

Gallensäuren als wohlfeile Bausteine für die Synthese von Cephalostatinanaloga

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. –

genehmigte

DISSERTATION

von

Dipl.-Chem. Ulrich Scholz

geboren am 6. August 1970 in Hannover

1999

Referent:
Koreferent:

Prof. Dr. Dr. h.c. E. Winterfeldt
Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion

21. Juli 1999

Kurzfassung

Scholz, Ulrich

Gallensäuren als wohlfeile Bausteine für die Synthese von Cephalostatinanaloga

Die bissteroidale Naturstoffklasse der Cephalostatine zieht seit ihrer Entdeckung das Interesse der synthetisch arbeitenden Chemiker auf sich. Da der Zugang zu diesen hochpotenten und strukturell sehr komplexen Cytostatika auf natürlichem Wege nicht gegeben ist, hat die Suche nach strukturell einfachen Analoga einen hohen Stellenwert bei den laufenden Untersuchungen. Während sich der Schwerpunkt der bisherigen Bemühungen auf die Verwendung von Hecogenin als Baustein sowohl für totalsynthetische Ansätze wie auch die Synthese von Analoga beschränkte, sollte im Rahmen dieser Arbeit die Stoffgruppe der Gallensäuren als Bausteine für die Herstellung einfacher, biologisch aktiver Cephalostatinanaloga untersucht werden.

In einer unsymmetrischen Kupplung des Hecogenin-Vinylazids **11** und des Gallensäure-Enaminoketons **10** konnte das bissteroidale Pyrazin **15** erhalten werden, das durch die natürliche 5 β -H Konfiguration der Gallensäure statt einer flachen eine stark gewinkelte dreidimensionale Oberfläche zeigt, aber leider nicht biologisch aktiv ist. Um zu 5 α -H-Gallensäure-Cephalostatinanaloga zu gelangen, konnten drei verschiedene Verfahren zur Inversion des Kohlenstoffs 5 von Gallensäuren erarbeitet werden. Zur Einführung der aktivitätsrelevanten steroidal $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung wurden zahlreiche Methoden untersucht. Während die für die Hecogenine erfolgreich angewandte photochemische Öffnung des C-Rings mit anschließender Lewis-Säure katalysierter Cyclisierung nicht auf die 5 α -Gallensäurederivate übertragen werden konnte, gelang die Synthese des 12-Desoxy- $\Delta^{14,15}$ -cholans **148** und des 12-Methoxy- $\Delta^{14,15}$ -cholans **68**. Nach umfangreichen Untersuchungen einer doppelten Wagner-Meerwein-Umlagerung der $\Delta^{8,14}$ - zur $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung stand eine achtstufige Synthese des 12-Hydroxy- $\Delta^{14,15}$ -5 α -cholans **101** zur Verfügung, welches in fünf weiteren Stufen zum 5 α -Pyrazin **140** aus Cholsäure und Hecogenin umgesetzt werden konnte. Im Gegensatz zum 5 β -Pyrazin **15** zeigte diese Verbindung befriedigende biologische Aktivität. Für das 12-Desoxy-Dimer **151** und das Seco-Dimer **146**, die aus Desoxycholsäure in 14 bzw. 13 Stufen hergestellt wurden, konnte befriedigende bis gute Aktivität gemessen werden. Aus den völlig neuen strukturellen Eigenschaften dieser Pyrazine ließen sich umfangreiche Schlüsse im Hinblick auf Struktur-Wirkungsbeziehungen ziehen. Das aus einem Cortisonnebenprodukt synthetisierte bissteroidale Pyrazin **136** zeigte neben der in den Naturstoffen ebenfalls enthaltenen 17 α -Hydroxygruppe eine interessante Triol-Substruktur in der Seitenkette, leider war die Substanz nicht biologisch aktiv.

Abstract

Scholz, Ulrich

Bile acids as abundant building blocks for the synthesis of cephalostatin analogues

Since their initial characterization in 1988, the bissteroidal pyrazine structure of the cephalostatins has attracted many synthetic chemists. Because access to these highly potent and structurally complex cytostatics from natural sources is extremely limited, the search for simple biologically active analogues has been a priority. Most researchers have chosen the abundant steroid hecogenin as the starting material for the purpose of both analogue and total synthesis. This work investigates the use of the bile acids, which bear an interesting carbonic acid side chain as a key structural feature, as possible building blocks for biologically active cephalostatin analogue synthesis.

The unsymmetrical coupling of vinyl azide **11**, derived from hecogenin, and enamino-ketone **10**, derived from the most prominent bile acid cholic acid, led to the bissteroidal pyrazine **15**. Due to the 5 β -H configuration, which is natural to the bile acids but unnatural to the cephalostatins, the molecule **15** has a bent three-dimensional structure, but lacks biological activity. Therefore, three methods for the inversion of C-5 of the bile acids were established. The introduction of the steroidal $\Delta^{14,15}$ double bond, which is known to be relevant for the biological activity of the cephalostatins, into these 5 α -bile acids was examined thoroughly. The known procedure from hecogenin for this transformation, which introduces the double bond by photochemical cleavage of the steroidal C-ring and subsequent Lewis acid catalyzed ring closure, did not work for the bile acids. Nevertheless, 12-desoxy- $\Delta^{14,15}$ -5 α -cholane **148** and 12-methoxy- $\Delta^{14,15}$ -5 α -cholane **68** were synthesized by a related method. The problem was solved with an eight step synthesis of 12-hydroxy- $\Delta^{14,15}$ -5 α -cholane **101**, which makes use of a double *Wagner-Meerwein* rearrangement. Compound **101** was converted into the bissteroidal 5 α -pyrazine **140**, which carries the interesting carbonic acid functionality and shows moderate biological activity. The 12-desoxy dimer **151** and the seco dimer **146**, which were both synthesized from desoxycholic acid in 14 and 13 steps, respectively, showed moderate to good cytostatic activity. These compounds introduce new structural properties into the cephalostatins and allow numerous new assumptions concerning structure-activity relationships of this natural compound class. Finally, the bissteroidal pyrazine **136**, derived from a byproduct of cortisone synthesis and containing an interesting triolic substructure, was synthesized but showed no biological activity.

Schlagworte:

Cephalostatine – Gallensäuren – Doppelbindungsumlagerung

Keywords

Cephalostatins – Bile acids – Double bond rearrangement

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1996 bis Januar 1999 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 und sein immer offenes Ohr, die meine Aktivitäten in diesem Lebensabschnitt begleiteten.

Für Sina und Silke

„Die dunkelste Stunde der Nacht ist die Stunde vor dem Sonnenaufgang“

Paul Coelho, „Der Alchimist“

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Säuren als Arzneimittel	1
1.3 Cephalostatine und Ritterazine	3
II Stand der Forschung	6
III Aufgabenstellung	11
IV Ergebnisse	12
4.1 Optimierung der Synthese des <i>cis-Dimers</i>	12
4.1.1 Bekannte Ergebnisse	12
4.1.2 Optimierung der $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Umlagerung	13
4.1.3 Optimierungsversuche der α -Keto-Bromierung	16
4.1.4 Verseifungsversuche	17
4.2 Untersuchungen zur 5β / 5α -Inversion von Gallensäuren	19
4.2.1 Synthese steroidal A-Ring Dienone	20
4.2.2 Synthese steroidal A-Ring Enone	21
4.2.2.1 Synthese von Cholsäure A-Ring Enonen	23
4.2.2.2 Desoxycholsäure A-Ring Enone	25
4.2.3 Synthese von 5α -Gallensäuren	26
4.2.3.1 Reduktionsversuche am Enon	27
4.2.3.2 <i>Birch</i> -Reduktion am Enon	30
4.2.3.3 Heterogen katalysierte Hydrierung des Enons	35
4.2.3.4 Ketalisierungsversuche am A-Ring-Enon	37
4.2.3.5 Homogen katalysierte Hydrierung des Enons	38
4.2.3.6 Enzymatische Reduktionsversuche	40

4.3 Einführung der steroidalen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung.....	42
4.3.1 Photochemische Untersuchungen	42
4.3.1.1 Synthese von Trans-Seco-Aldehyden.....	43
4.3.1.2 Versuche zur Lewis-Säure katalysierten Cyclisierung	44
4.3.1.3 Synthese eines Seco-Mesylates	49
4.3.1.4 Cyclisierung des Seco-Mesylates	51
4.3.1.5 Synthese und Cyclisierung eines Seco-Methylketals.....	53
4.3.2 Templatgesteuerte Radikal-Übertragungs-Reaktionen.....	54
4.3.3 Einführung der Doppelbindung über die 7-Hydroxygruppe.....	61
4.3.3.1 Synthese eines 7-Hydroxy-5 α -Cholans	61
4.3.3.2 Versuche zur Etablierung einer Δ^7 -Doppelbindung.....	63
4.3.4 Enzymatische Reduktion eines $\Delta^{3,4}$, $\Delta^{14,15}$ -Dienons	67
4.3.4.1 Synthese des $\Delta^{3,4}$, $\Delta^{14,15}$ -Dienons.....	68
4.3.4.2 Enzymatische Reduktionsversuche	69
4.3.5 Versuche zur Umlagerung der $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung	69
4.3.5.1 Synthese eines Eduktes für die Umlagerungsreaktion	69
4.3.5.2 Versuche zur Umlagerung des C-12-Ketons	70
4.3.5.3 Versuche zur Umlagerung des C-12-Acetats.....	72
4.3.5.4 Versuche zur Umlagerung eines C-12-Thioketals	73
4.3.5.5 Reduktionsversuche am C-12.....	74
4.3.5.6 Schutzgruppenfreie Synthese des 12-Hydroxy-Umlagerungs-Eduktes... 77	
4.3.6 Doppelbindungseinführung durch Eliminierung einer 14 α -Hydroxygruppe 81	
4.4 Darstellung neuer Cephalostatinanaloga	83
4.4.1 Überlegungen im Hinblick auf Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	83
4.4.2 Synthese des 12-Keto-Dimers	87
4.4.3 Synthese des Seco-Dimers.....	87
4.4.4 Synthese des 12-Desoxy-Dimers.....	88
4.4.5 Synthese des Reichstein S Dimers	89

4.5 Biologische Daten	91
V Zusammenfassung und Ausblick	94
VI Experimenteller Teil	99
6.1 Allgemeine Bemerkungen.....	99
6.2 Darstellungsprotokolle und analytische Daten.....	101
VII Literaturverzeichnis	183
VIII Anhang.....	189

Abkürzungsverzeichnis und allgemeine Vorbemerkungen

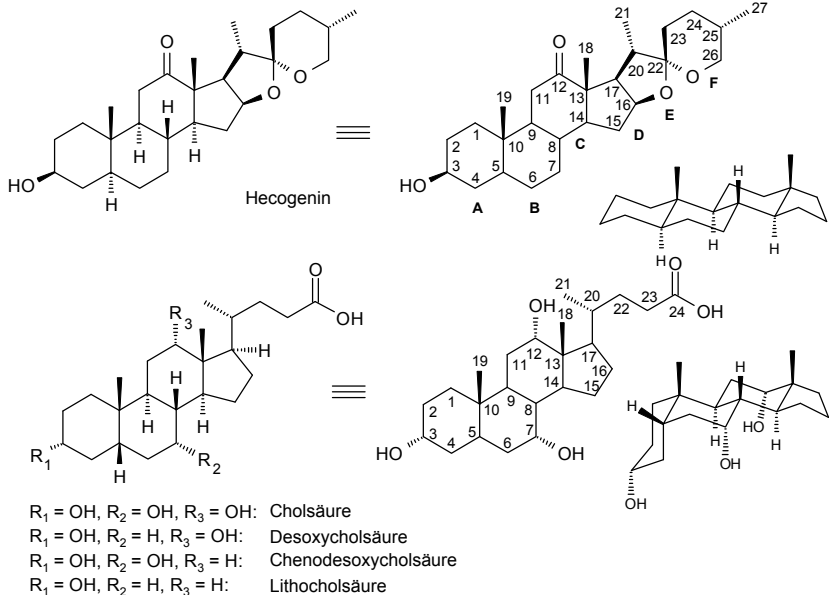
α	Substituent unterhalb des in der Papierebene liegenden Steroidgerüsts bzw. neben einer funktionellen Gruppe
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azobis-isobutyronitril
ALOX	Aluminiumoxid
ATPH	Aluminiumterephthalat
β	Substituent oberhalb des in der Papierebene liegenden Steroidgerüsts
ber.	berechnet
Δ	Erwärmen
DBU	1,8-Diazabicyclo(5,4,0)undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPA	Diisopropylethylamin
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	N,N'-Dimethyl-4-aminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq	Equivalent
Et	Ethyl
FAB	Fast Atom Bombardement
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GI ₅₀	Der GI ₅₀ -Wert stellt die molare Wirkkonzentration einer tumorinhibierenden Substanz dar, die im Testzeitraum die Wachstumsgeschwindigkeit der Krebszellen auf 50% der normalen Wachstumsgeschwindigkeit senkt.
G _N 1 _N	Von Fuchs vorgeschlagene Nomenklatur für neuartige Cephalostatin/ Ritterazin Kombination, hier Nordbaustein von Ritterazin N mit Nordbaustein von Cephalostatin 1
HMBC	Hetero Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriimid
HMQC	Hetero Multiple Quantum Correlation
HRMS	Hochauflösende Massenspektroskopie
HTS	High Throughput Screening
h ν	Bestrahlung mit Licht
i	Iso
LC ₅₀	Der LC ₅₀ -Wert stellt die molare Wirkkonzentration einer cytotoxischen Substanz dar, die im Testzeitraum das Absterben der Hälfte der Krebszellen bewirkt.
LDA	Lithiumdiisopropylamid
DBBP	Di- <i>t</i> -butylbiphenyl
LM	Lösungsmittel
LS	Lewis-Säure
M	Molar

Me	Methyl
MG_MID	meangraph midpoint, dekadischer Logarithmus der gemittelten GI ₅₀ -Werte
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MOM	Methoxymethyl
Ms	Mesyl
MS	Massenspektroskopie
N	normal(e Lösung)
NCI	National Cancer Institute
o	ortho
p	para
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
Pr	Propyl
PT	Phasen Transfer
PTAB	Phenyltrimethylammoniumbromidperbromid
PTSA	p-Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
SET	Single Electron Transfer
t	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	t-butyl dimethylsilyl
TBTH	Tributylzinnhydrid
t-Bu	tert. Butyl
TES	Triethylsilyl
TGI	Der TGI-Wert stellt die molare Wirkkonzentration einer cytostatischen Substanz dar, die im Testzeitraum das Tumorzellwachstum zum Erliegen bringt.
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	p-Toluolsulfonat
UV	Ultraviolett

Die Grundstruktur der in dieser Arbeit angeführten Moleküle leitet sich von den beiden steroidal Naturstoffen Hecogenin und Cholsäure ab. Die Konfiguration einiger Zentren ist dabei in einigen Fällen aus Gründen der Übersichtlichkeit der Schemata ausgelassen. In diesen Fällen stimmt die Konfiguration mit den nachfolgend aufgeführten Naturstoffen überein. Ebenfalls wurde die Numerierung der Kohlenstoffe von den Naturstoffen übernommen. Bei der Besprechung der bissteroidalen Cephalostatinanaloga wird die sog. Nordosthälfte normal numeriert, während die Zahlen für die Südwesthälfte mit Apostrophen versehen werden.

Die in vielen Verbindungen vorhandenen steroidal Doppelbindungen werden wie in der Literatur üblich mit dem griechischen Buchstaben Δ , gefolgt von der Position der Doppelbindung im steroidal Gerüst, abgekürzt.

Werden nur Molekülausschnitte in Schemata angeführt, so werden die Schnitte durch verkürzte Einfachbindungen dargestellt.



I Einleitung

1.1 Allgemeines

Das National Cancer Institute (NCI) beziffert die Anzahl der geschätzten Neuerkrankungen für Krebs im Jahr 1999 für die USA allein auf 1,22 Millionen, die zu erwartenden Todesfälle auf 563000^[1]. Laut der American Cancer Society erkrankt jeder zweite männliche und jeder dritte weibliche US-Bürger im Laufe seines Lebens an irgendeiner Form von Krebs und 80% der Bevölkerung fürchten sich vor dieser Krankheit^[2]. Krebs rangiert auf dem zweiten Platz der Todesursachen der westlichen Welt.

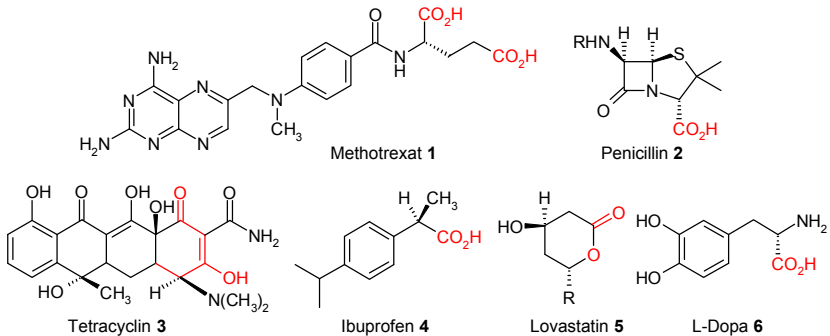
Der Wunsch, dieser Krankheit medizinisch Einhalt zu gebieten, sei es durch operative Maßnahmen, durch Bestrahlungs- oder Chemotherapie, ist dementsprechend groß und Gegenstand laufender Untersuchungen in vielen wissenschaftlichen Fachgebieten. Die Ende der 80er Jahre begonnene Durchführung umfangreicher routinemäßiger Screeningmethoden von Testsubstanzen an immortalisierten Tumorzelllinien^[3] stellt dabei einen Meilenstein der chemotherapeutischen Krebsforschung dar. Dieses Verfahren ermöglicht nicht nur die schnelle biologische Evaluierung großer Substanzbibliotheken, sondern ist auch aus ethischen Gründen durch den weitgehenden Verzicht auf Tierversuche ein großer Fortschritt. Die Bereitstellung cytostatisch aktiver Leitstrukturen bleibt einer der herausforderndsten Beiträge der organischen Synthese zur Bekämpfung dieser Krankheit.

1.2 Säuren als Arzneimittel

Organische Säuren haben in der Geschichte der Pharmazie durch viele hochwirksame Präparate eine große Bedeutung erlangt. Neben dem wohlbekanntesten „Allheilmittel des 20. Jahrhunderts“, dem Cyclooxygenasehemmer Aspirin[®], finden sich weitere prominente Vertreter, wie z.B. dem Dihydrofolatreduktasehemmer Methotrexat **1**, einem Leukämiehemmer. Als weitere Beispiele seien das D-Alanin Transpeptidase hemmende β -Lactam Penicillin **2**, das eine vinyloge Säure enthaltende Immunsuppressivum Tetracyclin **3** und der Entzündungshemmer Ibuprofen **4** genannt (Abbildung 1)^[4].

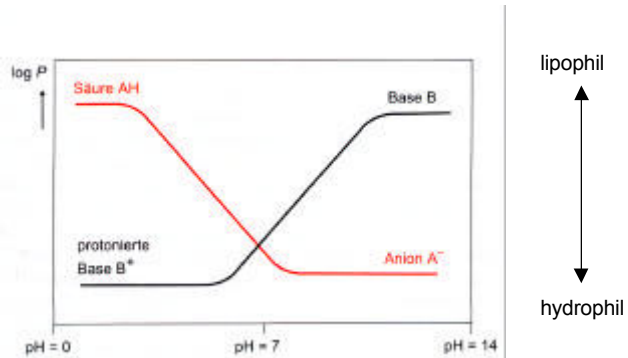
Neben dem direkten Einsatz von Säuren als Wirkstoffe haben sich weiterhin zahlreiche Ester-Prodrugs etabliert^[6], welche unter physiologischen Bedingungen die biologisch aktive Säure freisetzen. Hier sei das Lacton Lovastatin **5**, ein HMG-CoA-Reduktase Hemmer genannt.

Abb. 1: Ausgesuchte „Säure“-Arzneimittel



Als ein letztes Beispiel für die Anwendung von Säuren als Arzneimittel soll das Parkinson-Therapeutikum L-Dopa **6**, einer metabolischen Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin, nicht unerwähnt bleiben. Über zwei Tricks wird bei der Therapie mit diesem Pharmakon der durch die Zerstörung der Dopamin-produzierenden Zellen im Gehirn ausgelöste Mangel an Dopamin ausgeglichen^[7]. Die Aminosäure **6** hat im Blutkreislauf, im Gegensatz zum Dopamin, kaum Nebenwirkungen, kann aber, wiederum im Gegensatz zum Dopamin, den aktiven Aminosäuretransport nutzen, um die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Dort wird es schließlich über natürliche Mechanismen zum Dopamin abgebaut und kann seine Wirkung entfalten.

Die erfolgreiche Verwendung der Säurefunktionalität in der Arzneimittelforschung erklärt sich u.a. durch die Tatsache, daß nicht nur die ideale Wechselwirkung eines Präparates mit seinem biologischen Target (Pharmakodynamik) für dessen Wirkung verantwortlich ist. Ebenso wichtig ist die Pharmakokinetik, d.h. der Transport der Substanz durch die verschiedenen biologischen Kompartimente (wäßrige Phasen, Membrane, etc.) und die Veränderungen, die sie durch den Körper erfährt. Säuren wie Basen können durch Dissoziation bzw. Protonierung in zwei verschiedenen Formen vorliegen: der unpolaren Neutralform und der polaren, ionischen Form. Der für die Lipophilie und Resorptionsfähigkeit eines Pharmazeutikums relevante Verteilungskoeffizient $P^{[8]}$ differiert dabei um bis zu 5 Zehnerpotenzen zwischen den beiden Formen. Während die Neutralform dabei lipophil und deshalb gut membrangängig ist, zeichnet sich die ionische Form durch gute Wasserlöslichkeit aus. Das chemische Gleichgewicht zwischen den beiden Formen sorgt dabei für die gute Löslichkeit von Säuren in beiden Milieus. Die Abhängigkeit des dekadischen Logarithmus des Verteilungskoeffizienten P vom pH-Wert ist sowohl für Säuren wie auch Basen in Abbildung 2 dargestellt^[4].

Abb.2 : Verteilungskoeffizient in Abhängigkeit vom pH-Wert

Als nachwachsender Rohstoff und bioaktive Leitstruktur ist die steroidale Naturstoffgruppe der Gallensäuren Thema vieler neuerer Arbeiten^[5] (vgl. Vorbemerkungen). In jedem Mensch bzw. Säugetier findet sich ein Reservoir an Gallensäuren von 2,5 bis 5 g, zu 90% bestehend aus Cholsäure. Diese Substanzmenge zirkuliert 6 bis 15 mal am Tag im enterohepatischen Kreislauf zwischen Leber und Darm, d.h. bis zu 75 g Gallensäuren werden täglich an verschiedenen Organen vorbeibewegt. Weiterhin konnten verschiedene gallensäureerkennende Biomechanismen z.B. der BAR (Bile Acid Receptor) und unterschiedliche aktive Gallensäuretransportmechanismen nachgewiesen werden. Dies erklärt das hohe Interesse an diesen steroidal Säuren im Hinblick auf Drug-Targeting und die Suche von neuen pharmakophoren Leitstrukturen.

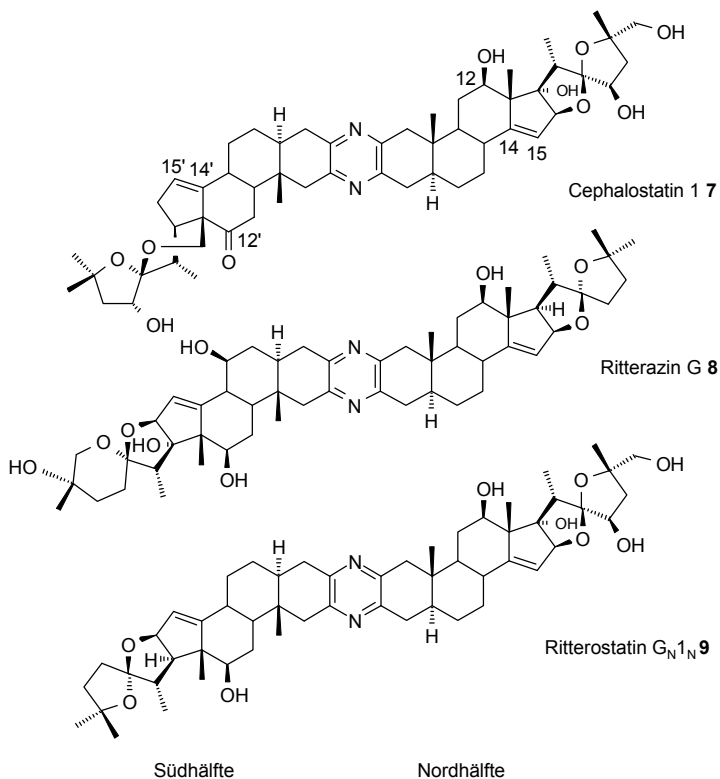
1.3 Cephalostatine und Ritterazine

Nach wie vor fußt die moderne Arzneimittelentwicklung auf der Leitstruktursuche, der Strukturoptimierung und der biologischen Evaluierung der gefundenen und hergestellten Verbindungen. Ausgelöst durch die enormen Fortschritte im Bereich der zellulären Assaysysteme und deren konsequenter Automatisierung in der HTS-Technologie^[9] sind große Pharmafirmen heutzutage in der Lage, ihren gesamten Substanzbestand innerhalb weniger Tage auf eine bestimmte biologische Wirkung hin zu testen^[10]. Diese Entwicklung steigerte den Bedarf an jährlich benötigten neuen Testsubstanzen enorm und führte zum großflächigen Einsatz kombinatorisch chemischer Methoden in den Forschungslabors^[11]. Doch liefert die kombinatorische Herangehensweise zwar große Mengen an Substanzen, jedoch zeichnen sich diese durch geringe chemische bzw. strukturelle Diversität^[10] aus. Den durch die hohe Geschwindigkeit sowohl der Evaluation wie auch der Strukturvariation ausgelösten Mangel an neuen pharmakophoren Leitstrukturen

begegnete man durch die Intensivierung der Suche nach unbekanntem Substanzgruppen neben den traditionellen terrestrischen Suchgebieten besonders in unberührten Umgebungen, wie z.B. dem Regenwald oder der Tiefsee^[12]. Die Wirkstoffsuche in den marinen Habitaten führte zu völlig neuen pharmakologisch nutzbaren Substanzklassen, zu denen u.a. das Dolastatin und das Bryostatin gehören^[13].

Eine besondere Stoffgruppe marinen Ursprungs stellen die Cephalostatine und die Ritterazine dar (Abbildung 3)^[14].

Abb. 3: Ausgesuchte natürliche und synthetische Vertreter der Cephalostatine und Ritterazine



Obwohl sich die Vertreter dieser beiden Gruppen bissteroidaler Pyrazine strukturell sehr ähneln, haben sie weder biologisch noch geographisch den gleichen Ursprung. Während die 19 bisher isolierten Cephalostatine aus dem vor den Küsten Südafrikas beheimateten Meereswurm *Cephalodiscus Gilchristi*^[15] isoliert wurden, fand man die 26 bekannten Ritterazine ausschließlich in dem in den japanischen Gewässern lebenden Manteltierchen *Ritterella tokioka*^[16].

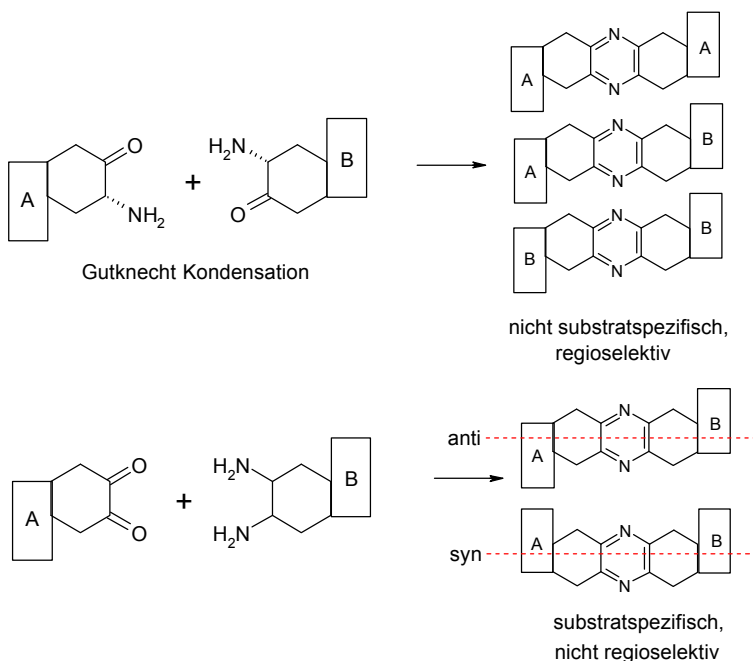
Die in *in vitro* Tests festgestellte tumorinhibierende Wirkung einiger dieser Verbindungen übersteigt die von hochaktiven cytotoxischen Wirkstoffen wie z.B. Paclitaxel bei weitem (GI_{50} : $MG_MID_{[Cephalostatin\ 1\ 7]}$: -8,7^[13], dagegen GI_{50} : $MG_MID_{[Paclitaxel]}$: -7,9^[3]), damit gehört diese Substanzklasse zu den potentesten Cytostatika, die das NCI jemals untersucht hat. Weiterführende klinische Tests dieser Substanzgruppe waren durch ihre extrem geringe Verfügbarkeit bisher leider nicht möglich. So berichtet *Pettit*, seine Tauchmannschaft habe für die Isolation von 100 mg Cephalostatin **1 7** und knapp 60 mg Cephalostatin **7** insgesamt 450 kg Wurmmasse aus 80 m Tiefe vor der südafrikanischen Küste sammeln müssen^[17]. Die für erste klinische Untersuchungen benötigten 1000 mg Reinsubstanz stellen somit eine fast unüberwindbare Hürde bei der natürlichen Gewinnung dar. Gleichzeitig aber ist es eine Herausforderung für den synthetisch arbeitenden Chemiker, einen Weg zu finden, diese Menge zur Verfügung zu stellen.

Neben der geringen Verfügbarkeit finden sich bei der näheren Betrachtung der Cephalostatine und Ritterazine zahlreiche strukturelle Übereinstimmungen. Das zumeist trisdecacyclische Grundgerüst, welches über ein Pyrazin zwei steroidale Untereinheiten, die sog. Nord- und Südbausteine, in einer anti-Anordnung miteinander verbindet, ist ebenso charakteristisch wie die polyoxygenierten Spiroketaltermini. Weiterhin zeigte sich, daß die unterschiedliche Funktionalisierung der beiden Steroidhälften, im besonderen an den Positionen 12 und 12', eine Voraussetzung für die biologische Aktivität darstellt. Das C2-symmetrische Cephalostatin **12** zeigt z.B. kaum biologische Aktivität. Ein letzter Struktur-Wirkungs-Aspekt ist das Vorhandensein der Doppelbindungen in den Positionen 14,15 und 14',15'. Diese Doppelbindungen führen zu einer im Vergleich zu den gesättigten Systemen deutlich veränderten dreidimensionalen Molekülkurvatur und dadurch zu einer verbesserten Löslichkeit^[18]. Auffällig ist weiterhin, daß die elf in subnanomolaren Konzentrationen wirksamen und damit potentesten Pyrazine als Nord- bzw. Südbausteine nur vier verschiedene steroidale Grundeinheiten enthalten, wobei von den sechs möglichen, unsymmetrischen Kombinationsmöglichkeiten nur vier Varianten vorkommen^[17]. Diese Beobachtung führte zur Synthese des sog. Ritterostatins $G_{N1N}\ 9^{[14b]}$ (GI_{50} : $MG_MID_{[Ritterostatin\ GN1N\ 9]}$: -7.9), welches die unnatürliche Kombination der Nordbausteine von Ritterazin G 8 und Cephalostatin 1 7 darstellt. Bei der biologischen Evaluierung zeigte **9** zwar eine deutlich geringere Aktivität als Cephalostatin **1 7**, jedoch lag der gemessene Wert weit über der Aktivität von Ritterazin **G 7** (GI_{50} : $MG_MID_{[Ritterazin\ G\ 8]}$: -6.1^[19]). Während neben diesen ersten Erkenntnissen auch detailliertere Struktur-Wirkungsbeziehungen aus dem umfangreichen Arsenal an natürlichen Vertretern wie auch durch die mittlerweile zahlreichen synthetischen Analoga gezogen werden können, steht eine Aufklärung des genauen Wirkmechanismus der Cephalostatine und Ritterazine weiterhin aus.

II Stand der Forschung

Bisherige systematische Untersuchungen auf dem Forschungsgebiet der Cephalostatin-synthese beinhalten als Kernreaktion die Kupplung zweier entsprechend funktionalisierter steroidaler Molekülhälften unter Ausbildung des zentralen Heteroaromaten. Die seit über 100 Jahren bekannte Gutknecht-Kondensation führt durch Reaktion zweier α -Aminoketone zu einem Pyrazin^[20]. Allerdings entstehen beim Versuch einer unsymmetrischen Kupplung, also beim Versuch der Reaktion zweier unterschiedlich funktionalisierter Enaminoketone miteinander, Produktgemische (Schema 1).

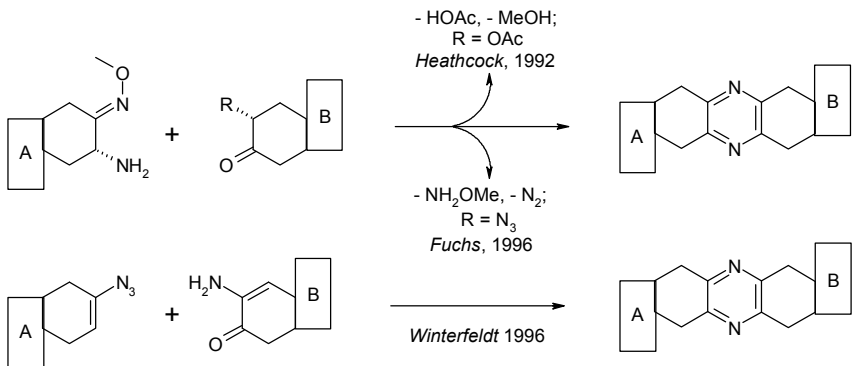
Schema 1: Selektivitäten bei Pyrazin-Synthesen



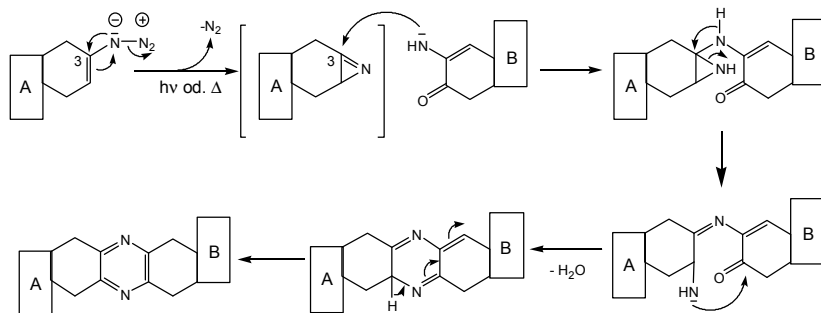
Obwohl die α -Aminoketone regioselektiv zu den anti-Dimeren führen, ist die Reaktion nicht substratspezifisch, man erhält eine statistische Mischung der möglichen anti-Produkte. Ein ganz ähnliches Selektivitätsproblem stellt sich bei der Kondensation von α -Diaminen mit α -Diketonen, einer zweiten Methode zur Darstellung von Pyrazinen. Die α -Diamine reagieren ausschließlich mit den α -Diketonen, also substratspezifisch, jedoch nicht regioselektiv. Man erhält eine Mischung der syn- und anti-Dimere. Dennoch wurde im Arbeitskreis *Winterfeldt* aufbauend auf der Gutknecht-Kondensation eine Variante zur sog. symmetrischen Kupplung entwickelt, bei der C2-symmetrische, einfache Dimere auf

der Basis des pflanzlichen Steroids Hecogenin generiert und nachfolgend desymmetriert wurden^[18]. Parallel zu diesen Bemühungen entwickelte *Heathcock*, ebenfalls auf der Basis von Hecogenin, eine Methode, bei der entsprechend vorfunktionalisierte Steroidhälften unsymmetrisch, also regioselektiv und substratspezifisch, gekuppelt werden konnten^[23,24] (Schema 2). Nur wenig später stellte *Winterfeldt* eine konzeptionell verschiedene und deutlich effektivere Variante der unsymmetrischen Kupplung vor. Durch Anwendung dieser Methode konnten erstmals hochfunktionalisierte steroidale Bausteine unsymmetrisch zu biologisch aktiven Cephalostatinanaloga gekuppelt werden^[21,22]. Den Abschluß der bisherigen Entwicklung lieferte *Fuchs* mit einer Variante der Methode von *Heathcock*, die durch den simplen Austausch einer sauren Fluchtgruppe durch eine basische eine ebenfalls sehr milde und effektive Kupplungsmethode darstellt. Seiner Arbeitsgruppe gelang so die Totalsynthese vom hochkomplexen Molekülen wie Cephalostatin **17** sowie dem eingangs erwähnten Ritterostatin G_{N1N} **8**^[25,17].

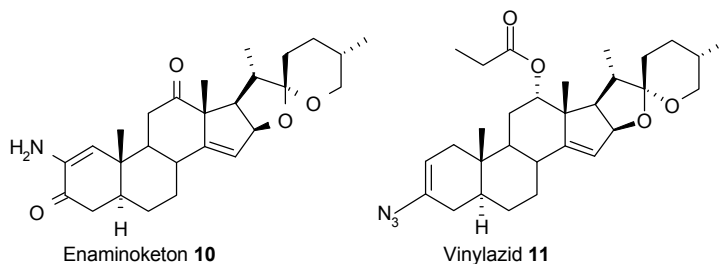
Schema 2: Unsymmetrische Kupplungsmethoden



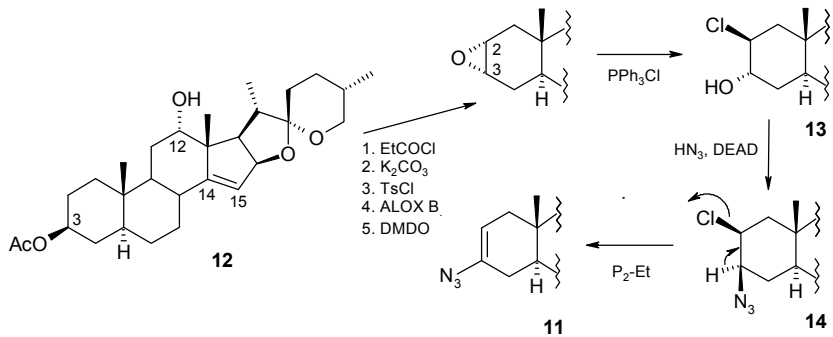
Die Methode nach *Winterfeldt* beinhaltet als einen Schlüsselschritt die photochemische oder thermische *in situ* Bildung eines ringannelierten Azirins aus einem steroidal Vinylazid unter Ausstoß von Stickstoff (Schema 3). Dieses Azirin wird selektiv am Kohlenstoff 3 der C-N-Doppelbindung von dem schwach nucleophilen Stickstoff des Enaminoketons angegriffen. Da weder zwei Vinylazide, noch zwei Enaminoketone miteinander kondensieren und der Angriff des Enaminoketons ausschließlich am Kohlenstoff 3 des Azirins erfolgen kann, ist die Substratspezifität und Regioselektivität dieser unsymmetrischen Kupplungsmethode gesichert.

Schema 3: Mechanistische Betrachtung der unsymmetrischen Kupplung nach Winterfeldt

Ein wesentliches Standbein dieser Herangehensweise ist der gute Zugang zu dem steroidalen Enaminoketon **10** (Abbildung 4). Die als aktivitätsrelevant erkannte $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung wird hier durch eine von *Bladon* etablierte und im Arbeitskreis *Winterfeldt* optimierte photochemische Reaktion eingeführt^[26,27]. Dieses Konzept hat sich als Standardmethode zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung mit nur geringen Modifikationen aller in den letzten Jahren veröffentlichten Cephalostatinbausteine herausgestellt und verdient deshalb besondere Anerkennung^[17,21,22].

Abb. 4: Enaminoketon **10** und Vinylazid **11**

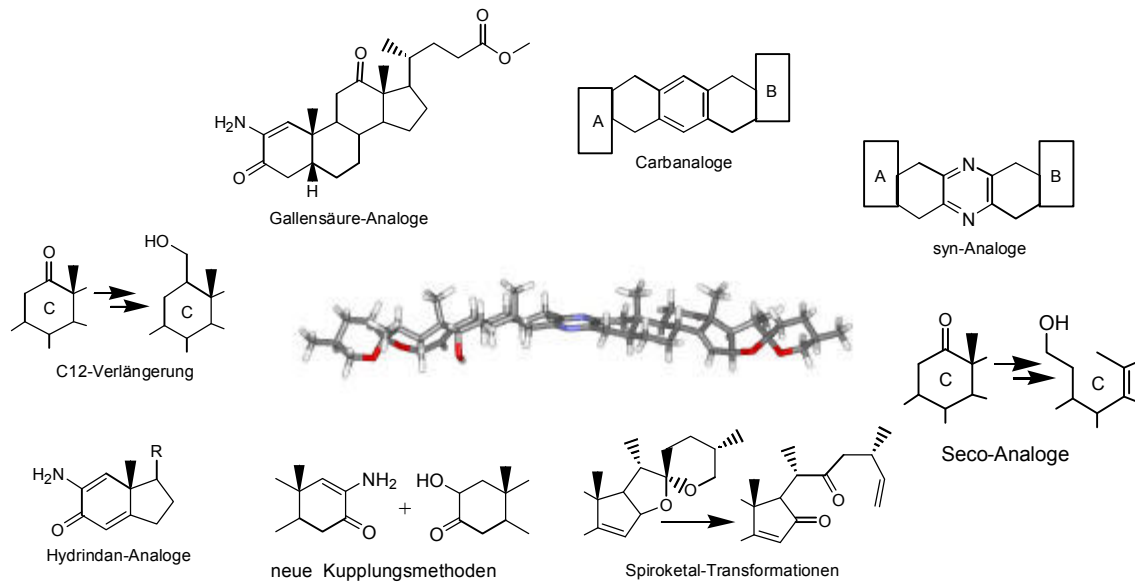
Die Darstellung der zweiten Kupplungskomponente, dem Vinylazid **11**, wurde erstmalig von *M. Drögemüller* durchgeführt^[28] und von *T. Fleßner* optimiert^[29] (Schema 4). Ausgehend vom Homoallylalkohol **12** wird dabei die 12-Position geschützt, die 3-Position selektiv verseift und zum $\Delta^{2,3}$ -System eliminiert. Nach einer regio- und diastereoselektiven Epoxidierung im A-Ring und Öffnung des Oxirans mit PPh_3Cl wird der so erhaltene 3-Alkohol **13** invertierend mit Azid substituiert. Das entstandene Chlorazid **14** kann durch Umsetzung mit der Phosphazen-Base $\text{P}_2\text{-Et}$ ^[30] nach dem Antikoplanaritätsprinzip unter Ausstoß von HCl zum gewünschten Vinylazid **11** eliminieren.

Schema 4: Synthese des Vinylazids **11**

Bei der Bewertung der aktuellen Synthesen von Cephalostatinen oder deren Analoga sollte nicht unerwähnt bleiben, daß z.B. der Arbeitskreis *Fuchs* für die Einführung der für die biologische Aktivität unverzichtbaren $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung sowie dem Aufbau der charakteristischen Spiroketalunktionalität für jeden Cephalostatinbaustein über 30 Stufen benötigt. Besonders auffällig war dabei die drastische Abhängigkeit des Erfolges der Photoreaktion von der genauen Struktur des Eduktes. So war man mit enormen synthetischen Problemen konfrontiert, nachdem nur geringfügige Veränderungen am Spiroketalbereich vorgenommen worden waren^[14b]. Aus diesen Gründen wäre eine alternative Methode zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung wünschenswert. Weiterhin muß die Frage gestellt werden, ob sich die aufwendig zu synthetisierende Spiroketalunktionalität nicht durch ein viel einfacheres, in bestimmten Steroiden bereits vorhandenes Strukturelement ersetzen ließe. Auf diese Weise könnten biologisch potente Cephalostatinanaloga über kurze Synthesewege zugänglich gemacht werden.

Neben diesen Bemühungen werden im Arbeitskreis *Winterfeldt* verschiedene Themen bearbeitet, deren Ziel der Zugang zu strukturell vereinfachten, aber biologisch aktiven Cephalostatinanaloga ist. Weiterhin wird der Versuch unternommen, Produkte zu synthetisieren, die neue Thesen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen untermauern, welche durch Betrachtung der natürlichen Cephalostatine und Ritterazine allein nicht bestätigt werden können. Diese laufenden und z.T. bereits abgeschlossenen Forschungsprojekte sind in Abbildung 5 schematisch dargestellt^[31].

Abb. 5: Aktuelle Themengebiete der Cephalostatinforschung im Arbeitskreis Winterfeldt



III Aufgabenstellung

Cholsäure verfügt mit einem dreifach hydroxylierten steroidal Skelett über ein interessantes Funktionalitätsmuster im Hinblick auf die Synthese von Cephalostatinanaloga. Während die 3-Hydroxygruppe die benötigten A-Ring Transformationen zum Enaminoketon ermöglicht, ist die Einführung der steroidal $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung alternativ über die 12-Hydroxygruppe oder die 7-Hydroxygruppe denkbar. Weiterhin verfügen die Gallensäuren mit einer Carbonsäureseitenkette über eine polare Funktionalität, die neben den in Abschnitt 1.2 erwähnten Vorzügen als ein interessantes Spiroketal mimetikum gewertet werden kann. Nachdem im Rahmen einer Diplomarbeit^[32] bereits die breite Anwendbarkeit der im Arbeitskreis *Winterfeldt* etablierten Methode der Kupplung von Enaminoketonen und Vinylaziden zu Pyrazinen gezeigt wurde, sollten im Rahmen dieser Dissertation Gallensäuren als Synthesebaustein für biologisch aktive Cephalostatinanaloga genauer untersucht werden. Obwohl diese Stoffgruppe über die in den Cephalostatinen nicht vorkommende 5β -H-Konfiguration verfügt, waren Verfahren zur Isomerisierung der 5β -H- in die 5α -H-Konfiguration literaturbekannt und somit die Synthese einer Fülle neuer Cephalostatinanaloga mit der hochinteressanten Carbonsäureseitenkette der Gallensäuren denkbar.

Die Problematik der Übertragbarkeit der Methode zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung von den Hecogeninen auf andere steroidale Systeme war bereits von anderen Gruppen beobachtet worden und begründete die Forderung nach neuen Synthesestrategien für diese Funktionalität^[14a,14b]. Am Beispiel der Gallensäuren sollte die klassische Methode nach *Bladon*^[26] sowie Alternativen überprüft werden.

In diesem Zusammenhang sollte der Einfluß verschiedener funktioneller und struktureller Einheiten der Gallensäure-Cephalostatinanaloga auf die biologische Aktivität, wie z.B. der Skelettrigidität des steroidal Gerüsts, der C-12-Funktionalisierung oder dem Hydroxylierungsgrad der Seitenkette untersucht werden.

IV Ergebnisse

4.1 Optimierung der Synthese des *cis*-Dimers

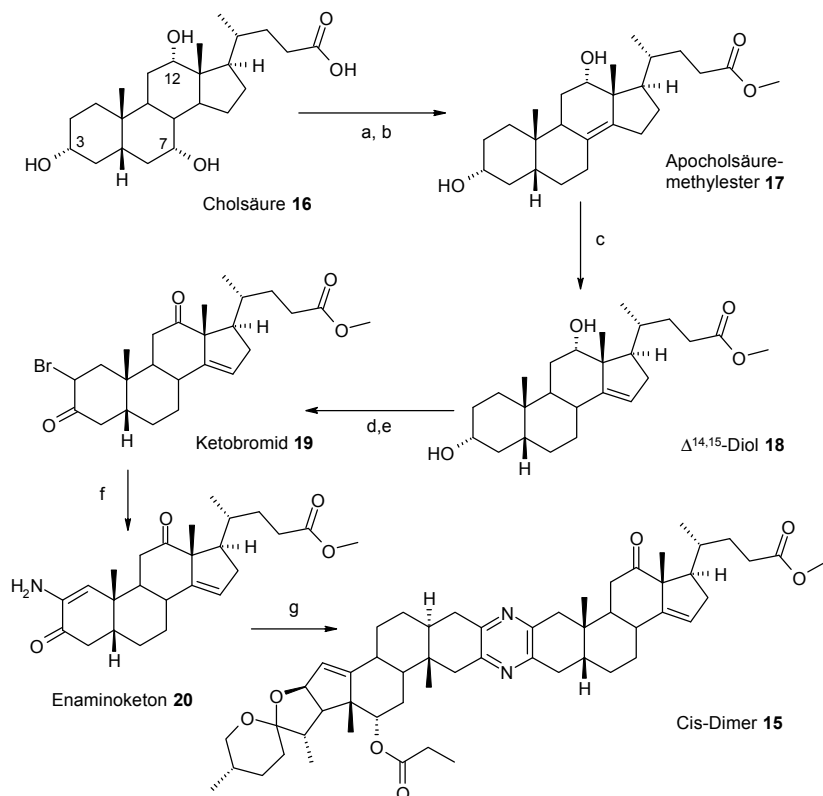
Nach der erfolgreichen Anwendung sowohl der symmetrischen wie auch der unsymmetrischen Kupplung von entsprechend funktionalisierten Steroidbausteinen zur Darstellung erster biologisch aktiver Pyrazine, stellte sich die Frage nach der Ausweitung dieses Konzeptes auf neue, strukturell interessante Startmaterialien. Dies sollte u.a. auch die breite Anwendbarkeit der unsymmetrischen Kupplungsreaktion unter Beweis stellen. Die in Abschnitt 1.2 angeführten Überlegungen ließen die Wahl der Edukte schnell auf die Familie der Gallensäuren fallen. Neben ihrer guten Verfügbarkeit enthält diese steroidale Naturstoffklasse die für die biologische Aktivität und physiologischen Eigenschaften vieler Pharmazeutika verantwortliche Säurefunktionalität. Die am Kohlenstoff 12 und am Kohlenstoff 7 vorhandenen Hydroxygruppen ließen die Etablierung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung über die von den Hecogeninen bekannte, photochemische Methode möglich erscheinen.

4.1.1 Bekannte Ergebnisse

Im Rahmen einer Diplomarbeit konnte gezeigt werden, daß die photochemische Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung für die Gallensäuren nicht zum Erfolg führte^[32]. Daher wurde ein alternativer Zugang zur $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung über eine Chlorwasserstoff katalysierte Umlagerung etabliert und ein auf Gallensäure basierendes Cephalostatinanalogon **15** hergestellt (Schema 5).

Leider enthielt dieses Synthese neben der ohnehin nur in moderaten Ausbeuten verlaufenden unsymmetrischen Kupplung zwei weitere Stufen mit schlechten Ausbeuten, nämlich die regioselektive Bromierung am Kohlenstoff 2 (Schritt e) und die $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Umlagerung (Schritt c). Um genügend Material für weitere Transformationen am *Cis*-Dimer **15**, eine umfassende spektroskopische Charakterisierung sowie für eine biologischen Evaluierung zur Verfügung stellen zu können, wurde der Versuch unternommen, diese Syntheseschritte zu optimieren.

Schema 5: Synthese des cis-Dimers 15



a) ZnCl_2 , Aceton, Rückfluß; b) Amberlyst[®] 15, Methanol, RT; c) HCl, Chloroform, 0°C, 5% (über drei Stufen); d) PCC, SiO_2 , NaOAc, DCM, RT, 81%; e) PhSeBr, EtOAc, RT, 29%; f) NaN_3 , NaI, DMF, 65°C, 81%; g) Vinylazid 11, PPTs, 3 Å MS, Dioxan, Rückfluß, 30%

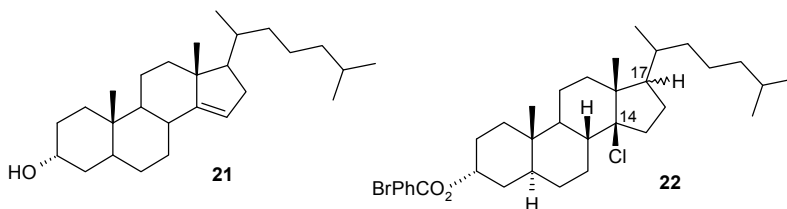
4.1.2 Optimierung der $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Umlagerung

Die zu der Doppelbindungsumlagerung veröffentlichte Literatur gab Anhaltspunkte darauf, daß das Gleichgewicht zwischen dem thermodynamisch stabileren $\Delta^{8,14}$ -Produkt und dem kinetisch besser zugänglichen $\Delta^{14,15}$ -Produkt durch die Faktoren Löslichkeit des Chlorwasserstoffgases im Solvens, Temperatur und Konzentration des Eduktes beeinflussbar war^[33,34,35](vgl. auch Abschnitt 4.3.4).

So berichtet *Cornforth* bei seinen Abbaustudien von Cholesterol über eine Ausbeute von bis zu 80% wenn Cholest-14,15- β -ol **21** (Abbildung 6) durch Umlagerung von Cholest-

8,14-en-3 β -ol bei -30°C in Chloroform bereitet wurde^[36]. Er vermutete, daß diese hohe Ausbeute durch eine Generierung eines intermediären Chlorwasserstoffadduktes an das $\Delta^{8,14}$ -Cholesterinderivat zu erklären sei, welches dann unter kinetisch kontrollierten Bedingungen zum gewünschten Produkt **21** eliminiert werden konnte. Obwohl *Anastasia* in zahlreichen Veröffentlichungen an ähnlichen Systemen den allgemeinen Trend zu erhöhter Ausbeute an $\Delta^{14,15}$ -Produkt bei niedriger Temperatur bestätigte, konnte er durch Kristallisation eines Chloradduktes **22** und dessen röntgenspektroskopischer Untersuchung nachweisen, daß *Cornforth* sich bei der Zuordnung der Konfiguration am Kohlenstoff 14 und damit der Angriffsseite des Chlorwasserstoffes geirrt hatte. Als isolierbares Intermediat fand sich statt eines von Cornforth vermuteten 14 α -Chlorides das 14 β -Chlorid **22**^[37].

Abb. 6: Untersuchung der HCl-Umlagerung



Weiterhin beobachtete *Anastasia*, daß durch hohe Verdünnung des Eduktes und sehr tiefe Temperaturen die von ihm selbst und *Caspi* beobachtete Inversion am Kohlenstoff 17 verhindert werden konnte. In gewissen Fällen machte sich auch die Verwendung von Diethylether statt Chloroform positiv auf die Ausbeute an $\Delta^{14,15}$ -Produkt bemerkbar^[38,39,40].

Um die Reaktion genauer zu untersuchen, wurde die anfänglich dreistufige Reaktionssequenz ohne Produktisolierung von Cholsäure **16** in Apocholsäuremethylester **17** in ihre Einzelschritte aufgetrennt. Die Eliminierung der 7-Hydroxygruppe aus Cholsäure **16** durch Säurebehandlung ist literaturbekannt und einfach durchführbar^[34]. Durch geringfügige Abwandlung der Literaturvorschrift ließ sich die Ausbeute verbessern und das Entstehen von Nebenprodukten verhindern. Nach dreistündigem Erhitzen von Cholsäure **16** in Aceton mit der Lewis-Säure Zinkchlorid wurde das Aceton langsam abdestilliert, jedoch nicht bis zum Erhalt eines gelben bis braunen Sirups, sondern bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle den kompletten Umsatz anzeigte. Es stellte sich dabei als vorteilhaft heraus, statt der Säure den entsprechenden Methylester dünnschichtchromatographisch zu untersuchen. Dazu wurde eine kleine Probe aus der Reaktionslösung entnommen, in Methanol gelöst und nach Zugabe einiger Kristalle PTSA in einer Labor-

mikrowelle 5 min. bestrahlt. Der Methylester des bei der Eliminierungsreaktion intermediär entstehenden $\Delta^{7,8}$ -Isomers zeigt dabei einen erkennbar größeren R_f -Wert auf der Dünnschichtkarte als das gewünschte $\Delta^{8,14}$ -Isomer. Nach Abdestillieren von etwa 70% des Lösungsmittels konnte nach dieser Methode der vollständige Umsatz beobachtet und aus der gelben Lösung durch Zugabe von verd. Essigsäure die Apocholsäure praktisch quantitativ ausgefällt werden. Letztere wurde nach der bereits bekannten Methode zum Apocholsäuremethylester **17** verestert. Entsprechend den eingangs aufgeführten Überlegungen wurde anschließend ein Temperaturprofil der Umlagerungsreaktion in Chloroform und Diethylether erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tab. 1: Optimierung der HCl-Umlagerung

Eintrag	Solvens	Bedingungen	Ausbeute $\Delta^{14,15}$ / %
1	Et ₂ O	2h HCl-Gas, -30°C, dann NaHCO ₃	5
2	Et ₂ O	2h HCl-Gas, 0°C, dann NaHCO ₃	14
3	Et ₂ O	2h HCl-Gas, +30°C, dann NaHCO ₃	14
4	CHCl ₃	2h HCl-Gas, +60°C, dann NaHCO ₃	16
5	CHCl ₃	2h HCl-Gas, +30°C, dann NaHCO ₃	13
6	CHCl ₃	2h HCl-Gas, -30°C, dann NaHCO ₃	12
7	CHCl ₃	2h HCl-Gas und Pd/C, -30°C, dann NaHCO ₃	0
8	CHCl ₃	2h HCl-Gas, -78°C, dann NaHCO ₃	55
9	CHCl ₃	2h HCl-Gas, -78°C, dann Et ₃ N bei -78°C	18
10	CHCl ₃	Konzentrierte Lösung (0.8 molar), 2h HCl-Gas, -30°C, dann NaHCO ₃	15

Die Einträge 1 bis 3 zeigen, daß die Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel bei höheren Temperaturen zwar zu relativ ähnlichen Ausbeuten wie in Chloroform führt, dieses Solvens aber ansonsten eher ungeeignet für die Reaktion zu sein scheint. Eintrag 8 zeigt die besten Bedingungen für die Umlagerungsreaktion. Bei einer Temperatur, die bereits unter dem Gefrierpunkt von Chloroform liegt, rückt das Verhältnis von $\Delta^{8,14}$ - und $\Delta^{14,15}$ -Produkten auf nahezu 1 : 1. Dies kann neben der Stabilisierung der intermediären Addukte auch als Effekt des hyperkritischen Mediums gedeutet werden. Leider konnte diese recht gute Ausbeute nur bei Durchführung der Reaktion im Maßstab von bis zu 2 mmol Edukt erhalten werden. Bei der üblichen Ansatzgröße von 0,1 – 0,2 mol sank die Ausbeute auf 28 %. Verlängerung der Begasungszeit brachte keine Verbesserung der Ausbeute.

Deutet man die während der Begasung beobachteten Kristalle nicht als ausgefrorenes Chloroform, sondern als das dem 14 β -Chlorid **22** entsprechende Gallensäure-Chlorwasserstoff-Addukt, so war eine Eliminierung zum gewünschten $\Delta^{14,15}$ -Diol durch

Zugabe einer starken Base bei tiefer Temperatur (kinetische Kontrolle) denkbar. Diese Erwartung wurde jedoch nicht erfüllt (Eintrag 9).

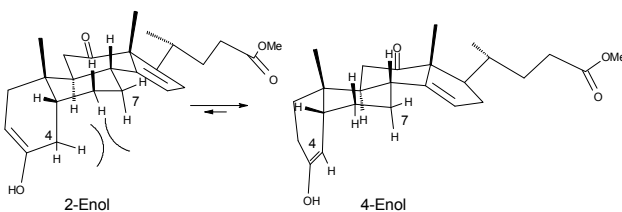
Die Verwendung eines Isomerisierungskatalysators^[41] resultierte in einem vollständigen Ausbleiben der Umlagerung zum $\Delta^{14,15}$ -Diol **18** (Eintrag 7).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Ausbeute für eine präparative Ansatzgröße zufriedenstellend gesteigert werden konnte und ausreichende Mengen des gewünschten $\Delta^{14,15}$ -Diols **18** erhalten wurden, so daß weitere Optimierungsversuche an dieser Reaktion unterlassen wurden.

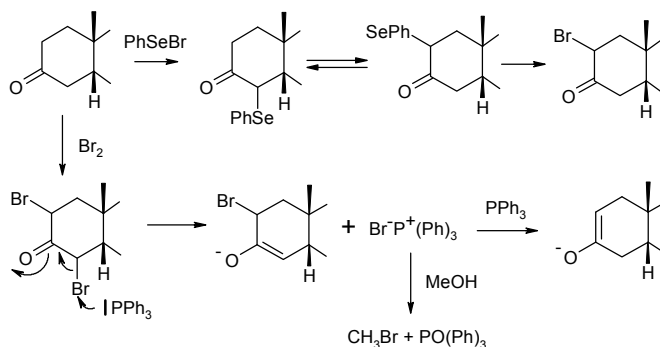
4.1.3 Optimierungsversuche der α -Keto-Bromierung

Obwohl die eigentliche α -Bromierung an 3-Ketosteroiden unproblematisch ist, stellte sich die Frage nach der Regioselektivität der Reaktion. Man beobachtet bei Bromierungen an 3-Keto-5 α -Steroiden unter kinetisch kontrollierten Bedingungen die fast ausschließliche Bildung von 2-Bromo-3-Ketonen, während 3-Keto-5 β -Steroide als Hauptprodukt das 4-Bromo-3-Ketobromid ausbilden^[42,43]. Da die Bromierung mit dem sauren Reagenz PTAB über das Enol stattfindet, liefert die Berechnung des Energieinhaltes des 2- und 4-Enols einen Erklärungsansatz für diese Selektivität. Schema 6 zeigt die nach einem semiempirischen Verfahren auf AM1-Niveau optimierten Strukturen zweiter steroidaler 5 β -3-Enole. Dabei erhält man für das 4-Enol eine um 2.6 kcal/mol geringere Energie als für das 2-Enol, verursacht vermutlich durch ungünstige sterische Interaktionen zwischen den Wasserstoffen an den Positionen 4 und 7 des 2-Enols.

Schema 6: Dreidimensionale Struktur der Δ^2 - und Δ^3 -Enole



Um trotzdem 5 β -2-Bromoketone zu synthetisieren, schlug *Abul-Hajj* eine Bromierungsmethode über die Phenylselenoether vor^[44]. Er beobachtete die anfängliche Bildung der 4-Selenoether, die über den Verlauf von mehreren Tagen in die thermodynamisch günstigeren 2-Selenoether isomerisierten und schließlich von Bromid substituiert wurden (Schema 7).

Schema 7: PhSeBr-Bromierung und alternative Reduktion des Dibromids mit PPh₃

Leider zeigte diese Methode am 5β-3,12-Diketon aus Diol **18** selbst nach neun Tagen nur eine 1:1:1 Mischung aus 2-Bromid, 4-Bromid und Edukt. Um die Equilibrierung zu beschleunigen, wurde der Ansatz für 1 h in einer Labormikrowelle bestrahlt. Das bekannte Gleichgewicht stellte sich zwar schneller als vorher ein, dennoch konnte kein günstigeres Produktverhältnis erreicht werden. Die Verwendung von mehr als 1.2 eq Phenylselenylbromid führte sofort zur Bildung der entsprechenden 2,4-Dibromide.

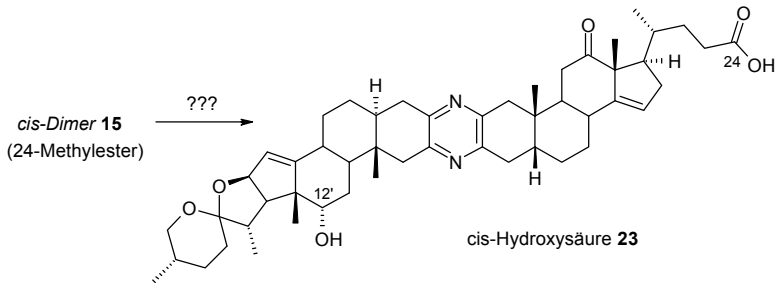
Eine andere Strategie zur Synthese von 5β-2-Bromoketonen ist die selektive Reduktion von 2,4-Dibromo-3-ketosteroiden mit PPh₃ zu den entsprechenden 2-Bromo-3-ketonen^[45]. Da das 2,4-Dibromid durch die bereits erwähnte Mikrowellenreaktion sowie durch saure Bromierung (Br₂, HBr) sehr gut zugänglich war, erschien diese Methode als eine sinnvolle Alternative (Schema 7). Leider führte die Reduktion mit Triphenylphosphin nicht selektiv zum 2-Monobromid **19**. Die Bromsubstituenten an Position 2 und 4 wurden gleichzeitig reduziert. Immerhin ließ sich durch diese Reaktion das Edukt der Bromierung zurückgewinnen, d.h. selbst bei Anwendung der PhSeBr-Methode verlor man nur sehr wenig an 3-Keton, da das Edukt wiedergewonnen werden konnte. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich die Optimierungserfolge dieser Reaktion auf eine Verkürzung der Reaktionszeit und eine Rückgewinnung des Eduktes aus den Nebenprodukten beschränkten.

4.1.4 Verseifungsversuche

Durch die zu diesem Stadium der Untersuchungen erreichten Verbesserungen der Synthese des Cholsäure-Kupplungsbausteins **20** war es möglich geworden, das cis-Dimer **15** in einem solchen Maßstab herzustellen, daß neben einer kompletten spektroskopi-

schen Untersuchung auch Verseifungsversuche zur dimeren cis-Hydroxysäure **23** möglich waren (Schema 8).

Schema 8: Verseifung des cis-Dimers **15**

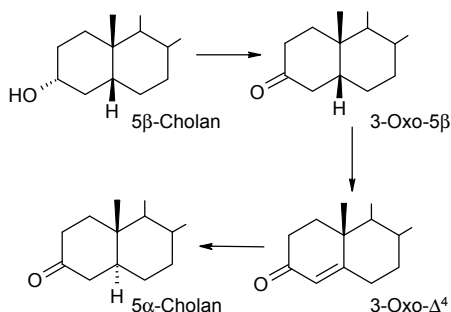


Für die Verseifung von Cholsäuremethylestern hatte sich Lithiumhydroxid in wässrigem Methanol als sehr wirksam herausgestellt^[46]. Neben Ausbeuten von bis zu 98% gegenüber maximal 55 % bei Natrium- oder Kaliumhydroxid wird in der Literatur weder von Racemisierung noch von Eliminierungsnebenprodukten berichtet. Bei Übertragung der Bedingungen auf *cis*-Dimer **15** wurde in der Tat ein zügiges Abreagieren des Eduktes beobachtet, jedoch entstanden zwei Produkte. Diese ließen sich spektroskopisch als die 12'-Propionat-24-säure und die gewünschte, ebenfalls an der Position 12' verseifte *cis*-Hydroxysäure **23** identifizieren. Bestrahlen des Ansatzes mit der Labormikrowelle beschleunigte zwar die Hydrolyse beider Ester, als beste Methode zur quantitativen Verseifung des *cis*-Dimers **15** stellte sich jedoch das mehrstündige Erhitzen des Ansatzes mit einem reichlichen Überschuß (15 eq) an Lithiumhydroxid heraus. Die Verbindungen **15**, **23** und die ebenfalls isolierte 12'-Propionatsäure wurden analog der in Abschnitt 4.5 aufgeführten Methode biologisch evaluiert. Da keine der drei Substanzen eine meßbare biologische Aktivität zeigte, wurde die Idee des gewinkelten, d.h. 5 β -Cephalostatinanalogons, an dieser Stelle aufgegeben und die Arbeiten auf die Synthese von 5 α -Gallensäurederivaten konzentriert.

4.2 Untersuchungen zur 5 β / 5 α -Inversion von Gallensäuren

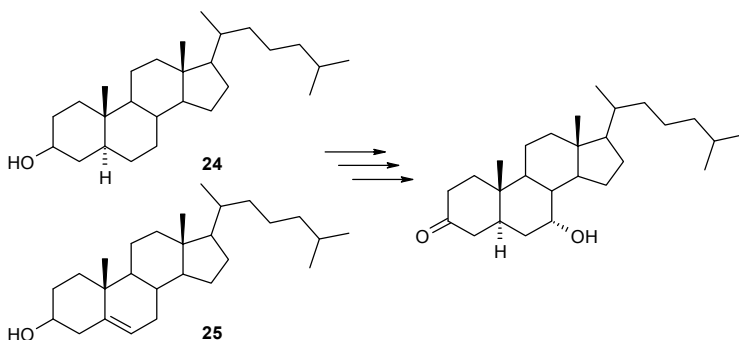
Beim „Umklappen“ der natürlichen 5 β -Gallensäuren zu den „Allo“ 5 α -Gallensäuren handelt es sich um einen in der Natur beobachteten Prozeß. So konnte die Inversion von Desoxycholsäure zur 5 α -Desoxycholsäure im Kaninchen gezeigt werden^[47]. Dabei wird nachweislich die Sequenz 3-oxo-5 β -, 3-oxo- Δ^4 - und 3-oxo-5 α -Gallensäure durchlaufen (Schema 9)^[48].

Schema 9: „Natürliche“ 5 β / 5 α -Inversion



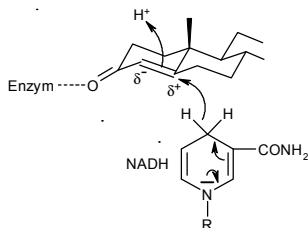
Neben den 5 β -Cholanen finden sich in der Natur zwei weitere Edukte zur Biosynthese von 5 α -Gallensäuren (Abbildung 7): 5 α -Cholestanol **24**, welches die charakteristische 5 α -Konfiguration bereits trägt und durch mehrfache enzymatische Hydroxylierung zu 7 α -Hydroxy-5 α -cholestan-3-on transformiert wird^[49] und Cholest-5-enol **25**. Hier wird die Doppelbindung nach allylischer 7 α -Hydroxilierung in die Δ^4 -Position isomerisiert und das entstandene Δ^4 -3-Ketosteroid diastereoselektiv zu 7 α -Hydroxy-5 α -cholestan-3-on reduziert^[50].

Abb. 7: Andere „natürliche“ 5 α -Cholan Edukte



Während bei einem dieser Beispiele die gewünschte Stereochemie am C-5 bereits vorhanden ist, wird sie in den übrigen Fällen über eine diastereoselektive enzymatische Reduktion steroidal Δ^4 -3-Ketone aufgebaut (Schema 10)^[51,52].

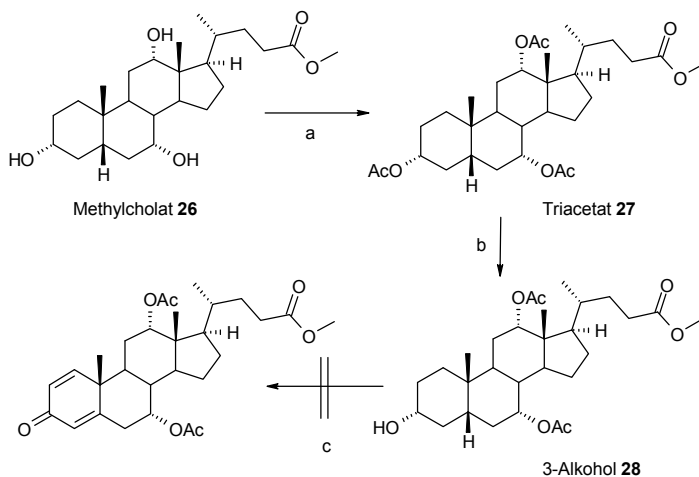
Schema 10: Enzymatische Reduktion von Δ^4 -3-Ketonen



Der Umstand, daß sich die Natur ausschließlich des Enon-Intermediates für die 5 β /5 α -Isomerisierung bedient, führte zum Entschluß, diese Herangehensweise zu übernehmen und verschiedene Methoden der diastereoselektiven 1,4-Reduktion von steroidal Δ^4 -3-Ketonen bzw. Δ^1, Δ^4 -3-Ketonen zu untersuchen.

4.2.1 Synthese steroidal A-Ring Dienone

Eine literaturbekannte und sehr effiziente Synthese von steroidalen Dienonen bzw. Enonen stellt die von *Barton* und *Ley* vorgestellte Oxidation von Ketonen mit benzylseleniger Säure dar^[53] (Schema 11). Ein entsprechend geschütztes Gallensäureintermediat könnte so in nur einer Stufe zu einem reduktionsfähigen System für die 5 β /5 α -Inversion umfunktionalisiert werden. Dazu wurde Cholsäure **16** nach dem bekannten Verfahren^[54] mit Amberlyst[®] 15 und Methanol zum Methylcholol **26** verestert. Alle drei freien Hydroxygruppen ließen sich in einer Abwandlung der Methode von *Steglich* unter Mikrowellenbestrahlung in das Triacetat **27** überführen^[55], welches sich unter Umesterungsbedingungen in 1%iger konz. Salzsäure in Methanol selektiv an der Position 3 zum 3-Alkohol **28** entschützen ließ.

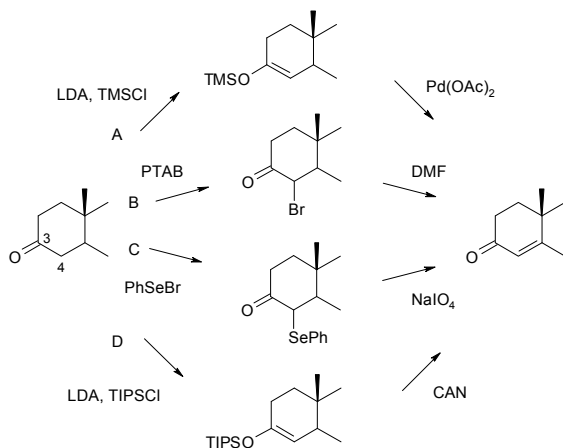
Schema 11: Untersuchungen zur Oxidation mit Benzylselenensäure

a) Ac₂O, Pyridin, DMAP, Mikrowelle, 96%; b) 1% konz. HCl, MeOH, RT, 95%, c) Ph₂Se₂, m-Iodosobenzoesäure, Toluol, Rückfluß, 18h

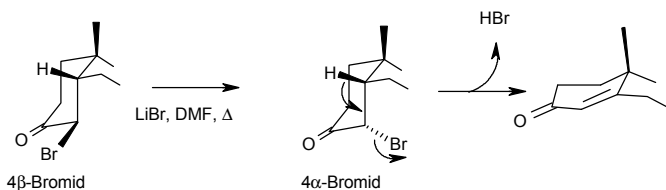
Erhitzen des 3-Alkohols **28** in Toluol unter Rückfluß mit katalytischen Mengen Diphenylselenid und m-Iodosobenzoesäure ergab nicht das erhoffte kreuzkonjugierte Produkt. Stattdessen wurde das 3-Keton isoliert. Erhöhung der Menge an Diphenylselenid, Verlängerung der Reaktionszeit oder Ausweichen auf eine Labormikrowelle als alternative Wärmequelle führten ebenfalls weder zum Enon noch zum Dienon. Aus diesem Grund wurde diese Dienon-Synthesemethode nicht weiter untersucht.

4.2.2 Synthese steroidal A-Ring Enone

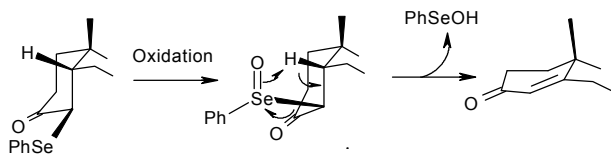
Nachdem der schnelle Zugang zu steroidalen Dienonen sich unter den angeführten Bedingungen als nicht durchführbar erwies, wurde die Enon-Synthese aus steroidalen 3-Ketonen überdacht. Hierfür finden sich in der Literatur diverse Verfahren, die vier gängigsten sind in Schema 12 dargestellt.

Schema 12: Varianten der Δ^4 -3-Keton Synthese aus 3-Ketonen

Diese Ansätze sollen im folgenden kurz beschrieben werden. *Saegusa*^[56] konnte zeigen, daß TMS-Enolether mit Palladiumacetat über einen Oxo- π -allylpalladium-Komplex zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Ketonen oxidierbar sind. (Methode A). Dagegen stellt die α -Bromierung von Ketonen mit PTAB oder einem äquivalenten Bromierungsreagenz und nachfolgende Eliminierung von HBr durch Erhitzen in einem basischen Medium den eher klassischen Ansatz der Enonsynthese dar (Methode B)^[57]. In dem hier vorliegenden Fall ist allerdings eine der Eliminierung vorgelagerte Inversion des 4 α -Bromids mithilfe von LiBr nötig, da die Bromierung diastereoselektiv zum 4 β -Bromid führt. Nur das 4 α -Bromid kann aber, erklärbar durch das stereoelektronische Prinzip, im Sinne einer E₂-Reaktion eliminieren (Schema 13).

Schema 13: Mechanismusbetrachtung der Bromierungs / Eliminierungs Methode B

Ebenfalls wohletabliert ist die α -Arylselenierung (Methode C)^[58], bei der im Unterschied zur α -Sulfonylierung^[59] nach Oxidation zum α -Arylselenoxid unter sehr milden Bedingungen thermisch syn-eliminiert werden kann (Schema 14).

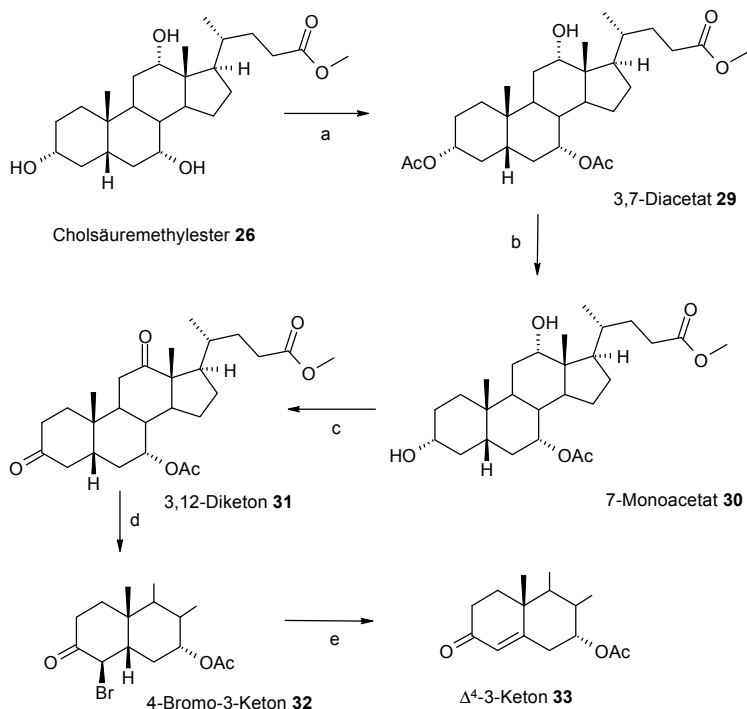
Schema 14: Mechanismusbetrachtungen der Selenierungs / Eliminierungs Methode C

Als letzte Methode soll die radikalische Oxidation von TIPS-Enoethern mit Cerammoniumnitrat nicht unerwähnt bleiben (Methode D)^[60].

Allen Methoden ist gemeinsam, daß sich Regioselektivität der eingeführten Doppelbindung über die Enolisierungsrichtung festgelegt ist. Wie bereits in Abschnitt 4.1.3 erwähnt, neigen 3-Keto-5 β -Steroide zu einer fast vollständigen Bildung des Δ^3 -Enols bzw. Enolates. Alle vier Methoden sollten also zum gewünschten Δ^4 -3-Enon führen.

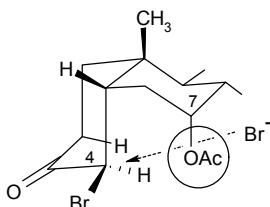
4.2.2.1 Synthese von Cholsäure A-Ring Enonen

Da die Synthese von steroidal en Δ^4 -3-Ketonen für einen großen Substratdurchsatz konzipiert werden sollte, schlossen sich die Methoden A, C und D vorerst aus, da die zu verwendenden Reagenzien entweder durch einen extrem hohen Preis oder durch eine unnötig hohe Toxizität auffallen (über die Anwendung der Methoden A und C vgl. Abschnitt 4.3.5.6). Die Bromierungsmethode B dagegen ist in der Steroidchemie wohletabliert und erschien auch aufgrund der benötigten Reagenzien ideal. Cholsäure **16** wurde dazu wie bekannt in den Methylester **26** transformiert und durch Ausnutzung einer Reaktivitätsdifferenz zwischen den Hydroxygruppen in Position 3 und 7 einerseits und der Position 12 andererseits regioselektiv mit Acetanhydrid zum 3,7-Diacetat **29** verestert^[61]. Selektive Entschützung der Position 3 erfolgte unter Umesterungsbedingungen mit konz. Salzsäure in Methanol. Das erhaltene 7-Monoacetat **30** wurde mit PCC zum 3,12-Diketon **31** oxidativ überführt (Schema 14).

Schema 14: Synthese von 7-Acetoxy- Δ^4 -3-Keton **33**

a) Ac_2O , Pyridin, RT, 90%; b) konz. HCl, MeOH, RT, 88%; c) PCC, SiO_2 , NaOAc, DCM, 80%; d) PTAB, THF, 0°C, 75%; e) LiBr, Li_2CO_3 , DMF, 100°C, 30%

Somit waren sowohl die α -Bromierung des 3-Ketons wie auch eine nachfolgende photochemische Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung über das 12-Keton möglich. Anschließende Behandlung mit PTAB führte in guten Ausbeuten zum gewünschten 4-Bromo-3-Keton **32**. Die anschließende Eliminierungsreaktion lieferte das Δ^4 -3-Keton **33** in einer Ausbeute von nur 30%. Weder die Verlängerung der Reaktionszeit, noch die Zugabe eines größeren LiBr-Überschusses oder dem Zufügen des HBr-Fängers Li_2CO_3 führten zu einer signifikanten Verbesserung der Ausbeute. Eine mögliche Erklärung für diesen Umstand liefert die Betrachtung des dreidimensionalen Modells (Abbildung 8). Eine Blockierung der Einflugschneise für die der Eliminierung vorgelagerten Inversion am C-4 ist durch den Substituenten in der Position 7 denkbar.

Abb. 8: Behinderung der Bromid-Einflugschneise durch das 7α -Acetat

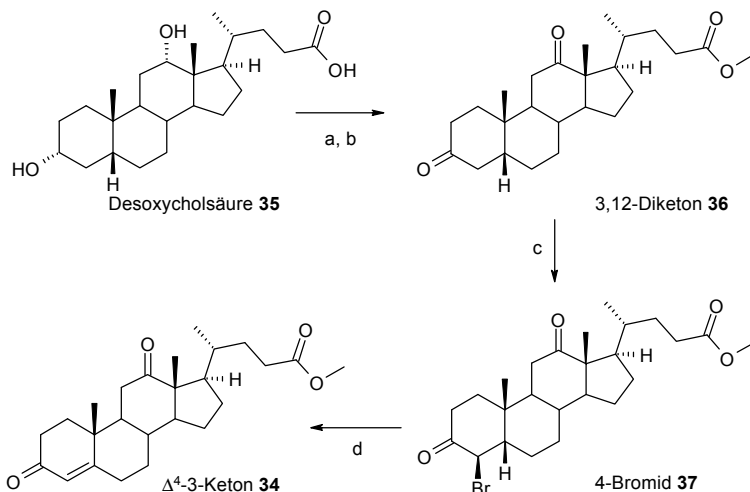
Da die hier vorgestellte Methode jedoch einen ausreichend guten Zugang zum gewünschten Δ^4 -3-Keton **33** lieferte und die grundsätzliche Durchführbarkeit der Folgereaktionen noch nicht geklärt war, wurde auf weitere Optimierungen vorerst verzichtet.

4.2.2.2 Desoxycholsäure A-Ring Enone

Obwohl einige Ritterazine eine 7β -Hydroxygruppe enthalten^[19], gab es beim Vergleich der Grundstruktur von Gallensäuren und den Cephalostatinen keinen schwerwiegenden Grund, an einem Substituenten an der Position 7 festzuhalten. Daher wurde eine Enon-Synthese für Desoxycholsäure **35** entwickelt, welcher der C-7 Substituent fehlt. Es war dabei zu erwarten, daß die beobachteten Probleme bei der Inversion / Eliminierungssequenz hier nicht auftreten würden und somit ein besserer Zugang zu steroidal Δ^4 -3-Ketonen geschaffen werden könnte (Schema 15).

Desoxycholsäure **35** wurde in quantitativen Ausbeuten verestert und die beiden freien Hydroxygruppen mit Chromat zum 3,12-Diketon **36** oxidiert. Das 3,12-Diketon **36** war im Gegensatz zu seinem 7α -Acetoxy-Analogen **33** gut kristallin und ließ sich durch Umkristallisation aus Diethylether in hoher Reinheit erhalten.

Die Bromierung von **36** war in guten Ausbeuten durchführbar. Es zeigte sich, daß bei strenger Einhaltung der Reaktionstemperatur von 0°C und äußerst langsamer Zugabe des Bromierungsreagenzes die Bildung des isomeren 2-Bromo-3-Ketons vollständig verhindert werden konnte. Eine komplizierte chromatographische Trennung konnte auf diese Weise vermieden werden.

Schema 15: Synthese des Δ^4 -3-Ketons **34**

a) Amberlyst® 15, MeOH, RT, 99%; b) PCC, NaOAc, SiO₂, DCM, RT, 71%; c) PTAB, THF, 0°C, 73%; d) LiBr, Li₂CO₃, DMF, 90°C, 75%

Reaktivitätsuntersuchungen des Diketons **36** kein Umsatz mit PTAB zeigten, daß die Bildung des intermediären Enols tatsächlich erst bei 0°C beginnt. Versuche, bei tieferen Temperaturen gezielt mit LDA zu deprotonieren und das Enolat mit PTAB abzufangen, führten zu weitaus schlechteren Ausbeuten. Andere gängige Bromierungsagentien wie Pyridiniumbromidperbromid zeigten ähnliche Umsatzeigenschaften wie PTAB.

Im Vergleich mit dem 7-Acetoxybromid **32** konnte das Ketobromid **37** unter milderen Bedingungen innerhalb von zwei Stunden in guter Ausbeute zum Δ^4 -3-Keton **34** eliminiert werden. Das Produkt **34** zeichnet sich dabei durch eine sehr hohe Kristallisationsneigung aus und ließ sich von Nebenprodukten sehr einfach durch Umkristallisation aus Diethylether trennen. Somit stand eine Synthese zur Verfügung, die in vier Stufen mit nur einer einfachen chromatographischen Reinigung in einer Gesamtausbeute von 38% das Δ^4 -3-Keton **34** ausgehend von Desoxycholsäure **35** lieferte.

4.2.3 Synthese von 5 α -Gallensäuren

Die natürliche 5 β / 5 α -Inversion der Gallensäuren findet über die direkte enzymatische Reduktion eines steroidalen Δ^4 -3-Ketons statt. Die Literatur der synthetischen Chemie hält für die Transformation vom ungesättigten Keton zum gesättigten Keton eine Vielzahl

von Methoden bereit. Die experimentelle Überprüfung einiger dieser Verfahren soll im Folgenden erläutert werden.

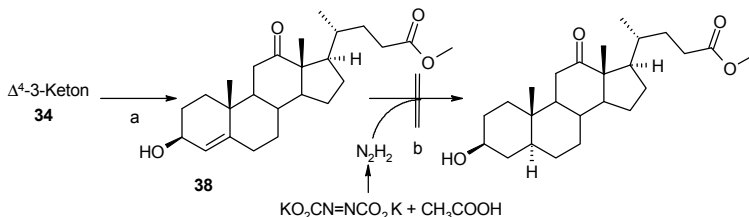
4.2.3.1 Reduktionsversuche am Enon

Bei der Reduktion steroidalere Δ^4 -3-Ketone wie **34** zum 5 α -3-Keton werden hohe Anforderungen an die Reaktion in Bezug auf Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität gestellt. Betrachtet man das Desoxycholsäurederivat **34**, so besteht neben der Möglichkeit der Weiterreaktion des 3-Ketons zum 3-Alkohol auch die Gefahr der Reduktion des Ketons in Position 12 sowie des Methylsters in Position 24. Die Anwendung gängiger Literaturbeispiele wie der Reduktion von Progosteron zum entsprechenden 3 β -Hydroxy-5 α -System in Pyridin mit NaBH₄ schied deshalb aus^[62].

Ein gutes Beispiel für die bevorzugte Reduktion elektronisch symmetrischer Doppelbindungen vor stark polarisierten Heterodoppelbindungen wie z.B. einer Carbonylfunktion ist die Reduktion mit *in situ* hergestelltem Diimid^[63] (Schema 16).

Unter den beschriebenen Bedingungen werden akzeptorsubstituierte Olefine durch das Diimid deutlich schneller reduziert als Ketone, Ester werden überhaupt nicht angegriffen. Weiterhin zeigte Diimid als Reduktionsmittel für steroidale Δ^4 -Doppelbindungen ausgesprochene Diastereoselektivität zum 5 α -Produkt^[66]. In dem zitierten Beispiel lieferte die Reduktion mit Diimid die besten Ergebnisse an steroidalere Allylalkoholen^[64]. Der Allylalkohol **38** konnte aus Δ^4 -3-Keton **34** nach der *Luche*-Methode^[65] erhalten und den Bedingungen der Diimid Reduktion unterworfen werden.

Schema 16: Versuche zur Diimidreduktion

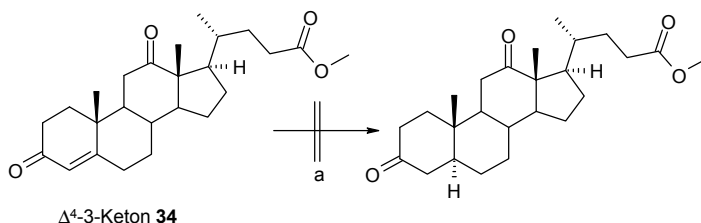


a) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 34%; b) KO₂CN=NCO₂K, AcOH, MeOH/DCM, 0°C \Rightarrow RT

Bei der Reaktion des Allylalkohols **38** mit *in situ* generierten Diimid konnte kein Umsatz festgestellt werden. Die direkte Reaktion des Δ^4 -3-Ketons **34** mit Diimid zeigte ebenfalls keinen Umsatz. Da die in der Literatur behandelten Fälle einen deutlich geringeren Funktionalisierungsgrad aufwiesen, wurden weitere Untersuchungen zur Diimid Reduktion an diesem Punkt eingestellt.

Eine weitere Methode zur chemoselektiven Reduktion von ungesättigten Ketonen ist die Dithionitreduktion unter Phasen-Transfer-Bedingungen. *Dhillon* beschreibt eine Variante dieser Reaktion, bei der statt eines PT-Katalysators ein langkettiger, gesättigter Aldehyd zugegeben wird^[67]. Nach dieser Methode lässt sich beispielsweise 4-Cholesten-3-on in sehr guten Ausbeuten ausschließlich zum 5 α -Cholestan-3-on umsetzen. Bei der Übertragung der Bedingungen auf das Δ^4 -3-Keton **34** konnte weder bei Zugabe von Undecanal noch ohne dieses Additiv die beschriebene 1,4-Reduktion beobachtet werden (Schema 17).

Schema 17: Versuche zur Dithionitreduktion



a) Na₂S₂O₄, 10-Undecanal, Dioxan, H₂O, 50°C

Da zur Erklärung des Reaktionsmechanismus ein einfacher nucleophiler Angriff des Sulfoxylat-Anions an die Doppelbindung des Δ^4 -3-Ketons **34** in der organischen Phase diskutiert wird^[68], erscheint der von *Dhillon* vorgeschlagene Verzicht auf einen PT-Katalysator als wenig sinnvoll. Daher wurde die klassische Dithionitreduktion unter PT-Bedingungen auf das ungesättigte Keton **34** angewandt^[68,69] (Tabelle 2).

Tab. 2: Versuche zur PT-katalysierten Dithionitreduktion

Eintrag:	Bedingungen	Umsatz	α / β
1	(t-Bu) ₄ NCl, Na ₂ S ₂ O ₄ , H ₂ O/Benzol, 90°C, 7d	20 %	1:1
2	Adogen [®] 464, Na ₂ S ₂ O ₄ , H ₂ O/Benzol, 90°C, 1h	40%	1:3
3	Aliquat [®] R, Na ₂ S ₂ O ₄ , H ₂ O/Benzol, 90°C, 1h	40%	1:3

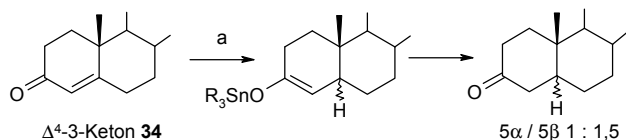
Der häufig angewandte PT-Katalysator Tetra-t-butylammoniumchlorid lieferte auch nach einer Woche und mehrfacher, erneuten Zugabe an Dithionit nur einen bescheidenen Umsatz von 20%. Dabei war keine 5 α -Selektivität zu beobachten (Eintrag 1). Vielversprechender waren die ersten dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen bei Verwendung der PT-Katalysatoren Adogen[®] 464 und Aliquat[®] R (Einträge 2 und 3). Bereits nach einer Stunde ließ sich ein deutlicher Umsatz erkennen, der anhand des ¹H-NMR-Spektrums auf 40% bestimmt wurde. Leider erhöhte sich der Umsatz auch bei

Verlängerung der Reaktionszeit auf sieben Tage und mehrfacher Neuzugabe an Natriumdithionit nicht. Außerdem ließ sich eine Selektivität zugunsten des unerwünschten 5 β -Produktes erkennen.

Da diese Beobachtungen wenig Hoffnung auf eine sinnvolle synthetische Anwendbarkeit der Dithionitreduktion bei der 5 β / 5 α -Inversion der Gallensäuren machte, wurden die Untersuchungen zu dieser Reaktion eingestellt.

Das Arsenal der reduktiven Methoden war jedoch noch nicht erschöpft. So berichtet *Laurent* vom erfolgreichen Einsatz des „radikalischen Hydrids“ Tributylzinnhydrid (TBTH) bei der Reduktion steroidal, ungesättigter Ketone^[70]. Obwohl die streng sterisch kontrollierte Reaktion in den meisten Fällen zu einer 1 : 1 Mischung der beiden Diastereomere führte, konnte in einigen Fällen eine ausgeprägte 5 α -Selektivität beobachtet werden. Die Übertragung der Bedingungen auf das Δ^4 -3-Keton **34** zeigte jedoch leider eine leichte Bevorzugung des 5 β -Diastereomeren (Schema 17).

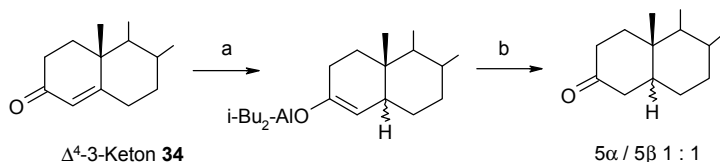
Schema 17: Radikalische Reduktionsversuche



a) Bu_3SnH , THF, AIBN, Rückfluß, 68%

Eine Variante mit „ionischen Hydrid“ als Reduktionsmittel stellt die Methylkupfer(I) katalysierte chemoselektive 1,4-Reduktion mit einem DIBAH-HMPA Komplex dar^[72]. *Saegusa* beschreibt den diastereoselektiven Umsatz von Progesteron zu 5 α -Pregnan-3,20-dion in hoher Ausbeute und unter Erhaltung einer gesättigten Ketogruppe in der Seitenkette. Diese Methode bot sich deshalb als generelles Verfahren zur chemo- und diastereoselektiven Reduktion von steroidal Δ^4 -3-Ketonen an^[72b]. Leider lieferte die Behandlung von Δ^4 -3-Keton **34** unter den beschriebenen Bedingungen nur ein Diastereomerenmisch im Verhältnis 1 : 1 (Schema 18).

Schema 18: Cupratreduktionsversuche

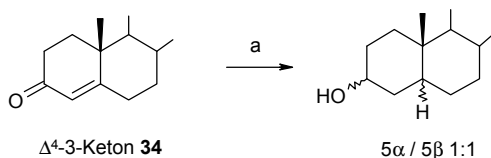


a) $MeCu$, DIBAH, HMPA, THF, $-50^\circ C$; b) Säure, 82%

Da ein ähnliches Ergebnis bei Anwendung entsprechender Reduktionsmittel auf Basis von Triethylsilan erwartet werden konnte, wurden keine Versuche in dieser Richtung unternommen^[71].

Luche erwähnt in einem Übersichtsartikel über Sonochemie die durch Ultraschall angelegte Reduktion von Nickel(II)salzen durch Zink in wässrigem Alkohol. Gleichzeitig wird während der Reaktion durch überschüssiges Zink aus Wasser Wasserstoff freigesetzt, welches zur sog. sonochemischen Hydrierung von ungesättigten Ketonen an der frisch generierten Nickel-Oberfläche führen kann^[73]. Bei Beschallung des Δ^4 -3-Ketons **34** konnte allerdings nur eine 5 α / 5 β -Diastereomerenmischung im Verhältnis von 1 : 1 des 3-Alkohols erhalten werden (Schema 19).

Schema 19: Reduktionsversuche mit *in situ* generiertem Ni(0)



a) Zn, NiCl₂, MeOH, Ultraschall, RT, 65%

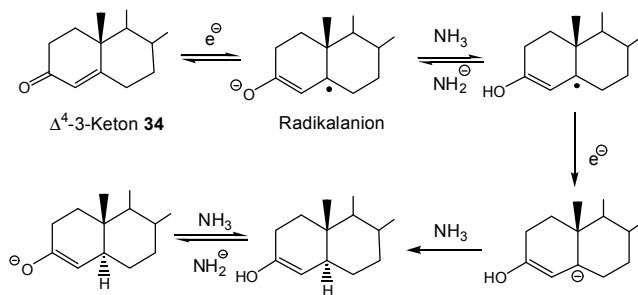
Als letzte reduktive Methode wurde eine weitere Reaktion mit DIBAH als Reduktionsmittel untersucht. Um die normalerweise beobachtete 1,2-Reduktion an ungesättigten Ketonen zu unterbinden, wurde die Carbonylgruppe mit der stark sterisch gehinderten Lewis-Säure ATPH vorkomplexiert^[74]. Die Hydridübertragung vom DIBAH sollte durch die sterische Abschirmung des Carbonylkohlenstoffes nur an die vinylogisierte Position stattfinden. Leider zeigte auch diese Variante bei -78°C in Toluol weder ausgeprägte Diastereoselektivität noch konnte ein vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet werden.

4.2.3.2 Birch-Reduktion am Enon

Während die direkte Reduktion des ungesättigten Ketons **34** mit verschiedenen Reagenzien nicht zum gewünschten Erfolg führte, gab es gute Hinweise in der Literatur dafür, daß sich steroidale Δ^4 -3-Ketone mithilfe der Birch Reduktion in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität zum thermodynamisch stabileren 5 α -Produkt reduzieren ließen^[75]. Etwa ein Drittel aller veröffentlichten Methoden der Transformation vom steroidalen Δ^4 -3-Keton zum 5 α -Produkt beschreiben die Reduktion durch Alkalimetalle in Ammoniak oder ammoniak-ähnlichen Lösungsmitteln^[76].

Dabei werden in erster Linie zwei Varianten unterschieden: Die klassischen *Birch*-Bedingungen, die den Zusatz einer guten Protonenquelle, z.B. t-Butanol, beinhalten und die protonenfreien *Birch*-Bedingungen, bei denen als Protonenquelle lediglich das wenig acide Ammoniak zur Verfügung steht. Für die letztere Variante beschrieb *House* einen Mechanismus, der die Reduktion über ein intermediäres Radikalanion beinhaltet^[78] (Schema 20).

Schema 20: Mechanismus der protonenfreien *Birch* Reduktion

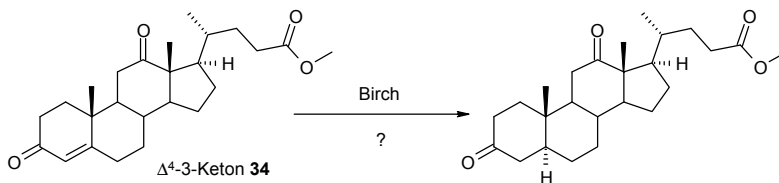


Die Möglichkeit der Bildung eines Dianions wird dabei ausgeschlossen, da das Reduktionspotential einer Metall / Ammoniaklösung für ein solches Intermediat nicht ausreicht^[79]. Stattdessen wird nach Übertragung eines Elektrons das Radikalanion durch Ammoniak protoniert und erst dann das zweite Elektron übertragen. Das nun entstandene Anion wird unter Ausbildung eines Enols protoniert. Bei dieser protonenfreien *Birch*-Reduktion ist das Endprodukt in seiner Enolform für eine gewisse Zeit (ca. eine Stunde) stabil gegenüber einer Weiterreduktion und kann in guten Ausbeuten erhalten werden.

Der bei der klassischen *Birch*-Reduktion zugesetzte Alkohol dient vornehmlich der Beschleunigung der Protonierung des gering basischen Radikalanions^[80]. Beispielsweise beginnt der Umsatz des aromatischen Steroids Östradiol-3-methylether erst dann, wenn Ethanol zugegeben wird. Während im Falle der deutlich reaktiveren ungesättigten Ketone die Konzentration des möglicherweise instabilen Radikalanions durch Anwesenheit einer Protonenquelle gering gehalten werden kann, ist die Gefahr der erschöpfenden Reduktion zum Alkohol durch Protonierung des Enolats und nachfolgender schneller Elektronenübertragung groß.

Die Untersuchungen zur *Birch* Reduktion am Δ^4 -3-Keton **34** sind in Schema 21 und in Tabelle 3 zusammengefasst.

Schema 21: Birch-Reduktionsversuche



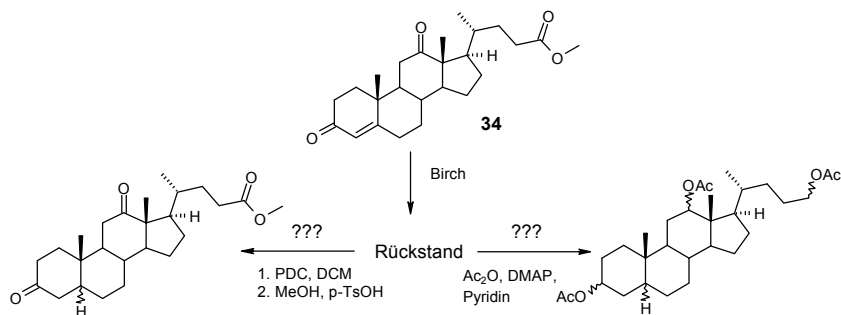
Tab. 3: Birch Reduktionsversuche

Eintrag	Metall	Medium	T / °C	Aufarbeitung	Ausbeute
1	Li	Et ₂ O / NH ₃	-33.5	NH ₄ Cl	Zersetzung
2	Li	Et ₂ O / Dioxan / NH ₃	-33.5	NH ₄ Cl	Zersetzung
3	Li	THF / NH ₃	-33.5	NH ₄ Cl	Zersetzung
4	Li	Toluol / NH ₃	-33.5	NH ₄ Cl	Zersetzung
5	Li	Toluol / NH ₃	-33.5	C ₂ H ₄ Br ₂	Zersetzung
6	Na	Toluol / NH ₃	-50	C ₂ H ₄ Br ₂	Zersetzung
7	Li	THF / NH ₃ / t-BuOH	-33.5	NH ₄ Cl	Zersetzung
8	Li	DBBP / THF	RT	-	Kein Umsatz
9	Li	EtNH ₂ / THF / t-BuOH	-78	H ₂ O	Zersetzung
10	Li	EtNH ₂ / THF / t-BuOH	-78	NH ₄ Cl	Zersetzung

Üblicherweise wurde das Edukt in einem organischen Lösungsmittel gelöst und zu der blauen Lösung des Alkalimetalls in siedendem, d.h. -33.5°C kaltem Ammoniak gegeben (Einträge 1 bis 6)^[82]. Die genau dosierte Zugabe des Metalls stellte sich in Anbetracht der geringen Ansatzgrößen als sehr großes Problem heraus. In aller Regel ließ es sich nicht verhindern, mehr als die benötigten zwei Äquivalente zuzugeben. Dennoch entfärbte sich die Lösung meistens binnen weniger Minuten, was auf den kompletten Verbrauch der solvatisierten Elektronen hindeutete. In verschiedenen Durchläufen wurde entweder eine Protonenquelle (Einträge 1 bis 4) oder ein leicht reduzierbarer Halogenkohlenwasserstoff nach einer Minute oder einer Stunde zugegeben (Einträge 5 und 6)^[75]. In keinem der Fälle konnte jedoch auch nur die Spur eines Produktes erhalten werden. Um die Möglichkeit einer Reaktion aller im Molekül befindlichen reduzierbaren Funktionalitäten zu einer sehr polaren Polyhydroxyverbindung zu untersuchen, wurden in allen Fällen die polaren Rückstände in Pyridin/DMAP/Ac₂O aufgenommen und über 8h gerührt^[55]. Das resultierende Produkt konnte jedoch in keinem Fall als ein Polyacetat eines 5 α -Produktes identifiziert werden (Schema 22). Alternativ wurde in einigen Fällen der Rückstand in DCM aufgenommen und mit PDC behandelt. Dieses Chromatreagens oxidiert nicht nur sekundäre Alkohole zu Ketonen, sondern auch einen möglichen primären

Alkohol in der Seitenkette bis zur Säure^[77]. Das Reaktionsprodukt wurde aufgearbeitet und daraufhin direkt mit Methanol und PTSA behandelt, so daß das zu erwartende Produkt direkt mit dem Edukt vergleichbar sein sollte. Auch in diesem Fall konnten keine Produkte isoliert werden, die den erhofften Reaktionsverlauf bestätigt hätten.

Schema 22: Aufarbeitung der Birch-Proben



Beim Vergleich der Alkalimetalle Natrium und Lithium zeigt sich eine größere Reaktivität des Letzteren wegen seines höheren Reduktionspotentials, seiner besseren molaren Löslichkeit und der höheren Solvatationswärme des Metallkations^[83]. Natrium kann also umgekehrt als ein milderes Reduktionsmittel als Lithium angesehen werden und ist außerdem aufgrund der größeren Molmasse bei geringen Ansatzgrößen einfacher dosierbar. Aus diesem Grund wurde auch Natrium in der *Birch*-Reduktion untersucht (Eintrag 6). Leider konnte auch in diesem Fall nicht das gewünschte Produkt isoliert werden.

Um auszuschließen, daß die Mißerfolge bei dieser Reaktion auf ein sehr instabiles Radikalanion zurückzuführen waren, wurde dem Edukt abs. *t*-BuOH zugemischt und die Reaktion nach einigen Minuten mit Ammoniumchlorid beendet (Eintrag 7)^[84]. Wie in den vorherigen Fällen konnte weder durch die dünnschichtchromatographische Untersuchung noch durch die in Schema 22 gezeigten Verfahren ein Produkt identifiziert werden.

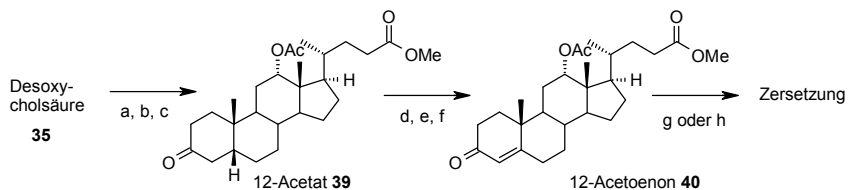
Der Verdacht, ein an mehreren Stellen reduzierbares Molekül durch die SET-Bedingungen einer *Birch*-Reduktion einem zu „harten“ Milieu auszusetzen, begründet die Untersuchungen, die unter dem Eintrag 8 zusammengefaßt sind. Das „Einfangen“ von Elektronen auf einem aromatischen Träger, z.B. Di-*t*-butylbiphenyl^[81] oder Naphthalin^[85], führt zu sterisch gehinderten Radikalanionen mit deutlich geringerem Reduktionspotential als unter *Birch*-Bedingungen. Zwar ist direkte Reduktion von ungesättigten Ketonen mit solchen System in der Literatur noch nicht beschrieben, trotzdem wurde das

Δ^4 -3-Keton **34** mit Li / DBBP umgesetzt. Leider führte auch mehrtägiges Rühren mit dem intensiv grünen Li / DBBP zu keinem Umsatz.

Ebenfalls als mild im Vergleich zu den klassischen *Birch*-Bedingungen ist die von *Burgstahler* beschriebene Variante mit Ethylamin als Lösungsmittel^[86]. Bei den veröffentlichten Beispielen konnten bei Zugabe von t-BuOH als Protonenquelle und Durchführung der Reaktion bei tiefen Temperaturen gute Selektivitäten bei steroidal Δ^4 -3-Ketonen erreicht werden. Auch hier lieferte die Übertragung der Bedingungen auf das Δ^4 -3-Keton **34** keine vergleichbaren Ergebnisse. Obwohl in diesem Fall die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte, daß das Edukt eine gewisse Zeit stabil gegen das Reaktionsmilieu war und auch tatsächlich Spuren eines Substanzflecks mit dem für das Produkt erwarteten größeren R_F-Wert im Vergleich zum Edukt zu beobachten war, konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden (Eintrag 9). Auch der Wechsel zu einer sanfteren Protonenquelle zum Beenden der Reaktion führte zu keinem anderen Ergebnis (Eintrag 10).

Die bisherigen Beobachtungen hatten gezeigt, daß fast alle Ansätze zu einer vollständigen Zersetzung des Δ^4 -3-Ketons **34** geführt hatten. Weitere Studien erschienen nur bei einem Wechsel auf ein weniger reduktionslabiles steroidales Stammsystem sinnvoll. Das intermediäre Auftreten von Radikalanionen oder Dianionen an verschiedenen Stellen des Systems war als Grund für den unkontrollierbaren Reaktionsverlauf vorstellbar. Einen ersten Versuch, die Anzahl der leicht reduzierbaren Funktionalitäten im Molekül zu verringern zeigt die Synthese und anschließende Reduktion des 12-Acetoxy- Δ^4 -3-Ketons **40**. Es ließ sich nach Standardmethoden aufbauen, zeigte jedoch die gleiche Anfälligkeit gegen die *Birch*-Bedingungen wie sein Vorgänger **34** (Schema 23). Entsprechend läßt sich folgern, daß der Reaktivitätsunterschied zwischen 12-Ester und 12-Keton nicht ausreicht, um die Reaktion kontrollierbarer zu machen.

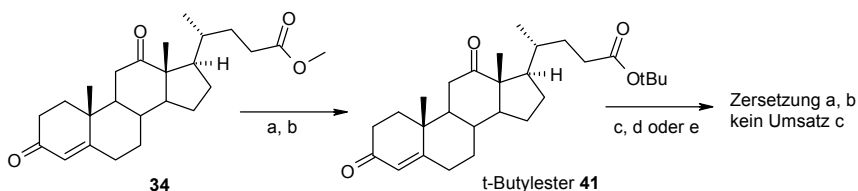
Schema 23: Synthese und *Birch*-Reduktion des 12-Acetoxy- Δ^4 -3-Ketons **40**



a) MeOH, Amberlyst[®] 15, RT; b) Ac₂O, DMAP, RT; c) KOH, MeOH, RT, 90% für a,b,c; d) PCC, NaOAc, DCM, RT, 99%; e) PTAB, THF, 0°C, 70%; f) LiBr, Li₂CO₃, DMF, 90°C, 72%; g) Li, NH₃, Toluol, -50°C; h) Na, NH₃, Toluol, -50°C

Zur Sicherheit wurde aus dem Δ^4 -3-Keton **34** auch der entsprechende t-Butylester **41** synthetisiert, welcher sich durch deutlich höhere Stabilität gegenüber nucleophilen Angriffen auszeichnet^[87]. Er wurde nach Verseifung des Methylesters **34** durch Umesterung mit t-BuOAc erhalten (Schema 24). Leider konnte auch in diesem Fall bei Anwendung von drei verschiedenen *Birch*-Methoden kein Erfolg erzielt werden.

Schema 24: Synthese und *Birch* Reduktion des t-Butylesters **41**



a) LiOH, MeOH/H₂O/DCM, Rückfluß, 97%; b) t-BuOAc, HClO₄, RT, 33%; c) Li, NH₃, THF, -33,5°C; d) Li, t-BuOH, EtNH₂, -78°C, e) Li / DBBP, THF, RT

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es nicht gelang, die geeignete Reaktionsführung für eine *Birch*-Reduktion an einem derart hochfunktionalisierten Molekül zu finden. Die Reaktivitätsunterschiede der drei möglichen Angriffspunkte lassen unter den untersuchten Bedingungen keine Differenzierung zu. Ungeklärt bleibt, warum in den meisten Fällen vollständige Zersetzung zu beobachten war und selbst nach den erwähnten Aufarbeitungsmethoden keine identifizierbaren Produkte zu finden waren. Die weitere Suche nach sinnvollen diastereoselektiven Reduktionsmethoden konzentrierte sich demnach auf weniger drastische Verfahren.

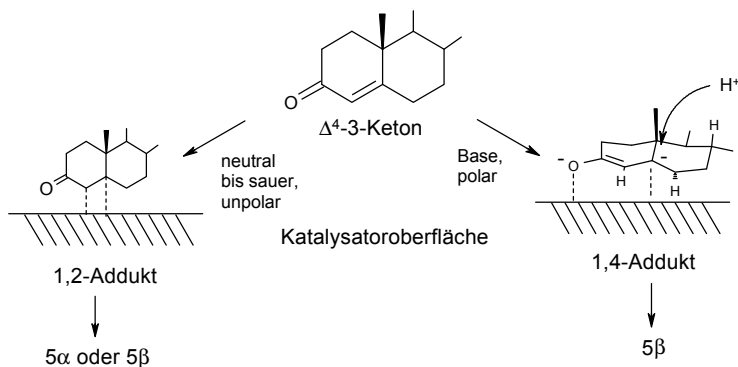
4.2.3.3 Heterogen katalysierte Hydrierung des Enons

Neben der *Birch*-Reduktion haben sich heterogen katalysierte Hydrierungsverfahren als effektive Methoden zur Herstellung von steroidalen 5 α -3-Ketonen herausgestellt^[88,76]. Die bisherigen Erkenntnisse über die Diastereoselektivität dieses Reaktionstypus sind in Schema 25 zusammengefaßt^[75]:

Vorausgehend ist anzumerken, daß das Δ^4 -3-Keton **34** über keine gut dirigierenden Gruppen für die Hydrierung verfügt (z.B. 11-Keto, 11 β -OH, 9 α -F, Δ^8 , $\Delta^{8,14}$, $\Delta^{9,11}$, 14 β -OH, 6-Keto^[89]). Der 12-Ketogruppe wird nur in der Stoffgruppe der Spirostane ein geringfügig dirigierender Effekt zugesprochen^[90]. Dabei ist das 5 α -Produkt nur im neutralen bis sauren bzw. unpolaren Medium zu erhalten. In basischem bzw. sehr polarem Medium bildet

sich ein heteroannulares Enolat, welches irreversibel in einer 1,4-Anordnung an die Katalysatoroberfläche auf der der 19-Methylgruppe abgewandten Seite adsorbiert wird.

Schema 25: Heterogen katalysierte Hydrierung steroidaler Δ^4 -3-Ketone



Nach Übertragung eines Hydrid-Ions von der Katalysatoroberfläche ist die nachfolgende Protonierung nur aus dem Lösungsmittel heraus, also von der β -Seite, möglich. In neutralem bis saurem bzw. unpolarem Lösungsmittel dagegen wird die Enolisierung unterbunden und das ungesättigte Keton als 1,2-Addukt an der Katalysatoroberfläche adsorbiert, was eine Protonierung von beiden Seiten zulässt.

In vier Versuchen wurde die Durchführbarkeit der heterogen katalysierten Hydrierung mit zwei verschiedenen Palladium-Katalysatoren untersucht (Tabelle 4)^[95].

Tab. 4: Versuche zur heterogen katalysierten Hydrierung

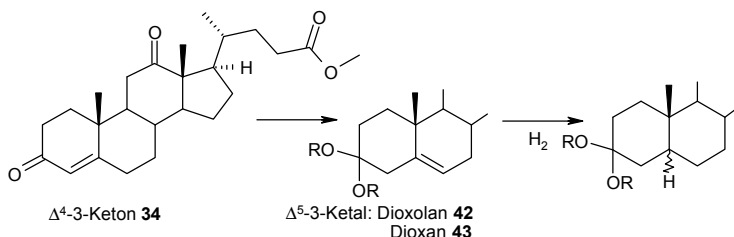
Eintrag:	Bedingungen:	Solvens:	α/β Selektivität:
1	Pd / BaSO ₄ , H ₂ , 1 atm, RT	THF	Kein Umsatz
2	Pd / BaSO ₄ , H ₂ , 1 atm, RT	Isopropanol	Kein Umsatz
3	Pd / C, H ₂ , 1 atm, RT	THF	1:3, 68%
4	Pd / C, H ₂ , 1 atm, RT	Isopropanol	1:3, 72%

Während bei Verwendung von *Lindlar*-Katalysator kein Umsatz festgestellt werden konnte (Einträge 1 und 2), wurde bei Einsatz von Palladium auf Kohle eher eine 5 β -Selektivität beobachtet (Einträge 3 und 4). Da die Literatur keine weiteren Optimierungsvarianten für die Hydrierung von Δ^4 -3-Ketonen bereithielt, wurden die Untersuchungen zur heterogenen Katalyse an diesem Punkt beendet.

4.2.3.4 Ketalisierungsversuche am A-Ring-Enon

Während sich die heterogen katalysierte Hydrierung von ungesättigten Ketonen als ungeeignet für die Synthese von 5 α -Produkten gezeigt hatte, wird in einer Variante dieser Methode die Δ^4 -Doppelbindung vorerst in den B-Ring isomerisiert. Bei einer nachfolgenden heterogen katalysierten Hydrierung können z.T. gute Ausbeuten an 5 α -Produkten erhalten werden^[91]. Die Doppelbindungsisomerisierung findet bei der Ketalisierung der C-3-Carbonylfunktion ohnehin in einem gewissen Umfang statt^[92], so daß die Synthese entsprechender Ketale sinnvoll erschien (Schema 26).

Schema 26: Isomerisierung der Δ^4 -Doppelbindung



Die Ketalisierungsgeschwindigkeit eines Enons ist deutlich langsamer als die eines gesättigten Ketons^[93]. Die selektive Ketalisierung an Position 3 kann aber durch die schlechtere sterische Zugänglichkeit der Position 12 bevorzugt sein, wenn nur katalytische Mengen Säure zugegeben werden. Das besser zugängliche Δ^4 -3-System kann in diesem Fall diese Säure komplett aufnehmen und die Ketalisierung lenken. Die Untersuchungen zur Bildung des 3-Dioxans **42** und des 3-Dioxolans **43** sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tab. 5: Ketalisierungsversuche

Eintrag:	Bedingungen:	Ausbeute 3-Ketal:
1	Glykol, DCM, 4 Å MS, RT, 5d	20% 42
2	Glykol, $CHCl_3$, Rückfluß, 5h	22% 42
3	2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, $CHCl_3$, p-TsOH, Rückfluß, 4h	35% 43
4	2,2,5,5-Tetramethyl-1,3-dioxan, $BF_3 \cdot Et_2O$, RT, 3d	41% 43

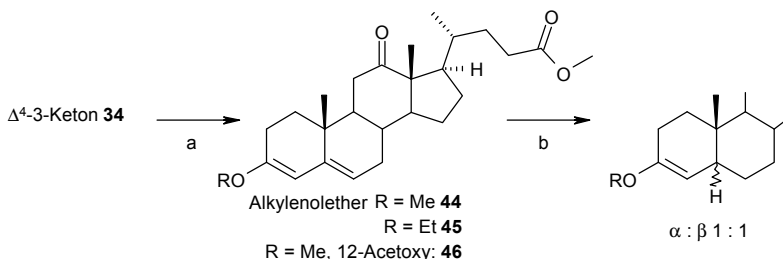
Die Versuche, Dioxolanketale zu generieren, zeigten keine Regioselektivität und führten zu einer Mischung der 3-, 12- und 3,12-Ketale neben nicht umgesetzten Edukt (Einträge 1 und 2). Der Wechsel auf das aufgrund des höheren sterischen Anspruchs als selektiver eingestufte 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol erbrachte nur geringe Ausbeutesteigerungen am gewünschten 3-Ketal (Eintrag 3). Die Synthese von **43** über eine Lewis-Säure-

katalysierte Umketalisierung erbrachte schließlich genug Produkt, um Hydrierungsversuche durchführen zu können (Eintrag 4)^[94]. Da das Δ^5 -3-Dioxolan **42** sowie das Δ^5 -3-Dioxans **43** bei Behandlung mit Palladium auf Kohle unter einer Wasserstoffatmosphäre in Methanol / Aceton bzw. in reinem Aceton jedoch ausschließlich zum 5 β -Produkt führten, erübrigten sich weitere Optimierungsversuche bei der Ketalisierung.

In einem weiteren Ansatz wurde die Δ^5 -Doppelbindung bromiert und der Versuch unternommen, das Dibromid mit TBTH zum thermodynamischen 5 α -Produkt zu reduzieren^[96]. Es konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. Weiterhin wurde das 3,12-diketalisierte Produkt einer *Birch*-Reduktion unterzogen, was aber wie bei allen bisherigen Beispielen zu dieser Reaktion nicht zum Erfolg führte (vgl. Abschnitt 4.2.3.2).

Als ein weiterer Zugang zu steroidal 5 α -Ketonen aus den ungesättigten Ketonen bietet sich die heterogen katalysierte Hydrierung der entsprechenden Methyl- bzw. Ethylenolether an^[97]. Diese können aus den entsprechenden Δ^4 -3-Ketonen quantitativ durch Rühren mit Methyl- bzw. Ethylorthoformiaten und einem mit Schwefelsäure imprägnierten Kieselgelkatalysator erhalten werden^[98] (Schema 27). Die Hydrierungsversuche an den Enolethern **44** bis **46** führten jedoch zu 1 : 1 Mischungen der 5 α - und 5 β -Enolether.

Schema 27: Hydrierungsversuche an den Enolethern **44** bis **46**



a) (RO)₃CH, H₂SO₄ / SiO₂, **44**: 99%, **45**: 99%, **46**: 99%; b) Pd / C, H₂, Aceton / MeOH oder Aceton

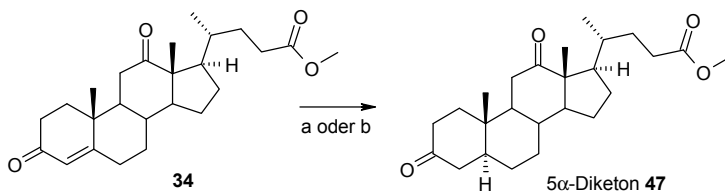
Wiederum war unter den hier aufgeführten Bedingungen keine erfolgversprechende Variante zu erkennen und die Versuche wurden an dieser Stelle eingestellt.

4.2.3.5 Homogen katalysierte Hydrierung des Enons

Obwohl alle bisherigen Versuche, die 5 β / 5 α -Inversion über Hydrierung zu erreichen, fehlgeschlagen waren, sollte noch der Fall der homogen katalysierten Hydrierung überprüft werden. Ein in Lösung vorliegender Katalysator erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Steuerung zum thermodynamisch stabileren Produkt. So berichtet *Djerassi* von ein-

ner ausgeprägten 5 α -Selektivität bei der Hydrierung von Δ^4 -Cholesten unter Katalyse von Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)chlorid^[99,101] (*Wilkinson-Katalysator*). Die Hydrierung trisubstituierter, sterisch gehinderter Doppelbindungen verläuft allerdings in äußerst unbefriedigenden Ausbeuten. So konnten nach 24h bei 125 bar Wasserstoffdruck in Aceton nur 13% 5 α -Cholestan erhalten werden, wobei berichtet wird, daß die Ausbeute der Reaktion nur marginal vom Wasserstoffdruck abhängig ist. Die Übertragung der Bedingungen auf das Δ^4 -3-Keton **34** bei drei bar Wasserstoffdruck bestätigte diese Beobachtung. Nach sieben Tagen konnten nur 3% des gewünschte 5 α -Diketons **47** neben dem Startmaterial isoliert werden. Dennoch war dies der erste Erfolg bei den Versuchen einer diastereoselektiven Hydrierung des Δ^4 -3-Ketons **34** und eine Optimierung der Reaktion schien angebracht (Schema 28).

Schema 28: Homogen katalysierte Hydrierung zum 5 α -Diketon **47**



a) 5 mol% (PPh_3) $_3$ Rh(I)Cl, Aceton, 3 bar H_2 , 7d, RT, 3%; b) 40 mol% (PPh_3) $_3$ Rh(I)Cl, Benzol / EtOH, 3bar H_2 , 3d, RT, 70%, α / β 9 : 1

McLean berichtet von der diastereoselektiven Hydrierung an Systemen, die dem Δ^4 -3-Keton **34** sehr ähneln, jedoch eine dirigierende 7 α -Hydroxyfunktion beinhalten. Bei nur leichtem Wasserstoffüberdruck konnte nach 25h das entsprechende 5 α -Produkt in 47% Ausbeute isoliert werden^[100]. Entscheidend schien hier die Wahl des Lösungsmittels zu sein, einer 1 : 1 Mischung aus Benzol und Ethanol, sowie der Zugabe von bis zu 40 mol% des *Wilkinson-Katalysators*. Die Übertragung dieser Bedingungen sowohl bei leichtem Wasserstoffüberdruck wie auch bei einem Druck von 3 bar führte nach drei Tagen zu guten Ausbeuten an dem gewünschten 5 α -Diketon **47** mit einer 5 α / 5 β Selektivität von 9 : 1, wobei die Diastereomere chromatographisch trennbar waren. Die Reaktion bei nur leichtem Überdruck verlief dabei am erfolgreichsten, wenn der Wasserstoff mithilfe eines Teflon-Schlauches direkt durch die Lösung geleitet wurde.

Die als noch selektiver beschriebene homogen katalysierte Hydrierung mit *Crabtree-Katalysator* wurde aufgrund der hohen Kosten dieses Katalysators und den dort ebenfalls nötigen 40 mol% nicht durchgeführt^[102].

Mit der Synthese des 5 α -Diketons **47** war das Problem der 5 β / 5 α -Inversion auf eine effiziente Weise gelöst worden. Ausgehend von Desoxycholsäure **35** konnte das 5 α -Produkt **47** in 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 27% erhalten werden.

4.2.3.6 Enzymatische Reduktionsversuche

Zeitgleich mit den Studien zur homogen katalysierten Hydrierung wurde eine enzymatische Alternative geprüft. Die synthetische Anwendung von 5 α -Reduktasen ist gut untersucht und eine Vielzahl von Beispielen sind publiziert^[103]. In Zusammenarbeit mit der mikrobiologischen Abteilung der Schering AG unter Leitung von *Dr. Boidol* wurde das Δ^4 -3-Keton **34** mit einer Reihe von Bakterienstämmen, die als 5 α -Reduktase-Träger bekannt sind, behandelt. Die verwendeten Bakterienstämme sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

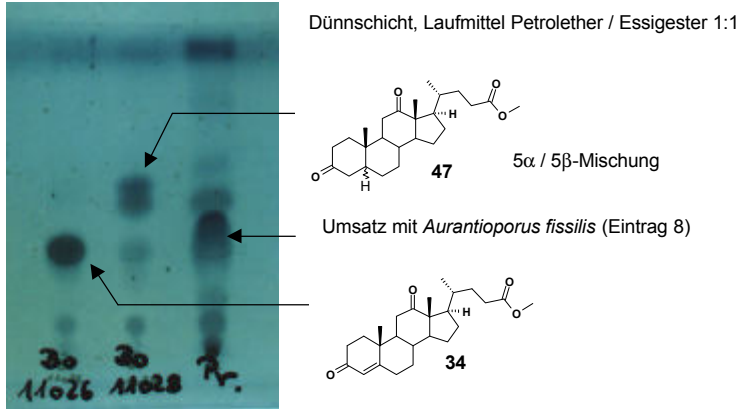
Tab. 6: *Verwendete Bakterienstämme der enzymatischen Reduktion*

Eintrag:	Stamm (Schering-Stammnr.):	Kontaktzeit:
1	<i>Nocardia corallina</i> (272)	24h
2	<i>Mycobacterium spec.</i> (287)	24h
3	<i>Nocardia italica</i> (296)	24h
4	<i>Rhodotorula longissima</i> (561)	48h
5	<i>Curvularia lunata</i> (747)	70h
6	<i>Penicillium decumbens</i> (1886)	48h
7	<i>Penicillium decumbens</i> (4813)	48h
8	<i>Aurantioporus fissilis</i> (4819)	48h
9	<i>Rhodotorula glutinis</i> (1486)	48h
10	<i>Diaporthe citri</i> (1765)	70h
11	<i>Glomerella cingulata</i> (1822)	70h
12	<i>Coniothyrium hellebori</i> (1946)	70h
13	<i>Nigrospora sphaerica</i> (3900)	70h
14	<i>Streptomyces diastatochromogenes</i> (319)	48h

Nur im Fall des Stammes *Aurantioporus fissilis* (Eintrag 8) zeigte die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsansatzes den Umsatz von **34** zu einem Produkt, welches einen ähnlichen R_f-Wert wie das 5 α -Diketon **47** zeigt (Abbildung 8). Dieser Ansatz wurde in einen präparativen Maßstab übertragen und die Reaktionsprodukte säulenchromatographisch gereinigt. Nach der spektroskopischen Untersuchung konnte das Produkt eindeutig als das gewünschte 5 α -Diketon **47** identifiziert werden. Die

Ausbeute stellte sich mit 60% als vergleichsweise gut für eine enzymatische Reaktion dieses Types heraus.

Abb. 8: Auswertung der enzymatischen Reduktion, Roh-Dünnschichtchromatogramm



Zusammenfassend wurden mit der homogen katalysierten Hydrierung und der enzymatischen Reduktion zwei gute Verfahren zur Verfügung gestellt, die einen Zugang zu 5 α -Gallensäure- bzw. 5 α -Desoxycholsäurederivaten gewährleisteten. Damit konnte die Problematik der 5 β / 5 α -Inversion als umfassend gelöst angesehen und die weiteren Bemühungen auf die Einführung einer steroidalen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung in die 5 α -Gallensäurederivate konzentriert werden.

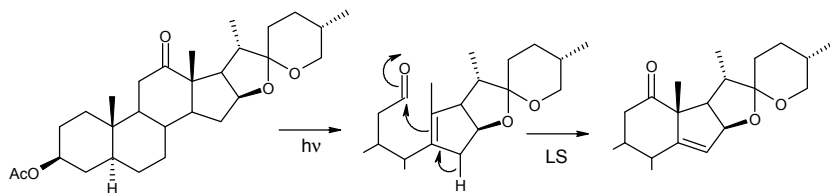
4.3 Einführung der steroidalen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung

Nachdem das Problem der 5 β / 5 α -Inversion durch homogen katalysierte Hydrierung bzw. durch enzymatische Reduktion gelöst werden konnte, konzentrierten sich die Untersuchungen nun auf die Einführung einer steroidalen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung. Diese synthetische Aufgabenstellung ist wegen des Fehlens von chemisch nutzbaren Angriffspunkten in unmittelbarer Nähe zur 14,15-Bindung keinesfalls trivial und nur in Einzelfällen in der Literatur beschrieben.

4.3.1 Photochemische Untersuchungen

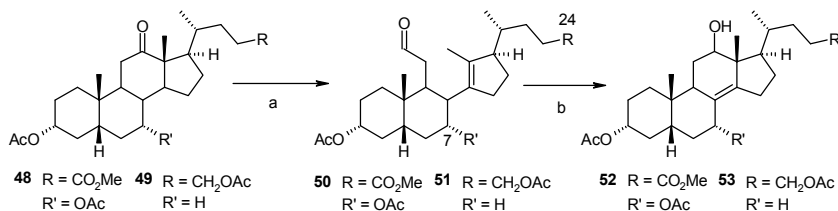
Im Falle von Hecogenin ist die Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung über die Zweistufensequenz aus einer *Norrish*-Typ-I-Spaltung eines steroidalen 12-Ketons und nachfolgender Lewis-Säure-katalysierter Cyclisierung gut belegt^[26,27] (Schema 29).

Schema 29: Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung am Hecogenin



Auf die 5 β -Gallensäuren konnte diese Vorgehensweise nur unvollständig übertragen werden. So zeigte sich, daß die photochemische Spaltung zwar ähnlich wie im Hecogeninfall verläuft, die Cyclisierung jedoch unter allen untersuchten Varianten zum $\Delta^{8,14}$ -Produkt führt^[32] (Schema 30).

Schema 30: Versuche zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung an 5 β -Gallensäuren



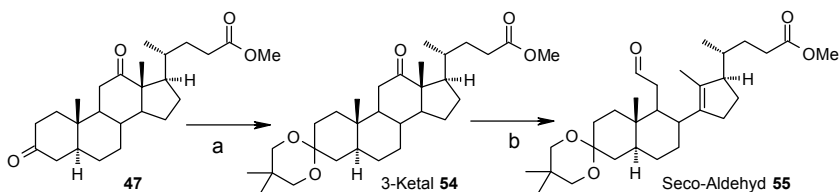
a) hv, Quartzfilter, Dioxan, RT; b) BF₃·Et₂O, Toluol, 0°C

Die Theorie, der unterschiedliche Ausgang der Reaktion von **50** und **51** im Vergleich zu den Hecogeninderivaten ließe sich durch den 7-Substituenten oder die 24-Esterfunktionalität erklären, hatte sich mit den in Schema 30 aufgeführten Reaktionen als unhaltbar erwiesen^[32]. Sowohl das 12-Keton **48**, welches eine Esterseitenkette und einen 7-Acetoxy substituenten enthält, wie auch das strukturell vereinfachte 12-Keton **49** zeigten die gleiche Selektivität bei der Cyclisierung. Es drängte sich also der Verdacht auf, die durch die 5 β -H-Konfiguration erzwungene Molekültopologie könnte ein Grund für die unterschiedliche Selektivität sein. Eine Untersuchung dieser Methode beim 5 α -Desoxycholsäurederivat **47** erschien deshalb sinnvoll.

4.3.1.1 Synthese von Trans-Seco-Aldehyden

Um Nebenreaktionen bei der Bestrahlung des zweiten Ketons in der Position 3 auszu-schließen, wurde die 3-Carbonylgruppe des 5 α -Diketons **47** selektiv als Ketal geschützt. Bei Bestrahlung des Ketals **54** mit UV-Licht durch ein Quarzfilter konnte nach etwa fünf Stunden quantitativer Umsatz zum Seco-Aldehyd **55** und verschiedenen polaren Nebenprodukten beobachtet werden (Schema 31).

Schema 31: Norrish-Typ-I-Spaltung des Diketons **54**

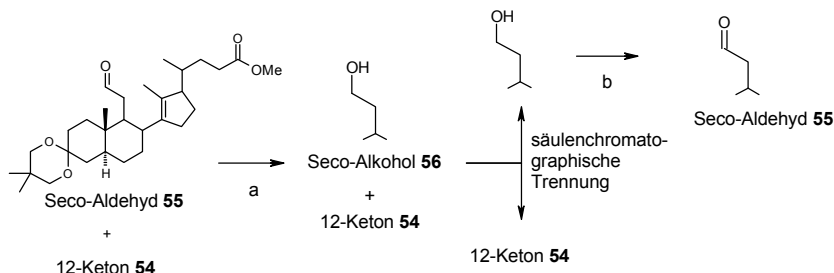


a) 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-dioxan, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, RT, 97%; b) hv, Quartz Filter, Dioxan, RT, 39%

Da die lange Bestrahlungszeit ein Grund für die relativ schlechte Ausbeute gewesen sein könnte, wurde im folgenden nur für zwei Stunden bestrahlt. Dies führte zu einer deutlich geringeren Bildung von Nebenprodukten allerdings unter Einbuße eines vollständigen Umsatzes. Da sich Edukt **54** und Produkt **55** nur sehr unwesentlich in ihrem R_f -Wert unterschieden und die Betrachtung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ebenfalls keine überzeugende Aussage über die Reinheit des Aldehydes lieferte, mußte zur Herstellung von sauberem Aldehyd **55** ein Umweg genommen werden. Dabei wurde die deutlich höhere Reaktivität von Aldehyden im Vergleich zu Ketonen in der Reaktion mit Natriumborhydrid ausgenutzt^[104]. Die Rohmischung der Photoreaktion wurde in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur 1 eq NaBH_4 zugegeben. Nach 15 min. war der Aldehyd **55** vollständig redu-

ziert, während das Keton **54** nur in Spuren zu reagieren begonnen hatte. Die Reaktion wurde beendet und der erhaltene Alkohol **56**, der sich nun deutlich im R_f -Wert von dem Keton **54** unterschied, säulenchromatographisch abgetrennt und wieder zum nun sauberen Aldehyd **55** zurückoxidiert (Schema 32).

Schema 32: Reinigung des Aldehydes 55

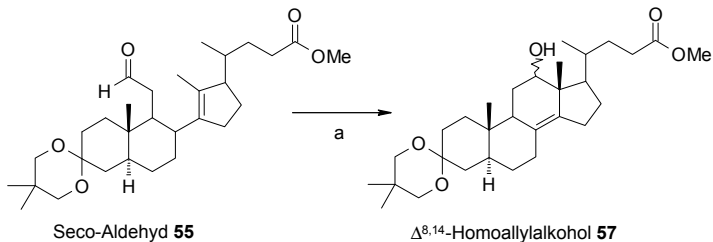


a) NaBH₄, MeOH, RT, 96% (bezogen ausschließlich auf Aldehyd-Edukt **55**; b) PCC, NaOAc, SiO₂, DCM, 50%

Leider stellten sich Oxidationsbedingungen nach Swern^[105] oder die Verwendung des Oxidationsmittels TEMPO^[106] als ungeeignet heraus. Die Oxidation mit PCC verlief anfangs nur in sehr unbefriedigenden Ausbeuten. Durch Vortrocknen der Reagenzien (PCC, NaOAc, SiO₂) im Hochvakuum sowie die Verwendung von frisch absolutiertem DCM konnten wasserkatalysierte Nebenreaktionen, wie die Oxidation des Aldehydes zur Säure verhindert und die Ausbeuten in einen akzeptablen Bereich gesteigert werden. Somit standen ausreichende Menge an sauberem Aldehyd **55** für folgende Untersuchungen zur Cyclisierung zur Verfügung.

4.3.1.2 Versuche zur Lewis-Säure katalysierten Cyclisierung

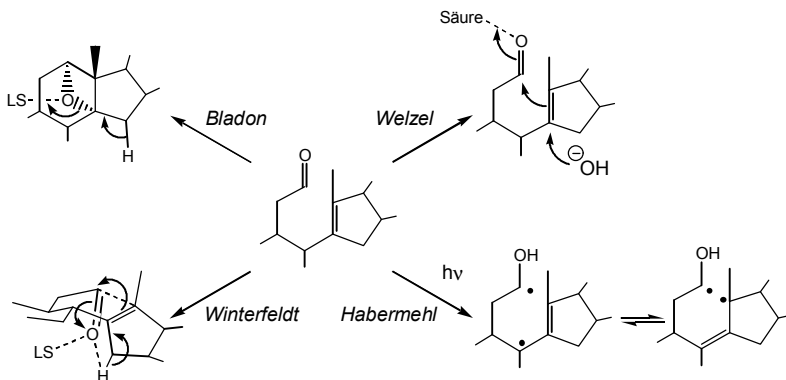
Der Aldehyd **55** wurde in abs. Toluol zu einer 0.2 M Lösung von BF₃·Et₂O in Toluol bei 0°C gegeben. Leider konnte, wie auch schon bei den Cyclisierungsversuchen der 5β-Aldehyde **50** und **51**, nur der $\Delta^{8,14}$ -Homoallylalkohol **57** isoliert werden (Schema 33).

Schema 33: Oxa-En Versuche

a) 0.7eq $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Toluol, 0°C , 75%

Auch das an Position 3 nicht geschützte Derivat ergab das gleiche Ergebnis, was genauere Überlegungen über den eigentlichen Unterschied der 5α -Gallensäure-seco-Aldehyde und dem Hecogenin-seco-Aldehyd, dem Lumihecogeninacetat **58** nötig macht.

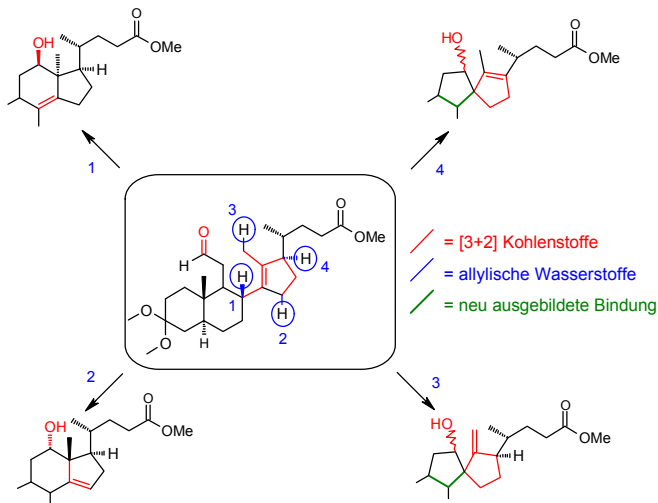
Bladon schlägt als Mechanismus für die Cyclisierung eine der *Norrish*-Typ-I-Spaltung folgende intramolekulare *Paterno-Büchi*-Reaktion mit anschließender Lewis-Säure-katalysierter Öffnung des Oxetans vor^[26] (Schema 34). *Winterfeldt* konnte dagegen Hinweise bei dieser Reaktion finden, die besser durch eine intramolekulare Oxa-En Cyclisierung zu erklären sind^[27]. *Habermehl*^[107] beobachtete das Auftreten von $\Delta^{8,14}$ -Produkten bei der Bestrahlung von Gallensäure-Seco-Aldehyden mit längerwelligem UV-Licht ohne die Zugabe eines sauren Katalysators, was er durch die Entstehung eines Allylradikals mit folgender Allylumlagerung erklärte. *Welzel* schließlich gelang die Cyclisierung von aus Desoxycholsäure hergestellten Cardenolidvorläufern zu 14β -Hydroxyprodukten durch Behandlung mit wässriger Säure, was er als eine intramolekulare *Prinz*-Reaktion deutete^[108].

Schema 34: Mögliche Mechanismen des Ringschlusses von steroidal Seco-Aldehyden

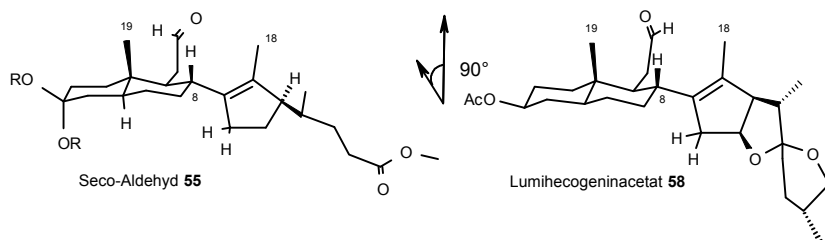
Aus diesen Ergebnissen läßt sich deuten, daß der Reaktionsverlauf stark vom Substrat wie auch von den Bedingungen der Cyclisierung und auch der photochemischen Spal-

tung abhängt. Bei der Diskussion einer Lewis-Säure-katalysierten Oxa-En-Reaktion muß weiterhin beachtet werden, daß prinzipiell vier verschiedene allylische Wasserstoffe als En-Komponente zur Auswahl stehen^[109,110] (Schema 35).

Schema 35: Mögliche Produkte der intramolekularen Oxa-En Cyclisierung.



Bei Abstraktion des allylischen Protons am Kohlenstoff 8 ist die Reaktion ausschließlich von der β -Seite des Moleküls möglich (Reaktionsweg 1). In zwei Fällen halten sowohl die α - wie auch die β -Seite ein allylisches Wasserstoffatom bereit (Nr. 2 und 3) und im letzten Fall ist die Reaktion ausschließlich von der α -Seite möglich (Nr. 4). Der bei der Cyclisierung von Lumihecogeninacetat **58** beobachtete Reaktionsweg 2 scheint also energetisch begünstigt zu sein, da nur das $\Delta^{14,15}$ -Produkt isoliert wird. Eine Konformationsanalyse der Aldehyde **58** und **55** zeigt (semiempirisch, AM1 Niveau), daß der steroidale D-Ring zum Abbau sterischer Spannung einen Torsionswinkel der 8,14-Bindung von fast 90° zu dem Dekalinsystem der A- und B-Ringe einstellt (Abbildung 9). Damit ist für beide Systeme eine Annäherung der Aldehydfunktion an die α -Seite des D-Rings bis auf Bindungsabstand gut möglich. Umso erstaunlicher ist die Beobachtung des $\Delta^{8,14}$ -Reaktionsproduktes bei der Cyclisierung von Aldehyd **55**, da aus der in Abbildung 9 gezeigten Konformation heraus eine Überlappung des 13,14- π -Orbitals und der C-H-Bindung am Kohlenstoff 8 unmöglich erscheint, was eine konzertierte Reaktion erschwert.

Abb. 9: Energieärmste Konformationen der Seco-Aldehyde **58** und **55**

Weiterhin müsste der Aldehyd-Seitenarm, um aus dieser Konformation das β -Proton vom C-8 zu abstrahieren, die sterische Abschirmung der Methylgruppen 18 und 19 überwinden. Dies wäre außerdem mit einer erheblichen Verdrillung des Systems verbunden und demnach energetisch ungünstig. Das Einfrieren der Rotationsfreiheitsgrade durch Verringerung der Reaktionstemperatur könnte die Cyclisierung von **55** aus der energieärmsten Konformation heraus fördern und zum $\Delta^{14,15}$ -Produkt führen. Die Reaktion in Toluol bei -78°C lieferte jedoch wieder den $\Delta^{8,14}$ -Homoallylalkohol **57**.

Weiterhin wurde der Einfluß verschiedener Lewis-Säuren untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tab. 7: Einfluß der Lewis-Säure auf die Cyclisierungsreaktion

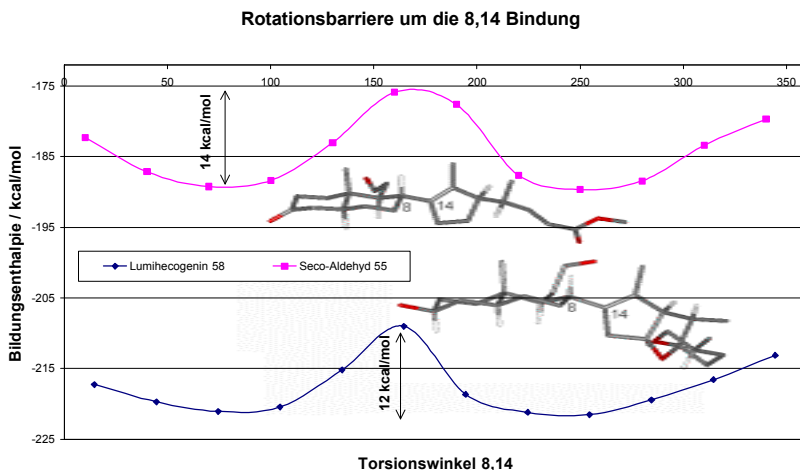
Eintrag:	LS:	Bedingungen:	Produkt:
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Toluol, -78°C	57
2	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	NaOAc , Toluol, 0°C	57
3	SnCl_4	NaOAc , Benzol, $+5^\circ\text{C}$	57
4	$(\text{CH}_3)_2\text{AlCl}$	DCM , $-78^\circ\text{C} \Rightarrow 0^\circ\text{C}$	57
5	EtAlCl_2	DCM , $-78^\circ\text{C} \Rightarrow 0^\circ\text{C}$	Spuren $\Delta^{14,15}$ und $\Delta^{13,18}$
6	ATPH	DCM , -78°C	Spuren $\Delta^{14,15}$ und $\Delta^{13,18}$
7	-	180°C , p-Cymol	Zersetzung

Neben der sehr starken Lewis-Säure Bortrifluorid Etherat (Eintrag 1) wurde Titan(IV)isopropylat und Zinntetrachlorid als Substanzen mit unterschiedlichen Lewis-Säure-Aciditäten eingesetzt (Einträge 2 und 3)^[110]. Auch hier wurde dieselbe unerwünschte Selektivität festgestellt. Die Verwendung eines typischen auf Aluminium basierenden Oxa-En-Katalysators (Eintrag 4) änderte dieses Ergebnis nicht^[111]. Das strukturverwandte und etwas Lewis-saurere aber dafür sterisch anspruchsvollere Ethylaluminiumdichlorid lieferte Spuren zweier neuer Produkte, vermutlich den Oxa-En-Produkten 2 und 3 aus Schema 35 (Eintrag 5). Um den sterischen Einfluß der Lewis-Säuren weiter zu

untersuchen, wurde die bereits in Abschnitt 4.2.3.1 vorgestellte, stark sterisch gehinderte Lewis-Säure ATPH untersucht^[74] (Eintrag 6). Das mit dem Vorversuch identische Produktgemisch konnte jedoch wieder nur in Spuren isoliert werden. In einem letzten Ansatz wurde die Durchführbarkeit einer thermisch induzierten Oxa-En-Reaktion untersucht. Das Erhitzen des Aldehydes **55** in siedendem p-Cumol führte jedoch binnen kurzer Zeit zur vollständigen Zersetzung (Eintrag 7).

Um eine Erklärung für den unterschiedlichen Reaktionsausgang bei der Cyclisierung von **55** und **58** unter Annahme einer Oxa-En-Reaktion zu finden, sollten die Rotationsbarrieren um die 8,14-Bindung berechnet und miteinander verglichen werden. Sollte sich ein signifikanter Unterschied bei den verschiedenen Systemen ergeben, wäre dies ein Anhaltspunkt dafür, daß der Aldehyd **55** evt. eine unterschiedliche Präferenz als **58** hat, in die zur Cyclisierung führende Konformation zu rotieren. Die Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse dieser Berechnungen^[112].

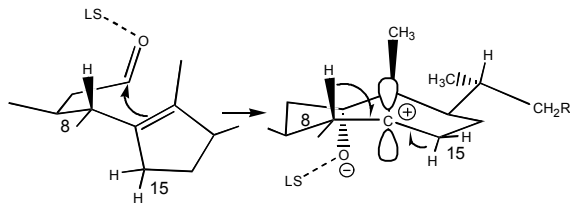
Abb. 10: Berechnete Rotationsbarriere um die 8,14-Bindung der Aldehyde **58** und **55**



Bei dieser Berechnung stellte sich heraus, daß sich die Rotationsbarrieren beider Systeme nur um 2 kcal / mol und damit im Rahmen der Rechengenauigkeit in nicht signifikantem Maße unterschieden. Es muß allerdings kritisch angemerkt werden, daß bei der Berechnung dieser Barriere ausschließlich eine Minimumsanalyse durchgeführt wurde und die Ergebnisse nicht, wie normalerweise üblich, durch eine folgende Maximumanalyse verifiziert wurden. Es erfolgte lediglich eine Überprüfung der Ergebnisse durch den Vergleich der Werte in beide Drehrichtungen durchgeführt. Da aber nur ein sehr

großer Energieunterschied der beiden Rotationsbarrieren eine Erklärung für die vollständig unterschiedlichen beobachteten Selektivitäten der Cyclisierung geliefert hätte, erschien dieses etwas ungenauere Verfahren immer noch als ausreichend präzise. Der geringe Energieunterschied der beiden Barrieren unterstützte den Verdacht, daß der Aldehyd **55** nach einem anderen Mechanismus als das Lumihecogeninacetat **58** cyclisiert. Hierbei ist das Auftreten einer ionischen Zwischenstufe sehr wahrscheinlich. Das intermediäre C-14-Kation könnte dann in einem zweiten Schritt sowohl zum $\Delta^{14,15}$ - wie auch zum $\Delta^{8,14}$ -Homoallylalkohol deprotoniert werden (Abbildung 11). Dabei ist die C-H-Bindung am Kohlenstoff 8 deutlich günstiger zum freien Orbital am C-14 angeordnet als die C-H-Bindungen am C-15.

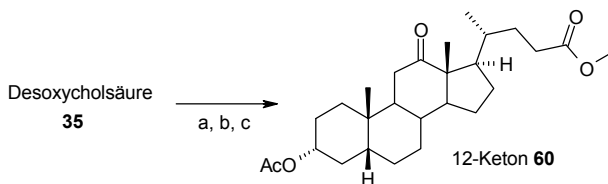
Abb. 11: Stabilisierung des intermediären C-14-Kations



Bei Annahme dieses Mechanismus bleibt es jedoch unverständlich, warum ausschließlich der $\Delta^{8,14}$ -Homoallylalkohol **57** entsteht und das $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindungsisomer nur in Ausnahmefällen in Spuren zu finden ist.

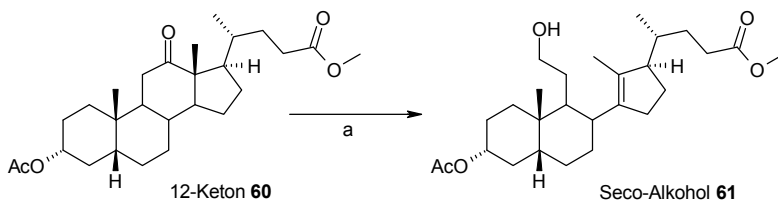
4.3.1.3 Synthese eines Seco-Mesylates

Um einen ionischen Cyclisierungsmechanismus weiter zu belegen, wurden einige Zusatzexperimente durchgeführt. Die Überführung der Carbonylgruppe am C-12 in eine gute Fluchtgruppe wie Mesylat sollte das Auftreten des intermediären C-14-Kations verhindern bzw. dessen Lebensdauer verkürzen. Die Reaktion könnte so statt in zwei Stufen eher S_N2 -artig unter gleichzeitiger Ausbildung der steroidalenden $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung und dem Bruch der C-12-Mesylat-Bindung verlaufen^[113]. Da diese Untersuchungen an einem möglichst einfach zugänglichen System durchgeführt werden sollten, wurde auf die 5 β -Cholsäurederivate zurückgegriffen. In einer dreistufigen Synthese konnte Desoxycholsäure **35** in 90% Gesamtausbeute zum 12-Keton **60** umgesetzt werden (Scheme 36).

Schema 36: Synthese des 12-Ketons 60

a) MeOH, p-TsOH, μ -Welle, 5 min., 99%; b) Ac₂O, Pyridin, μ -Welle, 15 min., **59** : 99%; c) PCC, SiO₂, NaOAc, DCM, RT, 4h, 92%

Die *Norrish*-Typ-I Photoreaktion verlief sehr ähnlich wie im Fall von 5 α -Ketal **54** (UV-Licht, Dioxan). Da sich Natriumborant nur in Spuren in Dioxan löst und demnach eine deutlich gebremste Reaktivität im Vergleich zu Reaktionen in Methanol aufweisen sollte, wurde der Versuch unternommen, den entstehenden Aldehyd direkt während der Bestrahlung zu reduzieren, um so das Reaktionsgleichgewicht günstig zu beeinflussen. Obwohl der Alkohol **61** aus der Photoreaktion direkt isoliert werden konnte, verbesserte sich die Ausbeute im Vergleich zur zweistufigen Reaktion kaum (Schema 37).

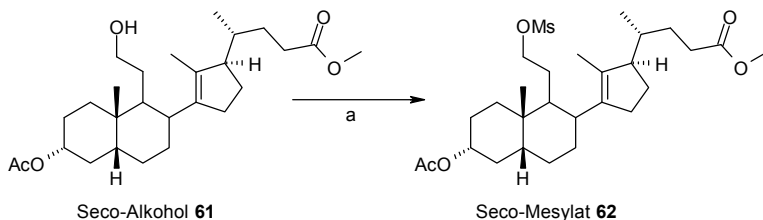
Schema 37: *Norrish*-Typ-I-Reaktion in Kombination mit der Boranatreduktion

a) hv, Quartzfilter, Dioxan, RT, nach 4h 0.25eq NaBH₄, 15 - 30 min, RT, 40%

Außerdem wurde als Nebenreaktion die Reduktion der 12-Ketogruppe des Ketons **60** beobachtet. Um dies zu vermeiden, wurde im folgenden 0.25 eq Boranat nach je einer Stunde Bestrahlungszeit zugegeben. Während 15 min. nach der ersten Zugabe der komplette Umsatz des Aldehyds zum Seco-Alkohol **61** zu beobachten war, konnte nach einer weiteren Stunde Bestrahlung keine Neubildung des Seco-Aldehydes erreicht werden. Gleichzeitig blieb das Verhältnis von Edukt **60** und Produkt **61** gleich, die Reaktion war also durch Zugabe des Boranats zum Stillstand gekommen. Die geringfügig im Dioxan gelösten Boranate und Borate könnten die für die *Norrish*-Reaktion nötige Wellenlänge absorbieren und so die weitere Bildung des Seco-Aldehydes verhindern. Obwohl man sich durch diese Eintopfvariante also eine Aufarbeitungsstufe spart, konnte eine Ausbeuteverbesserung nicht erreicht werden.

Anschließend wurde der Seco-Alkohol **61** mit Methylsulfonsäurechlorid zum 12-Mesylat **62** umgesetzt (Schema 38). Mit dem Mesylat **62** konnte am C-12 wie geplant eine gute Fluchtgruppe etabliert und der Versuch einer Cyclisierung unternommen werden.

Schema 38: Synthese des Seco-Mesylats 62

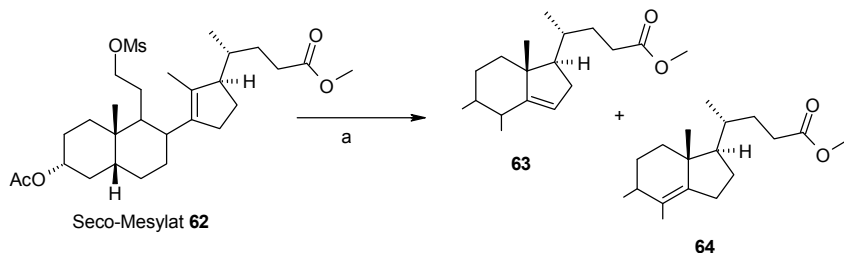


a) MsCl, DMAP, DCM, -30°C , 86%; Mesylat wurde ohne Reinigung weiterverwandt

4.3.1.4 Cyclisierung des Seco-Mesylates

Tatsächlich lieferte einstündiges Erhitzen des Seco-Mesylates **62** in siedendem, abs. *i*-PrOH den vollständigen Umsatz zu einem 1 : 1 Gemisch der beiden Doppelbindungs-isomere **63** und **64** (Schema 39).

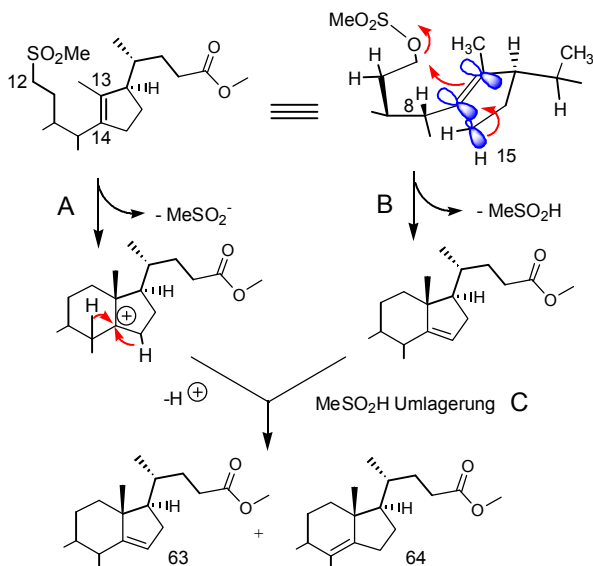
Schema 39: π -Cyclisierungsreaktion



a) *i*-PrOH, Rückfluß, 80%

Die Sauerstoffunktionalität am C-12 wurde dabei vom nukleophilen π -Orbital der $\Delta^{13,14}$ -Doppelbindung verdrängt. Die Produkte **63** und **64** werden deshalb im folgenden als 12-Desoxy-Produkte bezeichnet. Das Schema 40 zeigt, daß nur die allylische C-H-Bindung in Position 15 den Bindungsaufbau zwischen den Kohlenstoffen 13 und 12 durch gute Überlappung mit dem π -Orbital der $\Delta^{13,14}$ -Doppelbindung unterstützt. Das erwartete Produkt sollte das $\Delta^{14,15}$ -12-Desoxy-System sein. Bei Durchführung der Cyclisierungsreaktion wurde jedoch eine 1 : 1 Mischung der Doppelbindungs-isomere isoliert.

Schema 40: Überlegungen zum Cyclisierungsmechanismus



Es kann dieses Ergebnis als Bestätigung der These gewertet werden, daß bei der p-Solvolyse simultane Deprotonierung oder rascher Protonenverlust das 14-Kation ruhigstellen und zur π -Cyclisierung führen. Die Reaktion würde so beiden in Schema 40 dargestellten Mechanismen gerecht (Wege A und B). Andererseits kann auch eine sich der π -Cyclisierung anschließende, säurekatalysierte Doppelbindungsisomerisierung zum $\Delta^{8,14}$ -Produkt führen (Wege B und C).

Zur weiteren Untersuchung des Cyclisierungsmechanismus wurden die Reaktionsbedingungen variiert. Sollte sich bei einer Verkürzung der Reaktionszeit das Verhältnis der Doppelbindungsisomere zugunsten des $\Delta^{14,15}$ -Produktes **63** verändern, so wäre dies ein Hinweis auf eine nachträgliche säurekatalysierte Isomerisierung von $\Delta^{14,15}$ nach $\Delta^{8,14}$ zu werten. Nach 30 min. Erwärmen statt 60 min. wurde allerdings die gleiche Produktverteilung festgestellt. In einem weiteren Experiment wurde NaOAc als Säurefänger zugegeben, um die saure Fluchtgruppe Methylsulfonsäure sofort zu binden und eine säurekatalysierte Isomerisierung zu erschweren. Bei diesem Ansatz konnte ebenfalls keine Beeinflussung des Verhältnisses der Isomere **63** zu **64** beobachtet werden. In einem dritten Ansatz wurde während der Reaktion ein kräftiger Inertgasstrom durch die Lösung geleitet, ebenfalls zur Unterdrückung der säurekatalysierten Umlagerung. Auch hier veränderte sich die Produktverteilung nicht. Um das intermediäre Auftreten einer Fluchtgruppe, die gleichzeitig als ein Umlagerungskatalysator fungieren könnte, ganz zu ver-

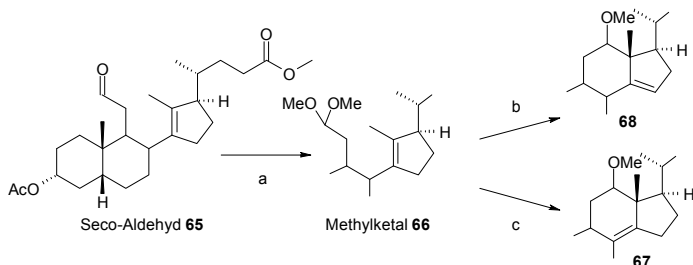
meiden, wurde in einem letzten Ansatz ausgehend von Seco-Alkohol **61** der Versuch unternommen, eine neutrale Fluchtgruppe zu generieren. Der Seco-Alkohol **61** wurde analog den Bedingungen von Mitsunobu^[114] mit DEAD und PPh₃ versetzt und in THF über mehrere Tage gerührt. Es konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

Obwohl sich die Cyclisierung des Seco-Mesyates **62** als eine gute Methode zur Etablierung einer steroidalenden $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung zeigte, konnten die vorgenommenen Versuche den Mechanismus der Reaktion nicht eindeutig untermauern. Eine ausschließliche Bildung des $\Delta^{14,15}$ -Isomers konnte jedenfalls nicht erreicht werden. Dennoch führte das Modell, einen Aldehyd durch eine Mesylat-Fluchtgruppe zu ersetzen, zu interessanten Ergebnissen im Hinblick auf die Cyclisierung des Seco-Aldehydes **55**. Im folgenden sollte eine Methode der Cyclisierung erarbeitet werden, die den Erhalt der 12-Sauerstofffunktion ermöglicht. Weiterhin stellen der Seco-Alkohol **61** sowie das 12-Desoxy- $\Delta^{14,15}$ -System **63** zwei überaus interessante Bausteine für die Synthese von neuen Cephalostatinanaloga dar (Über die Verwendung von **61** und **63** bzw. deren 5 α -Analoge in diesem Zusammenhang siehe Abschnitt 4.4).

4.3.1.5 Synthese und Cyclisierung eines Seco-Methylketals

Um die 12-Sauerstofffunktionalität bei der Cyclisierung im Molekül zu erhalten, bot es sich an, den Seco-Aldehyd **65** direkt in sein Methylketal umzuwandeln^[115]. Durch Überführung des Ketals in das entsprechende Oxoniumion erhielt man analog dem Seco-Mesylat **62** einen gegenüber dem Seco-Aldehyd **65** deutlich elektrophileren Kohlenstoff 12 (Schema 41).

Der Seco-Aldehyd **65** wurde mit MeOTMS und einer Lewis-Säure in das sehr instabile Methylketal **66** umgesetzt. Die Ausbildung des Oxoniumions sollte durch Rühren in Gegenwart einer starken Lewis Säure, z.B. Titan(IV)chlorid^[116], erreicht werden. Die Durchführung der Reaktion mit einem oder zwei Äquivalenten TiCl₄ bei RT führte in beiden Fällen ausschließlich zur Bildung des $\Delta^{8,14}$ -Methylethers **67**. Das Ausweichen auf niedrigere Temperaturen und Bortrifluorid Etherat als Lewis-Säure dagegen lieferte den gewünschten $\Delta^{14,15}$ -Methylether **68** in einer Ausbeute von 30%.

Schema 41: Cyclisierung des Methylketals 66

a) MeOTMS, TMSOTf, DCM, RT, 63%; b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -78°C , **68**: 30%, TiCl_4 , -78°C , **67**: 79%

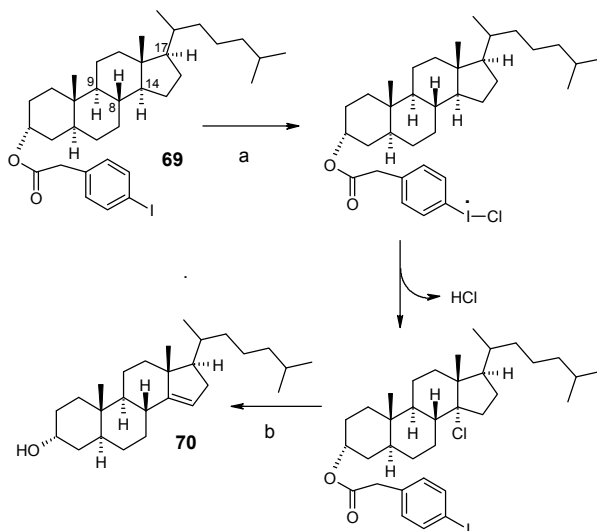
Auch hier konnte also gezeigt werden, daß durch Steigerung der Elektrophilie am Kohlenstoff 12 bei geeigneter Reaktionsführung die gewünschten $\Delta^{14,15}$ -Isomere prinzipiell zugänglich sind. Obwohl also zwei neue Methoden zur Einführung dieser Doppelbindung bei den Gallensäuren erarbeitet werden konnten, ließen die bisher erreichten Ausbeuten bzw. Trennungsschwierigkeiten eine synthetische Nutzung dieser Reaktionen als wenig sinnvoll erscheinen. Zudem zeichnen sich die Edukte der Reaktionen durch eine verhältnismäßig schlechte Zugänglichkeit aus. Eine Demethylierung des sterisch gehinderten Methyl ethers **67** wäre weiterhin keine triviale Reaktion^[117]. Die Untersuchungen zu dieser Cyclisierungsreaktion wurden deshalb an dieser Stelle beendet und nach ergiebigeren Methoden zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung gesucht.

4.3.2 Templatgesteuerte Radikal-Übertragungs-Reaktionen

Die Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung an steroidal Systemen durch die *Bladon*-Vorschrift^[26] hatte sich als stark substratabhängig und damit nur auf Einzelfälle anwendbare präparative Vorschrift herausgestellt. Einen anderen Ansatz beschreibt ein 1969 von *Breslow* vorgestelltes, völlig neues Funktionalisierungskonzept für nicht aktivierte Kohlenwasserstoffe^[118]. Sein „Remote Oxidation Process“, die gezielte Funktionalisierung von steroidal Methinkohlenstoffen ohne Nachbargruppenaktivierung über radikalische Oxidation^[120], erfüllte in vierfacher Hinsicht die Anforderung an eine biomimetische Reaktion^[119]. Wie eine enzymatische Umsetzung war sein System substratspezifisch, nur eine Reaktion fand statt, diese war regio- und stereoselektiv. Die Komplexizität eines Cytochroms P450 war dabei nicht nötig, stattdessen konnten bei Verwendung sehr kleiner, aromatischer Radikalüberträger z.T. beachtliche Erfolge erzielt werden. Die Anwendungen dieser Systematik ermöglichte den Austausch der auf der α -Seite eines Steroids angeordneten Methinwasserstoffe, d.h. C-9^[122], C-14^[123] und in bestimmten Fällen C-

17^[121] durch Halogene oder Sauerstoff. Sogar die Funktionalisierung von 5 β -Steroiden^[124] und die Funktionalisierung auf der β -Seite von Steroiden^[125] konnte gezeigt werden. Als ein Beispiel für die präparative Anwendbarkeit dieses Verfahrens sei hier die templatkontrollierte Radikal-Übertragungs-Reaktion des p-Iodobenzoessäureesters von 3 α -Cholestanol **69** zu $\Delta^{14,15}$ -3 α -Cholestanol **70** erwähnt (Schema 42)^[126].

Schema 42: Remote-Oxidation von 3 α -Cholestanol **69**



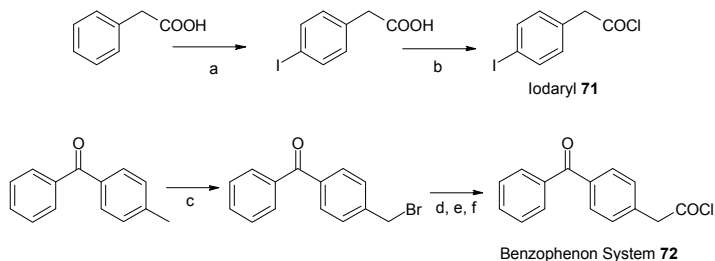
a) PhICl₂, hv; b) KOH; 55% über beide Stufen

Der auf den Abstand zwischen dem Sauerstoff eines steroidalen 3 α -Alkohols und dem Methinwasserstoff am C-14 hin optimierte Iodaromat wird dabei unter Bestrahlung vom zugegebenen Phenylidoddichlorid in ein Iodchlorid-Radikal überführt. Dieser Radikalcharakter wird durch Abstraktion des 14 α -Wasserstoffes auf den Kohlenstoff 14 übertragen und führt durch Rekombination mit Chlorradiкаlen in der Lösung zum 14 α -Chlorid, welches direkt zum $\Delta^{14,15}$ -Produkt eliminiert oder wie in diesem Fall sogar isolierbar war. Durch Zugabe einer Base wird das Chlorid zum $\Delta^{14,15}$ -Cholestanolester eliminiert und nachfolgend der Iodaromat durch Verseifung abgespalten. Der Einsatz des „Remote Oxidation“ Prozesses in der organischen Synthese beschränkt sich aber auf sehr wenige Beispiele^[126,127]. Besonders bei höherfunktionalisierten Steroiden führte die Reaktion nur in sehr wenigen Fällen zu synthetisch relevanten Umsätzen^[128].

Die Übertragung der Methode auf 5 α -Derivate der Cholsäure **16** bzw. Desoxycholsäure **35** zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung erschien möglich und die Edukte synthetisch

gut zugänglich. Als Radikalüberträger wurden die beiden literaturbekannten Säuren Benzophenon-4-essigsäure und p-Iodphenylessigsäure gewählt. Beide Säuren und konnten mit geringfügigen Modifikationen der Originalvorschriften sauber dargestellt werden^[129] (Schema 43).

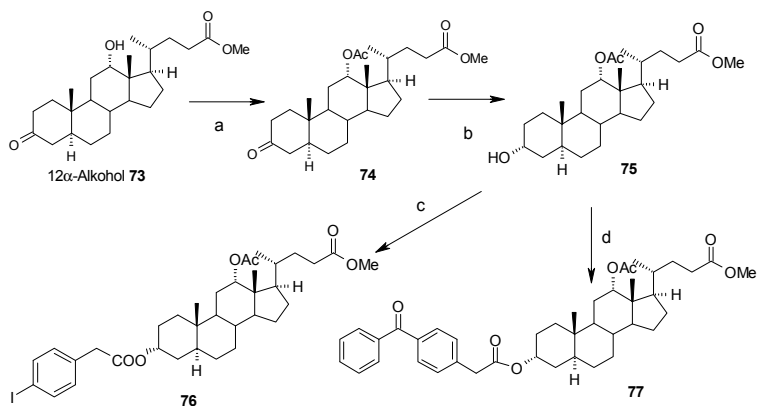
Schema 43: Darstellung der Breslow-Spacer **71** und **72**



a) H_2SO_4 , AcOH, HIO_4 , I_2 , Rückfluß, 70%, die Reinigung der Säure erfolgt über Veresterung, Säulenchromatographie, Verseifung; b) $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, DCM, RT; c) Br_2 , 150°C , 30%; d) NaCN, Dioxan, Rückfluß, 49%; e) H_2O , AcOH, H_2SO_4 , Rückfluß, 44%; f) $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, DCM, RT

Die Wahl des steroidalen Eduktes für die Breslow-Reaktion gestaltete sich als etwas schwieriger, da Probleme bei der Bestrahlung des photosensiblen 12-Ketons bei Verbindungen wie dem Diketon **47** erwartet wurden. Das Acetat des steroidalen 12 α -Alkohols **73** sollte sich für die Reaktion besser eignen (Schema 44).

Schema 44: Darstellung der Breslow-Edukte

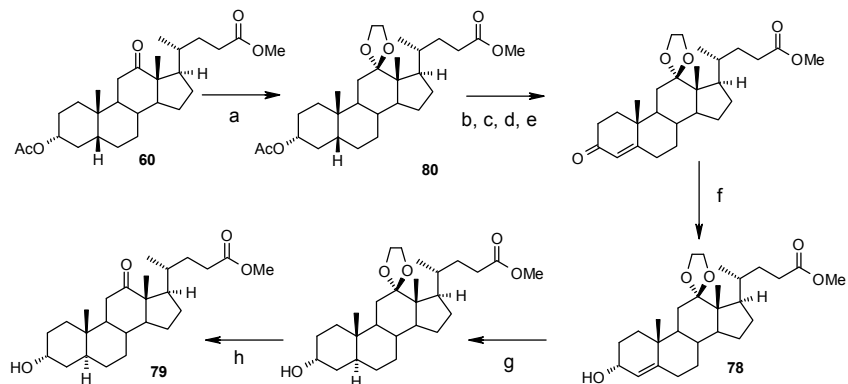


a) Ac_2O , DMAP, DCM, RT, 71%; b) L-Selektid[®], THF, -78°C , 88%; c) **71**, Pyridin, DMAP, RT, **76**: 55%; d) **72**, Pyridin, DMAP, RT, **77**: 62%

Der Alkohol **73** wurde nach Standardbedingungen an der 12-Position verestert und mit L-Selektid[®] diastereoselektiv an der Position 3 zum 3 α -Alkohol **75** reduziert. Wiederum

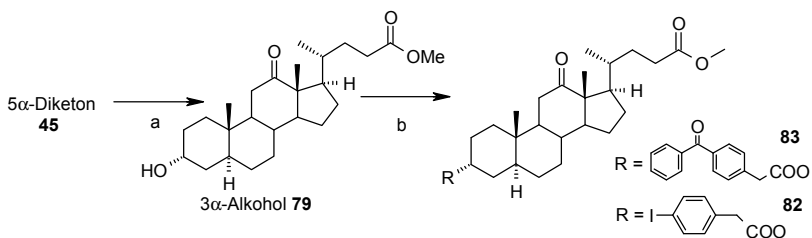
unter Standardbedingungen konnten die beiden Ester **76** und **77** erhalten werden. Leider verlief die Reaktion lediglich in befriedigenden Ausbeuten, dennoch konnte genug der beiden Ester für Bestrahlungsversuche dargestellt werden. Der Wechsel zu milderen Veresterungsbedingungen, z.B. ausgehend von der p-Iodphenylessigsäure nach der Variante von *Yamaguchi*^[130], erbrachte dann zwar einen saubereren Reaktionsverlauf, jedoch konnten auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit weder vollständiger Umsatz noch verbesserte Ausbeuten erzielt werden.

Es stellte sich dabei heraus, daß die von *Welzel* vorgeschlagene Vorschrift als die mildeste Methode für die Durchführung der Radikal-Übertragungs-Reaktion zu werten war^[121]. Hierbei wird die Reaktionslösung während der Bestrahlung auf -30°C gekühlt und die Konzentration des Radikalstarters (PhICl_2) durch langsame Zugabe gering gehalten. Das kurzwellige UV-Licht wurde durch Ummantelung der Quecksilberlampe mit einem Pyrexfilter abgeschirmt. Die Ester **76** und **77** wurden dementsprechend behandelt. Leider konnte kein Umsatz festgestellt werden. Durch Verlängerung der Bestrahlungszeit und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf die von *Breslow* vorgeschlagene Zimmertemperatur konnte neben nicht definierbaren Nebenprodukten ebenfalls kein gewünschtes Produkt erhalten werden. Die Betrachtung eines Molekülmodells lieferte eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis. Der sterische Anspruch der Acetatfunktion auf der α -Seite des Moleküls kann zu einer Abschirmung sowohl des 9α - wie auch des 14α -Wasserstoffs führen, so daß sich der radikalübertragende Aromat nicht ausreichend der gewünschten Position nähern kann. Durch Synthese eines Bestrahlungseduktes mit einer 12-Keto statt einer 12α -Acetat Funktion sollte sich diese Abschirmung nicht zeigen und eine Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung mit evt. photochemischen Nebenreaktionen durch das C-12-Keton möglich sein. Um diese These zu überprüfen, wurde der Iodaryl-Ester des 12-Ketons synthetisiert (Schema 45).

Schema 45: Synthese des 3 α -Alkohols **79** ausgehend von 12-Keton **60**

a) Glykol, p-TsOH, Rückfluß, **80**: 71%; b) KOH, MeOH, RT, **81**: 80%; c) PCC, NaOAc, SiO₂, DCM, RT, **82**: 78%; d) PTAB, THF, 0°C, 69%; e) LiBr, Li₂CO₃, DMF, 90°C, 70%; f) L-Selectrid[®], THF, -78°C, 30%; g) 40mol% (PPh)₃Rh(I)Cl, EtOH/Benzol, H₂, RT, 69%; h) Pd(CH₃CN)₂Cl₂, Aceton, Wasser, RT, 55%

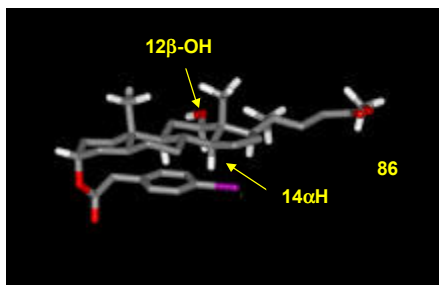
Bei dieser Synthese sollte die relativ geringe Katalysatoraktivität bei der Hydrierungsstufe umgangen werden. Da der 3 α -Allylalkohol **78** im Vergleich zum Δ^4 -3-Keton **34** besser durch die 3 α -Hydroxygruppe an der α -Seite an den Katalysator koordiniert werden kann, lassen sich solche Doppelbindungen normalerweise deutlich besser hydrieren^[131]. Leider mußte auch in diesem Fall 40 mol% des *Wilkinson* Katalysators eingesetzt werden, um akzeptable Ausbeuten zu erzielen. Weiterhin verlief die selektive 1,2-Reduktion zum 3 α -Allylalkohol **78** nur in schlechten Ausbeuten. Diese Synthese bietet demnach außer der Vermeidung von Selektivitätsproblemen zwischen den Positionen 3 und 12 durch die als Ketal geschützte Position 12 keine Vorteile und wurde im folgenden zugunsten der in Schema 46 mitgeteilten Synthese des 3 α -Alkohols **79** direkt aus dem gut zugänglichen 5 α -Diketon **47** verworfen (Schema 46).

Schema 46: Synthese der 12-Keto-Iodarylester **82** und **83** ausgehend von 5 α -Diketon **47**

a) L-Selectrid[®], -100°C, Et₂O, 70%; b) 1. C₂O₂Cl₂, 2. Pyridin, DMAP, **71** oder **72**, RT, **82** : 63%, **83** : 64%

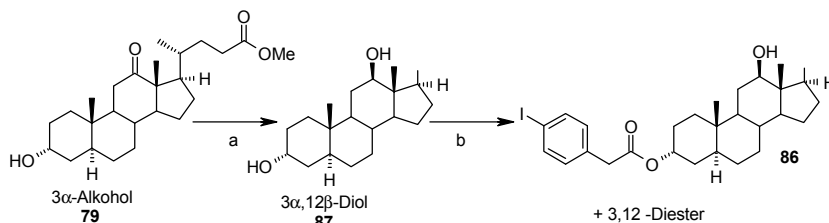
Als problematisch stellte sich dabei anfangs die selektive Reduktion des 3-Ketons gegenüber dem 12-Keton und dem Methyl ester heraus. Die Standardbedingungen konnten jedoch durch Wechsel von THF zu Et₂O und durch eine Verringerung der Reaktionstemperatur von -78°C auf -100°C erfolgreich modifiziert werden. Der Ester **82** wie auch der Ester **83** wurden bestrahlt, leider konnte auch hier kein detektierbarer Umsatz gefunden werden. Weder das Roh-¹H-NMR- noch das ¹³C-NMR-Spektrum zeigten Signale, die auf das Vorhandensein eines Olefins oder eines Chlorids hindeuteten. Da Literaturbeispiele vorlagen, die belegten, daß ein Keton in β -Abstand zu dem zu funktionalisierenden Kohlenstoff durch eine Kombination polarer und konformativer Effekte^[132] die Reaktion unterbinden könnte, wurden die Untersuchungen an diesem System nicht weitergeführt. Stattdessen wurde der Versuch unternommen, eine 12 β -Hydroxyfunktion zu etablieren. Bei der Durchführung der *Breslow*-Reaktion sollten dann weder die Einflüsse eines polarisierten sp²-Zentrums im Ring noch sterische Abschirmungen durch einen 12 α -Substituenten vorhanden sein. Die Betrachtung des Molekülmodells des 12 β -Hydroxyesters **86** zeigte die günstigen sterischen Voraussetzungen zur selektiven Abstraktion des 14 α -Wasserstoffes (Abbildung 12).

Abb. 12: dreidimensionales Modell des Esters **86**



Das 5 α -Diketon **47** wurde über den 3 α -Alkohol **79** zum 3 α -12 β -Diol **87** reduziert und mit dem Iodarylsäurechlorid **71** zum Iodarylester **86** umgesetzt (Schema 47).

Schema 47: Synthese des 12 β -Systems **86**

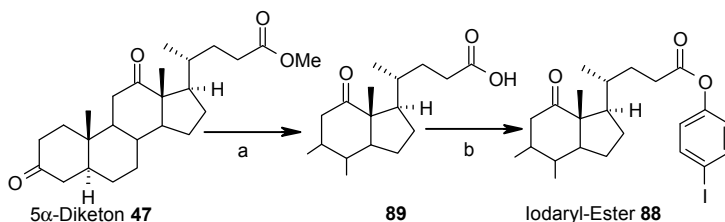


a) DIBAH, -100°C, Et₂O, 69%; b) 1. SOCl₂, 2. Pyridin, DMAP, **71**, RT, 43%

Dennoch konnte auch in diesem Fall nach der Bestrahlung weder ein olefinisches Proton im Roh-¹H-NMR-Spektrum noch das Vorhandensein einer C-Cl-Bindung im ¹³C-NMR-Spektrum beobachtet werden.

Einer der auffälligsten Unterschiede zwischen dem vorliegenden Gallensäurederivat und den in der Literatur erfolgreich funktionalisierten steroidal Systemen ist das Vorhandensein einer Esterfunktion in der Seitenkette. Der Gedanke, diese Funktionalität direkt als Verankerung eines Radikalüberträgers zu nutzen, lag dementsprechend nahe. Dafür wurde der Ester des 5 α -Diketons **47** verseift und anschließend mit p-Iodphenol verestert (Schema 48).

Schema 48: Darstellung des Iodaryl-Esters **88**



a) LiOH, MeOH/DCM/H₂O, 97%; b) C₂O₂Cl₂, p-Iodphenol, RT, 92%;

Allerdings konnte auch in diesem Fall nach dem Bestrahlen kein Umsatz zu einem olefinischen oder einem halogenierten Produkt festgestellt werden.

Abschließend kann zusammengefasst werden, daß eine Übertragung des *Breslowschen* Remote-Oxidation-Prozesses zur Einführung einer steroidal $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung auf 5 α -Gallensäurederivate nicht zum Erfolg führte. Da in keinem der untersuchten Fälle

auch nur Spuren eines Produktes isoliert werden konnten, wurden die Arbeiten zu dieser Thematik hier beendet.

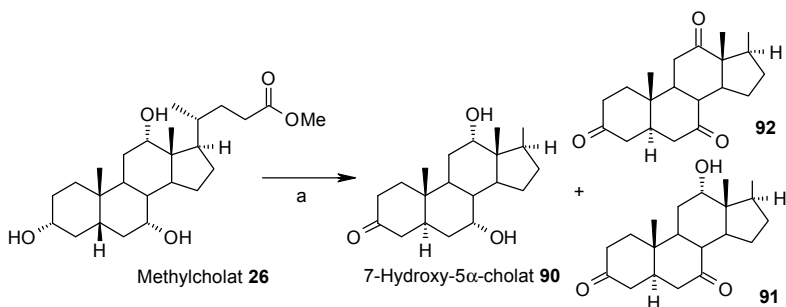
4.3.3 Einführung der Doppelbindung über die 7-Hydroxygruppe

Nach den wenig erfolgreichen Untersuchungen zur *Breslow*-Reaktion verblieb die bereits am 5 β -System erfolgreich durchgeführte $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindungsumlagerung als Methode zur Etablierung einer steroidalen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung. Allerdings kam eine Einführung dieser Funktionalität vor einem 5 β / 5 α -Inversionsschritt nicht in Frage, da die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung die Hydrierungsbedingungen nicht toleriert^[75]. Um 5 α - $\Delta^{14,15}$ -Gallensäurederivate zu synthetisieren, muß die 5 β / 5 α -Inversion der Doppelbindungseinführung vorausgehen.

4.3.3.1 Synthese eines 7-Hydroxy-5 α -Cholans

Bei der Suche nach einem geeigneten Edukt für diese Strategie fand sich das 5 α -3-Keton **90**, welches bereits 1969 von *Mitra* und *Elliott* durch Erhitzen von Methylcholol **26** in siedendem p-Cumol und Anwesenheit von *Raney*-Nickel dargestellt werden konnte^[133] (Schema 49).

Schema 49: *Raney Nickel Isomerisierung*

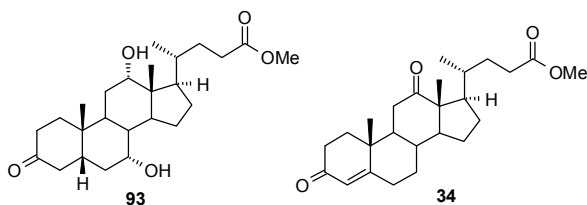


a) *Raney*-Nickel, p-Cumol, 180°C, 18h, **90** : 12 - 14%, **91** : 18 - 20%, **92**: 7%

Durch die regioselektive Eliminierung der 7-Hydroxygruppe des 5 α -3-Ketons **90**, wie sie beim 5 β -System möglich ist, sollte gezielt die $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung etablierbar sein. Diese sollte dann nachfolgend über das $\Delta^{8,14}$ -Intermediat in das $\Delta^{14,15}$ -System umgelagert werden. Nebenbei stellt diese 5 β / 5 α -Isomerisierungsvariante eine deutliche Verkürzung der bisher genutzten Enon-Hydrierung-Route dar. Bei der Durchführung dieser Reaktion

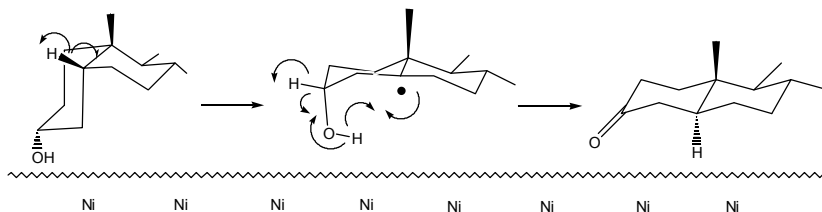
gewann man ein sehr viel komplexeres Produktgemisch als in der Literatur angegeben. Unglücklicherweise fand sich als das Hauptprodukt der Reaktion mit 30% Ausbeute das 5 β -Diastereomere **93** (Abbildung 13) des gewünschten 7-Hydroxy-5 α -cholates **90**, das selbst nur in einer Ausbeute von 10% gebildet wurde. Die säulenchromatographische Auftrennung der Rohmischung gestaltete sich darüberhinaus als überaus aufwendig. Zur genaueren Untersuchung der Reaktion wurde Methylcholol **26** mit verschiedenen Aktivitätsstufen von *Raney*-Nickel in siedendem p-Cumol umgesetzt. Die Aktivitätsstufe W2^[134] zeigte das übersichtlichste Umsatzverhalten. Die Untersuchung des zeitlichen Reaktionsverlaufes mittels ¹H-NMR-Spektroskopie führte zu der Erkenntnis, daß sich das Verhältnis von **90** zu seinem 5 β -Diastereomeren **93** nach 2h nicht mehr änderte. Die isolierbare Ausbeute an **90** stieg durch Verkürzung der Reaktionszeit und Verwendung des *Raney* Nickels W2 jedoch auf 20% an. Durch einen Wechsel zu einem niedriger siedenden Lösungsmittel wie p-Xylol und einer Reaktionstemperatur von 140°C wurde deutlich weniger α -Produkt erhalten. Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 240°C in siedenden α -Methylnaphthalin konnte ausschließlich das 5 β -Keton **93** isoliert werden. Um den Mechanismus der Reaktion etwas einzugrenzen, wurden die beiden Verbindungen **93** und **34** jeweils in siedendem p-Cumol mit *Raney*-Nickel umgesetzt (Abbildung 13).

Abb. 13: Untersuchung des Mechanismus der *Raney*-Nickel Inversion



Das Enon **34** wurde dabei ausschließlich zum β -Isomeren **36** reduziert. Bei der *Raney* Nickel-Isomerisierung kann demnach ein zu **34** analoges System nicht intermediär aus Methylcholol gebildet und nachfolgend zu **90** mit dem am Nickel adsorbierten Wasserstoff reduziert werden. Das 5 β -3-Keton **93** dagegen zeigte überhaupt keinen Umsatz, folglich kann auf dieser Stufe keine direkte Isomerisierung stattfinden, der Oxidation an C-3 muß der Inversionsschritt also vorausgehen.

Denkbar ist die direkte thermische Überführung von Methylcholol **26** in ein 5-Radikal, welches, katalysiert durch die Metalloberfläche, einer internen Transfer-Hydrierung unterliegt^[135] (Schema 50).

Schema 50: Möglicher Mechanismus der Raney-Nickel-Inversion

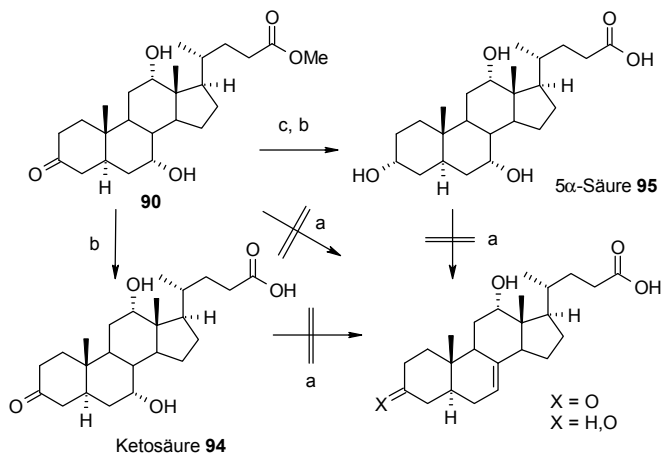
Die erhaltene $5\alpha / 5\beta$ Diastereomerenmischung wäre dann als Folge einer unselektiven Übertragung von Wasserstoffradikalen sowohl aus dem Lösungsmittel wie auch von der Katalysatoroberfläche auf den Kohlenstoff 5 zu deuten. Aufgrund dieser Überlegungen und der extremen Bedingungen der Reaktion erschien ein weiterer Optimierungsversuch wenig erfolgversprechend. Ungeklärt bleibt, warum in verschiedenen Publikationen das Auftreten des 5β -3-Ketons **93** nicht beschrieben wurde, während es unter den hier angegebenen Bedingungen stets als Hauptprodukt entstand.

Obwohl der synthetische Nutzen dieser Methode durch die hochkomplexe, schwer trennbare Produktmischung stark eingeschränkt war, konnte die generelle Durchführbarkeit des Eliminierungsansatzes mit den erhaltenen Mengen an 5α -3-Keton **90** im folgenden überprüft werden.

4.3.3.2 Versuche zur Etablierung einer Δ^7 -Doppelbindung

Die gute chemische Differenzierbarkeit der drei Hydroxygruppen bei den 5β -Cholanen^[34,61] fand bereits Anwendung bei der selektiven Transformation von Cholsäure **16** in Apocholsäure (Schema 5). Für den Fall der 5α -Cholane wie **90** lag keine vergleichbare Literatur vor. Der Versuch der Einführung einer Δ^7 -Doppelbindung durch Behandlung des 5α -7-Alkohols **90** mit Zinkchlorid ist in Schema 51 dargestellt^[136].

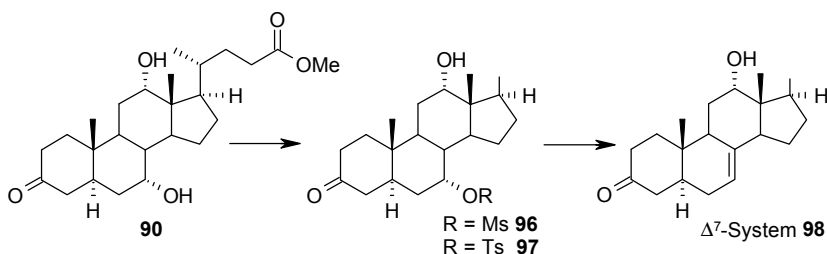
Schema 51: Zinkchlorid-Eliminierungsversuche



a) ZnCl_2 , Aceton, 70°C ; b) KOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{DCM}$, 50°C , 72%; c) L-Selektid[®], THF, -78°C , 65%

Beim Versuch, die 7-Hydroxygruppe aus **90** analog den 5β -Cholanen (vgl. Schema 5) zu eliminieren, konnte kein Umsatz festgestellt werden. Das Edukt **90** wurde dafür nach einstündigem Erhitzen mit Zinkchlorid in Aceton langsam bei 70°C eingedampft. Diese Prozedur wurde bis zu neunmal wiederholt und nacheinander insgesamt 12 eq Zinkchlorid zugegeben. Um eine bessere Ähnlichkeit der Funktionalitäten im Vergleich zur Cholsäure **16** zu erreichen^[34], wurde **90** Verseifungsbedingungen unterzogen und die Ketosäure **94** erhalten. Auch hier wurde nach Behandlung mit ZnCl_2 kein Umsatz festgestellt. Die Reduktion von **90** mit L-Selektid[®] und nachfolgende Verseifung zur 5α -Cholsäure **95** lieferte ebenfalls keine eliminierungsfähige Verbindung. Es zeichnete sich also bereits ab, daß die 5α -Cholane ein grundsätzlich anderes Verhalten als die entsprechenden 5β -Cholane zeigen.

Nun wurde der Versuch unternommen, selektiv eine Fluchtgruppe am Kohlenstoff 7 des 7-Hydroxy- 5α -cholates **90** zu etablieren. Da diese Hydroxygruppe sterisch leichter zugänglich als die 12-Hydroxygruppe sein sollte, erschien eine Differenzierung der beiden Hydroxygruppen möglich (Schema 52).

Schema 52: Versuche zur Etablierung einer Δ^7 -Doppelbindung

Die Eliminierungsversuche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tab. 8: Versuche zur Synthese eines Eliminierungsproduktes

Eintrag:	Bedingungen:	Temp.:	Produkt:	Ausbeute:
1	1.2 eq MsCl, 1.2 eq Et ₃ N, DCM ^[137]	-78°C ⇒ RT	Δ^7 98	10%
2	2 eq MsCl, 2 eq Et ₃ N, DCM,	-78°C ⇒ RT	7-Mesyilat 96	50%
3	5 eq MsCl, Pyridin	-78°C ⇒ RT	7,12-Dimesylat	71%
4	3 eq. TsCl, Pyridin ^[138]	RT	Δ^7 98	<20%, Umsatz 50%
5	2.6 eq TsCl, DMAP, Pyridin, μ -Welle		Δ^7 98	25%

Bei der Verwendung von Mesylat als Fluchtgruppe wurden neben den jeweils aufgeführten Produkten mehrfach ungesättigte Systeme und Doppelbindungsisomere in den Produktgemischen gefunden (Einträge 1 bis 3). Eine befriedigende Differenzierung der Hydroxygruppen an C-7 und C-12 konnte nicht erreicht werden, dennoch konnte das 7-Mesyilat in moderaten Ausbeuten bei Verwendung eines leichten Überschusses an Mesylchlorid und einer Reaktionszeit von mehreren Tagen bei RT erhalten werden (Eintrag 3).

Bei den Untersuchungen zum Tosylat als Fluchtgruppe am C-7 konnte in keinem Fall das 7-Tosylat isoliert werden, sondern nur direkt das Δ^7 -Olefin **98** (Einträge 4 und 5). Bei Verwendung der Labormikrowelle als Wärmequelle konnte dabei nach nur 20 min. das Δ^7 -Produkt **98** in allerdings schlechten Ausbeuten erhalten werden (Eintrag 5)

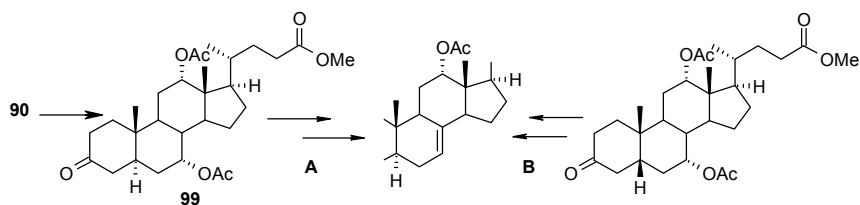
Die Untersuchungen zur Eliminierung von Methylsulfonsäure aus dem 7-Mesyilat **96** sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Eliminierungsversuche des 7-Mesylates **96**

Eintrag:	Bedingungen:	Temp.:	Produkt:	Ausbeute:
1	2 eq KOtBu, Et ₂ O	RT	-	Zersetzung
2	2 eq KOtBu, DMSO	RT	-	Zersetzung
3	5 eq DBU, Toluol, 3 d	Rückfluß	Δ^7 98	25%
4	10 eq DBU, Toluol, 3 d	Rückfluß	Δ^7 98 und Spuren Δ^6	40%

Auch bei dieser Eliminierungsreaktion war eine Vielzahl von Nebenprodukten und darüberhinaus Zersetzung zu beobachten. Als bestes Ergebnis zeigte sich das Erhitzen des 7-Mesylates **96** in Toluol mit einem deutlichen Überschuß der Amidinbase DBU über mehrere Tage (Eintrag 4). Die Ausbeute am Δ^7 -Produkt **98** war allerdings trotzdem mit 40% eher gering.

Bevor über Umlagerungsversuche am Δ^7 -Produkt **98** gesprochen wird, sollen noch kurz zwei Ansätze zur Verbesserung der Synthese von **98** erörtert werden. Da zu vermuten war, daß die schlechten Ausbeuten in erster Linie durch den fehlenden Reaktivitätsunterschied der Hydroxygruppen 7 und 12 zu erklären waren, sollte der grundsätzliche Zugang zu einem dem 7-Hydroxy-5 α -cholat **90** analogen, C-12 geschützten und an C-7 eliminierungsfähigem System überprüft werden. Die Strategie, **90** an C-7 und C-12 zu acylieren und die 7-Acetatgruppe selektiv zu verseifen führte ausschließlich zur Hydrolyse der 24-Methylesterfunktionalität (Schema 53, Weg A). Die Synthese des 5 β -Diastereomeren von 7-Hydroxy-5 α -cholat **90**, der nachfolgenden selektiven Deacylierung an C-7, die an 5 β -Cholanen eigentlich möglich sein sollte, und anschließenden 5 β / 5 α -Inversion führte ebenfalls nicht zum Erfolg^[139] (Schema 53, Weg B). Bei den Verseifungsversuchen zeigte sich, daß die Reaktion wiederum nach Hydrolyse des 24-Methylesters zum Stillstand kam.

Schema 53: Syntheseidee zum geschützten Δ^7 -5 α -Cholan

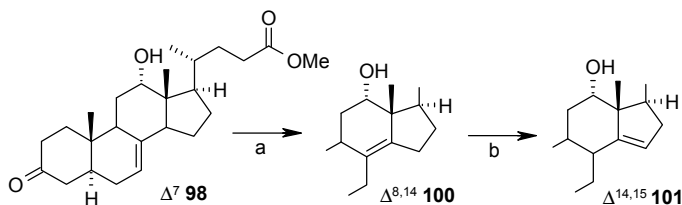
Bevor umfangreichere Optimierungsversuche zur Eliminierung aus dem ungeschützten Diol **90** vorgenommen wurden, war eine Überprüfung der Möglichkeit der Etablierung ei-

ner $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung durch Doppelbindungsumlagerung des Δ^7 -5 α -Cholans **98** notwendig.

4.3.3.3 Umlagerungsversuche des Δ^7 -5 α -Cholans **98**

Das Δ^7 -5 α -Cholan **98** wurde wie bereits beschrieben in Chloroform gelöst und für 4h mit Chlorwasserstoff begast (vgl. Abschnitt 4.1.2). Bei Durchführung der Reaktion bei -78°C konnte nur eine geringfügige Umlagerung von **98** in das $\Delta^{8,14}$ -Isomere **100** festgestellt werden. Führt man die Reaktion jedoch bei 0°C durch, so fand sich neben geringfügiger Zersetzung des Eduktes das $\Delta^{8,14}$ -Produkt **100** in einem 1 : 1 Verhältnis zum Edukt **98**. Das gewünschte $\Delta^{14,15}$ -Produkt **101** konnte erst durch eine Begasung dieses Gemisches mit Chlorwasserstoff bei -78°C erhalten werden. Leider ließen sich die guten Umlagerungsausbeuten des 5 β -Systems **17** nicht auf das $\Delta^{8,14}$ -5 α -Cholan **100** übertragen, nur ein 1:2:1 Gemisch der Δ^7 -, $\Delta^{8,14}$ - und $\Delta^{14,15}$ -Produkte **98**, **100** und **101** konnte isoliert werden (Schema 54).

Schema 54: Umlagerung des Δ^7 -5 α -Cholans **98**



a) HCl, CHCl_3 , 4h, 0°C , 1:1 Mischung Δ^7 und $\Delta^{8,14}$; b) HCl, CHCl_3 , 4h, -78°C , 1:2:1 Mischung der Δ^7 -, $\Delta^{8,14}$ - und $\Delta^{14,15}$ -Isomere **98**, **100** und **101**

Die Chlorwasserstoff-katalysierte $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Umlagerung erwies sich somit im Prinzip auf die 5 α -Systeme übertragbar und trotz eines Ausbeuteverlustes als mögliche Schlüsselreaktion geeignet.

Da sich jedoch an dieser Stelle abzeichnete, daß durch Anhäufung von Reaktionen mit äußerst geringen Ausbeuten und gleichzeitig hohen Trennproblemen nicht ausreichende Mengen an $\Delta^{14,15}$ -5 α -Gallensäurederivaten zugänglich sein würden, wurde zusätzlich nach einem besseren Zugang Ausschau gehalten.

4.3.4 Enzymatische Reduktion eines $\Delta^{3,4}$, $\Delta^{14,15}$ -Dienons

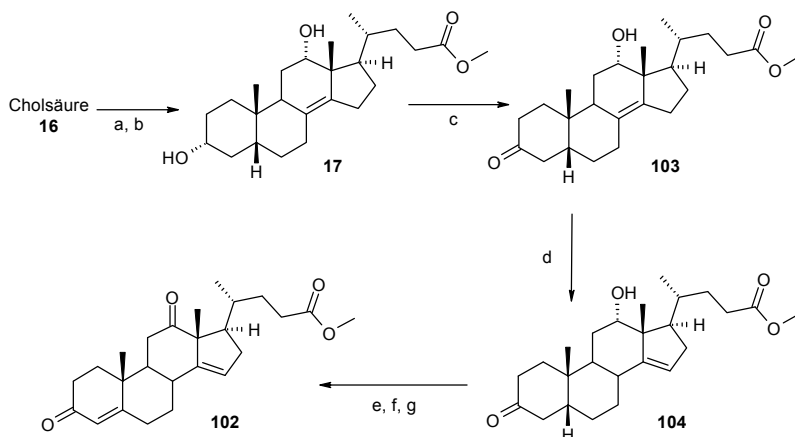
Die Unvereinbarkeit von der zur 5 β / 5 α -Inversion nötigen Hydrierung und einer im System vorhandenen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung kann einerseits durch Umkehr der syntheti-

schen Reihenfolge der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindungsetablierung und der $5\beta / 5\alpha$ -Inversion begegnet werden. Viel näherliegend war es jedoch, eine Inversionsmethode auszuarbeiten, die die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung nicht angreift. Hier bot sich die oben bereits erwähnte enzymatische Reduktion an.

4.3.4.1 Synthese des $\Delta^{3,4}, \Delta^{14,15}$ -Dienons

Ein Edukt für die enzymatische Reduktion konnte ähnlich der bekannten Route zum Enon **34** synthetisiert werden (Schema 55).

Schema 55: Synthese des $\Delta^{14,15}$ -Enons **102**



a) ZnCl_2 , Aceton, Rückfluß; b) Amberlyst[®] 15, Methanol, RT, 98% über beide Stufen; c) TEMPO, DCM, 0°C, 95%; d) HCl, Chloroform, -78°C, 24%; e) PCC, SiO_2 , NaOAc, DCM, **105**: 95%; f) PTAB, THF, 0°C, **106**: 88%; g) LiBr, Li_2CO_3 , DMF, 90°C, 76%

Cholsäure **16** wurde wie bekannt durch Eliminierung von Wasser zur Apocholsäure transformiert und verestert. Im Gegensatz zu den bisherigen Ansätzen wurde nun selektiv mit TEMPO die 3-Hydroxygruppe zum Keton oxidiert^[106] und nachfolgend den Umlagerungsbedingungen in Chloroform mit Chlorwasserstoff ausgesetzt. Die erhaltenen $\Delta^{8,14}$ - und $\Delta^{14,15}$ -Isomere von **103** und **104** waren chromatographisch deutlich besser handzuhaben als die entsprechenden Diole **17** und **18**. Die Ausbeute für die Umlagerung war für Ansatzgrößen von 50-100 mmol mit 24% normal. Nach Oxidation der freien Hydroxygruppe wurde das $\Delta^{14,15}$ -System in den bekannten Stufen zum $\Delta^{14,15}$ -Enon **102** transformiert.

4.3.4.2 Enzymatische Reduktionsversuche

Wie im Fall des gesättigten Enons **34** wurde das $\Delta^{14,15}$ -Enon **102** mit den 14 verschiedenen 5α -Reduktasestämmen umgesetzt (vgl. Tabelle 6). Leider konnte in keinem der Fälle ein mögliches Reduktionsprodukt beobachtet werden. Diese Beobachtung unterstreicht das allgemeine Problem der Substratspezifität bei enzymatischen Reaktionen und begründet sicherlich die Notwendigkeit für solide chemische Alternativen zu biologischen Syntheseansätzen.

4.3.5 Versuche zur Umlagerung der $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung

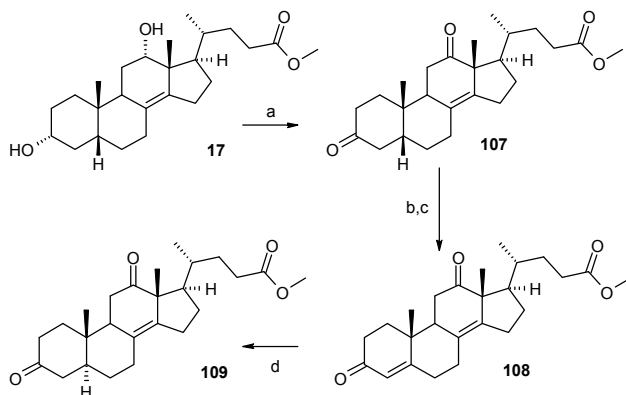
Da sich gezeigt hatte, daß die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung einerseits zu Problemen bei der $5\beta / 5\alpha$ -Inversion über Hydrierung führte, daß andererseits jedoch die nachträgliche Einführung dieser Doppelbindung nicht im befriedigenden Umfang gelöst werden konnte, wurde über eine Schutzgruppe dieser Funktionalität nachgedacht. Im Arbeitskreis *Winterfeldt* waren verschiedene Techniken zur direkten Schützung bereits ausführlich untersucht worden, hatten sich jedoch als unpraktikabel herausgestellt^[140]. Da sich aber eine hohe Stabilität der $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung gegenüber den Hydrierungsbedingungen vermuten ließ und die Überführung der $\Delta^{8,14}$ - in die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung wiederum möglich war (vgl. Abschnitt 4.3.3.3), bot sich bei den Gallensäuren die Möglichkeit, die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung in der $\Delta^{8,14}$ -Position „zu verstecken“. Der Versuch, die *Raney-Nickel*-Inversion (vgl. Abschnitt 4.3.3.1) mit einer im Substrat enthaltenen $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung, z.B. bei Apocholsäuremethylester **17** durchzuführen, gelang jedoch nicht. Zwar traten nach dem Erhitzen mit dem Nickel Katalysator die charakteristischen Verschiebungen der tetrasubstituierten Doppelbindung im ^{13}C -NMR-Spektrum noch auf, die Inversion des C-5 konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

4.3.5.1 Synthese eines Eduktes für die Umlagerungsreaktion

Verschiedene an den Positionen 3 und 12 zum Keton oxidierte Gallensäurederivate hatten sich bisher durch gute präparative Handhabbarkeit und hohe Kristallisationsneigung ausgezeichnet. Daher wurde das $\Delta^{8,14}$ -Diol **17** zum $\Delta^{8,14}$ -Diketon **107** oxidiert und durch die Bromierungs / Eliminierungssequenz zum $\Delta^{8,14}$ -Enon **108** transformiert (Schema 56):

Die Hydrierung des Enons **108** konnte dabei in gewohnt guten Ausbeuten unter vollem Erhalt der $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung durchgeführt werden. Damit stand mit Verbindung **109** ausgehend von Cholsäure **16** in sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 30% ein gut zugängliches $\Delta^{8,14}$ - 5α -System zur Verfügung.

Schema 56: Synthese des $\Delta^{8,14}$ -5 α -Diketons **109**

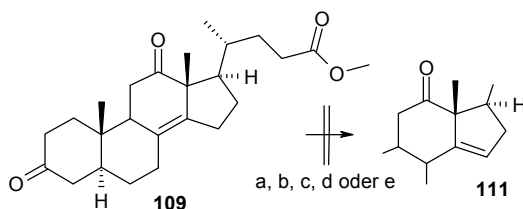


a) PCC, SiO₂, NaOAc, DCM, 78%; b) PTAB, THF, 0°C, **110**: 74%; c) LiBr, Li₂CO₃, DMF, 90°C, 74%; d) 40 mol% (PPh)₃Rh(I)Cl, Benzol / EtOH, 3bar H₂, 3d, RT, 72%

4.3.5.2 Versuche zur Umlagerung des C-12-Ketons

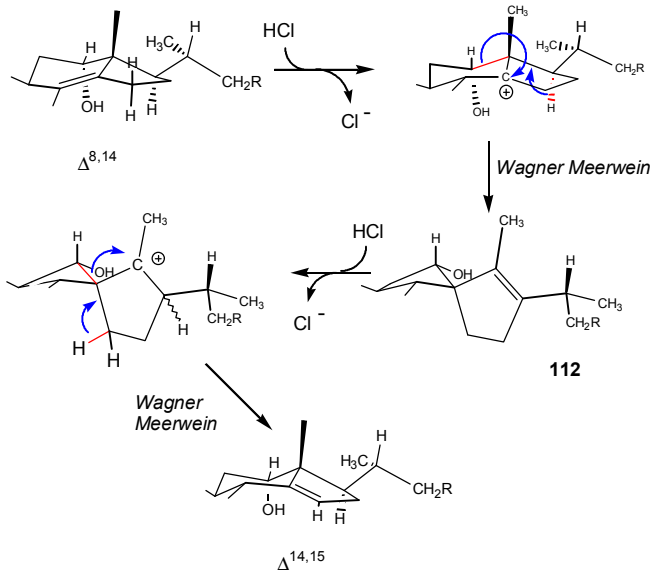
Das $\Delta^{8,14}$ -5 α -System **109** wurde in Chloroform gelöst und bei verschiedenen Temperaturen mit Chlorwasserstoff begast. In diesem Fall konnte aber selbst bei auf bis zu acht Stunden ausgedehnten Begasungszeiten keine Spur einer Umlagerung zum $\Delta^{14,15}$ -Isomeren **111** beobachtet werden (Schema 57).

Schema 57: Umlagerungsversuche am $\Delta^{8,14}$ -5 α -System **109**



a) HCl, CHCl₃, -78°C, 2h \Rightarrow 8h; a) HCl, CHCl₃, -30°C, 2h \Rightarrow 8h; c) HCl, CHCl₃, 0°C, 2h \Rightarrow 8h; d) HCl, Et₂O, -30°C, 2h \Rightarrow 8h; e) HCl, Et₂O, -30°C, 2h \Rightarrow 8h

Dieses Ergebnis war überraschend, da sich diese Umlagerung bisher als sehr verlässliche, wenn auch in relativ schlechten Ausbeuten verlaufende Reaktion erwiesen hatte. Eine genauere Betrachtung des Mechanismus dieser Umlagerung schien deshalb notwendig. Die möglichen verschiedenen Einzelschritte dieser Reaktion sind anhand der C-D-Ringe in Schema 58 dargestellt.

Schema 58: Doppelbindungsisomerisierung durch doppelte Wagner-Meerwein-Umlagerung

Diese Darstellung stützt sich auf eine Reihe von Intermediaten, die an verschiedenen ähnlichen Systemen aus der Reaktionslösung isoliert werden konnten^[37,38,39,40]. Zuerst bildet sich vermutlich das bereits erwähnte *cis*-Additionsprodukt mit Chlorwasserstoff von der β -Seite des Moleküls an die $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung (vgl. Abschnitt 4.1.2). Nachfolgend entsteht intermediär unter Chloridausstoß das 14-Kation. Durch *Wagner-Meerwein*-Umlagerung der steroidalen C-12-C13- σ -Bindung zum C-14 und nachfolgender Deprotonierung am C-17 entsteht das ungesättigte Spirosystem **112**. Die tetrasubstituierte Doppelbindung dieses Intermediates bietet wieder einen Angriffspunkt für eine Addition von Chlorwasserstoff. Dieser Addition folgt erneut der Ausstoß von Chlorid und eine zweite *Wagner-Meerwein*-Umlagerung zum $\Delta^{14,15}$ -Produkt. Vor allem die zweite Chlorwasserstoffaddition und die nachfolgende *Wagner-Meerwein*-Umlagerung konnte durch die an einigen Systemen beobachtete Racemisierung am C-17 untermauert werden. In diesem Additionsschritt ist nicht unbedingt eine Seitenselektivität zu erwarten, ein Verlust der C-17-Stereochemie erscheint demnach plausibel.

Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der Umlagerung des $\Delta^{8,14}$ -Diketons **109** im Vergleich zum $\Delta^{8,14}$ -12 α -Hydroxy System **100** liefert der Vergleich der berechneten Bildungsenthalpien der im Reaktionsverlauf auftretenden Spiro-Intermediate analog **112** der Verbindungen **109** und **100**. Beim Spirointermediat des $\Delta^{8,14}$ -Diketons **109** wurde eine um etwa 4 kcal/mol höhere Ringspannung durch das zusätzliche sp^2 -Zentrum im

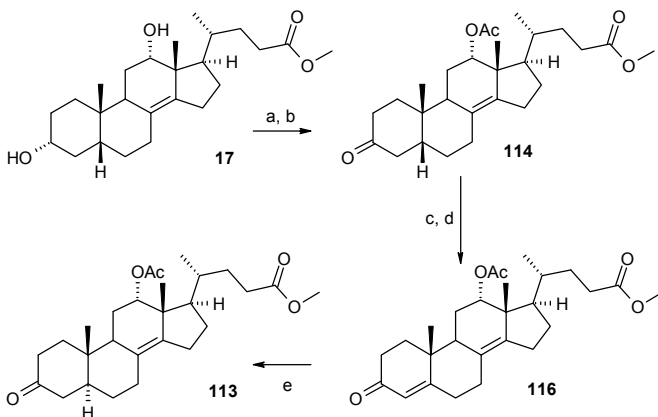
Vergleich zum Spirointermediat der Verbindung **100** berechnet^[141]. Dieser Energieunterschied ist zwar sehr klein, da die Ausbeute der Umlagerung jedoch selbst in idealen Fällen nicht sehr hoch ist, findet sich hier ein möglicher Erklärungsansatz.

Um den Grund für das Ausbleiben der Umlagerung weiter zu untersuchen, sollte in den Folgeversuchen das sp^2 -Zentrum am Kohlenstoff 12 gar nicht erst eingeführt oder aber nachträglich wieder abgebaut werden.

4.3.5.3 Versuche zur Umlagerung des C-12-Acetats

Aus dem $\Delta^{8,14}$ -Diol **17** wurde über die bekannte Route das $\Delta^{8,14}$ -5 α -12-Acetat **113** aufgebaut, welches im Gegensatz zum $\Delta^{8,14}$ -Diketon **109** über einen sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff 12 verfügt (Schema 59).

Schema 59: Synthese von $\Delta^{8,14}$ -5 α -12-Acetat **113**



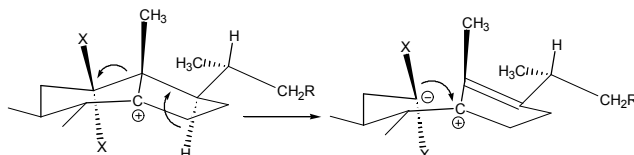
a) TEMPO, DCM, RT, 95%; b) Ac₂O, DMAP, Pyridin, RT, 54%; c) PTAB, THF, 0°C, **115**: 38%; d) LiBr, Li₂CO₃, DMF, 90°C, 31%; e) 40 mol% (PPh)₃Rh(I)Cl, Benzol/EtOH, 3bar H₂, 3d, RT, 49%

Die Synthese verlief durchgehend relativ schlecht, allerdings wurden auch keinerlei Optimierungsversuche unternommen. Das $\Delta^{8,14}$ -5 α -12-Acetat **113** wurde den üblichen Umlagerungsbedingungen ausgesetzt. Allerdings konnte nur bei -78°C in Chloroform überhaupt ein Produkt isoliert werden, bei höheren Temperaturen oder in anderen Lösungsmitteln fand keine Reaktion statt. Die Ausbeute belief sich auf 2%, d.h. die Reaktion war synthetisch so nicht nutzbar. Die Vermeidung eines sp^2 -Zentrums an der Position 12 schien demnach zwar tatsächlich vorteilhaft für die Umlagerung zu sein, war offensichtlich jedoch nicht der Hauptgrund für das Ausbleiben einer Umlagerung beim $\Delta^{8,14}$ -Diketon **109**.

4.3.5.4 Versuche zur Umlagerung eines C-12-Thioketals

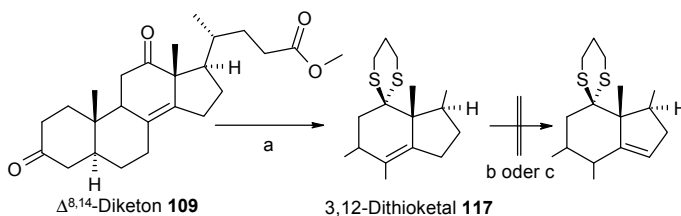
Setzt man die anionische *Wagner-Meerwein*-Umlagerung als Schlüsselreaktion bei der $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Isomerisierung voraus, so findet sich eine weitere Optimierungsmöglichkeit dieser Reaktion in der Stabilisierung eines möglichen anionischen Zentrums am C-12 (Schema 60).

Schema 60: Mögliches Auftreten anionischer Teilladungen bei der *Wagner-Meerwein*-Umlagerung



Zur Überprüfung, ob die Stabilisierung eines möglichen anionischen Charakters am Kohlenstoff 12 der Umlagerungsreaktion zuträglich war, wurde das Sechsringthioketal **117** synthetisiert^[142]. Leider zeigte auch dieses System bei Behandlung mit Chlorwasserstoffgas in Chloroform keine Neigung zur Umlagerung zum gewünschten $\Delta^{14,15}$ -Produkt (Schema 61).

Schema 61: Umlagerungsversuche am 3,12-Dithioketal **117**



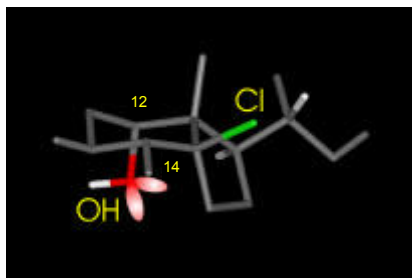
a) Propan-1,3-dithiol, DCM, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 62%; b) HCl , CHCl_3 , -78°C , 2h; c) HCl , CHCl_3 , 0°C , 2h

Diese Beobachtung widerlegt jedoch nicht direkt die These der Ausbeutesteigerung durch Anionenstabilisierung. Das zusätzliche Spirozentrum am C-12 könnte Probleme bei der Bildung des Spirointermediates analog **112** nach der ersten *Wagner-Meerwein*-Umlagerung verursachen und deshalb die Reaktion zu einem $\Delta^{14,15}$ -Produkt verhindern. Weitere Untersuchungen am 3,12-Dithioketal **117** wurden jedoch nicht vorgenommen.

4.3.5.5 Reduktionsversuche am C-12

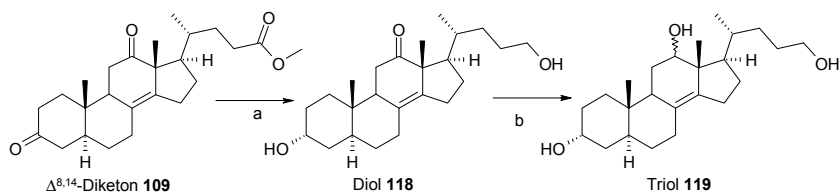
Die bisher erfolglosen Umlagerungsversuche an verschiedenen 5α -Gallensäurederivaten sprachen dafür, die bereits erfolgreich durchgeführte Variante der Reaktion am $\Delta^{8,14}$ -Alkohol **100** genauer zu untersuchen. Die Molekülgeometrie eines intermediären 14β -Chlorids (Abbildung 14) zeigt, wie die Anlagerung des großen Chloratoms und dessen sterische Wechselwirkung mit der 18 -Methylgruppe zu einem deutlich gekrümmten Molekül führt. Es wäre denkbar, daß die freien Elektronenpaare der 12α -Hydroxygruppe eine stabilisierende Wirkung auf den positiv polarisierten Kohlenstoff 14 ausüben und somit die weiteren Umlagerungsschritte begünstigen. Diese These ließe sich stützen, wenn der entsprechende 12β -Alkohol, dessen freie Elektronenpaare in keiner räumlichen Nähe zum C- 14 angeordnet sind, keine Umlagerungsneigung zeigen würde.

Abb. 14: günstige Anordnung der 12α -Hydroxygruppe zum C- 14



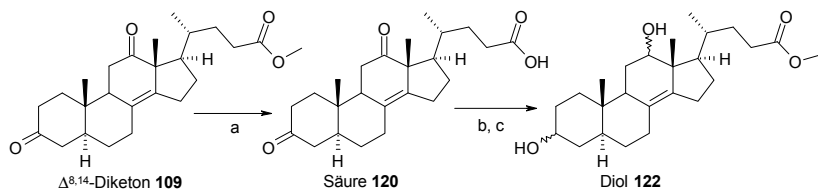
Die Synthese von **100** aus dem Δ^7 - 12α -Alkohol **98** (vgl. Schema 54) war aufgrund dessen unbefriedigender Zugänglichkeit nicht sinnvoll. Viel besser erschien die Synthese des $\Delta^{8,14}$ - 12α -Alkohols **100** oder eines ähnlichen Systems aus dem gut zugänglichen $\Delta^{8,14}$ -Diketon **109** durch Reduktion. Der direkte Versuch **109** durch Reduktion mit L-Selektrid[®] in ein 12α -System zu überführen ist in Schema 62 dargestellt.

Bei Zugabe von 3eq des Reduktionsmittels fiel nach etwa 30 min. ein brauner Niederschlag aus, der auch durch Zugabe von zusätzlichem Lösungsmittel oder Erhöhung der Temperatur nicht wieder in Lösung gebracht werden konnte. Nach Aufarbeitung und Isolierung stellte sich heraus, daß es sich bei diesem Niederschlag um das Diol **118** handelte, also überraschenderweise eine Reduktion des Ketons in der Position 12 stattgefunden hatte.

Schema 62: Reduktionsversuche mit Selektid[®]

a) 3 eq L-Selektid[®], -78°C \Rightarrow RT, oxidat. Aufarbeitung, 53%; b) 2 eq NaBH₄, MeOH, RT, 69%

Diese Verbindung lagerte wie erwartet bei Begasung mit Chlorwasserstoff nicht um, was sich mit der Beobachtung des Ausbleibens der Umlagerung am $\Delta^{8,14}$ -Diketon **109** deckt. Da das Diol **118** aufgrund seiner durch die hohe Polarität bedingten geringen Löslichkeit in THF nicht weiter mit L-Selektid[®] reduziert werden konnte, wurde es durch Umsatz mit Natriumborant in Methanol zum 12 α / 12 β -Diastereomergemisch des Triols **119** umgesetzt. Bei Begasung mit Chlorwasserstoff konnte jedoch keine erkennbare Umlagerung festgestellt werden, was an der schlechten Löslichkeit des Triols 119 in Chloroform liegen könnte. Um zu einer unpolaren Verbindung mit 12-Hydroxyfunktion zu gelangen, sollte das Diketon **109** erst verseift, dann direduziert und anschließend wieder verestert werden. (Schema 63).

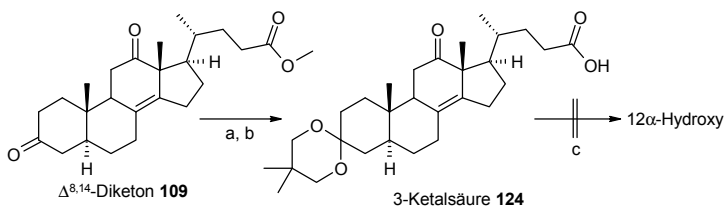
Schema 63: Reduktion der Säure **120**

a) LiOH, MeOH/H₂O/DCM, 95%; b) NaBH₄, MeOH, **121**: 49%; c) Amberlyst[®] 15, MeOH, 99%

Während bei Behandlung der Säure **120** mit L-Selektid[®] wieder kein an der Position 12 reduziertes Produkt isoliert werden konnte, führte die Reaktion mit Natriumborant in Methanol zu einer 30 : 70 Mischung der 12 α - und 12 β -Alkohole. Bei Behandlung des Veresterungsproduktes **122** mit Chlorwasserstoffgas in Chloroform konnte festgestellt werden, daß der 12 α -Alkohol in einer Ausbeute von 25% zum gewünschten $\Delta^{14,15}$ -Produkt umlagerte, während der 12 β -Alkohol nicht reagierte. Um selektiv den 12 α -Alkohol darzustellen, wurden Versuche unternommen, das $\Delta^{8,14}$ -Diketon **109** so zu verändern, daß durch die Behandlung mit L-Selektid[®] ein weniger polares Produkt als das Diol **118** ent-

stünde und die am wenigsten reaktive 12-Ketofunktion vor dem Ausfallen des Reaktionsproduktes diastereoselektiv umgesetzt werden könnte. Mit der Synthese des $\Delta^{8,14}$ -3-Ketals **123** wurde der Kohlenstoff 3 vor Reduktion geschützt. Durch Verseifung des Methylesters zur $\Delta^{8,14}$ -3-Ketalsäure **124** wurde auch diese Funktionalität vor Reduktion durch ein Boranatreagens wie L-Selektid[®] geschützt (Schema 64).

Schema 64: Reduktionsversuche an der 3-Ketalsäure **124**

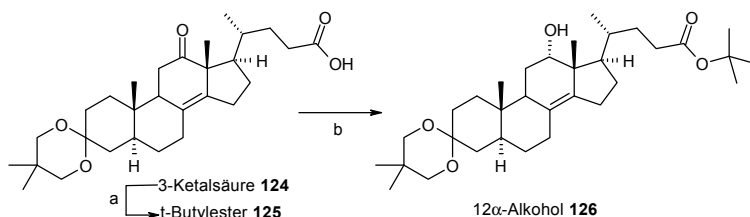


a) 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-dioxan, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, RT, **123**: 96%; b) LiOH, MeOH/ H_2O /DCM, 95%; c) 3 eq L-Selektid[®], -78°C , oxidat. Aufarbeitung

Obwohl sich die 3-Ketalsäure **124** deutlich unpolarer und sich damit als besser löslich in THF als die entsprechende Säure **120** zeigte, konnte bei Behandlung mit L-Selektid[®] nicht der erwartete 12 α -Alkohol isoliert werden.

Um die Esterfunktion auf eine andere Weise vor Reduktion zu schützen, wurde in schlechten Ausbeuten der *t*-Butylester **125** synthetisiert und damit eine reduktionsstabile Schutzgruppe etabliert (Schema 65). Dieser konnte in befriedigenden Ausbeuten zum 12 α -Alkohol **126** transformiert werden. Diese Variante wurde aber wegen des extrem hohen Aufwandes bei der Synthese des reduktionsfähigen Intermediates nicht weiter verfolgt. Da beide Schutzgruppen säurelabil waren, wäre die Durchführung der Chlorwasserstoff katalysierten Umlagerung in Anwesenheit dieser Gruppen wenig sinnvoll und eine vorhergehende Rückveresterung und Ketalsspaltung nötig gewesen.

Schema 65: Reduktion des *t*-Butylesters **126**



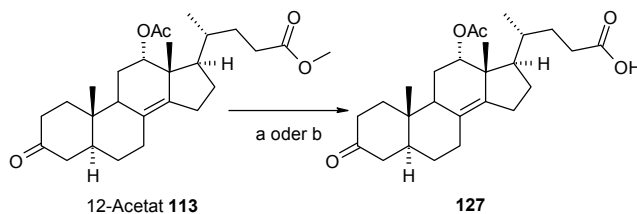
a) Et_3N , 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, DMAP, *t*-BuOH, Toluol, 35%; b) L-Selektid[®], THF, -78°C , 37%

Alle diese Beobachtungen zeigten, daß eine Etablierung des 12 α -Hydroxids aus dem 12-Keton nach der 5 β / 5 α Inversion eine Reihe von synthetischen Problemen mit sich brachte. Da kein wirklicher Grund bestand, die in Cholsäure ohnehin vorhandene 12 α -Hydroxygruppe vor der Inversion aufzugeben, sollte im folgenden die Synthese unter Erhalt der 12 α -Hydroxyfunktion neu erarbeitet werden.

4.3.5.6 Schutzgruppenfreie Synthese des 12-Hydroxy-Umlagerungs-Eduktes

Das Experiment, die freie 12-Hydroxygruppe auf einer frühen Stufe als Acetat zu schützen und nach der 5 β / 5 α -Inversion wieder zu entschützen, konnte schnell überprüft werden. Mit dem Acetat **113** (vgl. Schema 59) stand die entsprechende Schlüsselverbindung bereits zur Verfügung. Leider wirkte sich die hohe Reaktivität des Methylesters in Position 24 im Vergleich zur sterisch gehinderten Position 12 wieder negativ aus. So konnte unter Verseifungsbedingungen zwar innerhalb kurzer Zeit die entsprechende Säure isoliert werden, weiteres Erhitzen der Verbindung **127** mit KOH unter Rückfluß führte jedoch nicht zum 12-entschützten Produkt (Schema 66).

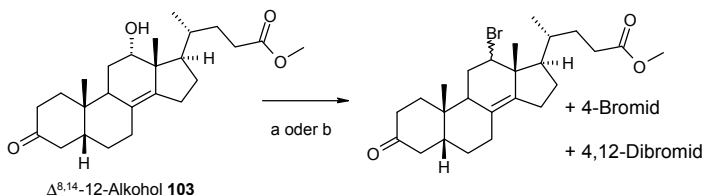
Schema 66: Verseifungsversuche am 12-Acetat **113**



a) 10eq LiOH, H₂O/MeOH/DCM, Rückfluß; b) 10eq KOH, H₂O/MeOH/DCM, Rückfluß

Die Synthese von 12 α -Alkohol **100** mit freier 12-Hydroxygruppe ohne den Einsatz von Schutzgruppen schien deshalb angebracht. Bei direkter Übertragung der Reaktionsbedingungen der Sequenz aus Bromierung und Eliminierung stellte sich die freie Hydroxygruppe als Hindernis heraus. Sowohl bei der Bromierung mit PTAB wie auch unter klassisch sauren Bromierungsbedingungen konnten schlecht reproduzierbare und lediglich geringe Ausbeuten des gewünschten Ketobromids erhalten werden. Stattdessen fielen interessanterweise Diastereomergemische der 12-Bromide sowie der 4,12 Dibromide als Hauptprodukte an (Schema 67).

Schema 67: Bromierungsversuche bei freier 12-Hydroxygruppe

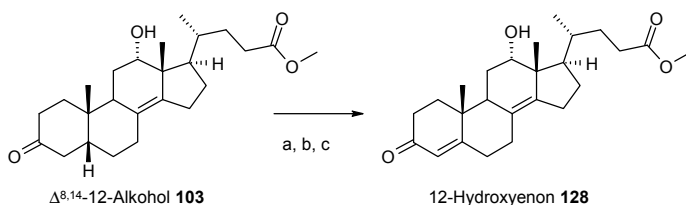


a) PTAB, THF, 0°C; b) Br₂, HBr, AcOH, RT

Die Ausbeuten des gewünschten 4-Bromids variierten dabei stark 10 und 30%, so daß die bereits in Abschnitt 4.2.2 ausführlich erläuterten alternativen Verfahren für die Transformation des Ketons zum Enon auf ihre Anwendbarkeit hin untersucht wurden.

Die Deprotonierung des Ketons gefolgt von einer α -Selenierung und nachfolgender Oxidation und syn-Eliminierung verlief zwar sehr sauber, dennoch konnten bei verschiedenen Reaktionsläufen nur sehr geringe Ausbeuten des Enons **128** isoliert werden (Schema 68).

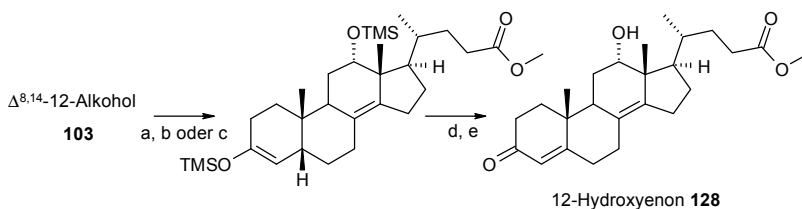
Schema 68: Enonsynthese durch α -Selenierung



a) LDA, THF, -78°C; b) PhSeBr; c) NaIO₄; Eintopfreaktion, 5-10% Ausbeute

Die Untersuchung der Oxidationsmethode nach *Saegusa* über die entsprechenden Silylenolether brachte eine Ausbeute von 20% (Schema 69). Da die Ausbeute dieser Reaktion dennoch nicht befriedigend war, wurden einige Optimierungsversuche unternommen.

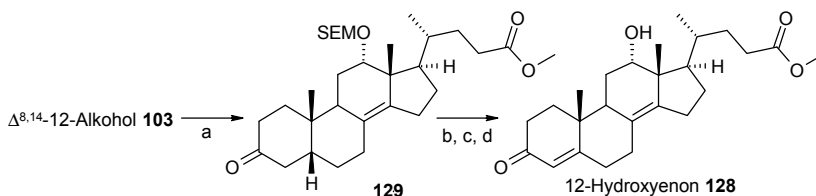
Schema 69: Enonsynthese nach Saegusa



a) TMSOTf, Et₃N, Benzol; b) LDA, THF, -78°C, dann TMSCl, -78°C bis 0°C; c) LDA, HMPA, -78°C, dann TMSCl, -78°C bis 0°C, d) Pd(OAc)₂, CH₃CN, RT; e) HCl_{aq}, MeOH; Eintopfreaktion, a) 20% b) 32% c) 30%

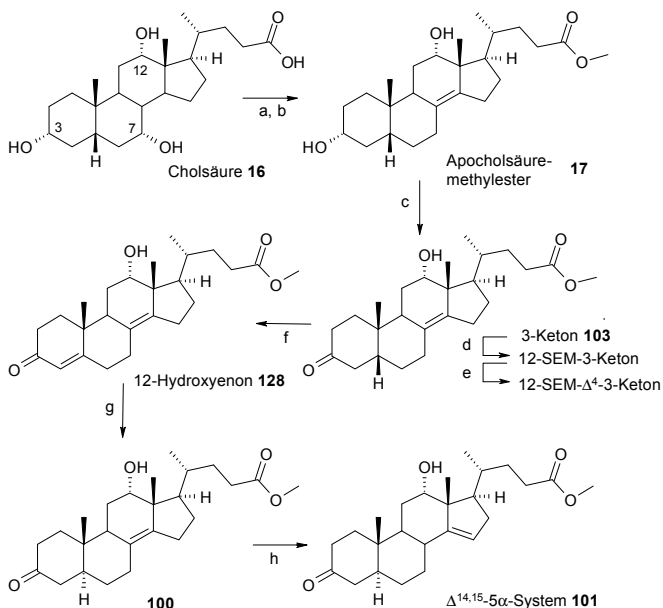
Die Herstellung des bis-silylgeschützten Intermediates durch Deprotonierung mit LDA und anschließender Zugabe von TMSCl ließ sich die Ausbeute der Reaktion deutlich steigern. Die Verwendung des Kosolventes HMPA resultierte nicht in verbesserten Ausbeuten an Produkt. Die Annahme lag nah, daß der relativ unbefriedigende Reaktionsverlauf ebenfalls eine Folge des Vorhandenseins der freien Hydroxygruppe bzw. der schlechten Löslichkeit des entsprechenden Dianions war. Wegen der deutlich höheren Acidität einer Hydroxygruppe im Vergleich zu einem Keton war an die Bildung eines Enolat-Monoanions nicht zu denken. Um die 12-Hydroxygruppe temporär zu schützen, wurde sie mit verschiedenen zu dem 24-Methylester orthogonalen Schutzgruppen umgesetzt. Eine spätere Abspaltung sollte also, anders als im Falle des 12-Acetats, möglich sein. Hier boten sich Verbindungen auf der Basis von Silizium mit geringer sterischer Hinderung wie TMS oder TES^[143] bzw. auf der Basis gemischter Acetale wie SEM und MOM^[144] an. Der TMS-Ether ließ sich dabei gut generieren, zerfiel jedoch bereits bei der Aufarbeitung zum großen Teil. Der TES-Ether bildete sich nur in unbefriedigenden Ausbeuten und ließ eine erfolgreiche Herstellung anderer, sterisch anspruchsvollerer Siliziumether wie TIPS- und TBDMS-Ether unwahrscheinlich erscheinen. Mit MOMCl bildete sich das gemischte Acetal in schlechten Ausbeuten^[145]. Das SEM-Acetal war dagegen in guten Ausbeuten herstellbar^[146]. Die Entfernung der SEM-Schutzgruppe, die vor weiteren Transformationen untersucht wurde, konnte allerdings nicht auf die übliche Weise mit TBAF erreicht werden^[147]. Die Behandlung mit katalytischen Mengen BF₃·Et₂O spaltete die Schutzgruppe jedoch quantitativ wieder ab^[148]. Nachdem also eine geeignete Schutzgruppe gefunden war, wurde das SEM-geschützte Keton **129** den oxidativen Bedingungen nach Saegusa ausgesetzt und nachfolgend mit BF₃·Et₂O behandelt. Die Ausbeute am gewünschten ungesättigten Keton **128** belief sich bei dieser Variante über alle Stufen ausgehend vom 12-Alkohol **103** auf 50% (Schema 70).

Schema 70: SEM-Variante der Saegusa Oxidation



a) SEMCl, (i-Pr)₂NEt, TBAI, DCM b) LDA, THF, -78°C, dann TMSCl, -78°C \Rightarrow 0°C; c) Pd(OAc)₂, CH₃CN, RT; d) BF₃Et₂O, 50% über alle Stufen

Nachdem das Enon **128** nun also in ausreichenden Mengen zur Verfügung stand, wurde der Syntheseweg zum $\Delta^{14,15}$ -12-Hydroxy-5 α -Cholan **101** weiter untersucht. Das Enon **128** ließ sich in ungewohnt schlechten Ausbeuten hydrieren. Die Begasung mit Chlorwasserstoff lieferte aber mit den gewohnt moderaten Ausbeuten das $\Delta^{14,15}$ -System **101** dennoch in solchen Mengen, daß der Einsatz dieses Intermediates für die Synthese von Cephalostatinanaloga auf der Basis von Gallensäuren möglich erschien. Diese letzten Stufen finden sich im Schema 71 in der nocheinmal zusammengefaßten achtstufigen Gesamtsynthese des $\Delta^{14,15}$ -5 α -Cholans **101**.

Schema 71: Synthese des $\Delta^{14,15}$ -5 α -Systems **101**

a) ZnCl_2 , Aceton, Rückfluß; b) Amberlyst[®] 15, Methanol, RT, 98% über beide Stufen; c) TEMPO, DCM, 0°C, 95%; d) SEMCl, (*i*-Pr)₂NEt, TBAI, DCM; e) LDA, THF, -78°C, dann TMSCl, -78°C \Rightarrow 0°C, dann $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, CH_3CN , RT; f) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 50% für d,e,f; g) 40 mol% $(\text{PPh})_3\text{Rh}(\text{I})\text{Cl}$, Benzol/EtOH, 3bar H_2 , 3d, RT, 32%; h) HCl, CHCl_3 , -78°C; 25%

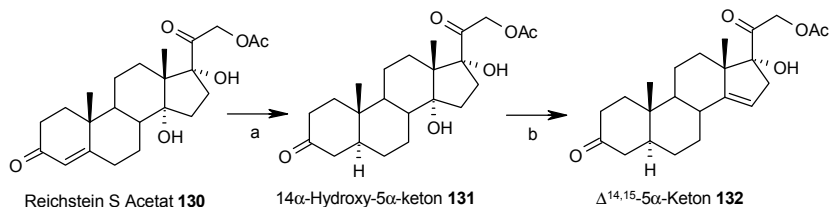
Mit dem $\Delta^{14,15}$ -5 α -Cholan **101** war die Synthese des wichtigsten Schlüsselintermediates für die Herstellung von Cephalostatinanaloga auf der Basis von Gallensäure gelungen. Die Gesamtausbeute der achtstufigen Sequenz ausgehend von Cholsäure **16** betrug 4%. Für die Anwendung dieser Methode zur Synthese von Gallensäure-Cephalostatinanaloga vgl. Abschnitt 4.4.

4.3.6 Doppelbindungseinführung durch Eliminierung einer 14 α -Hydroxygruppe

Während sich die Einführung einer steroidal $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung bei den Gallensäuren als äußerst problematisch herausgestellt hatte, sollte im folgenden der Zugang zu dieser Funktionalität durch Eliminierung von Wasser aus 14 α -Hydroxysteroiden untersucht werden. Da diese funktionelle Gruppe in den Gallensäuren nicht vorkommt, wurde als Ausgangsmaterial für diese Methode ein bei der Herstellung von Cortison anfallendes Nebenprodukt mit einer bereits vorhandenen 14 α -Hydroxygruppe gewählt. Die unter-

suchte Verbindung wurde erstmalig von *Reichstein* isoliert und mit dem Namen Fraktion S bezeichnet^[149]. Sie fiel bis vor kurzem bei der industriellen enzymatischen 11-Hydroxylierung eines Cortisonvorläufers in erheblichen Mengen an. Das im folgenden als Reichstein S Acetat benannte Enon **130** ließ sich dabei über das erarbeitete Hydrierungsverfahren zum 5α - 14α -Hydroxyketon **131** reduzieren (Schema 72). Die Behandlung von **131** mit einer starken Säure unter dehydratisierenden Bedingungen lieferte ausschließlich und in guten Ausbeuten das $\Delta^{14,15}$ - 5α -Keton **132**.

Schema 72: Synthese des $\Delta^{14,15}$ - 5α -Ketons **132**



a) 40 mol% $(PPh)_3Rh(I)Cl$, Benzol/EtOH, 3bar H_2 , 3d, RT, 51%; b) 1,2-Dibromethan, p-TsOH, Wasserabscheider, Rückfluß, 81%

Die hohe Regioselektivität der Eliminierung ist im hierbei im Vergleich zu den bisher beobachteten Ausbeuten an $\Delta^{14,15}$ -Produkten nur durch die kinetisch kontrollierte Eliminierung von Wasser zu erklären. Diese Annahme wird durch die bei steroidal Systemen oftmals beobachtete Abschirmung des 8β -Wasserstoffes durch die Methylgruppen 18 und 19 unterstützt^[150] (vgl. auch Schema 42).

Mit der Verbindung **132** stand nun neben den Verbindungen **101**, **61** und **63 / 64** eine vierte hochinteressante Substanz für folgende Kupplungsstudien zur Verfügung, auf die im nächsten Kapitel eingegangen werden soll.

4.4 Darstellung neuer Cephalostatinanaloge

In den Abschnitten 4.2 und 4.3 konnte die Synthese einer Reihe von interessanten Galensäurederivaten und eines Cortisonnebenproduktes gezeigt werden, die im folgenden auf ihre Einsetzbarkeit zur Herstellung biologisch aktiver, synthetisch leicht zugänglicher Cephalostatinanaloge geprüft werden sollten.

4.4.1 Überlegungen im Hinblick auf Struktur-Wirkungsbeziehungen

Das rationale Design von Wirkstoffen setzt im Normalfall die Kenntnis des genauen Wirkmechanismus voraus. So geben Vertreter großer Pharmafirmen an, Substanzgruppen ohne einen bekannten Wirkmechanismus wegen des zu hohen Mißerfolgsrisikos nicht zu bearbeiten. In vielen Fällen ist die komplizierte biochemische Erforschung des Wirkmechanismus aber zu aufwendig oder wegen fehlender Kenntnis des biologischen Targets schlichtweg nicht möglich. Um trotzdem potente neue Wirkstoffe aus solchen Leitstrukturen zu synthetisieren, versucht man, eine möglichst umfangreiche Korrelation der chemischen Struktur und der biologischen Aktivität, eine sogenannte Struktur-Wirkungsbeziehung aufzustellen. Hier bietet sich das Verfahren der quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehung (QSAR), z.B: der *Hansch-Analyse* oder dem *Free-Wilson-Modell*^[155], welche von additiven Beiträgen der strukturellen Einheiten zur biologischen Aktivität ausgehen, an. Daneben existieren heutzutage sog. 3D-QSAR Verfahren^[152], die die dreidimensionale Struktur bzw. die genaue Anordnung der Funktionalitäten und die Stereochemie der Verbindungen berücksichtigen, wie die *CoMFA-Analyse*^[153] oder das *CoMSIA-Verfahren*^[154]. Allen diesen Methoden ist gemeinsam, daß sie für eine gute Voraussage der biologischen Aktivität einer neuen Verbindung einen Datenstamm von möglichst vielen Substanzen zusammen mit deren biologischen Aktivitäten benötigen. Essentiell ist dabei, daß die Verbindungen dieses Datenstammes einander strukturell so ähneln, daß der gleiche Wirkmechanismus die biologische Aktivität bedingt. Die Stoffgruppe der Cephalostatine und Ritterazine in Kombination mit den mittlerweile zahlreichen synthetischen Analoga könnte mit seinen über 50 Vertretern als ein solcher Datenstamm dienen. Neben diesen mathematischen Methoden stellt aber immer noch die qualitative Struktur-Wirkungsbeziehung eine weitaus einfachere Herangehensweise an diese Problematik dar. Darunter versteht man das Aufstellen von Vermutungen über den Einfluß verschiedener Strukturcharakteristika auf die biologische Wirkung, allerdings ohne die Zuhilfenahme statistischer Methoden, sondern ausschließlich durch chemischen Sachverstand. Verschiedene in den Arbeitskreisen *Winterfeldt*, *Heathcock* und *Fuchs* synthetisierte Verbindungen sowie die natürlich vorkommenden Vertreter führten zu den in Abschnitt 1.3 bereits aufgeführten Struktur-Wirkungsbeziehungen. Demnach ist neben

der steroidalen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung die unsymmetrische Substitution der Nord- und Südhälfte essentiell. *T. Fleßner* konnte zeigen, daß Systeme, die um zwei Sechsringe verkürzt waren, bereits befriedigende bis gute biologische Aktivität zeigen^[29]. Die Betrachtung verschiedener hochpotenter, natürlicher Cephalostatine wie z.B. Cephalostatin **17** mit seinen polyhydroxylierten Spiroketaltermini begründete den Einsatz von Gallensäuren als Baustein für neue Analoga. Über die in diesem System vorhandene Säurefunktionalität war eine Ausnutzung der in Abschnitt 1.2 angeführten Eigenschaften von Säuren als Wirkstoffe für Cephalostatinanaloga denkbar. Weiterhin könnte die Betrachtung der biologischen Daten Aufschluß über die Notwendigkeit des Vorhandenseins eines Spiroketalbereiches geben.

Ein 5α -Analoges des in Abschnitt 4.3.1 vorgestellten, an der Position 12 defunktionalisierten $\Delta^{14,15}$ -Systems **63** könnte nach Kupplung zu einem Pyrazin **133** einen direkten Vergleich der biologischen Daten mit dem an Position 12 sauerstofffunktionalisierten Pyrazin **134** des $\Delta^{14,15}$ -12-Hydroxy- 5α -Cholans **101** liefern und somit den genauen Einfluß dieses Substituenten klären (Abbildung 15). Weiterhin könnten beide Verbindungen zu neuen Erkenntnissen über die Möglichkeit führen, den Spiroketalbereich durch eine polare Endgruppe wie eine Carbonsäure zu ersetzen und die Qualität von Gallensäuren als Baustein für Cephalostatinanaloga überprüfen.

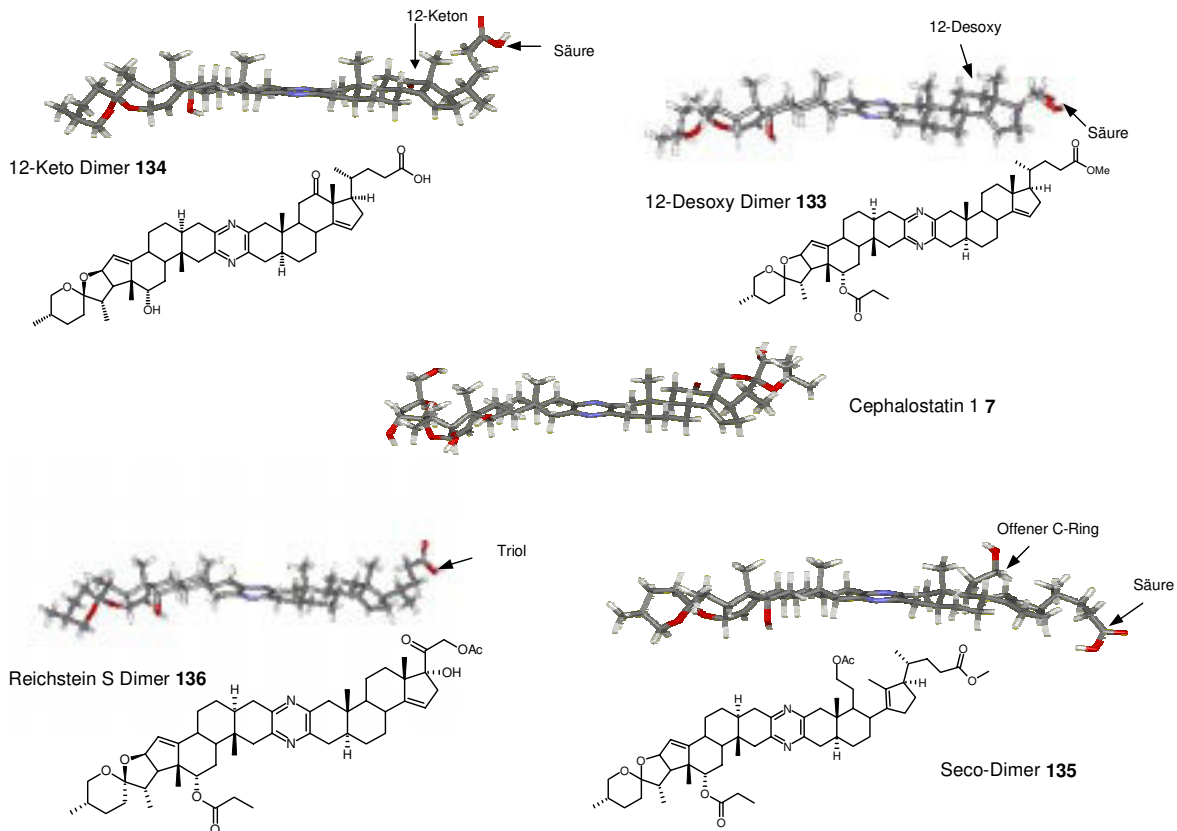
Einen weiteren interessanten Beitrag zu den Struktur-Wirkungsbeziehungen der Cephalostatine könnte durch Synthese eines bissteroidalen Pyrazins **135** des 5α -Analogens des Seco-Alkohols **61** erwartet werden. Durch das Aufschneiden des steroidalen C-Rings sowie der Etablierung eines sp^2 -Zentrum in der Position 14 unter Beibehaltung eines sp^3 -Zentrum in der Position 8 würde, ohne die chirale Kurvatur des Systems merklich zu verändern, ein neuer Rotationsfreiheitsgrad in das Molekül eingebaut. Dem System wäre somit durch Ausnutzung dieses Freiheitsgrades die Möglichkeit gegeben, den D-Ring und die Säureseitenkette besser dem biologischen Target der Cephalostatine anzupassen und für eine dem Naturstoff ähnlichere biologische Wirkung zu sorgen.

Als letztes sollte durch Transformation des $\Delta^{14,15}$ - 5α -Hydro-Reichstein S-Acetats **132** zu einem Pyrazin **136** und reduktiver Behandlung der Aceto-Cortisonseitenkette ein Cephalostatinanaloges mit hohem Hydroxylierungsgrad im Endbereich des Moleküls geschaffen werden. Die Auswertung der biologischen Daten dieser Verbindungen könnte Aufschlüsse geben, wie sich die Anhäufung von Hydroxygruppen auf die Aktivität auswirkt. Nebenbei handelt es sich bei diesem System um das erste im Arbeitskreis *Winterfeldt* synthetisierte Cephalostatinanalogon, welches wie die Naturstoffe eine freie 17α -Hydroxygruppe trägt. Da die Auswirkungen dieser Hydroxygruppe auf die biologi-

sche Aktivität bisher noch ungeklärt war, handelte es sich beim Pyrazin **136** auch in dieser Hinsicht um ein interessantes Molekül.

Alle geplanten neuen Analoga sowie deren berechnete dreidimensionale Struktur im Vergleich zu Cephalostatin **17** sind in Abbildung 15 zusammengefaßt (Die dreidimensionale Struktur zeigt jeweils die tatsächlich biologische evaluierte Verbindung, der Übersichtlichkeit halber ist die daneben aufgeführte zweidimensionale Struktur der jeweilige synthetische Vorläufer).

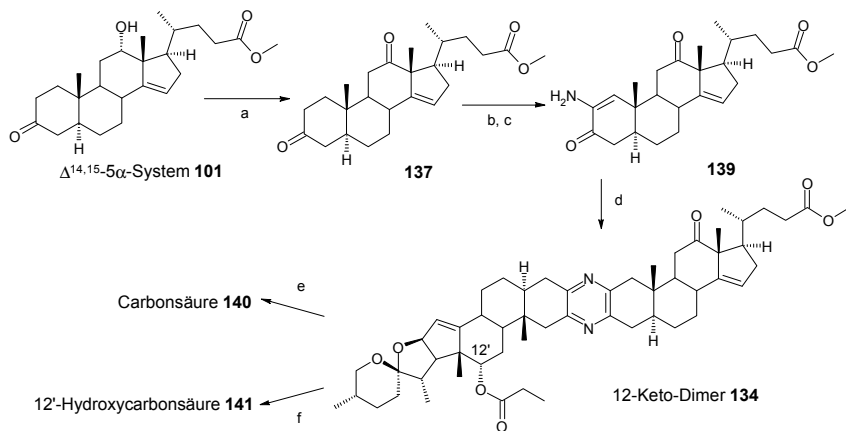
Abb. 15: Neue Cephalostatinanaloga



4.4.2 Synthese des 12-Keto-Dimers

Das 12-Keto-Dimer **134** konnte aus dem $\Delta^{14,15}$ -5 α -System **101** (Abschnitt 4.3.3.4) dargestellt werden. Nach Oxidation der für die Doppelbindungsumlagerung benötigten freien 12-Hydroxygruppe wurde das Diketon **137** erhalten und über eine selektive Bromierung mit PTAB zum 2-Bromid umgesetzt. Substitution mit Azid und Ausstoß von Stickstoff lieferte das kupplungsfähige Enaminoketon **139**, welches unter den bekannten Bedingungen zu dem Pyrazin **134** kuppelte (Schema 73).

Schema 73: Synthese des 12-Keto-Dimers 134



a) PCC, SiO₂, NaOAc, CH₂Cl₂, RT, 74%; b) PTAB, THF, 0°C, **138**: 56%; c) NaN₃, DMF, 65°C, 89%; g) Vinylazid **11**, PPTs, 3 Å MS, Dioxan, Rückfluß, 27%; e) LiOH, MeOH/CH₂Cl₂/H₂O, Rückfluß

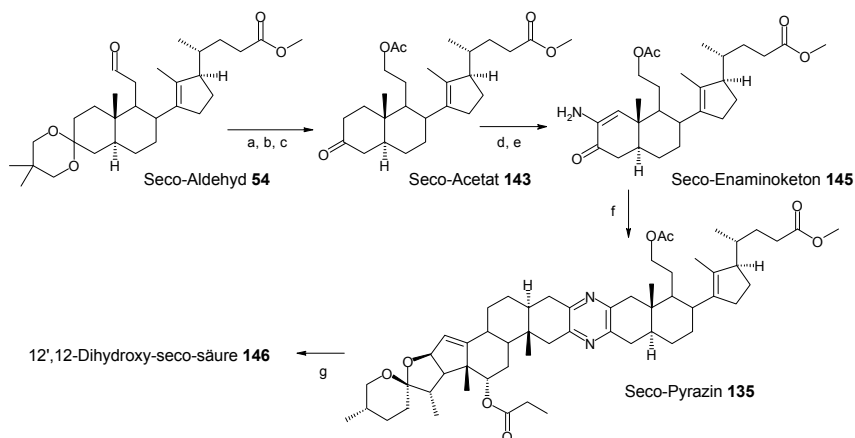
Das Pyrazin **134** wurde durch zehnmütiges Bestrahlen in einer Labormikrowelle unter Verseifungsbedingungen mit Lithiumhydroxid selektiv zur Carbonsäure **140** hydrolysiert. Weiterhin konnten der Methylester wie auch das an der Position 12' vorhandene Propionat zusammen durch mehrstündiges Erhitzen unter Verseifungsbedingungen mit Lithiumhydroxid oder Kaliumhydroxid zur 12'-Hydroxycarbonsäure **141** hydrolysiert werden. Die Carbonsäure **140** wie auch die 12'-Hydroxycarbonsäure **141** wurden biologisch evaluiert.

4.4.3 Synthese des Seco-Dimers

Für die Synthese eines 5 α -Analogen des Seco-Alkoholes **61** (Abschnitt 4.3.1.3) stand der entsprechende Seco-Aldehyd **54** bereits zur Verfügung. Reduktion mit Boranat, Schützen der freien Hydroxygruppe als Acetat und saures Entschützen des 3-Ketons führte zum Seco-Acetat **143**. Dieses ließ sich nach der bekannten Methode über das 2-

Bromid zum kupplungsfähigen Enaminoketon **145** umsetzen. Die Kupplung von **145** mit dem Vinylazid **11** zum Pyrazin **135** verlief mit den erwarteten Ausbeuten. Nach mehrstündigem Erhitzen des Pyrazins **135** unter Verseifungsbedingungen mit LiOH konnte die komplett entschützte 12',12-Dihydroxysäure **146** erhalten und biologisch evaluiert werden (Schema 74).

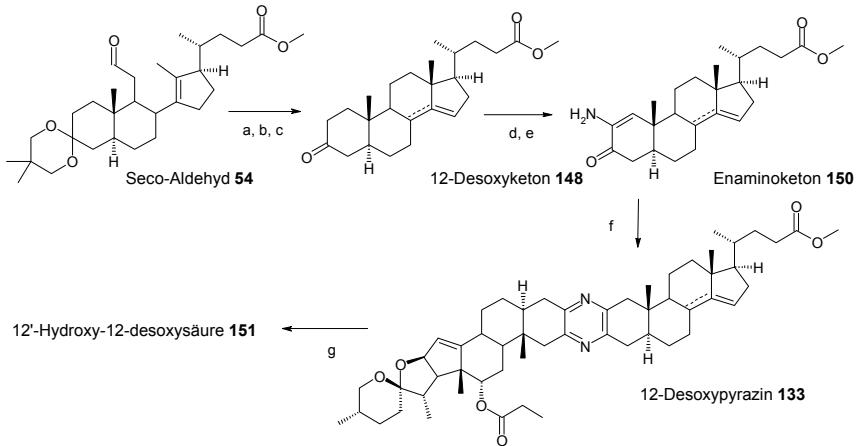
Schema 74: Synthese des Seco-Dimers 135



a) NaBH₄, MeOH, 0°C, 95%; b) Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, RT, **142**: 99%; c) Pd(CH₃CN)₂Cl₂, Aceton, RT, 70%; d) PTAB, THF, 0°C, **144**: 61%; e) NaN₃, DMF, 65°C, 99%; f) Vinylazid **11**, PPTs, 3 Å MS, Dioxan, Rückfluß, 31%; g) LiOH, MeOH / CH₂Cl₂ / H₂O, Rückfluß

4.4.4 Synthese des 12-Desoxy-Dimers

Für die Synthese des 12-Desoxy-Dimers **133** wurde ebenfalls der Seco-Aldehyd **54** als Startmaterial gewählt. Nach Reduktion und Überführung in das 12-Mesylat konnte durch Erhitzen in abs. i-PrOH ein Isomerengemisch aus 12-Desoxy- $\Delta^{14,15}$ - und $\Delta^{8,14}$ -cholat **147** erhalten werden. Beide Isomere unterschieden sich nicht in ihrem chromatographischen Verhalten, das Vorhandensein der Mischung ließ sich lediglich im ¹³C-NMR-Spektrum nachweisen. Da auch keine fraktionierte Kristallisation erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde das Isomerengemisch in die folgenden Schritte eingesetzt. Die z.T. schon bei der Cyclisierung beobachtete Ketalsspaltung zum Keton **148** wurde durch Umsetzung mit einem sauren Katalysator vervollständigt. Über das 2-Bromid ließ sich das Enaminoketon **150** erhalten, welches in der bekannten Weise mit Vinylazid **11** zum Pyrazin **133** gekuppelt und durch Behandlung mit LiOH zur 12'-Hydroxysäure **151** verseift wurde. Dieses System wurde biologisch getestet (Schema 75).

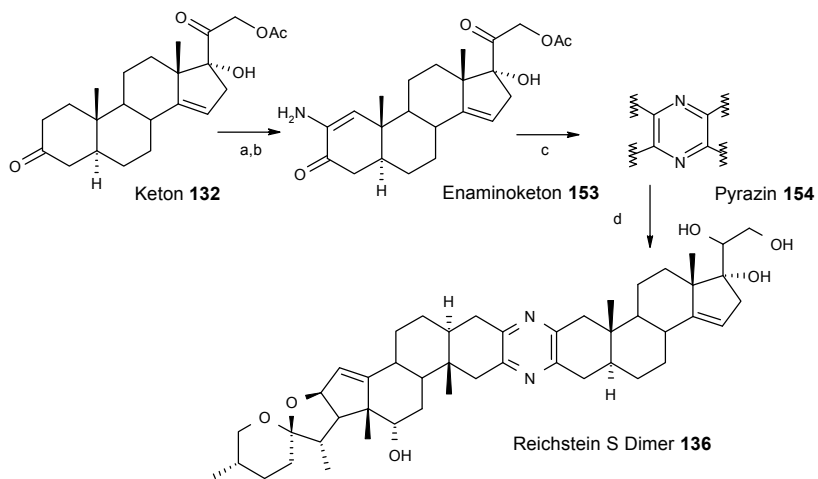
Schema 75: Synthese des 12-Desoxy-Dimers 133

a) NaBH_4 , MeOH, RT, 96%; MsCl, DMAP, CH_2Cl_2 , -30°C , 88%; b) i-PrOH, Rückfluß, **147** : 92%, $\Delta^{8,14} : \Delta^{14,15}$ Verhältnis 1:1; c) $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, Aceton, RT, 69%; d) PTAB, THF, 0°C , **149** : 55%; e) NaN_3 , DMF, 65°C ; 99%; f) Vinylazid **11**, PPTs, 3 Å MS, Dioxan, Rückfluß, 29%; f) LiOH, MeOH/ CH_2Cl_2 / H_2O , Rückfluß

4.4.5 Synthese des Reichstein S Dimers

Das $\Delta^{14,15}$ -5 α -Hydro-Reichstein S-Acetat **132** trug bereits alle gewünschten Strukturmerkmale in sich und konnte in den bekannten zwei Schritten in ein kupplungsfähiges Enaminoketon **153** umgesetzt werden. Das Pyrazin **154** wurde durch Reaktion von **153** mit Vinylazid **11** erhalten. Das Dimer **136** mit der charakteristischen Triol-Substruktur konnte durch Erhitzen von **154** in THF mit einem Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid erhalten werden^[155]. Auch diese Verbindung wurde einer biologischen Evaluierung unterzogen (Schema 76).

Schema 76: Synthese des Reichstein S Dimers 136



a) PTAB, THF, 0°C, **152**: 63%; b) NaN_3 , DMF, 65°C; 70%; c) Vinylazid **11**, PPTs, 3 Å MS, Dioxan, Rückfluß, 19%; d) LAH, THF, Rückfluß

4.5 Biologische Daten

Die cytotostatischen Aktivitäten der im letzten Abschnitt behandelten bissteroidalen Pyrazine wurde unter der Leitung von *Prof. Dr. W. Beil* an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bestimmt und in Tabelle 10 zusammengefaßt. Anders als bei dem weitaus umfangreicheren Testsystem des National Cancer Institute (NCI) stehen hier nur drei Krebszelllinien mit repräsentativem Charakter zur Verfügung (Magen- [HMO 2], Leber- [HEP G2] und Mammacarcinome [MCF 7]). Alle Werte sind als dekadische Logarithmen der molaren Wirkkonzentration (mol/l) aufgeführt. Zum Vergleich sind die in regelmäßigen Abständen ermittelten Aktivitäten der Cytostatika 5-Fluoruracil, Cisplatin und Doxorubicin der Tabelle beigelegt (Einträge 16-24, Stand Mai 1999). Hierbei ist ein weiterer Hinweis auf die Meßmethode wichtig. Im NCI werden die in Abschnitt 1.3 aufgeführten Testergebnisse über 60 Krebszelllinien gemittelt, d.h. in diesem Testverfahren fallen lediglich Verbindungen auf, die eine gute Wirksamkeit gegenüber vielen Krebsarten zeigen. Das in der MHH entwickelte Verfahren kann zwar gewisse Trends in der Wirksamkeit feststellen, direkt vergleichbar mit den Werten des NCI ist es jedoch nicht. Die Qualität einer Testsubstanz in Bezug auf ihre cytotostatische Aktivität kann grob wie folgt eingestuft werden:

Gute Wirksamkeit:	$GI_{50} < -6$ und $TGI < -5.3$
Befriedigende Wirksamkeit:	$GI_{50} < -5.3$ und $TGI < -5.0$
Schwache Wirksamkeit:	$GI_{50} < -5.0$ und $TGI < -4.3$

Der weiterhin angegebene LC_{50} -Wert deutet, wenn er kleiner als -4.3 ist, auf eine selektive wachstumshemmende Wirkung der Testsubstanz und nicht auf eine Toxizität gegenüber allen Zellen hin.

Tab. 10: Biologische Daten der synthetisierten Pyrazine

Eintrag	Substanz:	Zelllinie:	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
1	140	HMO 2	-5.3	-4.7	> -4.3
2	140	HEP G2	-5.3	-4.3	> -4.3
3	140	MCF 7	-5.9	-4.6	> -4.3
4	136	HMO 2	> -4.3	> -4.3	> -4.3
5	136	HEP G2	> -4.3	> -4.3	> -4.3
6	136	MCF 7	> -4.3	> -4.3	> -4.3
7	151	HMO 2	-5.7	-5.5	> -4.3
8	151	HEP G2	-4.9	> -4.3	> -4.3
9	151	MCF 7	-6.1	-5.5	> -4.3
10	141	HMO 2	> -4.3	> -4.3	> -4.3
11	141	HEP G2	> -4.3	> -4.3	> -4.3
12	141	MCF 7	> -4.3	> -4.3	> -4.3
13	146	HMO 2	-5.6	-5.1	> -4.3
14	146	HEP G2	-5.4	-4.9	> -4.3
15	146	MCF 7	-5.7	-5.5	> -4.3
16	5-Fluoruracil	HMO 2	-5.9	-4.7	> -4.3
17	5-Fluoruracil	HEP G2	-7.0	-4.6	> -4.3
18	5-Fluoruracil	MCF 7	-4.3	> -4.3	> -4.3
19	Cisplatin	HMO 2	-6.8	-5.8	-4.4
20	Cisplatin	HEP G2	-6.3	-5.3	> -4.3
21	Cisplatin	MCF 7	-7.0	-5.0	> -4.3
22	Doxorubicin	HMO 2	< -7.0	-6.9	-6.4
23	Doxorubicin	HEP G2	-6.6	-6.0	> -4.3
24	Doxorubicin	MCF 7	< -7.0	-6.7	> -4.3

Trotz dieser Einschränkung sollen im folgenden Überlegungen über den Zusammenhang struktureller Eigenschaften der Pyrazine zu den erhaltenen Ergebnissen angestellt werden, die aber als streng hypothetisch zu verstehen sind.

Das Pyrazin **136** aus den Bausteinen Hecogenin und Reichstein S zeigte in den Untersuchungen keine biologische Aktivität (Einträge 4 bis 6). Die Überlegung, durch Häufung von Hydroxygruppen im Endbereich des gestreckten Moleküls die biologische Aktivität zu erhöhen, scheint demnach nicht unbedingt zu hoher cytostatischer Wirkung zu führen. Ein Vergleich mit den Naturstoffen zeigte, daß in keinem Fall die Hydroxygruppen in so enger Nachbarschaft wie im Molekül **136** vorzufinden waren. Die Vielzahl der Hydroxygruppen ist also nicht der alleinige Grund für eine gute Aktivität.

Einen sehr interessanten Effekt zeigte der Vergleich der biologischen Daten der 12'-Hydroxysäure **141** mit der 12'-Propionatsäure **140**. Während letztere befriedigende biologische Aktivität im Bereich der Zelllinien HMO 2 und HEP G2 und sogar fast gute Werte bei der Zelllinie MCF 7 zeigte (Einträge 1 bis 3), wurden für die Verbindung mit der freien 12'-Hydroxygruppe keine cytostatischen Eigenschaften gefunden (Einträge 10 bis 12). Da sich die Verbindung **141** deutlich polarer als **140** zeigte, kann dies ein Hinweis darauf sein, daß mit einer freien Carbonsäure bereits ein Grenzwert der Löslichkeit dieser Verbindungsgruppe in hydrophoben biologischen Kompartimenten erreicht war. Die zu geringe Transportfähigkeit von **141** in die Zellen hinein könnte demnach ausschlaggebend für die fehlende Aktivität sein.

Überraschend war auch die gute Aktivität des Seco-Dimers **146** (Einträge 13 - 15). Obwohl diese Eigenschaft nicht eindeutig auf den geöffneten C-Ring zurückgeführt werden kann, vermindert dieses Strukturmerkmal andererseits nicht die biologische Wirkung der Substanz. Die Rigidität des steroidal Skeletts könnte also weniger wichtig für die Aktivität als die Ausdehnung des Systems sein. Die im Vergleich zu den 14, 15 gesättigten Pyrazinen^[156] deutlich erhöhte biologische Aktivität der Seco-Systeme scheint außerdem einen Hinweis darauf zu liefern, daß für die Wirkung nicht nur die steroidale $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung, sondern vielmehr die durch den sp^2 -Charakter am C-14 ausgelöste Molekülgeometrie relevant ist.

Das interessanteste Ergebnis bildete jedoch die im Bereich des Mammacarcinoms gefundene gute biologische Aktivität der 12-Desoxycarbonsäure **151** (Eintrag 9). Dieses Pyrazin lag zudem als eine 1 : 1 Mischung der $\Delta^{14,15}$ - und $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindungsisomere vor, die biologische Aktivität der Reinsubstanzen war also unklar. Dieses Ergebnis wirft Zweifel auf, ob die Strategie, die Analoga durch simples Steigern der Polarität wirksamer zu machen, wirklich tragfähig ist.

Zusammenfassend deuten die insgesamt recht guten biologischen Aktivitäten im Vergleich zu den sehr ähnlichen Ergebnissen der Bishecogenine^[29,157] darauf hin, daß die bei den Naturstoffen beobachtete, um Größenordnungen bessere Wirksamkeit weder durch das 5-Ring / 6-Ring-Spiroketal der Hecogenine, noch durch die Carbonsäureseitenkette der Gallensäuren allein ausreichend wiedergegeben wird. Da beide Strukturelemente allein jedoch zu guten biologischen Aktivitäten führen, ist ein additiver Effekt auf die Wirkung nicht auszuschließen und eine Fülle neuer Analoga durch Vereinigung dieser Funktionalitäten denkbar.

V Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation sollte die Einsetzbarkeit des nachwachsenden Rohstoffs Gallen- bzw. Cholsäure für die Synthese von biologisch aktiven Cephalostatinanaloga untersucht werden. Neben seiner guten Verfügbarkeit hat sich diese Naturstoffgruppe in vielfältiger Weise als interessante pharmakophore Substruktur herausgestellt. Zu diesem Zweck war im Rahmen einer Diplomarbeit das Pyrazin **15** aus Cholsäure und Hecogenin synthetisiert worden, welches die den Gallensäuren charakteristische 5β -H-Konfiguration beibehielt. Die Synthese dieser Verbindung konnte in weiterführenden Studien substantiell verbessert werden, dennoch stellte sich diese gewinkelte Form der bissteroidalen Pyrazine als biologisch inaktiv heraus.

Im folgenden wurden mehrere Varianten der $5\beta / 5\alpha$ -Isomerisierung hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf die Gallensäuren überprüft. Neben einer homogen katalysierten Hydrierung des steroidalen Δ^4 -3-Ketons **34** ließ sich das gewünschte 5α -Produkt **47** auch durch enzymatische Reduktion mit 5α -Reduktasen erhalten. Daneben konnte eine Inversionsmethode unter der Zuhilfenahme von *Raney*-Nickel W2 auf das Cholsäurederivat **26** angewandt werden, die zwar in unbefriedigenden Ausbeuten verlief, aber durch die sehr kurze Synthesesequenz zum 5α -7-Hydroxid **90** dennoch einen interessanten Zugang zu 5α -Cholanen lieferte. Somit standen drei Verfahren zur Synthese von 5α -Cholanen zur Verfügung.

Die Einführung der als aktivitätsrelevant erkannten, steroidalen $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung in das System durch die von *Bladon* etablierte Sequenz aus *Norrish*-Typ-I-Spaltung und Oxa-En-Cyclisierung wurde überprüft. Trotz umfangreicher Untersuchungen konnte der gewünschte $\Delta^{14,15}$ -Homoallylalkohol nicht erhalten werden. Dennoch führten die Optimierungsversuche zum Seco-Alkohol **61**, der nach Überführung der 12-Hydroxygruppe in eine gute Fluchtgruppe über eine π -Cyclisierung in das 12-Desoxy- $\Delta^{14,15}$ -Derivat **63** in einer 1 : 1 Mischung mit dem $\Delta^{8,14}$ -Isomer **64** transformiert werden konnte. Beide Intermediate, **61** und **63**, konnten in wenigen Stufen zu den Cephalostatinanaloga **146** und **151** umgesetzt werden, die in den biologischen Tests durch befriedigende bis gute Aktivität auffielen und durch ihre veränderte Struktur vielerlei Rückschlüsse hinsichtlich der Struktur-Wirkungsbeziehung der Cephalostatine liefern konnten.

Die Suche nach einer Cyclisierungsmethode des Seco-Aldehydes **54** führte zum Methylketal **66**, welches zum $\Delta^{14,15}$ -Methylether **67** führte. Obwohl diese ersten Cyclisierungsversuche, die zu einer Ausbildung der gewünschten $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung unter Erhalt des Sauerstoffes am Kohlenstoff 12 führten, diese Funktionalität endlich in der Reihe der

5 α -Gallensäuren zugänglich machen, konnte die Ausbeute dieser Reaktion nicht ausreichend gesteigert werden, um eine synthetische Nutzung sinnvoll zu machen.

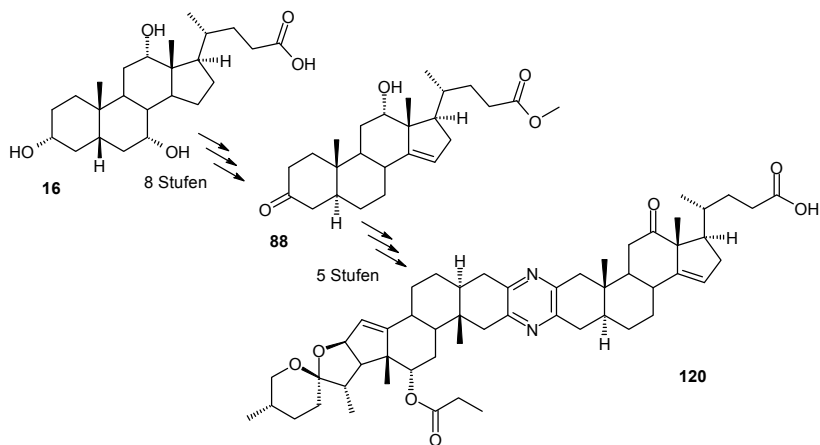
Eine alternative Untersuchung des templatgesteuerten Radikal-Übertragungsprozesses nach *Breslow* zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung war Gegenstand weiterer Untersuchungen. Dafür wurden die beiden als selektive Methin-Wasserstoff abstrahierende Radikalüberträger bekannten Spacer-Systeme **71** und **72** mit verschiedenen 5 α -Gallensäurederivaten über die 3-Hydroxygruppe verbunden und nach den bekannten Bedingungen bestrahlt. Nach ersten Mißerfolgen wurden Versuche unternommen, die zahlreichen Funktionalitäten am Gallensäuresystem so zu modifizieren, daß eine Störung der Reaktion unwahrscheinlicher wurde. Dennoch konnte die Ausbildung einer steroidal $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung nach diesem Verfahren in keinem Fall beobachtet werden.

Als weitere bereits für das *cis-Dimer* **15** etablierte Alternative zur Einführung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung in das steroidale System wurde eine Chlorwasserstoff katalysierte, doppelte *Wagner-Meerwein*-Umlagerung untersucht. Diese Methode machte zuerst die Einführung einer $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung in das System nötig, welche im Falle der 5 β -Systeme durch eine Eliminierung der 7-Hydroxygruppe mit Zinkchlorid und nachfolgender Isomerisierung in die thermodynamisch günstige $\Delta^{8,14}$ -Position gelang. Dieses Verfahren ließ sich nicht auf den 5 α -7-Alkohol **90** übertragen. Eine konventionelle Eliminierungsmethode durch Überführung des Alkohols in eine gute Fluchtgruppe und folgender basenkatalysierter Eliminierung warf große Differenzierungsprobleme zwischen den beiden Alkoholen in Position 7 und 12 auf, welche am 5 β -System durch die enorme sterische Hinderung der Position 12 sowie die räumliche Nähe der 3- und 7-Hydroxygruppe nicht zu beobachten waren. Obwohl das entstandene Δ^7 -System **98** erfolgreich in das $\Delta^{8,14}$ -Produkt **100** und in einer zweiten Reaktion in eine Mischung der $\Delta^{14,15}$, $\Delta^{8,14}$ und Δ^7 Produkte **98**, **100** und **101** umgelagert werden konnte, reichten die erhaltenen Ausbeuten zusammen mit der schlechten Zugänglichkeit des Eduktes **98** für eine synthetische Nutzung der Reaktion nicht aus.

Einen besseren Zugang zu $\Delta^{14,15}$ -5 α -Cholanen schien durch die Synthese des $\Delta^{14,15}$ - Δ^4 -3-Ketodiens **102** nach der bereits gut etablierten $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Umlagerungsmethode am 5 β -System möglich. Der Versuch, diese Verbindung durch Verfahren wie die *Birch*-Reduktion oder durch enzymatische Reduktion in das gewünschte 5 α - $\Delta^{14,15}$ -System zu überführen, gelang jedoch nicht. Die Behandlung von **102** unter homogen katalysierten Hydrierungsbedingungen führte neben Hydrierung der $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung z.T. zur Isomerisierung der Doppelbindung in den C-Ring. Die so erkannte Stabilität der $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindung gegenüber Hydrierungsbedingungen wurde durch die

Synthese des 5α - $\Delta^{8,14}$ -3,12-Diketons **109** ausgenutzt. Jedoch zeigte sich in umfangreichen Untersuchungen, daß nur Systeme, die eine freie Hydroxygruppe in α -Orientierung in Position 12 trugen, in akzeptablen Umfang zur $\Delta^{8,14}$ - $\Delta^{14,15}$ -Umlagerung neigten. Die Synthese des 5α -12 α -Alkohols **101** stellte sich als äußerst kompliziert heraus. Die direkte Reduktion des 12-Ketons von **109** gelang nicht, auch die vollständige Reduktion der Position 3,12 und 24 war nicht erfolgreich. Lediglich der weite Umweg über das Schützen der Position 3 als Ketal und durch Umesterung des 24-Methylesters in einen t-Butylester lieferte das System **126**, welches bei Behandlung mit diastereoselektiven Reduktionsmitteln den 12 α -Alkohol ausbildete. Dementsprechend ließ sich ein Schützen des 12 α -Alkohols als Acetat auf der 5 β -Stufe zwar durchführen, nach der Inversion zum 5α -System konnte das Acetat jedoch nicht mehr verseift werden. Die Untersuchung weiterer Schutzgruppen lieferte ebenfalls wenig positive Ergebnisse, weshalb die schutzgruppenfreie Synthese des 5α -12 α -Systems **101** erörtert wurde. Die freie Hydroxygruppe in Position 12 warf Probleme bei der α -Ketobromierung auf, so daß die Enon-Synthese nach *Saegusa* zur Herstellung des Δ^4 -3-Ketons **126** eingesetzt wurde. Leider verlief diese Reaktion in unbefriedigenden Ausbeuten, sie konnte jedoch durch die temporäre Verwendung der Schutzgruppe SEM bis zur Verwendbarkeit verbessert werden.

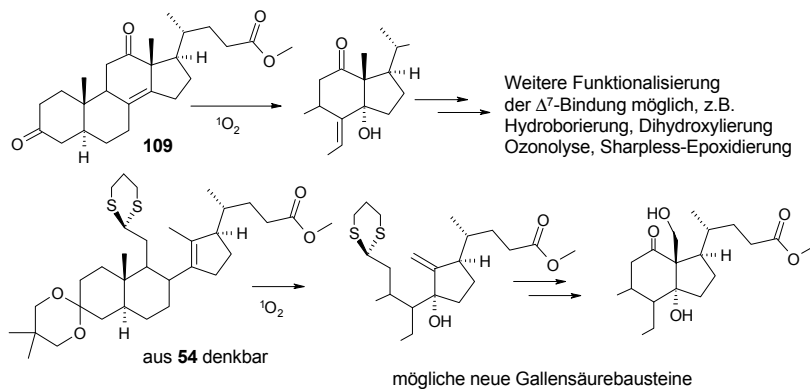
Hiermit stand ein Zugang zum 5α - $\Delta^{8,14}$ -12 α -Alkohol **100** zur Verfügung. Die Umlagerung des $\Delta^{8,14}$ -Systems **100** zum $\Delta^{14,15}$ -System **101** gelang in deutlich schlechteren Ausbeuten als an der 5 β -Verbindung **17**, dennoch standen erstmalig ausreichende Mengen an **101** für eine umfangreiche Charakterisierung und die nachfolgende Transformation zum kupplungsfähigen Enaminoketon **139** zur Verfügung. Somit konnte durch die achtstufige Synthese von **101** das Feld der Gallensäuren als Baustein für die Synthese von Cephalostatinanaloga erschlossen werden. Das $\Delta^{14,15}$ -Enaminoketon **139** wurde auf die bekannte Art und Weise mit Vinylazid **11** gekuppelt und nach Verseifung des Methylesters biologisch evaluiert werden (Schema 77). Interessanterweise zeigte die 12'-Hydroxysäure **141** überhaupt keine Aktivität, während sich bei der 12'-Propionatsäure **140** bereits deutliche cytostatische Aktivität feststellen ließ. Dennoch war diese Aktivität merklich geringer als die der beiden „Spin-Off“- Dimere **146** und **151**.

Schema 77: Zusammenfassung der Synthese des 12-Keto Dimers 140

Die Untersuchung des cortisonverwandten Reichstein S-Acetats **130** zeigte einen neuen Weg zur Einführung einer steroidal $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung auf. Die in diesem System vorhandene 14α -Hydroxygruppe konnte nach Hydrierung der Δ^4 -Doppelbindung zum 5α -System **131** durch einfache Behandlung mit Säure unter wasserentziehenden Bedingungen die $\Delta^{14,15}$ -Doppelbindung unter Eliminierung von Wasser ausgebildet werden. Die Transformation zum Enaminoketon **153** und Kupplung zum Dimer lieferte ein weiteres interessantes Pyrazin, welches durch reduktive Behandlung zum Triol **136** führte. Die Häufung von Hydroxygruppen im Endbereich des Moleküls führte in den biologischen Tests jedoch zu keiner cytostatischen Aktivität.

Dennoch eröffnet die regioselektive Eliminierung der 14α -Hydroxygruppe enorme neue Möglichkeiten bei der Synthese neuer Cephalostatinanaloge. So konnte die Singulett-Sauerstoff-En-Reaktion auf das sehr gut zugängliche $\Delta^{8,14}$ -Diketon **109** bereits erfolgreich angewandt werden und eine Übertragung auf ein Thioaketal aus **54** wäre denkbar^[158]. Die Produkte dieser Reaktion könnten zur Synthese neuer, höher funktionalisierter Gallensäurepyrazine führen (Schema 78).

Schema 78: Synthetische Ausblicke, mögliche neue Bausteine zu aktiveren Cephalostatinanaloga.



Die vielversprechende biologische Aktivität der strukturell völlig neuartigen Dimere **146**, **140** und **151** besonders in Kombination mit den aufregenden Ergebnissen der zeitgleich zu dieser Arbeit angefertigten Arbeiten von *T. Fleßner* und *A. Koch* ^[29,140] lassen die bausteinhafte Konstruktion neuer, hochfunktionalisierter Cephalostatinanaloga über vergleichsweise kurze Synthesewege nach wie vor als ein lohnenswertes Ziel erscheinen.

Um aber die bisherigen Erkenntnisse der Cephalostatinforschung im Hinblick auf die biologische Aktivität in ein umfassenderes Bild zu bringen, ist die Anfertigung einer Quantitativ-Struktur-Wirkungsbeziehung (QSAR) nötig. Dieses Verfahren muß als wichtige Voraussetzung für die Planung und Synthese neuer, sinnvoller Cephalostatinanaloga gewertet werden. In Kombination mit den bisherigen Erkenntnissen wäre somit der Einsatz von bissteroidalen Pyrazinen als hochwirksame Cytostatika in der Zukunft möglich.

VI Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP 200 (200MHz), 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 hinzugefügt wurde, wurden die Spektren auf den jeweiligen Lösungsmittelpeak kalibriert (bei CDCl₃: 7.27). Die chemischen Verschiebungen δ sind in *ppm* angegeben. Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, tr = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br = breites Signal. Hinter den δ -Werten wurden in Klammern der Reihenfolge nach die Multiplizitäten, die Kopplungskonstanten (in [Hz]), die Anzahl der zum Signal gehörenden Protonen (Integration) sowie ggf. die Zuordnung des jeweiligen Signals (Nr.-H) angegeben.

¹³C-NMR-Spektren (in der Regel DEPT-Spektren, auch HMBC, HMQC) wurden mit den Geräten WP 200 (50MHz), AM 400 (100MHz) und AVS 400 (100MHz, Avance) der Firma Bruker gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die Spektren wurden auf den jeweiligen Lösungsmittelpeak kalibriert (bei CDCl₃: 77.14). Die chemischen Verschiebungen δ wurden in *ppm* angegeben. Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten (in Klammern hinter dem δ -Wert) wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett (C), d = Dublett (CH), tr = Triplett (CH₂), q = Quartett (CH₃). Die charakteristischen Signale wurden soweit eindeutig bestimmbar zugeordnet.

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

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

Massenspektren (MS) wurden mit dem Massenspektrometer MAT 312 der Firma Finnigan bei einem Ionisierungspotential von 70eV und der jeweils angegebenen Meßtemperatur aufgenommen. Die relativen Intensitäten wurden prozentual auf das Basissignal bezogen [%]. Charakteristische Molekülfragmente wurden über die Summenformel zugeordnet.

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

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

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

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

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ der Firma Merck und mit Fertigfolien Polygram® Alox N/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254\text{nm}$) und mit Cer(IV)-Sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz^[159].

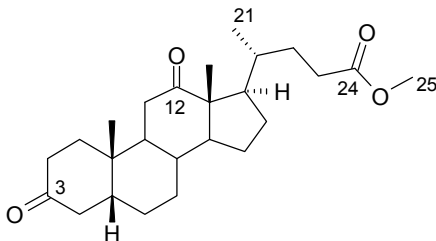
Präparative Säulenchromatographie wurde nach dem Prinzip der Flashchromatographie^[160] mit Kieselgel der Firma Baker (Korngröße 0.03-0.06mm) bei schwachem Überdruck (ca. 0.5bar) durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel wurden jeweils angegeben.

Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und ggf. nach den üblichen Verfahren absolutiert^[160a,161].

Die handelsüblichen **Chemikalien** wurden im Regelfall nicht weiter gereinigt. Metallorganische Verbindungen wurden nach den üblichen Verfahren unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß gehandhabt^[160a,162].

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

6.2 Darstellungsprotokolle und analytische Daten

3,12 Diketon **36**

$C_{25}H_{38}O_4$, 402,6 g/mol

1g (2.5mmol) Methyldesoxycholeat **35** wurde in 25ml Methylenchlorid gelöst und eine Mischung aus 1.18g (5.5mmol, 2.2eq) PCC, 2g Kieselgel und 457mg (5.5mmol, 2.2eq) NaOAc bei RT zugegeben. Nach 4h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion an. Die Suspension wurde über eine kurze Säule filtriert (Essigester als Eluent) und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferte 703mg (70%) des Diketons **36**. Alternativ ließ sich das Produkt durch Umkristallisation des Rohproduktes aus Diethylether erhalten.

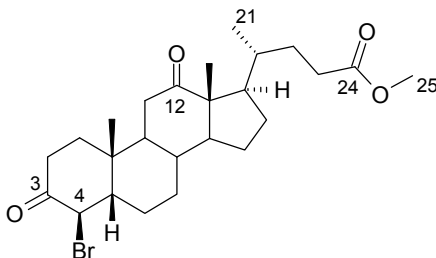
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.80 (q), 18.65 (q), 22.20 (q), 24.38 (tr), 25.52 (tr), 26.65 (tr), 27.55 (tr), 30.53 (tr), 31.35 (tr), 35.48 (d), 35.66 (d), 36.86 (tr), 36.99 (tr), 38.43 (tr), 42.19 (d), 43.76 (d), 44.30 (d), 44.9 (s, C-10), 46.56 (d), 51.57 (q, C-25), 57.63 (s, C-13), 58.59 (d), 174.72 (s, C-24), 212.26 (s, C-3), 214.25 (s, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.86 (d, 3 H, J = 6 Hz, H-21), 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.23 - 1.50 (m, 8H), 1.70 - 2.45 (m, 16H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.67 (s, 3H, H-25) ppm.

IR (KBr): ν = 2940 (m), 2864 (m), 1736(s), 1708 (s), 1432 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (180°C) 402 (74%, M^+), 329 (19%), 287 (17%, M^+ - $C_6O_2H_{10}$), 247 (100%).

HRMS: ber. 402.2770, gef. 402.2776.

4-Bromo-3-keton **37**

$C_{25}H_{37}BrO_4$, 481,5 g/mol

1g (2.5mmol) des Diketons **36** wurde unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 15ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 1.04g (2.75mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 10ml abs. THF gelöst und mithilfe einer Spritze über einen Zeitraum von 10min. zu der ge-

kühlten Lösung zugetropft. 10min. nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE / EE erhielt man 879mg (73%) an α -Bromketon **37**.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 11.77 (q); 18.65 (q); 22.72 (q); 24.28 (tr); 24.79 (tr); 25.65 (tr); 27.54 (tr); 30.52 (tr); 31.34 (tr); 35.61 (d); 35.63 (d); 36.26 (tr); 36.63 (tr); 38.42 (tr); 38.79 (s, C-10); 44.95 (d); 46.64 (d); 51.56 (q, C-25); 53.68 (d); 57.64 (s, C-13); 58.32 (d); 59.46 (d, C-4), 174.63 (s, C-24); 201.66 (s, C-3); 213.58 (s, C-12) ppm.

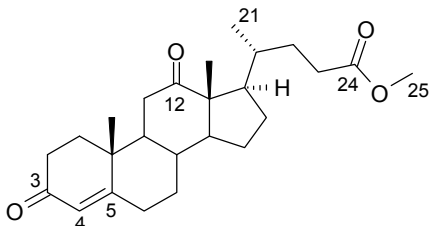
^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.86 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21), 1.06 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.62 - 2.73 (m, 16H), 1.23 - 1.61 (m, 8H), 3.67 (s, 3H, H-25), 4.84 (d, 1H, J = 13 Hz, H-4) ppm.

IR (KBr): ν = 2948 (m), 2872 (m), 1732 (s), 1700 (s), 1168 (w), 552 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (180°C) 482 (31%, M^+), 480 (34%, M^+), 404 (22%), 403 (33%), 402 (70%), 400 (30%), 287 (26%), 285 (24%), 277 (52%), 247 (72%).

HRMS: ber. 480.1875, gef. 480.1879.

Δ^4 -3 Keton **34**



$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$, 400,6 g/mol

1g (2.1mmol) des α -Bromketons **37** wurde in 20ml dest. DMF unter einer Argon Schutzgasatmosphäre gelöst und eine Mischung aus 1.10g (12.6mmol, 6eq) wasserfreiem LiBr und 622mg (8.4mmol, 4eq) Li_2CO_3 zugegeben. Die Suspension wurde unter Rühren auf 90°C erhitzt, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle nach 2h vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und durch Zugabe von Wasser das Produkt ausgefällt. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert, sorgfältig mit Wasser gewaschen und nach Trocknen im Hochvakuum säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 631mg (75%) des Enons **34**.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 11.74 (q); 16.95 (q); 18.62 (q); 24.40 (tr); 27.41 (tr); 30.50 (tr); 31.00 (tr); 31.30 (tr); 32.60 (tr); 33.77 (tr); 35.36 (d); 35.45 (tr); 35.61 (d); 37.96 (tr); 38.99 (s, C-10); 46.43 (d); 51.53 (q, C-25); 56.21 (d); 56.98 (s, C-13); 57.40 (d); 124.75 (d, C-4); 168.80 (s, C-5); 174.62 (s, C-24); 198.87 (s, C-3); 213.42 (s, C-12) ppm.

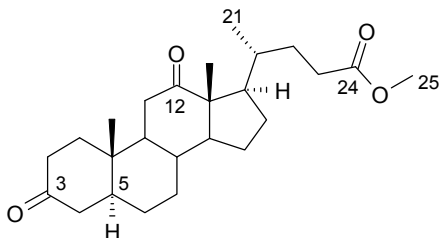
^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.86 (d, 3H, J = 6Hz, H-21); 1.09 (s, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.29 - 1.48 (m, 5H); 1.50 - 2.53 (m, 17H); 2.65 (tr, 1H, J = 13 Hz); 3.68 (s, 3H, H-25), 5.77 (d, 1H, J = 2 Hz, H-4) ppm.

IR (KBr): ν = 2952 (m), 2876 (w), 1740 (s), 1704 (s), 1672 (s); 1616 (w), 1204 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (150°C) 400 (82%, M⁺), 327 (24%), 285 (27%, M⁺ - C₆O₂H₁₀), 245 (100%).

HRMS: ber. 400.2613, gef. 400.2604.

5 α -Diketon **47**



C₂₅H₃₈O₄, 402,6 g/mol

10g (25mmol) des Δ^4 -3 Ketons **34** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 200ml einer 1:1 Mischung aus dest. Benzol und dest. Ethanol gelöst. 10g (10.8mmol, 43mol%) Rhodiumtristriphenylphosphinchlorid (Wilkinson's Katalysator) wurden zu der Lösung gegeben und die Argonatmosphäre schnell durch eine Wasserstoffatmosphäre getauscht. Bei einem Wasserstoffdruck von ca. 3.5bar wurde die Lösung über drei Tage unter starkem Rühren hydriert, wobei der Katalysator zum größten Teil als orange-gelber Feststoff ausfiel. Das Lösungsmittel der Rohlösung wurde abdestilliert, der rote Feststoff wieder in Methylenchlorid aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit einem Lösungsmittelgemisch aus EE/PE gereinigt. Erhalten wurden 7.07g (70%) des 5 α -Diketons **47** als weißer Feststoff.

Alternativ kann die Hydrierung bei Normaldruck durchgeführt werden, der Wasserstoff muß dabei allerdings durch die Reaktionslösung geleitet werden, ein Verzicht auf das Durchleiten führte zu erheblichen Ausbeuteeinbußen.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.23 (q); 11.81 (q); 18.65 (q); 24.42 (tr); 27.50 (tr); 28.74 (tr); 30.54 (tr); 31.02 (tr); 31.35 (tr); 35.22 (s, C-10); 35.67 (d); 36.41 (d); 37.90 (tr); 38.01 (tr); 38.68 (tr); 44.45 (tr); 46.23 (d); 46.50 (d); 51.53 (q, C-25); 56.59 (d); 57.33 (s, C-13); 58.19 (d); 174.67 (s, C-24); 210.97 (s, C-3); 214.27 (s, C-12) ppm.

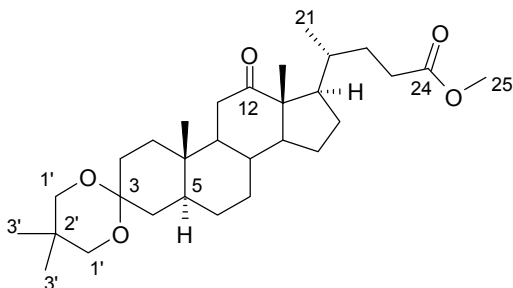
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.86 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H-21); 1.06 (s, 3H); 1.11 (s, 3H); 1.20 - 2.45 (m, 24H); 2.60 (q, 2H, *J* = 12 Hz), 3.68 (s, 3H, H-25) ppm.

IR (KBr) : ν = 2932 (m), 2868 (w), 1736 (s), 1700 (s), 1440 (w), 1244 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (180°C) 403 (52 %, M⁺), 330 (13%), 288 (18 %, M⁺ - C₆O₂H₁₀), 247 (100%).

HRMS: ber. 402.2757, gef. 402.2756.

Elementaranalyse: ber. C 74.6 H 9.5, gef. C 74.4 H 9.5.

5 α -3-Ketal **54**

$C_{30}H_{48}O_5$, 488.7 g/mol

1g (2.5mmol) des 5 α -Diketons **47** wurde in 10ml 2,2,5,5-Tetramethyl-1,3-dioxan unter einer Argonatmosphäre suspendiert und unter heftigem Rühren solange tropfenweise Methylchlorid zugegeben, bis sich das Edukt vollständig gelöst hatte. Ein Tropfen frisch destilliertes Bortrifluorid Etherat wurde zugegeben und bei RT 1h gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an und die Reaktion wurde durch Zugabe einiger Tropfen ges. Bicarbonatlösung beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Essigester verdünnt und nacheinander mit ges. Bicarbonatlösung und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Erhalten wurden 1.19g (97%) des Monoketals **54** als weißer Feststoff.

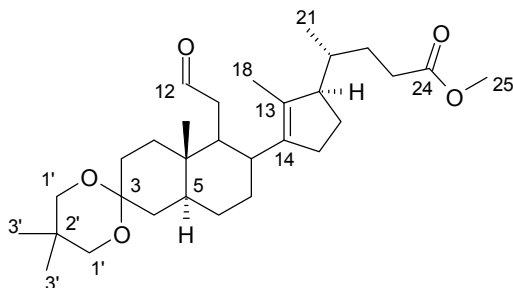
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.29 (q); 11.77 (q); 18.63 (q); 22.26 (q, C-3'); 22.65 (q, C-3'); 24.37 (tr); 27.30 (tr); 27.50 (tr); 28.19 (tr); 30.24 (s, C-2'); 30.56 (tr); 31.27 (tr); 31.34 (tr); 34.45 (tr); 35.28 (d); 35.68 (d); 36.26 (tr); 36.78 (s, C-10); 38.63 (tr); 41.86 (d); 46.44 (d); 51.46 (q, C-25); 57.02 (d); 57.26 (s, C-13); 58.45 (d); 69.88 (tr, C-1'); 70.04 (tr, C-1'); 97.88 (s, C-3); 174.64 (s, C-24); 214.89 (s, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.86 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 0.90 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.04 (s, 6 H, H-3'); 1.10 - 1.60 (m, 12H); 1.61 - 2.60 (m, 14H); 3.25 - 3.60 (m, 4H, H-1'); 3.63 (s, 3H, H-25) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 2952 (s), 2872 (m), 1732 (s), 1700 (s), 1436 (w), 1100 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (150°C) 488 (27%, M^+), 457 (2%, M^+ - MeOH), 402 (2%, M^+ - $C_4H_6O_2$), 373 (3%, M^+ - $C_6O_2H_{10}$), 141 (100%, $C_8H_{13}O_2$).

HRMS: ber. 488.3502, gef. 488.3504.

5 α -Seco-Aldehyd **55**

$C_{30}H_{48}O_5$, 488.7 g/mol

1g (2.0mmol) des Monoketals **54** wurde in 15ml abs. 1,4-Dioxan in einem Quarzglaskolben gelöst und das Lösungsmittel durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. Der Kolben wurde nun für 2h mit einer Quecksilberdampfampe durch einen Quarzglasfilter bestrahlt. Das Dioxan wurde abdestilliert und das Rohgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE in das Monoketal Edukt (39%) und den Seco-Aldehyd **55** (40%) aufgetrennt.

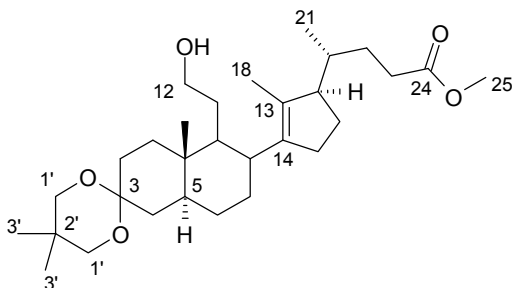
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.59 (q); 12.78 (q); 18.17 (q); 22.25 (tr); 22.70 (q, C-3'); 22.88 (q, C-3'); 23.74 (tr); 25.52 (tr); 28.05 (tr); 28.92 (tr); 30.30 (s, C-2'); 30.93 (tr); 32.55 (tr); 33.68 (d); 35.45 (tr); 36.20 (tr); 36.90 (s, C-10); 38.80 (d); 41.38 (d); 43.40 (tr); 46.34 (d); 51.49 (q, C-25); 55.70 (d); 69.88 (tr, C-1'); 70.02 (tr, C-1'); 97.90 (s, C-3); 132.53 (s, C-13); 139.14 (s, C-14); 174.55 (s, C-24); 202.26 (d, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.83 (s, 3H); 0.88 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H-21); 0.92 (s, 3H); 1.01 (s, 6H, H-3'); 1.10 - 2.55 (m, 25H), 3.44 - 3.61 (m, 4H, H-1'), 3.66 (s, 3H, H-25); 9.47 (s, 1H, H-12) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 3000 (w), 2956 (s), 2928 (s), 2868 (m), 1720 (s), 1620 (vw), 1172 (w), 1100 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (130°C) 488 (13%, M^+), 470 (6%, $M^+ - H_2O$), 373 (9%, $M^+ - C_6O_2H_{10}$), 355 (14%, $M^+ - C_6O_2H_{10} - H_2O$), 141 (100%, $C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 488.3502, gef. 488.3501.

5 α -Seco-Alkohol **56**

$C_{30}H_{50}O_5$, 490.73 g/mol

1g (2.0mmol) des Seco-Aldehyds **54** wurde in 20ml Methanol gelöst und bei RT unter Rühren 76mg (2.0mmol, 1.0eq) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 15min. zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Verdünnen mit einer Mischung aus Wasser, einiger Tropfen 2 N NaOH und einiger Tropfen Wasserstoffperoxidlösung (35%) beendet. Das Methanol wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer abdestilliert und die verbliebene wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 964mg (96%) des Secoalkohols **56**

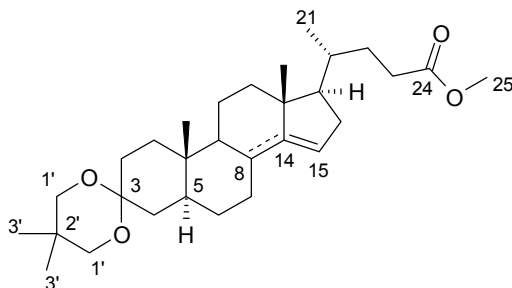
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.29 (q); 14.14 (q); 18.27 (q); 22.78 (q, C-3'); 22.87 (q, C-3'); 23.08 (tr); 23.85 (tr); 25.67 (tr); 28.34 (tr); 29.02 (tr); 30.33 (s, C-2'); 31.54 (tr); 32.73 (tr); 32.82 (tr); 33.96 (d); 35.14 (tr); 36.03 (tr); 37.39 (s, C-10); 38.84 (d); 41.69 (d); 46.75 (d); 51.53 (q, C25); 55.88 (d); 63.79 (tr, C-12); 70.01 (tr, C-1'); 70.11 (tr, C-1'); 98.10 (s, C-3); 132.56 (s, C13); 139.22 (s, C-14); 174.62 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.83 (s, 3H); 0.90 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H-21); 0.94 (s, 3H); 1.01 (s, 3H); 1.03 - 1.58 (m, 14H); 1.59 (s, 3H, H-18); 1.60 - 1.92 (m, 5H); 1.94 - 2.60 (m, 7H); 3.32 - 3.45 (m, 2H, H-12); 3.45 - 3.57 (m, 4H, H-1'); 3.65 (s, 3H, H-25) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 3620 (w), 3000 (m), 2952 (s), 2868 (s), 1728 (s), 1448 (m), 1244 (m), 1104 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (140°C) 491 (7%, M^+), 473 (15%, $M^+ - H_2O$), 376 (37%, $M^+ - C_6O_2H_{10}$), 358 (17%, $M^+ - C_6O_2H_{10} - H_2O$), 141 (100%, $M^+ - C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 490.3658, gef. 490.3657.

12-Desoxy- $\Delta^{14,15}$ -3-Ketal **147**

$C_{30}H_{48}O_4$, 472.7 g/mol

1g (2.0mmol) des Secoalkohols **56** wurde in 20ml abs. Methylchlorid unter einer Argonschutzgasatmosphäre gelöst und mithilfe einer Trockeneis/Aceton Kältemischung auf $-28^{\circ}C$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurden $454\mu l$ (3.2mmol, 1.6eq) abs. Triethylamin und 240 μl (3mmol, 1.5eq) MsCl gegeben und das Kühlbad entfernt. Nach 30 min. zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle den vollständigen Umsatz des Edukts an. Die Reaktion wurde durch Verdünnen mit Methylchlorid und Zugabe von Eiswasser beendet. Die Phasen wurden getrennt und die org. Phase mit H_2O und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 1.02g (88%) des Methylsulfonsäureesters. Der Sulfonsäureester wurde direkt weiterverarbeitet, da er sich innerhalb weniger Stunden zersetzt. Dazu wurden die 1.02g (1.8mmol) des Esters unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 50ml abs. i-PrOH gelöst und mit 297mg (3.6mmol, 2eq) gut getrocknetem NaOAc gepuffert. Die Suspension wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach 1h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Edukts an und die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Die Lösung wurde mit Essigester extrahiert und nacheinander mit ges. Bicarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen über Magnesiumsulfat, Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferten 781mg (92%) der an diesem System untrennbaren 1:1 Mischung der $\Delta^{8,14}$ und $\Delta^{14,15}$ Doppelbindungsisomere **147**.

Mischung der $\Delta^{14,15}$ und $\Delta^{8,14}$ Isomere, nur das $\Delta^{14,15}$ - Isomer wurde charakterisiert

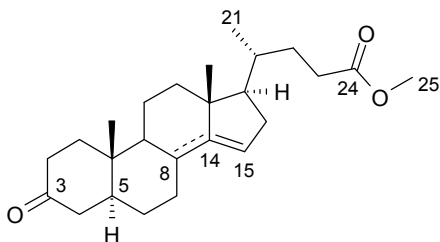
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 10.86 (q); 11.38 (q); 19.53 (q); 22.83 (q, C-3'); 22.92 (q, C-3'); 26.20 (tr); 28.40 (tr); 30.00 (tr); 30.34 (s, C-2'); 30.45 (tr); 31.18 (tr); 32.57 (tr); 33.67 (d); 35.09 (tr); 35.42 (tr); 35.74 (tr); 36.29 (s, C-10); 41.53 (d); 42.23 (d); 42.47 (tr); 44.16 (d); 47.22 (s, C-13); 51.59 (q, C-25); 53.82 (d); 69.95 (tr, C-1'); 70.05 (tr, C-1'); 98.61 (s, C-3); 116.95 (d, C-15); 138.51 (s,C-14); 174.84 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.77 (s, 3H); 0.81 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 0.98 (s, 3H); 0.99 (s, 3H); 1.04 - 1.72 (m, 12H); 1.73 - 2.04 (m, 6H); 2.05 - 2.44 (m, 6H); 2.47 - 2.59 (m, 1H); 3.44 - 3.57 (m, 4H, H-2); 3.66 (s, 3H, H-25); 5.13 (m, 1H, H-15) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 3000 (w), 2952 (s), 2928 (s), 2868 (s), 1728 (s), 1452 (w), 1100 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e ($140^{\circ}C$) 472 (27 %, M^+), 441 (2%, M^+ - CH_3O), 357 (4%, M^+ - $C_6O_2H_{10}$), 208 (100%), 141 (87%, M^+ - $C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 472.3553, gef. 472.3551.

12-Desoxy- $\Delta^{14,105}$ -3-keton **148**

$C_{25}H_{38}O_3$, 386.6 g/mol

500mg (1.1mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Ketals **147** wurden in 10ml Aceton gelöst und 34mg (0.13mmol, 0.1eq) $PdCl_2(MeCN)_2$ zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT zeigte die dünnenschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäure mit Diethylether als Eluens beendet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 282mg (69%) des $\Delta^{14,15}$ -Ketons **148**.

Mischung der $\Delta^{14,15}$ und $\Delta^{8,14}$ Isomere, nur das $\Delta^{14,15}$ - Isomer wurde charakterisiert

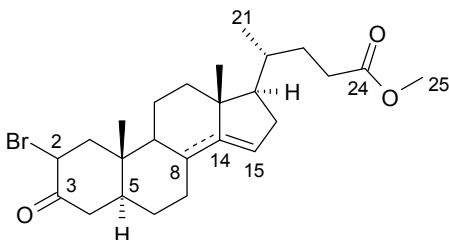
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 10.75 (q); 11.30 (q); 18.64 (q); 27.01 (tr); 28.70 (tr); 29.78 (tr); 31.15 (tr); 32.29 (d); 33.64 (d); 34.85 (tr); 34.97 (d); 35.56 (tr); 35.91 (s, C-10); 38.20 (tr); 39.17 (tr); 42.28 (tr); 44.70 (tr); 46.65 (d); 47.22 (s, C-13); 51.59 (q, C-25); 53.07 (d); 117.58 (d, C-15); 138.87 (s, C-14); 174.47 (s, C-24); 211.93 (s, C-3) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.92 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.17 - 2.65 (m, 13H); 1.76 - 2.66 (m, 12H); 3.66 (s, 3H, H-25); 5.17 (m, 1H, H-15) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 2932 (s), 2860 (m), 1728 (s); 1704 (s), 1448 (w), 1232 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (80°C) 386 (25%, M^+), 355 (5%), 272 (25%, M^+ - $C_6O_2H_{10}$), 208 (100%, M^+ - $C_{16}H_{24}$).

HRMS: ber. 386.2821, gef. 386.2823.

12-Desoxy- $\Delta^{14,15}$ -2-Bromo-3-keton **149**

$C_{25}H_{37}BrO_3$, 465 g/mol

500mg (1.3mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Ketons **148** wurden unter einer Argonatmosphäre in 10ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 541mg (1.43mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 3ml abs. THF gelöst und mithilfe einer Spritze über einen Zeitraum von 10min. zu der gekühlten Lösung getropft. 10min. nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion

wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE erhielt man 332mg (55%) des α -Bromketons **149**.

Mischung der $\Delta^{14,15}$ und $\Delta^{8,14}$ Isomere, nur das $\Delta^{14,15}$ - Isomer wurde charakterisiert

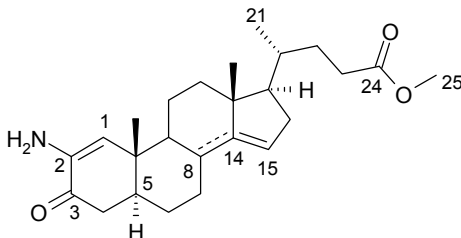
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 9.52 (q); 11.42 (q); 19.44 (q); 22.33 (tr); 25.65 (tr); 28.14 (tr); 28.36 (tr); 28.86 (tr); 30.37 (d); 32.24 (d); 32.54 (tr); 34.68 (tr); 39.21 (s, C-10); 43.89 (tr); 44.38 (d); 47.42 (d); 51.54 (s, C-13); 51.58 (q, C-25); 52.17 (tr); 53.25 (d); 54.22 (d); 117.97 (d, C-15); 139.97 (s, C-14); 174.39 (s, C-24); 201.12 (s, C-3) ppm.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.92 (s, 3H); 0.98 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, H-21); 1.06 (s, 3H); 1.19 - 2.62 (m, 23H); 3.65 (m, 3H); 4.78 (dd, 1H; $J = 13 \text{ Hz}$, $J = 6 \text{ Hz}$, H-2); 5.17 (m, 1H, H-15) ppm.

IR (CHCl_3): ν = 2932 (s), 2864 (m), 1724 (s), 1448 (m), 568 (vw) cm^{-1} .

MS (FAB): 488 (22%, MNa^+), 466 (100%, M^+).

12-Desoxy- $\Delta^{14,15}$ -Enaminoketon **150**



$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_3$, 399.6 g/mol

119mg (0.3mmol) des α -Bromketons **149** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 3ml dest. DMF gelöst und das Lösungsmittel durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. 183mg (2.8mmol, 11eq) Natriumazid und einige Kristalle Natriumiodid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 65°C gerührt. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Edukts an. Die Reaktion wurde abgekühlt und durch Verdünnen mit Wasser beendet. Nach dreimaligem Extrahieren mit einem Gemisch aus zwei Teilen MTB-Ether und einem Teil Petrolether wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Erhalten wurden 102mg (99%) Rohprodukts **150**, welches aufgrund seiner Instabilität nicht weiter aufgereinigt wurde.

Mischung der $\Delta^{14,15}$ und $\Delta^{8,14}$ Isomere, nur das $\Delta^{14,15}$ - Isomer wurde charakterisiert

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 9.47 (q); 13.09 (q); 19.42 (q); 22.19 (tr); 25.81 (tr); 27.76 (tr); 28.31 (tr); 30.32 (tr); 32.20 (d); 32.29 (tr); 32.48 (tr); 34.57 (tr); 35.19 (d); 38.27 (s, C-10); 39.99 (tr); 47.22 (d); 47.45 (s, C-13); 50.91 (d); 51.50 (q, C-25); 117.55 (d, C-15); 128.12 (d, C-1); 137.48 (s, C-2); 138.92 (s, C-14); 174.39 (s, C-24); 196.06 (s, C-3) ppm.

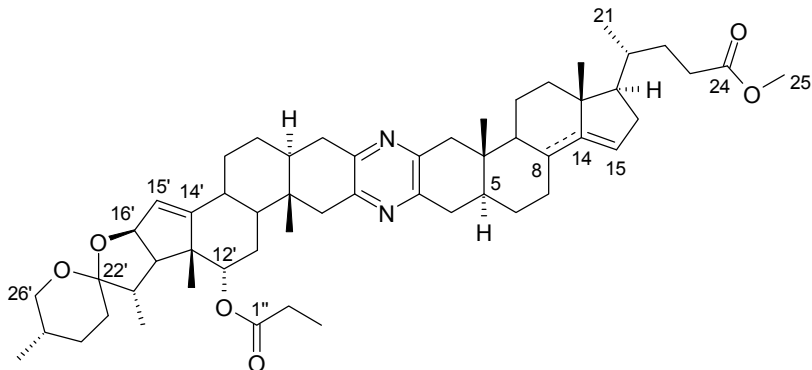
^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.92 (d, 3H, $J = 4 \text{ Hz}$, H-21); 0.98 (s, 3H); 0.99 (s, 3H); 1.05 - 2.62 (m, 23H); 3.66 (s, 3H, H-25); 5.17 (s, 1H, H-1); 5.91 (s, 1H, H-15) ppm.

IR (CHCl_3): $\nu = 3425$ (vw), 3355 (vw); 2928 (s); 2864 (m), 1728 (s); 1632 (w), 1436 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (130°C) 399 (100%, M^+), 384 (52%, $\text{M}^+ - \text{NH}_2$), 368 (12%, $\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$), 269 (14%, $\text{M}^+ - \text{NH}_2 - \text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$), 208 (41%).

HRMS: ber. 399.2773 , gef. 299.2775 .

12-Desoxy-pyrazin **133**



$\text{C}_{55}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_6$, 863.2 g/mol

47mg (0.12mmol) des Enaminoketons **150**, 60mg (0.12mmol , 1.0eq) des Vinylazids **11** und 1mg gut getrocknetes PPTs wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1.2ml abs. 1,4-Dioxan gelöst. Die Lösung wurde durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. Anschließend wurden 35mg fein pulverisierter 4\AA Molsieb zugegeben und das Gemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach zwei Stunden zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Vinylazids an und die Reaktion wurde nach Abkühlen durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Diethylether als Eluent beendet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 30mg (29%) des 12-Desoxy-Dimers **133**.

Mischung der $\Delta^{14,15}$ und $\Delta^{8,14}$ Isomere, nur das $\Delta^{14,15}$ - Isomer wurde charakterisiert

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): $\delta = 9.36$ (q); 9.58 (q); 11.32 (q); 11.89 (q); 14.19 (q); 17.26 (q); 18.81 (q); 19.54 (q); 22.36 (tr); 26.03 (tr); 26.37 (tr); 28.06 (tr); 28.26 (tr); 28.42 (tr); 28.83 (tr); 29.05 (tr); 29.23 (tr); 29.81 (tr); 30.45 (tr); 30.49 (d); 32.17 (tr); 32.30 (d); 32.28 (tr); 33.68 (d); 34.33 (d); 34.84 (d); 35.03 (tr); 35.77 (tr); 35.78 (s); 35.87 (s); 41.75 (d); 41.98 (d); 44.65 (d); 44.81 (d); 45.89 (tr); 46.54 (tr); 47.19 (s); 49.97 (d); 50.14 (s); 51.61 (q, C-25); 53.76 (d); 67.28 (tr, C-26'); 77.85 (d, C-16'); 85.16 (d, C-12'); 106.67 (s, C-22'); 117.66 (d, C-15); 121.02 (d, C-15'); 148.03 (s, pyrazin); 148.07 (s, pyrazin); 149.19 (s, pyrazin); 149.23 (s, pyrazin); 153.32 (s); 154.77 (s); 173.70 (s, C-1''); 174.46 (s, C-24) ppm.

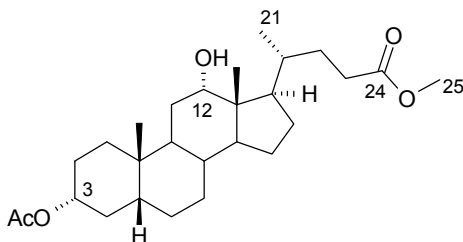
^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 0.64 - 1.04$ (m, 21H); $1.05 - 2.69$ (m, 45H); $2.73 - 2.88$ (m, 3H); $3.39 - 3.53$ (m, 2H , H-26'); 3.66 (s, 3H , H-25); 4.84 (dd, 1H , $J = 5\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, H-16); 4.95 (m, 1H , H-12'); 5.24 (m, 1H , H-15), 5.50 (m, 1H , H-15') ppm.

IR (KBr): $\nu = 2926$ (s), 1737 (s); 1447 (w), 1398 (m), 1171 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): m/e 864 (100%, MH^+).

UV (MeOH): 308 (sh), 286 nm.

12-Hydroxy-3-Acetat **59**



$C_{27}H_{44}O_6$, 448.7 g/mol

10g (25mmol) 24-Methyldeoxycholeat wurden in 100ml abs. Pyridin gelöst und 23.6ml (250mmol, 10eq) frisch destilliertes Acetanhydrid zugegeben. Die Lösung wurde in einem Microwellenreaktor bei 180 Watt (30% der Gesamtleistung) mit Rückfluslaufsatz für 10min. bestrahlt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Gießen des Ansatzes auf Eis beendet. Zu dem Phasengemisch wurde Essigester gegeben und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde dreimal mit 1N Salzsäure, zweimal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde an der Hochvakuumpumpe von letzten Resten Pyridin befreit und mußte nicht weiter aufgereinigt werden. Die Ausbeute an Monoacetat **59** betrug 11g (99%).

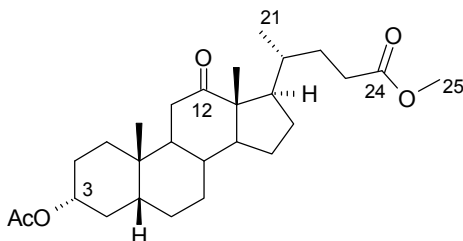
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 12.86 (q); 17.46 (q); 21.57 (q); 23.23 (q); 23.72 (tr); 26.14 (tr); 26.63 (tr); 27.07 (tr); 27.55 (tr); 28.82 (tr); 31.02 (tr); 31.18 (tr); 32.29 (tr); 33.77 (d); 34.25 (s, C-10); 35.00 (tr); 35.19 (d); 36.10 (d); 41.98 (d); 46.63 (s, C-13); 47.50 (d); 48.43 (d); 51.62 (q); 73.26 (d, C-3); 74.38 (d, C-12); 170.82 (s, Acetat), 174.79 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.68 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 0.98 (d, 3H, $J = 6$ Hz, H-21); 1.02 - 1.19 (m, 6H); 1.20 - 1.93 (m, 18H); 2.02 (s, 3H, Acetat); 2.15 - 2.42 (m, 2H); 3.67 (s, 3H, H-25); 3.99 (tr, 1H, $J = 3$ Hz, H-12); 4.71 (m, 1H, H-3) ppm.

IR (KBr) : ν = 3508 (m), 2952 (s), 2864 (m), 1736 (s), 1708 (s), 1256 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (160 °C) 448 (1%, M^+), 430 (3%, $M^+ - H_2O$), 388 (7%, $M^+ - C_2H_4O_2$), 370 (35 %, $M^+ - H_2O - C_2H_4O_2$), 255 (100%, $M^+ - H_2O - C_2H_4O_2 - C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 448.3188, gef. 488.3175.

12-Keton **60**

$C_{27}H_{42}O_5$, 446.6 g/mol

10g (22mmol) des Monoacetats **59** wurden in 200ml Methylenchlorid gelöst und eine Mischung aus 53.8g (25mmol, 1.1eq) PCC, 54g Kieselgel und 20.8g (25mmol, 1.1eq) NaOAc unter Rühren bei RT zugegeben. Nach 6h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle Vollständigkeit der Reaktion an. Die Suspension wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Essigester als Eluent) und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferte 9.5g (95%) des Ketons **60**.

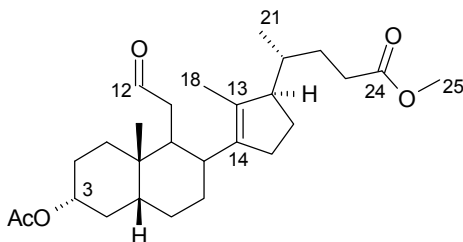
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.76 (q); 18.66 (q); 21.48 (q); 22.83 (q); 24.41 (tr); 26.09 (tr); 26.43 (tr); 27.03 (tr); 27.60 (tr); 30.60 (tr); 31.83 (tr); 32.22 (tr); 35.02 (tr); 35.44 (s, C-10); 35.70 (d); 38.18 (tr); 41.43 (d); 44.12 (d); 44.13 (d); 46.55 (d); 51.54 (q, C-25); 57.59 (s, C-13); 58.72 (d); 73.79 (d, C-3); 170.70 (s, Acetat); 174.72 (s, C-24); 214.72 (s, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.85 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H-21); 1.02 (s, 6H); 1.03 - 1.97 (m, 23H); 2.02 (s, 3H, Acetat); 2.04 - 2.41 (m, 3H); 3.67 (m, 3H, H-25); 4.70 (m, 1H, H-3) ppm.

IR (KBr): ν = 2952 (s), 2868 (s), 1732 (s), 1700 (s), 1380 (m), 1244 (s), 1028 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (110°C) 446 (80%, M^+), 385 (35%, $M^+ - C_2H_4O_2$), 271 (21%, $M^+ - C_2H_4O_2 - C_6O_2H_{10}$), 231 (100%).

HRMS: ber. 446.3032, gef. 446.3045.

5 β -Seco-Aldehyd **65**

$C_{27}H_{42}O_5$, 446.6 g/mol

10g (22mmol) des Ketons **60** wurden in einem Tauchschichtreaktor in abs. 1,4-Dioxan unter einer Argonschutzgasatmosphäre gelöst und das Lösungsmittel durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. Unter starkem Rühren wurde die Lösung unter permanenter Argon Durchleitung durch einen Quarzfilter mit einer Quecksilberdampfampe be-

strahlt. Nach 4h zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle, daß sich an dem Verhältnis von Produkt zu Edukt nichts mehr änderte und die Bestrahlung wurde abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE in 4g (40%) des Seco-Aldehyds **65** und 3.9g (39%) des Ketons **60** aufgetrennt.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 9.39 (q); 19.82 (q); 20.74 (tr); 21.55 (q); 22.15 (q); 22.40 (tr); 26.97 (tr); 27.79 (tr); 28.93 (tr); 29.91 (tr); 30.21 (tr); 32.25 (d); 32.36 (tr); 32.54 (tr); 34.49 (s, C-10); 36.08 (tr); 37.83 (d); 41.18 (d); 42.74 (d); 46.57 (d); 51.57 (q, C-25); 75.44 (d, C-3); 132.01 (s, C-13); 141.97 (s, C-14); 170.73 (s, Acetat); 174.38 (s, C-24); 201.36 (d, C-12) ppm.

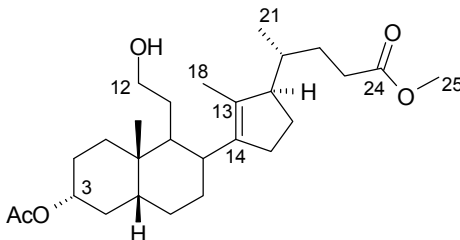
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.90 (d, 3H, *J* = 4 Hz, H-21); 1.02 (s, 3H); 1.06 - 2.00 (m, 22H); 2.05 (s, 3H, Acetat); 2.07 - 2.68 (m, 6H); 3.66 (s, 3H, H-25); 4.64 - 4.78 (m, 1H, H-3); 9.52 (d, 1H, *J* = 2Hz, H-12) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 2953 (m), 2872 (w), 1723 (s), 1450 (m), 1252 (s), 1028 (m) cm⁻¹.

MS (FAB): 461 (39%, MNa⁺), 447 (59%, M⁺), 369 (100%).

HRMS: ber. 446.3032, gef. 446.3031.

5β-Seco-Alkohol **61**



C₂₇H₄₄O₅, 448.7 g/mol

4g (10mmol) des Seco-Aldehyds **65** wurden in 100ml Methanol gelöst und bei RT unter Rühren 380mg (10mmol, 1.0eq) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 15min. zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Verdünnen mit Wasser und Zugabe von 10ml 2N NaOH und 5ml Wasserstoffperoxidlösung (35%) beendet. Das Methanol wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer abdestilliert und die verbliebene wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 3.8g (95%) des Secoalkohols **61**

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 12.87 (q); 18.26 (q); 21.53 (q); 22.68 (tr); 23.26 (q); 25.62 (tr); 26.08 (tr); 26.95 (tr); 27.28 (tr); 31.26 (tr); 32.45 (tr); 32.69 (tr); 33.27 (tr); 33.34 (d); 33.93 (d); 35.63 (tr); 35.81 (s, C-10); 39.21 (d); 41.73 (d); 51.51 (q, C-25); 55.88 (d); 63.45 (tr, C-12); 74.35 (d, C-3); 133.53 (s, C-13); 139.85 (s, C-12); 170.74 (s, Acetat); 174.59 (s, C-24) ppm.

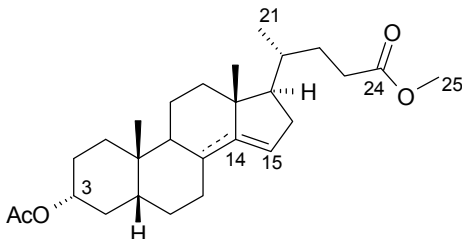
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.91 (d, 3H, *J* = 7 Hz, H-21); 0.95 (s, 3H); 1.15 – 1.58 (m, 10H); 1.59 (s, 3H, C-18); 1.60 - 2.00 (m, 12H); 2.04 (s, 3H, Acetat); 2.10 – 2.48 (m, 4H); 3.15 – 3.50 (m, 2H, H-12); 3.65 (s, 3H, H-25); 4.73 (m, 1H) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 3620 (w), 2952 (m), 2872 (m), 1728 (s), 1380 (m), 1364 (m), 1252 (s), 1028 (m) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (120°C) 448 (2%, M⁺), 430 (5%, M⁺ - H₂O), 387 (2%, M⁺ - C₂H₄O₂), 333 (5%, M⁺ - C₆O₂H₁₀), 274 (29%, M⁺ - C₆O₂H₁₀ - C₂H₄O₂), 255 (55%, M⁺ - C₆O₂H₁₀ - H₂O - C₂H₄O₂).

HRMS ber. 448.3188, gef. 448.3131.

5β-12-Desoxy-Alken **63/64**



C₂₇H₄₂O₄, 430.6 g/mol

1g (2.2mmol) des Secoalkohols **61** wurde in 20ml abs. Methylchlorid unter einer Argon Schutzgasatmosphäre gelöst und mithilfe einer Trockeneis/Aceton Kältemischung auf -28°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 500μl (3.5mmol, 1.6 eq) abs. Triethylamin und 264μl (3.3mmol, 1.5eq) MsCl gegeben und das Kühlbad entfernt. Nach 30min. zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle den vollständigen Umsatz des Edukts an. Die Reaktion wurde durch Verdünnen mit Methylchlorid und Zugabe von Eiswasser beendet. Die Phasen wurden getrennt und die org. Phase mit H₂O und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 1.01g (86%) des Methylsulfonsäureesters. Der Sulfonsäureester wurde direkt weiterverarbeitet, da er sich innerhalb weniger Stunden zersetzte. Dazu wurden die 1.01g (1.9mmol) des Esters in 50ml abs. i-PrOH unter einer Argon Schutzgasatmosphäre gelöst und mit 318mg (3.8mmol, 2eq) gut getrocknetem NaOAc gepuffert. Die Suspension wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach 1h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Edukts an und die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die Lösung wurde mit Essigester extrahiert und nacheinander mit ges. Bicarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen über Magnesiumsulfat, Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferten 768mg (93%) der an diesem System untrennbaren 1:1 Mischung der Δ^{8,14} und Δ^{14,15}-Doppelbindungsisomere **63** und **64**.

Mischung der Δ^{14,15} und Δ^{8,14} Isomere, nur das Δ^{14,15} - Isomer wurde charakterisiert

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 9.58 (q); 18.66 (q); 21.59 (q); 22.44 (q); 27.17 (tr); 27.98 (tr); 28.42 (tr); 30.44 (tr); 32.29 (tr); 32.52 (tr); 32.57 (d); 32.80 (tr); 34.40 (tr); 35.29 (d); 36.25 (tr); 40.29 (d); 41.47 (d); 42.80 (tr); 45.20 (d); 47.33 (s, C-10); 51.56 (q); 60.47 (s, C-13); 74.45 (d, C-3); 117.06 (d, C-15); 138.57 (s, C-14); 170.76 (s, Acetat); 174.54 (s, C-24) ppm.

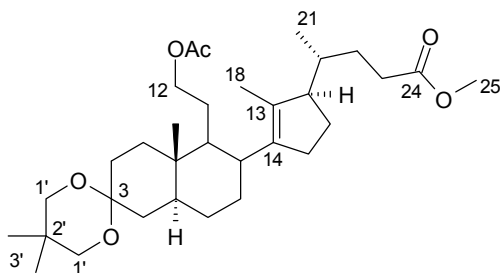
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.93 (s, 3H); 0.99 (s, 3H); 1.02 (d, 3H, *J* = 7 Hz, H-21); 1.10 – 2.00 (m, 22H); 2.08 (s, 3H, Acetat); 2.10 - 2.62 (m, 3H); 3.70 (s, 3H, H-25); 4.75 (m, 1H, H-3); 5.20 (s, 1H, H-15) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 2932 (s), 2868 (m), 1724 (s), 1364 (w), 1252 (s) cm⁻¹

MS (EI): *m/e* (120°C) 430 (10%, M⁺), 370 (18%, M⁺ - C₂H₄O₂), 255 (55%, M⁺ - C₂H₄O₂ - C₆O₂H₁₀), 208 (100%).

HRMS: ber. 430.3083, gef. 430.3085.

5 α -12-Acetoxy-Seco-3-Ketal **142**



$C_{32}H_{52}O_6$, 532.77 g/mol

800mg (1.6mmol) des Seco-Alkohols **56** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 2ml abs. Methylenchlorid gelöst, 195mg (1.6mmol, 1.0eq) DMAP und 0.45ml (4.8mmol, 3.0eq) Essigsäureanhydrid zugegeben und die Lösung bei RT gerührt. Nach 90 min. zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Edukt an und die Reaktion wurde durch Zugabe von Eiswasser beendet. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten org. Phasen nacheinander mit 1N Salzsäure, ges. Bicarbonatlösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 844mg (99%) des Seco-Acetoketals **142**, welches nicht weiter gereinigt werden brauchte.

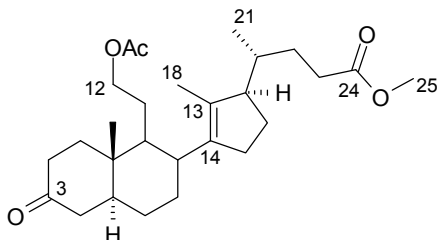
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.12 (q); 12.76 (q); 18.16 (q); 21.10 (q); 22.64 (q, C-3'); 22.70 (q, C-3'); 22.80 (tr); 25.63 (tr); 27.76 (tr); 28.24 (tr); 30.24 (s); 31.04 (tr); 31.42 (tr); 32.65 (tr, 2x); 33.86 (d); 34.94 (tr); 36.00 (tr); 37.34 (s, C-10); 38.86 (d); 41.58 (d); 46.65 (d); 51.40 (q, C-25); 55.74 (d); 65.13 (tr, C-12); 69.91 (tr, C-1'); 70.01 (tr, C-1'); 97.96 (s, 3-C); 133.67 (s, C-13); 139.30 (s, C-14); 170.99 (s, Acetat); 174.51 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.7-2.6 (m, 25H); 0.82 (s, 3H); 0.94 (s, 3H, H-3'); 0.90 (d, 3H, $J=7Hz$, H-21); 0.99 (s, 3H, H-19); 1.59 (s, 3H, H-18); 2.00 (s, 3H, Acetat); 3.4 - 3.56 (m, 4H, H-1'); 3.65 (s, 3H, H-25); 3.76 - 3.93 (m, 2H, H-12) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 3000 (w); 2956 (s); 2868 (m); 1728 (s); 1252 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (120°C) = 532 (4%, M^+), 472 (3%, $M^+ - CH_3COOH$), 167 (43%), 141 (44%).

HRMS: ber. 532.3764, gef. 532.3755.

5 α -12-Acetoxy-Seco-3-Keton **143**

$C_{27}H_{42}O_5$, 446,63g/mol

800mg (1.5mmol) des Seco-Acetoketals **142** wurden in 15 ml Aceton gelöst und 35mg (0.15mmol, 0.1eq) $PdCl_2(MeCN)_2$ zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT zeigte die dünnstschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäure mit Diethylether als Eluens beendet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 469mg (70%) des Seco-Ketons **143**.

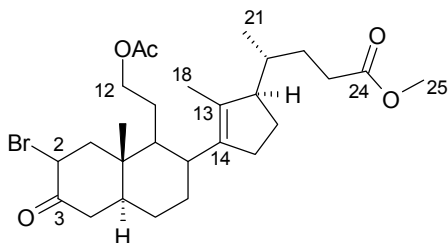
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.09 (q); 12.93 (q); 18.25 (q); 21.15 (q); 22.64 (t); 25.63 (t); 28.62 (t); 28.87 (t); 31.15 (t); 31.37 (t); 32,8 (t); 33.91 (d); 37.07 (s, C-10); 38.02 (t); 38.57 (t); 38.78 (d); 44.76 (t); 46.17 (d); 46.55 (d); 51.54 (q, C-25); 55.84 (d); 64.89 (t, C-12); 134.37 (s, C-13); 138.63 (s, C-14); 171.09 (s, Acetat); 174.60 (s, C-24); 211.64 (s, C-3) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.91 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 1.03 (s, 3H, H-19); 1.61 (s, 3H, H-18); 2.01 (s, 3H, Acetat); 0.7 - 2.7 (m, 25H); 3.65 (s, 3H, H-25); 3.76 - 3.93 (m, 2H, H-12) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 1252 (m), 1728 (s), 2860 (w), 2932 (m), 2952 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (110°C) 446 (80%, M^+), 385 (35%, M^+ - $C_2H_4O_2$), 271 (21%, M^+ - $C_2H_4O_2$ - $C_6O_2H_{10}$), 231 (100%).

HRMS: ber. 446.3032, gef. 446.3031.

5 α -12-Acetoxy-Seco-Bromketon **144**

$C_{27}H_{41}BrO_5$, 525,53g/mol

500mg (1.1mmol) des Seco-Ketons **143** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 8ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 465mg (1.2 mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 2ml abs. THF gelöst und mithilfe einer Spritze über einen Zeitraum von 10min. unter Rühren zu der gekühlten Lösung getropft. 45min. nach Beendigung der Zugabe

zeigte die dünnenschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE / EE erhielt man 353mg (61%) des Seco-Bromketons **144**.

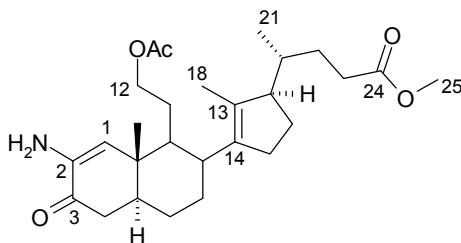
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 11.62 (q); 12.87 (q); 18.14 (q); 21.05 (q); 22.53 (t); 25.52 (t); 28.24 (t); 28.60 (t); 31.04 (t); 32.54 (t); 33.81 (d); 38.32 (d); 40.06 (s, C-10); 43.87 (t); 46.38 (d); 46.85 (d); 51.44 (q, C-25); 51.46 (t); 51.61 (t); 53.85 (d, C-17); 55.76 (d, C-2); 64.39 (t, C-12); 134.85 (s, C-13); 137,89 (s, C-14); 170.97 (s, Acetat); 174.43 (s, C-24); 200.80 (s, C-3) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.7-2.8 (m, 23H); 0.91 (d, 3H, *J* = 7 Hz, H-21); 1.10 (s, 3H, H-19); 1.61 (s, 3H, H-18); 2.03 (s, 3H, Acetat); 3.65 (s, 3H, H-25); 3.65 – 3.75 (m, 2H, 12-H); 4.76 (m, 1H, 2-H) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 1240 (s), 1736 (s), 2872 (w), 2924 (m), 2952 (m) cm⁻¹.

MS (FAB): *m/z*= 524 (M⁺ mit ⁷⁹Br), 465 (M⁺ -C₂H₄O₂⁺), 445 (M⁺ -Br), 385 (M⁺ -C₂H₄O₂⁺-Br).

5α-12-Acetoxy-Seco-Enaminoketon **145**



C₂₇H₄₁NO₅, 459,6g/mol

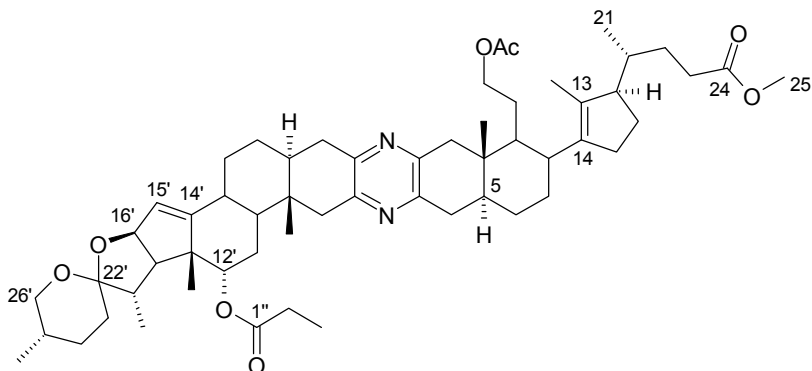
300mg (0.6mmol) des Seco-Bromketons **144** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 4ml dest. DMF gelöst und das Lösungsmittel durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. 408mg (6.5 mmol, 11 eq) Natriumazid und einige Kristalle Natriumiodid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 65°C gerührt. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde nach Abkühlen durch Verdünnen mit Wasser beendet. Die Mischung wurde dreimal mit einem Gemisch aus zwei Teilen MTB-Ether und einem Teil Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Erhalten wurden 264 mg (99%) Rohprodukts **145**, welches aufgrund seiner Instabilität nicht weiter aufgereinigt wurde.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.7 – 2.8 (m, 26H); 0.91 (d, 3H, *J* = 7Hz, H-21); 1.19 (s, 3H, 19-H); 2.05 (s, 3H, Acetat); 3.65 (s, 3H, H-25); 3.7 – 4.1 (m, 2H, 12-H); 6.04 (s, 1H, 1-H) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 1252 (m), 1728 (s), 2856 (w), 2872 (w), 2928 (m), 2952 (m) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (130°C) 459 (6%, M⁺), 400 (4%, M⁺ - C₂H₄O₂), 344 (M⁺ - C₆O₂H₁₀), 149 (69%), 73 (100%).

HRMS ber. 456.2985, gef. 459.2989.

Seco-Dimer **135**

$C_{57}H_{82}N_2O_4$, 923,30g/mol

77mg (0.17mmol) des Enaminoketons **145**, 85mg (0.17mmol, 1.0eq) des Vinylazids **11** und 2mg gut getrocknetes PPTs wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1.7ml abs. 1,4-Dioxan gelöst. Die Lösung wurde durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. Anschließend wurden 50mg fein pulverisierter 4Å Molsieb zugegeben und das Gemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach zwei Stunden zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Vinylazids an und die Reaktion wurde nach Abkühlen durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Diethylether als Eluent beendet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 49mg (31%) des 12-Desoxy-Dimers **135**.

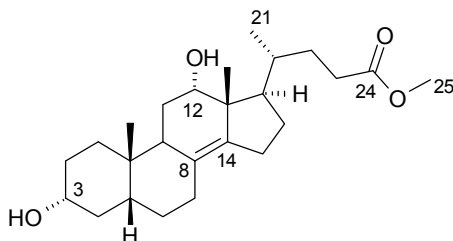
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 9.29 (q); 11.74 (q); 11.78 (q); 12.88 (q); 14.13 (q); 14.24 (q); 17.20 (q); 18.23 (q); 21.12 (q); 22.53 (tr); 25.56 (tr); 26.28 (tr); 26.94 (tr); 27.94 (tr); 28.17 (tr); 28.42 (tr); 28.74 (tr); 29.14 (tr); 30.41 (d); 31.25 (tr); 32.64 (tr); 33.83 (d); 34.24 (d); 35.25 (tr); 35.52 (tr); 35.69 (s, C-10); 37.13 (s, C-10'); 38.50 (d); 41.38 (d); 41.64 (d); 44.57 (d); 45.79 (tr); 45.90 (tr); 46.71 (d); 49.87 (d); 50.06 (s, C-13'); 51.48 (q, C-25); 53.67 (d); 55.75 (d); 60.42 (tr); 60.65 (tr); 64.88 (tr, C-12); 67.19 (tr, C-26'); 77.88 (d, C-16'); 85.18 (d, C-12'); 106.69 (s, C-22'); 121.06 (d, C-15'); 134.16 (s, C-13); 138.07 (s, C-14); 148.31 (s, pyrazin); 148.42 (s, pyrazin); 148.69 (s, pyrazin); 148.72 (s, pyrazin); 153.33 (s, C-14'); 171.06 (s, Acetat); 173.74 (s, C-1''); 174.56 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.7 – 3.1 (m, 72H); 3.35 - 3.55 (m, 2H, H-26'); 3.65 (s, 3H, H-25); 3.75 - 4.05 (m, 2H, H-12); 4.86 (d, 1H, H-16'); 4.95 (s, 1H, H-12'); 5.50 (s, 1H, H-15') ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 1028 (w), 1252 (s), 1724 (s), 2872 (w), 2952 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z = 923 (M^+), 862, 807, 733.

UV (MeOH): 280, 307 (sh) nm

Apocholsäuremethylester **17**

$C_{25}H_{40}O_4$, 404.6 g/mol

60g (147mmol) Cholsäure und 60g (440mmol, 3eq) gut getrocknetes Zinkchlorid wurden in 600ml dest. Aceton gelöst und für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nun wurde das Lösungsmittel über eine Destillationsbrücke mit einer Rate von ca. 200ml pro Stunde entfernt. Nach 2h wurde eine Probe aus der Reaktionslösung abgenommen und nach Zusatz von Methanol und p-TsOH für 5 Minuten bei 180 Watt in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt (die Methylester der Eliminierungsprodukte, $\Delta^{7,8}$ und $\Delta^{8,14}$ -Isomere der Mono-Dehydroxycholsäure unterschieden sich deutlich in ihrem dünn-schichtchromatographischen Verhalten). Die Untersuchung dieser Probe mithilfe der Dünn-schichtchromatographie sollte die vollständige Isomerisierung des Zwischenproduktes $\Delta^{7,8}$ -Mono-Dehydroxycholsäure zum gewünschten Produkt anzeigen. Als dies der Fall war, wurde die Reaktionslösung abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 0.5%iger Essigsäure beendet. Die wäßrige Phase wurde von dem ausgefallenen, leicht gelblichen Reaktionsprodukt abgesaugt, der Rückstand gut mit Wasser gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Die erhaltenen 60.5g Produkt wurden direkt in 500ml dest. Methanol gelöst, 50g Amberlyst® 15 Ionenaustauscher zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde über eine kurze Kieselgelsäule mit Essigester als Eluens filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Erhalten wurden 58g (98%) des $\Delta^{8,14}$ -Methylesters **17**. Der Ionenaustauscher konnte durch Behandlung mit verd. Salzsäure regeneriert werden.

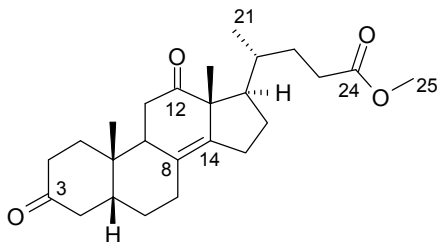
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 17.55 (q); 19.21 (q); 24.03 (q); 24.62 (tr); 26.25 (tr); 26.48 (tr); 26.61 (tr); 27.32 (tr); 30.65 (tr); 30.77 (tr); 30.92 (tr); 31.15 (d); 33.79 (d); 34.50 (tr); 35.87 (tr); 36.07 (s, C-10); 42.13 (d); 47.08 (d); 47.18 (s, C-13); 71.26 (d) u. 71.80 (d, C-3 u. C-12); 51.42 (q, C-25); 127.32 (s) u. 137.89 (s, C-8 u. C-14); 174.71 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.82 (s, 3H); 0.86 (s, 3H); 1.00 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 1.04 – 2.44 (m, 25H); 2.56 (tr, 1H, J = 8 Hz); 3.57 – 3.65 (m, 1H, H-3); 3.66 (s, 3H, H-25); 3.94 (s, 1H, H-12) ppm.

IR (KBr) : ν = 3436 (m), 2932 (s), 2864 (m), 1740 (s), 1436 (w), 1252 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (130°C) 404 (3%, M^+), 386 (51%, $M^+ - H_2O$), 371 (24%, $M^+ - H_2O - CH_3$), 271 (100%, $M^+ - H_2O - C_6O_2H_{10}$), 253 (55%, $M^+ - 2 \times H_2O - C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 404.2926, gef. 404.2918.

5 β - $\Delta^{8,14}$ -Diketon **107**

$C_{25}H_{36}O_4$, 400.6 g/mol

30.0g (74mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Methylesters **17** wurden in 750ml Methylenchlorid gelöst und eine Mischung aus 35.1g (163mmol, 2.2eq) PCC, 35g Kieselgel und 13.5g NaOAc (163mmol, 2.2eq) unter Rühren bei RT zugegeben. Nach 4h zeigte die dünn-schicht-chromatographische Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion an. Die Suspension wurde über eine kurze Säule filtriert (Essigester als Eluent) und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferte 23.1g (78%) des $\Delta^{8,14}$ -Diketons **107**.

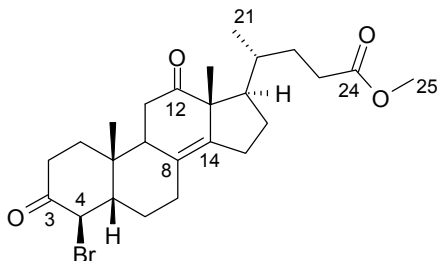
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 18.89 (q); 20.11 (q); 23.11 (q); 24.16 (tr); 26.38 (tr); 26.53 (tr); 26.86 (tr); 30.24 (tr); 31.26 (tr); 34.22 (d); 35.35 (tr); 35.85 (tr); 36.39 (s, C-10); 37.35 (tr); 41.87 (tr); 42.90 (d); 44.02 (d); 47.11 (d); 51.50 (q, C-25); 55.67 (s, C-13); 127.69 (s); 143.07 (s); 174.56 (s, C-24); 211.62 (s, C-3); 213.16 (s, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.88 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 1.11 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.33 - 1.59 (m, 5H); 1.81 - 2.53 (m, 16H); 2.69 - 2.85 (m, 2H); 3.10 (tr, 1H, J = 9 Hz); 3.67 (s, 3H, H-25) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 2956 (m), 2872 (w), 1708 (s), 1604 (w), 1436 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (120°C) 400 (25%, M^+), 358 (10%, M^+ - C_2H_2O), 285 (32%, M^+ - $C_6O_2H_{10}$), 243 (100%, M^+ - C_2H_2O - $C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 400.2614, gef. 400.2611.

5 β - $\Delta^{8,14}$ -4-Bromketon **110**

$C_{25}H_{35}BrO_4$, 479.5 g/mol

10g (25mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Diketons **107** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 200ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 10.4g (27.5mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 50ml abs. THF gelöst und durch einen Tropftrichter über einen Zeitraum von 20 min. zu der gekühlten Lösung zugetropft. 10min. nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünn-

schichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Hinzufügen von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE / EE erhielt man 8.87g (74%) des 4-Bromketons **110**.

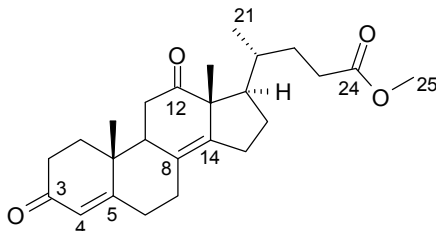
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 19.00 (q); 20.25 (q); 23.67 (q); 25.51 (tr); 26.42 (tr); 27.00 (tr); 29.80 (tr); 31.22 (tr); 31.36 (tr); 34.35 (d); 35.43 (tr); 35.76 (tr); 36.77 (tr); 40.04 (s, C-10); 43.83 (d); 47.24 (d); 51.65 (q, C-25); 53.72 (d); 55.86 (s, C-13); 59.14 (d, C-4); 126.89 (s); 144.18 (s); 174.74 (s, C-24); 201.39 (s, C-3); 212.73 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.88 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H-21); 1.17 (s, 3H); 1.30 (s, 3H); 1.40 - 3.20 (m, 22H); 3.67 (s, 3H, H-25); 5.00 (d, 1H, *J* = 12 Hz, H-4) ppm.

IR (CHCl₃): ν = 2966 (m), 1730 (s), 1265 (s), 908 (m), 821 (w) cm⁻¹.

MS (FAB): *m/e* 479 (28%, M⁺, ⁸¹Br), 477 (33%, M⁺, ⁷⁹Br).

5β-Δ^{8,14}-Δ⁴-3 Keton **108**



C₂₅H₃₄O₄, 398.6 g/mol

8.0g (16.7mmol) des α-Bromketons **110** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in dest. DMF gelöst und eine Mischung aus 8.74g (100.1 mmol, 6eq) wasserfreiem LiBr und 4.94mg (66.7mmol, 4eq) Li₂CO₃ zugegeben. Die Suspension wurde unter Rühren auf 90°C erhitzt bis die dünnstschichtchromatographische Kontrolle nach 2h vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und durch Zugabe von Wasser das Produkt ausgefällt. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert, sorgfältig mit Wasser gewaschen und nach Trocken im Hochvakuum säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 5.0g (74%) des Δ⁴-3 Ketons **108**

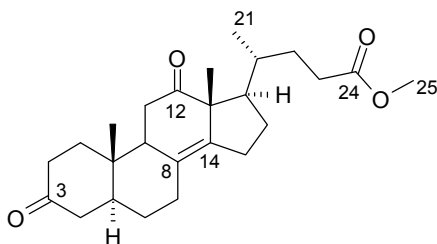
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.92 (q); 18.51 (q); 18.84 (q); 22.69 (tr); 24.40 (tr); 26.26 (tr); 27.09 (tr); 30.37 (tr); 31.25 (tr); 35.71 (tr); 35.78 (d); 37.41 (s, C-10); 38.04 (tr); 40.23 (tr); 46.12 (d); 51.47 (q, C-25); 56.41 (d); 56.86 (s, C-13); 119.07 (d, C-4); 135.26 (s); 144.13 (s); 159.81 (s, C-5); 174.53 (s, C-24); 199.53 (s, C-3); 213.01 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.84 (d, 3H, *J* = 7 Hz, H-21); 0.96 (s, 3H); 1.25 (s, 3H); 1.27 - 2.61 (m, 21H); 3.67 (s, 3H, H-25); 5.44 (m, 1H, H-4) ppm.

IR (KBr): ν = 2955 (m), 1737 (m), 1707 (s), 1682 (w), 1435 (m), 1376 (w) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (140°C) 398 (61%, M⁺), 380 (7%, M⁺ - H₂O), 283 (16%, M⁺ - C₆O₂H₁₀), 243 (100%).

HRMS: ber. 398.2457, gef. 398.2456.

5 α - $\Delta^{8,14}$ -Diketon **109**

C₂₅H₃₆O₄, 400.6 g/mol

5g (12.5mmol) des Enons **108** wurden unter einer Argonatmosphäre in 100ml einer 1:1 Mischung aus dest. Benzol und dest. Ethanol gelöst. 5g (5.4mmol, 43mol%) Rhodiumtristriphenylphosphinchlorid (Wilkinson's Katalysator) wurden zu der Lösung gegeben und die Argonatmosphäre schnell durch eine Wasserstoffatmosphäre getauscht. Bei einem Wasserstoffdruck von ca. 3.5bar wurde die Lösung über drei Tage unter starkem Rühren hydriert, wobei der Katalysator zum größten Teil als orangegelber Feststoff ausfiel. Das Lösungsmittel der Rohlösung wurde abdestilliert, der rote Feststoff in Methylenchlorid aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit einem Lösungsmittelgemisch aus EE/PE gereinigt. Erhalten wurden 3.6g (72%) des 5 α -Diketons **109**.

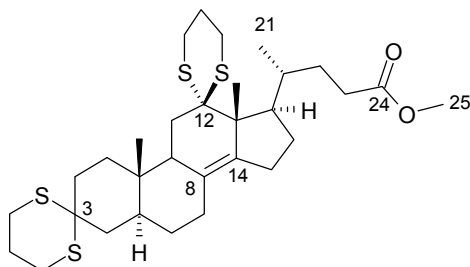
¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz, APT): δ = 12.01 (-); 18.84 (-); 20.25 (-); 26.24 (+); 26.78 (+); 28.63 (+); 29.17 (+); 30.19 (+); 31.18 (+); 34.15 (-); 35.59 (+); 37.24 (+); 37.53 (+); 37.80 (+); 44.37 (+); 45.76 (-); 47.04 (-); 51.30 (-, C-25); 54.87 (-); 55.50 (+); 127.45 (+); 143.43 (+); 174.49 (+, C-24); 210.57 (+, C-3); 213.11 (+, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.88 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 1.12 (s, 3H, H-19); 1.31 (s, 3H, H-18); 1.35 - 2.55 (m, 23H); 2.75 - 2.90 (m, 1H); 3.67 (s, 3H, H-25) ppm.

IR (KBr) : ν = 2948 (m), 2872 (w), 1736 (s), 1712 (s), 1436 (m), 1172 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (130°C) 400 (70%, M⁺), 367 (26%, M⁺- CH₃O), 286 (42%, M⁺- C₆O₂H₁₀), 267 (100%).

HRMS: ber. 400.2613, gef. 400.2611.

Dithioketal **117**

$C_{31}H_{48}O_2S_4$, 581.0 g/mol

263mg (0.7mmol) des 5 α -Diketons **109** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in abs. Methylenchlorid gelöst und 193 μ l (2mmol, 3eq) 1,3-Propandithiol durch eine Spritze zugegeben. Nun wurden 97 μ l (0.8mmol, 1.1eq) Bortrifluorid Etherat durch eine Spritze zugetropft und die Lösung bei RT gerührt. Nach 20h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz des Edukts an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1N NaOH beendet, die org. Phase nachfolgend mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 253mg (62%) des Dithioketals **117**.

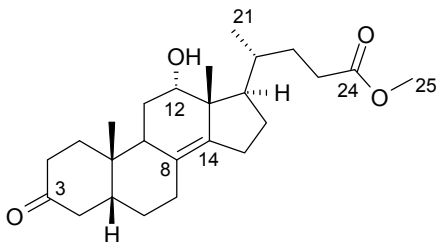
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 13.50 (q); 17.67 (q); 20.88 (q); 21.29 (tr); 25.87 (tr); 26.07 (tr); 26.30 (tr); 26.34 (tr); 26.40 (tr); 26.43 (tr); 26.81 (tr); 28.13 (tr); 28.84 (tr); 28.93 (tr); 29.60 (tr); 31.42 (d); 33.27 (tr); 33.88 (tr); 34.04 (tr); 37.36 (s, C-10); 40.45 (tr); 40.66 (d); 48.44 (d); 50.43 (s); 51.32 (s); 51.56 (d); 51.60 (q, C-25); 59.08 (s); 126.15 (s); 138.70 (s); 174.80 (s, C-24) ppm.

1H -NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.76 (s, 3H); 1.05 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 1.12 (s, 3H); 1.20 – 2.50 (m, 28H); 2.51 – 3.20 (m, 8H, Thioketal); 3.67 (s, 3H, H-25) ppm.

IR (KBr) : ν = 2948 (s), 2924 (s), 1736 (s), 1432 (m), 1260 (m), 1164 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (200°C) 580 (2%, M⁺), 506 (2%, M⁺- C₃H₆S), 473 (M⁺- C₃H₇S₂).

HRMS: ber. 580.2537, gef. 580.2537.

5 β - $\Delta^{8,14}$ -12-Hydroxyketon **103**

$C_{25}H_{38}O_4$, 402.6 g/mol

80g (193mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Diols **17** wurden in 500ml dest. Methylchlorid gelöst, 73g (424mmol, 2.2eq) p-TsOH zugegeben und die Mischung auf 0°C abgekühlt. 91g (424mmol, 2.2eq) TEMPO wurden in 600ml Methylchlorid gelöst und durch einen Tropftrichter über einen Zeitraum von 20min. unter Rühren zu der Reaktionsmischung zutropft. 3h nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Die Phasen wurden getrennt und die org. Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelsäule mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 74.6g (95%) des $\Delta^{8,14}$ -Ketons **103**. Zur Regeneration des Oxidationsmittels wurden die vereinigten wäßrigen Phasen mit Kaliumcarbonat auf einen pH-Wert > 8 gebracht und nach Zugabe von reichlich Wasserstoffperoxid (35%) mehrere Tage gerührt. Dabei fiel das TEMPO entweder als roter Feststoff aus oder es konnte mit Methylchlorid aus der wäßrigen Phase extrahiert werden.

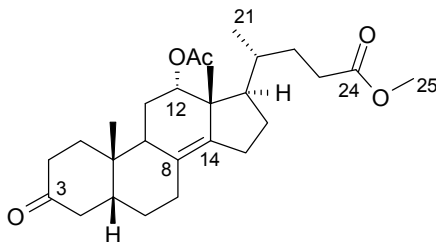
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 17.71 (q); 19.36 (q); 23.33 (q); 23.88 (tr); 26.40 (tr); 26.66 (tr); 26.78 (tr); 26.95 (tr); 30.84 (tr); 31.03 (tr); 31.27 (d); 33.82 (d); 36.10 (tr); 36.34 (s, C-10); 37.61 (tr); 42.10 (tr); 44.44 (d); 47.40 (d); 47.50 (s, C-13); 51.58 (q, C-25); 71.87 (d, C-12); 126.09 (s); 139.35 (s); 174.71 (s, C-24); 212.69 (s, C-3) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.91 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.02 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 1.25 – 1.58 (m, 6H); 1.68 – 2.49 (m, 17H); 2.69 (tr, 1H, J = 5 Hz); 2.86 (tr, 1H, J = 14 Hz); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.01 (s, 1H, H-12) ppm.

IR (KBr) : ν = 3532 (m), 2948 (s), 2868 (m), 1736 (s), 1704 (s), 1376 (m), 1272 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (130°C) 402 (3%, M^+), 384 (15%, M^+ - H_2O), 269 (100%, M^+ - H_2O - $C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 402.2770, gef. 402.2763.

5 β - $\Delta^{8,14}$ -12-Acetat **114**

$C_{27}H_{40}O_5$, 444.6 g/mol

5g (12.4mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Ketons **103** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 30ml abs. Pyridin gelöst. 5.8ml (62mmol, 5eq) Acetanhydrid und 1.4g (12.4mmol, 1eq) DMAP wurden zugegeben und der Ansatz 10 min. mit einem Leistungsprofil von 30 bis 270 Watt in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Die dünnenschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an und die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis beendet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die Phasen getrennt und die org. Phase nacheinander fünfmal mit 1N Salzsäure, dreimal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 3.0g (54%) des $\Delta^{8,14}$ -Ketoacetats **114**.

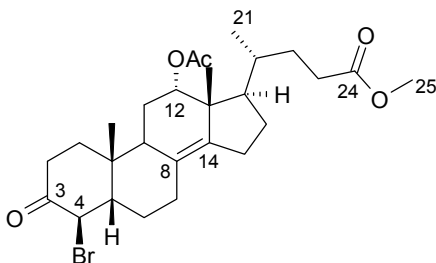
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 17.88 (q); 19.27 (q); 21.41 (q); 23.20 (q); 23.70 (tr); 23.90 (tr); 25.89 (tr); 26.37 (tr); 26.57 (tr); 30.65 (tr); 31.02 (tr); 31.69 (d); 33.34 (s, C-10); 33.37 (d); 35.91 (tr); 37.56 (tr); 42.02 (tr); 44.29 (d); 45.36 (s, C-13); 47.42 (d); 51.58 (q, C-25); 74.83 (d, C-12); 125.48 (s); 139.22 (s); 170.86 (s, Acetat); 174.63 (s, C-24); 212.91 (s, C-3) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.84 (d, 3H, $J = 6$ Hz, H-21); 0.92 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 0.99 - 2.03 (m, 16H); 2.06 (s, 3H, Acetat); 2.08 - 2.86 (m, 8H); 3.67 (s, 3H, H-25); 5.16 (tr, 1H, $J = 3$ Hz, H-12) ppm.

IR (KBr) : ν = 2954 (m), 2874 (w), 1735 (s), 1438 (w), 1376 (w), 1246 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (140°C) 384 (14%, M^+ - $C_2H_4O_2$), 369 (4%, M^+ - $C_2H_4O_2$ - CH_3), 269 (100%, M^+ - $C_2H_4O_2$ - $C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 444.2876, gef. 444.2877.

5 β - $\Delta^{8,14}$ -12-Aceto-4-Bromketon **115**

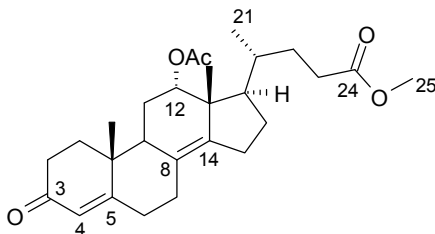
$C_{27}H_{39}BrO_5$, 523.51 g/mol

1.5g (3.4mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Ketoacetats **114** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 16ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 1.4g (3.70mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 9ml abs. THF gelöst und mithilfe einer Spritze über einen Zeitraum von 10min. unter Rühren zu der gekühlten Lösung zugetropft. 30min. nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE / EE erhielt man 670mg (38%) an $\Delta^{8,14}$ - α -Bromketon **115**.

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 17.84 (q); 19.28 (q); 21.40 (q); 23.10 (tr); 23.76 (q); 23.98 (tr); 25.47 (tr); 25.95 (tr); 26.38 (tr); 26.95 (tr); 30.77 (tr); 32.75 (d); 33.33 (d); 35.78 (tr); 36.99 (tr); 39.18 (s); 45.41 (s); 47.43 (d); 51.59 (q); 53.89 (d); 59.60 (d); 74.61 (d); 124.50 (s); 140.23 (s); 170.80 (s); 179.08 (s); 201.90 (s) ppm.

1H -NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.85 (d, 3H, J = 6 Hz); 0.94 (s, 3H); 0.98 (s, 3H); 1.00 - 2.03 (m, 14H); 2.06 (s, 3H); 2.07 - 2.73 (m, 8H); 3.67 (s, 3H); 5.08 (d, 1H, J = 13 Hz); 5.15 (m, 1H) ppm.

IR (CHCl₃): ν = 2964 (m), 1728 (s), 1377 (m), 1264 (s), 908 (w), 556 (w) cm⁻¹.

5 β - $\Delta^{8,14}$ -12-Aceto- Δ^4 -3-Keton **116**

$C_{27}H_{38}O_5$, 442.6 g/mol

670mg (1.3mmol) des $\Delta^{8,14}$ - α -Bromketons **115** wurden in 15ml dest. DMF unter einer Argon Schutzgasatmosphäre gelöst und eine Mischung aus 1.13g (13.0mmol, 10eq) wasserfreien LiBr und 190mg (2.6mmol, 2eq) Li_2CO_3 zugegeben. Die Suspension wurde unter Rühren auf 90°C erhitzt, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle nach 2h vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die Mischung wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden nachfolgend mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und letzte DMF-Reste durch mehrstündiges Trocknen an der Hochvakuumpumpe entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE erhielt man 160mg (31%) des $\Delta^{8,14}$ -Aceto- Δ^4 -3 Ketons **116**.

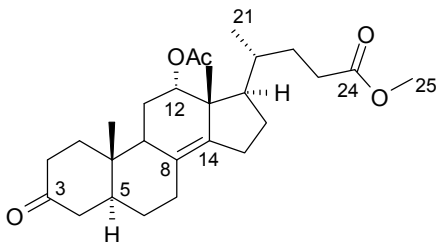
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 17.79 (q); 18.61 (q); 19.45 (q); 21.29 (q); 23.68 (tr); 25.83 (tr); 26.27 (tr); 29.29 (tr); 30.61 (tr); 30.89 (tr); 32.31 (tr); 33.37 (d); 33.97 (tr); 34.43 (tr); 39.55 (s); 43.45 (d); 45.58 (s); 47.43 (d); 51.56 (q); 74.86 (d); 123.72 (d); 124.03 (s); 140.77 (s); 170.72 (s); 170.78 (s); 174.63 (s); 199.49 (s) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.84 (d, 3H, J = 7 Hz); 0.97 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.12 – 2.01 (m, 11H); 2.02 (s, 3H); 2.03 – 2.59 (m, 10H); 3.67 (s, 3H); 5.16 (m, 1H); 5.79 (s, 1H) ppm.

IR (KBr) : ν = 2960 (m), 2876 (w), 2832 (w), 1736 (s), 1668 (m), 1244 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (130°C) 442 (7%, M^+), 382 (46%, M^+ - $C_2H_4O_2$), 267 (100%, M^+ - $C_2H_4O_2$ - $C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 442.2719, gef. 442.2719.

5 α - $\Delta^{8,14}$ -12-Acetat **113**

C₂₇H₄₀O₅, 444.2 g/mol

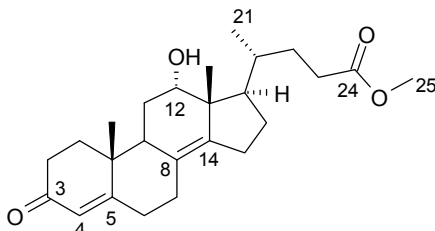
160mg (0.4mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Acetoenons **116** wurden unter einer Argonatmosphäre in 4ml einer 1:1 Mischung aus dest. Benzol und dest. Ethanol gelöst. 160mg (0.015mmol, 43mol%) Rhodiumtristriphenylphosphinchlorid (Wilkinson's Katalysator) wurden zu der Lösung gegeben und die Argon Schutzgasatmosphäre schnell durch eine Wasserstoffatmosphäre getauscht. Die burgunderrote Lösung wurde bei leichtem Wasserstoffüberdruck über drei Tage unter starkem Rühren hydriert. Das Lösungsmittel der Rohlösung wurde abdestilliert, der rote Feststoff wieder in Methylenchlorid aufgenommen und über eine Kieselgelsäule mit einem Lösungsmittelgemisch aus EE/PE gereinigt. Erhalten wurden 79mg (49%) des 5 α - $\Delta^{8,14}$ -Acetoketons **113** als weiß-gelben Feststoff.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 12.17 (q); 17.88 (q); 19.42 (q); 21.04 (q); 24.10 (tr); 25.91 (tr); 26.34 (tr); 29.01 (tr); 27.07 (tr); 30.70 (tr); 30.97 (tr); 33.36 (d); 36.71 (s); 37.91 (tr); 38.12 (tr); 44.59 (d); 44.67 (tr); 45.38 (s); 46.31 (d); 47.42 (d); 51.57 (q); 74.84 (d); 125.48 (s); 139.25 (s); 170.76 (s); 174.58 (s); 211.56 (s) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.84 (d, 3H, J = Hz); 0.92 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.03 - 1.54 (m, 6H); 1.65 - 2.01 (m, 9H); 2.03 (s, 3H); 2.10 - 2.59 (m, 9H); 3.67 (s, 3H); 5.12 (m, 1H) ppm.

IR (KBr): ν = 2951(m), 1718 (s), 1438 (w), 1176 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (140°C) 384 (3%, M⁺- C₂H₄O₂), 369 (4%, M⁺- C₂H₄O₂ - CH₃), 269 (100%, M⁺- C₂H₄O₂ - C₆O₂H₁₀).

$\Delta^{8,14}$ -12-Hydroxy- Δ^4 -3 Keton **128**

$C_{25}H_{36}O_4$, 400.6 g/mol

400mg (1mmol) des 3-Ketons 103 wurden in 0.5ml abs. Dichlormethan unter einer Argon Schutzgasatmosphäre bei RT gelöst. Zu dieser Lösung wurden 520 μ l (3mmol, 3eq) Diisopropylethylamin 422mg TBAI (1.1 mmol, 1.1eq) und 480 μ l (2.7 mmol, 2.7eq) SEMCI gegeben. Nach 4h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser und Verdünnen mit Methylenchlorid beendet. Der org. Phase wurde vorsichtig mit verd. Salzsäure, Bicarbonatlösung und ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt einer Säulenfiltration an Kieselgel (Diethylether als Eluens) unterzogen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Produkt direkt in die nächste Reaktion eingesetzt. Dazu wurden 330 μ l (2.4 mmol, 2.4eq) DIPA in 4ml abs. THF unter einer Argon Schutzgasatmosphäre gelöst, auf $-30^{\circ}C$ (Trockeneis/Aceton) gekühlt und zu dieser Lösung 1.6ml (2.4mmol, 2.4eq) einer 1.5M Lösung von n-BuLi in THF zugegeben. Die Lösung ließ man über den Verlauf von 15min. auf $0^{\circ}C$ kommen und kühlte sie dann wieder auf $-78^{\circ}C$ (Trockeneis/Aceton) ab. Das Rohprodukt aus dem Vorversuch wurde in 1-2ml abs. THF gelöst und mithilfe einer Spritze über den Verlauf von 5min. zu der Reaktionslösung gegeben. Nach 1h wurden 360 μ l (3mmol, 3eq) frisch destilliertes TMSCI mit einer Spritze zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt. Nach 1h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Ansatz wurden 5ml abs. Et_2O gegeben und mithilfe einer Umkehrfritte unter Schutzgas vom nicht löslichen Rückstand abfiltriert. Wiederum wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 4ml abs. Acetonitril gelöst und 300mg (1.5mmol, 1.5eq) $Pd(OAc)_2$ im Argongegenstrom zugegeben. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Diethylether als Eluens beendet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt in 10ml Dichlormethan aufgenommen und 4ml (4mmol, 4eq) einer 1M Lösung von $BF_3 \cdot Et_2O$ in Dichlormethan zugegeben. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den Vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 199mg (50%) des $\Delta^{8,14}$ -12-Hydroxy- Δ^4 -3 Ketons **128**.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 17.72 (q); 18.79 (q); 19.70 (q); 26.43 (tr); 26.62 (tr); 26.87 (tr); 29.53 (tr); 30.87 (tr); 31.04 (tr); 32.54 (tr); 33.81 (d); 34.11 (tr); 34.48 (tr); 39.80 (s, C-10); 44.95 (d); 47.32 (d); 47.66 (s, C-13); 51.65 (q, C-25); 72.13 (d, C-12); 123.73 (d, C-4); 124.40 (s); 141.02 (s); 170.78 (s, C-5); 174.76 (s, C-24); 199.56 (s, C-3) ppm.

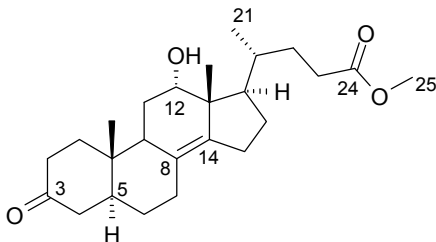
1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.89 (s, 3H); 1.02 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H-21); 1.11 (s, 3H); 1.13 – 2.62 (m, 23H); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.03 (tr, 1H, $J = 3$ Hz, H-12) ppm.

IR (KBr) : $\nu = 3434$ (s), 2952 (m), 1736 (s), 1659 (m), 1436 (m), 1173 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): 423 (47%, MNa^+), 401 (100%, MH^+), 383 (82%, $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

HRMS: ber. 400.2614, gef. 400.2614.

5 α - $\Delta^{8,14}$ -12-Hydroxyketon **100**



$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$, 402.6 g/mol

4g (10mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Hydroxyenons **128** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 100ml einer 1:1 Mischung aus dest. Benzol und dest. Ethanol gelöst. 4g (4.3mmol, 43mol%) Rhodiumtristriphenylphosphinchlorid (Wilkinson's Katalysator) wurden zu der Lösung gegeben und die Argonatmosphäre schnell durch eine Wasserstoffatmosphäre getauscht. Bei einem Wasserstoffdruck von ca. 3.5 bar wurde die Lösung über drei Tage unter starkem Rühren hydriert, wobei der Katalysator zum größten Teil als orangegelber Feststoff ausfällt. Das Lösungsmittel der Rohlösung wurde abdestilliert, der rote Feststoff wieder in Methylenechlorid aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit einem Lösungsmittelgemisch aus EE/PE gereinigt. Erhalten wurden 1.3g (32%) des $\Delta^{8,14}$ -Trans-Hydroxyketons **100** als weißgelber Feststoff.

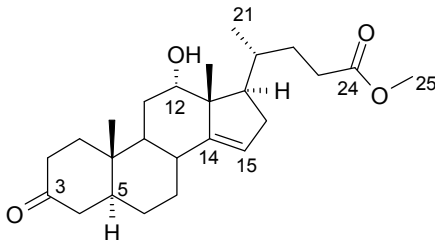
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): $\delta = 12.10$ (q); 17.55 (q); 19.43 (q); 26.27 (tr); 26.46 (tr); 27.08 (tr); 28.97 (tr); 29.04 (tr); 30.72 (tr); 30.86 (tr); 33.68 (d); 36.78 (s, C-10); 37.68 (tr); 38.00 (tr); 43.90 (d); 44.53 (tr); 46.29 (d); 47.11 (s, C-13); 47.32 (d); 51.43 (q, C-25); 71.74 (d, C-12); 125.67 (s); 139.59 (s); 174.58 (s, C-24); 211.57 (s, C-3) ppm.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 0.91$ (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.03 (d, 3H, $J = 5$ Hz, H-21); 1.22 - 1.60 (m, 6H); 1.68 - 2.00 (m, 9H) 2.12 - 2.45 (m, 10H); 3.66 (s, 3H, H-25); 3.98 (s, 1H, H-12) ppm.

IR (CHCl_3): $\nu = 2952$ (s), 2872 (m), 1730 (s), 1708 (vs), 1452 (m), 1228 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (150°C) 402 (2%, M^+); 384 (31%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 369 (16%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$), 269 (100%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$).

HRMS: ber. 402.2770, gef. 402.2776.

5 α - $\Delta^{14,15}$ -12-Hydroxyketon **101**C₂₅H₃₈O₄, 402.6 g/mol

1.2g (3.0mmol) des 5 α - $\Delta^{8,14}$ -Hydroxyketons **100** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 100ml frisch destilliertem Chloroform gelöst. Für 10min. wurde Argon durch die Lösung geleitet die Apparatur dabei auf -78°C gekühlt. Nun wurde der Argonstrom durch einen Chlorwasserstoffgasstrom getauscht. Innerhalb weniger Minuten färbte sich die Lösung intensiv rot und ein gelbroter Feststoff fiel aus. Die Begasung wurde bei -78°C für 2 h aufrecht erhalten, dann wurde der Chlorwasserstoffgasstrom wieder durch den Argonstrom getauscht und die Begasung für 10 Minuten fortgeführt. Die Reaktionslösung wurde nun in eine ges. Bicarbonatlösung gegossen und 30 Minuten heftig gerührt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die org. Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde die Isomerenmischung säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE aufgetrennt. Erhalten wurden 300mg (25%) des $\Delta^{14,15}$ -Hydroxyketons **101** und 840mg (70%) des $\Delta^{8,14}$ -Hydroxyketons **100**.

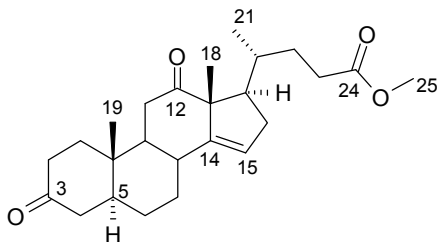
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.20 (q); 16.75 (q); 17.89 (q); 28.65 (tr); 29.36 (tr); 29.55 (tr); 30.95 (tr); 31.15 (tr); 33.57 (d); 34.42 (d); 34.94 (tr); 35.40 (s, C-10); 38.04 (tr); 38.25 (tr); 44.64 (tr); 44.99 (d); 46.18 (d); 47.06 (d); 51.60 (q, C-25); 51.77 (s, C-13); 73.10 (d, C-12); 120.83 (d, C-15); 150.71 (s, C-14); 174.72 (s, C-24); 211.70 (s, C-3) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.92 (d, 3H, 4 Hz); 0.96 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 1.12 - 2.53 (m, 24 H); 3.67 (s, 3H); 3.84 (m, 1H); 5.32 (m, 1H) ppm.

IR (CHCl₃): ν = 2932 (s), 2864 (m), 1728 (s). 1708 (s), 1452 (m), 1376 (m), 1264 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (150°C) 402 (5%, M⁺), 384 (25%, M⁺ - H₂O), 269 (100%, M⁺ - H₂O - C₆O₂H₁₀).

HRMS: ber. 402.2770, gef. 402.2771.

5 α - $\Delta^{14,15}$ -Diketon **137**

C₂₅H₃₆O₄, 400.6 g/mol

400mg (1.0mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Hydroxyketons **101** wurden in 10ml Methylenchlorid gelöst und eine Mischung aus 237mg (1.1mmol, 1.1eq) PCC, 237mg Kieselgel und 92mg (1.1mmol, 1.1eq) NaOAc unter Rühren bei RT zugegeben. Nach 4h zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion an. Die Suspension wurde über eine kurze Säule filtriert (Essigester als Eluent) und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferten 295mg (74%) des $\Delta^{14,15}$ -Diketons **137**.

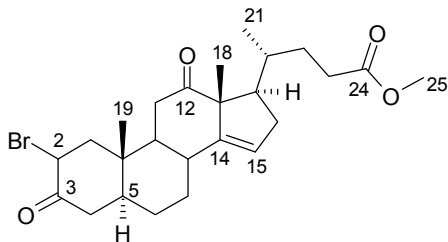
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.02 (q); 17.63 (q); 19.15 (q); 28.37 (tr); 29.37 (tr); 30.65 (tr); 31.40 (tr); 33.59 (d); 34.39 (d); 34.83 (tr); 36.23 (s, C-10); 37.65 (tr); 37.84 (tr); 38.63 (tr); 44.44 (tr); 45.70 (d); 46.99 (d); 51.56 (q, C-25); 53.05 (d); 62.59 (s, C-13); 120.96 (d, C-15); 151.42 (s, C-14); 174.68 (s, C-24); 210.84 (s, C-3); 213.25 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.94 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H-21); 1.10 (s, 3H, H-19); 1.25 (s, 3H, H-18); 1.27 - 2.53 (m, 23H); 2.64 (tr, 1H, *J* = 13 Hz); 3.67 (s, 3H, H-25) ppm.

IR (KBr) : ν = 2980 (w), 2956 (w), 2916 (m), 2884 (w), 1736 (s), 1704 (s), 1452 (w) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (130°C) 400 (23%, M⁺), 382 (7%, M⁺ - H₂O), 369 (6%, M⁺ - CH₃O), 285 (100%, M⁺ - C₆O₂H₁₀).

HRMS: ber. 400.2614, gef. 400.2614.

5 α - $\Delta^{14,15}$ -2-Bromoketon **138**

C₂₅H₃₅BrO₄, 479.5 g/mol

158mg (0.4mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Diketons **137** wurden unter einer Argonatmosphäre in 2ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 163mg (0.4mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 2ml abs. THF gelöst und mithilfe einer Spritze über einen Zeitraum von 3min. unter Rühren zu der gekühlten Lösung getropft. 1h nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die

Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE / EE erhielt man 105mg (56%) des $\Delta^{14,15}$ - α -Bromketons **138**.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 11.61 (q); 17.60 (q); 19.12 (q); 27.81 (tr); 29.14 (tr); 30.58 (tr); 31.35 (tr); 33.53 (d); 33.89 (d); 34.79 (tr); 38.51 (tr); 39.26 (s, C-10); 43.62 (tr); 46.45 (d); 46.96 (d); 50.84 (tr); 51.49 (q, C-25); 52.49 (d); 53.50 (d, C-2); 62.53 (s, C-13); 121.32 (d, C-15); 150.69 (s, C-14); 174.61 (s, C-24); 200.29 (s, C-3); 212.39 (s, C-12) ppm.

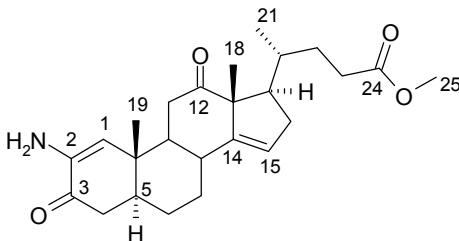
^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.94 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H-21); 1.18 (s, 3H, H-19); 1.25 (s, 3H, H-18); 1.26 - 2.75 (m, 21H); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.75 (dd, 1H, $J = 6$ Hz, $J = 13$ Hz, H-2); 5.30 (m, 1H, H-15) ppm.

IR (KBr) : ν = 3048 (m), 2920 (m), 2856 (w), 1732 (s), 1708 (s), 1648 (w), 812 (w), 624 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (140°C) 480 (6%, M^+), 478 (7%, M^+), 400 (8%, $\text{M}^+ - \text{HBr}$), 363 (18%, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$), 286 ($\text{M}^+ - \text{HBr} - \text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$).

HRMS: ber. 478.1718, gef. 478.1713.

5 α - $\Delta^{14,15}$ -Enaminoketon **139**



$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4$, 413.6 g/mol

84mg (0.2mmol) des $\Delta^{14,15}$ - α -Bromketons **138** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 2ml dest. DMF gelöst und das Lösungsmittel durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. 125mg (1.9mmol, 10eq) Natriumazid und einige Kristalle Natriumiodid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 65°C gerührt. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde nach Abkühlen durch Verdünnen mit Wasser beendet. Nach dreimaligem Extrahieren mit einem Gemisch aus zwei Teilen MTB-Ether und einem Teil Petrolether wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Erhalten wurden 64mg (89%) Rohprodukt **139**, welches aufgrund seiner Instabilität nicht weiter aufgereinigt wurde.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 13.27 (q); 17.58 (q); 19.08 (q); 26.84 (tr); 29.15 (tr); 30.58 (tr); 31.32 (tr); 33.53 (d); 34.69 (d); 34.79 (tr); 38.26 (s, C-10); 38.63 (tr); 39.97 (tr); 44.05 (d); 46.97 (d); 50.48 (d); 51.50 (q, C-25); 62.60 (s, C-13); 120.86 (d, C-15); 123.91 (d, C-1); 138.23 (s, C-2); 151.28 (s, C-14); 174.60 (s, C-24); 195.14 (s, C-3); 212.80 (s, C-12) ppm.

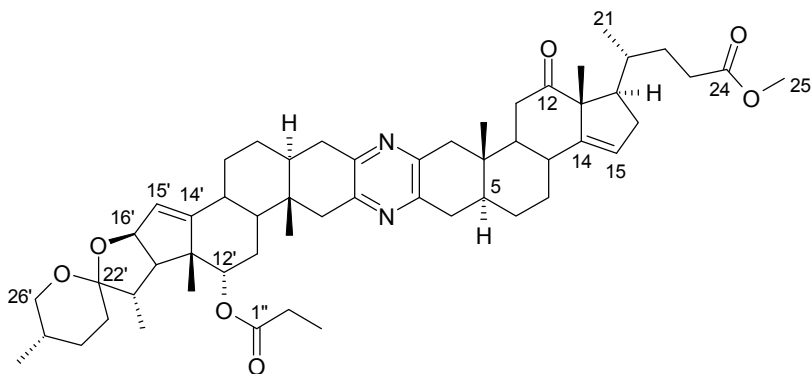
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.95 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H-21); 1.06 (s, 3H, H-19); 1.25 (s, 3H, H-18); 1.29 - 1.60 (m, 6H); 1.80 - 2.09 (m, 4H); 2.22 - 2.56 (m, 8H); 2.66 (tr, 1H, *J* = 13 Hz); 3.67 (s, 3H, H-25); 5.29 (m, 1H, H-15); 5.93 (s, 1H, H-1) ppm.

IR (KBr) : ν= 3660 (m), 3456 (m), 3048 (m), 2964 (s), 2928 (m), 1736 (s), 1708 (s), 1672 (s), 1628 (m), 1444 (w), 1172 (w) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (180°C) 413 (21%, M⁺), 396 (5%, M⁺ - NH₃), 382 (6%, M⁺ - NH₃ - H₂O), 298 (100%, M⁺ - C₆O₂H₁₀).

HRMS: ber. 413.2566, gef. 413.2567.

12-Keto-Dimer **134**



C₅₅H₇₆N₂O₇, 877.2 g/mol

64mg (0.15mmol) des Δ^{14,15}-Enaminoketons **139**, 76mg (0.15mmol, 1.0eq) des Vinylazids **11** und 1mg gut getrocknetes PPTs wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1.5ml abs. 1,4-Dioxan gelöst. Die Lösung wurde durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. Anschließend wurden 35mg fein pulverisierter 4Å Molsieb zugegeben und das Gemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach zwei Stunden zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Vinylazids an und die Reaktion wurde nach Abkühlen durch Filtration über eine kurze Kieselsäule mit Diethylether als Eluent beendet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 35mg (27%) des 12-Keto-Dimers **134**.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 9.34 (q); 11.62 (q); 11.82 (q); 14.17 (q); 17.24 (q); 17.58 (q); 18.78 (q); 19.16 (q); 26.34 (tr); 28.02 (tr); 28.81 (tr); 29.19 (tr); 29.29 (tr); 30.48 (d); 30.68 (tr); 30.72 (tr); 30.92 (tr); 31.07 (tr); 31.32 (tr); 31.42 (tr); 33.66 (d); 34.25 (d); 34.30 (d); 34.92 (tr); 35.26 (tr); 35.75 (s) u. 36.27 (s, C-10 u. C-10'); 38.55 (tr); 41.09 (d); 41.66 (d); 44.63 (d); 45.43 (tr); 45.82 (tr); 46.95 (d); 49.91 (d); 51.59 (q, C-25); 53.10 (d); 53.78 (d); 62.57 (s); 62.69 (s, C-13); 67.27 (tr, C-26'); 77.96 (d, C-16'); 85.25 (d, C-12'); 106.76 (s, C-22'); 120.08 (d) u. 121.15 (d, C-15 u. C-15'); 148.29 (s, pyrazin); 148.34 (s, pyrazin); 148.58 (s, pyrazin); 148.67 (s, pyrazin); 151.34 (s) u. 151.67 (s, C-14 u. C-14'); 173.82 (s, C-1''); 174.75 (s, C-24); 213.45 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.85 (s, 3H); 0.88 (s, 3H); 0.95 (d, 3H, *J* = 6 Hz); 0.98 (d, 3H, *J* = 7 Hz); 1.11 (tr, 3H, *J* = 8 Hz); 1.17 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.25 (s, 3H); 1.29 - 2.93

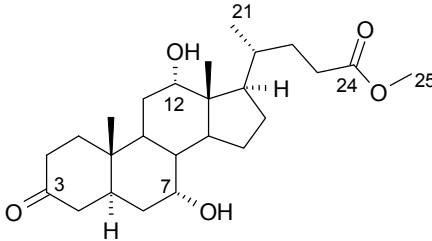
(m, 43H); 3.54 - 3.38 (m, 2H, H-26'); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.84 (dd, 1H, $J = 2$ Hz, $J = 8$ Hz, H-16'); 4.95 (s, 1H, H-12'); 5.32 (s, 1H, H-15); 5.50 (s, 1H, H-15') ppm.

IR (KBr) : $\nu = 2927$ (s), 2872 (w), 1736 (s), 1708 (s), 1447 (m), 1398 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): 878 (42%, MH^+).

UV (MeOH): 290, 310 (sh) nm.

5 α -7,12-Dihydroxy-3-Keton **90**



$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$, 420.6 g/mol

Herstellung von Raney-Nickel W2:

5g einer Nickel/Aluminium Legierung wurden langsam und unter Rühren in eine Lösung von 6.3g Natriumhydroxid in 25ml Wasser gegeben. Die Suspension wurde dabei so gekühlt, daß eine Temperatur von +10°C nicht überschritten wurde. Die Legierung reagierte dabei erst mit einer Verzögerung von ca. 2 Minuten mit der Natronlauge. Nach vollständiger Zugabe wurde die Suspension solange auf 90°C erhitzt, bis die Wasserstoffentwicklung aufhörte (ca. 4h). Das Wasser wurde abdekantiert und der Feststoff zweimal mit Wasser gewaschen. 1g NaOH wurde in 10ml Wasser gelöst und das Nickel noch einmal damit gewaschen. Die Lauge wurde erneut abdekantiert und der Feststoff solange mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser einen pH-Wert von 6.5 aufweist.

Die erhaltenen 2.5g Raney Nickel W2 wurden einmal mit dest. Ethanol und zweimal mit abs. Ethanol gewaschen. Danach wurde der Metallschwamm dreimal mit p-Cumol gewaschen. Nun wurde 1g 24-Methylcholol (2.4 mmol) zusammen mit dem Raney-Nickel in 50ml p-Cumol gelöst und auf einem Sandbad 4h unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde abgekühlt und der Feststoff abfiltriert (Vorsicht, beim Trocknen entzünden sich Raney-Nickel Reste). Das Lösungsmittel des Filtrats wurde in einem Kugelrohr im Hochvakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch PE/EE in seine Bestandteile aufgetrennt. Erhalten wurden 199mg (20%) des 5 α -Ketons **90** sowie 299mg (30%) des diastereomeren 5 β -Ketons **93**, 99mg (10%) des 5 α -3,7-Diketons **91** und 70mg (7%) des 3,7,12-Triketons **92**.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): $\delta = 10.33$ (q); 12.58 (q); 17.33 (q); 23.15 (tr); 27.44 (tr); 28.74 (tr); 30.89 (tr); 31.14 (tr); 35.27 (s, C-10); 35.37 (d); 36.66 (tr); 38.09 (tr); 38.20 (tr); 38.67 (d); 39.30 (d); 39.67 (d); 41.86 (d); 44.17 (tr); 46.55 (s, C-13); 47.20 (d); 51.56 (q, C-25); 67.31 (d, C-7); 72.74 (d, C-12); 174.84 (s, C-24); 211.96 (s, C-3) ppm.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 0.70$ (s, 3H); 0.97 (d, 3H, $J = 6$ Hz, H-21); 0.99 (s, 3H); 1.08 - 2.60 (m, 24H); 3.66 (s, 3H); 3.86 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 3.97 (s, 1H) ppm.

IR (KBr) : $\nu = 3464$ (m), 2944 (s), 2868 (m), 1736 (s), 1712 (s), 1436 (m), 1256 (m) cm^{-1} .

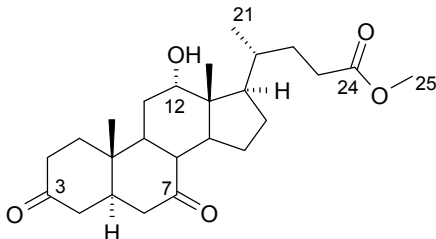
MS (EI): m/e (180°C) 420 (1%, M^+), 403 (4%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 385 (42%, $\text{M}^+ - 2 \times \text{H}_2\text{O}$), 288 (29%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$), 270 (100%, $\text{M}^+ - 2 \times \text{H}_2\text{O} - \text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$).

HRMS: ber. 420.2876, gef. 420.2879.

Elementaranalyse: ber. C 71.39%, H 9.59%; gef. C 71.22 H 9.68.

Schmelzpunkt: 118°C.

5 α -3,7-Diketon **91**



C₂₅H₃₈O₅, 418.6 g/mol

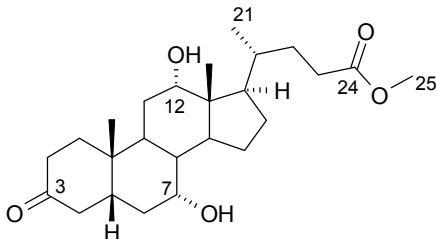
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.38 (q); 12.82 (q); 17.43 (q); 23.65 (tr); 25.56 (tr); 26.63 (tr); 27.50 (tr); 29.06 (tr); 30.96 (tr); 33.95 (d); 34.47 (s, C-10); 35.14 (d); 35.81 (d); 37.15 (tr); 42.38 (tr); 44.35 (d); 44.73 (tr); 46.65 (s, C-13); 47.45 (d); 48.20 (d); 51.53 (q, C-25); 72.99 (d, C-12); 174.69 (s, C-24); 211.86 (s, C-3); 213.30 (s, C-7) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.69 (s, 3H); 0.98 (d, 3H, *J* = 5 Hz, H-21); 1.01 (s, 3H); 1.05 - 2.43 (m, 23H); 2.73 (tr, 1H, *J* = 14 Hz); 3.66 (s, 3H, H-25); 4.03 (tr, 1H, *J* = 3 Hz, H-12) ppm.

IR (CHCl₃): ν = 3620 (w), 2948 (s), 2872 (m), 1716 (s), 1708 (s), 1436 (m), 1228 (m), 1172 (m) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (190°C) 418 (6%, M⁺), 400 (14%, M⁺ - H₂O), 382 (8%, M⁺ - 2 x H₂O), 285 (100%, M⁺ - H₂O - C₆O₂H₁₀).

5 β -7,12-Dihydroxy-3-Keton **93**



C₂₅H₄₀O₅, 420.6 g/mol

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 12.56 (q); 17.35 (q); 21.63 (q); 23.23 (tr); 27.10 (d); 27.52 (tr); 28.61 (tr); 30.86 (tr); 31.14 (tr); 34.02 (tr); 34.97 (s, C-10); 35.36 (d); 36.68 (tr); 36.80 (tr); 39.45 (d); 41.75 (d); 43.08 (d); 45.58 (tr); 46.64 (s, C-13); 47.31 (d); 51.57 (q, C-25); 68.36 (d, C-7); 73.01 (d, C-12); 174.88 (s, C-24); 213.53 (s, C-3) ppm.

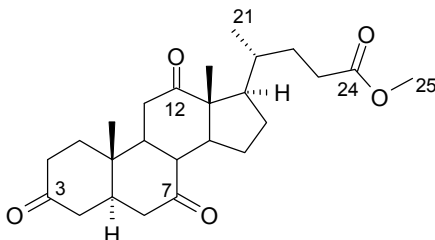
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.72 (s, 3H); 0.97 - 0.99 (m, 6H); 1.05 - 2.52 (m, 24H); 2.56 (s, breit, 1H); 2.87 (s, breit, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.92 (s, 1H); 4.01 (s, 1H) ppm.

IR (CHCl₃): $\nu = 3616$ (w), 3464 (w), 2948 (s), 2872 (m), 1728 (s), 1708 (s), 1620 (w), 1380 (m), 1172 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (190°C) 420 (8%, M⁺), 402 (11%, M⁺ - H₂O), 384 (23%, M⁺ - 2 x H₂O), 269 (100%, M⁺ - 2 x H₂O - C₆H₁₀O₂).

Schmelzpunkt (Aceton) 157°C.

5 α -3,7,12-Triketon **92**



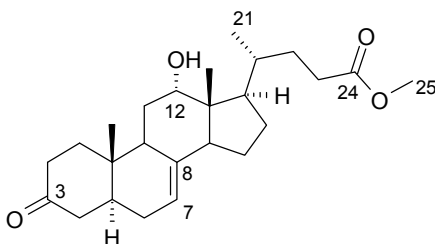
C₂₅H₃₆O₅, 416.6 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.85$ (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1.07 (s, 3H); 1.10 - 1.39 (m, 2H); 1.40 (s, 3H); 1.41 - 2.48 (m, 22H); 3.67 (s, 3H) ppm.

IR (CHCl₃): $\nu = 3400$ (w), 2952 (w), 2924 (w), 2872 (w), 1712 (s), 1600 (m), 1196 (s), 1120 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (160°C) 416 (37%, M⁺), 399 (46%, M⁺ - H₂O), 301 (32%, M⁺ - C₆H₁₀O₂), 283 (36%, M⁺ - H₂O - C₆H₁₀O₂), 261 (100%).

5 α - Δ 7-3-Keton **98**



C₂₅H₃₈O₄, 402.6 g/mol

100mg (0.24mmol) des 5 α -Ketons **90** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 2ml abs. Methylenchlorid gelöst. 46 μ l (0.48mmol, 2eq) MsCl und 70 μ l (0.38mmol, 2eq) abs. Triethylamin wurden bei -78°C zugegeben und über 3h langsam auf RT aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eiswasser beendet und die wäßrige Phase dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE getrennt. Erhalten wurden 60mg (50%) des 7-Monomesylats **96**. Dies wurde sofort wieder unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1ml abs. Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 222 μ l (1.5mmol, 10eq) DBU für 3h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit

Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit verd. Salzsäure, ges. Bicarbonat, ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 19mg (40%) des $\Delta^{7,8}$ -Isomers **98**.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 10.89 (q); 12.99 (q); 17.74 (q); 22.37 (tr); 27.20 (tr); 29.29 (tr); 30.10 (tr); 30.90 (tr); 31.18 (tr); 34.13 (s, C-10); 35.52 (d); 38.10 (tr); 38.60 (tr); 42.85 (d); 43.39 (d); 44.28 (tr); 46.38 (d); 47.25 (s, C-13); 47.37 (d); 51.80 (q, C-25); 72.62 (d, C-12); 117.67 (d, C-7), 139.08 (s, C-8); 174.72 (s, C-24); 211.83 (s, C-3) ppm.

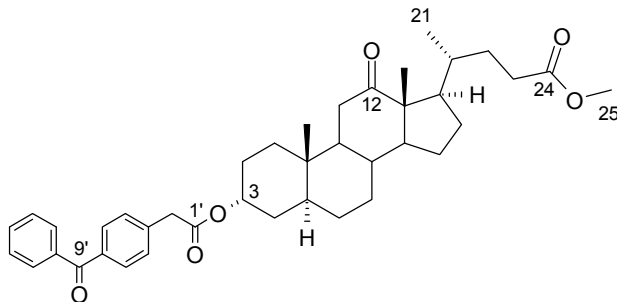
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.59 (s, 3H); 0.98 (d, 3H, $J = 5$ Hz, H-21); 1.00 (s, 3H); 1.20 - 2.48 (m, 24 H); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.09 (s, 1H, H-12); 5.21 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-7) ppm.

IR (KBr): ν = 3480 (m, br), 2948 (s), 2876 (m), 1736 (s), 1712 (s), 1436 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (150°C) 402 (2%, M^+); 384 (11%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 269 (100%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$).

HRMS: ber. 402.2770, gef. 402.2757.

12-Keto-Benzophenonester **83**



$\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_6$, 626.8 g/mol

308mg (1.28mmol, 5eq) Acetophenon-p-Essigsäure wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 5ml frisch destilliertem Thionylchlorid für 4h unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet, wieder unter Argon gesetzt und in 1ml abs. Methylenchlorid gelöst. 100mg (0.25mmol) des 3α -Alkohols **79** wurden in 1.5ml abs. Methylenchlorid gelöst und mit einer Spritze zu der Lösung gegeben. Nach 16h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des 3α -Alkohols **79** an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet, die org. Phase einmal mit verd. Salzsäure, einmal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 101mg (64%) des Acetophenon-Esters **83**.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 11.09 (q); 11.76 (q); 18.61 (q); 24.29 (tr); 25.92 (tr); 27.47 (tr); 28.07 (tr); 30.55 (tr); 31.33 (tr); 32.60 (tr); 32.68 (tr); 35.16 (d); 35.64 (d); 35.66 (tr); 138

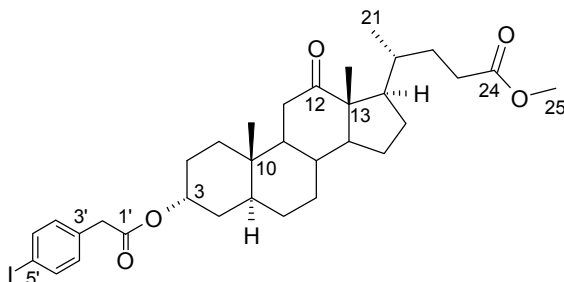
36.58 (s, C-10); 38.26 (tr); 39.85 (d); 41.90 (tr); 46.38 (d); 51.49 (q, C-25); 56.87 (s, C-12); 57.25 (d); 58.46 (d); 71.20 (d, C-3); 128.31 (d, arom.); 128.58 (d, arom.); 129.26 (d, arom.); 129.96 (d, arom.); 130.11 (d, arom.); 130.14 (d, arom.); 130.42 (d, arom.); 132.40 (d, arom.); 133.23 (d, arom.); 136.33 (s, arom.); 139.21 (s, arom.); 142.80 (s, arom.); 170.24 (s, C-1'); 174.67 (s, C-24); 196.12 (s, C-9'); 214.94 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.85 (s, 3H); 0.86 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.10 - 2.65 (m, 28H); 3.67 (s, 3H, H-25); 5.05 (s, 1H, H-3); 7.34 - 7.95 (m, 9H, Aromat) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 2994 (m), 1727 (m), 1647 (s), 1605 (w), 1580 (m), 1547 (m), 1444 (m), 1367 (s), 1279 (m), 1128 (m), 816 (m) cm⁻¹.

MS (FAB): 650 (15%, MNa⁺), 627 (52%, M⁺).

12-Keto-Iodarylester **85**



C₃₃H₄₂I₂O₅, 636.6 g/mol

312 mg (1.28mmol, 5eq) *p*-Iodphenylessigsäure wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 5ml frisch destilliertem Thionylchlorid für 4h unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet, wieder unter Argon gesetzt und in 1ml abs. Methylenchlorid gelöst. 100mg (0.25mmol) des 3 α -Alkohols **79** wurden in 1.5ml abs. Methylenchlorid gelöst und mit einer Spritze zu der Lösung gegeben. Nach 16h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des 3 α -Alkohols **79** an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet, die org. Phase einmal mit verd. Salzsäure, einmal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 102mg (63%) des Iodphenyl-Esters **85**.

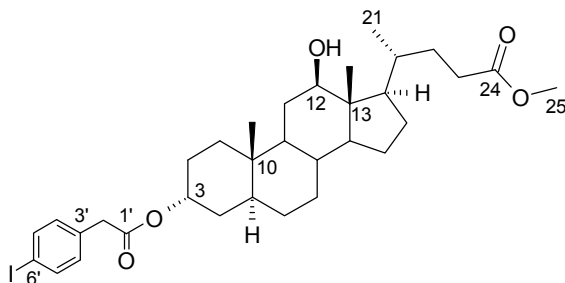
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 11.04 (q); 11.80 (q); 18.65 (q); 24.31 (tr); 25.91 (tr); 27.51 (tr); 28.06 (tr); 30.57 (tr); 31.23 (tr); 31.38 (tr); 32.50 (tr); 32.67 (tr); 35.19 (d); 35.69 (d); 36.54 (s, C-10); 38.27 (tr); 39.72 (d); 41.55 (tr); 46.47(d); 51.50(q, C-25); 57.26 (s, C-13); 57.29 (d); 58.51 (d); 70.48 (d, C-3); 92.59 (s, C-5'); 131.34 (d, 2x, arom.); 134.21 (s, C-3'); 137.64 (d, 2x, arom.); 170.32 (s, C-1'); 174.67 (s, C-24); 214.97 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.84 (s, 3H); 0.86 (d, 3H, *J* = 7 Hz, H-21); 1.02 (s, 3H); 1.05 - 2.44 (m, 22H); 2.48 (tr, 1H, *J* = 13 Hz); 3.53 (s, 2H, H-2'); 3.66 (s, 3H, H-25); 4.99 (tr, 1H, *J* = 3 Hz, H-3); 7.63 (d, 2H, *J* = 8 Hz); 7.03 (d, 2H, *J* = 8 Hz) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 2996 (m), 1728 (m), 1648 (s), 1580 (m), 1547 (s), 1485 (w), 1369 (s), 1127 (m) cm⁻¹.

MS (FAB): m/e 671 (20%, MNa⁺), 649 (31%, MH⁺).

12β-Hydroxy-Iodarylester **86**



C₃₃H₄₇IO₅, 650.6 g/mol

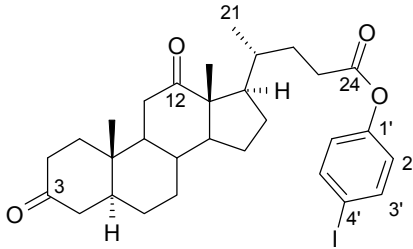
246mg (0.6mmol) des 3α-Alkohols **79** wurden unter einer Argonschutzgasatmosphäre in 5ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. 720μl (0.72mmol, 1.2eq) einer 1 M Lösung von DIBAH in Toluol wurden zugegeben und die Reaktion bei tiefer Temperatur weitergerührt. Nach 90 min. zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz an und die Reaktion wurde durch Zugabe einer Kaliumcarbonat/Wasser-Paste bei tiefer Temperatur abgebrochen. Nach dem Auftauen wurde vom Kaliumcarbonat abfiltriert, mit Methylenchlorid verdünnt, einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung wurden 168mg (69%) des 3α,12β-Diols **87** erhalten. In einer zweiten Apparatur wurden 439mg (1.8mmol, 3eq) p-Iodphenylessigsäure unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 5ml frisch destilliertem Thionylchlorid für 4h unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet, wieder unter Argon gesetzt und in 1.5ml abs. Methylenchlorid gelöst. Das 3α,12β-Diol **87** wurde in 2ml abs. Methylenchlorid gelöst und mit einer Spritze zu der Lösung gegeben. Nach 16h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet, die org. Phase einmal mit verd. Salzsäure, einmal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 116mg (43%) des 12β-OH-Iodphenyl-Esters **86** sowie 44mg (12%) 3α,12β-Diesters.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 11.32 (q); 12.90 (q); 17.49 (q); 23.75 (tr); 25.99 (tr); 28.19 (tr); 30.91 (tr); 31.12 (tr); 31.35 (tr); 31.58 (tr); 32.47 (tr); 32.69 (tr); 35.12 (d); 35.43 (s, C-10); 35.60 (d); 39.83 (d); 41.53 (tr); 42.84 (tr); 47.37 (d); 48.27 (d); 51.62 (q, C-25); 57.39 (s, C-13); 58.49 (d); 70.84 (d, C-3); 73.06 (d, C-12); 91.99 (s, C-6'); 131.46 (d, 2x, arom.); 134.35 (s, C-3'); 137.59 (d, 2x, arom.); 170.53 (s, C-1'); 174.79 (s, C-24) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.71 (s, 3H); 1.00 (d, 3H, J = 6 Hz); 1.04 (s, 3H); 1.05 - 2.55 (m, 26H); 3.56 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.98 - 4.03 (m, 1H); 5.00 - 5.02 (m, 1H); 6.99 (d, 2H, J = 8 Hz); 7.65 (d, 2H, J = 8 Hz) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 3611 (w), 2931 (s), 2858 (w), 1726 (s), 1582 (w), 1485 (m), 1446 (w), 1380 (w), 1260 (m) cm⁻¹.

MS (FAB): 649 (12%, M⁺ - 1).

Iodarylchlorat **88**

$C_{30}H_{39}IO_4$, 590.6 g/mol

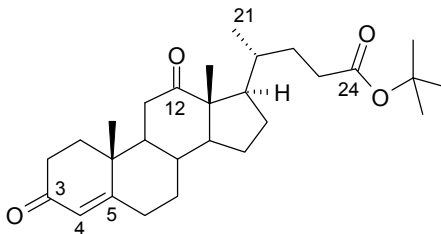
70mg der 5α -Diketosäure **89** (0.18mmol) wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 2ml abs. Methylenchlorid gelöst und 60 μ l (0.73mmol, 4eq) Oxalylchlorid mit einer Spritze zugegeben. Eine leichte Gasentwicklung ließ sich beobachten und die Lösung färbte sich gelblich. Nach 2h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel und Reste des Oxalylchlorids im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 2ml abs. Benzol aufgelöst. Mit einer Spritze wurde eine Lösung aus 16 μ l (0.2mmol, 1.2eq) abs. Pyridin und 88mg (0.4mmol, 2eq) p-Iodphenol in 1ml Benzol zugegeben und der Ansatz 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet, die org. Phase einmal mit verd. Salzsäure, einmal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 98mg (92%) des Iodphenyl-Esters **88**.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.30 (q); 1.88 (q); 18.75 (q); 24.48 (tr); 26.71 (tr); 27.60 (tr); 28.79 (tr); 30.46 (tr); 31.07 (tr); 31.64 (tr); 35.29 (d); 35.71 (d); 36.49 (s, C-10); 38.07 (tr); 38.75 (tr); 44.50 (tr); 46.28 (d); 46.60 (d); 56.66 (d); 57.42 (s, C-13); 58.67 (d); 89.79 (s, C-4'); 123.90 (d, 2x, C-2'); 138.56 (d, 2x, C-3'); 150.73 (s, C-1'); 172.38 (s, C-24); 211.02 (s, C-3); 214.33 (s, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.92 (d, 3H; $J = 7$ Hz, H-21); 1.07 (s, 3H); 1.12 (s, 3H); 1.15 - 2.69 (m, 26H); 6.85 (d, 2H, $J = 12$ Hz, H-2'); 7.67 (d, 2H, $J = 12$ Hz, H-3') ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 2935 (m), 2871 (w), 1753 (w), 1705 (s), 1581 (w), 1481 (m), 1447 (w), 1167 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): 591 (MH^+).

 Δ^4 -3 Keto-t-butylester **41**

$C_{28}H_{42}O_4$, 442.6 g/mol

500mg (1.25mmol) des Δ^4 -3 Ketons **34** wurden in 12ml einer 3:1 Mischung aus Methanol/Wasser gegeben und solange Methylenchlorid tropfenweise zugesetzt, bis sich das

Edukt vollständig gelöst hatte. Dann wurden 156mg (6.25mmol, 5eq) Lithiumhydroxid zugegeben und der Ansatz bei RT gerührt. Nach 30min. zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz an, die Lösung wurde durch Neutralisation mit 2N Salzsäure beendet. Das ausgefallene Produkt wurde isoliert, in Aceton gelöst und über Magnesiumsulfat getrocknet. Erhalten wurden 470mg (97%) der freien Säure. Diese wurden in 7ml t-Butylacetat gelöst und 0.3ml Perchlorsäure zugetropft. Nach drei Tagen Rühren bei RT wurde die Lösung durch Verdünnen mit Essigester und Neutralisation mit ges. Bicarbonatlösung beendet. Die org. Phase wurde einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE erhielt man 177mg (33%) des t-Butylesters **41**.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 11.71 (q); 16.93 (q); 18.64 (q); 24.41 (tr); 27.43 (tr); 28.16 (q, 3x, Methyl vom t-Butyl); 30.57 (tr); 31.00 (tr); 32.62 (tr); 32.81 (tr); 33.74 (tr); 35.41 (tr); 35.36 (d); 35.56 (d); 37.95 (tr); 38.99 (s, C-10); 46.47 (d); 56.21 (d); 57.00 (s, C-13); 57.43 (d); 79.98 (s, quart. vom t-Butyl); 124.70 (d, C-4); 168.99 (s, C-5); 173.61 (s, C-24); 199.00 (s, C-3); 213.48 (s C-12) ppm.

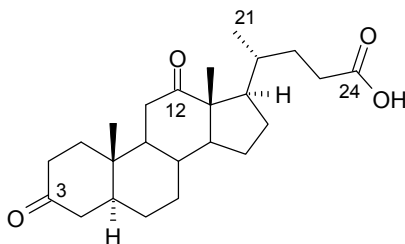
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.86 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H-21); 1.09 (s, 3H, H-18); 1.28 (s, 3H, H-19); 1.29 - 1.43 (m, 5H); 1.44 (s, 9H, H-t-Butyl); 1.45 - 2.54 (m, 17H); 2.66 (tr, 1H, *J* = 13 Hz); 5.77 (d, 1H, *J* = 1 Hz, H-4) ppm.

IR (KBr): ν = 2971 (m), 2871 (w), 1727 (w), 1707 (s), 1675 (m), 1367 (m), 1154 (s) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (150°C) 442 (2%, M⁺), 386 (100%), 367 (4%), 369 (20%), 327 (13%), 285 (18%), 245 (65%).

HRMS: ber. 442.3083, gef. 442.3082.

5α-Diketosäure **89**



C₂₄H₃₆O₄, 388.6 g/mol

500mg (1.24mmol) des 5α-Diketons **47** wurden in 12ml einer 3:1 Mischung aus Methanol/Wasser gegeben und solange Methylenechlorid tropfenweise zugesetzt, bis sich das Edukt vollständig gelöst hatte. Dann wurden 146mg (6.21mmol, 5eq) Lithiumhydroxid zugegeben und der Ansatz bei RT gerührt. Nach 30min. zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz an, die Lösung wurde durch Ansäuern mit 2N Salzsäure beendet. Das ausgefallene Produkt wurde isoliert, in Aceton gelöst und über Magnesiumsulfat getrocknet. Erhalten wurden 472mg (97%) der 5α-Diketosäure **89**.

¹³C-NMR (d⁴-Methanol, 100MHz): δ= 11.60 (q); 12.43 (q); 19.40 (q); 26.63 (t); 28.81 (t); 30.09 (t); 32.22 (t); 32.44 (t); 32.67 (t); 36.72 (d); 37.19 (d); 37.84 (s, C-10); 38.94 (t); 39.46 (t); 39.97 (t); 45.50 (t); 47.85 (d); 48.22 (d); 58.54 (d); 58.97 (s, C-13); 60.25 (d); 178.36 (s, sehr schwach, C-24); 214.13 (s, C-3); 217.38 (s, C-12) ppm.

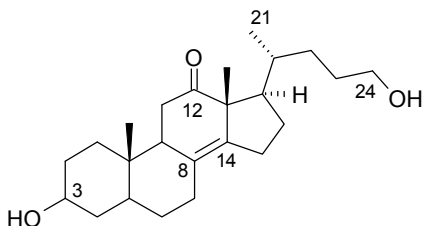
¹H-NMR (d⁴-Methanol, 400MHz): δ = 0.87 (d, 3H, J = 7 Hz); 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); 1.15 - 2.50 (m, 26H), 2.62 (tr, 1H, J = 13 Hz) ppm.

IR (KBr): ν = 3650 - 2420 (w, breit), 2924 (s), 2868 (m), 1704 (s), 1244 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (140°C): 388 (14%, M⁺), 247 (19%); 105 (100%).

HRMS: ber. 388.2613, gef. 388.2615.

3,24 Diol **118**



C₂₄H₃₈O₃, 374.6 g/mol

250mg (0.63mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Diketons **109** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 3ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. 2.52ml (2.52mmol, 4eq) einer 1 molaren Lösung von DIBAH in Toluol wurden zugegeben. Man ließ die Reaktion über den Verlauf von 3h auf RT kommen und beendete sie durch Zugabe einer Kaliumcarbonat/Wasser-Paste. Die Lösung wurde vom Kaliumcarbonat abfiltriert, mit Methylenchlorid verdünnt, einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 124mg (53%) des 3,24-Diols **118** erhalten.

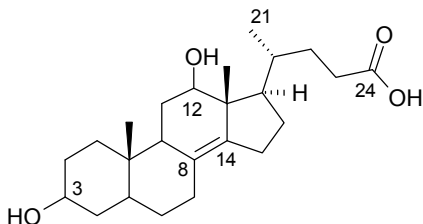
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.92 (q); 19.36 (q); 20.37 (q); 26.59 (tr); 26.79 (tr); 28.50 (tr); 28.94 (tr); 29.80 (tr); 29.86 (tr); 31.28 (tr); 34.67 (d, C-10); 35.54 (tr); 35.80 (tr); 38.24 (d); 38.60 (s); 47.29 (d); 55.59 (d); 55.94 (s, C-12); 60.05 (tr); 63.60 (tr, C-24); 66.23 (d, C-3); 128.72 (s); 142.63 (s); 214.65 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.87 (s, 3H); 0.89 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 1.30 (s, 3H); 1.31 - 2.80 (m, 26H); 3.63 (tr, 2H, J = 6 Hz, H-24); 4.09 (tr, 1H, J = 2 Hz, H-3) ppm.

IR (KBr): ν = 3400 (m, breit), 2924 (s), 2868 (m), 1708 (s), 1452 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m / e (170°C) 374 (100%, M⁺), 356 (35%, M⁺ - H₂O), 341 (30%), 288 (45%), 270 (72%).

HRMS: ber. 374.2821, gef. 374.2819.

$\Delta^{8,14}$ -Diolsäure **121**

$C_{24}H_{38}O_4$, 390.6 g/mol

50 mg (0.13mmol) der $\Delta^{8,14}$ -Säure **120** wurden in 1ml Methanol gelöst und bei RT unter Rühren 49mg (1.3mmol, 5eq) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 1h wurde die Reaktion durch Verdünnen mit Wasser und Zugabe von 1ml 2N NaOH und 0.5ml Wasserstoffperoxidlösung (35%) beendet. Die wäßrige Phase wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Erhalten wurden 24mg (49%) der $\Delta^{8,14}$ -Diolsäure **121**.

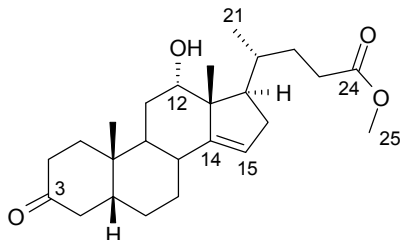
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz, d₄-Methanol): δ = 13.81; 18.23; 20.35; 22.05; 27.25; 27.38; 28.61; 30.32; 30.67; 30.73; 33.97; 35.47; 37.92; 38.20; 39.32; 45.78; 46.01; 46.27; 48.38; 60.30 (C-3); 72.04 (C-12); 128.15 u. 140.20 (C-8 u. C-14); 176.75 (C-24) ppm.

1H -NMR (CDCl₃, 400MHz, d₄-Methanol): δ = 0.91 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 0.97 (s, 3H); 0.98 - 1.35 (m, 5H); 1.36 (s, 3H); 1.37 - 2.58 (m, 22H); 2.85 - 2.93 (m, 1H, H-3); 3.54 - 3.64 (m, 1H, H-12) ppm.

IR (KBr): ν = 3450 - 2450 (w, breit), 3428 (m), 3408 (m), 3096 (w), 2928 (s), 2864 (m), 1708 (s), 1268 (m), 1032 (m) cm⁻¹.

MS (FAB, als Methylester charakterisiert): 427 (7%, M⁺ + Na), 404 (9%, M⁺), 387 (100%, M⁺ - H₂O), 369 (33%, M⁺ - 2 x H₂O).

HRMS: (Methylester) ber. 404.2927, gef. 404.2928.

5 β - $\Delta^{14,15}$ -Hydroxyketon **104**

$C_{25}H_{38}O_4$, 402.6 g/mol

50g (124mmol) des 5 α - $\Delta^{8,14}$ -Hydroxyketons **103** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 500ml frisch destilliertem Chloroform gelöst. Für 10min. wurde Argon durch die Lösung geleitet und die Apparatur dabei auf -78°C gekühlt. Nun wurde der Argonstrom durch einen Chlorwasserstoffgasstrom getauscht. Innerhalb weniger Minuten färbte sich die Lösung intensiv rot und ein gelbroter Feststoff fiel aus. Die Begasung wurde bei -78°C für 2h aufrecht erhalten, dann wurde der Chlorwasserstoffgasstrom

wieder durch den Argonstrom getauscht und die Begasung für 10min. fortgeführt. Die Reaktionslösung wurde nun in eine ges. Bicarbonatlösung gegossen und 30 Minuten heftig gerührt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die org. Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde die Isomerenmischung durch mehrmalige Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE aufgetrennt. Erhalten wurden 12g (24%) des $\Delta^{14,15}$ -Hydroxyketons **104** und 33.5g (68%) des $\Delta^{8,14}$ -Hydroxyketons **103**.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 12.92 (q); 17.67 (q); 22.11 (tr); 23.41 (q); 27.27 (tr); 28.31 (tr); 29.73 (tr); 29.74 (tr); 30.88 (tr); 31.15 (tr); 33.32 (s, C-10); 35.53 (d); 37.75 (tr); 40.06 (d); 40.07 (d); 43.57 (tr); 46.71 (d); 47.19 (d); 47.83 (s, C-13); 51.57 (q, C-25); 72.59 (d, C-12); 115.13 (d, C-15); 137.83 (s, C-14); 174.70 (s, C-24); 212.84 (s, C-3) ppm.

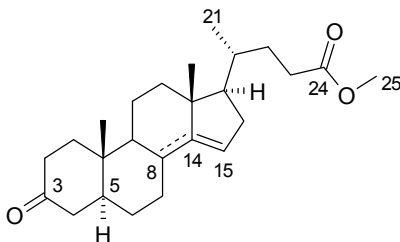
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.60 (s, 3H); 0.97 (s, 3H); 1.00 (d, 3H, $J = 6$ Hz, H-21); 1.22 - 2.62 (m, 23H); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.11 (s, 1H, H-12); 5.14 (m, 1H, H-15) ppm.

IR (KBr): ν = 3433 (m), 2951(w), 1736 (w), 1713 (s), 1171 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (130°C) 403 (3%, M⁺), 385 (20%, M⁺- H₂O), 370 (7%, M⁺- H₂O - CH₃), 270 (100%, M⁺- H₂O - C₆O₂H₁₀).

HRMS: ber. 402.2770, gef. 402.2771.

5 β - $\Delta^{14,15}$ -Diketon **105**



C₂₅H₃₆O₄; 400.6 g/mol

1.84g (4.6mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Hydroxyketons **104** wurden in 50ml Methylchlorid gelöst und eine Mischung aus 1.08g (5mmol, 1.1eq) PCC, 1.08g Kieselgel und 160mg (2.0mmol, 1.1eq) NaOAc unter Rühren bei RT zugegeben. Nach 4h zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle Vollständigkeit der Reaktion an. Die Suspension wurde über eine kurze Säule filtriert (Essigester als Eluent) und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferte 1.8g (95%) des $\Delta^{14,15}$ -Ketons **105**.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.6 (q), 19.2 (q), 22.0 (q), 23.5 (t), 26.1 (t), 30.6 (t), 31.4 (t), 33.6 (d), 34.4 (d), 34.9 (t), 35.5 (s, C-10), 36.5 (t), 37.1 (t), 38.5 (t), 41.0 (d), 42.1 (t), 43.7 (d), 47.1 (d), 51.6 (q, C-25), 62.8 (s, C-13), 120.9 (d, C-15), 151.7 (s, C-14), 174.7 (s, C-24), 212.1 (s, C-3), 213.3 (s, C-12) ppm.

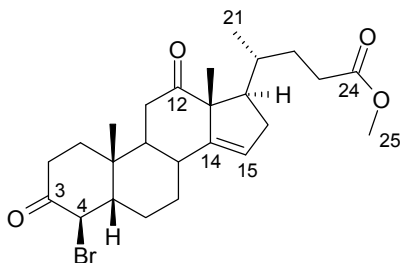
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.90 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H-21), 1.06 (s, 3 H, H-18), 1.21 (s, 3 H, H-19), 1.3 - 2.4 (m, 23 H), 3.63 (s, 3 H, H-25), 5.28 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, H-15) ppm.

IR (CHCl₃): ν = 2936 (m), 2872(m), 1708 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (%) = 400 (10%, M⁺), 369 (3%), 285 (100, M⁺- C₆H₁₀O₂).

HRMS: ber. 400.2600, gef. 400.2600.

Elementaranalyse: ber.: C 74.96, H 9.06; gef. C 74.75, H 9.06.

5 β - $\Delta^{14,15}$ -4-Bromketon **106**

$C_{25}H_{35}BrO_4$, 479.5 g/mol

3.4g (9.6mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Diketons **105** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 80ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 4.02g (10.7mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 20ml abs. THF gelöst und durch einen Tropftrichter über einen Zeitraum von 10min. unter Rühren zu der gekühlten Lösung zugetropft. 30min. nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE / EE erhielt man 3.6g (88%) an $\Delta^{8,14}$ -Bromketon **106**.

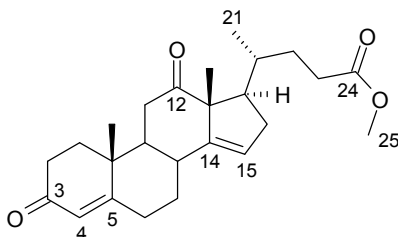
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 17.66 (q); 19.19 (q); 22.55 (q); 22.80 (tr); 25.16 (tr); 30.66 (tr); 31.43 (tr); 33.54 (d); 34.71 (d); 34.89 (tr); 36.33 (tr); 36.40 (tr); 38.52 (s, C-10); 38.59 (tr); 41.68 (d); 47.24 (d); 51.58 (q, C-25); 53.37 (d); 59.15 (d, C-4); 62.85 (s, C-13); 121.39 (d, C-15); 151.04 (s, C-14); 174.62 (s, C-24); 201.41 (s, C-3); 212.57 (s, C-12) ppm.

1H -NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.94 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 1.16 (s, 3H, H-19); 1.26 (s, 3H, H-18); 1.38 - 2.53 (m, 20H); 2.62 (tr, 1H, J = 13 Hz); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.84 (d, 1H, J = 12 Hz, H-4); 5.37 (d, 1H, J = 2 Hz, H-15) ppm.

IR (KBr): ν = 3048 (s), 2948 (m), 2872 (m), 1732 (m), 1708 (s), 1652 (s), 1456 (m), 1432 (m), 1168 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (140°C) 480 (3%, M⁺), 478 (3%, M⁺), 400 (3%, M⁺-HBr), 286 (23%, M⁺-C₆O₂H₁₀), 272 (100%).

HRMS: ber. 478.1719, gef. 478.1721.

$\Delta^{14,15}$ - Δ^4 -3-Keton **102**

$C_{25}H_{34}O_4$, 398.6 g/mol

3.1 g (6.5 mmol) des $\Delta^{8,14}$ - α -Bromketons **106** wurden in 33ml dest. DMF unter einer Argon Schutzgasatmosphäre gelöst und eine Mischung aus 3.3g (39 mmol, 6eq) wasserfreien LiBr und 1.9g (26mmol, 4 eq) Li_2CO_3 zugegeben. Die Suspension wurde unter Rühren auf 90°C erhitzt, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle nach 2h vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und durch Zugabe von Wasser das Produkt ausgefällt. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert, sorgfältig mit Wasser gewaschen und nach Trocken im Hochvakuum säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 2.0g (76%) des Δ^4 -3 Ketons **102**.

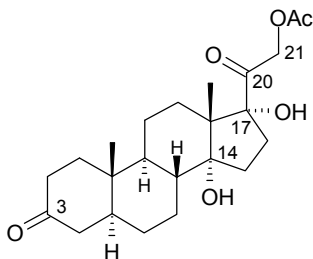
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 17.20 (q); 17.58 (q); 19.14 (q); 29.39 (tr); 30.61 (tr); 31.38 (tr); 32.33 (tr); 33.55 (d); 33.74 (tr); 34.49 (d); 34.80 (tr); 35.33 (tr); 38.08 (tr); 38.78 (s, C-10); 46.98 (d); 51.56 (q, C-25); 52.96 (d); 62.37 (s, C-13); 121.73 (d, C-15); 124.82 (d, C-4); 150.11 (s, C-14); 168.39 (s, C-5); 174.62 (s, C-24); 198.82 (s, C-3); 212.46 (s, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.94 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1.27 (s, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.30 - 2.61 (m, 19H); 2.68 (tr, 1H, $J = 13$ Hz); 3.67 (s, 3H); 5.33 (s, 1H); 5.79 (s, 1H) ppm.

IR (KBr): ν = 3056 (w), 2980 (m), 2928 (m), 2884 (w), 1740 (s), 1700 (s), 1680 (s), 1620 (w), 1460 (w), 1196 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (150°C) 398 (19%, M^+), 380 (6%, $M^+ - H_2O$), 284 (100%, $M^+ - C_6O_2H_{10}$).

HRMS: ber. 398.2457, gef. 398.2459.

Reichstein S-14 α -Hydroxy-5 α -Keton **131**

$C_{23}H_{34}O_6$, 406.5 g/mol

1g (2.5mmol) des Reichstein S Acetats **130** wurde unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 20ml einer 1:1 Mischung aus dest. Benzol und dest. Ethanol gelöst. 1g (1mmol, 43mol%) Rhodiumtristriphenylphosphinchlorid (Wilkinson's Katalysator) wurde zu der Lösung gegeben und die Argonatmosphäre schnell durch eine Wasserstoffatmosphäre getauscht. Bei einem Wasserstoffdruck von ca. 3.5bar wurde die Lösung über drei Tage unter starkem Rühren hydriert, wobei der Katalysator zum größten Teil als orangegelber Feststoff ausfiel. Das Lösungsmittel der Rohlösung wurde abdestilliert, der rote Feststoff wieder in Methylenchlorid aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit einem Lösungsmittelgemisch aus EE/PE gereinigt. Erhalten wurden 508mg (51%) des 5 α -Ketons **131**.

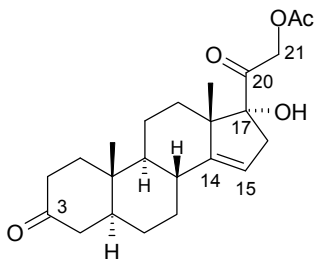
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.41 (q, C-18); 18.47 (q, Acetat); 20.69 (q, C-19); 20.22 (tr); 25.06 (tr); 26.12 (tr); 28.51 (tr); 33.92 (tr); 34.93 (tr); 35.92 (s, C-10); 38.13 (tr); 38.63 (tr); 38.83 (d); 44.57 (tr); 46.31 (d); 46.47 (d); 50.86 (s, C-13); 68.61 (tr, C-21); 88.60 (s, C-14); 91.57 (s, C-17); 170.83 (s, Acetat); 204.19 (s, C-3); 211.86 (s, C-20) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.77 (s, 3H); 1.04 (s, 3H); 1.17 – 1.92 (m, 15H); 2.17 (s, 3H, Acetat); 2.18 – 2.47 (m, 5H); 2.82 – 2.93 (m, 1H); 4.93 (d, 1H, J = 18 Hz, H-21a); 5.00 (d, 1H, J = 18 Hz, H-21b); 5.23 (s, 1H, Hydroxyl C-14) ppm.

IR (KBr): ν = 3435 (m), 2927 (s), 1760 (m), 1705 (s), 1481 (m), 1201 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (170°C): 406 (5%, M^+), 346 (10%, $M^+ - C_2H_5O_2$), 328 (9%, $M^+ - H_2O - C_2H_5O_2$), 287 (100%).

HRMS: ber. 406.2355, gef. 406.2355.

Reichstein S- $\Delta^{14,15}$ -5 α -Keton **132**

$C_{23}H_{32}O_5$, 388.5 g/mol

500mg (1.2mmol) des 14 α -Hydroxyketons **131** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 10ml 1,2-Dichlorethan gelöst, 50mg (0.26mmol, 0.2eq) p-TsOH zugegeben und 4h am Wasserabscheider erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Essigester beendet, mit Bicarbonat und ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE erhielt man 326mg (81%) des $\Delta^{14,15}$ -Ketons **132**.

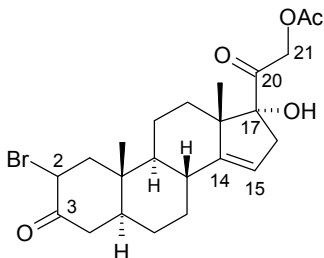
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.22 (q); 20.02 (q); 20.58 (q); 21.62 (tr); 28.43 (tr); 29.49 (tr); 29.63 (tr); 35.08 (d); 35.71 (s, C-10); 38.45 (tr); 38.93 (tr); 41.82 (tr); 44.50 (tr); 45.64 (d); 52.74 (d); 52.96 (s, C-13); 67.63 (tr, C-21); 90.34 (s, C-17); 115.14 (d, C-14); 150.06 (s, C-14); 170.62 (s, Acetat); 204.41 (s, C-3); 211.86 (s, C-20) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.92 (s, 3H, H-19); 1.04 (s, 3H, H-18); 1.10 - 2.10 (m, 12H); 2.18 (s, 3H, Acetat); 2.20 - 2.84 (m, 7H); 4.86 (d, 1H, $J = 18Hz$, H-21); 5.06 (d, 1H, $J = 18Hz$, H-21); 5.20 (m, 1H, H-15) ppm.

IR (KBr): ν = 3468 (m), 3052 (w), 2936 (m), 2860 (m), 1752 (s), 1732 (s), 1712 (s), 1448 (m), 1232 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (180°C) 388 (3%, M^+), 370 (6%, $M^+ - H_2O$), 328 (14%, $M^+ - C_2H_4O_2$), 310 (36%, $M^+ - H_2O - C_2H_4O_2$), 288 (100%), 269 (90%, $M^+ - H_2O - C_2H_4O_2 - C_2H_2O$).

HRMS: ber. 388.2250, gef. 388.2250.

Reichstein S- $\Delta^{14,15}$ -5 α -Bromketon **152**

$C_{23}H_{31}BrO_5$, 467.4 g/mol

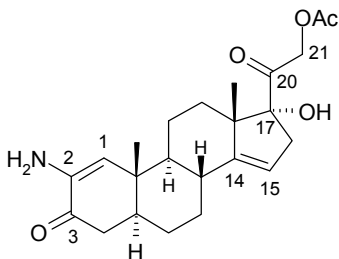
300mg (0.8mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Ketons **132** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 5ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. 321mg (0.9mmol, 1.1eq) PTAB wurden in 3ml abs. THF gelöst und mithilfe einer Spritze über einen Zeitraum von 10min. unter Rühren zu der gekühlten Lösung zugetropft. 30min. nach Beendigung der Zugabe zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE / EE erhielt man 273mg (63%) an $\Delta^{14,15}$ -Bromketon **152**.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.95 (q); 20.22 (q); 20.65 (q); 21.74 (tr); 27.97 (tr); 29.36 (tr); 29.58 (tr); 34.70 (d); 39.14 (s, C-10); 42.00 (tr); 43.80 (tr); 46.89 (d); 51.62 (tr); 52.57 (d); 53.07 (s, C-13); 54.10 (d, C-2); 67.64 (tr, C-21); 90.39 (s, C-17); 115.61 (d, C-15); 149.75 (s, C-14); 170.66 (s, Acetat); 200.94 (s, C-3); 204.17 (s, C-20) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.92 (s, 3H, H-19); 1.18 (s, 3H, H-18); 1.12 - 2.20 (m, 12H); 2.18 (s, 3H, Acetat); 2.40 - 2.50 (m, 5H); 4.77 (dd, 1H, $J = 6\text{ Hz}$, $J = 13\text{ Hz}$, H-2); 4.86 (d, 1H, $J = 18\text{ Hz}$, H-21); 5.06 (d, 1H, $J = 18\text{ Hz}$, H-21); 5.21 (m, 1H, H-15) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 3592 (w), 2936 (m), 2867 (w), 1730 (s), 1449 (w), 1233 (s), 842 (w), 570 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (190°C) 466 (4%, M^+), 388 (21 %, $M^+ - HBr$), 370 (11%, $M^+ - HBr - H_2O$).

Reichstein S- $\Delta^{14,15}$ -5 α -Bromketon **153**

$C_{23}H_{33}NO_5$, 403.5 g/mol

250mg (0,5mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Bromketons **152** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 5ml dest. DMF gelöst und das Lösungsmittel durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. 384mg (5.9mmol, 11eq) Natriumazid und einige Kristalle Natriumiodid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 65°C gerührt. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Edukts an. Die Reaktion wurde abgekühlt und durch Verdünnen mit Wasser beendet. Nach dreimaligem Extrahieren mit einem Gemisch aus zwei Teilen MTB-Ether und einem Teil Petrolether wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Erhalten wurden 152mg (70%) des Rohprodukts **153**, welches aufgrund seiner Instabilität nicht weiter aufgereinigt wurde.

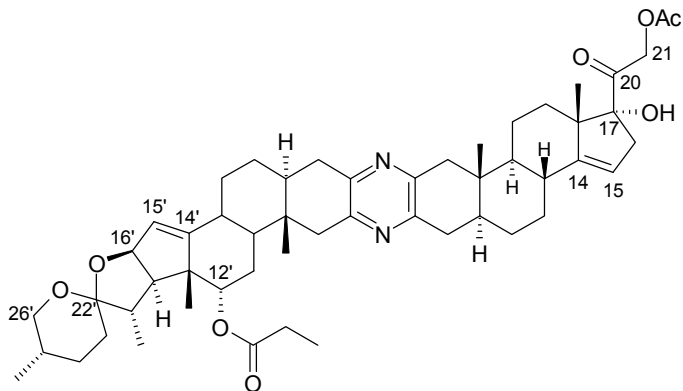
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.30 (q); 20.29 (q); 20.64 (q); 21.67 (tr); 28.49 (tr); 29.76 (tr); 35.16 (d); 35.88 (s, C-10); 38.49 (tr); 41.89 (tr); 44.58 (tr); 46.12 (d); 50.07 (s, C-13); 52.83 (d); 67.73 (tr, C-21); 90.41 (s, C-17); 115.22 (d, C-15); 138.01 (d, C-1); 150.25 (s, C-14); 162.66 (d, C-2); 170.61 (s, Acetat); 204.37 (s, C-3); 211.81 (s, C-20) ppm.

1H -NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.92 (s, 3H, H-19); 1.04 (s, 3H, H-18); 1.05 - 2.14 (m, 12H); 2.18 (s, 3H, Acetat); 2.20 - 2.52 (m, 5H), 4.87 (d, 1H, $J = 18$ Hz, H-21); 5.07 (d, 1H, $J = 18$ Hz, H-21); 5.19 (m, 1H, H-15); 6.10 (s, 1H, H-1) ppm.

IR (KBr) ν = 3445 (m), 2930 (m), 2101 (w), 1750 (s), 1729 (s), 1375 (s), 1233 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (240°C) 403 (5%, M⁺), 387 (18%, M⁺- NH), 371 (5%, M⁺- NH - H₂O), 342 (3%, M⁺- C₂H₄O₂), 288 (100%), 269 (85%, M⁺- NH - H₂O - C₂H₄O₂ - C₂H₂O).

HRMS: ber. 403. 2848, gef. 403.2791.

Reichstein S-Dimer **154**

$C_{53}H_{72}N_2O_8$, 865.2 g/mol

61mg (0.15mmol) des Enaminoketons **153**, 75mg (0.15mmol, 1.0eq) des Vinylazids **11** und 1mg gut getrocknetes PPTs wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1.5ml abs. 1,4-Dioxan gelöst. Die Lösung wurde durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. Anschließend wurden 35mg fein pulverisierter 4Å Molsieb zugegeben und das Gemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach zwei Stunden zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Vinylazids an und die Reaktion wurde nach Abkühlen durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Diethylether als Eluent beendet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 25mg (19%) des Reichstein-S-Dimers **154**.

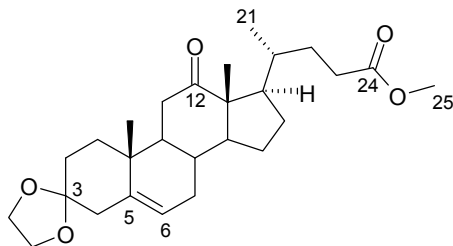
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 9.36 (q); 11.34 (q); 11.84 (q); 14.19 (q); 17.26 (q); 18.80 (q); 20.29 (q); 20.66 (q); 21.69 (tr); 28.03 (tr); 28.25 (tr); 28.52 (tr); 28.81 (tr); 29.20 (tr); 29.59 (tr); 29.82 (tr); 30.48 (d); 31.33 (tr); 34.30 (d); 35.22 (d); 35.31 (tr); 35.76 (s); 35.93 (s); 38.12 (tr); 38.52 (tr); 41.49 (d); 41.97 (tr); 44.61 (tr); 44.63 (d); 45.85 (tr); 46.55 (d); 49.95 (d); 50.14 (s); 52.96 (d); 53.20 (s); 53.75 (d); 67.27 (tr, C-26'); 67.65 (tr, C-21); 77.96 (d, C-16'); 85.25 (d, C-12'); 90.52 (s, C-17); 106.27 (s, C-22'); 115.27 (d, C-15); 121.14 (d, C-15'); 148.41 (s, Pyrazin); 148.50 (s, Pyrazin); 148.56 (s, Pyrazin); 148.68 (s, Pyrazin); 150.43 (s, C-14); 153.36 (s, C-14'); 170.63 (s, Acetat); 173.81 (s, Propionat); 211.69 (s, C-20) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.80 (d, 3H, $J = 12$ Hz); 0.84 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 0.98 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1.04 (s, 3H); 1.11 (tr, 3H, $J = 8$ Hz); 1.17 (s, 3H); 1.21 - 2.17 (m, 30H); 2.18 (s, 3H, Acetat); 2.20 - 2.86 (m, 10H); 3.37 - 3.54 (m, 2H, H-26'); 4.83 (m, 1H, H-16); 4.87 (d, 1H, $J = 18$ Hz, H-21); 4.94 (s, 1H, H-12'); 5.05 (d, 1H, $J = 18$ Hz, H-21); 5.20 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-15); 5.49 (s, 1H, H-15') ppm.

IR (KBr): ν = 3465 (m), 3057 (w), 2927 (s), 2859 (w), 1731 (s), 1653 (w), 1457 (w), 1375 (m), 1232 (s) cm^{-1} .

MS (FAB): m/e 888 (9%, MNa^+).

UV (MeOH): 309 (sh), 289 nm.

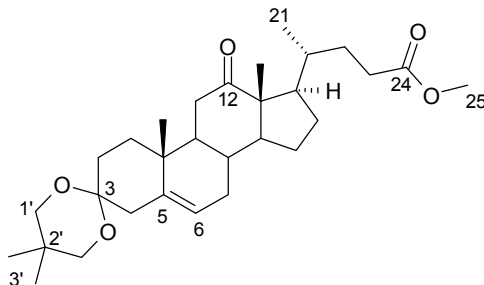
Δ^5 -3-Dioxolan **42**

$C_{27}H_{40}O_5$, 444.6 g/mol

1g (2.5mmol) des Δ^4 -3 Ketons **34** wurde in 30ml Chloroform gelöst, 0.42ml (7.5mmol, 3eq) Ethylenglycol und einige Kristalle p-TsOH wurden hinzugefügt und der Ansatz 5h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde abgekühlt, die Reaktion durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung beendet, die Phasen getrennt und die org. Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE getrennt. Erhalten wurden 356mg (32%) des Monoketals **42** und etwa die gleiche Menge an Diketal.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.87 (d, 3H, J = 5 Hz); 1.26 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 1.62 - 2.70 (m, 23H); 3.67 (s, 3H); 3.85 - 4.04 (m, 4H), 5.35 - 5.42 (m, 1H) ppm

IR (CHCl_3): ν = 2952 (m), 2928 (s), 2856 (m); 1728 (m), 1704 (m), 1096 (m) cm^{-1}

 Δ^5 -3-Dioxan **43**

$C_{30}H_{46}O_5$, 486.7 g/mol

620mg (1.6mmol) des Δ^4 -3 Ketons **34** wurden mit 14ml 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-dioxan gemischt und solange Chloroform addiert, bis sich das Edukt gelöst hatte. Ein Tropfen Bortrifluorid Etherat wurde zugegeben und die Reaktion auf 60-80°C erhitzt. Nach 4h wurde die Reaktion durch Zugabe einiger Tropfen ges. Bicarbonatlösung beendet, mit Methylchlorid verdünnt und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE getrennt. Erhalten wurden 319mg (41%) des Monoketals **43**.

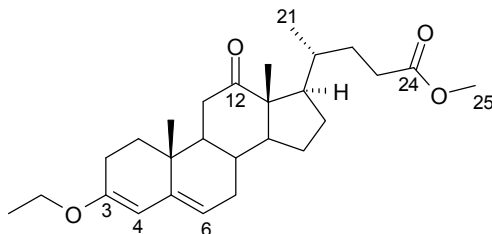
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.84 (d, 3H, *J* = 7 Hz); 0.87 (s, 3H); 1.00 (s, 3H); 1.04 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.12 - 2.74 (m, 23H); 3.38 - 3.62 (m, 4H, H-1'); 3.64 (s, 3H, H-25); 5.31 - 5.41 (m, 1H, H-6) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 2956 (s), 2872 (s), 1728 (s); 1704 (s), 1460 (m), 1436 (m), 1228 (m), 1100(s) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (170°C) 486 (3%, M⁺), 400 (6%, M⁺- C₅H₁₀O), 286 (2%, M⁺- C₅H₁₀O - C₆O₂H₁₀), 141 (100%, C₈H₁₃O₂).

HRMS: ber. 486.3345, gef. 486.3342.

Δ^3, Δ^5 -3-Ethylenelether **45**



C₂₇H₄₀O₄, 428.6 g/mol

200 (0.5mmol) des Δ^4 -3 Ketons **34** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 5ml abs. THF gelöst und 40mg (20 gew%) auf Kieselgel absorbierte Schwefelsäure (3 gew%) sowie 166µl (1.0mmol, 2eq) Triethylorthoformiat zugegeben. Nach 3h Rühren bei RT zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz an und die Reaktion wurde durch Filtration über eine Kieselgelsäule mit Diethylether als Eluent beendet. Ein Tropfen Triethylamin wurde zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE wurden 212mg (99%) des Ethylenelethers **45** erhalten.

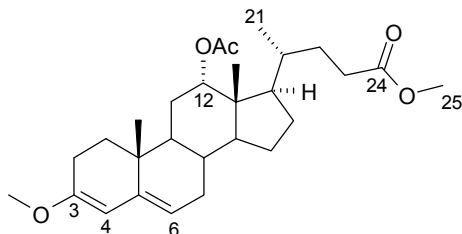
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 11.82 (q); 14.71 (q); 18.71 (q); 18.72 (q); 24.43 (tr); 25.40 (tr); 27.59 (tr); 30.59 (tr); 31.37 (tr); 31.49 (tr); 31.87 (d); 33.68 (tr); 35.66 (d); 36.13 (s, C-10); 38.40 (tr); 46.40 (d); 51.51 (q, C-25); 52.26 (d); 57.13 (s, C-13); 58.97 (d); 62.31 (tr, Ethoxy); 98.74 (C-4, d); 117.49 (d, C-6); 140.66 (s, C-5); 154.77 (s, C-3); 174.72 (s, C-24); 214.93 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ= 0.88 (d, 3H, *J* = 6 Hz); 1.00 - 1.18 (s, breit, 9H); 1.20 - 2.52 (m, 20H); 2.65 (tr, 1H, *J* = 13 Hz); 3.67 (s, 3H, H-25); 3.77 (qd, 2H, *J* = 2 Hz, *J* = 7 Hz, Ethoxy); 5.14 (s, 1H, H-4); 5.22 (s, breit, 1H, H-6) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 2950 (m), 1736 (m), 1706 (s), 1675 (w); 1435 (m), 1174 (m) cm⁻¹.

MS (EI): *m/e* (160°C) 428 (100%, M⁺), 400 (2%, M⁺- C₂H₄), 413(2%, M⁺- CH₃), 313 (1%, M⁺- C₆O₂H₁₀), 285 (1%, M⁺- C₆O₂H₁₀ - C₂H₄).

HRMS: ber. 428.2927, gef. 428.2924

12-Acetoxy- Δ^3, Δ^5 -3-Methylenolether **46**

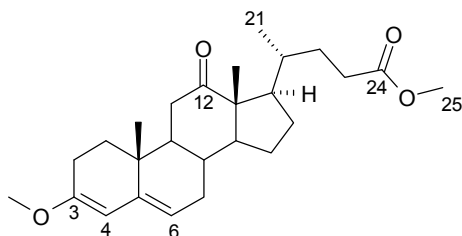
$C_{28}H_{42}O_5$, 458.6 g/mol

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 12.52 (q); 17.60 (q); 19.38 (q); 21.46 (q); 23.46 (tr); 25.67 (tr); 27.29 (tr); 29.71 (d); 30.88 (tr); 31.05 (tr); 34.16 (tr); 34.76 (d); 37.10 (tr); 37.50 (s, C-10); 38.22 (tr); 45.00 (s, C-13); 47.55 (d); 47.86 (d); 48.64 (d); 50.86 (q, C-24); 51.93 (q, Methoxy); 73.04 (d); 75.43 (d, C-4); 126.52 (d, C-6); 167.98 (s, C-5); 170.51 (s, C-3); 174.68 (s, C-24); 200.42 (s, C-12) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.79 (s, 3H); 0.83 (d, 3H, $J = 6$ Hz, H- 20); 0.95 (s, 3H); 0.96 - 2.00 (m, 16H); 2.05 (s, 3H, Acetat); 2.06 - 2.40 (m, 6H); 3.57 (s, 3H, Methoxy); 3.66 (s, 3H, H-25); 5.13 (s, 1H, H-4); 5.22 - 5.28 (m, 1H, H-6) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 2954 (m), 2874 (w), 1729 (s), 1680 (w), 1438 (m), 1376 (m), 1252 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (100°C) 458 (100%, M^+); 427 (3%, $M^+ - CH_3O$), 398 (2%, $M^+ - C_2H_4O_2$), 383 (10%, $M^+ - C_2H_4O_2 - CH_3O$), 283 (2%, $M^+ - C_2H_4O_2 - C_6O_2H_{10}$).

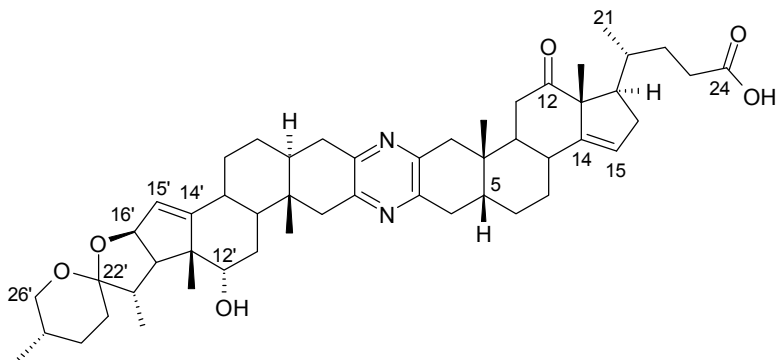
 Δ^3, Δ^5 -3-Methylenolether **44**

$C_{26}H_{38}O_4$, 414.6 g/mol

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.87 (d, 3H, $J = 6$ Hz, H-21); 1.07 (s, 3H); 1.08 (s, 3H); 1.25 - 2.42 (m, 20H); 2.65 (tr, 1H, $J = 13$ Hz); 3.58 (s, 3H, Methoxy); 3.67 (s, 3H, H-25); 5.15 (s, 1H, H-4); 5.20 - 5.30 (m, 1H, H-6) ppm.

IR: ($CHCl_3$): ν = 2952 (m), 2873 (w), 1730 (w), 1704 (s), 1668 (m), 1381 (m), 1265 (s) cm^{-1} .

MS (FAB): m/e 414 (17%, M^+).

Cis-Hydroxysäure **23**

$C_{51}H_{70}N_2O_6$ 807.1 g/mol

26mg (0.03mmol) des Cis-Dimers **15** wurden zu 1ml einer 3:1 Mischung aus Methanol/Wasser gegeben und solange Methylchlorid tropfenweise zugesetzt, bis sich das Edukt vollständig gelöst hatte. Dann wurden 7mg (0.3mmol, 10eq) Lithiumhydroxid zugegeben. Die Lösung wurde in einem Microwellenreaktor bei 180 Watt (30% der Gesamtleistung) mit Rückflüßaufsatz für 30 min. bestrahlt. Die dünnenschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch ansäuern mit verd. Salzsäure beendet. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Methylchlorid extrahiert, einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE getrennt. Erhalten wurden 15 mg (62%) der 12'-Hydroxysäure **26** sowie 9mg (35%) der 12'-Propionensäure. Alternativ läßt sich die Reaktion statt der Microwellenbestrahlung auch durch 8 stündiges Erhitzen des Ansatzes mit LiOH unter Rückfluß erreichen. Die Ausbeute der gewünschten 12'-Hydroxysäure stieg dann auf 18 mg (74%).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 12.08 (q); 14.39 (q); 17.28 (q); 17.67 (q); 18.64 (q); 19.21 (q); 22.01 (q); 24.82 (tr); 28,21 (tr); 28.87 (tr); 29.17 (tr); 29.30 (tr); 29.86 (tr); 30.60 (d); 30.68 (tr); 31.13 (tr); 31.36 (tr); 31.72 (tr); 33.62 (d); 34.34 (d); 35.04 (tr); 35.21 (tr); 35.84 (s); 35.93 (s); 38.60 (tr); 39.03 (d); 41.48 (d); 41.67 (d); 42.57 (tr); 44.96 (d); 45.26 (tr); 47.14 (d); 49.34 (d); 52.39 (s, C-13'); 54.12 (d); 62.70 (s, C-13); 67.34 (tr, C-26'); 75.90 (d); 77.30 (d, C-16'); 85.31 (d, C-12'); 106.61 (s, C-22'); 120.72 (d) u. 121.64 (d, C-15 u. C-15'); 147.43 (s, Pyrazin); 148.46 (s, Pyrazin); 148.75 (s, Pyrazin); 149.09 (s, Pyrazin); 151.54 (s) u. 153.68 (s, C-14 u. C-14'); 178.57 (s, C-24); 213.45 (s, C-12) ppm.

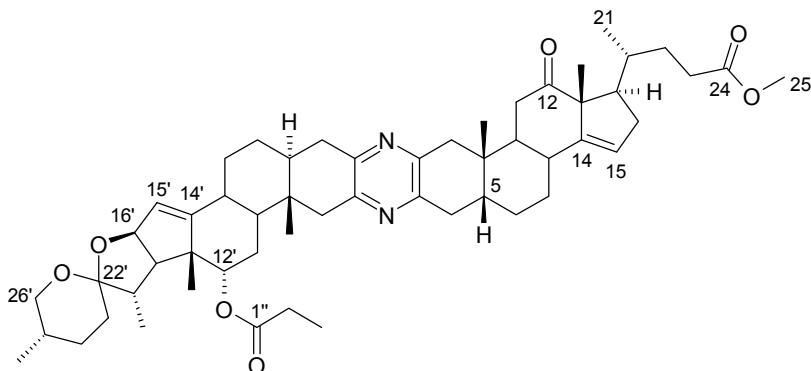
1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d = 0,81 (d, 3H, J = 6 Hz); 0.86 (s, 3H); 0.91 (d, 3H, J = 6 Hz); 1.01 (d, 3H, J = 7 Hz); 1.14 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.21 (s, 3H); 1.22 - 3.05 (m, 43H); 3.42 - 3.54 (m, 2H, H-26'); 3.76 (s, breit, 1H, H-25); 4.93 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, H-16); 5.26 (s, 1H, H-15); 5.59 (s, 1H, H-15') ppm.

IR: 3512 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2876 (m), 1736 (m), 1708 (s), 1648 (w), 1456 (m), 1400 (m) nm.

MS (FAB): 807 (MH^+).

HR-FAB (MH^+) ber. 807.5312, gef. 807.5430.

UV: (MeOH) 303 (sh), 287 nm.

Cis-Dimer **15**

$C_{55}H_{76}N_2O_7$; 877.2 g/mol

40mg (0.10mmol) des $\Delta^{14,15}$ -Enaminoketons **20**, 51mg (0.10mmol, 1.0eq) des Vinylazids **11** und 1mg gut getrocknetes PPTs wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1.5ml abs. 1,4-Dioxan gelöst. Die Lösung wurde durch 10 minütiges Durchleiten von Argon entgast. Anschließend wurden 30mg fein pulverisierter 4Å Molsieb zugegeben und das Gemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach zweieinhalb Stunden zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Vinylazids an und die Reaktion wurde nach Abkühlen durch Filtration über eine kurze Kieselsäule mit Diethylether als Eluent beendet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 26mg (30%) des Cis-Dimers **15**.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 9,3 (q); 11,7 (q); 14,1 (q); 17,2 (q); 17,6 (q); 18,7 (q); 19,1 (q); 21,9 (q); 28,1 (tr); 28,7 (tr); 29,7 (tr); 30,4 (d); 30,5 (tr); 31,2 (tr); 31,3 (tr); 31,7 (tr); 31,9 (tr); 33,5 (d); 33,6 (tr); 33,8 (tr); 34,2 (d); 34,6 (tr); 34,9 (tr); 35,5 (s); 35,8 (s); 38,0 (tr); 38,3 (tr); 38,9 (d); 41,4 (d); 41,7 (d); 42,4 (tr); 44,5 (d); 45,6 (tr); 47,0 (d); 49,7 (d); 50,0 (s); 51,5 (q, C-25); 52,9 (d); 53,6 (d); 62,7 (s, C-12); 67,3 (tr, C-26'); 78,0 (d, C-16'); 85,2 (d, C-12'); 106,8 (s, C-22'); 120,5 (d) u. 121,1 (d, C-15 u. C-15'); 147,3 (s, Pyrazin); 148,5 (s, Pyrazin); 148,6 (s, Pyrazin); 149,0 (s, Pyrazin); 151,6 (s) u. 153,4 (s, C-14 u. C-14'); 173,9 (s, C-1''); 176,8 (s, C-24), 213,4 (s, C-12) ppm.

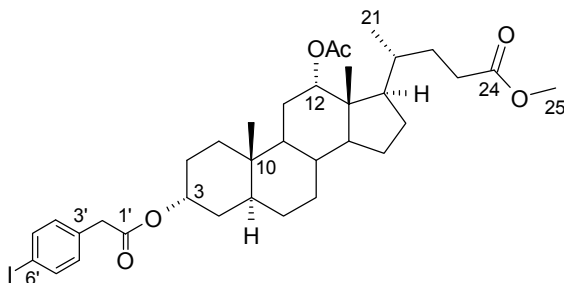
1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,78 - 3 (m, 67 H), 3,45 (m, 2 H, H-26') 3,62 (s, 3 H, H-25), 4,81 (d, 1 H, H-16'), 4,90 (s, 1 H, H-12'), 5,28 (m, 1 H, H-15), 5,60 (s, 1 H, H-15').

IR ($CHCl_3$): ν = 1724, 1672, 1460, 1400 cm^{-1}

MS (FAB): 878 (MH^+).

HR-FAB (MH^+) ber. 877.5731, gef. 877.5838.

UV (MeOH): 305 (sh), 288 nm.

12-Acetoxy-Iodarylester **76**

$C_{35}H_{49}IO_6$, 692.7 g/mol

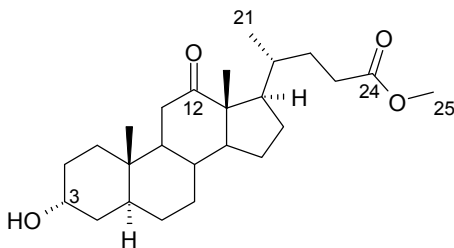
156mg (0.64mmol, 5eq) p-Iodphenyllessigsäure wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 3ml frisch destilliertem Thionylchlorid für 4h unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet, wieder unter Argon gesetzt und in 1ml abs. Methylenchlorid gelöst. 100mg (0.11mmol) des 3 α -Alkohols **75** wurden in 1ml abs. Methylenchlorid gelöst und mit einer Spritze zu der Lösung gegeben. Nach 16h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des 3 α -Alkohols **75** an. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet, die org. Phase einmal mit verd. Salzsäure, einmal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 43mg (55%) des Iodphenyl-Esters **76**.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.21 (q); 12.52 (q); 17.61 (q); 21.42 (q); 23.39 (tr); 28.11 (tr); 28.12 (tr); 29.70 (tr); 30.19 (tr); 30.41 (tr); 30.81 (tr); 30.83 (tr); 30.96 (tr); 31.56 (tr); 34.80 (d); 35.17 (s); 39.77 (d); 44.98 (s); 47.61 (d); 47.66 (d); 48.57 (tr); 49.30 (d); 49.60 (d); 51.67 (q); 70.81 (d); 76.03 (d); 92.72 (s, C-6'); 131.55 (d, 2x, C-4'); 133.35 (s, C-3'); 137.93 (d, 2x, C-5'); 170.52 (s) u. 170.55 (s, Acetat u. C-3); 174.76 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 0.72 (s, 3H); 0.74 (s, 3H); 0.81 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 0.84 - 2.13 (m, 24H); 2.14 (s, 3H); 2.15 - 2.40 (m, 2H); 3.56 (s, 2H); 3.66 (s, 3H); 5.02 (m, 1H); 5.04 (m, 1H); 7.04 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 7.64 (d, 2H, $J = 7$ Hz) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 3611 (w), 2931 (s), 2858 (w), 1726 (s), 1582 (w), 1485 (m), 1446 (w), 1380 (w), 1260 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): m/e 694 (MH^+ , 4%).

3 α -Alkohol **79**

$C_{25}H_{40}O_4$, 404.6 g/mol

100mg (0.25mmol) des 5 α -Diketons **47** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 2.5ml abs. THF gelöst und auf $-100^{\circ}C$ (Diethylether/Stickstoff) abgekühlt. 300 μ l (0.3mmol, 1.2eq) L-Selektrid[®] (1M in THF) wurden mithilfe einer Spritze zu der Lösung addiert und der Ansatz bei tiefer Temperatur weitergerührt. Nach 1h zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde bei tiefer Temperatur durch Zugabe von wässrigem Ammoniumchlorid beendet. Nach dem Auftauen wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE wurden 55mg (54%) des 3 α -Alkohols **79** erhalten.

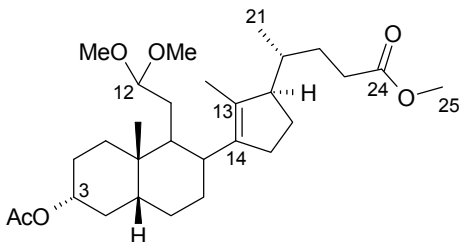
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 10.93 (q); 11.78 (q); 18.64 (q); 24.33 (tr); 27.49 (tr); 28.36 (tr); 28.94 (tr); 30.55 (tr); 31.35 (tr); 31.37 (tr); 31.96 (tr); 35.28 (s, C-10); 35.64 (tr); 35.65 (d); 36.94 (d); 38.29 (tr); 38.96 (d); 46.42 (d); 51.49 (q, C-25); 57.33 (d); 57.34 (s, C-12); 58.53 (d); 66.13 (d, C-3); 174.71 (s, C-24); 215.25 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.84 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 0.87 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 1.10 - 2.42 (m, 13H); 2.50 (tr, 1H, J = 13 Hz); 3.66 (s, 3H, H-25); 4.05 (tr, 1H, J = 3 Hz, H-3) ppm.

IR (CHCl₃): ν = 3615 (w), 2932 (s), 2873 (w), 1730 (w), 1701 (s), 1447 (m), 1234 (m), 908 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (140 $^{\circ}C$) 404 (96%, M⁺), 386 (11%, M⁺ - H₂O), 290 (5%, M⁺ - C₆O₂H₁₀), 271 (10%, M⁺ - C₆O₂H₁₀ - H₂O), 249 (100%).

HRMS: ber. 404.2927, gef. 404.2927.

Seco-Methylketal **66**

$C_{29}H_{48}O_6$, 492.7 g/mol

92mg (0.2mmol) des Seco-Aldehyds **65** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1ml abs. Methylenchlorid gelöst und auf $-78^{\circ}C$ (Trockeneis/Aceton) abgekühlt. 56 μ l (0.4mmol, 2eq) TMSOMe und katalytische Mengen (3-4mol%) TMSOTf wurden per Spritze zugegeben und die Reaktion bei tiefer Temperatur gerührt. Nach 3h zeigte die dünnstschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 μ l Pyridin beendet. Nach 10min. wurde die Lösung mit ges. Bicarbonatlösung, Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 62mg (63%) des Methylketals **66**

(im ^{13}C -NMR war im Laufe der Messung bereits deutliche Zersetzung erkennbar)

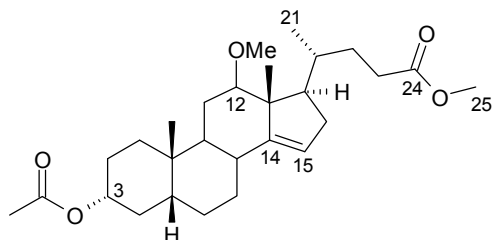
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 11.75 (q); 12.93 (q); 18.65 (q); 21.49 (q); 22.30 (tr); 25.54 (tr); 26.82 (tr); 26.94 (tr); 26.99 (tr); 30.56 (tr); 32.57 (tr); 32.63 (tr); 33.86 (d); 34.99 (tr); 35.43 (s, C-10); 35.67 (d); 38.14 (tr); 41.41 (d); 44.09 (d); 51.48 (q, C-25); 53.76 (q, OMe); 54.04 (q, OMe); 56.69 (d); 74.02 (d, C-3); 106.02 (d, C-12); 133.41 (s, C-13); 139.53 (s, C-14); 170.71 (s, Acetat); 174.51 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.91 (s, 3H, H-19); 0.92 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 0.93 - 1.59 (m, 12H); 1.60 (s, 3H, H-18); 1.61 - 1.99 (m, 7H); 2.05 (s, 3H, Acetat); 2.15 - 2.57 (m, 6H); 3.24 (s, 3H, OMe); 3.30 (s, 3H, OMe); 3.65 (s, 3H, H-25); 4.03 (dd, 1H, J = 3 Hz, J = 9 Hz, H-12); 4.68 - 4.79 (m, 1H, H-3) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 2953 (m), 2872 (w), 1726 (s), 1364 (w), 1253 (m), 1028 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (100 $^{\circ}C$) 493 (3%, M^+), 461 (21%, M^+ - CH_4O), 429 (56%, M^+ - 2 x CH_4O), 314 (77%, M^+ - 2 x CH_4O - $C_6O_2H_{10}$), 254 (100%, M^+ - 2 x CH_4O - $C_6O_2H_{10}$ - $C_2H_4O_2$).

HRMS: ber. 492.3448, gef. 492.3451.

$\Delta^{14,15}$ -Methylether **68**

$C_{28}H_{44}O_5$, 460.7 g/mol

70mg (0.14mmol) des Methylketals **66** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 1ml abs. Toluol gelöst und auf $-78^{\circ}C$ (Trockeneis/Aceton) abgekühlt. 12 μ l (0.1mmol, 0.7eq) $BF_3 \cdot Et_2O$ wurden mit einer Spritze addiert und die Reaktion bei tiefer Temperatur gerührt. Nach 30min. zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung bei tiefer Temperatur beendet. Nach Verdünnen mit Methylenchlorid, waschen mit ges. Kochsalzlösung und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Erhalten wurden 19mg (30%) des Isomerengemisches **68**.

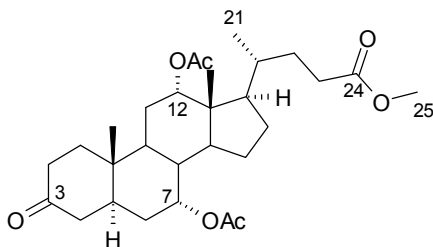
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ =9.54 (q); 16.92 (q); 17.97 (q); 21.59 (q); 22.65 (tr); 23.19 (tr); 23.93 (tr); 26.52 (tr); 26.78 (tr); 29.01 (tr); 31.01 (tr); 32.04 (d); 32.53 (tr); 33.49 (d); 34.32 (s, C-10); 34.87 (tr); 35.04 (d); 41.75 (d); 46.24 (d); 51.49 (s, C-13); 51.62 (q, C-24); 56.12 (q, OMe); 74.25 (d, C-3); 82.57 (d, C-12); 119.21 (d, C-15); 152.24 (s, C-14); 170.87 (s, Acetat); 174.89 (s, C-24) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.86 (s, 3H); 0.96 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 1.00 (s, 3H); 1.01 - 2.02 (m, 21H); 2.04 (s, 3H, Acetat), 2.05 - 2.70 (m, 3H); 3.20 (s, 1H, H-12); 3.31 (s, 3H, OMe); 3.65 (s, 3H, H-25); 4.61 - 4.78 (m, 1H, H-3), 5.29 (m, 1H, H-15) ppm.

IR ($CHCl_3$): ν = 2939 (m), 2873 (w), 1728 (s), 1439 (w), 1364 (w), 1252 (s), 1028 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/e ($80^{\circ}C$) 460 (74%, M^+), 428 (59%, $M^+ - CH_4O$), 341 (24%, $M^+ - C_6O_2H_{10}$), 314 (68%, $M^+ - CH_4O - C_6O_2H_{10}$), 254 (100%, $M^+ - CH_4O - C_6O_2H_{10} - C_2H_4O_2$).

HRMS: ber. 460.3189, gef. 460.3189.

5 α -3,12-Diacetoxy-3-Keton **99**

$C_{29}H_{44}O_7$, 504.7 g/mol

100mg (0.24mmol) des Diols **90** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 2ml abs. Pyridin gelöst. 220 μ l (2.4mmol, 10eq) Acetanhydrid und 27mg (0.24mmol, 1eq) DMAP wurden zugegeben und der Ansatz 10 min. mit einem Leistungsprofil von 30 bis 270 Watt in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an und die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis beendet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die Phasen getrennt und die org. Phase nacheinander dreimal mit 1N Salzsäure, einmal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 99mg (82%) des Diacetats **99**.

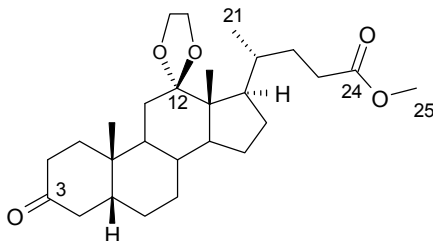
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 10.49 (q); 12.20 (q); 17.53 (q, 2x, Acetat); 21.40 (q); 22.94 (tr); 25.94 (tr); 27.14 (tr); 30.91 (tr); 30.96 (tr); 33.38 (tr); 34.64 (d); 35.18 (s, C-10); 36.61 (tr); 37.98 (tr); 39.74 (d); 39.99 (d); 40.99 (d); 43.39 (d); 44.11 (tr); 45.08 (s, C-13); 47.41 (d); 51.58 (q, C-25); 67.14 (d, C-7); 70.31 (d, C-12); 170.46 (s, Acetat); 170.51 (s, Acetat); 174.60 (s, C-24); 211.04 (s, C-3) ppm.

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.75 (s, 3H); 0.82 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 1.01 (s, 3H); 1.07 - 2.06 (m, 19H); 2.09 (s, 6H, Acetat). 2.14 - 2.44 (m, 5H); 3.66 (s, 3H, H-25); 4.96 (dtr, 1H, J = 3 Hz, J = 3 Hz, H-7); 5.07 (tr, 1H, J = 3Hz, H-12) ppm.

IR (KBr): ν = 2960(m), 2924 (m), 2872 (w), 1744 (s); 1712 (s), 1255 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (150°C) 504 (1%, M⁺), 444 (3%, M⁺ - C₂H₄O₂), 385 (96%, M⁺ - 2 x C₂H₄O₂), 269 (100%, M⁺ - 2 x C₂H₄O₂ - C₆O₂H₁₀).

HRMS: ber. 504.3087, gef. 504.3087.

5 β -3-Keto-12-Ketal **82**

$C_{27}H_{42}O_5$, 446.6 g/mol

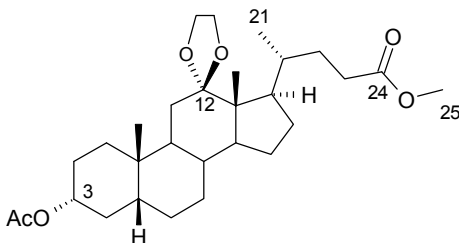
5g (11mmol) des Ketalalkohols **81** wurden in 100ml Methylchlorid gelöst und eine Mischung aus 5.3g (24.5mmol, 2.2eq) PCC, 5.3g Kieselgel und 2,1g (24.5mmol, 2.2eq) NaOAc bei RT zugegeben. Nach 4h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion an. Die Suspension wurde über eine kurze Säule filtriert (Essigester als Eluent) und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE lieferte 3.8g (78%) des Diketons **36**.

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.86 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 1.06 (s, 3H); 1.11 (s, 3H); 1.20 - 2.46 (m, 25H); 2.60 (q, 1H, 13Hz); 3.67 (s, 3H, H-25); 3.80 - 4.03 (m, 4H, Ketal) ppm.

IR (KBr): ν = 2928 (m), 2868 (m), 1736 (s), 1704 (s), 1444 (m), 1380 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (160°C) 446 (39%, M^+), 402 (84%, M^+ - CO_2), 384 (10%, M^+ - $C_2H_4O_2$), 269 (34%, M^+ - $C_2H_4O_2$ - $C_6O_2H_{10}$), 247 (100%).

HRMS: ber. 446.3032, gef. 446.3012.

5 β -3-Acetoxy-12-Ketal **82**

$C_{29}H_{46}O_6$, 490.69 g/mol

8.5g (19.0mmol) des 3-Acetoxy-12-ketons **60** wurden in 100ml Methylchlorid gelöst, 3.2ml (56.9mmol, 3eq) Ethylenglycol und 1.2g (6.3mmol, 0.3eq) p-TsOH dazugegeben. Diese Lösung wurde 8h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Apparatur wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Bicarbonatlösung und ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 7.1g (71%) des 12-Ketals **80**.

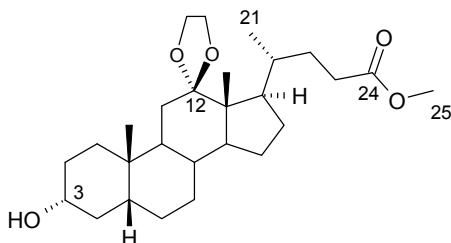
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 11.80 (q); 18.65 (q); 20.65 (q); 21.51 (q); 23.60 (tr); 25.94 (tr); 26.47 (tr); 27.01 (tr); 27.60 (tr); 29.84 (tr); 31.37 (tr); 32.14 (tr); 32.59 (tr); 32.82 (d); 34.37 (s, C-10); 34.98 (d); 35.04 (tr); 37.51 (d); 41.70 (d); 46.54 (d); 49.96 (s, C-13); 51.53 (q, C-25); 52.58 (d); 63.75 (tr, Ketal); 64.80 (tr, Ketal); 74.28 (d, C-3); 113.70 (s, C-12), 170.70 (s, Acetat); 174.76 (s, C-24) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.86 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.03 - 2.01 (m, 23H); 2.02 (s, 3H, H-Acetat); 2.15 - 2.53 (m, 3H); 3.67 (s, 3H, H-25); 3.84 - 4.04 (m, 4H, H-Ketal); 4.65 - 4.76 (m, 1H, H-3) ppm.

IR (CHCl₃): ν= 2952 (s), 2872 (m), 1724 (s), 1448 (m), 1364 (m), 1252 (s), 1028 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (110°C) 490 (41%, M⁺), 431 (34%, M⁺ - C₂H₃O₂), 369 (36%), 313 (59%).

5β-3-Hydroxy-12-Ketal **81**



C₂₇H₄₄O₅, 448.6 g/mol

2g (4.1mmol) des 12-Ketals **80** wurden in 50ml Methanol gelöst und 1ml konz. Salzsäure zugegeben. Nach 16h wurde die Lösung durch Zugabe von reichlich ges. Bicarbonatlösung beendet, das Methanol an einem Rotationsverdampfer abdestilliert und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels reinigte man das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelssäule mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE. Erhalten wurden 1.46g (80%) des 3α-Alkohols **81**

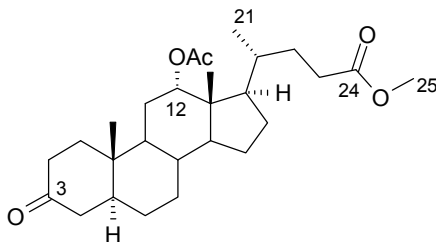
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ= 11.80 (q); 20.67 (q); 23.20 (q); 23.63 (tr); 26.06 (tr); 27.18 (tr); 29.82 (tr); 30.30 (tr); 31.34 (tr); 32.60 (d); 32.78 (tr); 34.36 (s, C-10); 35.00 (d); 35.36 (tr); 36.39 (tr); 37.49 (d); 38.20 (tr); 41.90 (d); 47.65 (d); 49.92 (s, C-13); 51.56 (q, C-25); 52.47 (d); 63.75 (tr, Ketal); 64.68 (tr, Ketal); 71.84 (d, C-3); 113.71 (s, Acetat); 174.89 (s, C-24) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.86 - 0.99 (m, 9H); 1.00 - 2.52 (m, 26H); 3.57 - 3.66 (m, 1H, H-3); 3.67 (s, 3H, H-25); 3.80 - 4.20 (m, 4H, Ketal) ppm.

IR (KBr): ν= 3432 (m), 2932 (s), 2864 (s), 1736 (s), 1708 (m), 1448 (m), 1376 (m), 1168 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (180°C) 449 (100%, M⁺), 431 (5%, M⁺ - H₂O), 405 (30%, M⁺ - CO₂), 387 (20%, M⁺ - H₂O - CO₂), 271 (44%, M⁺ - H₂O - CO₂ - C₆O₂H₁₀).

HRMS: ber. 448.3189, gef. 448.3189.

5 α -12-Acetoxy-3-Keton **74**

$C_{27}H_{42}O_5$, 446.6 g/mol

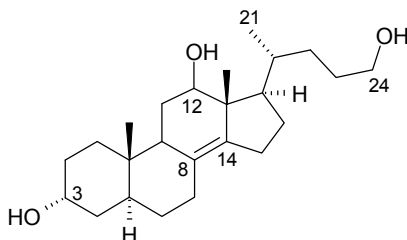
240mg (0.6mmol) des Alkohols **73** wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 5ml abs. Pyridin gelöst. 270 μ l (3.0mmol, 5eq) Acetanhydrid und 68mg (0.6mmol, 1eq) DMAP wurden zugegeben und der Ansatz 10 min. mit einem Leistungsprofil von 30 bis 270 Watt in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an und die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis beendet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die Phasen getrennt und die org. Phase nacheinander dreimal mit 1N Salzsäure, einmal mit ges. Bicarbonatlösung und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 233mg (88%) des 12-Acetats **74**.

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.76 (s, 3H); 0.81 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 0.99 (s, 3H); 1.00 - 2.00 (m, 22H); 2.06 (s, 3H, Acetat); 2.10 - 2.45 (m, 4H); 3.66 (s, 3H, H-25), 5.08 (tr, 1H, J = 3 Hz, H-12) ppm.

IR (KBr): ν = 2949 (m), 2872 (w), 1735 (s), 1449 (m), 1245 (s), 1030 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (180°C) 446 (1%, M^+), 386 (19%, M^+ - $C_2H_4O_2$), 271 (100%, M^+ - $C_2H_4O_2$ - $C_6H_{10}O_2$).

HRMS: ber. 446.3032, gef. 446.3036.

Triol **119**

$C_{24}H_{40}O_3$, 376.6 g/mol

50mg (0.13mmol) des 3,24-Diols **118** wurden in 1.5ml Methanol gelöst und bei RT unter Rühren 10mg (0.26mmol, 2.0eq) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 1h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die Reaktion wurde durch Verdünnen mit Wasser und Zugabe einiger Tropfen 2N NaOH und einigen Tropfen Wasserstoffperoxidlösung (35%) beendet. Das Methanol wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer abdestilliert und die verbliebene wäßrige Phase dreimal

mit Essigester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 38mg (69%) des Triols **119**.

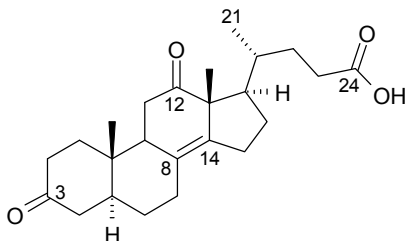
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.69 (s, 3H); 0.88 (s, 3H); 1.02 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 1.12 - 1.95 (m, 20H); 2.00 - 2.45 (m, 7H); 3.63 (tr, 2H, J = 7 Hz, H-24); 3.96 (s, 1H, H-3); 4.07 (tr, 1H, J = 3 Hz, H-12) ppm.

IR (CHCl₃): ν = 3617 (w), 3465 (w), 2932 (s), 1713 (m), 1602 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1230 (m), 1014 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (160°C) 376 (5%, M⁺), 358 (35%, M⁺ - H₂O), 343 (41%), 272 (100%, M⁺ - H₂O - C₅H₁₀O).

HRMS: ber. 376.2977, gef. 376.2979.

$\Delta^{8,14}$ -3,12-Diketosaure **120**



C₂₄H₃₄O₄, 386.5 g/mol

100mg (0.26mmol) des $\Delta^{8,14}$ -Diketons **109** wurden in 2ml einer 3:1 Mischung aus Methanol/Wasser gegeben und solange Methylenchlorid tropfenweise zugesetzt, bis sich das Edukt vollständig gelöst hatte. Dann wurden 31mg (1.3 mmol, 5eq) Lithiumhydroxid zugegeben und der Ansatz bei RT gerührt. Nach 90min. zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz an, die Lösung wurde durch Ansäuern mit 2N Salzsäure beendet. Die wäßrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert, mit ges. Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Erhalten wurden 96mg (95%) der Säure **120**.

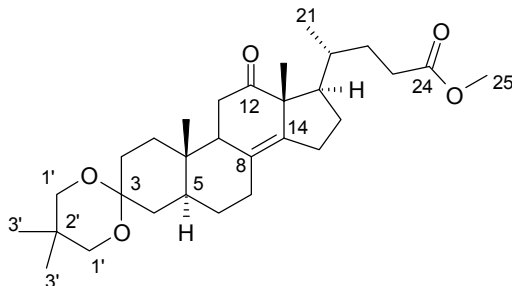
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 12.14 (q); 18.92 (q); 20.39 (q); 26.40 (tr); 26.90 (tr); 28.73 (tr); 29.27 (tr); 30.09 (tr); 31.30 (tr); 34.26 (d); 35.70 (tr); 37.33 (tr); 37.64 (s, C-10); 37.91 (tr); 44.46 (tr); 45.85 (d); 47.11 (d); 55.03 (d); 55.61 (s, C-13); 127.61 (s); 143.53 (s); 179.75 (s, C-24); 211.19 (s, C-3); 213.55 (s, C-12) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.89 (d, 3H, J = 6 Hz); 1.11 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.35 - 2.50 (m, 23H); 2.81 (tr, 1H, J = 12 Hz) ppm.

IR (KBr): ν = 3680 - 2420 (breit), 2960 (m), 2944 (m), 2872 (m), 1708 (s), 1452 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/e (190°C) 386 (100%, M⁺), 368 (38%, M⁺ - H₂O), 353 (50%, M⁺ - CH₃O), 285 (51%, M⁺ - C₅H₈O₂), 267 (96%, M⁺ - H₂O - C₅H₈O₂).

HRMS: ber. 386.2457, gef. 386.2459.

$\Delta^{8,14}$ -3-Ketal **123**

$C_{30}H_{46}O_5$, 486.7 g/mol

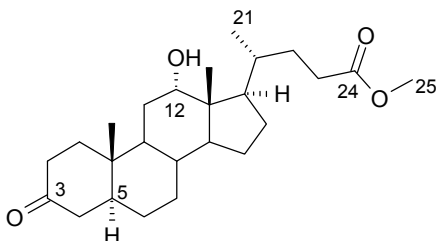
200mg (0.5mmol) des $\Delta^{8,14}$ -5 α -Diketons **109** wurden in 5ml 2,2,5,5-Tetramethyl-1,3-dioxan unter einer Argonatmosphäre suspendiert und unter heftigem Rühren solange tropfenweise Methylenchlorid zugegeben, bis sich das Edukt vollständig gelöst hatte. Ein Tropfen frisch destilliertes Bortrifluorid Etherat wurde zugegeben und bei RT 1h gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an und die Reaktion wurde durch Zugabe einiger Tropfen ges. Bicarbonatlösung beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Essigester verdünnt und nacheinander mit ges. Bicarbonatlösung und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Erhalten wurden 231mg (96%) des $\Delta^{8,14}$ -Monoketals **123** als weißer Feststoff.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.87 (d, 3H, J = 7 Hz, H-21); 0.89 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.01 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); 1.27 - 2.48 (m, 23H); 2.72 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 17 Hz); 3.42 - 3.59 (m, 4H, H-1'); 3.67 (s, 3H, H-25) ppm.

IR (KBr): ν = 2948 (s), 2868 (m), 1740 (s), 1708 (s), 1456 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (160°C) 486 (23%, M^+), 400 (3%, M^+ - $C_4H_6O_2$), 371 (14%, M^+ - $C_6H_{10}O_2$), 141 (100%, $C_8H_{13}O_2$).

HRMS: ber. 486.3345, gef. 486.3345.

5 α -12-Hydroxy-Keton **73** $C_{25}H_{40}O_4$, 404.60 g/mol

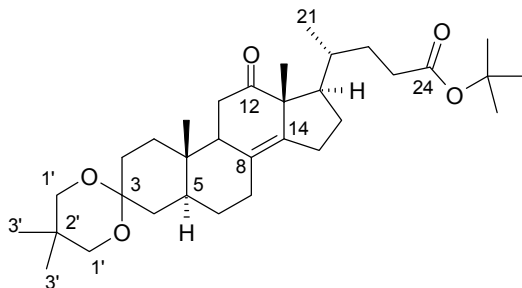
2.5g Raney Nickel W2 wurden einmal mit dest. Ethanol und zweimal mit abs. Ethanol gewaschen. Abschließend wurde der Metallschwamm noch dreimal mit p-Cumol gewaschen. Nun wurde 1g 24-Methyldeoxycholeat (2.5mmol) zusammen mit dem Raney-Nickel in 50ml p-Cumol gelöst und auf einem Sandbad 4h unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde abgekühlt und der Feststoff abfiltriert (Vorsicht, beim Trocknen entzünden sich Raney-Nickel Reste). Das Lösungsmittel des Filtrats wurde in einem Kugelrohr im Hochvakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE in seine Bestandteile aufgetrennt. Erhalten wurden 524mg (52%) des 5 α -Ketons **73** sowie 210mg (21%) des diastereomeren 5 β -Ketons.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.72 (s, 3H); 0.98 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 1.01 (s, 3H); 1.06 - 2.25 (m, 26H); 2.73 (tr, 1H, J = 15Hz); 3.67 (s, 3H, H-25); 4.04 (s, 1H, H-12) ppm.

IR (KBr): ν = 3456 (m), 2948 (s), 2868 (m), 1736 (s), 1704 (s), 1436 (m), 1192 (m), 1172 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (150 $^\circ\text{C}$) 404 (7%, M^+), 386 (10%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 355 (5%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{O}$), 271 (100%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$).

HRMS: ber. 404.2927, gef. 404.2943.

t-Butyl-3-Ketal **125**

$C_{33}H_{54}O_5$, 530.8 g/mol

1g (2.1 mmol) des Ketals **123** wurde in 20ml einer 3:1 Mischung aus Methanol/Wasser suspendiert und solange Methylenchlorid tropfenweise zugesetzt, bis sich das Edukt vollständig gelöst hatte. Dann wurden 349mg (10.3mmol, 5eq) Lithiumhydroxid zugegeben und der Ansatz bei RT gerührt. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz an, die Lösung wurde durch Ansäuern mit 2N Salzsäure beendet. Das ausgefallene Produkt wurde isoliert, in Aceton gelöst und über Magnesiumsulfat getrocknet. Erhalten wurden 943mg (95%) der Säure **124**. Diese wurde direkt unter einer Argon Schutzgasatmosphäre in 7ml abs. THF gelöst, 277 μ l (2.0mmol, 1eq) Triethylamin und 762 μ l (2.0mmol, 1eq) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid zugegeben und 30min. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel über dem ausgefallenen, weißen Feststoff wurde im Hochvakuum abgezogen und eine Lösung aus 233 μ l (4.0 mmol, 2eq) t-BuOH und 402mg (3.0mmol, 3eq) DMAP in 10ml abs. Toluol zugegeben und bei RT weitergerührt. Nach 2h zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz des Eduktes an und die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung und Verdünnen mit Essigester beendet. Die org. Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus PE/EE gereinigt. Erhalten wurden 435mg (41%) des t-Butylesters **125**.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.84 (d, 3H, J = 6 Hz, H-21); 0.89 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 1.00 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.10 - 1.40 (m, 14H); 1.44 (s, 9H, t-Butyl); 1.63 - 2.39 (m, 11H); 2.53 (tr, 1H, J = 12 Hz); 3.37 - 3.67 (m, 4H, H-1') ppm.

IR (KBr): ν = 2949 (s), 2867 (w), 1730 (w), 1706 (s), 1457 (m), 1367 (m), 1103 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/e (150°C) 530 (12%, M^+), 516 (7%), 457 (5%, M^+ - C_4H_9O), 141 (100%, M^+ - $C_8H_{13}O_2$).

HRMS: ber. 530.3971, gef. 530.3972.

VII Literaturverzeichnis

- [1] http://www.cancer.org/statistics/cff99/data/data_NewCaseSex.html, diese Daten basieren auf dem 1995 erstellten SEER Cancer Statistics Review: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>
- [2] G. Benz, „*Neue Ansätze zur Krebstherapie- Modulation des Zellzyklus*“; Skript zur Vorlesung (WS97/98), Universität Hannover
- [3] für eine genaue Beschreibung der Screeningmethode siehe: <http://dtp.nci.nih.gov/>
- [4] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, „*Wirkstoffdesign*“, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**
- [5] Y. Li, J.R. Dias, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 283
- [6] a) R.B. Silverman, VCH Weinheim, 1994, S. 285ff.
b) H. Bundgaard, Hrsg., „*Design of Prodrugs*“, Elsevier, Amsterdam **1985**
- [7] E. Mutschler, „*Arzneimittelwirkungen*“, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, **1986**, S. 246 ff.
- [8] unter dem Verteilungskoeffizienten P versteht man eine Stoffeigenschaft, die durch den Quotienten aus der Geschwindigkeitskonstanten des Transportes von Wasser in Octanol und der Geschwindigkeitskonstanten des Transportes von Octanol in Wasser
- [9] D. Tieves, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, 47, 409
- [10] G. Benz, „*Combinatorial Chemistry*“, Skript zur Vorlesung (SS 98), Universität Hannover
- [11] F. Balkenhol, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chemie* **1996**, 108, 2436
- [12] B. Carté, *Bioscience* **1996**, 46, 271
- [13] G.R. Pettit, C.L. Herald, D.L. Doubek, D.L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846
- [14] a) S. Kim, S.C: Sutton, C. Guo, T.G. Lacour, P.L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2056
b) T. G. LaCour, C. Guo, S. Bhandaru, M. R. Boyd, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 692
c) 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
d) G. R. Pettit, M. Inoue, Y. Kamano, D. L. Herald, C. Arm, C. Dufresne, N. D. Christie, J. M. Schmidt, D. L. Doubek, T. S. Krupa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2006
e) G. R. Pettit, J. Xu, M. D. Williams, N. D. Christie, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 52
- [15] 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)
- [16] S. Fukuzawa, S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4484; und darin aufgeführte Literatur
- [17] T. G. LaCour, C. Guo, S. Bhandaru, M. R. Boyd, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 692
- [18] A. Kramer, U. Ullmann, E. Winterfeldt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 2865
- [19] S. Fukuzawa, S. Matsunaga, N. Fusetani, *Tet. Lett.* **1995**, 51, 6707
- [20] H. Gutknecht, *Chem. Ber.* **1879**, 12, 2292

- [21] M. Drögemüller, R. Jautelat, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1669
- [22] M. Drögemüller, T. Flessner, R. Jautelat, U. Scholz, E. Winterfeldt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2811
- [23] S. C. Smith, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6379
- [24] C. H. Heathcock, S. C. Smith, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6828
- [25] C. Guo, S. Bhandaru, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10672
- [26] P. Bladon, W. McMeekin, I. A. Williams, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5727
- [27] R. Jautelat, E. Winterfeldt, A. Müller-Fahrnow, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 695
- [28] M. Drögemüller, „*Eine neue gelenkte Synthese unsymmetrischer Pyrazine*“, Dissertation, Universität Hannover, **1996**
- [29] T. Fleßner, „*Beiträge zur chemischen Diversität der Cephalostatine*“, Dissertation, Universität Hannover, **1999**
- [30] R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 1214
- [31] Diese Graphik zeigt Zielmolekülfragmente von A. Koch, M. Nawasreh, U. Yunus, H. Hilscher, T. Fleßner, E. Haak und U. Scholz
- [32] U. Scholz, „*Gelenkte Synthese unsymmetrischer Pyrazine*“, Diplomarbeit, Universität Hannover, **1996**.
- [33] F. Nakada, R- Osawa, K. Yamasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 34, 538
- [34] M. Kimura, M. Kawata, M. Thoma, A. Fujino, K. Yamazaki, T. Sawaya, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 1883
- [35] J. C. Eck, E.W. Hollingsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 65, 2986
- [36] J.W. Cornforth, I. Youhotsky Gore, *J. Biochem.* **1957**, 65, 94
- [37] M. Anastasia, M. Bolognesi, A. Fiecchi, G. Rossi, A. Scula, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2006
- [38] E. Caspi, W.L. Duax, J.F. Griffin, J.P. Moreau, T.A. Wittstruck, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2005
- [39] M. Anastasia, A. Manzochhi Soave, A. Scula, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1978**, 1131
- [40] M. Anastasia, A. Fiecchi, P. Gariboldi, G. Galli, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2528
- [41] L. Fieser, M. Fieser, „*Steroide*“, Verlag Chemie, Weinheim, **1961**, S. 121
- [42] a) A.J. Liston, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2105;
b) B. Berkoz, E.P. Chavez, C. Djerassi, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1323
c) L. Velluz, J. Valls, G. Nomine, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 185
- [43] G. Habermehl, P. Hammann, „*Naturstoffchemie*“, Springer Verlag Berlin, **1992**, S.59
- [44] Y.J. Abul-Hajj, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3380
- [45] I.J. Borowitz, L.I. Grossmann. *Tet. Lett.* **1962**, 11, 471
- [46] B. Dayae, G. Salen, B. Toome, G.S. Tint, S. Shefer, J. Padia, *Steroids* **1990**, 55, 233
- [47] a) H. Danielsson, A. Kallner, J. Sjövall, *J. Biol. Chem* **1963**, 238, 3846
b) Kallner, A., *Acta Chem. Scand.* **1967**, 21, 87
- [48] H.J. Karavolas, W.H. Elliott, S.L. Hsia, E.A. Doisy Jr., J.T. Matschiner, S.A. Thayer, E.A. Doisy, *J. Biol. Chem.* **1965**, 240, 1568
- [49] A.F. Hofmann, E.H. Mosbach, *J. Biol. Chem.* **1964**, 239, 2813
- [50] I. Björkhem, K. Einarsson, *Eur. J. Biochem.* **1971**, 18, 207
- [51] I. Björkhem, K. Einarsson, *Eur. J. Biochem.* **1970**, 13, 174

- [52] I. Björkhem, *Eur. J. Biochem.* **1968**, 8, 345
- [53] D.H.R Barton, C.R.A. Godfrey, J.W. Morzycki, W.B. Motherwell, S.V. Ley, *J. Chem. Soc. PT I* **1982**, 1947
- [54] M. Petrini, R. Ballini, E. Marcantoni, *Syn. Comm.* **1988**, 18, 847
- [55] G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619
- [56] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011
- [57] a) K. Miyamoto, N. Kubodera, E. Murayama, K. Ochi, T. Mori, I. Matsunaga, *Synth. Commun.* **1986**; 16, 513
b) M. Tohma, R. Mahara, H. Takeshita, T. Kurosawa, *Steroids* **1986**, 48, 331
- [58] a) H.J. Reich, J.M. Renga, I.L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434
b) H.J. Reich, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 22
- [59] D. Seebach, M. Teschner, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1601
- [60] P.A. Evans, J.M. Longmire, D.P. Modi, *Tet. Lett.* **1995**, 36, 3985
- [61] a) R.T. Blickenstaff, B. Orwig, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1377
b) L. F. Fieser, S. Rajagopalan, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5530
- [62] D. Kupfer, *Tetrahedron* **1961**, 15, 193
- [63] „Comprehensive Organic Synthesis - Reductions“, B.M. Trost (Hrsg.), Vol. 8, **1991**, Pergamon Press, Oxford
- [64] E.E. van Tamelen, M. Davies, M.F. Deem, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1965**, 71
- [65] a) J.L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100., 2226
b) J.L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *Chem. Comm.* **1978**, 601
- [66] Y.J. Abul-Hajj, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2730
- [67] R.S. Dhillon, R.P. Singh, D. Kaur, *Tet. Lett.* **1995**, 36, 1107
- [68] F. Camps, J. Coll, J. Guitart, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4603
- [69] O. Louis-Andre, G. Gelbard, *Tet. Lett.* **1985**, 26, 831
- [70] H. Laurent, P. Esperling, G. Baude, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1996
- [71] I. Ojima, T. Kogure, *Organometallics* **1982**, 1, 1390
- [72] a) Übersicht 1,4 Cuprat Additionen: B.H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, 41, 135
b) T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 537
c) T. Terasawa, T. Okada, T. Han, K. Itoh, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1992**, 27, 345
- [73] C. Einhorn, J. Einhorn, J.L. Luche, *Synthesis* **1989**, 787
- [74] K. Maruoka, H. Imoto, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4131
- [75] J. Fried, J.A. Edwards, „Organic Reactions in Steroid chemistry“, Vol. I, Van Nostrand Reinhold Company, New York, **1971**, 27ff.
- [76] Literaturrecherche im Beilstein Crossfire Reactions, Datenbank BS9901PR, 1. Quartal 1999
- [77] a) L.A. Paquette (Hrsg.) „Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis“, Vol. 6, John Wiley & Sons, Chichester **1995**
b) E.J. Corey, G. Schmidt, *Tet. Lett.* **1979**, 399
- [78] K.W. Bowers, R.W. Giese, J. Grimshaw, H.O. House, N.H. Kolodny, K. Kronberger, D.K. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2783

- [79] D.H.R. Barton, C.H. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3045
- [80] P.W. Rabideau, Z. Marcinow, *Org. React.* **1992**, 42, 1
- [81] R. Karaman, D.T. Kohlman, J.L. Fry, *Tet. Lett.* **1990**, 31, 6155
- [82] a) A. Bowers, H.J. Ringold, E. Denot, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 6115
 b) C.R. Engel, I.H. Ibrahim, D. Mukherjee, R. Szöghy, V.S. Salvi, *Heterocycles* **1989**, 28, 905
 c) M. N. Rao, M.A. McGuigan, X. Zhang, Z. Shaked, W.A. Kinney, M. Bulliard, B. Laboue, N.E. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4541
- [83] a) L.A. Paquette (Hrsg.) „*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*“, Vol. 5 und Vol. 7, John Wiley & Sons, Chicester **1995**
- [84] L. Anzalone, J.A. Hirsch, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2607
- [85] T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 152
- [86] A.W. Burgstahler, M.E. Sanders, *Synthesis*, **1980**, 400
- [87] P.J. Kocienski, „*Protecting Groups*“, Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, 125ff.
- [88] R. Brückner, „*Reaktionsmechanismen*“, Spektrum Verlag, Heidelberg **1996**
- [89] a) Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1610
 b) Wendler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4476
 c) Caspi, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 669
 d) Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223
- [90] C. Djerassi, A.J. Lemin, H. Martinez, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4885
- [91] a) S. Bernstein, R. Littell, J.H. Williams, *J. Og. Chem.* **1953**, 18, 1418
 b) H. J. Dauben, B. Löken, H.J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1359
- [92] a) J.W. de Leeuw, E.R. de Waard, T. Beetz, H.O. Huisman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, 92, 2557
 b) D. Becker, N.C. Brodsky, J. Kalo, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2557
- [93] H.L. Herzog, M.A. Jevnik, M.E. Tully, E.B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4425
- [94] L.A. Paquette, S. Borrelly, *J. Og. Chem.* **1995**, 60, 6912
- [95] M.G. Combe, H.B. Henbest, W.R. Jackson, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2467
- [96] H. Parnes, J. Pease, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 151
- [97] H: Hosoda, W. Takasaki, M.Miura, M. Tohkin, Y. Maruyama, T. Nambra, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4281
- [98] F. Chavez, S. Suarez, M.A. Diaz, *Syn. Comm.* **1994**, 24, 2325
- [99] C. Djerassi, W. Voelter, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 58
- [100] X. Zhu, E. Amouzou, S. McLean, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2447
- [101] J.M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 169
- [102] W.J. Suggs, S.D. Cox, R.H. Crabtree, J.M. Quirk, *Tet. Lett.* **1981**, 22, 303
- [103] a) H.L. Holland, D.H. Nguyen, N.M. Pearson, *Steroids*, **1995**, 60, 646
 b) S. Garai, S.B. Mahato, *Steroids*, **1997**, 62, 253
 c) H.L. Holland, S. Dore, W. Xu, F.M. Brown, *Steroids* **1994**, 59, 642
- [104] H.C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 567
- [105] a) S.V. Govindan, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2593
 b) M. Sasaki, T. Murae, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 536

- [106] a) P.L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *Org. Syn.*, **1990**, 69, 212
b) Z. Ma, J.M. Bobbit, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6110
- [107] P.E. Hamann, G.G. Habermehl, *Z. Naturforsch.* **1987**, 42b, 781
- [108] a) P. Welzel, H. Stein, T. Milkova, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2119
b) P. Welzel, B. Janssen, H. Duddeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 546
c) P. Welzel, H. Stein, *Tet. Lett.* **1981**, 22, 3385
- [109] a) W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 506
b) H.M.R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 597
- [110] N.H. Andersen, D.W. Ladner, *Syn. Comm.* **1978**, 8, 449
- [111] J. A. Marshall, M.W. Andersen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2766
- [112] Die Berechnung wurde mit dem Programm CS-MOPAC auf AM1 Niveau durchgeführt. Die Z-Matrix für den Aldehyd **55** ist im Anhang aufgeführt. Dabei wurde der gesamte Berechnungsdurchlauf in beide Richtungen durchgeführt und die erhaltenen Energiewerte gemittelt.
- [113] S.B. Adéoti, B. Charpentier, A. Montagnac, A. Chiaroni, C. Riche, M. Païs, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3717
- [114] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1
- [115] M. Vandewalle, J. van der Eycken, W. Oppolzer, C. Vulllioud, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4035
- [116] a) R.C. Cambie, S.E. Holroyd, P.S. Rutledge, P.D. Woodgate, *Tet. Lett.* **1993**, 34, 697
b) A. van der Gen, K. Wiedhaup, J.J. Swoboda, H.C. Dunathan, W.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2656
- [117] a) G.A. Olah, G.K.S. Prakash, R. Krishnamurthy, „*Advances in Silicon Chemistry*“, G.L. Larson (Hrsg.), JAI Press, **1991**, Vol. I
b) P.G. Williard, C.B. Fryhle, *Tet. Lett.* **1980**, 21, 3731
- [118] a) R. Breslow, M.A. Winnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3083
b) R. Breslow, P. Campell, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3085
c) neuste Übersicht zum Design von künstlichen Enzymen u.a. auf Basis des Remote Oxidation Prozesses: R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 146
- [119] R. Breslow, *Chemtracts – Org. Chem.* **1988**, 1, 333
- [120] a) R. Breslow, S. Baldwin, T. Flechtner, P. Kalicky, S. Liu, W.N. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3251
b) R. Breslow, P.J. Kalicky, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3540
- [121] P. Welzel, T. Milkova, K. Hobert, A. Ponty, D. Neunert, H. Klein, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4509
- [122] R. Breslow, D. Heyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2045
- [123] a) K. Orito, M. Ohto, H. Suginome, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 1074
b) P.A. Grieco, T.L. Stuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7799
- [124] R.J. Corcoran, *Tet. Lett.* **1976**, 317
- [125] a) R. Breslow, U. Maitra, D. Heyer, *Tet. Lett.* **1984**, 25, 1123
b) R. Breslow, U. Maitra, *Tet. Lett.* **1986**, 27, 3087
- [126] R. Breslow, R.J. Corcoran, B.B. Snider, R.J. Doll, P.L. Khanna, R. Kaleya, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 905
- [127] R. Wiechert, U. Kerb, M. Stahnke, P.E. Schulze, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 89

- [128] R. Breslow, A. Adams, M. Brandl, T. Guo, J. Hunger, *J. Lectures Heterocyclic Chem.* **1987**, 9, 43
- [129] a) J.A. Zderic, M.J. Kubitschek, W.A. Bonner, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 1635
 b) Plati; Strain; Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1273
- [130] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989
- [131] C.A. Hoeger, W.H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 268
- [132] R. Breslow, R. Corcoran, J.A. Dale, S. Liu, P. Kalicky, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1973
- [133] a) M.N. Mitra, W.H. Elliott, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 175
 b) M.N. Mitra, W.H. Elliott, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2814
- [134] R. Mozingo, *Org. Syn. - Col. Vol. 3*, John Wiley, London, **1955**, S. 181
- [135] Johnstone, Wilby, Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129
- [136] M.E. Deluca, A.M. Seldes, E.G. Gros, *Helv. Chim. Act.* **1986**, 69, 1844
- [137] R.M. Williams, L.K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4044
- [138] R. Gleiter, H. Zimmermann, W. Sander, M. Hauk, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2650
- [139] B. Dayal, K. Rao, G. Salen, *Steroids* **1995**, 60, 453
- [140] A. Koch, „Die Hecogenin-Cephalostatin-Route: Ein Weg aus dem Spiroketal-Dilemma“, Dissertation, Universität Hannover, **1999**
- [141] Dieser Zahlenwert wurde über den Unterschied zwischen den Bildungsenthalpien der entsprechenden $\Delta^{8,14}$ -Systeme **100** und **109** im Vergleich zu den entsprechenden Spiro- Intermediaten analog **112** (semiempirische Rechnung, AM1 Niveau) ermittelt
- [142] a) M.P. Bosch, F. Camps, J. Coll, A. Guerrero, T. Tatsuoka, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 773
 b) A. Müller. D. Weiß, R. Bechert, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 11
- [159] *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1970**
- [160] a) J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim **1996**
 b) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923
- [161] D. F. Shriver, *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, McGraw, New York, **1969**
- [162] J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano, *Organic Solvents, 4th Edition*, J. Wiley & Sons, New York **1986**

VIII Anhang

MOPAC Z-Matrix für Lumihecogenin 58

AM1 t=200000 GEO-OK NOINTER NOXYZ step=30 point=13
 Lumihecogenin 58: Berechnung der Rotationsbarriere
 um die steroidale 8,14 Bindung, U.Scholz

C	0000.0000	0	00000.0000	0	00000.0000	0	0	0	0	H	00001.0892	1	00111.1633	1	00072.0670	1	16	4	3
C	00002.5513	1	00000.0000	0	00000.0000	0	1	0	0	H	00001.0891	1	00111.2637	1	00192.5101	1	16	4	3
C	00001.5532	1	00089.8920	1	00000.0000	0	1	2	0	H	00001.0899	1	00110.1336	1	00313.1721	1	16	4	3
C	00001.5717	1	00113.6122	1	00331.4957	1	3	1	2	H	00001.0905	1	00109.4446	1	00091.9298	1	22	12	11
C	00001.5567	1	00089.3212	1	00359.2429	1	2	1	3	H	00001.0913	1	00109.5078	1	00211.1618	1	22	12	11
C	00001.5526	1	00110.8160	1	00156.2423	1	5	2	1	H	00001.0872	1	00111.5526	1	00330.6701	1	22	12	11
C	00001.5468	1	00109.8166	1	00170.0391	1	6	5	2	C	00001.5501	1	00115.3768	1	00243.1475	1	15	12	11
C	00001.5887	1	00109.7884	1	00170.1643	1	4	3	1	O	00001.4413	1	00112.9572	1	00233.4555	1	14	13	36
C	00001.5575	1	00112.4172	1	00054.6894	1	7	6	5	C	00001.4473	1	00108.3131	1	00139.2255	1	14	5	14
C	00001.5655	1	00115.4831	1	00060.4507	1	8	4	3	C	00001.5576	1	00106.9218	1	00201.9405	1	14	6	45
C	00001.5250	1	00108.1254	1	00181.4965	1	9	7	6	O	00001.4492	1	00106.6488	1	00085.1149	1	14	6	45
C	00001.3497	1	00128.8620	1	00074.5200	-1	11	9	7	C	00001.4436	1	00114.5950	1	00172.7183	1	14	8	46
C	00001.5113	1	00119.5214	1	00261.1032	1	11	9	7	C	00001.5516	1	00111.9899	1	00301.0177	1	14	9	48
C	00001.5490	1	00105.2879	1	00001.7230	1	13	11	12	C	00001.5479	1	00111.5913	1	00189.5753	1	14	7	46
C	00001.5122	1	00112.3263	1	00000.8418	1	12	11	13	H	00001.0909	1	00109.4445	1	00115.6954	1	15	12	11
C	00001.5658	1	00108.7254	1	00293.2558	1	4	3	1	C	00001.5543	1	00109.5131	1	00213.3686	1	14	4	15
H	00001.0974	1	00105.9638	1	00271.6535	1	5	2	1	C	00001.5510	1	00111.0647	1	00178.4051	1	15	0	49
H	00001.0941	1	00104.6422	1	00184.9898	1	8	4	16	H	00001.0942	1	00108.4378	1	00297.1415	1	15	0	49
C	00001.5094	1	00115.5407	1	00308.2077	1	10	8	9	H	00001.0891	1	00110.6504	1	00098.3824	1	14	4	15
H	00001.0492	1	00120.0732	1	00282.6032	1	19	10	8	H	00001.0938	1	00108.4756	1	00308.8490	1	14	7	46
O	00001.2306	1	00120.2855	1	00116.9052	1	19	10	8	H	00001.0902	1	00110.8937	1	00066.8130	1	14	7	46
C	00001.5085	1	00127.5818	1	00176.7826	1	12	11	13	H	00001.0916	1	00109.8162	1	00174.9046	1	15	1	47
H	00001.0951	1	00106.2406	1	00067.7703	1	9	7	6	H	00001.0921	1	00109.2235	1	00298.5192	1	15	1	47
H	00001.0916	1	00093.8977	1	00249.3590	1	1	2	5	H	00001.0906	1	00110.5043	1	00064.4173	1	14	9	48
H	00001.0928	1	00143.4544	1	00121.4379	1	1	2	5	H	00001.0925	1	00107.7364	1	00181.9618	1	14	9	48
H	00001.0932	1	00142.7763	1	00127.7388	1	2	1	24	C	00001.5508	1	00034.6734	1	00119.6381	1	2	1	24
H	00001.0906	1	00094.2718	1	00000.0344	1	2	1	24	O	00001.4371	1	00108.7353	1	00305.5819	1	16	3	27
H	00001.0919	1	00107.5976	1	00303.6546	1	3	1	24	H	00000.9812	1	00106.3787	1	00186.3182	1	16	4	63
H	00001.0935	1	00108.2245	1	00187.2494	1	3	1	24	H	00001.0939	1	00108.8065	1	00187.2808	1	16	3	27
H	00001.0927	1	00109.5218	1	00296.2168	1	6	5	17	H	00001.0913	1	00110.3662	1	00180.2701	1	15	4	50
H	00001.0908	1	00110.7318	1	00176.8536	1	6	5	17	H	00001.0913	1	00109.8058	1	00060.0064	1	15	4	50
H	00001.0910	1	00108.4815	1	00052.2300	1	7	6	30	H	00001.0917	1	00109.5798	1	00298.4614	1	15	3	44
H	00001.0931	1	00108.5068	1	00053.3858	1	7	6	31	H	00001.0901	1	00110.2828	1	00057.3155	1	15	3	44
H	00001.0919	1	00107.3663	1	00313.7173	1	10	8	18	H	00001.0912	1	00110.6151	1	00178.3870	1	15	3	44
H	00001.0901	1	00110.3387	1	00069.6336	1	10	8	18	H	00001.0913	1	00109.8107	1	00300.5254	1	15	4	50
H	00001.0909	1	00109.9850	1	00243.1425	1	13	11	12	H	00001.0893	1	00110.7875	1	00121.6309	1	13	11	12
H	00001.0915	1	00109.8977	1	00237.0182	1	14	13	11										

Danksagung

Ich möchte allen Mitarbeitern des Institutes und Freunden, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben, ganz herzlich bedanken. Besonders erwähnen möchte ich dabei die Cephalostatin-Mitstreiter Annette Brunck, Timo Fleßner, Rolf Jautelat und Mansour Nawasreh; das [4+2]-Team Jan-Dirk Arndt, Frank Nerenz, Frauke Schulz und Yung-Sing Wong und die Hoffmänner Oliver Gaertzen und Christian Stark.

Frau G. Haß danke ich für die nette Betreuung und Hilfe in allen organisatorischen und arbeitskreistechnischen Belangen.

Gedankt sei auch den zahlreichen Studenten, die mein Labor mit Wort und Tat erfüllten, allen voran Florian Battermann, Thomas (Likörchen) Frenzel, Jorma Haßfeld, Nora Hoffmann, Anne Köhler, Doris Kremzov, Markus Müller, Caren (Tank Girl) Norden, Oliver Papp und Florian Ullrich.

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

Bei Prof. H. Meyer möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bei der Organisation des Praktikums bedanken, Frau A. Mettig und Prof. H.M.R. Hoffmann danke ich für den unermüdlichen Einsatz bei der Organisation von Auslandsaufenthalten, was mir ein einjähriges Praktikum in Californien ermöglichte.

Herrn Dr. W. Boidol von der Schering AG danke ich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen eines gemeinsamen Projektes zu mikrobiologischen Reduktionen.

Herrn Dr. Beil von der Medizinischen Hochschule Hannover danke ich für die biologische Evaluation verschiedener bissteroidaler Pyrazine.

Meiner wunderbaren Familie danke ich für alles.

Lebenslauf

Name: Scholz, Ulrich Wilhelm
 Geboren: 6.8.1970 in Hannover
 Familienstand: verheiratet seit dem 19.12.1997 mit Silke Scholz, geb. Strüngmann, Tochter Sina, geb. 16.6.1998
 Eltern: Prof. Dr. Henner Scholz
 Barbara Scholz, geb. Kolb

Ausbildung:

1976 bis 1980 Grundschule Ingeln - Oesselse
 1980 bis 1982 Orientierungsstufe Rathausstraße, Laatzen
 1982 bis 1987 Gymnasium des Erich Kaestner Schulzentrums, Laatzen
 1987 bis 1988 Honeoye Falls - Lima High School, USA
 6/1988 Zuerkennung des High School Diploms des Staates New York, USA
 1988 bis 1990 Gymnasium des Erich Kaestner Schulzentrums, Laatzen
 5/1990 Abitur
 10/1990 Immatrikulation im Fach Chemie, Diplom
 9/1992 Vordiplom im Fach Chemie
 1993 bis 1994 Auslandsstudium an der Stanford University, USA, im Arbeitskreis von Prof. Paul A. Wender, Stanford University.
 2/1996 mündliche Diplomprüfung im Fach Chemie
 2/1996 bis 8/1996 Anfertigung der Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. E. Winterfeldt, Universität Hannover
 8/1996 Zuerkennung des Diploms im Fach Chemie
 seit 10/1996 Anfertigung der Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. E. Winterfeldt, Universität Hannover

Praktische Erfahrungen und Stipendien:

1990 bis heute Programmentwicklung, Installation, Pflege und EDV-Beratung im Institut für Rinderkrankheiten der Tierärztlichen Hochschule, Hannover
 1991 bis 1996 Übungsleiter des Zentrums für Hochschulsport, Hannover
 8/1993 bis 7/1999 Auslandsstipendium des DAAD
 6/1997 bis 7/1997 Forschungsprojekt am Chemie-Computer-Centrum, Erlangen (Zusammenarbeit mit Dr. T. Clark und Dr. R. Koch)
 8/1997 Teilnahme am Doktorandenkurs der BASF AG, Ludwigshafen
 2/1997 bis heute Angestellter des Fachbereiches Organische Chemie der Universität Hannover als Leiter des Großraumlabor für die Ausbildung im Hauptstudium