 mmol, 40%) eines farblosen Öls isoliert.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.43$$

Schmelzpunkt: 60-62 °C

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.21 (s, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 1.76 (m, 6H, 3xCH₂), 1.94-2.13 (m, 2H, CH₂), 2.37-2.64 (m, 4H, 2xCH₂), 2.71 (m, 2H, CH₂), 4.78 (s, 1H, C(H)OTBS), 8.15 (s, 1H, H6).

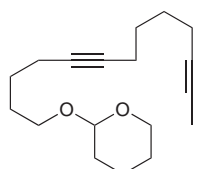
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = -4.9 und -4.0 (Si(CH₃)₂^tBu), 16.9, 18.3, 22.2, 22.7, 25.0 und 25.5 (5xCH₂ und SiMe₂CMe₃), 25.9 (SiMe₂C(CH₃)₃), 26.8 und 31.9 (2xCH₂), 70.2 (C(H)OTBS), 130.0, 131.3, 144.2, 147.4 und 153.8 (5xAromat).

MS (GC-MS): m/z = 317 (1%, M⁺), 302 (3%, M⁺-Me), 260 (100%, M⁺-^tBu), 186 (16%, M⁺-OTBS), 171 (4%), 156 (3%), 143 (3%), 115 (2%), 75 (10%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2927.1 (m), 2854.4 (m), 1580.7 (w), 1567.2 (w), 1461.9 (w), 1243.0 (m), 1077.7 (s), 1030.5 (s), 831.2 (s), 777.1 (s).

Elementaranalyse für C₁₉H₃₁NOSi: theoretisch C 71.87, H 9.84, N 4.41
 gefunden C 71.89, H 9.79, N 3.50

2-(Trideca-5,11-diänyloxy)-tetrahydro-2H-pyran **65**



C₁₈H₂₈O₂
 MW: 276.41 g/mol

2.21 g (8.42 mmol) des Diins **61** in 50 mL THF wurden bei -80 °C mit 6.8 mL (10.9 mmol, 1.3 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt und 70 min gerührt, wobei sich das Reaktions-

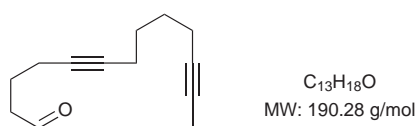
gemisch bis auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nachdem die gelbliche Lösung erneut auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt war, wurden 4.3 mL (35.7 mmol, 4.2 eq) DMPU zugegeben und 10 min gerührt, bevor 2.2 mL (35.3 mmol, 4.2 eq) Methyljodid hinzugefügt wurden. Nach 12 h Rühren, in denen sich das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, wurde die farblose Lösung mit 20 mL Methanol gequench und weitere 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das verbliebene Öl zwischen 30 mL Wasser und 40 mL Et_2O verteilt. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 10:1) des gelblichen Öls wurden 1.18 g (4.27 mmol, 51%) des gewünschten Produkts isoliert.

$$R_f(\text{PE:EE} = 10 : 1) = 0.45$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.56$ (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$), 1.67 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.77 (t, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, CH_3), 2.16 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.41, 3.49, 3.73 und 3.86 (4xm, 4x1H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4.57 (m, 1H, $\text{C}(\text{H})\text{O}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 3.4$ (CH_3), 18.2, 18.3, 18.6, 19.6, 25.5, 25.9, 28.1, 28.2, 28.9 und 30.7 ($10\times\text{CH}_2$), 62.3 und 67.1 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 75.6, 78.9, 80.0 und 80.1 ($2\times\text{C}\equiv\text{C}$), 98.8 ($\text{C}(\text{H})\text{O}_2$).

Trideca-5,11-diin-1-ol **66**



1.17 g (4.23 mmol) des THP-Ethers **65** in 12.5 mL Methanol wurden mit 80 mg (0.42 mmol, 0.1 eq) PTSA* H_2O 38 h bei RT gerührt. Die farblose Lösung wurde mit 60 mL Diethylether verdünnt, mit 40 mL H_2O gewaschen und die Wasserphase einmal mit 20 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das verbliebene farblose Öl wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

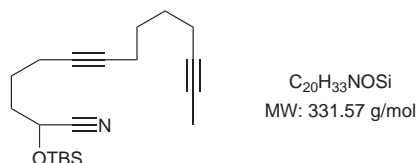
0.56 mL (6.49 mmol, 1.6 eq) Oxalylchlorid in 6 mL CH_2Cl_2 wurden bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit einer Lösung von 0.85 g (10.9 mmol, 2.6 eq) DMSO in 5 mL Dichlormethan versetzt. Nach 15 min Rühren wurde langsam eine Lösung von 0.80 g (4.16 mmol, 1 eq) des rohen Trideca-5,11-diin-1-ols in 12 mL CH_2Cl_2 zugetropft und weitere 1.5 h bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Reak-

tionsgemisch wurde mit 3.0 mL (21.5 mmol, 5.2 eq) Triethylamin versetzt und bei RT 3.3 h gerührt, wobei eine leichte Gelbfärbung zu beobachten war. Die Suspension wurde mit 30 mL Et₂O verdünnt und mit 80 mL ges. Ammoniumchloridlösung neutral gewaschen. Die H₂O-Phase wurde einmal mit 40 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt, welches als gelbes Öl isoliert werden konnte, wurde direkt weiter umgesetzt.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.57$$

¹H-NMR (250 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 1.56 (m, 4H, 2xCH₂), 1.77 (t, 3H, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, CH₃), 1.82 (m, 2H, CH₂), 2.16 (m, 6H, 3xCH₂C≡C), 2.57 (dt, 2H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, CH₂CHO), 9.80 (t, 1H, ³J_{HH} = 1.4 Hz, CHO).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)tetradeca-6,12-diinnitril **67**



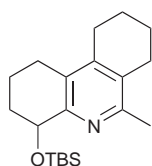
0.80 g (4.16 mmol) des ungereinigten Aldehyds **66** in 10 mL Acetonitril wurden nacheinander mit 2.64 g (40.5 mmol, 9.7 eq) KCN, 90 mg (0.40 mmol, 0.1 eq) ZnBr₂ und 0.95 g (6.30 mmol, 1.5 eq) TBDMSCl versetzt und bei RT 86 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Et₂O suspendiert, filtriert und mit reichlich Et₂O nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit 30 mL H₂O gewaschen, die Wasserphase einmal mit 20 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 10:1) des braunen Öls ergab 0.90 g (2.71 mmol, 65%) des Produkts als farbloses Öl.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.77$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.14 und 0.18 (2xs, 2x3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.91 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 1.56 (m, 4H, 2xCH₂), 1.66 (m, 2H, CH₂), 1.77 (t, 3H, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, CH₃), 1.90 (m, 2H, CH₂), 2.15 (m, 4H, 2xCH₂), 2.22 (m, 2H, CH₂), 4.47 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, C(H)OTBS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -5.4$ und -5.2 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 3.4 (CH_3), 18.0 , 18.2 , 18.3 und 23.9 ($4 \times \text{CH}_2$), 25.5 ($\text{SiMe}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.12 und 28.15 ($2 \times \text{CH}_2$), 28.20 ($\text{SiMe}_2\underline{\text{C}}\text{Me}_3$), 35.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 61.6 ($\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 75.6 , 78.8 , 79.0 und 80.9 ($2 \times \text{C}\equiv\text{C}$), 119.9 (CN).

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydrophenanthridin **68**



$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NOSi}$
MW: 331.57 g/mol

59 mg (0.33 mmol, 0.12 eq) $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ wurden mit einer Lösung von 0.88 g (2.65 mmol) des Diinnitrils **67** in 18 mL absolutem, entgastem Toluol versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt, wobei gleichzeitig mit einer 250 W-Wolframlampe bestrahlt wurde. Das dunkle Reaktionsgemisch wurde mit Kieselgel versetzt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE = 10:1). Es wurden 0.62 g (1.87 mmol, 71%) eines gelblichen Waxes isoliert.

$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.67$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.06$ und 0.23 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.77 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.95 und 2.06 (2xm, $2 \times 1\text{H}$, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.41 und 2.51 (2xm, $2 \times 1\text{H}$, CH_2), 2.59 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.75 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$).

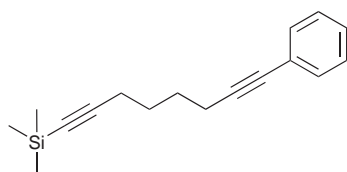
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -4.8$ und -4.0 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 17.5 und 18.4 ($2 \times \text{CH}_2$), 22.0 (CH_3), 22.3 , 22.4 und 25.0 ($3 \times \text{C}_2$), 26.0 ($\text{SiMe}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.1 ($\text{SiMe}_2\underline{\text{C}}\text{Me}_3$), 26.4 und 32.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 70.3 ($\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 127.6 , 129.1 , 143.8 , 152.5 und 153.5 ($5 \times \text{Aromat}$).

MS (GC-MS): $m/z = 331$ (1%, M^+), 316 (2%, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 274 (100%), 200 (14%), 184 (4%), 170 (3%), 157 (2%), 116 (3%), 75 (12%), 57 (4%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2928.6$ (m), 2854.4 (m), 1575.9 (w), 1427.0 (m), 1247.3 (m), 1080.9 (s), 1028.8 (s), 1003.8 (m), 956.8 (m), 877.0 (m), 832.1 (s), 774.2 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NOSi}$:
theoretisch C 72.45, H 10.03, N 4.22
gefunden C 71.12, H 9.76, N 4.21

Trimethyl(8-phenylocta-1,7-diinyl)silan



330 mg (0.470 mmol, 0.04 eq) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und 168 mg (0.882 mmol, 0.08 eq) CuI wurden nacheinander mit 2.04 g (11.4 mmol, 1 eq) 1-Trimethylsilylocta-1,7-diin, 3.16 g (15.5 mmol, 1.4 eq) Iodbenzol und 30.0 mL (216 mmol, 19 eq) Triethylamin versetzt und 3.5 h auf 50°C erhitzt. Anschließend wurde 114 h unter Rückfluß erhitzt, sodaß mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar war. Nach weiteren 150 h rühren bei RT wurde die orange Lösung in 150 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben, dreimal mit je 60 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Das verbliebene braune Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation (220°C / 1 mbar) gereinigt, sodaß 1.82 g (7.15 mmol, 63%) eines farblosen Öls isoliert wurden.

$R_f(\text{PE:EE} = 10 : 1) = 0.79$

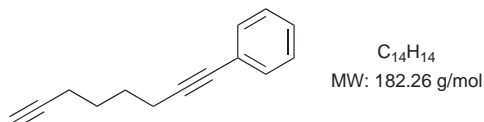
Siedepunkt: 220°C / 1 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.13$ (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.69 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.27 (m, 2H, CH_2), 2.42 (m, 2H, CH_2), 7.24-7.26 (m, 3H, Aromat), 7.36-7.39 (m, 2H, Aromat).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.2$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.0, 19.4, 27.7 und 27.8 ($4 \times \text{CH}_2$), 80.9, 84.7, 89.8 und 107.0 ($4 \times \text{C}\equiv\text{C}$), 123.9 (C-1 Aromat), 127.5, 128.2 und 131.5 (CH Aromat).

MS (GC-MS): $m/z = 254$ (14%, M^+), 239 (37%), 211 (21%), 195 (28%), 179 (20%), 159 (24%), 135 (41%), 115 (55%), 96 (22%), 73 (100%), 59 (28%).

1-Phenylocta-1,7-diin **69**



Eine Lösung von 1.82 g (7.15 mmol) TMS-geschütztem Phenyloctadiin in 35 mL Methanol wurde mit 1.45 g (10.5 mmol, 1.5 eq) Kaliumcarbonat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, die verbliebene Suspension zwischen 30 mL Et_2O und 50 mL H_2O verteilt und nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt, sodaß 1.17 g (6.42 mmol, 90%) eines gelblichen Öls gewonnen wurden, welches direkt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden konnte.

$R_f(PE:EE = 10 : 1) = 0.72$

1H -NMR (400 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 1.71 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.95 (t, 1H, $^4J_{HH} = 2.6$ Hz, $C \equiv C-H$), 2.24 (m, 2H, CH_2), 2.43 (m, 2H, CH_2), 7.25 (m, 3H, CH Aromat), 7.37 (dd, 2H, $^3J_{HH} = 6.2$ Hz, $^4J_{HH} = 2.9$ Hz, CH Aromat).

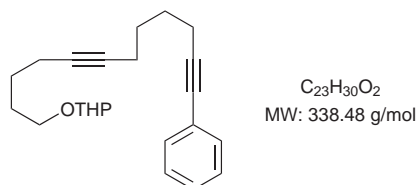
^{13}C -NMR (100 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 18.0, 18.9, 27.6 und 27.7 ($4 \times CH_2$), 68.5 ($C \equiv C-H$), 80.9, 84.2 und 89.7 ($3 \times C \equiv C$), 123.9 (C-1 Aromat), 127.5, 128.2 und 131.5 (CH Aromat).

MS (GC-MS): $m/z = 182$ (8%, M^+), 181 (23%), 167 (47%), 154 (63%), 141 (24%), 128 (36%), 115 (100%), 102 (15%), 89 (22%), 77 (12%), 63 (19%), 51 (12%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3299$ (m), 3055 (w), 2943 (m), 2863 (w), 2231 (w), 2117 (w), 1598 (m), 1490 (s), 1442 (m), 1329 (m), 1070 (m), 1027 (m), 914 (m), 800

(m), 754 (s), 690 (s).

2-(12-Phenyldodeca-5,11-diänyloxy)-tetrahydro-2H-pyran 70



Zu einer Lösung von 1.01 g (5.54 mmol) 1-Phenylocta-1,7-diin in 30 mL THF wurden bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ zügig 5.0 mL (6.0 mmol, 1.1 eq) *n*-BuLi zugetropft, wobei eine Verfärbung über rot nach braun zu beobachten war. Es wurde 1.5 h zwischen -80 und $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, wobei sich die Lösung nach grün verfärbte. Nach erneuter Kühlung auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden zügig 2.8 mL (23.2 mmol, 4.2 eq) DMPU zugegeben, gefolgt von 20 min Rühren, bevor 1.38 g (5.82 mmol, 1.05 eq) des Bromids **59** zugetropft wurden. Während der Zugabe schlug die Farbe nach blau um. Es wurde 15 h gerührt, wobei sich die Lösung langsam auf RT erwärmte und gold-gelb färbte. Die Reaktion wurde mit 50 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung gequenchet, nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit je 25 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Mittels Säulenchromatographie konnten 0.86 g (2.54 mmol, 46%) eines farblosen Öls isoliert werden.

$$R_f(\text{PE:EE} = 10 : 1) = 0.40$$

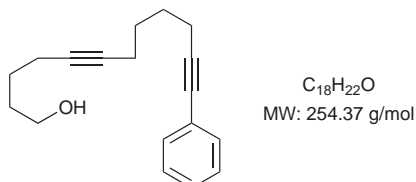
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.67$ (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$), 2.17 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.40 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, CH_2 , H10), 3.43 (m, 2H, CH_2O), 3.73 und 3.82 (2xm, $2 \times 1\text{H}$, CH_2O), 4.55 (m, 1H, $\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 7.25 (m, 3H, Ph), 7.36 (m, 2H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 18.3$, 18.6, 19.0, 19.6, 25.5, 25.9, 27.8, 28.2, 28.9, 30.7 ($10 \times \text{CH}_2$), 62.3 und 67.1 ($2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 79.9, 80.3, 89.9 und 99.9 ($2 \times \text{C}\equiv\text{C}$), 98.8 ($\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 124.0, 127.5, 128.2 und 131.5 (Ph).

MS (FAB, 70 eV): $m/z = 38$ (3%, M^+), 253 (22%), 237 (25%), 208 (25%), 193 (31%), 180 (48%), 165 (92%), 154 (100%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2942.4$ (m), 2869.1 (w), 2204.6 (w), 1728.5 (s), 1441.9 (m), 1352.3 (m), 1247.7 (m), 1164.8 (m), 1118.3 (m), 1070.9 (s), 1032.3 (s), 1023.0 (s), 987.1 (m), 757.3 (m), 692.2 (m).

12-Phenyl-dodeca-5,11-diin-1-ol **71**



0.85 g (2.51 mmol) des THP-geschützten Alkohols **70** wurden in 10 mL Methanol gelöst, mit 50 mg (0.26 mmol, 0.1 eq) PTSA*H₂O versetzt und bei RT 60 h gerührt. Die farblose Lösung wurde mit 30 mL Et₂O verdünnt, mit 20 mL H₂O gewaschen und die wäßrige Phase einmal mit 15 mL Et₂O extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und anschließendes Einengen ergaben 530 mg (2.08 mmol, 83% Rohausbeute) eines gelben Öls, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.18$

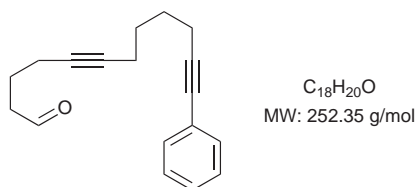
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 1.66$ (m, 8H, 4xCH₂), 2.18 (m, 4H, 2xCH₂C≡C), 2.41 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, CH₂C≡C), 3.43 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, OH), 3.66 (dt, 2H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, CH₂O), 7.24 (m, 3H, Ph), 7.36 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 18.3, 18.5, 19.0, 25.3, 27.8, 28.2$ und 31.9 (7xCH₂), 62.5 (CH₂O), 80.1, 80.2, 80.8 und 89.9 (2xC≡C), 124.0, 127.5, 128.2 und 131.5 (Ph).

MS (GC-MS): $m/z = 254$ (4%, M⁺), 239 (7%, M⁺-Me), 225 (12%), 209 (13%), 195 (48%), 179 (29%), 167 (77%), 153 (23%), 141 (47%), 128 (42%), 115 (100%), 102 (11%), 91 (57%), 77 (26%), 65 (17%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3356.1$ (m), 2938.4 (m), 2863.4 (m), 1598.6 (w), 1489.9 (m), 1441.5 (m), 1332.0 (m), 1136.1 (m), 1119.0 (m), 1060.2 (s), 1030.5 (s), 755.4 (s),

691.3 (s).

12-Phenyldodeca-5,11-diinal 72

Zu einer Lösung von 0.30 mL (3.47 mmol, 1.7 eq) Oxalylchlorid in 5 mL Dichlormethan wurde bei -80 °C langsam eine Lösung von 0.40 mL (5.63 mmol, 2.7 eq) DMSO zugetropft. Nach 20 min Rühren wurde die farblose Lösung mit 0.53 g (2.08 mmol) des Diinols **71** in 13 mL CH₂Cl₂ versetzt und 1.5 h zwischen -80 und -45 °C gerührt. Bei -80 °C wurden 1.4 mL Triethylamin zugegeben und bei RT weitere 16 h gerührt. Die klare gelbe Lösung wurde in 80 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase einmal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, sodaß 520 mg (2.06 mmol, 99% Rohausbeute) eines gelben Öls gewonnen wurden. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

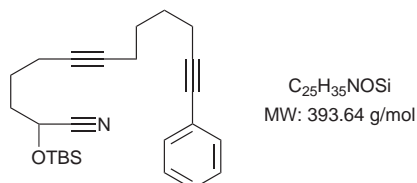
$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.20$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 1.39 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz) und 1.66 (m, 5H, 3xCH₂), 1.79 (m, 2H, CH₂), 2.19 (m, 4H, 2xCH₂), 2.54 und 3.08 (2xm, 2x1H, CH₂), 7.25 (m, 3H, Ph), 7.36 (m, 2H, Ph), 9.76 (t, 1H, ³J_{HH} = 1.5 Hz, CHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 18.2, 18.3, 19.0, 21.5, 27.8, 28.1 und 42.8 (7xCH₂), 79.1, 80.8, 81.0 und 89.8 (2xC≡C), 123.9, 127.5, 128.2 und 131.5 (Ph).

MS (GC-MS): m/z = 251 (8%, M⁺-H), 250 (44%), 135 (15%), 100 (100%), 91 (12%), 72 (38%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2940.2 (m), 2862.8 (w), 2723.6 (w), 1723.7 (s), 1598.5 (w), 1490.1 (m), 1440.9 (m), 1069.0 (m), 1032.2 (m), 756.4 (s), 692.0 (s).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-13-phenyltrideca-6,12-diinnitril **73**

0.52 g (2.06 mmol) des rohen Aldehyds **72** in 20 mL Acetonitril wurde nacheinander mit 1.47 g (22.6 mmol, 11 eq) Kaliumcyanid, 0.42 g (2.79 mmol, 1.4 eq) TBSCl und 80 mg (0.355 mmol, 0.2 eq) ZnBr₂ versetzt und bei RT unter Feuchtigkeitsausschluß 64 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 15 mL Diethylether suspendiert, filtriert, mit Et₂O nachgewaschen und das Filtrat mit 50 mL Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Trennung des bräunlichen Öls (Laufmittel: PE:EE = 7:1) wurden 220 mg (0.56 mmol, 27% bzgl. des THP-Ethers **70**) eines farblosen Öls isoliert.

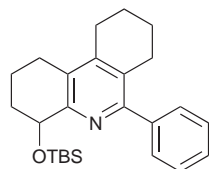
$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.59$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.16 (s, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 1.65 (m, 6H, 3xCH₂), 1.88 (m, 2H, CH₂), 2.17 (m, 4H, 2xCH₂), 2.41 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, CH₂), 4.44 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, C(H)OTBS), 7.26 (m, 3H, Ph), 7.37 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = -5.4 und -5.2 (Si(CH₃)₂^tBu), 18.0, 18.2, 18.3, 19.0 und 23.9 (4xCH₂ und SiMe₂CMe₃), 25.5 (SiMe₂C(CH₃)₃), 27.8, 28.2 und 35.3 (3xCH₂), 61.6 (C(H)OTBS), 79.1, 80.8, 80.9 und 89.8 (2xC≡C), 119.9 (CN), 124.0, 127.5, 128.2 und 131.5 (Ph).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2930.4 (m), 2858.8 (m), 2237.9 (w), 1993.6 (w), 1598.9 (w), 1490.3 (m), 1471.9 (m), 1462.9 (m), 1442.3 (m), 1333.8 (m), 1254.7 (m), 1110.5 (s), 836.1 (s), 779.5 (s), 755.3 (s), 691.3 (s).

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-phenyl-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydro-phenanthridin **74**



C₂₅H₃₅NOSi
MW: 393.64 g/mol

10 mg (0.056 mmol, 0.12 eq) CpCo(CO)₂ wurden mit einer Lösung von 180 mg (0.457 mmol) des Diin-Cyanhydrins **73** in 12 mL Toluol versetzt und unter Bestrahlung einer 250 W-Wolframlampe 4.5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde über Nacht an Luft stehen gelassen und nach Zugabe von etwas Kieselgel das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 10:1) wurden 140 mg (0.356 mmol, 78%) eines gelblichen, kristallinen Feststoffs isoliert.

R_f(PE:EE = 5 : 1) = 0.70

Schmelzpunkt: 116 °C

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.19 (s, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 1.55 (m, 2H, CH₂, H9), 1.77 und 1.93 (2xm, 2x1H, H10), 1.82 und 2.16 (2xm, 2x1H, CH₂, H2), 1.84 und 2.02 (2xm, 2x1H, CH₂, H3), 2.49 und 2.70 (2xm, 2x1H, CH₂, H1), 2.60 und 2.77 (2xm, 2x1H, CH₂, H7), 2.62 (m, 2H, CH₂, H8).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = -4.9 und -4.0 (Si(CH₃)₂^tBu), 17.1 (CH₂, C2), 18.4 (SiMe₂CMe₃), 22.4 (CH₂, C10), 22.5 (CH₂, C9), 25.2 (CH₂, C1), 25.9 (SiMe₂C(CH₃)₃), 26.4 (CH₂, C8), 28.4 (CH₂, C7), 31.9 (CH₂, C3), 70.2 (C(H)OTBS, C4), 127.3 (CH, Aromat, C4'), 127.7 (CH, Aromat, C2'), 129.0 (C10a), 129.1 (C1'), 129.3 (CH, Aromat, C3'), 141.1 (C6a), 144.9 (C10b), 153.1 (C4a), 155.6 (C6).

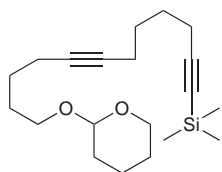
MS (GC-MS): **m/z** = 393 (1%, M⁺), 378 (2%), 336 (100%), 262 (11%), 246 (3%), 232 (2%), 218 (2%), 147 (5%), 115 (2%), 91 (2%), 75 (15%), 57 (5%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3050.3 (w), 2925.8 (s), 2853.4 (m), 1571.9 (m), 1558.2 (m),

1471.4 (m), 1460.5 (m), 1451.9 (m), 1416.5 (m), 1358.8 (m), 1252.4 (m), 1068.0 (s), 1021.2 (s), 957.7 (s), 878.2 (s), 830.3 (s), 769.8 (s), 742.1 (s), 695.5 (s).

Elementaranalyse für C₂₅H₃₅NOSi: theoretisch C 76.28, H 8.96, N 3.56
 gefunden C 75.45, H 8.89, N 3.31

Trimethyl(12-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)dodeca-1,7-diänyl)silan **75**



C₂₀H₃₄O₂Si
 MW: 334.57 g/mol

1.53 g (8.58 mmol) TMS-Octa-1,7-diin in 30 mL THF wurden bei -80 °C mit 7.8 mL (12.5 mmol, 1.5 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt und 1.5 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch bis auf -45 °C erwärmte. Nach erneutem Abkühlen auf -80 °C wurde die farblose Lösung mit 4.0 mL (33.2 mmol, 3.9 eq) DMPU versetzt und 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam mit 2.13 g (8.98 mmol, 1.05 eq) des Bromids **59** versetzt und weitere 19 h gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Die gelbe Lösung wurde in 50 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben nach Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit je 30 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des orangen Öls (Laufmittel: PE:EE = 10:1) konnten 730 mg (2.18 mmol, 25%) eines farblosen Öls isoliert werden.

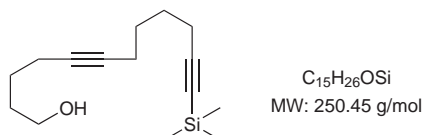
$R_f(\text{PE:EE} = 10 : 1) = 0.49$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.14 (s, 9H, TMS), 1.58 (m, 10H, 5xCH₂), 1.69 (m, 3H) und 1.81 (m, 1H, 2xCH₂), 2.17-2.24 (m, 6H, 3xCH₂), 3.40 und 3.74 (2xm, 2x1H, CH₂O), 3.49 und 3.86 (2xm, 2x1H, CH₂O), 4.58 (m, 1H, C(H)O₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.15 (TMS), 18.3, 18.6, 19.4, 19.6, 25.5, 25.9, 27.7, 28.1 und 28.9 (9xCH₂), 30.7 (CH₂, C12), 62.3 und 67.1 (2xCH₂O), 79.9, 80.2, 84.5 und 107.2 (2xC≡C), 98.8 (C(H)O₂).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2940.7$ (m), 2866.0 (w), 2173.9 (w), 1454.2 (w), 1440.5 (w), 1352.1 (w), 1248.8 (m), 1136.3 (m), 1119.5 (m), 1075.8 (m), 1033.3 (s), 1021.1 (s), 839.8 (s), 759.2 (m).

12-Phenyldodeca-5,11-diin-1-ol **76**



0.37 g (1.10 mmol) des THP-geschützten Alkohols **75** wurden in 15 mL Methanol gelöst, mit 30 mg (0.16 mmol, 0.14 eq) PTSA*H₂O versetzt und bei RT 28 h gerührt. Die farblose Lösung wurde mit 20 mL Et₂O verdünnt, mit 20 mL H₂O gewaschen und die wässrige Phase einmal mit 20 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, sodaß 530 mg (2.08 mmol, 83% Rohausbeute) eines gelben Öls zurückblieben, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

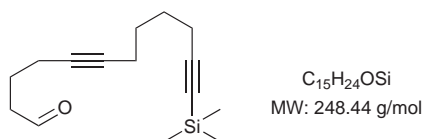
$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.25$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.14 (s, 9H, TMS), 1.58 (m, 8H, 4xCH₂), 2.18-2.24 (m, 6H, 3xCH₂), 3.67 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, CH₂OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.1 (TMS), 18.3, 18.5, 19.4, 25.3, 27.7, 28.1 und 31.9 (7xCH₂), 62.5 (CH₂OH), 80.10, 80.11, 84.6 und 107.2 (2xC≡C).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3340.4$ (m), 2942.8 (m), 2864.2 (w), 2173.8 (m), 1432.4 (w), 1330.3 (w), 1248.4 (m), 1057.2 (m), 837.7 (s), 758.5 (s).

12-(Trimethylsilyl)dodeca-5,11-diinal **77**



Eine Lösung von 0.27 mL (3.1 mmol, 1.7 eq) Oxalylchlorid in 10 mL Dichlormethan wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit 0.45 g (5.8 mmol, 3.2 eq) DMSO versetzt. Nach 45 min rühren wurde das Reaktionsgemisch bei gleicher Temperatur mit einer Lösung von 0.46 g (1.8 mmol) des Alkohols **76** in 10 mL CH_2Cl_2 versetzt und weitere 1.5 h gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 1.2 mL (8.6 mmol, 4.7 eq) Triethylamin zugegeben und 18 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmte. Die gelbliche Lösung wurde in 50 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit je 30 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, so daß 0.50 g eines gelben Öls zurückblieben, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

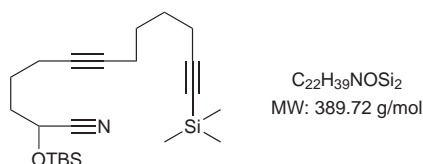
$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.61$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 0.14 (s, 9H, TMS), 1.58 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.81 (m, 2H, CH_2), 2.16-2.23 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.56 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 1.4\text{ Hz}$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$), 9.80 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.4\text{ Hz}$, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 0.1 (TMS), 18.19, 18.22, 19.4, 21.5, 27.7 und 28.0 ($6\times\text{CH}_2$), 42.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$), 79.0, 81.0, 84.6 und 107.1 ($2\times\text{C}\equiv\text{C}$), 202.1 (CHO).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2941.6$ (m), 2863.2 (w), 2172.9 (m), 1725.4 (s), 1435.1 (m), 1248.4 (s), 839.6 (s), 759.4 (s).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-13-(trimethylsilyl)trideca-6,12-diinnitril **78**



Der roh eingesetzte Aldehyd **77** wurde in 20 mL Acetonitril gelöst, unter Schutzgas-Atmosphäre nacheinander mit 1.31 g (20.1 mmol, 11 eq) KCN, 200 mg (0.888 mmol, 0.5 eq) ZnBr_2 und 585 mg (3.88 mmol, 2.1 eq) TBSCl versetzt und bei RT 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand filtriert und mit reichlich Et_2O nachgewaschen. Das Filtrat

wurde mit 50 mL Wasser gewaschen, die wässrige Phase zweimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 10:1) des braunen Öls konnten 510 mg (1.31 mmol, 71% bzgl. des Alkohols **76**) eines farblosen Öls isoliert werden.

$$R_f(\text{PE:EE} = 10 : 1) = 0.63$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.14$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.15 (s, 9H, TMS), 0.19 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60 (m, 6H, 3x CH_2), 1.90 (m, 2H, CH_2), 2.22 (m, 6H, 3x CH_2), 4.47 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, C(H)OTBS).

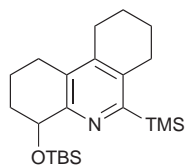
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -5.4$ und -5.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.15 (TMS), 18.0 ($\text{SiMe}_2\text{CMe}_3$), 18.2, 18.3, 19.4 und 23.9 (4x CH_2), 25.5 ($\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 und 28.1 (2x CH_2), 35.3 (CH_2 , C3), 61.6 (C(H)OTBS, C2), 79.0, 80.8, 84.6 und 107.1 (2x $\text{C}\equiv\text{C}$), 119.9 (CN).

MS (GC-MS): $m/z = 388$ (0.1%, $\text{M}^+ - \text{H}$), 332 (1%, $\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$), 258 (3%, $\text{M}^+ - \text{OTBS}$), 233 (4%, $\text{M}^+ - \text{CN}$, OTBS), 217 (2%), 189 (3%), 159 (20%), 147 (8%), 131 (11%), 117 (7%), 101 (14%), 84 (16%), 75 (73%), 73 (100%), 59 (22%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2931.7$ (m), 2859.8 (m), 2173.9 (m), 1463.3 (m), 1250.1 (m), 1112.3 (m), 836.3 (s), 779.6 (s), 759.3 (m).

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NOSi}_2$: theoretisch C 67.80, H 10.09, N 3.59
 gefunden C 68.44, H 9.88, N 3.77

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(trimethylsilyl)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydrophenanthridin **79**



$\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NOSi}_2$
 MW: 389.72 g/mol

0.21 g (0.54 mmol) des Diin-Cyanhydrins **78** wurden mit einer Lösung von 9 mg (0.05 mmol, 9 mol%) $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ in 25 mL Toluol versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 h war mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar. Das Reaktionsgemisch wurde auf Aluminiumoxid aufgezogen und über neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel: PE:EE = 10:1). Auf diese Weise konnten 160 mg (0.41 mmol, 77%) eines gelben kristallinen Feststoffs isoliert werden.

$$R_f(\text{PE:EE} = 10 : 1) = 0.60$$

Schmelzpunkt: 58 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.06$ (s, 3H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), 0.24 (s, 3H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), 0.34 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{OSiMe}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.68-1.88 (m, 6H, 3x CH_2), 1.97-2.14 (m, 2H, CH_2), 2.38-2.68 (m, 4H, 2x CH_2), 2.82 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{H})\text{O}$), 4.82 (s, 1H, $\text{C}(\underline{\text{H}})\text{OTBS}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -4.9$ und -4.0 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 16.9, 18.3, 22.5, 22.6, 25.3 (5x CH_2), 25.9 ($\text{OSiMe}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{OSiMe}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.4 und 32.0 (2x CH_2), 70.3 ($\underline{\text{C}}(\text{H})\text{OTBS}$), 129.7, 137.4, 141.9, 153.5 und 162.6 (5xAromat).

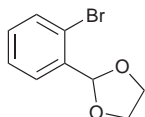
MS (GC-MS): $m/z = 389$ (2%, M^+), 374 (4%, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 332 (100%, $\text{M}^+ - t\text{Bu}$), 316 (5%, $\text{M}^+ - \text{TMS}$), 258 (9%, $\text{M}^+ - \text{OTBS}$), 242 (12%), 73 (26%), 57 (13%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2943.7$ (m), 2928.1 (m), 2854.9 (m), 1558.5 (w), 1542.6 (w), 1470.9 (m), 1243.9 (s), 1076.3 (s), 1033.2 (s), 826.8 (s), 775.8 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NOSi}_2$:
theoretisch C 67.80, H 10.09, N 3.59
gefunden C 67.33, H 10.15, N 3.25

7.4 Synthese von 3,4-Dihydrobenzo[*b*]phenanthridin-1,7,12(2*H*)-trion

2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan



$C_9H_9BrO_2$
MW: 229.07 g/mol

48.4 g (262 mmol) 2-Brombenzaldehyd, 26.1 g (420 mmol, 1.6 eq) Ethylenglykol und 0.04 g 85%ige Phosphorsäure wurden 23 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die organische Phase nacheinander mit je 100 mL 1 N NaOH und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. 50.56 g (221 mmol, 84%) einer farblosen Flüssigkeit konnten destillativ (77-80 °C /0.7 mbar) isoliert werden.

Siedepunkt: 77-80 °C /0.7 mbar

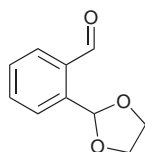
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 4.70-4.78 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 6.34 (s, 1H, CHO₂), 7.23 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, Aromat), 7.32 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, Aromat), 7.50 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, Aromat), 7.54 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, Aromat).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 65.4 (2xOCH₂), 102.6 (CHO₂), 122.9, 127.4, 127.8, 130.6, 133.0 und 136.6 (6xAromat).

MS (GC-MS): m/z = 230 (36%, M⁺+H), 229 (100%, M⁺), 228 (38%), 227 (100%), 185 (34%, M⁺-C₂H₄O), 183 (35%), 149 (40%, M⁺-Br), 89 (41%), 73 (66%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2954.2 (w), 2887.0 (m), 1593.1 (m), 1571.3 (m), 1471.8 (m), 1443.2 (m), 1386.5 (m), 1210.2 (m), 1124.0 (m), 1083.2 (s), 1020.8 (s), 940.5 (s), 753.2 (s).

2-(1,3-Dioxolan-2-yl)benzaldehyd 83



$C_{10}H_{10}O_3$
MW: 178.18 g/mol

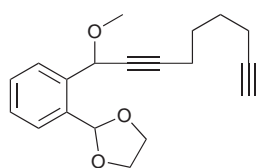
Zu einer Lösung von 10.03 g (43.8 mmol) 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan in 100 mL THF wurden bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 43.7 mL (69.9 mmol, 1.6 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft, woraufhin eine rosafarbene Suspension entstand. Es wurde 2 h zwischen -80 und $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 4.4 mL (56.8 mmol, 1.3 eq) DMF zugegeben, woraufhin eine klare rote Lösung entstand. Es wurde weitere 16 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmte und sich gelb färbte. Die Reaktion wurde mit 100 mL ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet, Phasen getrennt, die Wasserphase noch zweimal mit je 70 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das verbliebene gelbe Öl (7.60 g, 42.7 mmol, 97%) war rein genug, um direkt weiter umgesetzt zu werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 4.06\text{--}4.17$ (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.39 (s, 1H, CHO_2), 7.53 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.8\text{ Hz}$, Aromat), 7.60 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3\text{ Hz}$, Aromat), 7.72 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.8\text{ Hz}$, Aromat), 7.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3\text{ Hz}$, Aromat), 10.40 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 65.3$ (2x OCH_2), 101.0 (CHO_2), 126.9, 129.4, 130.1 und 133.6 (4xCH Aromat), 134.4 und 139.0 (Aromat), 191.7 (CHO).

MS (GC-MS): $m/z = 178$ (7.3%, M^+), 149 (6%, $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 133 (100%, $\text{M}^+ - \text{H}$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$), 105 (65%, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$), 77, (27%), 51 (12%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2956.9$ (w), 2891.2 (m), 1693.1 (s), 1599.6 (m), 1406.8 (m), 1388.6 (m), 1215.1 (m), 1189.4 (m), 1071.8 (s), 940.6 (s), 821.3 (m), 758.6 (s).

2-(2-(1-Methoxynona-2,8-diinyl)phenyl)-1,3-dioxolan **84**

C₁₉H₂₂O₃
MW: 298.38 g/mol

Eine Lösung von 3.15 g (17.7 mmol, 1.1 eq) 1-TMS-Octa-1,7-diin in 30 mL THF wurde bei einer Temperatur von -80 °C mit 11.7 mL (18.72 mmol, 1.16 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt und 1 h bei -80 bis -50 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -80 °C wurden langsam 3.15 g (16.09 mmol) 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)benzaldehyd **83** zu der gelblichen Lösung getropft, woraufhin sofort eine tiefrote Färbung zu beobachten war. Es wurde 16 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmte. Es wurden 2 mL (32.1 mmol, 2 eq) Methyljodid zugegeben, wobei eine Verfärbung nach gelb und eine leichte Trübung zu beobachten waren. Nach 47 h Rühren bei RT wurde mit 80 mL H₂O gequenchet, 3 min kräftig gerührt, nach Phasentrennung die wässrige Phase noch zweimal mit je 50 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das gelbe Öl wurde in 50 mL Methanol aufgenommen, mit 4.50 g (32.6 mmol, 2 eq) K₂CO₃ versetzt und bei RT 25 h gerührt, sodaß laut DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand zwischen 50 mL H₂O und 50 mL Et₂O verteilt, die Phasen getrennt und die Wasser-Phase noch zweimal mit je 50 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Laufmittel: PE:EE = 7:1) gereinigt, sodaß 2.57 g (8.61 mmol, 54% bzgl. des Aldehyds **83**) eines farblosen Öls isoliert werden konnten.

$$R_f(\text{PE:EE} = 6 : 1) = 0.46$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 1.62-1.68 (m, 4H, 2xCH₂), 1.95 (t, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, C≡CH), 2.21 (m, 2H, CH₂), 2.31 (m, 2H, CH₂), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.17 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 5.51 (m, 1H, C(H)OMe), 6.18 (s, 1H, CHO₂), 7.36 (m, 2H, Aromat), 7.61 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, Aromat), 7.69 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, Aromat).

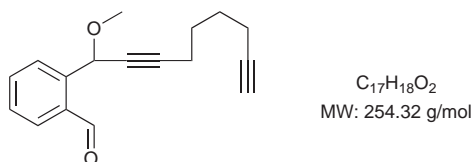
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 17.8, 18.3, 27.3 und 27.4 (4xCH₂), 55.8 (C(H)OMe), 65.1 und 65.2 (OCH₂CH₂O), 68.5 (OCH₃), 69.8 (C≡CH), 77.9, 84.1 und 88.0 (3xC≡C), 100.9 (CHO₂), 126.2, 127.9, 128.4, 129.2, 135.4 und 137.3 (Aromat).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 98$ (4%, M^+), 283 (36%, $M^+ - Me$), 266 (71%, $M^+ - H$, OMe), 253 (54%), 237 (62%), 222 (98%), 206 (100%), 194 (58%), 173 (47%), 147 (48%), 133 (16%), 107 (36%), 73 (30%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2953.5$ (m), 2172.8 (m), 1720.7 (s), 1601.6 (w), 1581.1 (w), 1451.7 (m), 1279.0 (s), 1249.1 (s), 1124.8 (m), 1068.3 (s), 941.2 (m), 840.0 (s), 757.9 (s), 712.9 (m).

Elementaranalyse für $C_{19}H_{22}O_3$: theoretisch C 76.48, H 7.43
 gefunden C 76.50, H 7.38

2-(1-Methoxynona-2,8-diinyl)benzaldehyd **85**



2.53 g (8.48 mmol) des Dioxolans **84** wurden in 70 mL Aceton gelöst, mit 0.65 g (2.59 mmol, 0.3 eq) PPTS und 0.8 mL H_2O versetzt und 13 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das verbliebene Öl in 80 mL Et_2O aufgenommen und mit 50 mL ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 30 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Das isolierte Öl (2.07 g, 8.14 mmol, 96%) konnte ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt werden.

R_f (PE:EE = 5 : 1) = 0.31

1H -NMR (400 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 1.63 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.94 (t, 1H, $^4J_{HH} = 2.6$ Hz, $C \equiv CH$), 2.19 (m, 2H, CH_2), 2.29 (m, 2H, CH_2), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 5.68 (t, 1H, $^4J_{HH} = 1.9$ Hz, C(H)OMe), 7.48 (t, 1H, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, Aromat), 7.59 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.4$ Hz, Aromat), 7.72 (d, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, Aromat), 7.89 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.4$ Hz, Aromat), 10.42 (s, 1H, CHO).

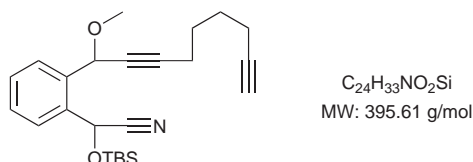
^{13}C -NMR (100 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 17.8, 18.3, 27.3 und 27.4 ($4 \times CH_2$), 56.3 (OCH₃), 68.5 (C(H)OMe), 70.2, 77.7, 84.0 und 89.2 ($2 \times C \equiv C$), 128.4, 128.8, 131.0,

133.6, 133.8 und 140.8 (6xAromat), 192.3 (CHO).

MS (GC-MS): $m/z = 253$ (2%, $M^+ - H$), 236 (5%), 222 (16%), 203 (30%), 194 (26%), 178 (31%), 165 (79%), 152 (53%), 141 (26%), 128 (36%), 115 (100%), 102 (21%), 91 (34%), 77 (43%), 63 (34%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3288.9$ (m), 2938.8 (m), 2114.0 (w), 1703.3 (s), 1595.1 (m), 1286.7 (m), 1213.0 (m), 1140.9 (m), 1074.2, 928.3 (m), 745.3 (m).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2-(1-methoxynona-2,8-diinyl)phenyl)-acetonitril **82**



2.07 g (8.14 mmol) des ungereinigten Aldehyds **85** in 20 mL MeCN wurden mit 5.34 g (82 mmol, 10.1 eq) KCN, 1.60 g (10.6 mmol, 1.3 eq) TBSCl und 0.19 g (0.844 mmol, 0.1 eq) ZnBr_2 versetzt und 23 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Et_2O suspendiert, filtriert, und mit Et_2O nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit 50 mL H_2O gewaschen, die wässrige Phase einmal mit 20 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographisch (Laufmittel: PE:EE = 5:1) konnten 2.79 g (7.05 mmol, 87%) des Diastereomergemischs als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.55$

$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.59$

Diastereomergemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.08$ und 0.10 (2xs, 2x3H, SiCH_3), 0.21 und 0.24 (2xs, 2x3H, SiCH_3), 0.92 und 0.95 (2xs, 2x9H, $2x\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (m, 2x4H, $2x2x\text{CH}_2$), 1.94 und 1.95 (2xt, 2x1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $2x\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.21 (m, 2x2H, $2x\text{CH}_2$), 2.30 (2xm, $2x2\text{H}$, $2x\text{CH}_2$), 2.35 (2xm, $2x2\text{H}$, $2x\text{CH}_2$), 3.37 und 3.39 (2xs, 2x3H, $2x\text{OCH}_3$), 5.12 und 5.25 (2xs, 2x1H, $2x\text{C}(\text{H})\text{OMe}$), 6.12 und

6.14 (2_{xs}, 2_x1H, 2_xC(H)OTBS), 7.34-7.51 (m, 2_x3H, 2_x3_xAromat), 7.76 (m, 2_x1H, 2_xAromat).

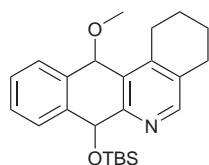
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = -5.22 und -5.21 (2_xSi(CH₃)₂), 17.9 (2_xCH₂), 18.05 und 18.07 (2_xSiMe₂CMe₃), 18.47 und 18.50 (2_xCH₂), 25.50 und 25.52 (2_xSiMe₂C(CH₃)₃), 27.3 und 27.4 (2_xCH₂), 27.5 und 27.6 (2_xCH₂), 55.6 und 56.0 (2_xOCH₃), 60.3 und 60.4 (2_xC(H)OMe), 68.5 und 68.6 (2_xC≡CH), 72.0 und 72.1 (2_xC(H)OTBS), 83.9 und 84.0, 89.0, 90.5 (C≡C), 119.4 und 119.7 (2_xCN), 127.4, 128.4, 128.5, 128.6, 129.0, 129.11, 129.14, 129.3, 135.37, 135.39, 135.6 und 135.9 (2_xAromat).

MS (GC-MS): *m/z* = 306 (24%, M⁺-^tBu, OMe, H), 232 (11%), 207 (13%), 190 (22%), 178 (13%), 165 (18%), 144 (19%), 115 (18%), 89 (68%), 75 (100%), 57 (43%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3299.6 (w), 2931.4 (m), 2859.8 (m), 2236.8 (w), 1718.0 (w), 1472.0 (m), 1255.0 (m), 1109.9 (m), 1072.2 (s), 938.9 (m), 835.6 (s), 780.2 (s), 753.8 (s).

Elementaranalyse für C₂₄H₃₃NO₂Si: theoretisch C 72.86, H 8.41, N 3.54
gefunden C 72.73, H 8.51, N 3.60

7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-12-methoxy-1,2,3,4,7,12-hexahydrobenzo[*b*]-phenanthridin **81**



C₂₄H₃₃NO₂Si
MW: 395.61 g/mol

144 mg (0.80 mmol, 0.11 eq) CpCo(CO)₂ wurden mit einer Lösung von 2.76 g (6.98 mmol) des Diinnitrils **82** als Diastereomerengemisch in 35 mL Toluol versetzt und unter Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe 4.5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Laufmittel: PE:EE = 5:1) gereinigt, sodaß 1.16 g (1.93 mmol, 42%) des cyclisierten Diastereomerengemischs isoliert wurden.

R_f(PE:EE = 10 : 1) = 0.41

$R_f(\text{PE:EE} = 10 : 1) = 0.50$

Schmelzpunkt: 90 °C

Schmelzpunkt: 99-100 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.09$ (SiCH_3), 0.28 (SiCH_3), 0.73 ($\text{SiMe}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), 1.87 (m, 4H, 2x CH_2), 2.78 (m, 2H, CH_2), 2.87 und 3.11 (2xm, 2x1H, CH_2), 3.02 (s, 3H, OCH_3), 5.61 und 5.67 (2xs, 2x1H, $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 7.37 (m, 2H, 2xCH Aromat), 7.42 (m, 1H, CH Aromat), 7.52 (m, 1H, CH Aromat), 8.28 (s, 1H, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -4.6$ und -3.8 ($(\text{SiCH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiMe}_2\text{-CMe}_3$), 22.2, 22.5 und 25.1 (3x CH_2), 25.6 ($\text{SiMe}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.8 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 71.6 und 72.7 ($\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$, C7 und C12), 127.7, 127.8, 128.3, 129.2, 130.0, 132.5, 134.2, 140.2, 146.4, 149.8, 155.2 (11xAromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.22$ (SiCH_3), 0.35 (SiCH_3), 1.06 ($\text{SiMe}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), 1.87 (m, 4H, 2x CH_2), 2.77 (m, 2H, CH_2), 3.00 und 3.42 (2xm, 2x1H, CH_2), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 5.39 und 5.96 (2xs, 2x1H, $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 7.39 (m, 2H, 2xCH Aromat), 7.78 (m, 1H, CH Aromat), 7.85 (m, 1H, CH Aromat), 8.35 (s, 1H, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -5.1$ und -3.6 ($(\text{SiCH}_3)_2$), 19.2 ($\text{SiMe}_2\text{-CMe}_3$), 22.0, 22.5 und 25.6 (3x CH_2), 26.3 ($\text{SiMe}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.6 (CH_2), 55.6 (OCH_3), 69.7 und 75.1 ($\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$, C7 und C12), 126.5, 127.1, 127.3, 128.5, 128.8, 132.1, 133.9, 139.3, 142.5, 150.3, 154.8 (11xAromat).

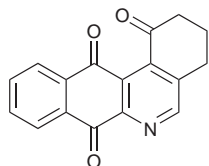
Diastereomerengemisch:

MS (EI, 70 eV): $m/z = 95$ (4%, M^+), 380 (90%, $\text{M}^+\text{-Me}$), 364 (59%), 338 (100%), 306 (65%), 249 (2%), 233 (14%), 205 (5%), 153 (4%), 89 (2%), 75 (6%), 57 (3%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2928.0$ (m), 2854.1 (m), 1582.0 (w), 1462.8 (w), 1327.7 (w), 1240.5 (m), 1052.9 (s), 856.4 (s), 832.6 (s), 778.9 (s), 739.2 (m), 724.2 (m).

Elementaranalyse für C ₂₄ H ₃₃ NO ₂ Si:	theoretisch	C 72.86, H 8.41, N 3.54
	gefunden	C 72.86, H 8.48, N 3.48

3,4-Dihydrobenzo[*b*]phenanthridin-1,7,12(2*H*)-trion **28**



C₁₇H₁₁NO₃
MW: 277.27 g/mol

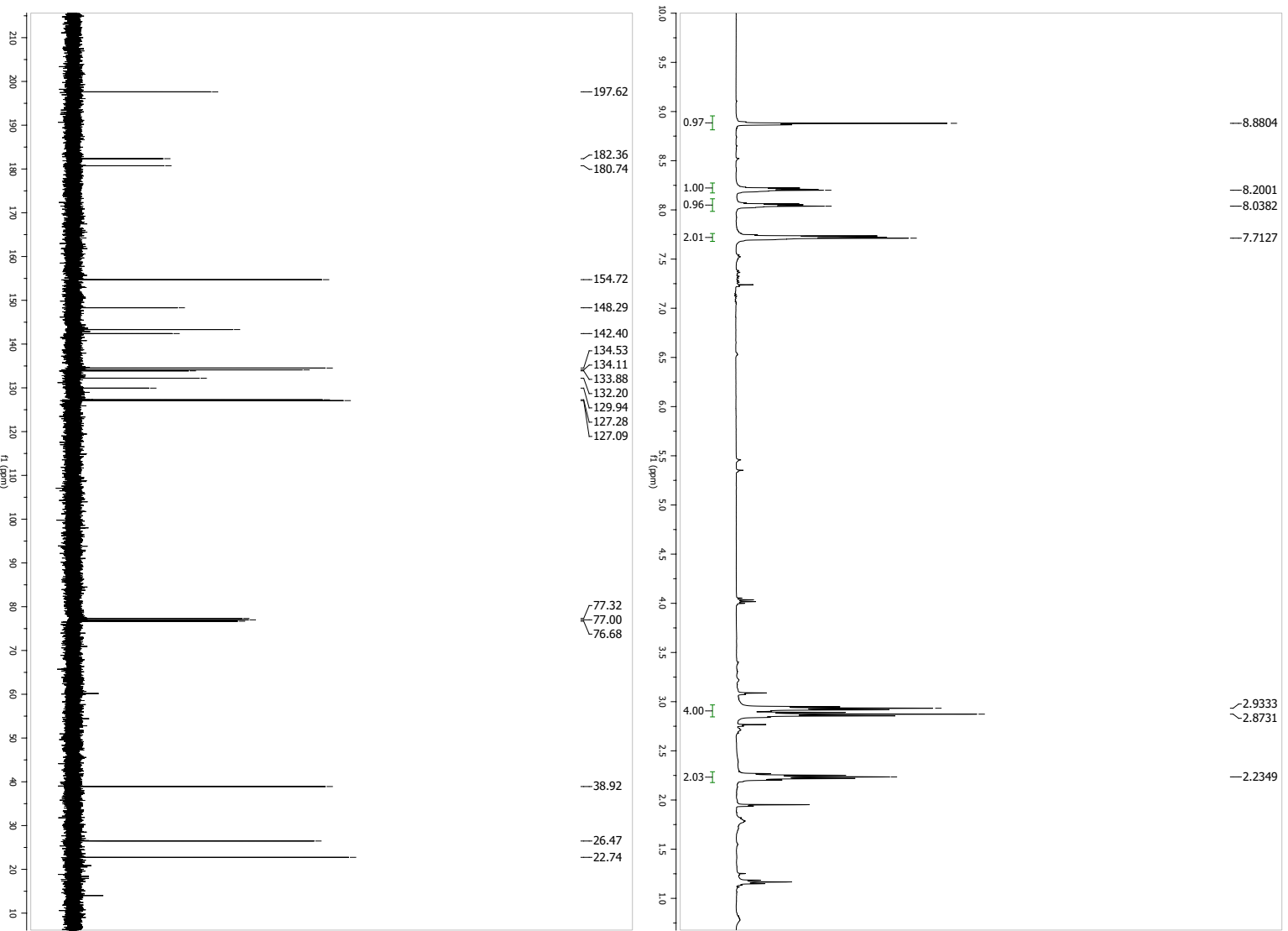
0.20 g (0.51 mmol) des Cyclisierungsprodukts **81** (Diastereomere im Verhältnis von etwa 1:1) wurden mit 50 mL Methanol und 50 mL 4 N HCl versetzt und 5.3 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert, zweimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde in 2.8 mL Acetonitril und 1.4 mL Wasser aufgenommen, mit 0.85 g (1.6 mmol, 3.1 eq) Cer(IV)ammoniumnitrat versetzt und 24 h bei RT gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit 30 mL Wasser verdünnt, dreimal mit je 20 mL CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und unter Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe 9 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel: PE:EE = 1:3). Auf diese Weise konnten 60 mg (0.22 mmol, 43% bzgl. **81**) des gewünschten Produkts **28** isoliert werden.

R_f(PE:EE = 1 : 5) = 0.26

¹**H-NMR** (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 2.26 (m, 2H, CH₂, H3), 2.89 und 2.95 (2xm, 2x2H, 2xCH₂, H2 und H4), 2.74 (m, 2H, H9 und H10), 8.07 und 8.23 (2xm, 2x1H, C8 und C11), 8.90 (s, 1H, H5).

¹³**C-NMR** (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 22.7, 26.5 und 38.9 (3xCH₂), 127.1, 127.3 (C9 und C10), 129.9, 132.2, 133.9 (Aromat), 134.1 und 134.5 (C8 und C11), 142.4, 143.3, 148.3 (Aromat), 154.7 (C5), 180.7 und 182.4 (2xCO, C6 und C12), 197.6 (CO, C1).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3088.0 (w), 2961.0 (m), 2918.9 (m), 2863.4 (m), 1709.2 (s), 1682.1 (s), 1670.5 (s), 1593.2 (m), 1544.0 (m), 1432.2 (m), 1279.8 (s), 1249.5 (s),

Abbildung 7.1: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 28.

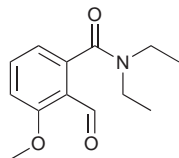
1215.8 (s), 961.0 (m), 799.5 (s), 724.5 (s), 698.7 (s).

MS (FAB, 70 eV): $m/z = 78$ (100%, $M^+ + H$), 277 (7%, M^+), 264 (26%), 250 (28%), 234 (14%), 223 (12%), 207 (15%), 193 (17%), 176 (16%), 165 (24%), 154 (73%).

Elementaranalyse für $C_{17}H_{11}NO_3$:
theoretisch C 73.64, H 4.00, N 5.05
gefunden C 72.92, H 4.34, N 5.06

7.5 Synthese eines 8-Methoxy-substituierten Derivats

N,N-Diethyl-2-formyl-3-methoxybenzamid 89



$C_{13}H_{17}NO_3$
MW: 235.28 g/mol

Eine Lösung von 4.52 g (21.8 mmol) *m*-Anissäurediethylamid in 50 mL THF wurde bei einer Temperatur von $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit 20.0 mL (26.0 mmol, 1.2 eq) *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan) versetzt und 2.5 h zwischen -85 und $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach erneuter Kühlung auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden langsam 6.0 mL (78.0 mmol, 3.6 eq) DMF zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 19 h gerührt, wobei es sich langsam auf RT erwärmte. Die orange Lösung wurde in 100 mL Wasser gegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit insgesamt 80 mL Et_2O und einmal mit 60 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Durch eine Kugelrohrdestillation des verbliebenen Öls ($160\text{-}180\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 0.02 mbar) wurden 2.98 g (12.7 mmol, 58%) einer gelblichen Flüssigkeit isoliert.

$$R_f(\text{EE}) = 0.44$$

Siedepunkt: $160\text{-}180\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 0.02 mbar

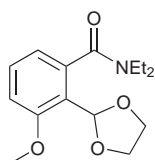
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.99$ (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.31 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 3.05 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 3.57 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 3.93 (s, 3H, OMe), 6.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, CH arom), 6.99 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, CH arom), 7.53 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H5), 10.47 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 12.1$ und 13.5 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 38.6 und 42.4 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.9 (OMe), 111.7, 119.1, 121.2, 135.5, 139.3, 162.1 (C arom), 169.7 ($\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$), 189.2 (CHO).

MS (GC-MS): $m/z = 235$ (2%, M^+), 206 (100%, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 163 (59%, $\text{M}^+ - \text{NEt}_2$), 135 (33%, $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$), 92 (10%), 77 (14%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3460.3$ (m), 2974.5 (m), 1690.8 (m), 1626.2 (s), 1578.2 (s), 1458.9 (s), 1434.1 (s), 1289.9 (s), 1265.5 (s), 1182.0 (m), 1054.7 (s), 796.9 (s).

2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-*N,N*-diethyl-3-methoxybenzamid **90**



$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
MW: 279.33 g/mol

2.9 g (12 mmol) des Aldehyds **89** wurden in 75 mL Toluol vorgelegt. Nach Zugabe von 1.5 mL (27 mmol, 2.2 eq) Ethylenglykol und wenigen Tropfen Phosphorsäure (85%ig) wurde das Reaktionsgemisch 27 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Es wurde nacheinander mit 30 mL 1 N NaOH und 50 mL Wasser gewaschen, die wäßrige Phase einmal mit 30 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Anschließende säulenchromatographische Trennung (Laufmittel: PE:EE = 3:1 bis EE, rein) ergab 1.7 g (6.2 mmol, 50%) eines farblosen Feststoffs.

$R_f(\text{EE}) = 0.37$

Schmelzpunkt: 73 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.00$ (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.22 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 3.03, 3.13, 3.34 und 3.70 (4xm, 4x1H, 2x CH_2CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.92 und 4.07 (2xm, 2x2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6.20 (s, 1H, $\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 6.77 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, Aromat), 6.90 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, Aromat), 7.32 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 12.7$ (CH_2CH_3), 13.3 (CH_2CH_3), 38.3 (NCH_2), 42.6 (NCH_2), 55.9 (OCH_3), 65.1 und 65.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 99.6 ($\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 110.9 und 119.1 (2xCH, Aromat), 122.3 (C2), 130.2 (CH, Aromat), 137.5 (C1), 158.3 (C3), 170.5 ($\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$).

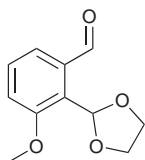
MS (GC-MS): $m/z = 279$ (0.4%, M^+), 278 (1%, $\text{M}^+ - \text{H}$), 250 (5%), 219 (7%), 206 (93%), 178 (100%), 163 (94%), 135 (28%), 120 (7%), 107 (5%), 92 (8%), 77

(13%), 72 (12%), 58 (7%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2959.4$ (m), 2931.5 (m), 2894.9 (m), 2868.0 (m), 1762.1 (w), 1632.4 (s), 1588.0 (m), 1464.4 (m), 1438.8 (m), 1426.3 (m), 1397.3 (m), 1266.5 (s), 1203.8 (m), 1076.1 (s), 1056.2 (s), 964.4 (s), 792.9 (s), 749.2 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: theoretisch C 64.50, H 7.58, N 5.01
 gefunden C 64.39, H 7.55, N 4.90

2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-3-methoxybenzaldehyd **56**



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$
 MW: 208.21 g/mol

2.24 g (8.69 mmol, 1.4 eq) $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ wurden mit einer Lösung von 1.70 g (6.09 mmol) des Amids **90** in 40 mL THF versetzt und bei RT 65 min gerührt. Nachdem mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde mit EE über etwas Kieselgel filtriert und das Filtrat anschließend eingengt. Der resultierende farblose Feststoff (1.07 g, 5.14 mmol, 84%) konnte ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden.

$R_f(\text{PE:EE} = 6 : 1) = 0.20$

Schmelzpunkt: 74 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 3.87$ (s, 3H, OCH_3), 4.05 und 4.23 (2xm, 2x2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6.36 (s, 1H, $\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 7.11 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, Aromat), 7.44 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H5), 7.51 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, Aromat).

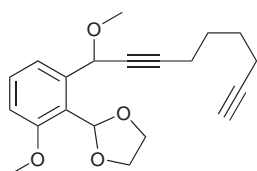
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 56.1$ (OCH_3), 64.9 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 98.3 ($\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 115.6 und 120.1 (2xCH, Aromat), 125.0 (C2), 130.9 (CH, Aromat), 138.0 (C1), 158.5 (C3), 192.7 (CHO).

MS (GC-MS): $m/z = 208$ (28%, M^+), 207 (55%, $M^+ - H$), 164 (49%), 163 (100%), 148 (48%), 135 (73%), 105 (68%), 91 (44%), 77 (78%), 65 (30%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2899.9$ (m), 1685.3 (s), 1589.0 (s), 1470.0 (m), 1407.7 (m), 1387.4 (m), 1266.1 (s), 1248.3 (s), 1199.9 (m), 1054.2 (s), 950.1 (s), 941.6 (s), 797.0 (s), 768.7 (s), 728.8 (s), 715.0 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$: theoretisch C 63.45, H 5.81
 gefunden C 64.00, H 6.37

2-(2-Methoxy-6-(1-methoxynona-2,8-diinyl)phenyl)-1,3-dioxolan **91**



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$
 MW: 328.40 g/mol

Eine Lösung von 0.85 g (4.8 mmol, 1.1 eq) 1-TMS-Octadiin in 15 mL THF wurde bei -80°C mit 3.3 mL (5.3 mmol, 1.2 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt und 1 h zwischen -80 und -40°C gerührt. Bei -80°C wurde langsam eine Lösung von 0.91 g (4.4 mmol) des Aldehyds **56** in 15 mL THF zugegeben, woraufhin Gelbfärbung zu beobachten war. Es wurde weitere 22 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmte. Die goldgelbe Lösung wurde mit 0.60 mL (9.6 mmol, 2.2 eq) Methyljodid versetzt und weitere 25 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit 20 mL Methanol gequenchet, nach 2.5 h Rühren in 50 mL Wasser gegeben und dreimal mit je 50 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das resultierende orange Öl wurde in 30 mL MeOH aufgenommen, mit 1.21 g (8.75 mmol, 2 eq) Kaliumcarbonat versetzt und 5 h bei RT gerührt, sodaß mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte. Die orange Suspension wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen je 50 mL Wasser und Et_2O verteilt. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die wäßrige Phase dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Anschließend säulenchromatographische Reinigung des gelben Öls ergaben 0.73 g (2.2 mmol, 51% bzgl. des Aldehyds) eines farblosen Öls.

$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.19$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.62$ (m, 4H, $2 \times \underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$), 1.93 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.19 und 2.26 (2xm, 2x2H, $2 \times \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, $\text{C}(\text{H})\text{OCH}_3$), 4.01 und 4.21 (2xm, 2x2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 5.56 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, $\text{C}(\underline{\text{H}})\text{OMe}$), 6.37 (s, 1H, $\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 6.86 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, CH, Aromat), 7.34 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$, Aromat).

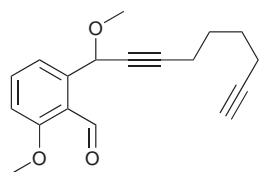
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 17.9$ und 18.4 ($2 \times \underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$), 27.4 und 27.5 ($2 \times \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 55.9 und 56.1 ($2 \times \text{OCH}_3$), 64.9 und 65.1 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 68.4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 68.9 ($\text{C}(\text{H})\text{OMe}$), 79.4 ($\underline{\text{C}}\equiv\text{CH}$), 84.2 und 86.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 98.9 ($\text{C}(\text{H})\text{O}_2$), 110.9 und 121.0 ($2 \times \text{CH}$, Aromat), 121.5 ($\text{C}1'$), 130.6 (CH, Aromat), 141.3 ($\text{C}6'$), 158.5 ($\text{C}2'$).

MS (GC-MS): $m/z = 328$ (2%, M^+), 313 (11%, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 296 (29%), 267 (16%), 251 (35%), 235 (44%), 219 (36%), 207 (72%), 189 (59%), 179 (57%), 165 (75%), 152 (48%), 141 (35%), 128 (54%), 115 (100%), 103 (37%), 91 (44%), 77 (46%), 65 (21%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3289.1$ (m), 2936.8 (m), 2894.7 (m), 1735.1 (w), 1590.6 (m), 1472.3 (m), 1460.6 (m), 1410.8 (m), 1258.5 (s), 1199.9 (m), 1056.1 (s), 953.2 (s), 780.6 (m), 768.8 (m), 741.0 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$: theoretisch C 73.15, H 7.37
 gefunden C 73.07, H 7.37

2-Methoxy-6-(1-methoxynona-2,8-diinyl)benzaldehyd **92**



$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$
 MW: 284.35 g/mol

620 mg (1.89 mmol) des Dioxolans **91** wurden in 25 mL Aceton mit 152 mg (0.603 mmol, 0.3 eq) PPTS und 0.25 mL Wasser versetzt und 6 Tage unter Rückfluß erhitzt, sodaß mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar war. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das verbliebene gelbe Öl zwischen 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 mL Et_2O verteilt und nach Phasentrennung die wäßrige Phase noch zweimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingengt,

sodaß 530 mg (1.86 mmol, 99% Rohausbeute) eines violetten Öls gewonnen wurden. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$R_f(\text{PE:EE} = 3 : 1) = 0.49$

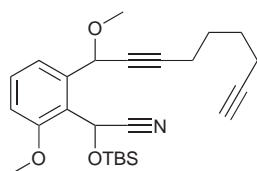
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.63$ (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.93 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.20 und 2.27 (2xm, 2x2H, $2 \times \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, $\text{C}(\text{H})\text{OCH}_3$), 5.94 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$), 6.97 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, CH, Aromat), 7.46 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, CH, Aromat), 7.54 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz), 10.61 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 17.9$ und 18.4 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.5 ($2 \times \text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$), 56.0 und 56.7 ($2 \times \text{OCH}_3$), 68.4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 68.9 ($\text{C}(\text{H})\text{OMe}$), 78.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 84.1 und 87.0 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 111.4 und 120.0 ($2 \times \text{CH}$, Aromat), 122.0 (Aromat), 134.9 (CH, Aromat), 141.8 und 162.6 ($2 \times \text{Aromat}$), 191.9 (CHO).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 84$ (20%, M^+), 283 (32%, $\text{M}^+ - \text{H}$), 269 (80%, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 253 (92%), 224 (52%), 217 (44%), 203 (100%), 191 (88%), 176 (93%), 163 (19%), 93 (13%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3289.5$ (m), 2938.9 (m), 2222.2 (w), 2114.6 (w), 1686.1 (s), 1595.0 (m), 1582.3 (m), 1472.9 (m), 1408.0 (m), 1258.4 (s), 1181.6 (m), 1064.1 (s), 770.4 (m).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2-methoxy-6-(1-methoxynona-2,8-diinyl)-phenyl)acetonitril **93**



$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$
MW: 425.64 g/mol

520 mg (1.83 mmol) des Aldehyds **92** wurden in 15 mL trockenem Acetonitril gelöst, nacheinander mit 1.23 g (18.9 mmol, 10 eq) KCN, 260 mg (1.15 mmol, 0.6 eq) ZnBr_2 und 630 mg (4.18 mmol, 2.3 eq) TBSCl versetzt und bei RT 28 h gerührt. Das Lösungsmittel der grauen

Suspension wurde entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, filtriert und mit reichlich Et₂O nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit 40 mL Wasser gewaschen, die wässrige Phase einmal mit 30 mL gegenextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 3:1) konnten 520 mg (1.22 mmol, 67%) eines farblosen Öls isoliert werden, welches laut NMR-Spektren ein 1:1-Gemisch der Diastereomeren enthielt.

$$R_f(\text{PE:EE} = 3 : 1) = 0.56$$

$$R_f(\text{PE:EE} = 3 : 1) = 0.50$$

Diastereomerengemisch:

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.04 und 0.05 (2xs, 2x3H, Si(CH₃)), 0.21 und 0.22 (2xs, 2x3H, Si(CH₃)), 0.90 und 0.91 (2xs, 2x9H, SiC(CH₃)₃), 1.63 (m, 8H, 2x(2xC $\underline{\text{H}}_2$ CH₂)), 1.92 und 1.93 (2xt, 2x1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, C \equiv CH), 2.19 und 2.27 (2xm, 2x4H, 2x(2xC $\underline{\text{H}}_2$ C \equiv C)), 3.39 und 3.46 (2xs, 2x3H, 2xOCH₃), 3.86 und 3.88 (2xs, 2x3H, 2xC(H)OCH₃), 5.43 und 5.70 (2xt, 2x1H, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 2xC($\underline{\text{H}}$)OMe), 6.30 und 6.35 (2xs, 2x1H, 2xC(H)OTBS), 6.88 (m, 2H, Aromat), 7.19 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, Aromat), 7.35 (m, 3H, Aromat).

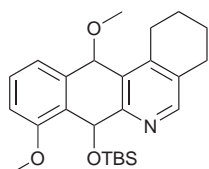
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = -5.4, -5.3 und -5.2 (2xSi(CH₃)₂), 17.8, 17.9 und 18.4 (2x(2xCH₂)), 25.4 (SiCMe₃), 25.5 (2xSiC(CH₃)₃), 25.6 (SiCMe₃), 27.3, 27.4 und 27.5 (2x(2xCH₂)), 55.5, 56.0, 56.2 und 56.4 (2xOCH₃ und 2xC(H)OCH₃), 68.3 und 68.4 (2xC \equiv CH), 69.3, 69.4, 70.6 und 70.9 (2xC(H)OMe und 2xC(H)OTBS), 78.1 und 78.9 (2xC \equiv CH), 84.0, 84.2, 86.9 und 88.8 (2xC \equiv C), 110.7 und 111.5 (Aromat), 119.4 und 119.5 (CN), 121.4, 121.7, 122.6, 122.7, 130.7, 130.8, 140.2, 141.0, 155.7 und 157.1 (2x(5xAromat)).

MS (EI, 70 eV): m/z = 25 (2%, M⁺), 424 (2%, M⁺-H), 368 (33%), 337 (22%), 309 (52%), 295 (50%), 279 (33%), 253 (15%), 235 (22%), 197 (35%), 179 (22%), 174 (19%), 89 (100%), 75 (24%), 57 (15%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3300.6 (w), 2931.2 (m), 2859.1 (m), 1591.0 (m), 1472.4 (m), 1462.7 (m), 1259.6 (s), 1065.0 (s), 939.0 (m), 839.6 (s), 778.5 (s).

Elementaranalyse für C ₂₅ H ₃₅ NO ₃ Si:	theoretisch	C 70.55, H 8.29, N 3.29
	gefunden	C 70.48, H 8.40, N 3.67

7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8,12-dimethoxy-1,2,3,4,7,12-hexahydro-benzo[*b*]phenanthridin **94**



C₂₅H₃₅NO₃Si
MW: 425.64 g/mol

530 mg (1.25 mmol) des Diin-Cyanhydrins **93** wurden mit einer Lösung von 225 mg (1.25 mmol, 1.0 eq) CpCo(CO)₂ in 50 mL Toluol versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe 4.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nachdem laut DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand über etwas Kieselgel filtriert (Laufmittel: PE:EE = 5:1) und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE = 5:1), sodaß 400 mg (0.940 mmol, 75%) des Diastereomerenmischungs als gelbes Öl isoliert werden konnten.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.47$$

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.51$$

Diastereomerenmisch:

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = -0.04, 0.08, 0.09 und 0.22 (4xs, 4x3H, 2xSi(CH₃)₂), 0.67 und 0.68 (2xs, 2x9H, 2xSiMe₂C(CH₃)₃), 1.85 (m, 2x4H, 2x2xCH₂), 2.50 und 2.99 (2xs, 2x3H, 2xOCH₃), 2.76-3.10 (m, 2x4H, 2x2xCH₂), 3.85 (s, 2x3H, 2xOCH₃), 5.67 (s, 2x1H, 2xC(H)OMe), 5.94 (s, 2x1H, 2xC(H)OTBS), 6.83 (m, 2x1H, Aromat), 7.10-7.33 (m, 2x2H, Aromat), 8.26 und 8.31 (2xs, 2x1H, 2xCHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = -5.2, -5.0, -4.0 und -3.9 (2xSi(CH₃)₂), 18.3 und 18.4 (2xSiMe₂CMe₃), 22.16, 22.18, 22.4 und 22.6 (2x2xCH₂), 24.5 und 26.8 (2xCH₂), 25.7 und 25.9 (2xSiMe₂C(CH₃)₃), 26.8 und 27.0 (2xCH₂), 49.2, 51.9, 54.79 und 54.83 (2x2xOCH₃), 65.6, 65.8, 71.7 und 72.5 (2xC(H)OMe und 2xC(H)OTBS), 108.8 und 109.5 (2xAromat), 119.8, 121.8, 126.4, 127.1, 127.2,

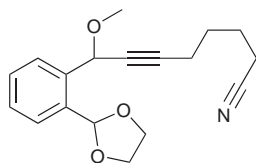
128.7, 128.8, 129.0, 132.06, 132.13, 135.7, 136.0, 146.2, 146.4, 149.8, 150.1, 154.0, 155.5, 156.8, 157.2 (2x10xAromat).

MS (FAB, 70 eV): $m/z = 26$ (4%, $M^+ + H$), 424 (4%, $M^+ - H$), 410 (4%, $M^+ - Me$), 394 (7%, $M^+ - MeO$), 378 (6%), 368 (37%), 336 (23%), 321 (9%), 306 (8%), 294 (54%), 278 (14%), 264 (66%), 248 (13%), 221 (14%), 205 (10%), 165 (9%), 147 (100%), 133 (81%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2928.4$ (m), 2854.2 (m), 1603.3 (w), 1582.3 (m), 1461.5 (m), 1437.6 (m), 1309.6 (w), 1244.3 (s), 1058.5 (s), 1038.9 (s), 986.7 (s), 860.8 (s), 833.8 (s), 775.6 (s).

Elementaranalyse für $C_{25}H_{35}NO_3Si$:
theoretisch C 70.55, H 8.29, N 3.29
gefunden C 69.22, H 8.29, N 3.39

7.6 Synthese eines 5-Aza-Derivats

8-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)-8-methoxyoct-6-innitril **99**

$C_{18}H_{21}NO_3$
MW: 299.36 g/mol

Zu einer Lösung von 0.59 g (5.5 mmol, 1 eq) Hept-6-innitril in 25 mL THF wurden bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3.8 mL (6.0 mmol, 1.1 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben. Die Lösung wurde 3 h gerührt, wobei die Temperatur bis $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ stieg. Nach erneutem Abkühlen auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Reaktionsgemisch über 1.5 h zu einer Lösung von 0.53 g (5.5 mmol, 1 eq) Aldehyd **83** in 25 mL THF zugetropft und weiter gerührt. Nach 1 h konnte mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin mit 1.6 g (11 mmol 2 eq) MeI versetzt und 18 h bei RT gerührt. Es wurden 50 mL MeOH zugegeben und weitere 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL Et₂O verdünnt und die gelbe Lösung nacheinander mit jeweils 50 mL Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit jeweils 100 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Laufmittel: PE:EE = 5:1) wurden 0.44 g (1.5 mmol, 51%) eines gelben Öls gewonnen.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.17$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 1.71$ (m, 4H, 2xCH₂CH₂), 2.33 (m, 4H, CH₂C≡C und CH₂C≡N), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 5.46 (t, 1H, C(H)OMe), 6.15 (s, 1H, C(H)O₂), 7.34 (m, 2H, Aromat, H4' und H5'), 7.61 (m, 2H, Aromat, H3' und H6').

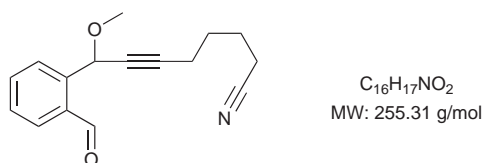
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 14.2, 21.0, 24.5$ und 26.3 (4xCH₂), 56.0, 65.2 und 69.8 (OCH₃, O(CH₂)₂O und C(H)OMe), 78.9 und 86.9 (C≡C), 101.0 (C(H)O₂), 119.4 (CN), 126.3, 128.3, 128.4, 129.2, 135.4 und 137.3 (Aromat).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 99$ (10%, M⁺), 267 (67%), 254 (19%), 238 (18%), 222 (26%), 194 (29%), 181 (31%), 173 (41%), 163 (86%), 149 (100%), 133 (48%), 115 (34%), 105 (35%), 91 (21%), 73 (35%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2938.8$ (m), 2889.4 (m), 2245.5 (w), 1722.5 (m), 1454.3 (m), 1262.8 (m), 1109.2 (m), 1067.7 (s), 938.6 (s), 760.3 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: theoretisch C 72.22, H 7.07, N 4.68
 gefunden C 72.03, H 6.97, N 4.87

8-(2-Formylphenyl)-8-methoxyoct-6-innitril **100**



0.34 g (1.1 mmol) des Dioxolans **99** wurden in 15 mL Aceton und 0.15 mL Wasser gelöst, mit 85 mg (0.34 mmol, 0.3 eq) PPTS versetzt und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 mL Diethylether verteilt. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase noch zweimal mit je 20 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Auf diese Weise wurden 0.26 g (1.0 mmol, 90% Rohausbeute) eines leicht gelblichen Öls erhalten.

$R_f(\text{PE:EE} = 1 : 1) = 0.55$

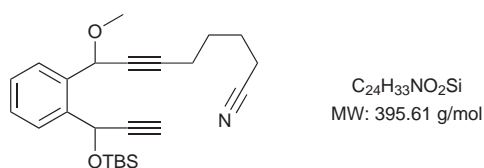
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.73$ (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ und CH_2CN), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 5.70 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$), 7.50 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, Aromat), 7.61 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, Aromat), 7.72 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, Aromat), 7.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, Aromat), 10.42 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 16.8, 18.2, 24.5$ und 27.2 ($4 \times \text{CH}_2$), 56.5 (OCH_3), 70.2 ($\text{C}(\text{H})\text{OMe}$), 78.7 und 88.0 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 119.4 (CN), 128.3, 128.8, 131.4, 133.5, 133.9 und 140.7 ($6 \times \text{Aromat}$), 192.3 (CHO).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 55$ (10%, M^+), 240 (24%, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 224 (34%), 195 (60%), 187 (60%), 173 (100%), 155 (65%), 128 (70%), 115 (67%), 102 (13%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2936.1$ (m), 2247.1 (w), 1733.9 (w), 1694.1 (s), 1598.9 (m), 1451.3 (m), 1188.1 (m), 1074.0 (s), 937.4 (m), 819.8 (m), 757.7 (s), 731.1 (s).

8-(2-(1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-2-in-1-yl)phenyl)-8-methoxyoct-6-innitril **101**



Zu einer Lösung von 0.11 g (1.1 mmol, 1.1 eq) TMS-Acetylen in 4.0 mL THF wurden bei -90°C langsam 0.69 mL (1.2 mmol, 1.2 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft und 75 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 0.26 g (1.0 mmol) des Aldehyds **100** in 8 mL THF versetzt und weitere 1.5 h bei -90 bis -80°C gerührt. Nach Zugabe von 0.20 mL (1.1 mmol, 1.1 eq) TBSOTf wurde die goldgelbe Lösung eine weitere Stunde gerührt, bevor mit 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht wurde. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in 50 mL Methanol aufgenommen, mit 0.23 g (1.7 mmol, 1.7 eq) Kaliumcarbonat versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen 50 mL Wasser und 60 mL Et_2O verteilt, nach Phasentrennung die wässrige Phase noch zweimal mit je 60 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 2:1) konnten 0.26 g (0.65 mmol, 65% bzgl. **100**) eines gelblichen Öls isoliert werden. Dabei lagen beide Enantiomerenpaare im Verhältnis von ca. 3:1 vor.

$$R_f(\text{PE:EE} = 2 : 1) = 0.63$$

$$R_f(\text{PE:EE} = 2 : 1) = 0.62$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.06$ (s, 3H, SiCH_3), 0.14 (s, 3H, SiCH_3), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.70 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ und CH_2CN), 2.50 (d, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 5.48 und 5.79 (2xs, 2x1H, $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 7.30 (m, 2H, Aromat), 7.62 (m, 2H, Aromat).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -5.0$ und -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.7, 18.1 und 24.4 ($3\times\text{CH}_2$), 25.6 (SiCMe_3), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.3 (CH_2), 55.7, 61.8 und 69.9 (OCH_3), $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 73.6, 78.6, 84.4 und 86.9 ($2\times\text{C}\equiv\text{C}$), 119.3 (CN), 126.5, 127.9, 128.1 und 128.7 ($4\times\text{CH}$ Aromat), 135.1 und 139.5 ($2\times$ Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.08$ (s, 3H, SiCH_3), 0.14 (s, 3H, SiCH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.70 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ und CH_2CN), 2.51 (d, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 5.00 und 5.78 (2xs, $2\times 1\text{H}$, $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 7.30 (m, 2H, Aromat), 7.62 (m, 2H, Aromat).

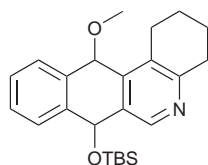
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -4.9$ und -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.7, 18.2 und 24.4 ($3\times\text{CH}_2$), 25.6 (SiCMe_3), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 (CH_2), 56.0, 61.9 und 70.1 (OCH_3), $\text{C}(\text{H})\text{OMe}$ und $\text{C}(\text{H})\text{OTBS}$), 73.8, 78.9, 84.6 und 86.9 ($2\times\text{C}\equiv\text{C}$), 119.3 (CN), 127.3, 127.7, 128.2 und 128.6 ($4\times\text{CH}$ Aromat), 135.6 und 139.1 ($2\times$ Aromat).

MS (FAB, 70 eV): $m/z = 94$ (25%, $\text{M}^+ - \text{H}$), 364 (97%), 338 (46%), 306 (94%), 289 (100%), 264 (62%), 250 (63%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3288.8$ (w), 2930.6 (m), 2857.9 (m), 2247.4 (w), 2115.1 (w), 1462.5 (m), 1252.6 (m), 1070.9 (s), 939.4 (m), 837.0 (s), 777.9 (s), 756.9 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$: theoretisch C 72.86, H 8.41, N 3.54
gefunden C 73.09, H 8.00, N 3.67

7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-12-methoxy-1,2,3,4,7,12-hexahydrobenzo[*j*]-phenanthridin **102**



$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$
MW: 395.61 g/mol

0.94 g (2.4 mmol) des Diin-Nitrils **101** wurden mit einer Lösung von 0.43 g (2.4 mmol, 1 eq) $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ in 100 mL entgastem Toluol versetzt und 9 h unter gleichzeitiger Bestrahlung

durch eine 250 W-Wolframlampe unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE = 5:1). Auf diese Weise konnten 0.45 g (1.1 mmol, 48%) eines farblosen Öls isoliert werden, welches im Kühlschrank fest wurde.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.20$$

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.19$$

Schmelzpunkt: 92-94 °C

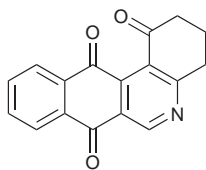
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.16 (s, 6H, 2xSi(CH₃)₂), 0.73 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 1.88 (m, 4H, 2xCH₂), 2.87-3.14 (m, 4H, 2xCH₂), 3.07 (s, 3H, 2xOCH₃), 5.54 und 5.62 (2xs, 2x1H, C(H)OMe und C(H)OTBS), 7.38 (m, 3H, Aromat), 7.50 (m, 1H, Aromat), 8.43 (s, 1H, H6).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = -4.0 und -3.9 (Si(CH₃)₂), 17.9 (SiMe₂CMe₃), 22.6, 22.7, 24.8 und 26.0 (4xCH₂), 25.5 (SiMe₂C(CH₃)₃), 53.0 (OCH₃), 67.7 und 71.8 (C(H)OMe und C(H)OTBS), 127.9, 128.4, 128.9, 130.2, 131.2, 132.6, 134.4, 139.4, 141.6, 147.2 und 157.0 (11xAromat).

MS (FAB, 70 eV): m/z = 96 (100%, M⁺), 380 (8%, M⁺-H, Me), 364 (17%), 338 (20%), 306 (10%), 281 (12%), 264 (20%), 249 (14%), 234 (69%), 218 (11%), 207 (20%), 191 (13%), 147 (18%), 133 (17%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2929.8 (m), 2856.4 (m), 1740.7 (w), 1674.8 (w), 1584.9 (w), 1461.5 (m), 1250.4 (m), 1194.4 (m), 1063.0 (s), 1035.7 (s), 849.5 (s), 833.3 (s), 772.6 (s), 741.9 (s).

Elementaranalyse für C ₂₄ H ₃₃ NO ₂ Si:	theoretisch	C 72.86, H 8.41, N 3.54
	gefunden	C 71.73, H 8.03, N 3.82

3,4-Dihydrobenzo[*j*]phenanthridin-1,7,12(2*H*)-trion **30**

$C_{17}H_{11}NO_3$
MW: 277.27 g/mol

0.13 g (0.33 mmol) des Cyclisierungsprodukts **102** wurden in 18 mL Methanol gelöst, mit 18 mL 4N HCl-Lösung versetzt und 4.5 h gerührt. Es wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und anschließend zweimal mit je 50 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in 4.0 mL Acetonitril und 2.0 mL Wasser aufgenommen, mit 0.52 g CAN versetzt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde mit 20 mL Wasser versetzt und zweimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Der gelbe, kristalline Rückstand wurde in 25 mL Chloroform gelöst und unter Bestrahlung im offenen Kolben 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 1:1) ergab 40 mg (0.14 mmol, 44% bzgl. des TBS-Ethers **102**) eines gelben Feststoffs.

$$R_f(\text{PE:EE} = 1 : 1) = 0.35$$

Schmelzpunkt: 170-172 °C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2.28$ (m, 2H, CH_2), 2.93 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH_2), 3.20 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, CH_2), 7.81 (m, 2H, 2xCH, H9 und H10), 8.15 und 8.22 (2xm, 2x1H, 2xCH, H8 und H11), 9.47 (s, 1H, H6).

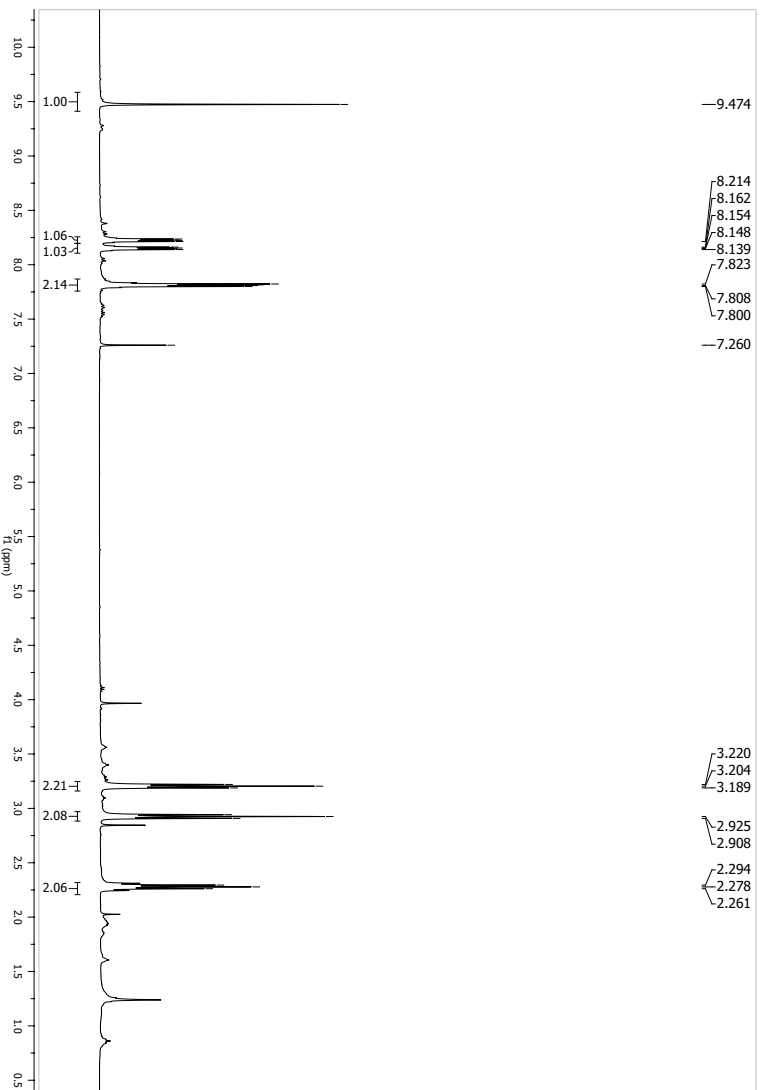
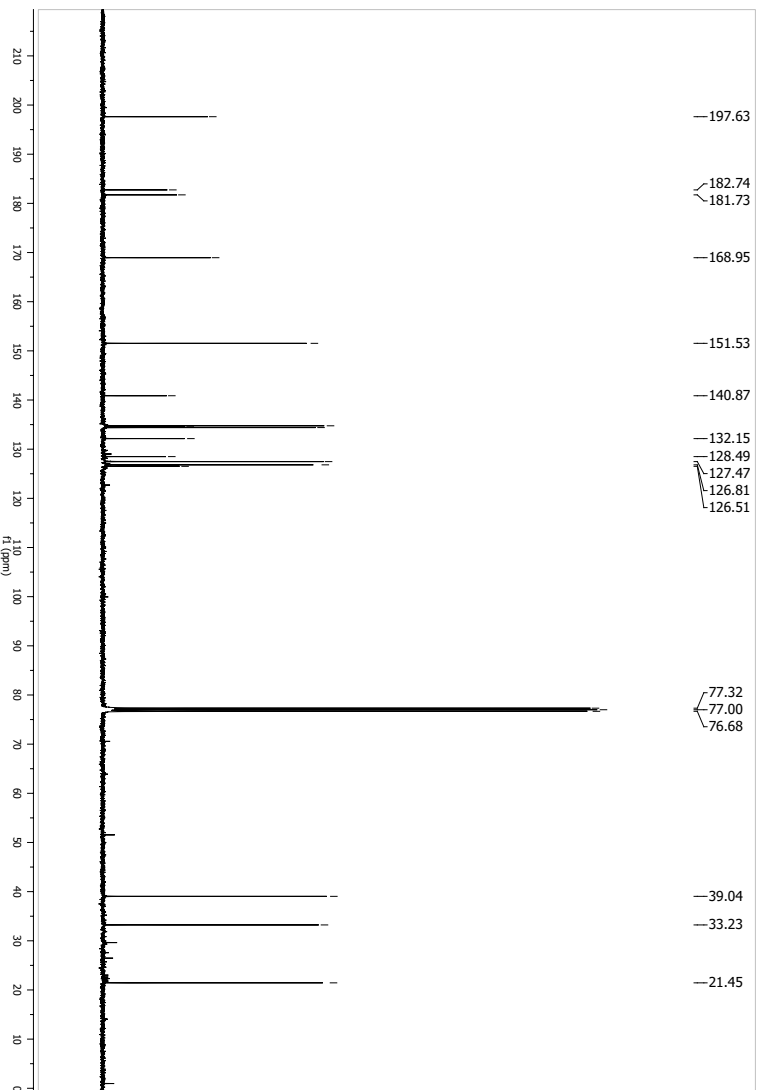
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 21.5$, 33.2 und 39.0 (3x CH_2 , C2, C3 und C4), 126.5 (Aromat), 126.8 und 127.5 (2xCH, C9 und C10), 128.5 und 132.2 (2xAromat), 134.4 und 134.8 (2xCH, C8 und C11), 134.7 und 140.9 (2xAromat), 151.5 (C6), 169.0 (Aromat), 181.7 und 182.7 (2xCO, C7 und C12), 197.6 (CO, C1).

MS (FAB, 70 eV): $m/z = 78$ (48%, $\text{M}^+ + \text{H}$), 165 (48%), 154 (100%), 152 (58%).

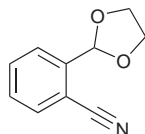
IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2925.4$ (m), 1732.0 (m), 1695.9 (s), 1679.9 (s), 1664.0 (s),

1570.8 (s), 1449.5 (m), 1327.8 (m), 1303.8 (s), 1278.7 (s), 1253.4 (s), 1106.4 (m),
1010.8 (m), 951.5 (m), 802.9 (m), 766.9 (m), 714.6 (s).

Elementaranalyse für $C_{17}H_{11}NO_3$: theoretisch C 73.64, H 4.00, N 5.05
 gefunden C 73.01, H 4.30, N 4.94

Abbildung 7.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **30**.Abbildung 7.3: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **30**.

7.7 Synthese eines Tetrahydroindenoisochinolinon-Derivats

2-(1,3-Dioxolan-2-yl)benzonitril **108**

$C_{10}H_9NO_2$
MW: 175.18 g/mol

4.01 g (17.5 mmol) 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (**107**), 1.44 g (3.91 mmol, 0.2 eq) $K_4Fe(CN)_6$, 0.71 g (3.73 mmol, 0.2 eq) und 2.89 g (35.2 mmol, 2.0 eq) 1-Methylimidazol wurden 14 h im Autoklaven bei 170-190 °C Ölbadtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch in CH_2Cl_2 aufgenommen und filtriert. Es wurde mit reichlich CH_2Cl_2 gewaschen, das Filtrat über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Eine anschließende Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (150 °C / 0.8 mbar) ergab 2.99 g (17.1 mmol, 98%) eines gelblichen Öls, das später kristallisierte.

Siedepunkt: 160 °C / 2 mbar

Schmelzpunkt: 33 °C

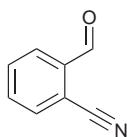
1H -NMR (400 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 4.09 und 4.25 (2xm, 2x2H, $O(CH_2)_2O$), 5.98 (s, 1H, $C(H)O_2$), 7.47 (ddd, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, $^4J_{HH} = 2.3$ Hz, Aromat), 7.62 (m, 2H, Aromat), 7.71 (d, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 65.3 ($O(CH_2)_2O$), 102.0 ($C(H)O_2$), 111.4 (Aromat), 117.2 (CN), 127.9, 129.8, 132.6, 133.7 und 141.1 (Aromat).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2892.8$ (m), 2226.1 (m), 1712.5 (w), 1482.7 (m), 1454.1 (m), 1399.3 (m), 1223.4 (m), 1083.0 (m), 1018.5 (m), 964.2 (m), 941.7 (s), 873.6 (m), 756.5 (s).

MS (GC-MS): $m/z = 175$ (31%, M^+), 174 (100%, M^+-H), 132 (38%), 130 (44%), 117 (26%), 103 (30%), 90 (25%), 73 (55%).

Elementaranalyse für $C_{10}H_9NO_2$:
 theoretisch C 68.56, H 5.18, N 8.00
 gefunden C 68.51, H 5.20, N 8.24

2-Cyanobenzaldehyd **103**

C_8H_5NO
MW: 131.13 g/mol

1.20 g (6.85 mmol) des Dioxolans **108** wurden mit 4.3 mL 2 N HCl versetzt und 11 min auf 60-80 °C erhitzt. Die Suspension wurde filtriert, der Filterkuchen mit reichlich H₂O gewaschen und aus *iso*-Propanol umkristallisiert. Es wurden 0.74 g (5.64 mmol, 82%) farbloser Nadeln gewonnen.

Schmelzpunkt: 101 °C

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 7.78 (m, 2H, H3 und H4), 7.85 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz), 8.06 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz), 10.36 (s, 1H, CHO).

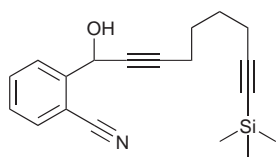
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 113.9 (Aromat), 116.0 (CN), 129.6, 133.3, 134.1, 134.3 und 136.8 (5xAromat), 188.7 (CHO).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3076.8 (w), 3039.5 (w), 2876.0 (w), 2775.7 (w), 2225.4 (m), 1727.1 (m), 1692.2 (s), 1575.5 (m), 1305.9 (m), 1204.8 (s), 1193.3 (m), 863.4 (m), 765.8 (s), 723.6 (m), 660.4 (m).

MS (GC-MS): m/z = 131 (8%, M⁺), 130 (20%, M⁺-H), 104 (24%), 103 (100%), 102 (25%), 76 (38%), 75 (17%), 51 (8%).

Elementaranalyse für C₈H₅NO: theoretisch C 73.27, H 3.84, N 10.68
gefunden C 72.05, H 3.95, N 10.36

2-(1-Hydroxy-9-(trimethylsilyl)nona-2,8-diinyl)benzonitril 109



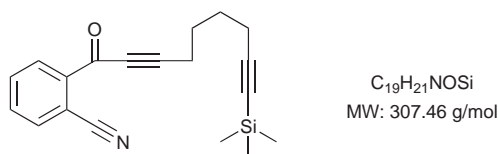
C₁₉H₂₃NOSi
MW: 309.48 g/mol

Eine Lösung von 1.93 g (10.8 mmol, 1.1 eq) Trimethylsilylocta-1,7-diin in 10 mL THF wurde bei -80 °C mit 6.95 mL (11.1 mmol, 1.1 eq) *n*-BuLi versetzt und eine Stunde gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch auf -27 °C erwärmte. Parallel dazu wurde eine Suspension von 2.74 g (11.1 mmol, 1.1 eq) Certrichlorid in 10 mL THF bei RT ebenfalls eine Stunde gerührt. Beides wurde auf -80 °C gekühlt, bevor das Lithiumorganyl mit weiteren 5 mL THF langsam zum CeCl₃-Komplex überkanüliert wurde. Dabei war eine Färbung über gelb nach orange zu beobachten. Es wurde 3.5 h zwischen -80 und -38 °C gerührt. Nach erneuter Kühlung auf -80 °C wurde langsam eine Lösung von 1.33 g (10.1 mmol) 2-Cyanobenzaldehyd in 10 mL THF mit weiteren 5 mL THF zum Reaktionsgemisch zugegeben. Das orange-farbene Reaktionsgemisch wurde zunächst 3 h zwischen -80 und -30 °C gerührt, erneut auf -80 °C gekühlt und anschließend 18 h gerührt, wobei es sich langsam auf RT erwärmte. Das hellbraune Reaktionsgemisch wurde in 200 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben, mit 15 mL H₂O und 20 mL THF versetzt, Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet eingeeengt. Das bräunliche Öl (3.00 g, 9.69 mmol, 96%) konnte ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden.

$$R_f(\text{PE:EE} = 3 : 1) = 0.39$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.62 (m, 4H, 2xCH₂CH₂), 2.24 und 2.29 (2xm, 2x2H, 2xC≡CCH₂), 5.77 (t, 1H, ³J_{HH} = 2.0 Hz, C(H)OH), 7.41 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, Aromat), 7.63 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, Aromat), 7.67 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, Aromat), 7.81 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, Aromat).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.02 (Si(CH₃)₃), 18.2 und 19.2 (2xCH₂CH₂), 27.2 und 27.5 (2xC≡CCH₂), 62.7 (C(H)OH), 78.7, 84.8, 88.5 und 106.9 (2xC≡C), 111.0 (Aromat), 117.3 (CN), 127.5, 128.6, 133.1, 133.2 und 144.5 (5xAromat).

2-(9-(Trimethylsilyl)nona-2,8-diinoyl)benzonitril **111**

Eine Lösung von 1.43 g (4.62 mmol) des rohen Alkohols **109** in 50 mL CH₂Cl₂ wurde mit 4.02 g (46.3 mmol, 10 eq) Mangandioxid versetzt und 22.5 h unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert, mit reichlich Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 3:1) wurden 570 mg (1.85 mmol, 40% bzgl. 2-Cyanobenzaldehyd (**103**)) eines gelblichen Öls isoliert.

$$R_f(\text{PE:EE} = 3 : 1) = 0.43$$

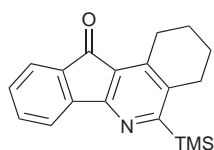
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.70 (m, 2H, CH₂, H5'), 1.80 (m, 2H, CH₂, H6'), 2.29 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, CH₂, H7'), 2.56 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₂, H4'), 7.69 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H5), 7.74 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H4), 7.82 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H6), 8.28 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H3).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.1 (Si(CH₃)₃), 18.9 (CH₂, C4'), 19.3 (CH₂, C7'), 26.6 (CH₂, C5'), 27.6 (CH₂, C6'), 79.6 (C(O)C≡C, C2'), 85.2 (TMS-C≡C, C9'), 98.8 (C(O)C≡C, C3'), 106.3 (TMS-C≡C, C8'), 111.5 (C1), 117.4 (CN), 132.3 (C3), 132.4 (C4), 133.2 (C5), 135.4 (C6), 138.4 (C2), 175.0 (C=O).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2954.6 (m), 2228.8 (m), 2206.5 (m), 2172.8 (m), 1779.6 (m), 1651.7 (s), 1573.3 (m), 1248.4 (s), 1015.4 (m), 838.3 (s), 755.3 (s).

MS (FAB, 70 eV): m/z = 08 (32%, M⁺+H), 307 (17%, M⁺), 292 (77%), 276 (36%), 264 (26%), 234 (32%), 218 (47%), 202 (34%), 189 (27%), 178 (25%), 165 (33%), 153 (47%).

Elementaranalyse für C₁₉H₂₁NOSi: theoretisch C 74.22, H 6.88, N 4.56
 gefunden C 74.24, H 6.77, N 4.15

5-(Trimethylsilyl)-1,2,3,4-tetrahydroindeno[1,2-c]isochinolin-11-on **112**

C₁₉H₂₁NOSi
MW: 307.46 g/mol

56 mg (0.31 mmol, 0.5 eq) CpCo(CO)₂ wurden mit einer Lösung von 0.20 g (0.65 mmol) des Diin-Nitrils **111** in 30 mL entgastem Toluol versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe 6 h unter Rückfluß erhitzt, sodaß mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand über neutralem Aluminiumoxid filtriert (Laufmittel: PE:EE = 9:1). Das Filtrat wurde eingengt, sodaß 0.16 g eines hellgelben Feststoffs isoliert werden konnten.

R_f(PE:EE = 7 : 1) = 0.64

Schmelzpunkt: 139 °C

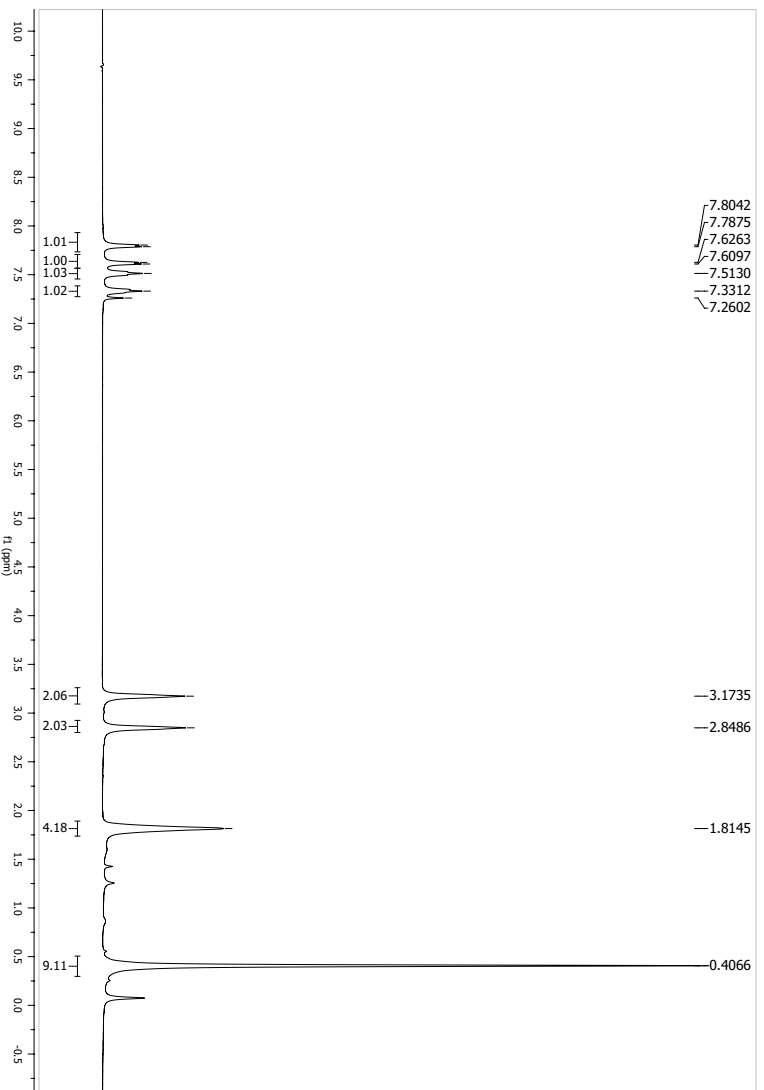
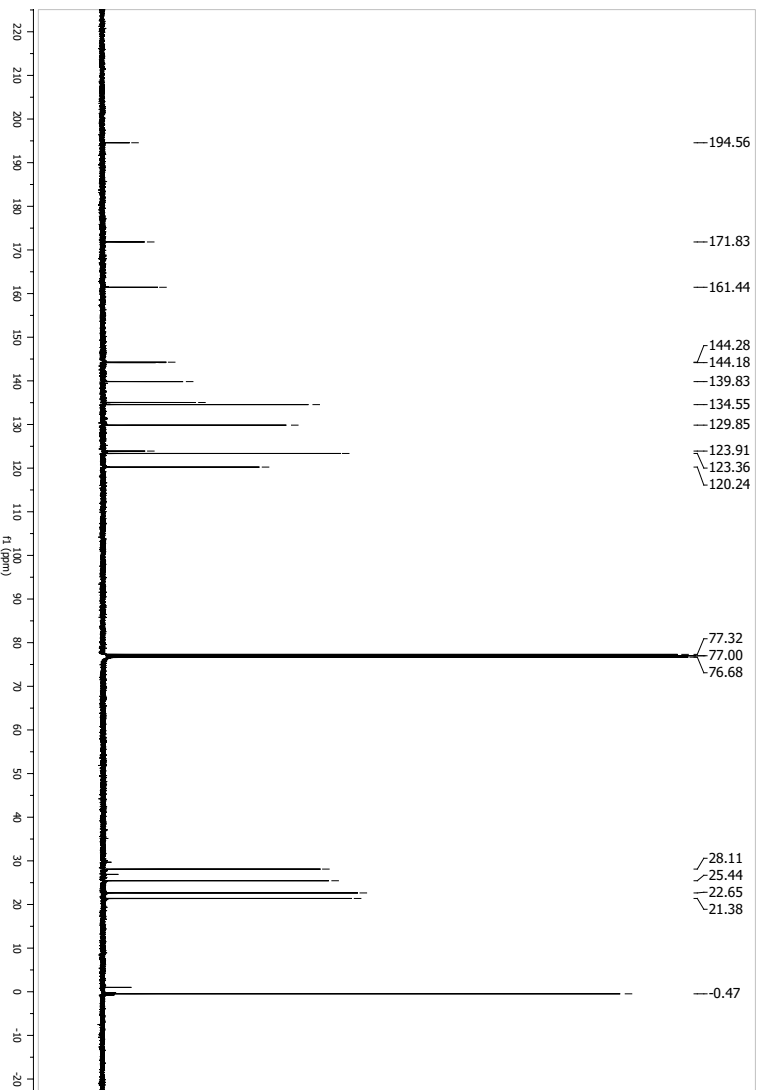
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.41 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.82 (m, 4H, 2xCH₂, H2 und H3), 2.85 (m, 2H, CH₂, H4), 3.18 (m, 2H, CH₂, H1), 7.33 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H9), 7.51 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H8), 7.62 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, H10), 7.80 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, H7).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = -0.5 (Si(CH₃)₃), 21.4 und 22.6 (2xCH₂, C2 und C3), 25.4 (CH₂, C1), 28.1 (CH₂, C4), 120.2 (C7), 123.4 (C10), 123.9 (C11a), 129.9 (C9), 134.6 (C8), 135.1 (C10a), 139.8 (C11b), 144.2 (C6b), 144.3 (C4a), 161.4 (C6a), 171.8 (C5), 194.5 (C11).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3057.4 (w), 2932.7 (m), 1709.9 (s), 1575.1 (m), 1555.9 (m), 1418.5 (m), 1395.9 (m), 1240.6 (s), 1043.3 (m), 835.4 (s), 823.5 (s), 740.9 (s).

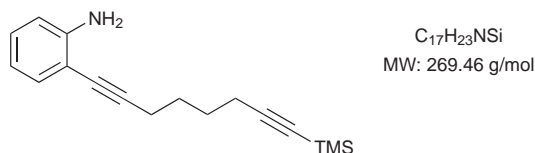
MS (GC-MS): m/z = 308 (16%, M⁺+H), 307 (63%, M⁺), 306 (100%, M⁺-H), 292 (24%), 276 (4%), 248 (3%), 234 (5%), 219 (4%), 204 (3%), 139 (3%), 73 (6%), 59 (4%).

Elementaranalyse für C₁₉H₂₁NOSi: theoretisch C 74.22, H 6.88, N 4.56
gefunden C 74.40, H 7.04, N 4.45

Abbildung 7.4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **112**.Abbildung 7.5: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **112**.

7.8 Cyclisierung eines In-Amids zum Carbocyclus

2-(8-(Trimethylsilyl)octa-1,7-diinyl)anilin 116



12.0 mL (86.3 mmol, 19 eq) Triethylamin wurden nacheinander mit 67 mg (0.095 mmol, 2.1 mol%) PdCl₂(PPh₃)₂, 15 mg (0.079 mmol, 1.7 mol%) Kupfer(I)iodid, 1.00 g (4.57 mmol) 2-Iodanilin und 0.98 g (5.49 mmol, 1.2 eq) 1-TMS-Octa-1,7-diin versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die braune Suspension wurde filtriert, das Filtrat eingengt und das resultierende braune Öl säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE = 7:1). Es wurden 550 mg (2.04 mmol, 45 %) eines gelben Öls isoliert.

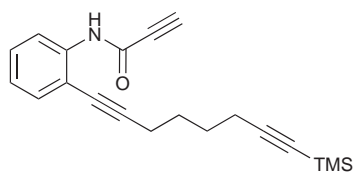
R_f(PE:EE = 5 : 1) = 0.57

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.71 (m, 4H, 2xCH₂), 2.28 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, CH₂), 2.50 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, CH₂), 4.46 (bs, 2H, NH₂), 6.70 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, CH arom), 6.74 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, CH arom), 7.09 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, CH arom), 7.25 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, CH arom).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.1 (Si(CH₃)₃), 19.2, 19.4, 27.8 und 28.0 (4xCH₂), 77.2, 84.8, 95.4, 107.0, 109.4 (2xC≡C und 1xArom), 114.6, 118.4, 128.9, 132.1, 146.8 (5xArom).

MS (GC-MS): m/z = 269 (M⁺, 16%), 254 (M⁺-CH₃, 21%), 196 (M⁺-Si(CH₃)₃, 43%), 130 (35%), 73 (Si(CH₃)₃⁺ 100%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3471.3 (m), 3377.3 (m), 2947.4 (m), 2171.6 (m), 1733.0 (w), 1612.9 (s), 1492.5 (s), 1456.0 (s), 1306.3 (m), 1248.1 (s), 837.9 (s), 745.3 (s).

N-(2-(8-(Trimethylsilyl)octa-1,7-diinyl)phenyl)propiolamid 117

$C_{20}H_{23}NOSi$
MW: 321.49 g/mol

Eine Lösung von 0.55 g (2.04 mmol) Anilin **116** und 244 mg (3.48 mmol, 1.7 eq) Propiolsäure in 30 mL Dichlormethan wurde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 395 mg (2.07 mmol, 1.01 eq) EDC Hydrochlorid versetzt und 48 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmte. Es wurde mit 20 mL 2 N HCl gewaschen, die wässrige Phase mit 20 mL CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des verbliebenen braunen Öls (Laufmittel: PE:DCM = 1:1), wurden 0.49 g (1.52 mmol, 75%) eines farblosen Öls isoliert, welches später kristallisierte.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.52$$

Schmelzpunkt: $81\text{ }^{\circ}\text{C}$

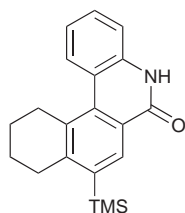
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.15$ (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.72-1.79 (m, 4H, 2x CH_2), 2.31 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, CH_2), 2.57 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CH_2), 2.97 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 7.06 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, CH arom), 7.30 (m, 1H, CH arom), 7.38 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, CH arom), 8.27 (bs, 1H, NH), 8.31 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, CH arom).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.12$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.1, 19.5, 27.7 und 27.8 (4x CH_2), 73.9, 75.8, 77.6, 85.1, 98.1 und 106.7 (3x $\text{C}\equiv\text{C}$), 112.8 ($\text{C}2'$), 119.6, 124.2, 129.0 und 131.5 (4xCH arom), 138.0 ($\text{C}1'$), 149.3 (CO).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 21$ (33%, M^+), 320 (52%, $\text{M}^+ - \text{H}$), 306 (88%, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 290 (59%), 278 (53%), 248 (88%), 230 (35%), 217 (20%), 204 (26%), 194 (15%), 180 (14%), 167 (16%), 154 (17%), 130 (20%), 83 (39%), 73 (100%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3369.2$ (m), 3188.1 (m), 2947.9 (m), 2176.0 (m), 2103.6 (m), 1655.7 (s), 1579.1 (m), 1518.4 (s), 1451.9 (s), 1312.1 (m), 1245.7 (m), 1216.1 (m), 995.9 (m), 837.4 (s), 762.8 (s).

Elementaranalyse für C ₂₀ H ₂₃ NOSi:	theoretisch	C 74.72, H 7.21, N 4.36
	gefunden	C 74.57, H 7.26, N 4.32

8-(Trimethylsilyl)-9,10,11,12-tetrahydrobenzo[*k*]phenanthridin-6(5*H*)-on **118**

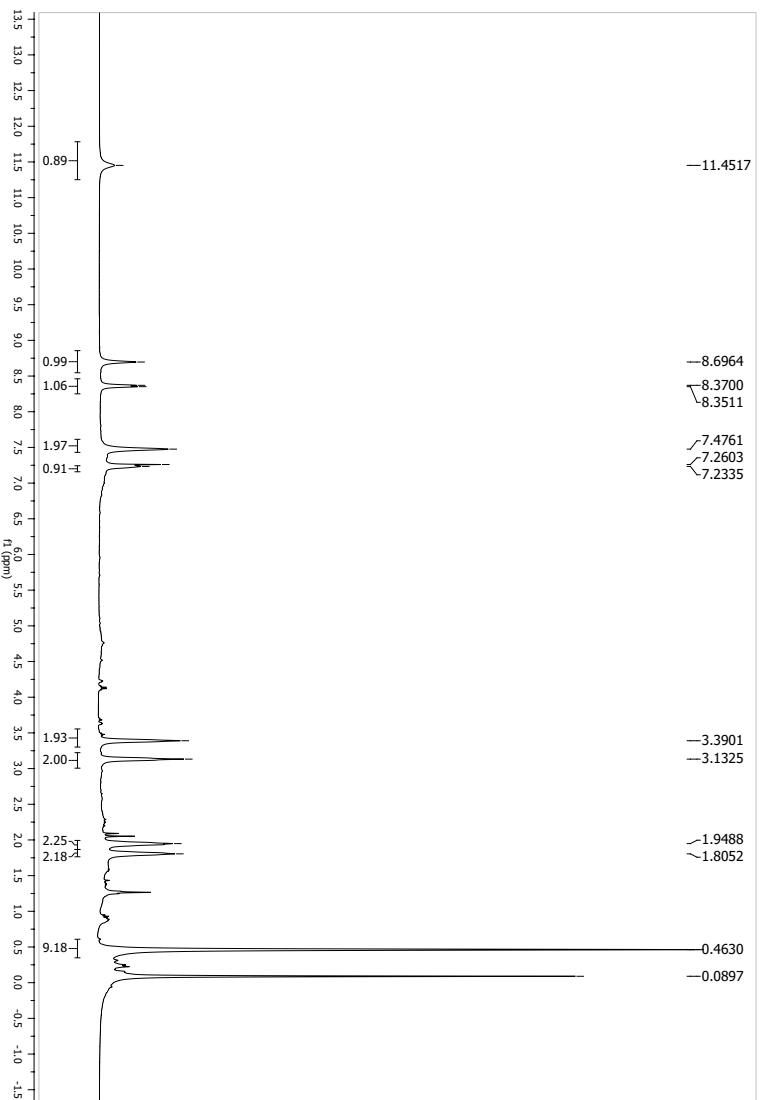
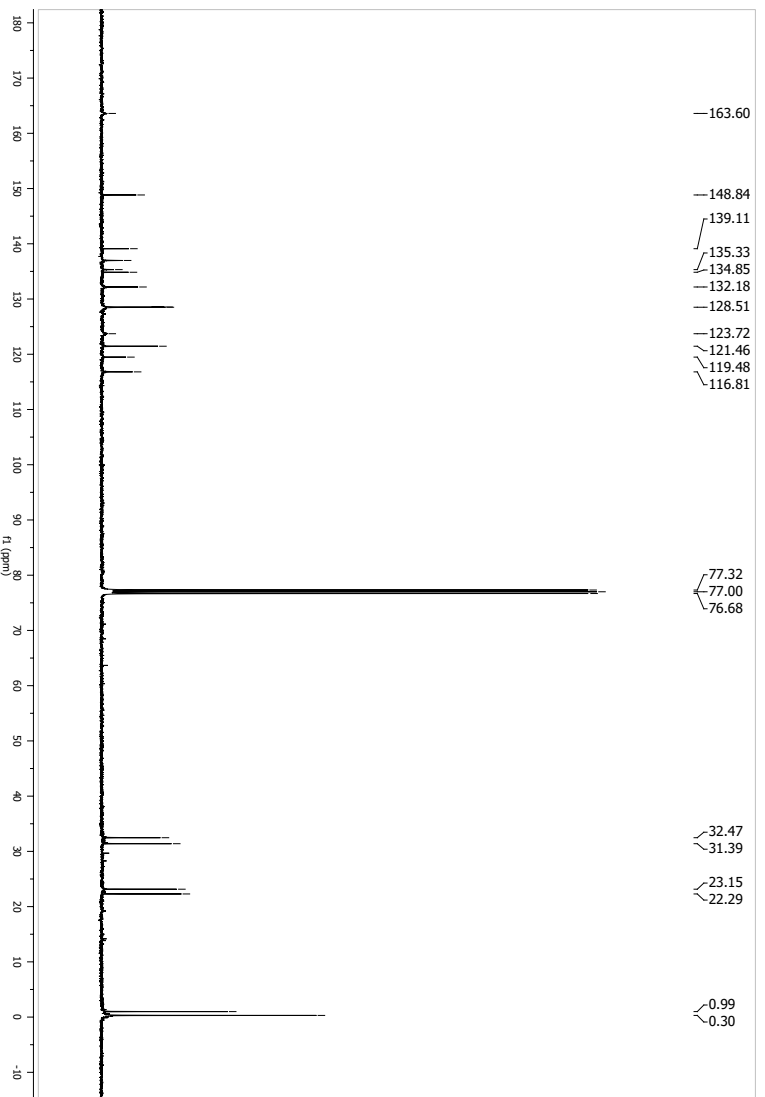
C₂₀H₂₃NOSi
MW: 321.49 g/mol

0.20 g (0.62 mmol) des Triins **117** wurden mit einer Lösung von 0.11 g (0.62 mmol, 1 eq) CpCo(CO)₂ in 30 mL Toluol versetzt und unter gleichzeitiger Bestrahlung durch eine 250 W-Wolframlampe 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wurde etwas Kieselgel zugegeben, das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch gereinigt, sodaß 40 mg (0.12 mmol, 20%) eines leicht grauen Feststoffs isoliert werden konnten.

R_f(PE:EE = 3 : 1) = 0.31

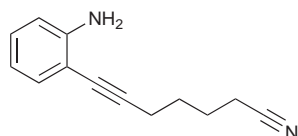
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.46 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.81 (m, 2H, CH₂, H11), 1.95 (m, 2H, CH₂, H10), 3.13 (m, 2H, CH₂, H9), 3.39 (m, 2H, CH₂, H12), 7.23 (m, 1H, H2), 7.48 (m, 2H, H3 und H4), 8.36 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H1), 8.70 (s, 1H, H7), 11.45 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 0.3 (Si(CH₃)₃), 22.3 (CH₂, C10), 23.2 (CH₂, C11), 31.4 (CH₂, C9), 32.5 (CH₂, C12), 116.8 (C4), 119.5 (C12c), 121.5 (C2), 123.7 (C6a), 128.5 (C3), 132.2 (C7), 134.9 (C12b), 135.3 (C12a), 139.1 (C8), 148.8 (C8a), 163.6 (CO, C6).

Abbildung 7.6: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 118.Abbildung 7.7: ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 118.

7.9 Cyclisierung eines In-Amids zum Pyridin

7-(2-Aminophenyl)hept-6-innitril 120



$C_{13}H_{14}N_2$
MW: 198.26 g/mol

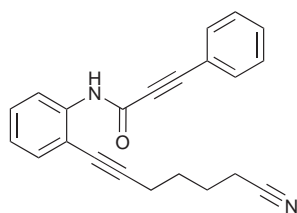
Zu 15 mL (108 mmol, 23 eq) Triethylamin wurden nacheinander 67 mg (0.095 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$, 13 mg (0.068 mmol, 1.5 mol%) Kupfer(I)iodid, 1.01 g (4.61 mmol) 2-Iodanilin und 590 mg (5.51 mmol, 1.2 eq) Hept-6-innitril gegeben und bei RT 39 h gerührt. Die braune Suspension wurde filtriert, mit reichlich Et_2O nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 5:2) des verbliebenen braunen Öls konnten 0.73 g (3.68 mmol, 80%) eines gelben Öls isoliert werden.

$$R_f(PE:EE = 5 : 1) = 0.14$$

1H -NMR (400 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 1.75-1.90 (m, 4H, 2x CH_2), 2.42 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, CH_2), 2.55 (t, 2H, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, CH_2), 4.12 (bs, 2H, NH_2), 6.67 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, CH arom), 6.69 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, CH arom), 7.09 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.5$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.5$ Hz, CH arom).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 16.8, 18.9, 24.5 und 27.6 (4x CH_2), 78.0 und 99.0 ($C\equiv C$), 108.4 (C2), 114.2 (C6), 117.9 (CN), 119.4 (C4), 129.1 (C5), 132.1 (C3), 147.6 (C-NH₂).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3469.2$ (m), 3370.2 (m), 2932.9 (m), 2246.4 (m), 1731.1 (w), 1613.2 (s), 1491.9 (s), 1455.7 (s), 1308.3 (m), 1157.3 (m), 748.0 (s).

N-(2-(6-Cyanohept-1-ynyl)phenyl)-3-phenylpropionamid

C₂₂H₁₈N₂O
MW: 326.39 g/mol

Eine Lösung von 0.70 g (3.53 mmol) des Anilinderivats **120** und 0.88 g (6.02 mmol, 1.7 eq) Phenylpropionssäure in 30 mL Dichlormethan wurde bei -10 °C mit 0.69 g (3.61 mmol, 1.02 eq) EDC Hydrochlorid versetzt und 48 h gerührt, wobei sich die Lösung langsam auf RT erwärmte. Die gelbe Lösung wurde mit 40 mL Wasser gewaschen, die wässrige Phase einmal mit 30 mL CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der resultierende gelbe Feststoff wurde aus EtOH/*i*-PrOH umkristallisiert, sodaß 0.86 g (2.63 mmol, 75%) leicht gelblicher Nadeln gewonnen wurden.

R_f(PE:EE = 5 : 1) = 0.24

Schmelzpunkt: 141 °C

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 1.80-1.84 (m, 4H, 2xCH₂), 2.35 (m, 2H, CH₂), 2.60 (m, 2H, CH₂), 7.05 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H4'), 7.31 (t, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H5'), 7.39 (m, 3H, H3', H6 und H8), 7.44 (m, 1H, H7), 7.57 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.16 Hz, H5 und H9), 8.25 (bs, 1H, NH), 8.34 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H6').

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 16.7, 18.9, 24.4 und 27.4 (4xCH₂), 76.6, 83.4, 85.7 (3xC≡C), 96.5 (X), 99.9 (C≡C), 112.5 (C≡N), 119.1 (X), 119.8 (C6'), 124.0 (C4'), 128.6 (C6 und C8), 129.1 (C5'), 130.4 (C7), 131.7 (C3'), 132.5 (C5 und C9), 138.2 (X), 150.6 (C=O).

MS (EI, 70 eV): **m/z** = 26 (50%, M⁺), 325 (38%, M⁺-H), 297 (25%), 272 (61%), 258 (100%), 230 (26%), 129 (95%), 101 (21%), 75 (18%).

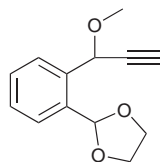
IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3195.6 (m), 2967.9 (m), 2936.5 (m), 2210.6 (m), 1970.8 (w), 1624.0 (s), 1520.2 (s), 1447.3 (s), 1307.3 (s), 1185.5 (m), 965.1 (m), 751.8 (s),

684.8 (s).

Elementaranalyse für $C_{22}H_{18}N_2O$:
theoretisch C 80.96, H 5.56, N 8.58
gefunden C 80.83, H 5.90, N 8.54

7.10 Synthese eines Amphimedin-Analogons

2-(2-(1-Methoxyprop-2-ynyl)phenyl)-1,3-dioxolan 124



C₁₃H₁₄O₃
MW: 218.25 g/mol

Eine Lösung von 3.04 g (30.9 mmol, 1.6 eq) Trimethylsilylacetylen in 30 mL THF wurden bei -80 °C mit 19.5 mL (31.2 mmol, 1.6 eq) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt und 1 h bei -80 bis -40 °C gerührt. Bei -80 °C wurde zum gelben Reaktionsgemisch eine Lösung von 3.50 g (17.9 mmol) des Aldehyds **83** in 8 mL THF zugegeben, wobei zunächst eine Verfärbung nach rot, dann über orange wieder zu gelb zu beobachten war. Es wurde 22 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Die rote Lösung wurde mit 5.0 mL (80 mmol, 4.1 eq) Methyljodid versetzt, wodurch eine orange Suspension resultierte, welche weitere 5 h bei RT gerührt wurde. Es wurden 25 mL Methanol zugegeben, nach weiteren 19 h Rühren das Reaktionsgemisch in 50 mL Wasser gegeben, nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit je 60 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das verbliebene braune Öl wurde in 50 mL Methanol aufgenommen, mit 5.45 g (39.4 mmol, 2.0 eq) Kaliumcarbonat versetzt und 10 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand zwischen 60 mL Wasser und 50 mL Diethylether verteilt, nach Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach abschließender säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 5:1) des braunen Öls konnten 1.82 g (8.34 mmol, 47%) eines farblosen Öls isoliert werden.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.41$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 2.65 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, C≡CH), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 4.05-4.15 (m, 4H, O(CH₂)₂O), 5.57 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, C(H)OMe), 6.16 (s, 1H, C(H)O₂), 7.38 (m, 2H, Aromat), 7.62 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, Aromat), 7.74 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, Aromat).

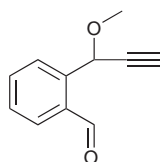
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = 56.1 (OCH₃), 65.1 und 65.2 (OCH₂CH₂O), 69.4 (C(H)OMe), 75.8 (C≡CH), 81.3 (C≡CH), 101.1 (C(H)O₂), 126.3, 127.9,

128.6 und 129.3 (4xCH, Aromat, C3', C4', C5' und C6'), 135.4 und 136.3 (Aromat, C1' und C2').

MS (GC-MS): $m/z = 218$ (0.3%, M^+), 217 (2%, M^+-H), 203 (3%, M^+-Me), 186 (89%, M^+-H, OMe), 173 (18%), 159 (23%), 143 (40%), 129 (17%), 115 (100%), 105 (59%), 89 (21%), 73 (28%), 63 (17%), 51 (10%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3284.0$ (m), 2938.5 (m), 2889.3 (m), 2114.7 (w), 1734.4 (m), 1454.7 (m), 1394.7 (m), 1220.1 (m), 1111.8 (s), 1068.8 (s), 941.9 (s), 759.8 (s).

2-(1-Methoxyprop-2-ynyl)benzaldehyd **130**



$C_{11}H_{10}O_2$
MW: 174.20 g/mol

Eine Lösung von 1.0 g (4.8 mmol) des Dioxolans **124** in 50 mL Aceton wurde mit 0.37 g (1.5 mmol, 0.3 eq) PPTS und 0.5 mL Wasser versetzt und 40 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand zwischen 30 mL gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 30 mL Et_2O verteilt, die wäßrige Phase noch zweimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Zurück blieben 0.76 g (4.4 mmol, 91%) eines gelblichen Öls, welches ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

R_f (PE:EE = 5 : 1) = 0.45

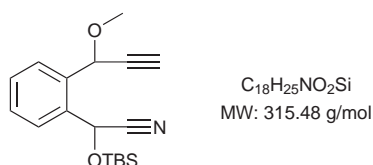
1H -NMR (400 MHz, $CHCl_3$): δ (ppm) = 2.68 (d, 1H, $^4J_{HH} = 2.2$ Hz, $C\equiv C$), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 5.81 (d, 1H, $^4J_{HH} = 2.2$ Hz, $C(H)OMe$), 7.53 (m, 1H, Aromat), 7.62 (dt, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.5$ Hz, Aromat), 7.80 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, Aromat), 7.89 (dd, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.5$ Hz, Aromat), 10.35 (s, 1H, CHO).

MS (GC-MS): $m/z = 174$ (1.5%, M^+), 173 (6%, M^+-H), 159 (30%, M^+-Me), 142 (44%), 131 (15%), 115 (100%), 114 (100%), 103 (38%), 89 (29%), 77 (34%), 63

(34%).

IR (rein, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3458.1$ (w), 3283.7 (m), 2933.6 (m), 2825.1 (w), 2114.3 (w), 1695.1 (s), 1598.7 (m), 1578.7 (m), 1450.4 (m), 1258.5 (s), 1189.1 (s), 1072.6 (s), 985.5 (m), 928.3 (m), 820.9 (m), 756.0 (s).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2-(1-methoxyprop-2-ynyl)phenyl)-acetonitril **129**



Eine Lösung von 0.76 g (4.4 mmol) des Aldehyds **130** in 15 mL MeCN wurde nacheinander mit 2.9 g (44 mmol, 10 eq) KCN, 0.20 g (0.89 mmol, 0.2 eq) ZnBr_2 und 0.84 g (5.6 mmol, 1.3 eq) TBSCl versetzt und bei RT 80 h unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat mit 60 mL Wasser gewaschen und die wäßrige Phase zweimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeignet. Säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 5:1) des verbliebenen Öls resultierten in 0.88 g (2.8 mmol, 64%) des Diastereomerengemisches als farbloses Öl.

$$\mathbf{R}_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.50$$

$$\mathbf{R}_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.48$$

Diastereomerengemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0.08, 0.11, 0.21$ und 0.24 (2x2s, 2x3H, 2xSi(CH₃)₂), 0.92 und 0.95 (2xs, 2x9H, 2xSiMe₂C(CH₃)₃), 2.69 und 2.80 (2xd, 2x1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 2xC≡CH), 3.42 und 3.43 (2xs, 2x3H, 2xOCH₃), 5.24 und 5.28 (2xd, 2x1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 2xC(H)OMe), 6.02 und 6.09 (2xs, 2x1H, 2xC(H)OTBS), 7.41 (m, 2x2H, 2xH4' und H5'), 7.53 (m, 2x1H, Aromat), 7.76 (m, 2x1H, Aromat).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -5.18, -5.16, -5.15$ und -5.11 (2xSi(CH₃)₂),

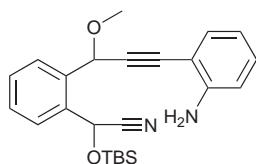
18.07 und 18.09 (2xSiMe₂(C)Me₃), 25.50 und 25.04 (2xSiMe₂C(CH₃)₃), 55.7 und 56.3 (2xOCH₃), 60.5 und 60.7 (2xC(H)OTBS), 71.1 und 71.6 (2xC(H)OMe), 76.7 und 77.9 (2xC≡C(H)), 79.9 und 80.4 (2xC≡C(H)), 119.3 (2xCN), 127.9, 128.2, 128.6, 128.7, 129.2, 129.4, 129.5, 129.6, 134.5, 134.6, 135.5 und 135.6 (2x6xAromat).

MS (GC-MS): m/z = 258 (2%, M⁺-^tBu), 228 (3%, M⁺-^tBu, 2Me), 201 (9%), 185 (6%), 153 (10%), 143 (100%), 126 (10%), 115 (54%), 89 (33%), 75 (19%), 57 (23%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3292.1 (w), 2931.0 (m), 2858.7 (m), 2114.6 (w), 1720.9 (m), 1464.0 (m), 1254.8 (s), 1111.0 (s), 1074.4 (s), 938.8 (m), 834.4 (s), 779.3 (s), 756.1 (s).

Elementaranalyse für C₁₈H₂₅N₂O₂Si: theoretisch C 68.53, H 7.99, N 4.44
gefunden C 68.31, H 8.17, N 3.89

2-(2-(3-(2-Aminophenyl)-1-methoxyprop-2-ynyl)phenyl)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetonitril **131**



C₂₄H₃₀N₂O₂Si
MW: 406.59 g/mol

5.0 mL (36 mmol, 28 eq) Triethylamin wurden nacheinander mit 18 mg (0.026 mmol, 2.0 mol%) Pd(PPh₃)Cl₂, 7 mg (0.037 mmol, 2.8 mol%) CuI und 0.41 g (1.3 mmol) des Cyanhydrins **129** versetzt und unter Stickstoff-Atmosphäre 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert, mit Diethylether nachgewaschen und das Filtrat anschließend eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE = 5:1) des verbliebenen braunen Öls konnten 340 mg (0.84 mmol, 64%) eines gelben Öls isoliert werden, in dem das Produkt als Diastereomerengemisch vorlag.

R_f(PE:EE = 5 : 1) = 0.28

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 0.07 und 0.08 (2xs, 2x3H, 2xSiCH₃), 0.22 (s, 2x3H, 2xSiCH₃), 0.92 und 0.93 (2xs, 2x9H, 2xSiMe₂C(CH₃)₃), 3.47 und

3.49 (2xs, 2x3H, 2xOCH₃), 4.14 (bs, 2x2H, 2xNH₂), 5.57 und 5.62 (2xs, 2x1H, 2xC(H)OMe), 6.09 und 6.15 (2xs, 2x1H, 2xC(H)OTBS), 6.72 (m, 2x2H, Aromat), 7.13 (m, 2x1H, Aromat), 7.29 (m, 2x1H, Aromat), 7.41 (m, 2x3H, Aromat), 7.75 (m, 2x1H, Aromat).

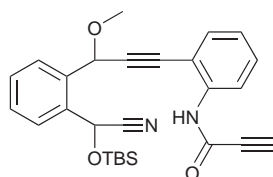
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ(ppm) = -5.3, -5.18 und -5.17 (2xSi(CH₃)₂), 18.1 (2xSiMe₂CMe₃), 25.49 und 25.51 (2xSiMe₂C(CH₃)₃), 55.7 und 56.1 (2xOCH₃), 60.6 und 60.8 (2xC(H)OTBS), 71.9 und 72.1 (2xC(H)OMe), 85.6, 86.5, 90.5 und 90.7 (2xC≡C), 106.59, 106.63, 114.3, 114.4, 117.8 und 117.9 (2x3xAromat), 119.3 und 119.5 (2xCN), 127.4, 128.4, 128.7, 129.2, 129.3, 129.4, 130.1, 130.2, 132.3, 132.6, 135.1, 135.3, 135.4, 148.1 und 148.2 (2x9xAromat).

MS (FAB, 70 eV): m/z = 06 (14%, M⁺), 375 (29%), 349 (11%), 317 (24%), 290 (21%), 244 (65%), 235 (55%), 219 (100%), 204 (42%), 149 (96%), 144 (75%), 133 (39%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3476.2 (w), 3379.0 (w), 2930.4 (m), 2857.8 (m), 2211.3 (w), 1717.2 (m), 1615.8 (m), 1492.7 (m), 1456.6 (m), 1313.6 (m), 1255.0 (s), 1110.2 (m), 1073.3 (s), 938.0 (m), 833.7 (s), 779.7 (s), 745.8 (s).

Elementaranalyse für C₂₄H₃₀N₂O₂Si: theoretisch C 70.90, H 7.44, N 6.89
gefunden C 70.89, H 7.46, N 6.97

N-(2-(3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)(cyano)methyl)phenyl)-3-methoxyprop-1-ynyl)phenyl)propiolamid 125



C₂₇H₃₀N₂O₃Si
MW: 458.62 g/mol

120 mg (0.295 mmol) des Anilins **131** und 43 mg (0.614 mmol, 2.1 eq) Propiolsäure wurden in 10 mL Dichlormethan auf -10 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 58 mg (0.303 mmol, 1.03 eq) EDC*HCl zugegeben und 20 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Die orange Lösung wurde mit 30 mL 2 N HCl gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das verbliebene Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE = 3:1), sodaß 80 mg (0.174 mmol, 59%) eines gelblichen Wachses isoliert werden konnten.

$$R_f(\text{PE:EE} = 5 : 1) = 0.19$$

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 0.06, 0.11, 0.22$ und 0.23 (4xs, 4x3H, 2xSi(CH₂)₂^tBu), 0.91 und 0.92 (2xs, 2x9H, 2xSiMe₂C(CH₃)₃), 2.90 (s, 2x1H, 2xC≡CH), 3.52 und 3.54 (2xs, 2x3H, 2xOCH₃), 5.63 und 5.69 (2xs, 2x1H, 2xC(H)OMe), 6.04 (s, 2x1H, 2xC(H)OTBS), 7.09 (m, 2x1H, Aromat), 7.36 (m, 2x1H, Aromat), 7.45 (m, 2x3H, Aromat), 7.67 (m, 2x1H, Aromat), 7.73 (m, 2x1H, Aromat), 8.10 und 8.19 (2xbs, 2x1H, 2xNH), 8.25 und 8.30 (2xd, 2x1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2xAromat).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): $\delta(\text{ppm}) = -5.4, -5.3, -5.21$ und -5.18 (2xSi(CH₃)₂), 18.0 (2xSiMe₂CMe₃), 25.40 und 25.43 (2xSiMe₂C(CH₃)₃), 56.0 und 56.4 (2xOCH₃), 61.0 (2xC(H)OMe), 71.5 und $71.6, 74.1$ und 74.2 (2xC(H)OTBS und 2xC≡CH), $83.2, 84.2, 93.1, 93.8, 111.0$ und 111.4 (2xC≡C und 2xC≡CH), 120.0 und 120.4 (2xCN), 124.3 und $124.4, 127.7, 128.4, 128.6$ und $128.7, 129.51$ und $129.52, 129.6$ und $129.7, 130.2$ und $130.3, 131.8$ und $132.2, 134.9$ und $135.0, 135.1$ und $135.2, 138.2$ und $138.3, 149.3$ und 149.4 (2x12xAromat), 156.5 (2xC=O).

MS (FAB, 70 eV): $m/z = 59$ (9%, M⁺), 427 (95%), 401 (34%), 369 (46%), 342 (34%), 295 (48%), 286 (76%), 258 (76%), 241 (89%), 218 (100%), 204 (81%), 190 (63%), 178 (44%), 164 (69%), 152 (74%).

IR (rein, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3377.6$ (w), 3281.7 (w), 3256.1 (w), 2931.1 (m), 2888.0 (m), 2217.4 (w), 2106.5 (m), 1734.9 (w), 1677.0 (s), 1578.6 (m), 1516.8 (s), 1448.3 (s), 1304.9 (s), 1255.1 (s), 1195.3 (s), 1110.3 (s), 1074.9 (s), 939.8 (m), 835.0 (s), 780.6 (s), 755.6 (s).

Elementaranalyse für C₂₇H₃₀N₂O₃Si: theoretisch C 70.71, H 6.59, N 6.11
gefunden C 70.44, H 7.08, N 6.07

Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- [2] R. C. Donehower, *Stem Cells* **1996**, *14*, 25-28.
- [3] C. Tan, H. Tasaka, K.-P. Yu, M. L. Murphy, D. A. Karnofsky, *Cancer* **1967**, *20*, 333-353.
- [4] M. Berthelot, *C. R. Hebd. Scéances Acad. Sci.* **1866**, *62*, 905-909.
- [5] W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1-92.
- [6] H. Bönnemann, R. Brinkmann, H. Schlenkluhn, *Synthesis* **1974**, 575-577.
- [7] H. Bönnemann, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 517-526.
- [8] H. Bönnemann, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 264-279.
- [9] K. P. C. Vollhardt, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4996-4998.
- [10] K. P. C. Vollhardt, J. E. Bercaw, R. G. Bergman, *J. Organometal. Chem.* **1975**, *97*, 283-297.
- [11] R. L. Hillard, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 712-713.
- [12] R. L. Hillard, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4058-4069.
- [13] K. P. C. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1-8.
- [14] K. P. C. Vollhardt, *Chemiker-Zeitung* **1979**, *103*, 309-315.
- [15] E. R. F. Gesing, J. P. Tane, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 1023-1024.
- [16] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525-541.
- [17] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 539-644.
- [18] R. A. Earl, K. P. C. Vollhardt, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4786-4800.

- [19] S. H. Lecker, N. H. Nguyen, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 856-858.
- [20] Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 280.
- [21] Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *36*, 3383-3384.
- [22] H. Yamazaki, Y. Wakatsuki, *J. Organometal. Chem.* **1977**, *139*, 157-167.
- [23] Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *J. Organometal. Chem.* **1977**, *139*, 169-177.
- [24] Y. Wakatsuki, O. Nomura, K. Kitaura, K. Morokuma, H. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1907-1912.
- [25] J.-C. Clinet, E. Dunach, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6710-6712.
- [26] W.-S. Lee, H. H. Brintzinger, *J. Organometal. Chem.* **1977**, *127*, 87-92.
- [27] W.-S. Lee, H. H. Brintzinger, *J. Organometal. Chem.* **1977**, *127*, 93-103.
- [28] L. P. M. Bushnell, E. R. Evitt, R. G. Bergman, *J. Organometal. Chem.* **1978**, *157*, 445-456.
- [29] R. Diercks, B. E. Eaton, S. Gürtzgen, S. Jalisatgi, A. J. Matzger, R. H. Radde, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8247-8248.
- [30] J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787-3801.
- [31] C. Saá, D. D. Crofts, G. Hsu, K. P. C. Vollhardt, *Synlett* **1994**, 487-489.
- [32] J. A. Varela, C. Saá, *Synlett* **2008**, 2571-2578.
- [33] P. Eckenberg, U. Groth, *Synlett* **2003**, 2188-2192.
- [34] U. Groth, N. Richter, A. Kalogerakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4634-4639.
- [35] A. Kalogerakis, U. Groth, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 843-844.
- [36] A. Kalogerakis, U. Groth, *Synlett* **2003**, 1886-1888.
- [37] C. Kesenheimer, U. Groth, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2507-2510.
- [38] U. Groth, N. Richter, A. Kalogerakis, *Synlett* **2006**, 905-908.
- [39] J. A. Varela, L. Castedo, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8595-8598.
- [40] U. Groth, Habilitationsschrift, Göttingen, **1992**.

- [41] P. Eckenberg, Dissertation, Göttingen, **1992**.
- [42] T. Huhn, Dissertation, Göttingen, **1994**.
- [43] P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, *GIT-Fachzeitschrift für Laborwesen* **1993**, *37*, 892-894.
- [44] U. Groth, T. Huhn, C. Kesenheimer, A. Kalogerakis, *Synlett* **2005**, 1758-1760.
- [45] M. P. Gore, S. J. Gould, D. D. Weller, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2289-2291.
- [46] G. Fendrich, W. Zimmermann, J. Gruner, J. A. L. Auden, *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 75295.
- [47] K. Krohn, J. Rohr, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 127-195.
- [48] S. ichiro Mohri, M. Stefinovic, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7072-7073.
- [49] Óscar de Frutos, C. Atienza, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 163-171.
- [50] F. J. Schmitz, S. K. Agarwal, S. P. Gunasekera, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4835-4836.
- [51] T. F. Molinski, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1825-1838.
- [52] P. Garcia, S. Moulin, Y. Mielo, D. Leboeuf, V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2129-2139.
- [53] P. Kreye, U. Groth, P. Eckenberg, WO9839337, **1998**.
- [54] K. Krohn, F. Ballwanz, W. Baltus, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 911-913.
- [55] *Organikum*, VCH-Verlag: Weinheim, 21. Aufl., **2001**.
- [56] J. min Fu, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905-919.
- [57] S. Chowdhury, P. E. Georghiou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7599-7603.
- [58] A. S. Cánepa, R. D. Bravo, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 579-588.
- [59] G. Chelucci, M. A. Cabras, A. Saba, *Tetrahedron: Asym.* **1994**, *5*, 1973-1978.
- [60] B. Heller, B. Sundermann, C. Fischer, J. You, W. Chen, H.-J. Drexler, P. Knochel, W. Bonrath, A. Gutnov, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9221-9225.
- [61] B. Heller, D. Redkin, A. Gutnov, C. Fischer, W. Bonrath, R. Karge, M. Hapke, *Synthesis* **2008**, 69-74.

- [62] R. Hrdina, M. Dracínský, I. Valterová, J. Hodacová, I. Císarová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449-1456.
- [63] F. Slowinski, C. Aubert, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3491-3500.
- [64] G. L. Kad, I. Kaur, M. Bhandari, J. Singh, J. Kaur, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 339-340.
- [65] J. S. Dickschat, H. B. Bode, R. M. Kroppenstedt, R. Müller, S. Schulz, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2824-2831.
- [66] M. Bengtsson, T. Liljefors, *Synthesis* **1988**, 250-252.
- [67] N. Kurono, M. Yamaguchi, K. Suzuki, T. Ohkuma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6530-6532.
- [68] J. W. Zubrick, B. I. Dunbar, H. D. Durst, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *1*, 71-74.
- [69] V. H. Rawal, J. A. Rao, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4275-4278.
- [70] D. D. Young, A. Deiters, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5279-5282.
- [71] J. H. Rigby, N. Balasubramanian, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 224-228.
- [72] A. Couture, C. Bochu, P. Grandclaude, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6865-6866.
- [73] J. Rigby, M. Qabar, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2699-2709.
- [74] H. Kotsuki, B. K. Mehta, K. Yanagisawa, *Synlett* **2001**, 1323-1325.
- [75] K. S. Janardan, K. V. V. K. Mohan, N. Narender, R. K. Vijaya, WO2006070403, **2006**.
- [76] K. V. K. Mohan, N. Narender, S. J. Kulkarni, *Microporous Mesoporous Mater.* **2007**, *106*, 229-235.
- [77] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Hrsgg.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1999**.
- [78] R. E. Geiger, M. Lalonde, H. Stoller, K. Schleich, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1274-1282.
- [79] C. A. Parnell, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5791-5796.
- [80] Z. Zhao, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2523-2526.

-
- [81] K. Tamao, J.-L. Yoshida, M. Takahashi, H. Yamamoto, T. Kakui, H. Matsumoto, A. Kurita, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 290-292.
- [82] K. Tamao, T. Kakui, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2268-2269.
- [83] K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696.
- [84] K. Tamao, K. Maeda, T. Yamaguchi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4984-4985.
- [85] T. Hiyama, E. Shirakawa, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61-85.
- [86] S. E. Denmark, R. F. Sweis, In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. A. de Meijere, F. Diederich, Hrsgg.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004, Kapitel 4.
- [87] N. Kuhnert, G. M. Rossignolo, A. Lopez-Periago, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1157-1170.
- [88] A. Gossauer, F. Nydegger, T. Kiss, R. Sleziak, H. Stoeckli-Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1772-1780.
- [89] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.
- [90] R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, 724-725.
- [91] S. Kim, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1717-1724.
- [92] J. M. White, A. R. Tunoori, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995-11996.
- [93] J. T. Spletstoser, J. M. White, A. R. Tunoori, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408-3419.
- [94] D. Geffken, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, *318*, 1142-1144.
- [95] A. Defoin, J. Pires, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1653-1670.
- [96] H. Schindlbauer, *Monatsh. Chem.* **1968**, *99*, 1799-1807.
- [97] F. Weygand, D. Tietjen, *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 625-627.
- [98] C.-L. Li, S.-J. Shieh, S.-C. Lin, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1131-1134.
- [99] T. Schareina, A. Zapf, W. Mägerlein, N. Müller, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6249-6254.
- [100] T. N. Le, W.-J. Cho, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 476-480.

- [101] T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904-3912.
- [102] H. Harkat, A. Blanc, J.-M. Weibel, P. Pale, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1620-1623.
- [103] Z. Thale, T. Johnson, K. Tenney, P. J. Wenzel, E. Lobkovsky, J. Clardy, J. Media, H. Pietraszkiewicz, F. A. Valeriote, P. Crews, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9384-9391.
- [104] D. Tasdemir, K. M. Marshall, G. C. Mangalindan, G. P. Concepción, L. R. Barrows, M. K. Harper, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3246-3248.
- [105] T. H. Corbett, *et al.* *J. Exp. Ther. Oncol.* **1996**, *1*, 95-108.
- [106] F. S. de Guzman, B. Carte, N. Troupe, D. J. Faulkner, M. K. Harper, G. P. Concepcion, G. C. Mangalindan, S. S. Matsumoto, L. R. Barrows, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1400-1402.
- [107] Q. Ding, J. Wu, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 541-545.
- [108] L. E. Overman, D. A. Watson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2587-2599.
- [109] S. A. Brunton, K. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 763-768.
- [110] W. D. Shrader, J. Celebuski, S. J. Kline, D. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1351-1354.
- [111] D. Heber, U. Holzgrabe, W. Werra, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, *326*, 785-790.
- [112] M. A. A. Biyouki, R. J. A. Smith, J. J. Bedford, J. P. Leader, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3817-3825.
- [113] D. Wang, W. E. Crowe, R. M. Strongin, M. Sibrian-Vazquez, *Chem. Commun.* **2009**, 1876-1878.
- [114] C. Kesenheimer, Dissertation, Konstanz, **2007**.
- [115] S. Lang, Dissertation, Konstanz, **2009**.
- [116] S. Lang, U. Groth, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 928-931.