

**BEITRÄGE ZUR
CHEMISCHEN DIVERSITÄT
DER CEPHALOSTATINE**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

genehmigte

Dissertation

von

Dipl.-Chem. Timo Fleßner
geboren am 26. November 1970 in Jever

1999

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt
Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer
Tag der Promotion: 10.02.1999

Abstract

Bei der Suche nach neuen Synthesewegen zu steroidalen Vinylaziden, die einen wichtigen Baustein bei der im Arbeitskreis *Winterfeldt* entwickelten *unsymmetrischen* Kupplung zu (bis-)steroidalen Pyrazinen repräsentieren, konnten zwei neue Zugänge geschaffen werden. Nach der bereits etablierten und hier vervollständigten und optimierten Route über das α -Epoxid **14a/b** und das daraus in zwei Stufen zugängliche Chlorazid **16a/b** konnte mit dem Weg über das Bromhydrin **33a/b** ein neuer Zugang über sp^3 -Transformationen am C-3-Zentrum (Substitutionschemie) etabliert werden. Darin enthalten ist die effiziente Generierung des α -Azidoalkohols **24a** durch eine Titan-vermittelte Substitution unter Retention der Konfiguration.

Ein erster Zugang über Transformationen am sp^2 -hybridisierten C-3-Zentrum konnte durch eine Shapiro-Reaktion mit Trisylazid als elektrophile Abfangreagenz aufgezeigt werden. Das $\Delta^{3,4}$ -3-Vinylazid **56** entstand dabei in nur sechs Stufen ausgehend vom Homoallylalkohol **7** in einer Gesamtausbeute von 32%.

Die Anwendungsbreite der *unsymmetrischen* Kupplung konnte durch das Vinylazid **56** und andererseits durch die auf einem Hydrindan-Grundgerüst basierenden Enamino-enone **78** und **79** untersucht werden. Mit den Verbindungen **59-62** entstanden dabei 3,4-verknüpfte, bissteroidale Verbindungen mit einem iso-Grundgerüst der Cephalostatine. Die Verbindungen **80-88** repräsentieren erste Beispiele für einseitig verkürzte, biologisch aktive Cephalostatinanloga.

Nach grundlagenschaffenden Vorversuchen, die zu den Benzosteroiden **96** und **101** sowie dem Dien **110/111** führten, wurde ein möglicher Zugang zu Carb-analoga der Cephalostatine über eine Sequenz aus Heck-Reaktion und Diels-Alder-Cycloaddition aufgezeigt. Durch gezielte A-Ring-Öffnung am 4-Cholesten-3-on **112** konnten in einer kurzen Synthesesequenz die Alkenkomponenten **125-127** dargestellt werden, deren detailliert untersuchte Heck-Kupplung mit dem steroidal Vinyltriflat **50/51** zu den Dienen **130/131** und **132/133** führten. An diesen Derivaten fanden erste Untersuchungen zur intra- und intermolekularen Diels-Alder-Reaktion statt. Über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion wurde das dodecacyclische Cyclohexen **144** zugänglich, die 7-Ring-Lacton-säure **145** entstand durch intermolekulare Diels-Alder-Reaktion unter Hochdruckbedingungen (14kbar).

Abstract

Exploring new synthetic pathways to steroidal vinyl azides, which represent an important structure for *Winterfeldt's unsymmetric* coupling to (bis-)steroidal pyrazines, two novel synthetic routes could be established. In addition to the known route via α -epoxide **14a/b** and chloroazide **16a/b**, a new synthetic pathway via sp^3 -transformations at C-3 (substitution) was elaborated. During this work the efficient preparation of α -azidoalcohol **24a** via a titanium-assisted substitution with retention of configuration represented an interesting reaction.

An efficient six-step synthesis of the $\Delta^{3,4}$ -3-vinyl azide **56** via sp^2 -(C-3)-transformations starting from homoallylic alcohol **7** could be achieved by a Shapiro reaction with trisyl azide with an overall yield of 32%.

The scope of the *unsymmetric* coupling was emphasized with the use of the vinyl azide **56** as coupling component leading to the iso-dimers **59-62**. Furthermore the enamino-enones **78** and **79**, both hydrindan derivatives, were used as novel components for the coupling reaction yielding the biologically active pyrazines **80-88**.

After basic studies leading to the benzosteroids **96** and **101** and to the diene **110/111**, a possible route to carb-analogues of the cephalostatins via a sequence of Heck-reaction and Diels-Alder-cycloaddition was examined. Through selective A-ring-opening of 4-cholesten-3-one **112** and further transformations the alkenes **125-127** were synthesized. Their Heck-coupling with steroidal vinyl triflate **50/51**, which was examined in great detail, gave the dienes **130/131** and **132/133**. First attempts of Diels-Alder-cyclization were successfully performed. By an intramolecular cycloaddition the dodecacyclic cyclohexene **144** could be synthesized while the 7-ring-lactone **145** was prepared via an intermolecular approach under high pressure conditions (14kbar).

Schlagworte

Cephalostatine - Pyrazine - Heck-Reaktion

Key words

cephalostatins - pyrazines - Heck reaction

Die vorliegende Arbeit wurde von September 1996 bis Dezember 1998 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Anleitung von Herrn *Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt* angefertigt.

Für die stets freundliche Unterstützung, die vielen nützlichen Anregungen sowie die mir gewährten Freiheiten bei der Durchführung der Experimente und den die Forschung begleitenden Tätigkeiten danke ich Herrn *Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt* sehr herzlich.

Frau *G. Haß* und Frau *E. Mettig* danke ich für die gute Zusammenarbeit sowie das große Vertrauen, das sie mir in allen Punkten der Chemikalienbeschaffung entgegenbrachten.

Mein weiterer Dank gilt den stets hilfsbereiten Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der „Spektrum“, unter denen ich besonders Frau *D. Körtje*, Frau *M. Rettstadt* und Herrn *Dr. E. Hofer* nennen möchte.

Für das Anfertigen der Röntgenstruktur danke ich Herrn *Dr. R. Wartchow*. Herrn *Prof. Dr. W. Beil* von der Medizinischen Hochschule Hannover möchte ich Dank sagen für die Durchführung der biologischen Tests.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG* danke ich für ein Stipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“ (02/97-01/98).

Allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des *AK Wi*, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben, danke ich ganz herzlich. Mein besonderer Dank gilt *C. Borm* und *F. Nerenz* für die unvergeßliche Zeit im „Cheflabor“, *R. Jautelat* und *S. Doye*, die mich -jeder auf seine Weise- stets unterstützt haben, sowie *U. Scholz*, meinem Ratgeber und Mitsstreiter auf vielen „Hochzeiten“. Für interessante Informationen, Diskussionen und Anregungen danke ich *A. Koch* und *M. Wolter*. Nicht vergessen möchte ich die ehemaligen Schwerpunktpraktikanten *E. Haak* und *H. Siebeneicher*, die sehr engagiert und interessiert mitarbeiteten.

Christina
und
meinen Eltern
in Liebe gewidmet

*Das, worauf es ankommt,
können wir nicht vorausberechnen.
Die schönste Freude erlebt man immer da,
wo man sie am wenigsten erwartet.*

aus: „Wind, Sand und Sterne“, Antoine de Saint-Exupéry

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Naturstoffe in der Krebstherapie	2
1.3 Cephalostatine und Ritterazine	5
2 Stand der Forschung	8
3 Aufgabenstellung	13
4 Ergebnisse	14
4.1 Wege zu steroidalen Vinylaziden	14
4.1.1 Transformationen am sp^3 -C	14
4.1.1.1 Arbeiten an der bisher bekannten Route	14
4.1.1.1.1 Alternativen zur Mitsunobu-Reaktion	16
4.1.1.2 Versuche zur E1cB-Eliminierung	18
4.1.1.3 Versuche zur syn-Eliminierung/E1-Eliminierung	20
4.1.1.4 Versuche zur Eliminierung aus der $2\alpha,3\alpha$ -Konfiguration	21
4.1.1.5 Konfigurativer Aufbau durch Addition an die 2,3-Doppelbindung	23
4.1.1.6 Ein neuer Zugang zu steroidalen Vinylaziden	27
4.1.2 Transformationen am sp^2 -C	31
4.1.2.1 Pd-katalysierte Umsetzung mit Azidionen	32
4.1.2.1.1 Die Darstellung von steroidalen Vinyljodiden	32
4.1.2.1.2 Strukturaufklärung der $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4}$ -Vinyljodide 45/46	34
4.1.2.1.3 Die Darstellung des Vinyltriflats 50/51	39
4.1.2.1.4 Ein weiteres Kupplungssubstrat - Vinylphosphat 52/53	40
4.1.2.1.5 Experimente zur C-N-Kupplung	41
4.1.2.1.6 Pd-katalysierte C-C-Bindungsknüpfung	42
4.1.2.2 Vinylazide durch Shapiro-Reaktion	43
4.2 Die Kupplung zu <i>unsymmetrischen</i> Pyrazinen	46
4.2.1 Die Kupplung zwischen steroidalen Bausteinen	46
4.2.2 Ein neuer biomimetischer Zugang zu bissteroidalen Pyrazinen?	50

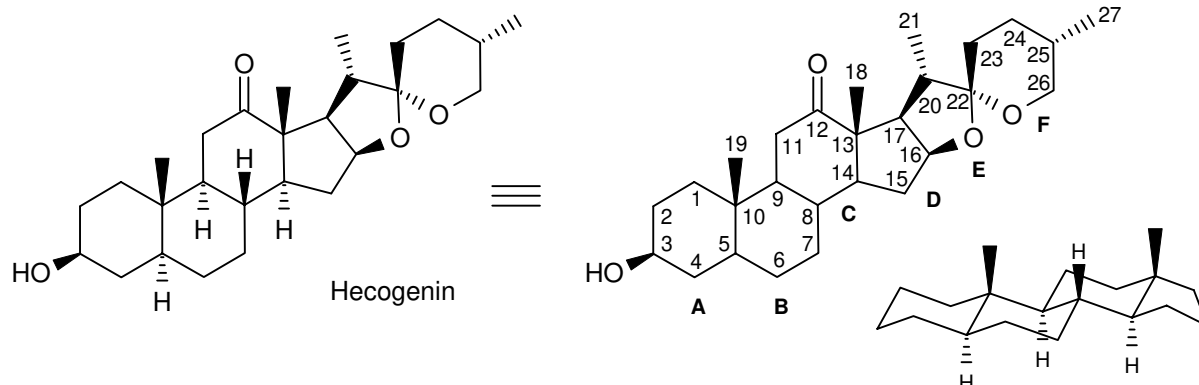
4.2.3 Kupplung mit einem C,D-Ringfragment	53
4.2.3.1 Herstellung des C,D-Ring-Precursors	53
4.2.3.2 Generierung nonacyclischer Analoga	58
4.2.3.3 Experimente zur Dekonjugierung der Doppelbindung	60
4.3 <i>Unsymmetrische</i> Carb-analoga durch Pd-katalysierte C-C-Verküpfung	62
4.3.1 Das Benzolanalogon	62
4.3.2 Kupplung mit einem A,B-Ring-Mimetikum	67
4.3.3 Die Kupplung zu bissteroidalen Carb-analoga	71
4.3.3.1 Alken-Komponente durch Öffnung des steroidalen A-Rings	71
4.3.3.2 Untersuchungen zur Heck-Kupplung	76
4.3.3.3 Bereitstellung cycloadditionsfahiger Substrate	82
4.3.3.4 Ringschluversuche - Aufbau von Polycyclen	85
4.4 Biologische Daten	89
5 Zusammenfassung und Ausblick	92
6 Experimenteller Teil	98
6.1 Allgemeine Bemerkungen	98
6.2 Darstellungen und spektroskopische Daten	99
6.3 Röntgenstrukturdaten	178
6.4 Biologische Testverfahren	184
7 Literaturverzeichnis	185

Abkürzungsverzeichnis und allgemeine Vorbemerkungen

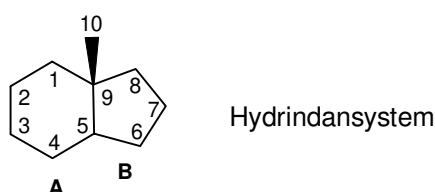
α	Substituent unterhalb des in der Papierebene liegenden Steroidgerüsts bzw. neben einer funktionellen Gruppe
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-isobutyronitril
ALOX	Aluminiumoxid
β	Substituent oberhalb des in der Papierebene liegenden Steroidgerüsts
ber.	berechnet
Bu	Butyl
Δ	Erwärmen
DABCO	1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octan
DBU	1,8-Diazabicyclo(5,4,0)undec-7-en
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAA	Dimethylacetamid
DMAP	N,N'-Dimethyl-4-aminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
eq	Equivalent
Et	Ethyl
FAB	Fast Atom Bombardement
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GI ₅₀	Der GI ₅₀ -Wert stellt die molare Wirkkonzentration einer tumorinhibierenden Substanz dar, die im Testzeitraum die Wachstumsgeschwindigkeit der Krebszellen auf 50% der normalen Wachstumsgeschwindigkeit senkt.
HMBC	Hetero Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	Hetero Multiple Quantum Correlation
HRMS	Hochauflösende Massenspektroskopie
HTS	High-Throughput-Screening
HWK	Hajos-Wiechert-Keton
i	iso
Im	Imidazol
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
LC ₅₀	Der LC ₅₀ -Wert stellt die molare Wirkkonzentration einer cytotoxischen Substanz dar, die im Testzeitraum das Absterben der Hälfte der Krebszellen bewirkt.
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
LM	Lösungsmittel
M	molar
Me	Methyl
MG_MID	meangraph midpoint, dekadischer Logarithmus der gemittelten GI ₅₀ -Werte

MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MMC	Magnesium-methyl-carbonat
Ms	Mesyl
MS	Massenspektroskopie
N	normal(e Lösung)
NBS	N-Bromsuccinimid
NCI	National Cancer Institute
NLBP	Nucleation Limited Boiling Point
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
o	ortho
p	para
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyloxy
PKC	Protein-Kinase-C
PMB	p-Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
Pr	Propyl
PTSA	p-Toluolsulfonsäure
Py ⁺ HBr ₃	Pyridiniumbromid-perbromid
RT	Raumtemperatur
t	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	tertiär-butyl-dimethyl-silyl
TBTH	Tributylzinnhydrid
Tf	Trifluorsulfonat
TGI	Der TGI-Wert stellt die molare Wirkkonzentration einer cytostatischen Substanz dar, die im Testzeitraum das Tumorzellwachstum zum Erliegen bringt.
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin
TMG	N,N,N',N'-Tetramethylguanidin
TMGA	N,N,N',N'-Tetramethylguanidiniumazid
TMS	Trimethylsilyl
Tol-BINAP	(R)-(+)-2,2'-Bis(di-p-tolyl-phosphino)-1,1'-binaphthyl
Ts	p-toluolsulfonat
UV	Ultraviolett

Die meisten der in dieser Arbeit aufgeführten Moleküle lassen sich von der Struktur des aus Sisalpflanzen zu isolierenden *Hecogenins* ableiten. Die Numerierung der C-Atome und Benennung der Ringe erfolgt nach der für Steroide üblichen Methode. Die steroidalene Ringe des Grundgerüsts sind in allen Fällen über jeweils equatoriale Positionen miteinander verknüpft, so daß die Kennzeichnung der Konfiguration durch H-Atome generell nur erscheint, wenn dieses notwendig ist.



Die Bezifferung bissteroidaler Pyrazine erfolgt auf der aus dem Enaminoketon hervorgehenden Hälfte wie oben. Die aus dem Vinylazid resultierende Hälfte ist mit 1', 2', usw. beziffert. Um Verwirrungen zu vermeiden sind die Hydrindansysteme angelehnt an die steroidalene A,B-Ringe nummeriert.



Der Übersichtlichkeit halber werden in vielen Schemata darüber hinaus lediglich diejenigen Molekülausschnitte der bearbeiteten Verbindungen dargestellt, an denen die Transformationen vorgenommen werden. Der Rest des Moleküls wird weggelassen.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Krebserkrankungen stellen heutzutage im Gesundheitssektor ein immer größer werdendes Problem dar. Nach jüngsten Schätzungen erkranken weltweit jährlich sechs Millionen Menschen an irgendeiner Form von Krebs [1]. In einigen Ländern der westlichen Welt (z.B. USA) liegt die Wahrscheinlichkeit, im Laufe eines Lebens an Krebs zu erkranken, zwischen 30% (für Frauen) und 50% (für Männer) [2]. In etwa jedem zweiten Fall führt die Krankheit innerhalb von fünf Jahren zum Tode, was Krebs nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zur zweithäufigsten Todesursache der westlichen Welt macht [3].

Neben den wichtigen Aspekten der Krebsfrüherkennung oder -vermeidung spielt besonders für die betroffenen Menschen und folglich auch für die Pharmaindustrie die Frage der Krebsbekämpfung eine zentrale Rolle.

Während in den letzten Jahrzehnten bei der chemotherapeutischen Behandlung von systemischen Krebserkrankungen (z.B. Leukämien) beachtliche Erfolge erzielt werden konnten, versagen solche Therapieformen nicht selten bei den sehr viel häufiger vorkommenden Erkrankungen durch solide Tumore [4]. Es bleibt in vielen Fällen lediglich die operative Entfernung. Die Beschränkung auf diese Form der Behandlung kann dazu führen, daß bei metastasierenden oder aus anderen Gründen inoperablen Tumoren keine Heilung möglich ist. Wünschenswert wären Medikamente, die das Wachstum von soliden Tumoren zum Stillstand bringen oder diese sogar schrumpfen lassen würden.

Bei der Suche nach antitumoraktiven Pharmaka setzt die pharmazeutische Industrie im Zuge der biologischen Evaluierung von Test-Substanzen moderne Screening-Methoden ein, für die eine große Zahl von immortalisierten Tumorzelllinien zur Verfügung stehen. Durch das Verfahren des High-Throughput-Screenings (HTS) können mittlerweile mehrere hunderttausend Substanzen in wenigen Wochen untersucht werden [5]. Die dafür erforderlichen großen und möglichst diversen Substanzbibliotheken werden durch die immer effizienter werdenden Methoden der Kombinatorischen Chemie [6] zur Verfügung gestellt. Zum Auffinden biologisch aktiver Leitstrukturen für die Kombinatorische Chemie wird im besonderen auf Naturstoffe zurückgegriffen. Aufgrund ihres Vorkommens in der belebten Natur ist es wahrscheinlich, daß dort anzutreffende Substanzen wichtige Funktionen in biologischen Prozessen ausüben und somit beispielsweise durch das Auftreten ähnlicher Rezeptoren prädestiniert sind, auch in humanbiologische Abläufe (z.B. Zellcyclen, Signaltransduktionskaskaden) eingreifen zu können. Durch chemische Veränderung von biologisch

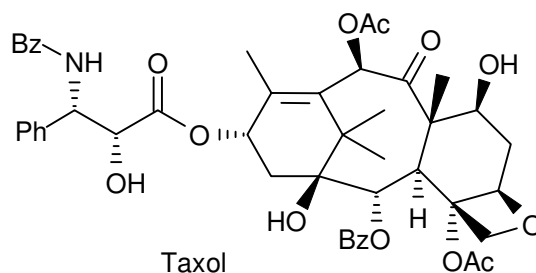
aktiven Naturstoffen lassen sich deren Effekte modulieren und Pharmakophore erkennen. Die daraus ableitbaren Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bieten durch eine Verknüpfung von Zellbiologie und synthetischer Chemie die Möglichkeit die auf den Leitstrukturen basierenden Substanzfamilien bezüglich ihrer Wirkung einzuordnen.

In vielen Fällen und besonders bei den marinen Naturstoffen reichen die aus der Natur isolierten Mengen lediglich zur eindeutigen Charakterisierung und eventuell zu ersten biologischen Tests. Zur Bereitstellung größerer Mengen und besonders zur Herstellung von Derivaten ist es in vielen Fällen sinnvoll, die (total-)synthetische Bearbeitung solcher Substanzen -womöglich in diesem Stadium bereits mit kombinatorischen Methoden [7]- in Angriff zu nehmen. Die Synthese vieler Naturstoffe stellt darüber hinaus durch außerordentlich hohe strukturelle Besonderheiten eine reizvolle Aufgabe für den Synthesechemiker dar.

1.2 Naturstoffe in der Krebstherapie

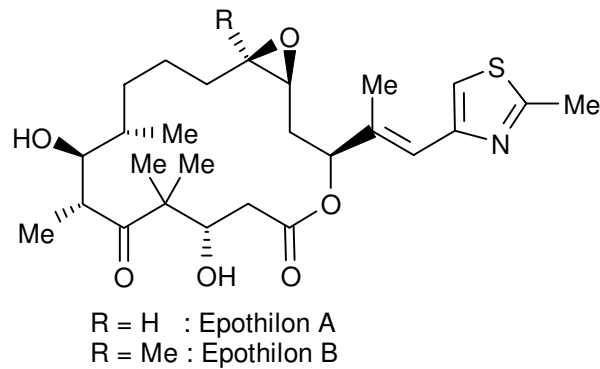
Neben einer Reihe von synthetischen Krebstherapeutika befinden sich viele Naturstoffe in der klinischen Anwendung oder in den vorgeschalteten Stadien der chemisch-klinischen Entwicklung. Der wohl bekannteste und mit 813 Millionen Dollar (1996) umsatzstärkste Naturstoff in der Krebstherapie [2] ist das erstmals 1971 aus der Rinde der Pazifischen Eibe isolierte Taxol (Paclitaxel) [8] (Abb. 1), das seit 1994 von mehreren Gruppen total-synthetisch hergestellt werden konnte [9]. Die industrielle Produktion dieses speziell in der Therapie von Ovarial- und Brustkrebs eingesetzten Therapeutikums ist allerdings auf einem semisynthetischen Herstellungsweg aufgebaut [10]. Der Wirkmechanismus beruht auf der Inhibierung der Tubulindepolymerisation, was zur Stabilisierung der Mikrotubuli und letztlich zu einer Mitosehemmung führt [2]. Der Eingriff in den Zellcyclus findet also in der M-Phase statt.

Abb. 1: *Taxol*



Die an der *Gesellschaft für Biotechnologische Forschung* (GBF) in Braunschweig aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isolierten Epothilone A und B [11] (Abb. 2) gelten als hoffnungsvolle Leitstrukturen für Medikamente der nachfolgenden Generation. Die macrocyclischen Lactone, um deren Totalsynthese sich drei Arbeitsgruppen einen Wettstreit lieferten [12], konkurrieren mit Taxol um dieselbe Bindungsstelle im Zielprotein, was auf einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus hinweisen könnte. Den eindrucksvollsten Beweis ihres Potentials lieferten die Substanzen bei der Zerstörung von Tumorzellen aus Zelllinien, die gegenüber Taxol resistent waren [13]. Darüber hinaus sind die Macrocyclen und ihre entsprechenden Derivate im Vergleich zu Taxol synthetisch viel leichter zugänglich und somit auch für die Industrie von besonderem Interesse.

Abb. 2: Epothilone



Ähnlich wie Taxol wirken die erst seit kurzer Zeit bekannten, strukturell verwandten Substanzen marinen Ursprungs Eleutherobin [14] und Sarcodictyin A [15] (Abb. 3) sowie das aus dem Meeresschwamm *Discodermia dissoluta* isolierte Polyketid Discodermolid [16] (Abb. 4).

Abb. 3: Eleutherobin / Sarcodictyin A

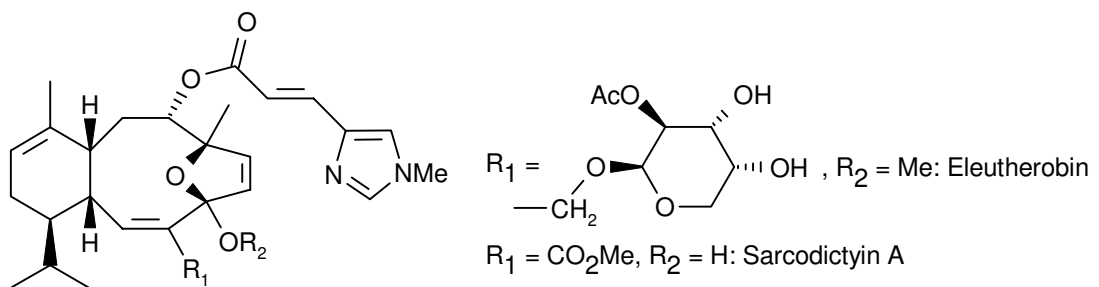
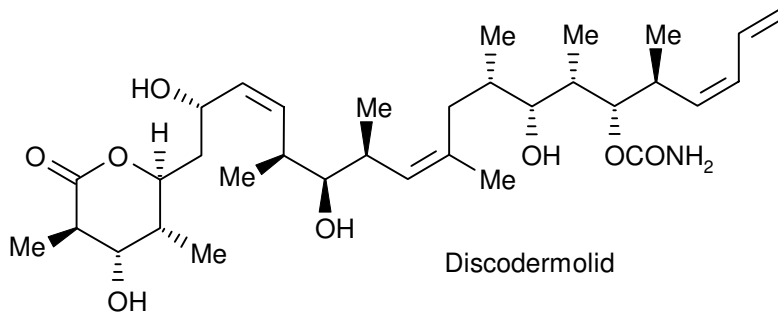
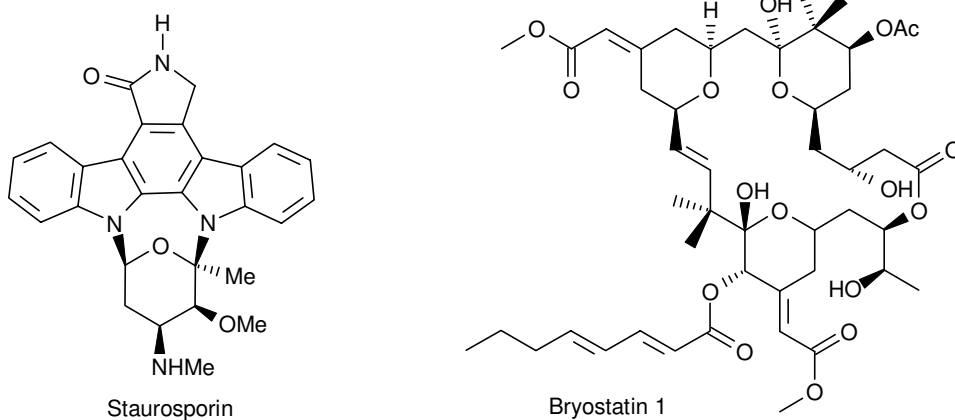


Abb. 4: *Discodermolid*

Neben den Mikrotubuli-stabilisierenden Substanzen gibt es weitere Naturstoffe, wie beispielsweise die Vincaalkaloide Vincristin und Vinblastin [17], Colchicin [18] oder Podophyllotoxin [19], die ihre antimittotische Wirkung durch die Inhibierung der Tubulin-Polymerisation entfalten und somit das Entstehen der Mikrotubuli verhindern.

Andere antitumoraktive Substanzen greifen inhibierend in andere Zellcyclusphasen ein. So wirkt beispielsweise Rapamycin [20] selektiv auf die G₁-Phase und unterdrückt damit die Vorbereitungen der Zelle zur DNA-Replikation.

Neben den synthetisch hergestellten, in der klinischen Anwendung bereits etablierten Platinverbindungen, z.B. cis-Platin [21], oder den Stickstofflost-Derivaten, wie Cyclophosphamid [22], gibt es auch eine ganze Reihe von Naturstoffen in der Gruppe der G₁/G₂-Phase-Hemmer. Die wohl bekanntesten darunter sind der effektive Protein-Kinase-C (PKC)-Inhibitor Staurosporin [23], über dessen erste Totalsynthese trotz großer Anstrengungen erst 1996 berichtet werden konnte [24], und die aus dem Schwammtierchen *Bugula neritina* isolierten, ebenfalls durch eine Wechselwirkung mit PKC aktiven, 20-gliedrigen Macrocyclen aus der Gruppe der Bryostatine [25] (Abb. 5).

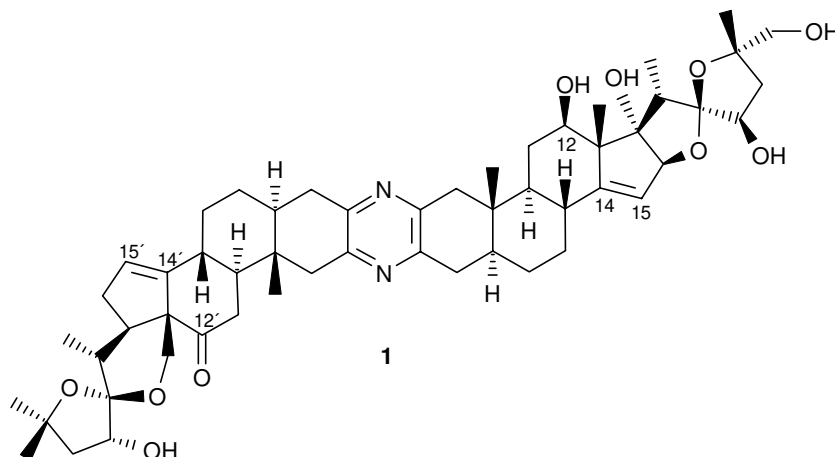
Abb 5: *Staurosporin / Bryostatin 1*

Die hier aufgeführten Beispiele sollen verdeutlichen, welche große Rolle Naturstoffe sowohl terrestrischen als auch marinen Ursprungs in der Entwicklung von hochaktiven Krebstherapeutika spielen. Trotz der in den letzten Jahrzehnten entwickelten neuen Techniken auf dem Gebiet der Naturstoffchemie werden jedoch auch zukünftig große Anstrengungen erforderlich sein, um weitere Fortschritte in der Bekämpfung der nach wie vor häufig den Tod bringenden Krankheit Krebs zu machen. Es bestehen jedoch gute Chancen, daß die Suche nach neuen Wirkstoffen durch die immer häufiger eingesetzten Methoden der Kombinatorischen Chemie sowie die stetig effektiver werdenden Verfahren des rechnergestützten Moleküldesigns [26] enorm beschleunigt werden kann.

1.3 Cephalostatine und Ritterazine

Die Cephalostatine wie auch die Ritterazine repräsentieren die Gruppe bissteroidaler Pyrazine marinen Ursprungs, wobei die Steroidhälften als substituierte Isomere des im Pflanzenreich verbreiteten Steroids Hecogenin **9** [siehe auch *Abkürzungsverzeichnis und allgemeine Vorbemerkungen*] betrachtet werden können [27]. Trotz der strukturellen Verwandtschaft der Verbindungen, entstammen die 19 bisher isolierten Cephalostatine dem vor der Küste Südafrikas beheimateten Meeresschwamm *Cephalodiscus gilchristi* [28], während die 26 zum heutigen Zeitpunkt bekannten Ritterazine aus dem in japanischen Gewässern lebenden Manteltierchen *Ritterella tokioka* isoliert werden konnten [29]. Allen diesen Verbindungen ist die extrem geringe Verfügbarkeit aus ihren jeweiligen natürlichen Quellen gemein. So gelang es, aus 166 kg nasser Wurmmasse des *Cephalodiscus gilchristi* lediglich 139 mg Cephalostatin **1** (Abb. 6) und weitere 272 mg anderer Cephalostatine zu gewinnen [30].

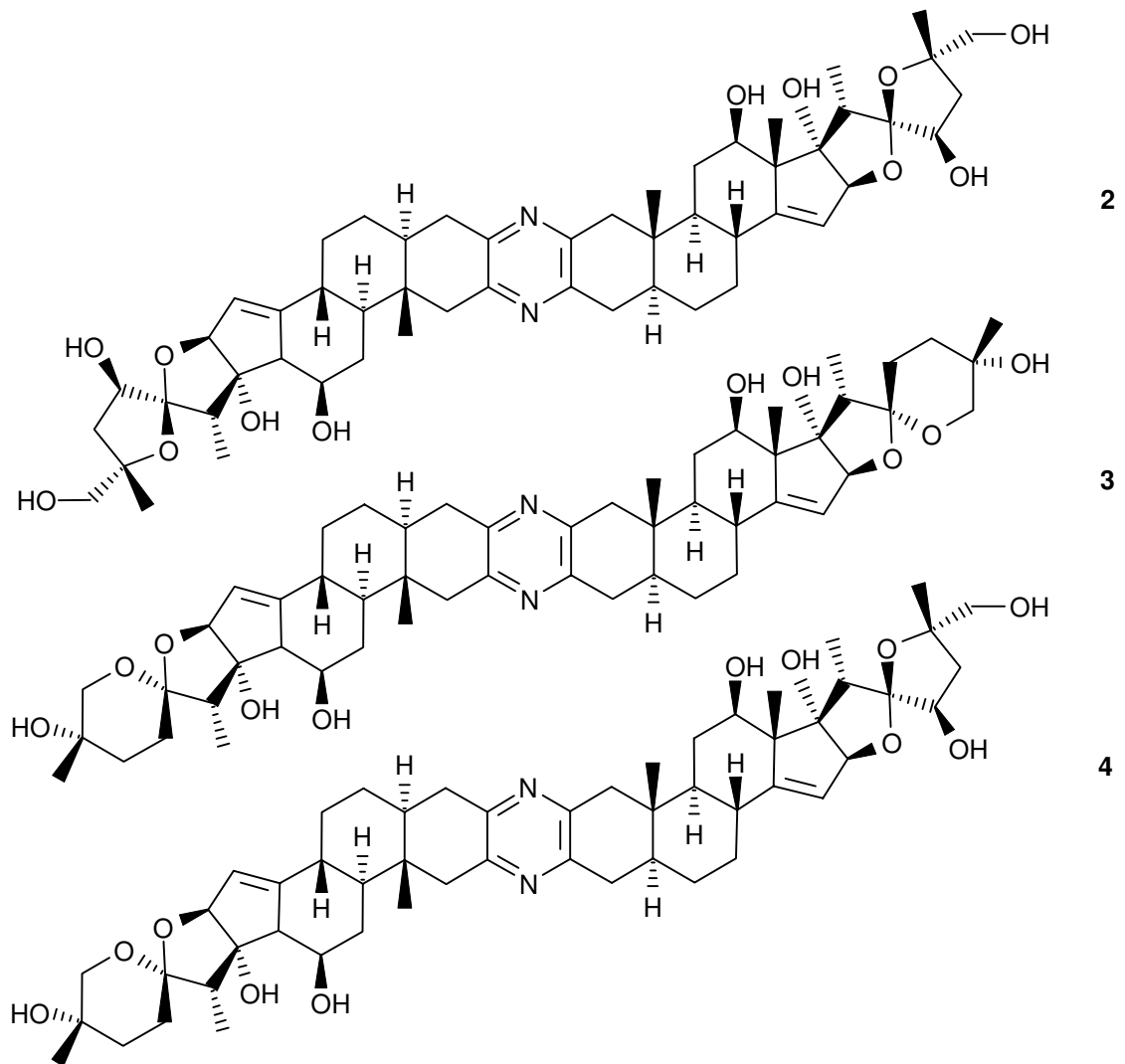
Abb. 6: Cephalostatin **1**



Eben diese Verbindung war es auch, die aufgrund einer in *in vitro*-Zelltests festgestellten, im Vergleich zu Taxol größeren tumorinhibierenden Wirkung die Aufmerksamkeit einiger Forschergruppen auf die Cephalostatine zog (GI_{50} : MG_MID [Cephalostatin 1 **1**]: -8.9; GI_{50} : MG_MID [Taxol]: -7.9) [31]. Cephalostatin 1 **1** ist damit eine der aktivsten Substanzen, die je durch das National Cancer Institute getestet wurden. Charakteristisch für die zumeist trisdecacyclischen Cephalostatine und Ritterazine ist ein bissteroidales Grundgerüst, welches durch die *anti*-Verknüpfung zweier Steroide über einen Pyrazinring aufgebaut wird. Weiterhin auffällig sind die sich an den Termini der Moleküle befindenden, besonders bei den Cephalostatinen hochoxygenierten, Spiroketalbereiche, die in den Fünfringen der steroidal Gerüste etablierten $\Delta^{14,15}$ - bzw. $\Delta^{14',15'}$ -Doppelbindungen sowie eine häufig unterschiedliche Funktionalisierung in 12- und 12'-Position. Letztere ist einer der Gründe für die *Unsymmetrie* der beiden steroidal Hälften, der bezüglich der biologischen Wirkung eine große Bedeutung zugemessen wird. Auch das Vorhandensein der Fünfring-Doppelbindungen könnte wegen einer im Vergleich zu den gesättigten Verbindungen deutlich veränderten Kurvatur des Gesamtmoleküls und einer (eventuell damit in Zusammenhang stehenden) verbesserten Löslichkeit der Verbindungen essentiell für die hohe Aktivität sein. Detaillierte Aussagen über den Wirkmechanismus der bissteroidalen Pyrazine konnten bisher nicht gemacht werden und sind Gegenstand laufender Untersuchungen [27].

Obgleich die Quellen der Cephalostatine und Ritterazine sich viele tausend Kilometer voneinander entfernt in küstennahen Gewässern befinden, kommt es zum Auftreten identischer Molekülhälften, die auch als Nord- und Südbausteine bezeichnet werden, in den beiden Gruppen. Durch den Vergleich der beiden Homodimeren Cephalostatin 12 **2** und Ritterazin K **3** mit Cephalostatin 7 **4**, das ebenfalls eine im subnanomolaren Bereich aktive Verbindung darstellt, wird dieses in Abb. 7 veranschaulicht. Cephalostatin 7 **4** trägt also eine Molekülhälfte, die auch bei den Ritterazinen auftritt. Die Vermutung, daß dieses Phänomen das Werk symbiontischer Mikroorganismen sein könnte, wurde bisher nicht bestätigt, jedoch darf ein gemeinsamer Biosyntheseweg als wahrscheinlich betrachtet werden [32].

Abb. 7: Strukturelle Verwandtschaft zwischen Cephalostatinen und Ritterazinen

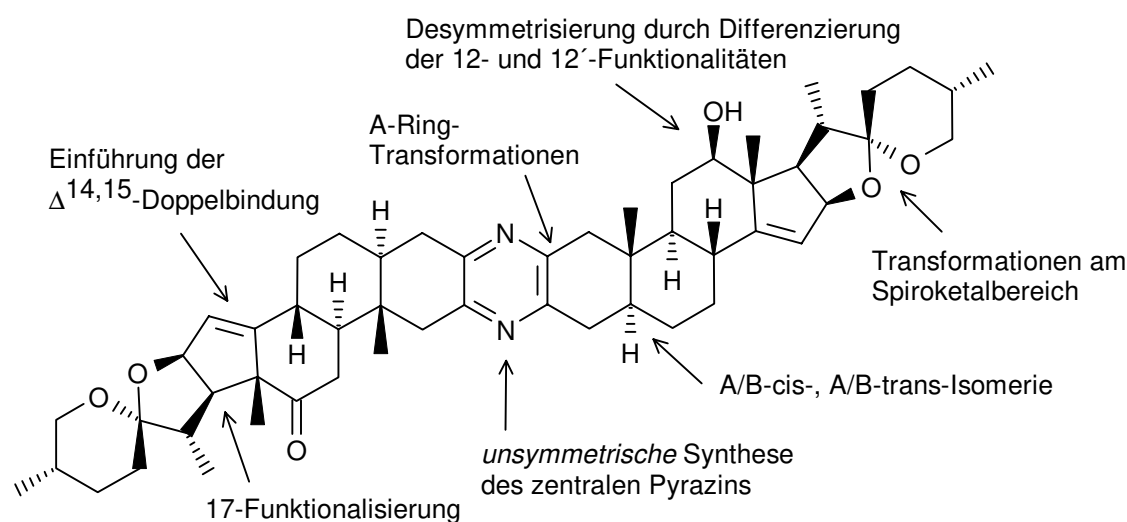


Hinzu kommt, daß bei den elf potentesten Pyrazinen beider Gruppen lediglich vier Nord- bzw. Südbausteine in unterschiedlichen *unsymmetrischen* Kombinationen zu finden sind, was besonders für die gezielte Synthese biologisch aktiver bissteroidaler Derivate von Bedeutung sein sollte.

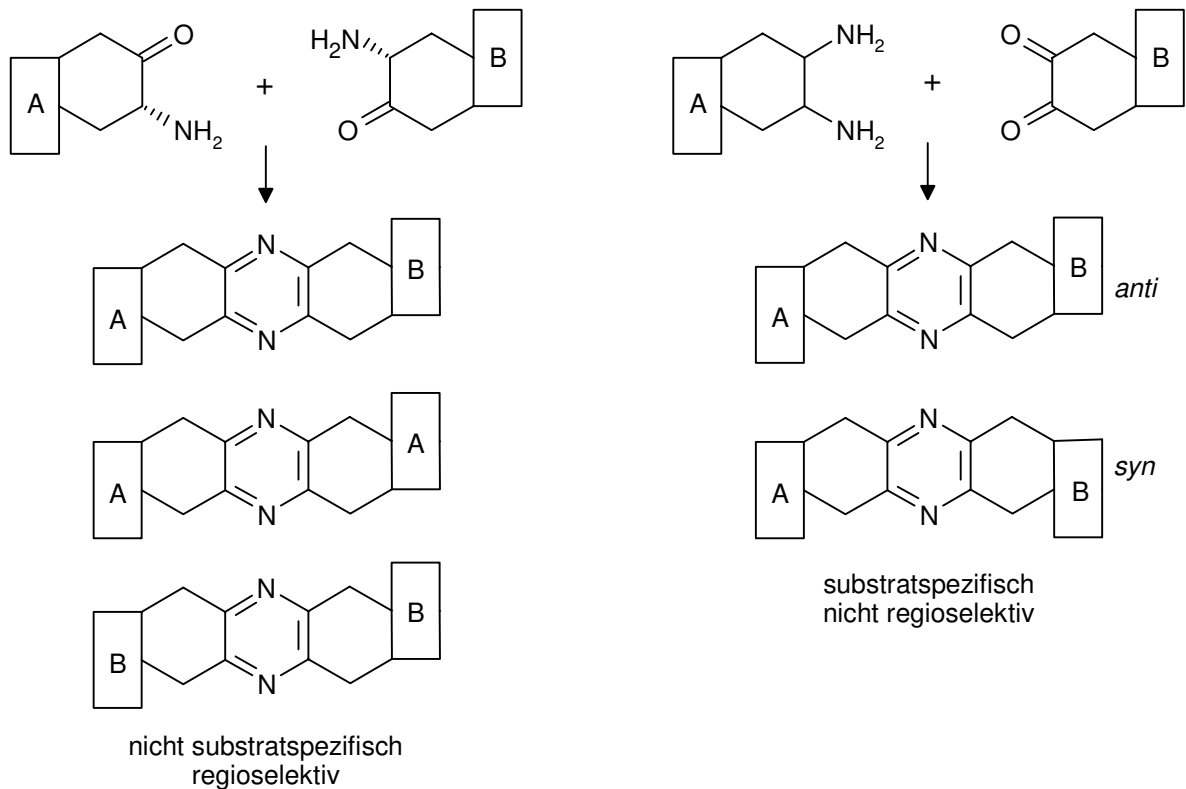
2 Stand der Forschung

Die Forschungsaktivitäten im Arbeitskreis *Winterfeldt* umfassen die Entwicklung neuer Methoden zur Synthese bestimmter Strukturelemente der Cephalostatine sowie die Evaluierung der pharmakophoren Zentren. Ohne totalsynthetisch tätig zu werden, ist die Generierung möglichst einfacher, biologisch aktiver Analoga ausgehend von Hecogeninderivaten ein Ziel. Abb. 8 faßt einen Großteil der abgeschlossenen und aktuellen Projekte zusammen. Nicht explizit aufgeführt ist die von *U. Scholz* gegenwärtig untersuchte Einführung von Cholsäurederivaten in das Molekül [33].

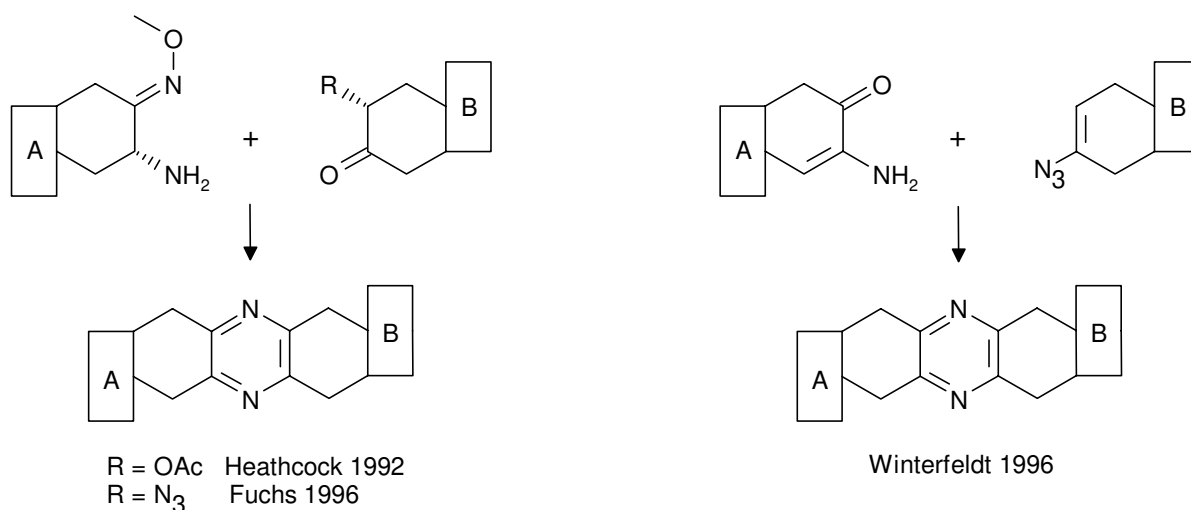
Abb. 8: Forschungsaktivitäten im Arbeitskreis *Winterfeldt*



Um gezielt zum *unsymmetrischen* bisteroidalen Grundgerüst zu gelangen, können mehrere Varianten angewendet werden. Jedoch führt sowohl die Gutknecht-Kondensation [34] wie auch die Kondensation eines steroidalen 2,3-Diamins mit einem 2,3-Diketon bei Verwendung unterschiedlicher Steroidbausteine zu Produktgemischen (Schema 1). Im ersten Fall werden zwar ausschließlich die gewünschten *anti*-Dimere gebildet, jedoch wird beim Einsatz unterschiedlicher Steroide durch die Bildung von Homodimeren eine statistische Produktverteilung erhalten. Im zweiten Fall resultiert das Auftreten zweier Produkte aus einer fehlenden Regioselektivität.

Schema 1: Gutknecht-Kondensation und Reaktion Diamin-Diketon

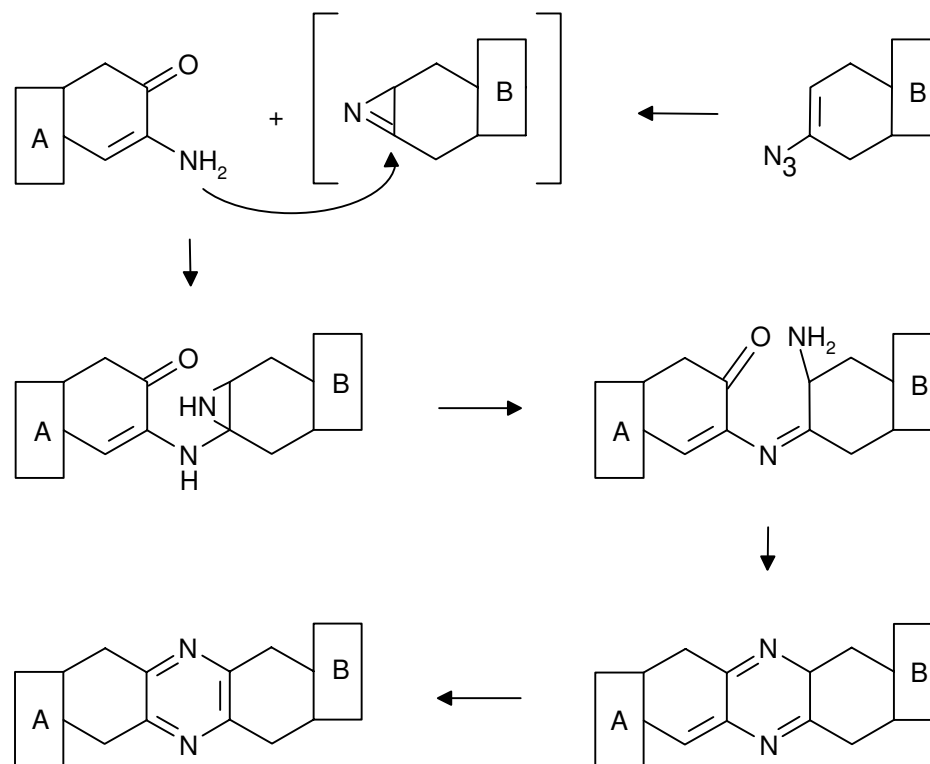
Nachdem im Arbeitskreis *Winterfeldt* durch eine Variante der Gutknecht-Kondensation *symmetrische* Dimere hergestellt werden konnten [35], wurde hierauf aufbauend eine Methode entwickelt, die es ermöglicht zwei entsprechend vorfunktionalisierte Steroide *unsymmetrisch*, d.h. substratspezifisch *und* regioselektiv unter ausschließlicher Bildung des *anti*-Gerüsts, miteinander zu verknüpfen [36]. Damit stand nach der ersten *unsymmetrischen* Kupplung zu bissteroidalen Pyrazinen, über die 1992 von *Heathcock et al.* erstmals berichtet werden konnte [37], eine zweite und wie sich herausstellte effektivere Variante zur Verfügung. Die von *Heathcock* entwickelte Reaktion eines steroidalen α -Amino-oximethers mit einem α -Acetoxyketon wurde 1996 durch *Fuchs et al.* via Austausch der zweiten Komponente durch ein α -Azidoketon und veränderte Kupplungsbedingungen erfolgreich modifiziert [38] (Schema 2).

Schema 2: Unsymmetrische Kupplungsmethoden


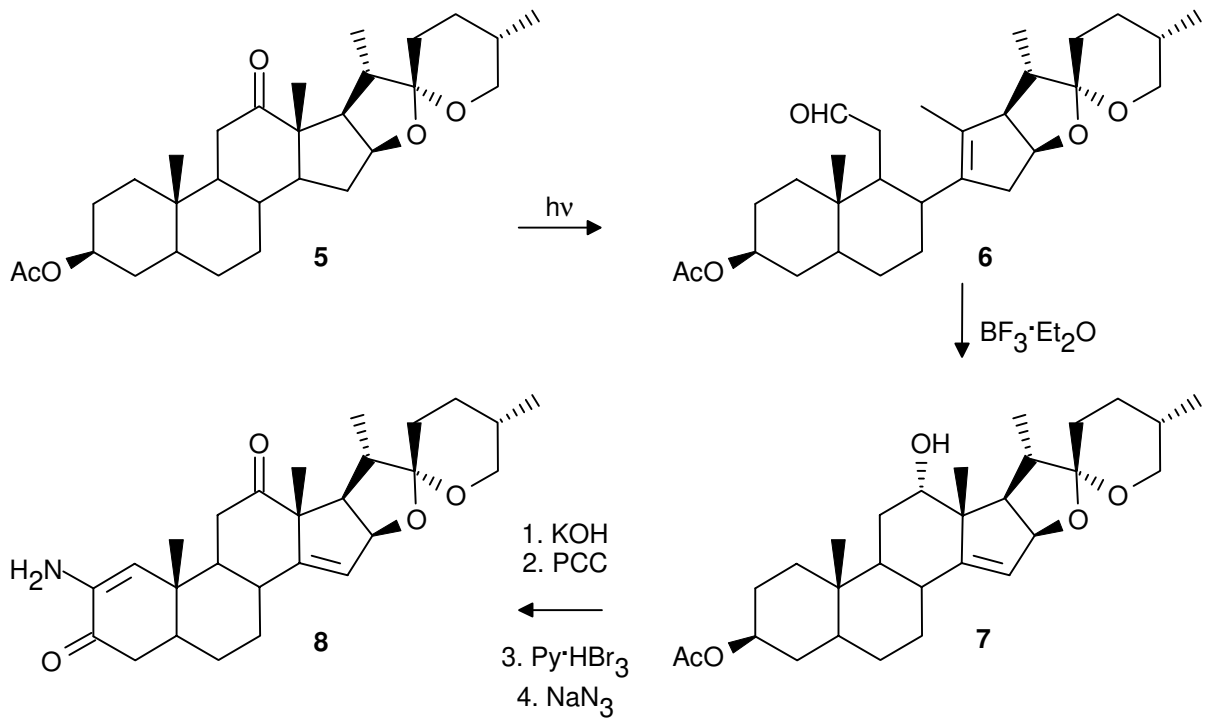
Durch Anwendung dieser Schlüsselreaktion gelang es der Gruppe, eine erste Totalsynthese von Cephalostatin **1** durchzuführen sowie ein erstes Hybrid-Molekül zwischen den Cephalostatinen und Ritterazinen, das sogenannte Ritterostatin G_N1_N, zur Verfügung zu stellen [27].

Bei der im Arbeitskreis *Winterfeldt* entwickelten Methode handelt es sich um die Verknüpfung eines steroidal enaminoketons mit einem steroidal Vinylazid, welches im Zuge der Kupplungsreaktion in einer für Vinylazide bekannten Transformation *in situ* auf thermischem oder photochemischem Wege in ein Azirin überführt wird [39]. Durch die Lage des Azirinrings an C-2-C-3 des steroidal A-Rings wird die Annelierung über diese Positionen festgelegt, die Lage der Doppelbindung zwischen C-3 und N im Azirin bildet die Grundlage für die auf diese Weise *unsymmetrisch* ablaufende Kupplung. Das Enaminoketon kann das C-3-Zentrum nucleophil attackieren und damit die Bildung eines einzigen Produktes über die in Schema 3 dargestellten Schritte einleiten. Nach dem Auftreten eines Aziridinintermediats und Öffnung des Dreirings unter Ausbildung eines Imins kann die Kondensation zum polycyclischen System erfolgen. Abschließend führt eine Isomerisierung zum tetrasubstituierten Pyrazin.

Schema 3: Mechanismus der unsymmetrischen Kupplung



Die Synthese des steroidalen Enaminoketons **8** verläuft ausgehend vom Hecogeninacetat **5** in sechs Stufen. Nach der von *P. Bladon* 1963 entwickelten [40] und von *R. Jautelat* im Arbeitskreis *Winterfeldt* optimierten [41] photochemischen Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung über das Lumihecogeninacetat **6** entstand der in vielen Synthesen des Arbeitskreises als Ausgangsmaterial verwendete Homoallylalkohol **7**. Es schlossen sich die Verseifung des Acetats, die Oxidation zum Endion, die Generierung eines α -Bromketons selektiv am A-Ring mittels Pyridiniumbromid-perbromid und die Substitution durch Azidionen an. Im letzten Schritt kann das primär gebildete 2-Azido-3-keton in dem basischen Milieu (Lösungsmittel: Dimethylformamid) aufgrund des C-H-aciden Protons in der 2-Position unter Verlust von elementarem Stickstoff über ein Imin-intermediat in das Enaminoketon **8** umlagern (Schema 4) [35, 36b].

Schema 4: Synthese des Enaminoketons

Über die bestehende Synthese steroidaler Vinylazide [42] wird im Ergebnisteil dieser Arbeit ausführlich berichtet.

3 Aufgabenstellung

Nach der von *M. Drögemüller* erstmals erfolgreich durchgeführten *unsymmetrischen* Kupplung zu bissteroidalen Pyrazinen [42] sollten in dieser Arbeit besonders die Synthese der Vinylazidkomponente und die Generierung weiterer Analoga näher beleuchtet werden. Darüber hinaus galt es, die Kupplungsfähigkeit eines auf dem Hajos-Wiechert-Keton [98] beruhenden Enaminoketons unter Beweis zu stellen und somit die Anwendungsbreite der Kupplung zu erhöhen.

Neben der rein synthetischen Herausforderung war es von besonderer Wichtigkeit, die im Zuge der Experimente bereit gestellten Kupplungsprodukte bezüglich einer potentiellen biologischen Aktivität in einen sinnvollen Zusammenhang zu anderen im Arbeitskreis *Winterfeldt* hergestellten Cephalostatinaloga zu bringen, um auf diese Weise einen Beitrag zur Aufklärung der pharmakophoren Zentren der Cephalostatine zu leisten.

Die Durchführung grundlagenschaffender Untersuchungen auf dem Wege zu Carbanaloga der Cephalostatine, also solcher Verbindungen, die statt des zentralen Pyrazinringes einen Carbacyclus tragen, sollte einen weiteren Aspekt darstellen. Die Synthese derartiger Verbindungen könnte für die Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen der Cephalostatine herangezogen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Wege zu steroidalen Vinylaziden

Für die Kupplung zu *unsymmetrischen* Cephalostatinanaloga stellen die steroidalene $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylazide nach der im Arbeitskreis *Winterfeldt* entwickelten Methode [36] einen essentiellen Baustein dar. Im Rahmen dieser Arbeit wird auf der Suche nach neuen Zugängen zwischen Transformationen am im wesentlichen sp^3 - bzw. am sp^2 -hybridisiertem C-3-Zentrum unterschieden. In der sp^3 -Route wird das Vinylazid durch Eliminierung an einem durch Substitutionschemie aufgebauten sp^3 -Vorläufer generiert, während ein Vinylazid in der sp^2 -Route möglichst direkt aus einem geeigneten sp^2 -Vorläufer gebildet werden soll.

4.1.1 Transformationen am sp^3 -C

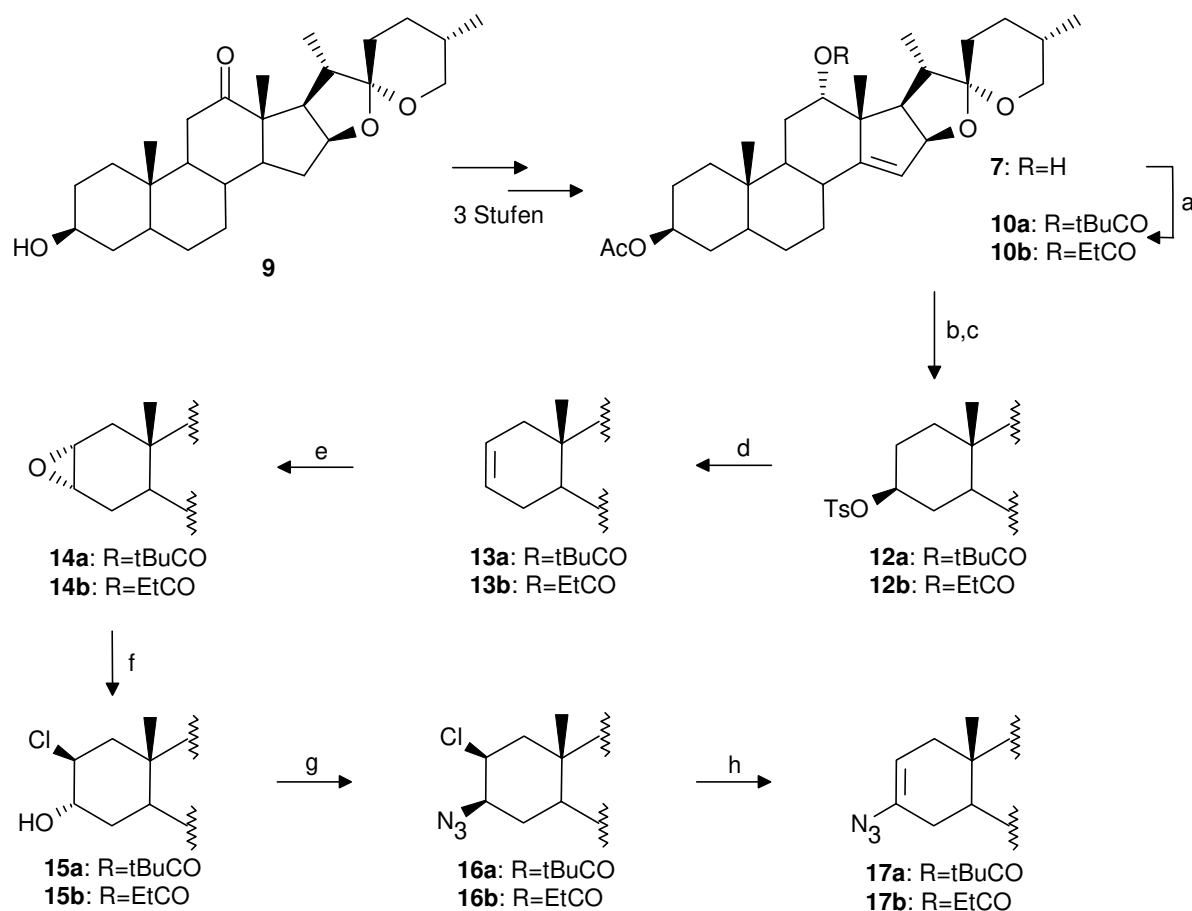
4.1.1.1 Arbeiten an der bisher bekannten Route

Durch eine Reihe von gezielten Transformationen konnte *M. Drögemüller* nach einer modifizierten Variante der Methode von Zbiral [43] erstmals steroidale $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylazide auf der Basis des Hecogenins **9** zugänglich machen [42]. Hier wird über die Vervollständigung bzw. Optimierung dieser Syntheseroute berichtet (Schema 5).

Ausgehend vom Naturstoff **9** läßt sich durch eine photochemische Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung der Homoallylalkohol **7** herstellen [40, 41]. In vorangehenden Arbeiten von *M. Drögemüller* wurde dieser in 12-Position durch Einführung eines Pivalinsäureesters geschützt [42]. Die auf diese Weise etablierte Pivaloyloxyfunktion ließ sich jedoch an späteren bissteroidalene Verbindungen nur unter reduktiven Bedingungen wieder entfernen, so daß in der dieser Arbeit vorangegangenen Diplomarbeit auf eine relativ leicht verseifbare Propanoyloxyfunktion umgestellt wurde [44]. Durch Verseifung des 3-Acetats **10a/b** zum 3β -Alkohol **11a/b**, anschließende Bildung des 3-Tosylats **12a/b*** und ALOX-induzierte Eliminierung [45] konnte das Dien **13a/b** generiert werden. Die nachfolgende chemo- und diastereoselektive Epoxidierung mit Dimethyldioxiran [46] legt die Grundlage für den erforderlichen konfigurativen Aufbau der 2,3-Positionen. Nach der Fürst-Plattner-Regel [47] wird das Epoxid **14a/b** mittels Dichlorotriphenylphosphin, welches zusätzlich einen koordinativen Effekt ausübt, an der 2-Position von der β -Seite nucleophil geöffnet [48].

* das Tosylat **12a** wurde in der von *M. Drögemüller* etablierten Route nicht synthetisiert, sondern durch andere Transformationen umgangen

Schema 5: Modifizierte Zbiral-Route zu steroidal Vinylaziden

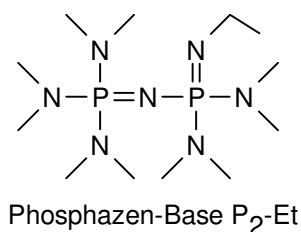


a) **10a**: PivCl, DMAP, Pyridine, 6h 100°C; **10b**: (C₃H₅O)₂O, DMAP, Pyridin, 4h 100°C; b) KOH, MeOH, CH₂Cl₂, 1h 70°C, **11a**: 94% (a+b) - **11b**: 89% (a+b); c) p-TsCl, DMAP, CH₂Cl₂, 36h RT; d) ALOX B, Toluol, 4h 90°C, **13a**: 87% (c+d) - **13b**: 75% (c+d); e) DMDO, CH₂Cl₂, 0°C, **14a**: 90min, 93% - **14b**: 2h, 88%; f) PPh₃Cl₂, CH₂Cl₂, 1h -15°C, **15a**: 62% - **15b**: 73%; g) DEAD, PPh₃, HN₃, Toluol, **16a**: 20min 0°C, 10min 70°C, 16h RT, 45% - **16b**: 20min 0°C, 10min 80°C, 1h RT, 40% (oder für **16b**: DEAD, PPh₃, HN₃, Imidazol, 24h RT, 42%); h) **17a**: KOtBu, Et₂O, 1h RT, 91%; **17b**: P₂-Et, Et₂O, 3h RT, 98%

Die für die Eliminierung von HCl notwendige anticoplanare Einstellung der Substituenten wird durch eine Azideinführung unter Mitsunobu-Bedingungen [49], die das zentrale Thema der vorangegangenen Diplomarbeit darstellte, aufgebaut. Das größte Problem dieser Reaktion ist immer noch die nicht auszuschließende Bildung von isomeren Allylaziden in erheblichem Maße, was den größten Nachteil dieser Syntheseroute darstellt (siehe dazu auch 4.1.1.1.1). Im Falle des pivaloyloxy-geschützten Chlorazids **16a** konnte die HCl-Abspaltung durch *M. Drögemüller* leicht mittels Kalium-tert.-butylat erreicht werden [42]. Bei der entsprechenden propanoyloxy-geschützten Verbindung **16b** führte die

Verwendung dieses Reagenzes häufig zu Eliminierungen der Esterfunktion unter Freilegung des Alkohols. Ebenfalls in der vorangegangenen Diplomarbeit wurde gefunden, daß dieses durch die von *R. Schwesinger* entwickelte Phosphazen-Base P₂-Et [50] vermieden werden kann (Abb. 9) [44].

Abb. 9

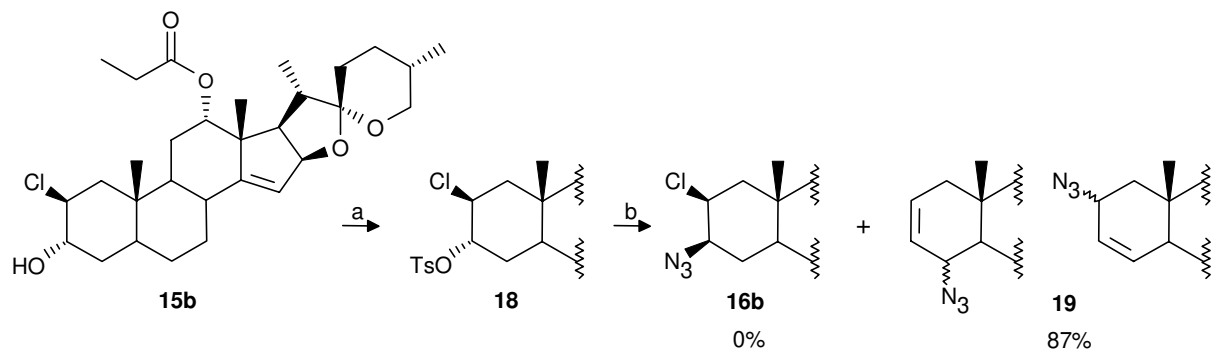


Sie vereint hohen sterischen Anspruch mit einer bei Eliminierungen sehr ausgeprägten Reaktivität, die ca. dem 13000-fachen derer von DBU entspricht [51]. Mittlerweile läßt sich die Eliminierung an **16b** reproduzierbar in Ausbeuten >95% durchführen. Die Gesamtausbeute ausgehend vom Homoallylalkohol **7** liegt im Falle der pivaloyloxy-geschützten Verbindungen bei 21%, im Falle der propanoyloxy-geschützten Verbindungen bei 18%.

4.1.1.1 Alternativen zur Mitsunobu-Reaktion

Als Alternative zu der Mitsunobu-Reaktion, die durch die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten im obigen Syntheseweg einen Flaschenhals darstellte, wurde nach *Otera et al.* die nucleophile Substitution eines Tosylats durch Azidionen, die durch Caesiumfluorid aus Trimethylsilylazid freigelegt wurden, untersucht (Schema 6) [52]. Dabei wurde wie auch in den Literaturbeispielen eine Inversion der Konfiguration an C-3 erwartet. Die Bildung des β -Chloro- α -tosylats **18** aus dem schon aus der obigen Synthese bekannten Chlorhydrin **15b** verlief mit einer nicht optimierten Ausbeute von 45% (umsatzbereinigt 68%). Die erhoffte Substitution der Tosylatfunktion durch Azidionen blieb jedoch aus. Es wurde vielmehr das schon aus der obigen Synthese bekannte Gemisch aus regio- und diastereomeren Allylaziden **19** in 87%iger Ausbeute erhalten.

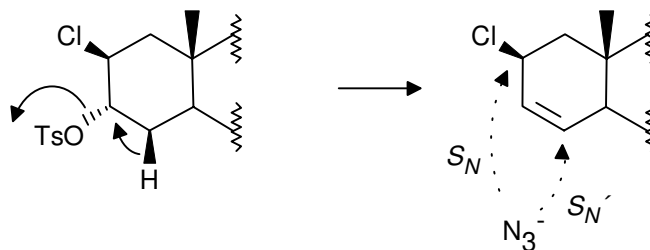
Schema 6: Versuch zur nucleophilen Substitution eines 3 α -Tosylats durch Azidionen



a) p-TsCl, DMAP, Pyridin, 24h 60°C, 45% (umsatzber. 68%); b) TMSN₃, CsF, DMF, 3d 50°C

Die Bildung dieses Gemisches aus isomeren Allylaziden **19** erklärt sich wie oben vermutlich über das intermediäre Auftreten eines Allylchlorids resultierend aus einer Eliminierung von p-Toluolsulfonsäure im basischen Milieu und eine nachfolgende S_N- bzw. S_N'-Reaktion durch Azidanionen (Schema 7).

Schema 7: Bildung von Allylaziden

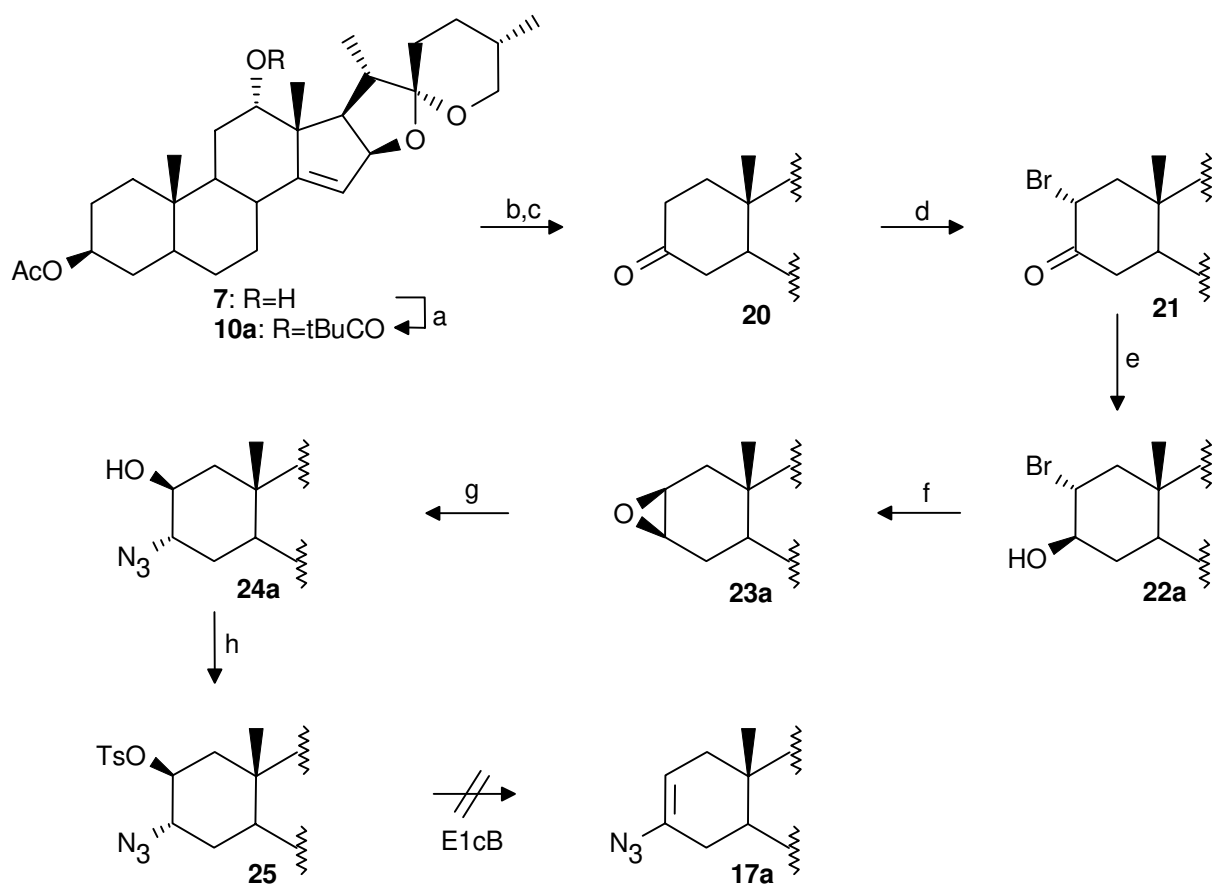


Auch die Umsetzung des Chlorhydrins **15b** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid / 2,6-Lutidin und Tetramethylguanidiniumazid bei -100°C [53] brachte nicht den erhofften Erfolg. Man erhielt ebenfalls Allylazidgemische. Da nur geringe Aussicht bestand, die gewünschten Vinylazide durch Isomerisierung solcher Primärprodukte zu erreichen, unterblieben Versuche in dieser Richtung.

4.1.1.2 Versuche zur E1cB-Eliminierung

Es stellte sich jedoch die Frage, ob es überhaupt notwendig ist, beide Substituenten in 2,3-Position des steroidal A-Rings β -ständig anzuordnen, um eine Eliminierung zu ermöglichen. Wie A. Kramer an Hecogenin-Derivaten ohne $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung zeigen konnte, sind 2 β -Hydroxy-3 α -azido-Verbindungen vergleichsweise gut zugänglich [54]. Dieses führte zu der Überlegung, Experimente durchzuführen, die an Verbindungen mit dieser Konfiguration eine E1cB-Eliminierung [55] ermöglichen könnten. Die entsprechende Synthese wurde hier auf die $\Delta^{14,15}$ -Derivate ohne Schwierigkeiten übertragen (Schema 8).

Schema 8: Synthese des Azidosylats **25**



a) PivCl, DMAP, Pyridin, 6h 100°C; b) KOH, MeOH, CH₂Cl₂, 1h 70°C, 94% (a+b); c) PCC, SiO₂, NaOAc, CH₂Cl₂, 11h RT, 94%; d) Py⁺HBr₃, THF, 3h RT, 66%; e) NaBH₄, MeOH, CH₂Cl₂, 90min 0°C, 60% (18% **22b**); f) KOH, i-Propanol, MTB-Ether, 1h 50°C, 95%; g) NaN₃, DMAA, H₂O, 18h 65°C, 92%; h) p-TsCl, DMAP, Pyridine, 24h 60°C, 80%

Die Synthesesequenz ausgehend vom Homoallylkohol **7** über das 3-Keton **20** bis zum Bromketon **21** wurde bereits von *M. Drögemüller* [42] erarbeitet. Die nachfolgende Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte die beiden epimeren Alkohole **22a/b** in Ausbeuten von 60% bzw. 18%. Eine intramolekulare S_N2-Reaktion am β-Alkohol **22a** lieferte das β-Epoxid **23a**, welches im Anschluß durch Azidionen in Dimethylacetamid nucleophil geöffnet wurde. Die anschließend etablierte Tosylatgruppe in 2β-Position sollte die erforderlichen guten Fluchtgruppeneigenschaften aufweisen, die für eine erfolgreiche Eliminierung notwendig sind, so daß das Azidotosylat **25** als Substrat für unterschiedliche Eliminierungsversuche unter E1cB-Bedingungen diente (Tabelle 1).

Tabelle 1: Untersuchungen zur E1cB-Eliminierung

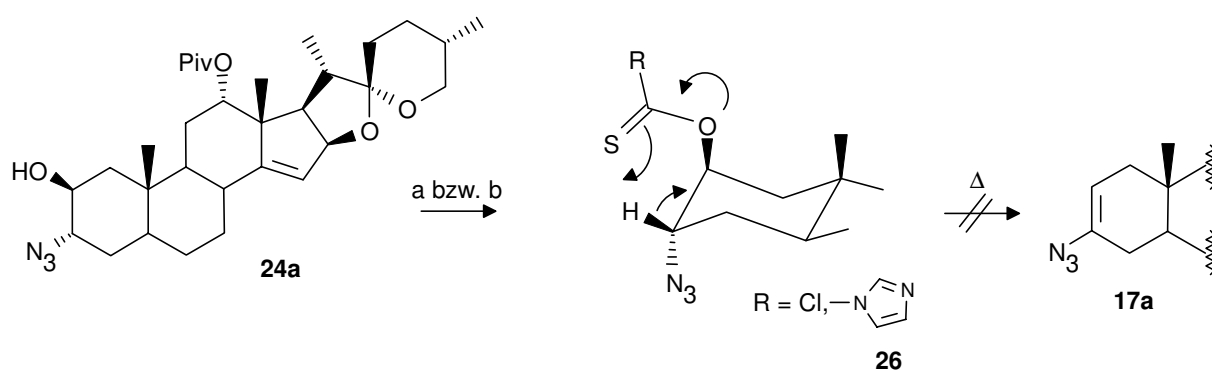
	Base	LM	Temperatur	
1	KHMDS	THF	-78°C	keine Reaktion
2	KHMDS	Toluol	-78°C-0°C	ab 0°C Zersetzung
3	KOH	MeOH	RT	keine Reaktion
4	LDA	THF	-78°C	Zersetzung
5	LiHMDS	THF	-78°C	keine Reaktion
6	NaOEt	THF	0°C-RT	keine Reaktion
7	n-BuLi	THF	-78°C	Zersetzung
8	KOtBu	THF	RT	keine Reaktion
9	NaH	THF	-78°C	keine Reaktion
10	P ₂ -Et	Toluol	-78°C	keine Reaktion

In nahezu allen Fällen wurden Versuche unternommen, bei -78°C an der 3-Position zu deprotonieren. Der Elektronendruck des entstandenen Carbanions sollte ggf. unter Inversion das Tosylat unter Ausbildung der Doppelbindung aus dem Molekülverband herausdrängen. In keinem Fall jedoch wurde eine erfolgreiche Eliminierung beobachtet, während das Edukt entweder zersetzt oder unverändert zurückgewonnen werden konnte. Auch Deuterierungsversuche lieferten kein eindeutiges Bild über die relative Acidität des Protons an C-3 im Vergleich zu anderen aciden Protonen des Moleküls. Ein Grund für die nicht ablaufende Eliminierung könnte in dem Fehlen derartiger Substituenten zu suchen sein, die in der Lage sind, das intermediäre Carbanion wirksam zu stabilisieren. Theoretisch könnte dieses bereits durch eine Tosylatfunktion gewährleistet sein, im vorliegenden Fall jedoch ist sicherlich die Konfiguration und damit die Voraussetzung für eine wirksame Orbitalüberlappung zur Erfüllung des stereoelektronischen Prinzips von großer Wichtigkeit.

4.1.1.3 Versuche zur syn-Eliminierung/E1-Eliminierung

Aufbauend auf den Untersuchungen zur *syn*-Eliminierung am α -Azidoalkohol ohne $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung durch A. Kramer, der das Burgess-Reagenz (Methyl-carboxy-sulfamoyl-trimethylammoniumhydroxid, $\text{MeO}_2\text{CN}^-\text{SO}_2\text{N}^+\text{Et}_3$) [56] zu diesem Zweck verwendete [54], soll hier über die Untersuchung weiterer Methoden berichtet werden. Zunächst ließ man den α -Azidoalkohol **24a** mit Thionylchlorid in Pyridin bei 0°C reagieren [57]. Von den beiden möglichen Reaktionen, die bei einer Umsetzung mit Thionylchlorid zu erwarten sind -Chlorierung und Eliminierung- ließ sich lediglich erstere beobachten. Es entstand ein Gemisch aus diastereomeren 2-Chlor-derivaten. Auch beim Einsatz von $\text{N,N}'$ -Thiocarbonyldiimidazol [58] konnte keine nach Schema 9 verlaufende *syn*-Eliminierung festgestellt werden.

Schema 9: Versuche zur *syn*-Eliminierung



a) SOCl_2 , Pyridin, 0°C (Intermediat nicht isolierbar); b) $\text{N,N}'$ -Thiocarbonyldiimidazol, DMAP, DMF, 50h RT, 75%

In diesem Fall verlief die Bildung des Thioesters **26** bereits bei Raumtemperatur mit 75% Ausbeute. Beim Hochheizen auf bis zu 100°C jedoch fand keine weitere Reaktion statt. Ein Erhitzen auf noch höhere Temperaturen ist aufgrund der Thermolabilität der erwarteten Vinylazide (langsame Zersetzung ab 80°C , schnell ab 100°C) wenig sinnvoll.

Dehydratisierungsversuche mit Martin's Sulfuran ($\text{Ph}_2\text{S}(\text{OC}(\text{CF}_3)_2\text{Ph})_2$) [59] oder 2-Nitrophenylselenocyanat und Tributylphosphin nach Grieco [60] lieferten in nahezu allen Fällen lediglich das Edukt und kein gewünschtes Vinylazid.

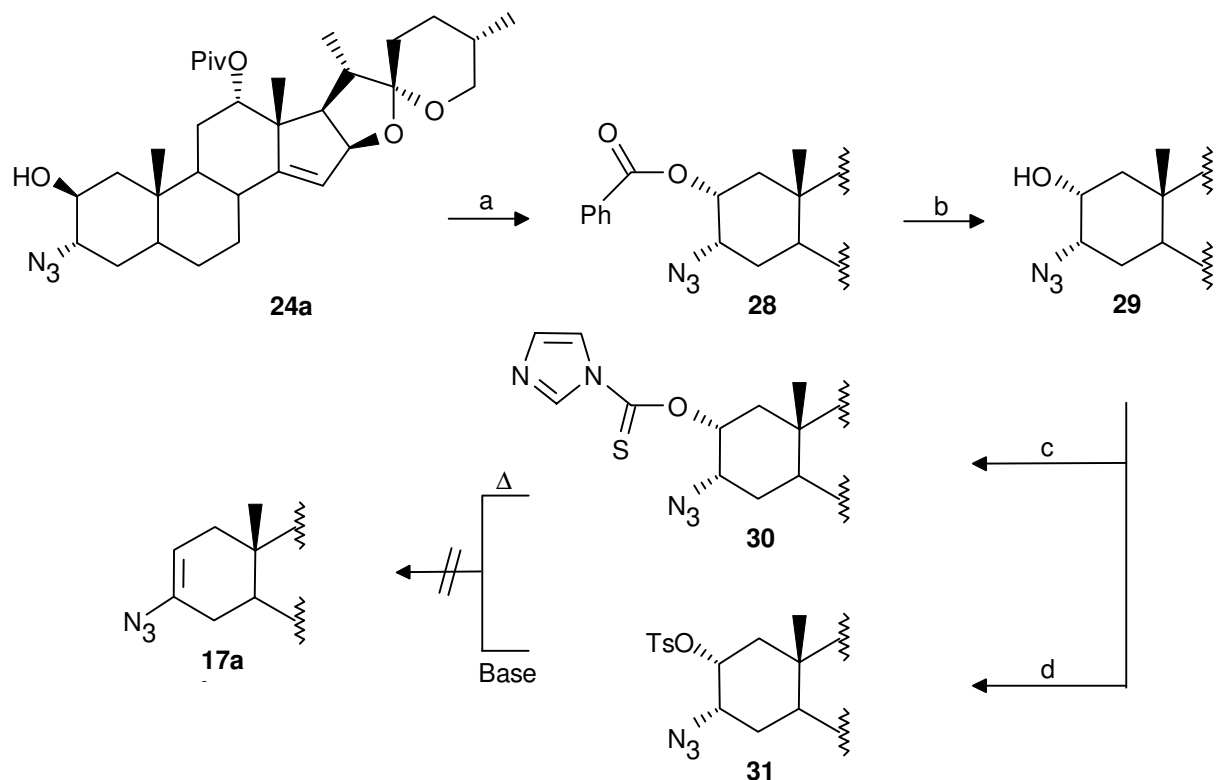
Der α -Azidoalkohol **24a** wurde auch Bedingungen ausgesetzt, unter denen eine Eliminierung nach dem E1-Mechanismus ablaufen könnte. Bei der Reaktion in einem

3/1-Gemisch aus Dioxan und Eisessig konnte nach Zugabe von konzentrierter Salzsäure lediglich das dem Ausgangsmaterial entsprechende 2 β -Acetoxy-3 α -azid **27** in einer Ausbeute von 68% erhalten werden [61], so daß nach diesen ernüchternden Experimenten die Anstrengungen, aus der 2 β ,3 α -Konfiguration heraus $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylazide zu generieren, eingestellt wurden.

4.1.1.4 Versuche zur Eliminierung aus der 2 α ,3 α -Konfiguration

Zur Vervollständigung der Untersuchungen zur Konfigurationsabhängigkeit der Eliminierung zu steroidal $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylaziden sollte auch die 2 α ,3 α -Konfiguration betrachtet werden. Um geeignete Verbindungen zu generieren wurde, erneut der α -Azidoalkohol **24a** als Startmaterial ausgewählt (Schema 10).

Schema 10: Versuche zur Eliminierung aus 2 α ,3 α -Konfiguration

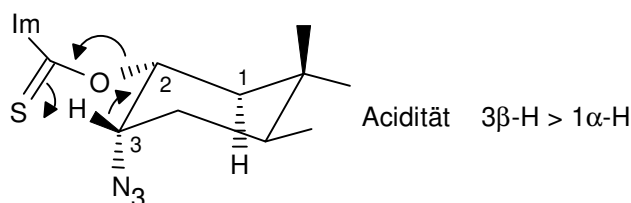


a) DEAD, PPh₃, PhCOOH, THF, 4h RT, 29%; b) KOH, MeOH, CH₂Cl₂, 2h 70°C, 81%; c) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, DMAP, DMF, 70h RT, 94%; d) p-TsCl, DMAP, Pyridin, 28h 60-70°C, 85%

Durch eine Mitsunobu-Inversion [49] gelang es, die Konfiguration an C-2 umzukehren. Die geringe Ausbeute von 29% resultiert vermutlich aus zusätzlichen Interaktionen zwischen

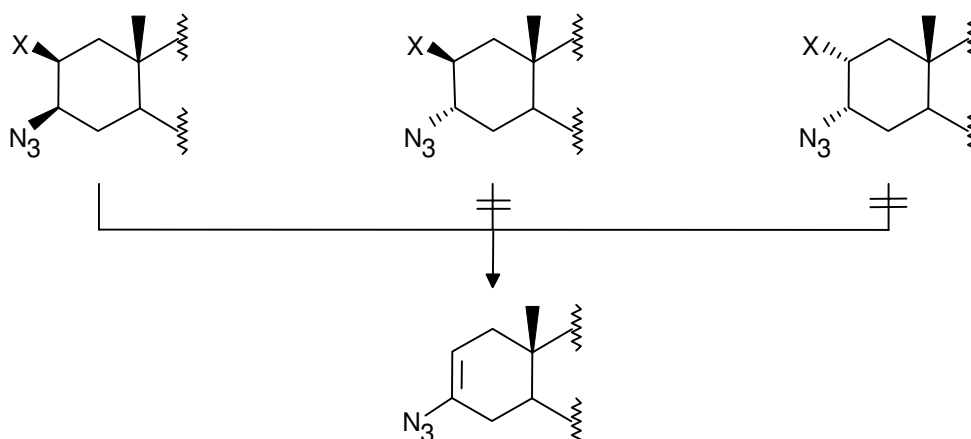
Triphenylphosphin und der Azido-Funktion. Optimierungsversuche wurden nicht durchgeführt, da es zu diesem Zeitpunkt nur darauf ankam, ein $2\alpha,3\alpha$ -Derivat für die Experimente zur Verfügung zu stellen. Das durch die Inversion entstandene Benzoat **28** wurde verseift, um mit dem korrespondierenden α -Azido- α -alkohol **29** das gewünschte Derivat zu generieren. Auch hier wurde die Hydroxyfunktion durch Bildung eines Thioesters (**30**) bzw. eines Tosylats (**31**) aktiviert. Trotz der zumeist bei der Eliminierung von Thioestern beobachteten *syn*-Selektivität wurde hier eine solche Gruppierung gewählt, da durch die Acidifizierung des 3-H-Atoms auch eine über einen sesselförmigen Sechsring-Übergangszustand verlaufende Reaktion denkbar wäre (Abb. 10).

Abb. 10: Möglicher Übergangszustand bei der Eliminierung des Thioesters



Jedoch konnte auch in diesen Fällen trotz erheblicher Variation der Eliminierungsbedingungen kein Zugang zu Vinylaziden geschaffen werden. Es kann daher zusammenfassend gesagt werden, daß deren Synthese durch Eliminierung an geeigneten Vorläufern sich auf diejenigen Fälle zu beschränken scheint, in denen ein $2\beta,3\beta$ -Derivat als Ausgangssubstanz eingesetzt wurde. Schema 11 faßt dieses Ergebnis zusammen.

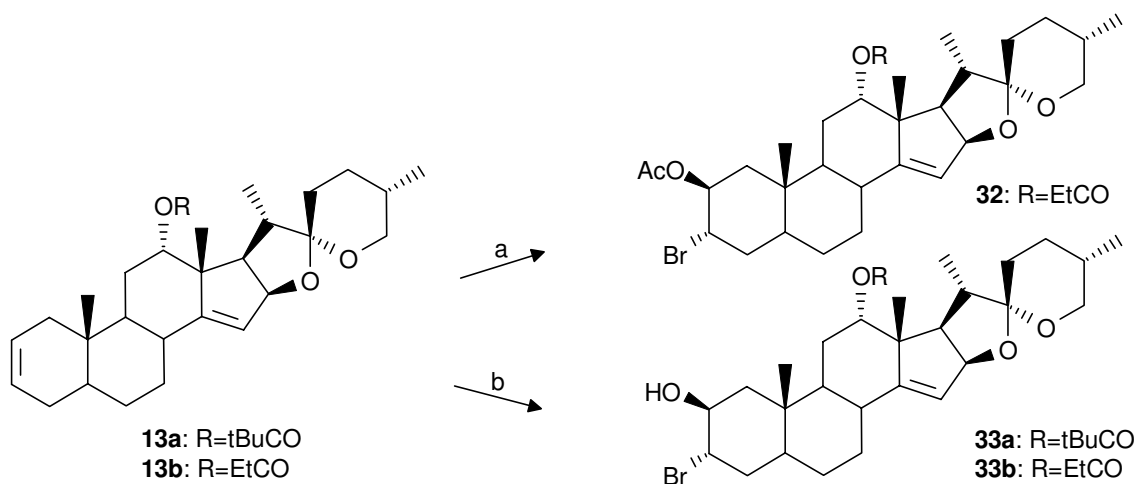
Schema 11: Konfigurationsabhängigkeit der Eliminierung



4.1.1.5 Konfigurativer Aufbau durch Addition an die 2,3-Doppelbindung

Da der Syntheseweg über das Chlorhydrin **15a/b** (siehe Schema 5) aufgrund der unbefriedigenden Mitsunobu-Reaktion zur Generierung von Vinylaziden als nicht optimal bezeichnet werden kann, wurde nach *Laurent, Schulz* und *Wiechert* versucht, den konfigurativen Aufbau der 2- und 3-Position des steroidalen A-Rings durch die nucleophile Öffnung einer intermediären α -Bromoniumgruppierung festzulegen (Schema 12) [62]. In ersten Versuchen in Eisessig als Lösungsmittel und N-Bromsuccinimid als Bromierungsagens konnte das Acetylbromid **32** mit einer Ausbeute von 26% zur Verfügung gestellt werden. Bei der Durchführung der Reaktion in Dioxan / Wasser / Perchlorsäure (70%) wurden die entsprechenden Bromalkohole **33a/b** in besseren Ausbeuten (55% bzw. 62%) erhalten. Versuche mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin als Bromquelle konnten keine weitere Verbesserung liefern (Ausbeuten $\leq 30\%$) [63].

Schema 12: Addition an die 2,3-Doppelbindung



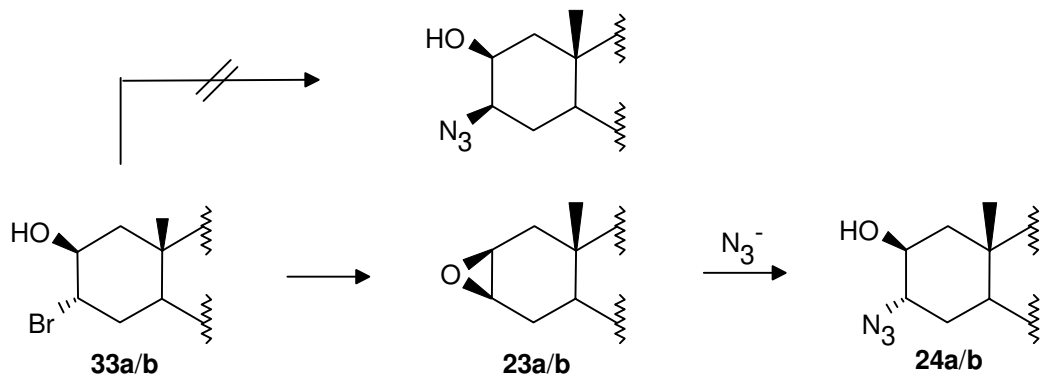
a) NBS, Eisessig, 3h RT, 26%; b) NBS, Dioxan, H₂O, HClO₄ (70%), **33a**: 55% - **33b**: 62%

Durch S_N2-Reaktion am C-3-Zentrum sollten unter Verdrängung des Bromids nun 3 β -Azidoverbindungen generiert werden. Die gemeinsam mit *E. Haak* im Rahmen seiner Schwerpunktarbeit unternommenen Versuche sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei Verwendung des Acetoxybromids **32** (Eintrag 1-5) fand unter verschiedenen Bedingungen entweder keine Reaktion statt oder es konnte das Auftreten von Eliminierungsprodukten beobachtet werden.

Tabelle 2: Versuche zur Substitution unter Konfigurationsumkehr

Eintrag (Edukt)	Azidkomponente (eq)	Lösungsmittel	Additiv (Phasentransferkatalysator/metallorganisches Reagens)	Reaktionsbedingungen	Produkte (%) β -Epoxid 23a/b α -Azidoalkohol 24a/b
1 (32)	NaN ₃ (2)	DMSO		36h 80°C	keine
2 (32)	NaN ₃ (2)	DMF		3h 80°C, 5h 100°C	HOAc-Eliminierung
3 (32)	NaN ₃ (5)	MeOH		12h reflux	keine
4 (32)	NaN ₃ (6)	Formamid/DMF (2/1)		24h 80°C	keine
5 (32)	NaN ₃ (6)	Et ₂ O/Formamid	Hexadecyltributylphosphoniumbromid	8d RT	keine
6 (33b)	NaN ₃ (10)	DMF		3h 80°C	23b (43)
7 (33b)	NaN ₃ (10)	CH ₃ CN		36h 70°C	23b (66)
8 (33b)	TMGA (10)	DMF		1h 60°C	23b , 24b
9 (33a)	1.5M HN ₃ (13)	Toluol		7d RT	23a (<20)
10 (33a)	iPr ₂ EtNHN ₃ (2.5)	DMF		8d RT	23a (25)
11 (33a)	NaN ₃ (10)	DMSO		5d 80°C	23a (30)
12 (33a)	NaN ₃ (6)	Formamid/DMF (2/1)		24h 80°C	23a (25) 24a (54)
13 (33a)	NaN ₃ (6.6)	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂	Hexadecyltributylphosphoniumbromid (1eq)	7d RT	23a (20)
14 (33a)	NaN ₃ (6)	Et ₂ O/DMF	Hexadecyltributylphosphoniumbromid (1eq)	8d RT	23a (30)
15 (33a)	NaN ₃ (6)	Et ₂ O/Formamid	Hexadecyltributylphosphoniumbromid (1eq)	8d RT	23a (35)
16 (33a)	NaN ₃ (6)	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂	Adogen 464 (0.5eq)	7d RT	23a (25)
17 (33a)	NaN ₃ (6)	Et ₂ O/DMF	Adogen 464 (0.5eq)	8d RT	23a (30)
18 (33a)	NaN ₃ (6)	Et ₂ O/Formamid	Adogen 464 (0.5eq)	8d RT	23a (35)
19 (33a)	TMGA (10)	CH ₂ Cl ₂	1M LiHMDS (0.9eq)	30min -78°C, 6d RT	23a (50)
20 (33a)	TMGA (10)	CH ₂ Cl ₂	1M Ti(OiPr) ₃ Cl (0.9eq)	30min -78°C, 1h RT	24a (84)

Wurden die Bromhydrine **33a/b** als Startmaterial eingesetzt, so erhielt man in den meisten Fällen die β -Epoxide **23a/b** resultierend aus einer intramolekularen S_N2-Reaktion oder gar die α -Azidoalkohole **24a/b**, die durch die Öffnung der sich bildenden β -Epoxide **23a/b** entstanden waren (Schema 13).

Schema 13: Substitutionsversuche an 2 β -Hydroxy-3 α -bromo-steroiden

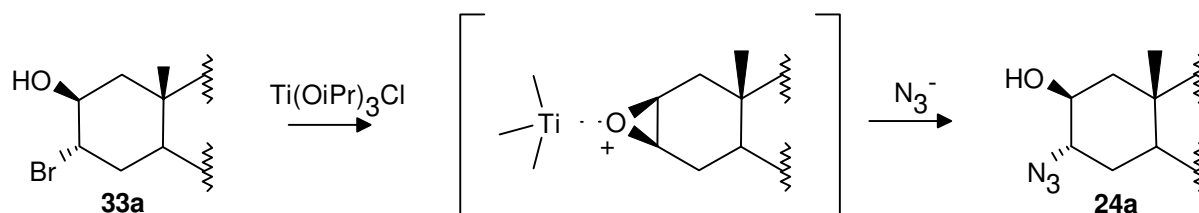
Um die intramolekulare Substitution durch Erhöhung der Nucleophilie von Azidionen zurückzudrängen, erschienen die Bedingungen einer Phasentransferkatalyse als besonders geeignet (Eintrag 5 und 13-18) [64]. Jedoch konnten auch in diesen Fällen nur unterschiedliche Mengen an β -Epoxid **23a** erhalten werden. Ferner hatte die Variation der Azidquelle (z.B. NaN₃, TMGA [53], iPr₂EtHN₃ [65]) keine positiven Auswirkungen auf die Reaktion. Ebenfalls zur Unterdrückung des Nachbargruppeneffekts durch die Hydroxyfunktion wurden Versuche unternommen, den Alkohol auf konventionelle Weise zu schützen (z.B. verschiedene Silyl- oder PMB-Ether, nicht in Tab. 2 aufgeführt). Jedoch konnte keine geschützte Verbindung erhalten werden, ohne daß sich die Epoxide **23a/b** gebildet hatten. Zur intermediären Blockade durch Komplexierung der OH-Gruppe wurde auf die metallorganischen Reagenzien Lithiumhexamethyldisilazid und Titantriisopropoxychlorid zurückgegriffen (Eintrag 19/20).

Nach all diesen Versuchen darf vermutet werden, daß die „Einflugschneise“ der Azidionen in Richtung auf das C-3-Zentrum wahrscheinlich durch den 2 β -Substituenten versperrt sein muß. Geklärt werden könnte diese Frage durch die entsprechende Reaktion an einer 2 α ,3 α -Verbindung. Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt es jedoch fraglich, ob die gewünschte Substitution bei Vorhandensein eines 2 β -Substituenten unter anderen Bedingungen realisiert werden könnte.

Ausdrücklich hervorzuheben ist aber das Ergebnis der Titan-vermittelten Reaktion. In einer Ausbeute von 84 % konnte der α -Azidoalkohol **24a** erhalten werden, was dieser Umsetzung einen synthetischen Wert verleiht. Der Zugang zu diesem Produkt verringert sich auf diese Weise im Vergleich zu der oben vorgestellten Route über das Bromketon **21** (4.1.1.2) um eine Stufe. Die Gesamtausbeute ausgehend vom Homoallylalkohol **7** erhöht sich

von vorher 31% auf nunmehr 38%. Eine Erklärung für die Effizienz dieser Reaktion könnte in einem besonders aktivierten Übergangszustand zu finden sein (Schema 14).

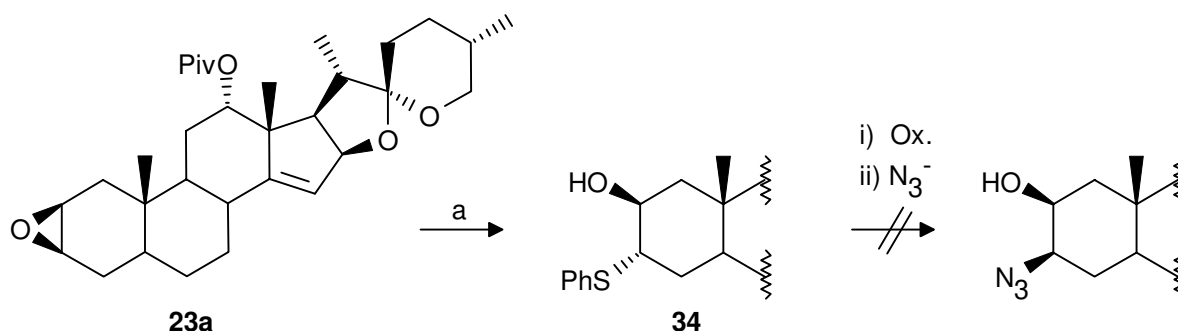
Schema 14: Titan-vermittelte Substitution unter Retention



Nach der Koordinierung der Hydroxygruppe an das Metallzentrum scheint die S_N2 -artige Substitution des Bromids immer noch möglich zu sein. Die gespannte Onium-Verbindung könnte das reaktive Intermediat darstellen, welches sich durch nucleophilen Angriff von Azidionen entsprechend der Fürst-Plattner-Regel [47] und nachfolgende Hydrolyse in den α -Azidoalkohol **24a** überführen läßt. Vereinbar wäre diese Erklärung mit der Beobachtung, daß stöchiometrische Mengen des Titan-Reagenzes zum vollständigen Ablauf der Reaktion notwendig waren.

Nach diesen in Bezug auf eine Etablierung von $2\beta,3\beta$ -Substraten negativ verlaufenden Untersuchungsreihen wurde ferner in Betracht gezogen, das Bromatom durch eine andere Fluchtgruppe zu ersetzen. Unter Nutzung des in obigen Versuchen in ausreichenden Mengen entstandenen β -Epoxids **23a** wurde durch eine Epoxidöffnung mit Thiophenolationen das Hydroxythiophenolat **34** erhalten (Schema 15) [66].

Schema 15: Thiophenolataddition



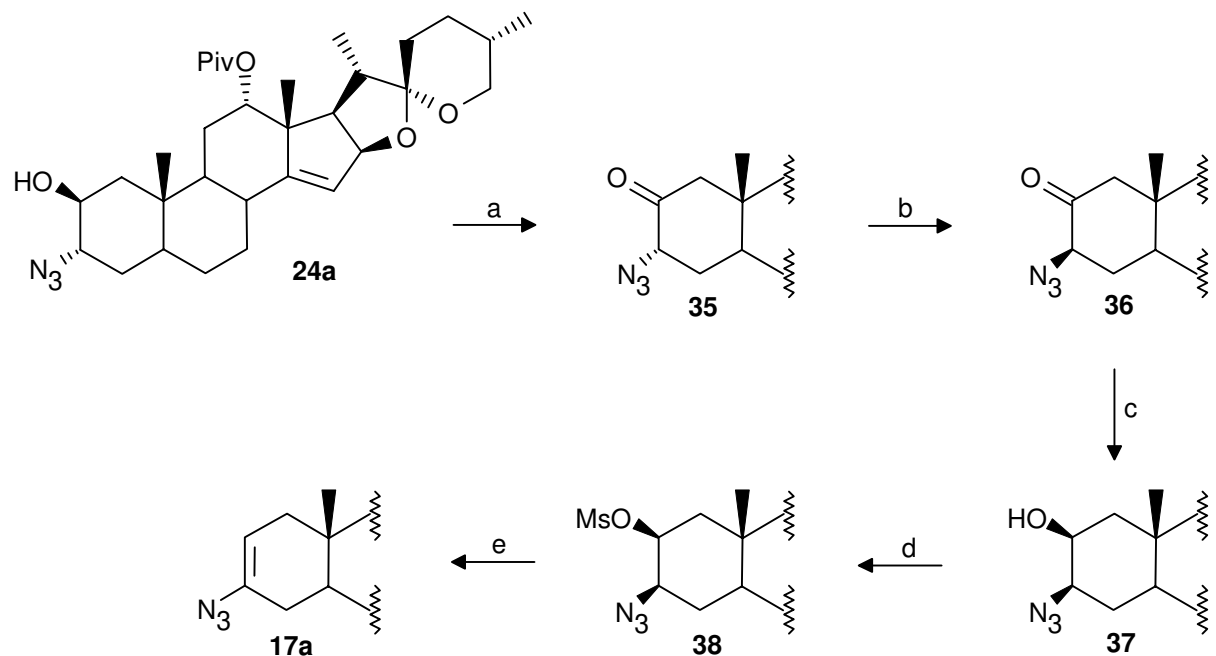
a) PhSH, NaH, DMF, 1.5h 80°C, 39%

Nach der Oxidation am Schwefelatom mittels meta-Chlorperbenzoesäure [67] konnte ein Gemisch aus dem korrespondierenden Sulfoxid und dem Sulfon in Ausbeuten von jeweils etwa 30% erhalten werden. Bei nachfolgend unternommenen Versuchen zur Substitution gegen Azidionen blieben Erfolge aber erneut aus. Hier konnte keine Reaktion des Eduktgemisches detektiert werden. Durch potentielle Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der OH-Gruppe und der Sulfoxid- bzw. der Sulfongruppe konnte die Bildung von β -Epoxyden zwar zurückgedrängt werden, die gewünschte Substitution blieb jedoch ebenfalls aus.

4.1.1.6 Ein neuer Zugang zu steroidalalen $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylaziden

Die gezielte Inversion am acidifizierten C-3-Zentrum steroidalaler 3-Azido-2-ketone ist literaturbekannt [68]. Durch Übertragung dieser Transformationen auf das Hecogeninsystem durch Nutzung der in 4.1.1.5 vorgestellten effizienten Reaktion zum α -Azidoalkohol **24a** war eine Möglichkeit gegeben, einen neuen Weg zu $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylaziden über $2\beta,3\beta$ -Verbindungen zu ebnen (Schema 16).

Schema 16: Neuer Syntheseweg zu Vinylaziden

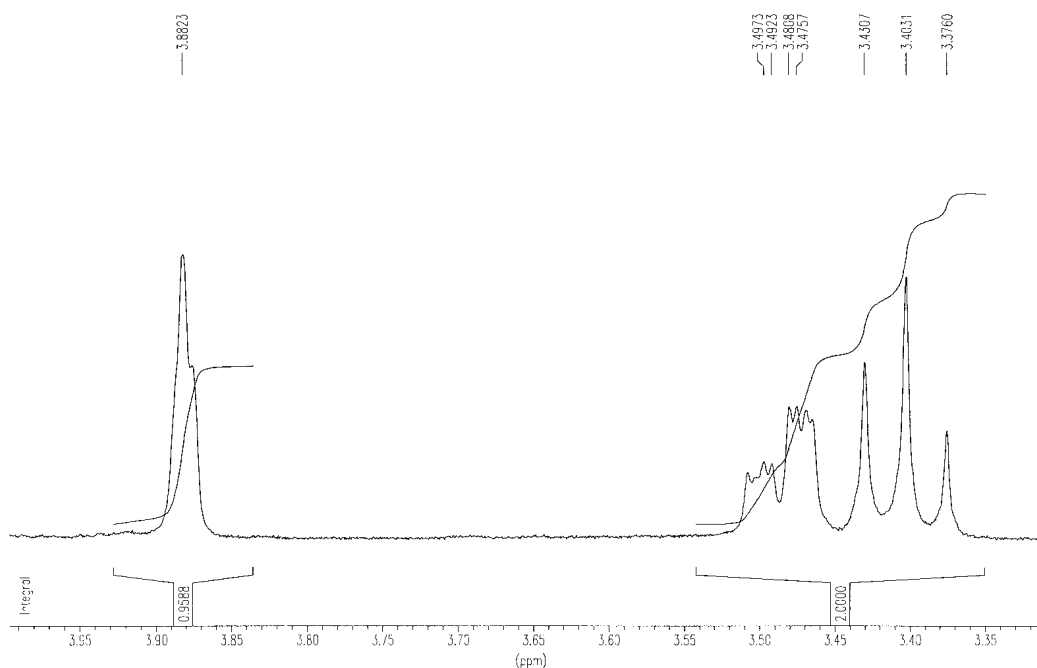


a) PCC, SiO₂, CH₂Cl₂, 90min RT, 86%; b) SiO₂, Toluol, 24h RT, 83%; c) NaBH₄, MeOH, 2h RT, 81%; d) MsCl, Pyridin, 3h RT; e) KOtBu, Et₂O, 30min RT, 76% (d+e)

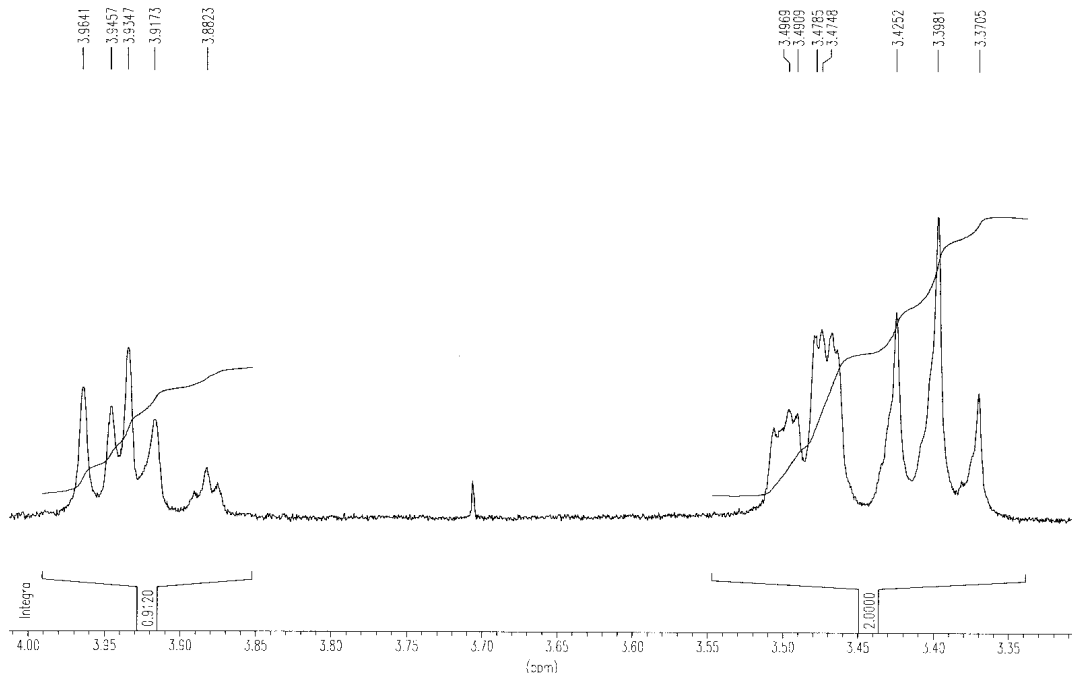
Nach der PCC-Oxidation des α -Azidoalkohols **24a** zum α -Azidoketon **35** erfolgt durch einfaches Rühren über Kieselgel die Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren β -Azidoketon **36**. Die nachfolgende Reduktion mit Natriumborhydrid findet von der α -Seite des Steroids statt, was die Bildung des β -Azido- β -alkohols **37** zur Folge hat. Nach der Überführung der Alkoholfunktion in ein Mesylat **38** kann die Eliminierung zum Vinylazid **17a** glatt erfolgen. Die Isomerisierung der in α -Ketoposition angeordneten Azidofunktion läßt sich sehr überzeugend NMR-spektroskopisch über einen Vergleich des quasi-axialen mit dem quasi-equatorialen Proton verfolgen (Abb. 11). Abb. 11a zeigt einen Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums des α -Azidoketons **35**. Neben den Signalen der 26-H-Atome im Spiroketalbereich bei 3.36-3.51 ppm ist das breite, wenig strukturierte Signal des equatorialen 3-H-Atoms bei 3.88 ppm sichtbar. In Abb. 11b erscheint das Doppeldublett des axialen H-Atoms vom β -Azidoketon **36** bei 3.94 ppm. Das Signal des noch zu <10% in der Mischung enthaltenen α -Azidoketons **35** bei 3.88 ppm ist nur schwach ausgeprägt erkennbar.

Abb. 11: Vergleich der epimeren Azidoketone **35** und **36**

a)

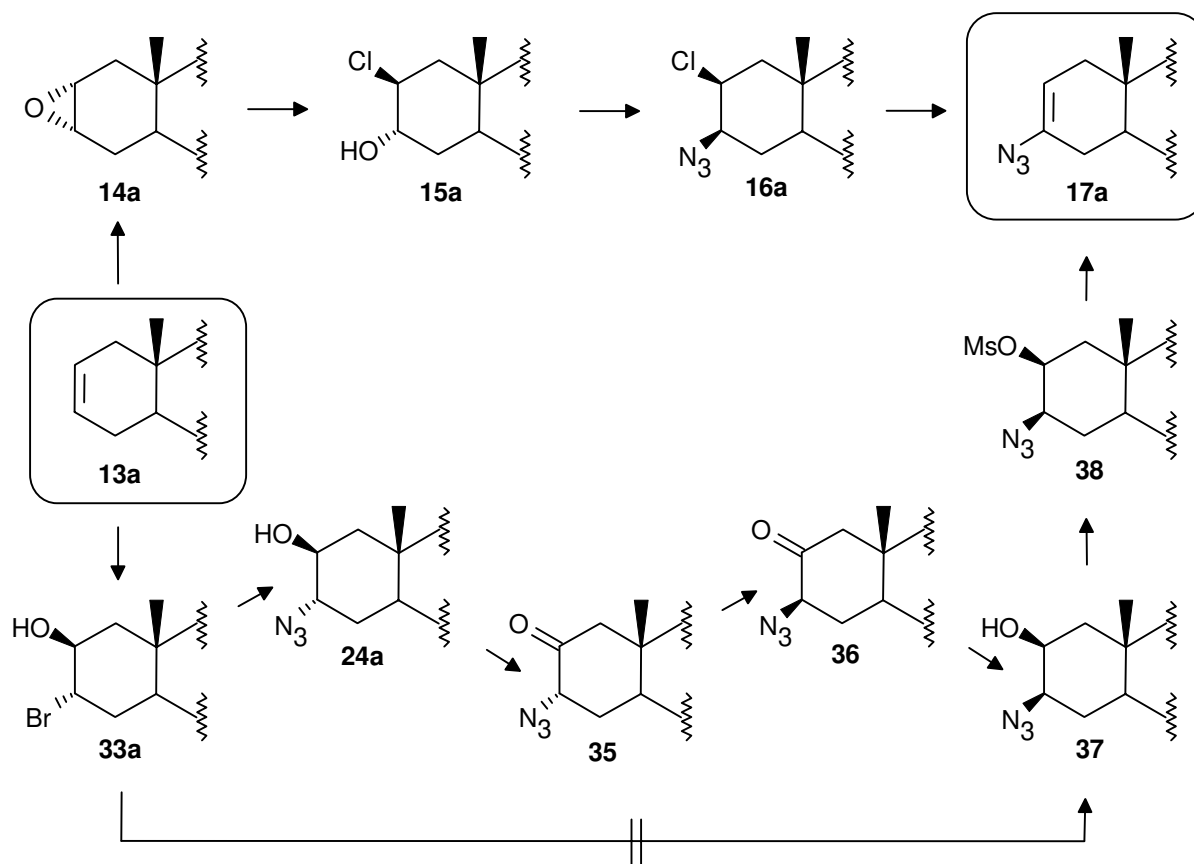


b)



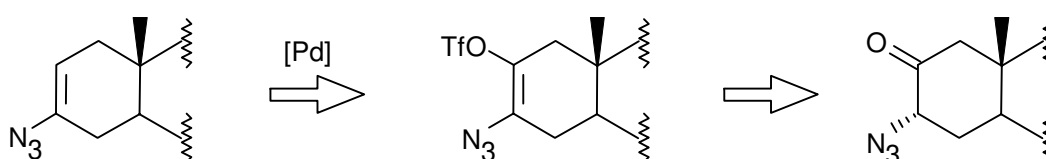
Mit der beschriebenen Syntheseroute konnte ein neuer Zugang zum wichtigen, kupplungsfähigen Vinylazid geschaffen werden, der im Vergleich zum oben genannten Weg (4.1.1.1) sowohl Nachteile als auch Vorteile in sich birgt. Nachteilig wirkt sich sicher die Länge der Sequenz sowie die Gesamtausbeute aus (*elf Stufen* - 17% im Vergleich zu *acht Stufen* - 21%), von Vorteil ist jedoch, daß sie keine Schritte enthält, die aus Sicherheitsgründen oder aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit nur in geringem Maßstab verantwortbar oder durchführbar sind. In der bekannten Route ist dieses bei der Epoxidierung zu **14a/b** und bei der Mitsunobu-Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure durchaus der Fall. Ausgehend vom $\Delta^{2,3}$ -Alken **13a** wird die neue Route dem etablierten Weg in Schema 17 gegenübergestellt. Wie im Schema dargestellt, repräsentiert die neue Sequenz die in 4.1.1.5 untersuchte Substitution unter Inversion an C-3 über einen Umweg, der jedoch mit der Substitution unter Retention, einer PCC-Oxidation, einer Isomerisierung und schließlich der stereoselektiven Reduktion lediglich Standardtransformationen enthält.

Schema 17: Gegenüberstellung der über sp^3 -Transformationen verlaufenden Synthesewege



Bestrebungen, mittels Martin's Sulfuran [59] oder Trifluoressigsäure direkt aus dem β -Azido- β -alkohol **37** zu eliminieren bzw. zu dehydratisieren, waren leider nicht von Erfolg gekrönt. Im ersten Fall konnte keine Reaktion beobachtet werden, bei Verwendung der Säure wurden spiroketal-geöffnete Produkte erhalten. Ebenfalls nicht erfolgreich war der in Schema 18 retrosynthetisch dargestellte Versuch, aus dem α -Azidoketon **35** über ein Vinyltriflat und eine Pd-katalysierte Defunktionalisierung [69] steroidale Vinylazide herzustellen. Die Bemühungen scheiterten bereits bei der Herstellung des azidsubstituierten Vinyltriflats.

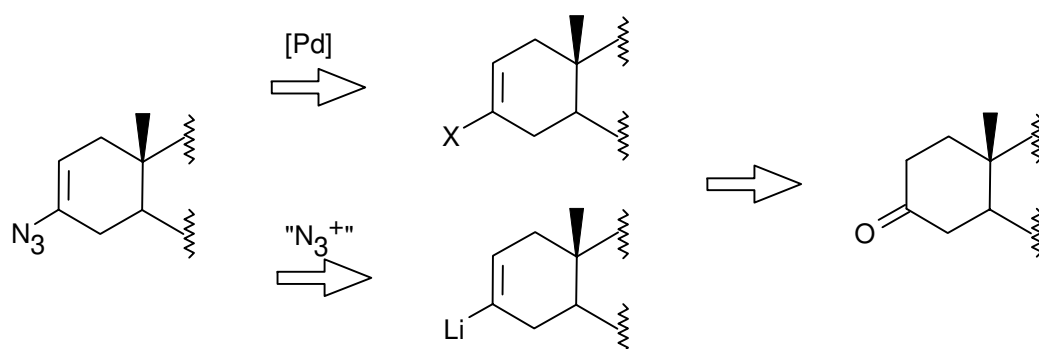
Schema 18: Retrosynthese einer alternativen Route zu Vinylaziden



4.1.2 Transformationen am sp^2 -C

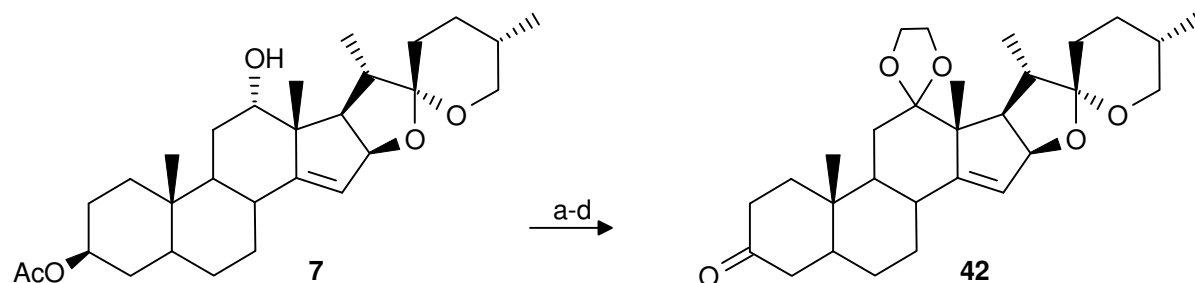
Nach den Bemühungen, Vinylazide durch Substitution am sp^3 -hybridisierten C-3-Zentrum und spätere Eliminierung zu generieren, wird im folgenden über Untersuchungen berichtet, die Azidofunktion direkt am sp^2 -hybridisierten 3-Kohlenstoff einzuführen. Eine besondere Rolle spielten hierbei Experimente zur Palladium-Katalyse, die bereits vinyliche Vorstufen voraussetzten, sowie die mögliche Reaktion von Vinylanionen, welche durch eine Shapiro-Reaktion [70] direkt aus 3-Ketonen generierbar sind, mit elektrophilen Azidierungsreagentien (Schema 19).

Schema 19: *Vinylazide aus sp^2 -Vorläufern*



Da einige der im folgenden beschriebenen Reaktionen den Einsatz starker Basen erforderten, erschien es sinnvoll, die 12-Esterschutzgruppen durch ein basenstabileres Ethylenketal zu ersetzen (Schema 20).

Schema 20: *Herstellung des Ketoketals 42*



a) PCC, SiO_2 , NaOAc, CH_2Cl_2 , 12h RT, 99%; b) $HO(CH_2)_2OH$, p-TsOH, CH_2Cl_2 , 13h RT; c) KOH, MeOH, CH_2Cl_2 , 30min reflux; d) PCC, SiO_2 , NaOAc, CH_2Cl_2 , 14h RT, 77% (b+c+d)

Aus dem schon bekannten Homoallylalkohol **7** entstand durch eine PCC-Oxidation das Acetoxyketon **39** [71]. Durch die Einführung der Schutzgruppe (-> Acetoxyketal **40**), nachfolgende Verseifung des Acetats und PCC-Oxidation des entstandenen Hydroxyketals **41** konnte das Ketoketal **42** in einer Ausbeute von 77% über drei Stufen erhalten werden.

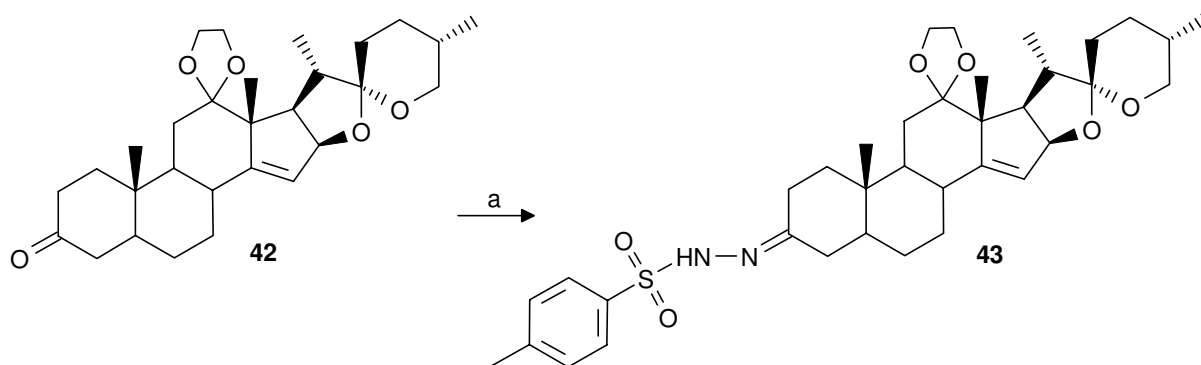
4.1.2.1 Pd-katalysierte Umsetzung mit Azidionen

In der Literatur findet sich eine Reihe von Beiträgen zur C-N-Bindungsknüpfung an Aromaten [72]. Eine durch Palladium-Katalysatoren verlaufende Kupplung von Stickstoffnucleophilen, wie z.B. Azidionen, an vinyliche Systeme ist bisher nicht bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden einige Experimente durchgeführt, die das Ziel hatten, Vinylazide auf eine solche Weise herzustellen. Als Startmaterialien kamen steroidale Vinyliodide, ein steroidales Vinyltriflat sowie ein steroidales Enolphosphat zum Einsatz.

4.1.2.1.1 Die Darstellung von steroidalene Vinyliodiden

Neben der Bamford-Stevens-Reaktion [73], die Ketone über die korrespondierenden Hydrazone via Vinylanionen in die Alkene umsetzt, spielt die Shapiro-Reaktion [70] eine wichtige Rolle bei der Herstellung (heteroatom-)substituierter Alkene. Hier wurde diese Methode gewählt, um die erforderlichen Vinyliodide zur Verfügung zu stellen. Das Startmaterial in der untersuchten Shapiro-Reaktion war das auch in späteren Versuchen eingesetzte Tosylhydrazon **43**, welches mit sehr guten Ausbeuten aus dem Ketoketal **42** erzeugt werden konnte (Schema 21).

Schema 21: Das Tosylhydrazon **43**

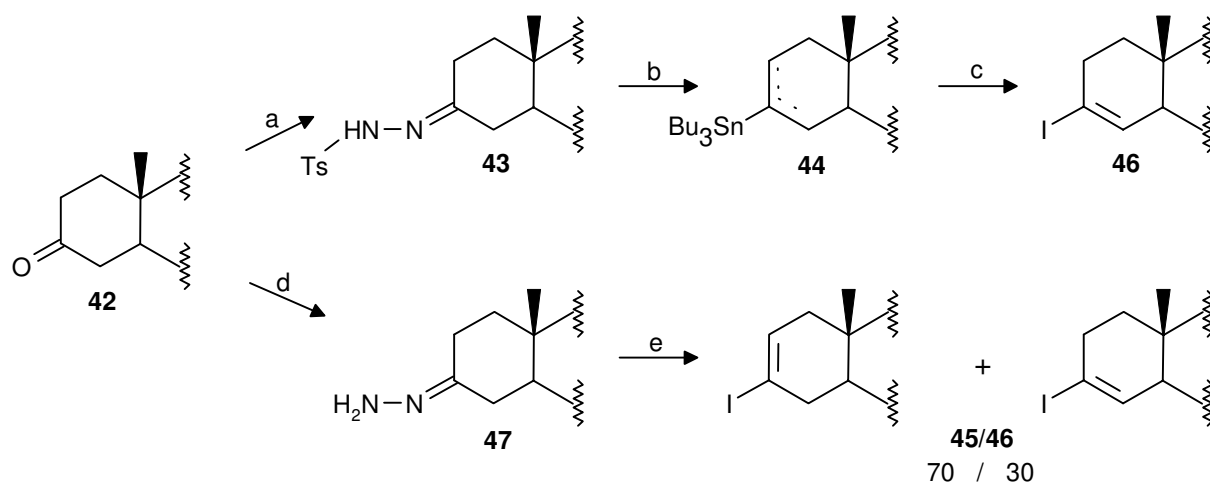


a) TsNHNH₂, MeOH, 1h reflux, 94%

Ebenfalls untersucht wurde die Bildung des Trisylhydrazons, weil erwartet wurde, daß sich hier die Dosierung des zur Deprotonierung erforderlichen n-Butyllithiums einfacher gestalten könnte, denn im Falle des Tosylhydrazons **43** muß auch mit der Deprotonierung aromatischer Protonen gerechnet werden [74]. Das Trisylhydrazon fand jedoch aufgrund der extremen Schwerlöslichkeit keine Anwendung bei den folgenden Untersuchungen.

Die Synthese von Vinyljodiden aus dem Tosylhydrazon **43** hatte in ersten Reaktionen mit elementarem Iod als Abfangreagenz keinen Erfolg. Stets war eine ganze Palette von Produkten zu beobachten, die aus Interaktionen mit dem Spiroketal oder mit der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung resultierten. Erst der Weg über ein Vinylstannan **44**, welches auch isoliert werden konnte, lieferte nach einem Metall-Halogen-Austausch das $\Delta^{3,4}$ -3-Vinyljodid **46** in variierenden Ausbeuten (Schema 22). Eine Reproduzierbarkeit konnte in diesem Fall auch durch diverse Optimierungsversuche nicht erreicht werden.

Schema 22: Bildung von Vinyljodiden

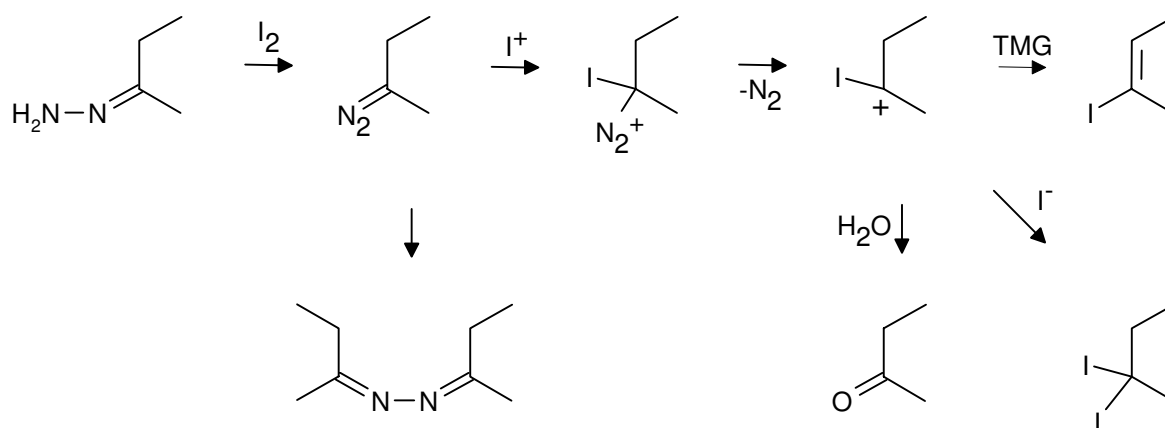


a) TsNHNH₂, MeOH, 1h reflux, 94%; b) i: n-BuLi, TMEDA, -78°C-RT, 45min, ii: Bu₃SnCl, 0°C, 30min; c) I₂, THF, 1h RT, 6-29% (b+c); d) NH₂NH₂ · H₂O, Toluol, 1h 100°C, >90%; e) N,N,N',N'-Tetramethylguanidin, I₂, Toluol, 15min RT, 37%

Über die Strukturaufklärung und die Tatsache, daß es sich bei der erhaltenen Verbindung um das $\Delta^{3,4}$ -Isomer **46** handelte, wird im nächsten Abschnitt (4.1.2.1.2) berichtet. Zur Bildung des $\Delta^{3,4}$ -Isomers sei zusätzlich auf Abschnitt 4.1.2.2 verwiesen. Hier soll zunächst auf eine literaturbekannte Alternative [75] zur Bildung von Vinyljodiden eingegangen werden. Erneut ausgehend vom Ketoketal **42** wurde das Hydrazon **47** mit Hydrazinhydrat in

Toluol hergestellt. Die nachfolgende Reaktion mit N,N,N',N'-Tetramethylguanidin (TMG) und elementarem Iod lieferte ein $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4}$ -Isomerengemisch an Vinyl iodiden **45/46** im Verhältnis 70/30 in einer Ausbeute von 37% (Schema 22). TMG bietet gegenüber in der organischen Chemie üblicheren Basen wie Triethylamin den Vorteil, daß deutlich höhere Ausbeuten erhalten werden. Ein Hauptnebenprodukt bei der Reaktion stellte ein geminales Bisiodid dar, dessen Bildung sich nach *Barton* durch das Auftreten einer ganzen Reihe von möglichen Intermediaten erklären läßt (Schema 23) [75]. Weitere mögliche Nebenprodukte werden durch ein Azin bzw. ein Keton repräsentiert. Wenngleich auch im vorliegenden Fall Mischungen erhalten wurden, so konnte allerdings die Bildung dieser Nebenprodukte nicht nachgewiesen werden. Besonders war die Unterdrückung der Azin-Bildung erwartet worden, da sich diese quasi dimeren Verbindungen bevorzugt im neutralen Medium, also ohne Zugabe von TMG, bilden.

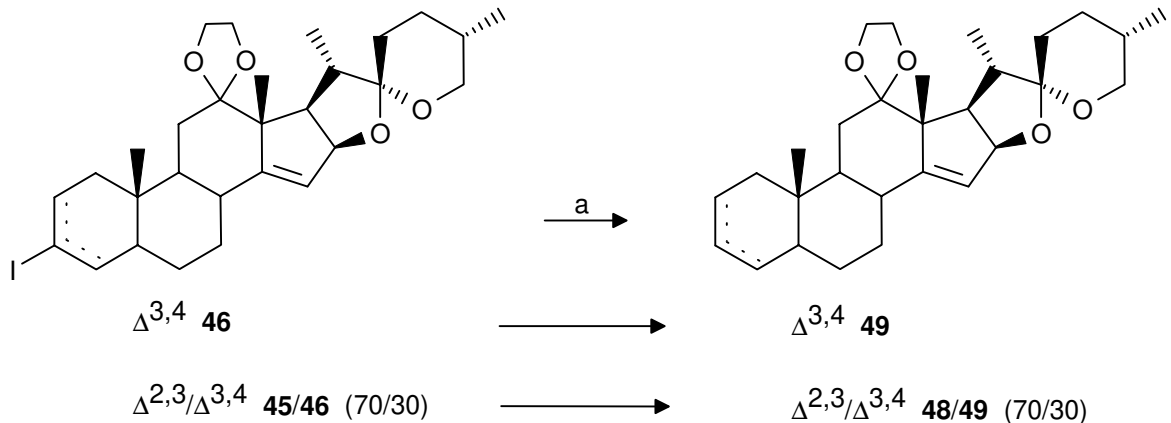
Schema 23: Reaktion eines Hydrazons mit I_2 /TMG



4.1.2.1.2 Strukturaufklärung der $\Delta^{2,3}$ -/ $\Delta^{3,4}$ -Vinyl iodide **45/46**

Um die unterschiedlichen 1H -NMR-Spektren der beiden isomeren Vinyl iodide eindeutig zuordnen zu können, wurde an den oben erhaltenen Produkten ein radikalischer Iod-Wasserstoff-Austausch mit Tributylzinnhydrid durchgeführt (Schema 24) [76].

Schema 24: Reduktive Deiodierung



a) TBTH, AIBN, EtOH, CH₂Cl₂, 2h 80°C, quantitativ

Ein Vergleich der Spektren der erhaltenen $\Delta^{2,3}/\Delta^{14,15}$ - bzw. $\Delta^{3,4}/\Delta^{14,15}$ -Diene **48** bzw. **49** mit dem aus der etablierten Syntheseroute zum Vinylazid bekannten $\Delta^{2,3}/\Delta^{14,15}$ -12-Propanoyloxy-diens **13b** untermauerte die oben vorgenommene Strukturzuweisung (Abb. 12). In Abb. 12a ist ein Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von **13b** dargestellt. Neben dem Signal des 15-H-Atoms bei 5.45ppm ist bei 5.50-5.64ppm das Signal der olefinischen Protonen des A-Rings in 2- und 3-Position sichtbar. Die Abb. 12b zeigt den Olefinbereich des Spektrums vom $\Delta^{3,4}$ -Vinyljodids **46**. Neben dem 15-H-Signal bei 5.45ppm ist deutlich das Vorliegen zweier einzelner Signale zu erkennen, die nach der Integration jeweils einem H-Atom zuzuordnen sind. In Abb. 12c schließlich erkennt man bereits am 15-H-Signal bei 5.44ppm das Vorliegen eines Isomergemisches. Die Integration der beiden anderen olefinischen Signale verstärkt diesen Eindruck. Das Multiplett bei 5.52-5.64ppm, hervorgerufen durch die Protonen an 2- und 3-Position, repräsentiert 1.7 H-Atome, das Multiplett des 4-H-Atoms bei 5.28-5.33ppm dagegen steht lediglich für 0.3 H-Atome.

Charakteristisch für die beiden Isomere ist ein Unterschied in der chemischen Verschiebung bezüglich der Protonen an Position 2 bzw. 4 von etwa 0.2ppm. Dieser Wert trat auch bei anderen $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4}$ -Isomeren, die in dieser Arbeit synthetisiert wurden, auf (siehe 4.1.2.1.3, 4.1.2.1.4, 4.1.2.2). Das Signal des 2-Protons erscheint bei tieferem Feld.

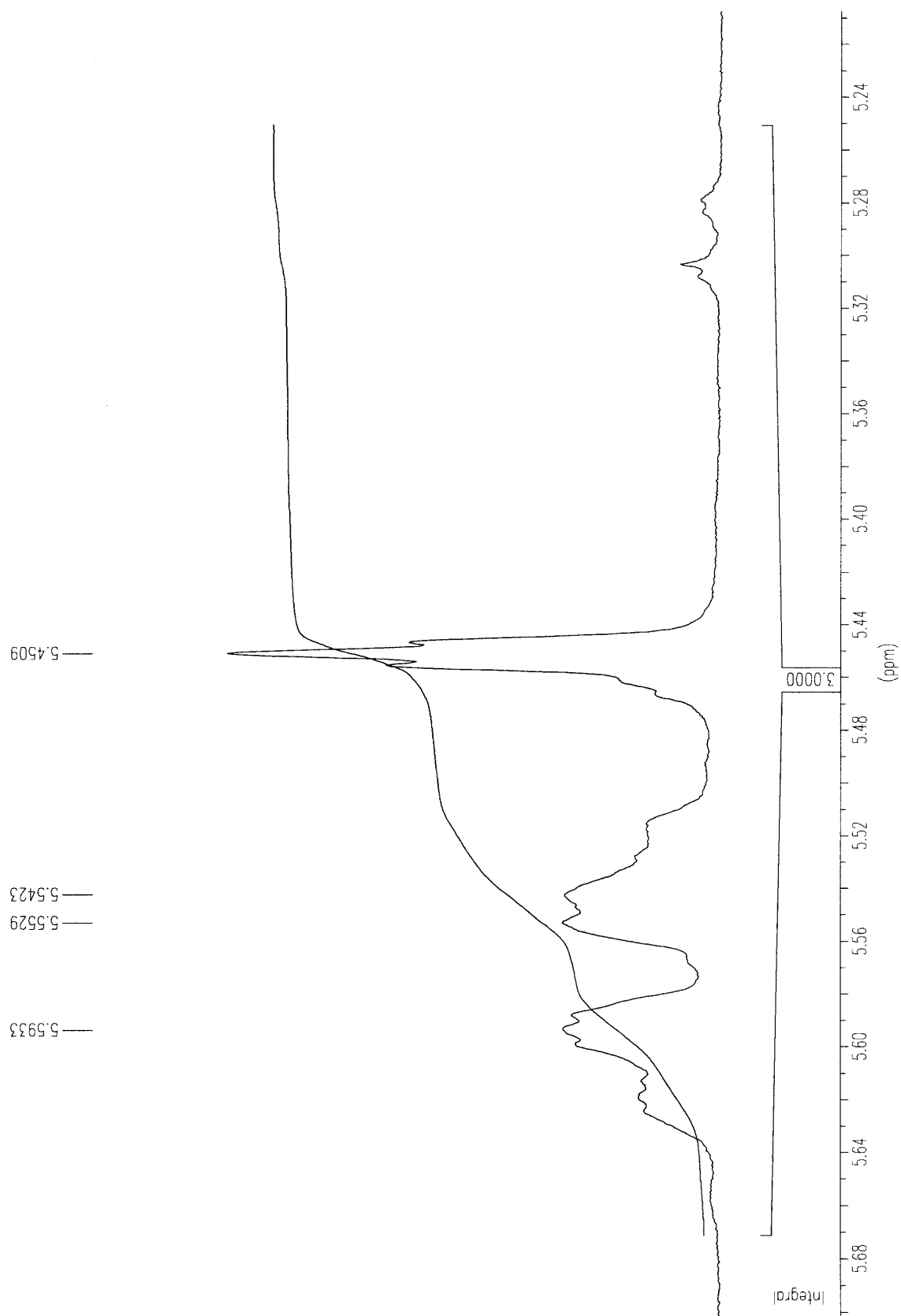
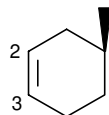
Abb. 12a: Spektrenvergleich der $\Delta^{2,3}$ - und $\Delta^{3,4}$ -Alkene

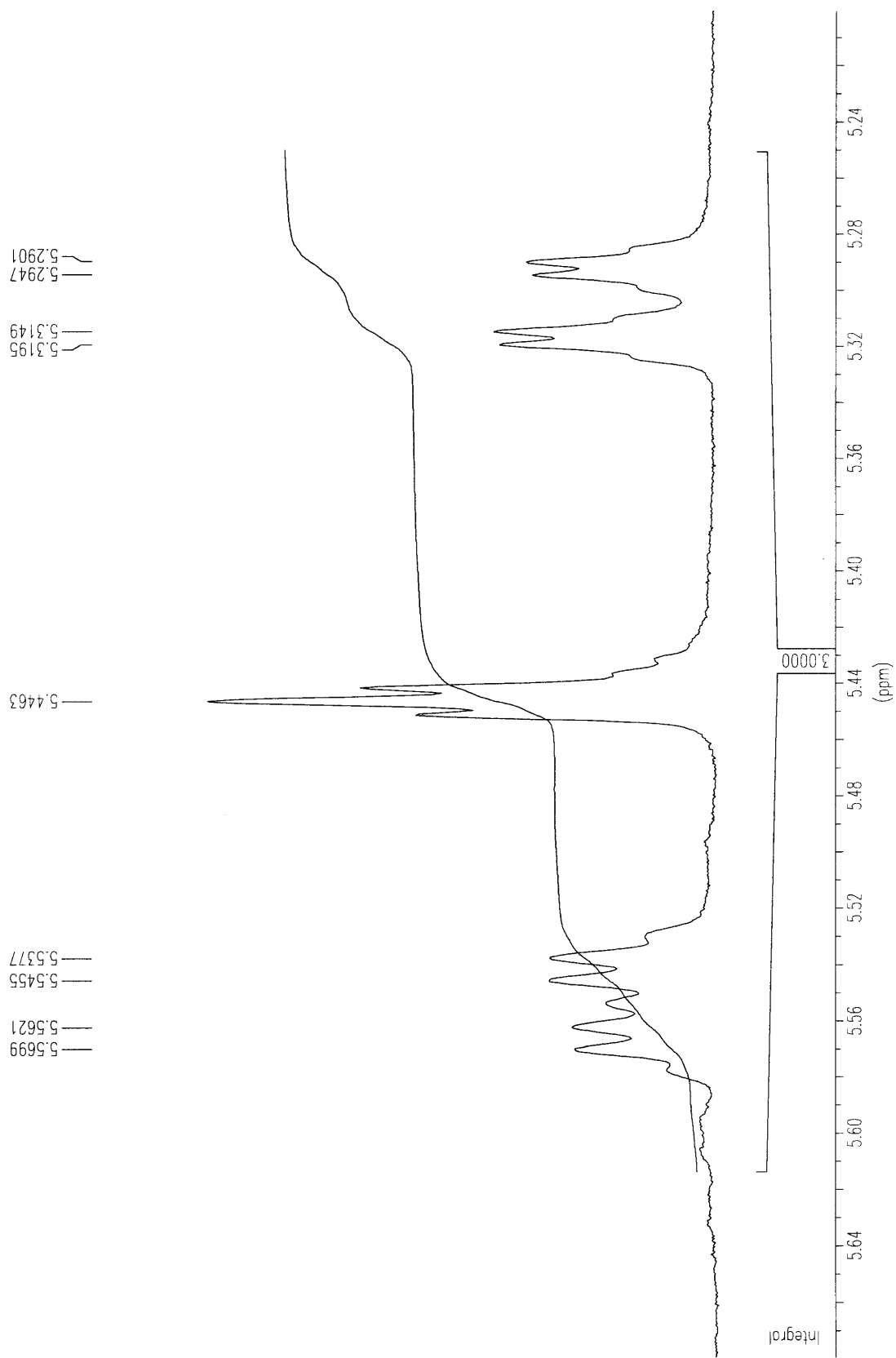
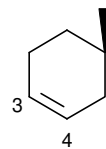
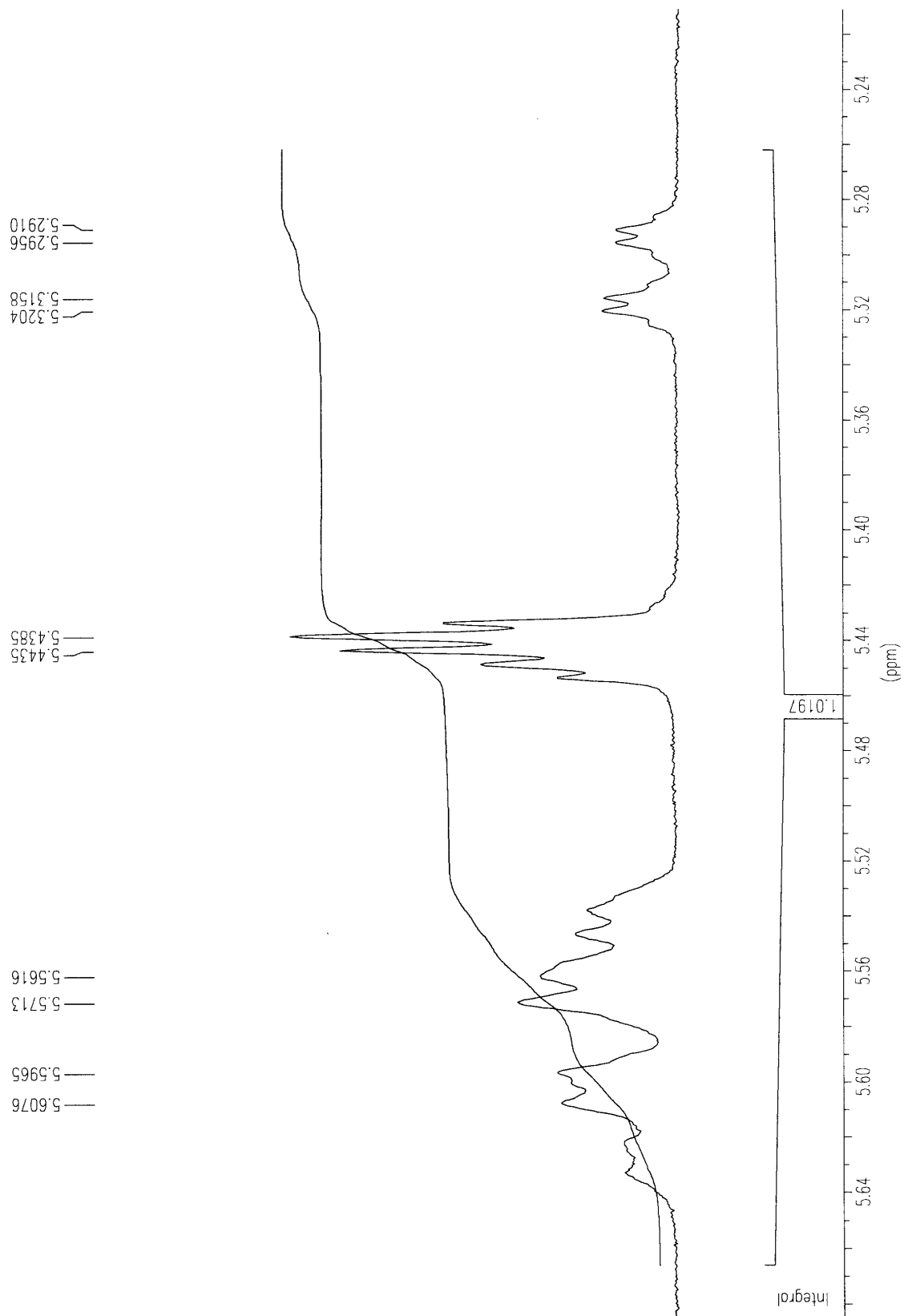
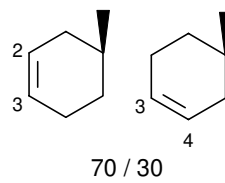
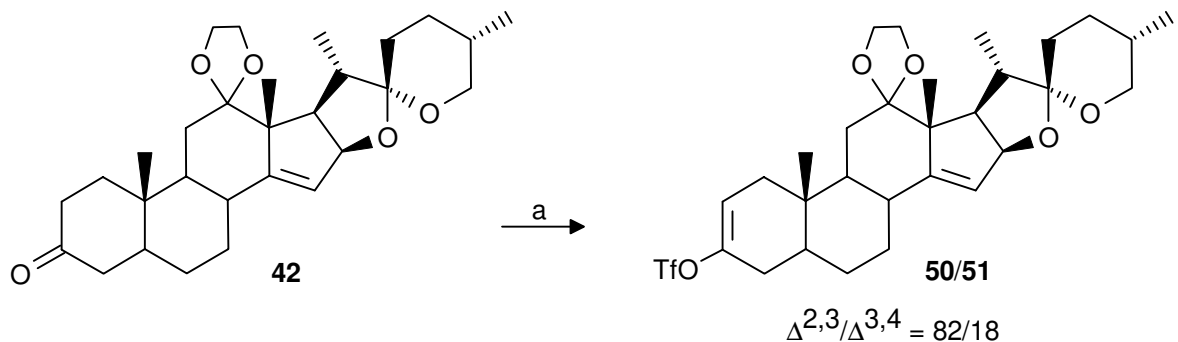
Abb. 12b: Spektrenvergleich der $\Delta^{2,3}$ - und $\Delta^{3,4}$ -Alkene

Abb. 12c: Spektrenvergleich der $\Delta^{2,3}$ - und $\Delta^{3,4}$ -Alkene

4.1.2.1.3 Die Darstellung des Vinyltriflats **50/51**

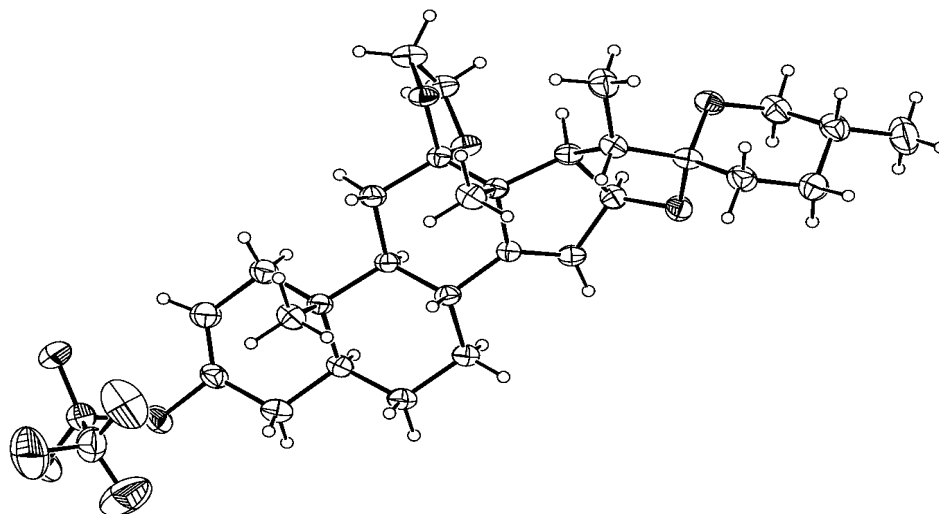
Ein weiteres Ausgangsmaterial für die Untersuchungen zur Palladium-Katalyse stellte das Vinyltriflat **50/51** dar. Die Darstellung erfolgte aus dem Ketoketal **42** durch Deprotonierung mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) und Abfang des Enolats mit N-Phenyltriflimid (Schema 25) [42, 77], einem Reagenz, welches als leicht herstellbare, kristalline und relativ stabile Substanz deutliche Vorteile gegenüber Trifluormethansulfonsäureanhydrid aufweist.

Schema 25: Darstellung des Vinyltriflats **50/51**



a) i: LiHMDS, THF, 90min -100°C, ii: Tf₂NPh, 3h -100°C, 14h RT, 91%

Das zunächst erhaltene Isomerenverhältnis von 82/18 ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4}$) bezüglich der Lage der A-Ring-Doppelbindung ließ sich durch mehrfache Umkristallisation aus Essigester/Petrolether auf 97/3 verbessern. Zur Verbesserung des Isomerenverhältnisses bereits in der Synthese wurde ein Austausch des LiHMDS gegen LDA bzw. Lithiumtetramethylpiperidid untersucht. Jedoch verringerte sich in beiden Fällen die Selektivität auf etwa 70/30 zugunsten des gewünschten $\Delta^{2,3}$ -Isomers **50**. Auch bei dieser Verbindung **50/51** findet sich eine Differenz in der chemischen Verschiebung von etwa 0.2ppm bezüglich des 2- bzw. 4-Protons der beiden Isomere. Da das Vinyltriflat **50/51** im Laufe dieser Arbeit durch die gute Zugänglichkeit zu einem Zentralintermediat avancierte und die Lage der $\Delta^{2,3}$ -Doppelbindung von großer Bedeutung war, wurde zur weiteren Untermauerung eine Röntgenstruktur dieser Verbindung angefertigt [78]. Die Abstände der Kohlenstoffatome im A-Ring beweisen die Struktur eindeutig (Abb. 13).

Abb. 13: Röntgenstruktur des Vinyltriflats **50**

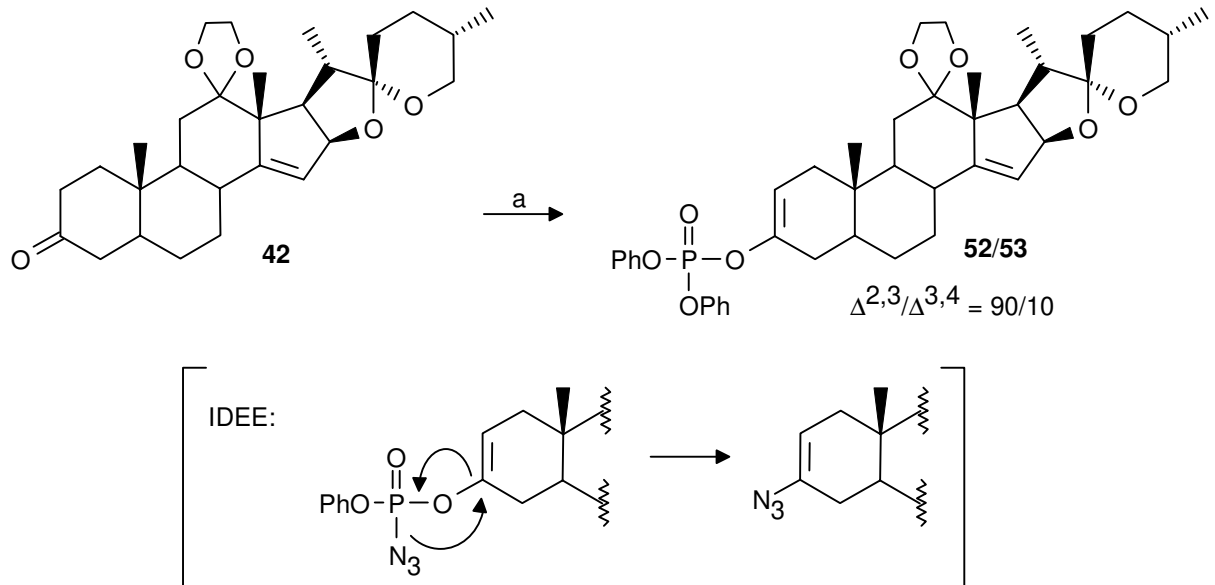
Relevante Bindungsabstände:	C2-C3	1.313Å
	C3-C4	1.460Å
	C14-C15	1.319Å

4.1.2.1.4 Ein weiteres Kupplungssubstrat - Vinylphosphat **52/53**

Resultierend aus den Bemühungen, direkt aus dem Enolat des Ketoketals **42** durch N_3 -Transfer ein Vinylazid zu generieren, entstand durch eine Substitution der Azidofunktion am Diphenylphosphorylazid (DPPA) [79] das zunächst ungewünschte Vinylphosphat **52/53** (Schema 26). Die Idee zu diesem Experiment fußte auf der Vermutung, daß bei der nucleophilen Attacke des Enolats auf das Phosphoratom ein Phenolat-ion die im Vergleich zum Azidanion bessere Fluchtgruppe darstellen könnte. Nach dem ersten Angriff bestünde dann die Möglichkeit einer intramolekularen Substitution am C-3-Zentrum.

Weil sich jedoch mittlerweile viele Beispiele finden lassen, in denen sich Vinylphosphate in palladium-katalysierten Substitutionen an sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffzentren umsetzen lassen [80], handelte es sich bei der Verbindung **52/53** um ein drittes Substrat für die Experimente zur C-N-Verknüpfung.

Schema 26: Bildung des Vinylphosphats 52/53



a) i: KHMDS, THF, 30min -78°C, ii: DPPA, 3h -78°C-RT, 73%

4.1.2.1.5 Experimente zur C-N-Kupplung

Nachdem mit den Vinyljodiden **45/46**, dem Vinyltriflat **50/51** und dem Vinylphosphat **52/53** drei Substrate für Untersuchungen zur Pd-katalysierten Azideinführung zur Verfügung standen, wurden ohne Anspruch auf Vollständigkeit eine Reihe von Bedingungen durchgetestet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Untersuchungen zur Pd-katalysierten C-N-Bindungsknüpfung

	Azidquelle	Katalysator	LM	Temperatur	Edukt
1	n-Bu ₃ SnN ₃	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	THF	RT-50°C	45/46
2	n-Bu ₃ SnN ₃	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	THF	RT-50°C	45/46
3	n-Bu ₃ SnN ₃	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Toluol	65°C	45/46
4	n-Bu ₃ SnN ₃	PdCl ₂ (C ₆ H ₅ CN) ₂	Toluol	RT-65°C	45/46
5	n-Bu ₃ SnN ₃	Pd(PPh ₃) ₄	Toluol	RT-65°C	45/46
6	n-Bu ₃ SnN ₃	PdCl ₂ (P(o-tolyl) ₃) ₂	Dioxan	60°C	45/46
7	NaN ₃	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ /Ag ₂ CO ₃	CH ₃ CN	RT-80°C	45/46
8	HN ₃	Pd ₂ (dba) ₃ /Tol-BINAP/Cs ₂ CO ₃	Toluol	RT-100°C	45/46
9	HN ₃	Pd ₂ (dba) ₃ /dppf/Cs ₂ CO ₃	Toluol	RT-100°C	45/46
10	n-Bu ₃ SnN ₃	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Toluol	RT-65°C	50/51
11	NaN ₃	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ /Ag ₂ CO ₃ /LiCl	CH ₃ CN	RT-80°C	50/51
12	HN ₃	Pd ₂ (dba) ₃ /Tol-BINAP/Cs ₂ CO ₃	Toluol	RT-100°C	50/51
13	HN ₃	Pd ₂ (dba) ₃ /dppf/Cs ₂ CO ₃	Toluol	RT-100°C	50/51
14	TMGA	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	RT-100°C	52/53

Zunächst wurde in Analogie zur Stille-Reaktion [81] mit Tri-n-butylstannyl-azid [82] ein azid-tragendes Stannan als Azidquelle eingesetzt, ein Reagenz, welches üblicherweise in der Synthese von Isocyanaten, Alkyl-carbamaten und Harnstoffen [83] sowie in der Öffnung von Epoxiden zu Azidoalkoholen [84] eingesetzt werden kann (Einträge 1-6, 10). Bei den Reaktionen am Vinyljodid **45/46** und am Vinyltriflat **50/51** konnte jedoch unter Einsatz verschiedener Katalysatorsysteme kein Umsatz erreicht werden. In allen Fällen waren die Edukte nahezu vollständig reisolierbar. Vermutlich sind in den unterschiedlichen Stabilitäten zwischen Sn-C- und Sn-N-Bindungen die Gründe für das Scheitern zu suchen. Die Bildung eines energetisch günstigen Halogenstannans als Triebkraft für den erfolgreichen Verlauf der Kupplung könnte bei Verwendung des ebenfalls sehr stabilen Tributylzinnazids verhindert sein. In weiteren Versuchen fanden ohne erkennbare Produktbildung Natriumazid (Einträge 7, 11), Stickstoffwasserstoffsäure (Einträge 8, 9, 12, 13) und Tetramethylguanidiniumazid (Eintrag 14) Verwendung. Die Katalysatorsysteme wurden ebenfalls in gewissen Grenzen variiert. Neben dem alleinigen Einsatz unterschiedlicher Palladium-Katalysatoren wurden auch Systeme verwendet, bei denen die Iodid- oder Triflatabspaltung vom Palladium(II)-Komplex durch Silberionen erzwungen werden sollte (Einträge 7, 11), oder solche, die in der C-N-Kupplung mittlerweile etablierte Zusammensetzungen verschiedener Komponenten enthielten (Einträge 6 [72, 85], 8, 9, 12, 13 [72, 86]).

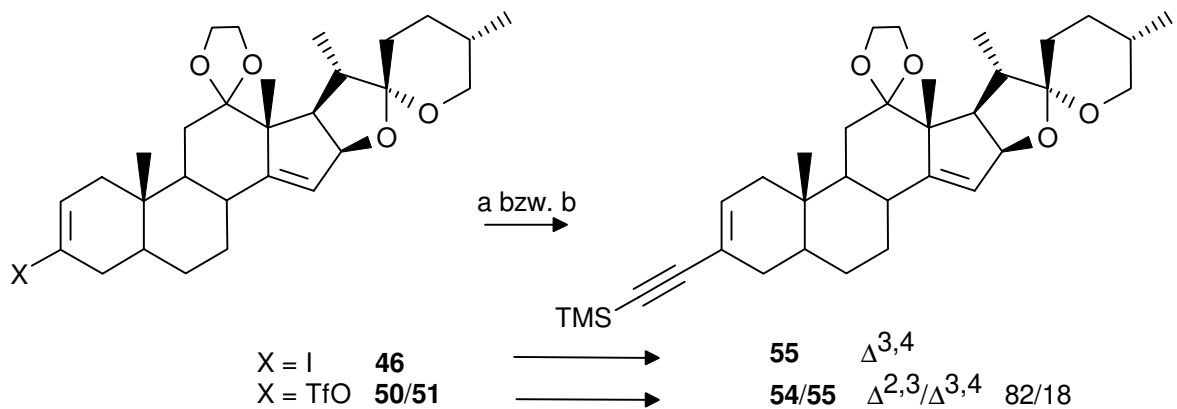
Trotz der bestehenden theoretischen Möglichkeit zur Durchführung dieser Reaktion [87] mußten die Bemühungen im Rahmen dieser viel breiter ausgelegten Arbeit nach diesen ersten Versuchen abgebrochen werden. Es konnten keine Bedingungen gefunden werden, die eine Pd-katalysierte Bildung von Vinylaziden ermöglichen. Die Entwicklung einer derartigen Reaktion scheint zeitaufwendige, systematische Untersuchungen zu erfordern.

4.1.2.1.6 Pd-katalysierte C-C-Bindungsknüpfung

Da in keinem der oben beschriebenen Fälle Produktbildung zu erkennen war, wurde die azid-tragende Komponente durch ein stannyliertes Acetylenderivat ersetzt, um die generelle Kupplungsfähigkeit des Substrats zu verifizieren. Acetylene wurden wegen einer zu Azidionen analogen „Schlankheit“ der Moleküle gewählt. Stille-Reaktionen [81] am Vinyljodid **45/46** sowie am Vinyltriflat **50/51** mit Tributylstannylacetylen führten jedoch zunächst nicht zum Erfolg. Erst bei Verwendung des trimethylsilyl-geschützten Analogons [88] konnte das En-in **54/55** erhalten werden, wobei die Reaktion bei Einsatz des Vinyljodids **45/46** bessere

Ausbeuten lieferte. Zudem benötigte die Reaktion am Vinyltriflat **50/51** deutlich mehr Zeit und eine größere Menge des Katalysators (Schema 27).

Schema 27: Bildung von En-in **54/55**



a) aus **46**: TMS CCSnBu_3 , Pd(PPh $_3$) $_4$ (4Mol%), THF, 4h RT, 93%

b) aus **50/51**: TMS CCSnBu_3 , Pd(PPh $_3$) $_4$ (7Mol%), THF, 3d RT, 63%

Es konnte somit gezeigt werden, daß die Vinylderivate **46** und **50/51** bei C-C-Bindungsknüpfungen mit Erfolg genutzt werden können. Die Mißerfolge im vorangehenden Abschnitt lassen sich somit wie schon vermutet auf die N $_3$ -haltigen Kupplungskomponenten, die verwendeten Katalysatorsysteme sowie die im Vergleich zum Kohlenstoff ganz anderen Bindungsaffinitäten des Stickstoffs zum Palladium und die daraus möglicherweise resultierende Schwierigkeit bei der reduktiven Eliminierung zurückführen. Eine Fortführung findet die hier erfolgreich durchgeführte Generierung von En-in **54/55** in Abschnitt 4.3 bei der Herstellung von Carbanaloga der Cephalostatine.

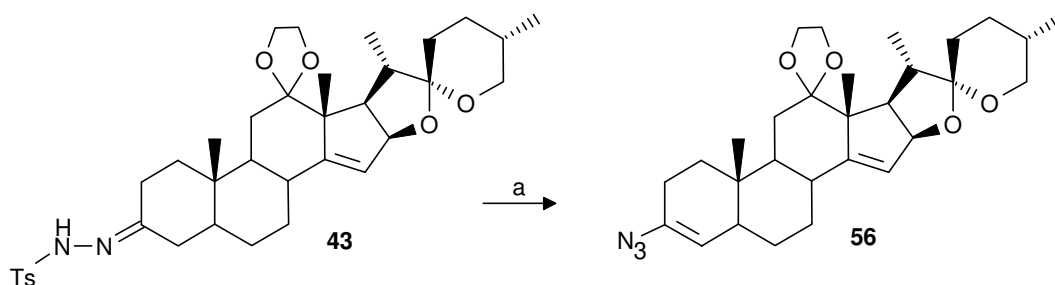
4.1.2.2 Vinylazide durch Shapiro-Reaktion

Nach dem Scheitern der Bemühungen, ausgehend von vinyllischen Verbindungen, Palladium-Kupplungen zu Vinylaziden durchzuführen, verblieb eine weitere Option - die Reaktion elektrophilen Azids mit Vinylianionen im Sinne einer Shapiro-Reaktion (Schema 19). Die Auswahl an elektrophilen Azidierungsreagentien, die Syntheseäquivalente für „N $_3^+$ “ repräsentieren, ist beschränkt. Am häufigsten finden Iodazid [89] oder substituierte Benzolsulfonsäureazide [90] Verwendung. Literatur-Recherchen ergaben weiterhin, daß es

keine Beispiele gab, diese Reagenzien mit Vinylanionen umzusetzen. Bekannt war lediglich die Etablierung von α -Azidoketonen über die entsprechenden Enolate [91].

Zunächst wurde nach Deprotonierung des Tosylhydrazons **43** durch n-Butyllithium versucht, das entstandene Vinylanion mit Iodazid, welches *in situ* aus Iodchlorid und Natriumazid in Acetonitril generiert wurde, abzufangen. Diese Experimente lieferten jedoch Substanzmischungen aus unsubstituiertem Alken und Vinylhalogeniden. Vinylazide konnten nicht beobachtet werden. Erfolgreich war aber der Abfang des Vinylanions mittels 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäureazid (Trisylazid), welches auf einfache Weise aus käuflichem Trisylchlorid hergestellt werden kann [90]. Allerdings wurde statt des erwarteten $\Delta^{2,3}$ -Vinylazids wie schon in der analogen Shapiro-Reaktion zu Vinyljodiden über Vinylstannane (4.1.2.1.1) das entsprechende thermodynamisch stabilere $\Delta^{3,4}$ -Isomer **56** in einer Ausbeute von 44% neben dem $\Delta^{3,4}/\Delta^{14,15}$ -Dien **49** (10%) erhalten (Schema 28). Die Erklärung dieser zunächst nicht erwarteten Regioselektivität könnte in dem Umstand zu finden sein, daß für die Bildung des Vinylanions unter Entlassung molekularen Stickstoffs die Temperatur der Reaktionslösung zumindest kurzzeitig auf etwa 0°C angehoben werden mußte. Bei der Bildung der oben beschriebenen Vinylderivate **45/46**, **50/51** und **52/53** konnte permanent bei -78°C gearbeitet werden, was die bevorzugte Bildung der kinetisch kontrollierten $\Delta^{2,3}$ -Intermediate zur Folge hatte. Erneut konnte ein Unterschied in der chemischen Verschiebung des 4-Protons gegenüber dem 2-Proton beim Vergleich der Vinylazide **17a/b** und **56** von etwa 0.2ppm beobachtet werden.

Schema 28: Abfang von Vinylanionen durch „ N_3^+ “

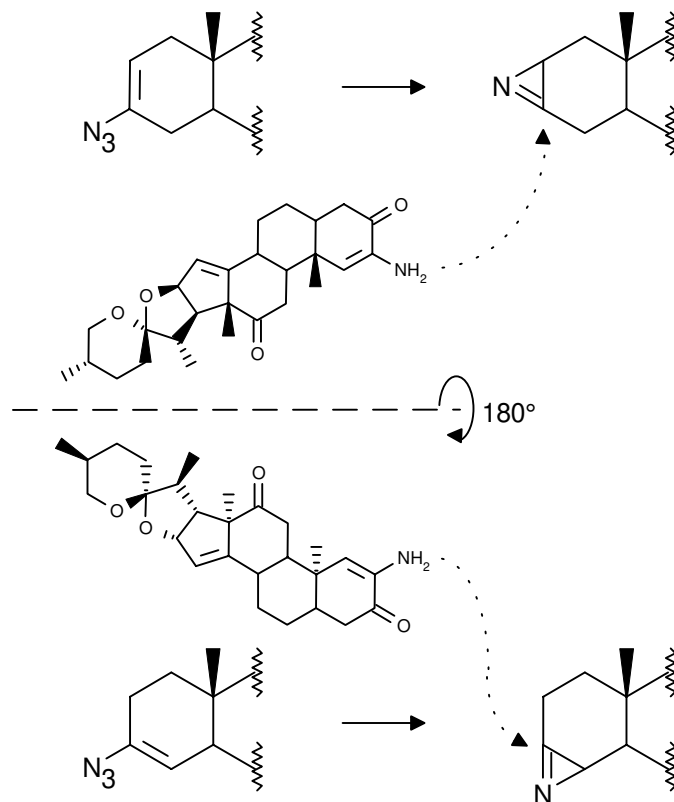


a) i: n-BuLi, TMEDA, -78°C-RT, 1h, ii: Triisopropylbenzolsulfonsäureazid, TMEDA, -10°C, 1h, 44%

Auf diese Weise wurde ein völlig neuer Weg zu bisher unbekanntem steroidal Vinylaziden beschritten. Die Tatsache, daß mit dieser Methode selektiv $\Delta^{3,4}$ -3-Vinylazide

zugänglich gemacht werden können, ist zudem von erheblichem Nutzen bei der Herstellung chemisch variiertes Cephalostatinanaloga (4.2.1). Wieder könnte der erste nucleophile Angriff des Enaminoketons **8** auf das *in situ* präparierte Azirin am C-3-Zentrum stattfinden, die Cyclisierung sollte dann jedoch in Richtung des 4-Kohlenstoffs und nicht wie im bisher beschriebenen Verfahren zum 2-Kohlenstoff hin erfolgen (Schema 29). Dieses hätte zur Folge, daß sich ein um 180° gedrehtes Enaminoketon **8** an das steroidale Azirin addieren ließe. Man erhielte Produkte, deren funktionelle Gruppen und anguläre Methylgruppen im Gegensatz zu den Naturstoffen auf entgegengesetzten Seiten des Moleküls (siehe Schema 33) angeordnet wären.

Schema 29: Vergleich des Angriffs auf zwei isomere Azirine



Ein Ausbeutenvergleich mit der oben beschriebenen Syntheseroute zu $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylaziden fällt eindeutig zugunsten des neuen Zugangs aus. In nur sechs Stufen ausgehend vom Homoallylalkohol **7** wird das $\Delta^{3,4}$ -3-Vinylazid **56** in einer Gesamtausbeute von 32% synthetisiert [zum Vergleich: $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylazide **17a/b** - acht Stufen - 18-21% (4.1.1.1), elf Stufen - 17% (4.1.1.6)].

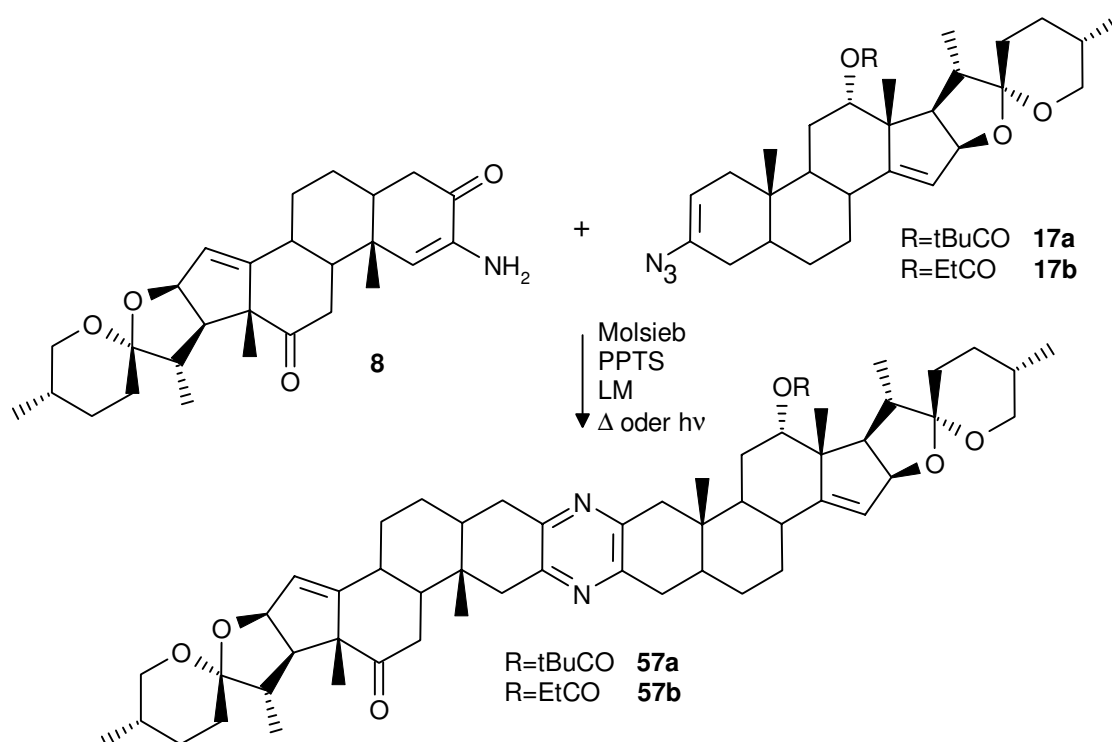
4.2 Die Kupplung zu *unsymmetrischen* Pyrazinen

Aufbauend auf der von *M. Drögemüller* ausgearbeiteten Methode zur Verknüpfung zweier steroidal Bausteine über einen Pyrazinring unter Ausbildung *unsymmetrischer* Cephalostatinanaloga [42] wurden im Rahmen dieser Arbeit Studien durchgeführt, die zu neuartigen dimeren Strukturen führten. Es gab weiterhin verschiedene Ansätze zur Optimierung der vorliegenden Methode, welche auf ihre Anwendbarkeit untersucht wurden.

4.2.1 Die Kupplung zwischen steroidal Bausteinen

Im ersten Teil dieses Abschnitts soll auf Variationen der Kupplung zwischen den $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylaziden **17a/b** und dem Enaminoketon **8** eingegangen werden, welche zum Zwecke eines breiteren Verständnisses und einer möglichen Optimierung dieser Kupplung durchgeführt wurden (Schema 30).

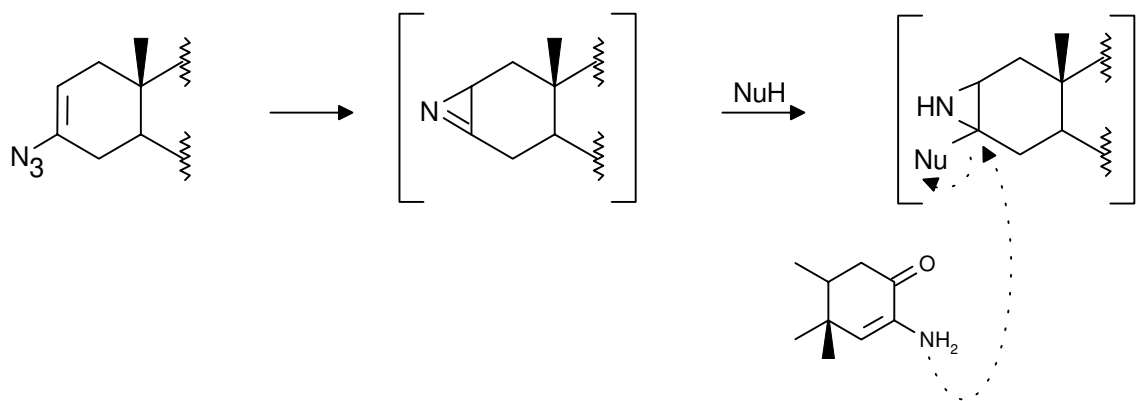
Schema 30: *Unsymmetrische Kupplung*



Die bisher besten Ergebnisse dieser Kupplung (40-50%) wurden beim Erhitzen der beiden steroidal Bausteine in Toluol oder Dioxan in Gegenwart pulverisierten Molsiebs 4\AA und einer katalytischen Menge Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) erhalten. Jedoch konnte auch nach *photochemischer* Generierung des Azirins dimeres Produkt in Ausbeuten bis zu 30% detektiert werden [44]. Das größte Problem dieser Kupplungsmethode scheint

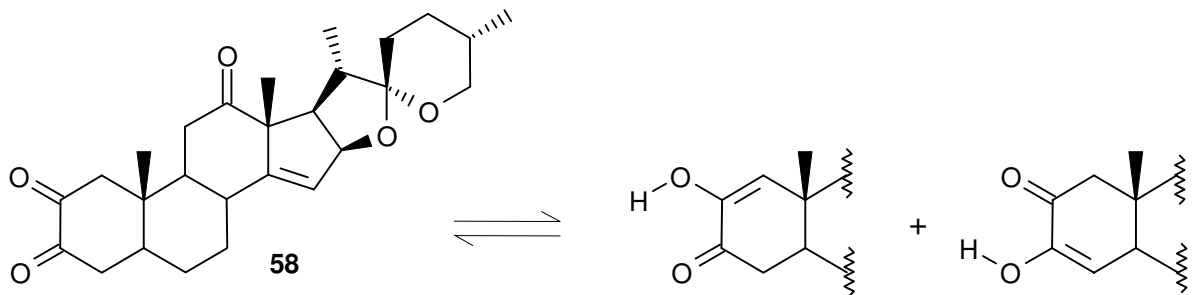
darin zu bestehen, daß das intermediär auftretende, instabile Azirin möglichst schnell und effizient vom eher schwach nucleophilen Enaminoketon **8** abgefangen werden muß. Einen ganz wichtigen Parameter stellt daher bei dieser Reaktion die Konzentration der Reaktionspartner dar. Hohe Verdünnungen führen zu einem großen Anteil an Zersetzungsprodukten. Hier wurde auf unterschiedliche Weise versucht, das intermediäre sechsring-annellierte Azirin zu stabilisieren (Schema 31).

Schema 31: Abfang des *in situ*-gebildeten Azirins



Beispielsweise wurde die Reaktion in Methanol durchgeführt, um *in situ* ein Halbaminol zu generieren, aus dem dann nach obigem Schema ein Methanolat-ion durch das attackierende Enaminoketon **8** nucleophil verdrängt werden sollte. Aus dem Reaktionsansatz konnte jedoch kein dimeres Produkt isoliert werden, sondern lediglich das aus dem Enaminoketon **8** durch Hydrolyse hervorgegangene Triketon **58**, welches in Form der beiden möglichen Keto-enole vorliegt (Schema 32) [42, 92].

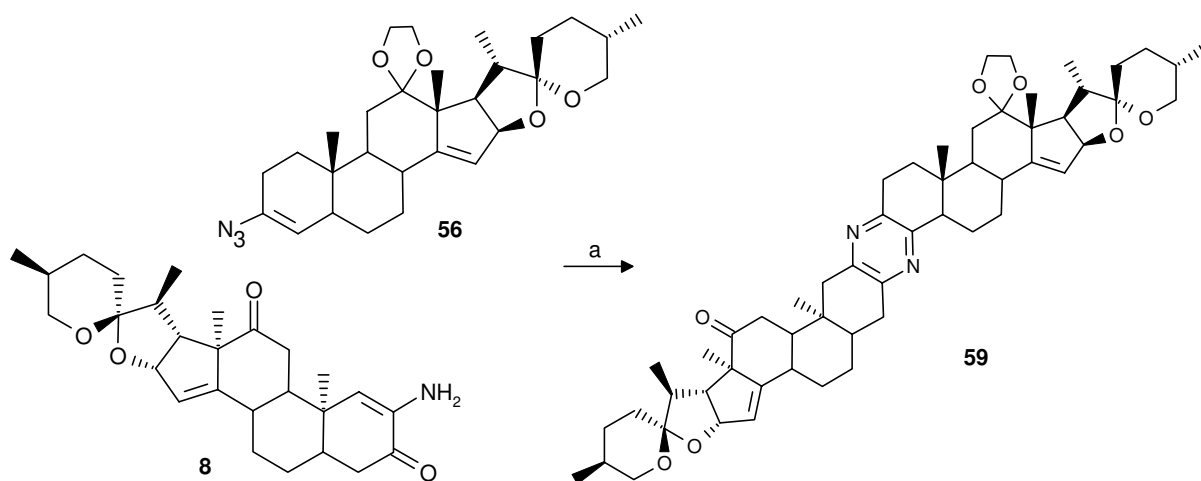
Schema 32: Triketon **58**



Ebenfalls beleuchtet wurde der Aspekt der schwachen Nucleophilie des Enaminoketons **8**, welche bereits in früheren Arbeiten [42, 44, 54] vermutet und im Rahmen der Diplomarbeit von *E. Haak* [93] belegt wurde, durch Versuche zur Aktivierung der Enaminfunktion. Beim Durchführen der Reaktion im dann zwangsweise basischen Milieu (z.B. Zusatz von Triethylamin oder DABCO zur Deprotonierung am Stickstoff) jedoch gingen die Ausbeuten auf Werte um 20% zurück. In einigen Fällen konnte überhaupt kein dimeres Produkt detektiert werden.

Der Konzentrationsaspekt konnte im Falle der oben dargestellten Kupplung kaum betrachtet werden, da aufgrund der verhältnismäßig geringen, zur Verfügung stehenden Menge an $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylazid **17a/b** jedesmal relativ verdünnt (0.01-0.1M) gearbeitet werden mußte. Abhilfe schaffte hier der Zugang zum $\Delta^{3,4}$ -3-Vinylazid **56**, durch den beim einmaligen Durchlauf der Syntheseroute Mengen zwischen 500 und 1000mg bereitgestellt werden konnten. So erkannte man bei der hier erstmals erfolgreich durchgeführten Kupplung eines $\Delta^{3,4}$ -3-Vinylazids **56** mit dem Enaminoketon **8** zum 12'-ketalisierten-iso-Diketon **59** (Schema 33) in der Tat eine Abhängigkeit der Ausbeuten von der Konzentration (Tabelle 4).

Schema 33: Kupplung zum iso-Diketon-Gerüst



a) PPTS, Molsieb 4Å, Toluol, 2h 110°C, 48%

Bei Konzentrationen unter 0.05mol/l wurden nach dem Abreagieren des UV-aktiven Vinylazids Ausbeuten von 40% niemals überschritten. Ausbeuten von etwa 50% wurden bei Konzentrationen von ca. 0.15mol/l erreicht. Allerdings ließen sich die Ausbeuten durch weitere Aufkonzentrierung der Reaktionsmischung nicht weiter steigern. Bei

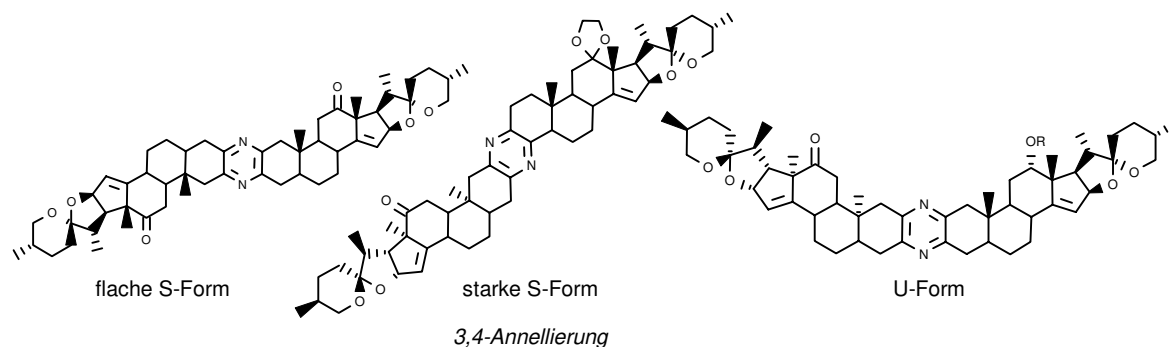
Konzentrationen zwischen 0.15mol/l und 0.5mol/l wurden reproduzierbar etwa 50% Ausbeute erzielt, so daß hier ein Plateau erreicht zu sein schien. Die vermutlich schnelle Zersetzung des intermediären Azirins wirkte einer weiteren Ausbeutesteigerung ab Konzentrationen von etwa 0.15mol/l entgegen.

Tabelle 4: *Abhängigkeit der Ausbeute von der Konzentration*

Konzentration	0.04M	0.06M	0.13M
Ausbeute	36%	40%	48%

Das sich bei der Reaktion bildende, zu den Dimeren **57a/b** strukturisomere Produkt **59** besteht aus einem für Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen sehr interessanten Grundgerüst. Trotz der 3,4-(*syn*)-Verknüpfung weist die Molekülgeometrie nicht die bei der ebenfalls im Arbeitskreis *Winterfeldt* untersuchten Kupplung mit einem $\Delta^{2,3}$ -2-Vinylazid resultierende U-Form auf [94], sondern die S-Geometrie bleibt im wesentlichen erhalten (Abb. 14).

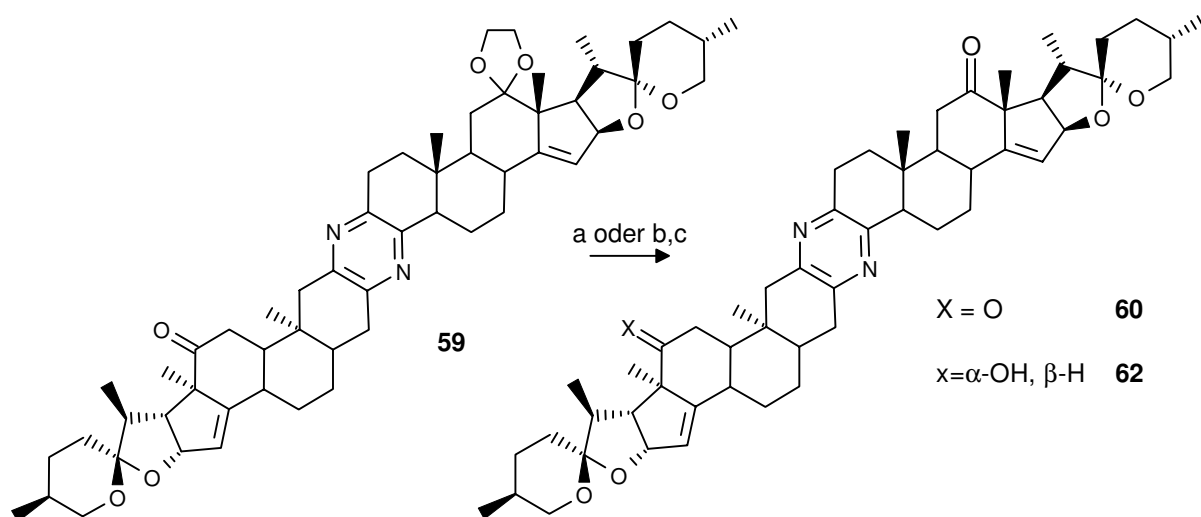
Abb. 14: *Vergleich strukturisomerer Dimere*



Durch die Drehung des Enaminoketons **8** liegen die angulären, steroidalen Methylgruppen der südlichen Hälfte auf der α -Seite des Moleküls. Um zu Aussagen über die biologische Aktivität dieser Strukturisomere zu gelangen, wurden aufgrund der Analogie zu den analog funktionalisierten *anti*-Verbindungen mit bemerkenswerter cytostatischer Aktivität [71] das iso-Diketon **60** und das iso-Hydroxyketon **62** ins Blickfeld gerückt. Die Synthese dieser Verbindungen gestaltete sich vergleichsweise einfach und in Bezug auf die Etablierung der Hydroxyfunktion analog zu früheren Experimenten von *R. Jautelat* [95]. Die Abspaltung des Ketals zur Bildung des iso-Diketons **60** verlief unter Standardbedingungen in unbefriedigenden Ausbeuten, so daß auf die neuere Certrichlorid-Variante von *Marcantoni*

und *Nobili* zurückgegriffen wurde [96]. Die Reduktion mit Natriumborhydrid führte bei einer Temperatur von -78°C zu nur einem Diastereomer des 12'-ketalisierten iso-Hydroxyketons **61** in einer Ausbeute von 66%. Das entstandene Diastereomer enthielt eine 12-Hydroxyfunktion in equatorialer Position resultierend aus einem Angriff des Reduktionsmittels von der der angulären 18-Methylgruppe abgewandten Seite des Moleküls. Nachfolgend wurde die Ketalgruppe auch hier mittels Certrichlorid-Heptahydrat/Natriumiodid abgespalten, um das iso-Hydroxyketon **62** bereitzustellen (Schema 34).

Schema 34: *iso* Diketon **60**, *iso*-Hydroxyketon **62**



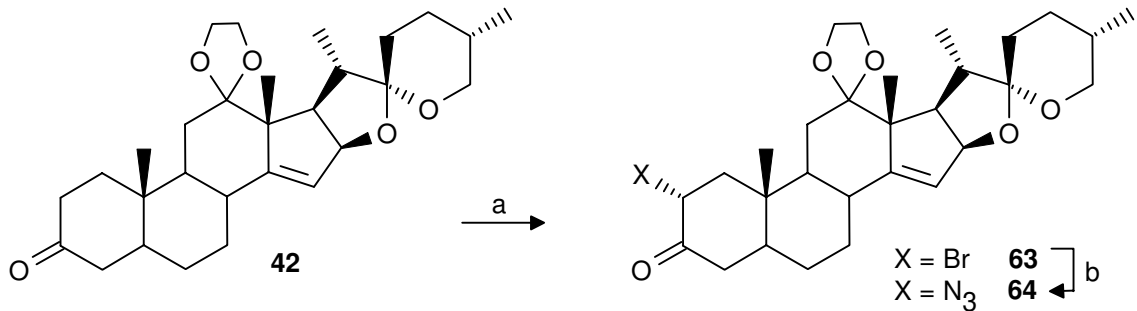
a) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI, CH_3CN , CH_2Cl_2 , 24h 90°C , 73% **60**; b) NaBH_4 , MeOH, CH_2Cl_2 , 135min -78°C , 66% **61**;
c) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI, CH_3CN , CH_2Cl_2 , 24h 90°C , 67% **62**

Sowohl iso-Diketon **60** als auch iso-Hydroxyketon **62** wurden Tests zur biologischen Aktivität unterzogen, über deren Ergebnis in 4.4 berichtet wird.

4.2.2 Ein neuer biomimetischer Zugang zu bissteroidalen Pyrazinen?

Im Zuge der Untersuchung *unsymmetrischer* Kupplungsmethoden wurde zusätzlich ein biomimetischer Zugang über intermediäre Piryliumsalze [97] ausgehend vom α -Bromketon **63** betrachtet, welches sehr leicht aus dem Ketoketal **42** generierbar ist (Schema 35) [42, 54].

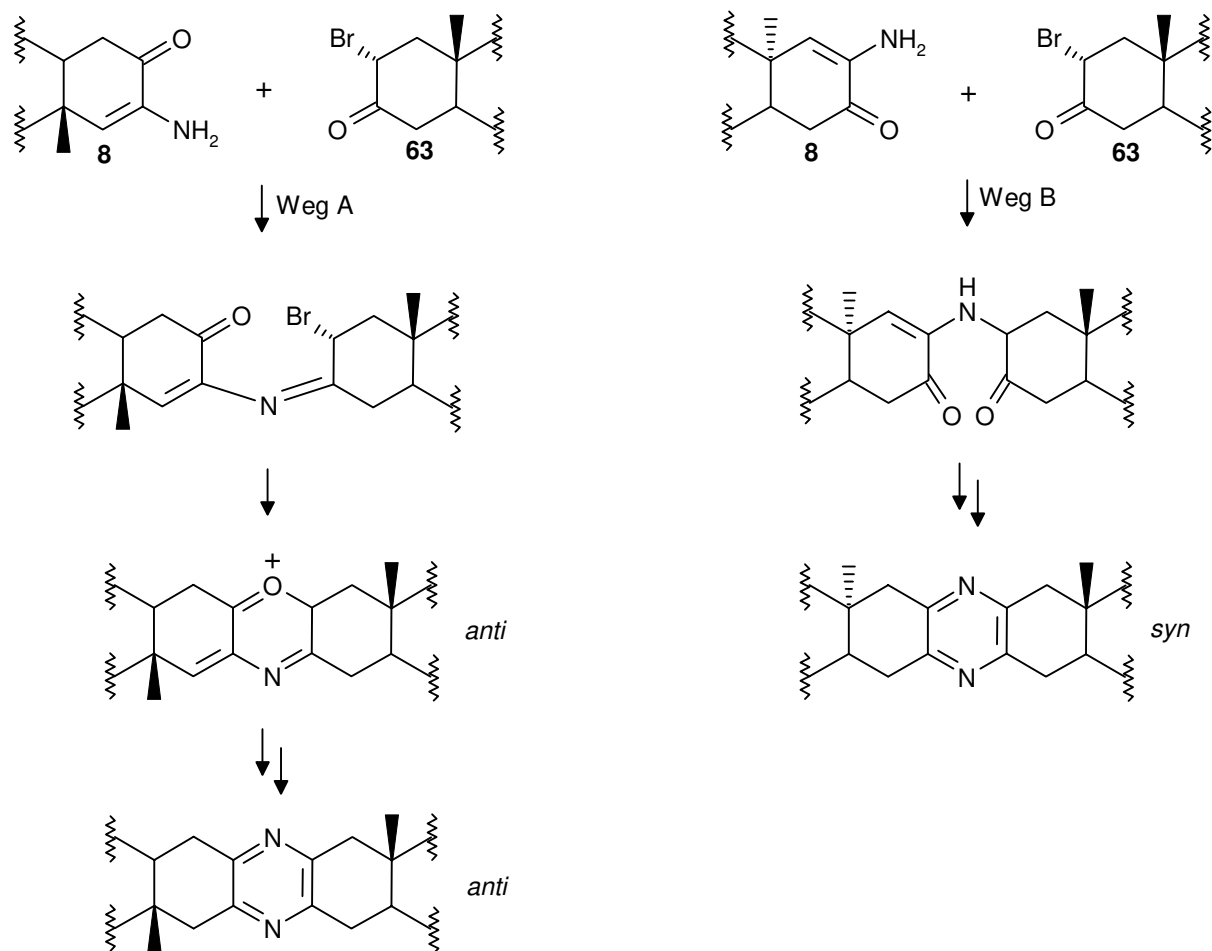
Schema 35: Darstellung von Bromketon **63** und Azidoketon **64**



a) Py^*HBr_3 , THF, 3h RT, 81%; b) NaN_3 , DMF, CH_3COOH , 2.5h RT, 81%

Biosynthesen von marinen Naturstoffen über α -Bromketone sind aufgrund des in großen Mengen in den Meeren gelösten Magnesiumbromids durchaus wahrscheinlich. Auch das Auftreten von Intermediaten, die wie die Pyrylliumsalze eine Ladung tragen, ist in wässrigem Milieu denkbar.

Die Reaktion des α -Bromketons **63** mit dem Enaminoketon **8** sollte über eine Iminbildung mit anschließender intramolekularer Substitution des Bromids durch den Carbonylsauerstoff und eine Umsetzung des entstandenen Aza-pyrrylium-Systems formal mit Ammoniak vonstatten gehen (Weg A) (Schema 36). Denkbar war andererseits aber auch eine Reaktionsfolge bestehend aus einer zunächst erfolgenden intermolekularen Substitution des Bromids ausgelöst von der Enamin-Funktion und dem nachfolgenden intramolekularen Ringschluß wiederum ausgelöst durch ein Ammoniakäquivalent (Weg B). Der Weg über das Pyrrylium-Salz würde das *anti*-Bissteroid liefern, während man über den zweiten Weg ein *syn*-Derivat erhielte, welches -genauso wie die iso-Dimere **59**, **60**, **61** und **62** aus vorstehendem Abschnitt- bezogen auf das Grundgerüst der Naturstoffe einseitig um 180° gedreht wäre.

Schema 36: Mögliche Zugänge zu bissteroidalen Pyrazinen


Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen wurde nunmehr versucht, selektiv einen der beiden möglichen Wege zu beschreiten. Das Hinzufügen von Molekularsieben oder anderen Wasserfängern, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, sollte den Weg A über die zunächst erfolgende Kondensation begünstigen. Nach Zugabe von ammoniakalischen Lösungen oder Ammoniumacetat erhielt man jedoch lediglich nahezu vollständig das eingesetzte Bromketon **63** zurück und zusätzlich komplette Zersetzung des Enaminoketons **8**.

Weitere Experimente gingen aus vom Azidoketon **64**, welches sich sehr leicht in guten Ausbeuten aus dem α -Bromketon **63** herstellen läßt (Schema 35). Der Grund für den Einsatz dieses Substrats war, daß nach der zunächst erwarteten Bildung des α,β -ungesättigten Imins eine Reduktion der Azido-Funktion zum Amin und eine nachfolgende intramolekulare

Kondensation möglich werden würden. Leider trat wie im obigen Fall Zersetzung des Enaminoketons **8** auf, während das Azidoketon **64** jeweils reisoliert werden konnte.

Auch der Weg B über die zunächst erfolgende Substitution des Bromids war nicht erfolgreich. Bei der Reaktion in Dimethylformamid in Gegenwart katalytischer oder stöchiometrischer Mengen Natriumiodid konnte vermutlich aufgrund der viel zu schwachen Nucleophilie des Enaminoketons **8** kein Umsatz beobachtet werden. Der Zusatz verschiedener Basen zur Aktivierung der Enamin-Funktion hatte ebenfalls keine Reaktion zur Folge.

Mittlerweile konnte *E. Haak* im Rahmen seiner Diplomarbeit bestätigen, daß das Enaminoketon **8** nur sehr schwach nucleophil ist [93]. Auch drastische Bedingungen zur Aktivierung lieferten in seinen Untersuchungen kein befriedigendes Ergebnis. Allerdings beobachtete er eine erfolgsversprechende Reaktion beim Versetzen eines zunächst in Methanol erhitzten Gemisches aus Enaminoketon **8** und Ammoniumacetat mit steroidalen und nicht-steroidalen α -Hydroxyketonen. Dieses könnte die Bildung eines womöglich reaktiveren Enamino-imin- oder -iminium-Derivats implizieren. Das Enaminoketons **8** würde dann über die Carbonylfunktion aktiviert und nicht durch Erhöhung der Nucleophilie an der Aminogruppe.

4.2.3 Kupplung mit einem C,D-Ringfragment

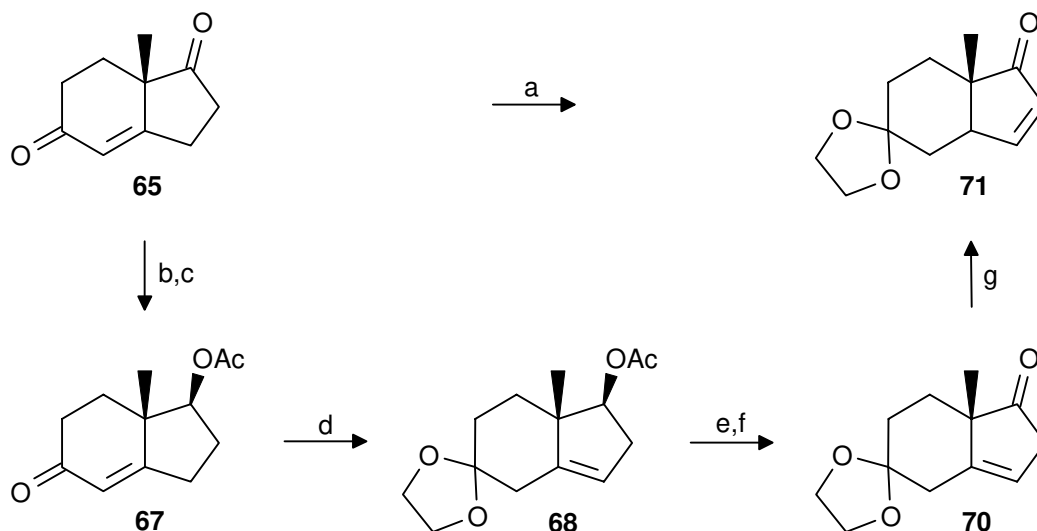
Besonders im Hinblick auf Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen der Cephalostatinanaloga ist es von großem Interesse, chemisch diverse bissteroidale Grundstrukturen zu generieren. Hinsichtlich der Frage, ob es wirklich zweier steroidalere Hälften bedarf, um eine hohe biologische Aktivität zu erreichen, wird in diesem Abschnitt über Anstrengungen berichtet, Dimere herzustellen, denen einseitig die steroidalere A- und B-Ringe fehlen. Da auch die Methode der *unsymmetrischen* Kupplung in ihrer breiteren Anwendung auf diesem Wege untersucht werden konnte, wurden die $\Delta^{2,3}$ -3-Vinylazide **17a/b** mit Derivaten des Hajos-Wiechert-Ketons (HWK) **65** [98] zur Reaktion gebracht.

4.2.3.1 Herstellung des C,D-Ring-Precursors

Zu Beginn dieser Studien wurde versucht, zur Kupplung geeignete HWK-Derivate mit einer in den Fünfring verschobenen trisubstituierten Doppelbindung bereitzustellen. Die Doppelbindung sollte der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung in den Steroiden entsprechen. Nach einer

Vorschrift von *Brown et al.* [99] sollte die Reaktion des Hajos-Wiechert-Ketons **65** mit Ethylenglykol und p-Toluolsulfonsäure direkt das Enon **71** liefern (Schema 37).

Schema 37: Erste Transformationen am Hajos-Wiechert-Keton **65**



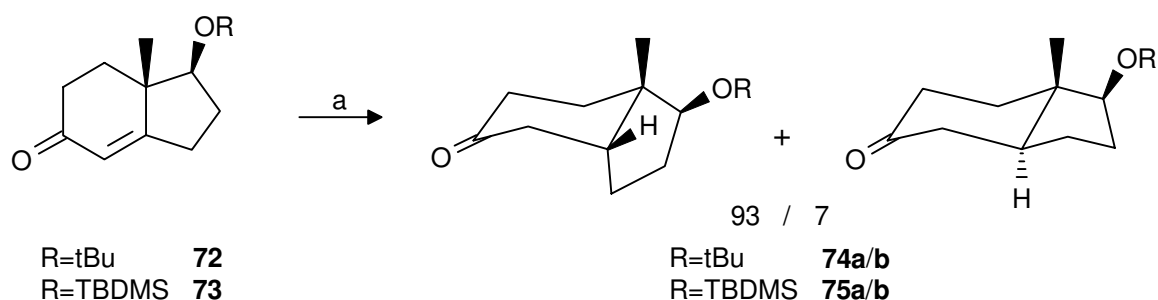
a) laut [99]: HO(CH₂)₂OH, Benzol, 57h reflux, 7-90%; b) NaBH₄, EtOH, 1h -5 bis -10°C, 100% **66**; c) Ac₂O, Pyridin, 16h RT, 94%; d) HO(CH₂)₂OH, PTSA, 15h 50°C, 40% (+35% Edukt); e) KOH, MeOH, 30min reflux, 97% **69**; f) PCC, SiO₂, CH₂Cl₂, 16h RT, 70%; g) KOtBu, MeOH, 24h RT, 71%

Leider konnte dieses Ergebnis in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollzogen werden, so daß der im obigen Schema beschriebene Umweg über Standardstufen beschriftet werden mußte [99, 100]. Zwischenzeitliche Versuche aus dem ketalgeschützten Acetat **68** heraus, unter Fixierung der Doppelbindung im Fünfring das Keton freizulegen, scheiterten sowohl unter Säure- als auch unter Palladium-Katalyse [101]. Es wurde in allen Versuchen das Acetoxy-enon **67** erhalten, so daß ausgehend vom ketalgeschützten Acetat **68** das Enon **71** in einer Sequenz aus Verseifung, Oxidation und Isomerisierung der Doppelbindung hergestellt werden mußte. In dieser Verbindung war die Doppelbindung durch die Konjugation mit der Carbonylfunktion zwar im Fünfring fixiert, jedoch lag sie an der falschen Position. Es wurde darüber nachgedacht, durch eine Thiophenolataddition [102] an das Enon **71** (Schema 38) eine weitere Isomerisierung der Doppelbindung zu verhindern und dann die Entschützung und nachfolgende Präparierung für eine *unsymmetrische* Kupplung im Sechsring zu bearbeiten.

Beide Verbindungen waren bereits literaturbekannt [100], die Ausbeute bei der Darstellung des TBDMS-Ethers **73** konnte im Rahmen dieser Arbeit durch fünfstündiges Vorrühren von TBDMSCl und Imidazol auf 82% verbessert werden.

Zur Reduktion bzw. Hydrierung des Enonsystems wurde eine Reihe von Bedingungen durchgetestet. Jedoch brachten die zunächst gewählten Varianten (z.B. Dithionitreduktion unter Phasentransferbedingungen [105], radikalische Reduktion mit Tributylzinnhydrid und AIBN [76]) nicht den gewünschten Erfolg. Erst durch die Reaktion mit einem System aus Nickel(II)-chlorid-hexahydrat und elementarem Zink im Ultraschallbad [106] konnten interessante Produkte isoliert werden (Schema 40). Je nach Dauer der Ultraschallbehandlung traten zum Teil die korrespondierenden Alkohole auf, die jedoch leicht durch eine TEMPO-Oxidation [107] in die gewünschten Ketone zurückgeführt werden konnten.

Schema 40: Bildung von gesättigten Hydrindan-Verbindungen

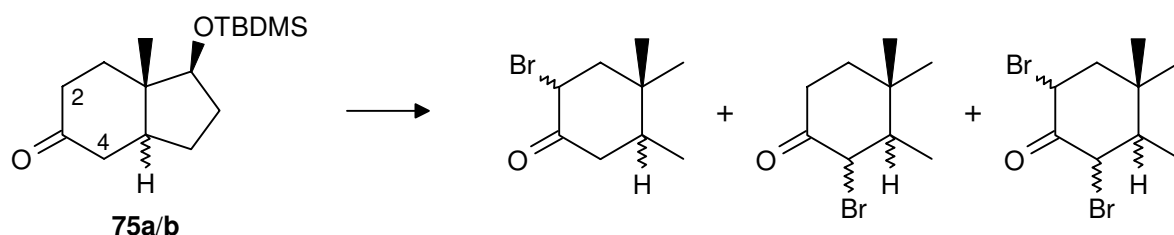


a) i: NiCl₂*6H₂O, Zn, MeOH, H₂O, 3-6h Ultraschall, ggf. ii: TEMPO, PTSA, CH₂Cl₂, 12h RT, 80%

Leider stellte sich jedoch heraus, daß sich in den Versuchen in der Hauptsache das *cis*-verknüpfte bicyclische System (**74a/75a**) gebildet hatte. In beiden Fällen lag das Verhältnis der gebildeten Produkte bei 93/7 zu ungunsten der gewünschten *trans*-Verbindung. Die Zuordnung der jeweiligen NMR-Spektren gestaltete sich nicht einfach, konnte jedoch durch einen Vergleich mit den beiden getrennt vorliegenden Isomeren **74a** und **74b**, die von der Schering AG zur Verfügung gestellt wurden [108], eindeutig geklärt werden. Auf weitere Experimente, direkt aus dem geschützten Hajos-Wiechert-Keton **72** oder **73** gesättigte *trans*-Hydrindan-Systeme herzustellen, wurde verzichtet. Statt dessen sollte der einfache Zugang zu den *cis*-Isomeren genutzt werden, um diese für eine Kupplung mit steroidal Vinylaziden vorzubereiten. Für diese Untersuchungen wurde lediglich der 3-Keto-TBDMS-ether **75a/b** verwendet. Die selektive Funktionalisierung der 2-Position gestaltete sich jedoch

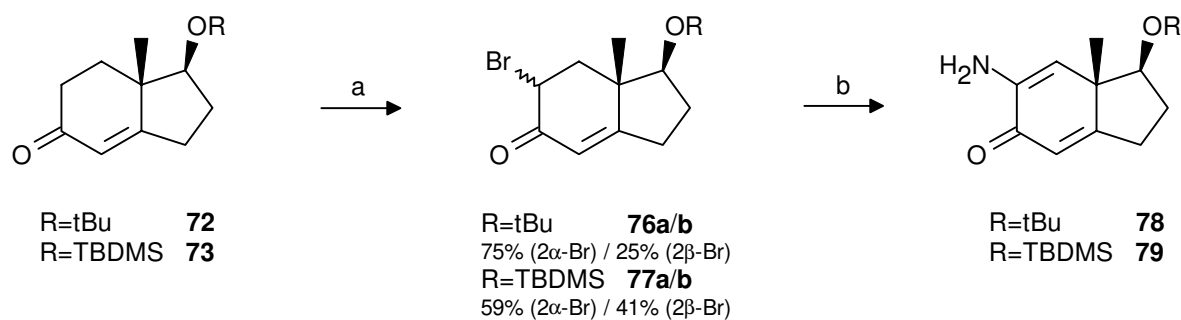
schwieriger als zunächst erwartet. So lieferten Bromierungsversuche immer untrennbare Mischungen aus den 2- bzw. 4-Bromo- und 2,4-bis-Bromo-Verbindungen. Auch bei Versuchen, die Enolate zunächst als Silylenolether abzufangen und nachfolgend zu bromieren, entstanden ähnlich komplizierte Gemische (Schema 41) [109].

Schema 41: Bromierungsversuche am *cis*-Hydrindansystem



Diese erneut unbefriedigenden Ergebnisse führten zu der Überlegung, HWK-Derivate mit $\Delta^{4,5}$ -Doppelbindung für eine Kupplung mit steroidal Vinylaziden zu präparieren. Eventuelle Transformationen an der Doppelbindung sollten im Syntheseverlauf weiter hinten angesiedelt werden. Die an der Hydroxyfunktion geschützten Enone **72** und **73** wurden mit Lithiumdiisopropylamin in ein Gemisch der generierbaren Enolate überführt. Nach einem Abfang mit Pyridiniumbromid-perbromid erhielt man unter anderem die Brom-enone **76a/b** und **77a/b** in Ausbeuten von 35-40%. Durch die Anwendung der von der Synthese des steroidal Enaminoketons **8** bekannten Bedingungen [54, 95] konnten daraus die Enaminoenone **78** und **79** generiert werden (Schema 42).

Schema 42: Etablierung von Enamino-enonen **78/79**

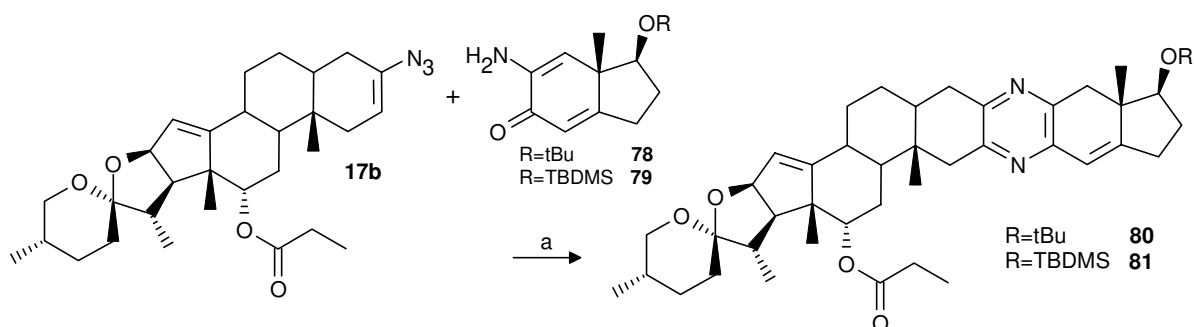


a) i: LDA, THF, **72**: 1h -78°C, **73**: 1h -65°C ii: Py·HBr₃, THF, 2h30min -78°C-RT, **76a/b**: 45%; b) NaN₃, NaI, DMF, **78**: 24h 65°C, 55%, **79**: 20h 65°C, 31% (a+b)

4.2.3.2 Generierung nonacyclischer Analoga

Mit den Enamin-enonen **78** und **79** in der Hand gelang es nun, die Anwendungsbreite der *unsymmetrischen* Kupplung um eine Variante zu bereichern. Gegenüber dem Enaminoketon **8** liegen bei diesen Verbindungen mit dem kreuzkonjugierten Keton ganz andere elektronische Verhältnisse vor. Dennoch wurden bei Kupplungsversuchen mit dem Vinylazid **17b** auf Anhieb tetrasubstituierte Pyrazine erhalten (Schema 43).

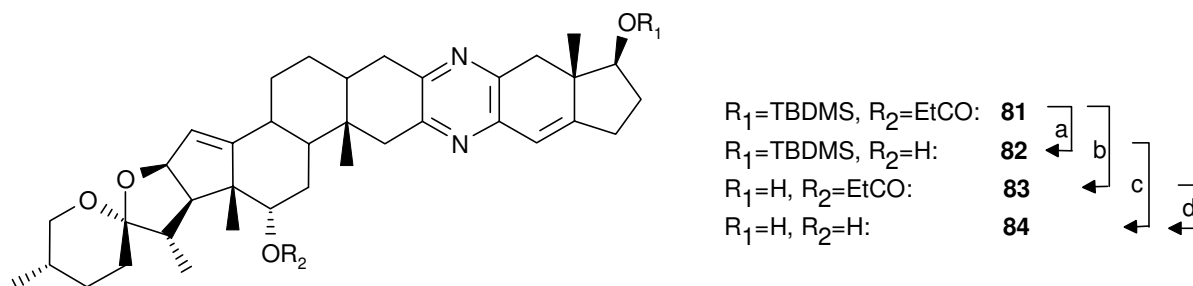
Schema 43: *Unsymmetrische Kupplung mit HWK-Derivaten*



a) PPTS, Molsieb 4Å, Toluol, reflux, **78**: 4h, 11%, **79**: 115min, 55%

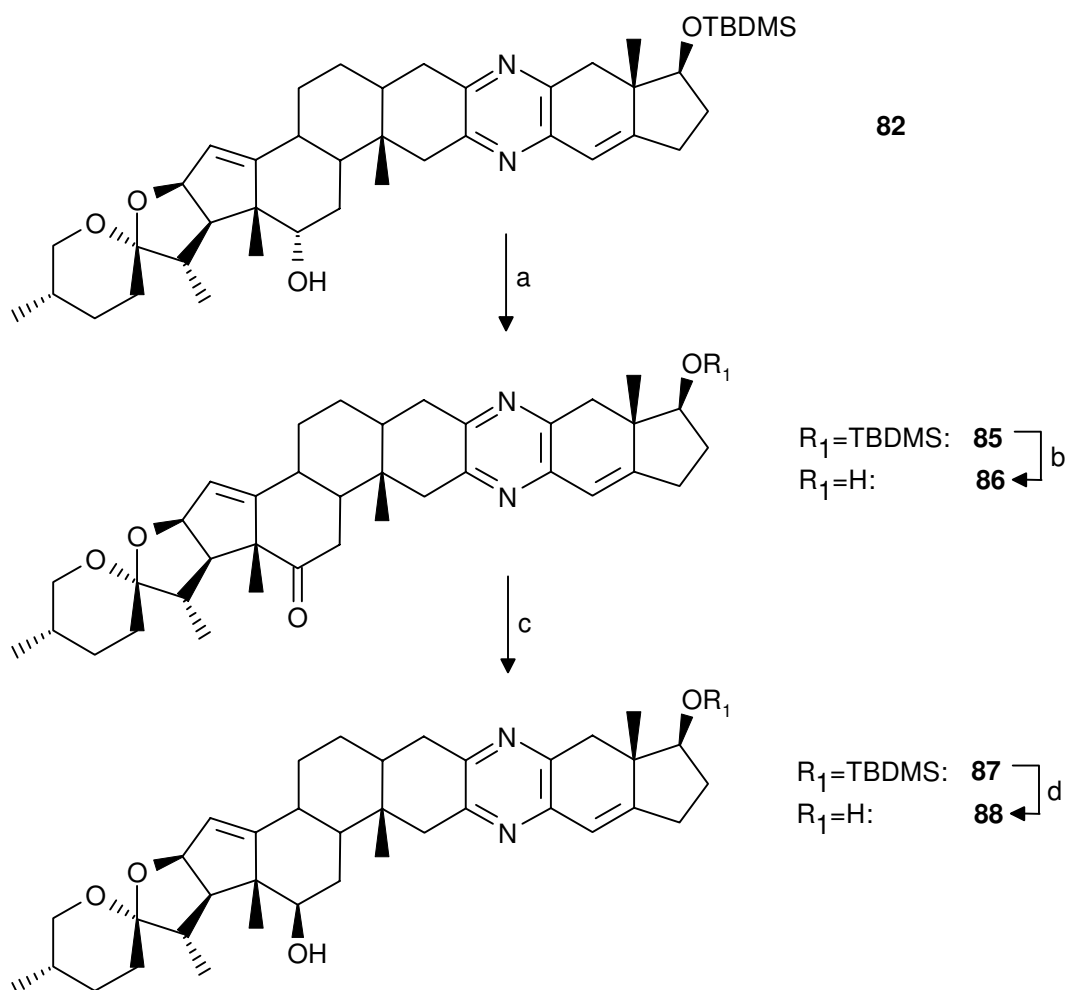
Im Falle des tert-Butyl-ethers **78** entstanden zunächst mehrere isomere Produkte, denen keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt wurde, denn nach Rühren über Kieselgel konnte nur noch das gewünschte Pyrazin **80** in akzeptabler Isomerenreinheit isoliert werden. Allerdings zog diese Prozedur eine erhebliche Verschlechterung der Ausbeute nach sich. Deutlich sauberer verlief die Kupplung des silylierten Enamino-enons **79**. Die nonacyclische Zielverbindung **81** konnte ohne die Detektion isomerer Produkte in einer Ausbeute von 55% erhalten werden. Nach der Entfernung der Schutzgruppen, was wie erwartet in unterschiedlicher Reihenfolge möglich war, konnte mit dem α,β -Dihydroxypyrazin **84** (Schema 44) die erste Verbindung dieser Klasse erhalten werden, die für eine Untersuchung in biologischen Screenings von großem Interesse war (siehe 4.4).

Schema 44: Entschützung des verkürzten Dimers **81**



a) KOH, MeOH, CH₂Cl₂, 24h 70°C, 85%; b) TBAF, THF, 6h RT, 97%; c) TBAF, THF, 3h RT, 98%; d) KOH, MeOH, CH₂Cl₂, 24h 70°C, 89%

Da einige der natürlich vorkommenden, biologisch aktiven Cephalostatine (z.B. Cephalostatin 1 **1** und Cephalostatin 7 **4**) eine 12 β -Hydroxy-Funktion tragen, und um mit den bissteroidalen strukturisomeren Verbindungen **60** und **62** (4.2.1) vergleichen zu können, wurde weiterhin daran gedacht, eine solche Funktion genauso wie eine zur Hydratbildung befähigte Ketofunktion im steroidalen Teil des Moleküls zu etablieren. Das TBDMS- α -hydroxy-pyrazin **82** wurde dazu mittels PCC in das entsprechende Keton **85** überführt, welches dann nach der Schutzgruppenabspaltung ein weiteres Testmolekül darstellte. Bei dieser Verbindung war besonders der Vergleich mit den biologischen Aktivitäten der beiden Bis-hydroxy-pyrazine **84** und **88** von Interesse, da die Ketofunktion durch eine Hydratbildung theoretisch die beiden anderen Verbindungen bezüglich der Wechselwirkung mit einem Rezeptor mimikrieren könnte. Das β,β -Dihydroxypyrazin **88** wurde durch die bereits aus der Steroidreihe bekannte Reduktion des TBDMS-keto-pyrazins **86** mit Natriumborhydrid und anschließende Entschützung dargestellt (Schema 45).

Schema 45: Etablierung ausgesuchter 12-Funktionalitäten

a) PCC, SiO₂, CH₂Cl₂, 4h RT, 86%; b) TBAF, THF, 3.5h RT, 85%; c) ausgehend von **85**: NaBH₄, MeOH, CH₂Cl₂, 3h -78°C, 80%; d) TBAF, THF, 48h RT, 98%

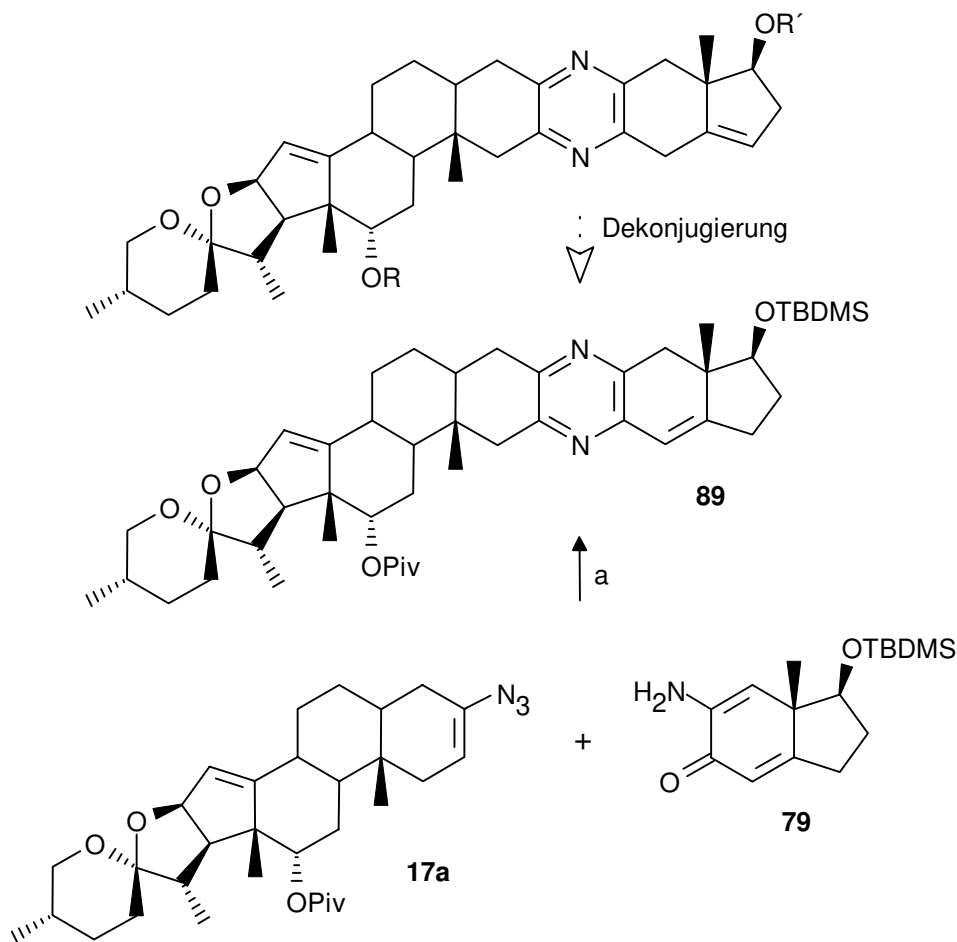
Die drei Verbindungen **84**, **86** und **88** wurden durch Prof. Beil an der Medizinischen Hochschule Hannover auf ihre biologische Aktivität untersucht. Über die Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 berichtet.

4.2.3.3 Experimente zur Dekonjugierung der Doppelbindung

Nach dem erfolgreichen Aufbau verkürzter Analoga wurden nun erste Versuche zur nachträglichen Dekonjugierung der mit dem Pyrazin in Resonanz stehenden Doppelbindung unternommen (Schema 46). Nachdem verschiedene Versuche zum Schutz der 12-Hydroxyfunktion als Methyl- oder Silyl-ether nur in unbefriedigenden Ausbeuten verliefen, wurde die leicht zu etablierende Pivalatschutzgruppe ausgewählt. Das pivalat-geschützte Dimer **89**

erhielt man durch *unsymmetrische* Kupplung des 12-Pivaloyloxy-vinylazids **17a** mit dem Enamino-enon **79**.

Schema 46: Dekonjugierung der Doppelbindung



a) PPTS, Molsieb 4Å, Toluol, 5h reflux, 41%

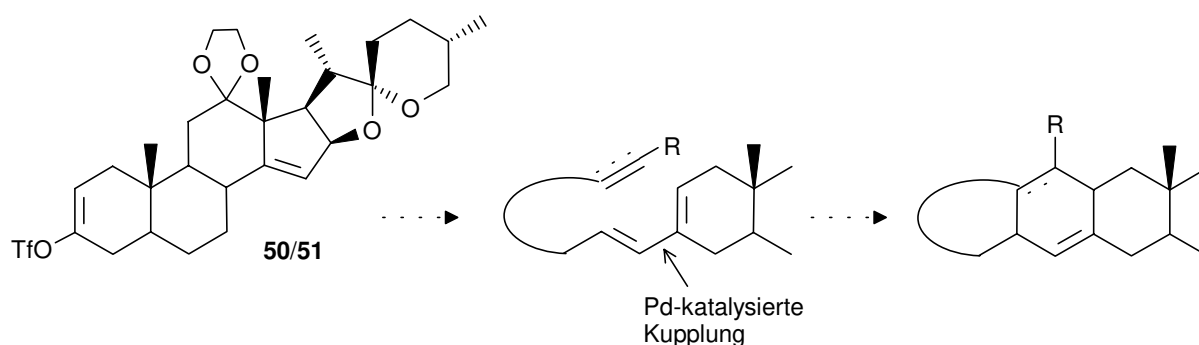
An dem Substrat **89** wurden verschiedene Experimente durchgeführt -beispielsweise die Behandlung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur oder mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -78°C und Raumtemperatur-, die jedoch allesamt kein gewünschtes Produkt lieferten. Der Versuch eines H-D-Austausches nach Deprotonierung mit n-Butyllithium und Abfang mit deuteriertem Methanol zeigte zusätzlich, daß offensichtlich kein allylisches oder quasi-benzylisches Proton die erforderliche Acidität besaß.

Die Fortführung dieser Studien sowie die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit begonnenen Untersuchungen zum Aufbau pentacyclischer Pyrazine durch die Kupplung zweier HWK-Derivate werden in den Arbeiten von *U. Yunus* zu finden sein [110].

4.3 *Unsymmetrische Carb-analoga durch Pd-katalysierte C-C-Verknüpfung*

Nach den zunächst entmutigenden Versuchen, Vinylazide Pd-katalytisch unter C-N-Bindungsknüpfung zu generieren, wurden Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung untersucht, über deren Ursprung bereits in 4.1.2.1.6 berichtet wurde. Ziel dieser Experimente war es, Wege zu *unsymmetrisch* herzustellenden Carb-analoga der Pyrazine zu bereiten. Solche Verbindungen, die im Zentrum keinen Pyrazin- sondern einen Benzol-Ring enthalten, wären aus pharmakologischer Sicht interessant. Wenn nämlich der Pyrazin-Ring an der Wechselwirkung mit den funktionellen Gruppen eines möglichen Rezeptors in irgendeiner Weise beteiligt ist, so sollte sein Ersatz durch einen Benzol-Ring erhebliche Veränderungen bezüglich der Bindungsaffinität mit sich führen. Zum *unsymmetrischen*, also selektiven Aufbau solcher Carbacyclen wurde hier die Diels-Alder-Reaktion [111] als Schlüsselreaktion ausgewählt. Über das bereits vorhandene und gut untersuchte Vinyltriflat **50/51** sollten durch Pd-katalysierte C-C-Verknüpfungen Dien-Systeme zugänglich gemacht werden. Durch nachfolgende inter- oder intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen würden dann bereits Aromaten bzw. deren Di- oder Tetra-hydrovorläufer erreichbar sein (Schema 47).

Schema 47: Ein möglicher Weg zu Carbanaloga

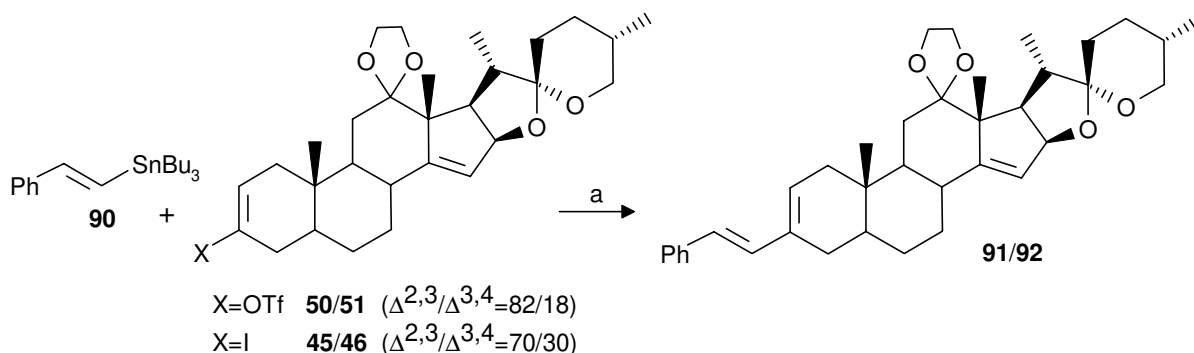


4.3.1 Das Benzolanalogon

Zunächst sollte der verhältnismäßig einfache Fall der *intermolekularen* Diels-Alder-Reaktion im Hinblick auf Durchführbarkeit und Selektivität untersucht werden. Zur Generierung des Diens wurde auf eine Stille-Kupplung zurückgegriffen [81]. Die Wahl der stannylierten Komponente fiel auf das aus Phenylacetylen durch radikalische Addition von Tributylzinnhydrid leicht herzustellende Styrolderivat **90** [112]. Die Kupplung konnte sowohl ausgehend vom Vinyltriflat **50/51**, als auch ausgehend vom Vinyljodid **45/46** erfolgreich durchgeführt werden. Die besten Ausbeuten wurden bei Verwendung des

Vinyltriflats **50/51** erzielt, das Verhältnis von $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4}$ -Verbindung im Phenyldien **91/92** entsprach demjenigen des jeweils eingesetzten Edukts (Schema 48).

Schema 48: Stille-Kupplung



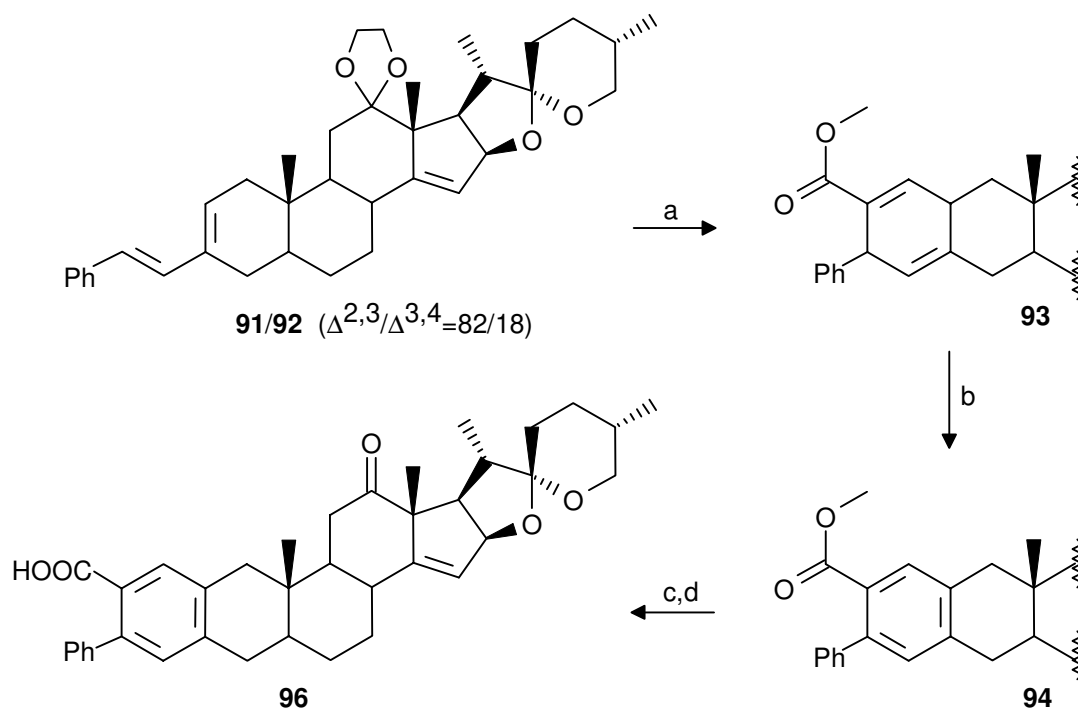
a) **50/51**: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10Mol%) oder $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7Mol%), DMF, 18h RT, 96%; **45/46**: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5Mol%), DMF, 16h RT, 72%

Besonders hervorzuheben ist ferner, daß es entgegen der vielfach in der Literatur vorzufindenden Meinung [113] nicht notwendig ist, im Falle der Kupplung ausgehend vom Vinyltriflat **50/51** Lithiumchlorid hinzuzufügen. Es ist also ein Ligandenaustausch am Palladium-Zentrum durch Chloridionen nicht zwingend erforderlich, um den erfolgreichen Ablauf einer Pd-katalytischen C-C-Verknüpfung ausgehend von Vinyltriflaten zu gewährleisten. Im vorliegenden Fall hatte das Hinzufügen von Lithiumchlorid zur Folge, daß sich die Reaktionszeiten sowohl in Dimethylformamid als auch in Tetrahydrofuran bei gleichbleibend sehr guter Ausbeute verdreifachten.

Die Diels-Alder-Reaktion mit Propiolsäuremethylester wurde unter Hochdruckbedingungen (14kbar) durchgeführt. Sie führte in einer Ausbeute von 66% selektiv zum 2,3-annellierten Cyclohexadien **93**. Bezieht man die Ausbeute auf das $\Delta^{2,3}$ -Phenyldien **91**, aus dem das Produkt hervorgegangen sein muß, liegt sie sogar bei 80%. Die isomere 3,4-annellierte Verbindung resultierend aus dem im Edukt-Isomerengemisch ebenfalls enthaltenen $\Delta^{3,4}$ -Phenyldien **92** wurde nicht beobachtet. Die Aromatisierung des Dihydroaromaten gelang mittels 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon in guter Ausbeute [114]. Das Abspalten der Schutzgruppe an der 12-Position erfolgte mit der bereits in 4.2.1 angewendeten Methode mit Certrichlorid-Heptahydrat [96] und führte zu Verbindung **95**. Durch das abschließende Verseifen des Methylesters konnte mit **96** erstmals eine

unsymmetrisch hergestellte carb-analoge Verbindung erhalten werden (Schema 49). Die Untersuchung hinsichtlich einer biologischen Aktivität war ratsam, da auch ein von *M. Drögemüller* hergestelltes Diphenylpyrazin, welches sich vom Benzolanalogon **96** durch einen Pyrazinarmaten sowie durch Austausch der Carboxylgruppe durch einen Phenylring unterschied, eine signifikante Aromatase-Hemmung aufwies [42]. Über Ergebnisse der biologischen Evaluierung wird in 4.4 berichtet.

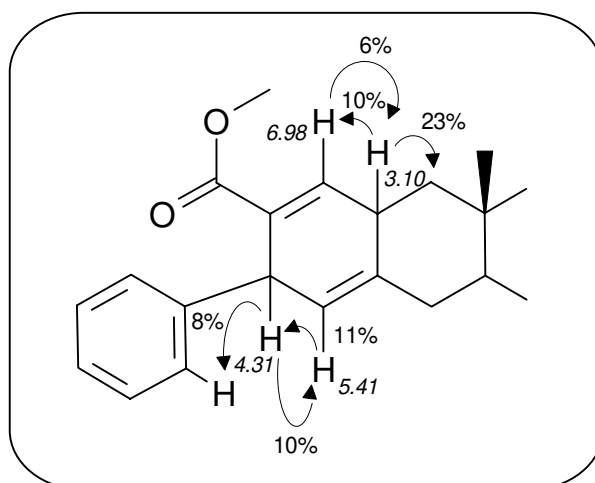
Schema 49: *Synthese des Benzolanalogons*



a) Propiolsäuremethylester (MeCO₂CCH), CH₂Cl₂, 7d 14kbar, 66%; b) DDQ, Dioxan, 3h 90°C, 75%; c) CeCl₃*7H₂O, NaI, CH₃CN, CH₂Cl₂, 24h 90°C, 63% **95**; d) KOH, MeOH, CH₂Cl₂, 100h 70°C, 97%

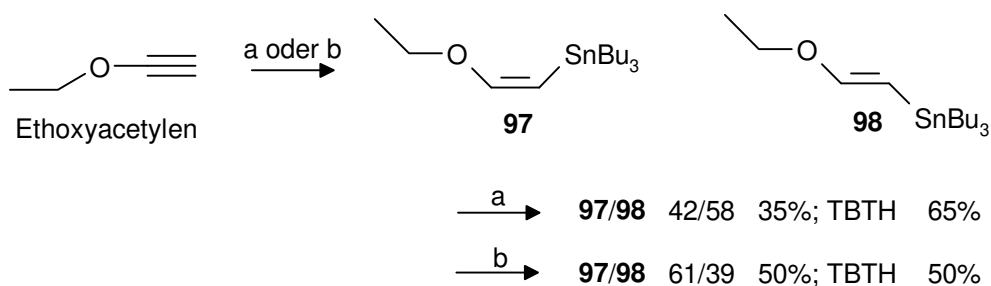
Die Regioselektivität der Diels-Alder-Reaktion konnte durch NOE-Experimente bewiesen werden, deren Ergebnis in Abb. 15 veranschaulicht wird. Isomere Produkte wurden nicht detektiert. Die Tatsache, daß das bisallylische Proton in 2-Position des steroidal Systems keinen NOE-Effekt mit der 19-Methylgruppe zeigt, beweist zwar nicht die α -Ständigkeit der allylischen Protonen des neugebildeten Cyclohexadiensystems, legt diese jedoch nahe.

Abb. 15: NOE-Experimente



Durch die Verwendung des Phenylstannans **90** wurde der synthetisch wenig ergiebige Phenylring in das Molekül eingebracht. Um das Molekül polarer und damit wasserlöslicher zu machen, sollten im folgenden andere Substituenten an dieser Position eingeführt werden. Aus Ethoxyacetylen wurde zunächst versucht, möglichst selektiv das *trans*-1-Stannyl-2-ethoxy-ethen **98** zu erhalten [115]. Aufgrund einer unselektiven Reaktion und sehr schwieriger Aufreinigung gelang es jedoch lediglich, Gemische aus den beiden isomeren Additionsprodukten **97** und **98** sowie Tributylzinnhydrid zu isolieren (Schema 50).

Schema 50: TBTH-Addition an Ethoxyacetylen

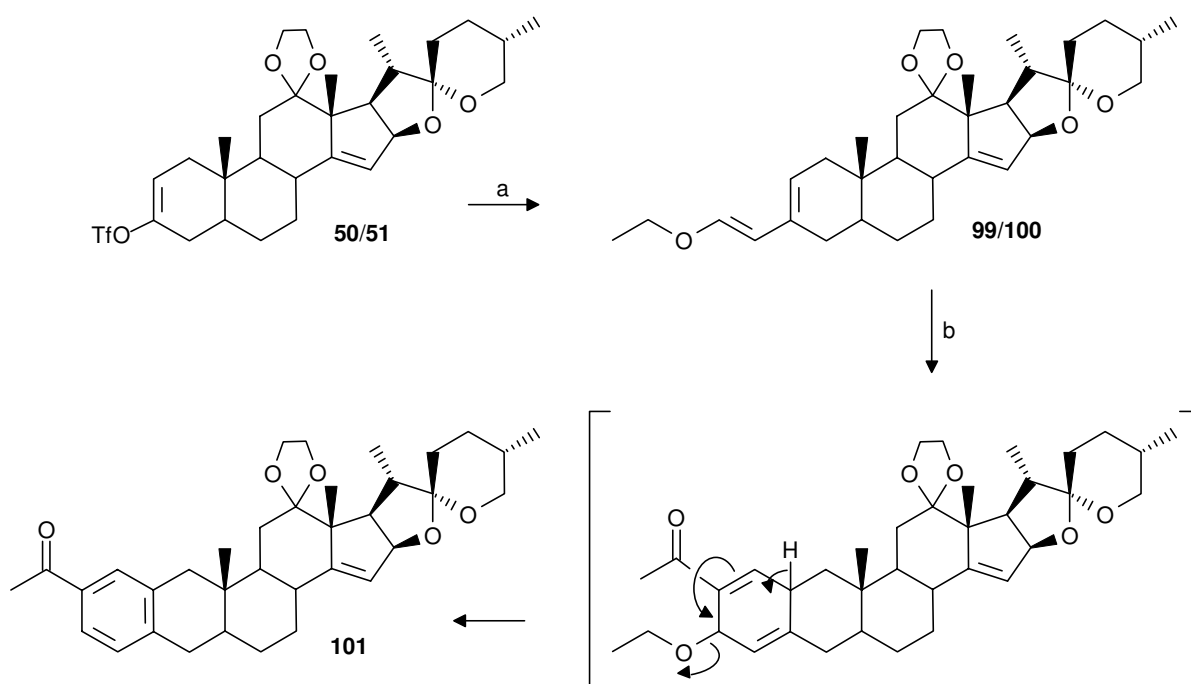


a) TBTH, 11h 50°C, 5h RT; b) TBTH, AIBN, 1h 80°C, 24h 50°C

Im ersten Fall konnte zwar mehr *trans*- als *cis*-Produkt erhalten werden, jedoch lag die Gesamtausbeute mit 35% bei einem niedrigen Wert. Bei der durch AIBN induzierten radikalischen Addition war die Gesamtausbeute höher, das Isomerenverhältnis lag jedoch ungünstiger. Fraglich ist, inwieweit sich die Isomere bei der Reinigungsdestillation, die sehr

hohe Temperaturen beanspruchte, ineinander überführen ließen. Um zu weiteren Ergebnissen zu gelangen, wurden die erhaltenen Gemische in die Stille-Kupplung mit dem Vinyltriflat **50/51** eingesetzt, die das Ethoxydien **99/100** in einer Ausbeute von 31% lieferte. Durch den hohen Anteil an Tributylzinnhydrid kam es in beträchtlichem Umfang zur reduktiven Defunktionalisierung der Triflatgruppe. Interessant war, daß im Zuge der Stille-Reaktion nur das *trans*-Dien beobachtet werden konnte. Es scheint, als würde sich das *cis*-Ethen **97** unter den Reaktionsbedingungen in das *trans*-Ethen **98** umlagern oder sich der Reaktion komplett verweigern. Ebenfalls denkbar wäre eine Pd-katalysierte Isomerisierung im bereits gekuppelten Produkt. Die im Anschluß an die Stille-Kupplung durchgeführte Diels-Alder-Cycloaddition mit 1-Butin-3-on lieferte direkt das Acetyl-benzo-steroid **101**, welches durch die Eliminierung von Ethanol, verursacht durch die hohe Triebkraft bei der Ausbildung des aromatischen Systems, gebildet wurde (Schema 51). Auch hier hatte also eine *unsymmetrische* Benzoannelierung stattgefunden, jedoch unter Verlust einer Funktionalität.

Schema 51: *Synthese eines mono-substituierten Benzolanalogons*



a) **97/98** im Gemisch mit TBTH, Pd(PPh₃)₄ (5Mol%), DMF, 16h RT, 31%; b) 1-Butin-3-on (MeCOCCH), CH₂Cl₂, 7d 14kbar, 30%

NOE-Untersuchungen zur Bestimmung der Regioselektivität der Addition wurden in diesem Fall nicht durchgeführt, da die elektronischen Verhältnisse des Diens sowie des

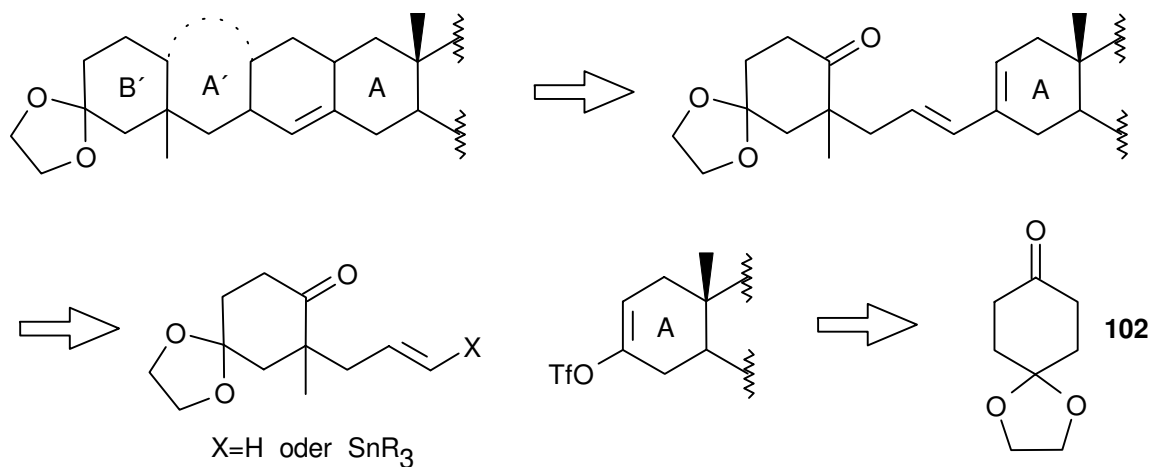
Dienophils das dargestellte Produkt **101** sehr wahrscheinlich machen. Ferner waren die übrigen Spektren in sich schlüssig.

Weitere Versuche, unter Hochdruckbedingungen beispielsweise Phenylacetylen, Benzonitril oder Acetonitril an das Phenyldien **91/92** zu addieren, um weitere Carb- oder Pyridinanaloga zu erhalten, verliefen erfolglos. Es ist aus der Literatur bekannt, daß es besonders bei Aza-Diels-Alder-Reaktionen bestimmter, z.T. hochspezieseller Katalysatoren bedarf, die im vorliegenden Fall jedoch nicht eingesetzt wurden [116].

4.3.2 Kupplung mit einem A,B-Ring-Mimetikum

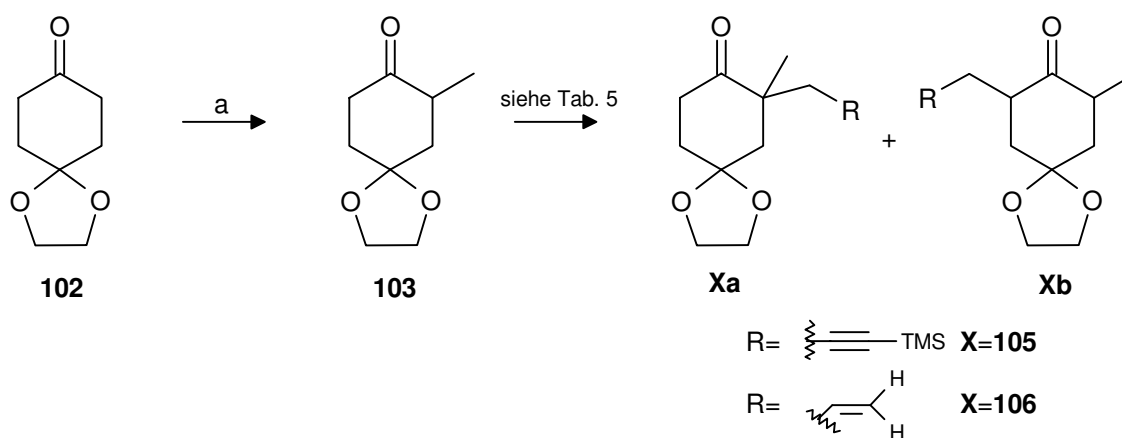
Nach der erfolgreichen Anellierung des aromatischen Rings durch eine *intermolekulare* Diels-Alder-Reaktion wurde im folgenden der Zugang zu solchen Verbindungen über *intramolekulare* Diels-Alder-Cycloadditionen untersucht. Dieses hätte den Vorteil, daß man zwei Ringe gleichzeitig schließen könnte, wobei einer den A-Ring eines zweiten steroidal Systems repräsentieren würde. Zunächst wurde ein Modellsystem gewählt, um die Durchführbarkeit der Verknüpfung mit dem steroidal System zu untersuchen. Wie bereits beim Benzolanalogon erfolgreich angewendet, sollte auch hier der Aufbau des Dien-Systems durch eine Pd-katalysierte Reaktion realisiert werden. Es boten sich erneut die Stille-Reaktion ($X=\text{SnR}_3$) [81], aber auch die Heck-Reaktion ($X=\text{H}$) [117] an. Das Modellsystem sollte ausgehend von 1,4-Cyclohexadion-monoethylenketal **102** durch *bis*-Alkylierung aufgebaut werden (Schema 52).

Schema 52: Modelluntersuchungen zur Diels-Alder-Reaktion



Die α,α -bis-Alkylierung wurde für sinnvoll gehalten, weil auf diese Weise der sterische Anspruch der angulären 19-Methylgruppe mit berücksichtigt würde. Im ersten Schritt wurde das 1,4-Cyclohexadion-monoethylenketal **102** in α -Position nach Standardmethoden methyliert [118]. Die Einführung des zweiten Alkylrestes bedurfte einer breiteren Untersuchung, da hier zunächst das Problem der Regioselektivität geklärt werden mußte (Schema 53).

Schema 53: Alkylierung von **102**



a) i: LDA, THF, 1h -78°C; ii: MeI, 4h -78°C - RT, 86% [118]

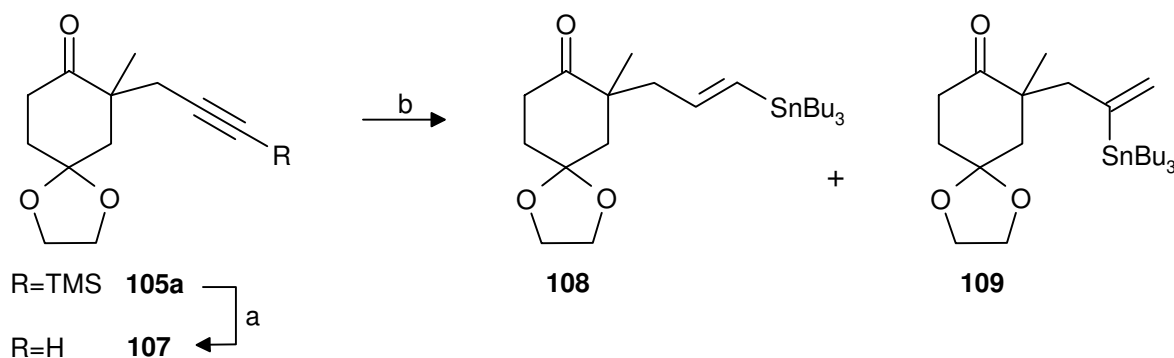
Es sollte sowohl ein Propargylrest, der nach Zinnhydrid-Addition Stille-Reaktionen ermöglichen würde, als auch ein Allylrest zur Untersuchung von Heck-Reaktionen eingeführt werden. Da es sich bei den gewünschten Produkten lediglich um Modellsysteme handelte, wurden keine Versuche unternommen, chirale *bis*-alkylierte Produkte herzustellen. Obwohl die Literatur eine ganze Reihe von Möglichkeiten aufzeigt, α,α -bis-Alkylierungen durchzuführen, führte hier von den untersuchten Methoden nur eine zum Erfolg (Tabelle 5) [Einträge 1, 4]. Die Verwendung von Kaliumhexamethyldisilazid zur Enolatbildung und der Abfang bei Raumtemperatur waren hier die Voraussetzung, um das α,α -bis-alkylierte Produkt in Anteilen von >95% zu erhalten, welches aus dem thermodynamisch günstigeren, trisubstituierten Enolat resultiert (Eintrag 1 und 4). Bei der Deprotonierung des zunächst gebildeten Cyclohexylimins **104** durch *s*-Butyllithium erhielt man nach der Zugabe von Allylbromid ein genau entgegengesetztes Bild [119]. Trotz des Enolatabfangs bei Raumtemperatur wurde das thermodynamisch benachteiligte α,α' -bis-alkylierte Keton **106b** erhalten (Eintrag 2).

Tabelle 5: Versuche zur Einführung des Allylrestes

Eintrag	Bedingungen	Produktverhältnis	Ausbeute
1	i: KHMDS, THF, 30min -78°C, 3h RT; ii: Allylbromid, 4.5h RT [Variante A]	106a/106b = 95/5	42%
2	i: C ₆ H ₁₁ NH ₂ , Molsieb 4Å, 3d RT, 43% Imin 104 ; ii: s-BuLi, THF, 1.5h -78°C, 1h RT, iii: Allylbromid, 4h RT [Variante B]	106a/106b = 8/92	22%
3	i: KH, THF; ii: BEt ₃ , 2h RT; iii: Allylbromid, 17h RT [Variante C]	106a/106b = 76/24	22% (umsatzber. 38%)
4	i: KHMDS, THF, 30min -78°C, 2h RT; ii: 1-TMS-propargylbromid, 5h RT	105a/105b = 99/1	30%

Durch ein System aus Kaliumhydrid und Triethylboran konnte ein Gemisch **106a/106b** von etwa 3/1 gewonnen werden (Eintrag 3) [120]. Die Ausbeuten lagen allesamt im schlechten bis moderaten Bereich, wobei glücklicherweise diejenigen Reaktionen, die zu den gewünschten Produkten führten, die besten Ausbeuten lieferten.

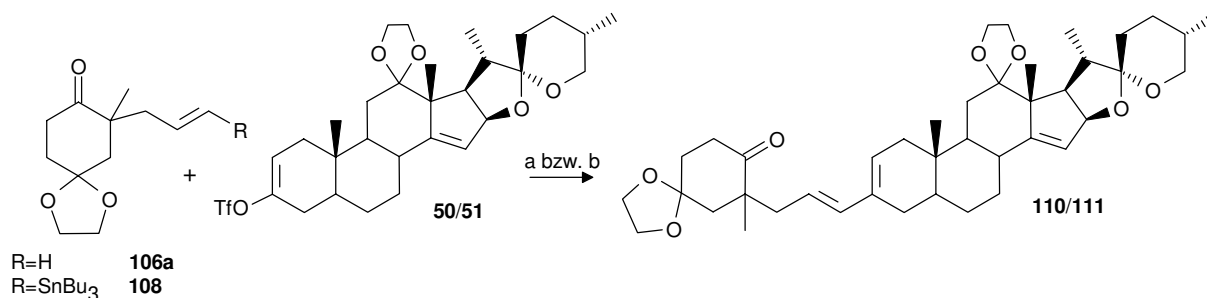
Zur Gewinnung eines nach Stille zu kuppelnden Vinylstannans wurde in Verbindung **105a** erst das Acetylen durch Rühren in Methanol über Kaliumcarbonat freigelegt [121] und dann nach *F. Guibé* eine durch PdCl₂(PPh₃)₂ katalysierte Addition von Tributylzinnhydrid an die Dreifachbindung durchgeführt (Schema 54) [122]. Hierbei wurde ein 1.3/1.0-Gemisch der beiden möglichen Additionsprodukte zugunsten des gewünschten Vinylstannans **108** erhalten. Versuche, Catecholboran an die Dreifachbindung zu addieren, um Suzuki-Kupplungen [123] zu ermöglichen, scheiterten und wurden nicht weiter verfolgt.

Schema 54: Pd-katalysierte TBTH-Addition

a) K₂CO₃, MeOH, 5h RT, 94%; b) PdCl₂(PPh₃)₂ (2Mol%), TBTH, THF, 1h RT, 29% **108**, 23% **109**

Mit dem Vinylstannan **108** und dem Allylketon **106a** standen nunmehr zwei Verbindungen zur Verfügung, deren Reaktion mit dem steroidal Vinyltriflat **50/51** überprüft werden konnte. Sowohl die Stille-Reaktion von **108**, als auch die Heck-Reaktion des Alkens **106a** sollten das identische *trans*-Dien **110** liefern. Stille-Reaktionen verlaufen im allgemeinen unter Erhalt der Konfiguration an der Doppelbindung, und Heck-Reaktionen liefern meistens ebenfalls die beide Systeme verknüpfende Doppelbindung in *trans*-Anordnung. In der Tat trafen diese Aussagen auch auf das vorliegende System zu. Die Heck-Reaktion unter Jeffery-Bedingungen [124], also bei Verwendung eines heterogenen Katalysatorsystems bestehend aus Palladium(II)acetat, Kaliumcarbonat und einem quartären Ammoniumsalz, verlief jedoch mit deutlich besserer Ausbeute als die Stille-Reaktion (Schema 55).

Schema 55: Generierung des steroidal Diens **110**



a) Heck: Pd(OAc)₂ (11Mol%), n-Bu₄NCl, K₂CO₃, DMF, 65h 70°C, 69%; b) Stille: Pd(PPh₃)₄ (10Mol%), DMF, 7h RT, 37%

Es konnte auf diesem Wege also gezeigt werden, daß das Vinyltriflat **50/51** ein geeignetes Substrat darstellt, um Vorstufen zu Carb-analoga zu synthetisieren. Allerdings verliefen erste Experimente zur Einführung einer Allyl- oder Propargylseitenkette durch entsprechende Reaktionen an der Ketofunktion weniger erfolgreich. Weder der Versuch zur Einführung eines Propargylrestes mittels 1,2-Propadienyltributylzinn / Methylithium [125], noch Experimente bezüglich einer Kettenverlängerung durch Wittig-Horner-Reaktionen [(EtO)₂P(O)CH₂CCTMS] [126] lieferten brauchbare Produkte. Auch die Etablierung eines durch Acetylide zu öffnenden Epoxids nach Corey (Me₃SI) [127] oder die Bildung eines Vinyltriflats, mit dem man nachfolgend erneut Pd-Chemie betreiben könnte, waren nicht von Erfolg gekrönt. Die sich neben einem quartären Zentrum befindende Ketogruppe scheint

sterisch sehr abgeschirmt zu sein, so daß es fraglich ist, ob sie als geeignet betrachtet werden darf, als Anker für die Einführung der erforderlichen Seitenkette zu fungieren. Weitere Anstrengungen wurden an dieser Stelle nicht unternommen, da es sich bei dem vorliegenden System um ein nicht diastereomerenreines Modellsubstrat handelt, und daher Fehlinterpretationen leicht möglich waren. Vielmehr wurde es nach der erfolgreichen Kupplung zum Diensystem als sinnvoll betrachtet, die Synthese bissteroidaler Carb-analoga anzugehen.

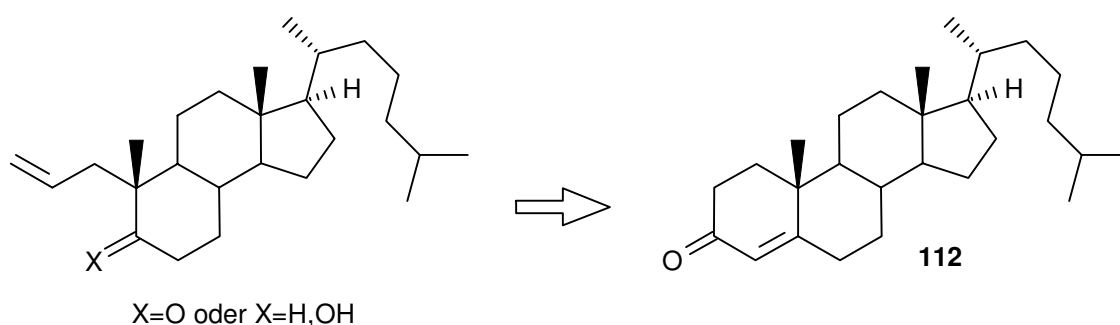
4.3.3 Die Kupplung zu bissteroidalen Carb-analoga

Die nunmehr zum Aufbau von steroidalene Dien-Systemen zur Verfügung stehende Heck-Reaktion sollte im folgenden als Schlüsselreaktion zum Aufbau weiterer Carb-analoga genutzt werden. Wenn bissteroidale Verbindungen hergestellt werden sollen, so ist es sicherlich sinnvoll, auch die Alkenkomponente aus steroidalene Vorläufern zu generieren. Dieses setzt voraus, daß vor der Kupplung der A-Ring dieser Komponente durch chemische Transformationen geöffnet werden muß.

4.3.3.1 Alken-Komponente durch Öffnung des steroidalene A-Rings

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Ringöffnung und nachfolgende Etablierung einer Allylseitenkette am lediglich am A-Ring funktionalisierten 4-Cholesten-3-on **112** experimentell bearbeitet (Schema 56). Auf weitere Funktionalitäten im Molekül wurde bewußt verzichtet, es sollten hier synthetische Grundlagen geschaffen werden.

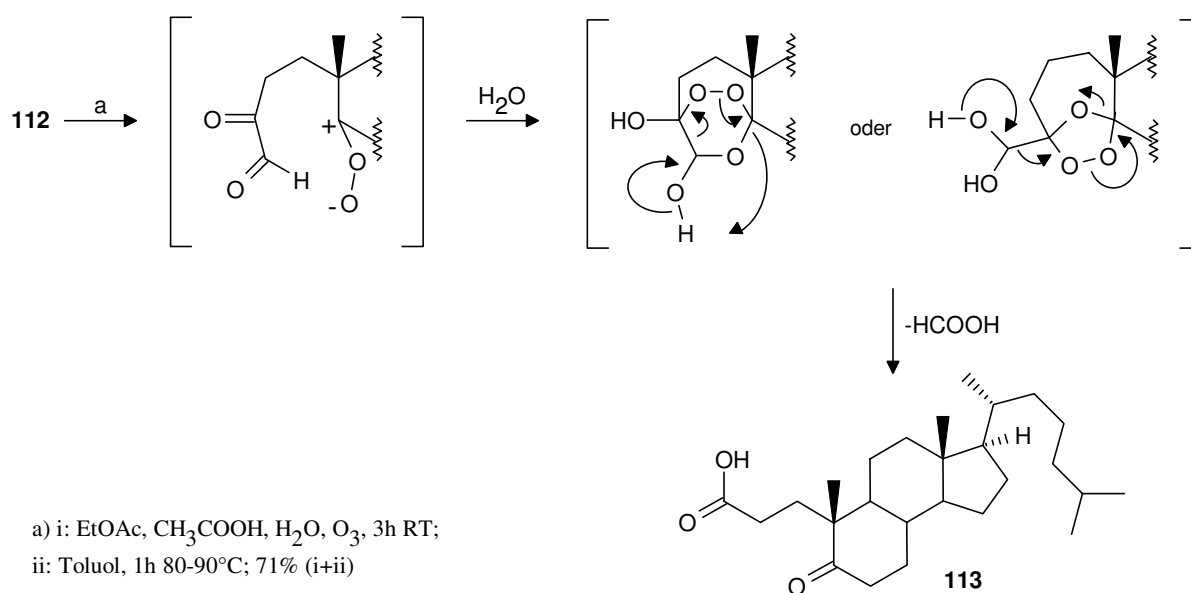
Schema 56: Alkenkomponente aus 4-Cholesten-3-on **112**



Viele Möglichkeiten zur gezielten Öffnung des steroidalene tetracyclischen Systems sind denkbar und auch bekannt [128]. Beim hier vorliegenden System wurde eine ozonolytische Spaltung der 4,5-Doppelbindung ins Auge gefaßt. Diese Transformation ist an ähnlichen

Systemen seit etwa 40 Jahren bekannt [128b]. In einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat, Essigsäure und Wasser ließ man die α,β -ungesättigte Verbindung **112** mit Ozon reagieren (Schema 57). Es entstand in guten Ausbeuten ein hydratisiertes Sekundärozonid, welches jedoch aufgrund potentieller Explosivität nicht in größeren Mengen isoliert wurde. Theoretisch können sich mehrere isomere Sekundärozonide bilden, aufgeführt sind im Schema jedoch nur die beiden wahrscheinlichsten Formen. Durch Stehenlassen an der Luft oder viel schneller durch einstündiges Erhitzen in Toluol bildet sich die Seco-nor-ketosäure **113** in einer Ausbeute von 71% ausgehend vom 4-Cholesten-3-on **112**.

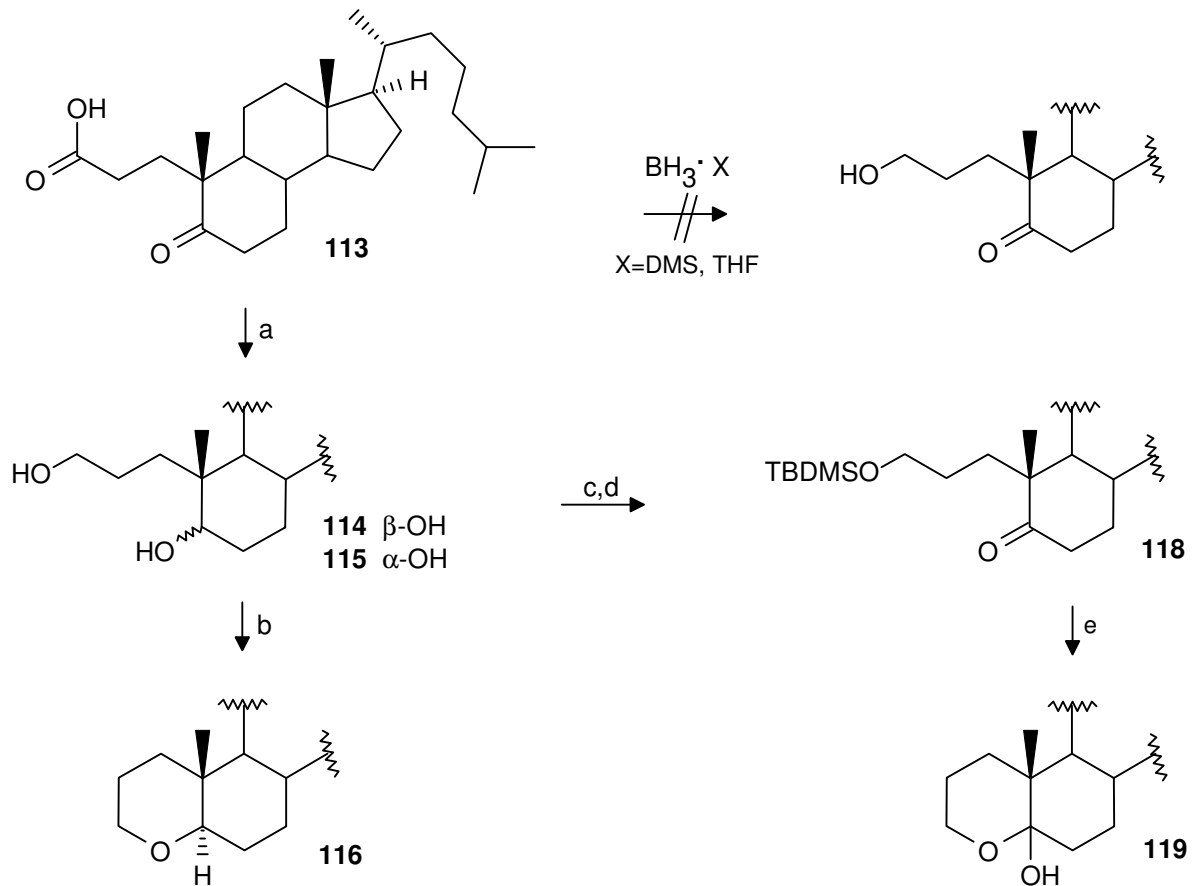
Schema 57: Ozonolytische A-Ring-Öffnung



Im folgenden war formal die Überführung der Propionsäureseitenkette in eine Allylseitenkette erforderlich. Eine selektive Reduktion der Säurefunktion in Gegenwart des Ketons mit Boran-Reagenzien [129] führte jedoch nicht zum gewünschten Erfolg. In allen Fällen wurden die epimeren Diole **114** und **115** erhalten, so daß diese Substanzen in die Synthese eingebunden werden sollten. Die gezielte Generierung der Diole **114/115** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte die Grundlage zu weiteren Versuchen zur Bildung der gewünschten Seitenkette. Es zeigte sich jedoch, daß die ausgeprägte Cyclisierungstendenz der 1,5-difunktionalisierten Substanzen ein weitreichendes Problem darstellte. Sowohl bei dem Versuch, die primäre Hydroxyfunktion des Diols **114** selektiv zu tosylieren und nachfolgend zu eliminieren, als auch bei der Sequenz aus selektiver Schützung dieser Funktion am Diol **114** zum Monosilylether **117**, Oxidation des sekundären Alkohols und

Entschützung konnten lediglich die Pyranerivate **116** und **119** erhalten werden (Schema 58) [130].

Schema 58: Erste Versuche zur Einführung einer Allylseitenkette

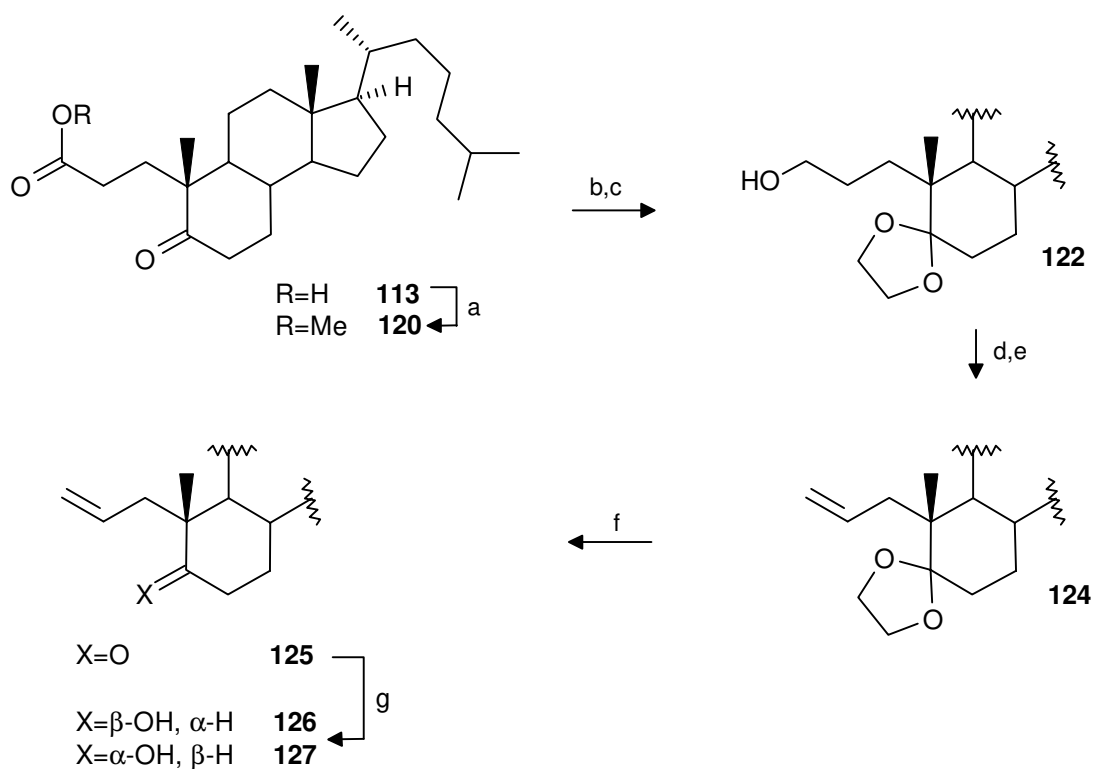


a) LiAlH_4 , THF, 4h RT, 85%; b) p-TsCl, DMAP, Pyridin, 2h 80°C, 39%; c) TBDMSCl, Imidazol, DMF, 2h RT, 33% **117**; d) PCC, SiO_2 , NaOAc, CH_2Cl_2 , 3h RT, 90%; e) TBAF, THF, 24h RT, 75%

Resultierend aus diesen Ergebnissen wurde eine Synthesesequenz gewählt, die eine vorgelagerte Ketalisierung der Ketofunktion beinhaltete (Schema 59). Die vorherige Veresterung der Seco-nor-ketosäure **113** in Methanol unter Zuhilfenahme des Ionenauschers Amberlyst 15 diente der besseren Handhabung dieser Substanzklasse. Nach der Ketalisierung wurde die Estergruppe mittels Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **122** reduziert. Es folgte die Eliminierung der primären Hydroxyfunktion unter Grieco-Bedingungen [60] über die Selenoverbindung **123**. Andere Methoden, wie beispielsweise die Generierung eines Iodids nach modifizierten Appel-Bedingungen mit elementarem Iod oder N-Iodsuccinimid [131], führten aufgrund von Wechselwirkungen mit dem Ketal zu

Produktgemischen. Auch die Eliminierung eines Tosylats, welches sich aufgrund der unerwünschten Bildung eines primären Chlorids nicht unter Standardtosylierungsbedingungen (TsCl, DMAP) erhalten ließ, war nicht von Erfolg gekrönt. Das Tosylat **122a** wurde dazu mittels Natriumhydrid/Tosylimidazolid, einem effizienten System zur Tosylierung primärer Alkohole, in einer Ausbeute von 36% hergestellt (Schema 60) [132].

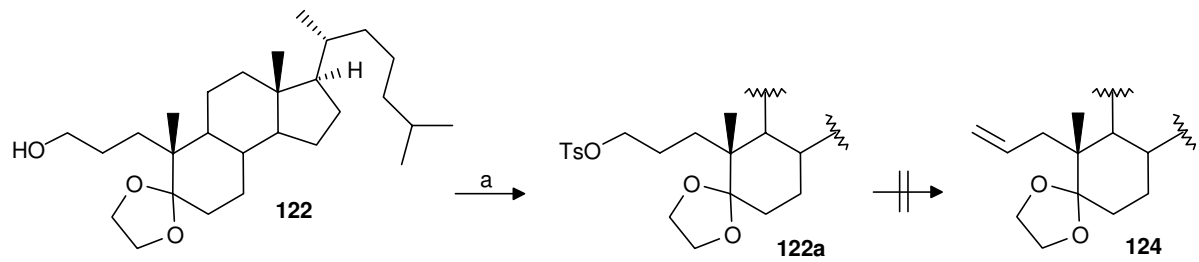
Schema 59: Generierung kupplungsfähiger Alkene



a) MeOH, Amberlyst 15, 70h RT, 99%; b) HO(CH₂)₂OH, PTSA, CH₂Cl₂, 84h RT, -> **121**; c) LiAlH₄, THF, 1h RT, 83% (b+c); d) o-NO₂PhSeCN, PBu₃, THF, 3h RT, 89% **123**; e) 35% H₂O₂, THF, 3h RT, 98%; f) CeCl₃·7H₂O, NaI, CH₃CN, CH₂Cl₂, 4h 90°C, 93%; g) NaBH₄, MeOH, CH₂Cl₂, 6h -78°C, 75% **126**, 18% **127**

Die Certrichlorid-induzierte Ketalspaltung [96] brachte das der obigen Modellverbindung entsprechende En-ke-ton **125** hervor. Aufgrund der in Abschnitt 4.3.2 festgestellten Schwierigkeiten, an der Ketofunktion des Kupplungsprodukts Transformationen vorzunehmen, wurden mit den beiden epimeren Alkoholen **126** und **127** weitere Kupplungsprodukte zur Verfügung gestellt.

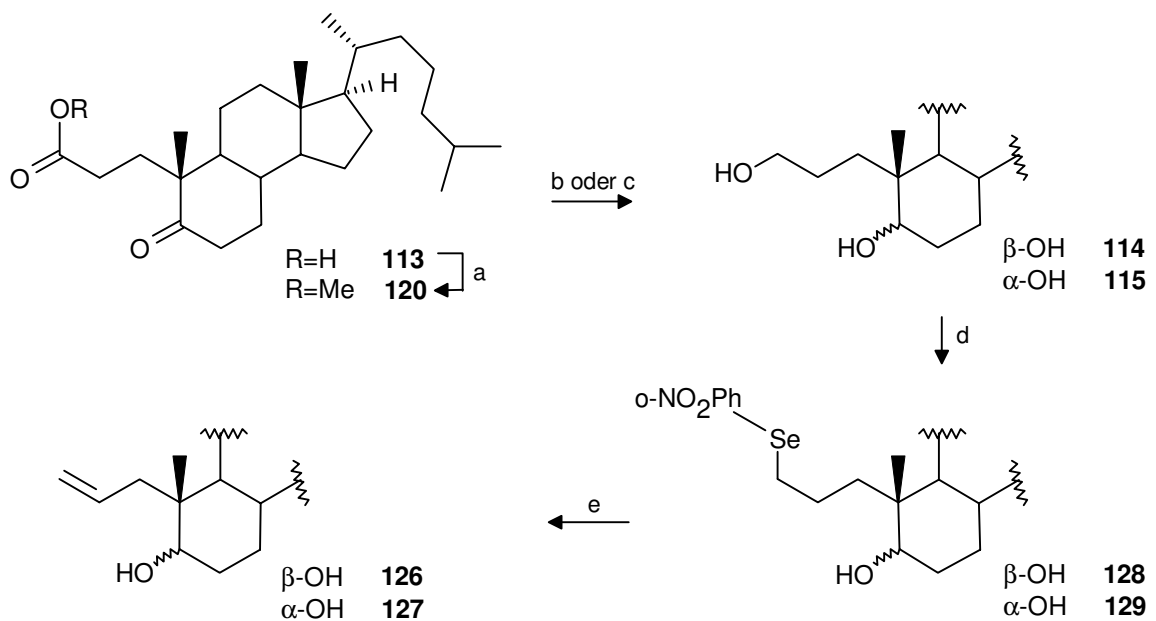
Schema 60: Untersuchung einer Syntheseroute über das Tosylat **122a**



a) NaH, Tsim, THF, 6h RT, 36%

Später stellte sich im Rahmen des Schwerpunktpraktikums von *H. Siebeneicher* heraus, daß dieser Weg durch selektive Transformationen nach Grieco [60] ausgehend von den bereits oben beschriebenen Diolen **114** und **115** verkürzt werden kann. Bereits in der 1975 veröffentlichten Synthese von Östradiol konnte zwischen primären und sekundären Alkoholen bezüglich der Grieco-Eliminierung differenziert werden [133]. So lassen sich auch hier die nur am primären Zentrum selenierten epimeren Alkohole **128** und **129** erhalten, die im weiteren Verlauf durch die Oxidation mit Wasserstoffperoxid in die En-alkohole **126** und **127** überführt werden können (Schema 61). Ein Trennung der epimeren Alkohole kann sowohl auf der Stufe der Dirole **114/115** als auch auf der Stufe der Selen-Verbindungen **128/129** erfolgen. Hier erfolgte eine Trennung der Dirole **114/115** vor der Grieco-Reaktion.

Schema 61: Eine verkürzte Synthese der Alkene **126/127**



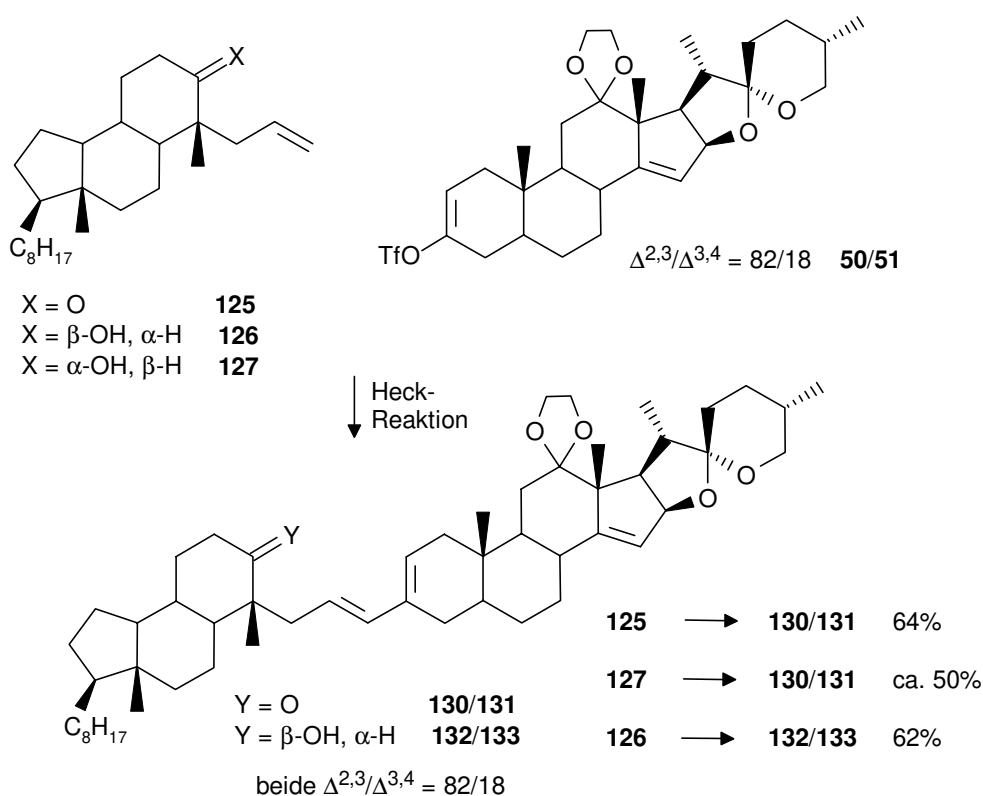
a) MeOH, Amberlyst 15, 70h RT, 99%; b) ausgehend von Seco-nor-ketosäure **113**: LiAlH₄, THF, 4h RT, 85% (**114+115**); c) ausgehend von Methyl ester **120**: LiAlH₄, THF, 3h RT, 82% (**114+115**); d) o-NO₂PhSeCN, PBu₃, THF, 4h RT, **128**: 75%, **129**: 58%; e) 35% H₂O₂, THF, **126**: 3h RT, 89%, **127**: 2h RT, 74%

Der Zugang zu den Alkenolen **126** und **127** wird auf diese Weise um drei Stufen verkürzt. Ausgehend vom 4-Cholesten-3-on **112** sind jetzt vier Syntheseschritte zu bewältigen, die allesamt mit guten bis sehr guten Ausbeuten verlaufen. Mit den Alkenolen **126** und **127** sowie dem En-keton **125** standen nun drei Verbindungen zur Verfügung, deren Kupplungsfähigkeit mit dem Vinyltriflat **50/51** unter den Bedingungen der Heck-Reaktion untersucht werden konnte.

4.3.3.2 Untersuchungen zur Heck-Kupplung

Zu Beginn dieser Studien wurden Versuche unternommen, die gewünschte C-C-Bindungsknüpfung durch thermische Varianten der Heck-Reaktion zu realisieren. Die Übertragung der bereits aus obigen Untersuchungen bekannten Jeffery-Bedingungen ($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) [124] führte im Falle der Kupplung des En-ketons **125** mit dem Vinyltriflat **50/51** zu vergleichbaren, zufriedenstellenden Ausbeuten (Schema 62). Neben den wie erwartet verlaufenden Reaktionen des En-Ketons **125** und des β -Alkenols **126** führte die Kupplung des Vinyltriflats **50/51** mit dem α -Alkenol **127** nicht zum erwarteten Dienol mit α -ständiger Hydroxyfunktion, sondern ebenfalls zum Dienon **130/131**. Eine Erklärung für dieses Phänomen wird weiter unten geliefert.

Schema 62: Heck-Reaktion



Insgesamt verlief die thermische Reaktion des En-ketons **125** mit dem Vinyltriflat **50/51** jedoch recht unsauber, so daß große Anstrengungen erforderlich waren, das Produkt aufzureinigen. Da bereits einige Beispiele für erfolgreich verlaufende Heck-Reaktionen unter Bestrahlung mit focussierten Mikrowellen bekannt waren [134], wurde diese Methode ausgewählt, um auch in diesem Fall zu verbesserten Ergebnissen zu gelangen. Leider erfüllte sich diese Hoffnung nicht, und man konnte unter Verwendung der Jeffery-Bedingungen das Dienon **130/131** lediglich in einer Ausbeute von 10% erhalten. Ganz anders gestalteten sich im weiteren Verlauf der Mikrowellenuntersuchungen die Kupplungsreaktionen mit dem β -Alkenol **126** als Alkenkomponente (Tabelle 6). Auf Antrieb konnte bereits nach acht Minuten eine Ausbeute von 40% erzielt werden (Eintrag 1). Im Vergleich zur thermischen Kupplung des En-ketons **125**, welche das Erhitzen auf 70°C für drei Tage erforderte, verlief diese Reaktion deutlich sauberer und vor allem ungleich schneller. Durch Erhöhen der Leistung des Gerätes für eine Minute konnte die Ausbeute reproduzierbar auf 45-47% gesteigert werden (Eintrag 2). Leider hatten weitere Variationen des Leistungsprofils des Mikrowellengerätes keine positiven Auswirkungen im Hinblick auf eine Ausbeutesteigerung. Ausgehend von diesen ersten erfolgversprechenden Ergebnissen wurden gemeinsam mit *H. Siebeneicher* Anstrengungen unternommen, das Resultat zu verbessern. Zunächst konnte festgestellt werden, daß der Austausch des hygroskopischen Tetrabutylammoniumchlorids gegen das weniger wasserziehende Tetrabutylammoniumbromid kaum negative Auswirkungen auf die Ausbeute hatte (Eintrag 3), so daß das Bromid aus Gründen des Feuchtigkeitsausschlusses bei weiteren Versuchen zum Einsatz kam. Reaktionen, die mit unterschiedlichen Äquivalentmengen an Tetrabutylammoniumchlorid durchgeführt wurde, sind in der Tabelle nicht aufgeführt, da das Variieren zwischen 1eq und 3eq keine signifikanten Veränderungen zeigte. Nach diesen ersten Variationen galt es, auch die bisher erfolgreiche Methode einer thermischen Heck-Kupplung unter Jeffery-Bedingungen auf dieses System zu übertragen (Eintrag 4). Die Ausbeuten lagen hierbei in dem Bereich, der auch in obigen Reaktionen erreicht wurde. Um zu einem aussagekräftigen Vergleich mit einer unter Standardbedingungen (Et_3N , PPh_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) ausgeführten Heck-Reaktion zu gelangen, wurde auch hier eine solche thermische Variante durchgeführt (Eintrag 5). Die erzielte Ausbeute belief sich trotz der 70Mol% eingesetzten Katalysators auf 19%. Fortan wurden alle weiteren Optimierungsbemühungen auf die Mikrowellenreaktion konzentriert.

Tabelle 6: Untersuchungen zur Heck-Reaktion (126+50/51)

Eintrag	MW-Leistung	eq Pd(OAc) ₂ *	eq n-Bu ₄ NX	eq Base	eq PR ₃	Solvens	Ausbeute [%]**
1	2min 15W 3min 30W 3min 45W	0.1eq	X = Cl 1eq	K ₂ CO ₃ 2.5eq	-	DMF	40
2	2min 15W 3min 30W 3min 45W 1min 60W	0.1eq	X = Cl 1eq	K ₂ CO ₃ 2.5eq	-	DMF	47
3	2min 15W 3min 30W 3min 45W 1min 60W	0.1eq	X = Br 1eq	K ₂ CO ₃ 2.5eq	-	DMF	42
4	thermisch	0.1eq	X = Cl 3eq	K ₂ CO ₃ 3eq		DMF	41
5	thermisch	0.7eq	-	Et ₃ N 2eq	R = Ph 0.4eq	DMF	19
6	2min 15W 3min 30W 3min 45W 1min 60W	0.1eq	X = Br 1eq	Cs ₂ CO ₃ 2.5eq	-	DMF	59
7	2min 15W 3min 30W 3min 45W 1min 60W	0.1eq	X = Br 1eq	Cs ₂ CO ₃ 1.3eq	-	DMF	62
8	30min 15W 25min 30W 15min 45W	0.4eq	X = Br 1eq	Cs ₂ CO ₃ 2.5eq	-	CH ₃ CN	22
9	6min 15W 9min 30W 9min 45W 3min 60W	0.3eq	X = Br 1eq	Cs ₂ CO ₃ 2.5eq	-	DMAA	41
10	6min 15W 9min 30W 9min 45W 3min 60W	0.3eq	-	Cs ₂ CO ₃ 2.5eq	-	DMF	47
11	2min 15W 3min 30W 3min 45W 1min 60W	0.1eq	X = Br 1eq	Cs ₂ CO ₃ 2.5eq	R = OPh 1eq	DMF	-
12	2min 15W 3min 30W 3min 45W 1min 60W	-	X = Br 1eq	Cs ₂ CO ₃ 1.3eq	-	DMF	-
13	10min 15W 15min 30W 15min 45W 5min 60W	0.8eq	-	Et ₃ N 2eq	R = Ph 0.4eq	DMF	37

*Zu Beginn einer jeden Reaktion wurde der Pd-Katalysator in einer Menge von 10Mol% eingesetzt. Bei unvollständig verlaufenden Reaktionen wurden nach DC-Kontrolle jeweils weitere 10Mol% hinzugefügt.

**Alle Reaktionen mit Ausbeuten über 40% wurden zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit mehrmals durchgeführt. Dabei wurde eine Toleranzgrenze von ±3% als akzeptabel betrachtet.

Eine weitere deutliche Steigerung der Ausbeute konnte durch einen Austausch der notwendigen Base erreicht werden. Inspiriert durch den mittlerweile häufig beobachteten positiven Effekt von Cäsiumcarbonat auf ganz unterschiedliche Reaktionstypen [135] wurde diese in vielen organischen Solventien lösliche Base verwendet. Beim Einsatz von 2.5eq konnte bei Durchführung der Reaktion bei einem im Vergleich zu Eintrag 1/2 identischen Leistungsprofil des Gerätes eine Ausbeute von 59% erreicht werden (Eintrag 6). Die Reduktion der eingesetzten Basenmenge auf 1.3eq erbrachte die bisher beste erzielte Ausbeute von 62% (Eintrag 7). Erhoffte Steigerungen der Ausbeute bei dem Wechsel zu tiefersiedenden (Eintrag 8) und höhersiedenden (Eintrag 9) Lösungsmitteln blieben aus. Es war bezüglich der optimalen Reaktionstemperatur eine Tendenz auf Werte um 150°C zu erkennen. Bei Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung kommt hinzu, daß der sogenannte „keimbläschenlimitierte“ Siedepunkt (*nucleation limited boiling point - NLBP*) der verwendeten Lösungsmittel von entscheidender Bedeutung ist. Um die Reaktionsmischung zum Sieden zu bringen ist nicht wie bei thermischen Reaktionsführungen ein Temperaturgefälle vom äußeren Glasmantel ins Reaktionsgefäß erforderlich, sondern hier muß die Energie aus dem Reaktionsgemisch auf die Glaswandung übertragen werden, damit die sich dort vermehrt befindenden Gasbläschen den Siedevorgang auslösen können. Dieses erfordert eine Erhöhung der Temperaturen im Reaktionsinnern auf Werte, die über dem eigentlichen Siedepunkt des Lösungsmittels liegen. *Baghurst* und *Mingos* konnten diesen Sachverhalt durch Temperaturmessungen bestätigen und fanden Übertemperaturen zwischen 13°C und 26°C [136]. In Tabelle 7 sind einige experimentell ermittelte NLBP's aufgeführt.

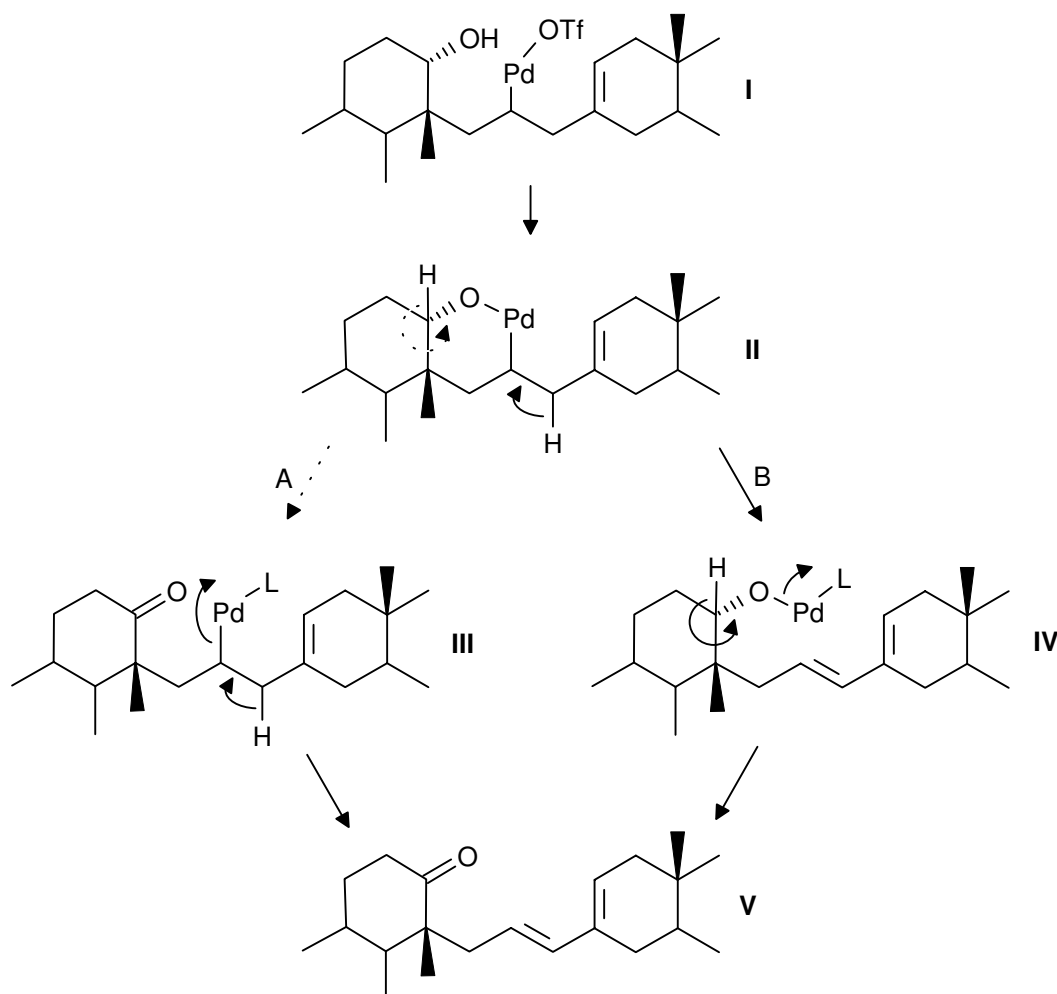
Tabelle 7: *Nucleation Limited Boiling Points ausgewählter Lösungsmittel*

Lösungsmittel	Siedepunkt [°C]	NLBP [°C]
H ₂ O	100	104
DMF	153	170
CH ₃ CN	81	107
MeOH	65	84

Beim Weglassen des Ammoniumsalzes (Eintrag 10) zeigte sich, daß es für den Ablauf der Reaktion nicht essentiell war, aber daß in Anwesenheit dieses Salzes höhere Ausbeuten erzielt wurden. Da wir weiterhin beobachteten, daß sich die Reaktionsansätze bereits nach 3-4 Minuten zunehmend schwarz verfärbten, was sicherlich auf das Auftreten von

metallischem Palladium zurückzuführen ist, versuchten wir, die Turn-over-number des Katalysators durch stabilisierende Liganden wie Triphenylphosphit zu erhöhen (Eintrag 11) [137]. Dieses hatte jedoch zur Folge, daß überhaupt kein Kupplungsprodukt detektiert werden konnte. Vielmehr gab es Nebenreaktionen durch Appel-artige Transformationen an **126**, wobei das Halogenid dem quartären Ammoniumsalz entstammte. Um schließlich zu belegen, daß es sich bei der beobachteten Heck-Kupplung auch unter Mikrowellenbestrahlung um eine katalytische Reaktion handelt, wurde in einem Fall der Katalysator weggelassen (Eintrag 12), worauf sich wie erwartet kein Produkt nachweisen ließ. Späteres Hinzufügen des Palladiumacetats führte zu normalem Umsatz. Im letzten hier beschriebenen Versuch (Eintrag 13) wurde ein Standard-Heck-Ansatz nicht thermisch, sondern mit Mikrowellenstrahlung behandelt. Es zeigte sich, daß fast stöchiometrische Katalysatormengen erforderlich waren, um die Reaktion voranzutreiben. Die Jeffery-Bedingungen unter Verwendung von Cäsiumcarbonat scheinen also das bisherige Optimum darzustellen.

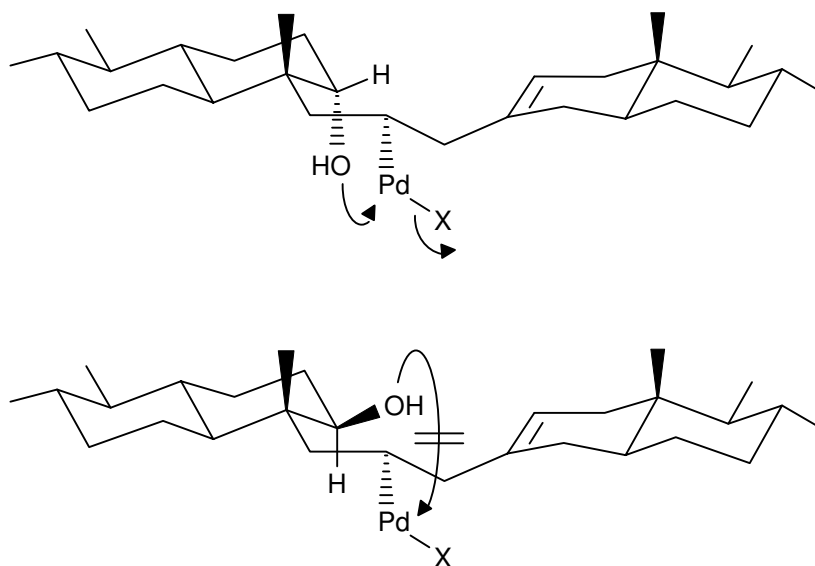
Nach diesen detaillierten Studien fand auch α -Alkenol **127** Verwendung in einer Heck-Kupplung unter bisher untersuchten Bedingungen. Das erwartete α -Dienol sollte das Spektrum für nachfolgende Ringschlußuntersuchungen erweitern. Hier jedoch konnte nach Aufarbeitung der Reaktion lediglich das bereits bekannte Dienon **130/131** in einer Ausbeute von 50-60% erhalten werden. Die Alkoholfunktion wurde also im Zuge der Reaktion oxidiert, was eigentlich nur über eine Wechselwirkung im Palladaintermediat erklärt werden kann (Schema 63). Der nach dem üblichen Mechanismus verlaufende Einschub des Alkens in die intermediäre Vinylpalladiumspezies liefert das Intermediat **I**. Durch einen nucleophilen Angriff der in räumlicher Nähe befindlichen Hydroxyfunktion auf das Metallzentrum könnte sich der Palladacyclus **II** bilden. Von hier aus gibt es zwei Wege, die den weiteren Reaktionsverlauf erklären könnten. In Weg A findet bei der Ausbildung des Ketons **III** eine Spaltung der O-Pd-Bindung statt, während sich im Weg B bereits das Dien-System **IV** ausbildet. Die Ligandensphäre des Palladiums könnte hierbei durch Solvensmoleküle abgesättigt werden. Die β -H-Eliminierung beim Durchlaufen des Weges A verläuft wie sonst üblich über ein Kohlenstoffsystem, während dieses im Falle des Weges B über ein Sauerstoffatom hinweg geschieht. In beiden Fällen würde das Dienon **V** gebildet werden. Als Oxidationsmittel kommt unter den Reaktionsbedingungen nur Luftsauerstoff in Frage.

Schema 63: Möglicher Verlauf der Heck-Reaktion bei Einsatz des α -Alkenols **127**

Der Weg einer β -H-Eliminierung über den Sauerstoff hinweg ist durchaus bekannt [138]. Man nimmt an, daß bei der Pd-katalysierten Oxidation primärer oder sekundärer Alkohole unter Verwendung von Arylhalogeniden als Co-oxidantien ähnliche Wege beschritten werden. Nach obiger Darstellung stellt sich jedoch die Frage, auf welche Weise zwischen α -Alkenol **127** und β -Alkenol **126** differenziert wird, denn bei der Reaktion des β -Alkenols **126** wurde eine Bildung des Dienons **130/131** nicht beobachtet. Überlegungen am Modell des Übergangszustandes zeigen, daß bei einer Anlagerung des Palladiumkomplexes von der α -Seite des Moleküls, was aufgrund der β -ständigen angulären Methylgruppen durchaus als wahrscheinlich zu bewerten ist, eine Wechselwirkung der α -OH-Funktion mit dem Pd-Zentrum über einen *boat*-Übergangszustand möglich ist (Abb. 16). Im Falle des β -Alkenols **126** ist eine zu ähnlichen Wechselwirkungen führende Konformation aufgrund sterischer Überfrachtung energiereicher und somit nicht zu erwarten. Es ist also eine Abhängigkeit des

Verlaufs der Heck-Reaktion von der Konfiguration des Alkohols in der Alkenkomponente festzustellen.

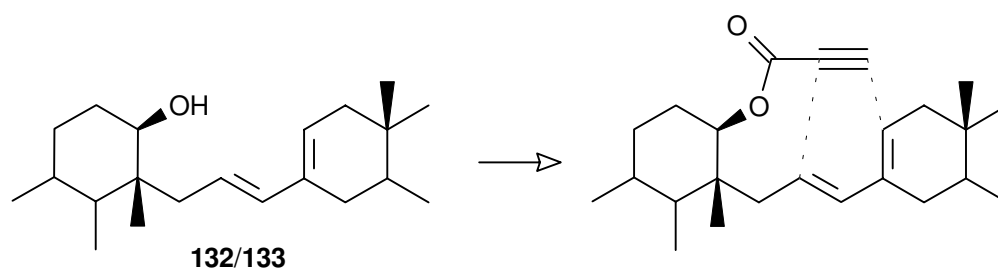
Abb. 16: Konfigurative Abhängigkeit der O-Pd-Wechselwirkung



4.3.3.3 Bereitstellung cycloadditionsfähiger Substrate

Nachdem die beiden ringgeöffneten bissteroidalen Verbindungen, Dienol **132/133** und Dienon **130/131**, in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt werden konnten, wurden die bereits in 4.3.2 beschriebenen Versuche zum Aufbau von Polycyclen wieder aufgenommen. Durch Transformationen am Dienol **132/133** sollten zunächst verschiedene Ester als Ausgangssubstanzen für Untersuchungen zur intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition synthetisiert werden (Schema 64, Beispiel Propiolsäureester). In Tabelle 8 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

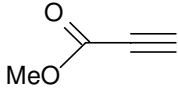
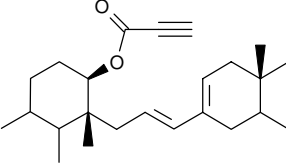
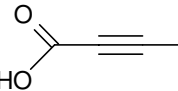
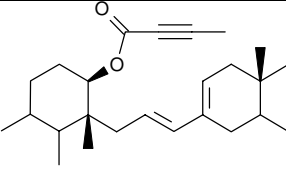
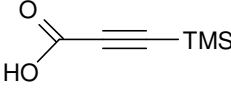
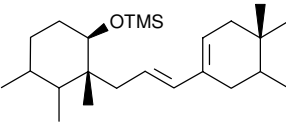
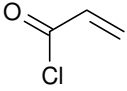
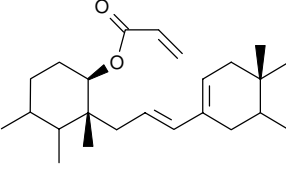
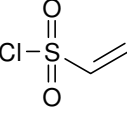
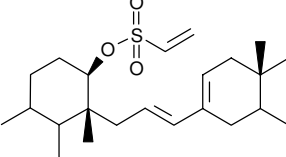
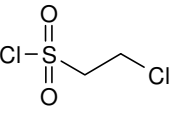
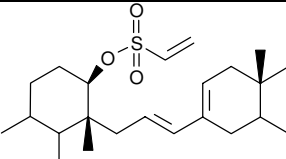
Schema 64: Möglicher Weg zu Polycyclen



Experimente zur Veresterung der β -Hydroxyfunktion unter Standardmethoden, z.B. DMAP/DCCI/CH₂Cl₂, führten bei Verwendung von Propiolsäure zu uneinheitlichen Produkten in sehr geringen Ausbeuten. Der Propiolsäureester **134/135** konnte erst durch eine Umesterung in geringer Ausbeute zur Verfügung gestellt werden (Eintrag 1). Eine Michael-Addition an Propiolsäuremethylester trat in diesem Fall nicht auf. Ebenfalls für Cycloadditionsuntersuchungen wurde der Butinsäureester **136/137** durch Yamaguchi-Veresterung [139] in einer Ausbeute von lediglich 14% synthetisiert. (Eintrag 2). Andere Methoden führten hier genau wie bei der Propiolsäure nicht zum Erfolg. Bei Verwendung der trimethylsilylgeschützten Propiolsäure trat unter Standardveresterungsbedingungen eine Übertragung des Silyl-Restes auf die Hydroxyfunktion des Dienols **132/133** auf (Eintrag 3). Die Struktur des Silylethers **138/139** konnte sowohl durch spektroskopische Daten als auch durch eine Fluorid-induzierte Rückführung zum Dienol **132/133** bewiesen werden. Wegen des nicht trivialen Zugangs zu Propiolsäurechlorid, wurde in einem weiteren Experiment auf Acrylsäurechlorid als Säureäquivalent zurückgegriffen (Eintrag 4). Mit dem resultierenden Acrylsäureester **140/141** stand damit eine Verbindung zur Verfügung, die im Falle einer Diels-Alder-Cycloaddition zu einem Cyclohexenderivat führen würde. Nachdem die von Metz beschriebenen Vinylsulfonsäureester in vielen Beispielen intramolekularer Cycloadditionen erfolgreich eingesetzt werden konnten [140], wurde eine solche Gruppe auch am Dienolsystem etabliert (Einträge 5, 6). Allerdings verlief die Reaktion in keinem der beiden Fälle reproduzierbar. Es wurden bei identischen Reaktionsbedingungen Ausbeuteschwankungen zwischen 15 und etwa 30% beobachtet. Bei sinnvollem Einsatz dieser Reaktion in einer Synthesesequenz bedarf es daher einiger Optimierungsarbeit, um zu besseren und reproduzierbareren Ausbeuten zu gelangen.

Allgemein kann festgehalten werden, daß auch an dem System des Dienols **132/133** die Funktionalität neben dem quartären Zentrum nur sehr schwer für chemische Transformationen zugänglich ist. Es werden z.T. drastische Bedingungen verlangt und die Ausbeuten liegen generell in nicht zufriedenstellenden Bereichen.

Tabelle 8: Veresterungen ausgehend vom Dienol 132/133

Eintrag	Säureäquivalent	Bedingungen	Produkt
1		NaH, THF 30min reflux	 27% 134/135
2		<i>Yamaguchi</i> i) Et ₃ N, 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, THF, 30min RT ii) DMAP, Toluol, 2h RT	 14% 136/137
3		DCCI, CH ₂ Cl ₂ 5h 0°C	 81% 138/139
4		Et ₃ N, THF 10min RT	 59% 140/141
5		Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ 30min RT	 30% 142/143
6		Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ 1h -50°C	 34% 142/143

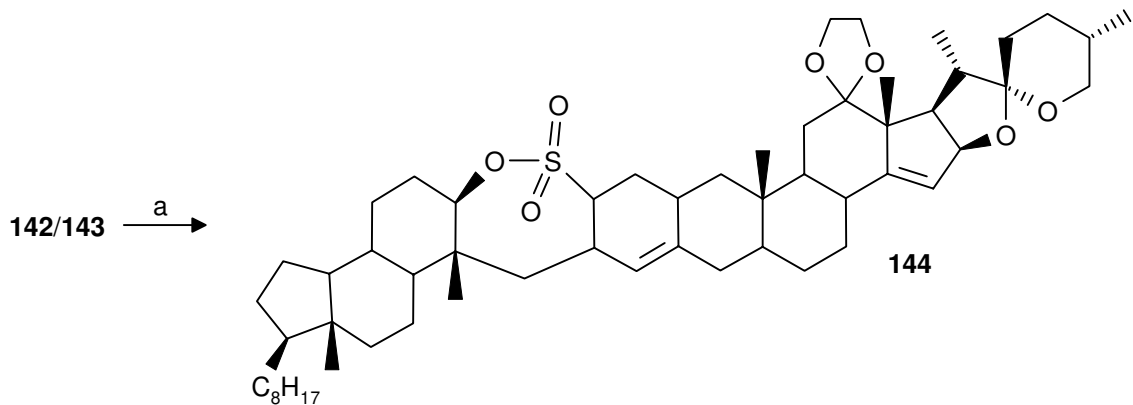
*Die Synthese des Vinylsulfonsäurechlorids aus 2-Chlorethansulfonsäurechlorid erfolgt durch Behandlung mit 2,6-Lutidin in Diethylether bei -50°C [141]

4.3.3.4 Ringschlußversuche - Aufbau von Polycyclen

Alle im vorangehenden Abschnitt vorgestellten Ester wurden im folgenden unter verschiedenen Bedingungen Diels-Alder-Additions-Experimenten unterzogen. Die Acetylderivate **134/135** und **136/137** lieferten allerdings genauso wie der Acrylsäureester **140/141** weder unter rein thermischen Bedingungen (Toluol) noch unter Zusatz von Lewis-Säuren ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) noch unter Hochdruck die entsprechenden Cycloaddukte. Dieses könnte begründet sein durch die mit der gewünschten Cycloaddition einhergehende erforderliche Bildung eines 7-Ring-Lactons. Im Falle des Acrylsäureesters **140/141** kommt hinzu, daß die Enon-Einheit sowohl *s-cis*- als auch *s-trans*-Konformation einnehmen kann. In einer erfolgreich verlaufenden Cycloaddition bedarf es hier einer *s-cis*-Anordnung, welche jedoch gegenüber der *s-trans*-Anordnung energetisch benachteiligt sein könnte. Über ähnliche Effekte konnte *Boeckmann* 1982 berichten [142].

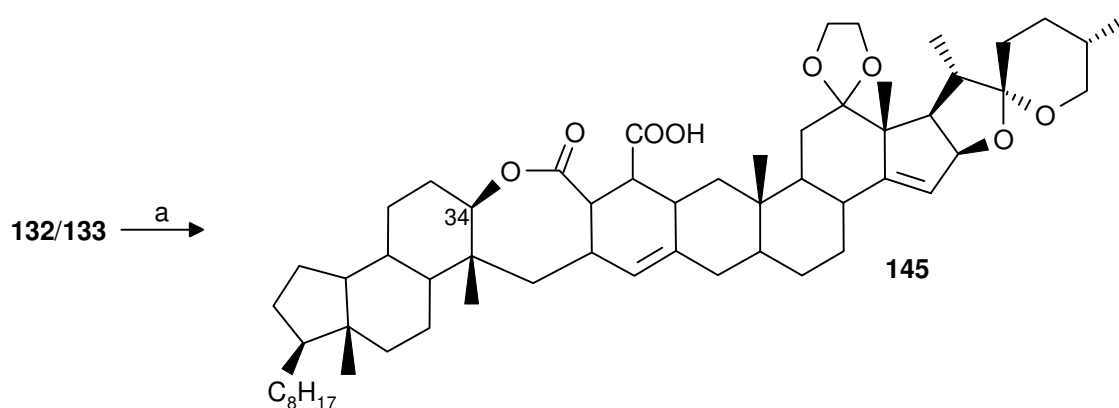
Aus dem Vinylsulfonsäureester **142/143** konnte schließlich nach sehr langen Reaktionszeiten mit dem dodecacyclischen Cyclohexen **144** eine erste polycyclische Verbindung in einer Ausbeute von 39% erhalten werden (Schema 65).

Schema 65: intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition



a) Toluol, 72h reflux, 39%

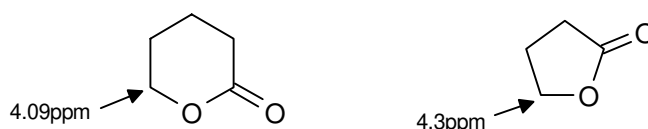
Am Dienol **132/133** wurde auch eine *intermolekulare* Variante der Cycloaddition untersucht. Nach 4d bei 14kbar konnte aus einer Lösung von Dienol **132/133** und Maleinsäureanhydrid in Tetrahydrofuran eine Verbindung in einer Ausbeute von 82% erhalten werden, der die Struktur **145** zugewiesen wurde (Schema 66).

Schema 66: *intermolekulare Cycloaddition mit Maleinsäureanhydrid*

a) Maleinsäureanhydrid, THF, 4d 14kbar, 82%

Nach der zunächst erfolgten *intermolekularen* Cycloaddition muß demnach durch den *intramolekularen* Angriff der Hydroxyfunktion eine Öffnung des Anhydrids unter Ausbildung des 7-Ring-Lactons **145** stattgefunden haben. Denkbar wäre hier auch eine Sequenz aus zunächst erfolgreichem nucleophilen Angriff der Hydroxyfunktion auf Maleinsäureanhydrid und einer dann doch *intramolekular* verlaufenden Cycloaddition. Aufgrund der bisher immer beobachteten sehr schlechten Ausbeuten bei *intermolekularen* Substitutionsreaktionen (s.o.) an der Hydroxyfunktion wird hier die erste These bevorzugt.

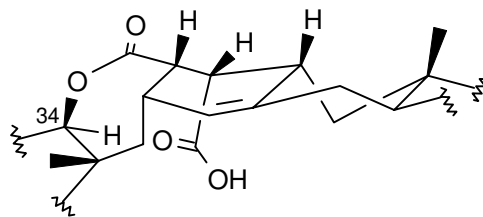
Interessanterweise waren die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der H-Atome im neugebildeten Cyclohexenring deutlich verbreitert. Alle H-Atome wiesen Linienbreiten um $J = 14\text{Hz}$ auf. Das Signal des 34-H-Atoms befand sich unter dem von den Protonen des 12-Ketals gebildeten Multipletts bei etwa 3.9-4.0ppm. Dieses ist eine für cyclische Lactone durchaus zu erwartende Verschiebung (Abb. 17) [143].

Abb. 17: *Chemische Verschiebung bei Lactonen*

Sowohl die breiten Signale der zentralen H-Atome als zusätzlich auch die Lage des 34-H können erklärt werden durch eine hohe Flexibilität des Systems am 7-Ring. Die Einstellung vieler Konformationen ist hier vermutlich ohne große Energiesprünge möglich. In Abb. 18

ist der Ausschnitt einer Konformation aufgezeigt, welche das Molekül in eine konkave Form zwingt. Dabei könnte das 34-H-Atom sehr leicht in den Anisotropiekegel der Carboxylgruppe geraten, was die Lage des ^1H -Signals untermauern könnte. Auch eine Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe des Lactonsystems ist denkbar und am Modell leicht nachzuvollziehen. Eine α -facial ablaufende Cycloaddition wurde bei diesem Modell vorausgesetzt.

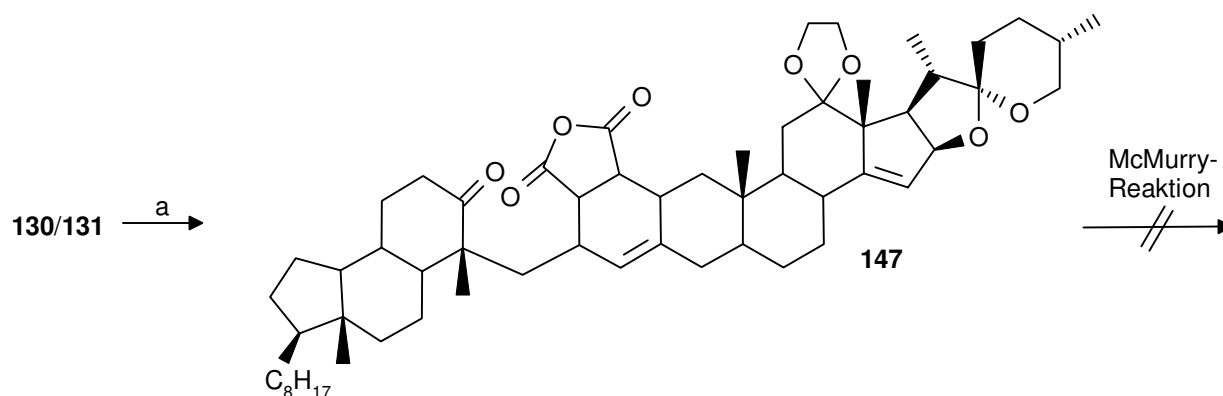
Abb. 18: 7-Ring-Lacton **145** - Molekülausschnitt



Durch eine chemische Transformation konnte die Struktur **145** zusätzlich belegt werden. So führte die Veresterung der Säurefunktion mit Diazomethan zum entsprechenden Methylester **147** in einer Ausbeute von 88%. Eine selektive Reduktion der Carboxylgruppe in Gegenwart des 7-Ring-Lactons mittels Boran-Reduktionsmitteln konnte dagegen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings könnten unter diesen Bedingungen andere Molekülteile, wie der Spiroketalbereich [144], attackiert werden, was die nahezu vollständige Zersetzung des Moleküls bei der Reaktion erklären würde.

Ein Versuch zur Decarboxylierung der Verbindung **145** nach *Barton* [145] führte zu einem Produktgemisch, in dem alle auftretenden Substanzen vielfältige Veränderungen im Grundgerüst, besonders im Spiroketalbereich, aufwiesen.

Auch am Dienon **130/131** wurden Studien zur Cycloaddition durchgeführt. Die intermolekulare Reaktion mit Maleinsäureanhydrid lief wie erwartet ab und belegte somit die am Beispiel des Dienols **132/133** aufgestellte These. Ein nachfolgender Versuch, den Ringschluß durch eine McMurry-Reaktion mittels Titan-tetrachlorid-Tetrahydrofuran-Komplex und Zink zu vollziehen, mißlang jedoch [146]. Es wurde lediglich das Edukt zu etwa 50% reisoliert (Schema 67).

Schema 67: Diels-Alder-Reaktion am Dienon 130/131

a) Maleinsäureanhydrid, Tetrahydrofuran, 7d 14kbar, 50%

Nachdem mit den Dienen **130/131** und **132/133** zwei wichtige Zentralintermediate zum Aufbau von bissteroidalen Polycyclen zur Verfügung standen, konnten erste Folgeverbindungen dargestellt werden. Die erfolgversprechendste Substanz repräsentiert nach bisherigen Erkenntnissen das 7-Ring-Lacton **145**, welches sich in guten Ausbeuten in einer überschaubaren Anzahl von Synthesestufen darstellen läßt. Doch sicherlich ist auch die Chemie des Dienons **130/131** durch die Addition von Maleinsäureanhydrid nicht hinreichend ausgeschöpft. Es wurden mit der hier beschriebenen Chemie lediglich erste synthetische Grundlagen gelegt, deren Weiterentwicklung durchaus lohnenswert erscheint.

4.4 Biologische Daten

Die cytostatische Aktivität der hergestellten Verbindungen wurde in einem als Vortest zu wertenden Verfahren an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) unter Leitung von Prof. Beil sowie bei einem Teil der Verbindungen am National Cancer Institute (NCI), USA, bestimmt. An der MHH standen drei Zelllinien zu diesem Zweck zur Verfügung (Leber-, Magen- und Darmcarcinom [später ersetzt durch Mammacarcinom], während das NCI mit 60 Zelllinien arbeitet (die Zelllinien umfassen die Krankheitsbilder Leukämie, Lungen-, Haut-, Magen-, ZNS-, Gebärmutter-, Prostata-, Brust- und Nierenkrebs). Die von der MHH erhaltenen Werte (Tabelle 9) entstammen jeweils dem Test an einer einzelnen Zelllinie. Für die Testergebnisse vom NCI (Tabelle 10) erfolgte eine Mittelung über alle 60 Zelllinien. Hier sind zum Vergleich die Testwerte der cytostatisch wirksamen Substanzen 5-Fluoruracil, Taxol und Cephalostatin **1** **1** aufgeführt. Der GI_{50} -Wert steht für die molare Substanzkonzentration, bei der das Tumorwachstum um 50% gehemmt wird. Der TGI-Wert gibt die molare Wirsubstanzkonzentration an, bei der das Zellwachstum zum Erliegen kommt, und der LC_{50} -Wert beschreibt die molare Substanzkonzentration, die nötig ist, um 50% der Tumorzellen im Versuchszeitraum zu töten. Alle Werte werden als dekadische Logarithmen der molaren Wirkkonzentration [mol/l] angegeben.

Tabelle 9: biologische Tests, MHH

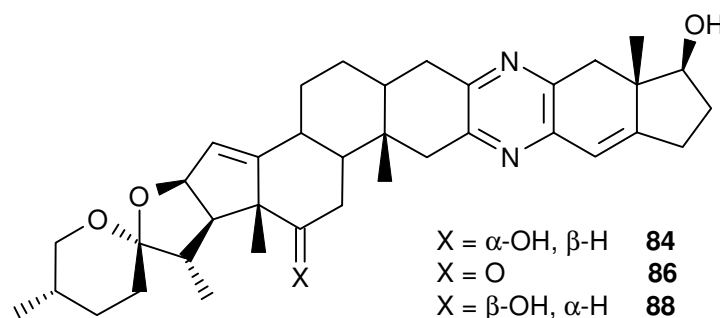
Substanz	Zelllinie	GI_{50}	TGI	LC_{50}
60	HMO 2	-4.6	>-4.3	>-4.3
60	HEP G2	>-4.3	>-4.3	>-4.3
62	HMO 2	-4.8	>-4.3	>-4.3
62	HEP G2	-5.0	>-4.3	>-4.3
84	HMO 2	-5.9	-5.6	-5.4
84	HEP G2	-5.9	-5.6	-5.2
84	MCF 7	-5.7	-5.3	>-4.3
86	HMO 2	-6.1	-5.8	-5.5
86	HEP G2	-7.0	-5.6	-5.2
86	MCF 7	-6.0	-5.2	>-4.3
88	HMO 2	-6.0	-5.7	-5.4
88	HEP G2	-6.0	-5.6	-5.2
88	MCF 7	-5.8	-5.3	>-4.3

HMO 2: Magencarcinom, HEP G2: Lebercarcinom, MCF 7: Mammacarcinom

Tabelle 10: biologische Tests, NCI

Substanz	NSC-Nr.	MG_MID GI ₅₀	MG_MID TGI	MG_MID LC ₅₀
<i>5-Fluoruracil</i>	19893	-4.7	>-2.8	>-2.6
<i>Taxol</i>	125973	-7.9	>-5.5	>-4.7
<i>Cephalostatin 1</i>	363979-N	<-9.4	>-8.2	-6.6
84	D701216-Y	-5.1	-4.8	-4.5
96	D701217-Y	-4.8	-4.4	-4.1
110/111	D704633-O	-5.1	-4.5	-4.1
130/131	D704632-N	-4.1	-4.0	-4.0

Ein Vergleich der erhaltenen Werte mit denen bereits etablierter Wirkstoffe (5-Fluoruracil, Taxol) oder des hoffnungsvollen Entwicklungskandidaten Cephalostatin 1 zeigt, daß alle neu präparierten Substanzen mit ihrem cytostatischen Wirkpotential z.T. deutlich unter denen der potenten Verbindungen liegen. An der MHH allerdings fielen die verkürzten Dimere **84**, **86** und **88** (Abb. 19) durch eine Wirkung im Bereich von 5-Fluoruracil auf [147]. Der Bis-alkohol **84** zeigte dagegen am NCI keine signifikante Aktivität. Zu beachten ist jedoch, daß bei einer solchen Betrachtung eine selektiv auf wenige Zelllinien wirkende Substanz, am NCI durch die Mittelung der Werte über alle Zelllinien nicht unbedingt auffallen würde.

Abb. 19: biologisch aktive Verbindungen **84**, **86**, **88**

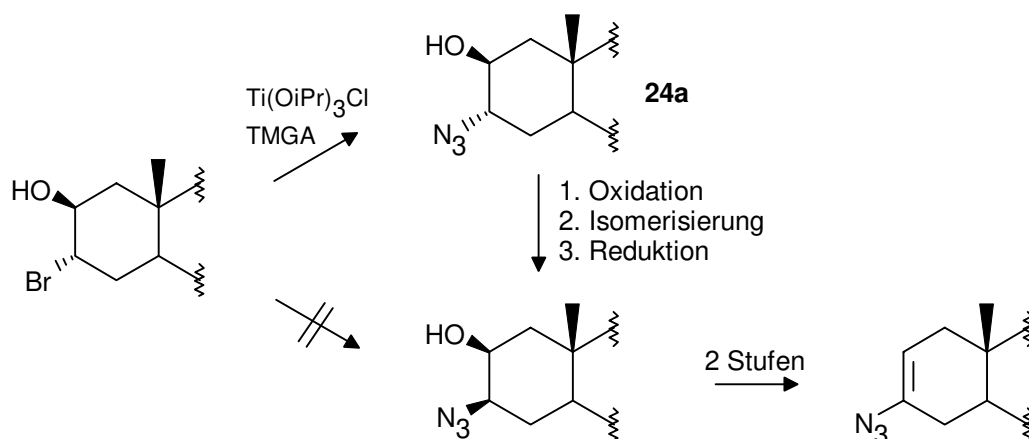
Legt man die Werte der MHH zugrunde, so darf -mit aller Vorsicht- vermutet werden, daß Cephalostatinanloga mit nur einer steroidalen Hälfte ebenfalls eine cytostatische Aktivität aufweisen können. Eine nähere Untersuchung dieser Vermutung könnte zusätzliche Hinweise im Rahmen von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen der Cephalostatine geben, denn es könnte sich herausstellen, daß ein bissteroidales Grundgerüst gar nicht erforderlich

ist, um hochpotente Wirkstoffe zu erhalten. Hierzu jedoch wäre es ratsam, zunächst systematisch eine große Zahl verkürzter Analoga herzustellen, die im steroidalen Molekülteil den Cephalostatinen ähnlicher wären. Die eher geringe Zahl der auf ihre biologische Aktivität untersuchten Substanzen läßt sicherlich noch keine verlässlichen Aussagen zu.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Suche nach alternativen Synthesewegen zu steroidalen Vinylaziden konnte sowohl bei der Transformation am sp^3 -C-3 als auch bei der am sp^2 -C-3 je ein neuer Zugang zu den Zielverbindungen geschaffen werden. Im Zuge der ausgehend vom Homoallylalkohol **7** elfstufigen Synthese über Transformationen am ausschließlich sp^3 -hybridisierten C-3 konnte darüber hinaus mit der Titan-induzierten Substitution unter Retention der Konfiguration eine interessante Reaktion bearbeitet werden (Schema 68). Aus dem dabei entstandenen α -Azidoalkohol **24a** konnte durch eine Kaskade aus Oxidation, Isomerisierung, Reduktion und Eliminierung der Weg zum Vinylazid geebnet werden.

Schema 68: Der neue Zugang zu steroidalen Vinylaziden



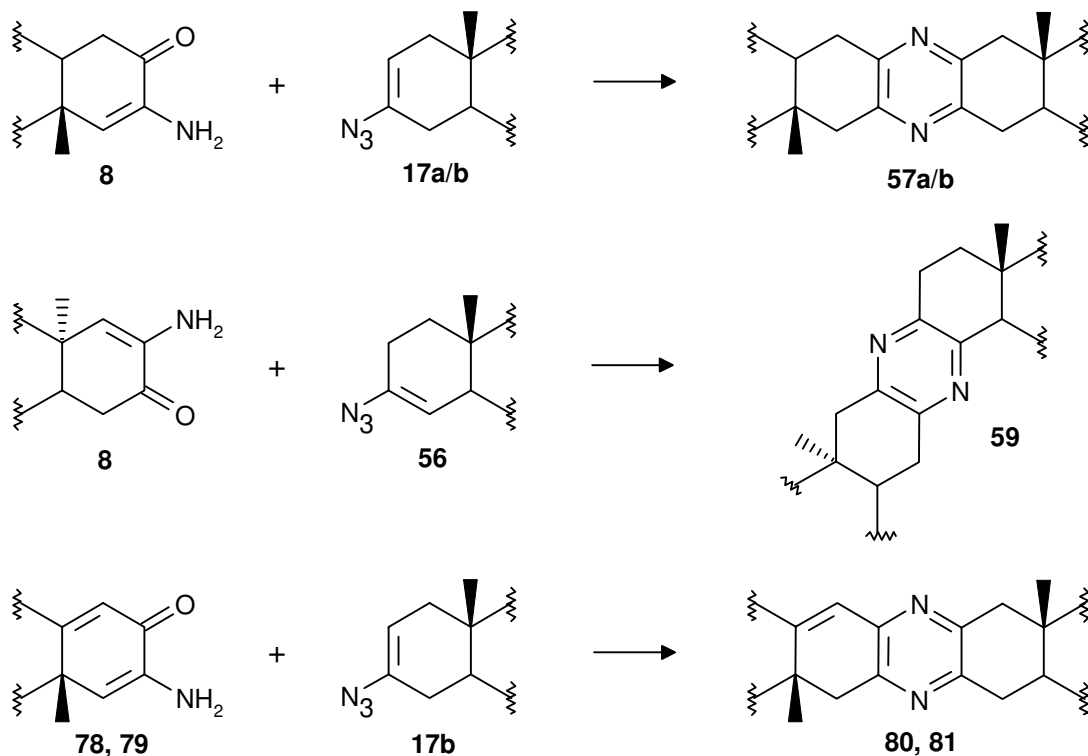
Trotz detaillierter Untersuchungen gelang der direkte Zugang zum β -Azidoalkohol **37** durch Substitution unter Inversion nicht. Hier könnte die erforderliche „Einflugschneise“ durch den 2β -Substituenten abgeschirmt sein, so daß es fraglich ist, ob man auf diesem Weg überhaupt zum Ziel gelangen wird. Alle Experimente hinsichtlich einer Eliminierung aus einer anderen Konfiguration als $[2\beta, 3\beta]$ verliefen negativ.

Die Versuche, Vinylazide durch palladium-katalysierte Kupplungen von Aziden mit geeigneten Vinylderivaten zu generieren, verliefen allesamt negativ. Um die Frage zu klären, inwieweit sich eine solche Kupplung überhaupt realisieren läßt, sind mit Sicherheit aufwendige, systematische Untersuchungen erforderlich, die den Rahmen dieser Arbeit gesprengt hätten. Durch eine Shapiro-Reaktion konnte jedoch beim Abfang des Vinylanions mit elektrophilem Azid ein steroidales Vinylazid via Transformationen am sp^2 -C-3 synthetisiert werden. Allerdings gelangte man auf diese Weise nicht zu $\Delta^{2,3}$ -3-

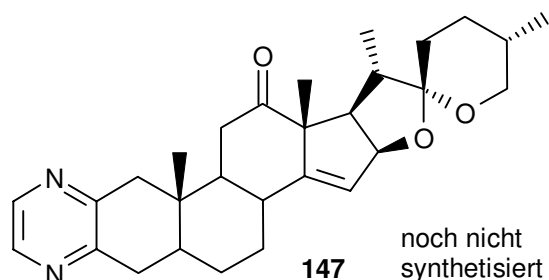
Vinylaziden, welche beim Einsatz in *unsymmetrische* Kupplungen Anlaß zu Derivaten mit dem Grundgerüst der Naturstoffe geben würden, sondern es wurde statt dessen das $\Delta^{3,4}$ -3-Vinyl-azid **56** zugänglich. Eine Variation des Hydrazids bei der Herstellung des in die Shapiro-Reaktion eingesetzten Hydrazons könnte möglicherweise zu erhöhten Ausbeuten und auch zu veränderter Regioselektivität führen. So ist es beispielsweise bei der Generierung des Vinylolithiums aus Mesitylen-2-sulfonyl-hydrazon oder 2,4,6-Tri-isopropylbenzolsulfonyl-hydrazon nicht erforderlich, die Temperatur bis auf 0°C zu erhöhen. Aufgrund der erhöhten sterischen Hinderung der Hydrazone in den *ortho*-Positionen des Aromaten erfolgt die Bildung der Vinylanionen bereits bei tieferen Temperaturen, was auch zu einer bevorzugten Bildung des kinetisch begünstigten 2,3-Alkens führen könnte [148]. Zu klären wäre allerdings die Frage der Löslichkeit dieser sterisch gehinderten Hydrazone. Bei dem Versuch ein steroidales 2,4,6-Tri-isopropylbenzolsulfonyl-hydrazon in TMEDA zu lösen, traten im Rahmen dieser Arbeit Probleme auf.

Mit dem $\Delta^{3,4}$ -3-Vinylazid konnte im folgenden die von *M. Drögemüller* erstmals durchgeführte *unsymmetrische Kupplung* zu bissteroidalen Pyrazinen [42] auf ein bissteroidales Strukturisomer **59** sowie darüber hinaus auf zwei Hydrindanderivate **80** und **81** erweitert werden (Schema 69). Bei letzteren wurden statt der bisher bei dieser Kupplung eingesetzten Enaminoketon-Komponente aus dem Hajos-Wiechert-Keton [98] hervorgegangene Enamino-enone verwendet, welche aufgrund der Kreuzkonjugation eine ganz andere Elektronenverteilung mit sich bringen.

Eine breite Anwendbarkeit dieser effizienten Reaktion konnte damit belegt werden, wenngleich eine Ausbeuteoptimierung nach wie vor wünschenswert wäre. Die zentralen Probleme sind in der schwachen Nucleophilie des Enaminoketons bzw. -enons in Verbindung mit dem lediglich *in situ* generierbaren und leicht zersetzlichen Azirin zu suchen. Abhilfe könnte geschaffen werden, indem das Azirin durch effektivere Nucleophile abgefangen werden könnte, welche im weiteren Verlauf in einer zeitlich unbegrenzten Reaktion durch das Enaminosubstrat wieder verdrängt werden könnten. Ein Ansatz wurde in dieser Arbeit bei der Durchführung der Reaktion in Methanol aufgezeigt. Für nachfolgende Arbeiten interessant wäre beispielsweise die Untersuchung einer Abfangreaktion mit Hydrogensulfitanionen.

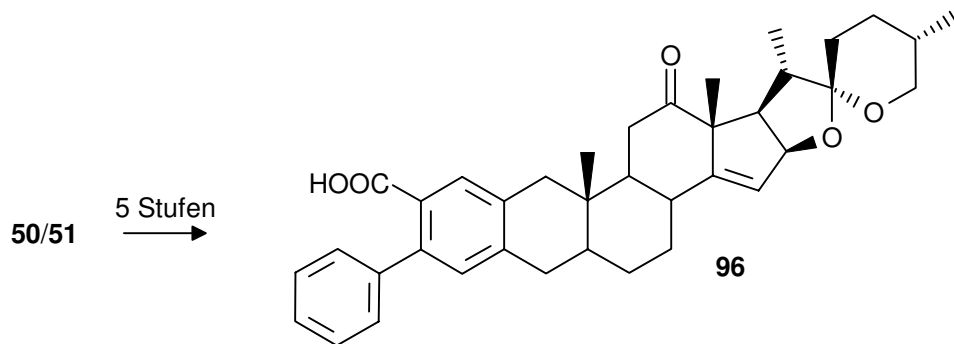
Schema 69: Anwendungsbreite der unsymmetrischen Kupplung


Durch weitere chemische Transformationen konnten mit den verkürzten Dimeren **84**, **86** und **88** sowie mit den Strukturisomeren **60** und **62** fünf Pyrazine für biologische Tests zur Verfügung gestellt werden. Das Erreichen der Wirkstärke von 5-Fluoruracil durch die verkürzten Dimere **84**, **86** und **88** stellten dabei ein sehr interessantes Ergebnis dar. Eine Grundlage für weitere Untersuchungen zur Notwendigkeit *bissteroidaler* Pyrazine konnte so geschaffen werden. Zukünftig wird es wichtig sein zu wissen, inwieweit sich ein einfaches monosteroidales Pyrazin wie **147** (Abb. 20) bezüglich der biologischen Aktivität in diese Reihe einpaßt. Die Synthese derartiger Verbindungen könnte ein interessantes Betätigungsfeld darstellen.

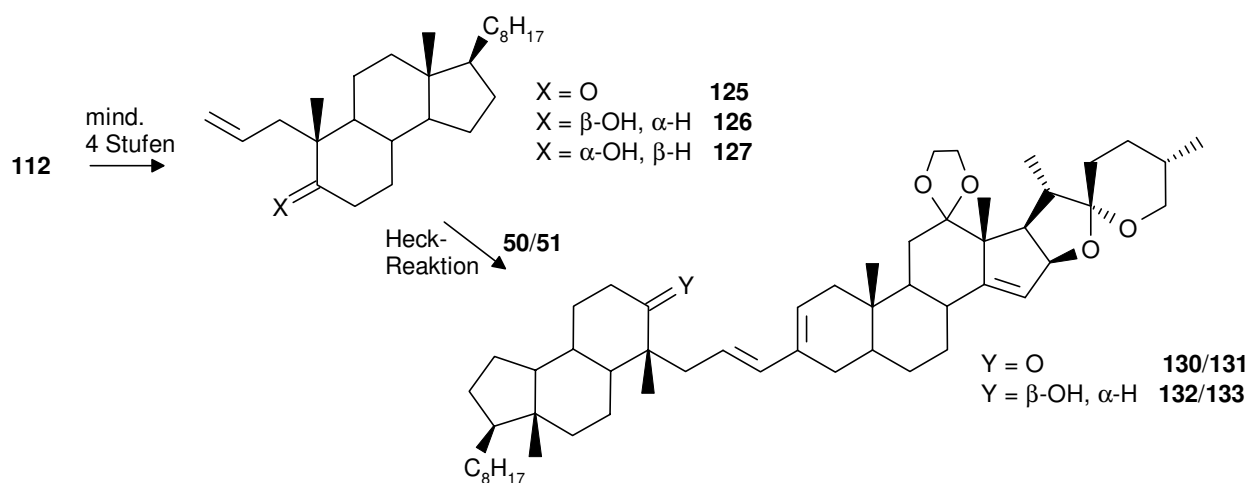
Abb. 20: monosteroidales Pyrazin


Bei der Entwicklung von Synthesen zu Carbanaloga konnten schnell Erfolge an monosteroidalen Verbindungen erzielt werden. Durch eine Sequenz aus palladium-katalysierter C-C-Verknüpfung und intermolekularer Diels-Alder-Cycloaddition erreichte man einen effizienten Zugang zum ersten Benzolanalogon **96** (Schema 70), welches jedoch in *in vitro* Zelltests am NCI keine signifikante Wirkung zeigte. Das Vinyltriflat **50/51** stellte sich als die geeignete steroidale Vorläuferverbindung heraus. Das $\Delta^{2,3}$ -Isomer **50** dieser Verbindung konnte durch Umkristallisation angereichert werden, wodurch die Aufnahme einer Röntgenstruktur ermöglicht wurde.

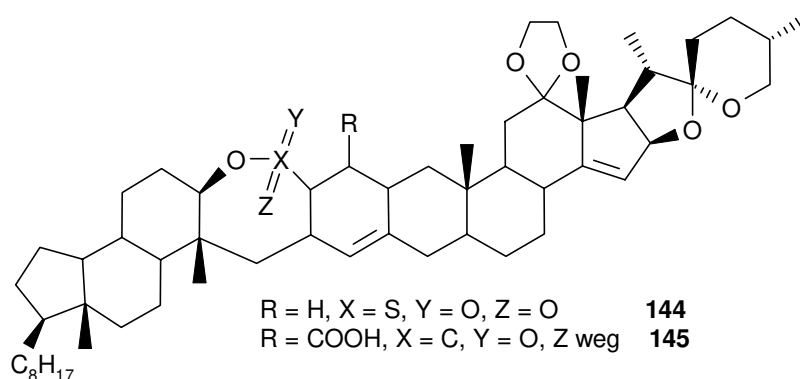
Schema 70: Benzolanalogon **96**



Nach ersten Modelluntersuchungen wurde dann die Übertragung der Sequenz auf bissteroidale Systeme bearbeitet. Die Schlüsselschritte sollten hierbei die *unsymmetrische* Kupplung geeigneter Vorläufer und eine den Polycyclus generierende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion darstellen. Nachdem die Heck-Reaktion am Vinyltriflat **50/51** als Kupplungsmethode gewählt war, galt es, eine aus einem Steroid resultierende Alkenkomponente bereitzustellen. Durch die A-Ring-Öffnung an 4-Cholesten-3-on **112** und nachfolgende Transformationen erhielt man die drei kupplungsfähigen Alkene **125**, **126** und **127** in guter Ausbeute. Die Kupplung dieser Komponenten mit dem Vinyltriflat **50/51** wurde detailliert untersucht, wobei man die optimalen Bedingungen bei Verwendung der Jeffery-Methode [124] unter Mikrowellenbestrahlung fand (Schema 71). Unter den noch dünn gesäten Beispielen für organische Reaktionen in Geräten, die focussierte Mikrowellen liefern, spiegelt die Verknüpfung der konvergent hergestellten Bausteine in der Synthese des Dienols **132/133** die hohe Effizienz dieser Methode wieder.

Schema 71: Synthese zweier komplexer Diene


Nach dem Scheitern der Reaktionen an den Dienonen **110/111** und **130/131** zur Einführung einer für eine Cycloaddition geeigneten Seitenkette, wurden ausgehend vom Dienol **132/133** verschiedene Ester synthetisiert. Die Ausbeuten dieser Reaktionen konnten in keinem Fall zufriedenstellen, was vermutlich auf die sterische Hinderung der Hydroxyfunktion zurückzuführen ist. Eine erfolgreiche *intramolekulare* Cycloaddition konnte nur im Falle des Vinylsulfonsäureesters **142/143** beobachtet werden (Abb. 21). Das Herstellungsverfahren von **144** bedarf im Falle einer Anwendung einer deutlich verbesserten Reproduzierbarkeit der Reaktion zum Vinylsulfonsäureester **142/143**, denn die Ausbeuten variierten bei verschiedenen Ansätzen bei gleichen Bedingungen zu stark. Ausbeuteverbesserungen in der anschließenden Cycloadditionsreaktion könnten eventuell durch die Nutzung von Mikrowellenstrahlung erreicht werden, denn diese Methode bot bisher bei ähnlichen Reaktionen Vorteile [149].

Abb. 21: Cycloaddukte


Für eine effiziente Synthese von weit größerem Wert ist die *intermolekulare* Diels-Alder-Reaktion mit Maleinsäureanhydrid mit der nachfolgenden *intramolekularen* Öffnung des Anhydrids zum 7-Ring-Lacton **145** (Abb. 21). Ohne daß eine Isolierung des zunächst entstehenden Addukts möglich wäre, erhielt man das Lacton **145** in einer Ausbeute von 82%.

Auf der Basis der hier entwickelten Chemie sollten sich, besonders durch den Zugang zum 7-Ring-Lacton **145**, weitere interessante Polycyclen darstellen lassen. Von besonderer Wichtigkeit sollte die Übertragung der Syntheseroute zu den Alkenkomponenten **125**, **126** und **127** auf Hecogeninderivate, wenn möglich sogar mit $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung, sein. Die anschließende Kupplung zu ringgeöffneten bissteroidalen Dienen sollte Verbindungen hervorbringen, welche für die weitere Untersuchung der biologischen Aktivität und damit weiteren Informationen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von entscheidender Bedeutung sein könnten. Solche Diene besitzen nämlich zwei Spiroketaltermini, die beiden Fünfringdoppelbindungen und eine Flexibilität im Zentrum des Moleküls, die es womöglich erlaubt, die für die Auslösung der Aktivität verantwortliche Konformation einzustellen. Darüber hinaus wären natürlich auch rigidere und im Vergleich zu den hier präparierten Verbindungen höher funktionalisierte Carbanaloga zugänglich.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP 200 (200MHz), AM 400 (400MHz), Avance 400 (400MHz) und Avance 500 (500MHz) der Firma Bruker gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. In den Fällen, in denen kein Tetramethylsilan als interner Standard hinzugefügt wurde, wurden die Spektren auf den jeweiligen Lösungsmittelpeak kalibriert (bei CDCl₃: 7.27). Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, tr = Triplet, q = Quartett, m = Multiplet, br = breites Signal. Hinter den δ -Werten sind in Klammern der Reihenfolge nach die Multiplizitäten, die Kopplungskonstanten (in [Hz]), die Anzahl der zum Signal gehörenden Protonen (Integration) sowie ggf. die Zuordnung des jeweiligen Signals (Nr.-H) angegeben. Bei den steroidalen Verbindungen wurden generell die Methylgruppen und die charakteristischen Signale im Bereich >2ppm aufgeführt. Auf die Angabe von Signalen im Aliphatenbereich (ca. 0.7-2.0ppm) sowie deren Integration wurde verzichtet.

¹³C-NMR-Spektren (in der Regel DEPT-Spektren, auch HMBC, HMQC) wurden mit den Geräten WP 200 (50MHz), AM 400 (100MHz), AVS 400 (100MHz, Avance) und AVS 500 (125MHz, Avance) der Firma Bruker gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. In den Fällen, in denen kein Tetramethylsilan als interner Standard hinzugefügt wurde, wurden die Spektren auf den jeweiligen Lösungsmittelpeak kalibriert (bei CDCl₃: 77.0). Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten (in Klammern hinter dem δ -Wert) wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett (C), d = Dublett (CH), t = Triplet (CH₂), q = Quartett (CH₃). Die charakteristischen Signale wurden zugeordnet.

IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer FT 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die Aufnahmetechnik ist jeweils angegeben. Die Wellenzahlen ν der charakteristischen Banden tragen die Einheit [cm⁻¹]. Die Kennzeichnung der Intensitäten erfolgt folgendermaßen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach.

UV-Spektren wurden mit einem Beckman Spektrometer Modell 3600 in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln gemessen. Die Intensität der detektierten Banden wird angegeben durch: s = stark, m = mittel, w = schwach; Schultern werden als sh gekennzeichnet.

Massenspektren (MS) wurden mit dem Massenspektrometer MAT 312 der Firma Finigan bei einem Ionisierungspotential von 70eV und der jeweils angegebenen Meßtemperatur aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind bezogen auf das Basissignal in [%] angegeben.

FAB-Spektren (FAB-MS) wurden mit dem VG-Autospec in einer Nitrobenzylalkoholmatrix (NBA-Matrix) mit Niederauflösung aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind bezogen auf das Basissignal in [%] angegeben.

MS-Hochauflösungen (HRMS) wurden nach der Peak-Matching Methode mit dem VG-Autospec gemessen.

Elementaranalysen wurden mit den Geräten varioEL der Firma elementar Analysensysteme GmbH und CHN-Rapid der Firma Heraeus gemessen.

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat MPD 350 der Firma Gallenkamp gemessen.

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ der Firma Merck und mit Fertigfolien Polygram[®] Alox N/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel

durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254\text{nm}$) und mit Cer(IV)-Sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz [150].

Präparative Säulenchromatographie wurde nach dem Prinzip der Flashchromatographie [151] mit Kieselgel der Firma Baker (Korngröße 0.03-0.06mm) bei schwachem Überdruck (ca. 0.5bar) durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel werden jeweils angegeben.

Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und ggf. nach den üblichen Verfahren absolutiert [151a, 152].

Die handelsüblichen **Chemikalien** wurden im Regelfall nicht weiter gereinigt. Metallorganische Verbindungen wurden nach den üblichen Verfahren unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß gehandhabt [151a, 153].

Hochdruckreaktionen wurden durchgeführt in einer Hochdruckpresse (14kbar) der Firma Hofer.

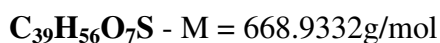
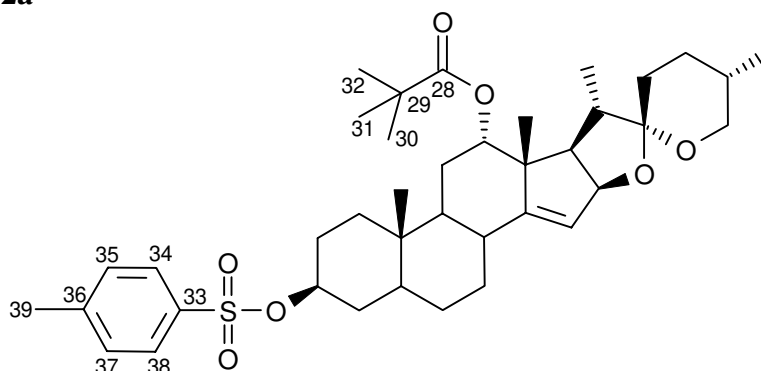
Mikrowellenreaktionen wurden durchgeführt in einem Synthewave™ 402 der Firma Prolabo. Die Maximalleistung des mit focussierten Mikrowellen (2.45GHz) arbeitenden Gerätes betrug 600W.

Die **Röntgenstrukturanalyse** wurde durchgeführt mit einem Stoe-IPDS-Diffraktometer [154]. Zur Auswertung wurden die Programmsysteme Stoe-IPDS-Software, SHELXL-93, SHELXS-86 und PLATON verwendet.

6.2 Darstellungen und spektroskopische Daten

Folgende Verbindungen wurden bereits in vorangegangenen Arbeiten dargestellt und/oder spektroskopisch belegt: **6**, **7**, **8**, **10a/b**, **11a/b**, **12b**, **13a/b**, **14a/b**, **15a/b**, **16a/b**, **17a/b**, **20**, **21**, **39**, **57a** [42, 44, 54, 71, 95], **57b** ([44], im folgenden zur Vervollständigung der Daten aufgeführt), **58** [42], **65** [98], **66**, **67**, **68**, **69**, **70** [alle 99], **71** ([99], hier wegen modifizierter Bedingungen aufgeführt), **72** [100a], **73** ([100b], hier wegen modifizierter Bedingungen aufgeführt), **90** [112], **97/98** ([115], hier wegen modifizierter Bedingungen aufgeführt), **103** [118], **113** ([128b], hier wegen modifizierter Bedingungen und zur Vervollständigung der Daten aufgeführt), **116** ([130a], hier wegen modifizierter Bedingungen und zur Vervollständigung der Daten aufgeführt), **119** ([130b], hier wegen modifizierter Bedingungen und zur Vervollständigung der Daten aufgeführt)

Tosyl-pivalat **12a**



51.22g (99.5mmol) des Alkohols **11a**, 22.76g (119.4mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid und 14.59g (199.4mmol) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin wurden in 600ml abs. Dichlormethan gelöst und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Man addierte weitere 1.22g (0.1eq) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin. Nach 5d goß man die Reaktionsmischung in Wasser, trennte die

Phasen und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden sukzessiv mit 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Eine Säulenchromatographie an Kieselgel erbrachte 62.4g (94%) des gewünschten Produkts in Form eines gelblichen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.82 (s, 3H, 19-H), 0.95 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.12 (s, 3H, 18-H), 1.15 (s, 9H, 30/31/32-H), 2.13 (tr br, J = 11Hz, 1H, 8-H), 2.31 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.5Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.2Hz, 1H, 17-H), 2.44 (s, 3H, 39-H), 3.40 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.9Hz, 1H, 26a-H), 3.47 (m, 1 H, 26b-H), 4.41 (m, 1H, 3-H), 4.82 (tr, J = 2.4Hz, 1H, 12-H), 4.84 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.0Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.6Hz, 1H, 16-H), 5.44 (m, 1H, 15-H), 7.32 (m, 2H, 35/37-H), 7.77 (m, 2H, 34/38-H)

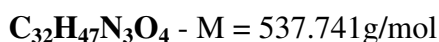
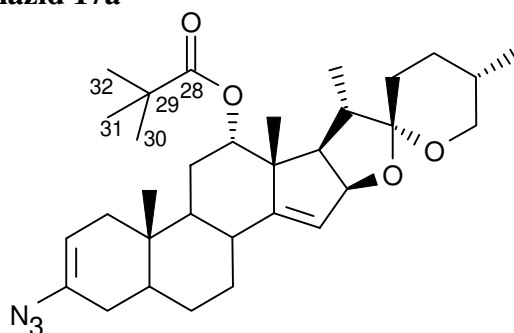
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.83 (q), 14.11 (q), 17.13 (q), 18.82 (q), 21.62 (q, 39-C), 25.92 (t), 27.13 (q, 30/31/32-C), 27.94 (t), 28.22 (t), 28.72 (t), 29.43 (t), 30.37 (d), 31.07 (t), 34.28 (d), 34.69 (t), 35.91 (s, 10-C), 36.60 (t), 38.92 (s, 29-C), 44.46 (d), 44.67 (d), 49.91 (s, 13-C), 50.15 (d), 53.53 (d), 67.07 (t, 26-C), 77.87 (d, 12-C), 81.84 (d, 3-C), 85.01 (d, 16-C), 106.64 (s, 22-C), 120.25 (d, 15-C), 127.56 (d, 35/37-C), 129.74 (d, 34/38-C), 134.78 (s, 36-C), 144.39 (s, 33-C), 154.00 (s, 14-C), 177.82 (s, 28-C)

IR (KBr): ν = 2952 (m), 2928 (m), 2872 (m), 1724 (m), 1464 (m), 1456 (m), 1364 (m), 1284 (m), 1240 (s)

MS (180 °C): m/z (%) = 668 (2, M⁺), 567 (4, M⁺-C₅H₉O₂), 497 (50), 394 (88), 281 (100)

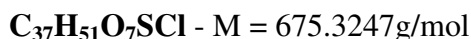
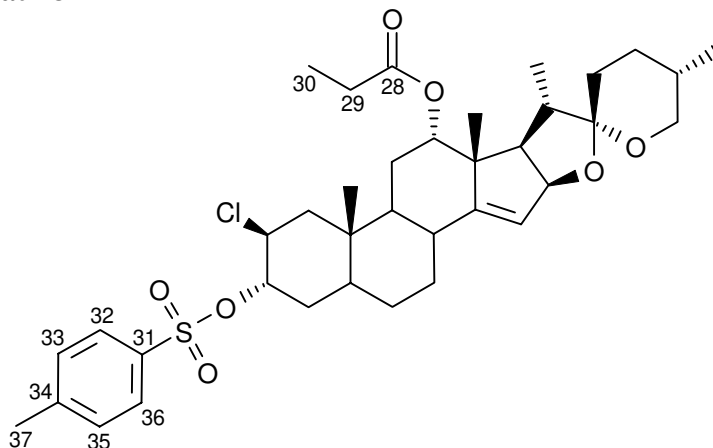
HRMS: ber. 668.3748, gef. 668.3761

12-Pivaloyloxy-Δ^{2,3}-vinylazid **17a**



Festes Kalium-tert.-butylat (30mg, 0.268mmol) wurden in 2.5ml abs. Diethylether vorgelegt. Das in 1.5ml abs. Diethylether gelöste Rohprodukt des Mesylats **38** (168mg) fügte man bei Raumtemperatur tropfenweise hinzu. Nach 30min stoppte man die Reaktion durch Zugabe von Wasser, extrahierte mit Methyl-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel im Vakuum erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1). Man erhielt 85mg (76% über zwei Stufen) des Vinylazids **17a** in Form eines weißen Schaums.

Spektroskopische Daten und Synthese aus **16a** [41]

β -Chloro- α -tosylat 18

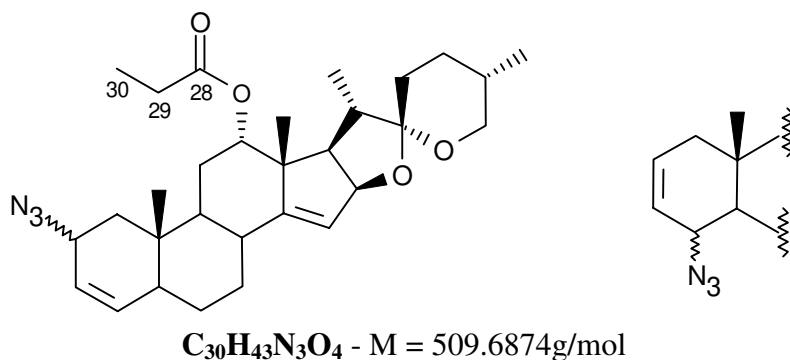
412mg (0.791mmol) des Chlorhydrins **15b** wurden gemeinsam mit 226mg (1.187mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid und 5mg (0.04mmol) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin in 8ml abs. Pyridin gelöst. Nach 11h bei 60°C addierte man 120mg (0.633mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid. Nachdem das Edukt auch nach 24h noch nicht vollständig abreagiert war, goß man die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 2N Salzsäure und Methyl-tert.-butylether. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wusch man mit 2N Salzsäure und ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) lieferte 241mg (45%) des gewünschten Produkts in Form weißer Kristalle sowie 139mg (34%) des Edukts. Die umsatzbereinigte Ausbeute betrug 68%.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.80 (d, $J_{27-25} = 6.3\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.96 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.04 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.14 (tr, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H, 30-H), 0.78-2.0 (m), 2.19 (tr br, $J = 10\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.31 (dd, $J_{17-20} = 10.5\text{Hz}$, $J_{17-16} = 7.2\text{Hz}$, 1H, 17-H), 2.34 (q, $J_{29-30} = 7.6\text{Hz}$, 2H, 29-H), 2.47 (s, 3H, 37-H), 3.43 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.49 (m, 1H, 26b-H), 4.12 (m, 1H, 2-H), 4.63 (m, 1H, 3-H), 4.83 (dd, $J_{16-17} = 8.0\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.4\text{Hz}$, 1H, 16-H), 4.87 (m, 1H, 12-H), 5.46 (s, 1H, 15-H), 7.36 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H, 33/35-H), 7.79 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H, 32/36-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 9.21 (q), 14.09 (q), 14.26 (q), 17.15 (q), 18.71 (q), 21.69 (q, 37-C), 25.78 (t), 27.17 (t), 28.10 (t), 28.32 (t), 28.72 (t), 29.07 (t), 30.39 (d), 31.22 (t), 33.60 (d), 35.61 (s, 10-C), 38.67 (d), 39.88 (t), 44.48 (d), 50.14 (s, 13-C), 50.78 (d), 53.61 (d), 55.22 (d), 67.16 (t, 26-C), 77.88 (d, 12-C), 80.42 (d, 3-C), 85.17 (d, 16-C), 106.64 (s, 22-C), 120.87 (d, 15-C), 127.77 (d, 2x, 33/35-C), 130.06 (d, 2x, 32/36-C), 133.53 (s, 34-C), 145.16 (s, 31-C), 153.16 (s, 14-C), 174.02 (s, 28-C)

IR (CHCl_3): ν = 3000 (w), 2980 (m), 2952 (s), 2928 (s), 2876 (m), 1724 (s), 1652 (w), 1600 (w), 1448 (w), 1368 (m), 1276 (w), 1240 (m), 1176 (s)

MS (190°C): m/z (%) = 676 (15), 675 (14), 674 (33, M^+), 602 (27), 601 (22), 600 (50, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$), 488 (21), 487 (25), 486 (49), 429 (25), 393 (25), 314 (27), 278 (25), 126 (100)

Allylazide **19**

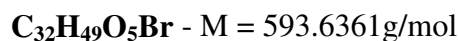
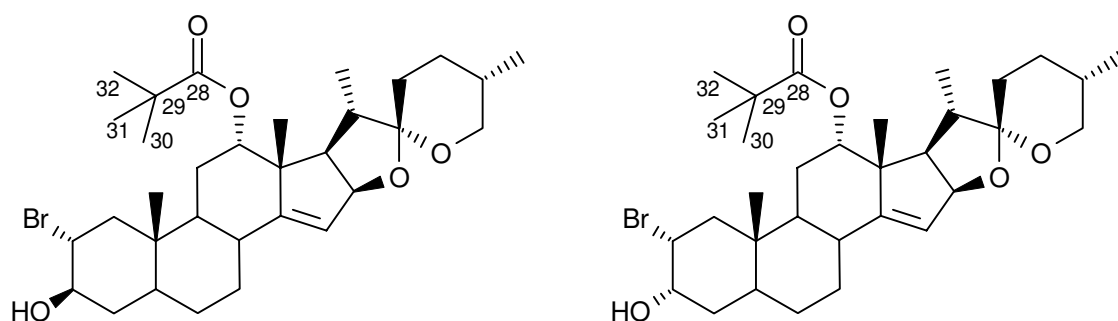
A) 31.7mg (0.210mmol) Cäsiumfluorid wurden im Vakuum mit der Heißluftpistole erhitzt. Man beließ 30min am Vakuum und spülte dann mit Stickstoff. 1ml abs. Dimethylformamid wurde addiert. Zu der Suspension fügte man 28 μ l (0.210mmol) Trimethylsilylazid hinzu, ließ 20min rühren, addierte 47mg (0.07mmol) des Tosylats **18** gelöst in 1ml abs. Dimethylformamid und erhitzte auf 50°C. Nach 6.5h wurden weitere 28 μ l (0.210mmol) Trimethylsilylazid zugetropft. Nach 3d brach man die Reaktion durch Zugabe von Wasser ab, extrahierte mit Diethylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1). Man erhielt 31mg (87%) des Gemisches aus isomeren Allylaziden in Form eines weißen Schaums.

B) Das Gemisch aus isomeren Allylaziden konnte aus allen Mitsunobu-Reaktionsansätzen zum Chlorazid **16b** in 30-50% Ausbeute isoliert werden [44].

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.80 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.86 (s, 3H, 19-H), 0.97 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.12 (tr, J_{30-29} = 7.5Hz, 3H, 30-H), 1.14 (s, 3H, 18-H) (*bei allen Methylgruppen nur Hauptisomer*), 0.78-1.97 (m), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.13 (tr br, J = 11.0Hz, 1H, 8-H), 2.25-2.36 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 1.7H, 2- bzw. 4-/26a-H; darunter 3.43, tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.46-3.53 (m, 1H, 26b-H), 3.90 (m, 0.3H, 2- bzw. 4-H), 4.82 (m, 1H, 16-H), 4.90 (m, 1H, 12-H), 5.42-5.49 (m, 1H, 15-H), 5.58-5.69 (m, 1H), 5.78-5.90 (m, 1H)

IR ($CHCl_3$): ν = 2952 (s), 2928 (s), 2876 (m), 2096 (vs), 1724 (s), 1652 (w), 1600 (w), 1460 (m), 1380 (m), 1324 (m), 1276 (m), 1240 (m)

MS (140°C): m/z (%) = 510 (29), 509 (85, M^+), 482 (11), 481 (31, $M^+ - N_2$), 436 (31), 435 (92, $M^+ - C_3H_6O_2$), 407 (28), 363 (50), 322 (34), 321 (100)

2 α -Brom-3 β -alkohol **22a** / 2 α -Brom-3 α -alkohol **22b**

6.5g (10.98mmol) des Bromketons **21** wurden in 50ml einer 1/1-Mischung aus Dichlormethan und Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Man addierte 830mg (21.8mmol) festes Natriumborhydrid in drei Portionen. Nach 90 min wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von 2N Citronensäure gestoppt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel durchgeführt. Man erhielt 3.88g (60%) des β -Alkohols **22a** in Form eines weißen Schaums und 1.17g (18%) des korrespondierenden α -Alkohols **22b** ebenfalls als weißen Schaum.

2 α -Brom-3 β -alkohol 22a:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.89 (s, 3H, 19-H), 0.96 (d, J_{21-20} = 6.6Hz, 3H, 21-H), 1.14 (s, 3H, 18-H), 1.17 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.77-1.90 (m), 2.15 (tr br, J = 10.5Hz, 1H, 8-H), 2.21 (dd, J = 12.8, 4.4Hz, 1H), 2.32 (dd, J_{17-20} = 9.2Hz, J_{17-16} = 8.3Hz, 1H, 17-H), 3.40 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.9Hz, 1H, 26a-H), 3.45-3.51 (m, 1H, 26b-H), 3.58-3.67 (m, 1H, 3-H), 4.08 (ddd, J = 14.1, 10.0, 4.4Hz, 1H, 2-H), 4.82-4.89 (m, 2H, 12/16-H), 5.48 (s, 1H, 15-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.39 (q, 19-C), 14.12 (q, 21-C), 17.14 (q, 27-C), 18.85 (q, 18-C), 26.09 (t), 27.13 (q, 30/31/32-C), 27.48 (t), 28.71 (t), 29.32 (t), 30.37 (d), 31.05 (t), 33.85 (d, 8-C), 35.88 (t), 38.95 (s), 39.29 (s), 44.46 (d), 44.57 (d), 48.11 (t), 49.90 (s, 13-C), 50.04 (d), 53.52 (d, 17-C), 59.39 (d, 2-C), 67.08 (t, 26-C), 75.88 (d, 3-C), 77.64 (d, 12-C), 84.98 (d, 16-C), 106.65 (s, 22-C), 120.49 (d, 15-C), 153.70 (s, 14-C), 177.86 (s, 28-C)

IR (CHCl₃): ν = 3560 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2872 (m), 1716 (s), 1480 (m), 1460 (m), 1376 (w), 1284 (m), 1240 (m), 1156 (s), 1056 (m)

MS (140 °C): m/z (%) = 595 (3, M⁺[⁸¹Br]), 594 (2), 593 (3, M⁺[⁷⁹Br]), 493 (5, M⁺[⁸¹Br]-C₅H₁₀O₂), 491 (4, M⁺[⁷⁹Br]-C₅H₁₀O₂), 378 (6), 376 (6), 187 (8), 173 (12), 170 (12), 169 (90), 155 (100)

HRMS (C₃₂H₄₉O₅⁷⁹Br): ber. 592.2763, gef. 592.2765

2 α -Brom-3 α -alkohol 22b:

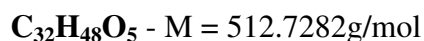
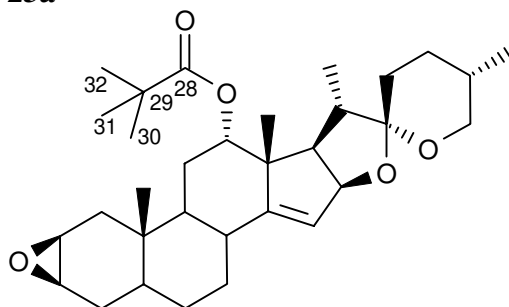
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, J_{27-25} = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.87 (s, 3H, 19-H), 0.96 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.17 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.77-1.90 (m), 2.13 (tr br, J = 11.0Hz, 1H, 8-H), 2.26 (s br, 1H), 2.32 (dd, J_{17-20} = 9.5Hz, J_{17-16} = 8.1Hz, 1H, 17-H), 3.40 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.9Hz, 1H, 26a-H), 3.44-3.51 (m, 1H, 26b-H), 4.04 (s br, 1H, 3-H), 4.40 (ddd, $J_{2-1,3}$ = 12.8, 4.4, 2.5Hz, 1H, 2-H), 4.86 (m, 2H, 12/16-H), 5.47 (m, 1H, 15-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.60 (q), 14.13 (q), 17.14 (q), 18.88 (q), 25.67 (t), 27.14 (q, 30/31/32-C), 27.18 (t), 28.74 (t), 29.24 (t), 30.39 (d), 31.08 (t), 33.92 (d), 34.78 (t), 37.51 (d), 38.96 (s), 39.59 (s), 43.20 (t), 44.47 (d), 49.89 (s, 13-C), 50.00 (d), 53.53 (d, 17-C), 57.45 (d, 2-C), 67.07 (t, 26-C), 69.56 (d, 3-C), 77.67 (d, 12-C), 85.01 (d, 16-C), 106.62 (s, 22-C), 120.41 (d, 15-C), 153.86 (s, 14-C), 177.93 (s, 28-C)

IR (CHCl₃): ν = 3456 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2872 (m), 1716 (s), 1652 (m), 1480 (m), 1456 (m), 1368 (m), 1336 (m), 1284 (m), 1240 (m), 1156 (s)

MS (180°C): m/z (%) = 594 (23, M⁺[⁸¹Br]), 592 (23, M⁺[⁷⁹Br]), 512 (25), 493 (17), 492 (47, M⁺[⁸¹Br]-C₅H₁₀O₂), 491 (16), 490 (44, M⁺[⁷⁹Br]-C₅H₁₀O₂), 420 (22), 410 (44), 378 (66), 376 (62), 296 (81), 126 (100)

HRMS (C₃₂H₄₉O₅⁷⁹Br): ber. 592.2763, gef. 592.2764

12-Pivaloyloxy- β -epoxid 23a

A) 586mg (0.99mmol) des Bromalkohols **22a** wurden in 5ml Methyl-tert.-butylether gelöst. Man addierte 45ml 2-Propanol und 554mg (9.87mmol) festes Kaliumhydroxid, anschließend erhitzte man für 3h auf 50°C. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, verdünnte man mit 100ml Wasser und neutralisierte mit 2N Citronensäure. Die wäßrige Phase wurde mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, die vereinigte organische Phase wusch man mit Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Das Rohprodukt wurde an Kieselgelsäulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigester 6/1). Man erhielt 481mg (95%) farblose Kristalle (m.p. 191-193°C).

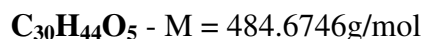
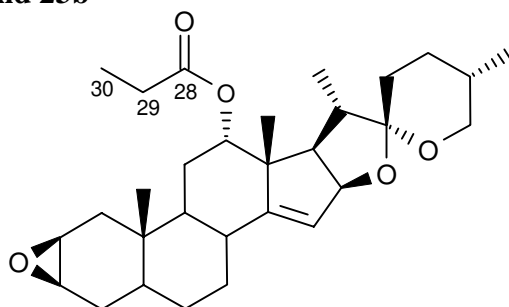
B) als Nebenprodukt bei Substitutionsversuchen in 4.1.1.5

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.79 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.89 (s, 3H, 19-H), 0.96 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.17 (s, 9H, 30/31/31-H), 0.77-1.85 (m), 2.09 (m, 2H), 2.32 (dd, $J_{17-20} = 9.6\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.09 (m, br, 1H, 2-H), 3.17 (m, 1H, 3-H), 3.40 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.45-3.52 (m, 1H, 26b-H), 4.81-4.86 (m, 2H, 12/16-H), 5.45 (m, 1H, 15-H)

IR (CHCl_3): ν = 2996 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2876 (m), 1724 (s), 1460 (m), 1240 (m), 1196 (m), 1172 (m), 1060 (m)

MS (120 °C): m/z (%) = 512.6 (58, M^+), 411 (35), 410 (92, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$), 398 (14), 338 (37), 298 (34), 297 (100)

HRMS: ber. 512.3502, gef. 512.3503

12-Propanoyloxy- β -epoxid 23b

Die Substanz trat als Nebenprodukt bei Substitutionsversuchen (4.1.1.5) auf.

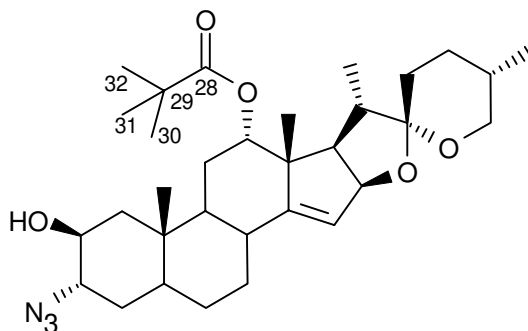
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.80 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.89 (s, 3H, 19-H), 0.97 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.12 (s, 3H, 18-H), 1.12 (tr, $J_{30-29} = 7.7\text{Hz}$, 3H, 30-H), 0.78-1.92 (m), 2.06 (m, 1H), 2.05-2.21 (m, 2H; darunter: 8-H), 2.26-2.34 (m, 3H), 3.10 (m, 1H,

2-H), 3.17 (dd, $J = 5.9, 4.0\text{Hz}$, 1H, 3-H), 3.42 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.46-3.52 (m, 1H, 26b-H), 4.82 (dd, $J_{16-17} = 8.1\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.7\text{Hz}$, 1H, 16-H), 4.89 (tr, $J_{12-11} = 2.8\text{Hz}$, 1H, 12-H), 5.44 (tr, $J_{15-8,16} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 15-H)

IR (CHCl_3): $\nu = 2996$ (s), 2956 (s), 2928 (s), 2880 (m), 1724 (s), 1672 (w), 1652 (w), 1460 (m), 1380 (m), 1332 (m), 1264 (s), 1240 (s)

MS (160°C): m/z (%) = 485 (20), 484 (4, M^+), 411 (18), 410 (50, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$), 340 (12), 339 (13), 338 (38), 298 (31), 297 (100)

α -Azido- β -alkohol **24a**



$\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_5$ - $M = 555.7562\text{g/mol}$

A) 2.4g (4.681mmol) des β -Epoxids **23a** wurden in 30ml Dimethylacetamid gelöst. Man addierte 1.5g (23.08mmol) Natriumazid und 3ml Wasser. Die Reaktionsmischung wurde für 18h auf 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur addierte man 200ml Wasser. Die Mischung wurde mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die organische Phase wusch man mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Die Reinigung an Kieselgel erbrachte 2.402g (92%) des gewünschten Produkts in Form eines weißen Schaums.

B) 2.3g (3.874mmol) des Bromhydrins **33a** wurden in 25ml abs. Dichlormethan gelöst und bei -78°C mit 3.49ml (3.49mmol) einer 1M Titan-trisisopropoxy-chlorid-Lösung in Dichlormethan versetzt. Nach 15min fügte man dem Gemisch eine Lösung von 6.137g (38.7mmol) Tetramethylguanidiniumazid in 25ml abs. Dichlormethan hinzu. Die Temperatur ließ man langsam auf Raumtemperatur steigen. Nach 26h wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase extrahierte man fünfmal mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Petrolether/Essigsester 4/1) ergab 1.813g (84%) des gewünschten Produkts in Form eines weißen Schaums.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.96 (d, $J_{21-20} = 6.6\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.04 (s, 3H, 19-H), 1.14 (s, 3H, 18-H), 1.17 (s, 9H, 30/31/32-H), 2.19 (m, 1H, 8-H), 2.33 (dd, $J_{17-20} = 9.3\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.4\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.41 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.46-3.52 (m, 1H, 26b-H), 3.74 (s br, 1H, 3-H), 3.90 (s br, 1H, 2-H), 4.81-4.91 (m, 2H, 12/16-H), 5.48 (s, 1H, 15-H)

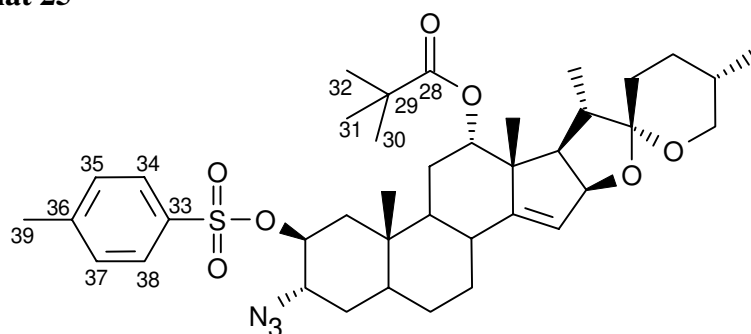
$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 14.07$ (q), 14.14 (q), 17.14 (q), 18.90 (q), 25.66 (t), 27.18 (q, 30/31/32-C), 27.55 (t), 28.04 (t), 28.74 (t), 29.40 (t), 30.40 (d), 31.09 (t), 33.84 (d), 35.66 (s, 10-C), 38.98 (s, 29-C), 39.89 (d), 40.34 (t), 44.47 (d), 49.95 (s, 13-C), 50.92 (d), 53.53 (d), 62.06 (d, 3-C), 67.08 (t, 26-C), 69.23 (d, 2-C), 77.97 (d, 12-C), 85.07 (d, 16-C), 106.64 (s, 22-C), 120.27 (d, 15-C), 154.22 (s, 14-C), 178.04 (s, 28-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 3612$ (w), 2956 (s), 2932 (s), 2872 (m), 2096 (s), 1716 (s), 1652 (w), 1600 (w), 1480 (m), 1460 (m), 1376 (w), 1156 (s)

MS (170 °C): m/z (%) = 556 (46), 453 (85, $M^+ - C_5H_{10}O_2$), 339 (100), 126 (95)

HRMS: ber. 555.3672, gef. 555.3662

α -Azido- β -tosylat **25**



$C_{39}H_{55}N_3O_7S$ - $M = 709.9394\text{g/mol}$

1005mg (1.808mmol) des α -Azido- β -alkohols **24a** wurden in 10ml abs. Pyridin gelöst. Man addierte 690mg (3.62mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid und 20mg N,N-Dimethyl-4-aminopyridin. Die Reaktionsmischung wurde für 24h auf 65°C erhitzt. Nach dem Herunterkühlen auf Raumtemperatur goß man die Mischung in ein 1/1-Gemisch aus 2N Salzsäure und Methyl-tert.-butylether. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wusch man erneut mit 2N Salzsäure und anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat wurde an Kieselgel (Petrolether/Essigester 8/1) chromatographiert. Man erhielt 1030mg (80%) eines farblosen Öls.

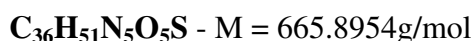
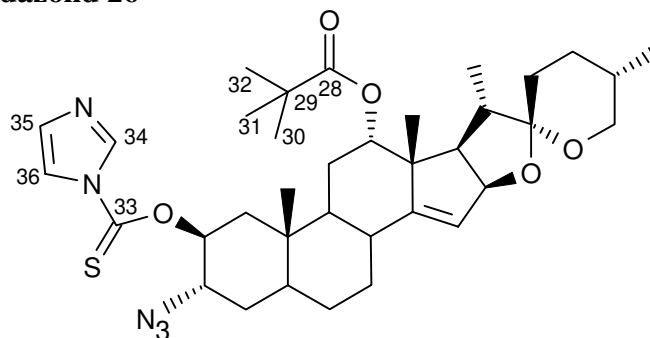
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.79 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.95 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.14 (s, 9H, 30/31/32-H), 2.17 (m, 1H, 8-H), 2.30 (tr, $J_{17-16,20} = 8.5\text{Hz}$, 1H, 17-H), 2.48 (s, 3H, 39-H), 3.40 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.45-3.53 (m, 1H, 26b-H), 3.79 (s br, 1H, 3-H), 4.41 (s br, 1H, 2-H), 4.81 (m, 1H, 12-H), 4.84 (m, 1H, 16-H), 5.46 (m, 1H, 15-H), 7.37 (m, 2H, 35/37-H), 7.77 (m, 2H, 34/38-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 13.51 (q), 14.13 (q), 17.14 (q), 18.83 (q), 21.71 (q, 39-C), 25.59 (t), 27.14 (q, 30/31/32-C), 27.29 (t), 28.01 (t), 28.70 (t), 29.23 (t), 30.37 (d), 31.04 (t), 33.76 (d, 8-C), 35.55 (s, 10-C), 37.69 (t), 38.93 (s, 29-C), 39.17 (d), 44.44 (d), 49.90 (s, 13-C), 50.69 (d), 53.48 (d, 17-C), 59.49 (d, 3-C), 67.07 (t, 26-C), 77.69 (d, 12-C), 77.82 (d, 2-C), 85.00 (d, 16-C), 106.63 (s, 22-C), 120.38 (d, 15-C), 127.73 (d, 35/37-C), 130.12 (d, 34/38-C), 133.34 (s, 36-C), 145.26 (s, 33-C), 153.86 (s, 14-C), 177.89 (s, 28-C)

IR (CHCl_3): ν = 2956 (s), 2932 (s), 2872 (m), 2100 (s), 1716 (s), 1652 (w), 1596 (w), 1456 (m), 1368 (s), 1284 (m), 1176 (s), 1156 (s)

MS (200 °C): m/z (%) = 709 (28, M^+), 607 ($M^+ - C_5H_{10}O_2$), 493 (65), 126 (93), 91 (100)

HRMS: ber. 709.3761, gef. 709.3764

β -Thiocarbonylimidazolid 26

245mg (0.441mmol) des α -Azido- β -alkohols **24a**, 162mg (1.323mmol) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin und 196mg (1.103mmol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol wurden in 6ml abs. Dimethylformamid gelöst. Nach 50h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in ein 1/1-Gemisch aus Wasser und Diethylether gegeben. Es folgte nach der Trennung der Phasen das Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, das Trocknen über Magnesiumsulfat sowie das Einengen am Rotationsverdampfer. Eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 2/1) ergab 219mg (75%) eines gelblichen Schaums.

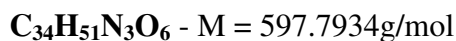
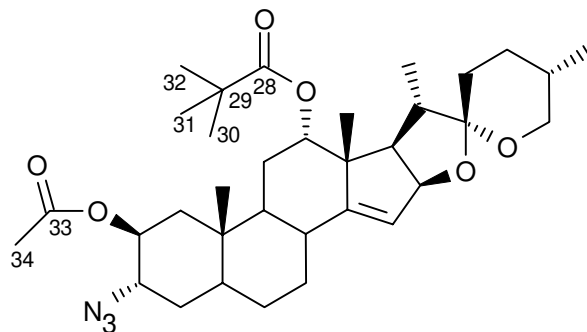
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.80 (d, $J_{27-25} = 6.0\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.96 (d, $J_{21-20} = 6.6\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.03 (s, 3H, 19-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.19 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.77-2.16 (m), 2.22 (tr br, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.33 (dd, $J_{17-20} = 9.6\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.41 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.48 (m, 1H, 26b-H), 4.07 (m, 1H, 3-H), 4.82-4.90 (m, 2H, 12/16-H), 5.51 (s, 1H, 15-H), 5.60 (m, 1H, 2-H), 7.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H, 34-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3 , kalibriert 77.0): δ = 14.03 (q, 2x) / 17.09 (q) / 18.82 (q) [18/19/21/27-C], 25.66 (t), 27.13 (q, 30/31/32-C), 27.30 (t), 28.68 (t), 28.92 (t), 29.16 (t), 30.33 (d), 31.01 (t), 33.93 (d), 35.25 (s, 10-C), 37.02 (t), 38.92 (s, 29-C), 39.18 (d), 44.42 (d), 49.88 (s, 13-C), 50.64 (d), 53.44 (d), 57.72 (d), 67.02 (t, 26-C), 77.50 (d, 12-C), 79.49 (d, 2-C), 84.93 (d, 16-C), 106.58 (s, 22-C), 117.97 (d), 120.52 (d, 15-C), 131.04 (d), 136.66 (d), 153.54 (s, 14-C), 177.75 (s, 28-C), 182.53 (s, 33-C)

IR (CHCl_3): ν = 2980 (m), 2956 (m), 2932 (m), 2872 (w), 2100 (m), 1716 (m), 1476 (w), 1460 (m), 1388 (s), 1348 (w), 1324 (s), 1284 (s), 1228 (s), 1156 (m)

MS (130°C): m/z (%) = 665 (21, M^+), 605 (10), 563 (9, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$), 547 (9), 503 (13), 450 (22), 449 (21), 441 (17), 421 (10), 420 (14), 389 (17), 280 (11), 279 (16), 278 (10), 174 (11), 173 (36), 172 (37), 126 (100)

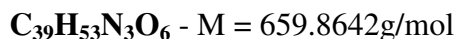
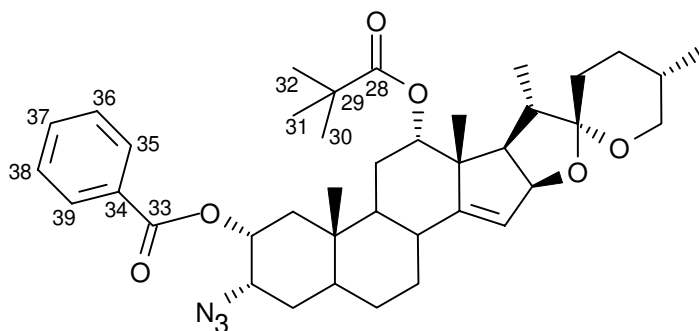
HRMS: ber.665.3611, gef. 665.3610

β -Acetoxy- α -azid 27

113mg (0.203mmol) des α -Azido- β -alkohols **24a** wurden in 6ml abs. Dioxan gelöst und mit 2ml Eisessig sowie 200 μ l konz. Salzsäure versetzt. Nach 115h goß man das Reaktionsgemisch in Wasser, neutralisierte mit 0.1N Natriumhydroxidlösung und extrahierte dann mit Dichlormethan. Nach dem Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Einengen der Lösung im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 80mg (66%) des Produkts in Form eines weißen Schaums.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.79 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.95 (s, 3H, 19-H), 0.96 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.17 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.78-1.89 (m), 2.05 (s, 3H, 34-H), 2.18 (tr br, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.32 (dd, $J_{17-20} = 9.2\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.1\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.41 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.45-3.52 (m, 1H, 26b-H), 3.75 (m, 1H, 3-H), 4.85 (m, 3H, 2/12/16-H), 5.48 (m, 1H, 15-H)

MS (180 °C): m/z (%) = 598 (21), 597 (54, M^+), 496 (38), 495 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$), 423 (36), 382 (40), 381 (98)

Benzoat 28

Unter Eiskühlung wurde zu einer Lösung aus 310mg (0.558mmol) α -Azido- β -alkohol **24a** und 219mg (0.837mmol) Triphenylphosphin in 1.5ml abs. Tetrahydrofuran eine Lösung aus 130 μ l (0.837mmol) Diethylazodicarboxylat und 136mg (1.116mmol) Benzoesäure in 1.5ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Nach 4h Rühren bei Raumtemperatur folgte das Versetzen mit 3ml Wasser, das Waschen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, die Extraktion mit Dichlormethan, das Waschen mit ges. Natriumchloridlösung und das Trocknen über Magnesiumsulfat. Eine dem Abdampfen der Lösungsmittel sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung der Rohsubstanz an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1) ergab 106mg (29%) eines weißen Schaums.

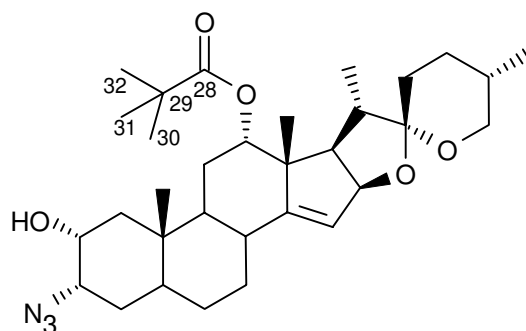
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.96 (m, 6H, 19/21-H), 1.14 (s, 3H, 18-H), 1.19 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.74-1.91 (m), 2.18 (tr br, J = 11.4Hz, 1H, 8-H), 2.33 (tr, J_{17-16,20} = 8.5Hz, 1H, 17-H), 3.41 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.47 (m, 1H, 26b-H), 4.13 (m, 1H, 3-H), 4.82-4.90 (m, 2H, 12/16-H), 5.27 (dtr, J_{2-1,3} = 11.8, 3.8Hz, 1H, 2-H), 5.50 (s, 1H, 15-H), 7.45 (tr, J = 7.7Hz, 2H, 36/38-H), 7.56 (tr, J = 7.5Hz, 1H, 37-H), 8.06 (d, J = 7.4Hz, 2H, 35/39-H)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (m), 2932 (m), 2872 (m), 2096 (m), 1716 (s), 1480 (w), 1452 (w), 1376 (w), 1336 (w), 1316 (w), 1264 (s), 1156 (m), 1108 (m)

MS (200°C): m/z (%) = 661 (21), 660 (44, M⁺), 558 (37, M⁺-C₅H₁₀O₂), 557 (82), 485 (23), 444 (30), 443 (74), 105 (100)

HRMS: ber. 659.3934, gef. 659.3937

α-Azido-α-alkohol 29



C₃₂H₄₉N₃O₅ - M = 555.7562g/mol

95mg (0.144mmol) des Benzoats **28** wurden in 1.8ml Methanol/Dichlormethan 5/1 gelöst und mit 16mg (0.288mol) festem Kaliumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde nach 2h bei 70°C mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eine dem Einengen im Vakuum sich anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1/1) ergab 65mg (81%) eines weißen Schaums.

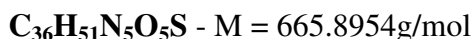
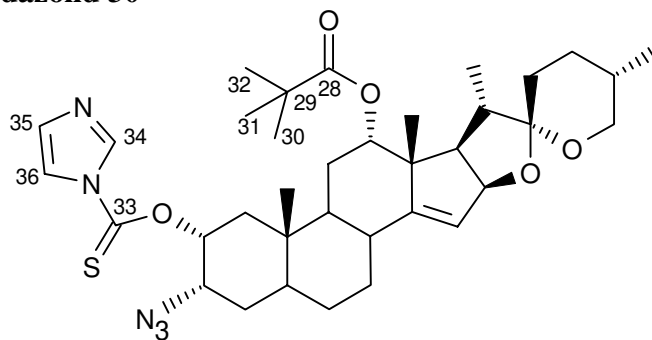
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.84 (s, 3H, 19-H), 0.97 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.6Hz, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.18 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.77-1.90 (m), 2.14 (tr br, J = 10.9Hz, 1H, 8-H), 2.33 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.4Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.4Hz, 1H, 17-H), 3.41 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.9Hz, 1H, 26a-H), 3.48 (m, 1H, 26b-H), 3.79 (m, 1H, 2-H), 3.95 (m, 1H, 3-H), 4.84-4.89 (m, 2H, 12/16-H), 5.48 (m, 1H, 15-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.46 (q) / 14.13 (q) / 17.14 (q) / 18.87 (q) [18/19/21/27-C], 25.74 (t), 27.02 (t), 27.17 (q, 30/31/32-H), 28.74 (t), 29.31 (t), 30.39 (d), 31.07 (t), 31.97 (t), 33.71 (d), 37.11 (s, 10-C), 38.95 (s, 29-C), 39.20 (d), 41.92 (t), 44.47 (d), 49.93 (s, 13-C), 50.16 (d), 53.50 (d), 63.53 (d, 3-C), 67.08 (t, 26-C), 68.36 (d, 2-C), 77.71 (d, 12-C), 85.04 (d, 16-C), 106.64 (s, 22-C), 120.34 (d, 15-C), 153.95 (s, 14-C), 177.88 (s, 28-C)

IR (CHCl₃): ν = 3608 (w), 3576 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2872 (m), 2120 (s), 2096 (s), 1716 (vs), 1480 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1284 (m), 1240 (m), 1156 (vs), 1060 (m)

MS (180°C): m/z (%) = 556 (24), 555 (61, M⁺), 454 (34, M⁺-C₅H₁₀O₂), 453 (92), 381 (37), 339 (100)

HRMS: ber.555.3672, gef. 555.3677

α -Thiocarbonylimidazolid 30

49mg (0.088mmol) des α -Azido- α -alkohols **29**, 32mg (0.264mmol) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin und 39mg (0.220mmol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol wurden in 2ml abs. Dimethylformamid gelöst. Nach 70h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in ein 1/1-Gemisch aus Wasser und Diethylether gegeben. Es folgte nach der Trennung der Phasen das Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, das Trocknen über Magnesiumsulfat sowie das Einengen am Rotationsverdampfer. Eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 3/1) ergab 55mg (94%) eines weißen Schaums.

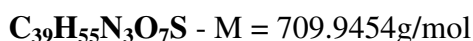
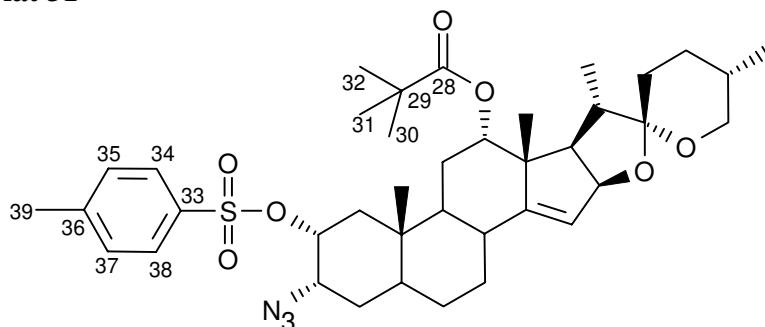
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.96 (d, $J_{21-20} = 6.9\text{Hz}$, 3H, 21-H), 0.98 (s, 3H, 19-H), 1.14 (s, 3H, 18-H), 1.18 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.77-1.95 (m), 2.18 (tr br, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.33 (dd, $J_{17-20} = 9.3\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.4\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.41 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.45-3.52 (m, 1H, 26b-H), 4.20 (m, 1H, 3-H), 4.83-4.90 (m, 2H, 12/16-H), 5.50 (m, 1H, 15-H), 5.75 (dtr, $J_{2-1,3} = 11.8, 3.8\text{Hz}$, 1H, 2-H), 7.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H, 34-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 12.33$ (q) / 14.12 (q) / 17.14 (q) / 18.83 (q) [18/19/21/27-C], 25.74 (t), 26.82 (t), 27.17 (q, 3x, 30/31/32-C), 28.74 (t), 29.21 (t), 30.39 (d), 31.06 (t), 32.46 (t), 33.62 (d), 36.72 (t), 37.72 (s, 10-C), 38.96 (s, 29-C), 39.24 (d), 44.48 (d), 49.95 (s, 13-C), 50.04 (d), 53.55 (d), 60.05 (d), 67.09 (t, 26-C), 77.65 (d, 12-C), 80.75 (d, 2-C), 84.99 (d, 16-C), 106.65 (s, 22-C), 118.03 (s), 120.62 (d, 15-C), 131.08 (s), 137.25 (s), 153.51 (s, 14-C), 177.91 (s, 28-C), 182.99 (s, 33-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2872 (m), 2096 (s), 1716 (s), 1460 (m), 1392 (s), 1328 (s), 1288 (vs), 1232 (s), 1156 (s), 1100 (m), 1060 (m)

MS (190°C): m/z (%) = 666 (11, $\text{M}^+ + 1$), 665 (27, M^+), 606 (13), 605 (28), 504 (18), 503 (37), 495 (10), 492 (11), 491 (28), 482 (14), 481 (29), 480 (11), 479 (21), 390 (31), 256 (34)

HRMS: ber. 665.3611, gef. 665.3616

 α -Azido- α -tosylat 31

75mg (0.135mmol) des α -Azido- α -alkohols **29**, 33mg (0.178mmol) Tosylchlorid und eine katalytische Menge N,N-Dimethyl-4-aminopyridin wurden in 2ml abs. Pyridin gelöst und auf 60°C erhitzt. Nach 16h wurden weitere 33mg (0.178mmol) Tosylchlorid hinzugefügt und die Temperatur auf 70°C erhöht. Der Abbruch der Reaktion erfolgte nach 28h durch Zugabe von Wasser. Es wurde mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, zweimal mit 2N Salzsäure und anschließend mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) ergab 81mg (85%) eines weißen, kristallinen Feststoffs (m.p. 219°C, Zersetzung).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (m, 6H, 19/27-H), 0.95 (d, J_{21-20} = 6.6Hz, 3H, 21-H), 1.10 (s, 3H, 18-H), 1.15 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.77-1.87 (m), 2.09 (tr br, J = 10.8Hz, 1H, 8-H), 2.30 (dd, J_{17-20} = 9.4Hz, J_{17-16} = 8.3Hz, 1H, 17-H), 2.47 (s, 3H, 39-H), 3.39 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.46 (m, 1H, 26b-H), 4.01 (m, 1H, 3-H), 4.72 (dtr, $J_{2-1,3}$ = 11.9, 4.0Hz, 1H, 2-H), 4.79-4.86 (m, 2H, 12/16-H), 5.46 (m, 1H, 15-H), 7.36 (d, J = 8.1Hz, 2H, 35/37-H), 7.81 (d, J = 8.3Hz, 2H, 34/38-H)

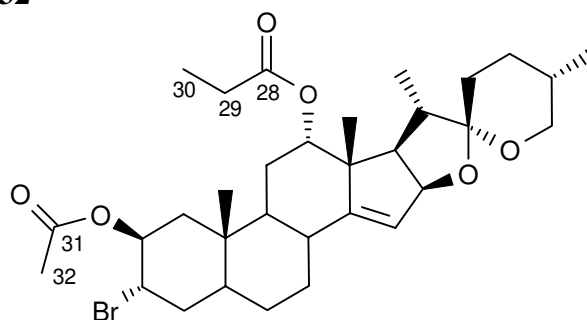
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.36 (q), 14.12 (q), 17.13 (q), 18.83 (q), 21.68 (q, 39-C), 25.67 (t), 26.73 (t), 27.14 (q, 30/31/32-C), 28.72 (t), 29.10 (t), 30.37 (d), 31.05 (t), 32.54 (t), 33.56 (d), 37.47 (s, 10-C), 38.46 (t), 38.68 (d), 38.92 (s, 29-C), 44.45 (d), 49.87 (s, 13-C), 49.90 (d), 53.48 (d), 60.92 (d, 3-C), 67.07 (t, 26-C), 77.42 (d, 12-C), 78.81 (d, 2-C), 84.97 (d, 16-C), 106.62 (s, 22-C), 120.52 (d, 15-C), 127.76 (d, 35/37-C), 129.94 (d, 34/38-C), 133.89 (s, 36-C), 145.18 (s, 33-C), 153.53 (s, 14-C), 177.81 (s, 28-C)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s), 2932 (s), 2872 (m), 2096 (s), 1716 (s), 1650 (w), 1596 (w), 1456 (m), 1368 (s), 1284 (m), 1176 (s), 1156 (s)

MS (180°C): m/z (%) = 711 (20), 710 (36), 609 (36), 608 (71), 494 (41), 493 (78), 126 (96), 91 (100)

HRMS: ber. 709.3761, gef. 709.3765

β -Acetoxy- α -bromid **32**



C₃₂H₄₇O₆Br - M = 607.6237g/mol

508mg (1.084mmol) des Diens **13b** und 490mg (2.753mmol) N-Bromsuccinimid rührte man für 3h bei Raumtemperatur in Eisessig. Durch Hinzufügen von Wasser fiel das Startmaterial als weißer Feststoff aus, der abfiltriert werden konnte. Das Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 5/1) aufgereinigt. Man erhielt 170mg (26%) eines Isomerenmisches, an dem das gewünschte Produkt mit ca. 95% den größten Anteil hatte (weißer Schaum).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.96 (s, 3H, 19-H), 0.97 (d, J_{21-20} = 6.4Hz, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.14 (tr, J_{30-29} = 7.5Hz, 3H, 30-H), 0.78-

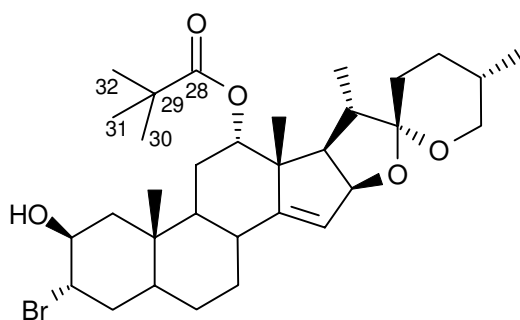
1.90 (m), 2.04 (s, 3H, 32-H), 2.06 (m, 1H), 2.20 (m, 1H, 8-H), 2.28-2.37 (m, 3H), 3.43 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.47-3.53 (m, 1H, 26b-H), 4.32 (s br, 1H, 3-H), 4.83 (dd, $J_{16-17} = 8.0\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 16-H), 4.89 (tr, $J_{12-11} = 2.5\text{Hz}$, 1H, 12-H), 5.12 (s br, 1H, 2-H), 5.48 (tr, $J_{15-8,16} = 1.7\text{Hz}$, 1H, 15-H)

IR (CHCl_3): $\nu = 2984$ (m), 2940 (m), 2928 (m), 2876 (m), 1728 (m), 1448 (w), 1372 (w), 1264 (s), 1240 (m)

MS (180°C): m/z (%) = 608 (20, $\text{M}^+[^{81}\text{Br}]$), 606 (19, $\text{M}^+[^{79}\text{Br}]$), 534 (43, $\text{M}^+[^{81}\text{Br}]-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$), 532 (43, $\text{M}^+[^{79}\text{Br}]-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$), 462 (28), 460 (27), 421 (22), 420 (66), 419 (42), 418 (68), 279 (28), 126 (100)

HRMS ($\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{O}_6$ ^{79}Br): ber. 606.2556, gef. 606.2557

12-Pivaloyloxy-2 β -hydroxy-3 α -bromid 33a



C₃₂H₄₉O₅Br - M = 593.6361g/mol

10g (20.1mmol) des $\Delta^{2,3}-\Delta^{14,15}$ -Diens **13a** wurden in 200ml Dioxan gelöst und auf nahezu 0°C gekühlt. Nach langsamer Zugabe (15min) einer gekühlten Lösung von 3.67g (20.6mmol) N-Bromsuccinimid und 9.5ml 70%iger Perchlorsäure (11.2mmol) in 55ml Wasser ließ man das Reaktionsgemisch 21h bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan mehrfach extrahiert, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen erhielt man 14.1g Rohprodukt, welches durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) gereinigt wurde. Es resultierten 6.57g (55%) des Produkts in Form eines weißen Schaums.

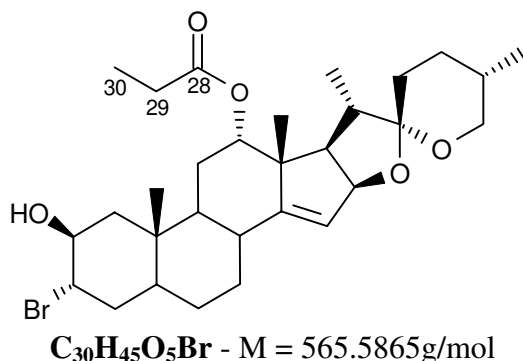
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.97 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.04 (s, 3H, 19-H), 1.14 (s, 3H, 18-H), 1.18 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.79-2.00 (m), 2.21 (m, 1H, 8-H), 2.34 (dd, $J_{17-20} = 9.6\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.41 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.46-3.51 (m, 1H, 26b-H), 4.17 (s br, 1H, 3-H), 4.30 (s br, 1H, 2-H), 4.84 (tr, $J_{12-11} = 2.8\text{Hz}$, 1H, 12-H), 4.87 (dd, $J_{16-17} = 8.1\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.49 (tr, $J_{15-8,16} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 15-H)

IR (KBr): $\nu = 2952$ (s), 2928 (s), 2872 (m), 1724 (s), 1652 (w), 1480 (w), 1456 (m), 1376 (w), 1284 (m), 1240 (m), 1156 (s), 1064 (m)

MS (160°C): m/z (%) = 593 (9, $\text{M}^+[^{79}\text{Br}]$), 512 (11, $\text{M}^+[^{79}\text{Br}]-\text{HBr}$), 491 (10), 490 (10), 410 (15), 297 (26), 91 (100)

HRMS ($\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{O}_5$ ^{79}Br): ber. 592.2763, gef. 592.2770

12-Propanoyloxy- β -hydroxy- α -bromid **33b**



450mg (2.526mmol) N-Bromsuccinimid wurden mit 7ml Wasser und 1.2ml 70%iger Perchlorsäure versetzt und auf 0-5°C eingekühlt. Die gelbe Emulsion ließ man langsam zu einer bei Raumtemperatur rührenden Lösung von 1.184g (2.526mmol) des Diens **13b** in 22ml Dioxan tropfen. Nach 1h wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan in fünf Portionen extrahiert. Man wusch mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) ergab 1.06g (74%) eines Isomerengemisches, welches zu 84% aus dem gewünschten Produkt **33b** bestand. Die Ausbeute betrug somit 62% (weißer Schaum).

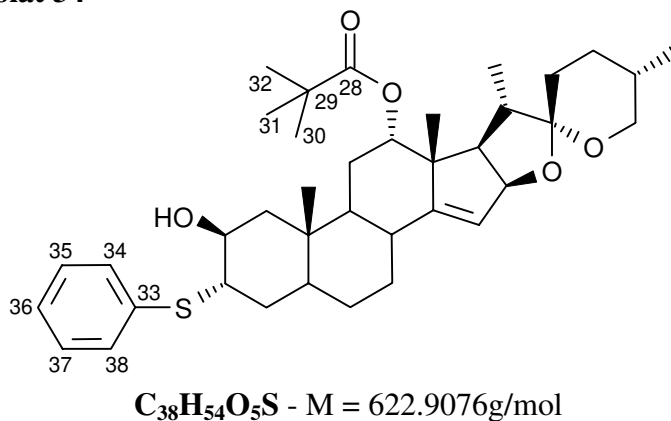
1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.80 (d, J_{27-25} = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.97 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.04 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.14 (tr, J_{30-29} = 7.5Hz, 3H, 30-H), 0.78-1.88 (m), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 3H), 3.43 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.47-3.53 (m, 1H, 26b-H), 4.19 (s br, 1H) / 4.31 (s br, 1H) [2/3-H], 4.83 (dd, J_{16-17} = 7.9Hz, J_{16-15} = 1.8Hz, 1H, 16-H), 4.89 (tr, J_{12-11} = 2.7Hz, 1H, 12-H), 5.47 (tr, $J_{15-8,16}$ = 1.6Hz, 1H, 15-H)

IR ($CHCl_3$): ν = 3608 (w), 2980 (m), 2952 (s), 2932 (s), 2880 (m), 1724 (s), 1652 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1332 (m), 1264 (s), 1240 (s)

MS (210°C): m/z (%) = 566 (10, $M^+[^{81}Br]$), 564 (11, $M^+[^{79}Br]$), 492 (29, $M^+[^{81}Br]-C_3H_6O_2$), 491 (11), 490 (27, $M^+[^{79}Br]-C_3H_6O_2$), 484 (21), 420 (22), 418 (20), 411 (19), 410 (47), 378 (47), 377 (32), 376 (47), 126 (100)

HRMS ($C_{30}H_{45}O_5^{79}Br$): ber. 564.2450, gef. 564.2460

Hydroxythiophenolat **34**



0.152ml (1.48mmol) Thiophenol wurden in 2ml abs. Dimethylformamid gelöst, mit 70mg (1.77mmol) einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und 10min

bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Hinzufügen einer Lösung von 300mg (0.59mmol) des β -Epoxids **23a** in 3ml abs. Dimethylformamid erhitze man das Reaktionsgemisch für 90min auf 80°C. Das Gemisch wurde nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt, mit Diethylether extrahiert und sukzessive mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester). Das Produkt konnte in Form eines weißen Schaums in einer Ausbeute von 39% (142mg) erhalten werden.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, J_{27-25} = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.97 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.06 (s, 3H, 19-H), 1.14 (s, 3H, 18-H), 1.20 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.77-1.90 (m), 2.16 (m, 1H, 8-H), 2.34 (dd, J_{17-20} = 9.7Hz, J_{17-16} = 8.4Hz, 1H, 17-H), 3.42 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.5Hz, 1H, 26a-H), 3.43 (s br, 1H, 3-H), 3.46-3.52 (m, 1H, 26b-H), 4.03 (s br, 1H, 2-H), 4.85 (m, 1H, 12-H), 4.88 (dd, J_{16-17} = 8.1Hz, J_{16-15} = 1.3Hz, 1H, 16-H), 5.49 (s, 1H, 15-H), 7.21 (m, 1H, 36-H), 7.28 (m, 2H, 35/37-H), 7.35 (m, 2H, 34/38-H)

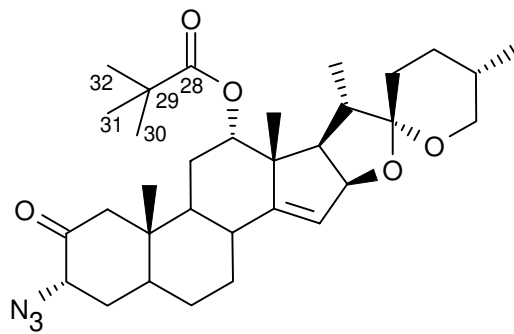
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 14.14 (q), 14.23 (q), 17.15 (q), 18.91 (q), 25.63 (t), 27.17 (q, 30/31/32-C), 27.70 (t), 28.73 (t), 28.99 (t), 29.37 (t), 30.39 (d), 31.08 (t), 33.86 (d), 35.94 (s, 10-C), 38.98 (s, 29-C), 40.13 (t), 41.03 (d), 44.46 (d), 49.95 (s, 13-C), 50.34 (d), 50.97 (d), 53.52 (d, 3-C), 67.08 (t, 26-C), 70.42 (d, 2-C), 78.04 (d, 12-C), 85.09 (d, 16-C), 106.64 (s, 22-C), 120.17 (d, 15-C), 126.76 (d, 36-C), 129.04 (d, 2x, 35/37-C), 130.91 (d, 2x, 34/38-C), 135.71 (s, 33-C), 154.43 (s, 14-C), 177.99 (s, 28-C)

IR (CHCl₃): ν = 3488 (w), 3056 (w), 2952 (s), 2928 (s), 2872 (m), 1724 (s), 1524 (w), 1480 (m), 1460 (m), 1376 (m), 1328 (w), 1284 (m), 1240 (m)

MS (200°C): m/z (%) = 622 (72, M⁺), 550 (14), 520 (100), 448 (34), 407 (99), 126 (91)

HRMS: ber. 622.3692, gef. 622.3693

α -Azidoketon **35**



C₃₂H₄₇N₃O₅ - M = 553.7404g/mol

Zu einer seit 30min rührenden Mischung aus 157mg (0.731mmol) Pyridinium-chlorochromat und 170mg Kieselgel in 7ml Dichlormethan wurden zunächst 70mg festes Natriumacetat und dann eine Lösung von 290mg (0.522mmol) des α -Azido- β -alkohols **24a** in 3ml Dichlormethan gegeben. Nach 1.5h Rühren bei Raumtemperatur folgte das Filtrieren der gesamten Reaktionsmischung über eine kurze Kieselgelsäule. Das dadurch erhaltene laut Dünnschichtchromatographie bereits saubere Produkt wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) weiter aufgereinigt. Man erhielt 248mg (86%) eines weißen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.78-0.81 (m, 6H, 19/27-H), 0.97 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.18 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.78-1.96 (m), 2.08 (tr br, J = 10.9Hz, 1H, 8-H), 2.20 (m, 1H), 2.33 (dd, J_{17-20} = 9.0Hz, J_{17-16} = 8.3Hz, 1H, 17-H), 3.40 (tr, $J_{26a-25,26b}$

= 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.47-3.51 (m, 1H, 26b-H), 3.88 (m, 1H, 3-H), 4.85-4.90 (m, 2H, 12/16-H; darunter $J_{16-15} = 1.5\text{Hz}$), 5.51 (m, 1H, 15-H)

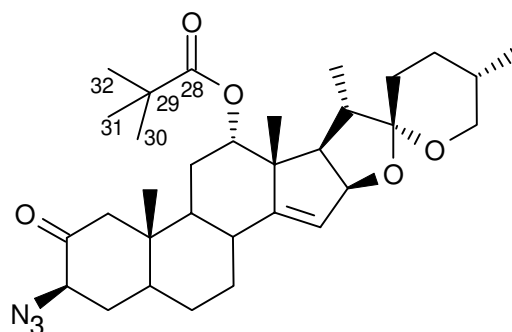
$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 12.17$ (q) / 14.11 (q) / 17.14 (q) / 18.82 (q) [18/19/21/27-C], 25.76 (t), 26.95 (t), 27.15 (q, 30/31/32-C), 28.72 (t), 29.15 (t), 30.37 (d), 31.05 (t), 33.72 (d), 34.38 (t), 38.95 (s, 29-C), 39.49 (d), 40.87 (s, 10-C), 44.48 (d), 49.58 (t), 49.88 (d), 49.90 (s, 13-C), 53.49 (d), 66.10 (d, 3-C), 67.08 (t, 26-C), 77.36 (d, 12-C), 84.92 (d, 16-C), 106.65 (s, 22-C), 120.81 (d, 15-C), 153.30 (s, 14-C), 177.73 (s, 28-C), 205.74 (s, 2-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2952$ (s), 2928 (s), 2872 (s), 2108 (s), 1724 (s), 1480 (m), 1460 (m), 1376 (m), 1320 (w), 1284 (s), 1240 (s), 1152 (s), 1096 (w)

MS (180°C): m/z (%) = 553.6 (51, M^+), 526 (47, $\text{M}^+ - \text{N}_2$), 451 (68), 424 (50), 379 (44), 337 (100), 309 (72), 126 (96)

HRMS: ber. 553.3516, gef. 553.3525

β -Azidoketon **36**



$\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5$ - $M = 553.7404\text{g/mol}$

106mg (0.191mmol) des α -Azidoketons **35** wurden in 5ml Toluol gelöst, mit 1g Kieselgel versetzt und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Es folgte das Filtrieren des Reaktionsgemisches, das Eluieren des Rückstands mit 200ml Dichlormethan in kleinen Portionen und das Einrotieren des Filtrats. Eine anschließende Säulenfiltration an Kieselgel ergab 91mg (86%) eines weißen Schaums, der laut $^1\text{H-NMR}$ zu 97% aus dem gewünschten β -Azidoketon **36** bestand, woraus sich eine Ausbeute von 83% ergab.

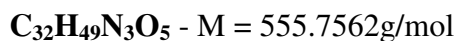
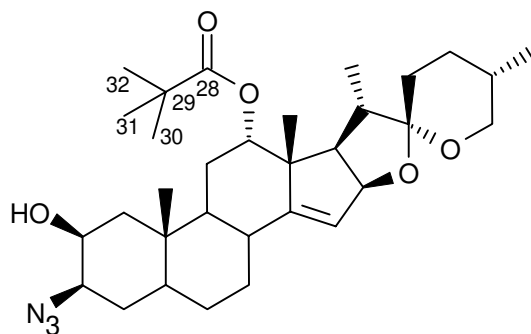
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J_{27-25} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.81 (s, 3H, 19-H), 0.97 (d, $J_{21-20} = 6.5\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.14 (s, 3H, 18-H), 1.15 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.79-2.15 (m), 2.11 (tr br, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.33 (tr, $J_{17-16,20} = 8.4\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.40 (tr, $J_{26a-25,26b} = 11.0\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.46-3.52 (m, 1H, 26b-H), 3.95 (dd, $J_{3-4} = 11.9, 7.5\text{Hz}$, 1H, 3-H), 4.83-4.90 (m, 2H, 12/16-H), 5.51 (s, 1H, 15-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 12.23$ (q) / 14.10 (q) / 17.13 (q) / 18.82 (q) [18/19/21/27-C], 26.02 (t), 27.05 (t), 27.11 (q, 30/31/32-C), 28.71 (t), 29.13 (t), 30.35 (d), 31.04 (t), 33.65 (d), 35.41 (t), 38.92 (s, 29-C), 41.14 (s, 10-C), 44.41 (d), 44.47 (d), 49.91 (d, 1x, s, 1x), 52.35 (t), 53.48 (d), 65.88 (d), 67.09 (t, 26-C), 77.37 (d, 12-C), 84.89 (d, 16-C), 106.68 (s, 22-C), 120.84 (d, 15-C), 153.21 (s, 14-C), 177.59 (s, 28-C), 204.40 (s, 2-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (m), 2932 (m), 2872 (m), 2108 (s), 1720 (s), 1480 (m), 1456 (m), 1376 (w), 1284 (m), 1264 (s), 1240 (m), 1156 (m)

MS (140°C): m/z (%) = 553 (4, M^+), 545 (11), 544 (36), 525 (11, $\text{M}^+ - \text{N}_2$), 423 (12), 315 (15), 314 (100), 309 (18)

HRMS: ber. 553.3516, gef. 553.3502

β -Azido- β -alkohol 37

403mg (0.728mmol) des β -Azidoketons **36** löste man in 15ml abs. Methanol und kühlte mittels eines Eisbades auf 10°C. In drei Portionen wurden 55mg (1.456mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt. Nach 2h bei Raumtemperatur versetzte man das Reaktionsgemisch mit Wasser und Dichlormethan. Es folgte die Trennung der Phasen und die Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) ergab 328mg (81%) des gewünschten β -Azidoalkohols **37** in Form weißer Kristalle (m.p. 222°C, Zersetzung)

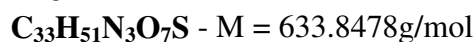
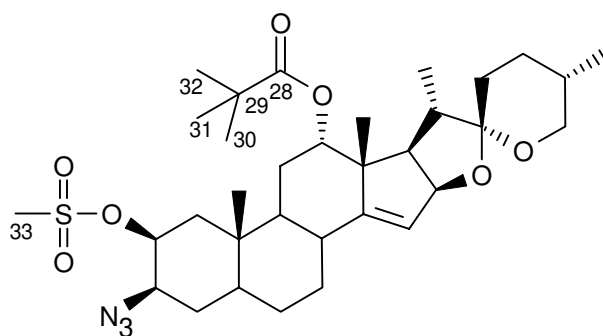
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.79 (d, $J_{27-25} = 6.3\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.96 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.06 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.15 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.76-1.90 (m), 1.96 (dd, $J = 14.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.99 (s br, 1H), 2.21 (m, 1H, 8-H), 2.32 (dd, $J_{17-20} = 9.5\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.2\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.36-3.51 (m, 3H, 3/26-H; darunter 3.40, tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.98 (s, br, 1H, 2-H), 4.82-4.87 (m, 2H, 12/16-H), 5.46 (m, 1H, 15-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 14.06 (q), 14.13 (q), 17.14 (q), 18.88 (q), 25.95 (t), 27.14 (q, 30/31/32-C), 27.77 (t), 28.10 (t), 28.72 (t), 29.46 (t), 30.37 (d), 31.05 (t), 33.76 (d), 35.43 (s, 10-C), 38.92 (s, 29-C), 42.81 (t), 44.45 (d), 45.89 (d), 49.96 (s, 13-C), 51.12 (d), 53.51 (d), 64.06 (d, 3-C), 67.07 (t, 26-C), 68.64 (d, 2-C), 77.93 (d, 12-C), 85.03 (d, 16-C), 106.66 (s, 22-C), 120.18 (d, 15-C), 154.24 (s, 14-C), 177.78 (s, 28-C)

IR (CHCl_3): ν = 2956 (m), 2932 (m), 2872 (m), 2104 (s), 1716 (s), 1652 (w), 1480 (m), 1460 (m), 1396 (m), 1328 (w), 1284 (m), 1240 (m), 1160 (s), 1060 (m)

MS (170°C): m/z (%) = 557 (15), 555.7 (42, M^+), 529 (11), 454 (29), 453 (79), 452 (13), 441 (13), 425 (16), 409 (11), 408 (24), 382 (32), 339 (79), 126 (100)

HRMS: ber. 555.3672, gef. 555.3671

 β -Azidomesylat 38

115mg (0.207mmol) des β -Azidoalkohols **37** wurden unter Stickstoff in 1.5ml abs. Pyridin gelöst. Bei Raumtemperatur addierte man 48 μ l (0.621mmol) Methansulfonsäurechlorid. Nach 3h wurde mit einem 1/1-Gemisch aus Wasser und Methyl-tert.-butylether versetzt und mit 2N Salzsäure gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wusch man erneut mit 2N Salzsäure. Es folgte das Waschen mit ges. Natriumchloridlösung sowie das Trocknen über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen im Vakuum verblieben 168mg Rohprodukt, welche ungereinigt in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

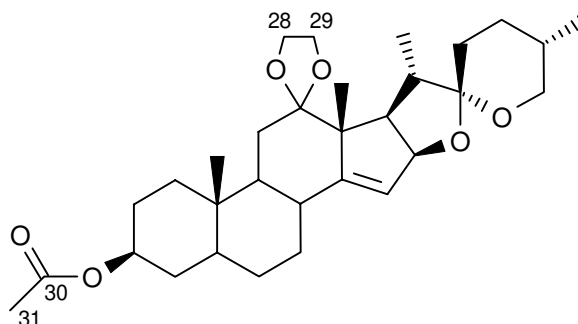
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.79 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.96 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.07 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.15 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.76-1.92 (m), 2.18-2.24 (m, 2H; darunter 2.22, dd, J = 15.1, 2.9Hz), 2.32 (m, 1H, 17-H), 3.08 (s, 3H, 33-H), 3.34 (dtr, J = 11.8, 3.7Hz, 1H, 3-H), 3.39 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 11.0Hz, 1H, 26a-H), 3.44-3.52 (m, 1H, 26b-H), 4.85 (m, 3H, 2/12/16-H), 5.47 (m, 1H, 15-H)

IR (CHCl_3): ν = 2956 (m), 2932 (m), 2882 (m), 2100 (s), 1716 (s), 1652 (w), 1480 (m), 1460 (m), 1396 (m), 1328 (w), 1284 (m), 1240 (m), 1160 (s), 1060 (m)

MS (140°C): m/z (%) = 633 (11, M^+), 616 (10), 616 (15), 533 (9), 532 (12), 531 (24, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$), 514 (17), 513 (24), 423 (23), 418 (59), 417 (100)

HRMS: ber. 633.3424, gef. 633.3448

Acetoxyketal **40**



$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_6$ - M = 514.7008g/mol

10.167g (21.60mmol) des Acetoxyketons **39** wurden in 100ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 2.052g (10.80mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 3.62ml (64.80mmol) Ethylenglykol 1h bei Raumtemperatur gerührt. Die Ethylenglykol/Wasser-Phase wurde im Scheidetrichter abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Zur organischen Phase addierte man erneut 1.21ml (21.60mmol) Ethylenglykol und 821mg (4.32mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach jeweils weiteren 2h wurde die Prozedur sechsmal wiederholt (jedesmal 1.21ml (21.60mmol) Ethylenglykol und 821mg (4.32mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat). Die Aufarbeitung erfolgte durch Trennen der Phasen, Waschen der organischen Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung sowie Trocknen über Magnesiumsulfat. Das eingeeengte Rohprodukt (12.038g) wurde in die nächste Stufe der Verseifung zu **41** eingesetzt.

Zur Charakterisierung diente eine andere Charge, die aufgereinigt wurde:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.88 (s, 3H, 19-H), 1.00 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.17 (s, 3H, 18-H), 0.77-1.91 (m), 2.02 (s, 3H, 31-H), 2.13 (m, 1H, 8-H), 2.62 (tr, $J_{17-16,20}$ = 8.8Hz, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.89-3.97 (m, 1H) / 3.97-4.09 (m, 3H) [28/29-H], 4.66 (m, 1H, 3-H), 4.87 (d br, $J_{16-15,17}$ = 8.1Hz, 1H, 16-H), 5.44 (m, 1H, 15-H)

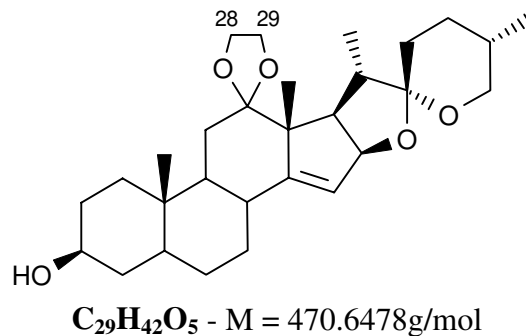
^{13}C -NMR (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.96$ (q), 13.78 (q), 17.17 (q), 18.55 (q), 21.43 (q, 31-C), 27.30 (t), 28.16 (t), 28.74 (t), 29.35 (t), 29.82 (t), 30.43 (d), 31.37 (t), 33.75 (d), 33.79 (t), 35.69 (s, 10-C), 36.44 (t), 44.14 (d), 44.38 (d), 50.90 (d), 51.07 (d), 55.43 (s, 13-C), 65.05 (t) / 65.15 (t) [28/29-C], 67.11 (t, 26-C), 73.37 (d, 3-C), 85.31 (d, 16-C), 106.75 (s, 22-C), 113.60 (s, 12-C), 119.94 (d, 15-C), 155.94 (s, 14-C), 170.65 (s, 30-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2876 (m), 1724 (s), 1652 (w), 1616 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1308 (w), 1264 (s), 1124 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 537 (4, $\text{M}^+\text{+Na}$), 515 (40, MH^+), 514 (29, M^+), 454 (25, $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_4\text{O}_2$)

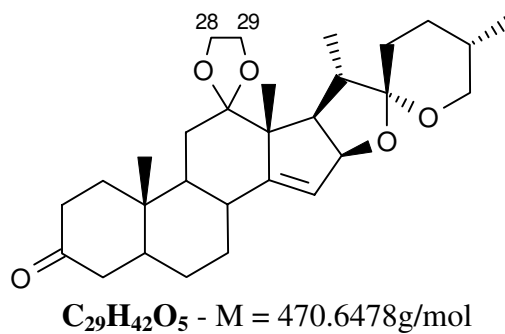
Elementaranalyse: ber. C 72.34%, H 9.01%; gef. C 72.33%, H 8.96%

Hydroxyketal **41**



12.038g des rohen Acetoxyketal **40** wurden in 100ml Methanol und 50ml Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 3.6g (64.29mmol) festem Kaliumhydroxid ließ man unter Rückfluß 30min rühren. Nach dem Abkühlen goß man auf ein Wasser/Methyl-tert.-butylether-Gemisch 1/1, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Einengen am Rotationsverdampfer verblieben 12.2g Rohprodukt, welches in die nächste Synthesestufe eingesetzt wurde.

Ketoketal **42**



4.66g (21.60mmol) Pyridiniumchlorochromat und 5g Kieselgel wurden für 30min in 40ml Dichlormethan gerührt. Es folgte die Zugabe von 1g (12.2mmol) festem Natriumacetat und das langsame Zutropfen des in 60ml Dichlormethan gelösten Hydroxyketal **41** (12.2g Rohprodukt) unter Rühren. Nach 14h bei Raumtemperatur wurde ein Großteil des Dichlormethans am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde mit Petrolether/Essigester als Laufmittel über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Es resultierten 7.819g (77% über drei Stufen **39**->**40**->**41**->**42**) des Produkts in Form weißer Kristalle (m.p. 224°C).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 1.01 (d, J_{21-20} = 6.6Hz, 3H, 21-H), 1.06 (s, 3H, 19-H), 1.20 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.82 (m), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.09-2.43 (m, 6H; darunter 2.15, m, 1H, 8-H), 2.62 (tr, $J_{17-16,20}$ = 8.8Hz, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.6Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.89-3.97 (m, 1H) / 3.97-4.09 (m, 3H) [28/29-H], 4.87 (d br, $J_{16-15,17}$ = 7.5Hz, 1H, 16-H), 5.46 (m, 1H, 15-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 11.26 (q), 13.78 (q), 17.16 (q), 18.52 (q), 28.49 (t), 28.72 (t), 29.09 (t), 30.09 (t), 30.41 (d), 31.35 (t), 33.63 (d), 35.79 (s, 10-C), 37.91 (t), 38.05 (t), 44.38 (d), 44.43 (t), 46.01 (d), 50.52 (d), 51.08 (d), 55.48 (s, 13-C), 65.11 (t) / 65.20 (t) [28/29-C], 67.11 (t, 26-C), 85.24 (d, 16-C), 106.75 (s, 22-C), 113.44 (s, 12-C), 120.34 (d, 15-C), 155.39 (s, 14-C), 211.28 (s, 3-C)

IR (CHCl_3): ν = 3000 (m), 2960 (s), 2928 (s), 2884 (m), 1708 (s), 1648 (w), 1600 (w), 1456 (m), 1416 (w), 1372 (m), 1240 (s)

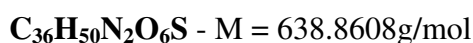
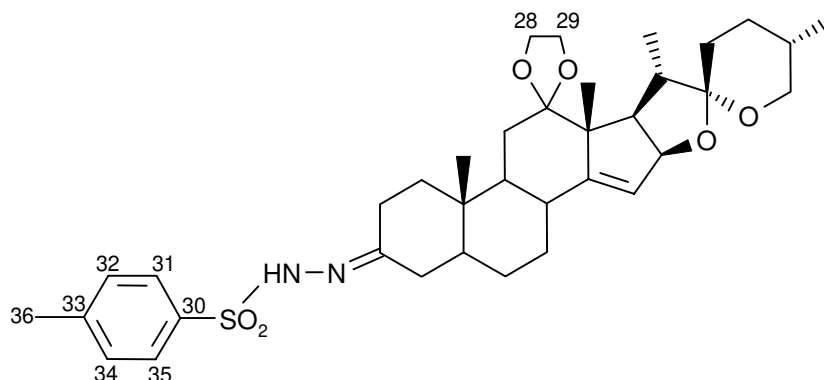
MS (140°C): m/z (%) = 471 (29), 470 (56, M^+), 399 (4), 356 (30), 355 (20), 341 (18), 328 (15), 306 (12), 99 (100)

HRMS: ber. 470.3032, gef. 470.3029

FAB-MS: m/z (%) = 493 (7, $\text{M}^+\text{+Na}$), 471 (18, MH^+), 470 (17, M^+), 469 (13)

Elementaranalyse: ber. C 74.01%, H 8.99%; gef. C 73.76%, H 9.00%

Tosylhydrazon **43**



1.511g (3.21mmol) des Ketoketals **42** und 656mg (3.52mmol) Tosylhydrazid wurden in einem 50ml-Rundkolben vorgelegt. Man fügte 20ml Methanol hinzu. Nachdem sich in der Siedehitze kurzzeitig die gesamte Substanz gelöst hatte, fiel das Produkt nach etwa 45min aus der Lösung aus. Man kühlte nach 1h auf 0°C ab und filtrierte nach weiteren 30min den ausgefallenen Feststoff ab. Es resultierten 1.929g (94%) des Tosylhydrazons **43** in Form weißer Kristalle (m.p. 139°C, Zersetzung). Es handelte sich dabei vermutlich um ein Gemisch der beiden isomeren Hydrazone (syn/anti ~1/1).

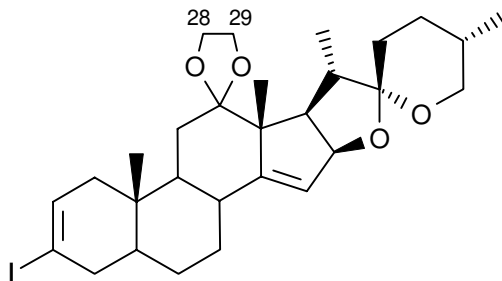
H-NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.88 (s, 1.5H) / 0.89 (s, 1.5H) [19-H], 1.00 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.16 (s, 3H, 18-H), 0.78-2.40 (m), 2.44 (s, 3H, 36-H), 2.60 (dd, J_{17-20} = 9.4Hz, J_{17-16} = 8.3Hz, 1H, 17-H), 3.44 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.7Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.87-3.94 (m, 1H) / 3.95-4.08 (m, 3H) [28/29-H], 4.87 (dd, J_{16-17} = 8.1Hz, J_{16-15} = 1.8Hz, 1H, 16-H), 5.42 (tr, $J_{15-8,16}$ = 1.8Hz, 1H, 15-H), 7.31 (d, J = 8.1Hz, 2H, 32/34-H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.1Hz, 2H, 31/35-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): *charakteristische Signale* δ = 11.04 (q) / 11.27 (q) (Isomere), 13.79 (q), 17.17 (q), 18.51 (q), 21.66 (q, 36-C),, 65.07 (t) / 65.17 (t) [28/29-C], 67.12 (t, 26-C), 85.25 (d, 16-C), 106.77 (s, 22-C), 113.44 (s, 12-C), 120.18 (d, 15-C), 128.03 (d, 2x), 129.55 (d, 2x), 135.38 (s, 33-C), 143.98 (s, 30-C), 155.46 (s), 155.57 (s)

IR (CHCl₃): ν = 3300 (w), 3224 (w), 2996 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2884 (m), 1648 (w), 1632 (w), 1600 (m), 1456 (m), 1380 (w), 1328 (m), 1288 (m), 1264 (m), 1240 (m), 1164 (s)

FAB-MS: m/z (%) = 661 (12, M⁺+Na), 640 (42), 639 (100, MH⁺), 638 (18, M⁺)

Vinyliodid 45/46



C₂₉H₄₁O₄I - M = 580.5405g/mol

Variante A: $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 0/100$ (**46**)

Variante B: $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$ (**45/46**)

A) 850mg (1.33mmol) des Tosylhydrazons **43** wurden in 15ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nachdem das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt war, addierte man 3ml (3.99mmol) einer 1.3M n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Man rührte für 30min bei Raumtemperatur, kühlte auf 0°C ab und fügte tropfenweise 537µl (1.995mmol) Tributylzinnchlorid hinzu. Nach weiteren 30min wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen, mit ges. Kaliumfluoridlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde in 20ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man addierte 354mg (1.397mmol) festes Iod. Nach 20min wusch man mit Wasser, extrahierte mit Methyl-tert-butylether und wusch dann die organische Phase sukzessive mit Natriumbisulfidlösung und ges. Natriumchloridlösung. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat erfolgte das Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum. Eine Chromatographie an Kieselgel (zunächst reiner Petrolether, später Petrolether/Essigester 10/1) erbrachte 225mg (29%) des Vinyliodids **46** in Form eines gelblichen Schaums.

B) 87mg (max. 0.179mmol) des rohen Hydrazons **47** löste man in 3ml abs. Toluol. 79µl (0.627mmol) N,N,N',N'-Tetramethylguanidin wurden hinzugegeben. Es folgte die Zugabe von 47mg (0.37mmol) Iod gelöst in 3.5ml abs. Toluol. Nach 15min wurde auf 2N Salzsäure gegossen, mit Natriumbisulfid- und ges. Natriumchloridlösung gewaschen (die Rückextraktion erfolgte jeweils mit Methyl-tert-butylether) und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung des Rohgemisches an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) erhielt man 38mg (mindestens 37%) eines Gemisches an regioisomeren Vinyliodiden **45/46** ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$) in Form eines weißen Schaums.

$\Delta^{3,4}$ -Vinyliodid **46**:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.87 (s, 3H, 19-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H, 18-H), 0.77-1.80 (m), 1.89 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.21 (tr br, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.52 (m, 1H), 2.62 (tr, $J_{17-16,20} = 9.8\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.6\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.48-3.50 (m, 1H, 26b-H), 3.88-3.92 (m, 1H) / 3.92-4.06 (m, 2H) / 4.06-4.18 (m, 1H) [28/29-H], 4.87 (dd, $J_{16-17} = 8.4\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.44 (m, 1H, 15-H), 5.98 (m, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.97 (q), 13.80 (q), 17.17 (q), 18.64 (q), 26.72 (t), 28.74 (t), 29.13 (t), 29.79 (t), 30.42 (d), 31.36 (t), 33.76 (d), 34.66 (s, 10-C), 36.95 (t), 37.58 (t), 44.36 (d), 49.57 (d), 51.05 (d), 55.53 (s, 13-C), 65.09 / 65.16 (beide t, 28/29-C), 67.12 (t,

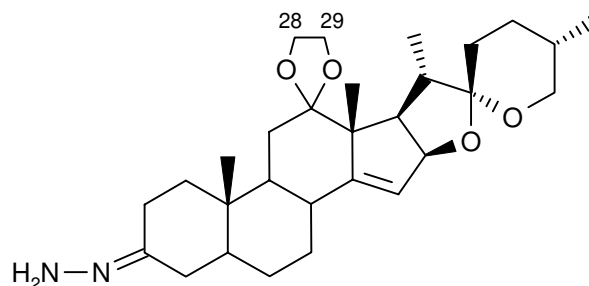
26-C), 85.30 (d, 16-C), 95.54 (s, 3-C), 106.78 (s, 22-C), 113.52 (s, 12-C), 119.88 (d, 15-C), 141.29 (d, 4-C), 155.80 (s, 14-C), *ein d nicht sichtbar, evtl. 49.57 (2x)*

IR (CHCl₃): $\nu = 3000$ (m), 2960 (s), 2928 (s), 2872 (m), 1648 (w), 1632 (w), 1460 (w), 1376 (w), 1328 (w), 1296 (w), 1264 (m), 1240 (m), 1136 (s), 1056 (s)

MS (170°C): m/z (%) = 580.6 (40, M⁺), 466 (9), 465 (6), 453 (14), 450 (5), 269 (11), 261 (11), 149 (11), 139 (19), 126 (14), 105 (16), 99 (100)

HRMS: ber. 580.2050, gef. 580.2944

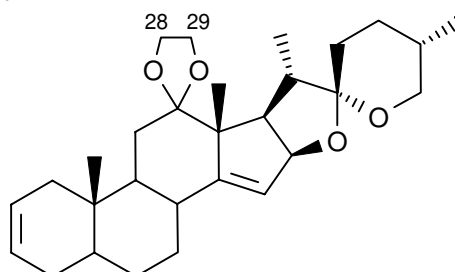
Hydrazon 47



C₂₉H₄₄N₂O₄ - M = 484.6776g/mol

550mg (10.99mmol) Hydrazin-Hydrat wurden in einem 10ml Kolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur tropfte man unter Rühren 200mg (0.425mmol) Ketoketal **42** hinzu. Es wurde für 1h auf 95°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und dem Hinzufügen von 1ml Wasser extrahierte man mit Dichlormethan und trocknete über Magnesiumsulfat. Das eingeeengte Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Eine Charakterisierung der Substanz fand nicht statt.

2,3-14,15-Dienyl-ketal 48/49



C₂₉H₄₁O₄ - M = 454.6484g/mol

Variante A: $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 0/100$ (**49**)

Variante B: $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$ (**48/49**)

A) 15mg (0.026mmol) des Vinyljodids **46** und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril löste man in 1.5ml abs. Ethanol und wenigen Tropfen Dichlormethan. Es wurden bei Raumtemperatur 14 μ l (0.056mmol) Tributylzinnhydrid zugegeben. Man erhitzte für 2h auf 80°C, quenchte mit einer 1M Kaliumfluoridlösung, extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1). Man erhielt 12mg (quantitativ) des Alkens **49** als farbloses Öl.

B) 20mg (0.034mmol) des Vinyljodids **45/46** ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$) und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril löste man in 1.5ml abs. Ethanol und wenigen Tropfen Dichlormethan. Es wurden bei Raumtemperatur 18 μ l (0.068mmol) Tributylzinnhydrid

zugegeben. Man erhitzte für 2h auf 80°C, quenchte mit einer 1M Kaliumfluoridlösung, extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1). Man erhielt 15mg (quantitativ) des Gemisches der beiden isomeren Alkene (**48/49**) ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$) in Form eines farblosen Öls.

¹H-NMR ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 0/100$, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.81$ (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.82 (s, 3H, 19-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.19 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.82 (m), 1.82-1.95 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.23 (m, 1H, 8-H), 2.63 (dd, $J_{17-20} = 9.6\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.6\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.90-4.09 (m, 4H), 4.88 (dd, $J_{16-17} = 8.1\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.6\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.27-5.33 (m, 1H; darunter: $J = 9.9$, 1.8Hz), 5.45 (tr, $J_{15-8,16} = 2.0\text{Hz}$, 1H, 15-H), 5.52-5.58 (m, 1H)

¹H-NMR ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.81$ (m, 6H, 19/27-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.95 (m), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.19-2.27 (m, 1H, 8-H), 2.62 (dd, $J_{17-20} = 9.6\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.1\text{Hz}$, 0.7H, **48**), 2.62 (dd, $J_{17-20} = 9.7\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.2\text{Hz}$, 0.3H, **49**), 3.46 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.7\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.49-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.90-3.98 (m, 1H) / 3.98-4.09 (m, 3H) [28/29-H], 4.88 (m, 1H, 16-H), 5.31 (m, 0.3H, 4-H, **49**; darunter: $J = 9.9$, 1.8Hz), 5.44 (tr, $J_{15-8,16} = 2.0\text{Hz}$, 0.7H, **48**), 5.45 (tr, $J_{15-8,16} = 1.8\text{Hz}$, 0.3H, **49**), 5.52-5.64 (m, 1.7H, 2/3-H)

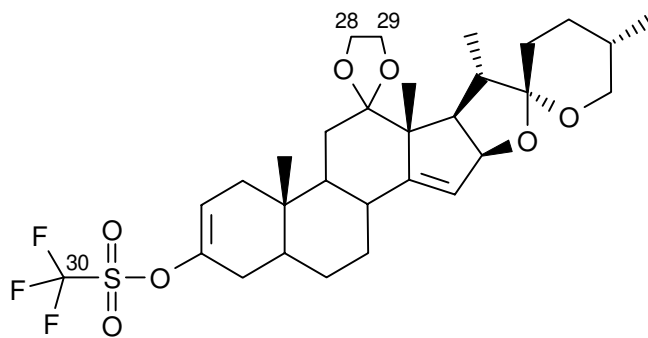
IR (CHCl₃): $\nu = 3000$ (m), 2956 (s), 2928 (s), 2884 (m), 1648 (w), 1620 (w), 1456 (w), 1376 (w), 1348 (w), 1336 (w), 1196 (m), 1124 (m)

MS ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 0/100$; 140°C): m/z (%) = 454 (91, M⁺), 393 (3), 383 (4), 361 (5), 359 (4), 340 (17), 339 (10), 99 (100)

MS ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$; 110°C): m/z (%) = 455 (21), 454 (59, M⁺), 340 (19), 339 (13), 325 (10), 312 (9), 271 (16), 269 (42), 267 (32)

HRMS: ber. 454.3083, $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$ - gef. 454.3080; $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 0/100$ - gef. 454.3088

Vinyltriflat **50/51**



C₃₀H₄₁F₃O₇S - M = 602.7037g/mol

$\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 82/18$ (**50/51**)

$\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 93/7$ (**50/51**)

Herstellung von *N*-Phenyltriflimid (C₈H₅NO₄S₂F₆, M = 357.42g/mol) [77a]: 980μl (10.7mmol) frisch destilliertes Anilin wurden in 30ml Dichlormethan gelöst und auf -78°C heruntergekühlt. Man addierte nacheinander 2.96ml (21.4mmol) Triethylamin und 3.5ml (21.4mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid. Die Reaktionslösung wurde 4h gerührt und dabei langsam bis auf Raumtemperatur erwärmt. Man wusch mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in möglichst wenig Dichlormethan aufgenommen, mit

100ml Petrolether überschichtet und auf etwa 80°C erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abtrennt und der Umkristallisationsvorgang sechsmal wiederholt. Man erhielt 2.79g (73%) des Produkts als weiße Kristalle.

50/51: Eine Lösung aus 5.507g (12.126mmol) des Ketoketals **42** in 40ml abs. Tetrahydrofuran wurde auf -100°C gekühlt. 15.76ml (15.76mmol) einer 1M-Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran/Cyclohexan fügte man über 45min bei dieser Temperatur hinzu. Nach beendeter Zugabe ließ man weitere 45min bei -100°C rühren bevor man 4.566g (12.78mmol) N-Phenyltriflimid (Tf₂NPh) in 10ml abs. Tetrahydrofuran addierte. Man beließ 3h bei -100°C und ließ den Reaktionsansatz dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach insgesamt 18h wurde Wasser hinzugefügt. Man extrahierte mit Methyl-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgte die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1). Man erhielt 6.638g (91%) des Vinyltriflats **50/51** in Form weißer Kristalle (m.p. 137°C) ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 82/18$). Durch Umkristallisation aus Essigester/Petrolether ließ sich das Verhältnis auf bis zu $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 97/3$ verbessern.

$\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 93/7$:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.81$ (d, $J_{27-25} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.85 (s, 3H, 19-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H, 18-H), $0.78-1.94$ (m), $2.02-2.14$ (m, 3H), $2.15-2.24$ (m, 1H), 2.62 (dd, $J_{17-20} = 9.5\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.2\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), $3.49-3.54$ (m, 1H, 26b-H), $3.89-3.95$ (m, 1H) / $3.98-4.09$ (m, 3H) [28/29-H], 4.86 (dd, $J_{16-17} = 8.2\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.4\text{Hz}$, 1H, 16-H), (*5.41*, m, 4-H, charakteristisches Signal für $\Delta_{3,4}$), 5.45 (tr, $J_{15-8,16} = 1.9\text{Hz}$, 1H, 15-H), 5.64 (m, 1H, 2-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): $\delta = 11.42$ (q), 13.77 (q), 17.16 (q), 18.46 (q), 27.82 (t), 28.75 (t), 28.86 (t), 29.97 (t), 30.43 (d), 31.37 (t), 31.87 (t), 33.62 (d), 34.64 (s, 10-C), 38.08 (t), 41.77 (d), 44.40 (d), 50.19 (d), 51.12 (d), 55.43 (s, 13-C), 65.14 (t), 65.23 (t), 67.14 (t, 26-C), 85.23 (d, 16-C), 106.78 (s, 22-C), 113.43 (s, 12-C), 116.70 (d, 2-C), 120.50 (d, 15-C), 147.55 (s, 3-C), 155.29 (s, 14-C), *das 30-C ist in Form eines Multipletts bei >100ppm vorhanden*

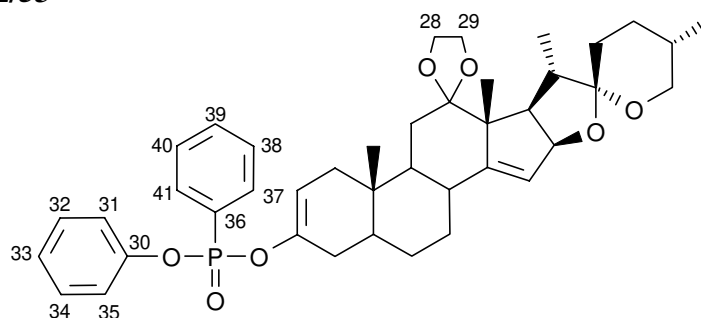
IR (CHCl₃): $\nu = 2996$ (m), 2960 (m), 2928 (m), 2884 (m), 1600 (w), 1456 (w), 1416 (m), 1332 (w), 1308 (w), 1244 (m), 1140 (s), 1056 (m)

MS (150°C): m/z (%) = 602 (23, M⁺), 488 (16), 487 (14), 473 (11), 470 (34), 469 (99, M⁺-CF₃SO₂), 355 (29), 159 (10), 126 (29), 119 (13), 99 (100)

HRMS: ber. 602.2525, gef. 602.2512

Elementaranalyse: ber. C 59.79%, H 6.86%; gef. C 59.81%, H 6.85%

Vinylphosphat 52/53



C₄₁H₅₁O₈P - M = 702.8229g/mol

$\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 90/10$ (**52/53**)

110mg (0.234mmol) des Ketoketals **42** löste man in 2ml abs. Tetrahydrofuran und kühlte die Lösung auf -78°C . Man addierte 390 μl (0.258mmol) einer 0.66M Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung in Toluol. Nach 30min bei -78°C wurden 56 μl (0.257mmol) Diphenylphosphorylazid (DPPA) hinzugefügt. Man ließ die Reaktionsmischung im Kühlbad langsam erwärmen. Nach 3h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Man extrahierte mit Methyl-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Petrol-ether/Essigester 3/1), die zu 120mg (73%) eines weißen Schaums führte ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 90/10$).

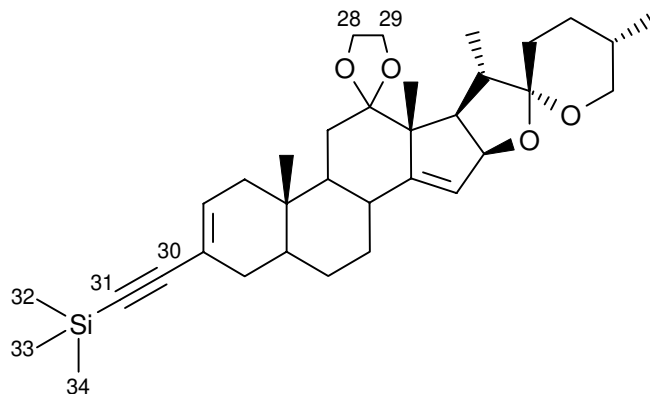
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, $J_{27-25} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.82 (s, 3H, 19-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.17 (s, 3H, 18-H), 0.78-2.12 (m), 2.61 (dd, $J_{17-20} = 9.6\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.47-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.89-4.08 (m, 4H, 28/29-H), 4.86 (dd, $J_{16-17} = 8.2\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.4\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.41-5.46 (m, 2H, 2/15-H; darunter 5.43, tr, $J_{15-8,16} = 2.0\text{Hz}$, 1H, 15-H), 7.17-7.25 (m, 6H), 7.31-7.37 (m, 4H); *charakteristisch für $\Delta^{3,4}$: 5.20, s br*

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.51$ (q), 13.77 (q), 17.16 (q), 18.42 (q), 27.88 (t), 28.74 (t), 28.95 (t), 29.89 (t), 30.42 (d), 31.37 (t), 31.94 (t) / 31.98 (t) [je $\frac{1}{2}$ C], 33.69 (d), 34.63 (s, 10-C), 37.85 (t), 41.49 (d), 44.39 (d), 50.38 (d), 51.09 (d), 55.40 (s, 13-C), 65.08 (t) / 65.17 (t) [28/29-C], 67.11 (t, 26-C), 85.27 (d, 16-C), 106.74 (s, 22-C), 110.01 (d) / 110.06 (d) [je $\frac{1}{2}$ -C], 113.52 (s, 12-C), 120.03 (d, 2x), 120.08 (d, 2x), 120.25 (d, 15-C), 125.39 (d), 129.40 (d), 129.78 (d, 2x), 129.79 (d, 2x), 146.21 (s) / 146.31 (s) [je $\frac{1}{2}$ -C], 150.55 (s), 150.63 (s), 155.65 (s)

IR (CHCl_3): $\nu = 3000$ (m), 2960 (m), 2928 (m), 2884 (m), 1732 (w), 1688 (w), 1592 (w), 1488 (s), 1456 (m), 1372 (m), 1292 (s)

FAB-MS: m/z (%) = 703 (100, MH^+), 589 (10)

silyl-geschütztes En-in **54/55**



$\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$ - $M = 550.8521\text{g/mol}$

Variante A: $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 0/100$ (**55**)

Variante B: $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 82/18$ (**54/55**)

A) 89mg (0.153mmol) des $\Delta^{3,4}$ -Vinylidids **46** und 7mg (4Mol%) Palladium(0)-tetrakis-triphenylphosphin wurden in 1.5ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man tropfte 80 μl 1-Tributylstannyl-2-trimethylsilylacetylen hinzu. Nach 4h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch bis auf etwa 0.5ml eingengt. Man nahm den Rückstand in Methyl-tert.-butylether auf, wusch mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Die anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/

Essigester zunächst 50/1 zur Abtrennung noch vorhandenen Stannans, dann 10/1) ergab 78mg (93%) einer gelblichen, im Vakuum aufschäumenden Substanz.

B) 50mg (0.083mmol) des Vinyltriflats **50/51** (82/18) und 4mg (4Mol%) Palladium(0)-tetrakis-triphenylphosphin wurden in 1ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man tropfte 45µl 1-Tributylstannyl-2-trimethylsilylacetylen hinzu. Nach 24h bei Raumtemperatur addierte man nochmals 3mg (3Mol%) Palladium(0)-tetrakis-triphenylphosphin und 20µl 1-Tributylstannyl-2-trimethylsilylacetylen. Nach 3d war laut Dünnschichtchromatographie noch Edukt vorhanden. Man goß in Wasser/Methyl-tert.-butylether 1/1, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen resultierten 150mg Rohprodukt, welches säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester zunächst 50/1 zur Abtrennung noch vorhandenen Stannans, dann 10/1) aufgereinigt wurde. 29mg (63%) eines gelben Öls konnten erhalten werden.

¹H-NMR ($\Delta^{3,4}$, **55**, 400MHz, CDCl₃): δ = 0.17 (s, 9H, 32/33/34-H), 0.80 (d, 3H, 27-H), 0.82 (s, 3H, 19-H), 1.01 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.81 (m), 1.90 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.62 (dd, J_{17-20} = 9.4Hz, J_{17-16} = 8.3Hz, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.7Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.90-3.96 (m, 1H) / 3.96-4.08 (m, 3H) [28/29-H], 4.87 (dd, J_{16-17} = 8.1Hz, J_{16-15} = 2.0Hz, 1H, 16-H), 5.44 (tr, $J_{15-8,16}$ = 1.8Hz, 1H, 15-H), 5.84 (m, 1H, 4-H); *charakteristisch für $\Delta^{2,3}$: 6.07 (m, 2-H)*

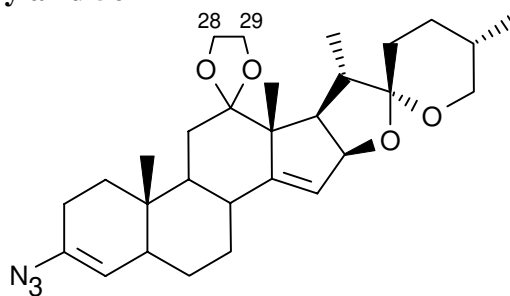
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃, kalibriert 77.0): δ = 0.06 (q, 32/33/34-C), 11.96 (q), 13.58 (q), 17.14 (q), 18.61 (q), 26.60 (t), 27.08 (t), 28.72 (t), 29.32 (t), 29.71 (t), 30.41 (d), 31.34 (t), 33.71 (t), 33.87 (d), 34.77 (s, 10-C), 44.33 (d), 46.05 (d), 49.76 (d), 51.03 (d), 55.48 (s, 13-C), 65.04 (t) / 65.11 (t) [28/29-C], 67.09 (t, 26-C), 85.31 (d, 16-C), 91.48 (s) / 106.50 (s) / 106.74 (s) [22/30/31-C], 113.57 (s, 12-C), 119.18 (s, 3-C), 119.75 (d, 15-C), 139.86 (d, 2-C), 155.95 (s, 14-C)

IR (CHCl₃): ν = 3000 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2136 (m), 1648 (w), 1624 (w), 1604 (w), 1456 (m), 1408 (w), 1380 (m), 1332 (w), 1248 (m), 1124 (s), 1060 (s)

MS ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4}$ = 82/18; 160°C): m/z (%) = 551 (41), 550 (100, M⁺), 535 (6, M⁺-CH₃), 435 (25), 434 (17), 421 (11), 408 (6)

HRMS ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4}$ = 82/18): ber. 550.3478, gef. 550.3476

12-Ethylenketal- $\Delta^{3,4}$ -Vinylazid **56**



C₂₉H₄₁N₃O₄ - M = 495.6606g/mol

250mg (0.391mmol) des Tosylhydrazons **43** löste man in 5ml N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin und kühlte auf -78°C ab. 1ml (1.6mmol) einer 1.6M n-Butyllithium-lösung in Hexan wurde tropfenweise hinzugefügt. Die rote Lösung ließ man 45min bei -78°C rühren, dann 20min bei Raumtemperatur. Nachdem dem erneuten Abkühlen auf -10°C addierte man 360mg (~3eq*) Trisylazid in 1ml N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin. Nach der Zugabe ließ man das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 1h rühren. Es wurde ein 1/1-Gemisch aus Wasser und Methyl-tert.-butylether addiert. Man wusch mit 2N Salzsäure und ges.

Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Die anschließende Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 10/1) ergab 86mg (44%) des Produkts in Form eines weißen Schaums sowie 17mg (10%) des $\Delta^{3,4}$ -Alkens **49**.

* das frisch hergestellte Trisylazid lag nicht in reiner Form vor

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, J_{27-25} = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.83 (s, 3H, 19-H), 1.01 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H, 18-H), 0.77-1.82 (m), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.63 (dd, J_{17-20} = 9.5Hz, J_{17-16} = 8.2Hz, 1H, 17-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.90-3.97 (m, 1H) / 3.98-4.09 (m, 3H) [28/29-H], 4.88 (dd, J_{16-17} = 8.2Hz, J_{16-15} = 1.5Hz, 1H, 16-H), 4.97 (m, 1H, 4-H), 5.45 (tr, $J_{15-8,16}$ = 2.0Hz, 1H, 15-H)

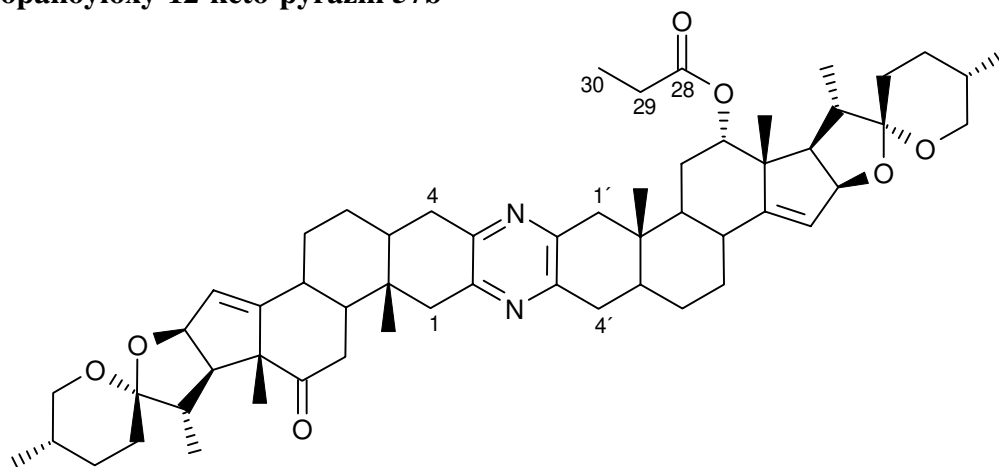
$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 11.75 (q), 13.80 (q), 17.17 (q), 18.66 (q), 23.88 (t), 27.11 (t), 28.76 (t), 29.29 (t), 30.02 (t), 30.44 (d), 31.39 (t), 33.88 (t), 33.90 (d), 35.35 (s, 10-C), 44.38 (d), 45.12 (d), 49.55 (d), 51.10 (d), 55.55 (s, 13-C), 65.11 / 65.17 (beide t, 28/29-C), 67.13 (t, 26-C), 85.33 (d, 16-C), 106.78 (s, 22-C), 113.59 (s, 12-C), 115.71 (d, 4-C), 119.89 (d, 15-C), 133.85 (s, 3-C), 155.85 (s, 14-C)

IR (CHCl_3): ν = 2956 (s), 2928 (s), 2876 (m), 2104 (s), 1652 (m), 1600 (m), 1520 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1332 (w), 1260 (m)

MS (180°C): m/z (%) = 495 (11, M^+), 469 (11), 468 (12), 467 (18, M^+-N_2), 353 (12), 345 (12), 268 (15), 267 (51), 187 (51), 85 (100)

HRMS: ber. 495.3097, gef. 495.3095

12'-Propanoyloxy-12-keto-pyrazin **57b**



$\text{C}_{57}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_7$ - M = 903.2524g/mol

49mg (0.096mmol) des 12-Propanoyloxy- $\Delta^{2,3}$ -vinylazids **17b**, 50mg (0.114mmol) des Enaminoketons **8**, 30mg Molekularsieb 4Å (aktiviertes Pulver) und eine katalytische Menge (1mg) Pyridinium-p-toluolsulfonat wurden in einem ausgeheizten Rundkolben unter Argon vorgelegt. Nachdem man 2ml abs. Toluol hinzugefügt hatte, wurde die Reaktionsmischung für 2.5h refluxiert (110°C). Das Lösungsmittel trennte man im Vakuum ab und chromatographierte die Rohsubstanz an Kieselgel (Petrolether/Essigester 3/1). Es wurden 31mg (36%) des gewünschten Dimers **57b** in Form einer glasartig erstarrenden Substanz erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, $J_{27,27'-25,25'}$ = 6.2Hz, 6H, 27/27'-H), 0.85 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.11 (tr, J_{30-29} = 7.7Hz, 3H, 30-H), 1.17 (s, 3H, 18'-H), 1.33 (s, 3H, 18-H), 2.18 (m, 1H), 0.78-2.90 (m, 68H), 3.34-3.56

(m, 5H, 17/26/26'-H), 4.78 (dd, $J = 8.1, 2.0\text{Hz}$, 1H) / 4.84 (dd, $J = 7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H) [16/16'-H], 4.95 (m, 1H, 12'-H), 5.48 (m, 1H) / 5.50 (m, 1H) [15/15'-H]

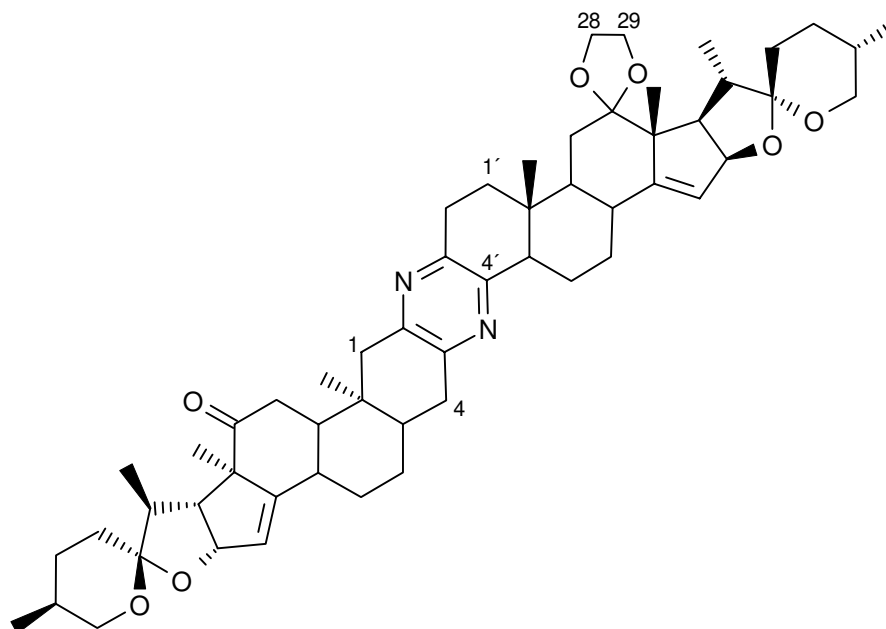
$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 9.25$ (q), 11.51 (q), 11.73 (q), 13.76 (q), 14.08 (q), 17.15 (q, 2x), 18.69 (q), 20.75 (q), 26.25 (t), 27.85 (t), 27.92 (t), 28.14 (t), 28.71 (t), 28.77 (t), 29.09 (t), 29.13 (t), 30.31 (d), 30.38 (d), 31.23 (t), 31.26 (t), 33.95 (d), 34.20 (d), 35.17 (t), 35.21 (t), 35.65 / 36.35 (beide s, 10/10'-C), 37.20 (t), 41.21 (d), 41.59 (d), 44.20 (d), 44.53 (d), 45.19 (t), 45.77 (t), 49.75 (d), 49.82 (d), 50.03 (s, 13'-C), 53.14 (d), 53.66 (d), 62.28 (s, 13-C), 67.12 / 67.17 (beide t, 26/26'-C), 77.85 (d, 12'-C), 83.93 / 85.14 (beide d, 16/16'-C), 106.66 / 107.04 (beide s, 22/22'-C), 121.07 / 121.57 (beide d, 15/15'-C), 148.06 / 148.10 / 148.56 / 148.66 (alle s, 2/3/2'/3'-C), 153.21 / 154.28 (beide s, 14/14'-C), 173.71 (s, 28-C), 210.70 (s, 12-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2876 (m), 1712 (s), 1460 (m), 1400 (m)

FAB-MS (NBA-Matrix): m/z (%) = 904 (MH^+ , 100)

HR-FAB: ber. 903.5887, gef. 903.5999

12'-ketalisiertes iso-Diketon **59**



$\text{C}_{56}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_7$ - $M = 889.2256\text{g/mol}$

530mg (1.069mmol) des $\Delta^{3,4}$ -Vinylazids **56**, 611mg (1.390mmol) des Enaminoketons **8**, 150mg Molekularsieb 4Å (aktiviertes Pulver) und eine katalytische Menge (10mg) Pyridinium-p-toluolsulfonat wurden in einem ausgeheizten Rundkolben unter Argon vorgelegt. Nachdem man 8ml abs. Toluol hinzugefügt hatte, wurde die Reaktionsmischung für 2h refluxiert (110°C). Nach dem Abfiltrieren des Molekularsiebs engte man im Vakuum bis auf etwa 3ml ein. Vor dem Auftragen auf die Säule wurde der Rückstand mit etwa 200µl Dichlormethan versetzt. Bei der ersten Säulenfiltration (Petrolether/Essigester 1/1) trennte man das Produkt und das Triketon **58** [42, 92] gemeinsam ab. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester zunächst 3/1, dann 1/1) erbrachte 456mg (48%) des 12'-ketalisierten iso-Diketons **59** in Form eines weißen kristallinen Feststoffs (m.p. ab 240°C, Zersetzung) sowie 188mg **58** (31% bezogen auf eingesetztes Enaminoketon **8**) in Form eines gelblichen Schaums.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78\text{-}0.83$ (m, 9H), 0.91 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 1.21 (s, 3H, 18'-H), 1.32 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.84 (m), 2.00-2.15 (m,

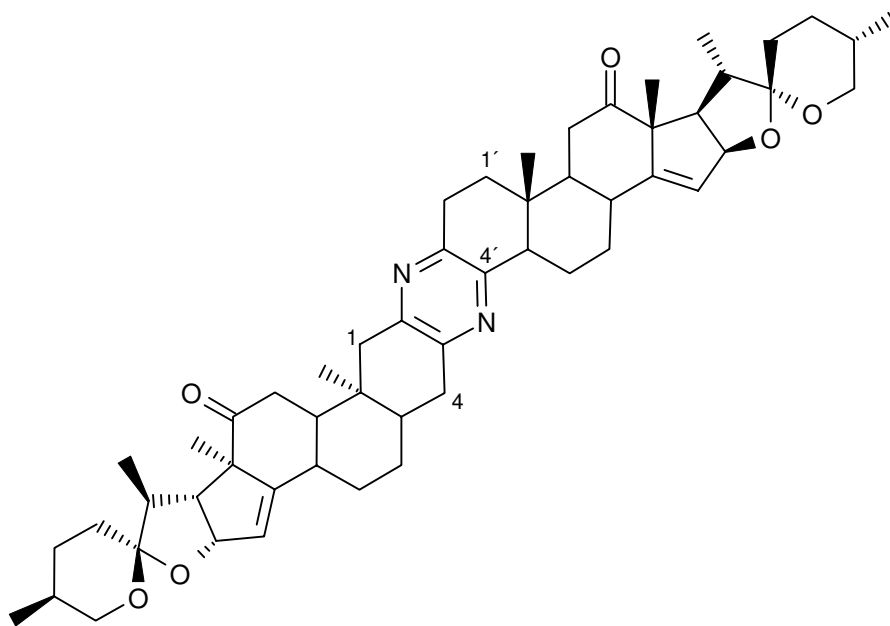
3H), 2.24 (tr br, $J = 11.3\text{Hz}$, 1H), 2.41-2.98 (m, 12H; darunter 2.65, dd, $J_{17'-20'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{17'-16'} = 8.3\text{Hz}$, 17'-H), 3.37 (dd, $J_{17-20} = 8.9\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.42 (tr, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H) / 3.46 (tr, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H) [26a/26'a-H], 3.49-3.56 (m, 2H, 26b/26'b-H), 3.39-4.00 (m, 1H) / 4.00-4.10 (m, 3H) [28/29-H], 4.78 (dd, $J = 8.2, 2.0\text{Hz}$, 1H) / 4.90 (dd, $J = 8.1, 1.6\text{Hz}$, 1H) [16/16'-H], 5.48 (tr, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H) / 5.52 (tr, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H) [15,15'-H]

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.46$ (q), 12.36 (q), 13.76 (q), 13.81 (q), 17.15 (q), 17.17 (q), 18.65 (q), 20.74 (q, 18-C), 22.42 (t), 27.87 (t), 27.89 (t), 28.76 (t, 2x), 28.97 (t), 29.20 (t), 30.04 (t), 30.31 (d), 30.43 (d), 31.26 (t), 31.41 (t), 33.65 (d), 33.88 (t), 33.96 (d), 35.31 (t), 35.87 / 36.37 (beide s, 10/10'-C), 37.21 (t), 41.28 (d), 44.21 (d), 44.40 (d), 45.13 (t), 49.74 (d), 49.96 (d), 50.16 (d), 51.12 (d), 53.15 (d), 55.51 (s, 13'-C), 62.28 (s, 13-C), 65.13 / 65.20 (beide t, 28/29-C), 67.13 (t, 2x, 26/26'-C), 83.94 / 85.33 (beide d, 16/16'-C), 106.77 / 107.04 (beide s, 22/22'-C), 113.62 (s, 12'-C), 120.16 / 120.51 (beide d, 15/15'-H), 147.19 / 147.52 / 148.45 / 151.01 (alle s, 2/3/3'/4'-C), 154.35 / 155.86 (beide s, 14/14'-C), 210.75 (s, 12-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2876 (m), 1708 (m), 1648 (w), 1456 (m), 1432 (w), 1400 (m), 1384 (m), 1352 (w), 1332 (w), 1296 (w), 1240 (m)

FAB-MS (NBA-Matrix): m/z (%) = 889 (100, MH^+)

iso-Diketon 60



$\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6$ - $M = 845.1726\text{g/mol}$

Zu 101mg (0.114mmol) des 12'-ketalisierten iso-Diketons **59**, 100mg (0.268mmol) Certrichlorid-Heptahydrat und 10mg (0.067mmol) Natriumiodid addierte man 1.5ml Dichlormethan und 2ml Acetonitril. Der Reaktionsansatz wurde für 24h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen fügte man Wasser hinzu und extrahierte mit Dichlormethan. Es wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung des nach der Evaporation der Lösungsmittel erhaltenen Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1/1). Es resultierten 70mg (73%) eines weißen, kristallinen Feststoffs (m.p. ab 200°C Zersetzung, schmilzt nicht bis 260°C).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, J_{27-25} u. $27'-25' = 6.2\text{Hz}$, 6H, 27/27'-H), 0.87 (s, 3H) / 0.91 (s, 3H) [19/19'-H], 1.05 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H) / 1.06 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H) [21/21'-H], 1.328

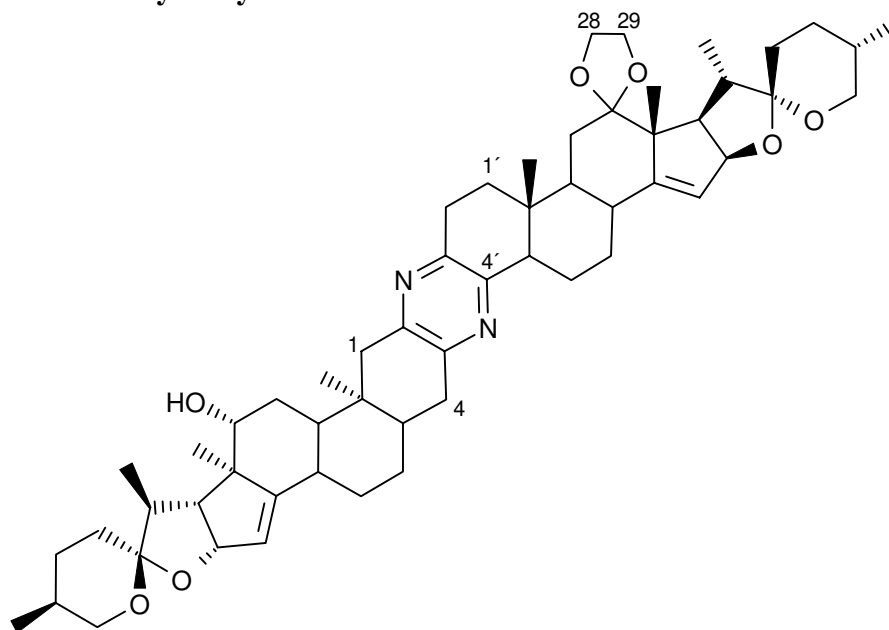
(s, 3H) / 1.332 (s, 3H) [18/18'-H], 0.78-1.83 (m), 1.90-2.25 (m, 4H), 2.41-2.98 (m, 16-H), 3.35 (tr, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H) / 3.38 (tr, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H) [17/17'-H], 3.42 (tr, $J_{26a-25,26b}$ u. $26a'-25',26b' = 11.0\text{Hz}$, 2H, 26a/26a'-H), 3.49-3.56 (m, 2H, 26b/26b'-H), 4.77 (m, 1H) / 4.79 (m, 1H) [16/16'-H], 5.48 (tr, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H) / 5.52 (tr, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H) [15/15'-H]

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.46$ (q), 12.07 (q), 13.76 (q), 13.79 (q), 17.16 (q, 2x), 20.74 / 21.10 (beide q, 18/18'-C), 22.26 (t), 27.73 (t), 27.88 (t), 28.76 (t, 2x), 29.09 (t), 29.19 (t), 30.31 (d, 2x), 31.27 (t, 2x), 33.68 (t), 33.95 (d), 34.11 (d), 35.31 (t), 36.37 / 36.42 (beide s, 10/10'-C), 37.20 (t), 37.47 (t), 41.28 (d), 44.17 (d), 44.20 (d), 45.11 (t), 49.73 (d), 49.79 (d), 49.89 (d), 52.69 (d), 53.13 (d), 62.28 / 62.34 (beide s, 13/13'-C), 67.11 (t, 2x, 26/26'-C), 83.93 / 83.95 (beide d, 16/16'-C), 107.05 / 107.10 (beide s, 22/22'-C), 121.15 / 121.52 (beide d, 15/15'-C), 147.48 / 147.64 / 148.28 / 150.46 (alle s, 2/3/3'/4'-C), 154.34 / 154.68 (beide s, 14/14'-C), 210.70 / 211.04 (beide s, 12/12'-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2872 (m), 1708 (s), 1648 (w), 1456 (m), 1432 (m), 1400 (m), 1384 (m), 1352 (w), 1336 (w), 1296 (w), 1228 (m)

FAB-MS (NBA-Matrix): m/z (%) = 845 (100, MH^+)

12'-ketalisiertes iso-Hydroxyketon 61



$\text{C}_{56}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_7$ - $M = 891.2414\text{g/mol}$

157mg (0.177mmol) des 12'-ketalisierten iso-Diketons **59** wurden in 1.5ml abs. Dichlormethan und 1.5ml abs. Methanol gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 20mg (0.531mmol) festem Natriumborhydrid versetzt. Nach 135min brach man die Reaktion durch Zugabe von 1ml Aceton ab, addierte Wasser und extrahierte mit Dichlormethan. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1/3) ergab 104mg (66%) weiß-gelber Kristalle (m.p. ab 220°C Zersetzung, schmilzt nicht bis 260°C).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ -0.83 (m, 9H; darunter 0.81, s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.01-1.04 (m, 6H; darunter 1.03, s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21 (s, 3H, 18-H), 0.79-2.15 (m), 2.24 (tr br, $J = 11.3\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.45-2.74 (m, 6H; darunter 2.65, dd, $J_{17'-20'} = 9.4\text{Hz}$, $J_{17'-16'} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 2.79-2.97 (m, 4H), 3.25 (dd, $J_{12-11} = 11.0, 4.5\text{Hz}$, 1H, 12-H),

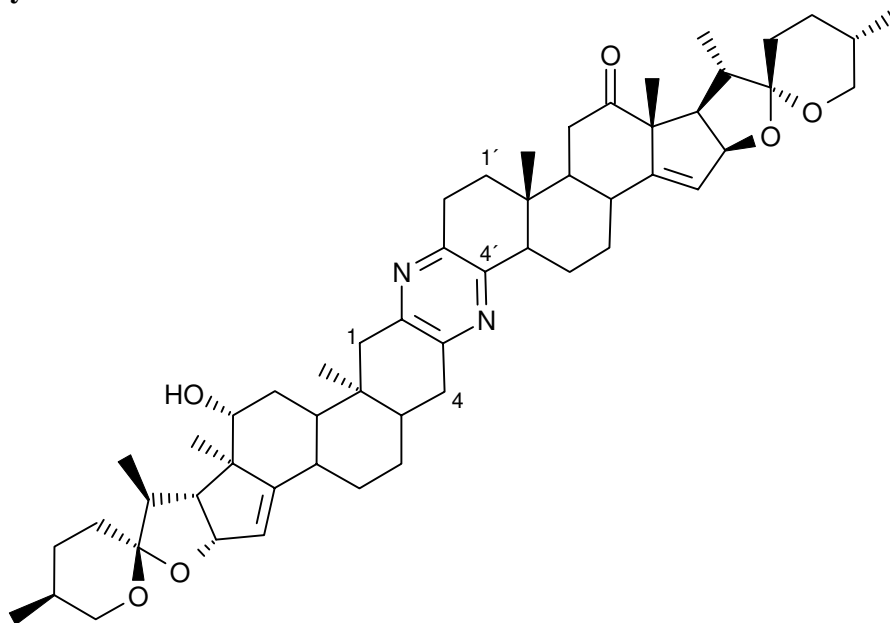
3.41-3.55 (m, 4H, 26/26'-H), 3.94-4.00 (m, 1H) / 4.00-4.10 (m, 3H) [28/29], 4.86-4.92 (m, 2H, 16/16'-H), 5.45 (m, 1H) / 5.52 (m, 1H) [15/15'-H]

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.75 (q), 12.37 (q), 13.32 (q), 13.81 (q), 13.86 (q), 17.16 (q), 17.17 (q), 18.65 (q), 22.41 (t), 27.88 (t), 28.08 (t), 28.74 (t, 2x), 28.96 (t), 29.22 (t), 29.95 (t), 30.04 (t), 30.38 (d), 30.43 (d), 31.15 (t), 31.41 (t), 33.65 (d), 33.71 (d), 33.87 (t), 35.38 (t), 35.86 / 36.04 (beide s, 10/10'-C), 41.54 (d), 44.39 (d), 44.44 (d), 45.52 (t), 49.94 (d), 50.15 (d), 51.12 (d), 52.15 (d), 52.72 (s, 13-C), 55.51 (s, 13'-C), 56.02 (d), 65.13 / 65.20 (beide t, 28/29-C), 67.13 / 67.17 (beide t, 26/26'-C), 78.99 (d, 12-C), 84.56 / 85.33 (beide d, 16/16'-C), 106.72 / 106.77 (beide s, 22/22'-C), 113.63 (s, 12'-C), 119.69 (d, 15-C), 120.16 (d, 15'-C), 147.71 / 147.87 / 148.22 / 150.81 (alle s, 2/3/3'/4'-C), 155.85 (s, 14'-C), 157.28 (s, 14-C)

IR (CHCl₃): ν = 3608 (w), 2984 (m), 2956 (s), 2932 (s), 2876 (m), 1648 (w), 1600 (w), 1456 (m), 1400 (m), 1384 (m), 1356 (w), 1332 (w), 1300 (w), 1240 (m)

FAB-MS (NBA-Matrix): m/z (%) = 891 (100, MH⁺)

iso-Hydroxyketon 62



C₅₄H₇₄N₂O₆ - M = 847.1164g/mol

Zu 78mg (0.088mmol) des 12'-ketalisierten iso-Hydroxyketons **61**, 100mg (0.268mmol) Certrichlorid-Heptahydrat und 8mg (0.054mmol) Natriumiodid addierte man 1ml Dichlormethan und 1.5ml Acetonitril. Der Reaktionsansatz wurde für 24h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen fügte man Wasser hinzu und extrahierte mit Dichlormethan. Es wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung des nach dem Abdampfen der Lösungsmittel erhaltenen Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1/1, später 1/2). Es resultierten 50mg (67%) eines weißen, kristallinen Feststoffs.

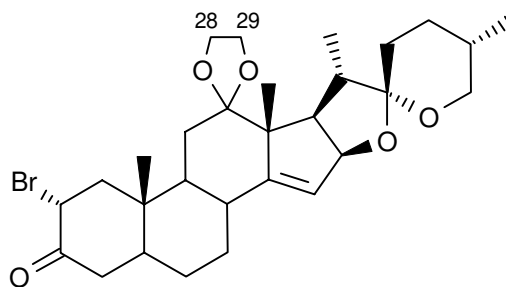
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ u. 27'-25' = 6.2Hz, 6H, 27/27'-H), 0.85 (s, 3H) / 0.87 (s, 3H) [19/19'-H], 1.03 (s, 3H, 18'-H), 1.06 (d, J₂₁₋₂₀ u. 21'-20' = 6.8Hz, 6H, 21/21'-H), 1.33 (s, 3H, 18-H), 0.78-2.01 (m), 2.07 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.45-2.65 (m, 7H), 2.72-3.01 (m, 5H), 3.25 (dd, J₁₂₋₁₁ = 10.9, 4.2Hz, 1H, 12-H), 3.34 (tr, J_{17'-16',20'} = 8.6Hz, 1H, 17'-H), 3.38-3.47 (m, 2H, 26a/26'a-H), 3.48-3.56 (m, 2H, 26b/26'b-H), 4.78 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H) / 4.88 (dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H) [16/16'-H], 5.44 (m, 1H) / 5.52 (m, 1H) [15/15'-H]

^{13}C -NMR (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.76$ (q), 12.08 (q), 13.33 (q), 13.79 (q), 13.86 (q), 17.16 (q, 2x), 21.12 (q, 18'-C), 22.25 (t), 27.76 (t), 28.08 (t), 28.76 (t, 2x), 29.09 (t), 29.22 (t), 29.95 (t), 30.31 (d), 30.37 (d), 31.16 (t), 31.28 (t), 33.69 (t), 33.72 (d), 34.13 (d), 35.40 (t), 36.04 / 36.42 (beide s, 10/10'-C), 37.48 (t), 41.55 (d), 44.17 (d), 44.44 (d), 45.54 (t), 49.78 (d), 49.90 (d), 52.15 (d), 52.68 (d), 52.72 (s, 13-C), 56.04 (d), 62.34 (s, 13'-C), 67.11 / 67.18 (beide t, 26/26'-C), 79.01 (d, 12-C), 83.96 / 84.55 (beide d, 16/16'-C), 106.73 / 107.11 (beide s, 22/22'-C), 119.71 (d, 15-C), 121.15 (d, 15'-C), 147.99 / 148.00 / 148.07 / 150.27 [alle s, 2/3/3'/4'-C], 154.68 (s, 14'-C), 157.27 (s, 14-C), 211.09 (s, 12'-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 3608$ (w), 2956 (s), 2928 (s), 2872 (m), 1708 (m), 1648 (w), 1456 (m), 1400 (m), 1384 (m), 1356 (w), 1336 (w), 1300 (w), 1264 (s)

FAB-MS (NBA-Matrix): m/z (%) = 847 (100, MH^+)

α -Bromketon **63**



$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{Br}$ - $M = 549.5439\text{g/mol}$

Zu einer Lösung von 2050mg (4.356mmol) des Ketoketals **42** in 12ml abs. Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoffatmosphäre innerhalb von 10min 1672mg (5.227mmol) Pyridiniumbromid-perbromid gelöst in 10ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Nach 3h folgte das Abbrechen der Reaktion mit 20ml Wasser. Die Mischung wurde mit Methyl-tert-butylether versetzt und die Phasen wurden getrennt. Nach dem Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Abrotieren der Lösungsmittel konnte das Produkt aus Petrolether/Essigester umkristallisiert werden. Man erhielt 1938mg (81%) des Bromketons **63** in Form weißer Kristalle (m.p. 227°C).

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.14 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.78-1.95 (m), 2.17 (tr br, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.41-2.47 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 12.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.61 (tr, $J_{17-16,20} = 9.0\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.44 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.92-4.08 (m, 4H, 28/29-H), 4.75 (dd, $J_{2-1} = 13.3, 6.1\text{Hz}$, 1H, 2-H), 4.86 (dd, $J_{16-17} = 7.9\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.1\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.46 (m, 1H, 15-H)

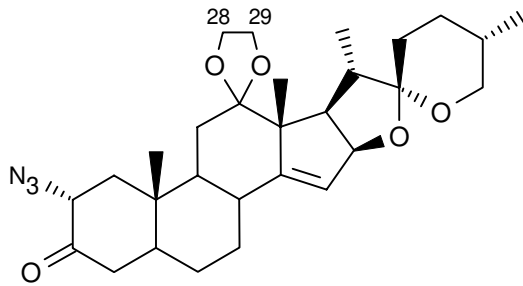
^{13}C -NMR (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.94$ (q), 13.76 (q), 17.16 (q), 18.55 (q), 28.00 (t), 28.73 (t), 28.89 (t), 30.25 (t), 30.40 (d), 31.35 (t), 33.18 (d), 39.01 (s, 10-C), 43.69 (t), 44.37 (d), 46.87 (d), 50.16 (d), 51.00 (t), 51.10 (d), 53.95 (d), 55.49 (s, 13-C), 65.20 / 65.25 (beide t, 28/29-C), 67.12 (t, 26-C), 85.16 (d, 16-C), 106.76 (s, 22-C), 113.15 (s, 12-C), 120.72 (d, 15-C), 154.65 (s, 14-C), 200.43 (s, 3-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2884 (m), 1728 (s), 1652 (w), 1456 (m), 1372 (w), 1316 (w), 1240 (m), 1192 (m), 1124 (m), 1056 (m)

MS (180°C): m/z (%) = 550 (15, $\text{M}^+[^{81}\text{Br}]$), 548 (16, $\text{M}^+[^{79}\text{Br}]$), 514 (7), 470 (12), 436 (9), 434 (9), 126 (24), 99 (100)

HRMS: ber. 548.2137, gef. 548.2139

Elementaranalyse: ber. C 63.37%, H 7.52%; gef. C 62.97%, H 7.74%

α -Azidoketon 64

524mg (0.954mmol) des Bromketons **63** wurden in 10ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit 0.2ml Eisessig sowie 186mg (2.862mmol) Natriumazid versetzt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte nach 2.5h bei Raumtemperatur mittels 10ml Wasser. Es wurde mit Diethylether extrahiert, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen der Lösung im Vakuum kristallisierte man das Produkt aus Petrolether/Essigester um. Auf diese Weise konnten zunächst 336mg (69%) weiße Kristalle erhalten werden (m.p. 260°C, Zersetzung). Der Rückstand wurde an Kieselgel einer säulenchromatographischen Trennung unterzogen (Petrolether/Essigester 5/1), was weitere 61mg (12%) des Produkts lieferte. Die Gesamtausbeute lag somit bei 397mg (81%).

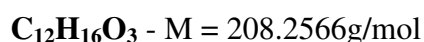
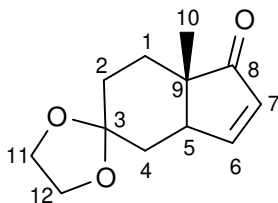
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.78-1.80 (m), 1.92 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 2H, darunter: 2.21, dd, $J = 12.7, 6.4\text{Hz}$), 2.30 (dd, $J = 14.5, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.38 (tr, $J = 14.2\text{Hz}$, 1H), 2.61 (tr, $J_{17-16,20} = 8.8\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.44 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.91-3.97 (m, 1H, 2-H), 3.97-4.08 (m, 4H, 28/29-H), 4.86 (dd, $J_{16-17} = 8.1\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.2\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.45 (m, 1H, 15-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 12.31$ (q), 13.77 (q), 17.16 (q), 18.54 (q), 27.98 (t), 28.73 (t), 28.94 (t), 30.26 (t), 30.40 (d), 31.34 (t), 33.10 (d), 36.96 (s, 10-C), 43.50 (t), 44.37 (d), 44.99 (t), 46.95 (d), 50.26 (d), 51.09 (d), 55.49 (s, 13-C), 63.69 (d), 65.18 / 65.24 (beide t, 28/29-C), 67.12 (t, 26-C), 85.17 (d, 16-C), 106.77 (s, 22-C), 113.16 (s, 12-C), 120.70 (d, 15-C), 154.71 (s, 14-C), 204.56 (s, 3-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2984$ (m), 2956 (m), 2932 (m), 2884 (m), 2108 (s), 1724 (m), 1672 (w), 1652 (w), 1456 (m), 1240 (m), 1056 (m), 1012 (w)

MS (110°C): m/z (%) = 511.6 (8, M^+), 314 (20), 226 (13), 217 (22), 180 (12), 167 (28)

HRMS: ber. 511.3046, gef. 511.3047

3-ketalisiertes Enon 71

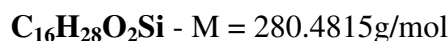
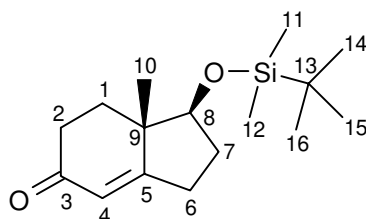
A) 70mg (0.336mmol) des β,γ -ungesättigten Ketons **70** löste man in 1.5ml Methanol und addierte 100 μl Wasser sowie 40mg (0.714mmol) Kaliumhydroxid. Das Reaktionsgemisch wurde 30min refluxiert, nach dem Abkühlen mit Wasser gewaschen, mit Dichlormethan extrahiert (4x) und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Evaporation der

Lösungsmittel erfolgte eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1). Man erhielt 23mg (33%) des Produkts in Form eines farblosen Öls.

B) 187mg (0.898mmol) des β,γ -ungesättigten Ketons **70** löste man in 5ml Methanol und addierte 121mg Kalium-tert.-butylat. Nach 2h bei Raumtemperatur quenchte man mit Wasser, extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1). Man erhielt 133mg (71%) des Produkts in Form eines farblosen Öls.

Spektroskopische Daten [99]

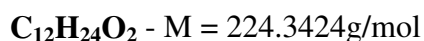
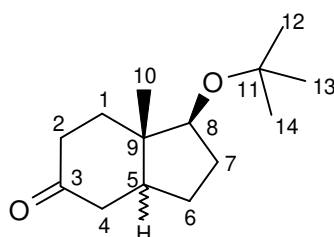
TBDMS-Ether **73**



10.12g (61.631mmol) des Hajos-Wiechert-Ketons **65** wurden in 40ml abs. Ethanol gelöst. Man kühlte auf $-5^{\circ}C$ und addierte 628mg (16.640mmol) Natriumborhydrid gelöst in 35ml abs. Ethanol innerhalb von 15min bei dieser Temperatur. Nach beendeter Zugabe wurde die Temperatur 1h zwischen $-5^{\circ}C$ und $-10^{\circ}C$ gehalten. Zur Vervollständigung der Reaktion ließ man kurz bis auf $+5^{\circ}C$ erwärmen und kühlte dann wieder auf $-5^{\circ}C$. Mit 2N Salzsäure wurde ein pH-Wert von 5-7 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach dem Waschen mit ges. Natriumchloridlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (10.4g) löste man in 15ml abs. Dimethylformamid, addierte die Lösung zu einer seit 5h rührenden Lösung aus 7.553g (110.936mmol) Imidazol sowie 11.140g (73.957mmol) Tert.-butyldimethylsilylchlorid in 15ml abs. Dimethylformamid und beließ das Reaktionsgemisch 3d bei Raumtemperatur. Nach dem Quenchen mit Wasser folgte die Extraktion mit Diethylether, das Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, das Trocknen über Magnesiumsulfat und das Einengen im Vakuum. Eine säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 8/1) lieferte 14.224g (82% über 2 Stufen) des gewünschten Produkts in Form eines im Kühlschrank kristallisierenden gelblichen Öls.

Spektroskopische Daten [100b]

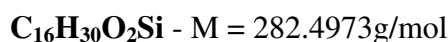
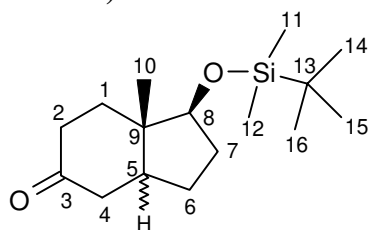
t-Butylketon **74a/b** (*cis/trans*)



658mg (2.960mmol) des t-Butyl-ethers **72**, 500mg (7.67mmol) Zinkpulver und 200mg (0.87mmol) Nickel(II)-chlorid-hexahydrat versetzte man mit einem Gemisch aus 15ml Methanol und 4ml Wasser. Man beließ das Gemisch für 8h im Ultraschallbad. Es folgte eine Säulenfiltration an Kieselgel mit Essigester als Eluent. Eine anschließende Säulen-chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1) erbrachte 400mg (60%, umsatzbereinigt 74%) des gewünschten Produkts (*cis/trans* - 93/7) in Form eines gelblichen Öls, 124mg (19%) des Edukts sowie eine nicht näher quantifizierte Menge des korrespondierenden Alkohols.

cis/trans-Zuordnung erfolgte durch Spektrenvergleich [108]

3-Keto-TBDMS-ether **75a/b** (*cis/trans*)



772mg (2.752mmol) des TBDMS-ethers **73**, 750mg (11.5mmol) Zinkpulver und 300mg (1.3mmol) Nickel(II)-chlorid-hexahydrat versetzte man mit einem Gemisch aus 15ml Methanol und 4ml Wasser. Man beließ das Gemisch für 4h im Ultraschallbad. Es folgte eine Säulenfiltration an Kieselgel mit Essigester als Eluent, was zu 790mg Rohprodukt führte (Gemisch Alkohol / Keton). Das Rohprodukt löste man in 15ml Dichlormethan und addierte 638mg (3.02mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) sowie 523mg (2.75mmol) p-Toluolsulfonsäure. Nach 18h bei Raumtemperatur filtrierte man das entstandene Salz ab, wusch das Filtrat mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat erfolgte das Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum sowie die säulenchromatographische Reinigung des Ketons **75a/b** (*cis/trans* 93/7) an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1). Es wurden 630mg (81%) des Produkts in Form eines gelblichen Öls erhalten.

A/B-cis **75a**:

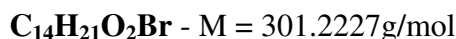
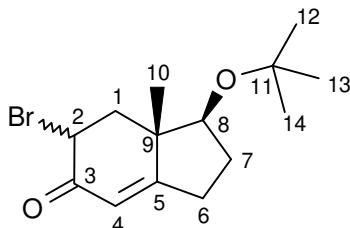
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.05 (s, 6H, 11/12-H), 0.90 (s, 9H, 14/15/16-H), 1.10 (s, 3H, 10-H), 1.20 (m, 1H), 1.51-1.71 (m, 4H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 2H), 3.79 (tr, J_{8,7} = 5.6Hz, 1H, 8-H); *charakteristisch für A/B-trans* δ = 3.66 (dd, J_{8,7} = 8.1, 0.7Hz)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃, kalibriert 77.0): δ = -4.93 / -4.50 (beide q, 11/12-C), 18.05 (s, 13-C), 20.40 (q, 10-C), 25.80 (q, 14/15/16-C), 28.35 (t), 32.25 (t), 32.42 (t), 36.87 (t), 42.45 (t), 43.47 (s, 9-C), 43.57 (d), 79.88 (d, 8-C), 213.29 (s, 3-C)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s), 2928 (s), 2884 (m), 2856 (m), 1708 (s), 1472 (m), 1416 (w), 1388 (w), 1360 (w), 1256 (m)

MS (RT): m/z (%) = 282 (3), 267 (4, M⁺-CH₃), 227 (6), 226 (20), 225 (100, M⁺-C₄H₉)

HRMS: ber. 282.2015, gef. 282.2007

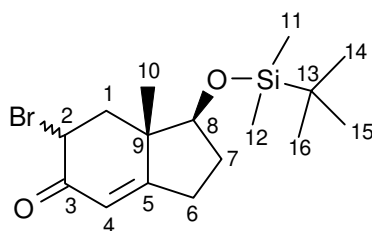
2-Bromo-tert.-butylether 76a/b

577 μl (4.507mmol) Diisopropylamin wurden in 10ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nachdem die Lösung auf 0°C gekühlt war addierte man 3.4ml (4.42mmol) einer 1.3M n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Man beließ 10min bei 0°C und kühlte dann auf -78°C ab. 835mg (3.756mmol) des t-Butylenons **72** wurden in 15ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und langsam mit der Spritze zugetropft. Nach 1h fügte man tropfenweise eine Lösung aus 1.44g (5.408mmol) Pyridiniumbromid-perbromid in 8ml abs. Tetrahydrofuran hinzu. Weitere 2h später ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und stoppte die Reaktion nach 30min bei dieser Temperatur mit ges. Ammoniumchloridlösung und verdünnte anschließend mit Wasser. Man extrahierte mit Methyl-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 12/1). Insgesamt wurden 124mg (11%) saubere Substanz und 400mg (35%) leicht verunreinigte Substanz in Form eines gelben Öls erhalten [75% (2 α -Br) **76a** / 25% (2 β -Br) **76b**]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (s, 3H, 10-H), 1.18 (s, 9H, 12/13/14-H), 1.74-1.90 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.22 (tr, J = 13.4Hz, 0.75H), 2.29-2.43 (m, 1.25H), 2.54-2.80 (m, 2H; darunter 2.63, dd, J = 12.7, 5.3Hz, 1H), 3.50 (dd, J₈₋₇ = 9.6, 7.9Hz, 0.25H, 8-H, **76b**), 3.62 (dd, J₈₋₇ = 9.8, 7.7Hz, 0.75H, 8-H, **76a**), 4.52 (m, 0.25H, 2 α -H, **76b**), 4.90 (dd, J₂₋₁ = 13.8, 5.1Hz, 0.75H, 2 β -H, **76a**)

IR (CHCl₃): ν = 2976 (s), 2928 (s), 2882 (m), 2856 (s), 1672 (s), 1464 (m), 1380 (m), 1252 (m), 1230 (m), 1148 (s)

MS (60°C): m/z (%) = 246 (9, M⁺[⁸¹Br]-C₄H₉), 244 (9, M⁺[⁷⁹Br]-C₄H₉), 229 (1, M⁺[⁸¹Br]-C₄H₁₀O), 227 (1, M⁺[⁷⁹Br]-C₄H₁₀O), 166 (5), 147 (100)

2-Bromo-TBDMS-ether 77a/b

930 μl (6.627mmol) Diisopropylamin wurden in 15ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nachdem die Lösung auf 0°C gekühlt war, addierte man 5ml (7mmol) einer 1.4M n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Man beließ 10min bei 0°C und kühlte dann auf -65°C ab. 1430mg (5.098mmol) des TBDMS-ethers **73** wurden in 10ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und langsam mit der Spritze zugetropft. Nach 1h fügte man tropfenweise eine Lösung aus 1957mg (6.118mmol) Pyridiniumbromid-perbromid in 10ml abs. Tetrahydrofuran hinzu. Weitere 2.5h später stoppte man die Reaktion mit Wasser. Man extrahierte mit Methyl-tert.-

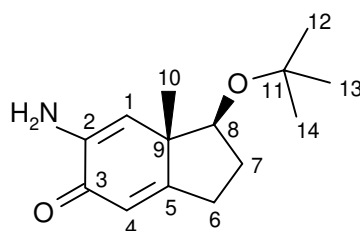
butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erhielt man 1980mg eines braunen Rohprodukts [59% (2 α -Br) **77a** / 41% (2 β -Br) **77b**], das ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.05 (s, 3H) / 0.07 (s, 3H) [11/12-H], 0.91 (s, 9H, 14/15/16-H), 1.18 (s, 3H, 10-H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.07 (m, 1H), 2.18-2.44 (m, 2H), 2.51 - 2.81 (m, 2H), 3.68 (dd, J_{8-7} = 7.6, 2.0Hz, 0.41H, 8-H, **77b**), 3.79 (dd, J_{8-7} = 7.6, 2.2Hz, 0.59H, 8-H, **77a**), 4.51 (m, 0.41H, 2 α -H, **77b**), 4.89 (dd, J_{2-1} = 13.8, 5.3Hz, 0.59H, 2 β -H, **77a**)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s), 2928 (s), 2884 (m), 2856 (s), 1672 (s), 1464 (m), 1424 (w), 1380 (m), 1252 (m), 1228 (m), 1148 (s), 1112 (s)

MS (100°C): m/z (%) = 303 (67, M⁺[⁸¹Br]-C₄H₉), 301 (65, M⁺[⁷⁹Br]-C₄H₉), 259 (11), 235 (12), 223 (43), 222 (19), 221 (55), 207 (15), 203 (15), 75 (100)

t-Butyl-enamino-enon **78**



C₁₄H₂₁NO₂ - M = 235.3254g/mol

Zu einer Lösung von 200mg (0.664mmol) des Brom-enons **76a/b** in 5ml abs. DMF wurden 430mg (6.62mmol) Natriumazid und 20mg (0.14mmol) Natriumiodid hinzugefügt. Nach 24h bei 65°C wurde die Reaktion mit 5ml Wasser abgebrochen und das entstandene Gemisch viermal mit etwa 10ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete anschließend über Magnesiumsulfat. Die Reinigung des Produkts erfolgte per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 10/1) an ALOX N (Aktivität III, 7% Wasser). Die Ausbeute betrug 86mg (55%) des gelb-braunen öligen Enamino-enons **78**.

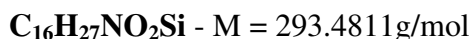
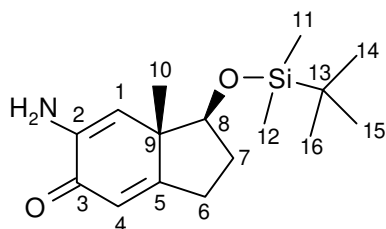
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (s, 12H, 10/12/13/14-H), 1.62 (s br, NH), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.61 (tr, J_{8-7} = 8.6Hz, 1H, 8-H), 3.71 (s br, NH), 5.97 (s, 1H, 1-H), 6.10 (dd, J_{4-6} = 2.4, 1.1Hz, 1H, 4-H)

IR (CHCl₃): ν = 3450 (w), 3370 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2880 (m), 2856 (m), 1670 (s), 1628 (vs), 1572 (m), 1460 (w), 1376 (w), 1252 (m), 1136 (s), 1108 (vs)

UV (in MeOH): 226 (s), 250 (sh, m)

MS (60°C): m/z (%) = 235 (2, M⁺), 180 (9), 179 (59), 161 (16), 137 (11), 136 (100)

HRMS: ber. 235.1572, gef. 235.1573

TBDMS-enamino-enon 79

Zu einer Lösung von 1.98g (Rohprodukt) des Brom-enons **77a/b** in 15ml abs. DMF wurden 2g (30.77mmol) Natriumazid und 40mg (0.27mmol) Natriumiodid hinzugefügt. Nach 20h bei 65°C wurde die Reaktion mit 20ml Wasser abgebrochen und das entstandene Gemisch viermal mit etwa 20ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete anschließend über Magnesiumsulfat. Die Reinigung des Produkts erfolgte per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 10/1) an ALOX N (Aktivität III, 7% Wasser). Die Ausbeute ausgehend vom Enon **73** betrug 31% (464mg) des gelben wachsartigen Enamino-enons **79**.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.05 (s, 3H) / 0.07 (s, 3H) [11/12-H], 0.92 (s, 9H, 14/15/16-H), 1.17 (s, 3H, 10-H), 1.5-1.95 (m br, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.37 (dddd, J = 18, 9.9, 6.8, 1.1Hz, 1H, 6-H), 2.81 (m, 1H), 3.35-3.75 (m br, 1H), 3.78 (tr, J₈₋₇ = 8.6Hz, 1H, 8-H), 5.95 (s, 1H, 1-H), 6.11 (dd, J₄₋₆ = 2.4, 1.1Hz, 1H, 4-H)

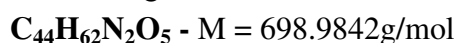
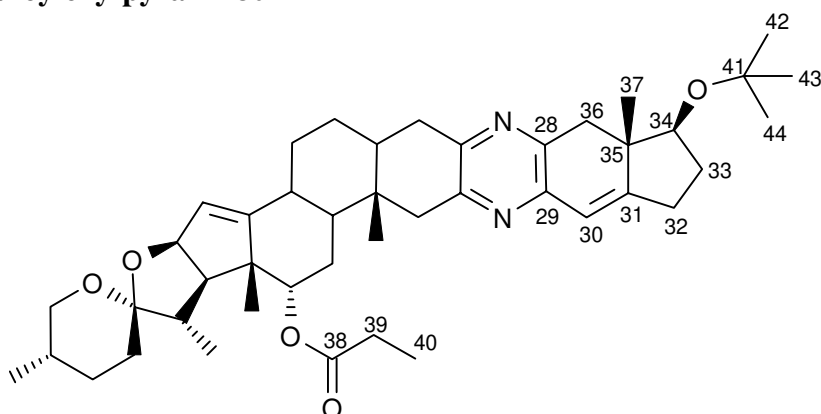
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃, kalibriert 77.0): δ = -4.95 / -4.48 (beide q, 11/12-C), 18.02 (s, 13-C), 19.86 (q, 10-C), 25.74 (q, 14/15/16-C), 26.90 (t), 31.68 (t), 49.41 (s, 9-C), 76.59 (d, 8-C), 119.99 (d), 122.32 (d), 138.51 (s, 5-C), 172.92 (s, 2-C), 182.24 (s, 3-C)

IR (CHCl₃): ν = 3460 (w), 3384 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2884 (m), 2856 (m), 1668 (s), 1628 (vs), 1572 (m), 1464 (w), 1408 (w), 1376 (w), 1252 (m), 1136 (s), 1108 (vs)

UV (in MeOH): 226 (s), 248 (sh, m)

MS (80°C): m/z (%) = 293 (5, M⁺), 278 (2, M⁺-CH₃), 236 (31, M⁺-C₄H₉), 161 (44), 135 (100)

HRMS: ber. 293.1811, gef. 293.1798

t-Butyl-propanoxyloxy-pyrazin 80

46mg (0.090mmol) des Vinylazids **17b** und eine katalytische Menge Pyridinium-p-toluolsulfonat wurden in 1ml abs. Toluol gelöst. 42mg (0.18mmol) des rohen t-Butyl-enamino-enons **78** in 0.5ml abs. Toluol fügte man hinzu. Es folgte vierstündiges

Rückflussieren des Reaktionsgemisches. Die Hälfte des Lösungsmittels wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Produkts erfolgte an ALOX N (Aktivität III, 7% Wasser) (Petrolether/Essigester 5/1) und ergab 29mg (46%) eines Gemisches aus isomeren Kupplungsprodukten in Form eines gelblichen Schaums. Dieser wurde für 23h über 30mg Kieselgel in 1ml abs. Dichlormethan gerührt, was letztlich zu 7mg (11%) des immer noch nicht ganz einheitlichen gewünschten Produkts **80** führte.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.87 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.98 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.11 (tr, J₄₀₋₃₉ = 7.5Hz, 3H, 40-H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 9H, 42/43/44-H), 0.78-2.87 (m), 2.98 (m, 1H), 3.43 (tr, J_{26a-25,26b} = 11.0Hz, 1H, 26a-H), 3.47-3.53 (m, 1H, 26b-H), 3.57 (dd, J₃₄₋₃₃ = 9.9, 7.7Hz, 1H, 34-H), 4.84 (dd, J₁₆₋₁₇ = 7.5Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.6Hz, 1H, 16-H), 4.96 (m, 1H, 12-H), 5.50 (m, 1H, 15-H), 6.24 (m, 1H, 30-H); diese ¹H-Daten resultieren aus der Auswertung der Spektren mehrerer Isomergemische, repräsentieren jedoch die Verbindung **80**

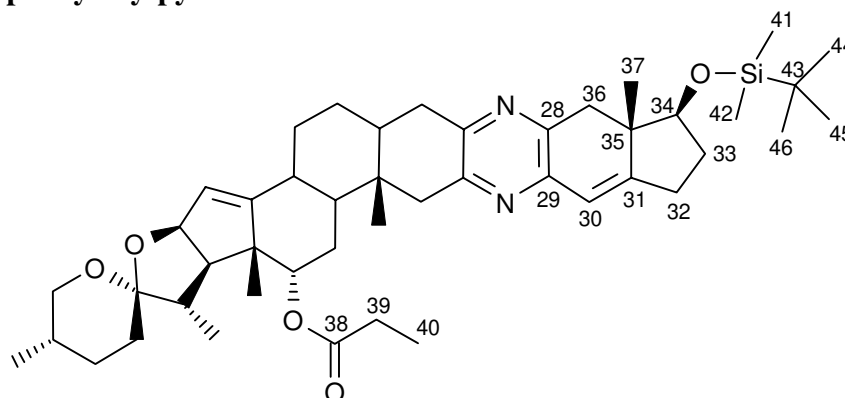
IR (CHCl₃): ν = 2976 (m), 2932 (m), 2876 (m), 1724 (m), 1460 (w), 1420 (w), 1392 (m)

UV (MeOH): 330nm

MS (180°C): m/z (%) = 699 (0.5), 697 (0.6), 644 (12), 643 (46), 642 (100), 641 (14)

HRMS: ber. 698.4659, gef. 698.4653

TBDMS-propanoyloxy-pyrazin **81**



C₄₆H₆₈N₂O₅Si - M = 757.1391g/mol

138mg (0.271mmol) des Vinylazids **17b**, 95mg (0.325mmol) des Enamino-enons **79**, eine katalytische Menge Pyridinium-p-toluolsulfonat sowie 50mg ausgeheiztes, pulverisiertes Molsieb 4Å wurden in einem ausgeheizten, mit einem Rückflußkühler versehenen 10ml Zueihalskolben unter Argon vorgelegt. Nach dem Hinzufügen von 3ml abs. Toluol erfolgte 115minütiges Rückflussieren des Reaktionsgemisches. Nach weiteren 45min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Wasser abgebrochen. Der Extraktion mit Methyl-tert.-butylether schloß sich das Waschen der organischen Phase mit ges. Natriumchloridlösung, die Trocknung über Magnesiumsulfat sowie das Einengen der Lösung an. Die säulenchromatographische Reinigung des Produkts erfolgte an ALOX N (Aktivität III, 7% Wasser) (Petrolether/Essigester 10/1) und ergab 112mg (55%) eines weißen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.08 (s, 3H) / 0.09 (s, 3H) [41/42-H], 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.87 (s, 3H, 19-H), 0.91 (s, 9H, 44/45/46-H), 0.93 (s, 3H), 0.99 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.11 (tr, J₄₀₋₃₉ = 7.5Hz, 1H, 40-H), 1.17 (s, 3H), 2.19 (tr br, J = 10.9Hz, 1H, 8-H), 0.79-2.48 (m, 49H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.75-2.86 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.42 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.50 (m, 1H, 26b-H), 4.02 (dd, J₃₄₋₃₃ = 10.1, 7.2Hz,

1H, 34-H), 4.84 (dd, $J_{16-17} = 7.9\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.7\text{Hz}$, 1H, 16-H), 4.96 (m, 1H, 12-H), 5.50 (m, 1H, 15-H), 6.24 (tr, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H, 30-H)

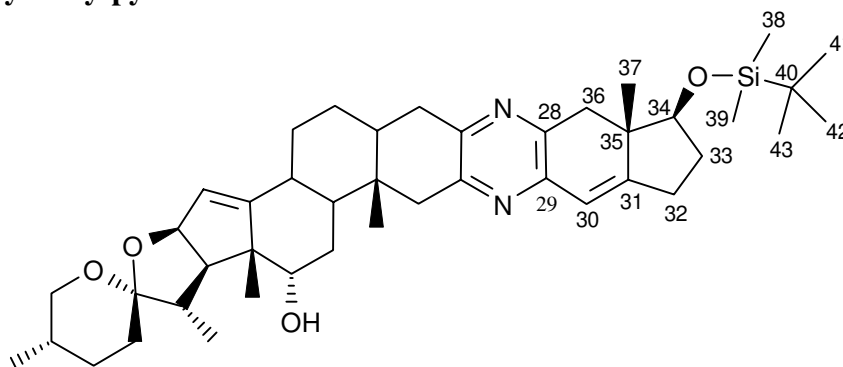
$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3 , kalibriert 77.0): $\delta = -4.87 / -4.46$ (beide q, 41/42-C), 9.21 (q), 11.74 (q), 14.06 (q), 16.22 (q), 17.13 (q), 18.01 (s, 43-C), 18.68 (q), 25.44 (t), 25.76 (q, 44/45/46-C), 26.26 (t), 27.93 (t), 28.12 (t), 28.71 (t), 29.12 (t), 30.37 (d), 30.74 (t), 31.23 (t), 34.21 (d), 35.40 (t), 35.69 (s, 10-C), 41.70 (d), 42.97 (t), 44.53 (d), 45.69 (t), 46.14 (s, 35-C), 49.86 (d), 50.03 (s, 13-C), 53.66 (d), 67.15 (t, 26-C), 77.84 (d, 12-C), 81.56 (d, 34-C), 85.14 (d, 16-C), 106.64 (s, 22-C), 119.66 (d, 30-C), 120.98 (d, 15-C), 146.58 / 146.79 / 147.69 / 148.18 (alle s, 2/3/28/29-C), 153.33 (s, 14-C), 157.61 (s, 31-C), 173.67 (s, 38-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2976$ (m), 2932 (m), 2882 (m), 1726 (m), 1460 (w), 1420 (w), 1396 (m), 1264 (s), 1180 (m)

MS (250°C): m/z (%) = 701 (55), 700 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$)

HRMS: ber. 756.4898, gef. 756.4921

TBDMS- α -hydroxy-pyrazin **82**



$\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ - $M = 701.0751\text{g/mol}$

Zu einer Lösung von 118mg (0.156mmol) des TBDMS-propanoyloxy-pyrazins **81** in 2ml Dichlormethan/Methanol 1/1 wurden 35mg (0.625mmol) festes Kaliumhydroxid hinzugefügt. Nach 5h bei 70°C addierte man weitere 30mg (0.536mmol) festes Kaliumhydroxid, nach weiteren 19h bei 70°C wurde die Reaktion durch Überführen in Eiswasser abgebrochen. Man extrahierte mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester zunächst 2/1, dann polarer). Man erhielt 93mg (85%) eines weißen, kristallinen Produkts (m.p. 214°C, unter plötzlicher Braunfärbung).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , kalibriert 7.27): $\delta = 0.07$ (s, 3H) / 0.08 (s, 3H) [38/39-H], 0.80 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.88 (s, 3H, 19-H), 0.90 (s, 9H, 41/42/43-H), 0.92 (s, 3H), 0.99 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.14 (s, 3H), 0.78-2.07 (m), 2.18 (tr br, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H, 8-H), 2.32-2.86 (m, 7H; darunter 2.67, dd, $J_{17-20} = 9.8\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.1\text{Hz}$, 1H, 17-H), 2.97 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 3.43 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.45-3.52 (m, 1H, 26b-H), 3.75 (s br, 1H, 12-H), 4.02 (dd, $J_{34-33} = 10.1, 7.2\text{Hz}$, 1H, 34-H), 4.91 (dd, $J_{16-17} = 8.1\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.7\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.57 (m, 1H, 15-H), 6.29 (tr, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H, 30-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3 , kalibriert 77.0): $\delta = -4.90 / -4.47$ (beide q, 38/39-C), 11.86 (q), 14.22 (q), 16.19 (q), 17.13 (q), 17.97 (s, 40-C), 18.62 (q), 25.30 (t), 25.74 (q, 41/42/43-C), 28.05 (t), 28.70 (t), 29.03 (t), 29.14 (t), 30.38 (d), 30.70 (t), 31.20 (t), 34.21 (d), 35.43 (t), 35.88 (s, 10-C), 41.63 (d), 42.89 (t), 44.78 (d), 45.26 (t), 46.05 (s, 35-C), 49.25 (d), 52.21 (s, 13-C), 53.78 (d), 67.05 (t, 26-C), 75.69 (d, 12-C), 81.50 (d, 34-C), 85.05 (d, 16-C),

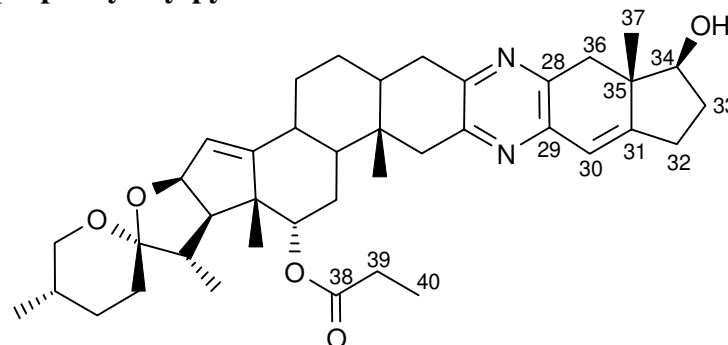
106.45 (s, 22-C), 119.41 (d, 30-C), 121.30 (d, 15-C), 146.65 (s, 2x) / 147.70 (s) / 148.24 (s) [2/3/28/29-C], 153.79 (s, 14-C), 157.79 (s, 31-C)

IR (CHCl₃): ν = 3600 (vw), 2956 (s), 2928 (s), 2880 (m), 2860 (m), 1652 (w), 1460 (m), 1392 (s), 1244 (m), 1156 (m), 1112 (m), 1060 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 701 (100, MH⁺), 643 (36, M⁺-C₄H₉)

Elementaranalyse: ber. C 73.67, H 9.20, N 4.00; gef. C 73.18, H 9.11, N 3.79

34-Hydroxy-12-propanoyloxy-pyrazin **83**



C₄₀H₅₄N₂O₅ - M = 642.877g/mol

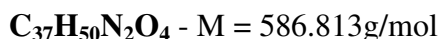
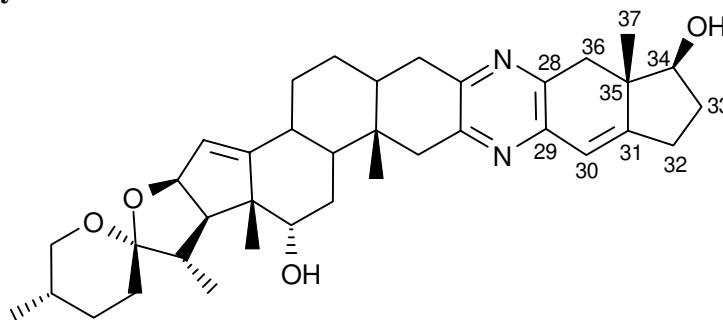
Zu einer Lösung von 23mg (0.030mmol) des TBDMS-propanoyloxy-pyrazins **81** in 0.8ml abs. Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur langsam 61 μ l (0.061mmol) einer 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran zugetropft. Nach sechs Stunden stoppte man die Reaktion durch Zugabe von Wasser und Dichlormethan, trennte die Phasen, wusch die organische Phase mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer folgte die säulenchromatographische Reinigung des Produkts (Petrolether/ Essigester 1/3). Man erhielt 19mg (97%) des weißen, kristallinen Produkts.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.87 (s, 3H, 19-H), 0.97 (s, 3H, 18-H), 0.99 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.11 (tr, J_{40-39} = 7.6Hz, 3H, 40-H), 1.17 (s, 3H, 37-H), 0.79-1.98 (m), 2.18 (m, 4H), 2.26-2.40 (m, 9H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.43 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.47-3.53 (m, 1H, 26b-H), 4.12 (dd, J_{34-33} = 10.5, 7.2Hz, 1H, 34-H), 4.84 (dd, J_{16-17} = 8.1Hz, J_{16-15} = 1.8Hz, 1H, 16-H), 4.95 (m, 1H, 12-H), 5.50 (m, 1H, 15-H), 6.27 (tr, J = 2.0Hz, 1H, 30-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 9.24 (q), 11.77 (q), 14.09 (q), 16.01 (q), 17.15 (q), 18.68 (q), 25.39 (t), 26.26 (t), 27.91 (t), 28.14 (t), 28.70 (t), 29.12 (t), 30.37 (d), 30.50 (t), 31.22 (t), 34.19 (d), 35.30 (t), 35.68 (s, 10-C), 41.66 (d), 42.54 (t), 44.53 (d), 45.63 (t), 45.67 (s, 35-C), 49.83 (d), 50.03 (s, 13-C), 53.64 (d), 67.17 (t, 26-C), 77.86 (d, 12-C), 81.47 (d, 34-C), 85.16 (d, 16-C), 106.68 (s, 22-C), 119.96 (d), 120.99 (d), 146.50 / 146.84 / 147.86 / 147.91 (alle s, 2/3/28/29-C), 153.33 (s, 14-C), 157.31 (s, 31-C), 173.75 (s, 38-C)

MS (230°C): m/z (%) = 643 (43), 642 (100, M⁺), 570 (26), 569 (50, M⁺-C₃H₅O₂), 455 (40), 454 (95), 443 (28), 439 (40)

HRMS: ber. 642.4033, gef. 642.4004

α,β -Dihydroxy-pyrazin **84**

A) 31.0mg (0.044mmol) des TBDMS- α -hydroxy-pyrazins **82** wurden in 2.5ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. 88 μ l (0.088mmol) einer 1M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in Tetrahydrofuran tropfte man hinzu. Nach 3h bei Raumtemperatur addierte man Wasser, extrahierte mit Dichlormethan und trocknete über Magnesiumsulfat. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Essigester) ergab 25.3mg (98%) des bis-entschützten Dimers **84** in Form weißer Kristalle (m.p. 216°C).

B) Zu einer Lösung von 78mg (0.121mmol) des 34-Hydroxy-12-propanoyloxy-pyrazins **83** in 2ml Dichlormethan/Methanol 1/1 wurden 35mg (0.625mmol) festes Kaliumhydroxid hinzugefügt. Nach 5h bei 70°C addierte man weitere 35mg (0.625mmol) festes Kaliumhydroxid, nach weiteren 19h bei 70°C wurde die Reaktion durch Gießen in Eiswasser abgebrochen. Man extrahierte mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Essigester). Man erhielt 63mg (89%) des weißen, kristallinen bis-entschützten Dimers **84**.

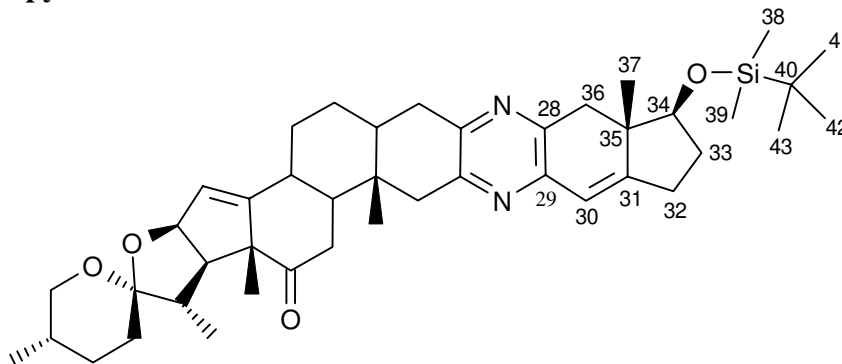
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.89 (s, 3H, 19-H), 0.98 (s, 3H), 1.02 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.15 (s, 3H), 0.77-2.25 (m), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.55-2.76 (m, 3H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.06 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 3.44 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.47-3.52 (m, 1H, 26b-H), 3.81 (s br, 1H, 12-H), 4.11 (dd, $J_{34-33} = 10.4, 7.3\text{Hz}$, 1H, 34-H), 4.91 (dd, $J_{16-17} = 8.1\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.7\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.57 (m, 1H, 15-H), 6.29 (tr, $J = 2\text{Hz}$, 1H, 30-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 11.91 (q), 14.27 (q), 16.12 (q), 17.17 (q), 18.65 (q), 25.41 (t), 27.97 (t), 28.75 (t), 29.18 (t), 29.21 (t), 30.44 (d), 30.61 (t), 31.19 (t), 34.33 (d), 35.23 (t), 35.85 (s, 10-C), 41.68 (d), 42.64 (t), 44.78 (d), 45.33 (t), 45.62 (s, 35-C), 49.27 (d), 52.15 (s, 13-C), 53.91 (d), 67.13 (t, 26-C), 75.66 (d, 12-C), 81.09 (d, 34-C), 85.12 (d, 16-C), 106.54 (s, 22-C), 119.61 (d, 30-C), 121.33 (d, 15-C), 146.48 / 147.02 / 147.94 / 148.05 (alle s, 2/3/28/29-C), 153.89 (s, 14-C), 157.70 (s, 31-C)

IR (CHCl_3): ν = 3616 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2876 (m), 1652 (w), 1600 (w), 1456 (m), 1428 (w), 1392 (s), 1324 (w), 1296 (w)

MS (230°C): m/z (%) = 588 (35), 586.6 (81, M^+), 569 (29, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 551 ($\text{M}^+ - 2x\text{H}_2\text{O}$), 472 (100), 471 (53), 457 (43), 455 (50), 454 (54)

HRMS: ber. 586.3771, gef. 586.3758

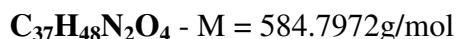
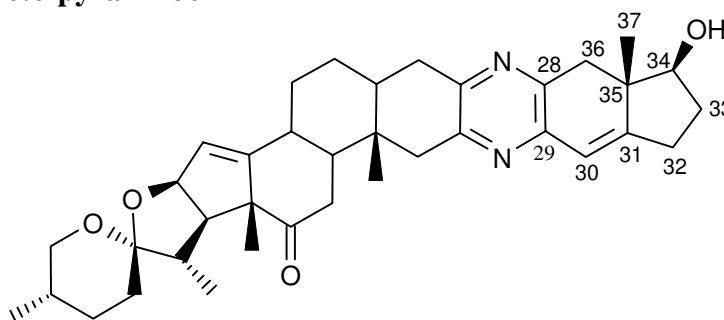
TBDMS-keto-pyrazin 85

110mg (0.157mmol) des schwerlöslichen TBDMS- α -hydroxy-pyrazins **82** wurden in 10ml Dichlormethan gelöst. Man addierte 51mg (0.235mmol) Pyridiniumchlorochromat und 100mg Kieselgel. Das Reaktionsgemisch wurde für 4h bei Raumtemperatur gerührt. Den Feststoff filtrierte man ab, das Filtrat wurde eingengt. Eine Säulenfiltration an Kieselgel (Petrolether/Essigester) ergab 94mg (86%) leicht gelbliche Kristalle.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.08 (s, 3H) / 0.10 (s, 3H) [38/39-H], 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.92 (s, 9H, 41/42/43-H), 0.936 (s, 3H), 0.941 (s, 3H), 1.05 (d, $J_{21-20} = 6.9\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.33 (s, 3H), 0.79-1.84 (m), 1.95-2.13 (m, 2H), 2.36-2.55 (m, 4H), 2.59-2.90 (m, 6H), 2.98 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 3.38 (tr, $J_{17-16,20} = 8.4\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.42 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.50-3.57 (m, 1H, 26b-H), 4.03 (dd, $J_{34-33} = 10.2, 7.3\text{Hz}$, 1H, 34-H), 4.79 (m, 1H, 16-H), 5.49 (s, 1H, 15-H), 6.27 (s, 1H, 30-H)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s), 2928 (s), 2880 (m), 2860 (m), 1708 (s), 1648 (w), 1600 (w), 1460 (m), 1428 (w), 1392 (s), 1248 (m), 1176 (m), 1156 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 699.6 (100, MH⁺), 641.6 (27, M⁺-C₄H₉), 585.5 (26, M⁺-2x C₄H₉)

34-Hydroxy-12-keto-pyrazin 86

25mg (0.036mmol) des TBDMS-keto-pyrazins **85** wurden in 1ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur tropfte man unter Rühren 72 μ l (0.072mmol) Tetrabutylammonium-fluoridlösung (1M in Tetrahydrofuran) hinzu. Nach 3.5h goß man in Wasser, extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel reinigte man das Produkt säulenchromatographisch auf (Petrolether/Essigester 1/3). Es wurden 18mg (85%) einer glasartig erstarrenden, gelblichen Substanz erhalten.

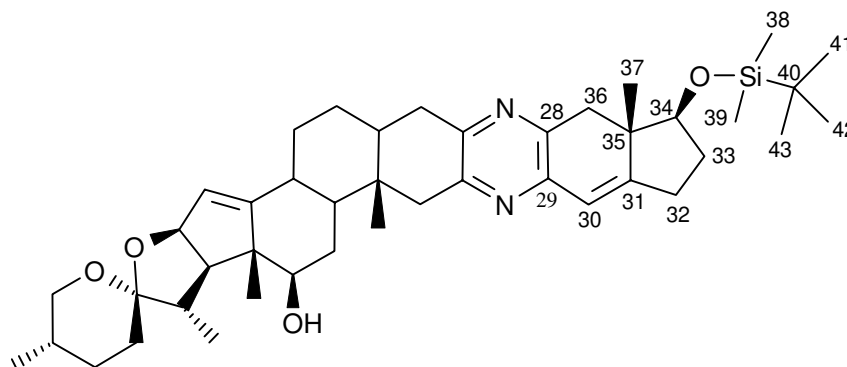
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.05 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.33 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.87 (m), 2.03-2.24 (m, 3H),

2.40-2.54 (m, 4H), 2.58-3.02 (m, 8H), 3.08 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 3.37 (dd, $J_{17-20} = 9.0\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.41 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.49-3.55 (m, 1H, 26b-H), 4.13 (m, 1H, 34-H), 4.78 (dd, $J_{16-17} = 8.2\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.48 (tr, $J_{15-8,16} = 1.9\text{Hz}$, 1H, 15-H), 6.31 (s, 1H, 30-H)

IR (CHCl_3): $\nu = 2960$ (s), 2928 (s), 2872 (m), 1708 (s), 1600 (w), 1460 (w), 1392 (m), 1240 (m), 1176 (w)

FAB-MS: m/z (%) = 585.5 (100, MH^+)

TBDMS- β -hydroxy-pyrazin **87**



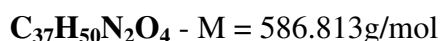
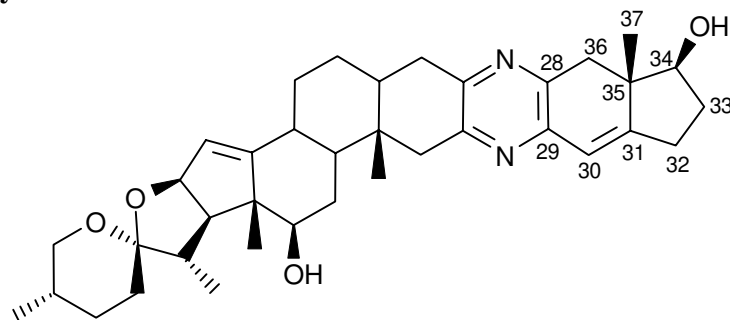
$\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ - $M = 701.0751\text{g/mol}$

40mg (0.057mmol) des TBDMS-keto-pyrazins **85** wurden in 1.4ml abs. Dichlormethan/abs. Methanol 1/1 gelöst. Man kühlte auf -78°C und addierte 4.3mg (0.114mmol) festes Natriumborhydrid. Nach 2h bei -78°C fügte man weitere 4.3mg (0.114mmol) Natriumborhydrid hinzu. Nach 3h quenchte man mit 1ml Aceton, addierte Wasser, extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Essigester). Man erhielt 32mg (80%) weiß-gelbliche Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , kalibriert 7.27): $\delta = 0.08$ (s, 3H) / 0.10 (s, 3H) [38/39-H], 0.82 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.89 (s, 3H), 0.92 (s, 9H, 41/42/43-H), 0.94 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (d, $J_{21-20} = 6.9\text{Hz}$, 3H, 21-H), 0.79-2.11 (m), 2.36-2.73 (m, 5H; darunter 2.52, tr, $J_{17-16,20} = 9.0\text{Hz}$, 1H, 17-H), 2.77-2.92 (m, 3H), 2.98 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 3.26 (d br, $J_{12-11} = 10.4\text{Hz}$, 1H, 12-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.47-3.55 (m, 1H, 26b-H), 4.03 (dd, $J_{34-33} = 10.3, 7.2\text{Hz}$, 1H, 34-H), 4.89 (dd, $J_{16-17} = 8.0\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.9\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.46 (tr, $J_{15-8,16} = 1.9\text{Hz}$, 1H, 15-H), 6.27 (tr, $J_{30-32} = 2.1\text{Hz}$, 1H, 30-H)

IR (CHCl_3): $\nu = 3616$ (w), 2956 (s), 2928 (s), 2860 (m), 1728 (w), 1648 (w), 1460 (m), 1428 (w), 1392 (s), 1248 (m), 1156 (m), 1136 (m), 1112 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 701.6 (100, MH^+), 643 (29, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$)

β,β -Dihydroxy-pyrazin 88

40mg (0.057mmol) des TBDMS- β -hydroxy-pyrazins **87** wurden in 1.2ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur tropfte man unter Rühren 228 μ l (0.228mmol) Tetrabutylammonium- fluoridlösung (1M in Tetrahydrofuran) hinzu. Nach 48h goß man in Wasser, extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel reinigte man das Produkt säulenchromatographisch auf (zunächst Petrolether/Essigester 1/3, dann Essigester). Es wurden 33mg (98%) einer glasartig erstarrenden Substanz erhalten (m.p. 214°C, Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.3\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.89 (s, 3H, 19-H), 0.98 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.07 (d, $J_{21-20} = 6.9\text{Hz}$, 3H, 21-H), 0.78-1.99 (m), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.38-2.76 (m, 5H), 2.80-2.93 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.0, 4.2\text{Hz}$, 1H) 3.34 (m, 1H), 3.44 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.47-3.55 (m, 1H, 26b-H), 4.12 (m, 1H, 34-H), 4.85 (dd, $J_{16-17} = 8.3\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.44 (tr, $J_{15-8,16} = 1.6\text{Hz}$, 1H, 15-H), 6.29 (tr, $J_{30-32} = 2.1\text{Hz}$, 1H, 30-H)

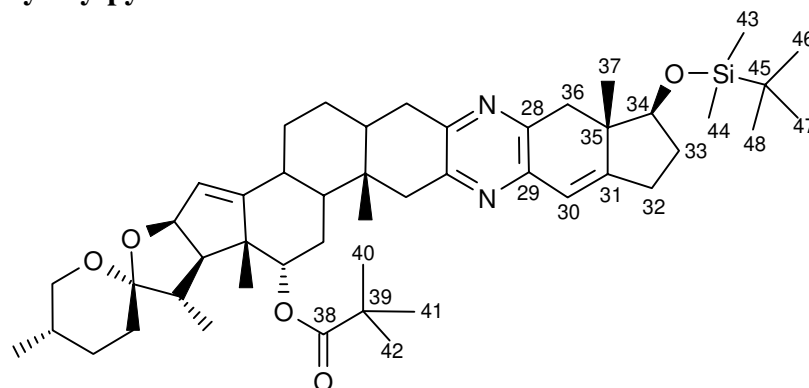
$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 11.87 (q), 13.59 (q), 13.92 (q), 16.12 (q), 17.17 (q), 25.46 (t), 27.91 (t), 28.75 (t), 29.21 (t), 30.38 (d), 30.39 (t), 30.70 (t), 31.19 (t), 33.78 (d), 35.15 (t), 35.96 (s, 10-C), 41.54 (d), 42.72 (t), 44.46 (d), 45.41 (t), 45.63 (s, 35-C), 52.18 (d), 52.67 (s, 13-C), 56.25 (d), 67.17 (t, 26-C), 78.69 (d) / 80.96 (d) [12/34-C], 84.56 (d, 16-C), 106.78 (s, 22-C), 119.51 (d) / 119.55 (d) [15/30-C], 146.49 (s) / 147.04 (s) / 147.99 (s) / 148.01 (s) [2/3/28/29-C], 157.66 (s) / 157.81 (s) [14/31-C]

IR (CHCl_3): ν = 3612 (w), 2956 (s), 2931 (s), 2874 (m), 1672 (m), 1459 (m), 1394 (s), 1242 (m), 1158 (w), 1061 (m)

MS (220°C): m/z (%) = 588 (30), 587 (49), 586 (95, M^+), 569 (42, $\text{M}^+\text{-OH}$), 515 (33), 473 (51), 472 (92), 471 (77), 456 (5), 453 (52), 142 (100)

HRMS: ber. 586.3771, gef. 586.3772

TBDMS-pivaloyloxy-pyrazin 89



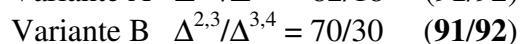
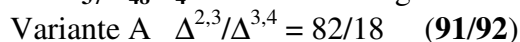
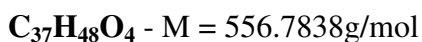
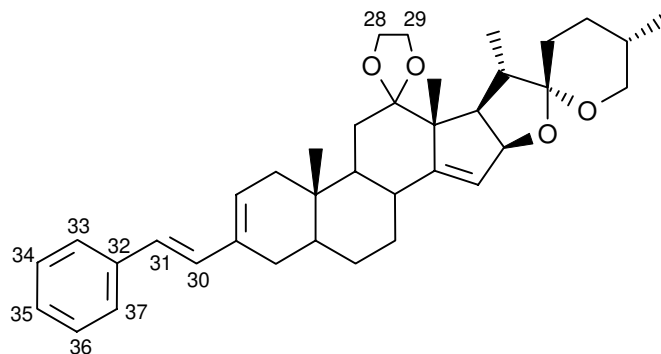
260mg (0.484mmol) des Vinylazids **17a**, 160mg (0.545mmol) des TBDMS-enamino-enons **79**, eine katalytische Menge Pyridinium-p-toluolsulfonat sowie 140mg ausgeheizten, gepulverten Molsiebs 4Å wurden in einem ausgeheizten, mit einem Rückflußkühler versehenen 25ml Zweihalskolben unter Argon vorgelegt. Nach dem Hinzufügen von 7ml abs. Toluol erfolgte fünfstündiges Rückflussieren des Reaktionsgemisches, bevor die Reaktion mit Wasser abgebrochen wurde. Der Extraktion mit Methyl-tert.-butylether schloß sich das Waschen der organischen Phase mit ges. Natriumchloridlösung, die Trocknung über Magnesiumsulfat sowie das Einengen der Lösung an. Die säulenchromatographische Reinigung des Produkts erfolgte an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1) und ergab 62mg sauberes Produkt sowie 201mg noch verunreinigter Substanz. Eine weitere Säulenchromatographie lieferte schließlich 156mg (41%) eines gelben Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.08 (s, 3H) / 0.09 (s, 3H) [43/44-H], 0.80 (d, $J_{27-25} = 6.0$ Hz, 3H, 27-H), 0.87 (s, 3H, 19-H), 0.91 (s, 9H, 46/47/48-H), 0.93 (s, 3H), 0.98 (d, $J_{21-20} = 6.6$ Hz, 3H, 21-H), 1.16 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 0.77-2.05 (m, 49H), 2.20 (tr br, $J = 10.3$ Hz, 1H, 8-H), 2.27-2.47 (m, 3H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.41 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8$ Hz, 1H, 26a-H), 3.45-3.51 (m, 1H, 26b-H), 4.02 (dd, $J_{34-33} = 10.0, 7.2$ Hz, 1H, 34-H), 4.88 (dd, $J_{16-17} = 8.1$ Hz, $J_{16-15} = 1.1$ Hz, 1H, 16-H), 4.91 (m, 1H, 12-H), 5.51 (m, 1H, 15-H), 6.25 (m, 1H, 30-H)

IR (CHCl₃): ν = 2932 (s), 2872 (m), 2860 (m), 1716 (s), 1652 (w), 1460 (m), 1392 (s), 1332 (w), 1284 (m), 1240 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 785 (100, MH⁺), 727 (38)

Phenyldien 91/92



A) 70mg (0.116mmol) des Vinyltriflats **50/51** und 8mg (10Mol%) Palladium(II)-bis-triphenylphosphin-chlorid ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) wurden in 1.5ml abs. Dimethylformamid gelöst. Man addierte 100 μl des Phenylstannans **90**. Nach 18h bei Raumtemperatur wurde der Ansatz säulenfiltriert (Petrolether/Essigester 5/1). Man erhielt 62mg (96%) eines weißen Schaums (Isomerenverhältnis entsprechend dem eingesetzten Vinyltriflat $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 82/18$). Gleiche Ausbeuten werden bei der Verwendung von 7Mol% Palladium(0)-tetrakis-triphenylphosphin erhalten.

B) 26mg (0.045mmol) des Vinyljodids **45/46** ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$) wurden gemeinsam mit 3mg Palladium(0)-tetrakis-triphenylphosphin (5Mol%) in 1ml abs. Dimethylformamid gelöst. Man addierte 50 μl des Phenylstannans **90**. Nach 16h bei Raumtemperatur wurde der Reaktionsansatz säulenfiltriert (Petrolether/Essigester 10/1). Man erhielt 18mg (72%) eines weißen Schaums (Isomerenverhältnis entsprechend dem eingesetzten Vinyljodid $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 70/30$).

Charakterisierung: $\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 82/18$ (**91/92**)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (m, 6H, 19/27-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.19 (s, 3H, 18-H), 0.78-2.35 (m), 2.63 (dd, $J_{17-20} = 9.5\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.1\text{Hz}$, 0.82H, 17-H, **91**), 2.64 (dd, $J_{17-20} = 9.4\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.2\text{Hz}$, 0.18H, 17-H, **92**), 3.46 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.49-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.92-4.10 (m, 4H, 28/29-H), 4.88 (m, 1H, 16-H), 5.46 (m, 1H, 15-H), 5.54 (s br, 0.18H, 4-H, **92**), 5.77 (m, 0.82H, 2-H, **91**), 6.43 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 0.18H, **92**), 6.44 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 0.82H, **91**), 6.75 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 0.82H, **91**), 6.76 (d, $J = 16.3\text{Hz}$, 0.18H, **92**), 7.18 (trtr, $J = 17.3, 1.3\text{Hz}$, 1H, 35-H), 7.29 (m, 2H), 7.39 (m, 2H)

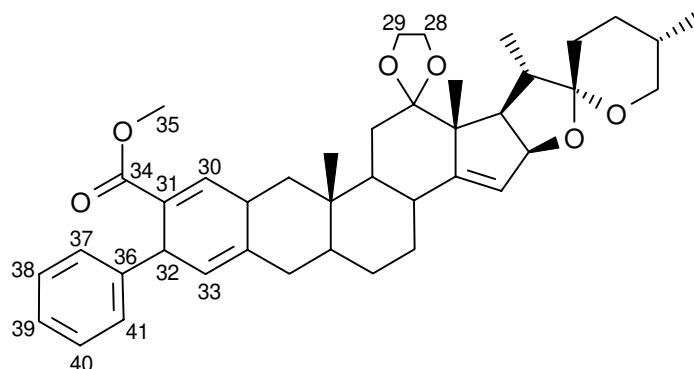
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\Delta^{2,3}$ (**91**), DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.72$ (q), 13.79 (q), 17.17 (q), 18.47 (q), 28.51 (t), 28.78 (t), 29.22 (t), 29.44 (t), 29.77 (t), 30.45 (d), 31.40 (t), 33.89 (d), 35.20 (s), 35.80 (s, 10-C), 40.45 (t), 40.99 (d), 44.42 (d), 50.83 (d), 51.12 (d), 55.42 (s, 13-C), 65.09 / 65.17 (beide t, 28/29-C), 67.14 (t, 26-C), 85.35 (d, 16-C), 106.76 (s, 22-C), 113.69 (s, 12-C), 120.11 (d, 15-C), 125.20 (d), 126.14 (d, 2x), 126.91 (d), 128.55 (d, 2x), 128.81 (d), 131.74 (d), 137.91 (s), 156.04 (s, 14-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2928 (s), 2884 (m), 1652 (w), 1632 (w), 1616 (w), 1595 (w), 1492 (w), 1448 (m), 1380 (m), 1348 (w), 1332 (w), 1240 (m)

MS (190 $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 556.7 (76, M^+), 495 (3), 484 (3), 443 (6), 442 (16), 427 (6), 320 (4)

HRMS: ber. 556.3554, gef. 556.3553

Cyclohexadien **93**



$\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{O}_6$ - $M = 640.8582\text{g/mol}$

173mg (0.311mmol) des Phenylidiens **91/92** wurden zusammen mit 220 μl (2.488mmol) Propiolsäuremethylester in 600 μl abs. Dichlormethan gelöst und in einen Teflonschlauch gefüllt. Nach 7d bei 14kbar erfolgte das Abrotieren des Lösungsmittels sowie die

säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 10/1, dann 7/1) des Produkts. Man erhielt 132mg (66%) eines weißen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.85 (s, 3H, 19-H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.96 (m, 29H), 2.03 (tr, J = 11.1Hz, 1H, 8-H), 2.40 (m, 1H), 2.63 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.6Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.3Hz, 1H, 17-H), 3.10 (m, 1H, 2-H), 3.45 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.57 (s, 3H, 35-H), 3.96-4.10 (m, 4H, 28/29-H), 4.31 (m, 1H, 32-H), 4.88 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.3Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.6Hz, 1H, 16-H), 5.41 (m, 1H, 33-H), 5.44 (tr, J_{15-8,16} = 1.7Hz, 1H, 15-H), 6.98 (d, J₃₀₋₁ = 3.7Hz, 1H, 30-H), 7.15-7.29 (m, 5H, 37/38/39/40/41-H)

NOE-Experimente:

3.10 (2-H) » 1.8 (23%, 1-H), 6.98 (10%, 30-H)

4.31 (32-H) » 7.2 (8%, 37/41-H), 5.41 (10%, 33-H)

5.41 (33-H) » 4.31 (11%, 32-H)

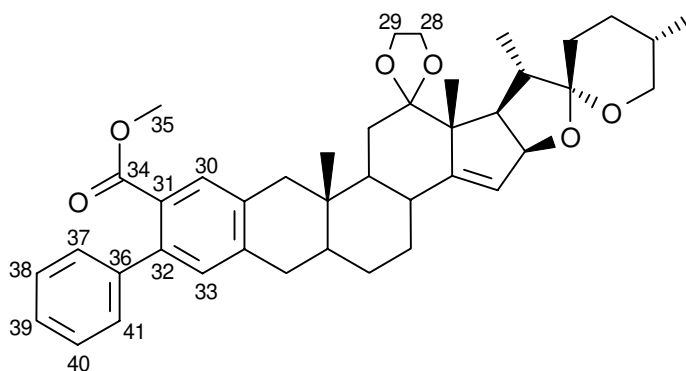
6.98 (30-H) » 3.10 (6%, 2-H)

IR (CHCl₃): ν = 3000 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2880 (m), 1712 (s), 1644 (w), 1600 (w), 1452 (m), 1372 (w), 1260 (s), 1060 (s)

MS (220°C): m/z (%) = 641 (4, M⁺+1), 640 (30, M⁺), 563 (45, M⁺-C₆H₅), 126 (26), 99 (100)

HRMS: ber. 640.3764, gef. 640.3733

Methylester-ketal 94



C₄₁H₅₀O₆ - M = 638.8424g/mol

16mg (0.025mmol) des Cyclohexadiens **93** wurden gemeinsam mit 11mg (0.05mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon in 1ml abs. Dioxan gelöst. Nach 3h bei 90°C fügte man Wasser hinzu, extrahierte mit Methyl-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Eine sich anschließende säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 5/1) des Produkts ergab 12mg (75%) eines farblosen Öls.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.83 (s, 3H, 19-H), 1.03 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.6Hz, 3H, 21-H), 1.25 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.87 (m, 26H), 2.18 (m, 1H, 8-H), 2.32-2.80 (m, 5H, 1/4/17-H; darunter 2.65, dd, J₁₇₋₂₀ = 9.0Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.2Hz, 1H, 17-H), 3.46 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.50-3.56 (m, 1H, 26b-H), 3.60 (s, 3H, 35-H), 3.94-4.13 (m, 4H, 28/29-H), 4.91 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.1Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.5Hz, 1H, 16-H), 5.48 (m, 1H, 15-H), 7.06 (s, 1H, 33-H), 7.24-7.40 (m, 5H, 37/38/39/40/41-H), 7.56 (s, 1H, 30-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.48 (q), 13.80 (q), 17.18 (q), 18.46 (q), 28.28 (t), 28.75 (t), 29.07 (t), 29.87 (t), 30.43 (d), 31.39 (t), 33.42 (t), 33.81 (d), 35.47 (s, 10-C), 41.37 (d), 42.98 (t), 44.43 (d), 50.62 (d), 51.12 (d), 51.75 (q, 35-C), 55.43 (s, 13-C), 65.17 (t), 65.24 (t), 67.14 (t, 26-C), 85.31 (d, 16-C), 106.78 (s, 22-C), 113.63 (s, 12-C), 120.31 (d,

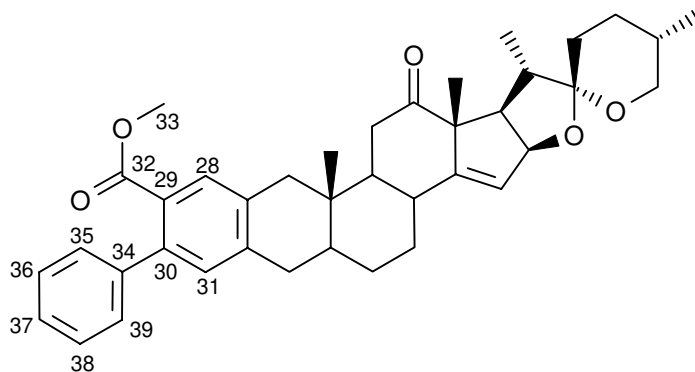
15-C), 126.93 (d), 127.89 (s), 127.90 (d, 2x), 128.33 (d, 2x), 130.96 (d), 131.23 (d), 134.91 (s), 139.60 (s), 139.98 (s), 141.47 (s), 155.86 (s, 14-C), 169.02 (s, 34-C)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (m), 2928 (m), 2884 (m), 1716 (m), 1652 (w), 1456 (w), 1436 (w), 1264 (s)

MS (240°C): m/z (%) = 639 (12, M⁺+1), 638 (26, M⁺)

HRMS: ber. 638.3607, gef. 638.3627

Methylester-keton **95**



C₃₉H₄₆O₅ - M = 594.7894g/mol

50mg (0.078mmol) des Methylesterketals **94** wurden in 5ml Acetonitril/Dichlormethan 4/1 gelöst. Man addierte 58mg (0.156mmol) Certrichlorid-Heptahydrat sowie eine katalytische Menge Natriumiodid. Nach 24h bei 90°C ließ man das Reaktionsgemisch abkühlen und versetzte mit 5ml Dichlormethan und Wasser. Die Phasen wurden getrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10/1) lieferte 29mg (63%) des gewünschten Produkts in Form weißer Kristalle.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.89 (s, 3H, 19-H), 1.06 (d, J_{21-20} = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.34 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.82 (m, 23H), 2.06 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 3H), 3.35-3.46 (m, 2H, 17/26a-H; darunter 3.39, tr, $J_{17-16,20}$ = 8.6Hz, 1H, 17-H und 3.42, tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.51-3.56 (m, 1H, 26b-H), 3.61 (s, 3H, 33-H), 4.79 (dd, J_{16-17} = 8.1Hz, J_{16-15} = 1.6Hz, 1H, 16-H), 5.48 (s, 1H, 15-H), 7.07 (s, 1H, 31-H), 7.24-7.40 (m, 5H, 35/36/37/38/39-H), 7.53 (s, 1H, 28-H)

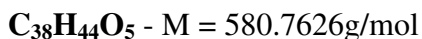
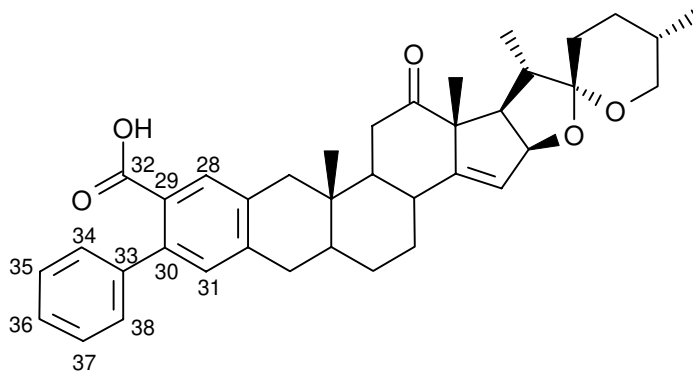
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.19 (q), 13.79 (q), 17.15 (q), 20.80 (q), 28.11 (t), 28.81 (t), 29.22 (t), 30.35 (d), 31.29 (t), 33.37 (t), 34.26 (d), 36.12 (s, 10-C), 37.22 (t), 41.30 (d), 42.74 (t), 44.25 (d), 49.78 (d), 51.79 (q, 33-C), 53.33 (d), 62.29 (s, 13-C), 67.14 (t, 26-C), 83.97 (d, 16-C), 107.07 (s, 22-C), 121.51 (d, 15-C), 126.99 (d), 127.93 (d, 2x), 128.27 (s), 128.33 (d, 2x), 130.91 (d), 131.20 (d), 134.40 (s), 139.12 (s), 140.11 (s), 141.40 (s), 154.52 (s, 14-C), 168.98 (s, 32-C), 211.07 (s, 12-C)

IR (CHCl₃): ν = 3000 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2876 (m), 1708 (vs), 1648 (w), 1600 (w), 1560 (w), 1456 (m), 1436 (w), 1376 (m), 1296 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 617 (8, M⁺+Na), 595 (38, MH⁺), 154 (100, NBA-Matrix)

MS (200°C): m/z (%) = 595 (15, M⁺+1), 594 (34, M⁺), 524 (13), 480 (100), 468 (21), 211 (43), 126 (85)

HRMS: ber. 594.3345, gef. 594.3340

12-Keto-carbonsäure 96

18mg (0.030mmol) des Methylesterketons **95** wurden in 1ml Methanol/Dichlormethan 1/1 gelöst. Man addierte 8.5mg (0.15mmol) festes Kaliumhydroxid und erhitzte auf 70°C. Es wurden nach 5h und nach 24h jeweils 8.5mg (0.15mmol) festes Kaliumhydroxid hinzugefügt. Nach 100h ließ man die Reaktionsmischung abkühlen und verdünnte mit Wasser und Dichlormethan. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Eine kurze Säulenfiltration (etwa 5mm Kieselgel) lieferte 17mg (97%) einer farblosen, glasartig erstarrenden Substanz.

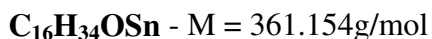
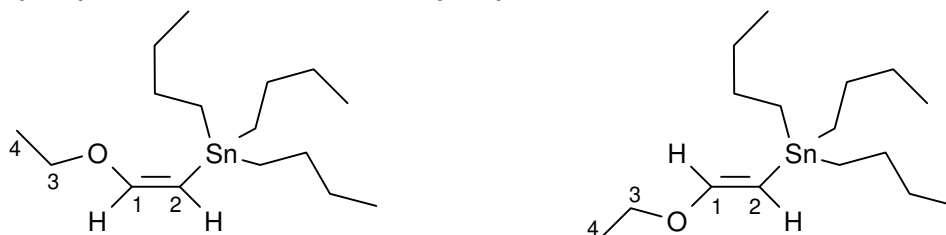
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.90 (s, 3H, 19-H), 1.06 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.34 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.82 (m, 23H), 2.05 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 4H), 2.69-2.82 (m, 3H), 3.37-3.45 (m, 2H, 17/26a-H), 3.51-3.58 (m, 1H, 26b-H), 4.79 (dd, J₁₆₋₁₇ = 7.9Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.8Hz, 1H, 16-H), 5.48 (tr, J_{15-8,16} = 1.8Hz, 1H, 15-H), 7.05 (s, 1H, 31-H), 7.28-7.39 (m, 5H, 34/35/36/37/38-H), 7.69 (s, 1H, 28-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.19 (q), 13.76 (q), 17.14 (q), 20.74 (q), 28.08 (t), 28.75 (t), 29.20 (t), 30.31 (d), 31.26 (t), 33.38 (t), 34.22 (d), 36.09 (s, 10-C), 37.20 (t), 41.24 (d), 42.64 (t), 44.25 (d), 49.60 (d), 53.30 (d), 62.29 (s, 13-C), 67.12 (t, 26-C), 84.03 (d, 16-C), 107.13 (s, 22-C), 121.47 (d, 15-C), 126.75 (s), 127.11 (d), 127.96 (d, 2x), 128.51 (d, 2x), 131.35 (d), 132.20 (d), 134.50 (s), 140.00 (s), 140.81 (s), 141.14 (s), 154.51 (s, 14-C), 171.76 (s, 32-C), 211.16 (s, 12-C)

IR (CHCl₃): ν = 3500 (vw), 3064 (w), 3000 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2872 (m), 1708 (s), 1652 (w), 1608 (w), 1560 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1240 (m)

MS (250°C): m/z (%) = 581 (14), 580 (30, M⁺), 562 (11, M⁺-H₂O), 510 (11), 467 (36), 466 (100)

HRMS: ber. 580.3189, gef. 580.3206

cis-Ethoxyvinylstannan 97 / trans-Ethoxyvinylstannan 98

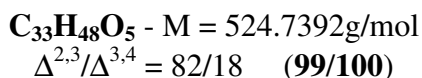
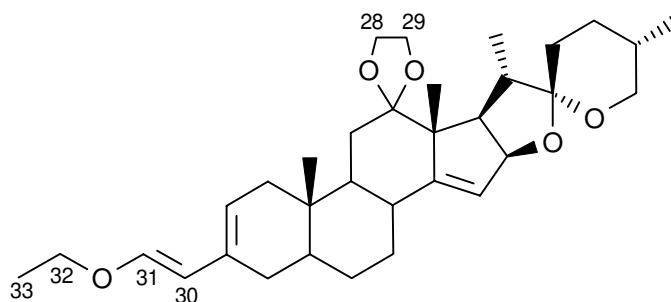
A) 2ml Tributylzinnhydrid wurden in einem 2ml-Zweihalskolben unter Argon vorgelegt. 1ml einer 60%igen Lösung von Ethoxyacetylen in Hexan tropfte man langsam hinzu. Nach 1h bei 50°C wurde weitere 5h bei Raumtemperatur gerührt. Man destillierte im Ölpumpenvakuum. Die einzige Fraktion (ca. 1.5ml), die aufgefangen werden konnte, enthielt zu etwa 35% die beiden isomeren Ethoxystannane **97** und **98** im Verhältnis *cis/trans* 42/58 sowie etwa 65% Tributylzinnhydrid.

B) 2ml Tributylzinnhydrid wurden in einem 2ml-Zweihalskolben unter Argon vorgelegt. 1ml einer 60%igen Lösung von Ethoxyacetylen in Hexan tropfte man langsam hinzu. Schließlich addierte man 48mg (0.293mmol) Azo-bis-isobutyronitril. Nach 1h bei 80°C und 24h bei 50°C destillierte man im Ölpumpenvakuum. Die einzige Fraktion (ca. 2ml), die aufgefangen werden konnte, enthielt zu etwa 50% die beiden isomeren Ethoxystannane **97** und **98** im Verhältnis *cis/trans* 61/39 sowie etwa 50% Tributylzinnhydrid.

Charakteristische Signale (für cis/trans 42/58 97/98):

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (m, 2H, 3-H), 4.50 (d, J₂₋₁ = 7.2Hz, 0.42H, 2-H), 4.62 (d, J₂₋₁ = 15.6Hz, 0.58H, 2-H), 6.22 (d, J₁₋₂ = 15.6Hz, 0.58H, 1-H), 6.77 (d, J₁₋₂ = 7.2Hz, 0.42H, 1-H)

Ethoxydien **99/100**



378mg (0.672mmol) des Vinyltriflats **50/51** ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 82/18$) sowie 35mg (5Mol%) Palladium(0)-tetrakis-triphenylphosphin löste man in 8ml abs. Dimethylformamid. Man fügte 650µl des Ethoxystannans **97/98** hinzu und ließ für 16h bei Raumtemperatur rühren. Man wusch mit Wasser, extrahierte mit Diethylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach der Evaporation der Lösungsmittel wurde eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 12/1) durchgeführt, die 103mg (31%) des Produkts in Form eines weißen Schaums ergab.

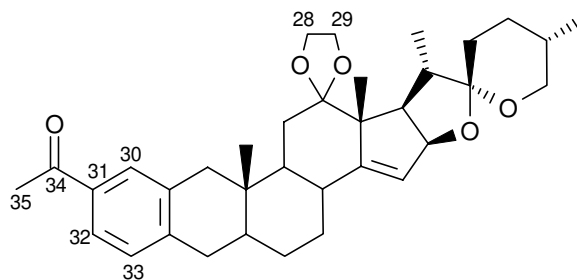
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (s, 2.5H, 19-H, **99**), 0.79 (s, 0.5H, 19-H, **100**), 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.4Hz, 3H, 27-H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H, 18-H), 1.28 (tr, J₃₃₋₃₂ = 7.0Hz, 3H, 33-H), 0.77-2.30 (m), 2.62 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.6Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.1Hz, 0.82H, 17-H, **99**), 2.63 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.6Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.1Hz, 0.18H, 17-H, **100**) 3.45 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.6Hz, 1H, 26a-H), 3.47-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.77 (q, J₃₂₋₃₃ = 7.0Hz, 2H, 32-H), 3.91-4.08 (m, 4H), 4.88 (m, 1H, 16-H), 5.14 (s br, 0.18H, 4-H, **100**), 5.36 (m, 0.82H, 2-H, **99**), 5.44 (m, 1H, 15-H), 5.54 (d, J₃₀₋₃₁ = 13.0Hz, 1H, 30-H), 6.43 (d, J₃₁₋₃₀ = 12.9Hz, 1H, 31-H)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s), 2928 (s), 2880 (m), 1604 (w), 1460 (w), 1416 (w), 1376 (w), 1356 (w), 1276 (w), 1240 (m)

MS (200°C): m/z (%) = 525 (35), 524 (99, M⁺), 495 (6), 454 (6), 452 (7), 411 (8), 410 (26), 409 (15), 263 (50), 100 (100)

HRMS: ber. 524.3502, gef. 524.3506

Acetyl-benzo-steroid 101



C₃₅H₄₆O₅ - M = 546.7454g/mol

125mg (0.238mmol) des Ethoxydiens **99/100** wurden gemeinsam mit 50µl (0.639mmol) 1-Butin-3-on in 0.8ml abs. Dichlormethan gelöst und in einen Teflonschlauch gefüllt. Nach 7d bei 14kbar wurde das Lösungsmittel im Vakuum zur Hälfte abgedampft. Die säulenchromatographische Reinigung des Produkts (Petrolether/Essigester) ergab 39mg (30%) eines weißen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (s, 3H, 19-H), 0.82 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.4Hz, 3H, 27-H), 1.02 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.21 (s, 3H, 18-H), 0.78-1.98 (m), 2.17 (tr br, J = 11.4Hz, 1H, 8-H), 2.41-2.56 (m, 2H), 2.56 (s, 3H, 35-H), 2.65 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.6Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.3Hz, 1H, 17-H), 2.71-2.79 (m, 2H), 3.46 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.98-4.13 (m, 4H, 28/29-H), 4.89 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.1Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.5Hz, 1H, 16-H), 5.48 (tr, J_{15-8,16} = 1.8Hz, 1H, 15-H), 7.14 (d, J₃₃₋₃₂ = 7.9Hz, 1H, 33-H), 7.65-7.70 (m, 2H, 30/32-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.41 (q), 13.79 (q), 17.17 (q), 18.47 (q), 26.50 (q, 35-C), 28.27 (t), 28.76 (t), 29.07 (t), 29.86 (t), 30.44 (d), 31.39 (t), 33.66 (t), 33.81 (d), 35.40 (s, 10-C), 41.32 (d), 43.46 (t), 44.43 (d), 50.59 (d), 51.12 (d), 55.41 (s, 13-C), 65.17 / 65.23 (beide t, 28/29-C), 67.14 (t, 26-C), 85.30 (d, 16-C), 106.77 (s, 22-C), 113.61 (s, 12-C), 120.33 (d, 15-C), 125.60 (d), 128.80 (d), 129.71 (d), 134.95 (s), 136.02 (s), 141.72 (s, 31-C), 155.81 (s, 14-C), 198.02 (s, 34-C)

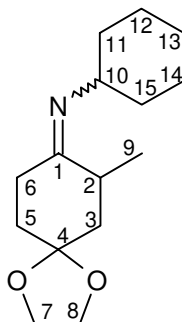
IR (CHCl₃): ν = 3000 (m), 2956 (s), 2928 (s), 2884 (m), 1676 (s), 1604 (w), 1572 (vw), 1460 (w), 1416 (w), 1376 (w), 1356 (w), 1276 (w), 1240 (m)

MS (180°C): m/z (%) = 548 (6), 547 (22), 546 (56, M⁺), 433 (7), 432 (22), 431 (13), 417 (10), 404 (7), 371 (12), 99 (100)

FAB-MS: m/z (%) = 569 (7, M⁺+Na), 548 (37), 547 (100, MH⁺), 546 (72), 545 (60)

HRMS: ber. 546.3345, gef. 546.3345

Cyclohexylimin 104



C₁₅H₂₅NO₂ - M = 251.3683g/mol

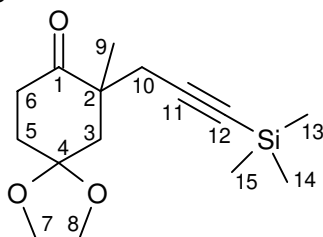
270mg (1.586mmol) des Methylketons **103** wurden in 5ml Cyclohexan gelöst. 150mg ausgeheizten Molekularsiebs 4Å (gepulvert) sowie 235µl (2.062mmol) Cyclohexylamin wurden hinzugefügt. Nach 3d des Rührens bei Raumtemperatur zentrifugierte man das Molekularsieb ab, wusch den Bodensatz mit Methyl-tert.-butylether und entfernte die Lösungsmittel. Es resultierten 343mg eines farblosen Öls, das sich aus einem 1/1-Gemisch von Edukt **103** und Produkt **104** zusammensetzte (Ausbeute an **104**: 43%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, nur Angabe charakteristischer Signale): δ = 1.08 (d, J_{9,2} = 6.8Hz, 9-H), 3.32 (m, 10-H), 3.94-4.09 (m, 7/8-H)

MS (RT): m/z (%) = 251 (23, M⁺), 166 (12), 165 (100), 150 (15)

HRMS: ber. 251.1885, gef. 251.1881

silylgeschütztes Acetylen **105a/b**



C₁₅H₂₄O₃Si - M = 280.4383g/mol

α,α/α,α' = 99/1 **105a/105b**

1000mg (5.875mmol) des Methylketons **103** löste man in 15ml abs. Tetrahydrofuran und kühlte auf -78°C. 7.9ml (6.756mmol) einer 15%igen Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung in Toluol wurden tropfenweise addiert. Man beließ 30min bei -78°C und erwärmte dann bis auf Raumtemperatur. Um die Rührfähigkeit zu erhalten, wurden wegen der Bildung eines Salzes weitere 15ml abs. Tetrahydrofuran hinzugefügt. Nach insgesamt 2h gab man mit der Spritze tropfenweise 873µl (6.169mmol) 1-Trimethylsilyl-propargylbromid hinzu. Nach weiteren 5h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Wasser abgebrochen. Man extrahierte mit Methyl-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Eine anschließende Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester) ergab 370mg (22%) des gewünschten Produkts **105a/b** (99/1) sowie 300mg (30%) des Edukts **103** (umsatzbereinigt 32%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.15 (s, 9H, 13/14/15-H), 1.25 (s, 3H, 9-H), 1.90 (dd, J = 14.1, 2.0Hz, 1H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 14.1, 1.7Hz, 1H), 2.40 (d, J = 16.7Hz, 1H), 2.50-2.69 (m, 3H; darunter 2.61, d, J = 16.8Hz), 3.94-4.13 (m, 4H, 7/8-H)

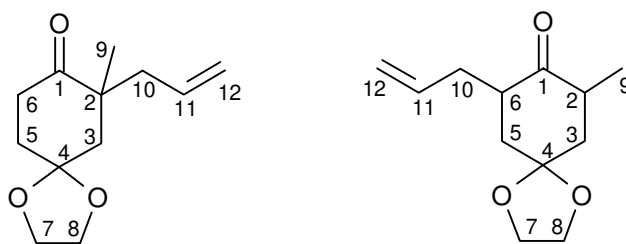
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃, kalibriert 77.0): δ = 0.07 (q, 13/14/15-C), 23.83 (q, 9-C), 29.70 (t), 34.54 (t), 35.56 (t), 43.47 (t), 47.13 (s), 64.44 / 64.48 (beide t, 7/8-C), 87.41 (s), 103.56 (s), 107.33 (s), 212.57 (s, 1-C)

IR (CHCl₃): ν = 2960 (m), 2888 (m), 2172 (m), 1708 (s), 1452 (w), 1424 (w), 1360 (w), 1308 (w), 1252 (s)

MS (RT): m/z (%) = 280 (11, M⁺), 265 (6), 223 (12), 221 (11), 208 (8), 193 (11), 179 (7), 169 (35), 156 (10), 128 (6), 114 (23), 100 (100)

HRMS: ber. 280.1495, gef. 280.1495

2-Allylketon **106a** / 6-Allylketon **106b**



$C_{12}H_{18}O_3$ - $M = 210.2724\text{g/mol}$

Variante A: $\alpha,\alpha/\alpha,\alpha' = 95/5$ **106a/106b**

Variante B: $\alpha,\alpha/\alpha,\alpha' = 8/92$ **106a/106b**

Variante C: $\alpha,\alpha/\alpha,\alpha' = 76/24$ **106a/106b**

A) 1230mg (7.226mmol) des Methylketons **103** wurden in 40ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlte die Lösung auf -78°C und fügte 15ml (10.12mmol) einer 0.66M Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung in Toluol hinzu. Nach 30min bei -78°C und weiteren 3h bei Raumtemperatur addierte man 720 μl (8.31mmol) Allylbromid. Die Reaktionslösung wurde 4.5h nach der Zugabe des Allylbromids mit Wasser versetzt, mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das am Rotationsverdampfer eingeeengte Rohprodukt wurde einer säulenchromatographischen Reinigung (Petrolether/Essigester 11/1) unterzogen. Es resultierten 636mg (42%) eines 95/5-Gemisches von **106a/b**.

B) In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben wurden 4.2ml (1.9mmol) einer 0.45M sec.-Butyllithium-Lösung mit 10ml abs. Tetrahydrofuran verdünnt. Man kühlte auf -78°C und addierte 343mg (1.365mmol) des Imins **104** als Rohprodukt in 1.5ml abs. Tetrahydrofuran. Nach 1.5h bei -78°C ließ man das Reaktionsgemisch für 1h bei Raumtemperatur rühren. Man addierte 172 μl (2.116mmol) Allylbromid. Nach weiteren 4h wurde die Reaktion durch Zugabe von 2N Salzsäure abgebrochen. Man extrahierte mit Diethylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Eine säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 10/1) erbrachte 62mg (22%) eines 8/92-Gemisches aus α,α -alkyliertem (**106a**) und α,α' -alkyliertem (**106b**) Produkt.

C) 213mg einer Kaliumhydrid-Mineralöl-Suspension wurden zur Entfernung des Mineralöls in einem Schlenk-Kolben unter Argon dreimal mit Petrolether gewaschen. Die resultierenden 134mg (3.34mmol) Kaliumhydrid suspendierte man in 5ml abs. Tetrahydrofuran. Man addierte 474mg (2.784mmol) des in 8ml abs. Tetrahydrofuran gelösten Methylketons **103**. Die weiße Suspension wurde mit 3.34ml einer 1M Triethylboran-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2h bei Raumtemperatur fügte man der gelben Lösung 265 μl (3.062mmol) Allylbromid hinzu, weitere 200 μl (2.311mmol) folgten nach weiteren 12h bei Raumtemperatur. 5h später wurde der Reaktionsansatz mit Wasser versetzt. Man extrahierte dreimal mit Methy-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Die säulenchromatographische Trennung (Petrolether/Essigester 10/1) lieferte 130mg (22%) eines 76/24-Gemisches von **106a/b** sowie 198mg (42%) des Edukts **103** (umsatzbereinigt: 38%).

2-Allylketon **106a**:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (s, 3H, 9-H), 1.76 (d, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 4.00 (m, 4H, 7/8-H), 5.06 (m, 2H, 12-H), 5.67 (m, 1H, 11-H)

IR (CHCl₃): ν = 2968 (m), 2936 (m), 2884 (m), 1708 (s), 1456 (m), 1428 (m), 1364 (m), 1308 (m), 1240 (m)

MS (RT): m/z (%) = 210 (7, M⁺), 169 (34, M⁺-C₃H₅), 153 (17), 113 (29), 100 (40), 99 (100)

HRMS: ber. 210.1256, gef. 210.1259

6-Allylketon **106b**:

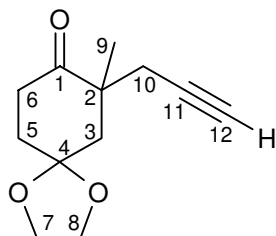
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, $J_{9,2}$ = 7.0Hz, 3H, 9-H), 1.80 (ddd, J = 13.8, 10.7, 1.1Hz, 1H), 1.89 (ddd, J = 14.0, 8.1, 1.8Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.47-2.78 (m, 3H), 4.00 (m, 4H, 7/8-H), 5.03 (m, 1H, 12a-H), 5.06 (m, 1H, 12b-H), 5.65-5.76 (m, 1H, 11-H)

IR (CHCl₃): ν = 2964 (m), 2936 (m), 2884 (m), 1708 (s), 1456 (m), 1428 (m), 1364 (m), 1308 (m), 1236 (m)

MS (RT): m/z (%) = 210 (23, M⁺), 169 (41, M⁺-C₃H₅), 156 (13), 139 (59), 114 (14), 113 (100)

HRMS: ber. 210.1256, gef. 210.1258

Acetylderivat **107**



C₁₂H₁₆O₃ - M = 208.2566g/mol

399mg (1.423mmol) des Silylacetylens **105a/b** wurden in 10ml abs. Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge Kaliumcarbonat (fest) versetzt. Nach 5h bei Raumtemperatur engte man die Lösung am Rotationsverdampfer bis auf 1.5ml ein. Eine nachfolgende säulenchromatographische Reinigung erbrachte 278mg (94%) des Acetylens **107** in Form eines farblosen Öls.

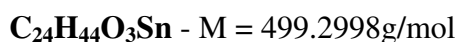
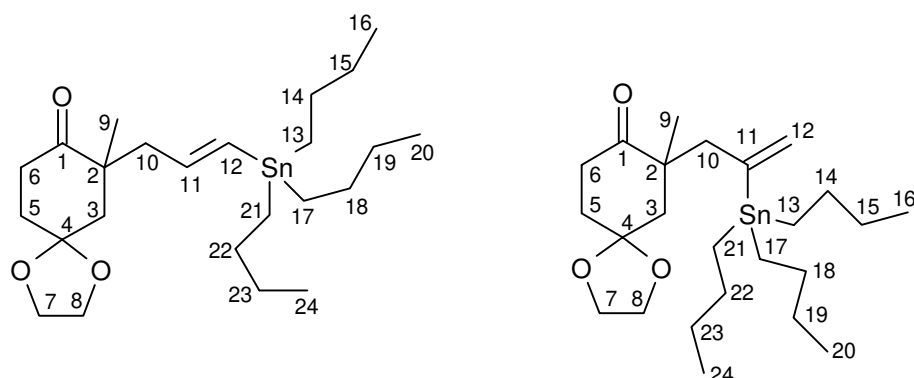
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (s, 3H, 9-H), 1.93 (dd, J = 14.2, 2.0Hz, 1H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 14.2, 1.3Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 16.7, 2.8Hz, 1H), 2.48- 2.57 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 3.97-4.06 (m, 4H, 7/8-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 23.90 (q, 9-C), 28.36 (t), 34.57 (t), 35.55 (t), 43.76 (t), 47.07 (s, 2-C), 64.44 / 64.55 (beide t, 7/8-C), 70.86 (s, 11-C), 80.89 (d, 12-C), 107.30 (s, 4-C), 212.57 (s, 1-C)

IR (CHCl₃): ν = 3308 (m), 2964 (m), 2936 (m), 2888 (m), 2105 (w), 1708 (s), 1456 (m), 1428 (m), 1360 (m), 1308 (m), 1236 (m), 1108 (s)

MS (RT): m/z (%) = 208 (2, M⁺), 193 (2), 180 (3), 170 (3), 169 (22, M⁺-C₃H₃), 166 (6), 151 (22), 113 (26), 100 (40), 99 (100)

HRMS: ber.208.1099, gef. 208.1102

α,β -Vinylstannan 108 / α,α -Vinylstannan 109

79mg (0.379mmol) des Acetylens **107** wurden mit 5mg (2Mol%) Palladium(II)dichloroditriphenylphosphin [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$] in einem 10ml-Rundkolben vorgelegt. Man addierte 5ml abs. Tetrahydrofuran und 122 μl (0.455mmol) Tributylzinnhydrid. Nach 1h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigester 12/1). Man erhielt 55mg (29%) des 12-Stannans **108** und 44mg (23%) des 11-Stannans **109**. Das Verhältnis der beiden farblosen Öle zueinander betrug also 56/44 zugunsten des 12-Stannans **108**.

12-Stannan 108:

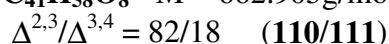
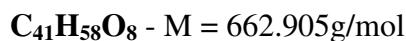
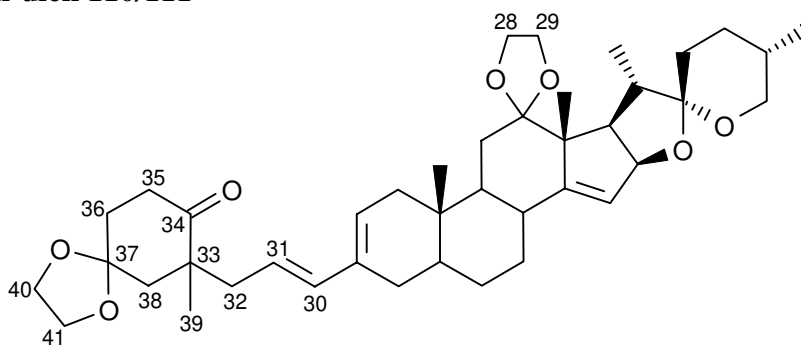
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.82-0.92 (m, 15H), 1.12 (s, 3H, 9-H), 1.24-1.35 (m, 6H), 1.41-1.52 (m, 6H), 1.74 (d, $J = 14.3\text{Hz}$, 1H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.37 (ddd, $J = 13.4, 3.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 2.45-2.64 (m, 3H), 3.93-4.04 (m, 4H, 7/8-H), 5.81 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 18.9\text{Hz}$, 1H)

FAB-MS: m/z (%) = 443 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 442 (42), 441 (79), 399 (59), 397 (43)

11-Stannan 109:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.84-0.91 (m, 15H), 1.18 (s, 3H, 9-H), 1.26-1.36 (m, 6H), 1.43-1.52 (m, 6H), 1.68 (m, 1H), 1.95-2.0 (m, 2H), 2.10 (d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 2.41 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.45-2.69 (m, 3H), 3.93-4.05 (m, 4H, 7/8-H), 5.29 (m, 1H), 5.65 (m, 1H)

MS (RT): m/z (%) = 443 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 442 (42), 441 (81), 440 (31), 439 (43), 425 (13), 369 (10)

Cyclohexanon-dien 110/111

A) 45mg (0.075mmol) des Vinyltriflats **50/51** und 8mg (10Mol%) Palladium(0)-tetrakis-triphenylphosphin löste man unter einer Inertgasatmosphäre in 1.5ml abs. Dimethylformamid. 41mg (0.082mmol) des Vinylstannans **108** gelöst in 1.5ml Dimethylformamid wurden hinzugefügt. Nach 7h bei Raumtemperatur war kein Vinylstannan **108** mehr detektierbar. Man versetzte mit Wasser und extrahierte mit Dichlormethan (Produkt in Diethylether offenbar schwer löslich). Die organische Phase wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erfolgte eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1). Man erhielt 19mg (37%) des UV-aktiven Produkts **110/111** in Form eines weißen Schaums.

B) 740mg (1.228mmol) des Vinyltriflats **50/51**, 300mg (1.427mmol) des Alkens **106a/b** (95/5), 480mg (1.73mmol) n-Butylammoniumchlorid, 500mg (3.62mmol) Kaliumcarbonat und 30mg (11Mol%) Palladium(II)-acetat wurden in 17ml abs. Dimethylformamid gelöst. Man erhitzte für 65h auf 70°C und entfernte dann das Lösungsmittel an der Ölpumpe soweit bis ein sirupöser Rückstand zurückblieb. Nach einer Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) resultieren 562mg (69%) des gewünschten Diens **110/111** in Form eines weißen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.76 (s, 3H, 19-H), 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.3Hz, 3H, 27-H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.14 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.75-2.15 (m), 2.29-2.44 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 3H), 2.63 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.4Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.3Hz, 1H, 17-H), 3.41-3.55 (m, 2H, 26-H), 3.90-4.09 (m, 8H, 28/29/40/41-H), 4.88 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.2Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.7Hz, 1H, 16-H), 5.27 (m, 0.18H, 4-H, **111**), 5.32-5.42 (m, 1H, 31-H), 5.44 (tr, J_{15-8,16} = 1.7Hz, 1H, 15-H), 5.50 (m, 0.82H, 2-H, **110**), 6.00 (dd, J₃₀₋₃₁ = 15.4Hz, J = 2.8Hz, 1H, 30-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.70 (q, verdoppelt im BB), 13.78 (q), 17.17 (q), 18.45 (q), 24.28 (q, verdoppelt im BB), 28.41 (t), 28.76 (t), 29.20 (t), 29.46 (t), 29.72 (t), 30.45 (d), 31.39 (t), 33.86 (d), 34.43 (t, verdoppelt im DEPT 135), 35.14 (s), 35.85 (t, verdoppelt im DEPT 135), 40.10 (t), 40.94 (d, verdoppelt im BB), 41.95 (t, verdoppelt im DEPT 135), 44.41 (d), 44.44 (t), 48.06 (s, verdoppelt im BB), 50.82 (d, verdoppelt im DEPT 135), 51.10 (d), 55.40 (s), 64.39 (t), 64.40 (t, verdoppelt im DEPT 135), 65.07 (t), 65.15 (t), 67.12 (t, 26-C), 85.34 (d, 16-C), 106.75 (s), 107.70 (s, verdoppelt im BB), 113.70 (s, 12-C), 120.03 (d), 121.42 (d, verdoppelt im DEPT 90), 126.16 (d), 134.40 (s), 136.48 (d, verdoppelt im DEPT 90), 156.12 (s, 14-C), 214.20 (s, 34-C)

IR (CHCl₃): ν = 2960 (s), 2928 (s), 2884 (s), 1704 (m), 1648 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1308 (m), 1240 (m), 1136 (s), 1116 (s), 1060 (s)

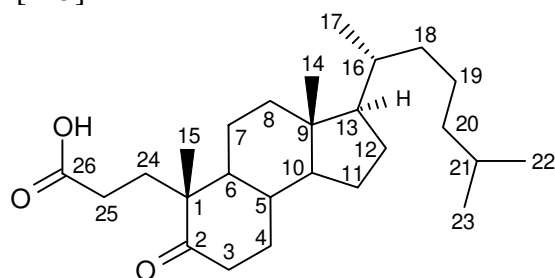
MS (220°C): m/z (%) = 664 (10), 663 (11), 662 (27, M⁺), 494 (14), 493 (30)

HRMS: ber. 662.4183, gef. 662.4183

FAB-MS: m/z (%) = 685 (13, M⁺+Na), 664 (40), 663 (100, MH⁺), 662 (65, M⁺), 661 (36)

Elementaranalyse: ber. C 74.29, H 8.82; gef. C 74.51, H 9.12

Seco-nor-ketosäure **113** [123]



C₂₆**H**₄₄**O**₃ - M = 404.6318g/mol

In einem 500ml Dreihalskolben mit Gaseinleitungs- und Gasausleitungsapparatur wurden 6.12g (15.911mmol) 4-Cholesten-3-on **112** in 106ml Essigester gelöst. Man addierte unter Rühren 106ml Eisessig und 6.1ml Wasser. Die Reaktionsmischung wurde für 4h mit Ozon begast. Anschließend engte man die Lösung soweit ein, bis das Ausfallen weißer Kristalle erkennbar wurde (Alternative: lediglich den Essigester abrotieren und den Rückstand zur Entfernung der Essigsäure mit Wasser waschen und anschließend mit Diethylether extrahieren). Der Rückstand wurde in 100ml Toluol aufgenommen und für 1h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer, der braune Rückstand wurde aus heißem Petrolether in mehreren Fraktionen umkristallisiert (Alternative: wäßrige Aufarbeitung der Reaktionsmischung nach dem Erhitzen, anschließende Umkristallisation). Man erhielt 4.58g (71%) der Seco-nor-ketosäure **113** in Form weißer Nadeln (m.p. 150-152°C [128b]).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (s, 3H, 14-H), 0.864 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.868 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.91 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.6Hz, 3H, 17-H), 1.12 (s, 3H, 15-H), 2.21-2.41 (m, 3H), 2.54 (dtr, J = 14.3, 6.4Hz, 1H)

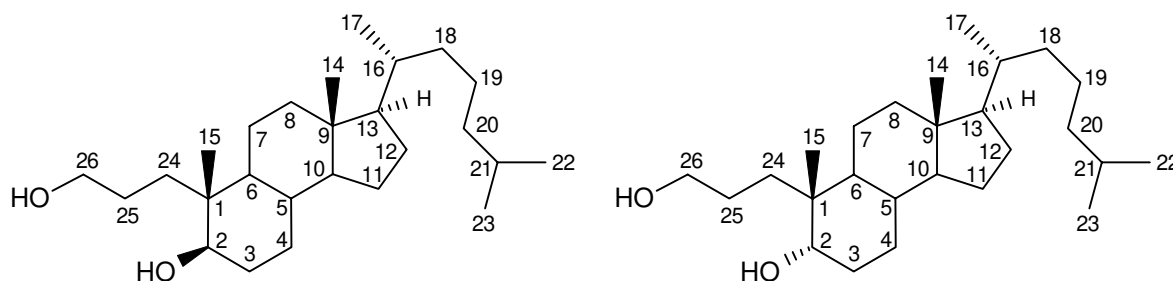
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.99 (q), 18.61 (q), 20.36 (q), 21.45 (t), 22.57 (q), 22.82 (q), 23.82 (t), 24.24 (t), 28.00 (d), 28.08 (t), 29.15 (t), 29.21 (t), 31.43 (t), 34.90 (d), 35.72 (d), 36.11 (t), 38.13 (t), 39.35 (t), 39.49 (t), 42.52 (s, 9-C), 48.00 (d), 50.38 (s, 1-C), 55.77 (d), 56.03 (d), 179.88 (s, 26-C), 215.11 (s, 2-C)

IR (CHCl₃): ν = 3507 (w), 3300-2700 (w, br), 2948 (s), 2868 (m), 1704 (s), 1464 (m), 1424 (m), 1376 (w), 1300 (w), 1236 (w)

MS (150°C): m/z (%) = 404 (5, M⁺), 386 (13, M⁺-H₂O), 333 (24), 332 (100, M⁺-C₃H₄O₂)

HRMS: ber. 404.3290, gef. 404.3280

β-Diol **114** / α-Diol **115**



C₂₆H₄₈O₂ - M = 392.664g/mol

A) Man suspendierte 260mg (6.85mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5ml abs. Tetrahydrofuran. Eine Lösung aus 400mg (0.989mmol) der Seco-nor-ketosäure **113** in 3ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei 0°C hinzugetropft. Nach 4h bei Raumtemperatur kühlte man erneut auf 0°C und brach die Reaktion mittels 0.1N Natriumhydroxidlösung ab (Gasentwicklung!). Der entstandene Feststoff wurde über Kieselgur abfiltriert, den Filterkuchen extrahierte man mit Dichlormethan. Das Filtrat wusch man mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erhielt man 330mg (85%) des Gemisches der epimeren Diole **114** und **115**, welche ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurden.

B) 868mg (22.872mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 20ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Bei 0°C tropfte man eine Lösung von 4.455g (10.641mmol) des Methylesters **120** in 25ml Tetrahydrofuran hinzu. Nach 3h quenchte man mit 5ml 0.1N Natriumhydroxidlösung (Gasentwicklung!). Der entstandene Feststoff wurde über Kieselgur

abfiltriert, den Filterkuchen extrahierte man mit Dichlormethan. Das Filtrat wusch man mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum chromatographierte man an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1/1). Die Ausbeute an den epimeren Diolen **114** und **115** betrug 3.424g (82%).

Zur Charakterisierung diente eine andere Charge, bei der **114** und **115** getrennt wurden

β -Diol **114**:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.64 (s, 3H, 14-H), 0.82 (s, 3H, 15-H), 0.859 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.863 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.89 (d, J_{17-16} = 6.4Hz, 3H, 17-H), 0.63-1.88 (m), 1.96 (m, 1H), 2.66 (s br, 1H), 3.46 (dd, J_{2-3} = 12.0, 4.0Hz, 1H, 2-H), 3.55 (m, 1H) / 3.68 (m, 1H) [26-H]

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, DMSO-d_6): δ = 11.71 (q), 15.18 (q), 18.39 (q), 20.54 (t), 22.30 (q) / 22.56 (q) [22/23-C], 23.20 (t), 23.80 (t), 25.15 (t), 27.33 (d), 27.70 (t), 29.61 (t), 30.14 (t), 31.22 (t), 34.29 (d), 35.14 (d), 35.61 (t), 38.89 (t), 39.46 (t), 41.98 (s), 45.35 (d), 55.68 (d), 55.86 (d), 61.79 (t, 26-C), 70.99 (d, 2-C), *ein s-Signal nicht sichtbar*

IR (CHCl_3): ν = 3616 (m), 3424 (w), 3008 (m), 2936 (s), 2868 (s), 1468(m), 1444 (m), 1380 (m), 1336 (w), 1236 (w)

MS (150°C): m/z (%) = 392.5 (30, M^+), 376 (19), 374 (60, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 359 (13), 335 (13), 334 (10), 333 (32), 316 (16), 315 (59), 307 (27), 306 (100), 289 (16), 288 (55)

HRMS: ber. 392.3654, gef. 392.3652

α -Diol **115**:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.66 (s, 3H, 14-H), 0.84 (s, 3H, 15-H), 0.860 (d, J = 6.8Hz, 3H) / 0.865 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.89 (d, J_{17-16} = 6.4Hz, 3H, 17-H), 0.64-1.94 (m), 1.98 (m, 1H), 3.57-3.72 (m, 3H, 2/26-H)

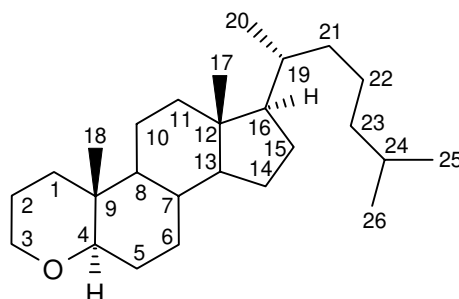
$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, DMSO-d_6 , kalibriert 40.8): δ = 13.13 (q), 18.99 (q), 19.77 (q), 22.10 (t), 23.65 (q) / 23.92 (q) [22/23-C], 24.59 (t), 25.15 (t), 25.96 (t), 27.43 (t), 28.68 (d), 29.13 (t), 29.79 (t), 35.19 (t), 36.24 (d), 36.56 (d), 36.95 (t), 39.35 (s, 1-C), 40.24 (t), 41.19 (t), 43.34 (s, 9-C), 46.40 (d), 57.01 (d), 57.11 (d), 63.41 (t, 26-C), 71.39 (d, 2-C)

IR (CHCl_3): ν = 3616 (m), 3425 (w), 2936 (s), 2868 (s), 1468 (m), 1380 (m), 1300 (w)

MS (140°C): m/z (%) = 392 (3, M^+), 374 (2, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 367 (7), 366 (28), 365 (53), 364 (14), 307 (15), 305 (19), 216 (25), 214 (29), 134 (100)

HRMS: ber. 392.3654, gef. 392.3654

Oxo-cholestan **116** [130a]



$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}$ - M = 374.6488g/mol

38mg (0.097mmol) des β -Diols **114**, 20mg (0.107mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und eine katalytische Menge *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin wurden in 1ml abs. Pyridin gelöst und auf 80°C erhitzt. Nach 2h quenchte man die Reaktion mit 2N Salzsäure, extrahierte mit Dichlormethan und wusch sukzessive mit 2N Salzsäure und ges. Natriumchloridlösung.

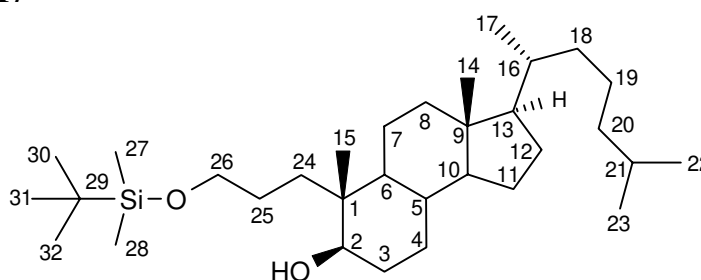
Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Abdampfen des Lösungsmittels erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester). 14mg (39%) des weißen kristallinen Feststoffs **116** konnten gewonnen werden.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.65 (s, 3H, 17-H), 0.860 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.864 (d, J = 6.6Hz, 3H) [25/26-H], 0.90 (d, J₂₀₋₁₉ = 6.4Hz, 3H, 20-H), 0.92 (s, 3H, 18-H), 0.83-1.91 (m), 1.97 (d br, J = 12.7Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 11.8, 4.0Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.0, 5.0Hz, 1H)

MS (120°C): m/z (%) = 375 (24), 374, (79, M⁺), 359 (21), 234 (23), 221 (25), 220 (63), 219 (100)

HRMS: ber. 374.3549, gef. 374.3550

Monosilylether **117**



C₃₂H₆₂O₂Si - M = 506.9261g/mol

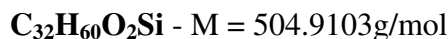
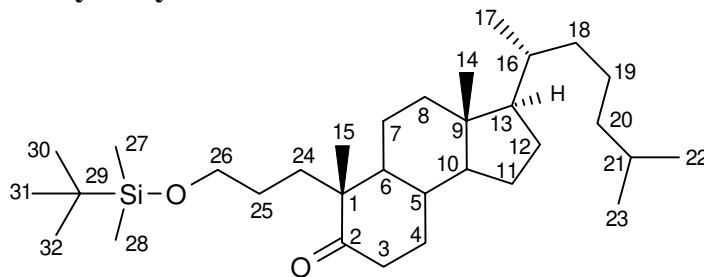
280mg (0.713mmol) des Gemisches der beiden diastereomeren Diole **114/115** löste man gemeinsam mit 53mg (0.784mmol) Imidazol und 118mg (0.784mmol) Tert.-butyldimethylsilylchlorid in 4ml abs. Dimethylformamid. Nach 2h wurde ges. Natriumhydrogencarbonatlösung addiert. Man extrahierte mit Diethylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Das eingeeengte Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigester 10/1). Es resultierten 215mg (59%) eines Gemisches aus 2α- und 2β-Verbindung und 121mg (33%) der sauberen 2β-Verbindung **117**.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): δ = 0.05 (s, 6H, 27/28-H), 0.64 (s, 3H, 14-H), 0.81 (s, 3H, 15-H), 0.858 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.863 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.88-0.92 (m, 12H, 17/30/31/32-H), 0.63-2.04 (m), 3.46 (dd, J₂₋₃ = 11.5, 4.1Hz, 1H, 2-H), 3.58 (tr, J₂₆₋₂₅ = 6.1Hz, 2H, 26-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃, kalibriert 77.0): δ = -5.31 (q) / -3.59 (q) [27/28-C], 11.94 (q), 15.08 (q), 18.61 (q), 20.97 (t), 22.54 (q), 22.79 (q), 23.81 (t), 24.21 (t), 25.14 (t), 25.97 (q, 30/31/32-C), 26.89 (s), 27.97 (d), 28.19 (t), 29.91 (t, 2x), 31.09 (t), 34.69 (d), 35.74 (d), 36.14 (t), 39.49 (t), 39.81 (t), 40.37 (s, 1-C), 42.46 (s, 9-C), 45.75 (d), 56.19 (d), 56.32 (d), 63.91 (t, 26-C), 72.95 (d, 2-C)

IR (CHCl₃): ν = 3592 (w), 2956 (s), 2884 (s), 1696 (w), 1468 (m), 1380 (m), 1240 (w)

MS (150°C): m/z (%) = 449 (22, M⁺-C₄H₉), 357 (100)

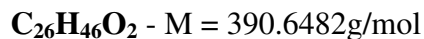
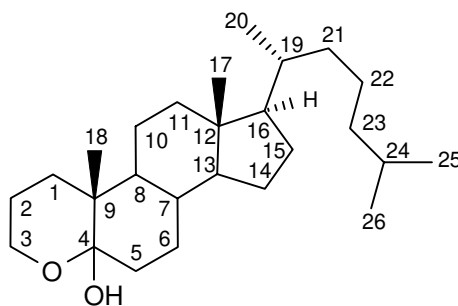
TBDMS-geschütztes Hydroxyketon 118

19mg (0.088mmol) Pyridiniumchlorochromat und 20mg Kieselgel wurden in 0.5ml Dichlormethan 20min gerührt. Man addierte 10mg (0.122mmol) Natriumacetat und eine Lösung von 37mg (0.073mmol) des silylgeschützten Diols **117** (Diastereomerenmischung $2\alpha/2\beta$) in 1ml Dichlormethan. Nach 3h bei Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert. Das eingengte Filtrat wurde säulenfiltriert. Es resultierten 33mg (90%) einer glasartig erstarrenden Substanz.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , kalibriert 7.27): $\delta = 0.05$ (s, 3H) / 0.06 (s, 3H) [27/28-H], 0.73 (s, 3H, 14-H), 0.869 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) / 0.874 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) [22/23-H], 0.90 (s, 9H, 30/31/32-H), 0.92 (d, $J_{17-16} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 17-H), $0.71-2.05$ (m), 2.26 (m, 1H), 2.52 (dtr, $J = 14.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.53 (m, 1H) / 3.65 (m, 1H) [26-H]

IR (CHCl_3): $\nu = 2952$ (s), 2932 (s), 2856 (m), 1700 (m), 1468 (m), 1380 (w), 1316 (w), 1264 (m), 1156 (w)

MS (120°C): m/z (%) = 448 (16), 447 (42, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 373 (5), 355 (12), 185 (9), 171 (16), 160 (13), 159 (100); *Molpeak bei verschiedenen Temperaturen nicht meßbar*

Lactol 119 [130b]

26mg (0.052mmol) des TBDMS-geschützten Hydroxyketons **118** wurden in 1ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man addierte bei Raumtemperatur tropfenweise $100\mu\text{l}$ (0.1mmol) einer 1M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in Tetrahydrofuran. Nach 24h stoppte man die Reaktion mit Wasser, extrahierte mit Dichlormethan und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen im Vakuum wurde an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigester 10/1). Es resultierten 15mg (75%) eines farblosen Öls, welches zu mehr als 90% aus einem Isomer bestand. Die Isomerenmischung bestand vermutlich zu etwa 90% aus dem angegebenen Lactol **119** und zu etwa 10% aus dem korrespondierenden ringgeöffneten Ketoalkohol.

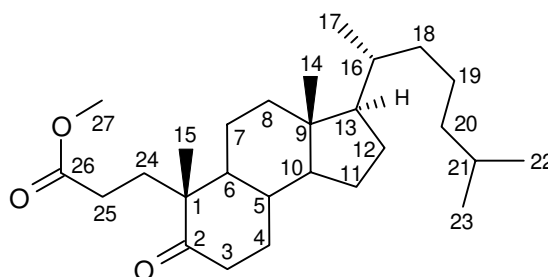
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): *Hauptisomer* δ = 0.65 (s, 3H, 17-H), 0.861 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.866 (d, J = 6.6Hz, 3H) [25/26-H], 0.90-0.93 (m, 6H, 18/20-H), 0.83-1.89 (m), 1.99 (d br, J = 12.3Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.3, 4.4Hz, 1H), 3.99 (m, 1H)

IR (CHCl₃): ν = 3592 (w), 2948 (s), 2868 (s), 1696 (w), 1468 (m), 1380 (m), 1236 (w)

MS (90°C): m/z (%) = 390 (25, M⁺), 375 (13, M⁺-CH₃), 373 (32), 372 (100), 358 (26), 357 (96), 332 (24), 331 (45)

HRMS: ber. 390.3498, gef. 390.3499

Methylester **120**



C₂₇H₄₆O₃ - M = 418.6586g/mol

1754mg (4.313mmol) der Seco-nor-ketosäure **113** wurden in 30ml abs. Methanol gelöst. Man addierte 850mg des Ionentauschers Amberlyst 15. Nach 70h des Rührens bei Raumtemperatur filtrierte man den Feststoff ab, wusch diesen mit Dichlormethan und zog das gesamte Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Eine anschließende säulen-chromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 12/1) ergab 1795mg (99%) des Methylesters **120** in Form eines gelben Öls.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (s, 3H, 14-H), 0.864 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.868 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.91 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.6Hz, 3H, 17-H), 1.11 (s, 3H, 15-H), 0.72-2.36 (m, 42H), 2.53 (dtr, J = 14.4, 6.2Hz, 1H), 3.66 (s, 3H, 27-H)

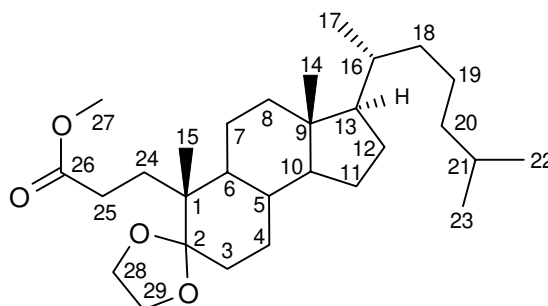
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.00 (q), 18.61 (q), 20.47 (q), 21.45 (t), 22.56 (q), 22.81 (q), 23.83 (t), 24.25 (t), 28.01 (d), 28.09 (t), 29.18 (t), 29.53 (t), 31.38 (t), 34.91 (d), 35.73 (d), 36.13 (t), 38.15 (t), 39.41 (t), 39.51 (t), 42.54 (s, 9-C), 47.87 (d), 50.39 (s, 1-C), 51.52 (q, 27-C), 55.83 (d), 56.07 (d), 174.44 (s, 26-C), 214.80 (s, 2-C)

IR (CHCl₃): ν = 2952 (s), 2868 (m), 1732(s), 1700 (s), 1460 (m), 1444 (m), 1436 (m), 1380 (m), 1172 (m)

MS (110°C): m/z (%) = 418 (13, M⁺), 403 (18), 400 (17), 371 (11), 333 (27), 332 (100, M⁺-C₄H₆O₂)

HRMS: ber. 418.3447, gef. 418.3445

Methylester-ketal **121**



C₂₉H₅₀O₄ - M = 462.7116g/mol

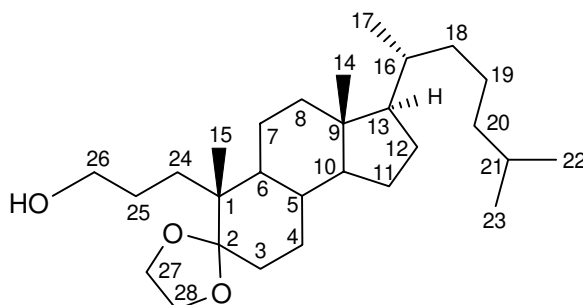
1751mg (4.182mmol) des Methylesters **120** wurden in 3ml Dichlormethan und 10ml Ethylenglycol gelöst. Man versetzte mit 800mg (4.211mmol) p-Toluolsulfonsäure und rührte 12h bei Raumtemperatur. Man trennte die Phasen, eluierte die Ethylenglykol/Wasser-Phase dreimal mit Dichlormethan und engte die vereinigten Dichlormethan-Phasen bis auf etwa 5ml ein. Man versetzte mit 10ml Ethylenglykol und 400mg (2.105mmol) p-Toluolsulfonsäure und rührte erneut 24h. Die obige Prozedur wurde wiederholt. Die eingeeengte Dichlormethan-Phase versetzte man mit 10ml Ethylenglykol und 300mg (1.5799mmol) p-Toluolsulfonsäure und rührte wieder 24h. Nach einer weiteren Wiederholung der obigen Prozedur (Starten der Reaktion diesmal mit 10ml Ethylenglykol und 200mg (1.053mmol) p-Toluolsulfonsäure) wurde die Reaktion nach insgesamt 84h aufgearbeitet. Man trennte dazu die Phasen, eluierte die Ethylenglykol/Wasser-Phase dreimal mit Dichlormethan, wusch die Dichlormethan-Phase mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 1854mg des Rohprodukts, auf dessen Reinigung aufgrund nahezu identischer Polarität von Edukt und Produkt verzichtet wurde.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, *charakteristische Signale*): δ = 0.66 (s, 3H, 14-H), 3.65 (s, 3H, 27-H), 3.88-3.97 (m, 4H, 28/29-H)

MS (90°C): m/z (%) = 463 (6), 462 (15, M⁺), 401 (4), 347 (6), 332 (8), 99 (100)

HRMS: ber. 462.3709, gef. 462.3709

Hydroxy-ketal **122**



C₂₈H₅₀O₃ - M = 434.7012g/mol

350mg (9.286mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 10ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Man fügte unter Eiskühlung eine Lösung aus 1785mg des rohen Methylesterketals **121** in 10ml abs. Tetrahydrofuran tropfenweise hinzu. Nach 1h wurde die Reaktion unter Eiskühlung mittels 0.1N Natriumhydroxidlösung abgebrochen (Gasentwicklung!). Der entstandene Feststoff wurde über Kieselgur abfiltriert, den Filterkuchen extrahierte man mit Dichlormethan. Das Filtrat wusch man mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1) durchgeführt. Man erhielt 1494mg (83% über zwei Stufen) eines farblosen Öls, welches im Kühlschrank erstarrte.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.66 (s, 3H, 14-H), 0.860 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.864 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.89 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.4Hz, 3H, 17-H), 0.98 (s, 3H, 15-H), 0.66-2.02 (m, 44H), 3.54 (tr, J₂₆₋₂₅ = 6.3Hz, 2H, 26-H), 3.87-3.98 (m, 4H, 27/28-H)

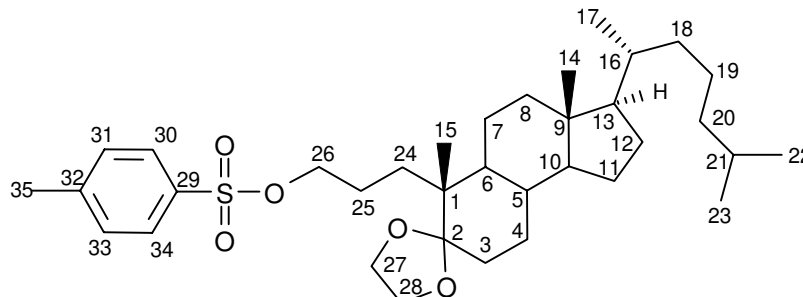
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.08 (q), 18.20 (q), 18.61 (q), 21.92 (t), 22.57 (q), 22.83 (q), 23.93 (t), 24.24 (t), 28.01 (d), 28.23 (t, 2x), 28.89 (t), 30.41 (t), 31.12 (t), 34.83 (d), 35.83 (d), 36.18 (t), 39.52 (t), 39.97 (t), 42.59 (s, 9-C), 43.07 (s, 1-C), 46.65 (d), 56.09 (d), 56.31 (d), 64.05 (t), 64.24 (t), 64.53 (t), 114.11 (s, 2-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 3620$ (w), 2952 (s), 2868 (m), 1468 (w), 1380 (w), 1276 (w), 1232 (w), 1132 (w)

MS (110°C): m/z (%) = 434 (24, M^+), 373 (21), 347 (18)

HRMS: ber. 434.3760, gef. 434.3778

Tosyl-Ketal **122a**



$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{S}$ - $M = 588.8844\text{g/mol}$

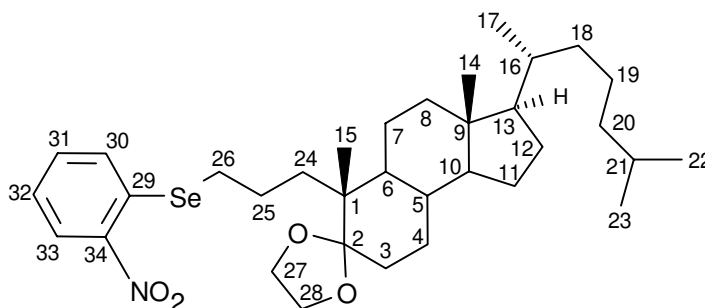
37mg (0.085mmol) des Alkohols **122** löste man in 1.5ml abs. Tetrahydrofuran. Man fügte 5mg (ca. 1.5eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) hinzu und rührte 30min bei Raumtemperatur. Es folgte die Zugabe von 25mg (0.111mol) festem Tosylimidazol. Nach 6h bei Raumtemperatur wurde Wasser hinzugefügt. Man extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach chromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester 3/1) verbleiben 18mg (36%) des Tosylats **122a** in Form eines farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.64$ (s, 3H, 14-H), 0.861 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) / 0.865 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H) [22/23-H], 0.90 (d, $J_{17-16} = 6.5\text{Hz}$, 3H, 17-H), 0.91 (s, 3H, 15-H), 0.82-1.97 (m), 2.45 (s, 3H, 35-H), 3.79-3.97 (m, 6H, 26/27/28-H) - darunter 3.94 (tr, $J_{26-25} = 6.4\text{Hz}$, 2H, 26-H), 7.34 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, 31/33-H), 7.78 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H, 30/34-H)

MS (120°C): m/z (%) = 588.6 (16, M^+), 417 (6), 416 (17, $\text{M}^+\text{-TsOH}$), 373 (36), 372 (54), 357 (12), 99 (100)

HRMS: ber. 588.3848, gef. 588.3848

seleniertes Ketal **123**



$\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_4\text{Se}$ - $M = 618.757\text{g/mol}$

230mg (0.529mmol) des Hydroxyketals **122** sowie 144mg (0.635mmol) 2-Nitrophenylselenocyanat löste man unter Inertgasatmosphäre in 3ml abs. Tetrahydrofuran. Unter Rühren tropfte man bei Raumtemperatur 158 μl (0.635mmol) Tributylphosphin hinzu. Nach 3h engte man am Rotationsverdampfer bis auf etwa 1ml ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (Petrolether/Essigester 6/1). Man erhielt 293mg (89%) des gewünschten Produkts in Form eines gelben Öls.

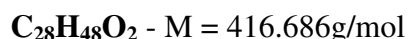
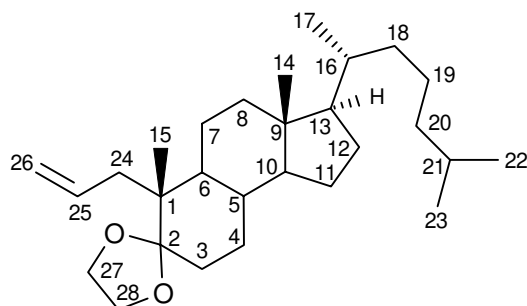
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.65 (s, 3H, 14-H), 0.861 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.865 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.89 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.4Hz, 3H, 17-H), 0.98 (s, 3H, 15-H), 0.65-2.18 (m, 43H), 2.84 (tr, J₂₆₋₂₅ = 7.1Hz, 2H, 26-H), 3.80-3.97 (m, 4H, 27/28-H), 7.29 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 8.27 (m, 1H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.07 (q), 18.27 (q), 18.61 (q), 22.02 (t), 22.57 (q), 22.83 (q), 23.91 (t), 24.14 (t), 24.18 (t), 27.94 (t), 28.00 (d), 28.16 (t), 28.19 (t), 30.16 (t), 34.76 (d), 35.80 (d), 35.87 (t), 36.15 (t), 39.50 (t), 39.85 (t), 42.56 (s, 9-C), 43.40 (s, 1-C), 46.44 (d), 56.03 (d), 56.27 (d), 63.94 / 64.21 (beide t, 27/28-C), 113.95 (s, 2-C), 125.13 / 126.44 / 129.17 / 133.32 (alle d, 30/31/32/33-C), 134.02 (s, 29-C), 147.08 (s, 34-C)

IR (CHCl₃): ν = 2952 (s), 2868 (s), 1592 (m), 1564 (w), 1516 (s), 1464 (m), 1380 (w), 1332 (s), 1304 (m)

MS (60°C): m/z (%) = 620 (3), 619 (5, M⁺), 617 (3), 589 (4), 587 (3), 434 (4), 433 (7), 418 (10), 417 (30), 347 (13), 99 (100)

En-ketal **124**



220mg (0.356mmol) der Selenverbindung **123** wurden in 4ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 140µl 35%iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach 3h verdünnte man mit Wasser, extrahierte das Produkt mittels Diethylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen im Vakuum erfolgte eine Säulenfiltration an Kieselgel (Petrolether/Essigester 12/1). Man erhielt 145mg (98%) des En-ketals **124** in Form eines gelblichen Öls, welches im Kühlschrank kristallisierte.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.66 (s, 3H, 14-H), 0.859 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.863 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.89 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.4Hz, 3H, 17-H), 1.00 (s, 3H, 15-H), 1.81 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 15.1, 7.7Hz, 1H) / 2.28 (dd, J = 15.1, 6.6Hz, 1H) [24-H], 3.86-3.97 (m, 4H, 27/28-H), 4.87 (m, 2H, 26-H), 6.04 (m, 1H, 25-H)

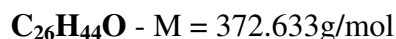
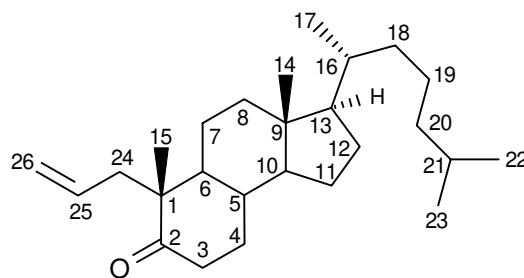
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.04 (q), 17.75 (q), 18.60 (q), 21.50 (t), 22.56 (q), 22.83 (q), 23.92 (t), 24.26 (t), 28.01 (d), 28.23 (t, 2x), 30.55 (t), 34.89 (d), 35.84 (d), 36.18 (t), 39.52 (t), 39.79 (t), 39.84 (t), 42.53 (s, 9-C), 44.30 (s, 1-C), 46.90 (d), 55.95 (d), 56.26 (d), 64.05 (t) / 64.20 (t) [27/28-C], 113.41 (t, 26-C), 113.62 (s, 2-C), 138.25 (d, 25-C)

IR (CHCl₃): ν = 2952 (vs), 2888 (s), 2868 (s), 1614 (w), 1464 (m), 1440 (m), 1376 (m), 1132 (m), 1100 (m)

MS (120°C): m/z (%) = 416 (7, M⁺), 367 (9), 307 (21), 260 (17), 247 (11), 219 (18), 217 (20), 143 (100)

HRMS: ber. 416.3654, gef. 416.3650

Elementaranalyse: ber. C 80.71%, H 11.61%; gef. C 80.66%, H 11.65%

En-keton 125

128mg (0.307mmol) des En-Ketals **124** wurden in 3.5ml Acetonitril und 0.5ml Dichlormethan gelöst. Man fügte eine katalytische Menge Natriumiodid und 229mg (0.614mmol) Certrichlorid-Heptahydrat hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde für 4h bei 90°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man engte am Rotationsverdampfer etwas ein und gab die Mischung direkt auf eine Kieselgelsäule (Petrolether/Essigester 12/1). Man erhielt 106mg (93%) des En-ketons **125** in Form eines gelblichen Öls.

Alternative: wäßrige Aufarbeitung zur Entfernung der Salze, was jedoch einen 5-10%igen Ausbeuteverlust nach sich zieht.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (s, 3H, 14-H), 0.861 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.865 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.91 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.6Hz, 3H, 17-H), 1.08 (s, 3H, 15-H), 0.72-2.03 (m), 2.28 (m, 1H), 2.53 (dtr, J = 14.5, 6.2Hz, 1H, 3-H), 2.64 (dd, J = 14.0, 5.0Hz, 1H), 4.99 (m, 2H, 26-H), 5.72 (m, 1H, 25-H)

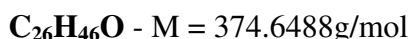
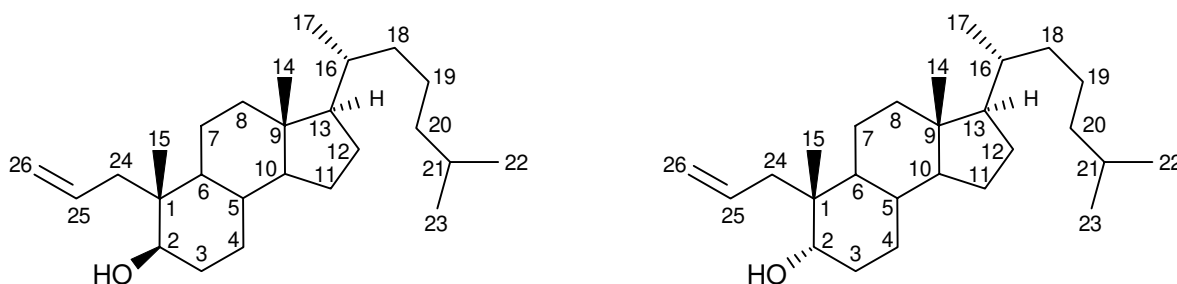
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.96 (q), 18.61 (q), 20.48 (q), 21.00 (t), 22.56 (q) / 22.81 (q) [22/23-C], 23.78 (t), 24.25 (t), 28.02 (d), 28.09 (t), 31.17 (t), 34.97 (d), 35.72 (d), 36.13 (t), 38.30 (t), 39.34 (t), 39.37 (t), 39.50 (t), 42.52 (s, 9-C), 47.55 (d), 50.89 (s, 1-C), 55.68 (d), 56.01 (d), 116.59 (t, 26-C), 135.62 (d, 25-C), 215.01 (s, 2-C)

IR (CHCl₃): ν = 2948 (s), 2868 (m), 1700 (s), 1636 (w), 1464 (m), 1376 (m)

MS (60°C): m/z (%) = 373 (10), 372 (26, M⁺), 358 (30), 357 (100)

HRMS: ber. 372.3392, gef. 372.3405

Elementaranalyse: ber. C 83.81%, H 11.90%; gef. C 83.43%, H 11.61%

β-Alkenol 126 / α-Alkenol 127

A) Man löste 391mg (1.049mmol) des En-ketons **125** in 9ml abs. Methanol und 6ml abs. Dichlormethan. Die Lösung wurde auf -78°C heruntergekühlt und man addierte 142.5mg (4.196mmol) festes Natriumborhydrid in drei Portionen. Nach 6h bei -78°C beendete man die Reaktion durch Zugabe von 1ml Aceton. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Evaporation der Lösungsmittel wurde eine säulenchromatographische Trennung der beiden

epimeren Alkohole durchgeführt (Kieselgel, Petrolether/Essigester 15/1). Es resultierten 295mg (75%) des β -Alkohols **126** und 71mg (18%) des α -Alkohols **127**.

β -Alkenol **126**:

B) 1.831g (3.175mmol) des selenierten β -Alkohols **128** löste man in 15ml abs. Tetrahydrofuran. Bei 0°C wurden 1.25ml 35%ige Wasserstoffperoxidlösung hinzugegeben. Nach 3h des Rührens bei Raumtemperatur wurde mit Wasser verdünnt, dreimal mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung des Produkts an Kieselgel (Petrolether/Essigester 12/1). Es resultierten 1.064g (89%) des β -Alkenols **126** in Form eines gelblichen Öls.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.65 (s, 3H, 14-H), 0.85 (s, 3H, 15-H), 0.859 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.863 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.90 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.6Hz, 3H, 17-H), 0.63-1.72 (m), 1.81 (m, 1H), 1.97 (dtr, J = 12.6, 3.3Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 14.1, 7.5Hz, 1H) / 2.33 (dd, J = 14.2, 7.6Hz, 1H) [24-H], 3.45 (dtr, J₂₋₃ = 11.7, 4.8Hz, 1H, 2-H), 5.04-5.14 (m, 2H, 26-H), 5.86 (m, 1H, 25-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.98 (q), 14.07 (q), 18.65 (q), 21.14 (t), 22.57 (q) / 22.82 (q) [22/23-C], 23.84 (t), 24.24 (t), 28.03 (d), 28.21 (t), 29.81 (t), 30.23 (t), 34.79 (d), 35.78 (d), 36.18 (t), 39.53 (t), 39.82 (t), 40.63 (t), 41.59 (s, 1-C), 42.48 (s, 9-C), 46.53 (d), 56.24 (d, 2x), 73.88 (d, 2-C), 117.23 (t, 26-C), 135.02 (d, 25-C)

IR (CHCl₃): ν = 3612 (w), 3072 (w), 2932 (s), 2868 (m), 1636 (w), 1468 (m), 1444 (m), 1380 (m),

MS (120°C): m/z (%) = 374 (1, M⁺), 334 (13), 333 (51), 316 (25), 315 (100)

HRMS: ber. 374.3549, gef. 374.3543

α -Alkenol **127**:

B) 73mg (0.126mmol) des selenierten α -Alkohols **129** löste man in 2ml abs. Tetrahydrofuran. Bei 0°C wurden 50 μ l 35%ige Wasserstoffperoxidlösung hinzugegeben. Nach 2h des Rührens bei Raumtemperatur wurde mit Wasser verdünnt, dreimal mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Evaporation der Lösungsmittel erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung des Produkts an Kieselgel (Petrolether/Essigester 12/1). Es resultierten 35mg (74%) des α -Alkenols **127** in Form eines gelblichen Öls.

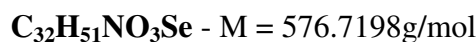
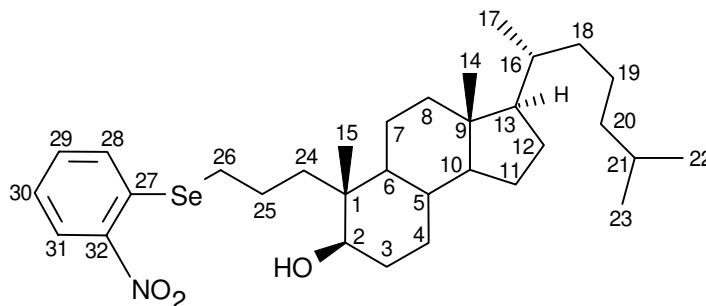
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.66 (s, 3H, 14-H), 0.861 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.866 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.88 (s, 3H, 15-H), 0.90 (d, J₁₇₋₁₆ = 6.5Hz, 3H, 17-H), 0.64-1.75 (m), 1.83 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 3.56 (s br, 1H, 2-H), 5.04-5.16 (m, 2H, 26-H), 5.97 (m, 1H, 25-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 12.04 (q), 18.04 (q), 18.67 (q), 21.20 (t), 22.57 (q) / 22.83 (q) [22/23-C], 23.90 (t), 24.23 (t), 25.14 (t), 28.02 (d), 28.28 (t), 28.35 (t), 35.39 (d), 35.84 (d), 36.18 (t), 39.53 (t), 40.08 (s, 1-C), 40.15 (t), 42.55 (s, 9-C), 43.44 (t), 45.19 (d), 55.97 (d), 56.34 (d), 73.06 (d, 2-C), 116.87 (t, 26-C), 136.35 (d, 25-C)

IR (CHCl₃): ν = 3612 (w), 2936 (vs), 2868 (s), 1696 (w), 1636 (w), 1468 (m), 1444 (m), 1380 (m), 1264 (s), 1116 (w), 1060 (w)

MS (90°C): m/z (%) = 375 (2, M⁺+1), 374 (7, M⁺), 315 (100)

HRMS: ber. 374.3549, gef. 374.3549

selenierter β -Alkohol **128**

1.797g (4.576mmol) des β -Diols **114** sowie 1.018g (4.482mmol) 2-Nitrophenylselenocyanat löste man in 38ml abs. Tetrahydrofuran. Unter Rühren tropfte man bei Raumtemperatur 1.13ml (4.535mmol) Tributylphosphin hinzu. Nach 4h entfernte man einen Großteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (Petrolether/Essigester 3/1). Man erhielt 1.927g (73% bezogen auf β -Diol **114**, 75% bezogen auf das im Unterschluß eingesetzte Selenreagenz) des gewünschten Produkts.

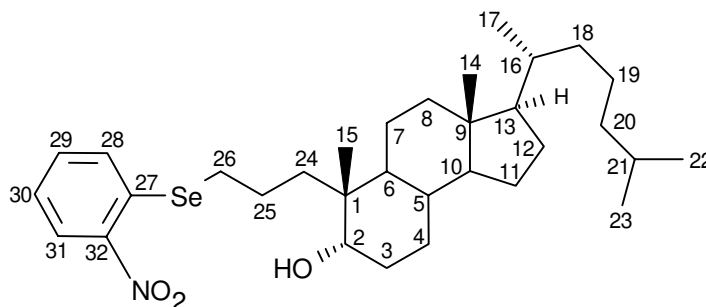
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.63 (s, 3H, 14-H), 0.83 (s, 3H, 15-H), 0.860 (d, J = 6.5Hz, 3H) / 0.864 (d, J = 6.7Hz, 3H) [22/23-H], 0.89 (d, J_{17-16} = 6.5Hz, 3H, 17-H), 0.62-1.86 (m), 1.95 (dtr, J = 12.7Hz, 3.3Hz, 1H), 2.81-2.99 (m, 2H), 3.42 (dd, J_{2-3} = 11.4, 4.3Hz, 1H, 2-H), 7.30 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.28 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 11.96 (q), 14.87 (q), 18.64 (q), 21.16 (t), 21.32 (t), 22.56 / 22.81 (beide q, 22/23-C), 23.85 (t), 24.20 (t), 27.04 (t), 28.00 (d), 28.16 (t), 29.82 (t), 30.60 (t), 34.68 (d), 35.74 (d), 36.12 (t), 36.15 (t), 39.50 (t), 39.75 (t), 40.74 (s, 1-C), 42.45 (s, 9-C), 45.95 (d), 56.21 (d), 56.26 (d), 73.16 (d, 2-C), 125.26 (d), 126.45 (d), 129.11 (d), 133.47 (d), *es fehlen die Signale von 27-C und 32-C*

IR (CHCl_3): ν = 3680 (w), 3608 (w), 3068 (w), 3000 (w), 2932 (s), 2868 (s), 1592 (m), 1568 (w), 1516 (s), 1452 (m), 1448 (m), 1380 (w), 1332 (s)

MS (200°C): m/z (%) = 567.9 (8), 575 (4), 547 (4), 376 (26), 375 (96, M^+ -SePhNO₂), 374 (22), 358 (13), 357 (45), 356 (21), 355 (63), 315 (31), 288 (20), 94 (100)

HRMS ($\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_1\text{O}_3^{80}\text{Se}$): ber. 577.3034, gef. 577.3026

selenierter α -Alkohol **129**

925mg (2.356mmol) des α -Diols **115** sowie 524mg (2.308mmol) 2-Nitrophenylselenocyanat löste man in 17ml abs. Tetrahydrofuran. Unter Rühren tropfte man bei Raumtemperatur 580 μ l (2.328mmol) Tributylphosphin hinzu. Nach 4h entfernte man einen Großteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und chromatographierte den Rückstand an

Kieselgel (Petrolether/Essigester 3/1). Man erhielt 766mg (56% bezogen auf α -Diol **115**, 58% bezogen auf das im Unterschluß eingesetzte Selenreagenz) des gewünschten Produkts.

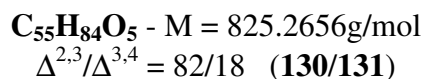
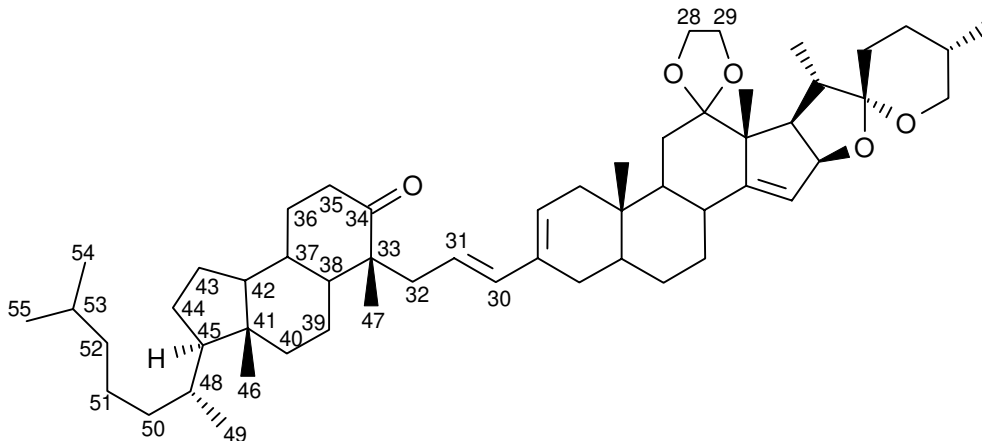
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.65 (s, 3H, 14-H), 0.85 (s, 3H, 15-H), 0.861 (d, J = 6.8Hz, 3H) / 0.866 (d, J = 6.6Hz, 3H) [22/23-H], 0.90 (d, J_{17-16} = 6.5Hz, 3H, 17-H), 0.83-2.01 (m), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.58 (s br, 1H, 2-H), 7.29 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.27 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3 , kalibriert 77.0): δ = 11.99 (q), 18.01 (q), 18.62 (q), 21.19 (t), 22.35 (t), 22.52 / 22.78 (beide q, 22/23-C), 23.82 (t), 24.16 (t), 24.87 (t), 27.29 (t), 27.95 (d), 28.19 (t), 28.84 (t), 35.23 (d), 35.76 (d), 36.11 (t), 39.04 (s, 1-C), 39.10 (t), 39.46 (t), 40.08 (t), 42.44 (s, 9-C), 45.77 (d), 55.92 (d), 56.27 (d), 72.23 (d, 2-C), 125.14 (d), 126.37 (d), 129.05 (d), 133.44 (d), *es fehlen die Signale von 27-C und 32-C*

IR (CHCl_3): ν = 3684 (w), 3608 (w), 3069 (w), 3000 (w), 2936 (s), 2868 (m), 1592 (m), 1568 (w), 1516 (s), 1448 (w), 1380 (w), 1332 (s)

MS (170°C): m/z (%) = 404 (29), 402 (23), 400 (15), 202 (98, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{Se}$), 200 (50), 186 (100), *Molpeak bei verschiedenen Temperaturen nicht meßbar*

Dienon 130/131



A) 304mg (0.816mmol) des En-ketons **125**, 541mg (0.897mmol) Vinyltriflat **50/51** (82/18), 680mg (2.448mmol) Tetrabutylammoniumchlorid, 338mg (2.448mmol) Kaliumcarbonat sowie 36mg (20Mol%) Palladium(II)-acetat wurden mit 8ml abs. Dimethylformamid versetzt. Nach 44h bei 70°C wurde die Hälfte des Lösungsmittels an der Ölpumpe abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 285mg (42%) sauberes Produkt und eine Mischfraktion von 155mg. Diese wurde einer zweiten Säulenchromatographie unterzogen, was 145mg (22%) erbrachte. Die Gesamtausbeute betrug 430mg (64%).

B) 196mg (0.525mmol) des En-ketons **125**, 317mg (0.525mmol) Vinyltriflat **50/51** (82/18), 146mg (0.525mmol) Tetrabutylammoniumchlorid, 181mg (1.313mmol) Kaliumcarbonat sowie 12mg (10Mol%) Palladium(II)-acetat wurden mit 5ml abs. Dimethylformamid versetzt. Nach 40min unter Mikrowellenbestrahlung (2min 5%, 3min 10%, 3min 15%, 32min 20% der Leistung) wurde der gesamte Ansatz säulenfiltriert. Das eingegangene Filtrat wurde säulen-chromatographisch aufgereinigt. Nach schwieriger Trennung erhielt man 43mg (10%) sauberes Produkt.

C) 189mg (0.504mmol) des α -Alkenols **127**, 304mg (0.504mmol) Vinyltriflat **50/51** (82/18), 140mg (0.504mmol) Tetrabutylammoniumchlorid, 174mg (1.26mmol) Kaliumcarbonat sowie 11.3mg (10Mol%) Palladium(II)-acetat wurden mit 6ml abs. Dimethylformamid

versetzt. Nach 9min unter Mikrowellenbestrahlung (2min 5%, 3min 10%, 3min 15%, 1min 20% der Leistung) wurde der gesamte Ansatz säulenfiltriert (ca. 60g Kieselgel). Das eingeeengte Filtrat wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Essigester 7/1). Man erhielt 248mg (60%) einer nicht einheitlichen, zu ca. 80% aus den Ketodienen **130/131** bestehenden Substanz in Form eines weißen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, *Hauptisomer*): δ = 0.72 (s, 3H, 47-H), 0.77 (s, 3H), 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.86 (m, 6H, 54/55-H), 0.91 (d, J₄₉₋₄₈ = 6.5Hz, 3H, 49-H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.07 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.71-2.35 (m), 2.45-2.68 (m, 3H; darunter 2.62, tr, J_{17-16,20} = 9.4Hz, 1H, 17-H), 3.45 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.49-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.90-4.08 (m, 4H, 28/29-H), 4.87 (m, 1H, 16-H), 5.40-5.50 (m, 3H, 2/15/31-H), 5.97 (d, J₃₀₋₃₁ = 15.7Hz, 1H, 30-H)

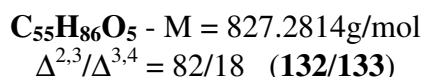
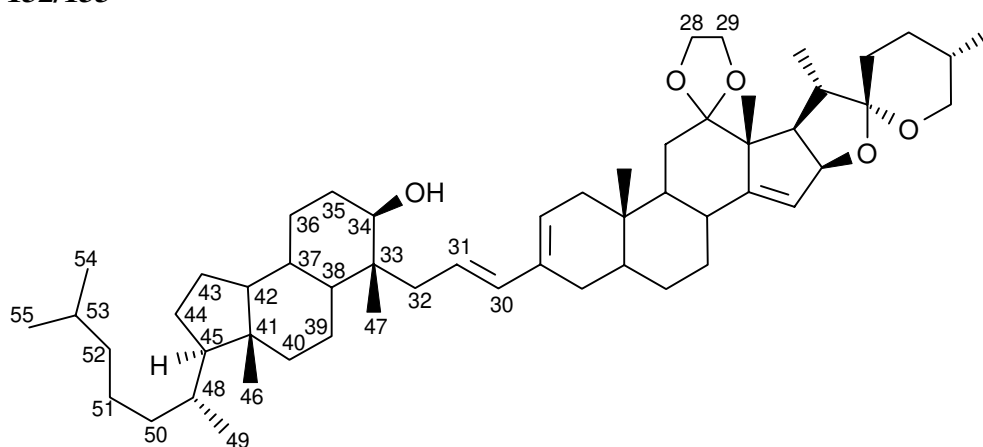
¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.73 (q), 11.97 (q), 13.78 (q), 17.17 (q), 18.45 (q), 18.62 (q), 20.37 (q), 21.22 (t), 22.56 (q) / 22.81 (q) [54/55-C], 23.78 (t), 24.27 (t), 28.02 (d), 28.12 (t), 28.41 (t), 28.77 (t), 29.24 (t), 29.50 (t), 29.72 (t), 30.45 (d), 31.22 (t), 31.40 (t), 33.88 (d), 35.05 (d), 35.13 (s, 10-C), 35.74 (d), 36.14 (t), 38.40 (t), 39.43 (t), 39.51 (t), 40.20 (t), 41.01 (d), 42.54 (s, 41-C), 44.41 (d), 48.02 (d), 50.85 (d), 51.10 (d), 51.51 (s, 33-C), 55.40 (s, 13-C), 55.59 (d), 55.97 (d), 65.06 (t) / 65.15 (t) [28/29-C], 67.12 (t, 26-C), 85.35 (d, 16-C), 106.74 (s, 22-C), 113.71 (s, 12-C), 120.03 (d, 15-C), 123.45 (d), 125.18 (d), 134.69 (s, 3-C), 134.89 (d), 156.13 (s, 14-C), 215.41 (s, 34-C)

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s), 2932 (s), 2868 (s), 1700 (s), 1600 (w), 1460 (m), 1380 (m), 1240 (m), 188 (w), 1128 (m), 1056 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 825 (78, MH⁺), 824 (41), 307 (100)

UV (MeOH): 235nm

Dienol **132/133**



A) 152mg (0.406mmol) des β-Alkenols **126**, 235mg (0.390mmol) Vinyltriflat **50/51** (82/18), 130mg (0.406mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 172mg (0.529mmol) Cäsiumcarbonat sowie 9mg (10Mol%) Palladium(II)-acetat wurden mit 5ml abs. Dimethylformamid versetzt. Nach 9min unter Mikrowellenbestrahlung (2min 5%, 3min 10%, 3min 15%, 1min 20% der Leistung) wurde der gesamte Ansatz säulenfiltriert. Das eingeeengte Filtrat wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Essigester 8/1). Man erhielt 199mg (62% bezogen auf das im Unterschluß eingesetzte Vinyltriflat **50/51**) des Dienols **132/133** in Form eines weißen Schaums.

B) 317mg (0.846mmol) des β -Alkenols **126**, 535mg (0.888mmol) Vinyltriflat **50/51** (82/18), 705mg (2.538mmol) Tetrabutylammoniumchlorid, 350mg (2.538mmol) Kaliumcarbonat sowie 19mg (10Mol%) Palladium(II)-acetat wurden mit 7ml abs. Dimethylformamid versetzt. Nach 5h bei 70°C wurde die Hälfte des Lösungsmittels an der Ölpumpe abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 286mg (41%) sauberes Produkt in Form eines weißen Schaums.

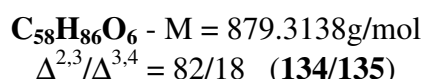
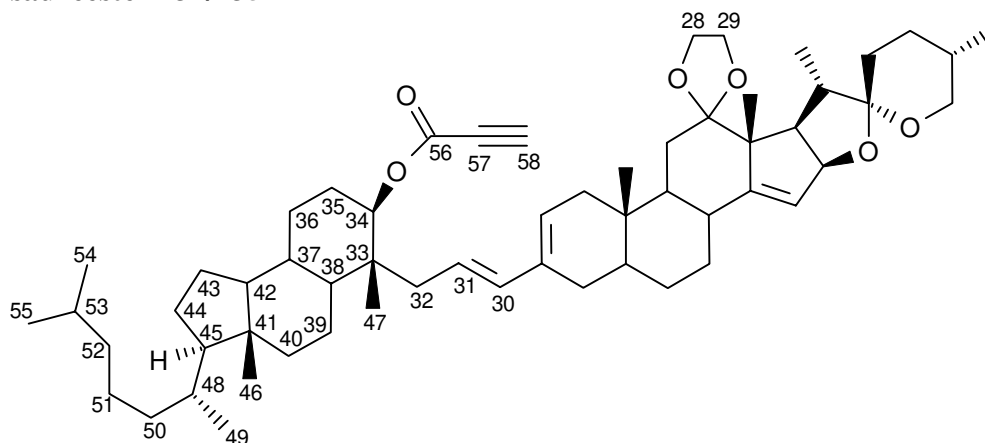
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.65 (s, 3H, 46-H), 0.77 (s, 3H), 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.85 (s, 3H), 0.861 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) / 0.865 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) [54/55-H], 0.91 (d, $J_{49-48} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 49-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H), 0.64-2.19 (m), 2.32 (dd, $J = 14.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.63 (dd, $J_{17-20} = 8.9\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.5\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.38-3.54 (m, 3H, 26/34-H) - darunter 3.46 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.9\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.89-4.09 (m, 4H, 28/29-H), 4.87 (dd, $J_{16-17} = 8.2\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.0\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.45 (s br, 1H, 15-H), 5.49-5.59 (m, 2H, 2/31-H), 6.07 (d, $J_{30-31} = 15.4\text{Hz}$, 1H, 30-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): δ = 11.70 (q), 11.98 (q), 13.78 (q), 14.10 (q), 17.17 (q), 18.47 (q), 18.68 (q), 21.32 (t), 22.57 (q) / 22.81 (q) [54/55-C], 23.81 (t), 24.25 (t), 26.94 (t), 28.03 (d), 28.22 (t), 28.50 (t), 28.79 (t), 29.23 (t), 29.59 (t), 29.75 (t), 30.21 (t), 30.46 (d), 31.42 (t), 33.89 (d), 34.83 (d), 35.18 (s, 10-C), 35.77 (d), 36.19 (t), 39.54 (t), 39.73 (t), 39.91 (t), 40.12 (t), 41.01 (d), 42.10 (s, 33-C), 42.50 (s, 41-C), 44.43 (d), 46.76 (d), 50.87 (d), 51.13 (d), 55.43 (s, 13-C), 56.18 (d, 2x), 65.16 (t, 2x, 28/29-C), 67.14 (t, 26-C), 74.10 (d, 34-C), 85.35 (d, 16-C), 106.75 (s, 22-C), 113.71 (s, 12-C), 120.08 (d, 15-C), 122.56 (d), 125.83 (d), 134.44 (s, 3-C), 135.42 (d), 156.08 (s, 14-C)

IR (CHCl_3): ν = 3580 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2868 (s), 1680 (w), 1460 (m), 1380 (m), 1332 (w), 1308 (w), 1240 (m), 188 (w), 1128 (m), 1056 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 827 (30, MH^+), 765 (6), 713 (8), 494 (10), 401 (10), 355 (17)

Propiolsäureester **134/135**



13mg (0.325mmol) einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl wurden in 1ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Nach 10min addierte man 52mg (0.063mmol) des Dienols **132/133** gelöst in 0.8ml abs. Tetrahydrofuran. Es wurde 35min bei Raumtemperatur und 45min unter Rückfluß gerührt. Nach dem Herunterkühlen auf Raumtemperatur wurden 10 μ l (0.112mmol) Propiolsäuremethylester hinzugefügt. Nachdem sich laut Dünnschichtchromatographie nach 30min ein Produkt gebildet hatte, war es nach 90min kaum noch detektierbar. Es wurden 15mg (0.375mmol) einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 20 μ l (0.224mmol) Propiolsäuremethylester hinzugefügt.

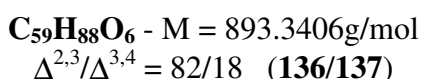
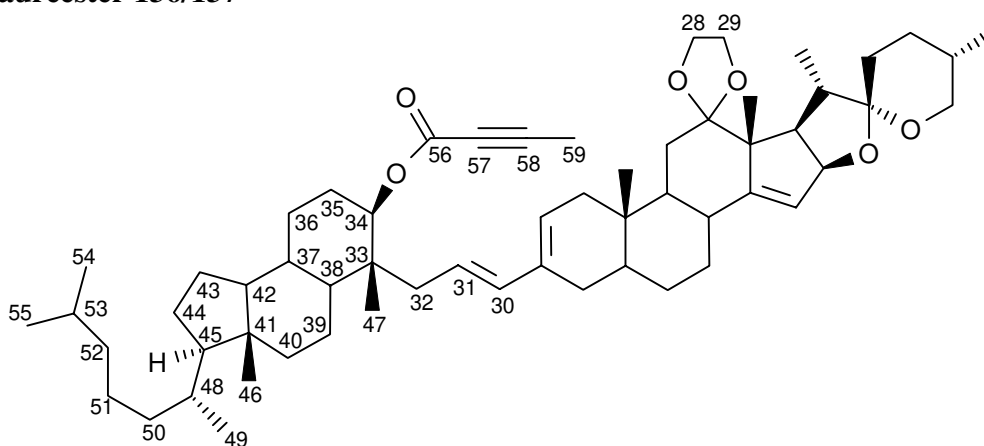
Unter Rückflußtemperatur wurde für 25min gerührt. Man goß in Wasser, extrahierte mit Methyl-tert.-butylether, wusch mit ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum verblieb ein kristallines Rohprodukt, das an Kieselgel chromatographiert wurde (Petrolether/Essigester 7/1). Man erhielt 15mg (27%) eines weißen, kristallinen Produkts.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.66 (s, 3H, 46-H), 0.77 (s, 3H), 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.860 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.865 (d, J = 6.6Hz, 3H) [54/55-H], 0.91 (d, J₄₉₋₄₈ = 6.4Hz, 3H, 49-H), 0.96 (s, 3H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H), 0.64-2.14 (m), 2.63 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.6Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.2Hz, 1H, 17-H), 2.85 (s, 1H), 3.46 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.7Hz, 1H, 26a-H), 3.49-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.91-4.09 (m, 4H, 28/29-H), 4.72 (dd, J₃₄₋₃₅ = 11.6, 4.6Hz, 1H, 34-H), 4.88 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.4Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.6Hz, 1H, 16-H), 5.35-5.46 (m, 1H, 31-H), 5.45 (tr, J_{15-8,16} = 1.9Hz, 1H, 15-H), 5.50 (m, 1H, 2-H), 5.90 (d, J_{30,31} = 15.5Hz, 1H, 30-H)

IR (CHCl₃): ν = 2955 (s), 2872 (m), 2244 (w), 1698 (m), 1460 (m), 1381 (w), 1270 (m), 1136 (w), 1061 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 880 (100, MH⁺), 810 (18, M⁺-C₃H₆O₂)

Butinsäureester 136/137



8mg (0.096mmol) 2-Butinsäure wurden in 0.3ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man addierte bei Raumtemperatur 13.4µl (0.096mmol) Triethylamin und 15µl (0.096mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid. 30min wurde bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man addierte 40mg (0.048mmol) Dienol **132/133** und 17.5mg (0.144mmol) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin gelöst in 0.7ml abs. Toluol. Das braune Reaktionsgemisch wurde nach 2h säulenchromatographiert (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7/1). 6mg (14%) eines weißen, kristallinen Produkts konnten erhalten werden.

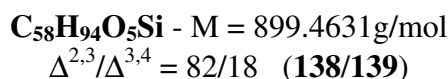
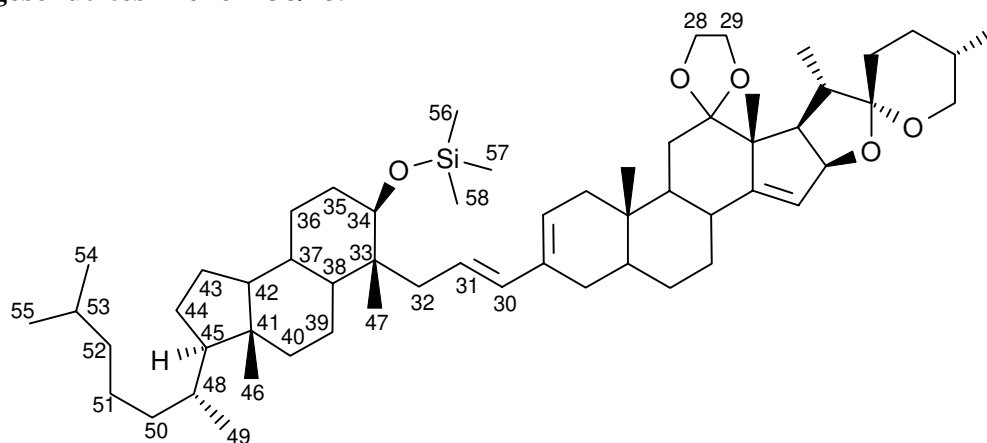
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.65 (s, 3H, 46-H), 0.77 (s, 3H), 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.860 (d, J = 6.5Hz, 3H) / 0.864 (d, J = 6.6Hz, 3H) [54/55-H], 0.90 (d, J₄₉₋₄₈ = 6.5Hz, 3H, 49-H), 0.95 (s, 3H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H, 59-H), 0.64-2.16 (m), 2.63 (dd, J₁₇₋₂₀ = 9.5Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.3Hz, 1H, 17-H), 3.46 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.7Hz, 1H, 26a-H), 3.49-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.91-4.09 (m, 4H, 28/29-H), 4.69 (dd, J₃₄₋₃₅ = 11.7, 4.6Hz, 1H, 34-H), 4.88 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.2Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.4Hz, 1H, 16-H), 5.36-5.45 (m,

¹H, 31-H), 5.44 (tr, $J_{15-8,16} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 15-H), 5.49 (m, 1H, 2-H), 5.91 (d, $J_{30-31} = 15.8\text{Hz}$, 1H, 30-H)

IR (CHCl₃): $\nu = 2972$ (s), 2948 (s), 2872 (m), 2240 (w), 1700 (m), 1460 (m), 1389 (w), 1270 (m), 1136 (w), 1060 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 916 (8, M⁺+Na), 893 (100, M⁺), 809 (38, M⁺-C₄H₃O₂)

TMS-geschütztes Dienol **138/139**

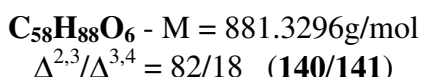
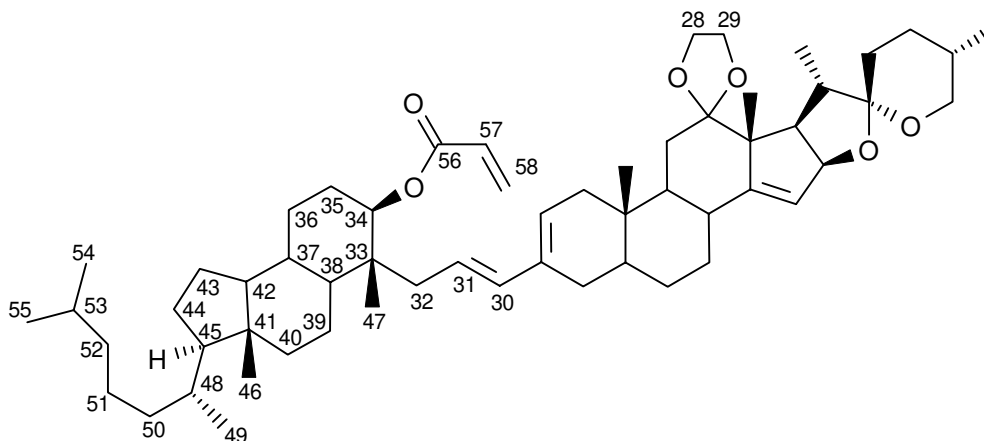


36mg (0.044mmol) des Dienols **132/133** und 36mg (0.174mmol) Dicyclohexylcarbodiimid wurden in 1ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Man addierte zunächst 25mg (0.174mmol) 2-Trimethylsilylpropionsäure und nach 1h weitere 8mg (0.056mmol). Nach 5h wurde mit Wasser gequench und mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknete über Magnesiumsulfat, engte ein und chromatographierte an Kieselgel (Petrolether/Essigester 7/1). Es wurden 34mg (81%) eines gelblichen Öls erhalten.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, kalibriert 7.27): $\delta = 0.09$ (s, 9H, 56/57/58-H), 0.65 (s, 3H, 46-H), 0.80 (s, 6H), 0.82 (d, $J_{27-25} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.868 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) / 0.872 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H) [54/55-H], 0.91 (d, $J_{49-48} = 6.5\text{Hz}$, 3H, 49-H), 1.02 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.20 (s, 3H), 0.70-2.18 (m), 2.31 (dd, $J = 14.2, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J_{17-20} = 9.2\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.41 (dd, $J_{34-35} = 11.4, 4.4\text{Hz}$, 1H, 34-H), 3.46 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H) / 3.99-4.10 (m, 3H) [28/29-H], 4.89 (dd, $J_{16-17} = 8.0\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.42-5.53 (m, 3H, 2/15/31-H), 6.00 (d, $J_{30-31} = 15.6\text{Hz}$, 1H, 30-H)

IR (CHCl₃): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2868 (m), 1648 (w), 1464 (m), 1380 (m), 1348 (w), 1308 (w), 1248 (m), 1188 (w), 1128 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 899 (100)

Acrylsäureester 140/141

Zu einer Lösung von 147mg (0.178mmol) des Dienols **132/133** in 2ml abs. Tetrahydrofuran wurden 32 μ l (0.231mmol) Triethylamin getropft. Nachdem die Reaktionsmischung 10min gerührt wurde, addierte man 22 μ l (0.267mmol) Acrylsäurechlorid. Nach weiteren 20min erfolgte der Abbruch der Reaktion mit Wasser, das Extrahieren mit Dichlormethan, das Waschen mit ges. Natriumchloridlösung sowie das Trocknen über Magnesiumsulfat. Evaporation der Lösungsmittel und anschließendes säulenchromatographisches Reinigen des Rohprodukts (Petrolether/Essigester 10/1) ergab 93mg (59%) des gewünschten Produkts **140/141**.

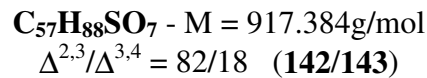
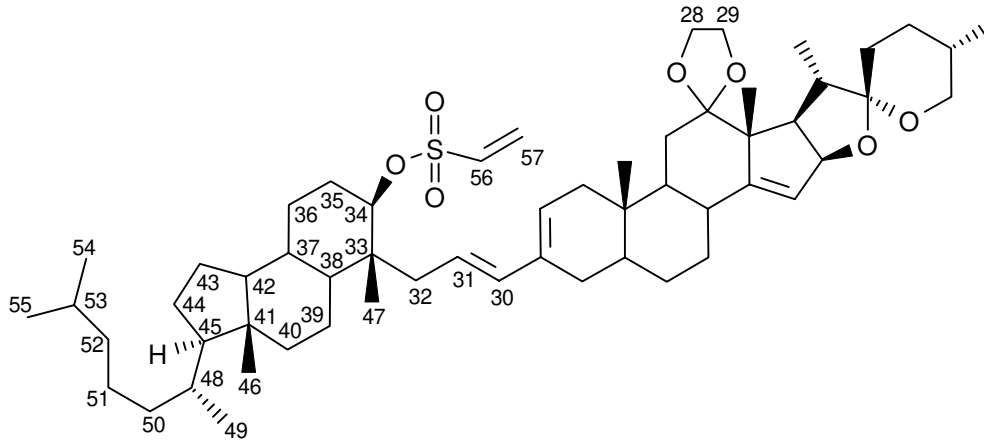
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.66 (s, 3H, 46-H), 0.76 (s, 3H), 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.1\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.861 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H) / 0.866 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H) [54/55-H], 0.91 (d, $J_{49-48} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 49-H), 0.96 (s, 3H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.18 (s, 3H), 0.65-2.14 (m), 2.63 (tr, $J_{17-16,20} = 8.8\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.46 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.52 (m, 1H, 26b-H), 3.90-4.09 (m, 4H, 28/29-H), 4.67 (dd, $J_{34-35} = 11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H, 34-H), 4.88 (dd, $J_{16-17} = 8.0\text{Hz}$, $J_{16-15} < 1\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.38-5.48 (m, 3H, 2/15/31-H), 5.80 (dd, $J_{57-58} = 10.5\text{Hz}$, $J_{58-57} = 1.1\text{Hz}$, 1H, 57-H), 5.85 (d, $J_{30-31} = 15.6\text{Hz}$, 1H, 30-H), 6.11 (dd, $J_{58-58} = 17.3\text{Hz}$, $J_{58-57} = 10.4\text{Hz}$, 1H, 58-H), 6.37 (dd, $J_{58-58} = 17.3\text{Hz}$, $J_{58-57} = 1.1\text{Hz}$, 1H, 58-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃): δ = 11.73 (q), 12.00 (q), 13.78 (q), 15.47 (q), 17.17 (q), 18.47 (q), 18.68 (q), 21.03 (t), 22.57 (q) / 22.82 (q) [54/55-C], 23.79 (t), 24.24 (t), 26.77 (t), 28.03 (d), 28.20 (t), 28.48 (t), 28.79 (t), 29.25 (t, 2x), 29.47 (t), 29.73 (t), 30.47 (d), 31.43 (t), 33.90 (d), 34.79 (d), 35.16 (s, 10-C), 35.77 (d), 36.18 (t), 39.45 (t), 39.54 (t), 39.76 (t), 40.07 (t), 40.95 (d, 1x, s, 1x, 33-C), 42.52 (s, 41-C), 44.43 (d), 46.63 (d), 50.84 (d), 51.13 (d), 55.42 (s, 13-C), 55.94 (d), 56.10 (d), 65.07 / 65.16 (beide t, 28/29-C), 67.13 (t, 26-C), 76.60 (d, 34-C), 85.37 (d, 16-C), 106.75 (s, 22-C), 113.73 (s, 12-C), 120.06 (d), 121.15 (d), 125.64 (d), 129.31 (d), 129.87 (t, 58-C), 134.43 (s, 3-C), 135.89 (d), 156.12 (s, 14-C), 165.51 (s, 56-C)

IR (CHCl₃): ν = 2955 (s), 2872 (m), 1714 (m), 1617 (w), 1462 (m), 1406 (m), 1380 (m), 1282 (m), 1241 (m), 1196 (m), 1137 (m), 1058 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 881 (100), 809 ($M^+ - C_3H_4O_2$)

Vinylsulfonsäureester **142/143**



240mg (0.290mmol) des Dienols **132/133** wurden in 4ml abs. Dichlormethan gelöst. Man kühlte auf -50°C und addierte sukzessive 61 μl (0.580mmol) Chlorethansulfonsäurechlorid als Reinsubstanz und tropfenweise eine Lösung aus 80 μl (0.590mmol) Triethylamin gelöst in 1ml abs. Dichlormethan. Nach 30min wurden weitere 30 μl (0.220mmol) Triethylamin hinzugefügt. Weitere 15min später addierte man weitere 80 μl (0.760mmol) Chlorethansulfonsäurechlorid und 40 μl (0.295mmol) Triethylamin. Nach insgesamt 1h goß man in Wasser, wusch sukzessive mit 2N Citronensäurelösung und ges. Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Eindampfen im Vakuum erfolgte eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 5/1). Man erhielt 91mg (34%) des Sulfonsäureesters **142/143** in Form eines weißen Schaums.

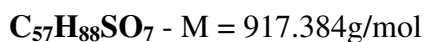
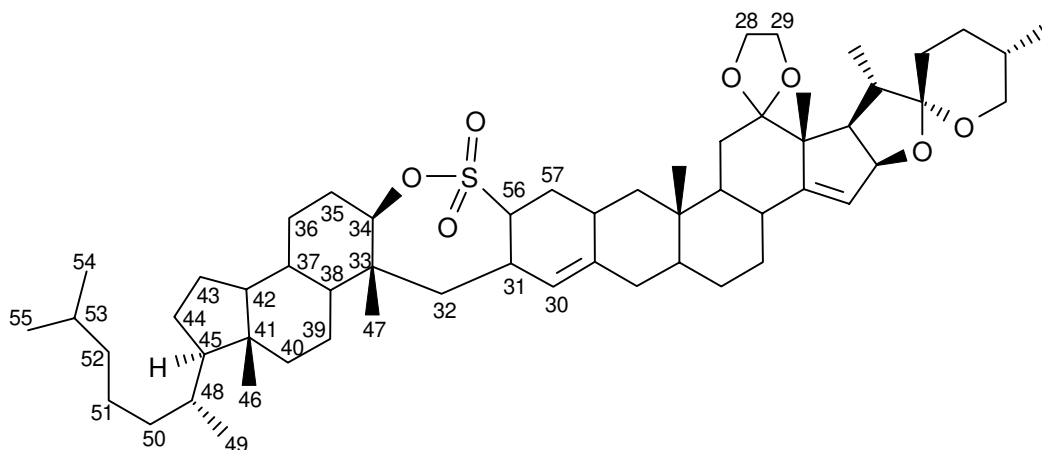
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 0.67$ (s, 3H, 46-H), 0.81 (s, 3H), 0.83 (d, $J_{27-25} = 6.0\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.88 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H) / 0.89 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H) [54/55-H], 0.93 (d, $J_{49-48} = 6.2\text{Hz}$, 3H, 49-H), 0.93 (s, 3H), 1.04 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.21 (s, 3H), 0.80-2.18 (m), 2.28 (dd, $J = 15.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.65 (dd, $J_{17-20} = 10.0\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.0\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.48 (tr, $J_{26a-25,26b} = 11.0\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.52-3.57 (m, 1H, 26b-H), 3.93-4.11 (m, 4H, 28/29-H), 4.55 (dd, $J_{34-35} = 12.0, 4.4\text{Hz}$, 1H, 34-H), 4.91 (dd, $J_{16-17} = 8.0\text{Hz}$, $J_{16-15} = 2.0\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.47 (tr, $J_{15-8,16} = 2.0\text{Hz}$, 1H, 15-H), 5.48 (m, 1H, 31-H), 5.57 (m, 1H, 2-H), 6.01 (d, $J_{57-57} = 10\text{Hz}$, 1H, 57-H), 6.13 (d, $J_{30-31} = 15.6\text{Hz}$, 1H, 30-H), 6.38 (d, $J_{56-57} = 16.4\text{Hz}$, 1H, 56-H), 6.59 (dd, $J_{57-56} = 16.4$, $J_{57-57} = 10\text{Hz}$, 1H, 57-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (HMBC, HMQC, 125/500MHz, CDCl_3): *eindeutig identifizierbare Signale* $\delta = 22.9, 28.2, 29.9, 30.9, 35.1, 36.5, 39.5, 41.5, 42.7, 44.6, 46.5, 51.3, 55.4, 65.6$ (28/29-C), 67.4 (26-C), 86.0 / 87.0 [16/34-C], 106.9 (26-C), 114.1 (12-C), 120.4 (15-C), 126.5, 128.3, 135.0, 137.2, 156.5

IR (CHCl_3): $\nu = 2972$ (s), 2872 (m), 1652 (w), 1600 (w), 1456 (m), 1370 (m), 1362 (m), 1336 (m), 1240 (m), 1160 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 917 (100, M^+), 809 (39, $M^+ - C_2H_4SO_3$)

Cyclischer Sulfonsäureester **144**



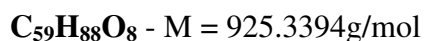
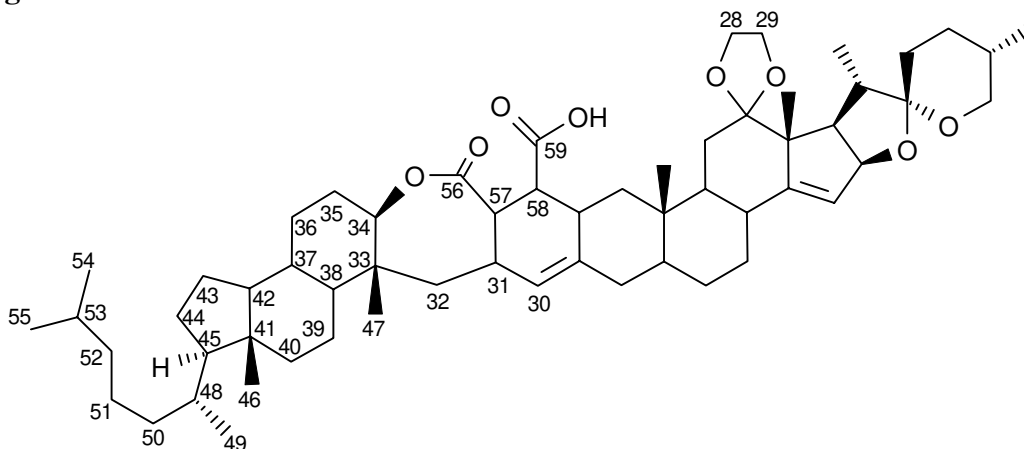
18mg (0.020mmol) des Vinylsulfonsäureesters **142/143** wurden in 1.5ml abs. Toluol 3d refluxiert. Es folgte eine Säulenchromatographie des Reaktionsansatzes an Kieselgel (Petrolether/Essigester 7/1). Es wurden 7mg (39%) des nicht UV-aktiven Diels-Alder-Produkts **144** in Form einer glasartig erstarrenden Substanz erhalten.

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.66 (s, 3H, 46-H), 0.81 (d, J_{27-25} = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.865 (d, J = 6.6Hz, 3H) / 0.870 (d, J = 6.6Hz, 3H) [54/55-H], 0.91 (d, J_{49-48} = 6.5Hz, 3H, 49-H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (d, J_{21-20} = 6.0Hz, 3H, 21-H), 1.02 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.77-2.05 (m), 2.16 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.56 (tr br, J = 10.3Hz, 1H, 8-H), 2.61 (dd, J_{17-20} = 9.4Hz, J_{17-16} = 8.2Hz, 1H, 17-H), 3.07 (ddd, J = 12.9, 9.9, 3.4Hz, 1H, 56-H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b}$ = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.49-3.55 (m, 1H, 26b-H), 4.04 (m, 4H, 28/29-H), 4.27 (dd, J_{34-35} = 11.4, 4.6Hz, 1H, 34-H), 4.84-4.89 (m, 2H, 16/30-H; darunter 4.86, dd, J_{16-17} ~ 8.0Hz, J_{16-12} = 1.6Hz, 16-H und 4.87, s br, 30-H), 5.41 (tr, $J_{15-8,16}$ = 1.9Hz, 1H, 15-H)

IR ($CHCl_3$): ν = 2952 (s), 2932 (s), 2872 (m), 1652 (w), 1600 (w), 1456 (m), 1372 (m), 1356 (m), 1336 (m), 1240 (m), 1160 (m), 1056 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 918 (100, MH^+)

7-Ring-Lacton-säure **145**



188mg (0.227mmol) des Dienol **132/133** löste man gemeinsam mit 111mg (1.135mmol) Maleinsäureanhydrid in 1.8ml abs. Tetrahydrofuran. Das Reaktionsgemisch wurde in einen

Teflonschlauch überführt und für 4d einem Druck von 14kbar ausgesetzt. Nachdem etwa 1ml des Lösungsmittels im Vakuum abgedampft worden waren, wurde an Kieselgelsäulenchromatographiert (Petrolether/Essigester 3/1). Man erhielt 173mg (82%) des Lactons **145** in Form eines weißen Schaums.

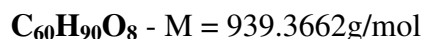
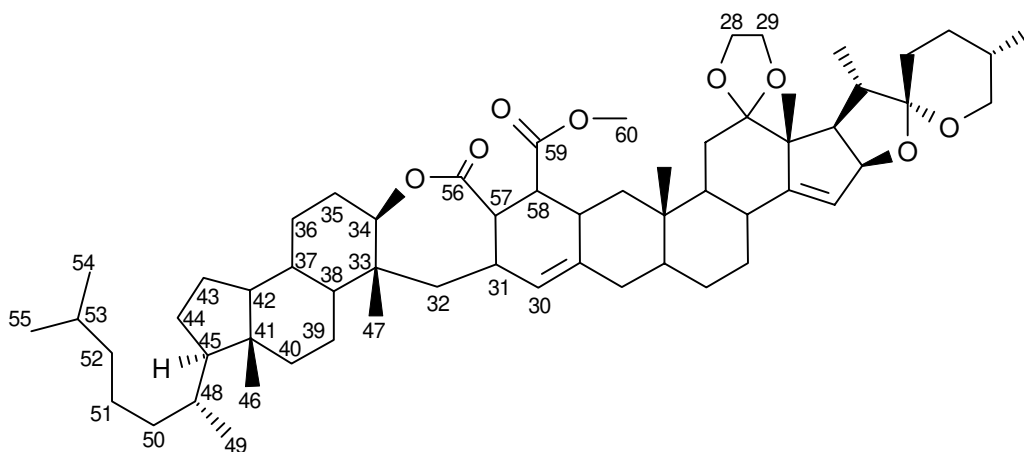
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.65 (s, 3H, 46-H), 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.2Hz, 3H, 27-H), 0.864 (d, J = 6.5Hz, 3H) / 0.866 (d, J = 6.6Hz, 3H) [54/55-H], 0.89 (d, J₄₉₋₄₈ = 6.5Hz, 3H, 49-H), 0.90 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 1.17 (s, 3H), 0.78-2.10 (m), 2.13 (m, 1H, 8-H), 2.56-2.72 (m, 3H; darunter 2.62, dd, J₁₇₋₂₀ = 9.4Hz, J₁₇₋₁₆ = 8.2Hz, 1H, 17-H), 3.21 (s br, 1H), 3.38 (s br, 1H), 3.45 (tr, J_{26a-25,26b} = 10.8Hz, 1H, 26a-H), 3.48-3.55 (m, 1H, 26b-H), 3.90-4.09 (m, 5H, 28/29/34-H), 4.86 (dd, J₁₆₋₁₇ = 8.2Hz, J₁₆₋₁₅ = 1.6Hz, 1H, 16-H), 5.26 (s br, 1H, 30-H), 5.42 (s, 1H, 15-H)

¹³C-NMR (DEPT, 100MHz, CDCl₃, *aufgeführt sind die deutlich erkennbaren Signale, viele Signale sind sehr breit*) δ = 12.07 (q), 13.78 (q), 17.17 (q), 18.53 (q), 18.66 (q), 21.20 (t), 22.56 (q), 22.83 (q), 23.85 (t), 28.01 (d), 28.18 (t), 28.23 (t), 28.76 (t), 29.63 (t), 29.70 (t), 29.75 (t), 30.44 (d), 31.39 (t), 31.66 (d), 33.64 (d), 35.75 (d), 36.14 (t), 36.71 (d), 39.50 (t), 39.90 (t), 40.42 (s), 42.50 (s), 44.40 (d), 51.05 (d), 55.42 (s, 13-C), 56.10 (d), 56.26 (d), 65.09 / 65.16 (beide t, 28/29-C), 67.10 (t, 26-C), 77.5 (d, 34-C), 85.37 (d, 16-C), 106.78 (s, 22-C), 113.53 (s, 12-C), 119.94 (d, 15-C), 155.98 (s, 14-C), 163.07 (d), 175.63 (s), 177.62 (s)

IR (CHCl₃): ν = 3620 (w), 3496 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2872 (m), 1708 (m, *mit Schulter*), 1652 (m), 1628 (m), 1600 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1324 (m), 1292 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 926 (38, MH⁺)

7-Ring-Lacton-methylester **146**



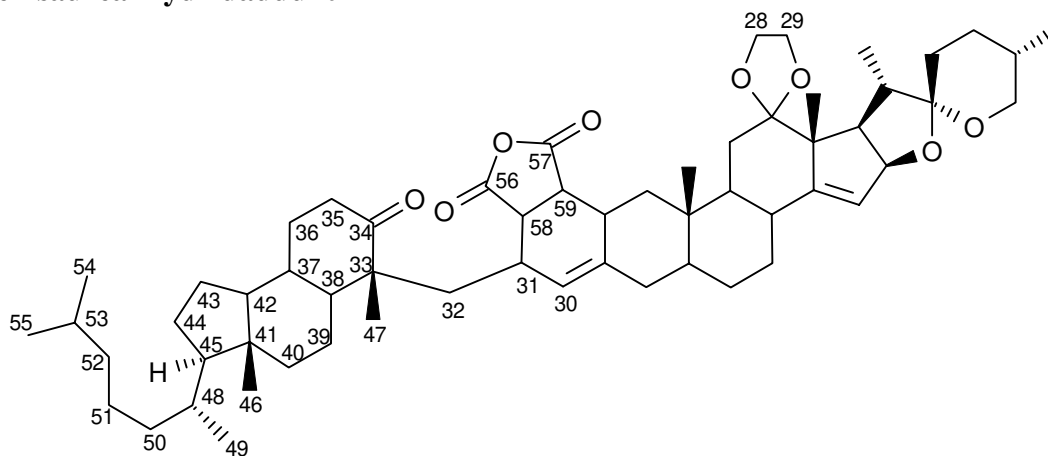
42mg (0.045mmol) der 7-Ring-Lacton-säure **145** wurden in 0.5ml Methyl-tert.-butylether gelöst. Man addierte tropfenweise 0.7ml (0.049mmol) einer 0.07M Diazomethan-Lösung bis eine Gelbfärbung bestehen blieb. Die Reaktionsmischung wurde mit 0.2ml Eisessig versetzt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 5/1) ergab 37mg (88%) des Produkts in Form eines weißen Schaums.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.64 (s, 3H, 46-H), 0.81 (d, J₂₇₋₂₅ = 6.3Hz, 3H, 27-H), 0.860 (d, J = 6.5Hz, 3H) / 0.865 (d, J = 6.5Hz, 3H) [54/55-H], 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, J₄₉₋₄₈ = 6.9Hz, 3H, 49-H), 0.96 (s, 3H), 1.01 (d, J₂₁₋₂₀ = 6.8Hz, 3H, 21-H), 0.77-2.07 (m), 2.12 (tr br,

$J_{11-12} = 11.6\text{Hz}$, 1H, 11-H), 2.51-2.69 (m, 3H; darunter 2.62, dd, $J_{17-20} = 9.5\text{Hz}$, $J_{17-16} = 8.3\text{Hz}$, 1H, 17-H), 3.19 (m br, 1H), 3.33 (m br, 1H), 3.45 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.48-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.62 (s, 3H, 60-H), 3.75-4.09 (m, 5H, 28/29/34-H), 4.87 (dd, $J_{16-17} = 8.2\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.5\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.24 (s br, 1H, 30-H), 5.43 (tr, $J_{15-8,16} = 1.8\text{Hz}$, 1H, 15-H)
IR (CHCl_3): $\nu = 2952$ (s), 2872 (s), 1736 (s), 1708 (m), 1460 (m), 1376 (m), 1332 (w), 1292 (m), 1240 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 939.5 (100, MH^+)

Maleinsäureanhydridaddukt 147



$\text{C}_{59}\text{H}_{86}\text{O}_8$ - $M = 923.3236\text{g/mol}$

160mg (0.194mmol) des Dienons **130/131** löste man gemeinsam mit 152mg (1.552mmol) Maleinsäureanhydrid in 1ml abs. Tetrahydrofuran und überführte in einen Teflonschlauch. Nach einer Woche unter einem Druck von 14kbar wurde die Reaktionslösung eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigester 5/1). Man erhielt 89mg (50%) des Diels-Alder-Addukts in Form eines weißen Schaums.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73$ (s, 3H, 46-H), 0.80 (s, 3H), 0.81 (d, $J_{27-25} = 6.5\text{Hz}$, 3H, 27-H), 0.864 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) / 0.868 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H) [54/55-H], 0.91 (d, $J_{49-48} = 6.4\text{Hz}$, 3H, 49-H), 1.01 (d, $J_{21-20} = 6.8\text{Hz}$, 3H, 21-H), 1.13 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.71-2.27 (m), 2.43 (m, br, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H, darunter 17-H), 3.26 (dd, $J = 8.9, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.46 (tr, $J_{26a-25,26b} = 10.8\text{Hz}$, 1H, 26a-H), 3.48-3.54 (m, 1H, 26b-H), 3.54 (dd, $J = 9.0, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.09 (m, 4H, 28/29-H), 4.87 (dd, $J_{16-17} = 8.2\text{Hz}$, $J_{16-15} = 1.6\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.44 (m, 2H, 15/30-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT, 100MHz, CDCl_3): $\delta = 11.05$ (q), 12.08 (q), 13.77 (q), 17.16 (q), 17.66 (q), 18.42 (q), 18.58 (q), 22.04 (t) / 22.56 (q) [54/55-C], 22.81 (q), 23.79 (t), 24.24 (t), 28.00 (d), 28.10 (t), 28.39 (t), 28.75 (t), 28.94 (t), 29.72 (t), 30.43 (d), 31.38 (t), 31.83 (d), 32.14 (d), 32.30 (t), 33.65 (d), 34.12 (t), 35.15 (d), 35.72 (d), 36.09 (t), 36.29 (s, 10-C), 36.90 (t), 38.21 (t), 38.30 (t), 39.45 (t), 39.49 (t), 42.16 (d), 42.54 (s, 41-C), 44.40 (d), 45.47 (d), 46.18 (d), 50.34 (d), 51.07 (d), 52.03 (d), 52.41 (s, 33-C), 55.34 (s, 13-C), 55.75 (d), 55.97 (d), 65.07 / 65.22 (beide t, 28/29-C), 67.10 (t, 26-C), 85.33 (d, 16-C), 106.71 (s, 22-C), 113.49 (s, 12-C), 120.29 (d, 15-C), 128.08 (d, 30-C), 137.68 (s, 3-C), 155.68 (s, 14-C), 172.05 / 172.17 (beide s, 56/57-C), 216.98 (s, 34-C)

IR (CHCl_3): $\nu = 2956$ (s), 2932 (s), 2872 (m), 1844 (w), 1772 (s), 1696 (m), 1652 (w), 1600 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1240 (m), 1192 (w), 1140 (w), 1056 (m)

FAB-MS: m/z (%) = 923 (25, MH^+), 809 (6), 591 (7)

6.3 Röntgenstrukturdaten von 50

das Vinyltriflat **50** wurde hier als TFVIN bezeichnet.

Crystal Data

Empirical Formula	C 30 H 41 F 3 O 7 S
Formula Weight	602.71
Crystal System	Monoclinic
Space group	P 21 (No. 4)
a, b, c [Angstrom]	14.408(2) 6.376(1) 16.316(2)
alpha, beta, gamma [deg]	90 94.41(1) 90
V [Ang**3]	1494.4(4)
Z	2
D(obs), D(calc) [g/cm**3]	0.000, 1.339
F(000) [Electrons]	640
Mu(MoKa) [/cm]	1.7
Crystal:	colorless needle [010], size [mm] 0.15 x 1.55 x 0.09

Table S2 - Final Coordinates and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of the non-Hydrogen atoms for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

Atom	x	y	z	U(eq) [Ang ²]
S(1)	0.51644(5)	0.83430(17)	0.70983(5)	0.0680(4)
F(1)	0.44185(19)	0.4724(5)	0.67554(16)	0.1366(14)
F(2)	0.5409(2)	0.4750(5)	0.77648(16)	0.1561(16)
F(3)	0.40717(19)	0.6002(5)	0.78817(16)	0.1434(14)
O(1)	-0.16485(12)	0.6920(3)	0.19417(10)	0.0542(8)
O(2)	-0.15996(13)	0.6450(3)	0.05221(10)	0.0490(8)
O(3)	0.14883(12)	0.8700(3)	0.21121(9)	0.0450(8)
O(4)	0.20395(13)	0.5582(3)	0.16903(10)	0.0452(8)
O(5)	0.42507(13)	0.9496(4)	0.67945(10)	0.0615(9)
O(6)	0.57522(13)	0.7975(5)	0.64587(11)	0.0942(12)
O(7)	0.54868(16)	0.9366(5)	0.78384(13)	0.1015(13)
C(1)	0.34979(17)	0.8473(6)	0.45329(14)	0.0555(13)
C(2)	0.4084(2)	0.8971(6)	0.53187(15)	0.0647(16)
C(3)	0.37029(19)	0.9023(5)	0.60238(15)	0.0506(13)
C(4)	0.27238(18)	0.8754(6)	0.61721(13)	0.0550(13)
C(5)	0.21174(17)	0.8752(5)	0.53524(13)	0.0420(12)
C(6)	0.11280(17)	0.8121(6)	0.54811(13)	0.0503(13)
C(7)	0.05056(16)	0.8168(6)	0.46698(13)	0.0471(10)
C(8)	0.09139(17)	0.6812(5)	0.40166(14)	0.0403(10)
C(9)	0.18970(16)	0.7585(5)	0.38793(13)	0.0375(10)
C(10)	0.25624(17)	0.7454(5)	0.46860(13)	0.0392(10)
C(11)	0.23122(17)	0.6515(5)	0.31334(13)	0.0442(13)
C(12)	0.16284(18)	0.6564(5)	0.23613(14)	0.0380(10)
C(13)	0.06978(18)	0.5604(5)	0.24993(14)	0.0360(10)
C(14)	0.03305(17)	0.6802(5)	0.32082(13)	0.0345(10)
C(15)	-0.04202(17)	0.7909(5)	0.29868(13)	0.0432(13)
C(16)	-0.07013(17)	0.7710(5)	0.20890(14)	0.0428(10)
C(17)	-0.00523(19)	0.6058(5)	0.17650(15)	0.0410(10)
C(18)	0.08166(19)	0.3267(5)	0.27033(14)	0.0533(13)
C(19)	0.2712(2)	0.5192(5)	0.49652(15)	0.0512(13)
C(20)	-0.07169(18)	0.4285(5)	0.14681(14)	0.0420(10)
C(21)	-0.03908(18)	0.3037(5)	0.07471(15)	0.0635(13)
C(22)	-0.1643(2)	0.5420(5)	0.12954(15)	0.0436(11)
C(23)	-0.25179(18)	0.4132(6)	0.13023(15)	0.0567(13)
C(24)	-0.3376(2)	0.5444(6)	0.10899(16)	0.0654(14)

Table S2 - Final Coordinates and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of the non-Hydrogen atoms - continued
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

Atom	x	y	z	U(eq) [Ang ²]
C(25)	-0.3299(2)	0.6591(6)	0.02762(16)	0.0588(13)
C(26)	-0.2391(2)	0.7758(6)	0.03130(16)	0.0615(13)
C(27)	-0.4119(2)	0.8106(7)	0.00789(18)	0.0939(16)
C(28)	0.2104(2)	0.9208(6)	0.15021(17)	0.0628(13)
C(29)	0.2515(2)	0.7146(6)	0.12634(16)	0.0624(13)
C(30)	0.4734(3)	0.5824(7)	0.7393(3)	0.0812(19)

U(eq) = 1/3 of the trace of the orthogonalized U

Table S3 - Hydrogen Atom Positions and Isotropic Thermal Parameters
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

Atom	x	y	z	U(iso) [Ang ²]
H(1)	0.38437(17)	0.7535(6)	0.42011(14)	0.0664
H(2)	0.33827(17)	0.9759(6)	0.42237(14)	0.0664
H(3)	0.4716(2)	0.9242(6)	0.53018(15)	0.0774
H(4)	0.25293(18)	0.9886(6)	0.65176(13)	0.0663
H(5)	0.26423(18)	0.7441(6)	0.64582(13)	0.0663
H(6)	0.20924(17)	1.0206(5)	0.51574(13)	0.0502
H(7)	0.08759(17)	0.9070(6)	0.58722(13)	0.0603
H(8)	0.11257(17)	0.6718(6)	0.57108(13)	0.0603
H(9)	-0.01109(16)	0.7660(6)	0.47672(13)	0.0566
H(10)	0.04459(16)	0.9601(6)	0.44736(13)	0.0566
H(11)	0.09598(17)	0.5368(5)	0.42217(14)	0.0482
H(12)	0.18374(16)	0.9078(5)	0.37424(13)	0.0450
H(13)	0.28825(17)	0.7227(5)	0.30177(13)	0.0530
H(14)	0.24659(17)	0.5070(5)	0.32714(13)	0.0530
H(15)	-0.07382(17)	0.8720(5)	0.33475(13)	0.0519
H(16)	0.06316(17)	0.9054(5)	0.18087(14)	0.0514
H(17)	0.02538(19)	0.6631(5)	0.12979(15)	0.0491
H(18)	0.02211(19)	0.2667(5)	0.27903(14)	0.0636
H(19)	0.12253(19)	0.3110(5)	0.31925(14)	0.0636
H(20)	0.10779(19)	0.2562(5)	0.22548(14)	0.0636
H(21)	0.2123(2)	0.4569(5)	0.50592(15)	0.0615
H(22)	0.3109(2)	0.5164(5)	0.54650(15)	0.0615
H(23)	0.2997(2)	0.4418(5)	0.45472(15)	0.0615
H(24)	-0.07773(18)	0.3317(5)	0.19275(14)	0.0504
H(25)	0.01938(18)	0.2377(5)	0.09084(15)	0.0763
H(26)	-0.03163(18)	0.3964(5)	0.02932(15)	0.0763
H(27)	-0.08446(18)	0.1983(5)	0.05856(15)	0.0763
H(28)	-0.25545(18)	0.3520(6)	0.18430(15)	0.0683
H(29)	-0.24946(18)	0.2997(6)	0.09088(15)	0.0683
H(30)	-0.3450(2)	0.6458(6)	0.15235(16)	0.0786
H(31)	-0.3922(2)	0.4548(6)	0.10484(16)	0.0786
H(32)	-0.3299(2)	0.5546(6)	-0.01644(16)	0.0706
H(33)	-0.2321(2)	0.8403(6)	-0.02172(16)	0.0739
H(34)	-0.2406(2)	0.8871(6)	0.07166(16)	0.0739
H(35)	-0.4693(2)	0.7339(7)	0.00574(18)	0.1126
H(36)	-0.4053(2)	0.8764(7)	-0.04428(18)	0.1126
H(37)	-0.4120(2)	0.9160(7)	0.04991(18)	0.1126
H(38)	0.2588(2)	1.0156(6)	0.17214(17)	0.0753
H(39)	0.1770(2)	0.9865(6)	0.10314(17)	0.0753
H(40)	0.2422(2)	0.6933(6)	0.06742(16)	0.0748
H(41)	0.3178(2)	0.7107(6)	0.14229(16)	0.0748

The Temperature Factor has the Form of $\text{Exp}(-T)$ Where
 $T = 8 * (\text{Pi}^{**2}) * U * (\text{Sin}(\text{Theta}) / \text{Lambda})^{**2}$ for Isotropic Atoms

Table S5 - Bond Distances (Angstrom)
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

S(1) -O(5)	1.555(2)	C(10) -C(19)	1.523(4)
S(1) -O(6)	1.413(2)	C(11) -C(12)	1.539(3)
S(1) -O(7)	1.419(3)	C(12) -C(13)	1.507(4)
S(1) -C(30)	1.800(5)	C(13) -C(14)	1.515(4)
F(1) -C(30)	1.307(5)	C(13) -C(17)	1.577(4)
F(2) -C(30)	1.301(5)	C(13) -C(18)	1.534(4)
F(3) -C(30)	1.295(5)	C(14) -C(15)	1.319(4)
O(1) -C(16)	1.457(3)	C(15) -C(16)	1.495(3)
O(1) -C(22)	1.424(3)	C(16) -C(17)	1.529(4)
O(2) -C(22)	1.428(3)	C(17) -C(20)	1.536(4)
O(2) -C(26)	1.433(4)	C(20) -C(21)	1.524(4)
O(3) -C(12)	1.431(4)	C(20) -C(22)	1.525(4)
O(3) -C(28)	1.421(3)	C(22) -C(23)	1.505(4)
O(4) -C(12)	1.429(3)	C(23) -C(24)	1.511(4)
O(4) -C(29)	1.422(4)	C(24) -C(25)	1.527(4)
O(5) -C(3)	1.464(3)	C(25) -C(26)	1.502(4)
C(1) -C(2)	1.514(4)	C(25) -C(27)	1.541(5)
C(1) -C(10)	1.534(4)	C(28) -C(29)	1.505(5)
C(2) -C(3)	1.313(4)	C(1) -H(1)	0.970(4)
C(3) -C(4)	1.460(4)	C(1) -H(2)	0.970(5)
C(4) -C(5)	1.540(3)	C(2) -H(3)	0.929(4)
C(5) -C(6)	1.511(4)	C(4) -H(4)	0.970(5)
C(5) -C(10)	1.544(4)	C(4) -H(5)	0.970(5)
C(6) -C(7)	1.541(3)	C(5) -H(6)	0.980(4)
C(7) -C(8)	1.525(4)	C(6) -H(7)	0.970(4)
C(8) -C(9)	1.532(4)	C(6) -H(8)	0.970(5)
C(8) -C(14)	1.509(3)	C(7) -H(9)	0.970(4)
C(9) -C(10)	1.570(3)	C(7) -H(10)	0.970(5)
C(9) -C(11)	1.554(3)	C(8) -H(11)	0.980(4)
C(9) -H(12)	0.980(4)	C(21) -H(27)	0.960(4)
continued			
C(11) -H(13)	0.970(4)	C(23) -H(28)	0.970(4)
C(11) -H(14)	0.970(4)	C(23) -H(29)	0.970(5)
C(15) -H(15)	0.930(4)	C(24) -H(30)	0.970(5)
C(16) -H(16)	0.980(4)	C(24) -H(31)	0.970(5)
C(17) -H(17)	0.980(4)	C(25) -H(32)	0.980(5)
C(18) -H(18)	0.960(4)	C(26) -H(33)	0.970(4)
C(18) -H(19)	0.960(3)	C(26) -H(34)	0.969(5)
C(18) -H(20)	0.960(4)	C(27) -H(35)	0.959(5)
C(19) -H(21)	0.960(4)	C(27) -H(36)	0.960(5)
C(19) -H(22)	0.960(4)	C(27) -H(37)	0.960(5)
C(19) -H(23)	0.959(4)	C(28) -H(38)	0.970(5)
C(20) -H(24)	0.980(4)	C(28) -H(39)	0.970(4)
C(21) -H(25)	0.960(4)	C(29) -H(40)	0.970(4)
C(21) -H(26)	0.960(4)	C(29) -H(41)	0.971(4)

Table S6 - Bond Angles (Degrees)
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

O(5) -S(1) -O(6)	112.57(12)	C(1) -C(10) -C(9)	109.18(19)
O(5) -S(1) -O(7)	105.52(14)	C(1) -C(10) -C(19)	110.1(2)
O(5) -S(1) -C(30)	101.91(17)	C(5) -C(10) -C(9)	107.6(2)
O(6) -S(1) -O(7)	121.95(14)	C(5) -C(10) -C(19)	110.7(2)
O(6) -S(1) -C(30)	106.7(2)	C(9) -C(10) -C(19)	111.4(2)
O(7) -S(1) -C(30)	106.2(2)	C(9) -C(11) -C(12)	111.8(2)
C(16) -O(1) -C(22)	107.21(19)	O(3) -C(12) -O(4)	104.90(19)
C(22) -O(2) -C(26)	113.0(2)	O(3) -C(12) -C(11)	108.6(2)

Table S6 - Bond Angles (Degrees) - continued
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

C(12) -O(3) -C(28)	109.5(2)	O(3) -C(12) -C(13)	108.7(2)
C(12) -O(4) -C(29)	108.2(2)	O(4) -C(12) -C(11)	110.0(2)
S(1) -O(5) -C(3)	124.31(19)	O(4) -C(12) -C(13)	111.3(2)
C(2) -C(1) -C(10)	113.0(2)	C(11) -C(12) -C(13)	113.0(2)
C(1) -C(2) -C(3)	120.3(3)	C(12) -C(13) -C(14)	106.0(2)
O(5) -C(3) -C(2)	121.6(2)	C(12) -C(13) -C(17)	112.2(2)
O(5) -C(3) -C(4)	110.2(2)	C(12) -C(13) -C(18)	110.0(2)
C(2) -C(3) -C(4)	128.1(2)	C(14) -C(13) -C(17)	103.2(2)
C(3) -C(4) -C(5)	110.31(19)	C(14) -C(13) -C(18)	111.3(2)
C(4) -C(5) -C(6)	110.96(19)	C(17) -C(13) -C(18)	113.7(2)
C(4) -C(5) -C(10)	111.9(2)	C(8) -C(14) -C(13)	117.8(2)
C(6) -C(5) -C(10)	113.7(2)	C(8) -C(14) -C(15)	128.9(2)
C(5) -C(6) -C(7)	111.61(19)	C(13) -C(14) -C(15)	112.8(2)
C(6) -C(7) -C(8)	111.0(2)	C(14) -C(15) -C(16)	112.2(2)
C(7) -C(8) -C(9)	109.3(2)	O(1) -C(16) -C(15)	111.76(19)
C(7) -C(8) -C(14)	113.2(2)	O(1) -C(16) -C(17)	107.1(2)
C(9) -C(8) -C(14)	109.43(19)	C(15) -C(16) -C(17)	105.7(2)
C(8) -C(9) -C(10)	111.84(19)	C(13) -C(17) -C(16)	105.4(2)
C(8) -C(9) -C(11)	112.9(2)	C(13) -C(17) -C(20)	118.6(2)
C(10) -C(9) -C(11)	112.7(2)	C(16) -C(17) -C(20)	103.5(2)
C(1) -C(10) -C(5)	107.8(2)	C(17) -C(20) -C(21)	114.0(2)
continued			
C(17) -C(20) -C(22)	103.0(2)	C(3) -C(4) -H(4)	109.6(3)
C(21) -C(20) -C(22)	115.0(2)	C(3) -C(4) -H(5)	109.6(3)
O(1) -C(22) -O(2)	110.4(2)	C(5) -C(4) -H(4)	109.6(3)
O(1) -C(22) -C(20)	103.7(2)	C(5) -C(4) -H(5)	109.6(3)
O(1) -C(22) -C(23)	108.0(2)	H(4) -C(4) -H(5)	108.1(3)
O(2) -C(22) -C(20)	106.5(2)	C(4) -C(5) -H(6)	106.6(3)
O(2) -C(22) -C(23)	110.6(2)	C(6) -C(5) -H(6)	106.6(3)
C(20) -C(22) -C(23)	117.5(3)	C(10) -C(5) -H(6)	106.6(2)
C(22) -C(23) -C(24)	111.5(3)	C(5) -C(6) -H(7)	109.3(3)
C(23) -C(24) -C(25)	110.6(2)	C(5) -C(6) -H(8)	109.3(3)
C(24) -C(25) -C(26)	108.9(2)	C(7) -C(6) -H(7)	109.3(3)
C(24) -C(25) -C(27)	112.1(2)	C(7) -C(6) -H(8)	109.3(3)
C(26) -C(25) -C(27)	110.4(3)	H(7) -C(6) -H(8)	108.0(3)
O(2) -C(26) -C(25)	113.3(3)	C(6) -C(7) -H(9)	109.4(2)
O(3) -C(28) -C(29)	105.2(3)	C(6) -C(7) -H(10)	109.4(3)
O(4) -C(29) -C(28)	105.8(2)	C(8) -C(7) -H(9)	109.4(3)
S(1) -C(30) -F(1)	111.8(3)	C(8) -C(7) -H(10)	109.4(2)
S(1) -C(30) -F(2)	109.5(3)	H(9) -C(7) -H(10)	108.0(4)
S(1) -C(30) -F(3)	111.8(3)	C(7) -C(8) -H(11)	108.3(3)
F(1) -C(30) -F(2)	106.9(4)	C(9) -C(8) -H(11)	108.3(3)
F(1) -C(30) -F(3)	108.0(4)	C(14) -C(8) -H(11)	108.2(3)
F(2) -C(30) -F(3)	109.0(3)	C(10) -C(9) -H(12)	106.3(3)
C(2) -C(1) -H(2)	109.0(4)	C(11) -C(9) -H(12)	106.3(2)
C(10) -C(1) -H(1)	109.0(4)	C(9) -C(11) -H(13)	109.3(3)
C(10) -C(1) -H(2)	109.0(3)	C(9) -C(11) -H(14)	109.3(2)
H(1) -C(1) -H(2)	107.8(3)	C(12) -C(11) -H(13)	109.3(2)
C(1) -C(2) -H(3)	119.9(3)	C(12) -C(11) -H(14)	109.3(3)
continued			
C(14) -C(15) -H(15)	123.9(3)	C(22) -C(23) -H(28)	109.3(3)
C(16) -C(15) -H(15)	123.9(3)	C(22) -C(23) -H(29)	109.3(3)
O(1) -C(16) -H(16)	110.7(3)	C(24) -C(23) -H(28)	109.3(3)
C(15) -C(16) -H(16)	110.7(3)	C(24) -C(23) -H(29)	109.3(3)
C(17) -C(16) -H(16)	110.7(3)	H(28) -C(23) -H(29)	108.0(5)
C(13) -C(17) -H(17)	109.6(3)	C(23) -C(24) -H(30)	109.6(3)
C(16) -C(17) -H(17)	109.6(3)	C(25) -C(26) -H(34)	109.0(3)

Table S6 - Bond Angles (Degrees) - continued
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

H(21) -C(19) -H(22)	109.5(3)	H(33) -C(26) -H(34)	107.7(5)
H(21) -C(19) -H(23)	109.4(4)	C(25) -C(27) -H(35)	109.5(4)
H(22) -C(19) -H(23)	109.6(4)	C(25) -C(27) -H(36)	109.4(3)
C(17) -C(20) -H(24)	108.2(3)	C(25) -C(27) -H(37)	109.4(3)
C(21) -C(20) -H(24)	108.2(3)	H(35) -C(27) -H(36)	109.5(4)
C(22) -C(20) -H(24)	108.2(3)	H(35) -C(27) -H(37)	109.5(4)
C(20) -C(21) -H(25)	109.5(3)	H(36) -C(27) -H(37)	109.4(5)
C(20) -C(21) -H(26)	109.5(3)	O(3) -C(28) -H(38)	110.7(3)
C(20) -C(21) -H(27)	109.5(3)	O(3) -C(28) -H(39)	110.8(3)
H(25) -C(21) -H(26)	109.5(3)	C(29) -C(28) -H(38)	110.7(3)
H(25) -C(21) -H(27)	109.4(4)	C(29) -C(28) -H(39)	110.7(3)
H(26) -C(21) -H(27)	109.5(3)	H(38) -C(28) -H(39)	108.8(5)
continued			
O(4) -C(29) -H(40)	110.6(4)	C(28) -C(29) -H(41)	110.6(4)
O(4) -C(29) -H(41)	110.6(3)	H(40) -C(29) -H(41)	108.7(4)
C(28) -C(29) -H(40)	110.6(4)		

Table S7 - Torsion Angles (Degrees)
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

O(6) -S(1) -O(5) -C(3)	41.6(3)
O(7) -S(1) -O(5) -C(3)	176.8(2)
C(30) -S(1) -O(5) -C(3)	-72.4(3)
O(7) -S(1) -C(30) -F(1)	-179.7(3)
O(5) -S(1) -C(30) -F(2)	-171.7(3)
O(6) -S(1) -C(30) -F(2)	70.1(3)
O(7) -S(1) -C(30) -F(2)	-61.5(3)
O(5) -S(1) -C(30) -F(3)	-51.3(3)
O(6) -S(1) -C(30) -F(3)	-169.5(3)
O(7) -S(1) -C(30) -F(3)	58.9(3)
O(6) -S(1) -C(30) -F(1)	-48.2(3)
O(5) -S(1) -C(30) -F(1)	70.0(3)
C(22) -O(1) -C(16) -C(17)	-22.4(3)
C(16) -O(1) -C(22) -C(20)	38.0(3)
C(16) -O(1) -C(22) -C(23)	163.3(2)
C(22) -O(1) -C(16) -C(15)	-137.7(2)
C(16) -O(1) -C(22) -O(2)	-75.7(3)
C(22) -O(2) -C(26) -C(25)	-58.3(3)
C(26) -O(2) -C(22) -C(23)	57.0(3)
C(26) -O(2) -C(22) -O(1)	-62.4(3)
C(26) -O(2) -C(22) -C(20)	-174.3(2)
C(28) -O(3) -C(12) -C(13)	-141.7(2)
C(28) -O(3) -C(12) -O(4)	-22.6(2)
C(28) -O(3) -C(12) -C(11)	94.9(2)
C(12) -O(3) -C(28) -C(29)	10.5(3)
C(29) -O(4) -C(12) -O(3)	26.2(2)
C(29) -O(4) -C(12) -C(13)	143.6(2)
C(29) -O(4) -C(12) -C(11)	-90.4(3)
C(12) -O(4) -C(29) -C(28)	-19.8(3)
S(1) -O(5) -C(3) -C(4)	130.4(2)
S(1) -O(5) -C(3) -C(2)	-52.5(4)
C(2) -C(1) -C(10) -C(9)	164.0(3)
C(2) -C(1) -C(10) -C(5)	47.4(3)
C(2) -C(1) -C(10) -C(19)	-73.5(3)
C(10) -C(1) -C(2) -C(3)	-16.8(5)
C(1) -C(2) -C(3) -C(4)	-3.5(6)
C(1) -C(2) -C(3) -O(5)	179.9(3)

Table S7 - Torsion Angles (Degrees) - continued
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

O(5) -C(3) -C(4) -C(5)	167.3(3)
C(2) -C(3) -C(4) -C(5)	-9.6(5)
C(3) -C(4) -C(5) -C(10)	42.4(4)
C(3) -C(4) -C(5) -C(6)	170.6(3)
C(4) -C(5) -C(6) -C(7)	178.5(3)
C(6) -C(5) -C(10) -C(19)	-67.9(3)
C(4) -C(5) -C(10) -C(9)	-179.2(3)
C(6) -C(5) -C(10) -C(9)	54.0(3)
C(4) -C(5) -C(10) -C(19)	58.9(3)
C(10) -C(5) -C(6) -C(7)	-54.3(4)
C(4) -C(5) -C(10) -C(1)	-61.6(3)
C(6) -C(5) -C(10) -C(1)	171.6(2)
C(5) -C(6) -C(7) -C(8)	55.1(4)
C(6) -C(7) -C(8) -C(9)	-57.7(3)
C(6) -C(7) -C(8) -C(14)	180.0(17)
C(7) -C(8) -C(9) -C(11)	-171.4(2)
C(7) -C(8) -C(14) -C(13)	176.6(3)
C(7) -C(8) -C(9) -C(10)	60.2(3)
C(14) -C(8) -C(9) -C(11)	-46.9(3)
C(9) -C(8) -C(14) -C(13)	54.4(4)
C(14) -C(8) -C(9) -C(10)	-175.3(2)
C(9) -C(8) -C(14) -C(15)	-116.4(3)
C(7) -C(8) -C(14) -C(15)	5.7(4)
C(11) -C(9) -C(10) -C(5)	174.5(2)
C(11) -C(9) -C(10) -C(1)	57.8(3)
C(8) -C(9) -C(10) -C(19)	64.4(3)
C(8) -C(9) -C(10) -C(5)	-57.0(3)
C(11) -C(9) -C(10) -C(19)	-64.0(3)
C(10) -C(9) -C(11) -C(12)	177.1(2)
C(8) -C(9) -C(11) -C(12)	49.2(3)
C(8) -C(9) -C(10) -C(1)	-173.7(3)
C(9) -C(11) -C(12) -C(13)	-55.5(3)
C(9) -C(11) -C(12) -O(3)	65.3(3)
C(9) -C(11) -C(12) -O(4)	179.5(2)
O(4) -C(12) -C(13) -C(18)	60.7(3)
C(11) -C(12) -C(13) -C(17)	168.8(2)
C(11) -C(12) -C(13) -C(18)	-63.6(3)
O(3) -C(12) -C(13) -C(14)	-63.8(2)
C(11) -C(12) -C(13) -C(14)	56.9(3)
O(3) -C(12) -C(13) -C(17)	48.1(3)
O(3) -C(12) -C(13) -C(18)	175.70(18)
O(4) -C(12) -C(13) -C(17)	-66.9(3)
O(4) -C(12) -C(13) -C(14)	-178.9(2)
C(12) -C(13) -C(14) -C(8)	-58.7(3)
C(17) -C(13) -C(14) -C(15)	-4.5(3)
C(18) -C(13) -C(14) -C(8)	60.9(3)
C(14) -C(13) -C(17) -C(16)	7.7(3)
C(14) -C(13) -C(17) -C(20)	-107.5(3)
C(12) -C(13) -C(17) -C(20)	138.8(3)
C(18) -C(13) -C(17) -C(20)	13.2(3)
C(12) -C(13) -C(17) -C(16)	-106.0(3)
C(12) -C(13) -C(14) -C(15)	113.6(3)
C(18) -C(13) -C(14) -C(15)	-126.8(3)
C(17) -C(13) -C(14) -C(8)	-176.8(2)
C(18) -C(13) -C(17) -C(16)	128.4(2)
C(8) -C(14) -C(15) -C(16)	170.4(3)
C(13) -C(14) -C(15) -C(16)	-0.8(4)

Table S7 - Torsion Angles (Degrees) - continued
for: C30 H41 F3 O7 S WART_TFVIN1

C(14) -C(15) -C(16) -O(1)	122.2(3)
C(14) -C(15) -C(16) -C(17)	6.0(3)
O(1) -C(16) -C(17) -C(13)	-127.6(2)
O(1) -C(16) -C(17) -C(20)	-2.4(2)
C(15) -C(16) -C(17) -C(20)	116.9(2)
C(15) -C(16) -C(17) -C(13)	-8.3(3)
C(13) -C(17) -C(20) -C(22)	140.3(2)
C(16) -C(17) -C(20) -C(22)	24.1(2)
C(13) -C(17) -C(20) -C(21)	-94.4(3)
C(16) -C(17) -C(20) -C(21)	149.4(2)
C(21) -C(20) -C(22) -O(1)	-162.9(2)
C(17) -C(20) -C(22) -C(23)	-157.3(2)
C(21) -C(20) -C(22) -C(23)	78.1(3)
C(21) -C(20) -C(22) -O(2)	-46.4(3)
C(17) -C(20) -C(22) -O(1)	-38.4(2)
C(17) -C(20) -C(22) -O(2)	78.1(2)
C(20) -C(22) -C(23) -C(24)	-177.8(2)
O(2) -C(22) -C(23) -C(24)	-55.3(3)
O(1) -C(22) -C(23) -C(24)	65.5(3)
C(22) -C(23) -C(24) -C(25)	53.8(3)
C(23) -C(24) -C(25) -C(27)	-174.6(3)
C(23) -C(24) -C(25) -C(26)	-52.1(4)
C(27) -C(25) -C(26) -O(2)	178.0(2)
C(24) -C(25) -C(26) -O(2)	54.5(3)
O(3) -C(28) -C(29) -O(4)	5.7(3)

6.4 Biologische Testverfahren

MHH, Untersuchungen gemäß den NCI-Richtlinien [155]

Assay protocol

cell lines:	HM02 (gastric cancer), HEP G2 (liver cancer), KATO III (colon cancer), MCF-7 (mamma carcinom)
Culture medium:	0.2ml RPMI 1640 + 10% fetal calf serum
Cell inoculation:	500-1000 cells per well (96-well microtiter plate)
Pre-incubation:	24h (no drug)
Drugs:	as listed in text
Stoch solutions:	5mmol/l in chloroform/methanol 20/80
Test conditions:	10^{-6} , 10^{-5} and 5×10^{-5} mol/l
Assay conditions:	Triplicates performed at all concentrations T zero and controls (N = 6-10)
Drug incubation:	48h
End-point assay:	Sulforhodamin B protein stain

NCI [1]

7 Literaturverzeichnis

- [1] Homepage American Cancer Society: <http://www.cancer.org> und NCI: <http://www.nci.nih.gov>
- [2] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153
- [3] G. Benz, *Neue Ansätze zur Krebstherapie - Modulation des Zellcyclus*; Skript zur Vorlesung (WS97/98) an der Universität Hannover
- [4] a) C. Unger, *Aktuelle Konzepte in der Tumortherapie*, Abstract-Heft zur Irsee-Tagung *Aktuelle Entwicklungen in der Naturstoffforschung*, DECHEMA e.V., Frankfurt **1997**
 b) Gründe für die Erfolge bei der chemotherapeutischen Behandlung von systemischen Krebserkrankungen sind möglicherweise in der *Leukämie*-Zelllinie P-388 zu suchen, die bis zum Ende der 80er Jahre als einzige Schnelltestzelllinie am National Cancer Institute (NCI) verwendet wurde. Erst seit etwa zehn Jahren werden am NCI Testsubstanzen routinemäßig an 60 Tumorzelllinien untersucht.
- [5] Prof. G. Benz, *Bayer AG*, persönliche Mitteilung **1998**
- [6] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436
- [7] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Wissinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436
- [8] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325
- [9] P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325; für die Totalsynthesen der Gruppen um Danishefsky, Holton und Nicolaou siehe Ref. 5 dieser Publikation
- [10] D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160
- [11] a) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-B 4138042, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *120*, 52841]
 b) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671
- [12] Übersicht: L. Wessjohann, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 739
- [13] R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2534
- [14] a) T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744
 Totalsynthese: b) K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2631
 Totalsynthese: c) X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 835
- [15] a) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019
 b) Totalsynthese: K. C. Nicolaou, J. Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353
- [16] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912
- [17] a) M. E. Kuehne, P. A. Matson, N. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 513
 b) S. Timashiff, J. Andreu, M. Gorbunoff, F. Medranot, V. Prakash, *Cell. Pharmacol.* **1993**, *1*, S27
- [18] a) D. A. Evans, S. P. Tanis, D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5813

- b) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7409
- [19] a) J. D. Yalowich, D. W. Fry, T. D. Goldman, *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3648
b) R. C. Andrews, S. J. Teague, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7854
c) D. W. Jones, A. M. Thompson, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1989**, 1370
- [20] a) C. Vézina, A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721
Totalsynthese b) A. B. Smith III., S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer Jr., J. W. Leahy, R. E. Maleczka Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407; und darin aufgeführte Totalsynthesen der Gruppen um S. J. Danishefsky, K. C. Nicolaou und S. L. Schreiber
- [21] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 5. Auflage, Stuttgart **1986**
- [22] a) H. Arnold, F. Bourseaux, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 539
b) T. Hirano, W. Klesse, J. H. Heusinger, G. Lambert, H. Ringsdorf, *Tet. Lett.* **1979**, 883
- [23] S. Omura, Y. Iwai, A. Hiramio, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi, R. Masuma, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275
- [24] J. T. Link, S. Raghavan, M. Gallant, S. J. Danishefsky, T. C. Chou, L. M. Ballas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825
- [25] a) G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846
aktuellste synthetische Arbeit: b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526
- [26] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Stuttgart, **1996**
- [27] T. G. LaCour, C. Guo, S. Bhandaru, M. R. Boyd, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 692
- [28] G. R. Pettit, T. Tan, J.-P. Xu, Y. Ichihara, M. D. Williams, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 955; und darin aufgeführte Literatur
- [29] S. Fukuzawa, S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4484; und darin aufgeführte Literatur
- [30] G. R. Pettit, M. Inoue, Y. Kamano, D. L. Herald, C. Arm, C. Dufresne, N. D. Christie, J. M. Schmidt, D. L. Doubek, T. S. Krupa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006
- [31] G. R. Pettit, J. Xu, M. D. Williams, N. D. Christie, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 52
- [32] A. Ganesan, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 667
- [33] U. Scholz, geplante Dissertation **1999**, Universität Hannover
- [34] H. Gutknecht, *Chem. Ber.* **1879**, *12*, 2292
- [35] A. Kramer, U. Ullmann, E. Winterfeldt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 2865
- [36] a) M. Drögemüller, R. Jautelat, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1669
b) M. Drögemüller, T. Flessner, R. Jautelat, U. Scholz, E. Winterfeldt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2811
- [37] a) S. C. Smith, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6379
b) C. H. Heathcock, S. C. Smith, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6828
- [38] C. Guo, S. Bhandaru, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10672
- [39] a) A. Hassner, L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4203
b) A. Hassner, F. W. Fowler, *Tet. Lett.* **1967**, 1545
c) A. Hassner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 9
- [40] P. Bladon, W. McMeekin, I. A. Williams, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5727

- [41] R. Jautelat, E. Winterfeldt, A. Müller-Fahrnow, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 695; und darin aufgeführte Literatur
- [42] M. Drögemüller, Dissertation **1996**, Universität Hannover
- [43] J. Schweng, E. Zbiral, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1089
- [44] T. Fleßner, Diplomarbeit **1996**, Universität Hannover
- [45] P. Nowak, K. Blaszczyk, Z. Paryzek, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 3, 374
- [46] W. Adam, J. Bialas, L. Hadjiarapoglou. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377
- [47] A. Fürst, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275
- [48] G. Palumbo, C. Ferreri, R. Caputo, *Tet. Lett.* **1983**, 20, 1307
- [49] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1
- [50] a) R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 1214
b) R. Schwesinger, C. Hasenfratz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1420
c) R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1994**, 2435
d) S. H. Kim, Z. Jin, P. L. Fuchs, *Tet. Lett.* **1995**, 36, 4537
- [51] Fluka-Katalog Chemika-Biochemika **1993/94**
- [52] J. Otera, K. Nakazawa, K. Sekoguchi, A. Orita, *Tet. Lett.* **1997**, 53, 13633
- [53] R. Wagner, J. W. Tilley, K. Lovey, *Synthesis* **1990**, 785
Herstellung TMGA: A. J. Papa, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1426
- [54] A. Kramer, Dissertation **1994**, Universität Hannover
- [55] D. H. Hunter, D. J. Shearing, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8333
- [56] E. M. Burgess, H. R. Penton Jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26
- [57] a) G. A. Olah, A. Wu, O. Farooq, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1375
b) C. J. Moody, M. Pass, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1062
- [58] A. Ezzitouni, V. E. Marquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 1073
- [59] J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4327
- [60] a) P. A. Grieco, S. Gilman, N. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485
b) P. A. Grieco, Y. Yokoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5210
- [61] G. Drefahl, K. Ponsold, G. Schubert, *J. Prakt. Chem.* **1969**, 311, 919
- [62] a) H. Laurent, G. Schulz, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2570
b) H. Laurent, *Schering AG*, persönliche Mitteilung **1997**
- [63] D. M. Coe, D. M. Parry, S. M. Roberts, R. Storer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2373
- [64] Y. Nakajima, J. Oda, Y. Inouye, *Tet. Lett.* **1978**, 3107
- [65] S. Saito, H. Yokoyama, T. Ishikawa, N. Niwa, T. Moriwake, *Tet. Lett.* **1991**, 32, 663
- [66] D. Gravel, L. Farmer, C. Ayotte, *Tet. Lett.* **1990**, 31, 63
- [67] K. C. Nicolaou, P. Maligres, T. Suzuki, S. V. Wendeborn, W.-M. Dai, R. K. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8890
- [68] M. M. Campbell, R. C. Craig, A. C. Boyd, I. M. Gilbert, R. T. Logan, J. Redpath, R. G. Roy, D. S. Savage, T. Sleigh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2235
- [69] L. A. Paquette, P. G. Meister, D. Friedrich, D. R. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 49
- [70] R. H. Shapiro, *Org. React.* **1976**, 23, 405
- [71] R. Jautelat, Dissertation **1997**, Universität Hannover
- [72] J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2154
- [73] W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735
- [74] R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 55

- [75] a) A. Pross, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 989
b) D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J.-L. Fourrey, *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 1605
- [76] a) J. Vihanto, *Acta Chem. Scand., Ser. B.* **1983**, *B37*, 703
b) Übersicht TBTH: W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665
- [77] a) J. B. Hendrickson, R. Bergeron, *Tet. Lett.* **1973**, 4607
b) J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 979
- [78] ich danke Herrn Dr. R. Wartchow für die Aufnahme der Röntgenstruktur
- [79] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203
- [80] K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tet. Lett.* **1980**, *21*, 2531
- [81] J. K. Stille, J. H. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2138; und darin aufgeführte Literatur
- [82] J. G. A. Luijten, M. J. Janssen, G. J. M. van der Kerk, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1962**, *81*, 202
- [83] H. R. Kricheldorf, E. Leppert, *Synthesis* **1976**, 329
- [84] a) S. Saito, S. Yamashita, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, M. Inaba, T. Moriwake, *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 4153
b) S. Saito, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, T. Moriwake, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 221
c) A. Guy, T. Dubuffet, J. Doussot, A. Godefroy-Falguieres, *Synlett* **1991**, 403
- [85] a) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901
b) S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240
- [86] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 6359
- [87] Prof. R. Grigg, persönliche Mitteilung **1997**
- [88] M. W. Logue, K. Teng, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2549
- [89] L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 4, J. Wiley & sons **1995**, S. 2802
- [90] J. E. Leffler, Y. Tsuno, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 902
- [91] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011
- [92] H. E. Smith, A. A. Hicks, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3659
- [93] E. Haak, Diplomarbeit **1998**, Universität Hannover
- [94] H. Hilscher, geplante Dissertation **1999**, Universität Hannover
- [95] R. Jautelat, Diplomarbeit **1995**, Universität Hannover
- [96] E. Marcantoni, F. Nobili, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183
- [97] A. R. Katritzky and C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. III, Pergamon Press **1984**, S. 620ff.
- [98] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492
b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615
c) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 26
- [99] R. F. C. Brown, G. L. Burge, D. J. Collins, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 117
- [100] a) R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675
b) T. Hotopp, Dissertation **1996**, Universität Hannover
- [101] B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, H. Kotsuki, *Tet. Lett.* **1985**, *26*, 705
- [102] P. Bakuzis, M. L. F. Bakuzis, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235
- [103] H. L. Finkbeiner, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 616
- [104] U. Groth, T. Taapken, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 669
- [105] a) F. Camps, J. Coll, J. Guitart, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4603
b) R. S. Dhillon, R. P. Singh, D. Kaur, *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 1107
- [106] C. Petrier, J.-L. Luche, *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 2347

- [107] Z. Ma, J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110; und darin aufgeführte Literatur
- [108] für die freundliche Unterstützung sei Herrn Dr. G. Sauer, Schering AG, herzlich gedankt
- [109] L. Blanco, P. Amice, J. M. Conia, *Synthesis* **1976**, 194
- [110] U. Yunus, geplante Dissertation **1999**, Universität Hannover
- [111] a) *intermolekular*: S. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7381
b) *intramolekular*: E. Ciganek, *Org. React.* **1984**, *32*, 1
- [112] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813; und darin aufgeführte Literatur
- [113] W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630
- [114] E. A. Braude, A. G. Brook, R. P. Listead, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3569
- [115] a) A. J. Leusink, H. A. Budding, J. W. Marsmann, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 285
b) A. J. Leusink, H. A. Budding, W. Drenth, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 295
c) A. J. Leusink, H. A. Budding, W. Drenth, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 541
d) R. H. Wollenberg, K. F. Albizati, R. Peries, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7365
- [116] a) H. Bönemann, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 264
b) B. Heller, G. Oehme, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 179
- [117] a) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133
b) K. Kagechika, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4093
- [118] a) L. C. Sequeira, P. R. R. Costa, A. Neves, P. Esteves, *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *5*, 1433
b) A. P. Kozikowski, G. Campiani, L.-Q. Sun, S. Wang, A. Saxena, B. P. Doctor, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11357
- [119] A. Hosomi, Y. Araki, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2081
- [120] E. Negishi, S. Chatterjee, *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 1341
- [121] J. Zhang, D. J. Pesak, J. L. Ludwick, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4227
- [122] H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857
- [123] a) N. Miyaoura, H. Sugimoto, A. Suzuki, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3271
b) N. Miyaoura, K. Yamada, H. Sugimoto, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972
- [124] a) T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287
b) T. Jeffery, *Tet. Lett.* **1985**, *26*, 2667
- [125] a) M. Suzuki, Y. Morita, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 441
b) J.-I. Haruta, K. Nishi, S. Matsuda, S. Akai, Y. Tamura, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4853
c) E. J. Corey, C.-M. Yu, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878
- [126] A. W. Gibson, G. R. Humphrey, D. J. Kennedy, S. H. B. Wright, *Synthesis* **1991**, 414
- [127] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3782
- [128] a) F. L. Weisenborn, H. E. Applegate, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1960
b) W. G. Dauben, H. G. Wight, G. A. Boswell, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1787
c) J. Polman, A. Kasal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 127
d) M. Haase-Held, M. Hatzis, J. Mann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 2999
e) J. R. Hanson, C. Uyanik, *J. Chem. Research* **1998**, 221
- [129] S. Saito, T. Ishikawa, A. Kuroda, K. Koga, T. Moriwake, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4067; und darin aufgeführte Literatur
- [130] a) G. R. Pettit, T. R. Kasturi, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4557
b) M. T. Arencibia, R. Freire, A. Perales, M. S. Rodriguez, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 3349

- [131] a) R. K. Mackie, *Organophosphorus Reagents in Organic Chemistry*, Academic Press, London **1979**
b) B. R. Castro, *Org. React.* **1983**, 29, 1
c) J.-D. Arndt, Dissertation **1998**, Universität Hannover
- [132] C. Y. Hong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9693
- [133] a) D. Liotta, *Organoselenium Chemistry*, J. Wiley & Sons, **1987**, S. 209
b) P. A. Grieco, Y. Masaki, D. Boyler, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1597
- [134] M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9582
- [135] T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 186
- [136] D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 674
- [137] M. Beller, A. Zapf, *Synlett* **1998**, 792
- [138] Y. Tamaru, Y. Yamada, K. Inoue, Y. Yamamoto, Z.-I. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1286
- [139] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989
- [140] a) P. Metz, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 1
b) S. Doye, T. Hotopp, R. Wartchow, E. Winterfeldt, *Chem Eur. J.* **1998**, 4, 1480
- [141] C. S. Rondestvedt Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1926
- [142] R. K. Boeckmann, Jr., D. M. Demko, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1789
- [143] D. H. Williams, I. Fleming, *Strukturaufklärung in der organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **1991**
- [144] A. Koch, geplante Dissertation **1999**, Universität Hannover
- [145] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3901
- [146] a) J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 896
b) Vorschrift: O. Riant, O. Samuel, T. Flessner, S. Taudien, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6733
- [147] Prof. W. Beil, Medizinische Hochschule Hannover, persönliche Mitteilung
- [148] C. C. Dudman, C. B. Reese, *Synthesis* **1982**, 419
- [149] a) B. Garrigues, C. Laporte, R. Laurent, A. Laporterie, J. Dubac, *Liebigs. Ann. Chem.* **1996**, 739
b) B. Garrigues, R. Laurent, C. Laporte, A. Laporterie, J. Dubac, *Liebigs. Ann. Chem.* **1996**, 743
- [150] *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1970**
- [151] a) J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim **1996**
b) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923
- [152] D. F. Shriver, *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, McGraw, New York, **1969**
- [153] J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano, *Organic Solvents*, 4th Edition, J. Wiley & Sons, New York **1986**
- [154] a) W. Schuett, E. Herdtweck, F. Hahn, F. R. Kreissl, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 443, C33
b) G. M. Sheldrick, E. Paulus, L. Vertesy, F. Hahn, *Acta Crystallogr.* **1995**, 89
c) A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Suppl.* **1990**, C34
- [155] Grever et al., *Seminars in Oncology 19*, **1992**, 622

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Timo Fleßner
Geburtstag, -ort: 26.11.1970, Jever
Familienstand: seit 06/1997 verheiratet mit Christina Fleßner, geb. Wessels

Schulausbildung

08/1977 - 07/1981 Grundschule Cleverns
08/1981 - 06/1983 Orientierungsstufe Jever
07/1983 - 05/1990 Mariengymnasium Jever, Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

07/1990 - 09/1991 Kinderklinik des Reinhard-Nieter-Krankenhauses in Wilhelmshaven

Hochschulausbildung

10/1991 Beginn des Chemiestudiums an der Carl v. Ossietzky - Universität Oldenburg
09/1993 Vordiplom
10/1993 Beginn des Hauptstudiums an der Universität Hannover
10/1994 - 03/1995 Forschungsaufenthalt im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. B. Kagan an der Universität Paris-Süd, Thema: *Synthèse asymétrique de nouveaux complexes ferrocéniques à chiralité plane*
02/1996 Hauptdiplomprüfung
02/1996 - 08/1996 Anfertigung der Diplomarbeit unter Leitung von Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover; Thema: *Wege zu steroidalen Vinylaziden*
09/1996 - 12/1998 Anfertigung der vorliegenden Doktorarbeit unter Leitung von Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover; Thema: *Beiträge zur chemischen Diversität der Cephalostatine*

Studienbegleitende Tätigkeiten

09/1996 - 11/1998 Praktikumsassistent - Betreuung von Grund-, Fortgeschrittenen- und SchwerpunktpraktikantInnen im Organisch-chemischen Praktikum des Instituts für Organische Chemie der Universität Hannover
seit 10/1997 Chemikalienbestellung und -verwaltung am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

Praktikum

02/1998 - 03/1998 Bayer AG, Zentrale Forschung, Abteilung ZF-WFB
Parallele und automatisierte Synthese- und Aufarbeitungsmethoden

Förderung

10/1994 - 03/1995 ERASMUS-Sipendiat im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. B. Kagan
02/1997 - 01/1998 Stipendiat im Graduiertenkolleg *Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation*, Universität Hannover (von 02/1998 bis 02/1999 Kollegiat)
seit 06/1998 Mitglied im Förderkreis der Bayer AG, Leverkusen

Publikationen

An Efficient Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Ferrocenecarboxaldehydes

O. Riant, O. Samuel, T. Flessner, S. Taudien, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6733

Synthesis of Cephalostatin analogues via symmetrical and non-symmetrical routes

M. Drögemüller, T. Flessner, R. Jautelat, U. Scholz, E. Winterfeldt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2811

Steroidal pyrazines, synthetic advances and biological activity

M. Drögemüller, T. Fleßner, R. Jautelat, M. Nawasreh, U. Scholz, E. Winterfeldt, *ECSOC* **1998**

Cesium carbonate Cs_2CO_3 - A Powerful Inorganic Base in Organic Synthesis

T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 186

Tumorinhibierende marine Naturstoffe - Chemische Analoga

T. Fleßner, U. Scholz, E. Winterfeldt; Vortrag auf der 26. GDCh-Hauptversammlung und 100-Jahrfeier der GÖCh in Wien, **1997**; Abstract: Kurzreferateband zur Tagung, S. 49

2 Poster:

- Orchem 98, Bad Nauheim
- Jungchemikertagung **1998**, Bielefeld