

# Die *syn*-Strukturen der Cephalostatinanaloga

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover  
zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

- Dr. rer. nat. -

genehmigte

**DISSERTATION**

von

Dipl. Chem. Holger Hilscher  
geboren am 11. Februar 1968 in Berlin

2000

Referent:

Prof. Dr. Dr. h.c. E. Winterfeldt

Korreferent:

Priv.-Doz. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion:

30. Juni 2000

## Kurzfassung

Hilscher, Holger

### Die *syn*- Strukturen der Cephalostatinanaloga

Das Interesse an marinen Naturstoffen ist in den letzten Jahren immer weiter gestiegen. Bei den Cephalostatinen, die als Leitstruktur in dieser Arbeit fungieren, handelt es sich um einen solchen Naturstoff.

Die Cephalostatine haben sich in biologischen Untersuchungen an Zelllinien als wirksame Inhibitoren des Krebszellwachstums erwiesen.

Die Darstellung von Cephalostatinanaloga kann einen Beitrag zur Erklärung des Struktur-Wirkungs-Beziehung beisteuern. Dabei stellt sich die Frage, welche Rolle die *anti*- Verknüpfung im Naturstoff spielt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden *syn*- verknüpfte (bis-)steroidale Pyrazine dargestellt, um die Bedeutung der *anti*- Verknüpfung für die biologische Aktivität zu überprüfen.

Für die Synthese dieser *syn*-Verbindungen war die Darstellung von steroidal Edukten bei denen die Funktionalitäten am A-Ring vertauscht wurden, eine essentielle Voraussetzung. Dieses führte zu den 3-Enaminoketonen **40**, **44** und den Vinylaziden **23**, **24**, **34**.

Durch diese Edukte wurde der Zugang zu den *syn*-Cephalostatinderivaten **56**, **57** und **60** über eine *statistische* Kupplung gesichert. Das *syn*-Dimer **60** konnte dann in das *syn*-Hydroxyketon **53**, dessen *anti*- Analogon eine hohe cytostatische Aktivität aufwies, in einer Stufe überführt werden.

Zum Vergleich wurden die Verbindungen **53**, **54**, und **56** auch über eine selektive Kupplung eines  $\alpha$ -Hydroxyketons mit einem Enaminoketon generiert. Ebenfalls gelang die *unsymmetrische* Kupplung eines Enaminoketons **8** mit einem Vinylazid **34** zum *syn*-Cephalostatinderivat **57**.

Es stellte sich jedoch heraus, daß die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten *syn*- Verbindungen erstaunlicherweise keine biologische Aktivität aufwiesen.

## Abstract

Hilscher, Holger

### The *syn*- structure of cephalostatinalogues

The interest on marine nature products is growing in the last years. The cephalostatines, which were used as target structure in this work, are one group of these marine natural products.

The cephalostatines have shown to be a potent anticancer agent in biological examinations on cellculturs.

The synthesis of cephalostatineanaloga can deliver a contribution to the explanation of the structure-activity-relationship and can give an answer to the question of the importance of the *anti*-orientation in the natural product.

In this work *syn*- orientated (bis-)steroidal pyrazines have been generated, to check the necessity of the *anti*- orientation for the biological activity.

To generate this *syn*- compounds an essential precondition had been the synthesis of steroidal educts for which the functionality on the A-ring had been changed. This leads to the 3-enamino ketones **40**, **44** and the vinyl azides **23**, **24**, **34**.

These educts allowed to generate the *syn*- cephalostatinderivate **56**, **57** and **60** via a *statistical* coupling. The *syn*- dimer **60**, whose *anti*- analogues had a high cytotoxic activity, could then be generated in one step.

For comparison the compounds **53**, **54** and **56** have also been generated by using a selective coupling of an  $\alpha$ -hydroxyketone with an enamino ketone. Additionally an *unsymmetrical* coupling between the enamino ketone **8** and the vinyl azide **34** to give the *syn*- derivate **57** has been successful.

In contrast to the natural *anti* - structures the new *syn*- compounds developed in this work, did not show any biological activity.

### **Schlagworte**

Cephalostatine, Pyrazine, Steroide

### **Keywords**

cephalostatins, pyrazines, steroids

Die vorliegende Arbeit wurde von April 1996 bis April 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Anleitung von Herrn *Prof. Dr. Dr. h.c. E. Winterfeldt* angefertigt.

Für die Anregungen und die Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn *Prof. Dr. Dr. h.c. E. Winterfeldt*.

Frau *G. Haß* danke ich für die tatkräftige Unterstützung in organisatorischen Fragen recht herzlich.

Mein besonderer Dank gilt den hilfsbereiten Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung Frau *D. Körtje*, Frau *M. Rettstadt* und Herrn *Dr. E. Hofer*, sowie Herrn *Prof. Dr. W. Beil* von der Medizinischen Hochschule Hannover für die Durchführung der biologischen Tests.

Der *E. Schering Forschungsgemeinschaft* danke ich für das mir gewährte Stipendium.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die mir während der Anfertigung der Arbeit gewährte Hilfsbereitschaft. Mein besonderer Dank gilt neben meinen Laborkollegen *Mansour Nawasreh*, *Igor Bytschkov*, *Edgar Haak*, *Sven Doyle*, *Kim Goldenstein* und *Ralf Freund* für ihr stetes Interesse und die zahlreichen Anregungen sowie der schönen Zeit während des „kochens“. Ebenfalls gilt mein Dank den Praktikanten die mir bei der Ausführung der Versuche geholfen haben.

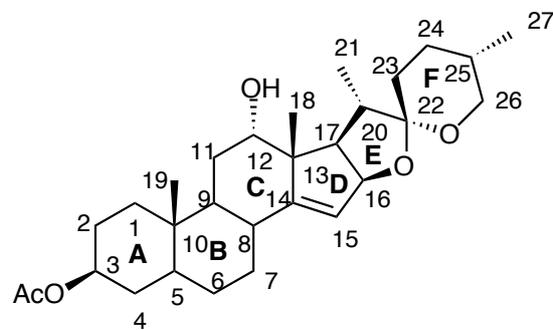
Meinen Eltern danke ich für alles.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>3</b>
1.1 Allgemeines .....	3
1.2 Die Cephalostatine und Ritterazine .....	7
1.3 Anordnung der Ringe im Naturstoff.....	10
<b>2. Stand der Forschung (Probleme der unsymmetrischen Synthese) .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Aufgabenstellung .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
4.1 Ausgangsmaterialien .....	22
4.1.1 Darstellung des Vinylazids.....	24
4.1.1.1 Darstellung des Azidoalkohols.....	24
4.1.1.2 Eliminierung zum 12-Acetoxy-vinylazid.....	26
4.1.1.3 Darstellung des 12-Pivaloyloxy-vinylazid.....	29
4.1.1.4 Reduktion der Ketogruppe in der 3-Position des Steroids .....	33
4.1.2 Darstellung der Enaminoketone.....	36
4.1.2.1 Darstellung der 2-Enaminoketone .....	36
4.1.2.2 Darstellung der 3-Enaminoketone .....	37
4.1.2.3 Darstellung des $\alpha$ -Hydroxyketons .....	43
4.2 Kupplungen.....	45
4.2.1 Versuche zur Kupplung eines Bromketons mit einem Enaminoketon .....	45
4.2.2 Reaktion eines Enaminoketons mit einem $\alpha$ -Hydroxyketon.....	49
4.2.2.1 Bestätigung der <i>anti</i> -Kupplung.....	49
4.2.2.2 <i>syn</i> -Kupplung.....	51
4.2.3 <i>Statistische</i> Kupplung zu Cephalostatinderivaten.....	53
4.2.4 <i>Unsymmetrische</i> Kupplung zu <i>syn</i> -Cephalostatinderivaten.....	57
4.2.5 Vergleich der Produkte.....	59
4.3 Untersuchungen zur biologischen Aktivität .....	60
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>6. Experimenteller Teil .....</b>	<b>66</b>
6.1 Allgemeine Bemerkungen.....	66
6.3 Beschreibung der biologischen Testverfahren.....	140
<b>7. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>141</b>
<b>8. Literatur und Anmerkungen.....</b>	<b>143</b>

Die Ausgangssubstanz aller in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen war der Homoallylalkohol **1**. Die Numerierung der verwendeten Steroide leitet sich vom Gonan ab [Schema 1]. Bei den *anti*-Dimeren wurden die beiden Steroide in eine „Nord“- und eine „Südhälfte“ bzw. bei den *syn*-Dimeren in eine „Ost“- und „Westhälfte“ unterschieden. Die Numerierung wurde bei dem zweiten Steroid nicht fortgesetzt, sondern durch den Zusatz eines Apostrophs unterschieden.

**Schema 1:** Homoallylalkohol mit Numerierung



# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) starben im Jahr 1997 weltweit 6,2 Millionen Menschen an Krebs und für die Zukunft wird die Zahl der Krebstoten in den Entwicklungsländern und auch in den Industrieländern steigen<sup>[1]</sup>. Die WHO gibt als Hauptgrund dafür die steigende Lebenserwartung der Menschen an.

In Deutschland erkranken jährlich 330.000 Menschen neu an Krebs, rechnet man die Zahl des nicht-melanotischen Hautkrebses mit ein, liegt diese Zahl sogar bei 420.000.

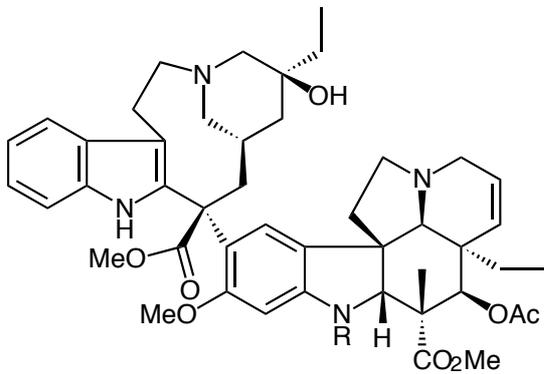
Nach Untersuchungen des National Institute of Health (NIH) in Maryland, USA, kann heute jeder zweite Krebspatient geheilt werden<sup>[2]</sup>.

Die hauptsächlichen Therapien der Krebsbehandlung - Bestrahlung, Operation und Chemotherapie - werden verbessert und so kombiniert, daß sie dem Patienten ein erleichtertes und längeres Leben ermöglichen. Acht Prozent konnten dank einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie geheilt werden.

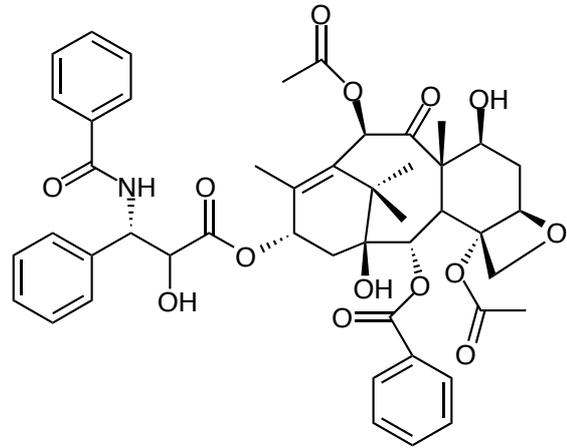
Es gibt verschiedene Arten von Zytostatika, die durch ihre Wirkungsweise voneinander unterschieden werden.

Als erste Gruppe sind hierbei die Mitosehemmer zu nennen, sie hemmen den Zellzyklus in der Mitosephase durch Störung des Auf- bzw. Abbaus des Spindelapparates<sup>[3]</sup>. Dies kann durch Hemmung des Aufbaus der Kernspindel wie bei Colchicin oder den Vinca-Alkaloiden geschehen oder wie bei den Taxanen (z.B.: Paclitaxel<sup>[4,5,6]</sup>), die ihren Abbau blockieren [Schema 2].

### Schema 2: Mitosehemmstoffe



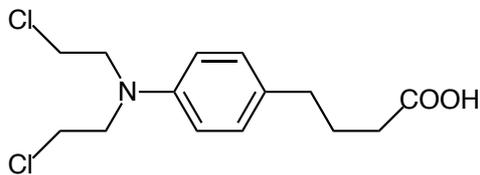
R = -CHO Vincristin  
 -CH<sub>3</sub> Vinblastin (Velbe<sup>R</sup>)



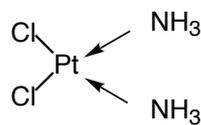
Paclitaxel (Taxol<sup>R</sup>)

Eine weitere Gruppe sind die alkylierenden Zytostatika. Diese Gruppe von Zytostatika alkylieren Nucleinsäuren, was zu einer Störung der Nucleinsäure-Reduplikation führt und damit zu einer Beeinträchtigung der Zellteilung. Vertreter dieser Gruppierung sind die Stickstofflost-Derivate, Platin-Komplexe, N-Nitrosoharnstoff-Derivate, Busulfan, und Ethylenimin-Derivate [Schema 3].

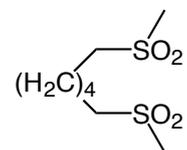
### Schema 3: alkylierende Zytostatika



Chlorambucil (Leukeran<sup>R</sup>)



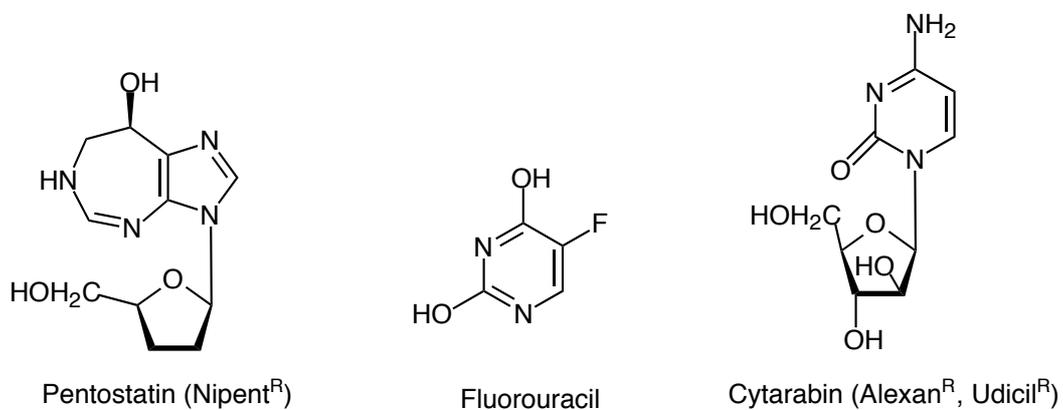
Cisplatin (Platinex<sup>R</sup>)



Busulfan (Myleran<sup>R</sup>)

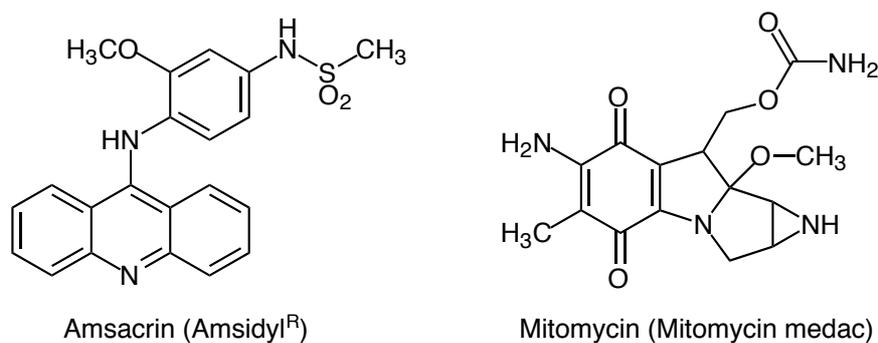
Des weiteren sind hier die Antimetaboliten aufzuführen, sie blockieren für den Zellzyklus essentielle Enzyme oder verdrängen natürliche Stoffwechselbausteine und führen so zu einer Störung des Stoffwechsels und der Zellteilung (Fluorouracil, Mercaptopurin, Cytarabin, Pentostatin, Tioguanin, Methotrexat) [Schema 4].

#### Schema 4: Antimetaboliten

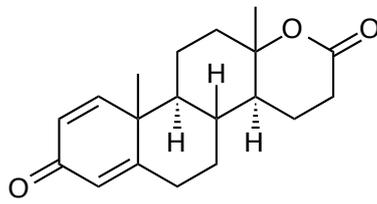


Auch Antibiotika (Actinomycine, Anthracycline, Bleomycin, Mitoxantron, Amsacrin), Hormone und Hormonantagonisten (Oestrogene, Antioestrogene, Gestagene, Antiandrogene, Hypothalamushormone) können zytostatische Wirksamkeit aufweisen [Schema 5 und 6].

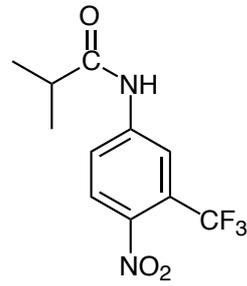
#### Schema 5: zytostatisch wirksame Antibiotika



**Schema 6:** Hormone / Hormonantagonisten



Testolacton (Fludestrin<sup>R</sup>)



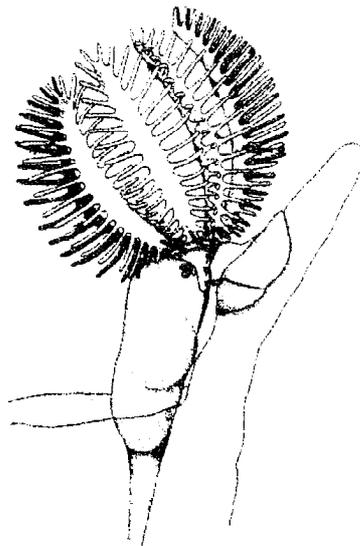
Flutamid (Flugerel<sup>R</sup>)

## 1.2 Die Cephalostatine und Ritterazine

In den letzten Jahren ist die Bedeutung der marinen Naturstoffe für den Menschen immer weiter gewachsen<sup>[7]</sup>. Dies rührt daher, daß diese Substanzen besser verfügbar sind als noch vor einigen Jahren und somit auf eine größer werdende Zahl von interessanten Strukturen zurückgegriffen werden kann.

Bei den Cephalostatinen, die in dieser Arbeit als Leitstruktur dienen, handelt es sich um marine Naturstoffe, die aus dem im Indischen Ozean lebenden Wurm *Cephalodiscus gilchristi* (Cladus: Hemicordata, Klasse: Pterobranchia, Ordnung: Cephalodiscus)<sup>[8,9,10]</sup> gewonnen werden können [Schema 7].

Schema 7: Cephalodiscus

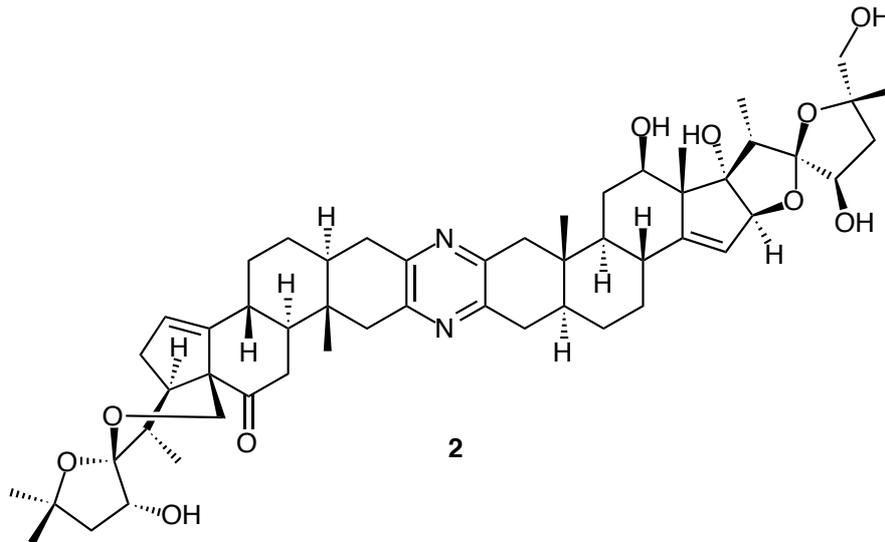


Dem Arbeitskreis um *George R. Pettit* (Cancer Research Institute and Department of Chemistry, Arizona State University, Tempe) gelang in den Jahren 1987 - 1998 die Isolierung und Charakterisierung der Cephalostatine 1-19<sup>[11,12,13,14,15,16,17,18,19]</sup>.

Leider ist die Verfügbarkeit der Cephalostatine aus der Natur sehr begrenzt. So konnten von *Pettit et al.* aus 166 kg (Naßgewicht) des Wurmes nur 138 mg (Ausbeute von  $10^{-4}$  bis  $10^{-6}$  %) des Cephalostatins **1 2** gewonnen werden<sup>[20]</sup>.

Die so gewonnenen Substanzen wurden vom National Cancer Institute mit Krebszelllinie *P388 lymphocytic leukemia*, kurz PS genannt, getestet. Die Cephalostatine **1** **2** und **7** **3** ergaben dabei den sehr niedrigen  $ED_{50}$  von  $10^{-7}$ - $10^{-9}$   $\mu\text{g/ml}$ <sup>[21]</sup> [Schema 8].

**Schema 8: Cephalostatin 1 2**

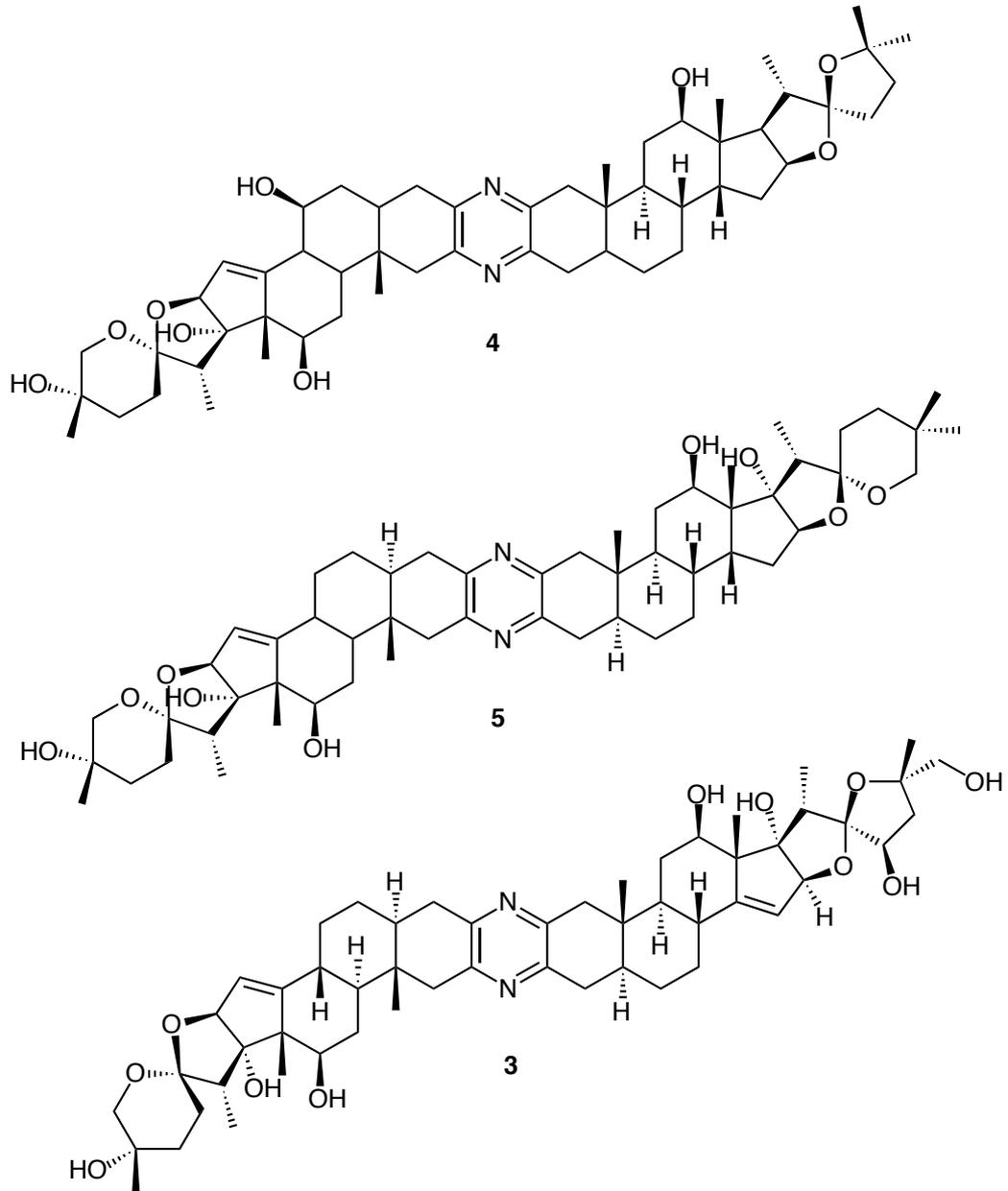


Die Cephalostatine sind sehr wirksame Inhibitoren des menschlichen Krebszellwachstums. So zeigten sie in *in vitro*-Zelltests eine im Vergleich zum Taxol größere tumorinhibierende Wirkung. Das Cephalostatin **1** **2** ist damit eines der stärksten Cytostatika, das jemals durch das National Cancer Institute getestet wurde.

Dem Arbeitskreis *Fusetani* (Laboratory of Marine Biochemistry, Universität Tokio) gelang es aus dem Manteltierchen *Ritterella tokioka* (Familie: Polyclinidae) die den Cephalostatinen strukturell verwandten Ritterazine zu isolieren und zu charakterisieren, von denen bisher 26 unterschiedliche Verbindungen gefunden worden sind<sup>[22,23,24,25]</sup>.

Bei den Tests mit dem PS System ergab das Ritterazin B **4** [Schema 9] als wirksamster Vertreter dieser Klasse einen  $ED_{50}$ -Wert von  $1,8 \cdot 10^{-5}$ . Das zeigt deutlich, daß die Cephalostatine tendenziell um einen Faktor von  $10^4$  wirksamer sind als die Ritterazine, obwohl sie die gleichen strukturellen Merkmale aufweisen. So ist zum Beispiel die „linke Hälfte“ des Ritterazin K **5** identisch mit der des Cephalostatin **7** **3**.

**Schema 9: Ritterazine B 4, K 5 und Cephalostatin 7 3**

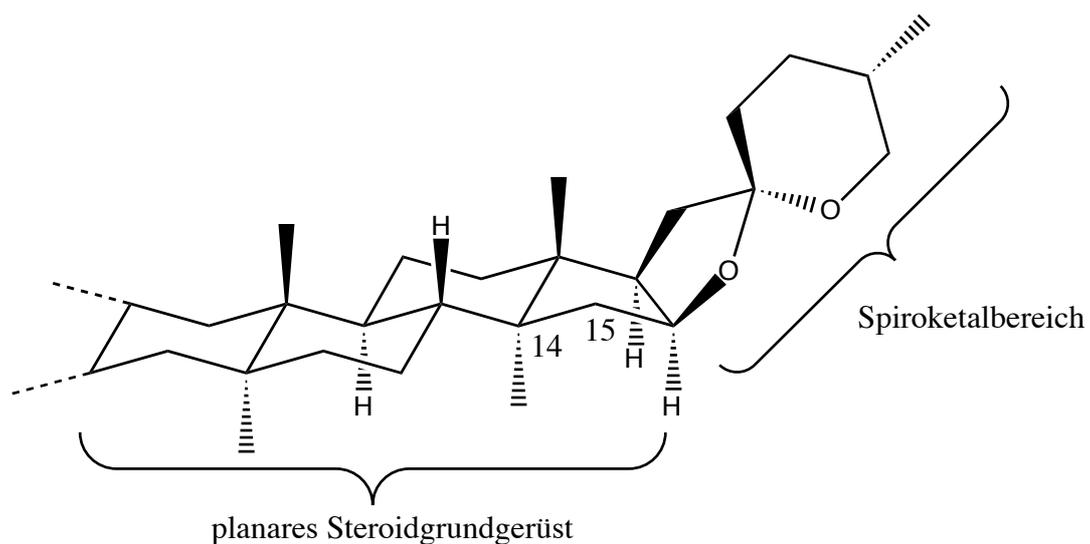


### 1.3 Anordnung der Ringe im Naturstoff

Die Cephalostatine enthalten zwei Steroidsysteme, die über einen Pyrazinring miteinander verknüpft sind.

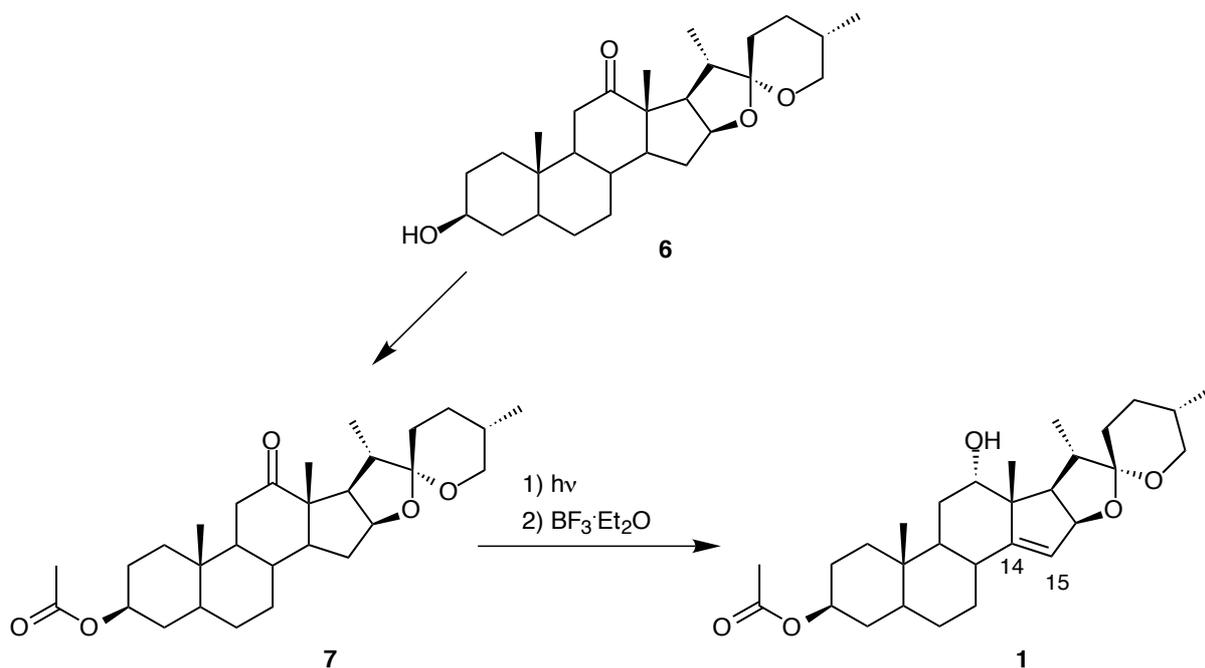
Der Spiroketalbereich ist von der Papierebene aus gesehen leicht nach oben gebogen, während der restliche Teil des Moleküls sich planar in der Ebene befindet [Schema 10].

**Schema 10:** Konfiguration des Spiroketalbereichs ohne  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung



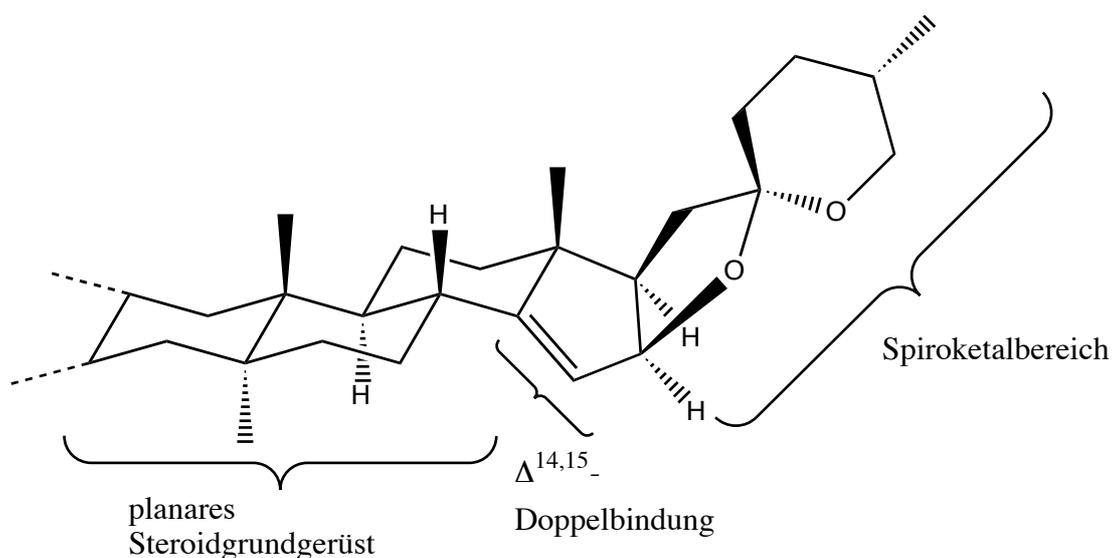
Für die präparative Darstellung der Cephalostatinderivate wurde bei allen Synthesen vom Sapogenin Hecogenin **6** ausgegangen, welches aus der Sisalpflanze *Agave Sisalana* gewonnen werden kann. Das Hecogeninacetat **7** kann in zwei Stufen<sup>[26]</sup> zum Homoallylalkohol **1** umgesetzt werden [Schema 11].

### Schema 11: Darstellung des Homoallylalkohols 1



Die im Homoallylalkohol **1** vorhandene  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung führt im Molekül zu einer weiteren Veränderung des Molekülprofils [Schema 12]. Diese Veränderung hat einen starken Einfluß auf die Löslichkeitseigenschaften des Moleküls. So zeigt der Homoallylalkohol **1** in den meisten organischen Lösungsmitteln eine gute, das Hecogenin **6**, das keine  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung aufweist, eine eher geringe Löslichkeit.

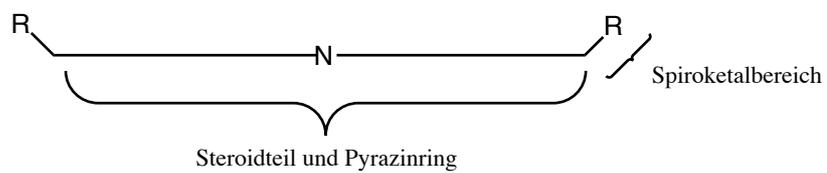
### Schema 12: Konfiguration des Spiroketalbereiches mit $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung



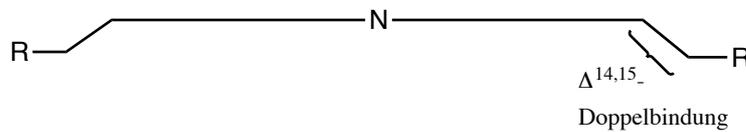
Sieht man sich jetzt die Molekülprofile der in der  $\Delta^{14,15}$ -Position gesättigten und ungesättigten Cephalostatinderivate an, so ergeben sich die in Schema 13 dargestellten räumlichen Anordnungen. Der Spiroketalbereich wird in diesem Schema als Rest „R“ bezeichnet.

### Schema 13: Molekülprofile im Vergleich

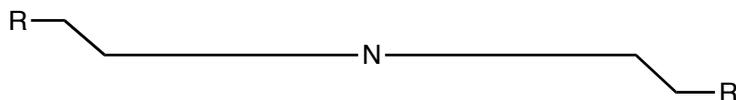
Molekülprofil eines gesättigten *anti*-Cephalostatinanalogons



Molekülprofil eines in der  $\Delta^{14,15}$ -Position ungesättigten *anti*-Cephalostatinanalogons



Molekülprofil eines in der  $\Delta^{14,15}$ -Position ungesättigten *syn*-Cephalostatinanalogons



## 2. Stand der Forschung (Probleme der unsymmetrischen Synthese)

Aufgrund der geringen biologischen Verfügbarkeit und des erwarteten hohen Interesses für die Krebstherapie liegt der Versuch der totalsynthetischen Darstellung der Cephalostatine nahe. Diese synthetischen Vorstöße wurden von der Arbeitsgruppe um *P. L. Fuchs* vom Department of Chemistry der Purdue Universität mit Erfolg unternommen<sup>[27,28,29,30,31,32,33,34,35,36]</sup>. Ihm gelang die erste Totalsynthese des Cephalostatins **1**<sup>[37]</sup>.

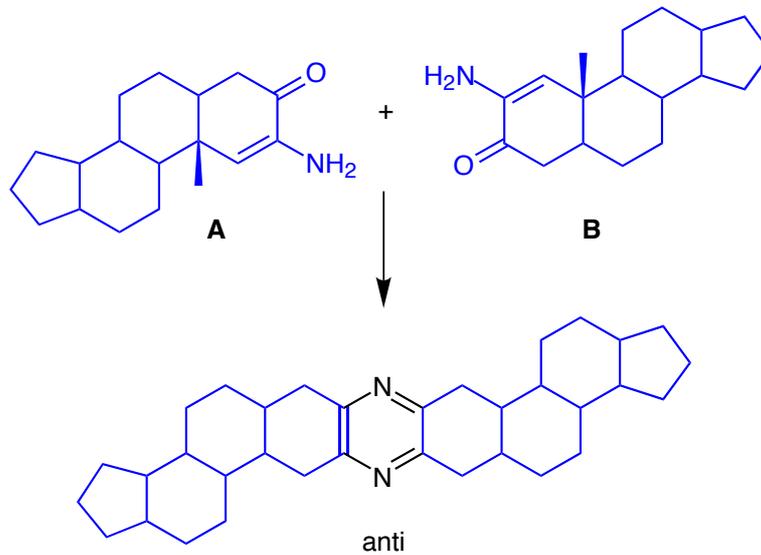
Dieser Syntheseweg ist jedoch für eine industrielle Anwendung durch die hohe Anzahl von Synthesestufen zu aufwendig.

Da über den Struktur-Wirkungsmechanismus bisher noch nichts publiziert wurde erscheint die Darstellung von vereinfachten biologisch aktiven Cephalostatinderivaten ein lohnendes Betätigungsfeld, um mehr über den Wirkmechanismus zu erfahren.

Untersuchungen im Arbeitskreis *Winterfeldt*, die unter Mithilfe der Medizinischen Hochschule Hannover und des NCI an Cephalostatinderivaten durchgeführt wurden, ergaben drei Essentials für die Wirksamkeit. So ist das Vorhandensein einer  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung für die Wirksamkeit notwendig. Ebenso wurde herausgefunden, daß eine polare Funktionalisierung sowie die Unsymmetrie des Moleküls für die biologische Wirksamkeit von Bedeutung ist.

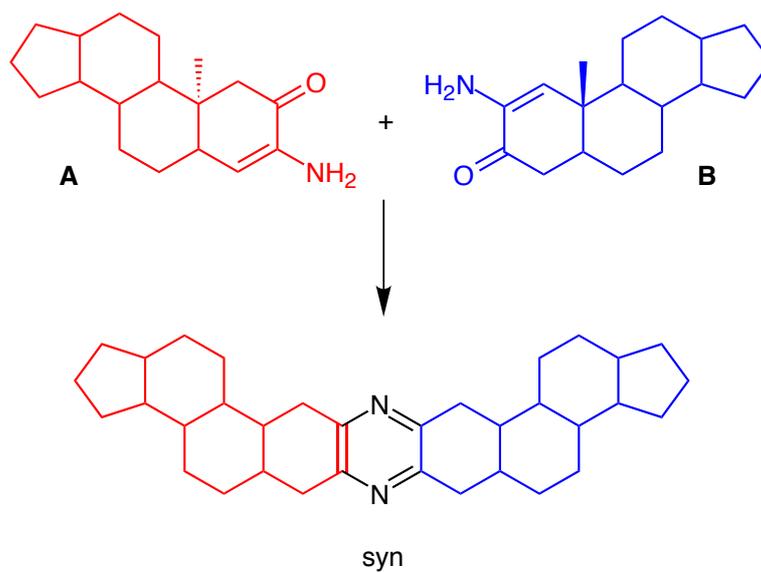
Offen bleibt dabei die Frage nach der Bedeutung des Grundgerüsts. Durch die strukturellen Vorgaben bei den Steroiden und deren biogenetische Reaktionssequenz, sind alle natürlichen Cephalostatine in einer *anti*-Anordnung der beiden Steroide mit dem Pyrazinring verknüpft [Schema 14].

**Schema 14:** Synthese zu *anti*- Cephalostatinderivaten (schematische Darstellung)



Würde man in der Enamioketon-Komponente A die Position der funktionellen Gruppe vertauschen, dann sollten *syn*- Cephalostatinderivate entstehen [Schema 15].

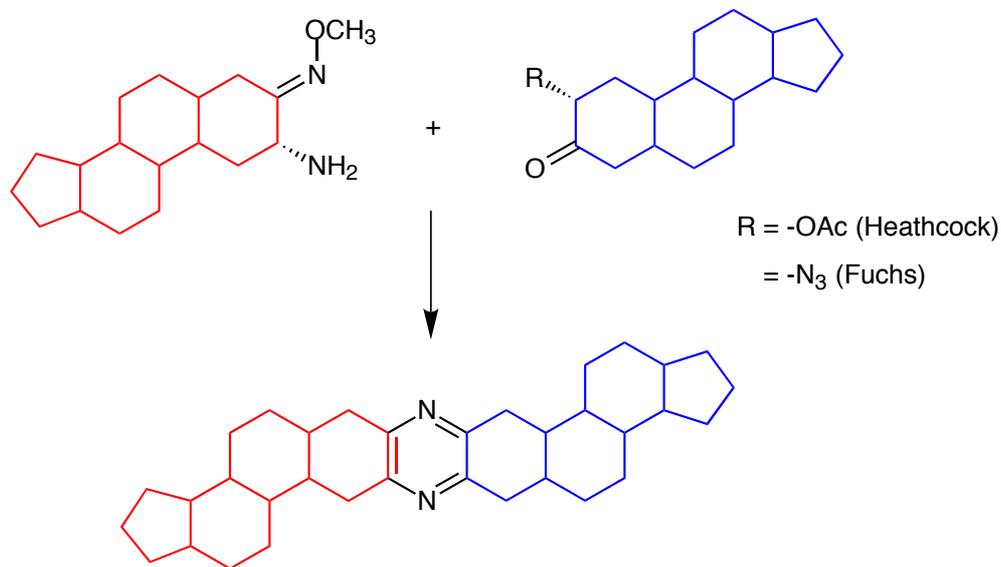
**Schema 15:** Synthese zu *syn*- Cephalostatinderivaten (schematische Darstellung)



Zur Darstellung von unsymmetrischen Cephalostatinen, beziehungsweise deren Derivaten, ist neben der Funktionalisierung des Grundgerüsts<sup>[38,39]</sup> die Kupplung der beiden steroidalén Hálften und damit die Knüpfung der Pyrazin-Ringe eine wichtige Voraussetzung.

Die erste unsymmetrische Kupplung wurde von *Heathcock et al* (Department of Chemistry, University of California, Berkeley) im Jahre 1992 vorgestellt<sup>[40,41]</sup>. Dabei wurde ein  $\alpha$ -Acetoxyketon mit einem ebenfalls steroidalén  $\alpha$ -Amino-oximether gekuppelt. 1996 modifizierte *Fuchs et al* diese Methode durch den Einsatz eines Azidoketons anstelle des  $\alpha$ -Acetoxyketons [Schema 16].

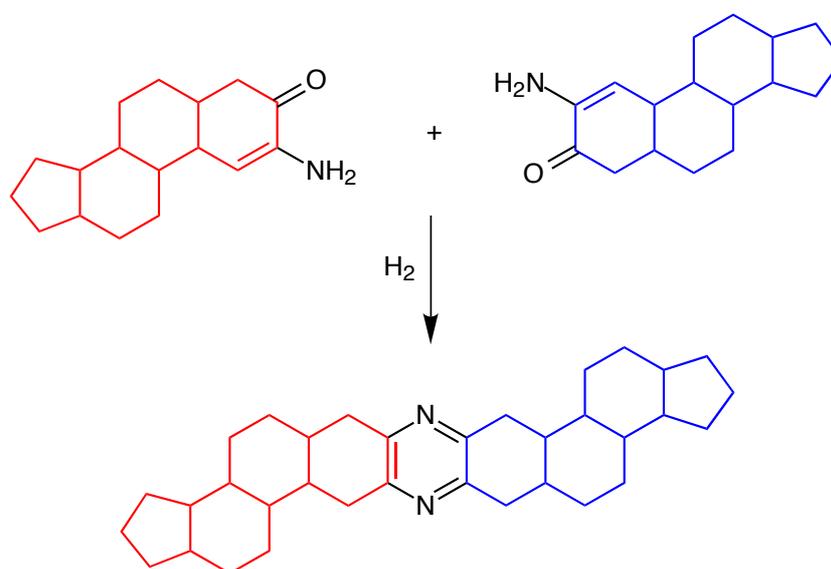
**Schema 16:** Kupplung nach *Heathcock* und *Fuchs* (schematische Darstellung)



Im Arbeitskreis *Winterfeldt* widmete man sich dreier unterschiedlicher Methoden der Generierung des bissteroidalén Pyrazinringes<sup>[42,43,44]</sup>.

Eine Methode befaßt sich mit der an der Gutknecht-Kondensation<sup>[45]</sup> angelehnten Kupplung zweier Enaminoketone. Dieser von *R. Jautelat*<sup>[49, 50]</sup> optimierte Weg führt zu symmetrischen Dimeren [Schema 17]. *R. Jautelat* zeigte jedoch ebenfalls, daß diese symmetrischen Dimere nach der Kupplung noch desymmetrisiert werden können.

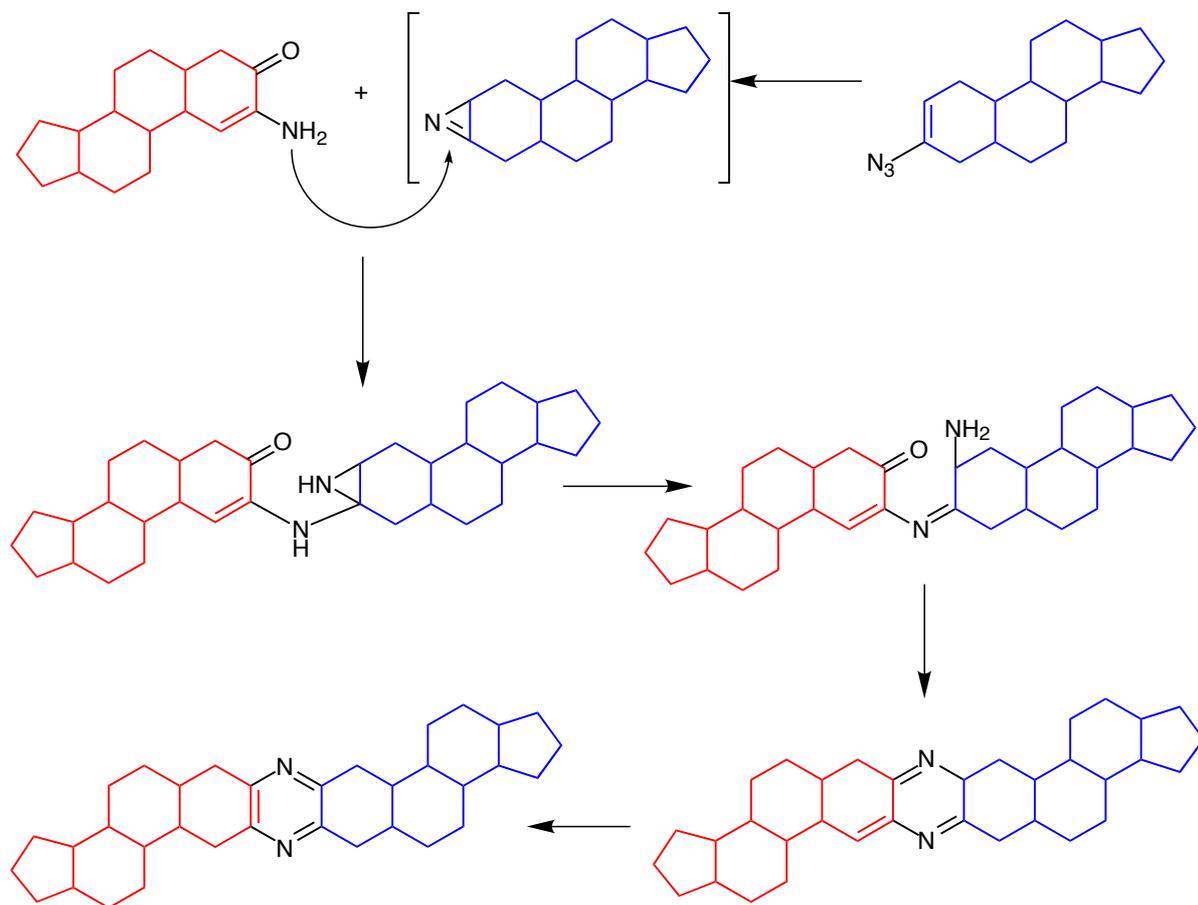
**Schema 17:** *symmetrische* Kupplung zweier Enaminoketone



Die zweite Methode ist die von *M. Drögemüller* etablierte Kupplung<sup>[46]</sup> eines steroidalen Vinylazides, das im Verlauf der Reaktion *in situ* ein Azirin ausbildet und mit einem Enaminoketon reagiert [Schema 18].

Der Azirinring bildet dabei die Doppelbindung zwischen C- und N-Atom an der C3-Position aus, was zu einer regiospezifischen Annelierung der beiden steroidalen Systeme führt.

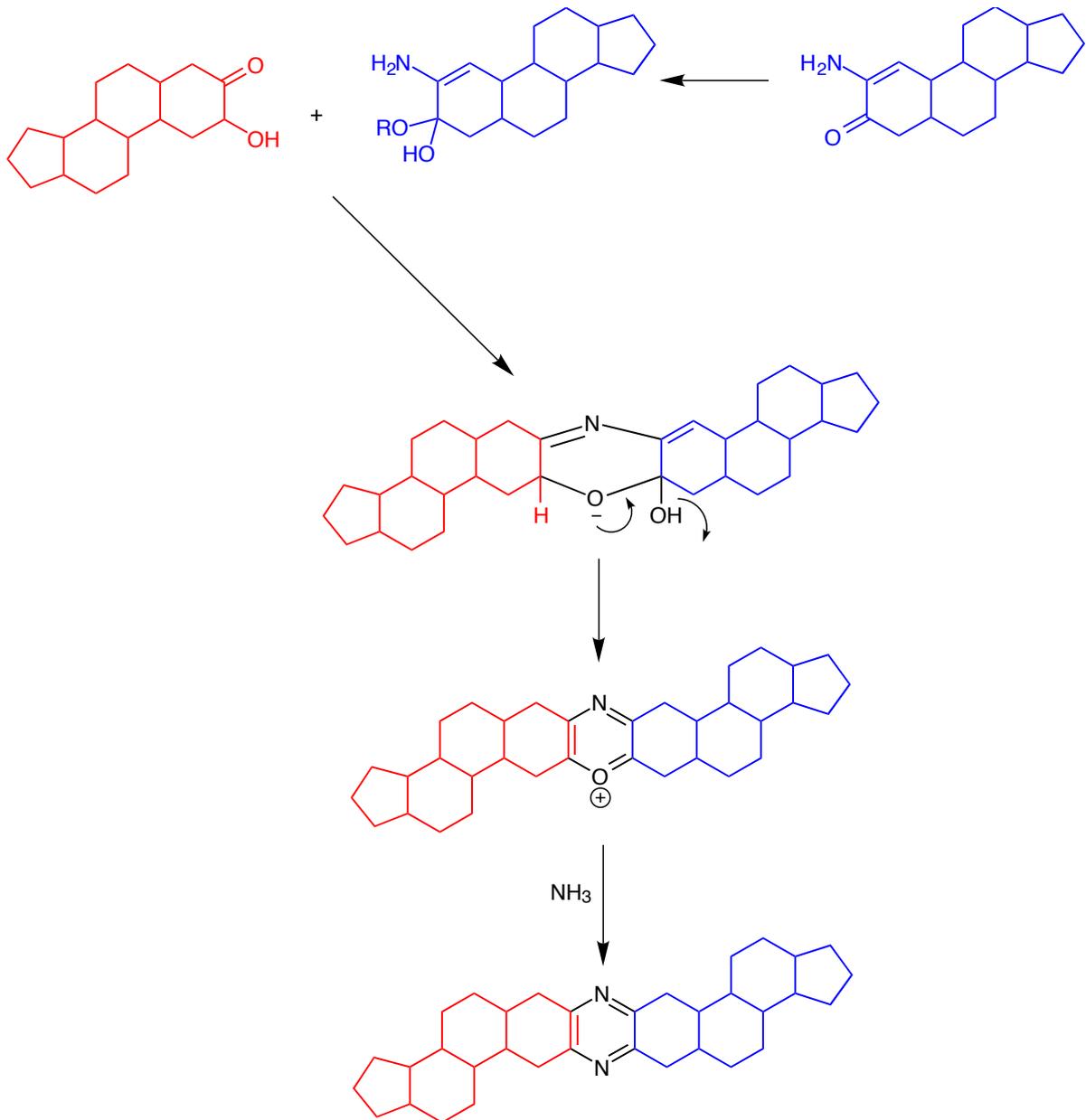
**Schema 18:** *unsymmetrische* Kupplung eines Vinylazids mit einem Enaminoketon



Eine neue Methode wurde von *E. Haak* <sup>[471]</sup> vorgestellt, dabei wurden ein 2-Enaminoketon mit einem  $\alpha$ -Hydroxyketon gekuppelt. [Schema 19].

Für den Ablauf dieser Reaktion wurde der in Schema 19 dargestellte Mechanismus von *E. Haak* vorgeschlagen.

**Schema 19:** Kupplung eines Enaminoketons mit einem  $\alpha$ -Hydroxyketon



Bei dem so postulierten Mechanismus ist als quasi-aromatisches Intermediat ein Oxapyryliumsalz zu fordern, das dann in der wohlbekannten Weise<sup>[71]</sup> mit Ammoniak in das Pyrazin überführt wird.

Das zweite für die Bildung der Pyrazinringes benötigte Stickstoffäquivalent wurde dabei durch das an der Reaktion beteiligte Ammoniumacetat geliefert.

### 3. Aufgabenstellung

Über die Struktur-Wirkungs-Beziehung der Cephalostatine ist bisher noch nicht publiziert worden. Untersuchungen im Arbeitskreis *Winterfeldt*, ergaben drei Essentials für die Wirksamkeit. So ist das Vorhandensein einer  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung für die Wirksamkeit essentiell. Ebenso wurde herausgefunden, daß eine polare Funktionalisierung sowie eine Unsymmetrie des Moleküls für die biologische Wirksamkeit von Bedeutung sind.

Offen bleibt dabei die Frage nach der Bedeutung des Grundgerüsts. Durch die strukturellen Vorgaben bei den Steroiden und die biologische Reaktionssequenz bedingt, sind alle natürlichen Cephalostatine in einer *anti*-Anordnung der beiden steroidalen Reste mit dem Pyrazinring verknüpft.

Zur Darstellung solcher *syn*-Analoge müssen zunächst steroidale Edukte generiert werden, bei denen unter Erhalt des  $\Delta^{14,15}$ -Systems die Donor/Akzeptor-Zentren im Vergleich zu den bisher verwendeten Edukten in umgekehrter Position angebracht sind. Der Tausch der Positionen bei einem der Edukte würde dann zur Drehung einer Steroidhälfte und so zu den gewünschten *syn*-Cephalostatinderivaten führen.

Um zu *syn*-Cephalostatinderivaten zu gelangen, sollten die so gewonnenen Edukte dann durch eine *statistische*-Kupplung miteinander verbunden werden. Diese Methode führt zu *anti*- aber auch zu den gewünschten neuen *syn*-Verbindungen. Dadurch ist es möglich, die beiden Strukturtypen bezüglich ihrer Löslichkeit, Polarität und spektroskopischen Daten zu vergleichen.

Zur selektiven Darstellung der *syn*-Cephalostatinderivate sollte ebenfalls eine *unsymmetrische*-Kupplung durchgeführt werden.

Des Weiteren sollten Untersuchungen, an denen der Biogenese wahrscheinlich sehr nahe kommenden Azapyrillium-Salze vorgenommen werden.

Dazu sollten an Modellversuchen die Kupplung von Bromketonen mit Enaminoketonen untersucht werden. Ein weitere Schritt wäre dann die Kupplung eines Enamionketons mit einem  $\alpha$ -Hydroxyketon unter den von *E. Haak*<sup>[47]</sup> beschriebenen Bedingungen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ausgangsmaterialien

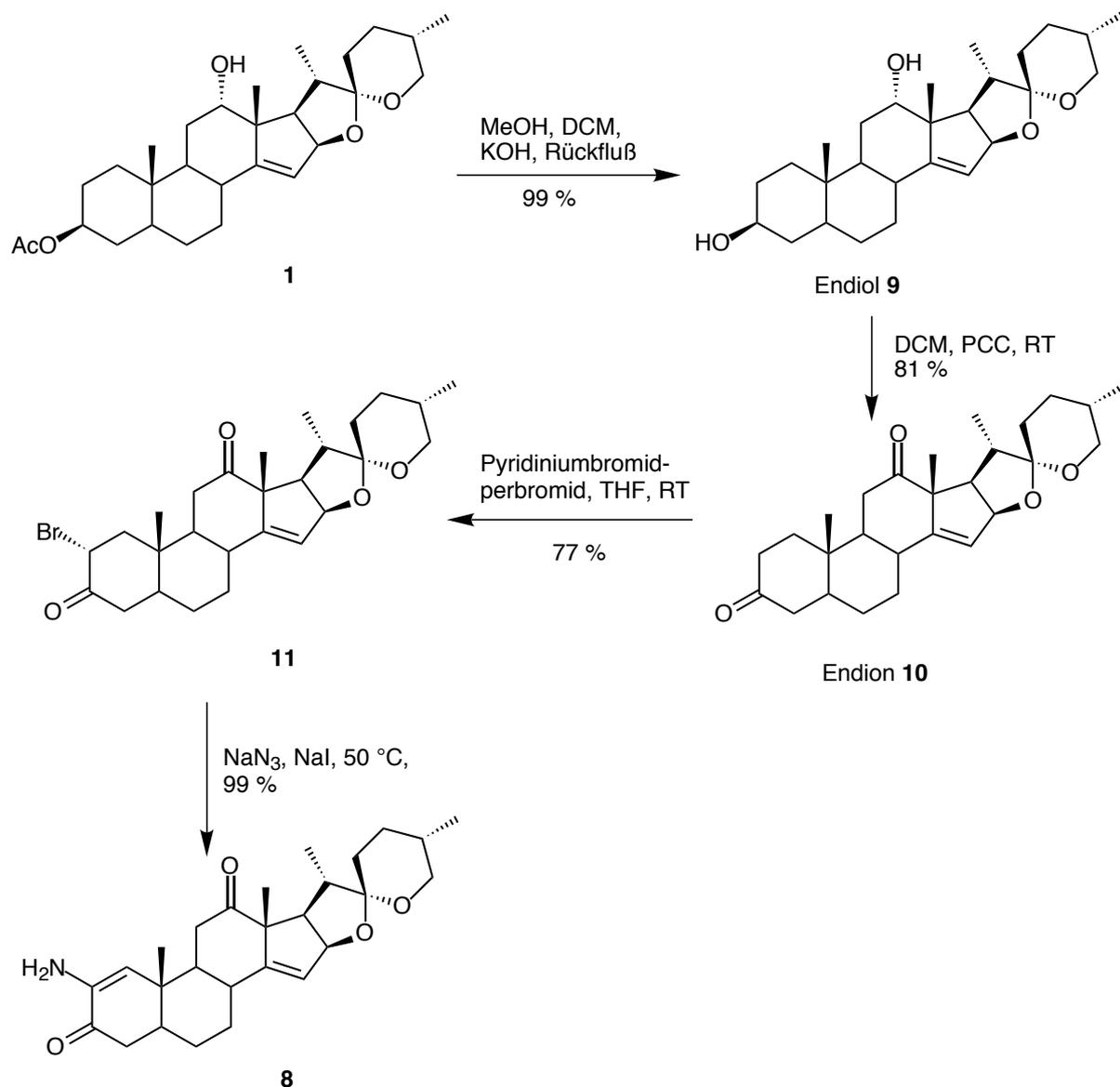
Voraussetzung für die Generierung neuer Cephalostatinderivate ist die Herstellung geeigneter Verbindungen, die als Edukte für eine Kupplung zu *syn*- Cephalostatinderivaten dienen können.

Ein wichtiges Edukt, das in der *anti*- Reihe schon Verwendung gefunden hat, ist das 2-Enaminoketon **8**. Es wurde sowohl bei der *symmetrischen* als auch bei der *unsymmetrischen* Kupplung als Edukt eingesetzt [siehe Kapitel 2].

Der Syntheseweg zum 2-Enaminoketon **8** wurde im Arbeitskreis *Winterfeldt* von A. Kramer<sup>[48]</sup> und R. Jautelat<sup>[49,50]</sup> aufgestellt und konnte für die hier vorgestellten Untersuchungen verwendet werden.

Aus dem Hecogeninacetat **7** wurde der Homoallylalkohol **1** in zwei Stufen dargestellt [siehe Schema 11], der zum 2-Enaminoketon **8** überführt werden konnte [Schema 20].

**Schema 20:** Darstellung des Enaminoketons **8** aus dem Homoallylkolhol **1**



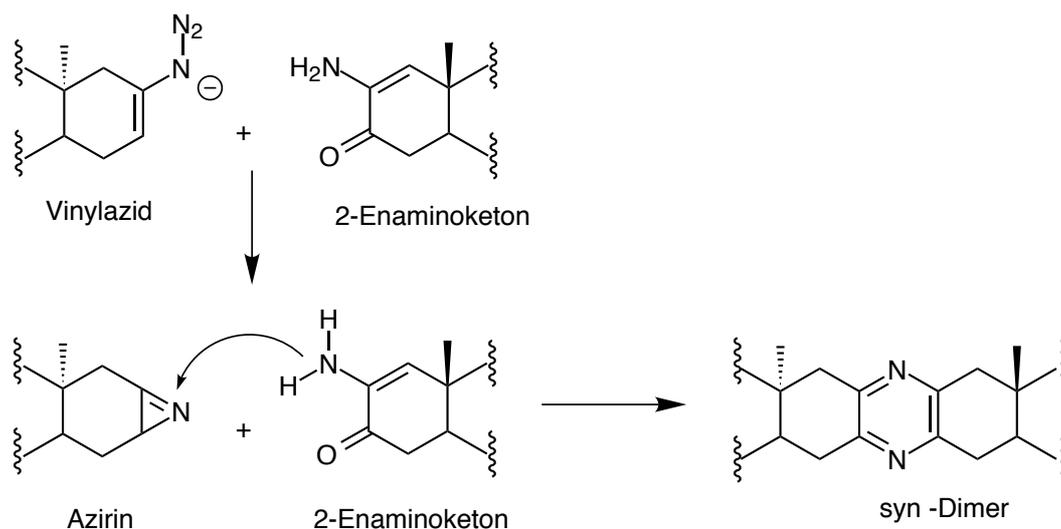
Ein Schutz des Homoallylkolhols in der 12-Position als ersten Schritt im Syntheseverlauf ermöglicht eine Variation der später zu erhaltenden bissteroidalen Kupplungsprodukte.

Die hier beschriebenen Synthesen starten alle vom Homoallylkolhol **1**<sup>[51]</sup>.

### 4.1.1 Darstellung des Vinylazids

Will man die Ergebnisse der *unsymmetrischen* Kupplung<sup>[46]</sup> in der *anti*- Reihe auf eine mögliche *unsymmetrische* Kupplung zu *syn*- Cephalostatinanaloga übertragen, muß ein Steroid generiert werden bei dem sich die Azid-Gruppe nicht wie in der *anti*- Reihe in der 3-Position, sondern in der 2-Position befindet [Schema 21]. Die Position des Azids ist dabei für die regioselektive Bildung des Azirins von Bedeutung. Das Kohlenstoffatom, welches im Vinylazid azidsubstituiert ist, wird im entstehenden Azirin zum Heterocarbonyl-Kohlenstoff.

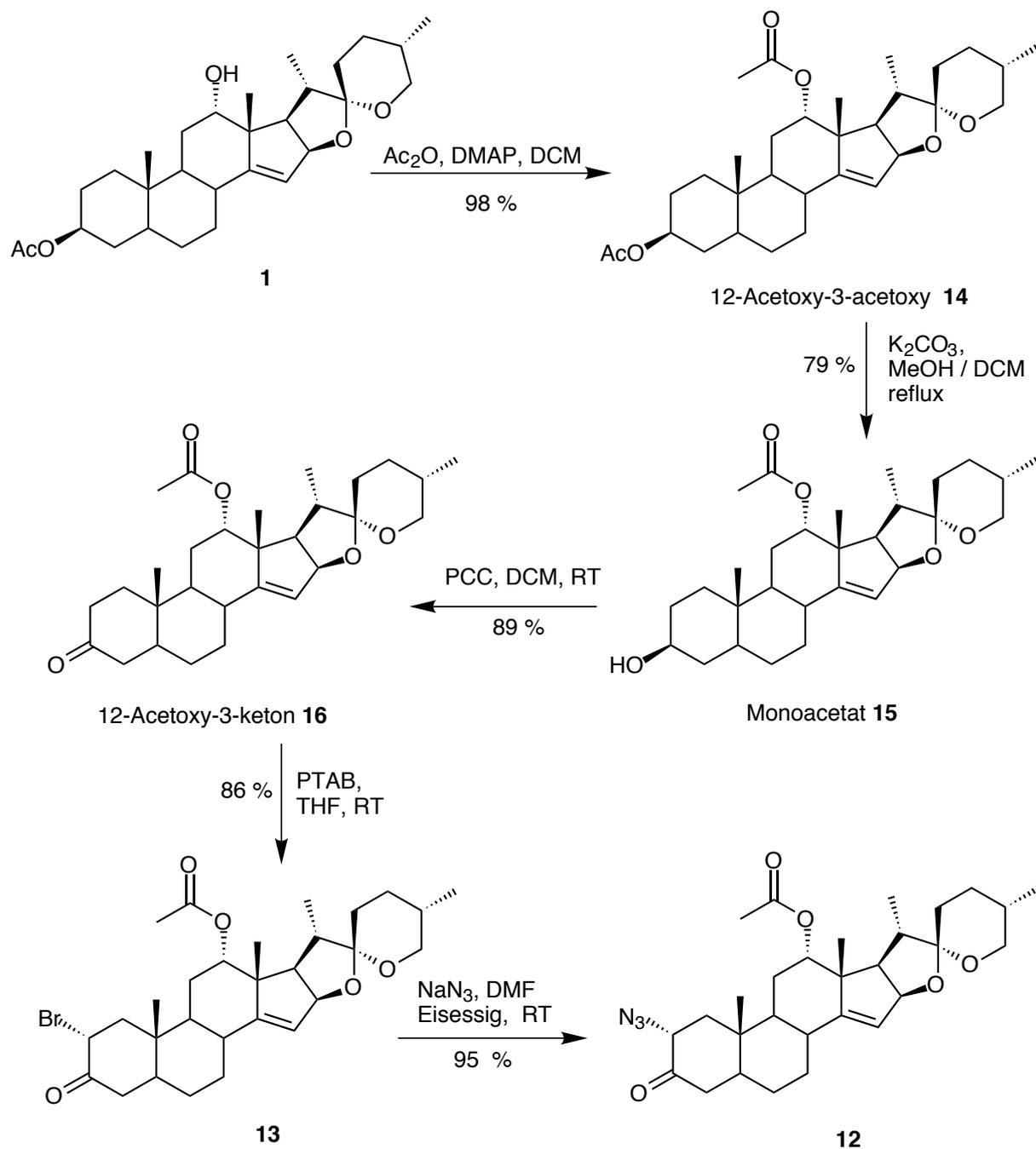
**Schema 21:** *unsymmetrische* Kupplung zum *syn*-Dimer



#### 4.1.1.1 Darstellung des Azidoalkohols

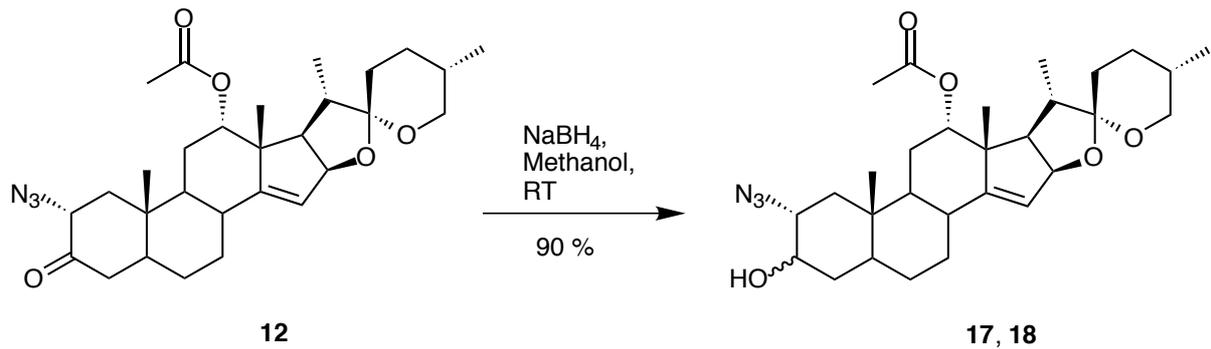
Wie erste Untersuchungen<sup>[52]</sup> zeigten, konnte ein 12-Acetoxy-azidoketon **12** aus dem von *U. Ullmann*<sup>[53]</sup> im Arbeitskreis *Winterfeldt* erstmals synthetisierten Homoallylalkohol **1** in fünf Stufen dargestellt werden [Schema 22].

**Schema 22:** Darstellung des Acetoxy-azidoketons **12**



Das so erhaltene 12-Acetoxy-azidoketon **12** konnte nun zum 12-Acetoxy-azidoalkohol **17**, **18** umgesetzt werden [Schema 23], wobei beide Epimere entstanden.

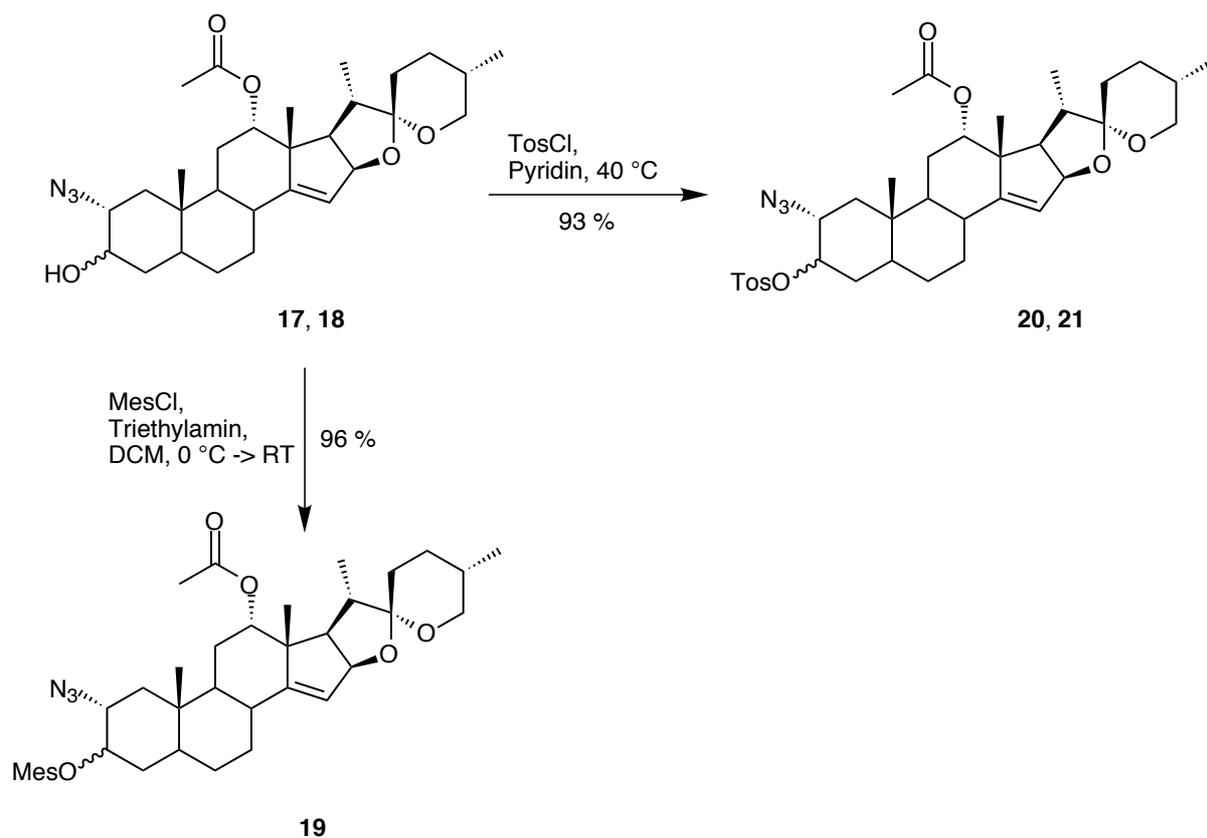
**Schema 23:** Reduktion zum 12-Acetoxy-azidoalkohol **17, 18**



**4.1.1.2 Eliminierung zum 12-Acetoxy-vinylazid**

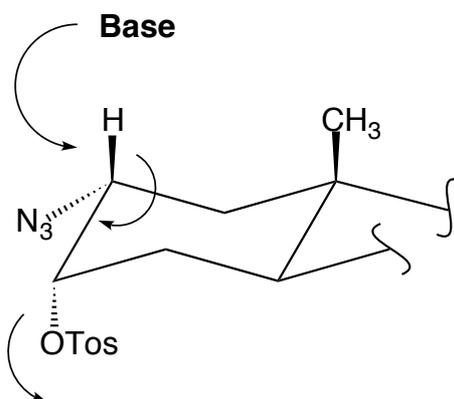
Durch Eliminierung sollte nun aus dem Azidoalkohol **17, 18** ein Vinylazid herstellbar sein. Da es sich beim Alkohol um eine schlechte Fluchtgruppe handelt, sollte zunächst die Überführung in eine in der 3-Position aktivierte Verbindung erfolgen. Es wurde sowohl die tosylierte<sup>[54]</sup> als auch die mesylierte Verbindung hergestellt [Schema 24].

**Schema 24:** Darstellung der in der 3-Position aktivierten Verbindungen



Die beiden Epimere **20, 21** wurden chromatographisch getrennt. Zum erfolgreichen Ablauf der Reaktion wurden die in der 3-Position  $\alpha$ -ständigen Verbindungen benötigt, da nur eine anticoplanare Anordnung der Substituenten am A-Ring zu einer Eliminierung führt [Schema 25]. Eliminierungsversuche, der in der 3 $\beta$ -Position substituierten Verbindungen, scheiterten erwartungsgemäß alle.

**Schema 25:** Anticoplanare Anordnung am A-Ring



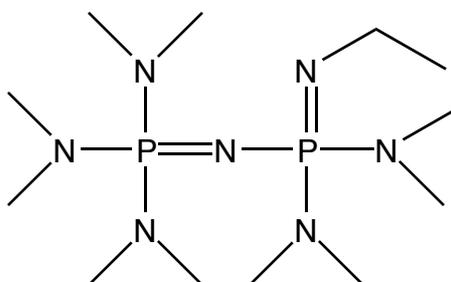
Versuche, die Eliminierung mit KOt-Bu oder mit NaH durchzuführen, ergaben zwar das gewünschte Eliminierungsprodukt, doch wurde gleichzeitig eine Hydrolyse der Acetoxy-Gruppe in der 12-Position beobachtet [Tabelle 1].

Der Einsatz von frisch sublimiertem KOt-Bu führte ebenfalls zur Hydrolyse der Schutzgruppe in der 12-Position.

Ebenso brachten Versuche, die Reaktion bei tiefen Temperaturen ablaufen zu lassen, keinen Ausweg aus diesem Dilema.

Um nukleophile Begleitprozesse auszuschließen, wurde basierend auf den Erfahrungen von *T. Fleßner*<sup>[55]</sup>, die aus einer ähnlichen Problematik resultierten, die Phosphazen-Basen P<sub>2</sub>-Et auch zur Lösung der anstehenden Problematik herangezogen. Dies führte dann zur gewünschten Eliminierung unter Erhalt des Substituenten in der 12-Position [Schema 26].

**Schema 26:** Phosphazen-Base P<sub>2</sub>-Et



**Tabelle 1:** Eliminierung der Azidverbindungen

<b>Edukt</b>	<b>Base</b>	<b>Reaktionsbedingungen</b>	<b>Produkt (Ausbeute in %)</b>
Acetoxy- $\alpha$ -tosylazid <b>20</b>	KOt-Bu	DMSO, RT, 23 h	12-Hydroxy-vinylazid <b>23</b> (12 %)
Acetoxy- $\alpha$ -tosylazid <b>20</b>	Phosphazen-Base (P <sub>2</sub> -Et)	Diethylether/DCM (1 : 1), RT, 29 h	12-Acetoxy-vinylazid <b>24</b> (37 %)
Acetoxy- $\beta$ -tosylazid <b>21</b>	KOt-Bu	DMSO, RT	Edukt <b>21</b> und Edukt mit Verlust der Schutzgruppe in der 12-Position (Produktverhältnis unterschiedlich je nach Reaktionszeit)
Acetoxy- $\alpha$ -mesylazid <b>22</b>	NaH <sup>[156]</sup>	DME, RT	12-Hydroxy-vinylazid <b>23</b> (43 %)
Acetoxy- $\alpha$ -mesylazid <b>22</b>	KOt-Bu	DMSO, RT, 7 h	12-Hydroxy-vinylazid <b>23</b>

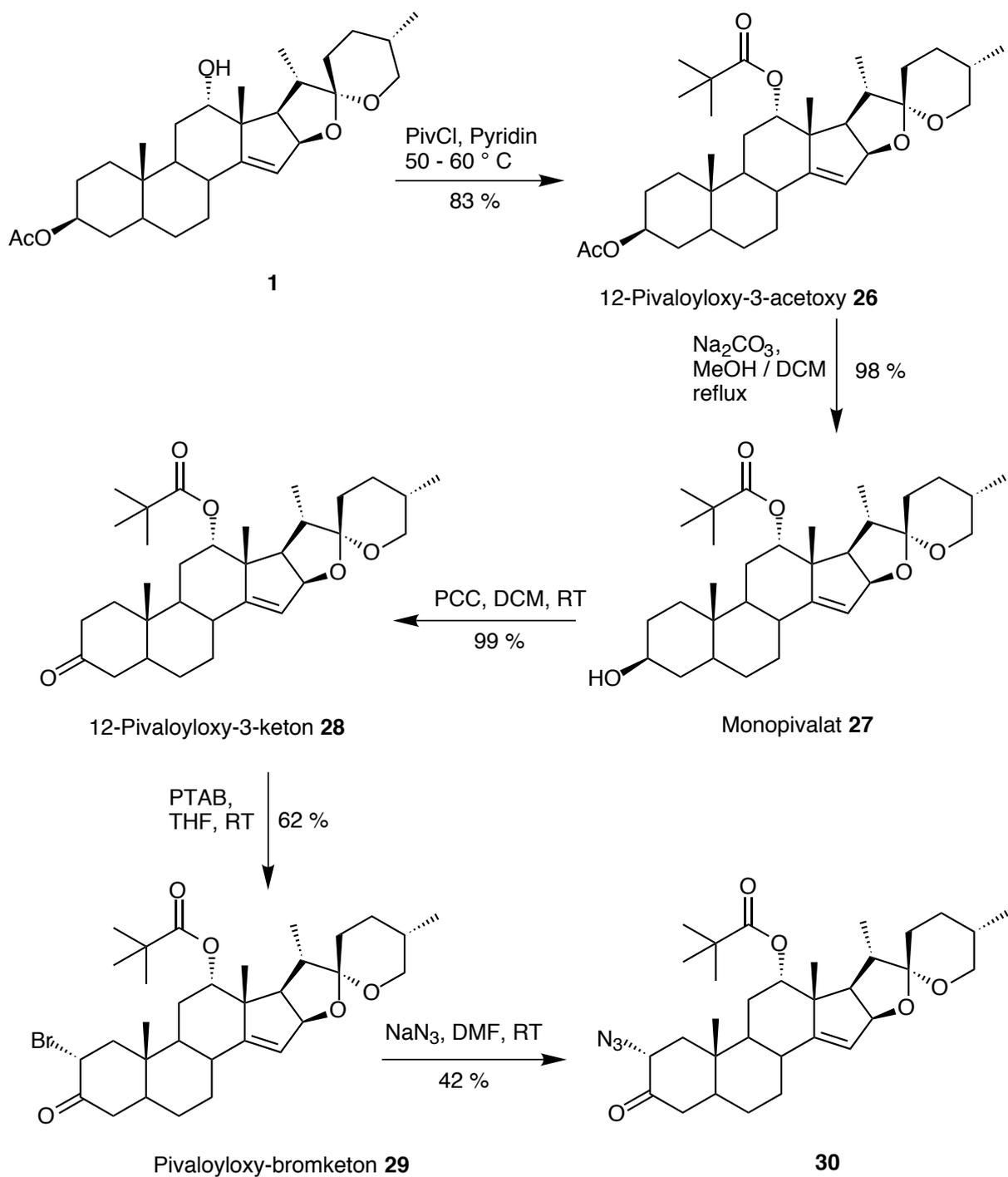
Um die Problematik, der Hydrolyse der 12-Acetoxy-Gruppe zu umgehen, wurde ein Schutz der 12-Position mit einer Pivalat-Gruppe vorgenommen, da sich diese bekanntermaßen nicht leicht verseifen läßt.

#### 4.1.1.3 Darstellung des 12-Pivaloyloxy-vinylazid

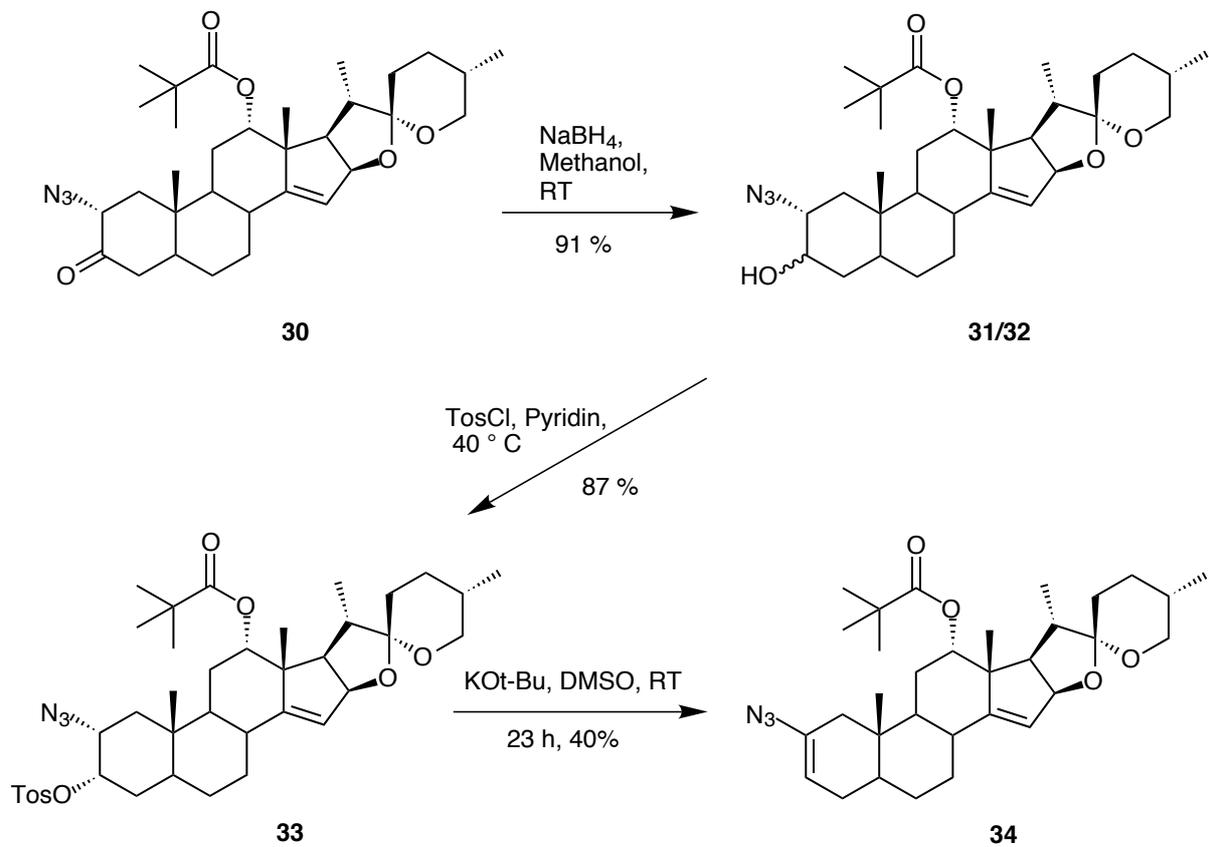
Zur Herstellung des 12-Pivalat geschützten Vinylazids wurde ein ähnlicher Syntheseweg beschrieben wie zur Darstellung des 12-Acetoxy-vinylazids **24** [Schema 27 und 28].

Ebenfalls ausgehend vom Homoallylalkohol **1** wurde die 12-Position als Pivalat geschützt. Anschließende Verseifung in der 3-Position, gefolgt von einer PCC-Oxidation, ergab das Pivaloyloxy-3-ke-ton **28**, welches durch Bromierung mit Phenyl-trimethylammonium-perbromid in das Bromketon **29** überführt werden konnte. Durch Umsetzung des Bromketons im technischen DMF wurde das Azidoketon **30** erhalten.

**Schema 27: Darstellung des Pivaloyloxy-azidoketons 30**



**Schema 28:** Darstellung des 12-Pivaloyloxy-vinylazids **34**



Bei der Reduktion zu den Alkoholen wurden 35 % des gewünschten  $\alpha$ -Alkohols **31** und 56 % des  $\beta$ -Alkohols **32** erhalten.

Um die bei 41 % liegende Ausbeute der Eliminierung des  $\alpha$ -Tosylats **33** zu verbessern, wurden weitere Untersuchungen mit anderen Basen unternommen [Tabelle 2].

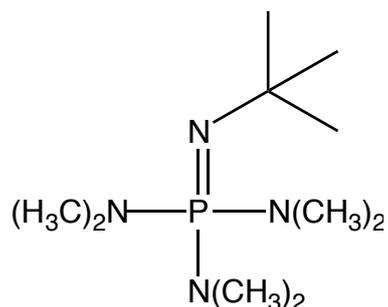
**Tabelle 2:** Ergebnisse der Untersuchungen zur Eliminierung

Reduktionsmittel	eq	Lösungsmittel	Temp.	Zeit	Produkte (Ausbeute)
KOt-Bu	2	DMSO	RT	23 h	Vinylazid (41 %)
Phosphazen-Base (P <sub>2</sub> -Et)	2,6	DCM / Diethylether (1:1)	RT	28 h	Vinylazid (73 %)
Phosphazen-Base (P <sub>1</sub> -t-Bu)	1,5	DCM / Diethylether (1:1)	RT	4 d	keine Reaktion
DBU	1,5	DMF	75 °C	29 h	Vinylazid (42 %)
DBU	5	DMF	75 °C	23 h	Vinylazid (46 %)
DBU	5	DMF	105 °C	5 h	Vinylazid (9 %)
Phosphazen-Base (P <sub>1</sub> -t-Bu)	3	DCM / Diethylether (1 : 1)	RT	4 d	keine Reaktion

Die Ausbeute bei der Eliminierung zum Pivaloyloxyvinylazid **34** konnten durch die Verwendung von DBU<sup>[57]</sup> in DMF bei 75 °C auf 46 % verbessert werden. Verwendete man die allerdings sehr teure Phosphazenbase P<sub>2</sub>-Et [Schema 25] in Diethylether / Dichlormethan (1 : 1) bei Raumtemperatur, so ließ sich die Ausbeute sogar auf 73 % steigern.

Bei Einsatz der preisgünstigeren Phosphazenbase P<sub>1</sub>-t-Bu [Schema 29] wurde auch nach vier Tagen keine Reaktion beobachtet.

### Schema 29: Phosphazenenbase P<sub>1</sub>-tBu



Diese Resultate, zusammen mit Befunden, die in der Dissertation T. Fleßner<sup>[55]</sup> niedergeschrieben wurden, lehren sehr eindringlich, daß die zu Vinylaziden führenden Eliminierungsprozesse vorteilhaft mit Phosphazenenbasen zu katalysieren sind und daß sie sogar die einzige ergiebige und verlässliche Lösung bieten.

Der Versuch, eine Eliminierung am  $\beta$ -Tosylat **35** vorzunehmen, scheiterte und bestätigte damit die schon in der Acetoxy-Reihe gemachte Beobachtung, daß die gewünschte Reaktion nur aus der anticoplanaren Anordnung abläuft [siehe Kapitel 4.1.1.2] <sup>[58]</sup>.

#### 4.1.1.4 Reduktion der Ketogruppe in der 3-Position des Steroids

Bei der Reduktion des Pivaloyloxyazidoketons **30** zum Pivaloylazidoalkohol wurde ein Epimerengemisch der beiden Alkohole **31** und **32** erhalten. Bei diesem Gemisch entstand überwiegend der  $\beta$ -Alkohol **32**. Dieser ließ sich zwar säulenchromatographisch abtrennen, jedoch das Ziel einer selektiven Methode zum Erhalt des gewünschten  $\alpha$ -Epimers **31** wurde weiter verfolgt.

Diese Reduktion wurde mit Natriumborhydrid durchgeführt. Um eine Selektivität zu Gunsten des  $\alpha$ -Alkohols **31** zu erreichen, wurden Versuche mit DIBAH<sup>[59]</sup> und Li-Selektrid als Reduktionsmittel unternommen [Tabelle 3].

Dabei stellte sich heraus, daß bei der Verwendung von DIBAH überwiegend der  $\beta$ -Alkohol **32** gebildet wurde. Bei tieferen Temperaturen lief die Reaktion nur sehr langsam ab oder es kam zu keiner Reaktion, erhöhte man jedoch die Temperatur, traten Nebenprodukte auf.

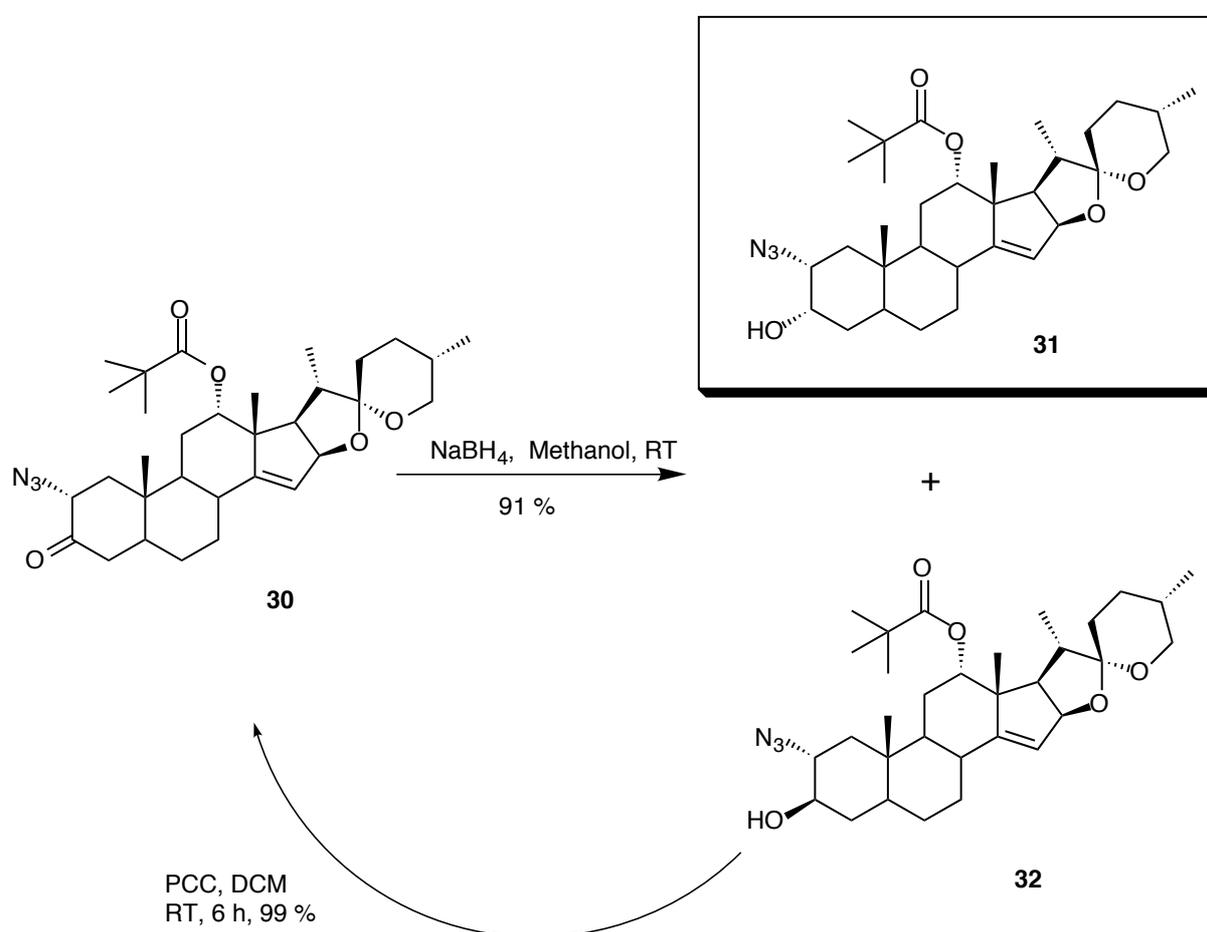
Die Verwendung von Li-Selektrid generierte dagegen selektiv nur ein Produkt, daß gewünschte  $\alpha$ -Epimer **31**. Dieses jedoch nur in 57 %iger Ausbeute.

**Tabelle 3:** Reduktion der Ketogruppe in der 3-Position des Steroids

Reduktionsmittel	eq	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Produkte (Ausbeute)
NaBH <sub>4</sub>	4	MeOH / DCM (10 : 1)	RT	1 h	$\alpha$ -Alkohol (35 %) $\beta$ -Alkohol (56 %) (insgesamt: 91 %)
DIBAH	1	THF	- 78°C	3 h	keine Reaktion
DIBAH	2	THF	- 78°C	3 1/2 h	keine Reaktion
DIBAH	4	THF	-78°C	2 h	keine Reaktion
DIBAH	4	THF	RT	16 h	$\alpha$ -Alkohol (6 %) $\beta$ -Alkohol (13 %) Nebenprodukte
DIBAH	1	Toluol	- 78°C	5 1/4 h	keine Reaktion
DIBAH	1	Toluol	0°C	1 h	keine Reaktion
DIBAH	2	Toluol	RT	einige Tage	sehr geringer Umsatz Reaktion / Zersetzung
Li-Selektrid	1,4	Toluol	- 78°C	3 1/2	keine Reaktion
Li-Selektrid	3,4	Toluol	RT	3 d	$\alpha$ -Alkohol (57 %)

Durch die hohe Ausbeute (91 %), die bei der Reduktion mit Natriumborhydrid insgesamt erzielt wurde, stellte sich in der Praxis diese Methode als das Mittel der Wahl heraus. Der anfallende nicht benötigte  $\beta$ -Alkohol **32** konnte durch eine PCC-Oxidation nahezu quantitativ in das Edukt **30** zurückgeführt werden und durch diesen Cyclus wieder als Edukt für die Reduktion Verwendung finden [Schema 30].

**Schema 30:** Reduktion des Azidoketons **30**, sowie dessen Rückgewinnung



## 4.1.2 Darstellung der Enaminoketone

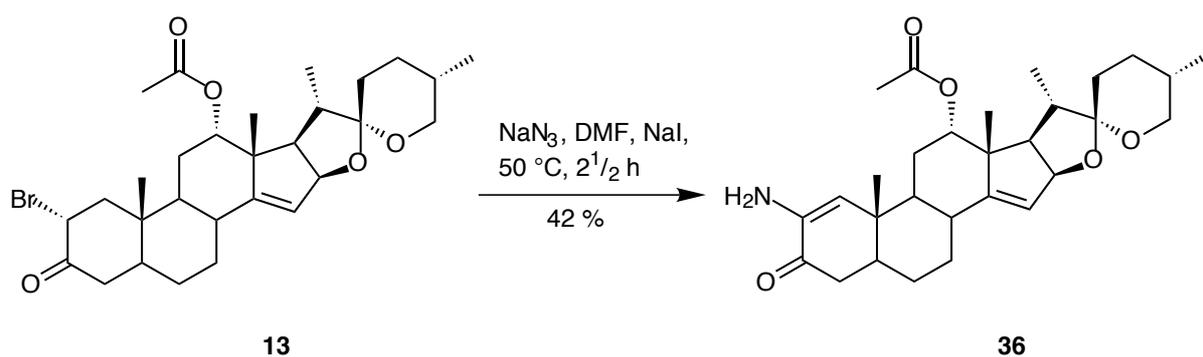
Für die Kupplung zu den Cephalostatinanaloga sind steroidale Edukte mit Enaminoketo-Funktionalität am A-Ring geeignet. So wurden bei fast allen in unserem Arbeitskreis durchgeführten Kupplungen das 2-Enaminoketon **8** eingesetzt. Für die Darstellung von *syn*-Dimeren ist es notwendig auch Enaminoketone zu generieren bei denen die Donor/Akzeptor-Gruppen vertauscht sind, um so bei der Kupplung eine Drehung des einen Steroids zu erreichen.

### 4.1.2.1 Darstellung der 2-Enaminoketone

Wie im Schema 21 gezeigt, ist die Synthese des 2-Enaminoketons **8** im Arbeitskreis *Winterfeldt* bekannt.

Ebenso wurde um einen größeren Pool an Edukten zu erhalten das 12-Acetoxy-2-enaminoketon **36** aus dem 12-Acetoxy-bromketon **13**, dessen Darstellung<sup>[59]</sup> in Schema 22 gezeigt wurde, durch Umsetzung mit Natriumazid in Dimethylformamid unter Zugabe einer Spatelspitze NaI synthetisiert [Schema 31].

**Schema 31:** Darstellung des 12-Acetoxy-2-enaminoketons **36**



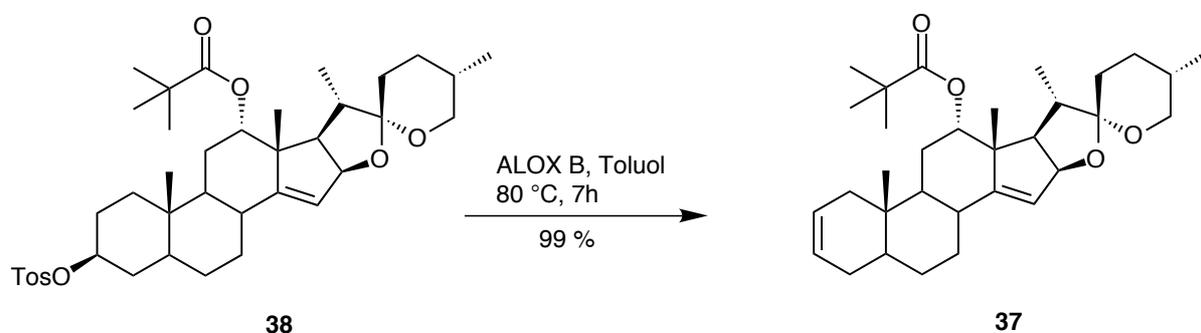
#### 4.1.2.2 Darstellung der 3-Enaminoketone

Aus den oben genannten Gründen war die Darstellung von Enaminoketonen von essentieller Bedeutung für die Synthese von *syn*- verknüpften Cephalostatinderivaten, bei denen sich das Amin nicht in der 2-Position sondern in der 3-Position befand. Dies bedeutete, daß die Funktionalitäten (Keton und Enamin) am A-Ring vertauscht werden mußten.

Erste Überlegungen basierten auf den Arbeiten von *E. Zbiral* <sup>[60,61,62]</sup>, dabei sollte der A-Ring ausgehend vom 12-Pivaloyloxy-2,14-dien **37** mit Iod(III)trifluoracetat<sup>[63,64]</sup> umgesetzt werden.

Dieses 2,14-Dien **37** war leicht aus dem 12-Pivaloyloxy- $\beta$ -tosylat **38**, durch Erhitzen auf 80 °C in Toluol bei Anwesenheit von ALOX B (ACROS 50-200 MICRON) darzustellen<sup>[46]</sup> [Schema 32].

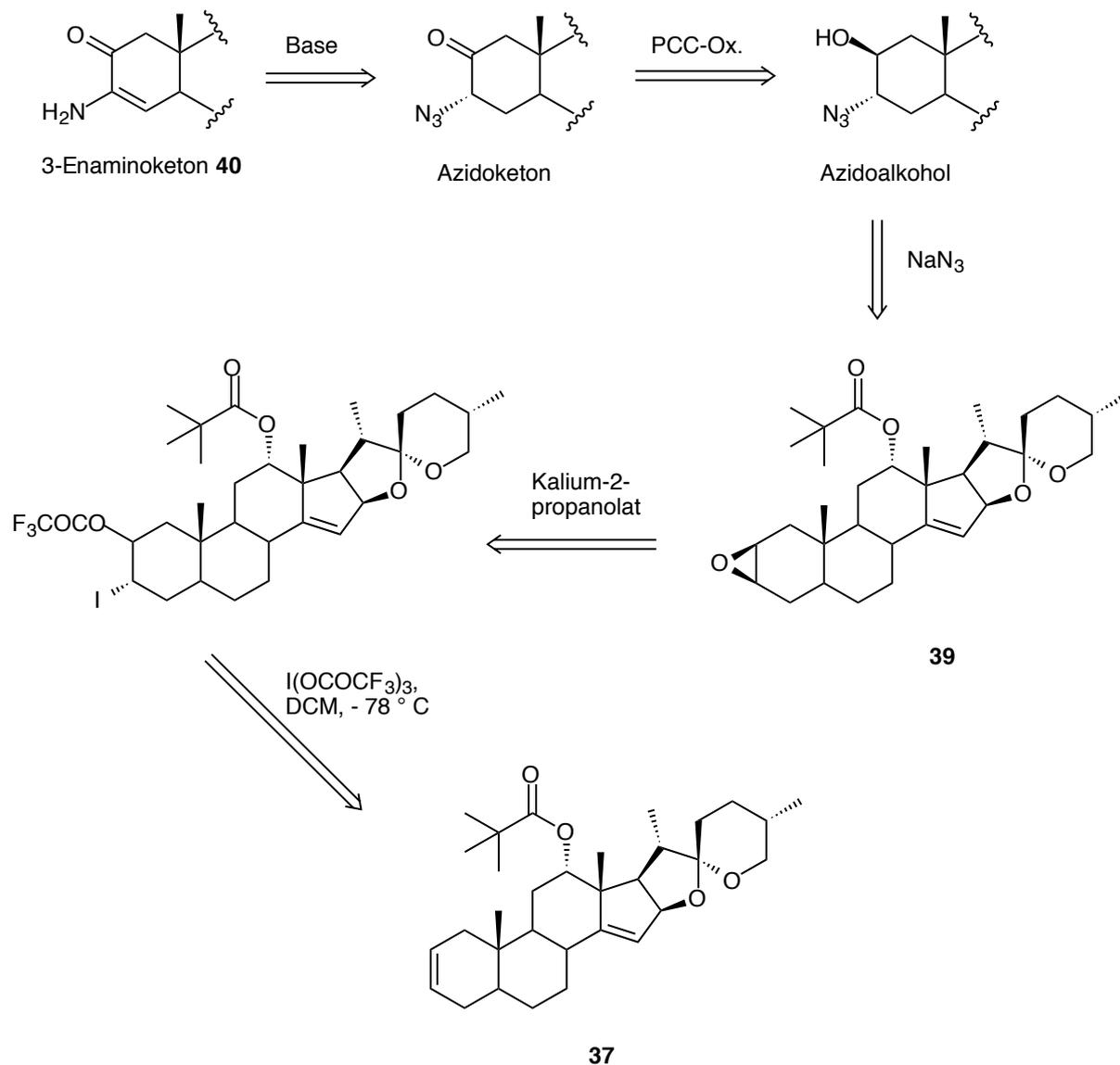
**Schema 32:** Darstellung des 12-Pivaloyloxy-2,14-diens **37**



In einem weiteren Schritt sollte dann das entstandene Produkt mit Kalium-2-propanolat zum  $\beta$ -Epoxid umgesetzt werden.  $\alpha$ -Epoxidierungen wurden bereits im Arbeitskreis *Winterfeldt* durchgeführt ohne das die  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung dabei ebenfalls epoxidiert wurde. Das Epoxid **39** sollte dann mit Natriumazid geöffnet und der dabei entstandene Azidoalkohol oxidiert

werden. In einem weiteren Schritt würde dann das Azidoketon in das 12-Pivaloyloxy-3-enaminoketon **40** überführt, welches dann zur Kupplung zur Verfügung stünde [Schema 33].

**Schema 33: Retrosynthese zum 3-Enaminoketon**



Dieser Plan mußte jedoch verworfen werden, da sich bei der Umsetzung mit Iod(III)trifluoracetat keine Reaktion beobachten ließ. Es wurde nur das Edukt **37** zurückgewonnen.

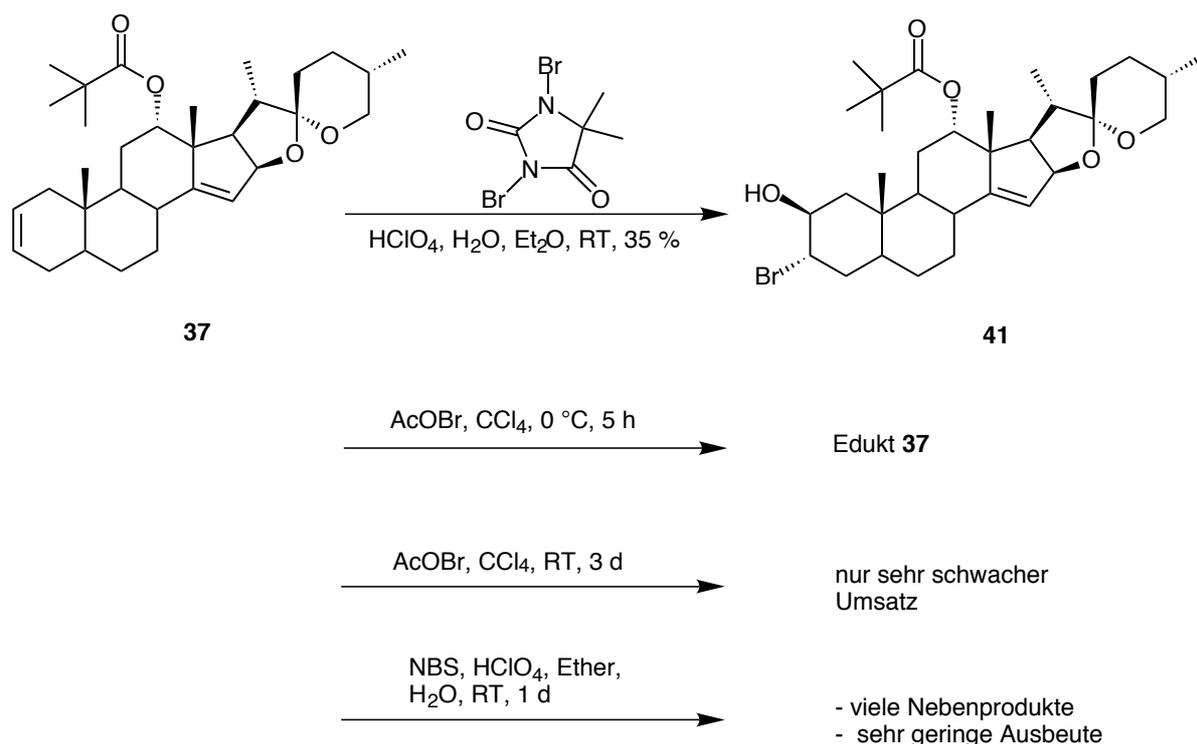
Da bei der Reaktion mit der Bildung eines Komplexes zu rechnen war, versuchte man zuerst  $I_2$  zur Suspension des Trifluoracetates in Dichlormethan zu geben, um dann nach einstündigem Rühren das Edukt **37** hinzuzufügen. Aber auch hier kam es zu keiner Reaktion. Die Erhöhung der Temperatur auf  $45\text{ }^\circ\text{C}$  (24 h) und selbst sieben Stunden Rückfluß in Dichlormethan, führte nur zur Rückgewinnung des Eduktes **37**.

Folge weitere Untersuchungen zur Funktionalisierung des A-Rings wurden außerdem unternommen.

Beim Versuch das 2,14-Dien **37** mit AcOBr in Tetrachlorkohlenstoff bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  umzusetzen, wurde nach fünf Stunden nur das Edukt **37** zurückgewonnen. Bei Raumtemperatur wurde nach drei Tagen nur ein sehr schwacher Umsatz zum Bromhydrin **41** beobachtet.

Erst die Verwendung von 1,3-Di-bromo-5,5-dimethylhydantion brachte die gewünschte Reaktion zum Bromalkohol **41** in 35 prozentiger Ausbeute [Schema 34]. N-Bromsuccinimid verstärkte die Bildung von Nebenprodukten.

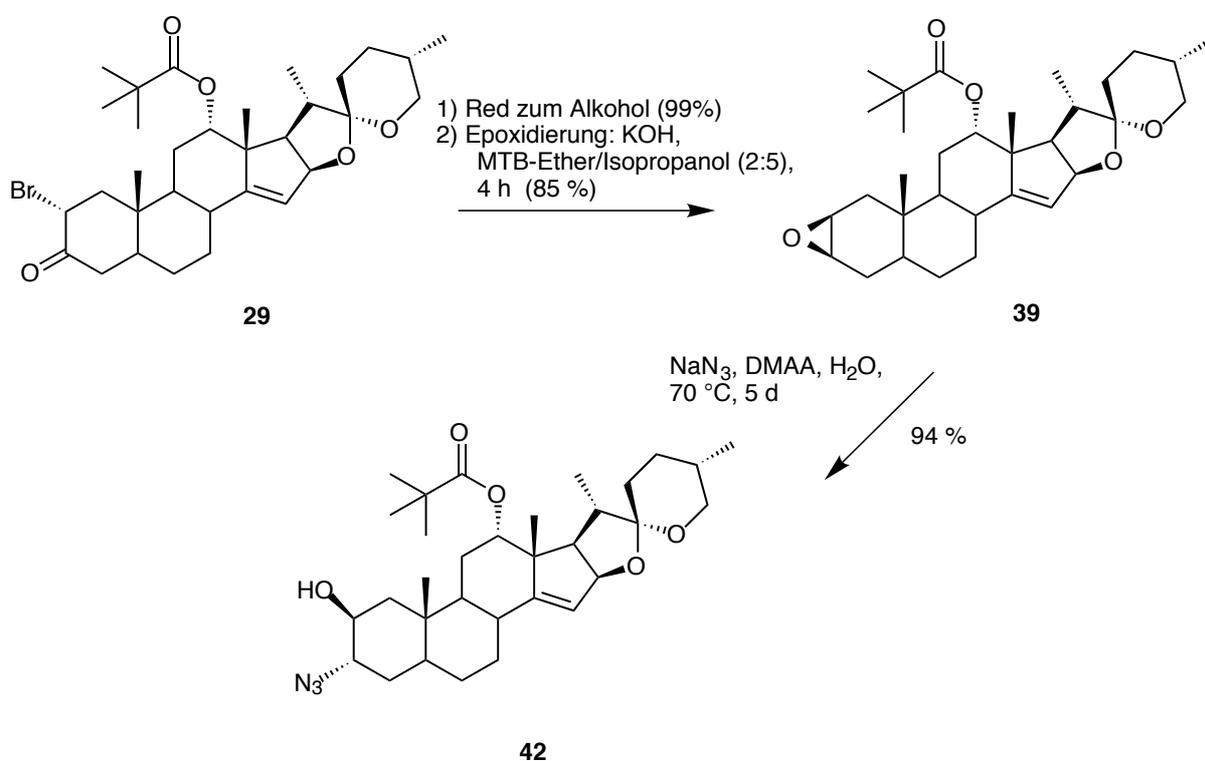
**Schema 34:** Versuche zur Funktionalisierung des A-Rings ausgehend vom 2,14-Dien **37**



Auf Grund des Scheiterns dieser Reaktionen oder des nur schwachen Umsatzes wurde auf ein bereits bekanntes Verfahren zur Synthese des  $\beta$ -Epoxids **39** zurückgegriffen.

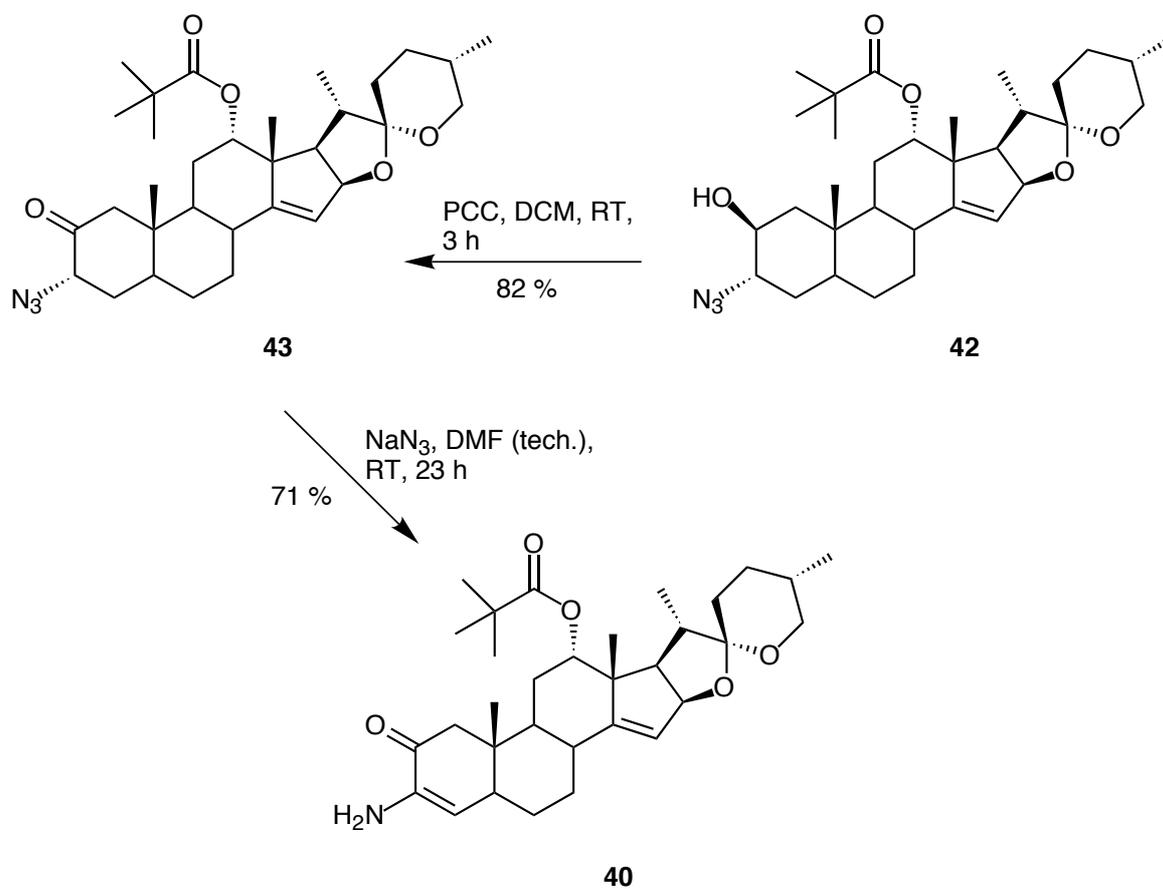
Basierend auf den Arbeiten von A. Kramer <sup>[48]</sup> im Arbeitskreis Winterfeldt konnte der Azidoalkohol **42** ausgehend vom Bromketon **29** dargestellt werden [Schema 35].

**Schema 35:** Darstellung des Azidoalkohols **42**



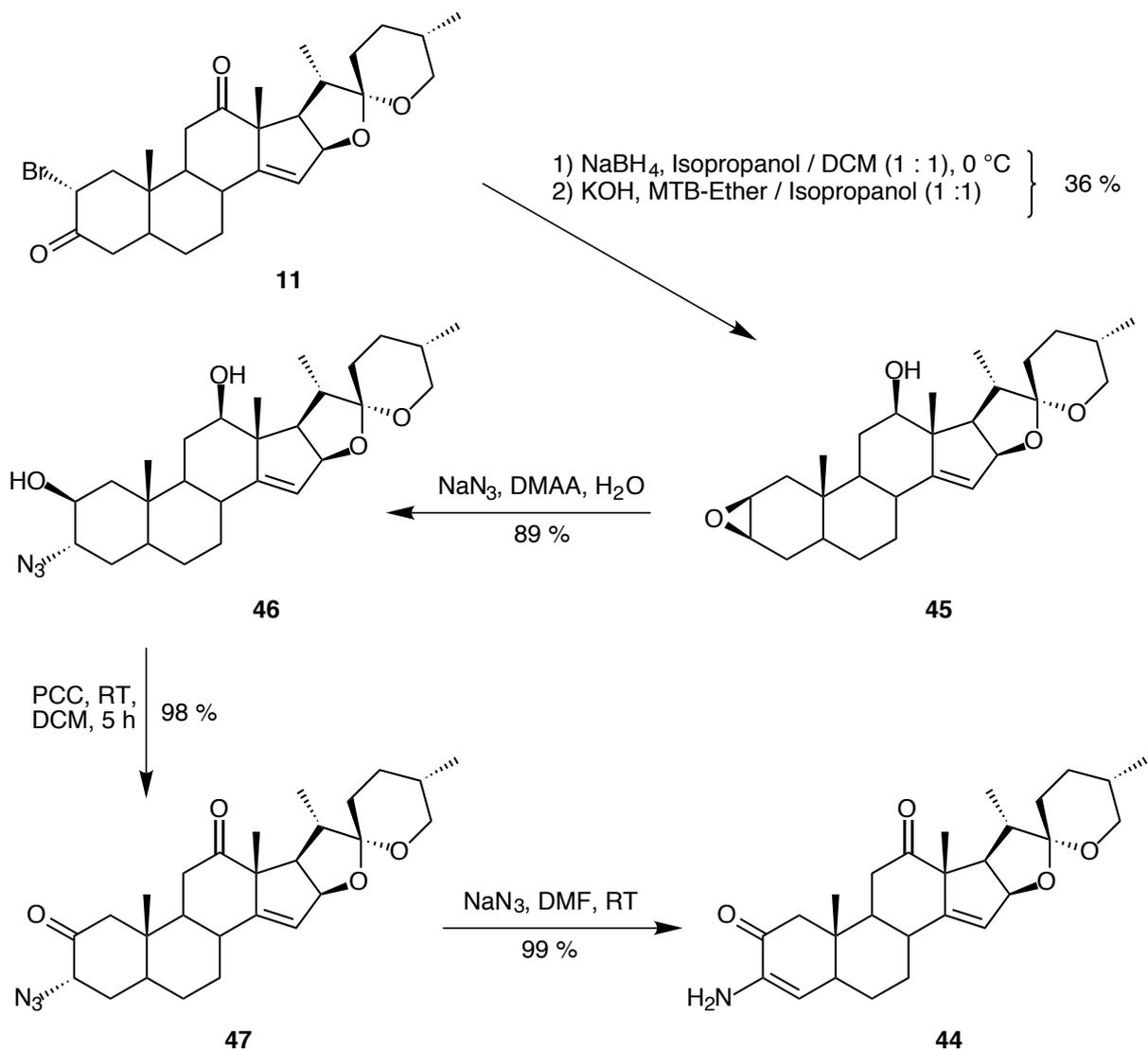
Der so gewonnene Azidoalkohol **42** konnte nun durch Oxidation mit PCC in das Azidoketon **43** überführt werden. Anschließende Umsetzung mit NaN<sub>3</sub> in technischem DMF bei Raumtemperatur ergab das gewünschte 12-Pivaloxyloxy-3-enaminoketon **40** [Schema 36].

**Schema 36:** Darstellung des 12-Pivaloyloxy-3-enaminoketons **40**



Auf dem gleichen Weg wurde das ungeschützte 3-Enaminoketon **44** aus dem Bromketon **11** dargestellt [Schema 37].

**Schema 37:** Darstellung des 3-Enaminoketons **44**



Die Umsetzung des Azidoketons **47** zum 3-Enaminoketon **44** wurde dabei im technischen Dimethylformamid durchgeführt. Auch die Anwesenheit von Natriumazid stellte sich für die Reaktion als wichtig heraus [Tabelle 4].

**Tabelle 4:** Reaktion zum 3-Enamioketon **44**

<b>Edukt</b>	<b>Reaktionsbedingungen</b>	<b>Produkt</b>
Azidoketon <b>47</b>	5 eq NaN <sub>3</sub> , altes DMF, RT, 22 h	3-Enaminoketon <b>44</b> , 93 % Ausbeute
Azidoketon <b>47</b>	abs. DMF, RT, 5 h	keine Reaktion (Edukt <b>47</b> )
Azidoketon <b>47</b>	altes DMF, RT, 5 d	keine Reaktion (Edukt <b>47</b> )
Azidoketon <b>47</b>	altes DMF, 80 °C, 5 h	sehr schwacher Umsatz zum 3- Enaminoketon <b>44</b>

Für die Reaktion ist das Vorhandensein von Base eine Voraussetzung. Diese Base wurde durch die im technischen (lange stehen gelassenen, nicht destillierten) Dimethylformamid enthaltenen Amine der Reaktion zugeführt. Ebenfalls hat auch das Natriumazid schwach basische Eigenschaften.

#### 4.1.2.3 Darstellung des $\alpha$ -Hydroxyketons

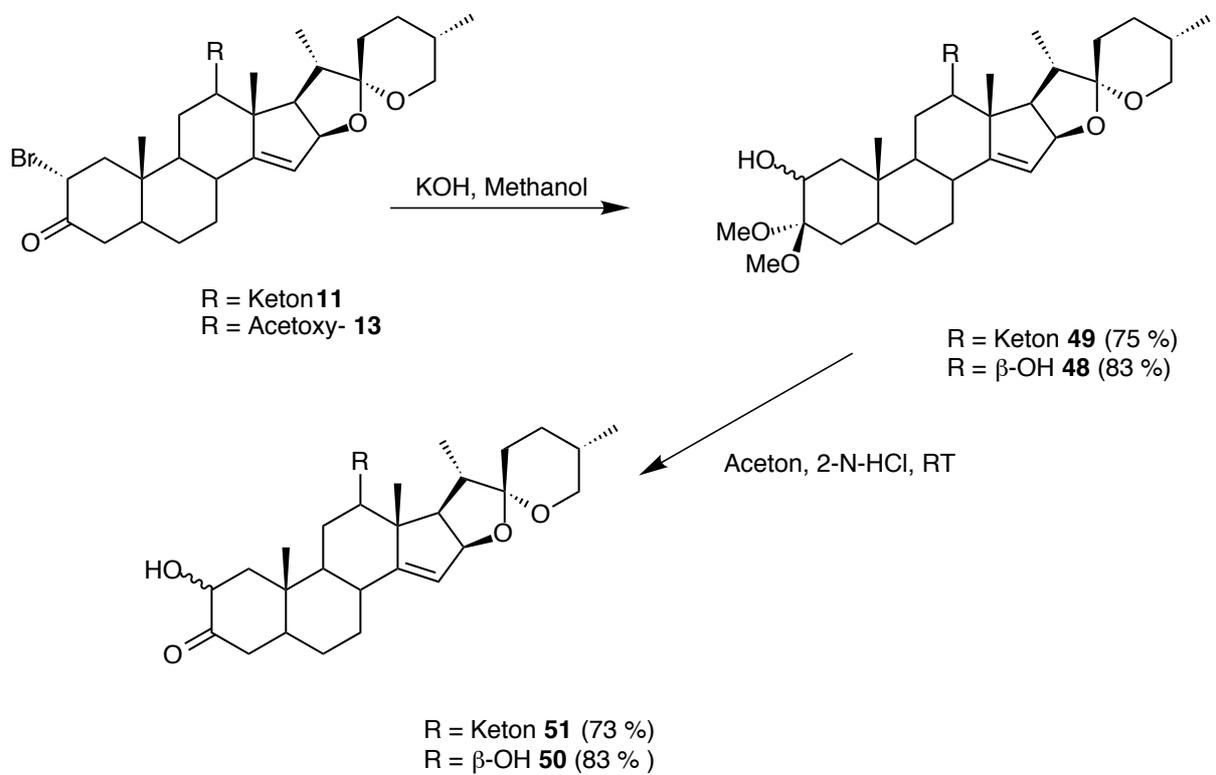
Für eine Kupplung eines Enaminoketons mit einem  $\alpha$ -Hydroxyketon nach der von *E. Haak* im Arbeitskreis *Winterfeldt* vorgeschlagenen Methode [siehe Kapitel 2] war dementsprechend die Synthese eines solchen  $\alpha$ -Hydroxyketons notwendig.

*E. Haak* ging bei seinen Untersuchungen von einem in der 14,15-Position gesättigten Bromketon aus, während hier, in Anlehnung an die große Bedeutung der  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung

für die biologische Wirksamkeit der Cephalostatine, von den Bromketonen **13** und **11** ausgegangen wurde.

Umsetzung der Bromketone **13** und **11** mit KOH in Methanol führte zu den Dimethylketalen **48** und **49**, welche durch eine saure Hydrolyse die Produkte **50** und **51** lieferten [Schema 38].

**Schema 38:** Darstellung der  $\alpha$ -Hydroxyketone **50** und **51**



## 4.2 Kupplungen

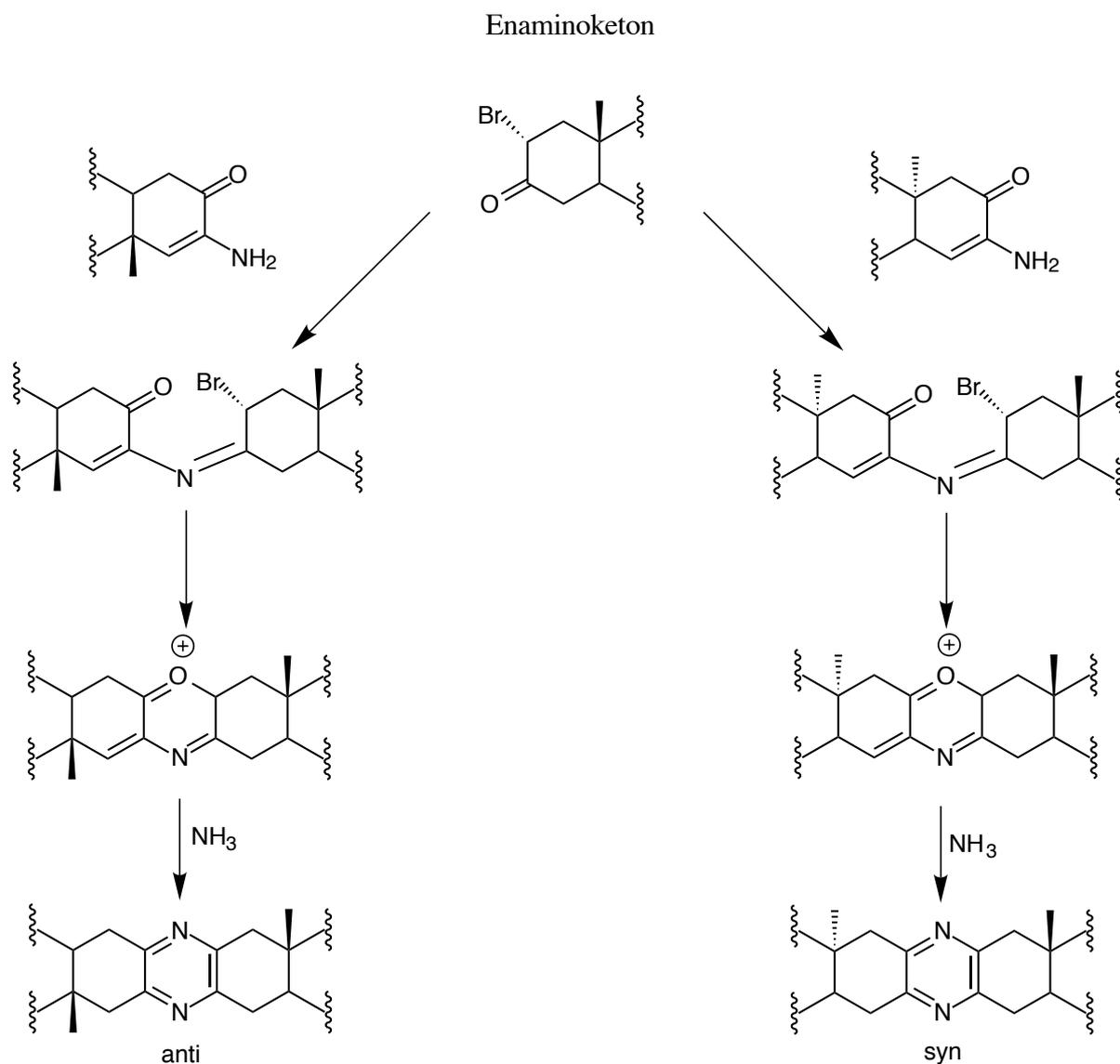
### 4.2.1 Versuche zur Kupplung eines Bromketons mit einem Enaminoketon

Durch das Vorhandensein von im Meer gelöstem Magnesiumbromid sind  $\alpha$ -Bromketone in der Biosynthese von marinen Naturstoffen ein möglicher und häufig angetroffener Baustein.

Um einen biomimetischen Zugang zu bissteroidalen Pyrazinen zu erhalten wurde versucht, ein  $\alpha$ -Bromketon mit einem Enaminoketon zu kuppeln. Diese Kupplung sollte über ein Piryliumsalz als Intermediat laufen. Auch die Existenz von ionischen Verbindungen ist im wäßrigen Medium durchaus vorstellbar.

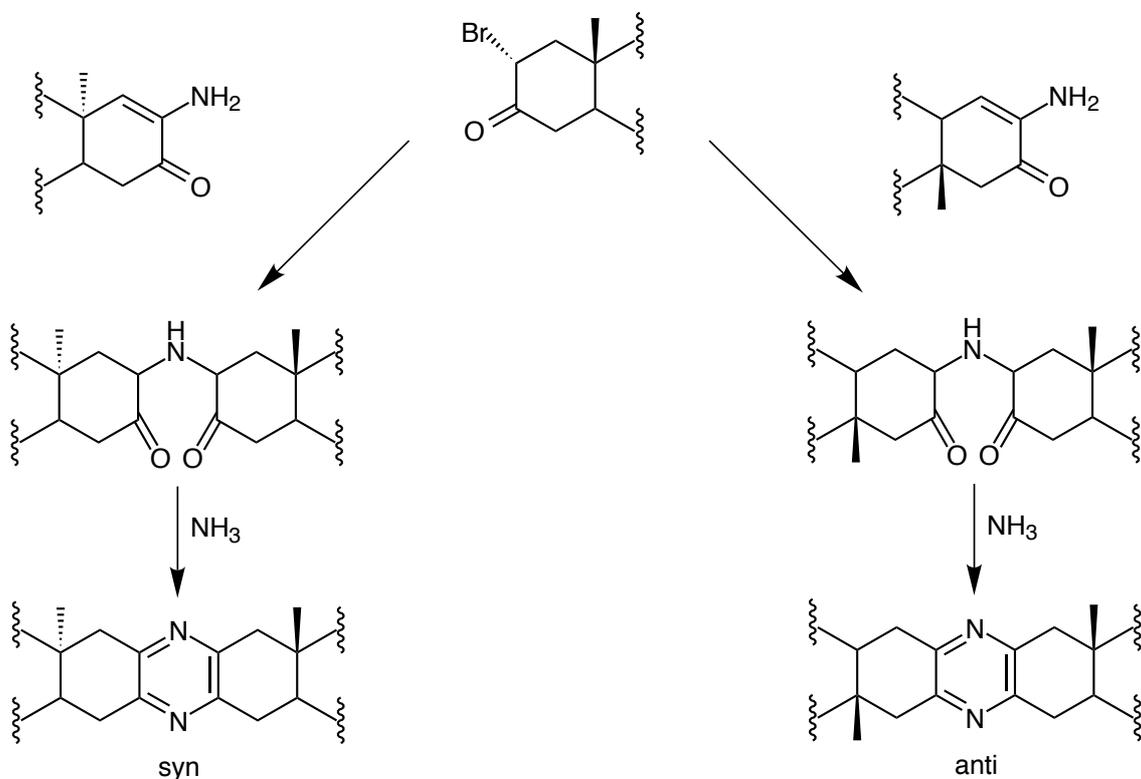
Eine mögliche Reaktionsfolge verlief über die Bildung eines Imins, an die sich eine intramolekulare Substitution des Bromids durch den Carbonylsauerstoff anschließt. Die entstandene Aza-pirylium-Verbindung könnte dann bei Anwesenheit von Ammoniak zum Pyrazin umgesetzt werden [Schema 39].

**Schema 39:** Möglicher Reaktionsweg eines Bromketons mit einem 2-Enaminoketon oder 3-



Ein anderer Mechanismus verlief über die Reaktion des Bromids **11** mit dem Enamin **8** und einen sich anschließenden Ringschluß durch den Ammoniak zum Pyrazinring [Schema 40]. Dieser Reaktionsverlauf würde sogar mit dem 2-Enaminoketon **8** das gewünschte *syn*- Derivat hervorbringen, während die in Schema 39 gezeigte Route zur *anti*- Verbindung führen sollte.

**Schema 40:** Ein weiterer möglicher Weg zur Kupplung eines Bromketons mit einem 2-Enaminoketon oder 3-Enaminoketon



Wie auch die Arbeiten von *T. Fleßner* <sup>[55]</sup> zeigten, der ebenfalls auf diesem Gebiet Untersuchungen angestellt hatte, trat generell keine Reaktion der beiden Reaktionspartner ein, sondern die Edukte blieben stabil [siehe auch Tabelle 5].

Auch der Einsatz von DBU brachte nicht das gewünschte Ergebnis, sondern führte zur Eliminierung des Bromids und der Rückgewinnung des 2-Enaminoketons **8**. Um der Eliminierung zu entgehen wurde das 2-Enaminoketon **8** mit DBU versetzt und erst später das Bromketon **11** hinzugegeben, aber es kam auch hierbei nicht zu einer Reaktion.

Ebenso führte auch der Einsatz von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin in Tetrahydrofuran nicht zum gewünschten Ziel sondern zeigte ebenfalls nur, daß die Reaktionspartner unter diesen Bedingungen stabil blieben.

Das gleiche gilt auch für die bei 6,5 und 14,5 bar durchgeführten Hochdruckreaktionen bei denen wiederum die Edukte zurückgewonnen werden konnten.

**Tabelle 5:** Reaktionen eines Bromketons mit einem Enaminoketon

<b>Edukte</b>	<b>Reaktionsbedingungen</b>	<b>Produkte</b>
Bromketon <b>11</b> , 2-Enaminoketon <b>8</b>	NH <sub>3</sub> , THF, RT, 14 d	Edukte <b>11</b> und <b>8</b>
Bromketon <b>11</b> , 2-Enaminoketon <b>8</b>	DBU, THF, RT, 3 h	2-Enaminoketon <b>8</b> und ein Nebenprodukt (Abspaltung des Bromids)
Bromketon <b>11</b> , 2-Enaminoketon <b>8</b>	NH <sub>3</sub> , THF, RT, 7 d, Hochdruck 6,5 bar	Edukte <b>11</b> und <b>8</b>
Bromketon <b>11</b> , 2-Enaminoketon <b>8</b>	NH <sub>3</sub> , THF, RT, 7 d, Hochdruck 14,5 bar	Edukte <b>11</b> und <b>8</b>
Bromketon <b>11</b> , 2-Enaminoketon <b>8</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, THF, RT, 7 d, Hochdruck 6,5 bar	Edukte <b>11</b> und <b>8</b>
Bromketon <b>11</b> , 2-Enaminoketon <b>8</b>	2,6-Di-tert.-butyl-pyridin THF, RT; 7 d,	Edukte <b>11</b> und <b>8</b>
Bromketon <b>11</b> , 3-Enaminoketon <b>44</b>	Dioxan, RT, 3 d	Bromketon <b>11</b> , Zersetzung des 3- Enaminoketons <b>44</b>
Bromketon <b>11</b> , 3-Enaminoketon <b>44</b>	THF, RT, 3 d	Bromketon <b>11</b> , Zersetzung des 3- Enaminoketons <b>44</b>
Bromketon <b>11</b> , 3-Enaminoketon <b>44</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, THF, RT, 4 d	Edukte <b>11</b> und <b>44</b>
Bromketon <b>11</b> , 3-Enaminoketon <b>44</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, THF, RT, 7 d, Hochdruck 6,5 bar	Edukte <b>11</b> und <b>44</b>
Bromketon <b>11</b> , 3-Enaminoketon <b>44</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, THF, RT, 7 d, Hochdruck 14,5 bar	Edukte <b>11</b> und <b>44</b>
Bromketon <b>11</b> , 3-Enaminoketon <b>44</b>	DBU, THF, RT, 2 d	3-Enaminoketon <b>44</b> , und ein Nebenprodukt (Abspaltung des Bromids)

Für die selektive Darstellung von *syn*-Dimeren sollte auch die Reaktion eines Bromketons mit dem 3-Enaminoketon **44** untersucht werden, bei dem die Donor/Akzeptor-Zentren im Vergleich zum 2-Enaminoketon **8** vertauscht wurden.

Aber auch beim 3-Enaminoketon **44** bei dem die Position des Enamins und des Ketons vertauscht wurden konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden, wie bei der Reaktion des 2-Enaminoketons **8** mit dem Bromketon **11** [Tabelle 5].

Ließ man die beiden Reaktanden ohne Zugabe von Base im Lösungsmittel rühren, trat eine Zersetzung des Enaminoketons ein.

Die Tatsache, daß bei diesen Experimenten keine Reaktion zu stande kam, kann wohl auf die zu geringe Nucleophilie der bei diesen Experimenten eingesetzten Enamine zurückgeführt werden, welche auch nicht durch Anwesenheit von Basen zu beeinflussen war.

#### **4.2.2 Reaktion eines Enaminoketons mit einem $\alpha$ -Hydroxyketon**

Durch die von *E. Haak* <sup>[47]</sup> im Arbeitskreis *Winterfeldt* vorgestellte Methode zur Kupplung eines  $\alpha$ -Hydroxyketons mit einem Enaminoketon [siehe Kapitel 2], wurde eine Syntheseroute aufgestellt, die die Problematik der mangelnden Nucleophilie des Enaminoketons bei der Kupplung mit einem Bromketon [siehe Kapitel 4.2.1] umgeht. Bei den von *Haak* vorgeschlagenen Bedingungen kommt es nicht zu einer Dämpfung der Nucleophilie, da die Reaktion vermutlich über die Bildung eines Halbacetal läuft.

Bei diesem postulierten Mechanismus der an eine mögliche Biogenese angelehnt ist [Schema 20 (Kapitel 2)], wurde ausgehend von einem Enaminoketon und einem  $\alpha$ -Hydroxyketon über Iminbildung (Schiffsche-Base), Transketalisierung und anschließendem Verlust der OH-Gruppe ein Azapyrylium-Salz gebildet, welches dann durch Zugabe von Ammoniak den gewünschten Pyrazinring ergab.

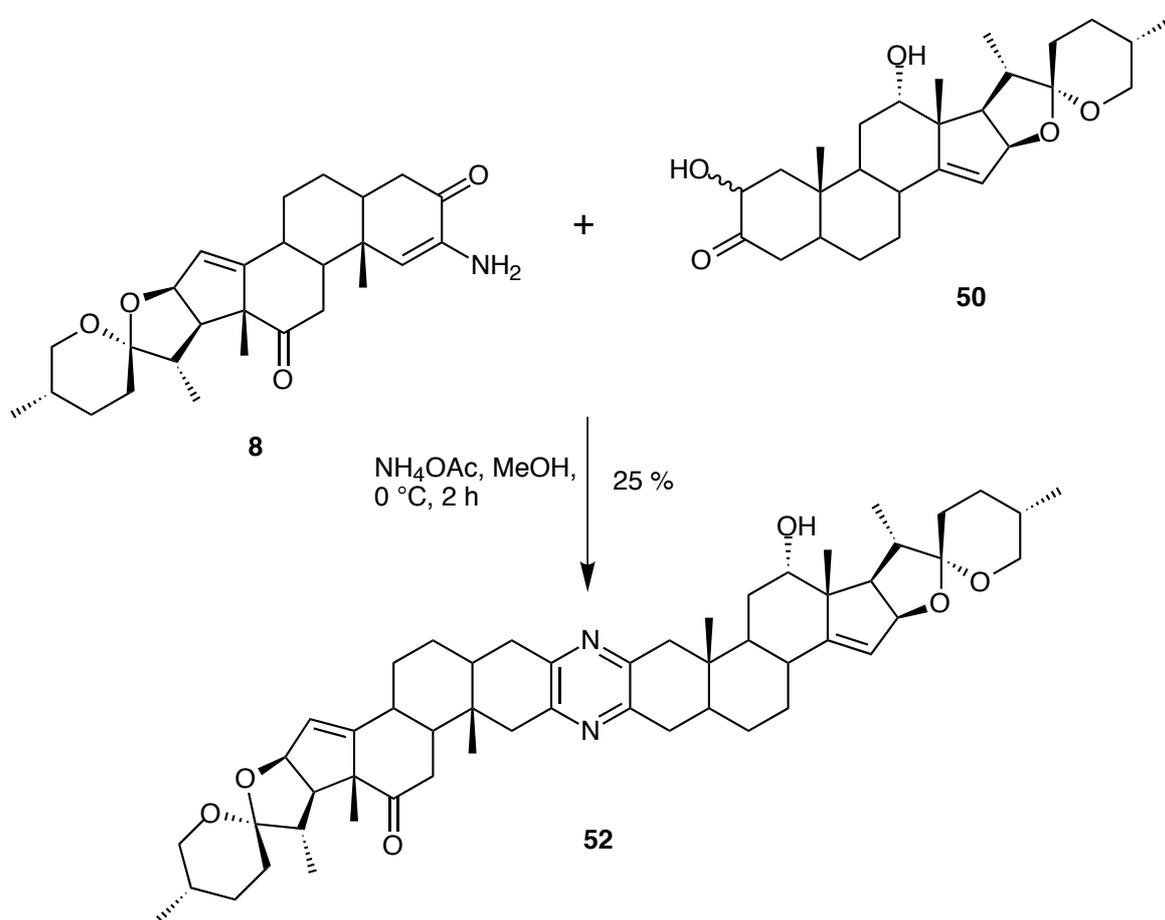
##### **4.2.2.1 Bestätigung der *anti*-Kupplung**

*E. Haak* hatte seine Untersuchungen zur Kupplung an einem in der  $\Delta^{14,15}$ -Position ungesättigten Enaminoketon und einem gesättigten Hydroxyketon sowie bei Kupplungen eines gesättigten Enaminoketons mit nichtsteroidalen Hydroxyketonen ausgeführt<sup>[47]</sup>.

Da die Existenz der  $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung zu einer verbesserten Löslichkeit führt, was auch einen Anstieg der biologische Aktivität zu Folge hat, blieb eine Untersuchung der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf eine Kupplung, bei der beide Edukten ungesättigt sind von Interesse<sup>[65]</sup>.

Für die Darstellung dieser *anti*-Cephalostatinderivate durch eine Kupplung eines  $\alpha$ -Hydroxyketons mit einem Enaminoketon, wurde das 2-Enaminoketon **8** und das  $\alpha$ -Hydroxyketon **50** zum Hydroxyketon **52** umgesetzt [Schema 40].

**Schema 41:** Darstellung des Hydroxyketons **52**



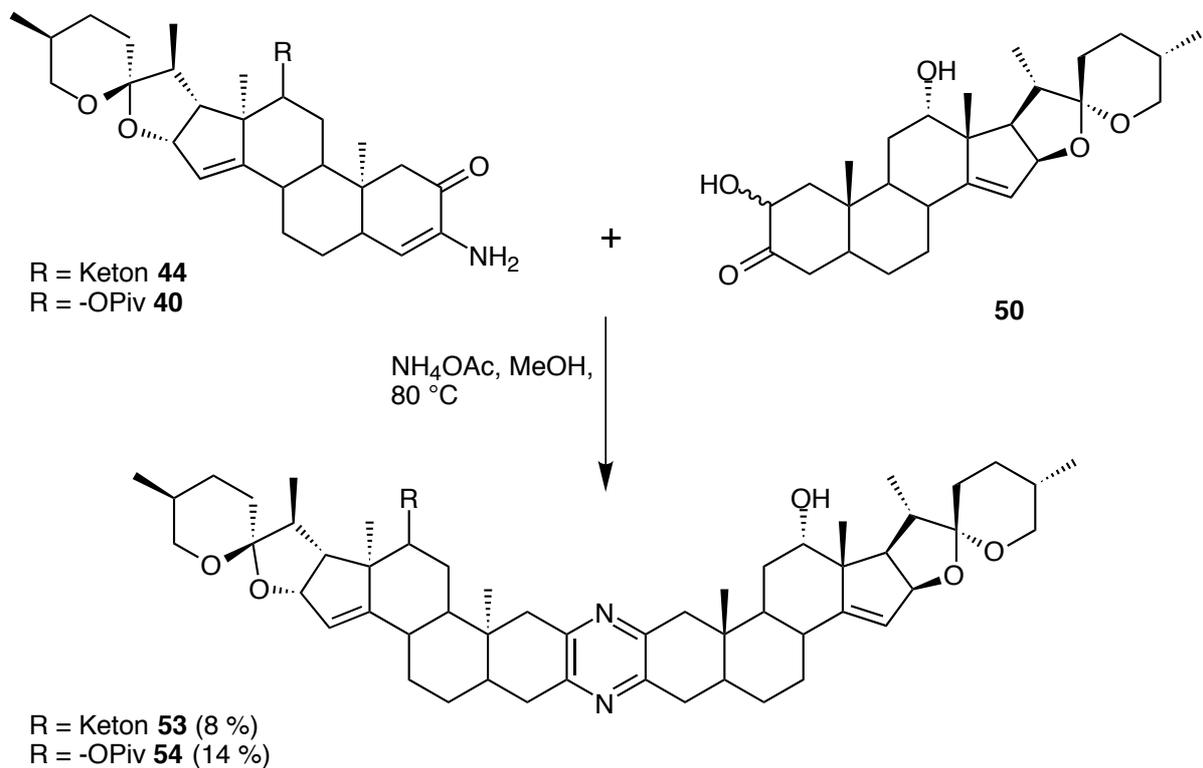
Da diese Verbindung problemlos mit einer im Arbeitskreis verfügbaren Probe verglichen und als identisch erkannt werden konnte, wurde keine weitere Optimierung des Reaktionsgeschehens vorgenommen.

#### 4.2.2.2 *syn* -Kupplung

Die bei der Synthese des Hydroxyketons **52** gewonnenen Erkenntnisse sollten nun auf die Darstellung der *syn*- Dimere übertragen werden.

Zur Darstellung dieser Verbindungen wurden die Enaminoketone mit der vertauschten Funktionalität am A-Ring eingesetzt. Diese 3-Enaminoketone **40**, **44** wurden unter den gleichen Bedingungen wie zur Darstellung der *anti*- Produkte mit dem  $\alpha$ -Hydroxyketon **50** umgesetzt [Schema 42].

**Schema 42:** Umsetzung von 3-Enaminoketonen mit  $\alpha$ -Hydroxyketonen zu *syn* -  
Cephalostatinderivaten



Bei diesen Kupplungen erhielt man, je nach eingesetztem Edukt, das pivalatgeschützte *syn*-Dimer **54** oder das *syn*-Hydroxyketon **53**.

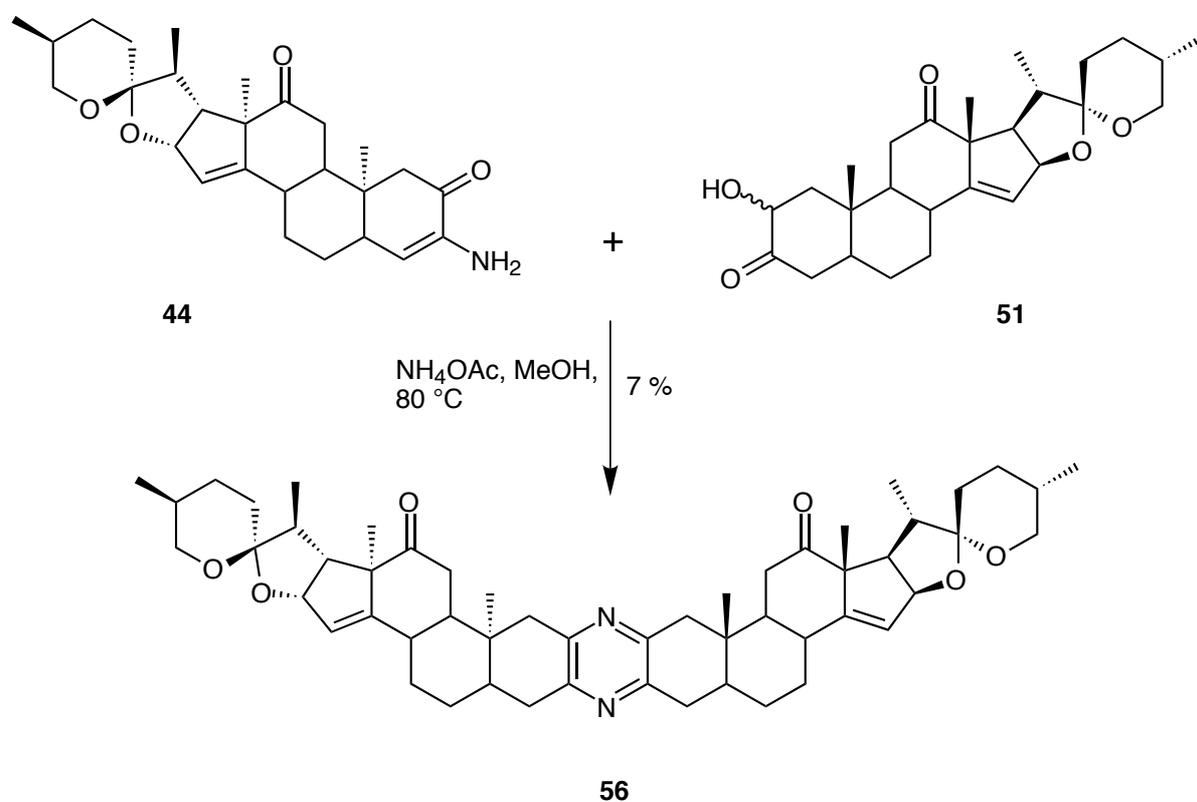
Mit dem *syn*-Hydroxyketon **53** wurde so eine Verbindung erhalten, die mit dem *anti*-Hydroxyketon **52** in der biologischen Aktivität direkt verglichen werden konnte, da sie die gleiche Funktionalität bei unterschiedlich verknüpftem Grundgerüst hat.

Längere Laufzeiten führten zu Nebenprodukten. Als identifizierbares Produkt wurde dabei das *anti*-Diketon **55** isoliert, welches vermutlich durch Selbstkondensation der  $\alpha$ -Hydroxyketone **50** entstand<sup>[66]</sup>.

Da ein Überprüfen der Kupplungsergebnisse aufgrund der schlechten Kristallisierbarkeit und der deshalb nicht vorhandenen Röntgenstrukturanalysen auf einen Vergleich der auf verschiedenen Wegen dargestellten Dimere basiert, war auch die Darstellung des symmetrischen *syn*-Diketon **56** auf diesem Wege von Bedeutung.

Dazu wurde ausgehend vom 3-Enaminoketon **44** und  $\alpha$ -Hydroxyketon **51** das *syn*-Diketon **56** synthetisiert [Schema 43].

**Schema 43:** Kupplung zum *syn*-Diketon **56**



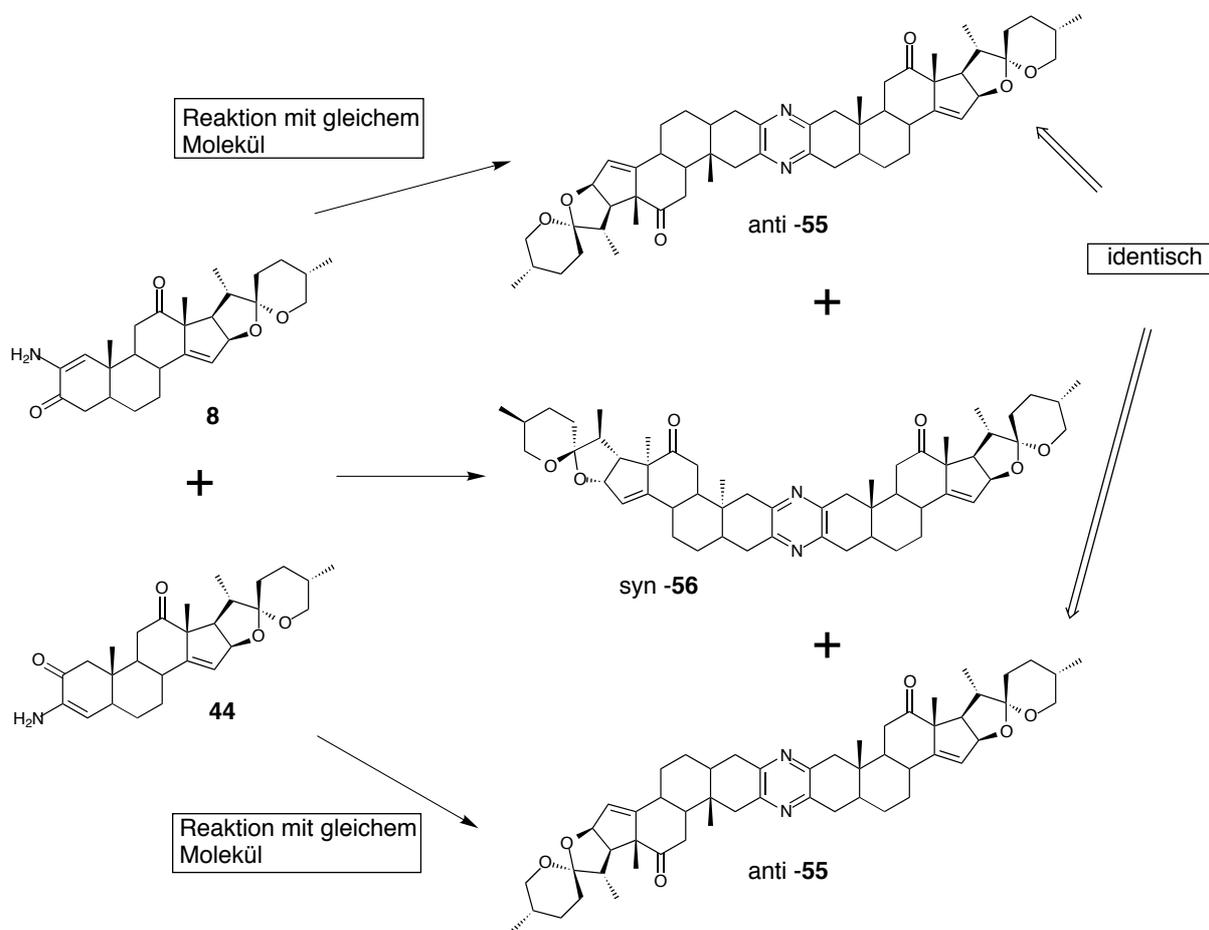
Vergleicht man nun die NMR-Daten des *anti*-Diketons **55** mit dem des *syn*-Diketons **56** fällt auf, daß es keine auswertbaren Unterschiede bei den Signallagen gibt. Auch bei der Methylgruppe in der 19-Position beim *syn*-Dimer, die eine Wechselwirkung mit der Methylgruppe in der 19'-Position vermuteten läßt, war nichts auffälliges zu beobachten.

#### 4.2.3 Statistische Kupplung zu Cephalostatinderivaten

Bei der *symmetrischen* Kupplung<sup>[50]</sup> von zwei 2-Enaminoketonen **8** erhält man bissteroidale Verbindungen, die über einen Pyrazinring verknüpft sind [Schema 18 (Kapitel 2)]. Diese Technik die in der *anti*-Reihe der Cephalostatinderivate schon erprobt wurde sollte nun auch für die Darstellung von *syn*-Verbindungen genutzt werden.

Stellt man nun ein Enaminoketon mit dem Keton in der 2-Position und der Enaminogruppe in der 3-Position her, so müßte sich ein *syn*-Diketon **56** darstellen lassen. Da aber das 2-Enaminoketon **8** und das 3-Enaminoketon **44** auch jeweils mit sich selbst reagieren würden, erhält man ebenfalls das strukturisomere *anti*-Diketon **55**. Es würde sich also ein Verhältnis von 2 (*anti*) : 1 (*syn*) einstellen [Schema 44].

**Schema 44: Kupplung zu den Diketonen 55, 56**

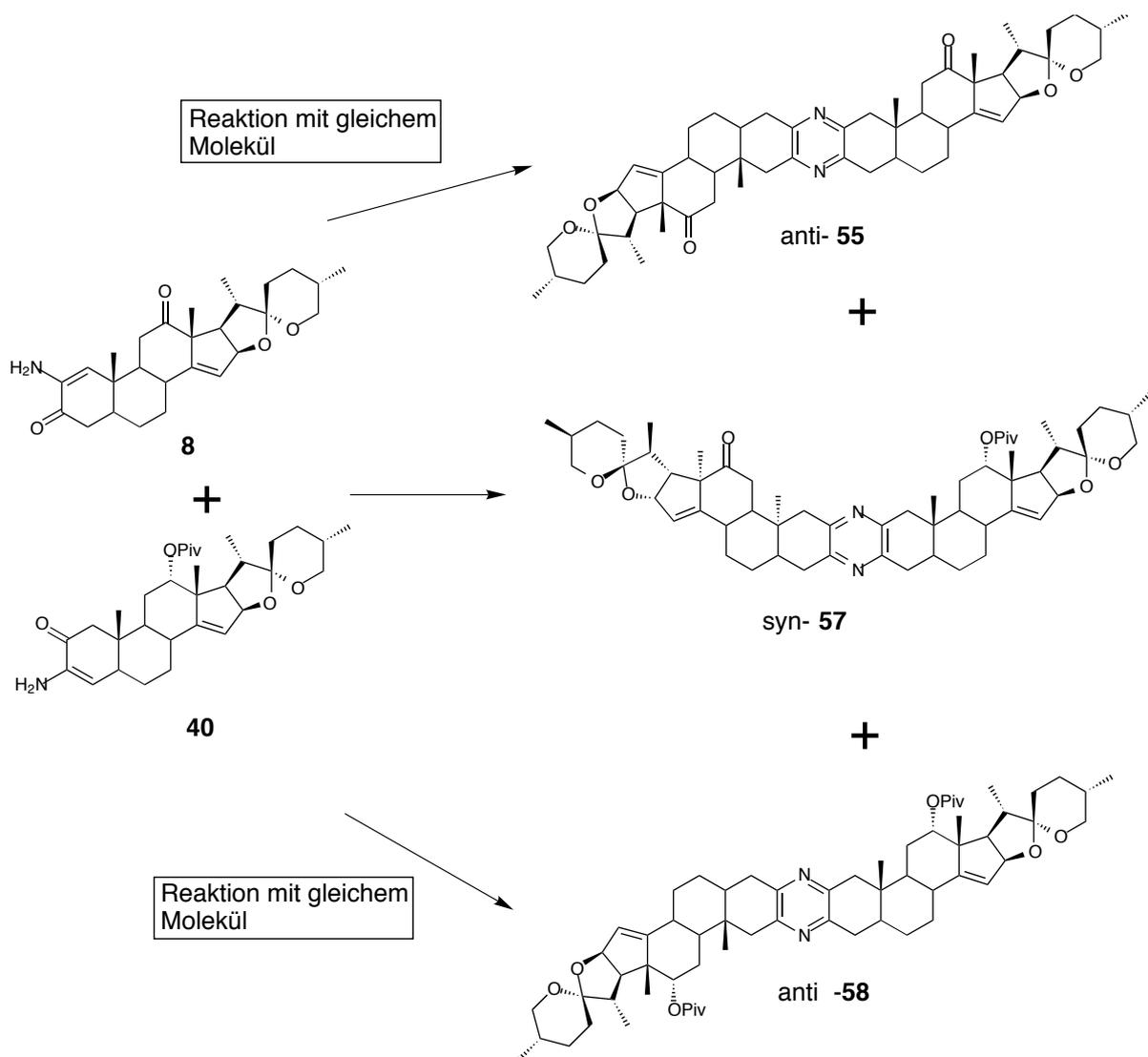


Die Reaktion der beiden Enaminoketone **8**, **44** erbrachte auch das gewünschte Resultat. Es stellte sich jedoch heraus, daß eine Trennung der beiden Diketone **55**, **56** nur sehr schwer möglich ist. Versuche zu säulenchromatischen Trennungen schlugen ebenso fehl wie Trennung an Dickschichtplatten. Nur die Anwendung der HPLC führte zu einer Trennung.

Die beiden Diketone **55**, **56** unterscheiden sich nur wenig in ihrer Polarität, was zur Problemen bei der Trennung führte. Deshalb wurde eine weitere Kupplung durchgeführt, bei der das 3-Enaminoketon **44** in der 12-Position geschützt wurde. Diese Kupplung führt zu drei Produkten, die aber durch ihren größeren Polaritätsunterschied besser zu isolieren waren.

Neben dem gewünschten *syn*- Produkt **57** (mono-geschützt), entstehen auch zwei *anti*-Produkte (Diketon **55** und Bispivat **58**) [Schema 45].

**Schema 45:** Kupplung des 2-Enaminoketons **8** mit einem geschützten 3-Enaminoketon **40**

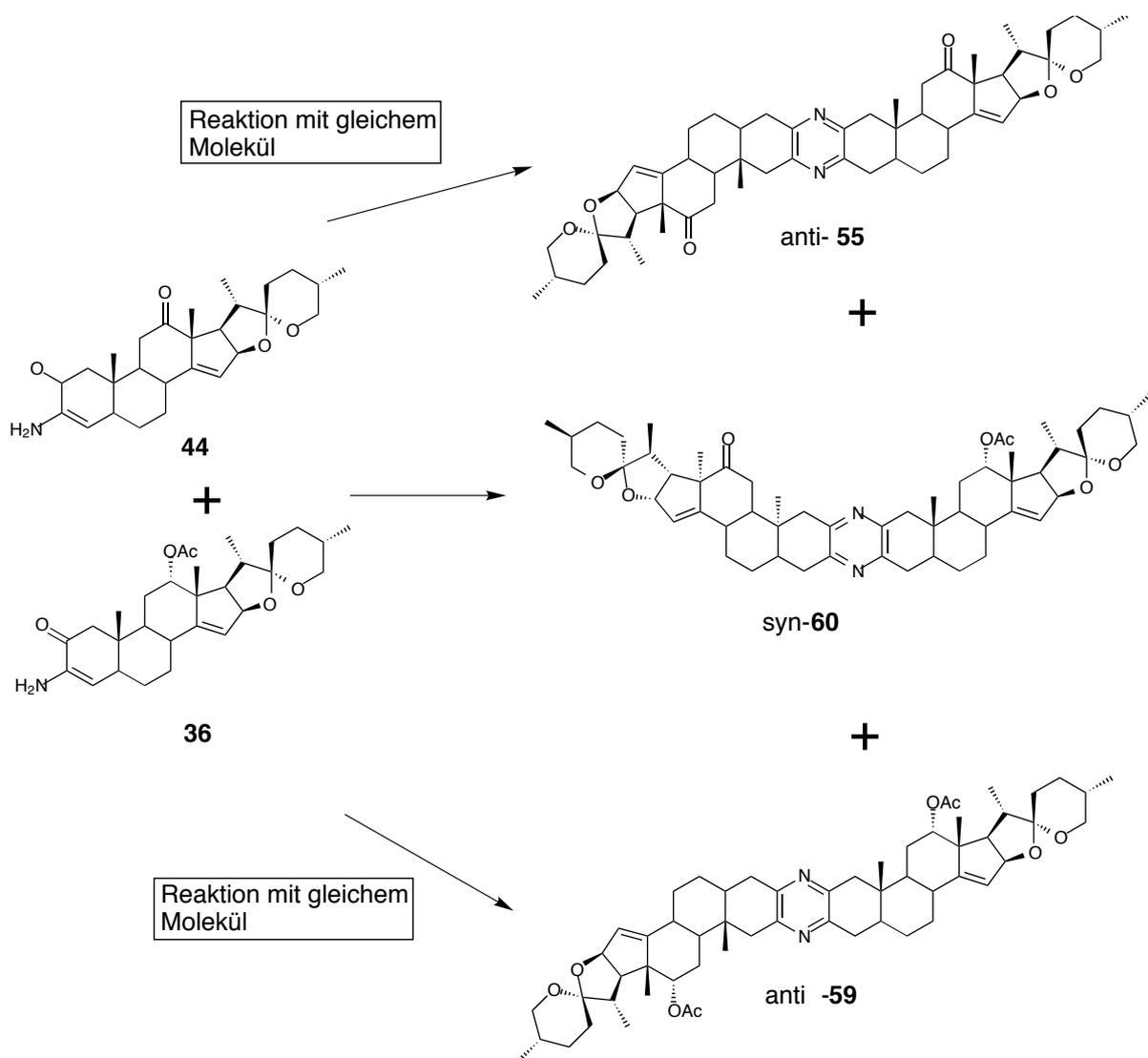


Untersuchung der biologischen Aktivität haben gezeigt, daß die unsymmetrischen funktionalisierten Verbindungen eine höhere Wirksamkeit besitzen, was ein weitere Vorteil der Kupplung zum *syn*-Monopivatat **57** ist, da hierbei ein unsymmetrisches Produkt entsteht.

Für Vergleiche der *syn*- und *anti*- Dimere ist jedoch die verseifte Verbindung interessanter, da das Hydroxyketon **52** in der *anti*- Reihe eine hohe biologische Aktivität aufweist.

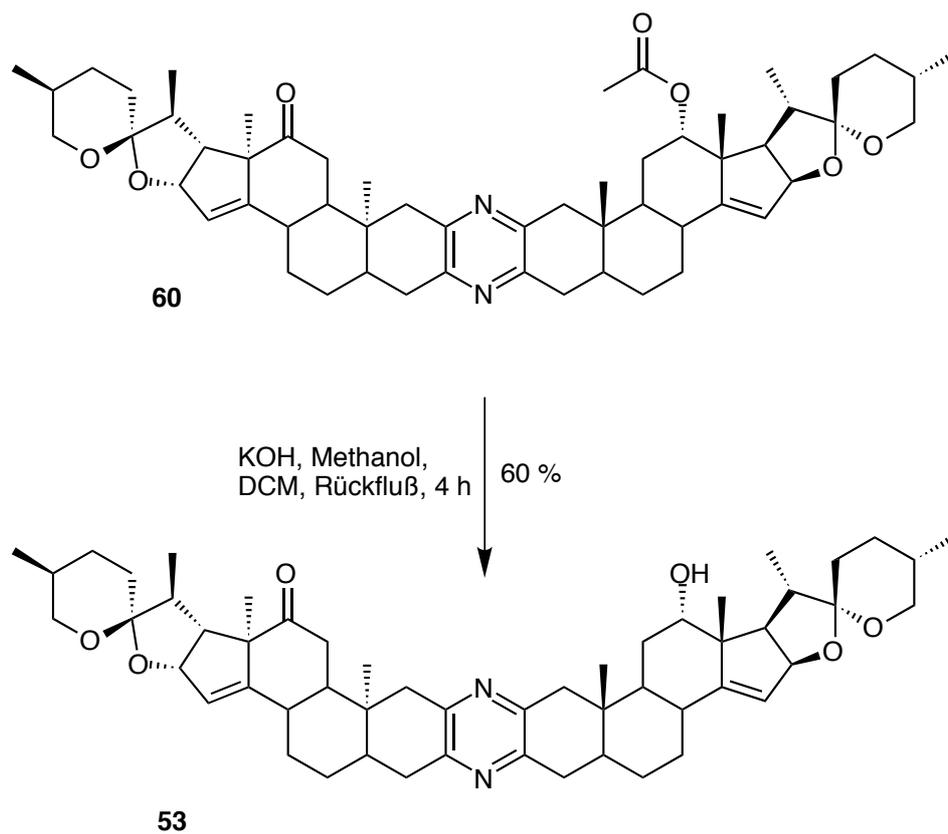
Es stellte sich jedoch heraus, daß sich die Pivalat geschützten Dimere schwer verseifen lassen. Dies ließ den Wunsch nach einer Darstellung von *syn*- Dimeren, die eine labilere Schutzgruppe in der 12-Position besitzen, aufkommen. Aus diesem Grund wurde die *symmetrische* Kupplung von einem 12 $\beta$ -Acetoxy-2-enaminoketon **36** mit einem 3-Enaminoketon **44** durchgeführt. Durch diese Kupplung wurde das in der 12-Position *mono*- geschützte *syn*-Acetoxydimer **60** sowie als Nebenprodukte das *anti* -Diketon **55** und das *anti* -Bisacetat **59** verfügbar [Schema 46].

**Schema 46:** Kupplung des 3-Enaminoketons **44** mit einem geschützten 2-Enaminoketon **36**



Durch Verseifung des Monoacetoxydimers **60** mit Kaliumhydroxid konnte das *syn*-Hydroxyketon **53** dargestellt werden [Schema 47].

**Schema 47:** Darstellung des *syn*- Hydroxyketons **53**



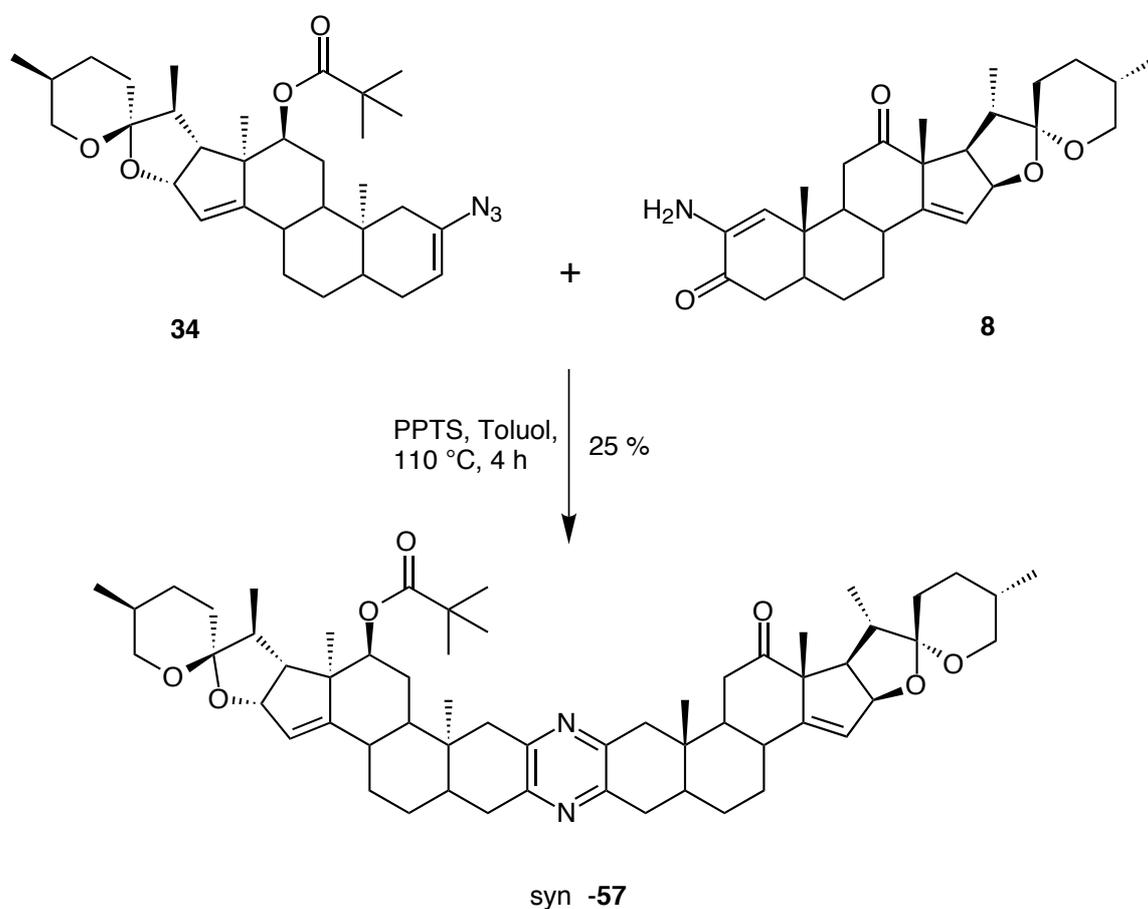
#### 4.2.4 *Unsymmetrische* Kupplung zu *syn*-Cephalostatinderivaten

Ein selektiver Weg zur Dimerisierung ist die *unsymmetrische* Kupplung [Schema 18 (Kapitel 2)]. Mit dem Vinylazid **34** konnte ein Edukt synthetisiert werden [Schema 28

(Kapitel 4.1.1.3)], bei dem das Azid in der 2-Position liegt und so bei einer Kupplung zu *syn*-Dimeren führen müßte.

Bei der Kupplung des Vinylazids **34** mit dem 2-Enaminoketon **8** unter Zusatz von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat wurde in der Tat das *syn*-Cephalostatindimer **57** erhalten [Schema 48].

**Schema 48:** Darstellung des *syn*-Dimers **57**



Um das bei der Reaktion entstehende Wasser abzufangen wurde Molsieb (4 Å) in pulverisierter Form zur Reaktion hinzugegeben.

#### 4.2.5 Vergleich der Produkte

Durch die drei verschiedenen Methoden zur Kupplung von Steroiden (*Haak* -Route, *statistische* - und *unsymmetrische* -Kupplung) zu Cephalostatinderivaten konnten *syn* - Produkte erhalten werden. Dies ermöglichte durch Vergleich der Spektren deren Identität zu bestätigen.

Es konnten dabei über den Weg der *statistische* Kupplung das *syn* -Diketon **56**, das *syn* - Monopivalat **57** und das *syn* -Monoacetat **60** dargestellt werden. Durch Reduktion wurde das *syn* -Monoacetat **60** in das *syn* -Hydroxyketon **53** überführt.

Das *syn* -Hydroxyketon **53** und das *syn* -Diketon **56** wurden ebenfalls über eine Kupplung eines Enaminoketons mit einem  $\alpha$ -Hydroxyketon auf selektivem Weg dargestellt.

Das *syn* -Monopivalat **57** wurde selektiv durch eine unsymmetrische Kupplung erhalten.

Vergleicht man die Resultate der Kupplungen die zu *anti* -Verbindungen mit denen die zu *syn* - Produkten führten, fällt auf, daß die *syn* -Produkte regelmäßig geringere Ausbeuten ergaben.

So führte die Kupplung eines  $\alpha$ -Hydroxyketons **50** mit einem 2-Enaminoketon **8** zum *anti* - Hydroxyketon **52** zu einer Ausbeute von 27 %. Die Reaktion des 3-Enaminoketons **44** mit dem gleichen  $\alpha$ -Hydroxyketon **50** dagegen ergab nur 8 % des *syn* -Hydroxyketons **53**.

Vergleiche der *anti* - und *syn* -Verbindungen bei der Dünnschicht zeigten kaum Unterschiede im Laufverhalten, so konnten die Produkte nur durch mehrfaches Laufen unterschieden werden. Dies führte auch zu den erheblichen Problemen bei der Trennung der *anti* - und *syn* -Diketone **55**, **56** die durch die statistische Kupplung generiert wurden.

Die spektroskopischen Untersuchungen ergaben einen nur so geringen Unterschied zwischen den *syn* - und den *anti* -Produkten, daß eine definitive Zuordnung der durch HPLC trennbaren Produkte nicht möglich war. Eine Differenzierung konnte jedoch auch auf der Basis der bisher vorliegenden biologischen Untersuchungen vorgenommen werden.

### 4.3 Untersuchungen zur biologischen Aktivität

Die hier gezeigten Substanzen wurden von *W. Beil* an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) untersucht. Ziel der Untersuchung war, die cytostatische/cytotoxische Wirkung der Substanzen auf das Wachstum von Tumorzellen *in vitro* zu untersuchen<sup>[67]</sup>. Die Untersuchungen wurden gemäß der Richtlinien des NCI<sup>[68]</sup> an den Tumorzellen HMO2 (Magenadenocarcinom), MCF7 (Mammacarcinom) und HEPG2 (Lebercarcinom) durchgeführt. Es wurden dabei die GI<sub>50</sub>, TGI und LC<sub>50</sub> Werte bestimmt [Tabelle 6].

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Untersuchungen an unterschiedlichen Zelllinien

Substanz	Zelllinie	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
44	MH02	>10	>10	>10
44	MCF	>10	>10	>10
44	HEPG2	>10	>10	>10
56	MH02	>10	>10	>10
56	MCF	>10	>10	>10
56	HEPG2	>10	>10	>10
48	MH02	>10	>10	>10
48	MCF	>10	>10	>10
48	HEPG2	>10	>10	>10
50	MH02	>10	>10	>10
50	MCF	>10	>10	>10
50	HEPG2	>10	>10	>10
53	MH02	>10	>10	>10
53	MCF	>10	>10	>10
53	HEPG2	>10	>10	>10

Alle Angaben in µmol/l.

Wie die Tabelle 6 zeigt, stellten sich dabei keine signifikanten Aktivitäten für die geprüften Substanzen heraus.

Daraus ist zu folgern, daß eine Veränderung des Grundgerüsts keinen positiven Einfluß auf die biologische Aktivität der Cephalostatinderivate hat, da sie keine biologische Wirksamkeit aufweisen.

So zeigten die von *R. Jautelat* und *A. Kramer* in dargestellten Verbindungen der *anti*- Reihe das Diketon **55** und das Hydroxyketon **52** bei Tests<sup>[50]</sup> eine beachtliche biologische Aktivität, während diese bei den *syn*- Verbindungen **56**, **53** nicht festgestellt werden konnte [Tabelle 7].

**Tabelle 7:** Ergebnisse der *anti* -Reihe<sup>[50]</sup>

Substanz	Zelllinie	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
<i>anti</i> -Diketon <b>56</b>	HEPG2	<-6.0	<-6.0	>-4.3
<i>anti</i> -Diketon <b>56</b>	HM02	<-6.0	-5.7	-4.8
$\alpha$ -Hydroxyketon <b>52</b>	HEPG2	-4.9	-4.5	>-4.3
$\alpha$ -Hydroxyketon <b>52</b>	HM02	-4.8	-4.6	-4.3

Alle Angaben in  $\mu\text{mol/l}$ .

Die *anti*- Form des Grundgerüsts der natürlichen Cephalostatine scheint also ein wesentlicher Bestandteil für die biologische Wirksamkeit zu sein.

Eventuelle Zusammenhänge mit dem Wirkungsmechanismus werden aber wohl erst erkennbar werden, wenn weitere Einzelheiten über die Zellphase und die Region bekannt werden in der die biologische Aktivität einsetzt.

Da die Unsymmetrie bereits als wichtiger Faktor bekannt war, könnte die Erreichbarkeit der funktionellen Gruppen an C12 von Bedeutung sein. Daß diese bei den *syn* -Isomeren schlechter ist, kann mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

## 5. Zusammenfassung

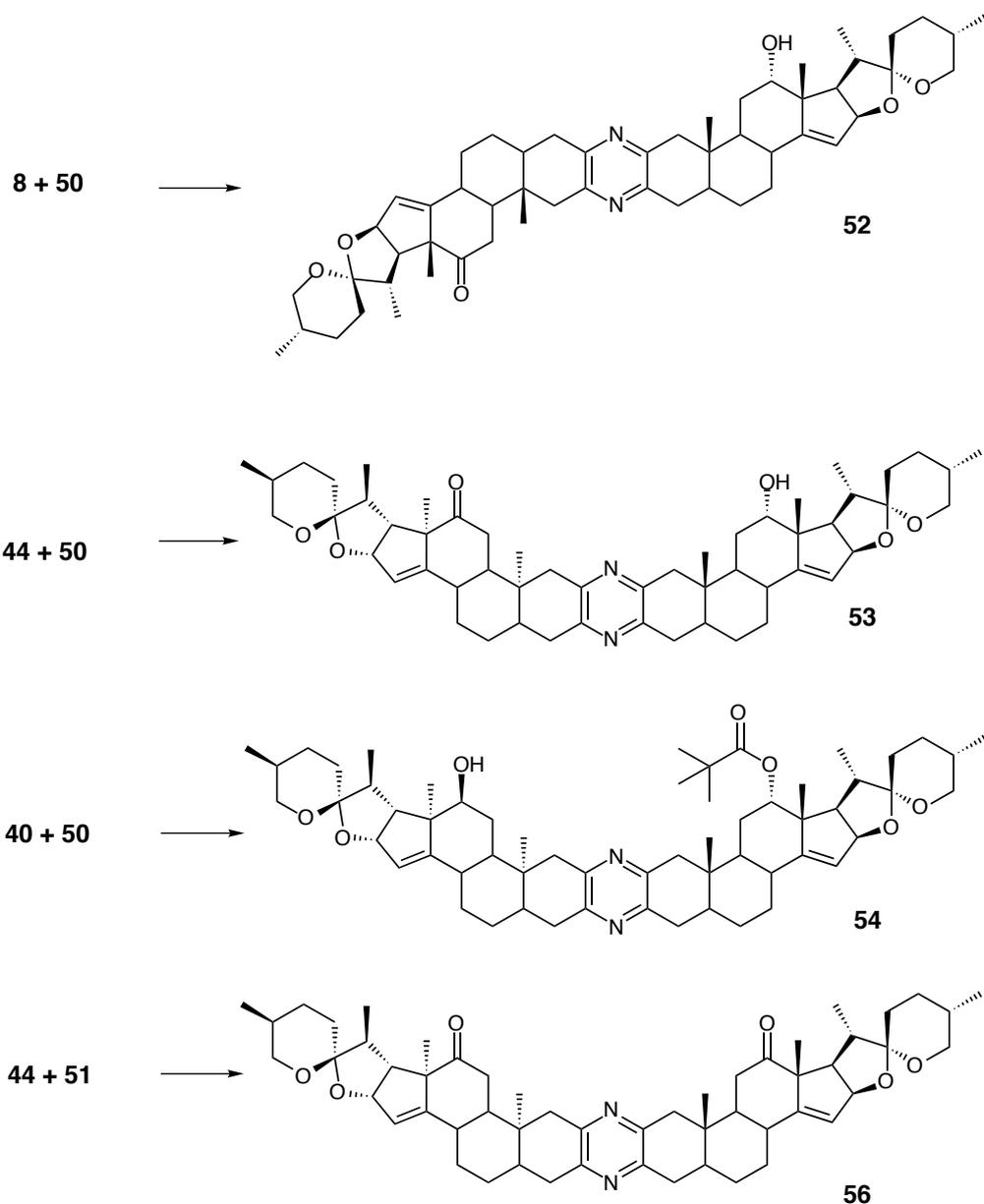
Es wurden im Rahmen dieser Arbeit neue, steroidale Edukte mit vertauschten Funktionalitäten im A-Ring dargestellt, die die Möglichkeiten schafften durch Kupplung neue Cephalostatinderivate darzustellen. Das Grundgerüst dieser Dimere ist abweichend von den normalen Cephalostatinen nicht *anti* - sondern *syn* -verknüpft.

Erste Versuche zur Kupplung eines Bromketons **11** mit einem Enaminoketon **8**, **44** führten, bedingt durch die zu schwache Nucleophilie des Enamins und der daraus resultierenden zu geringer Triebkraft, zu keiner Kupplung.

Durch die von *E. Haak* vorgeschlagene Route zur Kupplung eines  $\alpha$ -Hydroxyketons mit einem Enaminoketon konnte diese Problematik durch die Bildung eines Halbacetals umgangen werden. Da sich diese Untersuchungen auf ein in der  $\Delta^{14,15}$ -Position gesättigtes  $\alpha$ -Hydroxyketon bezog, war eine Übertragung der Ergebnisse auf in dieser Position ungesättigte und damit schlechter kristallisierbare Verbindungen ein wichtiger Nachweis für die Übertragbarkeit dieser Methode. Durch die Darstellung des *anti* -Hydroxyketons **52** konnte dieses Verfahren auch für die zur Steigerung der biologische Aktivität wichtigen  $\Delta^{14,15}$ -ungesättigten Verbindungen bestätigt werden.

Diese Route wurde ebenfalls zur selektiven Darstellung von *syn* -Cephalostatinderivaten genutzt und lieferte das der *anti* -Verbindung **52** in der *syn* -Reihe entsprechende *syn* -Hydroxyketon **53**. Auch das Monopivalat des *syn* -Dimers **54** und das symmetrisch funktionalisierte *syn* -Diketon **56** konnte auf diesem Weg realisiert werden [Schema 49].

**Schema 49:** Produkte der Kupplung durch die *Haak* -Route

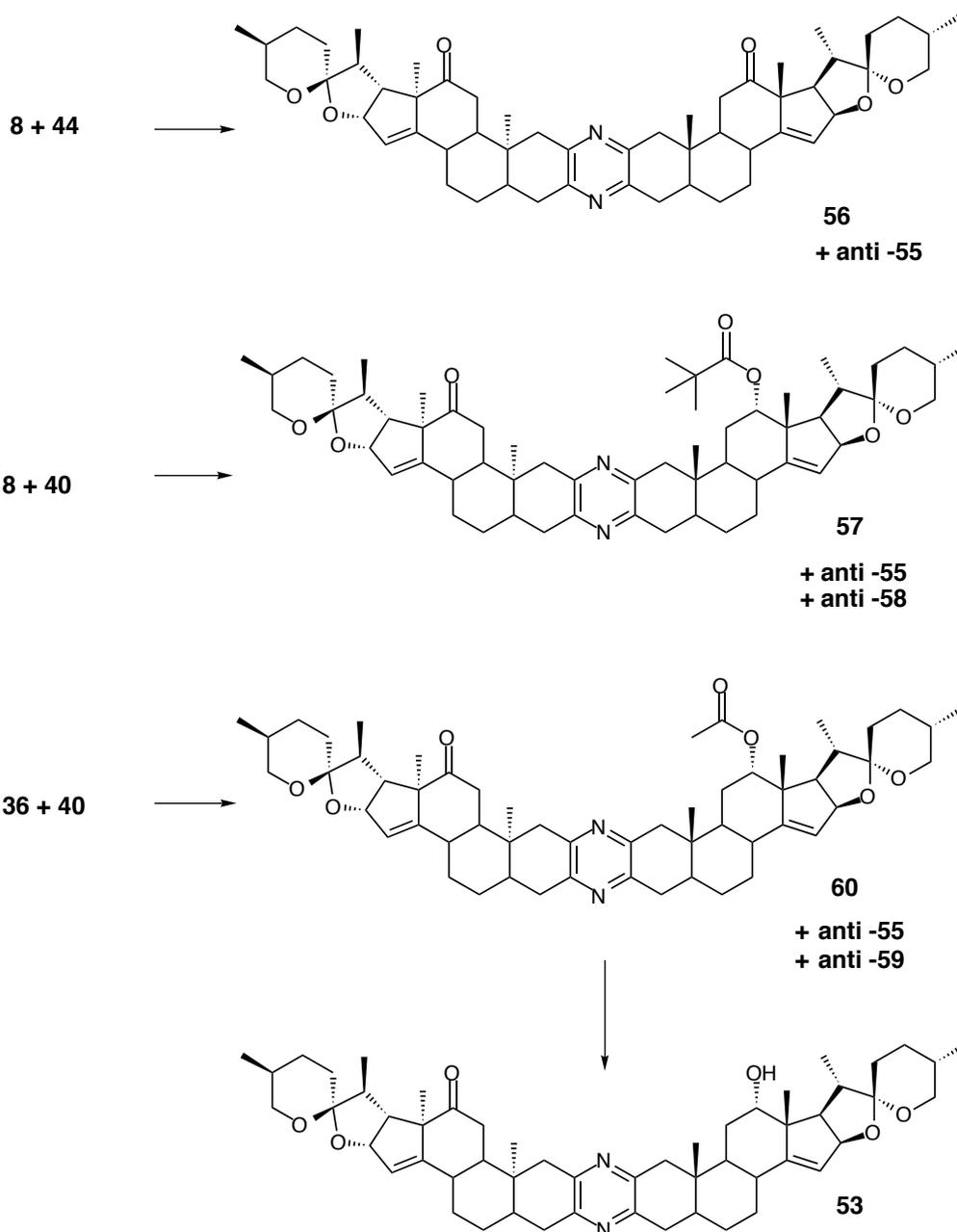


Ein weiterer Zugang zu den gewünschten *syn*-Dimeren war die *statistische* Route. Dabei wurden Enaminoketone mit am A-Ring vertauschten Funktionalitäten eingesetzt, was bei der Kupplung zu den gewünschten *syn*-Produkten führte. So konnten auf diesem Wege ebenfalls das *syn*-Diketon **55** sowie die unsymmetrisch funktionalisierten Pivalat- und Acetat-Ester (**57** und **60**) dargestellt werden. Das Monoacetyldimer **60** konnte in einem weiteren Schritt durch Verseifung leicht in das *syn*-Hydroxyketon **53** überführt werden [Schema 50].

Dieser Reaktionsweg generierte jeweils auch *anti*-Produkte durch *symmetrische* Kupplung der Edukte untereinander. Bei der Reaktion zweier Enaminoketone **8**, **44** die in der 12-Position die

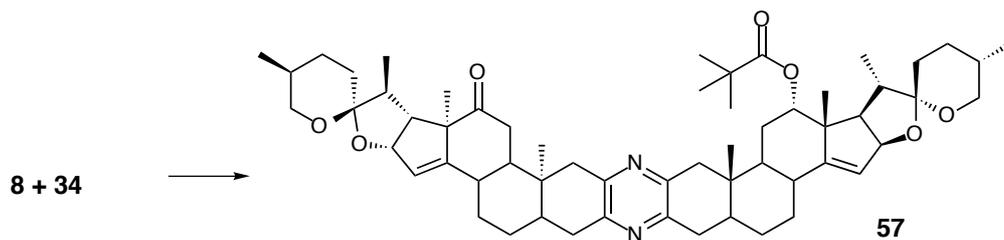
gleichen Substituenten tragen kam erschwerend hinzu, daß sich die beiden Produkte *anti* -**55** und *syn* -**56** kaum in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften unterscheiden und so eine Trennung stark erschwerten.

**Schema 50:** Produkte der *statistischen* Kupplung



Eine dritte Route zu *syn*-Cephalostatinderivaten konnte durch die von M. Drögemüller in der *anti*-Reihe etablierte *unsymmetrischen* Kupplung erreicht werden. Dabei mußte zunächst ein Vinylazid synthetisiert werden, bei dem der Azid-Substituent nicht in der 3- sondern in der 2-Position plaziert wurde, um so eine im Produkt vertauschte Anordnung der Steroide zu gewährleisten. Auf diesem Wege konnten selektiv unsymmetrisch funktionalisierte *syn*-Dimere **57** hergestellt werden [Schema 51].

**Schema 51:** Produkte der *unsymmetrischen* Kupplung



Im Vergleich der Dimeren der *anti*- und der *syn*-Reihe ist auffällig, daß die Ausbeuten bei den *syn*-Produkten geringer ausfallen. Auch wiesen die *syn*-Dimere selbst dann keine biologische Aktivität auf, wenn ihr Pendant in der *anti*-Reihe eine starke biologische Aktivität hatte.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Bemerkungen

**UV-Spektren** wurden mit einem Beckmann 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.

**IR-Spektren** wurden mit den Spektrometern IFS 25 und FT 1710 der Firma Perkin-Elmer in Chloroform als Lösungsmittel aufgenommen. Die Wellenzahl  $\nu$  charakteristischer Absorptionsbanden sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die Intensitäten der Banden werden durch die folgenden Abkürzungen beschrieben: vs = sehr stark; s = stark; m = mittel; w = schwach.

**$^1\text{H-NMR-Spektren}$**  wurden an den Geräten AM-400 (400 MHz) und WP-200 (200 MHz) der Firma Bruker gemessen. Die Messungen wurden in dem angegebenen Lösungsmittel mit Tetramethylsilan als internem Standard durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern hinter der Angabe der chemischen Verschiebung.

Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, tr = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br = breites Signal.

**$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$**  (in der Regel DEPT-Spektren, auch HMBC, HMQC) wurden an den Geräten AM-400 (100 MHz), AVS 400 (100 Mhz, Avance) und WP 200 (50 MHz) der Firma Bruker gemessen. Die Messungen wurden alle im deuterierten Lösungsmittel durchgeführt. Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten (in Klammern hinter den  $\delta$ -Werten) wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett (C), d = Dublett (CH), t = Triplett ( $\text{CH}_2$ ) und q = Quartett ( $\text{CH}_3$ ). Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in ppm angegeben.

**Massenspektren** wurden mit dem Massenspektrometer MAT 312 der Firma Finnigan bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und der jeweils angegebenen Temperatur aufgenommen. Die relativen Signalintensitäten sind in % bezogen auf den Basispeak angegeben.

**MS-Hochauflösungen** wurden mit dem VG AutoSpec nach der Peak-Matching Methode gemessen.

**FAB-Spekten** wurden mit dem VG AutoSpec in einer Matrix aus meta-Nitrobenzylalkohol mit Niederauflösung aufgenommen. Die Signalintensitäten sind in % bezogen auf das Basissignal angegeben.

**Schmelzpunkte** wurden mit einem Gerät zur Schmelzpunktbestimmung der Firma Gallenkamp gemessen.

**Reaktionsdurchführung:** Die Reaktionen wurden (falls nicht anders angegeben) unter Inertgasatmosphäre (Firma Linde Argon) durchgeführt.

Die nach Aufarbeitung und Reinigung erhaltenen Öle, Schäume und Feststoffe wurden im Hochvakuum der Ölrotationspumpe von Lösungsmittelresten befreit.

**Dünnschichtchromatographie:** Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolien 60 F<sub>254</sub> (Kieselgel) der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) und Cer(IV)-Sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz<sup>[69]</sup>.

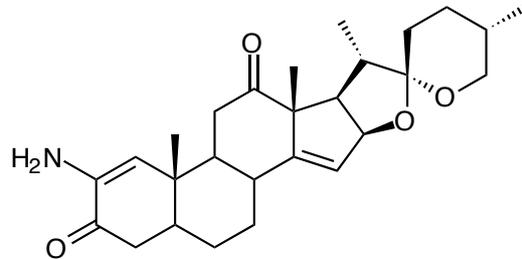
**Präparative Säulenchromatographie** wurde nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie<sup>[301]</sup> mit Kieselgel der Firma Baker (Korngröße: 0.03-0.06 mm) bei ca. 0.7 bar Überdruck durchgeführt. Als Laufmittel dienten die jeweils angegebenen Gemische aus Petrolether und Diethylether.

**Lösungsmittel** wurden vor Gebrauch destilliert und gegebenenfalls entsprechend den Standard-Methoden<sup>[70]</sup> absolutiert.

**Hochdruckexperimente** wurden mit einer Hochdruckpresse der Firma *Hofer* durchgeführt, die einen maximalen Druck von 14 kbar erreicht.

## 6.2 Beschreibung der Versuche

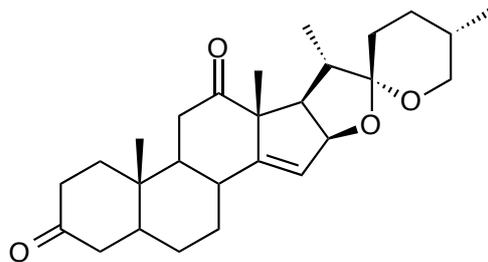
### 2-Amino-(25R)-5 $\alpha$ -spirost-1,14-dien-3,12-dion 8



Summenformel:  $C_{27}H_{37}NO_4$   
Molekularmasse: 429,597 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [48, 49].

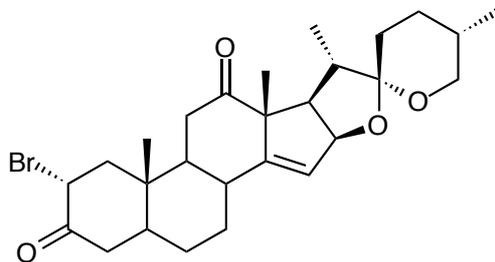
### (25R)-5 $\alpha$ -Spirost-14-en-3,12-dion 10



Summenformel:  $C_{27}H_{38}O_4$   
Molekularmasse: 426,599 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [48, 49, 59].

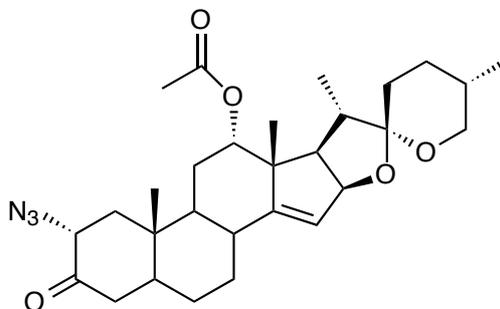
### 2 $\alpha$ -Brom-(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en-3-on 11



Summenformel:  $C_{27}H_{37}O_4Br$   
Molekularmasse: 505,495 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [48, 49, 59].

### 2- $\alpha$ -Azido-12- $\alpha$ -acetoxy-(25R)-5- $\alpha$ -spirost-14-en-3-on 12



Summenformel:  $C_{29}H_{41}N_3O_5$   
Molekularmasse: 511,667 g/mol

Zu einer Lösung von 0,572 g (1,043 mmol / 1 eq) Acetoxybromketon **13** in 12,5 ml DMF, angesäuert mit 0,63 ml Eisessig wurden 0,339 g (5,217 mmol / 5 eq) Natriumazid hinzugefügt. Nach 3 1/2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde durch die Zugabe von 10 ml Wasser abgebrochen. Nach mehrmaligem Extrahieren mit Diethylether, wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und einrotiert. Das so

erhaltene Rohprodukt wurde zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: PE/E 1:3). Es wurden 0,312 g (0,609 mmol / 58 %) eines Schaums **12** erhalten.

Darstellung und spektroskopische Daten siehe auch [52].

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 2956 \text{ cm}^{-1}$  (s), 2932 (s), 2872 (m), 2108 (vs), 1724 (vs), 1456 (m), 1372 (m), 1252 (vs), 1180 (w), 1156 (w), 1104 (m), 1060 (m), 1024 (s), 980 (s), 920 (m), 896 (m), 864 (w).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,73$  [3 H, d J = 6 Hz, 27-H], 0,91 [3 H, d J = 7 Hz, 21], 2,19 [4 H, m], 3,37 [3 H, m], 3,93 [1 H, q, J = 8 Hz], 4,75 [1 H, dd, J = 8 Hz, J = 1.8 Hz], 4,85 [1 H, s], 5,4 [1 H, s, 15-H].

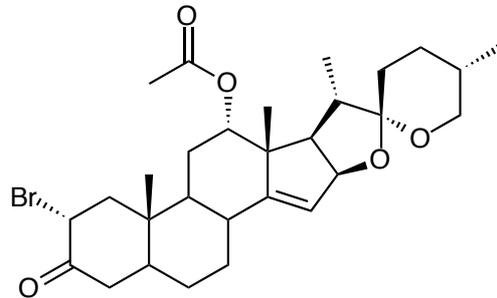
**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ , zusätzl. DEPT):  $\delta = 11,19$  (q), 13,08 (q), 16,14 (q), 17,67 (q), 20,57 (q), 25,02 (t), 26,27 (t), 29,33 (d), 30,01 (t), 32,59 (t), 42,53 (d), 43,48 (s), 43,79 (d), 46,19 (t), 48,40 (d), 52,58 (s), 62,64 (t), 66,30 (d), 76,75 (t), 84,03 (d, 16-C), 105,66 (s), 120,37 (d, C-15), 151,22 (s), 169,58 (s), 203,58 (s, 3-C).

**MS** (70 eV, 230 °C), m/z (%): 512 (1), 511 (4) [ $\text{M}^+$ , fehlt], 510 (1), 309 (33), 308 (35), 157 (25), 139 (32), 137 (27), 135 (27), 136 (99), 133 (27), 132 (37), 111 (26), 109 (32), 107 (29), 105 (43), 97 (44), 95 (46), 93 (25), 91 (100), 85 (33), 83 (54), 82 (28), 81 (54), 79 (35), 77 (29), 73 (37), 71 (46), 70 (32), 69 (88), 67 (41).

**HRMS:**                    berechnet: 511,306857  
                                  gefunden: 511,304622.

**FAB:** 511 [6 %,  $\text{M}^+$ ]

**2 $\alpha$ -Brom-12 $\alpha$ -acetoxy-(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en-3-on 13**

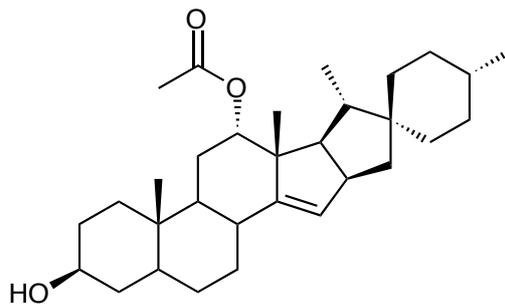


Summenformel:  $C_{29}H_{41}BrO_5$

Molekularmasse: 549,546 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [59].

**12 $\alpha$ -Acetoxy-(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en-3 $\beta$ -ol 15**

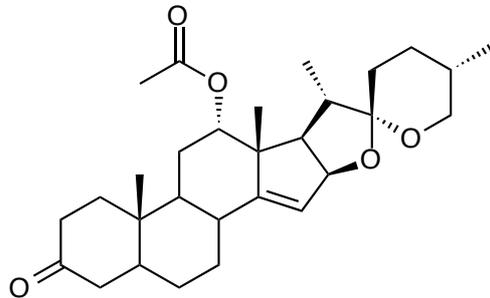


Summenformel:  $C_{29}H_{44}O_5$

Molekularmasse: 472,665 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [59].

### 12 $\alpha$ -Acetoxy-(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en-3-on 16



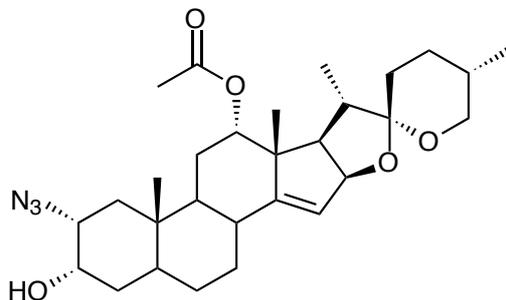
Summenformel:  $C_{29}H_{42}O_5$   
Molekularmasse: 470,649 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [59].

### Azidoalkohol 17, 18

0,044 g (0,086 mmol / 1 eq) Acetoxyazidoketon **12** wurden, in 5 ml Methanol suspendiert, mit 0,007 g (0,172 mmol / 2 eq) Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 h wurde durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Das Methanol- / Wassergemisch wurde eingeeengt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Die Isolierung des Produktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel. Man erhält eine Ausbeute von 0,037 g (0,072 mmol / 84 %) des Acetoxyazidoalkohols **17** und **18**.

**2- $\alpha$ -Azido-12- $\alpha$ -acetoxy-(25R)-5- $\alpha$ -spirost-14-en-3-ol 17**



Summenformel:  $C_{29}H_{42}N_3O_5$   
Molekularmasse: 512,675 g / mol

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 3616\text{ cm}^{-1}$  (w, O-H), 2952 (s), 2932 (s, C-H), 2880 (m), 2104 (vs, Azid), 1728 (s, C=O), 1652 (w), 1456 (w, C-H), 1372 (m, C-H), 1320 (w), 1248 (s, C-O), 1180 (w), 1156 (w), 1116 (w), 1060 (m), 1028 (m), 976 (s), 920 (w), 896 (w), 864 (w).

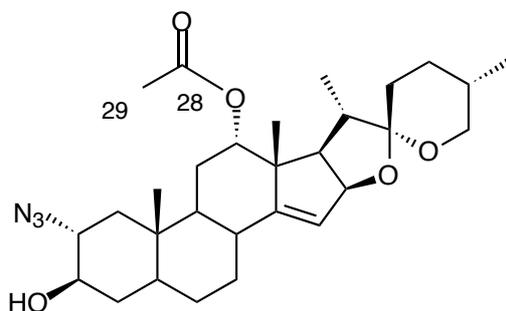
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6.5 Hz, 27-H], 0,87 [3 H, s, 19-H], 0,97 [3 H, d J = 7 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 1,65 [6 H, s], 2,05 [3 H, s], 2,19 [1 H, s, 8-H], 2,3 [1 H, tr J = 8 Hz, 17-H], 3,39-3,57 [3 H, m], 3,99 [1 H, s br, 3b-H], 4,8 [1 H, d J = 8,5 Hz, 16-H], 4,91 [1 H, s br, 12-H], 5,46 [1 H, s br, 15-H].

**MS** (70 eV, 160 °C), m/z (%): 515 (13), 514 (14), 513 (37 %,  $M^+$ ), 485 (11%,  $M^+-N_2$ ), 467 (15), 454 (25), 441 (19), 425 (12), 408 (10), 399 (11), 383 (11), 381 (47), 339 (29), 338 (88), 337 (34), 327 (13), 324 (15), 323 (23), 310 (14), 309 (19), 295 (11), 293 (11), 281 (11), 223 (11), 210 (11), 209 (12), 186 (13), 184 (12), 181 (21), 173 (23), 172 (11), 171 (21), 170 (12), 169 (12), 167 (10), 166 (20), 159 (15), 158 (32), 155 (16), 147 (13), 145 (23), 144 (13), 143 (31), 142 (11), 139 (30), 138 (10), 136 (11), 135 (12), 134 (11), 133 (59), 131 (26), 129 (19), 127 (17), 126 (100), 125 (32), 124 (42), 122 (12), 121 (20), 120 (17), 119 (29), 117 (22), 115 (23), 112 (13), 109 (25), 107 (27), 106 (13), 105 (43), 98 (11), 97 (21), 96 (15), 95 (24), 94 (29), 93 (28), 91 (44), 85 (12), 83 (11), 81 (30), 80 (12), 79 (23), 77 (14), 72 (16), 71 (11), 70 (20), 68 (10), 67 (21).

**HRMS:** berechnet: 513,320272  
gefunden: 513,319397.

**FAB:** 514 [100 %, MH<sup>+</sup>], 536 [25 %, M<sup>+</sup>+Na]

**2-β -Azido-12-α-acetoxy-(25R)-5-α-spirost-14-en-3-ol 18**



Summenformel: C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>  
Molekularmasse: 512,675 g / mol

**IR** (KBr):  $\nu = 3460 \text{ cm}^{-1}$  (w, br, O-H), 2928 (s, C-H), 2872 (m), 2100 (vs, Azid), 1736 (vs, C=O), 1652 (w), 1456 (m, C-H), 1372 (s, C-H), 1336 (w), 1240 (vs, C-O), 1180 (w), 1160 (w), 1124 (w), 1104 (w), 1060 (s), 1024 (s), 980 (s), 924 (w), 896 (m), 864 (w), 844 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6.5 Hz, 27-H], 0,91 [3 H, s, 19-H], 0,97 [3 H, d J = 7 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 2,04 [6 H, s, 29-H], 2,15 [1 H, tr J = 8 Hz, 17-H], 2,29-2,34 [1 H, m], 3,33-3,50 [3 H, m, 3a/26a/26b], 4,81 [1 H, dd J = 8.5 Hz, J = 2 Hz, 16-H], 4,91 [1 H, s br], 5,46 [1 H, s br, 15-H].

**<sup>13</sup>C NMR** (DEPT, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 12,73$  (q), 14,08 (q), 15,23 (q), 17,14 (q), 18,68 (q), 25,40 (t), 26,22 (q), 27,46 (t), 28,66 (t), 29,23 (t), 30,33 (d), 31,20 (t), 33,72 (d), 35,56 (s, 10-C), 41,90 (t), 44,48 (d), 49,86 (s, 13-C), 51,29 (d), 53,59 (d),



langsam 0,091 ml (1,17 mmol / 1,2 eq) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Die Lösung wurde 10 min bei 0 °C und danach bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen, mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 0,555 g (0,939 mmol / 96 %) des gewünschten Acetoxymesylazides **19**.

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 2952$  (s), 2932 (s), 2876 (m), 2104 (vs, Azid), 1728 (s), 1652 (w), 1600 (w), 1456 (w), 1372 (s), 1244 (vs), 1176 (s), 1124 (w), 1060 (m), 1024 (m), 976 (s), 960 (m), 920 (m), 896 (m), 864 (w), 528 (w).

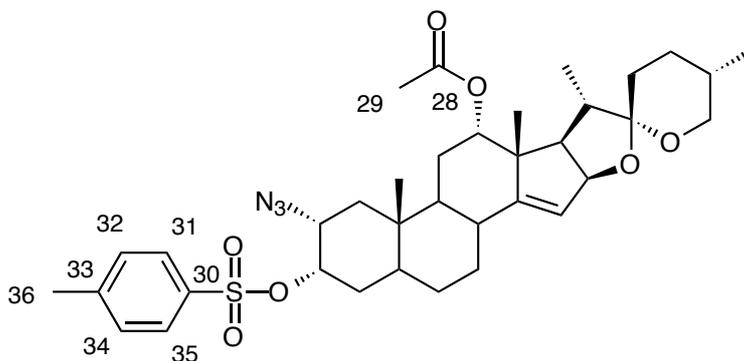
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6 Hz, 27-H], 0,87 [3 H, s, 19-H], 0,92 [3 H, s], 0,97 [3 H, d J = 7 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 2,05 [3 H, s], 3,40-3,60 [3 H, m], 3,99 [0.5 H, s br, 3b-H], 4,25-4,40 [0.5 H, m, 3a-H], 4,82 [1 H, dd J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H], 4,91 [1 H, m, 12-H], 5,47 [1 H, s br, 15-H].

**MS** (70 eV, 230 °C), m/z (%): 590 (4) [M<sup>+</sup>], 575 (13), 574 (20), 532 (18), 515 (10), 514 (18), 496 (13), 460 (12), 459 (26), 453 (12), 435 (10), 434 (17), 417 (18), 416 (37), 403 (13), 402 (15), 389 (11), 388 (11), 381 (13), 376 (13), 339 (10), 338 (823), 337 (16), 324 (10), 323 (12), 309 (14), 296 (12), 295 (11), 292 (12), 282 (13), 281 (13), 280 (15), 279 (17), 278 (11), 269 (12), 267 (12), 266 (13), 265 (13), 264 (12), 253 (10), 252 (14), 251 (15), 250 (10), 249 (13), 247 (10), 239 (12), 237 (16), 235 (13), 225 (15), 224 (16), 223 (18), 222 (12), 221 (13), 215 (12), 213 (13), 211 (17), 210 (13), 209 (31), 208 (12), 207 (16), 199 (11), 197 (22), 196 (14), 195 (30), 194 (11), 193 (13), 187 (11), 186 (11), 185 (22), 184 (11), 183 (21), 182 (13), 181 (24), 180 (19), 179 (14), 174 (13), 173 (25), 172 (20), 171 (45), 170 (21), 169 (34), 168 (13), 167 (18), 166 (21), 165 (15), 161 (16), 160 (14), 159 (29), 158 (22), 157 (53), 156 (19), 155 (38), 154 (11), 153 (10), 151 (11), 149 (10), 148 (13), 147 (19), 146 (15), 145 (47), 144 (23), 143 (67), 142 (29), 141 (22), 139 (40), 138 (12), 136 (18), 135 (17), 134 (19), 133 (47), 132 (67), 131 (44), 130 (17), 129 (40), 128 (28), 127 (17), 126 (100), 125 (46), 124 (39), 123 (17), 122 (25), 121 (27), 120 (35), 119 (52), 118 (15), 117 (39), 116 (15), 115 (34), 113 (12), 112 (18), 111 (12), 110 (10), 109 (24), 108 (26), 107 (63), 106 (25), 105 (70), 103 (13), 99 (20), 97 (36), 96 (16), 95 (34), 94 (29), 93 (59), 92 (14), 91 (65), 86 (24), 85 (27), 83 (21), 82 (51), 80 (23), 79 (54), 78 (13), 77 (34), 72 (15), 71 (21), 70 (33), 69 (70), 68 (16), 67 (51), 65 (14).

**HRMS:** berechnet: 590,289998  
gefunden: 590,290894.

**FAB:** 591[13 %, MH<sup>+</sup>], 614 [9 %, M<sup>+</sup>+Na]

### Acetoxy- $\alpha$ -tosylazid 20



Summenformel: C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S  
Molekularmasse: 667,868 g/mol

*Darstellung aus dem  $\alpha$ -Epimer 17:* 0,240 g (0,468 mmol / 1 eq) des Azido- $\alpha$ -alkohols **17** wurden in absolutem Pyridin gelöst. Zu der Lösung wurden 0,446 g (2,339 mmol / 5 eq) Tosylchlorid hinzugefügt und bei 40 °C gerührt.

Abbruch erfolgte durch Zugabe von Wasser. Es wurde mit Diethylether extrahiert, mit 2-N-Salzsäure gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergab 0,289 g (0,433 mmol / 93 %) des Acetoxytosylazid **20**.

**IR** (KBr):  $\nu = 2948 \text{ cm}^{-1}$  (s), 2928 (s), 2872 (m), 2100 (vs, Azid), 1736 (vs), 1652 (w), 1596 (w), 1540 (w), 1480 (w), 1456 (m), 1372 (s), 1312 (w), 1244 (vs), 1176 (vs), 1120 (w), 1096 (m), 1060 (m), 1024 (m), 980 (s), 924 (m), 896 (s), 836 (w), 816 (w), 788 (w), 752 (w), 676 (w), 628 (w), 572 (w), 552 (w), 528 (w), 472 (w), 444 (w).

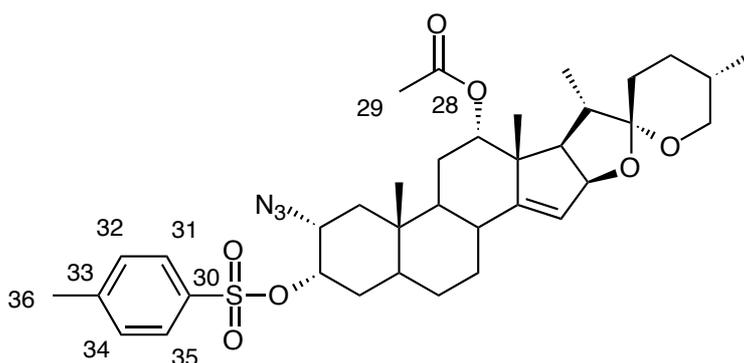


## Acetoxytosylazid 20, 21

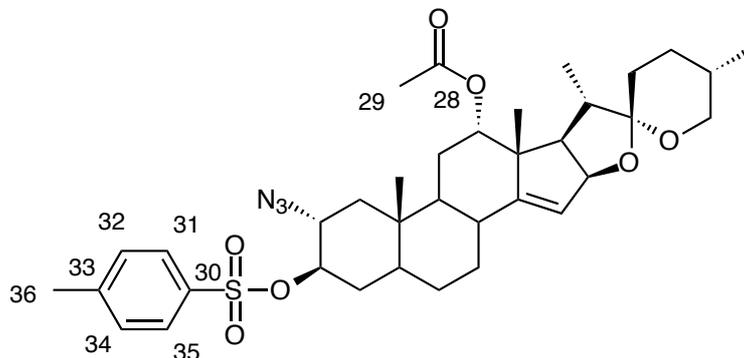
Summenformel:  $C_{36}H_{49}O_7N_3S$   
Molekularmasse: 667,887 g/mol

*Darstellung aus dem Epimeren 17,18:* 3,000 g (5,852 mmol / 1 eq) Acetoxyhydroxyazid **17**, **18**, 1,280 g (10,477 mmol / 1,8 eq) DMAP und 1,78 g (9,336 mmol / 1,6 eq) Tosylchlorid wurden vorgelegt und in absolutem Dichlormethan gelöst. Es wurde bei Raumtemperatur 23 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 50 ml 2 N-HCl gestoppt. Nach Extrahieren der Reaktionsmischung mit Dichlormethan wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Es wurden 3,7 g (5,540 mmol / 95 %) eines weißen Schaums der Verbindungen **20**, **21** erhalten.

### 20A



Spektren siehe **20**.



**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 2952 \text{ cm}^{-1}$  (s), 2932 (s), 2872 (w), 2108 (vs, Azid), 1728 (s), 1652 (w), 1600 (w), 1460 (w), 1372 (s), 1292 (w), 1244 (s), 1176 (vs), 1124 (w), 1096 (m), 1060 (m), 1024 (m), 976 (s), 960 (m), 920 (m), 896 (m), 840 (m), 812 (w), 556 (w).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6 Hz, 27-H], 0,88 [3 H, s, 19-H], 0,97 [3 H, d J = 6.5 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 2,01 [3 H, s, 29-H], 2,44 [3 H, s, 36-H], 3,37-3,51 [2 H, m, 26a/26b-H], 4,18-4,25 [1 H, m, 2-H], 4,80 [1 H, dd J = 8 Hz, J = 1.4 Hz, 16-H], 4,87 [1 H, tr J = 2,4 Hz, 12-H], 5,45 [1 H, s br, 15-H].

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 12,50$  (q), 14,03 (q), 17,10 (q), 18,65 (q), 21,64 (q, 36-C), 26,06 (t), 27,17 (q), 28,64 (t), 29,08 (t), 30,31 (t), 31,18 (t), 33,58 (d), 34,28 (t), 36,44 (s), 42,73 (s), 43,95 (d), 44,45 (d), 49,59 (s), 50,05 (d), 53,58 (d), 67,14 (t, 26-C), 77,86 (d, 12-C), 83,51 (d), 85,03 (d, 16-C), 106,64 (s, 22-C), 121,13 (d, 15-C), 127,56 (t), 127,82 (d), 129,68 (d), 133,74 (s), 144,85 (s), 152,52 (s, 14-C), 170,51 (s, 28-C).

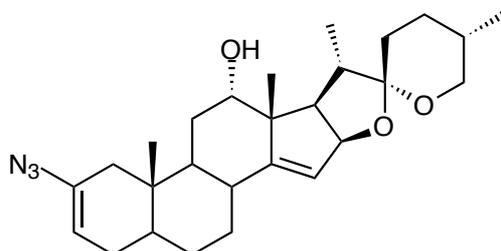
**MS** (70 eV, 190 °C), m/z (%): 667 (11) [ $\text{M}^+$ ], 651 (12), 650 (21), 649 (31), 606 (13), 589 (15), 588 (27), 573 (10), 534 (11), 494 (12), 493 (14), 492 (13), 465 (11), 464 (13), 449 (11), 438 (11), 437 (17), 436 (13), 392 (12), 377 (22), 376 (19), 375 (12), 362 (15), 361 (15), 295 (10), 293 (11), 280 (11), 279 (13), 267 (13), 266 (13), 265 (12), 264 (13), 253 (10), 252 (13), 251 (13), 250 (11), 249 (10), 248 (12), 239 (10), 238 (12), 237 (10), 235 (13), 233 (12), 228 (11), 223 (12), 221 (11), 215 (10), 213 (11), 211 (13), 209 (14), 208 (11), 207 (11), 199 (11), 198 (12), 197 (13), 196 (13), 195 (16), 193 (13), 184 (11), 183 (16), 182 (10), 181 (15), 180 (16), 179 (11), 173 (13), 172 (20), 171 (20), 170 (13), 169

(16), 167 (11), 166 (11), 165 (149, 163 (10), 161 (11), 159 (14), 158 (11), 157 (18), 156 (16), 155 (22), 153 (11), 151 (13), 146 (12), 145 (19), 144 (15), 143 (30), 142 (15), 141 (13), 139 (11), 137 (11), 135 (11), 134 (16), 133 (20), 131 (23), 130 (18), 129 (14), 128 (14), 126 (26), 125 (12), 124 (10), 123 (15), 122 (12), 121 (16), 120 (16), 119 (11), 118 (21), 116 (15), 109 (14), 108 (28), 107 (24), 105 (24), 99 (16), 97 (18), 95 (16), 94 (11), 93 (21), 92 (22), 91 (100), 90 (12), 83 (10), 80 (27), 79 (29), 77 (25), 70 (14), 69 (23), 67 (23), 65 (29).

**HRMS:**                                berechnet: 667,329123  
     gefunden: 667,326872.

**FAB:** 668 [35 %, MH<sup>+</sup>], 690 [12 %, M<sup>+</sup>+Na]

### 12-Hydroxyvinylazid **23**



Summenformel:     C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
Molekularmasse:   453,626 g/mol

0,100 g (0,149 mmol / 1 eq) Acetoxy- $\alpha$ -tosylazid **20** wurden mit 0,046 g (0,410 mmol / 2,7 eq) frisch sublimierten Kalium-tertiär-butylat versetzt und in 1,5 ml DMSO gelöst. Es wurde 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Der Abbruch erfolgte durch Zugabe von Wasser, extrahieren mit Dichlormethan und waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Petrolether / Diethylether 1:1) ergab 0,008 g (0,018 mmol / 12 %) Vinylazid **23** als weißen Schaum.

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 3620 \text{ cm}^{-1}$  (w), 2984 (s), 2952 (vs), 2928 (vs), 2876 (s), 2104 (vs, Azid), 1724 (w), 1664 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1264 (s), 1240 (s), 1180 (m), 1156 (m), 1128 (s), 1104 (s), 1060 (s), 1032 (s), 1012 (s), 976 (vs), 908 (vs), 864 (m), 840 (w), 824 (w), 628 (w), 604 (w), 548 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6 Hz, 27-H], 0,84 [3 H, s, 19-H], 1,01 [3 H, d J = 6.5 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 2,00-2,20 [2 H, m], 3,40-3,51 [2 H, m, 26a/26b-H], 3,74 [1H, s br], 4,87 [1 H, d br J = 8 Hz, 16H], 5,26 [1 H, d J = 6.5 Hz], 5,56 [1 H, s, 15-H].

**MS** (70 eV, 220 °C), m/z (%): 454 (1) [M<sup>+</sup>], 135 (10), 129 (11), 126 (23), 125 (11), 122 (10), 121 (12), 119 (12), 117 (11), 112 (11), 111 (19), 110 (14), 109 (19), 107 (14), 105 (20), 99 (15), 97 (37), 95 (31), 93 (25), 91 (26), 85 (49), 84 (12), 83 (59), 82 (20), 81 (51), 80 (17), 77 (11), 73 (35), 71 (83), 70 (40), 69 (100), 68 (20), 67 (38).

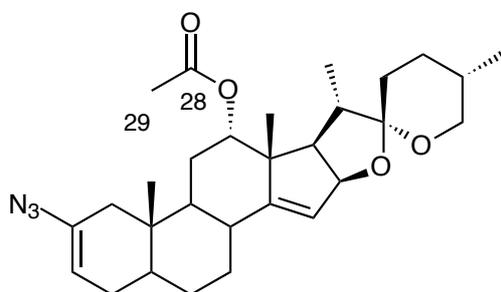
**HRMS** (Für C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>, da bei der Messung N<sub>2</sub> abgespalten wurde.):

berechnet: 425,292994

gefunden: 425,292999.

**FAB**: 454 [16 %, MH<sup>+</sup>]

### Acetoxyvinylazid 24



Summenformel: C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Molekularmasse: 495,662 g/mol

0,076 g (0,114 mmol / 1 eq) Acetoxy- $\alpha$ -tosylazid **20** wurde in Diethylether / Dichlormethan (1 : 1) gelöst, danach wurde langsam 0,083 ml (0,250 mmol / 2 eq) Phosphazenenbase P<sub>2</sub>-Et hinzugegeben, dabei trat eine leichte Gelbfärbung ein. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 29 Stunden wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Chromatographische Trennung an Kieselgel (Petrolether / Essigester) ergab 0,021 g (0,042 mmol) 37 % des gewünschten Vinylazides **24**.

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 3428 cm<sup>-1</sup> (w), 3400 (w), 3364 (w), 3000 (m), 2956 (s), 2928 (vs), 2880 (s), 2112 (vs, Azid), 1728 (vs), 1652 (w), 1616 (w), 1456 (m), 1372 (s), 1336 (w), 1252 (vs), 1180 (m), 1156 (m), 1128 (m), 1104 (m), 1060 (s), 1028 (s), 1012 (s), 976 (vs), 948 (m), 908 (s), 864 (w), 840 (w), 820 (w), 628 (w), 608 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,80 [3 H, d J = 6.5 Hz, 27-H], 0,82 [3 H, s, 19-H], 0,97 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,14 [3 H, s, 18-H], 2,04 [3 H, s, 29-H], 2,32 [1 H, dd J = 10.5 Hz, J = 7.2 Hz, 17-H], 3,43 [1 H, tr J = 10.9 Hz, 26a-H], 3,48-3,51 [1 H, m, 26b-H], 4,82 [1 H, dd J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz, 16-H], 4,93 [1 H, s br, 12-H], 5,47 [1 H, s br, 15-H].

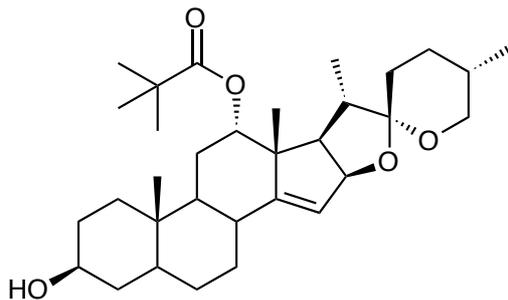
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 11,49 (q), 12,97 (q), 14,09 (q), 17,12 (q), 18,59 (q), 20,67 (q), 22,62 (t), 25,94 (t), 27,72 (t), 28,67 (t), 29,14 (t), 30,06 (t), 30,34 (d), 31,22 (t), 34,11 (t), 34,64 (t), 35,59 (s, 10-C), 38,03 (s), 40,15 (t), 40,91 (s), 44,50 (d), 49,72 (d), 50,03 (d), 53,64 (s, 13-C), 67,14 (t, 26-C), 78,05 (d), 85,09 (d, 16-C), 106,62 (s, 22-C), 110,26 (s), 120,99 (d, 15-C), 134,24 (s, 3-C), 153,04 (s, 14-C), 170,56 (s, 28-C).

**MS** (70 eV, 260 °C), m/z (%): 495 (4) [M<sup>+</sup>], 393 (12), 296 (11), 279 (12), 251 (15), 215 (12), 211 (15), 210 (13), 196 (14), 187 (10), 185 (14), 184 (13), 183 (11), 174 (11), 173 (14), 172 (12), 171 (22), 169 (14), 166 (17), 165 (11), 160 (15), 159 (15), 158 (10), 157 (29), 156 (15), 155 (14), 149 (10), 147 (10), 145 (22), 144 (14), 143 (100), 142 (11), 139 (17), 138 (12), 135 (11), 134 (10), 133 (20), 132 (32), 131 (30), 130 (25), 129 (21), 128 (15), 127 (15), 126 (51), 125 (32), 124 (28), 123 (13), 121 (34), 120 (35), 119 (29), 117 (26), 115 (15), 113 (22), 112 (10), 111 (169), 110 (15), 109 (17), 107 (19), 106 (13), 105 (62), 99 (14), 98 (17), 97 (28), 96 (16), 95 (57), 93 (27), 92 (14), 91 (33), 85 (13), 83 (21), 82 (12), 81 (20), 79 (16), 71 (25), 70 (119), 69 (13), 67 (19).

**HRMS:** berechnet: 495,309707  
gefunden: 495,309967.

**FAB:** 496 [59 %, MH<sup>+</sup>]

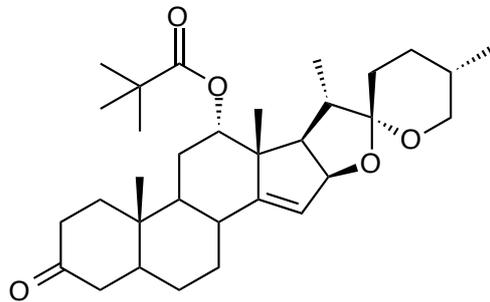
**12 $\alpha$ -Pivaloyloxy-(25R)-5 $\alpha$ -spirostan-3 $\beta$ -ol 27**



Summenformel: C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>  
Molekularmasse: 514,743 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [46].

**12 $\alpha$ -Pivaloyloxy-(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en-3-on 28**

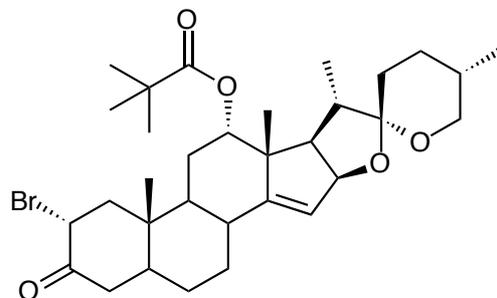


Summenformel:  $C_{32}H_{48}O_5$

Molekularmasse: 512,730 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [46].

**2 $\alpha$ -Brom-(25R)-12 $\alpha$ -pivaloyloxy-5 $\alpha$ -spirost-14-en-3-on 29**

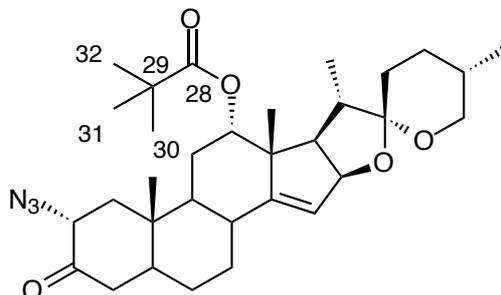


Summenformel:  $C_{32}H_{47}BrO_5$

Molekularmasse: 591,626 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [46].

### Pivaloyloxiazidoketon 30



Summenformel:  $C_{32}H_{47}N_3O_5$   
Molekularmasse: 553,742 g/mol

1) 25,945 g (43,853 mmol / 1 eq) Pivaloyloxybromketon **29** wurden, gelöst in 160 ml absolutem DMF, mit 8 ml Eisessig versetzt. Anschließend wurden 11,8 g (181,511 mmol / 4,2 eq) Natriumazid hinzugegeben. Es wurde 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 200 ml Wasser abgebrochen. Nach mehrmaligem Extrahieren mit Diethylether wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Magnesiumsulfates wurde das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether / Essigester). Es wurden 10,2 g (18,420 mmol) eines weißen Schaums **30** (42 %) erhalten.

2) 3,125 g (14,498 mmol / 2 eq) PCC wurden mit Kieselgel (1 : 1) gemischt und in 20 ml Dichlormethan suspendiert. Das Edukt **31** wurde in 32 ml Dichlormethan gelöst und langsam hinzugefügt. Die Lösung färbte sich braun. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Diethylether abgebrochen, der dabei ausfallende Niederschlag wurde durch eine Säulenfiltration an Kieselgel abgeschieden. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 4,010 g (7,242 mmol / 99%) Azidoketon **30** als weißer Schaum erhalten.

**IR** (KBr):  $\nu = 2952 \text{ cm}^{-1}$  (s), 2928 (s, C-H), 2872 (m, C-H), 2104 (vs, Azid), 1724 (vs, C=O), 1480 (m), 1456 (m, C-H), 1376 (w, C-H), 1324 (w), 1280 (m), 1240 (m, C-H), 1156 (vs) 1112 (w), 1064 (m), 1012 (m), 980 (s), 960 (w), 920 (w), 896 (w), 864 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,79 [3 H, d J = 6.3 Hz, 27-H], 0,96 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s], 1,15 [9 H, s, 30/31/32-H], 1,16 [3 H, s], 3,39 [1 H, tr J = 10.8 Hz, 26a-H], 4,00-4.01 [1 H, m, 26b-H], 4,83-4,88 [2 H, m, 12/16-H], 5,49 [1 H, s, 15-H].

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 12,23 (q), 14,07 (q), 17,08 (q), 18,83 (q) [18/19/21/27-C], 26,25 (t), 26,88 (t), 27,05 (q), 27,88 (t), 28,67 (t), 29,11 (t), 30,32 (d), 31,00 (t), 33,68 (d), 36,82 (t), 38,89 (s, 29-C), 43,51 (d), 44,43 (s), 45,01 (d), 49,72 (d), 49,90 (s, 13-C), 53,48 (d), 63,59 (d), 67,05 (t, 26-C), 77,37 (d, 12-C), 84,86 (d, 16-C), 106,63 (s, 22-C), 120,86 (d, 15-C), 153,10 (s, 14-C), 177,78 (s, 28-C), 204,54 (s, 2-C).

**MS** (70 eV, 190 °C), m/z (%): 554 (15), 553 (4) [M<sup>+</sup>], 527 (15), 526 (37), 511 (16), 452 (11), 451 (26), 439 (11), 424 (18), 423 (41), 410 (14), 409 (38), 396 (11), 381 (11), 380 (20), 351 (14), 338 (28), 337 (54), 336 (21), 326 (14), 323 (11), 322 (11), 310 (32), 309 (76), 308 (26), 298 (17), 297 (12), 295 (13), 294 (28), 282 (21), 281 (14), 280 (13), 266 (10), 223 (11), 209 (12), 195 (109, 185 (11), 181 (119, 180 (11), 176 (12), 173 (14), 171 (19), 170 (10), 169 (12), 166 (12), 162 (13), 159 (15), 157 (19), 155 (10), 150 (11), 149 (16), 147 (12), 145 (18), 143 (18), 139 (22), 138 (14), 137 (17), 136 (100), 135 (12), 133 (18), 132 (40), 131 (19), 129 (14), 127 (16), 126 (82), 125 (53), 124 (32), 122 (36), 121 (14), 119 (22), 117 (15), 115 (17), 109 (14), 108 (19), 107 (20), 105 (26), 97 (19), 96 (13), 95 (16), 94 (13), 93 (20), 92 (23), 85 (22), 83 (11), 81 (18), 79 (17), 70 (13), 69 (37), 67 (14).

**HRMS:**                                    berechnet: 553,351572 g/mol  
    gefunden: 553,351074 g/mol.

**FAB:** 554 [87 %, MH<sup>+</sup>], 556 [24 %, M<sup>+</sup>+Na]

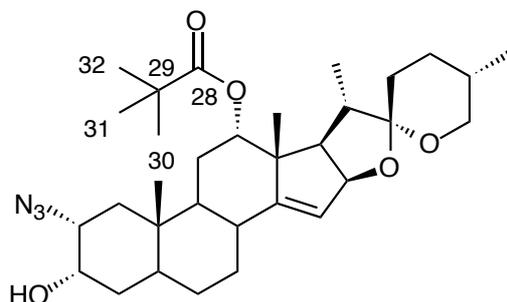
**Schmelzpunkt:**    > 150 °C Zersetzung

## Pivaloyloxiazidoalkohol 31, 32

Summenformel:  $C_{32}H_{47}N_3O_5$   
Molekularmasse: 555,758 g/mol

2,895 g (5,228 mmol / 1 eq) Azidoketon **30** wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 52 ml Methanol / 5 ml DCM versetzt, dann wurden 0,395 g (10,456 mmol / 2 eq)  $NaBH_4$  zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde nach einer Stunde durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die beiden Epimere wurden chromatographisch (Kieselgel / Lösungsmittel: Petrolester / Essigester) getrennt. Jeweils als weißer Schaum wurden 1,030 g (1,853 mmol / 35 %)  $\alpha$ -Epimer **31** und 1,940 g (3,491 mmol / 66 %)  $\beta$ -Epimer **32** erhalten

### 31



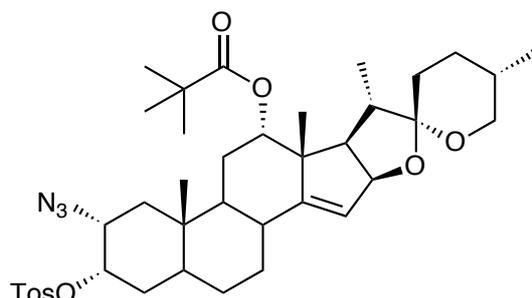
**IR** (KBr):  $\nu = 3464\text{ cm}^{-1}$  (w), 2952 (s), 2928 (vs), 2876 (m), 2096 (vs, Azid), 1724 (vs), 1652 (w), 1480 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1320 (w), 1284 (m), 1240 (m), 1156 (vs), 1096 (w), 1064 (m), 1032 (m), 1012 (m), 980 (s), 920 (w), 904 (m), 864 (w).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,79$  [3 H, d  $J = 6.2$  Hz, 27-H], 0,87 [3 H, s, 19-H], 0,96 [3 H, d  $J = 6.6$  Hz, 21-H], 1,14 [3 H, s, 18-H], 1,17 [9 H, s, 30/31/32-H], 2,16 [1 H, m, 8-H], 2,33 [1 H, dd  $J = 9.6$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 17-H], 3,41 [1 H, tr  $J = 11$  Hz, 26a-H], 3,46-3,55 [2 H, m], 3,97 [1 H, s br], 4,84-4,89 [2 H, m, 12/16-H], 5,48 [1 H, s br, 15-H].





### Pivaloyloxyazidosylat 33



Summenformel: C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S  
Molekularmasse: 709,948 g/mol

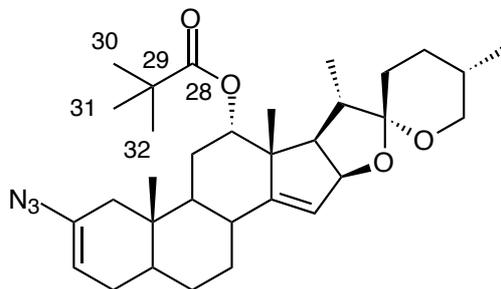
0,656 g (1,180 mmol / 1 eq) Pivaloyloxyazido-3- $\alpha$ -alkohol **31** wurden in 3,9 ml absolutem Pyridin gelöst und mit 0,285 g (9,440 mmol / 8 eq) p-Tosylchlorid versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und durch die Zugabe von 2 N-HCl abgebrochen. Anschließend wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und chromatographischer Trennung erhielt man 0,725 g (1,021 mmol / 87 %) eines weißen Schaums des Pivaloyloxyazidosylates **33**.

**IR** (KBr):  $\nu$  = 3476 cm<sup>-1</sup> (w), 3468 (w), 3428 (w), 2952 (s, C-H), 2928 (s, C-H), 2872 (m, C-H), 2100 (vs, Azid), 1724 (s, C=O), 1480 (w), 1460 (m, C-H), 1368 (m), 1284 (m), 1240 (m, C-O), 1176 (s), 1156 (s), 1096 (w), 1064 (m), 1012 (m), 980 (s), 924 (m), 900 (s), 840 (w), 816 (w), 676 (w), 556 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,79 [5 H, d J = 6 Hz, 27-H], 0,83 [3 H, s, 19-H], 0,96 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 1,18 [9 H, s], 2,45 [3 H, s], 3,23-3,19 [1 H, m], 3,50-3,39 [2 H, m, 26a/26b-H], 4,69 [1 H, s], 4,87 [1 H, s], 4,88 [1 H, s], 5,49 [1 H, s, 15-H], 7,33 [2 H, d J = 8,1 Hz, Tos-H ], 7,83 [2 H, d J = 8,1 Hz, Tos-H].



## Pivaloyloxyvinylazid 34



Summenformel:  $C_{32}H_{47}N_3O_4$   
Molekularmasse: 537,7424 g/mol

1) 0,150 g (0,212 mmol / 1 eq) **33** wurden in einem vorgeheizten Kolben mit 0,072 g (0,636 mmol / 3 eq) frisch sublimiertem Kaliumtertiärbtylat vorgelegt und mit 2 ml absolutem DMSO versetzt.

Der Abbruch erfolgte nach 23 Stunden durch Zugabe von Wasser, Extrahieren mit Dichlormethan, Waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat. Nach dem vollständigen Entfernen des Lösungsmittels wurden 0,046 g (0,086 mmol / 41 %) des gewünschten Vinylazids **34** erhalten.

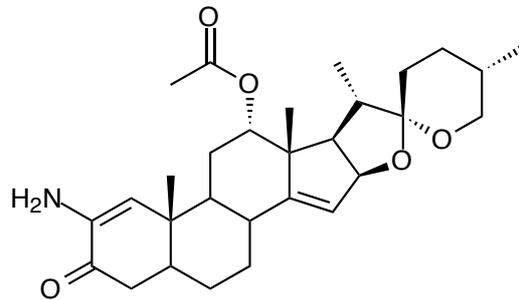
2) 0,150 g (0,212 mmol / 1 eq) Azido-3 $\alpha$ -tosylat **33** wurden in 0,8 ml absolutem Diethylether / 0,8 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 0,19 ml (0,559 mmol / 2,6 eq) Phosphazenenbase (P<sub>2</sub>-Et) versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 28 Stunden wurde die Reaktion durch Entfernen des Lösungsmittels abgebrochen. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether / Essigester) ergab 0,083 g (0,154 mmol / 73 %) des Vinylazides **34** als weißer Schaum.

3) 1,001 g (1,410 mmol / 1 eq) 12-Pivaloyl-3 $\alpha$ -azidotosylat **33** wurden in 8 ml DMF gelöst mit 1,05 ml (7,050 mmol / 5 eq) DBU versetzt und bei 75 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde Wasser hinzugefügt, mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Es wurden 0,348 g (0,647 mmol / 46 %) Pivaloyloxyvinylazid **34** als farbloser Schaum erhalten.



**12 $\beta$ -Acetoxy-2-enaminoketon 36**

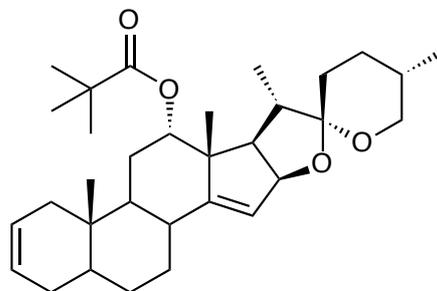


Summenformel:  $C_{29}H_{43}NO_5$

Molekularmasse: 483,648 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [59].

**(25R)-12 $\alpha$ -Pivaloyloxy-5 $\alpha$ -spirost-2,14-dien 37**

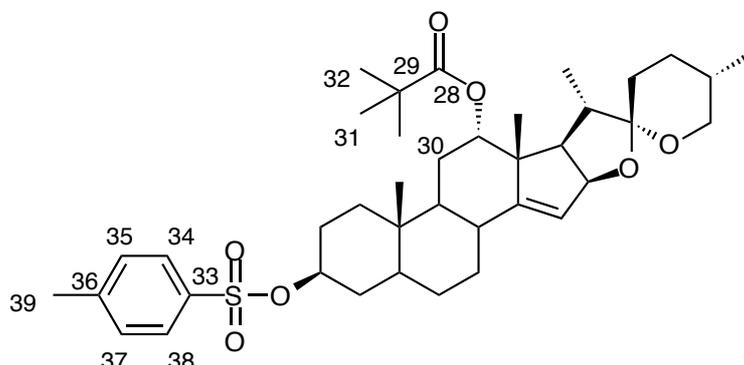


Summenformel:  $C_{32}H_{48}O_4$

Molekularmasse: 496,731 g/mol

Darstellung und spektroskopische Daten siehe [46].

### Pivaloyloxy-3β-tosylat 38



Summenformel:  $C_{39}H_{56}O_7S$

Molekularmasse: 668,935 g/mol

17,409 g (33,821 mmol / 1 eq) Pivaloyloxy-3β-ol **27** wurden in 90 ml Pyridin gelöst und mit 12,896 g (67,642 mmol / 2 eq) Tosylchlorid versetzt. Es wurde 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von 200 ml 2 N-HCl unter Kühlung abgebrochen. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung wurden 22,068 g (32,989 mmol / 98 %) des 3β-Tosylats **38** als weißer Schaum erhalten.

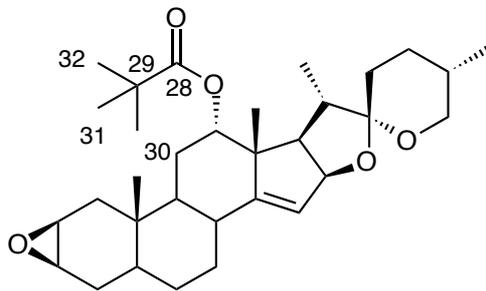
Siehe auch [55].

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 3544$  (s), 3472 (s), 3416 (s), 2952 (s), 2928 (s), 2872 (m), 1724 (vs), 1636 (w), 1616 (w), 1480 (w), 1456 (m), 1364 (m), 1284 (m), 1240 (w), 1176 (vs), 1156 (vs), 1096 (w), 1060 (m), 1012 (m), 980 (m), 936 (s), 900 (m), 864 (m), 816 (w), 668 (m), 612 (w), 564 (m), 516 (w), 476 (w), 432 (w).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,78$  [3 H, d = 6.3 Hz, 27-H], 0,82 [3 H, s, 19-H], 0,95 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,12 [3 H, s, 18-H], 1,15 [9 H, s, 30/31/32-H], 2,10-2,15 [1 H, tr br J = 10 Hz, 8-H], 2,31 [1 H, dd J = 10.5 Hz, J = 7.2 Hz, 17-H], 2,44 [3 H, s, 39-H], 3,39 [1 H, tr J = 10.9 Hz, 26a-H], 3,43-3,48 [1 H, m, 26b-H], 4,39-4,42 [1 H, m, 3-H], 4,80-4,86



## 12-Pivaloyloxy- $\beta$ -epoxid **39**



Summenformel:  $C_{32}H_{48}O_5$   
Molekularmasse: 512,730 g/mol

13,220 g (22,27 mmol / 1 eq) des  $\beta$ -Alkohols **62** gelöst in 50 ml Isopropanol und 20 ml MTB-Ether wurden mit 12,50 g (222,69 mmol / 10 eq) KOH versetzt. Nach 4<sup>1/2</sup> Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 2-N-Citronensäure (bis zur Neutralisation) beendet. Es wurde mit MTB-Ether extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgezogen. Die Ausbeute des  $\beta$ -Epoxids **39** betrug 9,678 g (18,875 mmol / 85 %).

Siehe auch [55].

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 2956$  (vs), 2928 (vs), 2872 (m), 1716 (vs), 1652 (w), 1600 (w), 1480 (m), 1460 (m), 1380 (w), 1328 (w), 1284 (s), 1240 (m), 1160 (vs), 1100 (w), 1060 (s), 1032 (w), 1008 (m), 976 (s), 928 (w), 896 (m).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,79$  [3 H, d J = 6.3 Hz, 27-H], 0,89 [3 H, s, 19-H], 0,96 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 1,17 [9 H, s, 30/31/32-H], 2,06-2,10 [2 H, m], 2,32 [1 H, dd J = 9.6 Hz, J = 8.4 Hz, 17-H], 3,09 [1 H, s br, 2-H], 3,17 [1 H, m, 3 H], 3,40 [1 H, tr J = 10.8 Hz, 26a-H], 3,47-3,51 [1 H, m 26b-H], 4,83-4,85 [2 H, m 12/16-H], 5,45 [1 H, s br, 15-H].



Säurestabilität des Enaminoketons). Es wurden 2,680 g (5,098 mmol / 71 %) 2-Enaminoketon **40** als farbloser Schaum erhalten.

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 2956 \text{ cm}^{-1}$  (s), 2932 (S), 2872 (m), 1716 (vs), 1672 (m), 1600 (w), 1580 (w), 1480 (w), 1460 (m), 1380 (w), 1320 (w), 1284 (m), 1240 (m), 1156 (vs), 1092 (w), 1060 (m), 1012 (m), 976 (s), 960 (m), 896 (m), 864 (w), 568 (w).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,79$  [3 H, d J = 6.5 Hz, 27-H], 0,94 [3 H, s, 19-H], 0,97 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,15 [3 H, s, 18-H], 1,18 [9 H, s, 30/31/32-H], 3,40 [1 H, tr J = 11 Hz, 26a-H], 3,43-3,51 [1 H, m, 26b-H], 4,85-4,88 [2 H, m, 12/16-H], 5,45 [1 H, d J = 1.8 Hz], 5,50 [1 H, s br, 15-H].

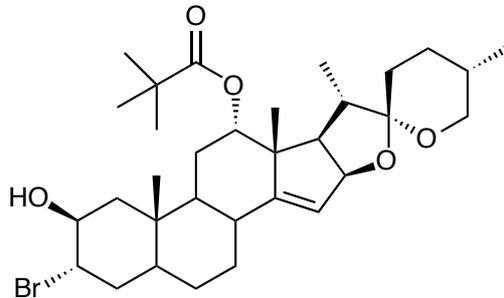
**MS** (70 eV, 280 °C), m/z (%): 525 (17) [ $\text{M}^+$ ], 319 (26), 317 (19), 309 (20), 301 (29), 299 (21), 297 (19), 291 (20), 209 (16), 167 (17), 155 (28), 149 (19), 141 (21), 136 (19), 127 (21), 106 (20), 105 (100), 97 (18), 95 (17), 91 (45), 85 (18), 83 (23), 81 (34), 79 (21), 73 (22), 71 (20), 70 (23), 69 (26).

**HRMS:**                      berechnet: 525,345424  
                                    gefunden: 525,345276.

**FAB:** 525 [100 %,  $\text{MH}^+$ ], 548 [18 %,  $\text{M}^+\text{Na}$ ]

**Schmelzpunkt:**    97 °C

## 12-Pivaloyloxy-2β-hydroxy-3α-bromid 41



Summenformel:  $C_{32}H_{49}BrO_5$   
Molekularmasse: 593,642 g/mol

0,036 g (0,072 mmol / 1 eq) (25R)-12 $\alpha$ -Pivaloyloxy-5 $\alpha$ -spirost-2,14-dien **37** wurden in 10 ml Diethylether gelöst. 0,5 ml HClO<sub>4</sub> versetzt mit 1,8 ml Wasser wurden zu der Lösung hinzugegeben. Danach wurden 0,042 g (0,147 / 2 eq) 1,3-Di-bromo-5,5-dimethylhydantionatin zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt.

Abbruch der Reaktion erfolgte nach 5 1/2 Stunden durch die Zugabe von Wasser. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether / Essigester) ergab 0,015 g (0,025 mmol), das entspricht einer Ausbeute von 35 %.

Für Darstellung auf einem anderen Weg und Spektren siehe [55].

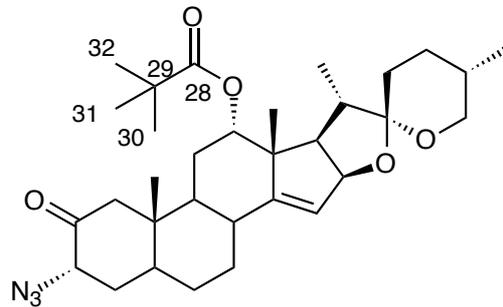
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,79 [3 H, d J = 6.3 Hz, 27-H], 0,97 [3 H, d J = 6.5 Hz, 21-H], 1,03 [3 H, s, 19-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 1,18 [9 H, s, 30/31/32-H], 3,41 [1 H, tr J = 11 Hz, 26a-H], 3,45-3,52 [1 H, m, 26b-H], 4,18 [1 H, s br, 3-H], 4,31 [1 H, s br, 2-H], 4,84 [1 H, tr J = 2.8, 12-H], 4,87 [1 H, dd J = 8.2 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H], 5,49 [1 H, tr J = 1.8 Hz, 15-H].

**MS** (70 eV, 200 °C), m/z (%): 594 (28), 592 [27 %, M<sup>+</sup>], 574 (30), 512 (27), 493 (28), 492 (37), 491 (33), 490 (38), 489 (29), 488 (29), 475 (29), 475 (35), 475 (32), 472 (38), 470 (26), 459 (25), 457 (26), 421 (26), 420 (28), 419 (26), 418 (29), 412 (29), 410 (37), 394 (28), 392 (31), 379 (27), 378 (41), 377 (36), 376 (43), 375 (33), 365 (26), 363 (26), 361





## 12-Pivaloyl-3 $\alpha$ -azidoketon 43



Summenformel:  $C_{32}H_{47}N_3O_5$   
Molekularmasse: 553,742 g/mol

10,685 g (19,226 mmol) Azidoalkohol **42** wurden in 25 ml Dichlormethan gelöst und zu einer 1 : 1 - Mischung von 8,250 g (38,452 mmol / 2 eq) PCC und Kieselgel hinzugegeben. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde nach 3 Stunden durch Zugabe von Diethylether abgebrochen. Die Chromreste wurden an Kieselgel durch eine Säulenfiltration mit Diethylether entfernt. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 8,709 g (15,728 mmol / 82 %) des Azidoketons **43** als farblosen Schaum.

Siehe auch [55].

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 2956\text{ cm}^{-1}$  (s), 2932 (s), 2872 (m), 2108 (s), 1716 (vs), 1480 (w), 1456 (m), 1376 (w), 1284 (s), 1240 (s), 1156 (vs), 1096 (w), 1060 (m), 1024 (w), 1008 (m), 976 (s), 960 (w), 920 (w), 896 (m), 864 (w).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,79\text{-}0,80$  [6 H, m, 19/27-H], 0,96 [3 H, d  $J = 6.8$  Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 2,08 [1 H, tr  $J = 10.8$  Hz, 8-H], 2,20 [1 H, m], 2,33 [1 H, dd  $J = 9.0$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 17-H], 3,40 [1 H, tr  $J = 11$  Hz, 26a-H], 3,46-3,50 [1 H, m, 26b-H], 3,88 [1 H, s br, 3-H], 4,85-4,88 [2 H, m, 12/16-H], 5,51 [1 H, m, 15-H].

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , DEPT):  $\delta = 12,13$  (q), 14,07 (q), 17,10 (q), 18,79 (q) [18/19/21/27-C], 25,73 (t), 26,92 (t), 27,11 (t, 30/31/32-C), 28,69 (t), 29,12 (t), 30,33 (d), 31,02 (t), 33,69 (d), 34,34 (t), 38,92 (s, 29-C), 39,46 (d), 40,84 (s, 10-C), 44,45 (d),

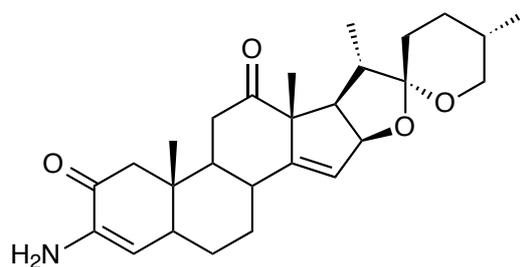
49,54 (t), 49,85 (d), 49,87 (s, 13-C), 53,45 (d), 66,07 (d, 3-C), 67,05 (t, 26-C), 84,89 (d, 16-C), 106,62 (s, 22-C), 120,78 (d, 15-C), 153,27 (s, 14-C), 177,71 (s, 28-C), 205,71 (s, 2-C).

**MS** (70 eV, 160 °C), m/z (%): 553 (33) [M<sup>+</sup>], 527 (11), 526 (32), 525 (75), 453 (13), 452 (20), 451 (42), 440 (14), 439 (16), 424 (32), 423 (75), 411 (16), 410 (13), 395 (18), 381 (10), 380 (14), 379 (19), 378 (11), 354 (10), 353 (12), 352 (13), 351 (27), 350 (11), 339 (10), 338 (28), 337 (53), 336 (15), 326 (16), 323 (11), 322 (11), 311 (14), 310 (42), 309 (100), 308 (31), 299 (11), 298 (19), 297 (13), 296 (12), 295 (13), 294 (26), 282 (16), 280 (17), 266 (11), 224 (11), 199 (10), 191 (14), 185 (10), 180 (10), 179 (10), 177 (11), 176 (12), 173 (13), 172 (12), 171 (18), 169 (12), 166 (12), 162 (11), 159 (13), 157 (21), 155 (11), 150 (15), 149 (12), 147 (10), 146 (11), 145 (19), 143 (16), 139 (26), 138 (13), 137 (17), 136 (44), 135 (12), 134 (11), 133 (19), 132 (30), 131 (17), 129 (12), 127 (19), 126 (96), 125 (27), 124 (27), 123 (11), 122 (16), 121 (15), 120 (11), 119 (17), 115 (15), 112 (13), 111 (10), 110 (16), 109 (13), 108 (16), 106 (10), 105 (32), 97 (19), 96 (11), 95 (19), 94 (12), 93 (18), 91 (24), 85 (16), 83 (13), 82 (13), 81 (21), 79 (14), 77 (10), 73 (12), 70 (12), 69 (39), 67 (16).

**HRMS:**                                      berechnet: 553,351572  
    gefunden: 553,351685.

**FAB:** 554 [100 %, MH<sup>+</sup>], 576 [34 %, H<sup>+</sup>+Na]

## 12-Pivaloyloxy-3-enaminoketon 44



Summenformel:  $C_{27}H_{37}NO_4$   
Molekularmasse: 439,595 g/mol

Es wurden 1,038 g (2,22 mmol / 1 eq) Azidoketon **47** in 130 ml DMF gelöst und mit 0,722g (11,099 mmol / 5 eq)  $NaN_3$  zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 °C erhitzt. Im Laufe der Reaktion trat eine leichte Rotfärbung des Reaktionsgemisches ein. Mittels DC-Kontrolle wurde das Ende der Reaktion bestimmt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Im Anschluß wurde das Solvens abrotiert. Zur vollständigen Trocknung wurde das Produkt an die Vakuumpumpe gehängt. Es wurden 0,910 g (2,07 mmol / 93 %) 3-Enaminoketon **44** erhalten.

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 3000\text{ cm}^{-1}$  (m), 2956 (m), 2932 (s, C-H), 2872 (m), 1708 (s, C=O), 1672 (vs), 1580 (w), 1492 (w), 1456 (w, C-H), 1404 (w), 1384 (m), 1336 (w), 1264 (s), 1240 (m, C-O), 1228 (m), 1180 (w), 1156 (w), 1120 (w), 1092 (w), 1060 (m), 1012 (w), 980 (m), 920 (w), 896 (m), 864 (w), 632 (w), 616 (w), 572 (w), 540 (w), 516 (w).

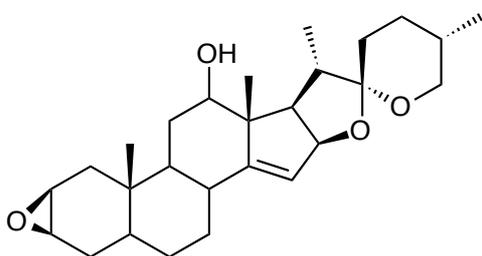
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6.4 Hz, 27-H], 1,04 [3 H, d J = 5.6 Hz, 21-H], 1,25 [3 H, s, 19-H], 1,29 [3 H, s, 18-H], 3,30-3,52 [3 H, m], 4,76 [1 H, dd J = 8.1 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H], 5,48 [1 H, s br, 15-H].

**MS** (70 eV, 140 °C), m/z (%): 440 (11), 439 (33) [ $M^+$ ], 326 (28), 325 (100), 324 (18), 313 (17), 312 (15), 310 (21), 298 (20), 297 (15), 282 (10), 240 (14), 149 (10), 126 (17), 99 (32), 97 (11), 81 (11), 73 (29), 69 (12).

**HRMS:** berechnet: 429,272259  
gefunden: 439,270142.

**FAB:** 440 [9 %, MH<sup>+</sup>]

### $\beta$ -Epoxid **45**



Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>  
Molekularmasse: 428,612 g / mol

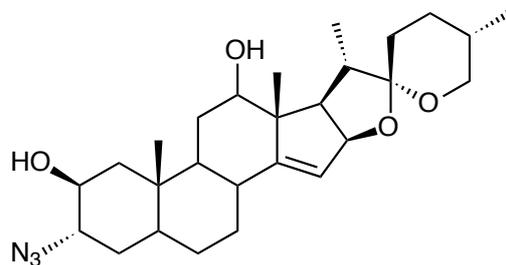
0,025 g Halogendiol **64** wurden in 0,6 ml MTB-Ether gelöst mit 2 ml Isopropanol versetzt und zu der Lösung 0,133 g KOH hinzugegeben. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf 0 °C abgekühlt und durch Zugabe von verdünnter Citronensäure neutralisiert. Es wurde mit MTB-Ether extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte 0,020 g ( 0,047 mmol) Epoxid **45** in einer Ausbeute von 95 %.

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 3612 \text{ cm}^{-1}$  (w, O-H), 3000 (m), 2952 (s), 2928 (vs, C-H), 2872 (m, C-H), 1648 (w, C=C), 1628 (w), 1456 (m, C-H), 1432 (w), 1376 (m, C-H), 1356 (s), 1264 (s), 1240 (m, C-O), 1136 (m), 1108 (m), 1060 (s), 1024 (m), 980 (s), 960 (m), 896 (m), 864 (w), 812 (w), 620 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6.5 Hz, 27-H], 0,98 [3 H, s, 19-H], 1,04 [3 H, d J = 7 Hz, 21-H], 1,19 [3 H, s, 18-H], 1,92-2,20 [2 H, m], 2,48 [1 H, dd J = 9.6 Hz,



## Azidodiol 46



Summenformel:  $C_{27}H_{41}N_3O_4$   
Molekularmasse: 471,640 g/mol

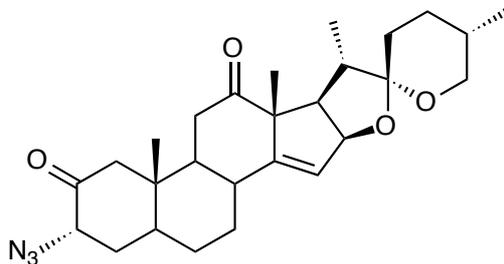
0,075 g (0,175 mmol / 1 eq)  $\beta$ -Epoxid **45** wurden in 4 ml N,N-Dimethylacetamid gelöst und mit 0,091 g (1,399 mmol / 8 eq) Natriumazid in 1 ml Wasser gelöst versetzt. Es wurde bei 70 °C gerührt. Nach 25 Stunden wurde zur Reaktion Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen über Magnesiumsulfat und säulenchromatographische Reinigung ergab 0,081 g (0,172 mmol / 98 %) Azidodiol **46**.

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 3692$  (w), 3672 (w), 3612 (w, Alkohol), 3464 (w), 3432 (w), 3368 (w), 3348 (w), 3268 (w), 3044 (w), 3000 (s), 2956 (vs), 2928 (vs, C-H), 2872 (m), 2728 (w), 2660 (w), 2464 (w), 2360 (w), 2096 (vs), 1708 (w, C=O), 1632 (vs), 1548 (w), 1492 (w), 1456 (m, C-H), 1400 (m), 1376 (m, C-H), 1324 (w), 1260 (vs), 1188 (m), 1160 (w), 1096 (s), 1080 (s), 1060 (vs), 1024 (vs), 980 (s), 960 (m), 920 (m), 896 (m), 864 (w), 808 (m), 796 (m), 588 (w), 556 (w).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,74$  [3 H, d J = 6.2 Hz, 27-H], 0,92 [3 H, s, 19-H], 0,96 [3 H, d J = 6.6 Hz, 21-H], 0,99 [3 H, s, 18-H], 2,42 [1 H, tr br J = 10.5 Hz, 8-H], 3,09 [1 H, dd J = 9.4 Hz, J = 8.4 Hz, 17-H], 3,36 [1 H, tr J = 10.8 Hz, 26a-H], 3,39-3,50 [1 H, m, 26b-H], 3,85 [1 H, s br, 3-H], 4,78 [1 H, dd J = 8 Hz, J = 1.1 Hz, 16-H], 5,34 [1 H, s br, 15-H].



### 3 $\alpha$ -Azido-2,12-keton 47



Summenformel:  $C_{27}H_{37}N_3O_4$   
Molekularmasse: 467,609 g/mol

0,137 g (0,636 mmol / 4 eq) PCC wurden mit der gleichen Menge Kieselgel wurden gemischt und mit 0,075 g Azidocarbinol **46** in 3 ml Dichlormethan gelöst versetzt. Es wurde für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Abbruch erfolgte durch Zugabe von Diethylether. Der dabei auftretende braune Niederschlag wurde durch eine Säulenfiltration an Kieselgel abgetrennt.

Es wurden 0,073 g (0,156 mmol / 98 %) des gewünschten Azidoketons **47** als farblose kristalline Verbindung erhalten.

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 2956\text{ cm}^{-1}$  (m), 2932 (s, C-H), 2872 (m, C-H), 2108 (s, Azid), 1712 (vs, C=O), 1456 (m), 1424 (w), 1376 (w, C-H), 1312 (w), 1264 (vs), 1240 (m, C-O), 1184 (w), 1156 (w), 1120 (w), 1064 (m), 1012 (w), 976 (s), 920 (w), 896 (m), 864 (w).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,79$  [3 H, d J = 6.3 Hz, 27-H], 0,87 [3 H, s, 19-H], 1,04 [3 H, d J = 6.9 Hz, 21-H], 1,29 [3 H, s, 18-H], 3,28-3,59 [3 H, m], 3,90 [1 H, s br, 3-H], 4,77 [1 H, dd J = 11.9 Hz, J = 7.5 Hz, 16-H], 5,49 [1 H, tr J = 1.8 Hz, 15-H].

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , DEPT):  $\delta = 11,94$  (q), 13,72 (q), 17,11 (q), 20,78 (q) [18/19/21/27], 26,74 (t), 28,72 (t), 29,06 (t), 30,27 (d), 33,47 (d), 36,78 (t), 38,93 (s), 41,39 (s, 10-C), 44,15 (d), 49,14 (t), 49,73 (s), 62,24 (d), 66,07 (d, 3-C), 67,10 (t, 26-C), 83,82 (d, 16-C), 107,07 (s, 22-C), 121,73 (d, 15-C), 153,65 (s, 14-C), 210,12 (s, 2-C).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,80 [3 H, d J = 6.4 Hz, 27-H], 1,01 [3 H, d J = 4.9 Hz, 21-H], 1,14 [3 H, s, 19-H], 1,15 [3 H, s, 18-H], 2,60-2,69 [1 H, m 17-H], 3,38-3,55 [4,5 H, m], 3,65-3,75 [1 H, m], 4,85-4,88 [1 H, m, 16-H], 5,55 [1 H, s br, 15-H].

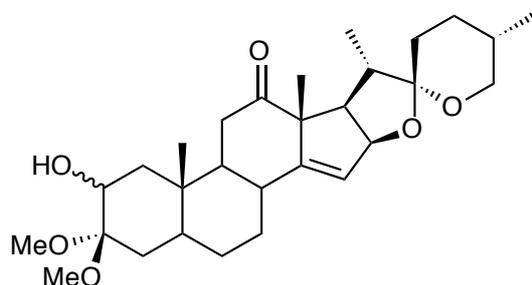
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 12,60 (q), 14,15 (q), 17,10 (q), 18,61 (q), 21,50 (t), 28,67 (t), 29,16 (t), 30,37 (d), 31,05 (t), 33,55 (d), 37,25 (t), 42,27 (d), 44,72 (d), 48,09 (s), 49,24 (s), 50,75 (s), 52,29 (d), 53,60 (d), 67,09 (d), 72,57 (d), 75,90 (d), 84,89 (d, 16-C), 106,49 (s, 22-C), 121,57 (d, 15-C), 153,06 (s, 14-C), 210,44 (s).

**MS** (70 eV, RT), m/z (%): 490 (8) [M<sup>+</sup>], 458 (18), 440 (14), 376 (10), 345 (10), 344 (41), 343 (15), 327 (18), 326 (19), 315 (15), 127 (100), 126 (49), 119 (10), 114 (14), 107 (12), 69 (11).

**HRMS:**  
berechnet: 490,329440  
gefunden: 490,328369.

**FAB:** 490 [87 %, M<sup>+</sup>], 491 [15 %, MH<sup>+</sup>], 513 [41 %, M<sup>+</sup>+Na]

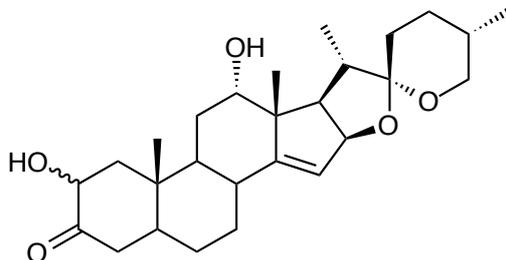
### α-Hydroxydimethylketal 49



Summenformel: C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>  
Molekularmasse: 488,665 g/mol



## $\alpha$ -Hydroxyketon 50



Summenformel:  $C_{27}H_{40}O_5$   
Molekularmasse: 444,612 g/mol

0,271 g -Hydroxydimethylketal **48** wurden in 4 ml Aceton gelöst und mit 4 ml 2-N-Salzsäure versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 22 Stunden erfolgte der Abbruch durch Zugabe von Wasser, nach Extrahieren mit Dichlormethan sowie Waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und anschließendem Trocken über Magnesiumsulfat wurden, nach Entfernen des Lösungsmittels, 0,203 g (0,456 mmol, 83 %)  $\alpha$ -Hydroxyketon **50** als weißer Schaum erhalten.

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 3680\text{ cm}^{-1}$  (w), 3621 (w), 3493 (w), 2999 (s), 2954 (vs), 2931 (vs), 2874 (m), 2437 (w), 1715 (vs), 1634 (m), 1458 (m), 1388 (m), 1324 (w), 1242 (s), 1187 (w), 1152 (w), 1125 (w), 1092 (m), 1061 (s), 1036 (m), 1011 (m), 978 (s), 959 (w), 920 (w), 898 (m), 864 (w), 842 (w), 512 (w).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 5.8 Hz, 27-H], 1,01 [3 H, d J = 6.6 Hz, 21-H], 1,10 [3 H, s, 18-H], 1,15 [3 H, s 19-H], 3,45-3,39 [1 H, tr J = 10.8 Hz, 26a-H], 3,57-3,49 [1 H, m, 26b-H], 3,74 [1 H, s, 12-H], 4,34-4,11 [1 H, m, 2-H], 4,87 [1 H, d br J = 6.1 Hz, 16-H], 5,50 [1 H, s, 15-H].

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , DEPT):  $\delta = 12,60$  (q), 14,16 (q), 17,11 (q), 18,61 (q) [18/19/21/27-C], 21,49 (t), 28,68 (t), 29,17 (t), 30,37 (d), 31,06 (t), 33,56 (d), 35,20 (t), 37,26 (d), 42,27 (d), 44,73 (t), 47,93 (s), 48,11 (s), 49,26 (s), 53,62 (d), 67,10 (t), 72,57 (d), 75,93 (d), 84,89 (d, 16-C), 106,49 (s, 22-C), 121,62 (d, 15-C), 153,03 (s, 14-C), 210,42 (s).



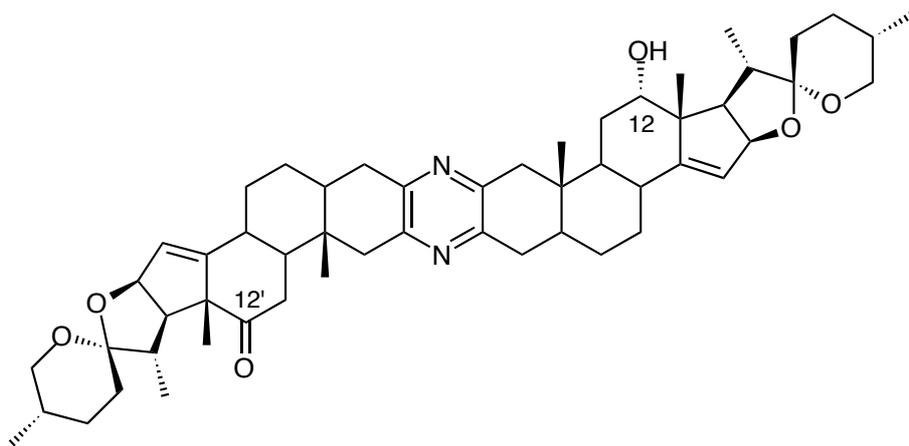
Natriumhydrogensulfat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ergab nach Trocknen über Natriumsulfat 0,226 g (0,511 mmol) des  $\alpha$ -Hydroxyketons **51** in 73 %iger Ausbeute.

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3676 \text{ cm}^{-1}$  (w), 3487 (w), 2999 (m), 2957 (s), 2931 (s), 2873 (m), 2436 (w), 2398 (w), 1712 (vs), 1649 (w), 1458 (m), 1378 (m), 1326 (w), 1242 (m), 1230 (m), 1157 (m), 1119 (m), 1088 (m), 1064 (m), 1045 (m), 1012 (m), 979 (s), 961 (w), 920 (w), 898 (m), 865 (w), 616 (w), 574 (w).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6.0 Hz, 27-H], 1,01 [3 H, d J = 6.3 Hz, 21-H], 1,09 [3 H, s, 18-H], 1,13 [3 H, s, 19-H], 3,39-3,50 [2 H, m, 26a/26b-H], 3,68-3,79 [1 H, m], 4,19-4,25 [1 H, m], 4,84-4,88 [1 H, m, 16-H], 5,55 [1 H, s br, 15-H].

**MS** (70 eV, 90 °C), m/z (%): 442 (6) [ $\text{M}^+$ ], 342 (12), 329 (27), 328 (100), 327 (23), 326 (22), 316 (12), 314 (13), 313 (32), 149 (18), 130 (10), 127 (15), 126 (41), 107 (15), 105 (13), 97 (11), 93 (11), 91 (15), 85 (11), 83 (17), 81 (17), 79 (13), 77 (11), 73 (28), 71 (30), 70 (21), 69 (33), 67 (15).

**12 $\alpha$ -Hydroxypyrazino-[2,3-b;5,6-b']bis[(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en]-12'-on **52****



Summenformel:  $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_6$   
Molekularmasse: 847,191 g/mol

0,049 g (0,24 mmol / 1 eq) 2-Enaminoketon **8** wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,087 g (1,124 mmol / 10 eq) Ammoniumacetat versetzt. Nach 75 min Rühren bei 80 °C unter Rückfluß, wurden 0,050 g (0,112 mmol / 1 eq)  $\alpha$ -Hydroxyketon **50** gelöst in 4 ml Methanol hinzugefügt und weitere 2 Stunden rückflusiert. Nach dem Abkühlen wurde mit 0,3 ml Ammoniak versetzt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether / Essigester ergab 0,027 g (0,032 mmol / 27 %) eines weißen Schaums des *anti*-Hydroxyketons **52**.

Erste Darstellung aber durch anderes Kupplungsverfahren [50].

UV (Acetonitril): 211 nm, 289 nm, 305 nm (sh).

IR (Golden Gate ATR):  $\nu = 3731 \text{ cm}^{-1}$  (w), 3342 (w), 2927 (m), 2872 (w), 2104 (w), 1714 (w), 1453 (m), 1374 (m), 1242 (m), 1155 (m), 1011 (s), 980 (vs), 922 (m), 899 (m), 863 (m), 791 (w).

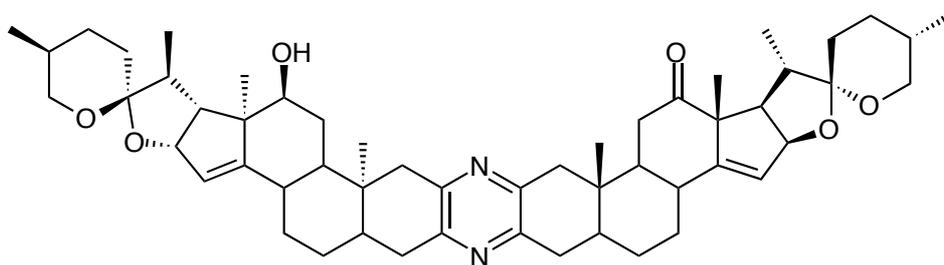
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 0,81$  [6 H, d J = 6 Hz, 27/27'-H], 0,87 [3 H, s, 19-H], 0,94 [3 H, s, 19'-H], 1,01 [3 H, d J = 7 Hz, 21-H], 1,06 [3 H, d J = 7 Hz, 21'-H], 1,14 [3 H, s, 18 H], 1,36 [3 H, s, 18'-H], 2,12 [1 H, m], 2,44-2,89 [12 H, m, acht benzyllische H / 8'/11'a/11'b/17-H], 3,36 [1 H, dd J = 9 Hz, J = 8 Hz, 17'-H], 3,42-3,55 [4 H, m, 26/26'-H], 3,77 [1 H, s br, 12-H], 4,79 [1 H, dd J = 8 Hz, J = 2 Hz, 16'-H], 4,91 [1 H, dd J = 8 Hz, J = 2 Hz, 16-H], 5,48 [1 H, s br, 15'-H], 5,52 [1 H, s br, 15-H].

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 11,61 / 11,96 / 13,84 / 14,28 / 17,28 / 18,89 / 20,90$  (q) [18/18'/19/19'/21/21'/27/27'-C], 27,90 (t), 28,16 (t), 28,77 (t), 28,81 (t), 29,02 (t), 29,27 (t), 29,31 (t), 30,41 (d), 30,52 (d), 31,29 (t), 31,31 (t), 34,13 (d), 34,42 (d), 34,91 (t), 35,12 (t), 35,91 (s, 10-C), 36,42 (s, 10'-C), 37,33 (t), 41,22 (d), 41,62 (d), 44,34 (d), 44,89 (d), 44,95 (t), 45,24 (t), 49,30 (d), 49,91 (d), 52,32 (s, 13-C), 53,32 (d), 53,73 (d), 62,67 (s, 13'-C), 67,42 (t, 26/26'-C), 75,79 (d, 12-C), 84,23 (d, 16'-C), 85,64 (d, 16-C), 107,01 (s, 22-C), 107,53 (s, 22'-C), 121,20 (d, 15'-C), 121,73 (d, 15-C), 148,21 (s, Pyrazin-C), 148,32 (s, Pyrazin-C), 149,33 (C, Pyrazin-C), 154,01 (s, 14-C), 154,42 (s, 14'-C), 211,54 (s, 12'-C).

**FAB:** 847 [21 %, MH<sup>+</sup>]

**Schmelzpunkt:** > 300 °C Zersetzung

**syn -Hydroxyketon 53**



Summenformel: C<sub>54</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Molekularmasse: 847,191 g/mol

0,157 g (0,357 mmol / 1 eq) 3-Enaminoketon **44** und 0,275 g (3,576 mmol / 10 eq ) getrocknetes Ammoniumacetat wurden in 17 ml Methanol und 2 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend wurde 2 Stunden bei 80 °C (Ölbadtemperatur) rückflusiert. Dann wurden 0,159 g (0,3576 mmol / 1 eq)  $\alpha$ -Hydroxyketon **50** in 7 ml Methanol dazugegeben und es wurde weitere 2 Stunden bei 80 °C erhitzt.

Die erkaltete Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der anschließenden Säulenchromatographie mit einem Essigester / Petrolether-Gemisch erhielt man 0,023 g (0,027 mmol, 8 %) des gewünschten Produktes **53**.

**UV** (Acetonitril): 210 nm, 289 nm, 305 nm (sh).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 3675 cm<sup>-1</sup> (w), 3407 (w), 2999 (m), 2958 (m), 2930 (m, C-H), 2873 (w), 2446 (w), 1711 (vs, C=O), 1417 (w), 1363 (s), 1261 (m), 1230 (s), 1186 (w), 1158 (w),

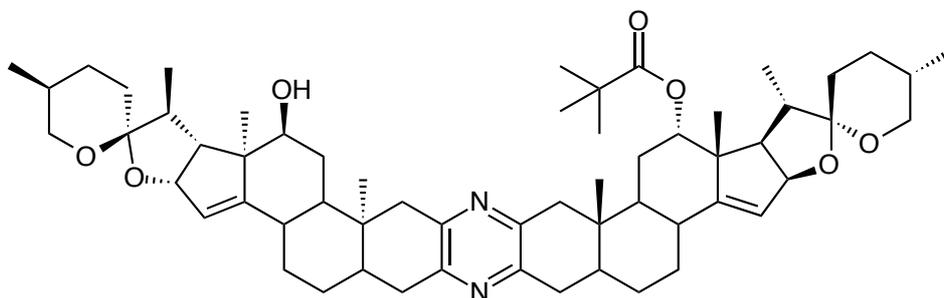
1091 (m), 1061 (m), 1031 (m), 979 (m), 960 (w), 921 (w), 898 (w), 864 (w), 844 (w), 531 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,80 [6 H, d J = 6 Hz, 27 /27'-H], 0,85 [3 H, s, 19-H], 0,91 [3 H, s, 19'-H], 1,02 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,04 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21'-H], 1,15 [3 H, s, 18-H], 1,33 [3 H, s, 18'-H], 3,35-3,52 [6 H, m, 12/17'/26a/26b/26a'/26b'-H], 3,78 [1 H, s br], 4,78 [1 H, dd J = 8 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H], 4,89 [1 H, dd J = 8 Hz, J = 1.8 Hz, 16'-H], 5,48 [1 H, s br, 15-H], 5,58 [1 H, s br, 15'-H].

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 11,44 (q), 11,74 (q), 13,73 (q), 14,16 (q), 17,12 (q), 18,51 (q), 20,71 (q), 26,88 (t), 28,69 (t), 30,27 (d), 30,38 (d), 33,89 (t), 34,19 (d), 35,86 (s, 10-C), 36,32 (s, 10'-C), 41,21 (d), 41,65 (d), 44,16 (d), 44,76 (d), 45,38 (t), 49,29 (d), 49,68 (d), 52,25 (s, 13-C), 53,05 (d), 53,76 (d), 62,24 (s, 13'-C), 83,89 (d, 16-C), 84,94 (d, 16'-C), 106,48 (s, 22-C), 107,02 (s, 22'-C), 121,50 (d, 15-C), 147,92 (s, Pyrazin-C), 148,09 (s, Pyrazin-C), 148,49 (s, Pyrazin-C), 148,90 (s, Pyrazin-C), 153,56 (s, 14-C), 154,27 (s, 14'-C), 210,69 (s, 12'-C).

**FAB:** 847 [100 %,M<sup>+</sup>], 847 [66 %, MH<sup>+</sup>], 869 [12 %, M<sup>+</sup>+Na]

### syn -Monopivaloyloxyalkohol 54



Summenformel:  $C_{59}H_{84}N_2O_7$

Molekularmasse: 933,325 g/mol

0,031 g (0,059 mmol / 1 eq) 3-Enaminoketon **40** und 0,084 g (1,089 mmol / 18 eq ) getrocknetes Ammoniumacetat wurden in 5 ml Methanol und 1 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend wurde 2 Stunden bei 80 °C (Ölbadtemperatur) rückflusiert. Dann wurden 0,029 g (0,059 mmol / 1 eq)  $\alpha$ -Hydroxyketon **50** in 7 ml Methanol dazugegeben und es wurde weitere 2 Stunden bei 80 °C erhitzt.

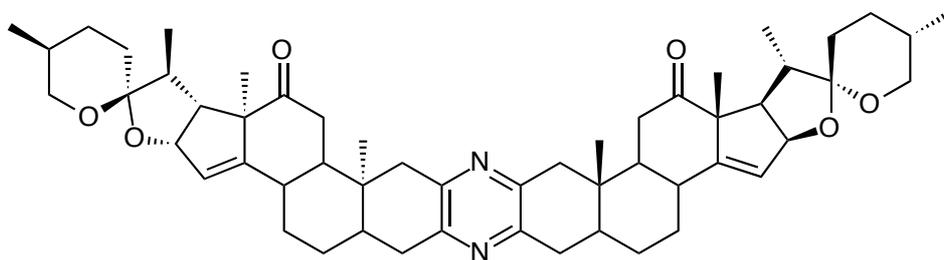
Die erkaltete Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der anschließenden Säulenchromatographie mit einem Essigester / Petrolether-Gemisch erhielt man 0,018 g (0,019 mmol, 14 %) des gewünschten Produktes **54**.

**UV** (Acetonitril): 204 nm, 288 nm, 305 nm (sh).

**IR** (Golden Gate ATR):  $\nu = 3391 \text{ cm}^{-1}$  (w), 2923 (vs), 2855 (s), 2101 (w), 1725 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1283 (w), 1242 (m), 1155 (s), 1063 (s), 1012 (s), 980 (vs), 961 (m), 922 (w), 897 (m), 864 (w), 790 (w), 754 (w).

**FAB**: 934 [10 %,  $MH^+$ ]

**syn -Diketon 56**



Summenformel:  $C_{54}H_{72}N_2O_6$   
Molekularmasse: 845,176 g/mol

0,100 g (0,227 mmol / 1 eq) 3-Enaminoketon **44** wurden mit 0,173 g (10 eq)  $NH_4OAc$  in 7 ml Methanol 1 1/2 Stunden bei 80 °C rückflussiert, dann wurden 0,100 g (0,225 mmol / 1 eq)  $\alpha$ -Hydroxyketon **51** in 7 ml Methanol hinzugefügt und es wurden weitere 2 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt.

Die erkaltete Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und es wurde mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der anschließenden Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether als Eluat wurden 0,014 g (0,017 mmol / 7 %) des Diketons **56** als Produkt erhalten.

UV (Acetonitril): 288 nm, 310 nm (sh).

IR (Golden Gate ATR):  $\nu = 3480$  cm<sup>-1</sup> (w), 2927 (w), 2872 (w), 2101 (w), 1710 (s), 1450 (w), 1399 (m), 1375 (m), 1336 (w), 1242 (m), 1181 (m), 1154 (m), 1115 (m), 1063 (vs), 1046 (s), 1012 (s), 980 (vs), 921 (m), 898 (vs), 864 (m), 792 (w), 751 (w).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,80$  [6 H, d J = 6,5 Hz, 27/27'-H], 0,93 [6 H, s, 19/19'-H], 1,04 [6 H, d J = 7 Hz, 21/21'-H], 1,32 [6 H, s, 18/18'-H], 2,05 [2 H, s], 2,45-2,49 [2

H, m], 2,50-2,55 [4 H, m], 2,65 [2 H, s br], 3,33 [2 H, s br, 17/17'-H], 3,39-3,44 [2 H, m, 26a-H], 3,52 [1 H, d br, J = 11 Hz, 26b-H], 4,78 [2 H, dd J = 8 Hz, J = 2 Hz, 16-H], 5,48 [2 H, m, 15-H].

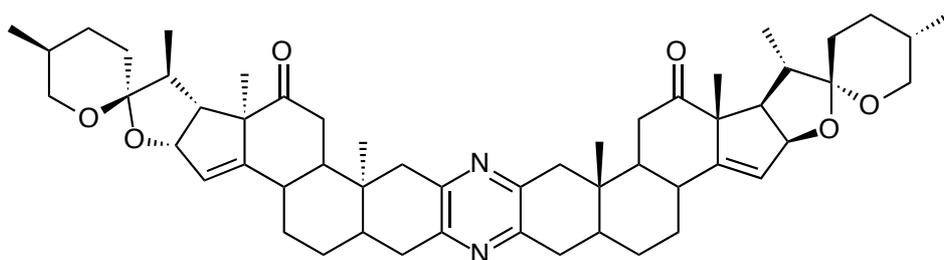
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ATP): δ = 11,62 (q, 27-C), 13,76 (q, 19-C), 17,14 (q, 21-C), 20,77 (q, C-18), 28,78 (t), 30,33 (d), 31,27 (d), 33,94 (t), 36,30 (s, 10-C), 37,18 (t), 44,22 (d), 49,79 (d), 52,96 (s, 13-C), 53,01 (d), 62,29 (s, 13'-C), 67,14 (t, 26-C), 83,92 (d, 16-C), 107,07 (s, 22-C), 121,73 (d, 15-C), 121,74 (d, 15'-C), 146,49 (s, Pyrazin-C), 154,08 (s, 14-C), 210,54 (s, 12-C), 210,92 (s, 12'-C).

**FAB:** 845 [100 %, MH<sup>+</sup>], 868 [3 %, M<sup>+</sup>+Na]

### Statistische Kupplung zu den beiden Diketonen 55, 56

Es wurden 0,414 g Pd/C (10%ig) als Katalysator mit 10 ml Essigester gemischt und unter Wasserstoffatmosphäre drei Stunden vorhydriert. Nach Zugabe von 0,898 g (2,043 / 1 eq) 2-Enaminoketon **8** und 0,898 g (2,043 mmol / 1 eq) 3-Enaminoketon **44** gelöst in 15 ml Essigester wurde das gesamte Reaktionsgemisch sieben Tage unter Hydrierungsbedingungen gerührt. Das Ende der Reaktion wurde mittels DC-Kontrolle erkannt. Der Abbruch erfolgte durch Überführen des Reaktionsgemisches auf eine Filtersäule. Nach der Säulenchromatographie wurden 1,356 g des Dimerengemisches erhalten. Die Reinigung für die Spektren erfolgte mit Hilfe einer HPLC-Trennung.

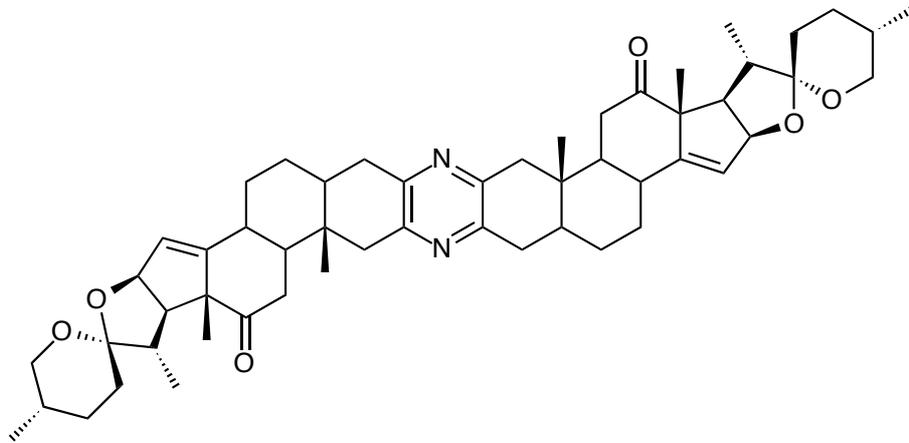
### syn -Diketon 56



Summenformel:  $C_{54}H_{72}N_2O_6$   
Molekularmasse: 845,176 g/mol

Spektren siehe oben.

**Pyrazino-[2,3-b;5,6-b']bis-[(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en]-12,12'-dion 55**



Summenformel:  $C_{54}N_{72}N_2O_6$   
Molekularmasse: 845,176 g/mol

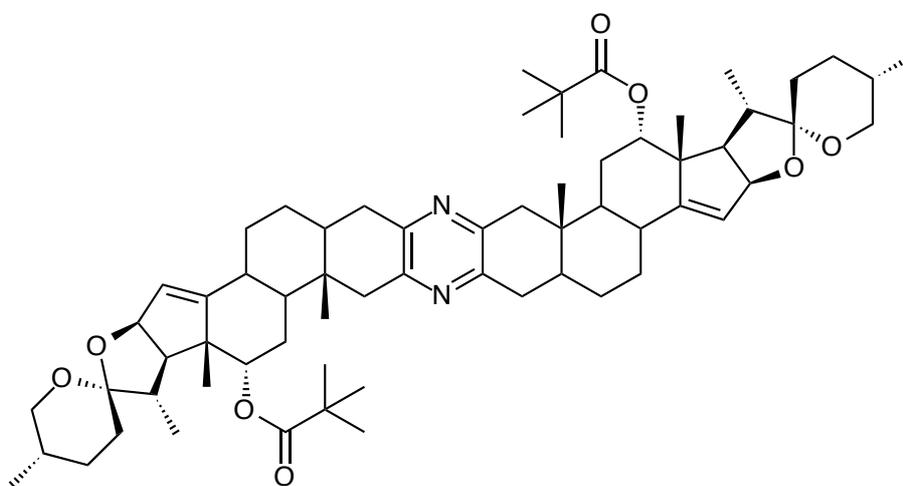
Erste Darstellung auf anderem Weg und Spektren siehe [48, 59, 50].

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , ATP):  $\delta$  = 11,51 (q, 27-C), 13,75 (q, 19-C), 17,14 (q, 21-C), 20,74 (q, 18-C), 26,92 (s), 27,80 (s), 28,05 (t), 30,31 (d), 31,26 (d), 33,92 (t), 41,14 (s), 44,22 (d), 49,76 (d), 53,07 (d), 60,31 (s), 62,29 (s, 13'-C), 62,29 (s), 67,13 (t, 26-C), 83,92 (d, 16-C), 106,68 (s), 107,07 (s, 22-C), 120,84 (d, 15-C), 121,65 (d, 15'-C), 154,16 (s, 14-C), 154,18 (s, 14'-C), 210,61 (s, 12-C), 210,69 (s, 12'-C).

## Statistische Kupplung zu den Verbindungen 55, 57 und 58

Zu 0,150 g 10%igem Palladium auf Kohle in 10 ml Essigester wurde eine Lösung von 0,920 g (2,093 mmol) 2-Enaminoketon **8** und 1,099 g (2,093 mmol) 3-Enaminoketon **40** in 15 ml Essigester gegeben und 71 Stunden bei Wasserstoff-Überdruck hydriert. Durch eine Säulenfiltration wurde der Pd/C-Katalysator abgetrennt und mit Essigester eluiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Es wurden 0,167 g (0,164 mmol / 8 %) Bispivalat **58**, 0,254 g (0,273 mmol / 13 %) Monopivalat **57** und 0,215 g (0,254 mmol / 12 %) Diketon **55** erhalten.

### anti -Bispivalat 58



Summenformel:  $C_{64}H_{92}N_2O_8$   
Molekularmasse: 1017,443 g/mol

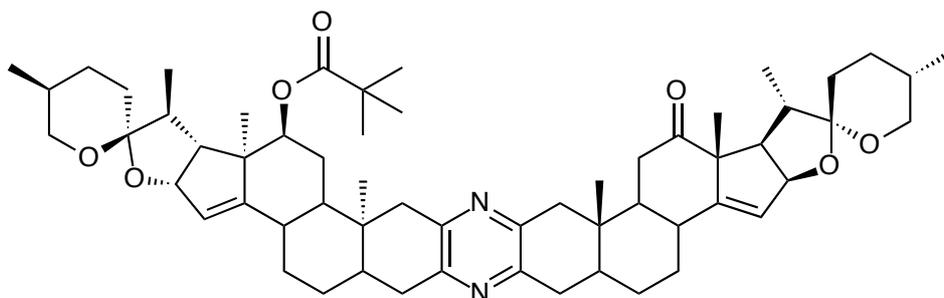
**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 3528\text{ cm}^{-1}$  (w), 3400 (w), 2956 (vs), 2932 (vs), 2872 (m), 1716 (vs), 1652 (w), 1480 (m), 1460 (m), 1396 (m, Pyrazin), 1380 (m), 1320 (w), 1284 (m), 1260 (w), 1240 (m), 1156 (vs), 1128 (m), 1080 (s), 1060 (s), 1012 (m), 976 (s), 960 (m), 920 (w), 896 (m), 864 (w).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,79$  [6 H, d J = 6.5 Hz, 27-H], 0,82 [6 H, s], 0,97 [6 H, d = 7 Hz], 1,17 [6 H, s], 3,43 [2 H, tr J = 11 Hz, 26a-H], 3,47 [2 H, d br J = 11, 26b-H], 4,88 [2 H, dd J = 8 Hz, J = 2 Hz, 16-H], 5,51 [2 H, s br, 15-H].

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 11,56$  (q), 13,96 (q), 15,21 (q), 17,01 (q), 17,95 (q), 18,06 (q), 18,66 (q), 26,78 (t), 26,94 (t), 27,01 (t), 28,56 (t), 30,21 (d), 30,91 (t), 34,07 (d), 35,45 (t), 35,52 (s, 10-C), 38,78 (t), 38,82 (t), 41,43 (d), 44,39 (d), 45,25 (t), 49,75 (d), 49,76 (d), 50,00 (s), 53,37 (d), 63,76s (t), 66,96 (t, 26-C), 77,52 (d, 12-C), 84,91 (d, 16'-C), 106,59 (s, 22-C), 106,72 (s, 22-C), 120,48 (d, 15-C), 148,07 (s, Pyrazin-C), 148,70 (s, Pyrazin-C), 153,75 (s, 14-C), 177,52 (s, 28-C).

**FAB:** 1018 [100 %,  $\text{MH}^+$ ]

**syn -Monopivalat 57**



Summenformel:  $\text{C}_{59}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_7$   
Molekularmasse: 931,309 g/mol

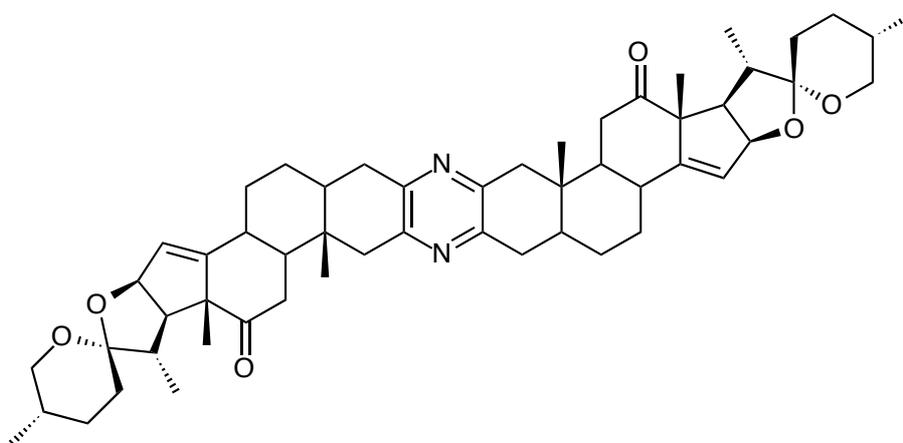
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 2957$   $\text{cm}^{-1}$  (vs), 2932 (s), 2874 (m), 1716 (vs), 1479 (m), 1459 (m), 1399 (m, Pyrazin), 1379 (m), 1284 (m), 1242 (m), 1157 (vs), 1062 (s), 1011 (m), 979 (s), 960 (m), 921 (m), 898 (m), 865 (w).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,79$ -0,81 [6 H, m, 27/27'-H], 0,85 [3 H, s br, 19-H], 0,90 [3 H, s, 19'-H], 0,98 [3 H, d  $J = 6.8$  Hz, 21-H], 1,04 [3 H, d  $J = 6.8$  Hz, 21-H], 1,15 [9 H, s br, 30/31/32-H], 1,25 [3 H, s, 18-H], 1,32 [3 H, s, 18'-H], 3,35-3,51 [5 H, m], 4,78 [1 H, dd  $J = 8$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 16-H], 4,87 [1 H, dd  $J = 8$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 16'-H], 4,91 [1 H, s, 12-H], 5,48 [1 H, s br, 15-H], 5,51 [1 H, s br, 15'-H].

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 12,27 (q), 12,81 (q), 14,13 (q), 15,27 (q), 17,13 (q), 18,88 (q) [18/18'/19/19'/21/21'/27/27'-C], 27,46 (t), 28,70 (t), 29,15 (t), 29,37 (d), 30,36 (t), 31,04 (t), 33,72 (d), 33,84 (d), 35,57 (s, 10-C), 41,90 (d), 43,55 (d), 43,68 (d), 44,30 (d), 44,47 (t), 45,04 (t), 48,02 (d), 49,01 (d), 49,76 (t), 50,19 (t), 51,22 (s), 53,52 (d), 63,64 (s), 66,90 (d, 26-C), 67,09 (d, 26'-C), 77,31 (d, 12-C), 77,61 (d, 12'-C), 83,86 (s, 16-C), 84,93 (s, 16'-C), 106,57 (s, 22-C), 106,97 (s, 22'-C), 120,58 (d, 15-C), 121,52 (d, 15'-C), 147,80 (s, Pyrazin-C), 148,27 (s, Pyrazin-C), 148,83 (s, Pyrazin-C), 153,78 (s, 14-C), 154,16 (s, 14'-C), 177,46 (s, 28-C), 210,53 (s, 12'-C).

**FAB:** 932 [100 %,  $\text{MH}^+$ ]

**Pyrazino-[2,3-b;5,6-b']bis-[(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en]-12,12'-dion 55**



Summenformel:  $\text{C}_{54}\text{N}_2\text{O}_6$   
Molekularmasse: 845,176 g/mol

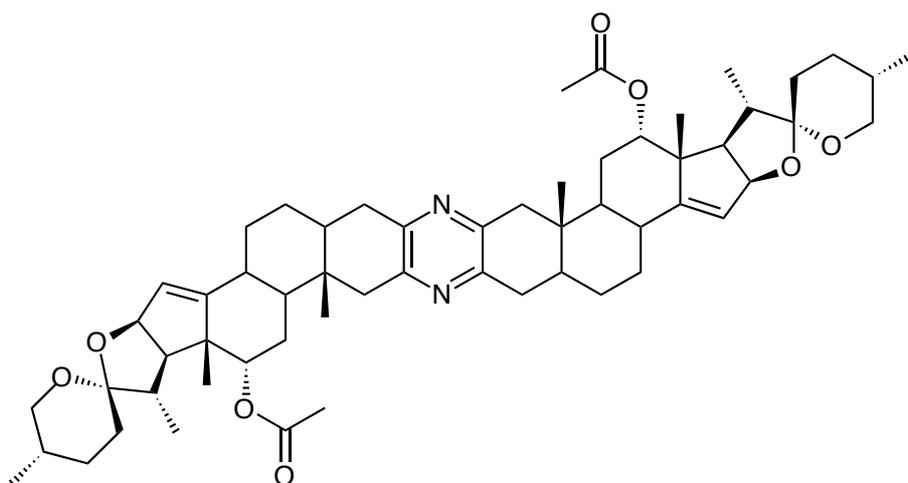
Erste Darstellung auf anderem Weg und Spektren siehe [48, 59, 50].

## Statistische Kupplung zu den Verbindungen 55, 59 und 60

1,212 g des Palladium/Kohle-Katalysators wurde in 20 ml Essigester suspendiert und mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurden 2,889 g (5,980 mmol / 1 eq) des 12-Acetoxy-2-enaminoketons **36** mit 1,2 g (2,730 mmol / 0,46 eq) des 3-Enaminoketons **44** in 30 ml Essigester gelöst und zum Palladium/Kohle-Gemisch gegeben. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach sieben Tagen und 20 Stunden wurde die Reaktion beendet. Durch eine Filtersäule wurden der Palladium/Kohle-Katalysator entfernt. Durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Essigester/Petrolether-Gemisch als Eluens wurde das Produkt gereinigt.

Es wurden 0,189 g (0,202 mmol / 3 %) des *anti*-Bisacetoxydimers **59**,  
0,244 g (0,274 mmol / 10 %) des *syn*-Monoacetoxydimers **60** und  
0,187 g (0,221 mmol / 3 %) des *anti*-Diketons **55** erhalten.

### *anti*-Bisacetoxydimer 59



Summenformel:  $C_{58}H_{80}N_2O_8$   
Molekularmasse: 933,282 g/mol

Darstellung auf anderem Weg siehe auch [59].

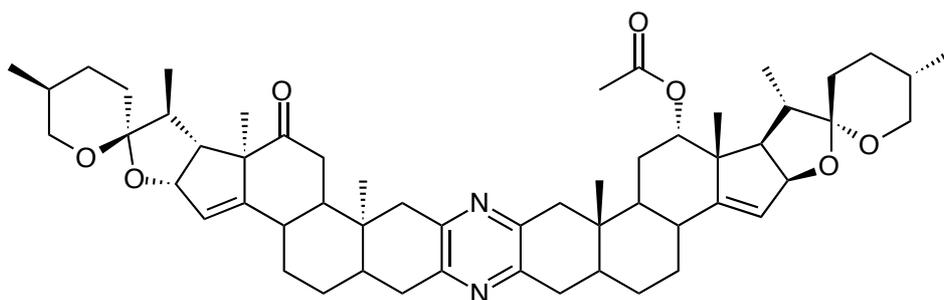
**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu = 3682\text{ cm}^{-1}$  (w), 3466 (w), 2956 (s), 2931 (s), 2876 (m), 2438 (w), 2101 (w), 1730 (s), 1673 (w), 1602 (w), 1458 (w), 1401 (m), 1374 (m), 1334 (w), 1245 (vs), 1179

(w), 1156 (w), 1117 (w), 1099 (w), 1060 (m), 1025 (m), 1912 (m), 979 (s), 962 (w), 950 (w), 923 (w), 897 (m), 865 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 [6 H, d J = 6.2 Hz, 27/27'-H], 0,84 [6 H, s], 0,98 [6 H, d J = 6.8 Hz], 1,16 [6 H, s, 18/18'-H], 2,02 [6 H, s], 3,43-3,52 [4 H, m, 26a/26b/26a'/26b'-H], 4,84 [2 H, d br J = 8 Hz, 16/16'-H], 4,94 [2 H, s br, 12/12'-H], 5,49 [2 H, s br, 15/15'-H].

**FAB:** 934 [100 %, MH<sup>+</sup>]

### *syn*-Monoacetoxydimer 60



Summenformel: C<sub>56</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>  
Molekularmasse: 889,229 g/mol

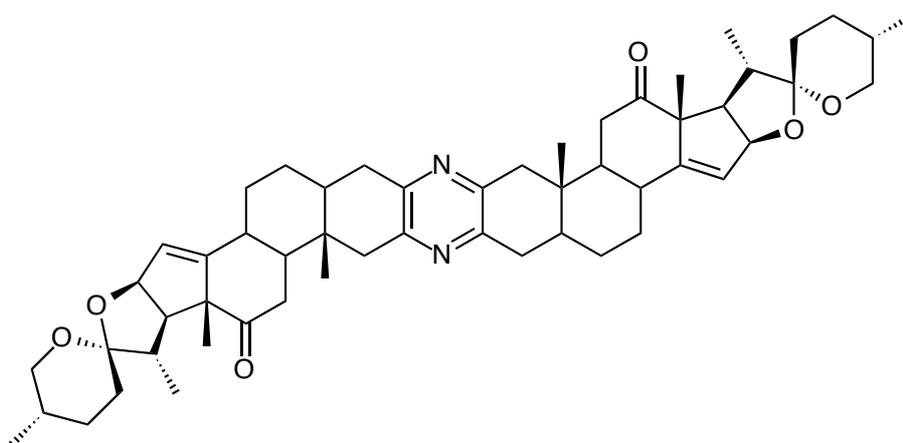
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν = 3681 cm<sup>-1</sup> (w), 2957 (vs), 2931 (vs), 2876 (m), 2461 (w), 2337 (w), 2104 (w), 1730 (s), 1713 (m), 1650 (w), 1458 (m), 1436 (w), 1400 (m), 1374 (m), 1334 (w), 1244 (vs), 1230 (s), 1179 (w), 1155 (w), 1117 (w), 1061 (m), 1045 (m), 1012 (m), 979 (s), 950 (w), 922 (w), 907 (m), 898 (m), 865 (m), 629 (w), 613 (w), 573 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,80 [6 H, d J = 6.2 Hz, 27/27'-H], 0,89 [3 H, s, 19-H], 0,90 [3 H, s, 19'-H], 0,98 [3 H, d J = 7 Hz, 21-H], 1,04 [3 H, d J = 7 Hz, 21'-H], 1,16 [3 H, s, 18-H], 1,32 [3 H, s, 18'-H], 2,02 [2 H, m, 8/8'-H], 3,35-3,51 [4 H, m, 26/26'-H], 4,77 [2 H, dd J = 8 Hz, J = 1.6 Hz, 16/16'-H], 4,94 [1 H, s br, 12-H], 5,48 [1 H, s br, 15-H], 5,50 [1 H, s br, 15'-H].

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 11,26 (q), 11,53 (q), 13,59 (q), 13,91 (q), 16,99 (q), 18,54 (q), 20,51 (q), 21,31 (q), 21,35 (q), 26,71 (t), 27,71 (t), 28,56 (t), 30,09 (t), 30,16 (d), 31,05 (t), 33,72 (d), 33,98 (d), 34,98 (t), 35,41 (t), 35,43 (s, 10-C), 36,11 (s, 10'-C), 36,14 (t), 43,99 (d), 44,33 (d), 49,51 (d), 49,84 (d), 53,42 (s, 13-C), 62,06 (s, 13'-C), 66,96 (t, 26-C), 83,72 (d, 16-C), 84,91 (d, 16'-C), 106,45 (s, 22-C), 106,81 (s, 22'-C), 121,35 (d, 15-C), 148,02 (s, Pyrazin-C), 148,24 (s, Pyrazin-C), 148,32 (s, Pyrazin-C), 148,53 (s, Pyrazin-C), 152,91 (s, 14-C), 154,04 (s, 14'-C), 170,14 (s, 28-C).

**FAB:** 889 [63 %,  $\text{MH}^+$ ]

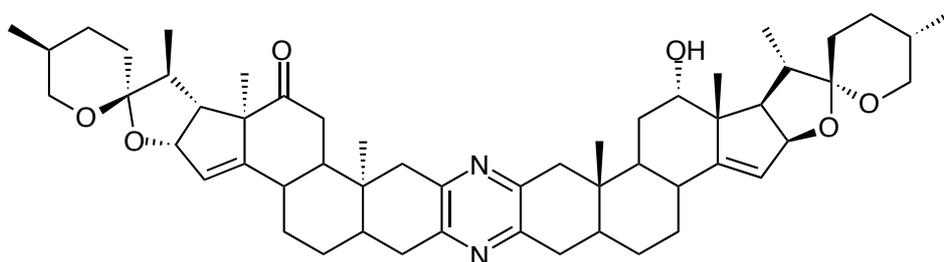
**Pyrazino-[2,3-b;5,6-b']bis-[(25R)-5 $\alpha$ -spirost-14-en]-12,12'-dion 55**



Summenformel:  $\text{C}_{54}\text{N}_{72}\text{N}_2\text{O}_6$   
Molekularmasse: 845,176 g/mol

Erste Darstellung auf anderem Weg und Spektren siehe [48, 59, 50].

### syn -Hydroxyketon 53



Summenformel:  $C_{54}H_{74}N_2O_6$   
Molekularmasse: 847,191 g/mol

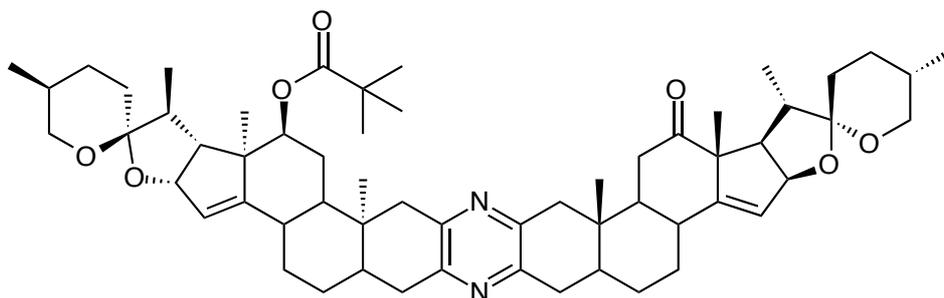
0,197 g Monoacetoxydimer **60** (0,222 mmol / 1 eq) wurden in 20 ml Methanol und 2 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,098 g (1,711 mmol / 7,9 eq) Kaliumhydroxid versetzt. Anschließend wurde unter Argonatmosphäre rückflusiert.

Nach vier Stunden wurde die Reaktion abgebrochen. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Danach wurde mit MTB-Ether aufgenommen, mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Essigester/Petrolether-Gemisch gereinigt.

Die Ausbeute an **53** betrug 0,112 g (0,132 mmol / 60 %).

Spektren siehe oben.

### syn -Monopivalat 57



Summenformel:  $C_{59}H_{82}N_2O_7$   
Molekularmasse: 931,309 g/mol

0,363 g (0,675 mmol / 1 eq) Vinylazid **34** wurden mit 0,386 g Molsieb 4 Å sowie einer Spatelspitze Pyridinium-p-toluolsulfonat versetzt und in 18 ml ausgegastem, absolutem Toluol gelöst. Danach wurde 0,383 g (0,888 mmol / 1,3 eq) Enaminoketon **8** hinzugefügt und es wurde vier Stunden bei 110 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Abrotieren des Lösungsmittels beendet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel / Laufmittel: Petrolether / Essigester) gereinigt, so daß 0,155 g (0,166 mmol / 25 % bezogen auf das Vinylazid **34**) *syn*-Monopivalat **57** in Form eines farblosen Schaums erhalten wurden.

Spektren siehe oben.

### Pivaloyloxy-2-brom-3-alkohol 61, 62

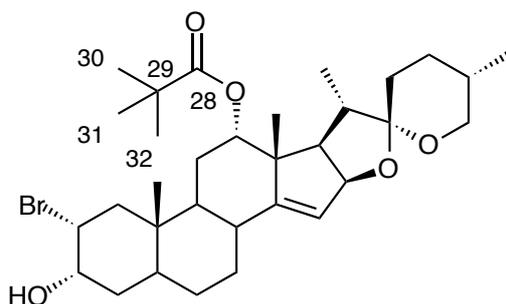
Summenformel:  $C_{32}H_{49}BrO_5$   
Molekularmasse: 593,642 g/mol

21,013 g (35,517 mmol / 1 eq) Bromketon **29** wurden in DCM (20 ml) / Isopropanol (35 ml) / Wasser (5 ml) gelöst und bei 0 °C mit 3,360 g Natriumborhydrid versetzt. Es wurde bei 0 °C gerührt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 2-N-Citronensäure abgebrochen (heftige Reaktion!). Es wurde mit DCM extrahiert und mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung sowie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und die Substanz an Kieselgel mit einem Petrolether-Essigestergemisch gereinigt. Es wurden 20,780 g des Gemisches der beiden Alkohole **61** und **62** als farbloser Schaum erhalten.

Säulenchromatographische Trennung (Kieselgel / Petrolether-Essigesetergemisch) der beiden Epimere ergab 10,073 g (16,968 mmol / 48 %) des  $\alpha$ -Alkohols **61** und 13,220 g (22,269 mmol / 63 %) des  $\beta$ -Alkohols **62**.

Siehe auch [55].

### Pivaloyloxybrom-3 $\alpha$ -alkohol 61



**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3564 \text{ cm}^{-1}$  (vs), 2956 (vs), 2928 (vs), 2872 (m), 1716 (s), 1600 (w), 1480 (w), 1448 (m), 1368 (w), 1332 (w), 1284 (m), 1240 (m), 1224 (m), 1156 (vs), 1116 (w), 1104 (w), 1060 (m), 1028 (m), 1004 (m), 976 (s), 956 (m), 924 (w), 896 (m), 864 (w).

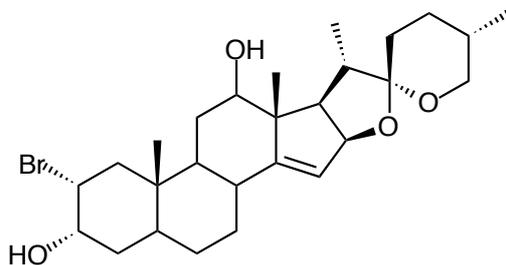
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,79$  [3 H, d J = 6.4 Hz, 27-H], 0,87 [3 H, s, 19-H], 0,96 [3 H, d J = 6.8 Hz, 21-H], 1,13 [3 H, s, 18-H], 1,17 [9 H, s, 30/31/32-H], 1,43 [3 H, s], 2,11-2,16 [1 H, tr br J = 11 Hz, 8 Hz], 2,32 [1 H, dd J = 9.5 Hz, J = 8.2 Hz, 17-H], 3,40 [1 H, tr J = 10.8 Hz, 26a-H], 3,46-3,49 [1 H, m, 26b-H], 4,04 [1 H, s br, 3-H], 4,38-4,41 [1 H, m, 2-H], 4,85-4,86 [2 H, m, 12/16-H], 5,47 [1 H, s, 15-H].

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 11,58$  (q), 14,11 (q), 17,11 (q), 18,85 (q) [18/19/21/27-C], 25,64 (t), 27,11 (t), 28,70 (t), 29,20 (t), 30,36 (d), 31,04 (t), 33,88 (d), 34,71 (t), 37,48 (d), 38,93 (s), 39,57 (s), 43,16 (t), 44,44 (d), 49,86 (s, 13-C), 49,96 (d), 53,49 (d, 17-C), 57,46 (d, 2-C), 67,04 (t, 26-C), 69,54 (d, 3-C), 77,64 (d, 12-C), 84,99 (d, 16-C), 106,60 (s, 22-C), 120,37 (d, 15-C), 153,86 (s, 14-C), 177,94 (s, 28-C).





### Halogendiol 63



**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3680 \text{ cm}^{-1}$  (w), 3608 (w), 3572 (w), 2952 (vs), 2932 (vs), 2876 (s), 1648 (w), 1600 (w), 1456 (m), 1376 (m), 1336 (w), 1300 (w), 1240 (s), 1188 (w), 1156 (w), 1104 (m), 1056 (s), 1032 (s), 1012 (s), 980 (vs), 960 (m), 920 (m), 896 (s), 864 (w), 828 (w), 528 (w).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,80$  [3 H, d  $J = 6.4$  Hz, 27-H], 0,88 [3 H, s, 19-H], 0,99 [3 H, s, 18-H], 1,04 [3 H, d  $J = 6.5$  Hz, 21-H], 2,22 [1 H, s], 2,47 [1 H, dd  $J = 9.6$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 17-H], 3,16-3,20 [1 H, m, 3-H], 3,43 [1 H, tr  $J = 11$  Hz, 26a-H], 3,49-3,51 [1 H, m, 26b-H], 4,05 [1 H, s], 4,40-4,45 [1 H, m, 2-H], 4,86 [1 H, dd br  $J = 7.5$ , 16-H], 5,42 [1 H, s br, 15-H].

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 11,68$  (q), 13,47 (q), 13,87 (q), 17,13 (q), 26,91 (t), 27,13 (t), 28,72 (t), 29,20 (t), 30,37 (d), 31,10 (t), 33,42 (d), 34,66 (t), 37,27 (d), 39,84 (s), 43,34 (t), 44,36 (d), 52,24 (d), 52,69 (d), 56,14 (d), 57,77 (d, 2-C), 67,15 (t, 26-C), 69,56 (d, 3-C), 79,20 (d, 12-C), 84,54 (d, 16-C), 106,71 (s, 22-C), 119,58 (d, 15-C), 157,09 (s, 14-C).

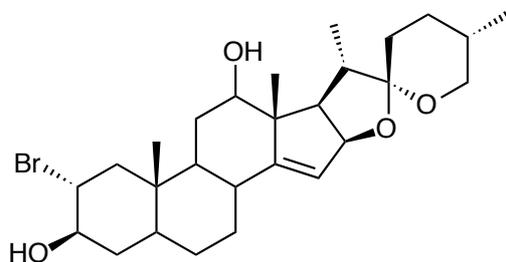
**MS** (70 eV, 180 °C),  $m/z$  (%): 510 (10), 509 (6) [ $\text{M}^+$ ], 508 (10), 492 (18), 490 (19), 456 (11), 428 (23) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 412 (13), 410 (35), 397 (31), 395 (38), 394 (25), 380 (20), 378 (51), 377 (26), 376 (51), 375 (14), 367 (18), 366 (17), 365 (14), 363 (28), 361 (27), 357 (12), 355 (15), 349 (15), 347 (14), 340 (13), 338 (19), 315 (21), 314 (76), 313 (56), 300 (11), 298 (25), 297 (73), 296 (42), 287 (17), 286 (46), 285 (13), 283 (15), 282 (44), 263 (10), 267 (28), 185 (14), 183 (13), 182 (18), 180 (11), 174 (10), 173 (31), 172 (19), 171 (22), 163 (14), 161 (11), 159 (17), 157 (28), 155 (13), 150 (10), 149 (10), 147 (20), 146 (10), 145 (29), 143 (26), 142 (11), 139(21), 137 (12), 135 (19), 134 (12), 133 (30), 132 (44), 131 (25), 129 (12), 127 (15), 126 (100), 125 (19), 124 (13), 123 (15), 122 (17), 121 (20),

119 (32), 117 (19), 115 (40), 109 (15), 108 (19), 107 (32), 106 (14), 105 (31), 97 (21), 95 (17), 93 (21), 91 (25), 82 (12), 81 (19), 80 (12), 79 (16), 70 (31), 68 (17).

**FAB:** 509 [100 %, M<sup>+</sup>]

**Schmelzpunkt:** 185 °C

### Halogendiol 64



**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 3608 \text{ cm}^{-1}$  (w), 3576 (w), 3000 (m), 2952 (vs), 2932 (vs), 2872 (s), 1752 (w), 1712 (w), 1648 (w), 1600 (w), 1460 (m), 1376 (m), 1324 (w), 1288 (w), 1260 (w), 1240 (m), 1188 (w), 1156 (w), 1128 (w), 1096 (w), 1056 (vs), 1012 (m), 980 (s), 960 (m), 920 (m), 896 (m), 864 (w), 828 (w), 572 (w), 532 (w).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,80$  [3 H, d J = 6.4 Hz, 27-H], 0,91 [3 H, s, 19-H], 0,99 [3 H, s, 18-H], 1,04 [3 H, d J = 6.5 Hz, 21-H], 2,34 [1 H, m], 2,46-2,50 [2 H, m], 3,17-3,19 [1 H, m, 3-H], 3,43 [1 H, tr J = 11 Hz, 26a-H], 3,49-3,51 [1 H, m, 26b-H], 3,60-3,78 [1 H, m, 3-H], 4,08-4,14 [1 H, m, 2-H], 4,86 [1 H, d br J = 7.5 Hz, 16-H], 5,42 [1 H, s, 15-H].

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 12,48$  (q, 19-C), 13,46 (q, 21-C), 14,19 (q, 27-C), 17,15 (q, 18-C), 26,93 (t), 27,49 (t), 28,74 (t), 29,28 (t), 30,38 (d), 31,12 (t), 33,93 (d), 35,83 (t), 39,60 (s), 44,39 (d), 44,77 (d), 48,27 (t), 52,26 (s), 52,73 (s), 53,68 (d), 59,63 (d, 2-C), 67,18 (t, 26-C), 76,03 (d, 3-C), 79,15 (d, 12-C), 84,53 (d, 16-C), 106 (s, 22-C), 119,71 (d, 15-C), 156,91 (s, 14-C).

**MS** (70 eV, 150 °C), m/z (%): 508 (2) [M<sup>+</sup>], 492 (11), 490 (13), 379 (24), 378 (91), 377 (32), 376 (100), 364 (13), 363 (59), 362 (14), 361 (56), 354 (16), 349 (21), 347 (18), 339 (11), 326 (13), 314 (11), 297 (14), 296 (32), 281 (25), 267 (13), 173 (22), 172 (20), 171 (18), 159 (11), 157 (25), 147 (11), 145 (18), 143 (24), 133 (27), 132 (59), 131 (19), 129 (10), 126 (29), 119 (23), 117 (24), 115 (57), 107 (14), 105 (24), 97 (17), 93 (12), 91 (18), 68 (24).

**FAB:** 509 [M<sup>+</sup>]

**Schmelzpunkt:** 116 °C

### 6.3 Beschreibung der biologischen Testverfahren

Die Untersuchungen auf biologische Aktivität wurde von *W. Beil* und seinen Mitarbeitern an der Medizinischen Hochschule Hannover vorgenommen und die Ergebnisse uns zugesandt.

Zur Durchführung der biologischen Tests wurden nach Angaben von *W. Beil* die Zellen auf 96-well Mikrotiterplatten kultiviert (Medium: RPMI 1640 mit 10% fetalem Kälberserum). Nach 24 Stunden Aussaat wurden die Prüfsubstanzen (Konzentrationen: 0,1, 0,5, 1, 5 und 10  $\mu\text{mol/l}$  bzw. 0,5, 1, 5, 10 und 25  $\mu\text{g/ml}$ ) zugegeben und die Zellen für weitere 48 Stunden kultiviert. Nach dieser Zeit wurde die Zellzahl (Proteinbestimmung mit Sulforhodamin) bestimmt. Die Prüfsubstanzen wurden in DMSO oder Methanol gelöst. Die maximale DMSO-Konzentration betrug 0,1% im Prüfansatz; die maximale Methanol-Konzentration betrug 1%, daraus wurden die  $\text{GI}_{50}$ , TGI und  $\text{LC}_{50}$  Werte bestimmt [Ergebnisse siehe Tabelle 6 Kapitel 4.3].

## 7. Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$	Substituent unterhalb der Ringebene liegend
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ALOX B	Aluminiumoxid
$\beta$	Substituent oberhalb der Ringebene liegend
d	Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
dest.	destilliert
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAA	N,N-Dimethylacetamid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq	Äquivalente
FAB	Fast Atom Bombardment
ges.	gesättigt
GI <sub>50</sub>	Der GI50-Wert stellt die Wirkkonzentration einer tumorinhibierenden Substanz dar, die die Wachstumsgeschwindigkeit der Krebszellen auf 50 % der normalen Wachstumsgeschwindigkeit im Testzeitraum senkt.
h	Stunden
HRMS	hochauflösende Massenspektroskopie
insg.	insgesamt
IR	Infrarot-Spektroskopie
kat.	katalytische Menge
LC <sub>50</sub>	Konzentration, die eine halbmaximale cytotoxische Wirkung zeigt, d.h. die 24 Stunden nach Aussaat vorliegende Zellzahl um die Hälfte reduziert <sup>[67]</sup> .
Li-Selektid	Lithium-tri-sekundär-butyl-borhydrid
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel

Mes	Mesylat
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute of Health
NMR	Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie
Ox.	Oxidation
p	para
PCC	Pyridinium-chlorochromat
Piv	Pivalat
PivCl	Pivaloylchlorid
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
PTAB	Phenyl-trimethylammonium-perbromid
R	Substituent
RT	Raumtemperatur
tert.	tertiär
TGI	Total Growth Inhibition (Konzentration, die eine vollständige Hemmung des Zellwachstums bewirkt <sup>[671]</sup> ).
THF	Tetrahydrofuran
Tos	Tosylat
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 8. Literatur und Anmerkungen

- 1 Deutsche Krebshilfe e.V.; *Deutsche Krebshilfe im Jahr 1998* , **1999**, ISSN 1436-0934  
2 CD der Deutsche Krebshilfe e. V. / Deutsches Medizin Forum; „*Helpen Forschen*  
3 *Informieren* „  
4 Mutschler, Ernst; *Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und*  
5 *Toxikologie*, 7. Auflage, **1997**, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart  
6 K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nanterment, R. K. Guy, C. F.  
7 Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladourous, K. Paulvannan, E. J. Sorensen; *Nature*  
8 (*London*) , **1994**, 367, 630  
9 K. C. Nicolaou, R. K. Guy; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* , **1995**, 34, 2079f  
10 R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P.D. Boatman, M.  
11 Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P.  
12 Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu; *J. Am. Chem. Soc.* , **1994**, 116,  
13 1597f  
14 G. R. Pettit; *Pure & Appl. Chem.* , **1994** , Vol. 66, Nos 10/11, 2271-2281  
15 Claus, Grabben, Kühn; *Lehrbuch der Zoologie Spezieller Teil* , Springer Verlag,  
16 **1971**, 10. Auflage  
17 H. Wurbach; *Lehrbuch der Zoologie Band II Systematik* , Gustav Fischer Verlag,  
18 **1985**, 2. Auflage  
19 Pears, Buchsbaum; *Living Invertebrates* , The Boxwood Press, Calif., USA, **1987**  
20 G. R. Pettit, M. Inoue, Y. Kamano, D. L. Herald, C. Arm, C. Dufresne, N. D.  
21 Christie, J. M. Schmidt, D. L. Doubek, T. S. Krupa; *J. Am. Chem. Soc.* , **1988**,  
22 110, 2006-2007 (Isolierung und Struktur von Cephalostatin 1)  
23 G. R. Pettit, M. Inoue, Y. Kamano, C. Dufresne, N. Christie, M. L. Niven, D. L.  
24 Herald; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* , **1988**, 865-867 (Isolierung und Struktur  
von Cephalostatin 2, 3 und 4)  
G. R. Pettit, Y. Kamano, C. Dufresne, M. Inoue, N. Christie, J. M. Schmidt, D. L.  
Doubek; *Can. J. Chem.* , Vol. 67, **1989**, 1509-1513, (Isolierung und Struktur von  
Cephalostatin 5 und 6)  
G. R. Pettit, Y. Kamano, M. Inoue, C. Dufresne, M. R. Boyd, C. L. Herald, J. K.  
Schmidt, Dennis L. Doubek, N. D. Christie; *J. Org. Chem.* , **1992**, 57, 429-431  
(Isolierung und Struktur von Cephalostatin 7-9)  
G. R. Pettit, J.-P. Xu, M. D. Williams, N. D. Christie, D. L. Doubek, J. M. Schmidt,  
M. R. Boyd; *J. of Natural Products* , Vol. 57, No. 1, **1994** , 52-63 (Isolierung und  
Struktur von Cephalostatin 10 und 11)  
G. R. Pettit, Y. Ichihara, J. Xu, M. R. Boyd, M. D. Williams; *Bioorganic & Medicinal*  
*Chem. Lett.* , Vol. 4, No. 12, **1994**, 1507-1512 (Isolierung und Struktur von  
Cephalostatin 12 und Cephalostatin 13)  
G. R. Pettit, J. Xu, Y. Ichihara, M. D. Williams, M. R. Boyd; *Can. J. Chem.* , Vol.  
72, **1994**, 2260-2267 (Isolierung und Struktur von Cephalostatin 14 und 15)  
G. R. Pettit, J.-P. Xu, J. M. Schmidt, M. R. Boyd; *Bioorganic & Medicinal Chem.*  
*Lett.* , Vol. 5, No. 17, **1995**, 2027-2032 (Isolierung und Struktur von Cephalostatin  
16 und 17)  
G. R. Pettit, R. Tan, J.-P. Xu, Y. Ichihara, M. D. Williams, M. R. Boyd; *J. Nat.*  
*Prod.* , **1998**, 61, 955-958 (Isolierung und Struktur von Cephalostatin 18 und 19)  
A. Ganesan; *Angew. Chem.* , 1996, 108, Nr. 6, 667-671  
Mulzer, Waldmann; „*Org. Highlights*“ , A. Ganesan, 318-326  
N. Fusetani, S. Fukuzawa, S. Matsunaga; *J. Org. Chem.* , **1994**, 59, 6164-6166  
(Ritterazin A)  
N. Fusetani, S. Fukuzawa, S. Matsunaga; *J. Org. Chem.* , **1995**, 60, 608-614  
(Ritterazin B und C)  
N. Fusetani, S. Fukuzawa, S. Matsunaga; *Tetrahedron* , Vol. 51, No. 24, **1995**,  
6707-6716 (Ritterazine D-M)

- 25 N. Fusetani, S. Fukuzawa, S. Matsunaga; *J. Org. Chem.* , **1997**, 62, 4484-4491  
(Ritterazine N-Z)
- 26 E. Winterfeldt, R. Jautelat, A. Müller-Fahrnow; *J. Prakt. Chem.* , **1996**, 338, 695f
- 27 P. L. Fuchs, Y. Pan, R. L. Merrimann, L. R. Tanzer; *Bioorganic & Medical Chem.*  
*Lett.* , Vol. 2, No. 9, **1992**, 967-972
- 28 P. L. Fuchs, J. U. Jeong; *J. Am. Chem. Soc.* , **1994**, 116, 773-774
- 29 P. L. Fuchs, J. U. Jeong; *Tetrahedron Lett.* , Vol. 35, No. 30, **1994**, 5385-5388
- 30 P. L. Fuchs, S. Kim; *Tetrahedron Lett.* , Vol. 35, No. 39, **1994**, 7163-7166
- 31 P. L. Fuchs, J. U. Jeong, S. C. Sutton, S. Kim; *J. Am. Chem. Soc.* , **1995**, 117,  
10157-10158 (Totalsynthese von Ritterazin K, Cephalostatin 7 und 12)
- 32 P. L. Fuchs, J. U. Jeong; *Tetrahedron Lett.* , Vol. 36, No. 14, **1995**, 2431-2434
- 33 P. L. Fuchs, S. Bhandaru; *Tetrahedron Lett.* , Vol. 36, No. 46, **1995**, 8347-8350
- 34 P. L. Fuchs, S. Bhandaru; *Tetrahedron Lett.* , Vol. 36, No. 46, **1995**, 8351-8354
- 35 P. L. Fuchs, Ch. Guo, S. Bhandaru; *J. Am. Chem. Soc.* , **1996**, 118, 10672-10673  
(Totalsynthese von Dihydrocephalostatin 1)
- 36 P. L. Fuchs, S. Kim, S. C. Sutton, Ch. Guo, T. G. LaCour; *J. Am. Chem. Soc.* ,  
**1999**, 121, 2056-2070
- 37 P. L. Fuchs, T. G. LaCour, Ch. Guo, S. Bhandaru, M. R. Boyd; *J. Am. Chem. Soc.* ,  
**1998**, 120, 692-707 (Totalsynthese von Cephalostatin 1)
- 38 M. M. Nawasreh; geplante Dissertation, **2000**, Universität Hannover
- 39 A. Brunck; „Die Hecogenin-Cephalostatin-Route: Ein Weg aus dem Spiroketal-  
Dilemma“ , Dissertation, **1999**, Universität Hannover
- 40 C. H. Heathcock, S. C. Smith; *J. Org. Chem.* , **1992**, 57, 6379-6380
- 41 C. H. Heathcock, S. C. Smith; *J. Org. Chem.* , **1994**, 59, 6828-6839
- 42 E. Winterfeldt, A. Kramer, U. Ullmann; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* , **1993**,  
2865f
- 43 E. Winterfeldt, M. Drögemüller, R. Jautelat; *Angew. Chem.* , **1996**, 108, 1669f
- 44 E. Winterfeldt, M. Drögemüller, R. Jautelat, U. Scholz; *Eur. J. Org. Chem.* , **1998**,  
2811f
- 45 H. Gutknecht, *Chem. Ber.* , **1879**, 12, 2292f
- 46 M. Drögemüller, „Eine neue gelenkte Synthese unsymmetrischer Pyrazine“ ,  
Dissertation, **1996**, Universität Hannover
- 47 E. Haak; „Wege zu monosteroidalen Cephalostatin-Analoga“ , Diplomarbeit,  
Universität Hannover, **1998**
- 48 A. Kramer; „Wege zu unsymmetrischen Cephalostatinanaloga“ , Dissertation,  
Universität Hannover, **1994**
- 49 R. Jautelat; „Synthese und Untersuchungen der Eigenschaften von Cephalostatinen“ ,  
Diplomarbeit, Universität Hannover, **1995**
- 50 R. Jautelat; „Selektive Transformationen an Cephalostatinanaloga“ , Dissertation,  
Universität Hannover, **1997**
- 51 Schenkung der Schering AG.
- 52 H. Hilscher; „Supramolekulare Wechselwirkungen an Cephalostatinanaloga“ ,  
Diplomarbeit, Freie Universität Berlin (Universität Hannover), **1996**
- 53 U. Ullmann; „Selektivitäts- und Aktivitätsstudien an Cephalostatinanaloga“ ,  
Dissertation, Universität Hannover, **1994**
- 54 M. M. Campbell, R. C. Craig, A. C. Boyd, I. M. Gilbert, R. T. Logan, J. Redpath, R.  
G. Roy, D. S. Savage, T. Sleight; *J. Chem. Soc., Perkin I* , **1979**, 2235-2247
- 55 T. Fleßner; „Beiträge zur chemischen Diversität der Cephalostatine“ , Dissertation  
Universität Hannover, **1999**
- 56 S. Hanessian, N. R. Plessas; *Chemical Comm.* , **1968**, 706f
- 57 W. C. Agosta, S. Wolff, M. E. Huccas; *J. Org. Chem.* , **1982**, 47, 4358-4359
- 58 T. Fleßner; „Wege zu steroidalen Vinylaziden“ , Diplomarbeit, Universität Hannover,  
**1996**
- 59 E. Winterfeldt; *Synthesis* , **1975**, 621f
- 60 E. Zbiral, M. Linskeseder; *Liebigs Ann. Chem.* , **1977**, 1039-1049

- 61 E. Zbiral, J. Schweng; *Liebigs Ann. Chem.* , **1978**, 1089-1095  
62 E. Zbiral, M. Linskeseder; *Liebigs Ann. Chem.* , **1978**, 1076-1088  
63 R. N. Haszeldine; *J. Chem. Soc.* , **1951**, 584-587  
64 D. G. Hey, G. D. Meakins, M. W. Pemberton; *J. Chem. Soc. (C)* , **1966**, 1331-1966  
65 A.-K. Köhler; *Unsymmetrische Pyrazine via Azapyryliumsalze Selektivität und  
Reaktivität* , **1999**, Diplomarbeit, Universität Hannover  
66 M. J. Wiemann, N. Vinot, M. Villardary; *Bull. Soc. Chim. Fr.* , **1965**, 3476-3478  
67 W. Beil; persönliche Mitteilungen, **1999**  
68 Grever et al.; „*Seminars in Oncology*“ , 19, **1992**, 622-638  
69 „*Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*“ , E. Merck,  
Darmstadt, **1970**  
70 J. Leonard, B. Lygo, G. Procter; „*Praxis der Organischen Chemie*“ , VCH  
Verlagsgesellschaft mbH, **1996**, ISBN 3-527-29411-2  
71 A. R. Katritzky, W. Rees, *Comp. Hetrocycl. Chem.* , Bd. 3, 860-872

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Holger Hilscher  
geboren: 11. Februar 1968 in Berlin  
Eltern: Dr. Jean-Claude Hilscher  
Elsbeth Hilscher, geb. Lojewsky

### Schulbildung:

1974 - 1980 Erich-Kästner Grundschule, Berlin (Dahlem)  
1980 - 1988 Paulsen-Oberschule, Berlin (Steglitz)  
Juni 1988 Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

1988 - 1992 Grundstudium der Chemie an der Freien Universität Berlin  
1991 Beginn des Grundstudiums der Pharmazie an der Freien  
Universität Berlin  
April 1992 Diplomvorprüfung im Fach Chemie  
1992 - 1995 Hauptstudium der Chemie an der Freien Universität Berlin

### Diplom- und Doktorarbeit:

September 1995 Diplomprüfung im Fach Chemie an der Freien Universität  
Berlin  
Oktober 1995 - April 1996 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. E.  
Winterfeldt am Institut für Organische Chemie der  
Universität Hannover mit dem Thema "*Supramolekulare  
Wechselwirkungen der Cephalostatinanaloga* "  
April 1996 Beginn der Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. Dr.  
h.c. E. Winterfeldt am Institut für Organische Chemie der  
Universität Hannover

<b>sonstige Tätigkeiten / Stipendien:</b>
---

1994	Forschungsprojekt unter Leitung von Prof. Dr. J. Mulzer finanziert durch ein Stipendium der Firma Chantal Pharm. Corp. (USA) mit dem Thema „ <i>Synthese von topisch wirksamen Antiandrogenen</i> “
August 1996 - August 1998	Doktoranden-Stipendium der E. Schering Forschungsgesellschaft
1996 - 1998	Zuständig für das VG AutoSpec zur Messung von Hochauflösungen- und FAB-Spektren in der Massenspektroskopie
Januar 1998	Teilnahme an der Lehrveranstaltung: „Einführung in das Patentwesen und praktische Übungen mit Patentdatenbanken“.
Sommersemester 1998	Teilnahme an der Veranstaltung: „Patente und gewerblicher Rechtsschutz“. Veranstaltet vom Fachbereich Chemie der Universität Hannover und uni transfer.
April 1999 - Juni 1999	Assistent im Chemiepraktikum an der Medizinischen Hochschule Hannover
Wintersemester 1999-2000	Teilnahme an der Lehrveranstaltung „Patentrecht“
April 2000 - Juli 2000	Assistent im Chemiepraktikum an der Medizinischen Hochschule Hannover