

**Beiträge zur Chemie von
Übergangsmetallkomplexen mit
Alkenylcarbenen, Phosphoryliden und
bioaktiven Hydroxyverbindungen als
Liganden**

vorgelegt von

Alexander Gmeiner

(Dipl.-Chem. Univ.)

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

Bayreuth, 2010

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom November 2004 bis März 2009 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert am Institut für Organische Chemie I der Universität Bayreuth angefertigt.

Dissertation eingereicht am: 19.04.2010

Zulassung durch die Promotionskommission: 28.04.2010

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 16.08.2010

Amtierender Dekan: Prof. Dr. S. Clemens

Prüfungsausschuss:

Erstgutachter: Prof. Dr. R. Schobert

Zweitgutachter: Prof. Dr. R. Kempe

Vorsitzender: Prof. Dr. K. Seifert

Prof. Dr. C. Steegborn

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert für die sehr interessanten Themen, die sehr gute Betreuung, stete Diskussionsbereitschaft, die wertvollen Ratschläge und das dieser Arbeit entgegengebrachte große Interesse.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls OCI, namentlich bei Dr. Claus Hölzel, Dr. Ulrike Lacher, sowie Andrea, Andreas, Antje, Bernhard, Bertram, Carsten, Claire, Ellen, Gary, Georg, Gillian, Juan, Katharina, Karl, Kerstin, Michael G., Michael O., Miroslava, Ralf, Sabine, Sandra, Sebastian K., Sebastian S., Tamara und Werner für das stets sehr gute und kameradschaftliche Arbeitsklima bedanken.

Mein Dank gilt insbesondere Kerstin Hannemann für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren, daneben Michael Glaeßner und Dr. Ulrike Lacher für die Aufnahme der Massenspektren und Werner Kern für die Extraktion von Schisandrol A, sowie Miroslava, Katharina, und Randi Diestel für die Durchführung von Biotests.

Bedanken möchte ich mich bei Roselies Glaeßner und Silvia Kastner für die Beschaffung von Verbrauchsmaterialien und die Erledigung sämtlicher administrativer Angelegenheiten sowie für stets angenehme Gespräche.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Thomas Schmalz für die zusätzliche Betreuung am Anfang meiner Promotion und die angenehmen freizeithlichen Aktivitäten.

Mein Dank gilt auch all meinen ehemaligen Mitarbeiterpraktikanten

Ein Dankeschön auch an meine Eltern für ihre stete Unterstützung.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Lebensgefährtin Andrea Schlenk, die durch ihre aufopferungsvolle, moralische und liebevolle Unterstützung während der oftmals nervenaufreibenden Laborarbeit und Zeit des Zusammenschreibens, zu einem großen Teil zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen hat.

Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeiner Teil.....	1
1. Einführung.....	1
2. Titanocenverbindungen: Darstellung und Anwendung als cytotoxisch wirksame Substanzen.....	5
2.1. Titanocendichlorid, Dimethyltitanocen und „reaktives Titanocen“.....	5
2.2. Heteroatom-substituierte Titanocenderivate und Titanocenheterocyclen.....	6
2.3. Titanocenderivate als vielversprechende, hochwirksame Kandidaten für die Tumorthherapie.....	11
3. Eigenschaften und Synthese antitumoraktiver Liganden mit freien OH-Gruppen.....	14
3.1. Antimitotisch hochwirksame Verbindungen: Geschichte, Wirkmechanismen, Eigenschaften und Darstellung des Combretastatins A-4.....	14
3.2. Schisantherine: von der Anwendung in der chinesischen und japanischen Naturheilkunde bis hin zu sehr effektiven Inhibitoren diverser ABC-Transporter.....	17
3.3. Anthracycline: effektive aber cardiotoxische Cytostatika.....	19
3.4. Magnolol: ein Neolignan mit universellen pharmakologischen bzw. cytotoxischen Fähigkeiten und autophagischer Antitumorwirkung.....	21
3.5. Eigenschaften von Maltol.....	22
3.6. Melophline: antitumoraktive Tetransäuren.....	23
3.7. Illudine: hochgradig antitumoraktive aber toxische Alkylanzien.....	24
4. Titaniierte Phosphorylide.....	27
4.1. Darstellung titanierter Phosphorylide durch Umylidierung.....	27
4.2. Struktur titanierter Phosphorylide.....	30
5. Übergangsmetall-Carben-Komplexe.....	31
5.1. Fischer-Carben-Komplexe.....	33
5.1.1. Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexe.....	33
5.1.2. Ausgewählte Reaktionen von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen....	36
5.1.2.1. Umsetzung von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen mit Alkinen.....	36

5.1.2.2.	Umsetzung von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen mit Alkenen.....	38
5.1.3.	Amino-Fischer-Carben-Komplexe.....	40
5.1.4.	Metallacyclische η^2 -Alken-Fischer-Carben-Komplexe.....	41
5.1.4.1.	Einfluss der Kettenlänge zwischen Carben- und Alken-Funktion.....	42
5.1.4.2.	Einfluss der Substituenten am Carben-Kohlenstoffatom der Seitenkette.....	43
5.1.4.3.	Reaktionen mit Alkinen.....	44
5.1.5.	Metallacyclische η^3 -Allyl-Fischer-Carben-Komplexe.....	46
B.	Spezieller Teil.....	50
6.	Zielsetzung.....	50
7.	Darstellung von oxosubstituierten antitumoraktiven Titanocenverbindungen.....	52
7.1.	Synthese antitumoraktiver Liganden mit freien OH-Gruppen.....	52
7.1.1.	Chalkone: synthetische, stabile Combretastatin-Analoga mit großem Antitumorpotential.....	52
7.1.2.	Synthetische Oxazol-verbrückte Combretastatin-Analoga: stabile, hochaktive Verbindungen mit hoher Bioverfügbarkeit.....	59
7.1.3.	Synthese eines bicyclischen Doxorubicin-Modellsystems.....	64
7.1.4.	Versuche zur Synthese von Magnolol 64	65
7.2.	Substitution der Chloratome von Titanocendichlorid mit bioaktiven Hydroxyverbindungen	68
7.2.1.	Umsetzung von Cp_2TiCl_2 10 mit (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on 178	68
7.2.2.	Umsetzung von Cp_2TiCl_2 10 mit Acetal-geschützter Ascorbinsäure 223 und Ascorbinsäure 222	74
7.2.3.	Umsetzung von Cp_2TiCl_2 10 mit Binol 229 und dem Monoallylbi-phenol 216	80
7.2.4.	Umsetzung von Cp_2TiCl_2 10 mit Maltol 67	83
7.2.5.	Umsetzung von Cp_2TiCl_2 10 mit dem Catechol-Chalkon 189	85
7.3.	Umsetzungen von Dimethyltitanocen mit bioaktiven Hydroxyverbindungen....	88

7.3.1.	Allgemeines zur Darstellung von Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-alkoxi- und acyloxi-titan(IV)-Komplexen.....	88
7.3.2.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit (E)-(3-Hydroxy-4-methoxyoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyl)-prop-2-en-1-on 178	89
7.3.3.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-phenyl)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-oxazol 202	91
7.3.4.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit Schisandrol A 54	94
7.3.5.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit (E)-1-Ferrocenyl-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-on 195	97
7.3.6.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit (E)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-3-ferrocenyl-prop-2-en-1-on 192	98
7.3.7.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit Maltol 67	98
7.3.8.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit Meloplin A 69a	99
7.3.9.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit Illudin M 70a	100
7.3.10.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit 8-Hydroxy-5-methoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalin-1-on 211	102
7.3.11.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit Acetal-geschützter Ascorbinsäure 223	103
7.3.12.	Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit dem Catechol-Chalkon 189	103
7.3.13.	Umsetzungen von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ 17 mit 2-Hydroxyestron 249	107
7.4.	Versuche zur Darstellung eines Titanocen-dioxy-Chalkon-Chelat-Komplexes mit „reaktivem Titanocen“.....	109
8.	Bioaktive Ruthenium-Komplexe und Versuche zur Darstellung eines kationischen η^6 -Schisandrol A-Ruthenium(II)-chlororo-ethyldiamino-Komplexes.....	112
8.1.	Ruthenium(II)-Komplexe mit Antitumoraktivität.....	112
8.2.	Eigene Versuche zur Darstellung eines kationischen η^6 -Schisandrol A-Ru(II)-Chloro-ethyldiamino-Komplexes.....	113
8.2.1.	Synthese der benötigten Vorstufe (η^6 -Naphthalin)- (η^4 -1,5-COD)-Ru(0) 260	113
8.2.2.	Versuche zur Darstellung eines kationischen (η^6 -Schisandrol A)-Ru(II)-Cl-ethyldiamino-Komplexes.....	115
9.	Versuche zur Darstellung von Tricarbonyl-Chrom(0)-Schisandrol A-Komplexen...	118
9.1.	Versuche zur Darstellung von Mono-Tricarbonyl-Chrom(0)-Schisandrol A-Komplexen unter verschiedenen Bedingungen.....	118

10. Darstellung eines Tricarbonyl-Eisen(0)-Illudin M-Komplexes.....	126
11. Darstellung von titanierten Phosphoryliden und Versuche zur enantioselektiven Synthese von Allenen.....	130
11.1. Synthese der monomeren titanierten Phosphorylide 277a und 277b via Um- ylidierung von Methyltriphenylphosphoran 276	130
11.1.1. Darstellung der für die Synthese der monomeren titanierten Phos- phorylide 277 benötigten substituierten Bis-phenoxy-dichlor- titan(IV)-Verbindungen 272a und 272b	130
11.1.2. Synthese und strukturelle Merkmale der monomeren titanierten Phosphorylide 277a bzw. 277b	134
11.2. Versuche zur Synthese von Allenen mit dem monomeren titanierten Phos- phorylid 277a	138
12. Fischer-Carben-Komplexe.....	145
12.1. Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe.....	145
12.1.1. Darstellung der für die Synthese von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenyl- amino-Fischer-Carben-Komplexen benötigten Aminoalkohole.....	145
12.1.2. Eigenschaften und Synthese von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino- amino-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe.....	147
12.1.2.1. Synthese von Methoxy-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe.....	147
12.1.2.2. Synthese und Eigenschaften von Pentacarbonyl-Methyl-, -Phenyl- und -Ferrocenyl-alkenylamino-Fischer-Carben- Komplexen der VI. Nebengruppe.....	147
12.1.2.3. Synthese und Eigenschaften von Tetracarbonyl-Methyl-, -Phenyl- und -Ferrocenyl- η^2 -alkenylamino-Fischer- Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe.....	151
12.1.2.4. Betrachtungen zu strukturellen und elektronischen Gegebenheiten von Tetracarbonyl-Ferrocenyl- η^2 -alkenyl- amino-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe via Röntgenstrukturdaten und Cyclovoltammetrie.....	152
12.1.3. Versuche zu intramolekularen Alkin-Insertions-Cyclopropan- ierungssequenzen an den Tetracarbonyl- η^2 -Allylamino-Fischer- Carben-Komplexen 326a-c	156

12.1.3.1.	Betrachtungen zu Chiralität, Sterik und Reaktivität von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexen der VI. Nebengruppe.....	156
12.1.3.2.	Versuche zu intramolekularen Cyclopropanierungsreaktionen der Tetracarbonyl- η^2 -Allylamino-Carben-Chelat-Komplexe 326a und c	157
12.2.	Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Fischer-Carben-Komplexen der Übergangsmetalle der VI. Nebengruppe.....	160
12.2.1.	Allgemeines zur Reaktivität und Verwendung von η^3 -Allyl-Carben-Komplexen.....	160
12.2.2.	Darstellung der für die Versuche zur Synthese von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen benötigten Amine.....	163
12.2.3.	Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen.....	165
12.2.4.	Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen aus η^2 -(ω -Hydroxy-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen 325a-b	166
12.2.5.	Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen über η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexe.....	167
12.2.6.	Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen über η^2 -(ω -Halogen-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexe.....	172
13.	Biotests: Cytotoxizitäts-Tests (MTT) und <i>Woundhealing-Assays</i>	174
14.	Zusammenfassung und Ausblick.....	183
15.	Summary.....	192
C. Experimenteller Teil.....		201
16.	Arbeitstechniken und Lösungsmittel.....	201
17.	Physikalisch-Chemische Messungen.....	202
17.1.	NMR-Spektroskopie.....	202
17.2.	Massen-Spektroskopie.....	202
17.3.	IR-Spektroskopie.....	203

17.4. Elementaranalysen.....	203
17.5. Schmelzpunkte.....	203
17.6. Drehwerte.....	203
18. Verwendete Chemikalien.....	204
19. Synthesevorschriften.....	204
19.1. Synthesen zu Kapitel 7.1.1.....	204
19.1.1. Synthese der für die Darstellung der Chalkone benötigten THP-Ether.....	204
19.1.2. Synthese von 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl-) und 1-(4-Hydroxy-3,5-Dimethoxyphenyl)-Chalkonen mit einem substituierten Phenylrest in 3-Position.....	208
19.1.3. Synthese von Ferrocenyl-Chalkonen.....	214
19.2. Synthesen zu Kapitel 7.1.2.....	218
19.2.1. Synthese der für die Darstellung der Oxazole benötigten Benzyl-Ether.....	218
19.2.2. Darstellung des für die Synthese der Oxazole benötigten TosMIC-Reagenz.....	221
19.2.3. Synthese der Oxazole.....	224
19.3. Synthesen zu Kapitel 7.1.3.....	231
19.4. Synthesen zu Kapitel 7.1.4.....	236
19.5. Synthesen zu Kapitel 7.2.....	238
19.6. Synthesen zu Kapitel 7.3.....	250
19.7. Synthesen zu Kapitel 8.2.....	260
19.8. Synthesen zu Kapitel 9.1.....	262
19.9. Synthesen zu Kapitel 10.....	264
19.10. Synthesen zu Kapitel 11.1.....	266
19.10.1. Synthese des für die Darstellung der titanierten Phosphorylide benötigten Phosphorans.....	266
19.10.2. Synthese der für die Darstellung der titanierten Phosphorylide benötigten Bis-phenoxy-titan(VI)-dichloride.....	267
19.10.3. Darstellung der monomeren titanierten Phosphorylide 277a und 277b via Umylidierung.....	270
19.11. Synthesen zu Kapitel 12.1.....	274

19.11.1. Synthese der für die Darstellung von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenyl- amino-Fischer-Carben-Komplexen benötigten Aminoalkohole.....	274
19.11.2. Synthesen zu Kapitel 12.1.2.....	279
19.11.2.1. Pentacarbonyl-[methoxy-ethyliden(benzyliden)]-Fischer- Carben-Komplexe.....	279
19.11.2.2. Pentacarbonyl-[methoxy-ferrocenyl-methyliden]-Fischer- Carben-Komplexe.....	284
19.11.2.3. Synthese von Pentacarbonyl-Methyl-, -Phenyl-alkenyl- Amino-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe.	292
19.11.2.4. Synthese von Pentacarbonyl-Ferrocenyl-alkenylamino- Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe.....	295
19.11.2.5. Synthese von chelatisierten η^2 -Methyliden(Benzyliden)- Alken-aza-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Neben- gruppe.....	300
19.11.2.6. Synthese von chelatisierten η^2 -Ferrocenyl-Alken-aza- Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe.....	305
19.11.3. Synthesen zu Kapitel 12.2.2.....	309
19.11.3.1. Darstellung von (Z)-1,4-Diamino-2-buten-Hydrochlorid 351 bzw. des freien Amins 352	309
19.11.3.2. Darstellung des Pentacarbonyl-Benzyliden-(ω -Chloro- Alkenyl)-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes 114b	312
D. Literaturverzeichnis.....	314
E. Publikationen.....	336

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
Abb.	Abbildung
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
Ac	Acetyl (CH ₃ CO)
AC	Anthracycline
acac	Acetylacetonat (CH ₃ CO-CH-COCH ₃)
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
ADP	Adenosindiphosphat
AK	Arbeitskreis
amu	<i>atomic mass unit</i>
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
B	Base
BCRP	<i>breast cancer resistance protein</i>
ber.	berechnet
BMOV	Bis-Maltolato-oxo-vanadium(IV)
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
Boc	tert.-Butoxycarbonyl [(CH ₃) ₃ C-O-CO]
n-BuLi	n-Butyllithium
n-Bu ₂ O	Di-n-butylether [(C ₄ H ₉) ₂ O]
t-BuLi	tert.-Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
CD	Circulardichroismus
COD	Cycloocta-1,5-dien (C ₈ H ₁₂)
Cp	Cyclopentadienyl (C ₅ H ₅)
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl [C ₅ (CH ₃) ₅]
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>

CV	Cyclovoltammetrie
d	Tag
Ø	Durchmesser
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIC	Diisopropylcarbodiimid
dm β -CD	Heptakis-(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
DME	1,2-Dimethoxyethan [CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃]
DMSO	Dimethylsulfoxid [(CH ₃) ₂ SO]
DMF	N,N'-Dimethylformamid
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i>
E	Elektrophil
E _{1/2}	Halbstufenpotential
EA	Elementaranalyse
ΔE_p	Potentialdifferenz
ECM	<i>extracellular matrix</i>
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
EI	Elektronenionisation
eq	Äquivalent
ER	Estrogenrezeptor
ERCC	<i>excision repair cross complementing</i>
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
EtOAc	Essigsäureethylester (CH ₃ COOC ₂ H ₅)
et al.	et alii (und Mitarbeiter)
Fa.	Firma
Fc	Ferrocenyl [(C ₅ H ₅)Fe(C ₅ H ₄)]
g	Gramm
gef.	gefunden

GEF	<i>G-nucleotide exchange factor</i>
GDP	Guanosindiphosphat
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
H	Füllhöhe
h	Stunde
<i>h</i>	Plancksches Wirkungsquantum
HEPES	[N-(2-hydroxyethyl)-piperazin-N'-2-ethansulfonsäure]
HETCOR	Heteronuclear Shift Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazid [(CH ₃) ₃ Si-NH-Si(CH ₃) ₃]
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid [((CH ₃) ₂ N) ₃ PO]
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
(-/+) <i>I</i>	Induktiver Effekt
IC ₅₀	50% inhibitorische Konzentration
IOP	<i>intraocular pressure</i>
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
<i>J</i> _{mod}	<i>J</i> -moduliertes Spektrum
KP1019	Indazolium-trans-bis-indazoltetrachlororuthenat(III)
l	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDH	Lactatdehydrogenase
LICA	Lithiumisopropylcyclohexylamid
Lit.	Literatur
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m-	meta
M	Molarität bzw. Metall
(-/+) <i>M</i>	Mesomerer Effekt
M ⁺	Molekülion
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase

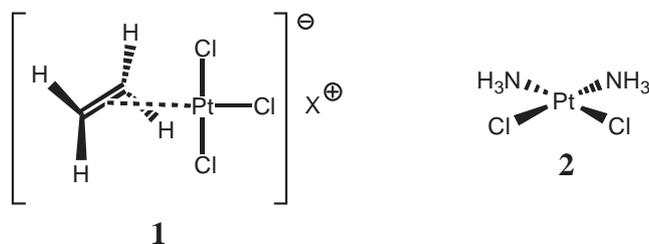
mbar	MillibarMDR <i>multidrug resistance</i>
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMPs	Matrix Metalloproteinasen
MO	<i>Molecular Orbital</i>
MPLC	<i>Medium Performance Liquid Chromatography</i>
MS	Massenspektroskopie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
mV	Millivolt
NADH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid (hydriert)
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (hydriert)
NAMI-A	Imidazolium-trans-imidazoldimethylsulfoxid-tetrachlororuthenat(III)
NEt ₃	Triethylamin
nm	Nanometer
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Nu	Nucleophil
v	Frequenz elektromagnetischer Strahlung (Hz)
o-	ortho
p-	para
p53	Tumorsuppressorprotein (53 kDa)
PCD	<i>Programmed Cell Death</i>
Pgp	P-Glycoprotein
Ph	Phenyl
Pm	Picometer
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium-para-toluolsulfonat
p-TosOH	para-Toluolsulfonsäure
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
rt	<i>room temperature</i>
Sdp.	Siedepunkt

SERM	Selektiver Estrogenrezeptor-Modulator
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	tert.-Butyl-dimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethyl-ethylen-diamin [(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂]
TMS	Tetramethylsilan [(CH ₃) ₄ Si]
THP	Tetrahydropyran
TosMIC	Tosylmethylisocyanid
TUNEL	<i>TdT-mediated dUTP nick end labeling</i>
UV	Ultraviolett
UV-vis	Ultraviolett-visuell-Spektroskopie
VE	Valenzelektronen
z.B.	zum Beispiel
Zers.	Zersetzung

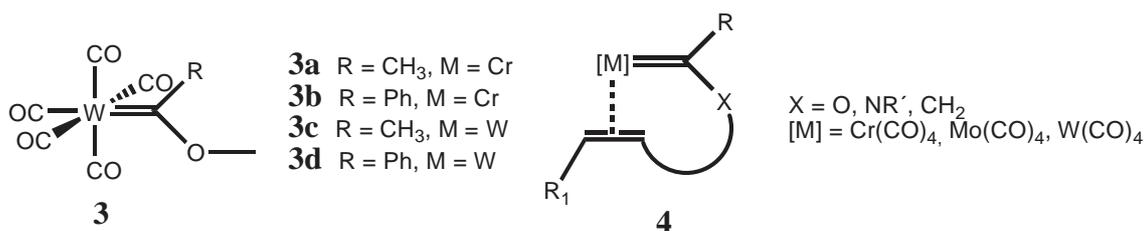
A. Allgemeiner Teil

1. Einführung

Als Geburtsstunde der Organometallchemie gilt die Entdeckung des Zeise'schen Salzes **1**, welches Zeise 1825 erstmals synthetisieren konnte^[1]. Zwei Jahrzehnte später stellte der Italiener Michel Peyrone, ein Mitarbeiter von Justus Liebig in Gießen, 1844 den Übergangsmetall-Komplex cis-Diammindichloridoplatin(II) **2** her. Dieser hat, besser bekannt unter dem Kürzel Cisplatin, in der Tumorthherapie sehr große Prominenz erlangt^[2].



Mittlerweile gehört der Einsatz von Organo-Übergangsmetall-Komplexen zum festen Fundus der modernen Chemie und ist zu einem unersetzlichen Instrument zahlreicher organischer Synthesen geworden. Ihr immenses synthetisches Potential verdanken organometallische Verbindungen der Tatsache, dass ihre Zentralmetalle, anders als Kohlenstoff, über diverse stabile Oxidationsstufen, Koordinationszahlen und Geometrien verfügen. So finden z.B. Übergangsmetall-Komplexe des Fischer-Typs seit den 1980er Jahren diverse präparative Anwendungsmöglichkeiten^[3,4]. Die Existenz solcher Komplexe ist E. O. Fischer zu verdanken, der 1964 mit der Darstellung des Wolfram-Carben-Komplexes **3c** den ersten Übergangsmetall-Komplex mit einer formalen Metall-Kohlenstoffdoppelbindung synthetisierte^[5].

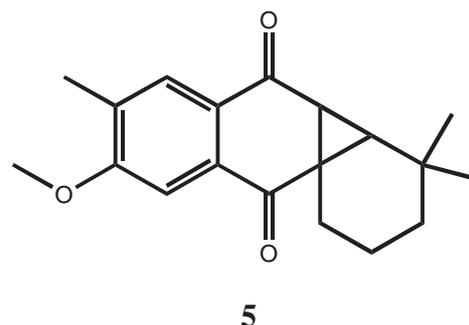


A. Allgemeiner Teil

Fischer-Carben-Komplexe des Typs **3** wurden seither bereits für diverse Olefin-Metathese-, Cyclopropanierungs- und Reaktionen des Dötz-Typs verwendet^[6-9]. Außerdem können sie mit CO, Alkenen, Alkinen und Cyclobutendionen komplexe Cycloadditionsreaktionen eingehen, woraus mono- oder polycyclische Verbindungen wie Hydrochinone, Furane, Cyclobutanone, Cyclobutenone, Cyclopentenone (-dione), Vinylcyclopropane, Indene und β -Lactame hervorgehen^[9a,10-15]. Bei diesen Produkten handelt es sich teilweise um Strukturelemente diverser biologisch aktiver Verbindungen.

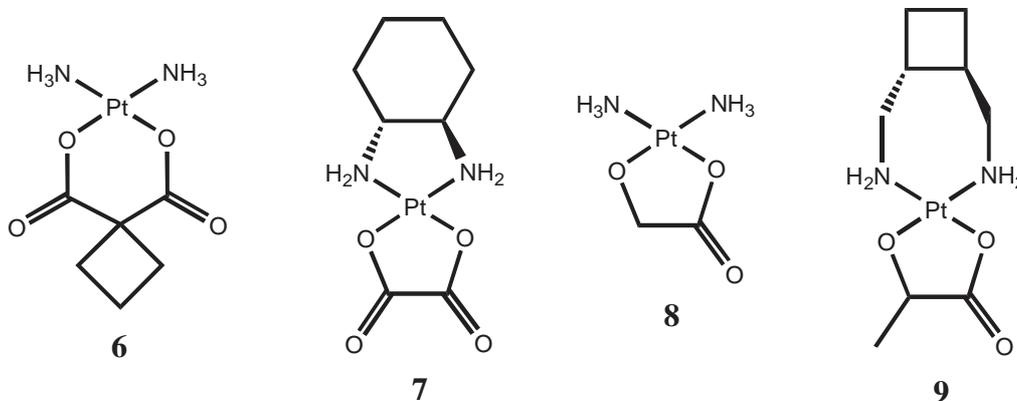
Synthesetechnisch interessant sind vor allem Fischer-Carben-Komplexe des Typs **4** mit einer chelatisierten Alken-Seitenkette, die durch eine variable Anzahl von Atomen mit der Carben-Kohlenstoff-Einheit verbunden sein kann. Solche Komplexe werden durch den Chelat-Effekt stabilisiert. Generell hängen ihre Stabilität und ihr Reaktionsverhalten jedoch sehr stark von der Länge des Spacers zwischen dem Carben-Kohlenstoffatom und der Alken-Funktion, dem am Carben-Kohlenstoffatom gebundenen Atom X (vgl. **4**) und dem Zentralmetallfragment ab. Mit η^2 -Alken-Amino- und η^2 -Alken-Oxo-Fischer-Carben-Komplexen, deren Alkeneinheit über eine Kette von drei Spacer-Atomen mit dem Carben-Kohlenstoffatom verbunden ist, wurden bereits diverse intramolekulare Cyclopropanierungssequenzen durchgeführt^[9b,c,12c,14,16]. Enthält die Seitenkette zwei Spacer-Atome, ist eine vorgelagerte Alkin-Insertion vonnöten um Cyclopropanierungen zu ermöglichen^[9b,d,14,17]. η^2 -Alken-Amino-Fischer-Carben-Komplexe mit zwei Spacer-Atomen sind von Interesse, da es sich in diesem Fall um optisch aktive Verbindungen handelt. Enantiomere solcher Komplexe konnten durch chirale Auxiliare bereits in Diastereomere überführt und chromatographisch getrennt werden^[18]. Derartige Komplexe würden sich zum Aufbau natürlich vorkommender, optisch aktiver, komplexer Cyclopropansysteme, welche oftmals bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften besitzen, eignen. Für solche Systeme, wie z.B. das antileukämisch wirkende Cyclopropa[b]-naphthalin-2,7-dion, auch als (+)-Flavelanon **5** (isoliert aus *Cnidoscopus phyllacanthus*) bezeichnet, sind bis dato so gut wie keine effizienten organischen, stereoselektiven Synthesewege bekannt^[19,20].

Neben rein organischen Verbindungen wie dem (+)-Flavelanon **5**, zeigen auch diverse metallorganische Verbindungen bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften. Der Physiker Barnett Rosenberg entdeckte 1960 eher zufällig die Cytotoxizität des quadratisch-planaren low-spin-Komplexes cis-Diammindichloridplatin(II) **2**^[21]. Diese Verbindung

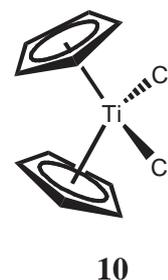


A. Allgemeiner Teil

ist mittlerweile zu einem der drei meistverwendeten Antitumorpräparate avanciert^[2]. Das 1978 klinisch zugelassene Cisplatin **2** besitzt jedoch einige gravierende Nachteile. Es kann nur intravenös verabreicht werden und wirkt in höheren Dosen sehr toxisch. Neben der Apoptose, den programmierten Zelltod der anvisierten Tumorzellen, werden deshalb auch gesunde Zellen und Organe massiv in Mitleidenschaft gezogen. Vor allem bei der Therapie von Nierenkarzinom bringt dieser Sachverhalt große Probleme mit sich, da die Niere ein Ausscheidungsorgan ist und deshalb sehr hohe Dosen Cytostatika benötigt werden. Die Dosierung von **2** kann in diesem speziellen Fall schnell letales Niveau erreichen. Ebenfalls problematisch ist die Tatsache, dass bei bestimmten Krebsarten wie Eierstockkrebs nach der Therapie mit **2** häufig Resistenzen auftreten. Sie sind das Ergebnis bestimmter Mechanismen und erschweren, kommt es zum Auftreten erneuter Tumore, eine weitere Therapie enorm. Dickdarmkrebszellen zeigen gar eine generelle Resistenz gegen Cisplatin **2**. Als Nebenwirkungen treten während der Tumorthherapie mit **2** außerdem Nieren-, Gehör- und neurale Schädigungen auf^[22]. Um die Resistenzmechanismen zu umgehen, eine bessere Wasserlöslichkeit und höhere chemische Stabilität zu erreichen, sowie eventuell die Möglichkeit der oralen Einnahme und eine höhere Tumorselektivität zu gewährleisten, wurden einige andere cytotoxisch wirksame Platinderivate entwickelt und klinisch getestet^[23].



Nur vier davon sind mittlerweile zugelassen und auf dem Markt^[23]. Nämlich Carboplatin **6**, Oxaliplatin **7**, Nedaplatin **8** und Lobaplatin **9**^[23,24-26]. Im Laufe der letzten Jahre synthetisierte man noch einige Platinderivate, welche teilweise klinisch getestet werden bzw. wurden^[27]. Jedoch erwies sich bis dato keines von ihnen in geringen Dosen gegenüber Nierenkarzinom-Zellen als nennenswert wirksam. Auch gelang die Brechung diverser Resistenzen nicht. Als potentielle Cytostatika rücken daher neuerdings vor allem Titan(IV)-Verbindungen immer mehr in den Focus der Aufmerksamkeit. Das Bis-(cyclopentadienyl)-titan(IV)-dichlorid bzw. Titanocendichlorid **10**, war der erste Vertreter dieser Substanzklasse, der



A. Allgemeiner Teil

klinischen Tests unterworfen wurde. Es zeigte zunächst bemerkenswerte Antitumoraktivität, erwies sich in der Phase II klinischer Tests an metastasierenden Nierenkarzinom- und Brustkrebszellen jedoch als zu ineffizient^[28-30]. Dies liegt vermutlich hauptsächlich an der, gemessen an Cisplatin **2**, geringeren Stabilität unter physiologischen Bedingungen und deutlich schlechteren Wasserlöslichkeit von **10**^[31]. Deshalb unternahm man in den letzten Jahren vermehrte Anstrengungen zur Verbesserung der Cytotoxizität von Titanocendichlorid-derivaten^[32]. Einen nennenswerten Erfolg erzielten kürzlich Tacke et al. mit der Synthese der Titanocenderivate 1,2-Bis-(cyclopentadienyl)-1,2-bis-[4-(dimethyl-amino)-phenyl]-ethandiy-titan(IV)dichlorid (Titanocen X) **11** und Bis-[(4-methoxybenzyl)-cyclopentadienyl]-titan(IV)-dichlorid (Titanocen Y) **12**, die bei LLC-PK-Zelllinien (Nierenkarzinom) und Prostatakarzinom-Zellen sehr gut wirkten^[33-35]. Ein großer Vorteil solcher Titanocenderivate liegt, neben ihrer Wirksamkeit in Bezug auf einige gegen Cisplatin **2** resistente Zelllinien, in der, im Vergleich zu vielen Platinderivaten, deutlich geringeren Toxizität.

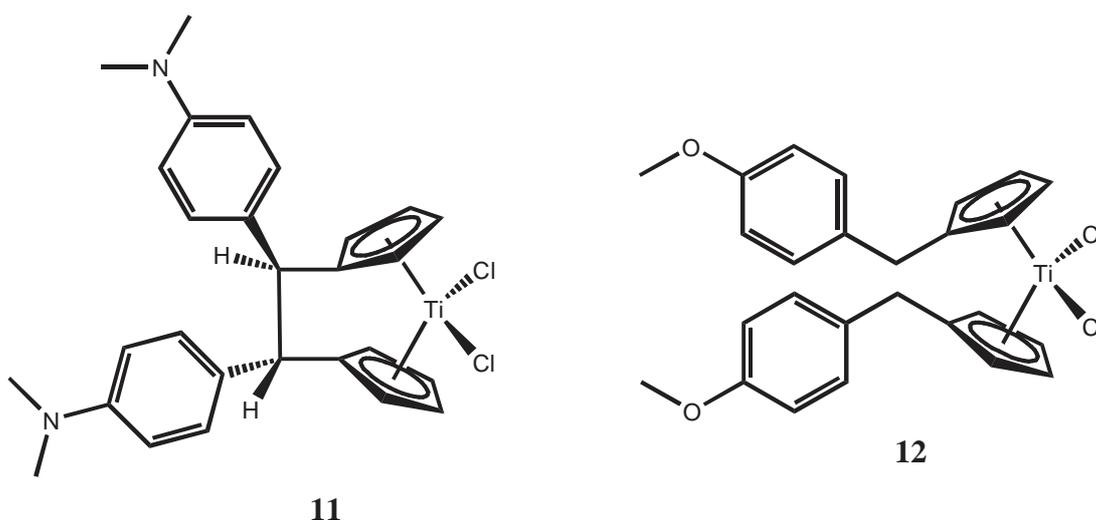


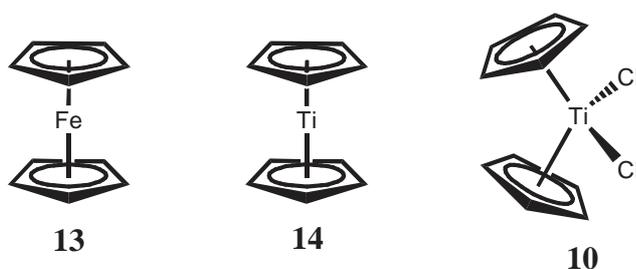
Abb. 1: Titanocen X **11** und Titanocenen Y **12**.

Von großem Interesse ist es daher, die Chloratome von Titanocendichlorid **10** bzw. Titanocendichloridderivaten gegen cytotoxisch hochwirksame organische und metallorganische Verbindungen auszutauschen. Daraus könnten eventuell extrem effektive, für den Patienten relativ verträgliche, Cytostatika hervorgehen. Dies ist ein Hauptschwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

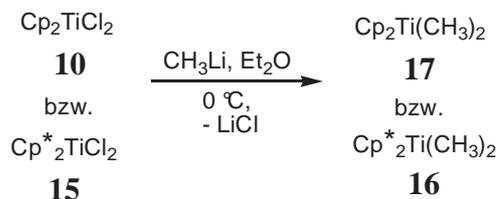
2. Titanocenverbindungen: Darstellung und Anwendung als cytotoxisch wirksame Substanzen

2.1. Titanocendichlorid, Dimethyltitanocen und „reaktives Titanocen“

Mit der Synthese des Ferrocens Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-eisen(II) **13** gelang Kealy und Pauson 1951, sowie etwas später Miller, Thebboth und Tremaine, die Darstellung des ersten binären η^5 -Cyclopentadienyl-Metall-Komplexes^[36,37]. 1953 stellten Wilkinson und Birmingham den ersten binären η^5 -Cyclopentadienyl-Titan(IV)-Komplex, das Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)dichlorid (Titanocendichlorid) **10**, her^[38,39].



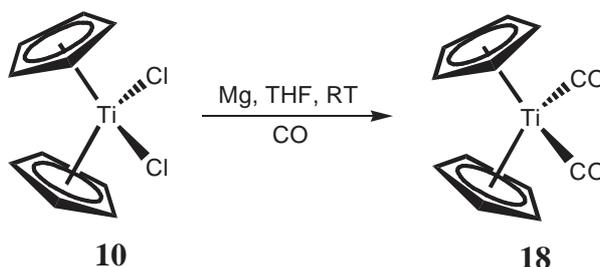
Die Isolierung des zum Ferrocen **13** strukturell analogen, extrem instabilen und luftempfindlichen Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(II) **14** gelang bis dato jedoch nicht^[40-46]. 1972 synthetisierten Brintzinger et al. Bis-(η^5 -pentamethyl-cyclopentadienyl)-titan(II)^[45]. Das verwendete Edukt Bis-(η^5 -pentamethylcyclopentadienyl)-dimethyltitan(IV) **16** erhält man, analog zu Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-dimethyltitan(IV) **17**, durch Umsetzung von Bis-(η^5 -pentamethyl-cyclopentadienyl)-titan(IV)dichlorid **15** bzw. Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-dichlorid **10** mit Methyllithium in Et₂O bei 0 °C^[45a,b,46,47].



Titanocen **14** konnte, im Gegensatz zu seinem decamethylsubstituierten Analogon, bisher nur in situ dargestellt werden. Dies lässt sich durch Reduktion von Titanocendichlorid **10** mit Magnesiumgrieß unter Argon in THF bei RT relativ bequem bewerkstelligen^[48]. Van

A. Allgemeiner Teil

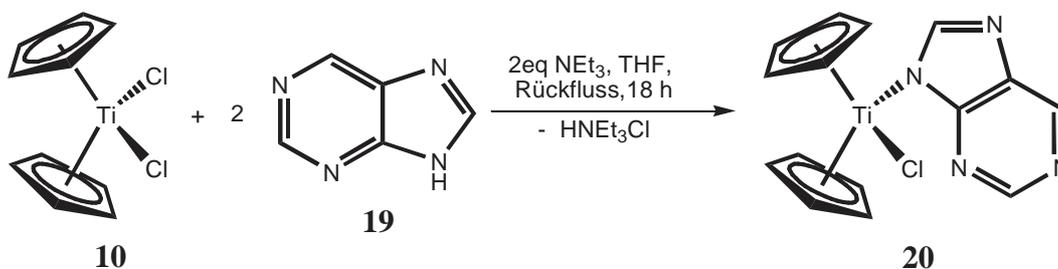
Tamelen bezeichnete das in Lösung tiefgrüne Titanocen **14** als sogenanntes „reaktives Titanocen“ und prägte damit einen Terminus der bis heute Verwendung findet^[49].



Man versuchte **14**, durch Umsetzung mit diversen Donosolventien und Liganden, in eine stabilisierte, lagerbare Form zu überführen. Die wohl bekannteste lagerbare Form ist das Dicarboxyltitanocen **18**. Man erhält es indem man frisch synthetisiertes „reaktives Titanocen“ **14** in THF mit Kohlenmonoxid reagieren lässt^[50].

2.2. Heteroatom-substituierte Titanocenderivate und Titanocenheterocyclen

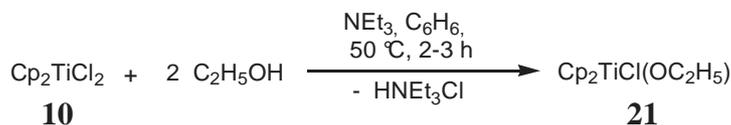
Wie eingangs bereits erwähnt, weist Cp_2TiCl_2 **10** interessante cytotoxische Eigenschaften auf^[28-30]. Man geht davon aus, dass **10**, genau wie cytotoxisch aktive Platinkomplexe, seine Wirkung durch Interaktion mit der DNA und der damit verbundenen strukturellen Veränderung von DNA-Molekülen entfaltet^[51,52]. Um ein Modellsystem für die eventuelle Anbindung von **10** an die Nucleotide der DNA zu kreieren, synthetisierte und charakterisierte Beauchamp den Titanocen-Purin-chloro-Komplex **20**, da sich die DNA-Basen Adenin und Guanin von Purin **19** ableiten^[53].



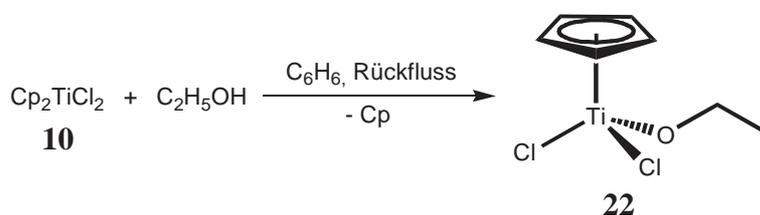
Obwohl die Reaktion von **10** mit zwei Äquivalenten Purin **19** in Gegenwart von zwei Äquivalenten Triethylamin durchgeführt wurde, konnte ausschließlich der monosubstituierte Komplex **20** erhalten werden.

A. Allgemeiner Teil

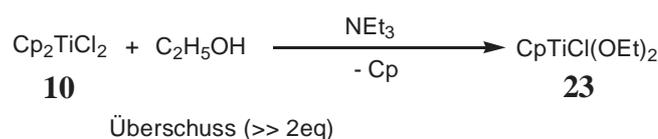
Alkoholysen von Bis-Cyclopentadienyl-dichlorotitan(IV)-verbindungen mit NEt_3 sind generell nicht unproblematisch. Es wurden mittlerweile einige Synthesen mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen veröffentlicht. Nesjemanov synthetisierte erstmals den Komplex Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-chloroethoxy-titan(IV) **21** durch Reaktion von Cp_2TiCl_2 **10** mit zwei Äquivalenten Ethanol und NEt_3 in leichtem Überschuss^[54].



Wenig später führte er die gleiche Reaktion unter Rückfluss und mit Ethanol im Überschuss durch, was, unter Eliminierung eines Cp-Ringes, zur Bildung von η^5 -Cyclopentadienyl-dichloroethoxy-titan(IV) **22** führte^[55].



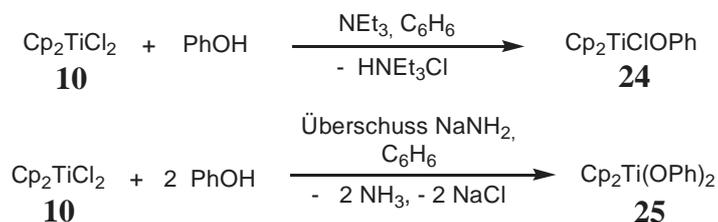
Im Gegensatz zu Nesjemanov erhielt Bharara, der Cp_2TiCl_2 **10** mit nur einem Äquivalent Ethanol reagieren ließ, auch in Abwesenheit von NEt_3 , ausschließlich den Komplex **22**. Bei derselben Reaktion in Gegenwart von NEt_3 mit Ethanol im hohen Überschuss ($\gg 2\text{eq}$) konnte er die Bildung des bissubstituierten Komplexes η^5 -Cyclopentadienyl-chloro-diethoxytitan(IV) **23** beobachten^[56].



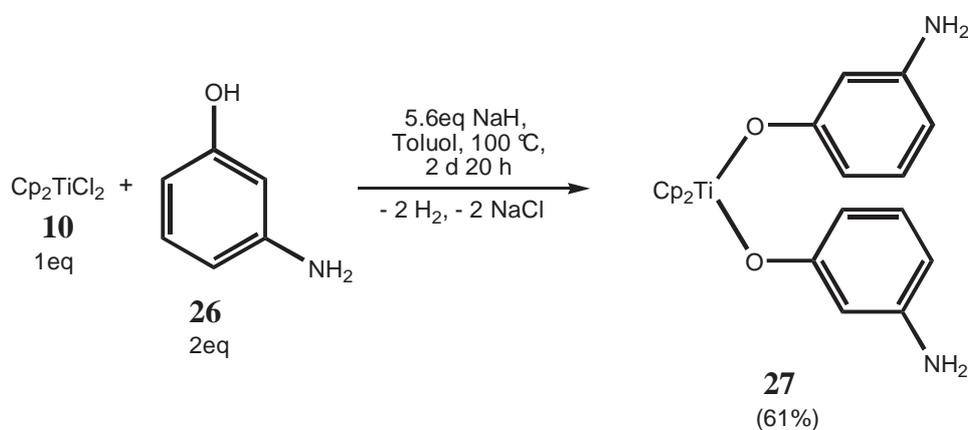
Rein thermische Verdrängungen eines Cp-Liganden sind eigentlich eher ungewöhnlich. Ein geläufiges Beispiel ist die Eliminierung eines Cp-Liganden unter Bildung von Cyclopentadienyl-trichlorotitan(IV) durch Reaktion von **10** mit Titan(IV)-tetrachlorid bzw. mit Aminen, die eine Erniedrigung der Haptizität auf 3 bewirken^[57,58]. Brubaker beobachtete die Eliminierung eines Cp-Liganden unter photochemischen Bedingungen in Gegenwart von Methanol. Er führte alle Alkoholysen von Cp_2TiCl_2 **10** in Abwesenheit von Amin auf photochemische Reaktionswege zurück^[59]. Schobert und Höhle bestätigten weitgehend Brubakers Annahmen^[60]. Nesjemanov gelang, mittels durch NEt_3 induzierter Substitution eines Chlor-

A. Allgemeiner Teil

atoms von Cp_2TiCl_2 **10** mit Phenol, die Darstellung des Bis-Cyclopentadienyl-chloro-phenoxy-titan(IV)-Komplexes **24**^[55a].

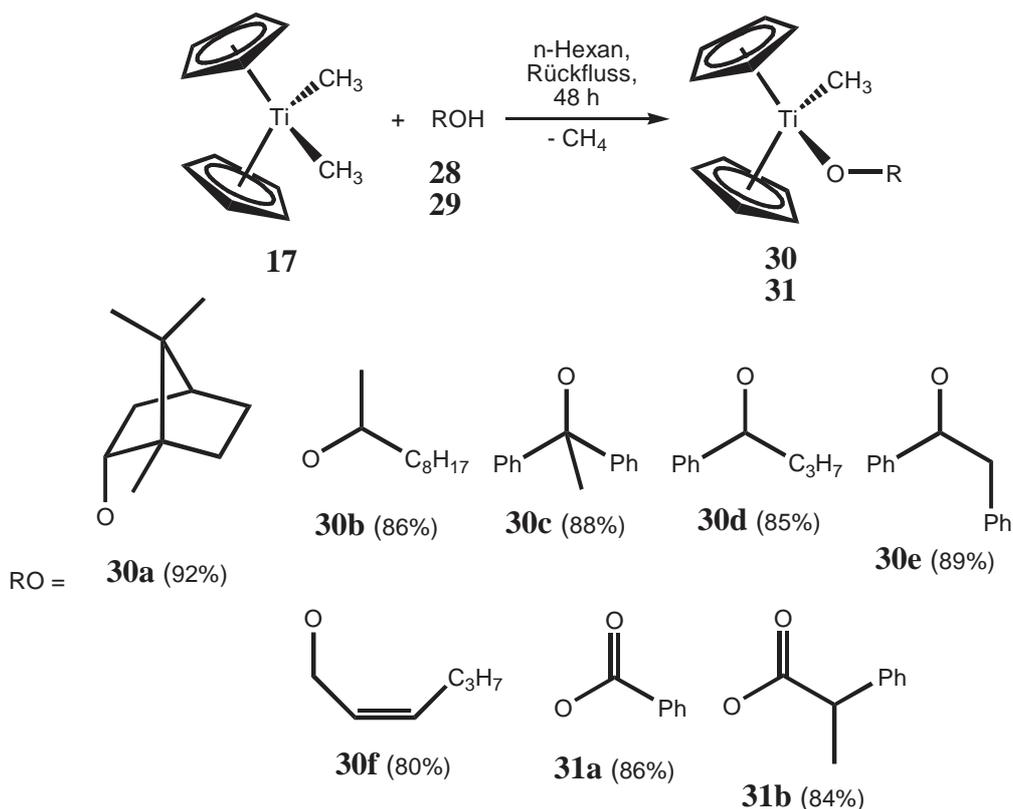


Laut André zeigte die Reaktion mit zwei Äquivalenten Phenol in Benzol, dass die Substitution des ersten Chloratoms sehr rasch verläuft, während das zweite Chloratom selbst nach 48-stündigem Erhitzen in Benzol kaum substituiert wird^[61]. Gute Ergebnisse erzielte er jedoch, indem er statt NEt_3 Natriumamid in großem Überschuss einsetzte und so den Bis-Cyclopentadienyl-diphenoxy-titan(IV)-Komplex **25** erhalten konnte. Kalirai et al. versuchten beide Chloratome von **10** mit dem sterisch anspruchsvolleren 3-Aminophenol **26** unter Erhalt beider Cp-Ringe zu substituieren. Erfolgreich waren ihre Versuche als sie anstelle von NEt_3 Natriumhydrid als Base einsetzten und so **27** erhalten konnten^[62]. Die Reaktion wurde bei 100 °C in Toluol mit NaH im großen Überschuss, also sehr harten Bedingungen, durchgeführt.

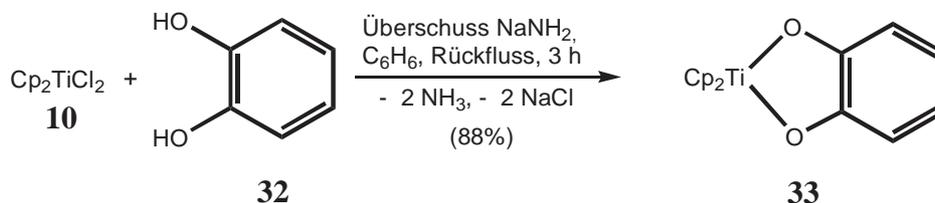


Schobert synthetisierte als erster Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-alkoxy-titan(IV)-Komplexe durch partielle Alkoholyse von Dimethyltitanocen **17** unter milden Bedingungen^[63]. Bis dato wurden Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-alkoxy-titan(IV)-Komplexe nur via Substitution von Chloromethyltitanocen mit den jeweiligen Alkoholaten, oder durch Reaktion von Chloroalkoxititanocen mit Alkylolithiumverbindungen dargestellt^[64,65]. Schobert setzte **17** in *n*-Hexan unter Rückfluss mit den Alkoholen **28a-f** und Carbonsäuren **29a-b** um, was zur Bildung der Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-alkoxy- **30a-f** und Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-acyloxy-titan(IV)-Komplexe **31a-b** führte^[63].

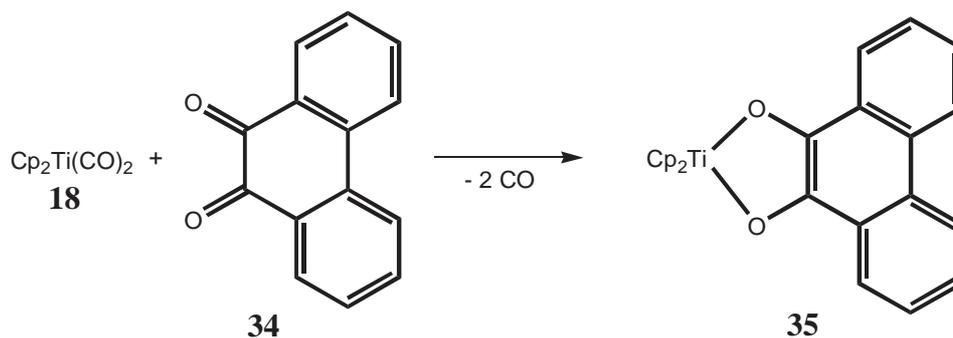
A. Allgemeiner Teil



Durch Umsetzung von Brenzcatechin **32** mit Cp_2TiCl_2 **10** ist der braunrote Bis-Cyclopentadienyl-titanaheterocyclus **33** synthetisierbar^[66].

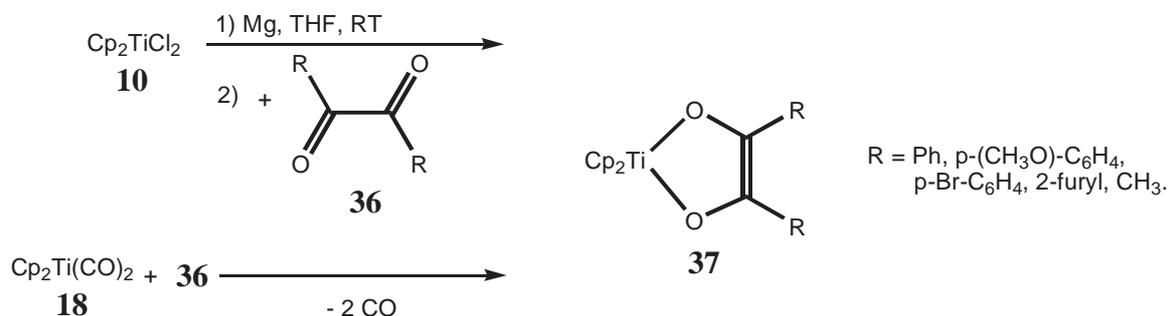


Einen effektiven Weg Bis-Cyclopentadienyltitanaheterocyclen aufzubauen, stellt die Reaktion von Dicarboxyltitanocen **18** oder auch „reaktivem“ Titanocen **14** mit difunktionellen Carbonylverbindungen dar. Umsetzung von **18** mit 9,10-Phenantrenchinon **34** führt via Reduktion zum Chelatkomplex **35**, was mit einer Erhöhung der Oxidationsstufe des Titans von +2 auf +4 einhergeht^[67].



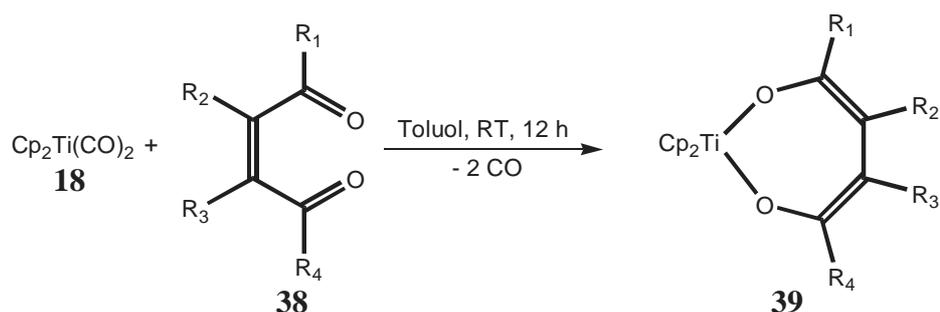
A. Allgemeiner Teil

Die Bis-(η^5 -Cyclopentadienyl)-titana-2,5-dioxy-cyclopent-3-ene **37** sind durch Reaktion von „reaktivem Titanocen“ **14** mit vicinalen Diketonen **36** zugänglich, wobei das Titan, wie auch in den Verbindungen **33** und **35**, pseudotetraedrisch koordiniert ist^[67,68].



Wesentlich schonender und sauberer sind die relativ empfindlichen Chelatkomplexe vom Typ **37** über Dicarboxyltitanocen **18** darstellbar^[67,69].

Neben den fünfgliedrigen, kann man mittels $\text{Cp}_2\text{Ti(CO)}_2$ **18** auch siebengliedrige Titanocen-heterocyclen synthetisieren.



(2Z/E)-En-1,4-dione **38** reagieren mit **18** zu den Bis-(η^5 -Cyclopentadienyl)-titana-2,7-dioxy-cyclohept-3,5-dienen **39** (mit 2E-En-1,4-dionen verläuft die Reaktion in geringeren Ausbeuten als mit den Z-Analoga)^[69].

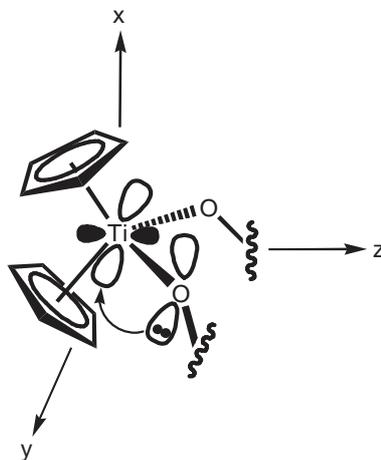


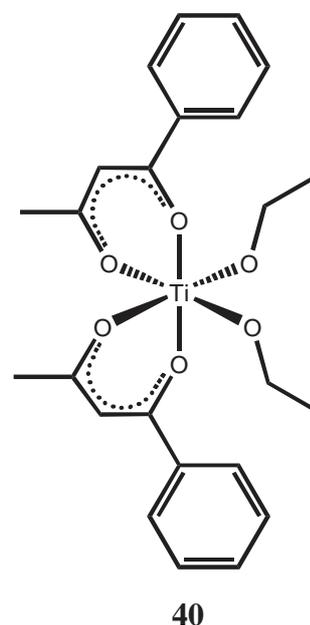
Abb. 2: Verdrehung des Siebenrings und Wechselwirkung des Ti-LUMOs mit den nichtbindenden p-Orbitalen der Sauerstoffatome in **39**.

A. Allgemeiner Teil

Sie zeichnen sich, verglichen mit den fünfgliedrigen Oxo-Titanaheterocyclen **37**, durch eine bemerkenswerte thermische Stabilität und chemische Inertheit aus. Dies ist umso erstaunlicher, da der Siebenring thermodynamisch eigentlich ungünstig und nicht aromatisch ist, ergo instabiler als der Fünfring sein sollte. Der Grund für dieses Verhalten liegt wohl in der wesentlich höheren Flexibilität des Siebenrings, welche eine gewisse Drehbarkeit um die z-Achse ermöglicht (vgl. Abb. **2**). So ist eine kollineare Ausrichtung der nichtbindenden p-Orbitale der Sauerstoffatome zum weitgehend metallzentrierten LUMO am Titanatom gewährleistet. Dies begünstigt eine Ti-O-Mehrfachbindungen und somit eine Stabilisierung des jeweiligen Titanaheterocyclus **39**^[69].

2.3. Titanocenderivate als vielversprechende, hochwirksame Kandidaten für die Tumorthherapie

Seit die cytotoxischen Eigenschaften von Cisplatin **2** entdeckt worden sind, wurde eine Vielzahl organometallischer Platinverbindungen synthetisiert und klinisch getestet (vgl. Einführung). Einige dieser Verbindungen sind, neben dem 1978 klinisch zugelassenen Cisplatin **2**, zu den am meisten verwendeten Cytostatika avanciert und in der Tumorthherapie sehr erfolgreich^[2,21-26]. In den letzten Jahrzehnten verlief die Entwicklung anderer cytotoxisch wirksamer Übergangsmetall-Komplexe, welche für klinische Studien geeignet wären, eher schleppend^[70]. Trotz der guten Wirkung von Platinkomplexen gegen eine Vielzahl von Tumoren, sind sie auch mit einigen gravierenden Nachteilen behaftet. Neben den mittlerweile aufgetretenen Kreuzresistenzen einiger Tumorarten gegenüber diversen Platin-Cytostatika, sind wohl deren massive Nebenwirkungen ihr Haupt-Manko^[22,27,71]. Deshalb wurde in den letzten Jahren verschärft an der Entwicklung cytotoxisch aktiver Komplexe anderer Übergangsmetalle, welche andere physiologische Wirkungsmechanismen als Platinverbindungen aufweisen sollten, geforscht. Der erste nicht-Platin-Übergangsmetall-Komplex welcher klinische Studien erreichte, war das, auch als Budotitan bezeichnete, Cis-diethoxy-bis-(1-phenyl-butan-1,3-dionato)-titan(IV) **40**^[72]. Aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit und hohen Hydro-



A. Allgemeiner Teil

lysierbarkeit, kam dieser anfangs vielversprechende Titan(IV)-Komplex über die Phase I klinischer Tests nie hinaus^[72]. Deutlich bessere Resultate lieferte das Titanocendichlorid **10**. Es war in der Phase II klinischer Tests an metastasierenden Nierenkarzinom- und Brustkrebszellen jedoch nicht effektiv genug^[28-30]. Die Hauptprobleme lagen in der relativ geringen Stabilität unter physiologischen Bedingungen (teilweise protoneninduzierte Cp-Eliminierung und somit Inaktivierung) und schlechten Wasserlöslichkeit^[31]. Tacke et al. gelang es in den letzten Jahren Titanocendichloridderivate besserer Löslichkeit und teilweise enormer Cytotoxizität zu synthetisieren. Zwei Beispiele und deren Synthesen seien hier kurz erläutert. Ein Weg geht von dem Fulven **41** aus, welches mit LiBEt_3 in Et_2O in das reaktive Lithiumsalz **42** überführt wird.

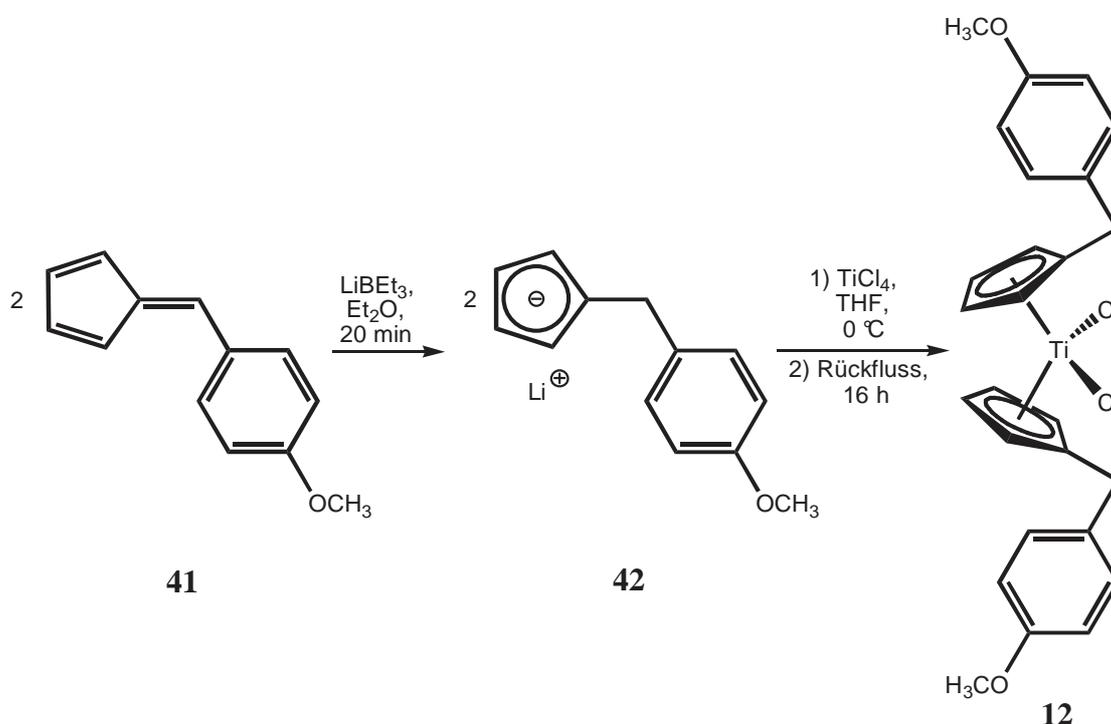


Abb. 3: Synthese von Titanocen Y **12**.

In THF entsteht durch Umsetzung mit TiCl_4 so das Bis-[(4-methoxybenzyl)-cyclopentadienyl]-titan(IV)dichlorid (Titanocen Y) **12** (vgl. Abb. 3)^[33,34]. Der zweite Weg geht von Titandichlorid **43** (liegt als THF-Addukt vor) aus, welches in situ aus TiCl_4 und $n\text{-BuLi}$ in THF erzeugt wird. Dieses reagiert mit dem Fulven **44** zum 1,2-Bis-(cyclopentadienyl)-1,2-bis-[4-(dimethylamino)-phenyl]-ethandiyl-titan(IV)dichlorid (Titanocen X) **11** (vgl. Abb. 4)^[33,34]. Titanocen Y **12** und Titanocen X **11** zeigten bei LLC-PK-Zelllinien (Nierenkarzinom) und Prostatakarzinom sehr gute cytotoxische Wirkung (IC_{50} in μM für LLC-PK-Zellen:

A. Allgemeiner Teil

$2.7 \cdot 10^{-4}$ für Titanocen X **11**, $2.1 \cdot 10^{-5}$ für Titanocen Y **12**; zum Vergleich: $2.0 \cdot 10^{-3}$ für Titanocendichlorid **10**)^[33-35].

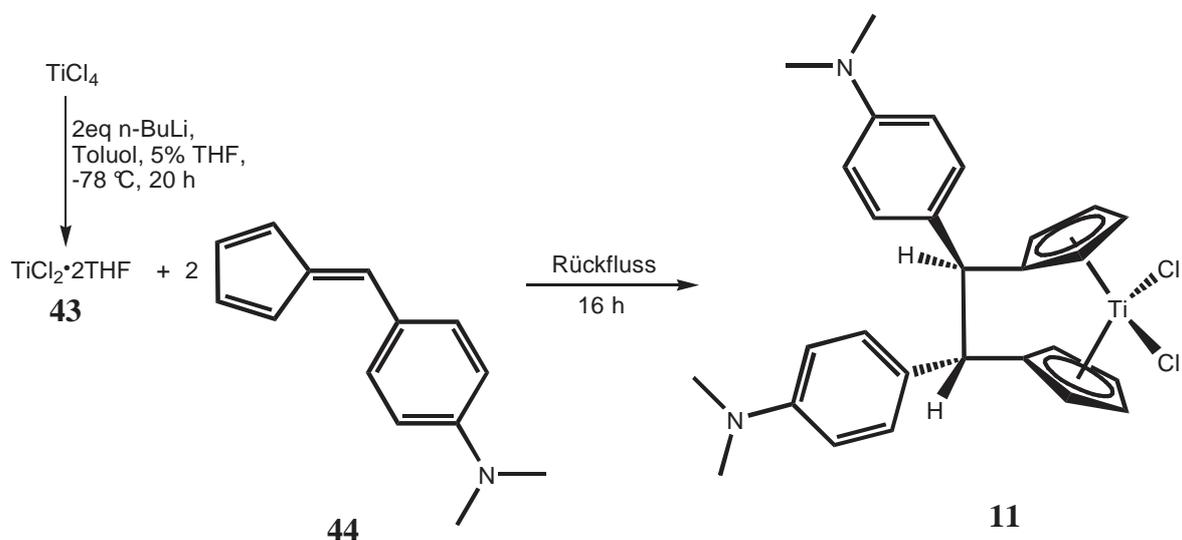
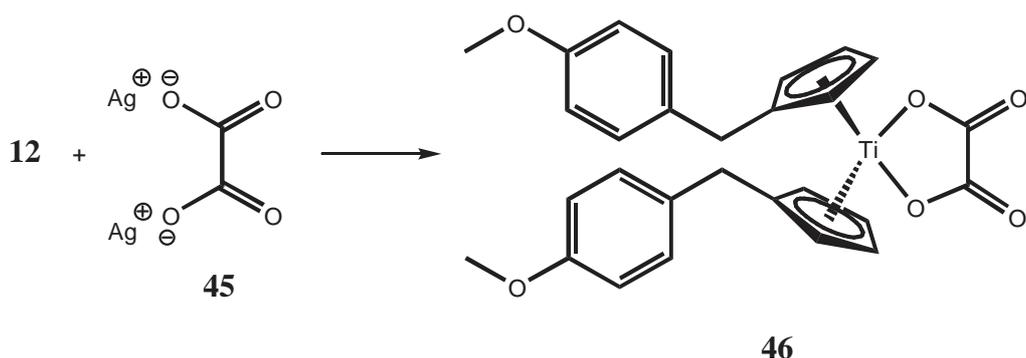


Abb. 4: Synthese von Titanocen X **11**.

Solche Titanocenderivate unterscheiden sich erheblich von Platinkomplexen. Neben ihrer deutlich geringeren Toxizität für den Metabolismus, sind sie im Gegensatz zu den thiophilen Platinverbindungen sehr oxophil. Während Platinverbindungen mit den Nucleotiden der DNA interagieren, reagieren Titanocenverbindungen mit dem Phosphatrückgrat des DNA-Stranges, wobei auch andere Reaktionen denkbar sind. Wegen ihres offenkundig völlig anderen Wirkmechanismus, sollte es mit ihnen möglich sein, Cisplatin-relevante Resistenzen zu brechen. An der guten Wirkung gegenüber, mit Platinderivaten kaum behandelbarem, Nierenkarzinom ist ein solcher Trend bereits erkennbar. Darüber hinaus binden Titanocen Y **12** bzw. Titanocen X **11** äußerst effektiv und reversibel an Serumproteine, weshalb sie sehr selektiv zum Tumor transportiert werden können^[73]. Vermutlich ist dies mit ihrer Steroid-ähnlichen Struktur korreliert. In jüngerer Zeit begann die Arbeitsgruppe um Tacke mit der Derivatisierung ihrer Titanocenderivate an den Chloratomen.



Das Oxaliplatin **7** diente hier als Vorbild. So wurden die Chloratome von Titanocen **Y 12** mit Silber-Oxalat **45** substituiert, was zum Oxali-Titanocen **Y 46** führte^[74]. Nach den bereits sehr erfolgreich durchgeführten Derivatisierungen an den Cp-Ringen, scheint die Substitution der Chloratome von Titanocendichlorid **10** bzw. Titanocenderivaten wie **12** und **11** mit cytotoxisch wirksamen organischen oder auch metallorganischen Verbindungen, wohl die nächste Sprosse der Leiter zu sein.

3. Eigenschaften und Synthese antitumoraktiver Liganden mit freien OH-Gruppen

3.1. Antimitotisch hochwirksame Verbindungen: Geschichte, Wirkmechanismen, Eigenschaften und Darstellung des Combretastatins A-4

Während die cytotoxische Wirkung von Cisplatin **2** und Titanocendichlorid **10** auf Interaktion mit der DNA beruht, ist die Cytotoxizität vieler organischer Verbindungen auf gänzlich andere Wirkmechanismen zurückzuführen. Diese beeinträchtigen z.B. die Mikrotubuli während der Mitose. Mikrotubuli bestehen aus einer polymeren helikalen Anordnung von α - und β -Tubulineinheiten, welche globuläre Proteine sind und je ein Molekulargewicht von 50000 aufweisen^[75]. Diese gliedern sich zu 13 Protofilamenten und bilden so die steife Wand eines Mikrotubulus. Die Mikrotubuli sind dynamisch instabil, was bedeutet, dass sie aus Tubulineinheiten GTP-abhängig rasch auf- und GDP-abhängig rasch abgebaut werden^[75]. Sie bilden den für die Zellteilung unerlässlichen mitotischen Spindelapparat. Genau hier liegt der Angriffspunkt diverser, organischer, antimitotisch wirkender Substanzen. Ein Vertreter ist das 1820 erstmals von Pelletier und Caventou aus der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*; auch Wiesensafran genannt) isolierte Spindelgift Colchicin **47** (vgl. Abb. 5)^[76]. Es bindet an eine spezielle Stelle der β -Tubulineinheiten und verhindert so die Tubulinpolymerisation, also letztendlich die Mitose^[75,76]. Colchicin ist für den Einsatz als Krebstherapeutikum jedoch nicht geeignet, da es an sich viel zu toxisch ist. Das in der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) vorkommende Taxol **48** (Paclitaxel) zeigt einen zum Colchicin genau entgegengesetzten Effekt (vgl. Abb. 5)^[77].

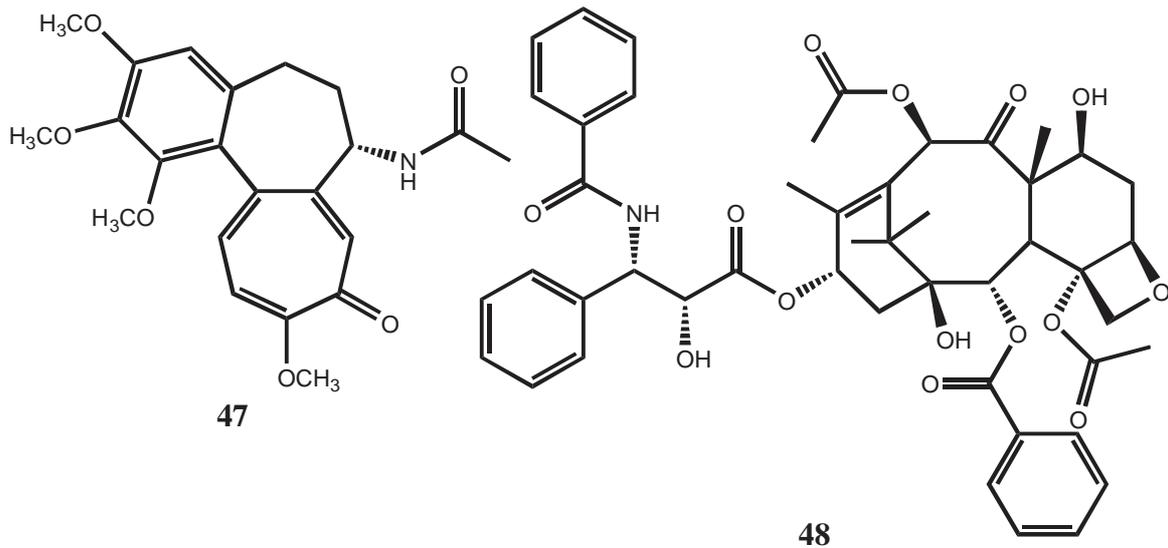


Abb. 5: Die Spindelgifte Taxol **48** und Colchicin **47**.

Es behindert die Mitosespindel indem es die Mikrotubuli stabilisiert und deren Abbau verhindert^[75,77].

Die Combretastatine sind eine Klasse von Naturstoffen, die in der Rinde der südafrikanischen Buschweide (*Combretum caffrum*) enthalten sind.

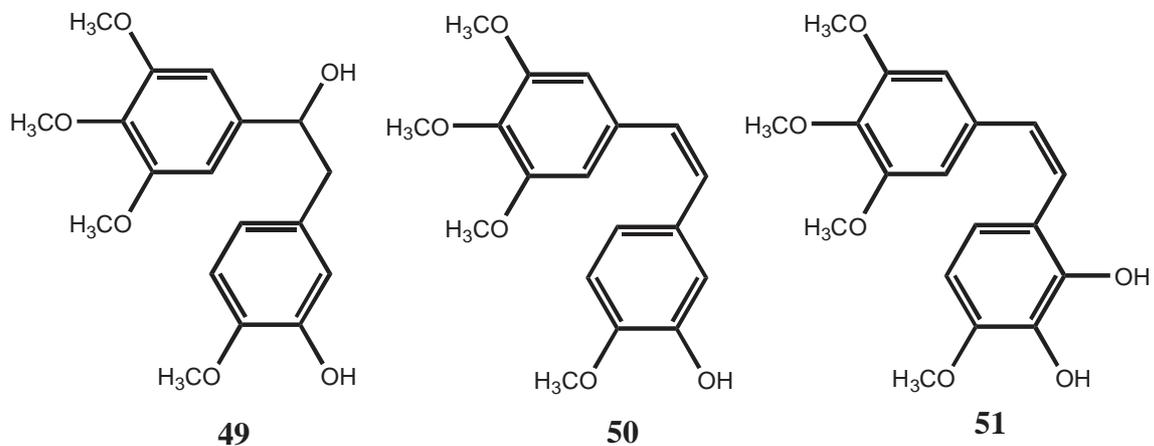
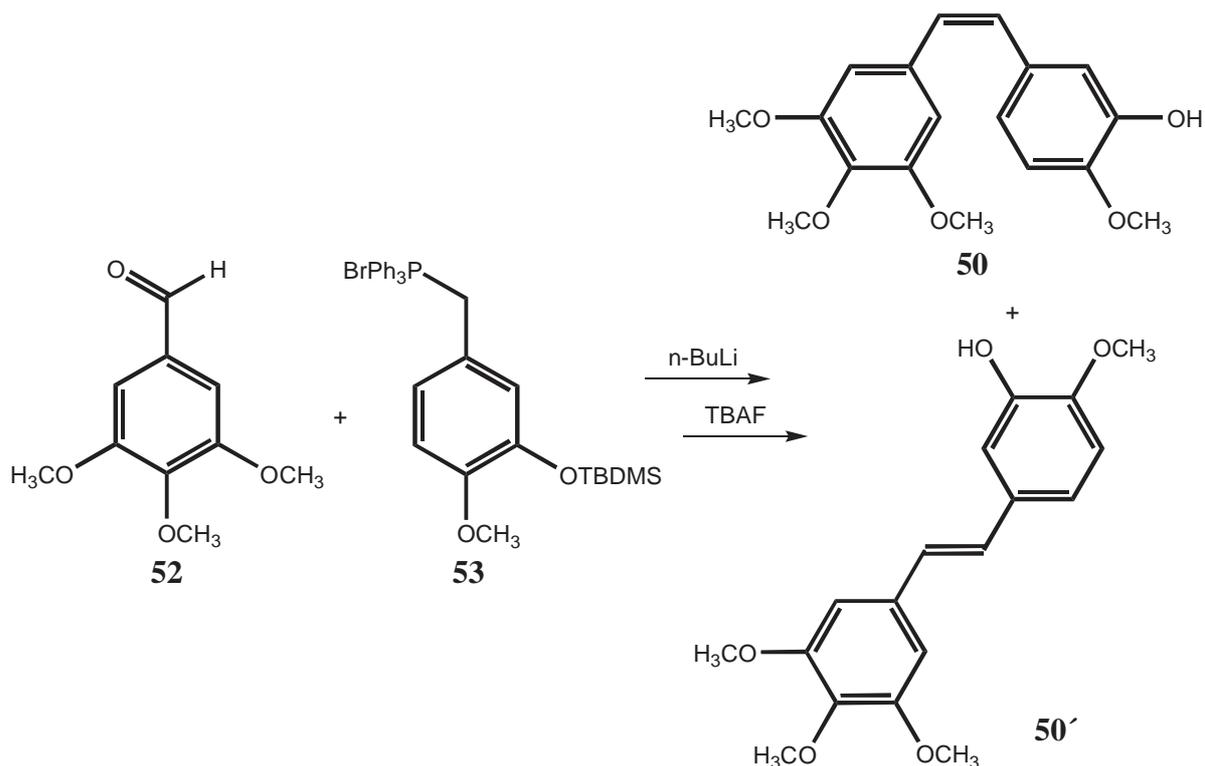


Abb. 6: Die erstmals von Petit isolierten Verbindungen Combretastatin **49**, Combretastatin A-4 **50** und A-1 **51**.

1982 entdeckte Pettit den Urvertreter **49** dieser Verbindungen, welcher gemäßigte Antitumoraktivität aufwies (vgl. Abb. 6)^[78a]. Aus der gleichen Pflanzengattung isolierte er auch Combretastatine A-1 **51** und A-4 **50** (vgl. Abb. 6), die über vergleichbar hohe Antitumoraktivität wie Colchicin bei sehr viel geringerer Toxizität verfügen^[78,79]. Die aus einem 3,4,5-Trimethoxyphenylring und einem 3-Hydroxy-4-methoxy- bzw. 2,3-Dihydroxy-4-methoxy-

A. Allgemeiner Teil

phenylring aufgebauten cis-Stilbene, zeigen starke strukturelle Verwandtschaft zum Colchicin **47**^[78c,f]. Ihre Antitumoraktivität ist ebenfalls antimitotischer Natur^[80]. Ein Effekt, welcher im Zusammenhang mit der Combretastatin A-4-induzierten Hemmung der Tubulinpolymerisation in Tumorzellen auftritt, ist von besonderer klinischer Bedeutung. So zerstört Combretastatin A-4 **50** die Blutgefäße von Tumoren^[81]. Bereits nach sehr kurzer Expositionszeit (schon nach wenigen Minuten!) verursacht **50** die Freisetzung von MAPs mit GEF-Funktion in den noch unreifen Endothelzellen des Tumors^[82]. Dies aktiviert den sogenannten RhoA-Signalweg und führt somit zur Umorganisation des Actin-Cytoskeletts der Endothelzellen^[82,83]. Diese verändern ihre Form und werden von flachen zu runden klobigen Zellen. Die dadurch hervorgerufene Verstopfung der Blutgefäße des Tumors schneidet diesem so die Nähr- und Sauerstoffzufuhr ab, was letztendlich sein Absterben von Innen heraus bedingt. Außerdem inhibiert Combretastatin A-4 **50** den, für die Zell-Zell-Adhäsion der Endothelzellen verantwortlichen, Cadherin/ β -Catenin-Komplex und beeinflusst negativ den PI3-K/Akt-Signalweg, welcher für das Überleben der Zelle essentiell ist^[84]. Gegen Leukämie, Darm-, Lungen- und gegen Taxol-resistente MDR-positive Krebszellen zeigte **50** teilweise eine ausgezeichnete Aktivität im nanomolaren Bereich. Jedoch weist Combretastatin A-4 **50** eine eher schlechte Wasserlöslichkeit auf. Zum anderen vernichtet die Behandlung mit **50** oft nicht alle Krebszellen. Selbst wenn am Tumorrand nur wenige Zellen überleben, können diese neue Blutgefäße bilden und erneut proliferieren (Angiogenese), was für den Patienten ein sehr hohes Rückfallrisiko bedeutet^[85]. Die meisten Synthesewege des Combretastatins A-4 **50** basieren auf Wittig-Reaktionen^[78b,86]. Der hierfür repräsentative Weg ist wohl die von Pettit et al. entwickelte Route^[86c]. Die Wittig-Reaktion von 4-Methoxy-3-(tert.-butyl-dimethylsilyl-oxy)-benzyl-triphenyl-phosphoniumbromid **53** und Syringaaldehyd **52**, nach der Methode von Pettit, liefert sowohl das (Z)-**50**, als auch das um den Faktor 10000 cytotoxisch unwirksamere (E)-Combretastatin A-4 **50'** (vgl. Seite 17). Sie entstehen im Verhältnis 1:1.5 mit einer Totalausbeute der (Z)-Verbindung von 19%^[86c]. Diese Reaktion wurde später modifiziert und verbessert. So konnten Z/E-Verhältnisse von 4:1 erreicht werden^[86f]. Weitgehend stereoselektiv erhält man (Z)-Combretastatin A-4 **50** durch Perkin-Reaktion^[87,88]. Allerdings ist hier ein Decarboxylierungsschritt erforderlich, der bei hohen Temperaturen durchgeführt wird^[87,88]. Die benötigten hohen Temperaturen erschweren die Synthese empfindlicher Combretastatine. Darüber hinaus sind cis-Stilbene thermodynamisch labil. Das heißt, dass sie sich unter längerer thermischer Exposition bzw. dem Einfluß von protischen Lösungsmitteln, Säuren oder Basen in die thermodynamisch stabileren, cytotoxisch unwirksameren, trans-Stilbene umlagern.



3.2. Schisantherine: von der Anwendung in der chinesischen und japanischen Naturheilkunde bis hin zu sehr effektiven Inhibitoren diverser ABC-Transporter

In der traditionellen chinesischen und japanischen Medizin werden die Früchte des WuWeiZi-Baums (*Schisandra chinensis*; *Schisandra sphenantera*) mit Erfolg eingesetzt. Die Chinesen und Japaner wissen seit Jahrhunderten um ihre sedativen, tonischen, anasthmatischen, antidiabetischen und hepatoprotectiven Eigenschaften^[89]. Für die bemerkenswerte biologische Aktivität dieser Früchte sind Dibenzo[a,c]cyclooctadien-Lignane verantwortlich^[90]. Mittlerweile konnten diverse solcher Lignane aus *Schisandra*-Extrakten chromatographisch in reiner Form isoliert und mittels Massen- und 2D-NMR-Spektroskopie charakterisiert werden (vgl. Abb. 7)^[91]. Einige kürzlich entdeckte Eigenschaften machen solche Lignane für die moderne Medizin besonders interessant. So fand man heraus, dass sie in Krebszellen oxidativen Stress hervorrufen und gegenüber multiresistenten Krebszellen (MDR) Wirkung zeigen^[92,93]. Die in Abb. 7 aufgeführten Verbindungen, speziell das Schisandrol A **54**, waren

A. Allgemeiner Teil

bis dato nur in Milligramm-Mengen über publizierte Extraktions- und HPLC-Aufreinigungsprozeduren erhältlich, was ausführlichere Studien erschwerte^[94].

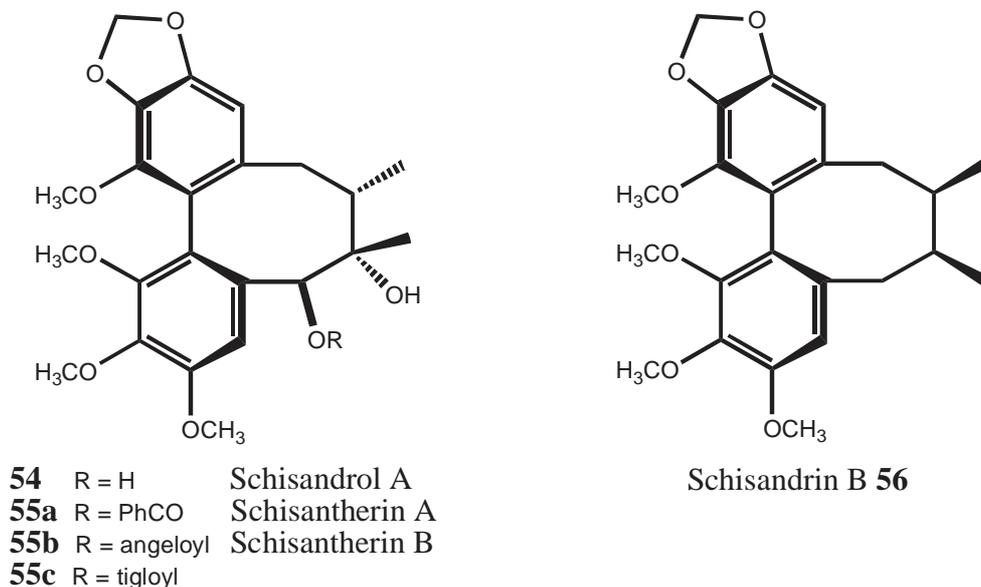


Abb. 7: Die Strukturen von Schisandrol A **54**, seiner natürlich vorkommenden Ester **55a-c** und Schisandrin B **56**.

Kern in der Arbeitsgruppe Schobert gelang vor kurzem die Gewinnung von **55a-c** im Gramm-Maßstab via vereinfachter Extraktions- und Aufreinigungsprozeduren aus *Schisandra sphenantera*^[95]. Durch Saponifizierung (Esterhydrolyse) der Ester **55a-c** konnte er **54** im Gramm-Maßstab erhalten.

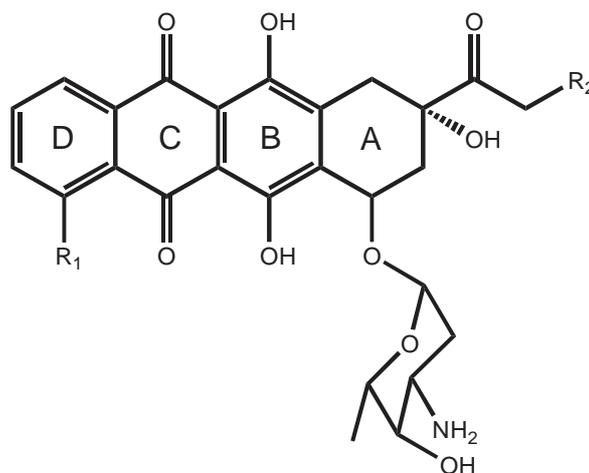
In einigen Publikationen wurde gezeigt, dass die Ester **55a-c** (Schisantherine) und Schisandrin B **56** einige ABC-Transporter in hohem Maße inhibieren^[95,96]. In in vitro durchgeführten Studien inhibierten Schisantherin A **55a** und Schisandrin B **56** die ABCB1-Transporter (Pgp) sogar vollständig^[93]. Die Zelllinien wurden so wieder empfindlich gegenüber anderen cytotoxisch wirksamen Verbindungen, was zur Überwindung der Multi-Resistenz (MDR) führte^[93]. **55a** und **56** waren sogar effektiver als die bis dato bekannten Standards Tariquidar (gegen Pgp) und Fumitremorgin C (gegen BCRP)^[93]. Das freie Diol Schisandrol A **54** zeigte in diesen Studien eine deutlich geringere Effizienz als seine jeweiligen Ester^[93]. Nichtsdestotrotz stellt Schisandrol A **54** einen extrem interessanten Liganden für eine Substitution von Cp_2TiCl_2 **10** und $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** dar. In substituierter Form ist es möglicherweise ein genauso effektiver Inhibitor wie **55a** und **56**. Vielleicht übertrifft es sogar deren Effektivität und akkumuliert diese Eigenschaften mit der DNA-schädigenden und antimetastatischen Wirkung des Titanocenfragments. Interessant wäre auch die Darstellung eines η^6 -Tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexes von Schisandrol A **54**. Der sterische und elektronische

A. Allgemeiner Teil

Einfluss des sperrigen Metallfragments hätte dann eventuell eine „Aufbiegung“ der „U-förmigen“ Umgebung der sekundären Alkoholfunktion zur Folge. Dies würde eine bessere Zugänglichkeit hervorrufen und wäre mit einer deutlichen Reaktivitätssteigerung der eher unreaktiven besagten OH-Gruppe verbunden. Das könnte letztendlich für die Umsetzung von **54** mit **10** und **17** genutzt werden. Von pharmakologischem Interesse wäre auch die Darstellung eines η^6 -Ruthenium-Komplexes dieser Verbindung. Hier sollten sich die Wirkungen von **54** und dem cytotoxisch wirksamen Rutheniumfragment ebenfalls synergistisch ergänzen.

3.3. Anthracycline: effektive aber cardiotoxische Cytostatika

Anthracycline (AC) werden von Bakterien des Stammes der *Streptomyces* produziert^[97]. In jüngerer Zeit wurde man auf ihre antineoplastischen Eigenschaften gegenüber festen und vor allem hämatologischen Tumoren aufmerksam^[98]. Man setzt sie mittlerweile gegen eine Vielzahl von Tumoren ein^[97,98]. Besonders Doxorubicin **57** (vgl. Abb. **8**) findet in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Cytostatika wie Cisplatin **2** breite Anwendung in der Chemotherapie^[97]. AC weisen jedoch auch starke Nebenwirkungen wie z.B. eine ausgeprägte Cardiotoxizität auf, wobei das Doxorubicin **57** noch zu den weniger toxischen Vertretern dieser Verbindungsklasse zählt^[99,100]. Daher erfolgt der Einsatz von Doxorubicin **57** und anderer Anthracycline im Allgemeinen nur im Falle akuter Leukämie. AC stören in den



- | | | |
|-----------|---------------------------|---|
| 57 | Adriamycin (Doxorubicin): | R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH |
| 58 | Daunomycin: | R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = H |
| 59 | Carminomycin: | R ₁ = OH, R ₂ = OH |
| 60 | 4-Demethoxyadriamycin: | R ₁ = H, R ₂ = OH |
| 61 | Idarubicin: | R ₁ = H, R ₂ = H |

Abb. **8**: Strukturen von Anthracyclinen.

Mitochondrien bioenergetische Prozesse durch Inhibierung von Enzymen, Zerstörung der Zellmembran, Oxidation von Lipiden und Auslösung von oxidativem Stress (dies ist dem para-Chinon-Strukturelement zuzuschreiben; vgl. Abb. **8**)^[101]. Sie sind in der Lage die Topoisomerasen diverser Tumorzellen zu inhibieren. Mit Hilfe biologischer Reduktionsmittel wie NADH und NADPH werden sie zu Semichinonen reduziert, was zur Auslösung von

A. Allgemeiner Teil

oxidativem Stress in der Tumorzelle führt. Gerade diese Eigenschaften, welche teilweise auch die Cardiotoxizität der AC bedingen, sind, neben ihrer Fähigkeit in die DNA zu interkalieren, für ihre Wirksamkeit gegenüber Tumoren ausschlaggebend^[97,102,103]. Für die Anbindung an die DNA ist die Aminoglycosideinheit von entscheidender Bedeutung.

Moustatih et al. stellten in situ Titanocen-Doxorubicin-Komplexe $\text{Cp}_2\text{TiClAdr}$ **62** bzw. CpTiCl(Adr)_2 **63** (vgl. Abb. 9) her, was sie durch CD- bzw. UV-vis-Spektrometrie belegten. Sie untersuchten deren Wirksamkeit gegenüber lymphoiden L1210- und lymphocytischen P-388-Leukämiezellen unter physiologischen Bedingungen^[104].

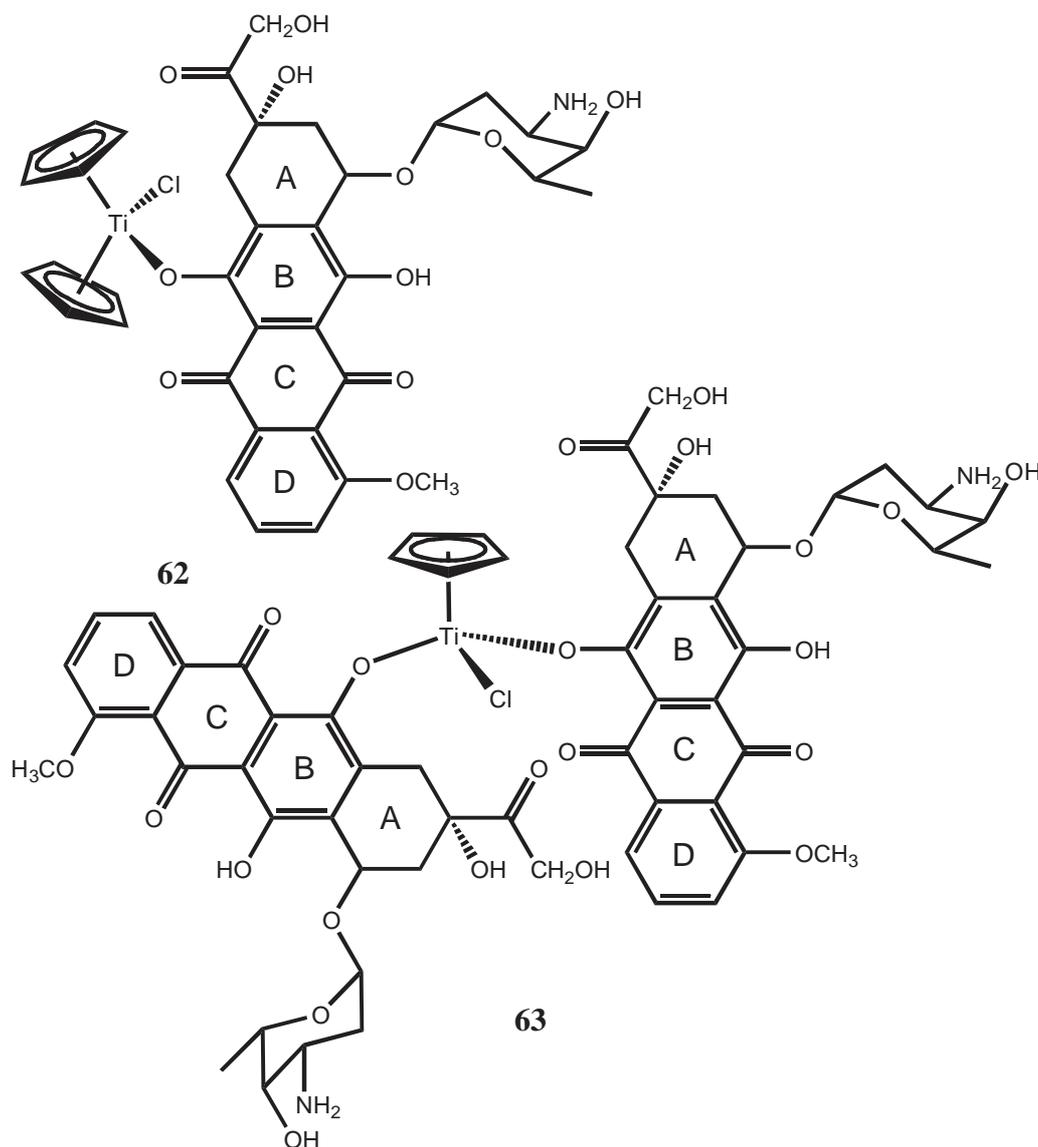


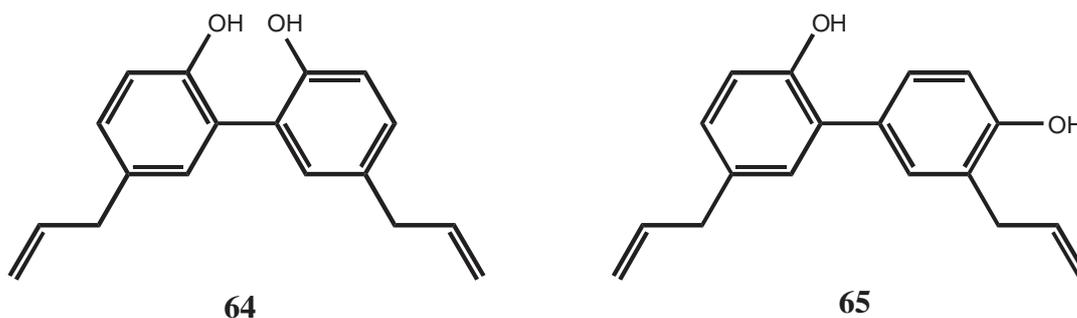
Abb. 9: Mutmaßliche Strukturen der Komplexe $\text{Cp}_2\text{TiClAdr}$ **62** und CpTiCl(Adr)_2 **63**.

Die Autoren setzten hierfür Titanocendichlorid **10** bei pH 7.4 in Gegenwart von HEPES-Puffer und bei pH 4 bzw. pH 0-2 mit Doxorubicin **57** um. Interessant ist die Beobachtung, dass beide Komplexe durch NADH-Hydrogenase nicht mehr reduziert werden konnten. Dies

führt zwar größtenteils zum Verlust der Redoxaktivität und den damit verbundenen cytotoxischen Wirkungsmechanismen, dürfte aber auch eine deutliche Senkung der Carditoxizität zur Folge haben. Die Autoren waren nicht in der Lage einen der beiden beschriebenen Komplexe zu isolieren und vollständig zu charakterisieren, da alle Umsetzungen in situ stattfanden.

3.4. Magnolol: ein Neolignan mit universellen pharmakologischen bzw. cytotoxischen Fähigkeiten und autophagischer Antitumorwirkung

Die Extrakte der Rinden von *Magnoliae officinalis* und *Magnoliae obovata* finden in der traditionellen chinesischen, aber auch japanischen und koreanischen Medizin schon seit Jahrhunderten intensive Anwendung.



Die Chinesen wenden sie bei Angstzuständen, Entzündungen, Fieber, Durchfall, Thrombosen und nach Schlaganfällen an. Für die Wirkung dieser Extrakte sind vor allem die Neoligane Magnolol {5,5'-di-(2-propenyl)-1,1'-biphenyl-2,2'-diol bzw. 2-[2-hydroxy-5-(2-propenyl)-phenyl]-4-(2-propenyl)-phenol} **64** und Honokiol {2-[4-hydroxy-5-(2-propenyl)-phenyl]-4-(2-propenyl)-phenol} **65** verantwortlich. In jüngerer Zeit wurden die angstunterdrückenden, entzündungshemmenden, antioxidativen (1000mal höher als die von α -Tocopherol **111**; vgl. Kapitel 5.1.2.1., Abb. **18**, Seite 36), antimikrobiologischen und anti-Tumor-Eigenschaften von Magnolol **64** in Studien bewiesen^[105-109]. Vor allem die vielseitigen cytotoxischen Wirkungen des Magnolols **64** und Honokiols **65** sind von pharmakologischem Interesse und für die vorliegende Arbeit ausschlaggebend. So wurden inhibitorische Effekte des Magnolols **64** auf Hautkrebszellen bereits nachgewiesen^[110]. Darüber hinaus zeigen **64** und **65** bemerkenswerte Wirkung gegen SK-OV-3- (Eierstockkrebs), SK-MEL-2- (menschliches Melanom), HCT-15- (Dickdarmkrebs), XF498- (CNS-Zelllinien), A459 (menschlicher, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs), H460- (menschlicher, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs) und Hep-G2-Zellen (Leber-

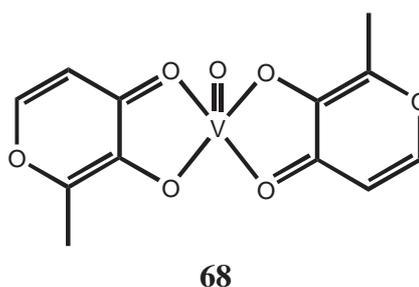
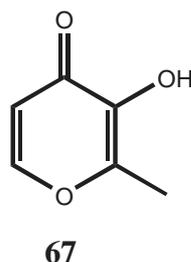
A. Allgemeiner Teil

krebs)^[108c,109-113]. Interessant sind die von Kong et al. publizierten Ergebnisse. Magnolol **64** hemmt in niedrigen Konzentrationen (3-10 μM) die DNA-Synthese, das Wachstum von COLO-205- (Dickdarmkrebs) und Hep-G2-Krebszellen ohne das Wachstum normaler, nicht-mutierter menschlicher Zellen wie Keratinocyten, Fibroblasten und menschlicher Bauchnabel-Venen-Endothel-Zellen zu beeinträchtigen^[108c,113]. Der IC_{50} -Wert des Honokiols **65** betrug bei Hep-G2-Zellen 16.5 μM , der des Magnolols **64** 32.0 μM ^[113]. 2,2'-Biphenyl **66** zeigte einen IC_{50} -Wert $> 200 \mu\text{M}$, was beweist, dass die paraständigen 2-Propenyl-Gruppen für die Wirkung des Magnolols **64** essentiell sind. Wurde **64** an beiden OH-Gruppen methyliert, zeigte der resultierende Methylether ebenfalls IC_{50} -Werte $> 200 \mu\text{M}$, was nahe legt, dass auch die OH-Funktionen für die Wirksamkeit entscheidend sind^[113].

Neben der Apoptose existiert noch eine weitere Möglichkeit des nicht-nekrotischen programmierten Zelltodes von Krebszellen (PCD); der autophagische Weg^[112,114-117]. Einen solchen Effekt beobachteten Li et al. als sie nicht-kleinzellige menschliche H460-Lungenkrebszellen mit Magnolol **64** inkubierten^[112]. Durch LDH-Aktivitäts- und TUNEL-Tests konnten die Autoren beweisen, dass hier kein apoptotisch, sondern ein autophagisch induzierter Zelltod vorliegt^[112].

3.5. Eigenschaften von Maltol

Maltol **67** (3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron) gehört zur Familie der Hydroxypyronen, Heterocyclen mit einer Ketofunktion und einer dazu orthoständigen Hydroxylgruppe^[118,119]. Es ist sehr gut wasserlöslich und ein weit verbreiteter Lebensmittelzusatzstoff, der in geringen Dosen in Brot, Bier, Keksen, Kuchen und Getränken für einen malzartigen Geschmack sorgt. Dies ist unbedenklich, da Maltol **67** in Studien eine gute physiologische Verträglichkeit attestiert wurde^[120].



Von Interesse sind vor allem die pharmakologischen Fähigkeiten des wohlfeilen Maltols **67**. In letzter Zeit wurden einige Maltol-Metall-Komplexe synthetisiert und auf ihre Bioaktivität hin getestet. Z.B. scheint der Maltol-Metall-Komplex Bis-Maltolato-oxo-vanadium(IV) (BMOV) **68** ein potentieller Kandidat für die Behandlung von Typ-2 Diabetes mellitus zu sein^[121]. Interessant machen das Maltol **67** aber besonders seine cytotoxischen Eigenschaften. So ist mittlerweile erwiesen, dass **67** als Inhibitor von Matrix Metallproteinasen (MMPs) fungiert^[122]. Bei solchen MMPs handelt es sich um Zink-abhängige Enzyme, die für den Abbau der extrazellulären Matrix (ECM) und von Membranproteinen wie Aggrecan, Kollagen, Elastin, Fibronectin, Gelatin und Laminin verantwortlich sind^[123]. Vermutlich sind MMPs maßgeblich am Wachstum von Tumoren beteiligt, da das Tumorwachstum eine Degeneration des umgebenden Gewebes voraussetzt, um so die benachbarten Zellen besser infiltrieren zu können^[123a,b,124]. Aufgrund seiner cytotoxischen Eigenschaften und seiner sehr guten physiologischen Verträglichkeit ist Maltol **67** ein interessanter Ligand für Titanocen-Komplexe.

3.6. Melophline: antitumoraktive 3-Acyl-Tetransäuren

Melophline gehören zur Familie der 3-Acyl-Tetransäuren. Diese verfügen über ein Pyrrolidin-2,4-di-on-System und sind eine Verbindungsklasse, welcher gerade in jüngerer Zeit große Aufmerksamkeit gewidmet wurde^[125-128]. Sie können in vier tautomeren Formen auftreten. In Lösung bevorzugen sie die Diketo-Form (vgl. Abb. **10**, **69''** und **69'''**)^[129]. Ein strukturelles Merkmal der Melophline ist der Acylrest in 3-Position. Sie verdanken ihren Namen dem Schwamm *Melophlus sarrasinorum* (gehört zur Gattung der *Astrophorida* und der Familie der *Aracarinidae*; ist in der Küstenregion vor Indonesien und Palau beheimatet) aus dem sie isoliert wurden^[130,131]. Derzeit sind 19 verschiedene Melophline (A-S) bekannt, die sich durch den Substituenten in 5-Position (R = H bzw. CH₃), der Kettenlänge des Acylrests in 3-Position (C₁₂-C₁₆) und der Verzweigung der Acyl-Seitenkette unterscheiden^[130-132]. Sie verfügen über diverse Bioaktivitäten. Unter anderem wirken sie antibakteriell und weisen antitumorale Eigenschaften auf. Für diese Arbeit von Interesse sind die cytotoxisch wirksamen Melophline A **69a** und B **69b** (vgl. Abb. **10**). Diese wurden in unserem Arbeitskreis (AK Schobert) bereits synthetisch hergestellt und auf ihre cytotoxischen Wirkungen hin getestet^[133].

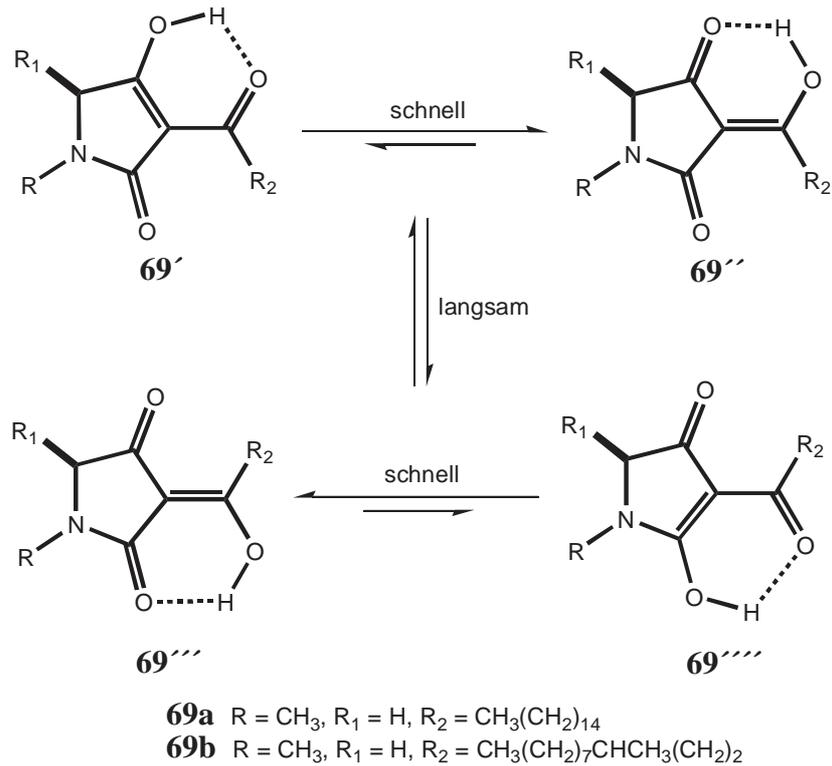


Abb. 10: Die tautomeren Formen von 3-Acetyltetramsäuren am Beispiel der cytotoxisch wirksamen Melophline A **69a** und B **69b**.

Melophlin A **69a** und B **69b** führen bei einer Konzentration von 5.0 µg/ml zu einer Normalisierung des Phänotyps H-ras entarteter NIH3T3-Fibroblasten. Bei einer Konzentration von 1.0 µg/ml war eine Hemmung des Zellzyklus von NIH3T3-Zellen in der G1-Phase zu beobachten.

3.7. Illudine: hochgradig antitumoraktive aber toxische Alkylanzen

Illudine sind Naturstoffe, die erstmals aus dem Ölbaumpilz *Omphalotus olearius* (ältere Bezeichnungen: *Omphalotus illudens* bzw. *Clitocybe illudens*) isoliert wurden. M. Anchel et al. gelang es 1950 zwei verschiedenen Verbindungen zu extrahieren (vgl. Abb. 11)^[134]. Die eine Verbindung zeigte hohe Wirkung gegenüber dem *Mycobacterium smegma*, weshalb sie den Namen Illudin M **70a** (vgl. Abb. 11) erhielt^[134]. Die andere Verbindung wirkte sehr gut bei *Staphylococcus aureus*, was ihr den Namen Illudin S **70b** einbrachte^[134]. Die Strukturen wurden 1963 von Anchel und McMorris aufgeklärt^[135]. In späteren Tests stellte sich heraus, dass beide Verbindungen außerordentlich gut bei Tumorzellen (im einstelligen nanomolaren Bereich; IC₅₀ ≈ 3 nM) wirkten^[135].

A. Allgemeiner Teil

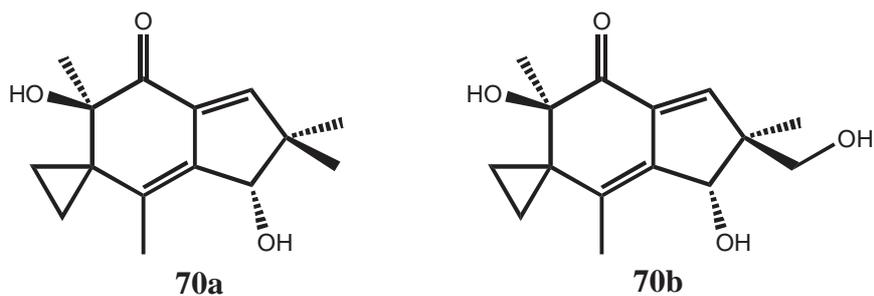


Abb. 11: Strukturen von Illudin M **70a** und S **70b**.

Leider ist **70a** und **70b** ein sehr schlechtes Toxizitätsprofil zueigen. Wegen der Indan-Struktur mit einem Michael-System und dem Spirocyclopropylyring, können **70a** und **70b** als Alkylanzien fungieren.

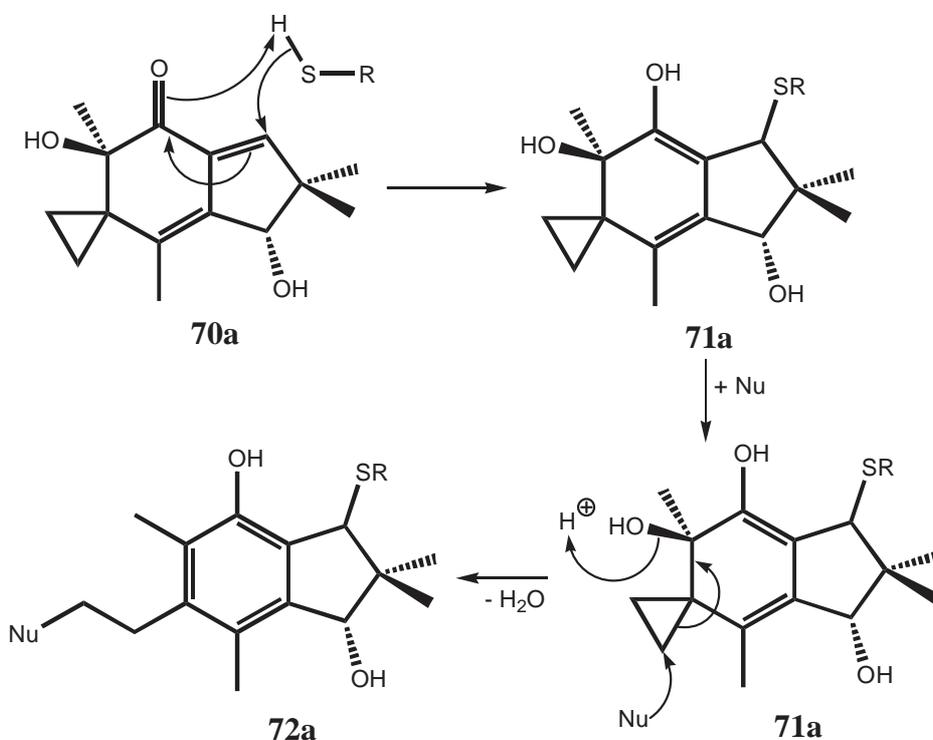


Abb. 12: Wirkmechanismus von Illudin M **70a**.

Die Illudine M **70a** und S **70b** sind unter physiologischen Bedingungen zwar unempfindlich gegenüber Sauerstoff, Stickstoff und Halogenidionen, werden aber von Nucleophilen angegriffen. Thiole wie Cystein oder Glutathion addieren am α,β -ungesättigten Michaelsystem, wodurch das Cyclohexadien-Intermediat **71a** entsteht (vgl. Abb. 12)^[135]. Dieses ist für den weiteren Angriff eines Nucleophils (Wasser, Proteine, Nucleobasen) am Cyclopropylyring prädestiniert. Unter Austritt der tertiären Hydroxygruppierung in Form von Wasser wird der Dreiring geöffnet und es entsteht das Phenol **72a**^[135]. So ist eine Quervernetzung zwischen

A. Allgemeiner Teil

einem Protein und einem DNA-Molekül oder zwischen zwei Proteinen möglich. Das Cytotoxizitätsprofil der Illudine zeigt einige ungewöhnliche Besonderheiten. Zum einen wirken sie gegenüber MDR-positiven Zellen genauso wie bei ihren sensitiven Analoga. Außerdem zeigen DNA-quervernetzte Wirkstoffe normalerweise den größten Effekt bei ERCC1- und ERCC4-defizienten Zelllinien. Gegenüber Illudinen sind hingegen ERCC2- und ERCC3-defiziente Tumorzellen am sensitivsten. Dies ist von Bedeutung, da chemoresistente Tumorzellen häufig eine hohe Konzentration an ERCC1-, aber nicht an ERCC2-Protein aufweisen. Daher rührt die bemerkenswert gute Wirkung von Illudinen gegenüber diversen chemoresistenten Krebszellen. Die Fähigkeit der Illudine als Alkylanzien zu fungieren ist jedoch auch ein Nachteil, da hieraus ihre geringe chemische Stabilität resultiert. Darüberhinaus ist die hohe Toxizität äußerst störend. Um diese Mankos in den Griff zu bekommen, wurden bereits diverse Anstrengungen unternommen, die Illudine, unter gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit, in stabilere und weniger toxische Derivate zu überführen^[135,136]. Solche Derivate zeigten aber häufig deutliche Wirksamkeitseinbußen^[135,136]. Am sinnvollsten scheint noch die Derivatisierung via Verseterung an der sekundären Hydroxyfunktion zu sein. Dies könnte womöglich durch die Synthese eines Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-oxy-Illudin-methyltitan(IV)-Komplexes gelingen.

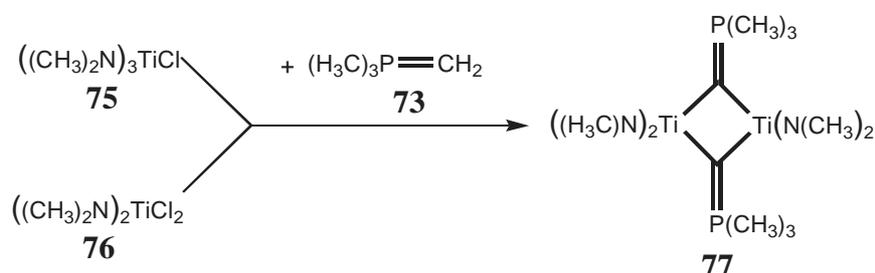
4. Titanierte Phosphorylide

4.1. Darstellung titanierter Phosphorylide durch Umylidierung

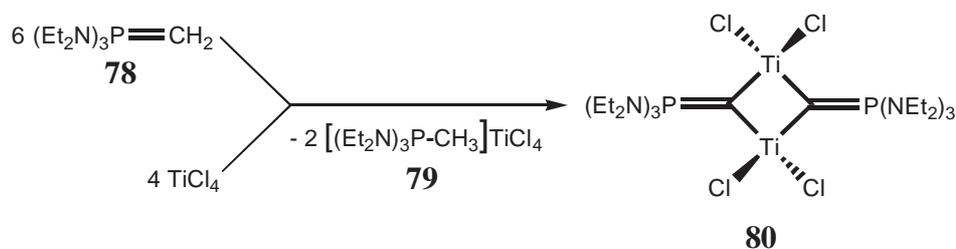
Im Zuge der Versuche die katalytische Aktivität von hetero- und homogenen Ziegler-Natta-Katalysatoren zu verbessern, wurden die ersten titanieren Phosphorylide erhalten^[137]. Durch Reaktion von Titantetrachlorid mit dem Phosphorylid **73** erhielt Schmidbaur ein schwerlösliches Produkt **74** definierter Zusammensetzung, welches er nicht näher charakterisieren konnte^[138].



Um die Löslichkeit solcher Verbindungen zu verbessern, variierte man die Liganden am Zentralmetall. Dabei wurden Tris-(dimethylamino)-chlorotitan(IV) **75** und Bis-(dimethylamino)-dichlorotitan(IV) **76** mit **73** umgesetzt, was via Umylidierung den Ditanacyclobutan-Komplex **77** ergibt^[138].



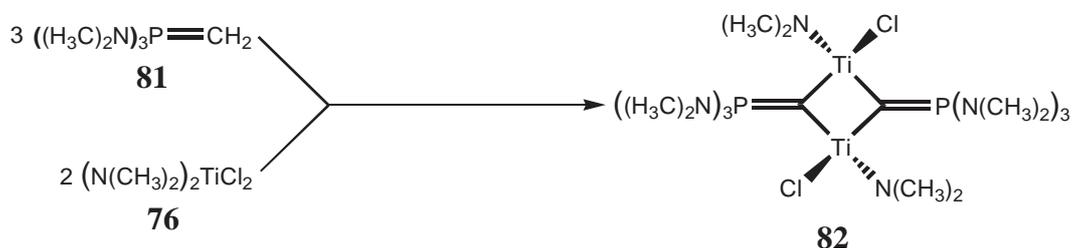
Durch Reaktion von Methylen-tris-(diethylamino)phosphoran **78** mit Titantetrachlorid entsteht die Verbindung 1.1.3.3-Tetrachloro-bis-(tris-diethylamino)-phosphoranylid-1.3-ditanacyclobutan **80**^[139].



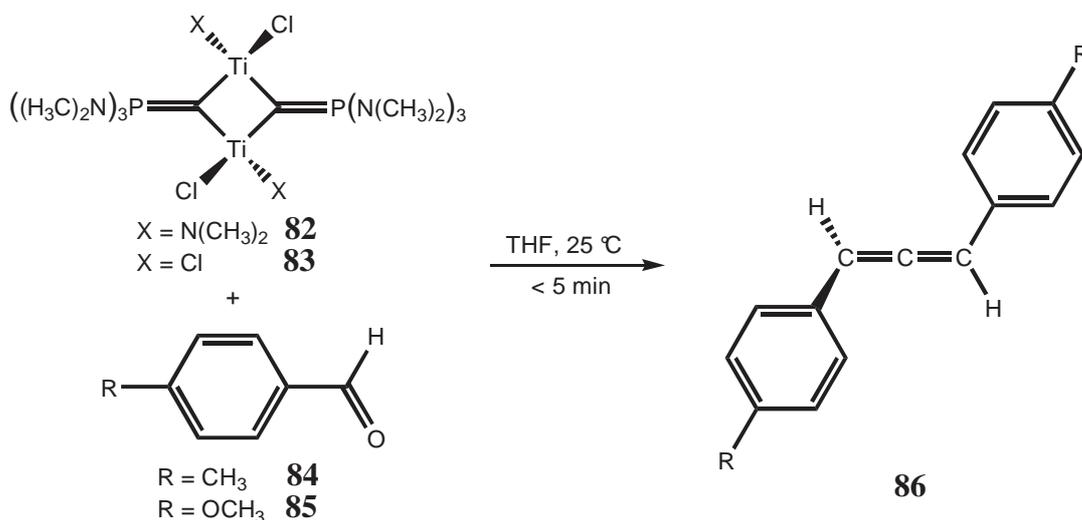
Die Stöchiometrie dieser Umylidierung beträgt 6:4 (9:1), was durch das als Nebenprodukt gebildete Tris-(diethylamino)-methylphosphonium-hexachlorotitanat **79** verdeutlicht wird. Das

A. Allgemeiner Teil

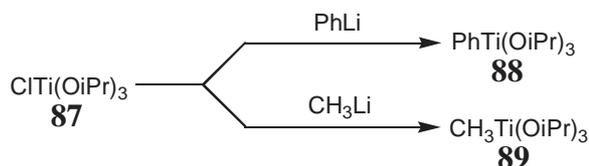
Phosphor-Ylid **78** dient hier sowohl als Base, als auch als Nucleophil. Der Umsatz von drei Äquivalenten Methylen-tris-(dimethylamino)-phosphoran **81** mit zwei Äquivalenten **76** liefert das Titanacyclobutan **82**, welches über unterschiedliche terminale Liganden verfügt^[140].



Die Titanacyclobutane **82** und **83** sind aufgrund ihrer Tris-(dimethylamino)-phosphoran-Gruppen sehr Wittig-aktiv. Durch Reaktion in THF mit 4-Methyl- **84**, bzw. 4-Methoxybenzaldehyd **85** im Überschuss entstehen 1,3-Diarylallene **86**^[140].

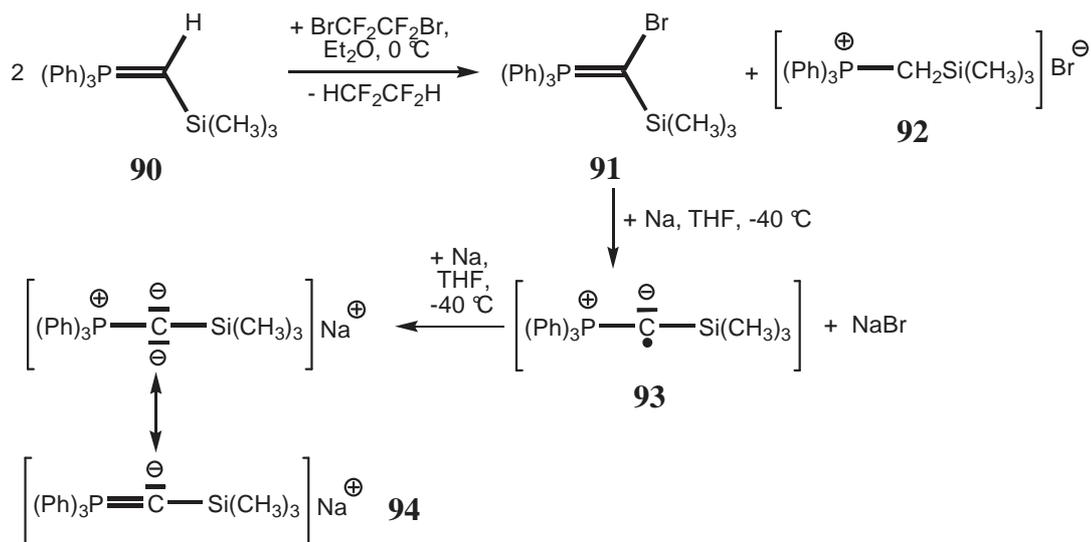


Setzt man Carbanionen (wie z.B. Lithiumalkyl- und Lithiumarylverbindungen) mit Alkoxy-Titanchloroverbindungen um, sind Kohlenstoff-substituierte Titanverbindungen zugänglich.

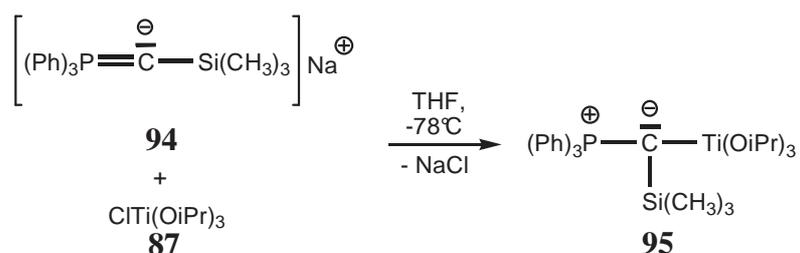


Auf diesem Wege werden durch Reaktion von Chloro-tris(isopropoxy)-titan(IV) **87** mit Phenyl- bzw. Methyl-lithium die Aryl- bzw. Alkyl-tris(isopropoxy)-titan(IV)-verbindungen **88** und **89** erhalten.

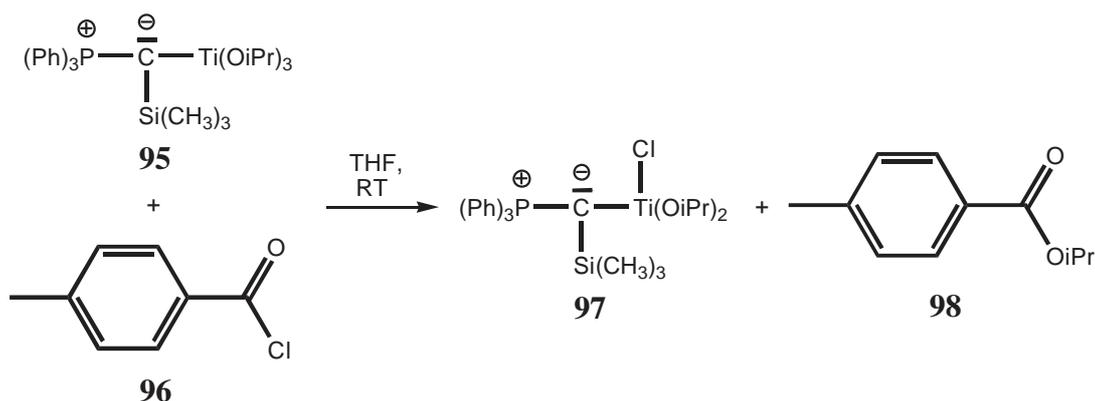
A. Allgemeiner Teil



Im Arbeitskreis Bestmann konnten so erstmals titanierte Phosphorylide durch Verwendung von Ylidanionen dargestellt werden^[141]. Das hierfür benötigte Ylidanion Natrium-(trimethylsilyl)-triphenylphosphoranyliden-methanid **94** entsteht durch Reduktion von 1-Brom-1-(trimethylsilyl)-methylen-triphenylphosphoran **91** mit zwei Äquivalenten Natriumsand (über die Zwischenstufe **93**) in THF bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ^[141]. **91** wiederum wird durch Umsetzung von zwei Äquivalenten 1-(Trimethylsilyl)-methylen-triphenylphosphoran **90** mit 1,2-Dibrom-tetrafluor-ethan bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in Et_2O unter Abspaltung von **92** erhalten. In Lösung ist **94** unterhalb $-20\text{ }^\circ\text{C}$ nur wenige Stunden stabil und zerfällt bei höheren Temperaturen unter Zersetzung in mehrere Produkte.



Wird eine auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte THF-Lösung von **94** äquimolar mit Chloro-tris-(isopropoxy)-titan(IV) **87** versetzt, bildet sich das titanierte Ylid 1-(Trimethylsilyl)-1-(triisopropoxytitanyl)-methylen-triphenylphosphoran **95**^[141]. Bei dem Komplex **95** handelt es sich um das erste monomere titanierte Phosphorylid, welches in der Ligandensphäre des Zentralmetalls keinen Cyclopentadienylliganden enthält. Jedoch verhinderte die extreme Hydrolyseempfindlichkeit von **95** eine weitere Aufreinigung des öligen Rohprodukts. Dürre derivatisierte **95** daher durch Reaktion mit einem Äquivalent p-Methyl-benzoesäurechlorid **96** in THF bei RT^[142].



Unter Austausch eines Isopropoxy-Liganden gegen ein Chloridion entstehen so das Titanacylid 1-(Trimethylsilyl)-1-(chloro-bis-[isopropoxy])-methylen-triphenylphosphoran **97** und p-Methyl-benzoesäureisopropylester **98**^[142]. **97** konnte Dürr durch Umkristallisation aufreinigen.

4.2. Struktur titanierter Phosphorylide

Die Struktur eines dimeren titanieren Phosphorylids wird hier am Beispiel des Titanacyclobutans **80** diskutiert. Die Phosphoratome und der Titanacyclobutanring liegen im Fall von Titanacyclobutan-Ylid-Komplexen in einer Ebene (vgl. Abb. **13**). Der planare Titanacyclobutanring sorgt für eine maximale Überlappung der gefüllten p-Orbitale der Kohlenstoffatome mit den leeren π -Orbitalen der Titanatome. Dies ermöglicht eine Delokalisierung der negativen Ladungen der Ylid-Kohlenstoffatome im Vierring. Erkennbar ist dies an den sehr kurzen Ti-C_{Ylid}-Abständen (Verschiebung des Ylid-Kohlenstoffstoms von 195.7 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum).

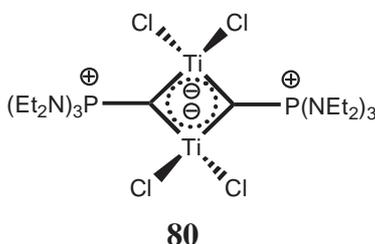
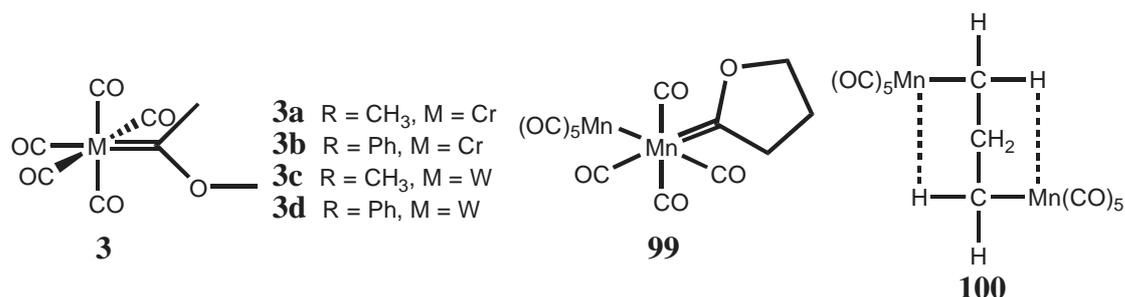


Abb. **13**: Struktur des Titanacyclobutans **80**.

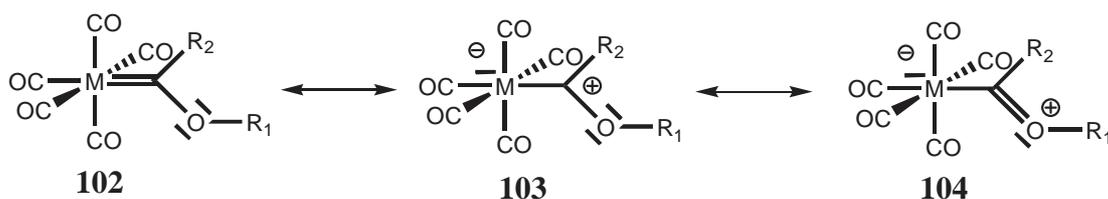
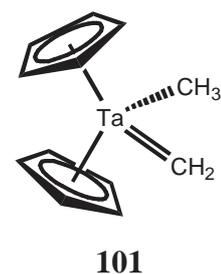
5. Übergangsmetall-Carben-Komplexe

Verbindungen die eine Metall-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten, werden gemeinhin als Metall-Carben-Komplexe bezeichnet. Die erste Verbindung dieses Typs war der Komplex **3c** und wurde von E. O. Fischer bereits 1964 synthetisiert^[5]. Streng genommen stellte King schon 1963, also ein Jahr vor Fischer, den ersten heteroatomsubstituierten Carben-Komplex **99** her, dessen angenommene Struktur später von Casey korrigiert wurde (**100**)^[8d,143,144].



Mittlerweile sind Übergangsmetall-Carbenkomplexe von praktisch allen Übergangsmetallen bekannt. All diesen Komplexen liegt die Tatsache zugrunde, dass das Carben-Kohlenstoffatom trigonal planar umgeben und die vorliegende Metall-Carben-Kohlenstoff-Doppelbindung länger als eine Metall-Carbonyl-Bindung, aber wesentlich kürzer als eine Metall-Kohlenstoff-Einfachbindung ist. Auf **100** trifft dies eindeutig nicht zu, weshalb E. O. Fischer folglich doch den ersten „echten“ Metall-Carben-Komplex darstellte^[145,146].

Grundsätzlich lassen sich Metall-Carben-Komplexe grob in zwei Untergruppen einteilen. Man unterscheidet zwischen den, nach E. O. Fischer benannten, Fischer-Carben-Komplexen und den, nach Richard R. Schrock benannten, Schrock-Carben-Komplexen (vgl. Verbindung **101**)^[146,147]. Diese zeigen hinsichtlich des Baus, der Reaktivität des Carben-Kohlenstoffatoms, der formalen Oxidationsstufe des Metalls und der gebundenen Liganden deutliche Unterschiede.



M = Cr, Mo, W; R₁ = Aryl, Alkyl; R₂ = Aryl, Alkyl, Ferrocenyl;

Abb. 14: Die drei Resonanzstrukturen von Fischer-Carben-Komplexen.

A. Allgemeiner Teil

Die Metall-Carben-Kohlenstoffbindung wird durch die Resonanzstrukturen **101-105** (vgl. Abb. **14**, Abb. **15**; Komplex **3b** war der erste wirkliche Carben-Komplex von dem eine Kristallstruktur gelöst wurde) modellhaft beschrieben^[148].

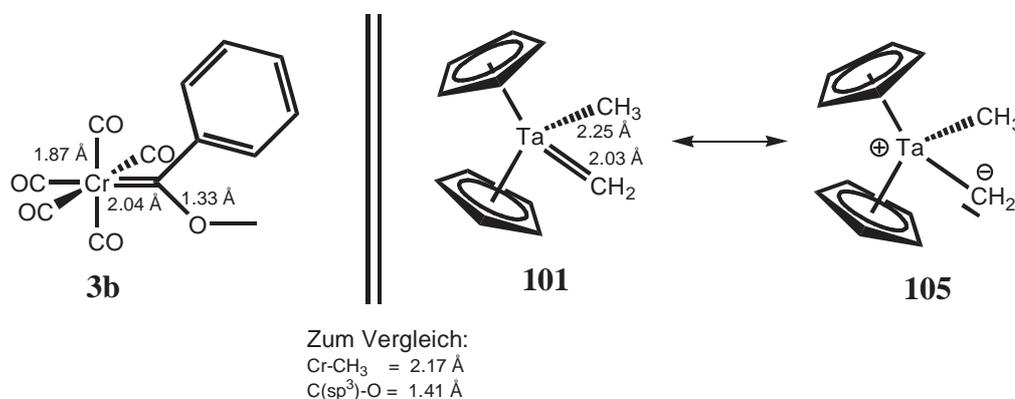


Abb. **15**: Die beiden Resonanzstrukturen eines Schrock-Carben-Komplexes; Bindungsverhältnisse eines Fischer-Carben-Komplexes im Vergleich mit einem Schrock-Carben-Komplex.

Fischer-Carben-Komplexe verfügen, neben einem Übergangsmetall der VI.-VIII. Nebengruppe mit niedriger Oxidationsstufe, über starke π -Akzeptorliganden – wie z.B. CO, oder CN – einen π -Donorsubstituenten – also Heteroatome wie Stickstoff oder Sauerstoff – und einen Aryl- oder Alkyl-Rest am Carben-Kohlenstoffatom. Bei solch einem Donor handelt es sich meist um ein Alkyl- bzw. Aryl-substituiertes Heteroatom, dessen Elektronendruck, im Zusammenspiel mit dem Elektronenzug des Akzeptorliganden, eine starke positive Polarisierung des Carben-Kohlenstoffatoms begünstigt (vgl. Abb. **14**). Die negative Ladung ist ausschließlich am Metallfragment lokalisiert, weshalb das sp²-hybridisierte Carben-Kohlenstoffatom – die M-C-R-Bindungswinkel sind meist etwas größer als 120° – solcher Verbindungen elektrophile Eigenschaften besitzt. Daher sind starke π -Akzeptorliganden zur Stabilisierung notwendig^[145,146]. Das mögliche Reaktionsverhalten eines typischen Carbonyl-Fischer-Carben-Komplexes **106** wird in Abb. **16** skizziert^[146,149,150].

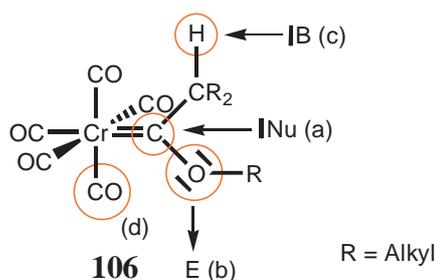


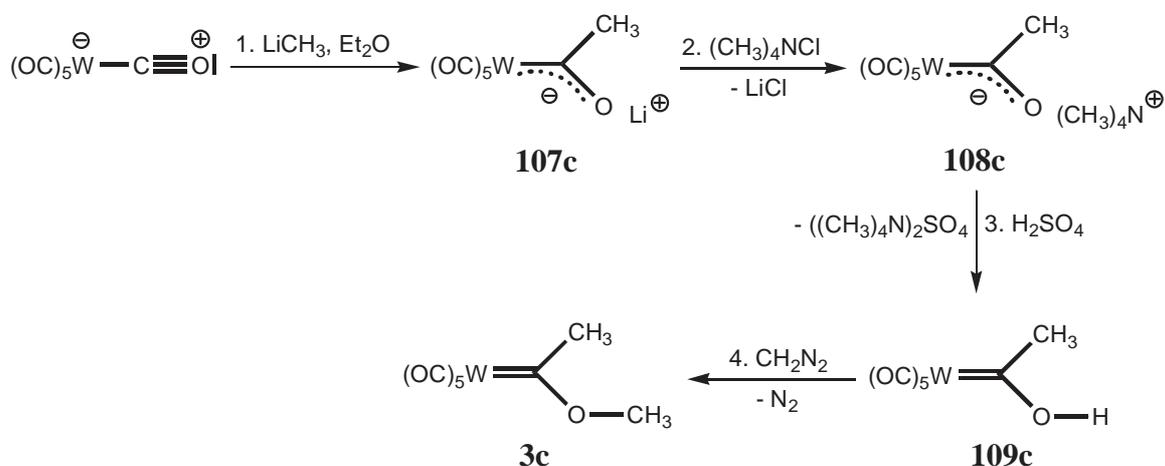
Abb. **16**: Reaktionsverhalten von Fischer-Carben-Komplexen.

5.1. Fischer-Carben-Komplexe

Die wohl populärsten und anwendungsbezogensten Fischer-Carben-Komplexe sind Alkoxy- bzw. Amino-Fischer-Carben-Komplexe der VI. Nebengruppe mit den Elementen Cr, Mo und W als Zentralmetall. Ihr Einsatz erstreckt sich über die Verwendung in der Dötz-Reaktion, Olefin-Metathese, inter- und intramolekularen Cyclopropanierungen, Synthese des ABC-Skeletts des Taxols und von Nanomycin A, bis hin zur β -Lactam- und Aminosäuresynthese nach Hegedus^[9,151-158].

5.1.1. Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexe

Die von E. O. Fischer für die Synthese des Methoxy-Fischer-Carben-Komplexes **3c** verwendete Route ist unten abgebildet^[5].



Zuerst erfolgt die nucleophile Addition des Lithiumalkyls an das Metallcarbonyl (1.). Der entstehende Lithium-Acyl-Komplex **107c** wird durch Zugabe von Trimethylammoniumchlorid im Form von **108c** ausgefällt (2.). Durch Protonierung mit Schwefelsäure (3.) wird **108c** zum Hydroxy-Carben-Komplex **109c** umgesetzt. Methylierung mittels Diazomethan ergibt die Zielverbindung, den Methoxy-Fischer-Carben-Komplex **3c**. Mittlerweile wurde diese Syntheseroute für Methoxy- bzw. Ethoxy-Fischer-Carben-Komplexe modifiziert und deutlich verbessert. So lassen sich durch den Einsatz der entsprechenden Meerwein-Salze (entweder Trimethyloxoniumtetrafluoroborat, oder Triethyloxoniumtetrafluoroborat) die Schritte (2.)-

A. Allgemeiner Teil

(4.) zu einem einzigen zusammenfassen (vgl. Abb. 17)^[159]. Die Verwendung des giftigen und schwer handhabbaren Diazomethans (4.) entfällt somit.

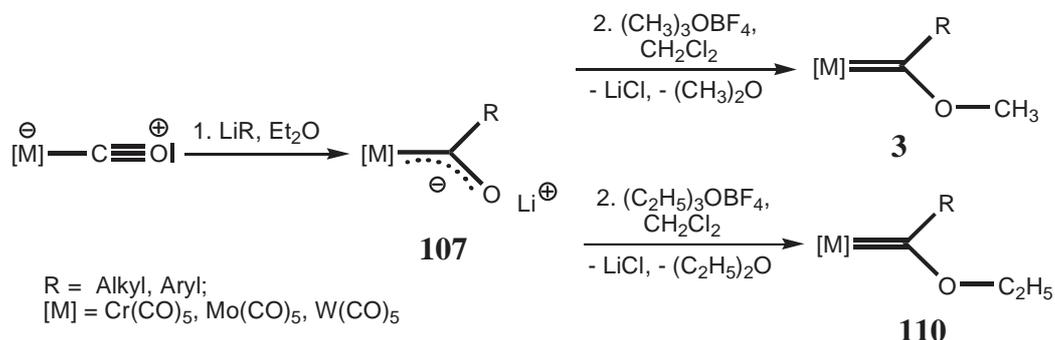


Abb. 17: Aktuelle Route zur Synthese von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen.

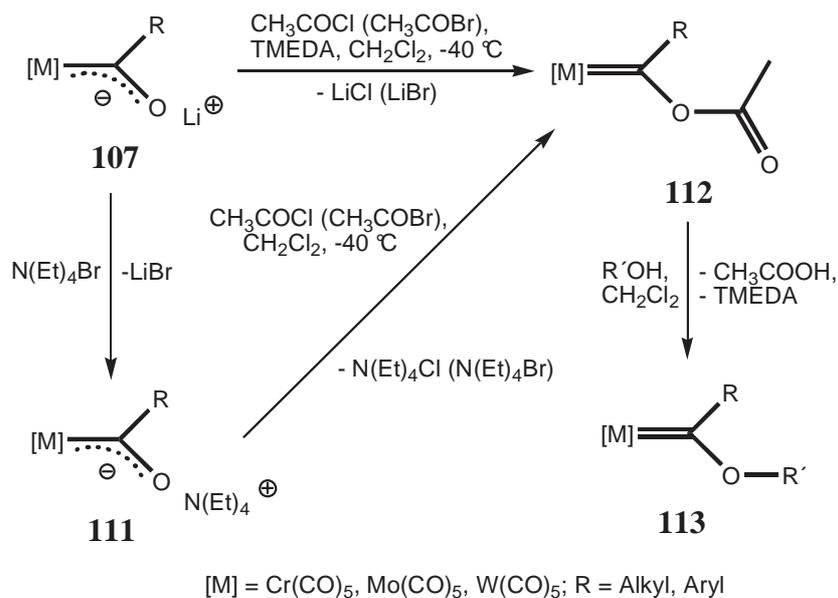
Hierbei erhält man, durch die Alkylierung der Lithium-Acyl-Komplexe **107** (2.), die jeweiligen Methoxy- bzw. Ethoxy-Fischer-Carben-Komplexe **3** bzw. **110** (vgl. Abb. 17).

Um Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexe mit sterisch anspruchsvolleren Alkoxy-Substituenten zu synthetisieren, gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten.

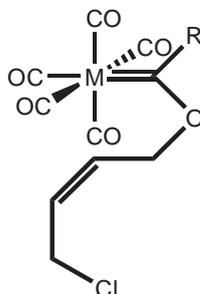
- 1.) Die direkte Substitution des Methoxy- bzw. Ethoxy-Restes durch den gewünschten Alkohol^[159].
- 2.) Darstellung von Acyloxy-Komplexen **112** (vgl. Seite 35) aus den Lithium-Acyl-Komplexen **107**, mit anschließender Substitution durch Alkohole^[160].

Bei Methode (1.) handelt es sich um eine nucleophile Substitution (S_N1-Mechanismus), wobei aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs des Methoxy- im Vergleich zum Ethoxy-Rest und der geringeren Nucleophilie von Methanol im Vergleich zu Ethanol, Methoxy-Fischer-Carben-Komplexe geeigneter sind. Generell reagieren im Zuge dieser Methodik sekundäre oder sterisch anspruchsvolle Alkohole gar nicht bzw. nur sehr langsam^[161]. In diesem Fall lohnt es sich auf die elegantere und effizientere Methode (2.) zurückzugreifen. Hier werden aus dem Lithium-Acyl-Komplexen **107** durch Acylierung mittels Essigsäurechlorid bzw. Essigsäurebromid die thermisch sehr labilen Acyloxy-Komplexe **112** erzeugt (vgl. Seite 35). Diese reagieren mit den entsprechenden Alkoholen schnell und in guten Ausbeuten zu den jeweils gewünschten Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen **113**. Um den störenden Einfluss des Lithiumions zu eliminieren, kann man die Reaktion in Gegenwart von TMEDA durchführen^[162]. Es ist aber auch möglich, die Lithium-Acyl-Komplexe **107** mit Tetraethylammoniumbromid zu den Tetraethylammonium-Acyl-Komplexen **111** umzufällen^[163]. Diese können, nach Aufreinigung durch Resuspension, analog mit Essigsäurechlorid bzw. Essigsäurebromid zu den Komplexen **113** weiter umgesetzt werden.

A. Allgemeiner Teil



Mittels Methode (2.) konnte ich, sowohl über Umfällung mit Tetraethylammoniumbromid, als auch durch Zusatz von TMEDA, während meiner Diplomarbeit die Chloro-Alkenoxy-Fischer-Carben-Komplexe **114** darstellen^[164]. Hier sei erwähnt, dass die Synthese durch Zusatz von TMEDA besser als vorherige Umfällung mittels Tetraethylammoniumbromid funktionierte. Außerdem gelang es mir die oben genannten Verbindungen auch ganz ohne Zusatz von TMEDA in Ausbeuten um 40-54% herzustellen^[164]. Alle diese Chloro-Alkenoxy-Carben-Komplexe sind sauerstoff- und hydrolyseempfindlich. Sie verhalten sich darüber hinaus deutlich photo- und thermolabil. Licht- und Temperatureinwirkung forcieren Umlagerungs- und Metathese-Reaktionen, was besonders auf die Komplexe **114a** und **114c** zutrifft. Selbst nach kurzer Exposition bei Raumtemperatur, beginnen diese sich zu zersetzen. Generell verhalten sich Komplexe vom Typ **114** wesentlich instabiler als Methoxy- und Ethoxy-Fischer-Carben-Komplexe. Nur bei -30 °C und unter Argon, können sie über einen längeren Zeitraum gelagert werden.



- 114a** M = Cr, R = CH₃
- 114b** M = Cr, R = Phenyl
- 114c** M = W, R = CH₃
- 114d** M = W, R = Phenyl

5.1.2. Ausgewählte Reaktionen von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen

Einer der großen Vorteile der Organometallischen Chemie liegt in den schier unbegrenzten Möglichkeiten, die Parameter einer Reaktion zu variieren. Ändert man jedoch den Verwendungszweck eines bestehenden Komplexes, kann der Ausgang der ablaufenden organometallischen Reaktion kaum vorhergesagt werden. So wurden zahlreiche organometallische Synthesen eher unbeabsichtigt entdeckt. Einige der wichtigsten Reaktionen von Fischer-Carben-Komplexen sind die Umsetzungen mit ungesättigten organischen Verbindungen wie Alkenen und Alkinen^[165].

5.1.2.1. Umsetzung von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen mit Alkinen

Die wohl prominenteste Reaktion, welche das Potential der Umsetzung von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen mit Alkinen demonstriert, ist die Dötz-Reaktion^[9].

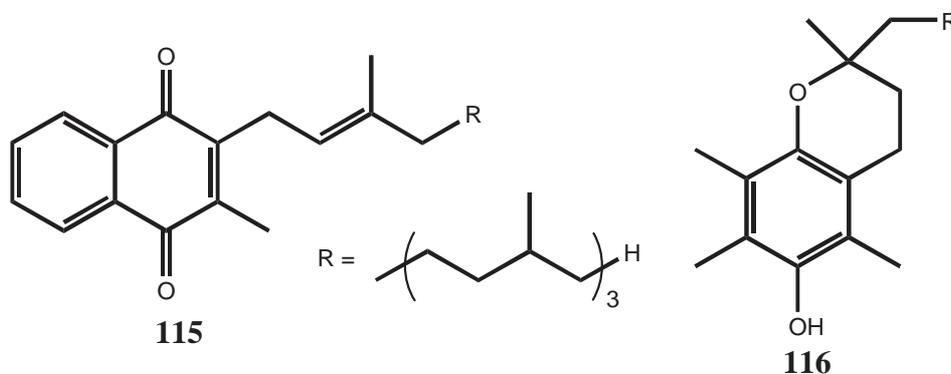
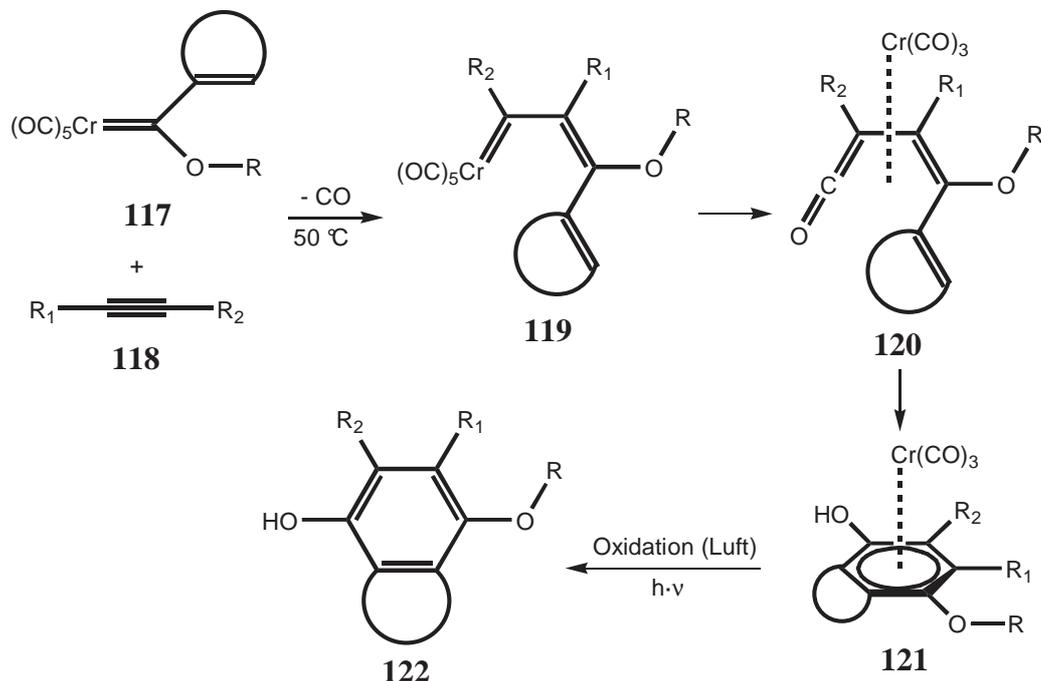


Abb. 18: Vitamin K₁₍₂₀₎ **115** (links) und Vitamin E (Tocopherol) **116**.

In der Industrie wird sie zur großtechnischen Gewinnung von Vitaminen der K-Reihe (**115**, Abb. 18) und zur Herstellung von Vitamin E (**116**, Abb. 18) angewendet^[9c]. Allgemein erfolgt auf diesem Weg die Synthese diverser Naturstoffe mit 1,4-Chinon- und 1,4-Naphtochinon-Strukturelementen^[9]. Im Zuge der Dötz-Reaktion, einer sogenannten Benzannelierungsreaktion, werden α,β -ungesättigte Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexe **117** von Übergangsmetallen der VI. Nebengruppe (hauptsächlich Cr) mit Alkinen, unter CO-Insertion, zu Hydrochinonen umgesetzt. Ein Alkin **118** insertiert in einem Metatheseschritt in die Metall-Carben-

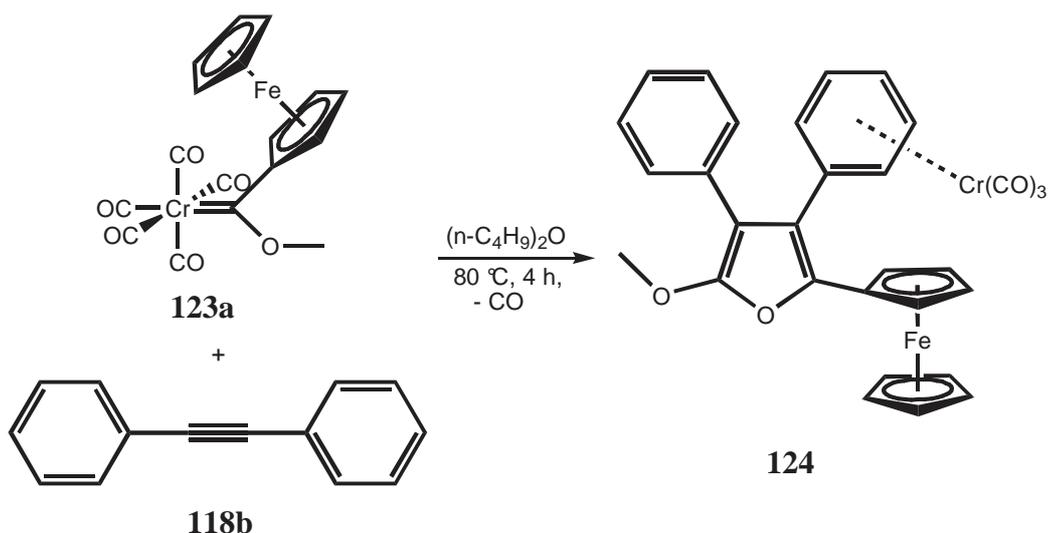
A. Allgemeiner Teil

Kohlenstoffbindung von **117**. Dadurch entstehen die Verbindungen **119** (Knüpfung zweier neuer C-C-Bindungen).



Anschließend schiebt sich ein Carbonylligand in die Metall-Carben-Kohlenstoffbindung ein und die gebildeten Tricarbonyl-Chrom-Vinylketen-Komplexe **120** tautomersieren zu den Tricarbonyl-Chrom-Komplexen **121** (Knüpfung einer weiteren C-C-Bindung). Der Tricarbonyl-Chrom-Rest kann abschließend durch oxidative Demetallierung oder Einwirkung von UV-Strahlung entfernt werden, wodurch die Verbindungen **122** entstehen. Eine Besonderheit der Dötz-Reaktion ist ihre Regioselektivität. Verwendet man unsymmetrische Alkine, so steht der größere Rest des insertierten Alkins (im Falle des obigen Beispiels ist $R_2 > R_1$) immer in direkter Nachbarschaft zum Metallcarbonyl-Rest.

Eisen-Alkoxy-Carben-Komplexe hingegen, zeigen während der Alkininsertion ein völlig anderes Reaktionsmuster als Chrom-Alkoxy-Carben-Komplexe. Sie bilden, unter Insertion von Alkinen und zweier Kohlenmonoxidmoleküle, Tricarbonyl-Eisen- γ -Pyrone^[166]. Dies zeigt, was für drastische Auswirkungen ein Wechsel des Zentralmetalls auf den Reaktionsverlauf haben kann. Neben einem Wechsel des Zentralmetalls, ist aber auch eine Modifikation der Substituenten am Carben-Kohlenstoffatom für Reaktionsverlauf entscheidend. Als Dötz 1978 versuchte die Dötz-Reaktion auf den Ferrocenyl-Methoxy-Fischer-Carben-Komplex Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-ferrocenyl-methyliden)-chrom(0) **123a** mit Tolan **118b** als Alkin, welches er im Überschuss einsetzte (1.5eq), zu übertragen, fand überraschenderweise keine Benzannelierungsreaktion statt.



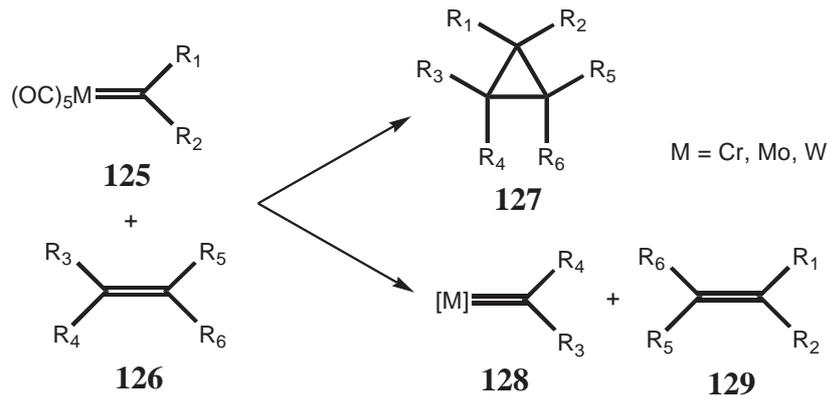
Es bildete sich das Tricarbonyl-Chrom-Ferrocenyl-Furan **124**^[167]. Zora et al. führten diese Reaktion viel später (2001) in Dioxan bzw. p-Xylol mit verschiedenen Alkinen und auch mit den Molybdän- und Wolframanaloga von **123a** durch^[10d]. Sie isolierten neben Furanen auch Cyclobutenone und Ketoester.

Erwähnenswert wäre hier noch eine gewisse Anti-Tumor-Aktivität der oxidierten Formen von Ferrocenylderivaten, also deren Ferrocenium-Salzen (z.B. $\text{Cp}_2\text{Fe(III)X}$ [$\text{X} = \text{PF}_6^\ominus$, 2,4,6-(NO_2)₃ $\text{C}_6\text{H}_2\text{O}^\ominus$, $\text{Cl}_3\text{CCO}_2^\ominus \cdot 2 \text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$])^[168-170].

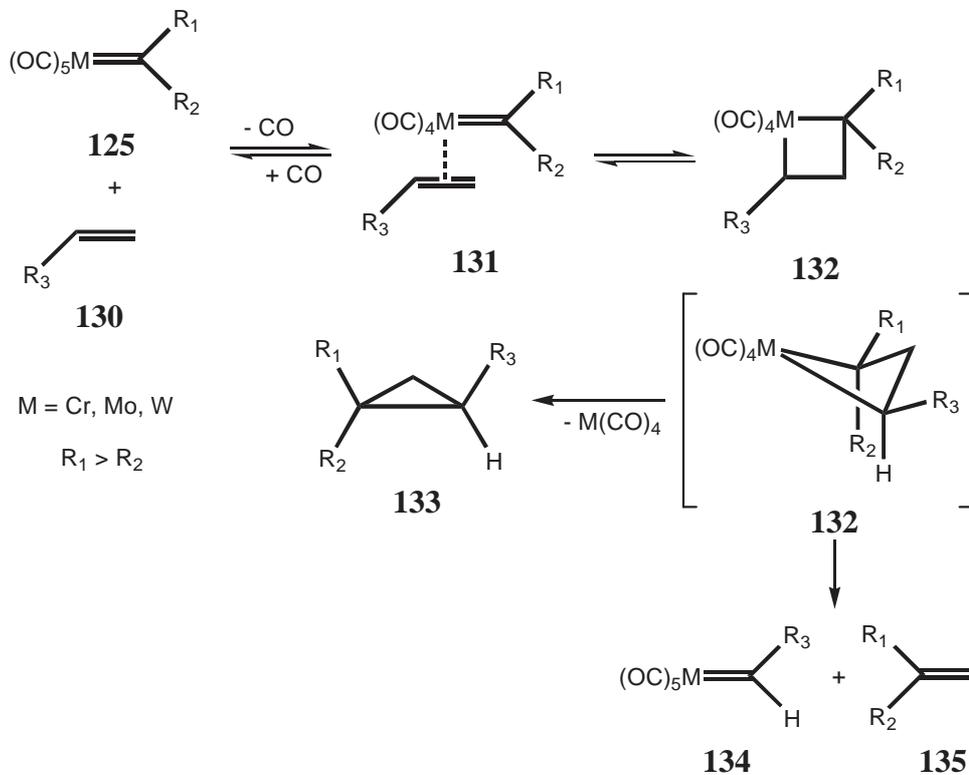
5.1.2.2. Umsetzung von Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexen mit Alkenen

Aus Übergangsmetall-Fischer-Carben-Komplexe bilden sich nur in Ausnahmefällen freie Carbene. Die große Mehrheit dieser Komplexe reagiert meist unter Übertragung der Carbenfunktion mit Olefinen in Cyclopropanierungs- oder Metathesereaktionen^[7c,151,152,171,172]. So können aus dem Fischer-Carben-Komplexen **125** und Alkenen **126**, im Zuge von Cyclopropanierungsreaktionen, die Cyclopropane **127** entstehen. Findet eine Metathesereaktion statt, bilden sich die Fischer-Carben-Komplexe **128** und Alkene **129**. Verwendet man chirale Fischer-Carben-Komplexe, ist die enantioselektive Synthese chiraler Cyclopropane möglich^[173,174]. Der Reaktionsmechanismus der Umsetzung von Fischer-Carben-Komplexen mit Alkenen wird durch den Chauvin-Mechanismus (vgl. Abb. **19**) formuliert^[175]. Als Intermediate von Cyclopropanierungen und Metathesereaktionen treten η^2 -Alken-Carben-Komplexe **131** und Metallacyclobutane **132** auf.

A. Allgemeiner Teil



Sind die Alkene **125** unsymmetrisch, koordinieren sie in den Intermediaten **132** immer so, dass der sperrige Rest R_3 in direkter Nachbarschaft zum Metallcarbonyl-Fragment steht.



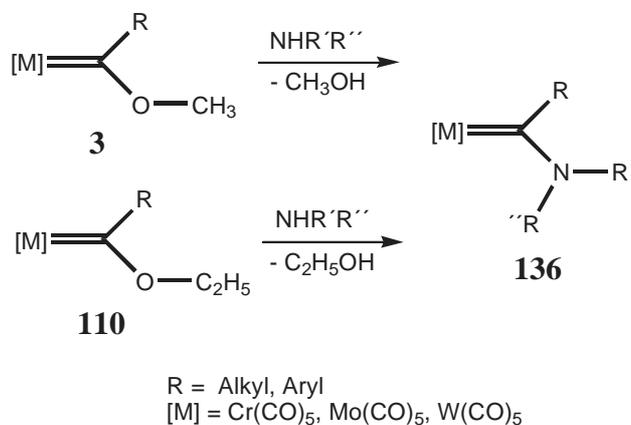
(nur möglich, wenn R_3 ein Heteroatoms substituent ist)

Abb. 19: Chauvin-Mechanismus für Pentacarbonyl-Fischer-Carben-Komplexe.

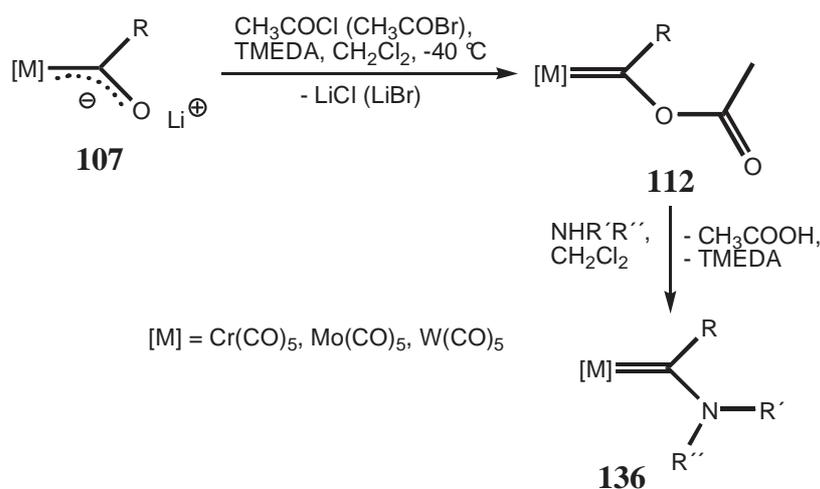
Um die 1,3-diaxiale Abstoßung von R_2 und R_3 zu umgehen, bilden sich, wenn $R_1 > R_2$, Metallacyclobutane **132** aus **131** in der oben abgebildeten Konfiguration. Daher liegen auch die gebildeten Cyclopropane **133** in dieser Konfiguration vor. Metathese welche unter Umverteilung der Alkylideneinheiten **134** und **135** (**128** bzw. **129**) hervorbringt, ist nur möglich wenn R_3 ein Heteroatomsubstituent ist. Dies liegt daran, dass die neu gebildeten Carben-Komplexe ohne den π -Donorcharakter des Heteroatoms sehr instabil wären.

5.1.3. Amino-Fischer-Carben-Komplexe

Obwohl die Synthese der ersten Amino-Fischer-Carben-Komplexe schon 1967 gelang, wurden sie erst viel später eingehender untersucht, da der Fokus des Interesses bis dato sehr stark auf Alkoxy-Fischer-Carben-Komplexe gerichtet war^[176,177]. Amino-Fischer-Carben-Komplexe sind deutlich stabiler als ihre Sauerstoffanaloge, da Stickstoff ein wesentlich besserer π -Donor als Sauerstoff ist. Man erhält sie (**136**) mittels direkter nucleophiler Substitution (S_N1 -Mechanismus) von Methoxy- **3** oder Ethoxy-Fischer-Carben-Komplexen **110** durch primäre und sterisch weniger anspruchsvolle primäre und sekundäre Amine.



Da es sich beim freierwerdenden Methanol bzw. Ethanol um deutlich schlechtere Nucleophile als Amine handelt, spielt Resubstitution hier kaum eine Rolle^[178].



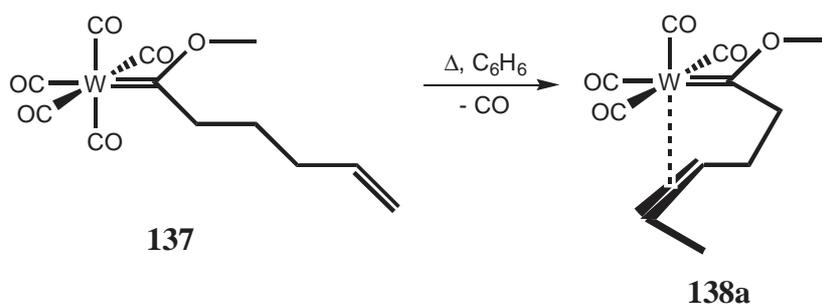
Um Amino-Fischer-Carben-Komplexe mit sterisch sehr anspruchsvollen Aminosubstituenten bzw. sterisch anspruchsvollen Resten R am Carben-Kohlenstoffatom zu synthetisieren, bedarf es einem sehr hohen Aminüberschuss, was jedoch keine Substitution garantiert. Man kann sie

aber auch – analog den Alkoxy-Carben-Komplexen – über die Zwischenstufen der Acyloxy-Carben-Komplexe **112** (vgl. Seite 40) herstellen.

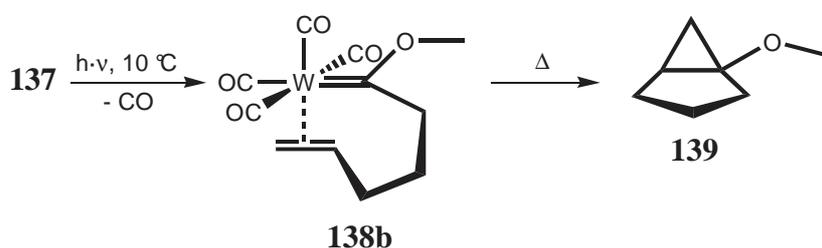
Ein gänzlich anderes Konzept, welches mit einer umgekehrten Polarisierung arbeitet, besteht darin Carbonylmetallate einzusetzen und diese als Nucleophile reagieren zu lassen^[179].

5.1.4. Metallacyclische η^2 -Alken-Fischer-Carben-Komplexe

η^2 -Alken-Fischer-Carben-Komplexe mit unabhängig koordinierten ungesättigten Liganden, die als Intermediate in Cyclopropanierungs- und Metathesereaktionen auftreten, sind in der Regel hochreaktiv und waren daher nur in sehr wenigen Fällen isolierbar^[180,181]. Stabile η^2 -Alken-Fischer-Carben-Chelat-Komplexe sind erhältlich, indem man die Alken-Funktion über eine Seitenkette mit dem Carben-Kohlenstoffatom des Fischer-Carben-Komplexes verbindet. So lassen sich, nach intramolekularer Koordination unter CO-Abspaltung, metallacyclische η^2 -Alken-Chelat-Komplexe darstellen. Deren Stabilität ist viel höher als die von η^2 -Alken-Fischer-Carben-Komplexen mit unabhängig koordinierten Alken-Gruppen. Casey und Rudler waren die Ersten, welche stabile metallacyclische η^2 -Alken-Fischer-Carben-Komplexe synthetisieren, charakterisieren und ihr Reaktionsverhalten untersuchen konnten^[153,182,183]. Unabhängig voneinander führten sie Versuche zu intramolekularen Cyclopropanierungen durch.



Beim Erhitzen reagierte **137** nicht im Zuge einer Cyclopropanierungsreaktion, sondern eliminierte CO, isomerisierte und bildete, unter Koordinierung der Alken-Funktion, den stabilen Chelat-Komplex **138a**^[183].

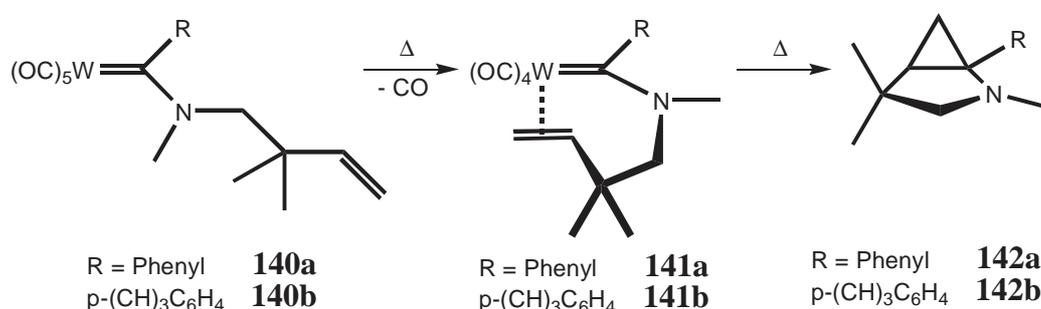


A. Allgemeiner Teil

Wird **137** hingegen bei niedrigen Temperaturen mit UV-Strahlung bestrahlt, koordiniert die Alken-Funktion ohne Isomerisierung und es bildet sich der Komplex **138b**. Dieser ist thermolabil und reagiert leicht zum Cyclopropan **139** weiter^[182b,d,e].

5.1.4.1. Einfluss der Kettenlänge zwischen Carben- und Alken-Funktion

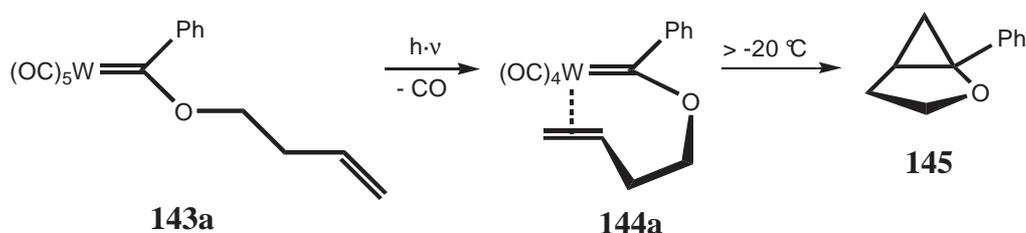
Die Tatsache, dass sich **138a** stabil und **138b** thermolabil verhält, legt nahe, dass ein maßgebliches Kriterium für die Stabilität und somit Reaktivität solcher Komplexe der Abstand zwischen dem Carben-Kohlenstoffatom und der Alken-Funktion ist. Offensichtlich bestimmt die geometrische Anordnung der Alken-Einheit im Chelat-Komplex die Stärke ihrer Wechselwirkung mit dem Metall-Fragment und ist deshalb entscheidend für die Weiterreaktion via Cyclopropanierung bzw. Metathese. Stehen Alken-Einheit und Metall-Fragment nicht parallel zueinander, was auf Verbindung **138a** zutrifft (zwei Kohlenstoffatome zwischen $[M]=C$ und $C=C$), sind die resultierenden Verbindungen stabil^[153a,c,182b,c,184]. Befinden sich zwischen $[M]=C$ und $C=C$ drei oder mehr Kohlenstoffatome, stabilisieren sich die Komplexe durch Doppelbindungsisomerie (vgl. **138a**). Die Doppelbindung kann dabei über vier oder gar fünf Kohlenstoffatome – entweder auf die Carben-Funktion zu oder von ihr weg – wandern^[153b,c,182c,d,184c]. Ziel ist die Bildung stabiler fünfgliedriger Metallacyclen. Wird ein Alken-Fischer-Carben-Komplex, wie die Verbindungen **140a** und **140b**, der Möglichkeit einer Isomerisierung, mittels Substitution der Seitenkette, beraubt, bilden sich auch unter thermischen Bedingungen Chelat-Komplexe mit paralleler Anordnung von $[M]=C$ und $C=C$ (**141a** und **141b**). Durch stärkeres Erhitzen entstehen die Cyclopropane **142a** und **142b**^[182c].



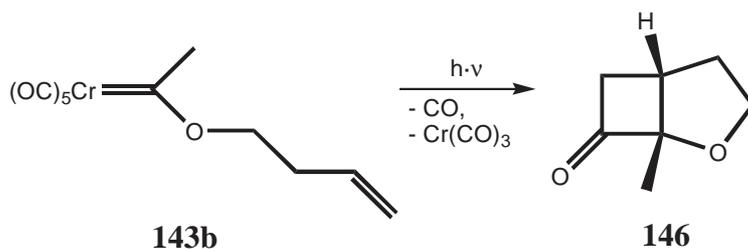
Die parallele Ausrichtung von $[M]=C$ und $C=C$ ist also eine elementare Voraussetzung zur Bildung des Metallacyclobutan-Intermediats (vgl. Abb. **18**, Seite 39) und somit grundlegend für die Reaktivität in Cyclopropanierungs- und Metathesereaktionen.

5.1.4.2. Einfluss der Substituenten am Carben-Kohlenstoffatom und der Seitenkette

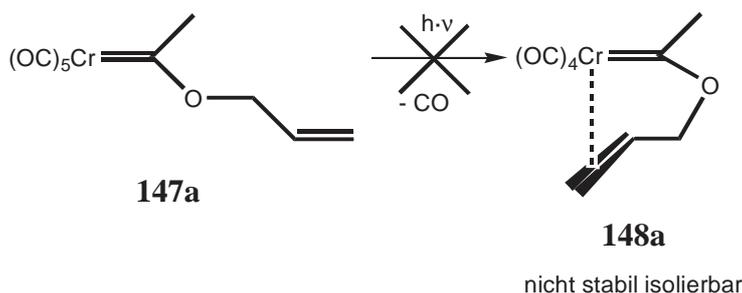
Trägt ein Alkoxy-Carben-Komplex, wie die Verbindung **143a**, das Sauerstoffatom in der Olefinseitenkette, ist der durch Bestrahlung erhaltene Chelat-Komplex **134a** so instabil, dass er schon bei tiefen Temperaturen ($> -20\text{ °C}$) zum Cyclopropan **145** abreagiert^[182b,d,e,185].



Durch UV-Belichtung von Alkoxy-Chrom-Fischer-Carben-Komplexen, mit einer ähnlichen Struktur wie **143a**, erhielten Hegedus et al. keine Cyclopropane, sondern bicyclische Verbindungen^[185]. Durch UV-Belichtung des Komplexes **143b** entsteht der Bicyclus **146**.



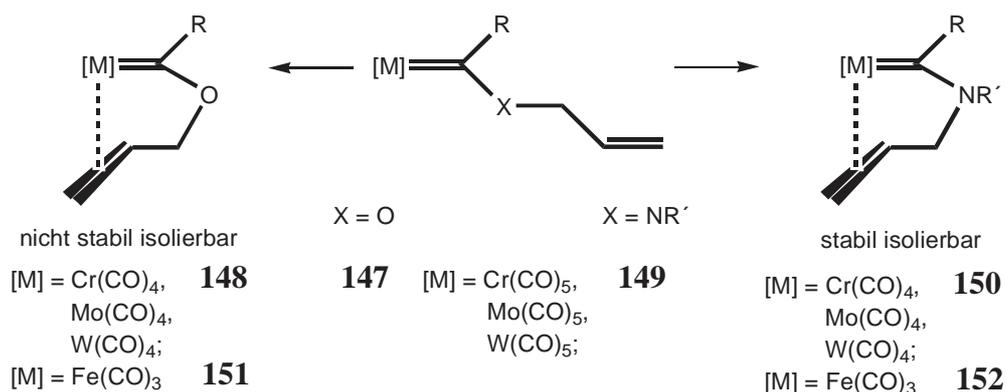
Diese Reaktion, deren Ausbeute 86% beträgt, konnte nicht auf den Chrom-Fischer-Carben-Komplex **147a** übertragen werden^[185].



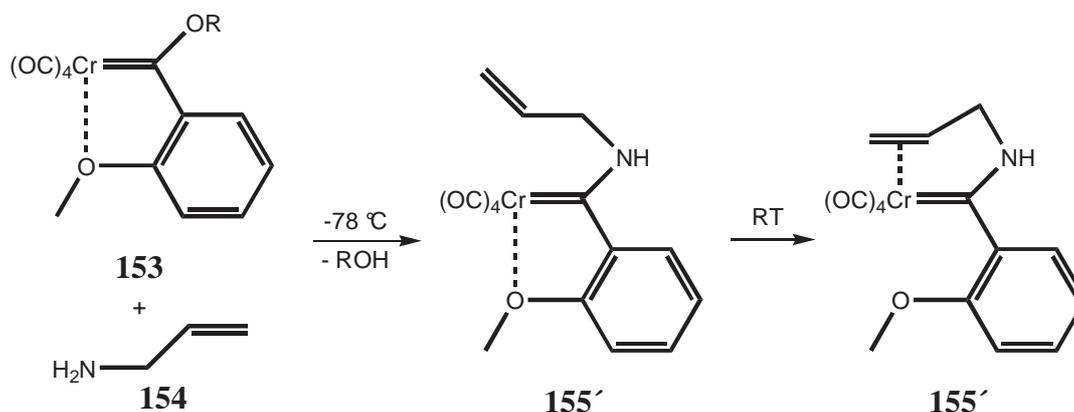
Der aus **147a** intermediär entstehende instabile, bis dato nicht isolierte, Chelatkomplex **148a** zerfiel in eine komplexe Mischung von Reaktionsprodukten. Dafür machte Hegedus die geringe Stabilität der zu erwartenden [2.2.0]- bzw. [2.1.1]-Hexanone verantwortlich.

Wie bereits erwähnt, zeichnen sich Amino-Fischer-Carben-Komplexe, im Gegensatz zu ihren Sauerstoffanaloga, durch eine deutlich höhere Stabilität aus. Dies trifft in besonderem Maße auf metallacyclische η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe zu^[182c,184a,c,d,e].

A. Allgemeiner Teil



Im Gegensatz zu **147**, welche keine stabilen Chelatkomplexe **148** (auch die Fe-Komplexe **151** sind nicht stabil) bilden, können durch Chelatisierung von **149** die stabilen Chelatkomplexe **150** (auch die Fe-Komplexe **152** sind stabil) erzeugt werden. Ein interessantes Beispiel eines η^2 -Amino-Alken-Fischer-Carben-Komplexes, ist der Chelat-Komplex **155'**. Man erhält ihn durch Aminolyse (mit Allylamin **154**) des Chelat-Methoxy-Aryl-Fischer-Carben-Komplexes **153**, der in zahlreichen Naturstoffsynthesen Verwendung fand^[152b,186]. Hier fungiert das Sauerstoffatom als Chelatligand, welches in Verbindung **155'** mit der Alken-Funktion konkurriert. Verglichen mit Heteroatomen wie Stickstoff und Sauerstoff, sind Olefine wesentlich bessere π -Akzeptoren. Dies bedeutet, dass Komplex **155'**, welcher über zwei Möglichkeiten zur Chelatbildung verfügt, nach seiner Darstellung bei tiefer Temperatur, bei RT eindeutig die Koordinierung der Olefinseitenkette vorzieht^[187].

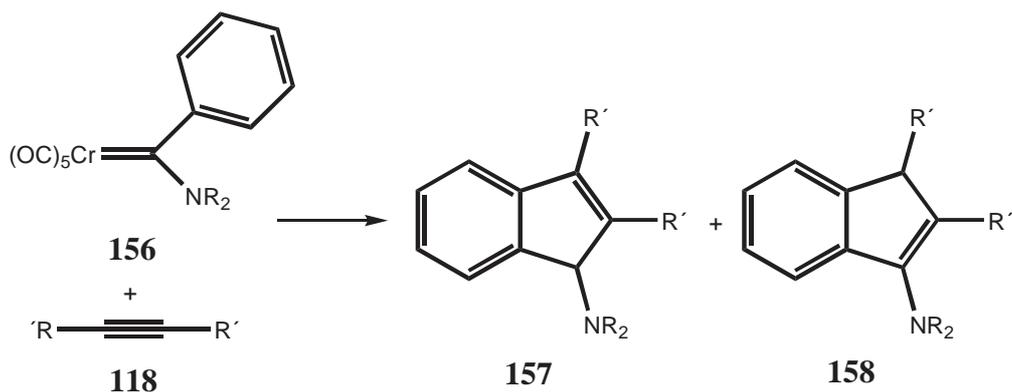


5.1.4.3. Reaktionen mit Alkinen

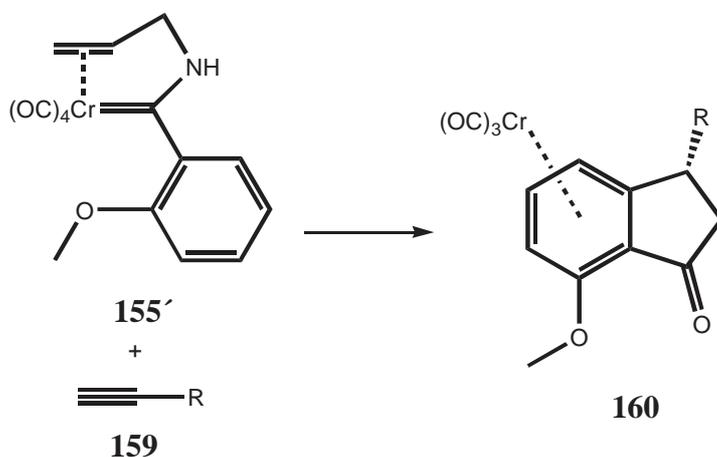
η^2 -Amino-Alken-Fischer-Chrom-Carben-Komplexe können, im Zuge von Anellierungsreaktionen, zur regio- und stereoselektiven Synthese von Indanonkomplexen und Indanonen ver-

A. Allgemeiner Teil

wendet werden. Der Amino-Fischer-Carben-Komplex **156** geht mit Alkinen **118** erst unter sehr brachialen Bedingungen Cycloadditionsreaktionen ein, wobei die Indenderivate **157** und **158** entstehen^[188]. Da Stickstoff ein deutlich besserer π -Donor als Sauerstoff ist, verhält sich **156** viel stabiler als seine Sauerstoffanaloga, welche in der Dötz-Reaktion Verwendung finden. Aufgrund der benötigten harschen, thermischen Reaktionsbedingungen, verläuft die angeführte Reaktion unter Bildung diverser Nebenprodukte. Dieses Dilemma kann durch den Einsatz von Chelatkomplexen wie **155'** eliminiert werden.



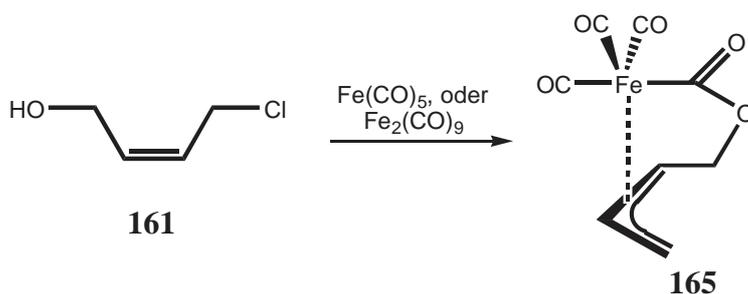
So liefert die Reaktion von **155'** mit terminalen Alkinen **159** unter milden Bedingungen (im Falle von R = n-C₆H₁₃ bereits in warmen Di-n-butylether) nach CO-Insertion, regio- und diastereoselektiv die Indanon-Tricarbonyl-Chrom-Komplexe **160**^[189].



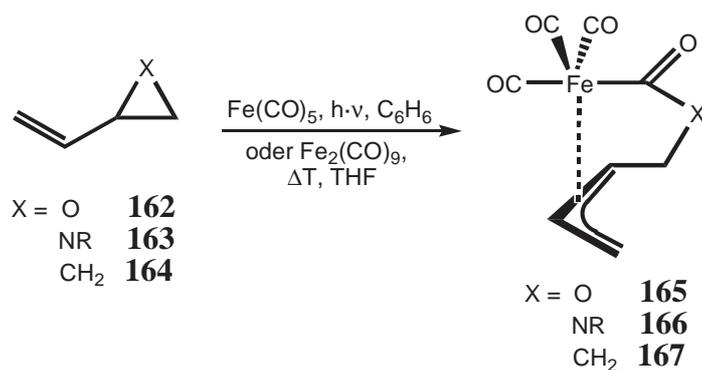
Fünfgliedrigen Metallacyclen wie **155'** sind sehr stabil und reagieren auch unter drastischen Bedingungen nicht zu Cyclopropanen, sondern zersetzen sich. Nur in Anwesenheit von Alkinen können stabile Cyclopropane synthetisiert werden.

5.1.5. Metallacyclische η^3 -Allyl-Fischer-Carben-Komplexe

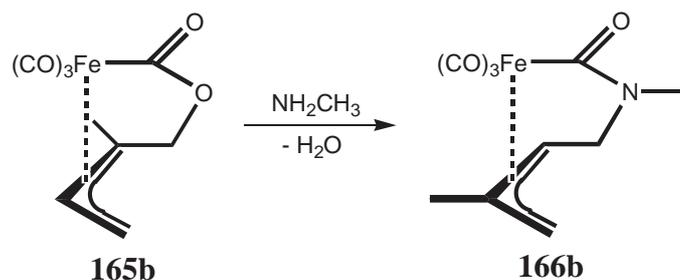
Die am besten untersuchten bzw. prominentesten η^3 -Allyl-Carben-Komplexe sind η^3 -Allyl-Acyl- und η^3 -Allyl-Eisen-Carben-Komplexe. Mittlerweile gelang auch die Darstellung von η^3 -Allyl-Acyl-Mangan und η^3 -Allyl-Acyl- bzw. η^3 -Allyl-Cobalt-Carben-Komplexen^[190]. Gerade die Eisenkomplexe können mit einer Vielzahl von Nucleophilen, oft mit hoher Regio-selektivität, umgesetzt werden. Sie zeigen eine große Bandbreite an Reaktionsmöglichkeiten bis hin zur Natur- und Wirkstoffsynthese^[191-196].



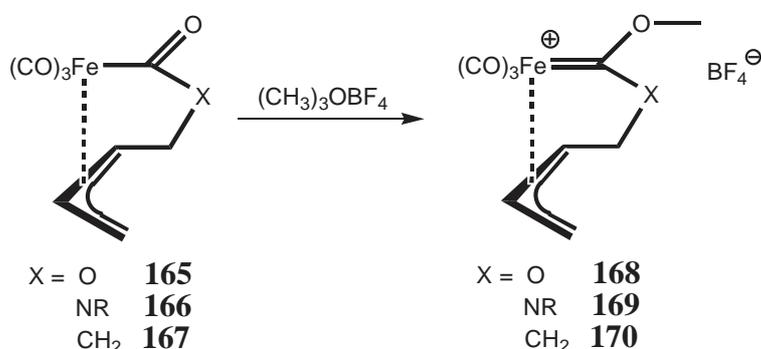
Bei η^3 -Allyl-Acyl-Eisen-Carben-Komplexen **165** und kationischen η^3 -Allyl-Eisen-Carben-Komplexen **163** (vgl. Seite 44) handelt es sich um die ältesten Vertreter dieser Substanzklasse. Bereits 1964 gelang Murdoch und Heck die Synthese der η^3 -Lacton-Eisen-Carben-Komplexe **165**^[197]. Eine Darstellungsmethode ist die Reaktion von Eisenpentacarbonyl oder Eisenenneacarbonyl mit dem Chlorobutenol **161**^[197].



Aumann verbesserte diese Syntheseroute durch Verwendung von Vinyloxiranen **162** entscheidend^[198]. Darüber hinaus waren durch den Einsatz von Vinylaziridinen **163** und Vinylcyclopropanen **164** auch die η^3 -Lactam-Eisen-Carben-Komplexe **166** und die η^3 -Keto-Eisen-Carben-Komplexe **167** zugänglich^[198,199]. η^3 -Allyl-Lactam-Eisen-Komplexe **166** können ebenfalls durch Umsetzung von η^3 -Allyl-Lacton-Eisen-Komplexe **165** mit primären Aminen dargestellt werden^[200].



Unter 1,2-Allylwanderung entstehen die η^3 -Allyl-Eisen-Komplexe **166**. Durch Meerwein-Alkylierung mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat gehen aus den η^3 -Allyl-Acyl-Eisen-Carben-Komplexen **165-167** die kationischen η^3 -Allyl-Eisen-Carben-Komplexen **168-170** hervor^[191a,201]. Sowohl **166** als auch **169** zeichnen sich durch hohe Stabilität aus.



Bei η^3 -Allyl-Carben-Komplexen handelt es sich um planar chirale Verbindungen.

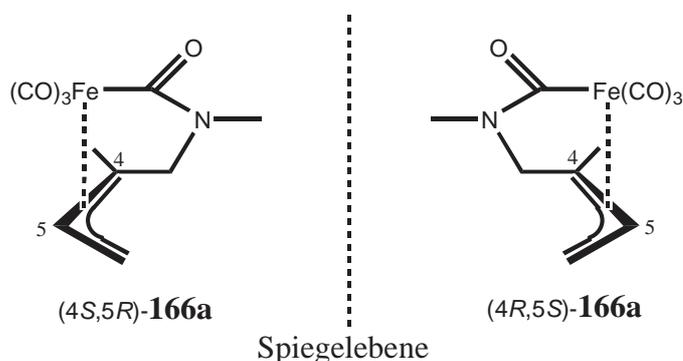


Abb. 20: Planare Chiralität von η^3 -Allyl-FischerCarben-Komplexen am Beispiel der cis-Isomere des Lactam-Eisen-Komplexes **166a**.

In Abb. 20 sind die beiden Enantiomeren des η^3 -Allyl-Oxo-Eisen-Carben-Komplexes **166a** dargestellt^[202,203]. Ihre absolute Konfiguration ist nach den Regeln von Cahn-Ingold-Prelog auf die C⁴- und C⁵-Kohlenstoffatome bezogen^[204]. Neben den cis-Isomeren existieren auch die dazu diastereomeren trans-Isomere $(4S,5S)$ -**166a** und $(4R,5R)$ -**166a** (vgl. Abb. 21). Diese sind im Allgemeinen jedoch nicht besonders stabil, weshalb für η^3 -Allyl-Eisen-Carben-

A. Allgemeiner Teil

Komplexe bzw. η^3 -Allyl-Carben-Komplexe eigentlich nur die cis-Geometrie von Bedeutung ist^[204].

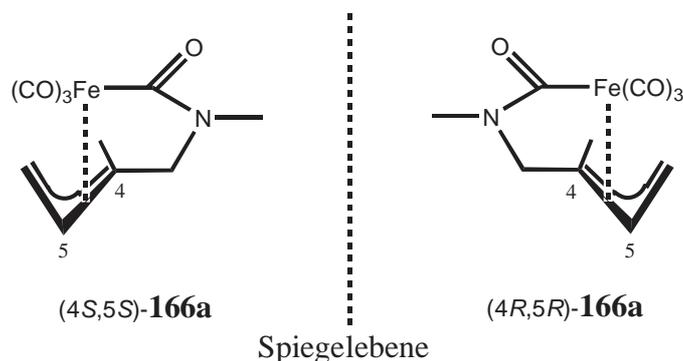
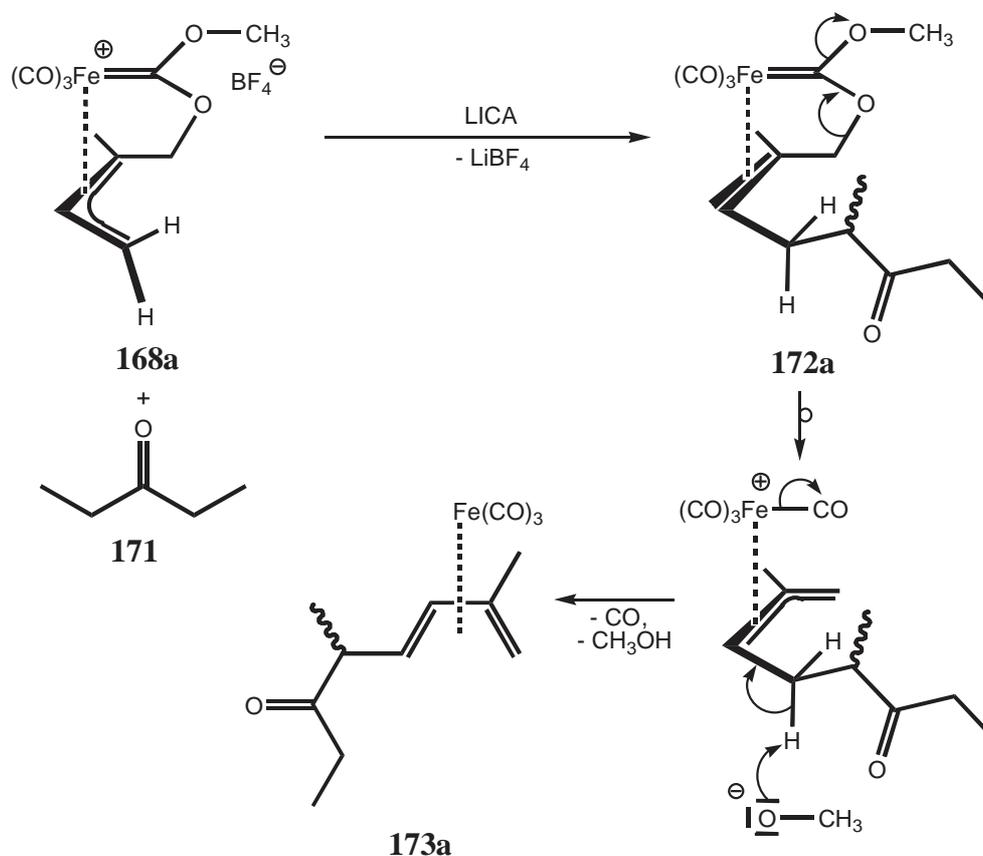


Abb. 21: Die trans-Isomere des Lactam-Eisen-Komplexes **166a**.

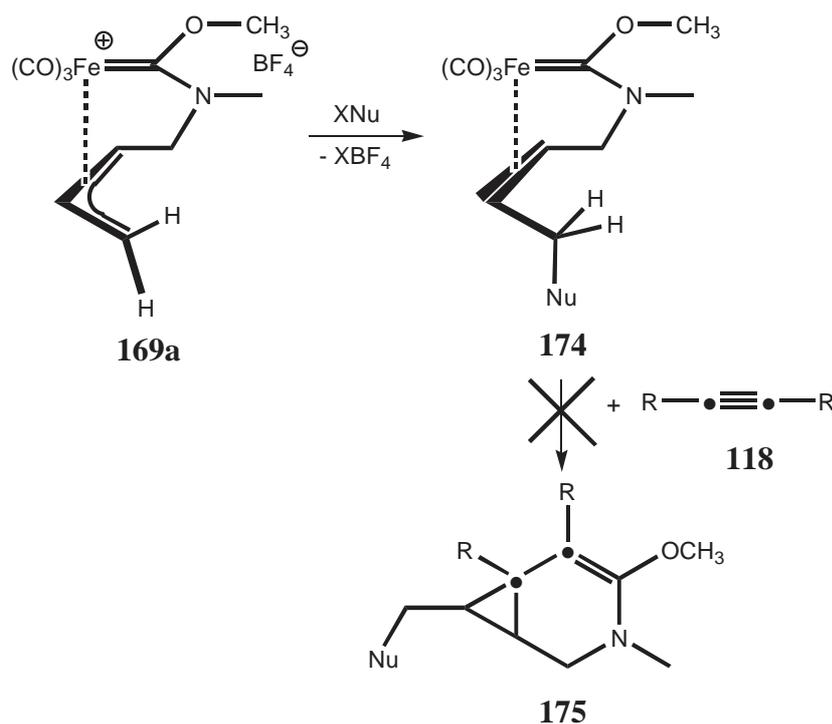
Die cis-Enantiomere **166a** konnten via HPLC und Säulenchromatographie bereits voneinander getrennt werden^[202,203]. Theoretisch sollte dies auch mit anderen η^3 -Allyl-Carben-Komplexen möglich sein. Interessant sind vor allem kationische η^3 -Allyl-Eisen-Carben-Komplexe. Solche Komplexe werden von Kohlenstoff-Nucleophilen wie Li-Enolaten und Cupraten am Allylterminus angegriffen.



Dadurch lassen sich eine Vielzahl von η^2 -Alkenyl-Eisen-Carben-Komplexen mit hochfunktionalisierten Alkenylseitenketten darstellen^[201c,202,205,206]. Die resultierenden η^2 -Alkenyl-

A. Allgemeiner Teil

Oxo-Eisen-Carben-Komplexe sind instabil und reagieren rasch im Zuge einer Claisen-Ireland-Umlagerung weiter. So entsteht durch nucleophilen Angriff des Li-Enolats von Diethylketon **171** am Allylterminus des η^3 -Allyl-Oxo-Eisen-Carben-Komplexes **168a** der η^2 -Alkenyl-Oxo-Eisen-Carben-Komplex **172a**. Dieser lagert sich bei RT binnen weniger Stunden selektiv zum 1,(3E)-Tricarbonyleisen-Dien-Komplex **173a** um^[201c,202,205]. Äußerst stabil sind hingegen die η^2 -Alkenyl-Amino-Eisen-Fischer-Carben-Komplexe **174**, die durch Reaktion der η^3 -Allyl-Amino-Eisen-Carben-Komplexe **169** mit Nucleophilen dargestellt werden können.



Intramolekulare Cyclopropanierungen nach vorgelagerter Alkininsertion sind für Methyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexe des Chroms bereits bekannt^[17e]. Böhmer versuchte dies durch Reaktion von η^2 -Alkenyl-Amino-Eisen-Fischer-Carben-Komplexen **174** mit Alkinen **118** zu erreichen^[202]. Allerdings war auch nach mehreren Tagen Reaktion der Komplexe **174** mit den Alkinen **118** im hohen Überschuss (10-fach) in siedendem Benzol bzw. Toluol keinerlei Umsatz festzustellen^[202]. Die Reaktion unter photochemischen Bedingungen (UV), lieferte sowohl bei RT, als auch bei -35 °C, eine Vielzahl von nicht näher charakterisierten Produkten. Durch Umsetzung einer frisch hergestellten THF-Lösung des wesentlich reaktiveren und instabileren η^2 -Alkenyl-Oxo-Eisen-Fischer-Carben-Komplexes **172a** mit Alkinen **118** (im hohen Überschuss) waren ebenfalls keine Cyclopropane darstellbar. Es wurde lediglich die bereits beschriebene Bildung des 1,(3E)-Tri-carbonyleisen-Dien-Komplexes **173a** (vgl. Seite 48) beobachtet^[202].

B. Spezieller Teil

6. Zielsetzung

Schon relativ früh wurde das cytotoxische Potential der binären Titanocenverbindung Titanocendichlorid **10** erkannt. Basierend auf dieser Erkenntnis war ein Ziel der vorliegenden Arbeit die Synthese von antitumoraktiven Titanocenderivaten, welche, im Gegensatz zu den etablierten und in der Antitumortherapie häufig verwendeten Platinverbindungen, auch gegen Nierenkarzinom und Cisplatin-resistente Zelllinien wirksam sein sollten. Ein entscheidender Vorteil solcher Titanocenderivate wäre ihre deutlich geringere Toxizität und die damit verbundene Einschränkung der Nebenwirkungen bzw. eventuellen Schädigungen des Patienten. Deshalb wurden gerade in den letzten Jahren zahlreiche Titanocenverbindungen mit derivatisierten Cp-Liganden synthetisiert und auf ihre Antitumoraktivität getestet. In dieser Arbeit sollte die Derivatisierung jedoch ausschließlich durch Substitution der Chloratome von Titanocendichlorid **10** bzw. der Methylgruppen von Dimethyltitanocen **17** über vorhandene OH-Funktionen der Liganden erfolgen. Auch die Kupplung von Orthochinonen mit „reaktivem Titanocen“ **14** oder Dicarboxyltitanocen **18** wäre hier eine Option. Als Liganden eignen sich Naturstoffe bzw. andere organische und metallorganische Verbindungen die bereits über nennenswerte antitumorale Eigenschaften verfügen. Die antitumoralen bzw. anti-angiogenen Eigenschaften des Liganden und der Titanoceneinheit sollten sich synergistisch addieren. Solche Kandidaten sind z.B. Combretastatin-Analoga wie Oxazol-, Imidazol-, oder Chalkon-Verbindungen und Schisandrine.

Von pharmakologischem Interesse wäre auch die Darstellung der η^6 -Ruthenium(II)-diamino-Komplexe einiger dieser Verbindung. Hier sollten sich die Wirkungen der Liganden und des antitumoraktiven Rutheniumfragments ebenfalls synergistisch ergänzen.

Die Darstellung eines Schisandrol A- η^6 -Tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexes wäre ebenfalls erstrebenswert. Der sterische und elektronische Einfluss des sperrigen Metallfragments hätte wahrscheinlich eine bemerkenswerte Veränderung der Struktur und der Reaktivität des Schisandrol A-Restes zur Folge.

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Synthese und Charakterisierung titanierter Phosphorylide. Diese Verbindungen sollten auf ihre Brauchbarkeit für die enantio-selektive Synthese von 1,3-Diaryllallen untersucht werden.

B. Spezieller Teil

Ein weiteres Gebiet der vorliegenden Arbeit waren Versuche zu Alkin-Insertions- und intramolekularen Cyclopropanierungssequenzen an η^2 -Alkenylamino-ferrocenyl-Fischer-Carben-Komplexen der Übergangsmetalle der VI. Nebengruppe. Die Basis hierfür bildeten die bereits durchgeführten Arbeiten mit η^2 -Alkenyl-methylamino-Fischer-Carben-Komplexen der Übergangsmetalle der VI. Nebengruppe.

Der letzte Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit Versuchen zur Synthese von η^3 -Allyl-Amino(Oxo)-Fischer-Carben-Komplexen der Übergangsmetalle der VI. Nebengruppe. Dies sollte durch Umsetzung von Phenyl- bzw. Methyl-Methoxy(Acyloxy)-Fischer-Carben-Komplexen mit entsprechenden ω -funktionalisierten Aminen (Alkoholen), photochemischer Rückkoordination der Alken-Seitenkette und anschließender Abspaltung der terminalen funktionellen Gruppe bewerkstelligt werden.

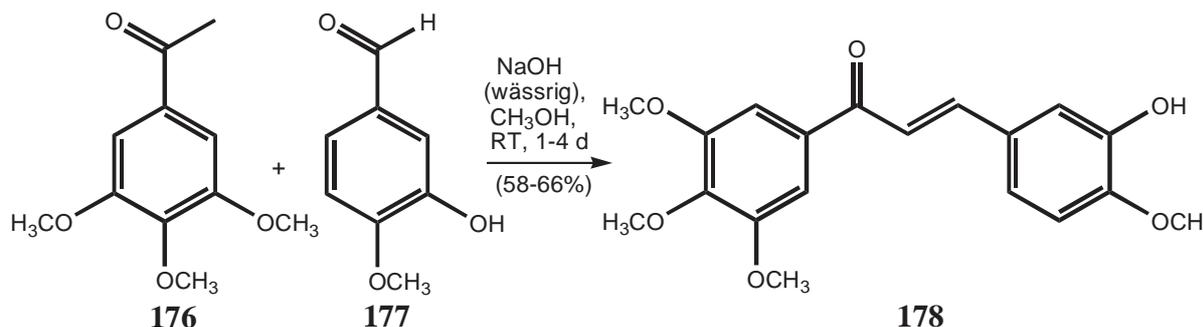
7. Darstellung von oxosubstituierten antitumoraktiven Titanocenverbindungen

7.1. Synthese antitumoraktiver Liganden mit freien OH-Gruppen

7.1.1. Chalkone: synthetische, stabile Combretastatin-Analoga mit großem Antitumorpotential

Die Darstellung von empfindlichen Combretastatin A-4-Analoga im größeren Maßstab ist durchaus nicht einfach^[87,88]. Die trans-Isomere der Combretastatine verfügen über eine um den Faktor 10000 geringere Antitumoraktivität als die cis-Isomere^[87]. Problematisch ist dies, da cis-Stilbene thermodynamisch labil sind. Das heißt, dass sie sich unter längerer thermischer Exposition bzw. dem Einfluß von protischen Lösungsmitteln, Säuren oder Basen in die thermodynamisch stabileren trans-Stilbene umlagern. Daher eignen sie sich als Liganden für die Substitution der Chloratome von Titanocendichlorid **10** und der Methylgruppen von Dimethyltitanocen **17** eher nicht, da hierfür Basen bzw. Phasen längerer thermischer Exposition unerlässlich sind. Wegen der thermodynamischen Labilität der cis-Combretastatine wurde nach Verbindungen gesucht, welche bei gleich guter Wirksamkeit über stabilere Strukturelemente als die cis-Olefin-Brücke verfügen. Synthetisiert man analoge Verbindungen, die einen Oxopropenyl-Linker enthalten, gelangt man zu den jeweiligen Chalkonen^[207]. Diese sind wie die Combretastatine hochwirksam und weisen die gleichen Wirkmechanismen auf. Mittlerweile kennt man diverse funktionalisierte Chalkone, welche Effluxpumpen wie die ABC-Transporter PgP und BCRP, die für die Resistenzen gegenüber vielen Cytostatika verantwortlich sind, inhibieren^[208]. Darüber hinaus existieren auch einige Chalkonderivate die als NO-Synthasehemmer fungieren und antiangiogene Eigenschaften besitzen. Zusammen mit ihrem, den Combretastatinen ähnlichen, antivaskularen Verhalten, macht sie das zu sehr effektiven Gefäß-zerstörenden Verbindungen^[209,210]. Via Claisen-Schmidt-Kondensation sind sie im Gramm-Maßstab unkompliziert zugänglich^[207b]. So erhält man das Chalkon (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **178** durch Reaktion von Isovanillin **177** und 3,4,5-Trimethoxyacetophenon **176** in Methanol und Gegenwart von Natronlauge^[207b].

B. Spezieller Teil



Ich erhöhte die Reaktionszeit von 24 h auf 3-4 d, wodurch die Ausbeute von 58% auf 66% gesteigert werden konnte.

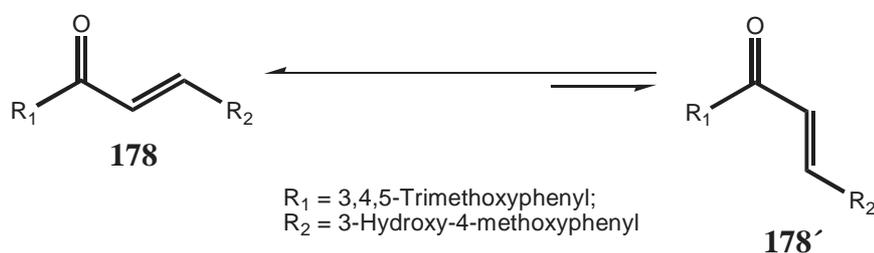


Abb. 22: Gleichgewicht zwischen der s-cis- und s-trans-Konfiguration von **178**.

In Abb. 22 sind die zwei möglichen geometrischen Konformationen von **178** dargestellt. Die s-cis- und s-trans-Form liegen miteinander im Gleichgewicht. Für Chalkone mit einer Oxopropenylbrücke wie **178** liegt das Gleichgewicht jedoch fast vollständig auf Seiten der s-cis-Konformation^[207b]. Aus elektronischen Gründen bevorzugen Enon-Systeme eigentlich die s-trans-Konformation, werden durch sterische Hinderung aber in die s-cis-Konformation gezwungen^[207]. Für die cytotoxische Wirksamkeit von Verbindungen wie **178** ist dies irrelevant. Um (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-prop-2-en-1-on **187** (vgl. Abb. 23) analog zu **178** zu erhalten, setzte ich anstelle von **176** das 3,5-dimethoxy-4-hydroxyacetophenon **179** ein. **187** war nach einer Reaktionsdauer von 4-5 d nur in sehr geringem Umfang gewinnbar, da nach Zugabe der Natronlauge selbst durch Zusatz von viel Methanol keine klare Lösung entstand. Dies liegt vermutlich daran, dass die Hydroxid-Ionen nicht nur den Acetylrest des eingesetzten 3,5-Dimethoxy-4-hydroxyacetophenons **179** sondern auch dessen OH-Funktion deprotonieren. Das entstehende Dianion ist offensichtlich zu schlecht löslich um einen annehmbaren Umsatz zu erreichen.

B. Spezieller Teil

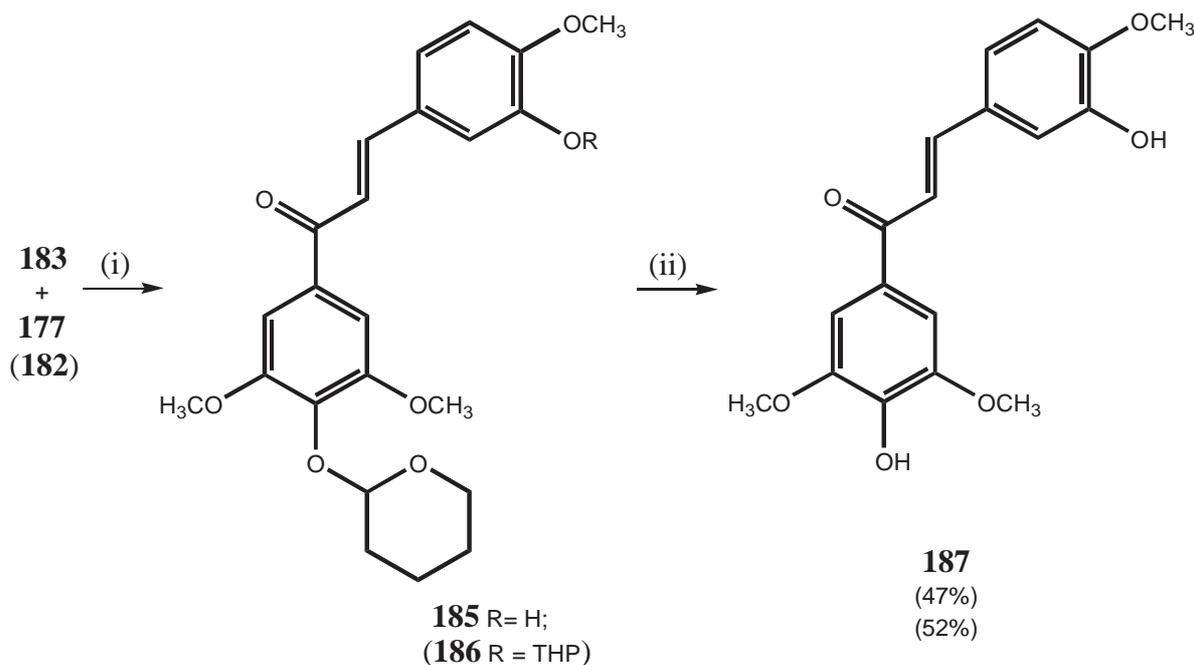


Abb. 23: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH 50% (w/v), CH₃OH, RT, 3-4 d;
 (ii) 10 mol% (20 mol%) p-TosOH·H₂O, DCM/CH₃OH (1/1; v/v), RT, 24 h.

Daher schützte ich die OH-Funktion von **179** und erhielt so die THP-geschützte Verbindung **183** (vgl. Abb. 24)^[211]. Die THP-Schutzgruppe eignet sich hier am besten, da sie basenstabil und leicht und schonend zu entfernen ist.

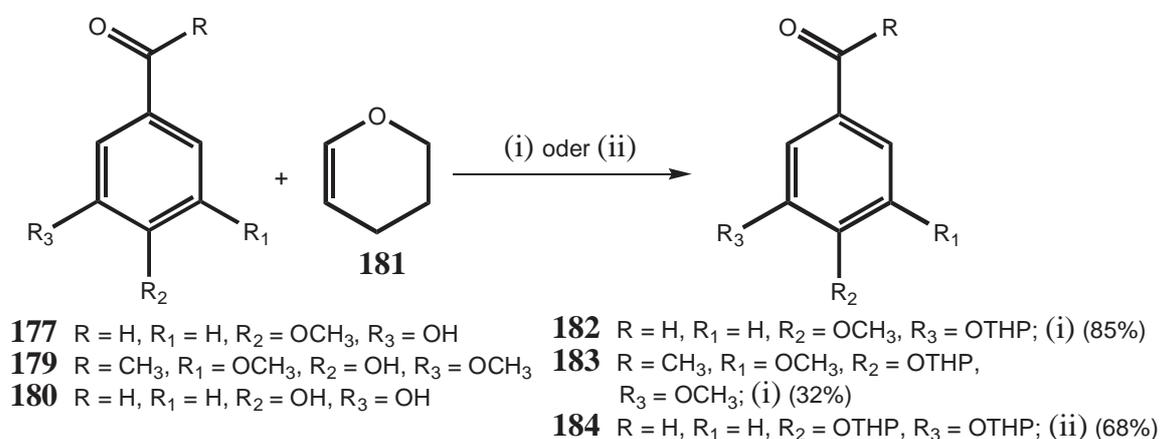


Abb. 24: (i): 3eq **181**, PPTS (5mol%), CH₂Cl₂ (abs.), RT, 2-3 d;
 (ii): 6eq **181**, PPTS (10mol%), CH₂Cl₂ (abs.), RT, 3-4 d.

Durch Einsatz der THP-geschützten Verbindung **183** konnte die Ausbeute drastisch verbessert werden. Setzt man sowohl **183**, als auch den geschützten Aldehyd **182** ein, wird die Ausbeute geringfügig besser. Das Chalcon **187** (¹H-NMR, vgl. Abb. 25, Seite 55) besitzt gegenüber **178** den Vorteil, dass es über zwei freie OH-Gruppen verfügt und so eventuell an zwei Moleküle Titanocendichlorid **10** bzw. Dimethyltitanocen **17** angebunden werden kann.

B. Spezieller Teil

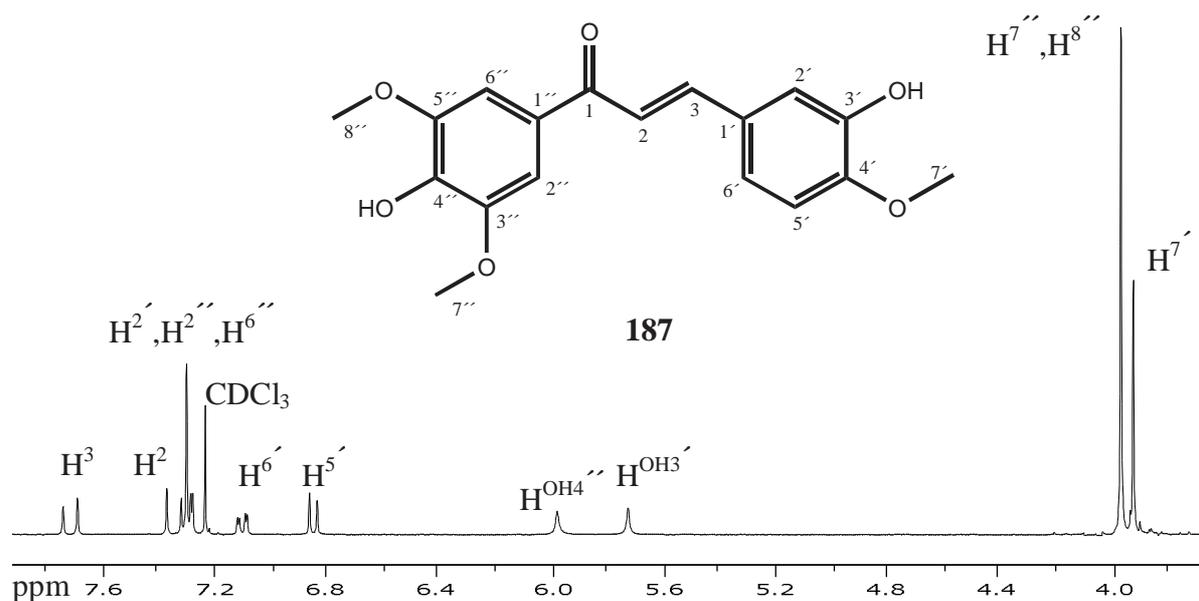


Abb. 25: ^1H -NMR-Spektrum von **187** in CDCl_3 .

Via Claisen-Schmidt-Kondensation ist auch das Catechol-chalkon (E)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **189** zugänglich (vgl. Abb. 26)^[211a].

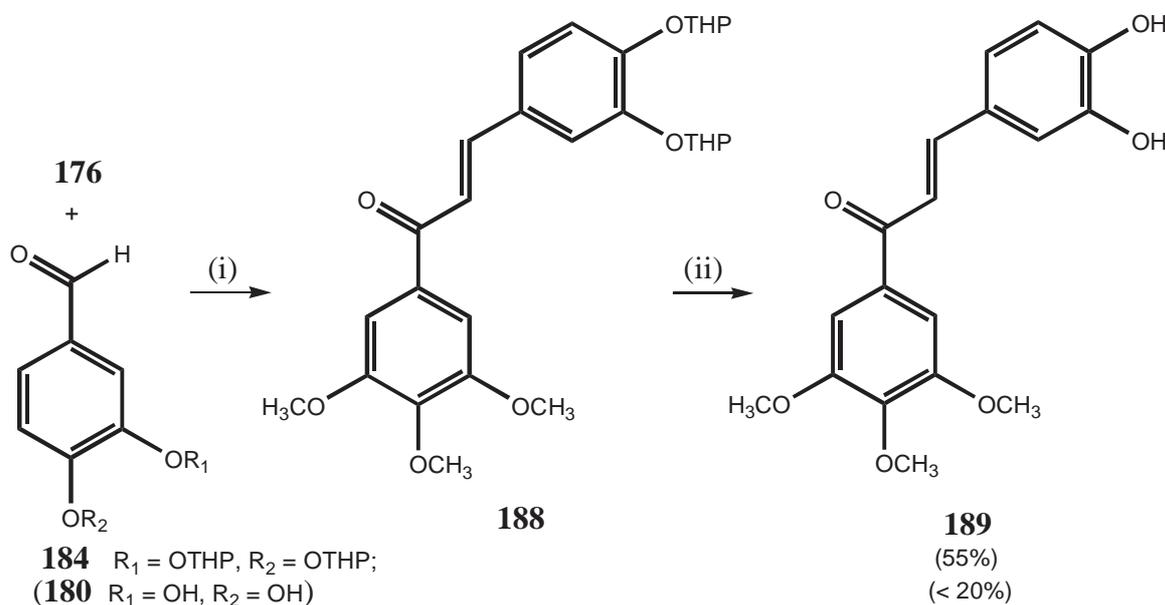


Abb. 26: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH 50% (w/v), CH_3OH , RT, 3-4 d;
 (ii) $p\text{-TosOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%), $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ (1/1; v/v), RT, 24 h.

Setzt man anstelle des THP-geschützten Aldehyds **184** (vgl. Abb. 26) den freien Aldehyd **180** ein, ist nur ein schlechter Umsatz zu beobachten^[211a]. Neben der Schwerlöslichkeit des 3,4-Dianions ist auch die relative Oxidations-Empfindlichkeit von **177** in Lösung hierfür verantwortlich. So können in Lösung unter Licht- und Sauerstoffeinwirkung aus ortho-Catecholen die jeweiligen reaktiven ortho-Chinone entstehen. Chalkone besitzen, neben den bereits

B. Spezieller Teil

erwähnten Wirkmechanismen, auch die Fähigkeit über ihr Michael-System mit Bionucleophilen zu reagieren. Mittlerweile hat man herausgefunden, dass auch eine Catecholeinheit interessante biologische Wirkung haben kann^[79]. Man führt dies auf die leichte Oxidierbarkeit der Catecholeinheit zurück. Sogawa et al. entdeckten außerdem die Fähigkeit von 3,4-Dihydroxychalkonen das Enzym 5-Lipoxygenase und in geringerem Maße Cyclooxygenase zu inhibieren, was vermutlich auf der antioxidativen Wirkung der Catechol-Chalkone beruht^[211a,212,213]. Darüber hinaus existieren Studien, welche der Catechol-Einheit von cytotoxisch aktiven Verbindungen eine ergänzende Antitumorwirkung durch oxidative Stresserhöhung auf zellulärer Ebene zuschreiben. Dies geschieht vermutlich durch Bildung reaktiver Sauerstoffpezies (ROS) wie Wasserstoffperoxid oder Superoxid^[214]. Neben dem oben genannten biologischen Potential, besitzt die Catecholgruppierung noch einen anderen entscheidenden Vorteil. Durch Umsetzung von Catechol-Chalconen mit Titanocendichlorid **10** oder Dimethyltitanocen **17**, können eventuell die entsprechenden Chelatkomplexe erhalten werden.

Im Zuge dieser Arbeit wurden auch neuartige Ferrocenyl-Chalcone synthetisiert. Zwar zeigten frühere Studien von Köpf-Maier et al., dass Ferrocen **13**, dessen Wasserlöslichkeit mit Hilfe von Heptakis-(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (dm β -CD) verbessert wurde, kaum Antitumoraktivität aufweist^[215]. Jedoch wurde die antitumorale Wirkung von Ferrocenium-Salzen Cp₂Fe(III)X (X = PF₆[⊖], FeCl₄[⊖], 2,4,6-(NO₂)₃C₆H₂O[⊖], Cl₃CCO₂[⊖]·2 Cl₃CCO₂H) auf eine Reihe von Tumoren bereits nachgewiesen^[168-170]. Für deren Aktivität ist die Oxidationsstufe +3 des Eisens und die gute Wasserlöslichkeit der Salze verantwortlich. So wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Ferrocenderivaten, insbesondere Ferrocenium-Salze, synthetisiert und auf ihre cytotoxische Wirkung getestet^[216]. In jüngeren Studien von Köpf-Maier et al. wies Ferrocen **13** Antitumoraktivität auf^[217]. **13** wird unter physiologischen Bedingungen metabolisiert und so Fe²⁺ in situ zu Fe³⁺ oxidiert^[215,217,218]. Folglich ist die eher geringe Aktivität von **13** einzig und allein auf dessen schlechte Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen zurückzuführen. Deshalb ergibt der Einbau einer Ferrocenylgruppierung in die Struktur einer bekanntermaßen cytotoxisch wirksamen Verbindung durchaus Sinn. Gute Erfolge wurden damit bei der Derivatisierung von Tamoxifen erzielt^[219,220]. Die Synthese von Ferrocenyl-Chalkonen führte ich, wie auch die der oben aufgeführten Chalkone, via Claisen-Schmidt-Kondensation durch. Bei der Synthese von (E)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenyl)-3-ferrocenyl-prop-2-en-1-on **192** (¹H-NMR-Spektrum; vgl. Abb. **28**) setzte ich, analog zur Synthese von **187**, das THP-geschützte Acetophenon **183** ein (vgl. Abb. **27**).

B. Spezieller Teil

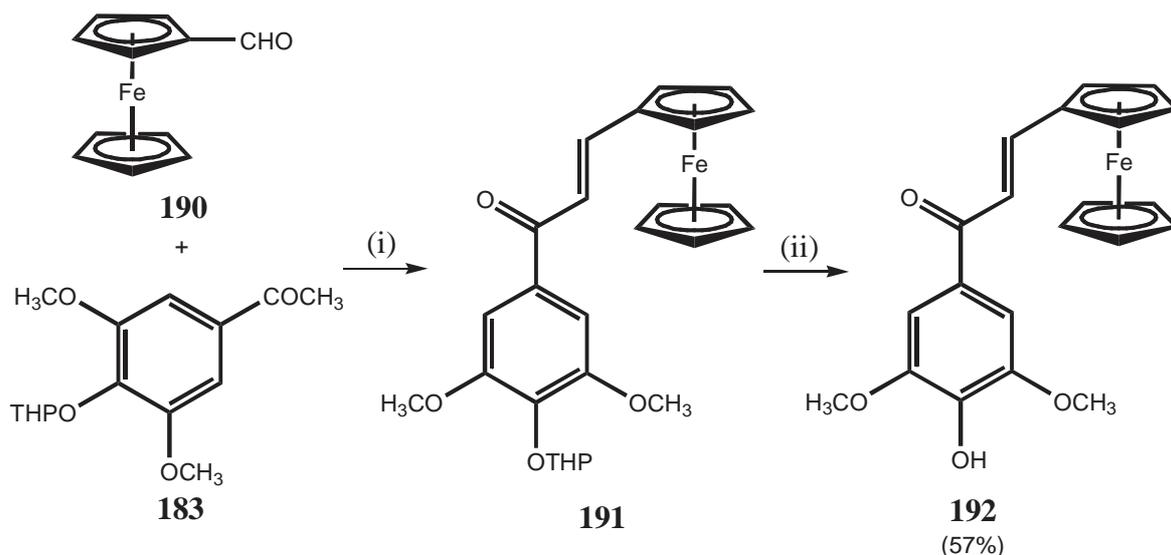


Abb.27: Reagenzien und Bedingungen: (i): NaOH, CH₃OH (abs.), Molsieb (3 Å, ausgeheizt), RT, 3-5 d; (ii): p-TosOH·H₂O (10 mol%), DCM/CH₃OH (1/1; v/v; vorgetrocknet), RT, 24 h.

Erste Darstellungsversuche nach der herkömmlichen Methode mit wässriger NaOH in Methanol führten nach mehrtägigem Rühren jedoch zu extrem schlechten Ausbeuten und der Bildung eines unlöslichen, schwarzen Niederschlags.

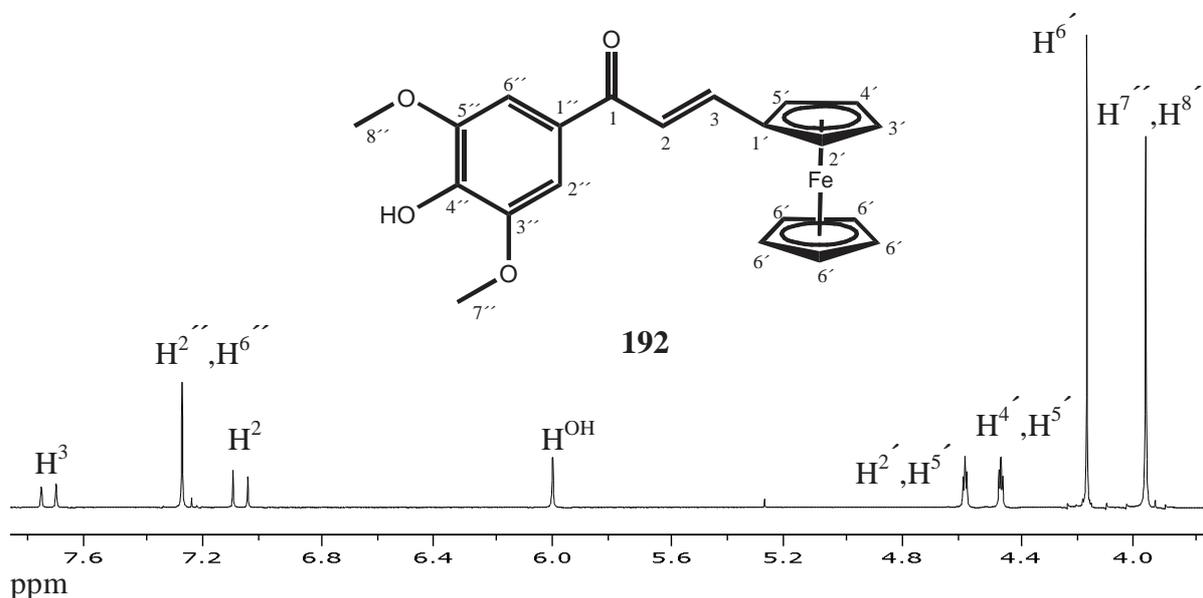


Abb. 28: ¹H-NMR-Spektrum von **192** in CDCl₃.

Zwar ist der eingesetzte Ferrocenylaldehyd **198** für eine metallorganische Verbindung vergleichsweise stabil, jedoch wird er nach mehrtägigem Rühren im wässrigen alkalischen Medium offensichtlich zu einem großen Teil zersetzt. Vermutlich bildet sich Eisenhydroxid.

B. Spezieller Teil

Um dieses Problem zu lösen, verwendete ich absolutiertes Methanol in Gegenwart von festem NaOH. Um das NaOH ohne Zusatz von Wasser in Lösung zu bringen, erfolgte die Reaktion in viel Methanol. Zum Abfangen des bei der Kondensationsreaktion gebildeten Wassers diente ausgeheiztes Molsieb (3 Å). Das erhaltene Rohprodukt konnte, wie auch alle anderen bisher aufgeführten Chalkone, sehr gut säulenchromatographisch (Kieselgel SC 60) mit einer n-Hexan/EtOAc-Mischung aufgereinigt werden.

Analog zum Ferrocenylchalkon **192** stellte ich auch die Verbindung (E)-1-Ferrocenyl-3-(4-methoxy-3-hydroxy-phenyl)-prop-2-en-1-on **195** her. Die Umsetzung erfolgte wie für **192**, wobei hier der THP-geschützte Aldehyd **182** verwendet wurde (vgl. Abb. 29).

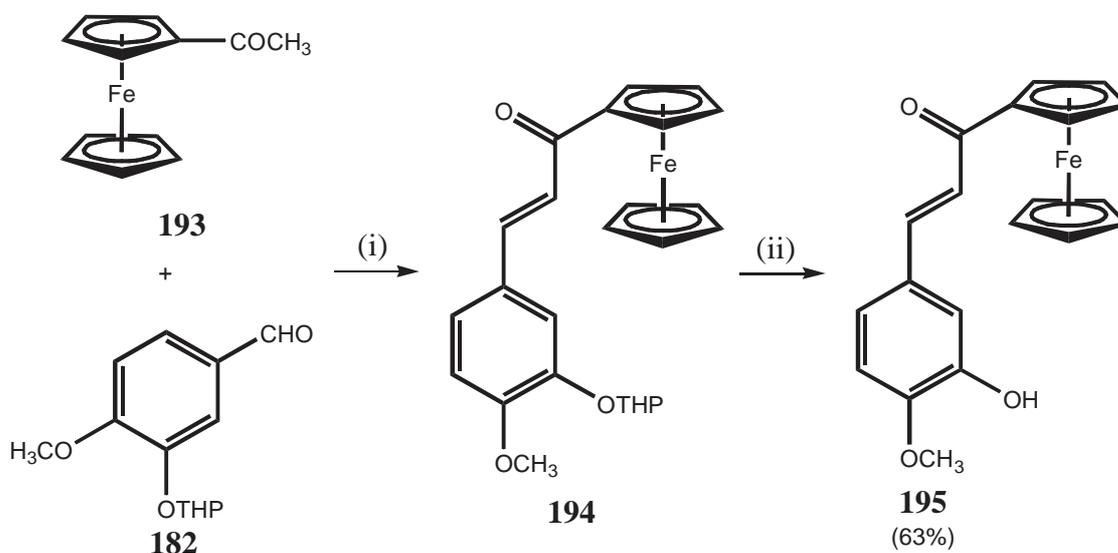


Abb. 29: Reagenzien und Bedingungen: (i): NaOH, CH₃OH (abs.), Molsieb (3 Å, ausgeheizt), RT, 3-5 d; (ii): p-TosOH·H₂O (10 mol%), DCM/CH₃OH (1/1; v/v; vorgetrocknet), RT, 24 h.

Unerwartete Probleme ergaben sich während der Aufarbeitung des Rohproduktes. Das gebildete Produkt **195** (¹H-NMR-Spektrum, vgl. Abb. 30) und Reste des entschützten Aldehyds **177** wiesen in diversen n-Hexan/EtOAc-Mischungen nahezu gleiche R_F-Werte auf. Durch Umkristallisation aus DCM/n-Pentan gelang die Abtrennung des Produkts **195** von den Eduktresten nicht vollständig. Daher musste für die Säulenchromatographie ein gänzlich anderes Laufmittelgemisch gefunden werden. Die Aufreinigung war schließlich mit einer DCM/THF-Mischung auf Kieselgel SC 60 erfolgreich. Allerdings lagen auch hier die R_F-Werte von **195** und **177** relativ nah beieinander, was eine zweite Chromatographie der zusätzlich erhaltenen Mischfraktion erforderte. Insgesamt war die Ausbeute der Synthese von **195** jedoch besser als die für **192**.

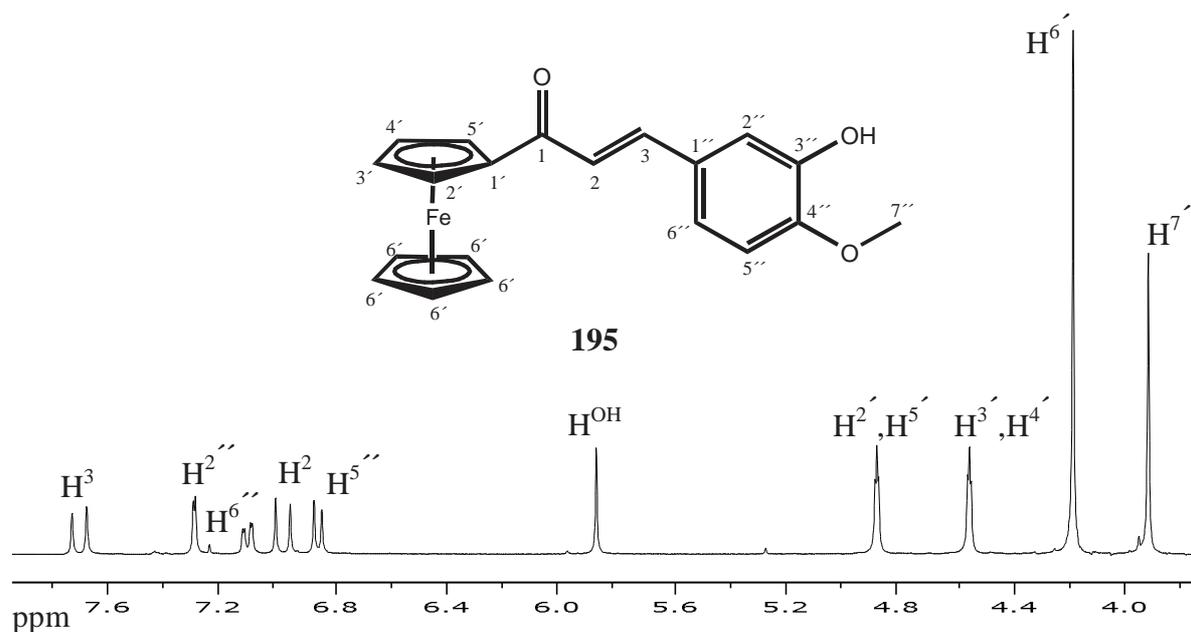


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von **195** in CDCl_3 .

Alle in diesem Kapitel aufgeführten Chalkonverbindungen verfügen über mindestens eine freie, phenolische OH-Gruppe. Daher sollten sie für die weitere Umsetzung mit Titanocendichlorid **10** bzw. Dimethyltitanocen **17** geeignet sein.

7.1.2. Synthetische Oxazol-verbrückte Combretastatin-Analoga: stabile, hochaktive Verbindungen mit hoher Bioverfügbarkeit

Wegen der in Kapitel 3.1. bereits erwähnten Instabilität der Combretastatine, wurde die Olefinbrücke durch stabilere verbrückende Strukturelemente ersetzt, was zu den Chalkonen führte. Es existieren auch diverse Publikationen über Combretastatin-Analoga mit einem verbrückenden heterocyclischen Fünfring. Die cytotoxische Wirkung solcher Verbindungen ist oft mit der von Combretastatin A-4 **50** vergleichbar oder gar deutlich besser^[76,77a.]. Darüber hinaus zeichnen sich viele der bisher publizierten heterocyclischen Combretastatin A-4-Analoga durch eine bessere Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit aus^[76,77a.]. Oxazol-verbrückte Combretastatin-Analoga mit sehr hoher Antitumoraktivität wurden von Wang et al. hergestellt^[221]. Die Synthese solcher Oxazolverbindungen geht von Tosyl-methyl-Isocaniden (TosMIC) **198** aus. Durch Umsetzung der beiden Reaktanden 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd **52** und Toluolsulfinsäure **196** in Gegenwart von katalytischen Mengen 10-Camphersulfon-

B. Spezieller Teil

säure erhält man das Formamid **197** (vgl. Abb. **31**). Dieses wird mit POCl_3 und NEt_3 in DME zum 3,4,5-Trimethoxyphenyl-tosyl-methyl-isocyanid **198** dehydratisiert^[221].

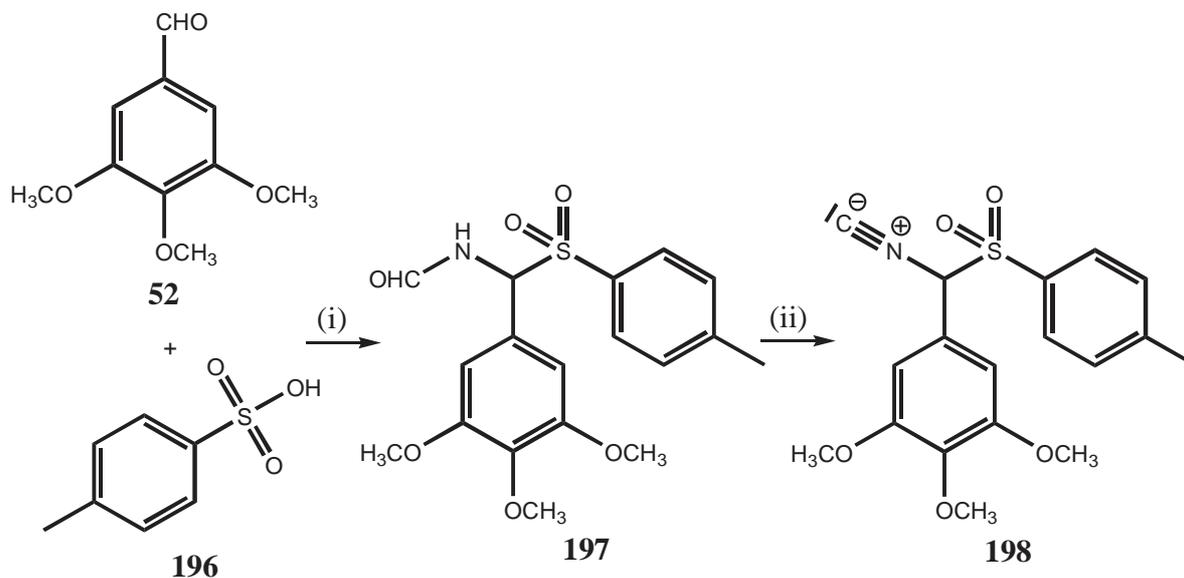


Abb. **31**: Reagenzien und Bedingungen: (i): 10-Camphersulfonsäure, Formamid, 65 °C, 16 h, (53%); (ii): POCl_3 , DME, $\text{N}(\text{Et})_3$, -10 – -5 °C, 3 h, (65%).

Im Zuge der van-Leusen-Reaktion ist durch Reaktion von **198** mit dem Benzyl-geschützten Aldehyd **200** die Benzyl-geschützte Oxazolverbindung **201** zugänglich (vgl. Abb. **32**)^[221,222].

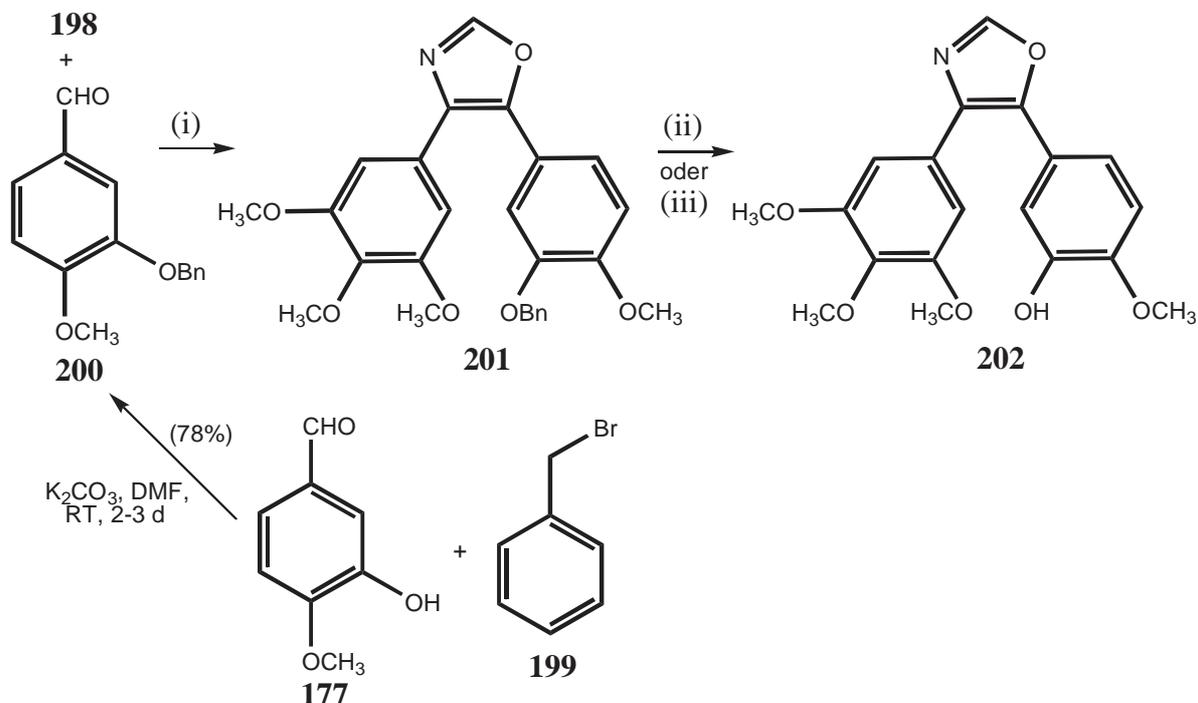


Abb. **32**: Reagenzien und Bedingungen: (i): EtOH/DME (6/4; v/v), K_2CO_3 , Rückfluss, 2 h (80%); (ii): HCOONH_4 , 5% Pd/C, CH_3OH , Rückfluss, 2-3 h (73%); (iii): H_2 , 5% Pd/C, CH_3OH , 24-48 h (85%).

B. Spezieller Teil

Die Debenzylierung wird mit Ammoniumformiat und 5%-iger Pd/C in Methanol unter Rückfluss durchgeführt. Die Benzylschutzgruppe kann aber auch durch 24-48-stündige Hydrierung in Gegenwart von 5%-iger Pd/C entfernt werden, da die Oxazolgruppierung ein aromatisches System ist und deshalb auch bei längerer Wasserstoffexposition nicht hydriert wird.

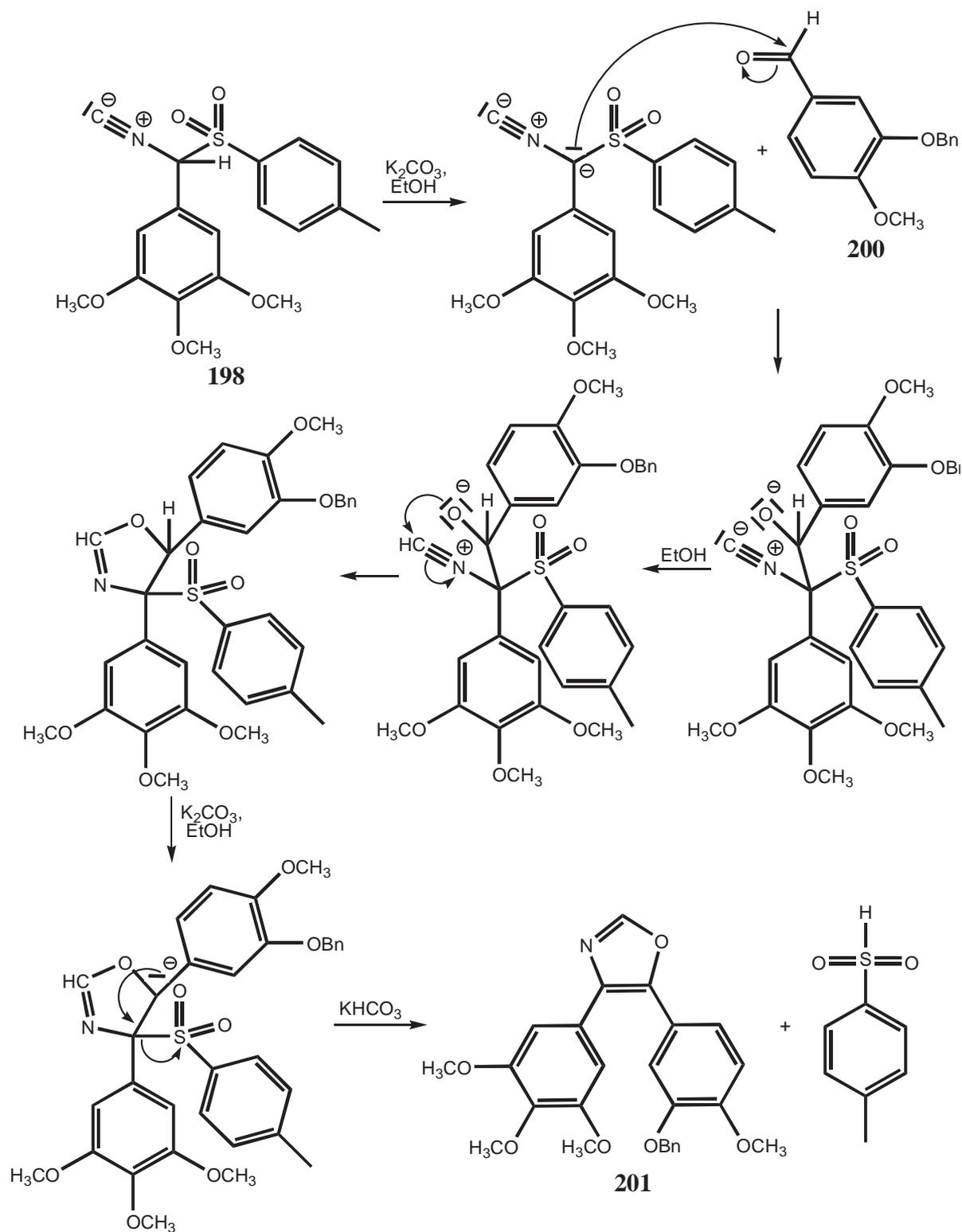


Abb. 33: Mechanismus der Bildung von **201** (van-Leusen-Reaktion).

B. Spezieller Teil

So erhält man die Oxazolverbindung 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **202**, welche gegenüber MDR-positiven Zelllinien (z.B. gegenüber NCI-H460- und HCT-15-Krebszellen) hohe Aktivität aufweist und in hohem Maße tubulin-inhibitorisch wirkt^[221]. Das macht sie zu einem interessanten Liganden für eine Umsetzung mit Titanocendichlorid **10** bzw. Dimethyltitanocen **17**. Der Mechanismus der Bildung des Oxazols **201** aus dem TosMIC-Reagenz **198** und dem Benzylgeschützten Aldehyd **200** (van-Leusen-Reaktion) ist in Abb. **33** dargestellt^[222].

Ich setzte das TosMIC-Reagenz **198** neben **200** auch mit dem Dibenzyl-geschützten Aldehyd **203** um, wodurch ich das Benzyl-geschützte Catechol-Oxazol **204** (vgl. Abb. **34**) erhielt. Entschützung von **204** ergab das Oxazolcatechol **205** (¹H- und ¹³C-NMR-Spektren, vgl. Abb. **35** und **36**, Seite 63).

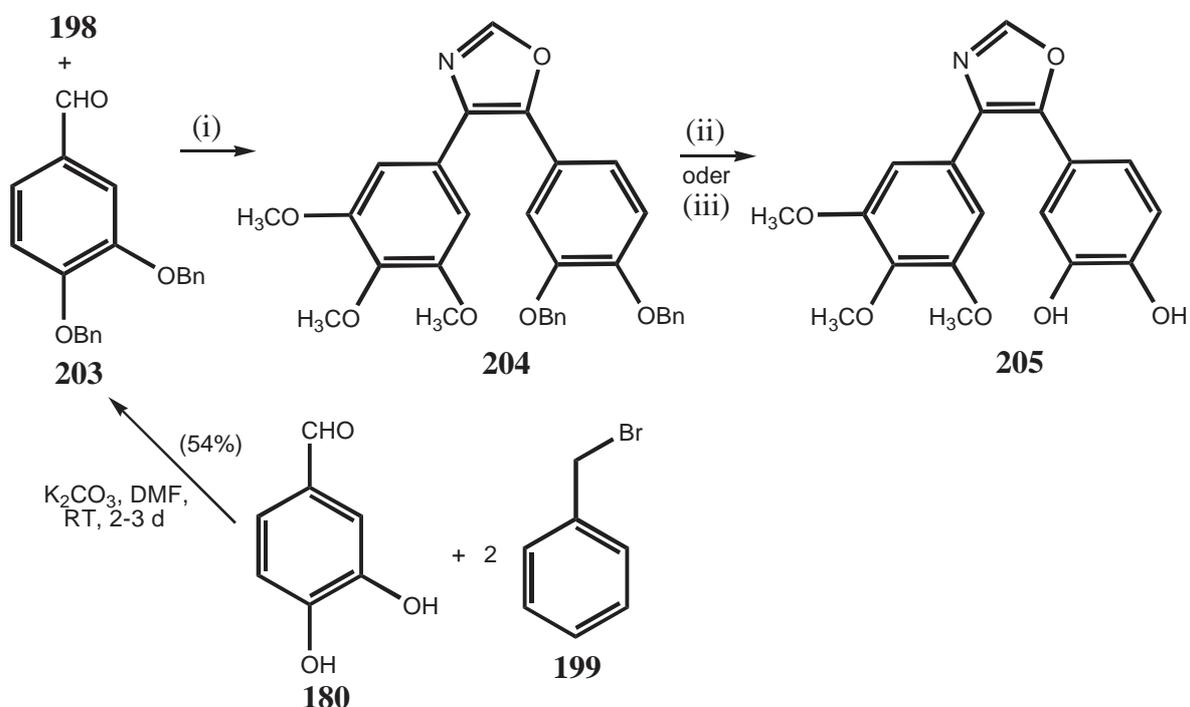


Abb. **34**: Reagenzien und Bedingungen: (i): EtOH/DME (6/4; v/v), K₂CO₃, Rückfluss, 2 h (83%); (ii): HCOONH₄, 5% Pd/C, CH₃OH, Rückfluss, 2-3 h (46%); (iii): H₂, 5% Pd/C, CH₃OH, 24-48 h (54%).

Die Ausbeuten für **205** waren eher gering, da **205** sehr polar ist (deutlich polarer als **202**) und deshalb ein merklicher Anteil des Produkts während der Aufreinigung auf der Säule verbleibt. Aus Verbindung **205** soll, durch Umsetzung mit Cp₂TiCl₂ **10** bzw. Cp₂Ti(CH₃)₂ **17**, der entsprechende Chelatkomplex dargestellt werden. Dieser sollte die cytotoxische bzw. antiangiogene Wirkung des Titanocenfragments mit der des Catechol-Oxazols in sich vereinen.

B. Spezieller Teil

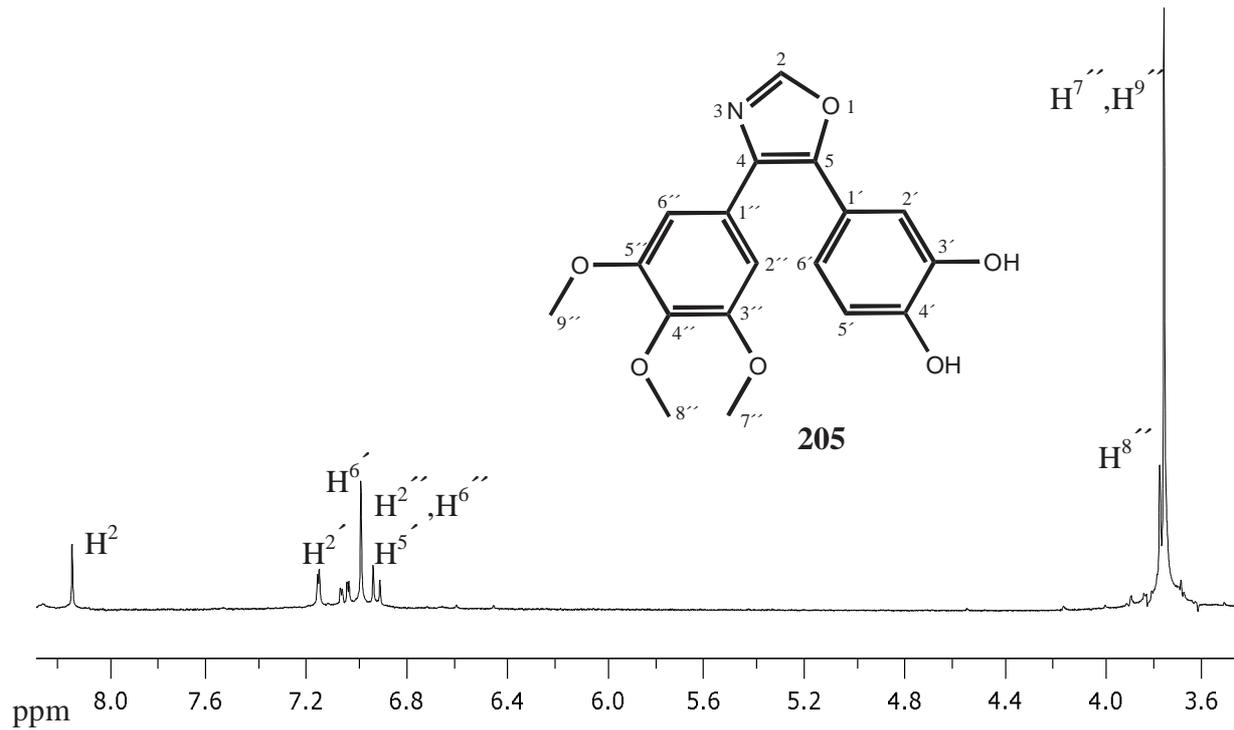


Abb. 35: ¹H-NMR-Spektrum von **205** in Aceton-d₆.

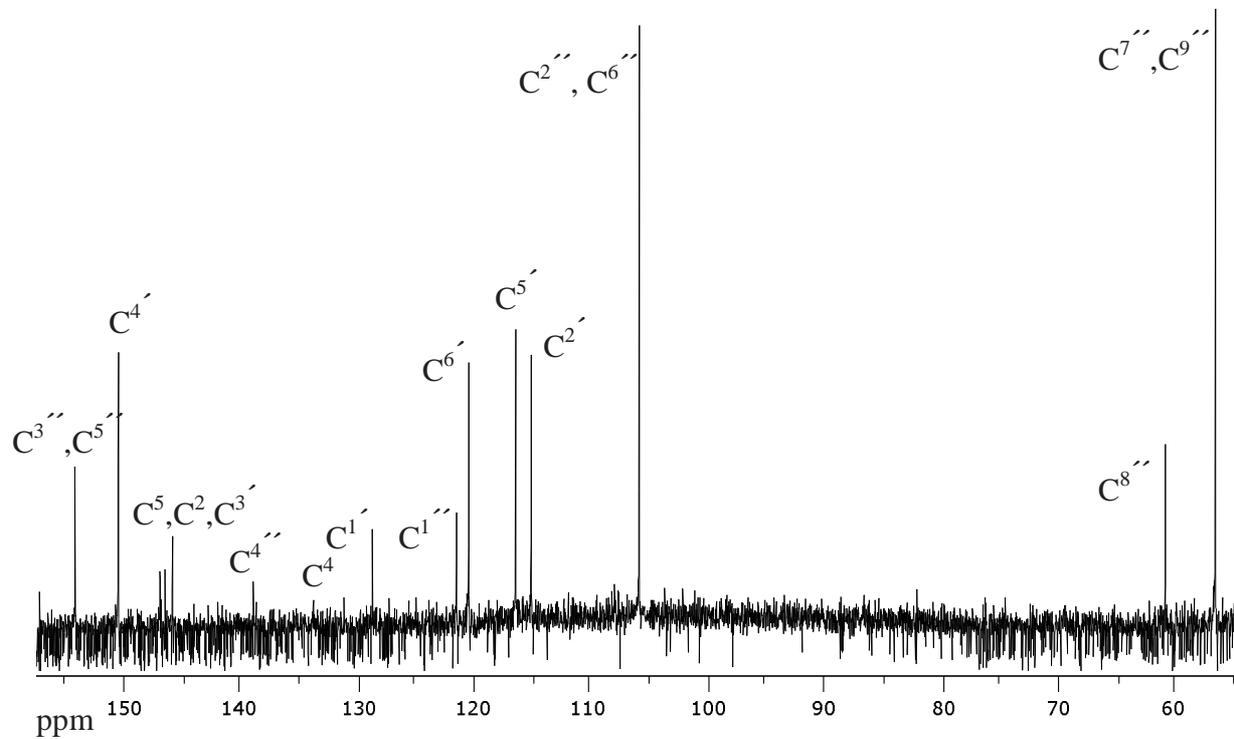


Abb. 36: ¹³C-NMR-Spektrum von **205** in Aceton-d₆.

7.1.3. Synthese eines bicyclischen Doxorubicin-Modellsystems

Im Gegensatz zu den in situ-Umsetzungen von Titanocendichlorid **10** mit Doxorubicin **57** nach Moustatih et al. (vgl. Kapitel 3.3., Seite 19), sollten eigene Versuche zur Synthese von Titanocen-doxorubicin-Komplexen in relativ polaren organischen Lösungsmitteln erfolgen, um eine Cp-Eliminierung zu verhindern und die Isolierung der entstehenden Komplexe zu gewährleisten^[104]. Dies würde allerdings den Einsatz von Basen bzw. Phasen längerer thermischer Exposition erfordern. AC neigen unter Baseneinwirkung jedoch zum Verlust der Zuckereinheit und unter thermischen Bedingungen zur Zersetzung. Außerdem sind sie in größeren Mengen schwer darstellbar bzw. zu bekommen. Daher ist es sinnvoll solche Reaktionen zuerst mit einem stabileren, leichter zugänglichen Testsystem, welches die für die Anbindung an **10** bzw. $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** relevante Struktureinheit enthält, zu versuchen.

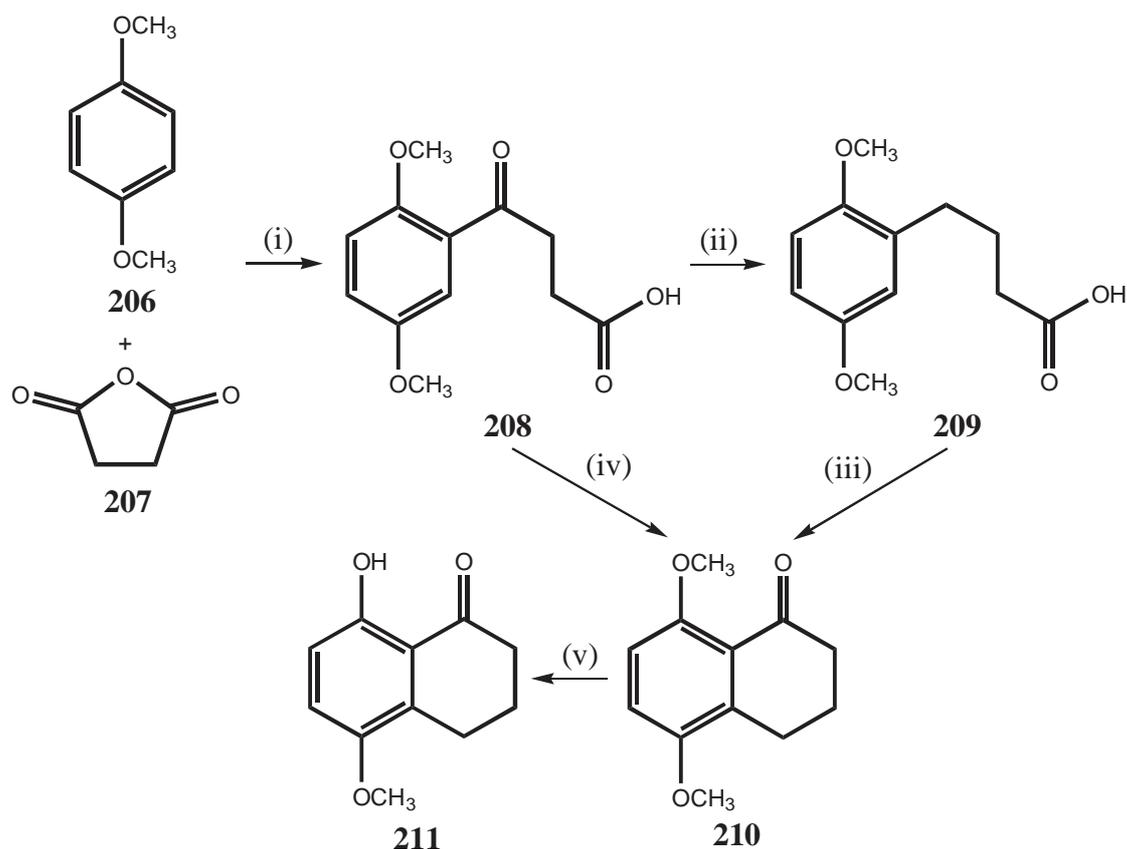


Abb. 37: Reagenzien und Bedingungen: (i): AlCl_3 , Succinanhydrid, p-Dimethoxybenzol, PhNO_2 (Dichlorethan), $0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 3.5 h, 79% (67%); (ii): NaOH , $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Triethylenglycol, H_2O , Rückfluss, 3 h, $210\text{ }^\circ\text{C}$ - $190\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 61%; (iii): 85%-ige H_3PO_4 , P_2O_5 , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, 89%; (iv): Et_3SiH , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, RT, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, Lösungsmittel abziehen, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$, RT, 5 min, 20-30%; (v): BBr_3 (1.0 M), DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, RT, 1 h, H_2O , 76%.

B. Spezieller Teil

Aus diesem Grund synthetisierte ich für diese Arbeit zunächst den Bicyclus 8-Hydroxy-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalin-1-on **211** (vgl. Abb. **37**), welcher bereits über geringe bis mittlere Cytotoxizität verfügt^[223c,d]. Der erste Schritt ist die Friedel-Crafts-Acylierung von Dimethoxybenzol **206** mit Succinsäureanhydrid **207** (vgl. Abb. **37**)^[223d]. Ich verwendete anstelle von Nitrobenzol Dichlorethan als Lösungsmittel, was die Ausbeuten etwas senkt. Jedoch kann das Dichlorethan leichter entfernt werden und ist ungiftiger. Die erhaltene 4-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-buttersäure **208** wird mittels Wolf-Kishner-Reduktion (Methode nach Huang-Milon) zur 4-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-buttersäure **228** reduziert^[223d]. Der Ringschluß zum 5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalin-1-on **209** erfolgt mittels Polyphosphorsäure^[223b]. Anschließend wird die zur Ketofunktion β -ständige Methoxygruppe mit Bortribromid substituiert und nach wässriger Aufarbeitung das Produkt **211** erhalten^[223d]. **210** kann aus **208** auch direkt hergestellt werden, was letztendlich einen Schritt spart^[223c]. Die Reduktion der Ketofunktion von **208** erfolgt hier mit Triethylsilan in Trifluoressigsäure. Der Ringschluß wird mit $(\text{CF}_3\text{CO}_2)\text{O}$ durchgeführt. Dieser Weg geht sehr schnell und ohne viel Aufwand. Die Autoren berichten von Ausbeuten um die 78%^[223c]. Dies konnte ich jedoch auch nach dreimaliger Durchführung nicht reproduzieren; die Ausbeuten lagen lediglich um die 20-30%. Außerdem ist die verwendete Trifluoressigsäure schwer zu entfernen. Einen weiteren Nachteil stellt der Einsatz des relativ teuren Triethylsilans dar. Um größere Mengen **210** synthetisieren zu können, wendete ich daher die zwar umständlichere, aber verlässlichere Wolf-Kishner-Reduktion und den Ringschluss mit Polyphosphorsäure an.

7.1.4. Versuche zur Synthese von Magnolol

Die außergewöhnlichen pharmakologischen, speziell antitumoralen Fähigkeiten von Magnolol **64**, machen es zu einem interessanten Liganden für Titanocen-Komplexe. Da **64** zwar kommerziell erwerbbar, aber relativ teuer ist und über eine vergleichsweise einfache Struktur verfügt, suchte ich nach Wegen diese Verbindung zu synthetisieren. Kong et al. erhielten Zugang zu **64** im Zuge einer zweistufigen Synthese (vgl. Abb. **38**, Seite 66)^[113]. Zunächst demethoxylierten sie p-Allyl-methoxybenzol **212** mit Bortribromid in Dimethylthioether unter Rückfluss. Zwei Äquivalente des erhaltenen p-Allylphenols **213** wurden mit H_2O_2 in Gegenwart von Meerrettich-Peroxidase bei pH 6 und RT zum Magnolol **64** oxidativ gekuppelt. Allerdings entstand neben **64** auch das Nebenprodukt **214** zu 5%. **64** konnte ins-

B. Spezieller Teil

gesamt in eher mäßigen Ausbeuten (28%) erhalten werden. Die Tatsache, dass kommerziell erhältliche Meerrettich-Peroxidase verhältnismäßig teuer ist und **64** in eher schlechten Ausbeuten gebildet wird, verdeutlicht, dass sich diese Syntheseroute für die Darstellung von **64** im Gramm-Maßstab weniger eignet.

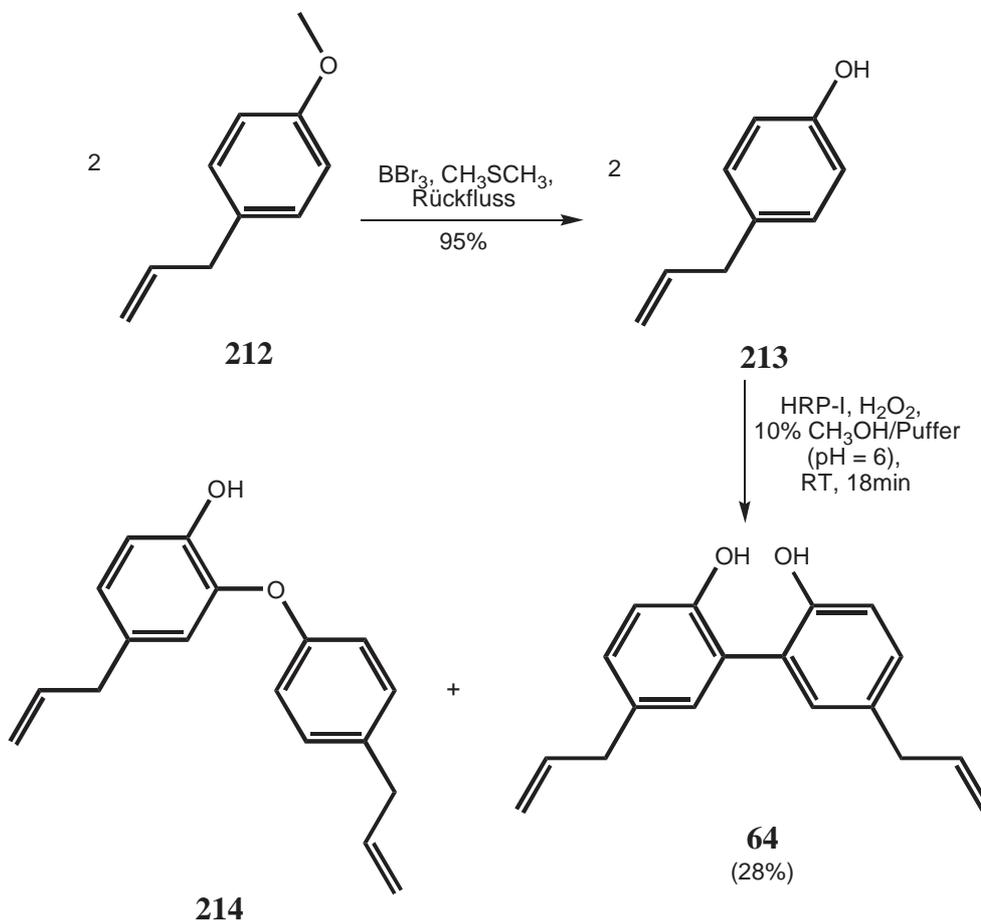


Abb. 38: Synthese von Magnolol **64** nach Kong et al..

Effizienter und einfacher erschien mir die Eintopf-Methode nach Huang et al. (vgl. Abb. 39), die von 2,2'-Biphenyl **66** und Allylbromid **215** ausgeht^[224]. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel SC 60; EtOAc/n-Hexan 1/2 [v/v]; mit anschließender Umkristallisation). Die Autoren berichteten, dass sie **64** sauber in Ausbeuten von 50% erhielten. Dies konnte von mir jedoch nicht bestätigt werden. Bei dem von mir isolierten Hauptprodukt handelte es sich nicht um **64**, sondern um die monoallylierte Verbindung **216**, welche ich durch Umkristallisation sauber erhalten konnte. **216** wurde über $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massenspektroskopie eindeutig identifiziert. Da während der Reaktion viele Nebenprodukte mit teilweise sehr ähnlichen R_f -Werten entstehen, musste ich vor der Umkristallisation mehrmals chromatographieren.

B. Spezieller Teil

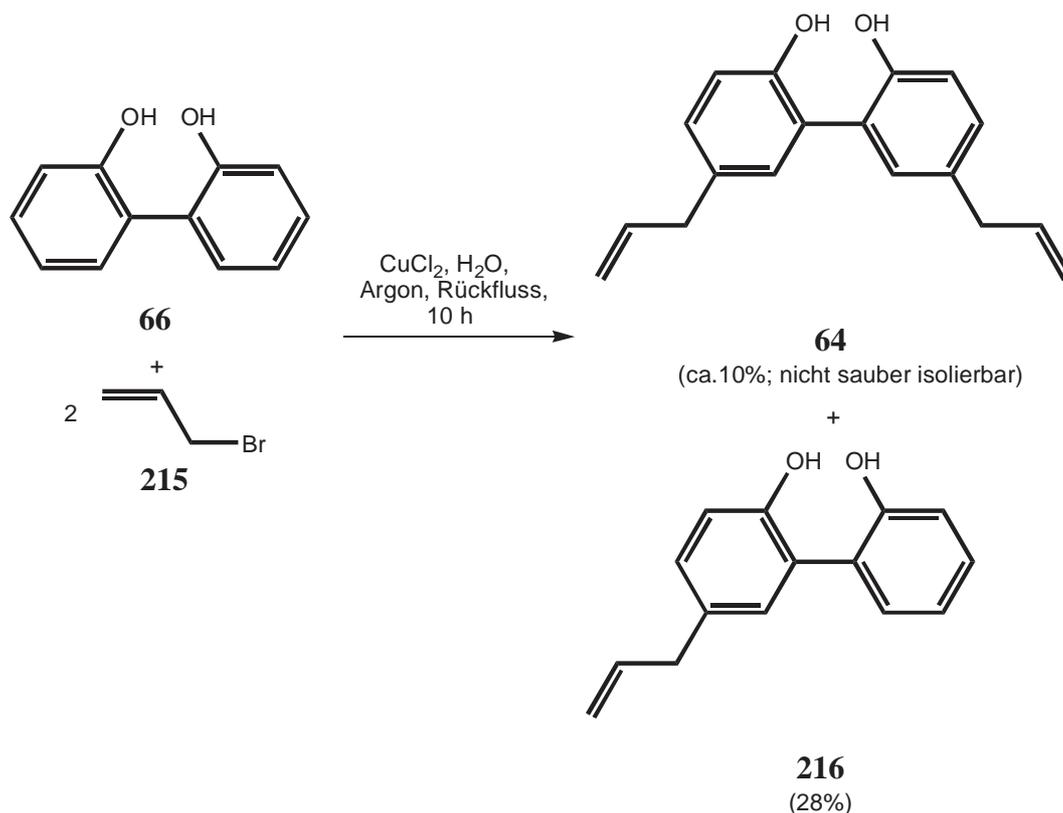


Abb. 39: Synthese von Magnolol **64** nach Huang et al..

Dass bei der Reaktion in geringerem Umfang als **216** entstandene Magnolol **64** (über ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmt) konnte von Resten an **216** weder durch Säulenchromatographie (nahezu identische R_f -Werte) noch durch Umkristallisation vollständig abgetrennt werden. Jedoch sollte **216** ebenfalls cytotoxisch wirken. Folglich ist auch **216** ein sehr geeigneter Kandidat für eine Substitution von Cp_2TiCl_2 **10** bzw. $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17**, woraus ein siebengliedriger Titanaheterocyclus hervorgehen sollte.

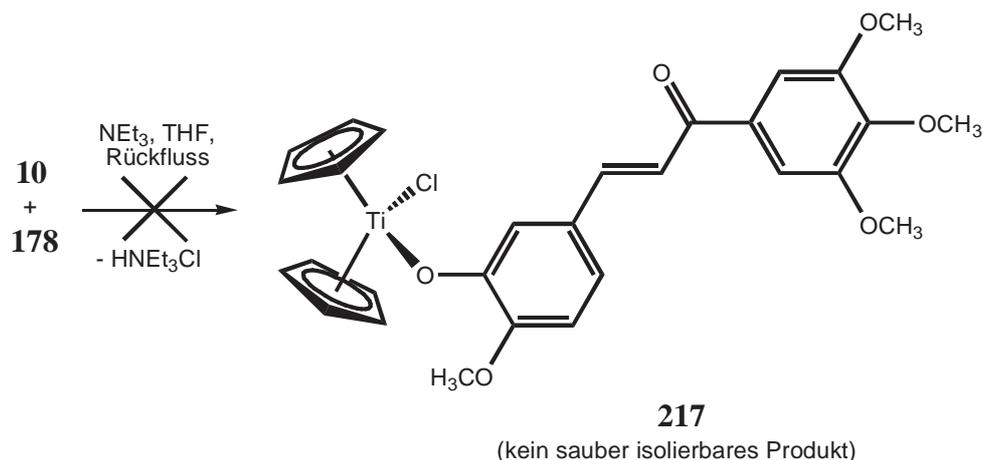
7.2. Substitution der Chloratome von Titanocendichlorid mit bioaktiven Hydroxyverbindungen

Will man die Chloratome von Cp_2TiCl_2 **10** gegen cytotoxisch wirksame Nucleophile austauschen, um so antitumoraktive Titanocenverbindungen zu erhalten, muss man zunächst nach dafür geeigneten Verbindungen suchen. Dürr et al. synthetisierten bereits Titanocenheterocyclen und stellten fest, dass Oxoheterocyclen sehr viel stabiler als Azaheterocyclen und Thioheterocyclen stabiler als Oxoheterocyclen sind^[69]. Geht man von ähnlichen cytotoxisch wirksamen Substituenten aus, welche sich nur durch das am Metallzentrum anzubindende Heteroatom unterscheiden, so ist eine Ti-O-Bindung deutlich stabiler als eine Ti-N-Bindung und eine Ti-S-Bindung stabiler als eine Ti-O-Bindung. Würde man die Chloratome von Cp_2TiCl_2 **10** durch Stickstoffliganden ersetzen, dann wären die resultierenden Titanocenverbindungen, unabhängig davon ob ein oder zwei Chloratome substituiert werden und ob es sich um einen Chelatkomplex handelt oder nicht, höchstwahrscheinlich sehr hydrolyseanfällig. Die resultierenden Komplexe wären zu instabil, als dass man sie aussagekräftig auf ihre Cytotoxizität hin testen könnte. Daher sind nur cytotoxisch aktive Liganden mit freien OH- und SH-Gruppen sinnvoll. Diese Arbeit beschränkt sich daher auf die Substitution von **10** mit antitumoraktiven Verbindungen welche über freie OH-Gruppen verfügen.

7.2.1. Umsetzung von Cp_2TiCl_2 **10** mit (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **178**

Das Chalkon **178** ist eine hochgradig antitumoral und antiangiogen wirksame, chemisch relativ stabile Verbindung (vgl. Kapitel 7.1.1., Seite 53), die darüber hinaus noch über Pgp-inhibitorische Fähigkeiten verfügt, weshalb sie für Substitutionsreaktionen mit **10** ausgewählt wurde. Im Allgemeinen Teil sind bereits Umsetzungen von **10** mit Phenol nach Nesjemanov beschrieben worden (vgl. Kapitel 2.2., Seite 8)^[55a]. Dieser führte die Reaktionen in siedendem Benzol mit einem Äquivalent NEt_3 und Phenol im Überschuss durch, was zur Substitution eines Chloratoms führte. Als Lösungsmittel wurde in dieser Arbeit jedoch THF verwendet, da **178** sich in diesem Lösungsmittel deutlich besser löst als in Benzol.

B. Spezieller Teil



Als Base diente zunächst NEt_3 (vgl. Tabelle 1). Durch Reaktion von **10** und **178** sollte der Bis-cyclopentadienyl-chloro-oxo-Chalkon-titan(IV)-Komplex **217** entstehen.

Cp_2TiCl_2 10	178	NEt_3	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1eq	1eq	1eq	40-50 °C (THF)	24 h	A
1eq	1.1eq	1.15eq	Rückfluss (THF)	24 h	B
1eq	1.1eq	1.15eq	Rückfluss (THF)	48 h	C
1eq	2.1eq	2.1eq	Rückfluss (THF)	24 h	D
1eq	2.1eq	2.1eq	Rückfluss (THF)	48-72 h	E
1eq	2.1eq	2.8eq	Rückfluss (THF)	24 h	F
1eq	2.1eq	2.8eq	Rückfluss (THF)	48-72 h	G
1eq	1.1eq	2.8eq	Rückfluss (THF)	24 h	H
1eq	1.1eq	2.8eq	Rückfluss (THF)	48 h	I

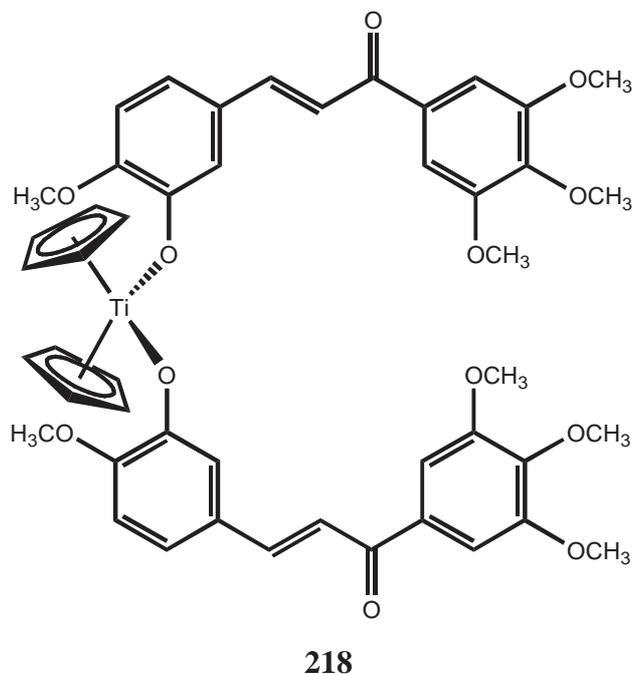
Tabelle 1: Umsetzungen von **10** mit **178** in Gegenwart von Triethylamin.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts des Ansatzes **A** (vgl. Tabelle 1) war nach 24 h Reaktionsdauer eindeutig eine neue Titanocenverbindung zu erkennen. Auch hatte sich die Anfangs hellrote Suspension in eine tiefrote Suspension umgewandelt. Allerdings waren in dem Rohprodukt- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale der Edukte (Cp-Signal von **10** bei 6.57 ppm und die OH-Funktion von **178** bei 6.00 ppm) noch sehr ausgeprägt. Alles in allem schien der Umsatz schlecht zu sein. Durch Einsatz von **178** und NEt_3 im leichten Überschuss, sowie Erhöhung der Reaktionstemperatur (THF, Rückfluss) (vgl. Ansatz **B**) konnte kein deutlich

B. Spezieller Teil

besseres Ergebnis erzielt werden. Auch die Erhöhung der Reaktionszeit auf 48 h änderte dies kaum (vgl. Ansatz C). Aus den erhaltenen Rohprodukten, war durch mehrmalige Umkristallisation mit DCM/n-Pentan-Mischungen bei 0 °C und -20 °C kein sauberes Produkt erhältlich. Dafür schien vor allem der schlechte Umsatz verantwortlich zu sein. Um einen besseren Umsatz zu gewährleisten, erfolgte der Einsatz von 2.8 Äquivalenten NEt_3 (vgl. Tabelle 1, Ansatz H und I). Im noch höheren Überschuss verwendete ich NEt_3 nicht, da ansonsten die Eliminierung eines Cp-Liganden zu befürchten wäre. Jedoch konnte auch so kein sauberes Produkt **217** erhalten werden.

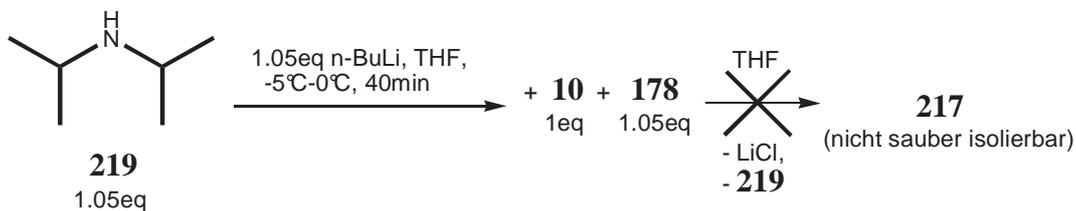
Daher versuchte ich die säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte. Wie erwartet zeigte auf angefertigten DCs (Kieselgel SC 60 und Alox N) in diversen Laufmittelgemischen nur das Edukt **178** einen messbaren R_f -Wert. Trotzdem führte ich eine Chromatographie über eine sehr kurze Kieselgel- (SC 60) bzw. Alox N-(Akt. III)-Säule durch. Das unumgesetzte Chalkon **178** konnte rückgewonnen werden. Die rote Bande des Produkts war jedoch auch mit viel Acetonitril und Aceton nicht eluierbar. Vermutlich substituierten das Kieselgel, als auch das Alox irreversibel das noch vorhandene Chloratom von **217**. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der aus den Ansätzen D-G (vgl. Tabelle 1) erhaltenen Rohprodukte ließen einen besseren Umsatz vermuten. Die Bildung einer zweiten Titanocen-spezies {bissubstituierter Komplex Titanocen-(Chalkon) $_2$ **218**} war auch nach 72 h nicht zu erkennen.



218 würde über kein Chloratom mehr verfügen und sollte auf DCs einen erkennbaren R_f -Wert aufweisen. Mit diversen polaren und unpolaren Laufmittelgemischen konnte ein solcher Spot

B. Spezieller Teil

jedoch nicht beobachtet werden. Obgleich des besseren Umsatzes war auch so kein sauberes Produkt **217** zugänglich. Offensichtlich ist NEt_3 für Substitutionen von **10** mit sterisch anspruchsvollen Liganden weniger geeignet.



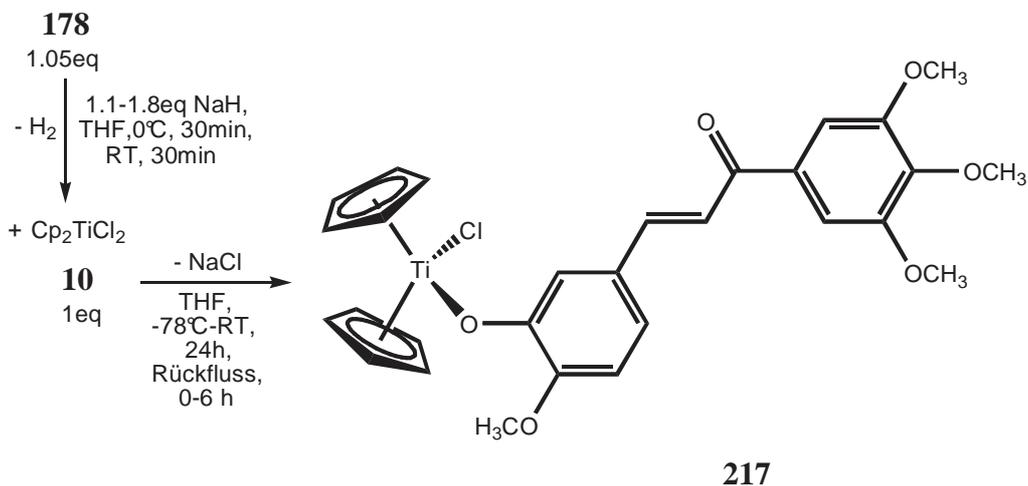
Daher wurde anstelle von NEt_3 in situ frisch hergestelltes LDA verwendet.

Cp_2TiCl_2 10	178	LDA	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1eq	1.05eq	1.05eq	-78 °C (THF) -30 °C-RT (THF) RT (THF)	1 h 24 h 12 h	A
1eq	1.05eq	1.05eq	-78 °C (THF) -30 °C-RT (THF) Rückfluss (THF)	1 h 24 h 6 h	B

Tabelle 2: Umsetzungen von **10** mit **178** in Gegenwart von LDA.

Sowohl bei Ansatz **A**, als auch **B** (vgl. Tabelle 2) war nach Ablauf der beschriebenen Reaktion aus der hellroten Suspension eine tiefrote Suspension geworden. Jedoch war Verbindung **217** durch Umkristallisation auch so nicht sauber isolierbar.

Um einen guten Umsatz und **217** somit letztendlich vollständig sauber zu erhalten, wurde die Reaktion von **178** und **10** schließlich noch in Gegenwart von Natriumhydrid durchgeführt.



B. Spezieller Teil

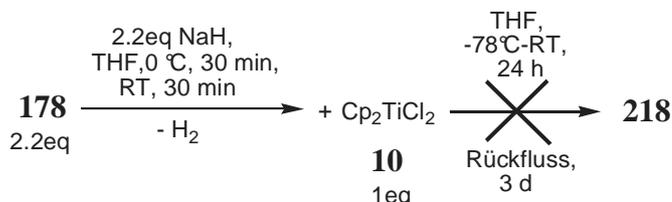
Das verwendete Natriumhydrid war eine 60%-ige Dispersion in Mineralöl, welche vor Verwendung mit wenig trockenem n-Pentan gewaschen wurde.

Cp ₂ TiCl ₂ 10	178	NaH	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1eq	1.1eq	1.2eq	-78 °C-RT (THF)	24 h	A
1eq	1.1eq	1.2eq	-78 °C-RT (THF) Rückfluss (THF)	24 h 4-6 h	B
1eq	1.1eq	1.8eq	-78 °C-RT (THF)	24 h	C
1eq	1.1eq	1.8eq	-78 °C-RT (THF) Rückfluss (THF)	24 h 4-6 h	D

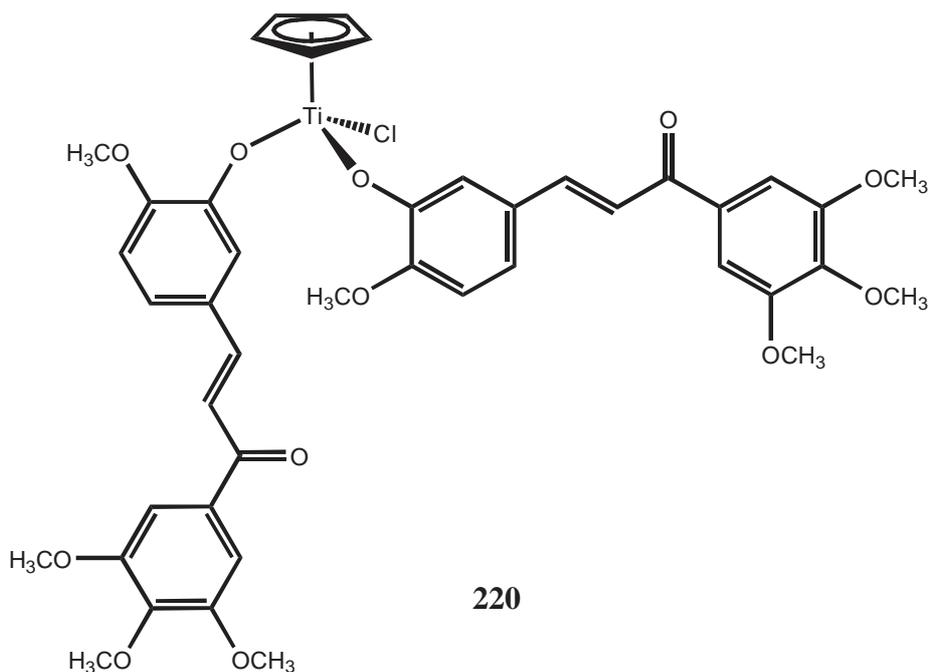
Tabelle 3: Umsetzungen von **10** mit **178** in Gegenwart von Natriumhydrid.

217 konnte durch Umkristallisation (DCM/n-Pentan 1/1 [v/v]) sauber erhalten werden. Am besten waren die Ergebnisse für Ansatz **B** (vgl. Tabelle 3).

Die Darstellung des bissubstituierten Komplexes Titanocen(Chalkon)₂ **218** (vgl. Seite 70) wurde auch mit NaH als Base versucht. Jedoch konnte ich auch nach dreitägigem Erhitzen in THF unter Rückfluss keine Bildung des bissubstituierten Komplexes **218** beobachten.



Auf aus der Reaktionslösung angefertigten DCs (Kieselgel SC 60 und Alox N) war in diversen Laufmittelgemischen kein neuer Spot, welcher höher als das Edukt **178** lief, erkennbar. Wie bereits erwähnt, müsste der bissubstituierte Komplex **218** jedoch chromatographierbar sein. Folglich war er nicht entstanden. Möglicherweise fand eine Bissubstitution unter Verdrängung eines Cp-Liganden und Bildung des bissubstituierten Komplexes **220** (vgl. Seite 73) statt. Umkristallisation des Rohprodukts aus DCM/n-Pentan 2/1 (v/v) lieferte jedoch kein definiertes, sauberes Produkt. Vermutlich ist **178** sterisch zu anspruchsvoll, als dass unter den oben aufgeführten Bedingungen eine Bissubstitution von **10** unter Bildung von **218** stattfinden könnte.



Kalirai et al. gelang die Substitution beider Chloratome von Cp_2TiCl_2 **10** mit 3-Aminophenol in Gegenwart von Natriumhydrid^[62]. Die Reaktion wurde bei 100 °C in Toluol mit NaH im großen Überschuss, also sehr harten Bedingungen, durchgeführt.

Eine Umsetzung von **10** mit zwei Äquivalenten **178** unter diesen Konditionen versuchte ich nicht. Die hohe Temperatur würde in Verbindung mit der langen Reaktionsdauer und dem großen Überschuss an NaH wahrscheinlich zur Derivatisierung und Beschädigung der Oxopropenylbrücke des Chalkons **178** führen. Außerdem ist **178** sterisch sehr viel anspruchsvoller und reaktionsträger als 3-Aminophenol, weshalb eine Cp-Eliminierung unter den oben angeführten Bedingungen ebenfalls äußerst wahrscheinlich wäre.

Waern et al. konnten Molybdocendichlorid mit der sterisch sehr anspruchsvollen S-1-Thio-tetraacetyl- β -D-glucose unter Erhalt beider Cp-Ringe zweifach substituieren^[225]. Jedoch wurde die Reaktion in einer Methanol-Wasser-Mischung (pH = 6) durchgeführt, in welcher sich das Chalkon **178** eher schlecht löst. Außerdem, darüber berichteten auch Waern et al., neigt Cp_2TiCl_2 **10** in physiologischen wässrigen Lösungen nach Hydrolyse der Chloratome zur Abspaltung eines Cp-Ringes^[225]. Molybdocendichlorid zeigt dieses Verhalten nicht und ist im Allgemeinen deutlich stabiler als **10**.

Alles in allem kann man feststellen, dass eine Bissubstitution von **10** mit **178** unter Bildung eines Bis-cyclopentadienyl-bis-Chalkon-Komplexes **218** weit komplizierter als gedacht ist. Aufgrund der oben aufgeführten Schwierigkeiten, unternahm ich keine weiteren Versuche zur Darstellung von **218**.

7.2.2. Umsetzung von Cp_2TiCl_2 **10** mit Acetal-geschützter Ascorbinsäure **223** und Ascorbinsäure **222**

Die L-(+)-Ascorbinsäure **222a**, auch als Vitamin C bezeichnet, gehört zur Familie der Tetronsäuren, deren strukturelles Merkmal ein 4-Hydroxyfuran(5H)-2-on-System **221** ist (vgl. Abb. **40**)^[226].

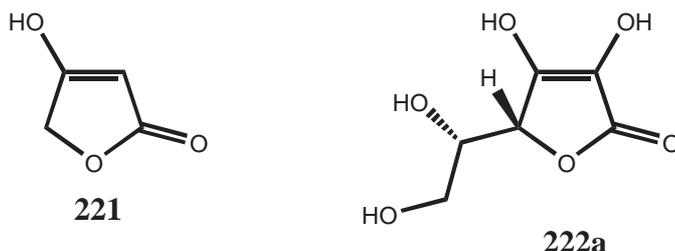
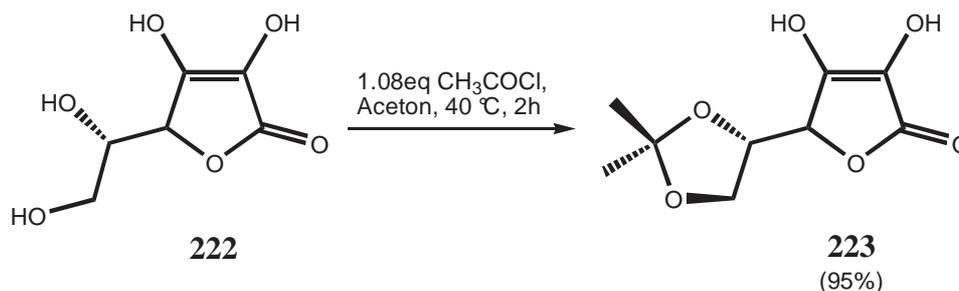


Abb. **40**: Allgemeine Struktur von Tetronsäuren **221** und L-(+)-Ascorbinsäure **222a**.

Sie ist für den menschlichen Metabolismus essentiell, obgleich dieser sie nicht selbst herzustellen vermag. Die notwendige tägliche Dosis liegt bei etwa 75 mg. Eine Überdosierung ist jedoch nicht möglich, da überschüssiges Vitamin C aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit leicht wieder ausgeschieden werden kann, weshalb auch höhere Dosen nicht toxisch sind. Physiologisch wirkt die L-(+)-Ascorbinsäure **222a** als Redoxsystem^[227]. Sie fungiert als Radikalfänger und verhindert durch Eliminierung von Superoxid- bzw. Hydroxylradikalen die Schädigung von DNA-Molekülen, Lipidmembranen und Proteinen, was letztendlich vor Krebserkrankungen schützen kann^[228]. Direkt in entartete Zellen (Krebszellen) eingeschleust, könnte sie in höherer Konzentration einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie die in Kapitel 7.1.1. erwähnte Catecholeinheit von Chalkonderivaten entfalten. Zusammen mit der Tatsache, dass die Protonen der Endioleinheit der Ascorbinsäure **222** sehr acide sind, macht sie das für Substitutionsreaktionen mit Cp_2TiCl_2 **10** interessant.



B. Spezieller Teil

Die ersten Substitutionsreaktionen wurden von mir jedoch nicht mit der freien racemischen Ascorbinsäure **222**, sondern mit ihrer Acetal-geschützten Form **223** (vgl. Seite 74) durchgeführt. Die beiden OH-Gruppen der Seitenkette könnten während der Substitutionsreaktion störend wirken. Setzt man Ascorbinsäure **222** mit Acetylchlorid in Aceton um, erhält man nach Umkristallisation sehr saubere 5,6-O-Isopropyliden-Ascorbinsäure **223** in Ausbeuten um die 95%^[229].

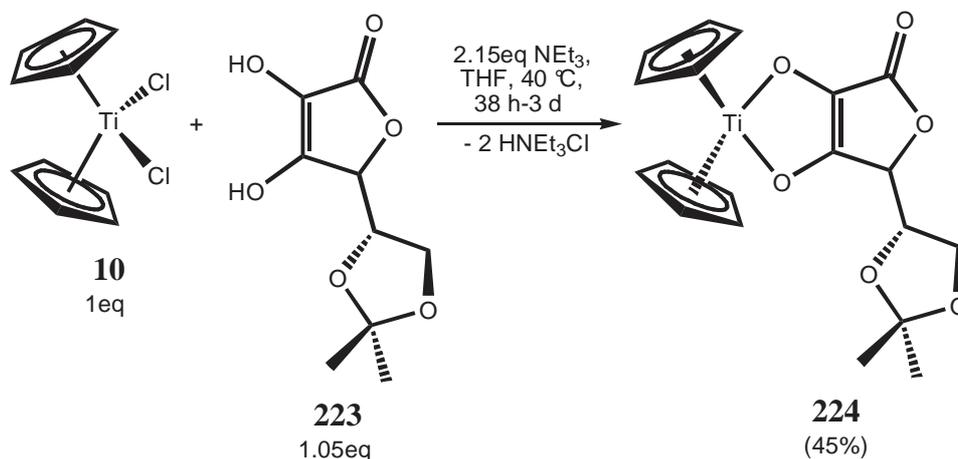
Obwohl sich das Ascorbinsäureacetal **223** in Acetonitril deutlich besser als in THF löst, wurde die Reaktion mit Cp_2TiCl_2 **10** in THF durchgeführt. Allgemein und besonders im Fall von Reaktionen sperriger Alkohole mit **10**, forciert Acetonitril, auch bei gelindem Erhitzen, nach längerer Reaktionsdauer die Abspaltung eines Cyclopentadienyl-Liganden^[60].

Daher verzichtete ich auf das polarere Lösungsmittel Acetonitril. Die Umsetzungen von **10** mit **223** in Gegenwart von NEt_3 erfolgten bei 40 °C unter Argon. Eine Reaktionsdauer von 38 h (vgl. Tabelle 4, Ansatz **B**) war für einen guten Umsatz unter Bildung von [5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dioxy-5-H-furan-2-on]-bis-cyclopentadienyl-titan(IV) **224** völlig ausreichend.

Cp_2TiCl_2 10	223	NEt_3	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1eq	1.05eq	2.15eq	40 °C (THF)	2-3 d	A
1eq	1.05eq	2.15eq	40 °C (THF)	38 h	B

Tabelle 4: Umsetzungen von **10** mit **223** in Gegenwart von Triethylamin.

Rührte der Ansatz zwei bis drei Tage, begünstigte dies eher die Bildung von Zersetzungsprodukten. Durch Umkristallisation aus DCM/n-Pentan 2/1 (v/v) war es nicht möglich, das Produkt **224** völlig von Triethylammoniumchlorid zu befreien.



B. Spezieller Teil

Folglich versuchte ich die Aufreinigung via Säulenchromatographie. Der chlorfreie, di-substituierte Komplex **224** war gut chromatographierbar. Sowohl auf Kieselgel SC 60, als auch auf Alox N-DCs lief der Komplex **224** in DCM/THF-Mischungen.

Die Chromatographie erfolgte zunächst mit Kieselgel SC 60 {DCM/THF 5/1 → 2/1 (v/v)}. Alle für die Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel waren über CaH₂ vortrocknet. Nach längerer Zeit auf Kieselgel zersetzte sich das Produkt **224** jedoch teilweise. Alox N (Akt. III) war für die Säulenchromatographie besser geeignet. Nach Methode **B** (vgl. Tabelle **4**) und Aufreinigung durch Säulenchromatographie über Alox N (Akt. III) konnte **224** zu 45% erhalten werden (¹H-NMR-Spektrum vgl. Abb. **41**).

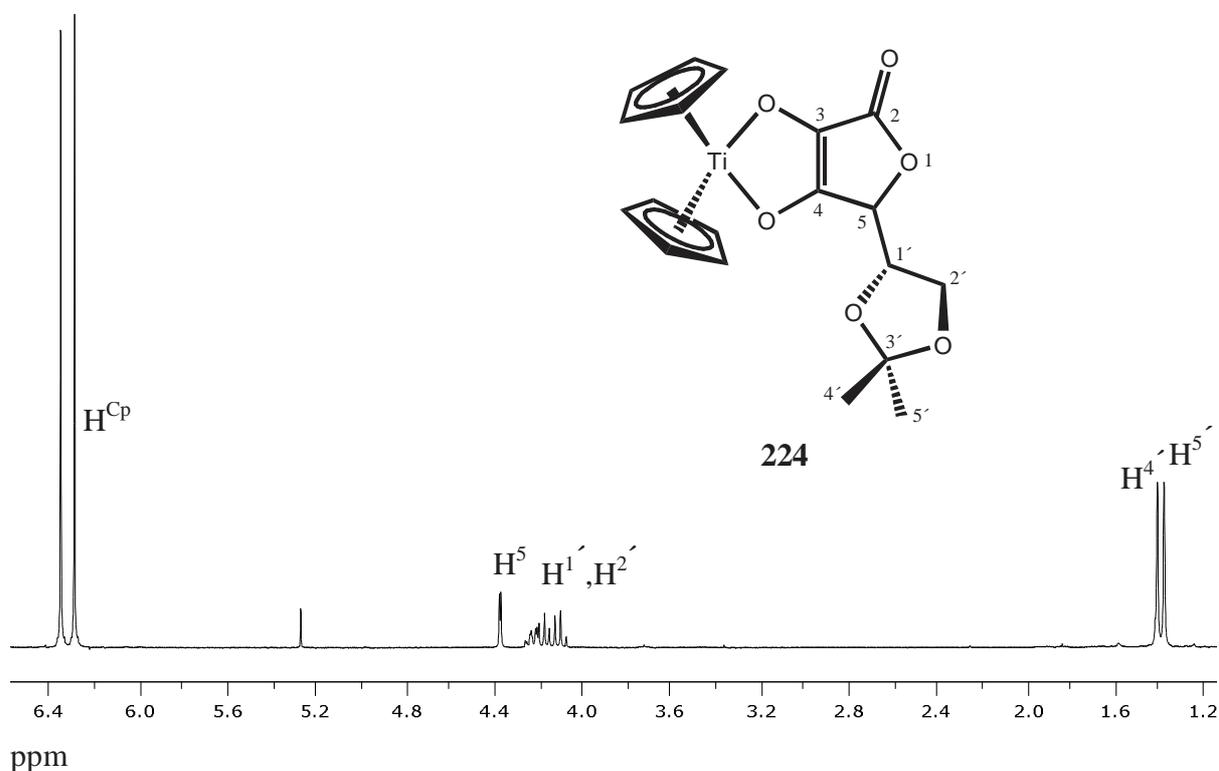


Abb. **41**: ¹H-NMR-Spektrum von **224** in CDCl₃.

Im geringen Umfang (< 6%) entstand auch der deutlich polarere Komplex Bis-[5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3-hydroxy-4-oxy-5-H-furan-2-on]-bis-cyclopentadienyl-titan(IV) **225** (vgl. Abb. **42**; ¹H-NMR-Spektrum vgl. Abb. **43**), welcher während der Säulenchromatographie mit THF/DCM 1/1 → 2/1 (v/v) als zweite Bande eluiert wurde.

B. Spezieller Teil

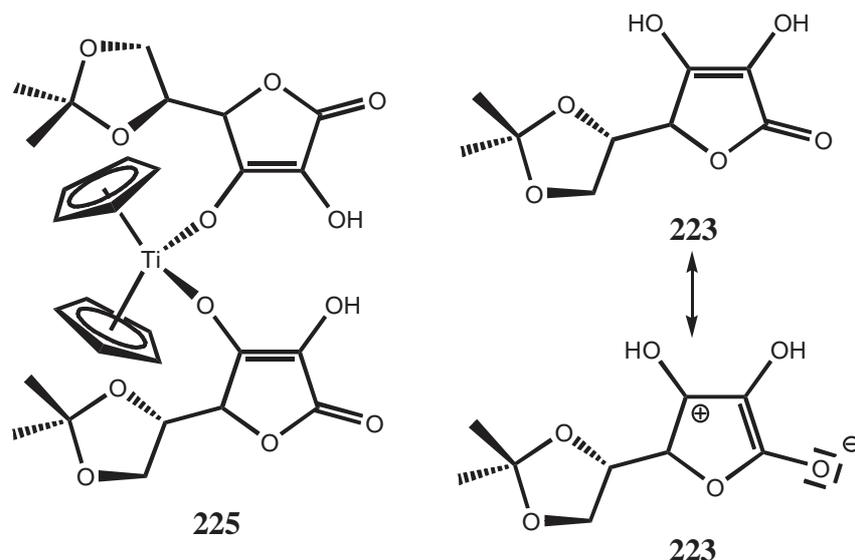


Abb. 42: Struktur von Komplex **225** und mesomere Grenzstrukturen von **223**.

Die Ascorbinsäure ist über ihre 4-Hydroxyfunktion angeknüpft, da diese acider als die 3-Hydroxyfunktion ist (vgl. Abb. 42).

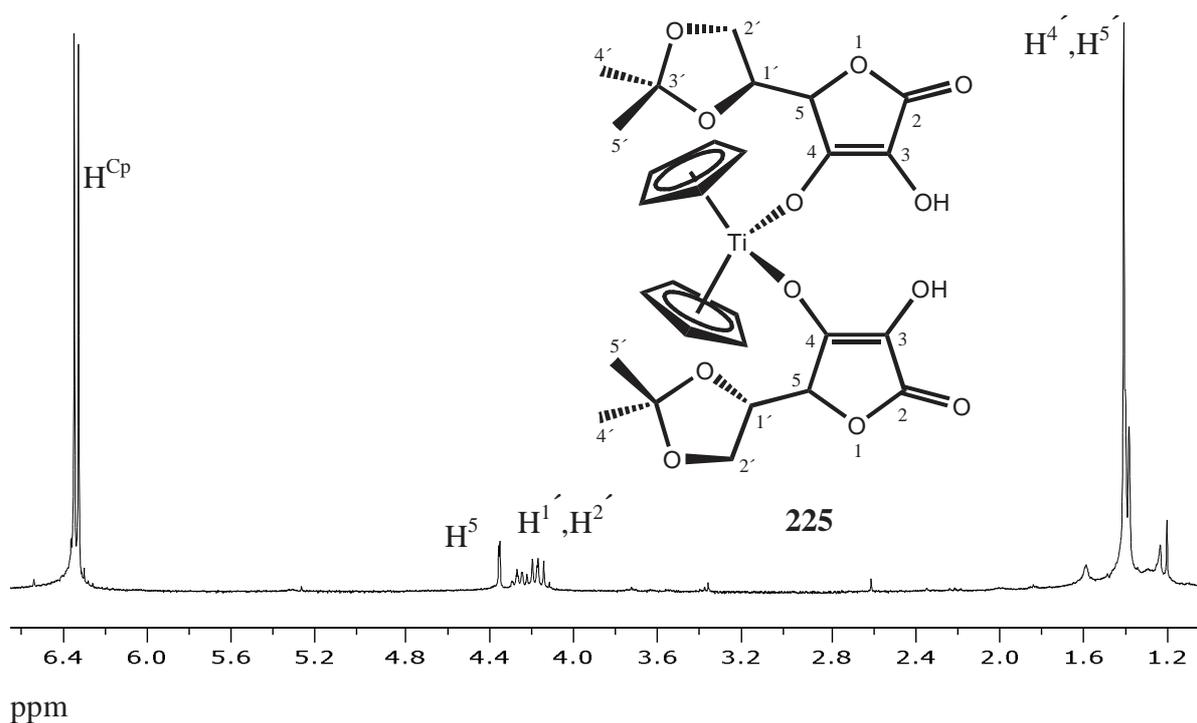
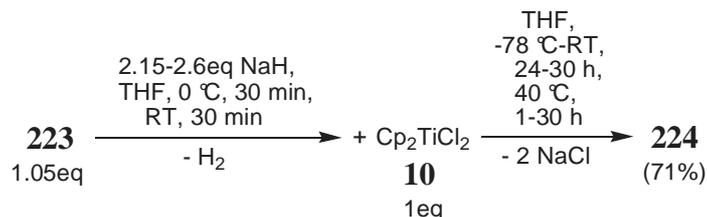


Abb. 43: ^1H -NMR-Spektrum von **225** in CDCl_3 .

Um eine bessere Ausbeute zu erzielen, verwendete ich die stärkere Base Natriumhydrid anstelle von NEt_3 . Der erste Versuch erfolgte mit 2.6 Äquivalenten NaH (vgl. Tabelle 5, Ansatz A). Nach Zugabe von **10** konnte der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur kommen, wobei

B. Spezieller Teil

insgesamt 30 h gerührt wurde. Anschließend wurde nochmals 30 h bei 40 °C erhitzt um die Reaktion zu komplettieren.



Es zeigte sich, dass der Umsatz bereits nach 30 h bei RT sehr vollständig war, so dass das zusätzliche 30-stündige Erhitzen eher zur Zersetzung des bereits gebildeten Produktes als zur weiteren Verbesserung des Umsatzes führte. Sehr gute Ergebnisse wurden mit 2.1 Äquivalenten NaH (vgl. Ansatz **B** und **C**) und einer Nachrührzeit von 1-2 h bei 40 °C (Ansatz **C**) erzielt.

Cp ₂ TiCl ₂ 10	223	NaH	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1eq	1.05eq	2.6eq	-78 °C-RT (THF) 40 °C (THF)	30 h 30 h	A
1eq	1.05eq	2.15eq	-78 °C-RT (THF) 40 °C (THF)	24 h 30 h	B
1eq	1.05eq	2.15eq	-78 °C-RT (THF) 40 °C (THF)	24 h 2-3 h	C

Tabelle 5: Umsetzungen von **10** mit **223** in Gegenwart von Natriumhydrid.

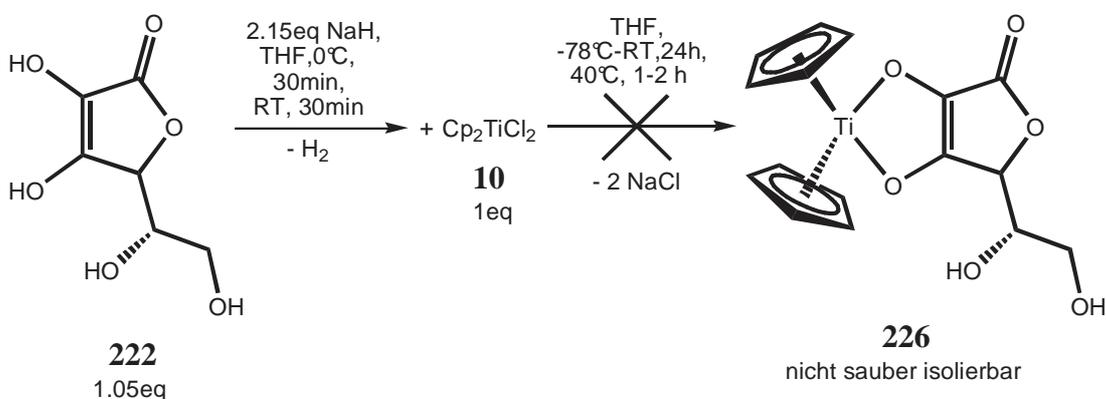
Die Aufarbeitung erfolgte analog zu den mit NEt₃ durchgeführten Reaktionen. Mit Natriumhydrid (Ansatz **C**) konnte ein deutlich besserer Umsatz (71%) als mit NEt₃ erzielt werden. Auch hier entstand im geringen Umfang (< 6%) Bis-[5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3-hydroxy-4-oxy-5-H-furan-2-on]-bis-cyclopentadienyl-titan(IV) **225**.

Der als rotes Pulver erhaltene Ascorbinsäureacetal-bis-cyclopentadienyl-titan(IV)-Komplex **224** ist bei RT auch unter Argon nicht unbegrenzt haltbar und neigt unter längerem UV-Einfluss zur Zersetzung. Gleiches trifft auch auf den Bis-Ascorbinsäureacetal-bis-cyclopentadienyl-titan(IV)-Komplex **225** zu, welcher instabiler als **224** ist. Bei -20 °C unter Argon im Dunklen kann man beide Komplexe jedoch monatelang lagern. **225** ist in organischen Lösungsmitteln wie DCM, THF und CHCl₃ deutlich schlechter löslich als **224**. Eine

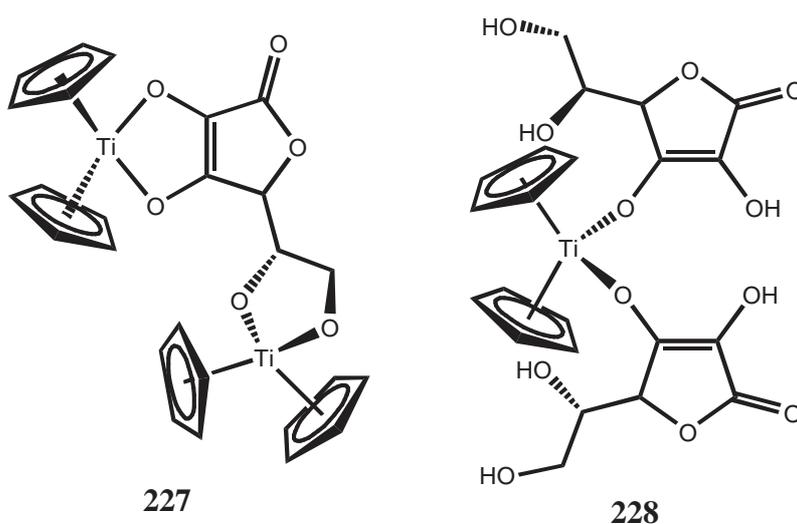
B. Spezieller Teil

Abspaltung der Acetalschutzgruppe mit HCl in Dioxan wurde von mir nicht versucht, da der Chlorwasserstoff in erster Linie die Rückbildung von Titanocendichlorid **10** zur Folge hätte. Stattdessen führte ich, analog zu der oben beschriebenen Umsetzung von **10** mit **223**, die Reaktion mit ungeschützter Ascorbinsäure **222** durch. Ascorbinsäure **222** löst sich in THF sehr viel schlechter als das Ascorbinsäureacetal **223**. Wegen der Gefahr einer Cp-Eliminierung wurde jedoch nicht auf das deutlich polarere Acetonitril, oder gar wässrige alkalische Lösung zurückgegriffen. Stattdessen erfolgte die Durchführung in einer sehr verdünnten THF-Lösung.

Die viel schlechtere Löslichkeit der ungeschützten Ascorbinsäure **222** speziell in der deprotonierten Form, bedingte einen deutlich schlechteren Umsatz.



Auch wurden mehr Nebenprodukte gebildet. Durch Umkristallisation aus THF/DCM 2/1 (v/v) konnte kein vollständig sauberes Produkt erhalten werden.



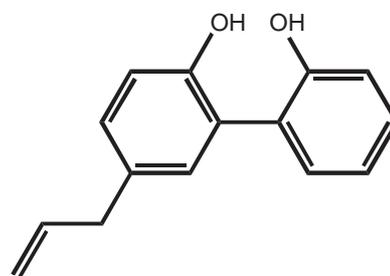
Eine Säulenchromatographie mit Kieselgel SC 60 war nicht sehr ergiebig, da ein großer Teil des gebildeten Komplexes 3,4-dioxy-5-H-furan-2-on-bis-cyclopentadienyl-titan(IV) **226** auf der Kieselgelsäule verblieb, wo er sich vermutlich zersetzte. Auf Alox N (Akt. III) fand

B. Spezieller Teil

ebenfalls teilweise Zersetzung von **226** statt, weshalb auch so kein sauberes Produkt isoliert werden konnte. Vorneweg lief eine schwache rote Bande, die nicht näher charakterisiert wurde. Möglicherweise handelt es sich um geringe Spuren von Komplex **227**. Die nach **226** zweite Bande war vermutlich der in geringem Umfang gebildete Komplex Bis-[3-Hydroxy-4-oxy-5-H-furan-2-on]-bis-cyclo-pentadienyl-titan(IV) **228**, der sich jedoch ebenfalls nicht unzersetzt isolieren ließ.

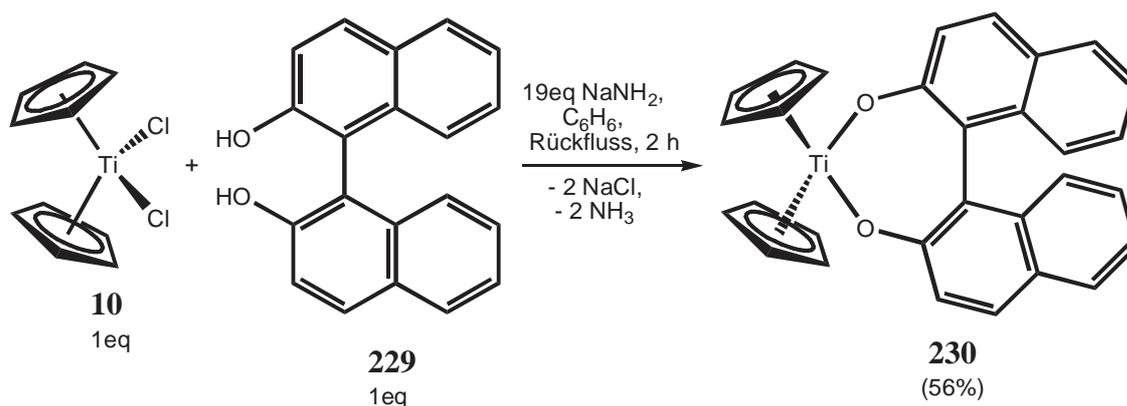
7.2.3. Umsetzung von Cp_2TiCl_2 **10** mit Binol **229** und dem Monoallylbiphenol **216**

In Kapitel 7.1.4. wurden Versuche zur Darstellung von Magnolol **64** beschrieben. Ich erhielt als Hauptprodukt jedoch die monoallylierte Verbindung 5-(2-propenyl)-1,1'-biphenyl-2,2'-diol **216**. Aber auch diese verfügt möglicherweise über beachtliche Cytotoxizität, weshalb ich Versuche zur Darstellung eines entsprechenden siebengliedrigen Titanocenheterocyclus unternahm.



216

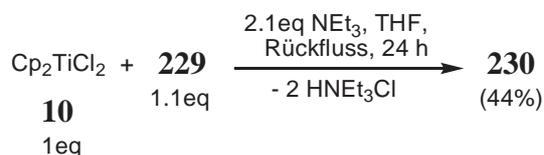
Shaozu et al. erhielten den Komplex 2,2'-Bis-naphthoxy-bis-cyclo-pentadienyl-titan(IV) **230** durch Reaktion von **10** mit Binol (2,2'-Binaphthyl-1,1'-diol) **229** in Gegenwart von Natriumamid^[230].



Da das im großen Überschuß eingesetzte Natriumamid eine sehr aggressive Base ist und unter diesen Bedingungen zusammen mit dem freiwerdenden Ammoniak zu einer Umlagerung der Doppelbindung des 2-Propenylrestes von **216** führen könnte, war im Zuge dieser Arbeit ein etwas schonenderer Weg vonnöten. Durch Doppelbindungsisomerisierung würden schwer oder gar nicht mehr voneinander zu trennende Produktgemische entstehen. Für die Test-

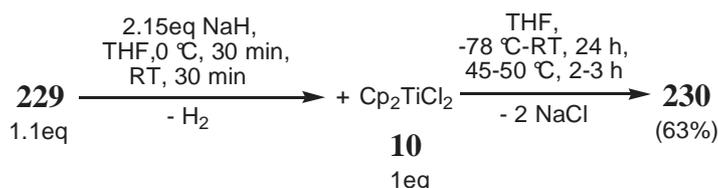
B. Spezieller Teil

reaktionen verwendete ich nicht das aufwendig aufzureinigende Monoallylbiphenol **216**, sondern das wohlfeile racemische Binol **229**. Die Umsetzungen von **10** mit **229** fanden zunächst in Gegenwart von NEt_3 statt.

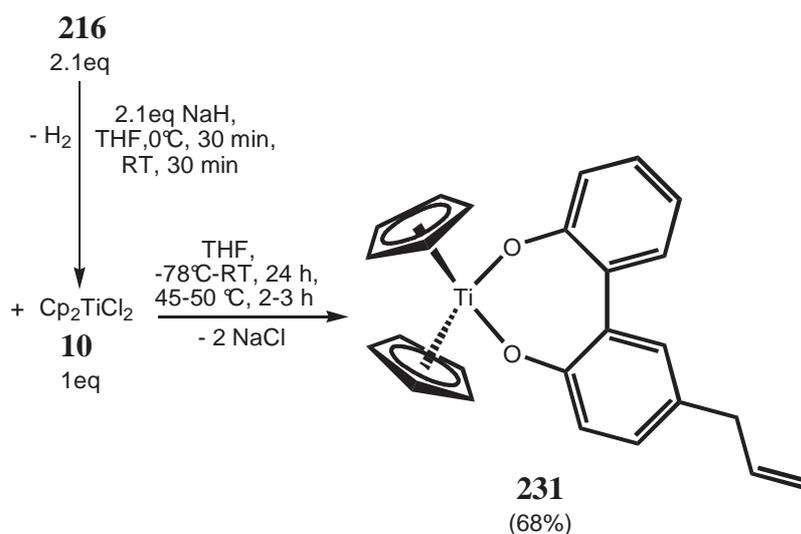


Durch Umkristallisation aus DCM/n-Pentan 1/1 (v/v) konnte kein vollständig sauberes Produkt erhalten werden. Daher erfolgte die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie. {sowohl mit Kieselgel SC 60, als auch mit Alox N (Akt. III) möglich}. So war **230** sauber in Ausbeuten um die 44% erhältlich.

Um den Umsatz zu verbessern, führte ich die Reaktion mit Natriumhydrid durch. Es zeigte sich, dass mit 2.15 Äquivalenten NaH gute Ergebnisse erzielt werden können und der Einsatz im großen Überschuss, analog der Methode von Shazou et al., nicht unbedingt notwendig ist.



Die Aufarbeitung erfolgte analog der oben beschriebenen. Die Ausbeute war mit 63% deutlich besser als beim Umsatz mit NEt_3 .



Die zuletzt erwähnten Bedingungen wurden für die Reaktion von **10** mit **216** angewendet. Die Aufarbeitung erfolgte analog der oben aufgeführten. Auf diese Art und Weise war die

B. Spezieller Teil

Verbindung [5-(2-propenyl)-1,1'-biphenyl-2,2'-dioxo]-bis-cyclopentadienyl-titan(IV) **231** sauber in guten Ausbeuten (68%) darstellbar. Isomerisierung der 2-Propenylgruppe konnte bei dieser Reaktion nicht beobachtet werden. Der Komplex **231** wurde über $^1\text{H-NMR}$ - (vgl. Abb. **44**), $^{13}\text{C-NMR}$ - (vgl. Abb. **45**, Seite 83) und Massenspektroskopie (Molpeak bei 402 amu) eindeutig identifiziert.

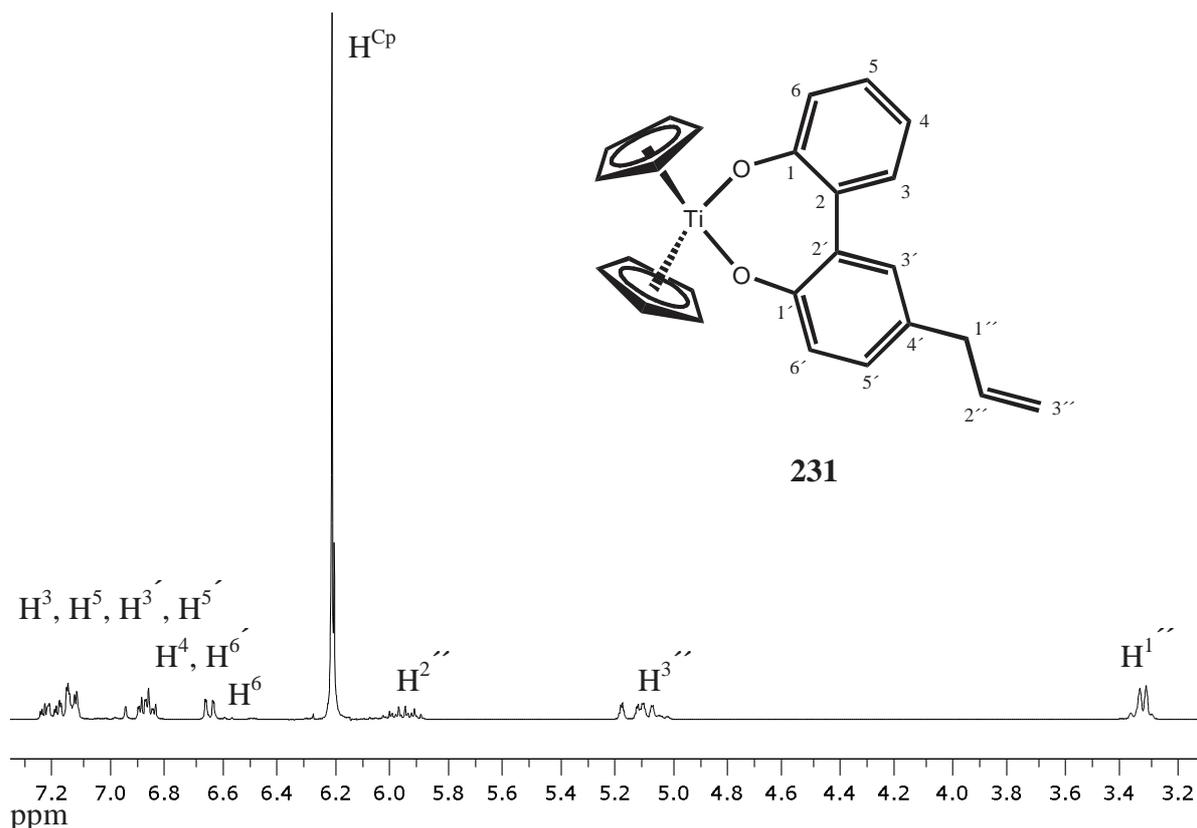


Abb. **44**: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **231** in CDCl_3 .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **231** können alle Signale des Monallylbisphenylrestes eindeutig zugeordnet werden. Deren Verschiebung ändert sich im Vergleich zum unsubstituierten **216** kaum. Ein klares Indiz für das Vorliegen von **231** ist das Cp-Signal bei 6.21 ppm. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **231** (vgl. Abb. **45**) ist die Entschirmung der quartären Kohlenstoffatome $\text{C}^{1'}$ (151.3 ppm für **216** und 164.9 für **231**) C^1 (153.3 ppm für **216** und 166.5 ppm für **231**) klar ersichtlich, was unumstößlich auf Verbindung **231** hindeutet.

B. Spezieller Teil

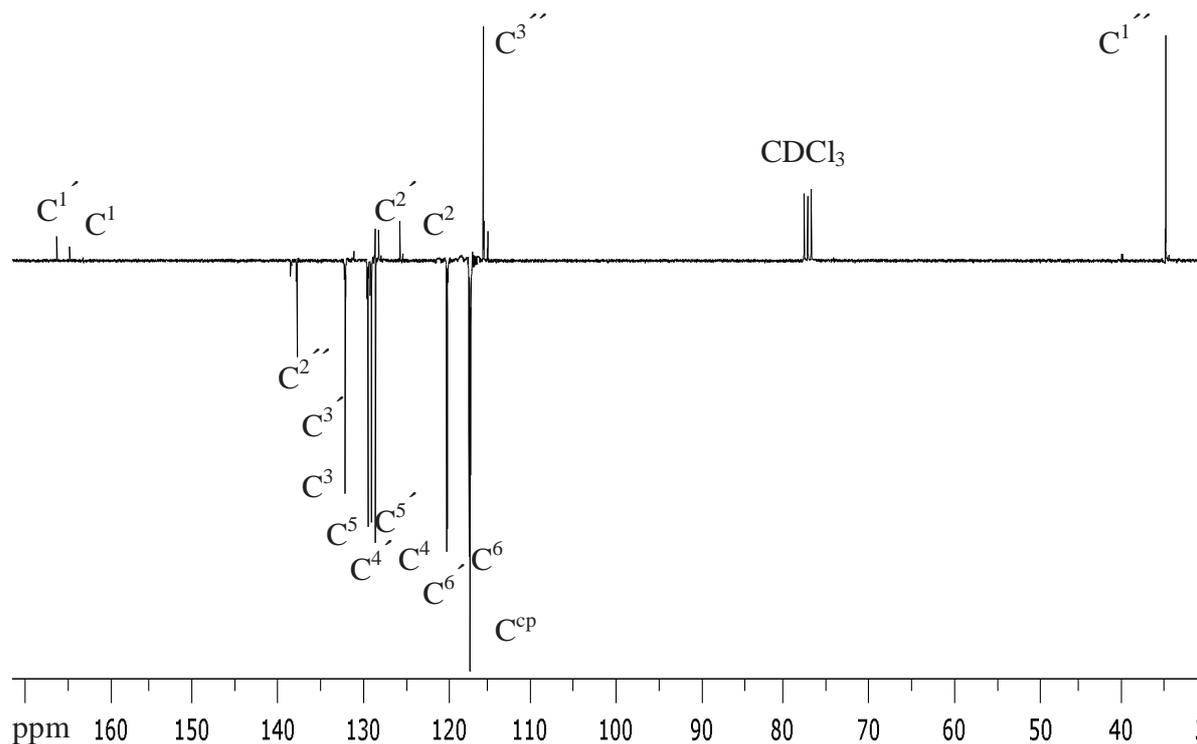


Abb. 45: ^{13}C - J_{mod} -NMR-Spektrum von **231** in CDCl_3 .

7.2.4. Umsetzung von Cp_2TiCl_2 **10** mit Maltol **67**

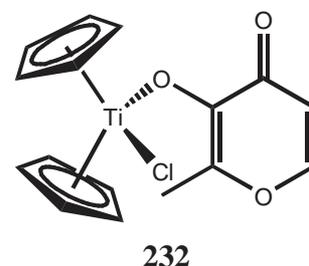
Die Umsetzung von Titanocendichlorid **10** mit Maltol **67** wurde unter verschiedenen Bedingungen versucht. Als Base diente zunächst NEt_3 (vgl. Tabelle 6).

Cp_2TiCl_2 10	67	$\text{N}(\text{Et})_3$	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1eq	1.15eq	1.15eq	40 °C (THF)	2 d	A
1eq	1.15eq	1.15eq	Rückfluss (THF)	2 d	B
1eq	1.2eq	1.3eq	40 °C (THF)	2 d	C
1eq	1.2eq	1.3eq	Rückfluss (THF)	2 d	D
1eq	1.5eq	2.0eq	Rückfluss (THF)	2 d	E

Tabelle 6: Umsetzungen von **10** mit **67** in Gegenwart von Triethylamin.

B. Spezieller Teil

In allen in Tabelle 6 aufgeführten Fällen war nach 2 d Reaktionsdauer im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts gebildetes Triethylammoniumchlorid erkennbar, was für eine Umsetzung sprach. Auch hatte sich die ehemals hellrote Suspension dunkelrot gefärbt. Jedoch zeigte sich in den Spektren auch noch ein sehr ausgeprägter Peak bei 6.57 ppm, der von unumgesetztem Titanocendichlorid **10** herrührte. Die Aufarbeitung der Roh-Reaktionslösungen war für alle in Tabelle 6 beschriebenen Ansätze gleich. Eine Aufreinigung via Säulenchromatographie erfolgte nicht, da ein eventuell gebildeter Maltol-Titanocen-Komplex **232** ohnehin nicht chromatographierbar wäre. Aus der Roh-Lösung angefertigte DCs in verschiedenen Laufmittelgemischen bestätigten dies. Durch Umkristallisation der Rohprodukte aus DCM/n-Pentan 1/1 (v/v) war kein definiertes, sauberes Produkt gewinnbar. Möglicherweise fanden während der langen Reaktionsdauer (vgl. Tabelle 6) Cp-Ring-Eliminierung und andere Nebenreaktionen statt. Es wäre auch denkbar, dass das Maltol **67** im Zuge von Kondensationsreaktionen mit sich selbst reagiert. Basierend auf den Erfahrungen der vorangegangenen Kapitel, wurde als Base NaH verwendet um bessere Ergebnisse zu erzielen (vgl. Tabelle 7).

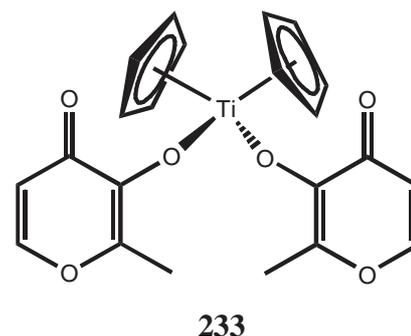


Cp_2TiCl_2 10	67	NaH	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1eq	1.1eq	1.15eq	-78 °C-RT (THF) RT (THF)	12 h 24 h	A
1eq	1.1eq	1.15eq	-78 °C-RT (THF) RT (THF)	12 h 40 h	B
1eq	1.1eq	1.2eq	-78 °C-RT (THF) Rückfluss (THF)	24 h 3-4 h	C

Tabelle 7: Umsetzungen von **10** mit **67** in Gegenwart von Natriumhydrid.

Auch hier ließ sich durch Umkristallisation kein sauberes, definiertes Produkt erhalten.

Mit NaH als Base wurde durch Umsetzung von **10** mit 2eq Maltol **67** (vgl. Tabelle 8; Seite 85) die Herstellung des bissubstituierten Maltol-Titanocen-Komplex **233** (vgl. Seite 85) versucht, welcher chromatographierbar



B. Spezieller Teil

sein sollte. Auf aus der Roh-Lösung angefertigten DCs war jedoch in diversen Laufmittelgemischen kein Spot zu erkennen, welcher einen höherrn R_f -Wert als Maltol **67** aufwies. Via Umkristallisation aus DCM/n-Pentan ließ sich kein sauberes, definiertes Produkt gewinnen. Weitere Versuche zur Darstellung von **232** und **233** unterließ ich daher.

Cp_2TiCl_2 10	67	NaH	Temperatur	Reaktions- dauer	Ansatz
1eq	2.2eq	2.3eq	-78°C-RT (THF) RT (THF)	12 h 24 h	A
1eq	2.2eq	2.3eq	-78°C-RT (THF) RT (THF)	12 h 40 h	B
1eq	2.2eq	2.3eq	-78°C-RT (THF) Rückfluss (THF)	24 h 6-8 h	C

Tabelle 8: Umsetzungen von **10** mit 2.2eq **67** in Gegenwart von Natriumhydrid.

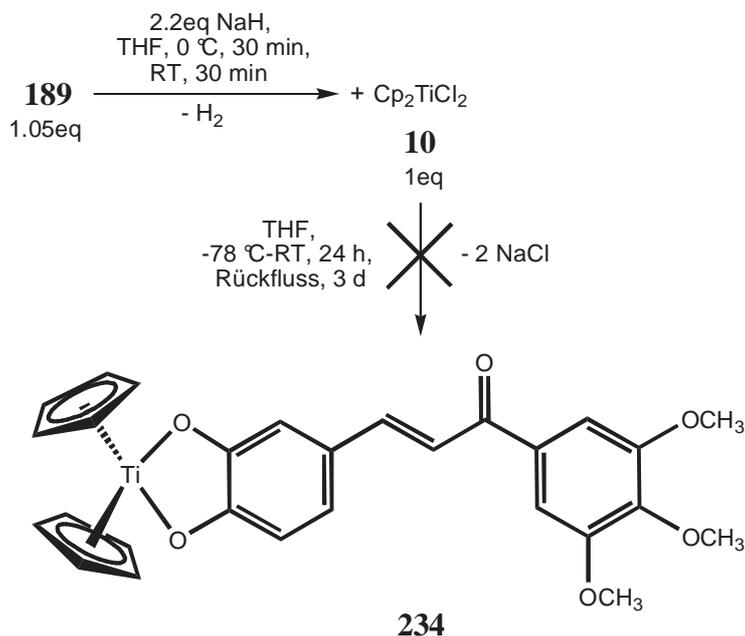
7.2.5. Umsetzung von Cp_2TiCl_2 **10** mit dem Catechol-Chalkon **189**

Ich versuchte auch, durch Reaktion von Cp_2TiCl_2 **10** mit (E)-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3-(3,4-dihydroxy-phenyl)-prop-2-en-1-on **189** den Chelatkomplex **234** darzustellen. Als Beispiel einer Umsetzung eines Catechols mit **10** sei die im Allgemeinen Teil aufgeführte Reaktion von Brenzcatechin **32** mit **10** erwähnt (Kapitel 2.2., Seite 9)^[66].

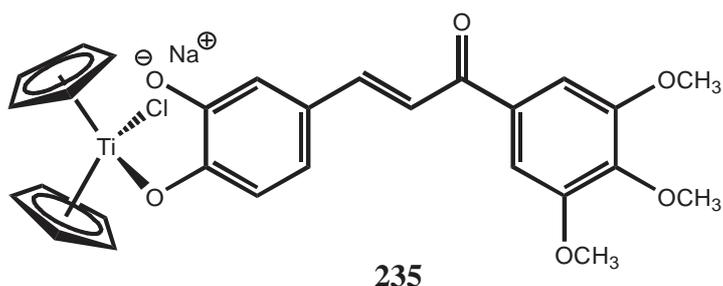
Die Versuche zur Synthese von **234** erfolgten allerdings nicht mit der aggressiven Base Natriumamid, sondern mit der milderen Base Natriumhydrid. Auch wurde die Reaktion nicht in siedendem Toluol durchgeführt, da die Oxopropenylbrücke des Chalkons **189** unter diesen brachialen Bedingungen sehr wahrscheinlich Schaden nehmen würde. Die Reaktionskontrolle der Umsetzung von **10** mit **189** erfolgte via DC. In verschiedenen Laufmittelgemischen war jedoch nach 24 h bei RT, 4 h unter Rückfluss, 8 h unter Rückfluss, 24 h unter Rückfluss, 2 d unter Rückfluss und 3 d unter Rückfluss kein Spot erkennbar, der einen höheren R_f -Wert als

B. Spezieller Teil

das Edukt **189** aufwies. Wäre Komplex **234** entstanden, dann müsste dieser auf dem DC aber eindeutig höher laufen als das Edukt **189**.

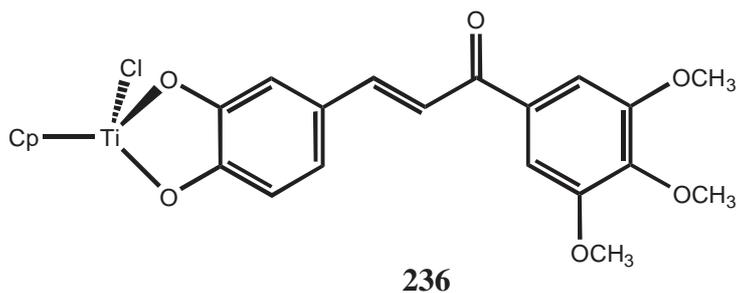


Ein nach 3 d Reaktionsdauer vom Rohprodukt gemessenes ¹H-NMR-Spektrum war sehr widersprüchlich. Einerseits war kein Titanocendichlorid **10** mehr erkennbar. Andererseits aber auch kein Cp-Signal (oberhalb 6 ppm) eines eventuell gebildeten neuen Komplexes **234**. Man muss sich hier vor Augen führen, dass das Chalkon **189** sterisch sehr viel anspruchsvoller als Brenzkatechin **32** ist.



Folglich müssen nicht automatisch zwei Chloratome von **10** durch das Catechol-Chalkon **189** substituiert werden. Möglicherweise hatte nur eine Monosubstitution stattgefunden, woraus Verbindung **235** hervorgehen würde. Diese wäre aufgrund ihres ionischen Charakters in organischen Lösungsmitteln schlecht löslich. Daher kann es durchaus sein, dass sich **234** in CDCl₃ zu schlecht löst, um im ¹H-NMR-Spektrum erkennbar zu sein. Möglich wäre auch eine Bissubstitution unter gleichzeitiger Cp-Eliminierung. Nicht unwahrscheinlich, angesichts der Tatsache, dass der Ansatz 3 d unter Rückfluss in THF gerührt wurde.

B. Spezieller Teil

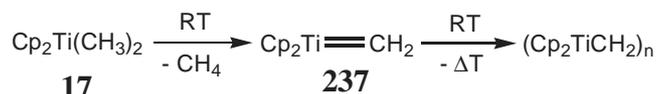


Das resultierende Produkt wäre Komplex **236**. Dieser sollte in CDCl₃ aber gut löslich sein und im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ein charakteristisches Cp-Signal um 6 ppm hervorrufen. Möglich wäre auch, dass sich der Chelatkomplex **234** bildet, dieser aufgrund des sperrigen Chalkonliganden und des Titana-Heteroatom-Fünfrings thermisch aber so labil ist, dass er sich binnen kurzer Zeit wieder zersetzt. Jedenfalls war durch Umkristallisation des dunkelroten Rohprodukts aus DCM/n-Pentan 2/1 (v/v), kein eindeutig definierbares, sauberes Produkt isolierbar. Weitere Versuche wurden von mir nicht durchgeführt

7.3. Umsetzungen von Dimethyltitanocen mit bioaktiven Hydroxyverbindungen

7.3.1. Allgemeines zur Darstellung von Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-alkoxy- und acyloxi-titan(IV)-Komplexen

Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-dimethyltitan(IV) **17** ist besonders im festen Zustand sehr hydrolyse- und lichtempfindlich. So neigt **17** im festen Zustand bei RT zur Abspaltung von Methan, was die Bildung des sehr instabilen Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methylen-titan(IV) **237** zur Folge hat.



237, das hochreaktive Intermediat der Methylenierung nach Tebbe, unterliegt bei RT, unter Bildung von $(\text{Cp}_2\text{TiCH}_2)_n$, einer extrem exotherm und explosionsartig ablaufenden Polymerisation^[145,231]. Das für diese Arbeit synthetisierte Dimethyltitanocen **17** wurde in Form einer THF-Lösung bekannter Molarität bei -30 °C unter Argon und Lichtausschluss aufbewahrt. THF stellt ein deutlich geeigneteres Lösungsmittel als n-Hexan dar, da es einen stabilisierenden Effekt ausübt. Hierfür sind die π -Donoreigenschaften des Sauerstoffs verantwortlich. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit ohnehin THF als Lösungsmittel für die Umsetzungen von **17** mit bioaktiven Hydroxyverbindungen benutzt.

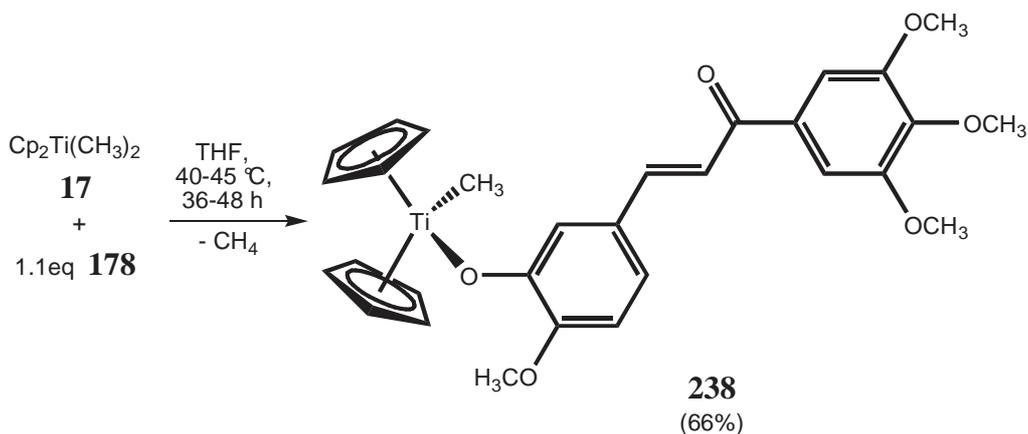
Schobert synthetisierte als erster Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-alkoxy-titan(IV)-Komplexe durch partielle Alkoholyse von Dimethyltitanocen **17** unter milden Bedingungen (vgl. Allgemeiner Teil, Kapitel 2.2., Seite 9)^[63].

Ein Primärziel der vorliegenden Arbeit war es, die oben erwähnten Substitutionsreaktionen mit antitumoraktiven bzw. antiangiogen wirkenden, sterisch teilweise deutlich anspruchsvolleren, Hydroxyverbindungen durchzuführen, um so die jeweiligen Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-oxi-titan(IV)-Komplexe zu erhalten. Die resultierenden Komplexe sollten die antitumoraktiven bzw. antiangiogenen Eigenschaften der eingesetzten Hydroxyverbindung und der Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-Gruppierung in sich vereinen.

B. Spezieller Teil

7.3.2. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **178**

Eine für Substitutionsreaktionen von Dimethyltitanocen **17** geradezu prädestinierte Verbindung ist das Combretastatin-Analogon (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **178**. Dessen Eigenschaften und Wirkung, insbesondere seine antiangiogenen Fähigkeiten, wurden in Kapitel 7.1.2. bereits ausführlich beschrieben. Durch Reaktion von **178** mit **17** sollte der Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-aryloxi-titan(IV)-Komplex **238** entstehen. Beim ersten Versuch wurde das Reaktionsgemisch bei 40-45 °C ($T_{\text{ölbad}}$ ca. 60-66 °C) etwa 24 h gerührt. Auf einem aus der orangen Reaktionslösung angefertigten DC war bereits deutlich ein neuer Spot mit einem höheren R_f -Wert als für das Edukt **178** zu erkennen.



Der Komplex **238** dürfte deutlich unpolarer als **178** sein und sollte daher auch einen deutlich höheren R_f -Wert aufweisen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts war noch kein ausgeprägtes Cp-Signal vorhanden. Auch nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte kein sauberes Produkt **238** erhalten werden. Also wurde die Reaktion erneut angesetzt und das Reaktionsgemisch diesmal 48 h erhitzt. Die Lösung hatte sich von anfangs orangegelb nach hellrot verfärbt. Außerdem war ein in diversen organischen Lösungsmitteln unlöslicher Niederschlag entstanden. Dieser könnte von der Zersetzung bereits gebildeten Komplexes **238** herrühren. Möglich wäre aber auch, dass der, aufgrund der anspruchsvollen Sterik des Chalkons **178** zu erwartende, langsame Umsatz im Verlauf der Reaktion zur Zersetzung von nicht abreagiertem Dimethyltitanocen **17** führt. Das orangerote Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel DCM; über CaH_2 vorgetrocknet) aufgereinigt. Alox N (Akt. III) war hier Kieselgel SC 60 überlegen. Die schlechtere Ausbeute nach Aufreinigung mit

B. Spezieller Teil

Kieselgel SC 60 ist wahrscheinlich dem relativ aggressiven, sauren Charakter des Kieselgels zuzuschreiben. Um einen guten Umsatz zu erzielen, muss die Reaktionsdauer dieser Reaktion bei etwa 35-48 h liegen.

Die $^1\text{H-NMR}$ - (vgl. Abb. 46) und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (vgl. Abb. 47, Seite 91) bestätigten, dass es sich eindeutig um den Chalcon-Komplex **238** handelt. Dies konnte auch durch Massenspektrometrie verifiziert werden (Molpeak bei 536 amu).

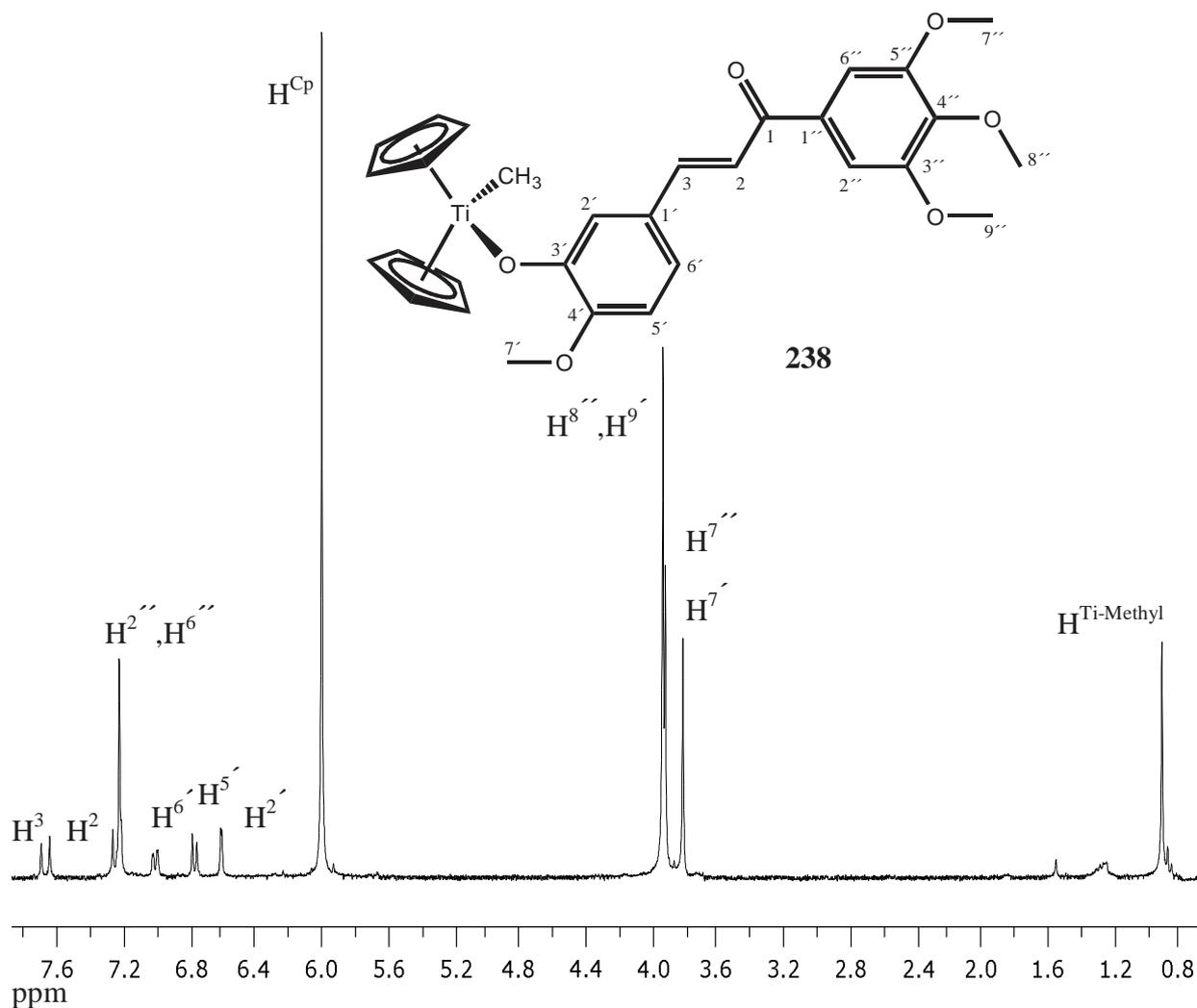


Abb. 46: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **238** in CDCl_3 .

Der am Metall gebundene Methylrest zeigt ein charakteristisches Signal bei 0.9 ppm (vgl. Abb. 46; zum Vergleich: die Methylgruppen des Dimethyltitanocens **17** erscheinen mit -0.05 ppm bei deutlich höherem Feld). Den Cp-Ringen ist der Peak bei 6.00 ppm zuzuordnen (vgl. Abb. 46). Besonders auffällig ist die Lage des $\text{H}^{2'}$ -Protons, welches eine Verschiebung von 6.62 ppm aufweist und damit gegenüber dem Edukt **178** (7.23 ppm) deutlich hochfeldverschoben ist (aufgrund der Abschirmung durch die Cp-Ringe). Charakteristisch sind auch

B. Spezieller Teil

die Lage des Metall-gebundenen Methylrests (37.9 ppm) und der Cp-Ringe (113.6 ppm) im ^{13}C -NMR-Spektrum (vgl. Abb. 47).

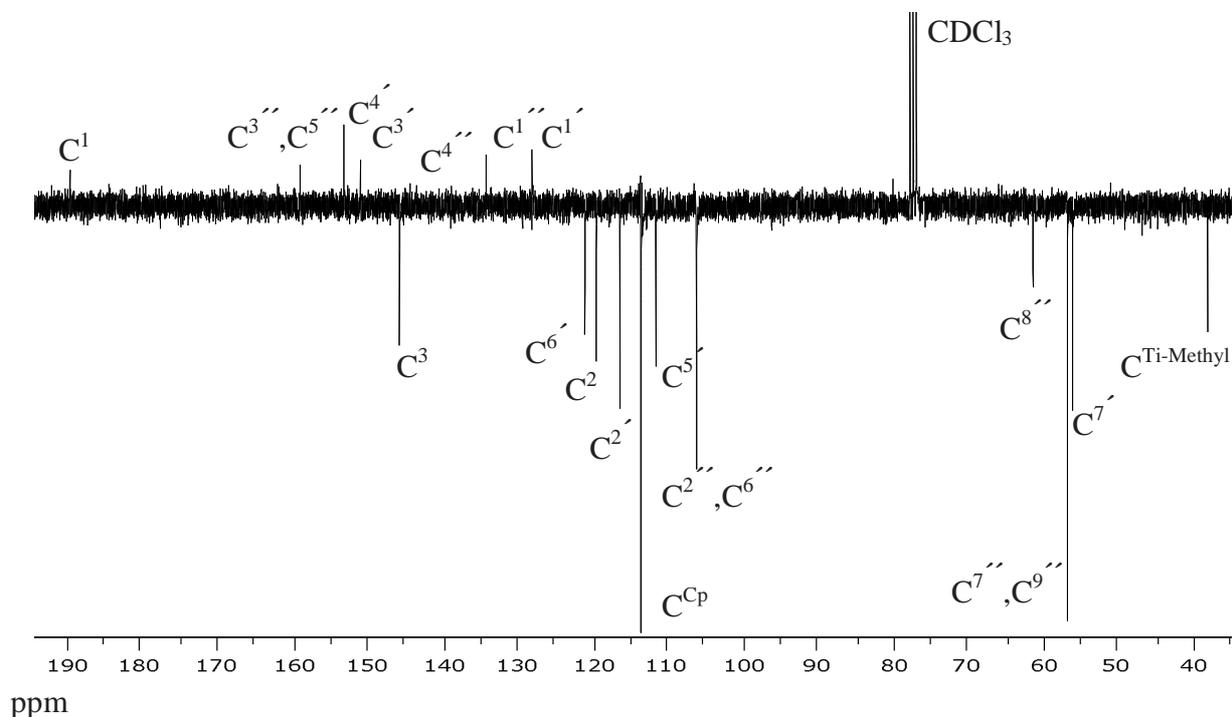


Abb. 47: ^{13}C - J_{mod} -NMR-Spektrum von **238** in CDCl_3 .

Das C-Atom der Ti-O-C-Bindung zeigt mit 151.1 ppm gegenüber dem Edukt **178** (146.1 ppm) eine deutliche Tieffeldverschiebung (vgl. Abb. 47).

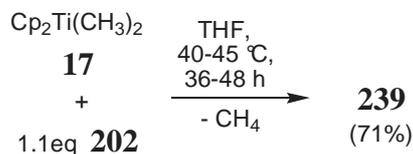
Der Komplex **238** ist im festen Zustand nicht sonderlich hydrolyse- und luftempfindlich, wird bei längerem Erhitzen (Reaktionsdauer bei der Synthese von **238** > 3 d) jedoch zersetzt. Da keine β -H-Atome eliminiert werden können, findet aufgrund des sterisch anspruchsvollen Liganden wahrscheinlich dessen Abspaltung unter Bildung des Polymers $(\text{Cp}_2\text{TiCH}_2)_n$ und des Edukts **178** statt.

7.3.3. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **202**

Das Oxazol-verbrückten Combretastatin-Analogon 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **202** verfügt über sehr gute cytotoxische und antiangiogene Eigenschaften, die die des Chalkons (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-

B. Spezieller Teil

oxyphenyl)-prop-2-en-1-on **178** sogar deutlich übertreffen. Darüber hinaus ist das Oxazol-Strukturelement sehr stabil. Daher wurden in dieser Arbeit Versuche zur Substitution einer Methylgruppe von Dimethyltitanocen **17** mit **202** unternommen.



Die cytotoxischen Fähigkeiten der Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-Gruppierung sollten sich mit den cytotoxischen bzw. antiangiogenen Eigenschaften von **202** synergistisch addieren.

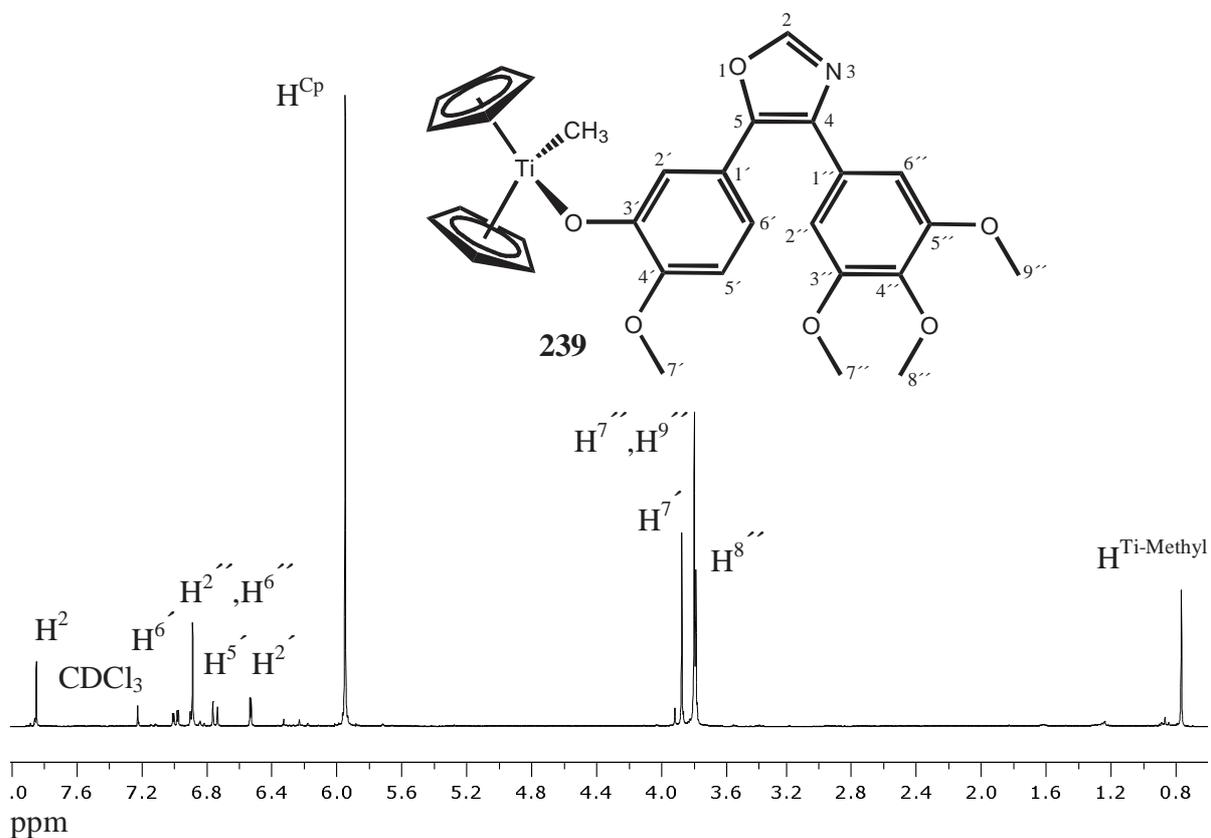


Abb. 48: ^1H -NMR-Spektrum von **239** in CDCl_3 .

Die Darstellung des Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-oxy-oxazol-methyl-titan(IV)-Komplexes **239** wurde analog zu der für den Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-oxy-chalkon-methyl-titan(IV)-Komplex **238** (vgl. vorheriges Kapitel) beschriebenen durchgeführt. Die Ausbeute war mit 71% sogar etwas besser als die für **238**. Die optimale Reaktionsdauer lag auch hier zwischen 35 und 48 h. Das Verbindung wurde durch ^1H - (vgl. Abb. 48) und ^{13}C -NMR-Spektren (vgl.

B. Spezieller Teil

Abb. 49), sowie Massenspektroskopie (Molpeak bei 549 amu; $M^+ - CH_3$ bei 533 amu) charakterisiert. Auffällig ist die Verschiebung H^{δ} -Protons (vgl. Abb. 48). Mit einer Verschiebung von 6.54 ppm ist es gegenüber dem Oxazol-Edukt (7.26 ppm) deutlich hochfeldverschoben (aufgrund der Abschirmung durch die Cp-Ringe). Der Metall-gebundene Methylrest (0.76 ppm) bzw. der Cp-Peak (5.95 ppm) sind ebenfalls charakteristisch und weisen auch im ^{13}C -NMR-Spektrum charakteristische Positionen auf.

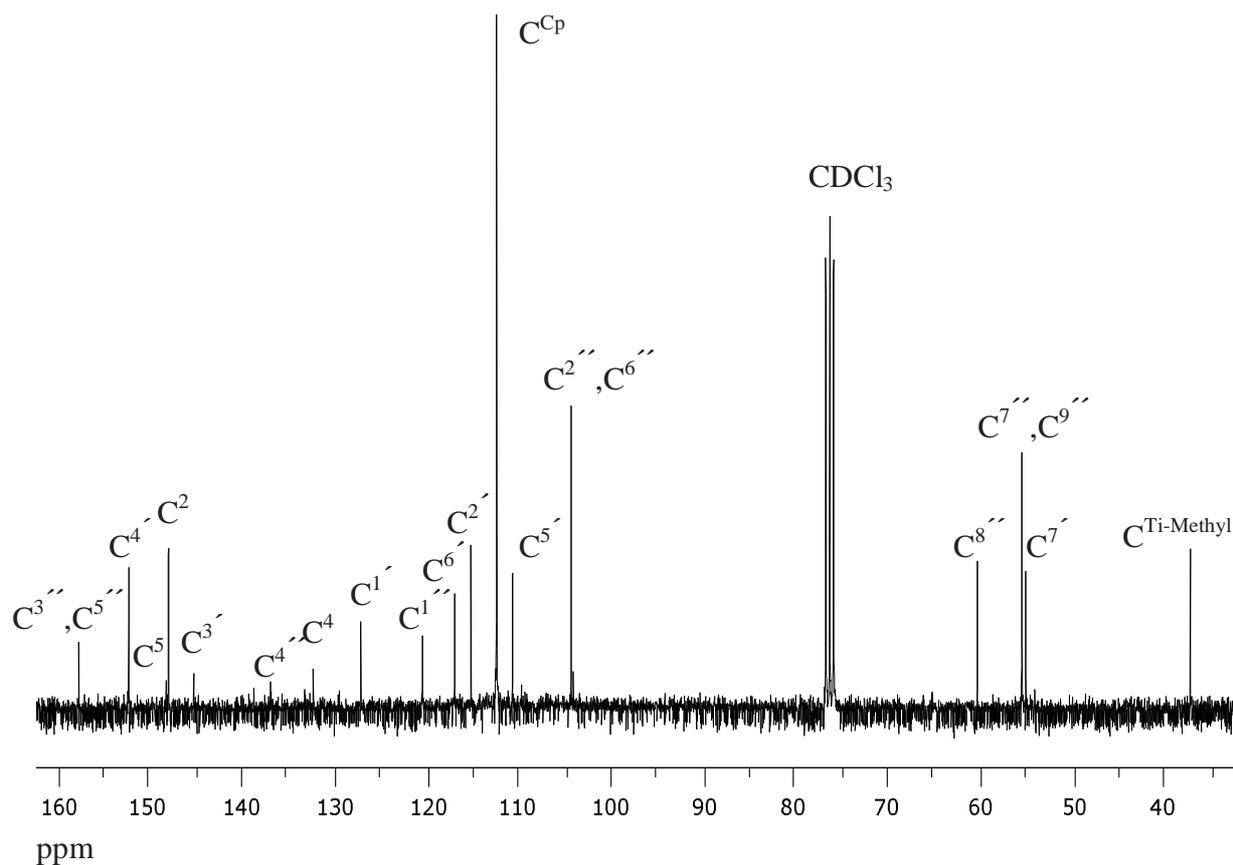


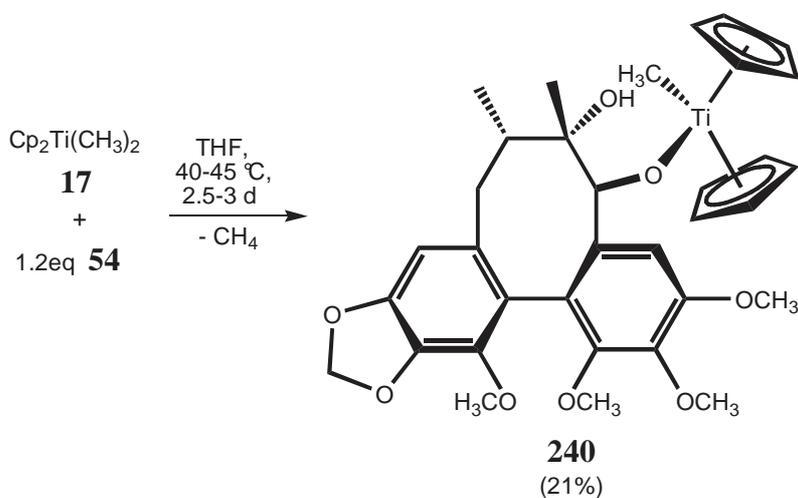
Abb. 49: ^{13}C -NMR-Spektrum von **239** in $CDCl_3$.

Gegenüber dem Edukt **202** (147.2 ppm) ist das C-Atom der Ti-O-C-Bindung kaum verschoben. Es zeigt, im Gegensatz zum Ti-Chalkon-Komplex **238** (vgl. vorheriges Kapitel), sogar eine leichte Hochfeldverschiebung. Verbindung **239** weist keine sonderlich ausgeprägte Luft- und Hydrolyseempfindlichkeit auf. Wird **239** jedoch über einen längeren Zeitraum erhitzt, zersetzt sich der Komplex unter Bildung des Edukts **202**.

B. Spezieller Teil

7.3.4. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit Schisandrol A **54**

Wie in Kapitel 3.2. dargelegt, wirkt Schisandrol A **54** als Inhibitor diverser ABC-Transporter, wenngleich auch nicht so effektiv wie seine Ester die Schisantherine A bzw. B (**55a** und **55b**) und Schisandrin B **56**^[93,95,96]. Möglicherweise würde ein Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-oxy-Schisandrol A-titan(IV)-Komplex **240**, die cytotoxischen Fähigkeiten der Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-titan-Gruppierung und die ABC-Transporter-inhibierenden Eigenschaften des Schisandrol A **54** in sich vereinen. Denkbar wäre auch eine sehr gute Wirkung gegenüber resistenten Zelllinien. Daher waren Versuche zur Synthese von Komplex **240** durchaus einige Anstrengungen wert. Die Darstellung versuchte ich durch Umsetzung von Schisandrol A **54** mit Dimethyltitanocen **17** in trockenem THF bei 40-45 °C. Bei der Verbindung Schisandrol A **54** handelt es sich um ein sterisch sehr anspruchsvolles Molekül. Seine OH-Gruppen sind durch die Phenylringe und den „U-förmigen“ Bau sehr abgeschirmt. Daher war zu erwarten, dass eine Reaktion, wenn überhaupt, nur mit schlechten Ausbeuten verlaufen würde.



Nach 24 h unter den oben beschriebenen Bedingungen, kontrollierte ich den Fortgang der Substitution von **17** mit **54** mittels DC. Der neue Spot, welcher deutlich über dem von Schisandrol A **54** lief, war jedoch nur sehr schwach ausgeprägt. Auch nach drei Tagen ließ das Rohprodukt-DC darauf immer noch auf einen sehr unvollständigen Umsatz schließen. Da aber mit zunehmender Reaktionsdauer die Zersetzung von noch unumgesetzten **17** fortschreitet (es hatte sich bereits ein Niederschlag gebildet), wurde die Reaktion abgebrochen. Das orangerote Rohprodukt unterzog ich einer säulenchromatographischen Aufreinigung

B. Spezieller Teil

(Alox N, Akt. III; über CaH_2 vorgetrocknetes DCM). Aufgrund des schlechten Umsatzes musste diese noch einmal wiederholt werden, da beim ersten Durchgang nur eine Mischfraktion erhalten werden konnte. Beim zweiten Durchgang konnte allerdings eindeutig eine saubere Produktfraktion isoliert werden.

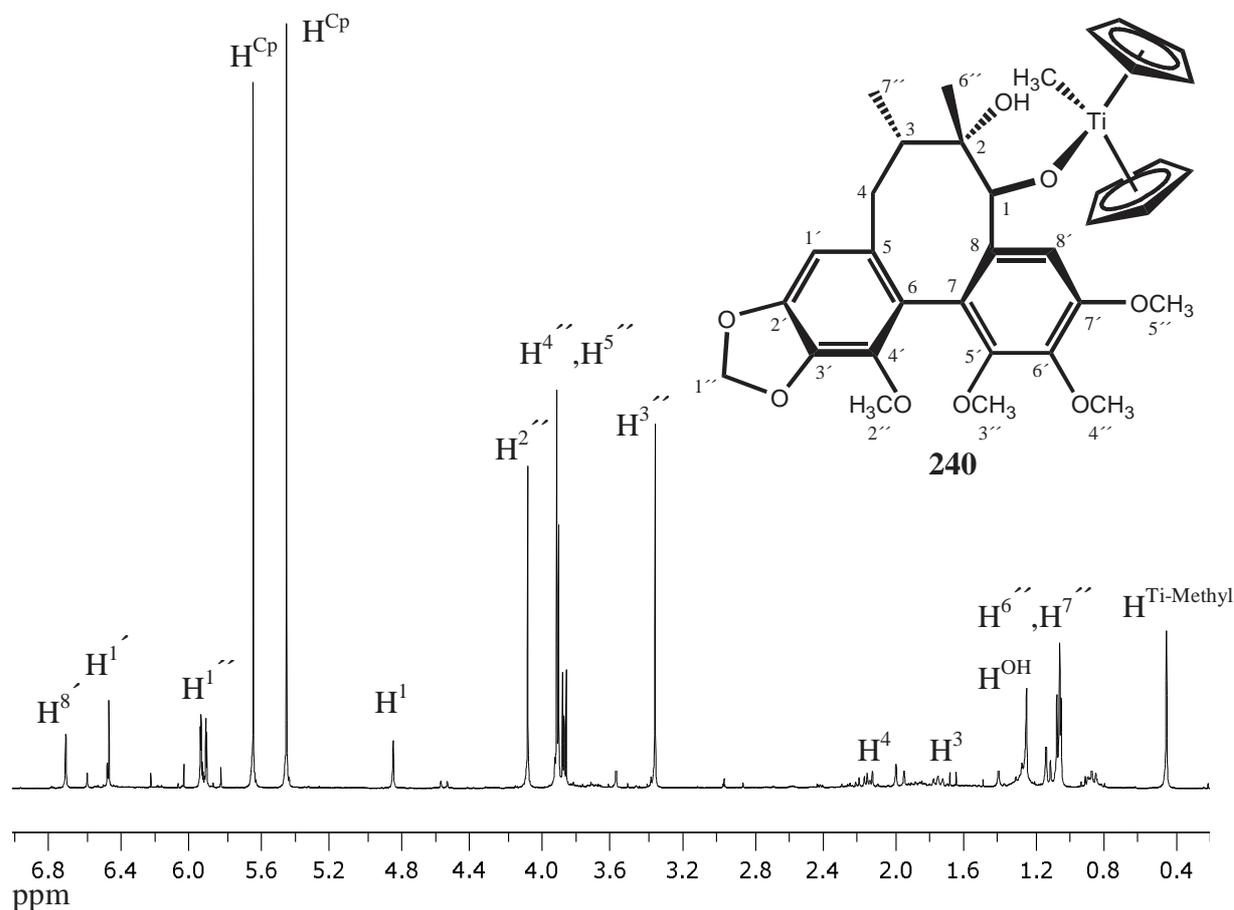


Abb. 50: ^1H -NMR-Spektrum von **240** in CDCl_3 .

Das ^1H -NMR-Spektrum (vgl. Abb. 50) dieser Fraktion zeigte, dass es sich eigentlich nur um den Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-titan(IV)-Komplex **240** handeln konnte. Einerseits sind zwei Cp-Signale (5.46 ppm und 5.65 ppm) und der Ti-Methyl-Peak (0.43 ppm) vorhanden (vgl. Abb. 50). Andererseits sind alle H-Atome des Schisandrol A-Restes zuordenbar. Dass Komplex **240** vorliegt, das Titanocen-methyl-Fragment also tatsächlich am 1-O-Atom des Schisandrol A-Restes gebunden ist, zeigt die deutliche Tieffeldverschiebung des H^1 -Atoms von **240** (4.85 ppm) (vgl. Abb. 50) im Vergleich zum „freien“ Schisandrol A **54** (4.55 ppm). Außerdem liegt im ^1H -NMR-Spektrum von **240** das Signal des H^1 -Atoms als Singulett vor,

B. Spezieller Teil

während es im ^1H -NMR-Spektrum von **54** durch die Kopplung zur freien OH-Gruppe zum Dublett aufgespalten ist.

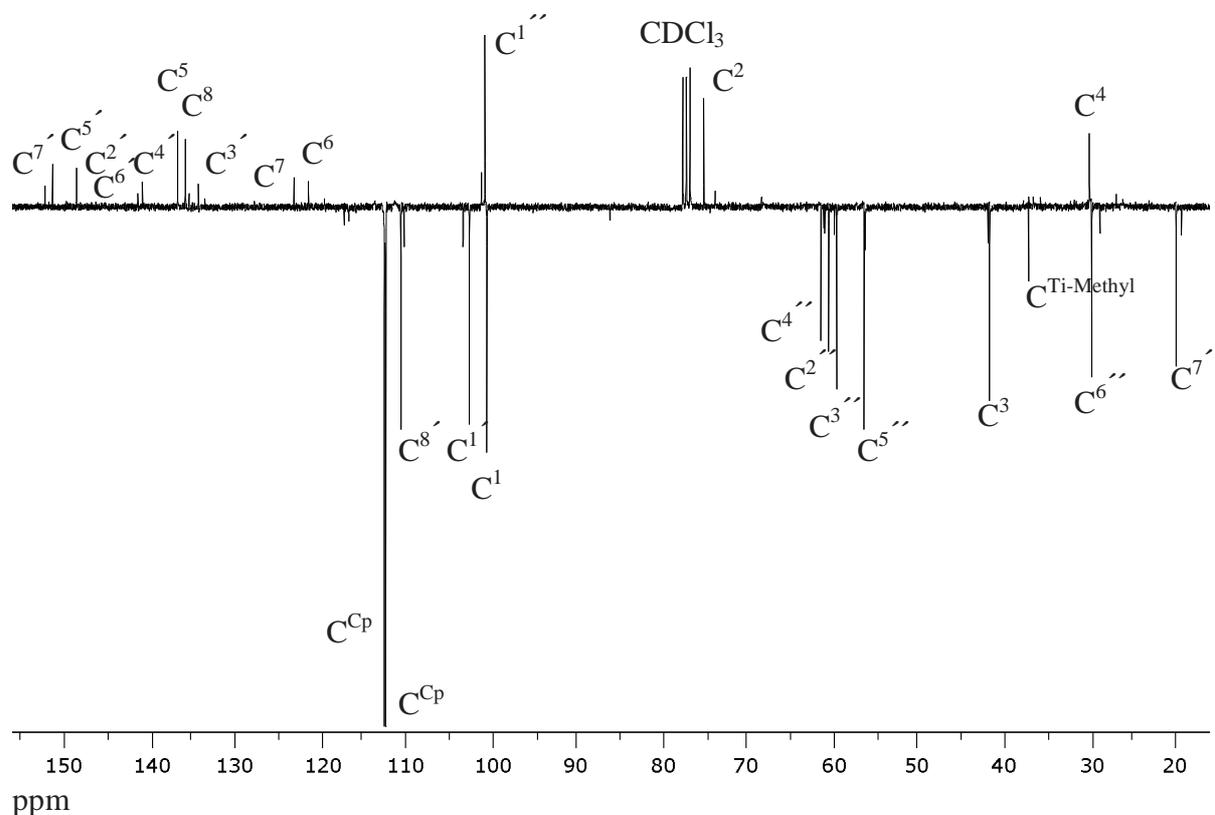


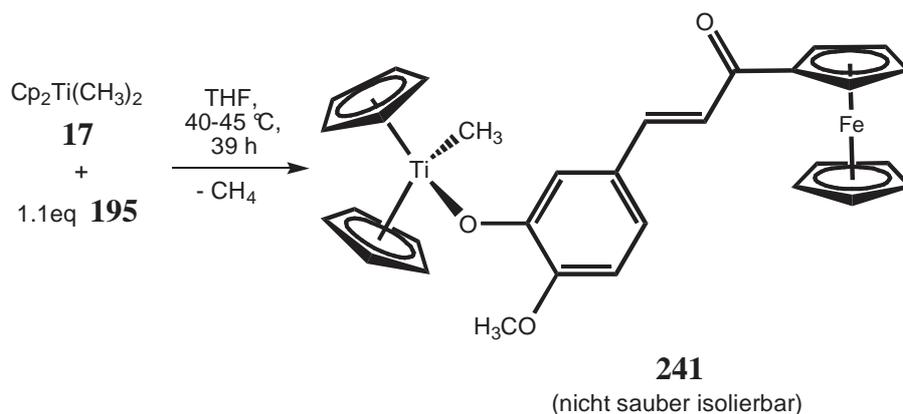
Abb. 51: ^{13}C - J_{mod} -Spektrum von **240** in CDCl_3 .

Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum von **240** können alle C-Atome des Schisandrol A-Restes zugeordnet werden (vgl. Abb. 51). Deutlich erkennbar ist auch hier die Tieffeldverschiebung des C^1 -Atoms von **240** (100.7 ppm) im Vergleich zum freien Schisandrol A **54** (85.9 ppm). Im Massenspektrum war zwar kein Molekülpeak erkennbar, der ausgeprägte Peak bei 609 amu (Intensität: 42) kann aber nur vom $\text{M}^+\text{-CH}_3$ -Fragment stammen. **240** konnte in einer relativ geringen Ausbeute von 21% erhalten werden. Jedoch ist die Tatsache, dass die Substitution mit dem sterisch sehr anspruchsvollen und unreaktiven **54** unter diesen vergleichsweise milden Bedingungen (40-45 °C) überhaupt funktionierte durchaus bemerkenswert. Darüber hinaus konnte ein Großteil des unumgesetzten und doch sehr aufwendig zu gewinnenden Schisandrols A **54** sauber zurückgewonnen werden. Der Komplex **240** verhält sich erstaunlich luft- und hydrolyseunempfindlich (unempfindlicher als **238** und **239**; vgl. die beiden vorherigen Kapitel). Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, dass die Ti-O-C-Bindung durch den Bau des Schisandrol-Restes relativ gut abgeschirmt ist.

B. Spezieller Teil

7.3.5. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit (E)-1-Ferrocenyl-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **195**

Basierend auf der erfolgreichen Synthese des Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-oxy-chalkon-methyl-titan(IV)-Komplexes **238** (vgl. Kapitel 7.3.2.), nahm ich an, dass eine Substitution von Dimethyltitanocen **17** mit dem Ferrocenyl-Chalkon (E)-1-Ferrocenyl-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **195** prinzipiell möglich sein sollte. Aufgrund des sterisch anspruchsvolleren Ferrocenylsubstituenten wäre die Substitution wahrscheinlich schwieriger. Die Umsetzung von Dimethyltitanocen **17** mit **195** wurde in trockenem THF bei 40-45 °C durchgeführt. Nach ca. 39 h Reaktionsdauer war auf einem aus der Reaktionslösung angefertigten DC ein neuer Spot auszumachen und das Edukt-Chalkon **195** nur noch schwach zu erkennen. Der neu entstandene Spot lief deutlich über dem Eduktspot. Dies sprach eindeutig für die Bildung des Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-oxy-ferrocenyl-chalkon-methyl-titan(IV)-Komplexes **241**.

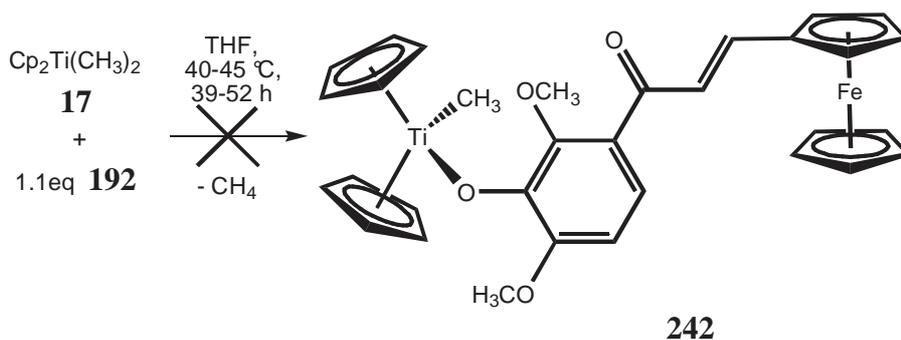


Während der säulenchromatographischen Aufreinigung (Alox N, Akt. III; über CaH_2 vorgetrocknetes DCM) des Rohprodukts konnte eine rote Bande eluiert werden, die vor der des Edukts **195** lief. Jedoch waren auch nach zweimaliger Säulenchromatographie auf dem DC noch Eduktreste erkennbar. Der Ansatz wurde wiederholt und erneut aufgearbeitet. Auch diesmal war kein sauberes Produkt isolierbar. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutet eindeutig darauf hin, dass **241** vorhanden ist. Vermutlich entsteht **241** offenbar, zerfällt während der säulenchromatographischen Aufreinigung jedoch wieder. Daher wurde die Aufreinigung auch mit Kieselgel SC 60 versucht, was aber das gleiche Ergebnis lieferte. Folglich war eine saubere Isolierung von **241** nicht möglich.

B. Spezieller Teil

7.3.6. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit (E)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-3-ferrocenyl-prop-2-en-1-on **192**

Die Umsetzung von Dimethyltitanocen **17** mit dem Ferrocenyl-Chalkon **192** führte ich analog der Umsetzung von **195** mit **17** (vgl. Kapitel 7.3.5.) durch.

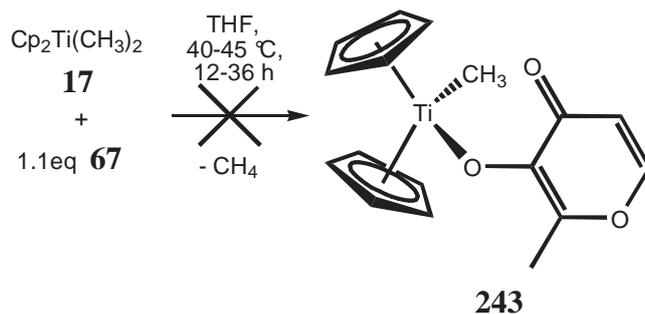


Allerdings zeigte die Reaktionskontrolle per DC, dass nach 39 h noch ein sehr ausgeprägter Spot des Edukts **192** vorhanden war. Der Spot welcher sich neu gebildet hatte, war relativ schwach. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts untermauerte dies (nur sehr schwaches Cp-Signal). Nichtsdestotrotz wurde eine Aufreinigung via Säulenchromatographie versucht. Eine Isoierung des gebildeten Produkts war jedoch schon aufgrund des offensichtlich schlechten Umsatzes nicht möglich. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 52 h erbrachte kein besseres Ergebnis. Wahrscheinlich ist die paraständige Hydroxy-Funktion von **192** durch die beiden benachbarten Methoxygruppen zu stark abgeschirmt, als das eine Substitution von **17** in guten Umsatzraten verlaufen könnte.

7.3.7. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit Maltol **67**

In Kapitel 7.2.4. wurde bereits der Versuch zur Synthese eines Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-maltolato-chloro-titan(IV)-Komplexes **232** beschrieben. Ich versuchte auch einen Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-maltolato-methyl-titan(IV)-Komplex **243** herzustellen. Hierfür erfolgte die Umsetzung von Maltol **67** mit Dimethyltitanocen **17** in trockenem THF bei 40-45 °C für 36 h. Auf einem aus der Rohlösung angefertigten DC war jedoch kein Spot erkennbar, welcher deutlich über dem des Maltols lief. Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts bestätigte dies.

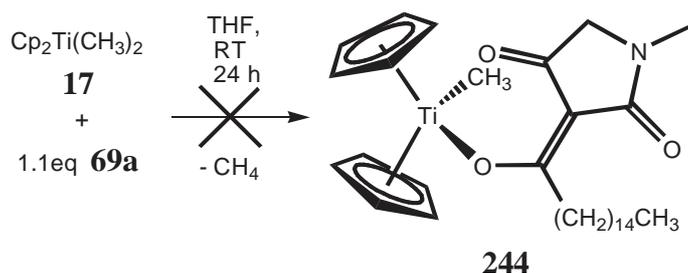
B. Spezieller Teil



Es war kein deutliches Cp-Signal zu erkennen. Eine säulenchromatographische Aufreinigung erbrachte kein Produkt. Die Hydroxygruppe von Maltol ist vergleichsweise acide. Möglicherweise bildet sich **243** relativ rasch und zerfällt bei zu langer Reaktionszeit wieder. Daher verkürzte ich die Reaktionszeit auf 12 h. Aber auch in diesem Fall waren keine besseren Ergebnisse zu erzielen. Denkbar wäre auch, dass das Maltol **67** mit sich selbst reagiert (vgl. Kapitel 7.2.4.). Die Isolierung von **243** gelang jedenfalls nicht.

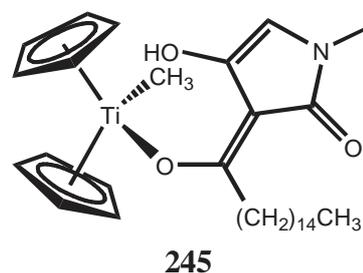
7.3.8. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit Melophlin A **69a**

Melophline liegen vorwiegend in den Diketoformen vor (vgl. Kapitel 3.6., Abb. 9, Seite 24, Form **69''** und **69'''**) und das enolische Proton ist sehr acide (man spricht von Tetramsäuren). Daher sollten sie über die enolische OH-Funktion der 3-Acyl-Seitenkette an Dimethyltitanocen **17**, unter Substitution eines Methylrests, gut anzubinden sein. Hierfür wurde das Melophlin A **69a** ausgewählt. Zum einen ist seine Cytotoxizität etwas besser als die von Melophlin B **69b**, zum anderen ist der sterische Anspruch von Melophlin A **69a** geringer als der von **69b**. Die 3-Acyl-Seitenkette von **69a** ist im Gegensatz zu der Seitenkette von **69b** unverzweigt und die 5-Position von **69a** unsubstituiert (**69b** trägt hier einen Methylrest). Außerdem verfügt Melophlin A **69a** im Gegensatz zu Melophlin B **69b** über keinerlei Stereozentren welche racemisieren könnten.



B. Spezieller Teil

Die Umsetzung von Melophlin A **69a** mit $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** führte ich in trockenem THF bei RT durch. Wärmezufuhr sollte aufgrund des sauren Charakters von **69a** nicht notwendig sein. Bereits kurze Zeit nach Zugabe von **69a** zu einer Lösung von **24** bei RT, trat merkliche Gasentwicklung und Farbänderung der orangegelben Lösung nach grüngelb auf. Folglich fand eine Reaktion statt. Nach 6 h wurde der Reaktionsverlauf per DC kontrolliert. Das Edukt **69a** war nur noch sehr schwach zu erkennen. Außerdem lief ein neu entstandener Spot deutlich voraus. Ob es sich dabei um den Komplex **244**, oder das bei jeder Substitutionsreaktion mit **17** entstehende nicht näher charakterisierte Nebenprodukt handelte, war allerdings unklar. Nach 24 h Reaktionsdauer unterzog ich das leicht rötliche Rohprodukt einer Säulenchromatographie. Dies geschah mit Kieselgel SC 60 (auf Alox N-DC-Platten zeigte das Rohprodukt in diversen Laufmittelgemischen einen geringen R_F -Wert; Melophlin A **69a** lief überhaupt nicht) und DCM (über CaH_2 vorgetrocknet) als Laufmittel. Obwohl bewusst eine relativ kurze Kieselgelsäule gepackt wurde, konnte die auf der Säule deutlich erkennbare gelbe Haupt-Bande nicht eluiert werden. Dies gelang auch durch Verwendung polarer Laufmittelgemische nicht. Das $^1\text{H-NMR}$ der eluierten ersten gelben Bande ergab, dass es sich um Nebenprodukt und nicht Komplex **244** handelte. Möglicherweise zersetzte sich Komplex **244** auf der Säule. Das entstehende freiwerdende Melophlin A **69a** wäre dann aufgrund seiner Polarität nur noch schlecht eluierbar. Denkbar ist aber auch, dass das der Melophlinligand in gebundener Form nicht mehr in der Diketoform sondern in der Enolform vorliegt. Der resultierende Komplex **245** wäre dann sehr polar und nur noch schlecht chromatographierbar. Ein solcher Sachverhalt könnte auch dafür verantwortlich sein, dass sich keine Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-maltolato-titan(IV)-Komplexe (vgl. Kapitel 7.2.4. und 7.3.7.) isolieren ließen.

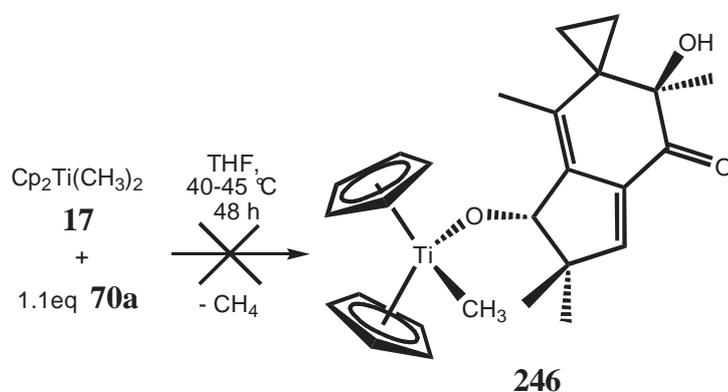


7.3.9. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit Illudin M **70a**

Wie bereits erörtert verfügen Illudine über eine allgemein sehr hohe Toxizität. Diverse Versuche die Illudine M und S in stabilere und weniger toxische Derivate zu überführen, hatten häufig deutliche Wirksamkeitseinbußen zur Folge^[135,136]. Der sinnvollste Weg einer Derivatisierung, ist wohl die Versetzung an der sekundären Hydroxyfunktion. Genau dies

B. Spezieller Teil

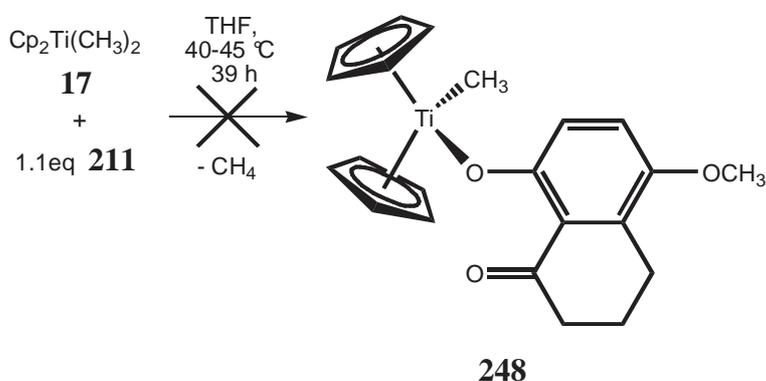
versuchte ich durch Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit Illudin M **70a**, welches in unserem Arbeitskreis (AK Schobert) aus Kulturen des Ölbaumpilzes in ausreichenden Mengen gewonnen werden konnte, zu erreichen. Der Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-oxy-Illudin M-methyltitan(IV)-Komplex **246** würde womöglich die hohe Cytotoxizität des Illudin M **70a** beibehalten und dabei gleichzeitig selektiver und so weniger toxisch als das freie Illudin M **70a** sein. Die Umsetzung von Dimethyltitanocen **17** mit Illudin M **70a** erfolgte in trockenem THF bei 40-45 °C. Um überhaupt die Substitution einer Methylgruppe von **17** mit der eher unreaktiven sekundären Hydroxylfunktion von **70a** zu erzwingen, wurde der Ansatz 39 h bei 40-45 °C erhitzt. Nach 24 h führte ich eine Reaktionskontrolle per DC durch. Auf dem DC war jedoch noch kein Spot zu erkennen, der deutlich über dem des freien Illudins M **70a** lief.



Nach 48 h wurde die Reaktion abgebrochen, da auf dem DC kein Edukt **70a** mehr zu erkennen war. Außerdem konnte die Entstehung eines neuen Spots verifiziert werden. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Alox N, Akt. III; vorgetrocknetes DCM). Es konnte eine hellgelbe Bande isoliert werden. Im ^1H -NMR-Spektrum des isolierten Produkts waren die für einen Cyclopropylrest typischen Signale jedoch nicht mehr vorhanden. Allgemein konnte das Spektrum nicht eindeutig interpretiert werden. Folglich handelt es sich offensichtlich nicht um Komplex **246**, sondern um irgendein Zersetzungsprodukt von Illudin M **70a** bzw. um irgendeinen Bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-Komplex. Das gebildete Produkt war nicht weiter charakterisierbar. Offensichtlich wird unter den oben angeführten Reaktionsbedingungen der Cyclopropylring oder das Michael-System von **70a** in Mitleidenschaft gezogen. Wie bereits erwähnt ist das Illudin M **70a** chemisch und thermisch nicht sehr stabil. Daher war eine Darstellung des Komplexes **246** so nicht möglich.

7.3.10. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17 mit 8-Hydroxy-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalin-1-on **211****

In Kapitel 3.3. (Seite 19) wurden die Eigenschaften von Anthracyclinen, speziell des Doxorubicins **57** bereits beschrieben. Um die Durchführbarkeit einer Substitution von Dimethyltitanocen **17** mit Doxorubicin **57** zu testen, setzte ich hierfür das in Kapitel 7.1.3. (Seite 64) aufgeführte Testsystem 8-Hydroxy-5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalin-1-on **211** ein^[223]. Dieses verhält sich zwar ebenfalls thermolabil, ist aber deutlich stabiler als das Doxorubicin **57** selbst. Die Reaktion von Dimethyltitanocen **17** mit **211** wurde in trockenem THF bei 40-45 °C durchgeführt.

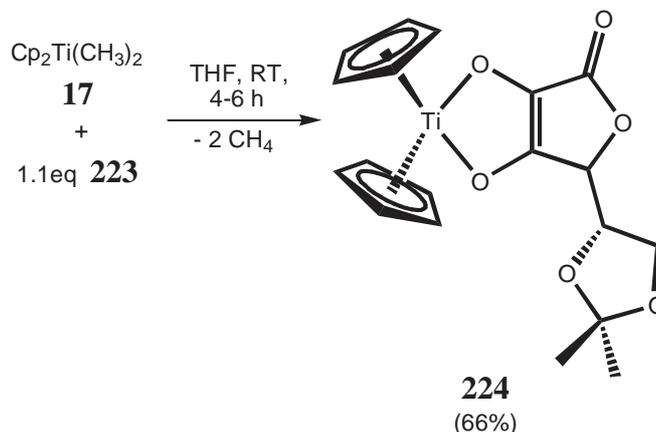


Auf einem DC konnte man nach 24 h zwar einen Spot erkennen der eindeutig über dem des Edukts **211** lief, aber dieser war noch sehr schwach, was auf einen sehr unvollständigen Umsatz schließen ließ. Nach 39 h wurde die Reaktion abgebrochen, da auf dem Kontroll-DC nur noch Spuren des Edukts **211** zu erkennen waren. Das Rohprodukt unterzog ich einer Säulenchromatographie (Alox N, Akt. III; Vorgetrocknetes DCM). Es konnte eine Hauptfraktion eluiert werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte jedoch, dass es sich nicht um Komplex **211** (kein deutlich erkennbares Cp-Signal bei 6 ppm), sondern um ein Zersetzungs- bzw. Umlagerungsprodukt des Edukts **211** handelte. Eine nähere Charakterisierung des Produkts war nicht durchführbar. Offenbar ist das 8-Hydroxy-5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalin-1-on **211** thermisch zu instabil, als das auf dem oben beschriebenen Weg der Komplex **248** zugänglich wäre. Daher wurde von einer Umsetzung von Dimethyltitanocens **17** mit dem thermisch sehr instabilen Doxorubicin **57** abgesehen.

B. Spezieller Teil

7.3.11. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit Acetal-geschützter Ascorbinsäure **223**

Die Darstellung von [5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dioxy-5-H-furan-2-on]-bis-cyclopentadienyl-titan(IV) **224** mit Cp_2TiCl_2 **10** wurde in Kapitel 7.2.2. (Seite 75) bereits beschrieben. Nun versuchte ich, ob sich Komplex **241** auch durch Reaktion von Dimethyltitanocen **17** mit dem Ascorbinsäureacetal **223** synthetisieren lässt. Die Acetal-geschützte Ascorbinsäure sollte acide genug sein, um beide Methylgruppen von **17** substituieren zu können. Hierfür wurde **223** im leichten Überschuss in einer Lösung aus **17** und trockenem THF bei RT gerührt. Bereits kurze Zeit nach Zugabe des Ascorbinsäureacetals **223** war eine merkliche Gasentwicklung und einsetzende Rotfärbung zu beobachten (zur Erinnerung: der Ascorbinsäureacetal-bis-cyclopentadienyl-titan(IV)-Komplex **224** ist rot).



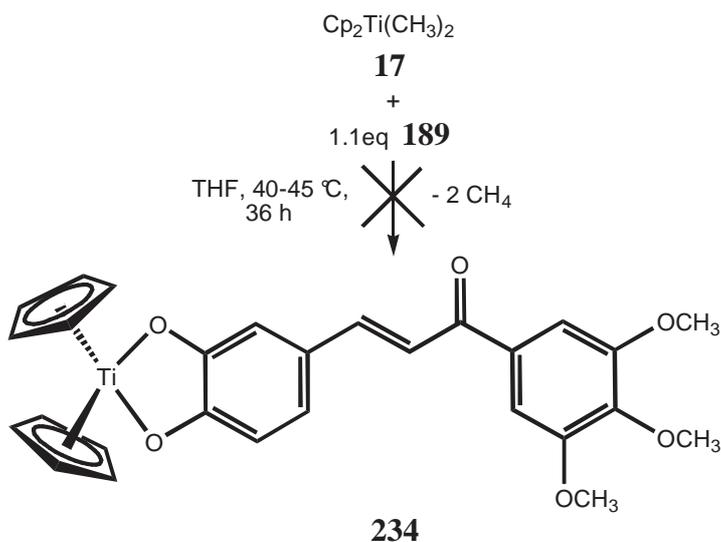
Nach 4-6 h Reaktionsdauer bei RT war eine tiefrote Lösung entstanden und die Reaktion beendet. Die Aufarbeitung des Rohprodukts war analog der in Kapitel 7.2.2. beschriebenen. Auf diesem Weg kann der Komplex **224** mit geringerem Aufwand als mit der in Kapitel 7.2.2. aufgeführten Methode erhalten werden. Allerdings war die Ausbeute mit 66% etwas schlechter, als die der Umsetzung von Titanocendichlorid **10** mit **223** in Gegenwart von Natriumhydrid (71%).

7.3.12. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit dem Catechol-Chalkon **189**

Die Darstellung eines Bis-(η⁵-cyclopentadienyl)-chelate-titan(IV)-Komplexes durch Umsetzung von Cp_2TiCl_2 **10** mit (E)-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3-(3,4-dihydroxy-phenyl)-prop-2-

B. Spezieller Teil

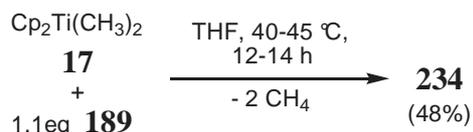
en-1-on **189** und Natriumhydrid als Base wurde bereits erfolglos versucht (vgl. Kapitel 7.2.5., Seite 84). Die Intention war, dass die Synthese des Chelat-Komplexes **234** möglicherweise durch Reaktion von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit **189** zu bewerkstelligen wäre. Zwar neigt **17** eher nicht zur Substitution der zweiten Methylgruppe, im Fall des Ascorbinsäureacetal-bis-cyclopentadienyl-titan(IV)-Komplexes **224** (vgl. vorheriges Kapitel) hatte dies jedoch funktioniert. Zur Synthese des Komplexes **234** wurden Dimethyltitanocen **17** und das Catechol-Chalkon **189** (im leichten Überschuss) in trockenem THF 36 h unter heftigem Rühren bei 40-45 °C erhitzt.



Kurze Zeit nach Zugabe des Chalkons **189** trat eine merkliche Grünfärbung ein. Nach 8-10 h war das Reaktionsgemisch tiefgrün. Nach ca. 30 h hatte sich die Farbe von tiefgrün nach braunrot verändert. Nach 36 h wurde die Reaktion abgebrochen und das Lösungsmittel entfernt. Ein vom Rohprodukt angefertigtes DC zeigte, dass sich ein neuer Spot gebildet hatte, welcher jedoch nicht über dem des Edukts **189** lief. Der Chelat-Komplex **234** sollte aber eigentlich deutlich unpolarer als das Dihydroxy-Chalkon **189** sein und deutlich höher laufen. Nichtsdestotrotz wurde der braune Rückstand einer Säulenchromatographie (Alox N, Akt. III; DCM/THF 2/1 → 1/3 [v/v]; beide Lösungsmittel über CaH_2 vorgetrocknet) unterzogen. Das ^1H -NMR-Spektrum der isolierten braunen Fraktion zeigte jedoch eindeutig, dass es sich nicht um Komplex **234** handeln konnte. Im Spektrum war nur ein sehr schwaches Cp-Signal zu erkennen. Im Allgemeinen Teil und in Kapitel 7.2.5. wurde bereits erwähnt, dass sich Chelat-Komplexe vom Typ **234** mit einem Titana-Hetero-Fünfring thermisch instabil verhalten. Möglicherweise reagiert das Catechol-Chalkon **189** aufgrund seiner höheren Acidität (hergerufen durch die zweite Hydroxyfunktion) deutlich schneller als sein 4-Methoxy-substituiertes Analogon **178** (vgl. Kapitel 7.1.1., Seite 53). Darauf lässt die bereits nach kurzer

B. Spezieller Teil

Reaktionsdauer beobachtete Grünfärbung der Reaktionslösung schließen. Es ist denkbar, dass nach erfolgter Monosubstitution relativ rasch die zweite Methylgruppe des Titanzentrums substituiert wird und sich so der Chelat-Komplex **234** bildet, welcher statt rot auch grün sein könnte. Durch den gespannten Fünfring ist dieser dann thermisch so anfällig, dass er sich unter den oben angeführten Reaktionsbedingungen rasch wieder zersetzt. Daher konnte **234** so nicht isoliert werden. Also verkürzte ich die Reaktionsdauer auf 12-14 h.



Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts wurde wegen der offenkundig relativ geringen Stabilität von **234** verzichtet. Den tiefgrünen Rückstand kristallisierte ich aus DCM/n-Pentan 2/1 [v/v] bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ um. Bei dem so erhaltenen tiefgrünen Feststoff handelt es sich eindeutig um Komplex **234**. Dies kann man dem ^{13}C -NMR-Spektrum (vgl. Abb. 53, Seite 106) und dem ^1H -NMR-Spektrum (vgl. Abb. 52) entnehmen.

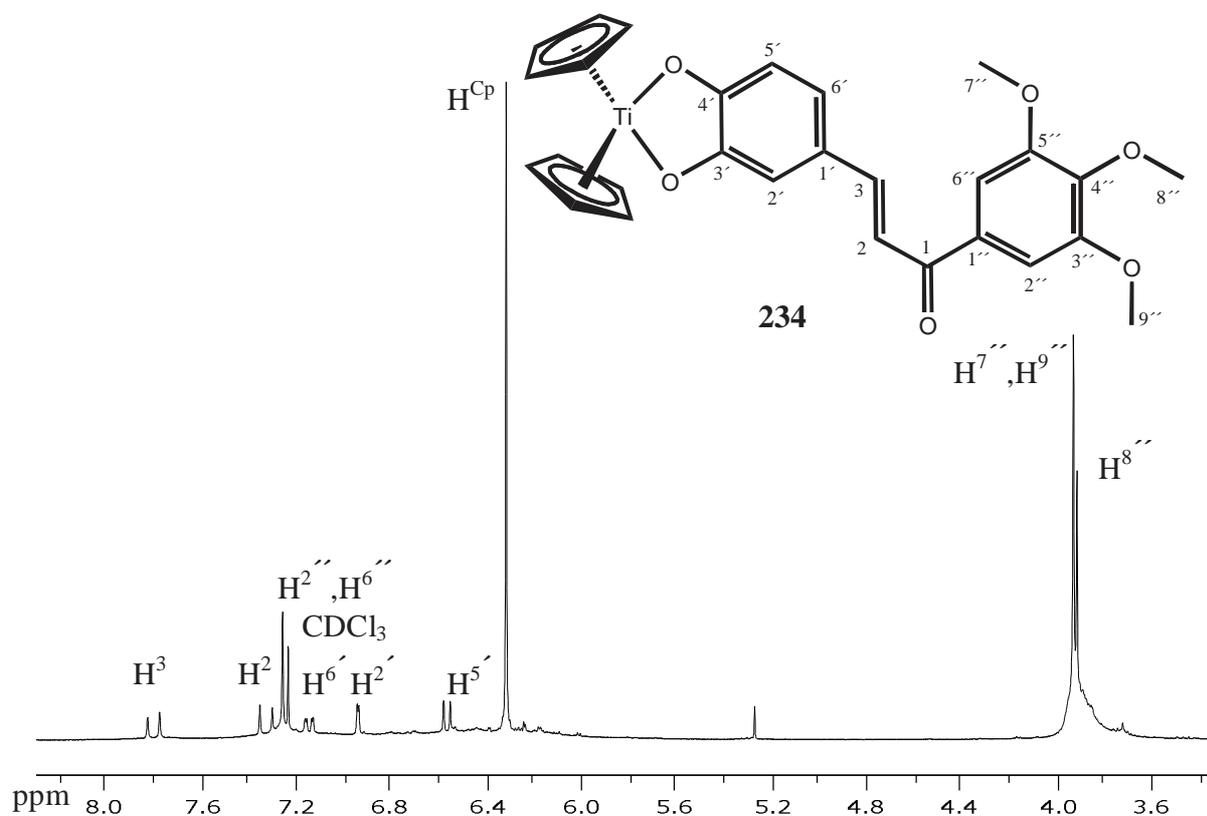


Abb. 52: ^1H -NMR-Spektrum von **234** in CDCl_3 .

B. Spezieller Teil

Im ^1H -NMR-Spektrum sind die OH-Gruppen des Edukts **189** nicht mehr zu erkennen. Außerdem liegt ein deutliches Cp-Signal bei 6.32 ppm vor. Die $\text{H}^{2'}$ - und $\text{H}^{5'}$ -Protonen (6.94 ppm und 6.57 ppm) des Komplexes **234** sind gegenüber denen des Edukts **189** (7.25 ppm und 6.91 ppm) klar hochfeldverschoben (Abschirmung durch die Cp-Ringe). Die Abschirmung des $\text{C}^{2'}$ -Kohlenstoffatoms des Komplexes **234** (112.0 ppm) gegenüber dem $\text{C}^{2'}$ -Kohlenstoffatom des Edukts **189** (115.0 ppm) ist deutlich zu erkennen. Am auffälligsten ist jedoch die Entschirmung der beiden Ti-O-C-Kohlenstoffatome von **234**. Auch die Abschirmung des $\text{C}^{2'}$ -Kohlenstoffatoms des Komplexes **234** (112.0 ppm) gegenüber dem $\text{C}^{2'}$ -Kohlenstoffatom des Edukts **189** (115.0 ppm) ist eindeutig. Die $\text{C}^{3'}$ - und $\text{C}^{4'}$ -Kohlenstoffatome von **234** liegen bei 162.8 ppm und 159.5 ppm (zum Vergleich; für **189**: 147.0 ppm bzw. 145.8 ppm). Wäre **189** nur über eine OH-Funktion angebunden, dann wären nicht beide O-C-Kohlenstoffatome derart stark entschirmt. Dies spricht eindeutig für das Vorliegen von **234**. Außerdem ist in dem Bereich in dem das Signal des Methylrestes des Ti-Methyl-Fragments liegen müsste (ca. 37 ppm) kein Methylpeak zu erkennen.

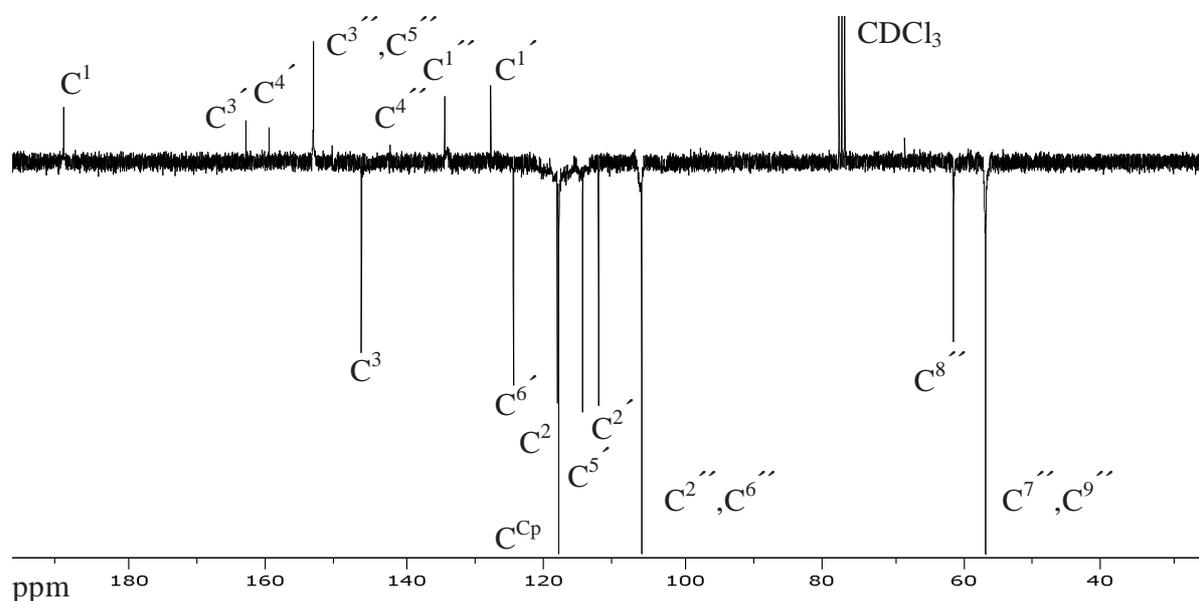


Abb. 53: ^{13}C - J_{mod} -NMR-Spektrum von **234** in CDCl_3 .

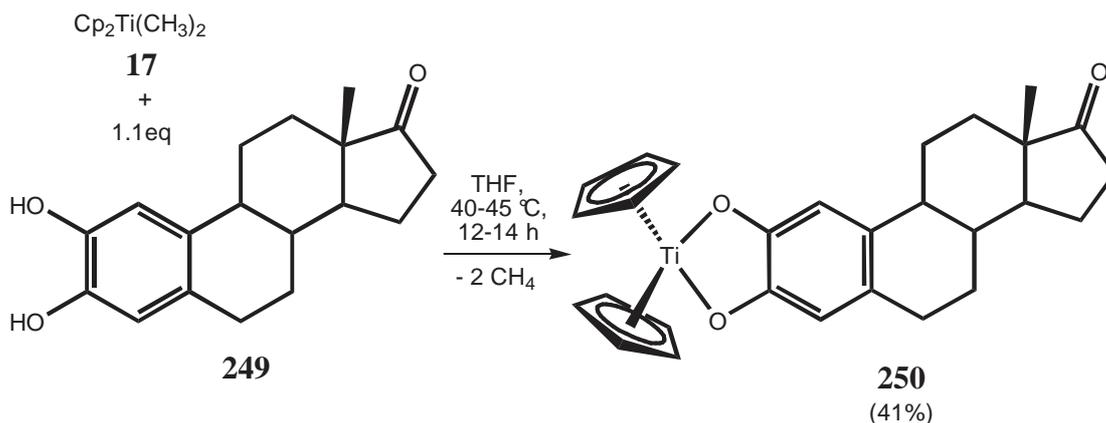
7.3.13. Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit 2-Hydroxyestron **249**

Maßgeblich entscheidend für die cytotoxische Wirksamkeit und das Toxizitätsprofil einer Verbindung ist die Tumorselektivität. Im Falle einer geringen Tumorselektivität werden für die Tumorthherapie hohe Dosen des jeweiligen Cytostatikums benötigt, welche dann nicht nur die Tumorzellen sondern auch den Organismus in massive Mitleidenschaft ziehen. Im Allgemeinen Teil wurde bereits auf die starken Nebenwirkungen des prominenten Breitband-Cytostatikums Cisplatin **2** eingegangen^[22,27,71]. Mittlerweile sind diverse Anstrengungen unternommen worden die Tumorselektivität von Platin(II)-Verbindungen zu verbessern. Ein Weg ist die Darstellung von Pt(II)-Konjugaten mit bioaktiven Shuttle-Molekülen wie Porphyrinen und Hormonen^[232-234]. Viele Tumorarten sind Hormon-abhängig. Bei Brust- und Prostata-Krebsarten spielen vor allem Estrogene und Testosterone eine entscheidende Rolle. Man geht davon aus, dass die freie 17-Hydroxyl-gruppierung des 17β -Estradiols und seiner Konjugate für die Anbindung an den Estrogenrezeptor ER_α entscheidender als eine freie 3-Hydroxylgruppe ist. Der 17β -Estradiol-Ligand vieler cytotoxisch wirksamer Platin-Komplexe ist daher über die C-16- und C-17-Kohlenstoffatome des D-Rings mit dem Metallrest verknüpft^[235,236]. Jüngste Erkenntnisse zeigen jedoch, dass an der Entstehung Hormon-abhängiger Tumorarten maßgeblich auch Hormon-bindende Serumproteine wie das sogenannte Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) beteiligt sind. Daher gilt Konjugaten mit Liganden die eine hohe Affinität zu diesem Protein aufweisen besonderes Interesse^[237]. Das dimere Transportprotein SHBG verfügt über zwei Steroid-Bindungstaschen in welchen Estrogene und Androgene gebunden werden können. Estrogene orientieren sich mit dem D-Ring voran in der Bindungstasche^[238]. Daher ist im jeweiligen Konjugat eine Verknüpfung über den A-Ring sinnvoll.

Mir erschien es aussichtsreich Estrogen-Titanocenderivate zu synthetisieren, da Titanocenderivate wie z.B. das Titanocen **Y 12** (vgl. Allgemeiner Teil, Kapitel 2.3., Seite 12) ohnehin eine hohe Affinität gegenüber Serumproteinen aufweisen. Folglich würde ein Estrogen-Titanocenderivat möglicherweise eine sehr hohe Affinität zum Transportprotein SHBG zeigen.

Als Ligand wurde allerdings nicht Estron, sondern 2-Hydroxyestron **249** ausgewählt, um so einen 2,3-dioxy-Estron-Titanocen-Chelat-Komplex **250** zu erhalten. Die Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17** mit 2-Hydroxyestron **249** erfolgte in trockenem THF bei 40-45 °C.

B. Spezieller Teil



Wie bei der Umsetzung des Dihydroxy-Chalkons **189** mit **17** (vgl. vorheriges Kapitel), war auch hier nach kurzer Zeit eine deutliche Grünfärbung der Reaktionslösung zu beobachten. Nach ca. 12 h hatte der Ansatz eine tiefgrüne Farbe. Via Umkristallisation aus $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Pentan}$ 2/1 [v/v] bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ konnte **250** sauber erhalten werden.

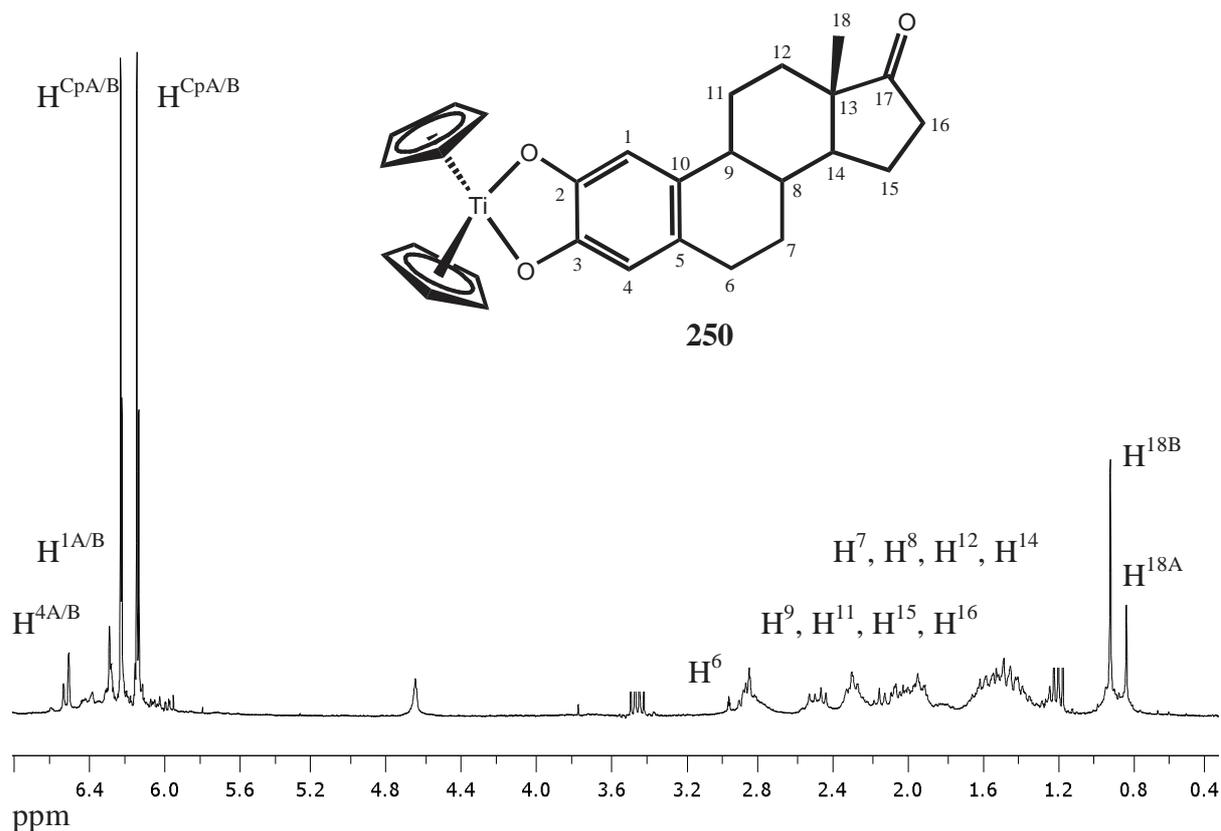


Abb. 54: ^1H -NMR-Spektrum von **250** in CDCl_3 .

Im ^1H -NMR-Spektrum (vgl. Abb. 54) von **250** ist zu erkennen, dass es sich nicht um eine Verbindung, sondern um ein Isomergemisch handelt. Dies ist vermutlich durch die Starrheit

B. Spezieller Teil

des Steroidgerüsts zu erklären, was durch unterschiedliche Koordinierung zur Bildung von zwei Isomeren führt. Das Verhältnis der Isomere beträgt ungefähr 1/2.5 (A/B), was mit Hilfe der Protonenintegrale der CH₃-Gruppen in Position 17 (vgl. Abb. 54, H¹⁸) bestimmt wurde. Die Isomere konnten durch Umkristallisation jedoch nicht voneinander getrennt werden. Die Koordinierung des Steroidgerüsts am Titanocenfragment ist im ¹³C-NMR-Spektrum (vgl. Abb. 55) von **250** eindeutig zu erkennen.

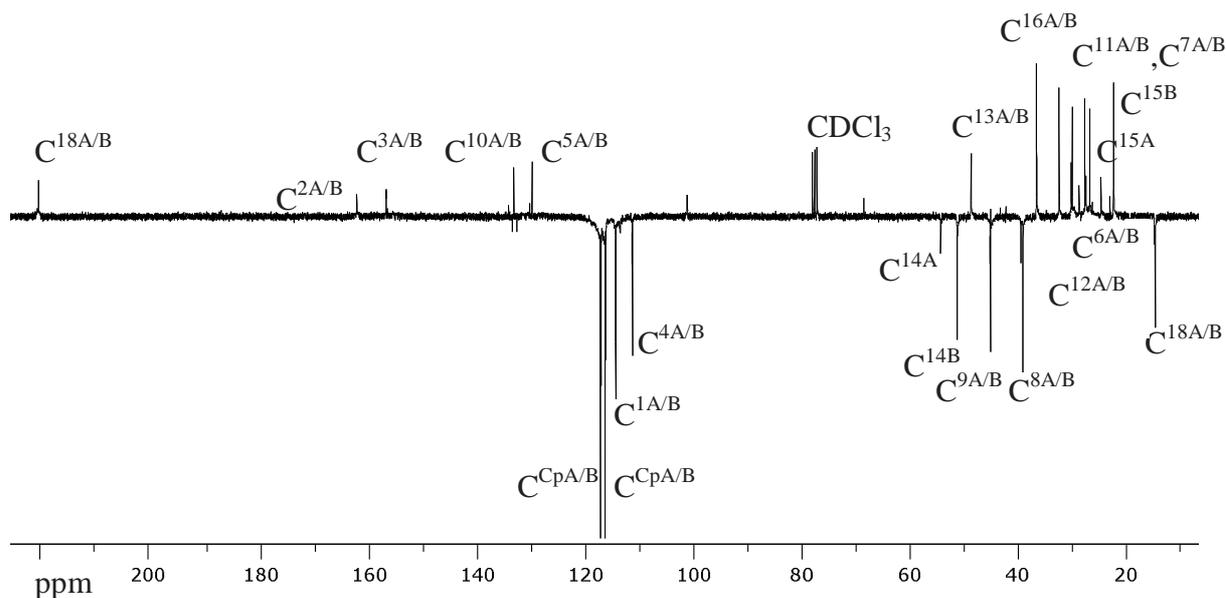


Abb. 55: ¹³C-*J*_{mod}-NMR-Spektrum von **250** in CDCl₃.

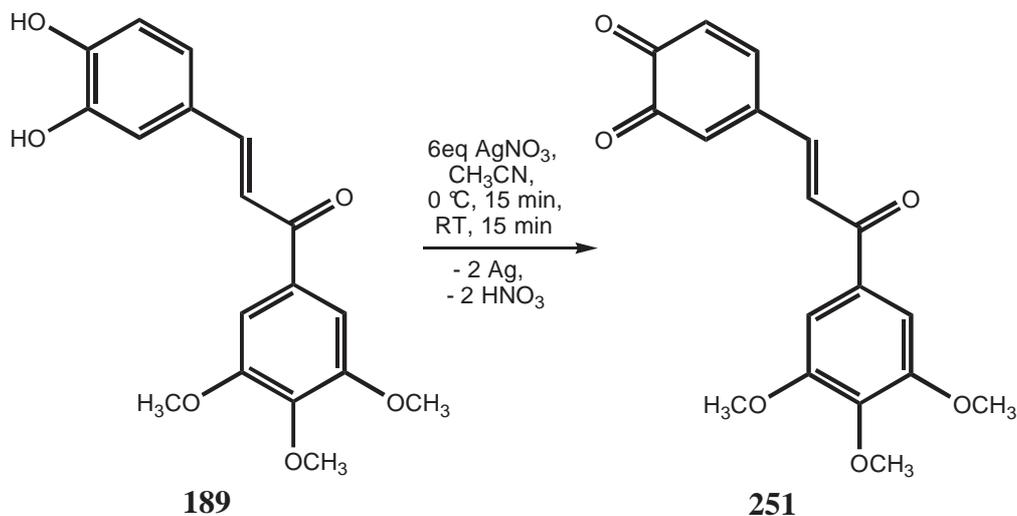
Die Ti-O-gebundenen Kohlenstoffatome C³ und C² von **250** sind mit 156.7 bzw. 162.1 ppm um 12 bzw. 18 ppm zu tieferem Feld verschoben, als die des nicht koordinierten 2-Hydroxyestrone **249** (141.7 bzw. 141.8 ppm).

7.4. Versuche zur Darstellung eines Titanocen-dioxy-Chalkon-Chelat-Komplexes mit „reaktivem Titanocen“

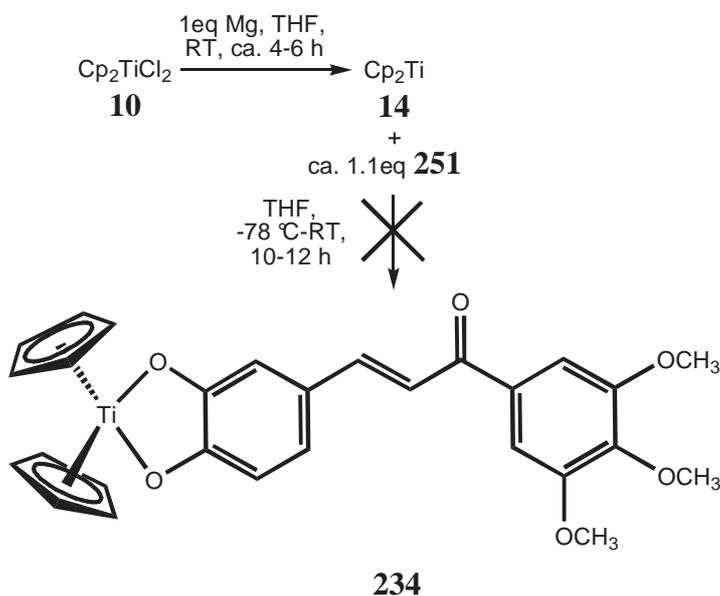
Im Allgemeinen Teil in Kapitel 2.2. wurde aufgezeigt, dass man fünfgliedrige Bis-(η⁵-Cyclopentadienyl)-dioxy-titan(IV)-Komplexe unter anderem durch Reaktion von vicinalen Diketonen mit „reaktivem Titanocen“ **14** darstellen kann^[67]. Dies ist auch durch Reaktion von

B. Spezieller Teil

vicinalen Diketonen mit Dicarboxyltitanocen **18** zu bewerkstelligen^[67,69]. Bei solchen vicinalen Diketonen kann es sich auch um Orthochinone handeln.



Möglicherweise wäre die Synthese von fünfgliedrigen Dioxy-Chalcon-Chelatkomplexen mit „reaktivem Titanocen“ **14** und den Orthochinonen der jeweiligen Chalcone möglich. Also versuchte ich die Darstellung des Chelat-Komplexes **234** (vgl. Kapitel 7.3.12.) auch auf diesem Weg. Folglich musste das Catechol-Chalkon **189** zunächst in das Orthochinon **251** überführt werden. Hierfür wurde das Catechol-Chalkon **189** mit 6 eq AgNO₃ in trockenem Acetonitril bei 0 °C 15 min und bei RT weitere 15 min gerührt^[239]. Nach Chromatographie über eine sehr kurze Kieselgelsäule (SC 60; vorgetrocknetes DCM) wurde das Produkt gründlich im HV getrocknet. **251** wurde gewogen und ohne weitere Charakterisierung und Reinigung umgesetzt.



B. Spezieller Teil

Das benötigte „reaktive Titanocen“ **14** wurde frisch hergestellt. Die Zugabe des Orthochinons **251** zu der Lösung von **14** erfolgte tropfenweise über einen Zeitraum von ca. 45 min hinweg bei -78 °C. Der Ansatz konnte über Nacht langsam auftauen. Nach 10-12 h Reaktionszeit wurde die Reaktion abgebrochen. Durch Säulenchromatographie über Kieselgel SC 60 (Laufmittel vorgetrocknetes DCM) konnte eine braune Fraktion erhalten werden. Ein ¹H-NMR zeigte jedoch, dass es sich nicht um den Chelat-Komplex **234** handeln konnte, da kein Cp-Signal (um die 6 ppm) zu erkennen war. Eine eindeutige Charakterisierung des entstandenen braunen Feststoffs war nicht möglich. Auch ein erneuter Versuch und Umkristallisation lieferte kein besseres Ergebnis. Es ist denkbar, dass die Reaktion mit „reaktivem Titanocen“ **14** nicht durchführbar ist.

So stellte Dürr mit Dicarboxyltitanocen **18** und (2Z/E)-En-1,4-dionen siebengliedrige Titanocenoxocyclen her (vgl. auch Allgemeiner Teil, Kapitel 2.3., Seite 10)^[69,142]. Interessanterweise gelang ihm die Synthese mit „reaktivem Titanocen“ **14** nicht^[142]. Folglich wäre die Synthese von **234** durch Umsetzung von Dicarboxyltitanocen **18** mit dem Orthochinon **251** eventuell möglich. Dies konnte ich im Zuge dieser Arbeit jedoch nicht mehr versuchen.

8. Bioaktive Ruthenium-Komplexe und Versuche zur Synthese eines kationischen η^6 -Schisandrol A-Ruthenium(II)-chloro-ethylendiamino-Komplexes

8.1. Ruthenium(II)-Komplexe mit Antitumoraktivität

Ruthenium-Komplexe entfalten nur als Ru(II)-Spezies antimetastatische und cytotoxische Wirkung. Daher konzentrierte man sich in jüngerer Zeit vor allem auf die Synthese η^6 -Aren-stabilsierter Ru(II)-Komplexe. Der Fokus richtete sich hier auf kationische, sehr gut wasserlösliche $[\eta^6\text{-Aren-Ru(II)-(en)Cl}]^+$ -Komplexe, wie die in Abb. 56 aufgeführten Verbindungen.

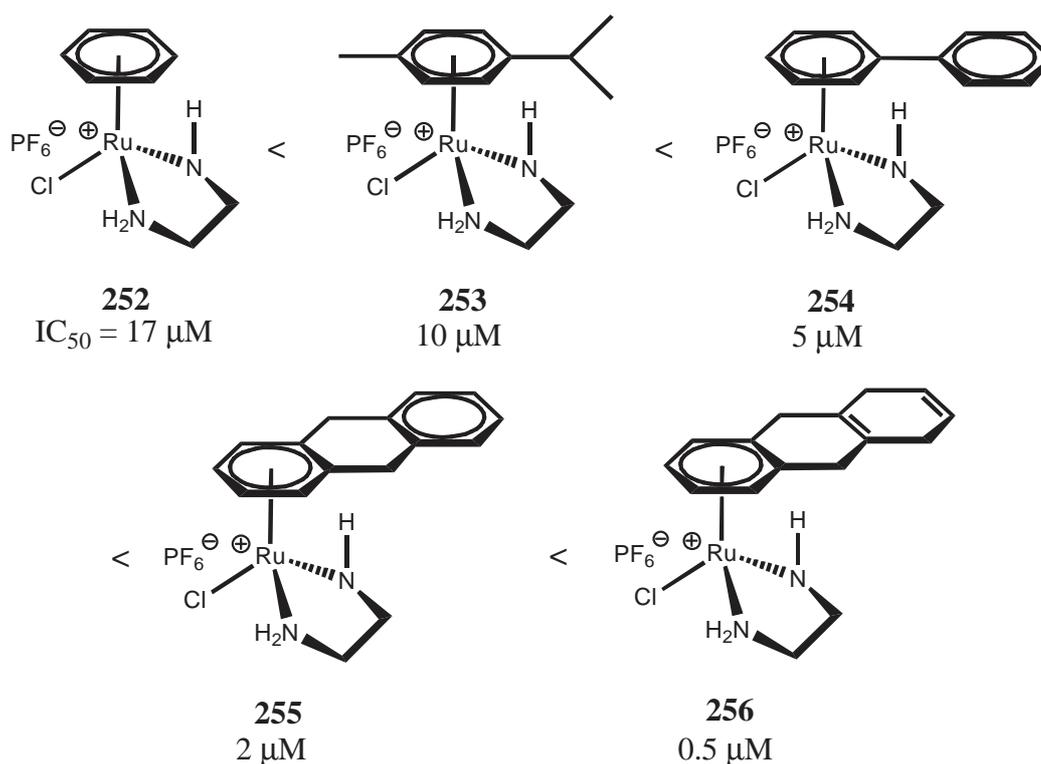


Abb. 56: Cytotoxisch wirksame kationische Ru(II)-Aren-Cl-ethylendiamino-Komplexe, geordnet nach ihrer Wirksamkeit auf A2780-Tumorzellen.

Solche Komplexe liegen in einer pseudooktaedrischen, auch als „Halb-Sandwich“-„Pianostuhl“ bezeichneten, Struktur vor^[240,241]. Den Sitz stellt der Aren-Ligand dar, während es sich bei den drei Stuhlbeinen um den zweizähligen Diamino- und den Chloro-Liganden handelt

B. Spezieller Teil

vgl. Abb. 56)^[240,241]. Der Aren-Ligand stabilisiert die Oxidationsstufe +2 des Rutheniums und verhindert so die Oxidation unter Bildung von Ru(III)-Spezies. Der Chloro-Ligand wird bei längerer Exposition im wässrigen Medium via Hydrolyse abgespalten. Dies ist eine Voraussetzung um unter physiologischen Bedingungen eine Anbindung des Metallzentrums an DNA- oder an Proteinmoleküle gewährleisten zu können. Ein Angriff auf den Diamino-Chelatliganden erfolgt im wässrigen bzw. physiologischen Medium nicht. Er übt einen hohen stabilisierenden Einfluss auf den Komplex aus, was für die cytotoxische Aktivität von η^6 -Aren-Ru(II)-Komplexen von entscheidender Bedeutung ist. So sind η^6 -Aren-Ru(II)-Komplexe mit Diamino-Chelatliganden im Allgemeinen deutlich aktiver als solche die über keine Chelatliganden verfügen^[240,241]. Die cytotoxische Aktivität wird auch maßgeblich vom Aren-Liganden beeinflusst. In Abb. 56 sind die η^6 -Aren-Ru(II)-(en)Cl]⁺-Komplexe nach ihrer cytotoxischen Wirkung auf A2780-Tumorzellen (Eierstockkrebs-Zellen) geordnet. So weist der η^6 -Phenyl-Komplex 252 die geringste ($IC_{50} = 17 \mu M$) und der η^6 -Tetrahydroanthracen-Komplex 256 die höchste Aktivität ($IC_{50} = 0.5 \mu M$) auf. Der IC_{50} -Wert für 256 ist sogar besser als der für Cisplatin ($IC_{50} = 0.6 \mu M$). Das Dihydroanthracen-Analogon 255 von 256 zeigt eine geringere Wirkung ($IC_{50} = 2 \mu M$). Der η^6 -Biphenyl-Komplexe 254 ($IC_{50} = 0.5 \mu M$) wirkt noch schwächer, aber genauso gut wie Carboplatin 6. Die Aktivität scheint mit der Größe des η^6 -gebundenen Arens zu steigen. Die hohe Aktivität der Komplexe 255 und 256 ist vermutlich auch auf eine mögliche Interkalation der Anthracen-Liganden in die DNA zurückzuführen. Insgesamt scheinen die Komplexe 255 und 256 vielversprechende Aspiranten für klinische Studien zu sein.

8.2. Eigene Versuche zur Darstellung eines kationischen η^6 -Schisandrol A-Ru(II)-Chloro-ethylendiamino-Komplexes

In Kapitel 8.1. wurden die sehr guten cytotoxischen Eigenschaften der kationischen [η^6 -Dihydroanthracen-Ru(II)-Cl-ethylendiamino]⁺- 255 und [η^6 -Tetrahydroanthracen-Ru(II)-Cl-ethylendiamino]⁺- 256 bereits erläutert. 255 und 256 zeigen jedoch eine Pgp-vermittelte Resistenz gegenüber A2780^{AD}-Tumorzellen^[240,241]. In Kapitel 3.2. sind die Eigenschaften des Naturstoffs Schisandrol A 54 beschrieben. Bedenkt man nun, dass das Schisandrol A 54 ein großes, aromatisches, lipohiles Molekül ist, welches gleichzeitig als Inhibitor diverser ABC-Transporter wirkt, so könnten [η^6 -Schisandrol A-Ru(II)Cl(en)]⁺-Komplexe über sehr gute

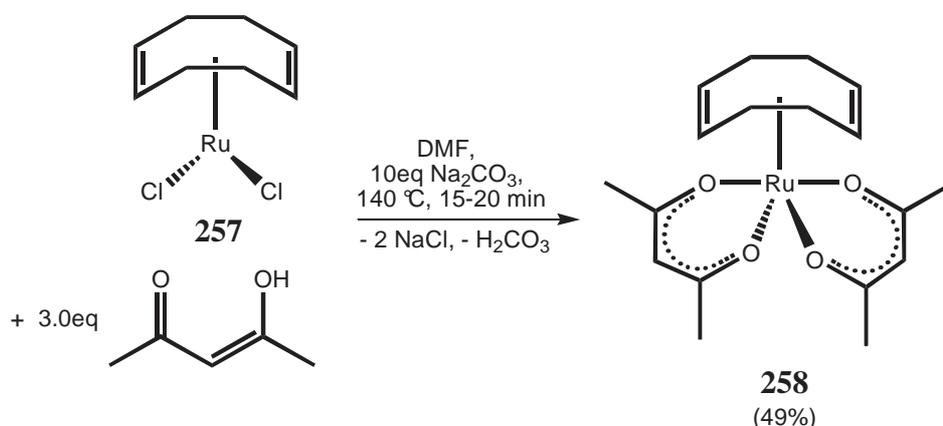
B. Spezieller Teil

cytotoxische Eigenschaften verfügen. Möglicherweise auch gegenüber Zelllinien mit Pgp-vermittelter Resistenz. Daher wäre die Synthese eines solchen Komplexes von großem Interesse.

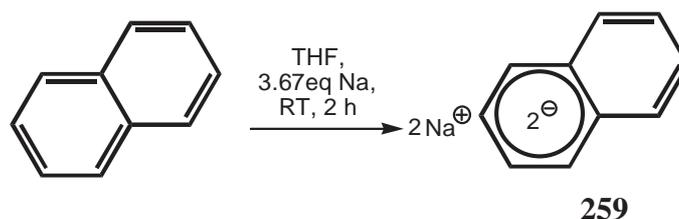
8.2.1. Synthese der benötigten Vorstufe (η^6 -Naphthalin)-(η^4 -1,5-COD)-Ru(0) 260

$[\eta^6$ -Aren-Ru(II)Cl-ethylendiamino] $^+$ -Komplexe sind relativ einfach durch Umsetzung des jeweiligen Dimers $[\eta^6$ -Aren-Ru(II)Cl $_2$] $_2$ mit Ethylendiamin in Methanol zugänglich^[241]. Zur Synthese des $[\eta^6$ -p-Cymol-Ru(II)Cl-ethylendiamino]PF $_6$ -Komplexes **252** (vgl. Kapitel 8.1., Abb. **50**, Seite 110) kann hierfür das käuflich erwerbbares Dimer $[\eta^6$ -p-Cymol-Ru(II)Cl $_2$] $_2$ herangezogen werden. Für die Darstellung eines analogen Schisandrol A-Komplexes muss man das benötigte Dimer erst synthetisieren.

Zunächst stellte ich die literaturbekannte Verbindung Bis-(acetylacetonato)-(η^4 -1,5-Cyclooctadien)-Ru(II) **258** her^[242].



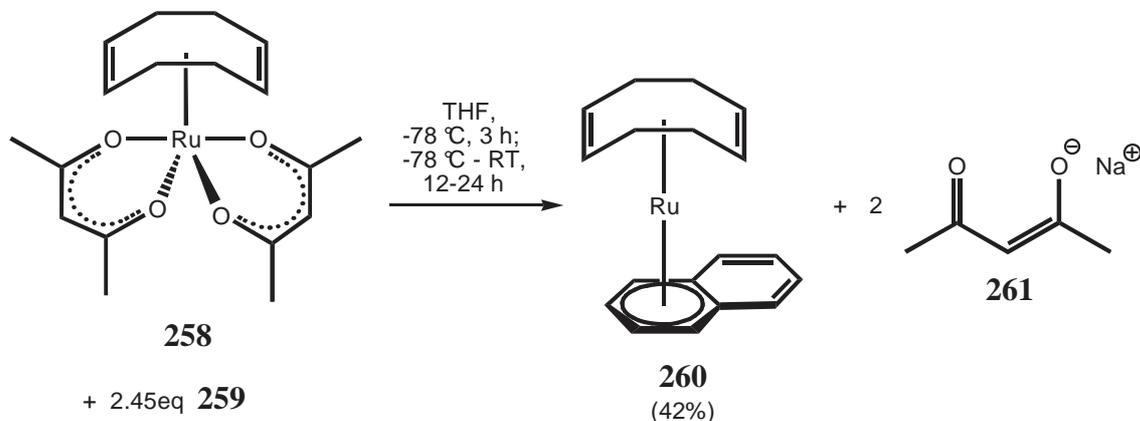
258 konnte nach Umkristallisation aus einer wässrigen Methanol-Lösung als gelber Feststoff sauber erhalten werden. Die erhaltene Verbindung ist sehr stabil und unter Argon bei -30 °C lange lagerbar.



B. Spezieller Teil

Für die zweite Stufe wurde Natriumnaphtalid **259** frisch hergestellt^[243].

Der Ru(II)-Chelatkomplex **258** wird unter Verdrängung der beiden Acetylacetonato-Liganden und Bildung von Na-Acetylacetonat **261** zum Aren-Komplex (η^6 -Naphthalin)-(η^4 -1,5-COD)-Ru(0) **260** reduziert^[243].



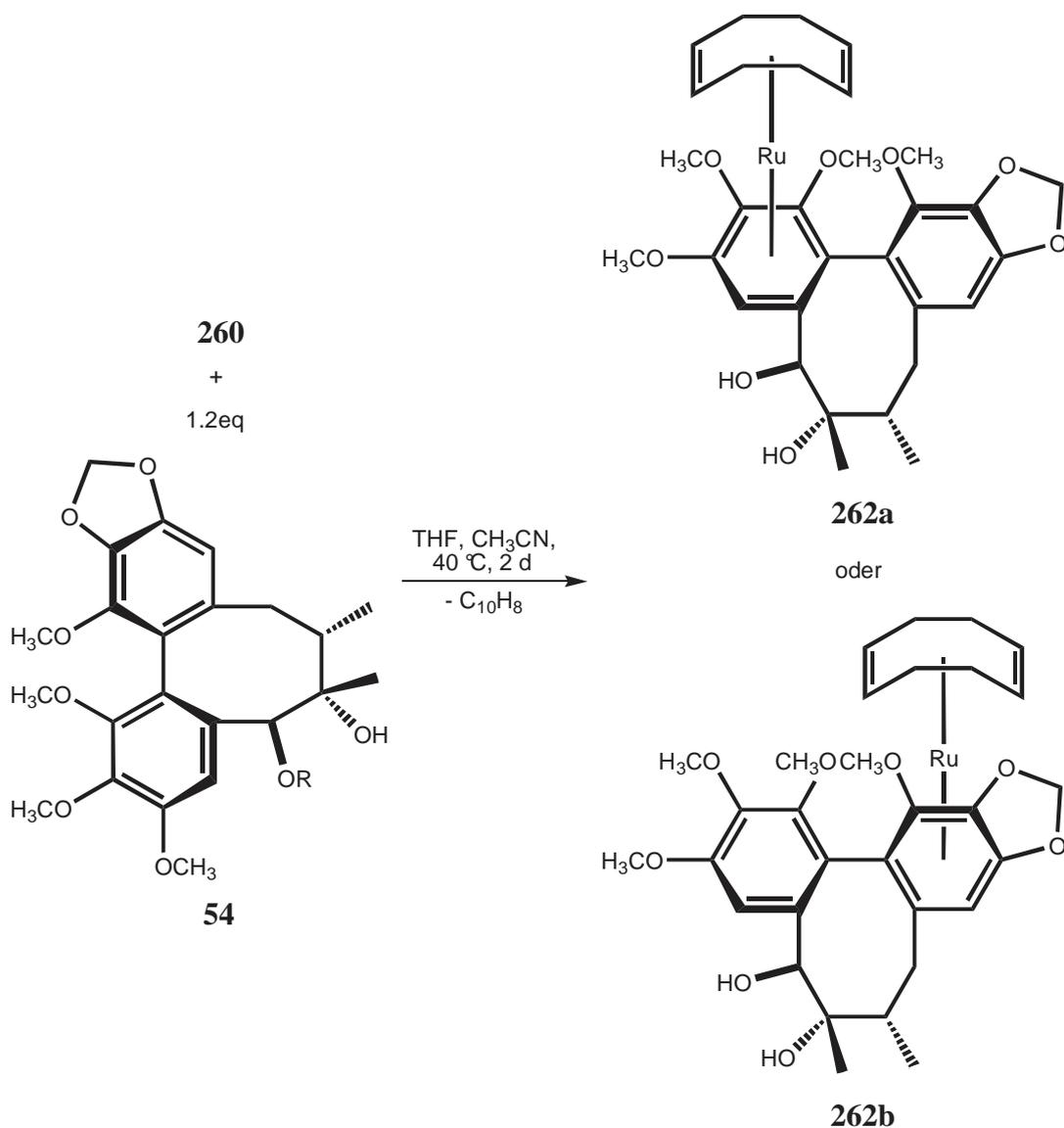
Die Totalausbeute der Reaktion, ausgehend vom (η^4 -1,5-COD)-Ru(II)dichlorid **257**, ist mit 20% eher gering. Wider erwarten war **260**, selbst unter Argon bei -30 °C, nicht einmal kurze Zeit lagerbar. Nach 3-4 Tagen unter diesen Bedingungen hatte sich ein großer Teil **260** unter Bildung eines schwarzen unlöslichen Feststoffs (vermutlich elementares Ruthenium) bereits zersetzt. Folglich sollte **260** unmittelbar nach der Herstellung weiter umgesetzt werden. Daher wurde eine zweite Charge umgehend der weiteren Umsetzung zugeführt (vgl. Kapitel 8.2.2.).

8.2.2. Versuche zur Darstellung eines kationischen (η^6 -Schisandrol A)-Ru(II)Cl-ethylendiamino-Komplexes

Das η^6 -gebundene Naphthalin des Komplexes (η^6 -Naphthalin)-(η^4 -1,5-COD)-Ru(0) **260** sollte gegen Schisandrol A **54** ausgetauscht werden (vgl. Seite 114)^[241,243]. Sofort nach Zugabe des Acetonitrils begann sich das Reaktionsgemisch braunorange zu färben. Während der Reaktionszeit konnte aber auch die Bildung eines schwarzen Niederschlags beobachtet werden. Vermutlich erfolgte die Substitution des Naphthalins der Verbindung **260** durch das Schisandrol A **54** so langsam, dass sich **260** teilweise zersetzte bevor es substituiert werden konnte. Wahrscheinlich ist das nicht linear, sondern „U-förmig“ gebaute und sterisch sehr anspruchsvolle Schisandrol A **54** ein viel schlechterer Substituent als z.B. die weitgehend linear gebauten Arene Dihydro- und Tetrahydroanthracen (vgl. Kapitel 8.1.). Nach Ablauf der

B. Spezieller Teil

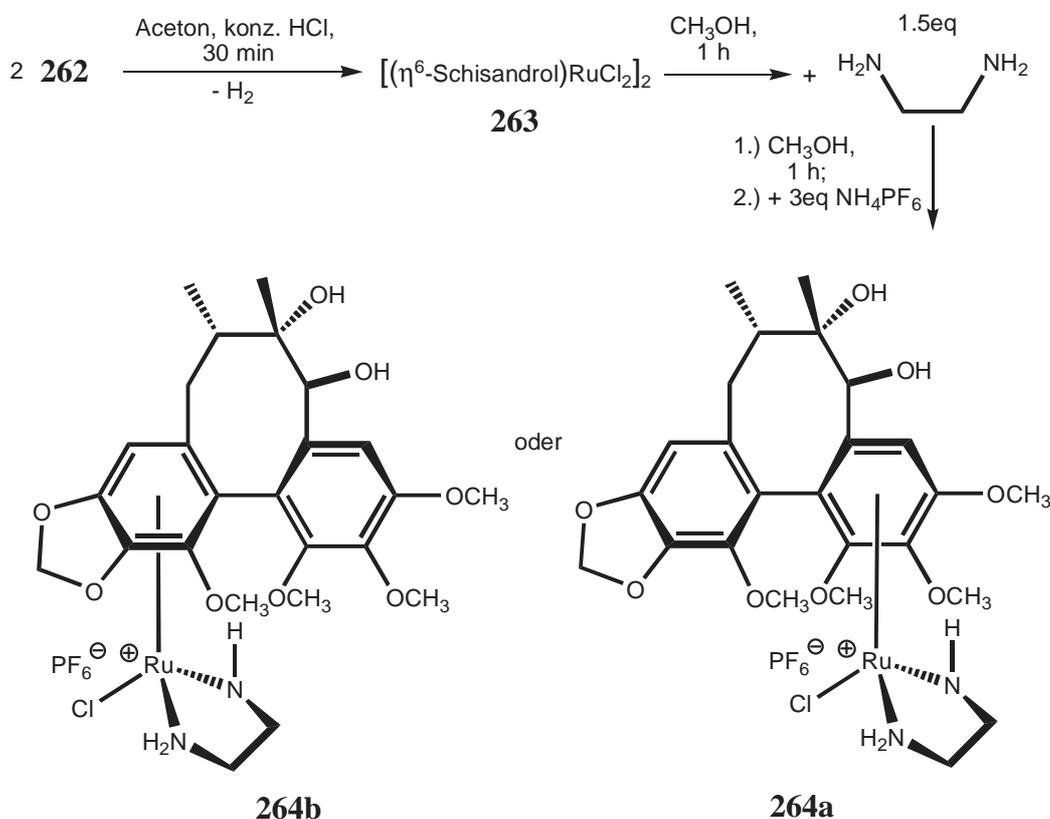
Reaktionszeit war auf einem angefertigten Rohprodukt-DC (Alox N) ein neuer Spot zu erkennen, der einen deutlich höheren R_f -Wert als Schisandrol A **54** aufwies. Schisandrol A **54** ist ein unsymmetrisches Molekül, so dass der COD-Ru(0)-Rest theoretisch an beiden Phenylringen lokalisiert sein kann.



Eine Bissubstitution [COD-Ru(0)-Reste an beiden Phenylringen] ist allein schon aufgrund der sterischen Verhältnisse kategorisch nicht möglich. Folglich können entweder der (η^6 -Schisandrol A)-(η^4 -1,5-COD)-Ru(0)-Komplex **262a** oder der Komplex **262b** entstehen. Der Umsatz der Reaktion war eher schlecht (unumgesetztes Schisandrol A **54** konnte weitgehend rückgewonnen werden; ca. 78%). Wie bereits erwähnt führt der hohe sterische Anspruch von **54** zu einer langsamen Substitution, was die allmähliche Zersetzung des labilen, noch unumgesetzten (η^6 -Naphthalin)-(η^4 -1,5-COD)-Ru(0) **260** zur Folge hat. Da von Anfang an nur 1 g

B. Spezieller Teil

(η^4 -1,5-COD)-Ru(II)dichlorid **257** zur Verfügung stand, die Totalausbeute an (η^6 -Naphthalin)-(η^4 -1,5-COD)-Ru(0) **260** eher schlecht war und sich eine Charge **260** durch Lagerung größtenteils zersetzt hatte, konnten insgesamt nur 80 mg der Vorstufe via Säulenchromatographie isoliert werden. Diese wurde daher ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.



Ich versuchte die weitere Umsetzung von **262** zum dimeren Komplex $[(\eta^6\text{-Schisandrol})\text{-Ru(II)Cl}_2]_2$ **263**^[241]. Auf eine weitere Charakterisierung von **263** verzichtete ich aufgrund der schlechten Löslichkeit und der geringen Menge von 58 mg. Mit den ca. 58 mg **263** erfolgte der Versuch zur Darstellung des kationischen Komplexes $[(\eta^6\text{-Schisandrol-Ru(II)Cl-ethylen-diamino)]\text{PF}_6$ **264**. Durch Zugabe von 3eq NH_4PF_6 (in Form einer wässrigen Lösung) entstand jedoch kein Niederschlag. Daher wurde die Mischung mehrere Tage im Kühlschrank gelagert. Es konnte jedoch auch nach weiterem Einengen kein Produkt isoliert werden. Wahrscheinlich war die an $[(\eta^6\text{-Schisandrol-Ru(II)Cl-ethylen-diamino)]\text{PF}_6$ **264** vorhandene Menge zu gering, um überhaupt noch ausgefällt werden zu können. Daher gelang die Isolierung eines $[(\eta^6\text{-Schisandrol-Ru(II)Cl-ethylen-diamino)]\text{PF}_6$ -Komplexes **264** nicht.

9. Versuche zur Darstellung von Tricarbonyl-Chrom(0)-Schisandrol A-Komplexen

In Kapitel 3.2. sind die bioaktiven Eigenschaften von Schisandrol A **54** bereits eingehend behandelt worden. Darüber hinaus wurden von mir einige Anstrengungen zur Synthese von bioaktiven $[\eta^6\text{-Schisandrol A-Ru(II)Cl(en)}]^+$ -Komplexen (vgl. Kapitel 8.2., speziell 8.2.2.) unternommen. Ferner gelang mir die Darstellung und Aufreinigung eines Titanocen-Schisandrol A-Komplexes **239** (vgl. Kapitel 7.3.3.). Jedoch war die Ausbeute eher schlecht und die Aufreinigung aufgrund des schlechten Umsatzes relativ kompliziert. Dies ist auf die Abschirmung der sekundären Hydroxylfunktion zurückzuführen. Schisandrol A **54** ist „U-förmig“ gebaut. Das bedeutet, dass sich die am Achtring fixierte sekundäre OH-Funktion in einer „Mulde“ befindet, die durch den Achtring und die beiden substituierten Phenylringe gebildet wird. Würde nun die Darstellung eines $(\eta^6\text{-Schisandrol A})\text{-tricarbonyl-Chrom(0)}$ -Komplexes gelingen, wobei das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment koordinativ an einen der beiden substituierten Phenylringe gebunden ist, dann wäre in einem solchen Komplex die „U-förmige“ Struktur des Schisandrol A-Restes durch sterische und elektronische Zwänge eventuell leicht oder gar stark „aufgebogen“. Außerdem könnte ein solcher Komplex interessante cytotoxische Eigenschaften offenbaren, da Schisandrol A **54** als Inhibitor diverser ABC-Transporter wirkt und per se selbst nur geringe cytotoxische Aktivität aufweist, was sich durch das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment möglicherweise ändert.

9.1. Versuche zur Darstellung von Mono-Tricarbonyl-Chrom(0)-Schisandrol A-Komplexen unter verschiedenen Bedingungen

Das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment koordiniert über die Phenylringe an das jeweilige Aren, was zur Entstehung der entsprechenden $\eta^6\text{-Aren-Cr(CO)}_3$ -Komplexe führt. Im Falle des Schisandrol A **54** könnten sich so drei verschiedene Komplexe bilden (vgl. Abb. **57**). Im Zuge dieser Arbeit versuchte ich jedoch ausschließlich die Darstellung der monosubstituierten $(\eta^6\text{-Schisandrol A})\text{-tricarbonyl-Chrom(0)}$ -Komplexe **265**, da aufgrund des sterischen Anspruchs des Schisandrol A **54** eine Bissubstitution unter Bildung von $(\eta^6, \eta^6\text{-Schisandrol A})\text{-bis-}$

B. Spezieller Teil

[tricarbyl-Chrom(0)] **266** gar nicht bzw. nur in sehr schlechten Ausbeuten durchführbar wäre.

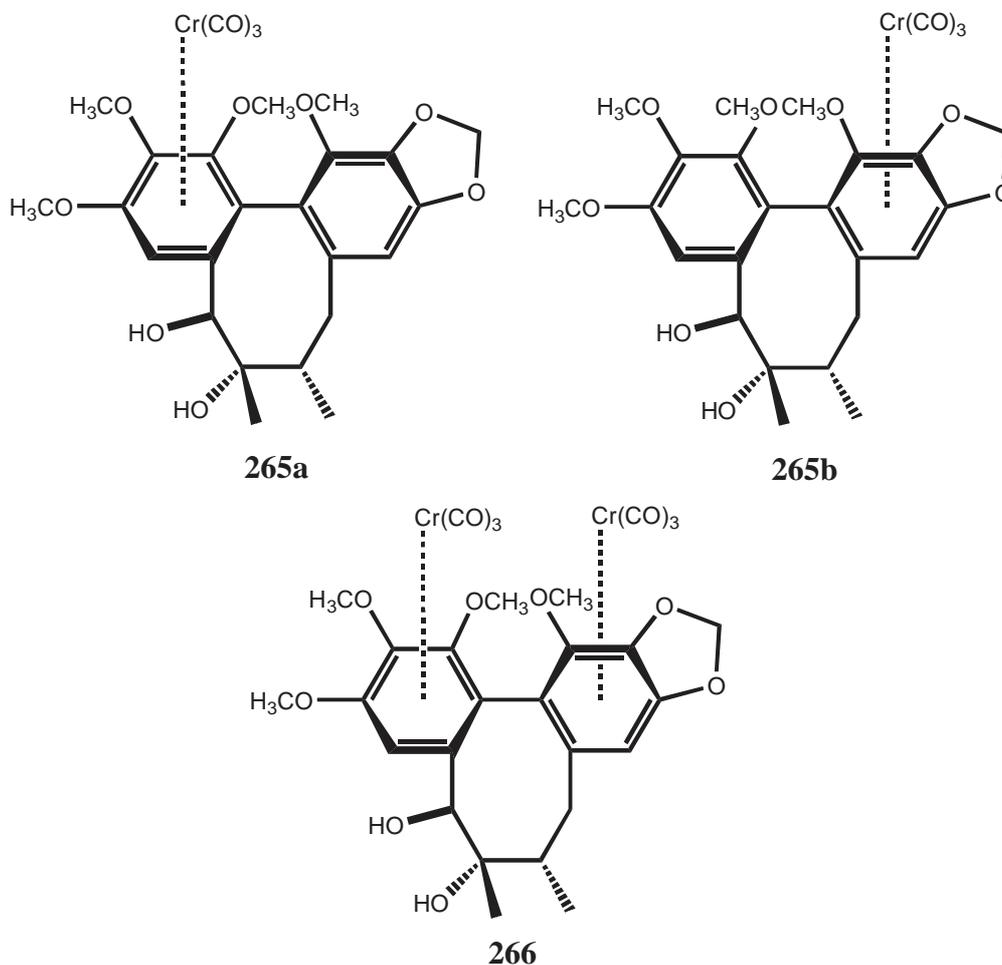
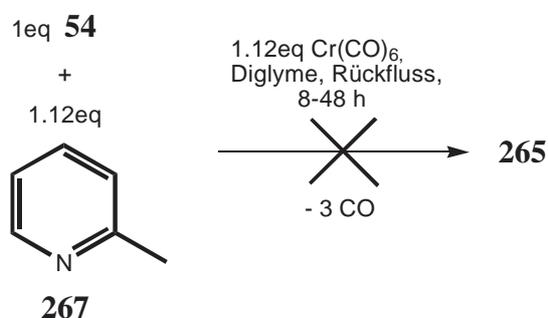
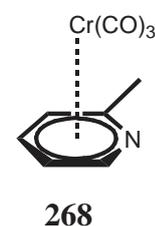


Abb. 57: Die drei möglichen Tricarbyl-Chrom(0)-Schisandrol A-Komplexe.

Hierfür setzte ich zunächst Schisandrol A **54** mit Chromhexacarbonyl in trockenem Diglyme in Gegenwart von 2-Methylpyridin (Picolin) **267** unter Rückfluss um^[244,245].

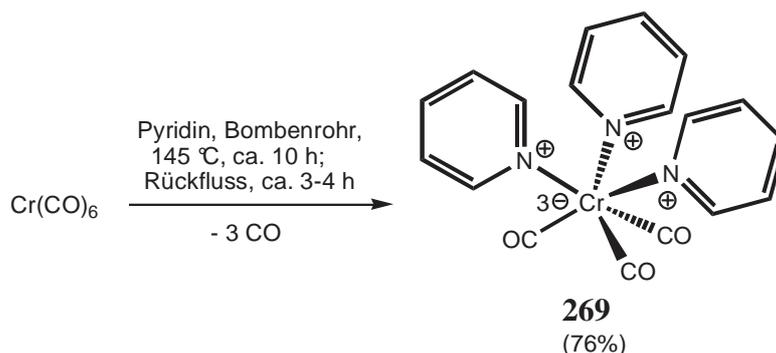


Das Picolin **267** dient dazu, intermediär den 2-Methylpyridin-Tricarbyl-Chrom(0)-Komplex **268** zu erzeugen und so die Koordination an das Aren (in unserem Fall **54**) zu erleichtern^[245]. Chromhexacarbonyl ist an sich er-



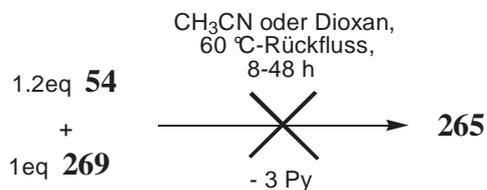
B. Spezieller Teil

staunlich beständig. Die Reaktion wurde mit $\text{Cr}(\text{CO})_6$ und Picolin **267** im leichten Überschuss (jeweils 1.12eq) durchgeführt. Wichtig war es, das Lösungsmittel gründlich zu entgasen (am Ultraschallbad im Membranpumpenvakuum), da in der Lösung eventuell vorhandene Sauerstoffspuren die Reaktion empfindlich stören würden. Außerdem wurde kein herkömmlicher Rückflusskühler, sondern ein Doppelschicht-Oberflächen-Kühler (double layer surface condenser) verwendet. Dies ist ein Tribut an die sehr leichte Flüchtigkeit des Chromhexacarbonyls. Dieses scheidet sich durch Sublimation am Kühler ab, kann aber aufgrund der speziellen Bauweise des Kühlers durch das siedende Lösungsmittel sehr viel leichter wieder in das Reaktionsgemisch „gewaschen“ werden, als es mit einem normalen Rückflusskühler möglich wäre. Da Schisandrol A **54** eine sehr stabile und inerte Verbindung ist, konnte die Reaktion unter diesen harschen Bedingungen (Rückfluss Diglyme!) überhaupt erst durchgeführt werden. Schon kurze Zeit nach Beginn der Reaktion (ca. 45 min-1 h) färbte sich die Anfangs farblose Lösung gelb. Nach ca. 14 h wurde die Reaktion abgebrochen und aus der mittlerweile grünlich-braunen Lösung eine Reaktionskontrolle via DC (Alox N; $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ 70/1 [v/v]) durchgeführt. Es zeigte sich ein sehr schwacher neuer Spot, welcher eindeutig über dem des Schisandrol A **54** lief. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung des Rohprodukts (Alox N, Akt. III; $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ 70/1 \rightarrow 10/1 [v/v]) konnte kein (η^6 -Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexe **265** erhalten werden. Stattdessen ließ sich ein großer Teil des eingesetzten Schisandrol A **54** rückgewinnen (> 88%). Um ausschließen zu können, dass sich **265** bildet und durch zu lange Reaktionsdauer wieder zersetzt, wurde die Reaktionsdauer auf 8 h verkürzt. Auch so waren die Komplexe **265** nicht zu erhalten. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 h erbrachte ebenfalls kein besseres Ergebnis. Das gleiche Resultat lieferte eine Reaktionsdauer von 48 h. Offensichtlich war unter den oben angeführten Bedingungen der Umsatz schlichtweg zu ungenügend um (η^6 -Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexe **265** erhalten zu können. Also versuchte ich einen anderen Weg. Hierfür stellte ich zunächst den Tris-Pyridin-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplex **269** her^[245a,b,246].



B. Spezieller Teil

Ich versuchte, durch Umsetzung von Tris-Pyridin-tricarbonyl-Chrom(0) **269** mit Schisandrol A **54** in Acetonitril bzw. Dioxan, thermisch (η^6 -Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexe **265** (vgl. Tabelle 9) herzustellen.



Zunächst verwendete ich sorgfältig getrocknetes und entgastes Acetonitril als Lösungsmittel. Das gelbrote Reaktionsgemisch wurde 8 h bei 60 °C erhitzt (vgl. Tabelle 9, Ansatz A).

Py ₃ Cr(CO) ₃ 269	Schisandrol A 54	Lösungsmittel und Temperatur	Reaktions- dauer	Ansatz
1eq	1.2eq	Acetonitril, 60 °C	8 h	A
1eq	1.2eq	Acetonitril, Rückfluss	14 h	B
1eq	1.2eq	Acetonitril, Rückfluss	36 h	C
1eq	1.2eq	Dioxan, Rückfluss	14 h	D
1eq	1.2eq	Dioxan, Rückfluss	48 h	E
1eq	1.2eq	Diglyme, Rückfluss	48 h	F

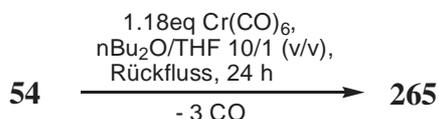
Tabelle 9: Umsetzungen von Schisandrol A **54** mit Py₃Cr(CO)₃ **269**.

Ein aus der grün-gelben Lösung angefertigtes DC (Alox N; DCM/CH₃OH 70/1 [v/v]) zeigte einen sehr schwach ausgeprägten neuen Spot. Durch Säulenchromatographie (analog der oben beschriebenen Methodik) ließen sich keine Komplexe **265** isolieren. Ein Teil Py₃Cr(CO)₃ **269** konnte rückgewonnen (ca. 56%) werden. Auch erhielt ich fast 97% des eingesetzten Schisandrol A **54** wieder. Daher wurde die Reaktion erneut durchgeführt und diesmal 14 h unter Rückfluss erhitzt (vgl. Tabelle 9, Ansatz B). Jedoch war auch so keine Isolierung von **265** möglich. Die Erhöhung der Reaktionszeit auf 36 h (Ansatz C) erbrachte kein besseres

B. Spezieller Teil

Ergebnis. Also wurde die Reaktion unter harscheren thermischen Bedingungen versucht. Dies geschah in entgastem, trockenem Dioxan unter Rückfluss. Durch Aufarbeitung via Säulenchromatographie waren keine Komplexe **265** isolierbar. Die Erhöhung der Reaktionsdauer auf 48 h erbrachte keine Verbesserung. Auch 48-stündiger Rückfluss in Diglyme (Ansatz **F**) lieferte das gleiche Resultat. Lediglich zersetzte sich **269** zu einem großen Teil. In allen drei Fällen konnte ein sehr großer Teil des eingesetzten Schisandrol A **54** rückgewonnen werden (ca. 88-94%).

Offensichtlich ist die Synthese von (η^6 -Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexen **265** mit Tris-Pyridin-Tricarbonyl-Chrom(0) **269** auf rein thermischen Weg nicht möglich. Die Darstellung von η^6 -Aren-Tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexen mit **269** ist zwar literaturbekannt, jedoch wird $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ im Überschuss zur Aktivierung von **269** und zum Abfangen des freiwerdenden Pyridins verwendet^[247]. Augenscheinlich ist die Aktivierung von **269** durch $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ notwendig um die Koordination eines Arens an das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment zu gewährleisten. Allein durch Erhitzen scheint **269** nur zur Zersetzung (durch Disproportionierung) zu neigen. Auf den Einsatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ verzichtete ich jedoch. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die freien OH-Gruppen von **54**, trotz ihrer eher geringen Reaktivität und schlechten Zugänglichkeit, mit dem hochreaktiven $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ reagieren und so (η^6 -Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0)- BF_2 -Komplexe entstehen würden. Die Freisetzung der OH-Gruppen müsste in Methanol unter Rückfluss erfolgen. Das doch sehr aggressive Methanol würde unter diesen Bedingungen aber sehr wahrscheinlich zur Eliminierung des Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragments führen. Daher führte ich Umsetzungen von **54** mit **269** in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nicht durch. Stattdessen orientierte ich mich an Arbeiten von Davis et al.. Sie konnten durch mehrstündige (24-72 h) Thermolyse von $\text{Cr}(\text{CO})_6$ in Gegenwart des Naturstoffs Cryptopin in einem Gemisch aus Di-n-butylether (nBu_2O) und THF (10/1 [v/v]; beide Lösungsmittel trocken und entgast) (η^6 -Cryptopin)-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexe und den bissubstituierten Komplex (η^6, η^6 -Cryptopin)-bis-[tricarbonyl-Chrom(0)] isolieren^[248]. Ich erhitzte $\text{Cr}(\text{CO})_6$ und Schisandrol A **54** unter den gleichen Bedingungen, verwendete allerdings aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit von Schisandrol A **54** in dem $\text{n-Bu}_2\text{O}$ /THF-Gemisch, deutlich mehr Lösungsmittel als Davis et al.. Beide Lösungsmittel waren sorgfältig getrocknet und entgast.



B. Spezieller Teil

Die Reaktionslösung wurde unter gelindem Rückfluss erhitzt ($T_{\text{Ölbad}}$ ca. 145-160 °C). Schon nach einer Reaktionsdauer von ca. 2-3 h färbte sich der Ansatz deutlich gelb. Nach 24 h lag eine grünelbe Lösung vor. Davis et al. schrieben, dass die Reaktionen abgebrochen wurden, als sich die ersten Spuren eines grünen Niederschlags bildeten^[248]. Es zeigte sich zwar noch ein relativ ausgeprägter Spot des Edukts **54**. Jedoch waren auf dem aus der Rohlösung angefertigten DC (Alox N; DCM/CH₃OH 70/1 [v/v]) zwei neu entstandene Spots, welche sehr dicht beieinander liefen, eindeutig zu erkennen. Diese wiesen einen deutlich größeren R_f -Wert als **54** auf, was auf die (η^6 -Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexe **265** (vgl. Abb. **57**) hindeutete, da diese durch das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment unpolarer als unsubstituiertes Schisandrol A **54** sein sollten. Der etwas tiefer laufende Spot war stärker als der höher laufende Spot ausgeprägt.

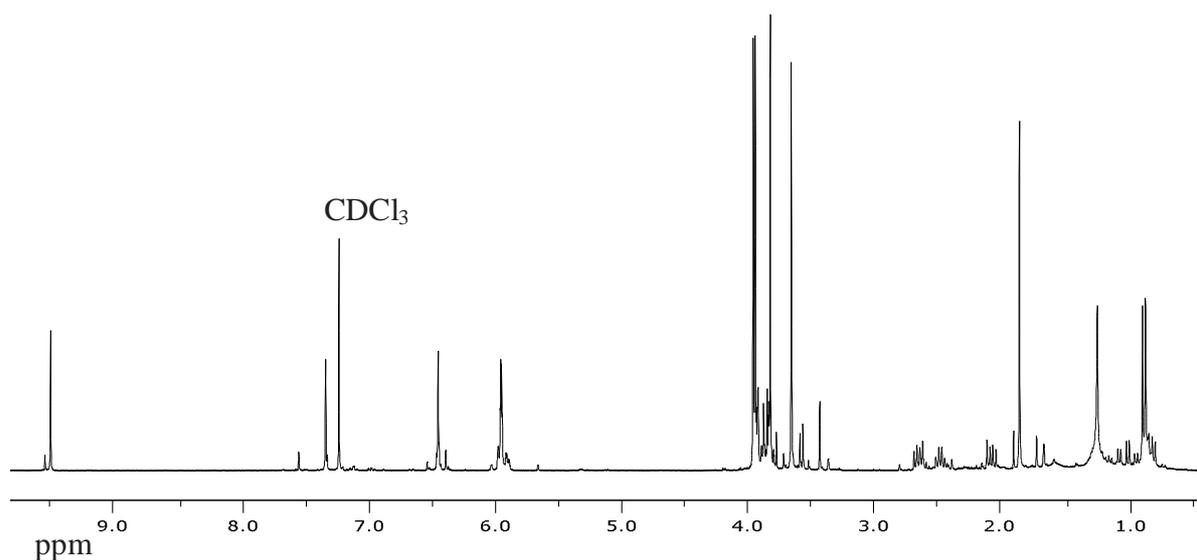


Abb. **58**: ¹H-NMR-Spektrum des isolierten Hauptprodukts **265** in CDCl₃.

Bei der etwas höher laufenden Verbindung konnte es sich allerdings unmöglich um den Komplex (η^6, η^6 -Schisandrol A)-bis-[tricarbonyl-Chrom(0)] **266** handeln, da dieser aufgrund seiner beiden Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragmente noch um einiges unpolarer als die monosubstituierten Komplexe **265** sein sollte und daher sehr viel höher laufen müsste. Außerdem hatte sich der bissubstituierte η^6, η^6 -Cryptopin)-bis-[tricarbonyl-Chrom(0)] bei den Umsetzungen von Davis et al. zu gerade einmal 3% gebildet^[248]. Aufgrund des, im Vergleich zum weitgehend planar gebauten Cryptopin, sterisch sehr anspruchsvollen Schisandrol A **54**, ist es wahrscheinlich, dass sich der Komplex (η^6, η^6 -Schisandrol A)-bis-[tricarbonyl-Chrom(0)] **266**, wenn überhaupt, nur in verschwindend geringen Spuren gebildet hatte. Das Rohprodukt

B. Spezieller Teil

wurde via Säulenchromatographie (analog den oben beschriebenen Bedingungen) aufgereinigt. Allerdings musste noch ein zweites Mal chromatographiert werden, da eine vollständige Trennung der beiden sehr dicht beieinander laufenden Spots nicht einfach war. Die Fraktion, welche den etwas tiefer laufenden Produkt-Spot enthielt wurde aus wenig DCM/n-Pentan 2/1(v/v) umkristallisiert. So konnte eine gelbe Verbindung erhalten werden, bei der es sich eigentlich nur um einen der beiden (η^6 -Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexe **265** handeln konnte. Im IR waren deutlich die beiden Carbonylbanden des Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragments bei 1949 und 1864 cm^{-1} zu erkennen. Auch die andere, in geringerem Umfang gebildete, ebenfalls durch Umkristallisation (DCM/n-Pentan 2/1 [v/v]) aufgereinigte gelbe Verbindung zeigte im IR die beiden charakteristischen Carbonylbanden. Legt man nun zu Grunde, dass es sich um die Komplexe **265** handelt, konnten sie in Ausbeuten von 18% bzw. 3-4% erhalten werden.

Die ^1H -NMR-Spektren der beiden isolierten Fraktionen zeigten keine Unterschiede, was darauf hindeutet, dass bei den beiden isolierten Verbindungen das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment am gleichen Phenylring sitzt. Wahrscheinlich unterscheiden sich die beiden Verbindungen nur durch die unterschiedliche Koordination des Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragments (ober- oder unterhalb des substituierten Phenylringes) am gleichen Phenylring.

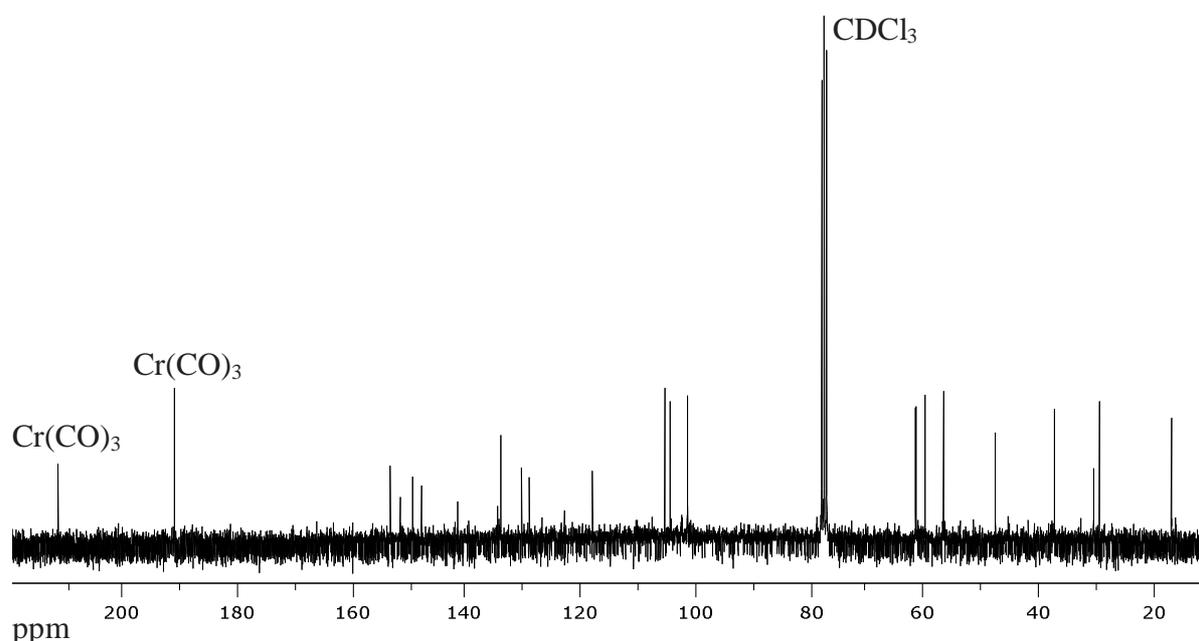


Abb. 59: ^{13}C -NMR-Spektrum des isolierten Hauptprodukts **265** in CDCl_3 .

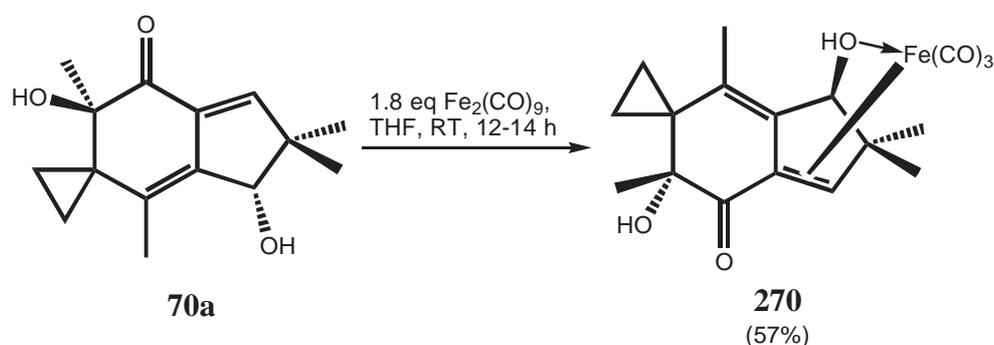
B. Spezieller Teil

Dies würde auch die äußerst geringe Differenz der R_f -Werte erklären. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des isolierten Hauptprodukts (vgl. Abb. **58**) war eine eindeutige Zuordnung der Signale jedoch nicht möglich. Das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment scheint tatsächlich die „U-förmige“ Struktur des Schisandrol-Restes „aufzubiegen“. Durch die daraus resultierende völlig andersgeartete chemische und magnetische Umgebung erwies sich bei der Zuordnung der Signale als sehr kompliziert. Auch mit Hilfe des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums von **265** (vgl. Abb. **59**) und H,H-COSY, C,H-COSY bzw. HMBC-Spektren konnten keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. So war es nicht möglich, zu bestimmen an welchem Ring das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment lokalisiert ist. Sicher ist, dass es sich zweifelsfrei um einen Mono-Tricarbonyl-Chrom(0)-Schisandrol A-Komplex **265** und kein Zersetzungsprodukt von Schisandrol A **54** oder ein andersartiges Derivat handelt. Dafür sprechen die beiden CO-Peaks des Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragments im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei 191.4 ppm und 211.8 ppm (vgl. Abb. **59**), sowie das Massenspektrum, in welchem das Fragmentierungsmuster von Schisandrol A **54** eindeutig zu erkennen ist.

Um zweifelsfreie Aussagen machen zu können, bedarf es vermutlich einer Strukturbestimmung mittels Röntgenstrukturanalyse. Um einen röntgenfähigen Kristall züchten zu können, stand jedoch zu wenig des isolierten Hauptprodukts zur Verfügung. Dies könnte Gegenstand weiterer Arbeiten sein.

10. Darstellung eines Tricarbonyl-Eisen(0)-Illudin M-Komplexes

Illudin M **70a** ist, wie bereits erwähnt, eine hochgradig cytotoxisch aktive Verbindung mit schlechtem Toxizitätsprofil (vgl. Allgemeiner Teil, Kapitel 3.7., Seite 24). Das Molekül enthält ein sowohl ein 1,3-Dien-, als auch ein Michael (Enon)-System. Durch Umsetzung mit Dieisenenneacarbonyl [$\text{Fe}_2(\text{CO})_9$] könnte folglich ein Eisen(0)-tricarbonyl-Komplex darstellbar sein. Das koordinierte Eisenfragment in einem solchen Komplex würde eventuell via sterischer Abschirmung und Elektronendruck die Enoneinheit des Illudin M-Moleküls gegenüber vorzeitigem Angriff von Nucleophilen schützen. Dies könnte die Spezifität für Glutathion-reiche Krebszellen erhöhen. Daher würde der Eisentricarbonyl-Komplex möglicherweise ein besseres Toxizitätsprofil als Illudin M **70a** bei gleich bleibend guter Cytotoxizität aufweisen. Um das zu klären, versuchte ich die Herstellung eines Eisentricarbonyl-Illudin M-Komplexes. Hierfür setzte ich Illudin M **70a** bei RT in trockenem THF mit 2.8eq $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ um^[249]. Bereits kurze Zeit nach Zugabe des $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ zu dem Ansatz (30 min-1 h) war aus der orangen Suspension eine hellrote klare Lösung geworden. Nach ca. 12-14 h hatte sich das Reaktionsgemisch tiefrot gefärbt. Ein aus der Roh-Lösung angefertigtes DC wies einen neuen Spot auf, welcher deutlich über dem des freien Illudin M **70a** lief.



Auf dem DC war zwar noch Edukt **70a** zu erkennen, aber die Reaktion wurde dennoch abgebrochen, da der Umsatz auch bei längerer Reaktionsdauer wahrscheinlich nicht besser werden würde. Das rote Rohprodukt unterzog ich einer Säulenchromatographie (Kieselgel SC 60; über CaH_2 vorgetrockneter Et_2O). Eine vollständige Abtrennung vom Edukt **70a** konnte so jedoch nicht erreicht werden. Via MPLC war jedoch sowohl das Produkt **270** als auch nicht umgesetztes Illudin M **70a** sauber isolierbar.

Überraschenderweise handelte es sich bei der isolierten Verbindung jedoch weder um den erwarteten η^4 -1,3-Dien- bzw. η^4 -Enon-, sondern um einen η^2 -Alken-Eisen(0)-tricarbonyl-Komplex. Dies geht aus der Röntgenstruktur (vgl. Abb. **60**) eindeutig hervor. Der für die

B. Spezieller Teil

Röntgenstrukturanalyse benötigte Einkristall wurde durch langsames Abkühlen (-4 - -20 °C) einer konzentrierten Diethyletherlösung von **270** erhalten. **270** kristallisiert aus Diethylether in Form orangeroter Prismen.

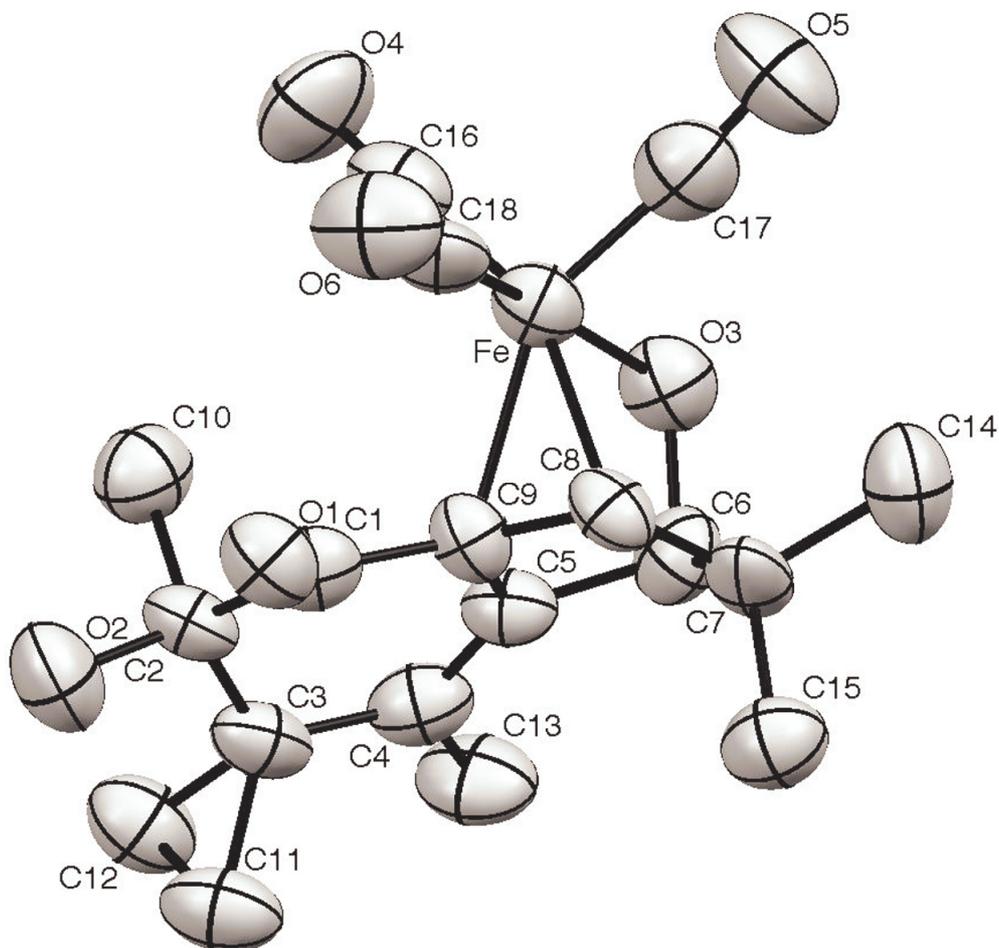


Abb. 60: Molekülstruktur von Komplex **270**; abgebildet sind die Schwingungsellipsoide mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% (Wasserstoffatome wurden weglassen).

Röntgenstrukturdaten von **270**: orangerote Prismen 0.20 x 0.15 x 0.14 mm, $C_{18}H_{20}FeO_6$; MW = 388.19, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 28.665(6)$ Å, $b = 6.3629(13)$ Å, $c = 9.6688(19)$ Å, $V = 1763.52$ Å³, $Z = 4$, $D_{berechnet} = 1.462$ g/cm³, $\lambda = 0.71073$ Å, μ (Mo $K\alpha$) = 0.886 mm⁻¹, $T = 293(2)$ K. 8607 Totalreflexionen, $2.22^\circ \leq \Theta \leq 25.99^\circ$, 3146 eindeutige Reflexionen. Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und mit der full-matrix least-squares-Methode an F^2 -Werten für 1543 $I > 2\sigma(I)$ verfeinert. H-Atome wurden berechnet; die endgültigen Indizes waren $R_1 = 0.0686$, $wR_2 = 0.1489$; Güte der Anpassung = 0.891.

Das kein 1,3-Dien- bzw. ein Enon-Komplexe gebildet wurde, ist wahrscheinlich auf die enge räumliche Nachbarschaft der Methylgruppe C-10 zum Enon- bzw. Diensystem zurückzuführen. Alle fünf C-Atome der α -Hydroxyketoneinheit liegen in einer Ebene, zu der die Methylgruppe C-10 orthogonal steht (erschwert die Bildung eines Dien-Komplexes), was eine

B. Spezieller Teil

O–H--O Brücke ermöglicht (erschwert die Bildung eines Enon-Komplexes). Der Bildung eines 1,3-Dien-Komplexes ist vermutlich auch die trans-Konfiguration der Dieneinheit abträglich. 1,3-Dien-Komplexe sind im Allgemeinen cis-konfiguriert. Zusätzlich stabilisiert und abgesättigt wird das Eisenfragment durch eine zusätzliche dative Bindung des O-3-Atoms (vgl. Abb. 60) der sekundären Alkoholfunktion.

In CDCl_3 , $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$, CD_3OD und CD_2Cl_2 löste sich Verbindung **270** nur schlecht, was die Aufnahme vernünftiger NMR-Spektren von **270** in diesen Lösungsmitteln unmöglich machte. In THF-d_8 hingegen löste sich **270** sehr gut. Allerdings zeigte sich, dass sich die Verbindung nach mehreren Stunden in THF fast vollständig zersetzt hatte. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass THF ein sehr starker Donorligand ist, welcher an das Eisen(0)-tricarbonylfragment bindet und so die zusätzliche dative Bindung des O-3-Atoms (vgl. Abb. 61) aufbricht. Dies führt zu Komplex **270'**. Das nun nur noch über eine π -Bindung an das Illudingerüst gebundene Metallfragment neigt offensichtlich zur Demetallierung.

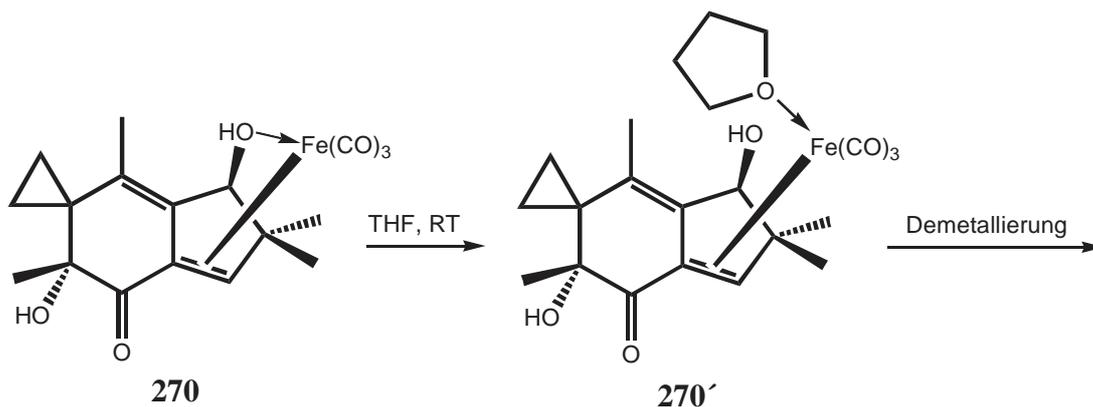


Abb. 61: Aufbrechung der dativen HO-Fe-Bindung durch den Donorliganden THF.

Die Aufnahme geeigneter NMR-Spektren gelang schließlich in DMF-d_7 (^1H -NMR-Spektrum vgl. Abb. 62, Seite 129). In DMF war der Komplex **270** auch nach mehreren Stunden noch nahezu vollständig vorhanden. DMF war am geeignetsten, da es einerseits ein sehr gutes Lösungsmittel und andererseits ein deutlich schwächerer Donorligand als THF ist.

B. Spezieller Teil

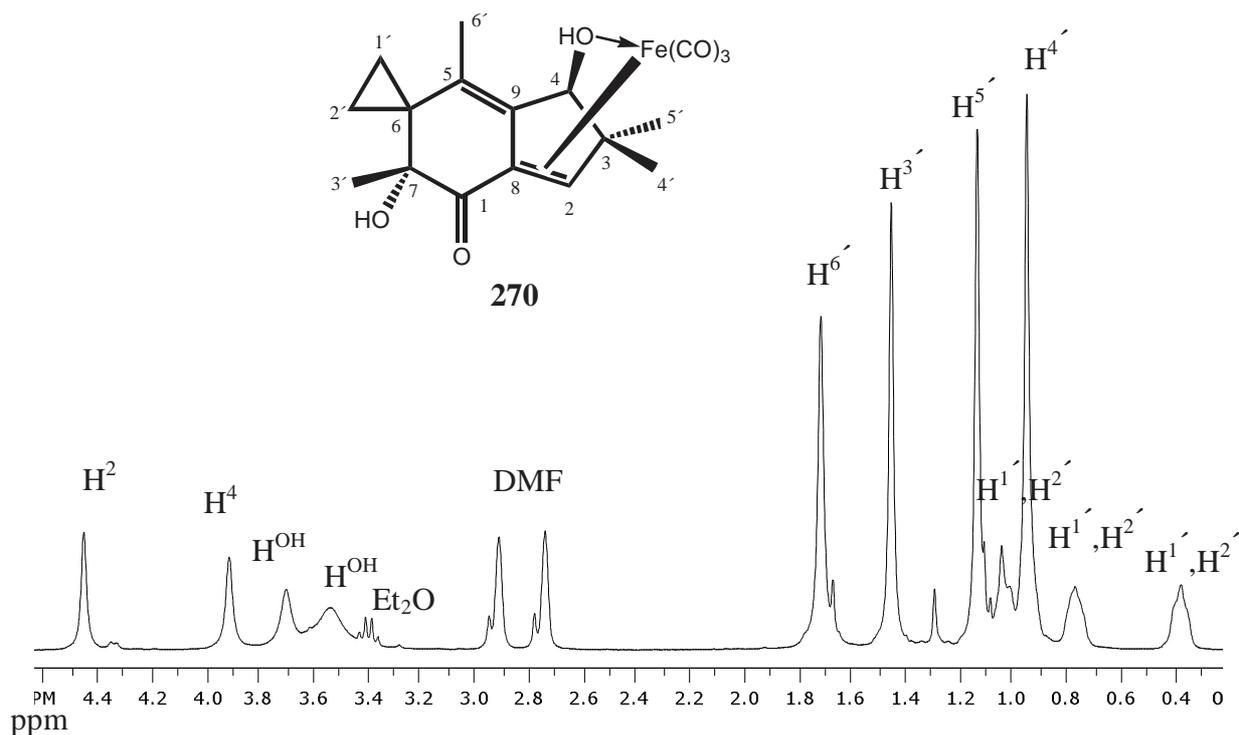


Abb. 62: ¹H-NMR-Spektrum von **270** in DMF-d₇.

Der Elektronendruck des Tricarbonyleisenfragments bewirkt eine sehr starke Hochfeldverschiebung des H²- (6.46 ppm für „freies“ Illudin M **70a**, 4.64 ppm für Komplex **270**) und des H⁴-Atoms (4.82 ppm für Illudin M **70a**, 4.10 ppm für Komplex **270**) im ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **270**. Auch die H^{OH}-Atome werden deutlich abgeschirmt (4.98 ppm und 4.36 ppm für Illudin M **70a**, 3.72 ppm und 3.57 ppm für Komplex **270**). Die Signallagen der Methylgruppen und der Cyclopropyl-H-Atome verändern sich jedoch nur geringfügig (leichte Abschirmung).

Ich untersuchte ebenfalls die Wasserlöslichkeit der Verbindung **270**. Diese ist mit ca. 0.3 g/ml (0.003 mmol/ml) zwar gering, aber für Cytotoxizitätstests noch ausreichend. In DMF/H₂O-Mischungen, wie sie für Zelltests verwendet werden, war Komplex **270** mehrere Tage stabil. Folglich sollte sich der Eisen(0)-tricarbonyl-Illudin M-Komplex **270** für in-vitro- und in vivo-Cytotoxizitätstests eignen.

11. Darstellung von titanierten Phosphoryliden und Versuche zur enantioselektiven Synthese von Allenen

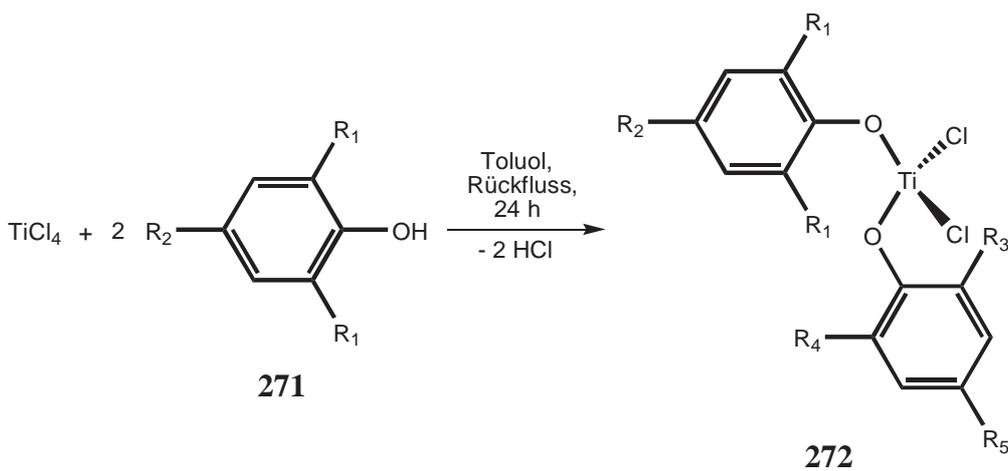
11.1. Synthese der monomeren titanierten Phosphorylide **277a** und **277b** via Umylidierung von Methyltriphenylphosphoran **276**

In diesem Kapitel wird die Darstellung zweier monomerer titanierter Phosphorylide, ohne Cp-Liganden in der Ligandensphäre, beschrieben. Eine dieser Verbindungen wurde außerdem auf ihre Brauchbarkeit zur Synthese von 1,3-Diaryllenen hin untersucht. Im Falle des Gelingens, wäre durch den Einsatz derartiger titanierter Phosphorylide mit chiralen Liganden eventuell die enantioselektive Darstellung von 1,3-Diaryllenen möglich.

11.1.1. Darstellung der für die Synthese der monomeren titanierten Phosphorylide **277** benötigten substituierten Bis-phenoxy-dichlor-titan(IV)-Verbindungen **272a** und **272b**

Um die titanierten Ylide **277a** und **277b** (vgl. Kapitel 11.1.2.) herstellen zu können, musste ich zunächst die dafür notwendigen substituierten Bis-phenoxy-dichlor-titan(IV)-verbindungen **272** synthetisieren (vgl. Seite 131)^[142,250]. Hierfür wird Titantetrachlorid in trockenem Toluol gelöst und die Lösung unter Argon langsam mit zwei Äquivalenten 2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenol **271c** bzw. 2,6-Diphenyl-phenol **271b** versetzt, was zu einer intensiven Rotfärbung der Reaktionslösung führt^[142,250]. Man erhitzt das Reaktionsgemisch anschließend 24 h unter Rückfluss. Durch den hohen sterischen Anspruch der substituierten Phenole **271c** und **271b** erfolgt lediglich die Substitution zweier Chloratome, was zur Bildung von **272a** und **272b** führt. Die Verbindungen **272a** und **272b** werden in Form roter bzw. tieferer luft- und hydrolyseempfindlicher Kristalle erhalten. Aus den ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren ging hervor, dass die von Dürr beschriebene Synthese für **272b** zutreffend ist, im Fall der Substitution von Titantetrachlorid mit 2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenol **271c** jedoch nicht Verbindung **272c**, sondern **272a** liefert^[142].

B. Spezieller Teil



- 272a** $R_1 = \text{tert.-butyl}, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{tert.-butyl}, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{CH}_3$
271b, 272b $R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Ph}, R_4 = \text{Ph}, R_5 = \text{H}$
271c, 272c $R_1 = \text{tert.-butyl}, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{tert.-butyl}, R_4 = \text{tert.-butyl}, R_5 = \text{CH}_3$

Diese Tatsache konnte ich durch mehrmalige Syntheseläufe verifizieren. So ist im Massenspektrum bei 556 amu (Molekülpeak) kein Peak zu erkennen. Jedoch weist der Peak bei 500 amu eine Intensität von 100% auf. Dessen ausgeprägte Intensität könnte auch auf einen sofortigen Verlust einer tert.-butyl-Gruppe des Mutterions unter Einwirkung von Elektronenstrahlung und Hitze zurückzuführen sein. Deutlich hingegen ist der Beweis im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung (vgl. Abb. **63**, Seite 132). Wenn es sich um vier tert.-butyl-Reste handelt, müsste das Protonenintegral 36 Protonen aufweisen. De facto sind es jedoch nur 27. Außerdem dürften im aromatischen Bereich nur vier Protonen zu erkennen sein. Hier sind aber eindeutig fünf vorhanden. Zwei der fünf Protonen koppeln miteinander, bei welchen es sich nur um die H-Atome in 3 und 4-Position des mono-tert.-butyl-substituierten Phenoxy-Liganden handeln kann. Den letzten hieb- und stichfesten Beweis liefert das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **272a** (vgl. Abb. **64**, Seite 133). Wären vier gleichwertige tert.-butyl-Reste vorhanden, würde es sich also um Verbindung **272c** handeln, dann sollte nur ein Signal im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zu beobachten sein. Im Spektrum kann man jedoch eindeutig zwei Signale ausmachen, was auf zwei magnetisch und chemisch gleiche und einen sich davon unterscheidenden tert.-butyl-Rest hinweist. Nun könnte man versuchen, diesen Sachverhalt mit der durch die sterisch anspruchsvollen Liganden bedingte eingeschränkte freie Drehbarkeit der selbigen zu begründen. Dies würde zum Auftreten von zwei mal zwei chemisch und magnetisch unterschiedlichen tert.-butyl-Gruppen führen. So kann aber nicht erklärt werden, dass im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (J_{mod}) eine CH-Gruppierung zu viel vorhanden ist, bei der es sich um das nicht-tert.-butyl-substituierte Kohlenstoff-Atom in 3-Position des 2-tert.butyl-4-methyl-Phenoxy-Liganden handelt (vgl. Abb. **64**).

B. Spezieller Teil

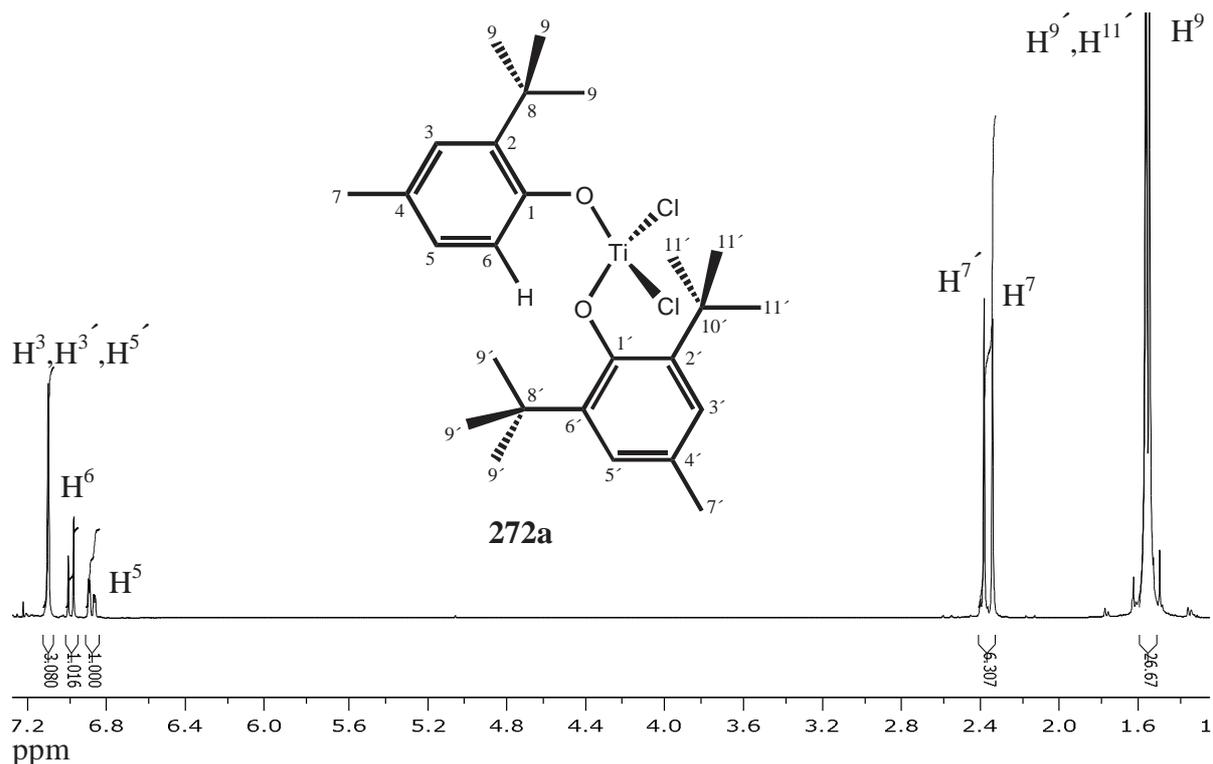


Abb. 63: ^1H -NMR-Spektrum von **272a** in CDCl_3 .

Der Mechanismus der Bildung der tris-tert-butyl-substituierten Verbindung **272a** aus der tetrakis-substituierten Verbindung **272c** ist in Abb. 65 (Seite 133) aufgeführt. Während der Reaktion wird höchstwahrscheinlich zuerst **272c** gebildet. Wie bereits erwähnt handelt es sich hier aber um ein sterisch extrem gespanntes System, welches daher versucht die sterische Spannung auf irgendeinem Weg zu verringern. So kann das in der Reaktionslösung noch vorhandene Titan-tetrachlorid, welches eine starke Lewis-Säure ist, selbst in Spuren zur Eliminierung von tert.-butyl-Resten führen. Dies ist möglich, da das resultierende Phenylkation mesomeriestabilisiert ist und daher keine umgehende Rückreaktion stattfindet. Das gebildete Titan-tetrachlorid-tert.-butyl-Addukt **273** zerfällt, unter Übertragung eines Hydridions auf das Phenylkation **274c'**, in Titan-tetrachlorid und 2-Methylpropen **275**. Durch die Hydridübertragung entsteht der tris-tert.-butyl-substituierte Komplex **272a**, welcher gegenüber **272c** sterisch weniger gespannt ist. Setzt man 2,6-Diphenyl-phenol **271b** ein, so entsteht ausschließlich Verbindung **272b**. Dies wird durch das ^{13}C -NMR-Spektrum von **272b** bestätigt. Es sind nur drei quartäre C-Atome auszumachen. Im Massenspektrum ist der Molekülpeak bei 609 amu eindeutig vorhanden. Daher kann die Eliminierung eines Phenylrestes zweifelsfrei ausgeschlossen werden.

B. Spezieller Teil

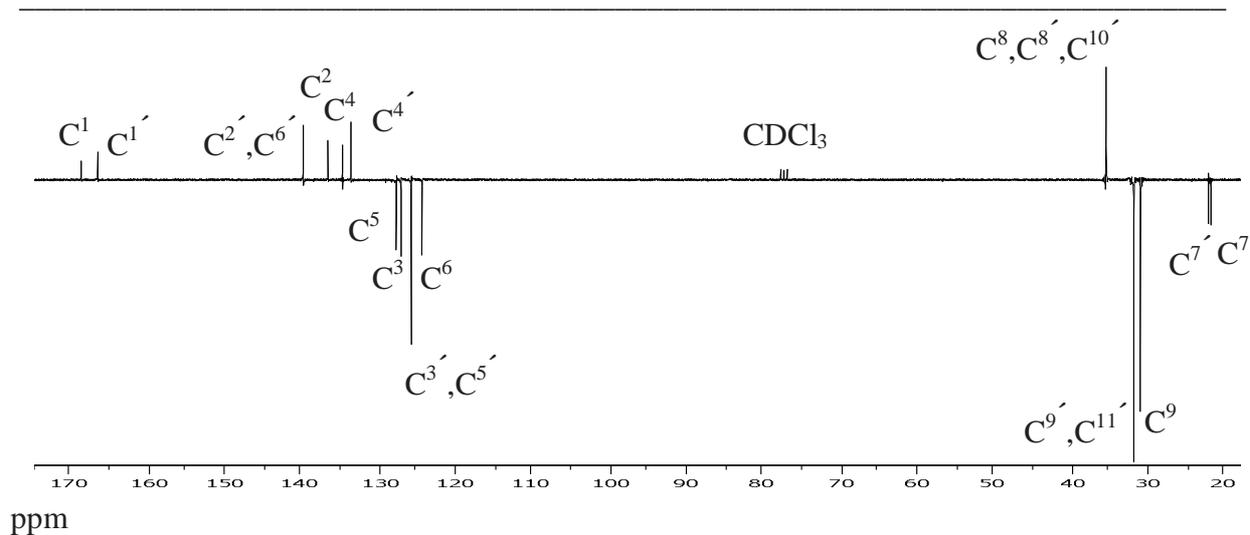


Abb. 64: ^{13}C - J_{mod} -NMR-Spektrum von **272a** in CDCl_3 .

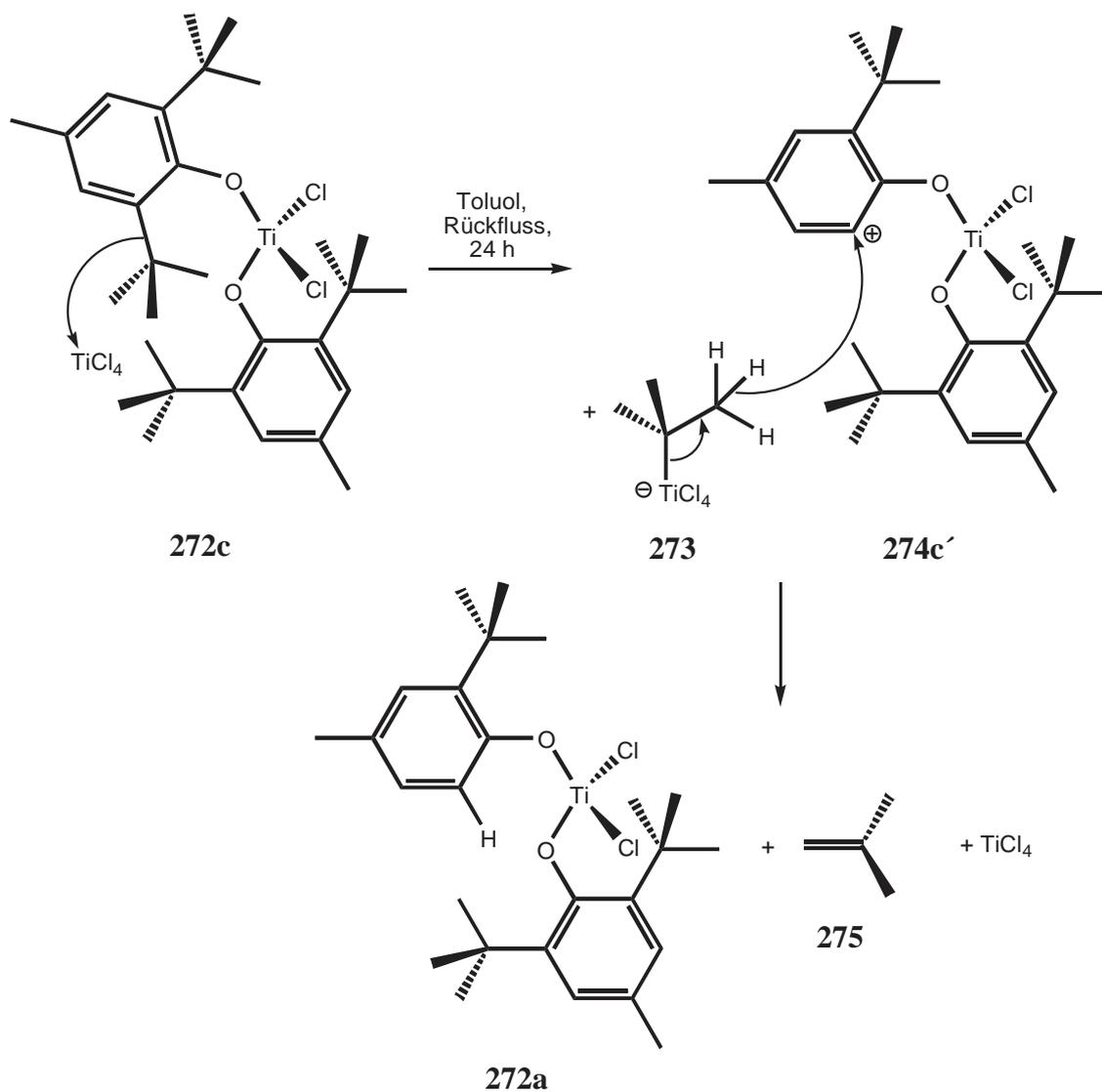


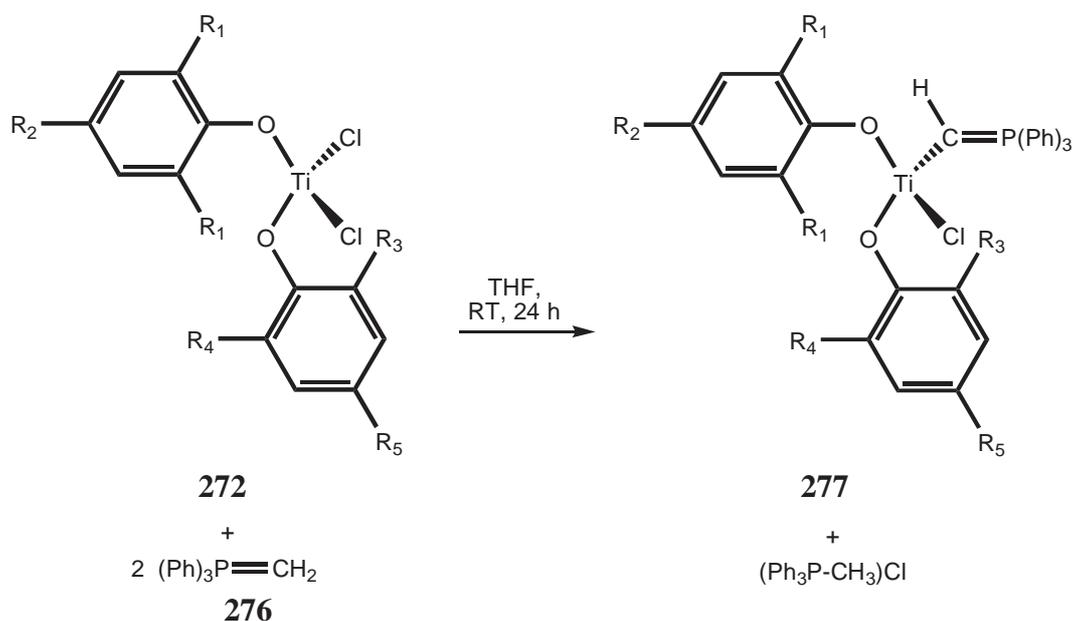
Abb. 65: Mechanismus der Eliminierung eines tert.-butyl-Rests aus **272c**.

B. Spezieller Teil

Die Abspaltung eines Phenylrestes unter dem Einfluss von Titanatetrachlorid wäre im Prinzip genauso denkbar wie die oben angeführte Abspaltung eines tert.-butyl-Restes. Jedoch würde eine Hydridübertragung vom eliminierten Phenylrest auf das Phenylkation zur Bildung eines Arins führen. Aufgrund der Instabilität von Arinen findet dies offenkundig nicht statt. Daher erfolgt die Eliminierung eines Phenylrestes beim Einsatz von 2,6-Diphenyl-phenol **271b** nicht.

11.1.2. Synthese und strukturelle Merkmale der monomeren titanierten Phosphorylide **277a** bzw. **277b**

Um die monomeren titanierten Phosphorylide **277a** und **277b** herzustellen, wird einer Lösung von einem Äquivalent **272a** bzw. **272b** in trockenem THF bei RT, langsam eine Lösung von zwei Äquivalenten Methyltriphenylphosphoran **276** in trockenem THF zugetropft^[142].



a R₁ = tert.-butyl, R₂ = CH₃, R₃ = tert.-butyl, R₄ = H; R₅ = CH₃

b R₁ = Ph, R₂ = H, R₃ = Ph, R₄ = Ph, R₅ = H

Bereits nach kurzer Zeit wird aus der roten Lösung eine Suspension (Bildung von Methyltriphenylphosphoniumchlorid). Nach 24 h erfolgt die Filtration der Suspension mittels einer G3-Schutzgasfritte, wobei man mit wenig THF nachwäscht (bis der Niederschlag nur noch leicht gelblich ist). Die rote Lösung wird im HV fast vollständig, jedoch nicht bis zur Trockene, eingengt und der ölige Rückstand in einer Et₂O/n-Hexan-Mischung (2/1, v/v) bei

B. Spezieller Teil

ca. 28-30 °C mittels einer G3-Schutzgasfritte abfiltriert. Durch langsames Abkühlen auf -30 °C kristallisiert aus der roten (**277b**) bzw. dunkelroten (**277a**) Lösung **277b** bzw. **277a** in Form orangeroter (roter) Nadeln oder Prismen. Die Komplexe sind sehr luft- und hydrolyseempfindlich. Unter Argon bei -30 °C können sie jedoch monatelang gelagert werden.

Die Basizität, Nucleophilie und somit Reaktivität solcher Verbindungen, wird in hohem Maße durch die Organometallsubstituenten am Ylid-Kohlenstoffatom beeinflusst. Grundsätzlich gibt es zwei Wechselwirkungen zwischen dem Organometallfragment und dem Ylid-Kohlenstoffatom. Metallfragmente können als σ -Donoren fungieren und dadurch die Elektronendichte am Ylid-Kohlenstoffatom (vgl. Abb. 66, Grenzstrukturen **278a** und **278b**) erhöhen^[251,252]. Dies führt zu einer höheren Nucleophilie, somit zu erhöhter Reaktivität und letztendlich verringertter Stabilität.

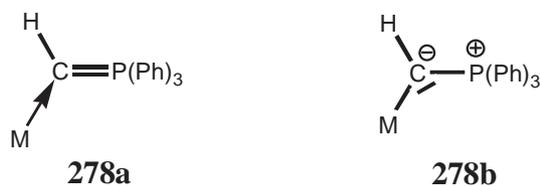


Abb. 66: Grenzstruktur eines metallierten Phosphorylids unter Einbeziehung der σ -Donoreigenschaften des Metallfragments.

In erster Linie fungieren Organometallsubstituenten aber als π -Akzeptoren.

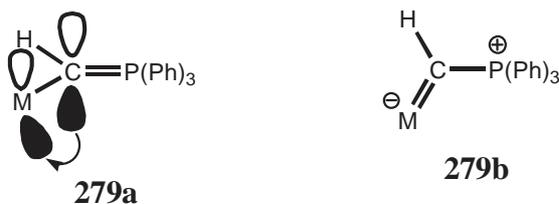
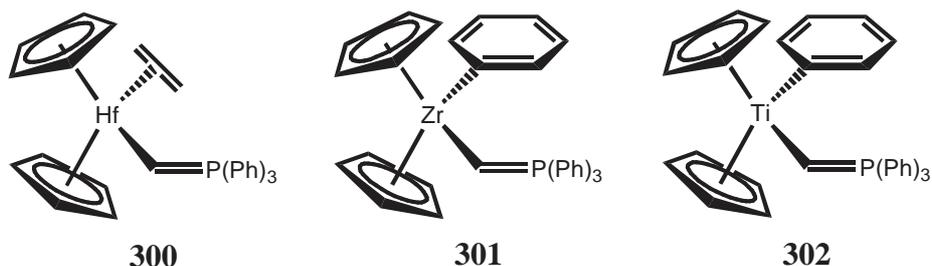


Abb. 67: Grenzstruktur eines metallierten Phosphorylids unter Einbeziehung der π -Akzeptoreigenschaften des Metallfragments.

Durch Wechselwirkung der unbesetzten p-Orbitale des Metallfragments mit den gefüllten p-Orbitalen des Ylid-Kohlenstoffatoms resultiert eine Kohlenstoff-Metall- π -Rückbindung (vgl. Abb. 67, Grenzstrukturen **279a** und **279b**).

Diese Rückbindung erniedrigt die Elektronendichte am Ylid-Kohlenstoffatom, senkt also dessen Nucleophilie und erhöht somit die Stabilität des metallierten Phosphorylids.

B. Spezieller Teil



So zeigten die Röntgenstrukturen der Komplexe **300**, **301** und **302**, dass sie alle eine räumliche Konformation einnehmen, welche eine maximale Überlappung der unbesetzten π -Akzeptor-Orbitale des Organometallfragments mit den gefüllten p-Orbitalen des Ylid-Kohlenstoffatoms erlaubt^[253]. Die π -Rückbindung manifestiert sich in einer deutlichen Verkürzung der Metall-Ylid-Kohlenstoffatom-Bindung gegenüber einer „normalen“ Metall-Ylid-Kohlenstoffatom-Bindung. Über **300** und **301** bis hin zu **302** wird diese kürzer. Eine Erniedrigung der Elektronendichte hat eine zunehmende Tieffeldverschiebung des Ylid-Kohlenstoffatoms und des ylidischen H-Atoms von **300** ($^1\text{H} / ^{13}\text{C}$: $\delta = 3.72 \text{ ppm} / 91.6 \text{ ppm}$) über **301** ($^1\text{H} / ^{13}\text{C}$: $\delta = 5.65 \text{ ppm} / 106.2 \text{ ppm}$) nach **302** ($^1\text{H} / ^{13}\text{C}$: $\delta = 8.78 \text{ ppm} / 165.2 \text{ ppm}$) zur Folge^[252-255]. Die Stärke der π -Rückbindung wurde auch durch Messung der Aktivierungsenergien für die Rotation der M-CHP(Ph)₃-Bindungsachse mittels dynamischer NMR-Messungen {**300**: $G_{\text{rot}} = 8.0 \text{ kcal/mol}$ (-140°C); **301**: $G_{\text{rot}} = 8.4 \text{ kcal/mol}$ (-102°C); **302**: $G_{\text{rot}} = 8.4 \text{ kcal/mol}$ (-34°C)} bestimmt.

Alle oben erwähnten Daten zeigen, dass die Metall-Ylid-Kohlenstoffatom- π -Rückbindung von **300** über **301** zu **302** hin eindeutig stärker wird. Deshalb entspricht das titanierte Ylid **302** am ehesten der Grenzstruktur **279** (vgl. Abb. **67**). **306** verfügt daher bereits über einen ausgeprägten Carben-Komplex-Charakter.

Noch ausgeprägter ist dieser für die monomeren titanierten Phosphorylide **277b** und **277a**. Die ylidischen Protonen der Komplexe **277b** und **277a** sind im ^1H -NMR-Spektrum etwas weiter tieffeldverschoben (**277b**: $\delta = 9.14 \text{ ppm}$; **277a**: $\delta = 10.36 \text{ ppm}$ [vgl. Abb. **68**, Seite 137]) als für Verbindung **302**. Deutlich zu erkennen sind auch die 2J -Phosphor-H-Kopplungen (**277b**: $^2J_{\text{PH}} = 5.8 \text{ Hz}$; **277a**: $^2J_{\text{PH}} = 6.7 \text{ Hz}$ [vgl. Abb. **68**]).

B. Spezieller Teil

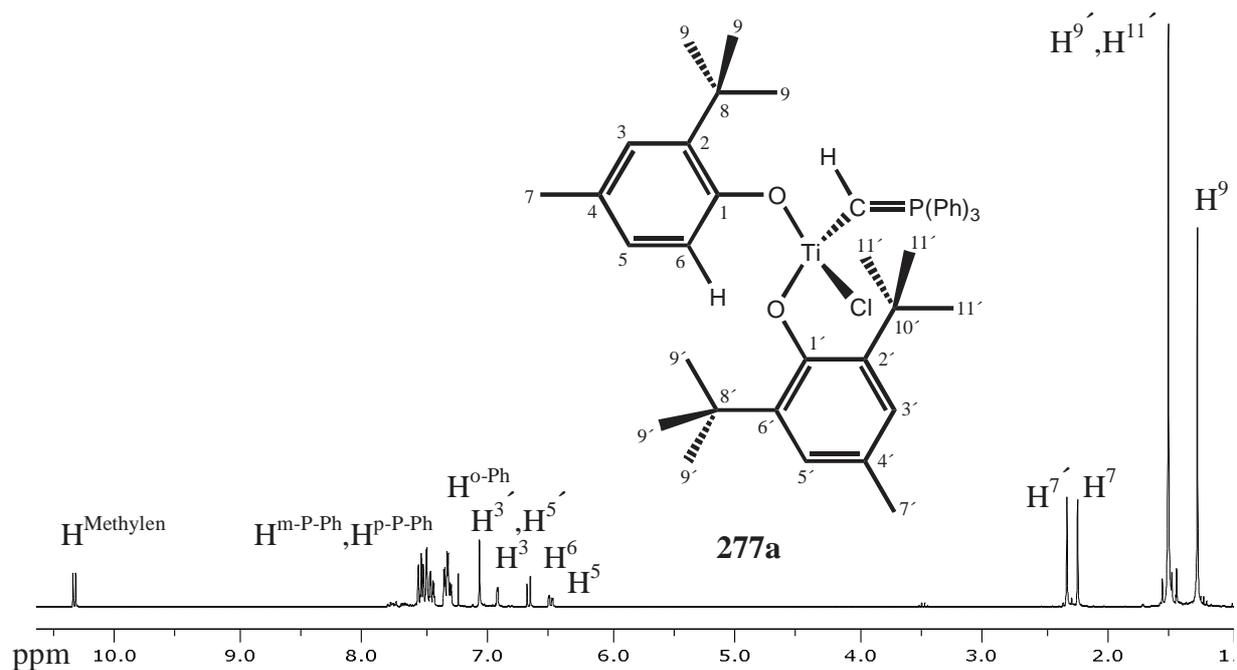


Abb. 68: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **277a** in CDCl_3 .

Eine starke Tieffeldverschiebung ist ebenfalls im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **277b** und **277a** zu erkennen (**277b**: $\delta = 189.4$ ppm; **277a**: $\delta = 185.3$ ppm [vgl. Abb. 69]; **302**: 165.2 ppm). Bemerkenswert ist die relativ starke 1J -Phosphor-Ylid-Kohlenstoff-Kopplung (**277b**: $^1J_{\text{PC}} = 45.8$ Hz; **277a**: $^1J_{\text{PC}} = 44.5$ Hz [vgl. Abb. 69]).

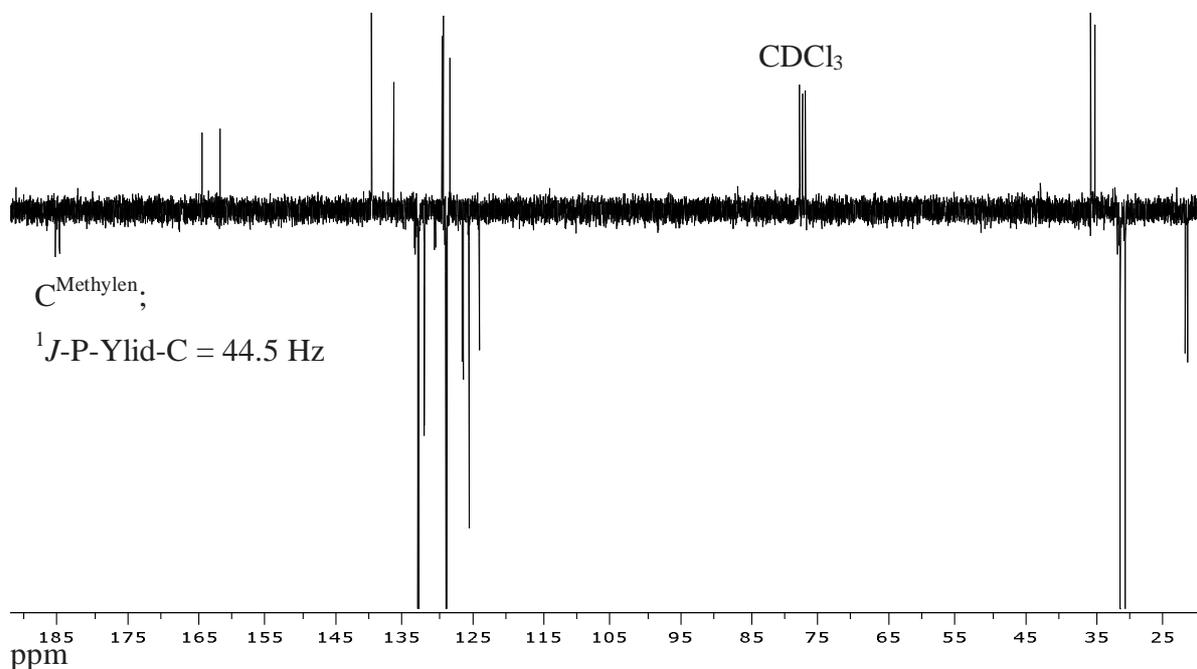


Abb. 69: $^{13}\text{C-J-mod-NMR}$ -Spektrum von **277a** in CDCl_3 .

B. Spezieller Teil

Im ^{31}P -NMR-Spektrum der Komplexe **277b** und **277a** hingegen, tritt, gegenüber der Ausgangsverbindung Methyltriphenylphosphoran **276** $\{\delta(^{31}\text{P}) = 21.15 \text{ ppm}\}$, eine deutliche Hochfeldverschiebung auf (**277b**: $\delta = 7.04 \text{ ppm}$; **277a**: $\delta = 10.26 \text{ ppm}$ [vgl. Abb. **70**]).

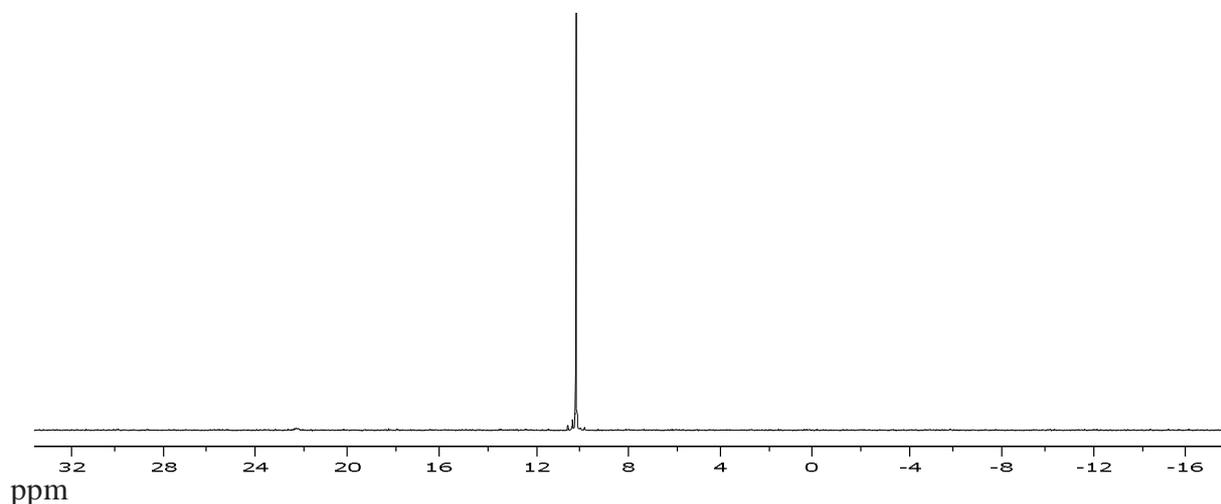


Abb. **70**: ^{31}P -NMR-Spektrum von **277a** in CDCl_3 .

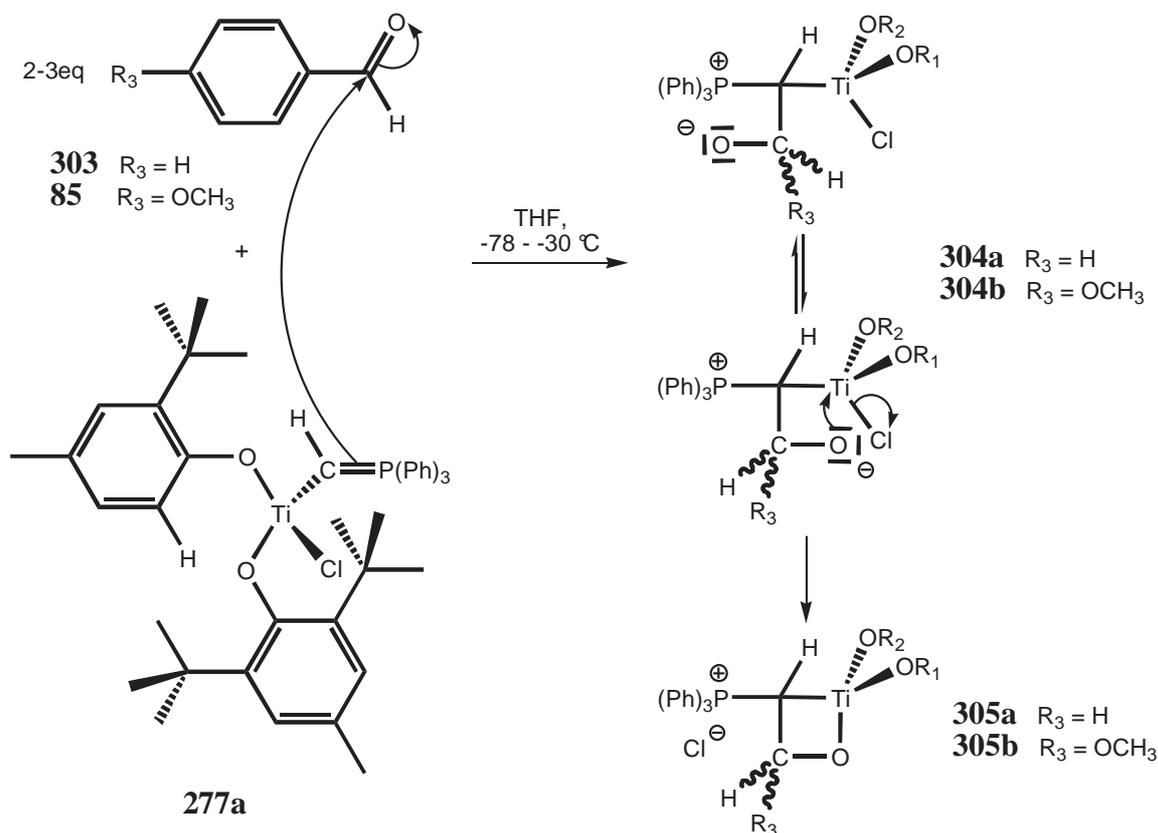
11.2. Versuche zur Synthese von Allenen mit dem monomeren titanierten Phosphorylid **277a**

In jüngerer Zeit wurden Allene als reaktive Intermediate bei radikalischen Cyclisierungsreaktionen während der Synthese des cytotoxisch wirksamen Naturstoffs Neocarzinostatin und einiger seiner Derivate interessant. Seither sind diverse Synthesen von Allen-Neocarzinostatin-Analoga und Studien zu deren Reaktivität publiziert worden^[256,257]. Das besondere an 1,3-Diarylallen ist ihre helicale Chiralität. Bis dato existieren kaum enantioselektive Synthesen solcher 1,3-Diarylallene. Erste Arbeiten 1,3-Diarylallene in Eintopfreaktionen über in situ synthetisierte monomere titanierte Tris-(dimethylamino)-Phosphorylide darzustellen, wurden von Reynolds et al. durchgeführt^[258]. Sie versuchten unter anderem die enantioselektive Darstellung von 1,3-Diarylallen. Diese Bemühungen blieben jedoch weitgehend erfolglos, da nur eine sehr bescheidene Enantioselektivität zu beobachten war^[258]. In Anlehnung an die Arbeiten von Reynolds et al., versuchte ich im Zuge dieser Arbeit die Synthese von Allenen auf das von mir synthetisierte monomere titanierte Phosphorylid (2,6-

B. Spezieller Teil

Di-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-(2-tert.-butyl-4-methyl-phen-oxy)-chlorotitanyl-methylen-triphenylphosphoran **277a** (vgl. Kapitel 11.1.2.) zu übertragen.

Im Gegensatz zu den Bemühungen von Reynolds et al., die das für ihre Umsetzungen benötigte titanierte Phosphorylid situ darstellten, erfolgte der Einsatz von **277a** als Reinsubstanz.

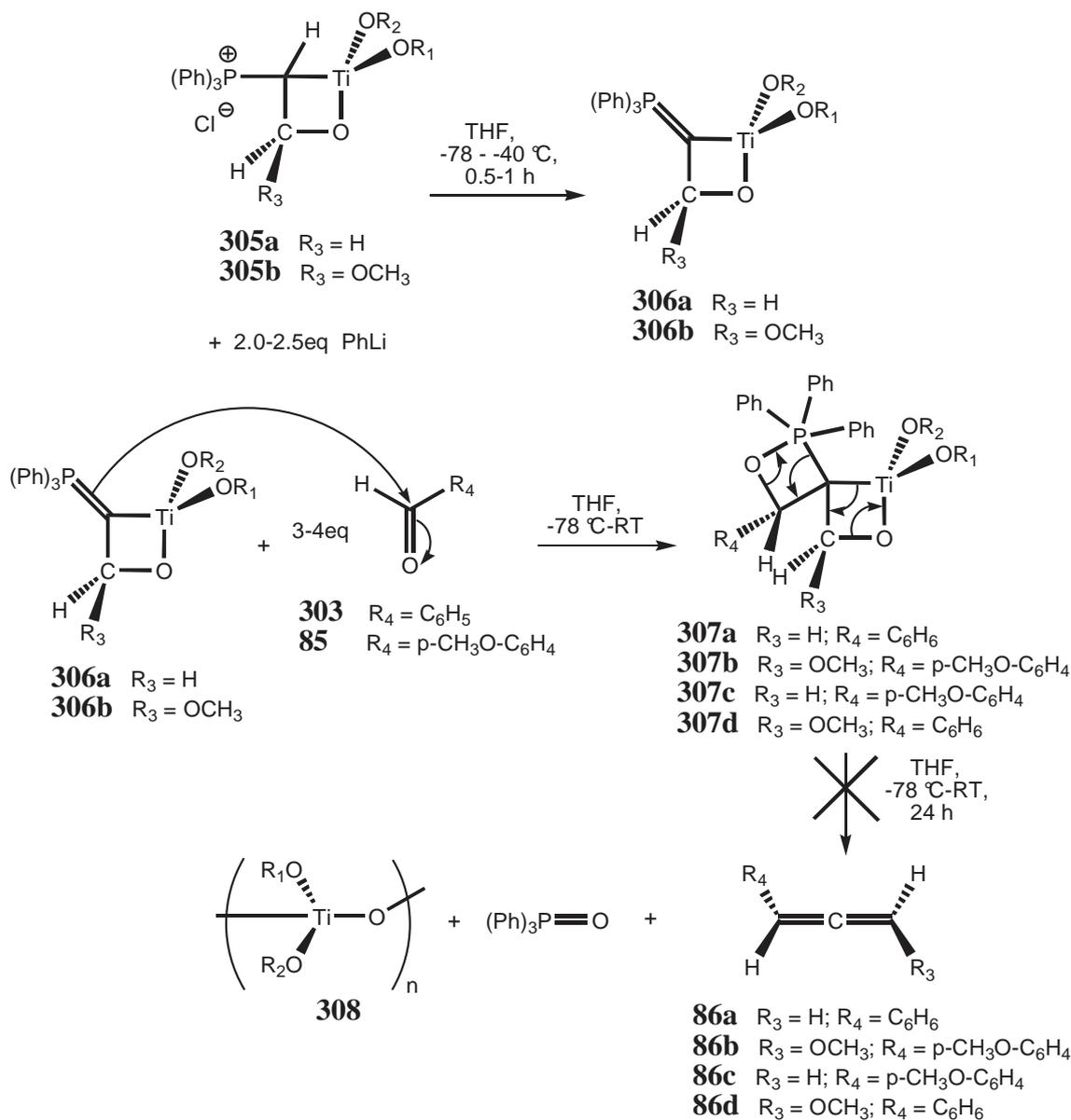


Die Reaktionslösung ließ ich nach Zugabe der Aldehyde langsam (innerhalb von 2-3 h) auf -30°C auftauen und rührte bei dieser Temperatur noch ca. 1-2 h. Dabei bildeten sich die Betaine **304** bzw. die resultierenden Titanacyclobutane **305**, was an einem Farbumschlag der Lösung von dunkelrot nach hellorange eindeutig zu erkennen war. Außerdem bildete sich ein hellgelber Niederschlag (aufgrund des ionischen Charakters sind **304** und **305** in THF vermutlich vergleichsweise schlecht löslich). Interessant ist hierbei die Tatsache, dass es sich bei dem titanierten Phosphorylid **277a** bzw. dessen Vorstufe **272a**, aufgrund der unterschiedlichen Reste R_1 und R_2 , um chirale Verbindungen handelt. Eine Enantiomerentrennung war im Zuge der Synthesen von **272a** bzw. **277a** jedoch unmöglich zu bewerkstelligen. Daher ist nicht davon auszugehen, dass bei der Entstehung der Titanacyclobutane **305** bereits ein deutlicher enantioselektiver Einfluß erkennbar wäre. Nichtsdestotrotz war eine der Absichten dieser Arbeit, die Titanacyclobutane **305** vor einer Umsetzung zu den jeweiligen Vinylphos-

B. Spezieller Teil

phoniumchloriden solange zu bewahren, bis die Deprotonierung der Titanacyclobutane durch PhLi und die Zugabe der zweiten Charge Aldehyd erfolgt war. Deshalb wurde darauf geachtet, dass die Temperatur $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht überschritt, da in diesem Temperaturbereich die Verbindungen **305** noch stabil sein sollten.

Wenn **305** auch keine optisch reinen Verbindungen sind, so ist möglicherweise trotzdem ein schwacher enantioselektiv dirigierender Einfluß der Reste $\text{Ti}(\text{OR}_1)(\text{OR}_2)$ und R_3 beim Angriff der zweiten Charge Aldehyd vorhanden.



Außerdem war das Primärziel dieser Versuche, zu überprüfen, ob sich solche Umsetzungen unter dem dirigierenden Einfluß der Titanacyclobutane **305** überhaupt bewerkstelligen lassen würden. Denn, durch den Einsatz optisch reiner, chiraler, titanierter Phosphorylide in der oben

B. Spezieller Teil

abgebildeten Reaktionskaskade wäre dann auf jeden Fall ein enantioselektiver Einfluß erkennbar. Die Zugabe von PhLi erfolgte bei -78 °C.

Das verwendete PhLi reinigte ich analog zu dem von Reynolds et al. beschriebenen Verfahren durch mehrmalige Umkristallitation, um Biphenyl-Reste zu entfernen^[258a,259,260]. Diese sind nur schwer bis gar nicht von Allenen abzutrennen.

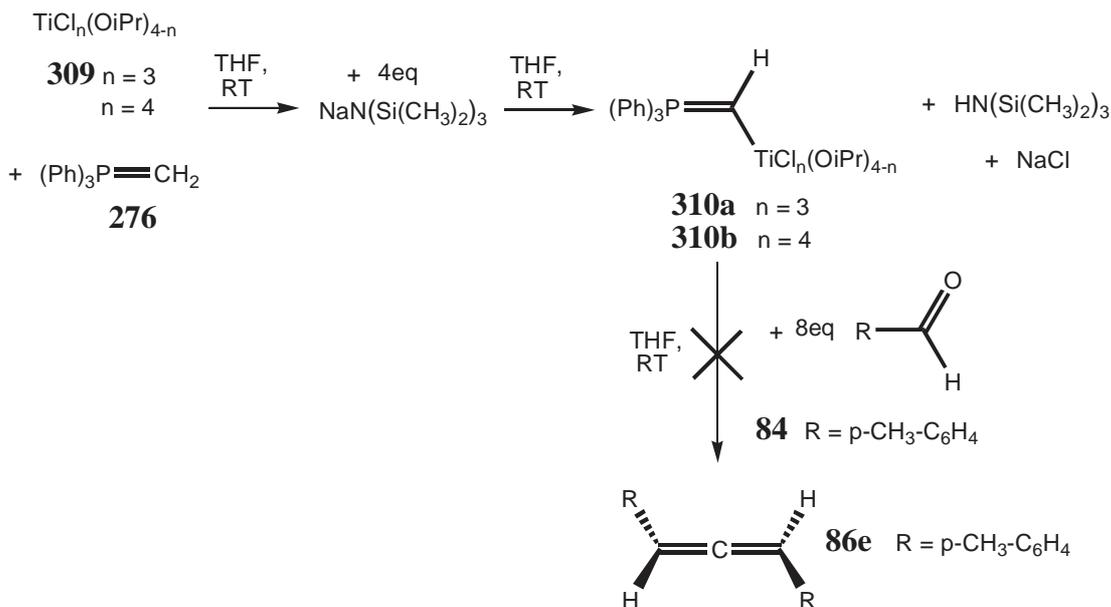
Nach der Zugabe von PhLi, ließ ich die Lösung langsam bis auf -20 °C auftauen und rührte bei dieser Temperatur noch 1-2 h (vgl. Seite 140). Die hellorange Suspension wandelte sich in eine hellgelbe Lösung um. Nach Deprotonierung der Vinylphosphoniumtitanacyclobutane **305** sollten nun die Titanacyclobutane **306** vorliegen. Es wurde die zweite Charge Aldehyd bei -78 °C zugegeben, der Ansatz dann über Nacht langsam bis auf RT aufgetaut und bei RT für weitere 3-4 h gerührt. Die noch intakten Titanacyclobutane **306** sollten sich hierbei mit den jeweiligen Aldehyden zu den Intermediaten **307** umsetzen und oberhalb -20 °C, unter Bildung von Triphenylphosphinoxid und dem polymeren Titanoxid **308**, zu den Allenen **86** weiterreagieren.

Nach Entfernen des Lösungsmittels blieben zähe, gelbe Feststoffe zurück. In allen Fällen waren in den ¹H- bzw. ³¹P-NMR-Spektren der Rohprodukte jedoch weder eindeutig Spuren von Triphenylphosphinoxid, noch Allene **86** zu erkennen. Daher wurde für das Rohprodukt welches aus dem Zerfall von **307d** stammte ein ¹³C-NMR-Spektrum gemessen. Wäre Allen vorhanden, so würde dieses einen Peak oberhalb 200 ppm aufweisen. Im Spektrum war jedoch lediglich ein Peak bei 192.7 ppm zu erkennen. Dieser stammt ohne Zweifel von unumgesetztem Aldehyd und nicht von gebildetem Allen. Auch durch zu der Methodik von Reynolds analoger Aufarbeitung aller Rohprodukte, konnte ich keine Allene **86** erhalten^[258].

An den verwendeten Aldehyden kann das Scheitern der Synthese der Allene **86** nicht liegen, da diese über keine elektronenziehenden Gruppen verfügen. Denn, ein, aus einem Aldehyd mit elektronenziehenden Resten hervorgegangenes Vinylphosphonium-Salz, könnte gegenüber Nebenreaktionen wie Polymerisation und nucleophiler Addition am β -Kohlenstoffatom anfällig sein, und somit eine Allen-Bildung im Vorfeld torpedieren^[258a].

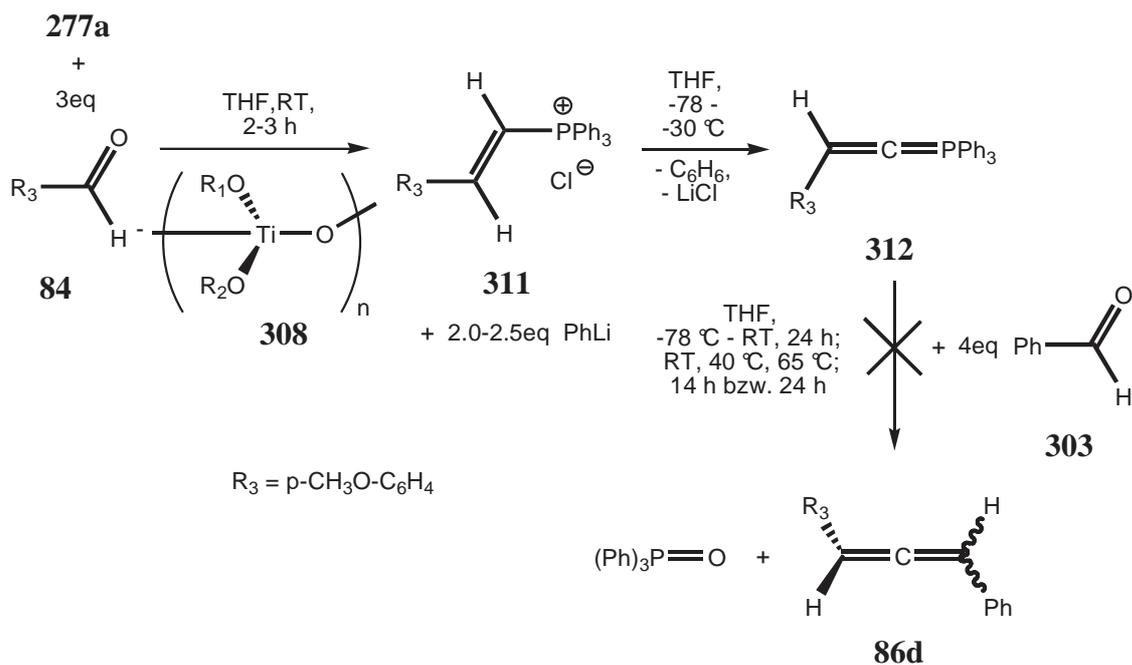
Interessant sind die von Reynolds et al. gemachten Beobachtungen. Sie versuchten das Allen **86a** in einer Eintopf-Reaktion zu synthetisieren^[258b]. Hierfür setzten sie zuerst Titantetrachlorid bzw. Trichlor-titan(IV)-isopropoxid **309** mit Methyltriphenylphosphoran **276** in Gegenwart von 4eq Na-Hexamethyldisilazid um, wobei sie die Base nachträglich zugeben (vgl. Seite 142). Die in situ gebildeten titanierten monomeren Phosphorylide **310** sollten dann jeweils mit 8eq Aldehyd **84** zum Allen **86e** reagieren.

B. Spezieller Teil

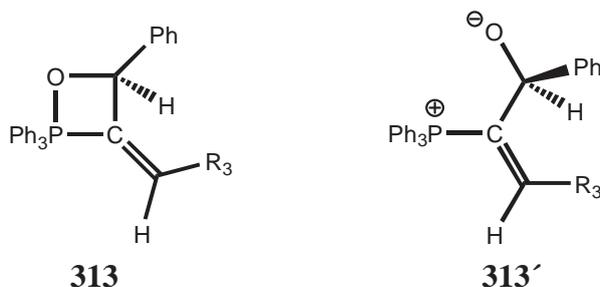


Reynolds et al. waren jedoch nicht in der Lage unter diesen Bedingungen das Allen **86e** zu synthetisieren. Sie waren sich nicht sicher, ob es daran lag, dass ein elektronenreiches Phosphormethyld wie Methylen-tris-(dimethylamino)-phosphoran **81** benötigt wird, um mit **309** oder TiCl_4 reagieren zu können^[258b]. Dies wird aber schon allein durch die in Kapitel 11.1.2. beschriebene Synthese der monomeren, titanierten Phosphorylide **277a** und **277b** ad absurdum geführt. Hier reagiert Methylen-triphenylphosphoran **276** mit den substituierten Bisphenoxy-titan(IV)-dichlorid-Komplexen **270c** und **270b** bei RT in THF anstandslos. Und dies, obwohl deren Elektrophilie deutlich geringer als die von Titan-tetrachlorid sein dürfte; ganz zu schweigen vom sterischen Anspruch. Möglich wäre jedoch, dass die aus **310** bzw. **277a** resultierenden Triphenyl-Vinylphosphonium-Salze oder deren deprotonierte Form (die allenischen Phosphoran-Ylide) schlichtweg nicht elektronenreich genug sind um bei RT mit der zweiten Charge Aldehyd die Wittig-Reaktion einzugehen. Ein Tris-(dimethylamino)-Phosphin-Rest übt einen erheblich höheren Elektronendruck als ein Triphenylphosphin-Rest aus, was ersteren schon bei RT sehr Wittig-aktiv macht^[140]. Um diesen Sachverhalt eingehender zu untersuchen, versuchte ich die Synthese des Allens **86d** auf einem direkteren Weg. Hierfür setzte ich das titanierte Phosphorylid **277a** mit 3eq *p*-Methoxy-benzaldehyd (Anisaldehyd) **84** bei RT direkt zum Vinylphosphoniumchlorid **311** um. Rasch schlug die Farbe von dunkelrot nach hellorange um und es bildete sich eine Suspension. Die Suspension wurde mit THF verdünnt, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 2.0-2.5eq PhLi versetzt. Innerhalb von 30 min ließ ich den Ansatz langsam bis auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ auftauen. Die hellorange Suspension wandelte sich in eine gelbe Lösung um. Anschließend erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ die Zugabe von 4eq Benzaldehyd **303**. Das Reaktionsgemisch taute über Nacht unter Rühren auf.

B. Spezieller Teil



Nach weiteren 14 h bei RT wurde das Lösungsmittel der mittlerweile blassgelben Lösung im HV entfernt. Im Rohprodukt war im ^{31}P -NMR-Spektrum jedoch kein Triphenylphosphinoxid zu erkennen. Ein ^{13}C -NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte, dass das Allen **86d** selbst in Spuren nicht vorhanden war. Die Reaktion wurde also wiederholt und nach Zugabe des Benzaldehyds **303** und Auftauen auf RT diesmal bei $40 ^\circ C$ 14 h gerührt. Auch hier bildete sich kein Allen **86d**. Die Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 h erbrachte kein besseres Ergebnis. Daher erhöhte ich in einem weiteren Versuch die Temperatur auf $65 ^\circ C$ (24 h Reaktionsdauer). Den Reaktionsverlauf dieses Versuchs verfolgte ich nach Zugabe des Benzaldehyds **303** kontinuierlich via ^{31}P -NMR-Spektroskopie. Die ^{31}P -NMR-Spektren ließen keine Bildung von Triphenylphosphinoxid erkennen. Es traten zwei Peaks bei 21.3 und 22.2 ppm auf, welche sich während des Reaktionsverlaufs nur geringfügig veränderten. Diese können eigentlich nur vom allenischen Phosphoranylid **312** stammen.



B. Spezieller Teil

In allen oben angeführten Versuchen war nach Zugabe von PhLi eine deutliche Aufhellung zu erkennen. Außerdem wurde aus der vorherigen Suspension eine klare Lösung. Folglich schien die Deprotonierung des Vinylphosphoniumsalzes **311** stattzufinden. Bei den beiden Peaks handelt es sich also entweder um **312** und eine rotamere Form von **312** oder dem Zersetzungsprodukt von **312** (Reynolds et al. berichteten bereits, dass sich Phosphoranyliden oberhalb -30 °C in undefinierte Nebenprodukte zersetzen). Es könnten jedoch auch **312** und das daraus resultierende Oxaphosphetan **313** sein. Fakt ist, dass es sich bei beiden Peaks definitiv nicht um ein Betain **313'** handelt. Dessen Phosphorsignal würde im ^{31}P -NMR-Spektrum aufgrund einer starken Hochfeldverschiebung im negativen ppm-Bereich zu finden sein. In diesem Bereich war jedoch nichts vorhanden. Die Ergebnisse lassen mehrere Schlüsse zu. Das Phosphoranyliden **312** reagiert teilweise zum Betain **313'**, welches jedoch wieder in **312** und Aldehyd **303** zerfällt. **312** reagiert also nicht weiter und zersetzt sich im weiteren Reaktionsverlauf. Eine weitere Möglichkeit ist, dass sich teilweise das Oxaphosphetan **313** bildet, welches jedoch nicht zum Allen **86d** abreagiert, sondern rückreagiert bzw. in nicht definierte Produkte zerfällt. Dies ist jedoch reine Spekulation.

Fakt ist hingegen, dass die Wittig-Aktivität von Triphenylphosphinyliden offensichtlich zu gering ist, als dass unter den oben aufgeführten Bedingungen die Wittig-Reaktion stattfinden könnte. Folglich sind titanierte Phosphorylide wie **277a** aufgrund ihres, im Vergleich zu Tris-(dimethylamino)-Phosphoryliden, elektronenarmen Triphenylphosphin-Restes für Allensynthesen nicht geeignet.

12. Fischer-Carben-Komplexe

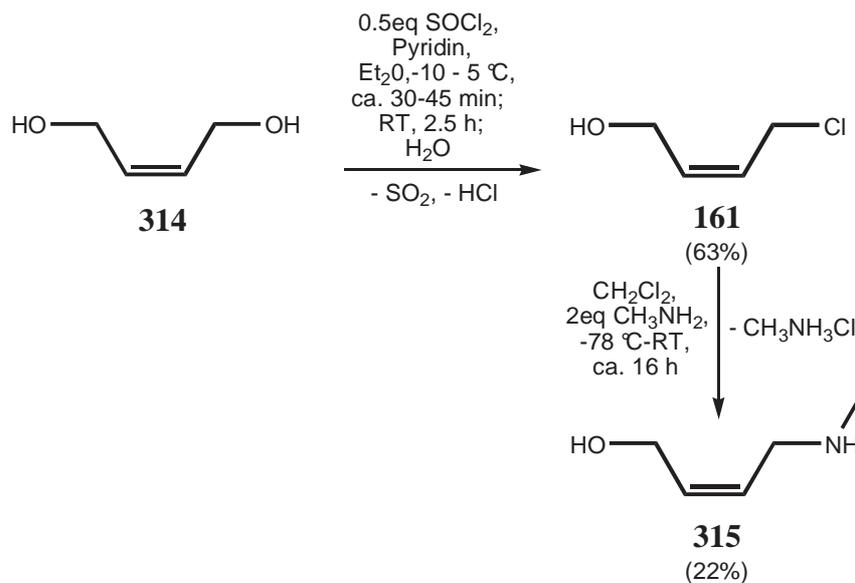
Ein Hauptschwerpunkt der vorliegenden Arbeit waren Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe der Übergangsmetalle der VI. Nebengruppe. Zum einen wurden Versuche zu intramolekularen Cyclopropanierungssequenzen mit vorgelagerter Alkininsertion an neuartigen Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Ferrocenyl-Chelat-Komplexen des Chroms und Wolframs durchgeführt. Zum anderen war ein erklärtes Primärziel dieser Arbeit die Synthese von Tetracarbonyl- η^3 -Allyl-Fischer-Carben-Chelat-Komplexen des Chroms, Molybdäns und Wolframs. Solche Tetracarbonyl- η^3 -Allyl-Fischer-Carben-Chelat-Komplexe sollten unter anderem durch Abspaltung der terminalen Hydroxyfunktion von bereits literaturbekannten Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexen erhalten werden.

12.1. Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe

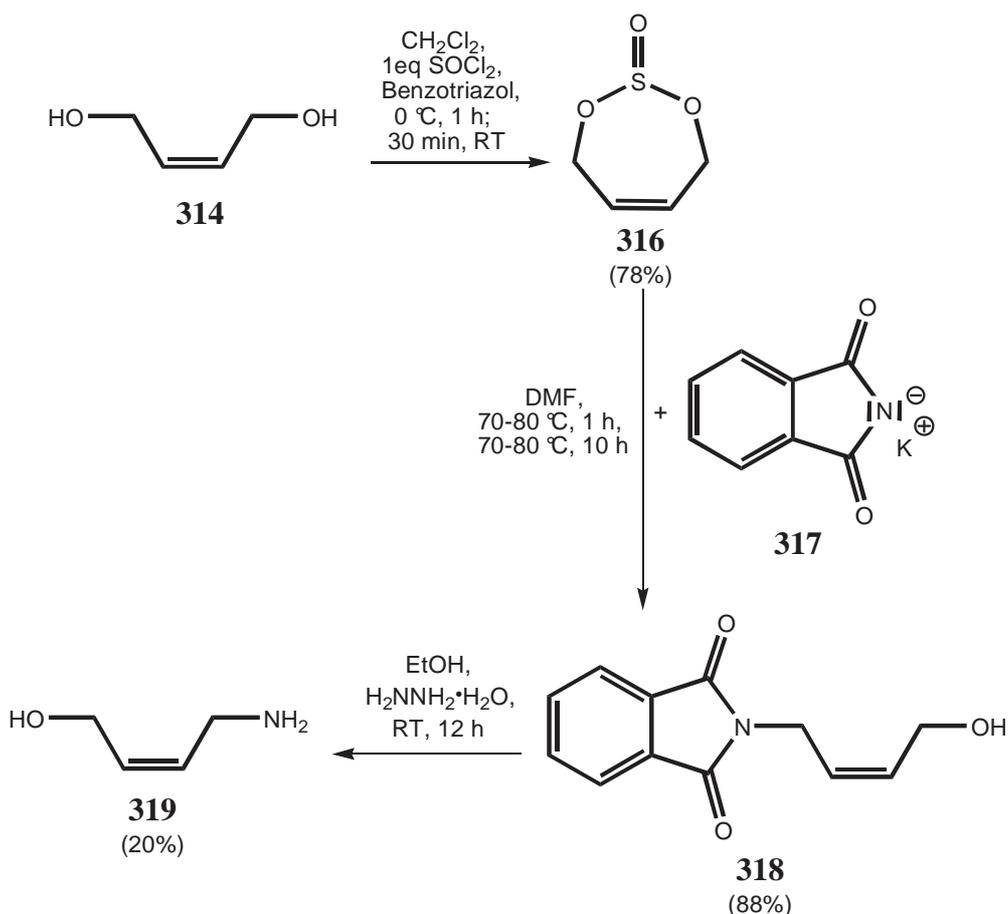
12.1.1. Darstellung der für die Synthese von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexen benötigten Aminoalkohole

Für die Synthese der η^2 -Amino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexe, wurden unter anderem zwei käuflich nicht erwerbbar (Z)-4-Amino-2-buten-1-ole verwendet. Daher mussten diese selbst hergestellt werden. Das (Z)-4-Methylamino-2-buten-1-ol **314** wird über eine zweistufige Synthese erhalten^[261]. Das Rohprodukt der ersten Stufe wird im HV destilliert (**161** [vgl. Seite 146] neigt dazu, sich an Luft blau zu färben). Mit einer Ausbeute von 63% konnte ich die Literatursausbeute deutlich übertreffen. Der zweite Schritt ist die Umsetzung von **161** mit Methylamin zum Produkt **315**. Die destillative Aufreinigung im HV hat, aufgrund des sehr hohen Siedepunkts von (Z)-4-Methylamino-2-buten-1-ol **315** (ca. 98 °C bei ca. $2.5 \cdot 10^{-2}$ mbar), eine schlechte Ausbeute zur Folge, da sich **315** wegen der hohen Temperatur und langen Destillationsdauer teilweise zersetzt. Die Literatursausbeute von 42% konnte, trotz des guten Vakuums, weder mit einer Kugelrohrdestille noch mit einer Mikrodestille erreicht werden. Es wurden 22% **315** erhalten. Folglich beträgt die Gesamtausbeute 14%.

B. Spezieller Teil



Der zweite benötigte Aminoalkohol ist das (Z)-4-Amino-2-buten-1-ol **319**.



Hierfür wird zuerst das 4,7-Dihydro-1,3,2-dioxathiepin-2-oxid **316** dargestellt^[262]. Im Gegensatz zur Synthese von **161** verwendet man ein ganzes Äquivalent SOCl₂, welches bei 0 °C zugetropft wird. Das Rohprodukt wird im HV destillativ aufgereinigt. Im zweiten Schritt löst man **316** in DCM und gibt Kaliumphthalimid **317** hinzu^[262]. Das hierbei entstandene

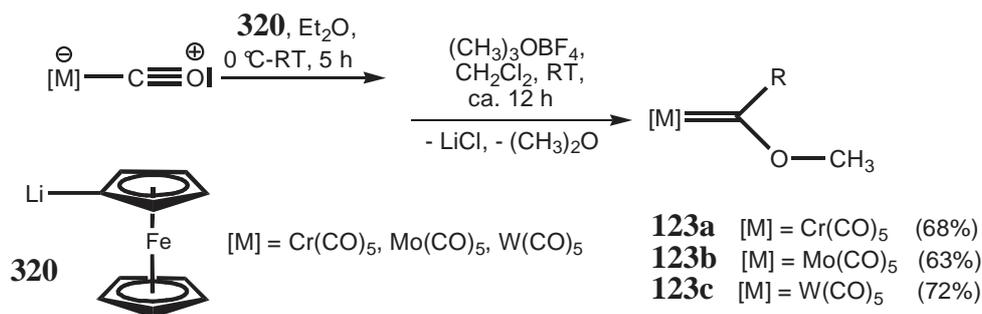
B. Spezieller Teil

Hydroxyphtalimid **318** kann, aufgrund seiner hohen Stabilität, bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon nahezu unbegrenzt gelagert werden. **318** wird mit Hydrazinhydrat in EtOH zum freien Aminoalkohol **319** gespalten^[262]. Die destillative Aufreinigung im HV liefert (Z)-4-Amino-2-buten-1-ol **319** als farbloses Öl. Wegen des sehr hohen Siedepunkts von **319** ($104\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei ca. $2.5 \cdot 10^{-2}$ mbar), konnten nach Destillation nur 20% der Verbindung (Gesamtausbeute 14%) erhalten werden.

12.1.2. Eigenschaften und Synthese von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe

12.1.2.1. Synthese von Methoxy-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe

Die in dieser Arbeit für die Synthese von Amino-Fischer-Carben-Komplexen benötigten Pentacarbonyl-Methyl- und -Phenyl-methoxy-Fischer-Carben-Komplexe **3** (Cr, W), wurden durch Umsetzung der jeweiligen lithiierten Verbindung mit Metallhexacarbonyl (Cr, Mo, W) und anschließender Meerwein-Methylierung hergestellt^[159]. Analog dazu erfolgte die Synthese der Pentacarbonyl-Ferrocenyl-methoxy-Fischer-Carben-Komplexe **123** nach einer modifizierten Methode von Connor und Lloyd^[263].

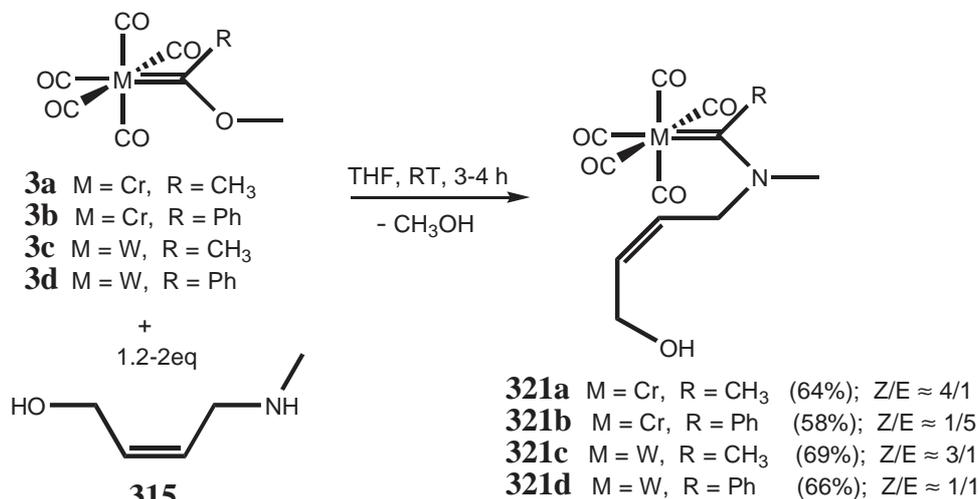


12.1.2.2. Synthese und Eigenschaften von Pentacarbonyl-Methyl-, -Phenyl- und -Ferrocenyl-alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe

Pentacarbonyl-Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe sind durch Aminolyse der jeweiligen Pentacarbonyl-Methoxy-Fischer-Carben-Komplexe darstellbar^[178]. Die Aminolyse funktion-

B. Spezieller Teil

iert sehr gut mit primären Aminen, wie dem Aminoalkohol **319**. Auch mit sekundären, sterisch weniger anspruchsvollen Methylaminen, wie dem Aminoalkohol **315**, ist eine Substitution noch gut durchführbar. So lassen sich die Pentacarbonyl-Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe des Chrom und Wolfram mit einer endständig substituierten Alken-Seitenkette **321a-321d** darstellen^[264,265].



Wie bereits erwähnt handelt es bei Stickstoff um einen deutlich besseren π -Donor als Sauerstoff, was eine signifikante Besonderheit der Amino-Carben-Komplexen zur Folge hat.

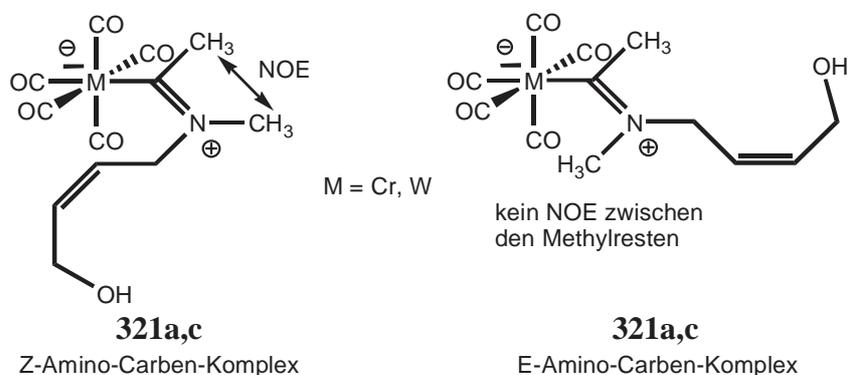


Abb. 71: Z- und E-Konfiguration der Amino-Fischer-Carben-Komplexe **321a** und **c**.

Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe können bei Raumtemperatur in zwei isomeren Formen auftreten^[145,184c,265]. Durch den partiellen Doppelbindungscharakter sind die in Abb. 71 dargestellten Grenzstrukturen der Komplexe **321a** und **321c** möglich. Aufgrund der guten π -Donor-Eigenschaften des Stickstoffs liegen Verbindungen wie **321a,c** bei RT ausschließlich in diesen Grenzstrukturen vor. Daraus leiten sich die sogenannte Z- und E-Form (vgl. Abb. 71) ab, wobei Z bedeutet, dass der größere Rest bzw. die längere Kette, zum Metall-Carbonyl-

B. Spezieller Teil

Fragment zeigt. E entspricht der Trans-Konfiguration. Ihre Zuordnung kann mittels $^1\text{H-NOE}$ -Messungen eindeutig vollzogen werden (vgl. Abb. 71)^[265].

Analog zu **321** konnten mittlerweile auch die Pentacarbonyl-Ferrocenyl-Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexe **322** und **323** hergestellt werden (vgl. Abb. 72)^[266,267].

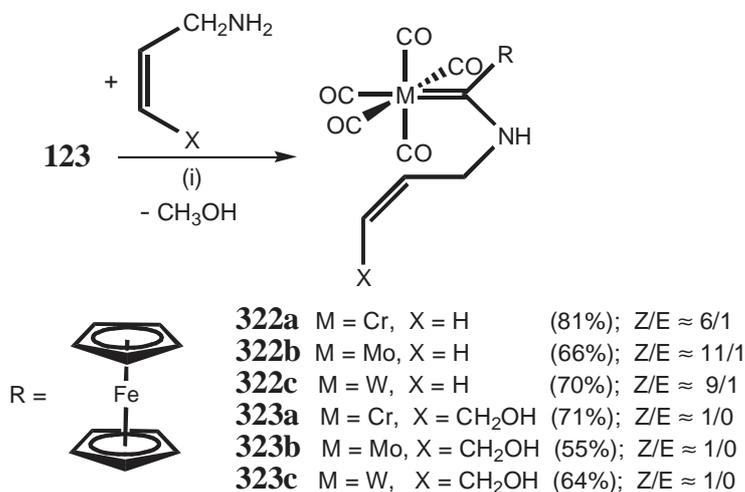


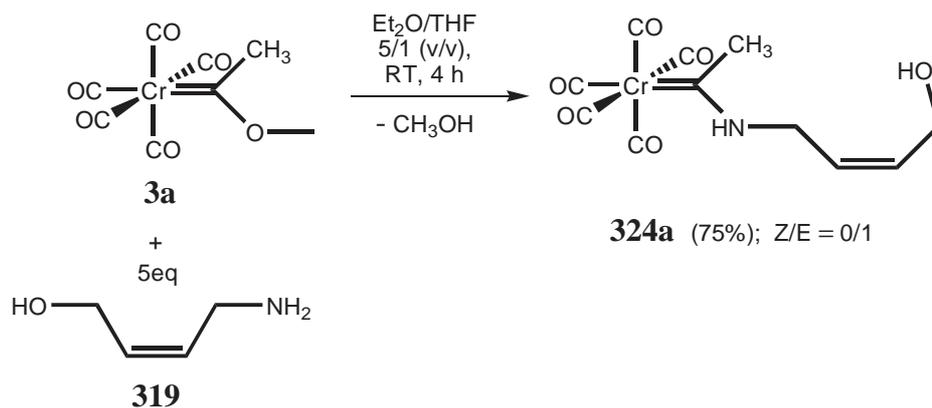
Abb. 72: (i): für **322**: 10eq Amin, Et₂O, RT, 4 h; für **323**: 4eq Amin, Et₂O/THF 5/1 (v/v), RT, 5 h.

Allerdings beschränkten sich Lopez-Cortes et al. ausschließlich auf die Synthese der Pentacarbonyl-Ferrocenyl-Allylamino-Fischer-Carben-Komplexe **322**, während uns im AK Schobert auch die Darstellung der Pentacarbonyl-Ferrocenyl-Alkenylamino-Komplexe **322** mit einer terminalen Hydroxyfunktion am Alkenylamino-Liganden gelang (vgl. Abb. 72)^[266].

Ich versuchte auch die Aminolyse der Ferrocenyl-Komplexe **123** mit dem Aminoalkohol **315**. Allerdings konnte ich so keine Pentacarbonyl-Ferrocenyl- ω -Hydroxy-2-butenyl-N-methylamino-Komplexe erhalten. Offensichtlich verhindert der zusätzliche Methylrest an der Aminofunktion von **315** eine Aminolyse der sterisch anspruchsvollen Ferrocenyl-Komplexe **123**.

Für den Komplex 2-(Z/E)-Pentacarbonyl-[5-(Z)-3-aza-7-hydroxy-3-methyl-5-hepten-2-yliden]-chrom (0) **321a** liegt das Z/E-Verhältniss bei 4/1. Um festzustellen wie sich das fehlen des N-Methylrestes auf die Z/E-Verteilung auswirkt, setzte ich den Pentacarbonyl-Methylmethoxy-Fischer-Carben-Komplex **3a** mit (Z)-4-Amino-2-buten-1-ol **319** um.

B. Spezieller Teil



Der Pentacarbonyl-Methyl-Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplex **324a** wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

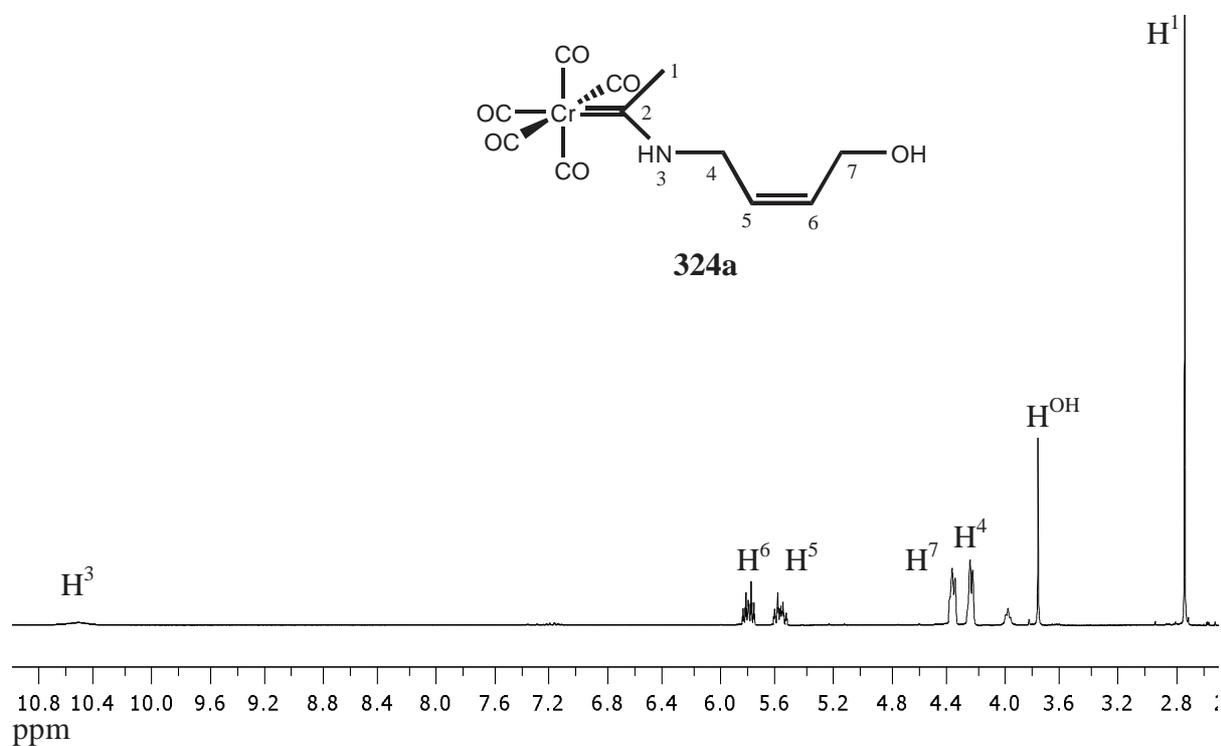


Abb. 73: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **324a** in Aceton- d_6 .

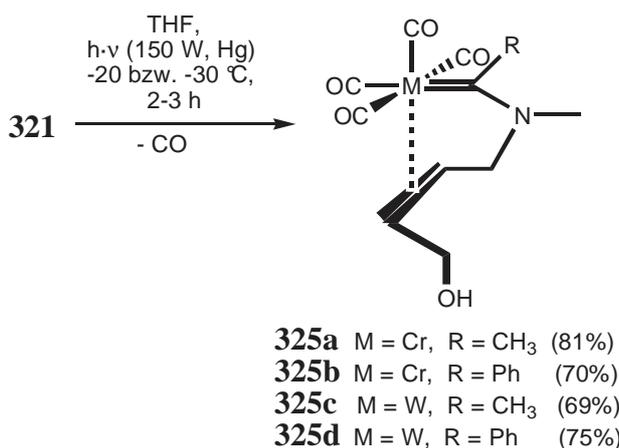
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt (vgl. Abb. 73), dass die zwei Methylengruppen der Alkenylseitenkette des Komplexes **324a** bei 4.19 ppm und 4.31 ppm genau zwei Dubletts und die Carben-Methylgruppe genau ein Singulett aufweisen. Folglich liegt der Komplex **324a** in nur einer isomeren Form vor. Ob es sich hierbei um die E- oder Z-Form handelt wurde über ein-dimensionale $^1\text{H-NOE-NMR}$ -Messungen bestimmt. Diese ergaben, dass **324a** ausschließlich in der E-Form vorliegt. Offensichtlich ist die N-Methylgruppe notwendig, wenn am Carben-

B. Spezieller Teil

Kohlenstoffatom keine sterisch anspruchsvollen Substituenten wie ein Ferrocenylrest vorhanden sind, um ein teilweises Vorliegen der Z-Form zu gewährleisten.

12.1.2.3. Synthese und Eigenschaften von Tetracarbonyl-Methyl-, -Phenyl- und -Ferrocenyl- η^2 -alkenylamino-Carben-Chelat-Komplexen der VI. Nebengruppe

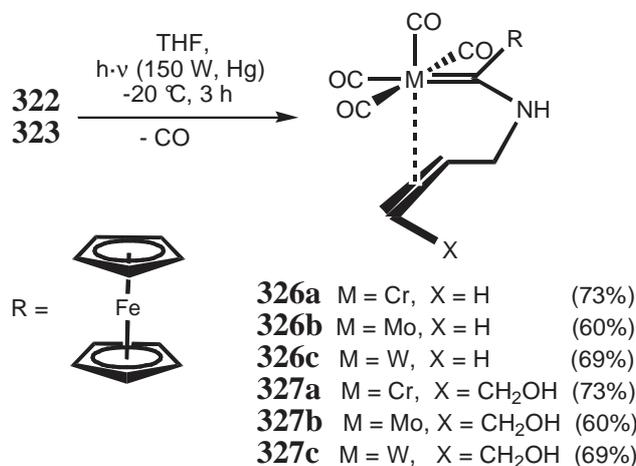
Aus den im vorherigen Kapitel angeführten Pentacarbonyl-Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexen können durch Belichtung bei tiefer Temperatur mit UV-Strahlung, unter Rückkoordinierung der Alkenylamino-Seitenkette, die jeweiligen Tetracarbonyl- η^2 -alkenylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexe erhalten werden. Allerdings lassen sich nur die Z-Isomere photochemisch rückkoordinieren. Die η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexe **325** entstehen zu einem geringen Teil (< 7%) bereits während der Substitution der Komplexe **3** durch den Aminoalkohol **315**^[264,265]. Unter thermischen Bedingungen chelatisieren Komplexe wie **321** im Allgemeinen nicht, sondern zersetzen sich^[264,265]. Interessanterweise ist die Ausbeute der photochemischen Chelatisierung größer, als durch die Z/E-Verhältnisse eigentlich möglich wäre. Dies spricht dafür, dass sich während der Belichtung die E-Form teilweise in die Z-Form umwandelt. Die Chelatkomplexe **325** sind deutlich instabiler als die unchelatisierten Komplexe **321**.



Die terminale Hydroxyfunktion der Alkenylamino-Seitenkette stört bei der Chelatisierung nicht. Analog zu **325** lassen sich aus den Ferrocenyl-Komplexen **322** und **323** ebenfalls die jeweiligen η^2 -Chelat-Komplexe **326** und **327** (vgl. Seite 152) als dunkelrote Feststoffe gewinnen^[266]. So werden die Verbindungen **326** und **327** in Ausbeuten von 60-73% erhalten. Die guten Ausbeuten rühren von, den im vorherigen Kapitel bereits erwähnten, günstigen Z/E-

B. Spezieller Teil

Verhältnissen der Verbindungen **322** und **323** her. Die Ferrocenyl-Chelat-Komplexe **326** und **327** sind deutlich stabiler, als die oben erwähnten Methyl- und Phenyl-Chelat-Komplexe **325**. Hierfür ist vermutlich der Elektronenzug des Ferrocenylrestes verantwortlich.



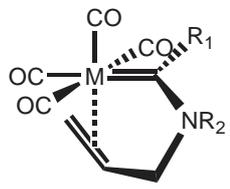
Da sich während der photochemischen Chelatisierung ein Teil der E-Isomere in die Z-Isomere umzuwandeln scheint, versuchte ich die Rückkoordination der Alkenylamino-Seitenkette des, von mir synthetisierten Pentacarbonyl-Methyl-Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplex **324a** (vgl. Kapitel 12.1.2.2.), welcher ausschließlich in der E-Form vorliegt. Hierfür wurde **324a** 3-4 h belichtet, was jedoch zu dessen teilweiser Zersetzung führte, wie an der Färbung des Reaktionsgemisches von hellgelb nach rot eindeutig zu erkennen war. Durch eine säulenchromatographische Aufreinigung konnte kein Chelatkomplex erhalten werden. Allerdings wurden ca. 42% des eingesetzten Edukts **324a** rückgewonnen. Auch der Versuch einer thermischen Rückkoordinierung war, wie zu erwarten, erfolglos.

12.1.2.4. Betrachtungen zu strukturellen und elektronischen Gegebenheiten von Tetracarbonyl-Ferrocenyl- η^2 -Alkenylamino-Carben-Chelat-Komplexen der VI. Nebengruppe via Röntgenstrukturdaten und Cyclovoltammetrie

Da ein Ferrocenylrest am Carben-Kohlenstoffatom einen maßgeblichen Einfluß auf die Eigenschaften von η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexen zu haben scheint (vgl. Kapitel 12.1.2.3.), lohnt ein Vergleich der strukturellen Merkmale von η^2 -Ferrocenyl-Allylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexen **326** mit η^2 -Chelat-Komplexen ohne Ferrocenylsubstituent. Die Komplexe **326a-c** stimmen strukturell in hohem Maße überein. Die Bin-

B. Spezieller Teil

bindungslängen der Metall-Carben-Kohlenstoff-Bindung (vgl. Abb. 74; $d_{M=C}$) und der C=C-Bindung der Alkenseitenkette (vgl. Abb. 74; $d_{C=C}$) sind weitgehend identisch^[266].



	M	R₁	R₂	$d_{M=C}$	$d_{C=C}$	α°	β°	γ°
326a	Cr	Fc	H	2.07	1.36	80	81	28
326b	Mo	Fc	H	2.22	1.35	77	80	26
326c	W	Fc	H	2.21	1.37	77	79	27
328a	W	p-Tolyl	H	2.40	1.38	77	77	26
329a	Cr	CH₃	CH₃	2.07	1.36	-	90	27

Abb. 74: Vergleich der strukturellen Daten der η^2 -Allylamino-Fischer-Carben-Komplexe **326a-c** mit **328a** und **329a**^[17e,182b,266]. Die Bindungslängen sind in Å angegeben. Die Bindungswinkel α , β , und γ entsprechen der Definition von Casey^[182b].

Vergleicht man jedoch den Ferrocenyl-Wolfram-Komplex **326c** mit dem von Casey et al. synthetisierten p-Tolyl-Komplex **328a**, so stellt man zwar fest, dass die C=C-Bindungen nahezu gleich sind, **326c** (2.21 Å) aber eine signifikant kürzere M=C-Bindung als **328a** (2.40 Å) aufweist^[182b,266]. Dies ist wohl ein Tribut an den Ferrocenyl-Rest, welcher folglich ein deutlich schlechterer Elektronendonator als der p-Tolyl-Rest zu sein scheint, was dessen eher elektronenziehenden Charakter untermauert. Die Länge der Cr=C-Bindung des Ferrocenyl-Komplexes **326a** ist hingegen genauso lang wie die des Chrom-Methyl-Komplexes **329a**^[17e,266]. Das Zentralmetall Chrom ist gegenüber dem Einfluss des Ferrocenyl-Restes offensichtlich deutlich unanfälliger als Wolfram. Die Art des Zentralmetalls und des Substituenten am Carben-Kohlenstoffatom scheinen keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Geometrie der in Abb. 74 aufgeführten Komplexe zu haben^[266]. Casey definierte drei Winkel, mit deren Hilfe die Geometrie von η^2 -Alken-Chelat-Komplexen sehr gut beschrieben werden kann^[182b]. α definiert den Winkel zwischen dem Olefin-Mittelpunkt, dem Metall und dem Carben-Kohlenstoffatom. β ist der dihedrale Winkel zwischen der Ebene welche das Carben-Kohlenstoffatom, das Metall und den Olefin-Mittelpunkt enthält und der Ebene die durch das Metall und die beiden Alken-Kohlenstoffatome der Olefin-Seitenkette aufgespannt wird. γ ist ein Maß für die Drehung der Ebene, welche das Metall, das Carben-Kohlenstoffatom und den Olefin-Mittelpunkt enthält, zur Ebene die durch die Carben-Einheit $\{CR_1(NR_2)\}$ aufgespannt wird. Diese Winkel unterscheiden sich für die in Abb. 74 aufgelisteten Komplexe kaum voneinander. Stehen die M=C- und C=C-Einheiten parallel, beträgt der Winkel β 0°. Im Fall der in Abb. 74 aufgeführten Komplexe beträgt dieser jedoch zwischen 80° und 90°, weshalb die M=C- und die C=C-Einheit zueinander perpendicular stehen. Um intramolekulare Cyclopropanierungs- oder Metathesereaktionen eingehen zu können, muss aber eine nahezu

B. Spezieller Teil

parallele Anordnung gewährleistet sein. Deshalb sind die Komplexe **326a-c** bzw. **328a** und **329a** stabil, da ihr 5.5-Metallacyclus offensichtlich keine kollineare Anordnung der Alken-Einheit zum Metallfragment zulässt, was eine leichte Schräglage der von der Carben-Einheit $\{CR_1(NR_2)\}$ aufgespannten Ebene (kleine γ -Winkel, vgl. Abb. **74**) zur Folge hat^[266].

In Bezug auf die drei Winkel α , β und γ , trifft die in Abb. **74** gezeichnete Darstellungsweise die tatsächlichen geometrischen Verhältnisse am ehesten. Die in dieser Arbeit ansonsten geäußerte Darstellung von η^2 -Alken-Chelat-Komplexen ist ein Kompromiss aus Übersichtlichkeit bzw. zeichnerischem Pragmatismus und tatsächlicher Geometrie der Komplexe.

Im vorherigen Kapitel wurde bereits auf eine elektronische Interaktion des Ferrocenyl-Restes mit dem Zentralmetall der Komplexe **326** und **327** hingewiesen. Um diese näher zu untersuchen bedienten wir uns cyclovoltammetrischer Messungen. Cyclovoltammetrie wurde schon früher als Hilfsmittel zum besseren elektronischen Verständnis von Carben-Komplexen benutzt^[268]. Die Aufnahme der Cyclovoltammogramme der Komplexe **326a-c** erfolgte in trockenem Acetonitril gegen eine Ag/AgNO₃-Referenzelektrode als internen Standard. In der Literatur zeigten Cyclovoltammogramme von nicht-chelatisierten Pentacarbonyl-Ferrocenyl-amino-Carben-Komplexen des Chroms und Wolframs eine einzige Ein-Elektronen-Oxidationswelle, obwohl die Komplexe über zwei potentiell reduzier- und oxidierbare Strukturelemente A und B {nämlich das (CO)₅M=C-Fragment und den Ferrocenyl-Rest} verfügten^[268a]. Man vermutete, dass die Redoxreaktion beide Redox-Zentren gleichzeitig reduzieren bzw. oxidieren würde, was zur Bildung einer gemischten Spezies [A-B]⁺ führt^[268a]. Die von uns gemachten Beobachtungen zur Redoxreaktion des Komplexes **326a** waren völlig anderer Natur^[266]. Das CV von **326a** mit einer Vorschubrate von -250 mV zu positiverem Potential hin (in oxidativer Richtung) enthielt gar vier klar definierte Redox-Stufen (vgl. Abb. **75**, Seite 155), von denen drei eindeutig jeweils einem reversiblen Ein-Elektronen-Prozess zugeordnet werden konnten.

So liegt für den Komplex **326a** das Halbstufenpotential der ersten Welle bei $E_{1/2} = 1/2(E_{pa} + E_{pc}) = -100$ mV (gegen Ag/AgNO₃) mit $\Delta E_p = 80$ mV bezogen auf das Fe(II)/Fe(III)-Redoxpaar des Ferrocenyl-Substituenten (vgl. Abb. **75**), wobei „freies“ Ferrocen eine reversible Welle bei $E_{1/2} = -80$ mV mit $\Delta E_p = 60$ mV aufweist^[266]. Die folgenden beiden Wellen sind bei $E_{1/2} = 100$ mV und $E_{1/2} = 280$ mV mit jeweils $\Delta E_p = 60$ mV lokalisiert. Der letzte Peak, welcher von einer irreversiblen Oxidation herrührt, liegt bei 820 mV. Das CV des 1-Methyl-substituierten Komplexes (CO)₄Cr=C[(4,5- η^2)-NHCH₂CH=CH₂]CH₃ **329a** weist bei -60 mV, 270 mV und 800 mV drei Oxidationswellen auf, welche aber, verglichen mit dem

B. Spezieller Teil

Ferrocenyl-Komplex **326a**, alle zu negativerem Potential hin verschoben und flacher bzw. weniger ausgeprägt sind.

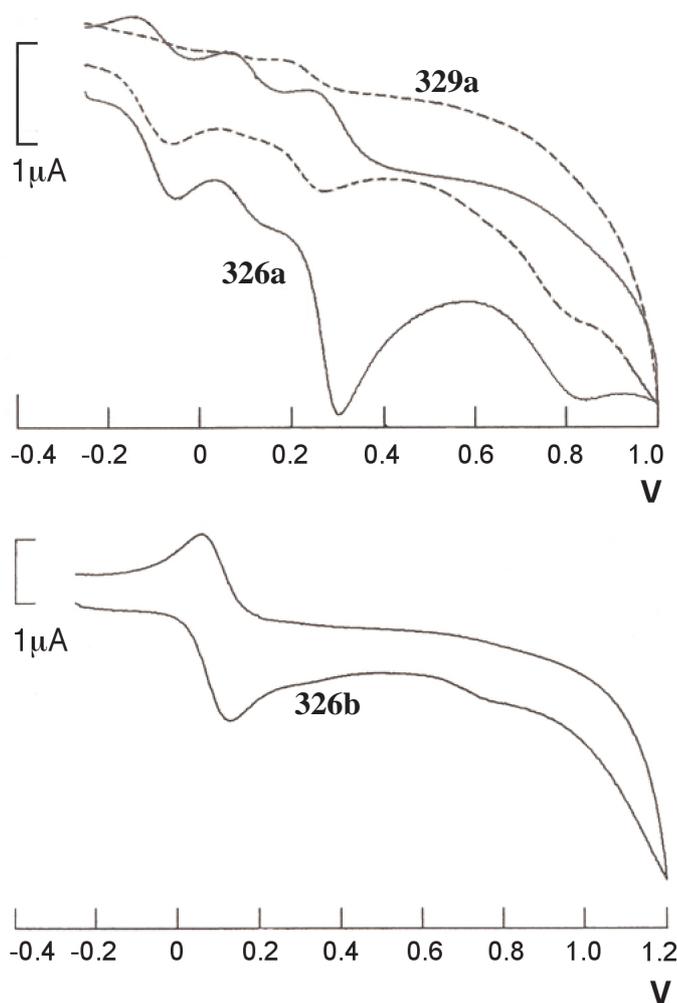


Abb. 75: Cyclovoltammogramme von **326a,b** und **329a** als 10^{-4} M Lösung in CH_3CN / Bu_4NClO_4 (0.1 M), bei RT, an Pt gegen Ag/AgNO_3 ; Vorschubrate: 200 mV/s; Scanbreite: -250 bis 1000 bzw. 1200 mV.

Nur die zweite Welle ist reversibel, der reduktive Peak liegt bei 190 mV ($\Delta E_p = 80$ mV). Loyd et al. hingegen berichten, dass die Oxidationspotentiale von diversen, nicht-chelatisierten Chrom- und Wolfram-Komplexen mit Methyl- bzw. Aryl-Substituenten gegenüber denen mit einem Ferrocenyl-Substituenten zu positiverem Potential hin verschoben sind (anodischer shift)^[268a]. Dies ist völlig konträr zu unseren Erkenntnissen. Vermutlich zeigen Chelat-Komplexe ein anderes Redoxverhalten als ihre nicht chelatisierten Analoga. Der Molybdän-Komplex **326b** weist, im Gegensatz zu seinem Chrom-Analoga, im CV nur eine klare, reversible Redoxwelle bei $E_{1/2} = 90$ mV ($\Delta E_p = 60$ mV) auf. Die gleichen Beobachtungen werden in der Literatur auch für nicht chelatisierte Pentacarbonyl-Ferrocenyl-Fischer-Carben-Komplexe des Chroms und Wolframs beschrieben^[268a].

B. Spezieller Teil

12.1.3. Versuche zur Durchführung von intramolekularen Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenzen an den Tetracarbonyl- η^2 -Allylamino-Fischer-Carben-Komplexen **326a-c**

12.1.3.1. Betrachtungen zur Chiralität, Sterik und Reaktivität von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Carben-Chelat-Komplexen der VI. Nebengruppe

Im Zuge dieser Arbeit versuchte ich mit den Tetracarbonyl- η^2 -Allylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexen **326a-c** Cyclopropanierungsreaktionen durchzuführen.

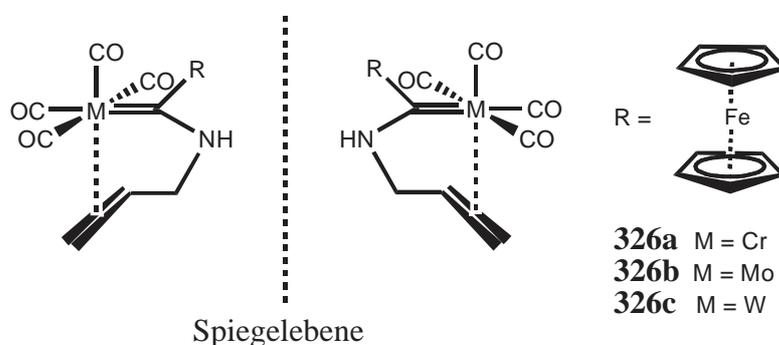


Abb. 76: Planare Chiralität der Tetracarbonyl- η^2 -Fischer-Carben-Chelat-Komplexe **326a-c**.

Bevor man die Ergebnisse dieser Versuche näher erörtert, müssen jedoch zunächst einige Betrachtungen zu Chiralität, Sterik und Reaktivität solcher Verbindungen angestellt werden. Verbindungen wie die Komplexe **326a-c** sind planar chiral^[265]. Theoretisch können also zwei enantiomere Formen vorliegen (vgl. Abb. 76).

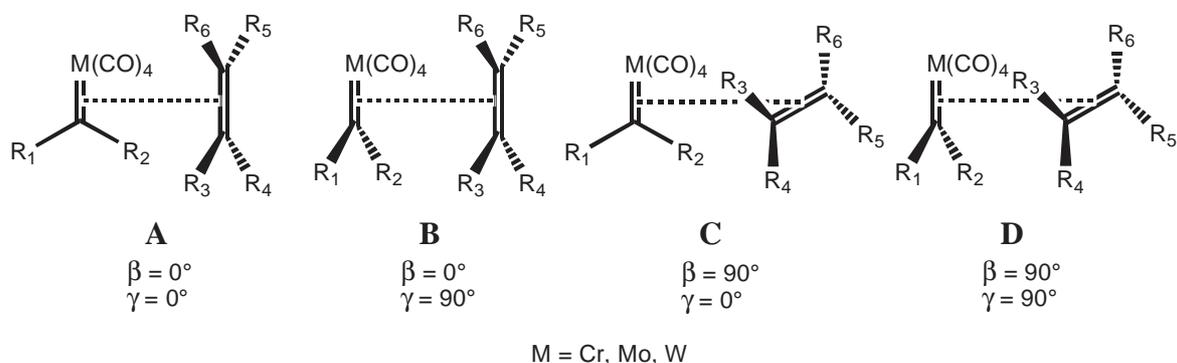


Abb. 77: Die vier Raumgeometrien der Orientierung des Olefin-Restes der Alken-Seitenkette zum Metallfragment von η^2 -Chelat-Komplexen.

B. Spezieller Teil

Sollte eine Cyclopropanierung möglich sein, würden folglich eventuell zueinander enantiomere Cyclopropane entstehen. Ob eine Cyclopropanierung möglich ist, hängt aber entscheidend von der Orientierung des Olefinrestes der Alken-Seitenkette zum Metall-Fragment ab. Allgemein sind vier extreme Geometrien **A**, **B**, **C** und **D** möglich, welche die Stellung der Alkenfunktion zum Metall-Fragment bestimmen (vgl. Abb. 77)^[182]. Auf die von Casey festgelegte Definition der Winkel β und γ wurde bereits in Kapitel 12.1.2.4. eingegangen^[182b]. Um ein Metallacyclobutan, ein Intermediat der Cyclopropanierung, ausbilden zu können muss γ etwa 90° und β etwa 0° betragen.

Nur so ist eine kollineare bzw. parallele Ausrichtung des Olefin-Restes der chelatisierten Seitenkette zum Metall-Fragment möglich (vgl. Abb. 77, Konfiguration **B**). Die dargestellte Konfiguration **C** entspricht der Geometrie der Tetracarbonyl- η^2 -Allylamino-Fischer-Carben-Chelat-Komplexe **326a-c** aber am ehesten (γ liegt bei $26-28^\circ$ und β bei $79-81^\circ$). Diese Anordnung ist für den 5.5-Metallacyclus der Ferrocenyl-Chelat-Komplexe **326a-c** die stabilste. Durch diese Anordnung sind die Chelat-Komplexe **326a-c** zwar vergleichsweise stabil (von zusätzlichen stabilisierenden Effekten des 1-Ferrocenyl-Substituenten einmal abgesehen), aber für intramolekulare Cyclopropanierungsreaktionen daher auch nicht zugänglich. Um Anordnung **B** zu gewährleisten, müsste mindestens ein 6.5-Metallacyclus vorliegen. Hierfür wären wenigstens drei Spacer-Atome zwischen dem Carben-Kohlenstoffatom und der Olefin-Funktion nötig. Folglich müssen die Komplexe **326a-c** durch Insertion von ein bis zwei Spacer-Atomen in ihren 5.5-Metallacyclus, zuerst in einen reaktiven 6.5- oder 7.5-Metallacyclus überführt werden.

12.1.3.2. Versuche zu intramolekularen Cyclopropanierungsreaktionen der Tetracarbonyl- η^2 -Allylamino-Carben-Chelat-Komplexe **326a** und **c**

Rudler et al. führte bereits Alkininsertions-Cyclopropanierungssequenzen mit Tetracarbonyl-Methyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Chrom(0)-Chelat-Komplexen durch (Benzol, Rückfluss, 12 h)^[17e]. Die Geometrie der verwendeten Komplexe unterscheidet sich nicht sehr von der des Ferrocenyl-Komplexes **326a**. Allein der Ferrocenyl-Substituent am Carben-Kohlenstoffatom von **326a** stellt einen signifikanten Unterschied dar. Eine solche Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenz versuchte ich auf die Tetracarbonyl-Ferrocenyl- η^2 -Allylamino-

B. Spezieller Teil

Fischer-Carben-Chelat-Komplexe **326a** und **c** zu übertragen. Dies erfordert eine extendede Exposition der jeweiligen Komplexe unter thermisch doch recht brachialen Bedingungen.

Wahrscheinlich würde das insbesondere im Fall der Ferrocenyl-Komplexe **326a-c** gelten, da der Ferrocenyl-Rest aufgrund seines hohen sterischen Anspruchs die Insertion eines Alkins **118** vermutlich deutlich erschwert (vgl. Abb. **78**, Intermediat **330** und **331**). Molybdän-Fischer-Carben-Komplexe sind aber bekanntermaßen deutlich thermolabiler als ihre Chrom- und Wolfram-Analoga. Daher wurde der Molybdän-Komplex **326b** bei den folgenden Versuchen außen vor gelassen.

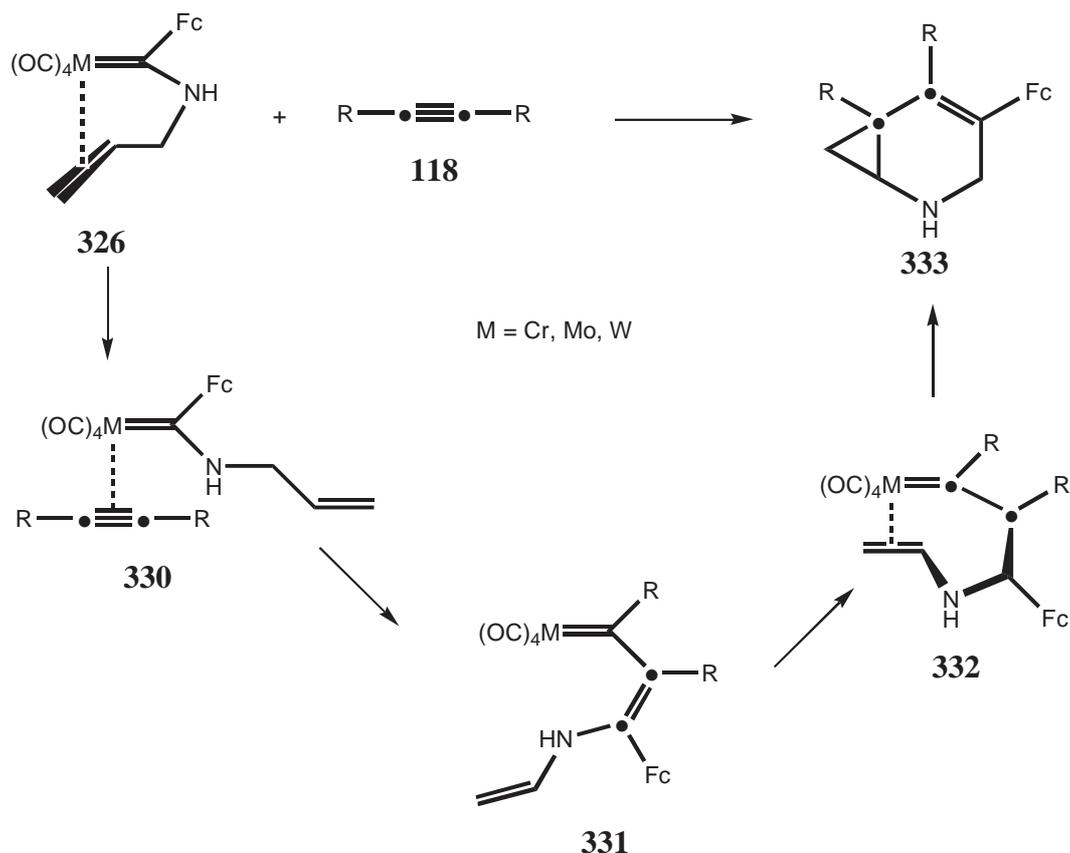
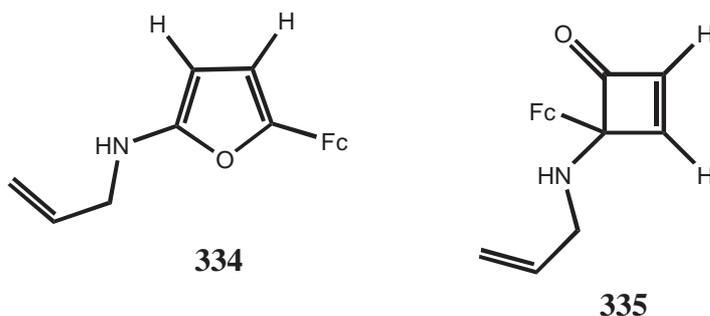


Abb. **78**: Mechanismus einer eventuellen Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenz der Ferrocenyl-Chelat-Komplexe **326**.

Nun galt es herauszufinden, ob eine intramolekulare Cyclopropanierung mit vorgelagerter Alkin-Insertion auch wirklich auf die Komplexe **326a** und **326b** übertragbar ist. Möglicherweise macht der sterische Anspruch des Ferrocenyl-Restes die Alkin-Insertion völlig unmöglich. Die Umsetzungen versuchte ich ausschließlich mit den symmetrischen Alkinen Acetylen **118d**, Tolan **118b** und 3-Hexin **118c**. Zunächst erfolgten die Versuche in Benzol. Der Chrom-Ferrocenyl-Chelat-Komplex **326a** wurde hierfür in einem Druckautoklaven, mit Acetylen **118d**, 12 h in Benzol ($T_{\text{Ölbad}}$ ca. 100 °C) erhitzt. Auf einem nach Ablauf der Reaktion an-

B. Spezieller Teil

gefertigten DC des Rohprodukts war, neben dem noch deutlich vorhandenen Edukt **326a**, eine Vielzahl neuer Spots zu erkennen. Via Säulenchromatographie (Kieselgel SC 60; n-Pentan/DCM 1/1 [v/v]) konnten zwei Hauptprodukte isoliert werden. Bei einem handelte es sich laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eindeutig um Ferrocen. Auch ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des zweiten isolierten Produkts zeigte, dass es sich nicht um ein Cyclopropan **331** (vgl. Abb. 78) handelt. Vielmehr deutete das Spektrum auf ein Furan **334**, bzw. ein Cyclobutenon **335** hin.



Näher konnte ich die gebildete Verbindung allerdings nicht charakterisieren, da zu wenig isoliert worden war, als dass die Aufnahme eines vernünftigen ^{13}C -Spektrums möglich gewesen wäre. Auch ein Massenspektrum brachte keine Klarheit. Die Bildung des Furans **334** wäre durchaus denkbar^[121]. Um ein klareres Reaktionsbild zu erhalten erfolgte die Umsetzung von **326a** mit Tolan **118b** (3eq) in Benzol 12 h unter Rückfluss. Hier fand jedoch kaum ein Umsatz statt (die auf dem Rohprodukt-DC erkennbaren neuen Spots waren nur sehr schwach ausgeprägt). Ein großer Teil des Edukt-Komplexes **326a** wurde via Säulenchromatographie rückgewonnen (91%). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 h erbrachte keine Verbesserung. Auch der Einsatz von 6-10eq Tolan **118b** änderte dies nicht. Ich hoffte durch Reaktion mit dem sterisch weniger anspruchsvollen 3-Hexin **118c** ein besseres Ergebnis zu erzielen. Diese Umsetzungen wurden unter den gleichen Bedingungen wie für Tolan **118b** durchgeführt. Auch hier war die Bildung neuer Produkte zu gering, als dass eine säulenchromatographische Isolierung durchführbar gewesen wäre. Möglich war die Rückgewinnung eines großen Teils an Edukt-Komplex **326a** (87%). Der zu **326a** analoge Wolfram-Komplex **326c** schien sich in keinem der oben beschriebenen Fälle merklich umzusetzen. Er konnte in Anteilen zwischen 93 und 97% rückgewonnen werden. Auch ein Wechsel des Lösungsmittels von Benzol auf THF machte keinen Unterschied. Um die Komplexe **326a** und **326c** mit deutlich brachialeren Bedingungen letztendlich doch zur Reaktion zu zwingen, wurden weitere Versuche in Di-n-butylether unter Rückfluss durchgeführt. Der Wolfram-Komplex **326c** zeigte sich von den verschärften Bedingungen weitgehend unbeeindruckt. Er war nahezu vollständig rückgewinnbar. Der Chrom-Komplex **326a** hingegen zeigte merklichen Umsatz

B. Spezieller Teil

(DC, Rohprodukt-¹H-NMR-Spektrum). Die zahlreichen gebildeten Produkte waren jedoch säulenchromatographisch nicht voneinander abzutrennen und daher nicht weiter charakterisierbar.

Offensichtlich eignen sich die Ferrocenyl-Carben-Chelat-Komplexe **326a** und **326c** nicht für Alkin-Insertions-Reaktionen mit stersich anspruchsvolleren Alkinen wie Tolan **118b** und 3-Hexin **118c**. Folglich konnten deshalb auch keine entsprechenden Cyclopropane **333** (vgl. Abb. **78**, Seite 158) erhalten werden. Dies kann zwei Gründe haben. Zum einen könnte es daran liegen, dass der Ferrocenyl-Rest sterisch einfach zu anspruchsvoll ist, als das er eine Annäherung von **113b** und **113c** an die Metall-Carben-Bindung zulassen würde und eine Alkin-Insertion so im Vorfeld unterbindet. Dafür spricht, dass die Reaktivität von **324a** gegenüber Acetylen **113d** deutlich besser als gegenüber Tolan **113b** und 3-Hexin **113c** war. Zum anderen wäre denkbar, dass der Ferrocenyl-Rest die koordinative Bindung des Alkenliganden an das Metallzentrum der Komplexe **324a** und **324c** durch einen eher elektronenziehenden Einfluß (im Gegensatz zu Methyl- und Phenylsubstituenten, welche eher elektronendrückend wirken) deutlich stabilisiert (dies lassen auch die in Kapitel 11.2.4. angeführten Erkenntnisse vermuten). Folglich würde der Alkenligand deutlich weniger Bestreben zeigen, eine Ankoordination des jeweiligen Alkins unter Bildung des Intermediats **328** (vgl. Abb. **78**) zuzulassen. Daher war die Darstellung und Isolierung von Cyclopropanen mit Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenzen an den Komplexen **326a** und **326c** im Zuge der vorliegenden Arbeit nicht durchführbar.

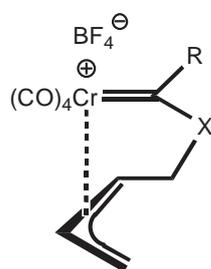
12.2. Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Fischer-Carben-Komplexen der Übergangsmetalle der VI. Nebengruppe

12.2.1. Allgemeines zur Reaktivität und Verwendung von η^3 -Allyl-Carben-Komplexen

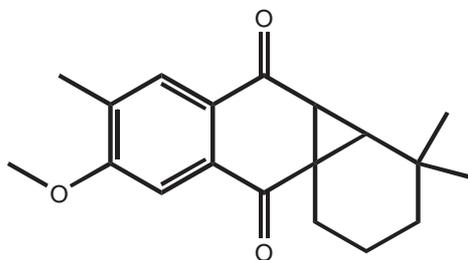
Im Allgemeinen Teil (Kapitel 5.1.5.) wurden Versuche zu Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenzen mit, aus kationischen η^3 -Allyl-Amino(Oxo)-Eisen-Carben-Komplexen erhaltenen, η^2 -Alkenyl-Amino(Oxo)-Eisen-Fischer-Carben-Komplexen bereits beschrieben^[190]. Auf diesem Wege ließen sich allerdings keine Cyclopropane darstellen^[190]. Es ist durchaus möglich, dass die [Fe]=C-Bindung von η^2 -Alkenyl-Amino(Oxo)-Eisen-Fischer-Carben-Kom-

B. Spezieller Teil

plexen schlichtweg zu stabil ist, als dass die Insertion eines Alkins überhaupt noch möglich wäre. Offenbar sind für solche Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenzen η^2 -Alkenyl-Amino(Oxo)-Fischer-Carben-Komplexe der Übergangsmetalle der VI. Nebengruppe (insbesondere Chrom) am besten geeignet^[17e]. Zusammen mit der Tatsache, dass die Enantiomere von η^3 -Allyl-Oxo-Eisen-Carben-Komplexen bereits säulenchromatographisch voneinander getrennt werden konnten (Kapitel 5.1.5.) und eine Trennung von kationischen η^3 -Allyl-Komplexen so theoretisch auch möglich sein sollte, macht das kationische η^3 -Allyl-Amino(Oxo)-Fischer-Carben-Komplexe **334-337** des Chroms zu äusserst interessanten Zielverbindungen^[202,203]. Derartige Verbindungen könnten ein Tor zur enantioselektiven Darstellung von Cyclopropan-annelierten sechsgliedrigen Azacyclen öffnen.



- 336a** X = O, R = CH₃
336b X = O, R = Ph
337a X = NH, R = CH₃
337b X = NH, R = Ph
338c X = NCH₃, R = CH₃
338d X = NCH₃, R = Ph
339a X = NH, R = Fc



5

Für das hochgradig antileukämisch wirkende (+)-Favelanon **5** (vgl. Einführung) sind nämlich so gut wie keine effektiven stereoselektiven Synthesen bekannt^[19,20]. Dies trifft in noch höherem Maße auf, sich von **5** ableitende, Cyclopropan-annelierte sechsgliedrige Azacyclen zu, von denen man annimmt, dass sie **5** in punkto Wirksamkeit übertreffen und ein besseres Toxizitätsprofil aufweisen^[269].

So könnte eine Umsetzung der lithiierten Propargylarene **340** mit den enantiomerenreinen η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen **337** bzw. **338** die η^2 -Alkenyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexe **341** enantiomerenrein liefern (vgl. Abb. **79**, Seite 162). Diese würden dann thermisch einer intramolekularen Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenz unterworfen werden, was, nach Oxidation der beiden Benzylpositionen mit SeO₂, zu den Aza-Favelanon-Analoga **342** enantiomerenrein führen könnte.

Dies ist ein erklärtes Fernziel der metallorganischen Forschung unserer Arbeitsgruppe (AK Schobert). Möglich wäre eventuell auch die Erzeugung der Alkinyl-alkenyl-Amino-Chrom-

B. Spezieller Teil

Carben-Komplexe **344** bzw. **347** durch Reaktion von **337** bzw. **338** mit dem O-lithiierten α -Hydroxy-Alkynylmethylketon **343** bzw. dem O-lithiierten Alkynylphenol **346**. **344** und **347** sollen dann thermisch in die Cyclopropa-Aza-Oxacyclen **345** und **348** überführt werden.

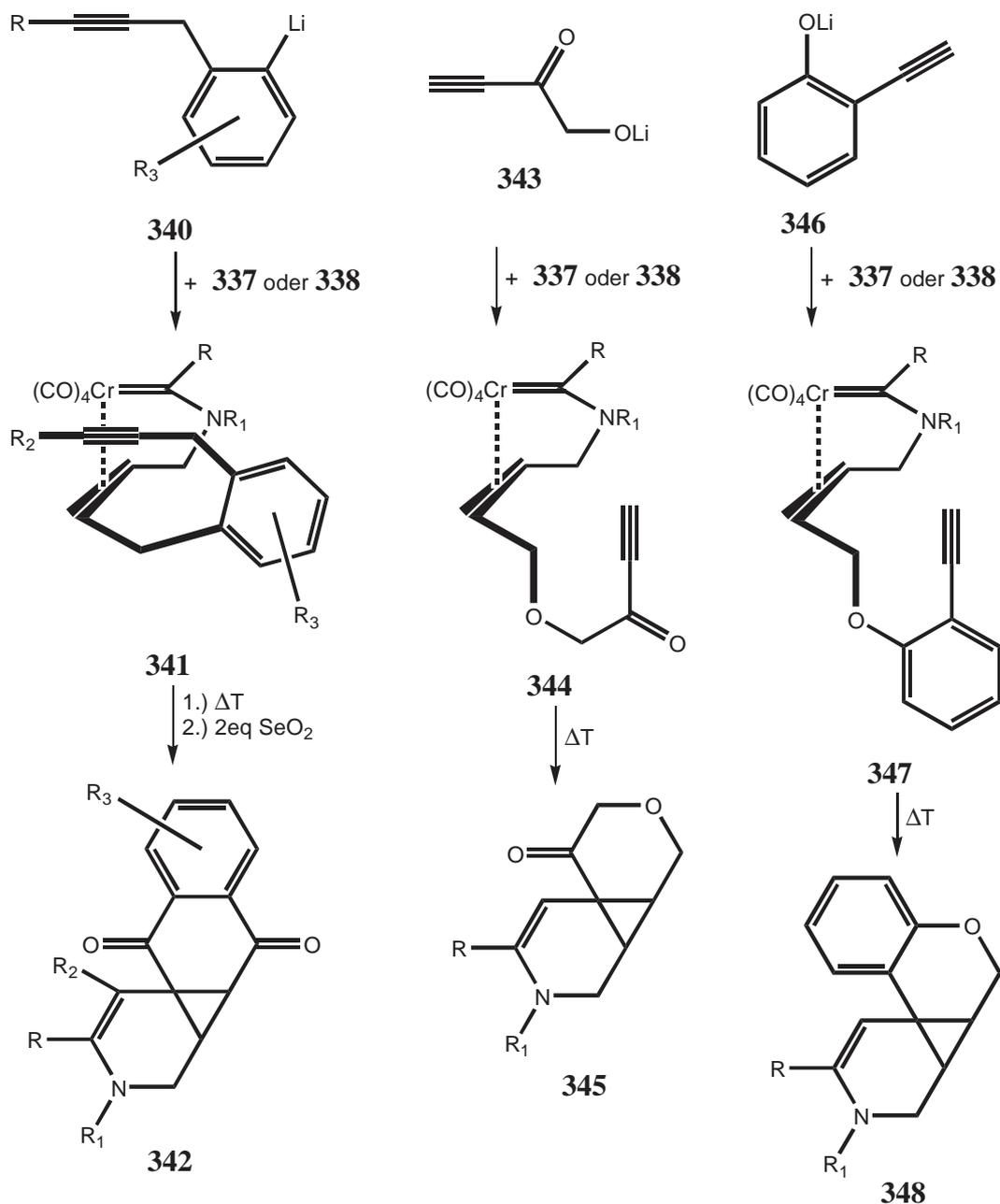


Abb. 79: Eventuell mögliche Wege zur enantioselektiven Synthese der Spiro-Azacyclen **342**, **345** und **348**, ausgehend von den η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Carben-Komplexen **337** und **338**.

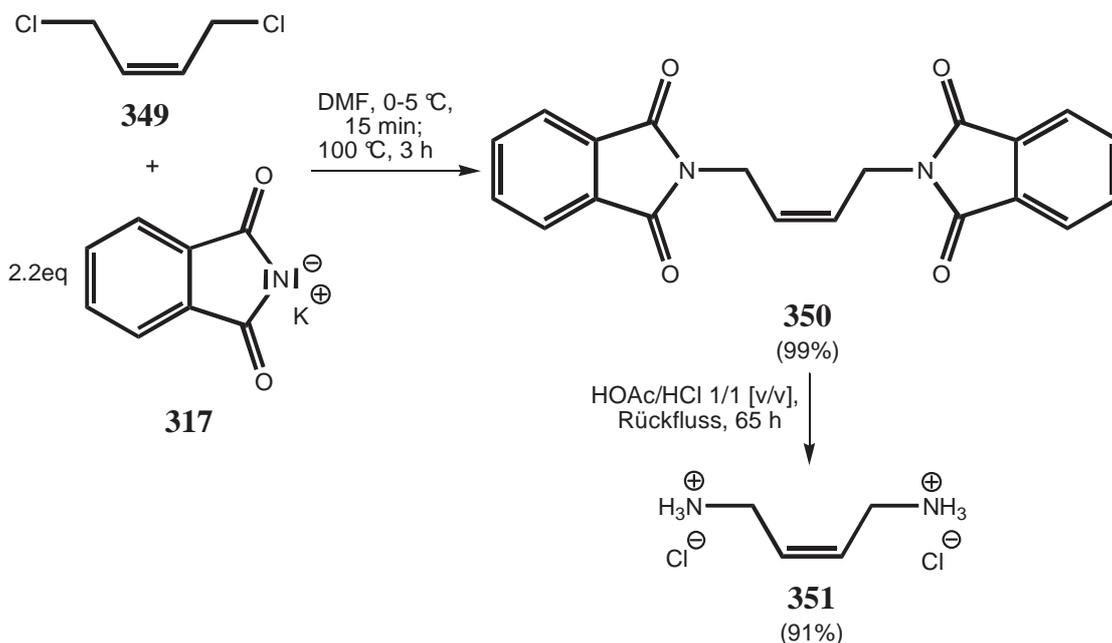
Um das realisieren zu können, müssen zunächst einmal die kationischen η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexe **337** und **338** dargestellt werden, was doch eine große Herausforderung darstellt, da diese höchstwahrscheinlich bei weitem nicht so einfach wie ihre Eisen-analoga zugänglich sind. Daher waren Versuche zur Synthese von kationischen η^3 -

B. Spezieller Teil

Allyl-Amino(Oxo)-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen ein Hauptschwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

12.2.2. Darstellung der für die Versuche zur Synthese von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen benötigten Amine

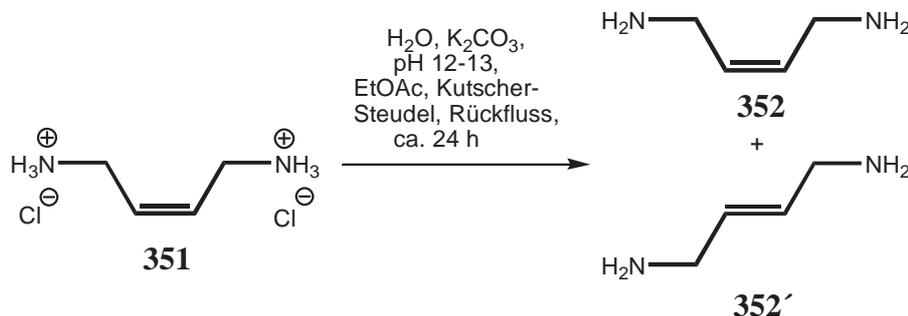
Für die folgenden Versuche zur Synthese von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen wurde die käuflich nicht erwerbbar Verbindung (Z)-1,4-Diamino-2-butenhydrochlorid **351** benötigt. Am effizientesten und unkompliziertesten ist Verbindung **351** via einer modifizierten zweistufigen Synthese nach Feigenbaum und Lehn zugänglich^[270,271]. Umlagerung der Doppelbindung unter Bildung des thermodynamisch stabileren (E)-Isomers konnte dabei nicht beobachtet werden. Die Reaktion lässt sich auf der Stufe des freien Diamins (Z)-1,4-Diamino-2-buten **352** nicht anhalten.



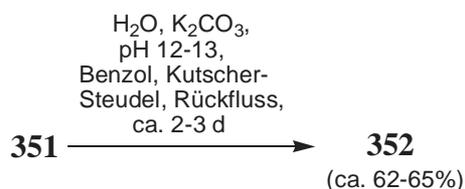
Außerdem reagiert das freie Diamin **352** an Luft recht rasch mit CO_2 zum Di-Kohlensäureamid, weshalb sich für die längere Lagerung eindeutig das stabile Hydrochlorid **351** empfiehlt. Da ich im Zuge dieser Arbeit aber auch (Z)-1,4-Diamino-2-buten **352** benötigte, musste dieses vorher aus dem Hydrochlorid **352** dargestellt werden. Hierfür wurde **351** in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit K_2CO_3 gesättigt (pH ca. 12-13). Durch

B. Spezieller Teil

mehrmalige Extraktion mit DCM konnte nur sehr wenig freies Diamin **352** isoliert werden (ca. 3-5%).



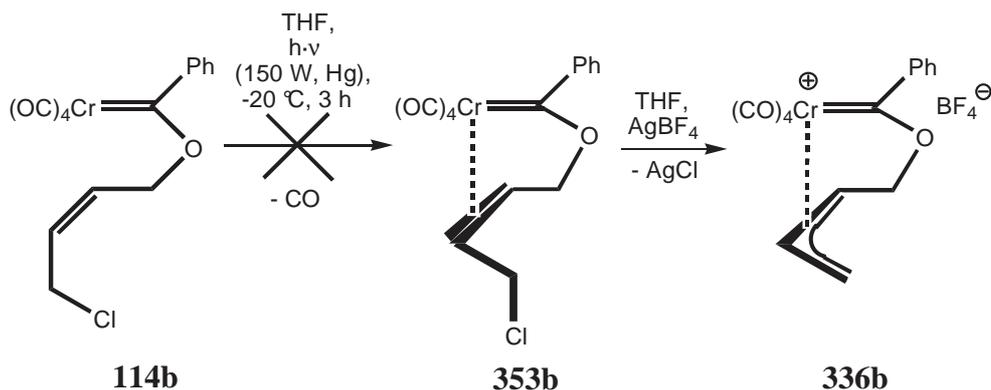
Also wurde die wässrige Lösung mit Hilfe eines Kutscher-Steudel-Extraktors und EtOAc extrahiert. Ich führte die Extraktion zunächst mit EtOAc durch, da sich **351** in diesem Lösungsmittel deutlich besser löst als in Benzol, welches Feigenbaum und Lehn als Extraktionsmittel verwendeten^[270]. Allerdings war aus dem ¹H-NMR-Spektrum des erhaltenen weißen Feststoffs ersichtlich, dass es sich um eine Mischung aus (Z)- **352** und (E)-1,4-Diamino-2-buten **352'** handelte. Diese sind vermutlich via Säulenchromatographie nur sehr schwer bis gar nicht voneinander abzutrennen. Daher wurde anstelle des vergleichsweise aggressiven Lösungsmittel EtOAc, analog Feigenbaum und Lehn, letztendlich doch Benzol verwendet^[270]. Benzol ist zwar ein deutlich schlechteres Lösungsmittel als EtOAc – weshalb die Extraktionsdauer auf 2-3 d erhöht wurde – aber es verhält sich dafür auch weitgehend inert.



So lies sich **352** weitgehend ohne Isomerisierung der Doppelbindung in Ausbeuten um 62-65% gewinnen. Bei -30 °C unter Argon kann man **352** einige Wochen aufbewahren.

12.2.3. Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen

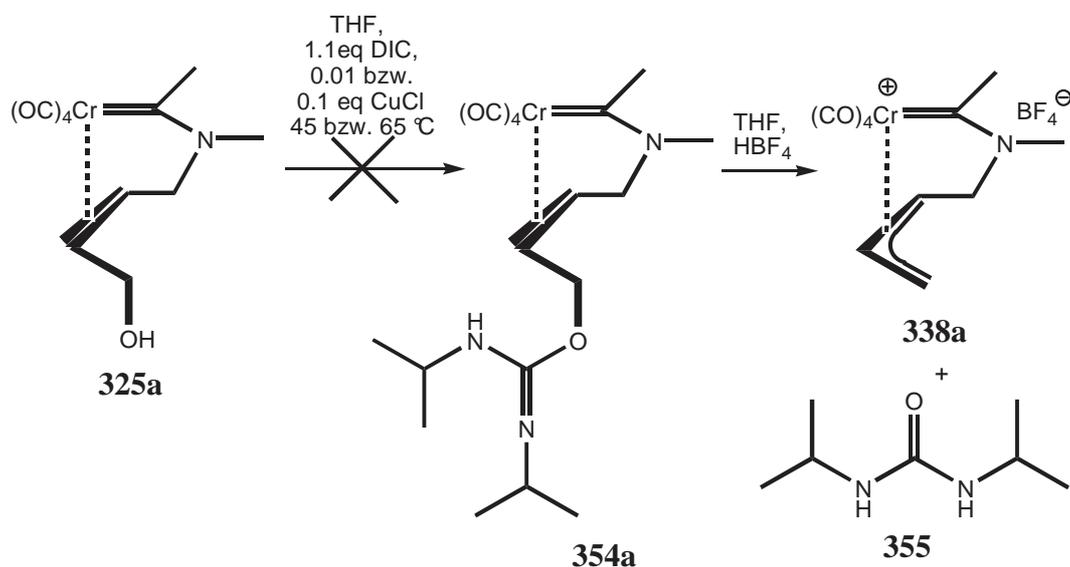
Ich versuchte die Synthese eines kationischen η^3 -Allyl-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **336b** via Umsetzung des Tetracarbonyl- η^2 -(ω -Chloro-Alkenyl)-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **353b** mit Silbertetrafluoroborat zu erreichen.



Hierfür musste zuallererst der Chelat-Komplex **353b** durch Rückkoordinierung der Alkenseitenkette des Pentacarbonyl-(ω -Chloro-Alkenyl)-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **114b** dargestellt werden. Deshalb wurde **114b** in trockenem THF 3 h mit UV-Licht (150 W Heraeus Niederdruck-Hg-Dampf-Lampe) bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ bestrahlt. Die rote Lösung färbte sich dabei dunkelrot und es bildeten sich ein schwarzer und ein weißer Niederschlag. Der weiße Niederschlag zeigte die für $Cr(CO)_6$ charakteristischen Carbonylbanden im IR. Bei dem schwarzen in sämtlichen organischen Lösungsmitteln unlöslichen Niederschlag handelte es sich wahrscheinlich um elementares Chrom. Eine Säulenchromatographie wurde nicht versucht, da schon der Edukt-Komplex **114b** selbst bei tiefer Temperatur ($-3 - 0 \text{ }^\circ\text{C}$) nicht chromatographierbar ist (aufgrund des terminalen Chloratoms und der Thermolabilität des Komplexes). Es entstanden nicht näher charakterisierbare Produkte. Durch Umkristallisation aus DCM/n-Pentan (2/1 [v/v]) ließ sich kein Chelat-Komplex **353b** gewinnen. Lediglich 10-15% des eingesetzten Pentacarbonyl-Komplexes **114b** konnten rückgewonnen werden. Offensichtlich disproportioniert **114b** bzw. eventuell gebildeter Chelat-Komplex **353b** in $Cr(CO)_6$ und Cr. Dies bestätigt die von Hegedus gemachten Beobachtungen^[185]. Daher wurden weitere Versuche zur Darstellung von **353b** unterlassen. Folglich kann der kationische η^3 -Allyl-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexe **336b** auf diesem Weg nicht synthetisiert werden.

12.2.4. Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen aus η^2 -(ω -Hydroxy-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen **325a-b**

Da die Darstellung des kationischen η^3 -Allyl-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **336b** (vgl. vorheriges Kapitel) an der Instabilität des Tetracarbonyl- η^2 -(ω -Chloro-Alkenyl)-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **353b** scheiterte, führte ich Versuche zur Darstellung von kationischen η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen **338a-b** durch. Um die Hydroxylgruppe abspalten zu können, sollte der Tetracarbonyl- η^2 -(ω -Hydroxy-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplex **325a** zunächst in eine Verbindung mit besserer Abgangsgruppe überführt werden.



Nämlich das N,N'-Diisopropyl-isoharnstoffderivat **354a**. Dieses sollte durch Umsetzung mit HBF₄ letztendlich in den η^3 -Alkenyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplex **338a** und Diisopropylharnstoff **355** zerfallen. Sterisch wenig anspruchsvolle Alkohole wie Ethanol bzw. Allylalkohol, aber auch sterisch anspruchsvollere Alkohole wie Menthol, Borneol bzw. Isoborneol können mit äquimolaren Mengen DCC in Gegenwart katalytischer Mengen Lewis-Säuren wie ZnCl₂, CuO, Cu₂I₂ und CuCl in den entsprechenden N,N'-Dicyclohexylisoharnstoff überführt werden^[272]. Im Zuge dieser Arbeit wurde allerdings das sterisch etwas weniger anspruchsvolle DIC verwendet. Als Katalysator setzte ich wasserfreies CuCl ein. Zunächst wurde bei einer Temperatur von 45 °C mit 0.01eq CuCl 24 h gerührt. Der Fortgang der Reaktion wurde mittels IR-Spektroskopie verfolgt. Auch nach 24 h hatte sich das IR-Spektrum kaum verändert. Die Imidbanden des DIC waren nahezu unverändert ausgeprägt.

B. Spezieller Teil

Die Entstehung einer Aminobande, welche **354a** hervorrufen müsste, konnte ich nicht erkennen. Auch die OH-Bande des Edukt-Komplexes **325a** war noch eindeutig auszumachen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung des Ansatzes (Kieselgel SC 60; trockener Et₂O) konnten nahezu 95-96% des eingesetzten Edukt-Komplexes **325a** rückgewonnen werden. Also verzehnfachte ich die Menge des Katalysators und führte die Reaktion in leicht siedendem THF (ca. 65 °C) durch. Auch hier war das IR-Spektrum nach 24 h fast unverändert, eine Aminobande war nicht zu erkennen. Die Isolierung des N,N'-Diisopropylisoharnstoffderivats **354a** ließ sich nicht realisieren. Dieses sollte ein anderes Laufverhalten als das Edukt **325a** aufweisen. Auf den angefertigten DCs (Kieselgel SC 60) war in diversen Laufmittelgemischen jedoch kein neuer Spot auszumachen. Es ließen sich ca. 84% des Edukts rückgewinnen. Der Rest hatte sich wohl zersetzt ohne abzureagieren, wofür die Bildung eines schwarzen Niederschlags sprach. Dass Substitutionen an der terminalen Hydroxylgruppe der Komplexe **325** möglich sind, ist erwiesen^[18,273]. Offenbar ist DIC jedoch zu unreaktiv und sterisch zu anspruchsvoll um mit der doch recht abgeschirmten Hydroxylgruppe von **325a**, unter Bildung des N,N'-Diisopropylisoharnstoffderivats **354a**, reagieren zu können. Weitere Versuche zur Abspaltung der Hydroxylgruppe über das N,N'-Diisopropylharnstoffderivat **354a** wurden daher nicht unternommen.

12.2.5. Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen über η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexe

Da die Synthese des N,N'-Di-isopropylharnstoffderivats **354a** scheiterte (vgl. vorheriges Kapitel), suchte ich nach anderen Wegen, um Zugang zu η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen zu erhalten. Eine plausible Möglichkeit sollte die Erzeugung der sehr guten Abgangsgruppe N₂ sein. Den benötigten kationischen Tetracarbonyl- η^2 -(ω -Diazonium-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplex **358a** könnte man durch schonende Nitrosierung des Tetracarbonyl- η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **357a** mit NOBF₄ erhalten (vgl. Abb. **80**). Das dabei freiwerdende Wasser würde durch ausgeheiztes Molsieb abgefangen werden. **357a** sollte sich durch gelindes Erhitzen, unter Abspaltung von N₂, leicht zu **337a** umsetzen lassen.

B. Spezieller Teil

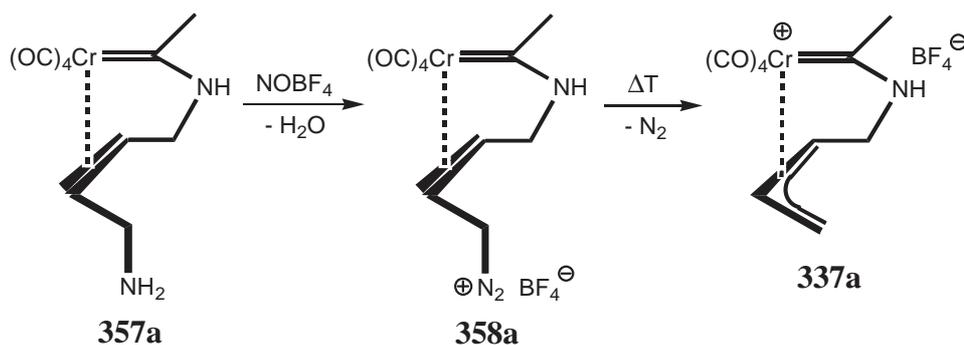
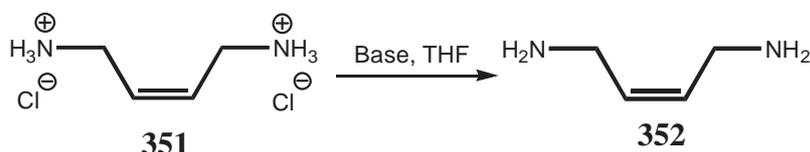


Abb. 80: Mögliche Syntheseroute zur Darstellung des η^3 -Allyl-Komplexes **337a**.

Ein Knackpunkt ist die Frage, ob der Precursor von **357a**, der Pentacarbonyl- η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplex **356a** (vgl. Seite 169) ein ausreichend gutes Z/E-Verhältnis aufweist (zugunsten des Z-Isomers) um eine photochemische Rückkoordinierung mit UV-Strahlung in vernünftigen Ausbeuten zu gewährleisten. In unserer Arbeitsgruppe (AK Schobert) konnten, entgegen den Behauptungen von Lopez-Cortes et al., thermische Rückkoordinierungen der Alken-Seitenketten von Pentacarbonyl-Amino-Alkenyl-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen noch nie erfolgreich durchgeführt werden^[264-267]. Der zunächst benötigte Komplex **356a** sollte durch Aminolyse des Pentacarbonyl-Methoxy-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **3a** mit 1,4-Diamino-2-buten **352** hergestellt werden.

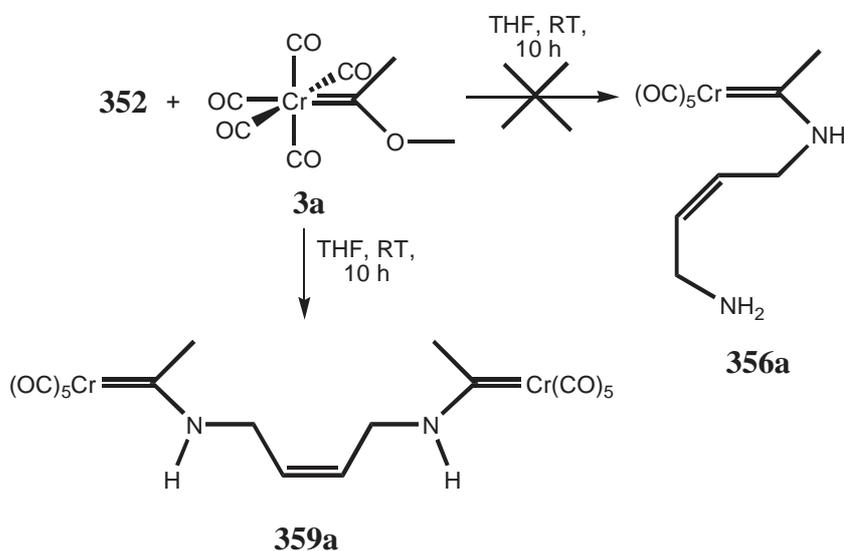


Ich versuchte das benötigte Diamin **352** in situ aus dem Dihydrochlorid **351** (suspendiert in trockenem THF) mit NEt_3 (2.5eq) (vgl. Tabelle 10, Seite 169 Ansatz A) freizusetzen. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Dihydrochlorids **351** wurde relativ viel THF verwendet. Bei RT tropfte ich Komplex **3a** (im Unterschuss; 1.2eq **351**, Ansatz A) sehr langsam zu. Dies geschah um lokale Überkonzentrationen des Komplexes **3a** zu verhindern, welche der Bildung eines verbrückten Carben-Komplexes **359a** (Substitution des Amins an beiden Aminogruppen, vgl. Seite 169) Vorschub leisten würden. Anschließend rührte der Ansatz noch 10 h bei RT. Das erhaltene gelbe Rohprodukt wurde einer Säulenchromatographie (ausgeheiztes Kieselgel SC 60; trockener Et_2O) unterzogen.

B. Spezieller Teil

351	3a	Base	Temperatur	Reaktionsdauer	Ansatz
1.2eq	1eq	2.5eq NEt ₃	0 °C-RT (THF) RT (THF)	2 h 10 h	A
1.2eq	1eq	1.2eq NEt ₃ 1.2 eq NEt ₃	0 °C-RT (THF) RT (THF) 0 °C-RT (THF)	2 h 10 h 4 h	B
4.0eq	1eq	8.1eq NEt ₃	0 °C-RT (THF) RT (THF)	2 h 10 h	C
2.5eq	1eq	8.5eq NEt ₃	0 °C-RT (THF) RT (THF)	2 h 10 h	D
1.2eq	1eq	2.5eq NaH	0 °C-RT (THF) RT (THF)	1-1.5 h 10 h	E
4eq	1eq	8.1eq NaH	0 °C-RT (THF) RT (THF)	1-1.5 h 10 h	F

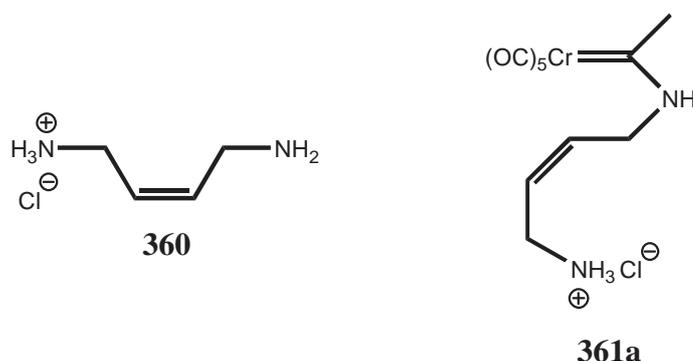
Tabelle 10: Versuche zur Darstellung von **356a**.



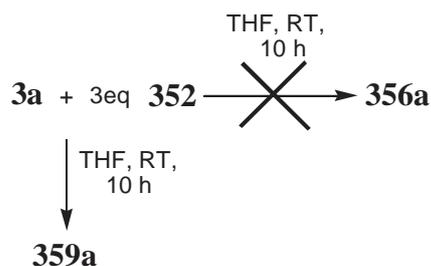
Die erste eluierte gelbe Bande waren Reste des Edukts **3a**. Relativ dicht dahinter konnte eine zweite blassgelbe Bande eluiert werden. Eigentlich dürfte der Pentacarbonyl- η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **356a** nicht so dicht hinter der des restlichen Edukts **3a** laufen. **356a** sollte eigentlich sehr polar sein und müsste daher in Et₂O einen niedrigen R_F-Wert aufweisen. Ein ¹H-NMR-Spektrum des isolierten Produkts ergab,

B. Spezieller Teil

dass es sich um den verbrückten Komplex **359a** handelt. Dies wurde auch durch das ^{13}C -NMR-Spektrum und via Massenspektroskopie bestätigt. Ich versuchte mittels Einsatz äquimolarer Mengen NEt_3 und Dihydrochlorid **351** die Freisetzung lediglich einer Aminofunktion, unter Bildung des Monohydrochlorids **360**, zu erreichen. Dieses sollte unter Aminolyse dann den Hydrochlorid-Komplex **361a** ergeben, dessen zweite Aminofunktion nachträglich freigesetzt wird (vgl. Tabelle 10, Ansatz B).



Auch so konnte ich lediglich den verbrückten Komplex **359a** erhalten. Offensichtlich ist die selektive Freisetzung einer Aminofunktion nicht möglich. Um eine hohe lokale Konzentration an freiem Diamin **352** gewährleisten zu können und so die Substitution beider Aminogruppen von **352** zu unterbinden, setzte ich 4eq Dihydrochlorid **351** ein (vgl. Tabelle 10, Ansatz C). Auch hier war via DC und ^1H -Rohprodukt-NMR nur die Bildung von **359a** zu erkennen. Die Verwendung von NEt_3 im hohen Überschuss änderte dies nicht (vgl. Ansatz D). Der Einsatz der stärkeren Base NaH (Ansätze E-F) hatte ebenfalls kein anderes Ergebnis zur Folge. Die Bildung von **356a** konnte nicht beobachtet werden. Möglicherweise wird das Dihydrochlorid **351** aufgrund seiner schlechten Löslichkeit (unabhängig von der verwendeten Base) so langsam deprotoniert, dass der Komplex **3a** immer im Überschuss vorliegt. Dies begünstigt die Bildung des verbrückten Komplexes **359a**. Hierfür könnte aber auch die schlechte Löslichkeit des sehr polaren Diamins **352** in THF verantwortlich sein. Mit einer noch höheren Verdünnung wollte ich diesem Problem jedoch nicht zu Leibe rücken.



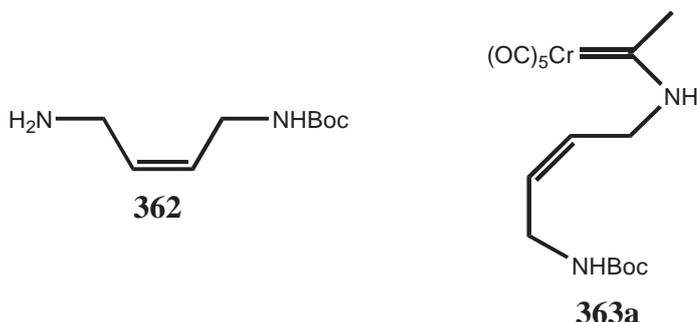
B. Spezieller Teil

Eine zu hohe Verdünnung hätte lediglich eine langsamere Aminolyse zur Folge. Also wurde die Aminolyse mit dem bereits freigesetzten Diamin **352** (vgl. Seite 170) versucht.

Wie erwartet löste sich **352** (weißer Feststoff) sehr schlecht in THF. Es konnte ausschließlich der verbrückte Komplex **359a** isoliert werden.

Die schlechte Löslichkeit und die Gleichheit der beiden Aminofunktionen von **352** (gleicher pK_a -Wert), lassen offenbar nur die Synthese des verbrückten Komplexes **359a** zu. Fischer und Fontana berichteten bereits 1972 über die Darstellung des 1,4-Di-[Pentacarbonyl-Chrom(0)-Amino-Methyl-Carben]-butan-Komplexes^[274]. Sie erhielten diesen durch Umsetzung von 2eq **3a** mit 1eq 1,4-Diaminobutan. Obwohl die Ausbeute bei 65% lag, also bei weitem nicht alles Edukt abregiert hatte, konnten Fischer und Fontana ausschließlich den verbrückten Komplex isolieren.

Die Darstellung eines Boc-geschützten Amino-Fischer-Carben-Komplexes **363a** erschien mir wenig aussichtsreich. Zwar wäre die Boc-Schätzung einer Aminofunktion des Diamins **352** unter Bildung des mono-Boc-geschützten Diamins **362** sicher möglich gewesen; ähnliches ist bereits literaturbekannt^[275].



Aber Komplex **363a** hätte einige gravierende Nachteile. Zum einen würde er aufgrund des sterisch anspruchsvollen Boc-Restes wahrscheinlich ausschließlich in der E-Form vorliegen, was eine photochemische Rückkoordinierung der Alken-Seitenkette unmöglich macht. Zum anderen ist eine Abspaltung der Boc-Gruppe im Nachhinein höchstwahrscheinlich nicht mehr durchführbar. Diese wird in HCl/Dioxan durchgeführt, was sicherlich die Zerstörung des Carbonyl-Metallfragments und damit des Komplexes zur Folge hätte. Weitere Versuche zur Synthese eines Pentacarbonyl- η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes konnten im Zuge dieser Arbeit von mir nicht mehr unternommen werden. Die Möglichkeiten für weitere Versuche sind jedoch noch nicht ausgeschöpft, was Ansatzpunkte für weitere Arbeiten bietet. Eine Möglichkeit wären z.B. Versuche zur Herstellung des Pentacarbonyl- η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **366a**

B. Spezieller Teil

durch Aminolyse von **3a** mit 1-Methylamino-4-amino-2-buten **365** (vgl. Abb. **81**). Für das hierfür benötigte Diamin **365** existieren noch keine literaturbekannten Darstellungsmethoden.

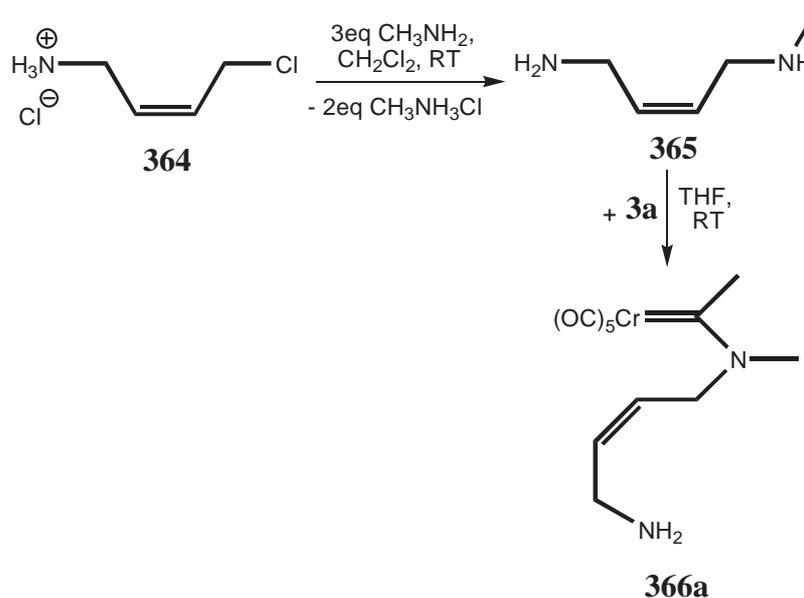


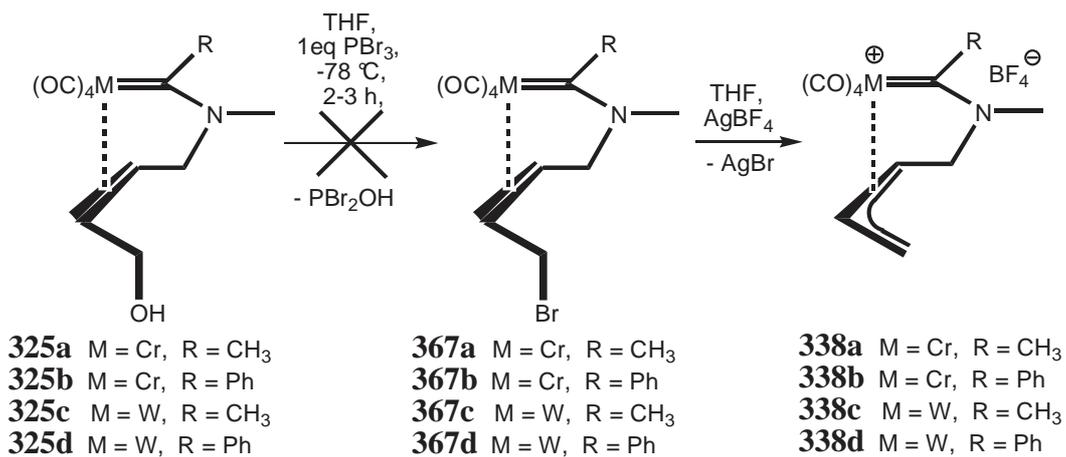
Abb. **81**: Vorschlag zur Synthese von **365** und **366a**.

Eventuell ließe es sich durch Umsetzung des 1-Amino-4-chloro-2-buten-hydrochlorid **364** mit 3eq Methylamin erhalten. **365** könnte dann, aufgrund der höheren Nucleophilie der Methylaminogruppe gegenüber der Aminogruppe, mit Komplex **3a** eventuell selektiv zum Komplex **366a** umgesetzt werden.

12.2.6. Versuche zur Darstellung von η^3 -Allyl-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexen über η^2 -(ω -Halogen-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexe

Im Zuge dieser Arbeit wurde auch versucht, die schlechte Hydroxyl-Abgangsgruppe durch eine Halogengruppierung zu ersetzen, welche sich mit AgBF_4 leicht abspalten lassen sollte. Hierfür setzte ich die Chelat-Komplexe **325a-d** mit PBr_3 bei -78°C in THF um (vgl. Seite 174). Das Reaktionsgemisch wurde in allen vier Fällen unmittelbar nach Zugabe des PBr_3 rot. Nach ca. 2 h hatten sich bei allen vier Ansätzen schwarz-braune Niederschläge gebildet. Diese waren in organischen Lösungsmitteln und auch in Wasser nicht mehr löslich.

B. Spezieller Teil



Es konnten keine der Edukt-Komplexe rückgewonnen werden. Vermutlich ist PBr₃ zu aggressiv für eine selektive Bromierung am Terminus der Alken-Seitenkette und führt zur Zerstörung der Komplexe **325a-d**. Weitere Versuche mit PBr₃ führte ich daher nicht mehr durch.

13. Biotests: Cytotoxizitäts-Tests (MTT) und *Woundhealing-Assays*

Für einige der in dieser Arbeit dargestellten neuartigen Chalkone und Titanocen-Komplexe bzw. der Edukte (als Vergleich) wurde über MTT-Tests ihre *in-vitro*-Cytotoxizität auf HL-60- (chemosensitive Leukämie), 518A2- (Melanom), KB-V1/Vbl- (Gebärmutterhalskrebs), MCF-7/Topo- (Hormon-abhängiger Brustkrebs), HT-29- (Darmkrebs), L929- (transformierte Mausfibroblasten), PC-3- (Prostatakrebs) und A-498- (Nierenkarzinom) Zelllinien bestimmt.

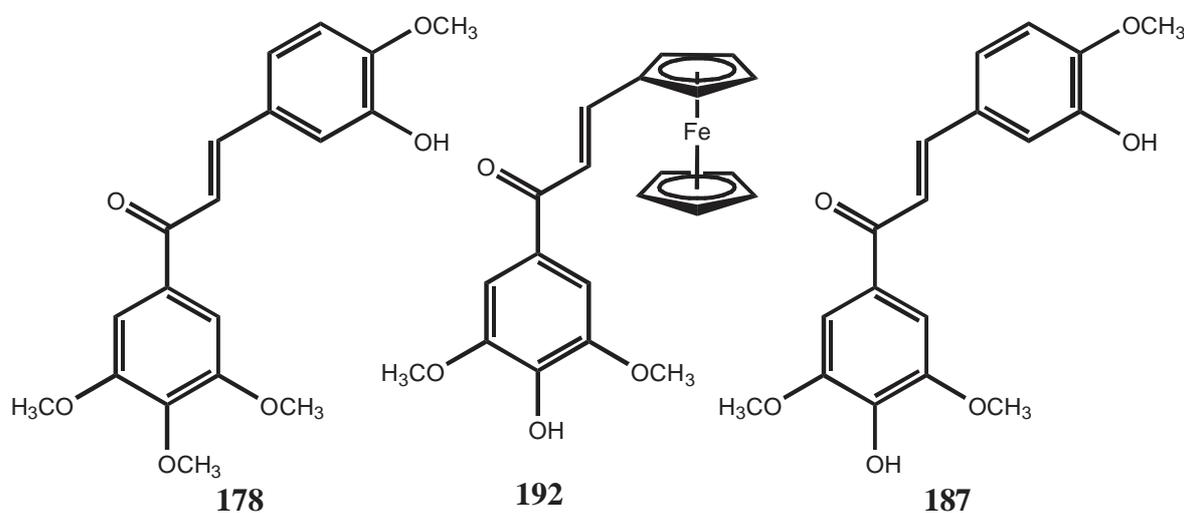


Abb. 82: Getestete Verbindungen; Teil I.

Zelllinie/ Substanz	HL-60	518A2	KB-V1/Vbl
178	0.04	0.53	0.085
187	0.295	1.3	1.35
192	21.5	32.5	21.3

Tabelle 11: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in μM nach 48 h Inkubationszeit).

Das Dihydroxy-Chalkon **187** zeigte bei HL-60-, 518A2- und KbV1/Vbl-Zelllinien eine deutlich geringere Wirkung als das Monohydroxy-Chalkon **178** (vgl. Abb. 82 und Tabelle 11). Folglich ist die p-Methoxygruppe am 1-Phenylrest für die cytotoxische Wirksamkeit von

B. Spezieller Teil

Combretastatin-analogen Chalkonen essentiell. Ersetzt man den 3-Hydroxy-4-Methoxyphenyl-Rest von **187** durch einen Ferrocenylrest, gelangt man zum Ferrocenyl-Chalkon **192**, welches bei allen drei Zelllinien eine viel schwächere Aktivität als **187** (bei der HL-60-Zelllinie fast 100-mal schwächer) und eine sehr viel schwächere als **178** aufwies. Auch der 3-Hydroxy-4-Methoxyphenyl-Rest ist für die Wirksamkeit offensichtlich von entscheidender Bedeutung.

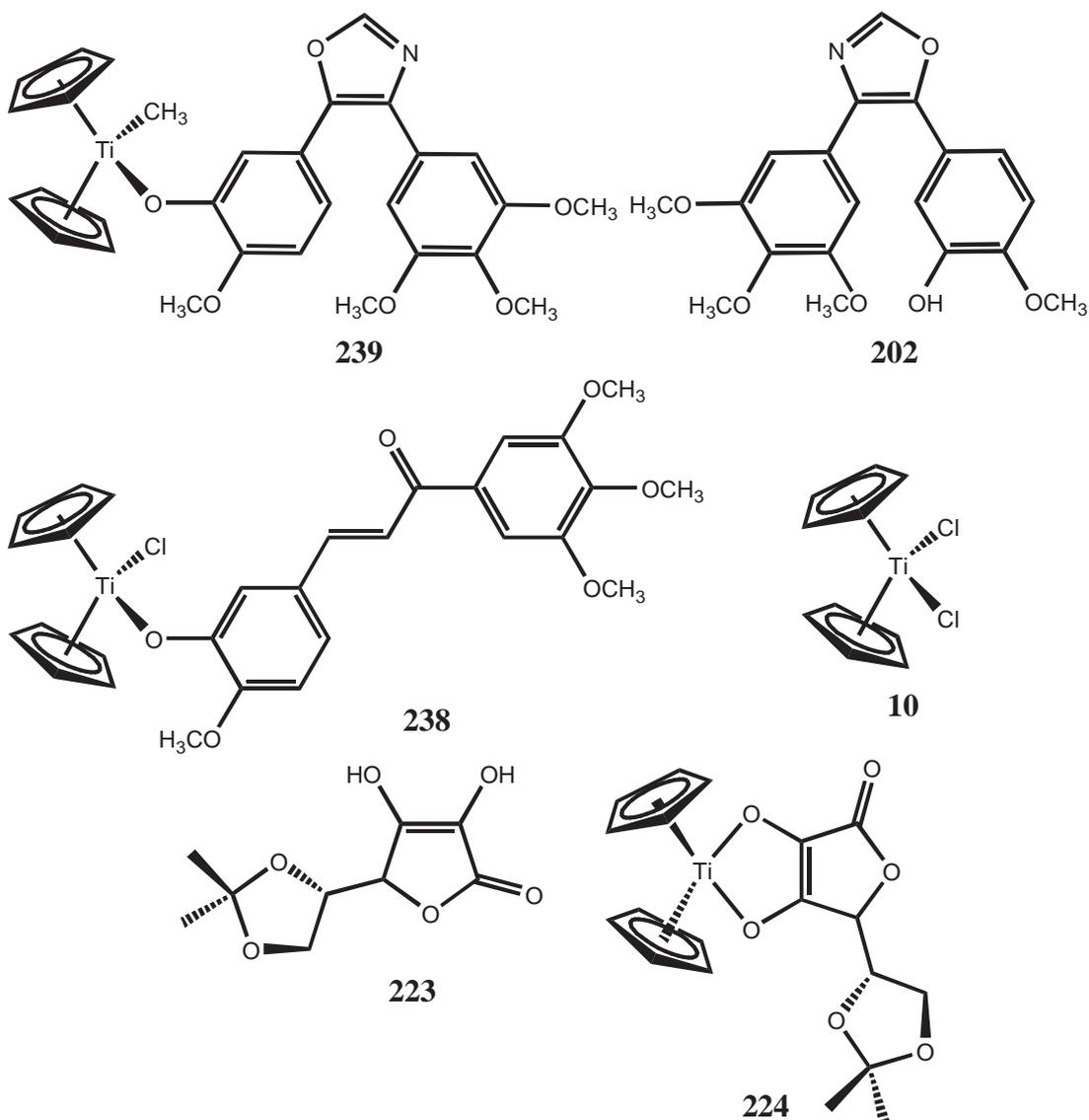


Abb. 83: Getestete Verbindungen; Teil II.

Deutlich wirksamer als Chalkone sind im Allgemeinen Oxazol-verbrückte Combretastatin-Analoga. Bei der KB-V1/Vbl-Zelllinie war die cytotoxische Wirksamkeit von **202** (vgl. Abb. 83) etwa dreimal höher als die von **178** (vgl. Tabelle 12). Bei HL-60- und 518A2-Zelllinien wirkte **202** derart gut, dass die Bestimmung der IC_{50} -Werte nicht mehr möglich war, da nach 48-stündiger Inkubation mehr als 80% (HL-60) bzw. 70% (518A2) der Zellen bereits der

B. Spezieller Teil

Apoptose zum Opfer gefallen waren, weshalb in Tabelle 12 die IC₉₀ bzw. IC₈₀-Werte angegeben sind.

Zelllinie/ Substanz	HL-60	518A2	KB-V1/ Vbl	L929	PC-3	A-498
178	0.04	0.53	0.085	0.073	0.026	8.7
238	0.04/10 ^{a)}	0.45	0.135	0.078	0.024	8.2
202	31 ^{a)}	15 ^{b)}	0.025	0.0020	0.0031	0.0031
239	22 ^{a)}	15 ^{b)}	0.025	0.0018	0.0020	0.0022
10	-	-	-	40	52	68
223	-	-	-	79	> 185	> 100
224	-	-	-	> 100	> 100	> 100

Tabelle 12: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in µM nach 48 h Inkubationszeit in DMSO; ^{a)} IC₉₀-Werte in µM; ^{b)} IC₈₀-Werte in µM).

Ein Ziel dieser Arbeit war die Synthese von Titanocen-Komplexen mit antitumoraktiven Liganden, welche im Idealfall eine deutlich höhere Wirkung als der freie Ligand aufweisen sollten. Der Titanocen-Komplex **239** zeigte bei Kb-V1/Vbl- und 518A2-Zellen keine bessere Wirkung als das Oxazol **202** (vgl. Tabelle 12). Bei HL-60-Zellen war jedoch eine leichte Verbesserung zu erkennen. Auch bei L929-, PC-3 und A-498-Zellen wies **239** eine etwas höhere Aktivität als **202** auf. Komplex **238** wirkte bei HL-60-Zellen genauso gut und bei Kb-V1/Vbl-Zellen etwas schlechter als das Chalkon **178**. Die Wirkung von **298** war bei L929-Zellen geringfügig schlechter und bei PC-3-Zellen etwas besser als die von **178**. Auffällig ist der relativ hohe Aktivitätsverlust von **178** und **238** bei A-498-Zellen, verglichen mit der hohen Aktivität bei PC-3-Zellen. Hier wirkte der Komplex **238** geringfügig schlechter als das Chalkon **178**. Etwas bessere Aktivität als **178** wies **238** bei 518A2-Zellen auf. Signifikante Wirkungssteigerung zeigten die Komplexe **238** und **239**, gemessen an den freien Liganden **178** und **202**, jedoch bei keiner der erwähnten Zelllinien. Offenbar führt das Titanocenfragment zu keiner deutlichen Wirkungssteigerung, da die cytotoxische Aktivität von **178** und **202** an sich bereits sehr gut ist. Sowohl **238** als auch **239** wirkten bei L929-, PC-3- und A-498-Zellen jedoch um ein Vielfaches besser als Cp₂TiCl₂ **10** (vgl. Tabelle 12). Ascorbinsäureacetal **223** zeigte bei L929-, PC-3- und A-498-Zellen eine geringe Aktivität. Der Titanocen-Komplex **224** wies bei L929-Zellen sogar eine schlechtere Wirkung als das freie Ascorbinsäureacetal **223** auf. Die Wirkung bei A-498-Zellen war vergleichbar. Lediglich bei PC-3-Zellen zeigte

B. Spezieller Teil

224 eine etwas höhere Aktivität als **223**. Generell wirkt **224** deutlich schlechter als **10**, was an der eher schlechten Wasserlöslichkeit von **224** oder an der geringen Wirksamkeit des Liganden **223** liegen könnte. Möglicherweise ist **224** auch schlichtweg zu instabil, wird also zu rasch hydrolysiert, um eine gute Wirkung erzielen zu können.

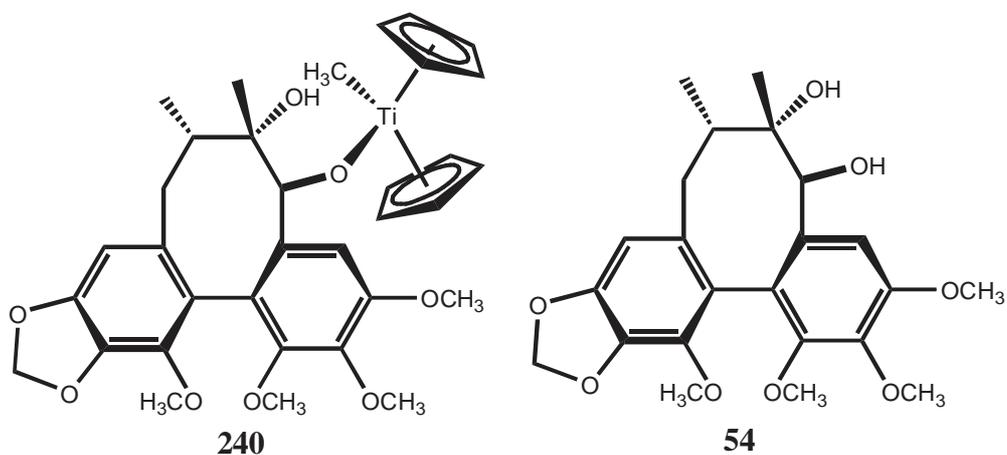


Abb. 84: Getestete Verbindungen; Teil III.

Die signifikanteste Aktivitätssteigerung ist beim Titanocen-Schisandrol A-Komplex **240** zu beobachten (vgl. Abb. 84, Tabelle 13, Seite 178). Die Aktivität von Schisandrol A **54** liegt ungefähr im Rahmen der von Cp_2TiCl_2 **10**. Der Komplex **240** zeigt gegenüber **54** bei PC-3-Zellen eine mehr als zehnmal höhere Wirksamkeit. Auch bei L929- und A498-Zellen ist die Aktivität von **240** deutlich höher als bei **54**. Noch ausgeprägter ist die durch das Titanocenfragment bedingte Aktivitätserhöhung gegenüber 518A2-Zellen. Sowohl nach einer Inkubationszeit von 24 als auch 48 h zeigt **240** eine mehr als zehnmal höhere Aktivität als **54**. Die Erhöhung der Inkubationszeit auf 72 h hat keine merkliche Verbesserung der Aktivität mehr zur Folge. Auch bei HL-60-Zellen ist die Aktivität von **240** nach 24-stündiger Inkubation um ein vielfaches höher als die von **54**. Noch deutlicher ist der Effekt nach 48-stündiger Inkubation. Bei längerer Inkubationszeit (72 h) sind hier ebenfalls keine merklichen Unterschiede zu notieren. Ähnliche Resultate wie bei HL-60-Zellen lieferten die MTT-Tests auch bei MCF-7/Topo-Zellen. Bei KB-V1/Vbl-Zellen zeigt **240** ebenfalls bereits nach 24-stündiger Inkubation eine mehr als zehnmal höhere Aktivität als **54**. Nach 48 h Inkubation ist die Aktivitätserhöhung durch das Titanocenfragment etwas geringer als nach 24 h. Im Gegensatz zu 518A2-, HL-60- und MCF-7/Topo-Zelllinien hat eine 72-stündige Inkubation jedoch eine deutliche Steigerung der Aktivität von **240** zur Folge, während die von **54** merklich abnimmt.

B. Spezieller Teil

Zelllinie/ Substanz	t	HL-60	518A2	KB-V1 /Vbl	MCF-7 /Topo	HT-29	L929	PC-3	A-498
54	24 h	> 100	68.68 ±1.50	57.81 ±2.00	95.90 ±3.03	> 100	-	-	-
	24 h ^{*)}	-	-	59.79 ±0.90	64.02 ±15.68	> 100	-	-	-
	48 h	> 100	27.91 ±0.01	46.68 ±21.09	33.77 ±12.58	> 100	53	58	74
	48 h ^{*)}	-	-	53.49 ±6.86	4.34 ±1.08	50.99 ±7.31	-	-	-
	72 h	92.01 ±6.86	43.01 ±7.20	72.94 ±5.25	40.11 ±5.04	> 100	-	-	-
	72 h ^{*)}	-	-	72.67 ±5.23	61.44 ±8.07	> 100	-	-	-
240	24 h	12.50 ±8.77	4.62 ±0.21	4.52 ±0.99	33.44 ±19.35	49.62 ±3.52	-	-	-
	24 h ^{*)}	-	-	3.22 ±1.01	11.49 ±5.37	38.05 ±0.25	-	-	-
	48 h	3.37 ±0.41	2.57 ±0.69	5.30 ±0.79	5.14 ±1.37	35.61 ±4.20	11	6.6	40
	48 h ^{*)}	-	-	1.47 ±0.96	1.47 ±0.96	19.54 ±2.73	-	-	-
	72 h	3.04 ±0.34	2.16 ±1.34	1.07 ±0.001	5.35 ±0.91	56.89 ±8.61	-	-	-
	72 h ^{*)}	-	-	1.50 ±0.49	6.42 ±1.69	81.19 ±12.38	-	-	-

Tabelle 13: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität {IC₅₀-Werte in µM in DMSO; ^{*)} mit Inhibitor (24 h vor den Testsubstanzen zugegeben): 1.2 µM Fumitremorgin C (gegen BCRP-) für MCF-7/Topo-, 24 µM Verapamil HCl (gegen Pgp-) für KB-V1/Vbl-, 10 µM MK 571 (gegen MRP 1-Transporter) für HT-29-Zellen}.

Bei HT-29-Zellen ist nach 24 und 48 h Inkubation bei weitem keine so starke Aktivitätserhöhung durch das Titanocenfragment (24 h: etwa doppelt so hoch; 48 h: etwa dreimal so hoch wie **54**) zu verzeichnen. Nach 72-stündiger Inkubation nimmt die Aktivität von **240** deutlich ab. Dies spricht entweder für eine Ausschleusung oder Zersetzung (Hydrolyse) von **240** nach 72 h. Die Zugabe der Substanz MK571, welche den ABC-Transporter MRP 1 inhibiert, hatte nach 24 h nur eine sehr geringe, nach 48 h eine etwas höhere (Aktivität ca. doppelt so hoch) und nach 72 h keine Erhöhung der Aktivität von **240** gegenüber Inhibitorfreien Zellen zur Folge. Somit kann nach längerer Inkubationszeit eine Ausschleusung von **240** durch den MRP 1-Transporter ausgeschlossen werden. Die Zugabe von Verapamil HCl (Inhibitor des ABC-Transporters Pgp) zeigte bei KB-V1/Vbl-Zellen nach 24 und 48 h

B. Spezieller Teil

Inkubation eine geringe Steigerung der Aktivität von **240**, gemessen an Zellen ohne Inhibitor. Dies spricht für eine geringe Ausschleusung von **240** durch Pgp. Wurde die Inkubationszeit jedoch auf 72 h erhöht, war zwischen der Aktivität von **240** bei Zellen mit und ohne Inhibitor kein Unterschied mehr festzustellen. Ergo scheint **240**, neben seiner guten Cytotoxizität, über deutliche inhibitorische Eigenschaften gegenüber Pgp zu verfügen. Wurde MCF-7/Topo-Zellen vor der Inkubation mit **240** Fumitremorgin C (Inhibitor des ABC-Transporters BCRP) zugesetzt, hatte dies nach 24 h eine leichte und nach 48 h eine etwas höhere (Aktivität etwa doppelt so hoch) Erhöhung der Aktivität von **240** gegenüber Zellen ohne Inhibitor zur Folge. Nach 72 h Inkubation war zwischen der Aktivität von **240** bei Zellen mit und ohne Inhibitor aber kaum ein Unterschied mehr festzustellen. Dies lässt den Schluß zu, dass **240** auch BCRP merklich inhibiert.

Um zu testen, ob das Titanocenfragment neben einer bemerkenswerten Erhöhung der Cytotoxizität, auch antimetastatische Wirkung zeigt, wurde **240** gegenüber freiem Schisandrol A **54** in diversen *Woundhealing-Assays* getestet. Hierfür wird ein „Zellrasen“ mit einer Kanüle angeritzt („verwundet“) und mit der zu testenden Substanz versetzt. Wirkt diese antimetastatisch, so wächst der mit der Testsubstanz behandelte „Zellrasen“ deutlich langsamer als der unbehandelte „Zellrasen“ zu. Wirkt eine Substanz in hohem Maße antimetastatisch, verhindert sie schon in relativ geringer Konzentration das Zusammenwachsen der Zellen nahezu vollständig. Solche Tests wurden auch an **238** und **239** durchgeführt. Jedoch wirkten das Chalkon **178** bzw. das Oxazol **202** bereits so stark cytotoxisch, dass zwischen den Komplexen **238** bzw. **239** und den freien Liganden kaum ein Unterschied festzustellen war. Die in Abb. **85** abgebildeten Photos der Zellrasen zeigen, dass der Zellrasen ohne jegliche Testsubstanz bereits nach 24 h vollständig zusammengewachsen ist.

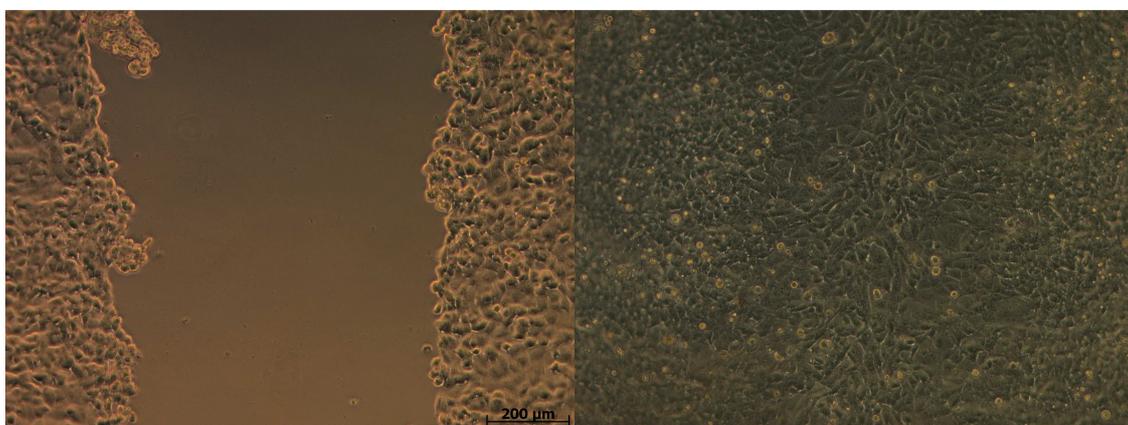


Abb. **85**: Zusammenwachsen des Zellrasens ohne Testsubstanz nach 0 und 24 h.

B. Spezieller Teil

Mit Zugabe von 0.1 μM Schisandrol A **54** sind nach 24 h noch sehr kleine freie Stellen im Zellteppich zu erkennen (vgl Abb. **86**). **54** verfügt also allenfalls über schwache antimetastatische Wirkung.

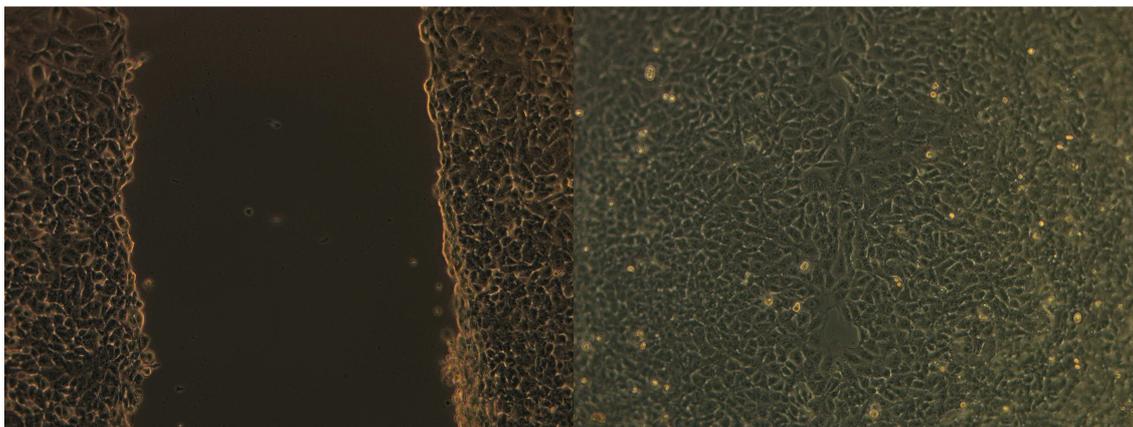


Abb. **86**: Zusammenwachsen des Zellrasens mit 0.1 μM Schisandrol A **54** nach 0 und 24 h.

Der Zellteppich hingegen, dem Komplex **240** hinzugefügt wurde, weist nach 24 h noch deutlich erkennbare freie Stellen auf (vgl. Abb. **87**).

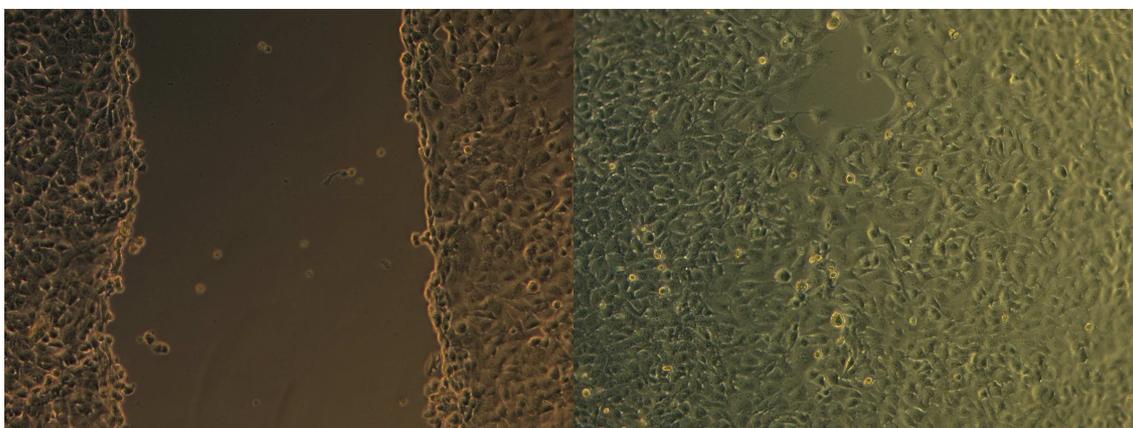


Abb. **87**: Zusammenwachsen des Zellrasens mit 0.1 μM Titanocen-Schisandrol A-Komplex **240** nach 0 und 24 h.

240 können also antimetastatische Eigenschaften attestiert werden. Diese sind folglich in erster Linie dem Titanocenfragment zuzuschreiben. Wurde die Konzentration der Testsubstanzen auf 1.0 μM erhöht, war der antimetastatische Effekt des Komplexes **240** noch eindeutiger nachvollziehbar. Nach 24 h sind in der mit **54** versetzten Zellkultur einige kahle Stellen zu erkennen (vgl. Abb. **88**).

B. Spezieller Teil

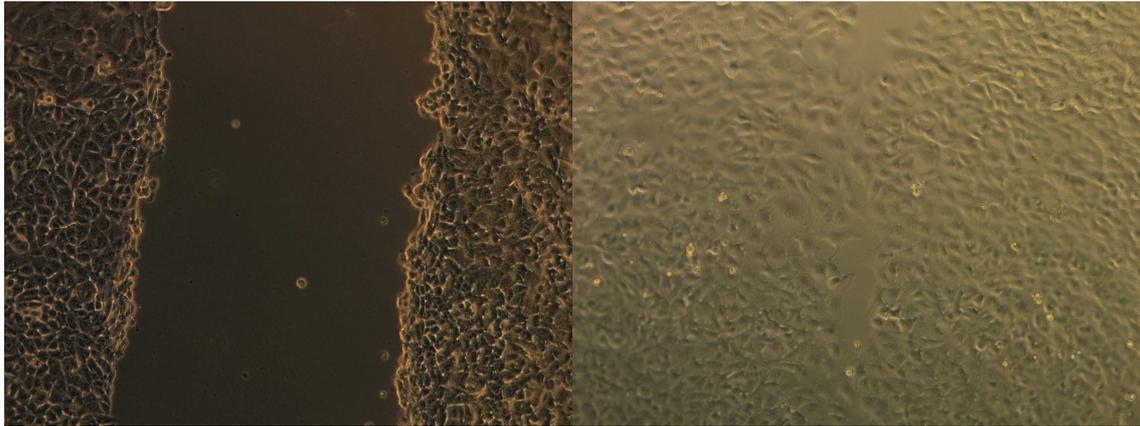


Abb. 88: Zusammenwachsen des Zellrasens mit 1.0 μM **54** nach 0 und 24 h.

In der „Wunde“ der mit **240** versetzten Zellkultur, kann man nach 24 h nur vereinzelt neu gebildete Zellen ausmachen (vgl. Abb. 89). Folglich hemmt **240** in einer Konzentration von 1.0 μM die Zellmigration auch nach 24 h noch sehr stark.

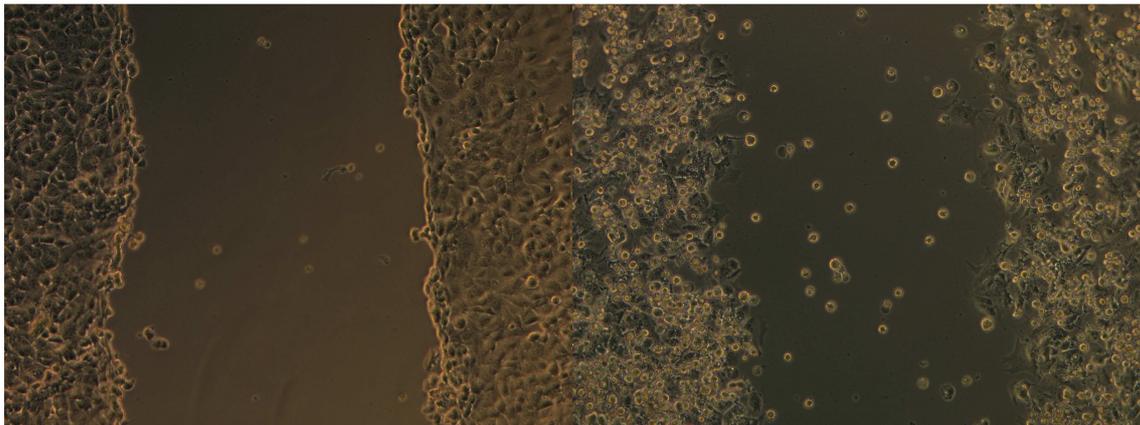
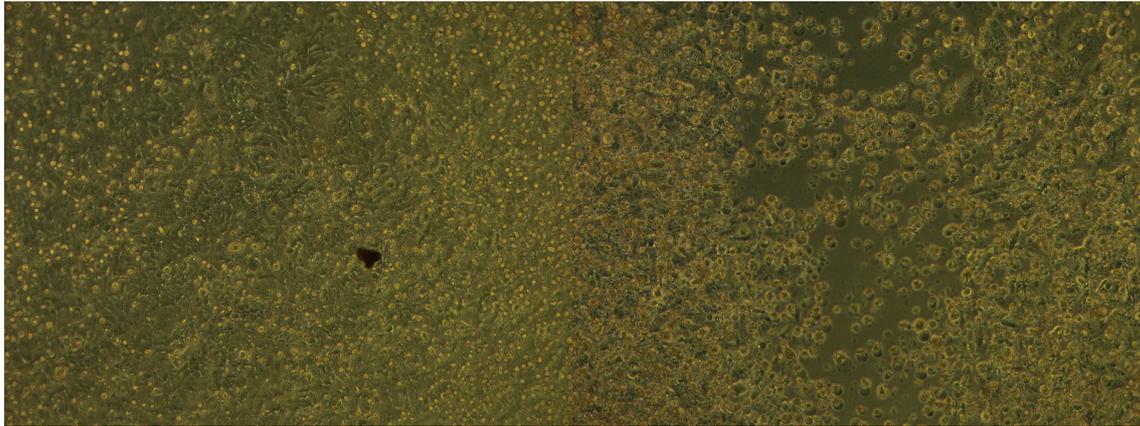


Abb. 89: Zusammenwachsen des Zellrasens mit 1.0 μM **240** nach 0 und 24 h.

Selbst nach 48 h sind in der mit **240** geimpften Zellkultur noch große freie Flächen erkennbar (vgl. Abb. 90, Seite 182). Der mit 1.0 μM **54** versetzte Zellrasen hingegen, ist nach 48 h vollständig zugewachsen. **240** verfügt also neben hoher Cytotoxizität, inhibitorischen Eigenschaften gegenüber BCRP bzw. Pgp auch über bemerkenswerte antimetastatische Wirkung, die vermutlich vorwiegend vom Titanocenfragment herrührt.

B. Spezieller Teil



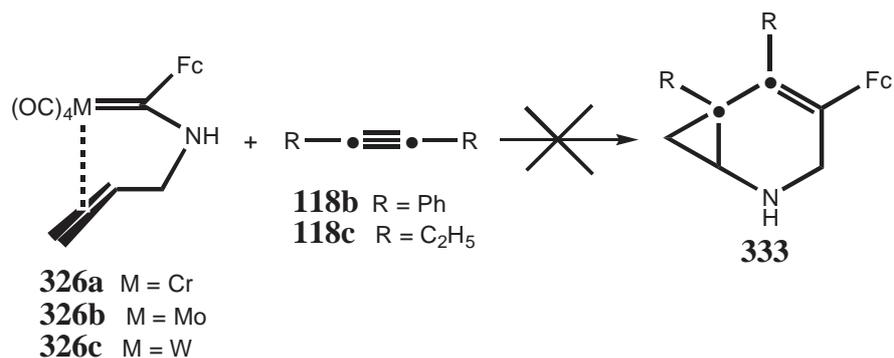
a)

b)

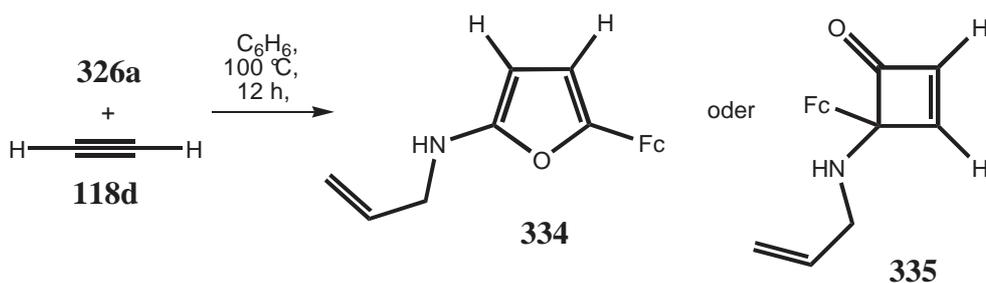
Abb. 90: Zusammenwachsen des Zellrasens mit ^{a)} 1.0 μM **54** und ^{b)} 1.0 μM **240** nach 48 h.

14. Zusammenfassung

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit waren Versuche, Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenzen mit Tetracarbonyl- η^2 -Allylamino-Carben-Chelat-Komplexen **326a-c** für die Synthese von oligocyclischen organischen Verbindungen zu verwenden.



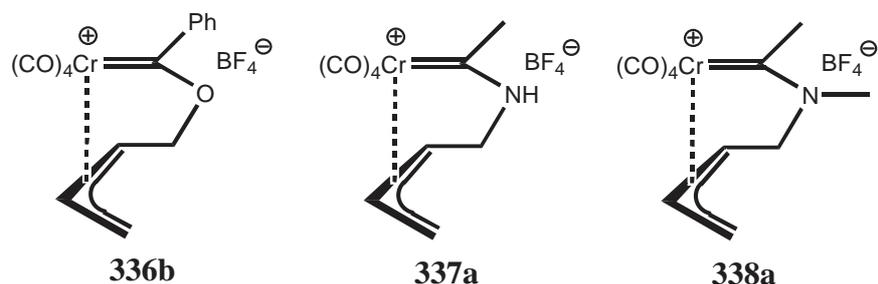
Die Umsetzungen von **326a** und **326c** mit symmetrischen Alkinen wie 3-Hexin **118c** bzw. Tolan **118b** führte ich unter verschiedensten Bedingungen in verschiedenen Lösungsmitteln durch. Hier war entweder kaum Umsatz zu beobachten (speziell im Fall von **326c**) oder die Reaktionen führten zu einer Vielzahl nicht weiter charakterisierter Zersetzungsprodukte. Einzig durch Umsetzung von **326a** mit Acetylen **118d** konnte ein einzelnes Produkt erhalten werden, dessen ¹H-NMR-Spektrum entweder auf das Furan **334** oder auf das Cyclobutenon **335** schließen ließ.



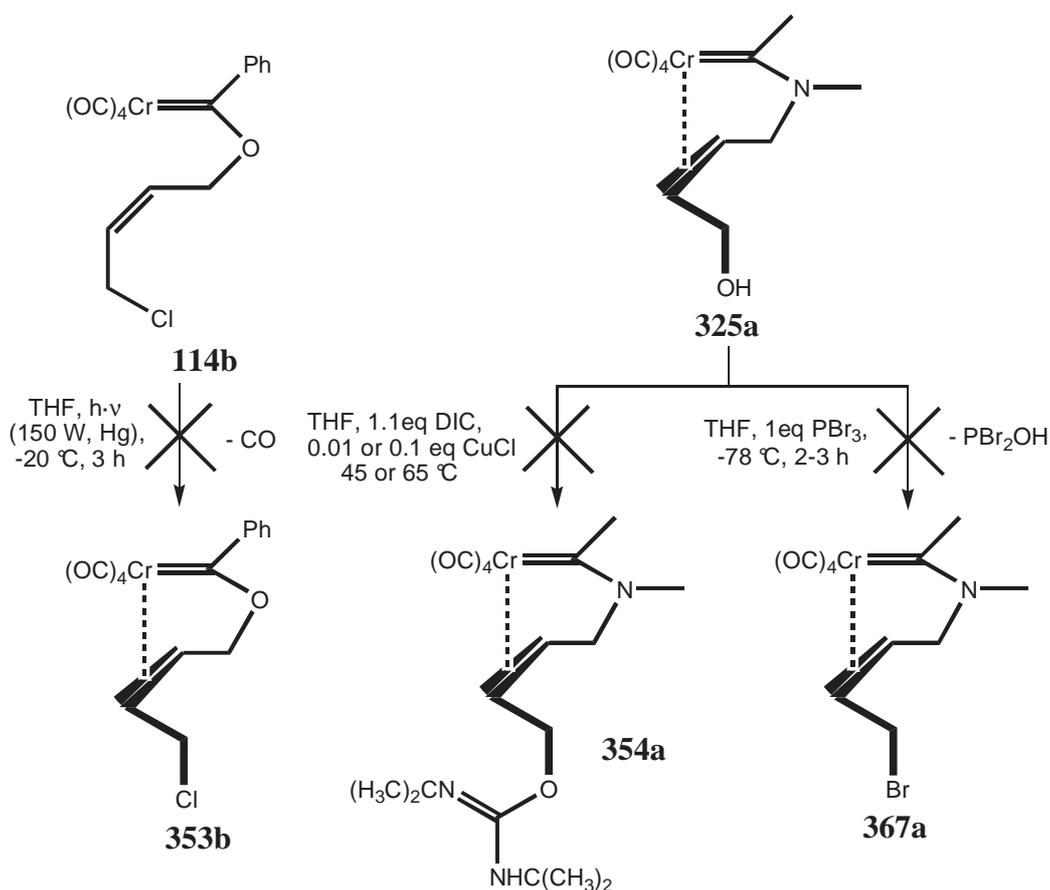
Es wurden auch Versuche zur Darstellung der bis dato unbekannt kationischen η^3 -Allyl-Amino-(Oxo)-Chrom(0)-Carben-Komplexe **336b**, **337a** und **338a** unternommen. Diese Verbindungen könnten als vielseitige Vorstufen zur enantioselektiven Synthese von Tetracarbonyl- η^2 -(Oxo)Aminoalkenyl-Carben-Chelat-Komplexen dienen. Die Absicht war, durch Alkin-Insertions-Cyclopropanierungssequenzen mit enantiomerenreinen Tetracarbonyl-

B. Spezieller Teil

η^2 -(Oxo)Aminoalkenyl-Carben-Chelat-Komplexen, enantioselektiv cyclopropanierte sechsgliedrige (Oxo)Azacyclen aufzubauen.



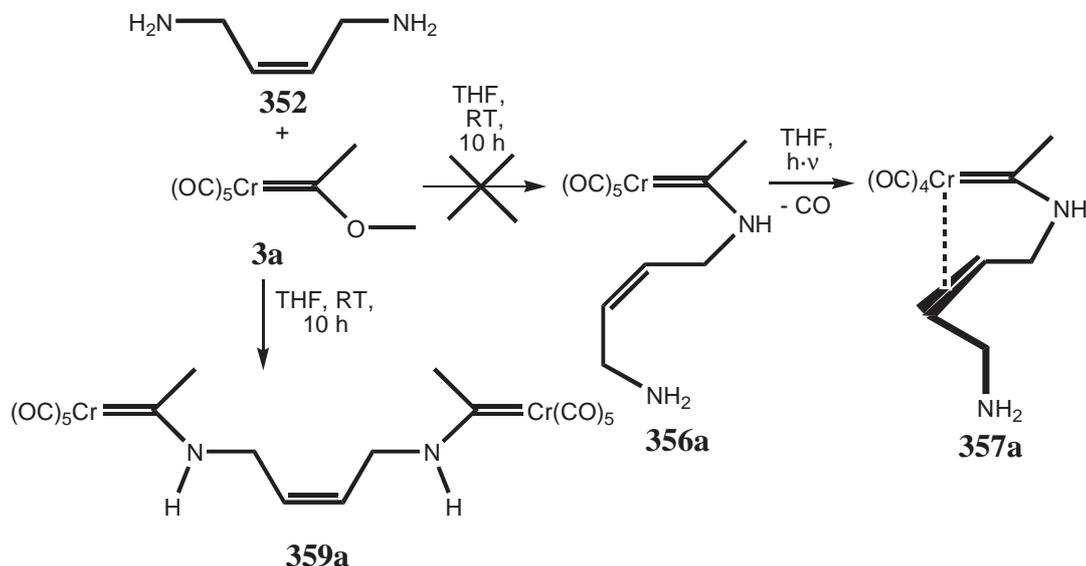
Zur Herstellung der Komplexe **336b**, **337a** und **338a**, wurden Ausgangskomplexe mit geeigneten Abgangsgruppen in der Alken-Seitenkette benötigt. Diverse Versuche die Komplexe **353b**, **354a** und **367a** darzustellen, schlugen jedoch fehl.



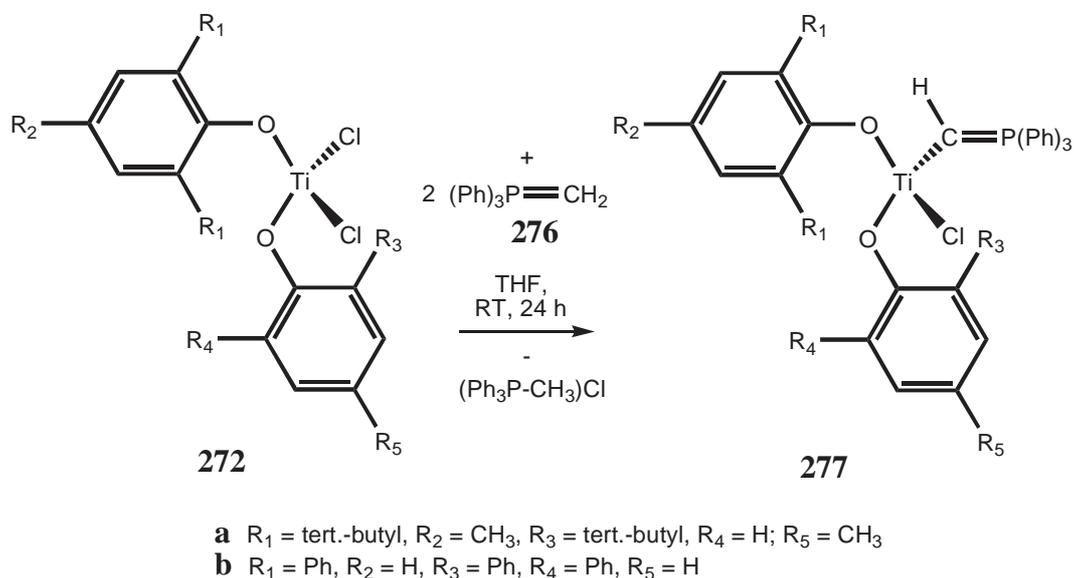
Belichtung des Pentacarbonyl-(ω -Chloro-Alkenyl)-Oxo-Chrom(0)-Carben-Komplexes **114b** mit UV-Strahlung führte lediglich zu dessen Zersetzung. Bei der Reaktion des Komplexes **325a** mit DIC war nahezu kein Umsatz zu beobachten. Umsetzung des Komplexes **325a** mit dem Bromierungsagens PBr_3 bei tiefer Temperatur hatte die vollständige Zersetzung des Komplexes zur Folge. Auch der Tetracarbonyl- η^2 -(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Carben-Komplex **357a**, welcher in der Seitenkette die potenzielle Abgangsgruppe NH_2 trägt,

B. Spezieller Teil

konnte nicht dargestellt werden. Der hierfür benötigte Pentacarbonyl-(ω -Amino-Alkenyl)-Amino-Chrom(0)-Carben-Komplex **356a** war durch Aminolyse von **3a** mit dem Diamin **352** nicht zugänglich. Stattdessen bildete sich ausschließlich der verbrückte Komplex **359a**.



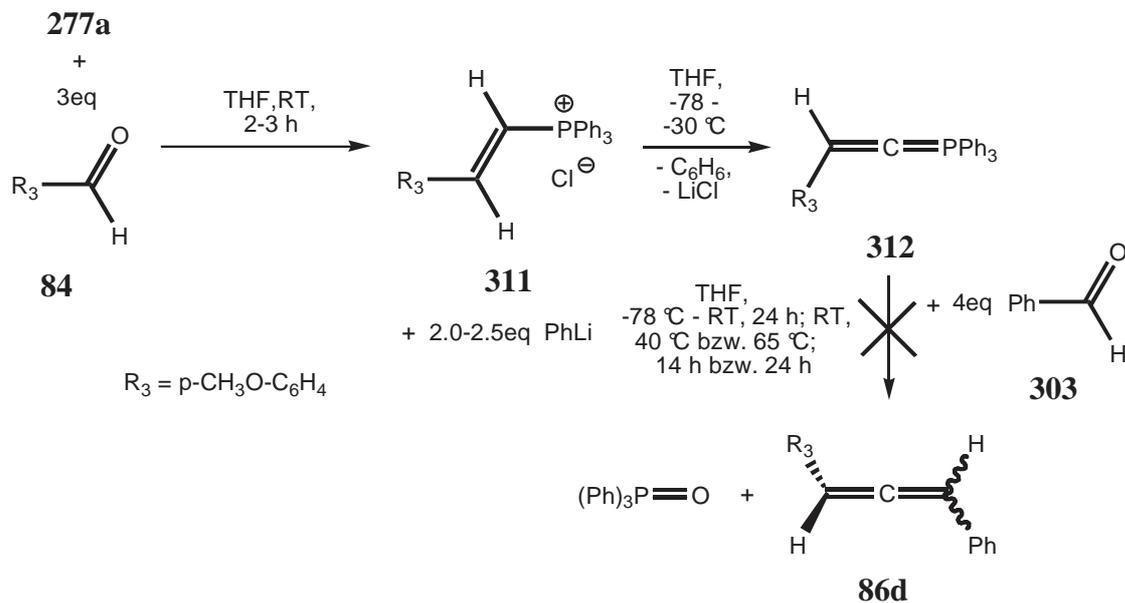
Ein weiterer Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit titanierten Phosphoryliden.



Durch Reaktion von Methylenetriphenylphosphoran **276** mit den Bis-phenoxy-dichlor-titan(IV)-Verbindungen **272** konnten die monomeren titanierten Phosphorylide **277** erhalten werden. Die Reaktion von 2eq 2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenol mit TiCl_4 lieferte ausschließlich die tris-tert.-butyl-substituierte Bis-phenoxy-dichlortitan(IV)-Verbindung **272a**. Eliminierung eines tert.-butyl-Restes war vermutlich auf die Gegenwart der Lewisäure TiCl_4 zurückzuführen. Durch Umsetzung des titanierten Phosphorylids **277a** mit diversen aromatischen

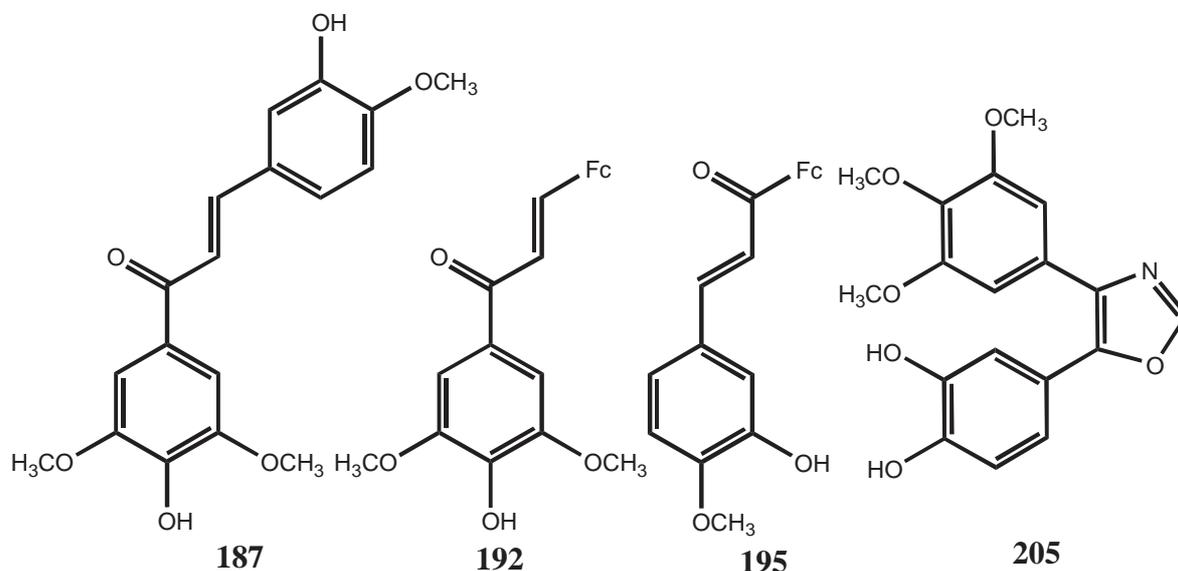
B. Spezieller Teil

Aldehyden, unter verschiedenen Bedingungen, konnten keine 1,3-Diarylallene **86** erhalten werden.



Während die Bildung der Vinylphosphoniumchloride (**311**) mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte, war die Wittig-Aktivität der daraus entstehenden kumulierten Ylide (**312**) offensichtlich zu gering für die Allenbildung.

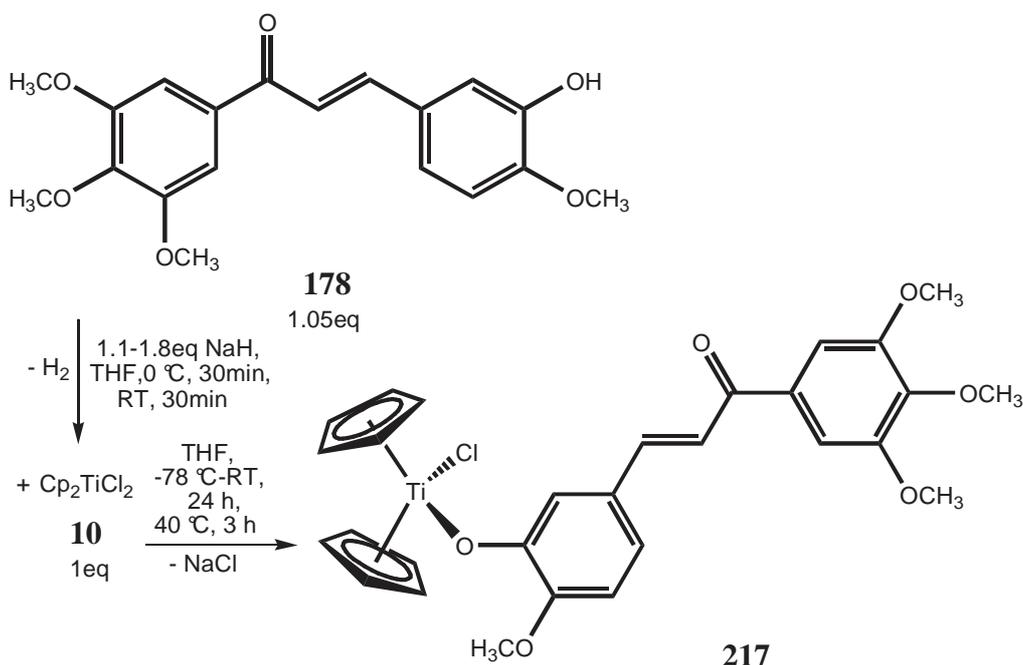
Basierend auf dem cytotoxischen Potential von Titanocendichlorid **10**, war ein Primärziel dieser Arbeit die Synthese von antitumoraktiven Titanocenderivaten. Im Gegensatz zu den etablierten, in der Tumorthherapie häufig verwendeten Platinverbindungen, würden Titanocenderivate, aufgrund anderer Wirkmechanismen, eventuell auch bei Nierenkarzinom- und Cisplatin-resistenten Zelllinien wirksam sein.



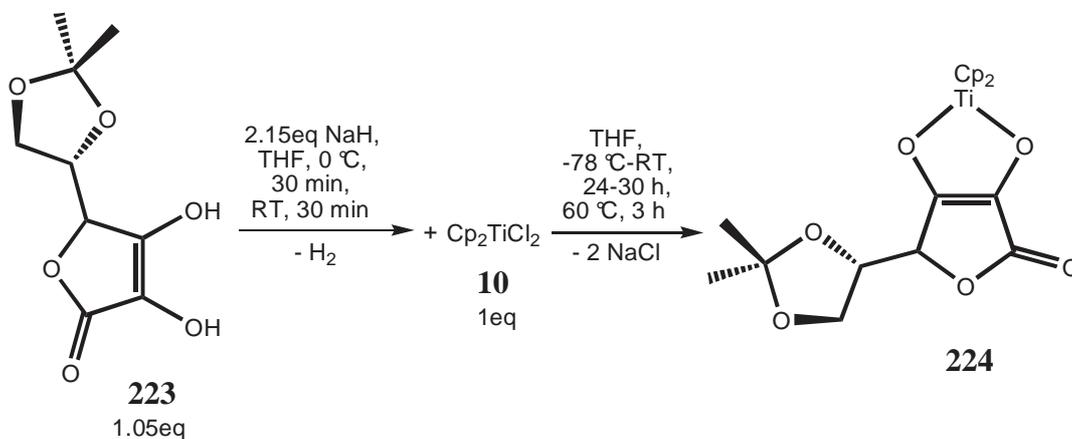
B. Spezieller Teil

Der Schwerpunkt dieser Arbeit war die Synthese von Titanocenkomplexen mit bioaktiven Hydroxyliganden, ausgehend von Cp_2TiCl_2 **10** bzw. $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17**. Als Liganden dienten unter anderem Combretastatin-analoge Chalkone und Oxazole. Das Dihydroxychalkon **187** wurde via Claisen-Schmidt-Kondensation hergestellt.

Unter wasserfreien Bedingungen konnten auch die Ferrocenylchalkone **192** und **195** dargestellt werden. Als potentieller Chelat-Ligand wurde das Dihydroxyphenyloxazol **205** synthetisiert. In dieser Arbeit wurde ein bioaktiver Titanocen-mono-Chlor-Komplex **217**, des cytotoxisch und antiangiogen hochwirksamen Chalkons **178**, durch Verwendung der Base NaH hergestellt. Eine Bissubstitution von **10** mit dem Chalkon **178** war nicht realisierbar.

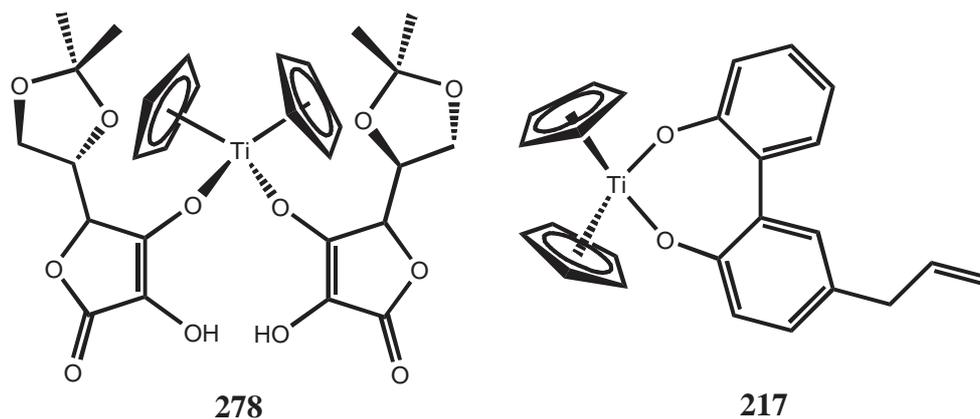


Die Umsetzung von Acetal-geschützter Ascorbinsäure **223** mit Cp_2TiCl_2 **10** lieferte den Chelat-Komplex **224**.

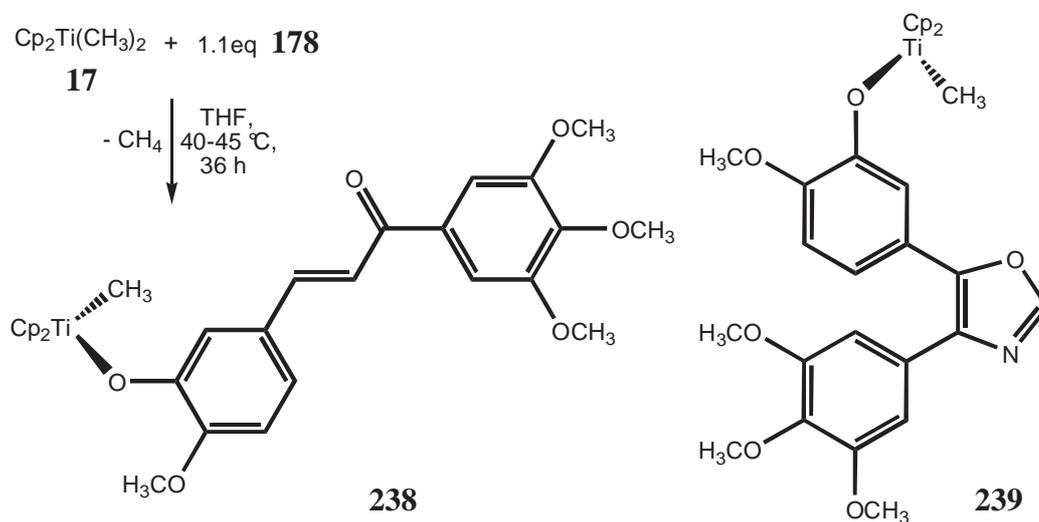


Im geringen Umfang entstand auch der Titanocen-Komplex **278**.

B. Spezieller Teil

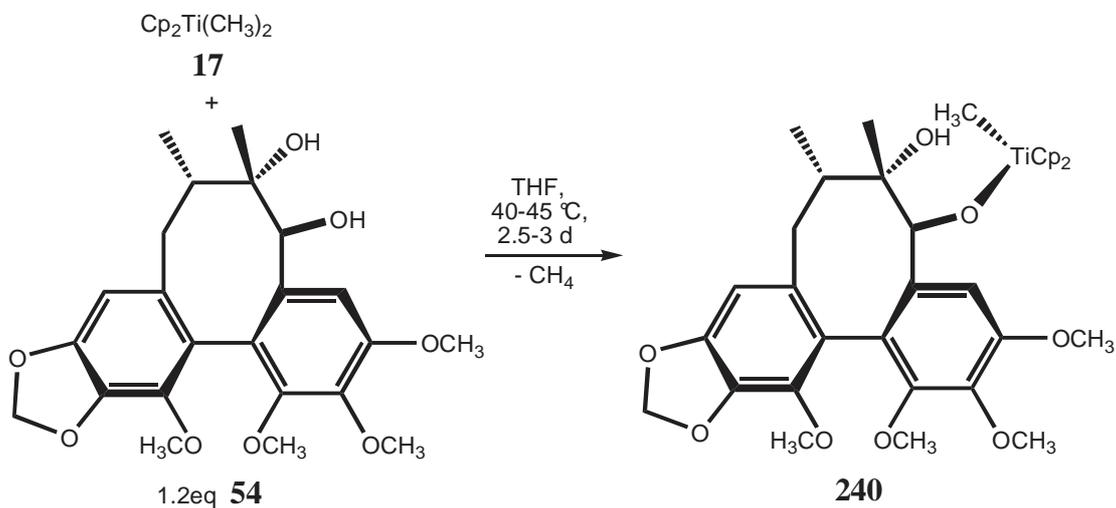


Analog zu **224**, konnte auch der Titanocen-Chelat-Komplex **217** synthetisiert werden. Durch Reaktion von **17** mit **178** wurde der Methyl-Titanocen-Chalkon-Komplex **238** dargestellt.



Analog dazu wurde der Methyl-Titanocen-Oxazol-Komplex **239** erhalten.

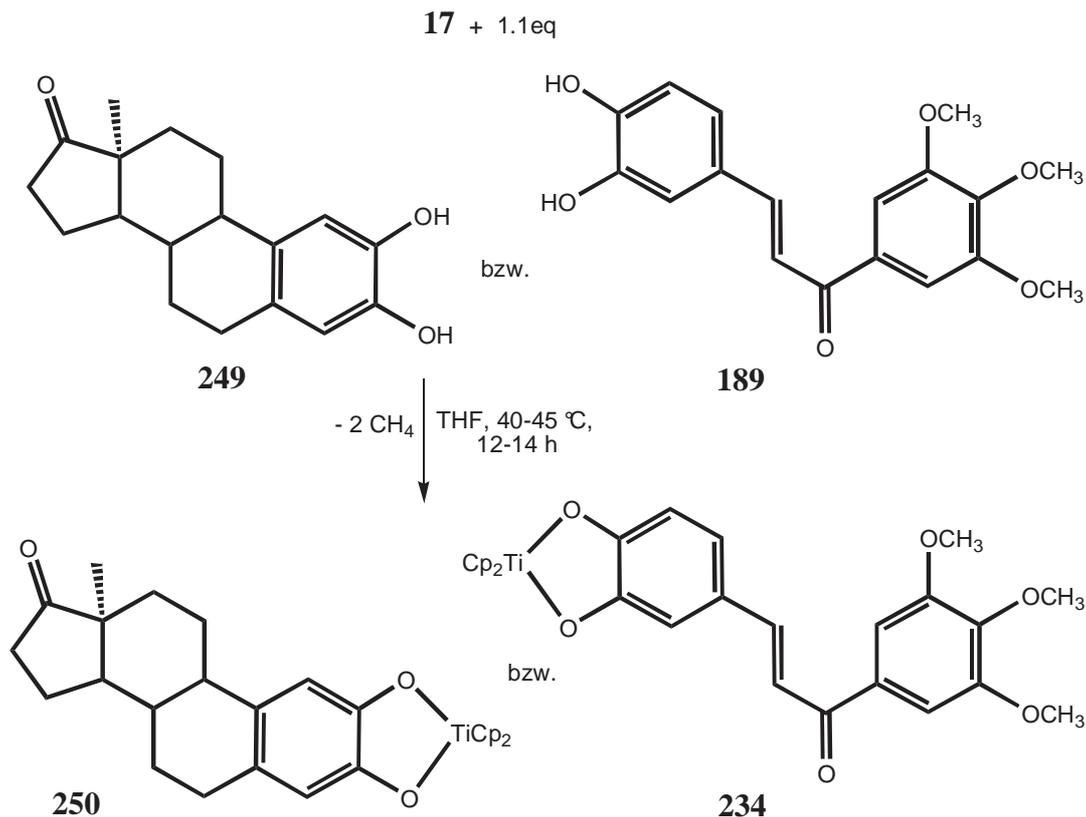
Durch Reaktion von **17** mit dem sterisch anspruchsvollen Naturstoff Schisandrol A **54** wurde der stabile Methyl-Titanocen-Schisandrol A-Komplex **240** gebildet.



B. Spezieller Teil

Nie zuvor war ein Titanocen-Methyl-Komplex, welcher einen derart sperrigen Alkoxy-liganden trägt, synthetisiert worden. Schisandrol A **54** wurde verwendet, da dessen Ester diverse ABC-Transporter effektiv inhibieren, weshalb **240** in Krebszellen kombinierte cytotoxische und inhibitorische Aktivitäten zeigen sollte.

In dieser Arbeit wurde, via Umsetzung von **17** mit den bioaktiven Ortho-dihydroxy-Verbindungen **189** bzw. **249**, auch die Synthese der fünfgliedrigen Titanaheterocyclen **234** bzw. **250** erfolgreich durchgeführt.



Diese sind jedoch deutlich instabiler als Methyl-Titanocen-Komplexe. Ihre Bioaktivität wurde bisher noch nicht getestet.

Ein weiteres Themengebiet dieser Arbeit war die Darstellung von Tricarbonyl-Chrom(0)-Komplexen des Schisandrol A **54**. Die Idee war, dass das Tricarbonyl-Chrom(0)-Fragment durch sterische Wechselwirkungen eventuell zu einer Aufbiegung der „U-förmigen“ Struktur des Schisandrol A **54** führen und so die Zugänglichkeit der sekundären OH-Funktion verbessern würde. Es konnte eine saubere Verbindung isoliert werden. Laut ^{13}C -NMR-Daten handelte es sich eindeutig um einen Tricarbonyl-Chrom(0)-Komplex. Jedoch war nicht feststellbar, ob Komplex **266a** bzw. **266b** vorlag. Dies müsste durch Herstellung größerer Mengen des Komplexes **266**, Züchtung eines Einkristalls und anschließender Röntgenstrukturanalyse endgültig geklärt werden.

B. Spezieller Teil

In MTT-Tests wurde ihre *in-vitro*-Cytotoxizität auf HL-60- (chemosensitive Leukämie), 518A2- (Melanom), KB-V1/Vbl- (Gebärmutterhalskrebs), MCF-7/Topo- (Hormon-abhängiger Brustkrebs), HT-29- (Darmkrebs), L929- (transformierte Mausfibroplasten), PC-3- (Prostatakrebs) und A-498- (Nierenkarzinom) Zelllinien bestimmt. **187** und insbesondere das Ferrocenylchalkon **192** zeigten in MTT-Tests bei diversen Zelllinien deutlich schlechtere Wirkung als das Chalkon **178**. Der Titanocen-Chelat-Komplex **224** wies eine deutlich geringere Aktivität als Cp₂TiCl₂ **10** auf (vgl. Tabelle 14).

Bei den Titanocen-Komplexen **238** und **239** war keine deutlich höhere Wirksamkeit als bei den freien Liganden zu beobachten (vgl. Tabelle 14). Der Komplex **240** wirkte jedoch sehr viel besser als der freie Ligand **54** (vgl. Tabelle 15).

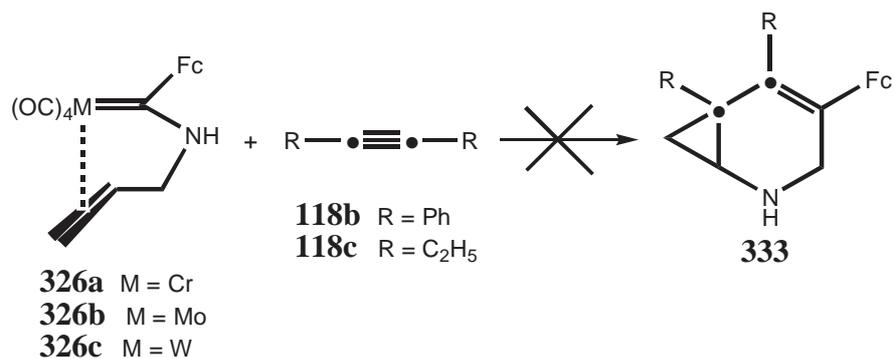
Zelllinie/ Substanz	t	HL-60	518A2	KB-V1 /Vbl	MCF-7 /Topo	HT-29	L929	PC-3	A-498
54	24 h	> 100	68.68 ±1.50	57.81 ±2.00	95.90 ±3.03	> 100	-	-	-
	48 h	> 100	27.91 ±0.01	46.68 ±21.09	33.77 ±12.58	> 100	53	58	74
	72 h	92.01 ±6.86	43.01 ±7.20	72.94 ±5.25	40.11 ±5.04	> 100	-	-	-
240	24 h	12.50 ±8.77	4.62 ±0.21	4.52 ±0.99	33.44 ±19.35	49.62 ±3.52	-	-	-
	48 h	3.37 ±0.41	2.57 ±0.69	5.30 ±0.79	5.14 ±1.37	35.61 ±4.20	11	6.6	40
	72 h	3.04 ±0.34	2.16 ±1.34	1.07 ±0.001	5.35 ±0.91	56.89 ±8.61	-	-	-

Tabelle 15: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in µM in DMSO).

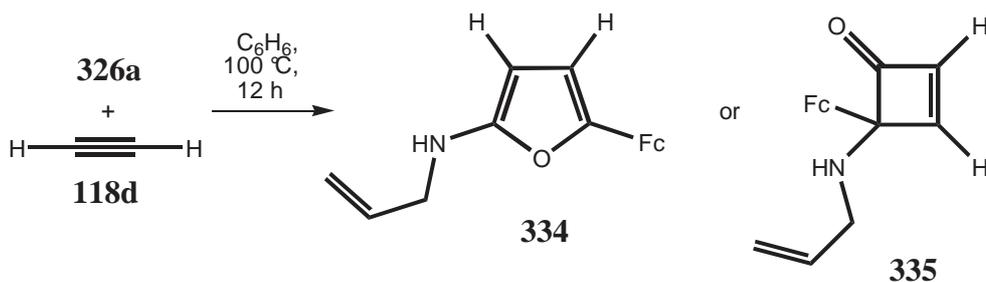
Darüber hinaus war bei **240**, speziell nach längerer Inkubationszeit, eine deutliche inhibitorische Wirkung gegenüber den ABC-Transportern Pgp und BCRP erkennbar. *Woundhealing-Assays* attestierten **240** außerdem einen ausgeprägten antimigrations-Effekt bei Krebszellen.

15. Summary

A objective of this work were attempts to employ alkyneinsertion cyclopropanation sequences with tetracarbonyl- η^2 -allylaminocarbene carbene chelate complexes **326a-c** for the synthesis of oligocyclic organic products.

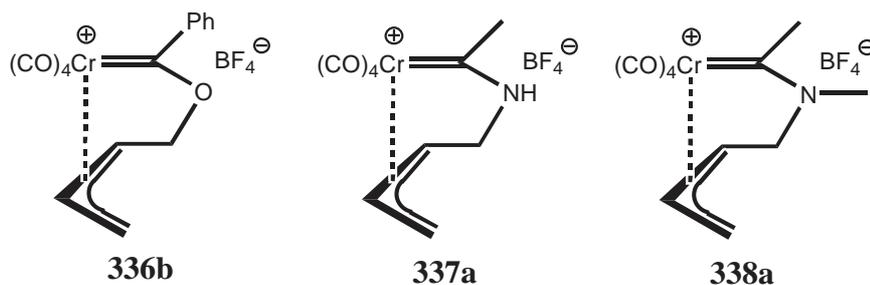


The chelate complexes **326a** and **326c** were reacted with symmetrical alkynes like 3-hexyne **118c** respectively toluene **118b** under diverse conditions in various solvents. Here either virtually no conversion was observed (especially in the case of **326c**) or the reactions led to a variety of uncharacterised decomposition products. Only upon reaction of **326a** with acetylene **118d** a single product could be obtained. The ¹H-NMR-spectrum indicated it to be either furane **334** or cyclobutenone **335**.

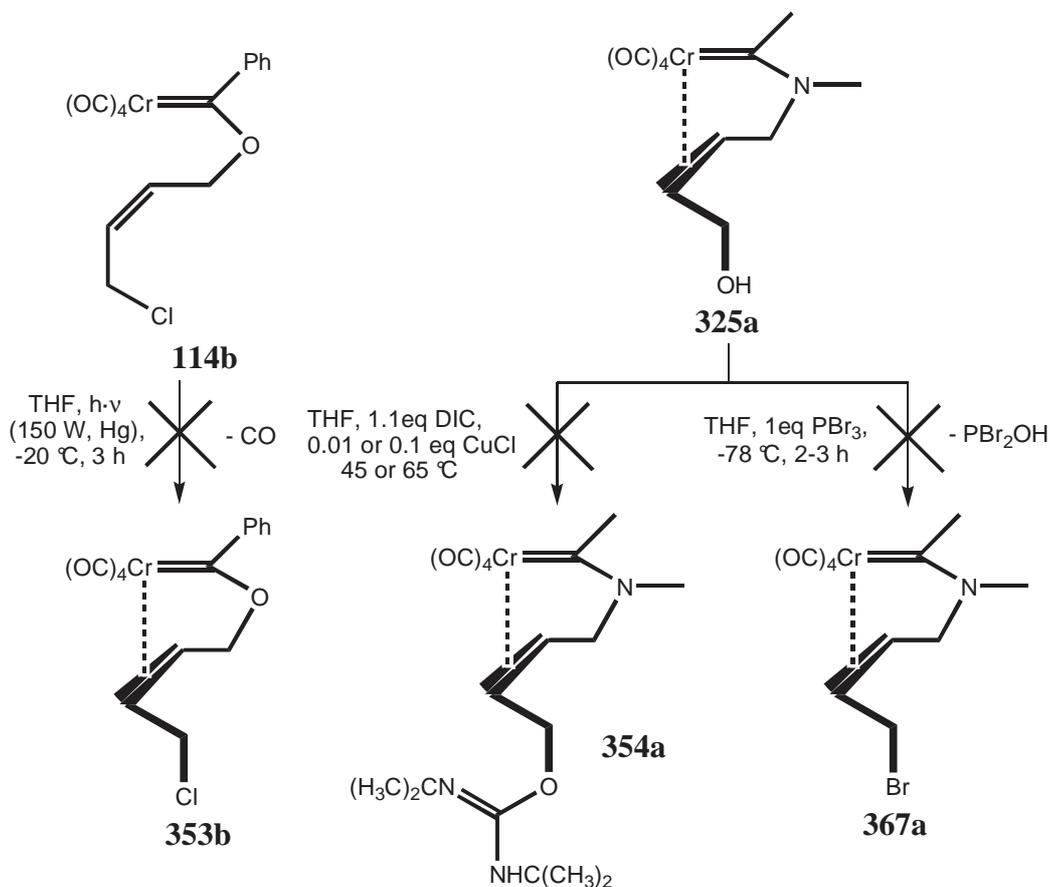


Attempts were also undertaken at a synthesis of the so far unknown cationic η^3 -allylamino-(oxo)-chromium(0) carbene complexes **336b**, **337a** and **338a**. These compounds could serve as versatile precursors for enantioselective synthesis of tetracarbonyl- η^2 -(oxo)aminoalkenyl chelate complexes. The intention was to employ alkyneinsertion cyclopropanation sequences with enantiomerically pure tetracarbonyl- η^2 -(oxo)aminoalkenyl carbene chelate complexes for enantioselective preparation of cyclopropanated six-membered (oxo)azacycles.

B. Spezieller Teil

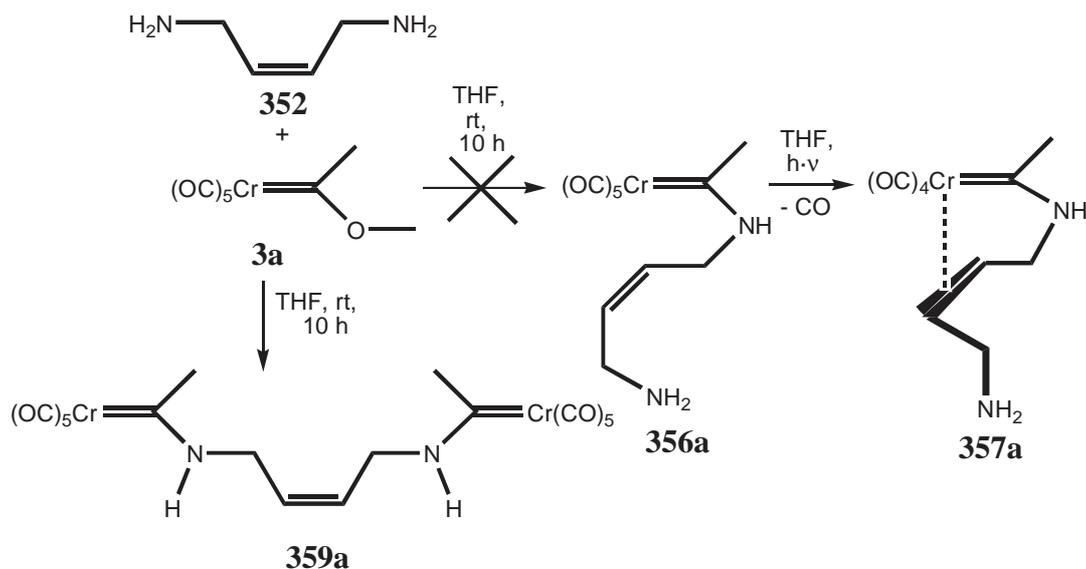


To prepare complexes **336b**, **337a** and **338a** precursor complexes with appropriate leaving groups in the alkene side chain were required. However, several attempts to synthesize the precursor complexes **353b**, **354a** and **367a** failed.

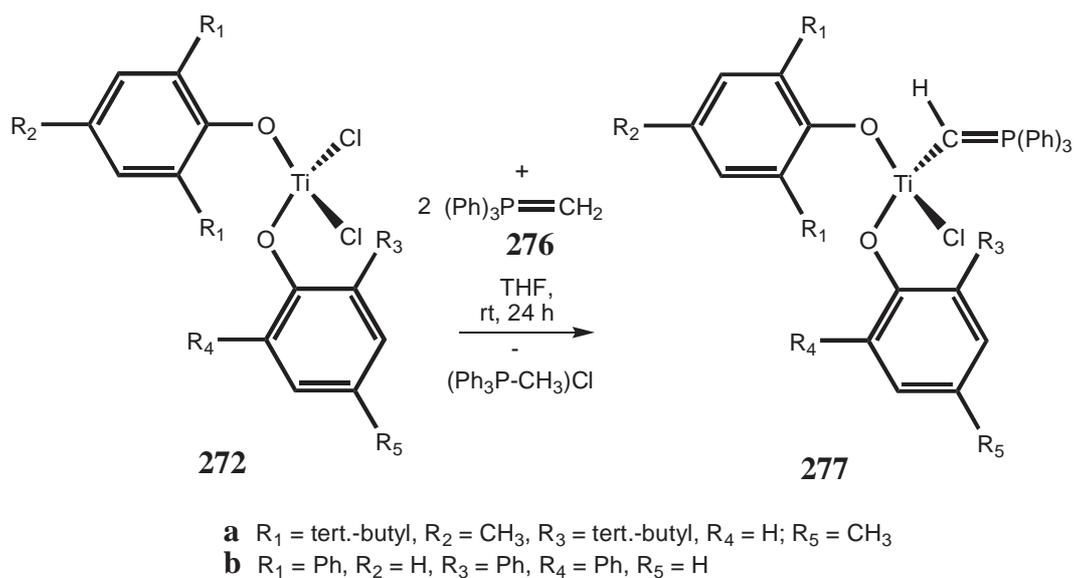


UV-irradiation of the pentacarbonyl-(ω -chloro-alkenyl)-oxo-chromium(0) carbene complex **114b** merely led to decomposition. Virtually no conversion was observed upon reaction of complex **325a** with DIC. The bromination agent PBr₃ merely caused decomposition of complex **325a** even at low temperature. Also the tetracarbonyl- η^2 -(ω -amino-alkenyl)-amino-chromium(0) carbene complex **357a** with the potential leaving group NH₂ in the alkenyl side chain couldn't be prepared. The required pentacarbonyl-(ω -amino-alkenyl)-amino-chromium(0) carbene complex **356a** was not accessible by aminolysis of **3a** with the diamine **352**. Instead, exclusively the bridged complex **359a** was formed.

B. Spezieller Teil

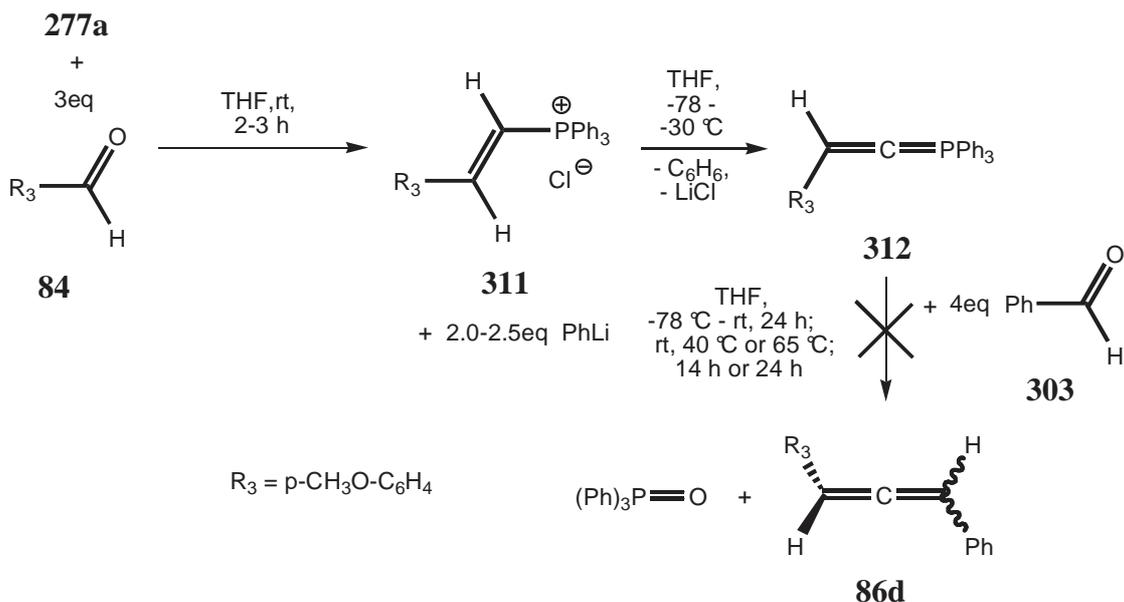


A further part of this work was concerned with titanated phosphorus ylides.



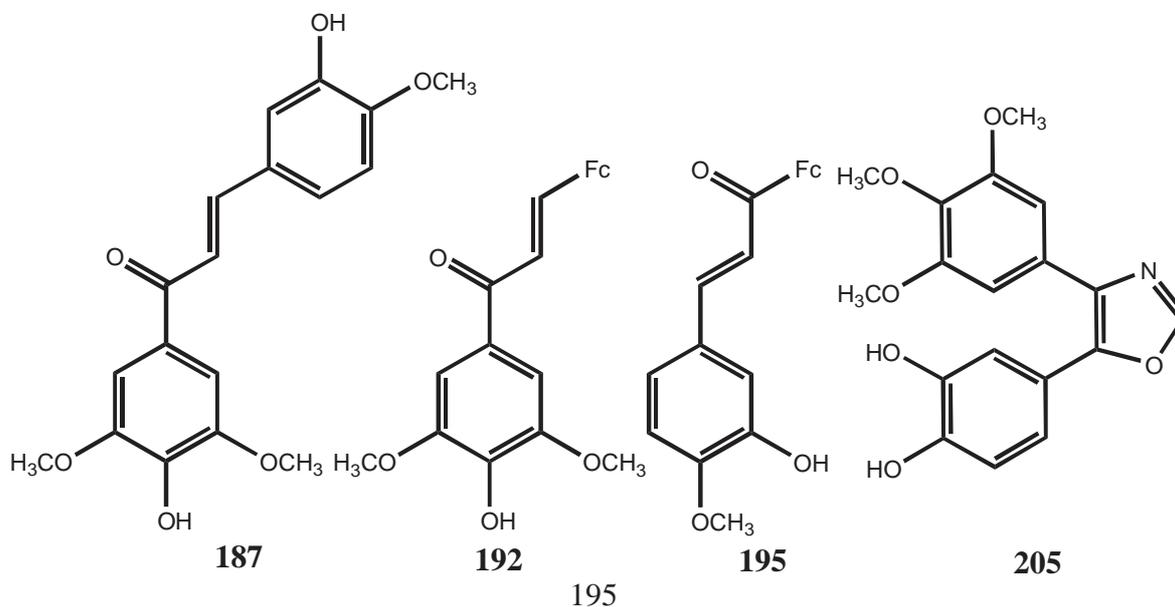
The monomeric titanated phosphorus ylides **277** were obtained upon reaction of methylene-triphenylphosphorane **276** with the bisphenoxy-dichloro-titanium(IV) compounds **272**. Reaction of 2eq 2,6-di-tert.-butyl-4-methyl-phenol with TiCl₄ furnished exclusively the tris-tert.-butyl-substituted bis-phenoxy-dichloro-titanium(IV) compound **272a**. Elimination of a tert.-butyl-residue was presumably caused by the lewis acid TiCl₄. No 1,3-diaryl-allenes **86** could be obtained upon reaction of titanium phosphorus ylide **277a** with diverse aromatic aldehydes under various conditions.

B. Spezieller Teil



While the formation of vinylphosphoniumchlorides (**311**) could be confirmed by ^{31}P -NMR-spectroscopy the Wittig-activity of the following cumulene ylides (**312**) was insufficient for allene formation.

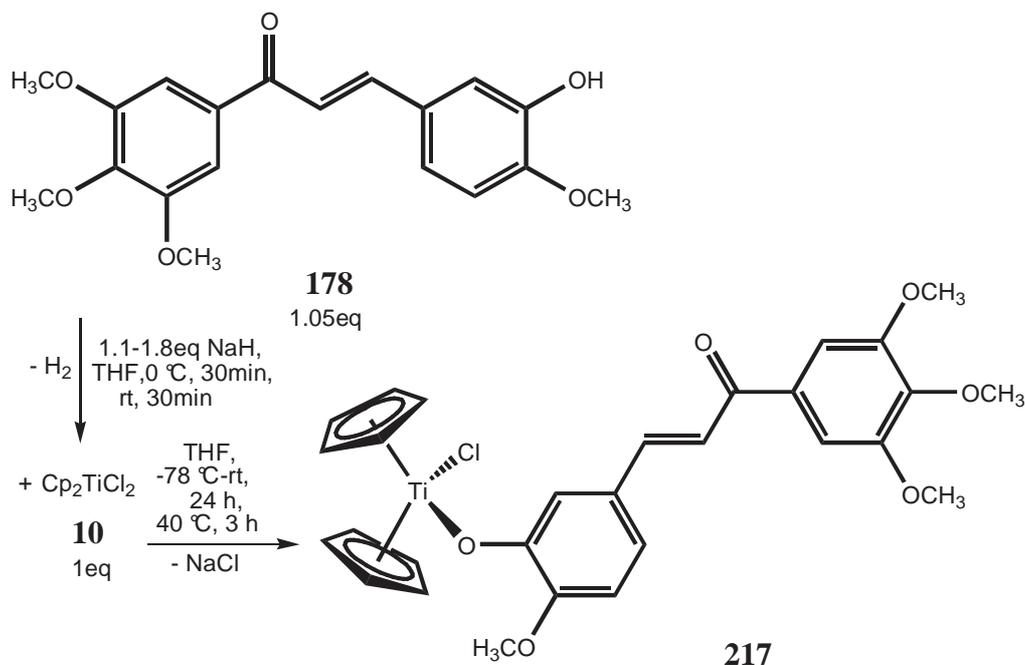
Based on the cytotoxic potential of titanocenedichloride **10** a primary goal of this work was the synthesis of antitumoral titanocene derivatives. In contrast to the established platinum-compounds often used in tumorthrapy, titanocene derivatives are potentially effective also against kidney carcinoma- and cisplatin-resistant cell lines, because of different modes of action. The main emphasis of this work lay on titanocene complexes with bioactive hydroxycompounds prepared from Cp_2TiCl_2 **10** or $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ **17**. As ligands served for example combretastatin-analogous chalcones and oxazoles. Dihydroxychalcone **187** was synthesized via Claisen-Schmidt-condensation.



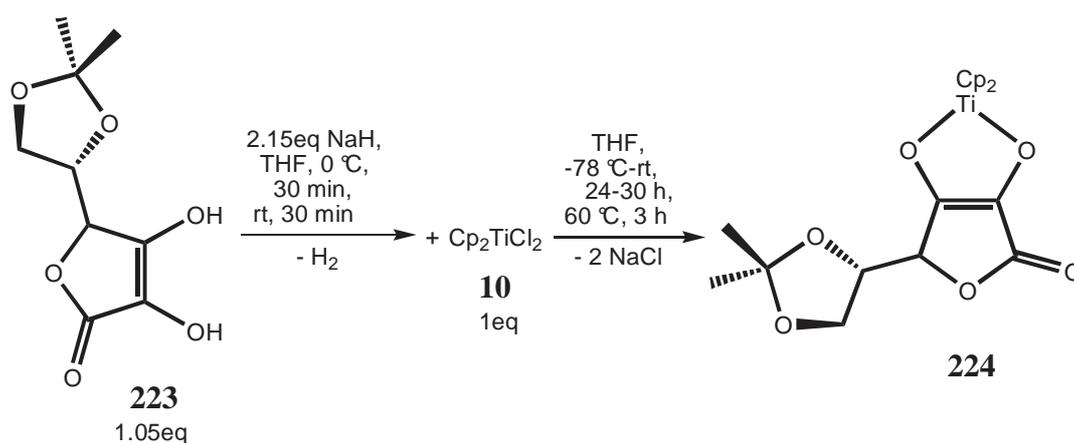
B. Spezieller Teil

The ferrocenylchalcones **192** and **195** were prepared under waterfree conditions. The dihydroxyphenyloxazole **205** was synthesized as a potential chelate ligand.

In this work, a bioactive titanocene-mono-chloro-complex **217** of the highly cytotoxic and antiangiogenic chalcone **178** was prepared in the presence of the base NaH. Bissubstitution of **10** with **178** was not feasible.

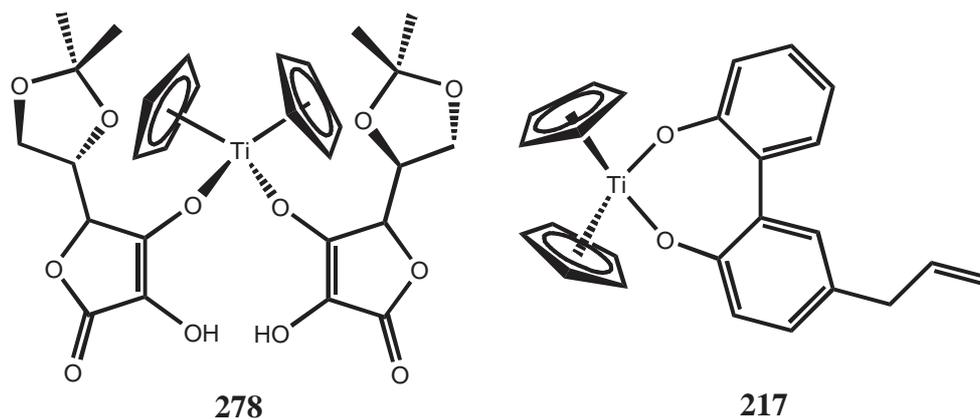


The reaction of acetonide protected ascorbic acid **223** with Cp₂TiCl₂ **10** afforded the chelate complex **224**.



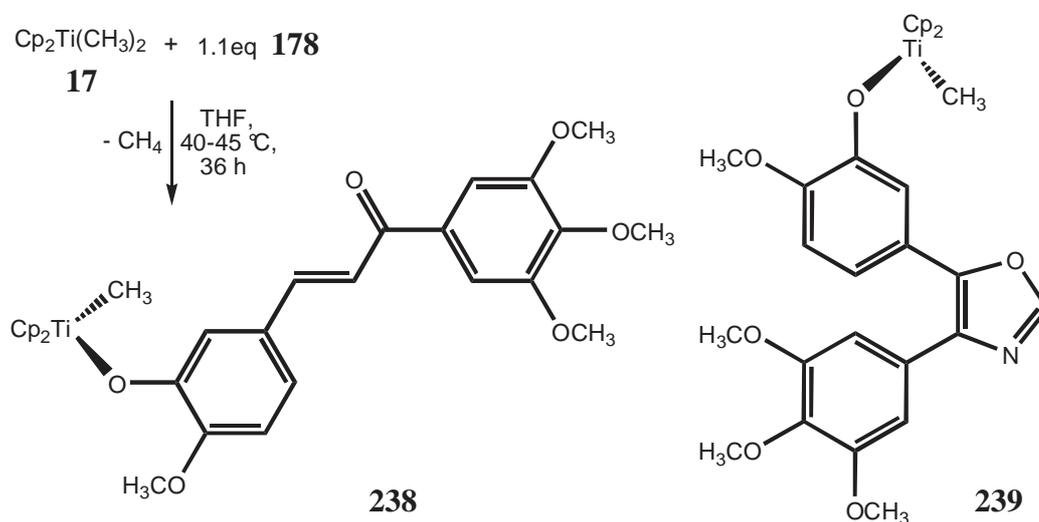
Titanocene complex **278** was formed as a byproduct.

B. Spezieller Teil



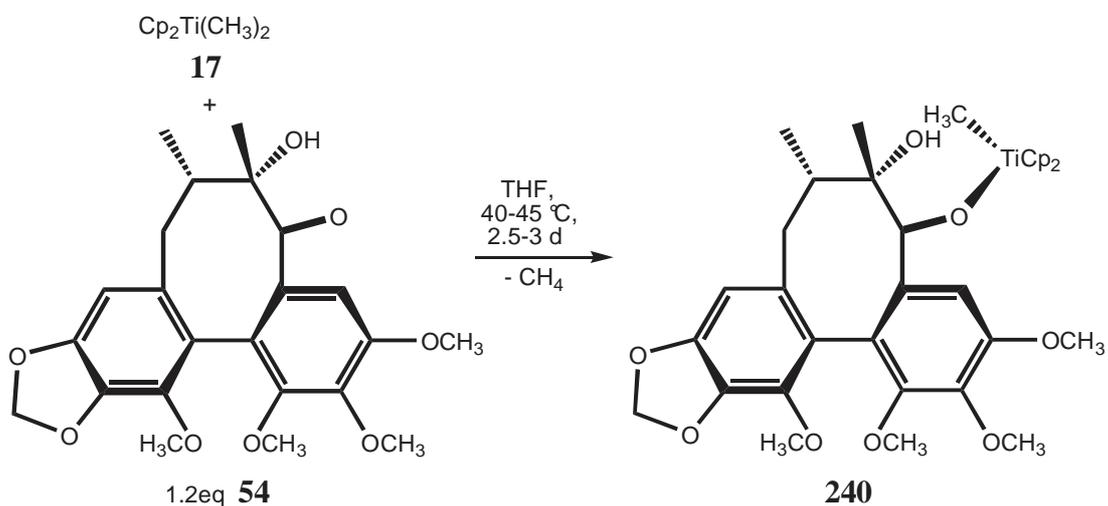
The titanocene chelate complex **217** was synthesized analogously to **224**.

By reaction of **17** with **178** methyltitanocene chalcone complex **238** was produced.



The methyltitanocene oxazole complex **239** was obtained analogously.

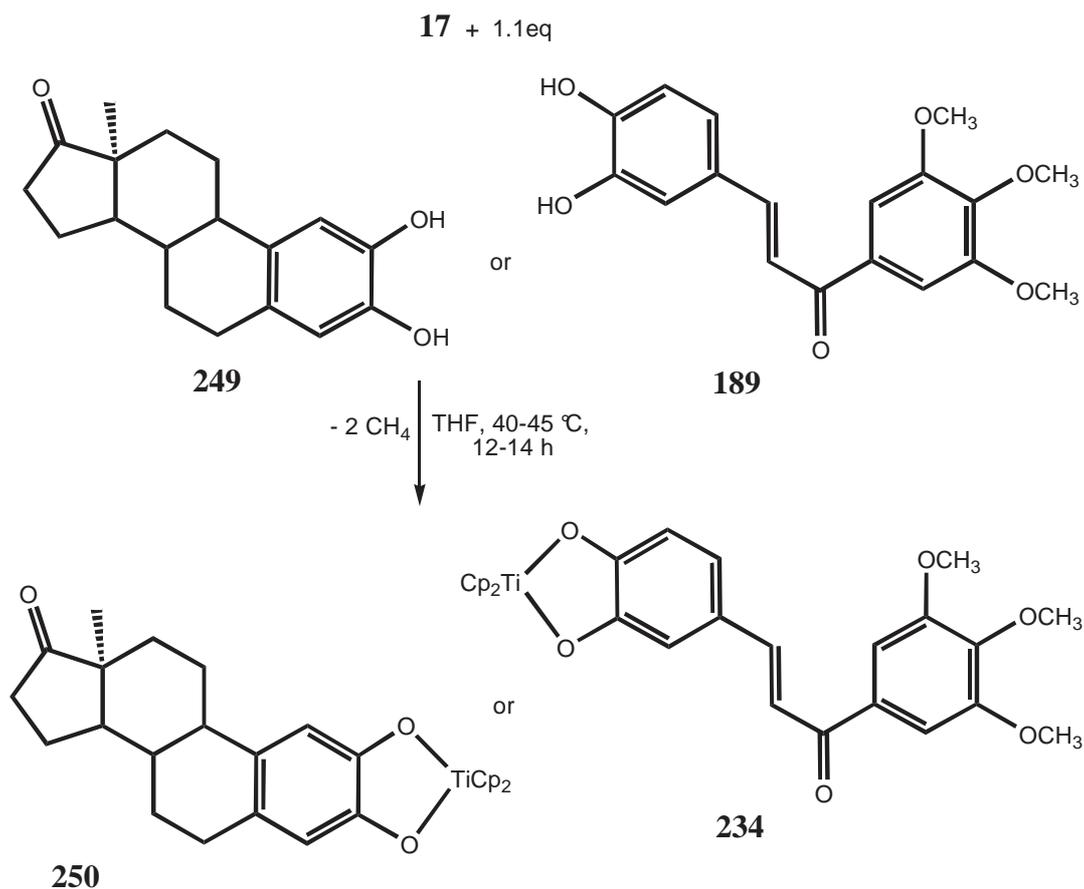
A stable methyltitanocene schisandrol A complex **240** was formed upon reaction of **17** with the sterically demanding natural compound Schisandrol A **54**.



B. Spezieller Teil

240 is the methyltitanocene complex with the sterically most hindered alkoxy ligand ever isolated. Schisandrol A **54** was used because its esters inhibit diverse ABC-transporters. It was expected that titanocene complexes of **54** might show combined cytotoxic and ABC-inhibiting activities in cancer cells.

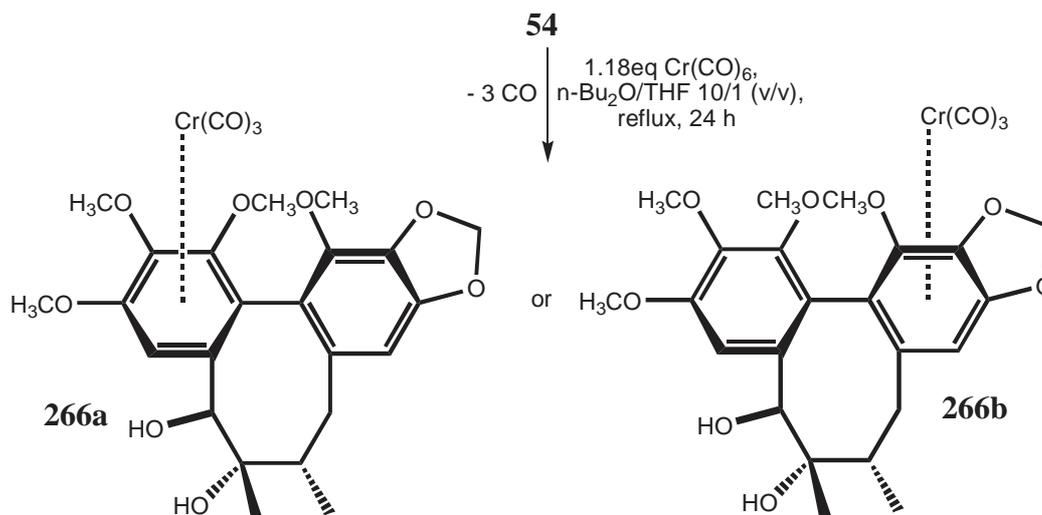
The synthesis of five-membered titanaheterocycles **234** and **250** from **17** with bioactive ortho-dihydroxycompounds **189** and **249** was also successfully carried out in this work.



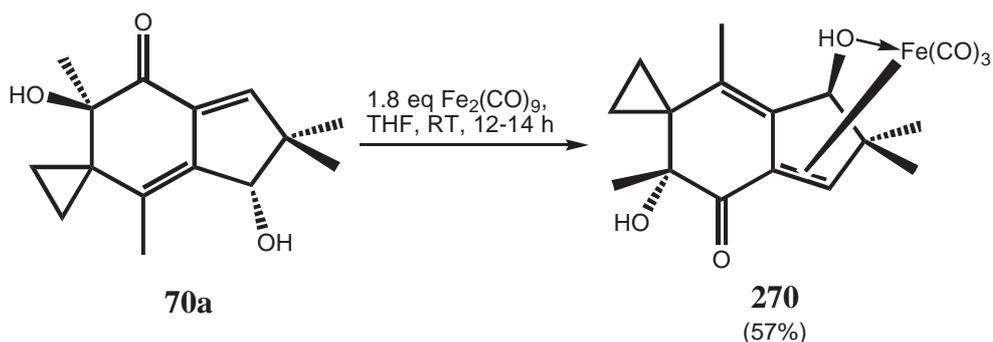
However, these complexes were found to be distinctly less stable than methyltitanocene complexes. Their bioactivity has not yet been investigated.

A further topic of this work was the synthesis of tricarbonylchromium(0) complexes of schisandrol A **54**. The idea was that, the tricarbonylchromium(0) fragment would by steric interactions “unpucker“ the “U-shaped“ structure of schisandrol A **54** and so improve the accessibility of the secondary OH-function. A pure compound was isolated. According to ¹³C-NMR-data it was a tricarbonylchromium(0) complex. However, it could not be determined if it was complex **266a** or **266b**. This has to be clarified by production of larger amounts of the complex **266**, growth of a single crystal and X-ray-structure analysis.

B. Spezieller Teil



I also synthesized an abnormally tricarbonyliron(0) diene complex **270** of the highly cytotoxic natural product Illudin M **70a**.



Chalcones **187**, **192** and **195** as well as complexes **224**, **238**, **239** and **240** were tested in bioassays.

cell line/ compound	HL-60	518A2	KB-V1/ Vbl	L929	PC-3	A-498
178	0.04	0.53	0.085	0.073	0.026	8.7
238	0.04/10 ^{a)}	0.45	0.135	0.078	0.024	8.2
202	31 ^{a)}	15 ^{b)}	0.025	0.0020	0.0031	0.0031
239	22 ^{a)}	15 ^{b)}	0.025	0.0018	0.0020	0.0022
10	-	-	-	40	52	68
223	-	-	-	79	> 185	> 100
224	-	-	-	> 100	> 100	> 100

Table 14: *In-vitro* cytotoxicity determined by MTT-tests (IC₅₀-values in μ M after 48 h time of incubation in DMSO; ^{a)} IC₉₀-values; ^{b)} IC₈₀-values in μ M).

B. Spezieller Teil

In MTT-tests their *in-vitro* cytotoxicity against HL-60 (chemosensitive leukaemia), 518A2 (melanome), KB-V1/Vbl (cervix cancer), MCF-7/Topo (hormone dependent breast cancer), HT-29 (conlon cancer), L929 (transformed mice fibroblasts), PC-3 (prostate gland cancer) and A-498 (kidney carcinoma) cell lines was determined. **187** and especially ferrocenyl chalcone **192** exhibited distinctly lower activity in MTT-tests than **178** against diverse cell lines. Titanocene chelate complex **224** exhibited distinctly lower activity than Cp₂TiCl₂ **10** (table **14**).

In the case of the titanocene complexes **238** and **239** no distinctly higher activities were observed when compared with those of the free ligands (table **14**). However, complex **240** had a much better effect than the free ligand **54** (table **15**).

cell line/ compound	t	HL-60	518A2	KB-V1 /Vbl	MCF-7 /Topo	HT-29	L929	PC-3	A-498
54	24 h	> 100	68.68 ±1.50	57.81 ±2.00	95.90 ±3.03	> 100	-	-	-
	48 h	> 100	27.91 ±0.01	46.68 ±21.09	33.77 ±12.58	> 100	53	58	74
	72 h	92.01 ±6.86	43.01 ±7.20	72.94 ±5.25	40.11 ±5.04	> 100	-	-	-
240	24 h	12.50 ±8.77	4.62 ±0.21	4.52 ±0.99	33.44 ±19.35	49.62 ±3.52	-	-	-
	48 h	3.37 ±0.41	2.57 ±0.69	5.30 ±0.79	5.14 ±1.37	35.61 ±4.20	11	6.6	40
	72 h	3.04 ±0.34	2.16 ±1.34	1.07 ±0.001	5.35 ±0.91	56.89 ±8.61	-	-	-

Table **15**: *In-vitro* cytotoxicity determined by MTT-tests (IC₅₀-values in µM in DMSO).

In addition, **240** showed a remarkable inhibitory effect against the ABC-transporters Pgp and BCRP, especially upon prolonged incubation. In woundhealing assays **240** also displayed a strong antimigratory effect on residual cancer cells.

C. Experimenteller Teil

16. Arbeitstechniken und Lösungsmittel

Alle Arbeiten mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden, sofern nicht anders angegeben, routinemäßig unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff durchgeführt. Als Schutzgas diente über KOH getrocknetes Argon. Essigsäureethylester wurde als Kanisterware vordestilliert und Toluol, Methanol, Bisethylenglycoldimethylether, Triethylenglycoldimethylether, Dioxan, sowie Dimethylformamid als p.a.-Ware verwendet. Alle anderen Lösungsmittel wurden vorgetrocknet (n-Pentan, n-Hexan, Benzol, Chloroform, Dichlormethan, Diethylether, Bisethylenglycoldimethylether und Tetrahydrofuran über Calciumhydrid; Aceton über dehydratisiertem Calciumchlorid) und dann unter Argon destilliert. Die für metallorganische Arbeiten verwendeten Lösungsmittel wurden nochmals getrocknet (n-Pentan, n-Hexan, Bisethylenglycoldimethylether, Dioxan und Benzol über Na-Draht; Ethanol durch stückweise Zugabe von Na; Toluol, Tetrahydrofuran und Diethylether über Na/K-Legierung; Methanol über Mg-Späne und Iod; Aceton über Borsäureanhydrid; Dimethylformamid über Calciumhydrid; Dichlormethan und Chloroform über P_4O_{10}) und unter Argon abdestilliert. Die Lagerung erfolgte unter Argon über ausgeheiztem Molekularsieb. Die Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden ebenfalls über ausgeheizten Molekularsieb aufbewahrt.

Für die Säulenchromatographie wurden Kieselgel SC 60 (Fa. Merck), sowie Aluminiumoxid N (Fa. Woelm) verwendet.

Für Aufreinigung via MPLC wurde ein Büchi Sepacore-System mit Büchi C-620-Kontroll-einheit, C-660-Fraktionssammler und C-605-Pumpen verwendet. Als stationäre Phase diente MN-Nukleodur 100-12 (12 μ m sphärisch) der Firma Machery Nagel mit einer Länge von 460 mm und einem Durchmesser von 26 mm.

Dünnschichtchromatographie erfolgte an DC-Kunststoffolien, Kieselgel SC 60 F₂₅₄ (Firma Machery Nagel) oder Aluminiumoxid N.

Alle Bestrahlungen wurden mit einer Heraeus TQ 150 Niederdruckquecksilberdampfampe mit 150 W bei -20 °C durchgeführt.

17. Physikalisch-Chemische Messungen

17.1. NMR-Spektroskopie

Für die Messungen stand ein Gerät des Typs Bruker DRX 300 zur Verfügung. Die Spektren wurden in Röhrchen mit 5mm Durchmesser bei 298 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die δ -Skala und sind stets in ppm aufgelistet.

Der interne Standard für ^1H und ^{13}C -NMR ist das verwendete Lösungsmittel, der externe TMS. Der externe Standard für ^{31}P -NMR ist 85 % H_3PO_4 :

^1H TMS, ext., $\nu^1\text{H} = 300.000000$ MHz, ($\text{CHCl}_3 = 7.24$, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.15$, $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H} = 2.04$, $\text{DMF-d}_7 = 2.73, 2.91, 8.01$).

^{13}C TMS, ext., $\nu^{13}\text{C} = 75.500000$ MHz, ($\text{CDCl}_3 = 77.23$, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$, $\text{CD}_3\text{COCD}_3 = 29.4, 206.0$, $\text{DMF-d}_7 = 30.1, 35.2, 162.7$).

^{31}P 85% H_3PO_4 , ext., $\nu^{31}\text{P} = 121.500000$ MHz.

Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett, (v)br = (sehr)breit.

17.2. Massen-Spektroskopie

Die Massenspektren wurden mit Hilfe eines Geräts des Typs Finnigan MAT 8500 mit Elektronenstoßionisation (EI-MS), Ionisierungsenergie 70eV, aufgenommen. Die Einführung der Proben erfolgte entweder als Lösung oder über ein Direkteinlaß-System.

17.3. IR-Spektroskopie

Alle Messungen wurden an einem Perkin-Elmer, Spectrum One FT-IR Spektrophotometer aufgenommen. Flüssigkeiten als auch Lösungen konnten direkt vermessen werden. Die Bandenintensitäten wurden wie folgt abgekürzt:

vs (very strong = sehr stark), s (strong = stark), m (middle = mittel), w (weak = schwach), vw (very weak = sehr schwach), br (broad = breit), sh (shoulder = Schulter).

17.4. Elementaranalysen

Die Elementaranalysen erfolgten mit einem Verbrennungsautomaten Mikromat C-H-N Rapid der Firma Heraeus.

17.5. Schmelzpunkte

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden mit einem M-565 Heizmikroskop der Firma Büchi gemessen. Sie wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind unkorrigiert.

17.6. Drehwerte

Optische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter Model 343 bei 589 nm gemessen.

18. Verwendete Chemikalien

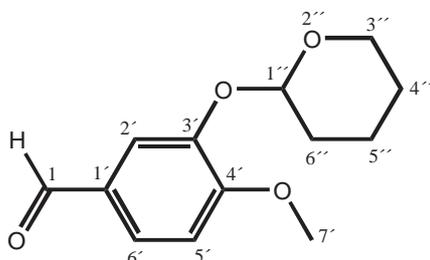
Die verwendeten kommerziellen Chemikalien stammen von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster, Merck und Strem und wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

19. Synthesevorschriften

19.1. Synthesen zu Kapitel 7.1.1.

19.1.1. Synthese der für die Darstellung der Chalkone benötigten THP-Ether

4-Methoxy-3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-benzaldehyd **182**^[211]:



4.00 g (26.29 mmol; 1.0 eq) 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd **177** und 330 mg (1.3 mmol, 5mol%; 0.1 eq) PPTS werden in einem 250 ml-Kolben in 100 ml vorgetrocknetem DCM vorgelegt und bei RT für 0.5 h gerührt. Anschließend löst man 7.1 ml (78.88 mmol; 3.0 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran **81** in 20 ml vorgetrocknetem DCM und tropft das Gemisch langsam (ca. 0.5 h) zu. Über die farblose Reaktionslösung wird Argon geblasen, der Kolben verschlossen und mit Alufolie umwickelt. Das Gemisch lässt man bei RT 2-3 d rühren. Die mittlerweile leicht bräunliche Lösung wird mit DCM verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel entfernt man mittels Rotationsverdampfer und reinigt den leicht bräunlichen, öligen Rückstand säulenchromatographisch auf (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 2/1, v/v). Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene farblose Öl wird im HV unter Rühren getrocknet.

C. Experimenteller Teil

Farbloses eventuell leicht gelbliches Öl.

Ausbeute: 85% (5.24 g; 22.34 mmol **182**).

Summenformel: $C_{14}H_{18}O_3$.

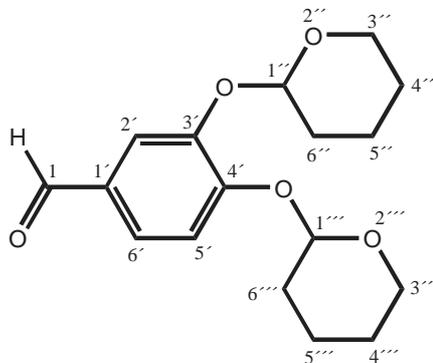
Molekulargewicht: 234.29 g/mol.

R_f: 0.70 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v); 0.56 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 2/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.91 (m, 6 H, H^{4''}, H^{5''}, H^{6''}), 3.59 (m, 1 H, H^{3''}), 3.80 (s, 3 H, H^{7'}), 3.92 (m, 1 H, H^{3'''}), 5.32 (m, 1 H, H^{3'''}), 6.96 (d, ³J(H^{5'}, H^{6'}) = 8.0 Hz, 1 H, H^{5'}), 7.36 (d, ⁴J(H^{2'}, H^{6'}) = 1.8 Hz, 1 H, H^{2'}), 7.47 (dd, ³J(H^{5'}, H^{6'}) = 8.0 Hz, ⁴J(H^{2'}, H^{6'}) = 1.8 Hz, 1 H, H^{6'}), 9.83 (s, 1 H, H¹).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.4 (C^{5''}), 24.9 (C^{4''}), 26.5 (C²), 30.0 (C^{6''}), 55.9 (C^{7'}), 61.8 (C^{3''}), 95.8 (C^{1''}), 109.3 (C^{5'}), 111.8 (C^{2'}), 126.7 (C^{6'}), 131.1 (C^{1'}), 147.5 (C^{3'}), 155.0 (C^{4'}), 191.0 (C¹).

3,4-Di-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-benzaldehyd **184**^[211a]:



Man löst 3.5 g (25.34 mmol; 1.0 eq) 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd **212** und 637 mg (1.3 mmol, 10mol%; 0.2 eq) PPTS in einem 250 ml-Kolben in 200 ml vorgetrocknetem DCM und

C. Experimenteller Teil

rührt die beige Suspension bei RT für 0.5 h. Anschließend werden 13.7 ml (152.04 mmol; 6.0 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran **181** in 40 ml vorgetrocknetem DCM langsam (ca. 0.5 h) zuge-
tropft. Den Kolben flutet man mit Argon, verschließt ihn und umwickelt ihn mit Alufolie. Das
Gemisch wird bei RT 3-4 d gerührt. Die mittlerweile braune Lösung wird mit DCM verdünnt,
zweimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über wasserfreiem Na₂SO₄ ge-
trocknet. Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen, braunen, öligen Rückstand
unterzieht man einer Säulenchromatographie (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc
2/1, v/v). Das Lösungsmittel wird entfernt und das resultierende farblose Öl im HV unter
Rühren getrocknet.

Farbloses, eventuell leicht gelbliches Öl.

Ausbeute: 68% (5.28 g; 17.23 mmol **184**).

Summenformel: C₁₇H₂₂O₅.

Molekulargewicht: 306.35 g/mol.

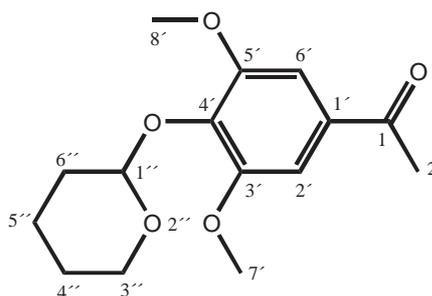
R_f: 0.49 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 2/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.55-1.69 (m, 12 H, H^{4''}, H^{5''}, H^{6''}, H^{4'''}, H^{5'''},
H^{6'''}), 3.45-3.95 (m, 6 H, H^{1''}, H^{3''}, H^{1'''}, H^{3'''}), 7.20-7.60 (m, 3 H, H^{2'}, H^{5'}, H^{6'}), 9.70 (s, 1
H, H¹).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.4 (C^{5''}), 24.9 (C^{4''}), 30.0 (C^{6''}), 61.8 (C^{3''}),
95.8 (C^{1''}), 111.4 (C^{2'}), 115.9 (C^{5'}), 126.0 (C^{6'}), 131.1 (C^{1'}), 146.8 (C^{3'}), 154.1 (C^{4'}), 191.0
(C¹).

C. Experimenteller Teil

1-[3,5-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-phenyl]-ethanon **183**:



4.92 g (25.08 mmol; 1.0 eq) 3,5-Dimethoxy-4-hydroxyacetophenon **179** und 640 mg (2.5 mmol, 5mol%; 0.1 eq) PPTS werden in einem 250 ml-Kolben in 100 ml vorgetrocknetem CH₂Cl₂ gelöst und bei RT für 0.5 h gerührt. Anschließend löst man 6.8 ml (75.24 mmol; 3.0 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran **181** in 24 ml vorgetrocknetem DCM, und tropft das Gemisch langsam (ca. 0.5 h) zu. Über die farblose Reaktionslösung wird Argon geblasen, der Kolben verschlossen und mit Alufolie umwickelt. Das Gemisch lässt man bei RT 2-3 d rühren. Die mittlerweile leicht bräunliche Lösung wird mit DCM verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer und reinigt den brüunlichen festen Rückstand säulenchromatographisch auf (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene weiße Feststoff wird im HV getrocknet.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 32% (2.25 g; 8.03 mmol **183**).

Summenformel: C₁₅H₂₀O₅.

Molekulargewicht: 280.32 g/mol.

Smp.: 85 °C.

R_f: 0.59 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

C. Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.78 (m, 6 H, $\text{H}^{4''}$, $\text{H}^{5''}$, $\text{H}^{6''}$), 2.54 (s, 3 H, H^2), 3.51 (m, 1 H, $\text{H}^{5''\text{a}}$), 3.87 (s, 6 H, $\text{H}^{7'}$, $\text{H}^{8'}$), 4.17 (m, 1 H, $\text{H}^{5''\text{b}}$), 5.55 (m, 1 H, $\text{H}^{1''}$), 7.18 (s, 2 H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.3 ($\text{C}^{5''}$), 25.4 ($\text{C}^{4''}$), 26.5 (C^2), 30.1 ($\text{C}^{6''}$), 56.4 ($\text{C}^{7'}$, $\text{C}^{8'}$), 62.1 ($\text{C}^{3''}$), 99.6 ($\text{C}^{1''}$), 106.1 ($\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{6'}$), 132.6 ($\text{C}^{1'}$), 139.8 ($\text{C}^{4'}$), 153.4 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{5'}$), 197.0 (C^1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2949 (w), 1678 (s; C=O), 1582 (m; C=C), 1412 (s), 1355 (m), 1326 (s), 1120 (vs), 1022 (s), 868 (vs), 824 (s).

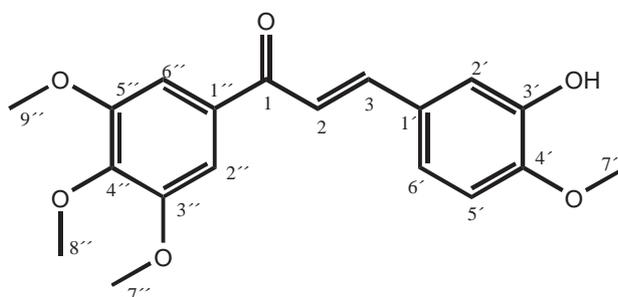
EI-MS (70 eV); m/z (%): 280 (1) [M^+], 196 (95) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$], 181 (80), [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O} - \text{CH}_3$], 137 (35), 122 (25), 109 (38), 85 (95) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$], 57 (75), 43 (100) [C_3H_7^+].

EA [%]: ber.: C: 64.27, H: 7.19; gef.: C: 64.09, H: 7.01.

19.1.2. Synthese von 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)- und 1-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-Chalkonen mit einem substituierten Phenylrest in 3-Position

(E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on

178^[207b]:



3.00 g (14.27 mmol; 1.01 eq) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon **176** und 2.15 g (14.13 mmol; 1.0 eq) 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd **177** werden in 35 ml CH_3OH gelöst und mit 1.4 ml wässriger NaOH-Lösung (50%, w/v) versetzt. Das rote Reaktionsgemisch lässt man bei RT

C. Experimenteller Teil

rühren, bis sich eine hellorange Suspension gebildet hat (ca. 3-4 d). Der pH-Wert der Suspension wird mit 1 N wässriger Salzsäure-Lösung auf ca. 5-7 eingestellt, wobei sich der Niederschlag löst und eine dunkelgelbe Lösung entsteht. Das Gemisch extrahiert man zweimal mit je 25 ml CHCl_3 , trocknet die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der gelbe, feste Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man im HV.

Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 62% (3.00 g; 8.71 mmol **178**).

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$.

Molekulargewicht: 344.36 g/mol.

Smp.: 143 °C.

R_f : 0.31 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.84 (s, 3 H, $\text{H}^{7'}$), 3.88 (s, 9 H, $\text{H}^{7''}$, $\text{H}^{8''}$, $\text{H}^{9''}$), 6.00 (s, 1 H, OH), 6.80 (d, $^3J(\text{H}^{5'}, \text{H}^{6'}) = 8.4$ Hz, 1 H, $\text{H}^{5'}$), 7.06 (dd, $^3J(\text{H}^{5'}, \text{H}^{6'}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H}^{2'}, \text{H}^{6'}) = 1.9$ Hz, 1 H, $\text{H}^{6'}$), 7.23 (m, 3 H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{2''}$, $\text{H}^{6''}$), 7.30 (d, $^3J(\text{H}^{2'}, \text{H}^3) = 15.6$ Hz, 1 H, H^2), 7.69 (d, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 15.6$ Hz, 1 H, H^3).

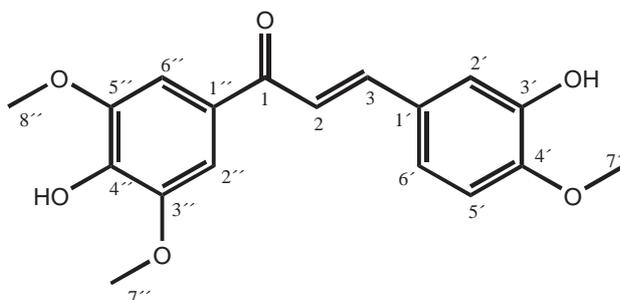
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 56.1 ($\text{C}^{7'}$), 56.4 ($\text{C}^{7''}$, $\text{C}^{9''}$), 61.0 ($\text{C}^{8''}$), 106.1 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{6''}$), 110.7 ($\text{C}^{5'}$), 113.1 ($\text{C}^{2'}$), 119.8 (C^2), 123.0 ($\text{C}^{6'}$), 128.5 ($\text{C}^{1'}$), 133.8 ($\text{C}^{1''}$), 142.4 ($\text{C}^{4''}$), 144.9 (C^3), 146.1 ($\text{C}^{3'}$), 149.1 ($\text{C}^{4'}$), 153.2 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{5''}$), 189.2 (C^1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3395 (mbr; OH), 2935 (w), 2935 (w), 1651 (s; C=O), 1570 (s; C=C), 1506 (s; C=C), 1413 (m), 1294 (s), 1127 (vs), 989 (vs), 812 (vs), 759 (s).

C. Experimenteller Teil

EI-MS (70 eV); m/z (%): 344 (56) [M⁺], 329 (100) [M⁺-CH₃], 301 (26), 269 (11), 241 (10), 195 (26), 181 (27), 145 (12), 117 (20), 89 (12).

(E)-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 187:



Methode A: 2.50 g (8.92 mmol; 1.01 eq) 1-[3,5-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-phenyl]-ethanon **183** und 1.34 g (8.83 mmol; 1.0 eq) 3-Hydrox-4-methoxy-benzaldehyd **177** werden in einem 250 ml-Kolben in 20 ml CH₃OH gelöst und mit 0.9 ml wässriger NaOH-Lösung (50%, w/v) versetzt. Das rotorange Reaktionsgemisch lässt man bei RT rühren, bis sich eine hellorange Suspension gebildet hat (ca. 3-4 d). Der pH-Wert der Suspension wird mit 1 N wässriger Salzsäure-Lösung auf ca. 5-7 eingestellt, wobei sich der Niederschlag löst und eine orange-gelbe Lösung entsteht. Das Gemisch extrahiert man zweimal mit je 50 ml CHCl₃, trocknet die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer. Der orangegelbe feste Rückstand wird in 100 ml DCM/CH₃OH (1/1, v/v) gelöst, mit 168 mg p-TosOH•H₂O (0.9 mmol, 10mol%; 0.1eq) versetzt und bei RT 24 h gerührt. Anschließend engt man die rote Lösung nicht vollständig ein. Es werden 100 ml Wasser hinzugefügt und die Mischung mit halb-konzentrierter NaHCO₃-Lösung (5%-ig) neutralisiert. Man extrahiert mehrmals mit EtOAc, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, dann mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über wasserfreiem Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wird entfernt und der orangebraune zähe Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man im HV.

Orangegelber Feststoff.

Ausbeute: 47% (1.11 g; 3.35 mmol **187**).

C. Experimenteller Teil

Methode B: Man löst 2.50 g (8.92 mmol; 1.01 eq) 1-[3,5-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-phenyl]-ethanon **183** und 2.08 g (8.83 mmol; 1.0 eq) 4-Methoxy-3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-benzaldehyd **182** in einem 250 ml-Kolben in 30 ml CH₃OH. Die Lösung wird mit 0.9 ml wässriger NaOH-Lösung (50 % w/v) versetzt und das rotorange Reaktionsgemisch bei RT 3-4 d gerührt. Anschließend stellt man den pH-Wert der Lösung mit 1 N wässriger Salzsäure-Lösung auf ca. 5-6 ein. Das orangegelbe Gemisch wird zweimal mit je 70 ml CHCl₃ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man löst den orange-gelben öligen Rückstand in 150 ml DCM/CH₃OH (1/1, v/v), versetzt mit 336 mg p-TosOH·H₂O (1.77 mmol, 20 mol%; 0.2eq) und rührt bei RT 24 h. Anschließend wird die rote Lösung am Rotationsverdampfer nicht vollständig eingengt und der Rückstand mit 100 ml Wasser verdünnt. Man neutralisiert die Mischung mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung (5%-ig), extrahiert mehrmals mit EtOAc, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, dann mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über wasserfreiem Na₂SO₄. Die Aufreinigung erfolgt analog Methode A. Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man im HV.

Orangegelber Feststoff.

Ausbeute: 52% (1.22 g; 3.71 mmol **187**).

Summenformel: C₁₈H₁₈O₆.

Molekulargewicht: 330.33 g/mol.

Smp.: 157 °C.

R_f: 0.19 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.92 (s, 3 H, H^{7'}), 3.96 (s, 9 H, H^{7''}, H^{8''}), 5.73 (s, 1 H, OH^{3'}), 5.98 (s, 1 H, OH^{4''}), 6.85 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, 1 H, H^{5'}), 7.09 (dd, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, ⁴J (H^{2'}, H^{6'}) = 2.0 Hz, 1 H, H^{6'}), 7.27 (m, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 7.29 (d, ⁴J (H^{2'}, H^{6'})

C. Experimenteller Teil

= 2.0 Hz, 1 H, H^{2'}), 7.35 (d, ³J (H², H³) = 15.5 Hz, 1 H, H²), 7.72 (d, ³J (H², H³) = 15.5 Hz, 1 H, H³).

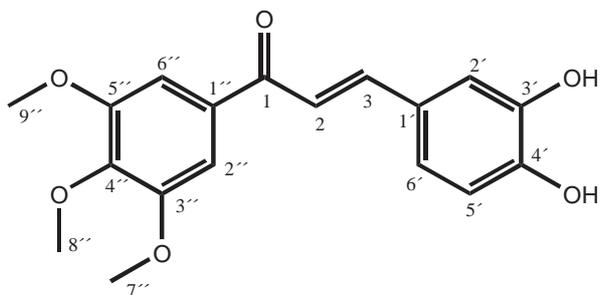
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.0 (C^{7'}), 56.5 (C^{7''}, C^{8''}), 105.9 (C^{2''}, C^{6''}), 110.6 (C^{5'}), 112.7 (C^{2'}), 119.8 (C²), 122.9 (C^{6'}), 128.7 (C^{1'}), 129.9 (C^{1''}), 139.5 (C^{4''}), 144.2 (C³), 145.9 (C^{3'}), 146.9 (C^{3''}, C^{5''}), 148.7 (C^{4'}), 188.5 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3125 (mbr; OH), 2943 (w), 1763 (wbr; C=O), 1581 (m; C=C), 1417 (s), 1370 (m), 1251 (s), 1169 (m), 1124 (vs), 1009 (s), 809 (s).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 330 (100) [M⁺], 315 (85) [M⁺-CH₃], 299 (32), 227 (25), 206 (20), 181 (80), 134 (42), 89 (77), 67 (40).

EA [%]: ber.: C: 65.45, H: 5.49; gef.: C: 65.31, H: 5.34.

(E)-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3-(3,4-dihydroxy-phenyl)-prop-2-en-1-on **189**^[211a]:



Man löst 2.82 g (9.21 mmol; 1.0 eq) 3,4-Di-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-benzaldehyd **182** und 1.95 g (9.28 mmol; 1.01 eq) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon **176** in 25 ml CH₃OH. Nach Zugabe von 0.9 ml wässriger NaOH (50%, w/v) wird die resultierende rotbraune Lösung 3-4 d bei RT gerührt. Die mittlerweile entstandene orangerote Suspension bringt man mit wässriger 1 N Salzsäure-Lösung auf pH 5-6, wobei sich der Niederschlag löst und eine orangefarbene Lösung entsteht. Man extrahiert zweimal mit 40 ml CHCl₃, trocknet über wasserfreiem Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der orange ölige Rückstand wird in 190 ml DCM/CH₃OH (1/1, v/v) gelöst und in Gegenwart von 350 mg (1.84 mmol, 20mol%; 0.2eq) p-TosOH·H₂O 24 h bei RT gerührt. Die rote Lösung engt man mittels Rotationsverdampfer ein und gibt 100 ml Wasser hinzu. Mit halbkonzentrierter NaHCO₃-

C. Experimenteller Teil

Lösung (5%-ig) neutralisiert man die Mischung und extrahiert anschließend dreimal mit EtOAc. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser, dann mit konzentrierter NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel entfernt man und reinigt den rot-braunen zähen Rückstand säulenchromatographisch auf (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). Das Lösungsmittel wird entfernt und der erhaltene Feststoff im HV getrocknet.

Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 55% (1.67 g; 5.07 mmol **189**).

Summenformel: C₁₈H₁₈O₆.

Molekulargewicht: 330.33 g/mol.

Smp.: 159 °C.

R_f: 0.18 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.90 (s, 6 H, H^{7''}, H^{9''}), 3.92 (s, 3 H, H^{8''}), 6.4 (s, 2 H, OH^{3'}, OH^{4'}), 6.91 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, 1 H, H^{5'}), 7.11 (dd, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, ⁴J (H^{2'}, H^{6'}) = 2.0 Hz, 1 H, H^{6'}), 7.25 (m, 3 H, H^{2'}, H^{2''}, H^{6''}), 7.29 (d, ³J (H², H³) = 15.5 Hz, 1 H, H²), 7.73 (d, ³J (H², H³) = 15.5 Hz, 1 H, H³).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.4 (C^{7''}, C^{9''}), 61.1 (C^{8''}), 106.2 (C^{2''}, C^{6''}), 115.1 (C^{2'}), 115.6 (C^{5'}), 119.4 (C²), 122.9 (C^{6'}), 127.8 (C^{1'}), 133.5 (C^{1''}), 142.5 (C^{4''}), 144.1 (C^{4'}), 145.8 (C³), 147.0 (C^{3'}), 149.1 (C^{4'}), 153.1 (C^{3''}, C^{5''}), 190.3 (C¹).

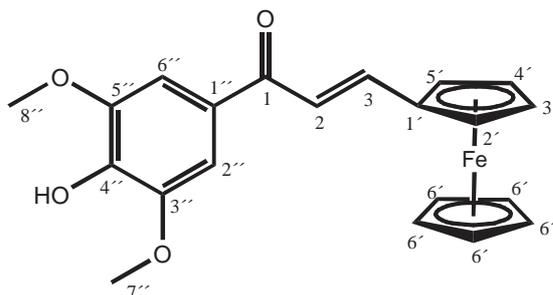
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3444 (sh), 3255 (wbr; OH), 2944 (w), 1640 (s; C=O), 1561 (s; C=C), 1529 (m), 1506 (m), 1442 (m), 1412 (m), 1367 (m), 1341 (m), 1305 (s), 1268 (m), 1235 (m), 1185 (sh), 1160 (vs), 1126 (vs), 997 (m), 973 (s), 939 (m), 1294 (s), 1127 (vs), 989 (vs), 805 (m), 711 (s).

C. Experimenteller Teil

EI-MS (70 ev); m/z (%): 330 (100) [M⁺], 315 (41) [M⁺-CH₃], 299 (20) [M⁺-2OH], 287 (17) [M⁺-3CH₃], 227 (9), 195 (13) [C₁₀H₁₀O₄⁺], 163 (12), 135 (9) [C₈H₇O₂⁺], 117 (5), 89 (12).

19.1.3. Synthese von Ferrocenyl-Chalkonen

(E)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenyl)-3-ferrocenyl-prop-2-en-1-on **192**:



1.21 g (4.32 mmol; 1.01 eq) 1-[3,5-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-phenyl]-ethanon **183** und 915 mg (4.27 mmol; 1.0 eq) Ferroceninaldehyd **190** werden in einen 250 ml-Schlenk kolben gegeben und in 80 ml trockenem Methanol gelöst. Anschließend gibt man 330 mg festes NaOH und 600 mg ausgeheiztes, gepulvertes Molsieb (3 Å) hinzu und läßt das violette Reaktionsgemisch bei RT ca. 4 d rühren. Der pH-Wert des Gemisches wird mit 1 N wässriger Salzsäure-Lösung auf ca. 5-6 eingestellt und die Suspension über eine G3-Fritte abfiltriert. Das Gemisch extrahiert man dreimal mit je 80 ml CHCl₃, trocknet die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der violette feste Rückstand wird in 100 ml CH₃OH/DCM (1/1, v/v) gelöst, mit 81 mg p-TosOH•H₂O (0.43 mmol, 10mol%; 0.1eq) versetzt und bei RT 24 h gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel fast vollständig, gibt 70 ml Wasser hinzu und neutralisiert mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung (5%-ig). Die Mischung wird dreimal mit EtOAc extrahiert, zweimal mit Wasser und zweimal mit konzentrierter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase trocknet man über wasserfreiem Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel. Der violette feste Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man im HV.

Violetter Feststoff.

C. Experimenteller Teil

Ausbeute: 57% (989 mg; 2.44 mmol **192**).

Summenformel: $C_{22}H_{23}FeO_4$.

Molekulargewicht: 406.27 g/mol.

Smp.: 117 °C (Zers.).

R_f: 0.51 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.98 (s, 6 H, H^{7''}, H^{8''}), 4.18 (s, 5 H, H^{6'}), 4.47 (vt, ³J (H^{2'}, H^{3'}) = ³J (H^{4'}, H^{5'}) = 2.1 Hz, 2 H, H^{3'}, H^{4'}), 4.59 (vt, ³J (H^{2'}, H^{3'}) = ³J (H^{4'}, H^{5'}) = 2.1 Hz, 2 H, H^{2'}, H^{5'}), 5.94 (s, 1 H, OH), 7.08 (d, ³J (H², H³) = 15.1 Hz, 1 H, H²), 7.28 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 7.74 (d, ³J (H², H³) = 15.1 Hz, 1 H, H³).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.8 (C^{7''}, C^{8''}), 69.1 (C^{2'}, C^{5'}), 69.9 (C^{6'}), 71.5 (C^{3'}, C^{4'}), 79.9 (C^{1'}), 106.0 (C^{2''}, C^{6''}), 118.8 (C²), 130.3 (C^{1''}), 139.5 (C^{4''}), 146.3 (C³), 147.1 (C^{3''}, C^{5''}), 188.2 (C¹).

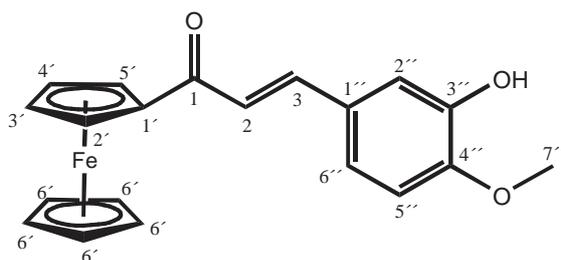
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3251 (mbr; OH), 2943 (w), 1693 (s; C=O), 1602 (m), 1555 (vs; C=C), 1516 (s; C=C), 1420 (m; Cp), 1305 (s), 1165 (vs), 1112 (vs), 826 (s).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 362 (100) [M⁺], 392 (100) [M⁺-CH₃], 327 (90) [M⁺-Cp], 282 (17), 254 (10), 210 (30), 153 (42), 121 (90) [C₇H₅O₂⁺], 89 (20), 56 (40) [Fe⁺].

EA [%]: ber.: C: 64.31, H: 5.14; gef.: C: 64.18, H: 5.10.

C. Experimenteller Teil

(E)-1-Ferrocenyl-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on **195**:



Man löst 4.0 g (17.54 mmol; 1.01 eq) Acetylferrocen **193** und 4.1 g (17.37 mmol; 1.0 eq) 4-Methoxy-3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-benzaldehyd **182** in einen 500 ml-Schlenkkolben in 330 ml trockenem Methanol. Nach Zugabe von 1.35 g festem NaOH und 2.5 g ausgeheiztem, gepulvertem Molsieb (3 Å) wird das violette Reaktionsgemisch bei RT ca. 4 d gerührt. Man stellt den pH-Wert mit 1 N wässriger Salzsäure-Lösung auf ca. 5-7 ein, filtriert die Suspension über eine G3-Fritte und extrahiert die Lösung dreimal mit je 300 ml CHCl₃. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Den violetten festen Rückstand löst man in 350-400 ml CH₃OH/DCM (1/1, v/v), gibt 330 mg p-TosOH·H₂O (1.74 mmol, 10mol%; 0.1eq) und rührt bei RT 24 h. Die violette Lösung wird fast vollständig eingengt. Man gibt 280 ml Wasser hinzu, neutralisiert mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung (5%-ig), extrahiert die Mischung dreimal mit EtOAc und wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, dann zweimal mit konzentrierter NaCl-Lösung. Die gewaschenen Extrakte werden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Den violetten festen Rückstand unterzieht man einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel SC 60; Laufmittel: DCM/THF 30/1, v/v). Das Lösungsmittel wird entfernt und der erhaltene Feststoff im HV getrocknet.

Violetter Feststoff.

Ausbeute: 63% (3.96 g; 10.94 mmol **195**).

Summenformel: C₂₀H₁₈FeO₃.

Molekulargewicht: 362.20 g/mol.

Smp.: 148 °C (Zers.).

C. Experimenteller Teil

R_f: 0.45 (Kieselgel SC 60; DCM/THF 30/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.92 (s, 3 H, H^{7''}), 4.18 (s, 5 H, H^{6'}), 4.55 (vt, ³J(H^{2'}, H^{3'}) = ³J(H^{4'}, H^{5'}) = 1.9 Hz, 2 H, H^{3'}, H^{4'}), 4.88 (vt, ³J(H^{2'}, H^{3'}) = ³J(H^{4'}, H^{5'}) = 1.9 Hz, 2 H, H^{2'}, H^{5'}), 5.87 (s, 1 H, OH), 6.86 (d, ³J(H^{5''}, H^{6''}) = 8.3 Hz, 1 H, H^{5''}), 6.98 (d, ³J(H², H³) = 15.6 Hz, 1 H, H²), 7.10 (dd, ³J(H^{5''}, H^{6''}) = 8.4 Hz, ⁴J(H^{2''}, H^{6''}) = 1.9 Hz, 1 H, H^{6''}), 7.29 (d, ⁴J(H^{2''}, H^{6''}) = 1.9 Hz, 1 H, H^{2''}), 7.70 (d, ³J(H², H³) = 15.6 Hz, 1 H, H³).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.0 (C^{7''}), 71.55 (C^{2'}, C^{5'}), 71.6 (C^{6'}), 73.8 (C^{3'}, C^{4'}), 80.7 (C^{1'}), 110.6 (C^{5''}), 112.6 (C^{2''}), 121.2 (C²), 122.6 (C^{6''}), 128.7 (C^{1''}), 140.8 (C³), 128.7 (C^{1''}), 145.9 (C^{3''}), 148.5 (C^{4''}), 193.0 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3395 (mbr; OH), 3083 (sh), 2920 (w), 1642 (s; C=O), 1608 (sh), 1568 (vs; C=C), 1510 (s; C=C), 1454 (m; Cp), 1305 (s), 1266 (vs), 1242 (sh), 1126 (m), 1112 (vs), 1080 (s), 1013 (m), 981 (m), 807 (s).

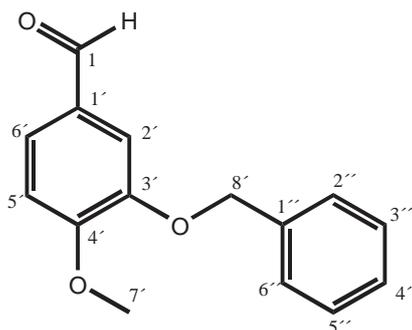
EI-MS (70 eV); m/z (%): 406 (1) [M⁺], 319 (3), 297 (5) [M⁺-Cp], 281 (12) [M⁺-Cp-CH₃-H], 254 (5), 186 (5) [Cp₂Fe⁺], 152 (10), 121 (8) [C₇H₅O₂⁺], 56 (5) [Fe⁺].

EA [%]: ber.: C: 66.32, H: 5.01; gef.: C: 66.11, H: 5.03.

19.2. Synthesen zu Kapitel 7.1.2.

19.2.1. Synthese der für die Darstellung der Oxazole benötigten Benzyl-Ether

3-Benzoyloxy-4-methoxy-benzaldehyd **200**^[221]:



4.00 g (26.28 mmol; 1eq) 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd **177** werden in einem 100 ml-Schlenk-Kolben unter Argon in 25 ml DMF gelöst, mit 3.34 ml (4.8 g, 28.12 mmol; 1.07eq) Benzylbromid **199** und 2.03 g (14.71 mmol; 0.56eq) gemahlenem wasserfreiem K_2CO_3 versetzt. Anschließend lässt man für 2-3 dLichtausschluss (Kolben mit Alu-folie umwickeln) bei RT rühren. Dann wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt und der braungelbe zäh-viskose Rückstand in 150-200 ml EtOAc aufgenommen, zweimal mit 0.5 N Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das braungelbe ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). Man entfernt das Lösungsmittel der Produktfraktion, löst den leicht gelblichen öligen Rückstand in wenig DCM, fällt das Produkt mit n-Pentan aus und trocknet den weißen Feststoff im HV.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 78% (4.97 g; 20.50 mmol **200**).

Summenformel: $C_{14}H_{15}O_3$.

Molekulargewicht: 242.27 g/mol.

C. Experimenteller Teil

Smp.: 68 °C.

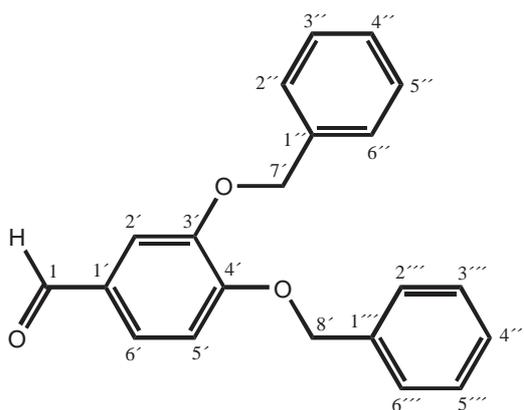
R_f: 0.66 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.95 (s, 3 H, H^{7'}), 5.17 (s, 2 H, H^{8'}), 6.97 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.6 Hz, 1 H, H^{5'}), 7.24-7.39 (m, 5 H, H^{2''}, H^{3''}, H^{4''}, H^{5''}, H^{6''}), 7.43-7.45 (m, 2 H, H^{2'}, H^{6'}), 9.79 (s, 1 H, H¹).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.3 (C^{7'}), 71.1 (C^{8'}), 111.0 (C^{5'}), 111.6 (C^{2'}), 127.0 (C^{6'}), 127.6 (C^{3''}, C^{5''}), 128.3 (C^{2''}, C^{6''}), 128.8 (C^{4''}), 130.2 (C^{1'}), 136.5 (C^{1''}), 148.9 (C^{3'}), 154.2 (C^{4'}), 190.9 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3072 (w), 3040 (sh), 2965 (w), 2933 (wbr), 2812 (wbr), 2749 (w), 2717 (sh), 1677 (vs), 1595 (sh), 1582 (s), 1505 (vs), 1456 (sh), 1430 (s), 1382 (s), 1344 (sh), 1257 (vs), 1235 (sh), 1157 (s), 1129 (vs), 1082 (sh), 1008 (vs), 924 (m), 913 (m), 871 (s), 850 (s); 805 (vs), 765 (m), 734 (vs), 696 (vs).

3,4-Dibenzyloxy-benzaldehyd 203:



Man löst 4.00 g (28.96 mmol; 1eq) 3,4-Dihydroxy-benzaldehyd **180** in einem 100 ml-Schlenk-Kolben unter Argon in 50 ml DMF und gibt 7.36 ml (10.6 g, 61.97 mmol; 2.14eq) Benzylbromid **199** und 4.65 g (32.43 mmol; 1.12eq) gemahlene wasserfreie K₂CO₃ zu. Anschließend wird unter Lichtausschluss (Kolben mit Alufolie umwickeln) bei RT 3-4 d gerührt.

C. Experimenteller Teil

Das Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer fast vollständig, verdünnt den braunen zäh-viskosen Rückstand mit 300 ml EtOAc und wäscht zweimal mit 0.5 N Natronlauge sowie zweimal mit Wasser. Die organische Phase wird mit wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die zurückbleibende zähe braune Masse reinigt man mittels Säulenchromatographie auf (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 2/1, v/v). Das Lösungsmittel der Produktfraktionen wird entfernt, der leicht gelbliche ölige Rückstand in wenig DCM aufgenommen und das Produkt mit n-Pentan als weißer Feststoff ausgefällt. Den weißen Feststoff trocknet man im HV.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 54% (5.16 g; 16.22 mmol **203**).

Summenformel: C₂₁H₁₈O₃.

Molekulargewicht: 318.37 g/mol.

Smp.: 89 °C.

R_f: 0.52 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc: 2/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.19 (s, 2 H, H^{7'}), 5.24 (s, 2 H, H^{8'}), 7.00 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.2 Hz, 1 H, H^{5'}), 7.38 (m, 12 H, H^{2'}, H^{6'}, H^{2''}, H^{3''}, H^{4''}, H^{5''}, H^{6''}, H^{2'''}, H^{3'''}, H^{4'''}, H^{5'''}, H^{6'''}), 9.79 (s, 1 H, H¹).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 70.7 (C^{8'}), 71.1 (C^{7'}), 112.3 (C^{5'}), 119.7 (C^{6'}), 120.0 (C^{2'}), 127.6 (C^{2''}, C^{6''}, C^{2'''}, C^{6'''}), 127.7 (C^{4''}, C^{4'''}), 130.5 (C^{1'}), 133.5 (C^{1''}), 136.7 (C^{1'''}), 149.2 (C^{3'}), 154.2 (C^{4'}), 190.7 (C¹).

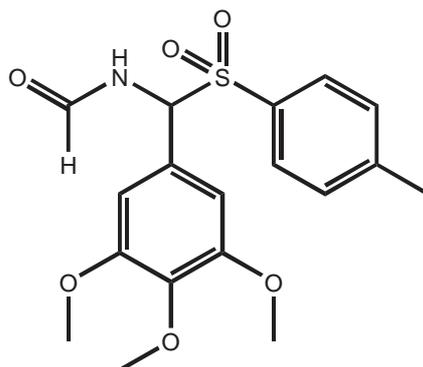
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3027 (w), 2894 (w), 2820 (w), 2756 (sh), 2727 (w), 1674 (vs), 1595 (s), 1580 (s), 1511 (vs), 1453 (sh), 1434 (vs), 1396 (s), 1385 (s), 1350 (m), 1280 (sh), 1267

C. Experimenteller Teil

(vs), 1245 (s), 1230 (s), 1165 (s), 1134 (vs), 1021 (vs), 938 (m), 899 (m), 864 (m), 847 (sh), 820 (s), 757 (s), 733 (vs), 690 (vs), 660 (s).

19.2.2. Darstellung des für die Synthese der Oxazole benötigten TosMIC-Reagenz

N-[(Toluol-4-sulfonyl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-methyl]-2-formamid **197**^[221]:



7.00 g (44.81 mmol; 1.0 eq) Toluolsulfinsäure **196**, 10.55 g (53.78 mmol; 1.2 eq) 3,4,5-Tri-methoxy-benzaldehyd **52** und 1.04 g (4.48 mmol; 0.1 eq) (+)-Campher-10-sulfonsäure werden in 12 ml Formamid gelöst. Das Reaktionsgemisch erhitzt man 16 h unter Rückfluss und lässt die mittlerweile braune Lösung abkühlen. Der ausgefallene, weiße Feststoff wird mittels einer Glasfritte (G 3) abfiltriert und mehrmals mit wenig Methanol gewaschen. Den erhaltenen Feststoff trocknet man im HV.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 53% (9.05 g; 23.85 mmol **197**).

Summenformel: C₁₈H₂₁NO₆S.

Molekulargewicht: 379.43 g/mol.

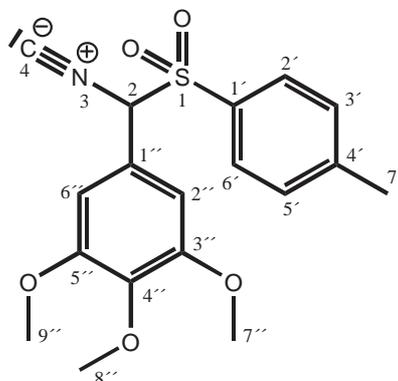
Smp.: 86 °C.

R_f: 0.36 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

C. Experimenteller Teil

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

3,4,5-Trimethoxy-phenyl-(tosyl-methyl)-isocyanid **198**^[221]:



In einem 250 ml-Rundkolben (mit Rührrellipsoid) werden 9.05 g (23.85 mmol; 1.0 eq) N-[(Toluol-4-sulfonyl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-methyl]-2-formamid **197** in 130 ml DME gelöst, auf -10 °C gekühlt und anschließend 6.62 ml (72.27 mmol; 3.03 eq) POCl₃ zugegeben. Dem leicht gelblichen Gemisch mengt man tropfenweise (innerhalb von ca. 30 min) eine Lösung von 16.62 ml (119.25 mmol; 5.0 eq) NEt₃ in 13 ml DME zu und lässt die Reaktionslösung bei -5 °C 3 h rühren. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das gelbliche Gemisch in 330 ml Eiswasser gegossen und die entstandene Emulsion dreimal mit je 80 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man zweimal mit wenig 10%-iger NaHCO₃-Lösung, zweimal mit wenig gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über wasserfreiem Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der bräunliche Rückstand mit wenig EtOAc im Ultraschallbad suspendiert. Nachdem sich der Feststoff abgesetzt hat, pipettiert man die überstehende Lösung vorsichtig ab und fängt diese auf. Die Prozedur wiederholt man noch einmal mit wenig EtOAc und zweimal mit wenig Et₂O. Den zurückgebliebenen weißen bis gelblichen Feststoff trocknet man anschließend im HV. Die Waschlösungen werden vereinigt, das Lösungsmittel entfernt und der zäh-viskose braune Rückstand einer Säulenchromatographie (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v) unterzogen, wodurch noch etwas Produkt gewonnen wird. Die Produktfraktion befreit man vom Lösungsmittel und trocknet die vereinigten Feststoffe im HV.

Weißer, eventuell leicht gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 65% (5.60 g; 15.49 mmol **198**).

C. Experimenteller Teil

Summenformel: $C_{18}H_{19}NO_5S$.

Molekulargewicht: 361.41 g/mol.

Smp.: 99 °C.

R_f: 0.57 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.75 (s, 6 H, H^{7''}, H^{9''}), 3.84 (s, 3 H, H^{8''}), 5.50 (s, 1 H, H²), 6.41 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 7.33 (d, ³J(H^{2'}, H^{3'}) = ³J(H^{5'}, H^{6'}) = 8.3 Hz, 2 H, H^{3'}, H^{5'}), 7.61 (d, ³J(H^{2'}, H^{3'}) = ³J(H^{5'}, H^{6'}) = 8.3 Hz, 2 H, H^{2'}, H^{6'}).

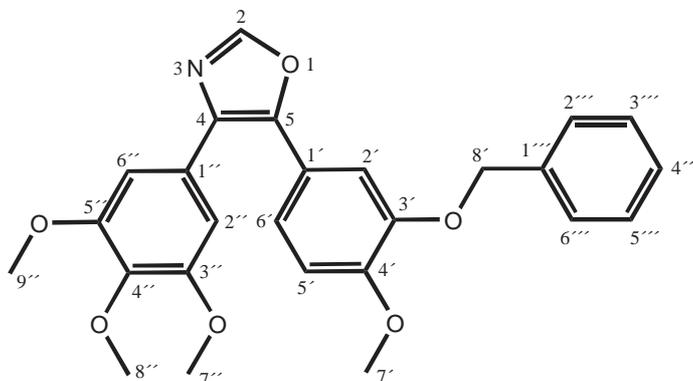
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.5 (C^{7'}), 55.9 (C^{7''}, C^{9''}), 60.7 (C^{8''}), 76.3 (C²), 105.5 (C^{2''}, C^{6''}), 121.6 (C^{1''}), 129.6 (C^{3'}, C^{5'}), 130.3 (C^{2'}, C^{6'}), 139.7 (C^{4'}), 146.4 (C^{4''}), 153.0 (C^{3''}, C^{5''}), 165.8 (C²).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2913 (wbr), 2134 (m), 1592 (m), 1510 (s), 1425 (m), 1322 (s), 1132 (vs), 1080 (m), 1009 (m), 822 (m), 698 (m).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 377 (1) [(M+NH₄)⁺], 362 (100) [(M+H)⁺], 327 (90) [M⁺-Cp], 282 (17), 254 (10), 210 (30), 153 (42), 121 (90) [C₇H₅O₂⁺], 89 (20), 56 (40) [Fe⁺].

19.2.3. Synthese der Oxazole

4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **201**^[221]:



4.00 g (11.07 mmol; 1.2eq) 3,4,5-Trimethoxyphenyl-(tosyl-methyl)-isocyanid **198** und 2.23 g (9.22 mmol; 1.0eq) 3-Benzyloxy-4-methoxy-benzaldehyd **200** werden in einer Mischung aus 92 ml CH₃OH und 28 ml DME suspendiert. Man versetzt den Ansatz mit 3.10 g (22.43 mmol; 2.4eq) wasserfreiem K₂CO₃ und erhitzt die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss. Nach Abkühlung der Mischung auf RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der bräunliche ölige Rückstand in ca. 150-200 ml EtOAc aufgenommen. Man extrahiert zweimal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird mit wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene bräunliche Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v) aufgereinigt. Man entfernt aus der Produktfraktion das Lösungsmittel und trocknet den Feststoff im HV.

Weißer, eventuell leicht gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 80% (3.30 g; 7.38 mmol **201**).

Summenformel: C₂₆H₂₅NO₆.

Molekulargewicht: 447.48 g/mol.

Smp.: 134 °C.

C. Experimenteller Teil

R_f: 0.71 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

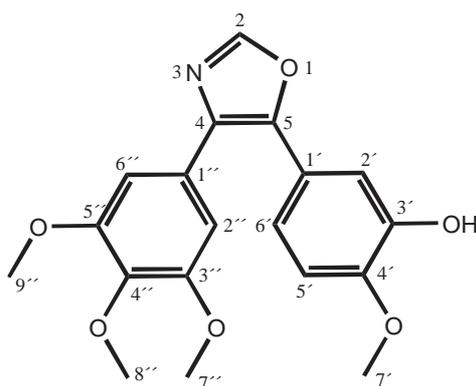
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.76 (s, 6 H, H^{7''}, H^{9''}), 3.86 (s, 3 H, H^{8''}), 3.89 (s, 3 H, H^{7'}), 5.02 (s, 2 H, H^{8'}), 6.86 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 6.83-6.91 (m, 3 H, H^{5'}, H^{2''}, H^{6''}), 7.14-7.20 (m, 2 H, H^{2'}, H^{6'}), 7.22-7.34 (m, 5 H, H^{2'''}, H^{3'''}, H^{4'''}, H^{5'''}, H^{6'''}), 7.86 (s, 1 H, H²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.1 (C^{7'}), 56.2 (C^{7''}, C^{9''}), 61.0 (C^{8''}), 71.3 (C^{8'}), 105.1 (C^{2''}, C^{6''}), 111.7 (C^{5'}), 112.8 (C^{2'}), 120.6 (C^{6'}), 121.3 (C^{1''}), 127.4 (C^{4'''}), 127.8 (C^{1'}), 128.1 (C^{2'''}, C^{6'''}), 128.7 (C^{3'''}, C^{5'''}), 133.7 (C^{1'''}), 136.7 (C⁴), 138.1 (C^{4''}), 145.6 (C⁵), 148.3 (C^{4'}), 149.3 (C²), 150.4 (C^{3'}), 153.4 (C^{3''}, C^{5''}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3271 (mbr), 2963 (w), 1641 (s), 1567 (m), 1556 (vs), 1265 (s), 1099 (vs), 1022 (s), 978 (s), 797 (vs).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 447 (1) [M⁺], 341 (68) [C₁₉H₁₉NO₅⁺], 293 (70), 282 (17), 238 (30), 184 (28), 156 (18), 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (67).

4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **202**^[221]:



Methode A: 3.00 g (6.70 mmol) 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **201** werden in einen 500 ml-Kolben gegeben, in CH₃OH gelöst (ca. 350-400 ml), ca. 1.8 g 5% Pd/C hinzugefügt und der Kolben mit einem Septum, welches mit einer Kanüle versehen ist, verschlossen. Mit einem Ballon (mit Kanüle) lässt man unter rühren langsam H₂ durch die Lösung blubbern. Dies wird noch zweimal wiederholt. Anschließend

C. Experimenteller Teil

rührt man unter H₂-Atmosphäre (p[H₂] = 1 bar) 24 h. Das Reaktionsgemisch wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Den zurückgebliebenen zähen Rückstand reinigt man mittels Säulenchromatographie auf (Kieselgel SC 60; EtOAc/n-Hexan 3/2, v/v). Das Lösungsmittel wird entfernt und der erhaltene Feststoff im HV getrocknet.

Weißer, eventuell leicht gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 85% (2.06 g; 5.76 mmol **202**).

Methode B: Man versetzt 3.00 g (6.70 mmol) 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **201** und 4.29 g (67.5 mmol) Ammoniumformiat in einen 500 ml-Kolben mit 320 ml CH₃OH. Nach Zugabe von 1.1 g 5% Pd/C wird das Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt das Gemisch auf RT Abkühlen, filtriert die Suspension über Cellite ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der zurückgebliebene zähe Rückstand wird säulenchromatographisch analog Methode A aufgereinigt. Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man noch im HV.

Weißer, eventuell leicht gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 73% (1.75 g; 4.89 mmol **202**).

Summenformel: C₁₉H₁₉NO₆.

Molekulargewicht: 357.36 g/mol.

Smp.: 145 °C.

R_f: 0.38 (Kieselgel SC 60; EtOAc/n-Hexan 3/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.80 (s, 6 H, H^{7''}, H^{9''}), 3.89 (s, 3 H, H^{8''}), 3.93 (s, 3 H, H^{7'}), 5.50 (s, 1 H, OH), 6.86 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.1 Hz, 1 H, H^{5'}), 6.94 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}),

C. Experimenteller Teil

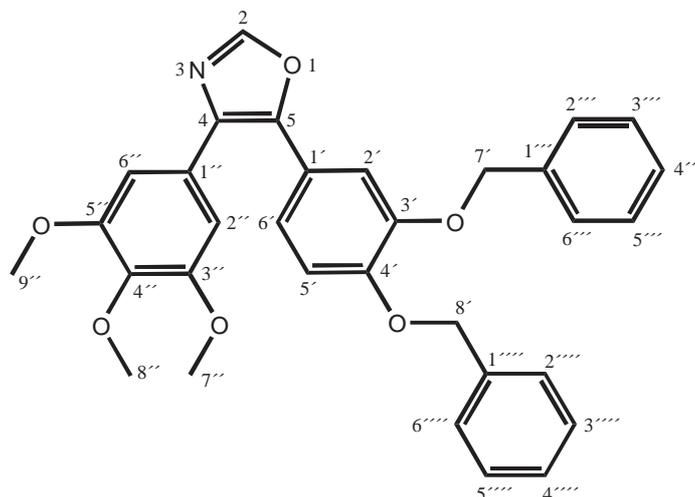
7.16 (dd, ${}^3J(\text{H}^5, \text{H}^6) = 8.1 \text{ Hz}$, ${}^4J(\text{H}^2, \text{H}^6) = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, H^6), 7.26 (d, ${}^4J(\text{H}^2, \text{H}^6) = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, H^2), 7.91 (s, 1 H, H^2).

${}^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 55.9 ($\text{C}^{7'}$), 56.0 ($\text{C}^{7''}$, $\text{C}^{9''}$), 60.9 ($\text{C}^{8''}$), 104.9 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{6''}$), 110.5 ($\text{C}^{5'}$), 113.4 ($\text{C}^{2'}$), 119.4 ($\text{C}^{6'}$), 121.9 ($\text{C}^{1''}$), 127.5 ($\text{C}^{1'}$), 133.6 (C^4), 138.6 ($\text{C}^{4''}$), 145.5 (C^5), 145.7 (C^2), 147.2 ($\text{C}^{3'}$), 149.2 ($\text{C}^{4'}$), 153.2 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{5''}$),

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3422 (m), 3130 (w), 2937 (w), 2838 (w), 1578 (s), 1447 (s), 1416 (s), 1373 (s), 1348 (sh), 1287 (sh), 1265 (s), 1238 (vs), 1174 (sh), 1123 (vs), 1106 (sh), 1074 (sh), 1018 (sh), 991 (vs), 895 (s), 836 (vs), 810 (s), 762 (vs), 736 (vs), 676 (sh), 660 (vs).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 358 (20) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 357 (100) $[\text{M}^+]$, 343 (9) $[(\text{M}+\text{H})^+-\text{CH}_3]$, 342 (48) $[\text{M}^+-\text{CH}_3]$, 313 (10) $[\text{M}^+-3\text{CH}_3]$, 286 (5), 271 (6), 228 (3), 195 (4), 151 (3), 128 (2), 93 (2).

4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3,4-dibenzoyloxy-phenyl)-oxazol 204:



Man suspendiert 1.86 g (5.83 mmol; 1.0eq) 3,4-Dibenzoyloxy-benzaldehyd **203**, 2.53 g (7.00 mmol; 1.2eq) 3,4,5-Trimethoxyphenyl-(tosyl-methyl)-isocyanid **198** und 1.93 g (14.00 mmol; 2.4eq) wasserfreies K_2CO_3 in einer Mischung aus 60 ml CH_3OH und 18 ml DME. Der Ansatz wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt die mittlerweile bräunliche Lösung auf RT abkühlen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der bräunliche ölige Rückstand wird in ca. 100-150 ml EtOAc aufgenommen und die Lösung zweimal mit Wasser und

C. Experimenteller Teil

zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über wasserfreiem Na_2SO_4 entfernt man das Lösungsmittel und unterzieht den so erhaltenen bräunlichen Rückstand einer Säulenchromatographie (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird im HV getrocknet.

Weißer, eventuell leicht gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 83% (2.53 g; 4.84 mmol **204**).

Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_6$.

Molekulargewicht: 523.57 g/mol.

Smp.: 84 °C.

R_f: 0.47 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.74 (s, 6 H, $\text{H}^{7''}$, $\text{H}^{9''}$), 3.87 (s, 3 H, $\text{H}^{8''}$), 5.07 (s, 2 H, $\text{H}^{7'}$), 5.18 (s, 2 H, $\text{H}^{8'}$), 6.87 (s, 2 H, $\text{H}^{2''}$, $\text{H}^{6''}$), 6.91 (d, $^3J(\text{H}^{5'}, \text{H}^{6'}) = 8.5$ Hz, 1 H, $\text{H}^{5'}$), 7.14-7.47 (m, 12 H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{2''''}$, $\text{H}^{3''''}$, $\text{H}^{4''''}$, $\text{H}^{5''''}$, $\text{H}^{6''''}$, $\text{H}^{2''''}$, $\text{H}^{3''''}$, $\text{H}^{4''''}$, $\text{H}^{5''''}$, $\text{H}^{6''''}$), 7.87 (s, 1 H, H^2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 56.0 ($\text{C}^{7''}$, $\text{C}^{9''}$), 60.8 ($\text{C}^{8''}$), 70.9 ($\text{C}^{8'}$), 71.2 ($\text{C}^{7'}$), 104.8 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{6''}$), 113.5 ($\text{C}^{2'}$), 114.5 ($\text{C}^{5'}$), 120.5 ($\text{C}^{6'}$), 121.8 ($\text{C}^{1''}$), 127.1 ($\text{C}^{2''''}$, $\text{C}^{6''''}$, $\text{C}^{2''''}$, $\text{C}^{6''''}$), 127.2 ($\text{C}^{1'}$), 127.5 ($\text{C}^{4''''}$, $\text{C}^{4''''}$), 128.5 ($\text{C}^{3''''}$, $\text{C}^{5''''}$, $\text{C}^{3''''}$, $\text{C}^{5''''}$), 133.6 ($\text{C}^{1''''}$, $\text{C}^{1''''}$), 136.7 (C^4), 137.9 ($\text{C}^{4''}$), 145.4 (C^5), 148.9 ($\text{C}^{4'}$), 149.1 (C^2), 149.3 ($\text{C}^{3'}$), 153.2 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{5''}$).

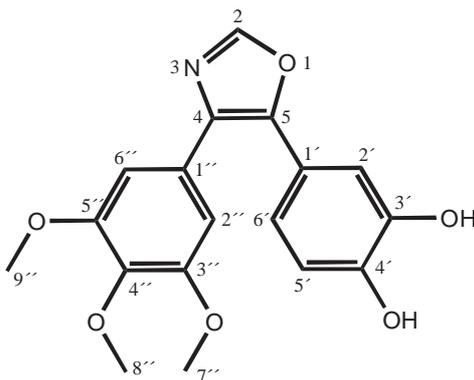
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3019 (sh), 2935 (mbr), 2833 (sh), 1582 (s), 1567 (m), 1511 (s), 1498 (s), 1453 (m), 1413 (s), 1370 (s), 1235 (vs), 1173 (sh), 1121 (vs), 1001 (s), 833 (s), 733 (vs), 695 (vs).

C. Experimenteller Teil

EI-MS (70 ev); m/z (%): 523 (20) [M⁺], 432 (15) [M⁺-C₇H₇], 235 (9), 196 (22), 181 (14), 125 (5), 91 (100) [C₇H₇⁺], 43 (20).

EA [%]: ber.: C: 73.41, H: 5.58, N: 2.68; gef.: C: 73.17, H: 5.34, N: 2.79.

4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3,4-dihydroxy-phenyl)-oxazol **205**:



Methode A: Man löst 2.00 g (3.82 mmol) 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3,4-benzyloxyphenyl)-oxazol **204** in einen 500 ml-Kolben in 200-250 ml CH₃OH und gibt ca. 2.0 g 5% Pd/C hinzu. Der Kolben wird mit einem Septum, welches mit einer Kanüle versehen ist, verschlossen. Mit einem Ballon (mit Kanüle) lässt man unter rühren langsam H₂ durch die Lösung blubbern. Dies wird noch zweimal wiederholt und anschließend unter H₂-Atmosphäre (p[H₂] = 1 bar) ca. 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch filtriert man über Celite ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der zurückgebliebene zähe Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel SC 60; EtOAc/n-Hexan 3/1, v/v). Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man noch im HV.

Weißer, eventuell leicht beiger Feststoff.

Ausbeute: 54% (708 mg; 2.06 mmol **205**).

Methode B: 2.00 g (3.82 mmol) 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3,4-dibenzyloxyphenyl)-oxazol **204** und 4.85 g (76.4 mmol) Ammoniumformiat werden in einen 500 ml-Kolben mit 250 ml CH₃OH versetzt. Nach Zugabe von 1.21 g 5% Pd/C erhitzt man den Ansatz 2 h unter Rückfluss. Nachdem das Gemisch auf RT abgekühlt ist, wird die Suspension über Cellite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Den zurückgebliebenen

C. Experimenteller Teil

zählen Rückstand unterzieht man einer säulenchromatographischen Aufreinigung analog Methode A. Der erhaltene Feststoff wird im HV getrocknet.

Weißer, eventuell leicht beiger Feststoff.

Ausbeute: 46% (603 mg; 1.76 mmol **205**).

Summenformel: $C_{18}H_{17}NO_6$.

Molekulargewicht: 343.33 g/mol.

Smp.: 207 °C (Zers.).

R_f: 0.54 (Kieselgel SC 60; EtOAc/n-Hexan 3/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ (ppm) = 3.75 (s, 6 H, H^{7''}, H^{9''}), 3.77 (s, 3 H, H^{8''}), 6.93 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.2 Hz, 1 H, H^{5'}), 6.99 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 7.06 (dd, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.2 Hz, ⁴J (H^{2'}, H^{6'}) = 2.1 Hz, 1 H, H^{6'}), 7.16 (d, ⁴J (H^{2'}, H^{6'}) = 2.1 Hz, 1 H, H^{2'}), 8.16 (s, 1 H, H²).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃COCD₃): δ (ppm) = 56.4 (C^{7''}, C^{9''}), 60.7 (C^{8''}), 105.9 (C^{2''}, C^{6''}), 115.2 (C^{2'}), 116.5 (C^{5'}), 120.5 (C^{6'}), 121.6 (C^{1''}), 128.8 (C^{1'}), 133.7 (C⁴), 138.6 (C^{4''}), 146.0 (C⁵), 146.6 (C²), 147.1 (C^{3'}), 150.7 (C^{4'}), 154.4 (C^{3''}, C^{5''}).

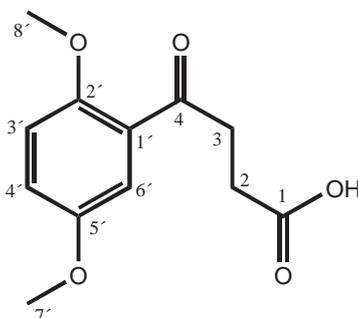
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3456 (m), 3119 (m), 2932 (mbr), 2571 (mbr), 1583 (m), 1530 (sh), 1508 (m), 1444 (s), 1413 (s), 1358 (m), 1229 (vs), 1126 (vs), 1108 (vs), 995 (vs), 835 (s), 782 (s), 658 (vs).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 343 (100) [M⁺], 357 (100) [M⁺], 328 (63) [M⁺-CH₃], 302 (39), 287 (25), 257 (11), 240 (10), 213 (9), 181 (18), 137 (30), 109 (8), 77 (6) [C₅H₅⁺], 43 (5).

EA [%]: ber.: C: 62.97, H: 4.99, N: 4.08; gef.: C: 62.89, H: 4.91, N: 4.19.

19.3. Synthesen zu Kapitel 7.1.3.

4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-4-oxo-butansäure **208**^[223d]:



16.23 g (0.12 mol; 1.0eq) p-Dimethoxybenzol **206** und 5.74 g (0.13 mmol; 1.1eq) Succin-säureanhydrid **207** werden bei 0 °C einer Suspension von 35.0 g (0.26 mmol; 2.2eq) AlCl₃ in 400-450 ml CH₂Cl₂ (Rührellipsoid verwenden!!) hinzugefügt. Über einen Zeitraum von 3.5-4 h läßt man den Ansatz rühren, wobei sich die Mischung von 5 auf 29 °C erwärmen soll. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen, die organische Phase separiert und dreimal mit gesättigter (10%-ig) NaHCO₃-Lösung extrahiert. Unter Eiskühlung stellt man den pH-Wert der vereinigten wässrigen Phasen mit konzentrierter HCl-Lösung auf 1 ein und saugt den resultierenden fahlgelben Feststoff mit einer Membranpumpe über eine G3-Fritte ab. Der Feststoff wird erst im Membranpumpenvakuum und dann im HV getrocknet.

Fahlgelber Feststoff.

Ausbeute: 67% (19.15 g; 80.4 mmol **208**).

Summenformel: C₁₂H₁₄O₅.

Molekulargewicht: 238.24 g/mol.

Smp.: 102 °C [Lit.^[223a] 101-102 °C].

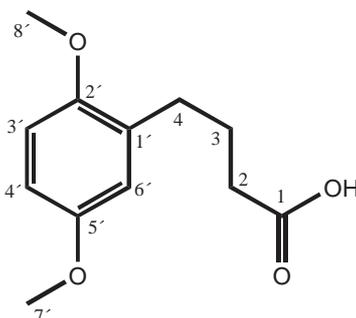
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.74 (t, ³J(H², H³) = 6.5 Hz, 2 H, H²), 3.33 (t, ³J(H², H³) = 6.5 Hz, 2 H, H³), 3.77 (s, 3 H, H⁸), 3.87 (s, 3 H, H⁷), 6.90 (d, ³J(H³, H⁴) = 9.0 Hz, 1

C. Experimenteller Teil

H, H^{3'}), 7.03 (dd, ³J (H^{3'}, H^{4'}) = 9.0 Hz, ⁴J (H^{4'}, H^{6'}) = 3.3 Hz, 1 H, H^{4'}), 7.33 (d, ⁴J (H^{4'}, H^{6'}) = 3.3 Hz, 1 H, H^{6'}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 29.4 (C²), 34.0 (C³), 54.2 (C^{7'}, C^{8'}), 113.5 (C^{6'}), 116.5 (C^{3'}), 122.1 (C^{4'}), 125.2 (C^{1'}), 153.3 (C^{2'}), 154.1 (C^{5'}), 176.0 (C¹), 198.5 (C⁴).

4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-butansäure **209**^[223d]:



Man gibt 19.00 g (79.75 mmol; 1.0eq) 4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-4-oxo-butansäure **208**, 12.0 g NaOH (0.30 mol; 3.8eq) und 10.0 g (0.20 mol; 2.5eq) Hydrazinhydrat in einen 500 ml-Zweihalskolben und löst die Reagenzien in einer Mischung aus 240 ml Triethylglycol und 12 ml Wasser. Der Ansatz wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Danach läßt man die Reaktionsmischung abkühlen, versieht den Kolben mit einer Claisen-Brücke und einem Innenthermometer und heizt erneut, wobei langsam Wasser überkondensiert, bis die Innentemperatur 210 °C erreicht. Nach einer Stunde bei 210 °C wird vorsichtig genug Wasser in den Kolben gegeben um die Innentemperatur auf 190 °C zu senken. Bei 190 °C rührt man für weitere 4 h. Wenn das Gemisch auf RT abgekühlt ist, wird der Ansatz in eine Mischung aus konzentrierter HCl-Lösung und Eis gegossen. Die resultierende Suspension extrahiert man dreimal mit je 200-300 ml Et₂O. Man trocknet die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer. Der braungelbe zähe Rückstand wird einer Säulenchromatographie unterzogen (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 2/1 → 1/1, v/v) und so aufgereinigt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene gelbliche, wachsartige Feststoff wird in wenig DCM gelöst und mit n-Pentan ausgefällt. Man trocknet den nun weißen Feststoff im HV.

Weißer Feststoff.

C. Experimenteller Teil

Ausbeute: 59% (10.55 g; 47.0 mmol **209**).

Summenformel: C₁₂H₁₆O₄.

Molekulargewicht: 224.25 g/mol.

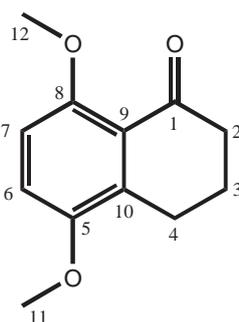
Smp.: 68 °C [Lit.^[223a] 68-69 °C].

R_f: 0.52 (Kieselgel SC 60; EtOAc/n-Hexan 1/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.91 (p, ³J (H², H³) = 7.5 Hz, ³J (H³, H⁴) = 7.4 Hz, 2 H, H³), 2.36 (t, ³J (H², H³) = 7.5 Hz, 2 H, H²), 2.64 (t, ³J (H³, H⁴) = 7.4 Hz, 2 H, H⁴), 3.74 (s, 3 H, H⁸'), 3.75 (s, 3 H, H⁷'), 6.68 (d, ³J (H³', H⁴') = 9.0 Hz, 1 H, H³'), 6.70 (s, 1 H, H⁶'), 6.75 (dd, ³J (H³', H⁴') = 9.0 Hz, 1 H, H⁴').

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.9 (C³), 32.8 (C⁴), 33.1 (C²), 55.3 (C⁷', C⁸'), 111.1 (C⁴'), 111.8 (C³'), 118.0 (C⁶'), 130.3 (C¹'), 152.9 (C²'), 154.7 (C⁵'), 177.0 (C¹).

5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on **210**^[223c,d]:



Methode A^[223d]: Man gibt zu 10.0 g (44.59 mmol; 1.0eq) 4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-butansäure **209**, aus 218 g 85%-iger Phosphorsäure und 199 g P₂O₅ hergestellte, Polyphosphorsäure. Die honigartige Masse wird mit einem Rührellipsoid für ca. 0.5-1 h bei 80 °C gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch rot färbt. Das noch warme Gemisch schüttet man in ca. 1 l Eis-Wasser und extrahiert die orange Suspension dreimal mit ca. 150-200 ml Et₂O. Die vereinigten gelben organischen Phasen werden zweimal mit wenig 1 N NaOH-Lösung ge-

C. Experimenteller Teil

waschen und mit wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man einen fahlgelben Feststoff. Dieser wird im HV getrocknet.

Fahlgelber Feststoff.

Ausbeute: 72% (6.62 g; 32.1 mmol **210**).

Methode B^[223c]: 15.0 g (62.96 mmol; 1.0eq) 4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-4-oxo-butansäure **208** werden in 34 ml CF₃COOH gelöst und die resultierende Mischung bei RT langsam (über 30-45 min) mit 27.5 ml (174.11 mmol; 2.77eq) Triethylsilan versetzt. Man rührt 10-20 min, entfernt die Trifluoressigsäure am Rotationsverdampfer, nimmt den schwarzbraunen öligen Rückstand in 67 ml 10%-iger KOH-Lösung auf und wäscht mit 67 ml Et₂O. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 1-2 eingestellt und dreimal mit je 54 ml DCM extrahiert. Man trocknet die organische Phase über wasserfreiem Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der ölige gelbe Rückstand wird im HV getrocknet. Diesen löst man in 40 ml CF₃COOH und gibt 40 ml (281 mmol; 4.46eq) (CF₃CO₂)₂O hinzu. Die braune Reaktionslösung wird in einer Mischung aus 67 ml DCM und 67 ml 10%-iger KOH-Lösung aufgenommen. Die Mischung extrahiert man zweimal mit DCM und trocknet die organische Phase über wasserfreiem Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird ein dunkelbraunes Öl erhalten. Den öligen Rückstand unterzieht man einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel SC 60; Laufmittel: DCM/Et₂O 5/1, v/v). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der fahlgelbe Feststoff noch im HV getrocknet.

Fahlgelber Feststoff.

Ausbeute: 22% (2.86 g; 13.8 mmol **210**).

Summenformel: C₁₂H₁₄O₃.

Molekulargewicht: 206.24 g/mol.

Smp.: 61 °C [Lit.^[223a] 58-62 °C].

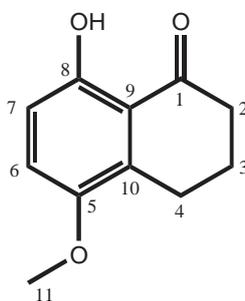
R_f: 0.73 (Kieselgel SC 60; DCM/Et₂O 5/1, v/v).

C. Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.05 (p, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 6.5$ Hz, 2 H, H^3), 2.61 (t, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 6.5$ Hz, 2 H, H^2), 2.87 (t, $^3J(\text{H}^3, \text{H}^4) = 6.2$ Hz, 2 H, H^4), 3.81 (s, 6 H, H^{11}), 3.86 (s, 3 H, H^{12}), 6.79 (d, $^3J(\text{H}^6, \text{H}^7) = 9.1$ Hz, 1 H, H^7), 6.98 (d, $^3J(\text{H}^6, \text{H}^7) = 9.1$ Hz, 1 H, H^6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 22.8 (C^3), 24.1 (C^4), 39.2 (C^2), 55.4 (C^{11}), 55.5 (C^{11}), 112.4 (C^7), 121.5 (C^6), 123.4 (C^9), 127.3 (C^{10}), 151.8 (C^5), 155.9 (C^8), 199.5 (C^1).

8-Hydroxy-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalin-1-on **211**^[223d]:



9.0 g (43.64 mmol; 1.0eq) 5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalin-1-on **210** werden in 330 ml DCM gelöst und bei -78 °C 22.95 ml einer 1.0 M BBr_3 -Lösung (22.95 mmol) zugegeben. Nach 2 h bei -78 °C lässt man das Reaktionsgemisch auf RT kommen und rührt noch 1 h. Anschließend werden langsam 100 ml Wasser zugegeben. Die organische Phase trennt man ab, wäscht diese zweimal mit wenig konzentrierter NaCl -Lösung, trocknet über wasserfreiem Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 8/1, v/v) unterzogen. Nach Entfernen des Lösungsmittels trocknet man den erhaltenen Feststoff im HV.

Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 68% (5.70 g; 29.7 mmol **211**).

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$.

Molekulargewicht: 192.21 g/mol.

Smp.: 98 °C [Lit.^[223b] 97 - 99 °C].

C. Experimenteller Teil

R_f: 0.43 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 8/1, v/v).

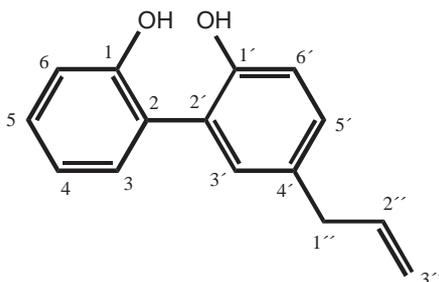
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.08 (p, ³J (H², H²) = 6.5 Hz, 2 H, H³), 2.65 (t, ³J (H², H³) = 6.3 Hz, 2 H, H²), 2.89 (t, ³J (H³, H⁴) = 6.3 Hz, 2 H, H⁴), 3.78 (s, 6 H, H¹¹), 6.77 (d, ³J (H⁶, H⁷) = 9.0 Hz, 1 H, H⁷), 7.06 (d, ³J (H⁶, H⁷) = 9.0 Hz, 1 H, H⁶), 11.90 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.2 (C³), 23.0 (C⁴), 38.9 (C²), 56.5 (C¹¹), 114.9 (C⁶), 117.2 (C⁹), 121.1 (C⁷), 132.8 (C¹⁰), 148.6 (C⁵), 156.4 (C⁸), 205.3 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2943 (m), 2888 (sh), 2836 (sh), 1638 (s), 1582 (s), 1459 (vs), 1432 (s), 1348 (sh), 1332 (s), 1304 (s), 1269 (s), 1210 (vs), 1174 (vs), 1139 (sh), 1116 (sh), 1061 (s), 1036 (s), 1010 (s), 916 (m), 887 (m), 858 (m), 834 (s), 817 (vs), 786 (vs), 754 (sh), 727 (vs), 661 (m).

19.4. Synthesen zu Kapitel 7.1.4.

5-(2-propenyl)-1,1'-biphenyl-2,2'-diol bzw. 2-[2-hydroxy-phenyl]-4-(2-propenyl)-phenol **216**:



13.89 g (74.6 mmol; 1eq) 2,2'-Biphenol **66** und 191 mg (1.12 mmol; 0.15eq) wasserfreies CuCl₂ werden in 22 ml entgastem bidest. H₂O unter Argon suspendiert. Nach Zugabe von 12.9 ml (18.04g; 149 mmol; 2eq) frisch destilliertem Allylbromid **215** rührt man das Gemisch kräftig solange, bis eine einheitliche Suspension entstanden ist (ca. 30 min). Danach wird für 9.5-10.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Anfangs helle Suspension färbt sich dabei dunkelbraun. Man extrahiert den Ansatz nach Erkalten zweimal mit einer 10%-igen NaHCO₃-Lösung und anschließend dreimal mit je 40 ml EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampf-

C. Experimenteller Teil

er entfernt. Der dunkelbraune, zähe, klebrige Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel SC 60; Et₂O/n-Hexan 1/2 [v/v]). Die dabei gewonnene Fraktion enthält noch Nebenprodukte und muss einer zweiten Säulenchromatographie unterworfen werden (analog der ersten). Die so erhaltene zähklebrige leicht gelbliche Masse wird aus DCM/n-Pentan (1/1 [v/v]) bei -30 °C umkristallisiert (2-3 d). **216** fällt in Form eines weißen Feststoffs aus. Diesen trocknet man im HV.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 28% (4.76 g; 21.04 mmol **216**).

Summenformel: C₁₅H₁₄O₂.

Molekulargewicht: 226.27 g/mol.

Smp.: 73 °C.

R_f: 0.32 (Kieselgel SC 60; Et₂O/n-Hexan 1/2, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.52 (d, ³J(H^{1''}, H^{2''}) = 6.6 Hz, 2 H, H^{1''}), 5.12-5.26 (m, 2 H, H^{3''}), 5.41 (s, 1 H, H^{OH}), 5.46 (s, 1 H, H^{OH}), 6.00-6.16 (m, 1 H, H^{2''}), 6.97-7.40 (m, 7 H, H³, H⁴, H⁵, H⁶, H^{3'}, H^{5'}, H^{6'}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 35.1 (C^{1''}), 116.5 (C^{3''}), 116.8 (C⁶), 121.5 (C^{6'}), 121.7 (C⁴), 123.6 (C²), 123.8 (C^{2'}), 127.4 (C^{4'}), 129.6 (C^{5'}), 130.2 (C⁵), 130.7 (C³), 131.5 (C^{3'}), 136.7 (C^{2''}), 151.3 (C¹), 153.3 (C^{1'}).

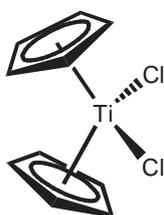
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3176 (mbr), 2981 (sh), 1634 (m), 1609 (sh), 1587 (m), 1505 (m), 1459 (s), 1427 (s), 1367 (s), 1294 (m), 1272 (s), 1245 (sh), 1210 (vs), 1118 (m), 1083 (m), 1052 (m), 1001 (s), 937 (m), 913 (s), 861 (m), 836 (s), 811 (m), 789 (m), 747 (vs).

C. Experimenteller Teil

EI-MS (70 eV); m/z (%): 226 (100) [M⁺], 209 (16) [M⁺-OH], 199 (16) [M⁺-(CH=CH₂)-H], 186 (19) [M⁺-(CH₂-CH=CH₂)], 183 (12), 152 (10), 128 (16), 115 (17), 77 (18) [C₆H₅⁺], 63 (10), 39 (14).

19.5. Synthesen zu Kapitel 7.2.

Bis-(η^5 -Cyclopentadienyl)-titan(IV)-dichlorid 10^[276]:



In einem 250 ml-Kolben wird Bis-Cyclopentadien vorgelegt und der Kolben mit einer Destillierbrücke versehen. Man erhitzt langsam auf 150 °C (Töl ca. 180 °C), wobei der Feststoff schmilzt. Wenn Flüssigkeit überzugehen beginnt wird solange ein Vorlauf aufgefangen, bis die Temperatur des Destillats konstant bleibt und dann die Hauptfraktion abdestilliert. Das monomere Cyclopentadien wird solange aufgefangen, bis die Temperatur in der Destillierbrücke merklich fällt.

Ein 2 l-Schlenk-Zweihals-Kolben mit Rückflusskühler wird unter Argon gesetzt und mit 14 g Natrium, 0.6 ml Ölsäure und 300 ml wasserfreiem Xylol versehen. Das Xylol erhitzt man langsam, bis das Natrium zu schmelzen beginnt (Töl ca. 120-130 °C). Dann wird unter leichtem Argon-Strom das Natrium mit einem Ultra-Thorex zu einer feinen, farblosen Emulsion zerkleinert. Die Heizvorrichtung stellt man ab, versieht den Kolben mit einem KPG-Rührer, tropft via Tropftrichter langsam (ca. 30min-45min) ca. 53 ml des frisch gecrackten monomeren Cyclopentadien zu und rührt noch 1-2 h. Die erhaltene Suspension von Natrium-Cyclopentadienid wird unter Schutzgas in einen 2 l-Schlenk-Zweihals-Kolben abfiltriert (um Na-Reste zu entfernen!!!) und der Rückstand unter Argon mit 300-400 ml wasserfreiem THF nachgewaschen. Das THF und das Xylol destilliert man im HV so gut es geht über eine Destillierbrücke ab und gibt anschließend noch ca. 300 ml trockenes Toluol zu. Die Suspension wird langsam auf 30 °C (mit Thermometer prüfen) erwärmt und es werden unter Argon und heftigem Rühren langsam 32 ml Titan(IV)-tetrachlorid via Tropftrichter zugetropft (über 45 min-1 h). Die weiße Suspension erwärmt sich merklich und ändert die Farbe über

C. Experimenteller Teil

schwarz nach braun bis rot. Anschließend erhitzt man noch 2 h auf ca. 85 °C, lässt die mittlerweile tiefrote Suspension abkühlen und bei RT über Nacht stehen. Die Suspension wird abfiltriert und der feste Rückstand in einem Soxhlet-Extraktor mit vorgetrocknetem (über CaH₂) CHCl₃ 24 h bis 2 d extrahiert. Mit der Zeit fallen aus der Lösung rote Nadeln oder Prismen aus. Man dekantiert die rote Lösung ab, entfernt das Lösungsmittel und trocknet die vereinigten tiefroten Feststoffe am HV.

Mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher, tiefroter Feststoff, welcher sich in organischen Lösungsmitteln schlecht löst.

Ausbeute: 67% (48.00 g; 192.80 mmol **10**).

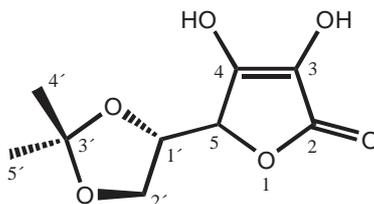
Summenformel: C₁₀H₁₀Cl₂Ti.

Molekulargewicht: 248.96 g/mol.

Smp.: 283 °C (Zers.) [Lit.^[276]: 283-284 °C (Zers.)].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.57 (s, 10 H, H^{Cp}).

L-5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dihydroxy-5H-furan-2-on 223^[229]:



Man suspendiert in einem mit Rührrellipsoid versehenen 250 ml-Rundkolben 15.0 g (85.17 mmol; 1.0eq) L-Ascorbinsäure **222** in ca. 50 ml Aceton und gibt 6.6 ml (7.29 g, 92.87 mmol; 1.09eq) Acetylchlorid zu. Die Suspension wird bei 60 °C etwa 2.5 h gerührt. Anschließend kühlt man die mittlerweile gelbliche Suspension auf -10 °C, saugt den Feststoff über eine G3-Fritte ab und wäscht diesen mit ca. 30-40 ml auf -30 °C gekühltem Aceton. Der Feststoff wird mehrere Stunden im Membranpumpenvakuum und anschließend im HV getrocknet.

C. Experimenteller Teil

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 92% (16.94 g; 78.4 mmol **274**).

Summenformel: $C_9H_{12}O_6$.

Molekulargewicht: 216.19 g/mol.

Smp.: 206 °C (Zers.) [Lit.^[229]: 206-208 °C (Zers.)].

R_f: 0.2 (Kieselgel SC 60; EtOAc).

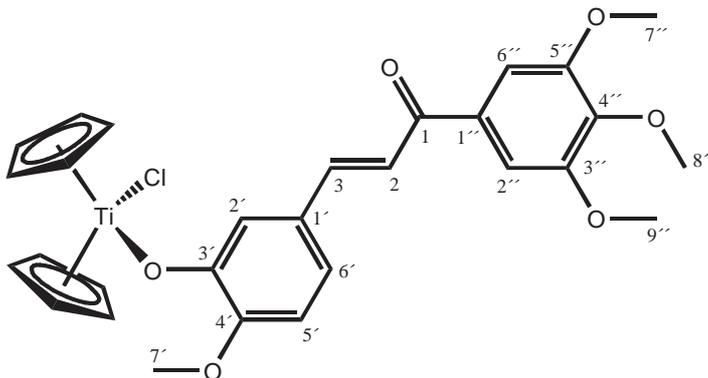
¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) = 1.38 (s, 6 H, H^{4'}, H^{5'}), 4.18 (dd, ³J (H^{2'a}, H^{2'b}) = 9.1 Hz, ³J (H^{1'}, H^{2'a}) = 5.0 Hz, 1 H, H^{2'a}), 4.32 (dd, ³J (H^{2'a}, H^{2'b}) = 9.1 Hz, ³J (H^{1'}, H^{2'b}) = 7.2 Hz, 1 H, H^{2'b}), 4.60 (ddd, ³J (H^{1'}, H^{2'b}) = 7.2 Hz, ³J (H^{1'}, H^{2'a}) = 5.0 Hz, ³J (H^{1'}, H^{5'}) = 2.2 Hz, 1 H, H^{1'}), 4.93 (d, ³J (H^{1'}, H^{5'}) = 2.2 Hz, 1 H, H^{5'}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O): δ (ppm) = 25.7 (C^{5'}), 26.1 (C^{4'}), 65.1 (C^{2'}), 73.7 (C⁵), 74.5 (C^{1'}), 109.3 (C^{3'}), 118.4 (C³), 152.7 (C⁴), 170.5 (C²).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3235 (mbr; OH), 3051 (mbr; OH), 2992 (sh), 2908 (sh), 2738 (wbr), 1752 (m), 1659 (vs), 1431 (s), 1387 (m), 1375 (m), 1358 (sh), 1331 (vs), 1298 (sh), 1257 (m), 1216 (s), 1139 (vs), 1104 (s), 1062 (vs), 1044 (vs), 1011 (vs), 986 (m), 967 (m), 882 (s), 852 (m), 819 (s), 797 (sh), 766 (s), 745 (sh), 698 (sh), 675 (m).

C. Experimenteller Teil

[(E)-3-(4-methoxy-3-oxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on]-bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-chlorid **217**:



546 mg (1.59 mmol; 1.1eq) (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on **178** werden in ca. 22 ml wasserfreiem THF unter Argon gelöst und 51 mg einer NaH-Dispersion (60% in Mineralöl; 42 mg reines NaH; 1.73 mmol, 1.2eq), welche vorher mit wenig trockenem n-Pentan gewaschen wurde, bei 0°C zugegeben. Die Suspension lässt man bei 0 °C ca. 30 min und bei RT ca. weitere 30 min rühren (solange bis keine merkliche Gasentwicklung mehr zu beobachten ist). Anschließend werden bei -78 °C 359 mg (1.44 mmol; 1eq) Cp₂TiCl₂ **10** zugegeben. Man lässt den Ansatz über Nacht langsam auf RT kommen, und rührt noch ca. 12-14 h. Anschließend wird die mittlerweile tiefrote Suspension für 2-3 h unter bei 45-50 °C erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel und extrahiert den tiefroten Rückstand mehrmals mit THF und filtriert über eine G3-Schutzgasfritte ab. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand erneut mehrmals mit THF extrahiert. Die Lösung filtriert man erneut über eine G3-Schutzgasfritte ab, entfernt das Lösungsmittel und nimmt den orangeroten Feststoff in wenig eines DCM/n-Pentan-Gemisches (1/1, v/v; beide Lösungsmittel trocken) auf. Bei langsamen Abkühlen auf -30 °C fällt **217** in Form eines orangeroten kristallinen Feststoffs aus. Dieser wird im HV getrocknet.

Orangeroter, mäßig hydrolyse- und luftempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 49% (393 mg; 0.71 mmol **217**).

Summenformel: C₂₉H₂₉ClO₆Ti.

Molekulargewicht: 556.86 g/mol.

C. Experimenteller Teil

Smp.: 108 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.81 (s, 3 H, $\text{H}^{7'}$), 3.92 (s, 3 H, $\text{H}^{8''}$), 3.95 (s, 6 H, $\text{H}^{7''}$, $\text{H}^{9''}$), 6.37 (s, 10 H, H^{Cp}), 6.41 (d, $^3J(\text{H}^{2'}, \text{H}^{6'}) = 1.5$ Hz, 1 H, $\text{H}^{2'}$), 6.87 (d, $^3J(\text{H}^{5'}, \text{H}^{6'}) = 8.2$ Hz, 1 H, $\text{H}^{5'}$), 7.12 (dd, $^3J(\text{H}^{5'}, \text{H}^{6'}) = 8.2$ Hz, $^4J(\text{H}^{2'}, \text{H}^{6'}) = 1.5$ Hz, 1 H, $\text{H}^{6'}$), 7.24 (m, 2 H, $\text{H}^{2''}$, $\text{H}^{6''}$), 7.39 (d, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 17.0$ Hz, 1 H, H^2), 7.74 (d, $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 17.0$ Hz, 1 H, H^3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 56.0 ($\text{C}^{7'}$), 56.6 ($\text{C}^{7''}$, $\text{C}^{9''}$), 61.2 ($\text{C}^{8''}$), 106.1 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{6''}$), 111.3 ($\text{C}^{5'}$), 116.2 ($\text{C}^{2'}$), 118.1 (C^{Cp}), 119.6 (C^2), 121.0 ($\text{C}^{6'}$), 128.4 ($\text{C}^{1'}$), 135.6 ($\text{C}^{1''}$), 140.0 ($\text{C}^{4''}$), 144.9 (C^3), 152.1 ($\text{C}^{3'}$), 153.4 ($\text{C}^{4'}$), 159.1 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{5''}$), 189.0 (C^1).

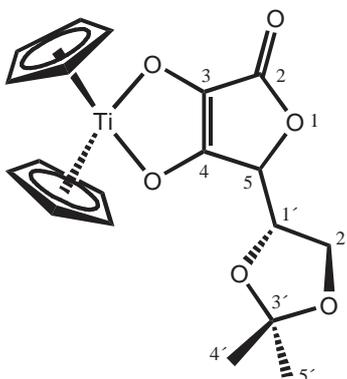
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2937 (wbr), 2837 (sh), 1654 (m), 1573 (s), 1496 (vs), 1452 (sh), 1411 (s), 1412 (s), 1334 (s), 1303 (sh), 1259 (s), 1229 (sh), 1153 (s), 1112 (vs), 1069 (sh), 999 (s), 994 (s), 932 (m), 801 (v), 766 (vs), 733 (sh), 705 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 557 (4) [M^+], 521 (6) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 491 (20) [$\text{M}^+ - \text{Cp}$], 491 (4) [$\text{M}^+ - \text{Cl} - 2\text{Cp}$], 344 (100) [$\text{M}^+ - (\text{Cp})_2\text{TiCl}$], 329 (53) [$\text{M}^+ - (\text{Cp})_2\text{TiCl} - \text{CH}_3$], 313 (22) [$\text{M}^+ - (\text{Cp})_2\text{TiCl} - 2\text{CH}_3$], 300 (16) [$\text{M}^+ - (\text{Cp})_2\text{TiCl} - 3\text{CH}_3$], 248 (34), 203 (28), 183 (100), 178 (14) [$(\text{Cp})_2\text{Ti}^+$], 148 (62) [CpTiCl^+], 83 (23), 65 (70) [Cp^+], 39 (80).

EA [%]: ber.: C: 62.55, H: 5.25; gef.: C: 61.78, H: 5.05.

C. Experimenteller Teil

[5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dioxy-5*H*-furan-2-on]-bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV) **224**:



Methode A: Man rührt 600 mg (2.76 mmol; 1.1eq) L-5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dihydroxy-5*H*-furan-2-on **223** in 40 ml wasserfreiem THF solange, bis eine klare Lösung entstanden ist. Anschließend werden 629 mg (2.53 mmol; 1.0eq) Cp_2TiCl_2 **10** und 591 mg (533 μl ; 5.84 mmol; 2.1eq) NEt_3 zugegeben. Die hellrote Suspension erhitzt man 24-30 h unter Rückfluss. Anschließend wird die mittlerweile tiefrote Suspension, nachdem sie auf RT abgekühlt ist, mittels einer G3-Schutzgasfritte abfiltriert und der Rückstand mit wenig wasserfreiem THF nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats entfernt man am Rotationsverdampfer und reinigt den hellroten Rückstand via Säulenchromatographie (Alox N, Akt. III; Laufmittel: DCM/THF: 5/1 \rightarrow 2/1, v/v; vorgetrocknete Lösungsmittel verwenden). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der hellrote Rückstand im HV getrocknet.

Hellroter, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 45% (447 mg; 1.14 mmol **224**).

Methode B: 600 mg (2.76 mmol; 1.1eq) L-5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dihydroxy-5*H*-furan-2-on **223** werden in 45 ml wasserfreiem THF solange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 20-35 min). Anschließend wäscht man 232 mg NaH (60%-ige Suspension in Mineralöl; entspricht 140 mg reinem NaH; 5.83 mmol; 2.3eq) mit wenig wasserfreiem n-Pentan, gibt 45 ml wasserfreies THF hinzu und rührt kräftig. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und das gelöste **223** zugegeben. Man lässt die Suspension innerhalb von 40-50 min auf RT kommen und rührt bei RT noch solange bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 30-40 min). Die Reaktionsmischung wird auf -78 °C gekühlt und an-

C. Experimenteller Teil

schließlich werden 629 mg (2.53 mmol; 1.0eq) Cp_2TiCl_2 **10** auf einmal zugegeben. Man lässt die hellrote Suspension über Nacht auf RT kommen und rührt die mittlerweile tiefrote Suspension noch 14-16 h (insgesamt ca. 30 h). Anschließend wird der Ansatz noch 1-2 h bei 45-50 °C erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt ist, verfährt man analog Methode A.

Hellroter, mäßig luft und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 71% (705 mg; 1.80 mmol **224**).

Methode C: In 40 ml wasserfreiem THF werden 600 mg (2.76 mmol; 1.1eq) L-5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dihydroxy-5*H*-furan-2-on **223** solange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Anschließend gibt man das Äquivalent einer Stammlösung aus Dimethyltitanocen **17** und THF zu, welches 525 mg (2.52 mmol; 1.0 eq) **17** entspricht. Die orangegelbe Lösung wird bei RT ca. 4-6 h heftig gerührt. Bereits nach 1 h beginnt sich der Ansatz tiefrot zu färben. Wenn die Reaktionszeit abgelaufen ist, entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigt den hellroten Rückstand analog Methode A säulenchromatographisch auf. Man trocknet den erhaltenen hellroten Rückstand im HV.

Hellroter, mäßig luft und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 66% (655 mg; 1.67 mmol **224**).

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Ti}$.

Molekulargewicht: 392.23 g/mol.

Smp.: 260 °C (Zers.).

R_f: 0.84 (Alox N; DCM/THF 2/1, v/v); 0.71 (Kieselgel SC 60; DCM/THF 3/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (s, 3 H, H^{5'}), 1.40 (s, 3 H, H^{4'}), 4.06-4.28 (m, 3 H, H^{1'}, H^{2'}), 4.37 (d, ³J(H^{1'}, H⁵) = 1.9 Hz, 1 H, H⁵), 6.30 (s, 5 H, H^{Cp}), 6.36 (s, 5 H, H^{Cp}).

C. Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.0 ($\text{C}^{5'}$), 26.1 ($\text{C}^{4'}$), 65.5 ($\text{C}^{2'}$), 74.0 (C^5), 75.2 ($\text{C}^{1'}$), 109.8 (C^3), 117.9 (C^{Cp}), 118.5 (C^{Cp}), 136.9 (C^3), 162.7 (C^4), 171.8 (C^2).

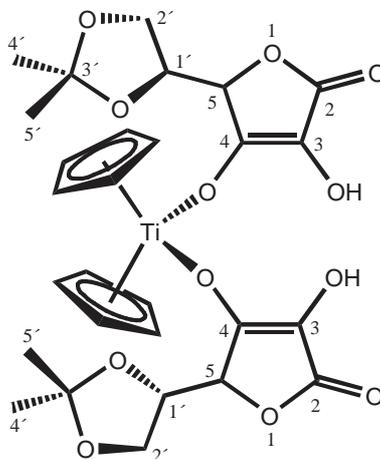
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3123 (shbr), 2961 (wbr), 2050 (s), 1974 (vs), 1952 (vs), 1682 (w), 1591 (s), 1447 (m), 1405 (m), 1361 (m), 1330 (m), 1268 (m), 1162 (m), 1101 (s), 1054 (m), 934 (sh), 925 (m), 875 (sh), 856 (m), 811 (vs), 756 (m), 713 (m), 676 (m).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 392 (25) [M^+], 178 (100) [$(\text{Cp})_2\text{Ti}^+$], 129 (7), 113 (12) [CpTi^+], 66 (20) [Cp^+], 43 (30).

EA [%]: ber.: C: 58.18, H: 5.14; gef.: C: 57.56, H: 4.96.

Sowohl bei Ansatz A, B und C entsteht als Nebenprodukt ein bissubstituierter Komplex:

Bis-[5-(1,2-Isopropyliden-ethoxy)-3,4-dioxy-5H-furan-2-on]-bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV) **225**:



Hellroter, mäßig luft und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: < 6% (655 mg; 1.67 mmol **225**).

Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{Ti}$.

Molekulargewicht: 608.41 g/mol.

C. Experimenteller Teil

Smp.: 280 °C (Zers.).

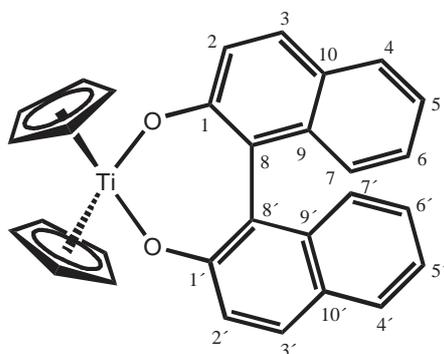
R_f: 0.76 (; Alox N, Akt. III; DCM/THF: 2/1, v/v); 0.65 (Kieselgel SC 60; DCM/THF: 3/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (d, 12 H, H^{4'}, H^{5'}), 4.07-4.31 (m, 6 H, H^{1'}, H^{2'}), 4.35 (d, ³J(H^{1'}, H⁵) = 1.5 Hz, 2 H, H⁵), 6.33 (s, 5 H, H^{Cp}), 6.35 (s, 5 H, H^{Cp}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.1 (C^{4'}, C^{5'}), 26.4 (C^{4'}, C^{5'}), 27.1 (C^{4'}, C^{5'}), 65.8 (C^{2'}), 74.0 (C⁵), 75.2 (C^{1'}), 110.3 (C^{3'}), 118.0 (C^{Cp}), 118.5 (C^{Cp}), 136.6 (C³), 163.4 (C⁴), 171.7 (C²).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 392 (25) [M⁺], 178 (100) [(Cp)₂Ti⁺], 129 (7), 113 (12) [CpTi⁺], 66 (20) [Cp⁺], 43 (30).

[2,2'-Binaphtyl-1,1'-dioxy]-bis-(η⁵-cyclopentadienyl)-titan(IV) **230**^[230]:



Methode A: Man löst 860 mg (3.00 mmol; 1.1eq) 2,2'-Binaphtyl-1,1'-diol **229** in ca. 25 ml wasserfreiem THF und gibt 679 mg (2.73 mmol; 1eq) Cp₂TiCl₂ **10** zu. Nach Zugabe von 0.8 ml (580 mg; 5.72 mmol; 2.1 eq) NEt₃ wird für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert den tiefroten Rückstand mehrmals mit THF und filtriert über eine G3-Schutzgasfritte ab. Das Lösungsmittel wird entfernt und der braunrote Rückstand einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Alox N, Akt. III; Laufmittel: DCM/n-Pentan 1/1 [v/v]; vorgetrocknete Lösungsmittel verwenden) unterzogen. Nach Trocknung im HV wird **230** in Form eines braunroten Feststoffs erhalten.

C. Experimenteller Teil

Tiefroter, mäßig luft und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 44% (555 mg; 1.20 mmol **230**).

Methode B: 860 mg (3.00 mmol; 1.1eq) 2,2'-Binaphtyl-1,1'-diol **229** werden in ca. 35 ml wasserfreiem THF unter Argon gelöst und 234 mg einer NaH-Dispersion (60% in Mineralöl; 141 mg reines NaH; 5.86 mmol, 2.15eq), welche vorher mit wenig trockenem n-Pentan gewaschen wurde, bei 0°C zugegeben. Die Suspension lässt man bei 0 °C ca. 30 min und bei RT ca. weitere 30 min rühren (solange bis keine merkliche Gasentwicklung mehr zu beobachten ist). Anschließend werden bei -78 °C 679 mg (2.73 mmol; 1eq) Cp₂TiCl₂ **10** zugegeben. Man lässt den Ansatz über Nacht langsam auf RT kommen, und rührt noch ca. 12-14 h. Anschließend wird die mittlerweile tiefrote Suspension für 2-3 h bei 45-50 °C erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog der für Methode A beschriebenen.

Tiefroter, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 63% (795 mg; 1.72 mmol **230**).

Summenformel: C₃₀H₂₂O₂Ti.

Molekulargewicht: 462.36 g/mol.

Smp.: 288 °C (Zers.) [Lit.^[276]: 283-284 °C (Zers.)].

R_f: 0.38 (Alox N; DCM/n-Pentan 1/1, v/v); 0.41 (Kieselgel SC 60; DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.13 (s, 10 H, H^{Cp}), 6.94 (d, ³J (H², H³) = ³J (H^{2'}, H^{3'}) = 8.9 Hz, 2 H, H², H^{2'}), 7.05 (ddd, ³J (H⁴, H⁵) = ³J (H^{4'}, H^{5'}) = 8.6 Hz, ³J (H⁵, H⁶) = ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 6.7 Hz, ⁴J (H⁵, H⁷) = ⁴J (H^{5'}, H^{7'}) = 1.5 Hz, 2 H, H⁵, H^{5'}), 7.11 (d, ³J (H², H³) = ³J (H^{2'}, H^{3'}) = 8.9 Hz, 2 H, H³, H^{3'}), 7.20 (ddd, ³J (H⁶, H⁷) = ³J (H^{6'}, H^{7'}) = 8.2 Hz, ³J (H⁵, H⁶) = ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 6.7 Hz, ⁴J (H⁴, H⁶) = ⁴J (H^{4'}, H^{6'}) = 1.3 Hz, 2 H, H⁶, H^{6'}), 7.80 (dd, ³J

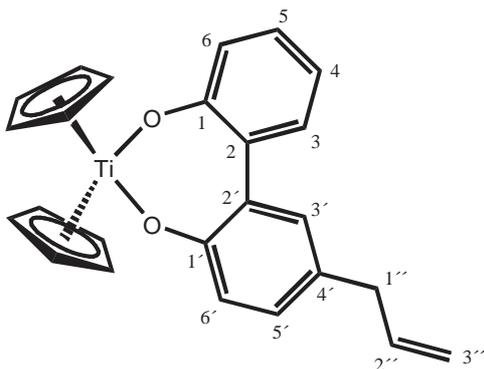
C. Experimenteller Teil

$(H^6, H^7) = {}^3J(H^6', H^7') = 8.2 \text{ Hz}$, ${}^4J(H^5, H^7) = {}^4J(H^5', H^7') = 1.5 \text{ Hz}$, 2 H, H^7, H^7' , 7.85 (dd), ${}^3J(H^4, H^5) = {}^3J(H^4', H^5') = 8.6 \text{ Hz}$, ${}^4J(H^4, H^6) = {}^4J(H^4', H^6') = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, H^7, H^7' .

${}^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 117.1 (C^8, C^8'), 117.2 (C^{Cp}), 117.5 ($\text{C}^{10}, \text{C}^{10}'$), 120.7 (C^3, C^3'), 122.6 (C^6, C^6'), 125.6 (C^5, C^5'), 127.4 (C^2, C^2'), 128.0 (C^7, C^7'), 129.1 (C^4, C^4'), 134.3 (C^9, C^9'), 165.9 (C^1, C^1').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3107 (wbr), 3050 (w), 1581 (m), 1496 (m), 1447 (m), 1328 (s), 1272 (m), 1237 (m), 1068 (m), 1032 (m), 814 (s).

[5-(2-propenyl)-1,1'-biphenyl-2,2'-dioxy]- bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV) **231**:



450 mg (1.99 mmol; 1.1eq) 5-(2-propenyl)-1,1'-biphenyl-2,2'-diol **216** werden in ca. 45 ml wasserfreiem THF unter Argon gelöst und 155 mg einer NaH-Dispersion (60% in Mineralöl; 93 mg reines NaH; 3.89 mmol, 2.15eq), welche vorher mit wenig trockenem n-Pentan gewaschen wurde, bei 0°C zugegeben. Die Suspension lässt man bei 0 °C ca. 30 min und bei RT ca. weitere 30 min rühren (solange bis keine merkliche Gasentwicklung mehr zu beobachten ist). Anschließend werden bei -78 °C 450 mg (1.81 mmol; 1eq) Cp_2TiCl_2 **10** zugegeben. Man lässt den Ansatz über Nacht langsam auf RT kommen, und rührt noch ca. 12-14 h. Anschließend wird die mittlerweile tiefrote Suspension für 2-3 h bei 45-50 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unterzieht man den tiefroten Rückstand einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel SC 60; Laufmittel: DCM; vorgetrocknete Lösungsmittel verwenden). Nach Trocknung im HV wird **231** in Form eines tiefroten Feststoffs erhalten.

Tiefroter, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

C. Experimenteller Teil

Ausbeute: 68% (495 mg; 1.23 mmol **231**).

Summenformel: $C_{25}H_{22}O_2Ti$.

Molekulargewicht: 402.31 g/mol.

Smp.: 86 °C.

R_f: 0.55 (Kieselgel SC 60; DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.31 (d, ³J(H^{1''}, H^{2''}) = 6.9 Hz, 2 H, H^{1''}), 5.03-5.21 (m, 2 H, H^{3''}), 5.87-6.05 (m, 1 H, H^{2''}), 6.21 (s, 1 H, H^{Cp}), 6.65 (d, ³J(H⁵, H⁶) = 7.9 Hz, ³J(H⁴, H⁶) = 1.3 Hz, 1 H, H⁶), 6.83-6.92 (m, 2 H, H⁴, H^{6'}), 7.10-7.27 (m, 4 H, H³, H⁵, H^{3'}, H^{5'}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 34.7 (C^{1''}), 115.8 (C^{3''}), 117.4 (C^{Cp}), 117.5 (C⁶), 120.0 (C^{6'}), 120.2 (C⁴), 125.7 (C²), 128.2 (C^{2'}), 128.55 (C^{5'}), 128.6 (C^{4'}), 129.1 (C⁵), 129.5 (C³), 132.2 (C^{3'}), 137.9 (C^{2''}), 164.9 (C¹), 166.5 (C^{1'}).

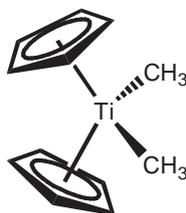
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3055 (wbr), 3003 (w), 2976 (w), 2900 (wbr), 1636 (m), 1586 (m), 1479 (m), 1443 (sh), 1415 (s), 1278 (sbr), 1223 (s), 1115 (m), 1071 (mbr), 1014 (m), 994 (sh), 910 (m), 874 (m), 806 (vs), 752 (vs), 706 (sh).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 402 (22) [M⁺], 376 (8) [M⁺-CH=CH₂], 337 (100) [M⁺-Cp], 320 (14) [M⁺-Cp-OH-(CH₂-CH=CH₂)], 271 (11), 254 (13), 129 (13), 64 (12).

EA [%]: ber.: C: 74.64, H: 5.51; gef.: C: 74.53, H: 5.48.

19.6. Synthesen zu Kapitel 7.3.

Synthese von Bis-(η^5 -Cyclopentadienyl)-dimethyl-titan(IV) **17**^[47]:



In einem ausgeheizten, mit Argon begasten 150 ml-Schlenkrohr werden 3.00 g (12.05 mmol, 1eq) Titanocendichlorid **10** unter Argon in 50 ml trockenem Et₂O suspendiert, 30 min gerührt und auf 0°C gekühlt (ca. 20 min). Anschließend tropft man unter leichtem Argonstrom und weitgehendem Lichtausfluß (Schlenkrohr mit Alufolie umwickeln) mit einer 20 ml-Spritze 17.70 ml CH₃Li (1.6 M in Et₂O; 28.32 mmol, 2.35eq) innerhalb von 20-30 min langsam zu. Das Schlenkrohr wird mit einem Quecksilberblubberer versehen und der Ansatz bei RT noch 20-30 min gerührt. Dann gibt man 200-250 µl Eiswasser zu und lässt noch 15 min rühren. Es wird wenig wasserfreies Na₂SO₄ zugegeben (bis es nach Zugabe zu der Lösung keine Klumpen mehr bildet) und die gelbe Suspension am HV bei RT nicht ganz bis zur Trockene eingengt. Dann füllt man mit ca. 60 ml trockenem n-Hexan auf, rührt 10-15 min heftig, lässt den Feststoff absetzen und filtriert unter Argon (über G3-Schutzgas-Fritte unter Lichtausschluss) in ein ausgeheiztes und begastes 150 ml-Schlenkrohr ab, wobei man noch zwei bis dreimal mit wenig trockenem n-Hexan nachwäscht. Anschließend wird die Lösung am HV bei RT auf ca. 40-50 ml eingengt und das Schlenkrohr (mit Schlenkkappe) über Nacht bei -30 °C im Gefrierschrank belassen. Das Produkt kristallisiert in Form orangegelber Nadeln. Um das Produkt vollständig aus der überstehenden Lösung auszufällen kühlt man weitere 4-5 h unter Lichtausschluss (Schlenkrohr mit Alufolie umwickeln) auf -78°C. Dann wird unter leichtem Argonstrom das überstehende n-Hexan abdekantiert. Die orangegelben Kristalle löst man in ca. 100-150 ml trockenem THF; es ist ratsam THF oder Et₂O zu verwenden, da diese Lösungsmittel das Produkt stabilisieren. Drei kleine Schlenkrohre werden ausgeheizt, begast und gewogen. Man entnimmt aus der orangegelben Lösung drei Alliquote a 2 ml und füllt diese in die Schlenkrohre. Das Lösungsmittel wird unter Lichtausschluss am HV langsam entfernt und der Rückstand mit wenig trockenem n-Pentan erneut gelöst. Man entfernt das n-Pentan im HV, trocknet den gelben Rückstand gründlich und wiegt die Schlenkrohre. Aus der

C. Experimenteller Teil

Differenz des aktuellen Gewichts und des Taras kann die Molarität der Lösung berechnet werden.

Im festen Zustand ist **17** ein stark luft- und hydrolyseempfindlicher, sehr photolabiler, orange-gelber Feststoff, welcher sich in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löst. In THF unter Argon ist **17** bei -30°C auch über längere Zeit gut lagerbar.

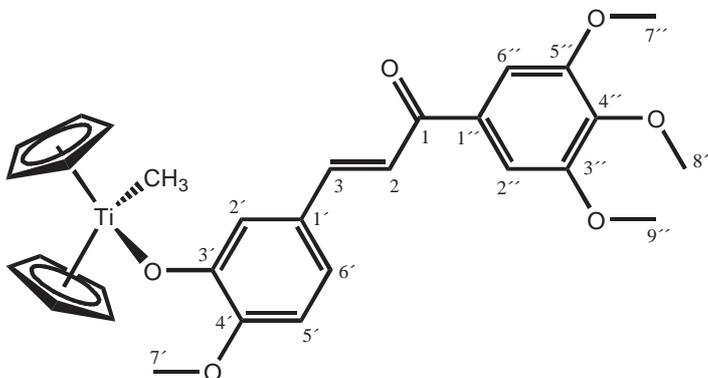
Ausbeute: 84% (2.11 g; 10.12 mmol **17**).

Summenformel: C₁₂H₁₆Ti.

Molekulargewicht: 208.12 g/mol.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -0.05 (s, 6 H, CH₃), 6.05 (s, 10 H, H^{Cp}).

[(E)-3-(4-methoxy-3-oxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on]-bis-(η⁵-cyclopentadienyl)-methyl-titan(IV) 238:



546 mg (1.59 mmol; 1.1eq) (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1on **178** werden in 17 ml wasserfreiem THF gelöst und das Äquivalent einer Stammlösung aus Dimethyltitanocen **17** in THF zugegeben, welches 300 mg (1.44 mmol; 1.0 eq) **17** entspricht. Man rührt die orangegelbe Lösung bei 40-45 °C (T_{Ölbad} = 60-66 °C) so lange, bis auf aus der Reaktionslösung angefertigten Kontroll-DCs (Alox N, oder Kieselgel SC 60) nur noch Spuren des Edukts **178** zu beobachten sind (ca. 35-48 h). Nachdem die mittlerweile hellrote Reaktionsmischung auf RT abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der hellrote Rückstand via Säulenchromatographie (Alox

C. Experimenteller Teil

N, Akt. III; Laufmittel: DCM; vorgetrocknetes DCM verwenden) aufgereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels trocknet man den dunkel- bis orangegelben Feststoff im HV.

Dunkel- bis orangegelber, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 66% (510 mg; 0.95 mmol **238**).

Summenformel: $C_{30}H_{32}O_6Ti$.

Molekulargewicht: 536.44 g/mol.

Smp.: 87 °C.

R_f: 0.65 (Alox N; DCM); 0.43 (Kieselgel SC 60; DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.90 (s, 3 H, H^{Ti-Methyl}), 3.81 (s, 3 H, H^{7'}), 3.92 (s, 3 H, H^{8''}), 3.93 (s, 6 H, H^{7''}, H^{9''}), 6.00 (s, 10 H, H^{Cp}), 6.62 (d, ³J (H^{2'}, H^{6'}) = 2.0 Hz, 1 H, H^{2'}), 6.80 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, 1 H, H^{5'}), 7.06 (dd, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, ⁴J (H^{2'}, H^{6'}) = 2.0 Hz, 1 H, H^{6'}), 7.24 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 7.27 (d, ³J (H², H³) = 15.4 Hz, 1 H, H²), 7.69 (d, ³J (H², H³) = 15.4 Hz, 1 H, H³).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 37.9 (C^{Ti-Methyl}), 55.9 (C^{7'}), 56.6 (C^{7''}, C^{9''}), 61.2 (C^{8''}), 106.2 (C^{2''}, C^{6''}), 111.6 (C^{5'}), 113.6 (C^{Cp}), 116.4 (C^{2'}), 119.6 (C²), 121.1 (C^{6'}), 128.2 (C^{1'}), 134.3 (C^{1''}), 139.5 (C^{4''}), 145.9 (C³), 151.1 (C^{3'}), 153.3 (C^{4'}), 159.2 (C^{3''}, C^{5''}), 189.9 (C¹).

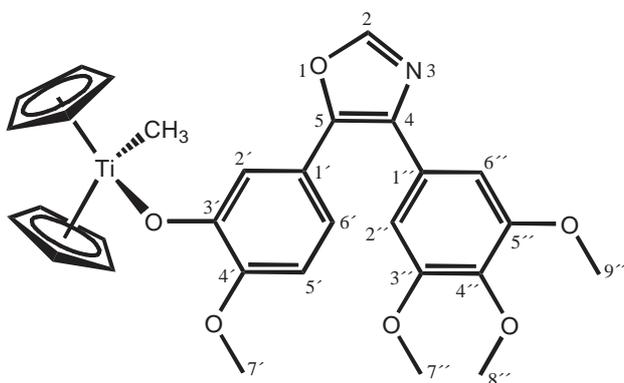
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3111 (w), 2941 (wbr), 2834 (sh), 1653 (m), 1571 (s), 1499 (vs), 1441 (m), 1412 (s), 1339 (sh), 1305 (s), 1264 (vs), 1229 (s), 1155 (s), 1119 (vs), 1069 (sh), 1018 (sh), 994 (s), 934 (m), 806 (vs), 770 (sh), 709 (s).

C. Experimenteller Teil

EI-MS (70 ev); m/z (%): 536 (15) [M⁺], 520 (100) [M⁺-CH₃], 506 (20) [M⁺-2CH₃], 425 (11), 343 (10) [M⁺-(Cp)₂TiCH₃], 260 (5), 214 (15), 193 (14) [(Cp)₂TiCH₃⁺], 178 (61) [(Cp)₂Ti⁺], 129 (13), 113 (9) [CpTi⁺], 66 (20) [Cp⁺], 39 (26).

EA [%]: ber.: C: 66.80, H: 5.61; gef.: C: 66.61, H: 5.56.

[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(4-methoxy-3-oxy-phenyl)-oxazol]-bis-(η⁵-cyclopentadienyl)-methyl-titan(IV) **239**:



Man löst 567 mg (1.59 mmol; 1.1eq) 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-oxazol **202** in 20 ml trockenem THF und gibt das Äquivalent einer Stammlösung aus Dimethyltitanocen **17** in THF zu, welches 300 mg (1.44 mmol; 1.0 eq) **17** entspricht. Die orangegelbe Lösung wird bei 40-45 °C (T_{Ölbad} = 60-66 °C) gerührt, bis per DC-Kontrolle (Alox N, oder Kieselgel SC60) der Reaktionslösung nur noch Spuren des Edukts **202** auszumachen sind (35-48 h). Anschließend lässt man den nunmehr hellroten Ansatz auf RT abkühlen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der hellrote Rückstand wird einer säulenchromatographischen Aufreinigung unterzogen (Alox N, Akt. III; Laufmittel: DCM; vorgetrocknetes DCM verwenden). Nach Entfernen des Lösungsmittels trocknet man den dunkel- bis orangegelben Feststoff noch im HV.

Dunkel- bis orangegelber, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 71% (562 mg; 10.23 mmol **239**).

Summenformel: C₃₀H₃₁NO₆Ti.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 549.44 g/mol.

Smp.: 120 °C.

R_f: 0.31 (Alox N; DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.76 (s, 3 H, H^{Ti-Methyl}), 3.77 (s, 3 H, H^{8''}), 3.78 (s, 6 H, H^{7''}, H^{9''}), 3.86 (s, 3 H, H^{7'}), 5.95 (s, 10 H, H^{Cp}), 6.54 (d, ⁴J(H^{2'}, H^{6'}) = 2.2 Hz, 1 H, H^{2'}), 6.76 (d, ³J(H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, 1 H, H^{5'}), 6.90 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 7.02 (dd, ³J(H^{5'}, H^{6'}) = 8.4 Hz, ⁴J(H^{2'}, H^{6'}) = 2.2 Hz, 1 H, H^{6'}), 7.87 (s, 1 H, H²).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 37.77 (C^{Ti-Methyl}), 55.7 (C^{7'}), 56.1 (C^{7''}, C^{9''}), 61.0 (C^{8''}), 105.1 (C^{2''}, C^{6''}), 111.5 (C^{5'}), 113.3 (C^{Cp}), 116.0 (C^{2'}), 117.8 (C^{6'}), 121.3 (C^{1''}), 128.0 (C^{1'}), 133.1 (C⁴), 137.8 (C^{4''}), 146.2 (C^{3'}), 149.0 (C²), 149.2 (C⁵), 153.3 (C^{4'}), 158.7 (C^{3''}, C^{5''}).

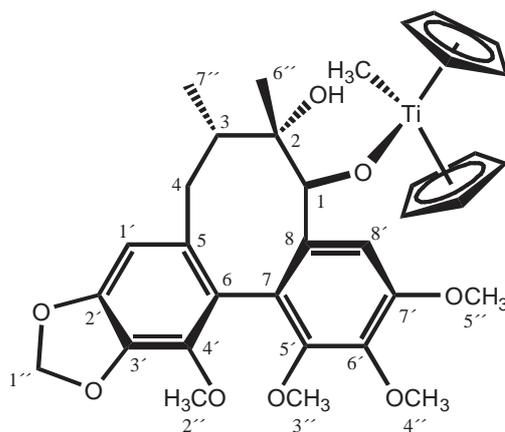
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3119 (w), 2944 (wbr), 2833 (sh), 1583 (m), 1496 (s), 1443 (m), 1414 (m), 1371 (m), 1286 (m), 1267 (m), 1230 (s), 1180 (m), 1122 (vs), 1070 (m), 1000 (s), 939 (sh), 916 (s), 804 (vs), 774 (s), 731 (sh), 662 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 533 (100) [M⁺-CH₃], 518 (42) [M⁺-OCH₃], 438 (17), 423 (11), 356 (4), 267 (7), 193 (4) [(Cp)₂TiCH₃⁺], 178 (55) [(Cp)₂Ti⁺], 148 (6), 113 (10) [CpTi⁺], 79 (10), 66 (4) [Cp⁺], 39 (7).

EA [%]: ber.: C: 65.58, H: 5.69, N: 2.55; gef.: C: 65.39, H: 5.57, N: 2.59.

C. Experimenteller Teil

Schisandrol A-oxy-bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-methyl-titan(IV) **240**:



250 mg (0.58 mmol; 1.1eq) Schisandrol A **54** werden in 25 ml wasserfreiem THF gelöst und das Äquivalent einer Stammlösung aus Dimethyltitanocen **17** in THF zugegeben, welches 109 mg (0.53 mmol; 1.0 eq) **17** entspricht. Man rührt die orangegelbe Lösung bei 40-45 °C ($T_{\text{Ölbad}} = 60-66 \text{ °C}$) ca. 2.5-3 d. Nachdem die dunkelorange Reaktionsmischung auf RT abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der orangefarbene Rückstand via Säulenchromatographie (Alox N, Akt. III; Laufmittel: DCM; vorgetrocknetes DCM verwenden) aufgereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels trocknet man den hellgelben Feststoff im HV.

Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: ca. 25% (82 mg; 0.13 mmol **240**).

Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{Ti}$.

Molekulargewicht: 624.54 g/mol.

Smp.: 86 °C.

R_f : 0.44 (Alox N; DCM).

$[\alpha]_D^{21}$: -6.3° ($c = 0.5$; CHCl_3).

C. Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.43 (s, 3 H, $\text{H}^{\text{Ti-Methyl}}$), 1.04 (d, $^3J(\text{H}^3, \text{H}^{7''}) = 2.6$ Hz, 1 H, $\text{H}^{7''}$), 1.06 (s, 3 H, $\text{H}^{6''}$), 1.23 (s, 1 H, H^{OH}), 1.68-1.80 (m, 1 H, H^3), 1.91-2.2 (m, 2 H, H^4), 3.36 (s, 3 H, $\text{H}^{2''}$), 3.91 (d, 6 H, $\text{H}^{4''}, \text{H}^{5''}$), 4.08 (s, 3 H, $\text{H}^{3''}$), 4.85 (s, 1 H, H^1), 5.46 (s, 5 H, H^{Cp}), 5.65 (s, 5 H, H^{Cp}), 5.94 (d, $^3J(\text{H}^{1''\text{a}}, \text{H}^{1''\text{b}}) = 9.6$ Hz, 2 H, $\text{H}^{1''\text{a}}, \text{H}^{1''\text{b}}$), 6.48 (s, 1 H, H^1), 6.72 (s, 1 H, H^8).

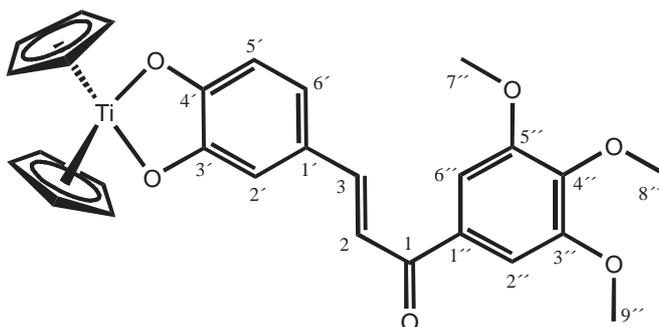
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 19.7 ($\text{C}^{7''}$), 29.6 ($\text{C}^{6''}$), 29.9 (C^4), 37. ($\text{C}^{\text{Ti-Methyl}}$), 41.6 (C^3), 56.4 ($\text{C}^{5''}$), 59.6 ($\text{C}^{3''}$), 60.5 ($\text{C}^{2''}$), 61.4 ($\text{C}^{4''}$), 73.8 (C^2), 100.7 (C^1), 100.9 ($\text{C}^{1''}$), 102.7 ($\text{C}^{1'}$), 110.8 (C^8), 112.6 (C^{Cp}), 112.7 (C^{Cp}), 121.6 (C^6), 123.3 (C^7), 134.5 (C^3), 136.1 (C^8), 136.1 (C^5), 141.1 (C^4), 141.7 (C^6), 148.9 (C^2), 151.7 (C^5), 152.6 (C^7).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3479 (w), 3123 (w), 2929 (mbr), 1700 (w), 1619 (m), 1593 (m), 1499 (sh), 1461 (s), 1421 (sh), 1403 (m), 1368 (sh), 1326 (m), 1265 (m), 1207 (m), 1145 (s), 1095 (vs), 1067 (sh), 1048 (vs), 1013 (sh), 966 (sh), 933 (s), 805 (vs), 764 (sh), 663 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 609 (38) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 544 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{Cp}$], 432 (16) [$\text{M}^+ - (\text{Cp})_2\text{TiCH}_3$], 414 (17), 343 (25) [$\text{M}^+ - (\text{Cp})_2\text{TiCH}_3 - 2(\text{OCH}_3) - \text{CH}_3$], 236 (17), 194 (100) [$(\text{Cp})_2\text{TiOH}^+$], 178 (33) [$(\text{Cp})_2\text{Ti}^+$], 165 (12), 91 (40), 45 (13).

EA [%]: ber.: C: 65.39, H: 6.46; gef.: C: 65.22, H: 6.37.

[(E)-3-(3,4-dioxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on]-bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV) 234:



C. Experimenteller Teil

Man löst 440 mg (1.33 mmol; 1.1eq) (E)-3-(3,4-dihydroxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1on **189** in 14 ml wasserfreiem THF und gibt das Äquivalent einer Stammlösung aus Dimethyltitanocen **17** in THF zu, welches 252 mg (1.21 mmol; 1.0 eq) **17** entspricht. Die orangegelbe Lösung wird bei 40-45 °C ($T_{\text{Ölbad}} = 60-66$ °C) ca. 12-14 h gerührt, wobei bereits nach kurzer Zeit eine merkliche Grünfärbung zu erkennen ist. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Lösungsmittel der mittlerweile dunkelgrünen Lösung im HV entfernt, der tiefgrüne Rückstand mit wenig DCM/Et₂O (ca. 1/5, v/v; beide Lösungsmittel vortrocknet) mehrmals extrahiert und das Extrakt unter Schutzgas über Celite (H: ca. 5-6 cm; Ø: ca. 1 cm) abfiltriert. Das Lösungsmittel entfernt man im HV und nimmt den Rückstand in wenig DCM/n-Pentan 1/2 [v/v] auf. Durch Umkristallisation bei -30 °C wird **234** in Form dunkelgrüner Kristalle erhalten. Den Feststoff trocknet man im HV.

Dunkelgrüner, luft-, hydrolyse- und temperaturempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 48% (294 mg; 0.58 mmol **234**).

Summenformel: C₂₈H₂₆O₆Ti.

Molekulargewicht: 506.37 g/mol.

Smp.: 78 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.90 (s, 3 H, H^{7''}), 3.92 (s, 6 H, H^{8''}, H^{9''}), 6.32 (s, 10 H, H^{Cp}), 6.57 (d, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.2 Hz, 1 H, H^{5'}), 6.95 (d, ³J (H^{2'}, H^{6'}) = 1.9 Hz, 1 H, H^{2'}), 7.15 (dd, ³J (H^{5'}, H^{6'}) = 8.2 Hz, ⁴J (H^{2'}, H^{6'}) = 1.0 Hz, 1 H, H^{6'}), 7.26 (s, 2 H, H^{2''}, H^{6''}), 7.33 (d, ³J (H², H³) = 15.3 Hz, 1 H, H²), 7.81 (d, ³J (H², H³) = 15.3 Hz, 1 H, H³).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.5 (C^{7''}, C^{9''}), 61.2 (C^{8''}), 106.0 (C^{2''}, C^{6''}), 112.2 (C^{5'}), 114.5 (C^{2'}), 118.0 (C^{Cp}), 118.2 (C²), 124.6 (C^{6'}), 127.8 (C^{1'}), 134.4 (C^{1''}), 141.3 (C^{4''}), 146.4 (C³), 153.3 (C^{3''}, C^{5''}), 159.7 (C^{4'}), 163.0 (C^{3'}), 189.2 (C¹).

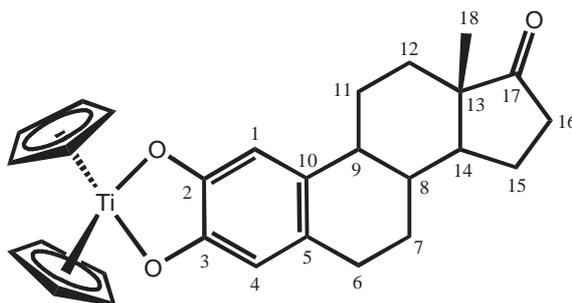
C. Experimenteller Teil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3106 (w), 2938 (wbr), 2835 (sh), 1650 (m), 1563 (s), 1499 (vs), 1484 (s), 1464 (sh), 1413 (m), 1341 (m), 1297 (sh), 1270 (vs), 1231 (sh), 1149 (m), 1125 (vs), 1070 (sh), 1017 (m), 994 (s), 933 (w), 809 (vs), 733 (m).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 506 (2) [M⁺], 432 (8), 221 (7), 195 (7), 66 (100) [Cp⁺], 39 (45).

EA [%]: ber.: C: 66.41, H: 5.18; gef.: C: 66.18, H: 5.09.

[2,3-Dioxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien]-bis-(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV) **250**:



200 mg (0.70 mmol; 1.02eq) 2-Hydroxyestron **249** werden in 7 ml wasserfreiem THF gelöst und das Äquivalent einer Stammlösung aus Dimethyltitanocen **17** in THF zugegeben, welches 143 mg (0.69 mmol; 1.0 eq) **17** entspricht. Die orangegelbe Lösung lässt man bei 40-45 °C (T_{Ölbad} = 60-66 °C) ca. 12-14 h führen, wobei bereits nach kurzer Zeit eine merkliche Grünfärbung zu erkennen ist. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Lösungsmittel der mittlerweile dunkelgrünen Lösung im HV entfernt, der tiefgrüne Rückstand mit wenig DCM/Et₂O (ca. 1/5, v/v; beide Lösungsmittel vorgetrocknet) mehrmals extrahiert und das Extrakt unter Schutzgas über Celite (H: ca. 5-6 cm; Ø: ca. 1 cm) abfiltriert. Das Lösungsmittel entfernt man im HV und nimmt den Rückstand in wenig Et₂O/n-Pentan 2/1 [v/v] auf. Durch Umkristallisation bei -30 °C wird **250** in Form dunkelgrüner Kristalle erhalten. Den Feststoff trocknet man im HV.

Dunkelgrüner, luft-, hydrolyse- und temperaturempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 41% (133 mg; 0.29 mmol **250**; Isomer A/Isomer B \approx 1/2.5).

Summenformel: C₂₈H₃₀O₃Ti.

Molekulargewicht: 462.40 g/mol.

C. Experimenteller Teil

Smp.: 83 °C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): **Isomer A:** δ (ppm) = 0.82 (s, 3 H, H^{18}), 1.24-1.73 (m, 6 H, H^7 , H^8 , H^{12} , H^{14}), 1.80-2.61 (m, 7 H, H^9 , H^{11} , H^{15} , H^{16}), 2.73-2.99 (m, 1 H, H^6), 6.14 (s, 5 H, H^{Cp}), 6.23 (s, 5 H, H^{Cp}), 6.29 (s, 1 H, H^1), 6.55 (s, 1 H, H^4); **Isomer B:** δ (ppm) = 0.82 (s, 3 H, H^{18}), 1.24-1.73 (m, 6 H, H^7 , H^8 , H^{12} , H^{14}), 1.80-2.61 (m, 7 H, H^9 , H^{11} , H^{15} , H^{16}), 2.73-2.99 (m, 1 H, H^6), 6.15 (s, 5 H, H^{Cp}), 6.24 (s, 5 H, H^{Cp}), 6.30 (s, 1 H, H^1), 6.52 (s, 1 H, H^4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): **Isomer A:** δ (ppm) = 14.2 (C^{18}), 24.2 (C^{15}), 26.9 (C^{11}), 28.2 (C^7), 29.7 (C^6), 31.9 (C^{12}), 36.1 (C^{16}), 39.1 (C^8), 44.6 (C^9), 48.3 (C^{13}), 53.9 (C^{14}), 111.1 (C^4), 114.2 (C^1), 115.9 (C^{Cp}), 116.9 (C^{Cp}), 130.1 (C^5), 134.0 (C^{10}), 156.7 (C^3), 162.1 (C^2), 221.2 (C^{17}); **Isomer B:** δ (ppm) = 14.1 (C^{18}), 21.8 (C^{15}), 26.2 (C^{11}), 27.2 (C^7), 29.5 (C^6), 31.9 (C^{12}), 36.1 (C^{16}), 38.6 (C^8), 44.6 (C^9), 48.3 (C^{13}), 50.8 (C^{14}), 111.1 (C^4), 114.2 (C^1), 116.2 (C^{Cp}), 117.0 (C^{Cp}), 129.6 (C^5), 133.0 (C^{10}), 156.7 (C^3), 162.1 (C^2), 221.1 (C^{17}).

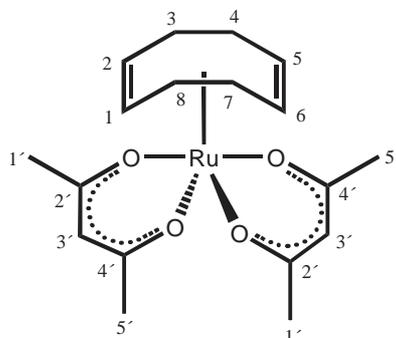
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3103 (wbr), 2960 (sh), 2924 (mbr), 2853 (sh), 1735 (m), 1457 (m), 1440 (mbr), 1404 (w), 1373 (sh), 1324 (sh), 1288 (sh), 1261 (s), 1201 (sh), 1082 (mbr), 1015 (s), 871 (m), 803 (vsbr), 666 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 462 (16) [M^+], 397 (13) [$\text{M}^+ - \text{Cp}$], 66 (100) [Cp^+], 39 (38).

EA [%]: ber.: C: 72.73, H: 6.54; gef.: C: 72.89, H: 6.48.

19.7. Synthesen zu Kapitel 8.2.

Bis-(acetylacetonato)-(η^4 -1,5-Cyclooctadien)-Ru(II) **258**^[242]:



300 mg (1.07 mmol; 1.0eq) (η^4 -1,5-COD)-Ru(II)-dichlorid **257** werden in 5.6 ml trockenem DMF zusammen mit 333 μ l (325 mg; 3.25 mmol; 3.03eq) Acetylaceton und 1.1 g (10.5 mmol; 10eq) wasserfreiem Na_2CO_3 suspendiert und auf ca. 140 °C erhitzt. Nach ca. 10 min bildet sich eine tieforange Lösung. Nach weiteren 5-10 min lässt man die Lösung abkühlen, filtriert über eine G3-Fritte ab und wäscht mit wenig CH_3OH nach. Die orange Lösung wird langsam mit bidest. Wasser versetzt, wobei **258** als gelbes Pulver ausfällt. Das Rohprodukt wird aus einer wässrigen CH_3OH -Lösung umkristallisiert. Die erhaltenen gelben Kristalle trocknet man noch im HV.

Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 49% (214 mg; 0.52 mmol **258**).

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Ru}$.

Molekulargewicht: 407.47 g/mol.

Smp.: 99 °C [Lit.^[242]: 101-102 °C (Zers.)].

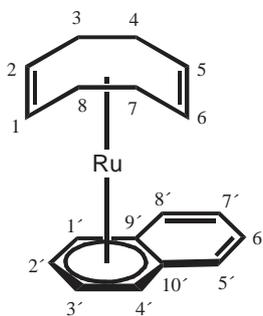
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.87 (s, 8 H, $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^7, \text{H}^8$), 2.19 (s, 10 H, $\text{H}^{1'}, \text{H}^{5'}$), 2.19 (m, 2 H, $\text{H}^{1'}, \text{H}^{5'}$), 3.95-4.19 (m, 4 H, $\text{H}^1, \text{H}^2, \text{H}^5, \text{H}^6$), 5.32 (s, 2 H, H^3).

C. Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 27.5 (C^1, C^5), 28.3 ($\text{C}^3, \text{C}^4, \text{C}^7, \text{C}^8$), 30.3 ($\text{C}^3, \text{C}^4, \text{C}^7, \text{C}^8$), 88.9 (C^3), 91.5 (C^3), 98.5 ($\text{C}^1, \text{C}^2, \text{C}^5, \text{C}^6$), 185.7 (C^2, C^4), 186.7 (C^2, C^4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2949 (w), 2880 (w), 2876 (sh), 1573 (vs), 1510 (vs), 1395 (vsbr), 1331 (sh), 1268 (m), 1196 (m), 1162 (sh), 1017 (m), 977 (sh), 934 (m), 876 (sh), 822 (m), 762 (vs), 682 (w), 657 (m).

(η^6 -Naphthalin)-(η^4 -1,5-COD)-Ru(0) **260**^[243]:



173 mg (1.35 mmol; 2.5eq) Naphthalin werden in 5.5 ml trockenem THF unter Argon gelöst und bei RT portionsweise mit 123 mg (5.36 mmol; 9.9eq) frisch geschältem (am besten unter Paraffin) Na versetzt. Nach vollständiger Zugabe lässt man bei RT noch 2 h rühren. Die tiefblaue Lösung (**259**) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam (ca. 30-45 min) zu einer Suspension aus 220 mg (0.54 mmol; 1.0eq) Bis-(acetylacetonato)-(η^4 -1,5-Cyclooctadien)-Ru(II) **258** in 6.6 ml trockenem THF zugetropft, wobei sich die Lösung von gelb nach rotbraun bis weinrot färbt. Anschließend rührt man die weinrote Lösung noch 3 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und lässt den Ansatz dann über Nacht auf RT kommen. Das Volumen der braunen Suspension wird bis auf ca. 1.5 ml im HV eingengt und über eine kurze eisgekühlte Säule (Alox N; Akt. III; Durchmesser ca. 0.7 mm, Höhe ca. 4-5 cm) unter Argon abfiltriert. Man entfernt das Lösungsmittel im HV und sublimiert überschüssiges Naphthalin mit einem auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Sublimationsfinger im HV aus. Der braune Rückstand wird in einer Mischung aus 1.6 ml THF und 5.5 ml n-Hexan (beide Lösungsmittel trocken) gelöst. Nach Umkristallisation bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (ca. 2-3 d) dekantiert man die überstehende Lösung ab und wäscht den hellbraunen Feststoff mit wenig kaltem ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) n-Hexan nach. Den erhaltenen hellbraunen Feststoff trocknet man im HV.

Hellbrauner, relativ instabiler Feststoff.

C. Experimenteller Teil

Ausbeute: 42% (79 mg; 0.24 mmol **260**).

Summenformel: $C_{18}H_{20}Ru$.

Molekulargewicht: 337.42 g/mol.

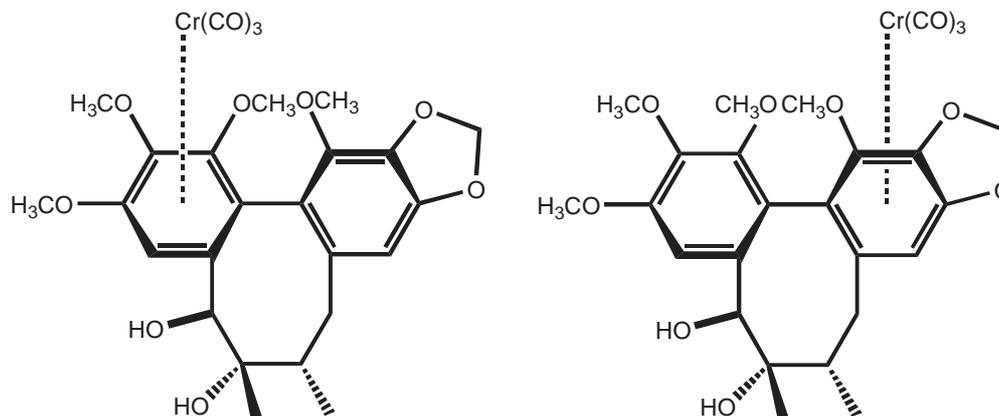
1H -NMR (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 2.02 (s, 8 H, H^3, H^4, H^7, H^8), 3.59 (s, 10 H, H^1, H^2, H^5, H^6), 4.29 (s, 2 H, $H^{1'}, H^{2'}, H^{3'}, H^{4'}$), 5.62 (s, 2 H, $H^{1'}, H^{2'}, H^{3'}, H^{4'}$), 7.10 (s, 4 H, $H^{5'}, H^{6'}, H^{7'}, H^{8'}$),

^{13}C -NMR (75.5 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 33.5 (C^3, C^4, C^7, C^8), 63.8 (C^1, C^2, C^5, C^6), 74.9 ($C^{1'}, C^{2'}, C^{3'}, C^{4'}$), 91.7 ($C^{1'}, C^{2'}, C^{3'}, C^{4'}$), 106.5 (C^9, C^{10}), 126.7 ($C^{5'}, C^{6'}, C^{7'}, C^{8'}$), 127.6 ($C^{5'}, C^{6'}, C^{7'}, C^{8'}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2960 (m), 2910 (m), 2850 (m), 2800 (m), 1480 (w), 1435 (w), 1360 (w), 1315 (m), 1243 (w), 1230 (m), 1195 (w), 1150 (w), 1005 (w), 992 (w), 953 (w), 905 (w), 865 (m), 820 (m), 770 (w), 745 (sh), 620 (w), 515 (w).

19.8. Synthesen zu Kapitel 9.1.

η^6 -(Schisandrol A)-tricarbonyl-Chrom(0) **265**:



C. Experimenteller Teil

440 mg (1.02 mmol; 1eq) Schisandrol A **54** werden unter Argon in einem Gemisch aus 20 ml THF und 2.4 ml n-Bu₂O (beide Lösungsmittel trocken und entgast) gelöst (suspendiert). Nach Zugabe von 264 mg (1.20 mmol; 1.18eq) Cr(CO)₆ wird das Reaktionsgefäß mit einem Doppelschicht-Oberflächen-Kühler versehen und der Ansatz langsam bis zu gelindem Rückfluss erhitzt (T_{Ölbad} ca. 150-160 °C). Innerhalb der ersten 1-2 h ist eine einsetzende deutliche Gelbfärbung zu erkennen. Nach ca. 6-7 h bilden sich die ersten leichten Spuren eines grünen Niederschlags. Nach ca. 24 h wird die Reaktion abgebrochen. Die mittlerweile grüngelbe Suspension wird über Celite abfiltriert und der Rückstand mit trockenem THF nachgewaschen. Das Lösungsmittel der erhaltenen Lösung entfernt man im HV (n-Bu₂O!). Der gelbgrüne Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Alox N, Akt. III; Laufmittel: DCM/CH₃OH 70/1 → 30/1 [v/v]). Um eine vollständige Trennung der beiden nahe beieinander laufenden Fraktionen zu erreichen muss die Säulenchromatographie mit der erhaltenen Produktfraktion wiederholt werden. Das Lösungsmittel der erhaltenen Hauptfraktion wird entfernt und der gelbe Feststoff noch aus wenig DCM/n-Pentan 1/1 [v/v] ausgefällt. Den erhaltenen Feststoff trocknet man im HV.

Gelber bis hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 18% (86 mg; 0.22 mmol **265**).

Summenformel: C₂₆H₂₈CrO₁₁.

Molekulargewicht: 568.49 g/mol.

Smp.: 210 °C (Zers.).

R_f: 0.82 (Alox N; DCM/CH₃OH 70/1, v/v).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 (s, 3 H), 1.23 (s, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 2.00-2.71 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.95 (d, 6 H), 5.95 (s, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.2, 28.9, 29.9, 36.8, 44.9, 56.3, 59.5, 61.06, 61.1, 101.3, 104.3, 105.2, 117.9, 122.9, 129.0, 130.4, 134.1, 141.7, 148.0, 149.6, 151.7, 153.5, 191.4 {Cr(CO)₃}, 211.8 {Cr(CO)₃}.

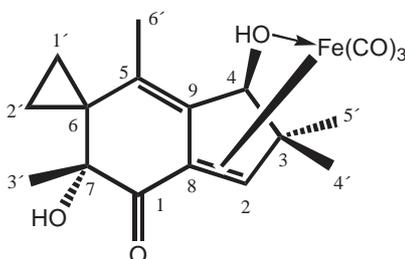
C. Experimenteller Teil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3523 (wbr), 2963 (mbr), 1949 (m), 1864 (mbr), 1618 (m), 1594 (sh), 1500 (sh), 1474 (m), 1260 (s), 1207 (m), 1089 (sh), 1009 (vs), 932 (s), 797 (vs), 670 (m).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 432 (64) [M⁺-Cr(CO)₃], 414 (72), 398 (82), 385 (62), 338 (28), 300 (34), 255 (7), 219 (9), 149 (17), 98 (27), 85 (41), 71 (60), 57 (100).

19.9. Synthesen zu Kapitel 10.

η^2 -(Illudin M)-tricarbonyl-Eisen(0) **270**:



In einem ausgeheizten, mit Argon begasten Schlenkrohr werden 97 mg (0.39 mmol; 1eq) Illudin M **70a** unter Argon in 8 ml trockenem THF gelöst. Nach Zugabe von 400 mg (1.10 mmol; 2.8eq) Fe₂(CO)₉ rührt man die orange Suspension ca. 12-14 h. Nach Ablauf der Reaktionsdauer wird das Lösungsmittel der mittlerweile klaren roten Lösung am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel SC 60; Laufmittel: Et₂O; vorgetrockneten Et₂O verwenden; Substanz wird mit wenig THF aufgetragen) unterzogen. Eine weitere Aufreinigung erfolgt via MPLC (Kieselgel; Flussrate ca. 30-40 ml/min; Laufmittel: DCM/Et₂O [vorgetrocknetes DCM und vorgetrockneten Et₂O verwenden] 1/0 ca. 10 min, 1/0 → 0/1 ca. 50 min). Nach Entfernen des Lösungsmittels trocknet man den orangeroten Feststoff noch im HV.

Orangeroter Feststoff.

Ausbeute: 57% (86 mg; 0.22 mmol **270**).

Summenformel: C₁₈H₂₀FeO₆.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 388.19 g/mol.

Smp.: 124 °C (Zers.).

R_f: 0.47 (Et₂O; Kieselgel SC 60).

[α]_D²⁵: +20° (c = 0.05; THF).

¹H-NMR (300 MHz, DMF-d₇): δ (ppm) = 0.30-0.44 (m, 1 H, H^{1'}, H^{2'}), 0.68-0.82 (m, 1 H, H^{1'}, H^{2'}), 0.94 (s, 3 H, H^{4'}), 0.98-1.07 (m, 1 H, H^{1'}, H^{2'}), 1.13 (s, 3 H, H^{5'}), 1.45 (s, 3 H, H^{3'}), 1.72 (s, 3 H, H^{6'}), 3.54 (s, br, 1 H, H^{OH}), 3.70 (s, br, 1 H, H^{OH}), 3.92 (s, 1 H, H⁴), 4.46 (s, 1 H, H²).

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-d₇): δ (ppm) = 5.1 (C^{2'}), 7.4 (C^{1'}), 14.6 (C^{3'}), 21.9 (C^{6'}), 24.1 (C^{4'}), 25.8 (C^{5'}), 31.3 (C⁶), 46.4 (C³), 65.7 (C²), 66.3 (C⁵), 75.4 (C⁴), 76.8 (C⁷), 132.8 (C⁸), 139.7 (C⁹), 208.0 (C¹), 211.1 {Fe(CO)₃}.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435 (m), 2960 (m), 2926 (sh), 2864 (sh), 2044 (m), 1988 (w), 1957 (m), 1700 (s), 1652 (sh), 1608 (sh), 1467 (sh), 1445 (m), 1417 (m), 1315 (sh), 1260 (s), 1220 (m), 1104 (sh), 1034 (vs), 1009 (vs), 956 (sh), 921 (s), 842 (sh), 800 (vs), 729 (m), 682 (m).

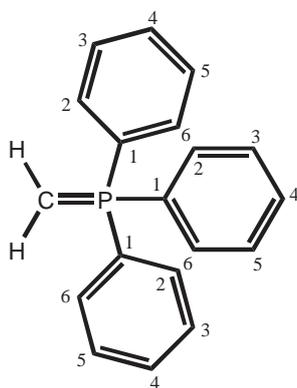
EI-MS (70 eV); m/z (%): 248 (50) [M⁺-Fe(CO)₃], 233 (100), 232 (62), 215 (39), 213 (22), 187 (15), 173 (12), 145 (9), 105 (9), 91 (17), 43 (42).

EA [%]: ber.: C: 55.69, H: 5.19; gef.: C: 55.52, H: 5.11.

19.10. Synthesen zu Kapitel 11.1.

19.10.1. Synthese des für die Darstellung der titanierten Phosphorylide benötigten Phosphorans

Methyltriphenylphosphoran **276**^[142]:



Man suspendiert in einem 500 ml-Schlenk-Kolben 50 g (139.97 mmol; 1eq) Methyltriphenylphosphoniumbromid und 6.01 g 154.02 mmol) Natriumamid in 140 ml trockenem Toluol. Die Lösung wird mit 115 mg (151 μ l; 0.71 mmol; 0.005eq) HMDS versetzt, was zu einer sofortigen Erwärmung des Ansatzes unter Gasentwicklung und Hellgelbfärbung führt. Anschließend erwärmt man 3 h unter Rückfluss und rührt bei 60 °C bis kein NH₃ mehr entweicht (2-2.5 d). Die mittlerweile orangegelbe Suspension wird im noch warmen Zustand mittels einer heizbaren G3-Schutzgasfritte über Celite abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit warmen Toluol nachgewaschen. Das Filtrat engt man im HV auf ca. 70 ml ein und versetzt das Konzentrat mit 70 ml wasserfreiem Et₂O. Nach 2-4 d bei -30 °C wird die überstehende Lösung vorsichtig unter Schutzgas abdekantiert und der kristalline Rückstand mit wenig kaltem Toluol (-30 °C) vorsichtig gewaschen. Den gelben Rückstand trocknet man mindestens 24 h im HV.

Sehr luft- und hydrolyseempfindlicher, gelber Feststoff.

Ausbeute: 93% (35.97 g; 130.17 mmol **276**).

Summenformel: C₁₉H₁₇P.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 276.31 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.88 (d, 2J (P, $\text{H}^{\text{Methylen}}$) = 6.8 Hz, 1 H, $\text{H}^{\text{Methylen}}$), 7.05-7.26 (m, 9 H, H^3 , H^4 , H^5), 7.77-7.93 (m, 6 H, H^2 , H^6).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 0.73 (d, 2J (P, $\text{H}^{\text{Methylen}}$) = 7.5 Hz, 1 H, $\text{H}^{\text{Methylen}}$), 7.10-7.40 (m, 9 H, H^3 , H^4 , H^5), 7.50-8.35 (m, 6 H, H^2 , H^6).

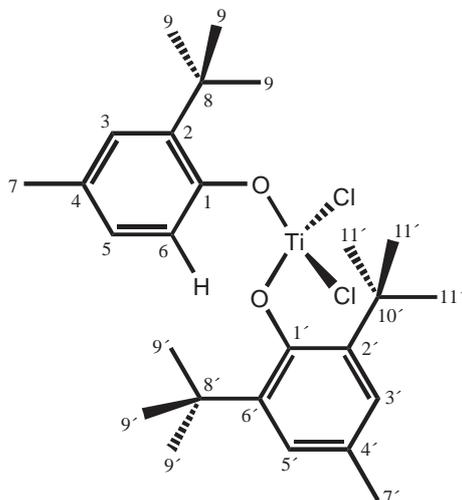
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = -4.3 (d, 1J (P, $\text{C}^{\text{Methylen}}$) = 100.5 Hz, $\text{C}^{\text{Methylen}}$), 128.4 (d, 2J (P, C^2) = 2J (P, C^6) = 11.2 Hz, C^2 , C^6), 130.6 (d, 4J (P, C^4) = 3.1 Hz, C^4), 133.5 (d, 3J (P, C^3) = 3J (P, C^5) = 9.0 Hz, C^3 , C^5), 135.1 (d, 1J (P, C^1) = 84.7 Hz, C^1).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20.85.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121.5 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 21.15.

19.10.2. Synthese der für die Darstellung der titanierten Phosphorylide benötigten substituierten Bis-phenoxy-titan(IV)-dichloride

(2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-(2-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-dichlor-titan(IV)
272a)^[142,250]:



C. Experimenteller Teil

15 g (8.67 ml; 79.08 mmol; 1.0eq) Titan-tetrachlorid werden in 400 ml wasserfreiem Toluol gelöst und portionsweise (über ca. 45-60 min) 34.8 g (158.16 mmol; 2.0eq) 2,6-di-tert.-butyl-4-mehtyl-phenol (BHT) **271c** zugegeben, was nach und nach zu einer weinroten Färbung der Lösung führt. Man rührt 24 h unter Rückfluss und engt die tiefrote Lösung anschließend im HV fast bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 240-250 ml Toluol/n-Hexan (1/1, v/v; beide Lösungsmittel wasserfrei) aufgenommen und bei -30 °C 2-3 d aufbewahrt. Die überstehende Lösung dekantiert man unter leichtem Argonstrom vorsichtig ab, wäscht mit wenig kaltem (-30 °C) Toluol/n-Hexan (1/1, v/v; beide Lösungsmittel wasserfrei) nach und trocknet die roten kristallinen Nadeln 24 h im HV.

Tiefroter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 85% (33.70 g; 67.22 mmol **272a**).

Summenformel: $C_{26}H_{38}Cl_2O_2Ti$.

Molekulargewicht: 501.35 g/mol.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.49 (s, 9 H, H^9), 1.50 (s, 18 H, H^9 , H^{11}), 2.30 (s, 3 H, H^7), 2.35 (s, 3 H, H^7), 6.87 (dd, $^3J(H^5, H^6) = 8.2$ Hz, $^4J(H^3, H^5) = 2.2$ Hz, 1 H, H^5), 6.96 (d, $^3J(H^5, H^6) = 8.2$ Hz, 1 H, H^6), 7.09 (s, 3 H, H^3 , H^3 , H^5).

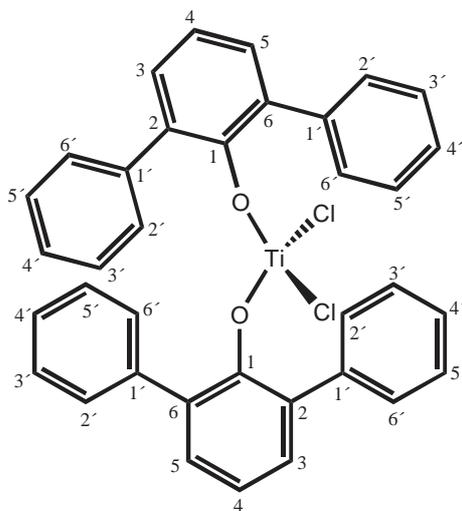
^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 21.2 (C^7), 21.5 (C^7), 30.4 (C^9), 31.3 (C^9 , C^{11}), 35.0 (C^8 , C^8 , C^{10}), 124.3 (C^6), 125.7 (C^3 , C^5), 127.0 (C^3), 127.6 (C^5), 133.5 (C^4), 134.6 (C^4), 136.5 (C^2), 139.8 (C^2 , C^6), 166.6 (C^1), 168.8 (C^1).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 500 (100) [$M^+ - H$], 449 (45), 393 (15), 321 (65) [$M^+ - 2C_4H_9 - 2CH_3 - Cl$], 205 (62) [$M^+ - C_{15}H_{23} - C_4H_9 - Cl$], 91 (45) [$C_7H_7^+$], 57 (74), 48 (23) [Ti^+].

EA [%]: ber.: C: 64.63, H: 8.32; gef.: C: 64.58, H: 8.30.

C. Experimenteller Teil

2,6-Di-phenyl-phenoxy)-dichlor-titan(IV) **272b**)^[142,250]:



Man löst 2.24 g (1.29 ml; 11.81 mmol; 1.0eq) Titantetrachlorid in 60 ml wasserfreiem Toluol und gibt portionsweise (über ca. 45-60 min) 5.82 g (23.62 mmol; 2.0eq) 2,6-diphenyl-phenol **271b** zu, was nach und nach zu einer weinroten Färbung der Lösung führt. Die weinrote Lösung wird 24 h unter Rückfluss erhitzt und die resultierende tiefrote Lösung anschließend im HV fast bis zur Trockene eingengt. Den Rückstand nimmt man in einer Mischung aus 16 ml wasserfreiem Toluol und 22 ml wasserfreiem n-Hexan auf und bewahrt die Lösung bei -30 °C 2-3 d auf. Die überstehende Lösung wird unter leichtem Argonstrom vorsichtig abdekantiert und der rote, kristalline Rückstand mit wenig kaltem (-30 °C) Toluol/n-Hexan (1/1, v/v; beide Lösungsmittel wasserfrei) nachgewaschen. Die roten Kristallnadeln trocknet man für 24 h im HV.

Roter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 88% (6.33 g; 10.39 mmol **272b**).

Summenformel: $C_{38}H_{26}Cl_2O_2Ti$.

Molekulargewicht: 609.36 g/mol.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.98-7.68 (m, H^{Phenyl}).

C. Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.82-6.98 (m, 4 H, H^3 , H^5), 6.99-7.35 (m, 20 H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{4'}$, H^5 , H^6), 7.36-7.51 (m, 2 H, H^4).

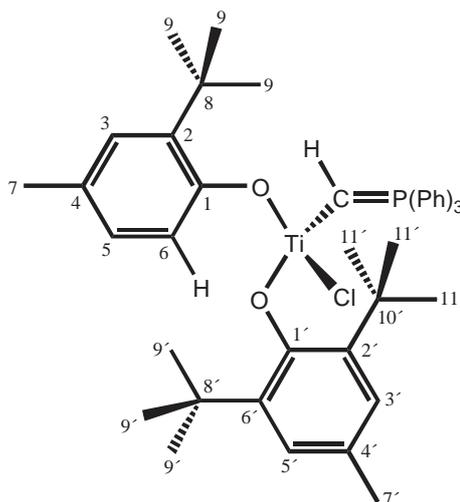
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 120.7, 123.1, 124.5, 127.3, 127.8, 127.9, 128.3, 128.7, 129.2, 129.6, 129.7, 130.0, 130.2, 133.2, 137.3, 163.7.

EI-MS (70 ev); m/z (%): 608 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 363 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}$], 327 (49) [$\text{M}^+ - \text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O} - \text{Cl}$], 291 (12), 246 (13), 228 (38) [$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}^+$], 321 (65) [$\text{M}^+ - 2\text{C}_4\text{H}_9 - 2\text{CH}_3 - \text{Cl}$], 189 (4), 115 (6), 77 (3) [C_6H_5^+].

EA [%]: ber.: C: 70.95, H: 4.30; gef.: C: 70.90, H: 4.33.

19.10.3. Darstellung der monomeren titanierten Phosphorylide **277a** und **277b** via Umylidierung

(2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-(2-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-chlorotitanyl-methyltriphenylphosphoran **277a**)^[142]:



In einem 300 ml Schlenkrohr werden 5.01 g (10.00 mmol; 1.0eq) (2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-(2-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-dichlor-titan(IV) **272a** in 150 ml wasserfreiem THF gelöst, was zu einer tiefroten Lösung führt. Man tropft bei RT langsam (innerhalb von 45-60 min) eine Lösung von 5.53 g (20.00 mmol; 2.0eq) Methyltriphenylphosphoran **276** in 100 ml trockenem THF zu, wobei sich eine Suspension zu bilden beginnt. Der Ansatz

C. Experimenteller Teil

wird bei RT 24 h gerührt. Man saugt die Suspension über eine G3- oder G4-Schutzgasfritte in ein 300 ml-Schlenkrohr ab und wäscht den Rückstand solange mit wenig THF bis dieser nahezu weiß bzw. nur noch leicht gelblich ist. Anschließend wird das Filtrat im HV fast bis zur Trockene eingengt (nicht zu weit einengen!!) und der rote, ölige Rückstand in 180-200 ml Et₂O/n-Hexan (2/1, v/v; beide Lösungsmittel wasserfrei) aufgenommen. Die orangefarbene Suspension erwärmt man 15-20 min auf 30-32 °C (Schlenkrohr mit Quecksilberblubberer versehen) und saugt diese mittels einer heizbaren auf 28 °C geheizten G3-Schutzgasfritte über eine sehr dünne Schicht Celite in ein 300 ml-Schlenkrohr vorsichtig ab. Das verschlossene Schlenkrohr wird zuerst für 24 h in den Kühlschrank gestellt und anschließend für 3-4 d bei -30 °C gelagert. Das Produkt **277a** kristallisiert in Form tieferer Nadeln oder Prismen. Die überstehende Lösung dekantiert man unter leichtem Argonstrom vorsichtig ab und wäscht den kristallinen Rückstand mit sehr wenig kaltem (-30 °C) Et₂O/n-Hexan (1/2, v/v; beide Lösungsmittel wasserfrei; die Waschlösung wird am besten vorsichtig unter leichtem Argonstrom abpipettiert). Das Produkt wird danach im HV getrocknet.

Roter, sehr luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 84% (6.23 g; 8.40 mmol **277a**).

Summenformel: C₄₅H₅₄ClO₂PTi.

Molekulargewicht: 741.20 g/mol.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.24 (s, 9 H, H⁹), 1.48 (s, 18 H, H^{9'}, H^{11'}), 2.21 (s, 3 H, H⁷), 2.30 (s, 3 H, H^{7'}), 6.48 (dd, ³J (H⁵, H⁶) = 8.0 Hz, ⁴J (H³, H⁵) = 2.3 Hz, 1 H, H⁵), 6.63 (d, ³J (H⁵, H⁶) = 8.0 Hz, 1 H, H⁶), 6.89 (d, ³J (H³, H⁵) = 2.3 Hz, 1 H, H³), 7.05 (s, 2 H, H^{3'}, H^{5'}), 7.26-7.37 (m, 6 H, H^{ortho-Phenyl}), 7.38-7.59 (m, 6 H, H^{meta-P-Phenyl}, H^{para-P-Phenyl}), 10.32 (d, 1 H, ²J (P, H^{Methylen}) = 6.7 Hz, 1 H, H^{Methylen}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.0 (C⁷), 21.3 (C^{7'}), 30.1 (C⁹), 30.8 (C^{9'}, C^{11'}), 34.5 (C⁸), 35.1 (C^{8'}, C^{10'}), 123.9 (C⁶), 124.0 (C^{3'}, C^{5'}), 126.3 (C³), 126.5 (C⁵), 128.7 (d, ³J (P, C^{meta-P-Phenyl}) = 12.2 Hz, C^{meta-P-Phenyl}), 128.8 (d, ¹J (P, C^{ipso-P-Phenyl}) = 86.9 Hz, C^{ipso-P-Phenyl}),

C. Experimenteller Teil

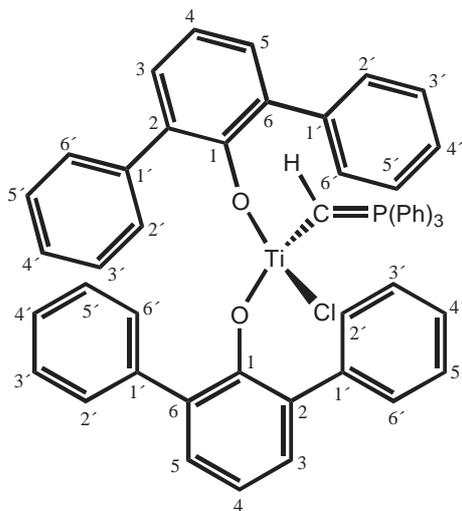
129.1 (C^{4'}), 129.3 (C⁴), 131.5 (d, ⁴J (P, C^{para-P-Phenyl}) = 3.1 Hz, C^{para-P-Phenyl}), 132.8 (d, ²J (P, C^{ortho-P-Phenyl}) = 10.7 Hz, C^{ortho-P-Phenyl}), 136.3 (C²), 139.6 (C^{2'}, C^{6'}), 161.6 (C^{1'}), 164.2 (C¹), 185.3 (d, ¹J (P, C^{Methylen}) = 44.5 Hz, C^{Methylen}).

³¹P-NMR (121.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.26.

EI-MS (70 ev); m/z (%): 741 (25) [M⁺], 628 (80) [M⁺-2C₄H₉], 449 (45), 275 (65) [Ph₃PCH⁺], 183 (22), 91 (37) [C₇H₇⁺].

EA [%]: ber.: C: 77.92, H: 7.34; gef.: C: 77.83, H: 7.38.

Bis-(2,6-Diphenyl-phenoxy)-chlorotitanyl-methyltriphenylphosporan **277b**^[142]:



Man löst in einem 200 ml-Schlenkrohr 3.00 g (4.92 mmol; 1.0eq) (2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-(2-tert.-butyl-4-methyl-phenoxy)-dichlor-titan(IV) **272b** in 75 ml trockenem THF. Zu dem hellroten Gemisch wird bei RT langsam (innerhalb von 45-60 min) eine Lösung von 2.72 g (9.85 mmol; 2eq) Methyltriphenylphosphoran **276** in 50 ml wasserfreiem THF zugetropft. Es bildet sich rasch eine Suspension. Man rührt den Ansatz bei RT 24 h und saugt die tiefrote Suspension anschließend über eine G3 oder G4-Schutzgasfritte in ein 200 ml-Schlenkrohr ab. Das entstandene Methyltriphenylphosphoniumchlorid wird solange mit wenig THF gewaschen bis es nahezu weiß bzw. leicht gelblich ist. Man engt das Filtrat im HV fast bis zur Trockene ein (nicht zu weit einengen!!) und nimmt den orangeroten, öligen Rück-

C. Experimenteller Teil

stand in 150-160 ml Et₂O/n-Hexan (2/1, v/v; beide Lösungsmittel wasserfrei) auf. Die orangefarbene Suspension wird 15-20 min auf 30-32 °C erwärmt (Schlenkrohr mit Quecksilberblubberer versehen) und mittels einer heizbaren auf 28 °C geheizten G3-Schutzgasfritte über eine sehr dünne Schicht Celite in ein 200 ml-Schlenkrohr vorsichtig abgesaugt. Das verschlossene Schlenkrohr stellt man zuerst für 24 h in den Kühlschrank und lagert es anschließend für 3-4 d bei -30 °C. Das Produkt **277b** kristallisiert in Form orangefarbener Nadeln oder Prismen. Die überstehende Lösung wird unter leichtem Argonstrom vorsichtig abdekantiert und der kristalline Rückstand mit sehr wenig kaltem (-30 °C) Et₂O/n-Hexan (1/2, v/v; beide Lösungsmittel wasserfrei) gewaschen (die Waschlösung wird am besten vorsichtig unter leichtem Argonstrom abpipettiert). Den Rückstand trocknet man im HV.

Orangeroter, sehr luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 87% (6.23 g; 8.40 mmol **277b**).

Summenformel: C₅₅H₄₂ClO₂PTi.

Molekulargewicht: 849.21 g/mol.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.96-7.38 (m, 37 H, H^{Phenyl}), 7.59-7.72 (m, 4 H, H^{Phenyl}), 9.14 (d, 1 H, ²J (P, H^{Methylen}) = 5.8 Hz, 1 H, H^{Methylen}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 119.2 (d, ¹J (P, C^{ipso-P-Phenyl}) = 86.9 Hz, C^{ipso-P-Phenyl}), 120.8 (C^{Aryl}), 126.4 (C^{Aryl}), 127.8 (C^{Aryl}), 127.9 (C^{Aryl}), 128.2 (C^{Aryl}), 128.4 (d, ¹J (P, C^{meta-P-Phenyl}) = 12.2 Hz, C^{meta-P-Phenyl}), 129.3 (C^{Aryl}), 129.35 (C^{Aryl}), 129.6 (C^{Aryl}), 130.2 (C^{Aryl}), 131.6 (C^{Aryl}), 132.6 (C^{Aryl}), 132.68 (C^{Aryl}), 133.2 (d, ¹J (P, C^{ortho-P-Phenyl}) = 10.7 Hz, C^{ortho-P-Phenyl}), 139.4 (C^{Aryl}), 159.6 (C¹), 185.3 (d, ¹J (P, C^{Methylen}) = 45.8 Hz, C^{Methylen}).

³¹P-NMR (121.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.04.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 848 (27) [M⁺-H], 818 (44), 608 (80) [Cl₂Ti(OR)₂⁺], 573 (68) [ClTi(OR)₂⁺], 573 (52) [Ti(OR)₂⁺], 275 (39) [(Ph)₃PCH⁺], 245 (25) [HOR⁺],

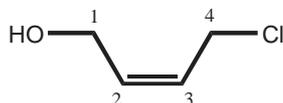
C. Experimenteller Teil

EA [%]: ber.: C: 77.79, H: 4.99; gef.: C: 77.72, H: 5.03.

19.11. Synthesen zu Kapitel 12.1.

19.11.1. Synthese der für die Darstellung von Tetracarbonyl- η^2 -Alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexen benötigten Aminoalkohole

(Z)-4-Chlor-2-buten-1-ol **161**^[261]:



Man legt, in einem 2 l-Rundkolben, 150 g (1.702 mol) (Z)-2-buten-1,4-diol **314**, 5 ml Pyridin (110.25 g; 1.58 mol) und 300 ml Et₂O mit einem Rührrellipsoid vor und kühlt das Gemisch mit einem Eis-NaCl-Bad auf ca. -10 - -15 °C. Anschließend werden 123 ml SOCl₂ (202 g; 1.7 mol) innerhalb einer Stunde langsam zugetropft. Die Temperatur im Reaktionsgefäß darf während dieser Prozedur +5 °C nicht überschreiten! Nach beendeter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch innerhalb einer Stunde auftauen, entfernt das Kühlbad und rührt bei RT für weitere 2.5 h. Der inzwischen entstandenen weiß-braunen Suspension werden langsam 450 ml Wasser beigemischt, um überschüssiges SOCl₂ zu hydrolysieren. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige je zweimal mit 90 ml Et₂O und CH₂Cl₂ extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über wasserfreien Na₂SO₄, filtriert und wäscht mit wenig CH₂Cl₂ nach. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die zurückbleibende bräunliche Flüssigkeit einer Destillation im Hochvakuum unterzogen.

Farblose, leicht stechend, chlorartig riechende Flüssigkeit, welche sich an Luft innerhalb kurzer Zeit tiefblau färbt.

Ausbeute: 63 % (115 g; 1.08 mol **161**).

Summenformel: C₄H₇ClO.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 106.55 g/mol.

Sdp.: 46 °C ($2.5 \cdot 10^{-2}$ mbar).

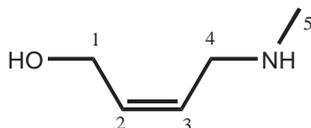
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.76 (sbr, 1 H, OH), 4.02 (d, $^3J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 6.9$ Hz, 2 H, H^1), 4.14 (d, $^3J(\text{H}^3, \text{H}^4) = 5.5$ Hz, 2 H, H^4), 5.7 (m, 2 H, H^2, H^3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 38.8 (C^4), 57.4 (C^1), 126.9 (C^3), 132.8 (C^2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3327 (mbr; OH), 3022 (sh), 2931 (sh), 2877 (wbr), 1739 (vwbr), 1653 (vwbr), 1444 (sh), 1256 (s), 1014 (vs), 940 (s), 750 (vs).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 106 (20) [M^+], 90 (3) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 88 (9) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 71 (20) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 70 (44) [$\text{M}^+ - \text{HCl}$], 69 (16), 57 (87) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$], 53 (28), 51 (20), 50 (16), 49 (14), 44 (47), 43 (81), 42 (100), [$\text{M}^+ - \text{HCl}, -\text{CO}$], 41 (78).

(Z)-4-Methylamino-2-buten-1-ol 315^[261]:



Man legt in einem 1 l-Kolben 31.08 g (291.6 mmol) (Z)-4-Chlor-2-buten-1-ol **161** in 450 ml CH_2Cl_2 vor und verschließt das Gefäß mit einem Septum. Ein skaliertes Schlenkrohr (der Hahn ist stets geöffnet) wird auf ca. -15 - -20 °C gekühlt. Man kondensiert langsam, während der 1 l-Kolben auf -78 °C gekühlt wird, 30 ml gasförmiges Methylamin ein und verschließt das Schlenkrohr mit einem Septum (der Hahn wird nun geschlossen). Das Methylamin wird via Canula tropfenweise in den 1 l-Kolben (das Schlenkrohr wird hierfür aus dem Kühlbad entfernt) überführt. Man versiegelt das Gefäß mit einem Septum und lässt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auftauen. Die entstandene Suspension wird über einen Faltenfilter abfiltriert und der Rückstand (Methylammoniumchlorid) mit wenig CH_2Cl_2 nachgewaschen. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und unterzieht den leicht bräunlichen, zäh-viskosen Rückstand im Hochvakuum einer Mikrodestillation.

C. Experimenteller Teil

Farblose, leicht viskose, aminartig riechende, stark lichtbrechende Flüssigkeit, die sich bei RT mit der Zeit braun färbt.

Ausbeute: 22 % (6.49 g; 64.15 mmol **315**).

Summenformel: C₅H₁₁NO.

Molekulargewicht: 101.15 g/mol.

Sdp.: 98 °C (2.5•10⁻² mbar).

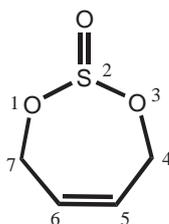
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.40 (s, 3 H, H⁵), 3.20 (dd, ³J (H³, H⁴) = 6.6 Hz, ³J (H⁴, NH) = 1.2 Hz, 2 H, H⁴), 3.49 (sbr, 1 H, OH), 4.13 (dt, ³J (H¹, H²) = 5.6 Hz, ³J (H¹, OH) = 1.0 Hz, 2 H, H¹), 5.60 (dt, ³J (H², H³) = 11.7 Hz, ³J (H³, H⁴) = 6.6 Hz, 1 H, H³), 5.75 (dt, ³J (H², H³) = 11.7 Hz, ³J (H², H³) = 5.6 Hz 1 H, H²).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 35.6 (C⁵), 48.0 (C⁴), 59.2 (C¹), 128.1 (C³), 133.4 (C²).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3291 (mbr; OH), 3018 (sh), 2846 (sbr), 2793 (sh), 1652 (vwbr), 1449 (m), 1320 (s), 1104 (m), 1025 (vs), 971 (m), 882 (mbr), 697 (wbr).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 101 (16) [M⁺], 84 (9) [M⁺-OH], 42 (15).

4,7-Dihydro-1,3,2-dioxathiepin-2-oxid **316**^[262]:



In einem 2 l-Kolben werden 104.12 g (1.0 mol) (Z)-2-buten-1,4-diol **314** in 1080 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und bei 0 °C tropfenweise (während 1 h) mit einem Gemisch aus 142.88 g (1.2

C. Experimenteller Teil

mmol) SOCl_2 , 142.96 g (1.2 mmol) Benzotriazol und 480 ml CH_2Cl_2 versetzt. Anschließend rührt man noch weitere 30 min bei RT, filtriert die leicht bräunliche Suspension über einen Faltenfilter und wäscht mit ca. 40 ml CH_2Cl_2 nach. Die organische Phase wird mit 800 ml Wasser, anschließend mit 400 ml NaOH-Lösung (2 %ig) extrahiert und über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und unterzieht den braunen zähen Rückstand einer Mikrodestillation im Hochvakuum.

Farblose, leicht stechend riechende Flüssigkeit, welche sich an Luft, bei RT mit der Zeit zersetzt.

Ausbeute: 78 % (104.6 g; 780 mmol **316**).

Summenformel: $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$.

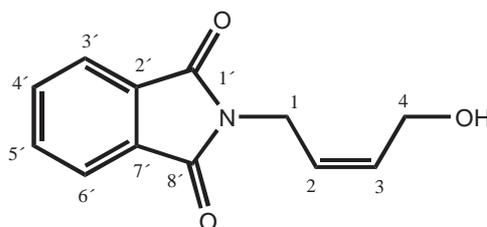
Molekulargewicht: 134.15 g/mol.

Sdp.: 35 °C ($2.5 \cdot 10^{-2}$ mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.27 (d, $^2J(\text{H}^{7a}, \text{H}^{7b}) = ^2J(\text{H}^{4a}, \text{H}^{4b}) = 14.4$ Hz, 2 H, $\text{H}^{7a}, \text{H}^{4a}$), 4.72 (d, $^2J(\text{H}^{7a}, \text{H}^{7b}) = ^2J(\text{H}^{4a}, \text{H}^{4b}) = 14.4$ Hz, 2 H, $\text{H}^{7b}, \text{H}^{4b}$), 5.61 (s, 2 H, H^5, H^6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 60.3 (C^4, C^7), 128.0 (C^5, C^6).

N-[4-Hydroxy-(Z)-2-butenyl]-phtalimid **318**^[262]:



131.3g (780 mmol) Kaliumphthalimid **317** werden in einem 1 l-Kolben in 656 ml DMF (p.a.) suspendiert und bei 70-80 °C mit 104.6 g (780 mmol) 4,7-Dihydro-1,3,2-dioxathiepin-2-oxid

C. Experimenteller Teil

316 innerhalb 1 h versetzt. Die entstandene Lösung rührt man für weitere 10 h bei 70-80 °C. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der bräunliche halb feste Rückstand mit Wasser (ca. 800 ml) versetzt. Das Gemisch extrahiert man zweimal mit je 300 ml CH₂Cl₂. Die organische Phase wird mit Wasser, verdünnter Salzsäure (1 M) und gesättigter Kochsalzlösung je zweimal gewaschen. Die Lösung trocknet man über wasserfreiem Na₂SO₄, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und trocknet den erhaltenen Feststoff im Vakuum.

Hellgelber, pulveriger Feststoff.

Ausbeute: 88 % (104.6 g; 686 mmol **318**).

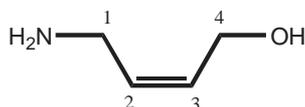
Summenformel: C₁₄H₁₇NO₃.

Molekulargewicht: 247.29 g/mol.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.23 (sbr, 1 H, OH), 4.25 (m, 4 H, H¹, H⁴), 5.43 (m, 1 H, H²), 5.76 (m, 1 H, H³), 7.60 (m, 2 H, H^{4'}, H^{5'}), 7.69 (m, 2 H, H^{3'}, H^{6'}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 34.3 (C¹), 57.7 (C⁴), 123.0 (C^{3'}, C^{6'}), 124.4 (C³), 131.7 (C^{2'}, C^{7'}), 133.1 (C²), 133.8 (C^{4'}, C^{5'}), 133.8 (C^{1'}, C^{8'}).

(Z)-4-Amino-2-buten-1-ol 319^[262]:



In einem 2 l-Kolben werden 60 ml Hydrazinhydrat in 1200 ml Ethanol gelöst, mit 104.6 g (483 mmol) N-[4-Hydroxy-(Z)-2-butenyl]-phtalimid **318** versetzt und für 12 h bei RT gerührt. Die entstandene leicht gelbliche Suspension filtriert man mittels einer G3-Glasfritte ab und wäscht mehrmals mit je ca. 10 ml Ethanol nach. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am

C. Experimenteller Teil

Rotationsverdampfer entfernt und der bräunliche, zähe Rückstand im Hochvakuum destilliert (Mikrodestille).

Farblose, leicht viskose, aminartig riechende, stark lichtbrechende Flüssigkeit, die sich bei RT mit der Zeit braun färbt.

Ausbeute: 20 % (8.42 g; 96.6 mmol **319**)

Summenformel: C₄H₉NO

Molekulargewicht: 87.12 g/mol

Sdp.: 104 °C (2.5·10⁻² mbar).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.41 (sbr, 3 H, OH, NH₂), 3.33 (d, ³J (H¹, H²) = 5.5 Hz, ³J (H¹, OH) = 0.9 Hz, 2 H, H¹), 4.11 (dt, ³J (H³, H⁴) = 6.4 Hz, ³J (H⁴, OH) = 1.1 Hz, 2 H, H⁴), 5.68 (m, 2 H, H², H³).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 38.5 (C¹), 58.3 (C⁴), 131.2 (C³), 131.4 (C²).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3288 (mbr; OH), 3018 (sh), 2846 (sbr), 2793 (sh), 1449 (mbr), 1409 (sh), 1319 (m), 1140 (sh), 1103 (m), 1024 (vs), 971 (sh), 872 (mbr), 679 (mbr).

19.11.2. Synthesen zu Kapitel 12.1.2.

19.11.2.1. Pentacarbonyl-[methoxy-ethyliden(benzyliden)]-Fischer-Carben-Komplexe

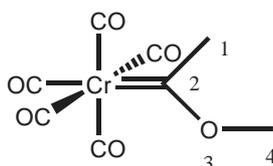
Allgemeine Arbeitsvorschrift^[264,265]:

Zu einer Suspension von M(CO)₆ (25.00 mmol; M = Cr, W) in 250 ml Et₂O wird langsam (innerhalb von ca. 20 min) 1 eq des Lithiumalkyls (Methylithium 1.6 M in n-Hexan, bzw.

C. Experimenteller Teil

Phenyllithium in Et₂O) zugetropft, wobei sich die Lösung deutlich färbt (im Falle von Methylolithium und M = Cr erst gelb, dann dunkelgelb und schließlich bernsteinfarben; M = W: gelb, orange gelb, dunkel-rotbraun // für Phenyllithium und M = Cr, W: dunkelgelb, orange gelb, braungelb). Nach ca. 1 h entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und trocknet im HV nach. Der blassgelbe (für Methylolithium und M = Cr; im Falle von M = W hellorange // für Phenyllithium und M = Cr, W: dunkles Orange gelb) Feststoff wird in 250 ml CH₂Cl₂ suspendiert und der Suspension 1 eq (CH₃)₃O⁺BF₄⁻ (3.70 g, 25.00 mmol; kann auch im leichten Überschuss eingesetzt werden) zugegeben. Man lässt noch 5 h rühren, wobei sich die Lösung dunkelgelb (für Methylolithium und M = Cr, W) bzw. rot (für Phenyllithium und M = Cr: kirschrot; für M = W: dunkelrot) färbt. Das Gemisch wird unter Schutzgas über Filterflocken filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand im HV getrocknet und anschließend unter Schutzgas säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel SC 60, Laufmittel Et₂O; im Vorlauf befindet sich noch unumgesetztes Metallcarbonyl). Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man im HV (es ist darauf zu achten, dass die Methoxy-ethyliden-Fischer-Carben-Komplexe zur Sublimation neigen).

Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-ethyliden)-chrom(0) **3a**^[264,265]:



Gelber, mäßig luftempfindlicher Feststoff, welcher sich bei RT allmählich zersetzt.

Ausbeute: 93 % (5.82 g; 23.25 mmol **3a**).

Summenformel: C₈H₆CrO₆.

Molekulargewicht: 250.13 g/mol.

Smp.: 34 °C [Lit.^[264,265] 34 °C].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.94 (s, 3 H, H¹), 4.96 (sbr, 3 H, H⁴).

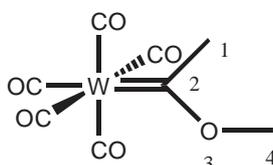
C. Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 49.4 (C^1), 67.2 (C^4), 216.4 (CO^{cis}), 223.4 (CO^{trans}), 360.4 (C^2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = [2070 (s), 1992 (s), 1953 (vs); $\text{Cr}(\text{CO})_5$], 1252 (m), 1019 (s), 895 (m).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 250 (23) [M^+], 222 (9) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 194 (42) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 166 (57) [$\text{M}^+ - 3\text{CO}$], 138 (78) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 110 (100) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$], 52 (36) [Cr^+].

Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-ethyliden)-wolfram(0) **3c**^[265]:



Dunkelgelber, mäßig luftempfindlicher Feststoff, welcher sich bei RT allmählich zersetzt.

Ausbeute: 89 % (8.61 g; 22.25 mmol **3c**).

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_6\text{WO}_6$.

Molekulargewicht: 387.01 g/mol.

Smp.: 53 °C [Lit.^[265] 52 °C].

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.87 (s, 3 H, H^1), 4.57 (s, 3 H, H^4).

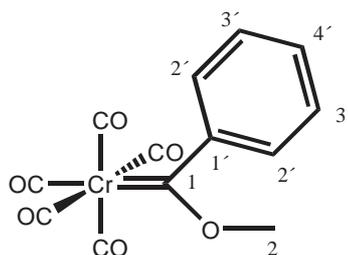
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 52.1 (C^1), 70.2 (C^4), 197.2 (CO^{cis} , $^1J(\text{W}, \text{CO}) = 127.2$ Hz), 203.4 (CO^{trans} , $^1J(\text{W}, \text{CO}) = 118.0$ Hz), 333.3 (C^2 , $^1J(\text{W}, =\text{C}) = 103.1$ Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = [2083 (s), 1992 (s), 1988 (vs); $\text{W}(\text{CO})_5$], 1250 (m), 1019 (s), 893 (m).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 382 (82) [M^+], 354 (22) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 326 (42) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 298 (55) [$\text{M}^+ - 3\text{CO}$], 270 (100) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 242 (67) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$], 183 (15) [W^+].

C. Experimenteller Teil

Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-benzyliden)-chrom(0) **3b**^[264,265]:



Dunkelroter, mäßig luftempfindlicher Feststoff, welcher sich bei RT zwar allmählich zersetzt, jedoch stabiler als das Ethyliden-Analogon **3a** ist.

Ausbeute: 85 % (6.63 g; 21.25 mmol **3b**).

Summenformel: C₁₃H₈CrO₆.

Molekulargewicht: 312.20 g/mol.

Smp.: 47 °C [Lit.^[264,265] 46 °C].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.63 (s, 3 H, H²), 7.30 (m, 5 H, H^{2'}, H^{3'}, H^{4'}).

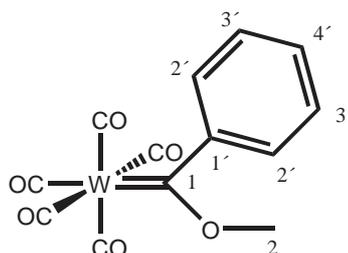
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 67.1 (C²), 123.0 (C^{3'}), 128.2 (C^{2'}), 130.3 (C^{4'}), 153.7 (C^{4'}), 216.1 (CO^{cis}), 224.1 (CO^{trans}), 351.1 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = [2066 (s), 1992 (s), 1953 (vs); Cr(CO)₅], 1224 (m), 982 (s), 874 (m).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 312 (34) [M⁺], 284 (21) [M⁺-CO], 256 (53) [M⁺-2CO], 228 (68) [M⁺-3CO], 200 (63) [M⁺-4CO], 172 (100) [M⁺-5CO], 77 (66) [Ph⁺], 52 (28) [Cr⁺].

C. Experimenteller Teil

Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-benzyliden)-wolfram(0) **3d**^[265]:



Hellroter (orangeroter), mäßig luftempfindlicher Feststoff, welcher sich bei RT zwar allmählich zersetzt, jedoch stabiler als das Ethyliden-Analogon **3c** ist.

Ausbeute: 82 % (9.10 g; 20.5 mmol **3d**).

Summenformel: C₁₃H₈WO₆.

Molekulargewicht: 444.04 g/mol.

Smp.: 59 °C [Lit.^[265] 59 °C].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.75 (s, 3 H, H²), 7.48 (m, 5 H, H^{2'}, H^{3'}, H^{4'}).

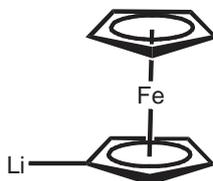
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 70.1 (C²), 126.3 (C^{3'}), 127.2 (C^{2'}), 131.8 (C^{4'}), 155.2 (C⁴), 197.2.1 (CO^{cis}, ¹J (W, CO) = 126.2 Hz), 203.2 (CO^{trans}, ¹J (W, CO) = 116.0 Hz), 322.1 (C¹, ¹J (W, =C) = 106.4 Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = [2079 (s), 1992 (s), 1953 (vs); W(CO)₅], 1221 (m), 982 (s), 874 (m).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 444 (52) [M⁺], 416 (50) [M⁺-CO], 388 (15) [M⁺-2CO], 360 (100) [M⁺-3CO], 332 (52) [M⁺-4CO], 304 (72) [M⁺-5CO], 183 (9) [W⁺], 77 (66) [Ph⁺].

19.11.2.2. Pentacarbonyl-[methoxy-ferrocenyl-methyliden]-Fischer-Carben-Komplexe

Ferrocenyllithium 320^[263]:



In einem 250 ml-Schlenkrohr (welches, inclusive Schlenkkappe, unter Argon, zuerst Tara zu wiegen ist!!!) werden 5.00 g Ferrocen (26.88 mmol) in 30 ml trockenem THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und anschließend 15.8 ml tBuli (1.7 M in n-Pentan, 26.90 mmol) langsam (ca. 15-20 min) zugetropft. Man entfernt das Kühlbad und lässt noch weitere 15 min rühren. Danach werden 40 ml trockenes n-Hexan zugegeben und die intensiv rotorange Lösung auf ca. -78 °C gekühlt, wobei ein helloranger Niederschlag ausfällt. Den braunroten Überstand pipettiert man im leichten Argonstrom vorsichtig ab und wäscht den Rückstand dreimal mit wenig n-Hexan (jeweils ca. 10-15 ml). Nach gründlicher Trocknung im HV wird das Schlenkrohr gewogen und das Ferrocenyllithium sofort umgesetzt.

Stark luft- und hydrolyseempfindliches, hell oranges Pulver, welches in Substanz schlecht lagerbar ist.

Ausbeute: 81 % (4.05 g; 21.77 mmol **320**).

Summenformel: C₁₀H₁₀Fe.

Molekulargewicht: 186.03 g/mol.

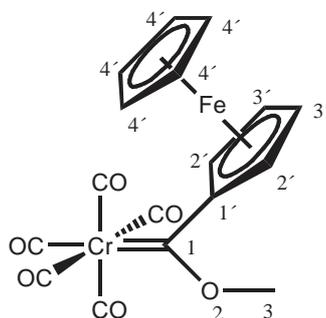
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Pentacarbonyl-[methoxy-ferrocenyl-methyliden]-Fischer-Carben-Komplexen^[263,266,267]:

Eine Suspension von 4.5 g (21.77 mmol) frisch hergestellten Ferrocenyllithium **320** in 210 ml trockenem Et₂O wird auf 0 °C gekühlt. Die hellorange Suspension versetzt man auf einmal mit 21.77 mmol M(CO)₆ (M = Cr, Mo, W), lässt den Ansatz noch ca. 15 min rühren und ent-

C. Experimenteller Teil

fernt das Kühlbad. Innerhalb von ca. 30 min färbt sich das Gemisch allmählich rot. Nach 5 h Reaktionsdauer (mittlerweile dunkelrote Lösung) wird das Lösungsmittel im HV entfernt, der dunkelrote Rückstand in 210 ml trockenem DCM suspendiert und der Suspension $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (3.22 g, 21.77 mmol; kann auch im leichten Überschuss eingesetzt werden) hinzugefügt (dies hat eine rasche Violettfärbung zur Folge). Nach Rühren über Nacht filtriert man die mittlerweile tief-violette Suspension unter Schutzgas über Filterflocken, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und trocknet den violetten Rückstand im HV. Der Rückstand wird in wenig Et_2O aufgenommen und unter Schutzgas säulenchromatographisch gereinigt (ausgeheiztes Kieselgel SC 60, Laufmittel trockener Et_2O ; im Vorlauf befinden sich eventuell noch unumgesetztes Ferrocen, bzw. Metallcarbonyl). Das Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer und trocknet den erhaltenen Feststoff im HV (noch vorhandene Metallcarbonyl-, bzw. Ferrocen-Reste können mittels einer, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten, Sublimationsapparatur entfernt werden).

Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-ferrocenyl-methyliden)-chrom(0) **123a**^[263,266,267]:



Violetter, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 71 % (6.50 g; 15.46 mmol **123a**).

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{CrFeO}_6$.

Molekulargewicht: 420.12 g/mol.

Smp.: $111\text{ }^\circ\text{C}$ (Zers.) [Lit.^[266] $112\text{ }^\circ\text{C}$ (Zers.)].

C. Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.23 (s, 5 H, $\text{H}^{4'}$), 4.67 (s, 3 H, H^3), 4.78 (vt, 2 H, H^3), 4.98 (vt, 2 H, $\text{H}^{2'}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): δ (ppm) = 4.33 (s, 5 H, $\text{H}^{4'}$), 4.76 (s, 3 H, H^3), 4.94 (vt, 2 H, H^3), 5.07 (vt, 2 H, $\text{H}^{2'}$).

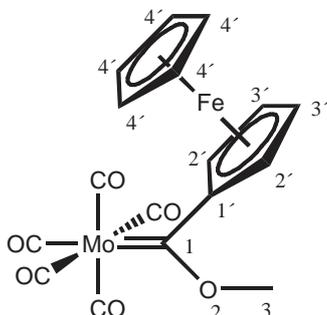
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 66.0 (C^3), 70.5 ($\text{C}^{4'}$), 72.2 ($\text{C}^{2'}$), 74.6 (C^3), 93.6 (C^1), 217.3 (CO^{cis}), 222.9 (CO^{trans}), 333.0 (C^1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): δ (ppm) = 67.2 (C^3), 71.6 ($\text{C}^{4'}$), 73.3 ($\text{C}^{2'}$), 76.1 (C^3), 94.7 (C^1), 218.3 (CO^{cis}), 224.2 (CO^{trans}), 331.5 (C^1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = [2051 (s), 1977 (m), 1946 (vs); 1920 (sh), 1888 (vs); $\text{Cr}(\text{CO})_5$], 1429 (m; Cp), 976 (s), 820 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 420 (13) [M^+], 364 (13) [M^+-2CO], 336 (16) [M^+-3CO], 308 (18) [M^+-4CO], 280 (82) [M^+-5CO], 265 (7), 237 (100) [M^+-Fc], 181 (9), 172 (7), 129 (7), 80 (6), 56 (20) [Fe^+], 52 (51) [Cr^+].

Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-ferrocenyl-methyliden)-molybdän(0) **123b**^[263,266,267]:



Violetter, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 68 % (6.87 g; 14.80 mmol **123b**).

C. Experimenteller Teil

Summenformel: $C_{17}H_{12}FeMoO_6$.

Molekulargewicht: 464.06 g/mol.

Smp.: 96 °C (Zers.) [Lit.^[266] 96 °C (Zers.)].

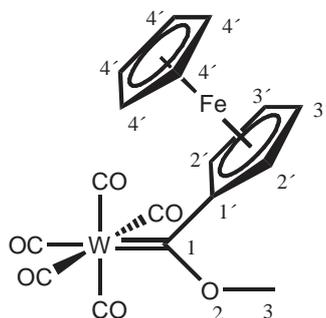
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.24 (s, 5 H, H^4), 4.57 (s, 3 H, H^3), 4.81 (vt, 2 H, H^3), 4.97 (vt, 2 H, H^2).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 67.9 (C^3), 70.6 (C^4), 72.7 (C^2), 75.0 (C^3), 93.3 (C^1), 206.5 (CO^{cis}), 212.7 (CO^{trans}), 323.3 (C^1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = [2060 (s), 1980 (s), 1948 (sh); 1920 (sh), 1888 (vs); $Mo(CO)_5$], 1429 (m; Cp), 978 (s), 820 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 464 (49) [M^+], 433 (24) [M^+-2CO], 380 (58) [M^+-3CO], 352 (69) [M^+-4CO], 324 (67) [M^+-5CO], 283 (100), 278 (29) [M^+-Fc], 186 (15) [Fc^+], 141 (24), 121 (16), 80 (6), 56 (20) [Fe^+].

Pentacarbonyl-(1-methoxy-1-ferrocenyl-methyliden)-wolfram(0) 123c^[263,266,267]:



Violetter, mäßig luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 76 % (9.13 g; 16.55 mmol **123c**).

Summenformel: $C_{17}H_{12}FeO_6W$.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 552.00 g/mol.

Smp.: 119 °C (Zers.) [Lit.^[266] 120 °C (Zers.)].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.25 (s, 5 H, H⁴), 4.51 (s, 3 H, H³), 4.83 (vt, 2 H, H³), 4.97 (vt, 2 H, H²).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 4.35 (s, 5 H, H⁴), 4.67 (s, 3 H, H³), 4.99 (vt, 2 H, H³), 5.06 (vt, 2 H, H²).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 68.8 (C³), 70.8 (C⁴), 73.2 (C²), 75.1 (C³), 95.2 (C¹), 198.0 (CO^{cis}), 202.3 (CO^{trans}), 307.6 (C¹).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 68.9 (C³), 71.7 (C⁴), 73.8 (C²), 76.6 (C³), 94.4 (C¹, ²J(W, C¹) = 7.7 Hz), 207.5 (CO^{cis}, ¹J(W, CO) = 126.8 Hz), 214.0 (CO^{trans}, ¹J(W, CO) = 119.1 Hz), 321.7 (C¹, ¹J(W, =C) = 100.9 Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = [2060 (s), 1975 (s), 1944 (sh); 1915 (sh), 1882 (vs); W(CO)₅], 1429 (m; Cp), 980 (s), 820 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 552 (72) [M⁺], 496 (36) [M⁺-2CO], 468 (35) [M⁺-3CO], 440 (36) [M⁺-4CO], 425 (55), 412 (76) [M⁺-5CO], 369 (100), 366 (41) [M⁺-Fc], 343 (20), 313 (11), 287 (9), 234 (29), 199 (9), 186 (13) [Fc⁺], 184 (14) [W⁺], 129 (7), 121 (9), 56 (20) [Fe⁺].

19.11.2.3. Synthese von Pentacarbonyl-Methyl-, -Phenyl-alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe

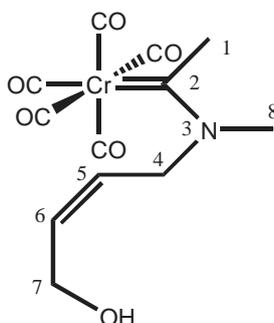
Allgemeine Arbeitsvorschrift^[264,265]:

Der Komplex (CO)₅M=C(OCH₃)R (R = CH₃, M = Cr, W: 10.00 mmol; R = Ph, M = Cr, W: 6.54 mmol) wird in 100 ml THF gelöst und in 20 ml THF gelöstes (Z)-4-Methylamino-2-

C. Experimenteller Teil

buten-1-ol **315** (1.94 g, 19.23 mmol) zugegeben. Innerhalb von 10 min erfolgt eine Farbänderung von gelb nach gelbgrün (R = CH₃) bzw. von rot nach gelb (R = Ph). Man lässt bei RT weitere 3 h (R = CH₃) bzw. 4 h (R = Ph) rühren, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, trocknet den Rückstand im HV und unterzieht den gelbgrünen (R = CH₃) bzw. orangegelben (R = Ph), starkviskosen Rückstand einer säulenchromatographischen Aufreinigung unter Schutzgas (Kieselgel SC60, Laufmittel Et₂O; im Vorlauf befinden sich Reste des jeweiligen Hexacarbonyls). Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird im HV getrocknet.

2-(Z/E)-Pentacarbonyl-[5-(Z)-3-aza-7-hydroxy-3-methyl-5-hepten-2-yliden]-chrom(0) **321a**^[264,265]:



Gelbgrünes, stark viskoses, halbfestes, luftempfindliches Öl.

Ausbeute: 64 % (3.27 g, 10.24 mmol **321a**; Z/E ≈ 4/1).

Summenformel: C₁₂H₁₃CrNO₆.

Molekulargewicht: 319.24 g/mol.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): **Z-321a**: δ (ppm) = 2.75 (s, 3 H, H¹), 3.34 (s, 3 H, H⁸), 4.02 (sbr, 1 H, OH), 4.32 (d, ³J (H⁴, H⁵) = 5.6 Hz, 2 H, H⁴), 5.04 (d, ³J (H⁶, H⁷) = 6.7 Hz, 2 H, H⁷), 5.54 (m, 1 H, H⁵), 5.94 (m, 1 H, H⁶); **E-321a**: δ (ppm) = 2.81 (s, 3 H, H¹), 3.90 (s, 3 H, H⁸), 3.97 (sbr, 1 H, OH), 4.18 (d, ³J (H⁴, H⁵) = 5.5 Hz, 2 H, H⁴), 4.57 (d, ³J (H⁶, H⁷) = 6.6 Hz, 2 H, H⁷), 5.48 (m, 1 H, H⁵), 5.79 (m, 1 H, H⁶).

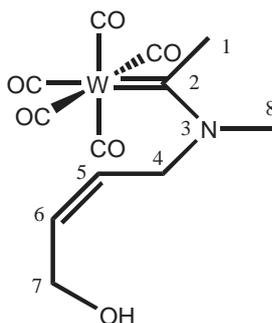
C. Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): **Z-321a**: δ (ppm) = 40.5 (C^1), 40.7 (C^8), 58.7 (C^4), 64.4 (C^7), 125.2 (C^5), 136.4 (C^6), 218.7 (CO^{cis}), 224.5 (CO^{trans}), 269.8 (C^2); **E-321a**: δ (ppm) = 38.5 (C^1), 51.5 (C^4), 53.6 (C^8), 58.6 (C^7), 123.6 (C^5), 135.7 (C^6), 218.9 (CO^{cis}), 226.5 (CO^{trans}), 270.5 (C^2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3342 (wbr; OH), [2052 (m), 2010 (sh), 1970 (sh), 1868 (vs); $\text{Cr}(\text{CO})_5$] 1519 (m; C=C), 1405 (m), 1206 (m), 1014 (m), 947 (sh), 800 (w).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 319 (17) [M^+], 291 (9) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 263 (11) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 235 (23) [$\text{M}^+ - 3\text{CO}$], 207 (19) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 179 (14) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$], 163 (54), 100 (83), 71 (100), 52 (36) [Cr^+].

2-(Z/E)-Pentacarbonyl-[5-(Z)-3-aza-7-hydroxy-3-methyl-5-hepten-2-yliden]-wolfram(0) **321c**^[265]:



Gelbgrünes, stark viskoses, halbfestes, luftempfindliches Öl.

Ausbeute: 69 % (4.98 g, 11.04 mmol **321c**; Z/E \approx 3/1).

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{W}$.

Molekulargewicht: 451.07 g/mol.

^1H -NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): **Z-321c**: δ (ppm) = 2.79 (s, 3 H, H^1), 3.27 (s, 3 H, H^8), 4.14 (sbr, 1 H, OH), 4.29 (d, 3J (H^4 , H^5) = 6.1 Hz, 2 H, H^4), 4.93 (d, 3J (H^6 , H^7) = 6.9 Hz, 2 H, H^7), 5.53 (m, 1 H, H^5), 5.94 (m, 1 H, H^6); **E-321c**: δ (ppm) = 2.85 (s, 3 H, H^1), 3.79 (s, 3 H, H^8), 4.18 (sbr, 1 H, OH), 4.23 (d, 3J (H^4 , H^5) = 6.1 Hz, 2 H, H^4), 4.49 (d, 3J (H^6 , H^7) = 6.8 Hz, 2 H, H^7), 5.51 (m, 1 H, H^5), 5.86 (m, 1 H, H^6).

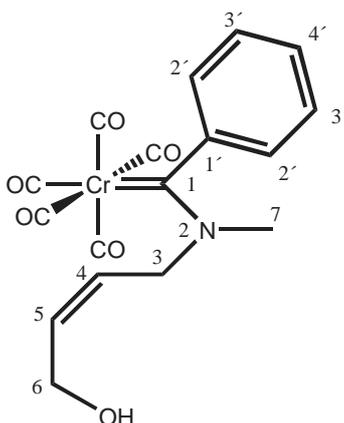
C. Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): **Z-321c**: δ (ppm) = 38.9 (C^1 , $^2J(\text{W}, \text{C}^1) = 5.8$ Hz), 42.3 (C^8), 58.7 (C^4), 65.9 (C^7), 124.9 (C^5), 136.0 (C^6), 199.3 (CO^{cis} , $^1J(\text{W}, \text{CO}) = 127.1$ Hz), 204.2 (CO^{trans} , $^1J(\text{W}, \text{CO}) = 127.2$ Hz), 252.0 (C^2 , $^1J(\text{W}, =\text{C}) = 92.1$ Hz); **E-321c**: δ (ppm) = 41.5 (C^1 , $^2J(\text{W}, \text{C}^1) = 6.0$ Hz), 53.8 (C^4), 52.0 (C^8), 58.4 (C^7), 123.4 (C^5), 135.4 (C^6), 199.7 (CO^{cis} , $^1J(\text{W}, \text{CO}) = 127.2$ Hz), 204.3 (CO^{trans} , $^1J(\text{W}, \text{CO}) = 127.1$ Hz), 252.6 (C^2 , $^1J(\text{W}, =\text{C}) = 91.9$ Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3334 (wbr; OH), [2940 (sh), 2060 (s), 2022 (sh), 1966 (sh), 1853 (vs); $\text{W}(\text{CO})_5$], 1521 (s; C=C), 1405 (m), 1209 (s), 1011 (s), 945 (s), 828 (m).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 451 (29) [M^+], 423 (13) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 395 (5) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 367 (2) [$\text{M}^+ - 3\text{CO}$], 339 (20) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 311 (80) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$], 311 (79), 309 (94), 280 (100), 268 (46), 253 (36), 238 (49), 225 (24), 210 (28), 184 (12) [W^+], 182 (15), 114 (8), 82 (18), 71 (21), 56 (29), 42 (53).

1-(Z/E)-Pentacarbonyl-[4-(Z)-2-aza-6-hydroxy-2methyl-1-phenyl-4-hexen-1-yliden]-chrom(0) 321b^[264,265]:



Orangegelbes, stark viskoses, halbfestes, luftempfindliches Öl.

Ausbeute: 58 % (1.45 g, 3.79 mmol **321b**; Z/E \approx 1/5).

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{CrNO}_6$.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 381.31 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): **Z-321b**: δ (ppm) = 3.06 (s, 3 H, H^7), 3.86 (sbr, 1 H, OH), 4.35 (d, $^3J(\text{H}^3, \text{H}^4) = 5.8$ Hz, 2 H, H^3), 5.19 (d, $^3J(\text{H}^5, \text{H}^6) = 6.7$ Hz, 2 H, H^6), 5.73 (m, 1 H, H^4), 6.02 (m, 1 H, H^5); 6.83 (m, 2 H, $\text{H}^{2'}$), 7.19 (m, 2 H, $\text{H}^{4'}$), 7.43 (m, 2 H, $\text{H}^{3'}$); **E-321b**: δ (ppm) = 3.83 (sbr, 1 H, OH), 3.99 (d, $^3J(\text{H}^3, \text{H}^4) = 5.4$ Hz, 2 H, H^3), 4.00 (s, 3 H, H^7), 4.21 (d, $^3J(\text{H}^5, \text{H}^6) = 7.3$ Hz, 2 H, H^6), 5.44 (m, 1 H, H^4), 5.79 (m, 1 H, H^5), 6.86 (m, 2 H, $\text{H}^{2'}$), 7.18 (m, 2 H, $\text{H}^{4'}$), 7.40 (m, 2 H, $\text{H}^{3'}$).

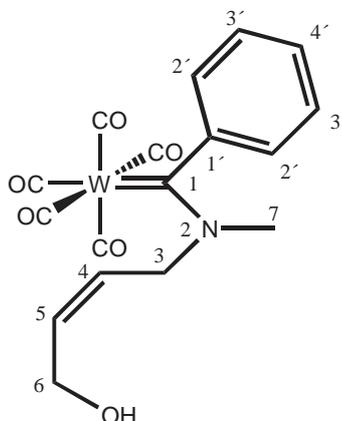
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): **Z-321b**: δ (ppm) = 43.5 (C^7), 58.3 (C^3), 58.8 (C^6), 119.8 (C^3'), 124.7 (C^4), 127.7 ($\text{C}^{4'}$), 129.1 ($\text{C}^{2'}$), 137.0 (C^5), 154.2 ($\text{C}^{1'}$), 218.0 (CO^{cis}), 224.8 (CO^{trans}), 271.2 (C^1); **E-321b**: δ (ppm) = 49.2 (C^7), 56.3 (C^3), 62.0 (C^6), 120.2 ($\text{C}^{3'}$), 124.1 (C^4), 126.5 ($\text{C}^{4'}$), 129.2 ($\text{C}^{2'}$), 136.3 (C^5), 153.5 ($\text{C}^{1'}$), 218.2 (CO^{cis}), 224.9 (CO^{trans}), 272.1 (C^1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3364 (wbr; OH), [2052 (s), 2010 (m), 1974 (sh), 1873 (vs); $\text{Cr}(\text{CO})_5$], 1520 (s; C=C), 1438 (m), 1405 (m), 1224 (m), 1026 (m), 870 (w).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 381 (21) [M^+], 353 (12) [M^+-CO], 325 (29) [M^+-2CO], 297 (15) [M^+-3CO], 269 (24) [M^+-4CO], 241 (13) [M^+-5CO], 176 (85), 145 (37), 112 (100), 77 (63) [Ph^+], 52 (45) [Cr^+].

C. Experimenteller Teil

1-(Z/E)-Pentacarbonyl-[4-(Z)-2-aza-6-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-4-hexen-1-yliden]-wolfram(0) 321d^[265]:



Orangegelbes, stark viskoses, halbfestes, luftempfindliches Öl.

Ausbeute: 66 % (2.22 g, 4.32 mmol **321d**; Z/E \approx 1/1).

Summenformel: C₁₇H₁₅NO₆W.

Molekulargewicht: 513.14 g/mol.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): **Z-321d**: δ (ppm) = 3.05 (s, 3 H, H⁷), 4.04 (t, ³J (H⁶, OH) = 5.3 Hz 1 H, OH), 4.35 (m, 2 H, H³), 5.15 (m, 1 H, H⁶), 5.71 (m, 1 H, H⁴), 6.03 (m, 1 H, H⁵), 6.91 (m, 2 H, H^{3'}), 7.18 (m, 1 H, H^{4'}), 7.44 (m, 2 H, H^{3'}); **E-321d**: δ (ppm) = 3.80 (t, ³J (H⁶, OH) = 5.4 Hz 1 H, OH), 3.95 (s, 3 H, H⁷), 4.00 (, 2 H, H³), 4.23 (m, 1 H, H⁶), 5.47 (m, 1 H, H⁴), 5.80 (m, 1 H, H⁵), 6.91 (m, 2 H, H^{3'}), 7.18 (m, 1 H, H^{4'}), 7.44 (m, 2 H, H^{3'}).

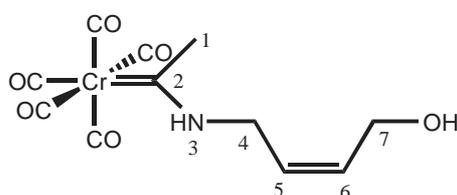
¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): **Z-321d**: δ (ppm) = 41.7 (C⁷), 58.9 (C³), 64.0 (C⁶), 120.0 (C^{3'}), 124.5 (C⁴), 126.7 (C^{4'}), 129.0 (C^{2'}), 136.7 (C⁵), 153.6 (C^{1'}, ²J (W, C^{1'}) = 8.2 Hz), 199.1 (CO^{cis}, ¹J (W, CO) = 127.6 Hz), 204.9 (CO^{trans}, ¹J (W, CO) = 127.2 Hz), 254.6 (C¹, ¹J (W, =C) = 91.5 Hz); **E-321d**: δ (ppm) = 51.3 (C⁷), 54.6 (C³), 58.2 (C⁶), 120.3 (C^{3'}), 124.0 (C⁴), 126.6 (C^{4'}), 128.8 (C^{2'}), 135.9 (C⁵), 154.2 (C^{1'}, ²J (W, C^{1'}) = 9.1 Hz), 198.9 (CO^{cis}, ¹J (W, CO) = 127.3 Hz), 204.6 (CO^{trans}, ¹J (W, CO) = 127.0 Hz), 255.4 (C¹, ¹J (W, =C) = 91.2 Hz).

C. Experimenteller Teil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3344 (wbr; OH), [2060 (s), 1973 (sh), 1896 (vs); W(CO)₅], 1522 (s; C=C), 1009 (m), 870 (w).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 513 (20) [M⁺], 485 (26) [M⁺-CO], 457 (14) [M⁺-2CO], 429 (9) [M⁺-3CO], 401 (43) [M⁺-4CO], 373 (100) [M⁺-5CO], 342 (81), 302 (60), 275 (71), 259 (39), 214 (43), 210 (28), 184 (36) [W⁺], 170 (81), 118 (96), 91 (76) [C₇H₇⁺], 77 (93) [C₆H₆⁺], 42 (88).

2-(E)-Pentacarbonyl-[5-(Z)-3-aza-7-hydroxy-5-hepten-2-yliden]-chrom(0) **324**:



858 mg (3.43 mmol; 1eq) des Komplexes (CO)₅Cr=(OCH₃)₃CH₃ **3a** werden in 85 ml trockenem Et₂O gelöst und 1.2 g (13.7 mmol; 4eq) in 17 ml trockenem THF gelöstes (Z)-4-Amino-2-buten-1-ol **319** bei RT auf einmal zugegeben. Innerhalb von 10-20 min erfolgt eine Farbänderung von gelb nach gelbgrün. Man lässt bei RT weitere 5-6 h rühren, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, trocknet den Rückstand im HV und unterzieht den hellgelben leicht grünlichen Rückstand einer säulenchromatographischen Aufreinigung unter Schutzgas {Kieselgel SC 60; Laufmittel Et₂O; im Vorlauf befinden sich Reste des Edukts **3a** bzw. Cr(CO)₆-Reste}. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene blassgelbe Feststoff wird im HV getrocknet.

Blassgelber, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 78% (817 mg, 2.68 mmol **324**; Z/E = 0/1).

Summenformel: C₁₁H₁₁CrNO₆.

Molekulargewicht: 305.20 g/mol.

Smp.: 60 °C.

C. Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): δ (ppm) = 2.71 (s, 3 H, H^1), 3.75 (sbr, 1 H, H^{OH}), 4.22 (d, $^3J(\text{H}^4, \text{H}^5) = 5.6$ Hz, 2 H, H^4), 4.35 (d, $^3J(\text{H}^6, \text{H}^7) = 6.2$ Hz, 2 H, H^7), 5.57 (m, 1 H, H^5), 5.80 (m, 1 H, H^6), 10.52 (svbr, 1 H H^3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): δ (ppm) = 35.6 (C^1), 45.9 (C^7), 58.3 (C^4), 124.4 (C^5), 134.6 (C^6), 218.7 (CO^{cis}), 223.9 (CO^{trans}), 274.5 (C^2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3580 (m; NH), 3268 (mbr; OH), 2955 (w), [2054 (m), 1969 (sh), 1865 (vsbr); $\text{Cr}(\text{CO})_5$] 1552 (s; C=C), 1455 (sh), 1403 (m), 1309 (m), 1257 (m), 1200 (m), 1007 (m), 1030 (s), 958 (m), 909 (sh), 947 (sh), 851 (m), 801 (sh).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 305 (19) [M^+], 277 (4) [M^+-CO], 249 (2) [M^+-2CO], 221 (6) [M^+-3CO], 193 (22) [M^+-4CO], 179 (7), 165 (31) [M^+-5CO], 147 (22), 96 (68), 93 (38), 68 (31), 52 (100) [Cr^+], 39 (72).

EA [%]: ber.: C: 43.29, H: 3.63, N: 4.59; gef.: C: 43.36, H: 3.58, N: 4.61.

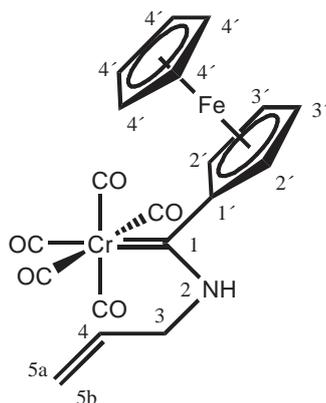
19.11.2.4. Synthese von Pentacarbonyl-Ferrocenyl-alkenylamino-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Pentacarbonyl-[2-aza-1-ferrocenyl-4-penten-1-yliden]-Fischer-Carben-Komplexe von Chrom, Molybdän und Wolfram^[266,267]:

5.71 g (100.00 mmol) Allylamin **154** werden in 25 ml trockenem Et_2O gelöst und auf einmal zu einer Lösung von 10.00 mmol $(\text{CO})_5\text{M}=(\text{OCH}_3)_3\text{R}$ **123** (R = Fc, M = Cr, Mo, W) in 250 ml trockenem Et_2O gegeben. Man lässt die violette Lösung (diese hellt im Laufe der Reaktion deutlich auf) bei RT weitere 4 h rühren, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, trocknet den Rückstand im HV und unterzieht den orangeroten, festen Rückstand einer säulenchromatographischen Aufreinigung unter Schutzgas (ausgeheiztes Kieselgel SC 60, Laufmittel DCM/n-Hexan 1/2, v/v; trockene Lösungsmittel verwenden; im Vorlauf befinden sich Reste der Edukte). Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird im HV getrocknet.

C. Experimenteller Teil

1-(*Z/E*)-Pentacarbonyl-[2-aza-1-ferrocenyl-4-penten-1-yliden]-chrom(0) **322a**^[266,267]:



Orangeroter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 85 % (3.78 g, 8.50 mmol **322a**; *Z/E* \approx 6/1).

Summenformel: $C_{19}H_{15}CrFeNO_5$.

Molekulargewicht: 445.17 g/mol.

Smp.: 79 °C [Lit.^[266] 80 °C].

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): **Z-322a**: δ (ppm) = 4.26 (s, 5 H, H^{4'}), 4.59 (vt, 2 H, H^{3'}), 4.73 (m, 2 H, H³), 4.88 (vt, 2 H, H^{2'}), 5.37 (dd, ³*J*(H⁴, H^{5a}) = 10.4 Hz, ²*J*(H^{5a}, H^{5b}) = 1.5 Hz, 1 H, H^{5a}), 5.44 (dd, ³*J*(H⁴, H^{5b}) = 17.3 Hz, ²*J*(H^{5a}, H^{5b}) = 1.5 Hz, 1 H, H^{5b}), 6.13 (ddt, ³*J*(H⁴, H^{5b}) = 17.3 Hz, ³*J*(H⁴, H^{5a}) = 10.4 Hz, ³*J*(H³, H⁴) = 5.5 Hz, 1 H, H⁴), 10.10 (sbr, 1 H, NH); **E-322a**: δ (ppm) = 4.31 (s, 5 H, H^{4'}), 4.67 (vt, 2 H, H^{3'}), 4.74 (vt, 2 H, H^{2'}), 4.92 (m, 2 H, H³), 5.30 (dd, ³*J*(H⁴, H^{5a}) = 10.6 Hz, ²*J*(H^{5a}, H^{5b}) = 1.2 Hz, 1 H, H^{5a}), 5.34 (dd, ³*J*(H⁴, H^{5b}) = 16.0 Hz, ²*J*(H^{5a}, H^{5b}) = 1.2 Hz, 1 H, H^{5b}), 6.11 (ddm, ³*J*(H⁴, H^{5b}) = 16.0 Hz, ³*J*(H⁴, H^{5a}) = 10.6 Hz, 1 H, H⁴), 10.10 (sbr, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): **Z-322a**: δ (ppm) = 56.5 (C³), 70.6 (C^{4'}), 70.8 (C^{2'}), 72.0 (C^{3'}), 94.8 (C^{1'}), 118.8 (C⁵), 134.1 (C⁴), 219.0 (CO^{cis}), 224.4 (CO^{trans}), 266.4 (C¹); **E-**

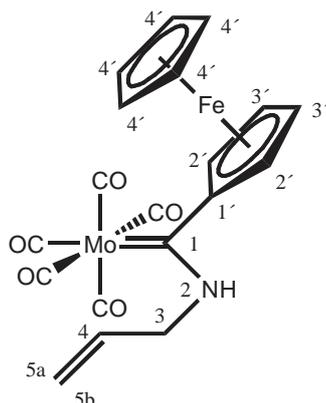
C. Experimenteller Teil

322a: δ (ppm) = 54.5 (C³), 68.5 (C^{4'}), 72.9 (C^{2'}), 74.7 (C^{3'}), 86.9 (C^{1'}), 116.8 (C⁵), 134.4 (C⁴), 219.3 (CO^{cis}), 224.1 (CO^{trans}), 269.3 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = [3398 (w), 3306 (w); NH], 3087 (w), [2048 (s), 1979 (sh), 1964 (sh), 1891 (sh), 1855 (vs); Cr(CO)₅], 1533 (s; C=C), 1515 (sh), 1435 (m; Cp), 1381 (m), 1255 (s), 1000 (m), 833 (m).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 445 (6) [M⁺], 417 (8) [M⁺-CO], 389 (2) [M⁺-2CO], 370 (20), 361 (13) [M⁺-3CO], 333 (28) [M⁺-4CO], 305 (36) [M⁺-5CO], 278 (100), 253 (42), 237 (42), 222 (83), 207 (21), 186 (7) [Fc⁺], 121 (76), 56 (52) [Fe⁺], 52 (86) [Cr⁺].

1-(Z/E)-Pentacarbonyl-[2-aza-1-ferrocenyl-4-penten-1-yliden]-molybdän(0) 322b^[266,267]:



Hellroter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 71 % (3.47 g, 7.10 mmol **322b**; Z/E \approx 11/1).

Summenformel: C₁₉H₁₅FeMoNO₅.

Molekulargewicht: 489.11 g/mol.

Smp.: 85 °C (Zers.) [Lit.^[266] 85 °C (Zers.)].

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): **Z-322b**: δ (ppm) = 4.26 (s, 5 H, H^{4'}), 4.63 (vt, 2 H, H^{3'}), 4.68 (m, 2 H, H³), 4.95 (vt, 2 H, H^{2'}), 5.34 (dd, ³J (H^{4'}, H^{5a}) = 10.4 Hz, ²J (H^{5a}, H^{5b}) = 1.2 Hz,

C. Experimenteller Teil

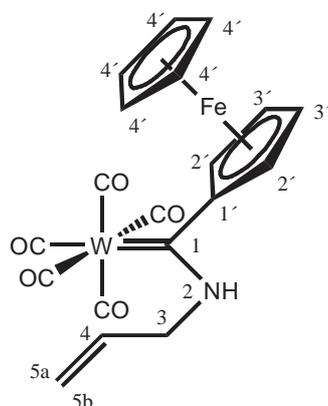
1 H, H^{5a}), 5.39 (dd, ³J(H⁴, H^{5b}) = 17.2 Hz, ²J(H^{5a}, H^{5b}) = 1.2 Hz, 1 H, H^{5b}), 6.12 (ddt, ³J(H⁴, H^{5b}) = 17.2 Hz, ³J(H⁴, H^{5a}) = 10.4 Hz, ³J(H³, H⁴) = 5.5 Hz, 1 H, H⁴), 9.90 (sbr, 1 H, NH); **E-322b**: δ (ppm) = 4.31 (s, 5 H, H^{4'}), 4.56 (vt, 2 H, H^{3'}), 4.75 (vt, 2 H, H^{2'}), 4.81 (m, 2 H, H³), 5.31 (m, 1 H, H^{5a}), 5.35 (m, 1 H, H^{5b}), 6.14 (m, 1 H, H⁴), 10.10 (sbr, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): **Z-322b**: δ (ppm) = 58.0 (C³), 70.7 (C^{4'}), 71.6 (C^{2'}), 72.6 (C^{3'}), 92.5 (C^{1'}), 118.4 (C⁵), 134.3 (C⁴), 207.9 (CO^{cis}), 214.0 (CO^{trans}), 257.8 (C¹); **E-322b**: δ (ppm) = 56.5 (C³), 70.6 (C^{4'}), 73.2 (C^{2'}), 76.0 (C^{3'}), 86.3 (C^{1'}), 116.9 (C⁵), 134.2 (C⁴), 208.2 (CO^{cis}), 214.5 (CO^{trans}), 261.2 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3311 (w; NH), [2061 (s), 1986 (sh), 1969 (m), 1944 (sh), 1885 (vs), 1857 (sh); Mo(CO)₅], 1531 (s; C=C), 1518 (sh), 1437 (m; Cp), 1379 (m), 1257 (s), 989 (m), 833 (m).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 489 (3) [M⁺], 461 (4) [M⁺-CO], 433 (2) [M⁺-2CO], 405 (3) [M⁺-3CO], 377 (17) [M⁺-4CO], 349 (31) [M⁺-5CO], 320 (15), 303 (4) [M⁺-Fc], 265 (14), 253 (100), 226 (33), 222 (83), 211 (20), 199 (36), 186 (17) [Fc⁺], 134 (14), 121 (87), 96 (5) [Mo⁺], 77 (12), 56 (57) [Fe⁺].

1-(Z/E)-Pentacarbonyl-[2-aza-1-ferrocenyl-4-penten-1-yliden]-wolfram(0) **322c**^[266]:



Hellroter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 70 % (4.04 g, 7.00 mmol **322c**; Z/E ≈ 19/1).

C. Experimenteller Teil

Summenformel: $C_{19}H_{15}FeNO_5W$.

Molekulargewicht: 577.01 g/mol.

Smp.: 110 °C (Zers.) [Lit.^[266] 110 °C (Zers.)].

1H -NMR (300 MHz, $CD_3C=OCD_3$): **Z-322c**: δ (ppm) = 4.27 (s, 5 H, H^4), 4.64 (m, 2 H, H^3), 4.65 (vt, 2 H, H^3), 4.97 (vt, 2 H, H^2), 5.35 (dd, $^3J(H^4, H^{5a}) = 10.4$ Hz, $^2J(H^{5a}, H^{5b}) = 1.4$ Hz, 1 H, H^{5a}), 5.40 (dd, $^3J(H^4, H^{5b}) = 17.3$ Hz, $^2J(H^{5a}, H^{5b}) = 1.4$ Hz, 1 H, H^{5b}), 6.13 (ddt, $^3J(H^4, H^{5b}) = 17.3$ Hz, $^3J(H^4, H^{5a}) = 10.4$ Hz, $^3J(H^3, H^4) = 5.5$ Hz, 1 H, H^4), 9.90 (sbr, 1 H, NH); **E-322c**: δ (ppm) = 4.32 (s, 5 H, H^4), 4.71 (vt, 2 H, H^3), 4.79 (vt, 2 H, H^2), 4.82 (m, 2 H, H^3), 5.29 (dd, $^3J(H^4, H^{5a}) = 10.4$ Hz, $^2J(H^{5a}, H^{5b}) = 1.4$ Hz, 1 H, H^{5a}), 5.35 (dd, $^3J(H^4, H^{5b}) = 16.6$ Hz, $^2J(H^{5a}, H^{5b}) = 1.4$ Hz, 1 H, H^{5b}), 6.16 (ddm, $^3J(H^4, H^{5b}) = 16.6$ Hz, $^3J(H^4, H^{5a}) = 10.4$ Hz, 1 H, H^4), 10.10 (sbr, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CD_3C=OCD_3$): **Z-322c**: δ (ppm) = 58.8 (C^3), 70.8 (C^4), 72.1 (C^2), 72.7 (C^3), 93.7 (C^1), 118.6 (C^5), 134.0 (C^4), 199.6 (CO^{cis} , $^1J(W, CO) = 126.4$ Hz), 203.6 (CO^{trans} , $^1J(W, CO) = 126.4$ Hz), 246.9 (C^2 , $^1J(W, =C) = 90.4$ Hz); **E-322c**: δ (ppm) = 54.6 (C^3), 70.7 (C^4), 73.3 (C^2), 76.3 (C^3), 87.5 (C^1), 117.0 (C^5), 129.7 (C^4), 200.6 (CO^{cis} , $^1J(W, CO) = 127.6$ Hz), 203.9 (CO^{trans}), 246.5 (C^2 , $^1J(W, =C) = 93.6$ Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = [3377 (w), 3323 (w); NH], 3093 (w), [2059 (s), 1966 (m), 1941 (sh), 1868 (vs), 1842 (sh); W(CO)₅], 1520 (s; C=C), 1495 (sh), 1437 (m; Cp), 1380 (s), 1247 (s), 1222 (sh), 989 (m), 833 (s).

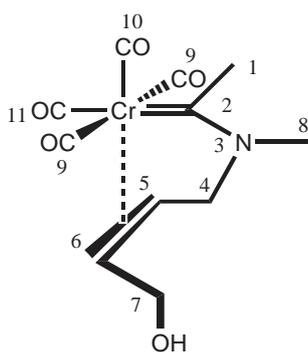
EI-MS (70 eV); m/z (%): 577 (15) [M^+], 549 (10) [$M^+ - CO$], 521 (1) [$M^+ - 2CO$], 493 (13) [$M^+ - 3CO$], 465 (27) [$M^+ - 4CO$], 437 (76) [$M^+ - 5CO$], 408 (36), 391 (1) [$M^+ - Fc$], 367 (42), 351 (31), 314 (24), 287 (28), 211 (15), 186 (3) [Fe^+], 184 (1) [W^+], 121 (30), 56 (35) [Fe^+].

19.11.2.5. Synthese von chelatisierten η^2 -Methylen(Benzyliden)-Alken-aza-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Chelatisierte η^2 -Methylen(Benzyliden)-Alken-Aza-Fischer-Carben-Komplexe des Amins (Z)-4-Methylamino-2-buten-1-ol **315**^[264,265]:

Eine Lösung von $(\text{CO})_5\text{M}=\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{R}$ **321** (3.00 mmol) in 80 ml THF wird in einer innen und außen gekühlten Belichtungsapparatur auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Wenn sich die Temperatur eingependelt hat, wird solange mit einer Heraeus Niederdruck-Quecksilberdampfampe (150 W) bestrahlt, bis kein CO mehr entweicht (ca. 2-3 h). Es ist eine deutliche Farbaufhellung der Reaktionslösung zu beobachten (von gelb nach blassgelb im Falle von $\text{R} = (\text{CH}_3)_3$ und von dunkelrot nach orangegelb im Falle von $\text{R} = \text{Ph}$). Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der blassgelbe ($\text{R} = \text{CH}_3$), bzw. dunkelgelbe ($\text{R} = \text{Ph}$), feste Rückstand im Hochvakuum getrocknet und unter Schutzgas säulenchromatographisch aufreingt (Kieselgel SC 60, Laufmittel Et_2O ; im Vorlauf befinden sich Reste der Edukte). Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoff trocknet man im HV.

Tetracarbonyl-[5-(Z)-(5,6- η^2)-3-aza-7-hydroxy-3-methyl-5-hepten-2-yliden]-chrom(0) **325a**^[264,265]:



Blassgelbes, luft- und hydrolyseempfindliches Pulver.

Ausbeute: 84 % (734 mg, 2.52 mmol **325a**).

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{CrNO}_5$.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 291.22 g/mol

Smp.: 72 °C (Zers.) [Lit.^[264,265] 71 °C (Zers.)].

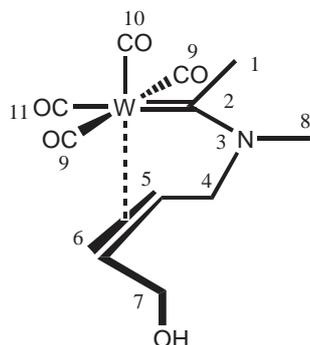
¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 2.38 (s, 3 H, H¹), 3.23 (s, 3 H, H⁸), 3.52 (m, 1 H, H^{4a}), 4.02 (m, 1 H, H⁵), 4.22 (sbr, 1 H, OH), 4.32 (m, 1 H, H^{4b}), 4.44 (m, 1 H, H^{7a}), 4.47 (m, 1 H, H^{7b}), 4.67 (m, 1 H, H⁶).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 33.5 (C¹), 38.5 (C⁸), 61.6 (C⁴), 62.0 (C⁷), 76.5 (C⁶), 87.6 (C⁵), 224.9, 226.0 (CO^{cis}, C^{9a}, C^{9b}), 227.0 (CO^{cis}, C¹⁰), 233.9 (CO^{trans}, C¹¹), 275.4 (C²).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3243 (mbr; OH), 2933 (sh), [2003 (vs), 1885 (sh), 1872 (sh); 1845 (vs); Cr(CO)₄] 1551 (m; C=C), 1402 (m), 1221 (m), 995 (m), 829 (w).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 291 (23) [M⁺], 263 (14) [M⁺-CO], 235 (36) [M⁺-2CO], 207 (17) [M⁺-3CO], 179 (25) [M⁺-4CO], 163 (76), 151 (12) [M⁺-5CO], 100 (74), 71 (100), 52 (16) [Cr⁺].

Tetracarbonyl-[5-(Z)-(5,6-η²)-3-aza-7-hydroxy-3-methyl-5-hepten-2-yliden]-wolfram(0)
325c^[265]:



Blassgelbes, luft- und hydrolyseempfindliches Pulver.

Ausbeute: 74 % (939 mg, 2.22 mmol **325c**).

Summenformel: C₁₁H₁₃NO₅W.

C. Experimenteller Teil

Molekulargewicht: 423.07 g/mol.

Smp.: 89 °C (Zers.) [Lit.^[265] 89 °C (Zers.)].

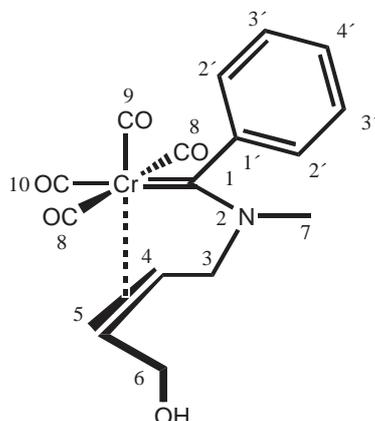
¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 2.52 (s, 3 H, H¹), 3.27 (s, 3 H, H⁸), 3.83 (m, 1 H, H^{4a}), 4.18 (sbr, 1 H, OH), 4.29 (m, 1 H, H⁵), 4.39 (m, 1 H, H^{4b}), 4.44 (m, 1 H, H^{7a}), 4.69 (m, 1 H, H^{7b}), 4.80 (m, 1 H, H⁶).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 35.9 (C¹, ²J (W, C¹) = 9.3 Hz), 38.7 (C⁸), 62.1 (C⁴), 62.6 (C⁷), 72.9 (C⁶, ¹J (W, C⁶) = 7.0 Hz), 83.6 (C⁵, ¹J (W, C⁵) = 7.9 Hz), 203.8 (CO^{cis}, C^{9a}, ¹J (W, CO) = 121.4 Hz), 205.6 (CO^{cis}, C^{9b}, ¹J (W, CO) = 126.2 Hz), 210.6 (CO^{cis}, C¹⁰, ¹J (W, CO) = 130.2 Hz), 214.3 (CO^{trans}, C¹¹, ¹J (W, CO) = 153.9 Hz), 255.6 (C², ¹J (W, =C) = 85.0 Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3371 (wbr; OH), 2925 (w), [2060 (w), 2015 (s), 1967 (sh), 1838 (vs), 1726 (sh); W(CO)₄] 1529 (m; C=C), 1405 (m), 1226 (m), 998 (m), 803 (w).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 423 (5) [M⁺], 395 (7) [M⁺-CO], 367 (6) [M⁺-2CO], 354 (93), 339 (12) [M⁺-3CO], 311 (16) [M⁺-4CO], 283 (9) [M⁺-5CO], 266 (100), 186 (56), 184 (45) [W⁺], 43 (100).

Tetracarbonyl-[4-(Z)-(4,5-η²)-2-aza-6-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-4-hexen-1-yliden]-chrom(0) 325^[264,265]:



Dunkelgelbes, luft- und hydrolyseempfindliches Pulver.

C. Experimenteller Teil

Ausbeute: 76 % (806 mg, 2.28 mmol **325b**).

Summenformel: C₁₆H₁₅CrNO₅.

Molekulargewicht: 353.29 g/mol.

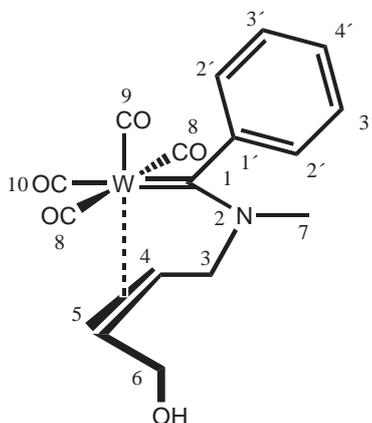
Smp.: 73 °C (Zers.) [Lit.^[264,265] 73 °C (Zers.)].

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 3.04 (s, 3 H, H⁷), 3.86 (m, 1 H, H^{3a}), 3.83 (m, 1 H, H^{3a}), 4.19 (m, 1 H, H⁴), 4.36 (t, ²J (H⁶, OH) = 10.2 Hz, 1 H, OH), 4.48 (m, 1 H, H^{3b}), 4.57 (m, 1 H, H^{6a}), 4.61 (m, 1 H, H^{6b}), 4.88 (m, 1 H, H⁵), 6.79 (m, 2 H, H^{3'}), 7.19 (m, 1 H, H^{4'}), 7.38 (m, 2 H, H^{2'}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 41.5 (C⁷), 60.8 (C⁶), 62.2 (C³), 77.7 (C⁵), 89.4 (C⁴), 120.7 (C^{3'}), 127.1 (C^{4'}), 129.4 (C^{2'}), 149.7 (C^{1'}), 223.9, 225.0 (CO^{cis}, C^{8a}, C^{8b}), 228.0 (CO^{cis}, C⁹), 231.7 (CO^{trans}, C¹⁰), 276.3 (C¹).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 353 (32) [M⁺], 325 (21) [M⁺-CO], 297 (19) [M⁺-2CO], 269 (28) [M⁺-3CO], 241 (17) [M⁺-4CO], 213 (8) [M⁺-5CO], 176 (71), 145 (48), 112 (100), 77 (82) [Ph⁺], 52 (61) [Cr⁺].

Tetracarbonyl-[4-(Z)-(4,5-η²)-2-aza-6-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-4-hexen-1-yliden]-wolfram (0) 325d^[264,265]:



C. Experimenteller Teil

Dunkelgelbes, luft- und hydrolyseempfindliches Pulver.

Ausbeute: 77 % (1.12 g, 2.31 mmol **325c**).

Summenformel: C₁₆H₁₅NO₅W.

Molekulargewicht: 485.13 g/mol.

Smp.: 82 °C (Zers.) [Lit.^[265] 82 °C (Zers.)].

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 3.10 (s, 3 H, H⁷), 4.10 (m, 1 H, H^{3a}), 4.36 (t, ²J (H⁶, OH) = 10.7 Hz, 1 H, OH), 4.43 (m, 1 H, H⁴), 4.50 (m, 1 H, H^{3b}), 4.57 (m, 1 H, H^{6a}), 4.89 (m, 1 H, H^{6b}), 5.03 (m, 1 H, H⁵), 6.89 (m, 2 H, H³), 7.21 (m, 1 H, H⁴), 7.40 (m, 2 H, H²).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 41.4 (C⁷), 61.0 (C⁶), 62.6 (C³), 73.4 (C⁵, ¹J (W, C⁵) = 6.4 Hz), 84.5 (C⁴, ¹J (W, C⁴) = 8.4 Hz), 121.3 (C³), 127.4 (C⁴), 129.0 (C²), 150.6 (C¹, ²J (W, C¹) = 5.8 Hz), 223.9 (CO^{cis}, C^{8a}, ¹J (W, CO) = 122.6 Hz), 225.0 (CO^{cis}, C^{8b}, ¹J (W, CO) = 127.5 Hz), 211.2 (CO^{cis}, C⁹, ¹J (W, CO) = 130.0 Hz), 211.7 (CO^{trans}, C¹⁰, ¹J (W, CO) = 154.0 Hz), 276.3 (C¹, ¹J (W, =C) = 84.0 Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3358 (wbr; OH), 2925 (sh), [2014 (s), 1971 (sh), 1843 (vs); W(CO)₄] 1534 (m; C=C), 1438 (m), 1402 (m), 1246 (m), 1201 (m), 996 (m), 822 (w).

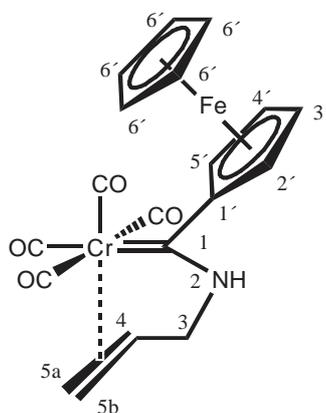
EI-MS (70 eV); m/z (%): 485 (7) [M⁺], 457 (3) [M⁺-CO], 429 (2) [M⁺-2CO], 401 (8) [M⁺-3CO], 373 (13) [M⁺-4CO], 345 (4) [M⁺-5CO], 188 (10), 184 (2) [W⁺], 170 (17), 118 (16), 105 (100), 77 (58) [Ph⁺], 42 (61).

19.11.2.6. Synthese von chelatisierten η^2 -Ferrocenyl-Alken-aza-Fischer-Carben-Komplexen der VI. Nebengruppe

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Chelatisierte η^2 -Ferrocenyl-yliden-Alken-Aza-Fischer-Carben-Komplexe^[266]:

Eine Lösung von $(\text{CO})_5\text{M}=\text{C}(\text{NH}(\text{CH})_2\text{CH}=\text{CHR})\text{Fc}$ **322** (3.00 mmol) in 120 ml trockenem THF wird in einer innen und außen gekühlten Belichtungsapparatur auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Wenn sich die Temperatur eingependelt hat, wird solange mit einer Heraeus Niederdruck-Quecksilberdampfampe (150 W) bestrahlt, bis kein CO mehr entweicht (ca. 3 h). Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, trocknet den roten, festen Rückstand im Hochvakuum und reinigt diesen unter Schutzgas säulenchromatographisch auf (ausgeheiztes Kieselgel SC 60; DCM/n-Hexan 1/2, v/v; trockene Lösungsmittel verwenden; die zweite Fraktion wird jeweils aufgefangen; im Vorlauf befinden sich Reste der Edukte). Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird im HV getrocknet.

Tetracarbonyl-[(4,5- η^2)-2-aza-1-ferrocenyl-4-penten-1-yliden]-chrom(0) **326a**^[266,267]:



Hellroter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 75 % (939 mg, 2.25 mmol **326a**).

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{CrFeNO}_4$.

Molekulargewicht: 417.16 g/mol.

C. Experimenteller Teil

Smp.: 122 °C [Lit.^[266] 122 °C (Zers.)].

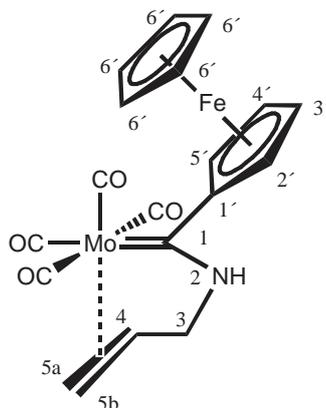
¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 3.08 (d, ³J (H^{3a}, H⁴) = 13.3 Hz, 1 H, H^{3a}), 3.18 (d, ³J (H^{3b}, H⁴) = 9.1 Hz, 1 H, H^{3b}), 4.13 (m, 1 H, H^{5a}), 4.25 (s, 5 H, H⁶), 4.28 (m, 1 H, H^{5b}), 4.55 (vt, 1 H, H^{3,4}), 4.60 (vt, 1 H, H^{3,4}), 4.76 (vt, 1 H, H^{2,5}), 4.87 (m, 1 H, H⁴), 4.89 (vt, 1 H, H^{2,5}), 9.58 (sbr, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 53.2 (C³), 65.3 (C⁵), 67.4 (C², C⁵), 70.5 (C⁶), 72.7 (C³, C⁴), 73.3 (C³, C⁴), 73.8 (C⁴), 79.6 (C², C⁵), 86.7 (C¹), 226.1 (CO^{cis}), 227.6 (CO^{cis}), 228.5 (CO^{cis}), 236.1 (CO^{trans}), 271.1 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3328 (m; NH), [2004 (s), 1903 (vs), 1891 (sh), 1844 (vs), 1831 (sh); Cr(CO)₄], 1536 (s; C=C), 1438 (m; Cp), 1328 (m), 1248 (s), 999 (m), 809 (s).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 417 (16) [M⁺], 389 (1) [M⁺-CO], 361 (16) [M⁺-2CO], 333 (26) [M⁺-3CO], 305 (33) [M⁺-4CO], 278 (80), 253 (100), 237 (27), 222 (55), 199 (24), 186 (11) [Fc⁺], 121 (44), 56 (21) [Fe⁺], 52 (23) [Cr⁺].

Tetracarbonyl-[(4,5-η²)-2-aza-1-ferrocenyl-4-penten-1-yliden]-molybdän(0) 326b^[266,267]:



Hellroter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 67 % (927 mg, 2.01 mmol **326b**).

C. Experimenteller Teil

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FeMoNO}_4$.

Molekulargewicht: 461.10 g/mol.

Smp.: 115 °C (Zers.) [Lit.^[266] 115 °C (Zers.)].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): δ (ppm) = 3.56 (dd, $^3J(\text{H}^{3a}, \text{H}^4) = 9.2$ Hz, $^2J(\text{H}^{3a}, \text{H}^{3b}) = 1.2$ Hz, 1 H, H^{3a}), 3.71 (dd, $^3J(\text{H}^{3b}, \text{H}^4) = 14.1$ Hz, $^2J(\text{H}^{3a}, \text{H}^{3b}) = 1.2$ Hz, 1 H, H^{3b}), 4.08 (m, 1 H, H^{5a}), 4.20 (m, 1 H, H^{5b}), 4.26 (s, 5 H, H^6), 4.59 (dvt, $^4J(\text{H}^{3'4'}, \text{H}^{5'2'}) = 2.6$ Hz, $^3J(\text{H}^{3'4'}, \text{H}^{2'5'}) = 1.4$ Hz, 1 H, $\text{H}^{3'4'}$), 4.62 (dvt, $^4J(\text{H}^{3'4'}, \text{H}^{5'2'}) = 2.6$ Hz, $^3J(\text{H}^{3'4'}, \text{H}^{2'5'}) = 1.4$ Hz, 1 H, $\text{H}^{3'4'}$), 4.82 (dvt, $^4J(\text{H}^{2'5'}, \text{H}^{4'3'}) = 2.6$ Hz, $^3J(\text{H}^{2'5'}, \text{H}^{3'4'}) = 1.4$ Hz, 1 H, $\text{H}^{2'5'}$), 4.88 (dvt, $^4J(\text{H}^{2'5'}, \text{H}^{4'3'}) = 2.6$ Hz, $^3J(\text{H}^{2'5'}, \text{H}^{3'4'}) = 1.4$ Hz, 1 H, $\text{H}^{2'5'}$), 5.26 (dddd, $^3J(\text{H}^4, \text{H}^{5b}) = 17.4$ Hz, $^3J(\text{H}^4, \text{H}^{3b}) = 14.1$ Hz, $^3J(\text{H}^4, \text{H}^{5a}) = 12.4$ Hz, $^3J(\text{H}^4, \text{H}^{3a}) = 9.2$ Hz, 1 H, H^4), 9.83 (sbr, 1 H, NH).

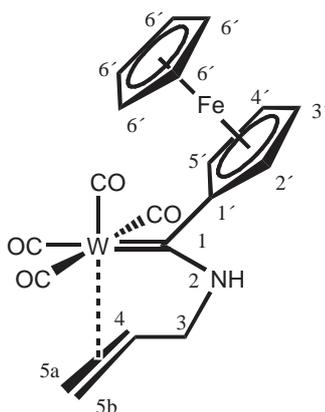
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{C}=\text{OCD}_3$): δ (ppm) = 54.1 (C^3), 68.5 (C^5), 68.6 (C^2, C^5), 70.6 (C^6), 73.0 (C^3, C^4), 73.3 (C^3, C^4), 73.9 (C^4), 85.6 (C^2, C^5), 87.7 (C^1), 213.9 (CO^{cis}), 214.1 (CO^{cis}), 218.4 (CO^{cis}), 233.7 (CO^{trans}), 263.3 (C^1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3325 (m; NH), [2013 (s), 1916 (sh), 1903 (vs), 1823 (vs), 1798 (sh); $\text{Mo}(\text{CO})_4$], 1545 (s; C=C), 1435 (m; Cp), 1332 (m), 1251 (s), 1002 (m), 809 (vs).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 461 (17) [M^+], 433 (2) [M^+-CO], 405 (6) [M^+-2CO], 377 (24) [M^+-3CO], 349 (44) [M^+-4CO], 322 (20), 293 (9), 275 (3) [M^+-Fc], 265 (20), 253 (100), 226 (22), 211 (28), 199 (33), 186 (16) [Fc^+], 121 (62), 96 (2) [Mo^+], 56 (39) [Fe^+].

C. Experimenteller Teil

Tetracarbonyl-[(4,5- η^2)-2-aza-1-ferrocenyl-4-penten-1-yliden]-wolfram(0) **326c**^[266]:



Hellroter, luft- und hydrolyseempfindlicher Feststoff.

Ausbeute: 72 % (1.19 g, 2.16 mmol **326c**).

Summenformel: $C_{18}H_{15}FeNO_4W$.

Molekulargewicht: 549.00 g/mol.

Smp.: 129 °C (Zers.) [Lit.^[266] 128 °C (Zers.)].

1H -NMR (300 MHz, $CD_3C=OCD_3$): δ (ppm) = 3.22 (dd, $^3J(H^{3a}, H^4) = 13.3$ Hz, $^2J(H^{3a}, H^{3b}) = 1.4$ Hz, 1 H, H^{3a}), 3.29 (dd, $^3J(H^{3b}, H^4) = 9.3$ Hz, $^2J(H^{3a}, H^{3b}) = 1.4$ Hz, 1 H, H^{3b}), 4.09 (m, 1 H, H^{5a}), 4.26 (s, 5 H, H^6), 4.44 (m, 1 H, H^{5b}), 4.60 (dvt, $^4J(H^{3',4'}, H^{5',2'}) = 2.6$ Hz, $^3J(H^{3',4'}, H^{2',5'}) = 1.2$ Hz, 1 H, $H^{3',4'}$), 4.63 (dvt, $^4J(H^{3',4'}, H^{5',2'}) = 2.6$ Hz, $^3J(H^{3',4'}, H^{2',5'}) = 1.4$ Hz, 1 H, $H^{3',4'}$), 4.80 (dvt, $^4J(H^{2',5'}, H^{4',3'}) = 2.6$ Hz, $^3J(H^{2',5'}, H^{3',4'}) = 1.4$ Hz, 1 H, $H^{2',5'}$), 4.86 (dvt, $^4J(H^{2',5'}, H^{4',3'}) = 2.6$ Hz, $^3J(H^{2',5'}, H^{3',4'}) = 1.4$ Hz, 1 H, $H^{2',5'}$), 4.87 (m, 1 H, H^4), 10.00 (sbr, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CD_3C=OCD_3$): δ (ppm) = 53.8 (C^3), 58.3 (C^5 , $^1J(W, C^5) = 6.4$ Hz), 68.4 ($C^{2'}, C^{5'}$), 70.6 (C^6), 73.1 ($C^{3'}, C^{4'}$), 73.5 ($C^{3'}, C^{4'}$), 74.3 (C^4 , $^1J(W, C^4) = 7.4$ Hz), 74.8 ($C^{2'}, C^{5'}$), 88.1 ($C^{1'}$, $^2J(W, C^{1'}) = 7.7$ Hz), 206.0 (CO^{cis} , $^1J(W, CO) = 120.1$ Hz), 206.7 (CO^{cis} , $^1J(W, CO) = 122.0$ Hz), 210.4 (CO^{cis} , $^1J(W, CO) = 135.9$ Hz), 217.6 (CO^{trans} , $^1J(W, CO) = 154.2$ Hz), 253.0 (C^1 , $^1J(W, =C) = 86.0$ Hz).

C. Experimenteller Teil

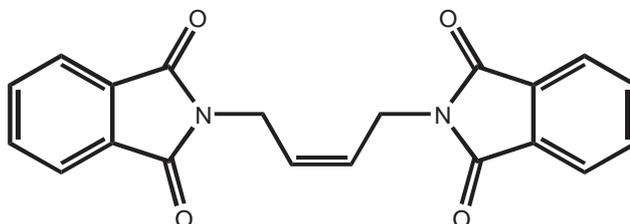
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3328 (m; NH), [2011 (s), 1914 (sh), 1902 (vs), 1823 (vs), 1794 (sh); W(CO)₄], 1545 (s; C=C), 1437 (m; Cp), 1330 (m), 1257 (s), 1001 (m), 812 (s).

EI-MS (70 ev); m/z (%): 549 (47) [M⁺], 521 (1) [M⁺-CO], 493 (16) [M⁺-2CO], 465 (38) [M⁺-3CO], 437 (78) [M⁺-4CO], 435 (100), 408 (26), 369 (20), 363 (2) [M⁺-Fc], 351 (16), 314 (11), 287 (7), 218 (6), 199 (33), 186 (1) [Fc⁺], 184 (1) [W⁺], 121 (10), 56 (16) [Fe⁺].

19.11.3. Synthesen zu Kapitel 12.2.2.

19.11.3.1. Darstellung von (Z)-1,4-Diamino-2-buten-Hydrochlorid **351** bzw. des freien Diamins **352**

(Z)-2-butenyl-bis-phtalimid **350**^[271]:



Einer Suspension aus 31.2 g (165 mmol) Kaliumphthalimid **317** in 105 ml DMF (p.a.), werden bei 0 °C innerhalb von 20-25 min 9.36 g (75 mmol) (Z)-1,4-dichlor-2-buten **349** zugetropft und das Gemisch für 3 h bei 100 °C unter Rühren (Verwendung eines Röhrellipsoids) erhitzt. Die anfänglich leicht grünliche Suspension färbt sich während dieser Zeit stark gelb. Man lässt das Gemisch auf RT abkühlen, gießt dieses in 3 l Eiswasser (dieses sollte nicht zu viele Eisstückchen mehr enthalten, da bei der anschließenden Filtration sonst Schwierigkeiten auftreten können), filtriert mittels einer G3-Glasfritte ab und wäscht mehrmals mit Wasser nach. Das erhaltene Rohprodukt wird im Vakuum getrocknet.

Weißer, sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in Wasser sehr schlecht löslicher Feststoff.

C. Experimenteller Teil

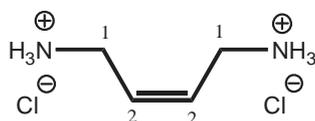
Ausbeute: 99 % (25.72 g; 74.3 mmol **350**).

Summenformel: $C_{20}H_{14}N_2O_4$.

Molekulargewicht: 346.34 g/mol.

Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

(Z)-1,4-diamino-2-buten-hydrochlorid 351^[270,271]:



Eine Suspension aus 25.72 g (74.3 mmol) (Z)-2-butenyl-bis-phtalimid **350**, 150 ml Eisessig und 150 ml konzentrierter Salzsäure wird in einem 500 ml-Kolben mit Rührellipsoid für 75 h unter Rückfluss erhitzt. Innerhalb von 24 h entsteht eine klare gelbliche Lösung, die sich nach weiteren 51 h hellbraun färbt. Diese lässt man auf RT abkühlen, wobei ein weißer Feststoff ausfällt (Phtalsäure). Die Suspension mittels einer G 3-Glasfritte abfiltriert, der Feststoff mit wenig einer Mischung aus Eisessig und konzentrierter Salzsäure (1:1; v/v) nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 50-60 ml eingeengt. Den braunen, viskosen Rückstand versetzt man mit 530 ml warmen Ethanol und kühlt lässt das Gemisch langsam auf RT und dann über Nacht im Kühlschrank abkühlen. Das auskristallisierte Produkt wird über eine G 3-Glasfritte abfiltriert.

Leicht gelblicher, stark hygroskopischer, in organischen Lösungsmitteln kaum löslicher Feststoff.

Ausbeute: 91 % (10.75 g; 67.6 mmol **351**).

Summenformel: $C_4H_{12}Cl_2N_2$.

Molekulargewicht: 159.06 g/mol.

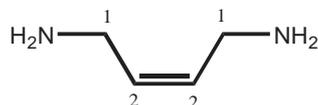
C. Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) = 3.60 (d, $^3J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 4.8$ Hz, 4 H, H^1), 5.74 (t, $^3J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 4.8$ Hz, 2 H, H^2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, D_2O): δ (ppm) = 36.1 (C^1), 126.9 (C^2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2993 (mbr), 2845 (m), 2718 (sh), 2579 (sh), 2048 (w), 1608 (m), 1587 (m), 1483 (m), 1454 (m), 1419 (m), 1346 (m), 1270 (m), 1134 (m), 1092 (m), 1020 (m), 954 (w), 891 (vs), 758 (s).

(Z)-1,4-diamino-2-buten **352**^[270]:



5 g (31.4 mmol) (Z)-1,4-diamino-2-buten-hydrochlorid **351** werden in möglichst wenig Wasser gelöst. Die Lösung sättigt man mit K_2CO_3 und extrahiert mit Benzol via Kutscher-Steudel-Extraktor (Rückfluss) ca. 2-3 d. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückgebliebene Feststoff mit n-Pentan gewaschen. Den Feststoff trocknet man im HV.

Weißer, wachsartiger Feststoff.

Ausbeute: 65 % (1.76 g; 20.4 mmol **351**).

Summenformel: $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2$.

Molekulargewicht: 86.14 g/mol.

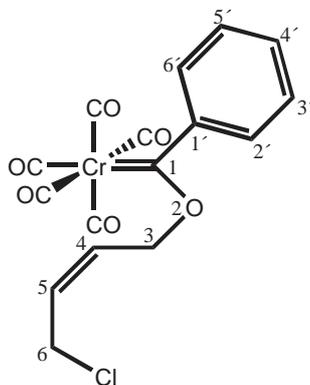
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.25 (m, 4 H, H^1), 5.45 (m, 2 H, H^2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 39.5 (C^1), 129.3 (C^2).

C. Experimenteller Teil

19.11.3.2. Darstellung des Pentacarbonyl-Benzyliden-(ω -Chloro-Alkenyl)-Oxo-Chrom(0)-Fischer-Carben-Komplexes **114b**

Pentacarbonyl-[4-(Z)-2-oxa-6-chloro-1-phenyl-4-hexen-1-yliden]-chrom(0) **114b**:



4.00 g (18.18 mmol; 1eq) $\text{Cr}(\text{CO})_6$ werden in 200 ml trockenem Et_2O suspendiert. Man tropft innerhalb von ca. 15 min das Äquivalent einer Lösung von PhLi in Et_2O zu, welches 18.18 mmol PhLi entspricht. Die Lösung färbt sich sofort gelb, dann orange-gelb und schließlich braun. Nach ca. 1 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der hellgelbe Feststoff im HV getrocknet. Diesen suspendiert man in 200 ml trockenem DCM und kühlt die intensive gelbe Suspension auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Innerhalb von ca. 20-30 min werden 1.5 ml (1.656 g; 20.98 mmol) CH_3COCl zugetropft. Nach ca. 45 min fügt man dem mittlerweile bordeauxroten Gemisch eine Lösung von 2.16 g (20.28 mmol; 1.12eq) (Z)-4-Chloro-2-butenol **161** in 60 ml DCM innerhalb von 20-30 min hinzu und lässt den Ansatz langsam auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ kommen. Das Reaktionsgemisch wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ weitere 6 h gerührt. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wird der Ansatz zweimal unter Schutzgas über Filterflocken abfiltriert (G3-Schutzgasfritte), der Rückstand mit wenig trockenem DCM nachgewaschen, das Lösungsmittel im HV bei RT entfernt und der rote, zähe Rückstand im HV bei RT nachgetrocknet. Diesen Rückstand extrahiert man sechsmal mit einem kalten ($0\text{--} -5\text{ }^\circ\text{C}$) n-Pentan/ Et_2O -Gemisch (5/1, v/v; beide Lösungsmittel trocken), bis das letzte Extrakt nur noch orangegelb ist (ca. 360 ml n-Pentan/ Et_2O). Die vereinigten Extrakte werden im HV auf ca. 80-100 ml eingengt und die tiefrote Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es fällt langsam ein roter Feststoff aus. Nach ca. 2-3 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dekantiert man den Überstand vorsichtig unter leichtem Argonstrom ab und wäscht das rote Präzipitat nochmals mit sehr wenig kaltem ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) n-Pentan. Anschließend trocknet man den Feststoff bei ca. $0\text{--} -5\text{ }^\circ\text{C}$ für mehrere Stunden im HV.

C. Experimenteller Teil

Gegebenenfalls (falls das Präzipitat noch ölig ist) muss noch einmal aus wenig kaltem n-Pentan/Et₂O bei -78 °C umkristallisiert werden.

Hellroter, luftempfindlicher, sehr hydrolyseempfindlicher, lichtempfindlicher, sehr thermolabiler Feststoff.

Ausbeute: 54% (3.80 g, 9.82 mmol **114b**).

Summenformel: C₁₆H₁₁ClCrO₆.

Molekulargewicht: 386.70 g/mol.

Smp.: 42 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 4.26 (d, 2 H, ³J (H⁵, H⁶) = 6.6 Hz, H⁶), 5.50 (d, 2 H, ³J (H⁴, H⁴) = 4.5 Hz, H³), 6.10 (m, 2 H, H⁴, H⁵), 7.29 (m, 2 H, ³J (H², H³) = ³J (H⁵, H⁶) = 7.0 Hz, H², H⁶), 7.29 (m, 3 H, H³, H⁴, H⁵).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃C=OCD₃): δ (ppm) = 39.5 (C⁶), 76.8 (C³), 122.6 (C³, C⁵), 127.6 (C⁵), 129.3 (C², C⁶), 130.7 (C⁴), 133.4 (C⁴), 154.2 (C¹), 217.0 (CO^{cis}), 225.7 (CO^{trans}), 352.1 (C¹).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = [2057 (s), 1988 (m), 1953 (sh), 1945 (sh), 1888 (vsbr); Cr(CO)₅] 1440 (s; C=C), 1198 (vs), 1159 (vs), 1076 (m), 979 (s), 865 (s), 752 (m; C-Cl), 685 (s).

EI-MS (70 eV); m/z (%): 386 (13) [M⁺], 298 (18) [M⁺-CH₂CH=CHCH₂Cl], 270 (16) [M⁺-CH₂CH=CHCH₂Cl-CO], 246 (12) [M⁺-Cl-CO-Ph], 220 (15) [M⁺-CH₂CH=CHCH₂Cl-CO-Ph], 185 (11) [M⁺-CH₂CH=CHCH₂Cl-4CO], 164 (8) [M⁺-CH₂CH=CHCH₂Cl-2CO-Ph], 158 (31) [M⁺-CH₂CH=CHCH₂Cl-4CO], 129 (23), 105 (100) [Ph-CO⁺], 80 (42), 77 (36) [Ph⁺], 52 (100) [Cr⁺].

Literaturverzeichnis

- [1] W. C. Zeise, *Ann. Phys.*, **1827**, 9, 932.
- [2] M. Galinski, B. K. Keppler, *Pharm. Unserer Zeit*, **2006**, 35, 118.
- [3] K. H. Dötz, *Transition Metal Carbene Komplexes*, Verlag Chemie, Weinheim **1983**.
- [4] a) C. P. Casey in *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*, H. Apler, Hrsg., Academic Press, New York **1976**, Vol. 1.
b) K. H. Dötz, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 573.
c) R. Aumann, *Angew. Chem.*, **1988**, 100, 1512.
d) W. D. Wulff in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, J. Fleming, Hrsg., Pergamon Press, Oxford **1991**, Vol. 5, 1065.
e) W. D. Wulff in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Hrsg., Pergamon Press, New York **1995**, Vol. 12.
f) L. S. Hegeudus in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Hrsg., Pergamon Press, New York **1995**, Vol. 12.
g) M. Doyle in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Hrsg., Pergamon Press, New York **1995**, Vol. 12.
- [5] E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, 76, 645.
- [6] a) R. H. Grubbs, *Prog. Inorg. Chem.*, **1977**, 16, 238.
b) K. J. Ivin, *Olefin Metathesis*, Academic Press, London **1983**.
c) K. J. Ivin, J. Kress, J. A. Osborn, J. J. Rooney in *Advances in Metal Carbene Chemistry*, U. Schubert, Hrsg., Kluwer Acad. Publ., Dordrecht NL **1989**.
- [7] a) E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 1273.
b) E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.*, **1972**, 105, 1356.
c) E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.*, **1972**, 105, 3966.
d) H. U. Reißig, *Organomet. in Synthesis*, **1989**, 2, 311.
e) H. U. Reißig, *Organometallics*, **1990**, 9, 3133.
f) J. W. Hernandon, S. U. Tumer, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 286.
g) D. F. Harvey, K. P. Lund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8916.
h) J. Barluenga, A. Fernández-Acebes, A. A. Trabanco, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7591.
i) J. Barluenga, S. López, A. A. Trabanco, A. Fernández-Acebes, J. Flórez, *J.*

D. Literaturverzeichnis

- Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8154.
- [8] a) M. P. Doyle, *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 919.
b) M. Brookhardt, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 411.
c) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 271.
d) M. A. Sierra, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3591.
- [9] a) K. H. Dötz, *Angew. Chem.*, **1975**, *87*, 672; K. H. Dötz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 644.
b) M. F. Semmelhack, J. J. Bozell, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2931.
c) K. H. Dötz, *Angew. Chem.*, **1984**, *96*, 573.
- [10] a) K. H. Dötz, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *140*, 177.
b) K. H. Dötz, R. Dietz, D. Neugebauer, *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 1486.
c) J. S. McCallum, F. A. Kunny, S. R. Gilbertson, W. D. Wulff, *Organometallics*, **1988**, *7*, 2346.
d) M. Zora, E. Ü. Güngör, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4733.
- [11] a) M. A. McGuire, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5538.
b) M. A. Sierra, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2335.
c) B. C. Söderberg, L. S. Hegedus, M. A. Sierra, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4364.
- [12] C. A. Challener, W. D. Wulff, B. A. Anderson, S. Chamberlin, K. L. Faron, O. K. Kim, C. K. Murray, Y. C. Xu, D. C. Yang, S. D. Darling, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1359.
- [13] D. F. Harvey, M. F. Brown, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5559.
- [14] K. S. Chan, G. A. Peterson, T. A. Brandvold, K. L. Faron, O. K. Kim, C. K. Murray, Y. C. Xu, D. C. Yang, S. D. Darling, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *334*, 9.
- [15] a) L. S. Hegedus, M. A. McGuire, L. M. Schultze, C. Yijun, O. P. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2680.
b) C. Borel, L. S. Hegedus, J. Krebs, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1101.
c) L.S. Hegedus, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, **1988**, *326*, 505.
d) L. S. Hegedus, G. de Weck, S. D'Andrea, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2122.
e) L. S. Hegedus, L. S. Schultze, J. Montgomery, *Organometallics*, **1989**, *8*, 2189.
- [16] a) C. P. Casey, N. W. Vollendorf, K. J. Haller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *106*, 3754.
b) C. A. Toledano, H. Rudler, J. C. Daran, Y. Jeannin, *J. Chem. Soc., Chem.*

D. Literaturverzeichnis

- Commun.*, **1984**, 574.
- c) C. P. Casey, A. J. Shusterman, *Organometallics*, **1985**, 4, 736.
- d) C. P. Casey, N. L. Hornung, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4908.
- e) B. C. Söderberg, L. S. Hegedus, *Organometallics*, **1990**, 9, 3113.
- [17] a) C. A. Toledano, J. Levisalles, M. Rudler, H. Rudler, J. C. Daran, Y. Jeannin, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 228, C7.
- b) A. Parlier, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 287, C8.
- c) A. Parlier, H. Rudler, R. Yefsah, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 328, C21.
- d) H. Rudler, A. Parlier, R. Yefsah, B. Denise, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 358, 245.
- e) C. Alvarez, A. Parlier, H. Rudler, R. Yefsah, J. C. Daran, C. Knobler, *Organometallics*, **1989**, 8, 2253.
- [18] H. Pfab, R. Schobert, unveröffentlicht.
- [19] a) J. F. Ruppert, J. D. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1808 und 1813.
- b) K. D. Baumgart, H. Harnisch, U. Szeimies-Seebach, G. Szeimies, *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 2883.
- [20] a) W. Ng, D. Wege, *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 6797.
- b) Y. Endo, T. Ohta, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5555.
- c) D. Wege, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 849.
- [21] B. Rosenberg, *Platinum complexes for the treatment of cancer: Why the search goes on in Cisplatin – chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*, B. Lippert, Hrsg., Zürich **1999**, 3-27.
- [22] W. Voigt, A. Dietrich, H. J. Schmoll, *Pharm. unserer Zeit*, **2006**, 35, 134.
- [23] M. A. Fuertes, C. Alonso, J. M. Pérez, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 645.
- [24] I. Ott, R. Gust, *Pharm. unserer Zeit*, **2006**, 35, 124.
- [25] Y. Kidani, K. Inagaki, M. Iigo, A. Hoshi, K. Kureitani, *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 1315.
- [26] S. Zhang, Y. Shu, A. Lapuk, Y. Chen, T. Komori, J. W. Gray, X. Chen, S. J. Lippard, K. M. Giacomini, *Cancer Res.*, **2006**, 66, 8847.
- [27] a) C. M. Giandomenico, M. J. Abrams, B. A. Murrer, J. F. Vollano, M. I. Rheinheimer, S. B. Wyer, G. E. Bossard, J. D. Higgins III, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 1015.
- b) E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2451.
- c) J. J. Criado, M. F. Domínguez, M. Medarde, E. R. Fernández, R. I. R. Macías,

D. Literaturverzeichnis

- J. J. G. Marín, *Bioconjugate. Chem.*, **2000**, *11*, 167.
- d) R. Paschke, J. Kalbitz, C. Paetz, *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, *304*, 241.
- e) A. R. Battle, R. Choi, D. E. Hibbs, T. W. Hambley, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 6317.
- [28] a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 1137.
b) P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Struct. Bonding*, **1988**, *70*, 103.
- [29] G. Lummen, H. Sperling, H. Luboldt, T. Otto, H. Rubben, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1998**, *42*, 415.
- [30] N. Kröger, U. R. Kleeberg, K. B. Mross, L. Edler, G. Saß, D. K. Hossfeld, *Onkologie*, **2000**, *23*, 60.
- [31] a) J. H. Toney, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 947.
b) W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 2. Auflage, B. G. Teubner, Stuttgart **1995**, 369-382.
c) M. M. Harding, G. Mokdsi, *Curr. Med. Chem.*, **2000**, *7*, 1289.
d) J. B. Waern, C. T. Dillon, M. M. Harding, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2093.
- [32] a) G. Mokdsi, M. M. Harding, *Metal-Based Drugs*, **1998**, *5*, 207.
b) J. R. Boyles, M. C. Baird, B. G. Campling, N. Jain, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, *84*, 159.
c) O. R. Allen, L. Croll, A. L. Gott, R. J. Knox, P. C. McGowan, *Organometals*, **2004**, *23*, 288.
- [33] M. Tacke, L. T. Allen, L. P. Cuffe, W. M. Gallagher, Y. Lou, O. Mendoza, H. Müller-Bunz, F. J. K. Rehmann, N. Sweeney, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 2242.
- [34] a) N. Sweeney, O. Mendoza, H. Müller-Bunz, C. Pampillón, F. J. K. Rehmann, K. Strohfeltdt, M. Tacke, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 4537.
b) N. J. Sweeney, H. Müller-Bunz, C. Pampillón, K. Strohfeltdt, M. Tacke, *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, *100*, 1479.
c) K. Strohfeltdt, H. Müller-Bunz, C. Pampillón, N. J. Sweeney, M. Tacke, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 4621.
- [35] K. O`Connor, C. Gill, M. Tacke, F. J. K. Rehmann, K. Strohfeltdt, N. Sweeney, J. M. Fitzpatrick, R. W. G. Watson, *Apoptosis*, **2006**, *11*, 1205.
- [36] T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature (London)*, **1951**, *168*, 1039.
- [37] S. A. Miller, J. A. Thebboth, J. F. Tremaine, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 632.

D. Literaturverzeichnis

- [38] G. Wilkinson, P. L. Pauson, J. M. Birmingham, F. A. Cotton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1011.
- [39] G. Wilkinson, J. M. Birmingham, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4281.
- [40] A. K. Fischer, G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1956**, 2, 149.
- [41] a) K. Shikata, K. Jokogawa, S. Nakao, K. Azumu, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **1965**, 68 (7), 1248.
b) *Chem. Abstr.*, **1965**, 63, 16376c.
- [42] G. W. Watt, L. J. Baye, F. O. Drummond Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1138.
- [43] J. J. Salzmann, P. Moismann, *Helv. Chim. Acta.*, **1967**, 50, 1831.
- [44] a) G. P. Pez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 8072.
b) G. P. Pez, S. C. Kwan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 8097.
- [45] a) R. H. Marvich, L. G. Bell, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2045.
b) J. E. Bercaw, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2046.
c) J. E. Bercaw, R. H. Marvich, L. G. Bell, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 1219.
d) J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2046.
- [46] J. E. Bercaw, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 7301.
- [47] H. Sebastian, K. Clauss, Dtsch. Bundes-Pat. 1037446 v. 13. 4. 1956, Farbwerke Hoechst AG, **1959**.
- [48] a) L. B. Kool, M. D. Rausch, H. G. Alt, M. Herberhold, U. Thewalt, B. Wolf, *Angew. Chem.*, **1985**, 97, 425; L. B. Kool, M. D. Rausch, H. G. Alt, M. Herberhold, U. Thewalt, B. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 394.
b) L. B. Kool, M. D. Rausch, H. G. Alt, M. Herberhold, U. Thewalt, B. Honold, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 27, 310.
- [49] E. E. van Tamelen, W. Cretney, N. Klaentschi, J. S. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 481.
- [50] B. Demersman, B. Bouquet, M. Bigorgne, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 101, C24.
- [51] P. Köpf-Maier, D. Krahl, *Naturwissenschaften*, **1981**, 68, 2173.
- [52] a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Naturwissenschaften*, **1980**, 67, 415.
b) P. Köpf-Maier, W. Wagner, H. Köpf, *Naturwissenschaften*, **1981**, 68, 272.
- [53] A. L. Beauchamp, D. Cozak, A. Mardhy, *Inorg. Chim. Acta.*, **1984**, 92, 191.
- [54] A. N. Nesjemanov, O. V. Nogina, A. M. Berlin, A. S. Girshovich, G. V. Shatalov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1961**, 2008.

D. Literaturverzeichnis

- [55] a) A. N. Nesjemanov, A. M. Berlin, A. S. Girshovich, G. V. Shatalov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ord. Khim. Nauk*, **1961**, 2146.
b) A. N. Nesjemanov, O. V. Nogina, V. A. Dubovitzkii, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk*, **1962**, 1481.
- [56] P. C. Bharara, *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 121, 199.
- [57] R. D. Gorisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5744.
- [58] L. J. Baye, *Synth. Inorg. Met. Org. Chem.*, **1972**, 2, 47.
- [59] E. Vitz, P. J. Wagner, C. H. Brubaker Jr., *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 107, 301.
- [60] U. Höhle, R. Schobert, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, 424, 301.
- [61] K. Ändra, *Z. Chem.*, **1967**, 7, 318.
- [62] B. S. Kalirai, J. D. Foulon, T. A. Hamor, C. J. Jones, P. D. Beer, S. P. Fricker, *Polyhedron*, **1991**, 10, 1847.
- [63] R. Schobert, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 405, 201.
- [64] J. Leblanc, C. Moise, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 131, 35.
- [65] a) G. Fachinetti, C. Biran, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1921.
b) Y. Liu, S. Chen, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **1982**, 3, 495.
c) J. Westermann, Dissertation Univ. Marburg, **1982**.
d) S. Gambarotta, S. Strologo, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 654.
e) C. P. Gibson, G. Dabbagh, S. H. Bertz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 603.
- [66] K. Ändra, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 11, 567.
- [67] C. Floriani, G. Fachinetti, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 790.
- [68] T. Klapötke, H. Köpf, *Organomet. Synthesis*, **1987**, 349.
- [69] S. Dürr, U. Höhle, R. Schobert, *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 458, 89.
- [70] a) A. Gelasco, S. J. Lippard, *Top. Biol. Inorg. Chem.*, **1999**, 1, 1.
b) E. R. Jamieson, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2467.
c) N. Farrell, Y. Qu, J. D. Roberts, *Top. Biol. Inorg. Chem.*, **1999**, 1, 99.
- [71] a) V. T. Devita, S. Hellmann, S. A. Rosenberg, *Cancer, principles and practice of oncology*, Lippincott, Philadelphia **1985**.
b) S. J. Lippard, P. Pil, *Encyclopedia of cancer, cis-platin and related drugs*, Academic press, San Diego California **1997**, 392.
c) E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.*, **1999**, 99.

D. Literaturverzeichnis

- [72] T. Schilling, B. K. Keppler, M. E. Heim, G. Niebch, H. Dietzfelbinger, J. Rastetter, A. R. Hanauske, *Invest. New Drugs*, **1996**, *13*, 327.
- [73] I. Fichtner, C. Pampillon, N. J. Sweeney, K. Strohfeltdt, M. Tacke, *Anti-cancer Drugs.*, **2006**, *17*, 333.
- [74] a) J. Fichtner, D. Behrens, J. Claffey, B. Gleeson, M. Hogan, D. Wallis, H. Weber, M. Tacke, *Letters in Drug Design & Discovery*, **2008**, *5*, 489.
b) J. Claffey, M. Hogan, H. Muller-Bunz, C. Pamillon, M. Tacke, *Chem. Med. Chem.*, **2008**, *3*, 729.
- [75] L. Stryer, *Biochemie*, 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg – Berlin – Oxford **1999**, 425-431.
- [76] T. Brown, H. Holdt Jr., M. Lee, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *2*, 1.
- [77] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart – Leipzig **1997**, 540-541 und 663-664.
- [78] a) G. R. Pettit, G. M. Cragg, D. L. Herald, J. M. Schmidt, P. Lohavanijaya, *P. Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1374.
b) G. R. Pettit, G. M. Cragg, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3404.
c) G. R. Pettit, S. B. Singh, M. L. Niven, E. Hamel, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.*, **1987**, *50*, 119.
d) G. R. Pettit, G. M. Cragg, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.*, **1987**, *50*, 386.
e) C. M. Lin, H. H. Ho, G. R. Pettit, E. Hamel, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 6984.
f) G. R. Pettit, S. B. Singh, E. Hamel, C. M. Lin, D. S. Alberts, D. Garcia Kendall, *Experientia*, **1989**, *45*, 209.
- [79] a) E. Hamel, C. M. Lin, *Biochem. Pharmacol.*, **1983**, *32*, 3863.
b) C. M. Lin, S. B. Singh, P. S. Chu, R. O. Dempcy, J. M. Schmidt, G. R. Pettit, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.*, **1988**, *34*, 200.
c) A. T. McGowan, B. W. Fox, *Anti-Cancer Drug Des.*, **1989**, *3*, 249.
- [80] a) E. Hamel, C. M. Lin, *Biochem. Pharmacol.*, **1983**, *32*, 3863.
b) C. M. Lin, S. B. Singh, P. S. Chu, R. O. Dempcy, J. M. Schmidt, G. R. Pettit, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.*, **1988**, *34*, 200.
c) A. T. McGowan, B. W. Fox, *Anti-Cancer Drug Des.*, **1989**, *3*, 249.
- [81] G. C. Tron, T. Pirali, G. Sorba, F. Pagliai, S. Busacca, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3033.
- [82] J. W. Lippert III, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 605.
- [83] C. Kanthou, G. M. Tozer, *Blood*, **2002**, *99*, 2060.

D. Literaturverzeichnis

- [84] L. Vincent, P. Kermani, L. M. Young, J. Cheng, F. Zhang, K. Shido, G. Lam, H. Bompais-Vincent, Z. Zhu, D. J. Hirklin, P. Bohlen, D. J. Chaplin, C. May, S. Rafii, *J. Clin. Invest.*, **2005**, *115*, 2992.
- [85] P. Nathan, I. Judson, A. Padhani, A. Harris, R. Sinha, J. Boxall, N. Fisher, J. Taylor, D. Collins, H. Connors, D. Chaplin, G. Rustin, *A phase I study of the safety, tolerability and antitumor activity of escalating doses of combretastatin A4 phosphate (CA4P) given in combination with bevacizumab to subjects with advanced solid tumors – interim results*, European School of Haematology's International Conference on Vascular Targeted Therapies in Oncology, October **2007**, Mandelieu, France (www.oxigene.com).
- [86] a) M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, A. Chakraborti, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2579.
b) M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, H. M. He, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2293.
c) G. R. Pettit, S. B. Singh, M. R. Boyd, E. Hamel, R. K. Pettit, J. M. Schmidt, F. Hogan, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 1666.
d) J. A. Woods, J. A. Hadfield, G. R. Pettit, B. W. Fox, A. T. McGown, *B. J. Cancer*, **1995**, *71*, 705.
e) G. R. Pettit, *U.S. Patent 5*, 561, 222, **1996**.
f) S. B. Bedford, C. P. Quaterman, D. L. Rathbone, J. A. Slack, R. J. Griffin, M. F. G. Stevens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 157.
- [87] K. Gaukroger, J. A. Hadfield, L. A. Hepworth, N. J. Lawrence, A. T. McGown, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8135.
- [88] a) D. Molho, J. Coillard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1956**, 78.
b) R. M. Letcher, L. R. M. Nhamo, I. T. Gumiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1972**, 206.
- [89] J. Chang, J. Reiner, J. Xie, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4581.
- [90] T. Makino, F. Mizuno, H. Mizukami, *Biol. Pharm. Bull.*, **2006**, *29*, 2065.
- [91] a) L. Opletal, H. Sovova, M. J. Bartlova, *Chromatogr. B*, **2004**, *813*, 357.
b) C. Schwarzingler, H. Kranawetter, *Monatsh. Chem.*, **2004**, *135*, 1201.
c) Y. C. Shen, C. C. Liaw, Y. B. Cheng, A. F. Ahmed, M. C. Lai, S. S. Liou, T. S. Wu, Y. H. Kuo, Y. C. Lin, *Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 963.
d) C. Lei, S. X. Huang, J. J. Chen, J. X. Pu, L. B. Yang, Y. Zhao, J. P. Liu, X. M. Gao, W. L. Xia, H. D. Sun, *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*, 1281.

D. Literaturverzeichnis

- [92] a) Y. W. Choi, S. Takamatsu, S. I. Khan, P. V. Srinivas, D. Ferreira, J. Zhao, I. A. Khan, *Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 356.
b) L. Li, Q. Pan, W. Han, Z. Liu, X. Hu, *Clin. Cancer Res.*, **2007**, *13*, 6753.
- [93] Q. Pan, Q. Lu, K. Zhang, X. Hu, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2006**, *58*, 99.
- [94] a) Y. Ikeya, H. Taguchi, H. Sasaki, K. Nakajima, I. Yosika, *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, *28*, 2414.
b) L. N. Li, C. Young, *Planta Med.*, **1986**, *52*, 410.
c) H. B. Zhai, P. Z. Cong, *Acta. Pharm. Sin.*, **1990**, *25*, 110.
- [95] R. Schobert, W. Kern, W. Milius, T. Ackermann, M. Zoldakova, *Tet. Lett.*, **2008**, *49*, 3359.
- [96] a) L. Li, Q. Lu, Y. Shen, X. Hu, *Biochem. Pharmacol.*, **2006**, *71*, 584.
b) M. Sun, X. Xu, Q. Lu, Q. Pan, X. Hu, *Cancer Letters*, **2007**, *246*, 300.
c) M. Huang, J. Jin, H. Sun, G. T. Liu, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2008**, doi:10.1007/s00280-008-0691-0.
- [97] a) F. Arcamone, *Doxorubicin anticancer antibiotics*, Academic, New York **1981**.
b) R. B. Weiss, G. Sarosy, K. Clagett-Carr, M. Rosso, B. Leyland-Jones, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1986**, *18*, 185.
c) J. W. Lown, Hrsg., *Anthracycline and anthracenedione-based anticancer agents*, Elsevier, Amsterdam **1988**.
d) J. W. Lown, *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *22*, 165.
e) W. Priebe, Hrsg., *Anthracycline antibiotics: New analogues, methods of delivery, and mechanics of action*, ACS symposium series 547, American Chemical Society, Washington DC **1995**.
- [98] D. S. Richardson, S. A. Johnson, *Blood Rev.*, **1997**, *11*, 201.
- [99] P. Calabresi, R. E. Parks Jr., *Chemotherapy of neoplastic diseases in The pharmacological basis or therapeutics*, A. G. Gilman, L. S. Goodman, A. Gilman, Hrsg., Macmillan, New York **1980**, 1249-1313.
- [100] a) L. J. Steinherz, T. Graham, R. Hurrwitz, H. M. Sondheimer, R. G. Schwartz, E. M. Shaffer, G. Sandor, L. Benson, R. Williams, *Pediatrics*, **1992**, *89*, 942.
b) P. K. Signal, N. Iliskovic, T. M. Li, D. Kumar, *FASEB J.*, **1997**, *11*, 931.
- [101] K. Jung, R. Reszka, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, *49*, 87.
- [102] G. Powis, *Metabolism and reactions of quinoid anticancer agents in Anticancer drugs: Reactive metabolism and drug interactions*, G. Powis, Hrsg., Pergamon, Oxford **1994**, 273-386.

D. Literaturverzeichnis

- [103] D. A. Gewirtza, *Biochem. Pharmacol.*, **1999**, *57*, 727.
- [104] A. Moustatih, M. M. L. Fiallo, A. Garnier-Suillerot, *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 336.
- [105] Y. Maruyama, H. Kuribara, M. Morita, M. Yuzurihara, S. Weintraub, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 135.
- [106] J. P. Wang, T. F. Ho, L. C. Chang, C. C. Chen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1995**, *47*, 857.
- [107] a) R. A. Kloner, K. Pryzken, P. Whittaker, *Circulation*, **1989**, *80*, 1115.
b) M. A. Shatos, J. M. Doherty, J. C. Hoak, *Arterioscler. Thromb.*, **1991**, *11*, 594.
c) G. Ambrosio, M. Chiariello, *Am. J. Med.*, **1991**, *9*, 86S.
d) T. L. Yue, H. Y. Cheng, P. J. Lysko, P. J. Mckenna, G. Feuerstein, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1992**, *263*, 92.
e) Y. C. Lo, C. M. Teng, C. F. Chen, C. C. Chen, C. Y. Hong, *Biochem. Pharmacol.*, **1994**, *47*, 549.
f) P. Chan, J. T. Cheng, C. W. Tsao, C. S. Niu, C. Y. Hong, *Life Sci.*, **1996**, *59*, 2067.
g) H. Hararguchi, H. Ishikawa, N. Shirataki, A. Fukada, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1997**, *49*, 209.
h) Y. M. Lee, G. Hsiao, H. R. Chen, Y. C. Chen, J. R. Sheu, M. H. Yen, *Eur. J. Pharmacol.*, **2001**, *422*, 159.
- [108] a) A. M. Clark, F. S. El-feraly, W. S. Li, *J. Pharm. Sci.*, **1981**, *70*, 951.
b) B. Chang, Y. Lee, Y. Ku, K. Bae, C. Chung, *Planta Med.*, **1998**, *64*, 367.
c) S. Y. Lin, Y. T. Chang, J. D. Liu, C. H. Yu, Y. S. Ho, Y. H. Lee, W. S. Lee, *Mol. Carcinog.*, **2001**, *32*, 73.
- [109] Y. K. Kim, S. Y. Ryu, *Planta Med.*, **1999**, *65*, 291.
- [110] T. Konushima, M. Kozuka, H. Tokuda, H. Nishino, A. Iwashima, M. Haruna, K. Ito, M. Tanabe, *J. Nat. Prod.*, **1991**, *54*, 816.
- [111] a) K. Ikeda, H. Nagase, *Biol. Pharm. Bull.*, **2002**, *25*, 1546.
b) S. E. Young, M. T. Hsieh, T. H. Tsai, S. L. Hsu, *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, *138*, 193.
- [112] H. B. Li, X. Yi, J. M. Gao, X. X. Ying, H. Q. Guan, J. C. Li, *Arch. Pharm. Res.*, **2007**, *30*, 1566.
- [113] Z. L. Kong, S. C. Tzeng, Y. C. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 163.
- [114] a) W. Bursch, B. Grasl-Kraupp, A. Ellinger, L. Torok, H. Kenzl, L. Mullauer, R. Schulte-Hermann, *Biochem. Cell Biol.*, **1994**, *72*, 669.

D. Literaturverzeichnis

- b) S. Patingre, A. Petitot, P. Codogno, *Methods Enzymol.*, **2004**, 390, 17.
- [115] W. A. Dunn Jr., *J. Cell. Biol.*, **1990**, 110, 1923.
- [116] I. D. Bowen, K. Mullarkey, S. M. Morgan, *Microsc. Res. Tech.*, **1996**, 34, 202.
- [117] P. Codogno, A. J. Meijer, *Cell Death Differ.*, **2005**, 12 Suppl. 2, 1509.
- [118] L. F. Cavalieri, *Chem. Rev.*, **1947**, 41, 525.
- [119] M. A. Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 228, 187.
- [120] a) M. A. Barrand, B. A. Callingham, R. C. Hider, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1987**, 39, 203.
b) M. A. Barrand, R. C. Hider, B. A. Callingham, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1990**, 42, 279.
- [121] K. H. Thompson, J. Chiles, V. G. Yuen, J. Tse, J. H. McNeil, C. Orvig, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 683.
- [122] F. E. Jacobsen, J. A. Lewis, S. M. Cohen, *Chem. Med. Chem.*, **2006**, DOI: 10.1002/cmdc.200600204
- [123] a) A. R. Nelson, B. Fingleton, M. L. Rothenberg, L. M. Matrisian, *J. Clin. Oncol.*, **2000**, 18, 1135.
b) M. D. Sternlicht, Z. Werb, *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, **2001**, 17, 463.
b) H. Nagase, R. Visse, G. Murphy, *Cardiovasc. Res.*, **2006**, 69, 562.
- [124] L. M. Coussens, B. Fingleton, L. M. Matrisian, *Science*, **2002**, 295, 2387.
- [125] R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 4203.
- [126] A. Gossauer in *Progress in the chemistry of Organic Natural Products*, Springer, **2003**, vol. 86.
- [127] E. L. Ghisalberti in *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier, **2003**, vol. 28, 109-163.
- [128] B. J. L. Royles, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1981.
- [129] P. S. Steyn, P. L. Wessels, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4707.
- [130] S. Aoki, K. Higuchi, Y. Ye, R. Satari, M. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1833.
- [131] C. Y. Wang, B. G. Wang, S. Wiryowidago, V. Wray, R. van Soest, K. G. Streube, H. S. Guan, P. Proksch, R. Ebel, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 51.
- [132] J. Xu, M. Hasegawa, K. I. Harada, H. Kobayashi, H. Nagai, M. Namikoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 852.
- [133] R. Schobert, C. Jagusch, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 2301.
- [134] M. Anchel, A. Hervey, W. J. Robins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1950**, 36, 300.
- [135] T. McMorris, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 881.

D. Literaturverzeichnis

- [136] a) S. G. Eckhardt, S. D. Baker, C. D. Britten, M. Hidalgo, L. Siu, L. A. Hammond, M. A. Hammond, M. A. Villalona-Calero, S. Felton, R. Drengler, J. G. Kuhn, G. M. Clark, S. L. Smith, J. R. MacDonald, C. Smith, J. Moczygemba, S. Weitman, D. D. von Hoff, E. K. Rowinsky, *J. Clin. Oncol.*, **2000**, *18*, 4086.
- b) W. J. Berg, L. Schwartz, R. Yu, M. Mazumdar, R. J. Motzer, *Invest. New Drugs*, **2001**, *19*, 317.
- c) J. E. Dowell, D. H. Johnson, J. S. Rogers, Y. Shyr, N. McCulloch, P. Krozely, R. F. de Vore, *Invest. New Drugs*, **2001**, *19*, 85.
- d) R. J. Schilder, J. A. Blessing, M. L. Pearl, P. G. Rose, *Invest. New Drugs*, **2004**, *22*, 343.
- e) N. Senzer, J. Arsenau, D. Richards, B. Berman, J. R. MacDonald, S. Smith *Am. J. Clin. Oncol.*, **2005**, *28*, 36.
- f) M. V. Seiden, A. N. Gordon, D. C. Bodurka, U. A. Matulonis, R. T. Penson, E. Reed, D. S. Alberts, G. Weems, M. Cullen, W. P. McGuire III., *Gyn. Oncol.*, **2006**, *101*, 55.
- g) W. Yeo, M. Boyer, H. C. Chung, S. Y. K. Ong, R. Kim, B. Zee, B. Ma, K. C. Lam, F. K. F. Mo, E. K. W. Ng, R. Ho, S. Clarke, J. K. Roh, P. Beale, S. Y. Rha, H. C. Jeung, R. Soo, B. C. Goh, A. T. C. Chan, *Cancer. Chemother. Pharmacol.*, **2007**, *59*, 295.
- [137] a) K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Martin, H. Breil, *Angew. Chem.*, **1955**, *67*, 541.
- b) H. Bestian, K. Claus, H. Jensen, E. Prinz, *Angew. Chem.*, **1962**, *74*, 955.
- c) P. D. Gavens, M. Bottril, J. W. Kelland J. McMeeking: *Ziegler-Natta Catalysis in Wilkinson, Stone, Abel, Hrsg., Comprehensive Organometallic Chemistry*, **1980**, *3*, 475.
- [138] H. Schmidbaur, W. Scharf, H. J. Füller, *Z. Naturforsch.*, **1977**, *32b*, 858.
- [139] H. Schmidbaur, R. Pichl, G. Müller, *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 572.
- [140] K. A. Hughes, P. G. Dopico, M. Sabat, M. G. Finn, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 603.
- [141] R. Dostalek, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, **1990**.
- [142] S. Dürr, *Synthese und Reaktionen von titanierten Phosphoranen und Heterotitanacyclen*, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, **1993**.
- [143] R. B. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1922.
- [144] C. P. Casey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1970**, 1220.
- [145] C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallicchemie*, B. G. Teubner, Stuttgart **1990**.

D. Literaturverzeichnis

- [146] K. H. Dötz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 587.
- [147] R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 98.
- [148] O. S. Mills, A. D. Redhouse, *J. Chem. Soc. A*, **1968**, 642.
- [149] a) C. P. Casey in M. Jones Jr., R. A. Moss, *Reactive Intermediates*, Vol. 2, Wiley, New York **1981**.
b) F. J. Brown, *Prog. Inorg. Chem.*, **1981**, 27, 1.
c) K. H. Dötz, H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreisel, U. Schubert, K. Weiß, *Transition Metall Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim **1983**.
- [150] U. Schubert in F. R. Hartley, S. Patai, *The Chemistry of the Metall-Carbene-Bond*, Wiley, Chichester **1982**, 233.
- [151] K. J. Ivin, *Olefin Metathesis*, Academic Press, London **1983**.
- [152] a) K. H. Dötz, E. O. Fischer, *Chem. Ber.*, **1972**, 105, 1356.
b) K. H. Dötz, M. Popall, G. Müller, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 334, 57.
- [153] a) C. A. Toledano, J. Levisalles, M. Rudler, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 228, C7.
b) A. Parlier, H. Rudler, N. Platzler, M. Fontainille, A. Soum, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 287, C8.
c) C. Alvarez, A. Parlier, H. Rudler, R. Yefsah, J. C. Daran, C. Knobler, *Organometallics*, **1989**, 8, 2253.
- [154] J. Barluenga, A. Fernández-Acebes, A. A. Trabanco, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7591.
- [155] W. Jiang, M. J. Fuertes, W. D. Wulff, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2183.
- [156] M. F. Semmelhack, J. J. Bozell, T. Sato, W. Wulff, E. Spiess, A. Zayck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5850.
- [157] a) L.S. Hegedus, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, **1988**, 326, 505.
b) L. S. Hegedus, G. de Weck, S. D'Andrea, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2122.
c) L. S. Hegedus, L. S. Schultze, J. Montgomery, *Organometallics*, **1989**, 8, 2189.
- [158] C. Borel, L. S. Hegedus, J. Krebs, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1101.
- [159] U. Schubert, E. O. Fischer, J. Krebs, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 393.
- [160] E. O. Fischer, T. Selmayr, F. R. Kreißl, *Chem. Ber.*, **1977**, 110, 2947.
- [161] F. Camps, A. Llebaria, J. M. Moreto, S. Ricart, J. M. Viñas, J. Ros, R. Yañez, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 401, C17.
- [162] K. H. Dötz, V. Leue, J. M. Moreto, S. Ricart, J. M. Viñas, J. Ros, R. Yañez, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 407, 337.

D. Literaturverzeichnis

- [163] E. O. Fischer, A. Maasböl, *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 2445.
- [164] A. Gmeiner, *Hybridinduzierte Reaktionen an Fischer-carben-Komplexen*, Diplomarbeit, Universität Bayreuth, **2004**.
- [165] a) T. R. Hoye, G. M. Rehberg, *Organometallics*, **1989**, *8*, 2070.
b) T. R. Hoye, G. M. Rehberg, *Organometallics*, **1990**, *9*, 3014.
c) D. F. Harvey, E. M. Grenzer, P. K. Gartzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6719.
d) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 271.
- [166] M. F. Semmelhack, R. Tamura, W. Schnatter, J. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *100*, 5363.
- [167] K. H. Dötz, R. Dietz, D. Neugebauer, *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 1486.
- [168] M. Zora, B. Yucel, J. Krebs, N. B. Peynircioglu, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *656*, 11.
- [169] a) D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nerui, G. Cauigiolo, *Inorg. Chim. Acta.*, **2000**, *306*, 42.
b) A. S. Georgopoulou, D. M. P. Mingos, A. J. P. White, P.J. Williams, B. R. Horrocks, A. Houlton, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, 2969.
c) P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 456.
- [170] a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *Cancer. Res. Clin. Oncol.*, **1984**, *108*, 336.
b) P. Köpf-Maier, *Naturforsch. Sect. C: Biosci.*, **1985**, *40*, 843.
- [171] a) E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 1273.
b) M. P. Doyle, *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 919.
c) M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 411.
- [172] a) R. H. Grubbs, *Prog. Inorg. Chem.*, **1977**, *140*, 177.
b) K. J. Ivin, J. Kress, J. A. Osborn, J. J. Rooney in *Advances in Metall Carbene Chemistry*, U. Schubert, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht NL **1989**.
- [173] a) H. U. Reißig, *Organomet. In Synthesis*, **1989**, *2*, 311.
b) H. U. Reißig, *Organometallics*, **1990**, *9*, 3133.
- [174] M. D. Cooke, E. O. Fischer, *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *56*, 279.
- [175] J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Macromol. Chem.*, **1970**, *141*, 161.
- [176] U. Klabunde, E. O. Fischer, C. A. Bunnell, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7141.

D. Literaturverzeichnis

- [177] M. A. Schwindt, J. R. Miller, L. S. Hegedus, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 413, 143.
- [178] a) R. Aumann, E. O. Fischer, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 954.
b) E. O. Fischer, R. Aumann, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 963.
c) E. O. Fischer, H. J. Kollmeier, *Angew. Chem.*, **1970**, 82, 325; E. O. Fischer, H. J. Kollmeier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, 9, 309.
d) B. C. Söderberg, L. S. Hegedus, *Organometallics*, **1990**, 9, 3113.
- [179] a) M. F. Semmelhack, G. R. Lee, *Organometallics*, **1987**, 6, 1839.
b) R. Imwinkelried, L. S. Hegedus, *Organometallics*, **1988**, 7, 702.
c) D. Dvorák, *Organometallics*, **1995**, 14, 570.
d) M. Havránek, M. Husák, D. Dvorák, *Organometallics*, **1995**, 14, 5024.
- [180] a) A. Cuttler, D. Entholt, P. Lennon, K. Nichulas, D. F. Marten, M. Madhavarao, S. Raghu, A. Rosam, M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 3149.
b) A. J. Schultz, R. K. Brown, J. M. Williams, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 169.
c) H. C. Foley, L. M. Strubinger, T. S. Turgos, G. L. Geoffry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3064.
d) K. Angermund, F. W. Grevels, C. Krüger, V. Skibbe, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 911.
- [181] W. Priester, M. Rosenblum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 26.
- [182] a) C. P. Casey, A. J. Shusterman, *J. Mol. Catal.*, **1980**, 8, 1.
b) C. P. Casey, A. J. Shusterman, N. W. Vollendorf, K. J. Haller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 2417.
c) C. P. Casey, N. W. Vollendorf, K. J. Haller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3754.
d) C. P. Casey, A. J. Shusterman, *Organometallics*, **1985**, 4, 736.
e) C. P. Casey, N. L. Hornung, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4908.
- [183] a) C. A. Toledano, H. Rudler, J. C. Daran, Y. Jeannin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 574.
b) C. A. Toledano, A. Parlier, H. Rudler, J. C. Daran, Y. Jeannin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 576.
- [184] a) C. P. Casey, M. C. Ceseu, *Organometallics*, **1982**, 1, 87.
b) C. A. Toledano, A. Parlier, H. Rudler, J. C. Daran, C. Knobler, Y. Jeannin, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 328, 357.

D. Literaturverzeichnis

- c) A. Parlier, H. Rudler, J. C. Daran, C. Alvarez, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 333, 245.
- d) A. Parlier, H. Rudler, J. C. Daran, C. Alvarez, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 327, 339.
- e) A. Parlier, H. Rudler, N. Platzler, M. Fontainille, A. Soum, *J. Chem. Soc. Dalton Trans. I*, **1987**, 1041.
- [185] B. C. Söderberg, L. S. Hegedus, M. A. Sierra, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4364.
- [186] a) K. H. Dötz, M. Popall, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 291, C1.
b) K. H. Dötz, M. Popall, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5797.
c) K. H. Dötz, M. Popall, G. Müller, *Angew. Chem.*, **1987**, 99, 1220.
d) K. H. Dötz, M. Popall, *Chem. Ber.*, **1988**, 121, 665.
- [187] W. Staudacher, Diplomarbeit, TU München, **1986**.
- [188] a) K. H. Dötz, I. Pruskil, *Chem. Ber.*, **1978**, 111, 2059.
b) A. Yamashita, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5915.
c) W. D. Wulff, A. M. Gilbert, R. P. Hsung, A. Rahm, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4566.
- [189] K. H. Dötz, H. G. Erben, K. Harms, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 692.
- [190] a) R. Schobert, F. Hampel, K. D. Roth, M. Stöss, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 493, 113.
b) S. E. Eigemann, R. Schobert, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 585, 115.
- [191] a) W. Förtsch, F. Hampel, R. Schobert, *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 711.
b) R. Schobert, A. Mangold, T. Baumann, W. Milius, F. Hampel, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 575.
- [192] R. Aumann, H. Ring, C. Krüger, R. Goddard, *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 3644.
- [193] a) R. W. Bates, D. Diéz Martín, W. J. Kerr, J. G. Knight, S. V. Ley, A. Sakellaridis, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4063.
b) S. V. Ley, L. R. Cox, G. Meek, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 423.
- [194] a) R. W. Bates, D. Diéz-Martín, W. J. Kerr, J. G. Knight, S. V. Ley, A. Sakellaridis, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4063.
b) S. V. Ley, L. R. Cox, G. Meek, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 423.
- [195] a) S. V. Ley, A. Armstrong, D. Diéz-Martín, M. J. Ford, P. Grice, J. G. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A. N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, M. J. Woods, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I*, **1991**, 667.

D. Literaturverzeichnis

- b) J. C. Anderson, S. V. Ley, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 208.
- c) C. Kouklovsky, S. V. Ley, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2091.
- [196] a) S. D. Hodgson, D. M. Hollinshead, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 494.
- b) J. Montgommery, G. M. Wieber, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6255.
- c) S. V. Ley, G. Meek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 1125.
- [197] a) H. D. Murdoch, *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47, 936.
- b) R. F. Heck, C. R. Boss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2580.
- [198] R. Aumann, K. Fröhlich, H. Ring, *Angew. Chem.*, **1974**, 86, 309.
- [199] R. Aumann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2631.
- [200] Y. Becker, A. Eisenstadt, Y. Shvo, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 839.
- [201] a) C. M. R. Low, Ph. D. Thesis, University of London, **1980**.
- b) R. Schobert, *Chem. Ber.*, **1996**, 129, 595.
- c) J. Böhmer, W. Förtsch, F. Hampel, R. Schobert, *Chem. Ber.*, **1996**, 15, 1511.
- [202] J. Böhmer, *C-C-Verknüpfungen mit chelatisierten Eisencarbenkomplexen – Reaktionen und Selektivitäten*, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, **1998**.
- [203] R. Schobert, H. Pfab, J. Böhmer, F. Hampel, A. Werner, *J. Chem. Res.*, **1999**, 578.
- [204] Diese Zuordnung orientiert sich an den allgemein üblichen Konfigurations Zuordnungen von Dien-Komplexen; siehe hierzu:
- a) J. E. Mahler, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3955.
- b) N. A. Clinton, C. P. Lillya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 3058.
- [205] W. Förtsch, *Synthese und Chemie metallacyclischer Allyl-carben- und Alken-carbenkomplexe des Eisens; C-C-Verknüpfung und Oxidation zu hochfunktionalisierten Alkenen*, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, **1997**.
- [206] J. Böhmer, Diplomarbeit, Universität Erlangen-Nürnberg, **1995**.
- [207] a) A. Y. Meyer in *The Chemistry of Enones, part 1*, S. Patai, Z. Rappaport, Wiley, Chichester **1989**, 1.
- b) S. Ducki, R. Forrest, J. A. Hadfield, A. Kendall, N. F. Lawrence, A. T. McGown, D. Rennison, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1051.
- [208] X. L. Liu, H. W. Tree, M. L. Go, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 171.
- [209] L. D. Chiaradia, R. dos Santos, C. E. Vitor, A. A. Vieira, P. C. Leal, R. J. Nunes, J. B. Calixto, R. A. Yunes, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 658.

D. Literaturverzeichnis

- [210] H. Chadru, A. C. Sharada, B. K. Bettadiah, C. S. A. Kumar, K. S. Rangappa, Sunila, K. Jagashree, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 7696.
- [211] a) S. Sogawa, Y. Nihro, H. Ueda, A. Izumi, T. Miki, H. Matsumoto, *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 390.
b) N. H. Nam, Y. Kim, Y. J. You, D. H. Hong, H. M. Kim, B. Z. Ahn, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 179.
- [212] S. A. Hill, G. M. Tozer, G. R. Pettit, D. J. Chaplin, *Anticancer Res.*, **2002**, *22*, 1453.
- [213] V. E. Thody, D. R. Buckle, K. A. Foster, *Biochem. Soc. Trans.*, **1987**, *15*, 416.
- [214] L. K. Folkes, M. Christlieb, M. R. L. Stratford, P. Wardman, *Chem. Res. Toxicol.*, **2007**, *20*, 1885.
- [215] D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, G. Carigioli, *Inorg. Chim. Acta.*, **2000**, *306*, 42.
- [216] a) D. Osella, R. Gobetto, C. Nervi, M. Ravera, R. D'Amato, M. V. Russo, *Inorg. Chem. Commun.*, **1998**, *1*, 239.
b) A. S. Georgopoulo, D. M. P. Mingis, A. J. P. White, D. J. Williams, B. R. Horrocks, A. Houlton, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, 2969.
c) J. L. Thomas, J. Howarth, K. Hanlon, D. McGuirk, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 413.
d) J. Howarth, K. Hanlon, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 751.
e) B. F. Bonini, C. Femoni, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mazzanti, A. Ricci, G. Varchi, *Synlett*, **2001**, 1092.
- [217] P. Köpf-Maier, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1994**, *47*, 1.
- [218] a) A. M. Joy, D. M. L. Goodgame, J. I. Stratford, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **1989**, *16*, 1053.
b) H. Tamura, M. Miwa, *Chem. Lett.*, **1997**, *11*, 1177.
- [219] a) S. Top, J. Tang, A. Vessières, D. Carrez, C. Provat, G. Jaouen, *Chem. Commun.*, **1996**, 955.
b) S. Top, B. Dauer, J. Vaissermann, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *541*, 355.
c) S. Top, A. Vessières, G. Leclerq, J. Quiry, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huché, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5223.
- [220] E. Hillard, A. Vessières, L. Thouin, G. Jaouen, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 285.

D. Literaturverzeichnis

- [221] L. Wang, K. W. Woods, Q. Li, K. J. Barr, R. W. McCroskey, S. M. Hannick, L. Gherke, R. B. Credo, Y. H. Hui, K. Marsh, R. Warner, J. Y. Lee, N. Zielinski-Mozny, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1697.
- [222] A. M. van Leusen, D. van Leusen in L. A. Paquette, Hrsg. (2nd Ed.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, vol. 7, Wiley, New York **1995**, 4973-4979.
- [223] a) J. A. Moore, M. Rahm, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 1109.
b) M. Watanabe, H. Maenosono, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 2662.
c) C. P. Chen, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4569.
d) P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6319.
- [224] W. H. Huang, I. H. Ling, K. I. Tan, C. H. Chiang, A. R. Lee, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, **2006**, *58*, 115.
- [225] J. B. Waern, C. T. Dillon, M. M. Harding, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2093.
- [226] N. Smirnoff, *Ann. Bot.*, **1996**, *78*, 661.
- [227] W. Friederich in *Handbuch der Viatmine*, Verlag Urban Schwarzenberger, München **1987**.
- [228] G. Gramlich, J. Zhang, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11252.
- [229] B. H. Cho, J. H. Kim, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4341.
- [230] W. Shaozu, C. Yin, Z. Yulan, *Gazzetta Chimica Italiana*, **1993**, *123*, 651.
- [231] a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3611.
b) L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2316.
c) L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2386.
- [232] C. Descôteaux, J. Provencher-Mandeville, I Mathieu, V. Perron, S. K. Mandal, E. Asselin, G. Bérubé, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3927.
- [233] C. Lottner, J. K. C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2064.
- [234] R. Schobert, G. Bernhardt, B. Biersack, S. Bollwein, M. Fallahi, A. Grotemeier, G. L. Hammond, *Chem. Med. Chem.*, **2007**, *2*, 333.
- [235] V. Perron, D. Rabouin, E. Asselin, S. Parent, R. C. Gaudrelaut, G. Bérubé, *Bioorg. Chem.*, **2005**, *33*, 1.
- [236] V. Gagnon, M. E. St.-Germain, C. Descôteaux, J. Provencher-Mandeville, S. Parent, S. K. Mandal, E. Asselin, G. Bérubé, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5919.
- [237] A. M. Nakhla, W. Rosner, *Endocrinology*, **1996**, *137*, 4126.

D. Literaturverzeichnis

- [238] L. Grishkovskaja, G. V. Avvakumov, G. L. Hammond, M. G. Catalano, Y. A. Muller, *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 32086.
- [239] M. Saeed, E. Rogan, E. Cavalieri, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4449.
- [240] Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam, P. J. Sadler, *Chem. Commun.*, **2005**, 4764.
- [241] a) R. E. Morris, R. E. Aird, P. del Socorro Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. Sadler, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3616.
b) A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernandez, S. Parsons, I. D. H. Oswald, A. Parkin, F. P. A. Fabbiani, J. E. Davidson, A. Dawson, R. E. Aird, D. I. Jodrell, P. Sadler, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6858.
- [242] P. Powell, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 65, 89.
- [243] M. A. Bennett, H. Neumann, M. Thomas, X. Q. Wang, *Organometallics*, **1991**, 9, 3237.
- [244] J. L. von Rosenberg, A. R. Pinder, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 747.
- [245] a) E. O. Fischer, K. Öfele, *Angew. Chem.*, **1957**, 69, 715.
b) E. O. Fischer, K. Öfele, *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 2532.
c) G. Nalta, R. Ercoli, F. Calderazzo, *Chim. Ind. (Milan)*, **1958**, 40, 287.
c) B. Nicholls, M. C. Whiting, *Proc. Chem. Soc.*, **1958**, 152.
e) B. Nicholls, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 551.
- [246] a) S. G. Davis, M. R. Shipton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 995.
b) S. G. Davis, M. R. Shipton, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, **1991**, 501.
- [247] N. A. Ustynyuk, L. N. Novikova, V. E. Zvorykin, D. N. Kravtsov, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 338, 19.
- [248] S. G. Davis, C. L. Goodfellow, J. M. Peach, A. Waller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 1019.
- [249] R. Schobert, H. Pfab, A. Mangold, F. Hampel, *Inorg. Chim. Acta.*, **1999**, 291, 91.
- [250] J. R. Dilworth, J. Hanich, M. Krestel, J. Beck, J. Strahle, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, C9, 315.
- [251] H. J. Bestmann, A. Kos, K. Witzgal, P. v. R. Schleyer, *Chem. Ber.*, **1986**, 119, 1331.
- [252] E. Anders, T. Clark, T. Gaßner, *Chem. Ber.*, **1986**, 119, 1350.
- [253] a) G. Erker, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 134, 189.

D. Literaturverzeichnis

- b) G. Erker, P. Czisch, R. Mynott, Y. H. Tsay, C. Krüger, *Organometallics*, **1985**, 4, 1310.
- [254] C. P. Boekel, J. H. Teuben, H. J. de Lief de Meijer, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 81, 371.
- [255] H. J. R. de Boer, O. S. Akkermann, F. Bickelhaupt, G. Erker, P. Czisch, R. Mynott, J. M. Wallis, C. Krüger, *Angew. Chem.*, **1986**, 98, 641.
- [256] C. Nicolau, W. M. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1387.
- [257] a) A. G. Myres, N. S. Finney, E. Y. Kuo, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5747.
b) A. G. Myres, E. Y. Kuo, N. J. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8057.
c) A. G. Myres, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7021.
d) A. G. Myres, S. B. Cohen, B. M. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1670.
- [258] a) K. A. Reynolds, P. G. Dopico, M. S. Brody, M. G. Finn, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2564.
b) K. A. Reynolds, M. G. Finn, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2574.
- [259] McGrath, Dissertation, California Institute of Technology, **1992**.
- [260] R. B. Woodward, E. C. Kornfeld, *Organic Syntheses*, **1949**, 29.
- [261] J. Cologne, G. Poilane, *Soc. Chim.*, **1955**, 953.
- [262] S. S. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synlett*, **1999**, 11, 1763.
- [262] N. Fuji, Y. Sadakazu, H. Masatoshi, H. Katsuo, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1991), 03209349 A 19910912 Heisei.
- [263] J. A. Connor, J. P. Lloyd, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1972**, 1470.
- [264] S. E. Eigemann, R. Schobert, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 585, 115.
- [265] R. Schobert, T. Schmalz, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 1771.
- [266] R. Schobert, R. Kempe, T. Schmalz, A. Gmeiner, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 859.
- [267] J. G. Lopez-Cortes, L. F. Contreras de la Cruz, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, C. Alvarez-Toledano, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 2229.
- [268] a) M. K. Loyd, J. A. McCleverty, D. G. Orchard, J. A. Connor, M. B. Hall, I. H. Hillier, E. M. Jones, G. K. McEwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 1743.
b) R. D. Rieke, H. Kojima, K. Öfele, *Angew. Chem.*, **1980**, 92, 550; R. D. Rieke, H. Kojima, K. Öfele, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 538.
- [269] a) S. J. Buckland, B. Halton, B. Stavonik, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1308.
b) S. J. Buckland, B. Halton, B. Stavonik, *Aust. J. Chem.*, **1987**, 40, 2037.
- [270] A. Feigenbaum, J. M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 1, 198.

D. Literaturverzeichnis

- [271] Z. He, D. V. Nadkarni, L. M. Sayre, F. T. Greenaway, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1995**, 1253, 117.
- [272] a) E. Vollwinkel, I. Bütthe, *Chem. Ber.*, **1974**, 1353.
b) M. Aresta, A. Dibenedetto, E. Fracchiolla, P. Giannoccaro, C. Pastore, I. Pápai, G. Schubert, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6177.
- [273] a) C. N. Mathews, G. H. Birum, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5707.
b) H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, 14, 634.
c) H. J. Bestmann, R. Schobert, *Synthesis*, **1989**, 419.
- [274] E. O. Fischer, S. Fontana, *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 40, 367.
- [275] J. F. Callahan, D. Ashton-Shue, H. G. Bryan, W. M. Bryan, G. D. Heckman, L. B. Kinter, J. E. McDonald, M. L. Moore, D. B. Schmidt, J. S. Silvestri, F. L. Stassen, L. Sulat, N. C. F. Yim, W. F. Huffman, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 391.
- [276] P. L. Pauson in *Organo- π -metall-Verbindungen als Hilfsmittel in der organischen Chemie*, K. H. Büchel, J. Falbe, H. Hagemann, M. Hanack, D. Klamann, R. Kreher, H. Kropf, M. Geitz, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York **1986**, vierte Auflage (Band E 18/Teil 1).

Publikationen

- R. Schobert, R. Kempe, T. Schmalz, A. Gmeiner, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 859.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ferner erkläre ich, dass ich nicht diese oder eine gleichartige Doktorprüfung an einer anderen Hochschule endgültig nicht bestanden habe.

Bayreuth, den 19.04.2010

(Alexander Gmeiner)