

Die Hecogenin-Cephalostatin-Route: Ein Weg aus dem Spiroketal-Dilemma

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte

DISSERTATION

von

Dipl. Chem. Annette Brunck, geb. Koch
geboren am 7. Juni 1971 in Hamburg

1999

Die Hecogenin-Cephalostatin-Route: Ein Weg aus dem Spiroketal-Dilemma

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte

DISSERTATION

von

Dipl. Chem. Annette Brunck, geb. Koch
geboren am 7. Juni 1971 in Hamburg

1999

Referent:

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

Korreferent:

Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion:

09. Juli 1999

Kurzfassung

Brunck, Annette

Die Hecogenin-Cephalostatin-Route: Ein Weg aus dem Spiroketal-Dilemma

Zur Erforschung neuer Synthesewege zu steroidalen Cephalostatin-Bausteinen wurden Möglichkeiten der Spiroketal-Funktionalisierung des aus Hecogeninacetat **5** dargestellten Homoallylkohols **7** untersucht. Es resultiert ein umfassender Überblick über die Chemie des Spiroketalbereichs der Homoallylkohol-Derivate, welche die für die Cephalostatine und Ritterazine charakteristische $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung enthalten.

Bei Versuchen zur säurekatalysierten nucleophilen Spiroketalöffnung führte die allylische $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung zu unkontrollierbaren Zersetzungsreaktionen. Die in geringen Mengen aus den komplexen Produktmischungen isolierten stabilen Reaktionsprodukte **20** und **27** gaben Hinweis auf die zugrundeliegenden Mechanismen. Unter speziellen Reaktionsbedingungen wurde die Umlagerung des Spiroketalbereichs über Transketalisierung mit der 12-Hydroxygruppe und Ausbildung der interessanten Diene **81** und **82** beobachtet. Unter den verschiedenen erprobten Strategien zur reversiblen Spiroketalöffnung führte eine neue reduktive F-Ring-Öffnungsmethode mit nachfolgender oxidativer Spaltung des E-Ring-Allylethers zum Erfolg: Eine kurze und effiziente Syntheseroute zur Darstellung des gesuchten „General-Bausteins“ **75** mit offener Seitenkette und ruhendem Spiroketalbereich konnte entwickelt werden.

Somit ist der direkte Zugang zu Cephalostatin-Bausteinen aus dem Homoallylkohol **7** eröffnet, der die von *Fuchs* und Mitarbeitern kürzlich erarbeitete aufwendige nachträgliche Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung überflüssig macht.

Es wurden außerdem die im Arbeitskreis begonnenen Arbeiten zur externen Funktionalisierung der nicht-aktivierten 17-Position und zur mikrobiologischen Hydroxylierung des Spiroketalbereichs fortgesetzt. Die Ergebnisse zeigen, daß diese Methoden der externen Funktionalisierung bisher keine synthetische Alternative zur internen Funktionalisierung nach der Spiroketalöffnung bieten.

Abstract

Brunck, Annette

From hecogenin to cephalostatin: A way out of the spiroketal dilemma

In order to explore new synthetic approaches to steroidal cephalostatine building blocks the potential of spiroketal functionalisation of homoallylic alcohol **7** was investigated. Alcohol **7** and its derivatives, all of which contain the characteristic cephalostatine $\Delta^{14,15}$ double bond, are readily available from abundant hecogenin acetate **5**. As a result of the studies, a comprehensive summary on homoallylic alcohol spiroketal chemistry is presented.

In all efforts to open the spiroketal by acid catalysed nucleophilic attacks the $\Delta^{14,15}$ double bond led to decomposition reactions, which could not be controlled. From the resulting complex reaction mixtures, only small amounts of stable products **20** and **27** could be isolated giving indications on the mechanistic implications. After employing special reaction conditions, rearrangements of the spiroketal moiety were observed: transketalisation with the 12-hydroxy group resulted in formation of the interesting new dienes **81** and **82**.

A number of other methods of ketal cleavage were investigated. The formation of the desired products involved a new reductive F-ring cleavage with subsequent oxidative fission of the E-ring allylic ether. Based on this strategy, a new and efficient pathway to the key-intermediate **76** was developed. Its open side chain, which still contains the "dormant" spiroketal together with the $\Delta^{14,15}$ functionality, makes **75** a promising building block for further cephalostatine synthesis.

In addition, studies on external functionalisation of the non-activated 17-position and on microbial hydroxylation of the spiroketal moiety were continued. The results are indicating that these methods do not offer any alternatives to the internal functionalisation after spiroketal cleavage.

Schlagworte

Cephalostatine - Spiroketal – Furostene

Keywords

cephalostatins - spiroketal – furostenes

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1996 bis Dezember 1998 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. E. Winterfeldt angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt danke ich sehr herzlich für die Themenstellung, seine freundliche und hilfreiche Unterstützung meiner Arbeit sowie für sein großzügiges Vertrauen, welches meine Aktivitäten in diesem Lebensabschnitt begleitete.

In memoriam Johann Bartholomäus Trommsdorff (1770 - 1837).

„Ganz das Entgegengesetzte ist von der Chemie zu sagen, welche von der ausgebreitetsten Anwendung und von dem gränzenlosesten Einfluß auf's Leben sich erweis't.“

Johann Wolfgang von Goethe^[1]

Inhaltsverzeichnis

I Theorieteil

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Cephalostatine und Ritterazine	2
2	Stand der Forschung	4
2.1	Forschungsergebnisse zur Kupplung	4
2.2	Forschungsergebnisse zu den Steroidbausteinen	5
3	Aufgabenstellung	8
4	Transformationen im Spiroketalbereich	9
4.1	Bekannte Ergebnisse	9
4.2	Methodische Überlegungen zur nucleophilen Spiroketalöffnung	11
4.3	Versuche zur nucleophilen Spiroketalöffnung	13
4.4	Methodische Überlegungen zu Abfangreaktionen	17
4.5	Versuche zu Keton-Abfangreaktionen	18
4.6	Methodische Überlegungen zum Schutz der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung	19
4.6.1	Versuche zur Corey-Winter-Route	20
4.6.2	Versuche zur Cyclopropanierung der Doppelbindung	23
4.7	Abschlußbemerkung	24
5	Versuche zur externen Funktionalisierung der 17-Position	25
5.1	Bekannte Ergebnisse	25
5.2	Versuche zur externen Funktionalisierung an Haloestern und Halosilanen	26
5.3	Versuche zur 17-Funktionalisierung über NO-Verbindungen	29
5.3.1	Versuche zur 17-Funktionalisierung über das Oxim	30
5.3.2	Versuche zur 17-Funktionalisierung über Hydroxamsäure-Derivate	32
6	Untersuchung der neuen reduktiven Öffnungsreaktion	36
6.1	Versuche zur Anwendungsbreite der reduktiven Öffnungsreaktion	36
6.2	Mechanistische Deutung der reduktiven Öffnungsreaktion	41

7 Wege zum Zielbaustein über reduktive Spiroketalöffnung	44
7.1 Untersuchungen zur Einführung der $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung	44
7.2 Untersuchungen zur E-Ring-Öffnungsreaktion	48
7.2.1 Optimierung der oxidativen E-Ring-Öffnung	52
7.3 Untersuchungen zu Folgereaktionen am Zielbaustein	53
7.3.1 Epoxidierung der $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung	54
7.3.2 Reduktionen am Diketo-Dien 75	55
8 Säurekatalysierte Umlagerungen des Spiroketalbereichs	58
9 Mikrobiologische Oxidation von Homoallylalkohol-Derivaten	64
10 Zusammenfassung und Ausblick	68

II Experimenteller Teil

1 Allgemeine Bemerkungen	72
2 Darstellungsprotokolle und spektroskopische Daten	74

III Anhang

1 Röntgenstrukturdaten	138
1.1 Diol 30	138
1.2 3-Acetoxy-12-oxim 39	141
1.3 3,26 Dihydroxyfurostan 55	144
1.4 <i>s-Trans</i> -Dien 82	147
2 Literaturverzeichnis	150

Abkürzungsverzeichnis

α	Substituent unterhalb des in der Papierebene liegenden Steroidgerüsts bzw. neben einer funktionellen Gruppe
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-isobutyronitril
ALOX	Aluminiumoxid
β	Substituent oberhalb des in der Papierebene liegenden Steroidgerüsts
BOC	t-Butyloxycarbonyl
CAN	Cerammoniumnitrat
m-CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Δ	Erwärmen
DBU	1,8-Diazabicyclo(4,5,0)undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Spin Polarisation Transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	N,N'-Dimethyl-4-aminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
eq.	Äquivalent
Et	Ethyl
ESR	Electron Spin Resonance
FAB	Fast Atom Bombardement
ges.	gesättigt
GI ₅₀	molare Wirkkonzentration einer tumorinhibierenden Substanz, die im Testzeitraum die Wachstumsgeschwindigkeit der Krebszellen auf 50 % der normalen Wachstumsgeschwindigkeit senkt
G _N	Nordbaustein von Ritterazin G (Nord-G)
h ν	Bestrahlung mit UV-Licht
HMBC	Hetero Multiple Bond Correlation
HMQC	Hetero Multiple Quantum Correlation
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HTS	High Throughput Screening
IR	Infrarot

1 _N	Nordbaustein von Cephalostatin 1 (Nord-1)
Nord-1	Nordbaustein von Cephalostatin 1 (1 _N)
Nord-G	Nordbaustein von Ritterazin G (G _N)
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
Me	Methyl
MG_MID	dekadischer Logarithmus der gemittelten GI ₅₀ -Werte
MOM	Methoxymethyl
MS	Mass Spectroscopy
NIS	N-Iodsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
p	para
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PTSA	p-Toluolsulfonsäure
r.t.	Raumtemperatur
spec.	<i>species</i>
TBAC	Tetrabutylammoniumcyanoborhydrid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TB(DM)S	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluorsulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	p-Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett

I Theorieteil

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

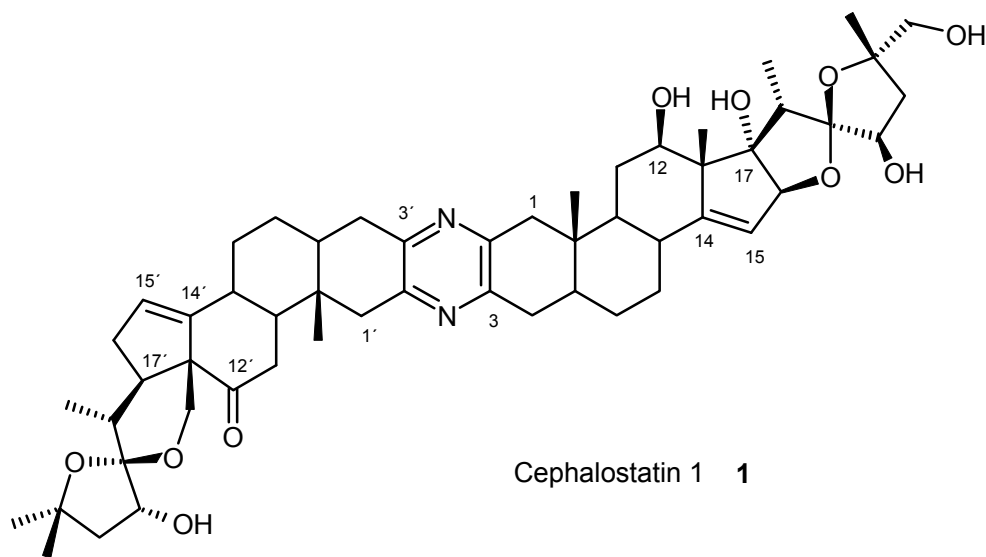
Die grundlegende Aufgabe organischer Synthesechemie ist, vorgegebene Verbindungen aus gut erhältlichen Ausgangsmaterialien und auf möglichst effiziente Weise herzustellen. Als Zielverbindungen von zumeist gleichsam komplexer Struktur sowie auffälligen biologischen Eigenschaften stellen gerade die Naturstoffe immer neue Herausforderungen an die präparativ arbeitenden Chemiker. Die ganze Kunst organischer Synthese entfaltet sich in den Totalsynthesen^[2] von Naturstoffen ungewöhnlicher Struktur. Um die komplizierten Syntheseeziele zu erreichen, muß das Arsenal präparativer Methoden ständig erweitert werden, was die Wissenschaft in vielen Teilgebieten bereichert.

In der Arzneimittelforschung findet das Können der Synthesechemiker eingebettet in ein multidisziplinäres Forschungsfeld wichtige Anwendung sowie akademische und wirtschaftliche Motivation. Moderne Technologien zur Wirkstoffsuche – „Kombinatorische Chemie“, automatisierte Testsysteme (HTS) und das computergestützte „Rationale Wirkstoffdesign“ – helfen, immer schneller neue Leitstrukturen zu ermitteln, deren biochemische oder pharmakologische Wirkung einen therapeutischen Effekt beim Menschen in Aussicht stellt.^[3] Obgleich der größte Teil der Arzneimittel von Naturstoffen abstammt, werden nur in seltenen Fällen die Naturstoffe selbst zu Arzneimitteln (Morphin, Ephedrin, Cyclosporin). Größer ist die Gruppe der Wirkstoffe, die aus einem langwierigen Prozeß der Optimierung von Spezifität und Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung von Toxizität und Nebenwirkungen durch chemische Abänderung der Leitstruktur hervorgehen.^[3] Seitdem die Suche nach Leitstrukturen mit ihren modernen Methoden der Trennung und Analytik auch auf ungewöhnliche Quellen wie die der marinen Organismen ausgedehnt wurde, hat sich das Gebiet der marinen Naturstoffe zu einem aufregenden Forschungsfeld entwickelt.^[4] Unter den vielfältigen dabei isolierten pharmakologisch interessanten Naturstoffen ist im Arbeitskreis *Winterfeldt* die Familie der Cephalostatine und Ritterazine zum Gegenstand von Untersuchungen zu Synthese und Struktur-Wirkungs-Beziehungen geworden.

1.2 Cephalostatine und Ritterazine

Cephalostatine und Ritterazine bilden zusammen eine Naturstoff-Familie von bisher 45 bekannten trisdecacyclischen bissteroidalen Pyrazinen. Die Cephalostatine 1-19^[5] wurden seit 1988 von *Pettit* aus dem im Ozean vor Südafrika heimischen Meeresschwamm *Cephalodiscus gilchristi* (Stamm: *Hemichordata*) isoliert, wohingegen die Ritterazine A-Z^[6] aus dem vor der Küste Japans vorkommenden Manteltierchen *Ritterella tokioka* seit 1994 von *Fusetani* gewonnenen werden konnten. Viele dieser Verbindungen zeichnen sich durch eine ungewöhnlich hohe inhibierende Wirkung auf das Wachstum von Krebszellen bei gleichzeitiger Selektivität für die verschiedenen Tumorzelllinien aus. Cephalostatin 1 **1** (Abb. 1) besitzt *in vitro* die zehnfache Wirksamkeit des Taxols (GI_{50} : $MG_MID_{[Cephalostatin\ 1]}: -8.9$; GI_{50} : $MG_MID_{[Taxol]}: -7.9$)^[7] und ist damit eines der stärksten Cytostatika, das dem National Cancer Institute (NCI) jemals zum Test vorlag.^[8]

Abb. 1: *Cephalostatin 1*

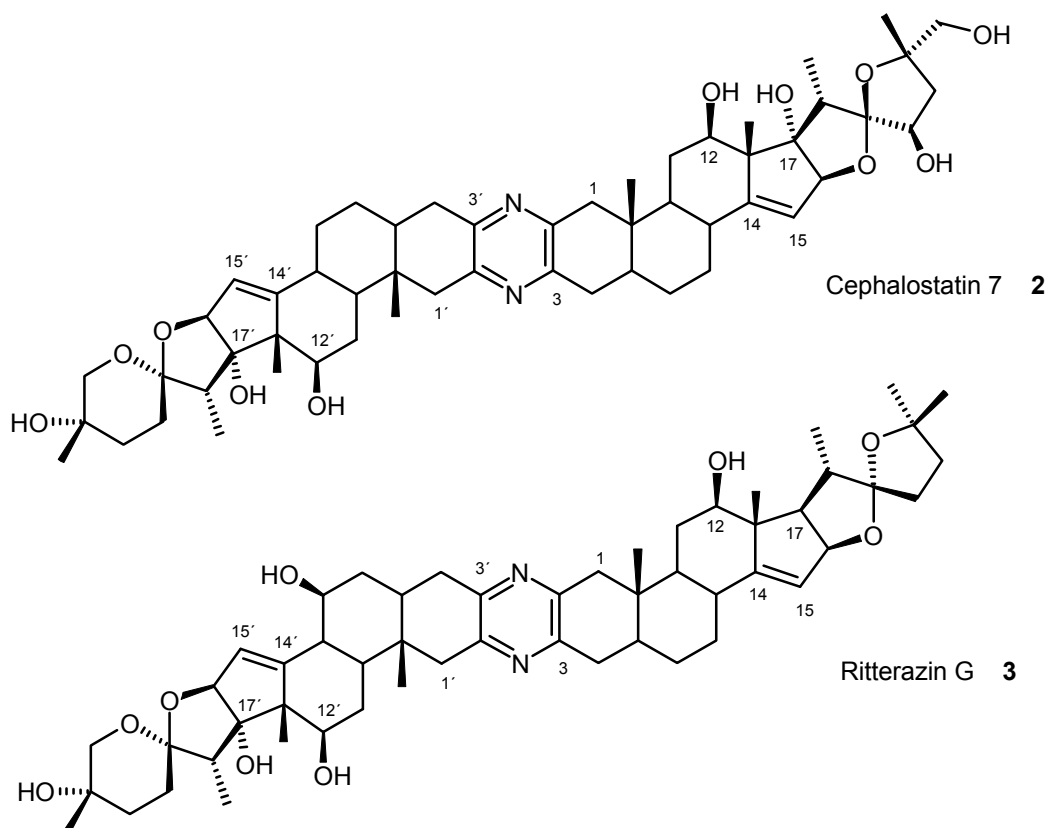


Die herausragende cytostatische Aktivität bei gleichzeitig extrem schlechter Zugänglichkeit aus natürlichen Quellen (aus 166 kg nasser Wurmmasse des *Cephalodiscus gilchristi* wurden nur 139 mg der bioaktiven Hauptkomponente Cephalostatin 1 **1** zusammen mit 272 mg einer Mischung anderer Cephalostatine gewonnen) machten die Cephalostatine und Ritterazine zum reizvollen Synthesziel präparativ arbeitender organischer Chemiker.^[8]

Zu den charakteristischen Strukturmerkmalen von Cephalostatinen und Ritterazinen gehören neben dem durch anti-Verknüpfung zweier C_{27} -Steroide über einen Pyrazinring entstehenden bisteroidalen Grundgerüst vor allem die terminalen Spiroketalbereiche. Diese

sind bei den Cephalostatinen vielfach hoch hydroxyliert. In 59 der 90 steroidalen Untereinheiten findet sich zudem die ungewöhnliche $\Delta^{14,15}$ -Fünfring-Doppelbindung, welche die Kurvatur des Gesamtmoleküls gegenüber den gesättigten Substraten deutlich verändert und seine Löslichkeit und damit vermutlich auch die Bioverfügbarkeit deutlich erhöht. Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung haben den großen Einfluß der Asymmetrie der Dimere auf die biologische Aktivität aufgezeigt. In den Naturstoffen entsteht die Asymmetrie vorwiegend durch unterschiedliche Funktionalisierung an der 12- bzw. 12'-Position sowie durch Variationen in der Struktur des Spiroketalbereichs. Weiterhin wurde deutlich, daß die cytostatisch wirksamsten Pyrazine jeweils zumindest in einer Hemisphäre eine 17-Hydroxygruppe aufweisen und aus einer geringen Anzahl unterschiedlicher Steroidbausteine unsymmetrisch zusammengefügt sind.^[9] Cephalostatine und Ritterazine enthalten trotz ihrer geographisch wie biologisch getrennten Entstehungsorte identische Bausteine in unterschiedlichen Kombinationen (Abb. 2). Aus diesem Grund erscheint ein gemeinsamer Biosyntheseweg wie durch symbiontische Mikroorganismen wahrscheinlich.^[8] Der Wirkmechanismus der beiden Verbindungsklassen bleibt Gegenstand laufender Untersuchungen.^[9]

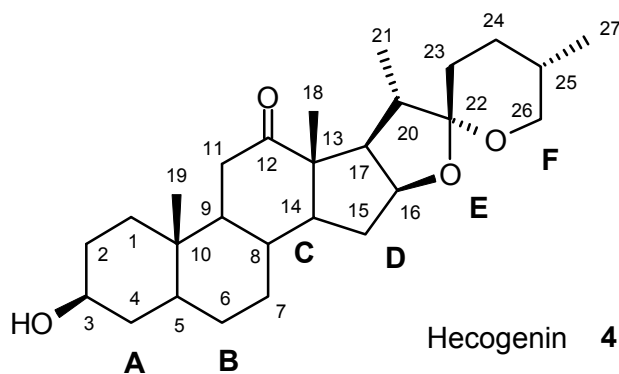
Abb.2: Beispiel struktureller Verwandtschaft zwischen Cephalostatinen und Ritterazinen



2 Stand der Forschung

Das Ausgangsmaterial aller präparativen Arbeiten ist das aus der Sisalpflanze *Agave Sisalana* gut zugängliche Sapogenin Hecogenin **4** (Abb. 3),^[10] als dessen substituierte Isomere die beiden Steroidhälften der dimeren Pyrazine betrachtet werden können.^[9a] Die Molekülhälften werden in der Literatur oftmals mit „Nord“ und „Süd“ bezeichnet.^[9a] Hecogenin, bzw. dessen 3-Acetat **5**, bietet als C₂₇-Baustein das vollständige Kohlenstoffgerüst mit seinem Spiroketalbereich und den Sauerstoff-Vorfunktionalisierungen an den im Naturstoff besetzten 12- und 3-Positionen. Die Hydroxyfunktion der letzteren Position wird als „Anker“ für die Dimerisierung über den Pyrazinring genutzt.

Abb. 3: Hecogenin: (25R)-3 β -Hydroxy-5 α -spirostan-12-on



2.1 Forschungsergebnisse zur Kupplung

Die präparativen Arbeiten konzentrierten sich anfangs auf die Steroid-Kupplung durch klassische Gutknecht-Kondensation^[11] zweier *in situ* erzeugter α -Aminoketone bzw. deren synthetischer Äquivalente.^[12] Auf diese Weise gelangte man zu C₂-symmetrischen Homodimeren, deren geringe cytostatische Aktivität durch nachträgliche selektive Desymmetrisierung deutlich erhöht werden konnte.^[12,13] Bei Einsatz verschiedener Steroidbausteine lieferten diese Kupplungsmethoden entweder einzig substratspezifische oder einzig regioselektive Dimerisierung, so daß stets statistische Produktgemische entstanden.^[14] Immerhin gelang der Arbeitsgruppe um *Fuchs* auf diesem Weg der Abschluß der ersten 58-stufigen biomimetischen Totalsynthese von Cephalostatin **7 2**, wobei als kupplungsbedingte Nebenprodukte die symmetrischen Homodimere Cephalostatin **12** und Ritterazin **K** entstanden.^[15] Zusammen mit der Erkenntnis um die große Bedeutung der Asymmetrie der Pyrazine begann die Entwicklung *unsymmetrischer*, d.h. substratspezifisch

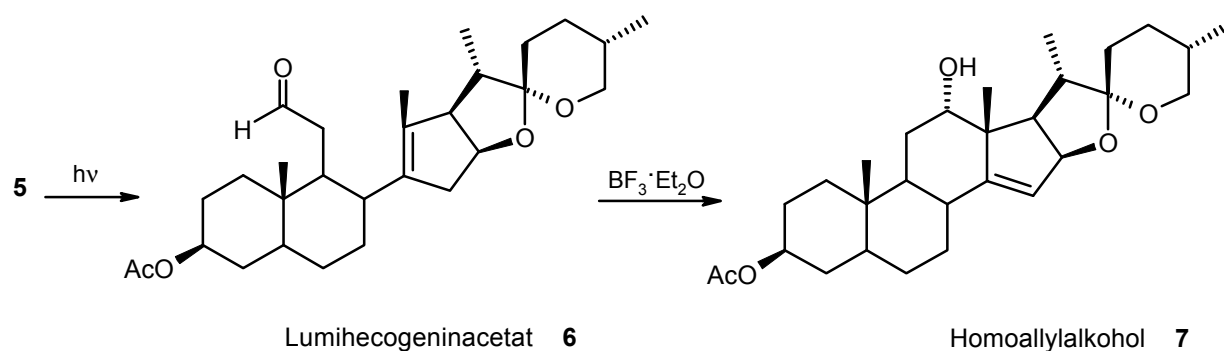
und zugleich regioselektiv ablaufender Kupplungsmethoden. In diesen wurden jeweils zwei im A-Ring entsprechend unterschiedlich vorfunktionalisierte Steroidbausteine eingesetzt.^[16] Im Arbeitskreis *Winterfeldt* entstand unter dieser Zielsetzung eine effiziente Methode zur *unsymmetrischen* Kupplung, in der ein steroidales Enaminoketon mit einem über die Vinylazidtechnik erzeugten Azirin verknüpft wird.^[17] Mit dieser im Arbeitskreis *Winterfeldt* weiter untersuchten und stetig verbesserten Methode^[14,18] konnte bisher eine Reihe interessanter und neuartiger Cephalostatin-Analoga hergestellt und in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover sowie dem National Cancer Institute auf ihre cytostatische Aktivität hin untersucht werden.^[14,18,19,20]

2.2 Forschungsergebnisse zu den Steroidbausteinen

Bei der Erforschung von Wegen zu Cephalostatinen und deren Analoga bietet neben der beschriebenen Entwicklung der *unsymmetrischen* Kupplung die Synthese von hochfunktionalisierten Steroidbausteinen eine weitere Herausforderung an den präparativ arbeitenden Chemiker. Hierbei gilt es, neue Wege zur Etablierung der charakteristischen Strukturelemente von Nord- und Südbausteinen zu entwickeln. Die auf diese Weise erzeugten Steroid-Vorstufen können in anschließenden Reaktionsschritten auf den gut ausgearbeiteten Routen im A-Ring zur Kupplung vorbereitet werden.

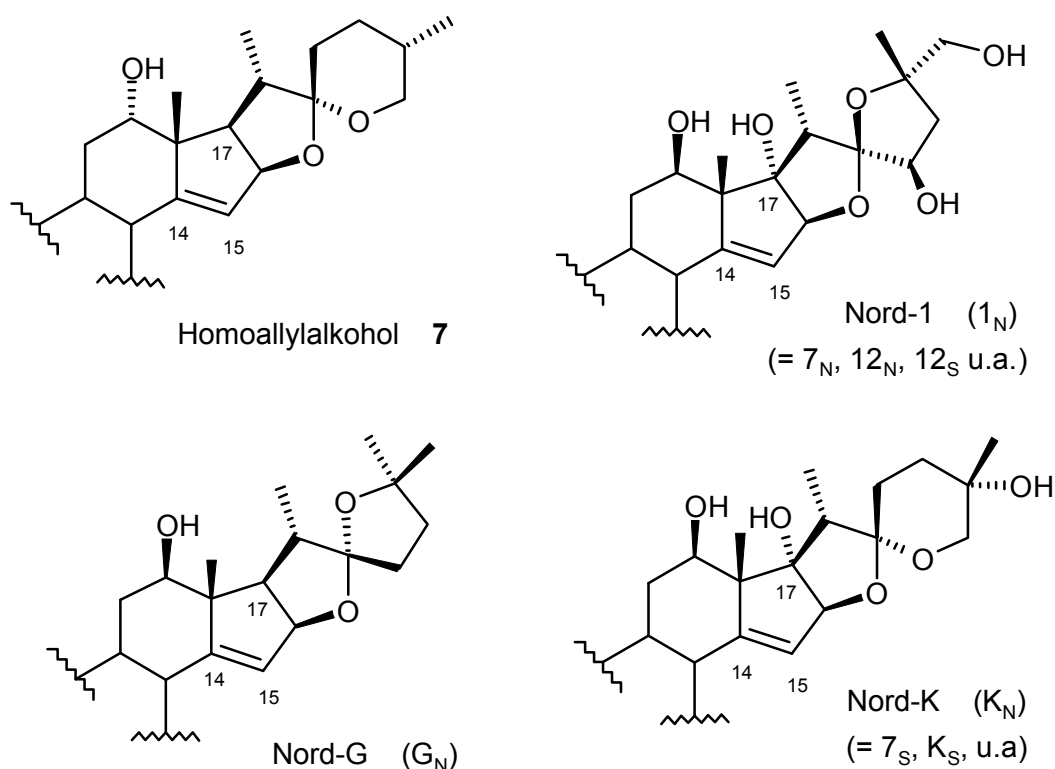
Das erste wichtige Strukturelement, die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung, kann durch eine von *Bladon* 1965 beschriebene^[21] und im Arbeitskreis *Winterfeldt* optimierte^[22] Reaktionssequenz von zwei sehr effizienten Stufen in das Hecogeninacetat eingeführt werden (Schema 1):

Schema 1: Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung nach *Bladon*



Zunächst entsteht unter Bestrahlung aus Hecogeninacetat **5** durch eine Norrish-Type-I-Spaltung der 12, 13 - Kohlenstoffbindung und nachfolgende Wasserstoff-Wanderung der δ,ϵ -ungesättigte Aldehyd Lumihecogeninacetat **6**. Aus diesem bildet sich in einer Lewisäure-katalysierten Oxa-En-Reaktion der Homoallylalkohol **7**, der im Arbeitskreis als Ausgangsmaterial vieler Synthesen dient. Der Vergleich des Homoallylalkohols **7** mit verschiedenen Nordbausteinen aus besonders cytostatisch aktiven Vertretern der Cephalostatine und Ritterazine zeigt (neben der einfach anzupassenden Konfiguration an C-12) Unterschiede in Struktur und Hydroxylierungsmuster der Spiroketalbereiche (Abb. 4). In den vergangenen Jahren wurden daher u.a. im Arbeitskreis *Winterfeldt* Untersuchungen zur Hydroxylierung der 17-Position sowie des Spiroketalbereichs des Homoallylalkohols **7** begonnen.^[19]

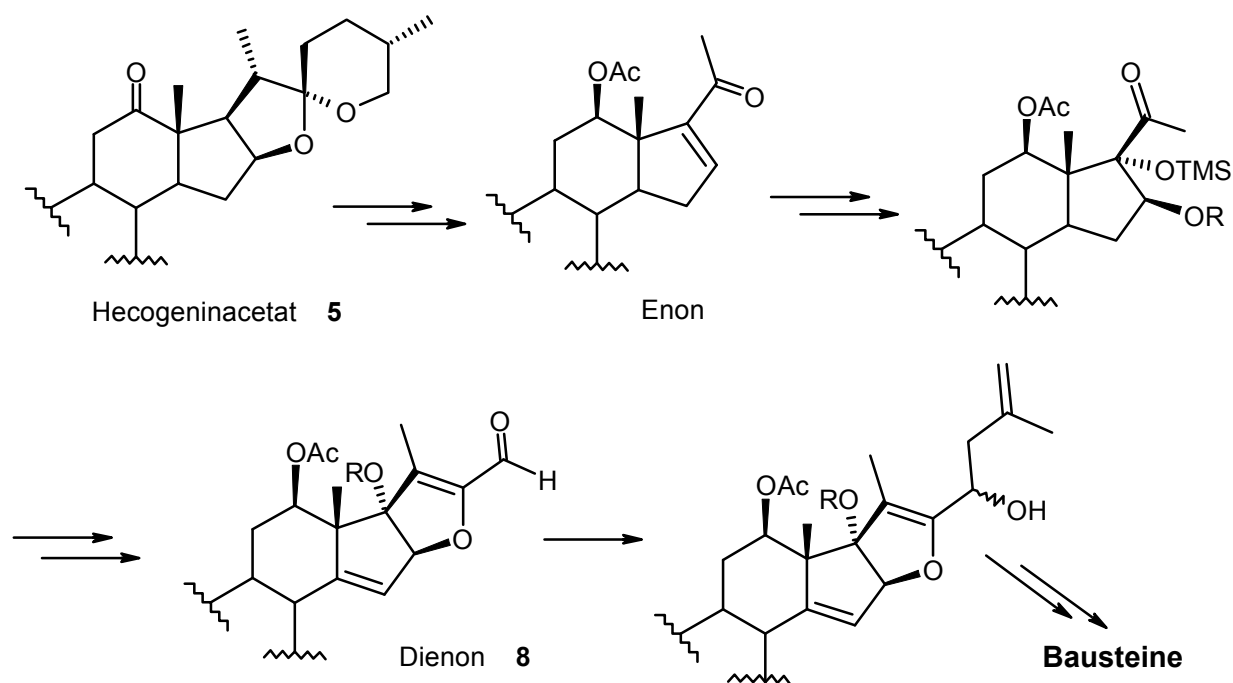
Abb.4: Vergleich der Spiroketalbereiche wichtiger Nordbausteine



Der Arbeitsgruppe *Fuchs* ist die Darstellung verschiedener wichtiger Steroidbausteine unter zumeist erheblichem synthetischen Aufwand gelungen.^[9] Die verschiedenen Bausteine wurden erfolgreich zur konvergenten Totalsynthese von Cephalostatin 1, Cephalostatin7, sowie der Homodimere Cephalostatin 12 und Ritterazin K miteinander kombiniert. Zudem

gelang die Synthese eines neuen Hybridmoleküls, des „Ritterostatin G_N1_N“. In allen Teilsynthesen wurde zunächst aus Hecogeninacetat **5** durch einen klassischen Marker-Seitenkettenabbau^[10,23] das tetracyclische Enon dargestellt. Anschließend wurden die D-Ring-Substituenten eingeführt und die spiroketalen E- und F-Ringe sukzessive aufgebaut. Dabei diente *Fuchs* das Dienon **8** (20 Stufen, 7-8% Ausbeute) als Generalintermediat, aus welchem die verschiedenen Bausteine durch spezielle Funktionalisierung hervorgingen (Schema 2). Die Synthese des Nordbausteins von Cephalostatin **1** gelang auf diese Weise über eine Sequenz von 30-33 Stufen mit 1-3%iger Ausbeute.^[9]

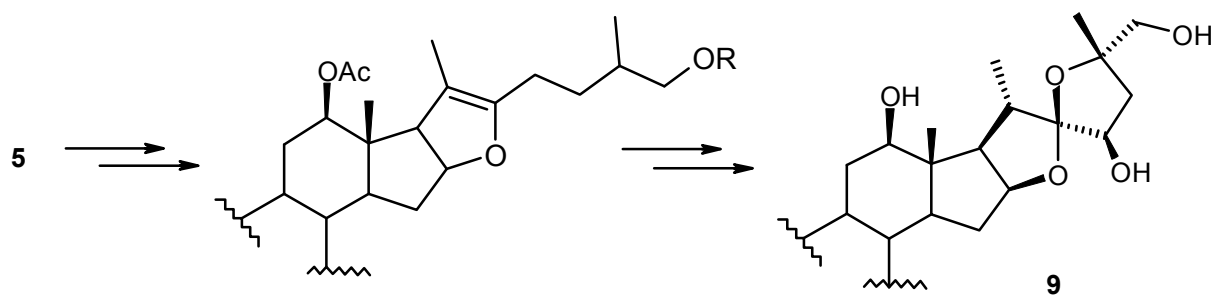
Schema 2: Synthesestrategie der Arbeitsgruppe Fuchs



Im Sinne der Atomökonomie^[24] und der Syntheseeffizienz ist diese Strategie äußerst unergiebig, da das Vorhandensein des isomeren Spiroketalbereichs im Edukt nicht wirklich ausgenutzt wurde. Statt dessen wurden Molekülfragmente und vorhandene stereochemische Information durch den Seitenkettenabbau verworfen.

In einer kürzeren Synthesesequenz^[25] wurde unter Marker-Bedingungen^[23] allein der F-Ring geöffnet und nachfolgende Transformationen führten zum 17-Desoxy-14,15-dihydro-Derivat **9** des Nordbausteins 1_N. Auf dieser Syntheseroute, die immerhin das Grundskelett des Spiroketalbereichs im Molekül erhielt, konnten jedoch nachträglich keine D-Ring-Funktionalisierungen vorgenommen werden (Schema 3).

Schema 3: Synthese des 17-Desoxy-14,15-dihydro-Derivats von Nord-1



In einer lange nach Aufnahme der dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente erschienenen Veröffentlichung^[9a] beschrieb *Fuchs* schließlich die Versuche, eine der letztgenannten Reaktionssequenz ähnliche auch *nach* Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung anzuwenden. Die analog durchgeführten Umsetzungen führten jedoch zur Zersetzung des Ausgangsmaterials und wurden daher abgebrochen.

3 Aufgabenstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, ausgehend von dem $\Delta^{14,15}$ -*ungesättigten* Homoallylalkohol **7** Zugänge zu den für die cytostatische Aktivität der Naturstoffe entscheidend funktionalisierten und im Edukt nicht aktivierten Positionen des Spiroketalbereichs zu eröffnen.

Dazu waren zunächst Transformationen des Spiroketals zu finden, die zu definierten Produkten führen, welche das Spiroketal-Grundgerüst weiterhin enthalten. Diese Intermediate sollten die Möglichkeit bieten, den „ruhenden Spiroketalbereich“ nach einer zusätzlichen Funktionalisierung zu reaktivieren und so in seine ursprüngliche 5,6-bicyclische Form bzw. in das 5,5-Isomere zu überführen.

Gleichzeitig sollten die im Arbeitskreis begonnenen Untersuchungen^[14] zur *externen* Funktionalisierung der 17-Position bei unverändertem Spiroketalbereich sowie zur der mikrobiologischen Hydroxylierung im Spiroketalbereich fortgeführt werden.

4. Transformationen im Spiroketalbereich

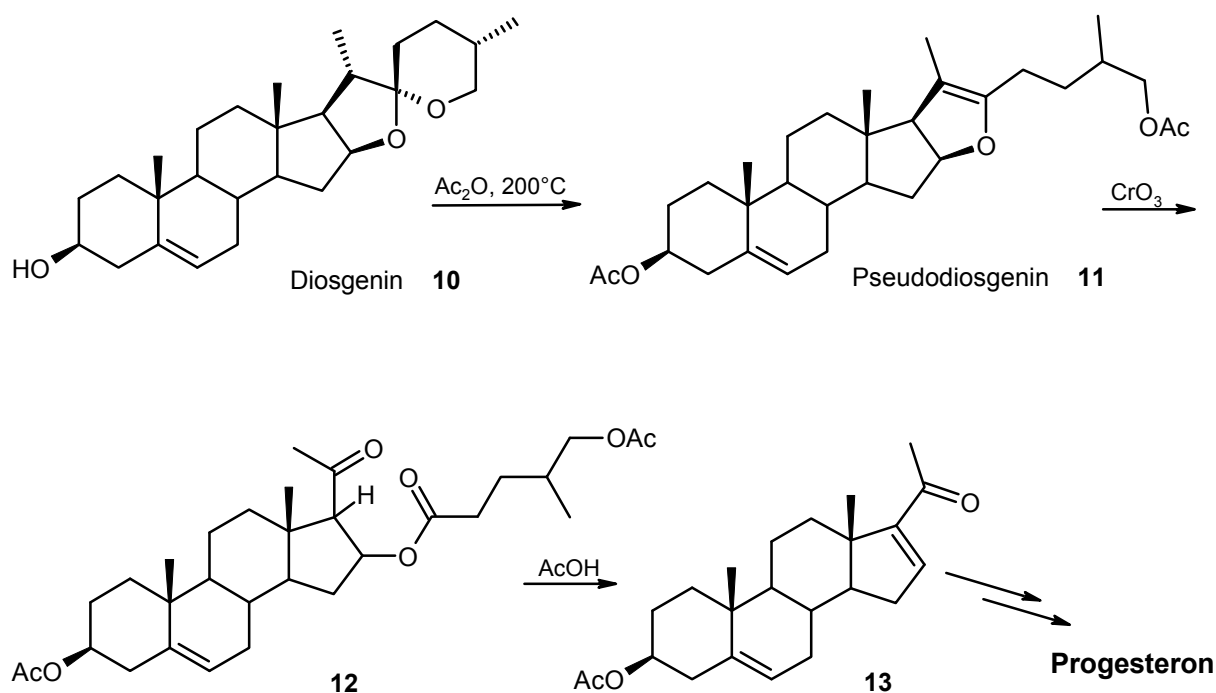
4.1 Bekannte Ergebnisse

In den vergangenen 20 Jahren wurde eine große Anzahl pharmakologisch interessanter Naturstoffe terrestrischen und marinen Ursprungs mit Spiroketal-Substruktur entdeckt.^[25,26,4b] Dieses nährte das Interesse an der Chemie der Spiroketale, ihrer Synthese sowie ihrer chemischen Reaktivität. Die frühesten Beispiele von Spiroketal-Substrukturen in der Natur boten die steroidalen Saponine bzw. deren Aclycone, die Sapogenine, die in verschiedenen *Digitalis*-Arten auftreten, jedoch nicht herzkaktiv sind.^[27,28] Seit den 1930er Jahren wurden im Südwesten der USA und in Mexiko über 200 verschiedene Vertreter dieser Stoffklasse isoliert. Ihnen sind das Spirostan-Grundgerüst^[29] mit 5 α - oder 5 β -Stereochemie bzw. die $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung gemein.^[30] Vorwiegend in den grundlegenden Arbeiten von *Marker* wurde damals die Struktur der Mehrzahl der Sapogenine zumeist mit Hilfe aufwendiger Beweise durch Überführung in bekannte Substanzen aufgeklärt. Dabei entstand eine umfangreiche Sammlung von Steroid-Transformationen, die auch Reaktionen im Spiroketal-Bereich einschließen. Die davon bis heute wichtigste Spiroketal-Transformation ist der von *Marker* 1939 entdeckte und bei *Syntex* zur Progesteronsynthese aus Diosgenin **10** ausgearbeitete Seitenkettenabbau durch Acetolyse und Oxidation (Schema 4). Diese Reaktionssequenz revolutionierte die industrielle Steroid-Produktion^[10,31,32] und noch heute wird ein Großteil der Steroidhormone aus Diosgenin **10** hergestellt.^[27]

Djerassis Autobiographie^[33] zeugt von der damaligen Bedeutung des Spiroketals:

„Der Ausgangsstoff, den unser Syntex-Team als weitaus verfügbarere Alternative zu Sarett's Gallensäuren wählte, war das Diosgenin.[...] Die chemische Struktur des Diosgenins weist zwar die für Steroide typischen vier Ringe auf, doch darüber hinaus ist diese Verbindung mit chemischen Anhängseln befrachtet, nämlich zwei weiteren Ringen, die am C-16 und C-17 haften. Er [Marker] entdeckte eine verblüffend einfache Methode, mittels derer die beiden komplexen Ringe E und F (die aus unserer Sicht molekularer Schrott waren) in eine Substanz abgebaut werden konnten, die sich dann problemlos auf chemischem Wege in das weibliche Sexualhormon Progesteron umwandeln ließ.“

Schema 4: Marker-Seitenkettenabbau

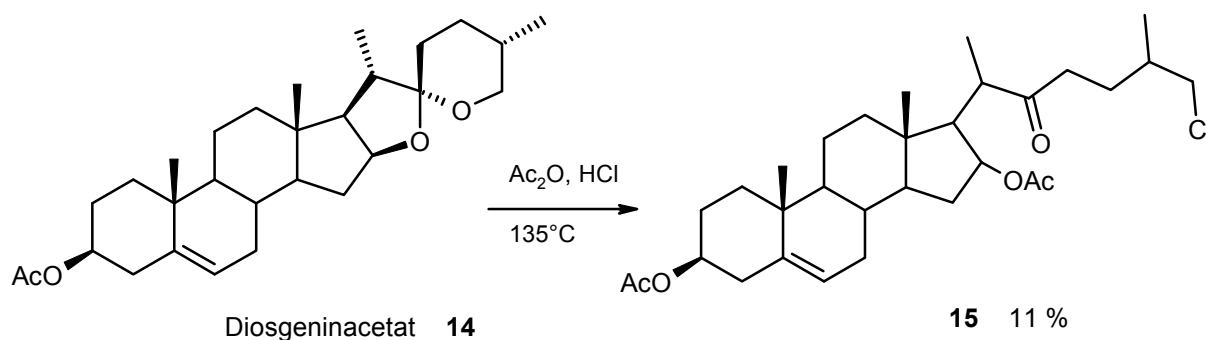


Der unter basischen bis neutralen Bedingungen inerte Spiroketalbereich des Diosgenins **10** wurde zunächst durch Acetolyse in Acetanhydrid bei 200°C (Autoklav) unter Eliminierung zum $\Delta^{20,22}$ -ungesättigten Pseudodiosgenin **11** geöffnet. Chromsäureoxidation spaltete diese Doppelbindung zum Ketoester-Diacetat **12**, welches anschließend durch Hydrolyse mit kochender Essigsäure in 16-Dehydropregnenolon **13** überführt wurde. Aus diesem konnte durch Hydrierung der $\Delta^{16,17}$ -Doppelbindung und Oppenauer-Oxidation Progesteron gewonnen werden.^[10]

Eine modernere Variante des Marker-Seitenkettenabbaus, die die Autoklavenbedingungen der Acetolyse durch einen effizienten säurekatalysierten Prozeß ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Pyridin}$, 135°C , 9h) ersetzt, beschrieb 1990 *Piatak*. Die Methode erlaubt eine Ein-Topf-Reaktion bis zu dem Ketoester **12** und liefert das 16-Dehydropregnenolon **13** in 69 %iger Ausbeute.^[23.34]

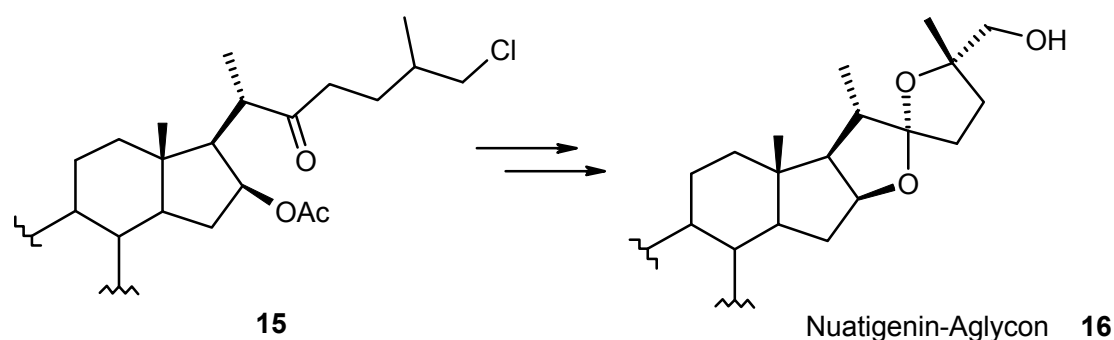
Wallis beschrieb 1956 eine interessante von der bekannten Spiroketal-Spaltung abweichende Umsetzung von Diosgeninacetat **14** durch Kochen unter Rückfluß in mit trockenem HCl-Gas gesättigtem Acetanhydrid.^[35] Dem so gewinnbaren „chlorierten Derivat“ wies erst *Uhle* 1961 die korrekte Struktur **15** zu (Schema 5).^[36]

Schema 5: Spiroketalöffnung nach Wallis und Uhle



Tschesche konnte die Ausbeute dieser alternativen Spiroketal-Öffnungsreaktion später auf 24 % (40 % umsatzkorrigiert) steigern und als Schlüsselschritt zur Synthese des Nuatigenin-Aglycons **16** nutzen (Schema 6):^[37]

Schema 6: Synthese des Nuatigenin-Aglycons nach *Tschesche*

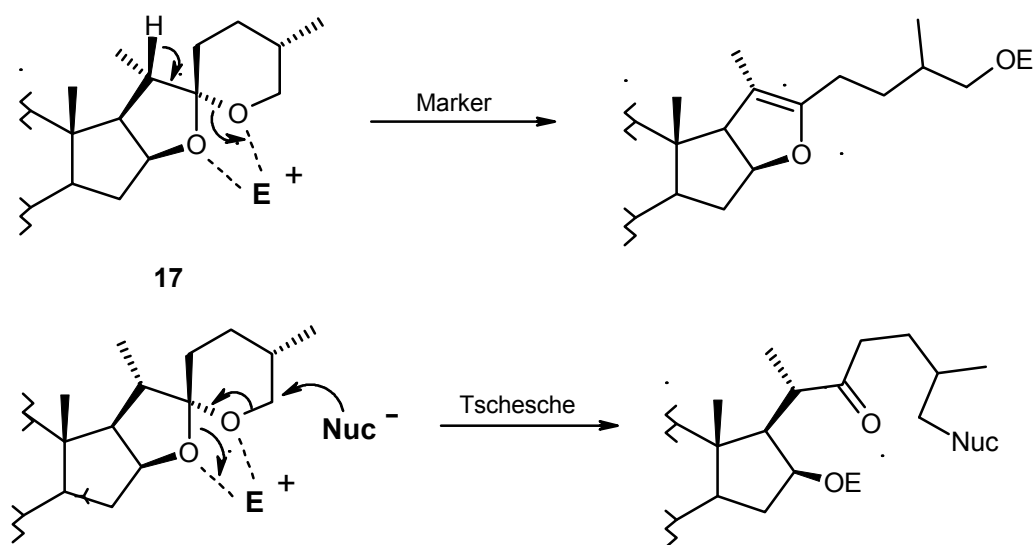


4.2 Methodische Überlegungen zur nucleophilen Spiroketalöffnung

Der unterschiedliche Verlauf der Spiroketal-Spaltungsreaktionen lässt sich aus den möglichen Stabilisierungswegen des durch Angriff eines auf die Spiroketal-Sauerstoffatome entstehenden Komplexes **17** erklären (Schema 7). Im Falle der *Marker*-Bedingungen erfolgt die Stabilisierung durch Abspaltung des 20 β -Protons unter Ausbildung der $\Delta^{20, 22}$ -Doppelbindung. Dabei dient das unter den verbesserten Acetolysebedingungen^[34] in der Reaktionslösung vorliegende Pyridiniumhydrochlorid als Protonenfänger. Befinden sich dagegen in der Reaktionslösung neben der Lewis-Säure noch Nucleophile (bei *Tschesche*

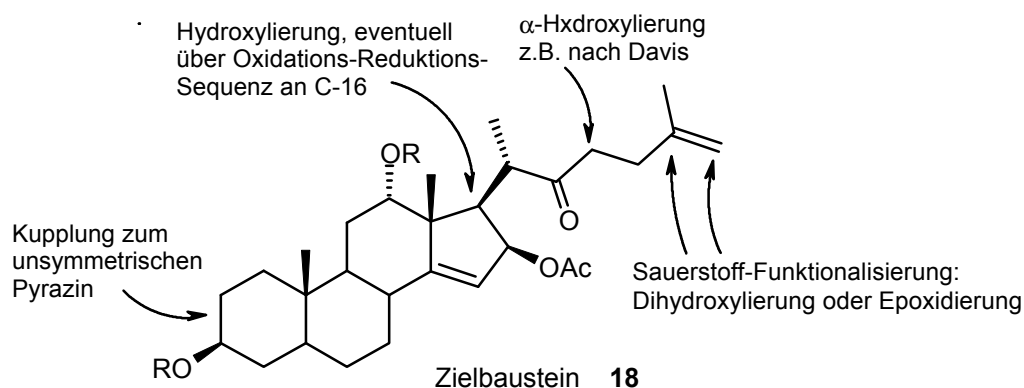
die Chloridionen), so dominiert deren Angriff auf das 26-Kohlenstoffatom als Einleitung der Spiroketal-Spaltungsreaktion. Dabei entsteht das synthetische Analogon **15** eines Keto-Diols. Es enthält die Dirole in derivatisierter Form, die eine Rückreaktion zum geschlossenen Ketal verhindert.

Schema 7: Vergleich der bekannten Spiroketal-Öffnungsreaktionen



Im Hinblick auf die Zielsetzung dieser Arbeit, die Darstellung eines Generalintermediats zur Synthese verschiedener Bausteine, erschien das „Nucleophile Aufdrücken“ des Spiroketalbereichs als eine vielversprechende Strategie. Übertragen auf den Homoallylalkohol **7** sollte nach anschließender Eliminierung zur $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung ein vielseitig funktionalisierbares System **18** entstehen, dessen „ruhender Spiroketalbereich“ zu gegebener Zeit durch Anstoß der abschließenden Cyclisierung^[26] (im Freilegen der geschützten Alkohol- oder Ketofunktion) regenerierbar sein sollte (Abb. 5).

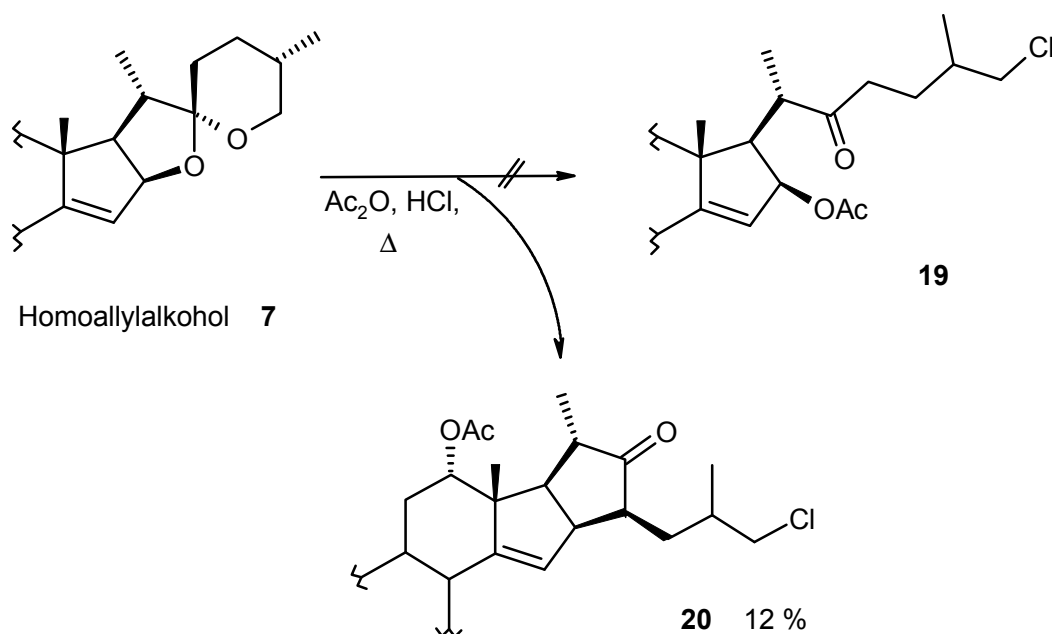
Abb. 5: Zielbaustein 18



4.3 Versuche zur nucleophilen Spiroketalöffnung

Wie bei *Tschesche* für Diosgeninacetat **14** beschrieben, wurde hier eine Suspension des Homoallylalkohols **7** in trockenem Acetanhydrid behandelt (HCl-Durchleitung, Kochen unter Rückfluß). Dabei entstand eine komplexe Produktmischung und obwohl als Rohprodukt ein gelblicher Schaum in über 90% Massenausbeute isoliert wurde, konnte durch aufwendiges Chromatographieren nur ein einziges stabiles Produkt in 12 % Ausbeute abgetrennt werden. Bei diesem handelte es sich nicht um das erwartete Öffnungsprodukt **19**, sondern um das Derivat **20**, dem die Cyclopentanon-Struktur im E-Ring zugewiesen wurde (Schema 8).

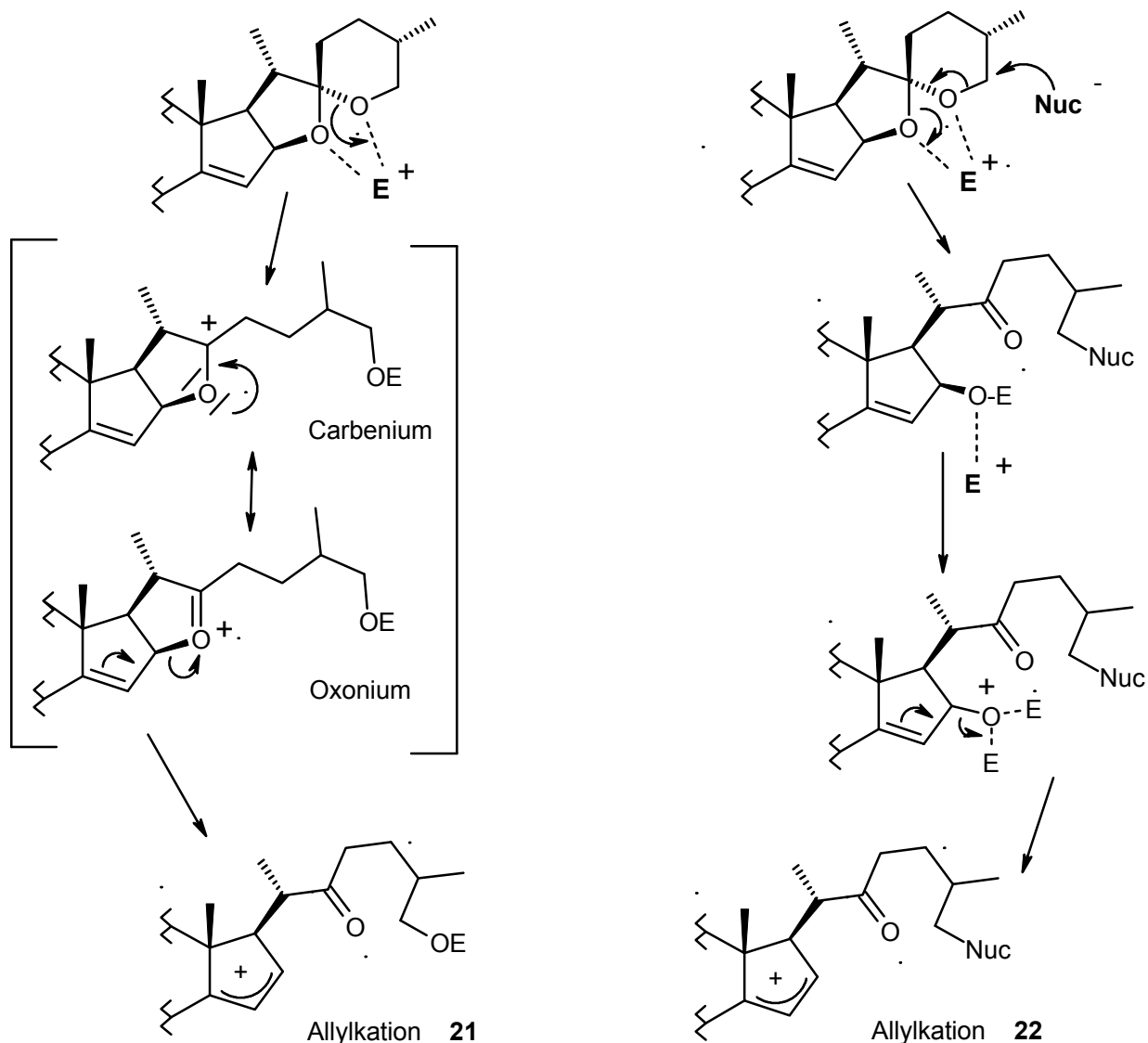
Schema 8: Anwendung der *Tschesche*-Bedingungen auf den Homoallylalkohol **7**



Die schwer kontrollierbare Reaktion erwies sich jedoch als nicht reproduzierbar, erneute Anläufe ergaben kein charakterisierbares Produkt.

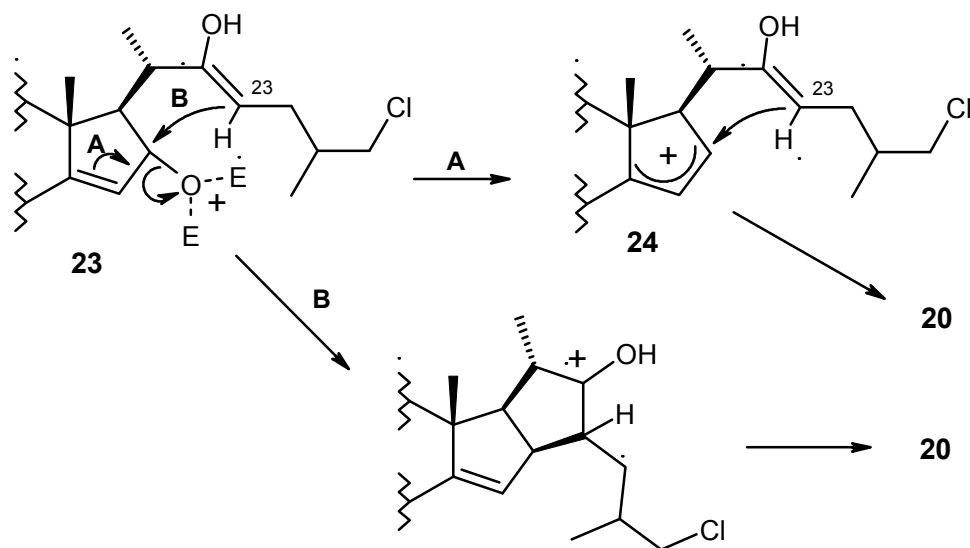
Die beobachteten heftigen Zersetzungsreaktionen ließen den ersten Verdacht aufkommen, daß die charakteristische Doppelbindung des Homoallylalkohols **7**, die sich in Allylposition zu dem spiroketalen E-Ring-Sauerstoff befindet, Auslöser von unkontrollierten Folgereaktionen wird, sobald die elektrophile Komplexierung eine Oxonium(-Carbenium)-Situation im E-Ring auslöst, aus der durch Bruch der 16-C-Sauerstoffbindung mit oder ohne Beteiligung des Nucleophils eines der Allylkationen **21** bzw. **22** entstehen kann (Schema 9):

Schema 9: Mögliche reaktive Zwischenstufen nach elektrophilem Angriff



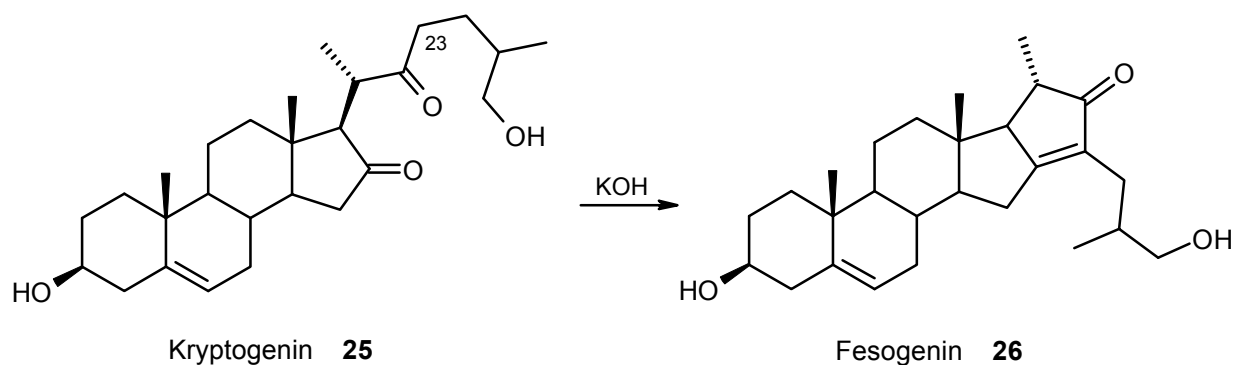
Das dennoch in geringen Mengen isolierte E-Ring-Keton **20** kann somit aufgrund der Chlorsubstitution an C-26 als ein Produkt der Stabilisierung des Allylkations **22** bzw. einer der zu ihm führenden energiereichen Zwischenstufen gedeutet werden. Der Ringschluß zwischen C-16 und C-23 kann dabei über die tautomere Enolform **23** direkt (Weg B) oder über die Enolform **24** (Weg A) des Allylkations **22** (bei der es sich nicht um die thermodynamisch bevorzugte aber eben um die einzig stabilisierungsfähige Enolform handelt) formuliert werden (Schema 10):

Schema 10: Stabilisierung der reaktiven Zwischenstufe zum E-Ring-Keton



Ein entsprechender Ringschluß zum E-Ring-Keton ist aus der alkalischen Aldolkondensation von Kryptogenin **25** zu Fesogenin **26** bekannt (Schema 11).^[10,32]

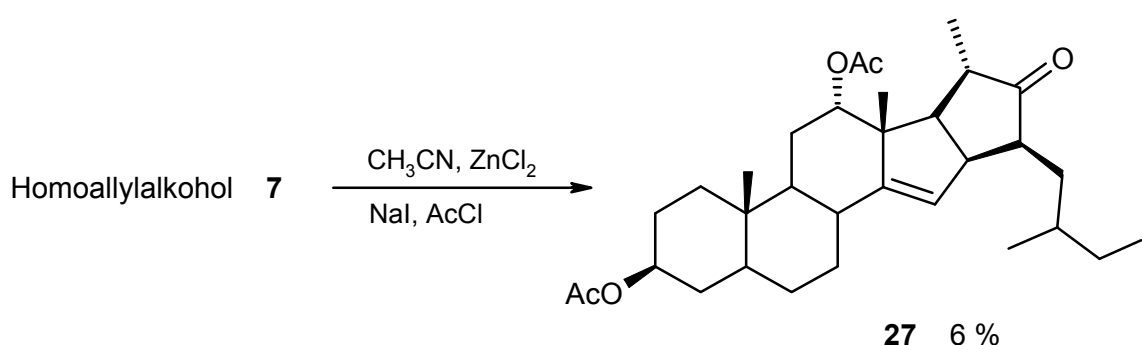
Schema 11: Aldolkondensation von Kryptogenin



Der in den ersten Versuchen beobachtete Reaktionsverlauf konnte nur als erster Hinweis auf Schwierigkeiten der Übertragung bekannter Spiroketal-Transformationen auf die Allylether-Situation im Homoallylkohol **7** bewertet werden. Daher wurde das Substrat mit weiteren literaturbekanntem^[38] Etherspaltungs-Reagenzien umgesetzt. Ein umfassend untersuchtes^[39] Reaktionssystem boten die *in situ* erzeugten Carbonsäureiodide in Kombination mit den Ether-Sauerstoff aktivierenden Lewis-Säuren. In der Reaktion des Homoallylkohols **7** mit Acetyl iodid in Acetonitril nach vorausgegangener Komplexierung

mit Zinkchlorid entstand erneut eine komplexe Produktmischung. Aus dieser war als einzige Komponente **27** in 6% Ausbeute zu isolieren, welche als homologes Iodid des in der ersten Versuchsreihe erhaltenen E-Ring-Ketons **20** identifiziert wurde (Schema 12). Ohne Zugabe des Zinkchlorids ergab die Reaktion mit Pivaloyliodid bzw. mit Acetyliodid nur die entsprechenden 12-Ester des Homoallylkohols **7**.

Schema 12: Erzeugung des iodierten Analogons **27**



In Variation der Reagenzien wurden darauf Magnesiumbromid und Acetanhydrid in Acetonitril gewählt, eine Kombination, welche wegen der Nucleophilie des Bromidanions ebenfalls weite Anwendung in der Spaltung cyclischer Ether gefunden hat.^[40] Bei Umsetzung mit dem Homoallylkohol **7** war unter milden Bedingungen kein Fortschritt der Reaktion über das 12-Acetat hinaus (92 % Ausbeute) zu erreichen und die anschließende Erwärmung auf 40°C leitete erneut die Zersetzungsreaktionen ein. Ein anderes raffiniertes Reagenz zur Ketal- bzw. Etherspaltung, das Trimethylsilyliodid,^[41] hatte im Rahmen anderer Experimente bereits zur Zersetzung eines im C- und D-Ring funktionalisierten Derivats des Homoallylkohols **7** geführt^[19] und wurde daher hier nicht erneut untersucht.

Nachdem die in der Literatur zur Etherspaltung beschriebenen Lewis-Säuren jeweils zu unspezifischen Reaktionen geführt hatten, sollte erprobt werden, ob der Einsatz weicherer Lewis-Säuren bei gleichzeitigem Vorliegen von Nucleophilen in der Reaktionslösung es erlaubte, die Reaktion zu katalysieren, ohne den Ether-Sauerstoff so weit zu aktivieren, daß die allylische Doppelbindung in das Reaktionsgeschehen einbezogen würde. Daher wurde der Homoallylkohol **7** mit Lithiumchlorid, das zusammen mit den schwach Lewis-sauren Lithiumionen die nucleophilen Chloridionen bereitstellen sollte,^[42] und Acetanhydrid in Acetonitril umgesetzt. Unter diesen Bedingungen war jedoch selbst durch mehrstündiges Erhitzen keine Reaktion zu bewirken. Auch der milde bifunktionale Katalysator α -Pyridon (bzw. 2-Hydroxypyridin)^[42,43] bewirkte in Acetanhydrid keine Aktivierung des

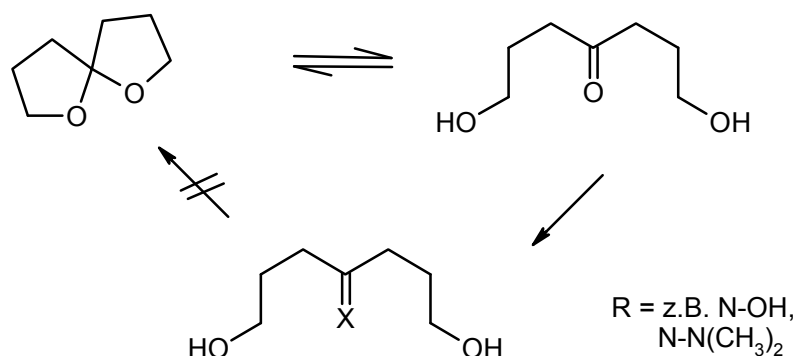
Spiroketalbereichs. Wieder bildete sich nur das 12-Acetat des Homoallylalkohols. In einer letzten Versuchsreihe zu dieser Systematik wurde der Homoallylalkohol **7** in Gegenwart von Hünig-Base (Diisopropylethylamin) mit TMS-Triflat umgesetzt.^[42,44] Selbst unter diesen typischen Bedingungen zur Transformation von Acetalen in Enoether konnte kein stabiles Reaktionsprodukt abgefangen werden.

Zu diesem Zeitpunkt der Untersuchungen wurde deutlich, daß sich die anfangs gehegten Befürchtungen bewahrheiteten, die bekannten Reaktionen könnten auf den Allylether-Fall nicht ohne weiteres übertragbar sein. Obgleich noch eine Reihe von Variationen zur Ketal- oder Etherspaltung durch Lewis-Säure katalysierten nucleophilen Angriff bekannt sind, wurde daher nach einem neuen Weg aus dem Spiroketal-Dilemma gesucht.

4.4 Methodische Überlegungen zu Abfangreaktionen

Die gängige Methode zur Herstellung von Spiroketalen ist die säurekatalysierte Spirocyclisierung von Dihydroxyketonen. Aus thermodynamischen Gründen liegt das Gleichgewicht weit auf Seiten des Spiroketals, so daß die offenkettige Form nur durch Derivatisierung von entweder ihrer Keto- oder der Alkoholfunktionen abgefangen werden kann. Für die Sapogenine ist schon seit frühen Studien zur Struktur- und besonders Konfigurationsbestimmung der Seitenkette bekannt,^[45] daß bei Erhitzen in Mineralsäure Isomerisierungen an den Positionen 25, 22 und 20 auftreten können („Iso-Reaktion“).^[10] Eine von *Wall* 1955 gegebene Deutung der Befunde^[46] als Resultat von Spiroketal-Öffnungs- und Schließungsreaktionen wurde später durch Deuterium-Austausch-Reaktionen bestätigt.^[47] Erhitzen von Sapogeninen in deuterierter Essigsäure führte in beträchtlichem Maße zur Aufnahme von Deuterium an den Spiroketal-Positionen 23 und 20 und bei Einsatz eines (25S)-Spirostans sogar an der 25-Position. Obwohl der zur Erklärung herangezogene Mechanismus nur von einer Öffnung des F-Rings ausgeht, sollte in neuen Versuchen zur Spiroketal-Öffnung das saure Reaktionsmedium geschaffen werden, in dem die offenkettige Form des Homoallylalkohols **7** in geringen Mengen (und im schnellen Gleichgewicht mit der Spiroketalform) vorliegt, so daß sie daraus durch Derivatisierung gewonnen werden könnte (Schema 13).

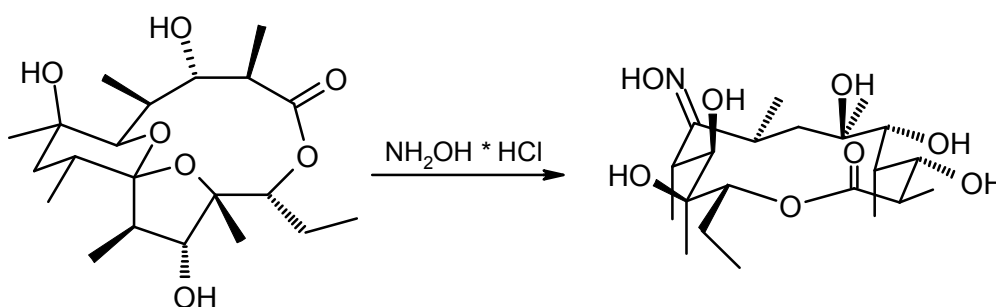
Schema 13: Entzug der Dihydroxyketon-Form aus dem Gleichgewicht



4.5 Versuche zu Keton-Abfangreaktionen

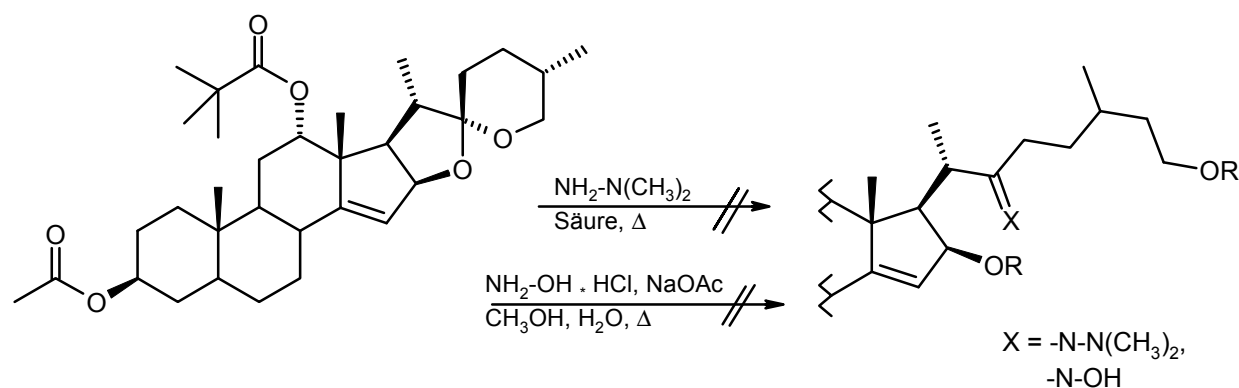
Als erstes Abfangreagenz sollte Hydroxylaminhydrochlorid verwendet werden, denn *Corey* hatte es erfolgreich in einer analogen Spiroketal-Öffnungs-Abfangs-Sequenz bei der Totalsynthese von Erythronolid-A eingesetzt (Schema 14):^[48]

Schema 14: Spiroketal-Öffnungs-Abfangssequenz an Erythronolid-A



Im Falle des als 12-Pivalat geschützten Homoallylalkohols **28**^[17a] konnte jedoch unter den von *Corey* benutzten Bedingungen und unter deren Variation^[49] kein 22-Oxim-Derivat (X = N-OH) erzeugt werden (Schema 15). In den meisten Versuchen wurde das Edukt zurückgewonnen. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Umsetzungen mit Dimethylhydrazin, einem reaktionsfähigen Keton-Derivatisierungsreagenz.^[50] Weder die Standardverfahren noch deren Variationen ergaben das 2-Hydrazon (X = N-N(CH₃)₂).

Schema 15: Versuche zu Keton-Abfangreaktionen



Neue Hoffnung weckte eine Veröffentlichung von *Ireland* und *Daub*,^[51] mit einer genauen Untersuchung der von *Corey* genutzten Abfangreaktion. Die Autoren hatten für bestimmte Systeme die Kombination von BF_3 -Etherat und Ethandithiol bei tiefen Temperaturen als effizientere Reaktionsbedingungen entdeckt und in der Makrolidsynthese: bis 90 % Ausbeute erreicht. Angewandt auf das Homoallylalkohol-Dipivalat **29** war bei tiefen Temperaturen (-60°C bis 0°C) kein Umsatz zum Dithioether zu erzielen, Erhöhung der Reaktionstemperatur führte schnell zu vollständiger Zersetzung des Edukts. Da es sich bei diesem Reaktionssystem jedoch wieder um eine Kombination aus Lewis-Säuren-Aktivierung und nucleophilem Angriff der Schwefelatome handelte, wurde das Ergebnis als Bestätigung der Erkenntnisse über die Aktivität der allylischen Doppelbindung verstanden.

4.6 Methodische Überlegungen zum Schutz der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung

Die ersten Versuche hatten gezeigt, daß die im Wunsch-Edukt Homallylalkohol **7** als Charakteristikum vorliegende allylische $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung die angestrebten Transformationen im Spiroketalbereich nicht zuließ. Daher war es naheliegend, die Möglichkeiten zu prüfen, das π -System vorübergehend aufzuheben. Die Schutzgruppenstrategie sollte möglichst wenige effiziente Schritte für Maskierung und Regenerierung nötig machen, damit die Gesamtstrategie des Einführens der Doppelbindung vor weiterer Funktionalisierung mit der bisher zitierten Umkehrung der Schritte^[9] konkurrieren könnte. Gleichzeitig sollte die geschützte Form der Doppelbindung unter den Reaktionsbedingungen der geplanten Spiroketal-Öffnungsreaktion stabil sein. Die

gängige Methode der Maskierung als Acetonid schied also aus, weil diese Form dem Spiroketalbereich zu ähnlich gewesen wäre. Dasselbe gilt für die Derivatisierung als Epoxid. Die Möglichkeiten, das π -System durch radikalische Chlorierung aufzuheben kam nicht in Betracht, weil eine entsprechende unselektive Chlorierung bereits zu schneller Zersetzung des Homoallylkohols **7** geführt hatte.^[13]

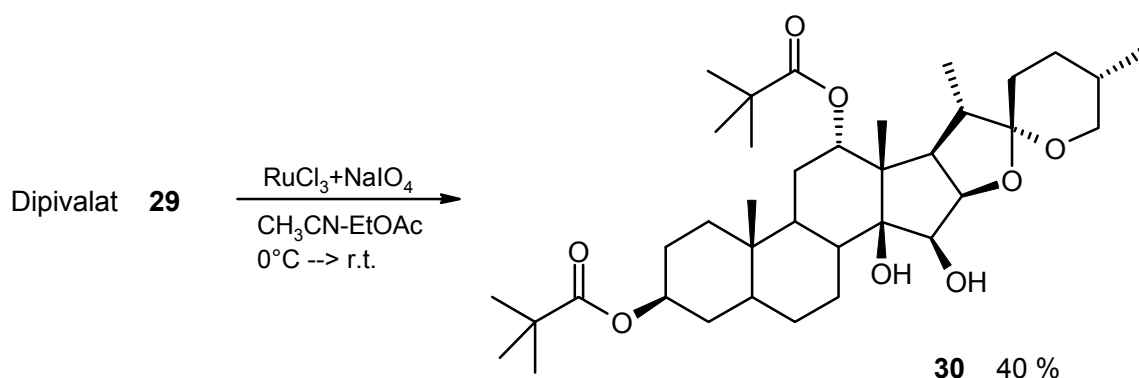
Somit rückte die Strategie in den Blickpunkt, die Doppelbindung nach der Dihydroxylierung in das entsprechende Thionocarbonat^[52] zu überführen, welches in einer aktuellen Veröffentlichung^[53] als säurestabile Schutzgruppe für Diole beschrieben ist. Aus dem Thionocarbonat sollte nach der Spiroketal-Transformation die Doppelbindung mit der klassischen Corey-Winter-Methode^[54] regeneriert werden.

4.6.1 Versuche zur Corey-Winter-Route

Um die Hydroxygruppen des Homoallylkohols **7** an den Positionen C-3 und C-12 für die nachfolgenden systematischen Untersuchungen zu inaktivieren, wurden diese zunächst in ihre Pivalate überführt. Die unter vielen Reaktionsbedingungen stabile, sterisch anspruchsvolle Pivalat-Schutzgruppe wäre jederzeit reduktiv zu entfernen^[17a] oder im Falle des Erfolges einer Syntheseroute von Beginn an durch Actetate zu ersetzen gewesen.

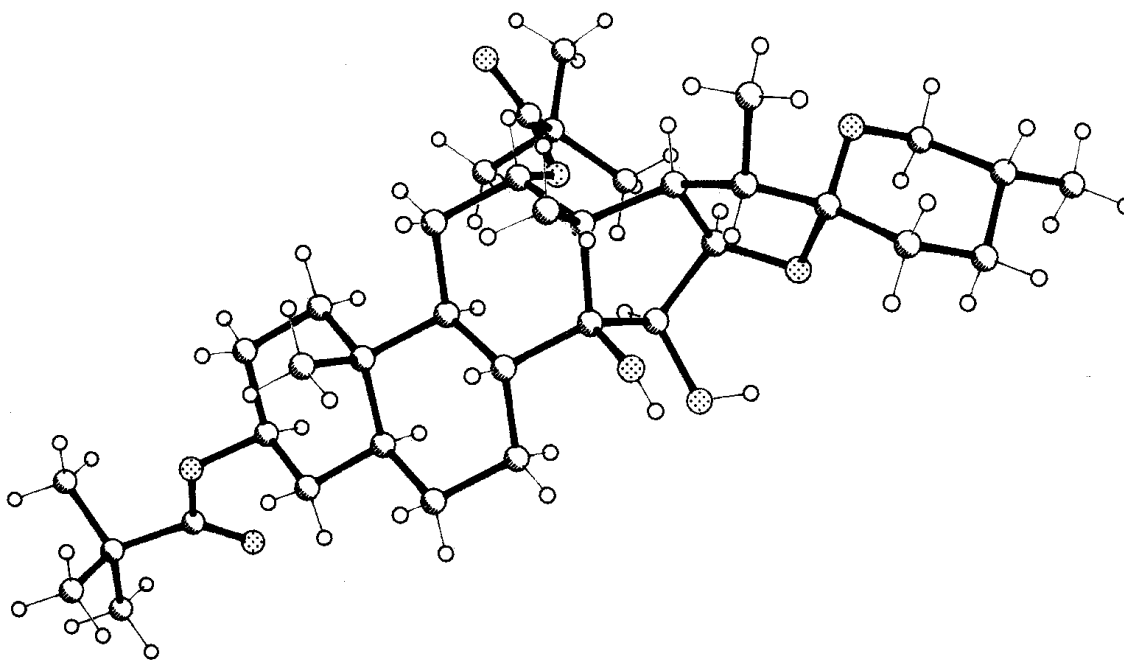
Zur Dihydroxylierung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung wurden die für den ungeschützten Homoallylkohol **7** bekannten^[19] Versuchsbedingungen der Rutheniumtetroxid-Oxidation^[55] auf das Dipivalat **29** angewandt (äquimolare Mengen RuO_4 , Raumtemperatur). Wie im analogen Fall erfolgte auch hier der Angriff des Oxidationsmittels an der hochgradig sterisch gehinderten Doppelbindung von der β -Seite und ergab das Diol **30** in bis zu 40 % Ausbeute (Schema 16). Die Variation der Reaktionsbedingungen ergab keine Erhöhung der Ausbeute, bei Ansatzgrößen im Gramm-Bereich erwies sich die chromatographische Trennung und Reinigung als sehr aufwendig. Angesichts der für die Folgestufen noch klar erkennbaren Unsicherheiten wurden noch keine Optimierungsstudien durchgeführt.

Schema 16: Dihydroxylierung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung



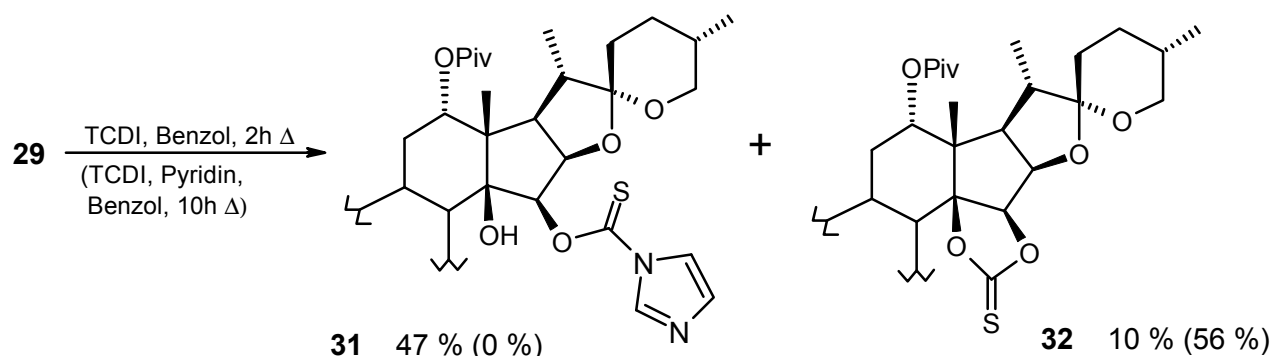
Das polare Diol **30** ließ sich kristallisieren und so wurde die Struktur des Dihydroxylierungsprodukts durch eine Röntgenstrukturanalyse^[56] bestätigt (Abb. 7).

Abb.7: Röntgenstruktur des Diols **30**



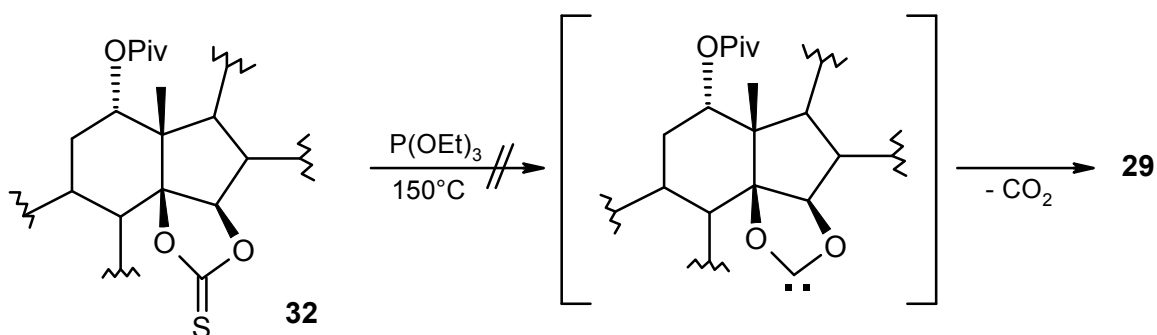
Der Darstellung des Diols **30** folgte dessen Umsetzung zum Thionocarbonat unter Standardbedingungen,^[57] wobei erst nach zehnstündigem Kochen unter Rückfluß und Basen-Zugabe eine weitgehende Umsetzung zum Thionocarbonat **32** zu erreichen war. Als Zwischenprodukt entstand der 15-Thiocarbamidsäure-Ester **31** (Schema 17).

Schema 17: Umsetzung des Diols **30 mit Thiocarbonyldiimidazol**



Ein erster Test zeigte, daß das Thionocarbonat **32** in saurem Medium (PTSA, CHCl_2 , Rückfluß) weitaus stabiler als der ungesättigte Homoallylalkohol **7** war. Bevor jedoch die Studien zur Spiroketal-Öffnung wieder aufgenommen wurden, sollte die generelle Regenerierbarkeit der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung sichergestellt werden. Daher wurde das Thionocarbonat **32** den Standard-Corey-Olefinierungsbedingungen^[54,58] ausgesetzt. Leider war jedoch auch nach zehnstündigem Kochen unter Rückfluß in Triethylphosphit keine Spur des entschützten, ungesättigten Dipivalats **29** in der Reaktionslösung zu entdecken. Das Thionocarbonat blieb in der Lösung stabil (Schema 18). Der Grund dafür ist vermutlich in der sterischen Abschirmung des Thionocarbonats vor dem Angriff des Entschweflungsreagenzes zu suchen. In der Literatur ist lediglich eine entsprechende Transformation zur Etablierung der $\Delta^{21,22}$ -Doppelbindung in der Cholesterol-Seitenkette beschrieben: In diesem Falle ergab 12 stündiges Kochen unter Rückfluß das ungesättigte Steroid in 90% Ausbeute.^[59]

Schema 18: Versuch der reduktiven Entfernung des Thionocarbonats



Alternative Entschützungs-Bedingungen wären entweder apparativ aufwendig geworden^[58b] oder hätten einen mehrstufigen Prozeß erfordert.^[53] Die Versuche zur *Corey-Winter*-Route wurden an dieser Stelle abgebrochen, zumal die Ausbeuten der Reaktionen zum Thionocarbonat auch deutlich zu verbessern gewesen wären, um die Schutzgruppenstrategie innerhalb einer längeren Synthesesequenz attraktiv werden zu lassen.

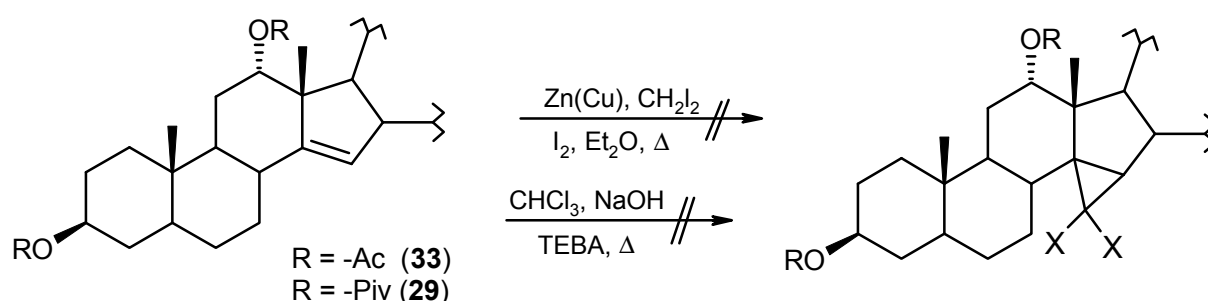
4.6.2 Versuche zur Cyclopropanierung der Doppelbindung

Nachdem sich die erste angestrebte Strategie zur Derivatisierung der Doppelbindung als nicht tragfähig erwiesen hatte, sollte nach einer weiteren Möglichkeit gesucht werden, das π -System vorübergehend aufzuheben. In Ermangelung von weiteren Strategien, die eine einfache Regenerierung der allylischen Doppelbindung geboten hätten, wurde als „Kompromißlösung“ die irreversible Transformation der Doppelbindung in Cyclopropan-Derivate erwogen. Cyclopropane werden aufgrund ihrer „gebogenen Bindungen“^[60] als Doppelbindungsanaloga betrachtet. Somit sollte die Einführung dieser Funktionalität in den Homoallylalkohol **7** trotz Aufhebung der Fünfring-Doppelbindung die (pharmakologisch vermutlich bedeutsame) Gesamt-Kurvatur des Steroid-Moleküls bzw. des Dimers nicht drastisch verändern. Zudem ist die Cyclopropangruppe als Strukturelement in Wirkstoffen nicht unbekannt (vgl. Cyproteronacetat,^[61] Ciprofloxazin^[62]).

In der Steroidchemie sind Cyclopropanierungen an vielen Bindungspositionen in Grundgrüst und Seitenkette beschrieben,^[47] wobei als zumeist das *Simmons-Smith*-Reagenz verwendet wurde. Die aus Zinkoidid und dem Zink-Kupfer-Paar *in situ* erzeugte Spezies kann dabei als Bis(-iodmethyl)zink-Zinkiodid oder als Iodmethylzinkiodid beschrieben werden^[47,63] und liefert in einer stereospezifischen Reaktion das *cis*-Additionsprodukt. Das Diacetat des Homoallylalkohols **33**^[142] wurde der Cyclopropanierungsreaktion unter den Bedingungen verschiedener Literaturvorschriften zur Erzeugung des Zink-Kupfer-Paares^[64] ausgesetzt. Leider war kein Umsatz zu erreichen und das Edukt wurde jeweils zurückgewonnen. Da dieses Ergebnis dem großen sterischen Anspruch des Iodmethylzinkiodids zugeschrieben werden konnte, wurde als alternative Strategie der Einsatz von freien Carbenen erwogen. Cyclopropanierungsmittel, die Carben $[CH_2]$ *in situ* erzeugen, werden in derartigen Reaktionen aufgrund der vielen damit verbundenen Nebenreaktionen nicht eingesetzt. Die Halocarbone sind weniger reaktiv als

freie Carbene und führen nicht zu Insertionsreaktionen. Zudem sind die resultierenden Dihalocyclopropane reaktiv in die korrespondierenden Cyclopropane überführbar. Daher sollte eine entsprechende Standardreaktion^[65] auf den Homoallylalkohol angewandt werden. Es wurde dazu das Dipivalat **29** als Substrat eingesetzt, da in der basischen Reaktionslösung, in welcher *in situ* aus Chloroform das Dichlorcarben erzeugt werden sollte, eine Carbenbildung in der Acetatschutzgruppe zu befürchten gewesen wäre. Leider erwies sich das Dipivalat auch gegenüber diesen Bedingungen als inert, wozu die sterische Abschirmung der Doppelbindung und die mangelnde Reaktivität des Dichlorcarbens beigetragen haben können (Schema 19).

Schema 19: Versuche zur Cyclopropanierung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung



4.7 Abschlußbemerkung

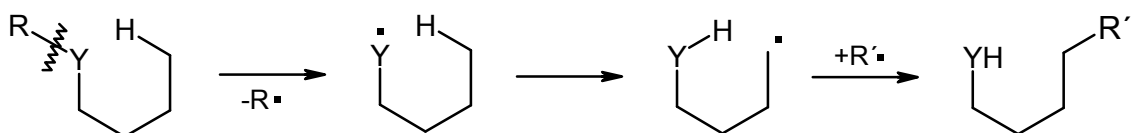
Nach diesen Ergebnissen wurden die Derivatisierungsversuche an der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung abgebrochen und die gesamte in diesem Kapitel beschriebene Spiroketal-Transformations-Chemie auf einen späteren Zeitpunkt vertagt. Zeitgleich mit dieser Entscheidung erschien eine Veröffentlichung aus der Arbeitsgruppe *Fuchs*, in der von dem Abbruch entsprechender Studien zur Spiroketal-Transformation an $\Delta^{14,15}$ -ungesättigten Substraten unter *Marker*-Bedingungen zu lesen war.^[9]

5. Versuche zur externen Funktionalisierung der 17-Position

5.1 Bekannte Ergebnisse

Ein wichtiger Anstoß für weitere aussichtsreiche Ermittlungen zur Spiroketalöffnung resultierte aus den zeitgleich durchgeführten Versuchen zur *externen* Funktionalisierung im Umfeld des Spiroketals. Der zweite Schwerpunkt dieser Arbeit lag nämlich in der Fortsetzung der im Arbeitskreis begonnenen Suche^[19] nach einer universellen Methode zur Funktionalisierung der 17-Position. Diese Position trägt in einem Großteil der natürlichen Cephalostatin-Vorbilder eine Hydroxyfunktion. Da hierbei der Spiroketalbereich in seiner unter vielen Reaktionsbedingungen stabilen geschlossenen Form belassen werden sollte, stellte sich die synthetische Aufgabe der Derivatisierung an einem nicht-aktivierten Methin-Proton. Dazu boten sich grundsätzlich Reaktionen an, in denen im geeigneten Abstand von dem zu derivatisierenden Zentrum ein Radikal (oder eine andere reaktive Spezies – es handelt sich dabei um eine mögliche Formulierung des Reaktionsmechanismus) erzeugt wird, welches das an der zu funktionalisierenden Position gebundene Proton oder Wasserstoff-Atom intramolekular abstrahiert und sie damit für eine Absättigung durch Heteroatome freilegt bzw. aktiviert (Schema 20).

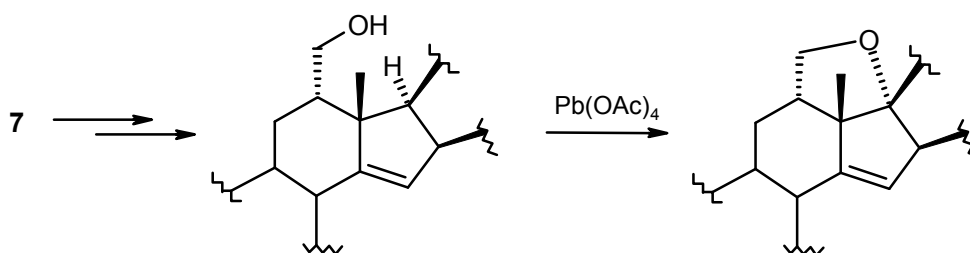
Schema 20: Radikalinduzierte intramolekulare 1,5-Wasserstoffverschiebung



Für derartige Sequenzen der *externen* Funktionalisierung („remote functionalization“) sind verschiedene Literatur-Reaktionen bekannt (Breslow-, Barton-, Hofmann-Löffler-Freytag-, Hypoiodid- und Bleitetraacetat-Reaktion).^[10,66,67] Sie unterscheiden sich u.a. in der Spezies, aus der das Primär-Radikal erzeugt wird, im Reaktionsmedium und im Ablauf der Absättigungsreaktion. Die Möglichkeit zur direkten Einführung eines Sauerstoffatoms (ohne nachträglichen Austausch) bieten die Barton- und die Bleitetraacetat-Reaktion. Sie waren daher bereits Gegenstand erster Untersuchungen zur Anwendbarkeit auf den Homoallylalkohol **7** und seine Derivate durch *Jautelet*.^[19] Ihm gelang die Einführung der Sauerstofffunktion an der 17-Position durch eine Bleitetraacetat-Reaktion. Es mußte dabei

jedoch der Homoallylkohol **7** aufwendig um einen C₁-Baustein in der richtigen α -Konfiguration an der 12-Position verlängert werden, um den zur Wasserstoffabstraktion nötigen 1,5-Abstand zwischen den reagierenden Zentren (bzw. 6-Ring-Übergangszustand beim Wasserstofftransfer) herzustellen (Schema 21).

Schema 21: 17-Funktionalisierung nach Jautelat

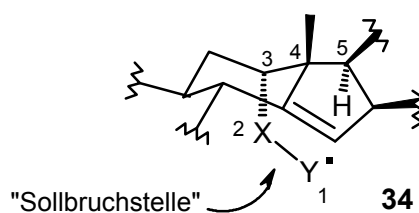


Die anschließend geplante Öffnung des entstandenen 5-Ring-Ethers erwies sich jedoch aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit zum Spiroketalbereich als höchst problematisch. Zudem wäre ein Abbau der C₁-Verlängerung aus dem Kohlenstoffskelett mit zusätzlichem Aufwand verbunden gewesen. Im Verlauf der neueren Untersuchungen dieser Arbeit wurde daher nach alternativen Substraten für eine radikalische Funktionalisierung gesucht, die einer für die nachfolgende Spaltung der entstandenen cyclischen Spezies geeignete Grundstruktur mitbringen und keine C₁-Verlängerung erfordern sollten.

5.2 Versuche zur externen Funktionalisierung an Haloestern und Halosilanen

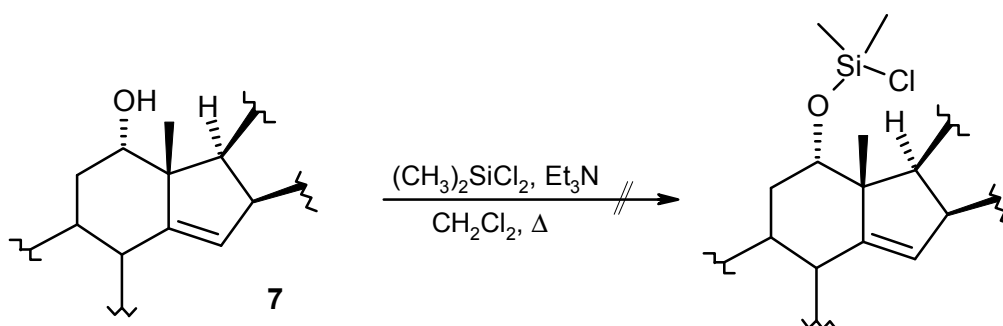
Basierend auf der Erfahrung, daß das 17-Methin-Proton über einen „Henkel“ geeigneter Länge und Konfiguration am C-12-Atom zu erreichen war, sollten nun einfach darzustellende Substrate des allgemeinen Atomsystems **34** mit „Sollbruchstelle“ an der X-Y-Bindung untersucht werden (Abb. 8).

Abb. 8: Allgemeines Atomsystem zur 17-Funktionalisierung



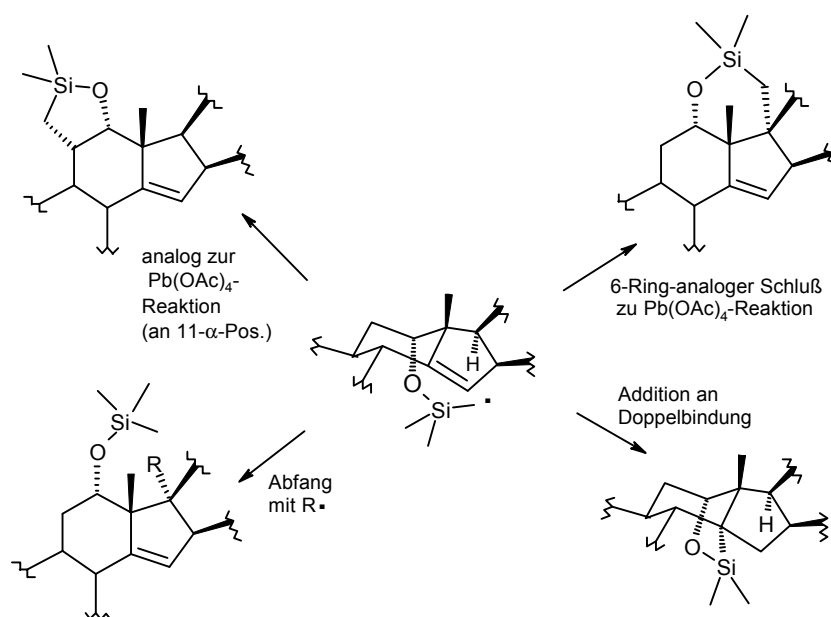
Zunächst wurden Substrate untersucht, die durch einfache Veresterung bzw. Substitution an der 12-Hydroxyfunktion darzustellen waren. Die erste Wahl fiel auf den formal durch Umsetzung mit Dichlordimethylsilan erhältlichen Silylether (X = O, Y = Si), der am Siliziumatom ein Chloratom zur Radikal-Erzeugung nach homolytischer Bindungsspaltung enthalten sollte. Gleichzeitig sollte die Silizium-Sauerstoff-Bindung jederzeit mit Tetrabutylammoniumfluorid zu spalten sein. Leider führte die Umsetzung des Homoallylalkohols **7** mit dem Dichlordimethylsilan unter verschiedenen Reaktionsbedingungen^[68] nicht zur Bildung des entsprechenden Silylethers (Schema 22).

Schema 22: Versuche zur Umsetzung mit Dichlordimethylsilan



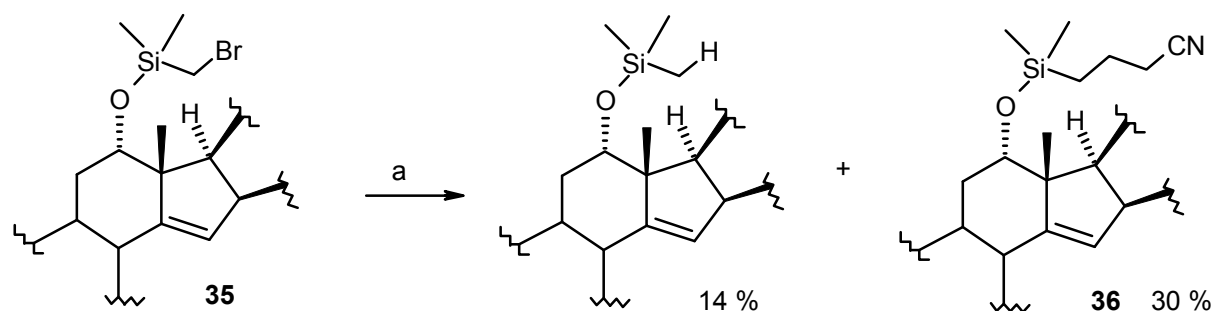
Um den Preis des Verlustes der δ -Anordnung der Reaktionszentren wurde daraufhin das „höhere Homologe“ des ersten Wunschsubstrats, der Brommethyldimethylsilylether **35** hergestellt.^[69] Zur Stabilisierung des daraus abgeleiteten Radikals waren die folgenden Reaktionswege denkbar (Schema 23).^[70]

Schema 23: Denkbare Reaktionswege des α -Radikals



Der Silylether **35** wurde den katalytischen Bedingungen zur Radikalerzeugung nach *Storck*^[53] ausgesetzt. Als Abfangreagenz, welches einen Hinweis auf Entstehen eines radikalischen Zentrums an C-17 geben sollte, wurde Acrylnitril der Reaktionslösung zugesetzt. Es entstand eine Produktmischung, die ausschließlich an der Brommethyl-Gruppe substituierten Silylether enthielt (Schema 24).

Schema 24: Versuche der 17-Funktionalisierung am α -Bromsilan **35**

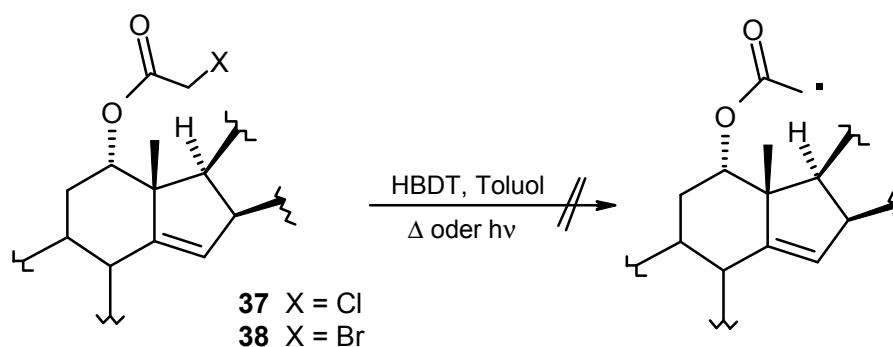


a) Bu_3SnCl , AIBN, *t*-BuOH, CH_2CHCN , Δ

Dieses Ergebnis deutete nicht zwingend auf Entstehung und Beteiligung von Radikalen im Reaktionsgeschehen hin, da die Produkte prinzipiell auch durch ionische Substitutions- und Additionsreaktionen erklärt werden konnten. Auch war keine Aktivierung anderer Positionen im Molekül nachzuweisen.

Parallel zu diesen Versuchen wurden die Haloacetate **37** und **38** des Homoallylalkohols **7** als Substrate für Radikalreaktionen dargestellt^[72] und untersucht. Für diese Substrate waren in der Literatur den α -Halosilanen entsprechende Radikalreaktionen^[73] beschrieben und zudem besäßen die dabei möglicherweise entstehenden Lactone die nötige „Sollbruchstelle“. Die Haloacetate **37** und **38** erwiesen sich jedoch als stabil in allen Versuchen der Radikalerzeugung,^[74] sei es auf thermischem oder photochemischem Weg. Selbst in der analogen Abfangreaktion mit Acrylnitril konnte kein Umsatz erzielt werden (Schema 25).

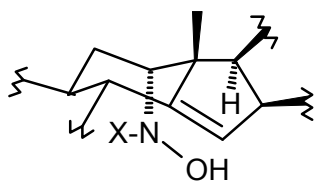
Schema 25: Versuch der Radikalerzeugung an den α -Haloacetaten **37** und **38**



5.3 Versuche zur 17-Funktionalisierung über NO-Verbindungen

Diese ersten Resultate machten deutlich, daß das problembehaftete Atomsystem von *Jautelat* nicht einfach zu verlassen war. Es wurde daher in den Substraten der folgenden Untersuchungen wieder der Sauerstoff zum Trägeratom des Primärradikals in δ -Position zur 17-Position gewählt. Der von *Jautelat* verwendete α -Kohlenstoff sollte nun aber durch ein Stickstoffatom ersetzt werden. Diese Maßnahme sollte zunächst die generelle Möglichkeit zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung nach der Cyclisierung sicherstellen. Darüber hinaus handelt es sich bei N-Oxid-Radikalen um besonders langlebige Zwischenstufen, die aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften sogar in Spin-Trapping-Reagenzien (ERS) eingesetzt werden (allg.: $\text{RN}=\text{O} + \text{R}^* \rightarrow \text{RR}'\text{-NO}^*$).^[75] Der Nutzen der N-Oxid-Radikale, die in einer Reihe von Reaktionen und Methoden eine entscheidende Rolle spielen, ist gut untersucht.^[76] Angewandt auf den Homoallylalkohol **7** sollte nun also die NO^* -Gruppierung an der 12-Position erzeugt werden, wobei zu erwarten war, daß das Radikalzentrum zugleich richtig positioniert und stabil genug für eine Interaktion mit der 17-Position sein sollte. Da sich die Bleitetraacetat-Reaktion im Falle des C_1 -verlängerten Homoallylalkohols **7** zur 17-Aktivierung bewährt hatte, sollte die Reaktion auf die neu darzustellenden Substrate übertragen werden. Diese Überlegungen definierten also eine N-OH-Gruppierung an der 12-Position als Syntheseziel (Abb. 9).

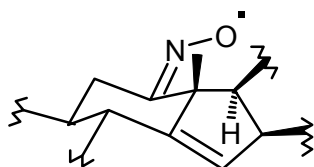
Abb. 9: Syntheseziel NO-Derivate



5.3.1 Versuche zur 17-Funktionalisierung über das Oxim

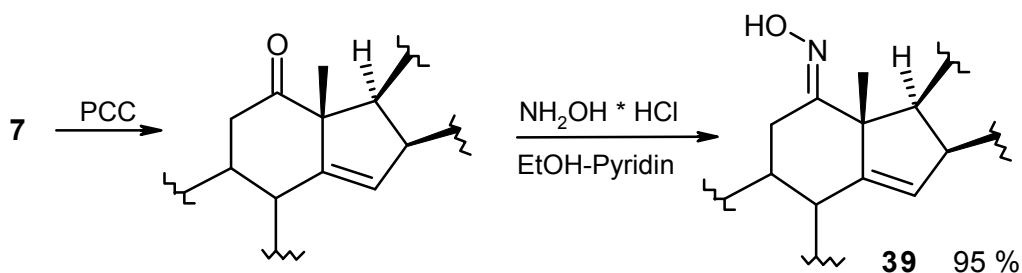
Als erstes Substrat mit N-OH-Gruppierung sollte das 12-Oxim dargestellt und untersucht werden. Unter den beiden denkbaren 12-Oximen unterschiedlicher Konfiguration sollte das *cis*-Derivat in der Bleitetraacetat-Reaktion eingesetzt werden. Es blieb zu prüfen, ob die Reaktion trotz des durch Übergang auf ein sp^2 -System veränderten Atomabstands zwischen den Reaktionszentren und der ebenfalls verringerten konformativen Mobilität analog verlaufen und zur Aktivierung der 17-Position führen würde (Abb. 10).

Abb. 10: Aus dem *cis*-Oxim abgeleitetes Radikal



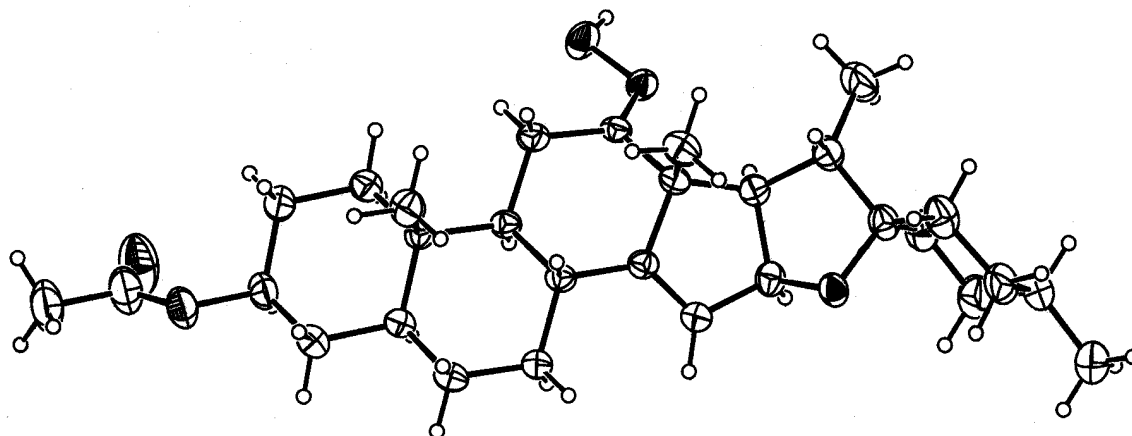
Es wurde also der Homoallylalkohol **7** an der 12-Position auf bewährte Art^[19] mit PCC oxidiert und das entstandene Keton mit Hydroxylaminhydrochlorid zum korrespondierenden Oxim umgesetzt (Schema 26).

Schema 26: Darstellung des 12-Oxims **39**



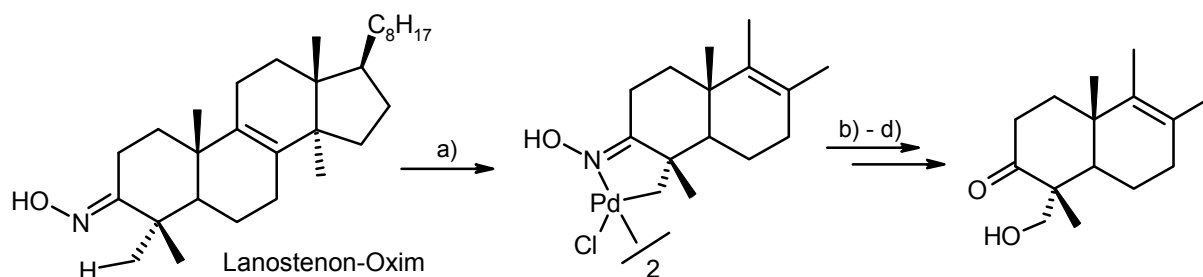
Diesem wurde mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse^[77] eindeutig die *trans*-Struktur zugewiesen (Abb.11). Es war also anstatt des gewünschten durch thermodynamische Kontrolle das *trans*-Oxim mit der vom sterisch anspruchsvollen Spiroketalbereich weggerichteten Hydroxygruppe **39** entstanden.

Abb. 11: Röntgenstruktur des 3-Acetoxy-12-oxims **39**



Das *trans*-Oxim **39** erschien als Substrat für die Bleitetraacetat-Reaktion ungeeignet. Für eine mechanistisch ganz andersartige Reaktionssequenz jedoch wies es die richtige Konformation auf. Gemeint ist die Cyclopalladierung des Oxims, welche am Beispiel des Lanostenons zur Oxidation einer nicht aktivierten Methylgruppe zur Hydroxymethylgruppe gedient hatte (Schema 27).^[78]

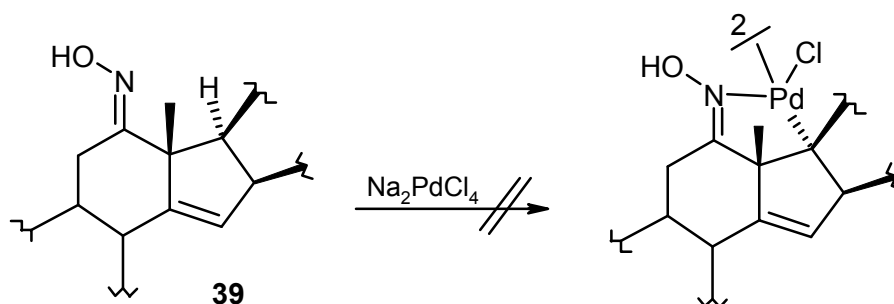
Schema 27: Hydroxylierung von Lanostenon



a) NaOAc - HOAc, Na₂PdCl₄ b) NaBH₄ - MeOH c) I₂ - CH₂Cl₂ d) NaOH - H₂O - THF

Diese Alternative zu den radikalischen „remote functionalizations“ sollte nun auf das *trans*-Oxim **39** angewandt werden, dessen Reaktionszentren ähnlich angeordnet erschienen. Leider gelang die Darstellung des entscheidenden Intermediats, des Pd-verbrückten Dimers nicht (Schema 28): Die Umsetzung des Oxims mit Na₂PdCl₄-AcOH-NaOAc ergab lediglich eine Mischung aus Oxim-Acetat und 12-Keton. Dieses Ergebnis wurde erneut auf den einer Dimerisierung entgegenwirkenden Raumbedarf des Spiroketalbereichs zurückgeführt.

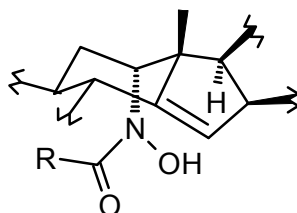
Schema 28: Versuch der 17-Funktionalisierung über den dimeren Palladiumkomplex



5.3.2 Versuche zur 17-Funktionalisierung über Hydroxamsäure-Derivate

Nachdem sich das Oxim aufgrund seiner konformativen Immobilität durch das sp²-Zentrum als ungeeignetes Substrat für die laufenden Untersuchungen erwiesen hatte, sollte als nächstes unter geringfügiger Veränderung des ausgewählten Atomsystems auf die den Oximen verwandten Hydroxamsäure-Derivate des Homoallylalkohols **7** (Abb. 12) zurückgegriffen werden:

Abb. 12: Hydroxamsäure-Derivate als Atomsystem zur 17-Aktivierung

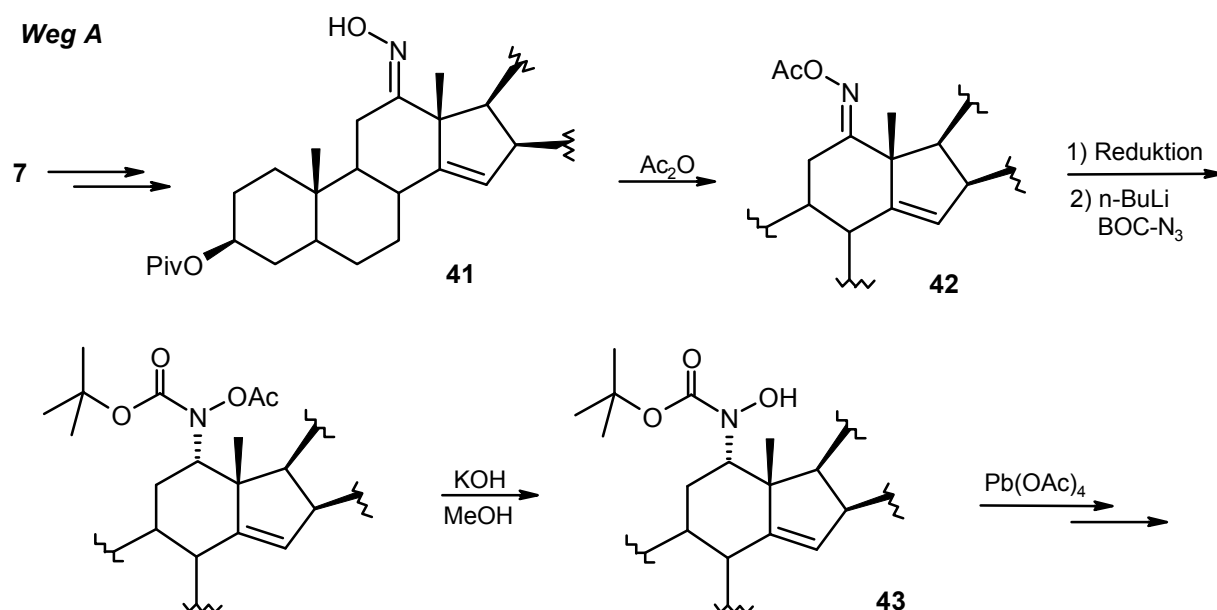


Die Stoffklasse der Hydroxamsäure-Derivate sollte die Reihe der Anforderungen an die gesuchten Substrate erfüllen, die Bildung des NO-Radikals zu erlauben, die richtige Ringgröße für den Übergangszustand zu repräsentieren, hinreichende konformative

Mobilität zu zeigen und gleichzeitig im Cyclisierungsfall reaktiv spaltbar zu sein. Zudem sollte die Verringerung der Elektronendichte am Stickstoff durch die α -ständige Carbonylgruppe die Hydroxygruppe Alkohol-ähnlicher machen. Dies sollte wiederum die Analogie zu dem von *Jautelat* eingesetzten Atomsystem und damit auch die Erfolgsaussichten der Bleitetraacetat-Reaktion erhöhen.

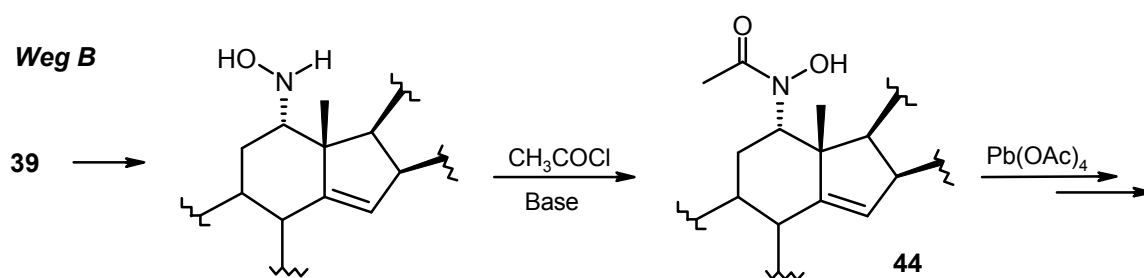
Die geplante Syntheseroute sah die Darstellung der neuen Substrate **43** und **44** auf zwei alternativen Wegen vor (Schema 29):

Schema 29 a: Geplante Route zur Darstellung von Hydroxamsäure **43**



Weg A: Ausgehend von aus dem 3-Pivaloyloxy-12-Keton **40** dargestelltem 3-Pivaloyloxy-12-oximido-Homoallylalkohol **41** sollte zunächst die Hydroxyfunktion des Oxims acetyliert werden. Die anschließend geplante Reduktion mit nachfolgender Acetylierung sollte möglichst stereoselektiv zum entsprechenden α -Hydroxylamin-Ester führen. Alternativ dazu könnte eine Isomerentrennung zu einem geeigneten Augenblick chromatographisch erfolgen. Anschließend sollte das entstandene Amin als Butoxycarbonyl-Derivat geschützt und danach die Hydroxygruppe durch Hydrolyse des Acetats freigelegt werden. Es wurde erwartet, daß sich dabei der jeweils sterisch anspruchsvollere Rest in die *trans*-Position zum Spiroketalbereich orientieren würde, so daß die zuletzt freigelegte Hydroxyfunktion im Hydroxamsäure-Ester zur anschließenden Radikalreaktion geeignet ausgerichtet wäre.

Schema 29 b: Geplante Route zur Darstellung von Hydroxamsäure **44**



Weg B: In einer alternativen Syntheseroute war geplant, die Bevorzugung der Stickstoff-Funktionalisierung bei der Acetylierung von Alkylhydroxylaminen wie **39** bei Umsatz mit Carbonsäurechloriden unter Basenkatalyse auszunutzen.^[79] Auch hier mußte zunächst eine effiziente Reduktionsmethode zur Darstellung der Amine aus den Oximen gefunden werden, um anschließend die Ausrichtung des größeren Rests in *trans*-Stellung nutzen zu können.

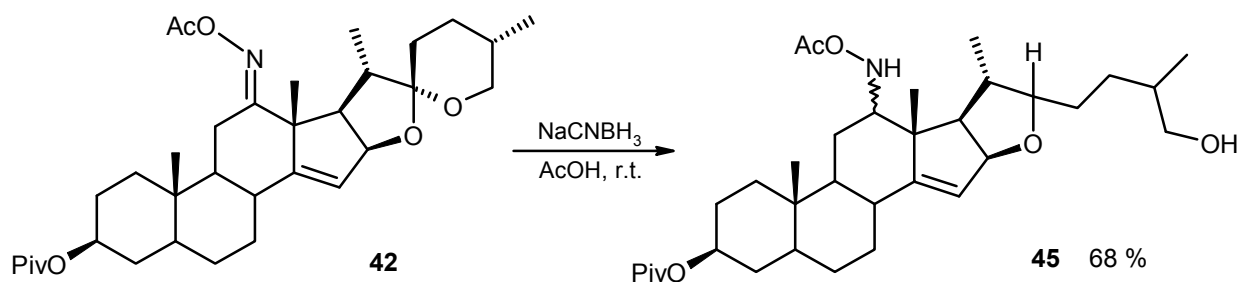
Auf dem *Weg B* wurden mit dem 3-Acetoxy-Oxim **39** die ersten Reduktionsversuche am ungeschützten Oxim durchgeführt. Eine Standardmethode zur Reduktion von Oximen, der Umsatz mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplex in THF (0°C bis r.t.)^[80] führte zu schneller Zersetzung des Substrats. Auch die mildere und normalerweise sehr selektive Reduktions-Methode mit TiCl_3 und NaCNBH_3 in Methanol- NH_4OAc (gepufferte Lösung in Methanol)^[81] führte bei Raumtemperatur nicht zum gesuchten Hydroxylamin und Erhitzen unter Rückfluß rief Zersetzung hervor.

Wegen dieser Zersetzungen wurde zunächst das acetylierte Oxim **42** auf dem *Weg A* bis zur Reduktions-Reaktion hergestellt.^[82] Das Substrat erwies sich in der analogen Boranat-Reduktion als stabil aber auch als inert. Selbst nach Erhitzen unter Rückfluß wurde lediglich Edukt zurückgewonnen. Die ausgesprochen substratabhängige Reaktivität der Borane bei Oxim-Reduktionen ist in der Literatur dokumentiert.^[83,84,79a] In vielen Fällen wurden der Angriff auf Substrat-Doppelbindungen und vor allem die Weiter-Reduktion bis zu den entsprechenden Aminen als Nebenreaktionen beobachtet. Die Reduktionen führten dabei oftmals zur Zersetzung der Substrate. Die unterschiedlichen elektronischen Verhältnisse zwischen acetyliertem und ungeschütztem Oxim können somit die Unterschiede in der Reaktionsweise erklären.

Eine weitere Veröffentlichung zitierte entsprechende Schwierigkeiten bei der Reduktion von O-Acetyl-Oximen und stellte zu deren Überwindung zwei effiziente neue Reduktionssysteme zur Erzeugung von O-Acetyl-Hydroxylaminen vor: NaCNBH₃-HOAc und Et₃SiH-CF₃CO₂H.^[85]

Beide Methoden nutzen saure Bedingungen, wie sie sonst auch zur Reduktion von C=C-Doppelbindungen verwendet werden, in Verbindung mit einem Hydriddonor.^[86] Da die Derivate des Homoallylalkohols **7** die wichtige $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung enthielten, war es zweifelhaft, ob diese Reaktionsbedingungen selektiv genug sein würden. Das Ergebnis der Umsetzung des Acetyl-Oxims **42** mit NaCNBH₃ in Eisessig war um so überraschender und markierte den entscheidenden Wendepunkt in der vorliegenden Arbeit (Schema 30):

Schema 30: Reduktion des 12-Oximido-Derivats **42** mit NaCNBH₃-HOAc



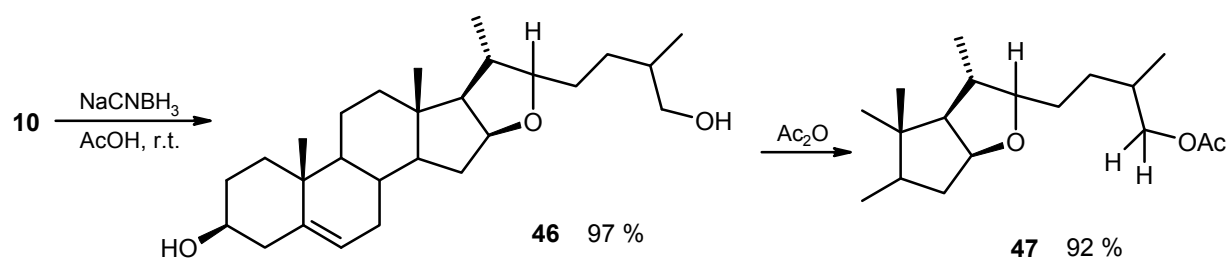
Die Reduktion hatte nicht nur selektiv die C=N-Bindung erfaßt, ohne die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung aufzuheben, sondern zusätzlich den Spiroketal-F-Ring reductiv geöffnet! Hiermit zeichnete sich eine interessante Möglichkeit ab, die gewünschten Transformationen im Spiroketalbereich nach den Anfangsschwierigkeiten doch noch zu erreichen und damit letztlich auch Voraussetzungen für eine *interne* Funktionalisierung der 17-Position zu schaffen. Daher wurden die Transfer-Studien an diesem Punkt eingestellt um die Kapazitäten auf die genaue Untersuchung dieser neuartigen Reduktionsreaktion zu konzentrieren.

6 Untersuchung der neuen reduktiven Öffnungsreaktion

6.1 Versuche zur Anwendungsbreite der reduktiven Öffnungsreaktion

Bevor zur Bewertung dieser nützlichen Spiroketalöffnung eine umfassende Literaturrecherche sowie eine Versuchsreihe zu ihrer Anwendungsbreite unternommen wurde, sollte die Öffnungsreaktion an einem einfachen Substrat reproduziert werden. Daher wurde zunächst Diosgenin **10** in Eisessig gelöst und unter starkem Rühren bei Raumtemperatur mit Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 90 Minuten zeigte die Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zum Beweis der zugewiesenen Struktur wurde das Reaktionsprodukt **46** anschließend mit Acetanhydrid verestert und die Tieffeld-Verschiebung des Signals der 26-Protonen im $^1\text{H-NMR}$, des Hauptindikators für die offenkettige Struktur des ehemaligen F-Rings, bestätigte die Furosten-Struktur, wobei zunächst hier wie bei **45** die Konfiguration an C-22 offenblieb (Schema 31).

Schema 31: Anwendung der reduktiven Öffnungsreaktion auf Diosgenin **10**



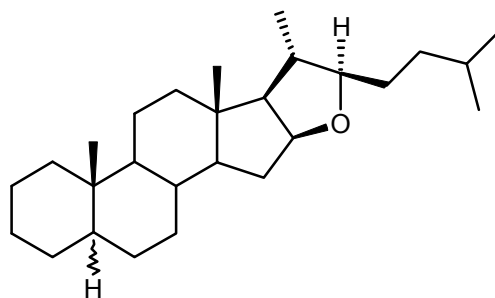
Wie sich herausstellte, war mit der NaCNBH_3 -Reduktion eine sehr effiziente und einfache Methode gefunden, den F-Ring unter Freilegung der 26-Hydroxyfunktion zu öffnen, ohne daß es zu Interaktionen mit der allylischen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung kam. Wenngleich die im Spiroketalbereich „verborgene“ Carbonylgruppe durch die Reduktion an C-22 zunächst verloren ging, so blieb noch die Funktionalisierung erhalten und es lohnte sich daher, die reduktive Spiroketalöffnung als Einstieg in eine neue Syntheseroute zu dem Zielbaustein **18** zu überprüfen. Es bestand zudem gute Hoffnung, daß neue Funktionalisierungs- und Reduktion-Oxidations-Prozesse nachträglich möglich würden.

Die Literaturrecherche^[87] ergab, daß reduktive Spiroketalöffnungsreaktionen dieser Art für Sapogenine zwar bekannt, jedoch nicht ausführlich in Bezug auf ihre Anwendungsbreite auf

verschieden substituierte und besonders auf ungesättigte Vertreter der Stoffklasse untersucht sind. Ein Großteil der bekannten Reaktionen bedient sich der katalytischen Hydrierung an Platinkatalysatoren und verwandten Systemen.^[88,89,90] Unter diesen Bedingungen werden ungesättigte Stellen im Molekül ebenfalls hydriert. Die wenigen homogenen Reaktionssysteme,^[90] die Doppelbindungen unverändert lassen, sind präparativ aufwendiger, nutzen aggressivere Reaktionsbedingungen (z.B. 2 eq. LAH-AlCl₃, Rückfluß oder LAH-HCl-Gas, Rückfluß) und erfordern oftmals lange Reaktionszeiten.

Dort, wo die Stereochemie des Reaktionsprodukts genauer untersucht werden konnte, finden sich in den Literatur-Beispielen zumeist^[92] Furostane^[93] (bzw. als Derivate von Diosgenin die ungesättigten Furostene) mit 22(R)-Konfiguration am neu entstandenen Methin-Kohlenstoff (Abb. 13).

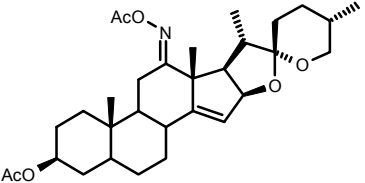
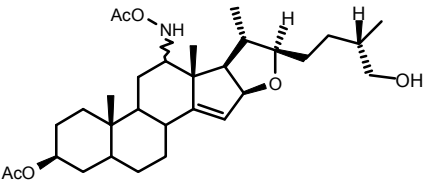
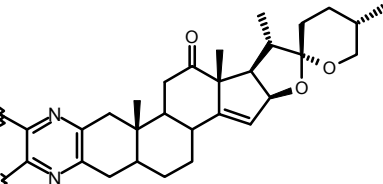
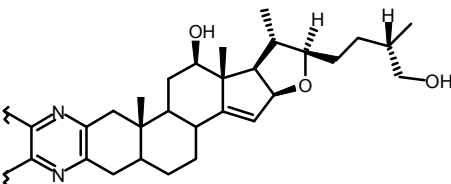
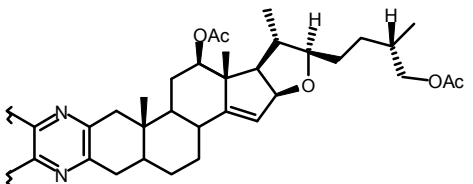
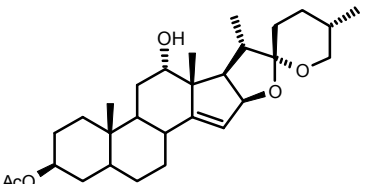
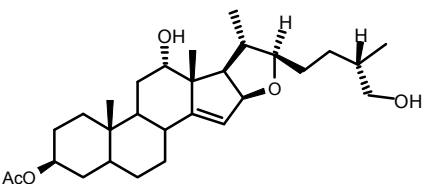
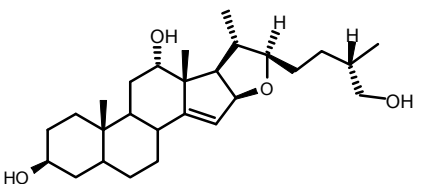
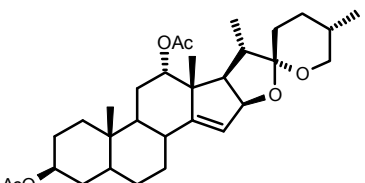
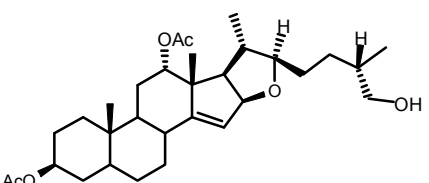
Abb. 13: 22(R)-Furostan-Grundskelett

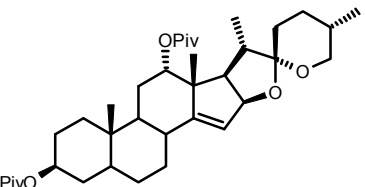
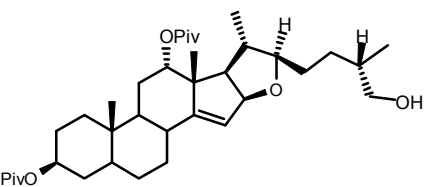
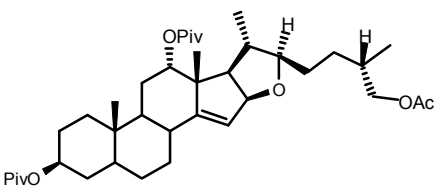
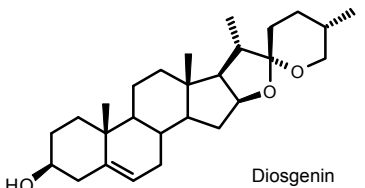
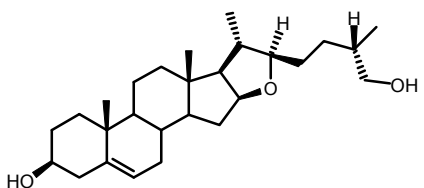
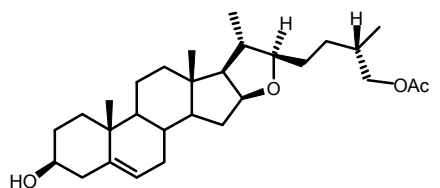
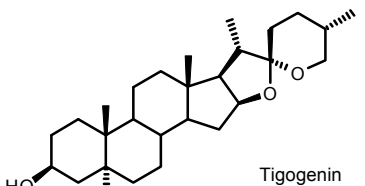
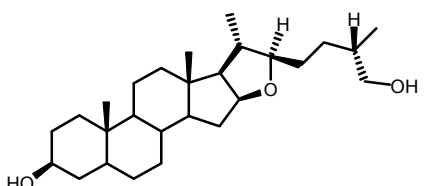
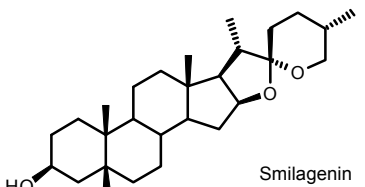
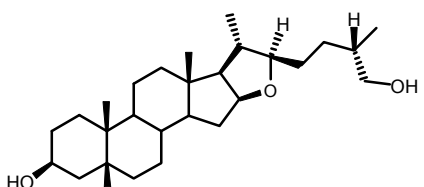


Im Folgenden wurde die reduktive Spiroketalöffnung auf ein weites Spektrum von Sapogeninen angewandt. Dabei wurden die Substituenten an den Positionen C-3 und C-12 und die Verknüpfung zwischen A- und B-Ring (d.h. die Stereochemie an C-5) variiert. Zudem wurden gesättigte und ungesättigte Substrate, sowie neben den Monomeren auch Dimere untersucht. In manchen Fällen wurden zur Analyse Veresterungs- oder Verseifungsreaktionen an den Produkten durchgeführt (Tabelle 1).

In der Durchführung wurde das Edukt jeweils bei Raumtemperatur in Eisessig gelöst oder suspendiert und unter starkem Rühren mit NaCNBH₃ (etwa 1 eq. oder Überschuß) versetzt, was stets zu starker Gasentwicklung (H₂, HCN) führte und nicht gelöstes Edukt vollständig in Lösung brachte. In allen Reaktionen entstand das offenkettige Furosten (bzw. Furostan) mit der 26-Hydroxyfunktion.

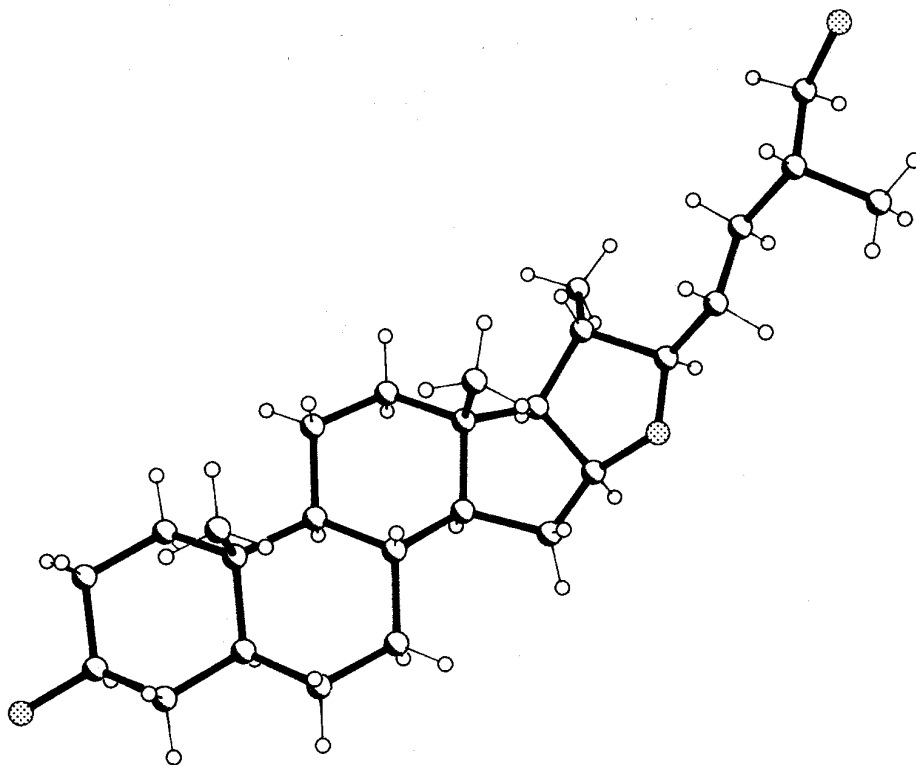
Tabelle 1:

Edukt	Nr.	Produkt	Anm.	Nr.	Derivat	Nr.
	39		2 h r.t. 68 %	45	-	
			1 h r.t. 96 %	48		49
	7		1.5 h r.t. 94 %	50		51
	33		2.5 h r.t. 95 %	52	-	

Edukt	Nr.	Produkt	Anm.	Nr.	Derivat	Nr.
	29		1 h r.t. 98 %	53		54
 <p>Diosgenin</p>	10		2 h r.t. 97 %	46		47
 <p>Tigogenin</p>			2 h r.t. > 55 % (Edukt unrein)	55	vgl. auch Röntgenstruktur (Abb. 14)	
 <p>Smilagenin</p>			2 h r.t. > 76 % (Edukt unrein)	56	-	

Die Studie zur Anwendungsbreite der Spiroketal-Öffnungsreaktion zeugte davon, daß es sich dabei um eine vielseitig anwendbare Methode handelte, die in sehr guten Ausbeuten zu den 26-Hydroxy-Furostenderivaten führte, ohne die ungesättigten Positionen im Molekül anzugreifen. Die NMR-Spektren der erhaltenen Produkte zeigten jeweils die Bildung eines einzigen der denkbaren Isomere, jedoch war die absolute Konfiguration des C-22-Zentrums nicht zweifelsfrei zuzuweisen. Es gelang schließlich, aus dem wegen seiner beiden Hydroxygruppen (also der Polarität des Gesamtmoleküls) und des Fehlens von Mehrfachbindungen zur Kristallisation neigenden Tigogenin-Derivat **55** Kristalle zu züchten, die den Qualitätsansprüchen einer Röntgenstrukturanalyse genügten.^[94] Die Analyse offenbarte, daß auch unter diesen Reaktionsbedingungen ein Furostan mit 22(R)- und 25(R)-Konfiguration entstanden war (Abb. 14).

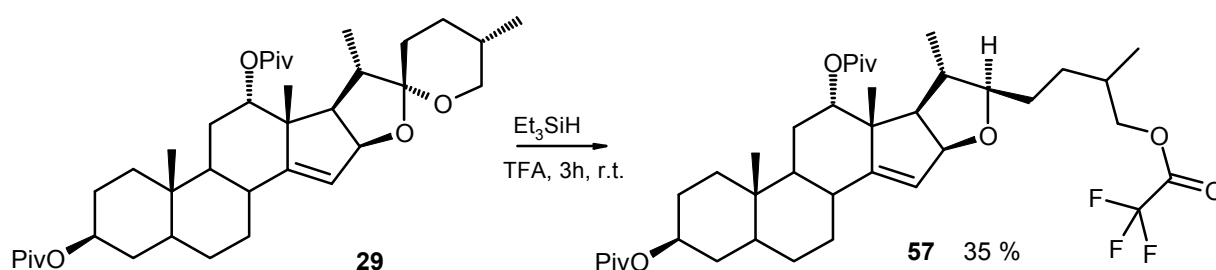
Abb.14: Röntgenstruktur des 3,26-Dihydroxyfurostans **55**



Die Analogie der erhaltenen NMR-Spektren ließ den Schluß zu, daß diese Zuweisung auch für die anderen Reduktionsprodukte gilt.

Um zu einem klareren Bild in der mechanistischen Bewertung dieser Reaktion zu gelangen, wurden zwei weitere kurze Versuche durchgeführt: Zunächst wurde geprüft, ob das NaCNBH_3 durch das vergleichsweise günstigere NaBH_4 , dessen geringere Stabilität in sauren Medien jedoch bekannt ist,^[95] zu ersetzen war. Dazu wurde der Homoallylalkohol **7** in Eisessig gelöst und portionsweise mit NaBH_4 versetzt. Es konnte kein Umsatz registriert werden. Das Reduktionsmittel war also in der Säure solvolysiert worden, bevor es zur Reaktion mit dem Substrat kommen konnte. Anschließend sollte noch eine weitere Reduktionsmethode überprüft werden, die in der Literatur^[85] zur Darstellung von O-Acetylhydroxylaminen empfohlen wird (Schema 32):

Schema 32: Überprüfung der Reduktion mit $\text{Et}_3\text{SiH-TFA}$

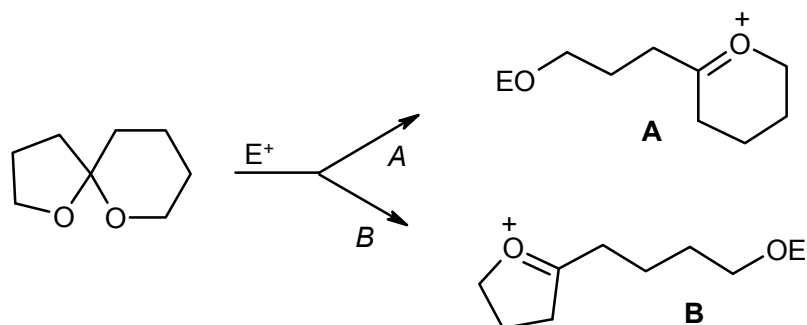


Auch in diesem Reduktionssystem, in welchem Säure und Hydriddonor gegenüber dem untersuchten System variiert waren, fand die reduktive Spiroketal-Öffnung statt. Zudem wurde jedoch die dabei neu entstandene 26-Hydroxygruppe verestert („Troc“-Schutzgruppe $-\text{COCF}_3$), was zusammen mit einer mäßigen Ausbeute den Synthese-Wert der Reaktion gegenüber der ersten deutlich minderte.

6.2 Mechanistische Deutung der reduktiven Öffnungsreaktion

Die Zusammenschau aller bekannten Spiroketal-Öffnungsreaktionen läßt deren Grundprinzip wie folgt deuten: Das Sapogenin-Substrat wird im (wasserfreien) stark sauren Medium gelöst (Ausnahme: im $\text{LAH-AlCl}_3\text{-THF}$ -System ersetzt die Lewis-Säure im Überschuß das saure Lösungsmittel) und anschließend mit einem Hydriddonor umgesetzt. Dessen Koordination an das Steroidgerüst scheint nicht ausschlaggebend für den Reaktionsverlauf und die Konfiguration der neu entstehenden stereogenen Zentren zu sein. Generell sind für den Verlauf der Säure-vermittelten Spiroketal-Spaltung des vergleichbaren 1,6-Dioxaspiro[4,5]decan-Gerüsts sind zwei Wege denkbar (Schema 33):^[96]

Schema 33: Mögliche Spaltungswege des 1,6-Dioxaspiro[4,5]decans

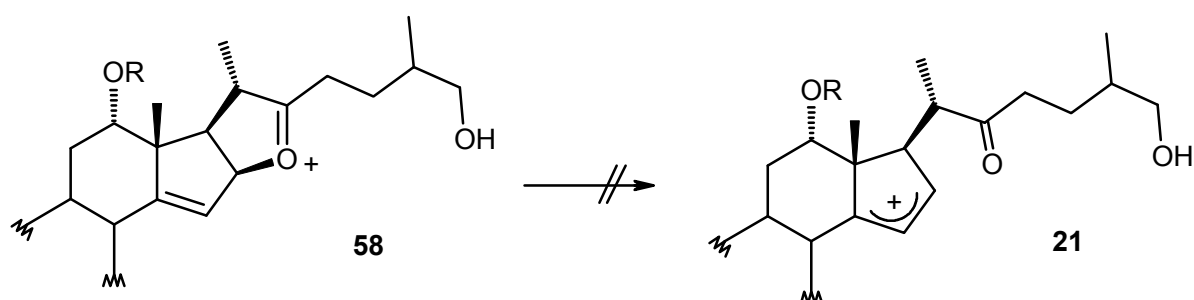


Weg A: In Analogie zu der einfacheren Öffnung von Furanosiden entsteht vorzugsweise das (Carbenium-)Oxoniumion **A**. *Weg B:* Da sich Cyclopentyl-Carbeniumionen einfacher bilden, öffnet sich der 6-Ring zu dem Kation **B**.

Übertragen auf die Sapogenine kann aufgrund der Reaktionsprodukte vermutet werden, daß säurekatalysierte Spiroketal-Öffnungsreaktionen auf dem Weg B unter Bildung des Kations **B** erfolgt, welches weitgehend frei in der Lösung vorliegt.^[86] Nach Hinzufügen des Hydriddonors wird das Kation von der weniger sterisch gehinderten α -Seite abgesättigt. Untersuchungen von *Pettit* zu der entsprechenden reduktiven Spiroketalöffnung^[97,91d] mit LAH-AlCl₃ legten nahe, daß es sich bei der Absättigung um eine intramolekulare Hydridinsertion von C-26 nach C-22 handelt.

Die Tatsache, daß diese Reaktion auch im Falle der Homoallylalkohol-Derivate praktisch quantitativ ohne Nebenreaktionen abläuft (Tabelle 1), legt nahe, daß das als Intermediat vermutete (Carbenium-)Oxoniumion **58** in der sauren Lösung zunächst stabil ist. Das bedeutet, die allylische Doppelbindung tritt nicht in Aktion, und es bildet sich aus dem Kation mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nicht das Allylkation **21**.

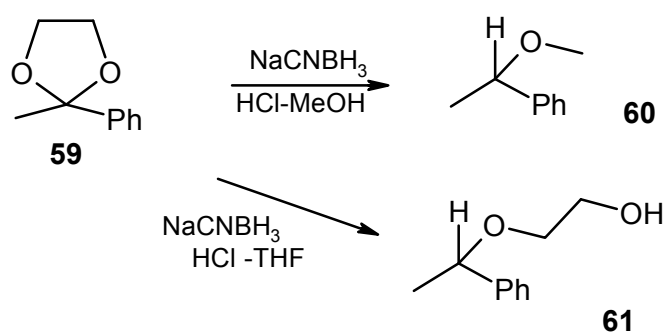
Schema 34: Überlegung zur Stabilität des Carbenium-Oxonium-Ions **58**



Diese Beobachtung lässt nachträglich Rückschlüsse auf die anfangs bei der säurekatalysierten elektrophilen Spiroketal-Öffnung beobachteten Zersetzungsreaktionen zu: Vermutlich verliefen diese über die nach dem Bildungsmechanismus für das Allylkation **22** entstehenden Intermediate, welche zur Deutung der Entstehung der Abfangprodukte **20** und **27** herangezogen wurden und die Zersetzung über das Allylkation **21** spielte eine untergeordnete Rolle.

Das NaCNBH₃ ist ein sehr chemoselektives Reduktionsmittel, dessen Reduktionspotential stark pH-Wert-abhängig ist.^[42,98] Durch die elektronenziehende und somit desaktivierende Cyano-Gruppe ist das NaCNBH₃ milder als das verwandte NaBH₄. Zudem ermöglicht erst seine bemerkenswerte Säure- und Feuchtigkeits-Stabilität^[99] den Einsatz als besonderes Reduktionsmittel, zum Beispiel als Abfangreagenz für in salzsaurem THF erzeugte Carbokationen.^[100] In der Literatur findet sich für das NaCNBH₃ neben den typischen Reduktionsreaktionen von Aldehyden, Ketonen, Iminen und Oximen (u.a.)^[98b] ein der beobachteten Ketal-Öffnung verwandtes Beispiel^[101] für die reduktive Spaltung (von Benzyliden-Acetalen, sowie) des Phenylmethylketals **59** (Schema 35):

Schema 35: Analoge Ketalöffnung mit NaCNBH₃

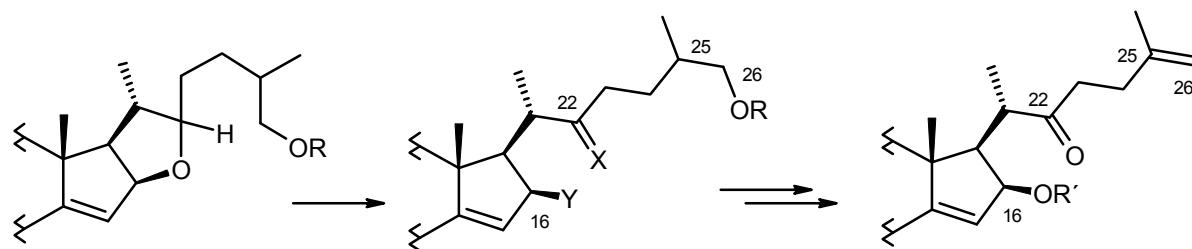


In salzsaurem Methanol erfolgte vollständige Spaltung des Dioxolans und führte unter Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel zur Bildung des Methylethers **60**. Dagegen wurde in dem inertem Lösungsmittel THF die zu der hier untersuchten analoge einfache Spaltung dem Ether **61** zu beobachtet.^[102]

7 Wege zum Zielbaustein über reduktive Spiroketalöffnung

Die durch die effiziente reduktive Öffnungsreaktion darstellbaren Furostene gaben den prinzipiellen Verlauf einer neuen Syntheseroute zu dem zum Ziel gewählten Baustein vor (Schema 36):

Schema 36: Neue Route zum Zielbaustein



Der erste entscheidende Schritt war die Öffnung des E-Rings, die das erforderliche Keton-Äquivalent („X“) an C-22 aufbauen sollte. Gleichzeitig war für die C-16-Position zu fordern, daß die dort entstehende funktionelle Gruppe („Y“) in die zur finalen Recyclisierung nötige Hydroxyfunktion überführbar wäre. Die durch die reduktive Öffnung entstehende primäre 26-Hydroxygruppe der Furostene sollte sodann der gezielten Funktionalisierbarkeit der C-25- und C-26-Atome dienen, wobei der erste Schritt die Eliminierung zur $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung war. Je nachdem, wie in möglichen folgenden Transformationen schließlich an diesen Positionen hydroxyliert würde, entstünden im Spiro-Ketalisierungsschritt der entsprechende hydroxylierte 5- oder 6-Ring.

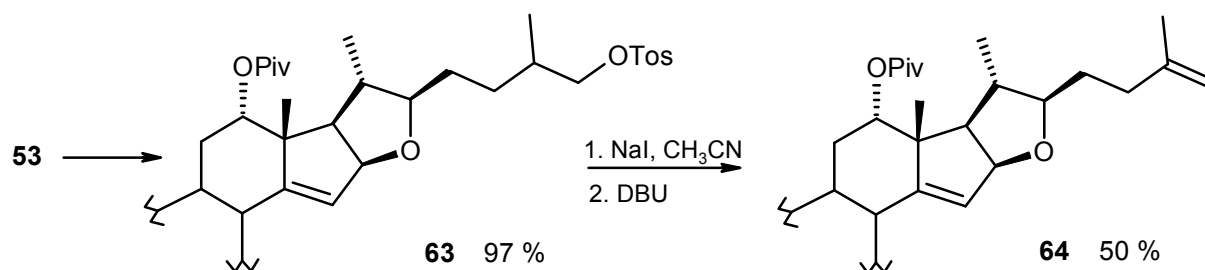
In den im Folgenden beschriebenen Versuchen wurden diese beiden Schritte, E-Ring-Öffnung und Eliminierung zur $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung, parallel untersucht. Für beide Aufgabenfelder wurde zunächst die aus der Reduktion erhaltenen Furostene direkt eingesetzt, zum einen, um die Synthesewege kurz zu halten, zum anderen, da die endgültige Reihenfolge der Syntheseschritte nicht vorauszubestimmen war.

7.1 Untersuchungen zur Einführung der $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung

In den ersten Versuchen wurde zur Untersuchung der Wege zur $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung zunächst das von aciden Protonen freie 3,12-Dipivaloyloxy-Furostan **53** eingesetzt. Die 26-Hydroxygruppe sollte durch Standard-Reaktionen in eine gute Abgangsgruppe überführt

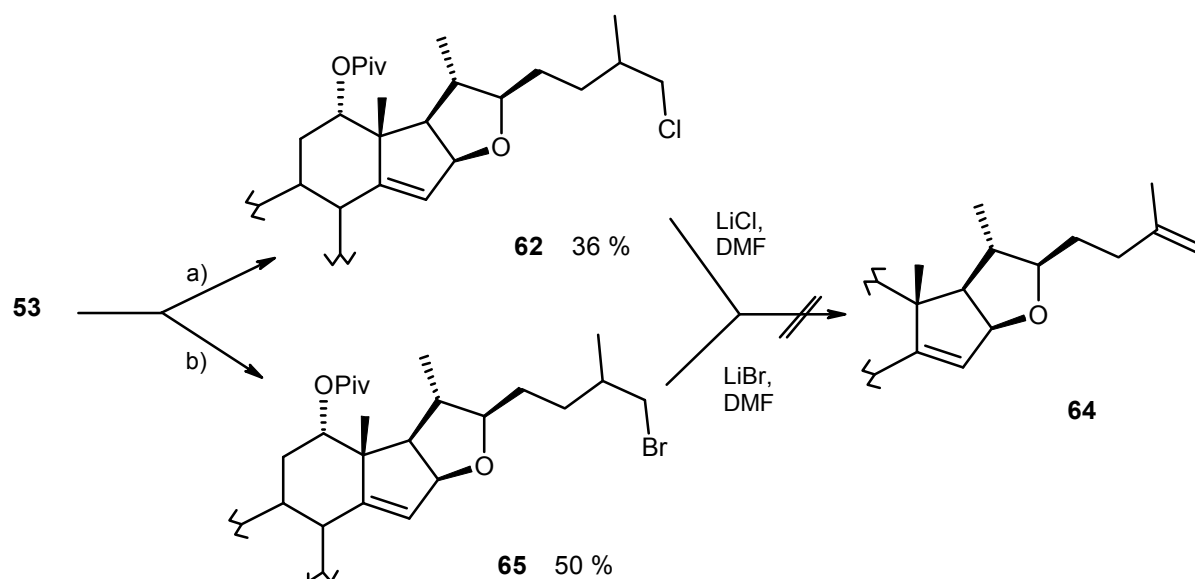
werden, um die anschließende basenkatalysierte Eliminierung vorzubereiten. Eine naheliegende Methode, die Überführung des Alkohols in das p-Toluolssulfonat (Tosylat) und dessen Eliminierung mit der nicht-nucleophilen starken Base DBU (eine Methode, die auch *Fuchs*^[9a] an einem ganz analogen Substrat in guten Ausbeuten durchgeführt hatte), erwies sich als überraschend schwierig. Unter Standardbedingungen,^[42] durch Umsetzung des Substrats mit Tosylchlorid in Pyridin unter DMAP-Katalyse, entstand das 26-Chlorid **62** anstelle des Tosylats. Die in der Lösung vorhandenen Chloridionen hatten also in einer zweiten nucleophilen Substitution das entstandene Tosylat in das Chlorid überführt. Zur Vermeidung dieser Nebenreaktion wurde im nächsten Versuch das Tosylimidazolium^[103] als Reagenz eingesetzt, aus welchem durch Substitution zum 26-Tosylat anstelle der nucleophilen Chloridionen das neutrale Imidazol frei werden sollte. Die Reaktion lieferte jedoch keinen Umsatz. Das Tosylat **63** konnte schließlich dennoch hergestellt werden, indem das Pyridin als Lösungsmittel durch Dichlormethan und wenig Base ersetzt und die Reaktion bei niedriger Temperatur durchgeführt wurde. Im nächsten Schritt lieferte die Eliminierung des in einer Ein-Topf-Reaktion^[104] aus dem Tosylat *in situ* erzeugten Iodids das gesuchte Olefin **64** in 50 % Ausbeute. Die Reaktion war von heftigen Zersetzungsreaktionen begleitet (Schema 37).

Schema 37: Eliminierung des Tosylats in einer Ein-Topf-Reaktion



Zur Auffindung anderer Wege zum Eliminierungsprodukt wurde versucht, dieses aus dem zuvor ungewollt erzeugten 26-Chlorid **62** mit dem von *Tschesche* auf ein vom Diosgenin **10** abgeleitetes Furosten angewandten Verfahren^[37] herzustellen. In der Reaktion mit Lithiumchlorid in DMF entstand jedoch nur eine Mischung aus Isomerisierungsprodukten des Olefins. Auch das homologe Bromid **65**, welches aus dem 26-Alkohol **53** unter Appel-Bedingungen^[105] zu erhalten war, lieferte bei Umsatz mit LiBr in DMF^[106] nur eine Reaktionsmischung, die Isomere des gesuchten Olefins **64** enthielt (Schema 38).

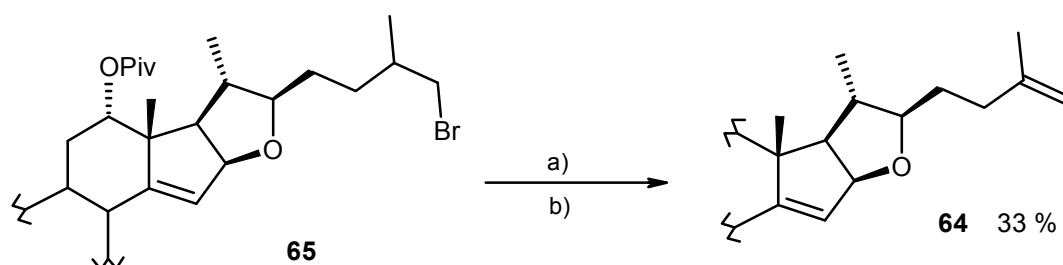
Schema 38: Eliminierungsversuche aus den Halogeniden **62 und **65****



a) TosCl, DMAP, Pyridin, Δ b) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , r.t.

Ganz offensichtlich waren diese Reaktionsbedingungen für die Eliminierung aus der flexiblen Seitenkette mit dem vergleichsweise wenig aciden Wasserstoff am tertiären C-25-Zentrum wenig geeignet. Das Eliminierungsprodukt konnte schließlich aus dem Bromid durch Umsatz mit den Basen DBU^[107] bzw. der reaktiveren Phosphazenenbase „ $\text{P}_2\text{Et}^{\text{tt}}$ “^[108] dargestellt werden. Die Ausbeute in beiden Reaktionssystemen betrug 33 %, konnte also die Eliminierung aus dem Tosylat nicht verbessern (Schema 39).

Schema 39: Erste Eliminierungsversuche aus dem 26-Bromid **65**

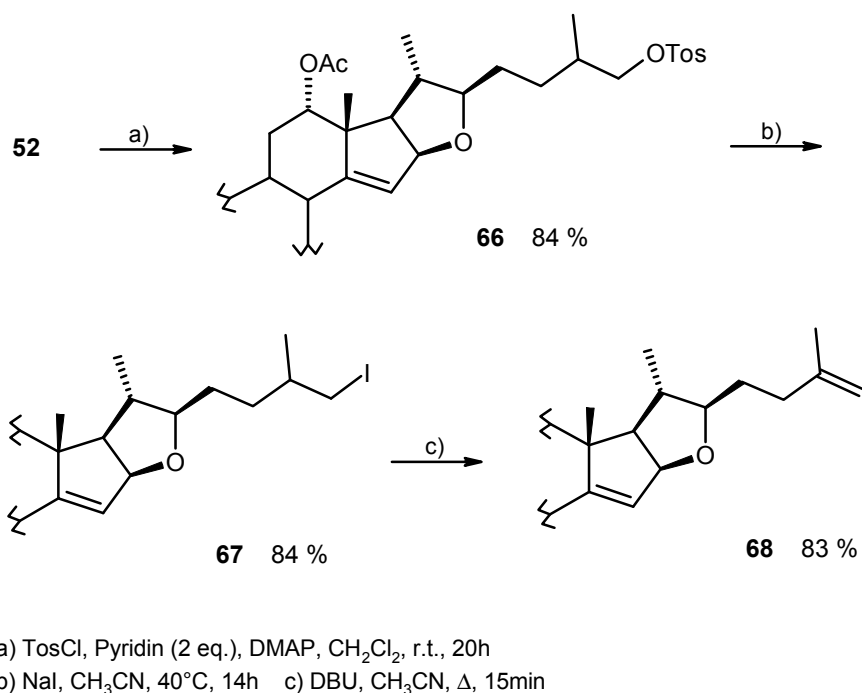


a) DBU, CH_3CN , Δ , 9h a) " $\text{P}_2\text{-Et}^{\text{tt}}$ ", Et_2O , r.t., 48 h

Nach diesen Orientierungs-Versuchen wurde der Eliminierungsweg über das Tosylat auf das Diacetat **52** übertragen und optimiert. Es stellte sich schließlich heraus, daß die

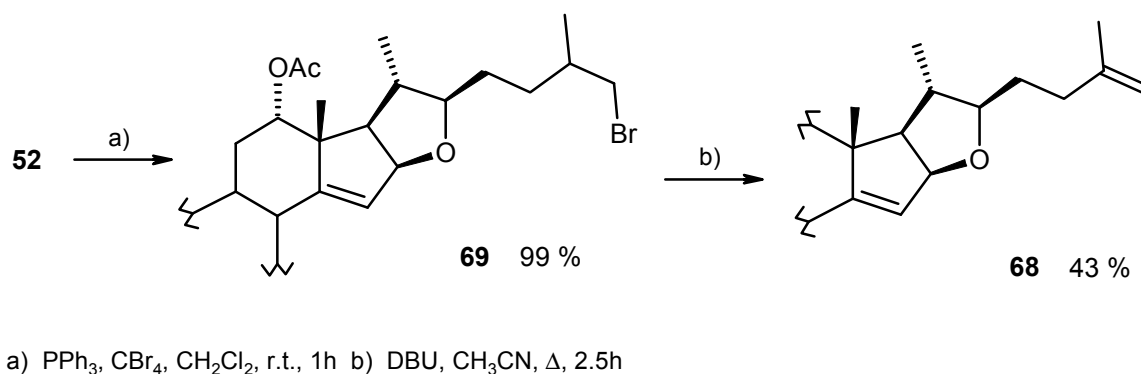
Isolierung des Iodids **67**, sowie die Verwendung von *frisch destillierter* DBU zur Eliminierung die Ausbeuten deutlich verbesserten und mit den zuvor nicht reproduzierbaren von Fuchs^[9a] vergleichbar machten. Der Einsatz von frisch destilliertem DBU befreite die Reaktion nicht nur von den Zersetzungserscheinungen, sondern verkürzte auch deutlich die Reaktionszeiten (Schema 40).

Schema 40: Optimierte Synthese des Eliminierungsprodukts **68**



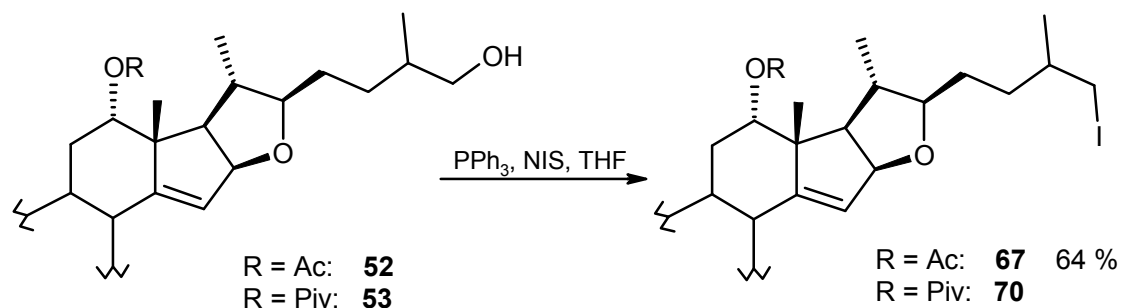
Auch die Ausbeute der Eliminierung aus dem sehr gut zugänglichen Bromid **69** konnte durch Verwendung frisch destillierter DBU auf 43 % gesteigert werden (Schema 41).

Schema 41: Verbesserte Eliminierung aus dem 26-Bromid **69**



Da der von *Fuchs* vorgegebene Weg zum Iodid über das Tosylat im Nachhinein umständlich erschien, wurde noch gezeigt, daß das Iodid auch direkt aus dem Alkohol herzustellen war (Schema 42):

Schema 42 Direkte Darstellung des 26-Iodids aus dem Alkohol

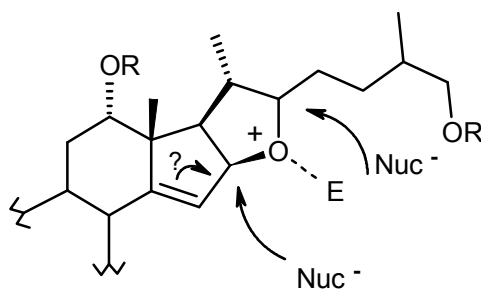


Die Ausbeute der Transformation des Alkohols unter Appel-Bedingungen^[105] mit N-Iod-Succinimid könnten noch optimiert werden, da es sich bei dem Reagenz nicht um frisch hergestelltes handelte.

7.2 Untersuchungen zur E-Ring-Öffnungsreaktion

Parallel zu der Eliminierungsreaktion wurde die Öffnung des E-Ring-Ethers untersucht. Unter Verwendung von Literatur-Bedingungen war wiederum zu befürchten, daß die allylische $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung wie anfangs erfahren das Reaktionsgeschehen bestimmen würde, wenn am Ether-Sauerstoff durch (Lewis-) Säure-Angriff eine positive Ladung bzw. Polarisierung entstünde (vgl. vermuteter Bildungsmechanismus des Allylkations **22**, S. 13). Gerade die Ausbildung des Oxonium-Komplexes ist jedoch in diesen Reaktionen die Voraussetzung der Ether-Spaltung durch Angriff eines Nucleophils auf das α -Kohlenstoffatom an der zusätzlich polarisierten C-O-Bindung (Abb. 15):

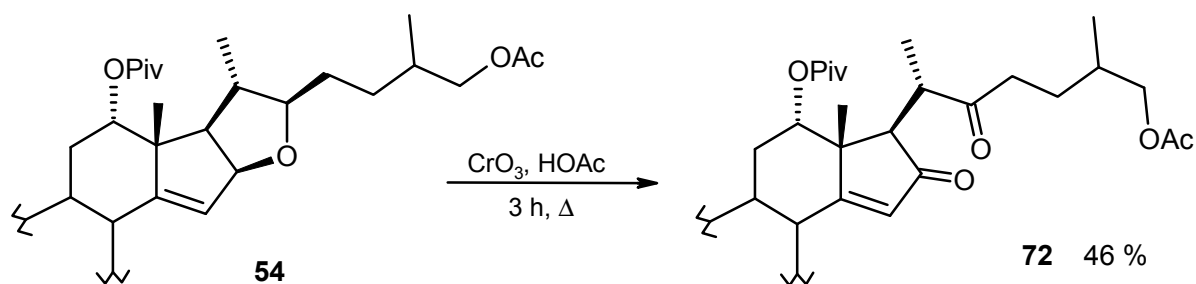
Abb. 15: Mechanistische Überlegungen zur E-Ring-Öffnungsreaktionen



In einer zur gesuchten Allylether-Spaltung geeigneten Reaktion müssten also die Polarisierung und der nucleophile Angriff auf das Substrat möglichst konzertiert ablaufen, um die Beteiligung der Doppelbindung am Reaktionsgeschehen zu verhindern. In Ermangelung spezieller auf diese Problemstellung übertragbarer Allylether-Spaltungsmethoden^[38] wurden zunächst Standard-Methoden für gesättigte Ether untersucht.

Ein gut beschriebenes mildes Reaktionssystem ist Bortribromid in Dichlormethan,^[109] welches zu den ω -Bromo-Aldehyden bzw. -Ketonen führt. Angewandt auf das 26-Acetoxy-3,12-pivaloyloxy-Furostan **54** jedoch war bei tiefen Temperaturen keine Reaktion zu erreichen, bei Raumtemperatur trat Zersetzung des Substrats ein. Das gleiche Ergebnis brachte die Umsetzung mit Trimethylsilyliodid.^[110] Das mildere und ebenfalls in seiner Eignung zur Spaltung cyclischer Ether gut untersuchte Trimethylsilylbromid^[111] wiederum konnte nicht zur Reaktion mit dem Substrat gebracht werden. Schließlich eröffnete eine ganz andere Reaktion, den Zugang zur erfolgreichen E-Ring-Öffnung: Die oxidative Spaltung mit CrO_3 in 80-prozentiger Essigsäure wie sie für (gesättigte) Furostane bekannt war^[112] lieferte das 16,22-Diketon **72** (Schema 43).

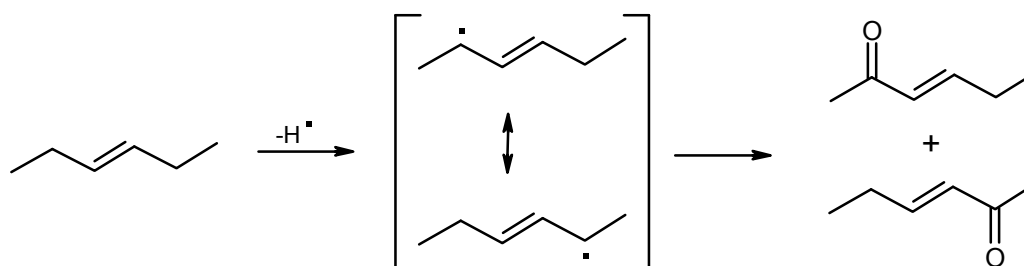
Schema 43: E-Ring-Öffnung durch Chromsäureoxidation



Die relativ gute Ausbeute der Reaktion unter diesen wenig milden Bedingungen überraschte zunächst, da eine Reihe von Nebenreaktionen an anderen aktivierten Positionen des Steroids möglich waren.^[47,113] Die verwandten Oxidationsmittel PDC und PCC zum Beispiel spalten vielfach bevorzugt Allylether-Doppelbindungen.^[42]

In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für allylische Oxidationen durch Chrom(VI)-Reagenzien, die Olefine in α,β -ungesättigte Ketone überführen.^[114] Die mechanistischen Untersuchungen lassen darauf schließen, daß zunächst die Abstraktion eines Wasserstoffatoms bzw. eines Hydrid-Ions zu dem resonanzstabilisierten Allylradikal oder Carbokation führt, welches schließlich zu dem α,β -ungesättigten Keton oxidiert wird (Schema 44).^[115]

Schema 44: Allgemeiner Mechanismus der Chrom(VI)-Oxidation

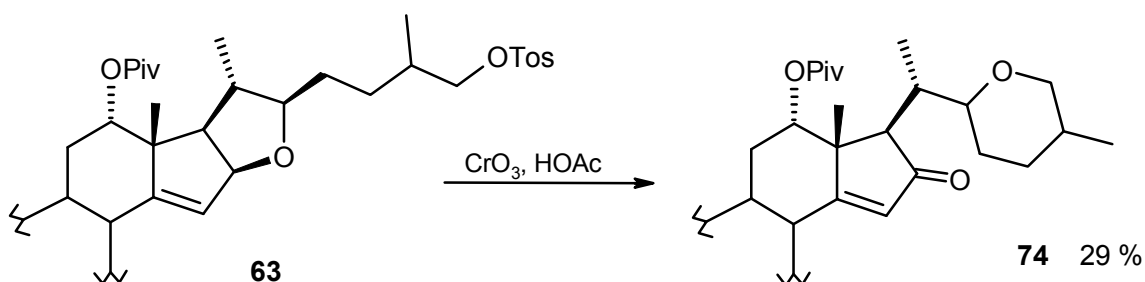


Die Regiochemie der Wasserstoff-Abstraktion ist dabei stark substratspezifisch. Im Allgemeinen werden bevorzugt allylische Wasserstoffatome an tertiären Zentren abstrahiert.^[116] Übertragen auf das Furosten **54** kann vermutet werden, daß zunächst die Oxidation der 16-Position unter Spaltung des E-Ring-Ethers erfolgt und anschließend die dabei entstehende C-22-Sauerstoff-Spezies zum Keton oxidiert wird.

Bevor die Reaktion optimiert bzw. verwandte Reaktionen untersucht wurden, sollte die Frage nach der Schutzgruppen-Strategie beantwortet werden. Da unter den Reaktionsbedingungen freie Alkoholfunktionen oxidiert werden, war die 26-Hydroxygruppe vorübergehend zu schützen. Zugleich war es erforderlich, die Schutzgruppe nach der Oxidation zu entfernen, ohne zugleich die 3- und 12-Position freizulegen. Die erstere von ihnen sollte möglichst als Acetat geschützt werden, um sie jederzeit der Kupplung zum dimeren Pyrazin zugänglich zu machen. Es war also nötig, eine von der Acetatgruppe verschiedene Maskierung für die 26-Hydroxygruppe zu finden. Es wurden daher das (reduktiv entschützbar) Trichloracetat **73** und das Tosylat **63** hergestellt. Die Verwendung des Tosylats, das ohnehin später im Syntheseverlauf gebraucht werden würde, sollte einen

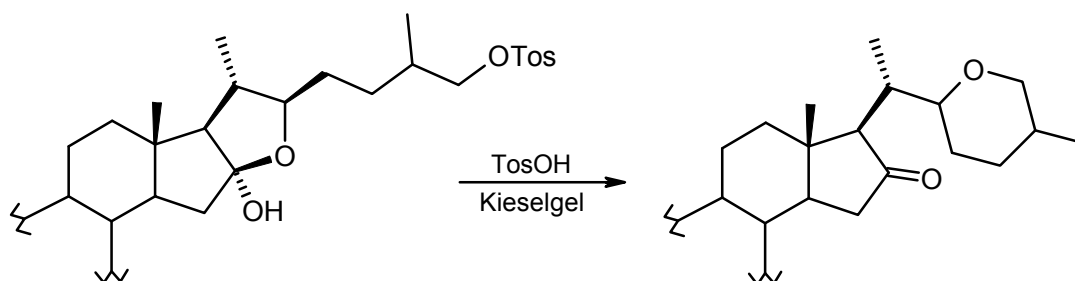
zusätzlichen Schützungs- und Entschützungs-Schritt überflüssig machen. Der Umsatz des 26-Tosylats in Chromtrioxid-Eisessig lieferte jedoch als unerwartetes aber durchaus interessantes Oxidationsprodukt **74** (Schema 45). Immerhin belegt dieser Ausgang, daß der Allylether den Primärprozeß dieser Oxidationssequenz auslöst.

Schema 45: Chrom(VI)-Oxid-Reaktion am 26-Tosylat **63**



An einem Furostan-Tosylat ist eine Oxidation beschrieben worden,^[117] die einen Hinweis auf den Verlauf der beobachteten Reaktion gibt (Schema 46):

Schema 46: Analoge Reaktion unter Bildung eines Keto-Oxans



Es kann also vermutet werden, daß auch im Fall des Tosylats **63** zunächst die aktivierte 16-Position oxidiert wurde und anschließend die säurekatalysierte Öffnung des so entstandenen Halbacetals unter Ausbildung des 16-Ketons sowie einer intermediären 22-Sauerstoff-Spezies erfolgt. Schließlich könnte eine Hydrolyse-Umetherungs-Sequenz über kationische Zwischenstufen zu dem Keto-Oxan **74** führen.

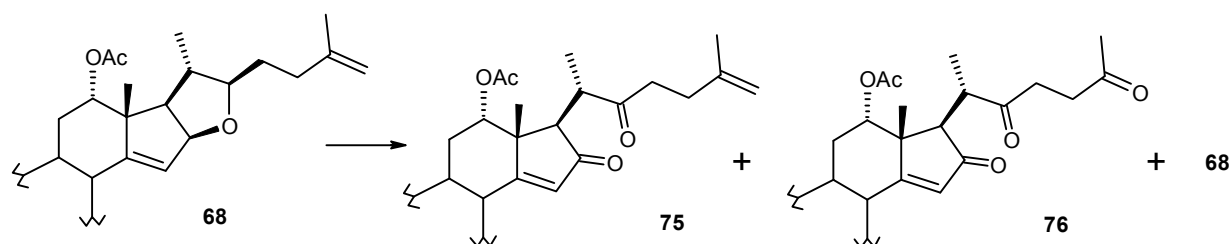
Da es wie gezeigt nicht möglich war, das Substrat auf der ohnehin in der Synthesesequenz benötigten Tosylat-Stufe zu oxidieren, sollte untersucht werden, ob es möglich wäre, die $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung vor der Oxidation einzuführen. Auch auf diesem Wege würde ein zusätzlicher Maskierungs-Vorgang der Hydroxygruppe überflüssig. Die folgenden Versuche wurden also an den $\Delta^{25,26}$ -ungesättigten Substraten durchgeführt.

7.2.1 Optimierung der oxidativen E-Ring-Öffnung

Die ersten Versuche an $\Delta^{25,26}$ -Furostenen zeigten, daß das gefundene Oxidationssystem CrO_3 -HOAc nicht ohne Modifikationen auf die ungesättigten Substrate übertragbar war. In Essigsäure verschiedener Konzentration führte die Umsetzung mit Chromtrioxid zu schneller Zersetzung der Substrate. Mit dem milderen Chrom(IV)-Reagenz Magtrieve[®] [118] (CrO_2) war kein Umsatz zu erreichen. Dasselbe gilt für die Reaktion mit dem starken Oxidanz Cer-Ammoniumnitrat.^[119] Auch das desaktivierte Chrom(VI)-Oxid PCC, welches ebenfalls zur Oxidation aktivierter C-H-Bindungen geeignet ist, konnte nicht zur Reaktion mit den Substraten gebracht werden.

In der (essig)sauren Lösung von Chromtrioxid entsteht eine komplexe Mischung von Chrom(VI)-Spezies.^[120] Die Salze des eigentlichen Oxidationsmittels $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, die verschiedenen Chromate, wurden in weiteren Versuchen auf ihre Reaktion mit den ungesättigten Substraten hin untersucht.^[121] Die Löslichkeit und die Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Salze variierte dabei stark. Es zeigte sich, daß das gesuchte Diketon **75** in vertretbaren Ausbeuten bei Reaktion mit Kaliumdichromat zu isolieren war. Als Nebenprodukt der Reaktionen bildete sich das Triketon **76**, welches aus der zusätzlichen oxidativen Spaltung der Seitenketten-Doppelbindung hervorging.

Tabelle 2: Optimierung der Chromsäure-Oxidation



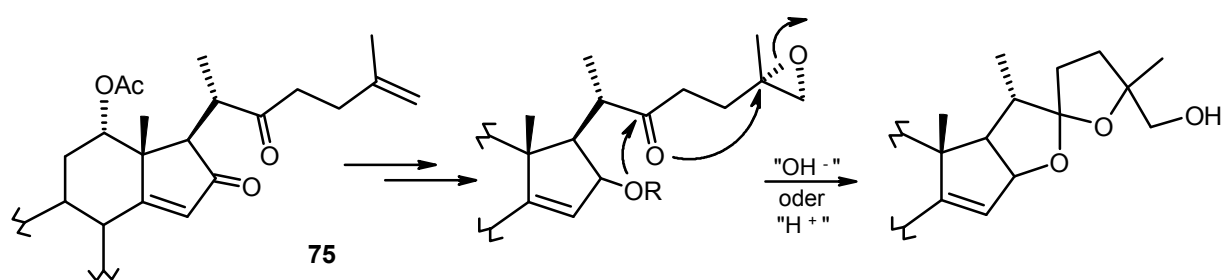
Reaktionsbedingungen	Ausbeute 75 (korr.)	Ausb. 76 (korr.)	Ausb. 68
$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2eq.), HOAc, 65°C, 2.5h	10 %	nicht isoliert	-
$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2eq.), HOAc, r.t. → 65°C	30 % (36 %)	nicht isoliert	20 %
$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2eq.), HOAc -H ₂ O, r.t → 65°C	30 % (36 %)	nicht isoliert	21 %
$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2eq.), HOAc -Ac ₂ O, 40°C	30 % (43 %)	nicht isoliert	32 %
$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (1.2eq.), HOAc, 60°C, 3.5h	36 % (47 %)	4 % (5 %)	22 %
$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (3.5eq.), HOAc, 40°C, 12h	18 %	10 %	-
$(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (4.5eq.), HOAc, 80°C, 6h	20 %	5 %	-
BaCrO_4 (2eq.), HOAc, 80°C, 2h	keine Reaktion	-	-
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2.5eq.), HOAc, 80°C, 8h	36 % (40 %)	15 % (17 %)	11 %
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2.5eq.), HOAc, 70°C, 3h	40 % (47 %)	nicht isoliert	16 %

7.3 Untersuchungen zu Folgereaktionen am Zielbaustein

Wie eingangs beschrieben, leitete sich der Zielbaustein (Diketo-Dien) von den auffälligen Hydroxylierungen in den natürlichen Vorbild-Molekülen ab. Der bis hierher dargestellte Baustein lieferte den gewünschten Zugang zu Funktionalisierungen an den α -Keto-Positionen C-17 und C-23. Zudem waren zum Recyclisierungsschritt bereits die Sauerstoff-Funktionen an C-16 und C-22 vorhanden und die terminale Doppelbindung der Seitenkette bot den Angriffspunkt zur Hydroxylierung an C-25 und C-26.

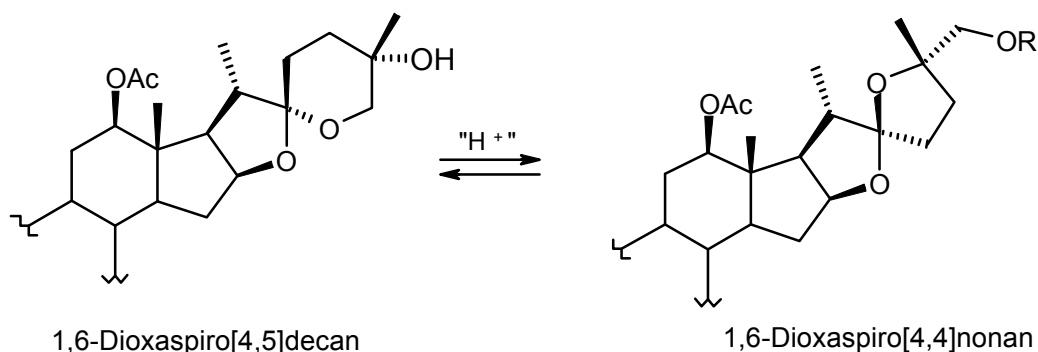
Es sollten nun noch erste Untersuchungen zu den zur abschließenden Ketalisierung am Zielbaustein nötigen Transformationen durchgeführt werden. Diese sollten eine besonders elegante Recyclisierungs-Sequenz^[122] unter Ausbildung des 1,6-Dioxaspiro[4,5]nonans im (26-Hydroxy-5,5-Spiroketal) in Aussicht stellen (Schema 47).

Schema 47: Geplante Recyclisierungs-Sequenz



Die Reihenfolge der Reaktionsschritte zur Cyclisierungsvorstufe, sollte dabei zunächst offen bleiben. Ebenso variabel konnten die Cyclisierungsbedingungen und das dadurch erhaltene Produkt bleiben (zur Regiochemie der Öffnung von Epoxiden vgl.^[123,38]): Auch im unter nucleophilen Bedingungen zumeist bevorzugten Fall der Epoxid-Öffnung unter Ausbildung des tertiären C-25-Alkohols und damit des 1,6-Dioxaspiro[4,5]decans (25-Hydroxy-5,6-Spiroketal) würde ein nachfolgender Äquilibrierungsschritt zum gesuchten Isomer führen (Schema 48).^[25,142,9b] Die Gleichgewichtslage der Isomerisierungsreaktion ist abhängig von dem Rest R an C-26.

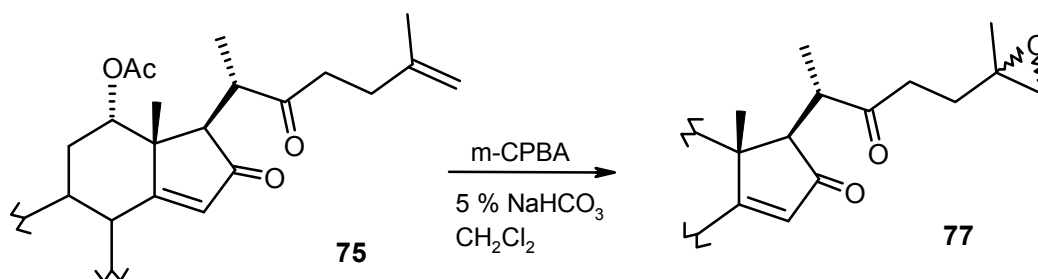
Schema 48: Säurekatalysierte Äquilibrierung des hydroxylierten Spiroketal



7.3.1 Epoxidierung der $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung

Die Strategie, die Doppelbindung unter Vermeidung aufwendiger asymmetrischer Dihydroxylierungsversuche zu epoxidieren und die Erkenntnisse zur Isomerisierung des Spiroketalbereichs anzuwenden, setzte voraus, daß es möglich war, unter Ausnutzung der sterischen Hinderung selektiv die Doppelbindung in der Seitenkette zu epoxidieren. Wegen der einfachen Verfügbarkeit wurde zu diesen Orientierungsversuchen m-CPBA als Epoxidierungs-Reagenz dem DMDO^[17a] vorgezogen und zwar unter zur Herstellung bzw. Umsetzung säureempfindlicher Substrate geeigneten 2-Phasen-Bedingungen.^[125] So gelang es, aus dem Diketo-Dien **75** die Isomerenmischung **77** der beiden Seitenketten-Epoxide herzustellen. Die Reaktion mit (umsatzkorrigierter) Ausbeute von 50 % wurde an dieser Stelle nicht weiter optimiert, zeigte aber, daß die Epoxidierungs-Strategie durchführbar sein wird (Schema 49).

Schema 49: Epoxidierung der $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung

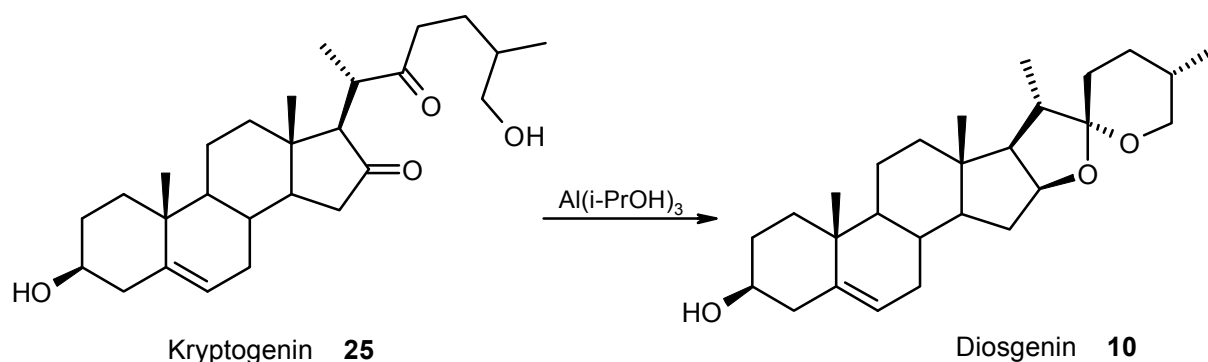


Die erhaltenen Epoxide erwiesen sich als äußerst säureempfindlich (z.T. Zersetzung in deuteriertem Chloroform), was nahelegt, in der Fortsetzung der hier beschriebenen Arbeiten den Epoxidierungsschritt am Ende der Syntheseroute zu den Nordbausteinen vorzunehmen.

7.3.2 Reduktionen am Diketo-Dien 75

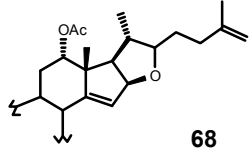
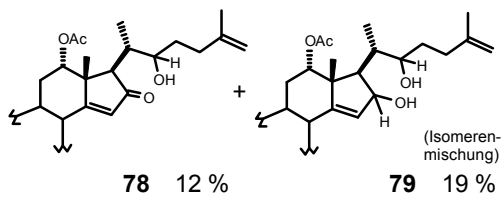
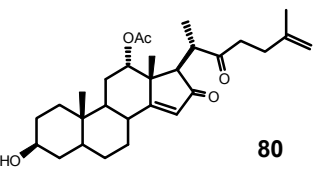
Nachdem die generelle Möglichkeit der selektiven Epoxidierung aufgezeigt war, sollte der zweite Schritt zur Vorbereitung der Recyclisierung, nämlich die selektive Reduktion der 16-Carbonylfunktion, durchgeführt werden. Es galt dabei, eine Methode zu finden, mit der die α,β -ungesättigte 5-Ring Carbonylgruppe von der Carbonylgruppe der Seitenkette unterschieden werden konnte. Da das C-16-Atom also elektronenreicher als das C-22-Zentrum war, erschienen zunächst die elektrophilen Reduktionsmittel als geeignete Reagenzien. Es war zu prüfen, wie sehr die sterische Abschirmung der 16-Position der elektronischen Differenzierung entgegen wirken würde. Es bestand die begründete Hoffnung darauf, geeignete Reduktionsbedingungen zur geplanten selektiven Reduktion zu finden, da die entsprechende Transformation am 14,15-gesättigten 16, 22-Diketon Kryptogenin **25** bekannt ist (Schema 50):^[126,32]

Schema 50: Strukturbeweis von Kryptogenin durch Überführung in Diosgenin



In den folgenden Untersuchungen wurden die verschiedenen Cyclopentenon-Reduktionsmethoden^[127] auf das Diketo-Dien **75** angewandt. Die Versuchsergebnisse, die leider keinen Weg zu dem gewünschten Reduktionsprodukt enthalten, sind in Tabelle 3 zusammengefaßt:

Tabelle 3:

Lit.	Reagenz	Reaktionsbedingungen	Produkte
[128a]	NaCNBH ₃	NaCNBH ₃ , HOAc, r.t.	 <p>68</p>
[98]		NaCNBH ₃ , Toluol, Δ NaCNBH ₃ , MeOH, Pivalinsäure: [pH 4] [pH 3] + HOAc	keine Reaktion keine Reaktion keine Reaktion langsame Bildung von 68
[128b]		TBAC, HOAc, r.t.	sehr langsame Bildung von 68
[129a]	NaBH ₄	NaBH ₄ , MeOH, -20°C NaBH ₄ , MeOH, 0°C	keine Reaktion
[129b]		NaBH ₄ , i-PrOH, → r.t.	 <p>78 12 % 79 19 % (Isomerenmischung)</p>
[129c]		NaBH ₄ , MeOH, CeCl ₃ , -20°C → 0°C MeOH, CeCl ₃ , r.t., 17h, dann: NaBH ₄ , -30°C → 0°C	Reaktionsverlauf wie in Methanol 78 nicht isoliert, 79 : 58 % (2:1) gleicher Reaktionsverlauf wie bei kurzer Komplexierungszeit
[129d]		NaBH ₄ , MeOH, ErCl ₃ , -20°C → 0°C	keine Reaktion
[130]	LAH	LAH, THF, 30 min, -78°C	Reaktionsverlauf wie mit NaBH ₄ , jedoch heftig und unselektiver
[32] [131]	Al(i-PrO) ₃	Al(i-PrO) ₃ , i-PrOH, Δ	 <p>80</p>
[132]	DIBAH	DIBAH, THF, -78°C → 0°C DIBAH, Toluol, -78°C → 0°C	keine Reaktion

Es war also nicht gelungen, ein selektives Reduktionsmittel für die 16-Carbonylgruppe zu finden. In vielen Versuchen, sogar mit DIBAH,^[132] wurde das Substrat unverändert zurückgewonnen. In der relativ heftigen Reaktion mit NaCNBH₃ dagegen führte die

Reduktion einer ersten Carbonylgruppe und der darauf folgende Ringschluß zum Halbacetal, welches weiter zum Ether **68** reduziert wurde. Es war nicht möglich, die zweite Reduktion durch Wahl von höheren pH-Werten, bei denen die Reaktivität des NaCNBH_3 gebremst ist,^[98] zu verhindern. Die zumeist weniger heftig verlaufenden Reduktionen mit NaBH_4 lieferten eine Produktmischung aus zweifach reduziertem Diketon **79** (Isomerenmischung) und ein etwas unpolareres Produkt, bei dem es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um den einfach an C-22 reduzierten Keto-Alkohol **78** handelte. Dieser Befund zeigte, daß diese Position schneller reduziert wurde als die α,β -ungesättigte 16-Position. Versuche, die elektronenreiche C-16-Position vor der Reduktion mit Lewis-Säuren zu komplexieren,^[129c] führten nicht zur Inversion der Reduktions-Reihenfolge. Die Versuche zeigten, daß es schwierig würde, ein differenzierendes Reagenz zur selektiven Reduktion der Carbonylgruppe an der 16-Position zu finden.

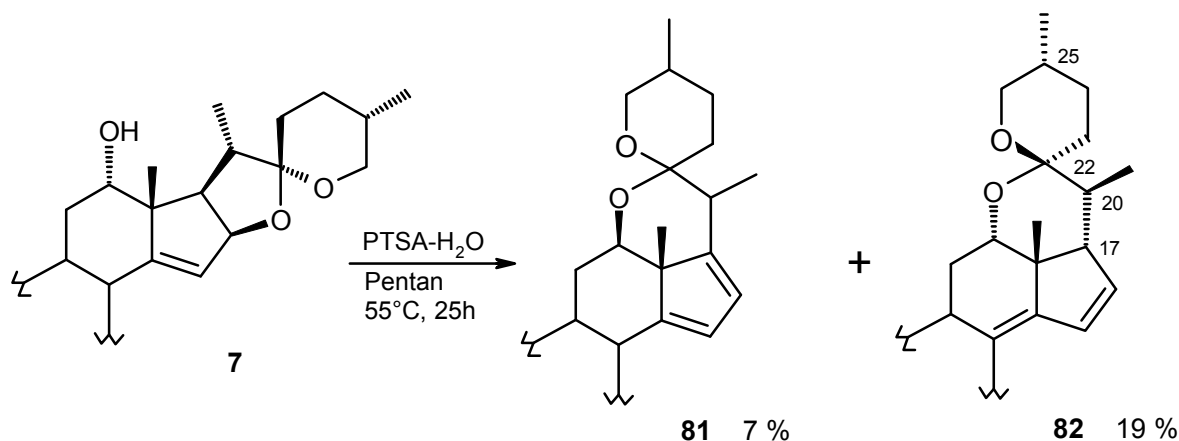
Da die Weiterführung dieser Untersuchungen der Entwicklung einer neuen Schutzgruppenstrategie bedurft hätte, wurden die Studien zu Folgereaktionen am Zielbaustein nach dieser Erkenntnis beendet.

8 Säurekatalysierte Umlagerungen des Spiroketalbereichs

Die folgende Beschreibung verschiedener über kationische Zwischenstufen verlaufender Umlagerungsreaktionen des Spiroketalbereichs, die im Verlauf dieser Arbeit beobachtet wurden, soll einen weiteren Beitrag zu dem umfassenden Überblick über die Chemie des Spiroketalbereichs der Homoallylalkohol-Derivate liefern.

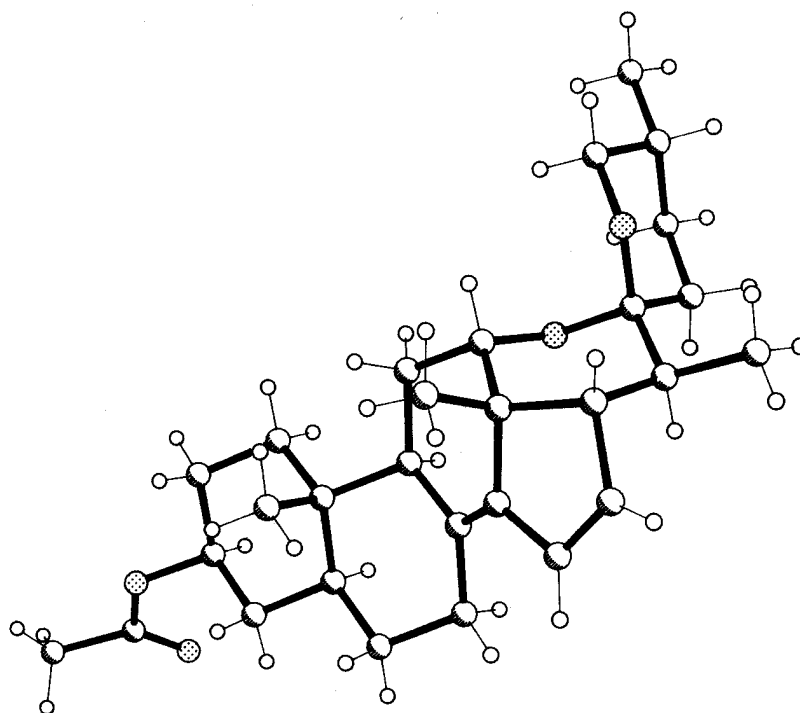
Die erste unerwartete Umlagerung trat bei Umsatz des Homoallylalkohols **7** mit p-Toluolsulfonsäure in Pentan auf. In der heterogenen Lösung (Suspension) bildete sich eine Mischung aus den isomeren Dienen **81** und **82**, die nur durch Spiroketal-Umlagerung entstanden sein konnten (Schema 51):

Schema 51: PTSA-katalysierte Spiroketal-Umlagerung des 12 α -Homoallylalkohols **7**



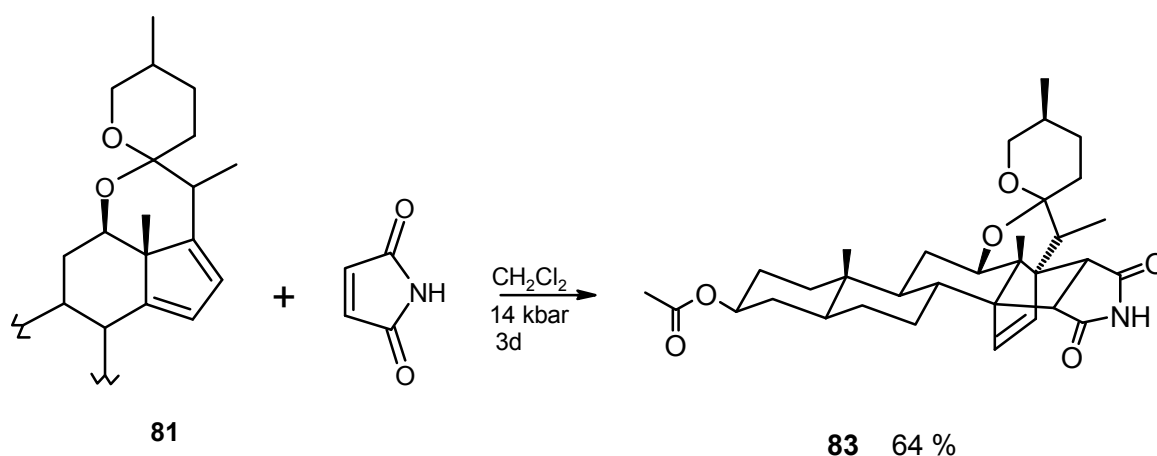
Zur Strukturaufklärung, speziell zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an den neuen C-20-, C-22- und C-25-Zentren, sollten Kristallstrukturanalysen der säureempfindlichen Diene beitragen. Es gelang, direkt aus dem Dien **82** vermeßbare Kristalle zu züchten und die gesuchte Analyse zu gewinnen (Abb. 16).^[94]

Abb. 16: Röntgenstruktur des *s*-*Trans*-Diens **82**



Das zweite Isomere **81** wurde zum Beweis der *s*-*cis*-Dien-Struktur in einer Hochdruck-Diels-Alder-Reaktion mit Maleinimid zum oktacyclischen Addukt **83** umgesetzt, welches zur Kristallisation neigte, doch keine zur Vermessung geeigneten Kristalle ausbildete (Schema 52).

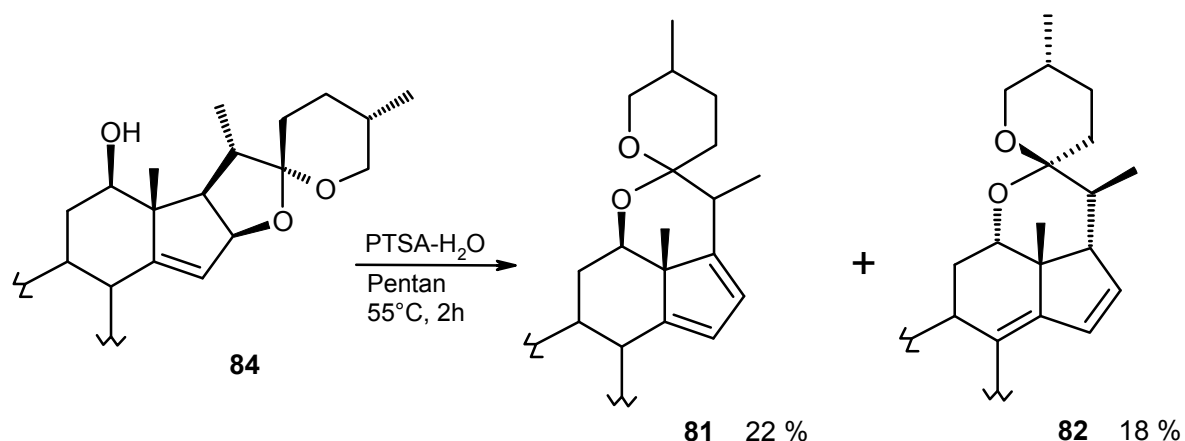
Schema 52: Diels-Alder-Reaktion des *s*-*cis*-Diens **81**



Bevor Aussagen zum Mechanismus der Umlagerungen gewagt werden konnten, wurden die gleichen Reaktionsbedingungen auf den 12 β -Homoallylalkohol **84** angewandt. In viel

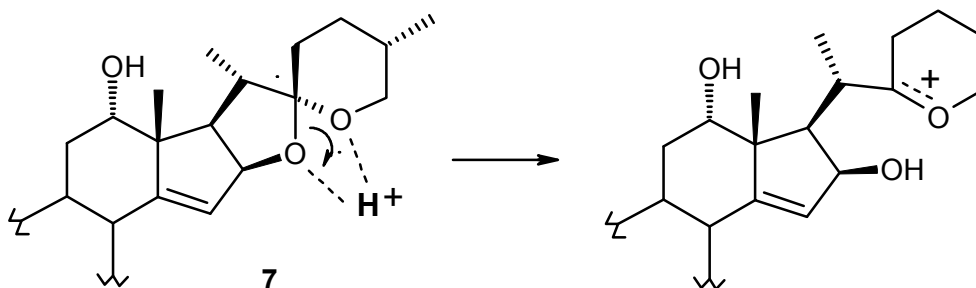
kürzerer Reaktionszeit bildeten sich erneut die beiden Diene, wobei die Ausbeute an **81**, welches ein β -konfiguriertes C-12-Zentrum trägt, deutlich höher ausfiel (Schema 53).

Schema 53: PTSA-katalysierte Spiroketal-Umlagerung des 12 β -Homoallylalkohols **84**



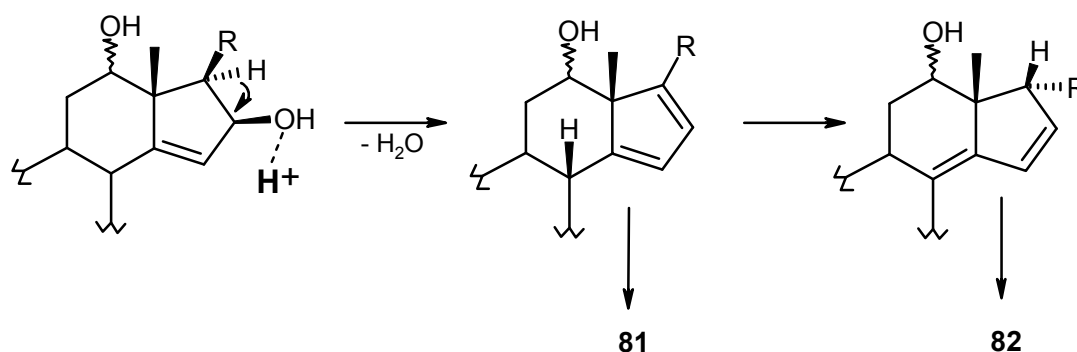
Zur Erklärung der Reaktionsprodukte kann zunächst die ungewöhnliche säurekatalysierte Spaltung des Spiroketalbereichs im E-Ring unter Ausbildung eines Oxonium-Carbenium-Ions angenommen werden (Schema 54):

Schema 54: Säurekatalysierte E-Ring-Spaltung



In den weiteren Umlagerungsschritten am entstandenen Kation müssen nun die Dien-Bildung in dem C-D-Ring-System sowie der Ringschluß zum neuen Spiroketal über die 12-Hydroxygruppe erfolgen. Für die Dien-Bildung ist zu vermuten, daß sich zunächst durch säurekatalysierte Dehydratisierung das *s-cis*-Dien-System im D-Ring ausbildet. Daraus kann das isomere *s-trans*-Dien-System durch einen Protonierungs-Deprotonierungs-Schritt entstehen, wobei die 17-Protonierung von der β -Seite erfolgt (Schema 55):

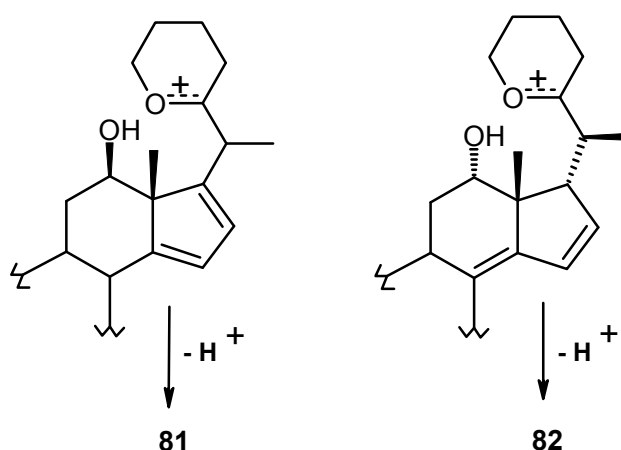
Schema 55: Säurekatalysierte Ausbildung der verschiedenen Dien-Systeme



Da weitere Isomerisierungsversuche zeigten, daß die beiden Diene nicht nachträglich durch Säurekatalyse ineinander überführt werden konnten, scheint nach dem Aufbau des neuen Spiroketalbereichs keine Isomerisierung an der 12-Position stattzufinden. Es bleibt also zu klären, wie die Inversion der Konfiguration an C-12 bei den Produkten von α - und β -Homoallylalkohol zustande kommt, zumal keine vergleichbare Inversion dieser Position unter Säurekatalyse bekannt ist. Das Auftreten eines C-12-Kations ist auszuschließen, weil dieses zu Wagner-Meerwein-Folgeprozessen geführt hätte.

Es kann daher lediglich spekuliert werden, daß der Ringschluß zum stabilen Spiroketal für beide Diene genau dann möglich wird, wenn die 12-Hydroxygruppe in der dazu erforderlichen sterischen Ausrichtung vorliegt (Schema 56).

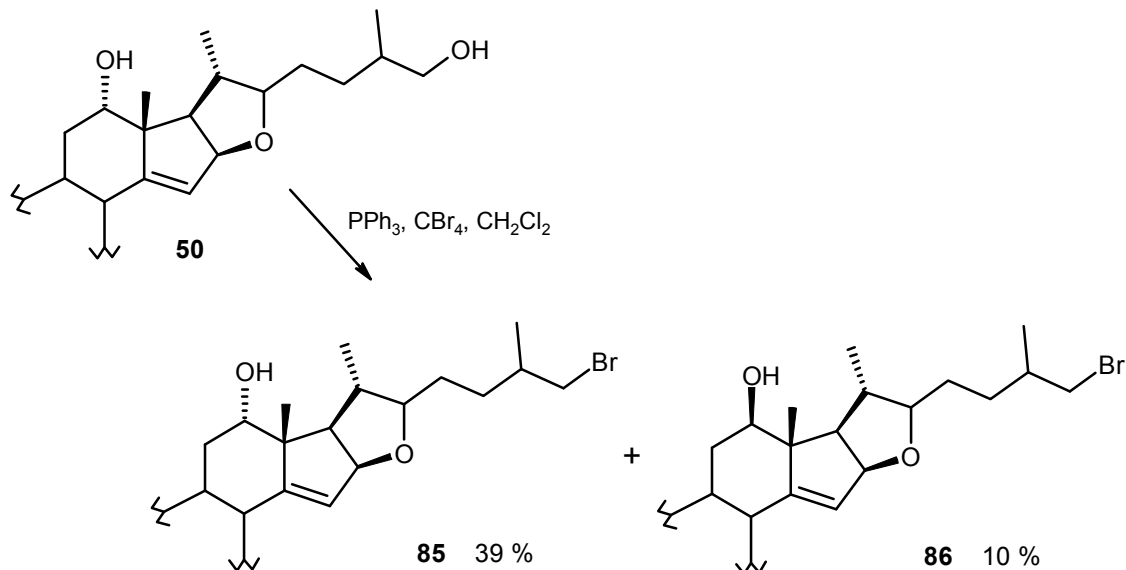
Schema 56: Ringschluß zum neuen Spiroketal



In der neueren Cephalostatin-Literatur^[6] findet sich ein interessantes Beispiel für eine verwandte Umlagerung an einem Naturstoff (Ritterazin B), die über einen ähnlichen Mechanismus erklärt werden könnte (Schema 57).

Spiroketalbereich nicht entsprechend umlagern konnte, die Inversion der 12-Hydroxygruppe ebenfalls beobachtet wurde (Schema 58).

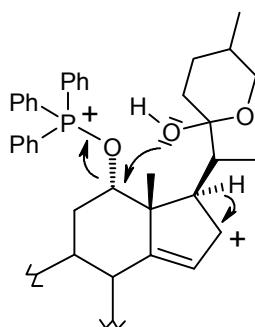
Schema 58: 12-Inversion unter Appel-Bedingungen



Zur Erklärung der beiden Reaktionen kann angenommen werden, daß sich zunächst das Phosphonium-Ion an der 12-Position ausbildete. Anschließend kam es jedoch (aus sterischen Gründen?) statt zur invertierenden Substitution durch in der Lösung vorliegende Bromidionen zur Substitution (durch H_2O ?) unter Ausbildung der β -Hydroxyfunktion. Im Falle der Dien-Bildung unter Appel-Bedingungen muß die Konzentration an HBr in der Lösung zur säurekatalysierten Spiroketalspaltung ausgereicht haben.

Alternativ zu dieser Deutung könnte auch ein Reaktionsmechanismus formuliert werden, in welchem die HBr -katalysierte Spiroketalöffnung zum Cyclohalbacetal führt. Dessen Hydroxy-Sauerstoff könnte dann als internes Nucleophil das Phosphonium-Ion an der 12-Position unter Inversion substituieren (Abb. 17).

Abb. 17: Formulierung des Isomerisierungs-Mechanismus über ein Cyclohalbacetal



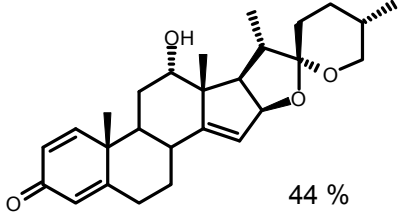
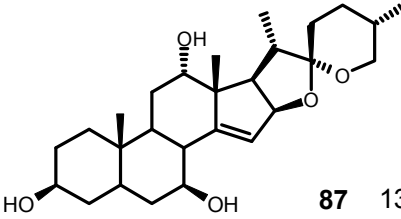
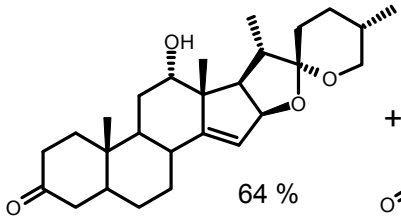
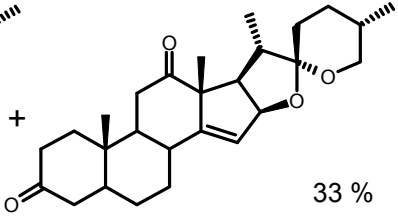
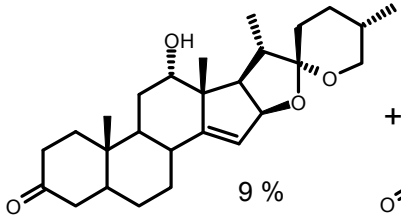
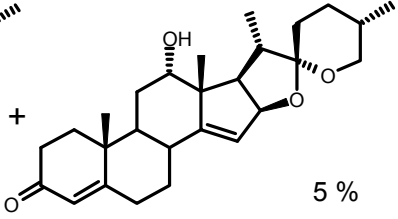
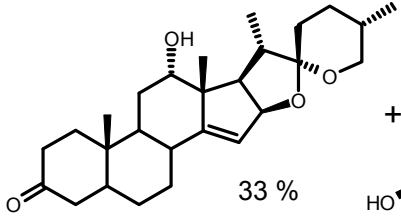
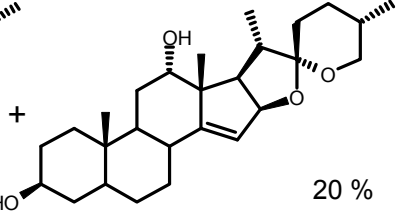
9 Mikrobiologische Oxidation von Homoallylalkohol-Derivaten

In Fortsetzung der im Rahmen eines gemeinsamen Projekts der Arbeitsgruppen *Boidol* (Mikrobiologische Abteilung der Schering AG, Berlin) und *Winterfeldt* begonnenen Untersuchungen^[19] wurde im letzten Themengebiet der vorliegenden Arbeit untersucht, ob Bakterienstämme, die für ihre Befähigung zur Oxidation bzw. Hydroxylierung steroidaler (häufig nicht-aktivierter) Positionen bekannt sind, zur Hydroxylierung im Spiroketalbereich von Sapogeninen genutzt werden können.

Mikrobiologische Oxidationen werden besonders in der Steroid-Chemie als wertvolle Ergänzung zu den chemisch präparativen Mitteln eingesetzt. Sie ermöglichen oftmals den Zugang zu Transformationen an nicht-aktivierten Zentren, die mit den klassischen Methoden chemischer Synthese nicht zugänglich wären. Die grundlegenden Forschungsarbeiten zur mikrobiologischen Hydroxylierung von Steroiden entstanden in den 1950er und 1960er Jahren nach der Entdeckung der 11 α -Hydroxylierung von Progesteron durch *Rhizopus nigricans*.^[133] Im steroidalen Grundgerüst ist praktisch jede Position der mikrobiologischen Hydroxylierung mit verschiedenen Bakterienstämmen zugänglich und auch die Selektivität der Transformationen ist gut untersucht.^[134] Häufige Nebenreaktionen sind dabei Dehydrierungen, Mehrfach-Reduktion und Reduktion der 3-Ketofunktion.

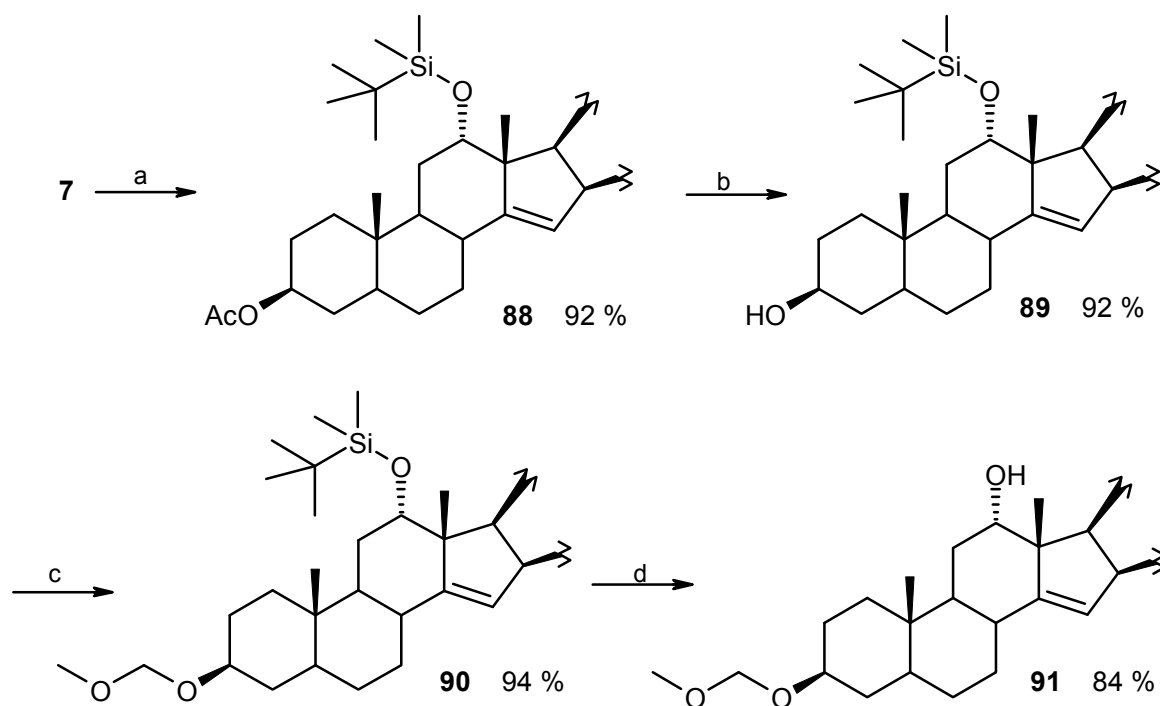
Für den Spiroketalbereich von Sapogeninen sind ganz im Gegensatz zu dem steroidal Grundskelett keine mikrobiologischen Hydroxylierungen bekannt. Daher wurden für die vorliegenden Untersuchungen Bakterienstämme zur Erprobung am Homoallylalkohol **7** ausgewählt, welche gute Hydroxylierungsfähigkeit an anderen steroidal Positionen besitzen. Mit den Stämmen, die im Primär-Screening in Berlin eine definierte Umsetzung gezeigt hatten, wurden dort präparative Schüttelkolben-Ansätze im 300 mg - Maßstab durchgeführt. Die nach der Umsetzung erhaltenen Rohgemische wurden in Hannover aufgetrennt, die Produkte isoliert und charakterisiert. Aus fünf von sieben Rohgemischen konnten verschiedene Derivate des Homoallylalkohols **7** gewonnen werden. Keine der Verbindungen wies jedoch eine zusätzliche Hydroxylierung im Spiroketalbereich auf. Statt dessen war in vielen Derivaten die 3-Acetoxy-Position zum Keton oxidiert (Tabelle 4).

Tabelle 4:

Schering- -Nummer	Stamm	Produkte
1201	<i>Nocardia corallina</i>	 44 %
2919	<i>Acremonium strictum</i>	 87 13 %
11	<i>Bacillus lentus</i>	 64 % +  33 %
56	<i>Pseudomonas Testosteroni</i>	 9 % +  5 %
287	<i>Mycobacterium spec.</i>	 33 % +  20 %
741	<i>Curvularia lunata</i>	Zersetzungsprodukte
2863	<i>Glomerella cingulata</i>	Zersetzungsprodukte

Die vorliegende Untersuchung hatte die Oxidationen und Dehydrierungen im A-Ring als unerwünschte Hauptreaktionen identifiziert. Als nächstes sollte nun die 3-Hydroxygruppe so geschützt werden, daß sie (und möglichst ebenfalls der gesamte A-Ring) nicht weiter als Angriffspunkt für Reaktionen zur Verfügung stünde. Daher wurde sie in den zu diesem Zweck geeigneten Methoxymethyl-Ether überführt (Schema 59).

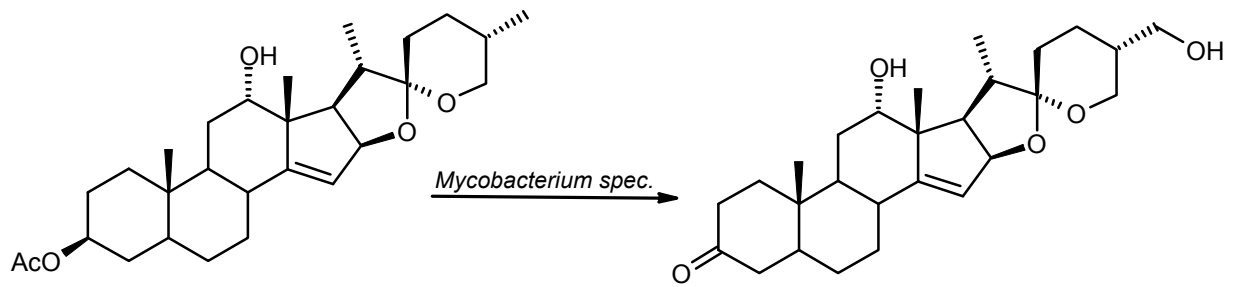
Schema 59: Darstellung des 3-Methoxymethylethers **91**



- a) TBDMS-OTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂ b) KOH-MeOH, CH₂Cl₂
 c) 1. KHMDS, Toluol, -78°C, 1h 2. MOM-Cl, -78°C, r.t. d) TBAF, THF, Δ

Das MOM-geschützte Substrat **91**, der entsprechende 3-Methylether sowie das durch Oxidation der 3- und 12-Position erhaltene Diketon wurden in neuen Ansätzen der Arbeitsgruppe *Boidol* mit vier verschiedenen Stämmen der Gattung *Mycobacterium* in einem für diese Microorganismen geeigneten Standardnährmedium umgesetzt. Einer dieser Bakterienstämme hatte zuvor als einziger in geringen Ausbeuten bei Reaktion mit dem Homoallylkohol **7** neben der 3-Oxidation eine Hydroxylierung an der 27-Methylgruppe des Spiroketalbereichs zustande gebracht (Schema 61).^[19]

Schema 61: 27-Hydroxylierung mit Mycobacterien



Leider erfüllten sich die Hoffnungen nicht, die Oxidationsaktivität des Stammes durch Blockierung der 3-Position auf den Spiroketalbereich fokussieren zu können. Der Mycobakterienstamm funktionalisierte die neuen Substrate nicht: Die beiden 3-Ether wurden nicht angegriffen und mit dem Diketon entstand lediglich wenig einer polaren Verbindung.^[135]

Für die Fortsetzung dieser interessanten Untersuchungen, die noch viele sinnvolle Variationen bieten, werden die Bakterienstämme in Zukunft unter neuen Kriterien auszuwählen sein.

10 Zusammenfassung und Ausblick

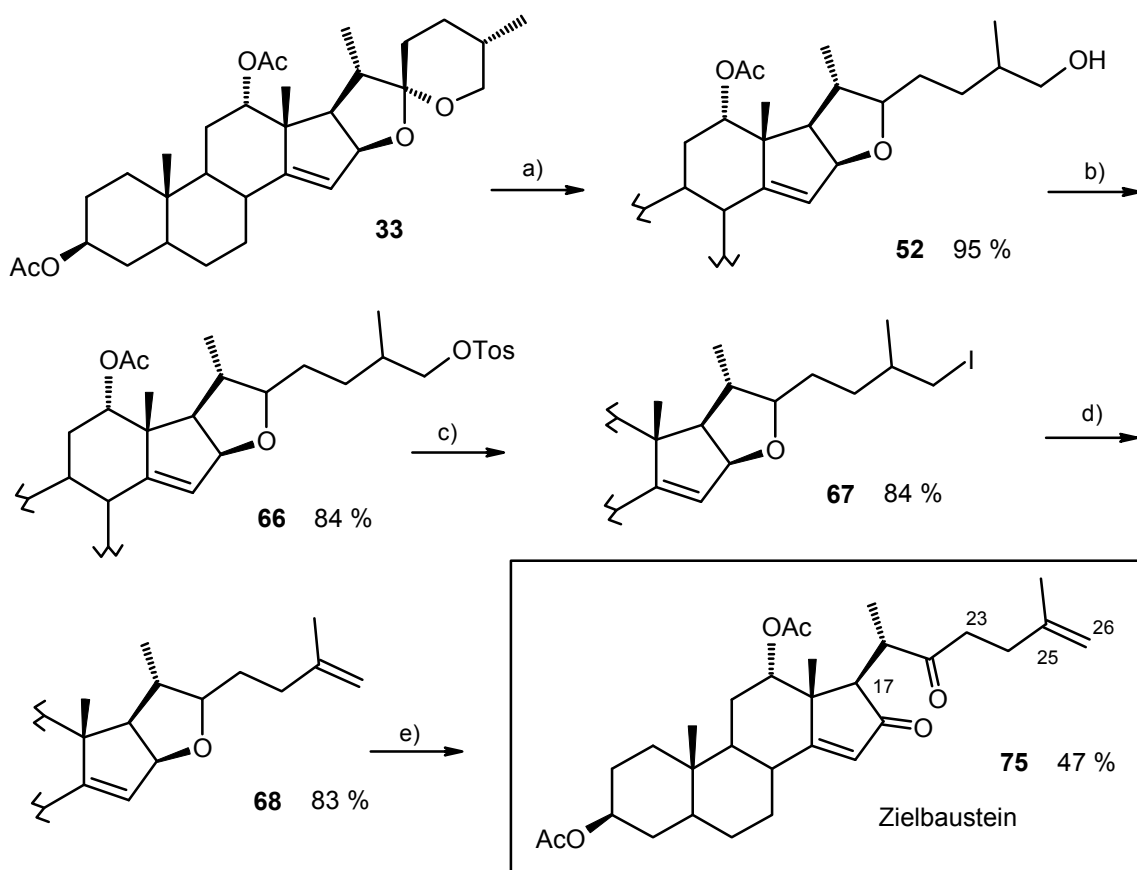
In der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungen zur *externen* Funktionalisierung der 17-Position über einen „Henkel“ geeigneter Länge und Konfiguration am C-12 zu einem Abschluß gebracht, ohne daß ein Atomsystem gefunden werden konnte, mit welchem unter geeigneten Reaktionsbedingungen eine Anregung des 17-Methin-Protons zu erreichen war. Für die neuen Studien wurden verschiedene α -Halosilane und α -Haloacetate sowie das 12-Oxim des Homoallylalkohols **7** als Substrate dargestellt. Die Substrate waren so ausgewählt, daß sie nach der erhofften Cyclisierung zur 17-Position eine Sollbruchstelle zur Spaltung des cyclischen Systems enthalten hätten. Im Zuge von Reduktionsversuchen zur Darstellung der als weiteres Atomsystem vielversprechenden 12-Hydroxamsäurederivate wurde eine *effiziente* reduktive Spiroketal-Transformation gefunden, deren Ausarbeitung die gesuchte Öffnung der E- und F-Ringe in Aussicht stellte. Damit hatte die Fragestellung nach neuen Methoden zur externen 17-Funktionalisierung an Priorität verloren und wurde nicht weiter bearbeitet.

Die umfassenden Untersuchungen zur Chemie des Spiroketalbereichs von $\Delta^{14,15}$ -ungesättigten Sapogeninen bildeten den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. Auf der Suche nach Spiroketal-Transformationen, die zu definierten Derivaten führen, welche das Spiroketal-Grundgerüst weiterhin enthalten, wurden zunächst (Lewis-) Säure-katalysierte nucleophile Öffnungsreaktionen untersucht. Diese Transformationen sollten einerseits Zugang zu den im Edukt nicht aktivierten Positionen und andererseits die Möglichkeit der finalen Recyclisierung bieten. Es stellte sich heraus, daß die charakteristische $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung, die sich in Allylposition zu dem spiroketalen E-Ring-Sauerstoff befindet, Auslöser von (bei den gesättigten Sapogeninen nicht bekannten) unkontrollierbaren Zersetzungsreaktionen wurde, sobald ein elektrophiler Angriff bzw. Komplexierung zur Polarisierung oder zur Ausbildung von Kationen im Spiroketalbereich führte. Die Strategie, die allylische Doppelbindung intermediär zu maskieren, scheiterte an deren schlechter Zugänglichkeit. Das entsprechende Thionocarbonat erwies sich als stabil gegen die reduktiven Entschützungsversuche. Andere Versuche, die offenkettige Dihydroxyketon-Form des Spiroketals (aus dem in Lösung vorliegenden Gleichgewicht) durch Derivatisierung der Ketofunktion abzufangen, führten ebensowenig zu den gesuchten Produkten mit transformiertem Spiroketalbereich.

Den Ausweg aus dem Spiroketal-Dilemma erbrachte schließlich die Entdeckung der reduktiven Spiroketalöffnung mit Natriumcyanborhydrid in Eisessig, deren Anwendungsbreite auf verschiedenste Sapogenine gezeigt werden konnte. Neben der einfachen Durchführbarkeit und guten Ausbeuten bestimmte besonders die Möglichkeit der Anwendung auf ungesättigte Sapogenine den synthetischen Wert der Reaktion.

Die Darstellung des gesuchten „Generalbausteins“ zur weiteren Synthese von Nordbausteinen der natürlichen Caphalostatin- und Ritterazin-Vorbilder gelang schließlich über eine Synthesesequenz, deren zweiter wichtiger Schritt eine Allyletheröffnung unter Verschonung der allylischen Doppelbindung - diesmal unter oxidativen Bedingungen – war (Schema 62).

Schema 62: Optimierte Synthese des Zielbausteins



a) NaCNBH₃, HOAc, r.t., 2.5h b) TosCl, Pyridin (2 eq.), DMAP, CH₂Cl₂, r.t., 20h
 c) NaI, CH₃CN, 40°C, 14h d) DBU, CH₃CN, Δ, 15min e) K₂Cr₂O₇, HOAc, 70°C, 3h

Der so erhaltene Zielbaustein **75** bietet den gewünschten Zugang zu den in natürlichen Vorbildern hydroxylierten Zentren C-17 und C-23, die sich jeweils in α -Position zu einer Ketogruppe des Bausteins befinden. Zugleich sind die zum Recyclisierungs-Schritt nötigen Sauerstofffunktionen an C-16 und C-22 bereits vorhanden und die terminale Doppelbindung kann den Weg zu Funktionalisierungen an den Positionen C-25 und C-26 eröffnen.

Am Zielbaustein wurden erste Versuche zu den zur Recyclisierung nötigen Transformationen durchgeführt. Die selektive Epoxidierung der $\Delta^{25,26}$ -Doppelbindung konnte mit m-CPBA in ermutigenden Ausbeuten erreicht werden. Für den zweiten wichtigen Schritt, die selektive Reduktion der 16-Carbonylgruppe dagegen, konnten bisher keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden. Anders als in Literaturreaktionen an 14,15-gesättigten 16,22-Diketonen erwies sich die 22-Carbonylgruppe als reaktiver, wenn (überhaupt) eine Reaktion mit dem Reduktionsmittel erfolgte.

Hier liegt der Ansatzpunkt neuer Forschungsaktivitäten: Da die 16-Carbonylgruppe nicht selektiv zu reduzieren war, muß in Zukunft über eine Schutzgruppenstrategie nachgedacht werden. Naheliegend wäre dabei die Überführung der C-22-Carbonylgruppe in den korrespondierenden Silylenolether.^[136] Dabei könnten erneut trotz der sterischen Hinderung an C-16 Selektivitätsprobleme auftreten, da die Darstellung des 16,17- Silylenolethers durch Ausbildung des konjugierten *s-cis*-Dien-Systems begünstigt sein wird.^[38] Im Falle einer synthetisch nutzbaren, deutlich schnelleren Silylenolether-Bildung an der C-16-Position könnte die Seitenketten-Carbonylgruppe wiederum durch eine nachfolgende Derivatisierung nach Standardmethoden^[137] als Ketal (o.ä.) geschützt und anschließend die 16-Position freigelegt werden. Eine andere untersuchenswerte Strategie ist die gleichzeitige Einführung der 17- und 23-Hydroxyfunktionen. Dazu müßten beide Ketone in die entsprechenden Silylenolether überführt werden, wobei zunächst die Ausbildung des gewünschten 22,23-Enolethers sicherzustellen wäre. Für die anschließende Reduktion stehen verschiedene gut untersuchte Methoden zu Verfügung,^[138] die auch Variationen in der sterischen Lenkung der Funktionalisierung ermöglichen sollten.

Im Verlauf der Untersuchungen in dieser Arbeit wurden interessante säurekatalysierte Umlagerungen des Spiroketalbereichs beobachtet. Sie führten zu Dien- über die Positionen C-12 und C-17 verknüpfter Spiroketal-Struktur und konnten bisher nur teilweise mechanistisch gedeutet werden. Es bleibt zu klären, wie die dabei erfolgte säurekatalysierte Inversion der 12-Position abläuft und wie sich die neuartige E-Ring-Spaltung des Spiroketals synthetisch ausnutzen läßt.

Die Fortsetzung der Untersuchungen zur mikrobiologischen Spiroketal-Hydroxylierung mit neuen Bakterienstämmen hat am Homoallylalkohol wie auch an derivatisierten Substraten keine Transformation der gewünschten nicht-aktivierten Positionen ergeben. So sollten in den nächsten Testansätzen statt der „Hydroxylierungs-Stämme“ solche eingesetzt werden, die für ihre Befähigung zur α -Oxidation cyclischer Ether bekannt sind. Auch dies könnte einen synthetisch nutzbaren Zugang zu definierten Transformationen im Spiroketalbereich $\Delta^{14,15}$ -ungesättigter Sapogenine ermöglichen.

Mit der hier vorgestellten kurzen Syntheseroute zu dem Generalbaustein ist eine direktere Darstellung von Cephalostatin- und Ritterazin-Nordbausteinen in greifbare Nähe gerückt. Gelingt noch die selektive Reduktion der C-16-Carbonylgruppe, kann die Recyclisierung über das terminale Epoxid direkt zu den Bausteinen 17-Desoxy-Nord-K bzw. dem isomeren 17,23-Desoxy-Nord-1 führen. Deren Kupplung zu dimeren Pyrazinen könnte wertvolle Aussagen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen liefern. Die Tatsache, daß zudem der Zugang zu den Hydroxylierungen an C-17 und C-23 im Generalbaustein vorgegeben ist, macht dieses Substrat zu einem um so lohnenderen Intermediat für zukünftige Forschungsaktivitäten.

II Experimenteller Teil

1 Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AM 400 (400MHz) und Avance 400 (400MHz) der Firma Bruker gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. In den Fällen, in denen kein Tetramethylsilan als interner Standard diente ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm), wurden die Spektren auf den jeweiligen Lösungsmittelpeak kalibriert ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 7.26$ ppm). Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, tr = Triplett, dtr = Dublett von tr, m = Multipllett, br = breites Signal. Hinter den Werten der chemischen Verschiebung sind in Klammern der Reihenfolge nach die Anzahl der zum Signal gehörenden Protonen (Integration), die Multiplizitäten, die Kopplungskonstanten und soweit möglich die Zuordnung des jeweiligen Signals angegeben. Zur Charakterisierung Verbindungen wurden die Methylgruppen und die charakteristischen Signale im Bereich >2 ppm aufgeführt. Auf die Angabe von Signalen im Aliphatenbereich (ca. 0.7-2.0 ppm) sowie deren Integration wurde verzichtet.

¹³C-NMR-Spektren (in der Regel DEPT-Spektren, auch HMBC, HMQC) wurden mit den AM 400 (100 MHz), AVS 400 (100 MHz, Avance) und AVS 500 (125 MHz, Avance) der Firma Bruker gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. In den Fällen, in denen kein Tetramethylsilan als interner Standard diente ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm), wurden die Spektren auf den jeweiligen Lösungsmittelpeak kalibriert ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.0$ ppm). Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett (C), d = Dublett (CH), t = Triplett (CH₂), q = Quartett (CH₃). Die charakteristischen Signale wurden zugeordnet.

IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer FT 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die Aufnahmetechnik ist jeweils angegeben. Zur Beschreibung der Intensitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s = stark, m = mittel, w = schwach.

UV-Spektren wurden mit dem Shimadzu Spektrometer UV-1601 in Acetonitril gemessen.

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

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

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

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

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ der Firma Merck und mit Fertigfolien Polygram® Alox N/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und mit Cer(IV)-Sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz.^[139]

Präparative Säulenchromatographie wurde nach dem Prinzip der Flashchromatographie mit Kieselgel der Firma Baker (Korngröße 0.03-0.06 mm) bzw. Alumina N-Super I der Firma ICN (Verwendung im Absättigungsgrad III – ALOX-N) bei schwachem Überdruck (ca. 0.5 bar) durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel sind jeweils angegeben.^[140]

Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und wenn nötig nach den üblichen Verfahren absolutiert. Die handelsüblichen **Chemikalien** wurden im Regelfall nicht zusätzlich gereinigt. Metallorganische Verbindungen wurden nach den üblichen Verfahren unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß gehandhabt.^[140]

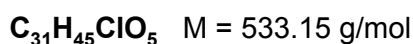
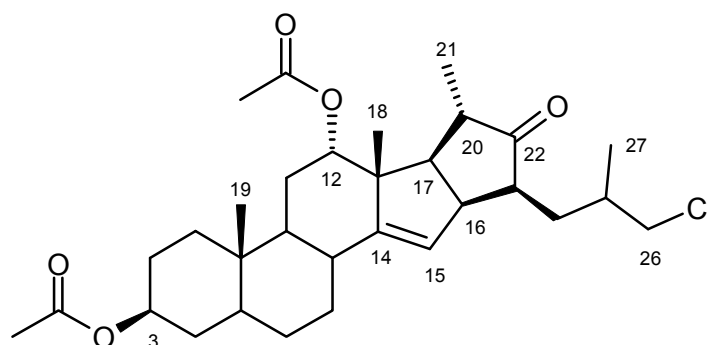
Hochdruckreaktionen wurden in einer Hochdruckpresse (14kbar) der Firma Hofer durchgeführt.

Die **Röntgenstrukturanalyse** der Verbindung **39** wurde mit einem Stoe-IPDS-Diffraktometer erstellt. Zur Auswertung wurden die Programmsysteme Stoe-IPDS-Software, SHELXL-93,^[141a] SHELXS-86^[141b] und PLATON^[141c] verwendet.

Die **Röntgenstrukturanalyse** der Verbindungen **30**, **55**, und **82** wurden mit einem Siemens/Bruker Diffraktometer P4 erstellt. Als Software zur Strukturlösung und Verfeinerung wurde das Programm Shelxtl 5.03 verwendet.

2 Darstellungsprotokolle und spektroskopische Daten

Cyclopentanon-Chlorid 20



Durch eine Suspension von 500 mg (1.06 mmol) Homoallylalkohol **7** in abs. Acetanhydrid wird für insgesamt 2.5 Stunden ein leichter HCl-Gas-Strom geleitet, wobei sich die Lösung vorübergehend auf 80°C erwärmt (Rückfluß). Nach Entfernen des Gasstroms wird für weitere 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbt sich dabei braun. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 120 ml Eiswasser zugegeben, wobei sich allmählich ein gelblicher Niederschlag an der Oberfläche abscheidet. Nach Stehen über Nacht wird der Feststoff abfiltriert und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt (gelblicher Schaum, 450 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt. Aus der komplexen Produktmischung werden 65 mg (0.12 mmol, 12%) Cyclopentanon-Chlorid **20** als weißer Schaum gewonnen. *Die Reaktionsführung ist nicht optimiert.*

IR ($CHCl_3$): $\nu = 2932$ (m); 2872 (w); 1736 (s); 1372 (m); 1244 (s); 1180 (w); 1152 (w); 1128 (w); 1028 (m); 980 (w); 964 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.88$ (3H, s, 19-H); 1.05 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 27-H); 1.06 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, 21-H); 1.93 (3H, s, 18-H); 2.03 (3H, s, Ac); 2.06 (3H, s, Ac); 2.27 (1H, dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 20-H); 2.42 (1H, tr br, $J = 6.8$ Hz, 17-H), 2.81 (1H, tr br, $J = 8.8$ Hz, 16-H); 3.40 (1H, dd, $J = 10.6$, $J = 6.4$ Hz, 26-H); 3.53 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 26-H); 4.68 (1H, m, 3-H); 4.93 (1H, s br, 12-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C = 11.8/ 16.4/ 18.4/ 19.4$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 26.3 (tr); 27.2 (tr); 28.1 (tr); 29.4 (tr); 33.3 (d); 33.8 (tr); 34.4 (d); 35.4 (tr);

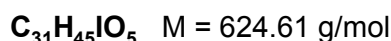
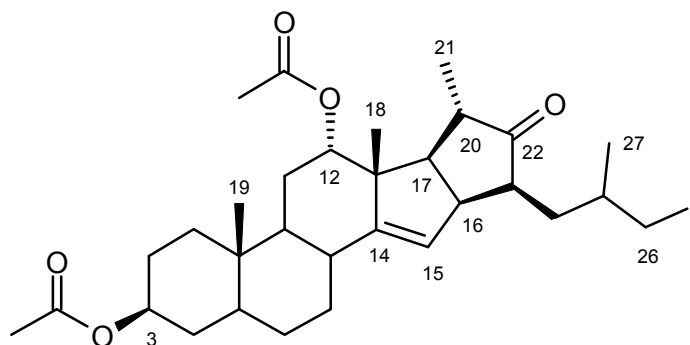
35.4 (s, 10-C); 36.5 (tr); 43.4 (d); 44.3 (d); 48.6 (d); 49.6 (d); 50.4 (tr, 26-C); 50.4 (d); 50.9 (d); 51.2 (s, 13-C); 73.3 (d); 77.1 (d); 123.0 (d, 15-C); 151.0 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.6 (s, CO); 221.1 (s, CO) ppm.

MS (190°C): m/z = 534 (M⁺, ³⁷Cl, 3), 532 (M⁺, ³⁵Cl, 5); 495 (48); 472 (100).

FAB: 537 (MH⁺, 32); 495 (75); 473 (57); 154 (NBA-Matrix, 100).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₅ClO₅: berechnet: 532.2956; gefunden: 532.2955.

Cyclopentanon-Iodid **27**



Unter Argonatmosphäre wird ein Mischung von 100 mg (0.21 mmol) Homoallylalkohol **7**, 38 mg (0.25 mmol, 1.2 mmol) getrocknetem Natriumiodid und 1.4 mg (0.01 mmol, 0.05 eq.) Zinkchlorid in 0.7 ml. abs. Acetonitril aufgeschlämmt. Zu dieser Suspension werden bei 0°C langsam 33 µl (0.46 mmol, 2.2 eq.) Acetylchlorid getropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 3 Tage wird die Reaktion durch Zugabe von Natriumdithionit-Lösung beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether extrahiert und die organische Phase wird nach Trocknen über MgSO₄ unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelber Schaum, 122 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt. Aus der komplexen Produktmischung werden 8 mg (0.01 mmol, 6 %, *keine quantitative Abtrennung*) Cyclopentanon-Iodid **27** als weißer Schaum gewonnen. *Die Reaktionsführung ist nicht optimiert.*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.87 (3H, s, 19-H); 1.02 (3H, d, J = 6.2 Hz, 27-H); 1.06 (3H, d, J = 7.2 Hz, 21-H); 1.09 (3H, s, 18-H); 2.03 (3H, s, Ac); 2.06 (3H, s, Ac); 2.18 (1H, m, 8-H); 2.27 (1H, dd, J = 9.5 Hz, J = 6.6 Hz, 20-H); 2.42 (1H, tr br, J = 6.8 Hz, 17-H), 2.80 (1H, tr br,

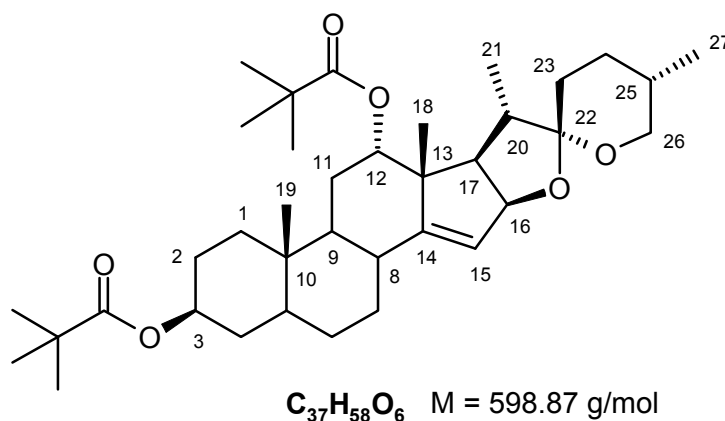
J = 8.9 Hz, 16-H); 3.10 (1H, dd, J = 9.8, J = 6.2 Hz, 26-H); 3.28 (1H, dd, J = 9.7 Hz, J = 3.3 Hz, 26-H); 4.69 (1H, m, 3-H); 4.93 (1H, s br, 12-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.8 (q); 16.4 (q); 16.4 (tr, 26-C); 21.1 (q); 21.3 (q); 21.4 (q); 21.4 (q); 26.4 (tr); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 29.8 (tr); 32.6 (d); 33.8 (tr); 34.5 (d); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 37.8 (tr); 43.4 (d); 44.4 (d); 48.6 (d); 49.7 (d); 50.3 (d); 51.1 (d); 51.2 (s, 13-C); 73.3 (d); 77.1 (d); 123.1 (d, 15-C); 151.2 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.7 (s, CO); 221.1 (s, CO) ppm.

MS (180°C): m/z = 625 (MH, 8), 624 (MH, 7); 564 (61); 437 (71); 382 (100).

FAB: 625 (MH⁺, 45); 565 (100); 505 (65); 311 (60).

Divalat 29



Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 18 g (42 mmol) 3,12-Diol^[19] und 225 mg (1.8 mmol, 0.04 eq.) DMAP in 200 ml abs. Pyridin mit 21 ml (0.17 mol, 4 eq.) Pivaloylchlorid versetzt und für 7 Stunden auf etwa 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 2N-HCl-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung und anschließend mit NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknen über MgSO₄ unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 20.5 g (0.34 mol, 82 %) Divalat **29** als gelblichen Schaum.

IR (KBr): ν = 2952 (s); 2932 (s); 2872 (m); 1724 (s); 1480 (m); 1460 (m); 1284 (s); 1156 (s); 1064 (m); 1012 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.80 (3H, d, J = 6.2 Hz, 27-H); 0.87 (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H); 1.14 (3H, s, 18-H); 1.16 (9H, s, Piv); 1.17 (9H, s, Piv); 2.17 (1H, m, 8-

H); 2.33 (1H, dd, J = 9.6 Hz, J = 8 Hz, 17-H); 3.41 (1H, tr, J = 11 Hz, 26-H); 3.48 (1H, m, 26-H); 4.63 (1H, m, 3-H); 4.84 (1H, s br, 12-H); 4.86 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 16-H); 5.47 (1H, s br, 15-H) ppm.

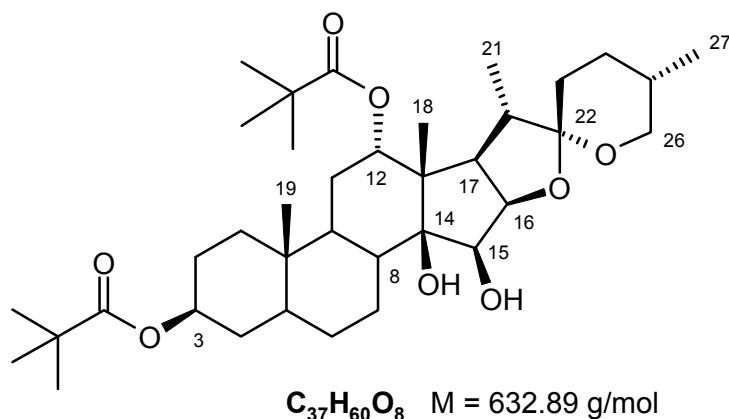
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 12.0/ 14.1/ 17.1/ 18.2 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 25.9 (tr); 26.9 (tr); 27.1 (q, 3x Piv-CH₃); 27.1 (q, 3x Piv-CH₃); 28.1 (tr); 28.7 (tr); 29.5 (tr); 30.4 (d); 31.0 (tr); 33.7 (tr); 34.4 (d); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv); 38.9 (s, Piv); 44.4 (d); 44.5 (d); 49.9 (s, 13-C); 50.3 (d); 53.5 (d); 67.0 (tr, 26-C); 72.8 (d); 77.9 (d); 85.0 (d); 106.6 (s, 22-C); 120.1 (d, 15-C); 154.3 (s, 14-C); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

MS (160°C): m/z = 598 (M⁺, 40); 496 (81); 424 (26); 382 (100).

HRMS [M⁺] C₃₇H₅₈O₆: berechnet: 598.4233; gefunden: 598.4222.

Elementaranalyse: berechnet: C 74.21 H 9.76
gefunden: C 74.12/ C 74.00 H 9.74/ H 9.74

14,15-Diol **30**



Eine Lösung von 600 mg (1 mmol) Dipivalat **29** in 20 ml Acetonitril-Ethylacetat (1:1) wird bei 0°C mit einer Suspension von 270 mg (1.08 mmol, 1.1 eq.) Rutheniumtrichlorid-Hydrat und 540 mg (2.53 mmol, 2.4 eq.) Natriumperodat in etwa 4 ml H₂O versetzt. Nach 8 Stunden Rühren bei 0°C und weiteren 3 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktion unter Eiskühlung durch Zugabe von Natriumdithionit-Lösung beendet. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (bräunlicher Schaum, 662 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt als Hauptprodukt 412 mg (0.4 mmol, 40 %) 14,15-Diol **30** in Form eines weißen Schaumes.

IR (KBr): $\nu = 3512$ (w); 2956 (s); 2932 (s); 2872 (m); 1724 (s); 1480 (m); 1460 (m); 1396 (m); 1368 (m); 1284 (s); 1244 (m); 1156 (s); 1108 (s); 1080 (s); 1060 (s); 1032 (m); 1012 (m); 980 (s); 924 (m); 900 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.79$ (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 27-H); 0.76 (3H, s, 19-H); 0.92 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 21-H); 1.15 (3H, s, 18-H); 1.16 (9H, s, Piv); 1.21 (9H, s, Piv); 2.03 (1H, dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 8$ Hz, 17-H); 2.39 (1H, m); 2.95 (1H, s, br, -OH); 3.33 - 3.39 (2H, m, 26-H/ -OH); 3.48 (1H, m, 26-H); 4.20 (1H, m); 4.38 (1H, m); 4.64 (1H, m, 3-H); 4.78 (1H, s br, 12-H) ppm.

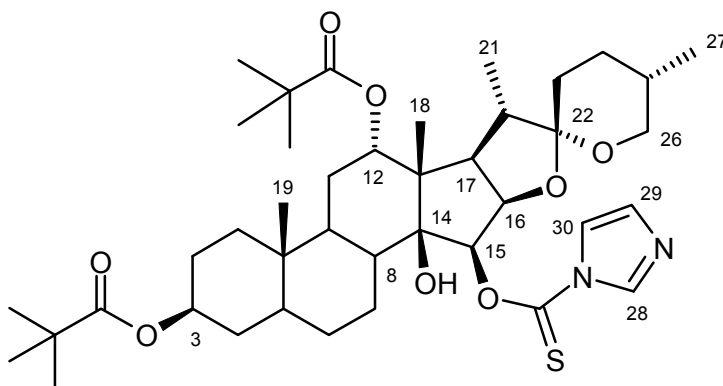
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 12.1/ 14.5/ 15.7/ 17.1$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 25.4 (tr); 26.0 (tr); 26.9 (tr); 27.1 (q, 3x Piv- CH_3); 27.3 (q, 3x Piv- CH_3); 28.2 (tr); 28.7 (tr); 30.2 (d); 31.2 (tr); 33.7 (tr); 35.2 (s, 10-C); 36.8 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 38.8 (s, Piv-C); 41.4 (d); 42.9 (d); 44.0 (d); 45.1 (d); 46.4 (s, 13-C); 56.3 (d); 67.2 (tr, 26-C); 72.0 (d, 15-C); 72.8 (d, 3-C); 78.4 (d, 16-C); 78.9 (d, 12-C); 82.5 (d); 107.1 (s, 22-C); 177.7 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

FAB: 633 (M^+ , 75); 615 (100); 513 (84).

HRMS [M^+] $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{O}_8$: berechnet: 632.4288; gefunden: 632.4286.

Die Molekülstruktur wird durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

Thiocarbamidsäureester 31



Unter Argonatmosphäre werden 45 mg (0.24 mmol, 1.2 eq.) Thiocarbonyldiimidazol in wenig Benzol in der Siedehitze gelöst und mit einer Lösung von 126 mg (0.2 mmol) 14,15-Diol **30** in Benzol versetzt. Nach Kochen für 4 Stunden unter Rückfluß und anschließendem Rühren bei Raumtemperatur für weitere 12 Stunden wird die Lösung mit H_2O hydrolysiert und danach mit Diethylether extrahiert. Das Rohprodukt (gelber Schaum, 116 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und

ergibt als Hauptprodukt 70 mg (0.09 mmol, 47 %) Thiocarbamidsäureester **31** und daneben 13 mg (0.02 mmol, 10 %) 14,15-Thionocarbonat **32** als weiße Schäume.

IR (KBr): $\nu = 3492$ (w); 3463 (w); 3432 (w); 2956 (s); 2928 (m); 2872 (m); 1728 (s); 1480 (m); 1464 (w); 1392 (s); 1348 (m); 1320 (m); 1288 (s); 1244 (m); 1160 (s); 1112 (m); 1056 (m); 1032 (w); 1008 (m); 980 (m); 928 (w) cm^{-1} .

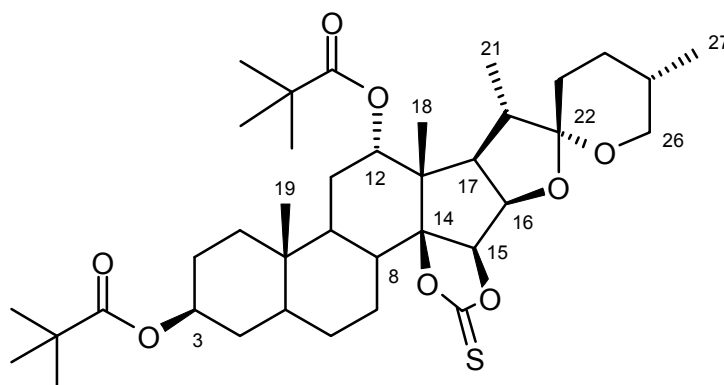
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.70$ (3H, d, $J = 6.4$ Hz, 27-H); 0.81 (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 21-H); 1.14 (9H, s, Piv); 1.20 (3H, s, 18-H); 1.28 (9H, s, Piv); 2.05 (1H, m); 2.29 (1H, m, 17-H); 2.70 (1H, s, br, -OH); 3.17 (1H, tr, $J = 11.2$ Hz, 26-H); 3.40 (1H, m, 26-H); 4.61 (1H, m, 3-H); 4.68 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 16-H); 4.84 (1H, s br, 12-H); 6.09 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, 15-H); 7.07 (1H, s br, 29-H); 7.67 (1H, s br, 30-H); 8.36 (1H, s br, 28-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 12.4/ 14.8/ 15.2/ 17.0$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 25.4 (tr); 26.6 (tr); 27.1 (tr); 27.1 (q, 3x Piv- CH_3); 27.3 (q, 3x Piv- CH_3); 28.2 (tr); 28.6 (tr); 30.1 (d); 31.5 (tr); 33.6 (tr); 35.5 (s, 10-C); 36.8 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 38.9 (s, Piv-C); 40.4 (d); 43.2 (d); 44.0 (d); 46.1 (d); 47.0 (s, 13-C); 55.2 (d, 17-C); 67.1 (tr, 26-C); 72.6 (d); 76.8 (d, 15-C); 77.0 (d); 82.3 (d); 84.2 (d, 14-C); 106.4 (s, 22-C); 118.2 (d); 130.9 (d); 136.8 (d, 28-C); 177.9 (s, CO); 178. (s, CO); 182.8 (s, CS) ppm.

FAB: 744 (MH^+ , 100).

HRMS [M^+] $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: berechnet: 742.4227; gefunden: 742.4228.

14,15-Thionocarbonat **32**



$\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{S}$ $M = 674.95$ g/mol

Eine Lösung von 126 mg (0.2 mmol) 14,15-Diol **30** in 1 ml abs. Benzol wird in eine unter Rückfluß kochende Lösung von 46 mg (0.25 mmol, 1.25 eq.) Thiocarbonyldiimidazol in 1 ml abs. Benzol gegeben. Der Reaktionslösung werden anschließend 0.5 ml abs. Pyridin hinzugefügt. Nach Kochen für 10 Stunden unter Rückfluß und anschließendem Rühren bei Raumtemperatur für weitere 12 Stunden wird die Lösung mit H₂O hydrolysiert und danach mit Diethylether extrahiert. Das Rohprodukt (bräunlicher Schaum; 110 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 75 mg (0.11 mmol, 56 %) 14,15-Thionocarbonat **32** als weißen Schaum.

IR (KBr): $\nu = 2952$ (s); 2868 (m); 1728 (s); 1480 (m); 1332 (m); 1304 (s); 1284 (s); 1244 (m); 1164 (s); 1140 (s); 1108 (m); 1080 (m); 1060 (m); 1024 (m); 1000 (w); 980 (s) cm⁻¹.

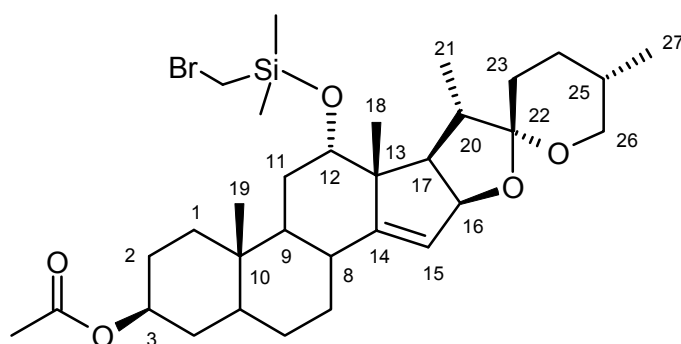
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 0.79$ (3H, d, J = 5.9 Hz, 27-H); 0.85 (3H, s, 19-H); 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz, 21-H); 1.18 (9H, s, Piv); 1.24 (9H, s, Piv); 1.30 (3H, s, 18-H); 1.97 - 2.08 (2H, m); 2.29 (1H, dd, J = 10.2 Hz, J = 8.2 Hz); 3.38 (1H, m, 26-H); 3.49 (1H, m, 26-H); 4.56 (1H, dd, J = 8.0 Hz, J = 6.8 Hz, 16-H); 4.66 (1H, m, 3-H); 4.87 (1H, s br, 12-H); 5.01 (1H, d, J = 6.6 Hz, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 12.0/ 14.1/ 15.8/ 16.9$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 24.7 (tr); 25.9 (tr); 26.9 (tr); 27.1 (q, 3x Piv-CH₃); 27.3 (q, 3x Piv-CH₃); 27.3 (tr); 28.3 (tr); 30.1 (d); 30.4 (tr); 33.4 (tr); 35.2 (s, 10-C); 36.7 (tr); 38.3 (d); 38.6 (s, Piv-C); 38.8 (s, Piv-C); 43.3 (d); 43.8 (d); 43.9 (d); 46.8 (s, 13-C); 57.9 (d, 17-C); 67.4 (tr, 26-C); 72.4 (d, 3-C); 78.0 (d, 16-C); 78.3 (d, 12-C); 84.0 (d, 15-C); 105.4 (d, 14-C); 107.6 (s, 22-C); 177.1 (s, CO); 178.1 (s, CO); 191.0 (s, CS) ppm.

MS (130°C): m/z = 675 (MH⁺, 28); 585 (82); 512 (100); 443 (60).

HRMS [M⁺] C₃₈H₅₈O₈S: berechnet: 674.3852; gefunden: 674.3851.

α -Bromosilan 35



Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 473 mg (1 mmol) Homoallylalkohol **7** und 0.2 ml (1.5 mmol, 1.5 eq.) Triethylamin in 1.5 ml abs. Dichlormethan 0.2 ml (1.46 mmol, 1.5 eq.) Brommethyltrimethylchlorosilan getropft. Die dunkelbraune Lösung wird nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur mit ges. NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 600 mg (0.96 mmol, 96%) α -Bromosilan **35** als weißen Schaum.

IR (KBr): $\nu = 2948$ (s); 2928 (s); 2872 (m); 1732 (s); 1376 (m); 1244 (s); 1088 (m); 1064 (s); 1028 (m); 1012 (s); 980 (s); 960 (m); 884 (m); 864 (m); 836 (m) cm^{-1} .

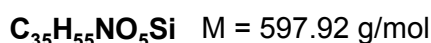
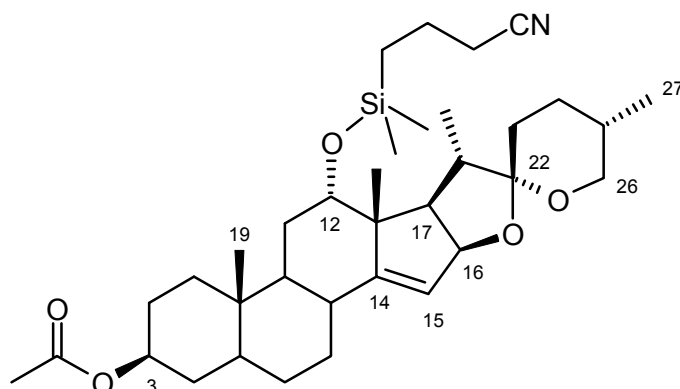
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.22$ (3H, s, -Si- CH_3); 0.23 (3H, s, -Si- CH_3); 0.78 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 27-H); 0.84 (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 21-H); 1.04 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.08 (1H, m, 8-H), 2.41 (2H, d, $J = 1.48$ Hz, - CH_2Br); 2.42 - 2.48 (1H, m, 17-H); 3.41 (1H, tr, $J = 10.6$ Hz, 26-H); 3.48 (1H, m, 26-H); 3.77 (1H, s br, 12-H); 4.66 (1H, m, 3-H); 4.73 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 2$ Hz, 16-H); 5.39 (1H, s br, 15-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = -2.5$ (q, -Si- CH_3); -2.4 (q, -Si- CH_3); 12.0/ 14.2/ 17.1/ 18.8 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 16.3 (tr, - CH_2Br); 21.4 (q, -Ac- CH_3); 27.4 (tr); 28.2 (tr); 28.8 (tr); 29.3 (tr); 29.4 (tr); 30.5 (d); 31.1 (tr); 33.9 (tr); 34.5 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.4 (tr); 44.4 (d); 44.4 (d); 49.1 (d); 51.9 (s, 13-C); 53.9 (d); 67.0 (tr, 26-C); 73.4 (d); 77.8 (d); 85.3 (d); 106.4; (s, 22-C); 120.5 (d, 15-C); 153.6 (s, 14-C); 170.6 (s, CO) ppm.

FAB: 625 (MH^+ , ^{81}Br , 62); 623 (MH^+ , ^{79}Br , 100); 607 (34); 455 ($\text{MH}^+ - [\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Br}]$, 28); 339 (29); 154 (NBA- Matrix, 35).

HRMS [M^+] $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{BrO}_5\text{Si}$: berechnet: 622.2689; gefunden: 622.2680.

γ -Cyanosilan **36**



Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 125 mg (0.2 mmol) α -Bromosilan **35** und 25 mg (0.4 mmol, 2 eq.) Natriumcyanoborhydrid in 4 ml entgastem abs. t-Butanol mit einer Spatelspitze AIBN, 130 μ l Acrylnitril (2 mmol, 10 eq.) und 6 μ l (0.02 mmol, 0.1 eq.) Tributylzinnchlorid versetzt. Nach zwei Stunden Kochen unter Rückfluß wird die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und mit 3 prozentiger NH_3 -Lösung sowie mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt als Hauptprodukt 30 mg (0.05 mmol, 25%) γ -Cyanosilan **36** als weißen Schaum.

IR (KBr): $\nu = 2948$ (s); 2872 (m); 1732 (s); 1456 (w); 1376 (w); 1248 (s); 1064 (m); 1028 (w); 1012 (m); 980 (m); 864 (w); 836 (w) cm^{-1} .

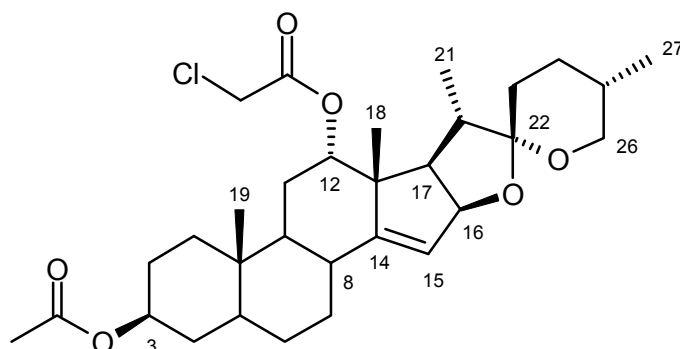
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.08$ (3H, s, -Si- CH_3); 0.10 (3H, s, -Si- CH_3); 0.78 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, 27-H); 0.84 (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 21-H); 1.03 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.09 (1H, m, 8-H); 2.35 (2H, dtr, $J = 2.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, - CH_2 -CN); 2.44 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 17-H); 3.42 (1H, tr, $J = 10.8$ Hz, 26-H); 3.48 (1H, m, 26-H); 3.68 (1H, s br, 12-H); 4.67 (1H, m, 3-H); 4.70 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 16-H); 5.39 (1H, s br, 15-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C = -1.8$ (q, -Si- CH_3); -1.0 (q, -Si- CH_3); 12.0 (q); 14.3 (q); 16.6 (tr); 17.1 (q); 18.9 (q); 20.0 (tr); 20.5 (tr); 21.4 (q, -Ac); 27.3 (tr); 28.2 (tr); 28.7 (tr); 29.2 (tr); 29.4 (tr); 30.5 (d); 31.1 (tr); 33.9 (tr); 34.5 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.5 (tr); 44.3 (d); 44.4 (d); 49.2 (d); 51.9 (s, 13-C); 53.8 (d); 67.0 (tr, 26-C); 73.4 (d); 77.3 (d); 85.3 (d); 106.5 (s, 22-C); 119.5 (CN); 120.2 (d, 15-C); 154.1 (s, 14-C); 170.6 (s, CO) ppm.

FAB: 620 ($\text{MH}_2^+ + \text{Na}$, 80); 599 (MH_2^+ , 100); 598 (MH^+ , 50); 597 (M^+ , 40); 454 (90).

HRMS [M^+] $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{NO}_5\text{Si}$: berechnet: 597.3850; gefunden: 597.3846.

α -Chloroacetat **37**



$\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{ClO}_6$ $M = 549.15$ g/mol

Unter Argonatmosphäre und bei Eiskühlung wird eine Lösung von 1.9 g (4 mmol) Homoallylalkohol **7** und 0.65 ml (8 mmol, 2 eq.) abs. Pyridin in 3 ml abs. Dichlormethan mit 0.5 ml (6.3 mmol, 1.6 eq.) Chloracetylchlorid versetzt. Es bildet sich ein kristalliner Niederschlag und die Lösung färbt sich braun. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit 0.1 molarer HCl-Lösung und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (brauner Sirup) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 2.08 g (3.79 mmol, 95%) α -Chloroacetat **37** als weißen Schaum.

IR (KBr): $\nu = 2948$ (s); 2928 (s); 2872 (m); 1732 (s); 1288 (m); 1244 (s); 1160 (w); 1060 (m); 1028 (m); 980 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.79$ (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 27-H); 0.85 (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 21-H); 1.13 (3H, s, 18-H); 2.00 (3H, s, Ac); 2.15 (1H, m, 8-H), 2.29 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 17-H); 3.40 (1H, tr, $J = 11$ Hz, 26-H); 3.48 (1H, m, 26-H); 4.00 (2H, d, $J = 2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.83 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 16-H); 4.95 (1H, s br, 12-H); 5.45 (1H, s br, 15-H) ppm.

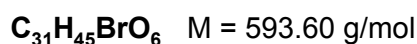
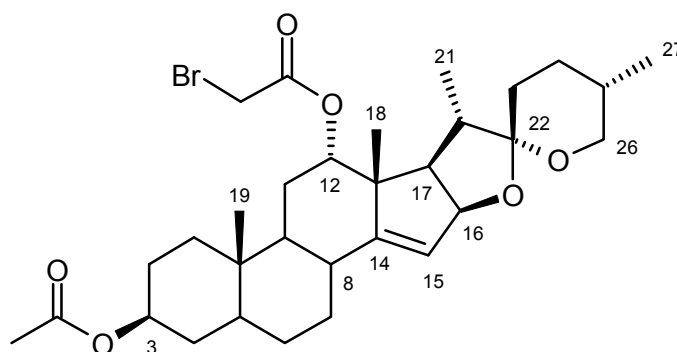
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 11.8/ 14.1/ 17.1/ 18.6$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 25.9 (tr); 27.2 (tr); 28.0 (tr); 28.6 (tr); 29.4 (tr); 30.3 (d); 31.1 (tr); 33.8 (s, 10-C); 34.2

(d); 35.6 (tr); 36.5 (tr); 41.2 (tr); 44.4 (d); 44.4 (d); 49.9 (s, 13-C); 50.0 (d); 53.6 (d); 67.1 (tr, 26-C); 73.2 (d); 80.6 (d); 85.0 (d); 106.6 (s, 22-C); 120.1 (d, 15-C); 152.8 (s, 14-C); 166.9 (s, CO); 170.5 (s, CO) ppm.

FAB: 549 (M^+ , 100); 547 (50); 154 (NBA- Matrix, 35).

HRMS [M^+] $C_{31}H_{45}ClO_6$: berechnet: 548.2905; gefunden: 548.2905.

α -Bromoacetat **38**



Unter Argonatmosphäre und bei Eiskühlung wird eine Lösung von 1.9 g (4 mmol) Homoallylalkohol **7** und 0.65 ml (8 mmol, 2 eq.) Pyridin in 3 ml abs. Dichlormethan mit 0.5 ml (5.7 mmol, 1.4 eq.) Bromoacetyl bromid versetzt. Es bildet sich ein kristalliner Niederschlag und die Lösung färbt sich braun (Zugabe von weiteren 5 ml Dichlormethan). Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit 0.1 molarer HCl-Lösung und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (brauner Sirup) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 1.44 g (2.42 mmol, 61%) α -Bromoacetat **38** als weißen Schaum.

IR (KBr): $\nu = 2948$ (s); 2928 (s); 2872 (m); 1732 (s); 1276 (m); 1244 (s); 1156 (w); 1060 (m); 1028 (m); 980 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.79$ (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 27-H); 0.85 (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 21-H); 1.13 (3H, s, 18-H); 2.00 (3H, s, Ac); 2.15 (1H, m, 8-H), 2.30 (1H, dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 17-H); 3.41 (1H, tr, $J = 10.8$ Hz, 26-H); 3.48 (1H, m, 26-H); 3.76 (2H, d,

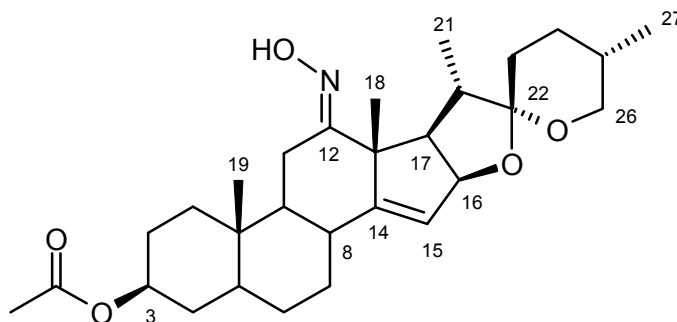
J = 2 Hz, -CH₂Br); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.86 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 2 Hz, 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.46 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.8/ 14.1/ 17.1/ 18.6 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 25.7 (tr, -CH₂Br); 26.2 (tr); 27.2 (tr); 28.0 (tr); 28.6 (tr); 29.4 (tr); 30.3 (d); 31.1 (tr); 33.8 (tr); 34.2 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.4 (tr); 44.4 (d); 44.4 (d); 49.7 (s, 13-C); 50.0 (d); 53.6 (d); 67.1 (tr, 26-C); 73.2 (d); 80.5 (d); 85.0 (d); 106.6 (s, 22-C); 120.0 (d, 15-C); 152.9 (s, 14-C); 166.9 (s, CO); 170.6 (s, CO) ppm.

FAB: 596 (MH⁺, ⁸¹Br, 68); 594 (MH⁺, ⁷⁹Br, 100); 592 (42); 455 (MH⁺ - [-OCOCH₂Br], 22); 339 (26); 154 (NBA- Matrix, 44).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₅BrO₆: berechnet: 592.2340; gefunden: 592.2402.

3-Acetoxy-12-oxim 39



C₂₉H₄₃NO₅ M = 485.67 g/mol

Eine Lösung von 500 mg (1.06 mmol) 3-Acetoxy-12-keton^[19] und 130 mg (1.9 mmol, 1.8 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ml Ethanol-Pyridin (1:1) wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Wasserzugabe wird ein voluminöser Niederschlag ausgefällt, der abfiltriert und ausgiebig mit Wasser und 2N Citronensäure-Lösung gewaschen wird. Der Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen und die Lösung über MgSO₄ getrocknet. Konzentrieren unter reduziertem Druck ergibt 487 mg (1.00 mmol, 95%) 3-Acetoxy-12-oxim **39** als weißes Pulver.

IR (KBr): ν = 3396 (m); 2948 (s); 2928 (s); 2872 (m); 1732 (s); 1276 (m); 1244 (s); 1156 (w); 1060 (m); 1028 (m); 980 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.79 (3H, d, J = 6.5 Hz, 27-H); 0.92 (3H, s, 19-H); 1.04 (3H, d, J = 7 Hz, 21-H); 1.20 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.27 (1H, m, 8-H), 3.35 (1H, tr, J = 8.4 Hz, 17-H); 3.37 (1H, dd, J = 15.8 Hz, J = 3.6 Hz, 11-H); 3.41 (1H, tr, J = 10.8 Hz, 26-H);

3.50 (1H, m, 26-H); 4.68 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 5.38 (1H, s br, 15-H); 8.2 (s, br, -OH, *konzentrationsabhängiger Shift*) ppm.

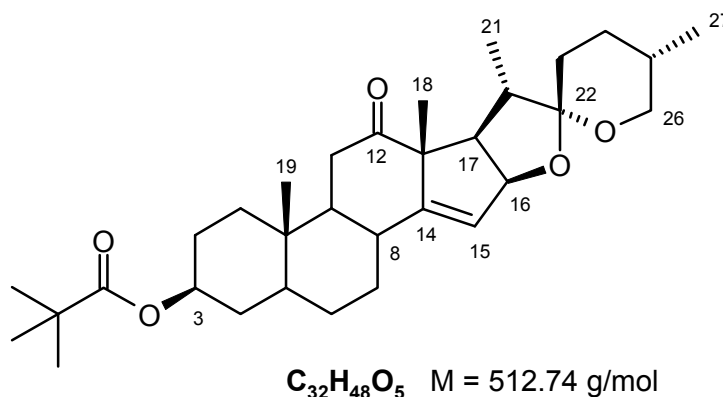
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.7/ 13.7/ 17.1/ 23.4 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 20.2 (tr, 11-C); 21.4 (q, Ac); 27.2 (tr); 27.9 (tr); 28.7 (tr); 29.5 (tr); 30.3 (d, 8-C); 31.1 (tr); 33.8 (tr); 34.4 (d); 36.3 (s, 10-C); 36.3 (tr); 44.2 (d); 44.2 (d); 51.6 (d, 17-C); 52.7 (d); 53.4 (s, 13-C); 67.0 (tr, 26-C); 73.3 (d); 84.3 (d); 107.3 (s, 22-C); 119.1 (d, 15-C); 157.0 (s, 14-C); 164.0 (s, CN); 170.7 (s, CO) ppm.

FAB: 486 (MH⁺, 40); 468 (MH⁺ - H₂O, 30); 154 (NBA- Matrix, 100).

HRMS [M⁺] C₂₉H₄₃NO₅: berechnet: 486.3141; gefunden: 486.3142.

Die Molekülstruktur wird durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

3-Pivaloyloxy-12-keton **40**



Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 14 g (42 mmol) 3-Hydroxy-12-keton^[19] und 160 mg (1.3 mmol, 0.03 eq.) DMAP in 140 ml abs. Pyridin mit 8.1 ml (66 mmol, 2 eq.) Pivaloylchlorid versetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlen wird die Lösung auf 2N-HCl-Lösung gegossen und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung und anschließend mit NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknen über MgSO₄ unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 3-Pivaloyloxy-12-keton **40** in Form weißer Kristalle.

IR (KBr): ν = 2952 (s); 2928 (s); 2872 (m); 1724 (s); 1456 (w); 1284 (m); 1164 (s); 1120 (w); 1064 (m); 1012 (w); 980 (m); 900 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.80 (3H, d, J = 6.4 Hz, 27-H); 0.94 (3H, s, 19-H); 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H); 1.17 (9H, s, Piv); 1.28 (3H, s, 18-H); 1.98 (1H, m); 2.34 (1H, dd, J =

14.6 Hz, J = 4.6 Hz, 11-H); 2.44 (1H, m, 8-H), 2.55 (1H, dd, J = 14.6, J = 13.4, 11-H); 3.32 (1H, dd, J = 9.0 Hz, J = 8.2 Hz, 17-H); 3.40 (1H, tr, J = 10.8 Hz, 26-H); 3.51 (1H, m, 26-H); 4.63 (1H, m, 3-H); 4.75 (1H, dd, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

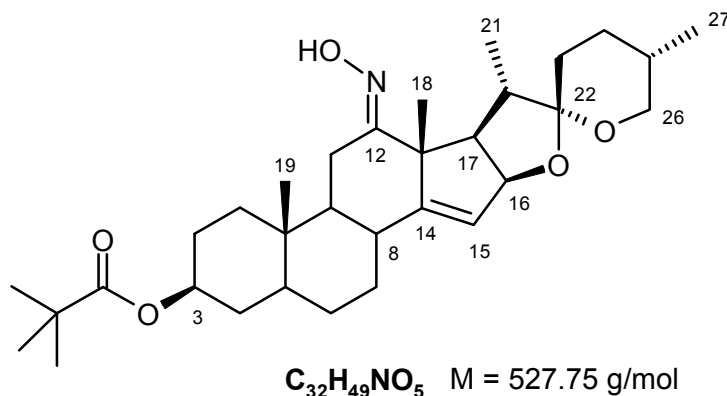
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.7/ 13.7/ 17.1/ 21.0 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 27.1 (q, 3x Piv-CH₃); 27.1 (tr); 27.9 (tr); 28.7 (tr); 29.4 (tr); 30.3 (d, 3-C); 31.2 (tr); 33.7 (tr); 34.2 (d); 36.2 (tr); 36.3 (s, 10-C); 37.3 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 44.0 (d); 44.2 (d); 49.8 (d, 17-C); 53.5 (d); 62.2 (s, 13-C); 67.1 (tr, 26-C); 72.7 (d); 83.9 (d); 107.0 (s, 22-C); 120.0 (d, 15-C); 154.7 (s, 14-C); 178.0 (s, CO); 211.3 (s, 12-CO) ppm.

MS (130°C): m/z = 512 (M⁺, 8); 398 (100).

FAB: 512 (M⁺, 99); 495 (MH⁺- H₂O, 80); 399 (99).

HRMS [M⁺] C₃₂H₄₈O₅: berechnet: 512.3502; gefunden: 512.3505.

3-Pivloyloxy-12-oxim 41



Eine Lösung von 16.5 g (33 mmol) 3-Pivaloyloxy-12-ke-ton **40** und 4.58 g (66 mmol, 2 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid in 200 ml Ethanol-Pyridin (1:1) wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Wasserzugabe wird ein voluminöser Niederschlag ausgefällt, der abfiltriert und ausgiebig mit Wasser und 2N Citronensäure-Lösung gewaschen wird. Der Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen und die Lösung über MgSO₄ getrocknet. Konzentrieren und Trocknen unter reduziertem Druck ergibt 16.65 g (31.6 mmol, 96%) 3-Pivloyloxy-12-oxim **41** als weißes Pulver.

IR (KBr): ν = 3464 (m); 3436 (m); 2952 (s); 2928 (s); 2872 (m); 1724 (s); 1456 (m); 1368 (m); 1284 (s); 1240 (m); 1164 (s); 1116 (m); 1064 (m); 1012 (s); 980 (m); 900 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.79 (3H, d, J = 6.4 Hz, 27-H); 0.94 (3H, s, 19-H); 1.04 (3H, d, J = 6.9 Hz, 21-H); 1.17 (9H, s, Piv); 1.21 (3H, s, 18-H); 2.29 (1H, m, 8-H); 3.37 (1H, dd,

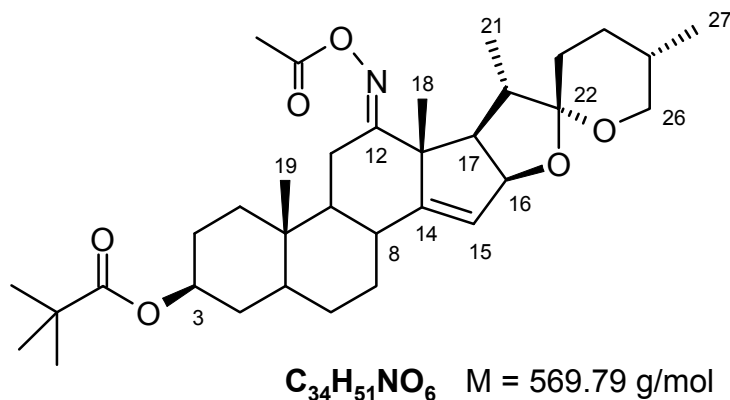
11-H); 3.38 (1H, tr, J = 8.5 Hz, 17-H); 3.42 (1H, tr, J = 10.9 Hz, 26-H); 3.51 (1H, m, 26-H); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.80 (1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 5.39 (1H, s br, 15-H); 7.56 (s, br, -OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.8/ 13.8/ 17.1/ 23.2 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 20.1 (tr, 11-C); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (tr); 28.0 (tr); 28.8 (tr); 29.6 (tr); 30.3 (d, 8-C); 31.4 (tr); 33.7 (tr); 34.4 (d); 36.3 (s, 10-C); 36.3 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 44.2 (d); 44.2 (d); 51.5 (d, 17-C); 52.8 (d); 53.5 (s, 13-C); 67.1 (tr, 26-C); 73.8 (d); 84.3 (d); 107.3 (s, 22-C); 119.2 (d, 15-C); 157.0 (s, 14-C); 164.2 (s, CN); 178.1 (s, CO) ppm.

MS (140°C): m/z = 527 (M⁺, 12); 510 (MH⁺ - H₂O, 29); 413 (23); 316 (21); 141 (100).

HRMS [M⁺] C₃₂H₄₉NO₅: berechnet: 527.3611; gefunden: 527.3609.

3-Pivaloyloxy-12-acetyloxim **42**



Eine Lösung von 16.5 g (31.3 mmol) 3-Pivaloyloxy-12-oxim **41** in Diethylether-Dichlormethan wird mit 3.5 ml (350 mmol, 10 eq.) abs. Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Rühren für 5 Stunden bei Raumtemperatur ergibt das Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum 15.7 g (27.6 mmol, 88%) 3-Pivaloyloxy-12-acetyloxim **42** als weißes Pulver.

IR (KBr): ν = 2952 (s); 2928 (s); 2868 (m); 1768 (s); 1724 (s); 1460 (m); 1364 (s); 1284 (m); 1240 (s); 1204 (s); 1164 (s); 1116 (m); 980 (m); 924 (m); 900 (m) cm⁻¹.

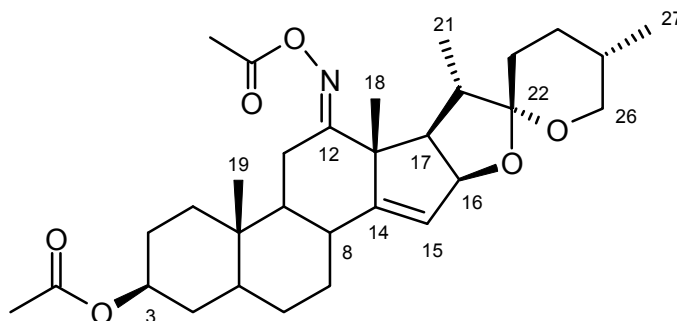
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.79 (3H, d, J = 6.40 Hz, 27-H); 0.93 (3H, s, 19-H); 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz, 21-H); 1.17 (9H, s, Piv-CH₃); 1.27 (3H, s, 18-H); 2.21 (3H, s, N-Ac); 2.29 (1H, m, 8-H); 3.26 (1H, dd, J = 15.4 Hz, J = 4.4 Hz, 11-H); 3.41 (1H, tr, J = 10.9 Hz, 26-H); 3.46 (1H, tr, J = 8.3 Hz, 17-H); 3.51 (1H, m, 26-H); 4.64 (1H, m, 3-H); 4.81 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H); 5.46 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.7/ 13.7/ 17.1/ 20.2 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 22.8 (tr); 23.9 (q, N-Ac); 27.0 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.8 (tr); 28.8 (tr); 29.5 (tr); 30.3 (d, 8-C); 31.4 (tr); 33.7 (tr); 34.3 (d); 36.3 (s, 10-C); 36.3 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 44.1 (d); 44.1 (d); 52.2 (d, 17-C); 52.6 (d); 54.2 (s, 13-C); 67.0 (tr, 26-C); 72.6 (d); 84.0 (d); 107.5 (s, 22-C); 120.3 (d, 15-C); 156.0 (s, 14-C); 170.9 (s, CO); 178.0 (s, Piv-CO) ppm. Das C=N-Kohlenstoffatom (140-170 ppm) fehlt.

MS (160°C): m/z = 569 (M⁺, 2); 510 (100); 395 (94).

HRMS [M⁺] C₃₄H₅₁NO₆: berechnet: 569.3716; gefunden: 569.3716.

3-Acetoxy-12-acetyloxim 42a



C₃₁H₄₅NO₆ M = 527.71 g/mol

Eine Lösung von 49 mg (0.1 mmol) 3-Acetoxy-12-oxim **39** in 1 ml Diethylether wird mit 1.0 ml (1 mmol, 10 eq.) abs. Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Rühren für 90 Minuten bei Raumtemperatur ergibt das Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum 52 mg (0.09 mmol, 99%) 3-Acetoxy-12-acetyloxim **44** als weißes Pulver.

IR (KBr): ν = 2928 (s); 2872 (m); 1768 (s); 1732 (s); 1456 (m); 1364 (s); 1240 (s); 1200 (m); 980 (m); 924 (m); 900 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.78 (3H, d, J = 6.24 Hz, 27-H); 0.91 (3H, s, 19-H); 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H); 1.26 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.20 (3H, s, N-Ac); 2.28 (1H, m, 8-H); 3.25 (1H, dd, J = 15.8 Hz, J = 4.4 Hz, 11-H); 3.36 - 3.53 (3H, m, 17-H/ 2x26-H); 4.66 (1H, m, 3-H); 4.80 (1H, dd, J = 7.9 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 5.45 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.7/ 13.7/ 17.1/ 20.2 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.3 (q, Ac); 22.8 (tr); 23.9 (q, N-Ac); 27.1 (tr); 27.8 (tr); 28.8 (tr); 29.5 (tr); 30.3 (d, 8-C); 31.4 (tr); 33.7 (tr); 34.3 (d); 36.3 (s, 10-C); 36.3 (tr); 44.1 (d); 44.1 (d); 52.1 (d, 17-C); 52.5 (d); 54.2

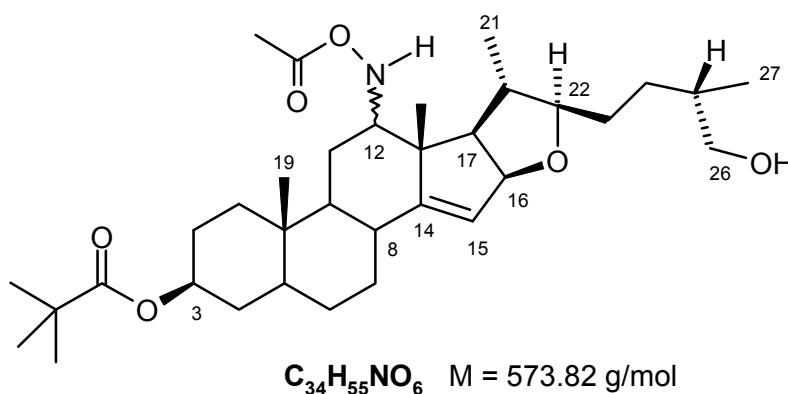
(s, 13-C); 67.0 (tr, 26-C); 73.0 (d); 83.9 (d); 107.4 (s, 22-C); 120.3 (d, 15-C); 155.9 (s, 14-C); 170.5 (s, CO); 170.9 (s, CO) ppm. Das C=N-Kohlenstoffatom (140-170 ppm) fehlt.

MS (150°C): m/z = 527 (M⁺, 2); 468 (95); 353 (100).

FAB: 527 (M⁺, 27); 526 (M⁺-H, 67); 550 (100).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₅NO₆: berechnet: 527.3247; gefunden: 527.3250.

12-Acetylhydroxylamino-Furosten 45



Eine Lösung von 150 mg (0.23 mmol) 3-Pivaloyloxy-12-acetyloxim **42** in 2 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit 16 mg (0.25 mmol, 1.1 eq.) Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 30 Minuten wird die Reaktionslösung vorsichtig mit ges. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißer Schaum, 106 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt als Hauptprodukt 35 mg (0.06 mmol, 27 %) eines reinen Isomers von **45** (absolute Konfiguration an C-12 nicht bekannt, Strukturdaten) und daneben 54 mg (0.09 mmol, 41 %) der Isomerenmischung als weiße Schäume.

IR (CHCl₃): ν = 3692 (w); 3608 (w); 3012 (w); 2956 (s); 2932 (s); 2872 (s); 1736 (s); 1716 (s); 1480 (m); 1460 (m); 1368 (s); 1232 (s); 1172 (m); 1128 (m); 1008 (m) cm⁻¹.

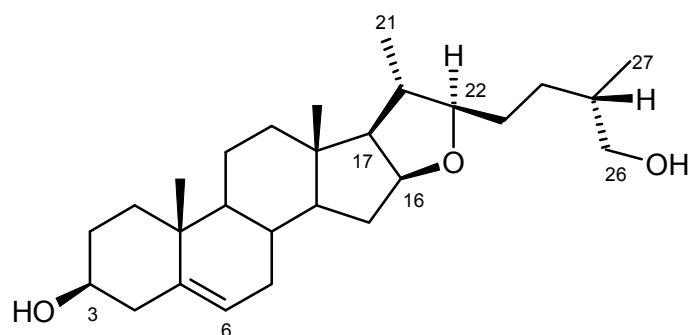
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.89 (3H, s); 0.89 (3H, d, J = 6.8 Hz); 1.00 (3H, s); 1.11 (3H, d, J = 6.6 Hz); 1.16 (9H, s, Piv); 2.10 (3H, s, N-Ac); 2.40 (1H, tr, 7.8 Hz, 17-H), 2.50 (1H, m); 3.32 (1H, dtr, J = 2.9 Hz, J = 8.3 Hz, 22-H); 3.42 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.1 Hz, 26-H); 3.49 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 6.0 Hz, 26-H); 4.63 (1H, m, 3-H); 4.73 (1H, dd, J = 8.2 Hz, J = 2.1 Hz, 16-H); 5.39 (1H, s br, 15-H); 7.65 (1H, s br, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 12.0/ 15.8/ 16.6/ 17.0 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 19.3 (q, N-Ac); 25.9 (tr); 26.9 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (tr); 28.0 (tr); 29.6 (tr); 30.4 (tr); 33.7 (tr); 34.5 (d); 35.8 (d); 35.9 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 40.1 (d); 44.3 (d); 50.3 (s, 13-C); 52.3 (d); 59.9 (d, 17-C); 68.1 (tr, 26-C); 69.7 (d); 72.9 (d, 3-C); 86.1 (d, 16-C); 87.5 (d, 22-C); 118.8 (d, 15-C); 158.8 (s, 14-C); 171.2 (s, CO); 178.1 (s, Piv-CO) ppm.

FAB: 574 (MH⁺, 100); 514 (47); 398 (62).; 154 (NBA-Matrix, 58).

HRMS [M⁺] C₃₄H₅₅NO₆: berechnet: 573.4029; gefunden: 573.4035.

3,26-Dihydroxyfurosten 46



C₂₇H₄₄O₃ M = 416.65 g/mol

Eine Suspension von 200 mg (0.48 mmol) Diosgenin **10** in 3 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit festem Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2 Stunden wird die Reaktionslösung vorsichtig mit ges. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (150 mg, weißes Pulver) wird aus Methanol-Petrolether umkristallisiert und ergibt 195 mg (0.47 mmol, 97 %) 3,26-Dihydroxyfurosten **46** als weißes Pulver.

IR (CHCl₃): ν = 3612 (w); 3420 (w); 3000 (m); 2932 (s); 2904 (s); 2868 (m); 1452 (w); 1376 (w); 1240 (s); 1132 (w); 1096 (m); 1044 (s); 1016 (m); 964 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.80 (3H, s); 0.90 (3H, d, J = 6.7 Hz); 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-C); 1.01 (3H, s); 1.94 - 2.04 (2H, m), 2.17 - 2.32 (2H, m); 3.32 (1H, dtr, J = 2.8 Hz, J = 8.2 Hz, 22-H); 3.41 - 3.54 (3H, m, 2x 26-H/ 3-H); 4.29 (1H, m, 17-H); 5.33 (1H, m, 6-H) ppm.

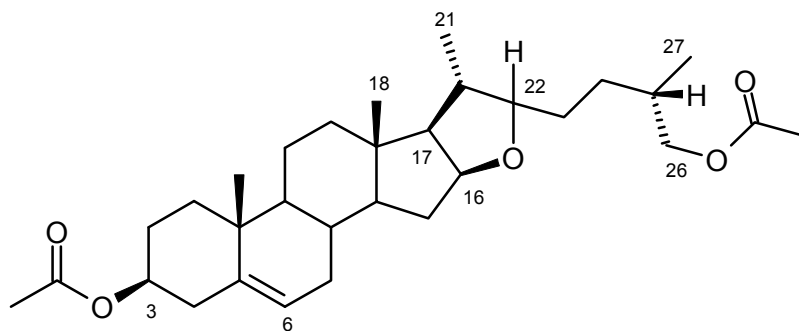
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 16.4/ 16.6/ 18.9/ 19.4 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 20.7 (tr); 30.1 (tr); 30.4 (tr); 31.6 (d); 31.6 (tr); 32.0 (tr); 32.2 (tr); 35.7 (tr); 36.6 (s, 10-C); 37.2 (tr);

37.9 (d); 39.4 (tr); 40.7 (s, 13-C); 42.3 (d); 50.1 (d); 57.0 (d); 65.1 (d); 68.0 (tr); 71.7 (d); 83.2 (d); 90.3 (d); 121.4 (d); 140.8 (s) ppm.

MS (120°C): m/z = 417 (MH⁺, 3); 272 (100); 105 (73).

HRMS [M⁺] C₂₇H₄₄O₃: berechnet: 416.3290; gefunden: 416.3291.

3,26-Diacetoxystrophenol **47**



C₃₁H₄₈O₅ M = 500.73 g/mol

Eine Lösung von 40 mg (0.096 mmol) 3,26-Dihydroxystrophenol **46** in 1 ml abs. Dichlormethan - abs. Pyridin (2:1) wird unter Argonatmosphäre mit 0.2 ml (2 mmol, 20 eq.) abs. Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Nach Rühren für 3 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit ges. Na₂CO₃-Lösung hydrolysiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 2N-HCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und ergibt nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck 44 mg (0.089 mmol, 92 %) 3,26-Diacetoxystrophenol **47** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 2952 (s); 2904 (m); 2868 (m); 2852 (m); 1724 (s); 1376 (w); 1252 (s); 1156 (w); 1136 (w); 1096 (w); 1032 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.79 (3H, s); 0.92 (3H, d, J = 6.8 Hz); 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz); 1.03 (3H, s); 2.02 (3H, s, Ac); 2.04 (3H, s, Ac); 2.27 - 2.32 (2H, m); 3.30 (1H, dtr, J = 4.1 Hz, J = 8.3 Hz, 22-H); 3.85 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 6.9 Hz, 26-H); 3.95 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 5.6 Hz, 26-H); 4.29 (1H, m, 17-H); 4.59 (1H, m, 3-H); 5.36 (1H, d br, J = 5.1 Hz, 6-H) ppm.

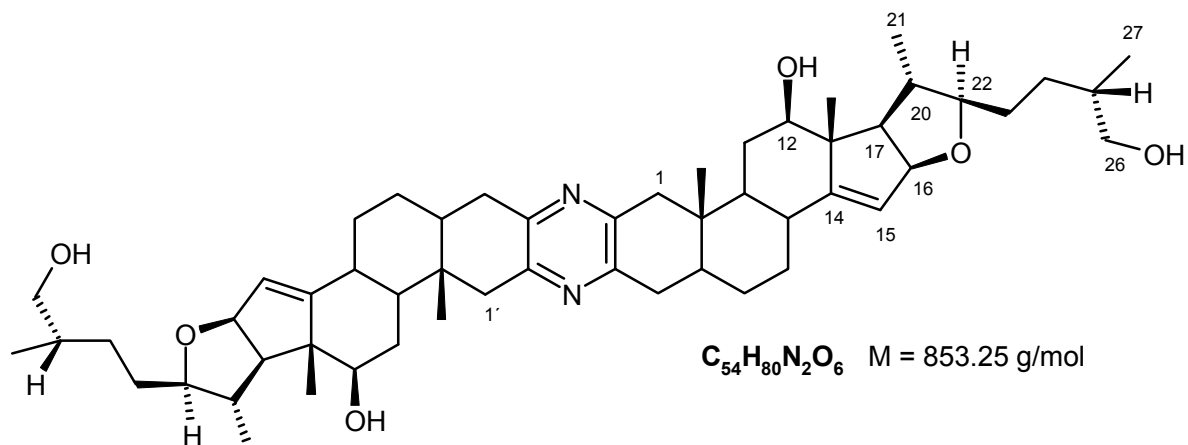
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 16.4/ 16.7/ 18.9/ 19.3 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 20.6 (tr); 20.9 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 27.7 (tr); 30.4 (tr); 30.8 (tr); 31.5 (d); 31.9 (tr); 32.2 (tr); 32.7 (d); 36.7 (s, 10-C); 37.0 (tr); 38.9 (d); 38.0 (tr); 39.4 (tr); 40.6 (s, 13-C); 50.0 (d); 56.8 (d); 65.1

(d); 69.3 (tr); 73.8 (d); 83.2 (d); 90.1 (d); 122.3 (d); 139.6 (s); 170.5 (s, Ac); 171.2 (s, Ac) ppm.

FAB: 501 (MH⁺, 66); 441 (45); 147 (100).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₈O₅: berechnet: 500.3518; gefunden: 500.3499.

12,12',26,26'-Tetrahydroxyfurosten 48



Eine Suspension von 170 mg (0.2 mmol) des dimeren 12,12'-Diketons^[12] in 2 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit 71 mg (1.1 mmol, 5 eq.) Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 60 Minuten wird die Reaktionslösung vorsichtig mit ges. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organische Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergibt 164 mg (0.19 mmol, 96 %) 12,12',26,26'-Tetrahydroxyfurosten **48** als weißes Pulver.

IR (CHCl₃): ν = 3616 (w); 2956 (s); 2932 (s); 2872 (s); 1648 (w); 1600 (w); 1460 (m); 1400 (s); 1328 (w); 1232 (m); 1252 (w); 1100 (m); 1032 (m); 964 (m) cm⁻¹.

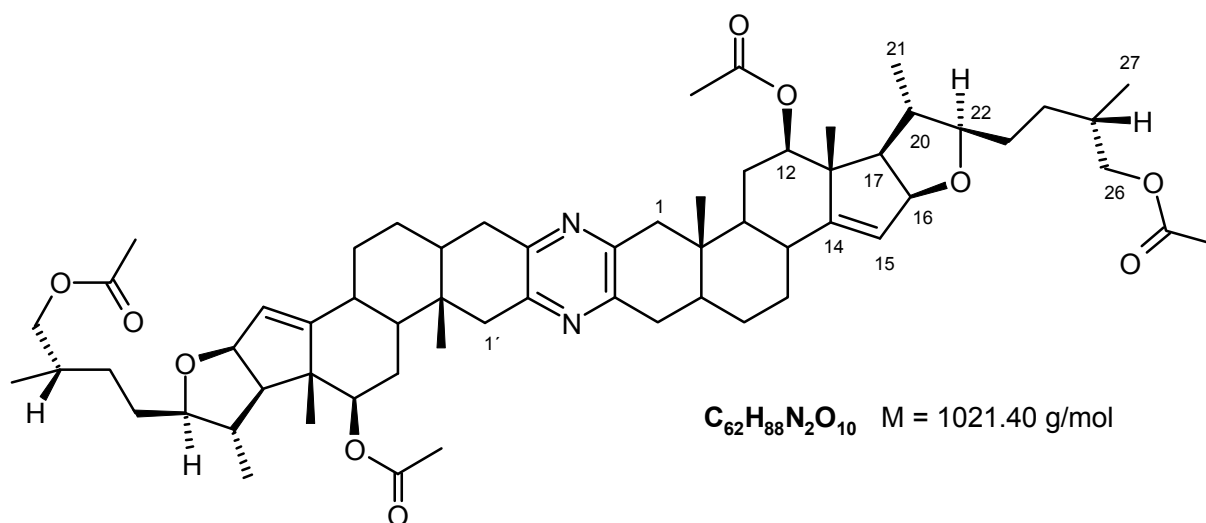
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.85 (6H, s, 19-C/19'-H); 0.89 (6H, d, J = 6.8 Hz, 27-H/27'-H); 1.03 (6H, s, 18-H/18'-H); 1.04 (6H, d, J = 6.5 Hz, 21-H/21'-H); 2.31 (2H, tr, 8.0 Hz, 17-H/17'-H); 2.44 - 2.64 (4H, m, benzyl.-H); 2.76 - 2.93 (4H, m, benzyl.-H); 3.23 (2H, dd, J = 10.6 Hz, J = 4.4 Hz, 11-H/11'-H); 3.31 (2H, dtr, J = 5.8 Hz, J = 8.6 Hz, 22-H/22'-H); 3.42 (2H, dd, J = 10.7 Hz, J = 6.2 Hz, 26-H/26'-H); 3.48 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 6.2 Hz, 26-H/26'-H); 4.76 (2H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H/16'-H); 5.43 (1H, s br, 15-H/15'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.8/13.9/16.6/16.8 (alle q, 18-/18'-/19-/19'-/21-/21'-/27/27'-C); 28.0 (tr); 29.2 (tr); 30.1 (tr); 30.1 (tr); 30.3 (tr); 33.8 (d); 35.2 (tr); 35.8 (d); 35.9 (s,

10-/ 10'-C); 41.2 (d); 41.4 (d); 45.6 (d); 51.9 (d); 52.9 (s, 13-/ 13'-C); 59.2 (d); 68.0 (tr, 26-/ 26'-C); 79.2 (d); 86.0 (d); 87.1 (d); 119.8 (d, 15-/ 15'-C); 148.4 (s, CN); 148.5 (s, CN); 157.6 (s, 14-C) ppm. *Allen Signalen liegen jeweils zwei C-Atome des symmetrischen Moleküls zugrunde.*

FAB: 853 (M^+ , 42); 154 (NBA-Matrix, 92); 136 (100).

12,12',26,26'-Tetraacetoxyfurosten **49**



Eine Suspension von 164 (0.19 mmol) 12,12',26,26'-Tetrahydroxyfurosten **48** in 3 ml abs. Dichlormethan wird mit 0.4 ml (4 mmol, 5 eq.) abs. Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Nach Rühren für 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit ges. Na_2CO_3 -Lösung hydrolysiert und anschließend mit Dichlormethan und Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelber Schaum, 150 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 125 mg (0.12 mmol, 64 %) 12,12',26,26'-Tetraacetoxyfurosten **49** als weißen Schaum.

IR ($CHCl_3$): $\nu = 2960$ (m); 2930 (m); 2873 (w); 2860 (w); 1730 (s); 1730 (s); 1400 (m); 1373 (m); 1247 (s); 1027 (m); 1001 (w) cm^{-1} .

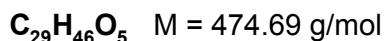
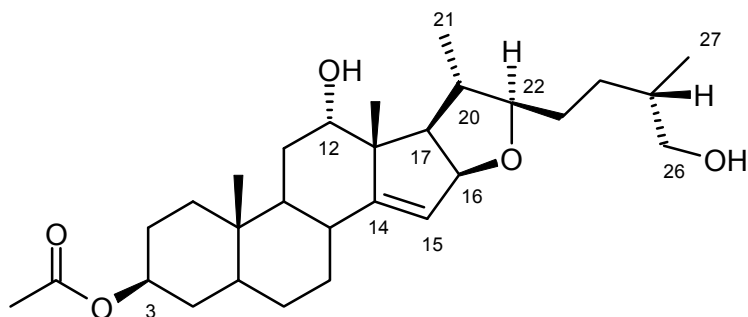
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.84$ (6H, s, 19-C/19'-H); 0.91 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, 27-H/27'-H); 0.97 (6H, s, 18-H/18'-H); 1.10 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, 21-H/21'-H); 2.04 (6H, s, 2xAc); 2.07 (6H, s, 2xAc); 2.14 (2H, tr, 8.0 Hz, 17-H/17'-H), 2.48 - 2.63 (4H, m, benzyl.-H); 2.74 -

2.89 (4H, m, benzyl.-H), 3.24 (2H, dtr, $J = 3.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 22-H/ 22'-H); 3.82 - 3.97 (4H, m, 4x26-H/ 26'-H); 4.48 (2H, dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 11-H/ 11'-H); 4.74 (2H, dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 16-H/ 16'-H); 5.48 (1H, s br, 15-H/ 15'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 11.8/ 15.6/ 16.7/ 16.8$ (alle q, 18-/ 18'-/ 19-/ 19'-/21-/ 21'-/ 27/ 27'-C); 21.0 (q, Ac); 21.2 (q, Ac); 26.6 (tr); 27.9 (tr); 29.1 (tr); 30.5 (tr); 30.7 (tr); 32.8 (d); 33.9 (d); 35.1 (tr); 35.9 (s, 10-/ 10'-C); 41.1 (d); 41.3 (d); 45.6 (tr); 51.4 (d); 52.6 (s, 13-/ 13'-C); 59.4 (d); 69.4 (tr, 26-/ 26'-C); 80.9 (d); 85.9 (d); 87.1 (d); 120.4 (d, 15-/ 15'-C); 148.2 (s, CN); 148.4 (s, CN); 157.0 (s, 14-C); 170.4 (s, CO); 171.3 (s, CO) ppm. *Allen Signalen liegen jeweils zwei C-Atome des symmetrischen Moleküls zugrunde.*

FAB: 1022 (MH^+ , 100); 962 (18); 154 (NBA-Matrix, 17).

3-Acetoxy-12,26-dihydroxyfurosten **50**



Eine Lösung von 150 mg (0.31 mmol) Homoallylalkohol **7** in 1 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 90 Minuten wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt, vorsichtig mit ges. Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (150 mg, weißer Schaum) wird mit Ethylacetat als Laufmittel über Kieselgel filtriert und ergibt 140 mg (0.29 mmol, 94 %) 3-Acetoxy-12,26-dihydroxyfurosten **50** als weißen Schaum.

IR (CHCl_3): $\nu = 2936$ (m); 2872 (w); 1724 (m); 1456 (w); 1380 (w); 1264 (s); 1100 (w); 1028 (m); 960 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.87$ (3H, s, 19-H); 0.89 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 27-H); 0.98 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 21-H); 1.12 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.12 (1H, m, 8-H), 2.52 (1H, tr, $J =$

8.9 Hz, 17-H); 3.30 (1H, dtr, J = 2.8 Hz, J = 8.4 Hz, 22-H); 3.43 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 6.1 Hz, 26-H); 3.49 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.0 Hz, 26-H); 3.67 (1H, s br, 12-H); 4.66 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, J = 8.2 Hz, J = 1.6 Hz, 16-H); 5.51 (1H, s br, 15-H) ppm.

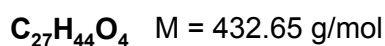
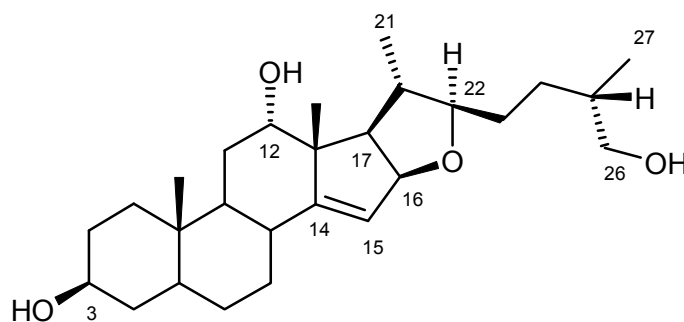
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.9/ 16.6/ 16.8/ 18.9 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 28.6 (tr); 29.5 (tr); 30.0 (tr); 30.1 (tr); 33.8 (tr); 34.4 (d, 25-C); 35.8 (s, 10-C); 35.8 (d); 36.4 (tr); 41.7 (d); 44.6 (d); 49.7 (d); 52.7 (s, 13-C); 55.8 (d, 17-C); 68.1 (tr, 26-C); 73.3 (d, 3-C); 76.1 (d, 12-C); 86.1 (d, 16-C); 86.5 (d, 22-C); 121.5 (d, 15-C); 154.0 (s, 14-C); 170.6 (s, CO) ppm.

MS (170°C): m/z = 475 (MH⁺, 13); 358 (100); 340 (65).

FAB: 475 (MH⁺, 77); 359 (35); 154 (NBA - Matrix, 100).

HRMS [M⁺] C₂₉H₄₆O₅: berechnet: 474.3345; gefunden: 474.3347.

3,12,26-Trihydroxyfurosten **51**



Eine Lösung von 356 mg (0.75 mmol) 3-Acetoxy-12,26-dihydroxyfurosten **50** in 2 ml Dichlormethan wird mit einer Lösung von 84 mg (1.5 mmol, 2 eq.) KOH in 1 ml Methanol versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2 Stunden wird die Lösung mit H₂O hydrolysiert. Es wird mit 2N-HCl-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergibt 320 mg (0.75 mmol, 99 %) 3,12,26-Trihydroxyfurosten **51** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 3440 (s); 3420 (s); 3000 (m); 2932 (s); 2860 (m); 1652 (m); 1456 (w); 1388 (w); 1264 (m); 1100 (w); 1036 (m); 908 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.86 (3H, s, 19-H); 0.89 (3H, d, J = 6.7 Hz, 27-H); 0.98 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H); 1.11(3H, s, 18-H); 2.12 (1H, m, 8-H); 2.52 (1H, tr, J = 8.8 Hz, 17-H);

3.29 (1H, dtr, J = 2.6 Hz, J = 8.0 Hz, 22-H); 3.42 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 6.1 Hz, 26-H); 3.47 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 6.9 Hz, 26-H); 4.00 (1H, m, 3-H); 3.66 (1H, s br, 12-H); 4.79 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.6 Hz, 16-H); 5.50 (1H, s br, 15-H) ppm.

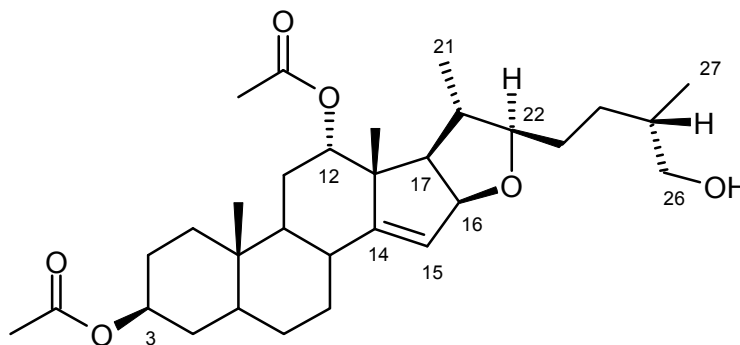
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 12.0/ 16.6/ 16.8/ 18.9 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 28.2 (tr); 28.6 (tr); 29.6 (tr); 29.9 (tr); 30.0 (tr); 31.2 (tr); 34.5 (d, 25-C); 35.7 (d); 35.8 (s, 10-C); 36.7 (tr); 37.9 (tr); 41.6 (d); 44.8 (d); 49.8 (d); 52.7 (s, 13-C); 55.7 (d, 17-C); 68.0 (tr, 26-C); 70.6 (d, 3-C); 76.2 (d, 12-C); 86.1 (d, 16-C); 86.5 (d, 22-C); 121.3 (d, 15-C); 154.2 (s, 14-C) ppm.

MS (130°C): m/z = 432 (M⁺, 8); 316 (100); 299 (62).

FAB: 433 (MH⁺, 65); 154 (NBA - Matrix, 100).

HRMS [M⁺] C₂₇H₄₄O₄: berechnet: 432.3240; gefunden: 432.3236.

3,12-Diacetoxy-26-hydroxyfurosten **52**



C₃₁H₄₈O₆ M = 516.72 g/mol

Eine Suspension von 6.26 g (12.2 mmol) 3,12-Diacetat^[142] **33** in 2 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit 917 mg (14.6 mmol, 1.2 eq.) Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2.5 Stunden wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt, vorsichtig mit ges. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organische Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergibt 6.02 g (11.6 mmol, 95 %) 3,12-Diacetoxy-26-hydroxyfurosten **52** als weißes Pulver.

IR (CHCl₃): ν = 3452 (w); 3428 (w); 2940 (m); 2936 (m); 2872 (w); 1724 (s); 1648 (w); 1456 (w); 1376 (m); 1252 (s); 1176 (w); 1104 (w); 1028 (s); 960 (w); 960 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.85 (3H, s, 19-H); 0.88 (3H, d, J = 6.6 Hz, 27-H); 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H); 1.13 (3H, s, 18-H); 2.00 (3H, s, Ac); 2.02 (3H, s, Ac); 2.09 (1H, tr, J =

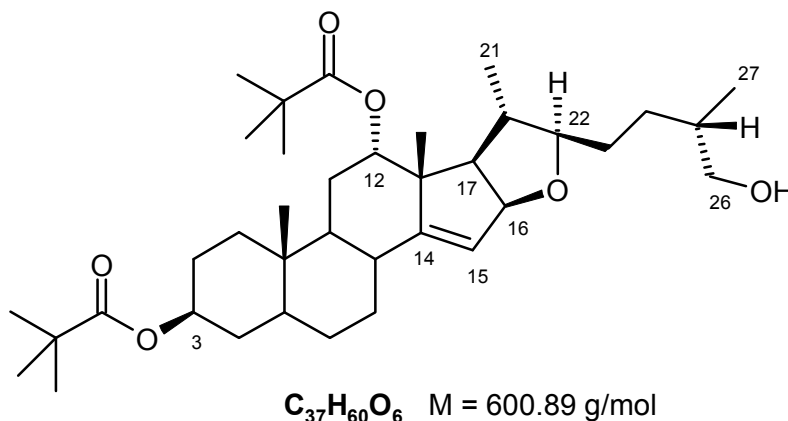
8.6 Hz, 17-H); 2.12 (1H, m, 8-H); 3.29 (1H, m, 22-H); 3.42 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.0 Hz, 26-H); 3.48 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.0 Hz, 26-H); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.75 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.7 Hz, 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.42 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.8/ 16.6/ 16.8/ 19.0 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 26.1 (tr); 27.2 (tr); 28.0 (tr); 29.4 (tr); 30.0 (tr); 30.2 (tr); 33.8 (tr); 34.3 (d, 25-C); 35.6 (s, 10-C); 35.7 (d); 36.5 (tr); 41.2 (d); 44.4 (d); 49.8 (d); 50.3 (s, 13-C); 55.6 (d, 17-C); 68.0 (tr, 26-C); 73.3 (d, 3-C); 78.1 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.8 (d, 22-C); 120.8 (d, 15-C); 153.5 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.7 (s, CO) ppm.

MS (170°C): m/z = 516 (MH⁺, 7); 456 (26); 340 (100).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₈O₆: berechnet: 516.3450; gefunden: 516.3450.

3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53**



Eine Lösung von 3 g (5.0 mmol) Dipivalat **29** in 10 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit 400 mg (6.3 mmol, 1.3 eq.) Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 10 Stunden wird die Reaktionslösung vorsichtig mit ges. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißer Schaum, 2.89 g) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt als Hauptprodukt 2.12 g (3.53 mmol, 71 %) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53** und daneben 300 mg (0.46 mmol, 9 %) 26-Acetoxy-3,12-dipivaloyloxyfurosten **54** als weiße Schäume.

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s); 2932 (s); 2872 (s); 1716 (s); 1480 (m); 1460 (m); 1396 (m); 1164 (m); 1032 (m); 1008 (m) cm⁻¹.

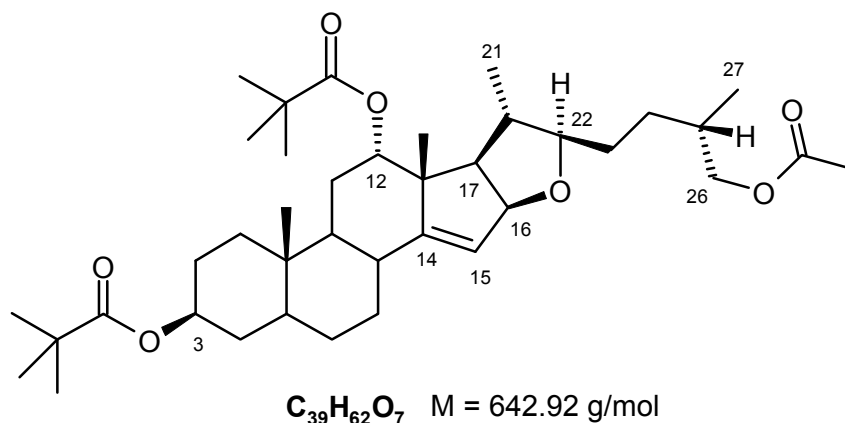
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.86 (3H, s, 19-H); 0.89 (3H, d, J = 6.7 Hz, 27-H); 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H); 1.15 (3H, s, 18-H); 1.15 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv); 2.12 (1H, tr, 8.5 Hz, 17-H), 2.14 (1H, m); 3.27 (1H, dtr, J = 2.8 Hz, J = 8.9 Hz, 22-H); 3.42 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 6.3 Hz, 26-H); 3.49 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 6.0 Hz, 26-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.9/ 16.6/ 16.9/ 19.3 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.0 (tr); 26.9 (tr); 27.1 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 28.1 (tr); 29.6 (tr); 30.2 (tr); 33.7 (tr); 34.4 (d, 25-H); 35.5 (s, 10-C); 35.7 (d); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 40.1 (d); 44.5 (d); 50.0 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.8 (d, 17-C); 68.1 (tr, 26-C); 72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.8 (d, 22-C); 120.1 (d, 15-C); 154.6 (s, 14-C); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

MS (160°C): m/z = 601 (MH⁺, 7); 499 (27); 382 (100).

HRMS [M⁺] C₃₇H₆₀O₆: berechnet: 600.4390; gefunden: 600.4386.

26-Acetoxy-3,12-dipivaloyloxyfurosten 54



Eine Lösung von 30 mg (0.05 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53** in 0.5 ml Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre und bei Eiskühlung mit 0.1 ml (1 mmol, 20 eq.) abs. Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Nach Rühren für 60 Minuten bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit ges. Na₂CO₃-Lösung hydrolysiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelbliches Pulver, 35 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als

Laufmittel gereinigt und ergibt 30 mg (0.049 mmol, 98 %) 26-Acetoxy-3,12-dipivaloyloxyfurosten **54** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 2956 (s); 2932 (s); 2872 (m); 1716 (s); 1480 (m); 1460 (m); 1396 (m); 1368 (m); 1284 (m); 1244 (m); 1164 (m); 1032 (m); 1008 (m) cm⁻¹.

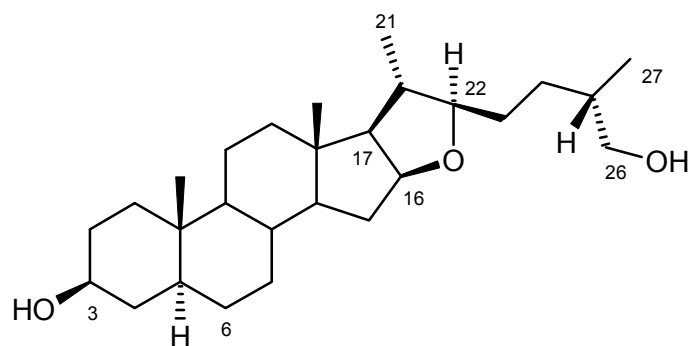
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.86 (3H, s, 19-H); 0.91 (3H, d, J = 6.8 Hz, 27-H); 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H); 1.15 (3H, s, 18-H); 1.16 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv); 2.04 (3H, s, Ac); 2.12 (1H, tr, 8.5 Hz, 17-H), 2.14 (1H, m); 3.25 (1H, dtr, J = 2.5 Hz, J = 8.4 Hz, 22-H); 3.85 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 6.8 Hz, 26-H); 3.95 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 5.8 Hz, 26-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.44 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.9/ 16.7/ 16.9/ 19.4 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.9 (tr); 26.0 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (tr); 28.1 (tr); 30.0 (tr); 30.5 (tr); 30.5 (tr); 32.7 (tr); 33.7 (tr); 34.5 (d); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.4 (d); 44.5 (d); 50.0 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.8 (d, 17-C); 69.4(tr, 26-C); 72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.7 (d, 22-C); 120.2 (d, 15-C); 154.7 (s, 14-C); 171.2 (s, CO); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

FAB: 642 (M⁺, 35); 281 (100); 207 (97).

HRMS [M⁺] C₃₉H₆₂O₇: berechnet: 642.4496; gefunden: 642.4495.

3,26-Dihydroxy-5 α -furostan **55**



Eine Suspension von 300 mg (0.72 mmol) Tigogenin (*industrielles Rohprodukt, nicht ganz rein*) in 3 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit festem Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2 Stunden wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt, vorsichtig mit ges. Na₂CO₃-Lösung

neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißes Pulver, 232 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 165 mg 3,26-Dihydroxyfurostan **55** als weißes Pulver (0.39 mmol, 55 % - *die mäßige Ausbeute resultiert aus unreinem Edukt und Schwierigkeiten bei der chromatographischen Trennung, da das Produkt zur Kristallisation neigt*).

IR (CHCl_3): $\nu = 3612$ (w); 2996 (m); 2932 (s); 2848 (s); 1452 (m); 1380 (w); 1240 (w); 1096 (w); 1072 (w); 1032 (s); 960 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.77$ (3H, s); 0.81 (3H, s); 0.90 (3H, d, $J = 6.8$); 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); 1.99 (1H, m), 3.31 (1H, m, 22-H); 3.45 (2H, m, 2x 26-H); 3.57 (1H, m, 3-H); 4.27 (1H, m, 16-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 16.3/ 16.6/ 16.6/ 18.9$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 20.9 (tr); 28.6 (tr); 30.0 (tr); 30.3 (tr); 31.5 (tr); 32.1 (tr); 32.2 (tr); 35.3 (d); 36.5 (s, 10-C); 35.7 (d); 37.0 (tr); 37.9 (d); 38.2 (tr); 39.7 (tr); 41.0 (s, 13-C); 44.8 (d); 54.4 (d); 56.7 (d); 65.2 (d); 68.0 (tr); 71.2 (d); 83.2 (d); 90.3 (d); ppm.

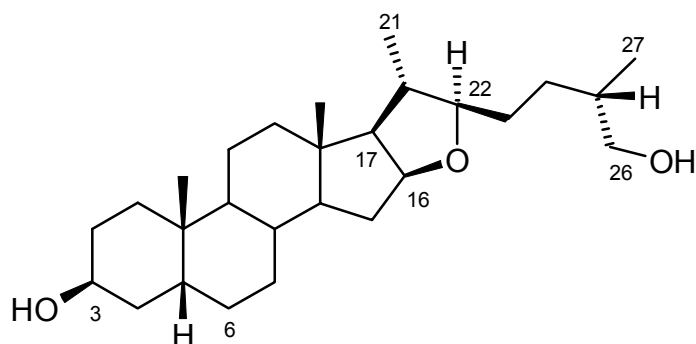
MS (160°C): $m/z = 418$ (M^+ , 5); 331 (32); 274 (100).

FAB: 420 (100); 418 (M^+ , 28); 154 (NBA-Matrix, 92).

HRMS [M^+] $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$: berechnet: 418.3447; gefunden: 418.3445.

Die Molekülstruktur wird durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

3,26-Dihydroxy-5 β -furostan **56**



$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$ $M = 418.67$ g/mol

Eine Suspension von 300 mg (0.72 mmol) Smilagenin (*industrielles Rohprodukt, nicht ganz rein*) in 3 ml Eisessig wird unter starkem Rühren mit festem Natriumcyanoborhydrid versetzt (Gasentwicklung!). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2 Stunden wird die

Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt, vorsichtig mit ges. Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißes Pulver, 272 mg) wird mit Petrolether-Ethylacetat und dann Dichlormethan als Laufmittel über Kieselgel filtriert und ergibt 230 mg (0.55 mmol, 76 % - s. **55**) 3,26-Dihydroxyfurostan **56** als weißen Schaum.

IR (CHCl_3): $\nu = 3404$ (m); 2932 (s); 2864 (m); 1448 (w); 1376 (w); 1096 (w); 1032 (m); 1004 (w); 988 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.77$ (3H, s); 0.90 (3H, d, $J = 6.6$); 0.97 (3H, s); 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); 1.96 (1H, m), 3.31 (1H, dtr, $J = 3.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz; 22-H); 3.46 (2H, m, 2x 26-H); 4.01 (1H, m, 3-H); 4.28 (1H, d, tr, $J = 7.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 16-H) ppm.

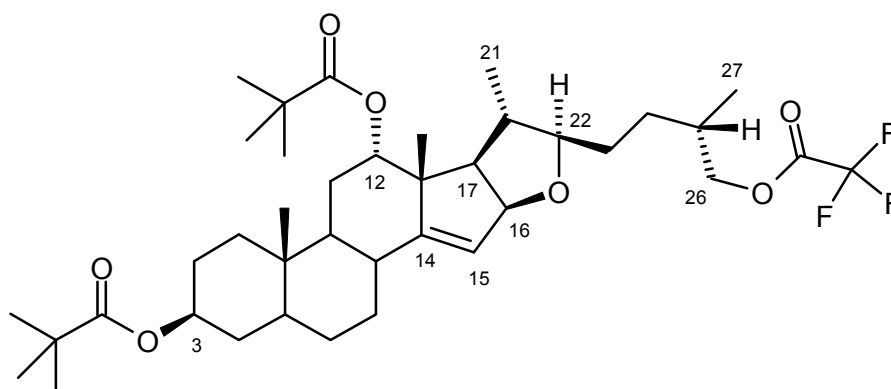
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 16.6/ 16.6/ 18.9/ 23.9$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 20.7 (tr); 26.4 (tr); 26.5 (tr); 27.8 (tr); 29.9 (tr); 30.1 (tr); 30.3 (tr); 32.2 (tr); 33.5 (tr); 35.2 (s, 10-C); 35.4 (d); 35.7 (d); 36.5 (d); 37.9 (d); 39.8 (d); 39.9 (tr); 41.1 (s, 13-C); 56.9 (d); 65.3 (d); 67.0 (d); 68.0 (tr); 83.3 (d); 90.3 (d); ppm.

MS (160°C): $m/z = 418$ (M^+ , 5); 331 (38); 274 (100).

FAB: 419 (MH^+ , 97); 154 (NBA-Matrix, 100).

HRMS [M^+] $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$: berechnet: 418.3447; gefunden: 418.3449.

3,12-Dipivaloyloxy-26-trifluoracetoxyfurosten **57**



Eine Suspension von 100 mg (0.17 mmol) 3,12-Divalat **29** in 0.5 ml Trifluoressigsäure wird unter Argonatmosphäre mit 0.06 ml (0.67 mmol, 4 eq.) Triethylsilan versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 4 Stunden wird die Reaktionslösung mit Diethylether verdünnt, vorsichtig mit ges. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/ Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 40 mg (0.06 mmol, 35 %) 3,12-Divaloyloxy-26-trifluoracetoxysten **57** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 2972 (m); 2936 (s); 2872 (m); 1780 (s); 1716 (s); 1480 (m); 1460 (m); 1284 (m); 1228 (s); 1168 (s) cm⁻¹.

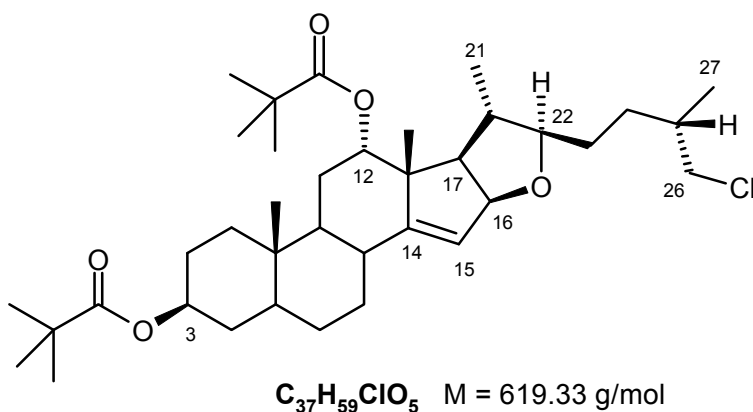
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.86 (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, J = 5.2 Hz); 0.96 (3H, d, J = 5.7 Hz, 21-H); 1.15 (3H, s); 1.16 (9H, s, Piv); 1.17 (9H, s, Piv); 2.13 (1H, tr, 8.6 Hz, 17-H); 2.15 (1H, m); 3.24 (1H, m, 22-H); 4.14 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.8 Hz, 26-H); 4.23 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 5.8 Hz, 26-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.78 (1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.44 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.9/ 16.4/ 16.9/ 19.3 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.0 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (tr); 28.1 (tr); 29.5 (tr); 30.1 (tr); 30.3 (tr); 32.5 (d); 33.7 (tr); 34.5 (d); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.4 (d); 44.5 (d); 50.0 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.8 (d, 17-C); 72.7 (tr, 26-C); 72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.4 (d, 16-C); 86.4 (d, 22-C); 114.5 (q, J_{CF} = 284 Hz); 120.1 (d, 15-C); 154.7 (s, 14-C); 157.6 (q, J_{CF} = 42 Hz); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

FAB: 696 (M⁺, 25); 281 (95); 221 (100).

HRMS [M⁺] C₃₉H₅₉O₇F₃: berechnet: 696.4213; gefunden: 696.4218.

26-Chloro-3,12-divaloyloxyfurosten **62**



Eine Lösung von 180 mg (0.3 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53** in 1 ml Pyridin wird unter Argonatmosphäre mit 86 mg (0.45 mmol, 1.5 eq.) p-Toluolsulfonylchlorid und 56 mg (0.45 mmol, 1.5 eq.) DMAP versetzt. Nach 2 Stunden Kochen unter Rückfluß werden der Reaktionslösung zunächst Diethylether und 2N-HCl-Lösung zugesetzt. Anschließend wird mit Diethylether und Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelblicher Schaum, 125 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 66 mg (0.11 mmol, 36 %) 26-Chloro-3,12-dipivaloyloxyfurosten **62** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 2960 (m); 2956 (m); 2932 (m); 2872 (w); 1716 (s); 1480 (w); 1460 (w); 1396 (w); 1264 (s); 1228 (w); 1164 (s); 1008 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.87 (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz); 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz); 1.15 (3H, s, 18-H); 1.16 (9H, s, Piv-CH₃); 1.16 (9H, s, Piv-CH₃); 2.21 (1H, tr, 8.4 Hz, 17-H); 2.17 (1H, m); 3.26 (1H, dtr, J = 2.2 Hz, J = 8.4 Hz, 22-H); 3.40 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 6.3 Hz, 26-H); 3.48 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 4.9 Hz, 26-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 1.7 Hz, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.44 (1H, s br, 15-H) ppm.

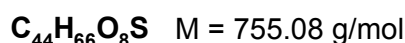
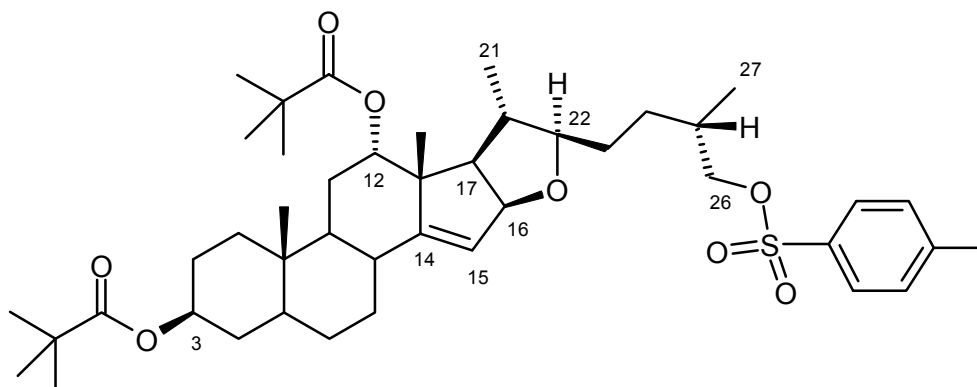
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.9/ 17.0/ 17.6/ 19.4 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.0 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (tr); 28.1 (tr); 29.6 (tr); 30.5 (tr); 31.1 (tr); 33.7 (tr); 34.5 (d); 35.5 (s, 10-C); 35.7 (d); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.4 (d); 44.5 (d); 50.0 (d); 50.2 (s, 13-C); 51.1 (tr, 26-C); 55.9 (d, 17-C); 72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.6 (d, 22-C); 120.1 (d, 15-C); 154.7 (s, 14-C); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

MS (180°C): m/z = 618 (M⁺, 7); 516 (41); 99 (100).

FAB: 618 (M⁺, 99); 517 (100); 415 (35).

HRMS [M⁺] C₃₇H₅₉ClO₅: berechnet: 618.4051; gefunden: 618.4052.

3,12-Dipivaloyloxy-26-tosylfurosten 63



Eine Lösung von 3 g (5 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53** in 25 ml abs. Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre und bei Eiskühlung mit 1.1 g (6 mmol, 1.2 eq.) p-Toluolsulfonylchlorid, 1.5 ml abs. Pyridin (17.6 mmol, 3.5 eq.) und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Nach 20 Stunden Rühren bei 0°C zeigt die Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie) Produktbildung zu etwa 50 % an. Nach weiteren 24 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 2N-HCl-Lösung hydrolysiert. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit 2N-HCl-, ges. NaHCO₃- und mit ges. NaCl- Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergibt 3.65 g (4.8 mmol, 97%) 3,12-Dipivaloyloxy-26-tosylfurosten **63** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): $\nu = 2972$ (m); 2956 (w); 2932 (m); 2872 (w); 1716 (s); 1480 (w); 1460 (w); 1360 (w); 1288 (m); 1176 (s); 1096 (w); 1008 (w); 960 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 0.86$ (3H, s, 19-H); 0.86 (3H, d, J = 6.7 Hz, 27-H); 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz, 21-H); 1.13 (3H, s, 18-H); 1.15 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv); 2.08 (1H, tr, J = 8.4 Hz, 17-H); 2.17 (1H, m, 8-H); 2.44 (3H, s, Tos-CH₃); 3.05 (1H, m, 22-H); 3.80 (1H, dd, J = 9.4 Hz, J = 6.5 Hz, 26-H); 3.86 (1H, dd, J = 9.3 Hz, J = 5.5 Hz, 26-H); 4.61 (1H, m, 3-H); 4.76 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H); 4.83 (1H, s br, 12-H); 5.42 (1H, s br, 15-H); 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz, aromat.-H); 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz, aromat.-H) ppm.

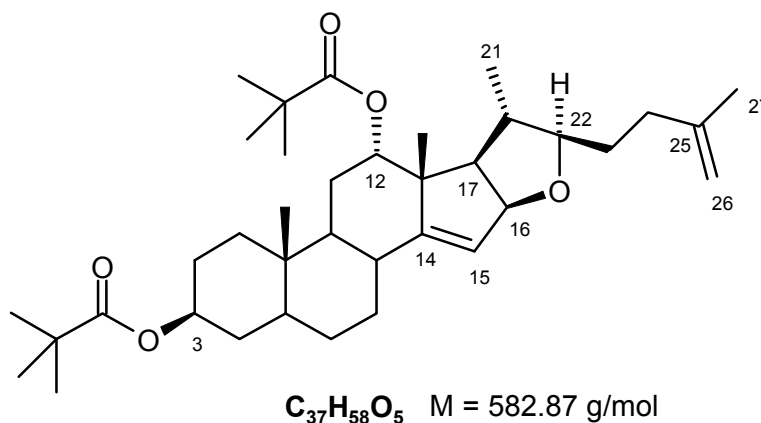
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 11.9/ 16.4/ 16.9/ 19.3$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.6 (q); 25.9 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 28.0 (tr); 29.5 (tr); 29.8 (tr); 30.2 (tr); 33.0 (d); 33.7 (tr); 34.4 (d, 25-H); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.3 (d); 44.5 (d); 49.9 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.7 (d, 17-C); 72.8 (d, 3-C); 74.9 (tr, 26-C); 77.6 (d,

12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.4 (d, 22-C); 120.0 (d, 15-C); 127.7 (d, 2x aromat.-C); 129.8 (d, 2x aromat.-C); 133.0 (s, aromat.-C); 144.6 (s, aromat.-C); 154.7 (s, 14-C); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm. *Ein CH₂-Signal fehlt.*

FAB: 754 (M⁺, 16); 124 (100).

HRMS [M⁺] C₄₄H₆₆O₈S: berechnet: 754.4478; gefunden: 754.4474.

3,12-Dipivaloyloxydien **64**



Eine Lösung von 405 mg (5.4 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-tosylfurosten **63** in 3.5 ml abs. Acetonitril wird unter Argonatmosphäre mit 160 µl (10.8 mmol, 2 eq.) DBU versetzt. Nach 3 Stunden Erwärmen auf etwa 55 °C wird die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit Natriumdithionit-, 2N-HCl- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelber Schaum, 389 mg) wird über Kieselgel mit Ethylacetat als Laufmittel filtriert und ergibt 166 mg (0.28 mmol, 53 %) 3,12-Dipivaloyloxydien **64** als weißen Schaum. *Die Reaktionsführung ist nicht optimiert.*

IR (CHCl₃): ν = 2956 (m); 2932 (s); 2872 (w); 1716 (s); 1480 (w); 1460 (w); 1284 (m); 1164 (s); 1008 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.87 (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H); 1.15 (3H, s, 18-H); 1.15 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv); 1.71 (3H, d, 27-H); 2.04 (1H, m), 2.14 (1H, tr, J = 8.4 Hz, 17-H); 2.14 (1H, m); 2.26 (1H, m); 3.29 (1H, dtr, J = 2.7 Hz, J = 9.3 Hz, 22-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.68 (2H, d br, 26-H); 4.80 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.46 (1H, s br, 15-H) ppm.

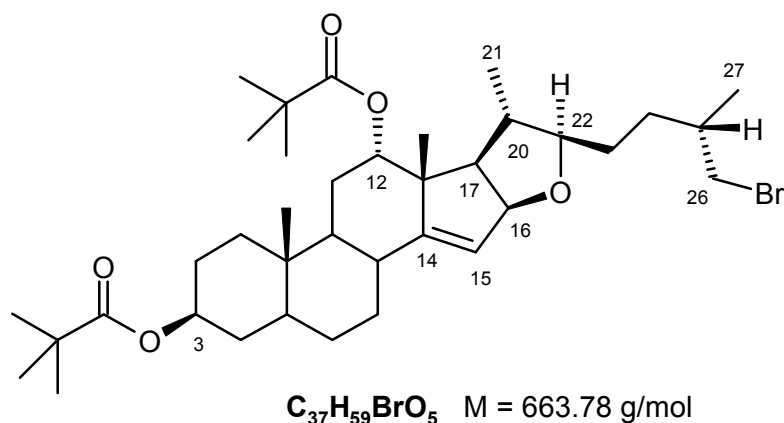
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.9/ 16.8/ 19.4/ 22.7 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.0 (tr); 27.1 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (q, 3xPiv-CH₃); 28.1 (tr); 29.6 (tr); 31.2 (tr); 33.7 (tr); 34.5 (d, 25-H); 34.7 (tr); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.4 (d); 44.5 (d); 49.9 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.9 (d, 17-C); 72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.3 (d, 22-C); 109.5 (tr, 26-C); 120.2 (d, 15-C); 145.8 (s, 25-C); 154.6 (s, 14-C); 178.0 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

MS (160°C): m/z = 582 (M⁺, 38); 480 (20); 424 (71).

FAB: 583 (MH⁺, 10); 481 (15); 281 (37); 147 (100).

HRMS [M⁺] C₃₇H₅₈O₅: berechnet: 582.4282; gefunden: 582.4280.

26-Bromo-3,12-dipivaloyloxyfurosten 65



Zu einer Lösung von 60 mg (0.1 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53** und 79 mg (0.3 mmol, 3 eq.) Triphenylphosphin in 1 ml abs. Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre eine Lösung von 100 mg (0.3 mmol, 3 eq.) Tetrabrommethan in 1 ml abs. Dichlormethan getropft. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 33 mg (0.05 mmol, 50%) 26-Bromo-3,12-dipivaloyloxyfurosten **65** als leicht gelblichen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 3680 (w); 2956 (m); 2932 (m); 2872 (m); 1716 (s); 1480 (w); 1396 (m); 1380 (m); 1284 (m); 1164 (s); 1100 (w); 1032 (w); 1008 (w) cm⁻¹.

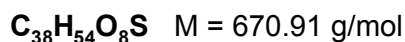
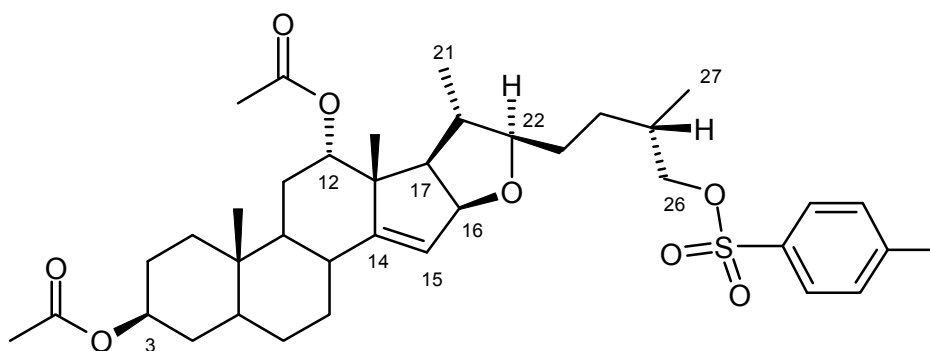
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.86 (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz); 1.02 (3H, d, J = 4.8 Hz); 1.15 (3H, s, 18-H); 1.16 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv); 2.13 (1H, tr, 8.5 Hz, 17-H);

2.15 (1H, m); 3.26 (1H, dtr, J = 2.5 Hz, J = 8.7 Hz, 22-H); 3.32 (1H, dd, J = 9.7 Hz, J = 6.3 Hz, 26-H); 3.40 (1H, dd, J = 9.8 Hz, J = 4.7 Hz, 26-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.44 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.9/ 16.9/ 18.8/ 19.4 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.0 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (tr); 28.1 (tr); 29.6 (tr); 30.6 (tr); 32.0 (tr); 33.7 (tr); 34.5 (d); 35.4 (d); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.3 (tr); 41.4 (d); 44.5 (d); 50.0 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.9 (d, 17-C); 72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.6 (d, 22-C); 120.2 (d, 15-C); 154.7 (s, 14-C); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

FAB: 663 (M⁺, 10); 281 (45); 147 (100).

3,12-Diacetoxy-26-tosylfurosten 66



Eine Lösung von 21.8 g (42.2 mmol) 3,12-Diacetoxy-26-hydroxyfurosten **52** in 300 ml abs. Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre mit 9.64 g (50.6 mmol, 1.2 eq.) p-Toluolsulfonylchlorid und dann bei Eiskühlung mit 7.2 ml abs. Pyridin (84.3 mmol, 2 eq.) und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei 0°C und weiteren 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von 2N-HCl-Lösung beendet. Die Reaktionslösung wird nacheinander mit 2N-HCl-, ges. NaHCO₃- und mit ges. NaCl- Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergibt 29.23 g mit p-Toluolsulfonylchlorid verunreinigtes Rohprodukt als weißen Schaum. Anschließende Reinigung einer 11.5 g-Fraktion des Rohprodukts (grünlicher Schaum, 2.75 g) durch Flashchromatographie an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt 10.6 g (15.9 mmol) 3,12-Diacetoxy-26-tosylfurosten **66** als weißen

Schaum. Hochgerechnet auf die Gesamtmasse des Rohprodukts entspricht dies einer Ausbeute von 96 %.

IR (CHCl_3): $\nu = 2932$ (m); 2860 (w); 1724 (s); 1364 (w); 1252 (s); 1176 (s); 1096 (w); 1028 (m); 964 (m) cm^{-1} .

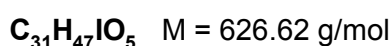
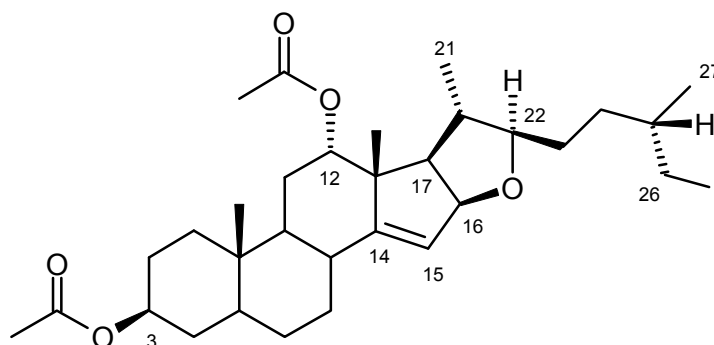
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.85$ (3H, s, 19-H); 0.87 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 27-H); 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 21-H); 1.12 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.03 (3H, s, Ac); 2.08 (1H, tr, $J = 8.64$ Hz, 17-H); 2.14 (1H, m, 8-H); 2.44 (3H, s, Tos- CH_3); 3.21 (1H, m, 22-H); 3.80 (1H, dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 26-H); 3.87 (1H, dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 26-H); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.72 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.41 (1H, s br, 15-H); 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, aromat.-H); 7.76 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, aromat.-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 11.9/ 16.4/ 16.7/ 19.1$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q); 21.4 (q); 21.6 (q); 26.1 (tr); 27.2 (tr); 28.1 (tr); 29.4 (tr); 29.7 (tr); 30.3 (tr); 33.0 (d); 33.8 (tr); 34.3 (d, 25-H); 35.5 (s, 10-C); 36.5 (tr); 41.2 (d); 44.4 (d); 49.8 (d); 50.3 (s, 13-C); 55.9 (d, 17-C); 73.3 (d, 3-C); 75.0 (tr, 26-C); 78.0 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.4 (d, 22-C); 120.8 (d, 15-C); 127.9 (d, 2x aromat.-C); 129.8 (d, 2x aromat.-C); 133.1 (s, aromat.-C); 144.5 (s, aromat.-C); 153.6 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.7 (s, CO) ppm.

FAB: 670 (M^+ , 45); 281 (60).

HRMS [M^+] $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{S}$: berechnet: 670.3539; gefunden: 670.3536.

3,12-Diacetoxy-26-iodofurosten 67



1) Darstellung aus dem 26-Tosylat 66:

Eine Lösung aus 5.2 g (7.77 mmol) 3,12-Diacetoxy-26-tosylfurosten **66** und 11.68 g (0.78 mol, 10 eq.) Natriumiodid in 35 ml abs. Acetonitril wird für 14 Stunden auf etwa 40°C

erwärmt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung, erneut mit Wasser und schließlich mit ges. NaCl- Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelblicher Schaum, 4.75 g) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 4.08 g (6.52 mmol, 84 %) 3,12-Diacetoxy-26-iodofurosten **67** als weißen Schaum.

2) Darstellung aus dem 26-Alkohol 52:

Zu einer Lösung von 258 mg (0.5 mmol) 3,12-Diacetoxy-26-hydroxyfurosten **52** und 656 mg (2.5 mmol, 5 eq.) Triphenylphosphin in 20 ml abs. Tetrahydrofuran werden unter Argonatmosphäre 562 mg (2.5 mmol, 5 eq.) N-Iodsuccinimid gegeben. Nach 90 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit Diethylether versetzt, was zur Bildung eines voluminösen Niederschlags von Triphenylphosphinoxid führt. Nach dem Abtrennen des Feststoffs durch Filtration wird die Reaktionslösung zunächst mit halbgesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 200 mg (0.32 mmol, 64 %) 3,12-Diacetoxy-26-iodofurosten **67** als weißen Schaum. *Die Reaktionsführung ist nicht optimiert.*

IR (CHCl₃): ν = 2928 (m); 2860 (w); 1724 (s); 1456 (w); 1376 (m); 1264 (s); 1028 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.85 (3H, s, 19-H); 0.95 - 0.97 (6H, m, 27-H/ 21-H); 1.14 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.03 (3H, s, Ac); 2.10 (1H, tr, J = 8.6 Hz, 17-H); 2.12 (1H, m, 8-H), 3.14 (1H, dd, J = 9.5 Hz, J = 5.4 Hz, 26-H); 3.24 (1H, dd, J = 9.4 Hz, J = 3.9 Hz, 26-H); 3.28 (1H, m, 22-H), 4.65 (1H, m, 3-H); 4.75 (1H, dd, J = 8.0 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

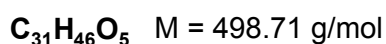
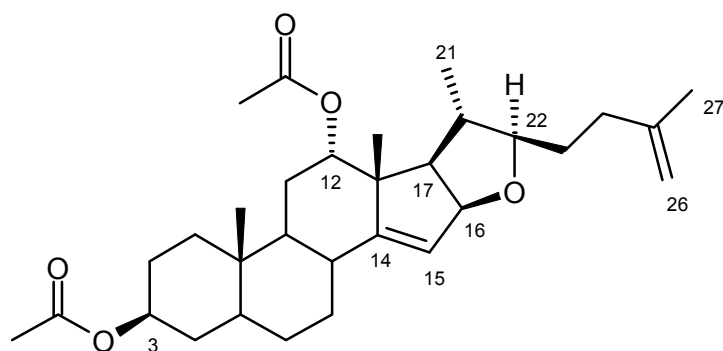
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.9 (q); 16.9 (q); 17.7 (tr, 26-C); 19.2 (q); 20.5 (q); 21.4 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 26.1 (tr); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 29.4 (tr); 30.7 (tr); 33.5 (tr); 33.8 (tr); 34.3 (d, 25-C); 34.9 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.5 (tr); 41.3 (d); 44.4 (d); 49.8 (d); 50.3 (s, 13-C); 56.0 (d, 17-C); 73.3 (d, 3-C); 78.0 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.6 (d, 22-C); 120.8 (d, 15-C); 153.6 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.7 (s, CO) ppm.

MS (170°C): m/z = 627 (MH⁺, 12); 340 (100).

FAB: 626 (M⁺, 42); 567 (50); 147 (100).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₇IO₅: berechnet: 626.2468; gefunden: 626.2469.

3,12-Diacetoxydien 68



Eine Lösung von 4.07 g (6.5 mmol) 3,12-Diacetoxy-26-iodofurosten **67** in 40 ml abs. Acetonitril wird unter Argonatmosphäre mit 1.9 ml (12.8 mmol, 1.9 eq.) *frisch destilliertem* DBU versetzt. Nach 15 Minuten Kochen unter Rückfluß wird die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 2N-HCl-Lösung, ges. $NaHCO_3$ -Lösung, $NaHSO_3$ -Lösung, Wasser und ges. NaCl- Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelblicher Schaum, 3.45 g) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 2.68 g (5.38 mmol, 83 %) 3,12-Diacetoxydien **68** als weißen Schaum.

IR ($CHCl_3$): $\nu = 2936$ (m); 2860 (w); 1724 (s); 1376 (m); 1252 (s); 1104 (w); 1024 (m) 980 (w); 964 (w) cm^{-1} .

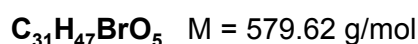
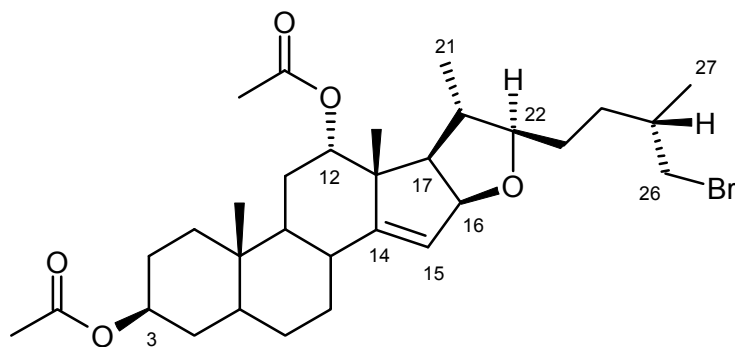
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.867$ (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 21-H); 1.14 (3H, s, 18-H); 1.71 (3H, d, 27-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.03 (1H, s, Ac); 2.10 (1H, tr, $J = 8.7$ Hz, 17-H); 2.14 (1H, m); 2.25 (1H, m); 3.31 (1H, dtr, $J = 2.6$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 22-H); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.68 (2H, d br, 26-H); 4.76 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.44 (1H, s br, 15-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C = 11.8/ 16.8/ 19.2$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-C); 21.4 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 22.6 (q, 27-C); 26.1 (tr); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 29.4 (tr); 31.2 (tr); 33.8 (tr); 34.3 (d, 25-H); 34.6 (tr); 35.6 (s, 10-C); 36.5 (tr); 41.3 (d); 44.4 (d); 49.8 (d); 50.4 (s, 13-C); 56.1 (d, 17-C); 73.3 (d, 3-C); 78.1 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.3 (d, 22-C); 109.5 (tr, 26-C); 120.9 (d, 15-C); 145.7 (s, 25-C); 153.5 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.7 (s, CO) ppm.

MS (160°C): $m/z = 498$ (M^+ , 44); 382 (100).

HRMS [M^+] $C_{31}H_{46}O_5$: berechnet: 498.3345; gefunden: 498.3348.

26-Bromo-3,12-diacetoxystrophen 69



Zu einer Lösung von 1.25 g (2.42 mmol) 3,12-Diacetoxy-26-hydroxystrophen **52** und 1.58 g (6 mmol, 2.5 eq.) Triphenylphosphin in 15 ml abs. Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre und bei Eiskühlung eine Lösung von 2.5 mg (7.5 mmol, 3.1 eq.) Tetrabrommethan in 5 ml abs. Dichlormethan getropft. Nach 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von Diethylether und halbgesättigter NaCl-Lösung beendet. Die Reaktionslösung wird mit Diethylether extrahiert, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Anschließende Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt 1.26 g (2.18 mmol, 99 %) 26-Bromo-3,12-diacetoxystrophen **69** als weißen Schaum.

IR (CHCl_3): $\nu = 2932$ (m); 2860 (w); 1724 (s); 1456 (w); 1376 (m); 1024 (m) cm^{-1} .

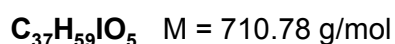
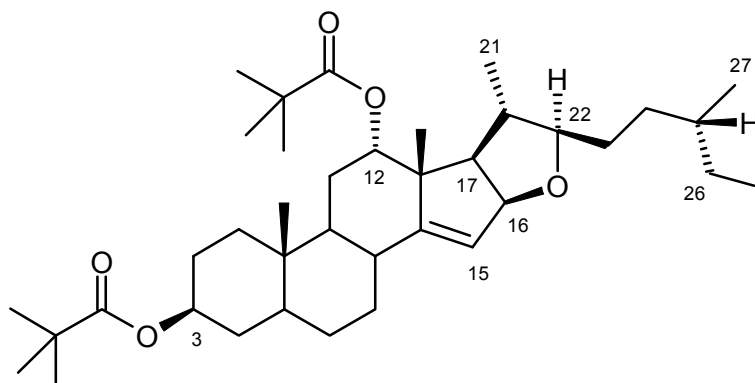
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.88$ (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 27-H); 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 21-H); 1.14 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.03 (3H, s, Ac); 2.10 (1H, tr, $J = 8.7$ Hz, 17-H); 2.12 (1H, m, 8-H); 3.26 - 3.31 (1H, m, 22-H); 3.32 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 26-H); 3.99 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 26-H); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.75 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 11.9/ 16.8/ 18.7/ 19.1$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 26.1 (tr); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 29.4 (tr); 30.6 (tr); 31.9 (tr); 33.8 (tr); 34.3 (d, 25-C); 35.4 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.5 (tr); 41.3 (d); 41.3 (tr); 44.4 (d); 49.8 (d); 50.3 (s, 13-C); 56.0 (d, 17-C); 73.3 (d, 3-C); 78.0 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.6 (d, 22-C); 120.8 (d, 15-C); 153.6 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.7 (s, CO) ppm.

MS (180°C): $m/z = 581$ (M^+ , ^{81}Br , 3); 580 (M^+-H , ^{81}Br , 7); 579 (M^+ , ^{79}Br , 5); 578 (M^+-H , ^{79}Br , 7); 520 ($[\text{M}^+-\text{H}-\text{COOCH}_3]$, ^{81}Br , 45); 518 ($[\text{M}^+-\text{H}-\text{COOCH}_3]$, ^{79}Br , 44); 340 (100).

HRMS [M^+] $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{BrO}_5$: berechnet: 578.2607; gefunden: 578.2607.

26-Chloro-3,12-dipivaloyloxyfurosten 70



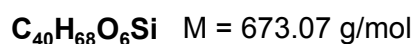
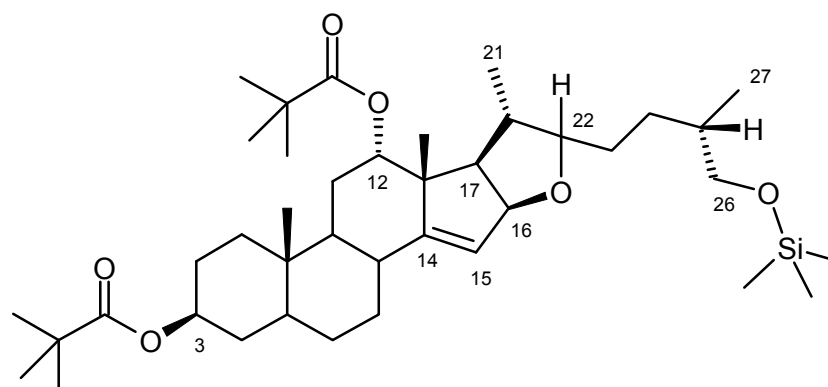
Zu einer Lösung von 60 mg (0.1 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53** und 130 mg (0.5 mmol, 5 eq.) Triphenylphosphin in 2 ml abs. Tetrahydrofuran werden unter Argonatmosphäre 112 mg (0.5 mmol, 5 eq.) N-Iodsuccinimid gegeben. Nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel filtriert. Anschließendes Filtrieren des Rohprodukts über Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt als (mit Triphenylphosphinoxid verunreinigtes) Produkt 26-Chloro-3,12-dipivaloyloxyfurosten **70** in Form eines weißen Sirups.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.87$ (3H, s, 19-H); 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); 0.97 (3H, d, $J = 5.9$ Hz); 1.16 (3H, s, 18-H); 1.16 (3H, s, Piv); 1.17 (3H, s, Piv); 2.13 (1H, tr, $J = 8.5$ Hz, 17-H); 2.15 (1H, m, 8-H); 3.13 - 3.26 (3H, m, 2x 26-H/ 22-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, d br, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.45 (1H, s br, 15-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C = 11.9$ (q); 17.0 (q); 17.7 (tr, 26-C); 19.4 (q); 20.5 (q); 26.0 (tr); 27.2 (q, 2x Piv- CH_3); 27.5 (q, 2x Piv- CH_3); 28.1 (tr); 29.6 (tr); 30.6 (tr); 33.6 (tr); 33.7 (tr); 33.8 (tr); 34.4 (d, 25-C); 34.9 (d); 35.5 (s, 10-C); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv); 38.9 (s, Piv); 41.4 (d); 44.5 (d); 49.9 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.8 (d, 17-C); 72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.6 (d, 22-C); 120.2 (d, 15-C); 154.7 (s, 14-C); 178.0 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

FAB: 710 (M^+ , 31); 709 (M^+-1 , 100); 608 (77).

3,12-Dipivaloyloxy-26-trimethylsilylfurosten 71



Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung von 600 mg (1 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxyfurosten **53** und 0.2 ml (1.5 mmol, 1.5 eq.) Triethylamin in 2 ml abs. Dichlormethan mit 0.2 ml (1.5 mmol, 1.5 eq.) Trimethylchlorosilan versetzt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur zeigt die Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie unvollständigen Umsatz. Die Zugabe von weiteren 0.2 ml (1.5 mmol, 1.5 eq.) Triethylamin und 0.2 ml (1.5 mmol, 1.5 eq.) Trimethylchlorosilan führt zu vollständiger Produktbildung in wenigen Minuten. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung hydrolysiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (rötlicher Schaum, 645 mg) wird über Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel filtriert und ergibt 611 mg (0.91 mmol, 91%) 3,12-Dipivaloyloxy-26-trimethylsilylfurosten **71** als weißen Schaum.

IR ($CHCl_3$): $\nu = 2956$ (s); 2932 (s); 2872 (s); 1716 (s); 1480 (m); 1460 (m); 1396 (m); 1380 (w); 1368 (w); 1324 (w); 1284 (s); 1252 (s); 1164 (s); 1084 (m); 1032 (m); 1008 (m); 988 (w); 960 (w); 872 (m); 844 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.08$ (9H, s, Si- CH_3); 0.86 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); 0.86 (3H, s); 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); 1.15 (3H, s); 1.16 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv); 2.12 (1H, tr, 8.0 Hz, 17-H), 3.25 (1H, m, 22-H); 3.40 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 26-H); 3.42 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 26-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 16-H); 4.85 (1H, s br, 12-H); 5.45 (1H, s br, 15-H) ppm.

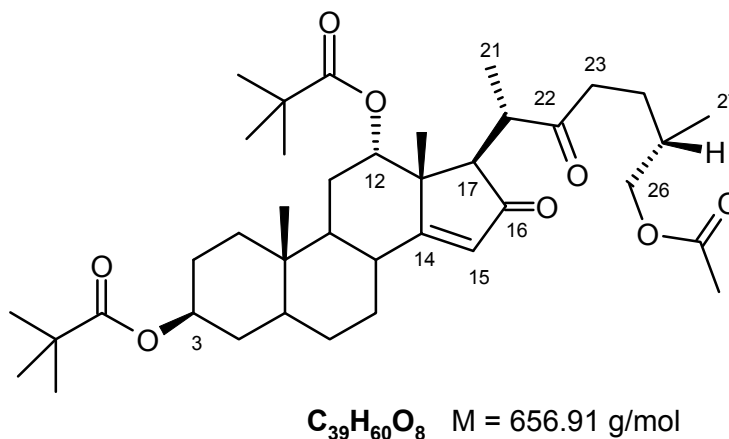
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C = -0.51$ (q, Si- CH_3); 11.9/ 16.7/ 17.0/ 19.4 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.0 (tr); 26.9 (tr); 27.1 (q, 3xPiv- CH_3); 27.1 (q, 3xPiv- CH_3); 28.1 (tr); 29.6 (tr); 30.3 (tr); 30.7 (tr); 33.7 (tr); 34.4 (d, 25-H); 35.5 (s, 10-C); 35.9 (d); 36.6 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.4 (d); 44.5 (d); 49.9 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.9 (d, 17-C); 68.0 (tr, 26-C);

72.8 (d, 3-C); 77.7 (d, 12-C); 86.2 (d, 16-C); 86.9 (d, 22-C); 120.2 (d, 15-C); 154.6 (s, 14-C); 177.9 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm.

FAB: 672 (M^+ , 25); 281 (46); 147 (100).

HRMS [M^+] $C_{40}H_{68}O_6Si$: berechnet: 672.4785; gefunden: 672.4786.

26-Acetoxydiketon **72**



Zu einer Lösung von 65 mg (0.1 mmol) 26-Acetoxy 3,12-dipivaloyloxyfurosten **54** in 2 ml Eisessig wird bei 80°C langsam und portionsweise eine Lösung von 32 mg (0.3 mmol, 3 eq.) Chromtrioxid in 2 ml 80 %iger Essigsäure getropft. Die zunächst braune Lösung färbt sich im Verlauf der Reaktion grün. Nach 3 Stunden Erhitzen zeigt die Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie), daß die Produktbildung zum Stillstand gekommen ist, obwohl noch Edukt vorliegt. Die Reaktionslösung wird mit Methanol und H_2O versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird durch Waschen mit Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert, über $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Anschließende Reinigung des Rohprodukts (grünlicher Schaum) durch Flashchromatographie an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt als Hauptprodukt 30 mg (0.05 mmol, 46%) 26-Acetoxydiketon **72** als weißen Schaum.

IR ($CHCl_3$): $\nu = 2972$ (m); 2936 (m); 2872 (w); 1716 (s); 1612 (w); 1480 (w); 1456 (w); 1396 (w); 1338 (w); 1284 (m); 1256 (m); 1236 (m); 1168 (s); 1032 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.89$ (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 27-H); 1.01 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 21-H); 1.16 (9H, s, Piv); 1.22 (9H, s, Piv); 1.23 (3H, s, 18-H); 2.04 (3H, s, Ac); 2.43 - 2.55 (2H, m); 2.61 - 2.69 (1H, m); 2.75 - 2.83 (1H, m); 3.26 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 17-

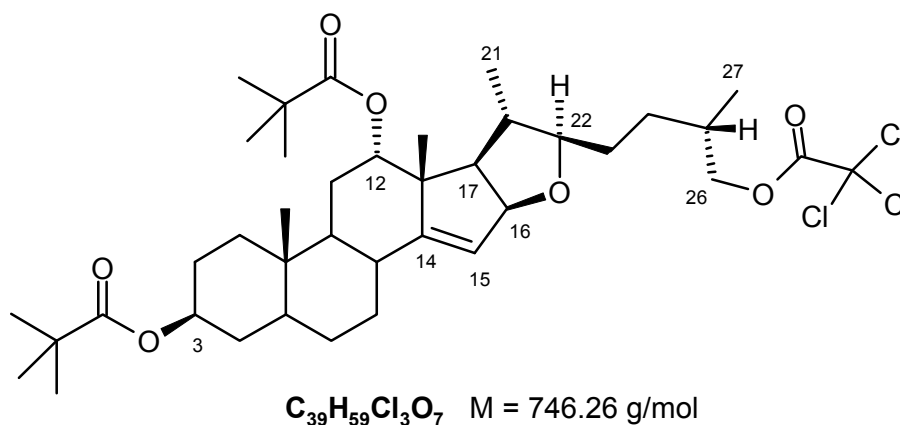
H); 3.93 (2H, dd, J = 6.0 Hz, J = 1.5 Hz, 26-H); 4.65 (1H, m, 3-H); 5.02 (1H, s br, 12-H); 5.76 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.9/ 15.9/ 16.8/ 20.9 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.5 (q, Ac); 25.5 (tr); 26.7 (tr); 27.1 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.2 (q, 3xPiv-CH₃); 27.6 (tr); 29.2 (tr); 32.0 (d); 33.6 (tr); 35.5 (s, 10-C); 36.0 (d); 36.4 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.1 (s, Piv-C); 40.0 (tr); 42.7 (d); 43.9 (d); 46.6 (d); 48.9 (s, 13-C); 56.1 (d, 17-C); 69.0 (tr, 26-C); 72.5 (d, 3-C); 73.8 (d, 12-C); 124.3 (d, 15-C); 171.3 (s, Ac-CO); 177.3 (s, Piv-CO); 178.1 (s, Piv-CO); 185.4 (s, 14-C); 206.7 (s, 16-CO); 212.8 (s, 22-CO) ppm.

FAB: 680 (100); 658 (MH₂⁺, 80); 597 (20).

HRMS [M⁺] C₃₉H₆₀O₈: berechnet: 656.4288; gefunden: 656.4290.

3,12-Dipivaloyloxy-26-trichloracetoxymurosten 73



Eine Suspension von 60 (0.1 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-hydroxymurosten **53** in 1 ml abs. Dichlormethan wird mit 33 µl (0.3 mmol, 3 eq.) Trichloressigsäurechlorid und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Nach Rühren für 30 Minuten bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit H₂O hydrolysiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Ethylacetat als Laufmittel filtriert und ergibt 62 mg (0.08 mmol, 83 %) 3,12-Dipivaloyloxy-26-trichloracetoxymurosten **73** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 2972 (m); 2956 (m); 2932 (m); 2872 (w); 1760 (m); 1716 (s); 1480 (w); 1460 (w); 1284 (m); 1236 (m); 1164 (s); 992 (w) cm⁻¹.

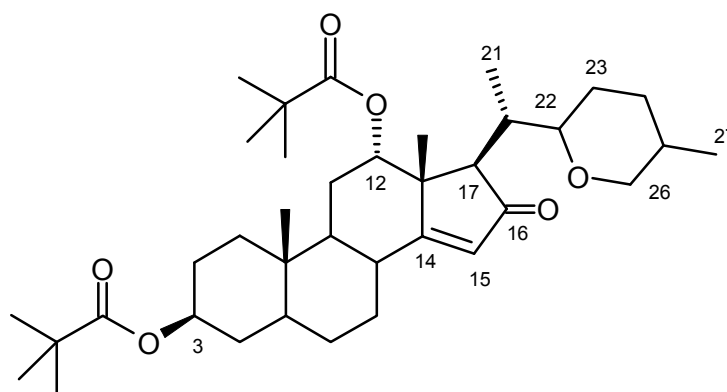
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.86 (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz); 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H); 1.15 (3H, s); 1.15 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv-CH₃); 2.13 (1H, tr, 8.5 Hz, 17-H), 3.25 (1H, m, 22-H); 4.16 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.6 Hz, 26-H); 4.24 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 5.5 Hz, 26-H); 4.62 (1H, m, 3-H); 4.78 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 4.84 (1H, s br, 12-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 11.9/ 16.6/ 16.9/ 19.3 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 26.0 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 28.0 (tr); 29.5 (tr); 30.1 (tr); 30.4 (tr); 32.7 (d); 33.7 (tr); 34.4 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.5 (tr); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 41.4 (d); 44.5 (d); 49.9 (d); 50.2 (s, 13-C); 55.8 (d, 17-C); 72.8 (d, 3-C); 73.9 (tr, 26-C); 77.6 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.4 (d, 22-C); 120.1 (d, 15-C); 154.7 (s, 14-C); 162.0 (CO-CCl₃); 180.0 (s, CO); 178.1 (s, CO) ppm. *Ein CH₂-Signal sowie das des CCl-Kohlenstoffs fehlen.*

FAB: 745 (MH⁺, 9); 291 (100).

HRMS [M⁺] C₃₉H₅₉Cl₃O₇: berechnet: 744.3326; gefunden: 744.3329.

Keto-Oxan 74



C₃₇H₅₈O₆ M = 598.87 g/mol

Zu einer Lösung von 3 g (4 mmol) 3,12-Dipivaloyloxy-26-tosylfurosten **63** in 60 ml Eisessig wird bei 80°C langsam und portionsweise über einen Zeitraum von 30 Minuten eine Lösung von 1.59 g (12 mmol, 3 eq.) Chromtrioxid in 16 ml 80 %iger Essigsäure getropft. Die zunächst braune Lösung färbt sich im Verlauf der Reaktion grün. Nach 4 Stunden Erhitzen wird die Reaktionslösung mit Methanol und H₂O versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird durch Waschen mit Na₂CO₃-Lösung neutralisiert, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Anschließende Reinigung einer 313 mg-Fraktion des Rohprodukts (grünlicher Schaum, 2.75 g) durch Flashchromatographie an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt als Hauptprodukt 80 mg (0.13

mmol) Keto-Oxan **74** als weißen Schaum. Hochgerechnet auf die Gesamtmasse des Rohprodukts entspricht dies einer Ausbeute von 29 %. *Die Reaktionsführung ist nicht optimiert.*

IR (CHCl₃): $\nu = 2956$ (m); 2932 (m); 2872 (w); 2852 (w); 1716 (s); 1648 (m); 1616 (w); 1480 (w); 1284 (m); 1168 (s); 1032 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 0.90$ (3H, s, 19-H); 0.91 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, 27-H); 0.95 (3H, d, $J = 8.5$ Hz, 21-H); 1.12 (9H, s, Piv); 1.16 (9H, s, Piv); 1.33 (3H, s, 18-H); 2.33 (1H, m); 2.48 (1H, m); 2.96 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, 17-H); 3.46 - 3.41 (3H, m; 2x26-H/ 22-H); 4.25 (1H, m, 3-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.83 (1H, s br, 15-H) ppm.

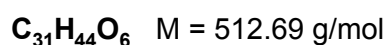
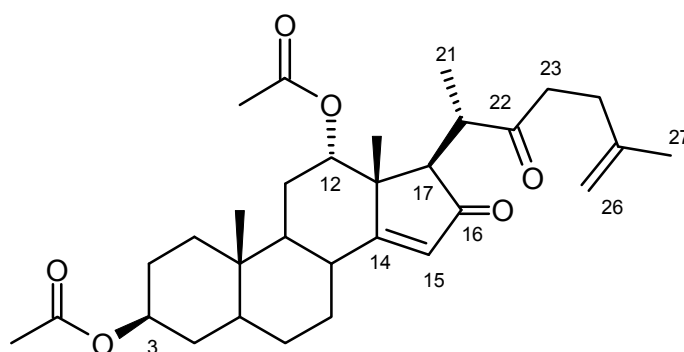
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 11.8/ 15.3/ 16.5/ 21.8$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 24.5 (tr); 24.8 (tr); 26.9 (tr); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.1 (q, 3xPiv-CH₃); 27.7 (tr); 28.0 (d); 29.0 (tr); 29.4 (tr); 33.6 (tr); 35.5 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.5 (tr); 37.1 (d); 38.6 (s, Piv-C); 39.0 (s, Piv-C); 44.1 (d); 47.8 (d); 50.9 (s, 13-C); 52.2 (d, 17-C); 72.2 (d, 3-C); 72.7 (tr, 26-C); 75.2 (d, 12-C); 78.7 (d, 22-C); 125.7 (d, 15-C); 176.9 (s, Piv-CO); 178.0 (s, Piv-CO); 185.8 (s, 14-C); 209.1 (s, 16-CO) (ppm).

MS (195°C): $m/z = 598$ (M⁺, 9); 472 (41); 370 (100).

FAB: 599 (MH⁺, 100).

HRMS [M⁺] C₃₇H₅₈O₆: berechnet: 598.4233; gefunden: 598.4232

Diketodien **75**



Einer Lösung von 996 mg (2 mmol) 3,12-Diacetoxydien **68** in 25 ml Eisessig werden bei etwa 70°C langsam und portionsweise insgesamt 1.47 g (5 mmol, 2.5 eq.) Kaliumdichromat zugesetzt. Die zunächst orange Lösung färbt sich im Verlauf der Reaktion grün. Nach 3

Stunden Erhitzen zeigt die Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie), daß die Produktbildung zum Stillstand gekommen ist, obwohl noch Edukt vorliegt. Die Reaktionslösung wird mit Ethanol und H₂O versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird durch Waschen mit Na₂CO₃-Lösung neutralisiert, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Anschließende Reinigung des Rohprodukts (grünlicher Schaum) durch Flashchromatographie an ALOX-N mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt als Hauptprodukt 410 mg (0.79 mmol, 40 %) Diketodien **75** als weißen Schaum. Da gleichzeitig 160 mg (0.32 mmol, 16 %) Edukt 3,12-Diacetoxydien **68** zurückgewonnen werden, beträgt die korrigierte Ausbeute an Diketodien **75** 47 %.

IR (CHCl₃): ν = 3688 (w); 2984 (w); 2932 (w); 1720 (m); 1700 (m); 1600 (w); 1372 (w); 1264 (s); 1028 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.88 (3H, s, 19-H); 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H); 1.22 (3H, 18-H); 1.75 (3H, s, 27-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.09 (3H, s, Ac); 2.31-2.37 (2H, m); 2.45 (1H, m); 2.63 - 2.73 (2H, m); 2.83 - 2.91 (1H, m); 3.20 (1H, d, J = 10.5 Hz, 17-H); 4.68 (1H, m, 3-H); 4.71 (2H, d br, J = 9.6 Hz, 26-H); 5.10 (1H, s br, 12-H); 5.76 (1H, d, J = 1.8 Hz, 15-H) ppm.

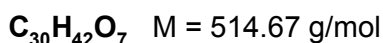
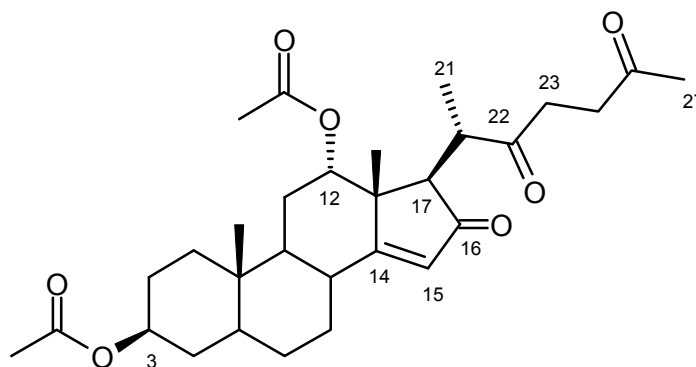
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.6/ 15.9/ 21.1 (alle q, 18-/ 19-/ 21-C); 21.3 (q, Ac); 21.5 (q, Ac); 22.7 (q, 27-C); 25.5 (tr); 26.9 (tr); 27.2 (tr); 27.6 (tr); 29.1 (tr); 33.7 (tr); 35.5 (s, 10-C); 35.9 (tr); 36.4 (d); 40.9 (tr); 42.6 (d); 43.8 (d); 46.2 (d); 48.7 (s, 13-C); 55.9 (d); 73.0 (d); 74.5 (d); 109.7 (tr, 26-C); 124.5 (d, 15-C); 145.0 (s, 25-C); 170.0 (s, CO); 170.5 (s, CO); 185.0 (s, 14-C); 206.7 (s, 16-CO); 212.5 (s, 22-CO) ppm.

MS (160°C): m/z = 512 (M⁺, 30); 356 (100).

FAB: 513 (MH⁺, 100); 136 (95).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₄O₆: berechnet: 512.3138; gefunden: 512.3143.

Triketon 76



Einer Lösung von 100 mg (0.2 mmol) 3,12-Diacetoxydien **68** in 3 ml Eisessig werden bei etwa 85°C langsam und portionsweise insgesamt 147 mg (0.5 mmol, 2.5 eq.) Kaliumdichromat zugesetzt. Die zunächst orange Lösung färbt sich im Verlauf der Reaktion grün. Nach 8 Stunden Erhitzen zeigt die Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie), daß die Produktbildung zum Stillstand gekommen ist, obwohl noch Edukt vorliegt. Die Reaktionslösung wird mit Ethanol und H₂O versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird durch Waschen mit Na₂CO₃-Lösung neutralisiert, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Anschließende Reinigung des Rohprodukts (grünlicher Schaum, 111 mg) durch Flashchromatographie an ALOX-N mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt neben dem Hauptprodukt Diketodien **75** (35 mg, 0.07 mmol, 36 %, weißer Schaum) gleichzeitig 15 mg (0.03 mmol, 15%) Triketon **76**. Da zudem 11 mg 3,12-Diacetoxydien **68** zurückgewonnen werden, beträgt die korrigierte Ausbeute an Triketon **76** 17 %.

IR (CHCl₃): $\nu = 2936$ (m); 2860 (w); 1716 (s); 1612 (w); 1372 (m); 1248 (s); 1028 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 0.89$ (3H, s, 19-H); 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz, 21-H); 1.23 (3H, 18-H); 2.02 (3H, s, Ac); 2.08 (3H, s, Ac); 2.20 (3H, s, 27-H); 2.46 (1H, m); 2.62 - 2.73 (2H, m); 2.91 (3H, m); 3.15 (1H, d, J = 10.6 Hz, 17-H); 4.68 (1H, m, 3-H); 5.06 (1H, s br, 12-H); 5.76 (1H, s br, 15-H) ppm.

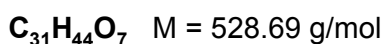
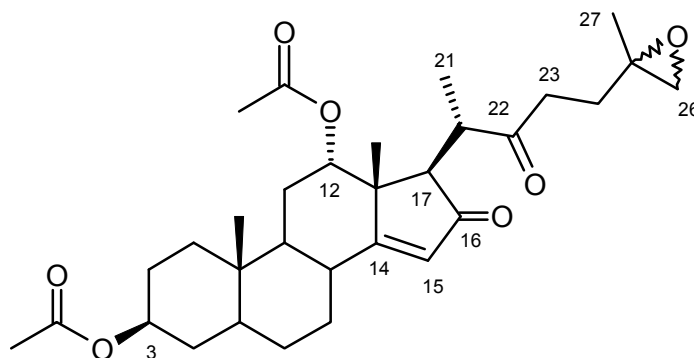
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 11.7/ 15.8/ 21.1$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-C); 21.4 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 25.5 (tr); 27.2 (tr); 27.6 (tr); 29.1 (tr); 30.0 (q, 27-C); 33.7 (tr); 35.5 (s, 10-C); 35.9 (d); 36.3 (tr); 36.4 (tr); 36.9 (tr); 42.7 (d); 43.8 (d); 46.3 (d); 48.8 (s, 13-C); 55.9 (d); 73.0 (d); 74.6 (d); 124.5 (d, 15-C); 170.0 (s, CO); 170.6 (s, CO); 185.3 (s, 14-C); 206.8 (s, 16-CO); 207.7 (s, 25-C); 211.7 (s, 22-CO) ppm.

MS (190°C): $m/z = 514 (M^+, 11); 416 (97); 356 (100)$.

FAB: 515 (MH^+ , 49); 281 (100).

HRMS [M^+] $C_{30}H_{42}O_7$: berechnet: 514.2930; gefunden: 514.2929.

Diketo-Epoxid **77**



Zu einer Lösung von 58 mg (0.11 mmol) Diketodien **75** in 1.5 ml Dichlormethan werden zunächst bei 0°C 0.34 ml einer 0.5 molaren wäßrigen $NaHCO_3$ -Lösung und dann 21 mg (1.2 mmol, 1.1 eq.) m-Chlorperbenzoesäure gegeben. Nach 80 Minuten Rühren bei 0°C zeigt die Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie), daß keine weitere Produktbildung stattfindet und die Reaktion wird durch Zugabe von einmolarer $NaHCO_3$ -Lösung beendet. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißer Schaum, 42 mg) wird flashchromatographisch an ALOX-N mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 17 mg (0.03 mmol, 28 %) Diketo-Epoxid **77** als weißen Schaum. Da zudem 23 mg Diketodien **75** zurückgewonnen werden, beträgt die korrigierte Ausbeute an Diketo-Epoxid **77** 50 %.

Isomerenmischung (1:1), keine eindeutige Zuweisung der Signale.

IR ($CHCl_3$): $\nu = 2936$ (w); 2964 (w) 1724 (s); 1659 (s); 1612 (w); 1456 (w); 1372 (m); 1252 (s); 1028 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta_H = 0.56$ (6H, s); 0.88/ 0.89 (3H/ 3H, s); 1.05/ 1.06 (3H/ 3H, d/d; $J = 6.9$ Hz/ $J = 6.8$ Hz, 21-H); 1.26/ 1.30 (3H/ 3H, s, 27-H); 1.87/ 1.87 (3H/ 3H, s, Ac); 1.88 (6H, s, Ac); 2.05 (2H, m); 2.25 (2H, m); 2.65/ 2.38 (1H/ 1H, d/d, $J = 4.8$ Hz/ $J = 5.0$ Hz, 26-H); 2.53/ 2.63 (1H/ 1H, d/d, $J = 5.0$ Hz/ $J = 4.9$ Hz, 26-H); 2.59 - 2.72 (4H, m); 2.94 - 3.13

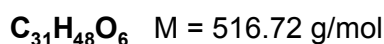
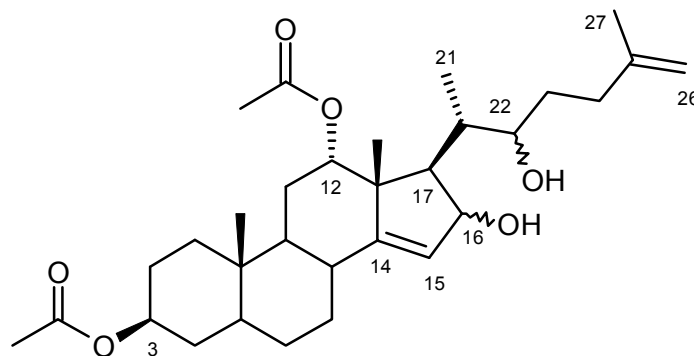
(2H, m); 3.60/ 3.61 (1H/ 1H, d/d, J = 10.8 Hz/ J = 10.8 Hz, 17-H); 4.68 (2H, m, 3-H); 5.17 (2H, s br, 12-H); 5.78 (2H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ_C = 11.3/ 16.0/ 20.5/ 21.0/ 21.4/ 21.9 (alle q, 18-/ 19-/ 21-C/ 27-C/ 2xAc); 25.7 (tr); 27.6/ 27.7 (tr/tr); 29.1 (tr); 29.5 (tr); 30.3 (tr); 35.5 (s, 10-C); 35.7 (d); 36.4 (tr); 38.0/ 38.4 (tr/tr); 42.8 (d); 43.5 (d); 46.2 (d); 48.7 (s, 13-C); 52.7/ 53.7 (tr/tr, 26-C); 55.8/ 55.9 (s/s, 25-C); 56.4 (d); 56.6 (d); 72.8 (d); 74.3 (d); 124.6/ 124.6 (d/d, 15-C); 169.4 (s, CO); 169.6 (s, CO); 184.1 (s, 14-C); 205.7/ 105.7 (s/s, 16-CO); 210.9 (s, 22-CO) ppm. Soweit nicht doppelt aufgeführt, steht ein Signal jeweils für zwei isomere Kohlenstoffatome.

MS (190°C): m/z = 528 (M⁺, 100); 498 (M⁺-O).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₄O₇: berechnet: 528.3087; gefunden: 528.3084.

16,22-Diole 79



Eine Lösung von 52 mg (0.1 mmol) Diketodien **75** in 1 ml abs. Methanol wird unter Argonatmosphäre und bei -20°C mit 37 mg (0.1 mmol, 1 eq.) Certrichlorid und anschließend mit 1.9 mg (0.05 mmol, 0.5 eq.) Natriumborant versetzt. Nach 50 Minuten bei -20°C ist noch kein Umsatz per Dünnschichtchromatographie festzustellen. Die Lösung wird mit weiteren 1.9 mg (0.05 mmol, 0.5 eq.) Natriumborant versetzt und für 3 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 2N-HCl-Lösung beendet und die Reaktionslösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase über wird MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißer Schaum, 54 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt die beiden isomeren 16,22-Diole **79** als weiße Schäume in Ausbeuten von 20 mg (0.04 mmol, 38 %) bzw. 10 mg (0.02 mmol, 19 %). Da zudem 11 mg Diketodien **75** zurückgewonnen werden, betragen die korrigierten Ausbeuten 48 % bzw 24 %.

(AK 242) Isomer I (Die absolute Konfiguration kann den Isomeren nicht zugeordnet werden)

IR (CHCl₃): ν = 2936 (m); 2861 (w); 1725 (s); 1454 (w); 1375 (m); 1253 (s); 1029 (m); 968 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.81 (3H, s, 19-H); 0.85 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H); 1.04 (3H, 18-H); 1.74 (3H, s, 27-H); 2.02 (3H, s, Ac); 2.08 (3H, s, Ac); 3.76 (1H, m br, -OH); 4.61 - 4.73 (4H, m, 2x 26-H/ 3-H/ 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.30 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.6/ 15.1/ 19.4 (alle q, 18-/ 19-/ 21-C); 21.3 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 22.5 (q, 27-C); 26.0 (tr); 27.2 (tr); 28.0 (tr); 29.4 (tr); 31.4 (tr); 33.8 (tr); 34.2 (d); 34.7 (tr); 35.1 (s, 10-C); 36.5 (tr); 39.2 (d); 44.1 (d); 45.7 (d); 51.1 (s, 13-C); 55.3 (d, 17-C); 73.4 (d); 75.4 (d); 75.8 (d); 79.0 (d); 110.1 (tr, 26-C); 123.9 (d, 15-C); 146.5 (s, 25-C); 153.2 (s, 14-C); 170.2 (s, CO); 170.7 (s, CO) ppm.

MS (190°C): m/z = 516 (M⁺, 10); 498 (M⁺-H₂O, 26); 382 (54); 340 (100).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₈O₆: berechnet: 516.3451; gefunden: 516.3442.

AK 243 Isomer II. (Signalzuweisung erfolgt aus der Isomerenmischung).

IR (CHCl₃): ν = 2936 (m); 2860 (w); 1724 (s); 1454 (w); 1376 (m); 1253 (s); 1029 (m) cm⁻¹.

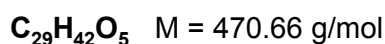
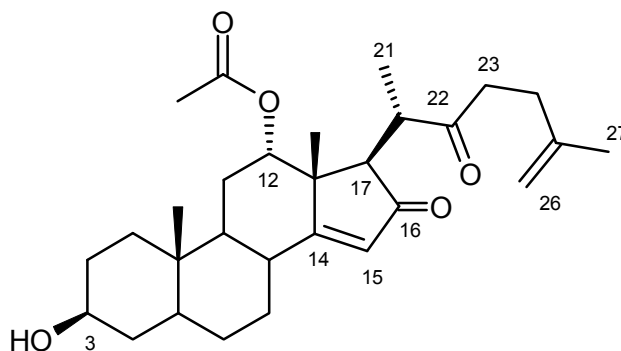
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.80 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H); 0.82 (3H, s, 19-H); 1.02 (3H, 18-H); 1.74 (3H, s, 27-H); 2.02 (3H, s, Ac); 2.08 (3H, s, Ac); 3.90 (1H, m br, -OH); 4.62 - 4.73 (4H, m, 2x 26-H/ 3-H/ 16-H); 4.89 (1H, s br, 12-H); 5.30 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.6/ 15.1/ 19.8 (alle q, 18-/ 19-/ 21-C); 21.3 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 22.5 (q, 27-C); 26.1 (tr); 27.2 (tr); 28.0 (tr); 29.4 (tr); 31.4 (tr); 33.8 (tr); 34.3 (d); 35.0 (tr); 35.1 (s, 10-C); 36.5 (tr); 39.2 (d); 44.0 (d); 45.9 (d); 51.1 (s, 13-C); 55.3 (d, 17-C); 73.3 (d); 75.4 (d); 75.7 (d); 78.9 (d); 110.0 (tr, 26-C); 123.2 (d, 15-C); 146.0 (s, 25-C); 153.2 (s, 14-C); 170.1 (s, CO); 170.6 (s, CO) ppm.

MS (180°C): m/z = 516 (M⁺, 9); 498 (M⁺-H₂O, 19); 382 (34); 340 (100).

HRMS [M⁺] C₃₁H₄₈O₆: berechnet: 516.3451; gefunden: 516.3453.

3-Hydroxy-Diketodien 80



Eine Lösung von 52 mg (0.1 mmol) Diketodien **75** und 123 mg (0.6 mmol, 6 eq.) Aluminiumtrisisopropylat in 3 ml abs. Isopropanol wird unter Argonatmosphäre für 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird durch Zusatz von 0.5 molarer wäßriger Dinatriumtartrat-Lösung hydrolysiert und anschließend mit Diethylther extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißes Pulver, 33 mg) wird über Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 30 mg (0.06 mmol, 64 %) 3-Hydroxy-Diketodien **80** als weißes Pulver. *Die Reaktionsführung ist nicht optimiert.*

IR ($CHCl_3$): $\nu = 3688$ (w); 2984 (w); 2932 (w); 1720 (m); 1700 (m); 1600 (w); 1372 (w); 1264 (s); 1028 (w) cm^{-1} .

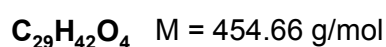
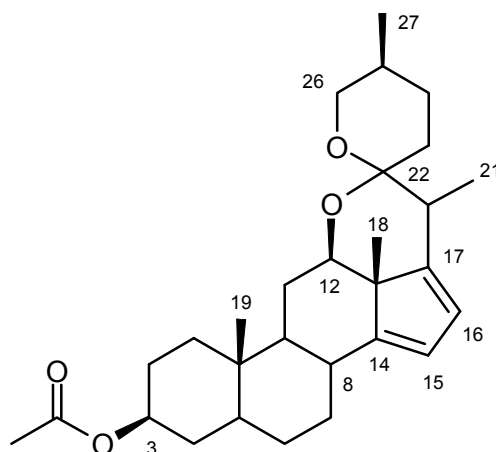
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.87$ (3H, s, 19-H); 1.04 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 21-H); 1.22 (3H, 18-H); 1.75 (3H, s, 27-H); 2.09 (3H, s, Ac); 2.32-2.37 (2H, m); 2.46 (1H, m); 2.64 - 2.73 (2H, m); 2.84 - 2.92 (1H, m); 3.20 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 17-H); 3.61 (1H, m, 3-H); 4.71 (2H, d br, $J = 7.8$ Hz, 26-H); 5.07 (1H, s br, 12-H); 5.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, 15-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C = 11.7/ 14.1/ 15.9$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-C); 21.5 (q, Ac); 22.7 (tr); 22.8 (q, 27-C); 25.6 (tr); 27.8 (tr); 29.1 (tr); 31.1 (tr); 35.5 (s, 10-C); 35.9 (d); 36.6 (tr); 37.8 (tr); 40.9 (tr); 42.6 (d); 43.9 (d); 46.3 (d); 48.8 (s, 13-C); 56.0 (d); 70.8 (d); 74.6 (d); 109.7 (tr, 26-C); 124.5 (d, 15-C); 145.0 (s, 25-C); 170.0 (s, CO); 185.0 (s, 14-C); 206.8 (s, 16-CO); 212.6 (s, 22-CO) ppm.

MS (190°C): $m/z = 470$ (M^+ , 21); 374 (15); 314 (100).

HRMS [M^+] $C_{29}H_{42}O_5$: berechnet: 470.3032; gefunden: 470.3038.

s-Cis-Dien 81



Zu einer Lösung von 300 mg (0.64 mmol) Homoallylalkohol **7** und 505 mg (1.92 mmol, 3 eq.) Triphenylphosphin in 4 ml abs. Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre und bei Eiskühlung eine Lösung von 637 mg (1.92 mmol, 3 eq.) Tetrabrommethan in 4 ml abs. Dichlormethan getropft. Während des anschließenden Rührens bei Raumtemperatur färbt sich die Lösung allmählich grün und es bildet sich ein feiner Niederschlag. Nach 20 Stunden wird die Reaktionslösung mit Diethylether und halbgesättigter NaCl-Lösung versetzt, wobei sich ein voluminöser gelblicher Niederschlag von Triphenylphosphinoxid bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert und die Lösung mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wird die organische Phase unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (bräunlicher Sirup) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 115 mg (0.25 mmol, 40%) s-Cis-Dien **81** als gelblichen Schaum.

IR (KBr): $\nu = 3548$ (m); 3476 (s); 3416 (s); 2932 (s); 2868 (m); 1732 (s); 1616 (m); 1244 (s); 1028 (m); 980 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta_H = 0.70$ (3H, s); 1.01 (3H, s); 1.02 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 27-H); 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 21-H); 1.75 (3H, s, Ac-H); 2.24 - 2.34 (2H, m); 2.54 (1H, m); 2.60 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 12-H); 3.17 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 26-H); 3.78 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 26-H); 4.76 (1H, m, 3-H); 6.04 (1H, m, 15-H); 6.14 (1H, m, 16-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta_C = 12.0/ 12.3/ 12.8/ 16.3$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.0 (q, Ac- CH_3); 25.5 (tr); 26.3 (tr); 27.2 (tr); 27.4 (d); 27.8 (tr); 28.6 (tr); 29.4 (tr); 34.3 (tr); 35.1 (d); 36.2 (s, 10-C); 37.3 (tr); 41.2 (d); 44.5 (d); 54.8 (s, 13-C); 56.6 (d); 65.0 (tr, 26-C); 73.2 (d, 3-

C); 78.3 (d, 12-C); 101.8 (s, 22-C); 121.0 (d, 16-C); 121.0 (d, 15-C); 155.6 (s, 14-C); 157.1 (s, 17-C); 169.6 (s, CO) ppm.

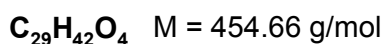
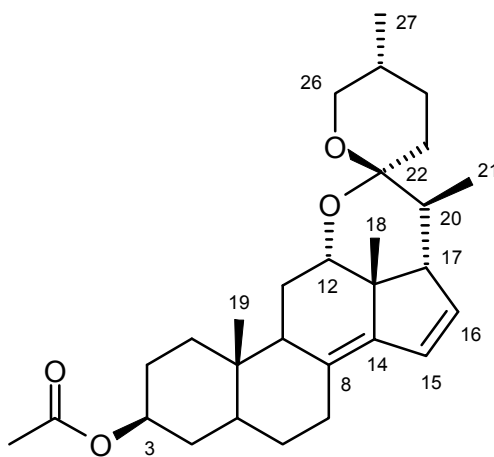
MS (140°C): m/z = 454 (M⁺, 4); 340 (100); 325 (78).

FAB: 455 (MH⁺, 45); 340 (100).

HRMS [M⁺] C₂₉H₄₂O₄: berechnet: 454.3083; gefunden: 454.3087.

UV (CH₃CN): 205.6; 254.8 nm.

s-Trans-Dien **82**



Eine Suspension von 50 mg (0.11 mmol) β -Homoallylalkohol **84** in 3 ml Pentan wird durch Erwärmen auf etwa 55°C (leichter Rückfluß) weitgehend in Lösung gebracht und unter starkem Rühren mit kristalliner *p*-Toluolsulfonsäure (etwa 25 mg, 0.13 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 2 Stunden Kochen unter leichtem Rückfluß wird die Lösung von der festen *p*-Toluolsulfonsäure dekantiert und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelblicher Schaum, 48 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt. Aus der komplexen Produktmischung werden 11 mg (0.02 mmol) *s-Cis*-Dien **81** und 9 mg (0.019 mmol, 18%) *s-Trans*-Dien **82** jeweils als weiße Schäume gewonnen.

In der analogen Reaktion des α -Homoallylalkohols **7** entsteht **82** in einer Ausbeute von 19 % (zusammen mit 7 % **81**); die Reaktionszeit beträgt jedoch 25 Stunden.

IR (KBr): ν = 3552 (m); 3476 (s); 3416 (s); 2932 (s); 2864 (m); 1732 (s); 1616 (m); 1244 (m); 1052 (m); 1028 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ_H = 0.77 (3H, s); 0.81 (3H, d, J = 6.8 Hz); 1.19 (3H, d, J = 6.6 Hz); 1.54 (3H, s); 1.90 (3H, s, Ac); 2.18 (1H, dd, J = 10.8 Hz, J = 8.1 Hz); 2.40 (1H, dd, J = 9.8 Hz, J = 2.8 Hz, 17-H); 2.69 (1H, m); 3.42 (1H, tr, J = 10.8 Hz, 26-H); 3.71 (1H, m, 26-H); 4.07 (1H, s br, 12-H); 4.91 (1H, m, 3-H); 6.25 (1H, dd, J = 5.8 Hz, J = 2.7 Hz, 16-H); 6.53 (1H, d, J = 5.8 Hz, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ_C = 12.9/ 14.5/ 17.4/ 21.0 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 25.4 (tr); 27.1 (tr); 27.2 (q, Ac); 28.0 (tr); 28.9 (tr); 29.8 (tr); 30.5 (d); 31.7 (tr); 34.5 (tr); 36.4 (s, 10-C); 37.0 (tr); 42.0 (s, 13-C); 44.0 (d); 45.1 (d); 45.5 (d); 54.2 (d); 67.4 (tr, 26-C); 68.3 (d, 12-C); 73.3 (d, 3-C); 96.6 (s, 22-C); 128.9 (s, 8-C); 129.3 (d, 15-C); 138.2 (d, 16-C); 139.9 (s, 14-C); 169.6 (s, CO) ppm.

MS (170°C): m/z = 454 (M⁺, 3); 328 (100).

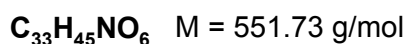
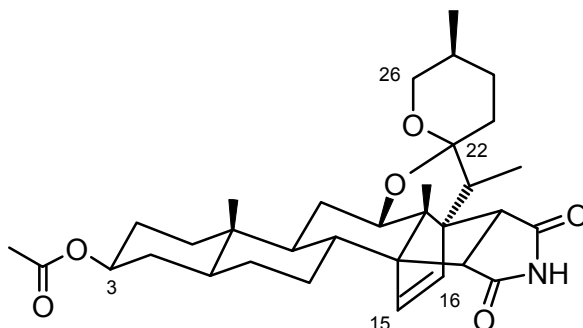
FAB: 455 (MH⁺, 45); 328 (100).

HRMS [M⁺] C₂₉H₄₂O₄: berechnet: 454.3083; gefunden: 454.3084.

UV (CH₃CN): 256.8 nm.

Die Molekülstruktur wird durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

Diels-Alder-Addukt **83**



Eine Lösung von 76 mg (0.17 mmol) *s-Cis*-Dien **81** und 20 mg (0.2 mmol, 1.2 eq.) Maleinimid in 2 ml abs. Dichlormethan wird für 3 Tage einem Druck von 14 kbar ausgesetzt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 50 mg (0.09 mmol, 64%) Diels-Alder-Addukt **83** als weißen Schaum.

IR (CHCl₃): ν = 2936 (m); 1768 (m); 1720 (s); 1360 (m); 1344 (m); 1252 (s); 1176 (m); 1028 (m); 992 (m); 964 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ_{H} = 0.49 (3H, s); 0.61 (3H, s); 1.00 (3H, d, J = 7.2); 1.63 (3H, d, J = 4.4 Hz); 1.76 (3H, s, Ac); 1.93 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.52 (1H, d, J = 6.6 Hz); 2.65 (1H, m); 2.68 (1H, d, 6.6 Hz); 3.19 (1H, d, J = 10.7 Hz, 26-H); 3.80 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 2.6 Hz, 26-H); 4.10 (1H, dd, J = 12.3 Hz, J = 4.4 Hz, 12-H); 4.77 (1H, m, 3-H); 5.84 (1H, d, J = 5.9 Hz, 15-H); 6.29 (1H, d, J = 5.9 Hz, 16-H); 7.93 (1H, s, -N-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ_{C} = 11.1/ 12.0/ 12.6/ 16.3 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.0 (q, Ac); 25.0 (tr); 25.6 (tr); 26.5 (tr); 27.3 (d); 27.8 (tr); 28.6 (tr); 29.8 (tr); 34.3 (tr); 35.9 (d); 36.3 (s, 10-C); 37.1 (tr); 40.9 (d); 44.3 (d); 51.9 (d); 53.8 (d); 55.5 (d); 60.5 (s); 61.6 (s); 62.9 (d); 64.7 (tr, 26-C); 66.6 (d); 73.2 (d, 3-C); 100.7 (s, 22-C); 128.3 (d); 130.2 (d); 169.8 (s, Ac-CO); 176.7 (s, -CO); 176.8 (s, -CO) ppm.

FAB: 552 (MH⁺, 80); 307 (100).

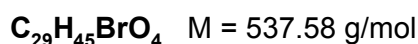
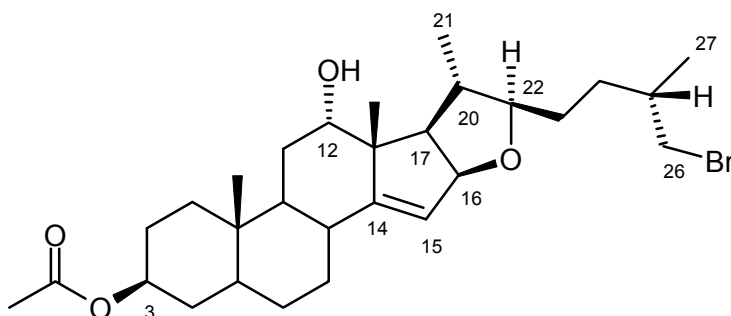
HRMS [M⁺] C₃₃H₄₅NO₆: berechnet: 51.3247; gefunden: 51.3236.

26-Bromo-12-hydroxyfurostene **85** und **86**

Gemeinsame Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 950 mg (2 mmol) 3-Acetoxy-12,26-dihydroxyfurosten **50** und 1.58 g (6 mmol, 3 eq.) Triphenylphosphin in 10 ml abs. Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre und bei Eiskühlung eine Lösung von 2.0 mg (6 mmol, 3 eq.) Tetrabrommethan in 5 ml abs. Dichlormethan getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel filtriert. Anschließende Reinigung des Rohprodukts (weißer Schaum, 954mg) durch Flashchromatographie an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel ergibt als Hauptprodukt 422 mg (0.78 mmol, 39%) 3-Acetoxy-26-bromo-12 α -hydroxyfurosten **85** sowie 110 mg (0.2 mmol, 10 %) des isomeren 3-Acetoxy-26-bromo-12 β -hydroxyfurosten **86** in Form gelblicher Schäume.

26-Bromo-12 α -hydroxyfurosten **85**



IR (CHCl_3): $\nu = 2932$ (s); 2860 (m); 1724 (s); 1456 (m); 1380 (m); 1324 (w); 1256 (s); 1100 (m); 1028 (s); 960 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 0.88$ (3H, s, 19-H); 0.99 (3H, d, $J = 4.9$ Hz); 0.98 (3H, d, $J = 5.2$ Hz); 1.13 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.13 (1H, m, 8-H); 2.53 (1H, tr, $J = 8.7$ Hz, 17-H); 3.25 - 3.34 (2H, m, 22-H/ 26-H); 3.40 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 26-H); 3.67 (1H, s br, 12-H); 4.66 (1H, m, 3-H); 4.79 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 16-H); 5.52 (1H, s br, 15-H) ppm.

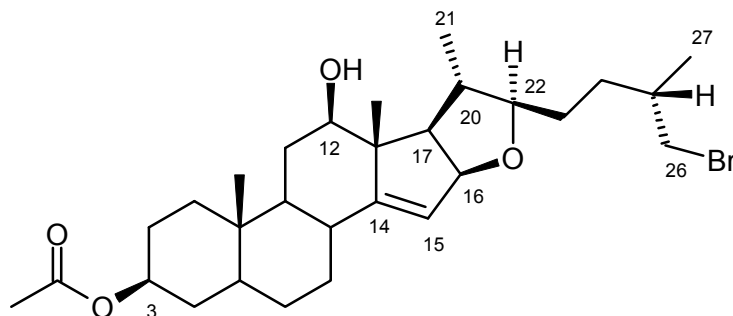
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 12.0/ 16.8/ 18.7/ 18.9$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 28.6 (tr); 29.5 (tr); 30.6 (tr); 32.0 (tr); 33.8 (tr); 34.5 (d); 35.4 (d); 35.8 (s, 10-C); 36.4 (tr); 41.3 (tr, 26-C); 41.7 (d); 44.6 (d); 50.0 (d); 52.7 (s, 13-C); 55.8 (d, 17-C);

73.3 (d, 3-C); 76.1 (d, 12-C); 86.1 (d, 16-C); 86.3 (d, 22-C); 121.5 (d, 15-C); 154.0 (s, 14-C); 170.6 (s, CO) ppm.

FAB: 537 (M^+ , 62).

HRMS [M^+] $C_{29}H_{45}BrO_4$: berechnet: 536.2501; gefunden: 536.2467.

26-Bromo-12 β -hydroxyfurosten 86



$C_{29}H_{45}BrO_4$ $M = 537.58$ g/mol

IR ($CHCl_3$): $\nu = 3612$ (w); 2936 (s); 2860 (m); 1724 (s); 1652 (m); 1456 (w); 1380 (w); 1324 (w); 1252 (s); 1228 (s); 1128 (w); 1096 (w); 1028 (m) cm^{-1} .

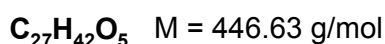
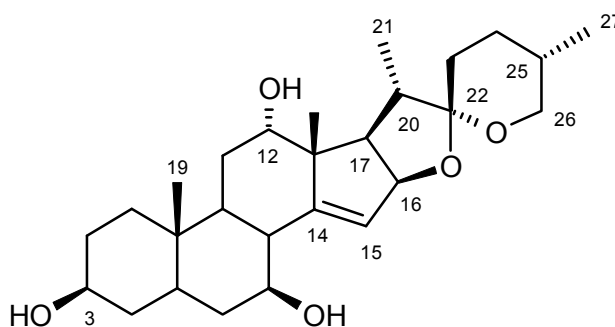
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 0.87$ (3H, s); 0.99 (3H, s); 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz); 1.04 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); 2.01 (3H, s, Ac); 2.28 (1H, tr, $J = 7.9$ Hz, 17-H); 3.17 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 12-H); 3.26 - 3.35 (2H, m, 22-H/ 26-H); 3.40 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 26-H); 4.66 (1H, m, 3-H); 4.75 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 16-H); 5.40 (1H, s br, 15-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C = 12.0/ 14.1/ 16.9/ 18.7$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 21.4 (q, Ac); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 29.6 (tr); 30.0 (tr); 30.7 (tr); 32.0 (tr); 33.8 (tr); 34.0 (d); 35.4 (d); 35.8 (s, 10-C); 36.5 (tr); 41.3 (d); 41.3 (tr, 26-C); 44.3 (d); 52.3 (d); 52.9 (s, 13-C); 59.5 (d, 17-C); 73.3 (d, 3-C); 79.6 (d, 12-C); 86.1 (d, 16-C); 86.9 (d, 22-C); 119.3 (d, 15-C); 158.0 (s, 14-C); 170.6 (s, CO) ppm.

FAB: 537 (M^+ , 32); 307 (64).

HRMS [M^+] $C_{29}H_{45}BrO_4$: berechnet: 536.2501; gefunden: 536.2452.

Triol 87



300 mg (0.63 mmol) Homoallylalkohol **7** wurden in der Abteilung für Mikrobiologische Chemie der Schering AG in einem präparativen Schüttelkolbenansatz mit dem Bakterienstamm *Acremonium strictum* nach der folgenden allgemeinen Arbeitsanweisung behandelt:^[135] 3 x 500 ml Nährmedium (in 2 l Erlenmeyerkolben) wurden mit dem jeweiligen Stamm beimpft und bei 28°C mit 165 upm inkubiert. Die Zugabe des in DMF gelösten Edukts erfolgte je nach Mikroorganismus zwischen der 6. und 10. Stunde nach Beimpfung des Mediums. Die Konzentration in der Kulturbrühe betrug 200 mg/l. Die Inkubationsdauer betrug je nach Stamm 45 bis 160 Stunden. Zur Aufarbeitung wurden die Kulturbrühen mit Methylisobutylketon extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und nochmals zur Trockene eingedunstet.

Das resultierende Rohprodukt-Gemisch wurde flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel getrennt und ergab als Hauptprodukt 38 mg (0.08mmol, 13 %) Diol **87** als weißen Feststoff.

IR (KBr): $\nu = 3428$ (s); 2928 (s); 2868 (m); 1460 (w); 1376 (w); 1240 (w); 1064 (m); 1040 (m); 1008 (w); 980 (m); 896 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 0.79$ (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 27-H); 0.86 (3H, s, 19-H); 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 21-H); 1.11 (3H, s, 18-H); 2.18 (1H, tr br, $J = 9.8$ Hz, 8-H), 2.59 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 17-H); 3.41 (1H, tr, $J = 10.8$ Hz, 26-H); 3.48 (1H, m, 26-H); 3.55 (1H, m, 3-H); 3.69 (1H, s br, 12-H); 3.79 (1H, m, 7-H); 4.88 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 16-H); 5.67 (1H, s br, 15-H) ppm.

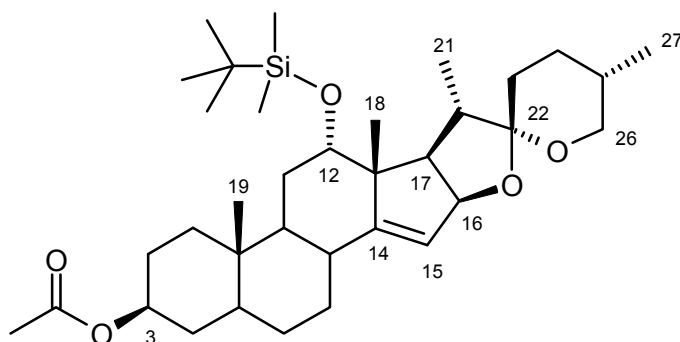
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 12.2/ 14.1/ 17.1/ 18.1$ (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 28.7 (tr); 28.7 (tr); 30.3 (d); 30.9 (tr); 31.1 (tr); 35.3 (s, 10-C); 35.8 (tr); 36.3 (tr); 37.6 (tr); 41.8 (d);

43.2 (d); 44.7 (d); 47.8 (d); 52.7 (s, 13-C); 53.5 (d); 67.1 (tr, 26-C); 70.3 (d); 70.8 (d); 76.1 (d); 85.2 (d); 106.5 (s, 22-C); 121.4 (d, 15-C); 150.3 (s, 14-C) ppm.

MS (200°C): m/z = 446 (M⁺, 21); 314 (8); 126 (100).

HRMS [M⁺] C₂₇H₄₂O₅: berechnet: 446.3032; gefunden: 446.3031.

3-Acetoxy-12-TBDMS-Ether **88**



C₃₅H₅₈O₅Si M = 586.94 g/mol

Unter Argonatmosphäre und bei 0°C wird eine Lösung von 473 mg (1.0 mmol) Homoallylalkohol **7** und 0.35 ml (3 mmol, 3 eq.) 2,6-Lutidin in 3 ml. abs. Dichlormethan langsam mit 0.3 ml (1.3 mmol, 1.3 eq.) TBDMS-Triflat versetzt. Nach 60 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 0.5 molarer NaHCO₃-Lösung beendet. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 0.3 molarer HCl-Lösung und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknen über MgSO₄ unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (weißer Schaum, 614 mg) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 540 mg (0.92 mmol, 92%) 3-Acetoxy-12-TBDMS-Ether **88** als weißen Schaum.

IR (KBr): ν = 2948 (s); 2928 (s); 2856 (m); 1736 (s); 1244 (s); 1108 (m); 1084 (m); 1064 (s); 1028 (m); 1012 (s); 980 (s); 960 (m); 832 (m); 772 (m) cm⁻¹.

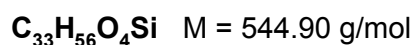
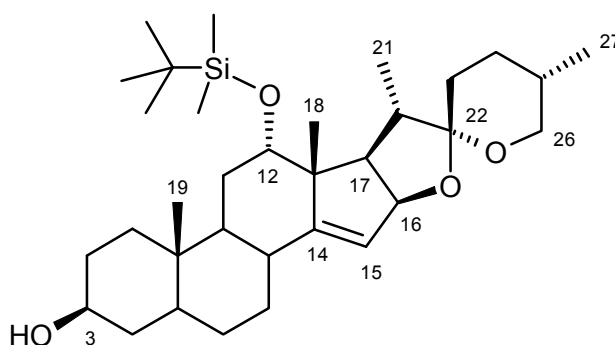
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = -0.00 (3H, s, -Si-CH₃); 0.04 (3H, s, -Si-CH₃); 0.78 (3H, d, J = 6.2 Hz, 27-H); 0.84 (9H, s, -Si-C(CH₃)₃); 0.90 (3H, s, 19-H); 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H); 1.04 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac); 2.08 (1H, m, 8-H); 2.53 (1H, dd, J = 9.6 Hz, J = 8.3 Hz, 17-H); 3.41 (1H, tr, J = 10.8 Hz, 26-H); 3.47 (1H, m, 26-H); 3.66 (1H, s br, 12-H); 4.68 (1H, m, 3-H); 4.77 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 2 Hz, 16-H); 5.39 (1H, s br, 15-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} = -5.0 (q, -Si-CH₃); -4.3 (q, -Si-CH₃); 12.0/ 14.2/ 17.1/ 19.0 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 18.0 (s, -Si-C); 21.4 (q, -Ac-CH₃); 25.9 (q, 3x -C(CH₃)₃); 27.4 (tr); 28.3 (tr); 28.8 (tr); 29.1 (tr); 29.5 (tr); 30.5 (d); 31.0 (tr); 33.9 (tr); 34.5 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.4 (tr); 44.4 (d); 44.5 (d); 49.2 (d); 51.8 (s, 13-C); 53.6 (d); 66.9 (tr, 26-C); 73.4 (d); 77.0 (d); 85.3 (d); 106.4 (s, 22-C); 119.9 (d, 15-C); 154.5 (s, 14-C); 170.6 (s, CO) ppm.

FAB: 587 (MH^+ , 100); 586 (M^+ , 35); 529 ($\text{MH}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$, 84); 455 (60); 437 (87).

HRMS [M^+] $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}$: berechnet: 586.4054; gefunden: 586.4053.

3-Hydroxy-12-TBDMS-Ether **89**



Zu einer Lösung von 4.70 g (8 mmol) 3-Acetoxy-12-TBDMS-Ether **88** in 80 ml Dichlormethan-Methanol (1:1) werden 1.4 g (25 mmol, 3 eq.) fein gemörsertes KOH-Pulver gegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung durch Tropfen in eisgekühlte 2N-HCl-Lösung hydrolysiert. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Konzentrieren der organischen Phase unter reduziertem Druck ergibt 3.99 g (7.33 mmol, 92%) 3-Hydroxy-12-TBDMS-Ether **89** als weißes Pulver.

IR (KBr): ν = 3452 (w); 2952 (s); 2928 (s); 2856 (s); 1460 (m); 1376 (m); 1252 (m); 1108 (m); 1088 (m); 1064 (s); 1008 (m); 1012 (s); 980 (s); 960 (m); 832 (s); 772 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} = -0.01 (3H, s, -Si-CH₃); 0.04 (3H, s, -Si-CH₃); 0.78 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, 27-H); 0.82 (3H, s, 19-H); 0.84 (9H, s, -Si-C(CH₃)₃); 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 21-H); 1.04 (3H, s, 18-H); 2.08 (1H, m, 8-H), 2.53 (1H, dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 17-H); 3.41 (1H, tr, $J = 10.8$ Hz, 26-H); 3.47 (1H, m, 26-H); 3.58 (1H, m, 3-H); 3.67 (1H, s br, 12-H); 4.77 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2$ Hz, 16-H); 5.38 (1H, s br, 15-H) ppm.

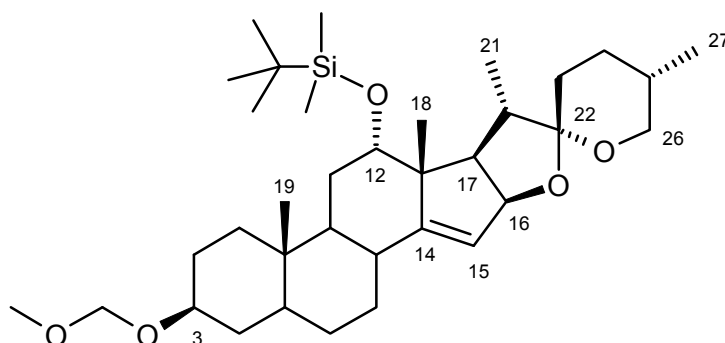
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = -5.0 (q, -Si-CH₃); -4.2 (q, -Si-CH₃); 12.1/ 14.2/ 17.1/ 19.0 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 18.0 (s, -Si-C); 25.9 (q, 3x -C(CH₃)₃); 28.3 (tr); 28.8 (tr); 29.2 (tr); 29.6 (tr); 30.5 (d); 31.0 (tr); 31.0 (tr); 33.4 (tr); 34.6 (d); 35.6 (s, 10-C); 36.7 (tr); 38.1 (tr); 44.4 (d); 44.6 (d); 49.4 (d); 51.9 (s, 13-C); 53.5 (d); 66.9 (tr, 26-C); 77.0 (d); 85.4 (d); 106.5 (s, 22-C); 119.8 (d, 15-C); 154.6 (s, 14-C) ppm.

MS (150°C): m/z = 545 (MH⁺, 1); 488 (MH⁺- C(CH₃)₃, 97); 395 (100); 361 (86).

HRMS [M⁺] C₃₃H₅₆O₄Si: berechnet: 544.3948; gefunden: 544.3951.

Elementaranalyse: berechnet: C 72.74 H 10.36
 gefunden: C 72.80/ C 72.68 H 10.40/ H 10.41

3-Methoxymethyl-12-TBDMS-Ether **90**



C₃₅H₆₀O₅Si M = 588.95 g/mol

Eine Lösung von 2.0 g (3.67 mmol) 3-Hydroxy-12-TBDMS-Ether **89** in 50 ml abs. Toluol wird unter Argonatmosphäre und bei -78°C mit 7.5 ml (4.95 mmol, 1.4 eq.) Kaliumhexamethyldisilazid versetzt. Nach Rühren für eine Stunde bei -78°C werden 1.2 ml (15.8 mmol, 4.3 q.) Methoxymethylchlorid zugetropft und die Lösung wird für eine weitere Stunde bei tiefer Temperatur gerührt. Nach anschließendem Rühren bei Raumtemperatur für zwei Stunden (DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz) wird die Reaktionslösung mit ges. NaHCO₃-Lösung hydrolisiert und dann mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und ergibt nach Konzentrieren unter reduziertem Druck 2.04 g (3.50 mmol, 94%) 3-Methoxymethyl-12-TBDMS-Ether **90** als weißes Pulver.

IR (KBr): ν = 3548 (w); 3472 (m); 3412 (m); 2948 (s); 2928 (s); 2876 (m); 2856 (s); 1256 (m); 1108 (m); 1084 (m); 1064 (s); 1012 (m); 980 (m); 960 (m); 832 (m); 772 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.01 (3H, s, -Si-CH₃); 0.04 (3H, s, -Si-CH₃); 0.78 (3H, d, J = 6.2 Hz, 27-H); 0.83 (3H, s, 19-H); 0.85 (9H, s, -Si-C(CH₃)₃); 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H); 1.04 (3H, s, 18-H); 2.01 (3H, s, Ac-H); 2.08 (1H, m, 8-H), 2.54 (1H, dd, J = 9.8 Hz, J = 8.2 Hz, 17-H); 3.35 (3H, s, O-CH₃); 3.38 - 3.52 (3H, m, 26-CH₂, 3H); 3.67 (1H, s br, 12-H); 4.67 (2H, s br, O-CH₂-O); 4.78 (1H, dd, J = 8.2 Hz, J = 2 Hz, 16-H); 5.38 (1H, s br, 15-H) ppm.

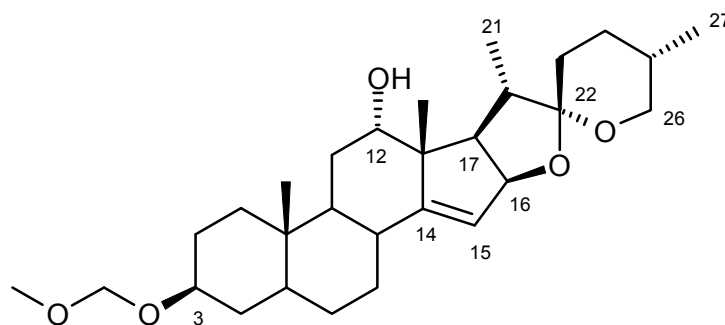
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = -5.0 (q, Si-CH₃); -4.3 (q, Si-CH₃); 12.1/ 14.2/ 17.1/ 18.0 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 19.0 (s, -Si-C(CH₃)₃); 25.9 (q, 3x -C(CH₃)₃); 28.5 (tr); 28.6 (tr); 28.8 (tr); 29.1 (tr); 29.7 (tr); 30.5 (d); 31.1 (tr); 34.6 (d); 35.2 (tr); 35.8 (s, 10-C); 36.7 (tr); 44.4 (d); 44.7 (d); 49.4 (d); 51.9 (s, 13-C); 53.6 (d); 55.1 (q, O-CH₃); 66.9 (tr, 26-C); 76.1 (d); 77.1 (d); 85.4 (d); 94.5 (tr, O-CH₂-O); 106.5 (s, 22-C); 119.8 (d, 15-C); 154.3 (s, 14-C) ppm.

MS (150°C): m/z = 588 (M⁺, 1); 531 (100); 439 (99); 405 (95).

FAB: 589 (MH⁺, 75); 588 (M⁺, 35); 531 (M⁺ - (-C(CH₃)₃), 100).

HRMS [M⁺] C₃₅H₆₀O₅Si: berechnet: 588.4210; gefunden: 588.4203.

3-Methoxymethyl-12-Alkohol **91**



C₂₉H₄₆O₅ M = 474.68 g/mol

Eine Lösung von 1.5 g (2.55 mmol) 3-Methoxymethyl-12-TBS-Ether **90** in 5 ml THF wird mit 4 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (0.1 molar in THF) versetzt und für 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Hydrolyse mit H₂O wird die Reaktionslösung mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknen über MgSO₄ unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (gelbliches Pulver, 1.35 g) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt 1.02 g (2.15 mmol, 84%) 3-Methoxymethyl-12-Alkohol **91** als weißes, kristallines Pulver

IR (KBr): ν = 3472 (m); 3416 (m); 2928 (s); 2876 (m); 1460 (w); 1376 (w); 1240 (w); 1140 (m); 1108 (m); 1048 (s); 1012 (m); 980 (m) cm⁻¹.

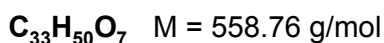
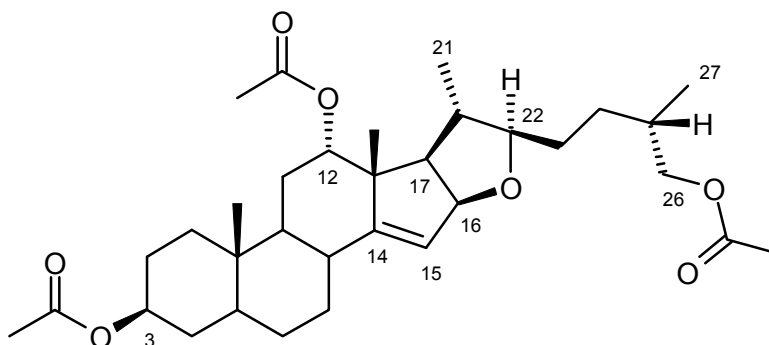
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.79 (3H, d, J = 6.2 Hz, 27-H); 0.85 (3H, s, 19-H); 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H); 1.10 (3H, s, 18-H); 2.18 (1H, m, 8-H), 2.63 (1H, dd, J = 9.8 Hz, J = 8.1 Hz, 17-H); 3.35 (3H, s, O-CH₃); 3.37 - 3.51 (3H, m, 26-CH₂, 3-H); 3.67 (1H, s br, 12-H); 4.66 (2H, m, O-CH₂-O); 4.86 (1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 1.8 Hz, 16-H); 5.52 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 12.1/ 14.2/ 17.1/ 18.5 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 28.3 (tr); 28.5 (tr); 28.5 (tr); 28.7 (tr); 29.5 (tr); 30.4 (d); 31.0 (tr); 34.4 (d); 35.1 (tr); 35.9 (s, 10-C); 36.6 (tr); 44.7 (d); 44.7 (d); 50.0 (d); 52.4 (s, 13-C); 53.7 (d); 55.1 (q, O-CH₃); 67.0 (tr, 26-C); 76.0 (d); 76.3 (d); 84.9 (d); 94.5 (tr, O-CH₂-O); 106.4 (s, 22-C); 121.1 (d, 15-C); 154.1 (s, 14-C) ppm.

FAB: 475 (MH⁺, 100); 474 (M⁺, 37); 474 (M⁺-H, 91); 457 (MH⁺- H₂O, 67).

HRMS [M⁺] C₂₉H₄₆O₅: berechnet: 474.3345; gefunden: 474.3344.

3,12,26-Triacetoxyfurosten 92



Eine Lösung von 3.08 (4.6 mmol) 3,12-Diacetoxy-26-tosylfurosten **66** in 20 ml abs. Acetonitril wird unter Argonatmosphäre mit 1.76 ml (11.8 mmol, 2.6 eq.) DBU und einer Spatelspitze Natriumiodid versetzt. Nach 90 Minuten Rühren bei etwa 55°C wird die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 2N-HCl-Lösung und ges. NaCl- Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (2.89 g, weißer Schaum) wird flashchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und ergibt neben 656 mg (1.3 mmol, 29 %) 3,12-Diacetoxydien **68** 574 mg (1.02 mmol, 22 %) 3,12,26-Triacetoxyfurosten **92** als weißen Schaum. *Die Reaktionsführung ist nicht optimiert.*

IR (CHCl₃): ν = 2936 (m); 2860 (w); 1724 (s); 1456 (w); 1376 (m); 1252 (s); 1028 (m); 960 (w), 960 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.85 (3H, s, 19-H); 0.91 (3H, d, J = 6.7 Hz, 27-H); 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H); 1.13 (3H, s, 18-H); 2.00 (3H, s, Ac); 2.02 (3H, s, Ac); 2.03 (3H, s, Ac); 2.09 (1H, tr, J = 8.5 Hz, 17-H); 2.12 (1H, m, 8-H); 3.27 (1H, dtr, J = 2.6, J = 9.3; 22-H); 3.84 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 6.8 Hz, 26-H); 3.94 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 5.6 Hz, 26-H); 4.65 (1H, m, 3-H); 4.75 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 1.9 Hz, 16-H); 4.91 (1H, s br, 12-H); 5.43 (1H, s br, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 11.8/ 16.7/ 16.8/ 19.1 (alle q, 18-/ 19-/ 21-/ 27-C); 20.9 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 21.4 (q, Ac); 26.1 (tr); 27.3 (tr); 28.1 (tr); 29.4 (tr); 30.4 (tr); 30.5 (tr); 32.8 (d); 33.8 (tr); 34.3 (d, 25-C); 35.6 (s, 10-C); 36.5 (tr); 41.3 (d); 44.4 (d); 49.8 (d); 50.3 (s, 13-C); 56.0 (d, 17-C); 69.3 (tr, 26-C); 73.3 (d, 3-C); 78.0 (d, 12-C); 86.3 (d, 16-C); 86.7 (d, 22-C); 120.8 (d, 15-C); 153.5 (s, 14-C); 170.6 (s, CO); 170.7 (s, CO); 171.2 (s, CO) ppm.

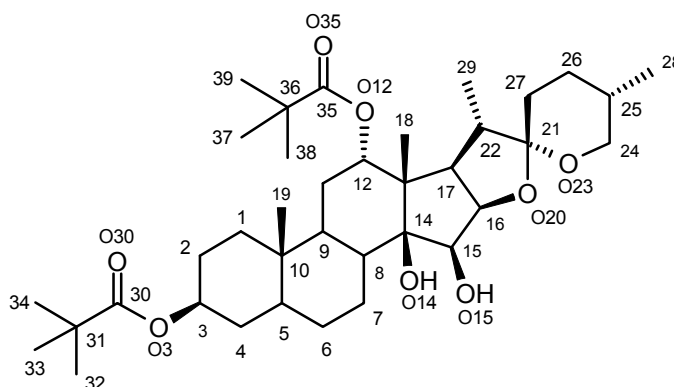
FAB: 559 (MH⁺, 100); 154 (NBA-Matrix, 68).

HRMS [M⁺] C₃₃H₅₀O₇: berechnet: 558.3557; gefunden: 558.3551.

III Anhang

1 Röntgenstrukturdaten

1.1 Röntgenstrukturanalyse des Diols 30



Strukturdaten

Empirical Formula	$C_{37}H_{60}O_8$
Formula Weight	632.85 g/mol
Crystal System	orthorhombic
Space group	P2 (1) 2 (1) 2 (1)
Unit cell dimensions	$a = 11.230(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.822(2) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 24.758(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume, Z	$3564.9(10) \text{ \AA}^3, 4$
Density (calc.)	1.179 g/cm^3
F(000)	1384
Absorption coefficient	0.081 mm^{-1}
Crystal size	$0.8 \times 0.6 \times 0.25 \text{ mm}$
Temperature	293(2) K
Radiation	MoK α , ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)
θ range for data collection	$1.79^\circ, 27.5^\circ$
Dataset hkl-limits	$-14 \leq h \leq 1; -16 \leq k \leq 1; -32 \leq l \leq 1$
Refelctions collected	5604
Independent reflections	5381 ($R_{\text{int}} = 0.0537$)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5379 / 0 / 408
Goodness-of-fit on F^2	1.075
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0507, wR2 = 0.1181$
R indices (all data)	$R1 = 0.0693, wR2 = 0.1361$
Absolute structure parameter	-0.4(13)
Extinction coefficient	0.0041(6)
Largest diff. peak and hole	0.197 and -0.365 e\AA^{-3}

Tabelle der Bindungslängen in Å

C (1) – C (2)	1.527 (4)	C (6) – C (5) – C (10)	111.8 (3)
C (1) – C (10)	1.539 (4)	C (4) – C (5) – C (10)	112.8 (3)
C (2) – C (3)	1.515 (5)	C (5) – C (6) – C (7)	111.3 (3)
C (3) – O (3)	1.460 (4)	C (6) – C (7) – C (8)	112.4 (3)
C (3) – C (4)	1.506 (5)	C (7) – C (8) – C (9)	110.7 (2)
O (3) – C (30)	1.340 (4)	C (7) – C (8) – C (14)	112.4 (2)
C (30) – O (30)	1.204 (4)	C (9) – C (8) – C (14)	114.1 (2)
C (30) – C (31)	1.511 (4)	C (11) – C (9) – C (8)	109.6 (2)
C (31) – C (34)	1.521 (5)	C (11) – C (9) – C (10)	112.8 (2)
C (31) – C (32)	1.523 (5)	C (8) – C (9) – C (10)	113.5 (2)
C (31) – C (33)	1.529 (5)	C (18) – C (10) – C (1)	108.9 (3)
C (4) – C (5)	1.531 (4)	C (18) – C (10) – C (5)	111.5 (3)
C (5) – C (6)	1.523 (5)	C (1) – C (10) – C (5)	107.6 (3)
C (5) – C (10)	1.542 (4)	C (18) – C (10) – C (9)	110.5 (2)
C (6) – C (7)	1.533 (4)	C (1) – C (10) – C (9)	109.8 (2)
C (7) – C (8)	1.536 (4)	C (5) – C (10) – C (9)	108.4 (2)
C (8) – C (9)	1.543 (4)	C (12) – C (11) – C (9)	111.1 (2)
C (8) – C (14)	1.548 (4)	O (12) – C (12) – C (11)	107.6 (2)
C (9) – C (11)	1.533 (4)	O (12) – C (12) – C (13)	109.3 (2)
C (9) – C (10)	1.553 (4)	C (11) – C (12) – C (13)	113.6 (2)
C (10) – C (18)	1.537 (4)	C (35) – O (12) – C (12)	116.9 (2)
C (11) – C (12)	1.511 (4)	O (35) – C (35) – O (12)	122.3 (3)
C (12) – O (12)	1.470 (3)	O (35) – C (35) – C (36)	123.6 (3)
C (12) – C (13)	1.542 (4)	O (12) – C (35) – C (36)	114.0 (3)
O (12) – C (35)	1.344 (4)	C (35) – C (36) – C (37)	106.3 (3)
C (35) – O (35)	1.201 (4)	C (35) – C (36) – C (39)	113.6 (3)
C (35) – C (36)	1.510 (5)	C (37) – C (36) – C (39)	108.8 (4)
C (36) – C (37)	1.516 (5)	C (35) – C (36) – C (38)	109.4 (3)
C (36) – C (39)	1.516 (5)	C (37) – C (36) – C (38)	108.9 (4)
C (36) – C (38)	1.518 (5)	C (39) – C (36) – C (38)	109.7 (4)
C (13) – C (19)	1.533 (4)	C (19) – C (13) – C (12)	107.0 (2)
C (13) – C (17)	1.550 (4)	C (19) – C (13) – C (17)	113.5 (2)
C (13) – C (14)	1.554 (4)	C (12) – C (13) – C (17)	108.5 (2)
C (14) – O (14)	1.433 (4)	C (19) – C (13) – C (14)	111.7 (2)
C (14) – C (15)	1.550 (4)	C (12) – C (13) – C (14)	110.8 (2)
C (15) – O (15)	1.429 (3)	C (17) – C (13) – C (14)	105.3 (2)
C (15) – C (16)	1.538 (3)	O (14) – C (14) – C (8)	108.7 (2)
C (16) – O (20)	1.447 (3)	O (14) – C (14) – C (15)	107.5 (2)
C (16) – C (17)	1.545 (3)	C (8) – C (14) – C (15)	116.0 (2)
C (17) – C (22)	1.547 (4)	O (14) – C (14) – C (13)	105.9 (2)
O (20) – C (21)	1.423 (3)	C (8) – C (14) – C (13)	114.5 (2)
C (21) – O (23)	1.433 (3)	C (15) – C (14) – C (13)	103.6 (2)
C (21) – C (27)	1.503 (4)	O (15) – C (15) – C (16)	113.9 (2)
C (21) – C (22)	1.520 (4)	O (15) – C (15) – C (14)	110.1 (2)
C (22) – C (29)	1.528 (4)	C (16) – C (15) – C (14)	106.7 (2)
O (23) – C (24)	1.431 (4)	O (20) – C (16) – C (15)	111.2 (2)
C (24) – C (25)	1.510 (5)	O (20) – C (16) – C (17)	106.1 (2)
C (25) – C (26)	1.517 (5)	C (15) – C (16) – C (17)	107.5 (2)
C (25) – C (28)	1.533 (5)	C (16) – C (17) – C (22)	103.8 (2)
C (26) – C (27)	1.526 (5)	C (16) – C (17) – C (13)	105.8 (2)
		C (22) – C (17) – C (13)	118.4 (2)
		C (21) – O (20) – C (16)	107.6 (2)
		O (20) – C (21) – O (23)	109.9 (2)
		O (20) – C (21) – C (27)	108.4 (2)
		O (23) – C (21) – C (27)	110.1 (2)
		O (20) – C (21) – C (22)	103.9 (2)
		O (23) – C (21) – C (22)	107.0 (2)
		C (27) – C (21) – C (22)	117.2 (3)
		C (21) – C (22) – C (29)	114.8 (3)
		C (21) – C (22) – C (17)	101.8 (2)
		C (29) – C (22) – C (17)	114.9 (3)
		C (24) – O (23) – C (21)	113.4 (2)
		O (23) – C (24) – C (25)	112.5 (3)
		C (24) – C (25) – C (26)	109.0 (3)
		C (24) – C (25) – C (28)	111.0 (3)
		C (26) – C (25) – C (28)	112.8 (3)
		C (25) – C (26) – C (27)	110.6 (3)
		C (21) – C (27) – C (26)	111.3 (3)

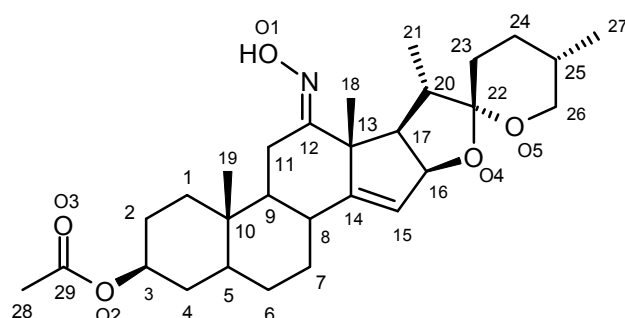
Tabelle der Bindungswinkel in Grad

C (2) – C (1) – C (10)	112.8 (3)
C (3) – C (2) – C (1)	111.2 (3)
O (3) – C (3) – C (4)	110.8 (3)
O (3) – C (3) – C (2)	105.0 (3)
C (4) – C (3) – C (2)	111.9 (3)
C (30) – O (3) – C (3)	118.4 (3)
O (30) – C (30) – O (3)	122.5 (3)
O (30) – C (30) – C (31)	125.9 (3)
O (3) – C (30) – C (31)	111.6 (3)
C (30) – C (31) – C (34)	108.6 (3)
C (30) – C (31) – C (32)	108.9 (3)
C (34) – C (31) – C (32)	109.7 (4)
C (30) – C (31) – C (33)	109.5 (3)
C (34) – C (31) – C (33)	110.3 (3)
C (32) – C (31) – C (33)	109.7 (4)
C (3) – C (4) – C (5)	111.5 (3)
C (6) – C (5) – C (4)	113.1 (3)

Tabelle: Atomic coordinates [x 10⁴] and equivalent isotropic displacement parameters [Å² 10³]
 U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij: tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
C (1)	-1227 (3)	-10130 (3)	719 (1)	51 (1)
C (2)	-1268 (4)	-10702 (3)	1260 (1)	54 (1)
C (3)	-892 (3)	-11831 (3)	1198 (1)	49 (1)
O (3)	-856 (3)	-12242 (2)	1748 (1)	58 (1)
C (30)	-1014 (3)	-13269 (2)	1820 (1)	43 (1)
O (30)	-1186 (2)	-13860 (2)	1450 (1)	58 (1)
C (31)	-960 (3)	-13562 (3)	2410 (1)	47 (1)
C (32)	-1117 (5)	-14737 (3)	2463 (2)	81 (1)
C (33)	-1954 (4)	-13002 (4)	2717 (2)	82 (2)
C (34)	250 (3)	-13246 (4)	2633 (2)	65 (1)
C (4)	307 (3)	-11929 (3)	931 (1)	51 (1)
C (5)	344 (3)	-11343 (2)	392 (1)	41 (1)
C (6)	1516 (3)	-11483 (3)	91 (1)	50 (1)
C (7)	1460 (3)	-10992 (2)	-473 (1)	47 (1)
C (8)	1092 (3)	-9839 (2)	-457 (1)	37 (1)
C (9)	-61 (3)	-9698 (2)	-126 (1)	34 (1)
C (10)	5 (3)	-10183 (2)	448 (1)	39 (1)
C (18)	908 (3)	-9589 (3)	799 (1)	50 (1)
C (11)	-411 (3)	-8542 (2)	-118 (1)	38 (1)
C (12)	-584 (3)	-8128 (2)	-684 (1)	36 (1)
O (12)	-1556 (2)	-8724 (2)	-934 (1)	38 (1)
C (35)	-2673 (3)	-8446 (3)	-801 (1)	43 (1)
O (35)	-2888 (2)	-7661 (2)	-555 (1)	66 (1)
C (36)	-3606 (3)	-9240 (3)	-954 (1)	48 (1)
C (37)	-3815 (6)	-9901 (4)	-456 (2)	106 (2)
C (38)	-4755 (4)	-8685 (4)	-1100 (2)	93 (2)
C (39)	-3233 (4)	-9947 (4)	-1415 (2)	93 (2)
C (13)	539 (3)	-8214 (2)	-1040 (1)	35 (1)
C (19)	1438 (3)	-7416 (2)	-825 (1)	46 (1)
C (14)	1049 (3)	-9341 (2)	-1026 (1)	34 (1)
O (14)	2240 (2)	-9267 (2)	-1230 (1)	43 (1)
C (15)	296 (3)	-9928 (2)	-1454 (1)	36 (1)
O (15)	965 (2)	-10773 (1)	-1676 (1)	50 (1)
C (16)	-96 (2)	-9112 (1)	-1873 (1)	37 (1)
C (17)	175 (3)	-8024 (2)	-1635 (1)	35 (1)
O (20)	602 (2)	-9194 (2)	-2363 (1)	42 (1)
C (21)	849 (3)	-8163 (2)	-2544 (1)	37 (1)
C (22)	1113 (3)	-7567 (2)	-2027 (1)	41 (1)
C (29)	1085 (4)	-6381 (2)	-2083 (1)	55 (1)
O (23)	-201 (2)	-7711 (2)	-2774 (1)	44 (1)
C (24)	-634 (3)	-8266 (3)	-3236 (1)	46 (1)
C (25)	275 (3)	-8327 (3)	-3684 (1)	54 (1)
C (26)	1413 (3)	-8801 (3)	-3463 (1)	55 (1)
C (27)	1823 (3)	-8217 (3)	-2959 (1)	47 (1)
C (28)	-220 (4)	-8927 (4)	-4170 (2)	80 (1)

1.2 Röntgenstrukturanalyse des 3-Acetoxy-12-oxims 39



Strukturdaten

Empirical Formula	C ₂₉ H ₄₃ NO ₅
Formula Weight	485.66 g/mol
Crystal System	orthorhombic
Space group	P2 (1) 2 (1) 2 (1), (No. 19)
Unit cell dimensions	a = 7.894(1) Å α = 90° b = 10.212(1) Å β = 90° c = 33.448(3) Å γ = 90°
Volume, Z	2696.4(5) Å ³ , 4
Density (abs.), Density (calc.)	0.000, 1.196 g/cm ³
F(000)	1056
Absorption coefficient	0.8 cm ⁻¹
Crystal	colorless plate (001)
Crystal size	0.22 x 0.22 x 0.15 mm
Temperature	300 K
Radiation	MoKα, (λ = 0.71073 Å)
2θ range for data collection	4.1°, 41.8 °
Scan type	150 exposures, Δφ 1.5°
Dataset hkl-limits	-7 ≤ h ≤ 7; -10 ≤ k ≤ 8; -33 ≤ l ≤ 33
Total Data (after omitting 13 overloaded reflections)	8713
Unique Data	2816
Averaging symmetry equivalents, internal R(I)	0.028
Completeness of data set (Merge in P2(1)2(1)2(1))	84.2 %
Absorption correction	none
Extinction correction	none
Observed data [I > 2.0 σ(I)]	2250
N _{ref} , N _{par}	2816, 320
R1, wR2, S	0.0285, 0.0551, 1.08
R1 is based on F of 2250 reflections with Fo > 4σ(Fo)	
wR2 is based on F ² of all 2816 unique reflections	

Tabelle der Bindungslängen in Å

O(1)-N(1)	1.419(2)	C(9)-C(11)	1.542(3)
O(2)-C(3)	1.462(3)	C(10)-C(19)	1.537(4)
O(2)-C(29)	1.342(4)	C(11)-C(12)	1.499(3)
O(3)-C(29)	1.191(5)	C(12)-C(13)	1.516(3)
O(4)-C(16)	1.455(3)	C(13)-C(14)	1.517(4)
O(4)-C(22)	1.442(3)	C(13)-C(17)	1.563(3)
O(5)-C(22)	1.418(3)	C(13)-C(18)	1.537(4)
O(5)-C(26)	1.424(4)	C(14)-C(15)	1.320(4)
N(1)-C(12)	1.281(3)	C(15)-C(16)	1.492(3)
C(1)-C(2)	1.535(3)	C(16)-C(17)	1.519(4)
C(1)-C(10)	1.538(3)	C(17)-C(20)	1.541(3)
C(2)-C(3)	1.510(4)	C(20)-C(21)	1.524(3)
C(3)-C(4)	1.499(3)	C(20)-C(22)	1.516(4)
C(4)-C(5)	1.543(3)	C(22)-C(23)	1.504(4)
C(5)-C(6)	1.513(3)	C(23)-C(24)	1.516(4)
C(5)-C(10)	1.532(4)	C(24)-C(25)	1.502(5)
C(6)-C(7)	1.537(3)	C(25)-C(26)	1.517(5)
C(7)-C(8)	1.523(4)	C(25)-C(27)	1.526(5)
C(8)-C(9)	1.534(3)	C(28)-C(29)	1.496(4)
C(8)-C(14)	1.506(3)	O(1)-H(1)	1.050(4)
C(9)-C(10)	1.555(3)		

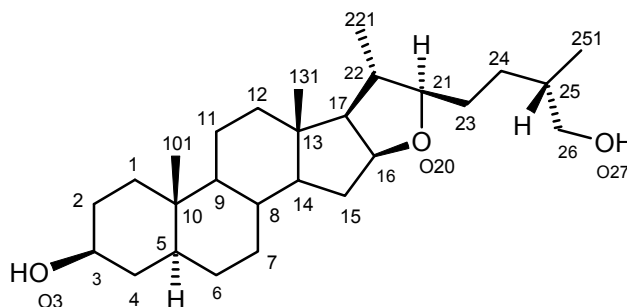
Tabelle der Bindungswinkel in Grad

C(3)-O(2)-C(29)	117.9(2)	C(12)-C(13)-C(18)	108.2(2)
C(16)-O(4)-C(22)	104.71(16)	C(14)-C(13)-C(17)	103.3(2)
C(22)-O(5)-C(26)	113.66(19)	C(14)-C(13)-C(18)	108.4(2)
O(1)-N(1)-C(12)	112.02(19)	C(17)-C(13)-C(18)	113.5(2)
C(2)-C(1)-C(10)	113.35(19)	C(8)-C(14)-C(13)	119.4(2)
C(1)-C(2)-C(3)	111.1(2)	C(8)-C(14)-C(15)	128.9(2)
O(2)-C(3)-C(2)	109.8(2)	C(13)-C(14)-C(15)	111.7(2)
O(2)-C(3)-C(4)	106.43(18)	C(14)-C(15)-C(16)	112.4(2)
C(2)-C(3)-C(4)	112.0(2)	O(4)-C(16)-C(15)	112.98(19)
C(3)-C(4)-C(5)	111.29(19)	O(4)-C(16)-C(17)	104.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)	111.74(19)	C(15)-C(16)-C(17)	105.5(2)
C(4)-C(5)-C(10)	113.2(2)	C(13)-C(17)-C(16)	105.42(18)
C(6)-C(5)-C(10)	112.4(2)	C(13)-C(17)-C(20)	119.7(2)
C(5)-C(6)-C(7)	110.80(19)	C(16)-C(17)-C(20)	104.53(19)
C(6)-C(7)-C(8)	112.3(2)	C(17)-C(20)-C(21)	114.6(2)
C(7)-C(8)-C(9)	111.34(19)	C(17)-C(20)-C(22)	103.9(2)
C(7)-C(8)-C(14)	112.6(2)	C(21)-C(20)-C(22)	115.1(2)
C(9)-C(8)-C(14)	110.31(19)	O(4)-C(22)-O(5)	109.6(2)
C(8)-C(9)-C(10)	112.30(19)	O(4)-C(22)-C(20)	103.70(18)
C(8)-C(9)-C(11)	111.96(19)	O(4)-C(22)-C(23)	109.32(19)
C(10)-C(9)-C(11)	114.1(2)	O(5)-C(22)-C(20)	107.49(19)
C(1)-C(10)-C(5)	108.0(2)	O(5)-C(22)-C(23)	111.1(2)
C(1)-C(10)-C(9)	110.14(19)	C(20)-C(22)-C(23)	115.4(2)
C(1)-C(10)-C(19)	108.9(2)	C(22)-C(23)-C(24)	112.3(3)
C(5)-C(10)-C(9)	106.9(2)	C(23)-C(24)-C(25)	111.7(3)
C(5)-C(10)-C(19)	112.3(2)	C(24)-C(25)-C(26)	108.6(3)
C(9)-C(10)-C(19)	110.5(2)	C(24)-C(25)-C(27)	111.4(3)
C(9)-C(11)-C(12)	112.4(2)	C(26)-C(25)-C(27)	111.4(3)
N(1)-C(12)-C(11)	126.1(2)	O(5)-C(26)-C(25)	112.1(3)
N(1)-C(12)-C(13)	117.1(2)	O(2)-C(29)-O(3)	123.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)	116.8(2)	O(2)-C(29)-C(28)	110.1(3)
C(12)-C(13)-C(14)	108.1(2)	O(3)-C(29)-C(28)	126.1(3)
C(12)-C(13)-C(17)	115.0(2)	N(1)-O(1)-H(1)	106.0(2)

Tabelle: Final Coordinates and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of the non-Hydrogen atoms
(U(eq) = 1/3 of the trace of the orthogonalized U)

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
O(1)	0.2483(2)	0.3952(2)	0.19161(6)	0.0686(8)
O(2)	0.4027(2)	0.3220(2)	0.44076(5)	0.0714(8)
O(3)	0.1458(3)	0.2301(3)	0.44046(7)	0.1258(13)
O(4)	1.02848(18)	0.26221(18)	0.13940(4)	0.0528(7)
O(5)	0.9112(2)	0.2013(2)	0.07802(5)	0.0666(7)
N(1)	0.4150(2)	0.3805(2)	0.17638(6)	0.0512(9)
C(1)	0.3710(3)	0.3884(3)	0.32944(7)	0.0541(10)
C(2)	0.3320(3)	0.4008(3)	0.37423(7)	0.0632(10)
C(3)	0.4241(3)	0.2972(3)	0.39800(7)	0.0593(11)
C(4)	0.6111(3)	0.2988(3)	0.39016(7)	0.0608(11)
C(5)	0.6494(3)	0.2871(3)	0.34507(7)	0.0502(10)
C(6)	0.8378(3)	0.2801(3)	0.33701(7)	0.0665(13)
C(7)	0.8723(3)	0.2518(3)	0.29262(7)	0.0593(10)
C(8)	0.7811(3)	0.3474(3)	0.26509(6)	0.0436(10)
C(9)	0.5921(3)	0.3565(2)	0.27532(7)	0.0424(9)
C(10)	0.5615(3)	0.3925(3)	0.31991(7)	0.0418(9)
C(11)	0.4950(3)	0.4436(3)	0.24544(7)	0.0508(10)
C(12)	0.5277(3)	0.4056(3)	0.20284(7)	0.0421(9)
C(13)	0.7114(3)	0.3940(3)	0.19015(7)	0.0413(9)
C(14)	0.8042(3)	0.3143(3)	0.22154(7)	0.0421(9)
C(15)	0.8998(3)	0.2227(3)	0.20520(7)	0.0517(10)
C(16)	0.8796(3)	0.2164(3)	0.16088(7)	0.0505(10)
C(17)	0.7416(3)	0.3147(3)	0.15084(6)	0.0445(9)
C(18)	0.7884(3)	0.5322(3)	0.18921(8)	0.0616(11)
C(19)	0.6291(3)	0.5305(3)	0.32891(8)	0.0642(11)
C(20)	0.8069(3)	0.3855(3)	0.11320(7)	0.0569(10)
C(21)	0.6760(3)	0.4012(4)	0.08006(8)	0.1023(16)
C(22)	0.9641(3)	0.3090(3)	0.10168(7)	0.0523(10)
C(23)	1.0996(3)	0.3867(3)	0.08078(8)	0.0692(11)
C(24)	1.2439(4)	0.3011(4)	0.06626(9)	0.0841(14)
C(25)	1.1805(4)	0.1863(4)	0.04248(9)	0.0843(15)
C(26)	1.0459(4)	0.1162(3)	0.06674(9)	0.0823(14)
C(27)	1.3247(5)	0.0941(4)	0.03106(10)	0.1293(18)
C(28)	0.2533(5)	0.3265(4)	0.50076(8)	0.1160(16)
C(29)	0.2563(5)	0.2855(4)	0.45783(9)	0.0890(18)

1.3 Röntgenstrukturanalyse des 3,26-Dihydroxyfurostans 55



Strukturdaten

Empirical Formula	C ₂₇ H ₄₆ O ₃	
Formula Weight	418.64 g/mol	
Crystal System	monoclinic	
Space group	P2 (1)	
Unit cell dimensions	a = 10.357(2) Å	α = 90°
	b = 7.274(2) Å	β = 91.750(10)°
	c = 16.545(4) Å	γ = 90°
Volume, Z	1245.9(6) Å ³ , 2	
Density (calc.)	1.116 g/cm ³	
F(000)	464	
Absorption coefficient	0.070 mm ⁻¹	
Crystal size	0.7 x 0.3 x 0.1 mm	
Temperature	293(2) K	
Radiation	MoKα, (λ = 0.71073 Å)	
θ range for data collection	1.97°, 25.0°	
Dataset hkl-limits	-12 ≤ h ≤ 12; -8 ≤ k ≤ 8; -19 ≤ l ≤ 19	
Refelctions collected	8613	
Completeness to θ = 25.00°	99.0 %	
Independent reflections	4364 (R _{int} = 0.0496)	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4364 / 1 / 273	
Goodness-of-fit on F ²	1.074	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0987, wR2 = 0.2744	
R indices (all data)	R1 = 0.1207, wR2 = 0.2945	
Absolute structure parameter	-1(4)	
Largest diff. peak and hole	0.332 and -0.263 eÅ ⁻³	

Tabelle der Bindungslängen in Å

C (1) –C (2)	1.529 (7)
C (1) –C (10)	1.532 (7)
C (2) –C (3)	1.526 (8)
C (3) –O (3)	1.420 (6)
C (3) –C (4)	1.503 (8)
C (4) –C (5)	1.521 (7)
C (5) –C (6)	1.520 (7)
C (5) –C (10)	1.557 (7)
C (6) –C (7)	1.523 (7)
C (7) –C (8)	1.528 (7)
C (8) –C (14)	1.509 (6)
C (8) –C (9)	1.556 (6)
C (9) –C (11)	1.542 (7)
C (9) –C (10)	1.568 (6)
C (10) –C (101)	1.550 (7)
C (11) –C (12)	1.543 (6)
C (12) –C (13)	1.532 (6)
C (13) –C (14)	1.522 (6)
C (13) –C (131)	1.530 (7)
C (13) –C (17)	1.567 (6)
C (14) –C (15)	1.527 (7)
C (15) –C (16)	1.526 (8)
C (16) –O (20)	1.439 (7)
C (16) –C (17)	1.527 (8)
C (17) –C (22)	1.524 (7)
O (20) –C (21)	1.421 (7)
C (21) –C (23)	1.497 (8)
C (21) –C (22)	1.559 (8)
C (22) –C (221)	1.526 (8)
C (23) –C (24)	1.526 (8)
C (24) –C (25)	1.512 (8)
C (25) –C (251)	1.516 (9)
C (25) –C (26)	1.524 (9)
C (26) –O (27)	1.409 (8)

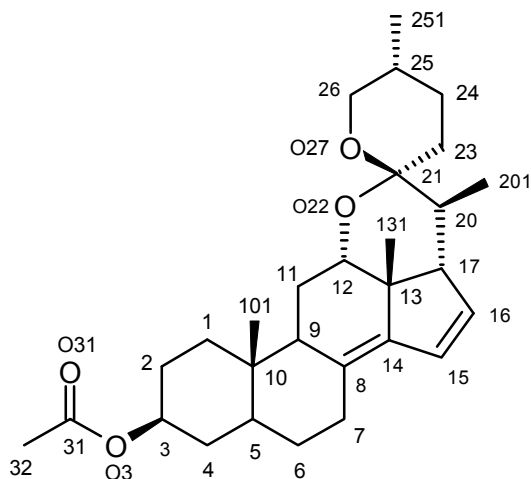
Tabelle der Bindungswinkel in Grad

C (2) –C (1) –C (10)	113.7 (4)
C (3) –C (2) –C (1)	112.1 (5)
O (3) –C (3) –C (4)	109.5 (5)
O (3) –C (3) –C (2)	112.2 (5)
C (4) –C (3) –C (2)	111.2 (4)
C (3) –C (4) –C (5)	112.5 (4)
C (6) –C (5) –C (4)	112.8 (4)
C (6) –C (5) –C (10)	112.5 (4)
C (4) –C (5) –C (10)	112.6 (4)
C (5) –C (6) –C (7)	111.1 (4)
C (6) –C (7) –C (8)	113.3 (4)
C (14) –C (8) –C (7)	113.5 (4)
C (14) –C (8) –C (9)	108.1 (4)
C (7) –C (8) –C (9)	110.5 (3)
C (11) –C (9) –C (8)	111.6 (4)
C (11) –C (9) –C (10)	112.5 (4)
C (8) –C (9) –C (10)	113.5 (4)
C (1) –C (10) –C (101)	110.1 (4)
C (1) –C (10) –C (5)	107.1 (4)
C (101) –C (10) –C (5)	111.8 (4)
C (1) –C (10) –C (9)	110.1 (4)
C (101) –C (10) –C (9)	110.7 (4)
C (14) –C (13) –C (131)	112.6 (4)
C (14) –C (13) –C (12)	107.9 (3)
C (131) –C (13) –C (12)	110.0 (4)
C (14) –C (13) –C (17)	100.1 (4)
C (131) –C (13) –C (17)	111.3 (4)
C (12) –C (13) –C (17)	114.7 (4)
C (8) –C (14) –C (13)	115.5 (4)
C (8) –C (14) –C (15)	119.8 (4)
C (13) –C (14) –C (15)	103.4 (4)
C (16) –C (15) –C (14)	102.1 (4)
O (20) –C (16) –C (15)	112.4 (5)
O (20) –C (16) –C (17)	104.9 (4)
C (15) –C (16) –C (17)	108.7 (4)
C (22) –C (17) –C (16)	106.4 (4)
C (22) –C (17) –C (13)	119.4 (4)
C (16) –C (17) –C (13)	103.0 (4)
C (21) –O (20) –C (16)	106.3 (4)
O (20) –C (21) –C (23)	107.1 (5)
O (20) –C (21) –C (22)	105.7 (4)
C (23) –C (21) –C (22)	116.6 (5)
C (17) –C (22) –C (221)	112.0 (5)
C (17) –C (22) –C (21)	102.2 (4)
C (221) –C (22) –C (21)	114.2 (4)
C (21) –C (23) –C (24)	113.8 (5)
C (25) –C (24) –C (23)	115.5 (5)
C (24) –C (25) –C (251)	112.7 (5)
C (24) –C (25) –C (26)	110.4 (5)
C (251) –C (25) –C (26)	110.7 (5)
O (27) –C (26) –C (25)	112.9 (6)

Tabelle: Atomic coordinates [x 10⁴] and equivalent isotropic displacement parameters [Å² 10³]
 U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij: tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
C (1)	6444 (6)	676 (7)	2861 (3)	61 (1)
C (2)	6194 (6)	951 (8)	1954 (3)	68 (2)
C (3)	5276 (6)	2550 (8)	1774 (3)	66 (1)
O (3)	5134 (5)	2911 (7)	933 (2)	87 (1)
C (4)	5720 (6)	4267 (8)	2206 (3)	63 (1)
C (5)	5946 (5)	3967 (7)	3108 (3)	53 (1)
C (6)	6268 (6)	5735 (7)	3561 (3)	60 (1)
C (7)	6321 (5)	5416 (7)	4472 (3)	58 (1)
C (8)	7243 (4)	3874 (6)	4734 (3)	44 (1)
C (9)	6952 (4)	2097 (6)	4238 (3)	45 (1)
C (10)	6938 (4)	2406 (6)	3299 (3)	47 (1)
C (101)	8306 (5)	2906 (10)	3014 (3)	69 (2)
C (11)	7844 (6)	500 (7)	4508 (3)	60 (1)
C (12)	7780 (5)	151 (6)	5426 (3)	52 (1)
C (13)	8097 (4)	1891 (6)	5915 (3)	48 (1)
C (131)	9518 (5)	2404 (8)	5825 (3)	62 (1)
C (14)	7182 (4)	3402 (6)	5620 (3)	47 (1)
C (15)	7375 (6)	4910 (7)	6255 (3)	60 (1)
C (16)	7486 (5)	3804 (9)	7038 (3)	64 (1)
C (17)	7737 (5)	1795 (8)	6827 (3)	53 (1)
O (20)	8581 (4)	4346 (6)	7538 (2)	75 (1)
C (21)	8920 (5)	2789 (9)	8018 (3)	65 (1)
C (22)	8732 (5)	1093 (8)	7450 (3)	57 (1)
C (221)	8273 (7)	-639 (9)	7875 (4)	81 (2)
C (23)	10257 (6)	3112 (9)	8358 (4)	72 (2)
C (24)	10698 (6)	1688 (10)	8985 (4)	72 (2)
C (25)	12034 (6)	1987 (9)	9357 (3)	67 (1)
C (251)	12142 (7)	3767 (11)	9831 (4)	88 (2)
C (26)	12430 (7)	355 (10)	9887 (4)	82 (2)
O (27)	13763 (5)	334 (7)	10087 (3)	94 (2)

1.4 Röntgenstrukturanalyse des *s-Trans*-Diens 82



Strukturdaten

Empirical Formula	$C_{29}H_{42}O_4$	
Formula Weight	454.63 g/mol	
Crystal System	orthorhombic	
Space group	P2 (1) 2 (1) 2 (1)	
Unit cell dimensions	$a = 8.664(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.507(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 28.383(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume, Z	$2583.8(6) \text{ \AA}^3$, 4	
Density (calc.)	1.169 g/cm^3	
F(000)	992	
Absorption coefficient	0.076 mm^{-1}	
Crystal size	$0.6 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$	
Temperature	293(2) K	
Radiation	MoK α , ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)	
θ range for data collection	$2.07^\circ, 25.00^\circ$	
Dataset hkl-limits	$-9 \leq h \leq 9; -11 \leq k \leq 1; -1 \leq l \leq 31$	
Refelctions collected	4966	
Independent reflections	3961 ($R_{\text{int}} = 0.0380$)	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	3960 / 0 / 299	
Goodness-of-fit on F^2	0.984	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0549, wR2 = 0.1114$	
R indices (all data)	$R1 = 0.1132, wR2 = 0.1359$	
Absolute structure parameter	3(2)	
Largest diff. peak and hole	0.145 and -0.174 e\AA^{-3}	

Tabelle der Bindungslängen in Å

C(1)-C(2)	1.525(5)
C(1)-C(10)	1.547(5)
C(2)-C(3)	1.512(5)
C(3)-O(3)	1.462(5)
C(3)-C(4)	1.499(5)
O(3)-C(31)	1.346(5)
C(31)-O(31)	1.188(5)
C(31)-C(32)	1.501(6)
C(4)-C(5)	1.532(5)
C(5)-C(6)	1.523(5)
C(5)-C(10)	1.548(5)
C(6)-C(7)	1.519(5)
C(7)-C(8)	1.526(5)
C(8)-C(14)	1.323(5)
C(8)-C(9)	1.513(5)
C(9)-C(11)	1.542(5)
C(9)-C(10)	1.548(5)
C(10)-C(101)	1.539(5)
C(11)-C(12)	1.511(5)
C(12)-O(22)	1.442(4)
C(12)-C(13)	1.523(5)
C(13)-C(14)	1.521(5)
C(13)-C(131)	1.532(5)
C(13)-C(17)	1.540(5)
C(14)-C(15)	1.471(6)
C(15)-C(16)	1.315(6)
C(16)-C(17)	1.516(6)
C(17)-C(20)	1.529(6)
C(20)-C(21)	1.524(5)
C(20)-C(201)	1.533(5)
C(21)-O(27)	1.426(4)
C(21)-O(22)	1.426(4)
C(21)-C(23)	1.513(5)
C(23)-C(24)	1.510(5)
C(24)-C(25)	1.526(5)
C(25)-C(26)	1.503(6)
C(25)-C(251)	1.515(6)
C(26)-O(27)	1.445(5)

Tabelle der Bindungswinkel in Grad

C(2)-C(1)-C(10)	113.4(3)
C(3)-C(2)-C(1)	109.9(3)
O(3)-C(3)-C(4)	110.8(3)
O(3)-C(3)-C(2)	105.4(3)
C(4)-C(3)-C(2)	112.1(3)
C(31)-O(3)-C(3)	117.6(3)
O(31)-C(31)-O(3)	123.9(4)
O(31)-C(31)-C(32)	125.7(5)
O(3)-C(31)-C(32)	110.5(4)
C(3)-C(4)-C(5)	112.7(3)
C(6)-C(5)-C(4)	112.4(3)
C(6)-C(5)-C(10)	111.7(3)
C(4)-C(5)-C(10)	113.0(3)
C(7)-C(6)-C(5)	111.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)	112.4(3)
C(14)-C(8)-C(9)	122.4(3)
C(14)-C(8)-C(7)	124.1(4)
C(9)-C(8)-C(7)	113.4(3)
C(8)-C(9)-C(11)	113.5(3)
C(8)-C(9)-C(10)	110.2(3)
C(11)-C(9)-C(10)	113.1(3)
C(101)-C(10)-C(5)	110.9(3)
C(101)-C(10)-C(1)	108.8(3)
C(5)-C(10)-C(1)	107.1(3)
C(101)-C(10)-C(9)	110.2(3)
C(5)-C(10)-C(9)	108.5(3)
C(1)-C(10)-C(9)	111.2(3)
C(12)-C(11)-C(9)	116.3(3)
O(22)-C(12)-C(11)	107.2(3)
O(22)-C(12)-C(13)	112.5(3)
C(11)-C(12)-C(13)	111.4(3)
C(14)-C(13)-C(12)	111.1(3)
C(14)-C(13)-C(131)	110.1(3)
C(12)-C(13)-C(131)	109.0(3)
C(14)-C(13)-C(17)	102.1(3)
C(12)-C(13)-C(17)	114.6(3)
C(131)-C(13)-C(17)	109.8(3)
C(8)-C(14)-C(15)	130.5(4)
C(8)-C(14)-C(13)	124.8(4)
C(15)-C(14)-C(13)	104.3(4)
C(16)-C(15)-C(14)	111.2(4)
C(15)-C(16)-C(17)	110.4(4)
C(16)-C(17)-C(20)	108.8(3)
C(16)-C(17)-C(13)	101.5(3)
C(20)-C(17)-C(13)	114.2(3)
C(21)-C(20)-C(17)	113.2(3)
C(21)-C(20)-C(201)	113.5(4)
C(17)-C(20)-C(201)	110.8(3)
O(27)-C(21)-O(22)	110.7(3)
O(27)-C(21)-C(23)	110.9(3)
O(22)-C(21)-C(23)	104.8(3)
O(27)-C(21)-C(20)	106.7(3)
O(22)-C(21)-C(20)	109.8(3)
C(23)-C(21)-C(20)	114.1(3)
C(21)-O(22)-C(12)	114.3(3)
C(24)-C(23)-C(21)	113.1(3)
C(23)-C(24)-C(25)	109.9(3)
C(26)-C(25)-C(251)	111.0(4)
C(26)-C(25)-C(24)	108.8(3)
C(251)-C(25)-C(24)	112.2(4)
O(27)-C(26)-C(25)	111.8(3)
C(21)-O(27)-C(26)	114.4(3)

Tabelle: Atomic coordinates [$\times 10^4$] and equivalent isotropic displacement parameters [$\text{\AA}^2 10^3$]
 U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
C (1)	994 (4)	1505 (4)	2035 (2)	51 (1)
C (2)	-459 (5)	1805 (4)	2317 (2)	54 (1)
C (3)	-47 (5)	2021 (4)	2829 (1)	52 (1)
O (3)	-1488 (3)	2396 (3)	3058 (1)	62 (1)
C (31)	-1620 (6)	2178 (5)	3523 (2)	62 (1)
O (31)	-636 (4)	1705 (4)	3756 (1)	82 (1)
C (32)	-3165 (6)	2614 (5)	3699 (2)	90 (2)
C (4)	1159 (5)	3032 (4)	2886 (1)	55 (1)
C (5)	2600 (4)	2783 (4)	2588 (1)	48 (1)
C (6)	3831 (4)	3802 (4)	2655 (1)	57 (1)
C (7)	5290 (5)	3494 (5)	2381 (1)	59 (1)
C (8)	4958 (5)	3172 (4)	1866 (1)	46 (1)
C (9)	3728 (4)	2164 (4)	1805 (1)	45 (1)
C (10)	2228 (4)	2568 (4)	2061 (1)	43 (1)
C (101)	1567 (5)	3783 (4)	1835 (1)	56 (1)
C (11)	3460 (5)	1780 (4)	1287 (1)	50 (1)
C (12)	4807 (4)	1963 (4)	956 (1)	45 (1)
C (13)	5469 (5)	3302 (4)	993 (1)	46 (1)
C (131)	4372 (5)	4234 (4)	747 (2)	68 (1)
C (14)	5693 (5)	3687 (4)	1505 (2)	48 (1)
C (15)	6985 (5)	4596 (4)	1493 (2)	64 (1)
C (16)	7736 (5)	4530 (4)	1091 (2)	65 (1)
C (17)	7109 (5)	3452 (4)	792 (1)	53 (1)
C (20)	8136 (4)	2282 (4)	858 (1)	48 (1)
C (201)	9617 (5)	2402 (4)	566 (2)	68 (1)
C (21)	7284 (4)	1031 (4)	781 (1)	45 (1)
O (22)	5931 (3)	995 (2)	1067 (1)	46 (1)
C (23)	8195 (5)	-136 (4)	923 (1)	53 (1)
C (24)	7433 (5)	-1368 (4)	777 (1)	58 (1)
C (25)	7060 (5)	-1334 (4)	252 (1)	55 (1)
C (251)	6239 (7)	-2528 (5)	89 (2)	85 (2)
C (26)	6108 (5)	-170 (4)	151 (1)	54 (1)
O (27)	6888 (3)	983 (2)	293 (1)	48 (1)

2 Literaturverzeichnis

- [1] J. W. v. Goethe, *Goethes Naturwissenschaftliche Schriften*, Weimarer Sophienausgabe **1893**, 11, 123.
- [2] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH Weinheim **1996**.
b) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.
c) L. Wessjohann, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 739.
d) A. J. Zhang, K. Burgess, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 666.
- [3] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Stuttgart **1996**.
- [4] a) B. K. Carté, *BioScience* **1996**, 46, 271.
b) M. V. D'Auria, L. Minale, R. Riccio, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1839.
c) W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *Römpf-Lexikon Naturstoffe*, Thieme-Vlg. Stuttgart **1997**, 385 und darin aufgeführte Literatur.
- [5] G. R. Pettit, T. Tan, J.-P. Xu, Y. Ichihara, M. D. Williams, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 955 und darin aufgeführte Literatur.
- [6] S. Fukuzawa, S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4484 und darin aufgeführte Literatur.
- [7] G. R. Pettit, J. Xu, M. D. Williams, N. D. Christie, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 52 und darin aufgeführte Literatur.
- [8] a) A. Ganesan, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 667.
b) A. Ganesan, in „Studies in Natural Product Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 1996, Vol. 18, (Hrsg.: E. Atta-Ur Raman).
c) für eine Übersicht zu Steroid-Dimeren und Oligomeren:
Y. Li, J. R. Dias, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 283.
- [9] a) T. G. LaCour, C. Guo, S. Bhandaru, M. R. Boyd, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 692 und darin aufgeführte Literatur.
b) S. Kim, S. C. Sutton, C. Guo, T. G. Lacour, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2056, 2084 und darin aufgeführte Literatur.
- [10] L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*, Reinhold Publishing Corp., New York, **1959**.

- [11] H. Gutknecht, *Chem. Ber.* **1879**, 12, 2292.
- [12] A. Kramer, U. Ullmann, E. Winterfeldt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2865.
- [13] A. Kramer, Dissertation, Universität Hannover, **1994**.
- [14] T. Fleßner, Dissertation, Universität Hannover, **1999**.
- [15] U. Jeong, S. C. Sutton, S. Kim, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10157.
- [16] a) S. C. Smith, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6379
 b) C. H. Heathcock, S. C. Smith, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6828.
 c) C. Guo, S. Bhandaru, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10672.
- [17] a) M. Drögemüller, Dissertation, Universität Hannover, **1997**.
 b) M. Drögemüller, R. Jautelat, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1669.
 c) M. Drögemüller, T. Flessner, R. Jautelat, U. Scholz, E. Winterfeldt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2811.
- [18] E. Haak, Diplomarbeit, Universität Hannover, **1998**.
- [19] R. Jautelat, Dissertation, Universität Hannover, **1997**.
- [20] U. Scholz, Dissertation, Universität Hannover, **1999**.
- [21] P. Bladon, W. McMeekin, I. A. Williams, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5727.
- [22] R. Jautelat, E. Winterfeldt, A. Müller-Fahrnow, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 695 und darin aufgeführte Literatur.
- [23] I. V. Micovic, M. D. Ivanovic, D.M. Piatak, *Synthesis* **1990**, 591.
- [25] J. U. Jeong, P.L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 773.
- [24] B. M. Trost, Vorlesungsskript zu „*Selectivity in Organic Chemistry*“, Stanford University **1994**.
- [25] a) F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617 und darin aufgeführte Literatur.
 b) A. M. Doherty, S. V. Ley, B. Lygo, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1371.
 c) G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 812.
- [26] A. F. Kluge, *Heterocycles* **1986**, 24, 1699.
- [27] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Vlg. Stuttgart, 23. Aufl., **1998**, 750.
- [28] R. A. Hill, D. M. Kirk, H. L. J. Makin, G. M. Murphy, *Dictionary of Steroids*, Chapman & Hall, London **1991**, 476.
- [29] G. Rosenkranz, C. Djerassi, *Nature* **1950**, 166, 104.
- [30] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *Römpf-Lexikon Naturstoffe*,

- Thieme-Vlg. Stuttgart **1997**, 612.
- [31] R. E. Marker, E. Rohrmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3592.
R. E. Marker, E. Rohrmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 518.
- [32] R. E. Marker, R. B. Wagner, P. R. Ulshafer, E. L. Wittbecker, D. P. J. Goldsmith
C. H. Ruof, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2167.
- [33] a) C. Djerassi, *Die Mutter der Pille*, W. Heyne Vlg. München, **1992**, 63.
b) s. dazu auch: C. Djerassi, *Steroids Made it Possible*, ACS Washington DC., **1990**.
- [34] W. G. Dauben, G. J. Fonken, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4618.
- [35] R. S. Miner Jr., E. S. Wallis, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 715.
- [36] F. C. Uhle, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 656.
- [37] R. Tschesche, W. Führer, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3300.
- [38] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, 4. Aufl., **1992**.
- [39] P. Minero, C. Saluzzo, L. Amouroux, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 1553.
- [40] D. J. Goldsmith, E. Kennedy, R.G.Campbell, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3571.
- [41] a) G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotva, *J. Org. Chem.* **1979**,
44, 1247.
b) M. E. Jung, W. A. Andrus, P. L. Ornstein, *Tet. Lett.* **1977**, *48*, 4175.
c) M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 968.
- [42] L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*,
J. Wiley & Sons **1995**.
- [43] C. G. Swain, S. J. Brown, *J. Org. Chem.* **1952**, *74*, 2538.
- [44] P. G. Gassman, S. J. Burns, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5576.
- [45] R. E. Marker, E. Rohrmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 846.
- [46] M. E. Wall, *Experientia* **1955**, *11*, 340.
- [47] J. Fried, J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*,
Reinhold Company New York, **1971**.
- [48] E. J. Corey, P. B. Hopkins, S. Kim, S. Yoo, K. P. Nanbiav, J. R. Falck,
J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 7131.
- [49] H. K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1209.
- [50] E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337.
- [51] a) R. E. Ireland, J. P. Daub, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1303.
b) vgl. C. Djerassi, O. Halpern, G. R. Pettit, G. Thomas, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1.
c) vgl. P. C. Bulman-Page, R. A. Roberts, L. A. Paquette, *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 3533.
- [52] a) Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E4, Thieme Vlg. Stuttgart

- 1983**, 110, 420 (Hrsg.: H. G. Padeken).
- b) Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. IX, Thieme Vlg. Stuttgart **1955**, 815 (Hrsg.: E. Müller).
- [53] F. DeAngelis, M. Marzi, P. Minetti, D. Misiti, S. Muck, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4159.
- [54] E. J. Corey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2677.
- [55] T. K. M. Shing, V. W. F. Tai, E. K. W. Tam, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2408.
- [56] Ich danke Frau Dr. A. Müller-Fahrnow und Herrn S. Bäsler (Schering AG, Berlin) für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.
- [57] A. Hashem, P. Weyerstahl, *Tetrahedron.* **1981**, 37, 2473.
- [58] a) E. Block, *Organic Reactions* **1984**, 30, 457.
b) E. Vedejs, E. S. C. Wu, *J. Org. Chem.* **1974**, 30, 3641.
- [59] M. Koreeda, N. Koizumi, B. A. Teicher, *J. C. S. Chem. Commun.* **1976**, 1035.
- [60] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, N.Y., 4. Aufl., **1992**, 152.
- [61] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Stuttgart **1996**, 60.
- [62] G. Benz, R. Hahn, C. Reinhardt, *100 Jahre Chemisch-Wissenschaftliches Laboratorium der Bayer AG in Wuppertal-Elberfeld*, Bayer AG, **1996**, 75.
- [63] E. P. Blanchard, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1337.
- [64] a) E. Le Goff, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2048.
b) R. S. Shank, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1825.
- [65] a) M. Makosza, M. Wawerzyniewicz, *Tet. Lett.* **1969**, 53, 4659.
b) E. V. Dehmlow, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 521.
- [66] K. Heusler, J. Kalvoda, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 518.
- [67] L. Stella, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 368.
- [68] a) M. Lissel, J. Weiffen, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 545.
b) J. W. Gillard, R. Fortin, H. E. Morton, C. Yoakim, C. A. Qyesnelle, S. Daignault, Y. Guindon, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2606.
- [69] H. Nishiyama, T. Kitajima, M. Matsumoto, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2298.
- [70] L. Fensterbank, M. Malacria, S. McN. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813
und darin aufgeführte Literatur.
- [71] a) G. Storck, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 503.
b) I. Yamamura, Y. Fujiwara, T. Yamato, O. Irie, K. Shishido, *Tet. Lett.* **1997**, 38, 4121.
- [72] a) T. K. Ngooi, A. Scilimati, Z. Guo, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 911.

- b) D. Curran, C.-T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3141.
- [73] G. Petrovic, R. N. Saicic, Z. Cekovic, *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 7107.
- [74] E. Baciochi, E. Muraglia, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 2763.
- [75] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, 4. Aufl., **1992**, 187.
- [76] a) E. G. Rotzantsev, V. P. Scholle, *Synthesis.* **1971**, *190*, 401.
b) Z. Ma, J. M. Bobbit, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110.
- [77] Ich danke Herrn Dr. R. Wartchow (Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover) für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.
- [78] a) K. Carr, J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1227.
K. Carr, H. M. Saxton, J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1599.
b) P. Four, F. Guibe, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4439.
- [79] a) B. Ganem, *Tet. Lett.* **1976**, *23*, 1951.
b) W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4581.
c) Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. X/1, Thieme Vlg. Stuttgart **1971**, 1240, (Hrsg.: E. Müller, R. Stroh).
Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E 14b, Thieme Vlg. Stuttgart **1990**, 198, (Hrsg.: D. Klamann, H. Hagemann).
- [80] a) A. K. Ghush, S. P. McKee, W. M. Sanders, *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 711.
b) H. Feuer, R. S. Bartlett, B. F. Vincent, R. S. Anderson, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2880.
- [81] J. P. Leeds, H. A. Kirst, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 777.
- [82] D. Barbry, P. Champagne, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3501.
- [83] M. Kawase, Y. Kikugawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 643.
- [84] H. O. House, L. F. Lee, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 863.
- [85] D. D. Sternbach, W. C. L. Jamison, *Tet. Lett.* **1981**, *22*, 3331.
- [86] M. P. Doyle, C. C. McOsker, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 693.
- [87] Ich danke Herrn Dr. Laurent, Schering AG, Berlin.
- [88] a) M. Zachis, J. A. Rabi, *Tet. Lett.* **1980**, *21*, 3735.
b) M. A. I. Arteaga, R. P. Gil, V. L. Lara, C. S. P. Martinez, F. C. Manchado, *J. Chem. Res.* **1996**, 504.
- [89] P. Bovicelli, P. Lupattelli, D. Francassi, E. Mincione, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 935.
- [90] R. E. Marker, E. Rohrmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 943.
- [91] a) H. M. Doukas, T. D. Fontaine, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5355.

- b) H. M. Doukas, T. D. Fontaine, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5917.
- c) G. R. Pettit, W. J. Bowyer, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 84.
- d) C. Betancor, R. L. Dorta, R. Freire, A. Martin, T. Prange, E. Suarez, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6355.
- [92] Ausnahme: M. Zachis, J. A. Rabi, *Tet. Lett.* **1980**, 21, 3735.
- [93] R. A. Hill, D. M. Kirk, H. L. J. Makin, G. M. Murphy, *Dictionary of Steroids*, Chapman & Hall, London **1991**, 484.
- [94] Ich danke Herrn S. Bäsler (Schering AG, Berlin) für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.
- [95] M. M. Kreevoy, J. E. C. Hutchins, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4329.
- [96] B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 220.
- [97] A. H. Albert, G. R. Pettit, P. Brown, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2197.
- [98] a) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.
b) C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135.
- [99] J.R. Berschied Jr., K. F. Purcell, *Inorg. Chem.* **1970**, 9, 624.
- [100] M. M. Kreevoy, D. G. Johnson, *Croat. Chem. Acta.* **1973**, 45, 511.
- [101] D. A. Horne, *Tet. Lett.* **1978**, 19, 1357.
- [102] B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 218.
- [103] C. Y. Hong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9693.
- [104] S. Wolff, M. E. Huecas, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4358.
- [105] a) R. Appel, M. Halstenberg, *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York **1979**.
b) J.-D. Arndt, Dissertation, Universität Hannover, **1998**.
- [106] R. P. Holysz, *J. Org. Chem.* **1953**, 20, 4432.
- [107] H. Oedinger, F. Möller, *Angew. Chem.*, **1967**, 79, 53.
- [108] a) R. Schwesinger, C. Hasenfratz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 1420.
- [109] a) J. M. Lausinger, R. C. Ronald, *Synth. Commun.* **1979**, 9, 341.
J. P. Press, *Synth. Commun.* **1979**, 9, 407.
b) S. U. Kulkarni, V. D. Patil, *Heterocycles* **1982**, 18, 163.
c) J. J. Kopcho, J. C. Schaeffer, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1620.
- [110] M. E. Jung, P. L. Ornstein, *Tett. Lett.* **1977**, 31, 2659.

- [111] H. R. Kricheldorf, G. Mörber, W. Regel, *Synthesis*. **1981**, 383.
- [112] M. Iwasaki, *Tetrahedron*. **1967**, 23, 2145.
- [113] B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 7*, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 101.
- [114] a) F. Freeman, in *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*, Hrsg.: W. J. Mills and C. R. H. I. de Jonge, Plenum Press, New York, **1986**.
b) K. B. Wiberg, in *Oxidation in Organic Chemistry*, Hrsg. K. B. Wiberg, Academic Press, New, York, **1965**.
c) P. C. Burman Page, T. J. McCarthy, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 7*, Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 83.
- [115] K. B. Wiberg, S. D. Nielsen, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1646.
- [116] W. G. Dauben, M. Lorber, D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3587.
- [117] P. Bovicelli, P. Lupatelli, D. Fracassi, E. Minicone, *Tet. Lett.* **1994**, 35, 935.
- [118] a) R. A. Lee, D. S. Donald, *Tet. Lett.* **1997**, 38, 3857.
b) *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 29.
- [119] W. H. Richardson, in *Oxidation in Organic Chemistry*, Hrsg. K. B. Wiberg, Academic Press, New, York, **1965**.
- [120] A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, W. de Gruyter Berlin, Herausg. N. Wiberg, 91.-100. Aufl., **1998**, 1084.
- [121] a) E. J. Corey, J. J. Ursprung, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 183.
b) C. W. Marshall, R. E. Ray, I. Laos, B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6308.
- [122] I. Paterson, *Tet. Lett.* **1997**, 38, 4301.
- [123] E. Winterfeldt, *Prinzipien und Methoden der Stereoselektiven Synthese*, F. Vieweg & Sohn, Braunschweig, **1988**.
- [124] J. U. Jeong, P.L. Fuchs, *Tet. Lett.* **1994**, 35, 5385.
- [125] W. K. Anderson, T. Veysoglu, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2267.
- [126] H. Hirschmann, F. Hirschmann, *Tetrahedron* **1958**, 3, 243.
- [127] B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8*, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 16, 536.
- [128] a) R. O. Hutchins, M. Kacher, L. Rua, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 923.
b) D. J. Raber, W. C. Guida, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 690.
D. J. Raber, W. C. Guida, *Tet. Lett.* **1961**, 16, 74.
- [129] a) R. D. H. Murray, W. Parker, R. A. Raphael, *Tet. Lett.* **1961**, 16, 94.
b) F. Uhle, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4193.

- c) J. I. Levin, *Tet. Lett.* **1996**, 37, 3079.
 A. L. Gemal, J. L. Luche, *Tet. Lett.* **1981**, 22, 4077.
 A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5848.
- d) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4187.
- [130] W. G. Brown, *Organic Reactions* **1951**, 6, 469.
- [131] H. C. Brown, E. J. Mead, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6209.
 F. C. Uhle, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1460.
 D. H. Picker, N. H. Andersen, *Synth. Commun.* **1975**, 5, 451.
- [132] a) E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617.
 b) J. D. Winkler, B.-C. Hong, A. Bahadort, M.G. Kzaniets, P. M. Blumberg, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1381.
- [133] S. M. Brown, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 7*,
 Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 68.
- [134] a) W: Charney; L. Herzog, *Microbial Transformations of Steroids*,
 Academic Press, New York **1967**.
 b) W. A. Denny, P. M. Fredericks, I. Ghilezan, E. R. H. Jones, G. D. Meakins,
 J. O. Miners, *J. Chem. Res.* **1980**, 345.
 c) S. Shapiro, E. Caspi, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5005.
 J. O. Miners, *J. Chem. Res.* **1980**, 345.
- [135] W. Boidol, persönliche Mitteilung, Schering AG, Berlin, **1998**.
- [136] J. I. Levin, *Tet. Lett.* **1996**, 37, 3079.
 G. M. Rubottom, R. C. Mott, D. S. Krueger, *Synth. Commun.* **1977**, 7, 327.
 J. Poirier, *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, 20, 319.
- [137] P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Vlg. Stuttgart, **1994**.
- [138] a) G. M. Rubottom, M. A. Vazyuez, D. R. Pelegrina, *Tet. Lett.* **1974**, 15, 4319.
 A. Hassner, R. H. Reuss, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3427.
 R. L. Funk, T. A. Olmstead, M. Parvez, J. B. Stallman, *J. Org. Chem.*
1993, 58, 5873.
 b) F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. M. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.*
1984, 49, 3241.
 A. B. Smith, B. D. Dorsey, M. Ohba, A. T. Malamas, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4314.
- [139] *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck,
 Darmstadt, 1970.
- [140] J. Leonhard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH,
 Weinheim 1996.
- [141] a) G. M. Sheldrick, *SHELXL-93 – Program for crystal structure refinement*,

Universität Göttingen, **1993**.

b) b) G. M. Sheldrick, *SHELXL-86 – Program for crystal structure determination*,
Universität Göttingen, **1986**.

c) A. L. Spek, *PLATON – an integrated tool for the analysis of the results of a single
crystal structure determination*, *Acta Crystallogr. Suppl.* **1990**, 46, C-34.

[142] U. Ullmann, Dissertation, Universität Hannover, **1993**.

Danksagung

Allen Mitarbeitern des Instituts und Freunden, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, danke ich herzlich. Mein besonderer Dank für ihren Beistand in fröhlichen wie arbeitsreichen Zeiten gilt Jan-Dirk Arndt, Timo Fleßner, Edgar Haak, Rolf Jautelat, Daniel Meibom, Mansour Nawasreh, Ulrich Scholz und Yung-Sing Wong.

Frau G. Haß danke ich für die nette und zuverlässige Betreuung in organisatorischen und menschlichen Belangen.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts, insbesondere Frau D. Körtje, Frau M. Rettstadt und Herrn Dr. E. Hofer.

J. Fischer, T. Frenzel und M. Fritzsche danke ich für ihre Mitarbeit bei der chromatographischen Trennung der Schering-Ansätze bzw. der Optimierungsversuche, Herrn Dr. R. Wartchow danke ich für das Anfertigen einer Röntgenstrukturanalyse.

Ich danke den Mitarbeitern der Schering AG, Berlin, für die vielseitige und freundliche Unterstützung: Frau Dr. Müller-Fahrnow und Herrn S. Bäsler für das Anfertigen der aufwendigen Röntgenstrukturanalysen, Herrn Dr. Laurent für Beratung und Vermittlung und Herrn Dr. W. Boidol für die gute Zusammenarbeit im Rahmen des gemeinsamen Projekts zu mikrobiologischen Steroid-Transformationen.

Dank sage ich vor allem der Studienstiftung des deutschen Volkes mit ihren engagierten Mitarbeitern für die großzügige ideelle wie finanzielle Unterstützung, die ich während meines Studiums und der Promotion erfahren habe.

Besonders dankbar bin ich Herrn Prof. Dr. W. Walter in Hamburg für Rat und Tat in allen Lebenslagen.

Meiner Familie verdanke ich alles.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Annette Brunck, geb. Koch
Geburtstag: 07. Juni 1971 in Hamburg
Familienstand: verheiratet mit Dr. rer. nat. Jörg-Stephan Brunck
Eltern: Hans-Jürgen Koch
Luise Koch, geb. Hentschel

Ausbildung

08/1977 – 07/1981 Katholische Grundschule Hamburg-Bergedorf
08/1981 – 07/1990 Hansa-Gymnasium Hamburg-Bergedorf
Abschluß: Abitur
10/1990 – 08/1996 Studium der Chemie an der Universität Hamburg
15.12.1992 Diplom-Vorprüfung
10/1993 – 12/1993 Forschungs-Aufenthalte an der Université de Rennes I,
und Praktika im Arbeitskreis von Prof. Dr. P. Dixneuf,
04/1994 – 06/1994 URA C.N.R.S. 415
23.10.1995 mündliche Diplomprüfung
12/1995 – 07/1996 Anfertigung der Diplomarbeit unter Anleitung von
Prof. Dr. G. A. Olah (NPC 1994), Loker Hydrocarbon Research
Institute, University of Southern California, Los Angeles;
Betreuer in Hamburg: Prof. Dr. P. Margaretha
05.08.1996 Zuerkennung des Diploms
10/1996 – 12/1999 Anfertigung der Doktorarbeit unter Anleitung von
Prof. Dr. Dr. h.c. E. Winterfeldt, Institut für Organische Chemie
der Universität Hannover

Praktika und Stipendien

03/1992 – 04/1992 Praktikum an der Pressestelle der Stiftung Jugend forscht e.V.
02/1998 – 04/1998 Visiting Associate bei der Boston Consulting Group
07/1992 – 06/1996 Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
10/1993 – 12/1993 ERASMUS-Stipendium
12/1995 – 07/1996 Stipendium der Buch-Stiftung, Hamburg
01/1997 – 06/1999 Promotionsstipendium der Studienstiftung
09/1997 – 06/1999 Mitgliedschaft im Förderkreis der Bayer AG, Leverkusen