

Semisyntese von Calotropagenin und verwandten Herzglykosiden als potentielle Krebstherapeutika

Zur Erlangung des akademischen Grades einer

DOKTORIN DER NATURWISSENSCHAFTEN

(Dr. rer. nat.)

von der KIT-Fakultät für Chemie und Biowissenschaften

des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte

DISSERTATION

von

Sarah Assisi Isabella Al Muthafer, M.Sc.

aus Mannheim

1. Referent: Prof. Dr. Stefan Bräse

2. Referent: Prof. Dr. Joachim Podlech

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2022

„Wer sich nicht bewegt, spürt seine Fesseln nicht.“

Rosa Luxemburg

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom 01. Dezember 2018 bis 02. November 2022 am Institut für Organische Chemie (IOC) der Fakultät für Chemie und Biowissenschaften am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Bräse angefertigt.

Hiermit versichere ich, Sarah Assisi Isabella Al Muthafer, die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet, sowie Zitate kenntlich gemacht zu haben. Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität eingereicht.

INHALTSVERZEICHNIS

1. KURZZUSAMMENFASSUNG.....	1
2. EINLEITUNG	3
2.1 STEROIDE – AUFBAU, NOMENKLATUR UND EINTEILUNG	3
2.2 HERZGLYKOSIDE.....	8
2.2.1 Allgemeines, Struktur & Vorkommen	8
2.2.2 Calotropin – ein Herzglykosid aus den Seidenpflanzengewächsen.....	11
2.2.3 Biologische Wirkungsweise der Herzglykoside	14
2.3 BIOSYNTHESE VON STEROIDEN.....	20
2.4 TOTAL – UND SEMISYNTHESEN VON CARDENOLIDEN	25
3. ZIELSETZUNG.....	35
4. HAUPTTEIL	37
4.1 ARBEITEN ZUR ZUCKER-STEROID-VERKNÜPFUNG	37
4.1.1 Optimierung der Glykosylierungsreaktion.....	37
4.1.2 Aufbau einer Ulosylbromidbibliothek.....	48
4.1.3 Synthese C-17 funktionalisierter steroidalere Aglykone.....	53
4.1.4 Synthese weiterer Steroidglykoside	60
4.2 STEREOSELEKTIVE EINFÜHRUNG DER 14 β -HYDROXYLGRUPPE IM RAHMEN DER SEMISYNTHESE DES HERZGLYKOSIDS UZARIGENIN	63
4.2.1 Reaktionsoptimierung der MUKAIYAMA-Oxidation.....	68
4.2.2 Finalisierung der Semisynthese von Uzarigenin	71
4.3 SEMISYNTHESE VON CALOTROPAGENIN	76
4.3.1 Strategien zur Oxidation der C-19 Position.....	77

4.3.2 Kombination der elaborierten Synthesestrategien für die Semisynthese von Calotropagenin	80
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	95
6. EXPERIMENTELLER TEIL	105
6.1 ALLGEMEINES.....	105
6.1.1 Analytik und Geräte.....	105
6.1.2 Präparatives Arbeiten.....	110
6.1.3 Lösungsmittel und Reagenzien	111
6.2 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG DER VERBINDUNGEN.....	113
6.2.1 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.1 (Arbeiten zur Zucker-Steroid- Verknüpfung).....	113
6.2.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.2 (Stereoselektive Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe im Rahmen der Semisynthese des Herzglykosids Uzarigenin)	183
6.2.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.3 (Semisynthese von Calotropagenin)	196
6.3 KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN	219
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	223
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	227
9. ANHANG	239
9.1 DANKSAGUNG.....	239

1. KURZZUSAMMENFASSUNG

Naturstoffe dienen häufig als Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Therapeutika und nehmen daher eine fundamentale Rolle in der pharmazeutischen Chemie ein. Die zur Naturstoffklasse der Steroide zählenden Herzglykoside werden schon lange zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt. Neuere Erkenntnisse zeigen zudem das Potential dieser Naturstoffklasse als Krebstherapeutika auf, sodass die Entwicklung von Synthesestrategien zum Aufbau dieser interessanten Verbindungsklasse von herausragender Bedeutung ist.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die abschließende Entwicklung der ersten Semisyntese des Herzglykosids Calotropin zu weiten Teilen realisiert werden. Ausgehend von den preiswerten und kommerziell erhältlichen Startmaterialien *epi*-Androsteron und Methyl- α -D-glucopyranosid wurde die Erschließung der gewählten Leitstruktur Calotropin in 19 Stufen angestrebt. Im Zuge der ersten 17 Stufen gelang durch die Darstellung des Steroidbausteins ausgehend von *epi*-Androsteron die erste Synthese von Calotropagenin. Die Strategien zur Implementierung der dafür benötigten Funktionalitäten wurden zunächst an Modellsystemen elaboriert. In diesem Zusammenhang konnte die stereoselektive Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe über eine MUKAIYAMA-Oxidation etabliert werden, während die stereoselektive Installation des Butenolidrings über eine STILLE-Kreuzkupplung mit anschließender selektiver Hydrierung der C-16/C-17 Doppelbindung erfolgte. Das für die Inkorporation dieser charakteristischen Herzglykosidfunktionalitäten gewählte Modellsystem erlaubte überdies die Synthese des Cardenolids Uzarigenin sowie dessen C-17-Epimers *allo*-Uzarigenin ausgehend von *epi*-Androsteron in neun beziehungsweise sieben Stufen. Für die Funktionalisierung der C-19 Position und den Aufbau der zur Anknüpfung des Glykobausteins erforderlichen 2 α ,3 β -*trans*-Diol-Struktureinheit am A-Ring konnte auf Vorarbeiten zurückgegriffen werden, welche die Adressierung der C-19 Methylgruppe über eine gerichtete C-H Aktivierung innerhalb einer Hypiodit-Reaktion vorsahen. Durch eine Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten nach der sich anschließenden Ringöffnungsreaktion des gebildeten Furanrings das *trans*-Strukturmotiv am A-Ring sowie die Sauerstoffunktionalität an C-19 generiert werden. Die selektive Oxidation der primären Hydroxylfunktion an C-19 wurde durch Verwendung von IBX als Oxidationsmittel ermöglicht. Die Darstellung des für die Komplettierung der Semisyntese von Calotropin benötigten Zuckerbausteins als Ulosylbromid konnte ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid nach Defunktionalisierung der 4- und 6-Position in sechs Stufen vollführt werden. Die Glykosylierungsreaktion zum Aufbau der dioxanoiden Zucker-Steroid-Verknüpfung wurde in dieser Arbeit erfolgreich

an einem Modellsystem ausgearbeitet und sollte daher in einem abschließenden Schritt auf die Semisynthese von Calotropin übertragen werden können.

Zudem wurden für den Aufbau einer Steroidglykosidbibliothek mit einfachen und dioxanoid verknüpften Zuckerkomponenten neben der 4,6-Didesoxyzuckerspezies weitere Ulosyl- bzw. Glykosylbromide sowie an C-17 unterschiedlich derivatisierte steroidale Aglykone dargestellt und exemplarisch verknüpft.

Die Modularität des semisynthetischen Ansatzes ermöglicht eine gezielte Adaption der biologischen Aktivität, wodurch ein wertvoller Beitrag zum besseren Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung dieser Verbindungsklasse geleistet werden kann.

2. EINLEITUNG

Krebserkrankungen stellen zur gegenwärtigen Zeit eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland dar. Nahezu ein Viertel aller Sterbefälle konnte im Jahr 2020 auf ein Krebsleiden zurückgeführt werden, wobei nur Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, denen rund ein Drittel aller Verstorbenen erlag, mehr Todesfälle verursachten. Am häufigsten wurden dabei bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane diagnostiziert, darunter vor allem Bauchspeicheldrüsenkrebs und Dickdarmkrebs.^[1,2] Aus diesem Grund ist die Entwicklung neuartiger, besonders selektiver Therapeutika höchst relevant. Schon seit Anbeginn fand der Mensch in der Natur in Form von Heilpflanzen wichtige Ressourcen zur Behandlung verschiedenster Leiden.^[3] Auch heute noch ist Naturstoffen eine überragende Bedeutung in der Wirkstoffentwicklung inhärent. So besteht rund die Hälfte der auf dem Markt verfügbaren Arzneimittel aus Naturstoffen, von ihnen abgeleiteten Strukturen oder ihren Mimetika.^[4] Naturstoffe lassen sich dabei in verschiedene Klassen kategorisieren, von denen die Klasse der Steroide aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Funktionen von besonderem Interesse ist. Die zu den Steroiden zählende Gruppe der Herzglykoside wird aufgrund ihrer spezifischen Wirkung auf die Herzmuskelzellen schon lange als Therapeutikum zur Behandlung von Herzerkrankungen eingesetzt.^[5] In den letzten Jahrzehnten rückte jedoch eine neue potentielle Anwendungsmöglichkeit der Herzglykoside als Krebstherapeutika vermehrt in den Fokus der Forschung, sodass eine synthetische Erschließung dieser Verbindungsklasse aufgrund ihres komplexen Aufbaus nicht nur von wissenschaftlichem Interesse ist, sondern auch einen bedeutenden Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapeutika darstellt.^[6-8]

2.1 Steroide – Aufbau, Nomenklatur und Einteilung

Steroide bestehen aus einem charakteristischen tetrazyklischen Ringgerüst, welches ein hydriertes Phenanthrenringsystem und einen daran kondensierten Cyclopentanring beinhaltet und als Steran bezeichnet wird.^[5,9,10] Nach der *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) werden die Ringe mit den Buchstaben A – D benannt, während das Kohlenstoffgrundgerüst nummeriert wird (Abbildung 1).^[11] Häufig wird das Grundgerüst durch eine oder zwei sogenannte anguläre Methylgruppen ergänzt, die sich an den Positionen C-10 und C-13 befinden, wie Abbildung 1 ebenfalls entnommen werden kann.^[5,12] Bei einer Methylgruppe an C-13 wird das Grundgerüst Estran genannt. Befinden sich beide anguläre Methylgruppen am Ringsystem, wird dieses Androstan genannt.^[11]

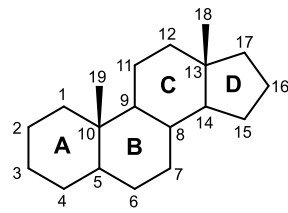


Abbildung 1: Nummerierung und Ringbenennung des charakteristischen tetrazyklischen Steroidgrundgerüsts nach IUPAC.

Die Ringe A und B können *cis* oder *trans* verknüpft sein, wohingegen die Ringe B und C stets *trans* verknüpft sind. Für die Ringe C und D liegt in den meisten natürlich vorkommenden Steroiden ebenfalls eine *trans*-Verknüpfung vor. Eine Ausnahme bilden die sogenannten Herzglykoside, auf die im Verlauf dieser Arbeit noch näher eingegangen wird und die eine *cis*-Verknüpfung der C und D Ringe innehaben.^[5] Bei der häufig vorkommenden *all-trans*-Verknüpfung des Ringsystems ist das starre Steroidgrundgerüst weitestgehend flach, während es bei einer *cis*-Verknüpfung der A/B- und C/D-Ringe, die häufig bei den Herzglykosiden auftritt, eine gebogene Form annimmt (Abbildung 2).^[13–15]

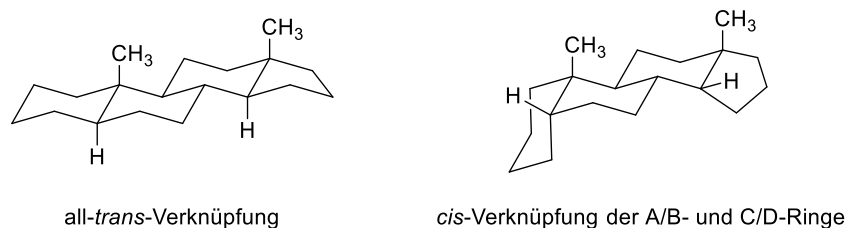


Abbildung 2: Zwei mögliche Verknüpfungsmuster der Ringe des Steroidgrundgerüsts.

Substituenten, die sich wie die beiden angulären Methylgruppen oberhalb der Molekülebene befinden, werden als β -ständig bezeichnet, solche die unterhalb der Molekülebene liegen als α -ständig.^[5,9,10,12,14] Zudem werden noch weitere Präfixe verwendet, um spezifische Modifikationen am Grundgerüst bezeichnen zu können, so bezieht sich das Präfix *Nor*- auf das Fehlen eines C-Atoms, das Präfix *Homo*- kennzeichnet ein zusätzliches C-Atom und Ringspaltungen werden mit dem Präfix *Seco*- versehen.^[5] Das wohl bekannteste Secosteroid ist das Vitamin D₃, welches durch eine UV-Licht induzierte Ringspaltung der C-9/C-10 Bindung gebildet wird.^[13] Wie am Beispiel des Vitamin D₃ schon erahnt werden kann, zählen Steroide zu den wichtigsten Naturstoffklassen. Sie kommen in Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen vor und lassen sich aufgrund ihrer biologischen Wirksamkeit und ihrer Struktur in verschiedene Klassen einteilen (Abbildung 3).^[5,16] Zu der Steroidklasse der Sterine, die sich

durch eine β -ständige Hydroxylgruppe an C-3 auszeichnen, zählt eines der bekanntesten und mengenmäßig am häufigsten vorkommenden Steroide in tierischen Lebewesen – das Cholesterin (**1**).^[9,12] Das erstmals 1775 aus der Galle isolierte Cholesterin (**1**) ist ein wichtiger Bestandteil tierischer Zellmembranen, bei welchen es aufgrund seiner im Vergleich zu anderen Membranlipiden rigiden Struktur als primärer Regulator der Membranfluidität fungiert.^[5,13,14] Obwohl es selbst keine physiologische Aktivität aufweist, nimmt Cholesterin (**1**) eine herausragende Stellung in tierischen Organismen ein, da es als biosynthetischer Vorläufer aller weiteren Steroide dient.^[5,12] Eine der Klassen, welche in tierischen Organismen aus Cholesterin (**1**) hervorgeht, sind die Steroidhormone, die sich aufgrund ihrer Wirkungsweise in fünf Unterklassen einteilen lassen: Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Androgene, Östrogene und Gestagene.^[12-14] Die in der ungefähr sechs Gramm schweren menschlichen Nebennierenrinde gebildeten Corticoide (lat. *cortex* = Rinde) weisen als strukturelle Charakteristika allen voran die sich an C-3 befindliche konjugierte Ketogruppe sowie die Keto- und Hydroxyfunktion in der C-17 Seitenkette auf.^[5,9,17,18] Glucocorticoide, wie das aufgrund seiner stark entzündungshemmenden und antiallergischen Wirkung heutzutage häufig verwendete Cortison (**2**), beeinflussen vor allem den Kohlenhydratstoffwechsel, indem sie die Gluconeogenese und Glykogensynthese fördern. Daneben greifen sie aber auch in den Protein- und Fettstoffwechsel ein, indem sie den Abbau von Proteinen und Fetten steigern.^[12-14] Das Mineralocorticoid Aldosteron (**3**) beeinflusst hauptsächlich den Mineral- und Wasserhaushalt, was vor allem durch die Förderung der Na⁺-Ionen Retention und der Ausscheidung von K⁺-Ionen und H⁺-Ionen in der Niere erfolgt und letztendlich zu einer Erhöhung des Blutvolumens und des Blutdrucks führt.^[12,14,16]

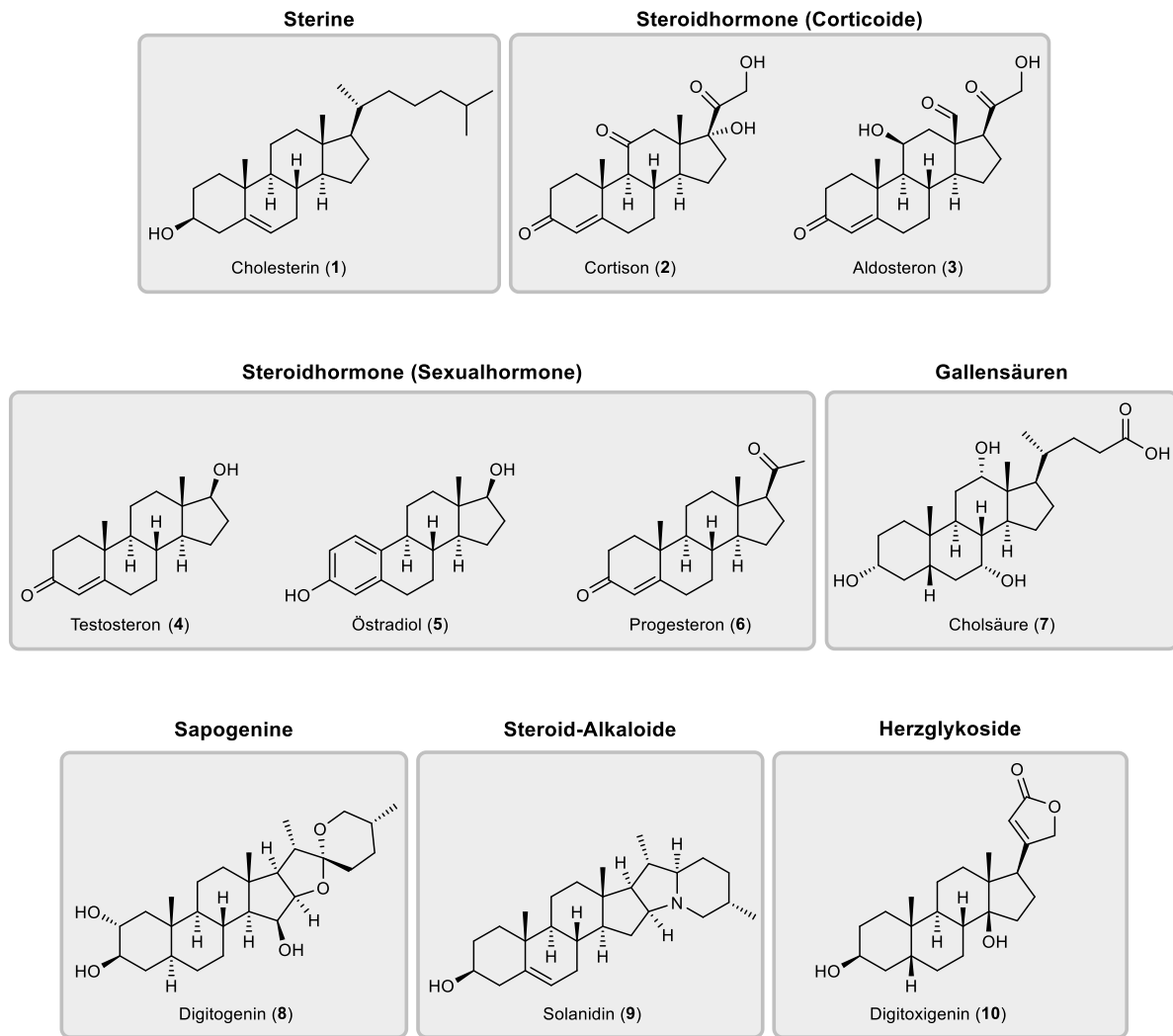


Abbildung 3: Die verschiedenen Klassen der Steroide mit jeweiligen Beispielmolekülen.

Die drei restlichen Unterklassen der Steroidhormone (Androgene, Östrogene und Gestagene) werden auch als Sexualhormone bezeichnet. Testosteron (4) zählt zu den oft als „männliche“ Sexualhormone bezeichneten Androgenen, welche hauptsächlich in den Hoden produziert werden und vor allem für die Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale sowie für das Muskelwachstum verantwortlich sind. In geringen Konzentrationen kommen Androgene aber auch in weiblichen Organismen vor.^[10,12,14] Die mit einem aromatischen A-Ring ausgestatteten Östrogene, auch „weibliche“ Sexualhormone genannt, werden hauptsächlich in den Eierstöcken produziert und sind für die Ausbildung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale und zusammen mit dem Gestagen Progesteron (6) auch für die Regulation des Menstruationszyklus verantwortlich. Wie schon im Falle der männlichen Sexualhormone, kommen Östrogene wie Östradiol (5) in geringen Mengen auch in männlichen Organismen vor, wo sie als Antagonisten der Androgene wirken.^[9,12,14] Die Gestagene, zu denen das Progesteron (6) zählt, werden auch oft als Schwangerschaftshormone

bezeichnet, da sie die Gebärmutter für die Einnistung der befruchteten Eizelle vorbereiten und für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft verantwortlich sind.^[9,10,12,14,17] Zudem stellt Progesteron (**6**) nach der Umwandlung ausgehend von Cholesterin (**1**) den Ausgangspunkt für die Biosynthese aller anderen, zuvor erwähnten Steroidhormone dar.^[14,16]

Eine weitere Hauptklasse der Steroide sind die Gallensäuren, welche in der Leber synthetisiert werden und sich strukturell durch eine Carboxygruppe in der C-17 Seitenkette sowie eine *cis*-Verknüpfung der A- und B-Ringe auszeichnen.^[9,12,16] Die menschliche Leber stellt ungefähr 0.5 – 1 L Gallenflüssigkeit pro Tag her.^[17] Die in der Gallenblase gespeicherten Gallensäuren, zu denen die Cholsäure (**7**) zählt, kommen jedoch nicht in freier Form vor, sondern liegen als Konjugate mit Glycin und Taurin vor.^[5,9,13,16–18] Bei der Verdauung werden sie mit den anderen Bestandteilen des Gallensekrets in den Zwölffingerdarm ausgeschüttet, wo sie aufgrund ihrer amphipathischen Eigenschaften als Detergenzien wirken und Nahrungsmittelfette solubilisieren sowie zu der Aktivierung von Lipasen beitragen.^[5,12–14,16,18]

Darüber hinaus kommen Steroide als sogenannte Saponine vor, wobei es sich hierbei allgemein um Glykoside hydrophober Alkohole handelt, deren Name sich von ihren stark schaumbildenden Eigenschaften ableitet (lat. *sapo* = Seife).^[5,17] Sie werden bei Ureinwohnern in Afrika und Südostasien als Hilfsmittel zum Fischfang eingesetzt, da Fische schon durch sehr geringe Mengen saponinhaltiger Pflanzen betäubt werden und an die Wasseroberfläche kommen. Der spätere Verzehr der Fische ist für den Menschen unbedenklich. Zudem finden Saponine bei der Thrombosebehandlung Verwendung, da sie in geringen Dosen hämolytisch wirken.^[5,16,17] Die Steroid-Saponine weisen meist eine Spiroketal-Gruppe auf, die mit den Kohlenstoffatomen C-16 und C-17 des Steroidgrundgerüsts verbunden ist, sowie eine 3β -Hydroxylgruppe, über welche die Verknüpfung mit der Zuckerkomponente erfolgt.^[17,18] Als Sapogenin wird das Aglykon der Saponine bezeichnet, womit folglich auf den reinen Steroidkörper ohne Glykosidteil verwiesen wird.^[5,17,18] Abbildung 3 kann als Beispiel für ein Sapogenin das Digitogenin (**8**) entnommen werden, welches trotz seiner Herkunft aus dem roten Fingerhut (*Digitalis purpurea*) im Gegensatz zu den aus der gleichen Pflanze stammenden Herzglykosiden nicht herzaktiv ist.^[5,9,18] Im gleichen Atemzug mit den Saponinen wird oft die Steroidklasse der Steroid-Alkaloide erwähnt, die ebenfalls häufig als Glykoside vorliegen und sich durch N-Heterozyklen am Steroidgerüst auszeichnen.^[5,9,17] Sie kommen vor allem in Nachtschattengewächsen wie der Tomate und der Kartoffel vor, in deren Blättern und unreifen Früchten zum Beispiel das Steroid-Alkaloid Solanin zu finden ist.^[5,16–18] Dieses wirkt als natürliches Insektizid, macht Pflanzenteile mit hohem Solaningehalt jedoch auch für den Menschen giftig.^[5,16–18] Die Struktur des Solanidins (**9**), dem Aglykon des Solanins, ist ebenfalls in Abbildung 3 dargestellt. Nicht zu vergessen ist an dieser Stelle die bereits erwähnte Steroidklasse der Herzglykoside, für die

der wohl bekannteste Vertreter Digitoxigenin (**10**) in Abbildung 3 zu sehen ist und auf welche im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

2.2 Herzglykoside

2.2.1 Allgemeines, Struktur & Vorkommen

Die ersten Berichte über die Verwendung von herzglykosidhaltigen Heilpflanzen stammen aus dem alten Ägypten, wo schon im ca. 1550 v. Chr. entstandenen Papyrus Ebers über die heilenden Eigenschaften der Meerzwiebel berichtet wurde.^[7,19–21] Traditionell wurden Herzglykoside seither unter anderem als Pfeilgift, Abtreibungsmittel, Brechmittel, Diuretika und Herzstärkungsmittel eingesetzt.^[7] Der Einsatz als Herzstärkungsmittel, der dieser Steroidklasse nicht nur ihren Namen verlieh, sondern auch zur ihrer heutigen Bekanntheit beitrug, wurde von dem britischen Arzt und Naturwissenschaftler WILLIAM WITHERING initiiert, der in seiner 1785 publizierten Monographie den medizinischen Nutzen des roten Fingerhuts (*Digitalis purpurea*) zur Behandlung von Ödemen, die als Folge von Herzinsuffizienz auftreten, beschrieb.^[6,7,20,22–24] 1875 gelang dem deutschen Chemiker OSWALD SCHMIEDEBERG die erste Isolation des im roten Fingerhut (*Digitalis purpurea*) vorkommenden Herzglykosids Digitoxin (**16**), dessen Summenformel 1928 von ADOLF WINDAUS bestimmt werden konnte.^[20,25–27] Bis zur vollständigen Strukturaufklärung des Digitoxins (**16**) sollten jedoch noch mehr als drei Jahrzehnte vergehen. Diese konnte durch die Arbeiten von JACOBS und LICHTI 1962 finalisiert werden. JACOBS gelang dabei die Strukturbestimmung des Aglykons Digitoxigenin (**10**), während LICHTI den Aufbau der angeknüpften Zuckerspezies entschlüsselte.^[25,28,29] Heutzutage sind die Strukturen etlicher weiterer Herzglykoside bekannt, sodass generelle Strukturmerkmale abgeleitet wurden. Darunter fällt die charakteristische β -Hydroxylgruppe an C-14, aus der eine *cis*-Verknüpfung der C- und D-Ringe folgt und die in Kombination mit der häufig vorkommenden *cis*-Verknüpfung der A- und B-Ringe zu einer gebogenen „U-Form“ führt.^[9,17] Eine Ausnahme bilden die in den Seidenpflanzengewächsen (Asclepiadoideae) vorkommenden Herzglykoside, welche häufig eine *trans* A/B-Ring Verknüpfung aufweisen und denen, aufgrund ihrer Bedeutung für diese Arbeit, ein separates Unterkapitel (siehe 2.2.2) gewidmet ist. Zudem liegen Herzglykoside in der Natur häufig in glykosidischer Form vor, wobei die Zuckerkomponente wie bei den zuvor beschriebenen Saponinen und Steroid-Alkaloiden meist über eine an C-3 vorliegende β -Hydroxylgruppe an das Aglykon gebunden ist. Die angeknüpften Zuckerspezies sind strukturell sehr divers und können aus bis zu fünf Zuckereinheiten bestehen. Diese sind meist unverzweigt und bauen sich oft aus 6-Desoxy- und

2,6-Didesoxyzuckern auf.^[19,22,30–32] Zu den dort am häufigsten vorkommenden Glykosiden zählen D-Digitoxose (**11**), D-Digitalose (**12**), D-Glucose (**13**), D-Galactose (**14**) sowie der 6-Desoxyzucker L-Rhamnose (**15**) in den jeweiligen Pyranoseformen.^[6,8,33]

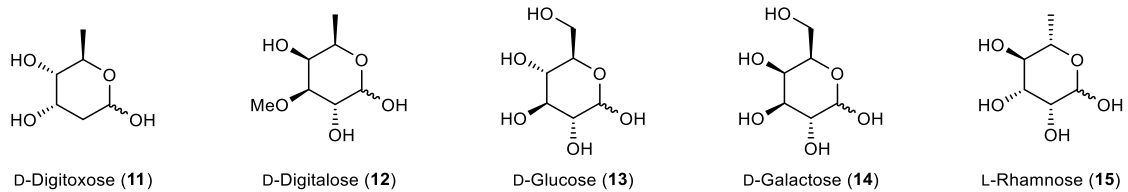


Abbildung 4: Struktur häufig in Herzglykosiden vorkommender Zuckerbausteine.

Obwohl die Zucker selbst nicht für die biologische Wirkung der Herzglykoside verantwortlich sind, beeinflussen sie das pharmakodynamische und pharmakokinetische Profil dieser Steroidklasse maßgeblich. Die freien Aglykone werden deutlich schneller absorbiert und metabolisiert, sodass ihre Wirkung zwar schnell, aber auch kurz anhaltend ist. Die angehängten Zucker erhöhen die Löslichkeit der Herzglykoside, verbessern deren Verteilung und beeinflussen durch Steuerung der Bindungsaffinität auch die Wirksamkeit der Verbindung.^[6,33–36] Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere 6-Desoxymonosaccharide wirksamer sind als ihre 6-CH₂OH Analoga und die Aktivität von Monosacchariden, zu Disacchariden, zu Trisacchariden bis hin zum freien Aglykon stetig abnimmt.^[35,36]

An C-17 verfügen die herzaktiven Steroide darüber hinaus über einen ungesättigten Lactonring, wobei sich in Abhängigkeit von der Größe des Lactonrings zwei Unterklassen unterscheiden lassen: Im Falle eines einfach ungesättigten fünfgliedrigen Lactonrings wird von Cardenoliden gesprochen, während sich die sogenannten Bufadienolide durch einen zweifach ungesättigten sechsgliedrigen Lactonring an C-17 auszeichnen.^[5,9,17,18] In Abbildung 5 befinden sich einige Beispiele für bekannte Cardenolide und Bufadienolide, darunter auch das zuvor erwähnte Cardenolid Digitoxin (**16**), dessen Aglykon Digitoxigenin (**10**) bereits in Abbildung 3 zu sehen war, sowie das in der Meerzwiebel vorkommende Bufadienolid Scillaren A (**19**).

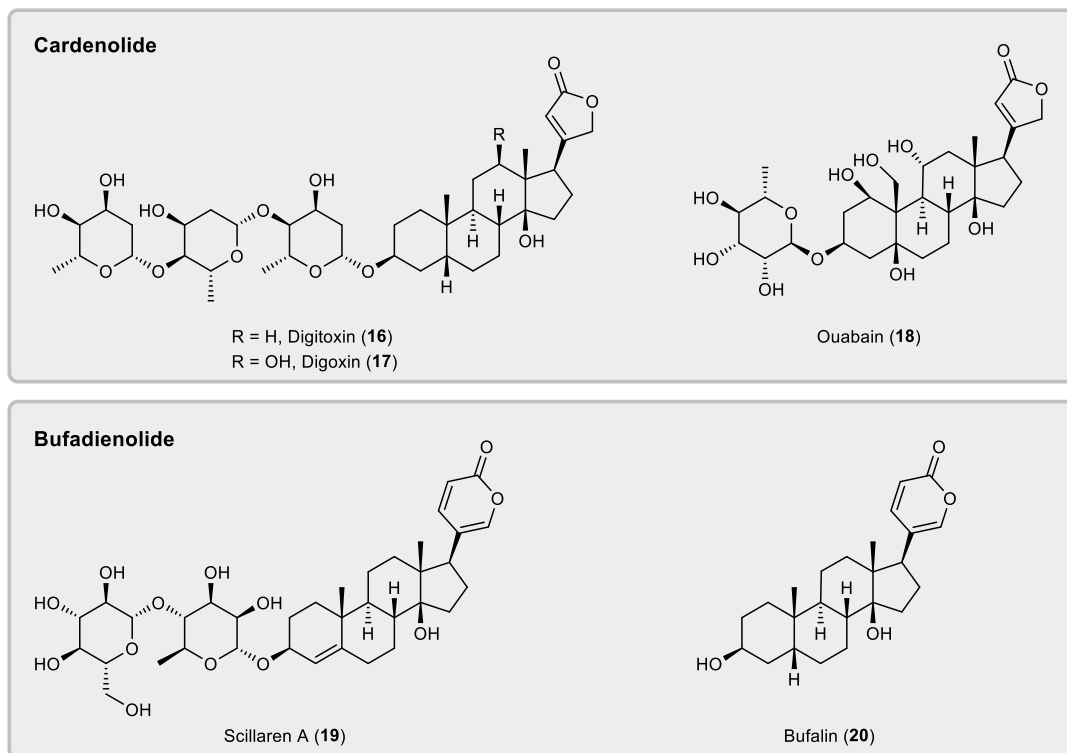


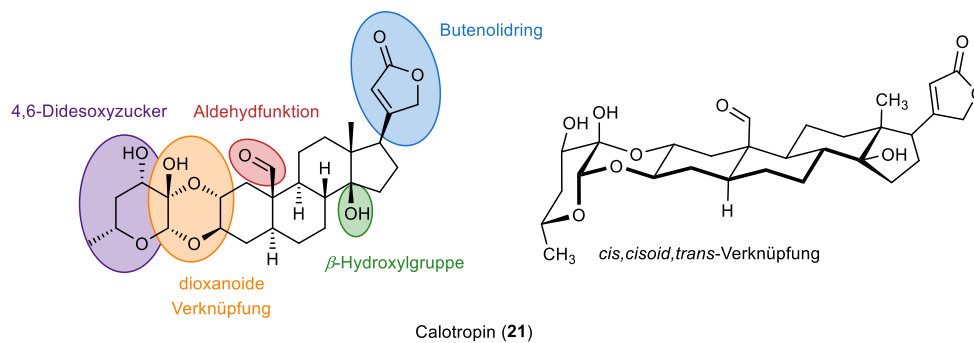
Abbildung 5: Ausgewählte Beispiele an Cardenoliden und Bufadienoliden, den zwei Unterklassen der Herzglykoside.

Cardenolide und Bufadienolide kommen vor allem als Sekundärmetabolite in Angiospermen vor, darunter vorwiegend in den Pflanzenfamilien der Hundsgiftgewächse (Apocynaceae), der Wegerichgewächse (Plantaginaceae), der Hyazinthengewächse (Hyacinthaceae) und der Liliengewächse (Liliaceae).^[6–8,33,36–39] Besondere Erwähnung sollen an dieser Stelle die zu den Wegerichgewächsen zugehörigen Digitalis-Gattungen finden, darunter die Arten des bereits erwähnten roten Fingerhuts (*Digitalis purpurea*) und des wolligen Fingerhuts (*Digitalis lanata*), aus welchen die wichtigen Cardenolide Digitoxin (16) und Digoxin (17) isoliert werden können.^[8] Bufadienolide lassen sich darüber hinaus auch in Tieren nachweisen, allen voran in Amphibien, aber auch in Schlangen und Insekten.^[40] Dabei stellt die Gattung der Echten Kröten (*Bufo*), von der sich der Name Bufadienolid ableitet, eine der reichhaltigsten Quellen für Bufadienolide dar, welche bei dieser Krötengattung im Hautdrüsensekret vorkommen und als Verteidigung gegen Fressfeinde und Mikroorganismen dienen.^[41–44] Die Hautdrüsensekrete der Krötenarten *Bufo gargarizans* und *Bufo melanostictus* werden auch heute noch in der traditionellen chinesischen Medizin genutzt, wo das als Ch’an Su bekannte Therapeutikum aufgrund seiner betäubenden, entzündungshemmenden, kardiotonischen, harntreibenden und antikanzerogenen Eigenschaften Verwendung findet. Das in Abbildung 5 dargestellte Bufalin (20) ist eines der wichtigsten Bestandteile von Ch’an Su.^[40,41,44–47]

Anfang der 1990er häuften sich Berichte über das Vorkommen von Herzglykosiden in einigen Säugetierarten, darunter auch dem Menschen, in denen sowohl Cardenolide als auch Bufadienolide endogen produziert werden.^[6,48–54] Endogene Herzglykoside konnten dabei im Hypothalamus und der Nebenniere, aber auch in Körperflüssigkeiten wie Urin, Blutplasma oder dem Liquor nachgewiesen werden.^[6,55,56] Zu den endogen gefundenen Herzglykosiden, die auch als neue Steroidhormonklasse betrachtet werden, zählen vor allem die vermutlich in der Nebennierenrinde produzierten Cardenolide Ouabain (**18**) und Digoxin (**17**) sowie 19-Norbufalin, Marinobufagenin, Telecinobufagin und Proscillaridin A.^[6,55–57] Die biologischen Funktionen der endogenen Herzglykoside werden aktuell noch genauer untersucht. Es wird vermutet, dass sie an sehr vielen unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen beteiligt sind, darunter vor allem die Kontrolle der Natriurese und die Regulierung des Blutdrucks. Die endogenen Herzglykoside werden aber auch mit kardialer Dysfunktion, kardialer Hypertrophie, Bluthochdruck und der Entstehung von Nierenversagen in Verbindung gebracht.^[55,57–61] Zudem gibt es einige Hinweise darauf, dass endogene Herzglykoside die Entwicklung von Tumoren, die Zelldifferenzierung, die Apoptose und den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen können.^[55,57,61–63]

2.2.2 Calotropin – ein Herzglykosid aus den Seidenpflanzengewächsen

Die in den Seidenpflanzengewächsen (Asclepiadoideae) vorkommenden Cardenolide weisen neben den typischen Herzglykosidstrukturmerkmalen häufig eine *trans*-Verknüpfung der A- und B-Ringe auf, welche sie von den anderen Herzglykosiden unterscheidet.^[64,65] In den prominentesten Gattungen dieser Pflanzenfamilie, worunter unter anderem die Gattungen *Asclepias* und *Calotropis* fallen, lassen sich zudem Cardenolide isolieren, die über eine besondere dioxanoide Doppelverknüpfung zur Zuckerkomponente verfügen.^[65,66] Dabei wird die an C-3 vorkommende glykosidische Bindung zum Zucker durch ein Hemiketal an C-2 ergänzt, aus welchem eine *cis,cisoid,trans*-Verknüpfung des Pyran-, Dioxan- und A-Rings des Steroids resultiert.^[66] Ein Beispiel hierfür ist das Calotropin (**21**), dessen Struktur in Abbildung 6 zu sehen ist und in welcher zudem die eben beschriebene *cis,cisoid,trans*-Verknüpfung der an der Zuckerverknüpfung beteiligten Ringe anschaulich dargestellt ist. Dabei ist auch zu erkennen, dass Calotropin (**21**) weitere strukturelle Charakteristika aufweist, darunter die Aldehydgruppe an C-19 und die 4,6-Didesoxyzuckerbindung.



Calotropin (21)

Abbildung 6: Strukturformel des Calotropins (21).

Calotropin (21) kommt in der Natur vor allem in der Kronenblume (*Calotropis gigantea*) und dem Oscher (*Calotropis procera*) vor, lässt sich aber auch in Pflanzenarten der *Asclepias*-Gattung nachweisen.^[67–72] Die *Calotropis*-Pflanzen sind in Afrika und Asien beheimatet, wo deren Milchsaft von Einheimischen vor allem als Pfeilgift verwendet wurde.^[68] Daneben fand *Calotropis* aber auch in der traditionellen Medizin zahlreich Anwendung, in der es beispielsweise zur Behandlung von Hauterkrankungen, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, der Atemwege und des Verdauungstrakts eingesetzt wurde. Die Fasern wurden darüber hinaus auch zur Herstellung von Seilen, Kleidung und Haushaltsgegenständen verwendet.^[73–75] Neben dem Menschen machte sich auch die Tierwelt die toxischen Eigenschaften der Seidenpflanzen zu Nutze. So kann der Monarchfalter (*Danaus plexippus*) die in den Seidenpflanzen vorkommenden Cardenolide, darunter vor allem Calotropin (21) und Calactin (23), einlagern und zu Verteidigungszwecken gegen seine natürlichen Fressfeinde nutzen. Mit seiner auffälligen Färbung signalisiert er potentiellen Fressfeinden seine Toxizität und Ungenießbarkeit, wodurch er von diesen gemieden wird.^[65,76–78]

Eine ausführliche botanische Beschreibung der *Calotropis*-Pflanzen und ihrer traditionellen Nutzung als Pfeilgift wurde von LEWIN durchgeführt, der 1913 auch die digitalisartige Herzwirkung der Pflanzenextrakte erkannte. Rund 13 Jahre später gelang WIELAND die erste Isolation von Calotropin (21).^[68,79] Ab 1936 widmete sich vor allem HESSE der Strukturaufklärung der einzelnen Bestandteile von *Calotropis*-Extrakten.^[68,80–91] Neben Calotropin (21) konnte HESSE auch die verwandten Cardenolide Calactin (23), Calotoxin (24), Uscharidin (26), Uscharin (27) und Vorurscharin (28) aus dem Milchsaft der *Calotropis*-Pflanzen isolieren, für die er richtigerweise einen gemeinsamen Grundkörper mit Calotropin (21) vermutete.^[80,83,86] Nach einigen Strukturvorschlägen von HESSE^[68,82,84,85,88,90] und HASSALL^[69,92,93] für Calotropin (21) und dessen Aglykon Calotropagenin (22) konnte die richtige Struktur letztendlich 1969 durch BRÜSCHWEILER^[94] bestimmt werden. BRÜSCHWEILER konnte dabei durch Nutzung von Massenspektrometrie und spektroskopischer Methoden, wie Infrarot (IR)- und Kernresonanz (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR)-Spektroskopie, die bisherigen

Analyseergebnisse von HESSE und HASSALL durch eigene ergänzen und baute seinen Strukturvorschlag anschließend vor allem auf den Arbeiten von WATSON auf, der die Struktur des Gomphosids (**29**) bestimmen konnte, welches genau wie Calotropin (**21**) über die besondere dioxanoide Zuckerverknüpfung verfügt.^[94-97] Die Struktur der erwähnten Cardenolide ist in Abbildung 7 dargestellt. Darüber hinaus ist noch das verwandte Asclepin (**25**) zu sehen, welches von SINGH isoliert und strukturell mit den bereits erwähnten Cardenoliden in Verbindung gebracht wurde.^[98] Dabei ist zu erkennen, dass allen in Abbildung 7 dargestellten Cardenoliden, mit Ausnahme des Gomphosids (**29**), das Aglykon Calotropagenin (**22**) gemein ist. Die Cardenolide unterscheiden sich folglich nur in der angeknüpften Zuckerspezies, wobei hier besonders die Zuckerkomponenten des Uscharins (**27**) und Voruscharins (**28**) erwähnenswert sind, die über einen spiro-Ring mit Thiazol bzw. Thiazolidinfunktion verfügen. Auch die Strukturen dieser Zuckerkomponenten konnten durch die Arbeiten von HESSE und BRÜSCHWEILER bestimmt werden.^[86,87,94]

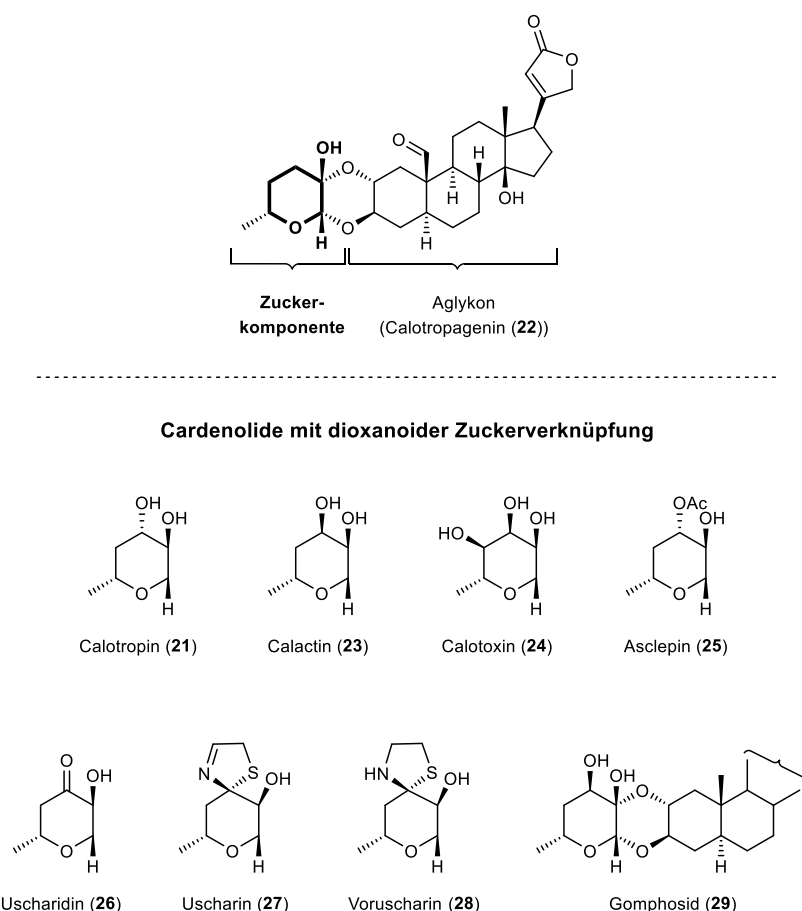


Abbildung 7: Struktur von Calotropin (**21**) und verwandten Cardenoliden mit einer dioxanoiden Zuckerverknüpfung.

2.2.3 Biologische Wirkungsweise der Herzglykoside

Herzglykoside wie Calotropin (**21**) verdanken ihren Namen ihrer biologischen Wirkung auf die Herzmuskelzellen, bei denen sie als Inhibitoren der membrangebundenen $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe agieren.^[13,14,16] Die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase ist im Normalfall für die Erzeugung und Aufrechterhaltung der differentiellen Ionenverteilung zwischen Intra- und Extrazellularraum verantwortlich und pumpt unter ATP-Hydrolyse Na^+ -Ionen aus der Zelle heraus und zugleich K^+ -Ionen in die Zelle hinein.^[13,14] Kommt es durch die Bindung der Herzglykoside an die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase zu einer Hemmung der Ionenpumpe, steigt die intrazelluläre Na^+ -Ionen Konzentration lokal an, was wiederum einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen Konzentration nach sich zieht. Letzteres führt zu einer gesteigerten Herzmuskelkontraktibilität, was auch als positiver inotroper Effekt bezeichnet wird.^[6,13,14] Aufgrund ihrer spezifischen Wirkung auf die Kardiomyozyten werden die Herzglykoside Digitoxin (**16**) und Digoxin (**17**) schon seit mehr als zwei Jahrhunderten zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen eingesetzt.^[6-8,19,35,38] Die therapeutische Plasmakonzentration von Digoxin (**17**) liegt dabei bei 0.8 – 2.0 ng/mL, während eine akute Vergiftung ab Plasmakonzentrationen von über 2.0 ng/mL sichtbar wird.^[99] Um eine therapeutische Wirkung zu erzielen, erhalten Patienten folglich häufig 60% der toxischen Dosis, was die Anwendungsmöglichkeiten der Herzglykoside aufgrund ihrer sehr geringen therapeutischen Breite begrenzt.^[7,8,99] Seit den 1960iger Jahren häufen sich dennoch Berichte über eine neue potentielle Verwendungsmöglichkeit der Herzglykoside als Krebstherapeutika, wodurch diese Verbindungsklasse wieder vermehrt in den Fokus der Forschung geriet.^[6,34,100,101] So konnte 1979 von STENKVIST gezeigt werden, dass an Brustkrebs erkrankte Frauen, die mit *Digitalis*-Präparaten behandelt wurden, Tumorzellen mit gutartigeren Eigenschaften und eine niedrigere Rezidivrate aufwiesen.^[7,101,102] Darüber hinaus konnte HAUX zeigen, dass die durch *Digitalis* induzierte Apoptose von menschlichen Tumorzellen bereits bei Konzentrationen auftritt, welche unterhalb der toxischen Dosis liegen, wodurch die Herzglykoside als potentielle neue Krebstherapeutika trotz ihrer eigentlich geringen therapeutischen Breite dennoch interessant sein könnten.^[7,103] Neuere Erkenntnisse über weitere Wirkmechanismen der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase jenseits ihrer Funktion als Ionenpumpe unterstützen dabei die Hoffnung, in der membrangebundenen Pumpe eine neue Zielstruktur für die Entwicklung von Therapeutika zur Behandlung verschiedener Krebsarten gefunden zu haben. So fungiert die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase wohl auch als Signalübermittler und Modulator von Zellwachstum, Apoptose und Genexpression – Prozesse, die durch die Herzglykosidbindung getriggert werden und damit einen Ansatzpunkt für ihre antiproliferativen Eigenschaften liefern.^[7,101,104] Die zuvor beschriebene Inhibierung der Ionenpumpe durch die Herzglykoside tritt vor allem bei hohen Herzglykosidkonzentrationen auf, während bei niedrigen Konzentrationen die Rolle der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase

als Rezeptor zum Vorschein tritt.^[105,106] Dabei wird bei Bindung von Herzglykosiden an die Na⁺-K⁺-ATPase die im Zytoplasma vorliegende Tyrosinkinase Src aktiviert, die mit der Na⁺-K⁺-ATPase, der Phosphoinositid-3-Kinase und der Phospholipase C ein Signalosom formt, welches die Phosphorylierung und Assemblierung weiterer Proteine anregt. So kann die Tyrosinkinase Src den EGF-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*) transaktivieren, was wiederum zur Aktivierung des MAP-Kinase Signalwegs führt. Darüber hinaus können weitere komplexe Signalwege stimuliert werden, wodurch bei Bindung der Herzglykoside beispielsweise die mitochondriale Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) erhöht und die Genexpression von Transkriptionsfaktoren wie AP-1 verringert wird. Zudem kann es zu einer erhöhten Expression des Zellzyklus-Inhibitors p21 und zu einer Verhinderung der Aktivierung der Proteinkinase B kommen, welche normalerweise eine Inhibierung der Apoptose bewirkt. Darüber hinaus kann die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB inhibiert und die Inhibierung von Topoisomerasen ausgelöst werden.^[7,105] Die durch die Bindung der Herzglykoside an die Na⁺-K⁺-ATPase aktivierten Signalwege steuern zentrale Prozesse in der Zelle, darunter den Zellzyklus, die Apoptose und die Zellproliferation, wodurch ihr Potential als Krebstherapeutika erklärt werden kann.^[6,33] Zudem implizieren Studien eine Selektivität der Herzglykoside gegenüber Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen, was auf ihren potentiellen klinischen Nutzen hinweist.^[107-111] Allerdings können nicht alle antiproliferativen Mechanismen der Herzglykoside auf ihre Bindung an die Na⁺-K⁺-ATPase zurückgeführt werden, sodass diese als multi-mechanistische Therapeutika betrachtet werden sollten.^[6,7] Für Calotropin (**21**) und verwandte Cardenolide konnte zum Beispiel auch eine inhibierende Wirkung auf den sogenannten Wnt-Signalweg nachgewiesen werden, welcher nicht nur mit der Entstehung von Krebs assoziiert wird, sondern auch mit einer Vielzahl anderer Krankheiten, darunter Diabetes, Alzheimer und Osteoporose.^[112]

2.2.3.1 Der kanonische Wnt-Signalweg

Der Wnt-Signalweg ist ein hochkonservierter Signaltransduktionsweg und umfasst einen kanonischen und zwei nicht kanonische Signalwege, welche sich in den planaren Zellpolaritäts-Signalweg und den Wnt/Ca²⁺-Signalweg unterteilen lassen. Die nicht kanonischen Signalwege sind im Gegensatz zum kanonischen Signalweg β-Catenin unabhängig, weshalb letzterer auch häufig als β-Catenin abhängiger Signalweg bezeichnet wird.^[113] Aufgrund der Rolle von Calotropin (**21**) und verwandten Cardenoliden im kanonischen Signalweg wird im Folgenden nur auf diesen näher eingegangen.

Bei den Wnt-Proteinen handelt es sich um sezernierte Glykoproteine, welche an der Zelloberfläche an Rezeptoren der Frizzled (Fz) Familie und Corezeptoren der LRP5/6 Familie (*low-density-lipoprotein-receptor-related-protein*) binden. Durch die Bindung an die Rezeptoren wird das extrazelluläre Signal

ins Innere der Zelle weitergeleitet, was in einem ersten Schritt zur Aktivierung des Phosphoproteins Dishevelled (Dvl) führt. Dishevelled inhibiert daraufhin den sogenannten Degradationskomplex, welcher aus dem Protein Adenomatous-polyposis-coli (APC), der Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK3), der Caseinkinase 1 α (CK1 α) und dem Protein Axin besteht. Dieser Proteinkomplex zerstört bei Abwesenheit der Wnt-Proteine das zytoplasmatische β -Catenin, indem dieses durch die im Degradationskomplex vorkommenden Kinasen phosphoryliert und damit für die Ubiquitylierung markiert wird. Das β -Catenin wird anschließend im Proteasom abgebaut. Wird die Aktivität des Degradationskomplexes bei Anwesenheit der Wnt-Proteine inhibiert, kann sich β -Catenin im Zytoplasma anreichern. β -Catenin transloziert nachfolgend in den Zellkern, wo es mit den Transkriptionsfaktoren Lef (*lymphoid enhancer factor*)/Tcf (*T-cell factor*) interagiert, was letztendlich die Genexpression zahlreicher Wnt-Gene aktiviert.^[114,115] Die beschriebenen Vorgänge sind schematisch in Abbildung 8 dargestellt.

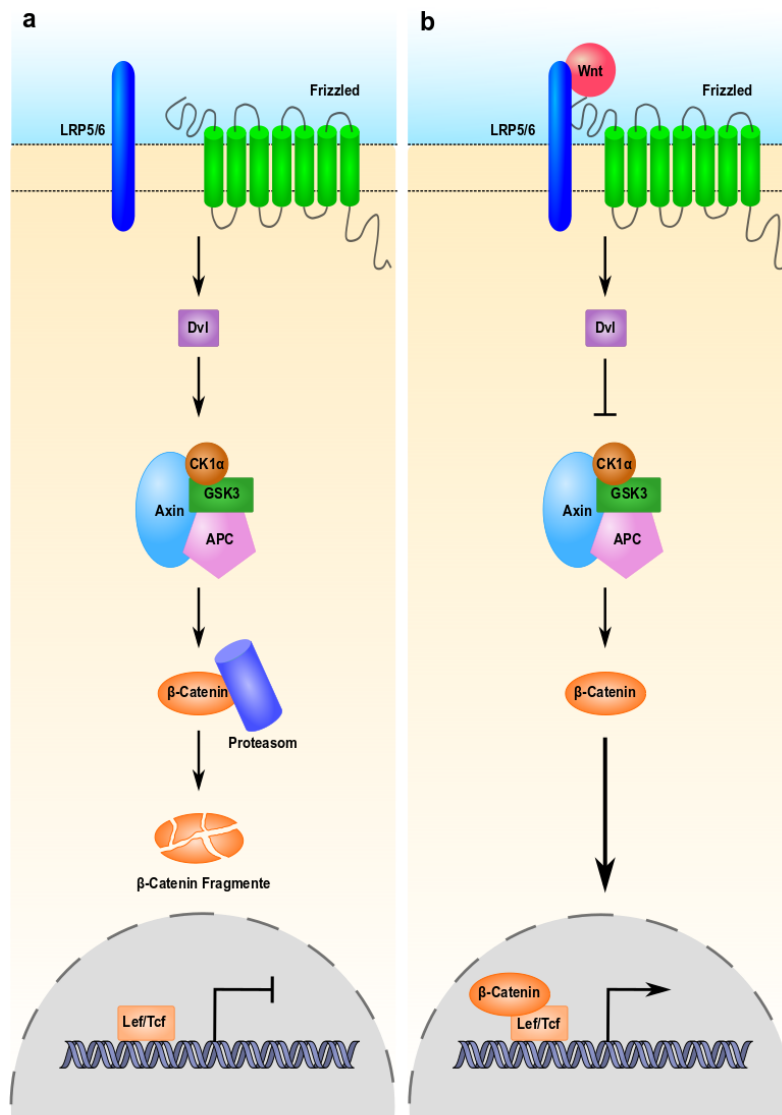


Abbildung 8^[116]: Der kanonische Wnt-Signalweg. a) Bei Abwesenheit der Wnt-Proteine wird das zytoplasmatische β -Catenin durch den Degradationskomplex, bestehend aus Axin, CK1 α , GSK3 und APC, für die Ubiquitinierung markiert. Anschließend erfolgt die Proteolyse von β -Catenin durch das Proteasom. b) Bei Anwesenheit der Wnt-Proteine können diese durch Bindung an den Rezeptor/Co-Rezeptor Komplex Fz/LPR5/6 das Phosphoprotein Dvl aktivieren, welches den Degradationskomplex inhibiert. β -Catenin wird dadurch nicht mehr durch das Proteasom abgebaut und kann sich im Zytoplasma anreichern. Es transloziert anschließend in den Zellkern, wo es mit den Transkriptionsfaktoren Lef/Tcf interagiert und so die Genexpression von Wnt-Genen aktiviert.

Der Wnt-Signalweg spielt eine entscheidende Rolle bei Entwicklungsprozessen und der Gewebemöostase. Er reguliert wichtige zelluläre Prozesse wie die Zelldifferenzierung, die Zellproliferation, die Zellmigration, die Zellpolarität, die Stammzellenerneuerung und die Organogenese während der Embryonalentwicklung.^{[117][113,118,119]} Dysfunktionen des Signalwegs oder Mutationen der an der Signaltransduktionskaskade beteiligten Komponenten stehen daher mit

verschiedenen Krankheiten in Verbindung, darunter Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Typ 2, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer, aber auch Krebserkrankungen wie Darmkrebs, Brustkrebs oder Leukämie.^[112,119,120] So können 80% der Darmkrebsfälle auf eine Überaktivierung des Wnt-Signalwegs zurückgeführt werden, die vor allem durch Mutationen des Tumorsuppressorproteins APC ausgelöst werden.^[112,120,121] Der Wnt-Signalweg stellt damit einen interessanten Anknüpfungspunkt für die Entwicklung neuer Therapeutika dar. Für Calotropin (**21**) und die verwandten Cardenolide Asclepin (**25**), Uscharin (**27**), Voruscharin (**28**), 2''-Oxovoruscharin und Uscharidin (**26**) konnte PARK 2014 eine inhibierende Wirkung auf den Wnt-Signalweg nachweisen. Genauere Untersuchungen des Cardenolids Calotropin (**21**) zeigten, dass dieses den CK1 α Protein- und mRNA-Spiegel signifikant erhöhen kann. Dies führt zu einer gesteigerten Phosphorylierung von β -Catenin durch CK1 α und letztendlich zu einem vermehrten Abbau von β -Catenin durch das Proteasom. Calotropin (**21**) ist damit in der Lage, die nukleare und zytoplasmatische β -Catenin Konzentration dosisabhängig zu verringern, wodurch dessen inhibierende Wirkung auf den Wnt-Signalweg erklärt werden kann. Laut PARK ist Calotropin (**21**) die erste niedermolekulare Spezies, welche die Konzentration von CK1 α zu erhöhen vermag. Damit stellt Calotropin (**21**) ein potentiell neues Therapeutikum für die Behandlung von Wnt-abhängigen Krebserkrankungen dar.^[112]

Aufgrund ihrer antineoplastischen Eigenschaften wurden bereits einige Herzglykoside zur Behandlung von Krebs in klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien untersucht bzw. werden es aktuell noch. Darunter befinden sich Anvirzel™ (ein wässriges Pflanzenextrakt des Oleanders (*Nerium oleander*), welches als Hauptherzglykosid das in Abbildung 9 dargestellte Oleandrin (**30**) enthält), PBI-05204 (ein überkritisches CO₂ Extrakt des Oleanders (*Nerium oleander*), welches ebenfalls als aktive Hauptkomponente Oleandrin (**30**) enthält), die bereits mehrfach erwähnten Cardenolide Digitoxin (**16**) und Digoxin (**17**), das aus der traditionellen chinesischen Medizin stammende Ch'an Su sowie das semisynthetisch hergestellte Cardenolid UNBS1450 (**31**), welches sich von 2''-Oxovoruscharin ableitet und genau wie Calotropin (**21**) über die besondere dioxanoide Zuckerverknüpfung verfügt. Die klinische Phase-I-Studie von UNBS1450 (**31**) wurde 2011 jedoch aufgrund des Konkurses vom Investor eingestellt.^[6,34,100,122–124]

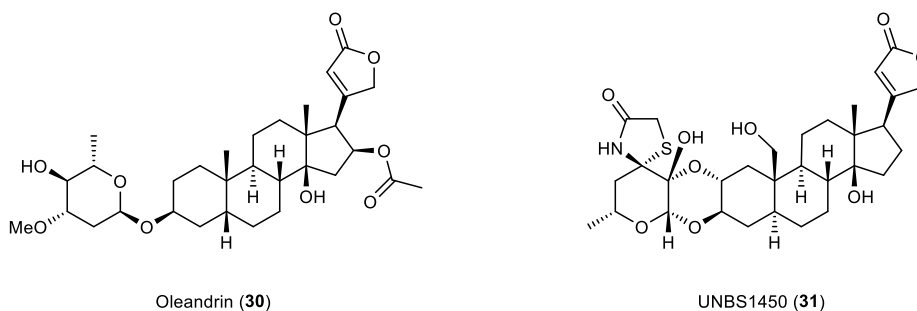


Abbildung 9: Die Cardenolide Oleandrin (30) und UNBS1450 (31), die als Therapeutika zur Behandlung von Krebs in klinischen Studien geprüft werden bzw. wurden.

Nicht unerwähnt sollen an dieser Stelle die weiteren biologischen Eigenschaften der Herzglykoside bleiben, welche ihnen in den letzten Jahren nachgewiesen werden konnten. Neben ihrer kardiotonischen und antiproliferativen Wirkung verfügen Herzglykoside über verschiedene immunmodulatorische, entzündungshemmende, neuroprotektive sowie antivirale Eigenschaften.^[8,34,62,100,101,106,125–127]

Aufgrund ihrer interessanten biologischen Eigenschaften wurden auf der Suche nach neuen Wirkstoffkandidaten auch zahlreiche synthetische Herzglykosid-Analoga hergestellt, in der Hoffnung ihre Wirkung und therapeutische Breite verbessern zu können.^[40,128] Neben dem bereits erwähnten UNBS1450 (31) zählen die in Abbildung 10 dargestellten Analoga vermutlich zu den bekanntesten. Rostafuroxin (PST2238) (32) agiert als Ouabain (18) Antagonist und wird aufgrund seiner blutdrucksenkenden Eigenschaften aktuell in klinischen Studien für die Behandlung von (essentiell) Bluthochdruck geprüft.^[129–132] Abirateronacetat (33) wird in Kombination mit Prednison seit 2011 zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt.^[133]

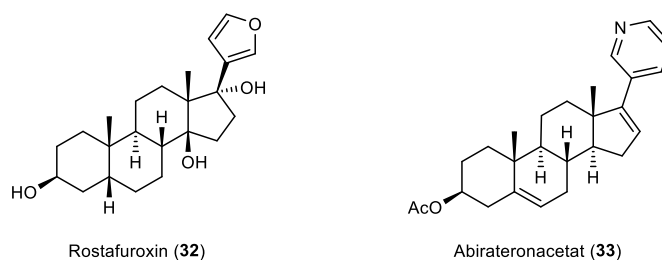
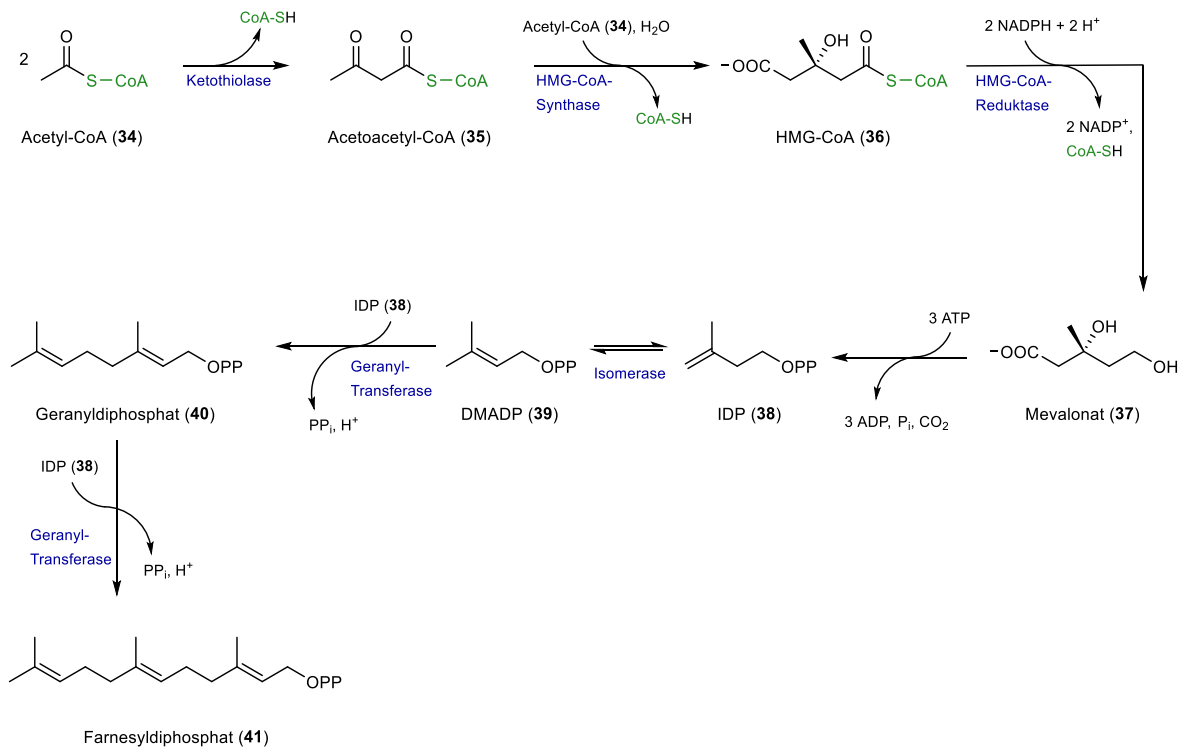


Abbildung 10: Ausgewählte Herzglykosid-Analoga.

Bevor auf die semisynthetischen Möglichkeiten zur Synthese solcher Herzglykosid-Analoga eingegangen wird, soll zunächst das natürliche Vorbild, die Biosynthese von Steroiden, diskutiert werden.

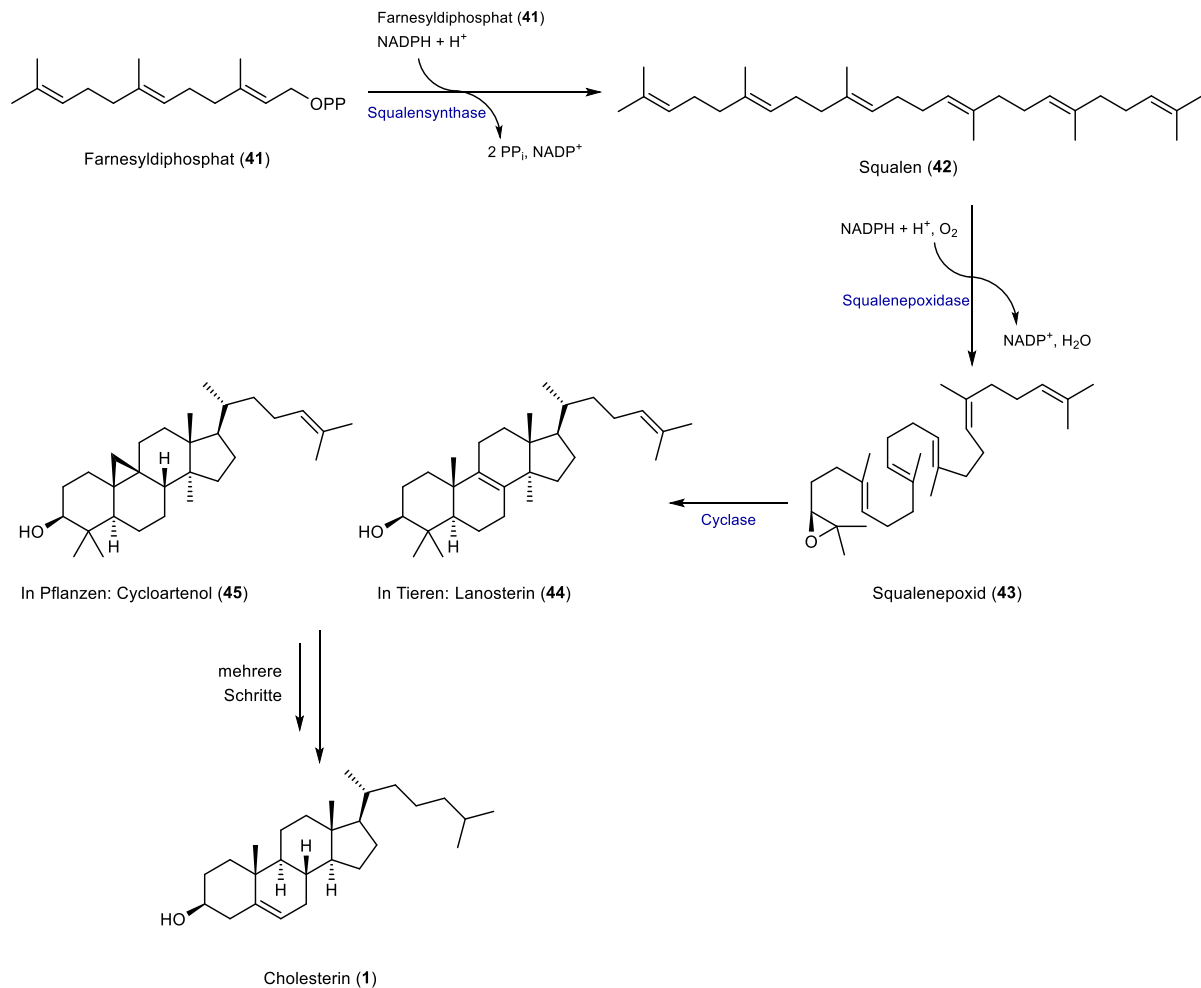
2.3 Biosynthese von Steroiden

Steroide zählen zu den Isoprenoiden, da sie sich formal vom Grundbaustein Isopren ableiten lassen.^[134,135] In der Biosynthese der Isoprenoide ist jedoch nicht die C₅-Einheit Isopren, sondern die C₅-Einheit Isopentenylidiphosphat (**38**) der zentrale Vorläufer, welcher aus „aktivierter Essigsäure“ gebildet wird.^[136] Dabei handelt es sich um eine Acetylgruppe, die reversibel und kovalent an die terminale Thiolgruppe des Coenzym A gebunden ist und damit einen Thioester formt, was auch mit dem Begriff Acetyl-CoA (**34**) abgekürzt wird.^[13,14] In der Steroid Biosynthese (Schema 1) reagieren dabei zunächst zwei Acetyl-CoA Einheiten (**34**) im Zytosol in einer CLAISEN-Kondensation zu Acetoacetyl-CoA (**35**), was durch das Enzym Ketothiolase katalysiert wird. In einer sich daran anschließenden Aldolreaktion wird Acetoacetyl-CoA (**35**) mit einer weiteren Acetyl-CoA Einheit (**34**) zu 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) (**36**) verbunden, welches anschließend unter NADPH-Verbrauch zu Mevalonat (**37**) reduziert wird. In den Peroxisomen wird Mevalonat (**37**) anschließend unter ATP-Verbrauch zum Diphosphat phosphoryliert, was nach einer Decarboxylierung und Dehydratisierung zu Isopentenylidiphosphat (IDP) (**38**) führt.^[5,12-14,134,136] IDP (**38**) wird auch häufig als „aktives Isopren“ bezeichnet, da es sich hierbei um die zentrale C₅-Einheit in der Biosynthese von Terpenverbindungen handelt.^[5,13] Ein Teil des gebildeten IDPs (**38**) isomerisiert nachfolgend zu Dimethylallyldiphosphat (DMADP) (**39**). IDP (**38**) kann anschließend das Dimethylallylkation nukleophil angreifen, welches durch Abspaltung der Diphosphatgruppe aus DMADP (**39**) entsteht. Dadurch bildet sich die C₁₀-Verbindung Geranyldiphosphat (**40**), welche mit einem weiteren Äquivalent IDP (**38**) zu der C₁₅-Verbindung Farnesyldiphosphat (**41**) reagieren kann.



Schema 1: Biosynthese von Steroiden (Teil 1). Aufbau von Farnesyldiphosphat (41) ausgehend von Acetyl-CoA (34) über die Schlüsselverbindung IDP (38). In Blau sind die beteiligten Enzyme dargestellt. HMG = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl; P_i = Phosphatgruppe; PP/PP_i = Diphosphatgruppe; IDP = Isopentenylidiphosphat; DMADP = Dimethylallyldiphosphat.

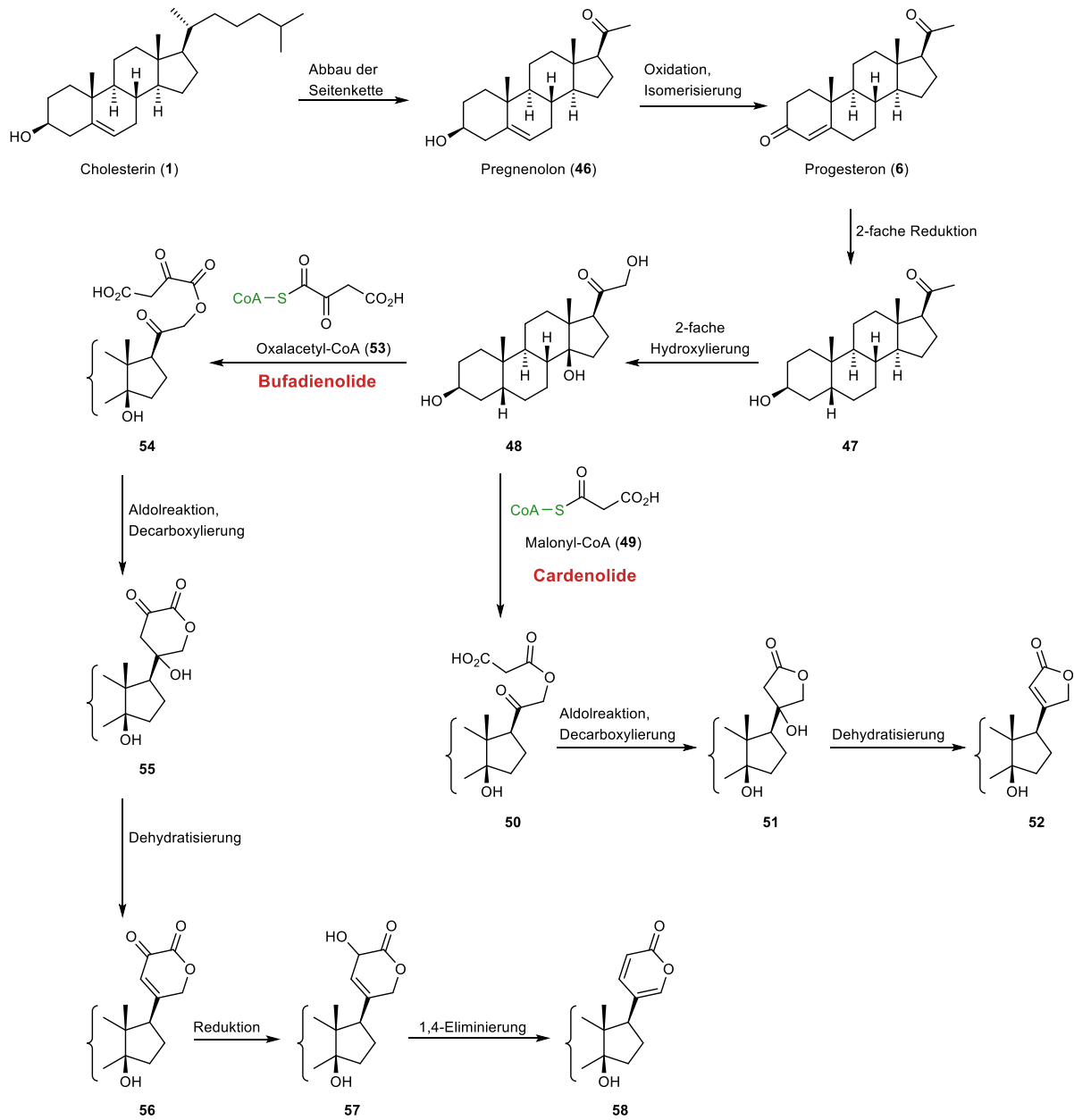
Zwei Farnesyldiphosphat-Moleküle (41) werden anschließend im endoplasmatischen Retikulum unter NADPH-Verbrauch zum Triterpen Squalen (42) addiert (Schema 2). Die 2,3-Doppelbindung des Squalens (42) wird nachfolgend mit Luftsauerstoff unter Bildung von Squalenepoxid (43) epoxidiert.^[5,12–14,134–136] In Tieren wird Squalenepoxid (43) in einer konzertierten Reaktion durch die Oxidosqualen-Cyclase zu Lanosterin (44) cyclisiert, welches schon über das typische Sterangerüst verfügt. In Pflanzen erfolgt dagegen eine Cyclisierung zur wichtigsten Vorstufe pflanzlicher Sterine, dem Cycloartenol (45).^[5,9,13,14,135,137] Aus Lanosterin (44) wird dann in 19 Schritten das Cholesterin (1) hergestellt. Dabei werden drei Methylgruppen entfernt, zwei Doppelbindungen reduziert und eine neue Doppelbindung eingeführt.^[12–14,135]



Schema 2: Biosynthese von Steroiden (Teil 2). Aufbau von Cholesterin (1) ausgehend von Farnesyl diphosphat (41) über die Schlüsselverbindung Squalen (42). In Blau sind die beteiligten Enzyme dargestellt. PP/PP_i = Diphosphatgruppe.

Wie zuvor schon erwähnt, stellt Cholesterin (1) in tierischen Organismen den Vorläufer aller weiteren Steroide dar. Cholesterin (1) kann daraufhin über Pregnenolon (46) in Progesteron (6) überführt werden. Dafür wird über einen oxidativen Abbau die Seitenkette an C-17 gekürzt und die Hydroxylgruppe am A-Ring zu einem Keton oxidiert. Progesteron (6) stellt dabei nicht nur den Ausgangspunkt für die Synthese der Herzglykoside dar, sondern ist auch die Vorstufe der übrigen Sexualhormone. Für die Cardenolid-Biosynthese ist neben dem hier gezeigten „klassischen Biosyntheseweg“ (Schema 3) über Progesteron (6) auch eine Alternativroute über Norcholansäure vorgeschlagen worden, sodass die bevorzugte Reihenfolge der einzelnen biosynthetischen Schritte noch unklar ist und mehrere Stoffwechselwege aktiv sein könnten. Aus diesem Grund wurde von KREIS vorgeschlagen, anstelle eines Weges ein metabolisches „Raster“ zur Beschreibung der Cardenolid-Biosynthese zu verwenden.^[39,64,138] Im Rahmen dieser Arbeit wird exemplarisch kurz auf den oft beschriebenen „klassischen Biosyntheseweg“ über Progesteron (6) eingegangen.

Die Biosynthese der Bufadienolide ist weniger gut erforscht als die der Cardenolide. Es wird jedoch von einer ähnlichen Biosynthese ausgegangen, die ebenfalls kurz erläutert wird. Im klassischen Biosyntheseweg werden die im Progesteron (**6**) vorhandene Doppelbindung und die Ketofunktion am A-Ring zunächst reduziert.^[39,139] Dabei konnte zumindest für Cardenolide gezeigt werden, dass die Progesteron 5β - und 5α -Reduktasen vermutlich um das gleiche Substrat konkurrieren, wodurch das Vorkommen von *cis*- und *trans*-A/B-Ringverknüpfungen bei Herzglykosiden erklärt werden kann.^[42] Die C-14 Position wird dann unter Inversion des stereogenen Zentrums hydroxyliert und die Seitenkette wird an C-21 durch eine OH-Gruppe ergänzt, wodurch sich der Vorläufer **48** ergibt. Für die Synthese des charakteristischen γ -Lactonrings der Cardenolide wird der Vorläufer **48** anschließend mit Malonyl-CoA (**49**) verestert. Die Ringbildung verläuft wahrscheinlich über eine Aldolreaktion mit einhergehender Decarboxylierung und sich anschließender Dehydratisierung. Dem postulierten Mechanismus zufolge fände analog dazu auch die Synthese des δ -Lactonrings der Bufadienolide statt, wobei hier mit Oxalacetyl-CoA (**53**) verestert werden würde. Nach der gleichen Aldolreaktionssequenz ergäbe eine Reduktion und 1,4-Eliminierung den charakteristischen 2-Pyronring der Bufadienolide.^[39,139] Die Anknüpfung der Zuckerkomponenten erfolgt vermutlich an das Herzglykosidaglykon, eine frühere Anknüpfung und das Vorhandensein von Pregnanglykosiden als Intermediate in der Herzglykosidbiosynthese kann allerdings auch nicht ausgeschlossen werden.^[39]



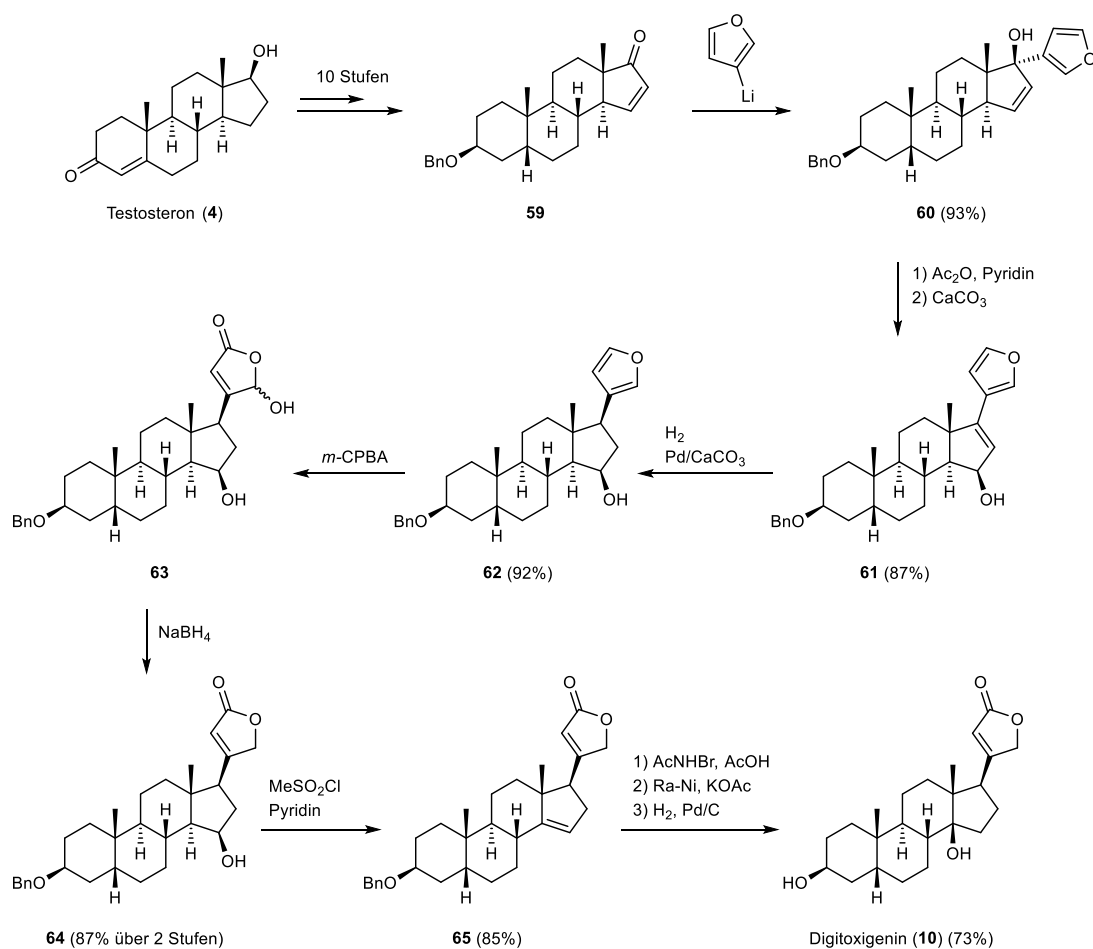
Schema 3: Vorgeschlagerener „klassischer Biosyntheseweg“ von Herzglykosiden ausgehend von Progesteron (6).

2.4 Total – und Semisynthesen von Cardenoliden

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden bereits zahlreiche Herzglykoside in Total – und Semisynthesen hergestellt und damit auch synthetisch zugänglich gemacht. Bei einer Totalsynthese werden einfache und kostengünstige Startmaterialien verwendet, die oft nicht mehr als sechs – acht Kohlenstoffatome umfassen. Dadurch wird praktisch jede chemisch realisierbare Struktur zugänglich. Allerdings ist die Anzahl der Syntheseschritte und damit einhergehend auch der Zeitaufwand, der zur Totalsynthese von Naturstoffen benötigt wird, häufig die größte Limitierung dieses Ansatzes. Totalsynthesen umfassen oft so viele Schritte, dass die Kosten die Mittel nicht rechtfertigen und die Synthesen zu langwierig und aufwendig wären, um sinnvoll und rentabel für die Entwicklung von Therapeutika verwendet zu werden. Bei dem semisynthetischen Ansatz von komplexen Steroiden wird als Startmaterial ein kommerziell erhältliches und relativ kostengünstiges natürliches Steroid verwendet, welches bereits über das charakteristische tetrazyklische Grundgerüst verfügt und chemisch zum Zielsteroid modifiziert wird. Obwohl der erreichbare chemische Strukturraum im Vergleich zum totalsynthetischen Ansatz begrenzter ist, verringert sich durch diesen Ansatz die Anzahl der benötigten Syntheseschritte oftmals drastisch. Dadurch stellt die Semisynthese eine effiziente und ökonomische Alternative zur Totalsynthese dar.^[140,141]

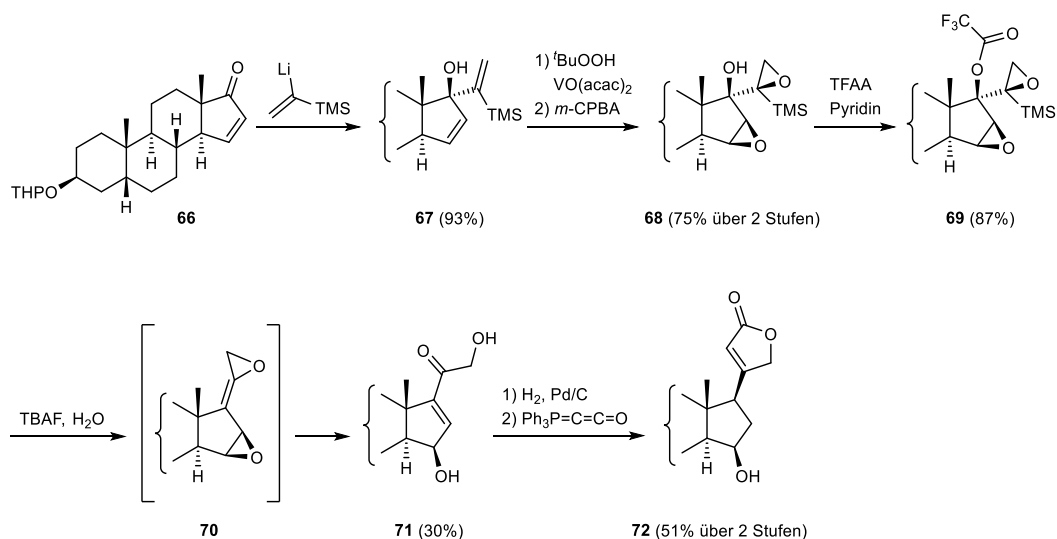
Die erste Totalsynthese eines Steroids wurde 1939 von BACHMANN verwirklicht. Ihm gelang die Synthese des Sexualhormons Equilenin in zwölf Stufen ausgehend von 8-Amino-2-naphthalinsulfonsäure über das sogenannte Butenandt-Keton, welches bereits drei der vier Ringe des Steroidgrundgerüsts beinhaltet.^[142,143] Die Synthese des ersten Herzglykosidkörpers gelang 50 Jahre später durch DANIEWSKI, der seine Totalsynthese ausgehend vom bekannten Wieland-Miescher-Keton startete und die Darstellung eines unnatürlichen 9,11-Dehydrodigitoxigeninderivats in 17 Stufen vollführte.^[99,144,145] Es folgten wegweisende Pionierarbeiten auf dem Gebiet der Totalsynthese von Herzglykosiden, darunter die erste enantioselektive Synthese von Digitoxigenin (**10**) 1996 durch STORK^[146] und die 2007 von NAKADA^[147] publizierte Alternativroute, JUNGS's^[148] Totalsynthese von Rhodexin A, die erste enantioselektive Totalsynthese des hochfunktionalisierten Ouabains (**18**) durch DESLONGCHAMPS^[149,150] sowie INOUE's^[151,152] Totalsynthesen von 19-Hydroxysarmentogenin und Ouabagenin (**86**). In den letzten Jahren konnte die NAGORNY^[153–155] Gruppe zusätzliche bedeutende Beiträge durch ihre Totalsynthesen leisten, die neben 19-Hydroxysarmentogenin, Ouabagenin (**86**) und Cannogenol auch den Zugang zu einer Reihe weiterer Herzglykoside ermöglichten. Aufgrund der in dieser Arbeit gewählten Semisynthesestrategie werden diese Totalsynthesen trotz ihres imposanten Charakters an dieser Stelle nicht weiter erläutert, da der Fokus auf interessante Semisynthesen von Herzglykosiden gelegt

werden soll. Hierbei werden vor allem die Strategien zur Anbringung der auch in Calotropin (**21**) und verwandten Cardenoliden vorkommenden Funktionalitäten betont (siehe Abbildung 6). Gängige Startmaterialien für die Semisynthese von Herzglykosiden sind häufig Androstan- oder Pregnanderivate.^[40,156] So auch bei der 1979 von WIESNER^[157] publizierte Semisynthese von Digitoxigenin (**10**) (Schema 4). Ausgehend von Testosteron (**4**) wurde hier zunächst das Keton **59** in einer bekannten zehnstufigen Synthesesequenz dargestellt. Das Keton **59** wurde anschließend mit 3-Lithiofuran umgesetzt, wodurch der allylische tertiäre Alkohol **60** erhalten werden konnte. Dieser wurde mit Essigsäureanhydrid acetyliert und einer CLAISEN-Umlagerung unterworfen, welche den Alkohol **61** lieferte. Nach stereoselektiver Hydrierung der C-16/C-17 Doppelbindung wurde der Furanring in den Butenolidring **64** überführt, was durch Umsetzung mit *m*-CPBA und anschließender Reduktion mit NaBH₄ gelang. Zur Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe wurde eine von ENGEL und BACH^[158] bereits 1964 publizierte Strategie verfolgt, die auch in vielen anderen Herzglykosid-Synthesen angewendet wurde. Hierfür wurde die 15 β -Hydroxylgruppe zunächst eliminiert und mittels *N*-Bromacetamid wurde ein Bromhydrin geformt, aus welchem das überschüssige Bromid mit Raney[®]-Nickel entfernt wurde. Nach reduktiver Abspaltung der Benzylschutzgruppe konnte so Digitoxigenin (**10**) erhalten werden. Die Umwandlung eines Furanrings an C-17 in den gewünschten Butenolidring wurde später als Furan-Strategie bezeichnet und fand auch in zahlreichen anderen Herzglykosid-Synthesen Anwendung.^[40,99]



Schema 4: WIESNER's Digitoxigenin-Semisyntese (**10**) ausgehend von Testosteron (**4**).^[157]

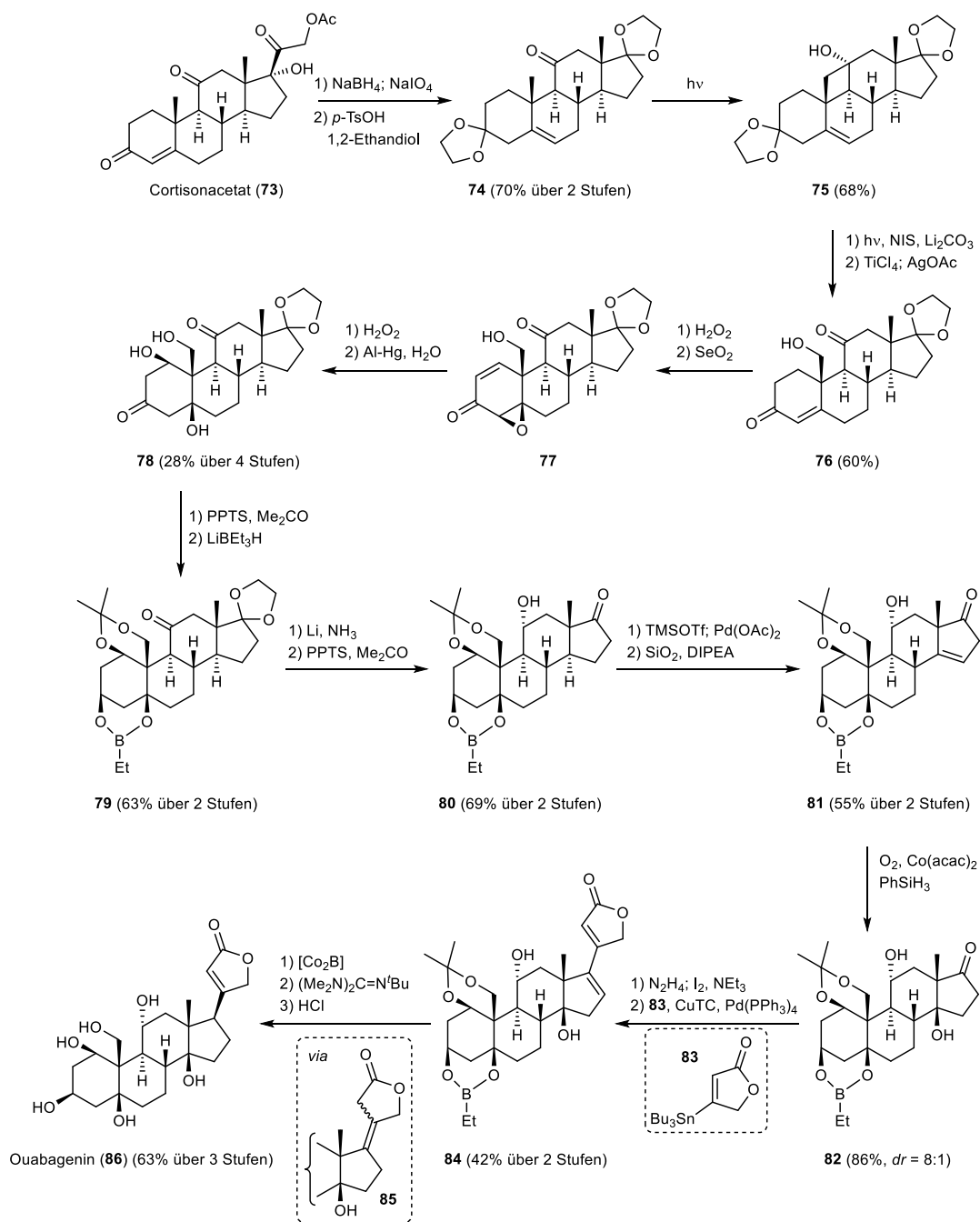
KABAT^[159] nutzte für seine 1995 publizierte Formalsynthese von Digitoxigenin (**10**) eine ähnliche Strategie, welche in Schema 5 verkürzt dargestellt ist. Ausgehend von 3 β -Acetoxyandrost-5-en-17-on baute auch er zunächst das MICHAEL-System **66** am D-Ring auf, welches er anschließend mit einer silylierten Vinylolithiumspezies umsetzte. Die Doppelbindungen des resultierenden Produkts **67** wurden sequentiell stereoselektiv epoxidiert, wonach die tertiäre Hydroxylgruppe an C-17 acetyliert wurde. Über die intermediär gebildete C-17-Allenoxid Spezies **70** konnte das Pregnanderivat **71** erhalten werden. Nach Hydrierung der C-16/C-17 Doppelbindung von der α -Seite des Steroids konnte durch eine Kondensation mit dem BESTMANN-Keten^[160] der Butenolidring aufgebaut und die Formalsynthese somit komplettiert werden. Über den Aufbau des Butenolidrings durch Kondensation mit dem BESTMANN-Keten wurde 1980 bereits von NICKISCH^[161] berichtet. Diese Strategie wurde auch in einigen der oben erwähnten Totalsynthesen angewandt.^[144–146,148–150]



Schema 5: KABAT's Formalsynthese von Digitoxigenin (**10**).^[159]

Eine andere Strategie zur Einführung des Butenolidrings und der 14β -Hydroxylgruppe verfolgte BARAN^[162,163] 2013 in seiner eleganten Semisynthese des hochfunktionalisierten Ouabagenins (**86**), welche er in 21 Stufen ausgehend vom kommerziell erhältlichen Cortisonacetat (**73**) realisierte (Schema 6). Cortisonacetat (**73**) wurde dabei zunächst in das ebenfalls kommerziell erhältliche, aber deutlich teurere Andrenosteron überführt, welches durch Ketalschätzung zu Intermediat **74** umgesetzt wurde. In einer Norrish-Typ-II photochemischen Funktionalisierung der C-19 Methylgruppe konnte das Cyclobutanol **75** generiert werden, welches nach oxidativer Spaltung der C-11/C-19 Bindung mit *N*-Iodsuccinimid und Hydrolyse des C-19-Iodids den Alkohol **76** lieferte. Nach einer gerichteten Epoxidierung des α,β -ungesättigten Ketons **76** von der β -Seite und Dehydrierung der C-1/C-2 Bindung mit Selendioxid konnte das α,β -ungesättigte Keton **77** erhalten werden, welches nach einer zweiten gerichteten Epoxidierung das entsprechende Diepoxid formte. Eine sich daran anschließende reduktive Ringöffnung der beiden Epoxide lieferte das Triol **78**. Die C-1/C-19 Alkohole wurden hiernach als Acetonid geschützt und nach Reduktion der C-3 Ketogruppe, die mit der Bildung des Ethylboronsäureesters der C-3/C-5 Hydroxylfunktionen einherging, konnte das Steroid **79** erhalten werden. Dieses wurde einer BIRCH-Reduktion unterworfen, welche aus der C-11 Ketofunktion die entsprechende Hydroxylfunktion in der gewünschten α -Konfiguration generierte. Nach Hydrolyse des Ketals an C-17 wurde durch eine SAEGUSA-ITO-Oxidation das MICHAEL-System am D-Ring aufgebaut, welches durch Isomerisierung der Doppelbindung in das Intermediat **81** überführt werden konnte. Durch eine MUKAIYAMA-Oxidation konnte die 14β -Hydroxylgruppe in einem diastereomeren Verhältnis von 8:1 zu Gunsten des gewünschten Isomers eingeführt werden. Für die Installation des Butenolidrings wurde das Keton an C-17 zunächst in das entsprechende Vinyljodid nach einer von

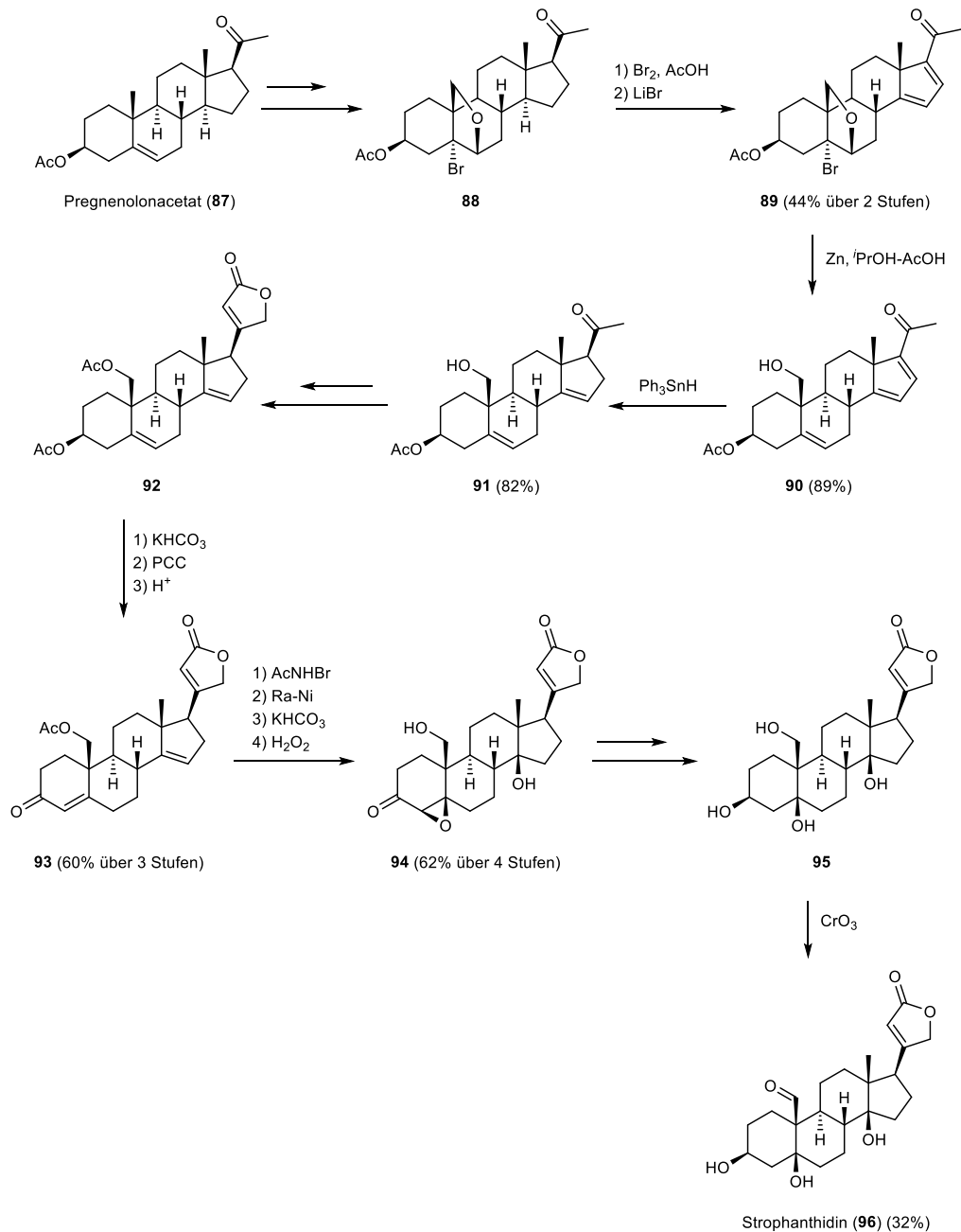
BARTON^[164] publizierte Methode überführt. Durch eine STILLE-Kreuzkupplung mit 4-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanon (**83**) gelang die Synthese des charakteristischen Heterozyklus. Eine direkte Hydrierung der C-16/C-17 Doppelbindung lieferte das unerwünschte C-17 α -Isomer, sodass das Steroid **84** einer Reduktion mit *in situ* erzeugtem Co₂B unterworfen wurde, aus welcher das tetrasubstituierte Olefin **85** hervorging. Dieses konnte in Gegenwart von BARTON's Base mit einem diastereomeren Verhältnis von 3:1 zugunsten des β -Isomers in das gewünschte Produkt überführt werden. Die Entfernung der Schutzgruppen vervollständigte die Semisyntese von Ouabagenin (**86**). Die Funktionalisierung der C-17 Position über eine STILLE-Kreuzkupplung und die Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe über eine MUKAIYAMA-Oxidation wurden auch in der 2021 von NAGORNY^[165] publizierte Semisyntese von Oleandrigenin und Rhodexin B verfolgt.



Schema 6: BARAN's Ouabagenin-Synthese (**86**) ausgehend von Cortisonacetat (**73**).^[162,163]

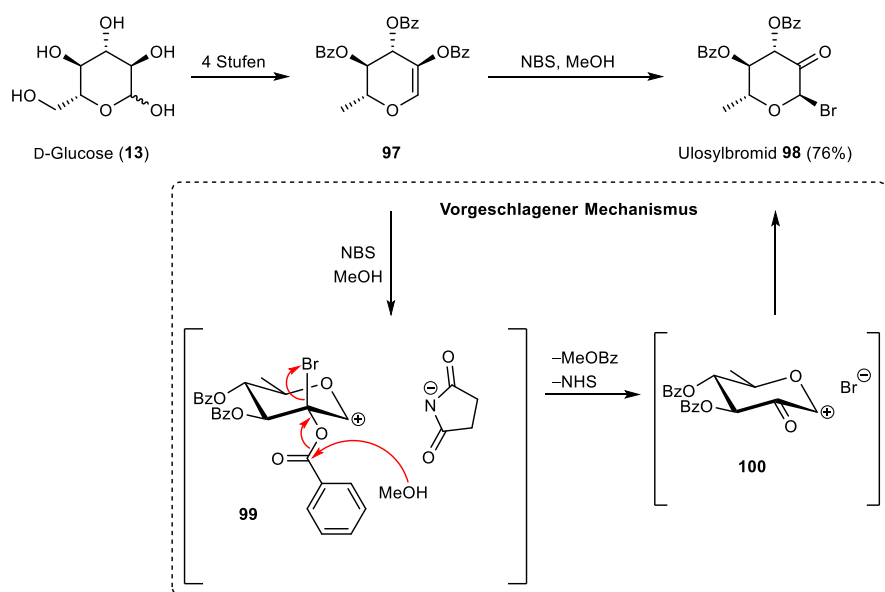
Zur Funktionalisierung der C-19 Methylgruppe verfolgte YOSHII^[166] in seiner Semisynthese von Strophanthidin (**96**) eine andere Strategie (Schema 7). Ausgehend von Pregnenolonacetat (**87**) wurde mit einer damals bereits publizierten Methode^[167,168] zunächst der verbrückte Furanring **88** am B-Ring aufgebaut. Nach Synthese des konjugierten Dienons **89** wurde der Furanring reaktiv gespalten, um die freie Hydroxylgruppe an C-19 zu erzeugen. Der stereoselektiven Hydrierung der C-16/C-17 Doppelbindung folgte eine mehrstufige Synthesesequenz zum Aufbau des Butenolidrings, die in dem Cardatrienolid **92** mündete. Nach selektiver Abspaltung der Acetylschutzgruppe an C-3, Oxidation der

entstandenen Hydroxylgruppe und Isomerisierung der Doppelbindung konnte das α,β -ungesättigte Keton **93** erhalten werden. Die 14β -Hydroxylgruppe wurde über die oben bereits beschriebene Bromhydrin-Strategie eingeführt und durch Ringöffnung des an C-4/C-5 gebildeten Epoxids konnte auch die gewünschte 5β -Hydroxylfunktion erhalten werden. Durch eine selektive Oxidation der primären Hydroxylgruppe an C-19 gelang YOSHII die abschließende Darstellung von Strophanthidin (**96**).



Schema 7: YOSHII's Semisynthese von Strophanthidin (**96**).^[166]

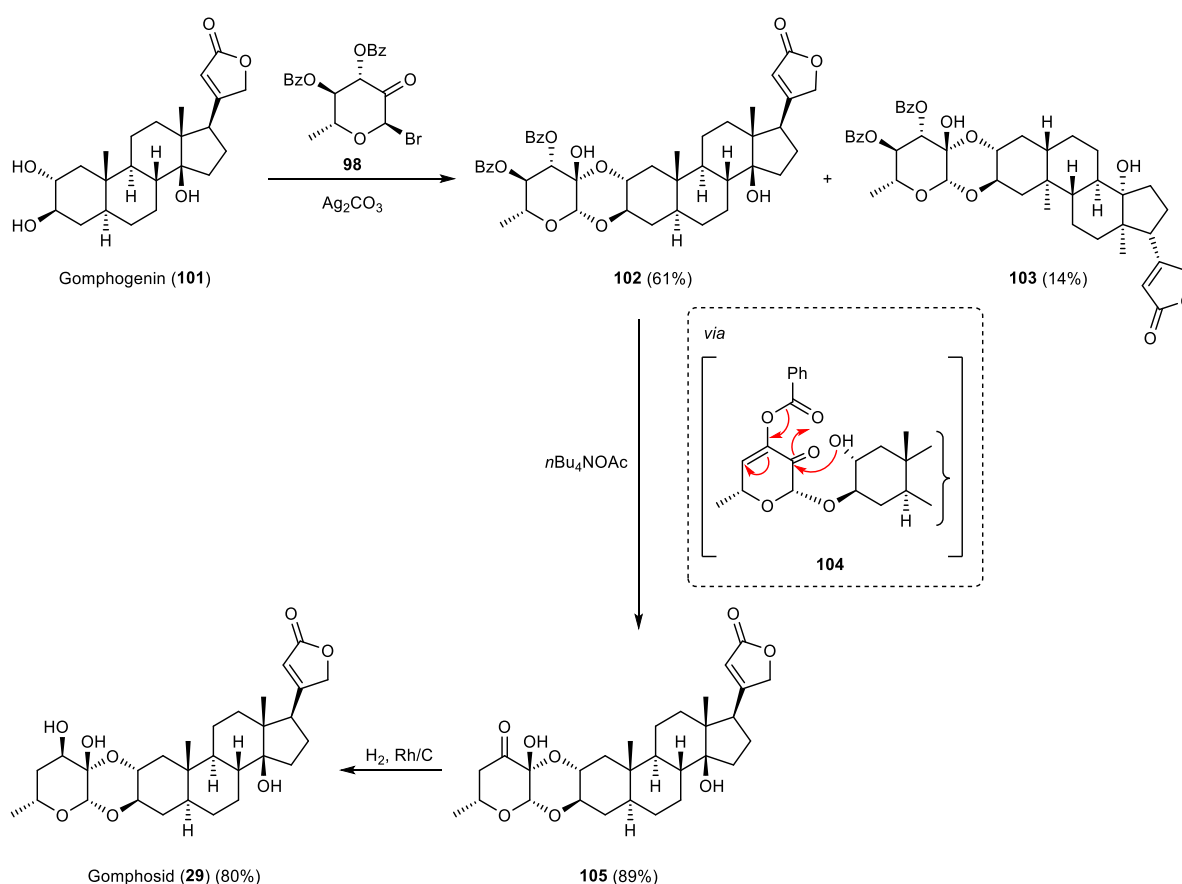
Für den Aufbau der besonderen dioxanoiden Verknüpfung der Steroid- und Zuckerkomponente, wie sie in Calotropin (**21**) und verwandten Cardenoliden vorgefunden werden kann, lieferte LICHTENTHALER^[169–174] durch seinen „Ulosyldonoransatz“ eine wertvolle Methodik. Hierbei werden sogenannte Ulosylbromide verwendet, die neben dem Bromid am anomeren Zentrum über eine benachbarte Carbonylfunktion verfügen, welche essentiell für die Bildung des zusätzlichen Hemiketals ist. Für seine Semisyntese von Gomphosid (**29**) stellte LICHTENTHALER^[66] dabei ein Ulosylbromid ausgehend von D-Glucose (**13**) in fünf leicht skalierbaren Stufen her. Nach Defunktionalisierung der C-6' Position, Schützung, Bromierung und Eliminierung konnte das Glykal **97** erhalten werden, welches mit *N*-Bromsuccinimid und Methanol zum Ulosylbromid **98** umgesetzt wurde (Schema 8). Bei dem vorgeschlagenen Mechanismus dieser Reaktion greift das Bromoniumion zunächst die C-2' Position unter Ausbildung des 2-Brombenzoxoniumsalzes **99** an. Durch den sich daran anschließenden nukleophilen Angriff von Methanol auf die Carbonylfunktion der Esterschutzgruppe an C-2' wird Methylbenzoat abgespalten und die Ketogruppe geformt. Das Bromidion und das entstehende Kation **100** verbinden sich daraufhin zum Ulosylbromid **98**.^[170]



Schema 8: Synthese des Ulosylbromids **98** ausgehend von D-Glucose (**13**) nach LICHTENTHALER (oben) sowie der vorgeschlagene Mechanismus der Ulosylbromidbildung (unten).

Das für die Verknüpfung benötigte Aglykon Gomphogenin (**101**) stellte LICHTENTHALER durch Kombination von zwei bekannten Synthesesequenzen nach KAMANO^[175] und TEMPLETON^[176] ausgehend von Digitoxin (**16**) in acht Stufen her. Bei der anschließenden Verknüpfung von Gomphogenin (**101**) mit dem Ulosylbromid **98** unter KOENIGS-KNORR-Bedingungen konnten durch die β -selektive Glykosylierung mit sich anschließender intramolekularer Hemiketalbildung das gewünschte

Produkt **102** und dessen Regioisomer **103** in einem 3:1 Verhältnis erhalten werden. Aufgrund der freien C-2' Hydroxylgruppe neigt das Steroidglykosid **102** insbesondere unter basischen Bedingungen zur Reaktion in der ringgeöffneten Glykosiduloseform. Unter diesen Bedingungen konnte von LICHTENTHALER eine 3',4'-Eliminierung von Benzoesäure beobachtet werden, die das Intermediat **104** lieferte, welches aufgrund der leicht stattfindenden Hemiketalbildung jedoch nicht isolierbar war und stattdessen zum Steroidglykosid **105** reagierte. Die C-3' Ketogruppe wurde anschließend mit Wasserstoff und Rhodium auf Kohle reduziert, wobei neben der Bildung des gewünschten Gomphosids (**29**) auch die Entstehung seines C-3'-Epimers in geringen Mengen beobachtet werden konnte.



Schema 9: Synthese von Gomphosid (**29**) ausgehend von dessen Aglykon Gomphogenin (**101**) und dem Ulosylbromid **98**.^[177]

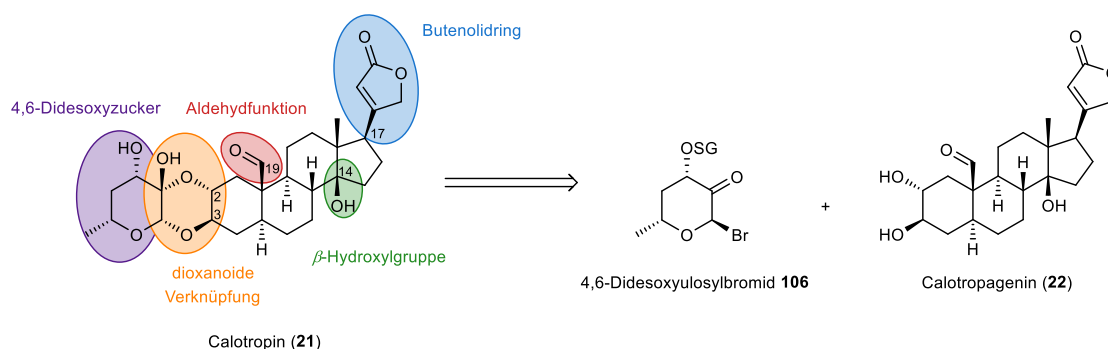
Im Unterschied zu Gomphosid (**29**) und dessen Aglykon Gomphogenin (**101**) wurde bis heute weder für Calotropin (**21**) oder die verwandten Cardenolide **23** – **28** noch für deren Aglykon Calotropagenin (**22**) eine Total- oder Semisyntese publiziert. In der Arbeitsgruppe BRÄSE konnten jedoch durch die Arbeiten von DR. VANESSA KOCH^[178] bereits wertvolle Beiträge zu einer Realisierung einer solchen Semisyntese geleistet werden. Die vorliegende Arbeit knüpft an die Arbeiten und

Ergebnisse von DR. VANESSA KOCH an, welche zum besseren Verständnis an den entsprechenden Stellen im Hauptteil beschrieben werden.

3. ZIELSETZUNG

Naturstoffe und von ihnen abgeleitete Strukturen bilden oft die Basis für medizinische Wirkstoffe, weswegen ihnen eine fundamentale Rolle in der Entwicklung neuer Therapeutika immanent ist.^[4] Die Naturstoffklasse der Herzglykoside findet aufgrund ihrer spezifischen Wirkung auf die Herzmuskelzellen schon lange Anwendung in der Medizin, ihre kürzlich entdeckten antiproliferativen Eigenschaften erneuerten allerdings das wissenschaftliche und pharmazeutische Interesse an dieser Naturstoffklasse erheblich.^[1,6] Für das Herzglykosid Calotropin (**21**) konnte eine inhibierende Wirkung auf den mit der Entstehung von Krebs assoziierten Wnt-Signalweg nachgewiesen werden, sodass dieses als Leitstruktur für die Therapeutikaentwicklung zur Behandlung Wnt-abhängiger Krebserkrankungen fungieren kann.^[112] Da für Calotropin (**21**) und die verwandten Cardenolide **23** – **28** bisher jedoch weder eine Total- noch eine Semisynthese publiziert wurde, birgt die synthetische Erschließung dieser Herzglykoside neben chemisch interessanten Fragestellungen auch das Potential neue Therapeutika zugänglich machen zu können.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die abschließende Entwicklung der ersten Semisynthese des Wnt-Inhibitors Calotropin (**21**) erfolgen, besonderer Fokus sollte dabei auf die Darstellung dessen Aglykons Calotropagenin (**22**) gelegt werden. Für die Semisynthese wurden als kommerziell erhältliche und preiswerte Startmaterialien Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) und *epi*-Androsteron (**108**) gewählt, sodass für den Zugang zu Calotropin (**21**) die Bearbeitung der in Schema 10 farblich markierten Modifikationsstellen notwendig ist.



Schema 10: Retrosynthetische Betrachtung von Calotropin (**21**). Die zu bearbeitenden Modifikationsstellen ausgehend von den für die Semisynthese gewählten Startmaterialien Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) und *epi*-Androsteron (**108**) sind farblich markiert. SG = Schutzgruppe.

Die geplante Modularität der Semisynthese ermöglicht eine hohe Variation in der Zucker- und Steroidkomponente, wodurch neben artifiziellen Herzglykosiden auch die zu Calotropin (**21**)

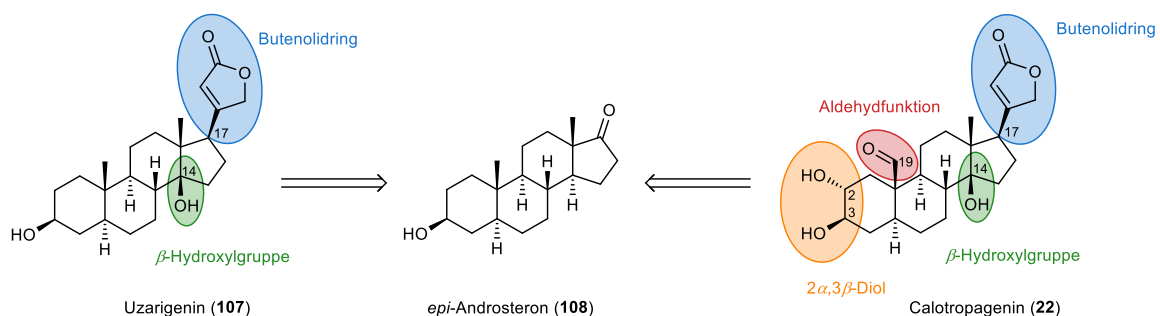
verwandten Cardenolide **23** – **28**, welche sich lediglich durch die an Calotropagenin (**22**) angeknüpfte Zuckerspezies unterscheiden, erschlossen werden können. Die Synthese unterschiedlicher Zucker- und Steroidkomponenten würde den Aufbau einer Steroidglykosidbibliothek mit einfacher und dioxanoider Zuckerverknüpfung ermöglichen, welche zu einem besseren Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung dieser Naturstoffklasse beitragen könnte.

Im ersten Teil dieser Arbeit sollte der von LICHTENTHALER vorgestellte Ulosyldonoransatz zum Aufbau der dioxanoiden Verknüpfung zwischen Zucker- und Steroidkörper untersucht werden, wobei hierfür an Vorarbeiten aus der eigenen Masterarbeit^[116] angeknüpft werden kann. Aufgrund der biologischen Relevanz der Zuckerkomponente sollte neben der Darstellung des 4,6-Didesoxyulosylbromids **106** auch die Synthese weiterer Ulosyl- und Glykosylbromide erfolgen.

Für den Steroidbaustein wurde zur Installation des Butenolidrings von DR. VANESSA KOCH^[178,179] bereits eine Synthesestrategie an Modellsystemen erarbeitet, welche die Grundlage für die Darstellung an C-17 unterschiedlich funktionalisierter Steroidderivate bilden sollte.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte die Semisynthese des Herzglykosids Uzarigenin (**107**) erfolgen, welches zugleich als Modellsystem zur Elaboration der optimalen Reaktionsbedingungen für die Oxidation an C-14 dienen soll (Schema 11). Dabei können Vorarbeiten von DR. VANESSA KOCH^[178] sowie Eigene^[116] aufgegriffen werden, welche die stereoselektive Einführung der C-14 β -Hydroxylgruppe über eine MUKAIYAMA-Oxidation vorsehen.

Im letzten Teil der Arbeit sollte die Semisynthese von Calotropagenin (**22**) vollzogen werden, wobei besonderes Augenmerk auf die Überführung der C-19 Methylgruppe in den Aldehyd gelegt werden sollte. Sämtliche bisher nur an Modellsystemen elaborierten Synthesestrategien zur Einführung der in Schema 11 farblich markierten Funktionalitäten sollten für die Darstellung von Calotropagenin (**22**) abschließend kombiniert werden.



Schema 11: Das für die synthetische Erschließung von Uzarigenin (**107**) und Calotropagenin (**22**) gewählte Startmaterial *epi*-Androsteron (**108**). Die im Rahmen der Semisynthesen einzuführenden Funktionalitäten sind farblich markiert.

4. HAUPTTEIL

4.1 Arbeiten zur Zucker-Steroid-Verknüpfung

4.1.1 Optimierung der Glykosylierungsreaktion

Für die Semisyntese von Calotropin (**21**) soll die Verknüpfung zwischen dem Aglykon Calotropagenin (**22**) und der 4,6-Didesoxyzuckerkomponente **106** nach dem von LICHTENTHALER vorgestelltem Ulosyldonoransatz erfolgen. Um die optimalen Bedingungen für diese Reaktion leichter erarbeiten zu können, wurde für die Glykosylierung das in Abbildung 11 dargestellte Modellsystem gewählt, welches bereits erfolgreich im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] angewandt werden konnte.

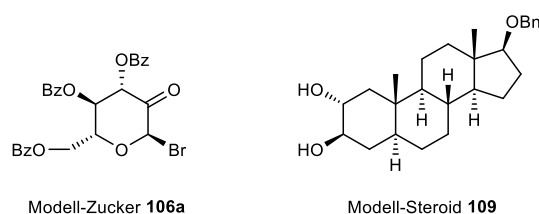
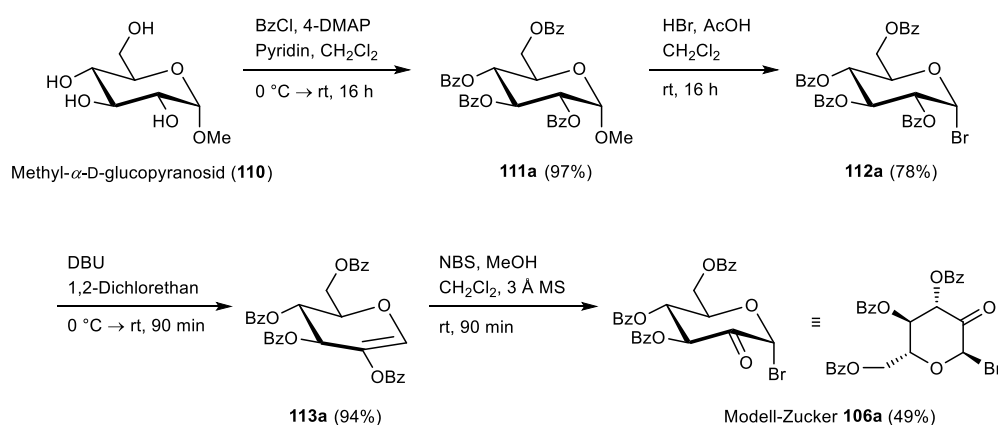


Abbildung 11: Gewähltes Modellsystem zur Elaboration der optimalen Reaktionsbedingungen für den Aufbau der dioxanoiden Zuckerverknüpfung.

Als Zuckerkomponente wurde dabei das Ulosylbromid **106a** vorgesehen, da dieses leichter zugänglich ist und auch über eine größere Stabilität als dessen 4,6-Didesoxy-Pendant **106** verfügt. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) konnte das Modell-Ulosylbromid **106a** nach einer von DR. VANESSA KOCH^[178] bereits vollzogenen Synthese in vier Stufen dargestellt werden (Schema 12). Die für die Ulosylbromidbildung benötigten Esterschutzgruppen wurden in Form von Benzoylgruppen durch Umsetzung mit Benzoylchlorid in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin mit sehr guten Ausbeuten eingeführt. Nach Bromierung des anomeren Zentrums und Eliminierung von Bromwasserstoff konnte das Glykal **113a** erhalten werden, welches anschließend nach dem von LICHTENTHALER publizierten Verfahren^[170] mit *N*-Bromsuccinimid und Methanol zum entsprechenden Ulosylbromid **106a** umgesetzt wurde. Die von LICHTENTHALER angegebene Ausbeute von 89% konnte, wie schon bei früheren Versuchen während der eigenen Masterarbeit^[116], leider auch im Rahmen dieser Arbeit nicht reproduziert werden. Eine vollständige Umsetzung des Glykals **113a** zum Ulosylbromid **106a** konnte durch ¹H-NMR spektroskopische

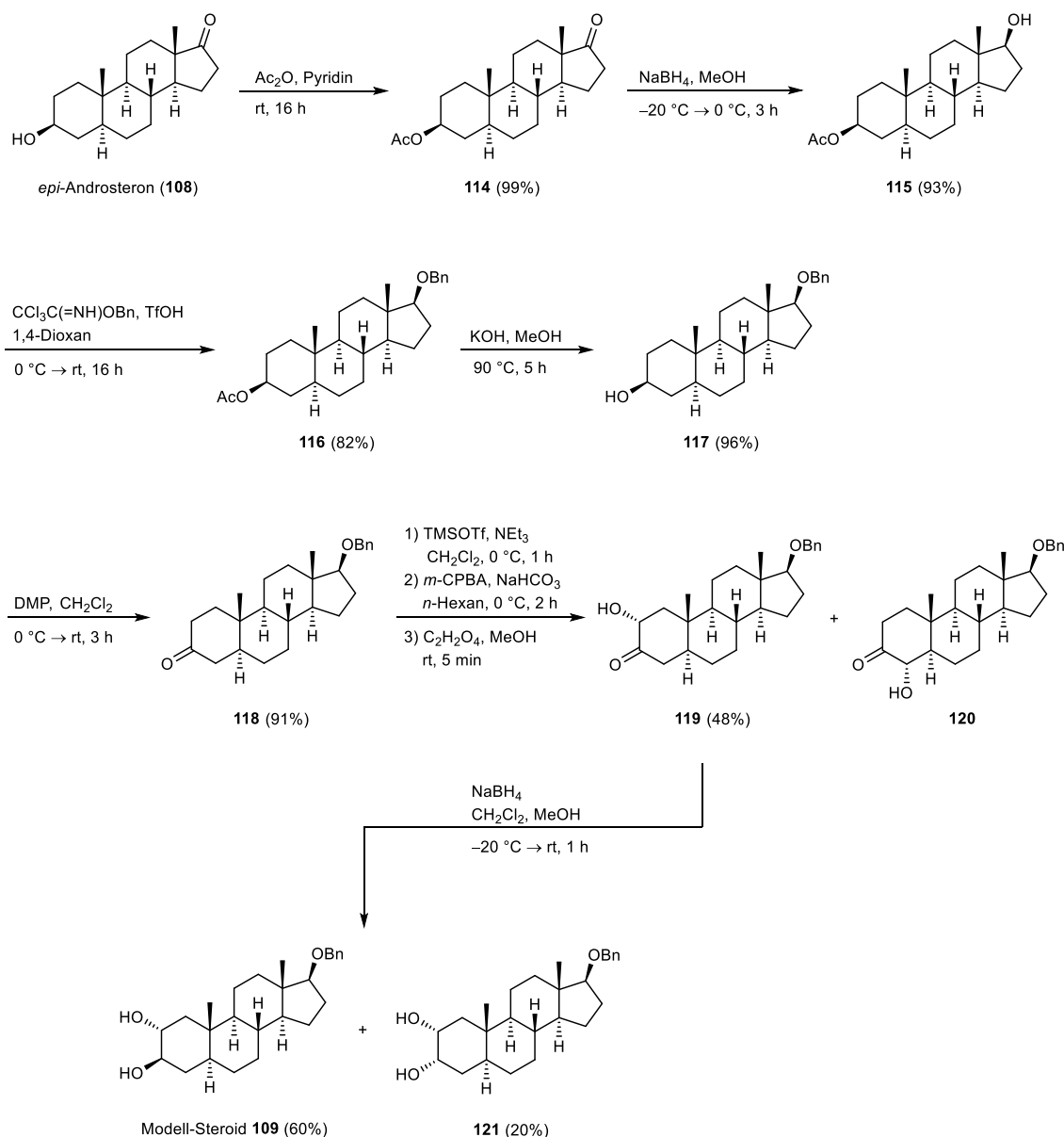
Untersuchungen der Reaktionsmischung sichergestellt werden. Durch die von LICHTENTHALER vorgeschlagene Reinigungsmethode gelang jedoch nur eine partielle Reinigung der Rohproduktmischung, sodass das gewünschte Ulosylbromid **106a** mit einer moderaten Ausbeute von 49% isoliert werden konnte.



Schema 12: Synthese des Ulosylbromids **106a** ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**).

Das für die Optimierung der Glykosylierungsreaktion gewählte Steroidderivat **109** verfügt genau wie Calotropagenin (**22**) über das für die Anknüpfung der Zuckerkomponente benötigte $2\alpha,3\beta$ -Diol-Strukturmotiv am A-Ring des Steroids, ist aber analog zum gewählten Modell-Zucker **106a** deutlich leichter zugänglich und stabiler. Da die Glykosylierungsreaktionsprodukte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) gereinigt werden müssen, wurde zur Erhöhung der UV-Sichtbarkeit des Aglykons eine aromatische Benzylschutzgruppe für die C-17 Position gewählt. Das angestrebte benzylgeschützte Steroiddiol **109** konnte ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) in sieben Stufen dargestellt werden, wobei für die ersten fünf Stufen auf eine von DR. VANESSA KOCH^[178,180] etablierte Synthesesequenz zurückgegriffen werden konnte und die letzten beiden Stufen in Anlehnung an ihre Arbeiten an einem anderen System vollzogen werden konnten (Schema 13). Hierfür wurde die 3β -Hydroxylfunktion des *epi*-Androsterons (**108**) zunächst mit einer Esterschutzgruppe versehen, bevor die Ketogruppe an C-17 diastereoselektiv mit Natriumborhydrid von der sterisch weniger gehinderten α -Seite zum entsprechenden Alkohol **115** reduziert wurde. Nach Schützung des Alkohols **115** mit der gewählten Benzylschutzgruppe wurde die Acetylgruppe an C-3 verseift und die dabei entstehende Hydroxylgruppe durch Umsetzung mit DESS-MARTIN-Periodinan (DMP) zum Keton **118** oxidiert. Durch eine sich anschließende RUBOTOM-Oxidation konnte das entsprechende α -Hydroxy-Keton **119** stereoselektiv generiert werden. Das Keton **118** wurde hierfür zunächst in den entsprechenden TMS-Enolether überführt. Nach einer selektiven Epoxidierung von der α -Seite, einer sich daran

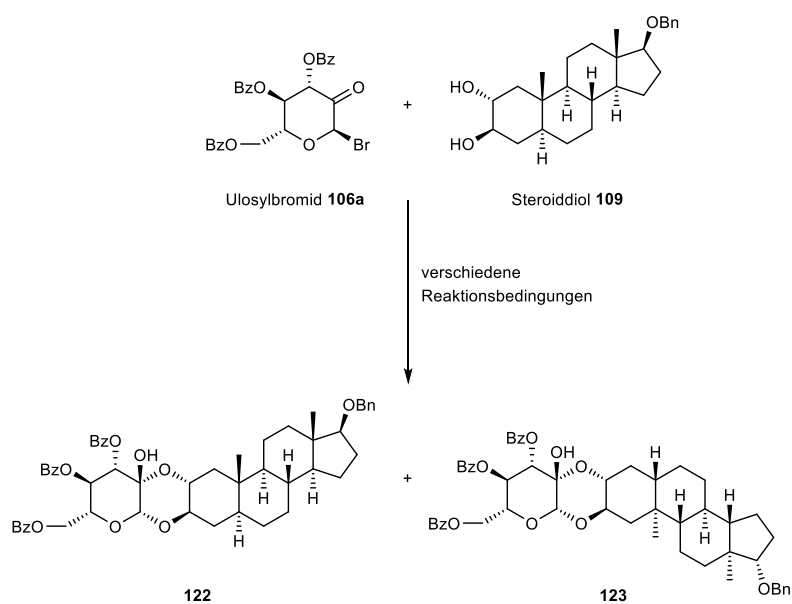
anschließenden sauren Abspaltung der TMS-Schutzgruppe und gleichzeitiger Ringöffnung mit Hilfe von Oxalsäure, konnte das gewünschte Produkt **119** erhalten werden. Da die TMS-Enoether-Bildung nicht vollständig regioselektiv verläuft, wurde auch das entsprechende C-4-Regioisomer **120** in geringen Mengen isoliert. Im Rahmen der Masterarbeit^[116] konnte die in Schema 13 gezeigte Konfiguration bereits durch ein im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum vorkommendes Kreuzsignal zwischen dem 4-Methinproton und der 19-Methylgruppe belegt werden. Das gewählte Modell-Steroid **109** konnte abschließend durch Reduktion des α -Hydroxy-Ketons **119** mit Natriumborhydrid in guten Ausbeuten erhalten werden. Neben dem gewünschten Produkt **109** wurde bei der Reduktion auch dessen C-3-Epimer **121** als Nebenprodukt gebildet. Da die Hydridübertragung allerdings auch hier bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten α -Seite erfolgt, konnten die beiden Produkte in einem 3:1 Verhältnis zu Gunsten des gewünschten $2\alpha,3\beta$ -Diols **109** isoliert werden.



Schema 13: Synthese des Steroiddiols **109** ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**).

Das Ulosylbromid **106a** und das Steroiddiol **109** wurden anschließend in einer Glykosylierungsreaktion unter den von LICHTENTHALER publizierten KOENIGS-KNORR-Bedingungen^[66] umgesetzt (Tabelle 1). Im Rahmen der Masterarbeit^[116] hatte sich bereits gezeigt, dass eine vollständige Umsetzung des steroidal Aglykons **109** unter diesen Bedingungen nicht ermöglicht werden kann, da die Zuckerspezies aufgrund einer vermutlich schnell stattfindenden Zersetzung bereits nach kurzer Reaktionszeit nicht mehr dünnschichtchromatographisch oder über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen werden konnte. Aus diesem Grund wurden die Bedingungen leicht variiert, indem die Reaktionszeit von 16 Stunden auf 48 Stunden erhöht und das Ulosylbromid **106a** portionsweise hinzugegeben wurde. Unter diesen angepassten Bedingungen konnten die Glykosylierungs-

produkte **122** und **123** mit synthetisch nutzbaren Ausbeuten von 61% isoliert werden (Eintrag 1). Entgegen dem von LICHTENTHALER beobachteten Regioisomerenverhältnis von 3:1 zu Gunsten des gewünschten Isomers, konnten die beiden Regioisomere **122** und **123** allerdings nur in einem 1:1 Verhältnis erhalten werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der Verwendung der unterschiedlichen Steroidsysteme liegen, da das hier genutzte Modell-Steroiddiol **109** im Gegensatz zu dem von LICHTENTHALER verwendeten Aglykon Gomphogenin (**101**) nicht über eine *cis*-Verknüpfung der C- und D-Ringe verfügt. Um zu überprüfen, ob die Glykosylierungsreaktion hinsichtlich ihrer Ausbeute und ihres Regioisomerenverhältnisses optimiert werden kann, wurden die Reaktionsbedingungen variiert (Tabelle 1). Dabei konnte auch gezeigt werden, dass durch die portionierte Zugabeweise höhere Ausbeuten erzielt werden können, im Falle einer einmaligen Zugabe des Ulosylbromids **106a** wurden die Produkte mit einer schlechteren Ausbeute von 53% isoliert (Eintrag 2). Durch Variation der Temperatur (Eintrag 3 und 4) konnte die Ausbeute nicht weiter verbessert werden, im Falle von erhöhten Reaktionstemperaturen blieb die Produktbildung sogar vollständig aus. Eine marginale Verschiebung des Regioisomerenverhältnisses zu Gunsten des unerwünschten Regioisomers **123** konnte allerdings bei Starttemperaturen von 0 °C verzeichnet werden. Die Nutzung von gepudertem 4 Å Molekularsieb führte im Vergleich zur kugelförmigen Variante überdies zu drastischen Ausbeuteverlusten, was vermutlich auf erschwerte Aufarbeitungsbedingungen zurückgeführt werden kann (Eintrag 5). Neben dem licht- und feuchtigkeitsempfindlichen Silbercarbonat wurden außerdem zur einfacheren Handhabung weitere Promotoren^[181–189] unter den bisher etablierten Reaktionsbedingungen getestet (Einträge 6 – 12). Nach Silbercarbonat lieferten die Promotoren InCl₃ und das Phosphinoxid **124** die besten Ergebnisse, konnten aber mit Ausbeuten von 34% bzw. 23% zu keiner Verbesserung der Produktausbeute beitragen (Einträge 6 und 7). Bei Einsatz der Promotorkombination aus DDQ und I₂ gelang die Synthese der Produkte lediglich mit 7.5% Ausbeute (Eintrag 8). In allen übrigen Reaktionsansätzen konnte eine Bildung der Steroidglykoside überhaupt nicht oder nur in Spuren nachgewiesen werden (Einträge 9 – 12). Zudem wurde unter keiner der getesteten Reaktionsbedingungen eine Verschiebung des Regioisomerenverhältnisses zu Gunsten des gewünschten Glykosylierungsprodukts **122** beobachtet. Bei einer Glykosylierungsreaktion mit dem für die Semisyntese von Calotropin (**21**) benötigten Aglykon Calotropagenin (**22**) könnte sich aufgrund der dort vorherrschenden *cis*-Verknüpfung der C- und D-Ringe unter den hier erarbeiteten Reaktionsbedingungen analog zu LICHTENTHALER^[177] dennoch ein besseres Regioisomerenverhältnis ergeben.

Tabelle 1: Übersicht getesteter Reaktionsbedingungen für die Glykosylierungsreaktion von **106a** und **109**.

Eintrag ^a	Zugabeweise des Ulosylbromids ^b	Promotor	Temperatur	Ausbeute [%] ^c	Regioisomerenverhältnis (122:123) ^d
1	portionsweise	Ag ₂ CO ₃	rt	61	1.1:1.0
2	einmalig	Ag ₂ CO ₃	rt	53	1.3:1.0
3	portionsweise	Ag ₂ CO ₃	0 °C → rt	41	1.0:1.6
4	portionsweise	Ag ₂ CO ₃	45 °C	-	-
5 ^e	portionsweise	Ag ₂ CO ₃	rt	17	1.2:1.0
6	portionsweise	124^f	rt	23	1.1:1.0
7	portionsweise	InCl ₃	rt	34	1.0:1.0
8	portionsweise	DDQ-I ₂	rt	7.5	1.1:1.0
9	portionsweise	SnCl ₄	rt	Spuren	-
10	portionsweise	NIS	rt	Spuren	-
11	portionsweise	AgClO ₄	rt	-	-
12	portionsweise	Cu(OTf) ₂	rt	-	-

Reaktionsbedingungen: 1.00 Äquiv. Steroidiol **109**, 2.00 Äquiv. Ulosylbromid **106a**, 4 Å MS, CH₂Cl₂, 48 h. ^a Einträge 1 – 6, 9, 10 wurden von SEBASTIAN HÄCKER im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt; Einträge 7, 8, 11, 12 wurde im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] durchgeführt und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt. ^b Bei der schrittweisen Zugabe wurde das erste Äquiv. portionsweise bei Reaktionsstart und das zweite Äquiv. portionsweise nach 24 Stunden Reaktionszeit zugegeben. ^c Isolierte Ausbeute der Regioisomerenmischung. ^d Das Regioisomerenverhältnis wurde durch Integration der entsprechenden Peaks im ¹H-NMR Spektrum bestimmt. ^e Es wurde gepudertes 4 Å Molekularsieb verwendet. ^f Tri(pyrrolidin-1-yl)phosphinoxid (**124**).

Neben der dioxanoiden Doppelverknüpfung zwischen Steroid- und Zuckerkomponente sollte auch die normale, einfache Verknüpfungsform untersucht und der Doppelverknüpfung gegenübergestellt werden. Hierfür wurde ebenfalls ein Modellsystem gewählt, an welchem eine weiterführende Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte (Abbildung 12).

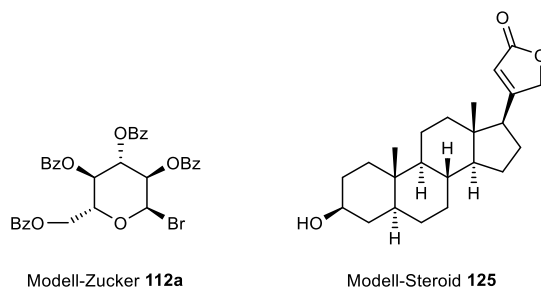
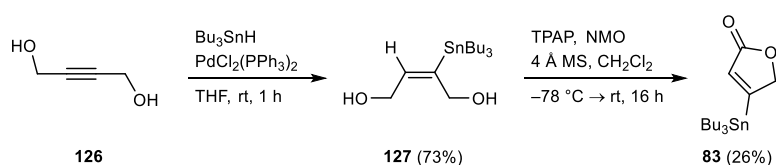
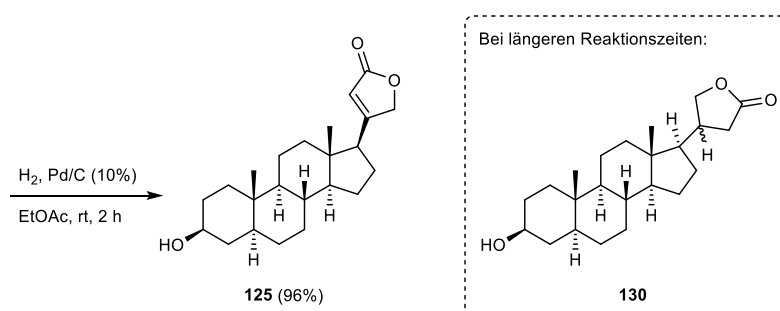
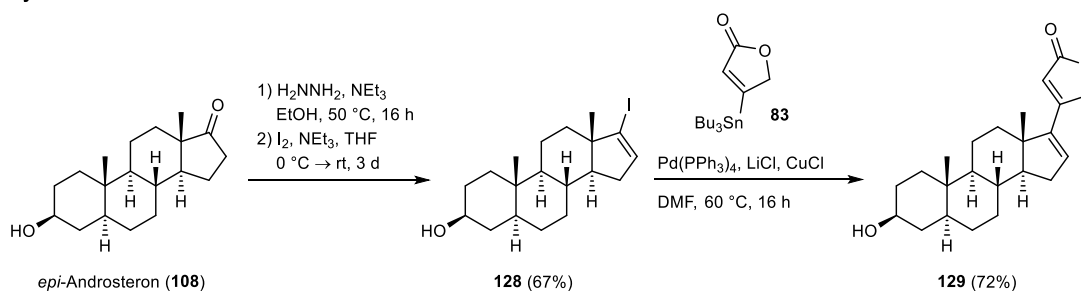


Abbildung 12: Gewähltes Modellsystem zur Erarbeitung der optimalen Reaktionsbedingungen für die einfache Verknüpfung von Zucker- und Steroidkomponente.

Als Modell-Zucker wurde das vergleichsweise stabile Glykosylbromid **112a** ausgesucht, welches als Zwischenstufe in der Synthese des Modell-Ulosylbromids **106a** vorkommt und somit bereits vorlag. Das gewählte Aglykon **125** verfügt über den in Calotropin (**21**) und anderen Cardenoliden vorkommenden γ -Lactonring an C-17 und konnte in drei Stufen ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) nach einer von DR. VANESSA KOCH^[178,179] erarbeiteten Synthesesequenz hergestellt werden. Da die Anknüpfung des Butenolidrings hierbei über eine STILLE-Kreuzkupplung vollzogen werden soll, wurde der stannylierte γ -Lactonring **83** zunächst separat ausgehend von But-2-in-1,4-diol (**126**) in zwei Stufen dargestellt (Schema 14, oben). Nach einer von KAMLAGE^[190] publizierten Sequenz erfolgte zuerst eine palladiumkatalysierte *cis*-Addition von Tributylzinnhydrid an das Diol **126**, welche das Alken **127** in 73% Ausbeute lieferte. Durch die regioselektive Oxidation der Hydroxylgruppe an C-4 mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) und einer sich daran anschließenden Cyclisierung konnte das gewünschte Produkt **83** mit einer Ausbeute von 26% erhalten werden. In einigen Fällen entstand als Nebenprodukt das Regioisomer 3-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanon, welches in einer inseparablen Mischung mit dem Produkt **83** vorlag und daher nicht isoliert werden konnte. Eine Bildung des 3-Tributylstannylfuranons als weiteres Nebenprodukt dieser Reaktion konnte, entgegen dem von KAMLAGE^[190] und KOCH^[178] berichteten Auftreten, nicht beobachtet werden.

Synthese des γ -Lactonrings

Synthese des Steroidalkohols



Schema 14: Synthese des stannylierten γ -Lactonrings **83** (oben) sowie die Synthese des Steroidalkohols **125** (unten).

Für die Synthese des steroidalen Kupplungspartners wurde *epi*-Androsteron (**108**) in Anlehnung an eine von BARTON^[164] publizierte Methode über das entsprechende Hydrazon mit einer Ausbeute von 67% in das Vinyljodid **128** überführt (Schema 14, unten). Stellenweise gelang bei diesem Reaktionsschritt keine komplette Umsetzung unter den von KOCH^[178] und BARTON^[164] publizierten Bedingungen, was auch durch Zugabe von weiterem Iod und verlängerten Reaktionszeiten nicht begünstigt werden konnte. Um eine weitere Reaktion des Hydrazons zu ermöglichen, wurde das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und erneut mit Iod und Triethylamin umgesetzt. Bei Bedarf wurde diese Prozedur bis zum vollständigen Umsatz des Hydrazons wiederholt. Die von KOCH^[178,179] optimierten Reaktionsbedingungen der STILLE-Kreuzkupplungsreaktion des Vinyljodids **128** mit dem Butenolidring **83** lieferten das Cardadienolid **129** mit einer guten Ausbeute von 72%. Die stereoselektive Hydrierung der C-16/C-17 Doppelbindung von der α -Seite konnte durch Verwendung von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle unter Ausbildung des gewünschten Cardenolids **125** in sehr guter Ausbeute realisiert werden. Die Molekülstruktur konnte bereits von KOCH^[178] durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Die Reinheit des eingesetzten Pd/C

scheint dabei entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität zu haben, da bei der von KOCH^[178] berichteten Reaktionszeit von drei Tagen mit dem im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Palladium auf Aktivkohle auch eine Hydrierung der Doppelbindung im Lactonring stattfand, wodurch eine Mischung des 20 α - und 20 β -Cardanolids **130** erhalten wurde. Aus diesem Grund war eine genaue Abstimmung der Reaktionszeit für einen chemoselektiven Reaktionsvorgang unerlässlich. Da eine Überwachung des Reaktionsfortschritts mittels Dünnschichtchromatographie aufgrund nahezu gleicher Retentionsfaktoren von Startmaterial und gewünschtem Produkt nicht möglich war, wurde der Reaktionsverlauf durch ¹H-NMR spektroskopische Untersuchungen verfolgt. Ein Ausschnitt aus den ¹H-NMR Spektren des Startmaterials **129**, des gewünschten Produkts **125** und des Cardanolids **130** kann Abbildung 13 entnommen werden. Mit fortschreitendem Verlauf der Reaktion verschwindet die Resonanz des 16-Methinprotons des Edukts bei $\delta = 6.44$ ppm sukzessive und die Bildung eines neuen Signals bei $\delta = 2.33$ ppm (nicht gezeigt), welches der Resonanz des 17-CH entspricht, kann beobachtet werden. Bei Reaktionszeiten von über zwei Stunden kann eine zunehmende Abnahme der Resonanz des 22-Methinprotons bei $\delta = 5.83 - 5.77$ ppm verzeichnet werden, welche auf die Bildung des Cardanolids **130** zurückgeführt werden kann. Die bei längeren Reaktionszeiten erhaltenen NMR Spektren weisen zwei Signalsätze auf, welche durch die Entstehung der beiden C-20-Epimere hervorgerufen werden. Eine Zuordnung der beiden Signalsätze zu den jeweiligen Epimeren war nicht möglich. Das Verhältnis der Diastereomere konnte aber durch Integration der in Abbildung 13 farblich hervorgehobenen Resonanzen der 21-CH₂-Gruppen auf 1:0.9 von Epimer A zu Epimer B bestimmt werden.

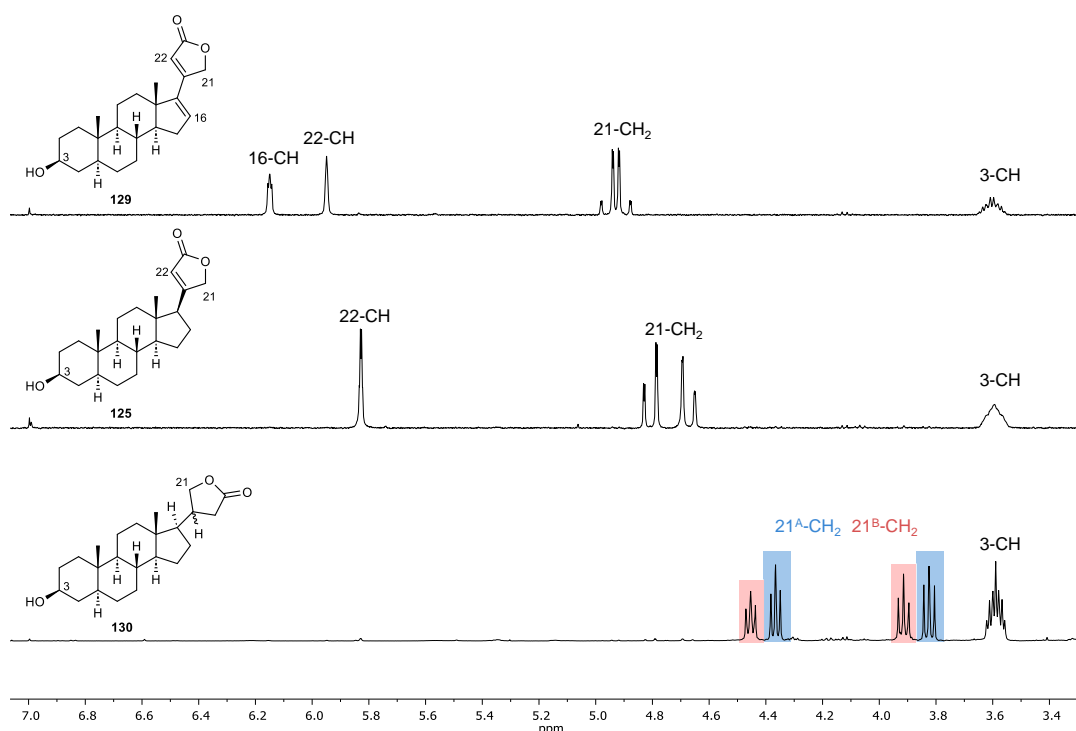
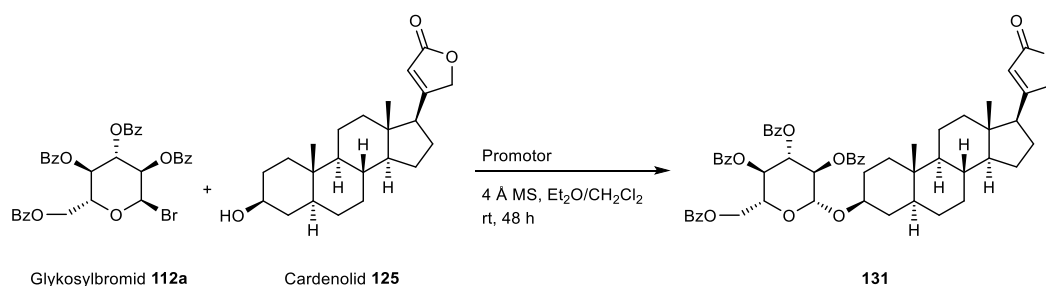


Abbildung 13: Ausschnitt aus den $^1\text{H-NMR}$ Spektren (400 MHz (oben und mittig) bzw. 500 MHz (unten), CDCl_3 , rt) des zu hydrierenden Startmaterials **129** (oben), des gewünschten Produkts **125** (mittig) und des bei längeren Reaktionszeiten entstehenden Cardanolids **130** (unten). Die Resonanzen der 21- CH_2 -Gruppe der C-20-Epimere A und B sind farblich unterschiedlich gekennzeichnet.

Da bei der Reaktionsoptimierung zum Aufbau der dioxanoiden Doppelverknüpfung mit Silbercarbonat als Promotor die besten Ergebnisse erzielt werden konnten, wurden bei der Erarbeitung der optimalen Reaktionsbedingungen für die Verknüpfung des Cardenolids **125** mit dem Glykosylbromid **112a** ausschließlich Silbersalze als Promotoren eingesetzt (Tabelle 2). Die verwendeten Silbersalze wurden entweder kommerziell erworben (Ag_2CO_3 , Ag_2CO_3 auf Celite[®], AgOTf, Ag_2O) oder nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt (Silbersalicylat, Silbersuccinat, Silbermaleat, Silber-4-hydroxy-valerat).^[191,192] Dabei wurden allen voran Silbersalze gewählt, die bei der Glykosylierung von Steroidalkoholen, insbesondere von Cardenoliden, bereits vielversprechende Ergebnisse gezeigt hatten.^[192–194] Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, gelang die Synthese des Steroidglykosids **131** durch Umsetzung mit Silbercarbonat als Promotor mit einer Ausbeute von 20% (Eintrag 1). Durch die Verwendung von Silbersalicylat oder Silbersuccinat konnte das Produkt mit einer leicht verbesserten Ausbeute von 23% erhalten werden (Einträge 5 und 6), welche durch Verwendung von Silbertriflat auf 27% gesteigert werden konnte (Eintrag 3). Das beste Ergebnis des Screenings konnte durch Umsetzung mit Silbercarbonat auf Celite[®], oft auch FETIZON's Reagenz genannt, mit einer Ausbeute von 34% erreicht werden (Eintrag 2). Dieses Ergebnis könnte durch die Adsorption der

Startmaterialien an Celite® erklärt werden, da hierdurch günstigere Voraussetzungen für eine Aktivierung mit dem unlöslichen Silbercarbonat vorliegen könnten. Zudem wird die Oberfläche des Silbercarbonats durch die Immobilisierung an Celite® vergrößert, was sich ebenfalls vorteilhaft auf die Glykosylierung auswirken könnte. Weder Silberoxid noch Silbermaleat vermochten die Ausbeute des Steroidglykosids zu steigern (Einträge 4 und 7). Mit Silber-4-hydroxy-valerat als Promotor konnte zudem kein Umsatz des Startmaterials verzeichnet werden (Eintrag 8).

Tabelle 2: Untersuchung der geeigneten Reaktionsbedingungen für die Glykosylierung des Cardenolids **125**.



Eintrag ^a	Promotor	Ausbeute [%] ^b
1	Ag ₂ CO ₃	20
2	Ag ₂ CO ₃ auf Celite®	34
3	AgOTf	27
4	Ag ₂ O	16
5	Silbersalicylat	23
6	Silbersuccinat	23
7	Silbermaleat	11
8	Silber-4-hydroxy-valerat	-

Reaktionsbedingungen: 139 μ mol (1.00 Äquiv.) Cardenolid **125**, 2.50 Äquiv. Glykosylbromid **112a**, Et₂O/CH₂Cl₂ (3:1).
^a Die Experimente wurden von SEVERIN STALTER im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt. ^b Die Ausbeuten wurden über quantitative ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt. Als interner Standard wurde *N,N*-Dimethylformamid verwendet (Resonanzen der Methylgruppen bei δ = 2.96 und 2.88 ppm). Zur Charakterisierung wurde das Steroidglykosid **131** einmalig isoliert.

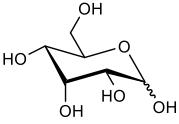
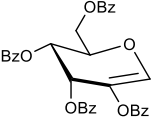
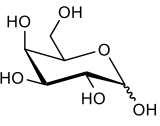
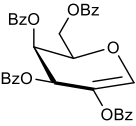
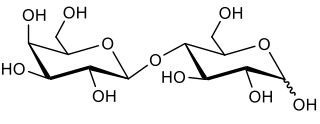
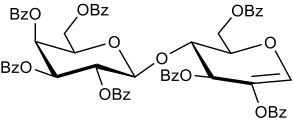
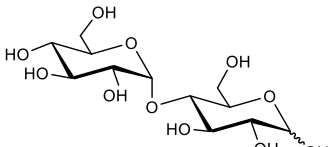
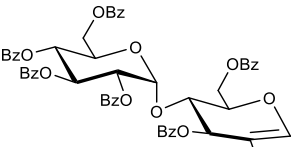
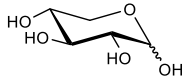
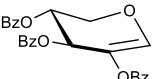
Bei allen durchgeführten Ansätzen konnte ausschließlich die Bildung eines Produkts beobachtet werden, dessen Konfiguration durch ¹H-NMR Spektroskopie ermittelt wurde. Im ¹H,¹H-NOESY-Spektrum des isolierten Produkts **131** verweist das zwischen dem 1'- und 5'-Methinproton auftretende Kreuzsignal auf eine β -selektive Glykosylierung und damit auf die in Tabelle 2 dargestellte Konfiguration, wie sie unter den variierten KOENIGS-KNORR-Bedingungen auch zu erwarten ist. Aufgrund der deutlich besseren Ergebnisse, welcher mit der Nutzung von Silbercarbonat auf Celite® als Promotor erzielt werden konnten, soll für die Verknüpfung von Calotropagenin (**22**) mit

dem für die Semisyntese von Calotropin (**21**) benötigten Ulosylbromid **106** neben Silbercarbonat auch dessen auf Celite® immobilisierte Variante berücksichtigt werden.

4.1.2 Aufbau einer Ulosylbromidbibliothek

Da die angeknüpfte Zuckerkomponente durch Steuerung der Löslichkeit, der metabolischen Stabilität und der Bindungsaffinität das Wirkungsprofil der Herzglykoside maßgeblich beeinflusst, wurde neben dem bereits beschriebenen Ulosylbromid **106a** eine Reihe weiterer Ulosylbromide synthetisiert, wobei auch das für die Semisyntese von Calotropin (**21**) benötigte 4,6-Didesoxyulosylbromid **106g** dargestellt wurde. Als Startmaterialien wurden hierfür neben Hexosen auch kommerziell erhältliche Disaccharide und Pentosen verwendet. Analog zu der bereits vorgestellten Ulosylbromidsynthese ausgehend von Methyl- α -D-glucoopyranosid (**110**) (siehe Schema 12) wurden die Hydroxylgruppen der Hexosen D-Allose (**132a**) und D-Galactose (**132b**), der Disaccharide D-Lactose (**132c**) und D-Maltose (**132d**) und der Pentose D-Xylose (**132e**) zunächst mit Benzoylschutzgruppen versehen. Nach Bromierung und Eliminierung unter Verwendung von DBU konnten die entsprechenden Glykale **113b–f** in guten Ausbeuten über drei Stufen erhalten werden (Tabelle 3).

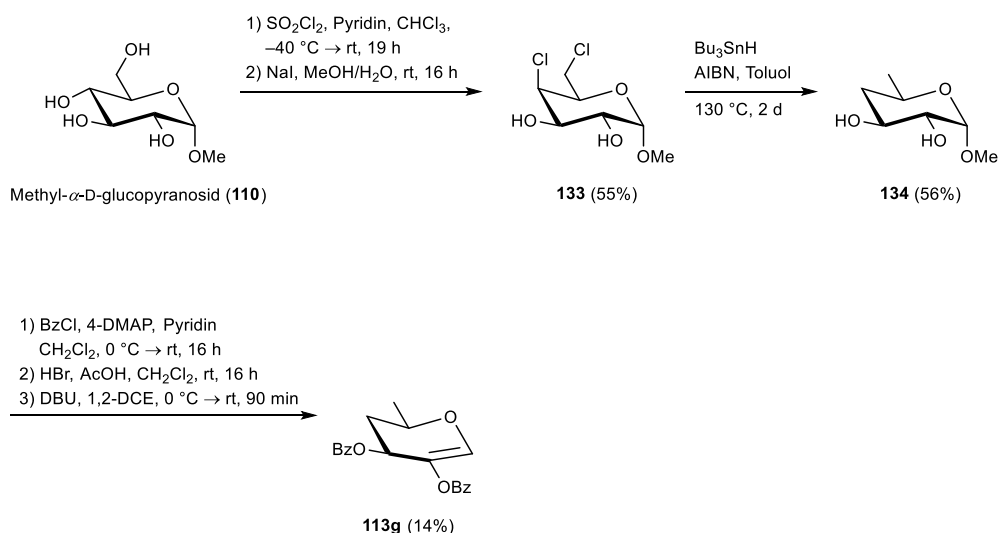
Tabelle 3: Übersicht der dargestellten Glykale **113b–f** als Vorläufer für die Ulosylbromidsynthese.

Eintrag ^a	Startmaterial	Produkt	Ausbeute [%] ^b
1	 D-Allose (132a)	 113b	45
2	 D-Galactose (132b)	 113c	32
3	 D-Lactose (132c)	 113d	63
4	 D-Maltose (132d)	 113e	45
5	 D-Xylose (132e)	 113f	23

^a Bei den Einträgen 3 und 4 wurde die Schützung von SEBASTIAN HÄCKER im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt; bei Eintrag 5 wurde die Bromierung und Eliminierung von NINA TAGSCHERER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt. ^b Die angegebenen Ausbeuten wurden über die oben dargestellten drei Stufen errechnet.

Darüber hinaus wurde das Glykal **113g** des für die Semisynthese von Calotropin (**21**) benötigten 4,6-Didesoxyzuckers **106g** dargestellt. Dieses konnte ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) nach einer von DR. VANESSA KOCH^[178] erarbeiteten fünfstufigen Sequenz erhalten werden (Schema 15). Zur Entfernung der C-4 und C-6 Hydroxylgruppen wurde eine regioselektive Chlorierungs/reduktive Dechlorierungs-Sequenz gewählt, bei der das Startmaterial **110** zunächst in das 4,6-Dichlorpyranosid **133** überführt wurde. Durch das von KOCH^[178] verwendete Protokoll konnte

das gewünschte Produkt nur verunreinigt und in nicht zufriedenstellenden Ausbeuten isoliert werden. Aus diesem Grund wurde eine von HANESSIAN^[195] modifizierte Variante verwendet, welche **133** in 55% Ausbeute lieferte. Die Synthese des 4,6-Didesoxyglykosids **134** gelang durch Umsetzung mit Tributylzinnhydrid und AIBN mit einer Ausbeute von 56%. Entsprechend der oben beschriebenen Synthesesequenz konnte das Glykal **113g** nach Schützung der Hydroxylgruppen, Bromierung und Eliminierung erhalten werden. Die verhältnismäßig niedrige Gesamtausbeute für die letzten drei Stufen kann dabei maßgeblich auf die Eliminierungsreaktion zurückgeführt werden, bei welcher das gewünschte Produkt **113g** lediglich als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 14% isoliert werden konnte. Das Hauptprodukt der Eliminierungsreaktion ist am anomeren Zentrum weiterhin substituiert und liegt in einer 1:4 Mischung von α - zu β -Anomer vor. Aufgrund der ausgeprägten Hydrolyseempfindlichkeit des 4,6-Dideoxyglykosylbromids wird von einer Hydroxylgruppe als Substituenten am anomeren Zentrum ausgegangen.



Schema 15: Synthese des 4,6-Dideoxyglykals **113g** als Präkursor des 4,6-Dideoxyulosylbromids **106g** für die Semisynthese von Calotropin (**21**).

Die dargestellten Glykale **113b–g** wurden anschließend nach dem von LICHTENTHALER publizierten Verfahren^[170,173] mit *N*-Bromsuccinimid und Methanol umgesetzt (Tabelle 4). Für alle Reaktionsansätze konnte durch ¹H-NMR spektroskopische Untersuchungen eine vollständige Konversion des Startmaterials nach der angegebenen Reaktionszeit nachgewiesen werden. Die Reinigung der nach Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukte nach der von der LICHTENTHALER^[170,173] vorgeschlagenen Methode stellte eine präparative Herausforderung dar, auf welche die Unterschiede der in Tabelle 4 dargestellten Ausbeuten hauptsächlich zurückgeführt werden können. Die Ulosylbromide **106b**, **106f** und **106g** erwiesen sich zudem als vergleichsweise instabil. So konnte

das Ulosylbromid **106b** aufgrund von Zersetzung nur mit einer moderaten Ausbeute von 50% erhalten werden (Eintrag 1), während für das Ulosylbromid **106f** eine komplexe Mischung verschiedener Zersetzungsprodukte bereits nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhalten wurde und eine Isolation der angestrebten Spezies **106f** daher nicht gelang (Eintrag 5). Das für die Semisyntese von Calotropin (**21**) benötigte Ulosylbromid **106g** zersetzte sich bei Reinigungsversuchen ebenfalls, weswegen sich die in Tabelle 4 angegebene Ausbeute auf die Rohproduktmischung bezieht (Eintrag 6). Die darin enthaltenen Verunreinigungen sollten eine nachfolgende Glykosylierungsreaktion im Rahmen der Semisyntese von Calotropin (**21**) nicht beeinträchtigen und bei Reinigung der Glykosylierungsprodukte mittels HPLC abgetrennt werden können.

Tabelle 4: Übersicht der im Rahmen dieser Arbeit vollzogenen Ulosylbromidsynthesen.

$(\text{OBz})_n$ $\xrightarrow[\text{rt, 90 min}]{\text{NBS, MeOH, CH}_2\text{Cl}_2, 3 \text{ \AA MS}}$ $(\text{OBz})_n$

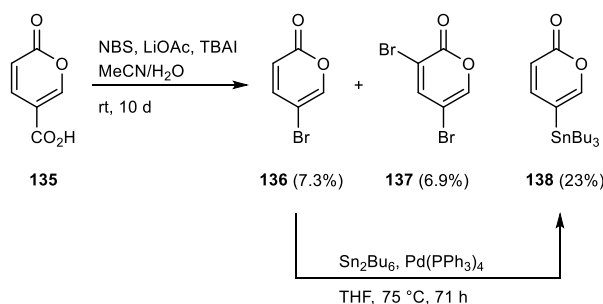
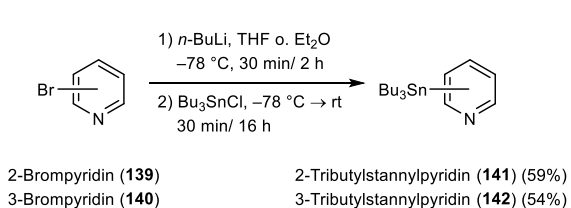
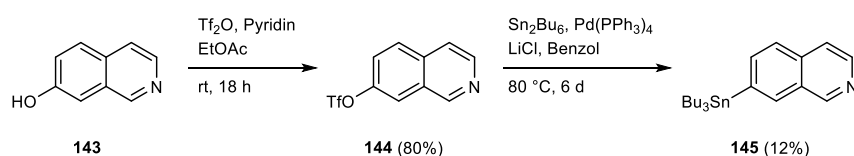
113 106

Eintrag	Startmaterial	Produkt	Ausbeute [%]
1	 113b	 106b	50 ^a
2	 113c	 106c	82
3	 113d	 106d	95
4	 113e	 106e	83
5	 113f	 106f	^b
6	 113g	 106g	83 ^c

^a Moderate Ausbeute aufgrund von Zersetzung bei der Reinigung. ^b Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung konnte nur eine komplexe Mischung verschiedener Zersetzungsprodukte erhalten werden. ^c Die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die erhaltene Rohproduktmischung.

4.1.3 Synthese C-17 funktionalisierter steroidal Aglykone

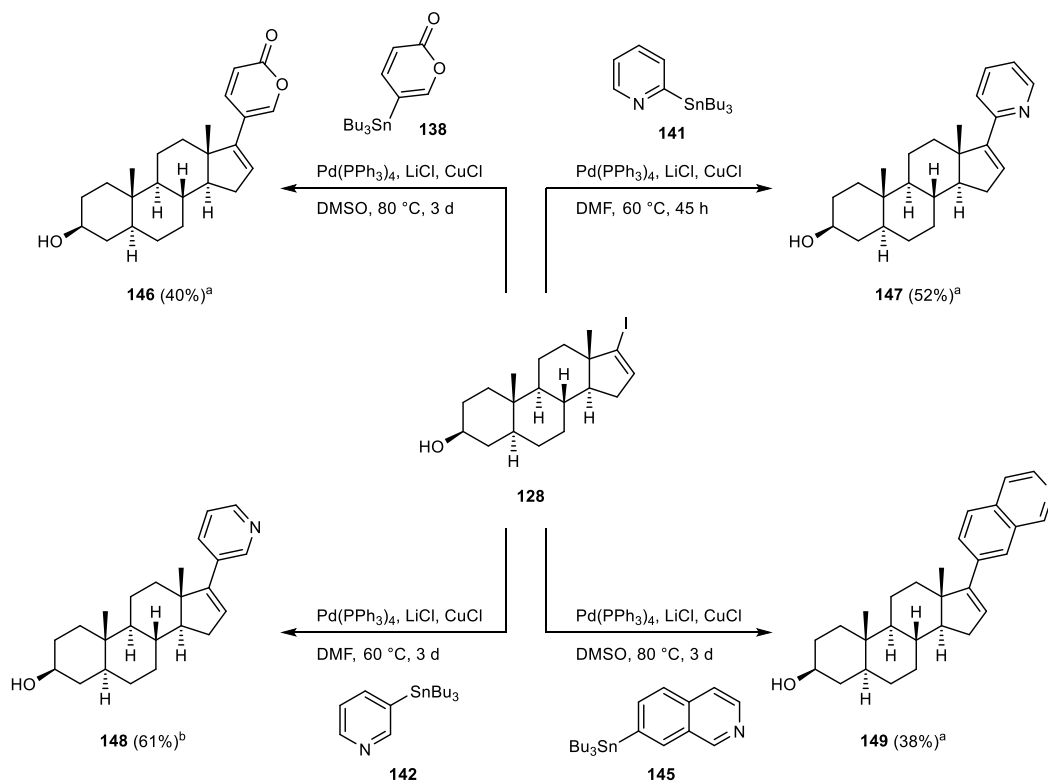
Neben der angeknüpften Zuckerkomponente verkörpert auch der an C-17 vorhandene Heterozyklus eine für die biologische Wirkung der Herzglykoside essentielle Funktionalität und stellt damit einen weiteren Ansatzpunkt zur Verbesserung der therapeutischen Breite dieser Naturstoffklasse dar. Aus diesem Grund wurden weitere C-17 funktionalisierte Steroidderivate synthetisiert, für welche die Anbringung der Heterozyklen in Analogie zum bereits vorgestellten Aufbau des Cardenolids **125** durch eine STILLE-Kreuzkupplung vollzogen werden sollte. Neben dem bisher installierten Butenolidring sollten weitere pharmakologisch interessante Heterozyklen eingeführt werden, darunter der charakteristische δ -Lactonring der Bufadienolide, der im Krebstherapeutikum Abirateronacetat (**33**) vorzufindende Pyridinring und das in der Steroidalkaloidgruppe der Cortistatinen vorhandene Isochinolin-Ringsystem. Die stannylierte Ausführung der ausgewählten Heterozyklen konnte nach von KOCH^[178] bereits erarbeiteten Vorschriften erhalten werden (Schema 16). Für die Synthese des Tributylstannyl- δ -Lactonrings **138** wurde Cumalinsäure (**135**) in einer HUNSDIECKER-Reaktion zunächst in 5-Brom-2*H*-pyran-2-on (**136**) überführt, welches anschließend nach einer Vorschrift von AFARINKIA^[196] durch Umsetzung mit Hexabutyldizinn das gewünschte Produkt **138** lieferte. Bei der HUNSDIECKER-Reaktion konnte als Nebenprodukt zudem das 3,5-Dibromderivat **137** isoliert werden, welches durch Säulenchromatographie an Kieselgel vom einfach bromierten Reaktionsprodukt abgetrennt werden konnte. Neben dem in Abirateronacetat (**33**) angebrachten 3'-Pyridylrest **142** wurde auch der 2'-Pyridylsubstituent **141** zur Derivatisierung der C-17 Position hergestellt. Die Synthese der beiden gewünschten Organozinnverbindungen **141** und **142** konnte nach Lithiierung von 2- bzw. 3-Brompyridin (**139**)/(**140**) mit *n*-Butyllithium durch Verwendung von Tributylstannylchlorid mit Ausbeuten von 59% und 54% realisiert werden. Zur Darstellung des 7-Tributylstannyl-isochinolins (**145**) wurde 7-Hydroxyisochinolin (**143**) zunächst in das Triflat **144** überführt und anschließend analog zur Synthese des δ -Lactonrings **138** einer palladiumkatalysierten Stannylierung mit Hexabutyldizinn unterworfen, durch welche das gewünschte Produkt **145** mit 12% Ausbeute generiert werden konnte.

Synthese des δ -Lactonrings^aSynthese des 2- bzw. 3-Pyridinrings^{a,b}Synthese des Isochinolinrings^a

Schema 16: Synthese der Tributylstannyl-Heterozyklen **138**, **141**, **142** und **145** zur Funktionalisierung der C-17 Position.

^a Die Stannylierung des δ -Lactonrings, des 2-Brompyridins und des Isochinolinrings wurde von SEVERIN STALTER im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt. ^b Die Stannylierung des 3-Brompyridins wurde von DAVID HUMMEL im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.

Die dargestellten Heterozyklen **138**, **141**, **142** und **145** wurden anschließend mit dem zuvor schon verwendeten Vinyljodid **128** in einer STILLE-Kreuzkupplungsreaktion verknüpft. Unter Verwendung von LiCl und CuCl als Additive und DMSO oder DMF als Lösungsmittel gelang die Synthese der gewünschten Produkte **146** – **149** nach dem von KOCH^[178,179] elaborierten Protokoll mit synthetisch nutzbaren Ausbeuten von 38% – 61% (Schema 17).



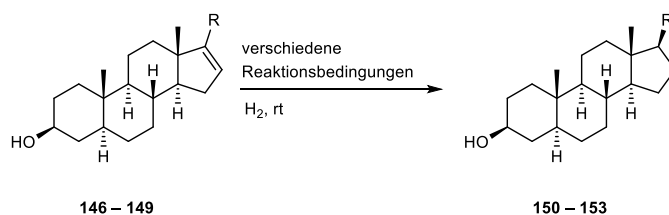
Scheme 17: STILLE-Kreuzkupplungsreaktionen des Vinyljodids **128** mit den stannylierten Heterozyklen **138**, **141**, **142** und **145**.

^a Experiment wurde von SEVERIN STALTER im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt. ^b Experiment wurde von DAVID HUMMEL im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.

Die C-16/C-17 Doppelbindung der unterschiedlich modifizierten Steroidderivate **146** – **149** sollte anschließend chemo- und stereoselektiv von der α -Seite hydriert werden. Die am Cardadienolid **129** erarbeiteten Reaktionsbedingungen (siehe Abschnitt 4.1.1) wurden daher auch auf die 2'-Pyridyl-, 3'-Pyridyl- und Isochinolinyl-substituierten Steroidderivate **147** – **149** übertragen, wobei die gewünschten Produkte **150** – **152** aufgrund der Aromatizität der angeknüpften Heterozyklen auch nach längeren Reaktionszeiten in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten erhalten werden konnten (Tabelle 5, Einträge 1 – 3). Eine Isolation des 3'-Pyridylandrostans **151** konnte nach Säulenchromatographie an Kieselgel nicht erfolgreich durchgeführt werden, weswegen für das 2'-Pyridyl- und das 3'-Pyridylderivat **150/151** auf eine säulenchromatographische Aufarbeitung verzichtet wurde. Die Produkte konnten jedoch nach Filtration über Celite® in ausreichender Reinheit erhalten werden. Für das Bufatrienolid **146** konnte unter den gleichen Bedingungen allerdings bereits nach 80 Minuten Reaktionszeit nur die Bildung des vollständig gesättigten Produkts in den $^1\text{H-NMR}$ Spektren festgestellt werden (Eintrag 4). Auch durch eine drastische Reduktion der Reaktionszeit auf zehn Minuten bei gleichzeitiger Verwendung von 5% Pd/C statt 10% Pd/C konnte kein chemoselektiver Reaktionsverlauf verzeichnet werden (Eintrag 5). Daher wurde überprüft, ob das

gewünschte Produkt **153** mit dem als WILKINSON-Katalysator bekannten, auf Rh(I) basierenden Hydrierkatalysator erhalten werden kann (Eintrag 6). Hierfür wurde das Bufatrienolid **146** nach HILTON^[197] mit $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ in Benzol umgesetzt, wodurch die Synthese des gewünschten Bufadienolids **153** nach 21.5 Stunden mit einer sehr guten Ausbeute von 80% gelang.

Tabelle 5: Ergebnisse der Hydrierungsexperimente der C-16/C-17 Doppelbindung für die Synthese der Steroidderivate **150 – 153**.



Eintrag ^a	R	Lösungsmittel	Katalysator	Reaktionszeit	Ausbeute [%]
1		EtOAc	Pd/C (10% Pd)	45 min	79
2		Benzol	Pd/C (10% Pd)	2 d	60
3		EtOAc	Pd/C (10% Pd)	8 h	55
4		EtOAc	Pd/C (10% Pd)	80 min	- ^b
5		EtOAc	Pd/C (5% Pd)	10 min	- ^b
6		Benzol	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	21.5 h	80

^a Einträge 1 – 3, 4 und 6 wurden von SEVERIN STALTER, Eintrag 5 wurde von DAVID HUMMEL im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten durchgeführt. ^b In den ¹H-NMR Spektren konnte nur das vollständig hydrierte Produkt mit gesättigtem δ -Lactonring verzeichnet werden.

In den NMR Spektren konnte bei allen Hydrierungsexperimenten ausschließlich die Bildung eines Produkts nachgewiesen werden, dessen Konfiguration jeweils über ¹H,¹H-NOESY-Spektren ermittelt werden konnte. Exemplarisch ist hierfür ein Ausschnitt aus dem ¹H,¹H-NOESY-Spektrum des Bufadienolids **153** in Abbildung 14 dargestellt. Das deutlich sichtbare Kreuzsignal zwischen dem 22-Methinproton und der 18-Methylgruppe belegt die in Tabelle 5 dargestellte Konfiguration und damit die selektive Hydrierung von der α -Seite, wie sie schon beim Cardenolid **125** beobachtet werden konnte. Das NOE-Signal zwischen dem 17- und 14-Methinproton unterstützt diese Annahme darüber

hinaus, kann aber aufgrund des Zusammenfallens der Resonanz des 14-Methinprotons mit zwei anderen Resonanzen des Steroidgrundgerüsts nur als notwendiges Kriterium dienen. Zudem konnte in keinem $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum der hydrierten Produkte **150** – **153** ein Kreuzsignal zwischen der 17-Methingruppe und der 18-Methylgruppe ausgemacht werden, was zusätzlich für eine α -selektive Hydrierung spricht.

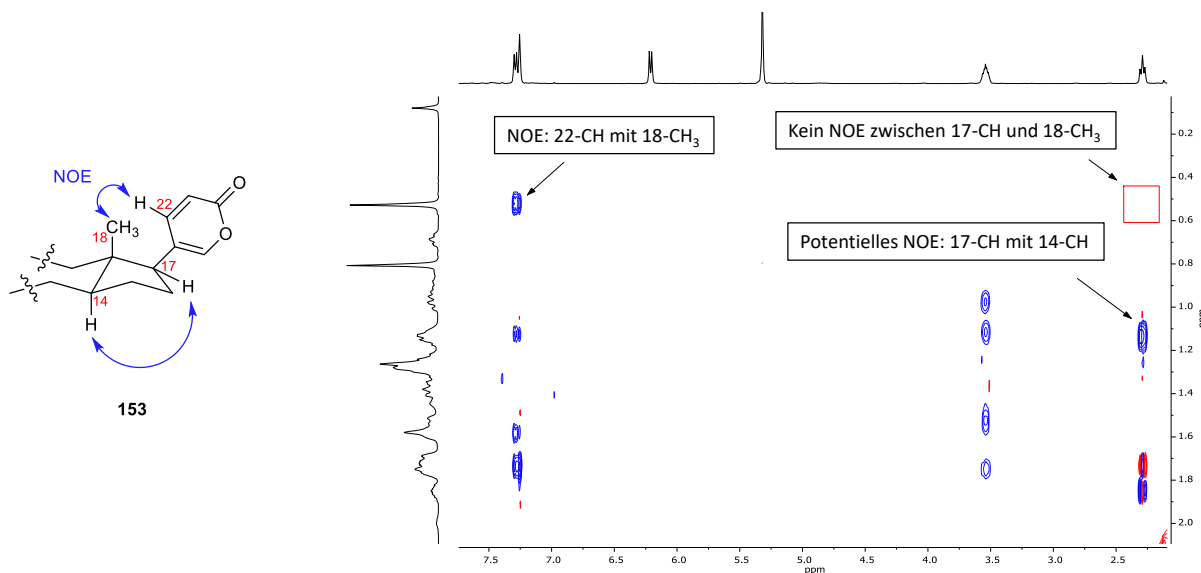
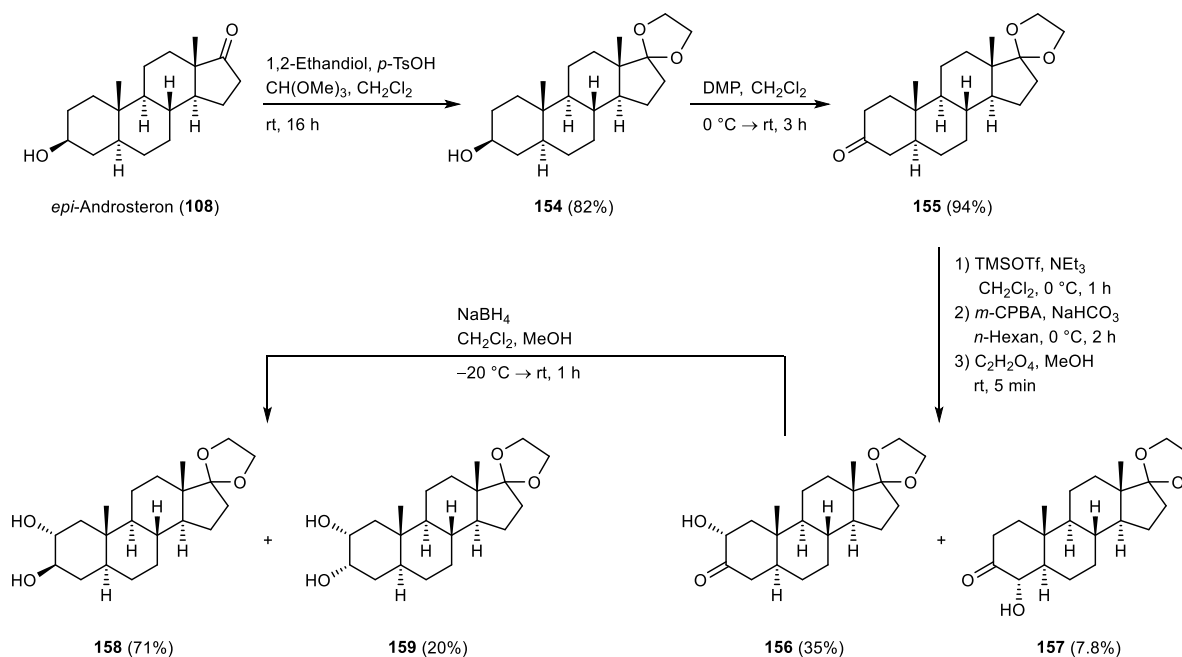


Abbildung 14: Ausschnitt aus dem $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum (500 MHz, CD_2Cl_2 , rt) des Bufadienolids **153**. Links ist die Molekülstruktur des Bufadienolids **153** abgekürzt gezeigt, wobei die im $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum sichtbaren Wechselwirkungen mit blauen Pfeilen gekennzeichnet sind.

Neben den an C-17 unterschiedlich funktionalisierten Steroidalkoholen **125** und **150** – **153** wurden zusätzlich zum bereits synthetisierten benzylgeschützten Steroiddiol **109** weitere Dirole mit unterschiedlich modifizierten C-17 Positionen dargestellt. Die Funktionalisierung an C-17 sollte ebenfalls über eine STILLE-Kreuzkupplung mit dem entsprechenden Vinylidiodid **161** erfolgen, für dessen Synthese auf eine von DR. VANESSA KOCH^[178,180] entwickelte Route zurückgegriffen werden konnte, welche das ketalgeschützte Steroid **158** in vier Stufen lieferte (siehe Schema 18). Ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) wurde die C-17 Ketogruppe mit 1,2-Ethandiol in guten Ausbeuten in Form eines Ketals geschützt. In Analogie zur Synthese des benzylgeschützten Derivats **109** (siehe Abschnitt 4.1.1) erfolgte anschließend eine dreistufige Sequenz bestehend aus einer Oxidation der C-3 Hydroxylgruppe, einer RUBOTTOM-Oxidation zur Einführung der Hydroxylgruppe an C-2 und einer Reduktion der C-3 Ketogruppe. Die Oxidation der Hydroxylgruppe an C-3 unter Verwendung von DMP lieferte das Keton **155** mit einer sehr guten Ausbeute von 94%. Bei der sich anschließenden RUBOTTOM-Oxidation konnte neben dem gewünschten Produkt **156** auch das C-4-Regioisomer **157** in

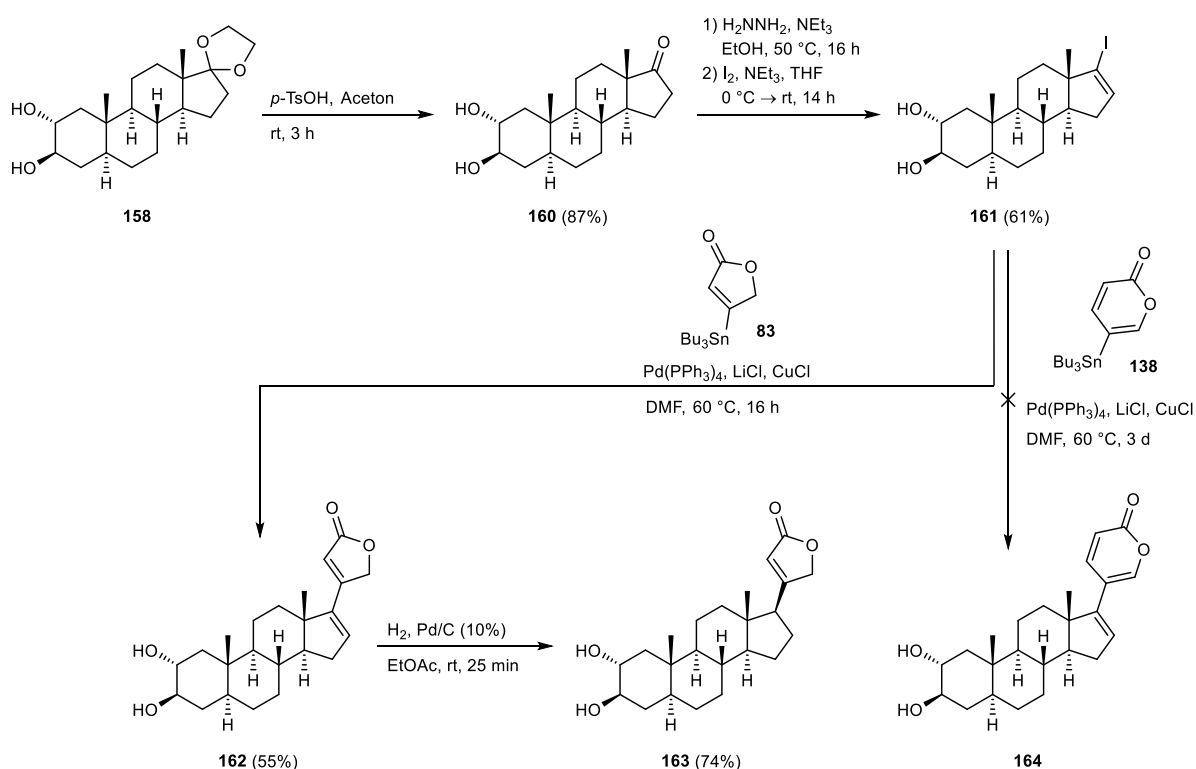
geringen Mengen erhalten werden. Die stereoselektive Reduktion der C-3 Ketogruppe von **156** mit NaBH_4 verlief unter Ausbildung des $2\alpha,3\beta$ -Diols **158** in guter Ausbeute von 71%. Das schon beim benzylgeschützten Diol **109** beschriebene Auftreten des C-3-Diastereomers als Nebenprodukt konnte auch hier festgestellt werden. Die Bildung der beiden beschriebenen Nebenprodukte **157** und **159** konnte durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden, wurde von KOCH^[178,180] zuvor jedoch nicht beobachtet. Die Hydroxylierung an C-4 wurde durch die deutliche Tieffeldverschiebung der Resonanz des 4-Methinprotons im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum auf $\delta = 4.00 - 3.80$ ppm bestätigt. Die Konfiguration von **157** konnte darüber hinaus durch ein Kreuzsignal zwischen dem 4-Methinproton und der 19-Methylgruppe im $^1\text{H},^1\text{H-NOESY}$ -Spektrum belegt werden. Für das $2\alpha,3\alpha$ -Diastereomer **159** wurde die Konfiguration an C-3 ebenfalls durch ein $^1\text{H},^1\text{H-NOESY}$ -Spektrum bewiesen, in welchem ein NOE-Signal zwischen dem 2-Methinproton und dem 3-Methinproton auf die in Schema 18 dargestellte Konfiguration verweist.



Schema 18: Synthese des ketalgeschützten Steroiddiols **158** ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) nach KOCH^[178].

Das $2\alpha,3\beta$ -Diol **158** wurde anschließend durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure zum Keton **160** entschützt. Dieses ermöglicht die weitere Funktionalisierung der C-17 Position, welche entsprechend der bereits für die Steroidalkohole vorgestellten Syntheseroute erfolgte (Schema 19). Der Aufbau des Vinyljodids **161** konnte demzufolge durch eine BARTON-Hydrason-Iodierung in moderaten Ausbeuten realisiert werden. In einer sich daran anschließenden STILLE-Kreuzkupplung konnte der ungesättigte γ -Lactonring **83** der Cardenolide eingeführt werden. Die verbleibende C-16/C-17 Doppelbindung

wurde abschließend mit den zuvor erarbeiteten Reaktionsbedingungen diastereoselektiv unter Ausbildung des Cardenolids **163** in guten Ausbeuten reduziert. Die gezeigte Stereochemie an C-17 konnte auch hier durch ein $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum belegt werden, in welchem das Kreuzsignal zwischen dem 22-Methinproton und der 18-Methylgruppe die Hydrierung von der α -Seite bestätigt. Wie zuvor auch wird dies durch das Fehlen eines NOE-Signals zwischen dem 17-Methinproton und der 18-Methylgruppe gestützt. Neben dem Butenolidring wurde auch die Anbringung des charakteristischen zweifach ungesättigten δ -Lactonrings **138** der Bufadienolide untersucht. Eine Umsetzung des Startmaterials konnte dabei dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen werden, wobei auch ein neuer Spot auf dem Chromatogramm detektiert wurde. Im zugehörigen ^1H -NMR Spektrum konnte allerdings kein Produkt nachgewiesen werden, sondern lediglich ein am D-Ring defunktionalisiertes Steroidderivat. Unter Berücksichtigung der im Vergleich zur STILLE-Kreuzkupplung mit dem Butenolidring längeren Reaktionszeiten könnte dies auf eine gewisse Instabilität des möglicherweise entstandenen Bufatrienolids **164** oder des Vinyljodids **161** hindeuten. Da eine erfolgreiche Bildung des Bufatrienolids **164** nach drei Tagen Reaktionszeit nicht nachgewiesen werden konnte, könnte eine Produktbildung daher in weiteren Untersuchungen mit verkürzten Reaktionszeiten ermöglicht werden.

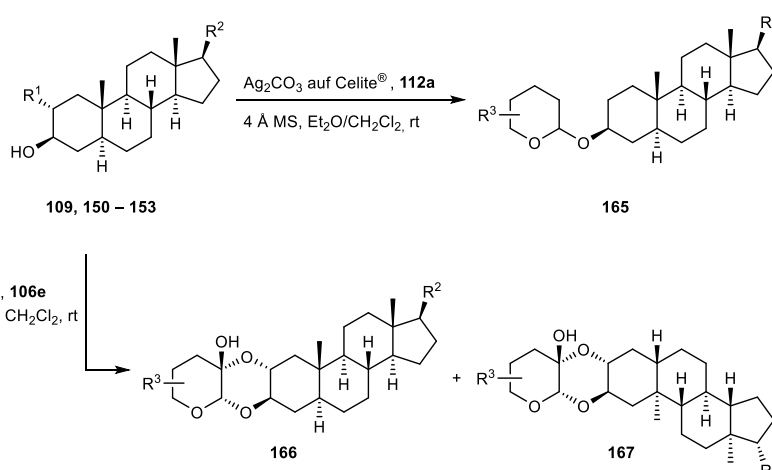


Schema 19: Darstellung des Steroiddiols **161**, dessen Vinyljodid-Funktion die weitere Funktionalisierung der C-17 Position zum Cardenolid **163** ermöglicht.

4.1.4 Synthese weiterer Steroidglykoside

Die dargestellten Steroid-Aglykone **109**, **125**, **150 – 153** und **163** können zusammen mit den zuvor synthetisierten Ulosyl- und Glykosylbromiden **106a–g/ 112a–g** zum Aufbau einer Steroidglykosidbibliothek verwendet werden, welche durch Gegenüberstellung der einfachen und dioxanoiden Zuckerverknüpfung zum weiteren Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung von Herzglykosiden beitragen könnte. Für diesen Zweck wurde exemplarisch die Steroidglykosidsynthese ausgewählter Verbindungen untersucht (Tabelle 6). Dabei wurden die an C-17 funktionalisierten steroidal Aglykone **109** und **150 – 153** mit dem Glykosylbromid **112a** bzw. dem Ulosylbromid **106e** unter den in den Reaktionsoptimierungen elaborierten Bedingungen umgesetzt. Für das Bufadienolid **153** konnte hierbei ein vollständiger Umsatz nach 48 Stunden Reaktionszeit verzeichnet werden (Eintrag 1). Eine analysenreine Isolation des entstandenen Produkts konnte durch Säulenchromatographie an Kieselgel allerdings nicht erzielt werden, da das Produkt nur stark verunreinigt erhalten werden konnte. Die Entwicklung einer geeigneten HPLC-Reinigungsmethode könnte diese Problematik überwinden. Selbiges trifft auch auf die 2'-Pyridyl- und 3'-Pyridyl-substituierten Steroidderivate zu, für welche eine Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgrund der zuvor beobachteten Komplikationen bei der Isolation der hydrierten Spezies **151** nicht erprobt wurde (Einträge 2 und 3). Die erfolgreiche Produktbildung konnte allerdings durch LC-MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*) Analysen der Rohproduktmischungen bestätigt werden, in welchen die Produkte durch den $[M+H]^+$ -Peak bei $m/z = 932.6$ identifiziert werden konnten. Für die Umsetzung des Isochinolinderivats **152** mit dem Glykosylbromid **112a** konnte dagegen selbst nach zwei Wochen Reaktionszeit kein Umsatz auf dem Dünnschichtchromatogramm detektiert werden (Eintrag 4). Neben den Versuchen zur Synthese weiterer Steroidglykoside mit einfacher Zucker-Steroid-Verknüpfung, wurde auch der Aufbau der dioxanoiden Doppelverknüpfung mit dem bereits verwendeten benzylgeschützten Diol **109** und dem von Maltose abgeleiteten Ulosylbromid **106e** untersucht. Nach 48 Stunden wurde die Reaktion beendet und die Rohproduktmischung mittels MALDI-MS (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Mass Spectrometry*) analysiert, wobei die Produktmasse jedoch nicht gefunden werden konnte. Das Ausbleiben der Produktbildung könnte im erhöhten sterischen Anspruch von Disaccharid-Glykosyldonoren im Vergleich zu Monosaccharid-Donoren begründet sein. Betrachtet man die in Tabelle 6 dargelegten Reaktionszeiten bis zur vollständigen Umsetzung des Startmaterials, wird eine deutliche Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der C-17 Substitution erkennbar. Während bei Verwendung des Cardenolids **125** (siehe Abschnitt 4.1.1) und des Bufadienolids **153** als Aglykon ein vollständiger Umsatz innerhalb von 48 Stunden erreicht werden konnte, konnte dies für

die Pyridylsteroide **150** und **151** erst nach 7.5 – 12 Tagen Reaktionszeit ermöglicht werden. Eine denkbare Ursache hierfür könnte eine zwischen dem Silbersalz und den N-Heterozyklen stattfindende Komplexbildung sein, wodurch die Steroidglykosidsynthese aufgrund der verminderten Menge an freiem Promoter verlangsamt abläuft. Um dieses Problem zu umgehen, könnten die Pyridyl-Aglykone **150** und **151** vor der Glykosylierung mit $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ protoniert werden. Das dabei entstehende Salz könnte nach der erfolgreichen Anknüpfung der Zuckerkomponente durch basische Aufarbeitung wieder ins das freie Amin überführt werden.^[198]

Tabelle 6: Übersicht der im Rahmen dieser Arbeit vollzogenen Steroidglykosidsynthesen.

Eintrag ^a	R ¹	R ²	R ³	Reaktionszeit	Resultat
1	H			48 h	vollständiger Umsatz, unzureichende Produktreinigung
2	H			7.5 d	vollständiger Umsatz, Produktbildung über LC-MS nachgewiesen
3	H			12 d	vollständiger Umsatz, Produktbildung über LC-MS nachgewiesen
4	H			14 d	kein Umsatz
5	OH			48 h	kein Umsatz

^a Einträge 1 – 4 wurden von SEVERIN STALTER im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt; Eintrag 5 wurde von SEBASTIAN HÄCKER im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.

4.2 Stereoselektive Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe im Rahmen der Semisynthese des Herzglykosids Uzarigenin

Neben der Zuckerverknüpfung und dem C-17 Lactonring stellt die β -Hydroxylgruppe an C-14 ein wichtiges Strukturcharakteristikum von Herzglykosiden dar und kann folglich auch in dem Herzglykosid Uzarin (**168**) und dessen Aglykon Uzarigenin (**107**) vorgefunden werden (Abbildung 15). Uzarin (**168**) und Uzarigenin (**107**) können aus der in Afrika beheimateten und zu den Seidenpflanzengewächsen zählenden Uzara-Pflanze (*Xysmalobium undulatum*) gewonnen werden. In der afrikanischen Volksmedizin werden die aus der Uzara-Wurzel isolierten Extrakte schon lange zur Behandlung von Wunden, Durchfallerkrankungen, Krämpfen, Regelbeschwerden und Kopfschmerzen eingesetzt. Anfang des 20. Jahrhunderts fand das Pflanzenextrakt auch seinen Weg nach Deutschland, wo es auch heute noch zur Behandlung von akuten Durchfallerkrankungen verwendet wird und unter dem Arzneimittelnamen UZARA® kommerziell erworben werden kann. Im Gegensatz zu anderen Herzglykosiden weisen die Uzara-Glykoside zudem eine geringe kardiotonische Wirkung auf, sodass Vergiftungen als unwahrscheinlicher gelten.^[199–201]

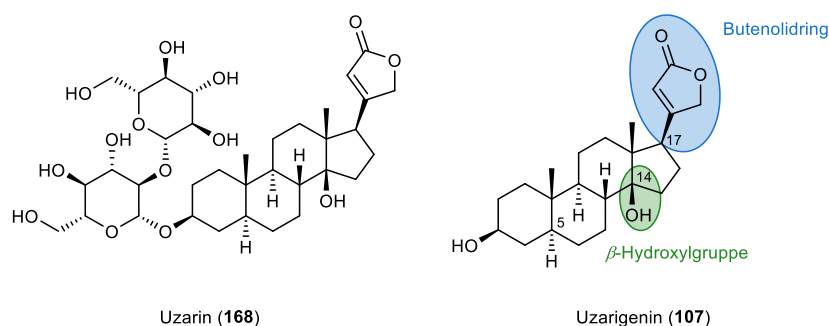
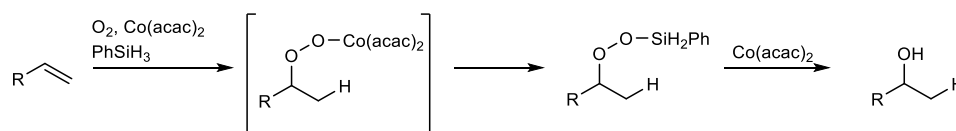


Abbildung 15: Struktur von Uzarin (**168**) und dessen Aglykon Uzarigenin (**107**).

Strukturell handelt es sich bei Uzarigenin (**107**) um das C-5-Epimer des Digitoxigenins (**10**), wobei aus der vorherrschenden 5 α -Stellung eine *trans*-Verknüpfung der A- und B-Ringe resultiert. Uzarigenin (**107**) verfügt wie alle Cardenolide neben der β -Hydroxylgruppe an C-14 über den charakteristischen ungesättigten γ -Lactonring an C-17, ist im Vergleich zu höher funktionalisierten Cardenoliden wie Calotropagenin (**22**) aber synthetisch einfacher zugänglich. Dennoch sind bisher nur zwei Semisynthesen von Uzarigenin (**107**) bekannt, die beide um 1970 publiziert wurden und bei denen die Konfiguration der dargestellten Verbindungen nicht direkt nachgewiesen wurde. Zudem wurden mit den für die Semisynthesen verwendeten Edukten 15 α -Hydroxy-cortexon und

3 β -Acetoxy-5 α -pregn-16-en-20-on keine kommerziell erhältlichen oder kostengünstigen Startmaterialien eingesetzt.^[202,203] Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher die Entwicklung einer neuen Semisynthese von Uzarigenin (**107**) ausgehend von dem auch für die Semisynthese von Calotropagenin (**22**) gewählten Startmaterial *epi*-Androsteron (**108**) als kommerziell erhältliches und preiswertes Edukt angestrebt. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der stereoselektiven Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe, wobei die im Rahmen der Semisynthese von Uzarigenin (**107**) angewendete Methodik idealerweise auch auf die Semisynthese von Calotropin (**21**) übertragbar sein würde. Ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) muss die Einführung der Hydroxylgruppe unter Inversion des stereogenen Zentrums an C-14 erfolgen. Eine in der Literatur beliebte Strategie hierfür stellt eine Hydratisierung von Olefinen über die MUKAIYAMA-Oxidation dar, welche bei Darstellung der Herzglykosid-Semisynthesen in Kapitel 2.4 bereits Erwähnung fand und auch in den Vorarbeiten von DR. VANESSA KOCH^[178] die Grundlage für die Oxidation der C-14 Position bildete. Erstmals wurde diese Reaktion 1989 von MUKAIYAMA beschrieben, dem die Hydratisierung von Olefinen durch Verwendung von katalytischen Mengen an Co(acac)₂ und molekularem Sauerstoff gelang. Die isolierten Alkohole konnten dabei mit einer ausgezeichneten MARKOWNIKOW-Selektivität erhalten werden.^[204] Da neben den gewünschten Alkoholen auch die entsprechenden Ketone und Alkane als Nebenprodukte gebildet wurden, setzte die Gruppe um MUKAIYAMA und später auch ISAYAMA die Untersuchungen dieser Reaktion fort. Neben verschiedenen Lösungsmitteln wurden weitere Liganden und auch unterschiedliche Silane als Reduktionsmittel geprüft.^[205–208] Mit Phenylsilan als Reduktionsmittel gelang die Einführung der Hydroxylgruppen dabei unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur.^[207] Der Mechanismus der MUKAIYAMA-Oxidation ist bis heute nicht endgültig aufgeklärt, es existieren aber verschiedene Vorschläge: Der von MUKAIYAMA vorgestellte Mechanismus sieht die Bildung eines Cobaltperoxid-Addukts vor, welches nach einer Metallaustauschreaktion in das entsprechende Silylperoxid überführt werden würde, aus welchem letztendlich der gewünschte Alkohol hervorginge (Schema 20).^[207]

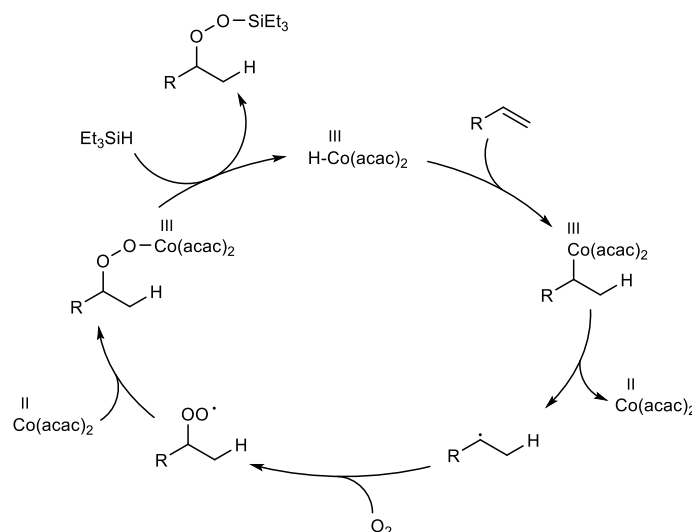


Schema 20: Mechanismus der Co(II)-katalysierten Hydratisierung von Olefinen nach MUKAIYAMA.^[207]

NOJIMA schlug 2002 für die verwandte Triethylsilylperoxidation von Alkenen einen detaillierteren Mechanismus vor, welcher auch die von MUKAIYAMA postulierten Zwischenprodukte beinhaltet (Schema 21). Nach NOJIMA erfolge dabei zunächst die Bildung eines Cobalthydrids, welches unter

Ausbildung einer Cobalt(III)-Alkylverbindung an die Doppelbindung des Olefins addiere. Das durch Homolyse der Co-C-Bindung entstehende Alkylradikal reagiere mit molekularem Sauerstoff und würde letztendlich durch Cobalt(II) abgefangen, wodurch eine Cobalt(III)-Alkylperoxospezies entstünde. Diese lieferte nach Metallaustausch das entsprechende Silylperoxid.^[209,210] Die von NOJIMA beschriebene Hydrometallierung wurde von SHENVI in seinem 2016 veröffentlichten Review dagegen als ein Metallhydrid-Wasserstoffatomtransfer (*Metal-Hydride Hydrogen Atom Transfer, MHAT*) charakterisiert.^[211]

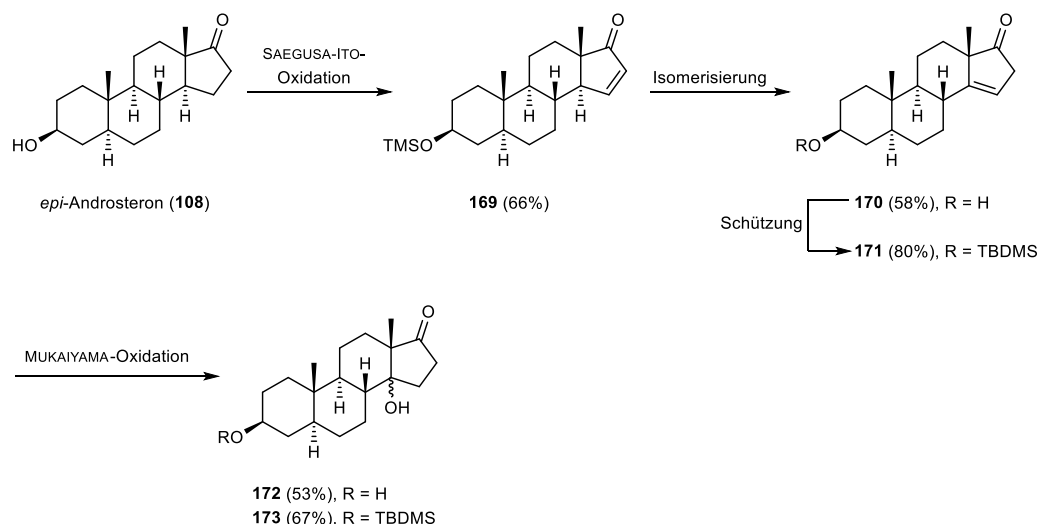
Der von DRAGO vorgeschlagene Mechanismus sieht stattdessen zunächst die Bildung eines Cobaltperoxids vor, welches unter Ausbildung eines Alkylperoxids an die Doppelbindung des Olefins addiere. Das Alkylperoxid würde anschließend unter Einfluss des Co(II)-Katalysators zum entsprechenden Alkohol abgebaut.^[212]



Schema 21: Postulierter Mechanismus der zur MUKAIYAMA-Oxidation verwandten Triethylsilylperoxidation nach NOJIMA.^[209]

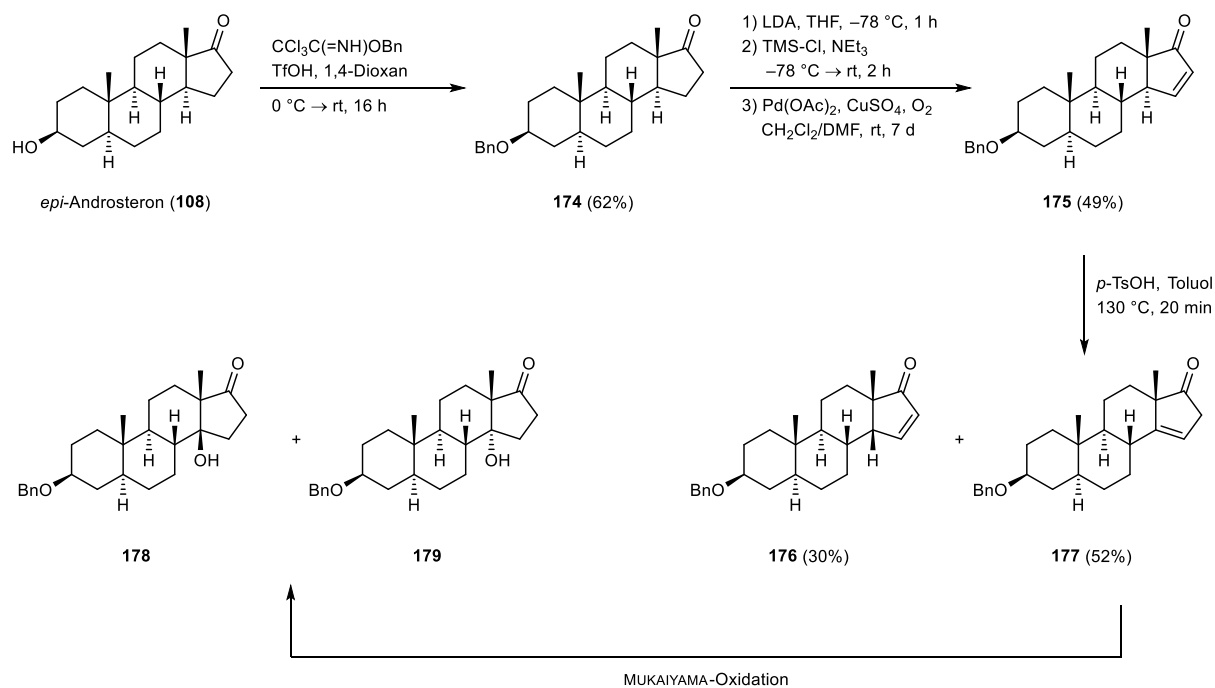
Um die optimalen Reaktionsbedingungen der MUKAIYAMA-Oxidation zu erarbeiten, nutzte KOCH^[178] *epi*-Androsteron (**108**) als Modellsystem und stellte die benötigten olefinischen Startmaterialien **170** und **171** in zwei bzw. drei Stufen her (Schema 22). Ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) wurde dabei zunächst das MICHAEL-System am D-Ring über eine SAEGUSA-ITO-Oxidation aufgebaut. Durch eine umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte KOCH durch Verwendung von Kupfer(II)acetat als Reoxidanz den Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Pd(OAc)₂ umgehen und erhielt das TMS-geschützte Androsterderivat **169** mit einer Ausbeute von 66%. Durch die anschließende Isomerisierung der C-15/C-16 Doppelbindung konnte das Alken **170** gewonnen werden, welches einer MUKAIYAMA-Oxidation unterworfen wurde. Die hoch-regioselektiv verlaufende Reaktion lieferte allerdings eine 2:1-Mischung der beiden

C-14-Epimere, deren säulenchromatographische Trennung nicht gelang. Um eine mögliche Nebenreaktion der C-3 Hydroxylgruppe zu unterbinden, wurde diese mit einer TBDMS-Schutzgruppe versehen. Dadurch konnte zwar eine Ausbeutensteigerung von 53% auf 67% verzeichnet werden, die C-14-Epimere wurden aber wieder nur in einer inseparablen 2:1-Mischung erhalten. Eine Zuordnung der beiden Diastereomere konnte zudem nicht ermöglicht werden.



Schema 22: Von KOCH verwendetes Modellsystem zur Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe über eine MUKAIYAMA-Oxidation.

In eigenen Vorarbeiten im Rahmen der Masterarbeit^[116] wurde an die von KOCH erhaltenen Ergebnisse angeknüpft. Um eine Trennung der beiden C-14-Epimere zu realisieren, wurde das benzylgeschützte Modellsystem **177** gewählt, welches eine Diastereomerentrennung im Zweifel über eine HPLC-Reinigung ermöglichen sollte. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das benzylgeschützte Alken **177** erneut verwendet, da die in der Masterarbeit begonnenen Untersuchungen fortgeführt wurden. Nach Benzylschützung mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat konnte aus *epi*-Androsteron (**108**) das MICHAEL-System **175** erhalten werden (Schema 23). Hierfür wurde das Androsterderivat **174** zunächst lithiiert und durch Umsetzung mit TMS-Cl in den TMS-Enolether überführt. Dieser wurde unter Verwendung der von KOCH^[178] erarbeiteten Bedingungen in einer SAEGUSA-ITO-Oxidation umgesetzt, welche das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 49% lieferte. Bei der sich anschließenden Isomerisierung mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat konnte neben dem gewünschten Produkt **177** auch das diastereomere Edukt **176** als Nebenprodukt isoliert werden, welches ebenfalls als Startmaterial für diese Reaktion verwendet werden kann. Die Konfiguration an C-14 konnte durch ein Kreuzsignal zwischen dem 14-Methinproton und der 18-Methylgruppe im ¹H,¹H-NOESY-Spektrum belegt werden.



Scheme 23: Synthese des Modellsystems **177** zur Elaboration der idealen Reaktionsbedingungen der MUKAIYAMA-Oxidation.

Das erhaltene benzylgeschützte Alken **177** diente bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] als Modellsystem für die folgende MUKAIYAMA-Oxidation, bei der unter den von KOCH^[178] bereits variierten Bedingungen die beiden C-14-Epimere **178** und **179** mit einer Gesamtausbeute von 62% erhalten werden konnten. Analog zur Beobachtung von KOCH^[178] wurde auch mit dem benzylgeschützten System eine 2:1-Mischung der beiden Diastereomere erhalten, welche durch Säulenchromatographie an Kieselgel allerdings getrennt werden konnte. Da die Resonanz des 14-Hydroxylprotons mit den Protonenresonanzen des Steroidgrundgerüsts zusammenzufallen scheint, gelang die Zuordnung der beiden Epimere durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Analysen diesmal nicht. Eine Differenzierung konnte jedoch durch eine Röntgenstrukturanalyse ermöglicht werden, welche das 14β -Epimer als Hauptprodukt identifizierte. Die Molekülstrukturen der beiden Epimere im Festkörper sind in Abbildung 16 gezeigt, dabei ist der Einfluss der β -Substitution an C-14 auf die räumliche Struktur deutlich erkennbar.

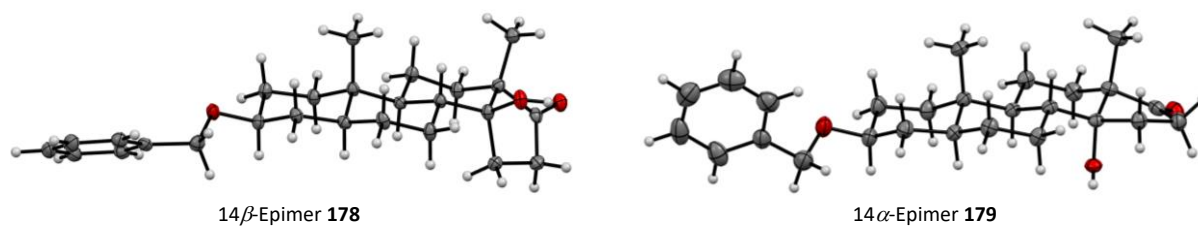


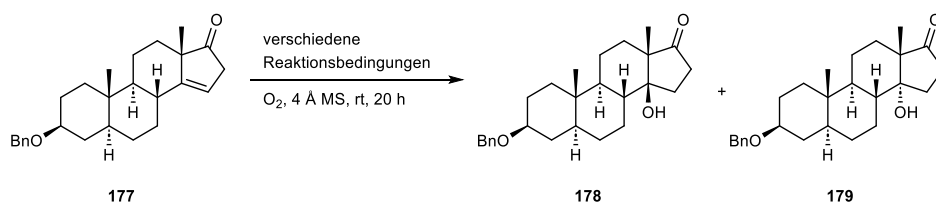
Abbildung 16: Molekülstruktur der beiden Diastereomere **178** und **179** im Festkörper. Die Strukturen wurden bereits im Rahmen der Masterarbeit erhalten und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt. Die Röntgenstrukturanalysen wurden von DR. MARTIN NIEGER (Universität Helsinki) durchgeführt.

4.2.1 Reaktionsoptimierung der MUKAIYAMA-Oxidation

Mit dem benzylgeschützten Modellsystem **177** wurden anschließend verschiedene Reaktionsbedingungen für die MUKAIYAMA-Oxidation geprüft, wobei eine Optimierung der Reaktion vor allem in Hinblick auf das Diastereomerenverhältnis und die Ausbeuten angestrebt wurde. DR. VANESSA KOCH^[178] hatte an ihrem Modellsystem bereits den Einfluss der Reduktionsmittelmenge und –zugabezeit untersucht, wobei sich der Einsatz von 4.50 Äquiv. Phenylsilan über eine Zugabezeit von zwei Stunden als bestes Ergebnis herauskristallisiert hatte. Dieser Parameter wurde daher nicht weiter modifiziert, sodass der Schwerpunkt der Optimierung auf die Variation des Katalysators und des Lösungsmittels gelegt wurde (Tabelle 7). Die verwendeten Katalysatoren wurden entweder kommerziell erworben oder nach literaturbekannten Synthesevorschriften hergestellt (Co(dpm)₂, Co(bzac)₂, Co(tfa)₂, **180**)^[213–217]. Der *meso*-Tetraphenylporphyrin-Cobalt(II)-Komplex (Co-TPP) wurde von Dr. CHRISTOPH SCHISLER zur Verfügung gestellt.

Unter den von KOCH^[178] berichteten Bedingungen konnten die Produkte mit einer Ausbeute von 62% bei einem Diastereomerenverhältnis (*dr*-Wert, *diastereomeric ratio*) von 2:1 erhalten werden (Eintrag 1). Neben Co(acac)₂ wurden weitere Co(II)-Komplexe getestet, durch welche MUKAIYAMA^[205] und ISAYAMA^[208] vielversprechende Ergebnisse erzielen konnten, die jedoch für das hier verwendete System weder eine Ausbeutensteigerung noch eine Verbesserung des *dr*-Werts ermöglichten (Einträge 2 – 4). Die von BARAN^[218] publizierte Variante nutzt statt Co(acac)₂ das entsprechende Mn(II)-Pendant, durch welches die Ausbeute der Hydratisierungsprodukte allerdings nahezu halbiert wurde (Eintrag 6). Auch unter Verwendung von Co(acac)₂ konnten bei dieser MUKAIYAMA-Reaktionsvariante keine besseren Ergebnisse verzeichnet werden (Eintrag 5). In der Literatur finden sich zudem einige Beispiele zur Verwendung von Co(III)- und Mn(III)-Komplexen^[211], weshalb das Alken **177** auch mit Co(acac)₃ und Mn(acac)₃ umgesetzt wurde. Dabei konnte jedoch

keine Konversion des Startmaterials detektiert werden (Eintrag 7 und 8). Das gleiche Ergebnis wurde auch bei Verwendung von CARREIRA'S Co(III)-Katalysator **180** erhalten, welcher ursprünglich für die von der MUKAIYAMA-Hydratation inspirierte Hydrohydrazinierung von Olefinen entwickelt wurde.^[217] In den folgenden Optimierungsversuchen wurde sich daher ausschließlich auf zweiwertige Cobaltverbindungen konzentriert. Angelehnt an Vorschriften von INOUE^[219] und KASUGA^[220] wurden als nächstes Porphyrin- und Phthalocyanin-Liganden unter Verwendung von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel evaluiert (Einträge 10 und 11). Eine Bildung der gewünschten Produkte konnte dabei trotz vollständigem Umsatz des Startmaterials nicht verzeichnet werden, stattdessen erfolgte vermutlich eine Reduktion der C-17 Ketogruppe durch NaBH₄. Daher wurde der Fokus im Folgenden auf Co(acac)₂ als Katalysator und Phenylsilan als Reduktionsmittel unter Variation des Lösungsmittels gelegt (Einträge 12 – 16). Mit 1,2-Dichlorethan (Eintrag 12) und Acetonitril (Eintrag 13) konnten die Produkte mit verbesserten Ausbeuten von 65% bzw. 71% erhalten werden. Eine Verringerung der Katalysatormenge von 30.0 mol% auf 10.0 mol% hatte dabei lediglich einen Ausbeuteverlust von 12% zur Folge (Eintrag 14). Eine starke Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion konnte letztendlich durch die Verwendung von polar protischen Lösungsmitteln (Einträge 15 und 16) festgestellt werden. Hierbei konnte mit Methanol bzw. Ethanol als Lösungsmittel eine deutliche Verschiebung des Diastereomerenverhältnisses auf 4.7:1 bzw. 9.4:1 zu Gunsten des gewünschten 14 β -Epimers registriert werden. Mit Ethanol als Lösungsmittel wurden die hydroxylierten Produkte **178** und **179** zudem mit der besten Ausbeute des Screenings von 73% isoliert. Die geringe Ausbeute von 45%, welche bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel erhalten wurde, kann auf den nicht vollständigen Umsatz des Startmaterials nach 20 Stunden Reaktionszeit zurückgeführt werden.

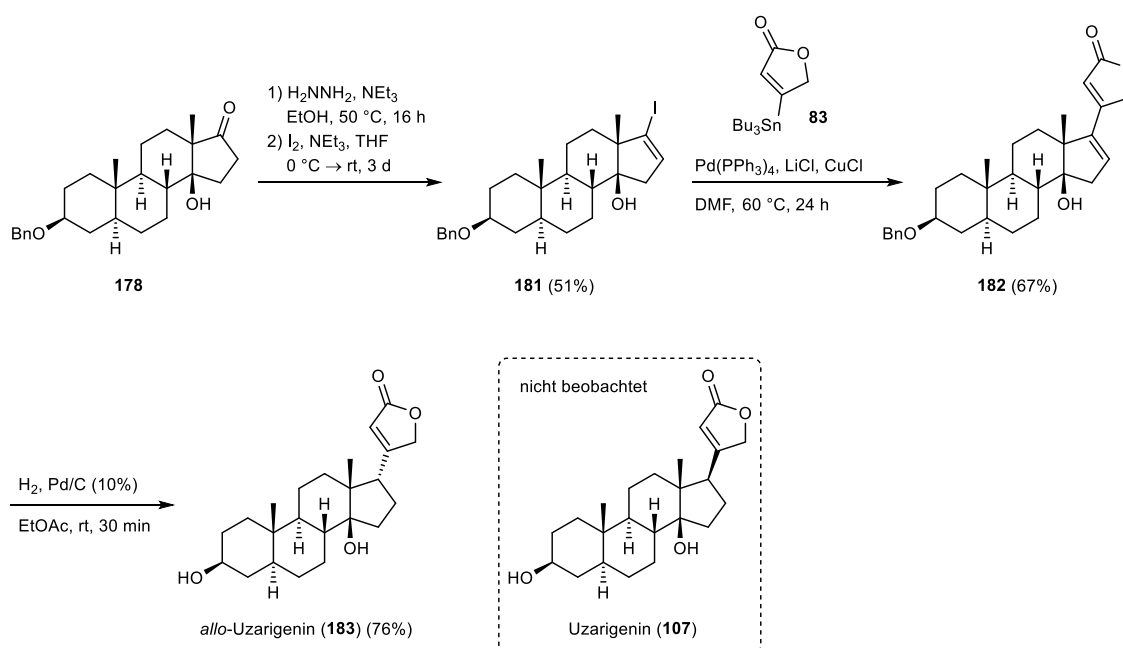
Tabelle 7: Übersicht der getesteten Reaktionsbedingungen für die MUKAIYAMA-Oxidation von **177**.

Eintrag ^a	Katalysator	Reduktionsmittel	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute [%], <i>dr</i> (β -OH: α -OH) ^b
1	Co(acac) ₂	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	-	62 (2.0:1)
2	Co(dpm) ₂	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	-	49 (2.0:1)
3	Co(bzac) ₂	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	-	62 (2.0:1)
4	Co(tfa) ₂	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	-	0
5	Co(acac) ₂	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	PPh ₃ ^c	60 (2.1:1)
6	Mn(acac) ₂	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	PPh ₃ ^c	33 (2.3:1)
7	Co(acac) ₃	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	-	0
8	Mn(acac) ₃	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	-	0
9	180 ^d	PhSiH ₃	1,4-Dioxan	-	0
10	Co-TPP ^e	NaBH ₄ ^f	THF	-	0 ^g
11	CoPc ^e	NaBH ₄ ^f	THF	-	0 ^g
12	Co(acac) ₂	PhSiH ₃	1,2-DCE	-	65 (2.8:1)
13	Co(acac) ₂	PhSiH ₃	MeCN	-	71 (2.4:1)
14	Co(acac) ₂ ^e	PhSiH ₃	MeCN	-	59 (2.5:1)
15	Co(acac) ₂	PhSiH ₃	MeOH	-	45 (4.7:1) ^h
16	Co(acac) ₂	PhSiH ₃	EtOH	-	73 (9.4:1)

Reaktionsbedingungen: 1.00 Äquiv. **177**, 30.0 mol% Katalysator, 4.50 Äquiv. Reduktionsmittel über zwei Stunden. ^a Eintrag 1 wurde im Rahmen der eigenen Masterarbeit durchgeführt, Einträge 7 – 9 und 14 wurden von STEFAN KIRSCHNER im Rahmen seiner Vertiefearbeit durchgeführt. ^b Die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die isolierte Isomerenmischung; das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der Resonanzen der angulären Methylgruppen im ¹³C-NMR nach verlängerter Relaxationszeit ($d_1 = 10$ sec.) bestimmt. ^c Es wurden 2.00 Äquiv. PPh₃ verwendet. ^d **180** = [*N*-Salicyliden-2-Amino-Isobutyrate]-[2-Amino-Isobutyrate]-Cobalt(III). ^e Es wurde 10.0 mol% Katalysator verwendet. ^f Es wurden 1.50 Äquiv. NaBH₄ verwendet. ^g Es erfolgte vermutlich eine Reduktion der C-17 Ketogruppe. ^h Kein vollständiger Umsatz; Startmaterial wurde reisoliert. Co-TPP = 5,10,15,20-Tetraphenyl-21*H*,23*H*-porphin-Cobalt(II); CoPc = Cobalt(II)-phthalocyanin.

4.2.2 Finalisierung der Semisyntese von Uzarigenin

Für die Semisyntese von Uzarigenin (**107**) muss neben der bereits vollzogenen stereoselektiven Einführung der 14β -Hydroxylgruppe auch eine stereoselektive Installation des Butenolidrings erfolgen. In Kapitel 4.1.1 wurde dafür bereits eine geeignete Syntheseroute vorgestellt, welche aus einer BARTON-Hydrason-Iodierung, einer STILLE-Kreuzkupplung und einer Hydrierung bestand und auch auf das benzylgeschützte MUKAIYAMA-Oxidations-Produkt **178** angewandt wurde (Schema 24).



Schema 24: Semisyntetischer Ansatz zur Darstellung des Herzglykosids Uzarigenin (**107**) ausgehend vom benzylgeschützten Alkohol **178**.

Die Synthese des Vinyljodids **181** gelang dabei ausgehend vom Keton **178** über das Hydrazon als Zwischenprodukt mit einer Ausbeute von 51%. Für die Anknüpfung des ungesättigten γ -Lactonrings **83** mittels STILLE-Kreuzkupplung war eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden nötig, da nach 16 Stunden noch Startmaterial auf dem Dünnschichtchromatogramm detektiert wurde. Das Cardadienolid **182** wurde mit einer Ausbeute von 67% isoliert und anschließend den zuvor erarbeiteten Hydrierungsbedingungen mit Pd/C als Katalysator unterworfen. Die Reduktion der C-16/C-17 Doppelbindung bei simultaner Entfernung der Benzylschutzgruppe an C-3 verlief unter den optimierten Bedingungen diastereoselektiv und lieferte das Produkt **183** mit einer Ausbeute von 76%. Leider handelte es sich hierbei um das C-17-Epimer des Uzarigenins (**107**), dessen Konfiguration durch NMR spektroskopische Untersuchungen determiniert werden konnte. Dem Ausschnitt des in

Abbildung 17 dargestellten $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrums kann eine starke NOE-Korrelation zwischen dem 17-Methinproton und der 18-Methylgruppe entnommen werden, welche eine selektive Hydrierung von der β -Seite impliziert und damit auf die Entstehung des unerwünschten *allo*-Uzarigenins (**183**) hinweist.

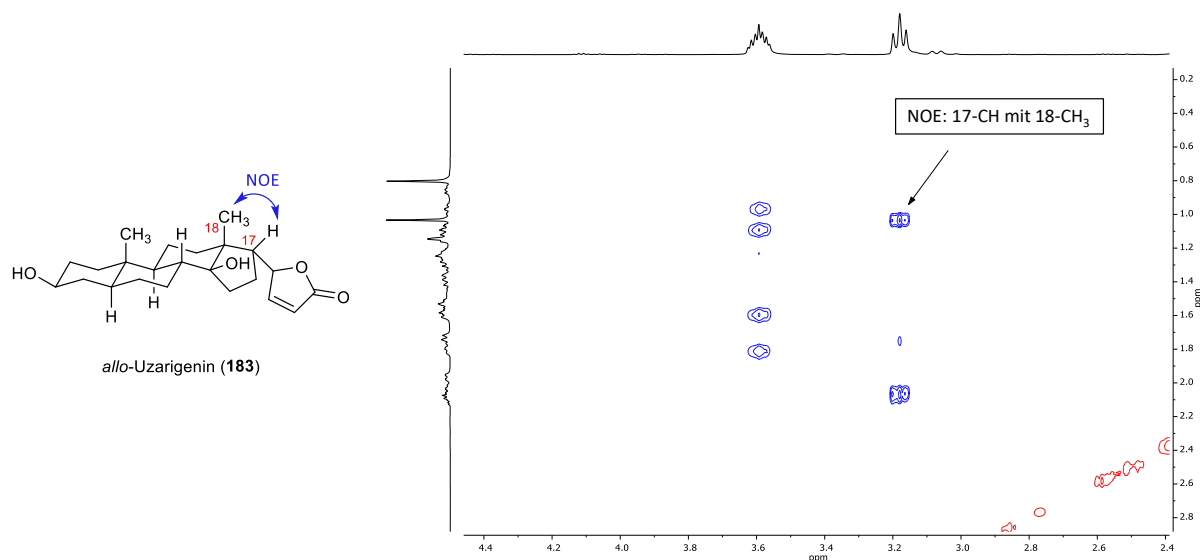
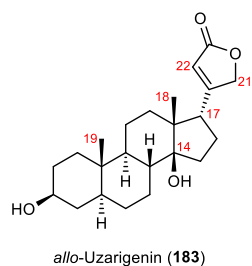


Abbildung 17: Ausschnitt aus dem $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl_3 , rt) von *allo*-Uzarigenin (**183**). Links ist die Molekülstruktur von **183** gezeigt, wobei die im $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum sichtbare Wechselwirkung mit blauen Pfeilen gekennzeichnet ist.

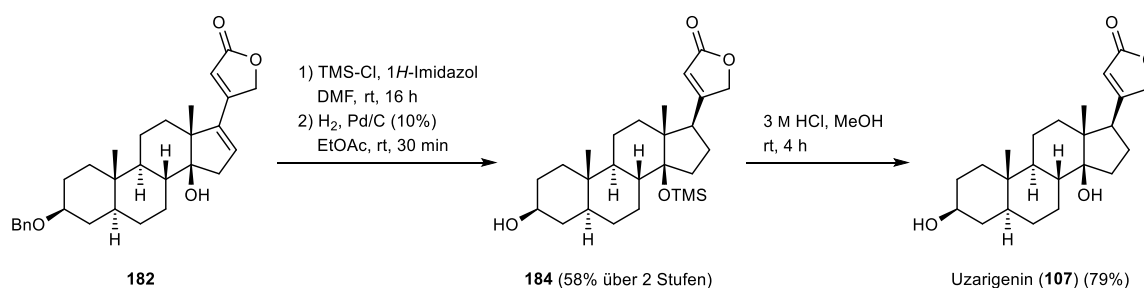
Die erhaltenen NMR spektroskopischen Daten wurden zudem den verfügbaren Literaturdaten gegenübergestellt (Tabelle 8). Die im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen ^1H -NMR Daten sind dabei nahezu deckungsgleich mit den Literaturangaben, wodurch die Annahme bekräftigt wird, bei dem erhaltenen Produkt das unerwünschte *allo*-Uzarigenin (**183**) synthetisiert zu haben. Die erlangten Ergebnisse sind zwar konform mit der Literatur^[151,163], stehen aber in Kontrast zu den in Kapitel 4.1.1 und 4.1.3 gewonnenen Erkenntnissen aus den Hydrierungsexperimenten, bei welchen die Reduktion der C-16/C-17 Doppelbindung stets von der sterisch weniger gehinderten α -Seite erfolgte.

Tabelle 8: Gegenüberstellung der $^1\text{H-NMR}$ Verschiebungen (DMSO-d_6) der relevanten Protonenresonanzen des in dieser Arbeit synthetisierten *allo*-Uzarigenins (**183**) mit den in der Literatur veröffentlichten Daten.



$^1\text{H-NMR}$ Shifts (DMSO-d_6)	14-OH	17-CH	18-CH ₃	19-CH ₃	21-CH ₂	22-CH
<i>allo</i> -Uzarigenin (183) (in dieser Arbeit)	4.06 (s)	3.07 (t, $J = 9.6$ Hz)	0.92 (s)	0.72 (s)	4.89 (dd) 4.82 (dd)	5.98 (s)
<i>allo</i> -Uzarigenin (GHORBANI <i>et al.</i>) ^[199]	4.08 (s)	3.07 (t, $J = 9.5$ Hz)	0.93 (s)	0.74 (s)	4.91 (d) 4.81 (d)	5.99 (s)

Um eine eventuell dirigierende Wirkung der C-14 Hydroxylgruppe zu unterbinden und zugleich eine größere sterische Hinderung an der β -Seite zu erzeugen, wurde das Cardadienolid **182** analog zu INOUE^[151] unter Verwendung von Trimethylsilylchlorid mit einer TMS-Schutzgruppe versehen (Schema 25). Die anschließende Hydrierung der C-16/C-17 Doppelbindung verlief diastereoselektiv und lieferte das TMS-geschützte Uzarigenin **184** mit einer guten Ausbeute von 58% über zwei Stufen. In Spuren wurde dabei auch die eliminierte 14-Dehydro-Uzarigenin-Spezies erhalten, welche aufgrund gleicher Retentionsfaktoren nicht von **184** getrennt werden konnte. Eine Abtrennung wurde daher erst nach der Folgestufe realisiert. Nach Freilegung der 14 β -Hydroxylgruppe konnte die Semisynthese des gewünschten Herzglykosids Uzarigenin (**107**) komplettiert werden.



Schema 25: Abschließende Semisynthese des Herzglykosids Uzarigenin (**107**).

Die Konfigurationen von **184** und **107** konnten durch $^1\text{H}, ^1\text{H-NOESY}$ -Spektren nachgewiesen werden (Abbildung 18). Für das TMS-geschützte Uzarigenin **184** belegt das Kreuzsignal zwischen dem 22-Methinproton und der 18-Methylgruppe die in Schema 25 gezeigte Stereochemie an C-17. Darüber hinaus konnte für diese Verbindung ein Kreuzsignal zwischen der TMS-Schutzgruppe an C-14 und dem 22-Methinproton sowie der 18-Methylgruppe (nicht gezeigt) ausgemacht werden, welches die Stereochemie aller eingeführten Funktionalitäten nochmals bestätigt. Ein NOE-Signal zwischen dem 22-Methinproton und der 18-Methylgruppe konnte für Uzarigenin (**107**) ebenfalls verzeichnet

werden. Die Abwesenheit des Kreuzsignals zwischen dem 17-Methinproton und der 18-Methylgruppe, welches im Falle des *allo*-Uzarigenins (**183**) beobachtet werden konnte, weist abschließend auf die erfolgreiche Semisynthese des Herzglykosids Uzarigenin (**107**) hin.

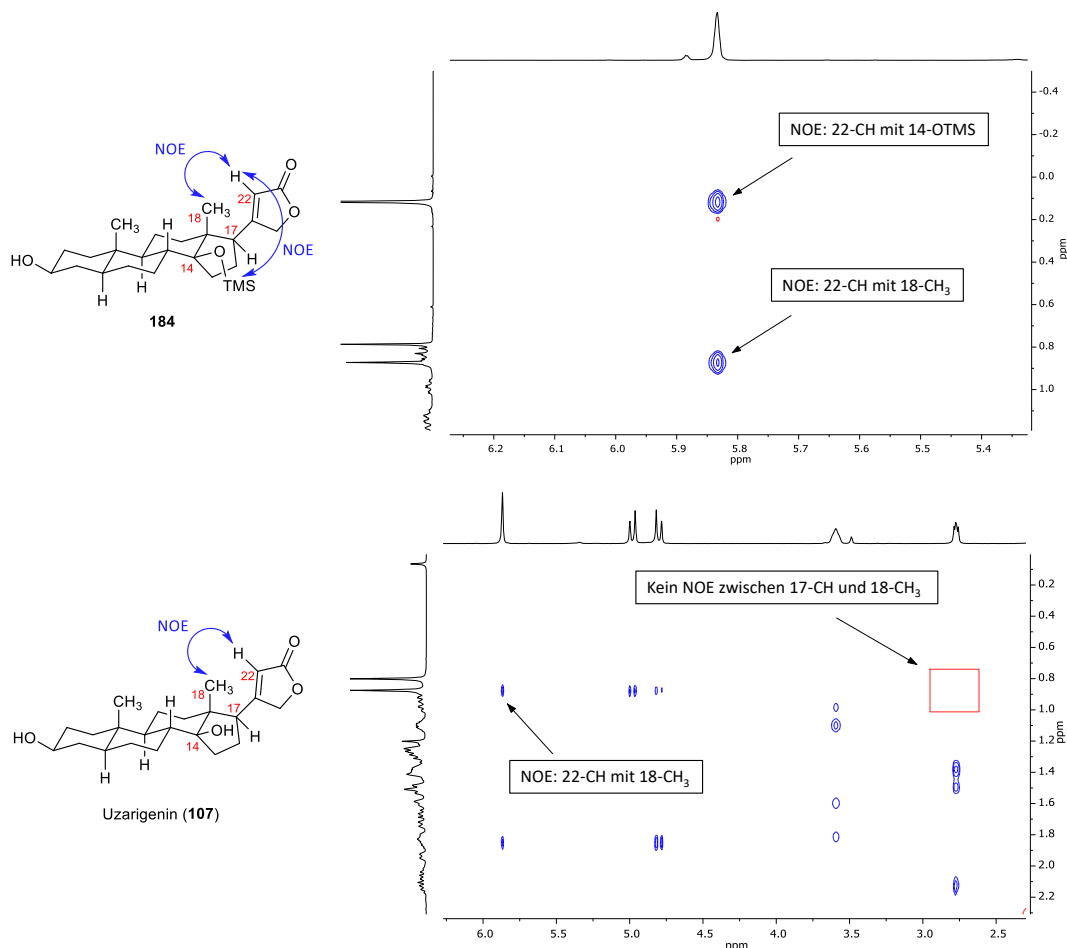
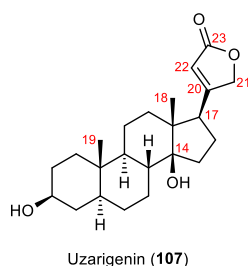


Abbildung 18: Ausschnitt aus den $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektren (500 MHz, CDCl_3 , rt) von **184** und Uzarigenin (**107**). Links ist jeweils die Molekülstruktur gezeigt, wobei die im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum sichtbaren Wechselwirkungen mit blauen Pfeilen gekennzeichnet sind.

Die erhaltenen NMR Daten stimmen zudem mit den Literaturdaten überein, wobei vor allem für die Kohlenstoffresonanzen nahezu identische Werte erhalten wurden (Tabelle 9). Für die Datenabweichung bei den chemischen Verschiebungen der Protonenresonanzen der angulären Methylgruppen konnte jedoch keine Erklärung gefunden werden.

Tabelle 9: Gegenüberstellung der $^1\text{H-NMR}$ Verschiebungen (CDCl_3) der relevanten Protonenresonanzen sowie der $^{13}\text{C-NMR}$ Verschiebungen (CDCl_3) der relevanten Kohlenstoffresonanzen des in dieser Arbeit synthetisierten *allo*-Uzarigenins (**183**) und Uzarigenins (**107**) mit den in der Literatur veröffentlichten Daten.



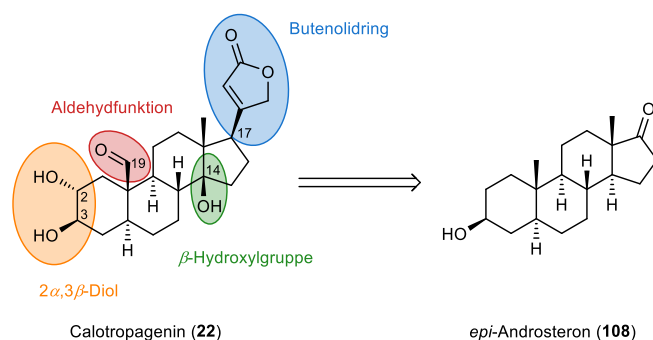
$^1\text{H-NMR}$ Shifts (CDCl_3)	17-CH	18-CH ₃	19-CH ₃	21-CH ₂	22-CH
<i>allo</i> -Uzarigenin (183) (in dieser Arbeit)	3.18 (t, $J = 9.5$ Hz)	1.03 (s)	0.80 (s)	4.81 (d), 4.71 (d)	5.87 (s)
Uzarigenin (107) (in dieser Arbeit)	2.77 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz)	0.87 (s)	0.80 (s)	4.98 (d), 4.80 (d)	5.87 (s)
Uzarigenin (EL-ASKARY <i>et al.</i>) ^[221]	2.78 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz)	0.93 (s)	1.02 (s)	4.98 (dd), 4.81 (dd)	5.87 (s)

$^{13}\text{C-NMR}$ Shifts (CDCl_3)	17-CH	18-CH ₃	20-C _q	21-CH ₂	22-CH	23-C _q
<i>allo</i> -Uzarigenin (183) (in dieser Arbeit)	48.5	18.3	171.4	73.9	116.9	174.1
Uzarigenin (107) (in dieser Arbeit)	51.0	15.9	174.6	73.6	117.9	174.6
Uzarigenin (EL-ASKARY <i>et al.</i>) ^[221]	50.9	15.8	174.5	73.4	117.7	174.5
Uzarigenin (YANG <i>et al.</i>) ^[222]	51.1	16.0	174.7	73.6	117.9	174.6

Ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) konnten Uzarigenin (**107**) und dessen C-17-Epimer *allo*-Uzarigenin (**183**) folglich in neun bzw. sieben Stufen stereoselektiv dargestellt werden. Die im Rahmen dieser Semisynthesen erhaltenen Erkenntnisse zur stereoselektiven Oxidation der C-14 Position und zur Installation des Butenolidrings an C-17 sollen auch in die Semisynthese von Calotropagenin (**22**) einfließen.

4.3 Semisyntese von Calotropagenin

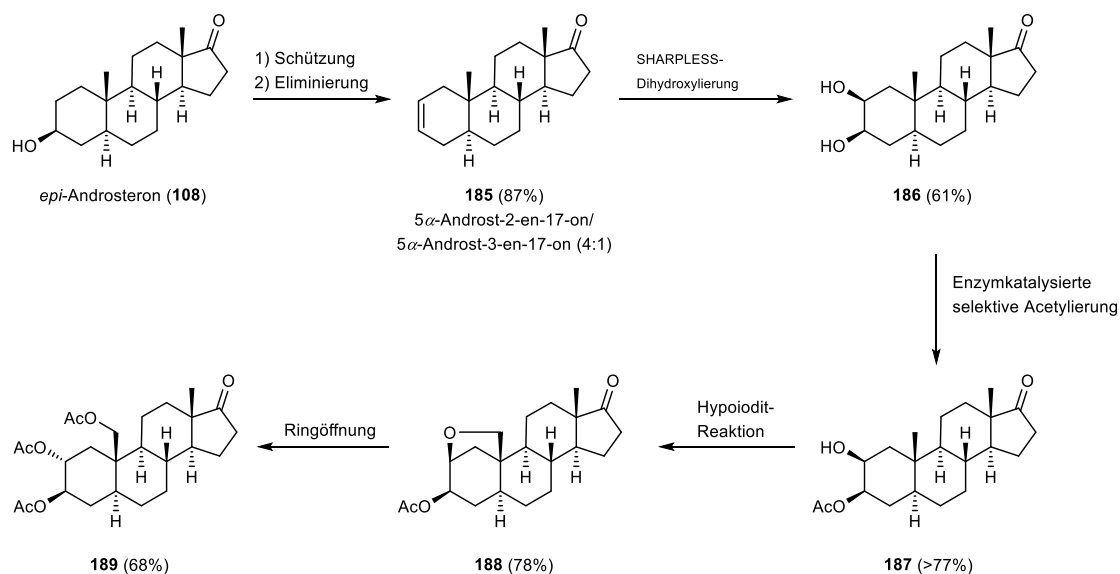
Die unter Abschnitt 2.2.2 vorgestellten dioxanoid-verknüpften Herzglykoside enthalten alle Calotropagenin (**22**) als gemeinsamen Grundkörper, weshalb dieses als die zentrale Schlüsselverbindung für die Semisyntese dieser Herzglykoside betrachtet werden kann. Die synthetische Erschließung von Calotropagenin (**22**) bietet infolgedessen nicht nur einen Zugang zu der für diese Arbeit gewählten Leitstruktur Calotropin (**21**), sondern auch zu den verwandten Cardenoliden **23** – **28**, welche sich lediglich durch die an Calotropagenin (**22**) angeknüpfte Zuckerkomponente unterscheiden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Semisyntese von Calotropagenin (**22**) ausgehend vom kommerziell erhältlichen *epi*-Androsteron (**108**) angestrebt, für welche die in Schema 26 farbig markierten Funktionalitäten eingeführt werden müssen.



Schema 26: Übersicht der einzuführenden Funktionalitäten ausgehend von dem für die Semisyntese von Calotropagenin (**22**) gewählten Startmaterial *epi*-Androsteron (**108**).

Die Oxidation der C-14 Position unter Inversion des stereogenen Zentrums sowie die stereoselektive Installation des Butenolidrings an C-17 konnten bereits während der Semisyntese von Uzarigenin (**107**) (Kapitel 4.2) realisiert werden. Die dort entwickelten Strategien sollen dabei auch auf die hier angedachte Semisyntese von Calotropagenin (**22**) übertragen werden. Für den Aufbau des $2\alpha,3\beta$ -Diol-Strukturmotivs am A-Ring des Steroids sowie für die Funktionalisierung der C-19 Position entwickelte DR. VANESSA KOCH^[178,180,223] bereits eine geeignete Sequenz (Schema 27). Ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) wurde dabei nach Schützung und Eliminierung zunächst das Alken **185** erhalten, welches nach einer SHARPLESS-Dihydroxylierung und selektiven Acetylschützung der C-3 Hydroxylgruppe den Vorläufer **187** für eine gerichtete C–H Aktivierung der C-19 Position lieferte. Über eine Hypiodit-Reaktion baute KOCH den verbrückten Furanring **188** am A-Ring auf, aus welchem nach einer Ringöffnungsreaktion nicht nur die an C-19 benötigte Sauerstofffunktionalität, sondern

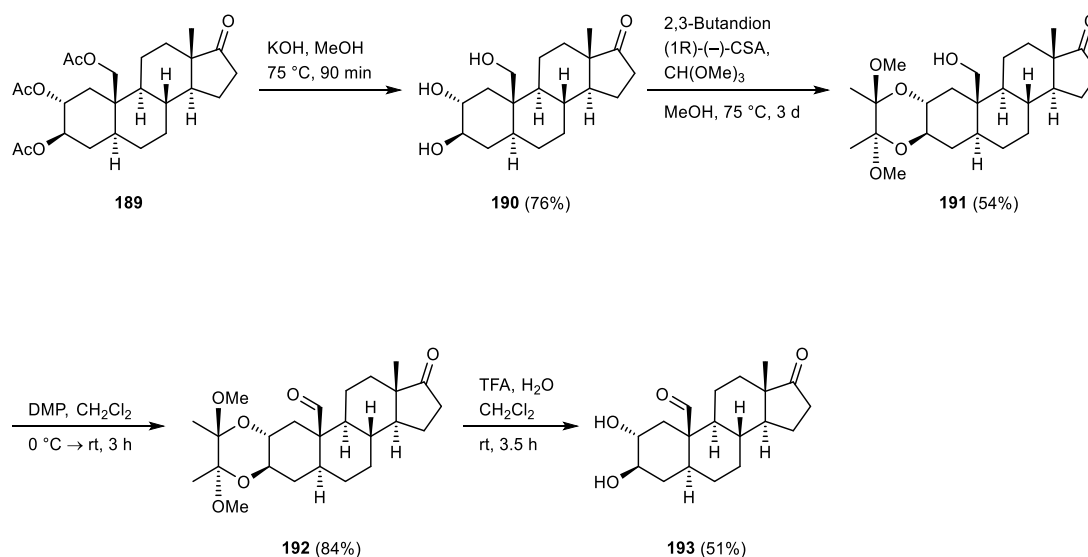
auch die für die Zuckeranknüpfung erforderliche $2\alpha,3\beta$ -*trans*-Struktureinheit am A-Ring in guten Ausbeuten generiert werden konnte.



Schema 27: Von KOCH entwickelte Synthesesequenz zur Funktionalisierung der C-19 Position bei simultanem Aufbau der $2\alpha,3\beta$ -*trans*-Struktureinheit am A-Ring.^[178,180,223]

4.3.1 Strategien zur Oxidation der C-19 Position

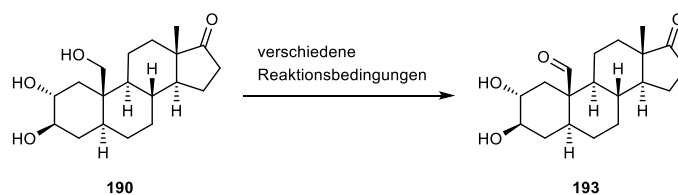
Ausgehend von dem Triacetat **189** kann die $2\alpha,3\beta$ -Diolfunktionalität folglich durch eine simple Freilegung der Hydroxylgruppen erhalten werden, weswegen die Oxidation der C-19 Position zum Aldehyd die letzte der in Schema 26 abgebildeten Modifikationsstellen ist, für welche noch keine geeignete Synthesestrategie entwickelt wurde. Um diese leichter erarbeiten zu können, wurde als Modellsystem das Triol **190** gewählt, welches durch Entschützung des Triacetats **189** mit einer methanolischen KOH-Lösung erhalten werden kann (Schema 28). Für die Oxidation der Hydroxylgruppe an C-19 wurde zunächst eine mehrstufige Synthesesequenz erprobt, für welche die $2\alpha,3\beta$ -*trans*-Diolenheit von **190** in Anlehnung an LEV^[224] mit 2,3-Butandion als Diacetal geschützt wurde. Eine Oxidation der primären Hydroxylgruppe an C-19 gelang durch Verwendung von DESS-MARTIN-Periodinan mit einer guten Ausbeute von 84%. Die Entschützung des Diacetals **192** mit Trifluoressigsäure lieferte den gewünschten Aldehyd **193**. Trotz vollständiger Konversion der Startmaterialien in der Schützens- und Entschützensreaktion konnten die entsprechenden Produkte nur mit nicht zufriedenstellenden Ausbeuten von 54% und 51% isoliert werden.



Scheme 28: Mehrstufige Synthesesequenz zur Oxidation der C-19 Hydroxylgruppe am Modellsystem **190**.

Aufgrund der lediglich moderaten Schützungs- und Entschützungsabbeuten erwies sich diese vom Triol **190** ausgehende Route mit einer Gesamtausbeute von 23% als wenig effizient. Aus diesem Grund sollte geprüft werden, ob eine selektive Oxidation der primären Hydroxylgruppe ermöglicht werden kann. Im Zuge dessen wurde das Triol **190** verschiedenen Reaktionsbedingungen unterworfen, welche in Tabelle 10 zusammengefasst sind. Aufgrund der Löslichkeit des Triols **190** und des für die Calotropagenin-Synthese zu verwendenden Systems wurden vor allem Oxidationsreagenzien gewählt, die gute Ergebnisse für die Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden in sehr polaren Lösungsmitteln wie Wasser, Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Acetonitril (MeCN) gezeigt hatten. Mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) und PhI(OAc)_2 als stöchiometrisches Oxidationsmittel konnten NICOLAOU^[225] und SMITH^[226,227] sehr gute Ergebnisse bei der chemoselektiven Oxidation primärer Neopentyl-Hydroxylfunktionen in Gegenwart von sekundären Hydroxylgruppen verzeichnen. Für das hier gewählte Modellsystem **190** wurde bei Verwendung dieser Oxidationsmittelkombination in Dichlormethan als Lösungsmittel allerdings kaum Umsatz auf dem Dünnschichtchromatogramm detektiert, was maßgeblich auf die schlechte Löslichkeit des Startmaterials **190** in Dichlormethan zurückgeführt wurde (Eintrag 1). Ein Wechsel des Lösungsmittels auf DMSO erzielte eine vollständige Konversion des Edukts **190** bereits nach zwei Stunden Reaktionszeit, die jedoch ohne Bildung des gewünschten Produkts **193** einherging (Eintrag 2). Stattdessen wurde eine komplexe Mischung von mindestens drei Spezies isoliert, bei denen vermutlich eine Oxidation der sekundären Hydroxylgruppen stattfand. Aus diesem Grund wurde das stöchiometrische Oxidationsmittel gewechselt und eine Variante nach EINHORN^[228] mit *N*-Chlorsuccinimid in einem biphasischen Lösungsmittelsystem aus Dichlormethan und Wasser

untersucht, bei der allerdings kein Umsatz verzeichnet werden konnte (Eintrag 3). Durch Wechsel des Lösungsmittels und Erhöhung der eingesetzten TEMPO-Menge konnte keine verbesserte Umsetzung beobachtet werden (Eintrag 4). Das gleiche Ergebnis wurde auch bei der Kupfer(II)-katalysierten aeroben Oxidation nach GAMEZ^[229,230] erhalten, bei der ebenfalls kein Umsatz dünnschichtchromatographisch festgestellt werden konnte (Eintrag 5). Neben der Katalyse mit Nitroxylradikalen wie TEMPO finden sich in der Literatur auch einige Beispiele für Ru-vermittelte Oxidationen von Alkoholen, unter denen sich vor allem die Verwendung von TPAP und NMO etabliert hat.^[231] Eine Umsetzung des Triols **190** nach dem von LEY^[232] berichteten Protokoll zeigte eine marginale Konversion des Startmaterials (Eintrag 6), welche durch Verwendung von DMSO und Acetonitril als Lösungsmittelgemisch verbessert werden konnte (Eintrag 7). Eine vollständige Umsetzung konnte dabei allerdings nicht erzielt werden. Nach der angegebenen Reaktionszeit betrug das Edukt/Produkt-Verhältnis 5:1, wobei im ¹H-NMR Spektrum auch die Bildung weiterer Nebenprodukte festgestellt werden konnte. Da ein voller Umsatz des Startmaterials **190** bislang nur mit PhI(OAc)₂ als Oxidationsmittel realisiert werden konnte, wurden im Folgenden weitere hypervalente Iodverbindungen getestet (Einträge 8 – 11). Mit DESS-MARTIN-Periodinan konnte eine komplette Konversion des Startmaterials nach drei Stunden erzielt werden, wobei das gewünschte Produkt **193** in Mischung mit einem nicht weiter identifizierbaren Nebenprodukt erhalten wurde (Eintrag 8). Das Verhältnis der entstandenen Spezies konnte im ¹H-NMR Spektrum auf 1:2 (Produkt zu Nebenprodukt) bestimmt werden. Die Umsetzung des Triols **190** mit 1.20 Äquivalenten 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) führte im Vergleich zu den zuvor verwendeten Protokollen zu einem wesentlich saubereren Reaktionsergebnis, sodass der gewünschte Aldehyd **193** nach sechs Tagen Reaktionszeit als einziges Reaktionsprodukt erhalten wurde (Eintrag 9). Durch eine Erhöhung der Menge an IBX auf 2.00 Äquivalente konnte die Reaktionszeit darüber hinaus auf zwei Stunden verkürzt werden, ohne dass eine Oxidation der sekundären Hydroxylgruppen zu beobachten war (Eintrag 10). Die bei der Oxidation mit IBX standardmäßig verwendete wässrige Aufarbeitung ist für die geplante Syntheseroute von Calotropagenin (**22**) aufgrund dessen Wasserlöslichkeit ungeeignet. In Anbetracht dessen wurde für die Oxidation der C-19 Hydroxylfunktion von **190** auch eine auf Polystyrol immobilisierte IBX-Version geprüft, die eine einfache Abtrennung der Reagenzien durch Filtration des Reaktionsgemischs ermöglicht (Eintrag 11). Dabei konnte ebenfalls eine ausschließliche Umsetzung zum gewünschten Produkt **193** festgestellt werden. Aufgrund der einfacheren präparativen Aufarbeitung soll diese Oxidationsvariante trotz der vergleichsweise langen Reaktionszeit von drei Tagen Anwendung in der abschließenden Semisyntese von Calotropagenin (**22**) finden.

Tabelle 10: Übersicht der getesteten Reaktionsbedingungen für die selektive Oxidation der C-19 Hydroxylgruppe von **190**.

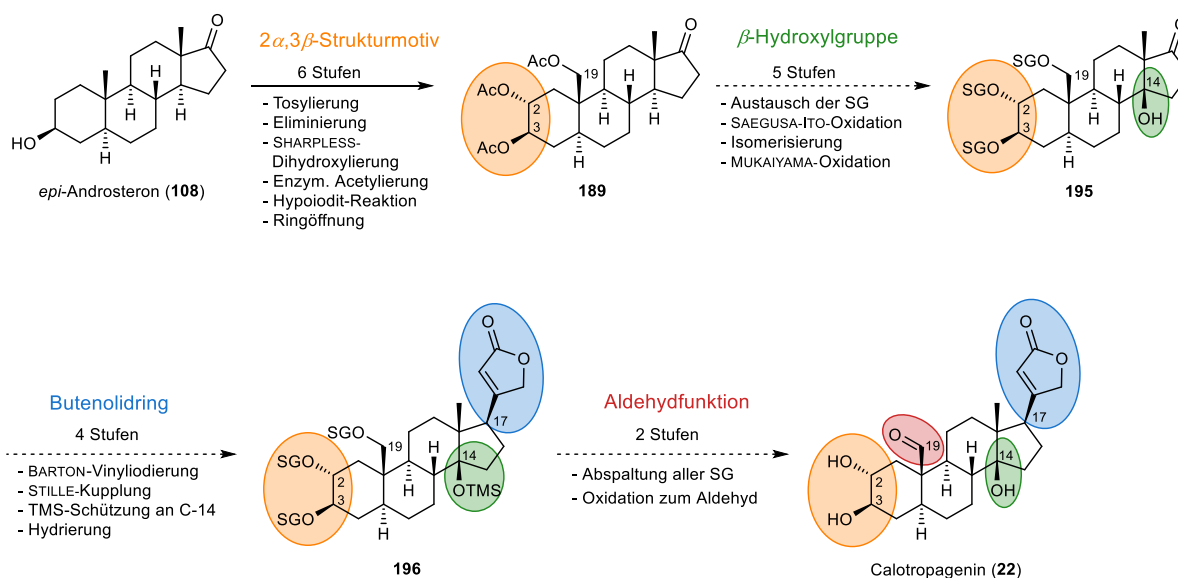
Eintrag	Reagenzien ^a	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Resultat ^b (Umsatz // entstandene Spezies)	
1	TEMPO, PhI(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	6 d	minimaler Umsatz	-
2	TEMPO, PhI(OAc) ₂	DMSO	2 h	kompletter Umsatz	komplexe Mischung
3	TEMPO, NCS, TBACl	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	2 d	kein Umsatz	-
4	TEMPO ^c , NCS	DMSO/H ₂ O	1 d	kein Umsatz	-
5	TEMPO, CuBr ₂ , 194 ^d , <i>t</i> -BuOK	MeCN/H ₂ O	2 d	kein Umsatz	-
6	TPAP, NMO	CH ₂ Cl ₂ /MeCN	4 h	minimaler Umsatz	-
7	TPAP, NMO	DMSO/MeCN	20 h	unvollständiger Umsatz	E/P-Verhältnis 5:1
8	DMP	CH ₂ Cl ₂ /MeCN	3 h	kompletter Umsatz	NP/P-Verhältnis 2:1
9	IBX	DMSO	6 d	kompletter Umsatz	Produkt
10	IBX ^e	DMSO	2 h	kompletter Umsatz	Produkt
11	IBX auf Polystyrol ^e	DMSO	3 d	kompletter Umsatz	Produkt

^a 1.00 Äquiv. **190**, 1.10 – 1.30 Äquiv. Oxidationsmittel, (10.0 mol% TEMPO oder 5.0 mol% TPAP), rt. ^b Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die angegebenen Verhältnisse wurden nach der aufgeführten Reaktionszeit durch Integration der entsprechenden Protonresonanzen im ¹H-NMR Spektrum der Reaktionsmischung bzw. der isolierten Produktmischung bestimmt. ^c Es wurden 1.00 Äquiv. TEMPO verwendet. ^d **194** = 4,4'-Dimethyl-2,2'-dipyridyl. ^e Es wurden 2.00 Äquiv. IBX verwendet. E = Edukt, P = Produkt, NP = Nebenprodukt.

4.3.2 Kombination der elaborierten Synthesestrategien für die Semisynthese von Calotropagenin

Die bisher nur an Modellsystemen erarbeiteten Synthesestrategien zur Einführung der in Schema 26 farblich markierten Funktionalitäten sollen nun abschließend zum Zielmolekül Calotropagenin (**22**) kombiniert werden (Schema 29). Um möglichst viele unerwünschte Nebenreaktionen auszuschließen, wurde die folgende Synthesesequenz angestrebt: Ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) soll zunächst nach der von KOCH^[178,180] entwickelten Route über den verbrückten Ether **188** das *trans*-Diolstrukturmotiv am A-Ring aufgebaut sowie die Sauerstoffunktionalität an C-19 generiert werden. Bei dem dabei entstehenden Androsteranderivat **189** soll nach einem Austausch der Schutzgruppen die 14 β -Hydroxylgruppe über eine MUKAIYAMA-Oxidation eingeführt werden. Die Installation des Butenolidrings soll über eine STILLE-Kreuzkupplung vollzogen werden, wobei die

sich anschließende Hydrierung analog zur Semisynthese von Uzarigenin (**107**) (Kapitel 4.2.2) über eine Schutzgruppenstrategie dirigiert werden soll. Nach Abspaltung der Schutzgruppen an C-2, C-3 und C-19 stellt die Oxidation der C-19 Position zum Aldehyd den abschließenden Schritt in der Semisynthese von Calotropagenin (**22**) dar.

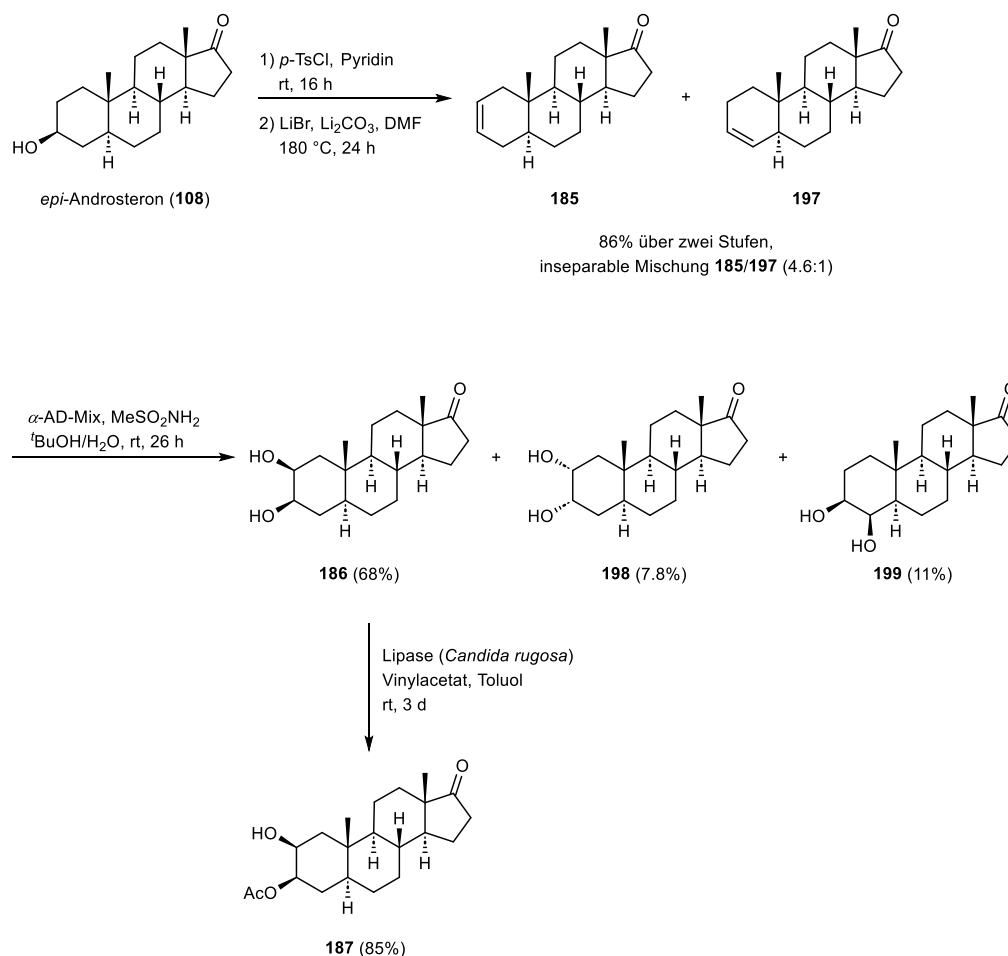


Schema 29: Kombination der bisher an Modellsystemen erarbeiteten Synthesestrategien zum Zielmolekül Calotropagenin (**22**). SG = Schutzgruppe.

4.3.2.1 Aufbau des *trans*-Diolstrukturmotivs am A-Ring und Funktionalisierung der C-19 Position

Analog zu der von KOCH^[178,180] entwickelten Syntheseroute wurde *epi*-Androsteron (**108**) zunächst mit sehr guten Ausbeuten in das entsprechende Tosylat überführt, welches nach einer Eliminierungsreaktion unter Verwendung von Lithiumbromid und Lithiumcarbonat das Alken **185** mit einer Ausbeute von 93% lieferte (Schema 30). Das gewünschte Produkt wurde dabei stets in einer inseparablen 4.6:1 Mischung mit dem Doppelbindungs-Regioisomer 5α -Androst-3-en-17-on (**197**) erhalten. Die Synthese des $2\beta,3\beta$ -Diols **186** erfolgte durch eine SHARPLESS-Dihydroxylierung der Isomerenmischung, bei welcher durch die Verwendung von KOCH's selbst hergestelltem α -AD-Mix^[180] eine, verglichen mit der Nutzung von kommerziell erhältlichem α -AD-Mix, erhebliche Verkürzung der Reaktionszeit erzielt werden konnte (26 Stunden im Vergleich zu mindestens sieben Tagen). Das gewünschte $2\beta,3\beta$ -Diol **186** wurde dabei als Hauptprodukt gebildet, in geringen Mengen entstand allerdings auch das $2\alpha,3\alpha$ -Diol **198** und zudem ein weiteres Diol, welches aufgrund der eingesetzten Startmaterialmischung entsteht und bei dem es sich vermutlich um das $3\beta,4\beta$ -Diol **199** handelt. Infolge nahezu gleicher Retentionsfaktoren der gebildeten Diole waren mehrfache

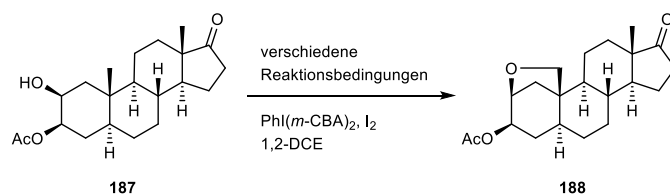
säulenchromatographische Reinigungen nötig, um das gewünschte Produkt **186** mit einer guten Ausbeute von 68% isolieren zu können. Eine Isolation der Diole **198** und **199** wurde nicht angestrebt, weswegen die angegebenen Ausbeuten durch Integration der Protonenresonanzen der 2-, 3- und 4-Methinprotonen im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der gewonnenen Diol-Mischung ermittelt wurden. Durch die selektive Acetylierung der C-3 Hydroxylgruppe mit einer Lipase aus der Hefepilzart *Candida rugosa* gelang die Synthese des Vorläufers **187** mit sehr guten Ausbeuten.



Schema 30: Synthese des Vorläufers **187** für die gerichtete C–H Aktivierung der C-19 Position nach Koch^[178,180].

Das acetylgeschützte Androsteranderivat **187** wurde den von Koch^[223] entwickelten Bedingungen der Iod-katalysierten Cyclisierungsreaktion unterworfen, welche die Umsetzung des Startmaterials **187** mit PhI(*m*-CBA)₂ als Oxidationsmittel unter Bestrahlung mit einer 400 W Halogenlampe vorsahen (Tabelle 11, Eintrag 1). Dabei konnte selbst durch eine Erhöhung der von Koch^[223] angegebenen Reaktionszeit von neun auf zwölf Stunden kein vollständiger Umsatz des Startmaterials verzeichnet werden. Das Produkt/Startmaterial-Verhältnis betrug nach der verlängerten Reaktionszeit 0.50:1 und konnte auch durch noch längere Reaktionszeiten nicht verbessert werden. Aufgrund sehr ähnlicher

Retentionsfaktoren von **187** und **188** stellte die Isolation des gewünschten Produkts **188** eine präparative Herausforderung dar, weswegen eine vollständige Umsetzung des Startmaterials angestrebt wurde. Hierfür wurden verschiedene Reaktionsbedingungen geprüft, welche in Tabelle 11 zusammengefasst sind. Neben der 400 W Halogenlampe wurden anfänglich weitere unterschiedliche Lichtquellen untersucht, wobei die Reaktionsmischung zunächst in einem LUZCHEM-Photoreaktor mit weißen LEDs (4 Lampen je 8 W) belichtet wurde (Eintrag 2). Dabei konnte selbst nach deutlich längeren Reaktionszeiten von 24 Stunden nur beinahe die Hälfte des zuvor erlangten Umsatzes registriert werden. Da KOCH^[223] auch von der Möglichkeit der Reaktionsdurchführung mit definierter LED-Bestrahlung bei 450 nm und 490 nm berichtete, wurde das Reaktionsgemisch mit blauen LEDs in einem LUZCHEM-Photoreaktor (450 nm – 460 nm, 8 Lampen je 8 W) und in einem LED-Streifen-Photoreaktor (471 nm, 30 W) bestrahlt, wodurch allerdings auch keine besseren Ergebnisse erzielt werden konnten (Einträge 3 und 4). Aus diesem Grund wurde angelehnt an MOURIÑO^[233] und KOCH^[178,180] die Bestrahlung mit Licht durch eine Ultraschallanwendung ersetzt, wodurch erstmalig eine vollständige Konversion des Startmaterials nach 29 Stunden Reaktionszeit beobachtet werden konnte. Durch eine Verdopplung der Menge an Iod konnte die benötigte Zeit bis zum kompletten Umsatz von **187** auf 16 Stunden verkürzt werden, wobei der verbrückte Furanring **188** mit einer sehr guten Ausbeute von 82% isoliert wurde. Durch die Anwendung von Ultraschall konnten daher nicht nur die besten Ergebnisse erzielt werden, diese ermöglicht zudem eine vergleichsweise einfache Handhabung, vor allem in Hinblick auf die Reaktionsdurchführung größerer Ansätze, bei welchen die Reaktionsinitiation durch Belichtung aufgrund der begrenzten Eindringtiefe der Strahlung limitiert ist.

Tabelle 11: Übersicht der geprüften Reaktionsbedingungen für die Hypiodit-Reaktion von **187**.

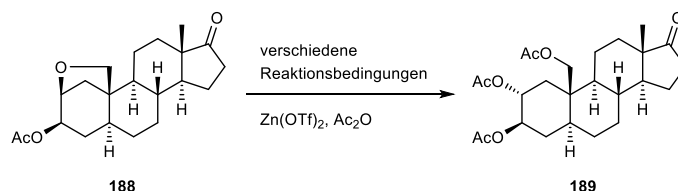
Eintrag	Iod-Menge	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit	Produkt/Startmaterial-Verhältnis ^a
1	10.0 mol%	Baustrahler (400 W Halogenlampe)	12 h	0.50:1
2	10.0 mol%	LUZCHEM-Photoreaktor (weiße LEDs)	24 h	0.18:1
3	10.0 mol%	LUZCHEM-Photoreaktor (blaue LEDs)	27 h	0.11:1
4	10.0 mol%	LED-Streifen-Photoreaktor (blaue LEDs)	24 h	0.22:1
5	10.0 mol%	Ultraschall	29 h	1:0
6	20.0 mol%	Ultraschall	16 h	1:0 (82% Ausbeute)

Reaktionsbedingungen: 1.00 Äquiv. **187**, 1.00 Äquiv. $\text{PhI}(m\text{-CBA})_2$. ^a Das Produkt/Startmaterial-Verhältnis wurde nach der angegebenen Reaktionszeit durch Integration der Resonanzen der 3-Methinprotonen im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Reaktionsmischung bestimmt.

Für die Umsetzung des verbrückten Furanrings **188** zum Triacetat **189** führte KOCH^[178,180] eine umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen durch und identifizierte dabei Zink(II)triflat als beste LEWIS-Säure für die Ringöffnungsreaktion. Folglich wurde der Ether **188** den von KOCH^[178,180] entwickelten Bedingungen unterworfen, wobei jedoch kein vollständiger Umsatz des Startmaterials nach der angegebenen Reaktionszeit von 18 Stunden verzeichnet werden konnte (Tabelle 12, Eintrag 1). Daher wurde die Menge an Zink(II)triflat erhöht, wodurch eine Umsatzsteigerung allerdings ausblieb (Eintrag 2). Die säulenchromatographische Reinigung des gewünschten Produkts **189** erwies sich mit der erhöhten Menge an LEWIS-Säure zudem als aufwendiger, weswegen die Äquivalente an $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ wieder reduziert wurden und stattdessen eine Verlängerung der Reaktionszeit bei 60 °C erprobt wurde. Diese ermöglichte eine Verschiebung des Produkt/Edukt-Verhältnisses zu Gunsten des Triacetats **189** (Eintrag 3). Wurde die Reaktionszeit bei 60 °C auf 48 Stunden erhöht, konnte eine nahezu vollständige Umsetzung des Startmaterials verzeichnet werden (Eintrag 4). Die Beobachtungen legten die Vermutung nahe, dass eine komplette Konversion des Ethers **188** erst bei Temperaturen von 60 °C ermöglicht werden würde, weshalb von einer graduellen Erhöhung der Reaktionstemperatur abgesehen wurde. Die Ringöffnung wurde folglich bei Starttemperaturen von 60 °C durchgeführt, wodurch bereits nach 36 Stunden kein Startmaterial mehr detektiert werden konnte (Eintrag 5). Bei größeren Reaktionsansätzen waren für einen vollständigen Umsatz des Edukts allerdings Reaktionszeiten von bis zu fünf Tagen nötig. Durch die variierten Bedingungen gelang die Synthese des Produkts **189** mit einer Ausbeute von 58%, wobei allerdings nur 49% analysenrein isoliert

werden konnten. Das übrige Material wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit leichten, nicht weiter identifizierbaren Verunreinigungen erhalten.

Tabelle 12: Übersicht der getesteten Reaktionsbedingungen für die LEWIS-Säure vermittelte Ringöffnung von **188**.



Eintrag	Zn(OTf) ₂	Reaktionsbedingungen	Produkt/Startmaterial-Verhältnis ^a
1	1.50 Äquiv.	45 °C (16 h) → 60 °C (2 h)	0.71:1
2	2.00 Äquiv.	45 °C (16 h) → 60 °C (2 h)	0.69:1
3	1.50 Äquiv.	45 °C (16 h) → 60 °C (5 h)	1.13:1
4	1.50 Äquiv.	45 °C (16 h) → 60 °C (48 h)	Startmaterial in Spuren
5	1.50 Äquiv.	60 °C (36 h)	1:0 (49% Ausbeute)

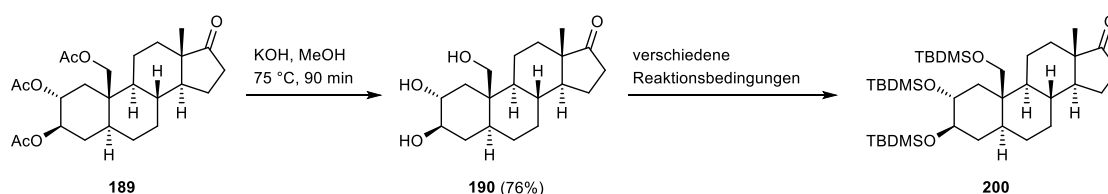
^a Das Produkt/Startmaterial-Verhältnis wurde nach der angegebenen Reaktionszeit durch Integration der Resonanzen der 2- und 3-Methinprotonen im ¹H-NMR Spektrum der Reaktionsmischung bestimmt.

4.3.2.2 Austausch der Schutzgruppen

Durch die Ringöffnungsreaktion des Ethers **188** konnten das 2 α ,3 β -*trans*-Strukturmotiv am A-Ring und die an C-19 benötigte Sauerstofffunktionalität generiert werden. Die Entschützung zum Diol sowie die Freilegung der primären Hydroxylgruppe an C-19, welche die Oxidation zur erforderlichen Aldehydfunktion ermöglichen würde, war, wie zuvor beschrieben, aufgrund möglicher Nebenreaktionen erst nach der Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe und des Butenolidrings an C-17 vorgesehen, welche in Analogie zur Semisyntese von Uzarigenin (**107**) (Kapitel 4.2) vollzogen werden sollte. Hierfür wurden die am Ringöffnungsprodukt **189** vorhandenen Acetylgruppen zunächst durch Silylschutzgruppen ausgetauscht, um eine Schutzgruppenabspaltung nach Installation des Lactonrings an C-17 problemlos ermöglichen zu können. Infolgedessen wurde das Triacetat **189** durch Refluxieren in einer KOH/MeOH-Lösung in das Triol **190** überführt, welches anschließend mit TBDMS-Schutzgruppen versehen wurde (Tabelle 13). Durch Umsetzung von **190** mit TBDMS-Cl und 1*H*-Imidazol konnte allerdings nach säulenchromatographischer Reinigung lediglich ein partiell geschütztes Produkt isoliert werden, an welchen nur zwei der drei im Edukt vorhandenen Hydroxylgruppen als TBDMS-Gruppe maskiert waren (Eintrag 1). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte auf dem Dünnschichtchromatogramm zwar der gewünschte

Produktpot detektiert werden, als intensivster Spot wurde allerdings wieder das nur partiell geschützte Produkt ermittelt (Eintrag 2). Aus diesem Grund wurde eine Schützungsvariante nach BARTOSZEWICZ^[234,235] untersucht, die den Berichten zufolge vielversprechende Ergebnisse bei der Schützung sterisch gehinderter Alkohole durch die Verwendung von Iod und *N*-Methylimidazol als Base und nukleophilen Katalysator versprach. Nach 16 Stunden Reaktionszeit konnte dünn-schichtchromatographisch hier ebenfalls nur das partiell geschützte Produkt identifiziert werden (Eintrag 3). Durch Austausch der am TBDMS-Reagenz vorhandenen Abgangsgruppe konnte mit TBDMSOTf und 2,6-Lutidin bereits nach einer Stunde Reaktionszeit eine vollständige Konversion des Startmaterials verzeichnet werden. Dabei wurde die ausschließliche Bildung des gewünschten Produkts **200** beobachtet, welches mit einer Ausbeute von 60% isoliert werden konnte (Eintrag 4).

Tabelle 13: Übersicht der für die Schützung des Triols **190** geprüften Reaktionsbedingungen.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Resultat ^a
1	TBDMSCl, 1 <i>H</i> -Imidazol, DMF, rt, 3 d ^b	partiell geschütztes Produkt
2	TBDMSCl, 1 <i>H</i> -Imidazol, DMF, 60 °C, 16 h ^b	partiell geschütztes Produkt
3	TBDMSCl, <i>N</i> -Methylimidazol, Iod, MeCN, rt, 16 h ^c	partiell geschütztes Produkt
4	TBDMSOTf, 2,6-Lutidin, DMF, rt, 1 h ^d	vollständige Schützung (60% Ausbeute)

^a Der Reaktionsverlauf wurde dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Bei der partiellen Schützung wurden nur zwei der drei Hydroxylgruppen von **190** geschützt. ^b 1.00 Äquiv. **190**, 6.00 Äquiv. TBDMSCl, 12.0 Äquiv. 1*H*-Imidazol. ^c 1.00 Äquiv. **190**, 3.30 Äquiv. TBDMSCl, 9.00 Äquiv. *N*-Methylimidazol, 3.00 Äquiv. Iod.

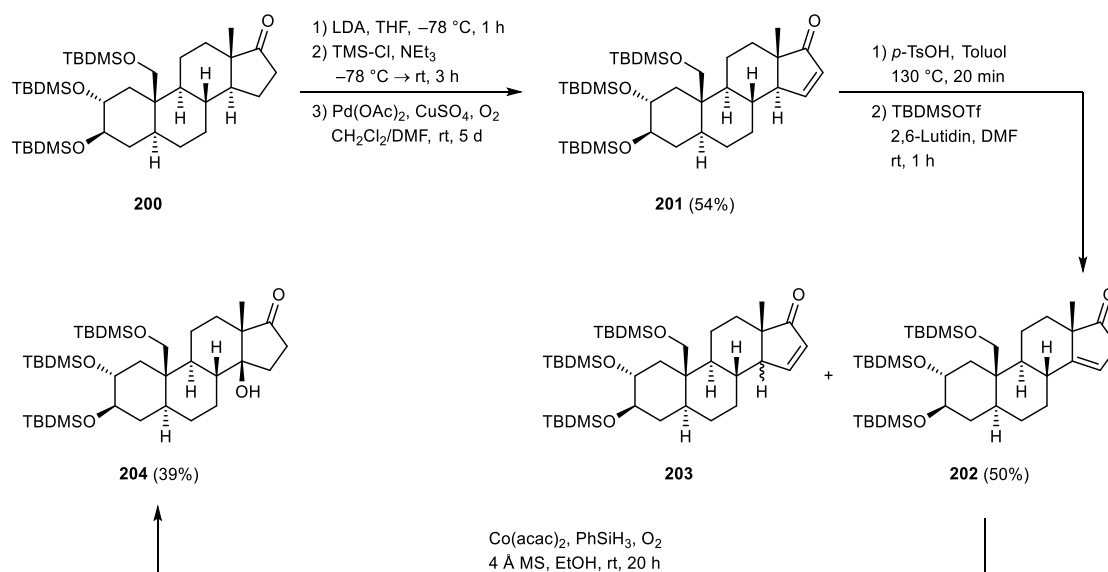
^d 1.00 Äquiv. **190**, 4.00 Äquiv. TBDMSOTf, 6.00 Äquiv. 2,6-Lutidin.

4.3.2.3 Einführung der C-14 Hydroxylgruppe

Für die Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe wurde das TBDMS-geschützte Steroidderivat **200** anschließend über eine SAEGUSA-ITO-Oxidation in das MICHAEL-System **201** überführt (Schema 31). Nach Isomerisierung der Doppelbindung wurde das entsprechende Alken nur in entschützter Form erhalten, weswegen eine erneute Einführung der TBDMS-Schutzgruppen notwendig war. Das gewünschte Olefin **202** konnte dadurch mit einer moderaten Ausbeute von 50% über zwei Stufen erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde zudem eine Mischung des eingesetzten Edukts und des diastereomeren Startmaterials isoliert. Letzteres konnte durch Vergleich der olefinischen Protonenresonanzen mit denen des diastereomeren Edukts **176** der Uzarigenin-Semisynthese

identifiziert werden. Das Alken **202** wurde anschließend den zuvor erarbeiteten Bedingungen der MUKAIYAMA-Oxidation unterworfen. Die sehr guten Ergebnisse, welche bei der Optimierung dieser Reaktion unter Abschnitt 4.2.1 bezüglich der Diastereoselektivität erhalten wurden, konnten bei dem hier verwendeten System nochmals gesteigert werden. Die Bildung des unerwünschten 14 α -Epimers konnte nur in Spuren verzeichnet werden, sodass das 14 β -Epimer **204** als einziges Isomer dieser Reaktion isoliert wurde. Hinsichtlich der Ausbeuten waren die unter 4.2.1 erhaltenen Resultate leider nicht übertragbar, da das gewünschte Produkt **204** lediglich mit 39% Ausbeute gewonnen werden konnte. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine unter den MUKAIYAMA-Oxidationsbedingungen stattfindende TBDMS-Entschützung mit anschließender Oxidation der freien Hydroxylgruppe(n) sein. Auf dem Dünnschichtchromatogramm konnte neben dem Produktpot ein weiterer Spot mit einem größeren Retentionsfaktor detektiert werden, dessen zugehöriges ^1H -NMR Spektrum eine nicht genau identifizierbare Mischung mindestens zweier Spezies aufzeigt. Eine Ausbeutensteigerung könnte folglich durch Wahl anderer Schutzgruppen ermöglicht werden.

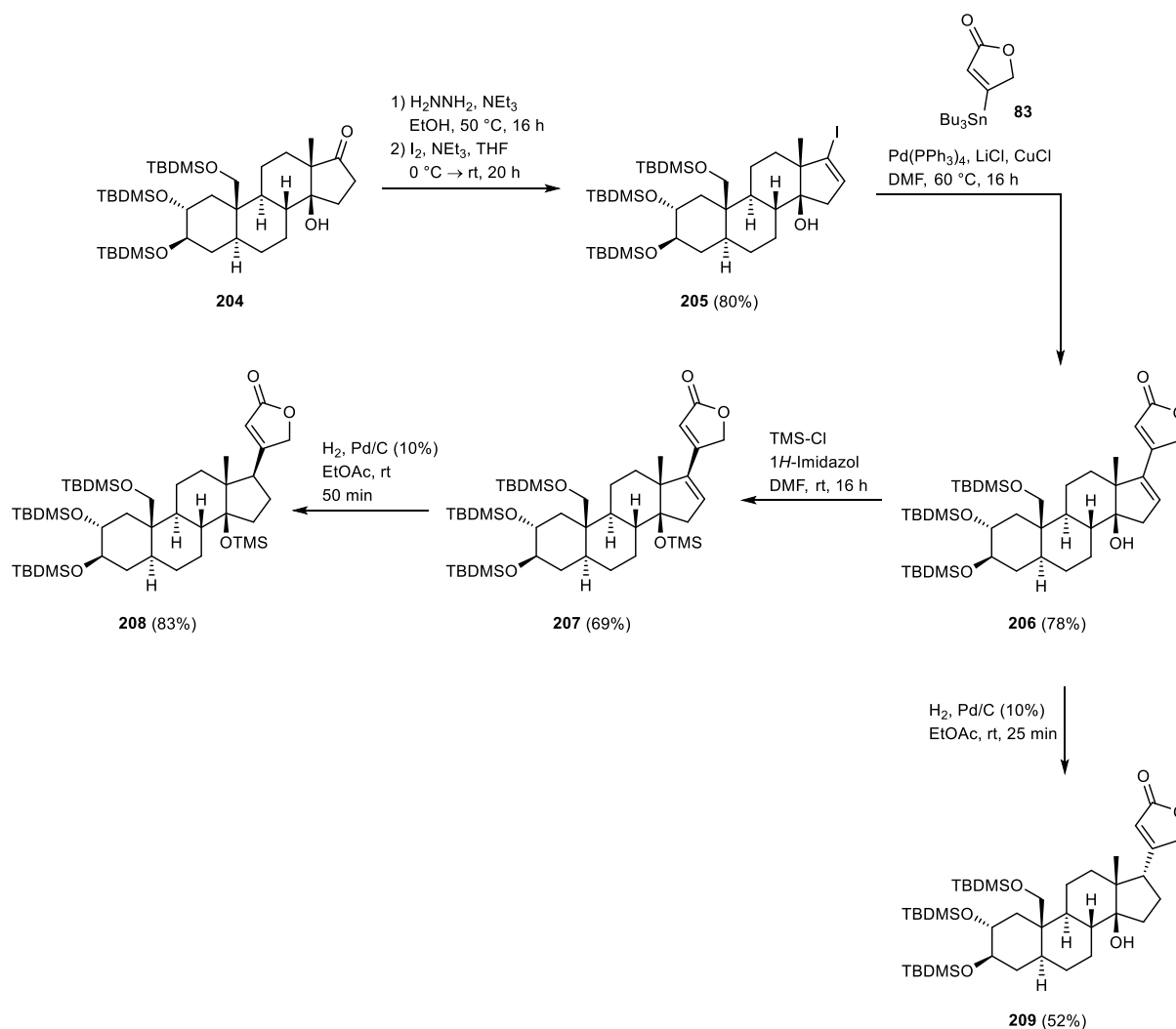
Die Konfiguration von **204** wurde auf dieser Stufe durch Vergleich der erhaltenen spektroskopischen ^1H - und ^{13}C -NMR Daten mit den Daten der in der Semisyntese von Uzarigenin erhaltenen C-14-Epimere bestimmt. Die beiden benzylgeschützten Alkohole **178** und **179** unterscheiden sich dabei vor allem durch die chemische Verschiebung der Resonanz der angulären 18-Methylgruppe in den ^1H -NMR und ^{13}C -NMR Spektren, für welche im Falle des benzylgeschützten 14 β -Epimers **178** eine Verschiebung bei $\delta = 1.05$ ppm (^1H -NMR) und $\delta = 13.0$ ppm (^{13}C -NMR) ermittelt werden konnte. Für das benzylgeschützte 14 α -Epimer **179** erschien die Resonanz der 18-Methylgruppe dagegen bei $\delta = 0.99$ ppm (^1H -NMR) und $\delta = 18.2$ ppm (^{13}C -NMR). Die im Falle des in Schema 31 dargestellten MUKAIYAMA-Oxidationsprodukts **204** erhaltenen chemischen Verschiebungen für die Resonanz der 18-CH₃ Gruppe sind mit Werten von $\delta = 1.05$ ppm (^1H -NMR) und $\delta = 13.1$ ppm (^{13}C -NMR) nahezu identisch mit denen des benzylgeschützten 14 β -Epimers **178**, weswegen die gleiche Konfiguration auch für **204** angenommen wird. Eine konkrete Bestätigung der vermuteten Stereochemie an C-14 konnte erst nach der Folgestufe durch ein $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum erhalten werden.



Schema 31: Stereoselektive Einführung der 14β -Hydroxylgruppe im Rahmen der Semisynthese von Calotropagenin (**22**).

4.3.2.4 Einführung des γ -Lactonrings an C-17

Für die Installation des Butenolidrings an C-17 wurde der Alkohol **204** über eine BARTON-Vinyliodierung mit einer guten Ausbeute von 80% in das Vinyliodid **205** überführt (Schema 32). An diesem Substrat konnte die zuvor durchgeführte stereoselektive Einführung der 14β -Hydroxylgruppe durch ein $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum bestätigt werden, in welchem ein Kreuzsignal zwischen der 18-Methylgruppe und der 14-Hydroxylgruppe auf die β -Stellung des C-14-Substituenten verweist. Unter Ausbildung des Cardadienolids **206** konnte der γ -ungesättigte Lactonring **83** anschließend durch eine STILLE-Kreuzkupplung in guten Ausbeuten eingeführt werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Semisynthese von Uzarigenin (**107**) (Kapitel 4.2) brachten direkte Hydrierungsversuche der C-16/C-17 Doppelbindung des Cardadienolids **206** nur das unerwünschte 17α -Isomer **209** hervor. Aus diesem Grund wurde die 14β -Hydroxylgruppe von **206** mit einer TMS-Schutzgruppe versehen, um eine dirigierende Wirkung der OH-Gruppe zu verhindern und zugleich die β -Seite des Steroids verstärkt abzuschirmen. Die Synthese des TMS-geschützten Cardadienolids **207** gelang dabei mit einer guten Ausbeute von 69%. Die sich daran anschließende Reduktion der C-16/C-17 Doppelbindung lieferte in Analogie zur Semisynthese von Uzarigenin (**107**) ausschließlich das gewünschte 17β -Isomer **208** mit einer sehr guten Ausbeute von 83%.



Schema 32: Stereoselektive Installation des Butenolidrings an C-17 für die Semisyntese von Calotropagenin (**22**).

Die Konfigurationen des 17α -Isomers **209** und des 17β -Isomers **208** konnten jeweils durch ^1H , ^1H -NOESY-Spektren belegt werden. Für **209** konnte ein Kreuzsignal zwischen dem 17-Methinproton und der 18-Methylgruppe ausgemacht werden, welches die für **209** angenommene Stereochemie an C-17 beweist. Im Falle des 17β -Isomers **208** verifizieren die Kreuzsignale zwischen dem 22-Methinproton und der 18-Methylgruppe sowie zwischen der 14-Trimethylsilylgruppe und dem 22-Methinproton die Stereochemie der eingeführten Hydroxylgruppe und des angebrachten Lactonrings (Abbildung 19).

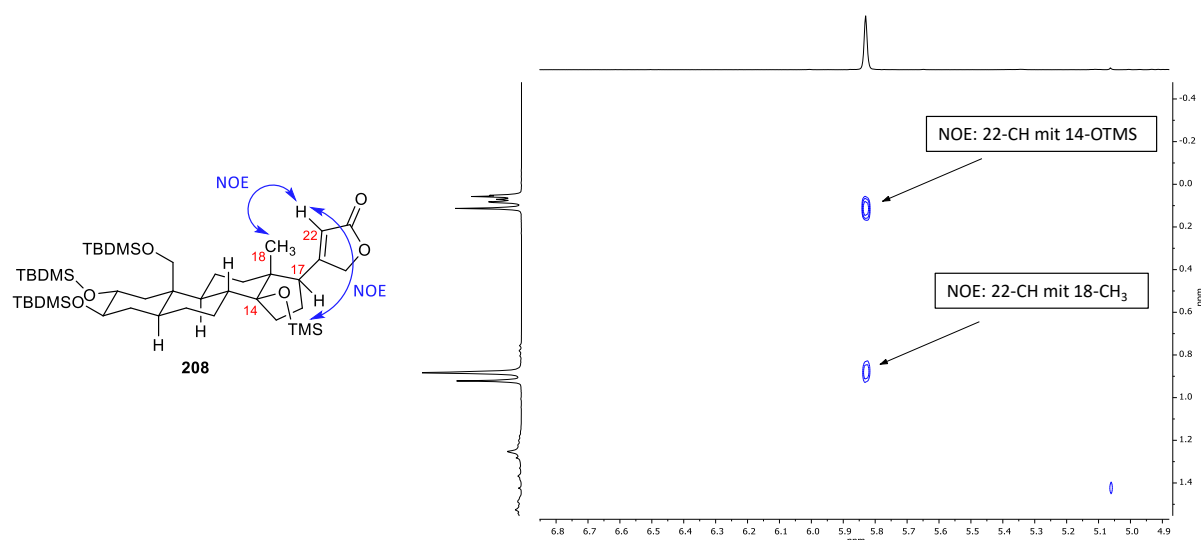
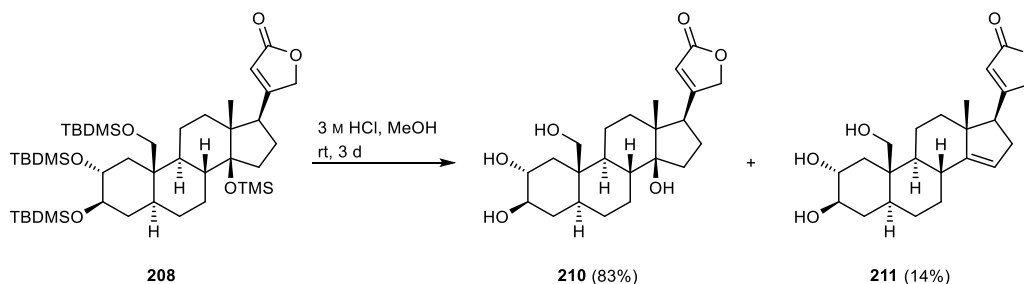


Abbildung 19: Ausschnitt aus dem $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl_3 , rt) von **208**. Links ist die Molekülstruktur gezeigt, wobei die im $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum sichtbaren Wechselwirkungen mit blauen Pfeilen gekennzeichnet sind.

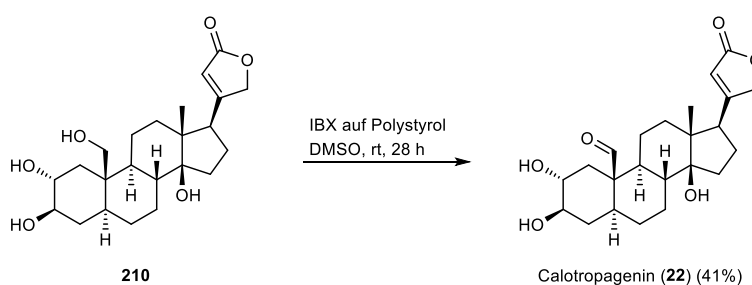
4.3.2.5 Oxidation der C-19 Position zum Aldehyd

Nach der erfolgreichen stereoselektiven Einführung der 14β -Hydroxylgruppe und des C-17 Lactonrings sollten die mit Silylschutzgruppen maskierten Hydroxylgruppen für die Oxidation der C-19 Position freigelegt werden (Schema 33). In der Literatur finden sich einige Beispiele^[151,154,155,236,237], bei denen silylierte Cardenolide durch saure Hydrolyse innerhalb von 30–60 Minuten entschützt werden konnten. Von einer Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) wurde aufgrund einer von STAROSKE^[238] beobachteten Isomerisierung an C-17 abgesehen. Infolgedessen wurde das Cardenolid **208** mit 3 M HCl in Methanol umgesetzt, wobei allerdings nur partiell entschütztes Produkt nach der in der Literatur berichteten Reaktionszeit auf dem Dünnschichtchromatogramm detektiert werden konnte. Für eine komplette Umsetzung zum vollständig entschützten Cardenolid **210** waren Reaktionszeiten von drei Tagen notwendig, nach denen das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden konnte. Aufgrund der im Vergleich zur Literatur deutlich längeren Reaktionszeit wurde leider auch die Bildung der eliminierten 14-Dehydrospezies **211** beobachtet, welche mit einer Ausbeute von 14% als Nebenprodukt isoliert wurde. Diese konnte durch die charakteristische olefinische Protonenresonanz bzw. Kohlenstoffresonanz des 15-CH bei $\delta = 5.18$ ppm bzw. $\delta = 116.3$ ppm identifiziert und erfolgreich vom gewünschten Produkt **210** durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt werden.



Schema 33: Entschützung des silylierten Cardenolids **208** unter Ausbildung von **210** und der 14-Dehydrospesies **211**.

Für die Komplettierung der Semisyntese von Calotropagenin (**22**) muss abschließend noch die Oxidation der primären Hydroxylgruppe an C-19 zum Aldehyd vollzogen werden. Das Cardenolid **210** wurde hierfür den zuvor erarbeiteten Reaktionsbedingungen entsprechend mit IBX auf Polystyrol umgesetzt. Die für das Modellsystem **190** verwendete IBX-Menge von 2.00 Äquivalenten wurde aufgrund der langen Reaktionszeit von drei Tagen (siehe Abschnitt 4.3.1) für die Oxidation von **210** auf 3.00 Äquivalente erhöht, wodurch eine komplette Konversion des Startmaterials bereits nach 28 Stunden Reaktionszeit verzeichnet und das angestrebte Calotropagenin (**22**) mit einer Ausbeute von 41% isoliert werden konnte (Schema 34). Das gewünschte Herzglykosid **22** wurde mit einer aromatischen Verunreinigung erhalten, bei welcher es sich um einen einfach substituierten Aromaten handelt, dessen Auftreten nicht weiter erklärt werden konnte. Eine Abtrennung der Verunreinigung vom gewünschten Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gelang nicht.



Schema 34: Komplettierung der Semisyntese von Calotropagenin (**22**) durch Oxidation der C-19 Position zum Aldehyd.

Die $^1\text{H-NMR}$ Spektren des Startmaterials **210** und des im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Calotropagenins (**22**) sind in Abbildung 20 dargestellt. Calotropagenin (**22**) kann dabei vor allem durch den charakteristischen Aldehydpeak bei $\delta = 10.0$ ppm im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum und bei $\delta = 207.5$ ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (nicht gezeigt) identifiziert werden. Die für aliphatische Aldehyde ausgeprägte Bande der C=O-Valenzschwingung kann zudem bei $\tilde{\nu} = 1735$ cm^{-1} im IR-Spektrum ausgemacht werden. Ein zweifelsfreier Nachweis für die erfolgreiche Synthese der Zielverbindung **22** konnte zudem durch

massenspektrometrische Untersuchungen erhalten werden, in denen der $[M+Na]^+$ -Peak bei $m/z = 427.2091$ gefunden werden konnte.

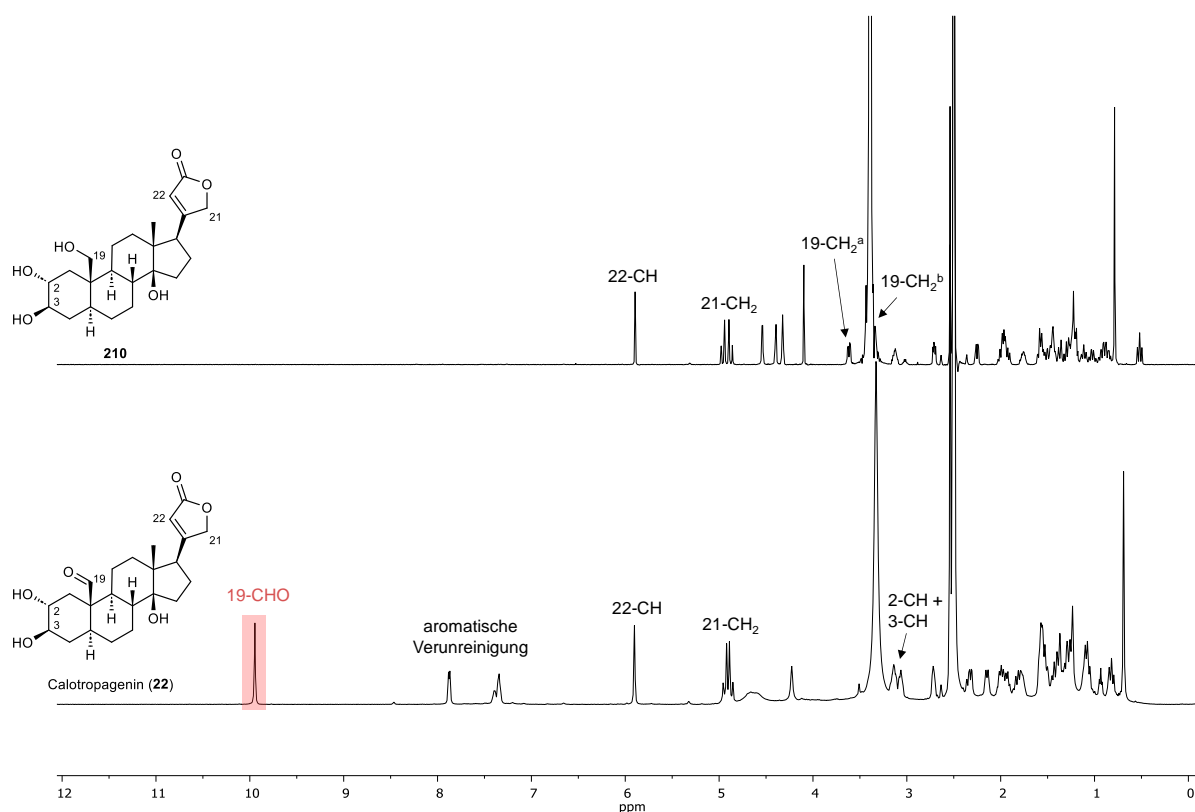
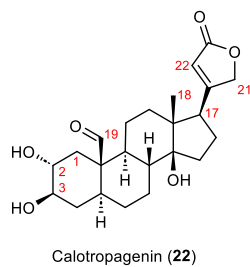


Abbildung 20: ¹H-NMR Spektren (500 MHz, DMSO-d₆, rt) des für die Oxidation eingesetzten Startmaterials **210** (oben) und des im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Calotropagenins (**22**) (unten).

Zudem wurden die analytischen Daten den verfügbaren Literaturdaten gegenübergestellt (Tabelle 14). Die im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen ¹H-NMR-Daten weisen dabei eine sehr hohe Kongruenz mit den analytischen Daten des aus der Natur isolierten Calotropagenins (**22**) auf und untermauern damit die erfolgreiche Semisynthese des dargestellten Herzglykosids. Ausgehend von dem für die Semisynthese gewählten Startmaterial *epi*-Androsteron (**108**) gelang die erste Synthese von Calotropagenin (**22**) damit in 17 Stufen.

Tabelle 14: Gegenüberstellung der $^1\text{H-NMR}$ Verschiebungen (CDCl_3) der Protonenresonanzen des in dieser Arbeit synthetisierten Calotropagenins (**22**) mit den in der Literatur verfügbaren Daten.

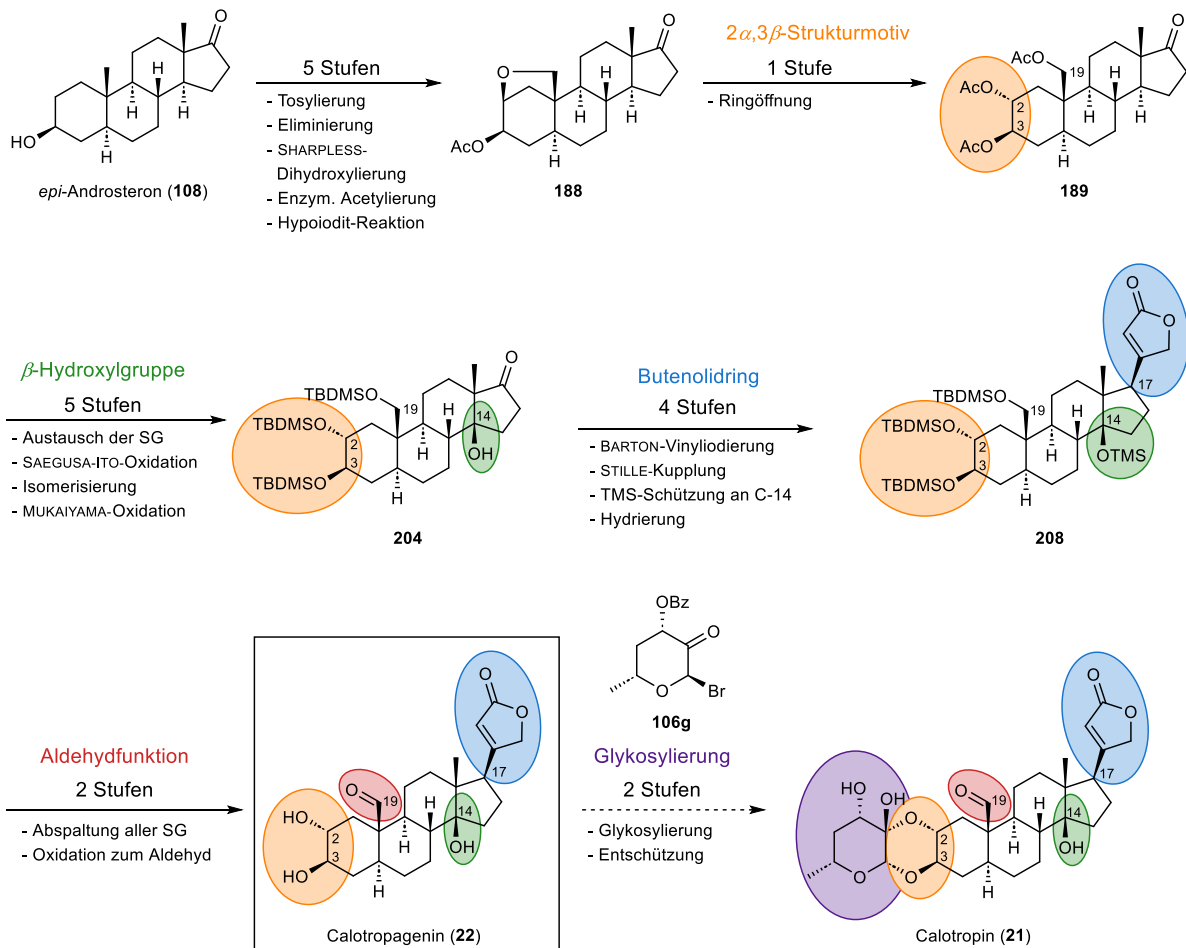


$^1\text{H-NMR}$ Shifts (CDCl_3)	1- CH_2^a	2- CH + 3- CH	17- CH	18- CH_3	19- CHO	21- CH_2	22- CH
Calotropagenin (22) (in dieser Arbeit)	2.57 (dd, $J = 12.9, 4.4$ Hz)	3.49 – 3.38 (m)	2.77 – 2.73 (m)	0.81 (s)	10.0 (s)	4.94 (dd) 4.78 (dd) ($J = 18.1, 1.8/1.7$ Hz)	5.87 (s)
Calotropagenin (MUTLIB <i>et al.</i>) ^[239]	2.59 (dd, $J = 13.0, 4.5$ Hz)	3.46 (m)	2.77 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz)	0.83 (s)	10.0 (s)	4.94 (dd) 4.79 (dd) ($J = 18.0, 1.5$ Hz)	5.88 (s)

5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Herzglykoside stellen aufgrund ihrer beeindruckenden biologischen Eigenschaften hervorragende Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Therapeutika dar. Durch ihren komplexen Aufbau sind sie zudem auch aus chemischer Sicht ansprechende und herausfordernde Zielstrukturen, deren synthetische Erschließung folglich von einem hohen wissenschaftlichen Interesse geprägt ist.

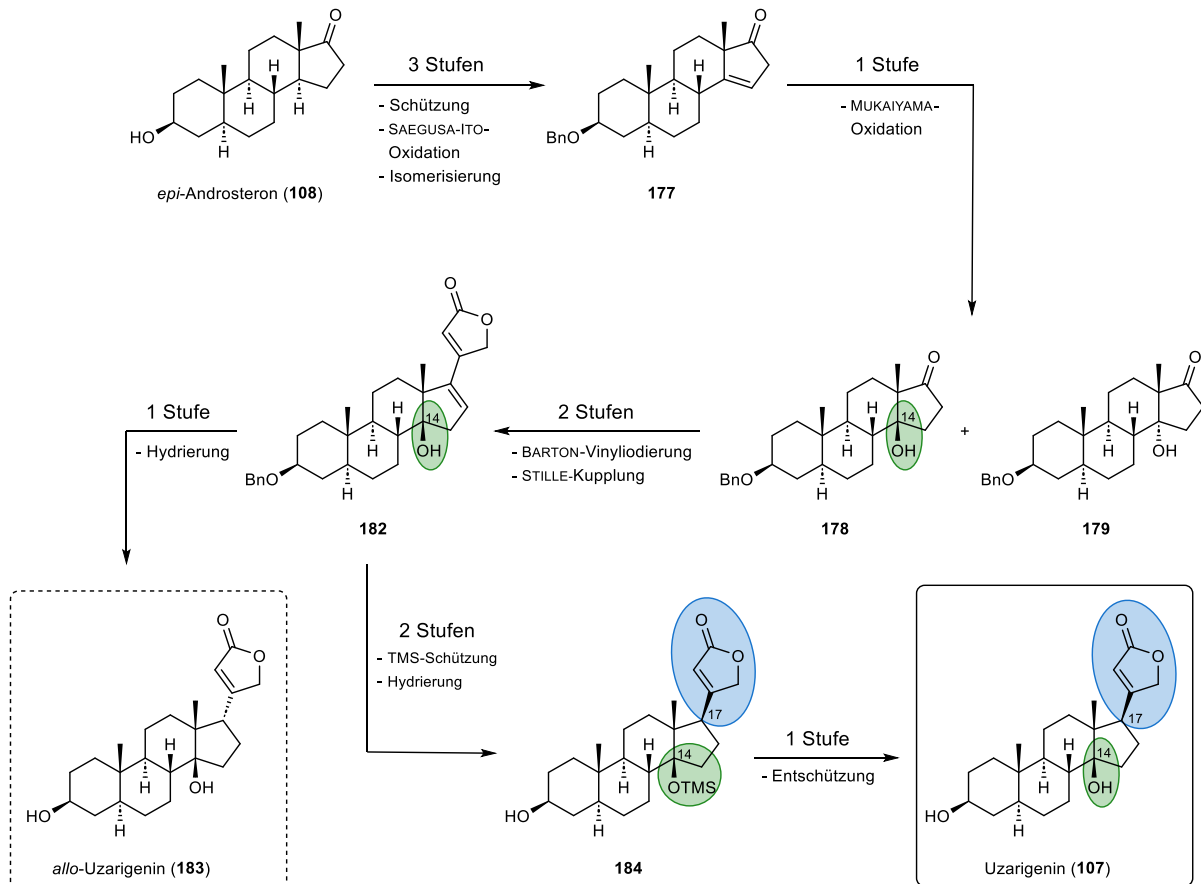
Im Rahmen dieser Arbeit konnte die erste Semisynthese des Herzglykosids Calotropin (**21**) in weiten Teilen realisiert werden. Diese wurde ausgehend von den kommerziell erhältlichen und preiswerten Startmaterialien *epi*-Androsteron (**108**) und Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) in 19 Stufen angestrebt. Im Zuge der ersten 17 Stufen gelang durch die Darstellung des Steroidkörpers ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) die erste Synthese des Aglykons Calotropagenin (**22**) (Schema 35).



Schema 35: Die im Rahmen dieser Arbeit vollzogene, 17-stufige Semisynthese des Herzglykosids Calotropagenin (**22**) für die Darstellung des Wnt-Inhibitors Calotropin (**21**) ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**).

Für die ersten sechs Stufen konnte dabei auf eine von DR. VANESSA KOCH^[178,180] entwickelte Sequenz zurückgegriffen werden, welche die Funktionalisierung der C-19 Methylgruppe über eine gerichtete C-H Aktivierung beinhaltet. Der entsprechende Vorläufer hierfür konnte ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) in vier Stufen über eine SHARPLESS-Dihydroxylierung und eine selektive enzymatische Acetylschätzung der C-3 Hydroxylgruppe dargestellt werden. Für die sich daran anschließende Hypoiodit-Reaktion wurden die von KOCH^[223] publizierten Bedingungen zum Aufbau des verbrückten Ethers **188** zusätzlich optimiert, um das gewünschte Produkt **188** mit einer guten Ausbeute generieren zu können. Durch eine Ringöffnungsreaktion mit Zinktriflat in Essigsäureanhydrid konnte das Triacetat **189** erhalten werden, welches bereits über die für eine Zuckeranknüpfung erforderliche $2\alpha,3\beta$ -*trans*-Struktureinheit und die an C-19 benötigte Sauerstofffunktionalität verfügt.

Die Einführung der 14β -Hydroxylgruppe sowie die Installation des Butenolidrings an C-17 wurden zunächst im Rahmen der Semisynthese von Uzarigenin (**107**) am benzylgeschützten Androsterinderivat **177** als Modellsystem erarbeitet (Schema 36). Das Startmaterial **177** für die zur Einführung der Hydroxylgruppe vorgesehene MUKAIYAMA-Oxidation wurde dabei ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) über eine SAEGUSA-ITO-Oxidation und Isomerisierung der Doppelbindung synthetisiert. Durch eine umfangreiche Optimierung der MUKAIYAMA-Reaktionsbedingungen konnte durch Verwendung des polar protischen Lösungsmittels Ethanol die stereoselektive Darstellung des 14β -Epimers **178** mit einer guten Ausbeute ermöglicht werden. Die Anknüpfung des ungesättigten γ -Lactonrings gelang durch eine STILLE-Kreuzkupplung mit dem entsprechenden Vinyljodid-Androsterinderivat, welches durch eine BARTON-Hydrazon-Iodierung ausgehend vom MUKAIYAMA-Oxidationsprodukt **178** erschlossen werden konnte. Da eine direkte Hydrierung der verbleibenden C-16/C-17 Doppelbindung bei simultaner Entfernung der C-3 Benzylschutzgruppe durch Verwendung von Palladium auf Aktivkohle ausschließlich das unerwünschte C-17 α -Isomer *allo*-Uzarigenin (**183**) lieferte, wurde die Reduktion der Doppelbindung über eine Schutzgruppenstrategie dirigiert. Dies ermöglichte die stereoselektive Synthese des gewünschten C-17 β -Isomers Uzarigenin (**107**). Durch die elaborierten Synthesestrategien konnten die Herzglykoside *allo*-Uzarigenin (**183**) und Uzarigenin (**107**) ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) damit in sieben bzw. neun Stufen stereoselektiv dargestellt werden.



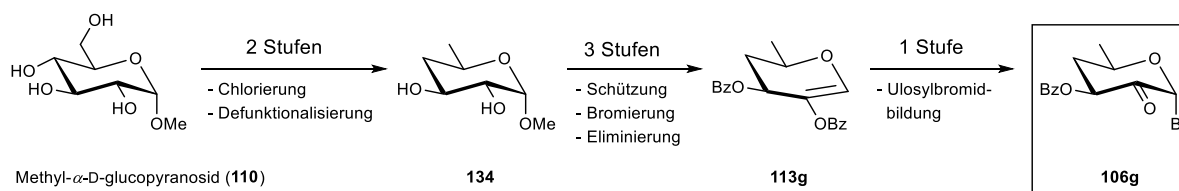
Schema 36: Stereoselektive Einführung der C-14 Hydroxylgruppe und des C-17 Lactonrings im Rahmen der Semisynthese von Uzarigenin (**107**) und *allo*-Uzarigenin (**183**).

Die im Rahmen der Semisynthese von Uzarigenin (**107**) erarbeiteten Methoden zur Implementierung der C-14 Hydroxylgruppe und des C-17 Lactonrings konnten problemlos auf die Semisynthese von Calotropagenin (**22**) übertragen werden (Schema 35). Für die MUKAIYAMA-Oxidation wurde dabei sogar eine zusätzliche Verbesserung der Diastereoselektivität verzeichnet, da die Bildung des unerwünschten 14α -Epimers nur in Spuren nachgewiesen wurde. Hinsichtlich der Ausbeuten konnten die bei der MUKAIYAMA-Oxidation des Modellsystems **177** sehr guten Ergebnisse leider nicht nachgebildet werden, was vermutlich auf die Wahl der zuvor angebrachten Silylschutzgruppen zurückgeführt werden kann. Bessere Ausbeuten könnten daher durch einen Austausch der Schutzgruppen erzielt werden. Die stereoselektive Einführung des Butenolidrings gelang durch die zuvor erarbeitete Route für die Uzarigenin-Synthese mühelos und lieferte nach Hydrierung das Cardenolid **208** als einziges C-17-Isomer.

Für die Oxidation der C-19 Position zum Aldehyd wurden geeignete Reaktionsbedingungen zunächst an einem Modellsystem ausgearbeitet, an welchem eine selektive Oxidation der primären Hydroxylgruppe an C-19 durch Verwendung von IBX erreicht werden konnte. Durch Übertragung des

dabei elaborierten Protokolls gelang die abschließende Semisyntese von Calotropagenin (**22**) nach 17 Stufen ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**).

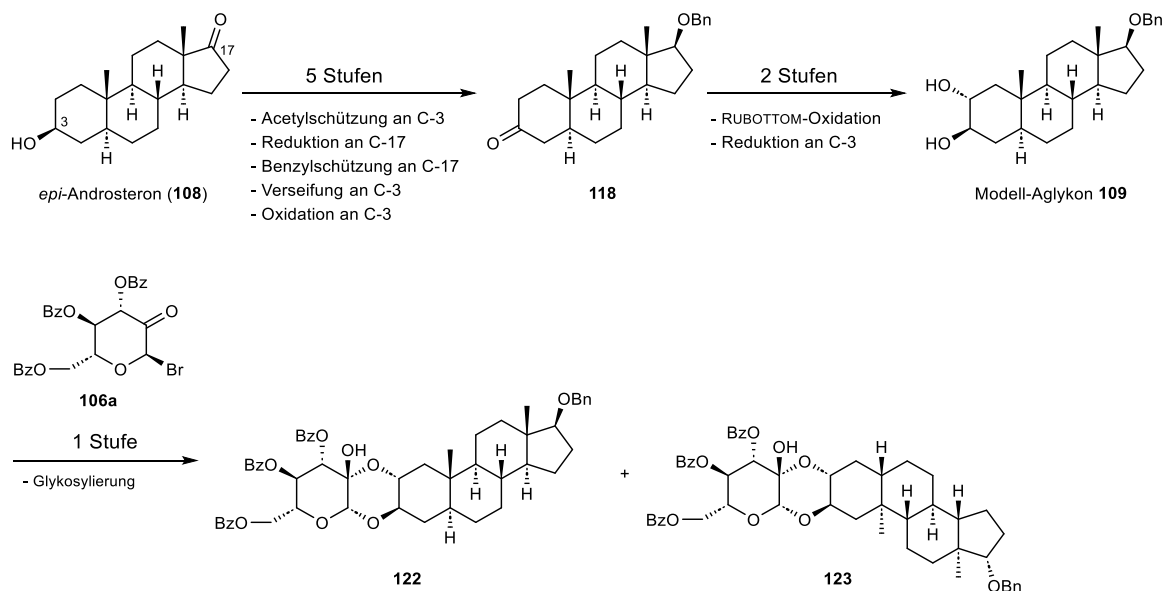
Der für die Komplettierung der Semisyntese von Calotropin (**21**) benötigte Zuckerbaustein **106g** konnte ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) in sechs Stufen dargestellt werden (Schema 37). Für die Defunktionalisierung der C-4 und C-6 Position konnte auf eine von DR. VANESSA KOCH^[178] ausgearbeitete Route zurückgegriffen werden, welche nach Chlorierung der zu defunktionalisierenden Positionen mit Sulfurylchlorid die gewünschte 4,6-Didesoxyespezies **134** durch eine radikalische Reduktion lieferte. Nach Schützung der verbleibenden Hydroxylgruppen, Bromierung des anomeren Zentrums und Eliminierung von Bromwasserstoff konnte aus dem Glykal **113g** nach einem von LICHTENTHALER^[170] entwickelten Verfahren das für die Anknüpfung an Calotropagenin (**22**) benötigte Ulosylbromid **106g** erhalten werden.



Schema 37: Darstellung des für die Komplettierung der Semisyntese von Calotropin (**21**) benötigten 4,6-Dideoxyulosylbromids **106g** ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**).

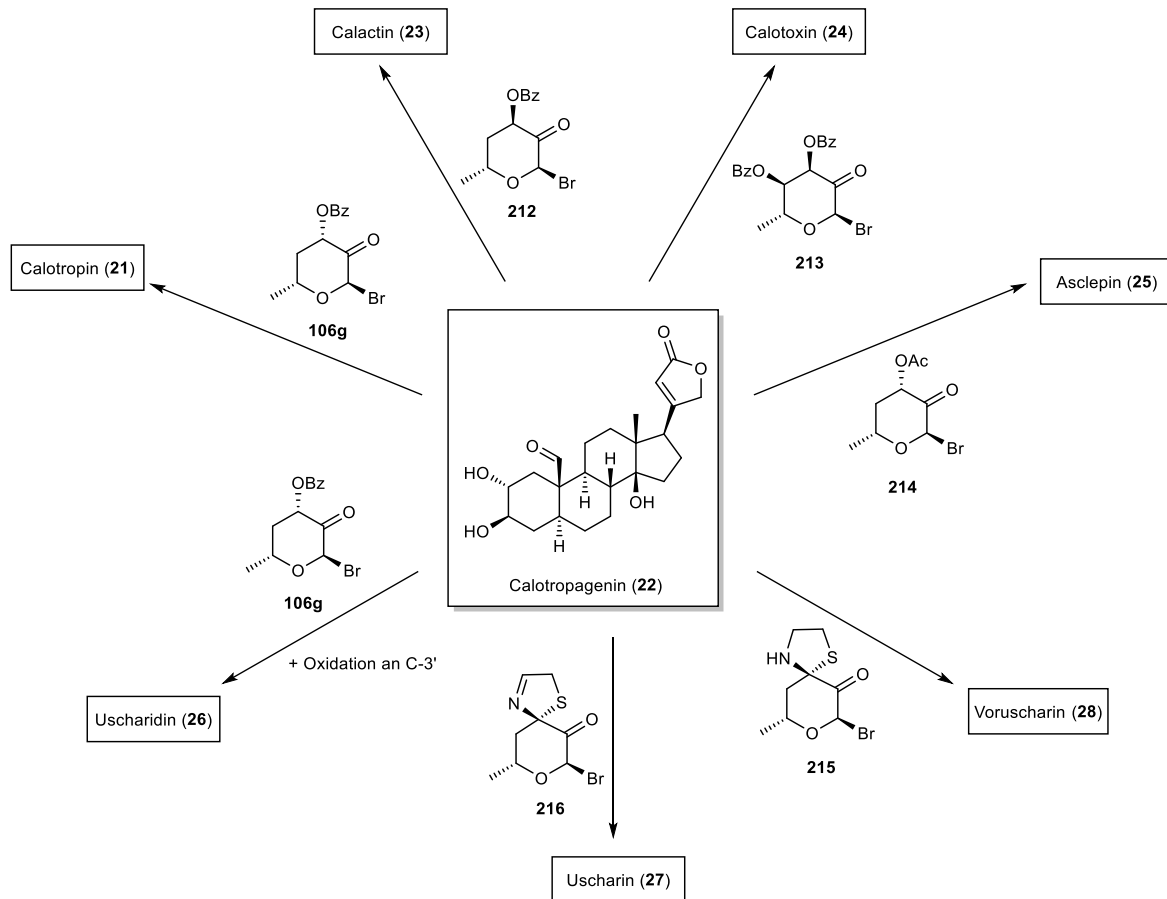
Eine Umsetzung des synthetisierten Ulosylbromids **106g** mit dem dargestellten Steroidkörper Calotropagenin (**22**) zur gewählten Leitstruktur Calotropin (**21**) konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr vollzogen werden. Ob eine Anknüpfung von **106g** an Calotropagenin (**22**) bewerkstelligt werden kann oder ob die Glykosylierungsreaktion vor Oxidation der C-19 Position zum Aldehyd vollzogen werden muss, müsste in weiteren Arbeiten untersucht werden. Die Glykosylierungsreaktion zum Aufbau der dioxanoiden Verknüpfung konnte aber bereits erfolgreich an einem Modellsystem ausgearbeitet werden. Von einer einfachen Übertragbarkeit der elaborierten Reaktionsbedingungen auf das Calotropin-System wird ausgegangen (Schema 38). Das als Modell-Aglykon gewählte benzylgeschützte Androsterderivat **109** konnte ausgehend von *epi*-Androsteron (**108**) nach einer von KOCH^[178] entwickelten Sequenz in sieben Stufen dargestellt werden. In den ersten fünf Stufen erfolgten dabei Transformationen, welche die Einführung der Benzylschutzgruppe an C-17 und die Oxidation der C-3 Hydroxylgruppe ermöglichten. Der Vorläufer **118** wurde anschließend einer RUBOTTOM-Oxidation unterworfen, die nach Reduktion der C-3 Ketogruppe das gewünschte Modell-Diol **109** lieferte. Als Modell-Zucker wurde das Ulosylbromid **106a** gewählt, welches analog zu der in Schema 37 dargestellten Sequenz ohne vorherige Defunktionalisierung direkt aus

Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) gewonnen werden konnte. Für die Glykosylierungsreaktion von **109** und **106a** wurden verschiedene Bedingungen geprüft, von denen Silbercarbonat als bester Promotor des Screenings identifiziert wurde und die Synthese der dioxanoid verknüpften Steroidglykoside in zufriedenstellenden Ausbeuten ermöglichte.



Schema 38: Modellsystem zur Erarbeitung der optimalen Reaktionsbedingungen für die Glykosylierungsreaktion.

Durch die Modularität der entwickelten Semisyntese können neben Calotropin (**21**) auch die verwandten Cardenolide **23** – **28** (Schema 39) sowie artifizielle Herzglykoside durch Kombination verschiedener Glyko- und Steroidbausteine (Abbildung 21) erschlossen werden. Die natürlich vorkommenden Cardenolide **23** – **28** unterscheiden sich lediglich durch ihre an Calotropagenin (**22**) angeknüpfte Zuckerspezies. Die Ulosylbromidform der einzelnen Zuckerspezies, deren Syntheserouten es teilweise noch zu entwickeln gilt, könnte ebenfalls durch das von LICHTENTHALER^[170,173] publizierte Verfahren erhalten werden. Die Glykobausteine für die Semisyntese von Asclepin (**25**) und Uscharidin (**26**) können dabei analog zur vorgestellten Synthese des 4,6-Dideoxyulosylbromids **106g** ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) dargestellt werden. Für die Synthese der Zuckerkomponenten von Calactin (**23**) und Calotoxin (**24**) müsste dagegen D-Allose (**132a**) als Startmaterial verwendet werden.



Schema 39: Überblick über die natürlichen Cardenolide **21**, **23** – **28**, deren Erschließung durch den im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Ansatz ermöglicht werden könnte.

Der vorgestellte semisynthetische Ansatz ermöglicht durch seine hohe Variationsmöglichkeit in der Zucker- und Steroidkomponente neben der Synthese natürlich vorkommender Cardenolide auch den Zugang zu artifiziellen Herzglykosiden. Durch die Synthese unterschiedlicher Zucker- und Steroidbausteine kann eine Steroidglykosidbibliothek mit einfacher und dioxanoider Zuckerverknüpfung aufgebaut werden, welche nach biologischen Testungen zu einem besseren Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung dieser Naturstoffklasse beitragen könnte. Zu diesem Zweck wurden neben den von Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) abgeleiteten Ulosylbromiden **106a** und **106g** auch Ulosylbromide ausgehend von D-Allose (**132a**), D-Galactose (**132b**), D-Lactose (**132c**) und D-Maltose (**132d**) dargestellt (Abbildung 21). Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Ulosylbromide könnten darüber hinaus durch weitere interessante Glykobausteine ergänzt werden, deren Einfluss auf die biologische Aktivität in weiteren Arbeiten untersucht werden könnte. So könnte der Tetrahydropyranring beispielsweise durch einen Cyclohexan-, Thian- oder Piperidinring ausgetauscht oder die an C-2' befindliche Ketofunktion durch ein Imin oder Thioketon modifiziert

werden. Eine Variation der Ringgröße könnte das pharmakologische Profil der Verbindung ebenfalls beeinflussen.

Ein weiterer Anknüpfungspunkt zur gezielten Anpassung der biologischen Aktivität stellt die an C-14 vorhandene Hydroxylgruppe dar, die in folgenden Arbeiten durch andere Funktionalitäten ersetzt werden könnte. Für die im Rahmen dieser Arbeit gewählten MUKAIYAMA-Oxidation zur Installation der Hydroxylgruppe existieren in der Literatur verschiedene Varianten, über die eine Einführung der in Abbildung 21 abgebildeten funktionellen Gruppen unter Zuhilfenahme von Tosylsulfiden^[240], 1-Fluor-2,4,6-trimethyl-pyridinium-tetrafluoroborat^[241], *p*-Toluolsulfonylchlorid^[242], -azid^[217,243], -cyanid^[244] oder Di-*tert*-butyl-azodicarboxylat^[217,245] möglich sein sollte.

Der ungesättigte γ -Lactonring bildet eine zusätzliche potentielle Modifikationsstelle zur Modulation der biologischen Aktivität dieser Naturstoffklasse. Neben dessen Anknüpfung im Rahmen der Semisynthesen von Uzarigenin (**107**) und Calotropagenin (**22**) wurde der Butenolidring unter Ausbildung des Steroidalkohols **125** bzw. des Steroiddiols **162** auch in Androstanderivate eingeführt. Durch die gewählte Implementierungsstrategie über eine STILLE-Kreuzkupplung konnten dabei auch weitere pharmakologisch interessante Heterozyklen an C-17 angebracht werden, darunter der charakteristische δ -Lactonring der Bufadienolide, der im Krebstherapeutikum Abirateronacetat (**33**) vorzufindende Pyridinring und das in der Steroidalkaloidgruppe der Cortistatinen vorhandene Isochinolin-Ringsystem. DR. VANESSA KOCH^[179,180] konnte im Rahmen ihrer Dissertation über verschiedene Kreuzkupplungen bereits zahlreiche weitere Reste an die C-17 Position von Androstanderivaten einführen, welche zum Aufbau einer Steroidaglykonbibliothek herangezogen werden könnten. Exemplarisch sind davon der Indol-, Pyrimidin- und Furanring in Abbildung 21 gezeigt. Letzterer ist auch in Rostafuroxin (PST2238) (**32**) enthalten, welches aufgrund seiner blutdrucksenkenden Eigenschaften aktuell in klinischen Studien untersucht wird.^[129–132] Um die therapeutische Breite dieser Verbindungsklasse zu verbessern, könnten ausgehend von dem Butenolidring auch entsprechende Cardenamidderivate dargestellt werden. MEGGES^[246] konnte für diese eine geringere kardiotonische Aktivität bei anhaltender anticancerogener Wirkung nachweisen. Der Einfluss eines Austausches des Ringsauerstoffs durch Stickstoff auf die biologische Aktivität könnte daher in folgenden Arbeiten evaluiert werden. Neben Substitutionen des Butenolidrings an C-21 und/oder C-22 könnte auch die Anknüfungsposition des Lactonrings variiert werden. Für das Herzglykosidanalogen Actodigin, bei dem der Lactonring entsprechend der in Abbildung 21 dargestellten Verknüpfungsform angebracht ist, konnte beispielsweise eine größere Differenz zwischen therapeutischer und toxischer Dosis nachgewiesen werden.^[247]

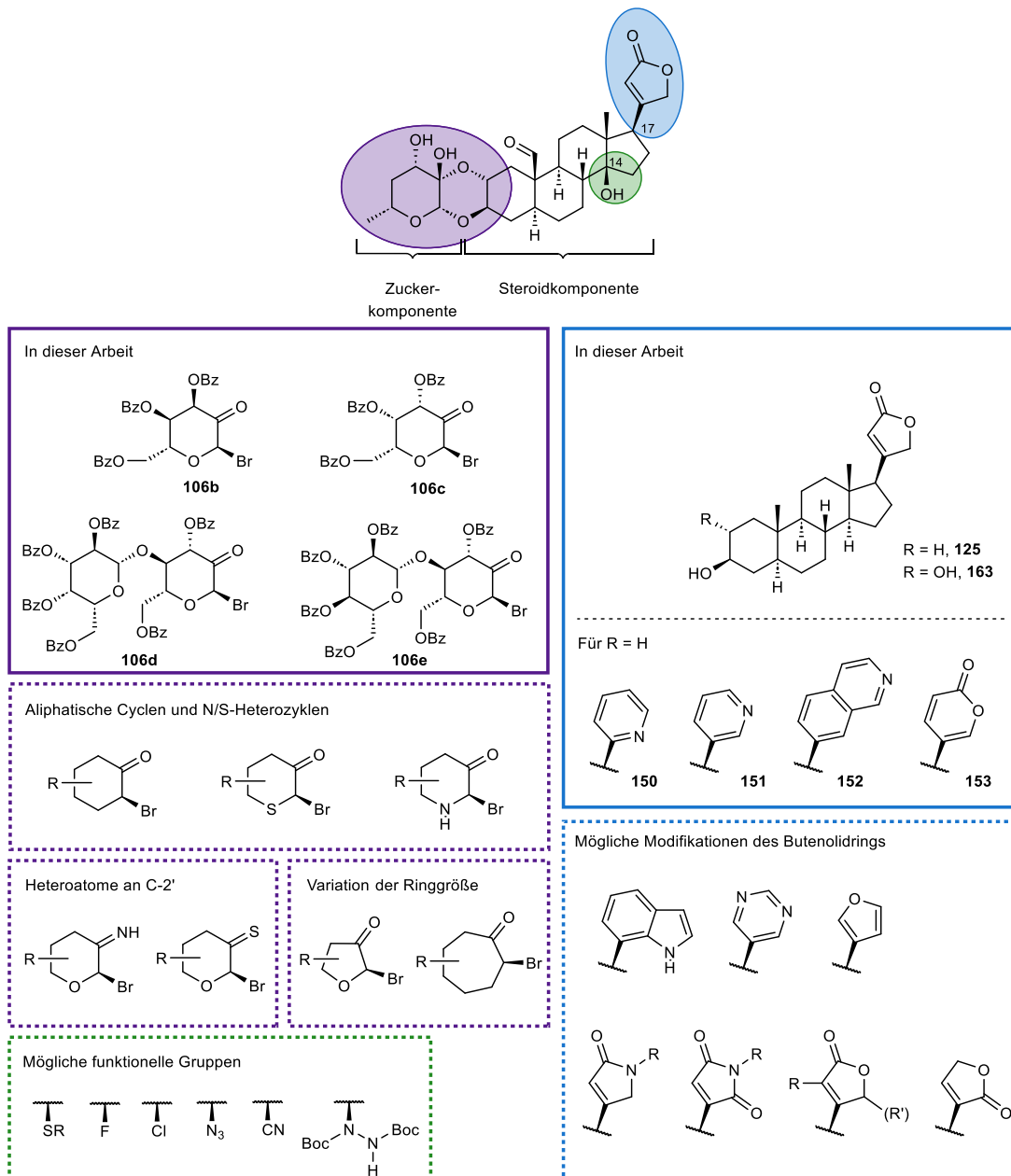


Abbildung 21: Übersicht der in dieser Arbeit synthetisierten Ulosylbromide und steroidal Aglykone (oben) sowie weitere mögliche Modifikationen der Zuckerkomponente, der C-14 Position und der C-17 Position (unten, gestrichelte Kästen).

Durch Verwendung der an C-17 unterschiedlich modifizierten Steroidalkohole **125** und **150 – 153** mit R = H als Aglykone wurde neben der dioxanoiden Zucker-Steroid-Verknüpfung auch die einfache Zuckerverknüpfungsform untersucht. Mit den Cardenolid **125** und dem bei der Ulosylbromidsynthese von **106a** als Zwischenstufe gebildeten Glykosylbromid **112a** als Modellsystem erfolgte eine Prüfung geeigneter Reaktionsbedingungen, die Silbercarbonat auf Celite® als besten Promotor identifizierte. Die erarbeiteten Reaktionsbedingungen konnten mit Ausnahme des Isochinolinderivats **152** erfolgreich auf die Steroidalkohole **150 – 153** übertragen werden, wobei die Bildung der

entsprechenden Steroidglykoside über NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie nachgewiesen werden konnte.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeines

6.1.1 Analytik und Geräte

Kernresonanzspektroskopie (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR)

Die NMR-Spektren wurden auf einem BRUKER Avance 400 (400 MHz für ^1H -NMR, 101 MHz für ^{13}C -NMR) oder einem BRUKER Avance DRX 500 (500 MHz für ^1H -NMR, 126 MHz für ^{13}C -NMR) aufgenommen. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur in deuterierten Lösungsmitteln der Firma EURISOTOP aufgenommen. Chemische Verschiebungen δ wurden in *parts per million* (ppm) angegeben, wobei das Restprotonensignal des Lösungsmittels bzw. das Lösungsmittel selbst als Referenz für ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie diente:

Chloroform- d_1 (^1H : $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C : $\delta = 77.16$ ppm)

Dichlormethan- d_2 (^1H : $\delta = 5.32$ ppm, ^{13}C : $\delta = 54.00$ ppm)

Methanol- d_4 (^1H : $\delta = 3.31$ ppm, ^{13}C : $\delta = 49.00$ ppm)

Dimethylsulfoxid- d_6 (^1H : $\delta = 2.50$ ppm, ^{13}C : $\delta = 39.52$ ppm)

Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde der Signalschwerpunkt, bei Multipletts der Signalbereich angegeben. Zur Charakterisierung der Signalaufspaltung in ^1H -NMR-Spektren wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, dd = Dublett vom Dublett, td = Triplett vom Dublett, qd = Quartett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, usw. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet. Sämtliche Kopplungskonstanten wurden als Betrag in Hertz (Hz) angegeben. Die Anzahl der Bindungen, über die die Kopplung erfolgt, wurde, falls eindeutig bestimmbar, als Index in nJ dargestellt. Die Multiplizität der Signale in ^{13}C -NMR-Spektren wurde durch DEPT-Experimente (DEPT = *Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*) oder durch phasensensitive HSQC-Experimente (HSQC = *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) bestimmt und wie folgt angegeben: + = primäre oder tertiäre Kohlenstoffatome (positives Signal), - = sekundäre Kohlenstoffatome (negatives Signal), C_q = quartäre Kohlenstoffatome (kein Signal). Zur eindeutigeren Zuordnung der Signale wurden 2D-NMR-Experimente durchgeführt (COSY = *Correlated Spectroscopy*, NOESY = *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*, HSQC = *Heteronuclear Single Quantum Coherence*, HMBC = *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*). Bei den synthetisierten zinnorganischen Verbindungen wurden in den ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren Kopplungen zu den Zinnisotopen ^{119}Sn und ^{117}Sn beobachtet. War die Kopplung

deutlich ersichtlich, wurde sie gesondert aufgeführt und durch ein "+" kenntlich gemacht (z. B. als s+d+d für ein ^1H - oder ^{13}C -Singulett, das eine ^{119}Sn - und ^{117}Sn -Kopplung zeigt, oder als s+d für ein ^1H - oder ^{13}C -Singulett, bei welchem die verschiedenen Kopplungen nicht aufgelöst werden konnten). Die größere Kopplungskonstante zeigt dabei die ^{119}Sn -Kopplung an, wobei die Kopplungskonstante als ${}^nJ_{119\text{Sn-H/C}}$ angegeben wurde, während die kleinere Kopplungskonstante die ^{117}Sn -Kopplung anzeigt und die Kopplungskonstante hier als ${}^nJ_{117\text{Sn-H/C}}$ angegeben wurde. Wenn die unterschiedlichen ^{119}Sn - und ^{117}Sn -Kopplungen nicht aufgelöst werden konnten, wurde die Kopplungskonstante in Form von ${}^nJ_{119/117\text{Sn-H/C}}$ angegeben.

Folgende häufig vorkommende Signale von Lösungsmittelverunreinigungen wurden bei der jeweiligen Auswertung nicht explizit aufgeführt: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.56$ (H_2O), 1.26 (H Fett), 0.87 – 0.84 (H Fett), 0.07 (Silikonfett) ppm, $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 29.8$ (H Fett), 1.0 (Silikonfett) ppm; $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 1.52$ (H_2O), 1.29 (H Fett), 0.90 – 0.84 (H Fett), 0.09 (Silikonfett) ppm, $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 20.1$ (H Fett), 1.2 (Silikonfett) ppm; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 3.33$ (H_2O) ppm, $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 29.2$ (H Fett) ppm.

Die Zuordnung der NMR Signale für das Steroidgrundgerüst sowie für die Cardenolide und Bufadienolide erfolgte dabei auf Grundlage des IUPAC-Nummerierungssystems für Steroide (Abbildung 22).^[11] In Abbildung 22 ist zudem die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Nummerierung für die synthetisch dargestellten C-17 Steroidderivate dargestellt, bei denen die Nummerierung abweichend von IUPAC mit ' erfolgte und sich dabei an der Nummerierung der isolierten Heterozyklen orientierte. Bei diesen wird das Heteroatom mit der höchsten Priorität mit 1 nummeriert. Weiterhin kann Abbildung 22 die in dieser Arbeit verwendete Nummerierung der Mono- und Disaccharide, sowie die Nummerierung der synthetisierten Steroidglykoside entnommen werden, bei denen die Zuckerkomponente mit " versehen wurde. Zudem wurden die Abkürzungen H_{Ar} und C_{Ar} verwendet, um aromatische Protonen bzw. Kohlenstoffatome abzukürzen. Diastereotope Protonen wurden darüber hinaus mit H^{a} und H^{b} gekennzeichnet.

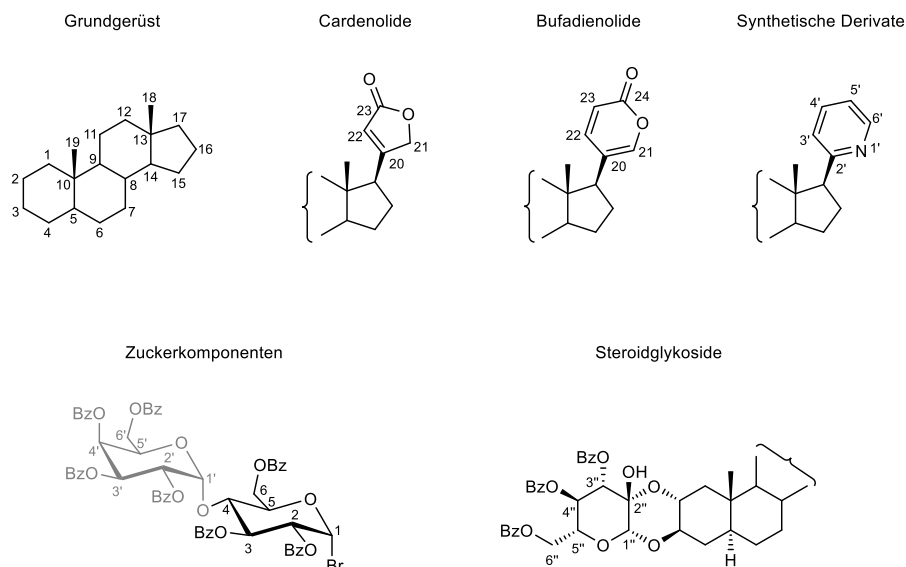


Abbildung 22: IUPAC-Nummerierungssystem für Steroide (oben links und in der Mitte) sowie die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Nummerierung für die synthetisch dargestellten C-17 Steroidderivate (oben rechts), die Zuckerverbindungen und die Steroidglykoside (unten).

Infrarotspektroskopie (IR)

Die Infrarotspektren wurden mit einem BRUKER Alpha P Instrument aufgenommen. Die Messung der Proben erfolgte mittels ATR-Technik (*Attenuated Total Reflection*). Die Positionen der Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben und in einem Bereich von 4000 cm^{-1} bis 400 cm^{-1} gemessen. Die Charakterisierung der Absorptionsbanden erfolgte in Abhängigkeit von der Absorptionsstärke über die gemessene Transmission (T) mit den folgenden Abkürzungen: vs (sehr stark 0 – 10% T), s (stark 11 – 40% T), m (mittel 41 – 70% T), w (schwach 71 – 90% T), vw (sehr schwach 91 – 100% T).

Massenspektrometrie (MS)

EI-MS (*Electron Ionization-Mass Spectrometry*) und FAB-MS (*Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry*) Spektren wurden an einem FINNIGAN MAT 95 Instrument aufgenommen, wobei für FAB-MS 3-Nitrobenzylalkohol (3-NBA) als Matrix und Referenz für die hochaufgelöste Massenspektrometrie verwendet wurde. ESI-MS (*Electrospray Ionization-Mass Spectrometry*) Spektren wurden an einem THERMO FISHER SCIENTIFIC Q-Exactive (Orbitrap) Instrument mit einer HESI-II-Sonde für die HRMS (*High Resolution Mass Spectrometry*) aufgenommen.

Für die Interpretation der Spektren wurden der Molekülionenpeak $[M]^+$, der protonierte Molekülionenpeak $[M+H]^+$ und charakteristische Fragment-Peaks $[M-\text{Fragment}]^+$ oder $[\text{Fragment}]^+$ mit ihrem Masse-zu-Ladungsverhältnis (m/z) angegeben. Ihre Intensität wurde für EI- und FAB-MS in

Prozent relativ zum Basissignal (100%) angegeben. Für die Auswertung der HRMS wurden folgende Abkürzungen verwendet: ber. = berechneter theoretischer Wert und gef. = experimentell gefundener Wert. Zudem betrug die maximale Fehlertoleranz bei hochauflösenden Messungen ± 5 ppm.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumplatten mit Fluoreszenzindikator von MERCK verwendet (Kieselgel 60, F₂₅₄, Schichtdicke: 0.25 mm). Die Detektion von UV-aktiven Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht bei $\lambda = 254$ nm. Zum Anfärben diente als Tauchlösung das SEEBACH-Reagenz (2.5% Phosphormolybdänsäure, 1.0% Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat, 6.0% konzentrierte Schwefelsäure, 90.5% Wasser) mit anschließender Erwärmung im Heißluftstrom.

Analysewaage

Für die Einwaage und zur Bestimmung der Ausbeuten wurden folgende Waagen verwendet: SARTORIUS AW-224 (maximales Gewicht: 220 g, Auflösung d: 0.1 mg) und RADWAG AS220.X2 (maximales Gewicht: 220 g, Auflösung d: 0.1 mg).

Ultraschallbad

Für Ultraschallanwendungen wurde ein Ultraschallbad Sonorex Digiplus DL 255 H der Firma BANDELIN verwendet.

Photoreaktor

Für die Bestrahlung mit sichtbarem Licht wurde ein Photoreaktor LZC-ICH2 der Firma LUZCHEM mit kaltweißen LEDs (4 Lampen je 8 W) oder blauen LEDs bei 450 nm – 460 nm (8 Lampen je 8 W) verwendet. Alternativ wurden die Reaktionen in einem Photoreaktor durchgeführt, der aus selbstklebenden LED-Streifen (RGB-LEDs, 30 W) bestand, die an einer Kristallisationsschale (190 × 90 mm) befestigt waren. Die Kühlung erfolgte durch einen Ventilator, der von einer Batterie am Boden der Kristallisationsschale angetrieben wurde. Die Reaktionen wurden mit blauen LEDs bei 471 nm durchgeführt. Zudem wurde ein Flutlicht Halogenstrahler H 500 (400 W) der Firma BRENNENSTUHL verwendet.

Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (*Liquid Chromatography–Mass Spectrometry, LC-MS*)

Es wurde das Instrument *UltiMate 3000* der Firma THERMO FISHER SCIENTIFIC zusammen mit dem Massenspektrometer ISQ EM/ESI der Firma THERMO FISHER SCIENTIFIC verwendet. Als stationäre Phase wurde eine *Kinetex* (2.6u XB-C18 100A) der Firma PHENOMENEX mit Acetonitril + 0.1% Ameisensäure/ddH₂O + 0.1% Ameisensäure als mobile Phase verwendet

Präparative Hochleistungsflüssigchromatographie (*High Performance Liquid Chromatography, HPLC*)

Die Aufreinigung der dargestellten Steroidglykoside erfolgte, wenn nicht anders angegeben, mittels reversed-phase HPLC, wobei die präparative HPLC-Anlage *Puriflash™* 4125 der Firma INTERCHIM, ausgestattet mit der Software InterSoft® V5.1.08 und einen UV-DAD Diodenarraydetektor (200 – 600 nm), eingesetzt wurde. Als Vorsäule diente eine VDSpher® C18-M-SE-Säule (10 µm, 40 × 16 mm, VDS OPTILAB) und als stationäre Phase wurde eine VDSpher® C18-M-SE-Säule (10 µm, 250 × 20 mm, VDS OPTILAB) mit Acetonitril/ddH₂O als mobile Phase verwendet. Die Flussrate betrug 15 mL/min. Die Trennung der Rohprodukte wurde bei 218 nm und 256 nm detektiert und es wurde die in Tabelle 15 dargestellte Methode angewandt.

Tabelle 15: HPLC-Methode zur Reinigung der Steroidglykoside.

Zeit (min)	ddH ₂ O (%)	Acetonitril (%)
00:00	20	80
60:00	20	80
60:00	5	95
65:00	5	95
70:00	20	80

Röntgenstrukturanalysen

Die Röntgenstrukturanalysen wurden von DR. MARTIN NIEGER an der Universität Helsinki durchgeführt. Dabei wurde ein D8 Venture Röntgendiffraktometer der Firma BRUKER mit Photon II Detektor bei 123(2) K unter Verwendung von Cu-K α -Strahlung ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) eingesetzt.

6.1.2 Präparatives Arbeiten

Alle verwendeten Glasgeräte wurden vor Gebrauch in einem Trockenschrank bei 80 °C getrocknet und bei der Durchführung von Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien zusätzlich noch unter Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse erhitzt. Nach Abkühlen der Glasgeräte wurden diese im Argongegenstrom mit Gummisepten versehen. Die Reaktionen wurden anschließend unter Verwendung von Argon als Schutzgas nach der üblichen Schlenk-Technik durchgeführt. Für bestimmte Reaktionen wurden Klarglasvials mit Rollrand der Firma CHROMA GLOBE mit Aluminium Bördelkappen verwendet. Feststoffe wurden in pulverisierter Form eingesetzt, wohingegen Flüssigkeiten mit Hilfe von Kunststoffspritzen und V2A-Stahlkanülen oder im Falle von sehr geringen Mengen mit Hilfe von Einkanalpipetten von THERMO FISHER SCIENTIFIC überführt wurden. Für die langsame Zugabe von Reagenzien wurde eine Spritzenpumpe LA100 der Firma LANDGRAF LABORSYSTEME verwendet. Zur Durchführung von Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden Dewargefäße der Firma ISOTHERM verwendet, wobei folgende Kältemischungen eingesetzt wurden: Eis/Wasser-Mischung für 0 °C, Isopropanol/Trockeneis Mischung für –20 °C und –78 °C. Der Fortschritt der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert oder im Falle gleicher Retentionsfaktoren von Startmaterial und Produkt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt. Lösungsmittel wurden bei 40 °C am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Sofern Lösungsmittelgemische verwendet wurden, wurden die Lösungsmittel einzeln volumetrisch abgemessen. Die erhaltenen Rohprodukte wurden mittels Flash-Säulenchromatographie nach dem Verfahren von STILL *et al.*^[248] gereinigt, wobei als Säulenmaterial Kieselgel 60 (40 – 63 µm Partikelgröße, 230 – 400 mesh, SIGMA-ALDRICH) und Seesand (geglüht, mit Salzsäure gereinigt, RIEDEL-DE HAËN) verwendet wurde. Als Laufmittel wurden Lösungsmittel in *p.a.* (*pro analysi*) Qualität eingesetzt. Im Falle von 2-Tributylstannyipyridin (**141**) und 7-Tributylstannylisochinolin (**145**) wurden die Produkte über Flash-Säulenchromatographie mit dem Pure C-815 Flash-Chromatographiesystem der Firma BÜCHI gereinigt. Dabei wurden FlashPure EcoFlex Silica Kartuschen der Größen 40 g und 120 g der Firma BÜCHI verwendet sowie die in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellten Methoden angewandt. Das für Filtrationen benutzte Celite® (Celite® 545) wurde kommerziell bei THERMO FISHER SCIENTIFIC erworben.

Tabelle 16: Methode A für das Pure C-815 Flash-Chromatographiesystem, die Flussrate betrug 45 mL/min.

Zeit (min)	Cyclohexan (%)	Ethylacetat (%)
00:00	99	1
20:00	99	1
43:00	91	9
45:00	91	9
46:00	0	100
53:00	0	100

Tabelle 17: Methode B für das Pure C-815 Flash-Chromatographiesystem, die Flussrate betrug 85 mL/min.

Zeit (min)	Cyclohexan (%)	Ethylacetat (%)
00:00	99	1
10:00	99	1
30:00	91	9
35:00	91	9
36:00	0	100
46:00	0	100

6.1.3 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel technischer Qualität (Diethylether) wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Lösungsmittel der Qualität *p.a.* wurden käuflich erworben (ACROS, CHEMPUR, SIGMA-ALDRICH, THERMO FISHER SCIENTIFIC) und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Absolutierte Lösungsmittel wurden kommerziell erworben oder nach den nachfolgend aufgeführten Methoden getrocknet und unter Argon aufbewahrt.

Acetonitril	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei THERMO FISHER SCIENTIFIC erworben oder in <i>p.a.</i> Qualität erworben und über zwei Säulen in dem MBRAUN MB-SPS-800 System getrocknet.
1,2-Dichlorethan	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei SIGMA-ALDRICH erworben.
Dichlormethan	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei SIGMA-ALDRICH erworben oder in <i>p.a.</i> Qualität erworben und über zwei Säulen in dem MBRAUN MB-SPS-800 System getrocknet.
Diethylether	wurde in <i>p.a.</i> Qualität erworben und über zwei Säulen in dem MBRAUN MB-SPS-800 System getrocknet.
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei THERMO FISHER SCIENTIFIC erworben.
Dimethylsulfoxid	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei THERMO FISHER SCIENTIFIC erworben.
1,4-Dioxan	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei ACROS erworben.

Ethanol	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei THERMO FISHER SCIENTIFIC erworben.
Methanol	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei SIGMA-ALDRICH erworben.
Pyridin	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei THERMO FISHER SCIENTIFIC erworben.
Tetrahydrofuran	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei SIGMA-ALDRICH erworben oder in <i>p.a.</i> Qualität erworben und über zwei Säulen in dem MBRAUN MB-SPS-800 System getrocknet.
Triethylamin	wurde als absolutiertes Lösungsmittel bei SIGMA-ALDRICH oder bei CHEMPUR erworben.

Die verwendeten Reagenzien wurden kommerziell erworben (ABCR, ACROS, ALFA AESAR, CARBOLUTION, CARBOSYNTH, CHEMPUR, FLUOROCHEM, THERMO FISHER SCIENTIFIC, SIGMA-ALDRICH, TCI, VWR) und wenn nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Co-Katalysatoren $\text{Co}(\text{dpm})_2$ ^[213], $\text{Co}(\text{bzac})_2$ ^[214], $\text{Co}(\text{tfa})_2$ ^[215,216] und $[\text{N-salicyliden-2-amino-isobutyrate}]\text{-}[2\text{-amino-isobutyrate}]\text{-cobalt(III)}$ ^[217] sowie die Silbersalze Silbermaleat^[191], Silbersuccinat^[191], Silbersalicylat^[192] und Silber-4-hydroxy-valerat^[192] wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert.

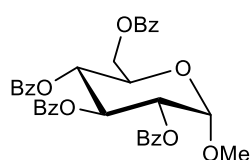
6.2 Synthese und Charakterisierung der Verbindungen

6.2.1 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.1

(Arbeiten zur Zucker-Steroid-Verknüpfung)

6.2.1.1 Synthese des Modellsystems zum Aufbau der dioxanoiden Zucker-Verknüpfung

α -D-Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoylglucopyranosid (**111a**)^[178]



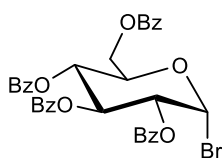
Unter Argonatmosphäre wurden Methyl- α -D-glucopyranosid (**110**) (2.00 g, 10.3 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (252 mg, 2.06 mmol, 20.0 mol%) in absolutiertem Dichlormethan (30 mL) und absolutiertem Pyridin (10.0 mL, 9.80 g, 124 mmol, 12.0 Äquiv.) gelöst und auf 0 °C gekühlt.

Anschließend wurde Benzoylchlorid (5.38 mL, 6.52 g, 46.4 mmol, 4.50 Äquiv.) über eine Stunde mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit Wasser (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (6.10 g, 9.99 mmol, 97%) erhalten werden.

R_f = 0.28 (cHex/EtOAc, 5:1). – **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 – 8.02 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 8.01 – 7.96 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.96 – 7.92 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.90 – 7.85 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.59 – 7.47 (m, 3H, 3 \times CH_{Ar}), 7.46 – 7.33 (m, 7H, 7 \times CH_{Ar}), 7.30 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 6.19 (dd, ³J = 9.9, 9.9 Hz, 1H, 3-CH), 5.68 (dd, ³J = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 4-CH), 5.30 (dd, ³J = 10.3, 3.7 Hz, 1H, 2-CH), 5.25 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, 1-CH), 4.61 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.49 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, 6-CH₂^b), 4.47 – 4.39 (m, 1H, 5-CH), 3.49 (s, 3H, OCH₃) ppm. – **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 166.3 (C_q, CO), 166.0 (C_q, CO), 165.9 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.3 (+, CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 \times CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 \times CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 \times CH_{Ar}), 129.8 (+, 2 \times CH_{Ar}), 129.3 (C_q, C_{Ar}), 129.2 (C_q, C_{Ar}), 129.0 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 7 \times CH_{Ar}), 128.4 (+, 2 \times CH_{Ar}), 97.2 (+, 1-CH), 72.2 (+, 2-CH), 70.5 (+, 3-CH), 69.7 (+, 4-CH), 67.8 (+, 5-CH), 63.2 (–, 6-CH₂), 55.8 (+, OCH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2954 (vw), 1718 (w), 1601 (w), 1584 (vw), 1491 (vw), 1450 (w), 1314 (vw), 1248 (w), 1174 (w), 1090 (w), 1067 (vw), 1024 (w), 916 (vw), 853 (vw), 802 (vw), 756 (vw), 704 (m), 515 (vw), 478 (vw) cm⁻¹. – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%)^{*}: 610 (1) [M]⁺, 579 (11) [M–OCH₃]⁺, 106 (9), 105 (100). – **HRMS** ([M–H]⁺, C₃₅H₂₉O₁₀)^{*}: ber. 609.1755, gef. 609.1756.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[249,250]

α -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzoylglucopyranosylbromid (**112a**)^[178,251]

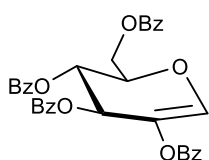


Unter Argonatmosphäre wurde α -D-Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoylglucopyranosid (**111a**) (12.6 g, 20.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend wurde Bromwasserstofflösung (33%ig in Essigsäure, 25.6 mL, 35.4 g, 144 mmol, 7.00 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Ausschluss von Licht für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (500 mL) verdünnt und es wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (500 mL) hinzugegeben, wobei so lange gerührt wurde, bis die Gasentwicklung stoppte. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 500 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 4:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (10.6 g, 16.1 mmol, 78%) erhalten werden.

R_f = 0.42 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 – 8.04 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.04 – 7.99 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.98 – 7.93 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.90 – 7.85 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.61 – 7.49 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.49 – 7.34 (m, 7H, 7 × CH_{Ar}), 7.31 (t, ³J = 7.8 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.87 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, 1-CH), 6.27 (dd, ³J = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 3-CH), 5.82 (dd, ³J = 10.0, 10.0 Hz, 1H, 4-CH), 5.33 (dd, ³J = 10.0, 4.0 Hz, 1H, 2-CH), 4.74 (ddd, ³J = 10.3, 4.5, 2.7 Hz, 1H, 5-CH), 4.67 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 2.7 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.52 (dd, ²J = 12.6 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 165.2 (C_q, CO), 133.9 (+, CH_{Ar}), 133.8 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.4 (+, CH_{Ar}), 130.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (C_q, C_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (C_q, 2 × C_{Ar}), 87.0 (+, 1-CH), 72.8 (+, 5-CH), 71.6 (+, 2-CH), 70.7 (+, 3-CH), 68.1 (+, 4-CH), 62.1 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 1720 (m), 1600 (w), 1491 (vw), 1450 (w), 1315 (w), 1245 (m), 1176 (w), 1088 (m), 1066 (m), 1024 (m), 851 (vw), 801 (vw), 749 (vw), 703 (m), 684 (m), 603 (vw), 578 (w), 500 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 662/659 (19/73) [M+H]⁺, 661 (45), 580 (20), 579 (49) [M–Br]⁺, 539 (20), 476 (21), 475 (100), 353 (40), 307 (21). – HRMS ([M+H]⁺, C₃₄H₂₈O₉⁷⁹Br⁺): ber. 659.0911, gef. 659.0913.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[252]

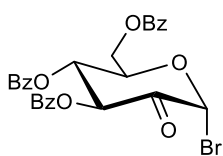
1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-*D*-arabino-hex-1-enitol (**113a**)^[178]



Unter Argonatmosphäre wurde α -*D*-2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoylglucopyranosylbromid (**112a**) (2.11 g, 3.20 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde unter Ausschluss von Licht 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0.62 mL, 634 mg, 4.16 mmol, 1.30 Äquiv.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (2 × 50 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als hellbeiger schaumiger Feststoff (1.74 g, 3.01 mmol, 94%) erhalten werden.

R_f = 0.38 (cHex/EtOAc, 3:1). – **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 – 8.09 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.05 – 7.99 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.98 – 7.94 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.63 – 7.51 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.51 – 7.44 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.44 – 7.33 (m, 7H, 7 × CH_{Ar}), 6.97 (s, 1H, 1-CH), 6.10 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H, 3-CH), 5.83 (dd, ³J = 4.1, 4.1 Hz, 1H, 4-CH), 4.94 – 4.83 (m, 2H, 5-CH + 6-CH₂^a), 4.73 – 4.68 (m, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃)*: δ = 166.2 (C_q, CO), 165.6 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 165.2 (C_q, CO), 140.0 (+, 1-CH), 133.8 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.4 (+, CH_{Ar}), 130.2 (+, 4 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.5 (C_q, C_{Ar}), 129.2 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, 2 × C_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (+, 6 × CH_{Ar}), 127.5 (C_q, 2-C), 73.9 (+, 5-CH), 68.3 (+, 4-CH), 66.7 (+, 3-CH), 61.6 (–, 6-CH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)* = 3066 (vw), 1716 (s), 1600 (w), 1491 (vw), 1450 (w), 1244 (m), 1197 (w), 1154 (m), 1065 (s), 1024 (m), 951 (m), 843 (w), 801 (w), 766 (w), 703 (s), 623 (w), 587 (w), 563 (w), 517 (w), 466 (w) cm⁻¹. – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%)*: 579 (1) [M+H]⁺, 457 (6) [M-OBz]⁺, 231 (20), 106 (10), 105 (100). – **HRMS** ([M+H]⁺, C₃₄H₂₇O₉⁺)*: ber. 579.1655, gef. 579.1657.

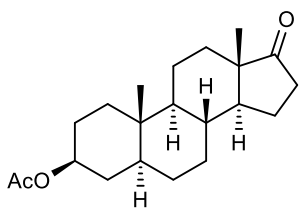
* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[253]

3,4,6-Tri-*O*-benzoyl- α -D-arabino-hexopyranos-2-ulosylbromid (106a)^[170,178]

Unter Argonatmosphäre wurde 1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-*arabino*-hex-1-enitol (**113a**) (4.20 g, 7.27 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (30 mL) gelöst. Anschließend wurden 3 Å Molekularsieb und absolutiertes Methanol (0.35 mL, 279 mg, 8.72 mmol, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *N*-Bromsuccinimid (1.55 g, 8.72 mmol, 1.20 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben wurde. Anschließend wurde weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde nachfolgend gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, bevor über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Refluxieren in Diethylether gelöst, wonach *n*-Hexan bis zu einer leichten Trübung hinzugegeben wurde. Das Produkt wurde bei –20 °C ausgefällt und konnte als farbloser Feststoff (1.97 g, 3.56 mmol, 49%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 – 7.97 (m, 6H, 6 × CH_{Ar}), 7.61 – 7.51 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.48 – 7.37 (m, 6H, 6 × CH_{Ar}), 6.54 – 6.49 (m, 2H, 1-CH + 3-CH), 6.03 (dd, ³*J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H, 4-CH), 4.99 – 4.88 (m, 1H, 5-CH), 4.75 (dd, ²*J* = 12.6 Hz, ³*J* = 2.6 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.55 (dd, ²*J* = 12.7 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 188.6 (C_q, 2-C), 166.0 (C_q, CO), 166.3 (C_q, CO), 164.7 (C_q, CO), 134.1 (+, CH_{Ar}), 133.9 (+, CH_{Ar}), 133.4 (+, CH_{Ar}), 130.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.4 (C_q, 2 × C_{Ar}), 83.2 (+, 1-CH), 73.2 (+, 5-CH), 73.1 (+, 3-CH), 68.4 (+, 4-CH), 61.7 (–, 6-CH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 1764 (vw), 1725 (w), 1711 (m), 1600 (vw), 1451 (w), 1327 (vw), 1266 (m), 1196 (w), 1136 (w), 1089 (m), 1068 (m), 1026 (w), 856 (vw), 738 (vw), 705 (m), 682 (w), 627 (w), 574 (vw), 490 (vw), 414 (w), 387 (vw) cm^{–1}. – **MS** (FAB, 3-NBA), *m/z* (%): 626 (31), 555/553 (35/33) [M+H]⁺, 474 (25), 473 (63), 433 (20), 217 (22), 195 (100). – **HRMS** ([M+H]⁺, C₂₇H₂₂O₈⁷⁹Br⁺): ber. 553.0493, gef. 553.0491.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein, sofern Angaben gemacht wurden.^[170,254]

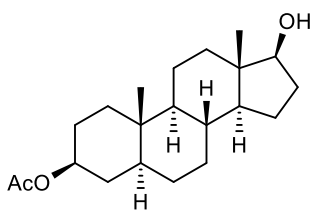
3 β -Acetoxy-5 α -androstan-17-on (114)^[178]

Unter Argonatmosphäre wurde *epi*-Androsteron (**108**) (5.00 g, 17.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid (15.2 mL, 16.4 g, 160 mmol, 9.32 Äquiv.) und Pyridin (2.8 mL, 2.72 g, 34.4 mmol, 2.00 Äquiv.) gelöst und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (30 mL) und Ethylacetat (30 mL)

zugegeben und es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (5.67 g, 17.1 mmol, 99%) erhalten werden.

R_f = 0.47 (cHex/EtOAc, 3:1). – **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (tt, 3J = 11.4, 4.9 Hz, 1H, 3-CH), 2.42 (dd, J = 19.0, 8.5 Hz, 1H, 16-CH₂^a), 2.12 – 2.04 (m, 1H, 16-CH₂^b), 2.01 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.97 – 1.86 (m, 1H, CH₂), 1.85 – 1.69 (m, 4H, 3 verschiedene CH₂), 1.69 – 1.57 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.56 – 1.40 (m, 3H, 8-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.39 – 1.15 (m, 7H, 5-CH + 14-CH + 4 verschiedene CH₂), 1.09 – 0.88 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.84 (s, 6H, 2 × CH₃), 0.69 (td, 3J = 11.0, 4.0 Hz, 1H, 9-CH) ppm. – **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 221.3 (C_q, 17-CO), 170.8 (C_q, CO₂CH₃), 73.6 (+, 3-CH), 54.4 (+, 9-CH), 51.5 (+, 14-CH), 47.9 (C_q, 13-C), 44.8 (+, 5-CH), 36.8 (–, CH₂), 36.0 (–, 16-CH₂), 35.8 (C_q, 10-C), 35.2 (+, 8-CH), 34.1 (–, CH₂), 31.7 (–, CH₂), 30.9 (–, CH₂), 28.4 (–, CH₂), 27.5 (–, CH₂), 21.9 (–, CH₂), 21.6 (+, CO₂CH₃), 20.6 (–, CH₂), 13.9 (+, 18-CH₃), 12.3 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2920 (w), 2840 (vw), 1729 (m), 1469 (vw), 1450 (vw), 1366 (w), 1233 (m), 1152 (vw), 1130 (vw), 1103 (vw), 1060 (vw), 1019 (w), 965 (w), 907 (vw), 890 (vw), 832 (vw), 607 (vw), 583 (vw), 526 (vw), 447 (vw), 387 (vw) cm^{–1}. – **MS** (EI, 70 eV, 80 °C)^{*}, m/z (%): 332 (55) [M]⁺, 272 (100) [M–OAc]⁺, 257 (28), 218 (40), 201 (29), 107 (23). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₁H₃₂O₃)^{*}: ber. 332.2346, gef. 332.2345.

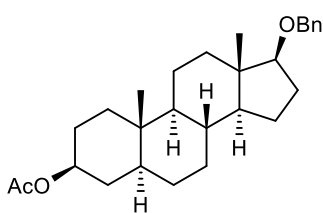
^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[178,255,256]

3 β -Acetoxy-5 α -androstan-17 β -ol (115)^[178]

Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Acetoxy-5 α -androstan-17-on (**114**) (5.67 g, 17.1 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Methanol (100 mL) gelöst und auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde NaBH₄ (710 mg, 18.8 mmol, 1.10 Äquiv.) portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für drei Stunden unter langsamen Erwärmen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wurde konzentrierte Essigsäure (11 mL) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde eingengt, wonach Wasser (300 mL) hinzugegeben wurde. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen (200 mL) und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt konnte als farbloser Feststoff (5.31 g, 15.9 mmol, 93%) erhalten werden.

$R_f = 0.25$ (cHex/EtOAc, 3:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.68$ (tt, $^3J = 11.0, 4.9$ Hz, 1H, 3-CH), 3.63 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, 17-CH), 2.12 – 2.02 (m, 1H, CH₂), 2.02 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.84 – 1.68 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.68 – 1.62 (m, 1H, CH₂), 1.62 – 1.44 (m, 4H, 4 verschiedene CH₂), 1.44 – 1.31 (m, 3H, 8-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.31 – 1.13 (m, 5H, 5-CH + 3 verschiedene CH₂), 1.11 – 0.85 (m, 4H, 14-CH + 3 verschiedene CH₂), 0.83 (s, 3H, CH₃), 0.73 (s, 3H, CH₃), 0.65 (td, $^3J = 11.8, 4.1$ Hz, 1H, 9-CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl₃. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.8$ (C_q, CO₂CH₃), 82.0 (+, 17-CH), 73.8 (+, 3-CH), 54.5 (+, 9-CH), 51.1 (+, 14-CH), 44.9 (+, 5-CH), 43.1 (C_q, 13-C), 36.9 (–, CH₂), 36.8 (–, CH₂), 35.7 (C_q, 10-C), 35.7 (+, 8-CH), 34.1 (–, CH₂), 31.7 (–, CH₂), 30.7 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 27.6 (–, CH₂), 23.5 (–, CH₂), 21.6 (+, CO₂CH₃), 20.9 (–, CH₂), 12.4 (+, CH₃), 11.3 (+, CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3566 (vw), 3303 (vw), 2926 (w), 2846 (w), 1728 (m), 1439 (w), 1360 (w), 1235 (w), 1150 (vw), 1132 (w), 1066 (w), 1053 (w), 1019 (w), 989 (w), 953 (vw), 909 (vw), 884 (vw), 841 (vw), 662 (vw), 608 (vw), 543 (vw), 493 (vw), 445 (vw) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 80 $^{\circ}\text{C}$)^{*}, m/z (%): 334 (16) [M]⁺, 275 (28), 274 (100) [M–OAc]⁺, 259 (19), 256 (18), 230 (18), 217 (17), 215 (42), 147 (19), 107 (16). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₁H₃₄O₃)^{*}: ber. 334.2502, gef. 334.2502.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[178,256]

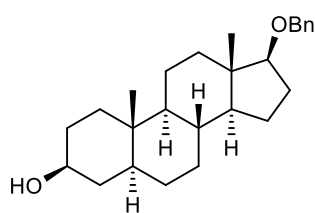
3 β -Acetoxy-17 β -benzyloxy-5 α -androstan (116)^[178]

Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Acetoxy-5 α -androstan-17 β -ol (**115**) (6.48 g, 19.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,4-Dioxan (70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (4.1 mL, 5.63 g, 22.3 mmol, 1.15 Äquiv.) und Trifluormethansulfonsäure (0.20 mL) hinzugegeben. Es wurde

16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) gequenchet. Darauf folgend wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 × 100 mL), mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 25:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (6.76 g, 15.9 mmol, 82%) erhalten werden.

R_f = 0.27 (cHex/EtOAc, 10:1). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.30 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.28 – 7.21 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.68 (tt, ³J = 11.0, 5.0 Hz, 1H, 3-CH), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.40 (dd, ³J = 8.9, 7.7 Hz, 1H, 17-CH), 2.02 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.00 – 1.88 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.87 – 1.74 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.74 – 1.65 (m, 1H, CH₂), 1.66 – 1.45 (m, 4H, 4 verschiedene CH₂), 1.45 – 1.31 (m, 3H, 8-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.31 – 1.10 (m, 6H, 5-CH + 3 verschiedene CH₂), 1.11 – 0.85 (m, 3H, 14-CH + 2 verschiedene CH₂), 0.83 (s, 3H, CH₃), 0.82 (s, 3H, CH₃), 0.64 (td, ³J = 11.5, 4.1 Hz, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C_q, CO₂CH₃), 139.4 (C_q, C_{Ar}), 128.3 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.4 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.3 (+, C_{Ar}H), 82.4 (+, 17-CH), 73.8 (+, 3-CH), 71.7 (–, OCH₂Ph), 54.5 (+, 9-CH), 51.2 (+, 14-CH), 44.8 (+, 5-CH), 43.2 (C_q, 13-C), 38.0 (–, CH₂), 36.9 (–, CH₂), 35.6 (+, 8-CH), 35.4 (C_q, 10-C), 34.1 (–, CH₂), 31.6 (–, CH₂), 28.5 (–, CH₂), 28.0 (–, CH₂), 27.5 (–, CH₂), 23.5 (–, CH₂), 21.6 (+, CO₂CH₃), 20.9 (–, CH₂), 12.3 (+, CH₃), 12.0 (+, CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2926 (m), 2844 (m), 1724 (m), 1495 (w), 1470 (w), 1451 (w), 1381 (w), 1366 (w), 1252 (m), 1132 (w), 1089 (m), 1073 (m), 1024 (m), 914 (w), 898 (w), 827 (w), 754 (m), 733 (w), 698 (m), 638 (w), 609 (w), 542 (w), 519 (vw), 442 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 100 °C)^{*}, m/z (%): 424 (9) [M]⁺, 181 (24), 180 (100), 179 (65), 178 (24), 167 (15), 166 (10), 165 (28), 91 (38), 84 (24), 69 (15), 56 (25). – HRMS ([M]⁺, C₂₈H₄₀O₃)^{*}: ber. 424.2977, gef. 424.2975.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[178]

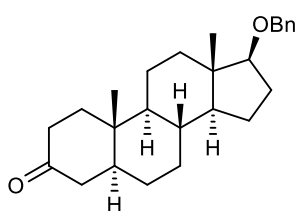
17 β -Benzyloxy-5 α -androstan-3 β -ol (117)^[178]

In einem Rundkolben wurde 3 β -Acetoxy-17 β -benzyloxy-5 α -androstan (**116**) (6.76 g, 15.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in Methanol (60 mL) gelöst, wonach eine methanolische Kaliumhydroxid-Lösung (w/w = 10%, 60 mL) hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und

mit Wasser (100 mL) verdünnt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und so lange mit Wasser gewaschen (100 mL) bis das Filtrat einen pH-Wert von 7 aufwies. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet, wobei das Produkt als farbloser Feststoff (5.82 g, 15.2 mmol, 96%) erhalten werden konnte.

R_f = 0.17 (cHex/EtOAc, 4:1). – **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.30 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.28 – 7.21 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.53 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.59 (tt, ³J = 10.9, 4.9 Hz, 1H, 3-CH), 3.40 (dd, ³J = 8.9, 7.8 Hz, 1H, 17-CH), 2.06 – 1.89 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.85 – 1.72 (m, 1H, CH₂), 1.71 – 1.61 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.61 – 1.44 (m, 4H, 4 verschiedene CH₂), 1.44 – 1.19 (m, 7H, 8-CH + 5 verschiedene CH₂), 1.19 – 1.03 (m, 2H, 5-CH + CH₂), 1.03 – 0.85 (m, 3H, 14-CH + 2 verschiedene CH₂), 0.82 (s, 3H, CH₃), 0.81 (s, 3H, CH₃), 0.61 (td, ³J = 11.5, 4.3z Hz, 1H, 9-CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl₃. – **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃)*: δ = 139.5 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 \times C_{Ar}H), 127.4 (+, 3 \times C_{Ar}H), 88.5 (+, 17-CH), 71.7 (–, OCH₂Ph), 71.4 (+, 3-CH), 54.6 (+, 9-CH), 51.4 (+, 14-CH), 45.0 (+, 5-CH), 43.3 (C_q, 13-C), 38.3 (–, CH₂), 38.2 (–, CH₂), 37.2 (–, CH₂), 35.7 (C_q, 10-C), 35.5 (+, 8-CH), 31.8 (–, CH₂), 31.6 (–, CH₂), 28.7 (–, CH₂), 28.1 (–, CH₂), 23.5 (–, CH₂), 21.1 (–, CH₂), 12.5 (+, CH₃), 12.0 (+, CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)* = 3278 (vw), 2922 (w), 2854 (w), 1652 (vw), 1496 (vw), 1444 (w), 1398 (vw), 1373 (w), 1346 (w), 1210 (vw), 1135 (w), 1120 (w), 1102 (w), 1077 (w), 1037 (w), 954 (vw), 937 (vw), 907 (vw), 889 (vw), 827 (vw), 741 (w), 694 (w), 645 (w), 613 (w), 467 (w), 382 (vw) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 120 °C)*, m/z (%): 383 (22) [M+H]⁺, 382 (77) [M]⁺, 291 (100) [M–Bn]⁺, 273 (42), 255 (24), 91 (42). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₆H₃₈O₂)*: ber. 382.2866, gef. 382.2867.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[178]

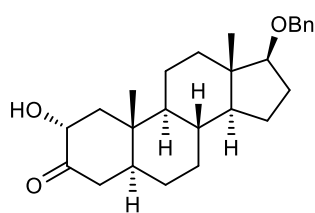
17 β -Benzyloxy-5 α -androstan-3-on (118)^[178]

Unter Argonatmosphäre wurde 17 β -Benzyloxy-5 α -androstan-3 β -ol (**117**) (5.82 g, 15.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde DESS-MARTIN-Periodinan (8.38 g, 19.8 mmol, 1.30 Äquiv.) hinzugegeben und es wurde für 15 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor das Reaktionsgemisch langsam auf

Raumtemperatur erwärmt und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Danach wurde mit Dichlormethan (160 mL) verdünnt und mit einer Mischung aus gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (3:1, 150 mL) gewaschen. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (5.27 g, 13.8 mmol, 91%) erhalten werden.

R_f = 0.34 (cHex/EtOAc, 5:1). – **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.29 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.28 – 7.23 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.41 (dd, ³J = 8.9, 7.8 Hz, 1H, 17-CH), 2.47 – 2.19 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 2.14 – 1.90 (m, 4H, 4 verschiedene CH₂), 1.76 – 1.65 (m, 1H, CH₂), 1.64 – 1.21 (m, 10H, 5-CH + 8-CH + 5 verschiedene CH₂), 1.15 (td, J = 12.7, 4.3 Hz, 1H, CH₂), 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.00 – 0.87 (m, 2H, 14-CH + CH₂), 0.85 (s, 3H, CH₃), 0.72 (ddd, ³J = 12.4, 10.6, 4.4 Hz, 1H, 9-CH) ppm. – **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 212.2 (C_q, 3-CO), 139.5 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 \times C_{Ar}H), 127.4 (+, 3 \times C_{Ar}H), 88.4 (+, 17-CH), 71.8 (–, OCH₂Ph), 54.1 (+, 9-CH), 51.2 (+, 14-CH), 46.9 (+, 5-CH), 44.9 (–, CH₂), 43.3 (C_q, 13-C), 38.7 (–, CH₂), 38.3 (–, CH₂), 38.0 (–, CH₂), 35.9 (C_q, 10-C), 35.4 (+, 8-CH), 31.4 (–, CH₂), 29.0 (–, CH₂), 28.1 (–, CH₂), 23.6 (–, CH₂), 21.3 (–, CH₂), 12.0 (+, CH₃), 11.6 (+, CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2931 (w), 2851 (w), 1704 (m), 1494 (vw), 1450 (w), 1415 (vw), 1386 (vw), 1357 (w), 1300 (vw), 1255 (vw), 1214 (vw), 1171 (vw), 1140 (w), 1111 (w), 1069 (w), 1027 (w), 1002 (vw), 956 (vw), 876 (vw), 730 (m), 693 (w), 530 (vw), 516 (vw), 459 (w), 396 (vw) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 120 °C)^{*}, m/z (%): 381 (15) [M+H]⁺, 380 (54) [M]⁺, 290 (19), 289 (100) [M-Bn]⁺, 272 (19), 271 (52), 161 (17), 91 (55), 71 (15). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₆H₃₆O₂)^{*}: ber. 380.2710, gef. 380.2711.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[178]

17 β -Benzyloxy-2 α -hydroxy-5 α -androstan-3-on (119)

Unter Argonatmosphäre wurde 17 β -Benzyloxy-5 α -androstan-3-on (**118**) (5.27 g, 13.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde absolutiertes Triethylamin (3.8 mL, 2.80 g, 27.7 mmol, 2.00 Äquiv.) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (3.0 mL, 3.69 g, 16.6 mmol, 1.20 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt. Es wurde Wasser (150 mL) hinzugegeben und mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 100 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in *n*-Hexan (130 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt, bevor NaHCO₃ (6.98 g, 83.1 mmol, 6.00 Äquiv.) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (4.81 g, 19.5 mmol, 1.41 Äquiv.) hinzugefügt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend auf gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) gegeben. Es wurde mit Diethylether (2 \times 100 mL) und mit Ethylacetat (2 \times 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (300 mL) und Wasser (300 mL) gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol (20 mL) gelöst und es wurde Oxalsäure (175 mg, 1.38 mmol, 10.0 mol%) hinzugefügt. Nach fünf Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde Wasser (30 mL) hinzugefügt und es wurde mit Diethylether (2 \times 30 mL) und Ethylacetat (2 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (80 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (2.60 g, 6.57 mmol, 48%) erhalten werden. Zudem konnte als Nebenprodukt das Regioisomer 17 β -Benzyloxy-4 α -hydroxy-5 α -androstan-3-on (**120**) ebenfalls als farbloser Feststoff isoliert werden.

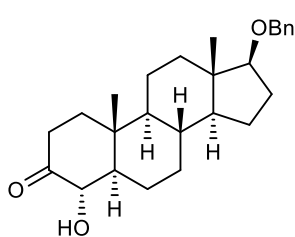
R_f = 0.19 (cHex/EtOAc, 5:1). – **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃)*: δ = 7.35 – 7.30 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.23 (ddd, J = 11.3, 7.0, 2.8 Hz, 1H, 2-CH), 3.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H, OH), 3.41 (t, ³ J = 8.3 Hz, 1H, 17-CH), 2.52 – 2.44 (m, 1H, 1-CH₂^a), 2.42 – 2.36 (m, 1H, 4-CH₂^a), 2.26 (dd, ² J = 14.1 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, 4-CH₂^b), 2.06 – 1.93 (m, 2H, 16-CH₂^a + CH₂), 1.74 – 1.67 (m, 1H, CH₂), 1.66 – 1.49 (m, 4H, 5-CH + 16-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.49 – 1.30 (m, 4H, 8-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.27 (dd, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H, CH₂), 1.22 – 1.13 (m, 2H, 1-CH₂^b + CH₂), 1.10 (s, 3H, 19-CH₃), 1.01 – 0.87 (m, 2H, 14-CH + CH₂), 0.85 (s, 3H, 18-CH₃), 0.75 (ddd, J = 12.3, 10.3, 4.1 Hz, 1H, 9-CH) ppm.

– **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃)*: δ = 211.2 (C_q, 3-CO), 139.4 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 \times C_{Ar}H), 127.4 (+,

2 × C_{Ar}H), 127.4 (+, C_{Ar}H), 88.3 (+, 17-CH), 72.9 (+, 2-CH), 71.8 (–, OCH₂Ph), 54.0 (+, 9-CH), 50.9 (+, 14-CH), 48.7 (–, 1-CH₂), 48.5 (+, 5-CH), 43.3 (C_q, 13-C), 42.5 (–, 4-CH₂), 37.9 (–, CH₂), 37.3 (C_q, 10-C), 34.6 (+, 8-CH), 31.3 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 28.1 (–, 16-CH₂), 23.5 (–, CH₂), 21.4 (–, CH₂), 13.0 (+, 19-CH₃), 12.0 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3479 (vw), 2920 (w), 2846 (w), 1711 (m), 1496 (vw), 1450 (w), 1394 (w), 1345 (w), 1306 (vw), 1266 (vw), 1212 (vw), 1140 (w), 1117 (w), 1087 (w), 1055 (w), 1027 (w), 1007 (w), 896 (vw), 737 (m), 696 (w), 654 (vw), 578 (vw), 460 (w) cm^{–1}. – MS (EI, 70 eV, 100 °C)^{*}, m/z (%): 396 (14) [M]⁺, 305 (35) [M–Bn]⁺, 287 (14), 107 (10), 95 (10), 92 (13), 91 (100), 71 (16), 69 (14), 58 (45), 57 (12), 55 (14). – HRMS ([M]⁺, C₂₆H₃₆O₃)⁺: ber. 396.2664, gef. 396.2663.

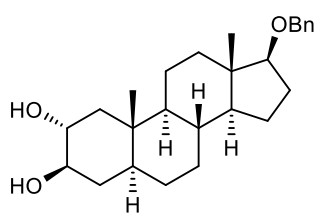
* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

17β-Benzoyloxy-4α-hydroxy-5α-androstan-3-on (120)



R_f = 0.27 (cHex/EtOAc, 5:1). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 7.34 – 7.31 (m, 4H, 4 × C_{Ar}H), 7.28 – 7.23 (m, 1H, C_{Ar}H), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.96 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H, 4-CH), 3.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H, OH), 3.40 (dd, ³ J = 8.8, 7.7 Hz, 1H, 17-CH), 2.59 – 2.45 (m, 2H, 2-CH₂), 2.08 (ddd, J = 13.3, 6.0, 2.8 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 2.04 – 1.91 (m, 3H, 16-CH₂^a + 2 verschiedene CH₂), 1.82 – 1.74 (m, 1H, CH₂), 1.63 – 1.47 (m, 3H, 16-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.47 – 1.32 (m, 4H, 8-CH + 1-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.32 – 1.22 (m, 2H, 5-CH + CH₂), 1.16 (dd, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H, CH₂), 1.11 (s, 3H, 19-CH₃), 0.99 – 0.89 (m, 1H, 14-CH), 0.85 (s, 3H, 18-CH₃), 0.84 – 0.76 (m, 1H, CH₂), 0.76 – 0.68 (m, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 211.8 (C_q, 3-CO), 139.4 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.4 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.4 (+, C_{Ar}H), 88.3 (+, 17-CH), 75.4 (+, 4-CH), 71.7 (–, OCH₂Ph), 55.5 (+, 5-CH), 54.2 (+, 9-CH), 51.1 (+, 14-CH), 43.2 (C_q, 13-C), 39.5 (–, 1-CH₂), 37.9 (–, CH₂), 37.1 (C_q, 10-C), 35.9 (–, 2-CH₂), 35.0 (+, 8-CH), 31.1 (–, CH₂), 28.0 (–, 16-CH₂), 24.4 (–, CH₂), 23.5 (–, CH₂), 20.9 (–, CH₂), 13.1 (+, 19-CH₃), 12.0 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3491 (vw), 2923 (w), 2847 (w), 1717 (w), 1496 (vw), 1442 (w), 1379 (w), 1346 (w), 1277 (vw), 1229 (vw), 1139 (w), 1090 (w), 1072 (w), 1051 (w), 1027 (w), 1000 (w), 897 (vw), 867 (vw), 813 (vw), 741 (w), 695 (w), 616 (vw), 451 (vw) cm^{–1}. – MS (EI, 70 eV, 100 °C)^{*}, m/z (%): 396 (15) [M]⁺, 305 (27) [M–Bn]⁺, 287 (17), 149 (24), 97 (19), 95 (16), 92 (14), 91 (100), 85 (19), 83 (17), 81 (15), 71 (28), 69 (29), 58 (36), 57 (26), 55 (22). – HRMS ([M]⁺, C₂₆H₃₆O₃)⁺: ber. 396.2664, gef. 396.2663.

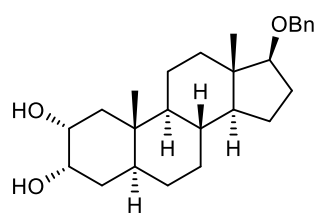
* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

17 β -Benzyloxy-2 α ,3 β -dihydroxy-5 α -androstan (109)

Unter Argonatmosphäre wurde 17 β -Benzyloxy-2 α -hydroxy-5 α -androstan-3-on (**119**) (576 mg, 1.45 mmol, 1.00 Äquiv.) in einer Mischung aus absolutiertem Dichlormethan und absolutiertem Methanol (4:1, 40 mL) gelöst und auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Darauf folgend wurde NaBH_4 (220 mg, 5.81 mmol, 4.00 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (100 mL) gequenchet und es wurde mit Dichlormethan extrahiert ($3 \times 100\text{ mL}$). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 1:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (344 mg, 863 μmol , 60%) erhalten werden. Zudem konnte als Nebenprodukt das Diastereomer 17 β -Benzyloxy-2 α ,3 α -dihydroxy-5 α -androstan (**121**) ebenfalls als farbloser Feststoff (117 mg, 294 μmol , 20%) erhalten werden.

$R_f = 0.09$ (cHex/EtOAc, 1:1). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) * : $\delta = 7.34 - 7.31$ (m, 4H, $4 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), $7.29 - 7.24$ (m, 1H, CH_{Ar}), 4.53 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.58 (ddd, $J = 11.5, 9.0, 4.7\text{ Hz}$, 1H, 2-CH), $3.43 - 3.34$ (m, 2H, 3-CH + 17-CH), $2.54 - 2.28$ (m, 2H, $2 \times \text{OH}$), $2.02 - 1.91$ (m, 3H, 1- CH_2^a + 16- CH_2^a + CH_2), $1.77 - 1.49$ (m, 5H, 4- CH_2^a + 16- CH_2^b + 3 verschiedene CH_2), $1.43 - 1.08$ (m, 9H, 5-CH + 8-CH + 4- CH_2^b + 4 verschiedene CH_2), $0.99 - 0.89$ (m, 2H, 14-CH + 1- CH_2^b), 0.85 (s, 3H, 19- CH_3), 0.82 (s, 3H, 18- CH_3), 0.69 (td, $J = 12.3, 4.1\text{ Hz}$, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) * : $\delta = 139.4$ ($\text{C}_q, \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 (+, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.4 (+, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.4 (+, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 88.4 (+, 17-CH), 76.5 (+, 3-CH), 73.2 (+, 2-CH), 71.8 (–, OCH_2Ph), 54.6 (+, 9-CH), 51.2 (+, 14-CH), 45.2 (–, 1- CH_2), 45.0 (+, 5-CH), 43.3 ($\text{C}_q, 13\text{-C}$), 38.0 (–, CH_2), 37.7 ($\text{C}_q, 10\text{-C}$), 35.7 (–, 4- CH_2), 34.7 (+, 8-CH), 31.6 (–, CH_2), 28.1 (–, 16- CH_2), 27.9 (–, CH_2), 23.5 (–, CH_2), 21.2 (–, CH_2), 13.7 (+, 19- CH_3), 12.0 (+, 18- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) $^* = 3335$ (w), 2965 (w), 2925 (w), 2844 (w), 1496 (vw), 1452 (w), 1377 (w), 1348 (w), 1210 (vw), 1102 (w), 1059 (m), 1028 (w), 950 (vw), 924 (w), 880 (vw), 815 (vw), 740 (m), 694 (m), 547 (w), 522 (w), 467 (w) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, $140\text{ }^{\circ}\text{C}$) * , m/z (%): 398 (48) $[\text{M}]^+$, 307 (52) $[\text{M}-\text{Bn}]^+$, 289 (18), 271 (14), 95 (13), 91 (100), 69 (22). – HRMS ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3$) * : ber. 398.2821 , gef. 398.2821 .

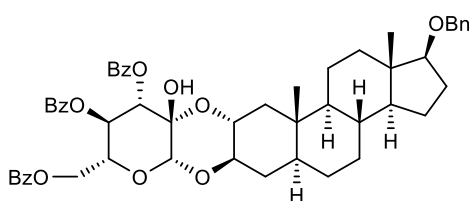
* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

17 β -Benzyloxy-2 α ,3 α -dihydroxy-5 α -androstan (121)

$R_f = 0.19$ (cHex/EtOAc, 1:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3)^{*,**}: $\delta = 7.34 - 7.31$ (m, 4H, $4 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), $7.28 - 7.23$ (m, 1H, CH_{Ar}), 4.53 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.97 – 3.93 (m, 1H, 3-CH), 3.75 (ddd, $J = 12.0, 4.9, 3.3$ Hz, 1H, 2-CH), 3.40 (dd, $^3J = 8.9, 7.8$ Hz, 1H, 17-CH), 2.27 (bs, 1H, OH), 2.08 – 1.91 (m, 2H, $16\text{-CH}_2^{\text{a}} + \text{CH}_2$), 1.74 – 1.62 (m, 2H, $1\text{-CH}_2^{\text{a}} + \text{CH}_2$), 1.61 – 1.46 (m, 6H, 5-CH + 4- CH_2 + $16\text{-CH}_2^{\text{b}} + \text{CH}_2$), 1.42 – 1.19 (m, 5H, 8-CH + 1-CH_2^{b} + 3 verschiedene CH_2), 1.19 – 1.06 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.03 – 0.84 (m, 2H, 14-CH + CH_2), 0.82 (s, 3H, 18- CH_3), 0.80 (s, 3H, 19- CH_3), 0.77 – 0.72 (m, 1H, 9-CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, $1 \times \text{OH}$) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl_3 . – **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3)^{*,**}: $\delta = 139.4$ ($\text{C}_q, \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 (+, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.4 (+, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.4 (+, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 88.5 (+, 17-CH), 71.8 (–, OCH_2Ph), 69.4 (+, 3-CH), 69.2 (+, 2-CH), 54.5 (+, 9-CH), 51.3 (+, 14-CH), 43.3 ($\text{C}_q, 13\text{-C}$), 41.1 (–, 1-CH_2), 38.3 (+, 5-CH), 38.1 (–, CH_2), 37.1 ($\text{C}_q, 10\text{-C}$), 34.8 (+, 8-CH), 34.4 (–, 4- CH_2), 31.5 (–, CH_2), 28.1 (–, 16-CH_2), 27.7 (–, CH_2), 23.5 (–, CH_2), 20.7 (–, CH_2), 12.6 (+, 19- CH_3), 12.0 (+, 18- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{**} = 3389 (w), 2922 (m), 2848 (w), 1647 (vw), 1496 (vw), 1444 (w), 1347 (w), 1261 (w), 1210 (w), 1140 (w), 1117 (m), 1101 (m), 1069 (w), 1037 (m), 1010 (m), 932 (vw), 869 (vw), 804 (w), 741 (m), 695 (m), 609 (w), 470 (w) cm^{-1} . – **MS** (EI, 70 eV, 140 °C)^{**}, m/z (%): 398 (52) $[\text{M}]^+$, 307 (46) $[\text{M-Bn}]^+$, 289 (23), 271 (23), 149 (17), 97 (14), 95 (18), 91 (100), 81 (16), 71 (20), 69 (18), 57 (23), 55 (22). – **HRMS** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3^+$)^{**}: ber. 398.2821, gef. 398.2820.

* Die Spektren weisen eine steroidale Verunreinigung auf, welche nicht weiter identifiziert werden konnte. ** Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

17 β ,2 α ,3 β ,2,3-17-Benzyloxy(1''S,2''S,3''S,4''R,5''R-5''-benzoyloxymethyl-3'',4''-dibenzoyloxy-2''-hydroxytetrahydropyran-1'',2''-diylbisoxo)-androstan (122)



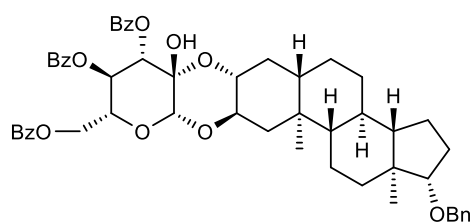
Unter Argonatmosphäre wurde in einem ausgeheizten Schlenk Kolben 17 β -Benzyloxy-2 α ,3 β -dihydroxy-5 α -androstan (**109**) (40.0 mg, 100 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (5.0 mL) gelöst. Anschließend wurden 4 Å Molekularsieb (500 mg) und Ag₂CO₃ (55.3 mg, 200 μ mol, 2.00 Äquiv.) hinzugefügt. Es wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor 3,4,6-Tri-*O*-benzoyl- α -D-*arabino*-hexopyranos-2-ulosylbromid (**106a**) (55.5 mg, 100 μ mol, 1.00 Äquiv.) portionsweise hinzugefügt wurde. Unter Ausschluss von Licht wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach erneut 3,4,6-Tri-*O*-benzoyl- α -D-*arabino*-hexopyranos-2-ulosylbromid (**106a**) (55.5 mg, 100 μ mol, 1.00 Äquiv.) portionsweise hinzugefügt wurde. Nach weiteren 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Celite® filtriert (Dichlormethan als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde mittels reversed-phase HPLC (für Methode siehe Tabelle 15) gereinigt, wobei das Produkt als farbloser Feststoff (25.0 mg, 28.7 μ mol, 29%) erhalten werden konnte. Als Nebenprodukt konnte das Regioisomer 17 β ,2 α ,3 β ,2,3-17-Benzyloxy(1''S,2''S,3''S,4''R,5''R-5''-benzoyloxymethyl-3'',4''-dibenzoyloxy-2''-hydroxytetrahydropyran-2'',1''-diylbisoxo)androstan (**123**) ebenfalls als farbloser Feststoff (28.0 mg, 32.2 μ mol, 32%) erhalten werden.

$t_{Ret.}$ (min) = 48.4. – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 8.06 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 8.00 – 7.97 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.57 – 7.46 (m, 3H, 3 \times CH_{Ar}), 7.45 – 7.39 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.39 – 7.31 (m, 8H, 8 \times CH_{Ar}), 7.30 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.86 (dd, ³ J = 10.0, 10.0 Hz, 1H, 4''-CH), 5.24 (d, ³ J = 9.8 Hz, 1H, 3''-CH), 5.02 (s, 1H, OH), 4.91 (s, 1H, 1''-CH), 4.73 (dd, ² J = 12.1 Hz, ³ J = 2.9 Hz, 1H, 6''-CH₂^a), 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.41 (dd, ² J = 12.1 Hz, ³ J = 4.5 Hz, 1H, 6''-CH₂^b), 4.12 – 4.05 (m, 2H, 2-CH + 5''-CH), 3.92 (td, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H, 3-CH), 3.43 (t, ³ J = 8.4 Hz, 1H, 17-CH), 2.05 – 1.90 (m, 2H, 16-CH₂^a + CH₂), 1.80 (dd, ² J = 12.4 Hz, ³ J = 4.4 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 1.68 – 1.61 (m, 1H, CH₂), 1.60 – 1.49 (m, 4H, 4-CH₂^a + 16-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.49 – 1.39 (m, 1H, 4-CH₂^b), 1.38 – 1.18 (m, 5H, 8-CH + 3 verschiedene CH₂), 1.17 – 1.04 (m, 2H, 5-CH + CH₂), 1.01 – 0.90 (m, 2H, 14-CH + 1-CH₂^b), 0.83 (s, 3H, 19-CH₃), 0.80 (s, 3H, 18-CH₃), 0.80 – 0.74 (m, 1H, CH₂), 0.68 – 0.60 (m, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 168.6 (C_q, CO), 166.3 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 139.5 (C_q, C_{Ar}), 134.0 (+, C_{Ar}H), 133.6 (+, C_{Ar}H), 133.3 (+, C_{Ar}H), 130.5 (+, 2 \times C_{Ar}H), 130.0 (+, 2 \times C_{Ar}H), 129.9 (C_q, C_{Ar}), 129.9 (+, 2 \times C_{Ar}H), 129.1 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 4 \times C_{Ar}H), 128.5 (+, 2 \times C_{Ar}H), 128.5 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 \times C_{Ar}H), 127.4 (+, 3 \times C_{Ar}H), 96.4 (+, 1'-CH), 92.1 (C_q, 2'-COH), 88.6 (+, 17-CH), 79.1 (+, 3'-CH), 73.2 (+, 3-CH), 72.1 (+, 5'-CH), 71.8

(-, OCH₂Ph), 69.5 (+, 2-CH), 67.9 (+, 4'-CH), 63.1 (-, 6'-CH₂), 54.7 (+, 9-CH), 51.3 (+, 14-CH), 45.5 (+, 5-CH), 43.3 (C_q, 13-C), 42.1 (-, 1-CH₂), 38.1 (-, CH₂), 37.9 (C_q, 10-C), 34.8 (+, 8-CH), 32.2 (-, 4-CH₂), 31.6 (-, CH₂), 28.1 (-, 16-CH₂), 27.9 (-, CH₂), 23.5 (-, CH₂), 21.3 (-, CH₂), 14.0 (+, 19-CH₃), 12.1 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3435 (vw), 2930 (w), 1728 (m), 1703 (w), 1602 (vw), 1493 (vw), 1451 (w), 1372 (vw), 1316 (w), 1277 (m), 1177 (w), 1143 (w), 1108 (m), 1055 (m), 1043 (m), 1026 (m), 918 (w), 888 (w), 855 (w), 788 (vw), 706 (m), 639 (w), 589 (w), 512 (w), 399 (w) cm⁻¹. – MS (MALDI, ATT)^{*}, m/z (%): 910 [M+K]⁺, 894 [M+Na]⁺.

* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

17 β ,2 α ,3 β ,2,3-17-Benzoyloxy(1''S,2''S,3''S,4''R,5''R-5''-benzoyloxymethyl-3'',4''-dibenzoyloxy-2''-hydroxy-tetrahydropyran-2'',1''-diylbisoxy)androstan (123)



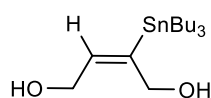
*t*_{Ret.} (min) = 49.2. – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.00 – 7.96 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.94 – 7.90 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.58 – 7.46 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.44 – 7.39 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.38 – 7.30 (m, 8H, 8 × CH_{Ar}), 7.28 – 7.22 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.90 (dd, ³*J* = 10.0, 10.0 Hz, 1H, 4''-CH), 5.24 (d, ³*J* = 9.9 Hz, 1H, 3''-CH), 5.07 (s, 1H, OH), 4.92 (s, 1H, 1''-CH), 4.70 (dd, ²*J* = 12.1 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1H, 6''-CH₂^a), 4.53 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.44 (dd, ²*J* = 12.1 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, 6''-CH₂^b), 4.17 – 4.06 (m, 2H, 2-CH + 5''-CH), 3.96 – 3.88 (m, 1H, 3-CH), 3.39 (t, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, 17-CH), 2.02 – 1.86 (m, 3H, 1-CH₂^a + 16-CH₂^a + CH₂), 1.70 – 1.60 (m, 1H, CH₂), 1.59 – 1.44 (m, 4H, 4-CH₂^a + 16-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.44 – 1.08 (m, 8H, 5-CH + 8-CH + 4-CH₂^b + 4 verschiedene CH₂), 1.04 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H, 1-CH₂^b), 0.98 – 0.86 (m, 1H, 14-CH), 0.86 – 0.82 (m, 1H, CH₂), 0.80 (s, 3H, 18-CH₃), 0.75 (s, 3H, 19-CH₃), 0.72 – 0.66 (m, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 168.6 (C_q, CO), 166.3 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 139.4 (C_q, C_{Ar}), 134.0 (+, C_{Ar}H), 133.6 (+, C_{Ar}H), 133.2 (+, C_{Ar}H), 130.4 (+, 2 × C_{Ar}H), 129.9 (+, 4 × C_{Ar}H), 129.9 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 4 × C_{Ar}H), 128.5 (+, 2 × C_{Ar}H), 128.5 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.4 (+, 3 × C_{Ar}H), 96.5 (+, 1'-CH), 92.1 (C_q, 2'-COH), 88.4 (+, 17-CH), 79.2 (+, 3'-CH), 72.8 (+, 3-CH), 71.9 (+, 5'-CH), 71.7 (-, OCH₂Ph), 69.9 (+, 2-CH), 67.8 (+, 4'-CH), 62.9 (-, 6'-CH₂), 54.6 (+, 9-CH), 51.1 (+, 14-CH), 45.5 (+, 5-CH), 43.3 (C_q, 13-C), 41.7 (-, 1-CH₂), 38.0 (-, CH₂), 37.9 (C_q, 10-C), 34.8 (+, 8-CH), 32.6 (-, 4-CH₂), 31.6 (-, CH₂), 28.1 (-, 16-CH₂), 27.9 (-, CH₂), 23.5 (-, CH₂), 21.2 (-, CH₂), 13.8 (+, 19-CH₃), 12.0 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3435 (vw), 2930 (w), 1728 (m), 1703 (w), 1602 (vw), 1493 (vw), 1451 (w), 1372 (vw), 1316 (w), 1277 (m), 1177 (w), 1143 (w), 1108

(m), 1055 (m), 1043 (m), 1026 (m), 918 (w), 888 (w), 855 (w), 788 (vw), 706 (m), 639 (w), 589 (w), 512 (w), 399 (w) cm^{-1} . – **MS** (MALDI, ATT)*, m/z (%): 910 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 894 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

6.2.1.2 Synthese des Modellsystems für die einfache Zuckerverknüpfung

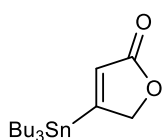
(*E*)-2-Tributylstannylbut-2-en-1,4-diol (**127**)^[178]



Unter Argonatmosphäre wurden 2-Butin-1,4-diol (**126**) (1.00 g, 11.6 mmol, 1.00 Äquiv.) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (163 mg, 232 μmol , 2.00 mol%) in absolutiertem Tetrahydrofuran (10 mL) suspendiert, wonach Tributylstannan (3.7 mL, 4.06 g, 13.9 mmol, 1.20 Äquiv.) langsam hinzuge tropft wurde. Nachdem 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (*n*-Hexan/EtOAc 3:1), wobei das Produkt als bräunliches Öl (3.19 g, 8.46 mmol, 73%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.10$ (cHex/EtOAc, 5:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.79$ (tt, $J = 5.9, 2.1$ Hz, 1H, =CH), 4.39 (dd, $J = 2.1, 1.1$ Hz, 2H, $\text{C}_q\text{CH}_2\text{OH}$), 4.23 – 4.17 (m, 2H, CHCH₂OH), 1.71 – 1.58 (m, 2H, 2 \times OH), 1.54 – 1.45 (m, 6H, 3 \times SnCH₂CH₂), 1.37 – 1.26 (m, 6H, 3 \times CH₂CH₃), 0.95 – 0.85 (m, 15H, 3 \times SnCH₂ + 3 \times CH₃) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 149.3$ (C_q , s+d+d, $^1J_{119\text{Sn-C}} = 369.5$ Hz, $^1J_{117\text{Sn-C}} = 352.8$ Hz, CSn), 138.1 (+, s+d, $^2J_{119/117\text{Sn-C}} = 19.0$ Hz, =CH), 63.4 (–, $\text{C}_q\text{CH}_2\text{OH}$), 59.6 (–, s+d, $^3J_{119/117\text{Sn-C}} = 57.1$ Hz, CHCH₂OH), 29.2 (–, s+d, $^2J_{119/117\text{Sn-C}} = 19.4$ Hz, 3 \times SnCH₂CH₂), 27.5 (–, s+d+d, $^3J_{119\text{Sn-C}} = 59.0$ Hz, $^3J_{117\text{Sn-C}} = 56.7$ Hz, 3 \times CH₂CH₃), 13.8 (+, 3 \times CH₂CH₃), 10.1 (–, s+d+d, $^1J_{119\text{Sn-C}} = 339.9$ Hz, $^1J_{117\text{Sn-C}} = 325.0$ Hz, 3 \times SnCH₂) ppm.

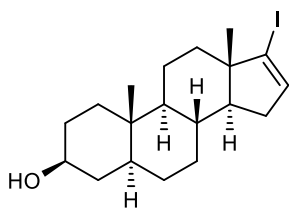
* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[257,258]

4-Tributylstannyl-2(5H)-furanon (83)^[178]

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre (*E*)-2-Tributylstannylbut-2-en-1,4-diol (**127**) (7.59 g, 20.1 mmol, 1.00 Äquiv.), 4 Å gepudertes Molekularsieb (16.5 g) und 4-Methylmorpholin-*N*-oxid (5.89 g, 50.3 mmol, 2.50 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (125 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurde Tetrapropylammoniumperruthenat (495 mg, 1.41 mmol, 7.00 mol%) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (EtOAc als Eluent) filtriert und die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 15:1), wobei das Produkt als gelbliches Öl (1.92 g, 5.15 mmol, 26%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.57$ (cHex/EtOAc, 5:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.18$ (t+d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{119/117\text{Sn-H}} = 23.4$ Hz 1H, =CH), 4.96 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 2H, CH_2OCO), 1.58 – 1.47 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2\text{CH}_2$), 1.37 – 1.26 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.11 – 1.04 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2$), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (C_q , CSn), 173.9 (C_q , CO), 129.5 (+, CH), 78.7 (–, CH_2OCO), 29.1 (–, s+d, $^2J_{119/117\text{Sn-C}} = 21.9$ Hz, $3 \times \text{SnCH}_2\text{CH}_2$), 27.3 (–, s+d+d, $^3J_{119\text{Sn-C}} = 59.4$ Hz, $^3J_{117\text{Sn-C}} = 56.9$ Hz, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.7 (+, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.1 (–, s+d+d, $^1J_{119\text{Sn-C}} = 356.9$ Hz, $^1J_{117\text{Sn-C}} = 341.6$ Hz, $3 \times \text{SnCH}_2$) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2955 (w), 2921 (m), 2852 (w), 1774 (m), 1742 (s), 1462 (w), 1377 (w), 1336 (w), 1159 (m), 1074 (w), 1035 (m), 986 (m), 882 (m), 857 (w), 697 (w), 600 (w), 510 (w), 412 (m) cm^{-1} . – **MS** (EI, 70 eV, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$)^{*}: m/z (%) = 374 (2) $[\text{M}]^+$, 317 (100) $[\text{M}-\text{Bu}]^+$, 261 (48) $[\text{M}-2 \times \text{Bu}]^+$, 203 (37) $[\text{M}-3 \times \text{Bu}]^+$. – **HRMS** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2^{120}\text{Sn}^+$)^{*}: ber. 374.1268, gef. 374.1266.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[259]

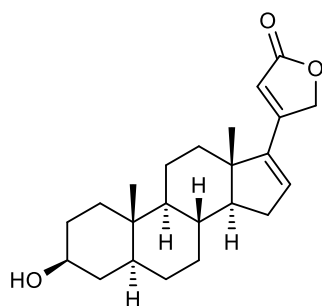
17-Iod-5 α -androst-16-en-3 β -ol (128)^[178]

In einem Rundkolben wurde *epi*-Androsteron (**108**) (4.00 g, 13.8 mmol, 1.00 Äquiv.) unter Argonatmosphäre in absolutiertem Ethanol (50 mL) gelöst, wonach Hydrazin Monohydrat (64%, 9.7 mL, 13.8 g, 275 mmol, 20.0 Äquiv.) und absolutiertes Triethylamin (38.2 mL, 27.9 g, 275 mmol, 20.0 Äquiv.) zugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand in absolutiertem Tetrahydrofuran

(150 mL) und absolutiertem Triethylamin (40 mL) gelöst. Anschließend wurde unter Eisbadkühlung Iod (6.99 g, 27.5 mmol, 2.00 Äquiv., gelöst in absolutiertem Tetrahydrofuran (30 mL)) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (120 mL) und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (200 mL) hinzugegeben wurden. Es wurde mit Ethylacetat (3 × 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (3.67 g, 9.17 mmol, 67%) erhalten werden.

$R_f = 0.08$ (cHex/EtOAc, 5:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.11$ (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H, 16-CH), 3.59 (tt, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H, 3-CH), 2.12 (ddd, $^2J = 15.0$ Hz, $J = 6.4, 3.3$ Hz, 1H, 15-CH₂^a), 1.92 (ddd, $^2J = 15.0$ Hz, $J = 11.3, 1.7$ Hz, 1H, 15-CH₂^b), 1.84 – 1.78 (m, 1H, CH₂), 1.73 – 1.67 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.67 – 1.62 (m, 1H, CH₂), 1.61 – 1.53 (m, 3H, 8-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.49 – 1.23 (m, 6H, 14-CH + 4 verschiedene CH₂), 1.21 – 1.09 (m, 2H, 5-CH + CH₂), 1.03 – 0.92 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.83 (s, 3H, 19-CH₃), 0.74 – 0.68 (m, 1H, 9-CH), 0.72 (s, 3H, 18-CH₃) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 × OH) aufgrund von H/D Austausch in CDCl₃. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.6$ (+, 16-CH), 113.0 (C_q, 17-C), 71.4 (+, 3-CH), 54.9 (+, 9-CH oder 14-CH), 54.8 (+, 9-CH oder 14-CH), 50.2 (C_q, 13-C), 45.2 (+, 5-CH), 38.2 (–, CH₂), 36.9 (–, CH₂), 36.4 (–, CH₂), 35.8 (C_q, 10-C), 34.7 (+, 8-CH), 33.8 (–, 15-CH₂), 31.7 (–, CH₂), 31.6 (–, CH₂), 28.7 (–, CH₂), 21.2 (–, CH₂), 15.4 (+, 18-CH₃), 12.4 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3306 (vw), 2921 (w), 2846 (w), 1574 (vw), 1447 (w), 1369 (w), 1244 (vw), 1231 (vw), 1133 (vw), 1079 (vw), 1039 (w), 988 (w), 949 (vw), 917 (vw), 871 (vw), 850 (vw), 834 (vw), 811 (w), 735 (vw), 705 (vw), 656 (w), 609 (vw), 582 (vw), 562 (vw), 495 (vw) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 100 °C)^{*}, m/z (%): 401 (20) [M+H]⁺, 400 (93) [M]⁺, 385 (88), 274 (100), 273 (71), 255 (26), 161 (27), 149 (30), 148 (35), 147 (23), 107 (26), 94 (28). – **HRMS** ([M]⁺, C₁₉H₂₉O^{127I})^{*}: ber. 400.1258, gef. 400.1259.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[179,260]

3 β -Hydroxy-5 α ,14 α -carda(16,20)-dienolid (129)^[179]

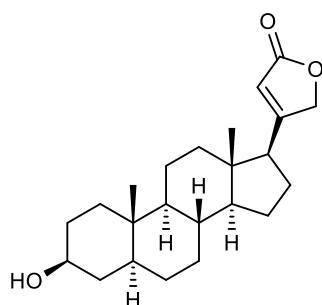
In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden unter Argonatmosphäre 17-Iod-5 α -androstan-16-en-3 β -ol (**128**) (400 mg, 999 μ mol, 1.00 Äquiv.), 4-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanon (**83**) (1.12 g, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.), LiCl (424 mg, 9.99 mmol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (989 mg, 9.99 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) gelöst und mit zwei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Nachfolgend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (231 mg, 200 μ mol, 20.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (1.3 mL, 232 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äquiv.) hinzugefügt und es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (Dichlormethan als Eluent) filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Darauffolgend wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung gewaschen (125 mL) und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 125 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 2:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (255 mg, 716 μ mol, 72%) erhalten werden.

R_f = 0.17 (cHex/EtOAc, 2:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.14 (dd, J = 3.5, 2.1 Hz, 1H, 16-CH), 5.94 (s, 1H, 22-CH), 4.95 (dd, 2J = 16.3 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, 21-CH₂^a), 4.89 (dd, 2J = 16.3, J = 1.6 Hz, 1H, 21-CH₂^b), 3.59 (tt, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H, 3-CH), 2.28 (ddd, J = 17.1, 6.6, 3.5 Hz, 1H, 15-CH₂^a), 2.06 – 1.97 (m 2H, 15-CH₂^b + CH₂), 1.85 – 1.78 (m, 1H, CH₂), 1.73 – 1.63 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.63 – 1.55 (m, 2H, 8-CH + CH₂), 1.52 – 1.35 (m, 4H, 14-CH + 3 verschiedene CH₂), 1.35 – 1.24 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.17 – 1.10 (m, 1H, 5-CH), 1.03 – 0.95 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.92 (s, 3H, 18-CH₃), 0.85 (s, 3H, 19-CH₃), 0.79 – 0.72 (m, 1H, 9-CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D Austausch in CDCl₃. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.8 (C_q, CO), 158.7 (C_q, 20-C), 146.6 (C_q, 17-C), 136.7 (+, 16-CH), 111.5 (+, 22-CH), 71.6 (–, 21-CH₂), 71.3 (+, 3-CH), 56.8 (+, 14-CH), 54.7 (+, 9-CH), 47.4 (C_q, 13-C), 45.1 (+, 5-CH), 38.2 (–, CH₂), 36.9 (–, CH₂), 35.8 (C_q, 10-C), 35.2 (–, CH₂), 33.9 (+, 8-CH), 32.3 (–, 15-CH₂), 31.9 (–, CH₂), 31.6 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 21.3 (–, CH₂), 16.4 (+, 18-CH₃), 12.4 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3453 (vw), 2931 (w), 2848 (w), 1723 (m), 1619 (m), 1437 (w), 1345 (w), 1298 (w), 1253 (w), 1205 (vw), 1179 (w), 1158 (w), 1080 (w), 1035 (m), 973 (w), 901 (w), 833 (w), 812 (m), 705 (w), 662 (vw), 500 (w), 456 (w) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 160 °C)^{*}, m/z (%): 356 (88) [M]⁺,

342 (25), 341 (100) $[M-CH_3]^+$, 324 (22), 323 (91), 229 (16), 176 (32), 161 (26), 107 (22), 69 (17). – **HRMS** ($[M]^+$, $C_{23}H_{32}O_3^+$): ber. 356.2346, gef. 356.2347.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[179]

3 β -Hydroxy-5 α ,14 α -card-20(22)-enolid (125)^[178]



Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Hydroxy-5 α ,14 α -carda(16,20)-dienolid (**129**) (50.0 mg, 140 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (6.0 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 100 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde zehn Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent) und

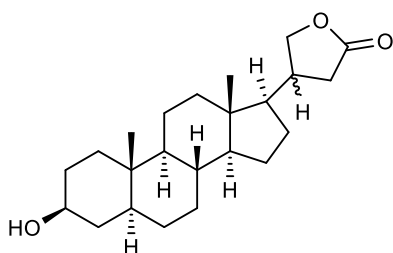
das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wodurch das Produkt als farbloser Feststoff (48.2 mg, 134 μ mol, 96%) erhalten werden konnte. Bei längeren Reaktionszeiten konnte die Bildung von 3 β -Hydroxy-5 α ,14 α ,20-cardanolid (**130**) beobachtet werden, welches ebenfalls als farbloser Feststoff isoliert werden konnte. Eine Zuordnung der beiden C-20-Epimere war nicht möglich, das Verhältnis der Diastereomere konnte durch Integration der Resonanzen der 21-CH₂-Gruppe im ¹H-NMR Spektrum auf 1:0.9 bestimmt werden.

R_f = 0.31 (cHex/EtOAc, 1:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.83 – 5.77 (m, 1H, 22-CH), 4.79 (dd, ² J = 17.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, 21-CH₂^a), 4.66 (dd, ² J = 17.5 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 21-CH₂^b), 3.57 (tt, J = 11.0, 4.8 Hz, 1H, 3-CH), 2.33 (t, J = 9.5 Hz, 1H, 17-CH), 2.00 – 1.92 (m 1H, 16-CH₂^a), 1.83 – 1.64 (m, 6H, 16-CH₂^b + 5 verschiedene CH₂), 1.61 – 1.53 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.44 – 1.32 (m, 2H, 8-CH + CH₂), 1.32 – 1.06 (m, 8H, 5-CH + 14-CH + 5 verschiedene CH₂), 1.01 – 0.85 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.79 (s, 3H, 19-CH₃), 0.67 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.2 Hz, 1H, 9-CH), 0.59 (s, 3H, 18-CH₃) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl₃. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.3 (C_q, CO), 171.6 (C_q, 20-C), 116.0 (+, 22-CH), 73.6 (–, 21-CH₂), 71.2 (+, 3-CH), 56.4 (+, 14-CH), 54.3 (+, 9-CH), 51.0 (+, 17-CH), 44.9 (+, 5-CH), 44.7 (C_q, 13-C), 38.3 (–, CH₂), 38.2 (–, CH₂), 37.1 (–, CH₂), 35.9 (+, 8-CH), 35.6 (C_q, 10-C), 32.0 (–, CH₂), 31.5 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 26.0 (–, 16-CH₂), 24.4 (–, CH₂), 21.1 (–, CH₂), 13.4 (+, 18-CH₃), 12.4 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3441 (vw), 2924 (w), 2837 (w), 1729 (w), 1619 (w), 1449 (vw), 1380 (vw), 1262 (vw), 1165 (vw), 1136 (vw), 1108 (vw), 1079 (vw), 1040 (w), 1009 (w),

953 (vw), 900 (w), 864 (w), 706 (vw), 665 (vw), 591 (vw), 555 (vw), 470 (vw), 451 (vw) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_3^+$): ber. 359.2581, gef. 359.2574.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[178]

3 β -Hydroxy-5 α ,14 α ,20-cardanolid (130)



$R_f = 0.41$ (cHex/EtOAc, 1:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer A, Minoritätsisomer B)*: $\delta = 4.49 - 4.40$ (m, 1H, $21^{\text{B}}\text{-CH}_2^{\text{a}}$) und 4.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, $21^{\text{A}}\text{-CH}_2^{\text{a}}$), 3.90 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, $21^{\text{B}}\text{-CH}_2^{\text{b}}$) und 3.81 (dd, $J = 9.9, 8.8$ Hz, 1H, $21^{\text{A}}\text{-CH}_2^{\text{b}}$), 3.58 (tt, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H, 3-CH), 2.58 (dd, $J = 16.9, 7.9$ Hz, 1H, $22^{\text{A}}\text{-CH}_2^{\text{a}}$), $2.56 - 2.41$ (m, 1H, 20^{A}-CH) und $2.56 - 2.41$ (m, 2H, $20^{\text{B}}\text{-CH} + 22^{\text{B}}\text{-CH}_2^{\text{a}}$), $2.25 - 2.13$ (m, 1H, $22^{\text{A}}\text{-CH}_2^{\text{b}}$) und $2.25 - 2.13$ (m, 1H, $22^{\text{B}}\text{-CH}_2^{\text{b}}$), 1.94 (bs, 1H, OH), $1.83 - 1.75$ (m, 1H, $^{\text{B}}\text{CH}_2^{\text{a}}$) und $1.83 - 1.75$ (m, 1H, CH_2), $1.73 - 1.62$ (m, 1H, $^{\text{A}}\text{CH}_2^{\text{a}}$) und $1.73 - 1.62$ (m, 4H, 4 verschiedene CH_2), $1.60 - 1.48$ (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), $1.44 - 1.21$ (m, 2H, $17^{\text{A}}\text{-CH} + ^{\text{A}}\text{CH}_2^{\text{b}}$) und $1.44 - 1.21$ (m, 2H, $17^{\text{B}}\text{-CH} + ^{\text{B}}\text{CH}_2^{\text{b}}$) und $1.44 - 1.21$ (m, 6H, 8-CH + 4 verschiedene CH_2), $1.21 - 1.05$ (m, 3H, 5-CH + 2 verschiedene CH_2), $1.05 - 0.95$ (m, 2H, 14-CH + CH_2), $0.95 - 0.81$ (m, 1H, CH_2), 0.80 (s, 3H, $19^{\text{A}}\text{-CH}_3$) und 0.80 (s, 3H, $19^{\text{B}}\text{-CH}_3$), 0.67 (s, 3H, $18^{\text{B}}\text{-CH}_3$) und 0.65 (s, 3H, $18^{\text{A}}\text{-CH}_3$), $0.64 - 0.60$ (m, 1H, 9-CH) ppm.

20-Epimer A (Hauptisomer):

– **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 177.7$ (C_q , CO), 73.3 (–, 21-CH_2), 71.4 (+, 3-CH), 55.6 (+, 14-CH), 54.5 (+, 17-CH), 54.5 (+, 9-CH), 44.9 (+, 5-CH), 43.0 (C_q , 13-C), 39.0 (–, CH_2), 38.3 (+, 20-CH), 38.2 (–, CH_2), 37.1 (–, CH_2), 35.6 (C_q , 10-C), 35.5 (+, 8-CH), 34.3 (–, 22-CH_2), 32.2 (–, CH_2), 31.6 (–, CH_2), 28.7 (–, CH_2), 26.3 (–, CH_2), 24.6 (–, CH_2), 21.1 (–, CH_2), 13.1 (+, 18- CH_3), 12.4 (+, 19- CH_3) ppm.

20-Epimer B (Minoritätsisomer):

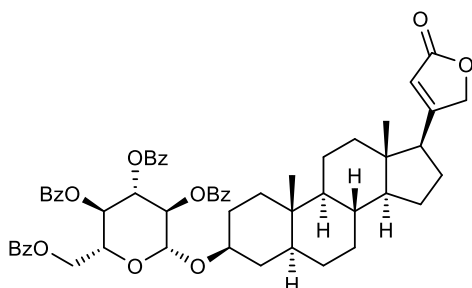
– **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 177.1$ (C_q , CO), 72.9 (–, 21-CH_2), 71.4 (+, 3-CH), 55.8 (+, 14-CH), 54.7 (+, 17-CH), 54.4 (+, 9-CH), 44.9 (+, 5-CH), 42.7 (C_q , 13-C), 39.0 (–, CH_2), 38.8 (+, 20-CH), 38.2 (–, CH_2), 37.1 (–, CH_2), 35.6 (C_q , 10-C), 35.5 (+, 8-CH), 34.5 (–, 22-CH_2), 32.1 (–, CH_2), 31.6 (–, CH_2), 28.7 (–, CH_2), 27.5 (–, CH_2), 24.5 (–, CH_2), 21.1 (–, CH_2), 13.1 (+, 18- CH_3), 12.4 (+, 19- CH_3) ppm.

– **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2918 (vs), 2849 (vs), 1778 (vs), 1468 (m), 1443 (s), 1414 (w), 1380 (m), 1350 (w), 1306 (w), 1264 (w), 1249 (w), 1232 (w), 1173 (vs), 1137 (m), 1108 (m), 1078 (s), 1030 (vs), 1000 (vs), 952 (m), 935 (m), 905 (w), 882 (w), 850 (m), 836 (w), 798 (w), 731 (w), 718 (w), 688 (m), 664 (m), 630 (m), 605 (m), 547 (m), 506 (m), 493 (m), 469 (m), 439 (m) cm^{-1} . – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 361 (31)

$[M+H]^+$, 284 (49), 155 (46), 154 (68), 137 (83), 136 (64), 95 (100). – HRMS ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{37}O_3^+$): ber. 361.2737, gef. 361.2736.

* Die NMR Spektren enthalten eine nicht weiter identifizierbare Verunreinigung.

3 β -(2'',3'',4'',6''-Tetrabenzoyl- β -D-glucopyranosyloxy)-5 α ,14 α -card-20(22)-enolid (131)



Unter Argonatmosphäre wurden in einem ausgeheizten Schlenkkolben 3 β -Hydroxy-5 α ,14 α -card-20(22)-enolid (**125**) (50.0 mg, 140 μ mol, 1.00 Äquiv.), α -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzoylglucopyranosylbromid (**112a**) (230 mg, 349 μ mol, 2.50 Äquiv.), Silbercarbonat auf Celite® (50 wt.%, 212 mg, 384 μ mol, 2.75 Äquiv.) und

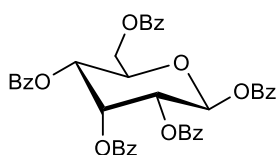
4 Å Molekularsieb (290 mg) in einer Mischung aus absolutiertem Diethylether und absolutiertem Dichlormethan (3:1, 1.7 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 48 Stunden unter Ausschluss von Licht bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (cHex/EtOAc 3:1), wonach das Produkt als farbloser Feststoff (44.8 mg, 47.8 μ mol, 34%) erhalten werden konnte. Die angegebene Ausbeute wurde über quantitative NMR Spektroskopie bestimmt.

R_f = 0.27 (cHex/EtOAc, 2:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 7.57 – 7.46 (m, 3H, 3 \times CH_{Ar}), 7.44 – 7.31 (m, 8H, 8 \times CH_{Ar}), 7.31 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.89 (dd, 3J = 9.6, 9.6 Hz, 1H, 3''-CH), 5.82 (s, 1H, 22-CH), 5.63 (dd, 3J = 9.7, 9.7 Hz, 1H, 4''-CH), 5.49 (dd, 3J = 9.7, 7.9 Hz, 1H, 2''-CH), 4.95 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, 1''-CH), 4.80 (d, 2J = 17.4 Hz, 1H, 21- CH_2^{a}), 4.66 (d, 2J = 17.4 Hz, 1H, 21- CH_2^{b}), 4.61 (dd, 2J = 12.0 Hz, 3J = 3.4 Hz, 1H, 6''- CH_2^{a}), 4.53 (dd, 2J = 12.0 Hz, 3J = 5.9 Hz, 1H, 6''- CH_2^{b}), 4.16 (ddd, 3J = 9.7, 5.9, 3.5 Hz, 1H, 5''-CH), 3.60 (ddt, J = 16.1, 10.8, 4.9 Hz, 1H, 3-CH), 2.33 (t, 3J = 9.4 Hz, 1H, 17-CH), 1.95 (ddt, J = 14.8, 9.1, 4.8 Hz, 1H, 16- CH_2^{a}), 1.91 – 1.83 (m, 1H, CH_2), 1.79 – 1.68 (m, 3H, 16- CH_2^{b} + 2 verschiedene CH_2), 1.64 (dd, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H, CH_2), 1.57 (dd, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H, CH_2), 1.53 – 1.40 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.35 – 1.07 (m, 8H, 8-CH + 14-CH + 5 verschiedene CH_2), 1.03 – 0.93 (m, 1H, 5-CH), 0.91 – 0.77 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 0.68 (s, 3H, 19- CH_3), 0.64 – 0.59 (m, 1H, 9-CH), 0.58 (s, 3H, 18- CH_3) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 174.2 (C_q , 23-CO), 171.4 (C_q , 20-C), 166.2 (C_q , COPh), 166.0 (C_q , COPh), 165.4 (C_q , COPh), 165.2 (C_q , COPh), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.3 (+, CH_{Ar}), 133.2 (+, CH_{Ar}), 133.2 (+, CH_{Ar}), 129.9 (+, 8 \times CH_{Ar}), 129.8 (C_q , C_{Ar}), 129.6 (C_q , C_{Ar}), 129.0 (C_q , C_{Ar}),

128.9 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.4 (+, 6 × CH_{Ar}), 116.1 (+, 22-CH), 100.1 (+, 1''-CH), 79.9 (+, 3-CH), 73.6 (–, 21-CH₂), 73.1 (+, 3''-CH), 72.3 (+, 2''-CH), 72.1 (+, 5''-CH), 70.2 (+, 4''-CH), 63.5 (–, 6''-CH₂), 56.4 (+, 14-CH), 54.3 (+, 9-CH), 51.0 (+, 17-CH), 44.7 (+, 5-CH), 44.6 (C_q, 13-C), 38.3 (–, CH₂), 36.9 (–, CH₂), 35.8 (+, 8-CH), 35.6 (C_q, 10-C), 34.6 (–, CH₂), 31.9 (–, CH₂), 29.4 (–, CH₂), 28.5 (–, CH₂), 26.0 (–, 16-CH₂), 24.4 (–, CH₂), 21.0 (–, CH₂), 13.4 (+, 18-CH₃), 12.3 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2927 (w), 2851 (w), 1781 (w), 1734 (vs), 1723 (vs), 1628 (w), 1601 (w), 1449 (w), 1380 (w), 1370 (w), 1343 (w), 1315 (w), 1281 (s), 1259 (vs), 1177 (m), 1157 (w), 1088 (vs), 1067 (vs), 1026 (vs), 975 (w), 938 (w), 905 (w), 888 (w), 853 (w), 832 (w), 802 (w), 705 (vs), 684 (s), 643 (w), 618 (w), 523 (w), 480 (w), 452 (w), 446 (w), 426 (w), 421 (w), 375 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 937 (26) [M+H]⁺, 663 (17), 647 (27), 579 (9), 530 (16), 441 (42), 219 (17), 147 (24), 133 (41), 105 (100). – HRMS ([M+H]⁺, C₅₇H₆₁O₁₂⁺): ber. 937.4158, gef. 937.4161.

6.2.1.3 Synthese weiterer Ulosylbromide

***β*-D-1,2,3,4,6-Penta-O-benzoylallopyranosid (111b)**



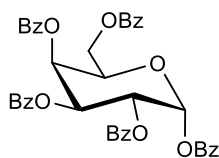
Unter Argonatmosphäre wurden D-Allose (**132a**) (1.70 g, 9.44 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (231 mg, 1.89 mmol, 20.0 mol%) in absolutiertem Dichlormethan (15 mL) und absolutiertem Pyridin (9.1 mL, 8.96 g, 113 mmol, 12.0 Äquiv.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (6.0 mL, 7.30 g, 51.9 mmol, 5.50 Äquiv.) mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit Wasser (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (4.04 g, 5.77 mmol, 61%) erhalten werden.

R_f = 0.29 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 – 8.01 (m, 6H, 6 × CH_{Ar}), 7.89 – 7.81 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.69 – 7.63 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.59 – 7.47 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.47 – 7.39 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.36 – 7.27 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.65 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, 1-CH), 6.34 (dd, ³J = 3.0, 3.0 Hz, 1H, 3-CH), 5.75 (dd, ³J = 8.5, 3.1 Hz, 1H, 2-CH), 5.67 (dd, ³J = 10.1, 3.0 Hz, 1H, 4-CH), 4.80 (ddd, ³J = 10.1, 4.9, 2.6 Hz, 1H, 5-CH), 4.70 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.49 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 165.1 (C_q, CO), 165.0 (C_q,

CO), 164.9 (C_q, CO), 134.0 (+, CH_{Ar}), 133.8 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.3 (+, CH_{Ar}), 130.3 (C_q, C_{Ar}), 130.3 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 8 × CH_{Ar}), 129.7 (C_q, C_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (+, 3 × CH_{Ar}), 128.7 (C_q, C_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 3 × CH_{Ar}), 91.4 (+, 1-CH), 71.9 (+, 5-CH), 69.4 (+, 3-CH), 68.9 (+, 2-CH), 67.2 (+, 4-CH), 63.1 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1722 (m), 1601 (w), 1584 (vw), 1492 (vw), 1451 (w), 1315 (w), 1255 (m), 1177 (w), 1083 (m), 1066 (m), 1024 (m), 999 (w), 934 (w), 852 (w), 804 (vw), 701 (s), 685 (m), 609 (w), 467 (w), 417 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 579 (20) [M–OBz]⁺, 154 (14), 105 (100). – HRMS ([M–OBz]⁺, C₃₄H₂₇O₉⁺): ber. 579.1650, gef. 579.1651.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein, sofern Angaben gemacht wurden.^[261]

α -D-1,2,3,4,6-Penta-O-benzoylgalactopyranosid (**111c**)



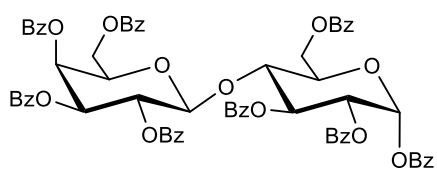
Unter Argonatmosphäre wurden D-Galactose (**132b**) (1.50 g, 8.33 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (203 mg, 1.67 mmol, 20.0 mol%) in absolutiertem Dichlormethan (15 mL) und absolutiertem Pyridin (8.1 mL, 7.90 g, 99.9 mmol, 12.0 Äquiv.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (5.32 mL, 6.44 g, 45.8 mmol, 5.50 Äquiv.) über eine Stunde mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit Wasser (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (4.59 g, 6.55 mmol, 79%) erhalten werden.

R_f = 0.38 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 – 8.10 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.98 – 7.94 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.89 – 7.85 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.84 – 7.80 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.68 – 7.62 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.56 – 7.49 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.48 – 7.44 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.41 – 7.37 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.96 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, 1-CH), 6.19 (dd, ³J = 3.3, 1.4 Hz, 1H, 4-CH), 6.13 (dd, ³J = 10.7, 3.3 Hz, 1H, 3-CH), 6.03 (dd, ³J = 10.7, 3.6 Hz, 1H, 2-CH), 4.84 (ddd, ³J = 6.7, 6.7, 1.4 Hz, 1H, 5-CH), 4.64 (dd, ²J = 11.3 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.43 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (C_q, CO), 165.8 (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.6 (C_q, CO), 164.7 (C_q, CO), 134.1 (+, CH_{Ar}), 133.9 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.4 (+, CH_{Ar}), 130.1

(+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 6 × CH_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, 2 × C_{Ar}), 129.0 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.8 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 90.8 (+, 1-CH), 69.6 (+, 5-CH), 68.7 (+, 3-CH oder 4-CH), 68.6 (+, 3-CH oder 4-CH), 67.8 (+, 2-CH), 62.0 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1720 (vs), 1601 (w), 1584 (w), 1451 (w), 1315 (w), 1244 (vs), 1176 (w), 1156 (w), 1089 (vs), 1065 (vs), 1034 (s), 1020 (vs), 972 (m), 936 (m), 861 (w), 802 (w), 703 (vs), 684 (vs), 616 (w), 567 (w), 501 (w), 456 (w), 424 (w) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₄₁H₃₂O₁₁Na⁺): ber. 723.1837, gef. 723.1832.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[251,262]

2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1'→4)-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosid (**111d**)



Unter Argonatmosphäre wurden D-Lactose (**132c**) (2.04 g, 5.96 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (145 mg, 1.19 mmol, 20.0 mol%) in absolutiertem Pyridin (21.7 mL, 21.2 g, 268 mmol, 45.0 Äquiv.) gelöst und auf 0 °C gekühlt.

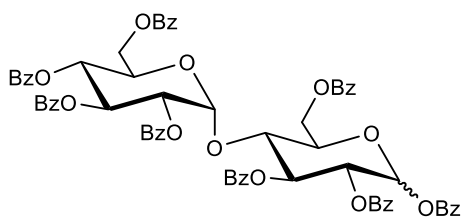
Anschließend wurde Benzoylchlorid (8.3 mL, 10.1 g, 71.5 mmol, 12.0 Äquiv.) mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit Wasser (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl-Lösung (2 × 20 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (7.00 g, 5.96 mmol, quant.) erhalten werden.

R_f = 0.26 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 8.15 – 8.11 (m, 8H, 8 × CH_{Ar}), 8.06 – 8.04 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.04 – 8.02 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.02 – 8.01 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.00 – 7.98 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.98 – 7.97 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.00 – 7.98 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.98 – 7.97 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.92 – 7.86 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.76 – 7.71 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.65 – 7.60 (m, 6H, 6 × CH_{Ar}), 7.51 – 7.46 (m, 8H, 8 × CH_{Ar}), 7.46 – 7.34 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.75 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H, 1-CH), 6.21 (dd, ³J = 10.3, 9.1 Hz, 1H, 3-CH), 5.80 – 5.74 (m, 2H, 2'-CH + 4'-CH), 5.62 (dd, ³J = 10.3, 3.8 Hz, 1H, 2-CH), 5.38 (dd, ³J = 10.3, 3.4 Hz, 1H, 3'-CH), 4.95 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, 1'-CH), 4.59 – 4.53 (m, 2H, 6-CH₂), 4.39 (dd, ³J = 10.1, 9.1 Hz, 1H, 4-CH), 4.30 (dt, ³J = 10.2, 2.6 Hz, 1H, 5-CH), 3.93 – 3.87 (m, 1H, 5'-CH), 3.80 (dd, ²J = 11.3 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, 6'-CH₂^a), 3.73 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, 6'-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 166.0

(C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.6 (C_q, 3 × CO), 165.4 (C_q, CO), 165.0 (C_q, CO), 164.6 (C_q, CO), 134.0 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, 3 × CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.4 (+, CH_{Ar}), 130.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.8 (+, 6 × CH_{Ar}), 129.7 (C_q, C_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.5 (C_q, C_{Ar}), 129.4 (C_q, 3 × C_{Ar}), 129.0 (C_q, 2 × C_{Ar}), 128.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.8 (+, 5 × CH_{Ar}), 128.7 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.4 (+, 2 × CH_{Ar}), 101.3 (+, 1'-CH), 90.0 (+, 1-CH), 75.8 (+, 4-CH), 72.1 (+, 3'-CH), 71.5 (+, 5-CH), 71.3 (+, 5'-CH), 70.5 (+, 3-CH), 70.3 (+, 2-CH), 70.0 (+, 2'-CH), 67.6 (+, 4'-CH), 61.9 (-, 6-CH₂), 61.1 (-, 6'-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1720 (w), 1600 (w), 1583 (vw), 1450 (w), 1315 (w), 1256 (m), 1175 (w), 1090 (m), 1066 (m), 1019 (w), 921 (w), 802 (vw), 703 (m), 532 (vw), 428 (vw) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₆₈H₅₄O₁₉Na⁺): ber. 1197.3151, gef. 1197.3144.

* Die NMR Spektren enthalten Benzoylchlorid als Verunreinigung. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[251]

2',3',4',6'-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-(1'→4)-1,2,3,6-tetra-O-benzoyl- α/β -D-glucopyranosid (111e)



Unter Argonatmosphäre wurden D-Maltose (**132d**) (2.04 g, 5.96 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (145 mg, 1.19 mmol, 20.0 mol%) in absolutiertem Pyridin (21.7 mL, 21.2 g, 268 mmol, 45.0 Äquiv.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (8.3 mL, 10.1 g,

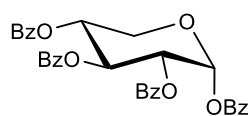
71.5 mmol, 12.0 Äquiv.) mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (300 mL) verdünnt und mit Wasser (300 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (6.43 g, 5.48 mmol, 92%) erhalten werden. Das Verhältnis von α - zu β -Anomer betrug 0.1:1 und wurde durch Integration der Resonanzen der anomeren Protonen im ¹H-NMR Spektrum bestimmt.

R_f = 0.24 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, β -Anomer): δ = 8.08 – 8.02 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.02 – 7.98 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.89 – 7.86 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.85 – 7.82 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.78 – 7.74 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.73 – 7.70 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.56 – 7.50 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.50 – 7.44 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.42 – 7.35 (m, 8H, 8 × CH_{Ar}), 7.33 – 7.26 (m, 6H, 6 × CH_{Ar}), 7.25 – 7.19 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.27

(d, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, 1-CH), 6.11 (dd, $^3J = 10.4$, 9.6 Hz, 1H, 3'-CH), 5.85 (dd, $^3J = 8.6$, 8.6 Hz, 1H, 3-CH), 5.78 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, 1'-CH), 5.70 – 5.57 (m, 2H, 2-CH + 4'-CH), 5.27 (dd, $^3J = 10.5$, 3.9 Hz, 1H, 2'-CH), 4.90 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.78 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, 6-CH₂^b), 4.66 (dd, $^3J = 9.4$, 8.6 Hz, 1H, 4-CH), 4.44 (dt, $^3J = 10.1$, 3.4 Hz, 1H, 5'-CH), 4.42 – 4.35 (m, 2H, 5-CH + 6'-CH₂^a), 4.22 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, 6'-CH₂^b) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃, β-Anomer): δ = 166.2 (C_q, CO), 165.9 (C_q, CO), 165.8 (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.3 (C_q, CO), 165.2 (C_q, CO), 165.0 (C_q, CO), 164.6 (C_q, CO), 133.9 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, 4 × CH_{Ar}), 133.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.3 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.1 (+, 4 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (C_q, 3 × C_{Ar}), 128.7 (C_q, C_{Ar}), 128.7 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (+, 6 × CH_{Ar}), 128.4 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.3 (+, 4 × CH_{Ar}), 96.6 (+, 1'-CH), 92.3 (+, 1-CH), 75.0 (+, 3-CH), 73.7 (+, 5-CH), 72.8 (+, 4-CH), 71.3 (+, 2-CH), 71.1 (+, 2'-CH), 70.0 (+, 3'-CH), 69.3 (+, 5'-CH), 69.2 (+, 4'-CH), 63.3 (–, 6-CH₂), 62.5 (–, 6'-CH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2831 (w), 2556 (w), 1681 (m), 1600 (w), 1582 (w), 1494 (vw), 1452 (m), 1420 (w), 1323 (m), 1266 (m), 1177 (m), 1092 (m), 1067 (m), 1024 (m), 932 (m), 803 (w), 703 (s), 683 (m), 666 (m), 544 (w), 429 (vw) cm⁻¹. – **HRMS** (ESI, [M+Na]⁺, C₆₈H₅₄O₁₉Na⁺): ber. 1197.3151, gef. 1197.3151.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[263]

α-D-1,2,3,4-Tetra-O-benzoylxylopyranosid (111f)



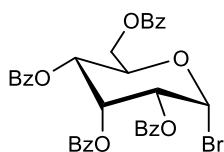
Unter Argonatmosphäre wurden D-Xylose (**132e**) (1.00 g, 6.66 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (163 mg, 1.33 mmol, 20.0 mol%) in absolutiertem Dichlormethan (20 mL) und absolutiertem Pyridin (6.5 mL, 6.32 g, 79.9 mmol, 12.0 Äquiv.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (3.48 mL, 4.21 g, 30.0 mmol, 4.50 Äquiv.) über eine Stunde mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (150 mL) verdünnt und mit Wasser (150 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 10:1 → 5:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (3.30 g, 5.82 mmol, 88%) erhalten werden.

$R_f = 0.36$ (cHex/EtOAc, 3:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 – 8.13 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.02 – 7.98 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.98 – 7.93 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.92 – 7.88 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.68 – 7.62 (m, 1H, CH_{Ar}),

7.58 – 7.51 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.51 – 7.45 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.43 – 7.38 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.38 – 7.29 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.77 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, 1-CH), 6.29 (dd, ³J = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 3-CH), 5.64 (dd, ³J = 10.1, 3.7 Hz, 1H, 2-CH), 5.55 (ddd, ³J = 10.2, 10.2, 5.7 Hz, 1H, 4-CH), 4.31 (dd, ²J = 11.3 Hz, ³J = 5.7 Hz, 1H, 5-CH₂^a), 4.05 (dd, ²J = 10.9 Hz, ³J = 10.9 Hz, 1H, 5-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 164.8 (C_q, CO), 134.0 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.2 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, C_{Ar}), 129.0 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.8 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 6 × CH_{Ar}), 90.4 (+, 1-CH), 70.4 (+, 2-CH), 70.1 (+, 3-CH), 69.6 (+, 4-CH), 61.4 (–, 5-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1723 (vs), 1601 (w), 1584 (vw), 1451 (w), 1315 (w), 1285 (m), 1269 (s), 1245 (vs), 1179 (w), 1166 (m), 1116 (m), 1098 (s), 1085 (vs), 1065 (vs), 1043 (m), 1020 (vs), 1000 (s), 962 (m), 919 (w), 904 (m), 857 (w), 802 (w), 755 (w), 701 (vs), 683 (vs), 615 (w), 578 (w), 511 (w), 493 (w), 421 (vw) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₃₃H₂₆O₉Na⁺): ber. 589.1469, gef. 589.1465.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[251,264]

***α*-D-2,3,4,6-Tetra-O-benzoylalloypyranosylbromid (112b)**



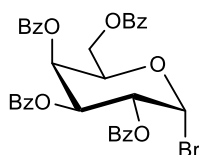
Unter Argonatmosphäre wurde *β*-D-1,2,3,4,6-Penta-O-benzoylalloypyranosid (**111b**) (3.54 g, 5.05 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (15 mL) gelöst. Anschließend wurde Bromwasserstofflösung (33%ig in Essigsäure, 6.3 mL, 8.66 g, 35.3 mmol, 7.00 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauffolgend wurde mit Dichlormethan (150 mL) verdünnt und es wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (150 mL) zugegeben, wobei so lange bei Raumtemperatur gerührt wurde, bis die Gasentwicklung stoppte. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (2.72 g, 4.12 mmol, 82%) erhalten werden.

*R*_f = 0.39 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 – 8.24 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.08 – 8.03 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.97 – 7.92 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.88 – 7.83 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.69 – 7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.61 – 7.49 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.49 – 7.43 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.39 – 7.30 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.81 (d, ³J = 4.7 Hz, 1H, 1-CH), 6.30 (dd, ³J = 3.4, 3.4 Hz, 1H, 3-CH), 5.67 (dd, ³J = 10.6, 3.1 Hz, 1H, 4-CH), 5.52 (dd, ³J = 4.7, 3.6 Hz, 1H, 2-CH), 4.98 (ddd, ³J = 10.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H, 5-CH), 4.73 (dd, ²J = 12.5 Hz,

$^3J = 2.4$ Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.51 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.2$ (C_q, CO), 166.0 (C_q, CO), 164.9 (C_q, CO), 164.8 (C_q, CO), 133.9 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 130.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 4 × CH_{Ar}), 84.0 (+, 1-CH), 68.4 (+, 5-CH), 67.5 (+, 2-CH oder 3-CH), 67.4 (+, 2-CH oder 3-CH), 66.1 (+, 4-CH), 62.3 (–, 6-CH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2925 (w), 2850 (w), 1721 (s), 1601 (w), 1585 (w), 1492 (vw), 1451 (m), 1316 (w), 1257 (s), 1175 (m), 1090 (s), 1067 (s), 1025 (s), 936 (w), 880 (w), 802 (w), 703 (s), 685 (s), 630 (w), 604 (w), 588 (w), 566 (w), 478 (m) cm⁻¹. – **HRMS** (ESI, [M+Na]⁺, C₃₄H₂₇⁷⁹BrO₉Na⁺): ber. 681.0730, gef. 681.0727.

Das Molekül ist literaturbekannt, allerdings wurden keine analytischen Daten angegeben.^[265]

α -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzoylgalactopyranosylbromid (112c)



Unter Argonatmosphäre wurde α -D-1,2,3,4,6-Penta-O-benzoylgalactopyranosid (**111c**) (7.64 g, 10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (30 mL) gelöst. Anschließend wurde Bromwasserstofflösung (33%ig in Essigsäure, 13.6 mL, 18.7 g, 76.3 mmol, 7.00 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für

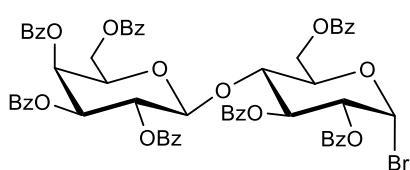
16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauffolgend wurde mit Dichlormethan (200 mL) verdünnt und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (200 mL) zugegeben, wobei so lange bei Raumtemperatur gerührt wurde, bis die Gasentwicklung stoppte. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (4.33 g, 6.56 mmol, 60%) erhalten werden.

$R_f = 0.40$ (cHex/EtOAc, 3:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.09 - 8.06$ (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.03 – 7.99 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.82 – 7.78 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.66 – 7.61 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.52 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.52 – 7.46 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.46 – 7.38 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.98 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, 1-CH), 6.12 (dd, $^3J = 3.4, 1.3$ Hz, 1H, 4-CH), 6.06 (dd, $^3J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H, 3-CH), 5.67 (dd, $^3J = 10.4, 4.0$ Hz, 1H, 2-CH), 4.93 (dd, $^3J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H, 5-CH), 4.64 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.47 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.1$ (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 133.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 133.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (C_q, 2 × C_{Ar}),

128.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.7 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 88.4 (+, 1-CH), 72.0 (+, 5-CH), 69.0 (+, 3-CH), 68.7 (+, 2-CH), 68.2 (+, 4-CH), 61.8 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1720 (vs), 1601 (w), 1584 (w), 1451 (m), 1316 (w), 1245 (vs), 1177 (m), 1086 (vs), 1067 (vs), 1024 (vs), 1004 (m), 936 (w), 857 (w), 802 (w), 704 (vs), 684 (vs), 660 (m), 616 (w), 584 (w), 569 (m), 492 (m), 452 (w) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₃₄H₂₇⁷⁹BrO₉Na⁺): ber. 681.0730, gef. 681.0727.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[251,262]

2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1'→4)-2,3,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-gluco- pyranosyl-bromid (**112d**)



Unter Argonatmosphäre wurde 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1'→4)-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-gluco-
pyranosid (**111d**) (946 mg, 805 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Dichlormethan (7 mL) gelöst. Anschließend wurde

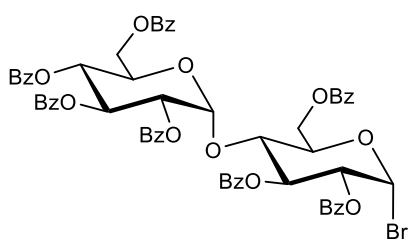
Bromwasserstofflösung (33%ig in Essigsäure, 1.4 mL, 1.97 g, 8.05 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauf folgend wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (20 mL) zugegeben, wobei so lange bei Raumtemperatur gerührt wurde, bis die Gasentwicklung stoppte. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 4:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (642 g, 566 μ mol, 70%) erhalten werden.

R_f = 0.30 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 8.05 – 7.97 (m, 10H, 10 × CH_{Ar}), 7.91 – 7.87 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.76 – 7.71 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.65 – 7.61 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.61 – 7.56 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.56 – 7.51 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.50 – 7.34 (m, 11H, 11 × CH_{Ar}), 7.34 – 7.29 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.24 – 7.17 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.75 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H, 1-CH), 6.15 (dd, ³J = 10.6, 8.5 Hz, 1H, 3-CH), 5.78 – 5.73 (m, 2H, 2'-CH + 4'-CH), 5.42 – 5.39 (m, 1H, 3'-CH), 5.28 – 5.24 (m, 1H, 2-CH), 4.95 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, 1'-CH), 4.62 – 4.57 (m, 2H, 6-CH₂), 4.46 – 4.37 (m, 1H, 5-CH), 4.34 (dd, ³J = 10.2, 9.2 Hz, 1H, 4-CH), 3.95 – 3.90 (m, 1H, 5'-CH), 3.88 – 3.82 (m, 1H, 6'-CH₂^a), 3.77 – 3.72 (m, 1H, 6'-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 165.9 (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.6 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 165.3 (C_q, CO), 164.9 (C_q, CO), 133.9 (+, C_{Ar}H), 133.7 (+, 2 × C_{Ar}H), 133.6 (+, C_{Ar}H), 133.5 (+, 2 × C_{Ar}H), 133.4 (+, C_{Ar}H), 130.2 (+, 2 × C_{Ar}H), 130.1 (+, 2 × C_{Ar}H), 129.9 (+, 4 × C_{Ar}H),

129.8 (+, 7 × C_{Ar}H), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.5 (C_q, 2 × C_{Ar}), 129.0 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (+, 2 × C_{Ar}H), 128.7 (+, 7 × C_{Ar}H), 128.7 (C_q, 2 × C_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (+, 2 × C_{Ar}H), 128.4 (+, 2 × C_{Ar}H), 101.2 (+, 1'-CH), 86.9 (+, 1-CH), 75.0 (+, 4-CH), 73.5 (+, 5-CH), 72.0 (+, 3'-CH), 71.6 (+, 2-CH), 71.5 (+, 5'-CH), 70.7 (+, 3-CH), 70.0 (+, 4'-CH), 67.6 (+, 2'-CH), 61.6 (–, 6-CH₂), 61.2 (–, 6'-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1719 (m), 1601 (w), 1583 (vw), 1450 (w), 1315 (w), 1258 (m), 1176 (w), 1090 (m), 1066 (m), 1024 (m), 908 (w), 802 (vw), 703 (m), 502 (vw) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₆₁H₄₉⁷⁹BrO₁₇Na⁺): ber. 1155.2045, gef. 1155.2042.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[251]

2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-(1'→4)-2,3,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-bromid (**112e**)



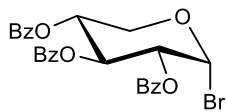
Unter Argonatmosphäre wurde 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-(1'→4)-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- α/β -D-glucopyranosid (**111e**) (5.40 g, 4.59 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Bromwasserstofflösung (33%ig in Essigsäure, 8.2 mL, 11.3 g, 45.9 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauffolgend wurde mit Dichlormethan (200 mL) verdünnt und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (200 mL) zugegeben, wobei so lange bei Raumtemperatur gerührt wurde, bis die Gasentwicklung stoppte. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 250 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (250 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 4:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (3.31 g, 2.92 mmol, 64%) erhalten werden.

R_f = 0.37 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 – 8.09 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.00 – 7.98 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.90 – 7.86 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.75 – 7.71 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.68 – 7.65 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.62 – 7.58 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.56 – 7.50 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.50 – 7.45 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.44 – 7.37 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.37 – 7.27 (m, 7H, 7 × CH_{Ar}), 7.26 – 7.18 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.76 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H, 1-CH), 6.17 (dd, ³J = 9.5, 9.5 Hz, 1H, 3-CH), 6.11 (dd, ³J = 10.5, 9.6 Hz, 1H, 3'-CH), 5.79 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H, 1'-CH), 5.69 (dd, ³J = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 4'-CH), 5.31 – 5.27 (m, 1H, 2'-CH), 5.09 (dd, ³J = 9.9, 3.9 Hz, 1H, 2-CH), 4.92 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.80 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, 6-CH₂^b), 4.68 (ddd, ³J = 9.9, 3.6, 2.1 Hz, 1H, 5-CH), 4.56 (dd, ³J = 9.6, 9.6 Hz, 1H, 4-CH), 4.50 – 4.44 (m, 1H, 5'-CH), 4.46 – 4.42 (m, 1H, 6'-CH₂^a), 4.29 (dd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1H, 6'-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz,

CDCl₃): δ = 166.2 (C_q, CO), 166.0 (C_q, CO), 165.8 (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 165.2 (C_q, CO), 164.8 (C_q, CO), 133.8 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.4 (+, CH_{Ar}), 133.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.2 (+, 4 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.3 (C_q, C_{Ar}), 129.0 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (C_q, 2 × C_{Ar}), 128.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.5 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.4 (C_q, C_{Ar}), 128.3 (+, 4 × CH_{Ar}), 97.1 (+, 1'-CH), 86.6 (+, 1-CH), 73.4 (+, 5-CH), 72.7 (+, 3-CH), 72.6 (+, 4-CH), 72.1 (+, 2-CH), 71.0 (+, 2'-CH), 69.9 (+, 3'-CH), 69.5 (+, 5'-CH), 69.2 (+, 4'-CH), 62.7 (–, 6-CH₂), 62.5 (–, 6'-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1720 (w), 1601 (vw), 1584 (vw), 1450 (w), 1314 (vw), 1259 (w), 1176 (w), 1089 (w), 1066 (w), 1024 (w), 934 (w), 851 (vw), 801 (vw), 702 (m), 578 (vw), 501 (vw) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₆₁H₄₉⁷⁹BrO₁₇Na⁺): ber. 1155.2045, gef. 1155.2049.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein, sofern Angaben gemacht wurden.^[173]

α -D-2,3,4-Tri-O-benzoylxylopyranosylbromid (**112f**)



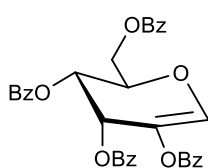
Unter Argonatmosphäre wurde α -D-1,2,3,4-Tetra-O-benzoylxylopyranosid (**111f**) (530 mg, 935 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (45 mL) gelöst. Anschließend wurde Bromwasserstofflösung (33%ig in Essigsäure, 2.1 mL, 2.83 g, 11.5 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Darauf folgend wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und es wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (150 mL) zugegeben, wobei so lange bei Raumtemperatur gerührt wurde, bis die Gasentwicklung stoppte. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (409 mg, 779 μ mol, 83%) erhalten werden.

R_f = 0.65 (cHex/EtOAc, 2:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 – 7.97 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.95 – 7.91 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.58 – 7.52 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.50 – 7.44 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.38 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.36 – 7.31 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.82 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, 1-CH), 6.24 (dd, ³J = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 3-CH), 5.50 (ddd, ³J = 10.8, 9.7, 5.9 Hz, 1H, 4-CH), 5.29 (dd, ³J = 9.9, 4.0 Hz, 1H, 2-CH), 4.36 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, 5-CH₂^a), 4.14 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 11.2 Hz, 1H, 5-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 165.7 (C_q, 2 × CO), 165.5 (C_q, CO), 133.9 (+, CH_{Ar}), 133.8 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, CH_{Ar}), 130.2 (+,

2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.1 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (C_q, C_{Ar}), 128.7 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 88.1 (+, 1-CH), 71.6 (+, 2-CH), 70.2 (+, 3-CH), 69.0 (+, 4-CH), 63.1 (–, 5-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3398 (w), 1720 (m), 1600 (w), 1451 (w), 1315 (w), 1249 (s), 1177 (w), 1091 (m), 1068 (m), 1052 (m), 1028 (m), 935 (m), 855 (w), 804 (vw), 755 (vw), 704 (s), 685 (m), 609 (w), 579 (w), 503 (w), 443 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 527/525 (4/4) [M+H]⁺, 445 (14) [M–Br]⁺, 137 (58), 136 (52), 105 (100). – HRMS ([M+H]⁺, C₂₆H₂₂⁷⁹BrO₇⁺): ber. 525.0549, gef. 525.0547.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[251]

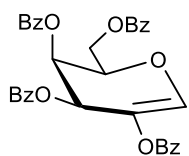
1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-ribo-hex-1-enitol (113b)



Unter Argonatmosphäre wurde α -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzoylallopyranosylbromid (**112b**) (3.40 g, 5.15 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde unter Ausschluss von Licht 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1.0 mL, 1.02 g, 6.70 mmol, 1.30 Äquiv.)

langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (150 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (2 × 150 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (150 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (2.68 g, 4.63 mmol, 90%) erhalten werden.

R_f = 0.41 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 – 8.03 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 8.01 – 7.97 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.87 – 7.82 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.61 – 7.55 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.52 – 7.41 (m, 7H, 7 × CH_{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.04 (s, 1H, 1-CH), 6.31 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, 3-CH), 5.88 (dd, ³J = 11.0, 4.1 Hz, 1H, 4-CH), 4.85 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.73 (ddd, ³J = 11.0, 4.7, 2.3 Hz, 1H, 5-CH), 4.53 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (C_q, CO), 166.0 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 164.7 (C_q, CO), 141.8 (+, 1-CH), 133.8 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.4 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.3 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.7 (C_q, C_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.0 (C_q, 2 × C_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 127.6 (C_q, 2-C), 71.4 (+, 5-CH), 66.6 (+, 4-CH), 65.4 (+, 3-CH), 62.5 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2925 (vw), 1719 (m), 1600 (w), 1491 (vw), 1450 (w), 1315 (w), 1249 (m), 1205 (m), 1156 (m), 1107 (m), 1066 (m), 1021 (m), 936 (w), 889 (w), 801 (w), 703 (s), 595 (w), 512 (vw) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₃₄H₂₆O₉Na⁺): ber. 601.1469, gef. 601.1466.

1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-lyxo-hex-1-enitol (113c)

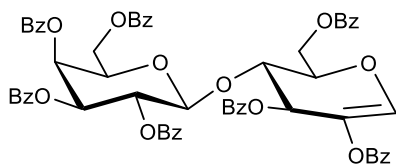
Unter Argonatmosphäre wurde α -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzoylgalacto-pyranosylbromid (**112c**) (870 mg, 1.32 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde unter Ausschluss von Licht 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0.26 mL, 265 mg, 1.71 mmol, 1.30 Äquiv.)

langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (75 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (2 × 75 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (75 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (520 mg, 89.9 μ mol, 68%) erhalten werden.

R_f = 0.35 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 – 8.04 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.04 – 7.98 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.85 – 7.82 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.61 – 7.51 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.49 – 7.36 (m, 7H, 7 × CH_{Ar}), 7.30 – 7.26 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.96 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, 1-CH), 6.39 (dt, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, 3-CH), 6.05 (dd, ³J = 4.8, 2.4 Hz, 1H, 4-CH), 4.91 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.86 – 4.81 (m, 1H, 5-CH), 4.61 (dd, ²J = 11.7 Hz, ⁴J = 4.4 Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (C_q, CO), 165.8 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 139.7 (+, 1-CH), 133.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 133.4 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.2 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.2 (C_q, 2 × C_{Ar}), 128.9 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 6 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 127.8 (C_q, 2-C), 73.8 (+, 5-CH), 65.2 (+, 4-CH), 64.9 (+, 3-CH), 62.3 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1721 (vs), 1601 (w), 1584 (w), 1492 (vw), 1451 (m), 1339 (w), 1315 (w), 1249 (vs), 1166 (vs), 1091 (vs), 1067 (vs), 1023 (vs), 977 (m), 938 (w), 905 (w), 880 (w), 802 (w), 765 (w), 701 (vs), 686 (vs), 616 (w), 598 (w), 476 (w), 432 (w), 408 (w) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₃₄H₂₆O₉Na⁺): ber. 601.1469, gef. 601.1466.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[266,267]

2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1'→4)-1,5-anhydro-2,3,6-tri-*O*-benzoyl-D-arabino-hex-1-enitol (113d)



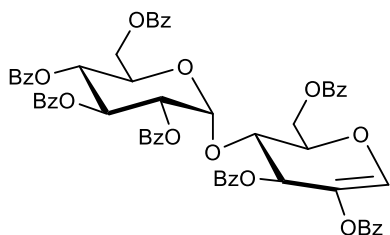
Unter Argonatmosphäre wurde 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1'→4)-2,3,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosylbromid (**112d**) (5.11 g, 4.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (25 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt.

Anschließend wurde unter Ausschluss von Licht 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1.50 mL, 1.53 g, 10.1 mmol, 2.24 Äquiv.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (200 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (2 × 100 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (4.25 g, 4.04 mmol, 90%) erhalten werden.

R_f = 0.23 (cHex/EtOAc, 3:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.97 – 7.93 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.93 – 7.89 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.88 – 7.85 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.78 – 7.74 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.64 – 7.60 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.56 – 7.44 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.44 – 7.33 (m, 7H, 7 × CH_{Ar}), 7.33 – 7.26 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.26 – 7.18 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 6.84 (d, 4J = 0.8 Hz, 1H, 1-CH), 6.31 (dd, 3J = 4.7 Hz, 4J = 0.9 Hz, 1H, 3-CH), 5.89 (dd, 3J = 3.5, 1.1 Hz, 1H, 4'-CH), 5.83 (dd, 3J = 10.4, 8.0 Hz, 1H, 2'-CH), 5.56 (dd, 3J = 10.4, 3.5 Hz, 1H, 3'-CH), 5.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 1'-CH), 4.65 (dd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.59 (dd, 2J = 12.0 Hz, 3J = 5.6 Hz, 1H, 6-CH₂^b), 4.54 (dd, 3J = 6.6, 4.6 Hz, 1H, 4-CH), 4.51 – 4.44 (m, 1H, 5-CH), 4.30 (dd, 2J = 11.1 Hz, 3J = 6.5 Hz, 1H, 6'-CH₂^a), 4.25 – 4.15 (m, 2H, 5'-CH + 6'-CH₂^b) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (C_q, CO), 165.8 (C_q, 2 × CO), 165.6 (C_q, 2 × CO), 165.4 (C_q, CO), 165.2 (C_q, CO), 140.1 (+, 1-CH), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, 3 × CH_{Ar}), 133.4 (+, 2 × CH_{Ar}), 133.1 (+, CH_{Ar}), 130.2 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.8 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.7 (+, 5 × CH_{Ar}), 129.5 (C_q, 2 × C_{Ar}), 129.3 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, 3 × C_{Ar}), 128.8 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 7 × CH_{Ar}), 128.4 (+, 4 × CH_{Ar}), 127.3 (C_q, 2-C), 102.1 (+, 1'-CH), 75.5 (+, 4-CH), 75.0 (+, 5-CH), 71.9 (+, 5'-CH), 71.8 (+, 3'-CH), 70.0 (+, 2'-CH), 68.9 (+, 3-CH), 68.0 (+, 4'-CH), 61.9 (+, 6'-CH₂), 61.5 (–, 6-CH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1719 (w), 1600 (vw), 1450 (vw), 1314 (vw), 1257 (w), 1163 (w), 1090 (w), 1066 (w), 1023 (w), 801 (vw), 703 (m), 431 (vw) cm⁻¹. – **HRMS** (ESI, [M+Na]⁺, C₆₁H₄₈O₁₇Na⁺): ber. 1075.2784, gef. 1075.2788.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein, sofern Angaben gemacht wurden.^[173]

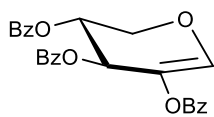
2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-(1'→4)-1,5-anhydro-2,3,6-tri-*O*-benzoyl-D-arabino-hex-1-enitol (113e)



Unter Argonatmosphäre wurde 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-(1'→4)-2,3,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosylbromid (**112e**) (3.54 g, 3.12 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde unter Ausschluss von Licht 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1.0 mL, 1.06 g, 6.97 mmol, 2.23 Äquiv.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (2 × 100 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (2.53 g, 2.40 mmol, 77%) erhalten werden.

R_f = 0.33 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 – 8.02 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.98 – 7.92 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.90 – 7.83 (m, 6H, 6 × CH_{Ar}), 7.81 – 7.77 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.56 – 7.48 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.48 – 7.41 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.40 – 7.25 (m, 14H, 14 × CH_{Ar}), 6.95 (s, 1H, 1-CH), 6.22 (dd, ³ J = 9.9, 9.9 Hz, 1H, 3'-CH), 5.90 (d, ³ J = 3.9 Hz, 1H, 1'-CH), 5.71 (dd, ³ J = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 4'-CH), 5.59 (dd, ³ J = 2.6, 1.2 Hz, 1H, 3-CH), 5.47 (dd, ³ J = 10.2, 3.9 Hz, 1H, 2'-CH), 4.96 – 4.80 (m, 2H, 5-CH + 6-CH₂^a), 4.66 – 4.54 (m, 2H, 5'-CH + 6'-CH₂^a), 4.53 – 4.41 (m, 3H, 4-CH + 6-CH₂^b + 6'-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (C_q, CO), 166.1 (C_q, CO), 165.9 (C_q, CO), 165.8 (C_q, CO), 165.6 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 165.2 (C_q, CO), 139.7 (+, 1-CH), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 133.4 (+, CH_{Ar}), 133.3 (+, 3 × CH_{Ar}), 130.2 (+, 4 × CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.7 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.7 (C_q, C_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 129.2 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, 2 × C_{Ar}), 129.0 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.5 (+, 6 × CH_{Ar}), 128.4 (+, 4 × CH_{Ar}), 126.4 (C_q, 2-C), 96.4 (+, 1'-CH), 74.3 (+, 5-CH), 72.8 (+, 4-CH), 71.4 (+, 2'-CH), 70.5 (+, 3'-CH), 69.6 (+, 4'-CH), 69.0 (+, 5'-CH), 66.5 (+, 3-CH), 63.2 (+, 6'-CH₂), 61.4 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1719 (w), 1600 (vw), 1450 (w), 1314 (vw), 1258 (w), 1157 (w), 1089 (w), 1066 (w), 1023 (w), 851 (vw), 802 (vw), 703 (m), 480 (vw) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Na]⁺, C₆₁H₄₈O₁₇Na⁺): ber. 1075.2784, gef. 1075.2784.

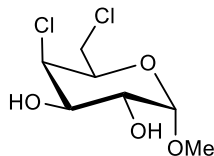
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein, sofern Angaben gemacht wurden.^[173]

1,5-Anhydro-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-*D*-threo-pent-1-enitol (113f)

Unter Argonatmosphäre wurde α -*D*-2,3,4-Tri-*O*-benzoylxylopyranosylbromid (**112f**) (347 mg, 661 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde unter Ausschluss von Licht 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (130 μ L, 130 mg, 854 μ mol, 1.29 Äquiv.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (75 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (2 \times 75 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (91.7 mg, 206 μ mol, 31%) erhalten werden.

R_f = 0.45 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 – 8.13 (m, 2H, 2 \times CH_{Ar}), 8.08 – 8.04 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.64 – 7.54 (m, 3H, 3 \times CH_{Ar}), 7.51 – 7.41 (m, 6H, 6 \times CH_{Ar}), 7.06 (s, 1H, 1-CH), 5.90 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 5.43 (td, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H, 4-CH), 4.51 (ddd, ² J = 12.5 Hz, J = 2.5, 1.7 Hz, 1H, 5-CH₂^a), 4.23 (dd, ² J = 12.5 Hz, ³ J = 1.5 Hz, 1H, 5-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 165.6 (C_q, CO), 165.5 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 142.1 (+, 1-CH), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, 2 \times CH_{Ar}), 130.3 (+, 2 \times CH_{Ar}), 130.2 (+, 2 \times CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 \times CH_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 129.3 (C_q, C_{Ar}), 128.7 (+, 2 \times CH_{Ar}), 128.6 (+, 4 \times CH_{Ar}), 127.7 (C_q, 2-C), 68.0 (+, 4-CH), 65.4 (+, 3-CH), 64.0 (–, 5-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1727 (m), 1712 (m), 1677 (w), 1599 (w), 1451 (m), 1308 (w), 1242 (s), 1203 (l), 1156 (m), 1089 (m), 1067 (m), 1025 (m), 1004 (m), 955 (m), 922 (m), 867 (m), 703 (s), 619 (w), 560 (w), 478 (w), 412 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 445 (6z) [M+H]⁺, 323 (25) [M–OBz]⁺, 137 (37), 136 (38), 107 (14), 105 (100). – HRMS ([M+H]⁺, C₂₆H₂₁O₇⁺): ber. 445.1287, gef. 445.1286.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[268]

4,6-Dichlor-4,6-dideoxy- α -*D*-methyl-galactopyranosid (133)^[195]

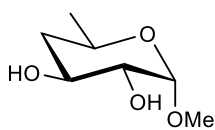
Zu einer Suspension aus Methyl- α -*D*-glucopyranosid (**110**) (10.0 g, 51.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in Pyridin (44 mL, 43.2 g, 546 mmol, 10.6 Äquiv.) und Chloroform (100 mL) wurde unter starkem Rühren bei –40 °C Sulfurylchlorid (26 mL, 43.4 g, 322 mmol, 6.25 Äquiv.) tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei –40 °C gerührt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Chloroform (100 mL) verdünnt und mit

10%iger wässriger H₂SO₄-Lösung (150 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (150 mL), Wasser (150 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Methanol (150 mL) gelöst, wonach Natriumiodid (11.2 g, 74.9 mmol, 1.46 Äquiv.) gelöst in einer Mischung aus Methanol und Wasser (1:1, 20 mL) langsam zugetropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit NaHCO₃ neutralisiert. Das im Reaktionsgemisch vorhandene Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt und die verbleibende wässrige Phase wurde mit heißem Chloroform (3 × 50 mL) und heißem Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde aus einer Mischung aus Ethylacetat/*n*-Hexan umkristallisiert, wonach das Produkt als beigefarbener Feststoff (6.57 g, 28.4 mmol, 55%) erhalten werden konnte.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.85 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H, 1-CH), 4.53 (dd, ³J = 3.6, 1.4 Hz, 1H, 4-CH), 4.19 – 4.09 (m, 1H, 5-CH), 3.99 (ddd, J = 10.1, 6.7, 3.6 Hz, 1H, 3-CH), 3.84 (td, ³J = 9.5, 3.9 Hz, 1H, 2-CH), 3.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H, 6-CH₂), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 2.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H, OH), 2.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H, OH) ppm. – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)*: δ = 99.6 (+, 1-CH), 70.1 (+, CH), 69.9 (+, CH), 69.5 (+, CH), 62.7 (+, CH), 56.0 (+, OCH₃), 43.0 (–, 6-CH₂) ppm.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[269]

Methyl-4,6-dideoxy- α -D-xylohexopyranosid (**134**)^[178]



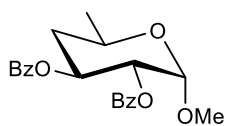
Unter Argonatmosphäre wurde 4,6-Dichlor-4,6-dideoxy- α -D-methyl-galactopyranosid (**133**) (2.00 g, 8.66 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Toluol (25 mL) gelöst, wonach Tributylzinnhydrid (4.6 mL, 5.04 g, 17.3 mmol, 2.00 Äquiv.) zugetropft und eine Spatelspitze AIBN hinzugefügt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei 120 °C erhitzt und anschließend leicht abgekühlt, bevor erneut Tributylzinnhydrid (4.6 mL, 5.04 g, 17.3 mmol, 2.00 Äquiv.) und eine Spatelspitze AIBN hinzugefügt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde wiederum 24 Stunden bei 120 °C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Acetonitril (50 mL) aufgenommen und mit *n*-Hexan (2 × 100 mL) gewaschen. Das Acetonitril wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff wurde in Wasser (50 mL) gelöst und mit Diethylether

(3 × 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter vermindertem Druck konzentriert, wodurch das Produkt als beigefarbener Feststoff (787 mg, 4.85 mmol, 56%) erhalten werden konnte.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.74 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H, 1-CH), 3.89 (dq, J = 12.5, 6.3, 2.2 Hz, 1H, 5-CH), 3.81 (ddd, ³J = 11.5, 9.3, 5.0 Hz, 1H, 3-CH), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.39 – 3.34 (m, 1H, 2-CH), 2.51 (bs, 1H, OH), 2.12 (bs, 1H, OH), 1.98 (ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 5.0, 2.2 Hz, 1H, 4-CH₂^a), 1.36 (ddd, ²J = 13.0, ³J = 11.5, 11.5 Hz, 1H, 4-CH₂^b), 1.21 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, 6-CH₃) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 100.0 (+, 1-CH), 74.5 (+, 2-CH), 68.8 (+, 3-CH), 64.2 (+, 5-CH), 55.3 (+, OCH₃), 40.0 (–, 4-CH₂), 20.9 (+, 6-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3486 (w), 3445 (w), 2984 (vw), 2929 (vw), 2837 (vw), 1478 (vw), 1449 (w), 1414 (vw), 1366 (w), 1340 (w), 1254 (w), 1205 (w), 1185 (w), 1119 (w), 1096 (m), 1080 (m), 1041 (m), 1026 (m), 978 (m), 921 (m), 846 (w), 793 (w), 726 (w), 666 (w), 561 (m), 519 (w), 415 (w) cm⁻¹. – **MS** (FAB, 3-NBA)^{*}, m/z (%): 185 (37) [M+Na]⁺, 137 (51), 136 (50), 131 (100) [M–OCH₃]⁺. – **HRMS** ([M+Na]⁺, C₇H₁₄O₄Na⁺)^{*}: ber. 185.0784, gef. 185.0786.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[269]

Methyl-2,3-di-O-benzoyl-4,6-didesoxy- α -D-xylohexopyranosid (**111g**)^[178]



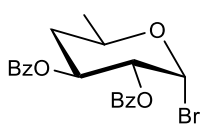
Unter Argonatmosphäre wurden Methyl-4,6-dideoxy- α -D-xylohexopyranosid (**134**) (100 mg, 617 μ mol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (15.1 mg, 123 μ mol, 20.0 mol%) in absolutiertem Dichlormethan (3.0 mL) und absolutiertem Pyridin (400 μ L, 39.0 mg, 4.93 mmol, 8.00 Äquiv.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (180 μ L, 217 mg, 1.54 mmol, 2.50 Äquiv.) mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (*n*-Hexan/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als gelbliches Öl (181 mg, 489 μ mol, 79%) erhalten werden.

R_f = 0.47 (cHex/EtOAc, 3:1). – **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 8.05 – 7.97 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.99 – 7.92 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.58 – 7.45 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.42 – 7.32 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 5.70 (ddd, ³J = 11.2, 10.3, 5.2 Hz, 1H, 3-CH), 5.25 (dd, ³J = 10.2, 3.6 Hz, 1H, 2-CH), 5.08 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, 1-CH), 4.13 (ddt,

$^3J = 12.9, 6.8, 3.4$ Hz, 1H, 5-CH), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 2.37 (ddd, $J = 12.7, 5.3, 2.3$ Hz, 1H, 4-CH₂^a), 1.72 – 1.61 (m, 1H, 4-CH₂^b), 1.28 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, 6-CH₃) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃)^{*,**}: $\delta = 166.3$ (C_q, CO), 166.0 (C_q, CO), 133.3 (+, CH_{Ar}), 133.2 (+, CH_{Ar}), 130.0 (C_q, C_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.7 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (+, 4 × CH_{Ar}), 98.0 (+, 1-CH), 73.0 (+, 2-CH), 68.9 (+, 3-CH), 63.3 (+, 5-CH), 55.4 (+, OCH₃), 38.5 (–, 4-CH₂), 20.8 (+, 6-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{**} = 2931 (w), 1788 (vw), 1715 (s), 1601 (w), 1584 (w), 1450 (m), 1314 (w), 1276 (s), 1214 (m), 1193 (w), 1176 (m), 1104 (s), 1069 (s), 1046 (s), 1028 (s), 994 (m), 931 (m), 880 (w), 797 (w), 707 (s), 596 (vw), 506 (w), 456 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA)^{**}, m/z (%): 371 (7) [M+H]⁺, 339 (25), 217 (55), 105 (100). – HRMS ([M+H]⁺, C₂₁H₂₃O₆)^{**}: ber. 371.1489, gef. 371.1487.

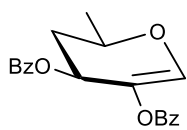
* Die NMR Spektren enthalten Benzoylchlorid als Verunreinigung. ** Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Das Molekül ist literaturbekannt, allerdings wurden keine analytischen Daten angegeben.

2,3-Di-O-benzoyl-4,6-didesoxy- α -D-xylohexopyranosylbromid (**112g**)



Unter Argonatmosphäre wurde Methyl-2,3-di-O-benzoyl-4,6-dideoxy- α -D-xylohexopyranosid (**111g**) (515 mg, 1.39 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Bromwasserstofflösung (33%ig in Essigsäure, 1.7 mL, 2.38 g, 9.73 mmol, 7.00 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 5.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauffolgend wurde mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und es wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (50 mL) zugegeben, wobei so lange bei Raumtemperatur gerührt wurde, bis die Gasentwicklung stoppte. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff erhalten (560 mg, 1.34 mmol, 96%) und ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

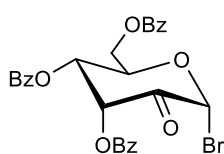
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.06 - 7.99$ (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 8.00 – 7.93 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.58 – 7.48 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.40 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.79 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, 1-CH), 5.79 (ddd, $^3J = 11.4, 9.8, 5.1$ Hz, 1H, 3-CH), 5.25 (dd, $^3J = 9.8, 3.9$ Hz, 1H, 2-CH), 4.51 – 4.39 (m, 1H, 5-CH), 2.49 (ddd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 5.1, 2.3$ Hz, 1H, 4-CH₂^a), 1.79 (ddd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H, 4-CH₂^b), 1.36 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, 6-CH₃) ppm.

1,5-Anhydro-2,3-di-*O*-benzoyl-4,6-didesoxy- α -D-threo-hex-1-enitol (113g**)^[178]**

Unter Argonatmosphäre wurde 2,3-Di-*O*-benzoyl-4,6-dideoxy- α -D-xylohexopyranosylbromid (**112g**) (1.51 g, 3.59 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde unter Ausschluss von Licht 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0.70 mL, 771 mg, 4.67 mmol, 1.30 Äquiv.) langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (75 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (2 × 75 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (75 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 7:1) konnte das Produkt als farbloses Öl (169 mg, 499 μ mol, 14%) erhalten werden.

R_f = 0.72 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 – 8.00 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.98 – 7.95 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.56 – 7.50 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.42 – 7.36 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 6.79 (s, 1H, 1-CH), 6.00 (t, ³J = 6.9 Hz, 1H, 3-CH), 4.42 (ddd, ³J = 9.2, 6.4, 2.8 Hz, 1H, 5-CH), 2.57 (ddd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.8, 2.8 Hz, 1H, 4-CH₂^a), 2.06 (ddd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 9.2, 7.1 Hz, 1H, 4-CH₂^b), 1.46 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, 6-CH₃) ppm. – ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)*: δ = 166.3 (C_q, CO), 165.7 (C_q, CO), 140.8 (+, 1-CH), 133.5 (+, CH_{Ar}), 133.2 (+, CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (C_q, C_{Ar}), 129.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 129.0 (C_q, 2-C), 128.5 (+, 4 × CH_{Ar}), 71.4 (+, 5-CH), 65.5 (+, 3-CH), 34.9 (–, 4-CH₂), 20.0 (+, 6-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)* = 2976 (vw), 1717 (s), 1681 (m), 1600 (w), 1583 (w), 1491 (vw), 1450 (m), 1384 (w), 1344 (w), 1313 (w), 1260 (s), 1146 (s), 1107 (m), 1059 (m), 1023 (m), 974 (w), 846 (w), 803 (w), 705 (s), 670 (w), 617 (w), 481 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA)*, m/z (%): 338 (16) [M]⁺, 218 (16), 217 (95), 154 (15), 105 (100). – HRMS ([M]⁺, C₂₀H₁₈O₅⁺)*: ber. 338.1149, gef. 338.1147.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen.

3,4,6-Tri-*O*-benzoyl- α -D-ribo-hexopyranos-2-ulosylbromid (106b**)**

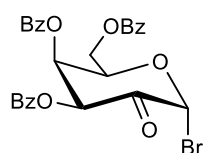
Unter Argonatmosphäre wurde 1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-ribo-hex-1-enitol (**113b**) (600 mg, 1.04 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (6 mL) gelöst. Anschließend wurden 3 Å Molekularsieb und absolutiertes Methanol (51 μ L, 39.7 mg, 1.24 mmol, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *N*-Bromsuccinimid

(222 mg, 1.24 mmol, 1.20 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben wurde. Anschließend wurde weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde nachfolgend gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, bevor über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Refluxieren in Diethylether gelöst, wonach *n*-Hexan bis zu einer leichten Trübung hinzugegeben wurde. Das Produkt wurde bei -20 °C ausgefällt und konnte als farbloser Feststoff (288 mg, 520 μmol , 50%)* erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)*: δ = 8.16 – 8.10 (m, 4H, $4 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 8.07 – 8.03 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.03 – 7.99 (m, 2H, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 7.52 – 7.46 (m, 5H, $5 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 7.44 – 7.37 (m, 3H, $3 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 6.81 (s, 1H, 1-CH), 6.39 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, 3-CH), 6.04 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H, 4-CH), 4.95 – 4.82 (m, 2H, 6- CH_2), 4.80 – 4.77 (m, 1H, 5-CH) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3)*: δ = 194.1 (C_q , 2-C), 166.2 (C_q , CO), 165.7 (C_q , CO), 165.0 (C_q , CO), 134.1 (+, CH_{Ar}), 134.0 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, CH_{Ar}), 130.3 (+, $4 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 130.0 (+, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 129.7 (C_q , C_{Ar}), 129.2 (C_q , C_{Ar}), 128.9 (+, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.8 (+, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.7 (+, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.7 (C_q , C_{Ar}), 80.4 (+, 1-CH), 76.6 (+, 5-CH), 72.2 (+, 3-CH), 70.2 (+, 4-CH), 64.4 (–, 6- CH_2) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1771 (w), 1717 (vs), 1601 (w), 1584 (w), 1492 (vw), 1451 (m), 1378 (w), 1315 (w), 1244 (vs), 1177 (s), 1089 (vs), 1067 (vs), 1024 (vs), 1000 (m), 938 (w), 898 (w), 878 (w), 850 (w), 802 (w), 764 (w), 703 (vs), 684 (vs), 626 (m), 577 (w), 521 (w), 487 (m), 465 (m), 432 (w), 408 (m) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_8^{79}\text{Br}^+$): ber. 553.0493, gef. 553.0488.

* Die Verbindung wurde verunreinigt erhalten. Die NMR Spektren enthalten Methylbenzoat, *n*-Hexan und Verunreinigungen, die nicht weiter identifiziert werden konnten.

3,4,6-Tri-*O*-benzoyl- α -D-lyxo-hexopyranos-2-ulosylbromid (**106c**)



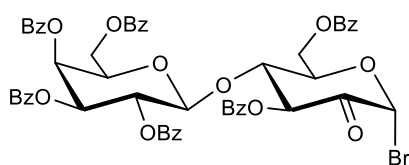
Unter Argonatmosphäre wurde 1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-lyxo-hex-1-enitol (**113c**) (1.00 g, 1.73 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst. Anschließend wurden 3 Å Molekularsieb und absolutiertes Methanol (84 μL , 66.4 mg, 2.07 mmol, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *N*-Bromsuccinimid (369 mg, 2.07 mmol, 1.20 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben wurde. Anschließend wurde weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde nachfolgend gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan

(3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, bevor über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde in *n*-Hexan refluxiert und nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das *n*-Hexan abdekantiert. Das Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet und konnte als farbloser Feststoff (785 mg, 1.42 mmol, 82%)* erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)*: δ = 8.05 – 7.99 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.93 – 7.88 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.60 – 7.55 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.55 – 7.50 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.50 – 7.41 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 7.36 – 7.32 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.62 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, 3-CH), 6.60 (s, 1H, 1-CH), 6.31 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H, 4-CH), 5.13 (dd, ³J = 6.4, 6.4 Hz, 1H, 5-CH), 4.65 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.50 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1H, 6-CH₂^b) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)*: δ = 189.2 (C_q, 2-C), 166.0 (C_q, CO), 165.3 (C_q, CO), 164.9 (C_q, CO), 134.2 (+, CH_{Ar}), 133.9 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 130.2 (+, 4 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.2 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (C_q, C_{Ar}), 84.2 (+, 1-CH), 72.4 (+, 5-CH), 71.3 (+, 4-CH), 70.3 (+, 3-CH), 61.5 (–, 6-CH₂) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1758 (w), 1718 (vs), 1601 (w), 1584 (w), 1492 (vw), 1451 (m), 1361 (vw), 1347 (vw), 1315 (w), 1245 (vs), 1197 (m), 1176 (s), 1084 (vs), 1067 (vs), 1023 (vs), 938 (w), 894 (w), 853 (w), 802 (w), 703 (vs), 684 (vs), 653 (m), 615 (s), 574 (w), 507 (w), 492 (w), 419 (w), 402 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 555/553 (2/2) [M+H]⁺, 137 (10), 106 (10), 105 (100). – HRMS ([M+H]⁺, C₂₇H₂₂O₈⁷⁹Br⁺): ber. 553.0493, gef. 553.0491.

* Die Verbindung wurde verunreinigt erhalten. Die NMR Spektren enthalten Methylbenzoat, Dichlormethan und Verunreinigungen, die nicht weiter identifiziert werden konnten.

2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl-β-D-galactopyranosyl-(1'→4)-3,6-di-*O*-benzoyl-α-D-arabino-hexopyranos-2-ulosylbromid (106d)



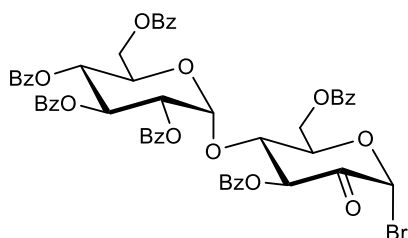
Unter Argonatmosphäre wurde 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl-β-D-galactopyranosyl-(1'→4)-1,5-anhydro-2,3,6-tri-*O*-benzoyl-D-arabino-hex-1-enitol (**113d**) (1.50 g, 1.42 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (15 mL) gelöst. Anschließend wurden 3 Å Molekularsieb und absolutiertes Methanol (69 µL, 54.8 mg, 1.71 mmol, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *N*-Bromsuccinimid (304 mg, 1.71 mmol, 1.20 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben wurde. Anschließend wurde weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde

nachfolgend gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, bevor über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde in *n*-Hexan refluxiert und nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das *n*-Hexan abdekantiert. Das Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet und konnte als farbloser Feststoff (1.39 g, 1.35 mmol, 95%)* erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)*: δ = 8.19 – 8.15 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.98 – 7.89 (m, 8H, 8 × CH_{Ar}), 7.74 – 7.70 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.63 – 7.59 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.53 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.49 – 7.37 (m, 9H, 9 × CH_{Ar}), 7.37 – 7.31 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.31 – 7.27 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.25 – 7.19 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.42 (s, 1H, 1-CH), 6.34 (d, ³J = 9.6 Hz, 1H, 3-CH), 5.81 (dd, ³J = 3.4, 1.1 Hz, 1H, 4¹-CH), 5.78 (dd, ³J = 10.3, 7.9 Hz, 1H, 2¹-CH), 5.45 (dd, ³J = 10.4, 3.4 Hz, 1H, 3¹-CH), 5.00 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, 1¹-CH), 4.78 – 4.71 (m, 1H, 6-CH₂^a), 4.66 (dd, ³J = 9.9, 9.9 Hz, 1H, 4-CH), 4.59 (ddd, ³J = 10.0, 3.7, 1.8 Hz, 1H, 5-CH), 4.52 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1H, 6-CH₂^b), 4.03 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 2H, 6¹-CH₂), 3.96 – 3.93 (m, 1H, 5¹-CH) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃)*: δ = 189.3 (C_q, 2-C), 165.7 (C_q, CO), 165.6 (C_q, 2 × CO), 165.4 (C_q, CO), 165.1 (C_q, CO), 165.0 (C_q, CO), 134.0 (+, CH_{Ar}), 133.8 (+, CH_{Ar}), 133.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 133.5 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.1 (+, 4 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 6 × CH_{Ar}), 129.7 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.4 (C_q, C_{Ar}), 129.2 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (C_q, 2 × C_{Ar}), 128.8 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.7 (+, 6 × CH_{Ar}), 128.6 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (C_q, C_{Ar}), 128.4 (+, 2 × CH_{Ar}), 101.0 (+, 1¹-CH), 83.3 (+, 1-CH), 75.3 (+, 4-CH), 73.9 (+, 3-CH), 73.6 (+, 5-CH), 71.8 (+, 5¹-CH), 71.7 (+, 3¹-CH), 69.9 (+, 2¹-CH), 67.6 (+, 4¹-CH), 61.3 (–, 6-CH₂), 61.3 (–, 6¹-CH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1721 (vs), 1601 (w), 1584 (w), 1451 (w), 1315 (w), 1251 (vs), 1176 (m), 1086 (vs), 1065 (vs), 1024 (vs), 1001 (m), 935 (w), 911 (w), 873 (w), 851 (w), 802 (w), 704 (vs), 684 (vs), 633 (m), 616 (m), 567 (w), 486 (w), 443 (w), 425 (w), 382 (w) cm⁻¹. – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 1027 (0.1) [M+H]⁺, 579 (17), 154 (13), 137 (12), 136 (10), 106 (10), 105 (100). – **HRMS** ([M+H]⁺, C₅₄H₄₄O₁₆⁷⁹Br⁺): ber. 1027.1807, gef. 1027.1810.

* Die Verbindung wurde verunreinigt erhalten. Die NMR Spektren enthalten *n*-Hexan, Methylbenzoat und Verunreinigungen, die nicht weiter identifiziert werden konnten. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein, sofern Angaben gemacht wurden.^[173]

2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-(1'→4)-3,6-di-*O*-benzoyl- α -D-arabino-hexopyranos-2-ulosylbromid (106e)



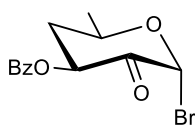
Unter Argonatmosphäre wurde 2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-(1'→4)-1,5-anhydro-2,3,6-tri-*O*-benzoyl-D-arabino-hex-1-enitol (**113e**) (500 mg, 475 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (7 mL) gelöst. Anschließend wurden 3 Å Molekularsieb und absolutiertes Methanol (23 μ L, 18.3 mg, 570 μ mol, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *N*-Bromsuccinimid (101 mg, 570 μ mol, 1.20 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben wurde. Anschließend wurde weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde nachfolgend gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, bevor über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Refluxieren in Diethylether gelöst und anschließend bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt konnte als farbloser Feststoff (407 mg, 396 μ mol, 83%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)*: δ = 8.08 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.98 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.87 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.76 (t, *J* = 8.9 Hz, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.63 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.62 – 7.51 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 7.50 – 7.43 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.41 – 7.31 (m, 8H, 8 × CH_{Ar}), 7.30 – 7.20 (m, 3H, 3 × CH_{Ar}), 6.39 (s, 1H, 1-CH), 6.23 (d, ³*J* = 9.7 Hz, 1H, 3-CH), 6.12 (dd, ³*J* = 10.1, 10.1 Hz, 1H, 3'-CH), 5.82 (d, ³*J* = 3.9 Hz, 1H, 1'-CH), 5.72 (dd, ³*J* = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 4'-CH), 5.38 (dd, ³*J* = 10.5, 3.9 Hz, 1H, 2'-CH), 4.98 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H, 6-CH₂^a), 4.89 – 4.84 (m, 1H, 5-CH), 4.80 (dd, ²*J* = 12.4 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, 1H, 6-CH₂^b), 4.68 (dd, ³*J* = 9.8, 9.8 Hz, 1H, 4-CH), 4.54 – 4.42 (m, 2H, 5'-CH + 6'-CH₂^a), 4.31 (dd, ²*J* = 12.2 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1H, 6'-CH₂^b) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃)*: δ = 188.5 (C_q, 2-C), 166.1 (C_q, CO), 166.0 (C_q, CO), 165.9 (C_q, CO), 165.4 (C_q, CO), 165.2 (C_q, CO), 164.4 (C_q, CO), 133.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 133.7 (+, CH_{Ar}), 133.6 (+, CH_{Ar}), 133.3 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.0 (+, 8 × CH_{Ar}), 129.9 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 129.6 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (+, 2 × CH_{Ar}), 128.8 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (+, 6 × CH_{Ar}), 128.4 (+, 4 × CH_{Ar}), 128.1 (C_q, 2 × C_{Ar}), 97.4 (+, 1'-CH), 82.7 (+, 1-CH), 76.2 (+, 3-CH), 74.2 (+, 4-CH), 73.4 (+, 5-CH), 70.7 (+, 2'-CH), 69.8 (+, 3'-CH), 69.8 (+, 5'-CH), 69.1 (+, 4'-CH), 62.4 (–, 6'-CH₂), 62.3 (–, 6-CH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1720 (vs), 1706 (s), 1601 (w), 1584 (w), 1451 (w), 1346 (w), 1316 (w), 1266 (vs), 1251 (vs), 1203 (w), 1176 (m), 1128 (m), 1089 (vs), 1067 (vs), 1035 (s), 1026 (vs), 979 (m), 925 (w), 915 (w), 895 (w), 850 (w), 802 (w), 732 (w), 703 (vs), 684 (s), 633 (m), 603 (w), 562 (w), 524 (w), 492 (m), 467 (w), 429 (w), 405 (m), 380 (w) cm⁻¹. – **MS** (FAB, 3-NBA), *m/z* (%):

1029/1027 (1/1) $[M+H]^+$, 579 (16), 155 (8), 154 (29), 106 (10), 105 (100). – **HRMS** ($[M+H]^+$, $C_{54}H_{44}O_{16}^{79}Br^+$): ber. 1027.1807, gef. 1027.1804.

* Die NMR Spektren enthalten Spuren an Methylbenzoat, Diethylether und *n*-Hexan.

3-*O*-Benzoyl-4,6-didesoxy- α -D-*threo*-hexopyranos-2-ulosylbromid (106g)

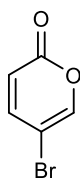


Unter Argonatmosphäre wurde 1,5-Anhydro-2,3-di-*O*-benzoyl-4,6-dideoxy-D-*threo*-hex-1-enitol (**113g**) (1.30 g, 3.84 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend wurden 3 Å Molekularsieb und absolutiertes Methanol (0.19 mL, 148 mg, 4.61 mmol, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *N*-Bromsuccinimid (821 mg, 4.61 mmol, 1.20 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben wurde. Anschließend wurde weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde nachfolgend gesättigte wässrige $Na_2S_2O_3$ -Lösung (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, bevor über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Das Produkt konnte als bräunliches Öl (995 mg, 3.18 mmol, 83%)* erhalten werden.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.10 – 8.08 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 7.62 – 7.58 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.49 – 7.45 (m, 2H, 2 × CH_{Ar}), 6.43 (s, 1H, 1-CH), 6.37 (dd, 3J = 13.0, 6.7 Hz, 1H, 3-CH), 4.72 – 4.64 (m, 1H, 5-CH), 2.59 (ddd, 2J = 13.0 Hz, 3J = 6.7, 1.9 Hz, 1H, 4- CH_2^a), 2.23 – 2.13 (m, 1H, 4- CH_2^b), 1.42 (d, 3J = 6.3 Hz, 3H, 6- CH_3) ppm. – **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 191.3 (C_q , 2-C), 165.2 (C_q , CO), 133.7 (+, CH_{Ar}), 130.1 (+, 2 × CH_{Ar}), 130.3 (C_q , C_{Ar}), 128.6 (+, 2 × CH_{Ar}), 86.4 (+, 1-CH), 69.9 (+, 5-CH), 68.8 (+, 3-CH), 39.1 (–, 4- CH_2), 20.2 (+, 6- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1718 (vs), 1601 (w), 1584 (w), 1451 (m), 1435 (w), 1353 (w), 1315 (w), 1275 (vs), 1261 (vs), 1197 (m), 1177 (s), 1108 (vs), 1069 (vs), 1026 (s), 966 (w), 938 (w), 849 (w), 820 (w), 708 (vs), 687 (m), 618 (m), 503 (w), 463 (w) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[M+H]^+$, $C_{13}H_{14}O_4^{79}Br^+$): ber. 313.0070, gef. 313.0068.

* Die Ausbeute und die analytischen Daten wurden ausgehend vom Rohprodukt bestimmt. Die NMR Spektren weisen demzufolge deutliche Verunreinigungen auf, worunter Methylbenzoat als einzige Verunreinigung identifiziert werden konnte.

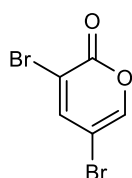
5.2.1.4 Synthese weiterer steroidaler Aglykone

5-Brom-2H-pyran-2-on (136)^[178]

In einem Rundkolben wurde Cumalinsäure (**135**) (1.21 g, 8.66 mmol, 1.00 Äquiv.) in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (9:1, 40 mL) gelöst, wonach Lithiumacetat Dihydrat (1.06 g, 10.4 mmol, 1.20 Äquiv.), *N*-Bromsuccinimid (2.31 g, 13.0 mmol, 1.50 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumiodid (131 mg, 355 μ mol, 4.09 mol%) hinzugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wurde unter Ausschluss von Licht zwölf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und Wasser (50 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 10:1) konnte das Produkt als gelber Feststoff (110 mg, 629 μ mol, 7.3%) erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde 3,5-Dibrom-pyran-2-on (**137**) (151 mg, 595 μ mol, 6.9%) als braungelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.37 (cHex/EtOAc, 5:1). – **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (dd, ⁴*J* = 2.7 Hz, ⁵*J* = 1.1 Hz, 1H, 6-CH), 7.33 (dd, ³*J* = 9.9 Hz, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1H, 4-CH), 6.29 (dd, ³*J* = 9.9 Hz, ⁵*J* = 1.1 Hz, 1H, 3-CH) ppm. – **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (C_q, CO), 149.8 (+, CH), 146.1 (+, CH), 117.6 (+, CH), 100.8 (C_q, CBr) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3070 (w), 1738 (m), 1716 (m), 1607 (m), 1530 (m), 1411 (w), 1327 (w), 1221 (m), 1155 (m), 1125 (m), 1038 (m), 940 (w), 828 (m), 727 (w), 630 (m), 606 (m), 485 (m) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 30 °C)^{*}: *m/z* (%) = 176/174 (90/89) [M]⁺, 148/146 (100/100) [M-CO]⁺, 119/117 (20/20), 39 (50), 38 (35). – **HRMS** ([M]⁺, C₅H₃O₂⁷⁹Br⁺)^{*}: ber. 173.9311, gef. 173.9312.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[270]

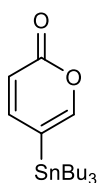
3,5-Dibrom-pyran-2-on (137)

R_f = 0.28 (cHex/EtOAc, 9:1). – **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.59 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, 4-CH) ppm. – **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C_q, CO), 148.6 (+, 6-CH), 146.7 (+, 4-CH), 113.6 (C_q, 3-CBr), 100.1 (C_q, 5-CBr) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3078 (m), 3060 (m), 1737 (s), 1718 (vs), 1704 (vs), 1655 (s), 1602 (vs), 1516 (s), 1492 (m), 1361 (s), 1310 (s), 1204 (s), 1197 (s), 1126 (m), 1064 (vs), 1040 (s), 972 (vs), 909 (s), 878 (vs), 851 (vs), 744 (vs), 704 (vs), 683 (m), 605 (vs), 518 (vs) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 30 °C): *m/z* (%) = 256/254/252 (46/100/47) [M]⁺, 228/226/224 (32/67/33) [M-CO]⁺, 175/173 (27/27) [M-Br]⁺, 119/117 (45/47), 69

(70). – **HRMS** ($[M]^+$, $C_5H_2O_2^{79}Br_2^+$): ber. 251.8417, gef. 251.8416.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[271]

5-Tributylstannyl-2*H*-pyran-2-on (**138**)^[196,272]

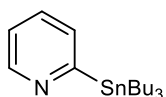


In einem ausgeheizten Vial wurden 5-Brom-2*H*-pyran-2-on (**136**) (830 mg, 4.74 mmol, 1.00 Äquiv.) und Hexabutyldizinn (3.4 mL, 3.85 g, 6.64 mmol, 1.40 Äquiv.) in absolutiertem Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst und mittels drei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Anschließend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (548 mg, 474 μ mol, 10.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei 75 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 10:1). Das Produkt konnte als gelbliches Öl (423 mg, 1.12 mmol, 23%) erhalten werden.

$R_f = 0.50$ (cHex/EtOAc, 5:1). – **1H -NMR** (500 MHz, CD_2Cl_2)^{*}: $\delta = 7.27$ (dd+d+d, $^3J_{H-H} = 9.1$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.0$ Hz, $^3J_{119Sn-H} = 32.6$ Hz, $^3J_{117Sn-H} = 29.1$ Hz 1H, 4-CH), 7.21 – 7.18 (m+d, $^3J_{119/117Sn-H} = 21.4$ Hz, 1H, 6-CH), 6.27 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, $^5J = 1.3$ Hz, 1H, 3-CH), 1.56 – 1.48 (m, 6H, 3 \times SnCH₂CH₂), 1.38 – 1.28 (m, 6H, 3 \times CH₂CH₃), 1.10 – 1.02 (m, 6H, 3 \times SnCH₂), 0.93 – 0.85 (m, 9H, 3 \times CH₂CH₃) ppm. – **^{13}C -NMR** (126 MHz, CD_2Cl_2)^{*}: $\delta = 162.4$ (C_q, CO), 155.1 (+, s+d, $^2J_{119/117Sn-C} = 53.3$ Hz, 6-CH), 149.4 (+, s+d, $^2J_{119/117Sn-C} = 21.8$ Hz, 4-CH), 117.5 (+, s+d, $^3J_{119/117Sn-C} = 27.7$ Hz, 3-CH), 113.1 (C_q, s+d+d, $^1J_{119Sn-C} = 302.3$ Hz, $^1J_{117Sn-C} = 288.8$ Hz, CSn), 29.4 (–, s+d, $^2J_{119/117Sn-C} = 21.2$ Hz, 3 \times SnCH₂CH₂), 27.8 (–, s+d+d, $^3J_{119Sn-C} = 59.4$ Hz, $^3J_{117Sn-C} = 57.3$ Hz, 3 \times CH₂CH₃), 14.0 (+, 3 \times CH₂CH₃), 10.2 (–, s+d+d, $^1J_{119Sn-C} = 354.4$ Hz, $^1J_{117Sn-C} = 338.7$ Hz, 3 \times SnCH₂) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2955 (m), 2921 (m), 2850 (m), 1737 (vs), 1715 (vs), 1520 (s), 1462 (m), 1339 (w), 1214 (s), 1128 (vs), 1074 (m), 1023 (m), 945 (m), 874 (m), 867 (m), 824 (s), 785 (s), 690 (m), 666 (m), 596 (m), 507 (s) cm⁻¹. – **HRMS** (ESI, $[M+H]^+$, $C_{17}H_{31}O_2^{120}Sn^+$): ber. 387.1341, gef. 387.1335.

* Die NMR Spektren enthalten eine Verunreinigung, die nicht weiter identifiziert werden konnte.

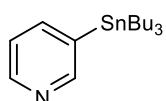
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[196]

2-Tributylstannylpyridin (141)^[178]

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde unter Argonatmosphäre 2-Brompyridin (**139**) (1.21 mL, 2.00 g, 12.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wonach *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan (2.50 M, 5.1 mL, 820 mg, 12.8 mmol, 1.01 Äquiv.) mit Hilfe einer Spritzenpumpe über 30 Minuten zugetropft wurde. Anschließend wurde Tributylzinnchlorid (3.8 mL, 4.56 g, 14.0 mmol, 1.11 Äquiv.) tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (15 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert ($2 \times 25\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit Hilfe des Flash-Chromatographiesystems der Firma BÜCHI säulenchromatographisch aufgearbeitet (Methode A), wonach das Produkt als gelbes Öl (2.75 g, 7.46 mmol, 59%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.64$ (cHex/EtOAc, 2:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.73$ (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 1H, 3- CH_{Ar}), 7.48 (td, $J = 7.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H, 5- CH_{Ar}), 7.40 (d+d, $J_{\text{H-H}} = 7.6\text{ Hz}$, $J_{119/117\text{Sn-H}} = 24.3\text{ Hz}$, 1H, 6- CH_{Ar}), 7.11 (ddd, $J = 7.7, 4.9, 1.4\text{ Hz}$, 1H, 4- CH_{Ar}), 1.60 – 1.51 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2\text{CH}_2$), 1.39 – 1.27 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.15 – 1.09 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2$), 0.88 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 9H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (C_q , CSn), 150.7 (+, s+d, $J_{119/117\text{Sn-C}} = 59.7\text{ Hz}$, CH_{Ar}), 133.4 (+, s+d, $J_{119/117\text{Sn-C}} = 30.6\text{ Hz}$, CH_{Ar}), 132.5 (+, s+d+d, $J_{119\text{Sn-C}} = 77.5\text{ Hz}$, $J_{117\text{Sn-C}} = 74.0\text{ Hz}$, CH_{Ar}), 122.1 (+, s+d, $J_{119/117\text{Sn-C}} = 10.8\text{ Hz}$, CH_{Ar}), 29.2 (–, s+d, $^2J_{119/117\text{Sn-C}} = 20.5\text{ Hz}$, $3 \times \text{SnCH}_2\text{CH}_2$), 27.5 (–, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.8 (+, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 9.9 (–, s+d+d, $^1J_{119\text{Sn-C}} = 338.4\text{ Hz}$, $^1J_{117\text{Sn-C}} = 323.3\text{ Hz}$, $3 \times \text{SnCH}_2$) ppm.

* Die NMR Spektren weisen zu viele Resonanzen im Alkanbereich auf. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[273]

3-Tributylstannylpyridin (142)^[178]

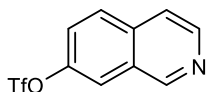
In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde unter Argonatmosphäre *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan (2.50 M, 12.7 mL, 2.03 g, 31.7 mmol, 1.03 Äquiv.) mit absolutiertem Diethylether verdünnt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde 3-Brompyridin (**140**) (3.0 mL, 4.87 g, 30.8 mmol, 1.00 Äquiv., gelöst in absolutiertem Diethylether (50 mL)) langsam hinzugegetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Tributylzinnchlorid (8.6 mL, 10.3 g, 31.7 mmol, 1.03 Äquiv., gelöst in absolutiertem Tetrahydrofuran (20 mL))

tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur, 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (100 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert ($2 \times 100\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 4:1) konnte das Produkt als gelbes Öl (6.17 g, 16.8 mmol, 54%) erhalten werden.

$R_f = 0.50$ (cHex/EtOAc, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.60 - 8.58$ (m+d, $^3J_{119/117\text{Sn-H}} = 19.3\text{ Hz}$, 1H, 2- CH_{Ar}), 8.50 (dd, $J = 4.8, 1.9\text{ Hz}$, 1H, 6- CH_{Ar}), 7.73 (dt+d, $J_{\text{H-H}} = 7.3, 1.8\text{ Hz}$, $^3J_{119/117\text{Sn-H}} = 36.0\text{ Hz}$, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, 4- CH_{Ar}), 7.22 (ddd, $J = 7.3, 4.8, 1.1\text{ Hz}$, 1H, 5- CH_{Ar}), 1.60 – 1.48 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2\text{CH}_2$), 1.38 – 1.24 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.12 – 1.05 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2$), 0.88 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 9H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

* Das NMR Spektrum weist zu viele Resonanzen im Alkanbereich auf. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[274]

7-(Trifluormethansulfonyl)oxyisochinolin (**144**)^[178]



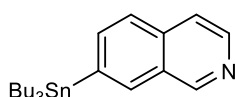
Unter Argonatmosphäre wurde 7-Hydroxyisochinolin (**143**) (2.00 g, 13.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (25 mL) suspendiert und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde absolutiertes Pyridin (5.6 mL, 5.45 g, 68.9 mmol, 5.00 Äquiv.) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.5 mL, 4.28 g, 15.2 mmol, 1.10 Äquiv.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Es wurde gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als gelbliches Öl (3.06 g, 11.0 mmol, 80%) erhalten werden.

$R_f = 0.38$ (cHex/EtOAc, 3:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.32$ (s, 1H, 1- CH_{Ar}), 8.64 (d, $^3J = 5.8\text{ Hz}$, 1H, 3- CH_{Ar}), 7.95 (d, $^3J = 9.0\text{ Hz}$, 1H, 5- CH_{Ar}), 7.90 (d, $^4J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, 8- CH_{Ar}), 7.72 (d, $^3J = 5.7\text{ Hz}$, 1H, 4- CH_{Ar}), 7.60 (dd, $^3J = 9.0\text{ Hz}$, $^4J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, 6- CH_{Ar}) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.6$ (+, 1- CH_{Ar}), 147.6 (C_q , 7- C_{Ar}), 144.6 (+, 3- CH_{Ar}), 134.9 (C_q , 8a- C_{Ar}), 129.8 (+, 5- CH_{Ar}), 128.6 (C_q , 4a- C_{Ar}), 124.5 (+, 6- CH_{Ar}), 120.3 (+, 4- CH_{Ar}), 119.3 (+, 8- CH_{Ar}), 118.9 (C_q , q, $^1J_{\text{C-F}} = 321.3\text{ Hz}$, CF_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1582 (m), 1499 (m), 1419 (vs), 1390 (m), 1360 (w), 1326 (w), 1271 (w), 1235 (s), 1205 (vs), 1160

(s), 1136 (vs), 1112 (vs), 1034 (w), 960 (s), 912 (vs), 877 (s), 839 (vs), 783 (m), 768 (m), 701 (s), 649 (vs), 609 (vs), 584 (s), 547 (m), 518 (m), 499 (s), 476 (s), 431 (w) cm^{-1} . – **MS** (EI, 70 eV, 20 °C), m/z (%): 278 (11) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 277 (83) $[\text{M}]^+$, 144 (77), 116 (100), 89 (20), 69 (12), 63 (13). – **HRMS** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_3\text{NF}_3\text{S}^+$): ber. 277.0015, gef. 277.0016.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[275]

7-Tributylstannylisochinolin (145)



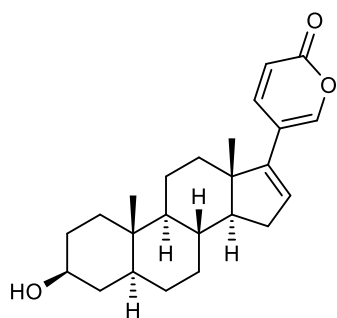
In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 7-(Trifluormethylsulfonyl)oxyisochinolin (**144**) (1.88 g, 6.79 mmol, 1.00 Äquiv.), LiCl (1.73 g, 40.7 mmol, 6.00 Äquiv.) und Hexabutyldizinn (4.0 mL, 4.59 g, 7.92 mmol, 1.17 Äquiv.) in absolutiertem Benzol (76 mL) gelöst und mittels zwei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Anschließend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (785 mg, 679 μmol , 10.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für sechs Tage bei 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung über ein Pad aus Celite® (EtOAc als Eluent) filtriert, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde mit Hilfe des Flash-Chromatographiesystems der Firma BÜCHI säulenchromatographisch aufgearbeitet (Methode B), wonach das Produkt als gelbes Öl (354 mg, 846 μmol , 12%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.59$ (cHex/EtOAc, 1:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.23$ (s, 1H, 1- CH_{Ar}), 8.49 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, 3- CH_{Ar}), 8.06 (s+d, $^3J_{119/117\text{Sn-H}} = 41.4$ Hz, 1H, 8- CH_{Ar}), 7.83 – 7.69 (m, 2H, 5- CH_{Ar} + 6- CH_{Ar}), 7.61 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, 4- CH_{Ar}), 1.62 – 1.51 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2\text{CH}_2$), 1.42 – 1.28 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.20 – 1.11 (m, 6H, $3 \times \text{SnCH}_2$), 1.00 – 0.82 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.5$ (+, 1- CH_{Ar}), 142.9 (+, 3- CH_{Ar}), 142.3 (C_q , s+d+d, $^1J_{119\text{Sn-C}} = 360.1$ Hz, $^1J_{117\text{Sn-C}} = 343.9$ Hz, 7- C_{Ar}), 137.7 (+, s+d, $^2J_{119/117\text{Sn-C}} = 31.4$ Hz, 6- CH_{Ar}), 136.3 (+, s+d, $^2J_{119/117\text{Sn-C}} = 28.6$ Hz, 8- CH_{Ar}), 135.7 (C_q , s+d, $^4J_{119/117\text{Sn-C}} = 8.0$ Hz, 4a- C_{Ar}), 128.6 (C_q , s+d, $^3J_{119/117\text{Sn-C}} = 41.8$ Hz, 8a- C_{Ar}), 125.3 (+, s+d, $^3J_{119/117\text{Sn-C}} = 35.3$ Hz, 5- CH_{Ar}), 120.5 (+, 4- CH_{Ar}), 29.2 (–, s+d, $^2J_{119/117\text{Sn-C}} = 20.4$ Hz, $3 \times \text{SnCH}_2\text{CH}_2$), 27.5 (–, s+d, $^3J_{119/117\text{Sn-C}} = 56.4$ Hz, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.8 (+, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 9.9 (–, s+d+d, $^1J_{119\text{Sn-C}} = 342.6$ Hz, $^1J_{117\text{Sn-C}} = 327.1$ Hz, $3 \times \text{SnCH}_2$) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2955 (vs), 2921 (vs), 2870 (m), 2850 (s), 1618 (m), 1582 (w), 1570 (w), 1547 (w), 1492 (w), 1462 (s), 1458 (s), 1417 (m), 1375 (s), 1336 (m), 1290 (w), 1271 (m), 1258 (m), 1207 (m), 1180 (m), 1145 (m), 1072 (s), 1060 (s), 1030 (s), 960 (m), 948 (m), 932 (w), 874 (s), 866 (s), 844 (vs), 786 (m), 747 (m), 690 (s), 664 (s), 646 (s), 596 (s), 578 (s), 493 (vs), 470 (m),

456 (m), 428 (w), 402 (m), 388 (m) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}^{120}\text{Sn}^+$): ber. 420.1708, gef. 420.1705.

* Die NMR Spektren enthalten eine Verunreinigung, die nicht weiter identifiziert werden konnte. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[276]

3 β -Hydroxy-5 α ,14 α -bufa(16,20,22)-trienolid (146)^[179]



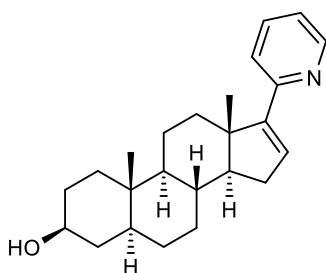
In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 17-Iod-5 α -androstan-16-en-3 β -ol (**128**) (114 mg, 285 μmol , 1.00 Äquiv.), 5-Tributylstannyl-2H-pyran-2-on (**138**) (220 mg, 571 μmol , 2.00 Äquiv.), LiCl (121 mg, 2.86 mmol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (283 mg, 2.86 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutem Dimethylsulfoxid (6.0 mL) gelöst und mit zwei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Nachfolgend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (66.0 mg, 57.1 μmol , 20.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (0.38 mL, 66.2 mg, 1.14 mmol, 4.00 Äquiv.) hinzugefügt und es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (Dichlormethan als Eluent) filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingengt. Darauffolgend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (75 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 \times 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 4:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (41.8 mg, 113 μmol , 40%) erhalten werden.

$R_f = 0.20$ (cHex/EtOAc, 2:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49$ (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, 21-CH), 7.42 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, 22-CH), 6.31 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, 23-CH), 5.84 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, 16-CH), 3.60 (tt, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H, 3-CH), 2.20 (ddd, $J = 15.9, 6.5, 3.4$ Hz, 1H, 15- CH_2^a), 1.99 – 1.86 (m, 2H, 15- $\text{CH}_2^a + \text{CH}_2$), 1.85 – 1.78 (m, 1H, CH_2), 1.75 – 1.54 (m, 5H, 8-CH + 4 verschiedene CH_2), 1.53 – 1.36 (m, 4H, 14-CH + 3 verschiedene CH_2), 1.35 – 1.24 (m, 3H, 2 verschiedene CH_2), 1.18 – 1.10 (m, 1H, 5-CH), 1.04 – 0.94 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 0.91 (s, 3H, 18- CH_3), 0.85 (s, 3H, 19- CH_3), 0.74 (ddd, $J = 12.1, 10.0, 4.5$ Hz, 1H, 9-CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D Austausch in CDCl_3 . – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.5$ (C_q , CO), 147.1 (C_q , 17-C), 146.8 (+, 21-CH), 144.2 (+,

22-CH), 128.6 (+, 16-CH), 116.4 (+, 23-CH), 116.3 (C_q, 20-C), 71.4 (+, 3-CH), 57.4 (+, 14-CH), 54.6 (+, 9-CH), 47.4 (C_q, 13-C), 45.2 (+, 5-CH), 38.3 (-, CH₂), 36.9 (-, CH₂), 35.8 (C_q, 10-C), 35.6 (-, CH₂), 34.0 (+, 8-CH), 31.9 (-, CH₂), 31.6 (-, 15-CH₂), 31.6 (-, CH₂), 28.7 (-, CH₂), 21.3 (-, CH₂), 16.5 (+, 18-CH₃), 12.4 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3400 (w), 2907 (w), 2849 (w), 1685 (m), 1633 (w), 1532 (w), 1435 (w), 1417 (w), 1376 (w), 1305 (w), 1229 (w), 1163 (w), 1131 (m), 1081 (w), 1054 (w), 1005 (w), 948 (w), 921 (vw), 850 (w), 825 (m), 805 (w), 740 (w), 690 (w), 652 (w), 619 (w), 596 (w), 520 (w), 508 (m) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 180 °C)^{*}, m/z (%): 368 (23) [M]⁺, 263 (19), 262 (100), 183 (47), 108 (14). – HRMS ([M]⁺, C₂₄H₃₂O₃)^{*}: ber. 368.2346, gef. 368.2347.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[179]

3 β -Hydroxy-17-(2'-pyridinyl)-5 α -androst-16-en (**147**)^[179]



In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 17-Iod-5 α -androst-16-en-3 β -ol (**128**) (215 mg, 538 μ mol, 1.00 Äquiv.), 2-(Tributylstannyl)pyridin (**141**) (495 mg, 1.35 mmol, 2.50 Äquiv.), LiCl (228 mg, 5.38 mmol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (533 mg, 5.38 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (13 mL) gelöst und mit zwei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast.

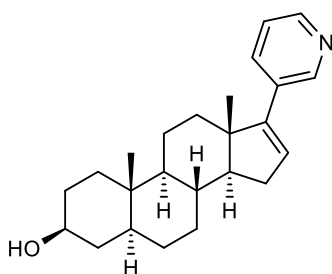
Nachfolgend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (124 mg, 108 μ mol, 20.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (0.72 mL, 125 mg, 2.15 mmol, 4.00 Äquiv.) hinzugefügt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (Dichlormethan als Eluent) filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingengt. Darauffolgend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (100 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 \times 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (98.6 mg, 281 μ mol, 52%) erhalten werden.

R_f = 0.35 (cHex/EtOAc, 2:1). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H, 6'-CH_{Ar}), 7.56 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, 4'-CH_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 3'-CH_{Ar}), 7.09 – 7.04 (m, 1H, 5'-CH_{Ar}), 6.35 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H, 16-CH), 3.60 (tt, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H, 3-CH), 2.35 (dt, *J* = 12.2, 2.7 Hz, 1H, CH₂), 2.24

(ddd, $^2J = 16.0$ Hz, $J = 6.4, 3.4$ Hz, 1H, 15-CH₂^a), 2.03 (ddd, $^2J = 16.1, J = 11.4, 1.9$ Hz, 1H, 15-CH₂^b), 1.86 – 1.45 (m, 8H, 8-CH + 14-CH + 5 verschiedene CH₂), 1.45 – 1.22 (m, 5H, 4 verschiedene CH₂), 1.20 – 1.11 (m, 1H, 5-CH), 1.11 (s, 3H, 18-CH₃), 1.05 – 0.91 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.87 (s, 3H, 19-CH₃), 0.76 (ddd, $J = 12.1, 9.9, 4.6$ Hz, 1H, 9-CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 × OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl₃. – **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃)^{*}: $\delta = 155.9$ (C_q, 17-C oder 2'-C_{Ar}), 154.5 (C_q, 17-C oder 2'-C_{Ar}), 149.1 (+, 6'-CH_{Ar}), 136.1 (+, 4'-CH_{Ar}), 131.8 (+, 16-CH), 121.5 (+, 5'-CH_{Ar}), 121.0 (+, 3'-CH_{Ar}), 71.5 (+, 3-CH), 57.5 (+, 14-CH), 54.9 (+, 9-CH), 47.3 (C_q, 13-C), 45.2 (+, 5-CH), 38.4 (–, CH₂), 37.0 (–, CH₂), 35.8 (C_q, 10-C), 35.4 (–, CH₂), 34.1 (+, 8-CH), 32.1 (–, CH₂), 31.9 (–, CH₂), 31.7 (–, CH₂), 28.8 (–, CH₂), 21.3 (–, CH₂), 16.6 (+, 18-CH₃), 12.5 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3282 (vw), 2913 (w), 2848 (w), 1584 (vw), 1462 (w), 1448 (w), 1366 (vw), 1148 (vw), 1036 (w), 1006 (vw), 957 (vw), 923 (vw), 772 (w), 739 (vw), 692 (w), 604 (vw), 487 (vw), 403 (vw) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 70 °C)^{*}, m/z (%): 351 (100) [M]⁺, 337 (28), 336 (82) [M–CH₃]⁺, 269 (52), 177 (23), 170 (32), 89 (21), 84 (39), 77 (27), 69 (60), 57 (22), 56 (36), 55 (26), 43 (26), 41 (45). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₄H₃₃ON)^{*}: ber. 351.2557, gef. 351.2555.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[179,260]

3 β -Hydroxy-17-(3'-pyridinyl)-5 α -androst-16-en (148)^[179]



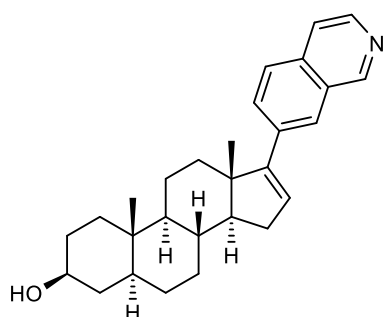
In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 17-Iod-5 α -androstan-16-en-3 β -ol (**128**) (150 mg, 375 μ mol, 1.00 Äquiv.), 3-(Tributylstannyl)pyridin (**142**) (420 mg, 1.14 mmol, 3.05 Äquiv.), LiCl (159 mg, 3.75 mmol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (372 mg, 3.75 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (5.0 mL) gelöst und mit drei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast.

Nachfolgend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (29.0 mg, 25.1 μ mol, 6.69 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (2.0 mL, 349 mg, 6.00 mmol, 16.0 Äquiv.) hinzugefügt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (Dichlormethan als Eluent) filtriert. Darauffolgend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (50 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:2) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (80.3 mg, 228 μ mol, 61%) erhalten werden.

$R_f = 0.19$ (cHex/EtOAc, 3:2). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63 - 8.59$ (m, 1H, 2'- CH_{Ar}), 8.45 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H, 6'- CH_{Ar}), 7.63 (ddd, $J = 7.9, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, 4'- CH_{Ar}), 7.21 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 0.9$ Hz, 1H, 5'- CH_{Ar}), 5.97 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, 16- CH), 3.60 (tt, $J = 11.1, 5.4$ Hz, 1H, 3- CH), 2.24 (ddd, $J = 15.7, 6.4, 3.3$ Hz, 1H, 15- CH_2^{a}), 2.07 – 1.97 (m, 2H, 15- CH_2^{b} + CH_2), 1.86 – 1.78 (m, 1H, CH_2), 1.78 – 1.53 (m, 6H, 8- CH + 14- CH + 4 verschiedene CH_2), 1.48 – 1.36 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.36 – 1.24 (m, 3H, 2 verschiedene CH_2), 1.20 – 1.10 (m, 1H, 5- CH), 1.06 – 0.95 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.00 (s, 3H, 18- CH_3), 0.86 (s, 3H, 19- CH_3), 0.81 – 0.73 (m, 1H, 9- CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl_3 . – $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.9$ (C_q , 17-C), 148.0 (+, 2'- CH_{Ar}), 147.8 (+, 6'- CH_{Ar}), 133.8 (+, 4'- CH_{Ar}), 133.2 (C_q , 3'- C_{Ar}), 129.4 (+, 16- CH), 123.1 (+, 5'- CH_{Ar}), 71.3 (+, 3- CH), 57.6 (+, 14- CH), 54.8 (+, 9- CH), 47.7 (C_q , 13-C), 45.2 (+, 5- CH), 38.3 (–, CH_2), 37.0 (–, CH_2), 35.8 (C_q , 10-C), 35.5 (–, CH_2), 34.2 (+, 8- CH), 32.0 (–, CH_2), 31.9 (–, 15- CH_2), 31.6 (–, CH_2), 28.8 (–, CH_2), 21.3 (–, CH_2), 16.8 (+, 18- CH_3), 12.4 (+, 19- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3314 (vw), 2922 (w), 2850 (w), 1597 (vw), 1438 (w), 1416 (w), 1224 (vw), 1190 (w), 1119 (w), 1080 (w), 1049 (w), 1025 (w), 855 (vw), 802 (w), 754 (vw), 720 (w), 695 (w), 629 (vw), 540 (m), 503 (vw), 406 (vw) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, 130 °C)^{*}, m/z (%): 351 (65) $[\text{M}]^+$, 337 (27), 336 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 318 (32), 278 (42), 277 (71), 170 (21), 156 (24), 77 (21). – HRMS ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ON}^+$)^{*}: ber. 351.2557, gef. 351.2556.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[179,260,277]

3 β -Hydroxy-17-(7'-isochinoliny)-5 α -androst-16-en (**149**)^[178]

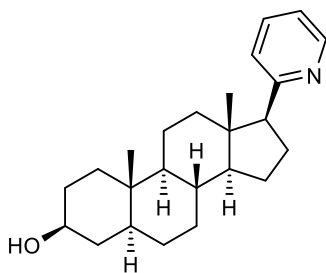


In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden unter Argonatmosphäre 17-Iod-5 α -androst-16-en-3 β -ol (**128**) (253 mg, 631 μmol , 1.00 Äquiv.), 7-(Tributylstanny)-isochinolin (**145**) (554 mg, 1.33 mmol, 2.10 Äquiv.), LiCl (267 mg, 6.31 mmol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (625 mg, 6.31 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutiertem Dimethylsulfoxid (15 mL) gelöst und mit zwei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Nachfolgend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (146 mg, 126 μmol , 20.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (0.84 mL, 147 mg, 2.52 mmol, 4.00 Äquiv.) hinzugefügt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® (Dichlormethan als Eluent) filtriert. Darauf folgend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (100 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 \times 100 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 2:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (97.5 mg, 243 μmol, 38%) erhalten werden.

$R_f = 0.13$ (cHex/EtOAc, 3:2). – **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.21$ (s, 1H, 1'-CH_{Ar}), 8.47 (d, ³J = 5.7 Hz, 1H, 3'-CH_{Ar}), 7.91 (s, 1H, 8'-CH_{Ar}), 7.78 – 7.72 (m, 2H, 5'-CH_{Ar} + 6'-CH_{Ar}), 7.60 (d, ³J = 5.7 Hz, 1H, 4'-CH_{Ar}), 6.10 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, 16-CH), 3.61 (tt, J = 10.7, 4.7 Hz, 1H, 3-CH), 2.28 (ddd, ²J = 15.8 Hz, J = 6.4, 3.4 Hz, 1H, 15-CH₂^a), 2.20 – 2.14 (m, 1H, CH₂), 2.07 (ddd, ²J = 15.8 Hz, J = 11.4, 1.9 Hz, 1H, 15-CH₂^b), 1.85 – 1.79 (m, 1H, CH₂), 1.77 – 1.58 (m, 6H, 8-CH + 14-CH + 4 verschiedene CH₂), 1.53 – 1.47 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.45 – 1.38 (m, 1H, CH₂), 1.38 – 1.32 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.21 – 1.14 (m, 1H, 5-CH), 1.11 (s, 3H, 18-CH₃), 1.08 – 0.95 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.89 (s, 3H, 19-CH₃), 0.82 – 0.74 (m, 1H, 9-CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 × OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl₃. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 154.2$ (C_q, 17-C), 152.7 (+, 1'-CH_{Ar}), 142.8 (+, 3'-CH_{Ar}), 136.5 (C_q, C_{Ar}), 134.9 (C_q, C_{Ar}), 130.4 (+, 5'-CH_{Ar}), 129.4 (+, 16-CH), 128.9 (C_q, C_{Ar}), 126.3 (+, 6'-CH_{Ar}), 124.1 (+, 8'-CH_{Ar}), 120.3 (+, 4'-CH_{Ar}), 71.4 (+, 3-CH), 57.8 (+, 14-CH), 54.8 (+, 9-CH), 47.8 (C_q, 13-C), 45.2 (+, 5-CH), 38.4 (–, CH₂), 37.0 (–, CH₂), 35.9 (C_q, 10-C), 35.8 (–, CH₂), 34.2 (+, 8-CH), 32.1 (–, CH₂), 31.9 (–, 15-CH₂), 31.7 (–, CH₂), 28.8 (–, CH₂), 21.4 (–, CH₂), 17.0 (+, 18-CH₃), 12.5 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3336 (w), 2953 (m), 2922 (vs), 2850 (vs), 1595 (w), 1441 (m), 1374 (m), 1353 (m), 1292 (w), 1261 (m), 1207 (m), 1188 (w), 1173 (w), 1149 (w), 1137 (w), 1116 (w), 1102 (w), 1079 (vs), 1051 (s), 1034 (vs), 975 (m), 949 (m), 931 (m), 924 (w), 901 (w), 878 (m), 847 (vs), 830 (s), 816 (vs), 792 (vs), 734 (m), 707 (m), 677 (s), 652 (s), 623 (m), 585 (m), 575 (m), 535 (m), 517 (m), 503 (m), 494 (s), 472 (vs), 436 (w), 402 (w), 382 (m) cm⁻¹. – **MS** (EI, 70 eV, 160 °C), m/z (%): 664 (43), 663 (92), 649 (19), 648 (41), 532 (39), 531 (100), 402 (28) [M+H]⁺, 401 (86) [M]⁺, 386 (37) [M-CH₃]⁺, 368 (7), 84 (19), 57 (24). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₈H₃₅ON⁺): ber. 401.2713, gef. 401.2710.

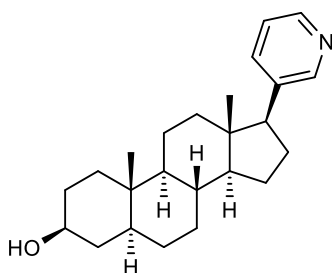
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[178]

17 β -(2'-Pyridinyl)-5 α -androstan-3 β -ol (150)

Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Hydroxy-17-(2'-pyridinyl)-5 α -androst-16-en (**147**) (80.2 mg, 228 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (10 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 100 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde zehn Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 45 Minuten bei

Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wodurch das Produkt als farbloser Feststoff (64.0 mg, 181 μ mol, 79%) erhalten werden konnte.

R_f = 0.31 (cHex/EtOAc, 1:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.55 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H, 6'- CH_{Ar}), 7.56 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H, 4'- CH_{Ar}), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3'- CH_{Ar}), 7.09 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H, 5'- CH_{Ar}), 3.60 (tt, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H, 3- CH), 2.84 (t, J = 9.7 Hz, 1H, 17- CH), 2.44 (dtd, 2J = 13.6 Hz, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H, 16- CH_2^{a}), 1.93 (dtd, 2J = 13.5 Hz, J = 9.4, 6.0 Hz, 1H, 16- CH_2^{b}), 1.84 – 1.76 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.76 – 1.61 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.60 – 1.52 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.46 – 1.18 (m, 9H, 8- CH + 14- CH + 6 verschiedene CH_2), 1.18 – 1.10 (m, 1H, 5- CH), 1.04 – 0.82 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 0.80 (s, 3H, 19- CH_3), 0.75 – 0.68 (m, 1H, 9- CH), 0.45 (s, 3H, 18- CH_3) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl_3 . – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ = 161.6 (C_q , 2'- C_{Ar}), 148.8 (+, 6'- CH_{Ar}), 135.5 (+, 4'- CH_{Ar}), 123.6 (+, 3'- CH_{Ar}), 121.1 (+, 5'- CH_{Ar}), 71.5 (+, 3- CH), 58.7 (+, 17- CH), 56.7 (+, 14- CH), 54.7 (+, 9- CH), 45.2 (C_q , 13- C), 45.1 (+, 5- CH), 38.4 (–, CH_2), 38.3 (–, CH_2), 37.2 (–, CH_2), 36.0 (+, 8- CH), 35.7 (C_q , 10- C), 32.3 (–, CH_2), 31.7 (–, CH_2), 28.9 (–, CH_2), 25.2 (–, 16- CH_2), 24.8 (–, CH_2), 21.1 (–, CH_2), 13.2 (+, 18- CH_3), 12.5 (+, 19- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2922 (vs), 2873 (s), 2847 (vs), 1588 (vs), 1470 (vs), 1448 (s), 1435 (vs), 1384 (m), 1366 (s), 1132 (s), 1079 (vs), 1068 (m), 1040 (vs), 992 (s), 975 (m), 952 (s), 788 (vs), 751 (vs), 629 (m), 613 (s), 602 (s), 551 (m), 484 (s), 462 (s), 407 (vs), 388 (m) cm^{-1} . – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 664 (42), 663 (100), 662 (56), 647 (51), 354 (56) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 154 (57), 138 (24), 137 (35), 136 (44), 91 (34). – **HRMS** ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{ON}^+$): ber. 354.2791, gef. 354.2792.

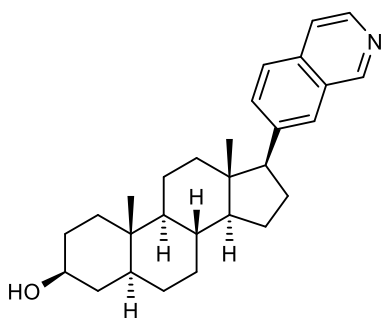
17 β -(3'-Pyridinyl)-5 α -androstan-3 β -ol (151)

Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Hydroxy-17-(3'-pyridinyl)-5 α -androst-16-en (**148**) (307 mg, 87.3 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Benzol (20 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 800 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde zehn Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für drei Tage bei

Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wodurch das Produkt als farbloser Feststoff (185 mg, 523 μ mol, 60%) erhalten werden konnte.

R_f = 0.35 (cHex/EtOAc, 1:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.46 – 8.41 (m, 2H, 2'- CH_{Ar} + 6'- CH_{Ar}), 7.51 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H, 4'- CH_{Ar}), 7.20 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H, 5'- CH_{Ar}), 3.60 (tt, J = 11.0, 4.8 Hz, 1H, 3- CH), 2.66 (t, J = 9.9 Hz, 1H, 17- CH), 2.12 – 2.02 (m, 1H, 16- CH_2^{a}), 2.02 – 1.92 (m, 1H, 16- CH_2^{b}), 1.85 – 1.77 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.76 – 1.68 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.66 – 1.51 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.47 – 1.17 (m, 9H, 8- CH + 14- CH + 6 verschiedene CH_2), 1.17 – 1.09 (m, 1H, 5- CH), 1.03 – 0.92 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 0.80 (s, 3H, 19- CH_3), 0.74 – 0.67 (m, 1H, 9- CH), 0.46 (s, 3H, 18- CH_3) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl_3 . – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ = 150.5 (+, 2'- CH_{Ar}), 147.6 (+, 6'- CH_{Ar}), 136.6 (C_q , 3'- C_{Ar}), 135.8 (+, 4'- CH_{Ar}), 122.9 (+, 5'- CH_{Ar}), 71.4 (+, 3- CH), 56.4 (+, 14- CH), 54.7 (+, 17- CH), 54.7 (+, 9- CH), 45.1 (+, 5- CH), 44.7 (C_q , 13- C), 38.3 (–, CH_2), 37.7 (–, CH_2), 37.2 (–, CH_2), 36.1 (+, 8- CH), 35.7 (C_q , 10- C), 32.3 (–, CH_2), 31.7 (–, CH_2), 28.8 (–, CH_2), 26.0 (–, 16- CH_2), 24.8 (–, CH_2), 21.0 (–, CH_2), 12.9 (+, 18- CH_3), 12.5 (+, 19- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3251 (w), 2918 (vs), 2844 (vs), 1477 (w), 1445 (m), 1425 (m), 1384 (w), 1367 (w), 1332 (w), 1317 (w), 1305 (w), 1163 (w), 1133 (w), 1081 (s), 1047 (s), 1026 (m), 989 (w), 952 (w), 916 (w), 807 (m), 713 (vs), 666 (w), 652 (w), 623 (m), 603 (w), 550 (w) cm^{-1} . – **MS** (EI, 70 eV, 130 °C), m/z (%): 353 (42) $[\text{M}]^+$, 352 (19) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 351 (67), 337 (24), 336 (100), 318 (37), 125 (21), 111 (37), 109 (22), 107 (19), 106 (22), 97 (46), 95 (35), 85 (43), 83 (48), 81 (32), 71 (58), 70 (20), 69 (44), 67 (20), 58 (30), 57 (76), 56 (19), 55 (50). – **HRMS** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ON}^+$): ber. 353.2713, gef. 353.2713.

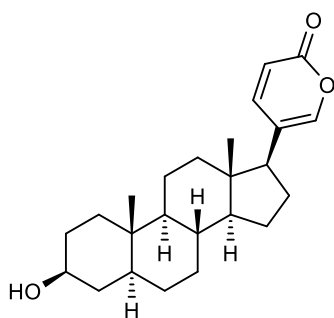
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[277]

17 β -(7'-Isochinolinyl)-5 α -androstan-3 β -ol (152)

Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Hydroxy-17-(7'-isochinolinyl)-5 α -androst-16-en (**149**) (70.0 mg, 174 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (10 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 121 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde zehn Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 2:1 + 3% NEt₃) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (33.6 mg, 95.7 μ mol, 55%) erhalten werden.

R_f = 0.16 (cHex/EtOAc, 2:1 + 3% NEt₃). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃)*: δ = 9.21 (s, 1H, 1'-CH_{Ar}), 8.46 (d, ³J = 5.7 Hz, 1H, 3'-CH_{Ar}), 7.76 (s, 1H, 8'-CH_{Ar}), 7.73 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, 5'-CH_{Ar}), 7.61 (d, ³J = 5.8 Hz, 1H, 4'-CH_{Ar}), 7.57 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, 6'-CH_{Ar}), 3.67 – 3.55 (m, 1H, 3-CH), 2.87 (t, J = 9.7 Hz, 1H, 17-CH), 2.30 – 2.16 (m, 1H, 16-CH₂^a), 2.09 – 1.99 (m, 1H, 16-CH₂^b), 1.91 – 1.65 (m, 4H, 4 verschiedene CH₂), 1.65 – 1.53 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.53 – 1.10 (m, 10H, 5-CH + 8-CH + 14-CH + 5 verschiedene CH₂), 1.05 – 0.93 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.80 (s, 3H, 19-CH₃), 0.78 – 0.68 (m, 1H, 9-CH), 0.48 (s, 3H, 18-CH₃) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl₃. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃)*: δ = 152.5 (+, 1'-CH_{Ar}), 142.5 (+, 3'-CH_{Ar}), 140.9 (C_q, 7'-C_{Ar}), 134.7 (C_q, C_{Ar}), 132.5 (+, 6'-CH_{Ar}), 128.8 (C_q, C_{Ar}), 126.2 (+, 8'-CH_{Ar}), 125.6 (+, 5'-CH_{Ar}), 120.2 (+, 4'-CH_{Ar}), 71.4 (+, 3-CH), 57.3 (+, 17-CH), 56.5 (+, 14-CH), 54.7 (+, 9-CH), 45.1 (+, 5-CH), 45.0 (C_q, 13-C), 38.4 (–, CH₂), 38.1 (–, CH₂), 37.2 (–, CH₂), 36.1 (+, 8-CH), 35.7 (C_q, 10-C), 32.3 (–, CH₂), 31.7 (–, CH₂), 28.8 (–, CH₂), 26.3 (–, 16-CH₂), 24.7 (–, CH₂), 21.1 (–, CH₂), 13.1 (+, 18-CH₃), 12.5 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2921 (vs), 2880 (m), 2850 (s), 1445 (m), 1384 (w), 1377 (m), 1208 (w), 1130 (m), 1079 (m), 1045 (vs), 1033 (s), 976 (m), 967 (m), 952 (w), 931 (m), 877 (m), 853 (vs), 839 (s), 826 (m), 783 (m), 683 (m), 654 (s), 619 (m), 601 (m), 575 (m), 545 (m), 517 (s), 489 (m), 473 (vs) cm⁻¹. – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 663 (46), 662 (23), 647 (35), 530 (36), 404 (33) [M+H]⁺, 219 (37), 154 (23), 147 (43), 136 (29), 131 (27), 123 (26), 121 (24), 119 (30), 117 (23), 115 (19), 111 (22), 109 (55), 107 (36), 105 (41), 97 (64), 95 (100), 93 (49), 91 (69). – **HRMS** ([M+H]⁺, C₂₈H₃₈ON⁺): ber. 404.2948, gef. 404.2948.

* Die NMR Spektren enthalten Spuren des Edukts (4.7%). Das Molekül ist literaturbekannt, allerdings wurden keine NMR spektroskopischen Daten in CDCl₃ angegeben.^[278]

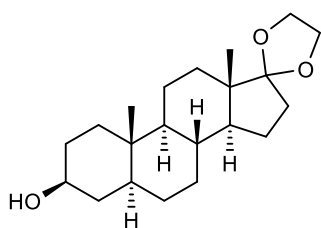
3 β -Hydroxy-5 α ,14 α -bufa-(20,22)-dienolid (153)

Unter Argonatmosphäre wurden 3 β -Hydroxy-5 α ,14 α -bufa(16,20,22)-trienolid (**146**) (52.0 mg, 141 μ mol, 1.00 Äquiv.) und Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid (52.0 mg, 56.2 μ mol, 39.8 mol%) in absolutem Benzol (16 mL) gelöst. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde zehn Minuten Wasserstoff durch die Lösung geleitet, wobei sich die zuvor rote Reaktionslösung orange verfärbte. Anschließend wurde das

Reaktionsgemisch 21.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (41.6 mg, 112 μ mol, 80%) erhalten werden.

R_f = 0.32 (cHex/EtOAc, 1:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.29 (dd, 3J = 9.6 Hz, 4J = 2.7 Hz, 1H, 22-CH), 7.26 (d, 4J = 2.5 Hz, 1H, 21-CH), 6.21 (d, 3J = 9.6 Hz, 1H, 23-CH), 3.54 (tt, J = 10.9, 4.9 Hz, 1H, 3-CH), 2.29 (t, J = 9.7 Hz, 1H, 17-CH), 1.92 – 1.80 (m, 1H, 16- CH_2^a), 1.80 – 1.65 (m, 5H, 16- CH_2^b + 4 verschiedene CH_2), 1.63 – 1.49 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.46 – 1.34 (m, 2H, 8-CH + CH_2), 1.34 – 1.20 (m, 5H, 4 verschiedene CH_2), 1.19 – 1.07 (m, 3H, 5-CH + 14-CH + CH_2), 1.03 – 0.85 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 0.81 (s, 3H, 19- CH_3), 0.69 (ddd, J = 12.3, 10.4, 4.1 Hz, 1H, 9-CH), 0.53 (s, 3H, 18- CH_3) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CD_2Cl_2 . – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CD_2Cl_2): δ = 162.4 (C_q , CO), 149.2 (+, 21-CH), 146.1 (+, 22-CH), 119.0 (C_q , 20-C), 115.6 (+, 23-CH), 71.6 (+, 3-CH), 56.3 (+, 14-CH), 55.0 (+, 9-CH), 51.6 (+, 17-CH), 45.5 (+, 5-CH), 44.6 (C_q , 13-C), 38.8 (–, CH_2), 38.3 (–, 12- CH_2), 37.6 (–, CH_2), 36.4 (+, 8-CH), 36.1 (C_q , 10-C), 32.6 (–, CH_2), 32.1 (–, CH_2), 29.2 (–, CH_2), 25.7 (–, CH_2), 24.7 (–, 16- CH_2), 21.4 (–, CH_2), 13.2 (+, 18- CH_3), 12.7 (+, 19- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2917 (s), 2853 (m), 2844 (m), 1691 (vs), 1633 (m), 1540 (s), 1469 (w), 1449 (m), 1370 (m), 1307 (w), 1248 (w), 1237 (m), 1211 (m), 1133 (s), 1078 (s), 1048 (s), 1024 (w), 952 (m), 854 (w), 833 (m), 824 (m), 809 (m), 636 (m), 619 (w), 606 (w), 589 (s), 564 (m), 544 (m), 518 (m), 510 (m), 494 (w), 476 (w), 469 (w) cm^{-1} . – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 663 (59), 662 (29), 647 (43), 371 (45) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 219 (27), 154 (25), 147 (40), 136 (33), 131 (31), 123 (27), 121 (28), 119 (35), 117 (27), 111 (27), 109 (55), 107 (43), 105 (42), 97 (65), 95 (100), 93 (50), 91 (71). – **HRMS** ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_3^+$): ber. 371.2581, gef. 371.2580.

Das Molekül ist literaturbekannt, allerdings wurden keine analytischen Daten des reinen Produkts angegeben.^[279]

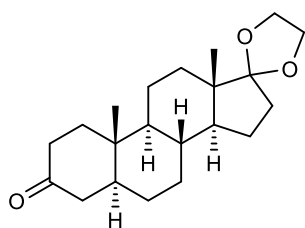
17,17-(Ethylendioxy)-5 α -androstan-3 β -ol (154)^[178]

In einem Rundkolben wurden *epi*-Androsteron (**108**) (10.0 g, 34.4 mmol, 1.00 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1.31 g, 6.89 mmol, 20.0 mol%) in absolutiertem Dichlormethan (150 mL) gelöst. Anschließend wurden 1,2-Ethandiol (38.5 mL, 42.7 g, 688 mmol, 20.0 Äquiv.) und Trimethylorthoformiat (37.7 mL, 36.5 g, 344 mmol,

10.0 Äquiv.) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor 1 M wässrige NaOH-Lösung (250 mL) hinzugefügt wurde. Es wurde mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert und mit Wasser (200 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (9.47 g, 28.3 mmol, 82%) erhalten werden.

R_f = 0.24 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 – 3.80 (m, 4H, 2 × OCH₂), 3.58 (td, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H, 3-CH), 1.97 (ddd, J = 14.1, 11.4, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 1.85 – 1.62 (m, 5H, 5 verschiedene CH₂), 1.62 – 1.44 (m, 4H, 3 verschiedene CH₂ + OH), 1.44 – 1.31 (m, 4H, 8-CH + 14-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.31 – 1.16 (m, 5H, 4 verschiedene CH₂), 1.16 – 0.85 (m, 3H, 5-CH + 2 verschiedene CH₂), 0.83 (s, 3H, CH₃), 0.80 (s, 3H, CH₃), 0.73 – 0.61 (m, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 119.6 (C_q, 17-C), 71.3 (+, 3-CH), 65.3 (–, OCH₂), 64.6 (–, OCH₂), 54.2 (+, 9-CH), 50.4 (+, 14-CH), 46.1 (C_q, 13-C), 44.9 (+, 5-CH), 38.3 (–, CH₂), 37.1 (–, CH₂), 35.8 (+, 8-CH), 35.6 (C_q, 10-C), 34.3 (–, CH₂), 31.6 (–, CH₂), 31.4 (–, CH₂), 30.8 (–, CH₂), 28.7 (–, CH₂), 22.8 (–, CH₂), 20.8 (–, CH₂), 14.5 (+, CH₃), 12.4 (+, CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3332 (vw), 2920 (w), 2860 (w), 1469 (vw), 1384 (vw), 1366 (vw), 1308 (w), 1208 (vw), 1167 (w), 1104 (w), 1071 (w), 1038 (m), 1013 (w), 984 (vw), 955 (w), 913 (vw), 891 (vw), 794 (vw), 753 (vw), 622 (vw), 486 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 80 °C)^{*}, m/z (%): 335 (11) [M+H]⁺, 334 (46) [M]⁺, 181 (22), 131 (21), 100 (16), 99 (100), 69 (37). – HRMS ([M]⁺, C₂₁H₃₄O₃)^{*}: ber. 334.2508, gef. 334.2506.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[280,281]

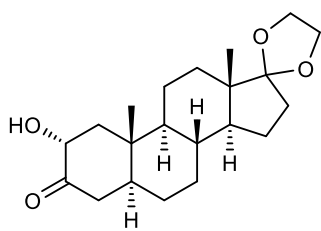
17,17-(Ethylendioxy)-5 α -androstan-3-on (155)^[178]

Unter Argonatmosphäre wurde 17,17-(Ethylendioxy)-5 α -androstan-3 β -ol (**154**) (9.47 g, 28.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (150 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde DESS-MARTIN-Periodinan (15.6 g, 36.8 mmol, 1.30 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über zwei Stunden auf

Raumtemperatur erwärmt und dann für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan (200 mL) verdünnt wurde und gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (300 mL) sowie gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) hinzugegeben wurden. Es wurde mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 4:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (8.89 g, 26.7 mmol, 94%) erhalten werden.

R_f = 0.36 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 – 3.81 (m, 4H, 2 × OCH₂), 2.37 (td, J = 14.4, 13.7, 6.5 Hz, 1H, 16-CH₂^a), 2.32 – 2.22 (m, 2H, 16-CH₂^b + CH₂), 2.11 – 1.93 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.82 – 1.57 (m, 4H, 4 verschiedene CH₂), 1.57 – 1.48 (m, 2H, 5-CH + CH₂), 1.44 – 1.19 (m, 8H, 8-CH + 14-CH + 5 verschiedene CH₂), 1.00 (s, 3H, 19-CH₃), 0.98 – 0.87 (m, 1H, CH₂), 0.86 (s, 3H, 18-CH₃), 0.81 – 0.74 (m, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 212.2 (C_q, CO), 119.5 (C_q, 17-C), 65.3 (–, OCH₂), 64.7 (–, OCH₂), 53.8 (+, 9-CH), 50.3 (+, 14-CH), 46.8 (+, 5-CH), 46.1 (C_q, 13-C), 44.8 (–, CH₂), 38.7 (–, CH₂), 38.3 (–, 16-CH₂), 35.8 (+, 8-CH), 35.8 (C_q, 10-C), 34.3 (–, CH₂), 31.1 (–, CH₂), 30.7 (–, CH₂), 28.9 (–, CH₂), 22.8 (–, CH₂), 21.0 (–, CH₂), 14.5 (+, 18-CH₃), 11.6 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2932 (vw), 2852 (vw), 1704 (w), 1445 (vw), 1376 (vw), 1302 (vw), 1273 (vw), 12108 (vw), 1165 (vw), 1109 (v), 1033 (w), 952 (w), 883 (vw), 749 (vw), 683 (vw), 595 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 100 °C)^{*}, m/z (%): 332 (41) [M]⁺, 100 (12), 99 (100). – HRMS ([M]⁺, C₂₁H₃₂O₃)⁺: ber. 332.2346, gef. 332.2345.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[282,283]

17,17-(Ethylendioxy)-2 α -hydroxy-5 α -androstan-3-on (156)^[178]

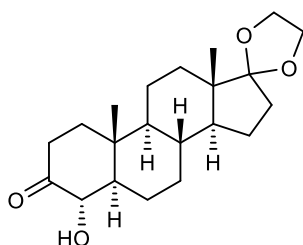
Unter Argonatmosphäre wurde 17,17-(Ethylendioxy)-5 α -androstan-3-on (**155**) (2.50 g, 7.52 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden absolutiertes Triethylamin (2.09 mL, 1.52 g, 15.0 mmol, 2.00 Äquiv.) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (1.63 mL, 2.00 g, 9.02 mmol, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend auf Wasser (50 mL) gegeben. Nachfolgend wurde mit Dichlormethan (3 \times 50 mL) extrahiert und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in *n*-Hexan (30 mL) gelöst und bei 0 °C erfolgte die Zugabe von NaHCO₃ (3.79 g, 45.1 mmol, 6.00 Äquiv.) und *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (2.61 g, 10.6 mmol, 1.40 Äquiv.). Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für zwei Stunden bei 0 °C gerührt, bevor gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (50 mL) hinzugegeben wurde und mit Diethylether (3 \times 50 mL) und Ethylacetat (3 \times 50 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in absolutiertem Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst, wonach Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1.0 M in Tetrahydrofuran, 4.37 mL, 3.93 g, 15.0 mmol, 2.00 Äquiv.) hinzugegeben wurde. Es wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (80 mL) hinzugegeben und mit Diethylether (3 \times 80 mL) und Ethylacetat (3 \times 80 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (909 mg, 2.61 mmol, 35%) erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte das entsprechende Regioisomer 17,17-(Ethylendioxy)-4 α -hydroxy-5 α -androstan-3-on (**157**) als farbloser Feststoff (205 mg, 588 μ mol, 7.8%) erhalten werden.

R_f = 0.19 (cHex/EtOAc, 3:1). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.23 (ddd, J = 11.3, 5.8, 2.9 Hz, 1H, 2-CH), 3.97 – 3.81 (m, 4H, 2 \times OCH₂), 3.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H, OH), 2.48 (dd, J = 12.6, 7.1 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 2.41 (td, J = 13.9, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 2.27 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 1.98 (ddd, J = 14.5, 11.6, 3.2 Hz, 1H, CH₂), 1.83 – 1.51 (m, 6H, CH + 5 verschiedene CH₂), 1.45 – 1.30 (m, 6H, 2 \times CH + 3 verschiedene CH₂), 1.30 – 1.14 (m, 2H, 1-CH₂^b + CH₂), 1.10 (s, 3H, 19-CH₃), 0.99 – 0.88 (m, 1H, CH₂), 0.86 (s, 3H, 18-CH₃),

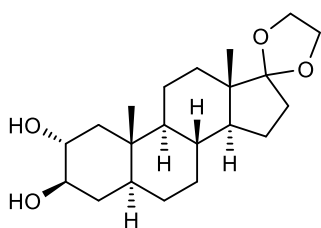
0.86 – 0.77 (m, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 211.2 (C_q , CO), 119.4 (C_q , 17-C), 72.9 (+, 2-CH), 65.4 (–, OCH_2), 64.7 (–, OCH_2), 53.7 (+, 9-CH), 50.1 (+, CH), 48.7 (–, 1- CH_2), 48.5 (+, CH), 46.1 (C_q , 13-C), 42.5 (–, CH_2), 37.3 (C_q , 10-C), 35.1 (+, 8-CH), 34.3 (–, CH_2), 31.1 (–, CH_2), 30.7 (–, CH_2), 28.6 (–, CH_2), 22.8 (–, CH_2), 21.2 (–, CH_2), 14.5 (+, 18- CH_3), 13.0 (+, 19- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3443 (vw), 2936 (w), 2856 (w), 1712 (w), 1441 (vw), 1386 (vw), 1307 (vw), 1278 (vw), 1259 (vw), 1207 (vw), 1167 (w), 1108 (w), 1086 (w), 1051 (w), 1034 (w), 1011 (w), 952 (w), 900 (vw), 883 (vw), 767 (vw), 689 (vw), 645 (vw), 604 (vw), 575 (vw) 535 (vw) cm^{-1} . – **MS** (EI, 70 eV, 110 °C)^{*}, m/z (%): 348 (34) $[\text{M}]^+$, 100 (15), 99 (100). – **HRMS** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$)^{*}: ber. 348.2295, gef. 348.2292.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen.

17,17-(Ethylendioxy)-4 α -hydroxy-5 α -androstan-3-on (157)



R_f = 0.06 (cHex/EtOAc, 2:1). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.00 – 3.80 (m, 5H, 4-CH + 2 \times OCH_2), 3.47 (bs, 1H, OH), 2.58 – 2.45 (m, 2H, 2- CH_2), 2.08 (ddd, J = 13.1, 6.0, 2.4 Hz, 1H, 1- CH_2^a), 2.02 – 1.93 (m, 2H, 16- CH_2^a + CH_2), 1.84 – 1.75 (m, 2H, 16- CH_2^b + CH_2), 1.71 – 1.64 (m, 1H, CH_2), 1.60 – 1.51 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.44 – 1.32 (m, 6H, 8-CH + 14-CH + 1- CH_2^b + 3 verschiedene CH_2), 1.32 – 1.20 (m, 2H, 5-CH + CH_2), 1.10 (s, 3H, 19- CH_3), 0.94 – 0.81 (m, 1H, CH_2), 0.86 (s, 3H, 18- CH_3), 0.81 – 0.74 (m, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 211.8 (C_q , CO), 119.4 (C_q , 17-C), 75.4 (+, 4-CH), 65.3 (–, OCH_2), 64.7 (–, OCH_2), 55.5 (+, 5-CH), 53.9 (+, 9-CH), 50.2 (+, 14-CH), 46.0 (C_q , 13-C), 39.6 (–, 1- CH_2), 37.1 (C_q , 10-C), 35.9 (–, 2- CH_2), 35.5 (+, 8-CH), 34.3 (–, 16- CH_2), 30.8 (–, CH_2), 30.6 (–, CH_2), 24.4 (–, CH_2), 22.8 (–, CH_2), 20.7 (–, CH_2), 14.5 (+, 18- CH_3), 13.1 (+, 19- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3476 (w), 2941 (s), 2917 (s), 2883 (s), 2860 (s), 2836 (w), 1717 (vs), 1451 (w), 1439 (w), 1431 (w), 1380 (m), 1340 (w), 1307 (m), 1261 (w), 1224 (m), 1204 (w), 1169 (s), 1135 (m), 1108 (s), 1085 (s), 1060 (vs), 1033 (vs), 1016 (vs), 975 (m), 949 (vs), 898 (m), 882 (m), 857 (w), 840 (w), 827 (w), 810 (m), 783 (w), 751 (w), 704 (w), 690 (w), 611 (m), 598 (m), 493 (m), 463 (s), 381 (m) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$)^{*}: ber. 349.2374, gef. 349.2372.

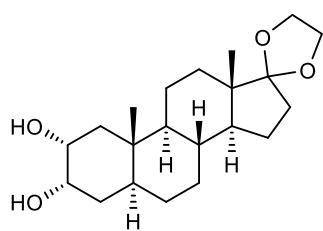
2 α ,3 β -Dihydroxy-17,17-(ethyldioxy)-5 α -androstan (158)^[178]

Unter Argonatmosphäre wurde 17,17-(Ethyldioxy)-2 α -hydroxy-5 α -androstan-3-on (**156**) (1.00 g, 2.87 mmol, 1.00 Äquiv.) in einer Mischung aus absolutiertem Dichlormethan und absolutiertem Methanol (4:1, 100 mL) gelöst und auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde NaBH_4 (434 mg, 11.5 mmol, 4.00 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben. Das

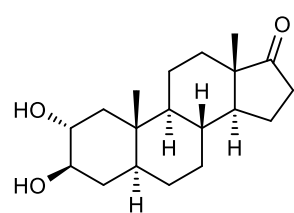
Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (100 mL) hinzugegeben und es wurde mit Dichlormethan ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 1:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (715 mg, 2.04 mmol, 71%) erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte das entsprechende Diastereomer 2 α ,3 α -Dihydroxy-17,17-(ethyldioxy)-5 α -androstan (**159**) ebenfalls als farbloser Feststoff (204 mg, 582 μmol , 20%) erhalten werden.

$R_f = 0.16$ (EtOAc). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.96 - 3.81$ (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$), 3.57 (ddd, $J = 11.6, 9.0, 4.7$ Hz, 1H, 2-CH), 3.39 (ddd, $J = 11.2, 8.9, 5.1$ Hz, 1H, 3-CH), 2.35 (bs, 2H, $2 \times \text{OH}$), 2.02 – 1.92 (m, 2H, $1\text{-CH}_2^a + 16\text{-CH}_2^a$), 1.81 – 1.73 (m, 1H, 16-CH_2^b), 1.71 – 1.49 (m, 5H, $4\text{-CH}_2^a + 4$ verschiedene CH_2), 1.43 – 1.25 (m, 9H, $5\text{-CH} + 8\text{-CH} + 14\text{-CH} + 4\text{-CH}_2^b + 4$ verschiedene CH_2), 0.98 – 0.85 (m, 2H, $1\text{-CH}_2^b + \text{CH}_2$), 0.84 (s, 3H, 19-CH_3), 0.82 (s, 3H, 18-CH_3), 0.78 – 0.71 (m, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 119.5$ (C_q , 17-C), 76.5 (+, 3-CH), 73.2 (+, 2-CH), 65.3 (–, OCH_2), 64.7 (–, OCH_2), 54.2 (+, 9-CH), 50.3 (+, 14-CH), 46.1 (C_q , 13-C), 45.2 (–, 1-CH_2), 45.0 (+, 5-CH), 37.6 (C_q , 10-C), 35.7 (–, 4-CH_2), 35.2 (+, 8-CH), 34.3 (–, 16-CH_2), 31.3 (–, CH_2), 30.8 (–, CH_2), 27.9 (–, CH_2), 22.8 (–, CH_2), 20.9 (–, CH_2), 14.6 (+, CH_3), 13.6 (+, CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3413 (w), 2930 (w), 2863 (w), 1442 (w), 1385 (vw), 1354 (vw), 1306 (w), 1278 (vw), 1236 (vw), 1205 (vw), 1166 (vw), 1132 (w), 1103 (w), 1052 (m), 1031 (m), 1008 (w), 976 (w), 951 (w), 909 (vw), 885 (w), 791 (vw), 749 (vw), 622 (vw) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, $110\text{ }^{\circ}\text{C}$)^{*}, m/z (%): 351 (18) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 350 (42) $[\text{M}]^+$, 134 (22), 100 (13), 99 (100), 69 (16). – HRMS ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4^+$)^{*}: ber. 350.2452, gef. 350.2453.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen.

2 α ,3 α -Dihydroxy-17,17-(ethylendioxy)-5 α -androstan (159)

$R_f = 0.11$ (cHex/EtOAc, 1:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.02 - 3.81$ (m, 5H, 3-CH + 2 \times OCH₂), 3.81 – 3.70 (m, 1H, 2-CH), 2.17 – 1.91 (m, 3H, 2 \times OH + 16-CH₂^a), 1.82 – 1.45 (m, 9H, CH + 1-CH₂^a + 16-CH₂^b + 5 verschiedene CH₂), 1.43 – 1.17 (m, 7H, 14-CH + CH + 1-CH₂^b + 4 verschiedene CH₂), 1.17 – 1.07 (m, 1H, CH₂), 0.98 – 0.88 (m, 1H, CH₂), 0.87 – 0.77 (m, 1H, 9-CH), 0.82 (s, 3H, 18-CH₃), 0.79 (s, 3H, 19-CH₃) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 119.6$ (C_q, 17-C), 69.3 (+, 3-CH), 69.2 (+, 2-CH), 65.3 (–, OCH₂), 64.7 (–, OCH₂), 54.1 (+, 9-CH), 50.3 (+, 14-CH), 46.1 (C_q, 13-C), 41.1 (–, 1-CH₂), 38.3 (+, CH), 37.1 (C_q, 10-C), 35.2 (+, CH), 34.4 (–, CH₂), 34.3 (–, 16-CH₂), 31.2 (–, CH₂), 30.8 (–, CH₂), 27.7 (–, CH₂), 22.8 (–, CH₂), 20.5 (–, CH₂), 14.5 (+, 18-CH₃), 12.5 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3383 (w), 3357 (w), 3347 (w), 2972 (w), 2928 (s), 2918 (s), 2890 (m), 2870 (m), 2857 (m), 1455 (w), 1431 (w), 1377 (w), 1306 (m), 1289 (w), 1275 (w), 1258 (w), 1244 (w), 1227 (w), 1210 (m), 1190 (w), 1167 (s), 1108 (vs), 1098 (s), 1072 (s), 1054 (vs), 1038 (vs), 1011 (vs), 983 (m), 972 (m), 950 (s), 931 (m), 909 (w), 890 (m), 880 (m), 870 (m), 843 (w), 805 (w), 790 (w), 749 (w), 700 (m), 663 (m), 629 (w), 620 (m), 603 (m), 584 (w), 568 (w), 555 (w), 541 (m), 514 (m), 476 (s), 443 (s), 418 (s), 405 (m), 388 (m), 380 (m), 375 (m) cm⁻¹. – **HRMS** (ESI, [M+H]⁺, C₂₁H₃₅O₄⁺): ber. 351.2530, gef. 351.2523.

2 α ,3 β -Dihydroxy-5 α -androstan-17-on (160)

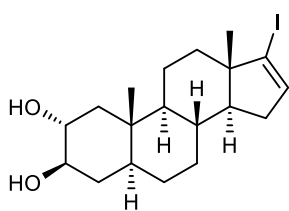
In einem Rundkolben wurden 2 α ,3 β -Dihydroxy-17,17-(ethylendioxy)-5 α -androstan (**158**) (247 mg, 705 μmol , 1.00 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (581 mg, 3.38 mmol, 4.80 Äquiv.) in Aceton (30 mL) gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (30 mL) hinzugegeben und das Aceton wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über ein Pad aus Kieselgel (EtOAc als Eluent) filtriert, wonach das Produkt als farbloser Feststoff (188 mg, 615 μmol , 87%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.14$ (EtOAc). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.58$ (ddd, $J = 11.6, 9.0, 4.7$ Hz, 1H, 2-CH), 3.39 (ddd, $J = 11.2, 8.9, 5.1$ Hz, 1H, 3-CH), 2.43 (bs, 2H, 2 \times OH), 2.43 (dd, $^2J = 19.3$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, 16-CH₂^a), 2.06 (dt, $^2J = 18.9$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, 16-CH₂^b), 1.98 (dd, $J = 12.5, 4.8$ Hz, 1H, 1-CH₂^a), 1.92 (ddd, $J = 12.3,$

8.7, 5.8 Hz, 1H, CH_2), 1.83 – 1.76 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.69 – 1.61 (m, 2H, 4- CH_2^a + CH_2), 1.57 – 1.46 (m, 2H, 8- CH + CH_2), 1.43 – 1.19 (m, 7H, 5- CH + 14- CH + 4- CH_2^b + 3 verschiedene CH_2), 1.02 – 0.92 (m, 2H, 1- CH_2^b + CH_2), 0.86 (s, 3H, 19- CH_3), 0.85 (s, 3H, 18- CH_3), 0.80 – 0.73 (m, 1H, 9- CH) ppm. – ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 221.4 (C_q , CO), 76.4 (+, 3- CH), 73.1 (+, 2- CH), 54.5 (+, 9- CH), 51.4 (+, 14- CH), 47.9 (C_q , 13- C), 45.1 (–, 1- CH_2), 45.0 (+, 5- CH), 37.7 (C_q , 10- C), 36.0 (–, 16- CH_2), 35.6 (–, 4- CH_2), 34.5 (+, 8- CH), 31.6 (–, CH_2), 30.9 (–, CH_2), 27.7 (–, CH_2), 21.9 (–, CH_2), 20.8 (–, CH_2), 14.0 (+, CH_3), 13.6 (+, CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3274 (w), 2932 (s), 2917 (m), 2859 (m), 2843 (w), 1740 (vs), 1465 (w), 1449 (w), 1414 (w), 1380 (w), 1363 (w), 1269 (w), 1098 (w), 1067 (vs), 1052 (vs), 1034 (m), 1010 (s), 983 (w), 925 (w), 739 (w), 715 (w), 676 (w), 616 (m), 596 (w), 578 (w), 554 (w), 533 (w), 510 (m), 455 (m), 387 (w) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, 100 °C), m/z (%): 331 (23), 307 (20) $[M+H]^+$, 306 (100) $[M]^+$, 262 (19), 108 (11), 69 (14). – HRMS ($[M]^+$, $C_{19}H_{30}O_3^+$): ber. 306.2189, gef. 306.2192.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[284]

17-Iod-5 α -androstan-16-en-2 α ,3 β -diol (161)

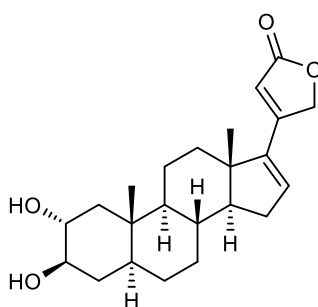


Unter Argonatmosphäre wurde 2 α ,3 β -Dihydroxy-5 α -androstan-17-on (**160**) (500 mg, 1.63 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Ethanol (20 mL) gelöst, wonach absolutiertes Triethylamin (4.52 mL, 3.30 g, 32.6 mmol, 20.0 Äquiv.) und Hydrazin Monohydrat (64%, 1.14 mL, 1.63 g, 32.6 mmol, 20.0 Äquiv.) hinzugefügt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in absolutiertem Tetrahydrofuran (15 mL) und absolutiertem Triethylamin (5 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, bevor Iod (828 mg, 3.26 mmol, 2.00 Äquiv., gelöst in absolutiertem Tetrahydrofuran (5 mL)) langsam hinzuge tropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige $NaHCO_3$ -Lösung (50 mL) und gesättigte wässrige $Na_2S_2O_3$ -Lösung (25 mL) hinzugegeben wurden. Es wurde mit Ethylacetat (3 \times 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (100 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 1:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (412 mg, 989 μ mol, 61%) erhalten werden.

R_f = 0.09 (cHex/EtOAc, 1:1). – 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.11 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H, 16- CH), 3.59 (ddd, J = 11.6, 9.0, 4.8 Hz, 1H, 2- CH), 3.40 (ddd, J = 11.2, 8.9, 5.0 Hz, 1H, 3- CH), 2.30 (bs, 2H, 2 \times OH),

2.12 (ddd, $J = 14.9, 6.4, 3.3$ Hz, 1H, 15-CH₂^a), 2.02 – 1.89 (m, 2H, 1-CH₂^a + 15-CH₂^b), 1.75 – 1.50 (m, 5H, 8-CH + 4-CH₂^a + 3 verschiedene CH₂), 1.50 – 1.30 (m, 4H, 14-CH + 4-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.30 – 1.14 (m, 3H, 5-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.01 – 0.91 (m, 2H, 1-CH₂^b + CH₂), 0.87 (s, 3H, 19-CH₃), 0.83 – 0.75 (m, 1H, 9-CH), 0.72 (s, 3H, 18-CH₃) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.6$ (+, 16-CH), 112.8 (C_q, 17-C), 76.5 (+, 3-CH), 73.2 (+, 2-CH), 54.8 (+, 14-CH), 54.7 (+, 9-CH), 50.2 (C_q, 13-C), 45.2 (+, 5-CH), 45.0 (–, 1-CH₂), 37.8 (C_q, 10-C), 36.3 (–, CH₂), 35.6 (–, 4-CH₂), 34.0 (+, 8-CH), 33.8 (–, 15-CH₂), 31.5 (–, CH₂), 27.9 (–, CH₂), 21.4 (–, CH₂), 15.4 (+, 18-CH₃), 13.6 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3438 (w), 3213 (w), 2924 (vs), 2849 (s), 1734 (w), 1681 (w), 1574 (w), 1448 (m), 1435 (m), 1377 (m), 1295 (w), 1256 (w), 1232 (m), 1125 (w), 1081 (s), 1055 (vs), 1027 (vs), 996 (s), 986 (s), 948 (m), 925 (m), 914 (m), 864 (m), 836 (m), 806 (s), 738 (w), 711 (m), 656 (m), 612 (s), 596 (vs), 540 (vs), 501 (m), 391 (m) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 90 °C), m/z (%): 416 (13) [M]⁺, 291 (21), 290 (100), 275 (25), 217 (14), 149 (47), 148 (43), 107 (15), 95 (20), 94 (27). – HRMS ([M]⁺, C₁₉H₂₉IO₂⁺): ber. 416.1207, gef. 416.1208.

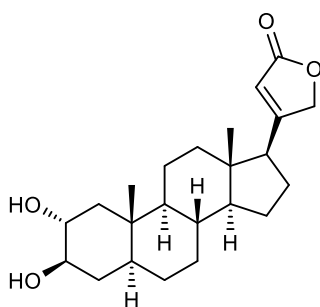
2 α ,3 β -Dihydroxy-5 α ,14 α -carda(16,20)-dienolid (162)



Unter Argonatmosphäre wurden in einem ausgeheizten Schlenkkolben 17-Iod-5 α -androstan-16-en-2 α ,3 β -diol (**161**) (150 mg, 360 μ mol, 1.00 Äquiv.), 4-Tributylstannyl-2(5H)-furanon (**83**) (403 mg, 1.08 mmol, 3.00 Äquiv.), LiCl (153 mg, 3.60 mmol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (357 mg, 3.60 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) gelöst und mit drei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Nachfolgend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (83.3 mg, 72.1 μ mol, 20.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (0.48 mL, 83.7 mg, 1.44 mmol, 4.00 Äquiv.) hinzugefügt und es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (EtOAc als Eluent) filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Darauffolgend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (100 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 1:10) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (73.2 mg, 197 μ mol, 55%) erhalten werden.

$R_f = 0.15$ (cHex/EtOAc, 1:10). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.15$ (s, 1H, 16-CH), 5.94 (s, 1H, 22-CH), 4.98 – 4.86 (m, 2H, 21- CH_2), 3.65 – 3.55 (m, 1H, 2-CH), 3.45 – 3.36 (m, 1H, 3-CH), 2.42 (bs, 1H, OH), 2.33 – 2.25 (m, 2H, 15- CH_2^a + OH), 2.09 – 1.95 (m, 3H, 1- CH_2^a + 15- CH_2^b + CH_2), 1.75 – 1.54 (m, 4H, 8-CH + 4- CH_2^a + 2 verschiedene CH_2), 1.54 – 1.44 (m, 3H, 14-CH + 2 verschiedene CH_2), 1.44 – 1.34 (m, 2H, 4- CH_2^b + CH_2), 1.34 – 1.20 (m, 2H, 5-CH + CH_2), 1.02 – 0.95 (m, 2H, 1- CH_2^b + CH_2), 0.92 (s, 3H, 18- CH_3), 0.89 (s, 3H, 19- CH_3), 0.87 – 0.80 (m, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.8$ (C_q , CO), 158.7 (C_q , 20-C), 146.5 (C_q , 17-C), 136.7 (+, 16-CH), 111.5 (+, 22-CH), 76.4 (+, 3-CH), 73.1 (+, 2-CH), 71.6 (–, 21- CH_2), 56.6 (+, 14-CH), 54.7 (+, 9-CH), 47.3 (C_q , 13-C), 45.1 (+, 5-CH), 44.9 (–, 1- CH_2), 37.7 (C_q , 10-C), 35.6 (–, 4- CH_2), 35.1 (–, CH_2), 33.2 (+, 8-CH), 32.3 (–, 15- CH_2), 31.7 (–, CH_2), 27.8 (–, CH_2), 21.4 (–, CH_2), 16.4 (+, 18- CH_3), 13.6 (+, 19- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3401 (w), 2925 (m), 2847 (w), 1779 (w), 1738 (vs), 1619 (s), 1449 (w), 1378 (w), 1346 (w), 1296 (w), 1282 (w), 1254 (w), 1235 (w), 1207 (w), 1173 (w), 1153 (m), 1115 (w), 1102 (w), 1079 (w), 1051 (s), 1030 (vs), 997 (w), 975 (m), 924 (w), 905 (w), 888 (m), 837 (m), 820 (m), 817 (m), 713 (w), 636 (w), 613 (w), 588 (w), 569 (w), 544 (w), 528 (m), 510 (w), 456 (m), 408 (w), 391 (w) cm^{-1} . – HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4^+$): ber. 373.2374, gef. 373.2370.

2 α ,3 β -Dihydroxy-5 α ,14 α -card-20(22)-enolid (163)



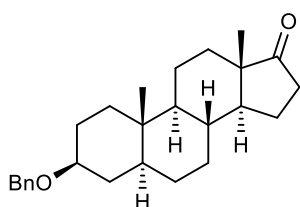
Unter Argonatmosphäre wurde 2 α ,3 β -Dihydroxy-5 α ,14 α -carda(16,20)-dienolid (**162**) (20.0 mg, 53.7 μmol , 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (3.0 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 30.0 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde fünf Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® (EtOAc als Eluent) filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 1:3) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (14.9 mg, 39.8 μmol , 74%) erhalten werden.

$R_f = 0.21$ (EtOAc). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.96$ (s, 1H, 22-CH), 4.89 (d, $^2J = 17.9$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.79 (d, $^2J = 17.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 4.49 – 4.38 (m, 2H, 2 \times OH), 3.32 – 3.25 (m, 1H, 2-CH), 3.15 – 3.06 (m, 1H, 3-CH), 2.40 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, 17-CH), 1.90 – 1.79 (m, 2H, 16- CH_2), 1.79 – 1.71 (m, 2H, 1- CH_2^a + CH_2), 1.71 – 1.59 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.55 – 1.38 (m, 2H, 4- CH_2^a + CH_2), 1.35 – 1.06 (m, 9H, 5-CH + 8-CH + 14-CH + 4- CH_2^b + 4 verschiedene CH_2), 0.95 – 0.77 (m, 2H, 1- CH_2^b + CH_2), 0.76 (s, 3H, 19- CH_3), 0.73 – 0.65 (m, 1H, 9-CH), 0.55 (s, 3H, 18- CH_3) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz,

DMSO-d₆): δ = 173.7 (C_q, CO), 172.8 (C_q, 20-C), 114.8 (+, 22-CH), 75.0 (+, 3-CH), 73.3 (-, 21-CH₂), 71.5 (+, 2-CH), 55.6 (+, 14-CH), 53.7 (+, 9-CH), 50.0 (+, 17-CH), 45.5 (-, 1-CH₂), 44.3 (+, 5-CH), 43.9 (C_q, 13-C), 37.2 (-, CH₂), 36.6 (C_q, 10-C), 36.2 (-, 4-CH₂), 34.6 (+, 8-CH), 31.5 (-, CH₂), 27.5 (-, CH₂), 25.3 (-, 16-CH₂), 24.0 (-, CH₂), 20.8 (-, CH₂), 13.2 (+, 19-CH₃), 12.9 (+, 18-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3435 (w), 3400 (m), 2927 (s), 2917 (s), 2864 (m), 2844 (m), 1741 (vs), 1629 (m), 1568 (w), 1468 (w), 1446 (m), 1371 (m), 1341 (w), 1317 (w), 1303 (m), 1275 (m), 1259 (m), 1184 (m), 1160 (m), 1142 (m), 1130 (m), 1103 (m), 1075 (s), 1055 (vs), 1041 (vs), 1013 (vs), 986 (s), 950 (m), 921 (m), 898 (vs), 880 (w), 853 (vs), 822 (m), 737 (m), 710 (m), 681 (m), 632 (m), 606 (s), 595 (vs), 557 (s), 538 (vs), 517 (vs), 496 (vs), 483 (vs), 450 (vs), 432 (s), 411 (s), 385 (s) cm⁻¹. – **HRMS** (ESI, [M+Na]⁺, C₂₃H₃₄O₄Na⁺): ber. 397.2349, gef. 397.2346.

* Das NMR Spektrum enthält eine Verunreinigung bei δ = 2.04 – 1.90 ppm, die nicht weiter identifiziert werden konnte. Das Molekül ist literaturbekannt, allerdings wurden keine analytischen Daten angegeben.^[285]

6.2.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.2

(Stereoselektive Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe im Rahmen der Semisyntese des Herzglykosids Uzarigenin)**3 β -Benzyloxy-5 α -androstan-17-on (174)**

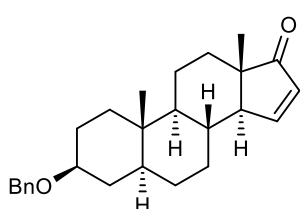
Unter Argonatmosphäre wurde *epi*-Androsteron (**108**) (3.00 g, 10.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,4-Dioxan (70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (2.9 mL, 3.91 g, 15.5 mmol, 1.50 Äquiv.) und Trifluormethansulfonsäure (0.30 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf

Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) gequenchet wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 × 100 mL) und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 10:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (2.43 g, 6.39 mmol, 62%) erhalten werden.

R_f = 0.27 (cHex/EtOAc, 10:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.32 (m, 4H, 4 × CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.34 (tt, J = 11.1, 4.7 Hz, 1H, 3-CH), 2.43 (dd, J = 19.2, 8.5 Hz, 1H, 16-CH₂^a), 2.12 – 2.00 (m, 1H, 16-CH₂^b), 1.97 – 1.88 (m, 2H, 15-CH₂^a + CH₂), 1.83 – 1.62 (m, 5H, 1-CH₂^a + 12-CH₂^a + 2 verschiedene CH₂), 1.59 – 1.40 (m, 3H, 8-CH + 15-CH₂^b + CH₂), 1.38 – 1.18 (m, 6H, 14-CH + 4 verschiedene CH₂), 1.14 – 1.04 (m, 1H, 5-CH), 1.02 – 0.90 (m, 2H, 1-CH₂^b + 12-CH₂^b), 0.86 (s, 3H, 18-CH₃), 0.84 (s, 3H, 19-CH₃), 0.72 – 0.63 (m, 1H, 9-CH) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 221.5 (C_q, CO), 139.3 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.7 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.5 (+, C_{Ar}H), 78.0 (+, 3-CH), 70.0 (–, OCH₂Ph), 54.6 (+, 9-CH), 51.6 (+, 14-CH), 48.0 (C_q, 13-C), 45.0 (+, 5-CH), 37.1 (–, 1-CH₂), 36.1 (C_q, 10-C), 36.0 (–, 16-CH₂), 35.2 (+, 8-CH), 34.9 (–, CH₂), 31.7 (–, 12-CH₂), 31.1 (–, CH₂), 28.7 (–, CH₂), 28.4 (–, 15-CH₂), 21.9 (–, CH₂), 20.6 (–, CH₂), 14.0 (+, 18-CH₃), 12.4 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2919 (m), 2852 (m), 1730 (m), 1496 (w), 1449 (w), 1405 (vw), 1354 (w), 1303 (w), 1248 (w), 1203 (w), 1091 (m), 1070 (m), 1019 (m), 949 (w), 827 (w), 741 (m), 700 (m), 630 (w), 584 (w), 458 (w), 387 (vw) cm^{–1}. – **MS** (EI, 70 eV, 110 °C)^{*}, m/z (%): 380 (3) [M]⁺, 290 (17), 289 (74) [M–Bn]⁺, 288 (34), 107 (12), 93 (14), 92 (44), 91 (100), 81 (13), 55 (13). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₆H₃₆O₂)⁺: ber. 380.2715, gef. 380.2716.

* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[286]

3 β -Benzyloxy-5 α -androstan-15-en-17-on (175)



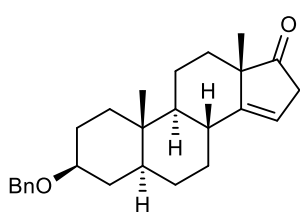
Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Benzyloxy-5 α -androstan-17-on (**174**) (5.96 g, 15.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in einem ausgeheizten Schlenkcolben in absolutiertem Tetrahydrofuran (100 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde Lithiumdiisopropylamid-Lösung (2 M in Tetrahydrofuran/*n*-Heptan/Ethylbenzol, 11.8 mL, 2.52 g, 23.5 mmol, 1.50 Äquiv.) über 45 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei -78 °C gerührt, wonach absolutiertes Triethylamin (6.5 mL, 4.75 g, 47.0 mmol, 3.00 Äquiv.) und Trimethylsilylchlorid (3.2 mL, 2.72 g, 25.1 mmol, 1.60 Äquiv.) vorgemischt und hinzugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (150 mL) gequench und mit Ethylacetat (3 \times 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde unter Sauerstoffatmosphäre in einer Mischung aus absolutiertem Dichlormethan und absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (3:2, 50 mL) gelöst. Es wurden Pd(OAc)₂ (700 mg, 3.13 mmol, 20.0 mol%) und CuSO₄ (1.00 g, 6.26 mmol, 40.0 mol%) hinzugegeben. Anschließend wurde eine Stunde Sauerstoff durch die Lösung geleitet, wonach das Reaktionsgemisch sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde über ein Pad aus Kieselgel und Celite® (cHex/EtOAc 1:1) filtriert, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (200 mL) aufgenommen und mit Wasser (300 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 \times 200 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (200 mL), gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (200 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 20:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (2.92 g, 7.71 mmol, 49%) erhalten werden.

R_f = 0.17 (cHex/EtOAc, 10:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (dd, ³ J = 6.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 16-CH), 7.36 – 7.32 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.01 (dd, ³ J = 6.0 Hz, J = 3.1 Hz, 1H,

15-CH), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.35 (tt, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 1H, 3-CH), 2.29 – 2.22 (m, 1H, 14-CH), 2.02 – 1.91 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.89 – 1.82 (m, 1H, CH₂), 1.77 – 1.65 (m, 4H, 8-CH + 1-CH₂^a + 2 verschiedene CH₂), 1.56 – 1.43 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.43 – 1.28 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.17 – 1.07 (m, 2H, 5-CH + CH₂), 1.05 (s, 3H, 18-CH₃), 0.96 (td, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 1H, 1-CH₂^b), 0.88 (s, 3H, 19-CH₃), 0.82 – 0.73 (m, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 213.4 (C_q, CO), 158.8 (+, 16-CH), 139.2 (C_q, C_{Ar}), 131.8 (+, 15-CH), 128.5 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.7 (+, 2 × C_{Ar}H), 127.5 (+, C_{Ar}H), 77.8 (+, 3-CH), 70.0 (–, OCH₂Ph), 57.1 (+, 14-CH), 55.9 (+, 9-CH), 51.3 (C_q, 13-C), 45.2 (+, 5-CH), 36.8 (–, 1-CH₂), 36.3 (C_q, 10-C), 34.9 (–, CH₂), 32.5 (+, 8-CH), 31.0 (–, CH₂), 29.3 (–, CH₂), 28.5 (–, CH₂), 28.3 (–, CH₂), 20.9 (+, 18-CH₃), 20.4 (–, CH₂), 12.5 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2927 (w), 2851 (w), 1713 (w), 1558 (vw), 1494 (vw), 1448 (w), 1366 (w), 1328 (vw), 1243 (vw), 1206 (wv), 1131 (w), 1094 (w), 1065 (w), 1026 (w), 973 (w), 943 (vw), 907 (w), 818 (w), 740 (w), 710 (w), 695 (w), 652 (w), 597 (vw), 577 (vw), 459 (w) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 100 °C)^{*}, *m/z* (%): 378 (22) [M]⁺, 364 (20), 363 (76) [M–CH₃]⁺, 288 (25), 287 (100) [M–Bn]⁺, 286 (19), 149 (25), 108 (24), 92 (22), 91 (90), 69 (23), 58 (19). – HRMS ([M]⁺, C₂₆H₃₄O₂)^{*}: ber. 378.2559, gef. 378.2558.

* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

3β-Benzoyloxy-5α-androstan-14-en-17-on (177)

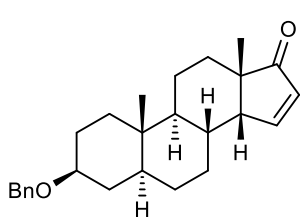


In einem Rundkolben wurden 3β-Benzoyloxy-5α-androstan-15-en-17-on (**175**) (2.40 g, 6.34 mmol, 1.00 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1.27 g, 6.66 mmol, 1.05 Äquiv.) in Toluol (150 mL) gelöst und für 20 Minuten refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) hinzugegeben und es wurde mit Dichlormethan (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 10:1) konnte das Produkt (1.26 g, 3.33 mmol, 52%) als farbloser Feststoff erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte zudem 3β-Benzoyloxy-5α,14β-androst-15-en-17-on (**176**) als farbloser Feststoff (725 mg, 1.92 mmol, 30%) erhalten werden, welches ebenfalls als Edukt für diese Isomerisierung verwendet werden kann.

R_f (cHex/EtOAc, 10:1) = 0.22. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 – 7.32 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.30 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.49 – 5.46 (m, 1H, 15-CH), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.35 (tt, J = 11.0, 4.7 Hz, 1H, 3-CH), 2.99 (ddd, 2J = 23.1 Hz, 3J = 3.90 Hz, 5J = 1.8 Hz, 1H, 16- CH_2^{a}), 2.82 (ddd, 2J = 23.1 Hz, 3J = 2.3 Hz, 5J = 2.3 Hz, 1H, 16- CH_2^{b}), 2.23 – 2.10 (m, 1H, 8-CH), 1.97 – 1.91 (m, 1H, CH_2), 1.90 – 1.85 (m, 1H, CH_2), 1.80 – 1.64 (m, 4H, 4 verschiedene CH_2), 1.53 – 1.29 (m, 6H, 5 verschiedene CH_2), 1.21 (td, J = 13.2, 3.8 Hz, 1H, CH_2), 1.11 (s, 3H, 18- CH_3), 1.08 – 0.98 (m, 1H, 5-CH), 0.95 – 0.89 (m, 1H, CH_2), 0.87 (s, 3H, 19- CH_3), 0.70 (td, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 222.9 (C_q , CO), 153.7 (C_q , 14-C), 139.2 (C_q , C_{Ar}), 128.5 (+, 2 \times $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.7 (+, 2 \times $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.5 (+, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 113.0 (+, 15-CH), 77.9 (+, 3-CH), 70.0 (–, OCH_2Ph), 55.0 (+, 9-CH), 51.1 (C_q , 13-C), 44.7 (+, 5-CH), 41.4 (–, 16- CH_2), 37.0 (–, CH_2), 36.4 (C_q , 10-C), 35.6 (+, 8-CH), 34.9 (–, CH_2), 33.4 (–, CH_2), 29.0 (–, CH_2), 28.4 (–, CH_2), 28.3 (–, CH_2), 20.9 (–, CH_2), 20.1 (+, 18- CH_3), 12.2 (+, 19- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2930 (w), 2854 (w), 1733 (m), 1632 (vw), 1496 (vw), 1447 (w), 1398 (w), 1356 (w), 1314 (w), 1267 (vw), 1199 (w), 1092 (m), 1065 (m), 1049 (m), 1027 (w), 974 (w), 940 (w), 901 (w), 834 (w), 817 (w), 796 (w), 748 (m), 699 (m), 647 (w), 628 (w), 594 (w), 447 (vw) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, 100 °C)^{*}, m/z (%): 378 (100) $[\text{M}]^+$, 287 (26) $[\text{M}-\text{Bn}]^+$, 271 (16), 270 (62), 255 (51), 216 (17), 204 (36), 178 (25), 139 (22), 105 (20), 91 (70), 79 (16), 77 (23). – HRMS ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2$)^{*}: ber. 378.2559, gef. 378.2558.

* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

3 β -Benzyloxy-5 α ,14 β -androst-15-en-17-on (176)

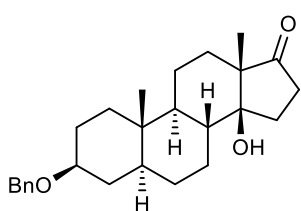


R_f (cHex/EtOAc, 10:1) = 0.12. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (dd, 3J = 5.9 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, 16-CH), 7.35 – 7.31 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.19 (dd, 3J = 5.9 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, 15-CH), 4.54 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.31 (tt, J = 11.1, 4.7 Hz, 1H, 3-CH), 2.57 (dt, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H, 14-CH), 1.97 – 1.86 (m, 2H, 8-CH + CH_2), 1.78 – 1.58 (m, 4H, 4 verschiedene CH_2), 1.49 – 1.34 (m, 5H, 4 verschiedene CH_2), 1.34 – 1.29 (m, 1H, CH_2), 1.29 – 1.20 (m, 2H, CH_2), 1.08 (s, 3H, 18- CH_3), 1.06 – 0.98 (m, 1H, 5-CH), 0.82 (dd, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H, CH_2), 0.78 (s, 3H, 19- CH_3), 0.70 (dt, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 215.9 (C_q , CO), 164.4 (+, 16-CH), 139.2 (C_q , C_{Ar}), 133.2 (+, 15-CH), 128.5 (+, 2 \times $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.7 (+, 2 \times $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.5 (+, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 77.9 (+, 3-CH), 70.0 (–, OCH_2Ph), 54.8 (+, 14-CH), 47.7 (C_q , 13-C), 45.7 (+, 9-CH), 44.7 (+, 5-CH), 37.0 (C_q , 10-C), 36.4 (–, CH_2), 34.8 (–, CH_2), 34.2 (+, 8-CH), 33.0 (–, CH_2), 31.0 (–, CH_2), 28.9 (–, CH_2), 27.9 (–, CH_2), 22.3 (+, 18- CH_3), 20.1 (–, CH_2), 11.4 (+, 19- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2922 (m), 2855 (m), 1697 (s), 1585 (w), 1496 (w), 1449 (m), 1349 (w), 1244 (w), 1148 (w), 1107 (m), 1071 (m), 1029 (m), 1003 (w), 884 (m),

851 (w), 816 (m), 732 (m), 695 (m), 632 (w), 520 (w), 461 (w) cm^{-1} . – **MS** (EI, 70 eV, 130 °C)*, m/z (%): 378 (1) $[\text{M}]^+$, 288 (24), 287 (100) $[\text{M}-\text{Bn}]^+$, 92 (27), 91 (66). – **HRMS** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2^+$)*: ber. 378.2559, gef. 378.2560.

* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

3 β -Benzyloxy-14 β -hydroxy-5 α -androstan-17-on (178)



In einem Schlenkcolben wurde 4 Å Molekularsieb ausgeheizt, wonach 3 β -Benzyloxy-5 α -androst-14-en-17-on (**177**) (50.0 mg, 132 μmol , 1.00 Äquiv.) unter Sauerstoffatmosphäre in absolutiertem Ethanol (6.0 mL) gelöst und 15 Minuten mit Sauerstoff gesättigt wurde. Es wurde Cobalt(II)acetylacetonat (10.2 mg, 39.7 μmol , 30.0 mol%) hinzugefügt und fünf Minuten Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde Phenylsilan (73 μL , 64.3 mg, 594 μmol , 4.50 Äquiv., gelöst in absolutiertem Acetonitril (1.0 mL)) über zwei Stunden hinzutropft, wobei kontinuierlich Sauerstoff durch die Lösung geleitet wurde. Es wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) gequenchet. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (10 mL) hinzugegeben und es wurde mit Ethylacetat (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Toluol/EtOAc 4:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (34.2 mg, 86.3 μmol , 65%) erhalten werden. Zudem konnte das 14 α -Epimer 3 β -Benzyloxy-14 α -hydroxy-5 α -androst-17-on (**179**) ebenfalls als farbloser Feststoff (3.64 mg, 9.18 μmol , 6.9%) erhalten werden.

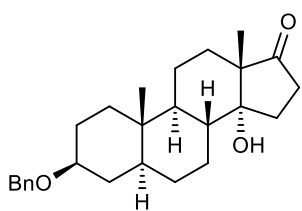
R_f = 0.25 (Toluol/EtOAc, 4:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3)*: δ = 7.36 – 7.31 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.30 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.39 – 3.30 (m, 1H, 3-CH), 2.43 – 2.36 (m, 2H, 15- CH_2), 2.17 – 2.08 (m, 1H, 16- CH_2^{a}), 2.02 – 1.91 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.84 – 1.71 (m, 3H, 1- CH_2^{a} + 16- CH_2^{b} + CH_2), 1.63 – 1.53 (m, 2H, 8-CH + CH_2), 1.52 – 1.32 (m, 4H, 4 verschiedene CH_2), 1.32 – 1.23 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.23 – 1.07 (m, 3H, 5-CH + 2 verschiedene CH_2), 1.05 (s, 3H, 18- CH_3), 1.00 – 0.91 (m, 2H, 9-CH + 1- CH_2^{b}), 0.82 (s, 3H, 19- CH_3) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, OH) aufgrund von H/D Austausch in CDCl_3 . – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3)*: δ = 221.5 (C_q , CO), 139.2 (C_q , C_{Ar}), 128.5 (+, 2 \times C_{ArH}), 127.7 (+, 2 \times C_{ArH}), 127.6 (+, C_{ArH}), 82.7 (C_q , 14-C), 77.8 (+, 3-CH), 70.0 (–, OCH_2Ph), 53.7 (C_q ,

13-C), 50.2 (+, 9-CH), 44.5 (+, 5-CH), 41.5 (+, 8-CH), 37.2 (-, 1-CH₂), 36.2 (C_q, 10-C), 34.8 (-, CH₂), 33.1 (-, 15-CH₂), 32.0 (-, CH₂), 28.5 (-, CH₂), 28.2 (-, CH₂), 27.4 (-, 16-CH₂), 25.7 (-, CH₂), 20.0 (-, CH₂), 13.0 (+, 18-CH₃), 12.3 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{**} = 3519 (vw), 2917 (w), 2853 (w), 1718 (w), 1451 (vw), 1357 (vw), 1273 (vw), 1177 (vw), 1133 (w), 1097 (w), 1072 (w), 1027 (w), 970 (vw), 949 (w), 899 (vw), 873 (vw), 751 (w), 701 (w), 604 (vw), 571 (vw), 488 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 150 °C)^{**}, m/z (%): 396 (9) [M]⁺, 384 (16), 305 (43) [M-Bn]⁺, 107 (15), 92 (25), 91 (100), 69 (19), 55 (14). – HRMS ([M]⁺, C₂₆H₃₆O₃)^{**}: ber. 396.2664, gef. 396.2666.

* Die NMR Spektren enthalten eine nicht identifizierbare Verunreinigung, die in allen benzylgeschützten MUKAIYAMA-Produkten enthalten war und vermutlich vom Katalysator herrührt.

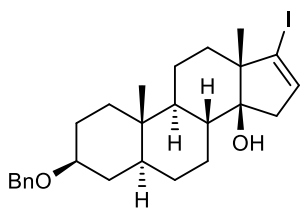
** Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

3 β -Benzyloxy-14 α -hydroxy-5 α -androst-17-on (179)



R_f = 0.32 (Toluol/EtOAc, 4:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.31 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.34 (tt, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H, 3-CH), 2.48 – 2.28 (m, 2H, 15-CH₂), 1.98 – 1.91 (m, 1H, CH₂), 1.91 – 1.85 (m, 2H, 16-CH₂), 1.79 – 1.69 (m, 4H, 8-CH + 1-CH₂^a + 2 verschiedene CH₂), 1.69 – 1.58 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.57 – 1.51 (m, 1H, CH₂), 1.51 – 1.22 (m, 6H, 5 verschiedene CH₂), 1.22 – 1.04 (m, 2H, 5-CH + 9-CH), 1.04 – 0.95 (m, 1H, 1-CH₂^b), 0.99 (s, 3H, 18-CH₃), 0.85 (s, 3H, 19-CH₃) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, OH) aufgrund von H/D Austausch in CDCl₃. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 219.0 (C_q, CO), 139.2 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (+, 2 \times C_{Ar}H), 127.7 (+, 2 \times C_{Ar}H), 127.5 (+, C_{Ar}H), 81.5 (C_q, 14-C), 77.9 (+, 3-CH), 70.0 (-, OCH₂Ph), 52.8 (C_q, 13-C), 47.6 (+, 9-CH), 44.7 (+, 5-CH), 37.8 (+, 8-CH), 37.2 (-, 1-CH₂), 36.2 (C_q, 10-C), 34.9 (-, CH₂), 33.3 (-, 15-CH₂), 30.2 (-, 16-CH₂), 28.4 (-, CH₂), 28.3 (-, CH₂), 25.5 (-, CH₂), 25.0 (-, CH₂), 19.3 (-, CH₂), 18.2 (+, 18-CH₃), 12.3 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 3524 (vw), 2921 (w), 2855 (w), 1724 (w), 1451 (w), 1350 (w), 1267 (vw), 1069 (m), 1021 (w), 952 (w), 894 (w), 738 (w), 698 (w), 643 (vw), 603 (vw), 486 (w), 402 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 130 °C)^{*}, m/z (%): 396 (10) [M]⁺, 305 (19) [M-Bn]⁺, 181 (30), 131 (35), 107 (13), 93 (16), 92 (20), 91 (100), 69 (52). – HRMS ([M]⁺, C₂₆H₃₆O₃)^{*}: ber. 396.2664, gef. 396.2662.

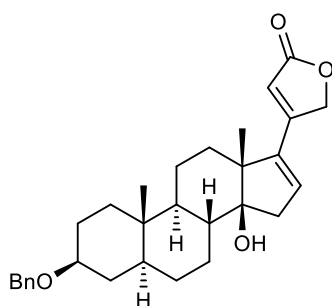
* Die Verbindung wurde im Zuge dieser Doktorarbeit synthetisiert, die analytischen Daten wurden jedoch bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] erhoben und werden der Vollständigkeit halber hier angeführt.

3 β -Benzyloxy-17-iod-5 α -androstan-16-en-14 β -ol (181)

Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Benzyloxy-14 β -hydroxy-5 α -androstan-17-on (**178**) (369 mg, 931 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Ethanol (10.0 mL) gelöst, woraufhin absolutiertes Triethylamin (2.58 mL, 1.88 g, 18.6 mmol, 20.0 Äquiv.) und Hydrazin Monohydrat (64%, 0.65 mL, 932 mg, 18.6 mmol, 20.0 Äquiv.) hinzugefügt wurden. Das

Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in absolutiertem Tetrahydrofuran (10 mL) und absolutiertem Triethylamin (5 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, bevor Iod (472 mg, 1.86 mmol, 2.00 Äquiv., gelöst in absolutiertem Tetrahydrofuran (5.0 mL)) langsam hinzuge tropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (50 mL) und gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (25 mL) hinzugegeben wurden. Es wurde mit Ethylacetat (3 \times 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 10:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (242 mg, 477 μ mol, 51%) erhalten werden.

R_f = 0.08 (cHex/EtOAc, 10:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.30 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.10 (s, 1H, 16-CH), 4.60 – 4.52 (m, 2H, OCH₂Ph), 3.34 (tt, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H, 3-CH), 2.51 (dd, 2J = 16.5 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 15-CH₂^a), 2.18 (dd, 2J = 16.5 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, 15-CH₂^b), 2.07 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H, CH₂), 1.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H, CH₂), 1.84 – 1.69 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.68 – 1.58 (m, 2H, 8-CH + OH), 1.58 – 1.41 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.39 – 1.23 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.12 – 1.02 (m, 3H, 5-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.04 (s, 3H, 18-CH₃), 0.99 – 0.90 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.82 (s, 3H, 19-CH₃), 0.82 – 0.74 (m, 1H, 9-CH) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 139.3 (C_q, C_{Ar}), 133.8 (+, 16-CH), 128.5 (+, 2 \times CH_{Ar}), 127.7 (+, 2 \times CH_{Ar}), 127.5 (+, CH_{Ar}), 111.5 (C_q, 17-C), 82.6 (C_q, 14-C), 77.9 (+, 3-CH), 70.0 (–, OCH₂), 54.9 (C_q, 13-C), 50.7 (+, 9-CH), 44.5 (+, 5-CH), 42.7 (–, 15-CH₂), 41.2 (+, 8-CH), 37.3 (–, 2 \times CH₂), 36.2 (C_q, 10-C), 34.8 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 28.3 (–, CH₂), 27.4 (–, CH₂), 19.8 (–, CH₂), 18.0 (+, 18-CH₃), 12.5 (+, 19-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3502 (w), 2924 (s), 2853 (m), 1451 (m), 1383 (w), 1358 (m), 1255 (m), 1188 (w), 1147 (w), 1133 (w), 1089 (s), 1067 (vs), 1054 (vs), 1027 (s), 973 (m), 953 (m), 926 (m), 898 (vs), 861 (m), 837 (m), 803 (w), 754 (s), 738 (vs), 697 (vs), 650 (w), 633 (w), 606 (w), 589 (w), 562 (w), 458 (m), 438 (m), 402 (m) cm⁻¹. – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 506 (2) [M]⁺, 489 (5), 460 (4), 381 (10), 307 (31), 289 (16), 195 (13), 155 (30), 154 (100), 137 (65), 136 (64), 107 (21), 91 (43). – **HRMS** ([M]⁺, C₂₆H₃₅¹²⁷IO₂⁺): ber. 506.1676, gef. 506.1677.

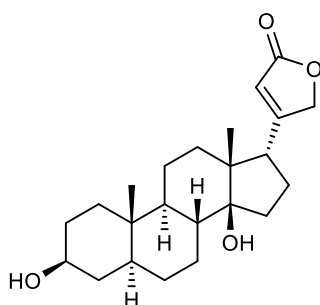
3 β -Benzyloxy-14 β -hydroxy-5 α -carda(16,20)-dienolid (182)

Unter Argonatmosphäre wurden in einem ausgeheizten Schlenkcolben 3 β -Benzyloxy-17-iod-5 α -androstan-16-en-14 β -ol (**181**) (200 mg, 395 μ mol, 1.00 Äquiv.), 4-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanon (**83**) (442 mg, 1.18 mmol, 3.00 Äquiv.), LiCl (167 mg, 3.95 mmol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (391 mg, 3.95 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (10.0 mL) gelöst und mit drei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Nachfolgend wurde Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(0) (91.3 mg, 79.0 μ mol, 20.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (0.53 mL, 91.8 mg, 1.58 mmol, 4.00 Äquiv.) hinzugefügt und es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (EtOAc als Eluent) filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Darauf folgend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (100 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) konnte das Produkt als beiger Feststoff (122 mg, 264 μ mol, 67%) erhalten werden.

R_f = 0.23 (cHex/EtOAc, 1:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.31 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.12 – 6.06 (m, 1H, 16-CH), 5.95 (s, 1H, 22-CH), 4.99 (dd, ²*J* = 16.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, 21-CH₂^a), 4.93 (dd, ²*J* = 16.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 21-CH₂^b), 4.60 – 4.51 (m, 2H, OCH₂Ph), 3.34 (tt, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 1H, 3-CH), 2.65 (dd, ²*J* = 18.6 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 15-CH₂^a), 2.33 (dd, ²*J* = 18.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, 15-CH₂^b), 2.07 (dt, *J* = 10.4, 3.4 Hz, 1H, CH₂), 2.01 – 1.90 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.80 (dt, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H, CH₂), 1.77 – 1.70 (m, 1H, CH₂), 1.65 (td, *J* = 11.9, 3.6 Hz, 1H, 8-CH), 1.56 – 1.42 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂ + OH), 1.41 – 1.32 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.32 – 1.24 (m, 1H, CH₂), 1.28 (s, 3H, 18-CH₃), 1.19 – 1.03 (m, 4H, 5-CH + 3 verschiedene CH₂), 0.95 (td, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 1H, CH₂), 0.86 – 0.78 (m, 1H, 9-CH), 0.84 (s, 3H, 19-CH₃) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.5 (C_q, CO), 158.5 (C_q, 20-C), 144.0 (C_q, 17-C), 139.2 (C_q, C_{Ar}), 132.4 (+, 16-CH), 128.5 (+, 2 \times CH_{Ar}), 127.7 (+, 2 \times CH_{Ar}), 127.5 (+, CH_{Ar}), 112.5 (+, 22-CH), 85.7 (C_q, 14-C), 77.9 (+, 3-CH), 71.8 (–, 21-CH₂), 70.0 (–, OCH₂Ph), 52.2 (C_q, 13-C), 50.6 (+, 9-CH), 44.4 (+, 5-CH), 40.9 (+, 8-CH), 40.5 (–, 15-CH₂), 38.3 (–, CH₂), 37.3 (–, CH₂), 36.2 (C_q, 10-C), 34.8 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 28.2 (–, CH₂), 27.5 (–, CH₂), 19.9 (–, CH₂), 16.7 (+, 18-CH₃), 12.5 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3507 (w), 2941 (m), 2919 (m), 2885 (m), 2853 (m), 2837 (m), 1789

(w), 1741 (vs), 1697 (w), 1613 (vs), 1452 (m), 1384 (w), 1357 (m), 1336 (s), 1316 (w), 1273 (w), 1248 (w), 1198 (w), 1187 (w), 1159 (s), 1129 (w), 1094 (vs), 1074 (vs), 1048 (vs), 1034 (s), 1026 (m), 1003 (s), 987 (m), 973 (m), 952 (m), 894 (vs), 885 (s), 840 (s), 802 (s), 754 (vs), 701 (vs), 637 (w), 608 (w), 535 (m), 490 (s), 462 (s), 435 (m) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_4^+$): ber. 463.2843, gef. 463.2842.

allo-Uzarigenin (183)



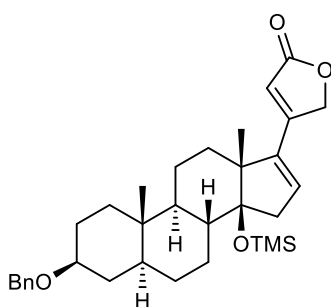
Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Benzyloxy-14 β -hydroxy-5 α -carda(16,20)-dienolid (**182**) (50.0 mg, 108 μmol , 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (7.0 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 80.0 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde fünf Minuten Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Dichlormethan/MeOH 20:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (30.2 mg, 80.6 μmol , 76%) erhalten werden.

$R_f = 0.36$ (Dichlormethan/MeOH, 20:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87$ (s, 1H, 22-CH), 4.81 (d, $^2J = 17.5$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.71 (d, $^2J = 17.5$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 3.59 (tt, $J = 10.5, 4.6$ Hz, 1H, 3-CH), 3.18 (t, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, 17-CH), 2.14 – 2.00 (m, 2H, 16- $\text{CH}_2^a + \text{CH}_2$), 2.00 – 1.93 (m, 1H, CH_2), 1.85 – 1.69 (m, 3H, 16- $\text{CH}_2^b + 2$ verschiedene CH_2), 1.64 – 1.49 (m, 5H, 8-CH + 3 verschiedene $\text{CH}_2 + \text{OH}$), 1.44 – 1.32 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.32 – 1.20 (m, 3H, 2 verschiedene $\text{CH}_2 + \text{OH}$), 1.18 – 1.05 (m, 5H, 5-CH + 3 verschiedene CH_2), 1.03 (s, 3H, 18- CH_3), 0.97 (td, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1H, CH_2), 0.89 – 0.82 (m, 1H, 9-CH), 0.80 (s, 3H, 19- CH_3) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.1$ (C_q , CO), 171.4 (C_q , 20-C), 116.9 (+, 22-CH), 86.2 (C_q , 14-C), 73.9 (–, 21- CH_2), 71.3 (+, 3-CH), 50.1 (+, 9-CH), 48.9 (C_q , 13-C), 48.5 (+, 17-CH), 44.5 (+, 5-CH), 41.7 (+, 8-CH), 38.0 (–, CH_2), 37.2 (–, CH_2), 35.8 (C_q , 10-C), 31.5 (–, 2 $\times \text{CH}_2$), 30.9 (–, CH_2), 28.5 (–, CH_2), 27.1 (–, CH_2), 24.6 (–, 16- CH_2), 20.3 (–, CH_2), 18.3 (+, 18- CH_3), 12.4 (+, 19- CH_3) ppm. – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.98$ (s, 1H, 22-CH), 4.89 (dd, $^2J = 18.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.82 (dd, $^2J = 18.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 4.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, 3-OH), 4.06 (s, 1H, 14-OH), 3.39 – 3.26 (m, 1H, 3-CH, verdeckt unter dem H_2O -Signal), 3.07 (t, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, 17-CH), 2.01 – 1.89 (m, 2H, 15- $\text{CH}_2^a + \text{CH}_2$), 1.88 – 1.80 (m, 1H, 16- CH_2^a), 1.80 – 1.71 (m, 1H, 16- CH_2^b), 1.66 – 1.59 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.51 – 1.38 (m, 4H, 8-CH + 15- $\text{CH}_2^b + 2$ verschiedene CH_2), 1.30 – 1.19 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.19 – 1.08 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.08 – 0.96 (m, 4H, 5-CH +

2 verschiedene CH_2), 0.96 – 0.84 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 0.92 (s, 3H, 18- CH_3), 0.79 (td, $J = 11.9$, 3.9 Hz, 1H, 9- CH), 0.72 (s, 3H, 19- CH_3) ppm. – ^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 173.7$ (C_q , CO oder 20-C), 173.5 (C_q , CO oder 20-C), 115.3 (+, 22-CH), 84.2 (C_q , 14-C), 73.6 (–, 21- CH_2), 69.3 (+, 3-CH), 49.3 (+, 9-CH), 48.3 (C_q , 13-C), 48.1 (+, 17-CH), 44.0 (+, 5-CH), 40.4 (+, 8-CH), 38.1 (–, 2- oder 4- CH_2), 36.7 (–, CH_2), 35.3 (C_q , 10-C), 31.3 (–, 2- oder 4- CH_2), 30.6 (–, 15- CH_2), 30.0 (–, CH_2), 28.4 (–, CH_2), 26.8 (–, CH_2), 23.9 (–, 16- CH_2), 19.9 (–, CH_2), 18.2 (+, 18- CH_3), 12.1 (+, 19- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3438 (w), 2928 (m), 2860 (w), 1708 (vs), 1618 (m), 1470 (w), 1446 (w), 1361 (w), 1261 (w), 1184 (w), 1111 (w), 1069 (w), 1037 (s), 1016 (m), 982 (w), 955 (w), 907 (s), 885 (m), 861 (m), 731 (vs), 711 (m), 647 (w), 564 (w), 535 (w), 516 (m), 486 (w), 445 (m) cm^{-1} . – HRMS (ESI, $[M+H]^+$, $C_{23}H_{35}O_4^+$): ber. 375.2529, gef. 375.2527.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[199]

3 β -Benzyloxy-14 β -trimethylsilyloxy-5 α -carda(16,20)-dienolid (182-TMS)



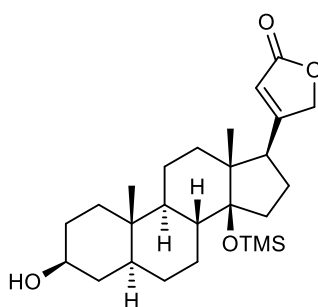
Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Benzyloxy-14 β -hydroxy-5 α -carda(16,20)-dienolid (**182**) (50.9 mg, 110 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (5.0 mL) gelöst. Anschließend wurde 1*H*-Imidazol (74.9 mg, 1.10 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben und es wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde Trimethylsilylchlorid (70.0 μ L, 59.8 mg, 550 μ mol, 5.00 Äquiv.) tropfenweise hinzugefügt, wonach das Reaktionsgemisch 16 Stunden

bei Raumtemperatur gerührt wurde, bevor gesättigte wässrige $NaHCO_3$ -Lösung (5.0 mL) tropfenweise hinzugefügt wurde. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Dichlormethan (3 \times 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 10:1 \rightarrow 5:1), wonach das Produkt als farbloser Feststoff (55.1 mg, 103 μ mol, 94%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.16$ (cHex/EtOAc, 5:1). – 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.37$ – 7.31 (m, 4H, 4 \times CH_{Ar}), 7.29 – 7.25 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.02 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, 16- CH), 5.95 (s, 1H, 22- CH), 5.00 (dd, $^2J = 16.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.90 (dd, $^2J = 16.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.34 (tt, $J = 11.1$, 4.7 Hz, 1H, 3- CH), 2.55 (d, $^2J = 18.4$ Hz, 1H, 15- CH_2^a), 2.37 (dd, $^2J = 18.6$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, 15- CH_2^b), 2.00 – 1.89 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.79 (dt, $J = 13.2$, 3.6 Hz, 1H, CH_2), 1.76 – 1.70 (m, 1H, CH_2), 1.63 (td,

$J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H, 8-CH), 1.53 – 1.42 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.40 – 1.24 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.20 (s, 3H, 18- CH_3), 1.17 – 0.98 (m, 4H, 5-CH + 3 verschiedene CH_2), 0.98 – 0.93 (m, 1H, CH_2), 0.83 (s, 3H, 19- CH_3), 0.75 (td, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H, 9-CH), 0.00 (s, 9H, 3 \times Si CH_3) ppm. – ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.7$ (C_q , CO), 158.7 (C_q , 20-C), 145.0 (C_q , 17-C), 139.3 (C_q , C_{Ar}), 132.3 (+, 16-CH), 128.5 (+, 2 \times CH_{Ar}), 127.7 (+, 2 \times CH_{Ar}), 127.5 (+, CH_{Ar}), 112.4 (+, 22-CH), 90.0 (C_q , 14-C), 77.9 (+, 3-CH), 71.7 (–, 21- CH_2), 70.0 (–, OCH_2Ph), 53.0 (C_q , 13-C), 50.7 (+, 9-CH), 44.5 (+, 5-CH), 42.0 (+, 8-CH), 39.5 (–, 15- CH_2), 38.6 (–, CH_2), 37.4 (–, CH_2), 36.2 (C_q , 10-C), 34.8 (–, CH_2), 28.8 (–, CH_2), 28.3 (–, CH_2), 27.8 (–, CH_2), 19.9 (–, CH_2), 17.3 (+, 18- CH_3), 12.6 (+, 19- CH_3), 2.8 (+, 3 \times Si CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2931 (m), 2856 (w), 1781 (m), 1748 (vs), 1621 (m), 1452 (w), 1361 (w), 1337 (w), 1248 (s), 1203 (w), 1153 (s), 1133 (w), 1085 (vs), 1038 (s), 1010 (m), 969 (s), 911 (w), 890 (m), 863 (s), 829 (vs), 749 (s), 734 (vs), 697 (vs), 649 (w), 598 (w), 460 (m) cm^{-1} . – HRMS (ESI, $[M+H]^+$, $C_{33}H_{47}O_4Si^+$): ber. 535.3238, gef. 535.3237.

14 β -Trimethylsilyluzarigenin (184)



Unter Argonatmosphäre wurde 3 β -Benzyloxy-14 β -trimethylsilyloxy-carda(16,20)-dienolid (**182-TMS**) (39.0 mg, 72.5 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (5.0 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 53.0 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde fünf Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über

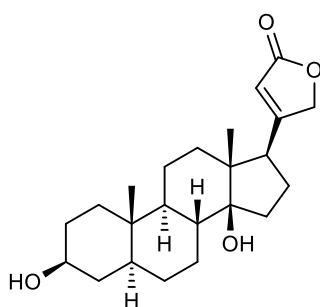
Celite[®] filtriert (EtOAc als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Dichlormethan/MeOH 20:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (20.1 mg, 45.0 μ mol, 62%) erhalten werden.

$R_f = 0.44$ (Dichlormethan/MeOH, 20:1). – 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$)*: $\delta = 5.83$ (s, 1H, 22-CH), 4.75 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 2H, 21- CH_2), 3.60 (tt, $J = 10.8, 4.9$ Hz, 1H, 3-CH), 2.56 (dd, $^3J = 9.0, 6.4$ Hz, 1H, 17-CH), 2.09 – 1.94 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.92 – 1.78 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.75 – 1.67 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.67 – 1.52 (m, 3H, 8-CH + 2 verschiedene CH_2), 1.49 – 1.34 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.34 – 1.09 (m, 7H, CH + 5 verschiedene CH_2 + OH), 0.99 (td, $J = 13.5, 4.0$ Hz, 1H, CH_2), 0.87 (s, 3H, 18- CH_3), 0.87 – 0.79 (m, 1H, CH), 0.79 (s, 3H, 19- CH_3), 0.12 (s, 9H, 3 \times Si CH_3) ppm. – ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$)*: $\delta = 174.5$ (C_q , 20-C oder CO), 174.2 (C_q , 20-C oder CO), 117.2 (+, 22-CH), 91.4 (C_q , 14-C), 74.1 (–, 21- CH_2), 71.3 (+, 3-CH), 51.0 (C_q , 13-C), 50.9 (+, CH), 50.7 (+, 17-CH), 44.8 (+,

CH), 41.5 (–, CH₂), 40.6 (+, 8-CH), 38.0 (–, CH₂), 37.2 (–, CH₂), 36.2 (C_q, 10-C), 34.0 (–, CH₂), 31.5 (–, CH₂), 29.6 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 27.4 (–, 16-CH₂), 21.0 (–, CH₂), 18.3 (+, 18-CH₃), 12.3 (+, 19-CH₃), 3.1 (+, 3 × SiCH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2927 (m), 2859 (w), 2850 (w), 2198 (w), 2050 (w), 2044 (w), 1781 (w), 1747 (s), 1731 (vs), 1629 (m), 1448 (m), 1381 (m), 1249 (s), 1089 (vs), 1068 (vs), 1040 (vs), 1018 (vs), 899 (s), 875 (s), 832 (vs), 752 (s), 683 (s), 671 (s), 642 (s), 628 (s), 606 (s), 575 (s), 557 (s), 531 (s), 516 (s), 501 (s), 466 (s), 443 (s), 422 (m) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 170 °C), m/z (%): 447 (22) [M+H]⁺, 446 (66) [M]⁺, 356 (13), 253 (27), 252 (100), 251 (91), 183 (25), 158 (13), 157 (88), 75 (24), 73 (50), 69 (15). – HRMS ([M]⁺, C₂₆H₄₂O₄Si⁺): ber. 446.2847, gef. 446.2845.

* Die NMR Spektren enthalten 3 β -Hydroxy-5 α -carda-14(15),20(22)-dienolid (14-Dehydrouzarigenin) als Verunreinigung, welches nach Säulenchromatographie an Kieselgel nach der Folgereaktion entfernt werden konnte.

Uzarigenin (107)



Zu einer Lösung von 14 β -Trimethylsilyluzarigenin (**184**) (13.2 mg, 29.6 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Methanol (3.0 mL) wurde 3 M wässrige HCl-Lösung (400 μ L) hinzugefügt und es wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde tropfenweise gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das

Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Dichlormethan/MeOH 20:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (8.8 mg, 23.5 μ mol, 79%) erhalten werden.

R_f = 0.12 (Dichlormethan/MeOH, 20:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (s, 1H, 22-CH), 4.98 (d, ²J = 17.9 Hz, 1H, 21-CH₂^a), 4.80 (d, ²J = 17.8 Hz, 1H, 21-CH₂^b), 3.64–3.55 (m, 1H, 3-CH), 2.77 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H, 17-CH), 2.19–1.99 (m, 2H, 16-CH₂^a + CH₂), 1.97–1.90 (m, 1H, CH₂), 1.90–1.77 (m, 2H, 16-CH₂^b + CH₂), 1.76–1.70 (m, 1H, CH₂), 1.70–1.63 (m, 1H, CH₂), 1.63–1.56 (m, 1H, CH₂), 1.55–1.46 (m, 4H, CH + 3 verschiedene CH₂), 1.46–1.18 (m, 7H, 4 verschiedene CH₂ + 2 × OH), 1.15–1.05 (m, 2H, CH + CH₂), 1.02–0.90 (m, 2H, 9-CH + CH₂), 0.87 (s, 3H, 18-CH₃), 0.80 (s, 3H, 19-CH₃) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (C_q, 20-C oder CO), 174.6 (C_q, 20-C oder CO), 117.9 (+, 22-CH), 85.7 (C_q, 14-C), 73.6 (–, 21-CH₂), 71.3 (+, 3-CH), 51.0 (+, 17-CH), 49.9 (+, 9-CH), 49.6 (C_q, 13-C), 44.5 (+, 5-CH oder 8-CH), 41.8 (+, 5-CH oder 8-CH), 40.0 (–, CH₂), 38.0 (–, CH₂), 37.2 (–, CH₂), 35.9 (C_q, 10-C), 33.2 (–, CH₂),

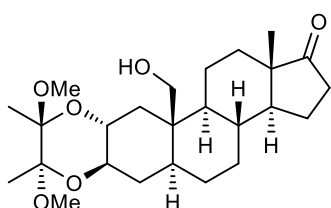
31.5 (–, CH₂), 28.6 (–, CH₂), 27.5 (–, CH₂), 27.0 (–, 16-CH₂), 21.3 (–, CH₂), 15.9 (+, 18-CH₃), 12.4 (+, 19-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3568 (w), 3493 (w), 2935 (m), 2918 (w), 2883 (w), 2856 (w), 1793 (w), 1734 (vs), 1621 (m), 1469 (w), 1446 (w), 1375 (w), 1303 (w), 1288 (w), 1190 (m), 1174 (m), 1159 (m), 1136 (m), 1094 (s), 1071 (vs), 1048 (vs), 1017 (vs), 980 (s), 952 (vs), 939 (s), 897 (vs), 851 (s), 843 (s), 819 (m), 735 (m), 710 (m), 698 (m), 628 (w), 612 (w), 547 (s), 524 (s), 497 (s), 473 (vs), 453 (vs), 441 (vs), 422 (vs), 416 (vs), 402 (vs), 394 (vs) cm⁻¹. – HRMS (ESI, [M+Cl]⁻, C₂₃H₃₄O₄Cl⁻): ber. = 409.2151, gef. = 409.2154.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[221,222]

6.2.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.3

(Semisyntese von Calotropagenin)

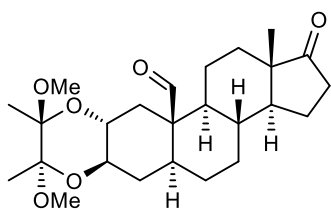
6.2.3.1 Synthesevorschriften für das Modellsystem zur Oxidation der C-19 Position

19-Hydroxy-2 α ,3 β -[(1,2-dimethoxy-1,2-dimethyl-1,2-ethandiyl)bis(oxy)]-5 α -androstan-17-on (191)

In einem Vial wurde 2 α ,3 β ,19-Trihydroxy-5 α -androstan-17-on (**190**) (175 mg, 543 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Methanol (7.0 mL) gelöst, wonach 2,3-Butandion (52.0 μ L, 51.4 mg, 597 μ mol, 1.10 Äquiv.) und Trimethylorthoformiat (180 μ L, 175 mg, 1.63 mmol, 3.00 Äquiv.) hinzugegeben wurden. Anschließend wurde

(1R)-(-)-10-Camphorsulfonsäure (12.6 mg, 54.3 μ mol, 10.0 mol%) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde drei Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Triethylamin (500 μ L) hinzugegeben und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 2:1), wonach das Produkt als farbloser Feststoff (127 mg, 291 μ mol, 54%) erhalten werden konnte.

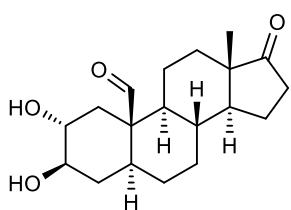
R_f = 0.24 (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.91 (d, 2J = 11.4 Hz, 1H, 19- CH_2^a), 3.77 – 3.69 (m, 2H, 2- CH + 19- CH_2^b), 3.58 (td, J = 9.6, 7.4 Hz, 1H, 3- CH), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 2.43 (dd, J = 19.3, 8.8 Hz, 1H, CH_2), 2.35 (dd, J = 12.4, 4.2 Hz, 1H, 1- CH_2^a), 2.12 – 2.00 (m, 1H, CH_2), 1.96 – 1.88 (m, 1H, CH_2), 1.84 – 1.75 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.72 – 1.61 (m, 1H, 8- CH), 1.61 – 1.46 (m, 4H, 4- CH_2 + 2 verschiedene CH_2), 1.40 – 1.12 (m, 5H, 5- CH + 14- CH + 2 verschiedene CH_2), 1.29 (s, 6H, 2 \times CH_3), 1.00 (td, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H, CH_2), 0.96 – 0.88 (m, 1H, 1- CH_2^b), 0.89 (s, 3H, 18- CH_3), 0.86 – 0.79 (m, 1H, 9- CH) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl_3 . – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 221.1 (C_q , CO), 99.8 (C_q , COCH_3), 99.7 (C_q , COCH_3), 71.8 (+, 3- CH), 68.6 (+, 2- CH), 61.1 (–, 19- CH_2), 55.0 (+, 9- CH), 51.6 (+, 14- CH), 48.0 (C_q , 13- C), 47.9 (+, 2 \times OCH_3), 45.5 (+, 5- CH), 41.6 (C_q , 10- C), 36.0 (–, 1- CH_2), 35.9 (–, CH_2), 35.2 (+, 8- CH), 32.9 (–, 4- CH_2), 32.0 (–, CH_2), 30.8 (–, CH_2), 27.4 (–, CH_2), 22.3 (–, CH_2), 21.9 (–, CH_2), 18.0 (+, CH_3), 18.0 (+, CH_3), 14.1 (+, 18- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3472 (vw), 2942 (w), 2925 (w), 2839 (w), 1721 (s), 1463 (w), 1446 (w), 1373 (w), 1213 (w), 1188 (w), 1167 (w), 1116 (vs), 1081 (m), 1035 (vs), 1006 (m), 936 (w), 908 (m), 887 (m), 878 (m), 844 (m), 737 (w), 725 (m), 698 (w), 646 (w), 579 (w), 528 (w), 504 (w), 477 (w), 431 (m), 387 (w) cm^{-1} . – HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_4^+$): ber. 437.2898, gef. 437.2898.

2 α ,3 β -[(1,2-dimethoxy-1,2-dimethyl-1,2-ethandiyl)bis(oxy)]-17-oxo-5 α -androstan-19-al (192)

Unter Argonatmosphäre wurde 19-Hydroxy-2 α ,3 β -[(1,2-dimethoxy-1,2-dimethyl-1,2-ethandiyl)bis(oxy)]-5 α -androstan-17-on (**191**) (127 mg, 291 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Dichlormethan (7.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde DESS-MARTIN-Periodinan (136 mg 320 μ mol, 1.10 Äquiv.) portionsweise

hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde über 90 Minuten auf Raumtemperatur gebracht und nachfolgend vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL) sowie gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (10 mL) hinzugegeben. Anschließend wurde mit Dichlormethan (3 \times 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (90 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 3:1), wonach das Produkt als farbloser Feststoff (106 mg, 244 μ mol, 84%) erhalten werden konnte.

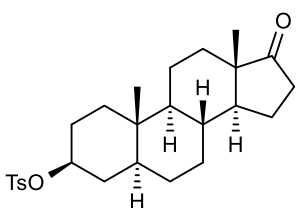
R_f = 0.26 (cHex/EtOAc, 2:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.0 (s, 1H, 19-CHO), 3.59 – 3.47 (m, 2H, 2-CH + 3-CH), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 2.48 – 2.39 (m, 2H, 1-CH₂^a + CH₂), 2.11 – 1.91 (m, 4H, 4 verschiedene CH₂), 1.83 – 1.76 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.70 – 1.62 (m, 2H, 4-CH₂^a + CH₂), 1.62 – 1.39 (m, 4H, 5-CH + 8-CH + 4-CH₂^b + CH₂), 1.37 – 1.15 (m, 3H, 14-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.27 (s, 6H, 2 \times CH₃), 1.15 – 1.02 (m, 3H, 9-CH + 1-CH₂^b + CH₂), 0.77 (s, 3H, 18-CH₃) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 220.4 (C_q, CO), 207.1 (+, 19-CHO), 99.8 (C_q, COCH₃), 99.7 (C_q, COCH₃), 71.3 (+, 3-CH), 68.6 (+, 2-CH), 52.8 (+, 9-CH), 52.8 (C_q, 10-C), 51.5 (+, 14-CH), 48.0 (+, OCH₃), 47.9 (+, OCH₃), 47.6 (C_q, 13-C), 44.0 (+, 5-CH), 36.0 (+, 8-CH), 36.0 (–, 1-CH₂), 35.8 (–, CH₂), 33.6 (–, 4-CH₂), 31.5 (–, CH₂), 30.8 (–, CH₂), 27.6 (–, CH₂), 21.8 (–, CH₂), 21.2 (–, CH₂), 17.9 (+, 2 \times CH₃), 13.8 (+, 18-CH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2931 (m), 2866 (w), 2849 (w), 1738 (s), 1700 (s), 1458 (w), 1441 (w), 1407 (w), 1373 (w), 1271 (w), 1251 (w), 1215 (w), 1188 (w), 1166 (w), 1118 (vs), 1095 (s), 1081 (s), 1045 (vs), 1031 (vs), 1011 (s), 970 (w), 933 (m), 908 (m), 887 (m), 877 (m), 843 (w), 826 (m), 734 (w), 708 (w), 674 (w), 664 (w), 579 (w), 564 (w), 517 (vw), 479 (w), 459 (w), 445 (w), 428 (w), 405 (w), 380 (w) cm⁻¹. – **HRMS** (ESI, [M+H]⁺, C₂₅H₃₉O₆⁺): ber. 435.2741, gef. 435.2740.

2 α ,3 β -Hydroxy-17-oxo-5 α -androstan-19-al (193)

In einem Rundkolben wurde 2 α ,3 β -[(1,2-dimethoxy-1,2-dimethyl-1,2-ethandiyl)bis(oxy)]-17-oxo-5 α -androstan-19-al (**192**) (60.0 mg, 138 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst, wonach Wasser (500 μ L) und Trifluoressigsäure (1.5 mL) hinzugefügt wurden. Es wurde 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurden. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Dichlormethan/MeOH 20:1), wonach das Produkt als farbloser Feststoff (22.7 mg, 70.8 μ mol, 51%) erhalten werden konnte.

R_f = 0.27 (Dichlormethan/MeOH, 20:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 10.0 (s, 1H, 19-CHO), 3.50 – 3.40 (m, 2H, 2-CH + 3-CH), 2.57 (dd, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H, 1-CH $_2^a$), 2.45 (ddd, J = 19.1, 9.0, 1.0 Hz, 1H, CH $_2$), 2.33 (bs, 2H, 2 \times OH), 2.12 – 2.03 (m, 1H, CH $_2$), 2.03 – 1.89 (m, 3H, 3 verschiedene CH $_2$), 1.86 – 1.78 (m, 3H, 4-CH $_2^b$ + 3 verschiedene CH $_2$), 1.68 – 1.60 (m, 2H, 8-CH + CH $_2$), 1.56 – 1.47 (m, 2H, 5-CH + CH $_2$), 1.38 – 1.17 (m, 4H, 14-CH + 4-CH $_2^a$ + 2 verschiedene CH $_2$), 1.15 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H, CH $_2$), 1.07 (td, J = 12.7, 12.2, 4.1 Hz, 1H, 9-CH), 1.02 – 0.95 (m, 1H, 1-CH $_2^b$), 0.79 (s, 3H, 18-CH $_3$) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 220.5 (C $_q$, CO), 207.5 (+, 19-CHO), 75.5 (+, 3-CH), 72.9 (+, 2-CH), 52.9 (C $_q$, 10-C), 52.6 (+, 9-CH), 51.6 (+, 14-CH), 47.6 (C $_q$, 13-C), 43.5 (+, 5-CH), 38.9 (–, 1-CH $_2$), 36.6 (–, 4-CH $_2$), 36.0 (+, 8-CH), 35.8 (–, CH $_2$), 31.5 (–, CH $_2$), 30.8 (–, CH $_2$), 27.5 (–, CH $_2$), 21.8 (–, CH $_2$), 21.3 (–, CH $_2$), 13.8 (+, 18-CH $_3$) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3397 (w), 2921 (s), 2857 (m), 1732 (vs), 1714 (vs), 1452 (m), 1405 (w), 1373 (w), 1340 (w), 1298 (w), 1249 (m), 1200 (w), 1095 (m), 1051 (vs), 1030 (vs), 1006 (vs), 973 (m), 949 (w), 921 (m), 898 (w), 881 (w), 823 (m), 715 (w), 579 (s), 486 (s), 467 (s), 414 (s), 377 (s) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, 170 $^\circ\text{C}$), m/z (%): 320 (32) [M] $^+$, 302 (33), 274 (100), 273 (46), 105 (39), 93 (38), 91 (50), 81 (30), 79 (46), 67 (39), 55 (33). – HRMS ([M] $^+$, C $_{19}$ H $_{28}$ O $_4$): ber. 320.1982, gef. 320.1981.

6.2.3.2 Synthesevorschriften zur Semisyntese von Calotropagenin

3 β -(4-Methylphenylsulfonyloxy)-5 α -androstan-17-on (108-Ts)^[178]

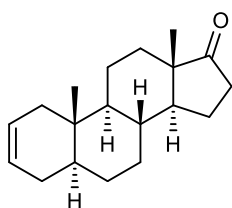
In einem Rundkolben wurden *epi*-Androsteron (**108**) (30.0 g, 103 mmol, 1.00 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (25.6 g, 134 mmol, 1.30 Äquiv.) in Pyridin (200 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan (500 mL) verdünnt wurde. Anschließend wurde mit 1 M HCl-Lösung (3 \times 500 mL), gesättigter wässriger NaHCO $_3$ -Lösung (500 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung

(500 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (42.5 g, 95.6 mmol, 93%) erhalten werden.

$R_f = 0.19$ (cHex/EtOAc, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 7.32 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 4.41 (tt, $J = 10.9, 5.2$ Hz, 1H, 3-CH), 2.47 – 2.38 (m, 1H, CH_2), 2.44 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 2.12 – 1.99 (m, 1H, CH_2), 1.95 – 1.87 (m, 1H, CH_2), 1.80 – 1.70 (m, 3H, 2 verschiedene CH_2), 1.70 – 1.42 (m, 7H, 8-CH + 5 verschiedene CH_2), 1.34 – 1.15 (m, 5H, 14-CH + 4 verschiedene CH_2), 1.14 – 1.05 (m, 1H, 5-CH), 0.99 – 0.87 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 0.84 (s, 3H, 19- CH_3), 0.80 (s, 3H, 18- CH_3), 0.69 – 0.60 (m, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 221.3$ (C_{q} , CO), 144.5 (C_{q} , $\text{C}_{\text{Ar}}\text{SO}_2$), 134.8 (C_{q} , C_{Ar}), 129.9 (+, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.7 (+, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 82.3 (+, 3-CH), 54.3 (+, 9-CH), 51.4 (+, 14-CH), 47.9 (C_{q} , 13-C), 44.9 (+, 5-CH), 36.9 (–, CH_2), 35.9 (–, 16- CH_2), 35.5 (C_{q} , 10-C), 35.1 (+, 8-CH), 34.9 (–, CH_2), 31.6 (–, CH_2), 30.8 (–, CH_2), 28.4 (–, CH_2), 28.2 (–, CH_2), 21.9 (–, CH_2), 21.8 (C_{q} , $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 20.6 (–, CH_2), 13.9 (+, 18- CH_3), 12.2 (+, 19- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2933 (vw), 2854 (vw), 1735 (w), 1596 (vw), 1450 (vw), 1407 (vw), 1352 (w), 1291 (vw), 1172 (w), 1095 (vw), 1044 (vw), 1011 (vw), 926 (w), 903 (w), 867 (w), 853 (w), 813 (w), 732 (vw), 705 (vw), 667 (w), 612 (vw), 556 (w), 534 (w), 507 (vw), 381 (vw) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, 170 °C)^{*}, m/z (%): 444 (23) $[\text{M}]^+$, 272 (100) $[\text{M}-\text{OTs}]^+$, 257 (18) $[\text{M}-\text{OTs}-\text{CH}_3]^+$, 218 (72). – HRMS ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}^+$): ber. 444.2329, gef. 444.2330.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[287,288]

5 α -Androst-2-en-17-on (185)^[178]



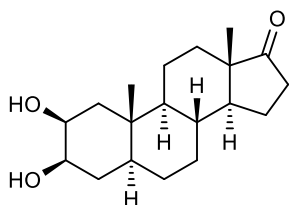
Unter Argonatmosphäre wurden 3 β -(4-Methylphenylsulfonyloxy)-5 α -androst-17-on (**108-Ts**) (42.5 g, 95.7 mmol, 1.00 Äquiv.), Lithiumbromid (16.6 g, 191 mmol, 2.00 Äquiv.) und Lithiumcarbonat (14.1 g, 191 mmol, 2.00 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (300 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei 180 °C refluxiert, bevor es auf

Raumtemperatur abgekühlt wurde. Anschließend wurde mit Dichlormethan (400 mL) verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung (400 mL), Wasser (400 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (400 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 20:1) konnte das Produkt in inseparabler Mischung mit 5 α -Androst-3-en-17-on (**197**) als farbloser Feststoff (24.3 g, 89.2 mmol, 93%, das Verhältnis der beiden Isomere Δ^2 : Δ^3 beträgt 4.6:1) erhalten werden.

$R_f = 0.15$ (cHex/EtOAc, 20:1). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 5α -Androst-2-en-17-on): $\delta = 5.67 - 5.51$ (m, 2H, 2-CH + 3-CH), 2.44 (dd, $^2J = 19.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, 16- CH_2^a), 2.14 – 2.00 (m, 1H, 16- CH_2^b), 1.98 – 1.58 (m, 8H, 6 verschiedene CH_2), 1.58 – 1.43 (m, 3H, 8-CH + 2 verschiedene CH_2), 1.43 – 1.32 (m, 2H, 5-CH + CH_2), 1.32 – 1.19 (m, 3H, 14-CH + 2 verschiedene CH_2), 0.97 (qd, $J = 12.7$, 4.3 Hz, 1H, CH_2), 0.87 (s, 3H, 18- CH_3), 0.78 (s, 3H, 19- CH_3), 0.78 – 0.71 (m, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 5α -Androst-2-en-17-on)*: $\delta = 221.6$ (C_q , CO), 125.9 (+, 2-CH oder 3-CH), 125.9 (+, 2-CH oder 3-CH), 54.3 (+, 9-CH), 51.6 (+, 14-CH), 47.9 (C_q , 13-C), 41.6 (+, 5-CH), 39.8 (–, CH_2), 36.0 (–, 16- CH_2), 35.3 (+, 8-CH), 34.9 (C_q , 10-C), 31.7 (–, CH_2), 30.8 (–, CH_2), 30.4 (–, CH_2), 28.6 (–, CH_2), 21.9 (–, CH_2), 20.3 (–, CH_2), 13.9 (+, 18- CH_3), 11.8 (+, 19- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)* = 3019 (vw), 2928 (w), 1736 (m), 1443 (w), 1403 (vw), 1375 (w), 1258 (vw), 1181 (vw), 1107 (vw), 1011 (w), 959 (vw), 890 (vw), 822 (vw), 773 (vw), 713 (vw), 664 (m), 641 (vw), 582 (vw), 530 (vw), 499 (vw), 427 (vw) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, 70 °C)*, m/z (%): 272 (100) $[\text{M}]^+$, 257 (17) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 218 (47). – HRMS ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}^+$)*: ber. 272.2135, gef. 272.2134.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[289,290]

2 β ,3 β -Dihydroxy-5 α -androstan-17-on (186)^[178,180]

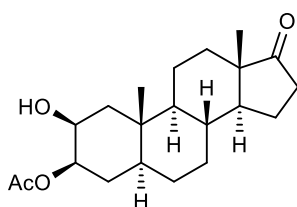


Unter Argonatmosphäre wurde 5α -Androst-2-en-17-on (**185**) (12.5 g, 45.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in *tert*-Butanol (400 mL) gelöst. Anschließend wurden K_3FeCN_6 (37.8 g, 115 mmol, 2.50 Äquiv.), K_2OsO_4 (152 mg, 413 μmol , 0.900 mol%), K_2CO_3 (15.9 g, 114.8 mmol, 2.50 Äquiv.) und $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (358 mg, 459 μmol , 1.00 mol%) in Wasser (600 mL) gelöst und hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor Methansulfonamid (1.75 g, 18.4 mmol, 40.0 mol%) hinzugegeben wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (400 mL) hinzugegeben wurde. Nachfolgend wurde mit Ethylacetat (3×400 mL) extrahiert und mit 2 M wässriger KOH-Lösung (400 mL), Wasser (400 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (400 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach mehrfacher säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 1:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (9.63 g, 31.4 mmol, 68%) erhalten werden.

$R_f = 0.19$ (cHex/EtOAc, 1:1). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.07 - 3.99$ (m, 1H, 2-CH), 3.64 (ddd, $J = 11.6, 5.0, 3.6$ Hz, 1H, 3-CH), 2.43 (dd, $^2J = 19.3$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, 16- CH_2^a), 2.13 – 2.00 (m, 2H, 1- $\text{CH}_2^a + 16\text{-CH}_2^b$), 1.97 – 1.88 (m, 1H, CH_2), 1.84 – 1.75 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.71 – 1.46 (m, 6H, 8-CH + 3 verschiedene $\text{CH}_2 + 2 \times \text{OH}$), 1.43 – 1.31 (m, 4H, 3 verschiedene CH_2), 1.31 – 1.20 (m, 2H, 14-CH + CH_2), 1.20 – 1.10 (m, 2H, 5-CH + 1- CH_2^b), 1.03 (s, 3H, 19- CH_3), 1.01 – 0.90 (m, 1H, CH_2), 0.86 (s, 3H, 18- CH_3), 0.65 (ddd, $J = 12.3, 10.3, 4.1$ Hz, 1H, 9-CH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 221.5$ (C_q , CO), 72.4 (+, 3-CH), 70.2 (+, 2-CH), 55.4 (+, 9-CH), 51.5 (+, 14-CH), 48.0 (C_q , 13-C), 45.5 (+, 5-CH), 43.2 (–, 1- CH_2), 36.0 (–, 16- CH_2), 35.6 (C_q , 10-C), 34.6 (+, 8-CH), 32.5 (–, 4- CH_2), 31.7 (–, CH_2), 30.9 (–, CH_2), 28.2 (–, CH_2), 21.9 (–, CH_2), 20.7 (–, CH_2), 14.6 (+, 19- CH_3), 14.0 (+, 18- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)* = 3520 (vw), 3395 (vw), 2920 (w), 2850 (w), 1730 (w), 1452 (vw), 1404 (w), 1291 (vw), 1250 (vw), 1193 (vw), 1130 (vw), 1087 (vw), 1046 (w), 1006 (w), 967 (w), 932 (vw), 904 (vw), 851 (vw), 821 (vw), 739 (vw), 692 (vw), 661 (vw), 626 (vw), 580 (vw), 490 (vw), 452 (vw), 415 (vw) cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV, 120 °C)*, m/z (%): 306 (100) $[\text{M}]^+$, 291 (5) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 288 (9), 262 (16). – HRMS ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3^+$)*: ber. 306.2189, gef. 306.2191.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[180]

3 β -Acetoxy-2 β -hydroxy-5 α -androstan-17-on (**187**)^[178]



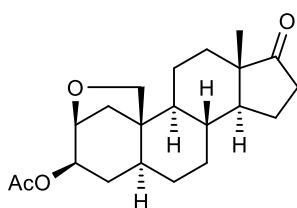
In einem Rundkolben wurde 2 β ,3 β -Dihydroxy-5 α -androstan-17-on (**186**) (2.62 g, 8.55 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (100 mL) und Vinylacetat (119 mL, 110 g, 1.28 mol, 150 Äquiv.) gelöst. Anschließend wurde Lipase aus *Candida rugosa* (2.00 g) hinzugefügt, bevor das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Daraufhin wurde erneut Lipase aus *Candida rugosa* (1.00 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde weitere 24 Stunden gerührt, bevor wiederum Lipase aus *Candida rugosa* (500 mg) hinzugefügt wurde. Nach weiteren 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 2:1). Das Produkt konnte als farbloser Feststoff (2.52 g, 7.23 mmol, 85%) erhalten werden.

$R_f = 0.16$ (cHex/EtOAc, 2:1). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.77$ (dt, $J = 11.9, 4.1$ Hz, 1H, 3-CH), 4.14 – 4.04 (m, 1H, 2-CH), 2.42 (dd, $^2J = 19.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, 16- CH_2^a), 2.11 – 1.99 (m, 2H, 1- $\text{CH}_2^a + 16\text{-CH}_2^b$), 2.08 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.96 – 1.87 (m, 2H, $\text{CH}_2 + \text{OH}$), 1.85 – 1.73 (m, 3H, 4- $\text{CH}_2^a + 2$ verschiedene CH_2), 1.67 – 1.41 (m, 4H, 8-CH + 4- $\text{CH}_2^b + 2$ verschiedene CH_2), 1.41 – 1.13 (m, 7H,

5-CH + 14-CH + 1-CH₂^b + 3 verschiedene CH₂), 1.06 (s, 3H, 19-CH₃), 1.04 – 0.90 (m, 1H, CH₂), 0.85 (s, 3H, 18-CH₃), 0.72 – 0.61 (m, 1H, 9-CH) ppm. – ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)*: δ = 221.3 (C_q, CO), 170.2 (C_q, CO₂CH₃), 75.6 (+, 2-CH), 68.7 (+, 3-CH), 55.4 (+, 9-CH), 51.4 (+, 14-CH), 48.0 (C_q, 13-C), 45.6 (+, 5-CH), 43.0 (–, 1-CH₂), 35.9 (–, 16-CH₂), 35.7 (C_q, 10-C), 34.6 (+, 8-CH), 31.7 (–, CH₂), 30.9 (–, CH₂), 28.7 (–, 4-CH₂), 28.0 (–, CH₂), 21.9 (–, CH₂), 21.5 (+, CO₂CH₃), 20.6 (–, CH₂), 14.6 (+, 19-CH₃), 14.0 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)* = 3450 (w), 2932 (w), 2917 (w), 2836 (w), 1737 (w), 1717 (m), 1452 (w), 1404 (vw), 1365 (w), 1331 (w), 1281 (vw), 1239 (w), 1167 (w), 1124 (w), 1024 (w), 970 (w), 913 (w), 895 (vw), 854 (vw), 831 (w), 737 (vw), 704 (vw), 664 (w), 588 (w), 554 (vw), 527 (w), 487 (vw), 467 (vw), 439 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 120 °C)*, m/z (%): 348 (6) [M]⁺, 288 (100) [M–OAc]⁺, 260 (15), 242 (10), 218 (11). – HRMS ([M]⁺, C₂₁H₃₂O₄)*: ber. 348.2295, gef. 348.2293.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[180]

3β-Acetoxy-2β,19-epoxy-5α-androstan-17-on (188)



In einem ausgeheizten Vial wurde unter Argonatmosphäre 3β-Acetoxy-2β-hydroxy-5α-androstan-17-on (**187**) (1.45 g, 4.16 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem 1,2-Dichlorethan (20 mL) gelöst. Anschließend wurden PhI(*m*-CBA)₂ (2.14 g, 4.16 mmol, 1.00 Äquiv.) und Iod (211 mg, 832 μmol, 20.0 mol%) hinzugefügt. Es wurde zehn Minuten Argon durch das

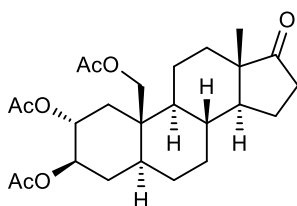
Reaktionsgemisch geleitet. Anschließend wurde das Vial für zehn Stunden im Ultraschallbad bei einer Temperatur von 50 °C platziert. Nachfolgend wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (40 mL) sowie gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (40 mL) wurden hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 3:1). Das Produkt konnte als farbloser Feststoff (1.29 g, 3.72 mmol, 89%) erhalten werden.

R_f = 0.22 (cHex/EtOAc, 2:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (ddd, *J* = 10.2, 6.2, 1.2 Hz, 1H, 3-CH), 4.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 2-CH), 3.84 (d, ²*J* = 8.2 Hz, 1H, 19-CH₂^a), 3.71 (d, ²*J* = 8.2 Hz, 1H, 19-CH₂^b), 2.44 (ddd, ²*J* = 19.3 Hz, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H, 16-CH₂^a), 2.26 (dd, *J* = 11.8, 7.1 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 2.11 – 2.02 (m, 1H, 16-CH₂^b), 2.05 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.00 – 1.90 (m, 2H, 4-CH₂^a + CH₂), 1.87 – 1.76 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.67 – 1.60 (m, 1H, CH₂), 1.52 – 1.35 (m, 4H, CH + 4-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.32 – 1.17 (m,

5H, 14-CH + CH + 1-CH₂^b + 2 verschiedene CH₂), 1.13 – 1.05 (m, 1H, CH), 1.01 – 0.91 (m, 1H, CH₂), 0.82 (s, 3H, 18-CH₃) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 220.8 (C_q, CO), 170.9 (C_q, CO₂CH₃), 77.2 (+, 2-CH), 74.6 (+, 3-CH), 67.9 (–, 19-CH₂), 51.5 (+, 14-CH), 47.6 (C_q, 13-C), 46.8 (C_q, 10-C), 46.2 (+, CH), 42.2 (+, 5-CH oder 8-CH), 39.1 (–, 1-CH₂), 37.9 (+, CH), 35.9 (–, 16-CH₂), 32.5 (–, 4-CH₂), 31.4 (–, CH₂), 30.3 (–, CH₂), 29.7 (–, CH₂), 21.8 (–, CH₂), 21.5 (+, CO₂CH₃), 20.7 (–, CH₂), 13.7 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2906 (vw), 2854 (vw), 2926 (vw), 1724 (w), 1450 (vw), 1368 (vw), 1241 (w), 1134 (w), 1022 (w), 987 (w), 910 (w), 877 (vw), 786 (vw), 725 (vw), 596 (vw), 513 (vw), 400 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 100 °C)*, m/z (%): 346 (76) [M]⁺, 331 (10) [M–CH₃]⁺, 318 (41) [M–CO]⁺, 288 (100) [M–OAc]⁺, 237 (54), 217 (35), 181 (51), 131 (56). – HRMS ([M]⁺, C₂₁H₃₀O₄)⁺*: ber. 346.2139, gef. 346.2139.

* Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[180]

2 α ,3 β ,19-Triacetoxy-5 α -androstan-17-on (189)^[178]



In einem Vial wurden unter Argonatmosphäre 3 β -Acetoxy-2 β ,19-epoxy-5 α -androstan-17-on (**188**) (3.39 g, 9.78 mmol, 1.00 Äquiv.) und Zn(OTf)₂ (5.34 g, 14.7 mmol, 1.50 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid (80 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend fünf Tage bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige

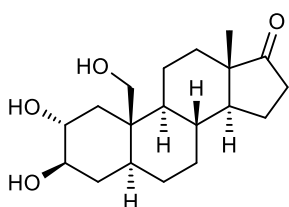
NaHCO₃-Lösung (80 mL) hinzugegeben und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat (3 × 80 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (cHex/EtOAc 2:1). Das Produkt konnte als orangefarbener Feststoff (2.16 g, 4.81 mmol, 49%) erhalten werden.

R_f = 0.24 (cHex/EtOAc, 2:1). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 – 4.89 (m, 1H, 2-CH), 4.88 – 4.81 (m, 1H, 3-CH), 4.29 – 4.19 (m, 2H, 19-CH₂), 2.51 (dd, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 2.45 (dd, ²J = 19.3 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, 16-CH₂^a), 2.16 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.11 – 2.04 (m, 1H, 16-CH₂^b), 2.02 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.00 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.98 – 1.77 (m, 4H, 4-CH₂^a + 15-CH₂^a + 2 verschiedene CH₂), 1.75 – 1.69 (m, 1H, CH₂), 1.65 – 1.46 (m, 3H, 8-CH + 4-CH₂^b + 15-CH₂^b), 1.46 – 1.40 (m, 2H, 5-CH + CH₂), 1.40 – 1.34 (m, 1H, CH₂), 1.34 – 1.16 (m, 3H, 14-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.07 – 0.93 (m, 2H, 1-CH₂^b + CH₂), 0.88 – 0.83 (m, 1H, 9-CH), 0.86 (s, 3H, 18-CH₃) ppm. – ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 220.7 (C_q, CO), 171.5 (C_q, CO₂CH₃), 170.8 (C_q, CO₂CH₃), 170.4 (C_q, CO₂CH₃), 73.8 (+, 3-CH), 71.7 (+, 2-CH), 62.2 (+, 19-CH₂), 54.3 (+, 9-CH),

51.5 (+, 14-CH), 47.9 (C_q, 13-C), 44.4 (+, 5-CH), 39.9 (C_q, 10-C), 37.6 (-, 1-CH₂), 35.8 (-, 16-CH₂), 35.0 (+, 8-CH), 33.1 (-, 4-CH₂), 31.8 (-, CH₂), 30.5 (-, CH₂), 27.2 (-, CH₂), 21.8 (-, 15-CH₂), 21.6 (-, CH₂), 21.3 (+, 3 × OCH₃), 14.1 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$)^{*} = 2922 (vw), 1733 (m), 1448 (vw), 1367 (w), 1225 (m), 1031 (w), 911 (w), 731 (vw), 647 (vw), 604 (vw), 576 (vw), 458 (vw) cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV, 130 °C)^{*}, m/z (%): 448 (24) [M]⁺, 346 (22), 286 (50), 255 (25), 84 (100). – HRMS ([M]⁺, C₂₅H₃₆O₇)^{*}: ber. 448.2461, gef. 448.2461.

^{*} Diese Auswertung beruht auf analytischen Daten, welche der Arbeitsgruppe durch DR. VANESSA KOCH bereits vorlagen. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[180]

2 α ,3 β ,19-Trihydroxy-5 α -androstan-17-on (190)

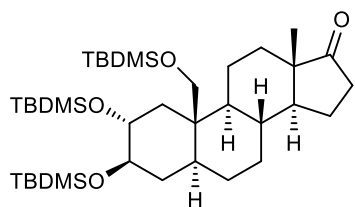


In einem Rundkolben wurde 2 α ,3 β ,19-Triacetoxy-5 α -androstan-17-on (**189**) (1.21 g, 2.69 mmol, 1.00 Äquiv.) in Methanol (20 mL) gelöst, woraufhin eine methanolische Kaliumhydroxid-Lösung (w/w = 5%, 20 mL) hinzugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (EtOAc/MeOH 20:1). Bei Bedarf wurde das Produkt anschließend mit Diethylether (3 × 20 mL) gewaschen. Das Produkt konnte als beiger Feststoff (664 mg, 2.06 mmol, 76%) erhalten werden.

R_f = 0.09 (EtOAc/MeOH, 20:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 3.87 (d, ²J = 11.8 Hz, 1H, 19-CH₂^a), 3.65 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, 19-CH₂^b), 3.64 – 3.57 (m, 1H, 2-CH), 3.39 – 3.34 (m, 1H, 3-CH), 2.49 – 2.40 (m, 2H, 1-CH₂^a + 16-CH₂^a), 2.13 – 2.01 (m, 1H, 16-CH₂^b), 2.00 – 1.92 (m, 1H, CH₂), 1.90 – 1.83 (m, 1H, CH₂), 1.83 – 1.70 (m, 4H, 8-CH + 3 verschiedene CH₂), 1.68 – 1.55 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 1.55 – 1.44 (m, 1H, CH₂), 1.39 – 1.23 (m, 6H, 5-CH + 14-CH + CH₂ + 2 × OH), 1.23 – 1.13 (m, 1H, CH₂), 1.09 – 1.00 (m, 1H, CH₂), 0.92 (s, 3H, 18-CH₃) 0.87 – 0.72 (m, 2H, 9-CH + 1-CH₂^b) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 × OH) aufgrund von H/D-Austausch in CD₃OD. – ¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD): δ = 224.1 (C_q, CO), 76.8 (+, 3-CH), 73.4 (+, 2-CH), 61.1 (-, 19-CH₂), 56.4 (+, 9-CH), 53.0 (+, 14-CH), 49.3 (C_q, 13-C), 46.3 (+, 5-CH), 42.2 (C_q, 10-C), 41.3 (-, 1-CH₂), 37.4 (-, CH₂), 36.7 (-, 16-CH₂), 36.2 (+, 8-CH), 33.2 (-, CH₂), 32.0 (-, CH₂), 28.4 (-, CH₂), 23.0 (-, CH₂), 22.7 (-, CH₂), 14.4 (+, 18-CH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3529 (w), 3333 (m), 3224 (m), 2929 (s), 2918 (s), 2866 (m), 1725 (vs), 1639 (w), 1445 (m), 1402 (w), 1373 (w), 1361 (w), 1344 (w), 1254 (m), 1183 (w), 1147 (w), 1105 (m), 1086 (m), 1050 (vs), 1033 (vs), 1007 (vs), 945 (m), 816

(m), 616 (vs), 584 (vs), 557 (vs), 526 (vs), 493 (vs), 385 (m) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}^+$): ber. 345.2036, gef. 345.2031.

2 α ,3 β ,19-Tri-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5 α -androstan-17-on (200)

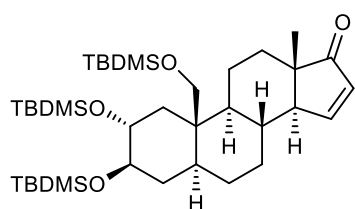


Unter Argonatmosphäre wurde 2 α ,3 β ,19-Trihydroxy-5 α -androstan-17-on (**190**) (1.02 g, 3.16 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (30 mL) gelöst, wonach 2,6-Lutidin (2.2 mL, 2.03 g, 18.9 mmol, 6.00 Äquiv.) hinzugegeben wurde. Anschließend wurde *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (3.3 mL, 3.75 g, 14.2 mmol, 4.50 Äquiv.) hinzugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde mit Wasser (30 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit Wasser (30 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 20:1) konnte das Produkt als farbloser schaumiger Feststoff (1.26 mg, 1.89 mmol, 60%) erhalten werden.

$R_f = 0.14$ (cHex/EtOAc, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.81$ (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1H, 19- CH_2^a), 3.69 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1H, 19- CH_2^b), 3.69 – 3.63 (m, 1H, 2-CH), 3.44 – 3.37 (m, 1H, 3-CH), 2.43 (ddd, $^2J = 19.3$ Hz, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H, 16- CH_2^a), 2.25 – 2.19 (m, 1H, 1- CH_2^a), 2.11 – 2.01 (m, 1H, 16- CH_2^b), 1.96 – 1.89 (m, 1H, 15- CH_2^a), 1.86 – 1.74 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.74 – 1.64 (m, 2H, 8-CH + CH_2), 1.62 – 1.44 (m, 4H, 4- CH_2 + 15- CH_2^b + CH_2), 1.43 – 1.29 (m, 2H, CH_2), 1.28 – 1.14 (m, 3H, 5-CH + 14-CH + CH_2), 1.03 – 0.95 (m, 1H, CH_2), 0.92 (s, 9H, 3 \times Si CCH_3), 0.89 (s, 18H, 6 \times Si CCH_3), 0.86 (s, 3H, 18- CH_3), 0.85 – 0.78 (m, 1H, 1- CH_2^b), 0.77 – 0.70 (m, 1H, 9-CH), 0.09 (s, 6H, 2 \times Si CH_3), 0.07 (s, 3H, Si CH_3), 0.06 (m, 6H, 2 \times Si CH_3), 0.05 (s, 3H, Si CH_3) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 221.4$ (C_q , CO), 77.1 (+, 3-CH), 73.6 (+, 2-CH), 62.9 (–, 19- CH_2), 55.4 (+, 9-CH), 52.2 (+, 14-CH), 48.0 (C_q , 13-C), 44.9 (+, 5-CH), 43.0 (–, 1- CH_2), 41.0 (C_q , 10-C), 38.1 (–, 4- CH_2), 35.9 (–, 16- CH_2), 35.1 (+, 8-CH), 32.3 (–, CH_2), 31.1 (–, CH_2), 27.6 (–, CH_2), 26.4 (+, 3 \times Si $\text{C}(\text{CH}_3)$), 26.3 (+, 3 \times Si $\text{C}(\text{CH}_3)$), 26.3 (+, 3 \times Si $\text{C}(\text{CH}_3)$), 21.9 (–, 15- CH_2), 21.7 (–, CH_2), 18.5 (C_q , SiC), 18.3 (C_q , SiC), 18.2 (C_q , SiC), 14.3 (+, 18- CH_3), –3.6 (+, Si CH_3), –3.7 (+, Si CH_3), –4.0 (+, Si CH_3), –4.2 (+, Si CH_3), –5.2 (+, Si CH_3), –5.3 (+, Si CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2949 (w), 2928 (m), 2894 (w), 2854 (m), 1727 (m), 1472 (w), 1388 (w), 1360 (w), 1249 (m), 1115 (s), 1092 (s), 1071 (vs), 1060 (vs), 1006 (m), 938 (w), 901 (w), 878 (m), 857 (vs), 834 (vs), 816 (s), 771 (vs), 674 (m), 579 (w), 545 (w), 527 (w), 510 (w), 439 (w), 402 (w) cm^{-1} . – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 608 (20), 607 (39)

[M-*tert*-Butyl]⁺, 534 (18), 533 (42) [M-OTBDMS]⁺, 401 (15), 269 (30), 149 (20), 148 (15), 147 (100), 133 (19), 115 (10), 105 (12), 91 (13), 89 (28). – HRMS ([M-*tert*-Butyl]⁺, C₃₃H₆₃O₄²⁸Si₃⁺): ber. 607.4029, gef. 607.4027.

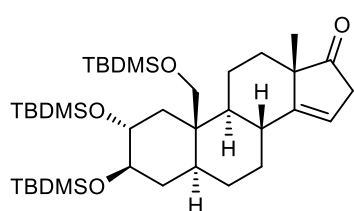
2 α ,3 β ,19-Tri-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5 α -androst-15-en-17-on (201)



Unter Argonatmosphäre wurde 2 α ,3 β ,19-Tri-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5 α -androst-17-on (**200**) (368 mg, 553 μ mol, 1.00 Äquiv.) in einem ausgeheizten Schlenkcolben in absolutiertem Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde Lithiumdiisopropylamid-Lösung (2 M in Tetrahydrofuran/ *n*-Heptan/ Ethylbenzol, 0.71 mL, 152 mg, 1.42 mmol, 2.57 Äquiv.) über 45 Minuten zugetropft, wonach das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -78 °C gerührt wurde. Daraufhin wurden absolutiertes Triethylamin (0.39 mL, 287 mg, 2.84 mmol, 5.13 Äquiv.) und Trimethylsilylchlorid (0.19 mL, 164 mg, 1.51 mmol, 2.73 Äquiv.) in einem Vial vorgemischt und hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch zwei Stunden bei -78 °C gerührt, bevor es langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) gequench und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 \times 20 mL) und mit Diethylether (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde unter Sauerstoffatmosphäre in einer Mischung aus absolutiertem Dichlormethan und absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (3:2, 30 mL) gelöst. Es wurden Pd(OAc)₂ (42.5 mg, 189 μ mol, 34.2 mol%) und CuSO₄ (60.4 mg, 378 μ mol, 68.4 mol%) hinzugegeben. Anschließend wurde eine Stunde Sauerstoff durch die Lösung geleitet und fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über ein Pad aus Kieselgel und Celite[®] gegeben (cHex/EtOAc 1:1 als Eluent), wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen und mit Wasser (80 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 \times 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL), gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 20:1) konnte das Produkt als leicht gelblicher Feststoff (199 mg, 300 μ mol, 54%) erhalten werden.

$R_f = 0.26$ (cHex/EtOAc, 10:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (dd, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, 16-CH), 6.01 (dd, $^3J = 6.0$, 3.1 Hz, 1H, 15-CH), 3.84 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1H, 19- CH_2^a), 3.73 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1H, 19- CH_2^b), 3.67 (ddd, $J = 11.1$, 8.3, 5.1 Hz, 1H, 2-CH), 3.41 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H, 3-CH), 2.26 – 2.15 (m, 2H, 14-CH + 1- CH_2^a), 2.06 – 1.91 (m, 2H, 5-CH oder 8-CH + CH_2^a), 1.88 – 1.75 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.71 (m, 1H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.51 – 1.34 (m, 3H, 2 verschiedene CH_2), 1.35 – 1.27 (m, 1H, 5-CH oder 8-CH), 1.14 – 1.06 (m, 1H, CH_2), 1.07 (s, 3H, 18- CH_3), 0.91 (s, 9H, 3 \times SiC CH_3), 0.89 (s, 18H, 6 \times SiC CH_3), 0.87 – 0.74 (m, 2H, 9-CH + 1- CH_2^b), 0.13 – –0.02 (m, 18H, 6 \times SiC H_3) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.4$ (C_q , CO), 158.8 (+, 16-CH), 131.8 (+, 15-CH), 77.1 (+, 3-CH), 73.5 (+, 2-CH), 63.1 (–, 19- CH_2), 57.8 (+, 14-CH), 56.6 (+, 9-CH), 51.4 (C_q , 13-C), 45.2 (+, 5-CH oder 8-CH), 42.9 (–, 1- CH_2), 41.2 (C_q , 10-C), 38.0 (–, CH_2), 32.4 (+, 5-CH oder 8-CH), 31.0 (–, CH_2), 29.7 (–, CH_2), 27.5 (–, CH_2), 26.4 (+, 3 \times SiC(CH_3)), 26.3 (+, 3 \times SiC(CH_3)), 26.3 (+, 3 \times SiC(CH_3)), 21.2 (–, CH_2), 21.2 (+, 18- CH_3), 18.5 (C_q , SiC), 18.3 (C_q , SiC), 18.2 (C_q , SiC), –3.6 (+, SiC H_3), –3.7 (+, SiC H_3), –4.0 (+, SiC H_3), –4.3 (+, SiC H_3), –5.3 (+, SiC H_3), –5.3 (+, SiC H_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2952 (w), 2927 (m), 2854 (m), 1714 (s), 1470 (w), 1462 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1249 (s), 1201 (w), 1115 (s), 1096 (s), 1078 (s), 1061 (vs), 1004 (w), 975 (w), 963 (w), 939 (w), 907 (w), 894 (w), 877 (m), 850 (vs), 833 (vs), 816 (vs), 772 (vs), 710 (w), 694 (w), 669 (m), 572 (w), 534 (w), 509 (w), 436 (w), 402 (w), 378 (w) cm^{-1} . – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 606 (12), 605 (21) [M-tert-Butyl] $^+$, 533 (5), 532 (12), 531 (25) [M-OTBDMS] $^+$, 399 (20), 267 (25), 149 (17), 148 (16), 147 (100), 133 (18), 91 (11), 89 (22). – **HRMS** ([M-tert-Butyl] $^+$, $\text{C}_{33}\text{H}_{61}\text{O}_4^{28}\text{Si}_3^+$): ber. 605.3872, gef. 605.3874.

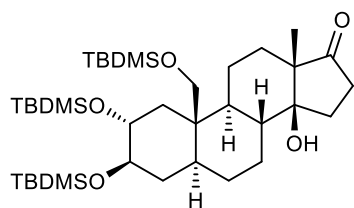
2 α ,3 β ,19-Tri-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5 α -androst-14-en-17-on (202)



In einem Rundkolben wurden 2 α ,3 β ,19-Tri-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5 α -androst-15-en-17-on (**201**) (251 mg, 378 μmol , 1.00 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (75.4 mg, 397 μmol , 1.05 Äquiv.) in Toluol (20 mL) gelöst und 20 Minuten refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (30 mL) versetzt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 30 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde unter Argonatmosphäre in absolutem *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) gelöst, wonach 2,6-Lutidin (0.54 mL, 499 mg, 4.66 mmol, 6.00 Äquiv.) hinzugegeben wurde. Anschließend wurde *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (0.80 mL, 925 mg, 3.50 mmol, 4.50 Äquiv.) hinzugegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (15 mL) verdünnt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (15 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 20:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (126 mg, 189 μmol, 50%) erhalten werden.

$R_f = 0.27$ (cHex/EtOAc, 10:1). – **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.51 - 5.45$ (m, 1H, 15-CH), 3.87 (d, ² $J = 10.7$ Hz, 1H, 19-CH₂^a), 3.69 (d, ² $J = 10.7$ Hz, 1H, 19-CH₂^b), 3.62 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 4.9$ Hz, 1H, 2-CH), 3.43 – 3.36 (m, 1H, 3-CH), 2.98 (ddd, ² $J = 23.0$ Hz, ³ $J = 3.9$ Hz, ⁵ $J = 1.8$ Hz, 1H, 16-CH₂^a), 2.82 (dt, ² $J = 23.0$ Hz, ³ $J = 2.3$ Hz, 1H, 16-CH₂^b), 2.43 – 2.34 (m, 1H, 8-CH), 2.21 (dd, $J = 13.1, 5.0$ Hz, 1H, 1-CH₂^a), 1.92 – 1.86 (m, 1H, CH₂), 1.79 – 1.61 (m, 3H, 12-CH₂^a + CH₂), 1.59 – 1.52 (m, 2H, CH₂), 1.48 – 1.35 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.27 – 1.20 (m, 1H, 5-CH), 1.15 (td, $J = 13.0, 4.3$ Hz, 1H, 12-CH₂^b), 1.10 (s, 3H, 18-CH₃), 0.93 (s, 9H, 3 × SiCCH₃), 0.89 (s, 9H, 3 × SiCCH₃), 0.88 (s, 9H, 3 × SiCCH₃), 0.79 – 0.70 (m, 2H, 9-CH + 1-CH₂^b), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 6H, 2 × SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃) ppm. – **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 222.8$ (C_q, CO), 153.8 (C_q, 14-C), 113.1 (+, 15-CH), 77.1 (+, 3-CH), 73.4 (+, 2-CH), 62.4 (–, 19-CH₂), 55.5 (+, 9-CH), 51.2 (C_q, 13-C), 44.5 (+, 5-CH), 42.7 (–, 1-CH₂), 41.5 (–, 16-CH₂), 41.2 (C_q, 10-C), 37.9 (–, CH₂), 35.7 (+, 8-CH), 33.9 (–, 12-CH₂), 29.0 (–, CH₂), 27.3 (–, CH₂), 26.4 (+, 3 × SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 × SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 × SiC(CH₃)), 22.1 (–, CH₂), 20.3 (+, 18-CH₃), 18.5 (C_q, SiC), 18.3 (C_q, SiC), 18.2 (C_q, SiC), –3.6 (+, SiCH₃), –3.7 (+, SiCH₃), –4.1 (+, SiCH₃), –4.3 (+, SiCH₃), –5.2 (+, SiCH₃), –5.3 (+, SiCH₃) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2952 (w), 2927 (m), 2854 (m), 1744 (m), 1463 (w), 1404 (w), 1387 (w), 1361 (w), 1249 (s), 1198 (w), 1103 (s), 1078 (vs), 1062 (vs), 1006 (w), 996 (w), 980 (w), 960 (w), 939 (w), 904 (w), 877 (m), 853 (vs), 832 (vs), 772 (vs), 741 (w), 669 (m), 579 (w), 535 (w), 510 (w), 432 (w), 402 (w) cm^{–1}. – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 606 (12), 605 (22) [M-*tert*-Butyl]⁺, 532 (11), 531 (25) [M-OTBDMS]⁺, 399 (17), 267 (21), 239 (32), 149 (20), 148 (17), 147 (100), 136 (12), 133 (20), 131 (10), 115 (11), 105 (11), 91 (12), 89 (28). – **HRMS** ([M-*tert*-Butyl]⁺, C₃₃H₆₁O₄²⁸Si₃⁺): ber. 605.3872, gef. 605.3870.

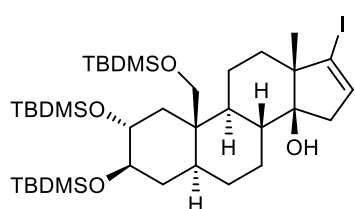
14 β -Hydroxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5 α -androst-17-on (204)

In einem Schlenkcolben wurde 4 Å Molekularsieb (1.50 g) ausgeheizt, wonach 2 α ,3 β ,19-Tri-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5 α -androst-14-en-17-on (**202**) (401.9 mg, 606 μ mol, 1.00 Äquiv.) unter Sauerstoffatmosphäre in absolutiertem Ethanol (25 mL) gelöst wurde. Die Reaktionslösung wurde 30 Minuten mit Sauerstoff gesättigt. Anschließend wurde Co(acac)₂ (46.8 mg, 182 μ mol, 30.0 mol%) hinzugegeben und es wurde fünf Minuten Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Nachfolgend wurde mit einer Spritzenpumpe Phenylsilan (0.33 mL, 290 mg, 2.68 mmol, 4.43 Äquiv., gelöst in absolutiertem Acetonitril (3.0 mL)) über vier Stunden hinzugetropft, wobei kontinuierlich Sauerstoff durch die Lösung geleitet wurde. Es wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (75 mL) gequenchet. Es wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (50 mL) hinzugegeben und mit Ethylacetat (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Toluol/EtOAc 8:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (159 mg, 233 μ mol, 39%) erhalten werden.

R_f = 0.22 (Toluol/EtOAc, 5:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (d, ² J = 10.7 Hz, 1H, 19-CH₂^a), 3.67 – 3.60 (m, 1H, 2-CH), 3.65 (d, ² J = 10.8 Hz, 1H, 19-CH₂^b), , 3.45 – 3.38 (m, 1H, 3-CH), 2.43 – 2.38 (m, 2H, 15-CH₂), 2.27 (dd, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 2.16 – 2.08 (m, 1H, 16-CH₂^a), 2.04 – 1.98 (m, 1H, CH₂), 1.82 – 1.73 (m, 2H, CH + 16-CH₂^b), 1.68 – 1.61 (m, 1H, CH₂), 1.61 – 1.43 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.43 – 1.31 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.31 – 1.16 (m, 3H, CH + 2 verschiedene CH₂), 1.05 (s, 3H, 18-CH₃), 1.03 – 0.96 (m, 1H, CH), 0.93 (s, 9H, 3 x SiC(CH₃)), 0.89 (s, 9H, 3 x SiC(CH₃)), 0.88 (s, 9H, 3 x SiC(CH₃)), 0.84 – 0.75 (m, 1H, 1-CH₂^b), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 – 0.06 (m, 9H, 3 x SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃) ppm. Ein fehlendes Signal (1H, 1 x OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl₃. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 221.3 (C_q, CO), 82.9 (C_q, 14-C), 77.0 (+, 3-CH), 73.4 (+, 2-CH), 62.2 (–, 19-CH₂), 53.8 (C_q, 13-C), 50.8 (+, CH), 44.4 (+, CH), 42.8 (–, 1-CH₂), 41.4 (+, CH), 40.9 (C_q, 10-C), 37.8 (–, CH₂), 33.1 (–, 15-CH₂), 32.7 (–, CH₂), 27.3 (–, CH₂), 27.2 (–, 16-CH₂), 26.4 (+, 3 x SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 x SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 x SiC(CH₃)), 25.7 (–, CH₂), 21.4 (–, CH₂), 18.5 (C_q, SiC), 18.3 (C_q, SiC), 18.2 (C_q, SiC), 13.1 (+, 18-CH₃), –3.6 (+, SiCH₃), –3.7 (+, SiCH₃), –4.0 (+, SiCH₃), –4.2 (+, SiCH₃), –5.1 (+, SiCH₃), –5.2 (+, SiCH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3520 (w), 2952 (w), 2928 (m), 2857 (m), 1727 (m), 1463 (w), 1446 (w), 1387 (w), 1361 (w), 1249 (s), 1095 (s), 1078 (s), 1057 (vs), 1004 (m), 953 (w), 939 (w), 909 (w), 894 (w), 880 (m), 853 (vs), 833 (vs), 771 (vs), 667 (m), 574 (w), 504 (w), 477 (w), 431 (w), 399 (w), 381 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 679 (2) [M–H]⁺, 665 (13), 663 (33) [M–H–OH]⁺, 662 (16), 647

(16), 624 (11) [M-*tert*-Butyl]⁺, 623 (23), 549 (12) [M-OTBDMS]⁺, 531 (17), 399 (12), 267 (23), 221 (12), 207 (15), 154 (20), 149 (22), 148 (17), 147 (100), 137 (13), 136 (32), 133 (29), 131 (13), 91 (24), 90 (15), 89 (20). – HRMS ([M-H]⁺, C₃₇H₇₁O₅²⁸Si₃⁺): ber. 679.4604, gef. 679.4606.

17-Iod-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5 α -androst-16-en-14 β -ol (**205**)

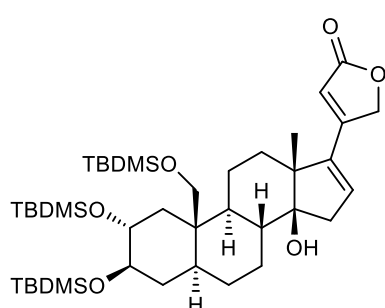


Unter Argonatmosphäre wurde 14 β -Hydroxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5 α -androst-17-on (**204**) (91.1 mg, 134 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem Ethanol (9.0 mL) gelöst, wonach absolutiertes Triethylamin (0.37 mL, 271 mg, 2.67 mmol, 20.0 Äquiv.) und Hydrazin Monohydrat (64%, 0.10 mL, 143 mg, 2.86 mmol, 21.3 Äquiv.) hinzugefügt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in absolutiertem Tetrahydrofuran (6.0 mL) und absolutiertem Triethylamin (1.50 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, bevor Iod (68.0 mg, 268 μ mol, 2.00 Äquiv., gelöst in absolutiertem Tetrahydrofuran (3.0 mL)) langsam hinzuge tropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (15 mL) und gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) hinzugegeben wurden. Es wurde mit Ethylacetat (3 \times 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 10:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (84.3 mg, 107 μ mol, 80%) erhalten werden.

R_f = 0.32 (cHex/EtOAc, 10:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.09 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, 16-CH), 3.79 (d, ² J = 10.6 Hz, 1H, 19-CH₂^a), 3.69 – 3.62 (m, 2H, 2-CH + 19-CH₂^b), 3.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H, 3-CH), 2.50 (dd, ² J = 16.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 15-CH₂^a), 2.33 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 2.18 (dd, ² J = 16.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, 15-CH₂^b), 2.14 – 2.06 (m, 1H, CH₂), 1.80 – 1.72 (m, 2H, 8-CH + CH₂), 1.65 (s, 1H, 14-OH), 1.60 – 1.53 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.38 – 1.19 (m, 4H, 5-CH + 3 verschiedene CH₂), 1.13 – 1.02 (m, 1H, CH₂), 1.04 (s, 3H, 18-CH₃), 0.93 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.89 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.88 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.87 – 0.74 (m, 3H, 9-CH + 1-CH₂^b + CH₂), 0.09 (s, 6H, 2 \times SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 6H, 2 \times SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 133.7 (+, 16-CH), 111.5 (C_q, 17-C), 82.8 (C_q, 14-C), 77.1 (+, 3-CH), 73.5 (+, 2-CH), 62.2 (–, 19-CH₂), 54.9 (C_q, 13-C), 51.3 (+, 9-CH), 44.3 (+, 5-CH), 42.8 (–, 1-CH₂), 42.6 (–, 15-CH₂), 41.1 (+, 8-CH), 40.8 (C_q, 10-C), 38.1 (–, CH₂), 37.9 (–,

CH₂), 27.4 (–, 2 × CH₂), 26.4 (+, 3 × SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 × SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 × SiC(CH₃)), 21.2 (–, CH₂), 18.5 (C_q, SiC), 18.3 (C_q, SiC), 18.2 (C_q, SiC), 18.2 (+, 18-CH₃), –3.6 (+, SiCH₃), –3.7 (+, SiCH₃), –4.0 (+, SiCH₃), –4.2 (+, SiCH₃), –5.1 (+, SiCH₃), –5.2 (+, SiCH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2952 (w), 2932 (w), 2888 (w), 2853 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1390 (w), 1363 (w), 1252 (s), 1118 (s), 1081 (s), 1051 (s), 1004 (m), 928 (m), 899 (m), 878 (s), 854 (vs), 834 (vs), 773 (vs), 666 (s), 537 (m), 455 (m), 438 (m), 429 (m), 385 (m) cm^{–1}. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 789 (1) [M–H]⁺, 734 (15), 733 (30) [M–*tert*-Butyl]⁺, 659 (11) [M–OTBDMS]⁺, 641 (16), 149 (19), 148 (16), 147 (100), 136 (10), 133 (17), 115 (10), 91 (12), 89 (26). – HRMS ([M–H]⁺, C₃₇H₇₀O₄¹²⁷I²⁸Si₃⁺): ber. 789.3621, gef. 789.3623.

14 β -Hydroxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-carda(16,20)-dienolid (206)



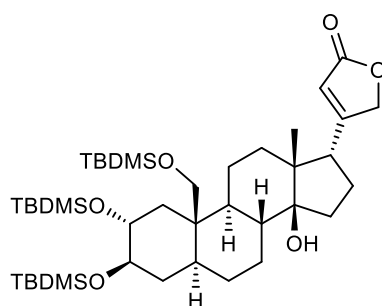
Unter Argonatmosphäre wurden in einem ausgeheizten Schlenkrohr 17-Iod-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5 α -androst-16-en-14 β -ol (**205**) (65.9 mg, 83.3 μ mol, 1.00 Äquiv.), 4-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanon (**83**) (93.2 mg, 250 μ mol, 3.00 Äquiv.), LiCl (35.3 mg, 833 μ mol, 10.0 Äquiv.) und CuCl (82.5 mg, 833 μ mol, 10.0 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (4.5 mL) gelöst und mit vier Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast. Nachfolgend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (19.3 mg, 16.7 μ mol, 20.0 mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 3 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung (0.11 mL, 19.4 μ g, 333 μ mol, 4.00 Äquiv.) hinzugefügt und es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über ein Pad aus Celite® und Kieselgel (EtOAc als Eluent) filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Darauffolgend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 2:1) konnte das Produkt als beiger Feststoff (48.5 mg, 64.9 μ mol, 78%) erhalten werden.

R_f = 0.36 (cHex/EtOAc, 1:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)^{*}: δ = 6.09 (s, 1H, 16-CH), 5.96 (s, 1H, 22-CH), 4.96 (qd, J = 16.3, 1.7 Hz, 2H, 21-CH₂), 3.82 (d, ² J = 10.7 Hz, 1H, 19-CH₂^a), 3.70 – 3.60 (m, 2H, 2-CH + 19-CH₂^b), 3.42 (q, J = 8.3 Hz, 1H, 3-CH), 2.68 – 2.61 (m, 1H, 15-CH₂^a), 2.37 – 2.29 (m, 2H, 1-CH₂^a + 15-CH₂^b), 2.14 – 2.07 (m, 1H, CH₂), 2.03 – 1.96 (m, 1H, CH₂), 1.83 (td, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H, 8-CH),

1.67 – 1.61 (m, 1H, CH₂), 1.60 – 1.52 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.45 (s, 1H, 14-OH), 1.40 – 1.32 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.28 (s, 3H, 18-CH₃), 1.28 – 1.23 (m, 1H, 5-CH), 1.09 – 1.00 (m, 1H, CH₂), 0.94 (s, 9H, 3 × SiCCH₃), 0.89 (s, 9H, 3 × SiCCH₃), 0.88 (s, 9H, 3 × SiCCH₃), 0.89 – 0.83 (m, 1H, 9-CH), 0.83 – 0.75 (m, 1H, 1-CH₂^b), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 6H, 2 × SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)*: δ = 174.5 (C_q, CO), 158.5 (C_q, 20-C), 144.1 (C_q, 17-C), 132.2 (+, 16-CH), 112.6 (+, 22-CH), 85.9 (C_q, 14-C), 77.1 (+, 3-CH), 73.4 (+, 2-CH), 71.8 (–, 21-CH₂), 62.2 (–, 19-CH₂), 52.3 (C_q, 13-C), 51.1 (+, 9-CH), 44.3 (+, 5-CH), 42.8 (–, 1-CH₂), 40.9 (C_q, 10-C), 40.8 (+, 8-CH), 40.5 (–, 15-CH₂), 39.1 (–, CH₂), 37.9 (–, CH₂), 27.5 (–, CH₂), 27.4 (–, CH₂), 26.4 (+, 3 × SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 × SiC(CH₃)), 26.3 (+, 3 × SiC(CH₃)), 21.3 (–, CH₂), 18.5 (C_q, SiC), 18.3 (C_q, SiC), 18.2 (C_q, SiC), 16.9 (+, 18-CH₃), –3.6 (+, SiCH₃), –3.7 (+, SiCH₃), –4.0 (+, SiCH₃), –4.3 (+, SiCH₃), –5.1 (+, SiCH₃), –5.2 (+, SiCH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2953 (w), 2927 (m), 2856 (m), 1782 (vw), 1742 (s), 1632 (w), 1470 (w), 1462 (w), 1445 (w), 1387 (w), 1361 (w), 1336 (w), 1251 (m), 1167 (w), 1112 (m), 1096 (s), 1078 (s), 1057 (s), 1031 (m), 1004 (w), 939 (w), 914 (w), 878 (m), 851 (vs), 832 (vs), 771 (vs), 734 (s), 725 (s), 705 (w), 667 (m), 646 (w), 544 (w), 523 (w), 458 (w), 435 (w), 399 (w) cm⁻¹. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 689 (11) [M-*tert*-Butyl]⁺, 615 (19) [M-OTBDMS]⁺, 149 (17), 148 (16), 147 (100), 133 (15), 91 (10), 89 (22). – HRMS ([M-*tert*-Butyl]⁺, C₃₇H₆₅O₆²⁸Si₃⁺): ber. 689.4084, gef. 689.4082.

* Die NMR Spektren enthalten eine Verunreinigung, die nicht weiter identifiziert werden konnte, jedoch vermutlich von der eingesetzten Zinnverbindung herrührt.

14β-Hydroxy-2α,3β,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5α,17α-card-20(22)-enolid (209)



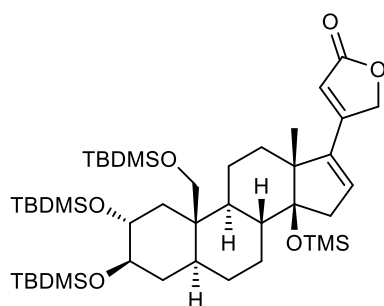
Unter Argonatmosphäre wurde 14β-Hydroxy-2α,3β,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-carda(16,20)-dienolid (**206**) (15.1 mg, 20.2 μmol, 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (3.0 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 25.0 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde fünf Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 20 Minuten bei

Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 3:1) konnte das Produkt in inseparabler Mischung mit dem Startmaterial 14β-Hydroxy-2α,3β,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-carda(16,20)-dienolid (**206**) als farbloser Feststoff (7.9 mg, 10.5 μmol, 52%, Verhältnis von Produkt zu Startmaterial 1:0.10) erhalten werden. Auch durch nochmaliges Unterwerfen der Produkt/Startmaterial-Mischung unter den zuvor

beschriebenen Reaktionsbedingungen konnte weder eine vollständige Umsetzung erzielt werden, noch eine Verschiebung des Produkt/Startmaterial-Verhältnisses zugunsten des Produkts beobachtet werden.

$R_f = 0.15$ (cHex/EtOAc, 2:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 5.88$ (s, 1H, 22-CH), 4.82 (dd, $^2J = 17.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.72 (dd, $^2J = 17.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 3.80 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, 19- CH_2^a), 3.62 (dd, $J = 13.3, 8.4$ Hz, 2H, 2-CH + 19- CH_2^b), 3.41 (td, $J = 9.0, 8.5, 6.4$ Hz, 1H, 3-CH), 3.18 (t, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, 17-CH), 2.27 (dd, $^2J = 13.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, 1- CH_2^a), 2.15 – 1.95 (m, 3H, 16- CH_2^a + 2 verschiedene CH_2), 1.82 – 1.68 (m, 2H, 8-CH + 16- CH_2^b), 1.56 (ddt, $J = 22.4, 16.6, 7.3$ Hz, 4H, 4- CH_2 + 2 verschiedene CH_2), 1.41 – 1.05 (m, 8H, 5-CH + 4 verschiedene CH_2 + OH), 1.04 (s, 3H, 18- CH_3), 0.92 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.90 – 0.86 (m, 1H, 9-CH), 0.89 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.88 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.77 (dd, $^2J = 12.8$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H, 1- CH_2^b), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 – 0.05 (m, 9H, 3 \times SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 174.0$ (C_q, CO), 171.3 (C_q, 20-C), 116.9 (+, 22-CH), 86.5 (C_q, 14-C), 77.1 (+, 3-CH), 73.9 (–, 21- CH_2), 73.4 (+, 2-CH), 62.3 (–, 19- CH_2), 50.8 (+, 9-CH), 49.0 (C_q, 13-C), 48.6 (+, 17-CH), 44.4 (+, 5-CH), 42.8 (–, 1- CH_2), 41.7 (+, 8-CH), 40.8 (C_q, 10-C), 37.8 (–, 4- CH_2), 31.6 (–, CH_2), 31.4 (–, CH_2), 27.5 (–, CH_2), 27.0 (–, CH_2), 26.4 (+, 3 \times SiC(CH₃)), 26.3 (+, 6 \times SiC(CH₃)), 24.5 (–, 16- CH_2), 21.7 (–, CH_2), 18.6 (C_q, SiC), 18.5 (+, 18- CH_3), 18.3 (C_q, SiC), 18.2 (C_q, SiC), –3.6 (+, SiCH₃), –3.7 (+, SiCH₃), –4.0 (+, SiCH₃), –4.2 (+, SiCH₃), –5.1 (+, SiCH₃), –5.2 (+, SiCH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2952 (m), 2927 (s), 2854 (m), 1782 (w), 1744 (m), 1625 (w), 1470 (w), 1463 (w), 1446 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1303 (w), 1249 (s), 1180 (w), 1149 (w), 1115 (m), 1075 (vs), 1043 (m), 1004 (m), 967 (w), 939 (w), 881 (m), 853 (vs), 833 (vs), 772 (vs), 669 (m), 603 (w), 548 (w), 516 (w), 448 (w), 399 (w) cm^{-1} . – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 692 (7) [M-*tert*-Butyl]⁺, 617 (13) [M-OTBDMS]⁺, 149 (18), 147 (100), 133 (19), 91 (14), 89 (23). – HRMS ([M-*tert*-Butyl]⁺, C₃₇H₆₇O₆²⁸Si₃⁺): ber. 691.4240, gef. 691.4241.

* Die NMR Spektren enthalten Cyclohexan, Dichlormethan, eine aromatische Verunreinigung und eine nicht weiter identifizierbare Verunreinigung.

14 β -Trimethylsilyloxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-carda(16,20)-dienolid (207)

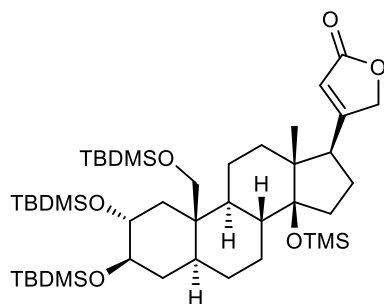
Unter Argonatmosphäre wurde 14 β -Hydroxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-carda(16,20)-dienolid (**206**) (87.6 mg, 117 μ mol, 1.00 Äquiv.) in absolutiertem *N,N*-Dimethylformamid (5.0 mL) gelöst. Anschließend wurde 1*H*-Imidazol (79.8 mg, 1.17 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben und es wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde Trimethylsilylchlorid (75 μ L, 64.5 mg, 594 μ mol, 5.06 Äquiv.) tropfenweise

hinzugefügt, woraufhin das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) tropfenweise hinzugefügt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (*n*-Hexan/EtOAc 10:1), wonach das Produkt als farbloser Feststoff (66.3 mg, 80.9 μ mol, 69%) erhalten werden konnte.

R_f = 0.12 (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.02 (s, 1H, 16-CH), 5.95 (s, 1H, 22-CH), 5.00 (dd, ² J = 16.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, 21-CH₂^a), 4.90 (dd, ² J = 16.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, 21-CH₂^b), 3.82 (d, ² J = 10.7 Hz, 1H, 19-CH₂^a), 3.66 – 3.58 (m, 2H, 2-CH + 19-CH₂^b), 3.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H, 3-CH), 2.57 – 2.49 (m, 1H, 15-CH₂^a), 2.37 (dd, J = 18.6, 3.4 Hz, 1H, 15-CH₂^b), 2.22 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H, 1-CH₂^a), 2.03 – 1.84 (m, 3H, 8-CH + 2 verschiedene CH₂), 1.57 – 1.48 (m, 3H, 2 verschiedene CH₂), 1.44 – 1.30 (m, 3H, 3 verschiedene CH₂), 1.27 – 1.18 (m, 1H, 5-CH), 1.19 (s, 3H, 18-CH₃), 1.08 – 0.96 (m, 2H, 2 verschiedene CH₂), 0.93 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.89 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.87 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.84 – 0.74 (m, 2H, 9-CH + 1-CH₂^b), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 9H, 3 \times SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), –0.01 (s, 9H, 3 \times SiCH₃) ppm. – ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (C_q, CO), 158.7 (C_q, 20-C), 145.0 (C_q, 17-C), 132.2 (+, 16-CH), 112.4 (+, 22-CH), 90.2 (C_q, 14-C), 77.2 (+, 3-CH), 73.4 (+, 2-CH), 71.7 (–, 21-CH₂), 62.5 (–, 19-CH₂), 53.1 (C_q, 13-C), 51.1 (+, 9-CH), 44.4 (+, 5-CH), 43.3 (–, 1-CH₂), 41.9 (+, 8-CH), 40.9 (C_q, 10-C), 39.3 (–, CH₂), 39.2 (–, 15-CH₂), 37.9 (–, CH₂), 27.7 (–, 2 \times CH₂), 26.3 (+, 9 \times SiC(CH₃)), 21.1 (–, CH₂), 18.5 (C_q, SiC), 18.4 (C_q, SiC), 18.2 (C_q, SiC), 17.5 (+, 18-CH₃), 2.79 (+, 3 \times SiCH₃), –3.6 (+, SiCH₃), –3.7 (+, SiCH₃), –4.1 (+, SiCH₃), –4.3 (+, SiCH₃), –5.2 (+, SiCH₃), –5.3 (+, SiCH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2952 (w), 2928 (w), 2888 (w), 2856 (w), 1783 (w), 1752 (m), 1623 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1390 (w), 1360 (w), 1248 (m), 1153 (w), 1081 (vs), 1040 (m), 1006 (w), 983 (w), 939 (w), 851 (s), 832 (vs), 772 (vs), 669 (m), 397 (w) cm^{–1}. – MS (FAB, 3-NBA), m/z (%): 818 (1) [M–H]⁺, 761 (17)

$[M\text{-}tert\text{-Butyl}]^+$, 689 (12), 688 (23), 687 (40) $[M\text{-}OTBDMS]^+$, 555 (10), 251 (15), 149 (17), 147 (100).
 – HRMS ($[M]^+$, $C_{44}H_{82}O_6^{28}Si_4^+$): ber. 818.5183, gef. 818.5185.

14 β -Trimethylsilyloxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5 α -card-20(22)-enolid (208)



Unter Argonatmosphäre wurde 14 β -Trimethylsilyloxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-carda(16,20)-dienolid (207)

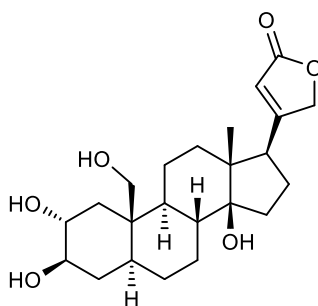
(28.4 mg, 34.7 μ mol, 1.00 Äquiv.) in Ethylacetat (3.0 mL) gelöst, wonach Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 23.0 mg) zugegeben wurde. Nach Austausch der Argonatmosphäre durch Wasserstoff wurde fünf Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde über Celite® filtriert (EtOAc als Eluent) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (cHex/EtOAc 10:1) konnte das Produkt als farbloser Feststoff (23.6 mg, 28.8 μ mol, 83%) erhalten werden.

R_f = 0.17 (cHex/EtOAc, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.83 (s, 1H, 22-CH), 4.75 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 2H, 21- CH_2), 3.75 (d, 2J = 10.7 Hz, 1H, 19- CH_2^a), 3.71 – 3.62 (m, 2H, 2-CH + 19- CH_2^b), 3.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H, 3-CH), 2.55 (dd, 3J = 9.3, 6.1 Hz, 1H, 17-CH), 2.33 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H, 1- CH_2^a), 2.08 – 1.97 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.92 – 1.83 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.76 – 1.60 (m, 2H, CH + CH_2), 1.57 – 1.45 (m, 5H, 4- CH_2 + 2 verschiedene CH_2), 1.40 – 1.35 (m, 1H, CH_2), 1.32 – 1.16 (m, 4H, CH + 3 verschiedene CH_2), 0.92 (s, 9H, 3 \times SiCCH₃), 0.88 (s, 22H, CH + 18- CH_3 + 6 \times SiCCH₃), 0.83 – 0.75 (m, 1H, 1- CH_2^b), 0.11 (s, 9H, 3 \times SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 – 0.04 (m, 9H, 3 \times SiCH₃) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 174.5 (C_q , 20-C oder CO), 174.2 (C_q , 20-C oder CO), 117.1 (+, 22-CH), 91.6 (C_q , 14-C), 77.1 (+, 3-CH), 74.1 (–, 21- CH_2), 73.5 (+, 2-CH), 62.1 (–, 19- CH_2), 51.6 (+, CH), 51.1 (C_q , 13-C), 50.7 (+, 17-CH), 44.6 (+, CH), 42.5 (–, 1- CH_2), 42.3 (–, CH_2), 41.1 (C_q , 10-C), 40.5 (+, 8-CH), 37.8 (–, 4- CH_2), 34.0 (–, CH_2), 29.5 (–, CH_2), 27.5 (–, CH_2), 27.4 (–, CH_2), 26.4 (+, 3 \times SiC(CH₃)), 26.3 (+, 6 \times SiC(CH₃)), 22.4 (–, CH_2), 18.5 (C_q , SiC), 18.5 (+, 18- CH_3), 18.3 (C_q , SiC), 18.2 (C_q , SiC), 3.08 (+, 3 \times SiCH₃), –3.6 (+, SiCH₃), –3.7 (+, SiCH₃), –4.0 (+, SiCH₃), –4.2 (+, SiCH₃), –5.2 (+, SiCH₃), –5.3 (+, SiCH₃) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2952 (w), 2928 (m), 2897 (w), 2856 (w), 1781 (w), 1751 (m), 1635 (vw), 1472 (w), 1463 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1322 (vw), 1303 (vw), 1249 (s), 1217 (vw), 1174 (w), 1113 (m), 1081 (vs), 1060 (s), 1037 (m), 1006 (m), 938 (w), 901 (w), 880 (m), 851 (s), 830 (vs), 772 (vs), 754 (s), 669 (m), 639 (w), 574 (vw), 558 (vw), 547 (vw), 520 (vw), 497 (vw), 453 (w),

401 (w) cm^{-1} . – **MS** (FAB, 3-NBA), m/z (%): 820 (1) $[\text{M}]^+$, 765 (10), 764 (16) $[\text{M}-\text{tert-Butyl}]^+$, 689 (12) $[\text{M}-\text{OTBDMS}]^+$, 599 (13), 149 (18), 148 (16), 147 (100), 137 (10), 136 (12), 133 (18), 115 (11), 91 (13), 89 (29). – **HRMS** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{44}\text{H}_{84}\text{O}_6^{28}\text{Si}_4^+$): ber. 820.5340, gef. 820.5342.

2 α ,3 β ,14 β ,19-Tetrahydroxy-5 α -card-20(22)-enolid (210)



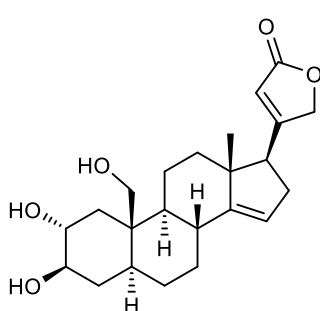
In einem Rundkolben wurde 14 β -Trimethylsilyloxy-2 α ,3 β ,19-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5 α -card-20(22)-enolid (**208**) (18.3 mg, 22.3 μmol , 1.00 Äquiv.) in Methanol (2.0 mL) gelöst, wonach eine 3 M methanolische HCl-Lösung (500 μL) hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt auf Kieselgel gezogen. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Dichlormethan/MeOH 20:1 \rightarrow 8:1)

konnte das Produkt als farbloser Feststoff (7.5 mg, 18.4 μmol , 83%) erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte 2 α ,3 β ,19-Trihydroxy-5 α -carda-14(15),20(22)-dienolid (**211**) ebenfalls als farbloser Feststoff (1.2 mg, 3.09 μmol , 14%) erhalten werden.

$R_f = 0.38$ (Dichlormethan/MeOH, 4:1). – **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.89$ (s, 1H, 22-CH), 4.96 (dd, $^2J = 18.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.88 (dd, $^2J = 18.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 4.54 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 3-OH), 4.40 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, 2-OH), 4.32 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, 19-OH), 4.10 (s, 1H, 14-OH), 3.62 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, 19- CH_2^a), 3.39 – 3.35 (m, 1H, 2-CH, verdeckt unter dem H_2O -Signal), 3.35 – 3.31 (m, 1H, 19- CH_2^b), 3.13 (ddt, $J = 14.4, 9.1, 4.8$ Hz, 1H, 3-CH), 2.71 (dd, $^3J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H, 17-CH), 2.25 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, 1- CH_2^a), 2.04 – 1.89 (m, 3H, 16- CH_2^a + 2 verschiedene CH_2), 1.76 (ddt, $J = 16.2, 11.7, 6.0$ Hz, 1H, 16- CH_2^b), 1.62 – 1.51 (m, 2H, 8-CH + CH_2), 1.51 – 1.40 (m, 3H, 4- CH_2^a + CH_2), 1.40 – 1.34 (m, 1H, CH_2), 1.34 – 1.17 (m, 3H, 4- CH_2^b + 2 verschiedene CH_2), 1.16 – 1.07 (m, 1H, 5-CH), 1.07 – 0.97 (m, 1H, CH_2), 0.96 – 0.82 (m, 2H, 9-CH + CH_2), 0.79 (s, 3H, 18- CH_3), 0.52 (dd, $^2J = 11.9$ Hz, $J = 11.9$ Hz, 1H, 1- CH_2^b) ppm. – **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 176.6$ (C_q , 20-C), 174.0 (C_q , CO), 116.2 (+, 22-CH), 83.9 (C_q , 14-C), 75.1 (+, 3-CH), 73.2 (–, 21- CH_2), 71.4 (+, 2-CH), 58.5 (–, 19- CH_2), 50.2 (+, 17-CH), 49.7 (+, 9-CH), 49.6 (C_q , 13-C), 44.2 (+, 5-CH), 40.7 (+, 8-CH), 40.3 (C_q , 10-C), 40.2 (–, 1- CH_2), 39.5 (–, CH_2 , verdeckt unter dem DMSO -Signal), 36.4 (–, 4- CH_2), 32.1 (–, CH_2), 27.3 (–, CH_2), 27.2 (–, CH_2), 26.4 (–, 16- CH_2), 22.5 (–, CH_2), 15.9 (+, 18- CH_3) ppm. – **IR** (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3329 (vs), 2927 (w), 2859 (w), 1725 (w), 1638 (m), 1629 (m), 1048 (m), 1023 (vs), 987 (vs), 827 (w), 766 (m), 619 (m), 588 (m), 569 (m), 548 (m), 524 (m), 496 (w), 487 (w), 456 (w), 432 (w), 424 (w) cm^{-1} . – **HRMS** (ESI, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}^+$): ber. 429.2247, gef. 429.2247.

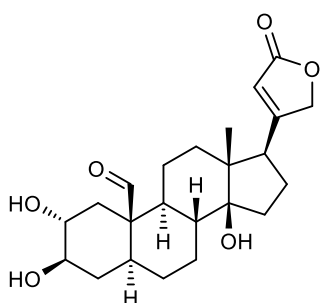
Das Molekül ist literaturbekannt, allerdings wurden keine analytischen Daten angegeben.^[93,291]

2 α ,3 β ,19-Trihydroxy-5 α -carda-14(15),20(22)-dienolid (211)



$R_f = 0.55$ (Dichlormethan/MeOH, 4:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.06 - 6.03$ (m, 1H, 22-CH), 5.18 (s, 1H, 15-CH), 4.92 (dd, $^2J = 17.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.92 (m, 1H, 21- CH_2^b), 4.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, 3-OH), 4.34 – 4.29 (m, 2H, 2-OH + 19-OH), 3.70 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, 19- CH_2^a), 3.43 – 3.35 (m, 2H, 2-CH + 19- CH_2^b), 3.18 – 3.09 (m, 1H, 3-CH), 2.77 (t, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, 17-CH), 2.50 – 2.46 (m, 1H, 16- CH_2^a , verdeckt unter dem DMSO-Signal), 2.38 – 2.33 (m, 1H, 16- CH_2^b), 2.28 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, 1- CH_2^a), 2.23 – 2.15 (m, 1H, 8-CH), 1.92 – 1.83 (m, 2H, 2 verschiedene CH_2), 1.68 – 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.48 (ddd, $J = 12.5, 4.7, 3.0$ Hz, 1H, 4- CH_2^a), 1.32 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H, 4- CH_2^b), 1.27 – 1.12 (m, 5H, 5-CH + 3 verschiedene CH_2), 0.76 (s, 3H, 18- CH_3), 0.69 (td, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H, 9-CH), 0.53 (dd, $^2J = 11.9$ Hz, $J = 11.9$ Hz, 1H, 1- CH_2^b) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173.7$ (C_q , CO), 172.2 (C_q , 20-C), 153.9 (C_q , 14-C), 116.3 (+, 15-CH), 115.1 (+, 22-CH), 75.0 (+, 3-CH), 73.3 (–, 21- CH_2), 71.3 (+, 2-CH), 58.3 (–, 19- CH_2), 53.7 (+, 9-CH), 51.8 (+, 17-CH), 48.1 (C_q , 13-C), 44.0 (+, 5-CH), 40.9 (–, CH_2), 40.4 (C_q , 10-C), 40.3 (–, 1- CH_2), 36.5 (–, 4- CH_2), 34.7 (+, 8-CH), 33.1 (–, 16- CH_2), 29.6 (–, CH_2), 26.9 (–, CH_2), 22.9 (–, CH_2), 18.0 (+, 18- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3356 (w), 2921 (m), 2851 (m), 1730 (vs), 1715 (vs), 1625 (m), 1446 (m), 1370 (w), 1346 (w), 1296 (w), 1275 (w), 1262 (w), 1204 (w), 1174 (w), 1136 (w), 1045 (vs), 1031 (vs), 1017 (vs), 986 (m), 945 (w), 897 (s), 856 (w), 820 (w), 795 (w), 749 (w), 738 (w), 701 (s), 643 (m), 612 (s), 592 (s), 565 (s), 523 (s), 475 (s), 445 (s) cm^{-1} . – HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}^+$): ber. 411.2142, gef. 411.2142.

Calotropagenin (22)



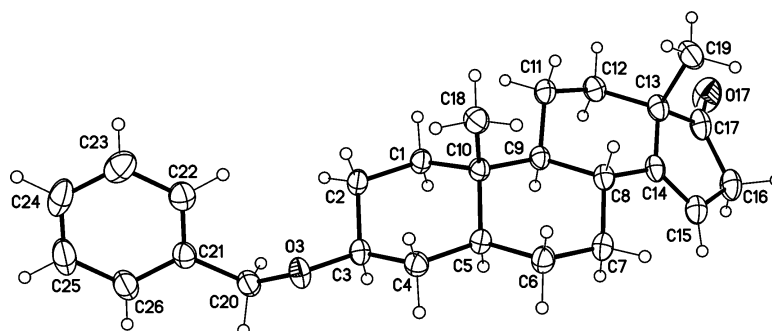
In einem Rundkolben wurde 2 α ,3 β ,14 β ,19-Tetrahydroxy-5 α -carda-20(22)-enolid (210) (6.30 mg, 15.5 μmol , 1.00 Äquiv.) in Dimethylsulfoxid (1.7 mL) gelöst, wonach IBX auf Polystyrol (51.7 mg, 46.5 μmol , 3.00 Äquiv.) hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 28 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über ein Pad aus Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 11:1 als Eluent) filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet (Dichlormethan/ MeOH 11:1). Das Produkt konnte als farbloser Feststoff (2.59 mg, 6.40 μmol , 41%) erhalten werden.

$R_f = 0.17$ (Dichlormethan/MeOH, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 10.0$ (s, 1H, 19-CHO), 5.87 (s, 1H, 22-CH), 4.94 (dd, $^2J = 18.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.78 (dd, $^2J = 18.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 3.49 – 3.38 (m, 2H, 2-CH + 3-CH), 2.77 – 2.73 (m, 1H, 17-CH), 2.57 (dd, $^2J = 12.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, 1- CH_2^a), 2.21 – 2.11 (m, 2H, 16- CH_2^a + 2 verschiedene CH_2), 2.06 – 1.98 (m, 1H, CH_2), 1.97 – 1.79 (m, 3H, 4- CH_2^a + 16- CH_2^b + CH_2), 1.74 – 1.64 (m, 3H, 3 verschiedene CH_2), 1.60 – 1.39 (m, 3H, 5-CH + 8-CH + CH_2), 1.39 – 1.19 (m, 5H, 9-CH + 4- CH_2^b + 3 verschiedene CH_2), 1.01 – 0.94 (m, 1H, 1- CH_2^b), 0.81 (s, 3H, 18- CH_3) ppm. Drei fehlende Signale (3H, 3 \times OH) aufgrund von H/D-Austausch in CDCl_3 . – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)*: $\delta = 207.5$ (+, 19-CHO), 174.5 (C_q , 20-C), 174.2 (C_q , CO), 118.0 (+, 22-CH), 85.1 (C_q , 14-C), 75.5 (+, 3-CH), 73.5 (–, 21- CH_2), 72.7 (+, 2-CH), 52.7 (C_q , 10-C), 50.7 (+, 17-CH), 49.5 (C_q , 13-C), 48.6 (+, 9-CH), 43.1 (+, 5-CH oder 8-CH), 42.6 (+, 5-CH oder 8-CH), 39.4 (–, CH_2), 38.9 (–, 1- CH_2), 36.4 (–, 4- CH_2), 32.4 (–, CH_2), 27.7 (–, CH_2), 27.4 (–, CH_2), 26.9 (–, 16- CH_2), 22.0 (–, CH_2), 15.7 (+, 18- CH_3) ppm. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6)*: $\delta = 9.95$ (s, 1H, 19-CHO), 5.90 (s, 1H, 22-CH), 4.94 (d, $^2J = 18.2$ Hz, 1H, 21- CH_2^a), 4.87 (d, $^2J = 18.3$ Hz, 1H, 21- CH_2^b), 4.79 – 4.48 (bs, 2H, 2 \times OH), 4.23 (s, 1H, OH), 3.19 – 3.10 (m, 1H, 3-CH), 3.10 – 3.02 (m, 1H, 2-CH), 2.75 – 2.69 (m, 1H, 17-CH), 2.38 – 2.28 (m, 1H, 1- CH_2^a), 2.19 – 2.11 (m, 1H, CH_2), 2.06 – 1.89 (m, 2H, 16- CH_2^a + CH_2), 1.89 – 1.72 (m, 2H, 16- CH_2^b + CH_2), 1.62 – 1.47 (m, 4H, 4- CH_2^a + 3 verschiedene CH_2), 1.47 – 1.19 (m, 5H, 5-CH + 8-CH + 9-CH + CH_2), 1.16 – 1.02 (m, 3H, 4- CH_2^b + 2 verschiedene CH_2), 0.88 – 0.78 (m, 1H, 1- CH_2^b), 0.69 (s, 3H, 18- CH_3) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6)*: $\delta = 209.3$ (+, 19-CHO), 176.2 (C_q , 20-C), 173.8 (C_q , CO), 116.3 (+, 22-CH), 83.3 (C_q , 14-C), 74.3 (+, 3-CH), 73.1 (–, 21- CH_2), 71.6 (+, 2-CH), 52.1 (C_q , 10-C), 49.9 (+, 17-CH), 49.1 (C_q , 13-C), 47.5 (+, 9-CH), 42.2 (+, 5-CH oder 8-CH), 41.7 (+, 5-CH oder 8-CH), 39.2 (–, 1- CH_2 , verdeckt unter dem DMSO-Signal), 38.4 (–, CH_2), 37.1 (–, 4- CH_2), 31.5 (–, CH_2), 27.3 (–, CH_2), 27.0 (–, CH_2), 26.2 (–, 16- CH_2), 21.5 (–, CH_2), 15.5 (+, 18- CH_3) ppm. – IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3363 (w), 2925 (m), 2864 (w), 1735 (vs), 1710 (s), 1619 (w), 1598 (w), 1555 (w), 1445 (w), 1402 (w), 1378 (w), 1347 (w), 1313 (w), 1258 (w), 1169 (m), 1101 (s), 1051 (vs), 1021 (vs), 984 (s), 949 (s), 898 (m), 880 (w), 718 (w), 460 (m), 450 (m), 388 (w) cm^{-1} . – HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}^+$): ber. 427.2091, gef. 427.2091.

* Die NMR Spektren enthalten DMSO und eine aromatische Verunreinigung. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein, sofern Angaben gemacht wurden.^[239]

6.3 Kristallographische Daten

3 β -Benzyloxy-5 α -androstan-14-en-17-on (177)



Crystal data

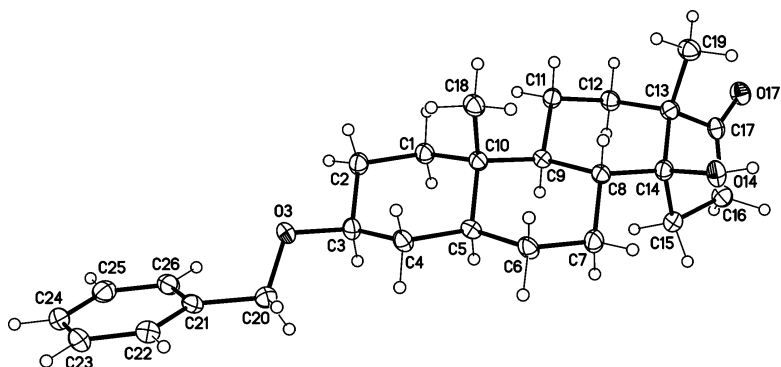
$C_{26}H_{34}O_2$	$D_x = 1.228 \text{ mg m}^{-3}$
$M_r = 378.53$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$ (no.19)	Cell parameters from 9888 reflections
$a = 9.4289 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 4.4\text{--}72.1^\circ$
$b = 12.1170 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.58 \text{ mm}^{-1}$
$c = 17.9189 (3) \text{ \AA}$	$T = 123 \text{ K}$
$V = 2047.23 (6) \text{ \AA}^3$	Blocks, colourless
$Z = 4$	$0.12 \times 0.08 \times 0.04 \text{ mm}$
$F(000) = 824$	

Data collection

Bruker D8 VENTURE diffractometer with PhotonII CPAD detector	3782 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: INCOATEC microfocus sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.037$
rotation in ϕ and ω , 1° , shutterless scans	$\theta_{\text{max}} = 72.1^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 4.4^\circ$
Absorption correction: multi-scan SADABS (Sheldrick, 2014)	$h = -11 \rightarrow 11$
$T_{\text{min}} = 0.866$, $T_{\text{max}} = 0.971$	$k = -14 \rightarrow 14$
19971 measured reflections	$l = -22 \rightarrow 22$
4009 independent reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.034$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.084$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0356P)^2 + 0.5614P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.03$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
4009 reflections	$\Delta_{\text{max}} = 0.20 \text{ e \AA}^{-3}$
253 parameters	$\Delta_{\text{min}} = -0.17 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Absolute structure: Flack x determined using 1578 quotients $[(I^+)-(I^-)]/[I^++(I^-)]$ (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259). The absolute configuration has not been established by anomalous dispersion effects in diffraction measurement on the crystal. The enantiomer has been assigned by reference to an unchanging chiral centre in the synthetic procedure.
Primary atom site location: dual	Absolute structure parameter: 0.12 (11)

3 β -Benzyloxy-14 β -hydroxy-5 α -androstan-17-on (178)*Crystal data*

$C_{26}H_{36}O_3$	$D_x = 1.266 \text{ mg m}^{-3}$
$M_r = 396.55$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$ (no.19)	Cell parameters from 8164 reflections
$a = 6.4304 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 2.8\text{--}72.2^\circ$
$b = 10.3893 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 0.63 \text{ mm}^{-1}$
$c = 31.1434 (9) \text{ \AA}$	$T = 123 \text{ K}$
$V = 2080.61 (11) \text{ \AA}^3$	Plates, colourless
$Z = 4$	$0.22 \times 0.06 \times 0.02 \text{ mm}$
$F(000) = 864$	

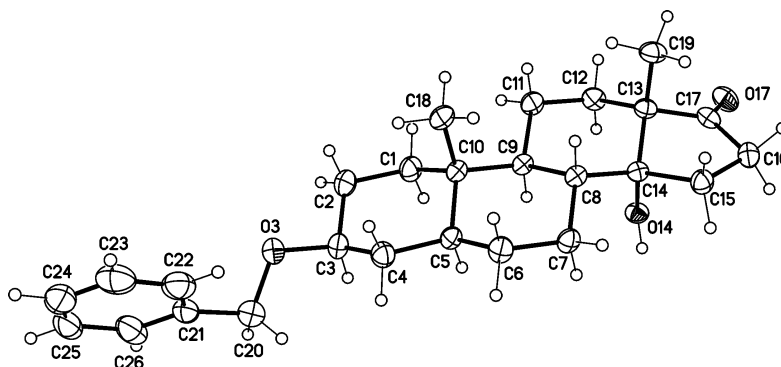
Data collection

Bruker D8 VENTURE diffractometer with PhotonII CPAD detector	3793 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: INCOATEC microfocus sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.052$
rotation in ϕ and ω , 1° , shutterless scans	$\theta_{\text{max}} = 72.2^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.8^\circ$
Absorption correction: multi-scan SADABS (Sheldrick, 2014)	$h = -6 \rightarrow 7$
$T_{\text{min}} = 0.806$, $T_{\text{max}} = 0.971$	$k = -12 \rightarrow 12$
18135 measured reflections	$l = -36 \rightarrow 38$
4089 independent reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.044$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.104$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0537P)^2 + 0.5598P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.04$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
4089 reflections	$\Delta_{\text{max}} = 0.32 \text{ e \AA}^{-3}$
265 parameters	$\Delta_{\text{min}} = -0.20 \text{ e \AA}^{-3}$
1 restraint	Absolute structure: Flack x determined using 1449 quotients $[(I^+)-(I^-)]/[(I^+)+(I^-)]$ (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259). The absolute configuration has not been established by anomalous dispersion effects in diffraction measurement on the crystal. The enantiomer has been assigned by reference to an unchanging chiral centre in the synthetic procedure.
Primary atom site location: dual	Absolute structure parameter: $-0.08 (15)$

3 β -Benzyloxy-14 α -hydroxy-5 α -androst-17-on (179)



Crystal data

$C_{26}H_{36}O_3$	$D_x = 1.229 \text{ mg m}^{-3}$
$M_r = 396.55$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$ (no.19)	Cell parameters from 9949 reflections
$a = 6.1112 (1) \text{ \AA}$	$\theta = 4.3\text{--}72.1^\circ$
$b = 10.7555 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.61 \text{ mm}^{-1}$
$c = 32.6186 (7) \text{ \AA}$	$T = 123 \text{ K}$
$V = 2143.99 (7) \text{ \AA}^3$	Blocks, colourless
$Z = 4$	$0.32 \times 0.28 \times 0.16 \text{ mm}$
$F(000) = 864$	

Data collection

Bruker D8 VENTURE diffractometer with PhotonII CPAD detector	4125 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: INCOATEC microfocus sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.026$
rotation in ϕ and ω , 1° , shutterless scans	$\theta_{\text{max}} = 72.1^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.7^\circ$
Absorption correction: multi-scan SADABS (Sheldrick, 2014)	$h = -7 \rightarrow 7$
$T_{\text{min}} = 0.756$, $T_{\text{max}} = 0.889$	$k = -11 \rightarrow 13$
16677 measured reflections	$l = -40 \rightarrow 37$
4202 independent reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.105$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0621P)^2 + 0.4994P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.06$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
4202 reflections	$\Delta_{\text{max}} = 0.46 \text{ e \AA}^{-3}$
265 parameters	$\Delta_{\text{min}} = -0.15 \text{ e \AA}^{-3}$
1 restraint	Absolute structure: Flack x determined using 1701 quotients $[(I^+)-(I^-)]/[(I^+)+(I^-)]$ (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
Primary atom site location: dual	Absolute structure parameter: 0.03 (6)

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
°C	Grad Celsius
2D	zweidimensional
3-NBA	3-Nitrobenzylalkohol
α	<i>alpha</i> (in Steroid Nomenklatur: <i>trans</i> zur C-10 ständigen Methylgruppe)
Å	Ångström
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AgOTf	Silbertrifluormethansulfonat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
AP-1	Aktivator-Protein-1
APC	<i>Adenomatous-polyposis-coli</i>
Äquiv.	Äquivalente
Ar	aromatisch
ATP	Adenosinriphosphat
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i>
β	<i>beta</i> (in Steroid Nomenklatur: <i>cis</i> zur C-10 ständigen Methylgruppe)
ber.	berechneter theoretischer Wert
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett
Bz	Benzoyl
bzac	1-Phenyl-1,3-butandionat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
cHex	Cyclohexan
CK1 α	Caseinkinase 1 α
cm	Zentimeter
Co(acac) ₂	Cobalt(II)acetylacetonat
CoA	Coenzym A
CoPc	Cobalt(II)-phthalocyanin
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
Co-TPP	5,10,15,20-Tetraphenyl-21 <i>H</i> ,23 <i>H</i> -porphin-Cobalt(II)
C _q	quartäres C-Atom
D	<i>dexter</i> (lat. rechts)
d	Tage, Dublett (NMR), Auflösung (Waage)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
ddH ₂ O	bidestilliertes Wasser
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon

δ	chemische Verschiebung (NMR)
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>
(DHQ) ₂ PHAL	Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether
DMADP	Dimethylallyldiphosphat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dpm	Tris-(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptandionato)
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
Dvl	Dishevelled
E	Edukt
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EI-MS	<i>Electron Ionization-Mass Spectrometry</i>
Enzym.	enzymatisch
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization-Mass Spectrometry</i>
<i>et al.</i>	<i>et alia</i> (lat. und andere)
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
FAB-MS	<i>Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry</i>
Fz	Frizzled
g	Gramm
gef.	experimentell gefundener Wert
GSK	Glykogensynthase-Kinase
h	Stunde
H ^a , H ^b	diastereotope Protonen (NMR Auswertung)
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz
h ν	Bestrahlung mit Licht
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IDP	Isopentenylidiphosphat
IR	Infrarot
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
λ	Wellenlänge
lat.	lateinisch
LC-MS	<i>Liquid Chromatography–Mass Spectrometry</i>
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LED	lichtemittierende Diode
Lef	<i>lymphoid enhancer factor</i>

LRP	<i>low-density lipoprotein receptor-related protein</i>
μmol	Mikromol
μm	Mikrometer
M	Mega
m	Multipllett (NMR), mittel (IR), meta, Milli (Einheit)
M	Molar
[M] ⁺	Molekülionenpeak
[M+H] ⁺	protonierter Molekülionenpeak
[M-Fragment] ⁺	Fragment-Peaks
m/z	Masse-zu-Ladungsverhältnis
MALDI-MS	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Mass Spectrometry</i>
MAP	<i>Mitogen-Activated Protein</i>
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHAT	<i>Metal-Hydride Hydrogen Atom Transfer</i>
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mol	Stoffmenge
mol%	Molprozent
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
MS	Massenspektrometrie
NaBH ₄	Natriumborhydrid
NADP(H)	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NF-κB	<i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
NP	Nebenprodukt
OTf	Trifluormethansulfonylgruppe
P	Produkt
<i>p.a.</i>	<i>pro analysi</i>
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)-acetat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PhSiH ₃	Phenylsilan
P _i	Phosphatgruppe
PP/PP _i	Diphosphatgruppe
ppm	<i>parts per million</i>

q	Quartett (NMR)
qd	Quartett vom Dublett (NMR)
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
RhCl(PPh ₃) ₃	Chloridotris(triphenylphosphin)rhodium(I) (WILKINSON-Katalysator)
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
rt	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR), <i>strong</i> (IR)
SG	Schutzgruppe
t	Triplett (NMR)
T	Transmission, Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tcf	<i>T-cell factor</i>
td	Triplett vom Dublett (NMR)
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
tfa	1,1,1-Trifluor-2,4-pentandionat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Tosyl
usw.	und so weiter
UV	Ultraviolett
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
v. Ch.	vor Christus
V2A	Versuchsschmelze 2 Austenit (rostfreier Stahl)
vs	<i>very strong</i> (IR)
vw	<i>very weak</i> (IR)
W	Watt
w	<i>weak</i> (IR)
z. B.	zum Beispiel

8. Literaturverzeichnis

- [1] https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html, zuletzt aufgerufen am 19.09.2022, "Todesursachenstatistik 2020", **2021**.
- [2] <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-ingesamt.html>, zuletzt aufgerufen am 11.10.2022, "Sterbefälle durch Krebs insgesamt 2020", **2021**.
- [3] D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770.
- [5] G. Habermehl, *Naturstoffchemie. Eine Einführung*, Springer, Berlin, **2008**.
- [6] I. Prassas, E. P. Diamandis, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 926.
- [7] R. A. Newman, P. Yang, A. D. Pawlus, K. I. Block, *Mol. Interv.* **2008**, *8*, 36.
- [8] J. Bejček, M. Jurášek, V. Spiwok, S. Rimpelová, *Toxins* **2021**, *13*.
- [9] H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. Klein, *Organische Chemie. Chemie-Basiswissen II*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2015**.
- [10] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2020**.
- [11] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1783.
- [12] P. Y. Bruice, T. Lazar, *Organische Chemie. Studieren kompakt*, Pearson Studium, München, **2013**.
- [13] W. Müller-Esterl, *Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Springer, Berlin, **2017**.
- [14] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto jr., L. Stryer, A. Held, G. Maxam, L. Seidler, B. Häcker, B. Jarosch, *Biochemie*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2017**.
- [15] W. H. Brown, T. Poon, *Einführung in die Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2021**.
- [16] P. Karlson, *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*, Thieme, Stuttgart, **2005**.
- [17] A. Wollrab, *Organische Chemie. Eine Einführung für Lehramts- und Nebenfachstudenten*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2014**.
- [18] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie. Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstrukturen*, Thieme, Stuttgart, New York, **2005**.
- [19] H. R. El-Seedi, S. A. M. Khalifa, E. A. Taher, M. A. Farag, A. Saeed, M. Gamal, M.-E. F. Hegazy, D. Youssef, S. G. Musharraf, M. M. Alajlani et al., *Pharmacol. Res.* **2019**, *141*, 123.
- [20] K. Greeff, *Cardiac Glycosides. Part I: Experimental Pharmacology*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **1981**.
- [21] M. Bartnik, P. C. Facey, *Pharmacognosy*, Elsevier, **2017**.

- [22] W. Kreis, *Planta Med.* **2017**, *83*, 962.
- [23] T. Mijatovic, E. van Quaquebeke, B. Delest, O. Debeir, F. Darro, R. Kiss, *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1776*, 32.
- [24] G. A. Ewy, *Am. J. Med.* **2015**, *128*, 1272.
- [25] W. Sneader, *Drug discovery. A history*, Wiley, Chichester, **2005**.
- [26] W. C. Diefenbach, J. K. Meneely, *Yale J. Biol. Med.* **1949**, *21*, 421.
- [27] A. Windaus, G. Stein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1928**, *61*, 2436.
- [28] W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, *Science* **1934**, *80*, 533.
- [29] H. Lichti, M. Kuhn, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 868.
- [30] N. Morsy in *Aromatic and Medicinal Plants - Back to Nature* (Ed.: H. A. El-Shemy), InTech, **2017**.
- [31] C. Theurer, H.-J. Treumann, T. Faust, U. May, W. Kreis, *Plant Cell, Tiss Organ Cult.* **1994**, *38*, 327.
- [32] H.-Y. Yang, Y.-X. Chen, S. Luo, Y.-L. He, W.-J. Feng, Y. Sun, J.-J. Chen, K. Gao, *RSC Adv.* **2022**, *12*, 23240.
- [33] A. F. M. Botelho, F. Pierezan, B. Soto-Blanco, M. M. Melo, *Toxicon* **2019**, *158*, 63.
- [34] N. F. Z. Schneider, C. Cerella, C. M. O. Simões, M. Diederich, *Molecules* **2017**, *22*.
- [35] V. Kren, L. Martínková, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1303.
- [36] C. Melero, M. Medarde, A. San Feliciano, *Molecules* **2000**, *5*, 51.
- [37] J. I. Ayogu, A. S. Odoh, *ACS Comb. Sci.* **2020**, *22*, 543.
- [38] S. V. Tomilova, A. V. Kitashov, A. M. Nosov, *Russ. J. Plant Physiol.* **2022**, *69*.
- [39] M. Wink (Ed.) *Annual plant reviews*, v. 40, Wiley-Blackwell, Oxford, **2010**.
- [40] M. Michalak, K. Michalak, J. Wicha, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 361.
- [41] J. Kolodziejczyk-Czepas, A. Stochmal, *Phytochem. Rev.* **2017**, *16*, 1155.
- [42] P. S. Steyn, F. R. van Heerden, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 397.
- [43] H. Gao, R. Popescu, B. Kopp, Z. Wang, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 953.
- [44] L. Q. de Sousa, K. d. C. Machado, S. F. d. C. Oliveira, L. d. S. Araújo, E. D. S. Monção-Filho, A. A. d. C. Melo-Cavalcante, G. M. Vieira-Júnior, P. M. P. Ferreira, *Toxicon* **2017**, *127*, 63.
- [45] L. Krenn, B. Kopp, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1.
- [46] Y. Zhong, C. Zhao, W.-Y. Wu, T.-Y. Fan, N.-G. Li, M. Chen, J.-A. Duan, Z.-H. Shi, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *189*, 112038.
- [47] M. Ye, D. Guo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2005**, *19*, 1881.
- [48] W. R. Mathews, D. W. DuCharme, J. M. Hamlyn, D. W. Harris, F. Mandel, M. A. Clark, J. H. Ludens, *Hypertension* **1991**, *17*, 930.

- [49] D. Lichtstein, I. Gati, S. Samuelov, D. Berson, Y. Rozenman, L. Landau, J. Deutsch, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *216*, 261.
- [50] J. M. Hamlyn, M. P. Blaustein, S. Bova, D. W. DuCharme, D. W. Harris, F. Mandel, W. R. Mathews, J. H. Ludens, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1991**, *88*, 6259.
- [51] A. Y. Bagrov, O. V. Fedorova, R. I. Dmitrieva, W. N. Howald, A. P. Hunter, E. A. Kuznetsova, V. M. Shpen, *Hypertension* **1998**, *31*, 1097.
- [52] J. H. Ludens, M. A. Clark, D. W. DuCharme, D. W. Harris, B. S. Lutzke, F. Mandel, W. R. Mathews, D. M. Sutter, J. M. Hamlyn, *Hypertension* **1991**, *17*, 923.
- [53] I. M. Shaikh, B. W. Lau, B. A. Siegfried, R. Valdes, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 13672.
- [54] R. Schneider, R. Antolovic, H. Kost, B. Sich, U. Kirch, M. Tepel, W. Zidek, W. Schoner, *Clin. Exp. Hypertens.* **1998**, *20*, 593.
- [55] W. Schoner, G. Scheiner-Bobis, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2007**, *7*, 173.
- [56] A. Ogazon Del Toro, L. Jimenez, L. Hinojosa, J. Martínez-Rendón, A. Castillo, M. Cereijido, A. Ponce, *Cardiol. Res. Pract.* **2019**, *2019*, 8646787.
- [57] C. Riganti, I. Campia, J. Kopecka, E. Gazzano, S. Doublie, E. Aldieri, A. Bosia, D. Ghigo, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 872.
- [58] D. Pavlovic, *Cell calcium* **2020**, *86*, 102156.
- [59] T. F. Whayne, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2018**, *18*, 427.
- [60] A. Paczula, A. Więcek, G. Piecha, *Postepy Hig. Med. Dosw.* **2016**, *70*, 243.
- [61] R. S. El-Mallakh, V. P. Sampath, N. Horesh, D. Lichtstein, *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*.
- [62] İ. Elmaci, E. E. Alturfan, S. Cengiz, A. Ozpinar, M. A. Altinoz, *Int. J. Neurosci.* **2018**, *128*, 865.
- [63] A. Y. Bagrov, J. I. Shapiro, O. V. Fedorova, *Pharmacol. Rev.* **2009**, *61*, 9.
- [64] A. A. Agrawal, G. Petschenka, R. A. Bingham, M. G. Weber, S. Rasmann, *New Phytol.* **2012**, *194*, 28.
- [65] S. B. Malcolm in *Herbivores. Their interactions with secondary plant metabolites* (Eds.: G. A. Rosenthal, M. R. Berenbaum), Academic Press, San Diego, **1991**, pp. 251–296.
- [66] F. W. Lichtenthaler, E. Cuny, O. Sakanaka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5024.
- [67] S. M. Kupchan, J. R. Knox, J. E. Kelsey, S. J. Renauld, *Science* **1964**, *146*, 1685.
- [68] G. Hesse, F. Reicheneder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *526*, 252.
- [69] D. Crout, R. F. Curtis, C. H. Hassall, T. L. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 63.
- [70] J. N. Seiber, C. J. Nelson, S. Lee, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2343.
- [71] F. Kiuchi, Y. Fukao, T. Maruyama, T. Obata, M. Tanaka, T. Sasaki, M. Mikage, M. E. Haque, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 528.
- [72] H. You, M. Lei, W. Song, H. Chen, Y. Meng, D. Guo, X. Liu, L. Hu, *Steroids* **2013**, *78*, 1029.

- [73] M. Kadiyala, S. Ponnusankar, K. Elango, *J. Ethnopharmacol.* **2013**, *150*, 32.
- [74] M. A. M. Al Sulaibi, C. Thiemann, T. Thiemann, *Open Chem. J.* **2020**, *7*, 1.
- [75] H. Batool, M. Hussain, M. Hameed, R. Ahmad, *Big Data In Agriculture* **2020**, *2*, 56.
- [76] S. B. Malcolm, *Chemoecology* **1994**, *5-6*, 101.
- [77] S. M. Reppert, J. C. de Roode, *Curr. Biol.* **2018**, *28*, R1009-R1022.
- [78] T. Reichstein, J. von Euw, J. A. Parsons, M. Rothschild, *Science* **1968**, *161*, 861.
- [79] K. K. Chen, R. C. Anderson, E. Robbins, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1937**, *26*, 214.
- [80] G. Hesse, F. Reicheneder, H. Eysenbach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *537*, 67.
- [81] G. Hesse, H. Eilbracht, F. Reicheneder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1941**, *546*, 233.
- [82] G. Hesse, K. W. F. Böckmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *563*, 37.
- [83] G. Hesse, L. J. Heuser, E. Hütz, F. Reicheneder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *566*, 130.
- [84] W. Geiger, G. Hesse, G. Lettenbauer, H. Schildknecht, *Sci. Nat.* **1957**, *44*, 328.
- [85] G. Hesse, H. Hertel, K. Mix, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *625*, 174.
- [86] G. Hesse, G. Ludwig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *632*, 158.
- [87] G. Hesse, K. Mix, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *625*, 146.
- [88] G. Hesse, W. Geiger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *625*, 161.
- [89] G. Hesse, W. Geiger, G. Lettenbauer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *625*, 167.
- [90] G. Hesse, H. Fasold, W. Geiger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *625*, 157.
- [91] G. Hesse, G. Lettenbauer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *623*, 142.
- [92] D. H. G. Crout, C. H. Hassall, T. L. Jones, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2187.
- [93] C. H. Hassall, K. Reyle, *J. Chem. Soc.* **1959**, 85.
- [94] F. Brüsweiler, K. Stöckel, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta.* **1969**, *52*, 2276.
- [95] R. R. Watson, S. E. Wright, *Aust. J. Chem.* **1957**, *10*, 79.
- [96] T. R. Watson, S. E. Wright, *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 497.
- [97] R. G. Coombe, T. R. Watson, *Aust. J. Chem.* **1964**, *17*, 92.
- [98] B. Singh, R. P. Rastogi, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 757.
- [99] B. Heasley, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3092.
- [100] D. Reddy, R. Kumavath, D. Barh, V. Azevedo, P. Ghosh, *Molecules* **2020**, *25*.
- [101] R. Fürst, I. Zündorf, T. Dingermann, *Planta Med.* **2017**, *83*, 977.
- [102] B. Stenkvist, E. Bengtsson, O. Eriksson, J. Holmquist, B. Nordin, S. Westman-Naeser, G. Eklund, *Lancet* **1979**, *313*, 563.
- [103] J. Haux, *Med. Hypotheses* **1999**, *53*, 543.
- [104] A. Aperia, *J. Intern. Med.* **2007**, *261*, 44.
- [105] Z. Xie, T. Cai, *Mol. Interv.* **2003**, *3*, 157.

- [106] J. Škubník, V. Pavlíčková, S. Rimpelová, *Biomolecules* **2021**, *11*.
- [107] M. López-Lázaro, *Expert Opin. Ther. Targets* **2007**, *11*, 1043.
- [108] Y. Sreenivasan, A. Sarkar, S. K. Manna, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 2223.
- [109] F. Verheye-Dua, L. Böhm, *Radiat. Oncol. Investig.* **1998**, *6*, 109.
- [110] T. S. Lawrence, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1988**, *15*, 953.
- [111] L. Rangel, *Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches*, InTech, **2013**.
- [112] H. Y. Park, K. Toume, M. A. Arai, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 872.
- [113] Y. Komiya, R. Habas, *Organogenesis* **2008**, *4*, 68.
- [114] J. Huelsken, J. Behrens, *J. Cell Sci.* **2002**, *115*, 3977.
- [115] F. J. T. Staal, H. C. Clevers, *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 21.
- [116] S. Al Muthafer, *Masterarbeit*, Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe, **2018**.
- [117] Z. Steinhart, S. Angers, *Development* **2018**, *145*.
- [118] S. G. Pai, B. A. Carneiro, J. M. Mota, R. Costa, C. A. Leite, R. Barroso-Sousa, J. B. Kaplan, Y. K. Chae, F. J. Giles, *J. Hematol. Oncol.* **2017**, *10*, 101.
- [119] Y. Duchartre, Y.-M. Kim, M. Kahn, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2016**, *99*, 141.
- [120] T. Zhan, N. Rindtorff, M. Boutros, *Oncogene* **2017**, *36*, 1461.
- [121] J. Luo, J. Chen, Z.-L. Deng, X. Luo, W.-X. Song, K. A. Sharff, N. Tang, R. C. Haydon, H. H. Luu, T.-C. He, *Lab. Invest.* **2007**, *87*, 97.
- [122] J. Zhai, X. Dong, F. Yan, H. Guo, J. Yang, *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 822726.
- [123] Y. Hou, C. Shang, T. Meng, W. Lou, *Steroids* **2021**, *171*, 108852.
- [124] <https://clinicaltrials.gov/>, zuletzt aufgerufen am 02.09.2022.
- [125] R. A. Newman, K. J. Sastry, R. Arav-Boger, H. Cai, R. Matos, R. Harrod, *J. Exp. Pharmacol.* **2020**, *12*, 503.
- [126] J. K. T. Wang, S. Portbury, M. B. Thomas, S. Barney, D. J. Ricca, D. L. Morris, D. S. Warner, D. C. Lo, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 10461.
- [127] D. E. Dunn, D. N. He, P. Yang, M. Johansen, R. A. Newman, D. C. Lo, *J. Neurochem.* **2011**, *119*, 805.
- [128] T. M. Beale, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1358.
- [129] L. Quadri, G. Bianchi, A. Cerri, G. Fedrizzi, P. Ferrari, M. Gobbini, P. Melloni, S. Sputore, M. Torri, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1561.
- [130] P. Ferrari, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1802*, 1254.
- [131] P. Ferrari, M. Ferrandi, G. Valentini, G. Bianchi, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2006**, *290*, R529-35.

- [132] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=rostafuroxin&cntry=&state=&city=&dist=>, zuletzt aufgerufen am 09.09.2022.
- [133] C. J. Logothetis, E. Efstathiou, F. Manuguid, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 573.
- [134] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie. Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe, Syntheseplanung, Nachhaltigkeit*, Wiley-VCH, Weinheim, **2022**.
- [135] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, P. Wothers, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2008**.
- [136] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organische Chemie*, Springer Spektrum, Berlin, **2017**.
- [137] P. D. Sonawane, J. Pollier, S. Panda, J. Szymanski, H. Massalha, M. Yona, T. Unger, S. Malitsky, P. Arendt, L. Pauwels et al., *Nat. Plants* **2016**, *3*, 16205.
- [138] P. Bauer, J. Munkert, M. Brydziun, E. Burda, F. Müller-Uri, H. Gröger, Y. A. Muller, W. Kreis, *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1495.
- [139] P. M. Dewick, *Medicinal natural products. A biosynthetic approach*, Wiley, Hoboken, N.J., **2013**.
- [140] W. P. Kaplan, *Dissertation*, University of Michigan, Michigan, **2017**.
- [141] M. Oliverio, M. Nardi, M. L. Di Gioia, P. Costanzo, S. Bonacci, S. Mancuso, A. Procopio, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 444.
- [142] W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 974.
- [143] W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 824.
- [144] A. R. Daniewski, P. S. White, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1397.
- [145] A. R. Daniewski, M. M. Kabat, M. Masnyk, J. Wicha, W. Wojciechowska, H. Duddeck, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4855.
- [146] G. Stork, F. West, H. Y. Lee, R. C. A. Isaacs, S. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10660.
- [147] M. Honma, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1541.
- [148] M. E. Jung, D. Yoo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2698.
- [149] H. Zhang, M. Sridhar Reddy, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272.
- [150] M. S. Reddy, H. Zhang, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 725.
- [151] K. Mukai, D. Urabe, S. Kasuya, N. Aoki, M. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5300.
- [152] K. Mukai, S. Kasuya, Y. Nakagawa, D. Urabe, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3383.
- [153] W. Kaplan, H. R. Khatrri, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7194.
- [154] B. Bhattarai, P. Nagorny, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 154.

- [155] H. R. Khatri, B. Bhattarai, W. Kaplan, Z. Li, M. J. Curtis Long, Y. Aye, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4849.
- [156] P. Nagorny, N. Cichowicz, *New Strategy Based on Sequential Michael/Aldol Reactions for the Asymmetric Synthesis of Cardenolides*, **2016**.
- [157] K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, A. Minta, *Heterocycles* **1979**, *12*, 1397.
- [158] C. Engel, G. Bach, *Steroids* **1964**, *3*, 593.
- [159] M. M. Kabat, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1823.
- [160] H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 274.
- [161] K. Nickisch, W. Klose, F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2038.
- [162] H. Renata, Q. Zhou, P. S. Baran, *Science* **2013**, *339*, 59.
- [163] H. Renata, Q. Zhou, G. Dünstl, J. Felding, R. R. Merchant, C.-H. Yeh, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1330.
- [164] D. H. R. Barton, R. E. O'Brien, S. Sternhell, *J. Chem. Soc.* **1962**, 470.
- [165] Z. Fejedelem, N. Carney, P. Nagorny, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 10249.
- [166] E. Yoshii, T. Oribe, K. Tumura, T. Koizumi, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3946.
- [167] A. Bowers, R. Villotti, J. A. Edwards, E. Denot, O. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3204.
- [168] M. Akhtar, D. H. R. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1528.
- [169] E. Kaji, F. W. Lichtenthaler, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **1993**, *5*, 121.
- [170] F. W. Lichtenthaler, U. Kläres, M. Lergenmüller, S. Schwidetzky, *Synthesis* **1992**, *1992*, 179.
- [171] F. W. Lichtenthaler, A. Löhe, E. Cuny, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1973.
- [172] F. W. Lichtenthaler, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5569.
- [173] F. W. Lichtenthaler, E. Kaji, S. Weprek, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3505.
- [174] E. Cuny, F. Lichtenthaler, H. Lindner, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 4901.
- [175] Y. Kamano, G. R. Pettit, M. Tozawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1972.
- [176] J. F. Templeton, H. T. A. Cheung, C. R. Sham, T. R. Watson, K. Jie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 251.
- [177] F. W. Lichtenthaler, E. Cuny, O. Sakanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4944.
- [178] V. Koch, *Entwicklung neuer Synthesemethoden zur Darstellung von Calotropin und verwandten Cardenoliden als Leitstrukturen für potentielle Anti-Tumor-Wirkstoffe*, LOGOS Verlag BERLIN, Berlin, **2018**.
- [179] V. Koch, M. Nieger, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 832.
- [180] V. Koch, M. Nieger, S. Bräse, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2670.
- [181] T. Mukaiyama, Y. Kobashi, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 10.
- [182] D. Mukherjee, P. Kumar Ray, U. Sankar Chowdhury, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7701.

- [183] M. Mastihubová, M. Poláková, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 524.
- [184] A. V. Stachulski, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6611.
- [185] G. Lanz, R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3119.
- [186] K. Kartha, M. Aloui, R. A. Field, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8807.
- [187] A. Nikseresht, *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 167.
- [188] H. Yamada, T. Hayashi, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 581.
- [189] K. Igarashi, T. Honma, J. Irisawa, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 329.
- [190] S. Kamlage, M. Sefkow, M. G. Peter, B. L. Pool-Zobel, *Chem. Commun.* **2001**, 331.
- [191] A. Jakob, T. Ruffer, H. Schmidt, P. Djiele, K. Körbitz, P. Ecorchard, T. Haase, K. Kohse-Höinghaus, S. Frühauf, T. Wächtler et al., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2975.
- [192] G. Wulff, G. Röhle, W. Krüger, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1097.
- [193] M. Luta, A. Hensel, W. Kreis, *Steroids* **1998**, *63*, 44.
- [194] J. Hartenstein, G. Satzinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *1974*, 1763.
- [195] S. Hanessian, T. Focken, X. Mi, R. Oza, B. Chen, D. Ritson, R. Beaudegnies, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5601.
- [196] K. Afarinkia, M. J. Bearpark, A. Ndibwami, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1122.
- [197] P. J. Hilton, W. McKinnon, E. C. Gravett, J.-M. R. Peron, C. M. Frampton, M. G. Nicholls, G. Lord, *Steroids* **2010**, *75*, 1137.
- [198] J. M. Howell, K. Feng, J. R. Clark, L. J. Trzepakowski, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14590.
- [199] M. Ghorbani, M. Kaloga, H. H. Frey, G. Mayer, E. Eich, *Planta Med.* **1997**, *63*, 343.
- [200] B.-E. van Wyk, *S. Afr. J. Bot.* **2011**, *77*, 812.
- [201] I. Vermaak, G. M. Enslin, T. O. Idowu, A. M. Viljoen, *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *156*, 135.
- [202] U. Stache, W. Fritsch, W. Haede, K. Radscheit, K. Fachinger, *Eur. J. Org. Chem.* **1969**, *726*, 136.
- [203] F. S. Khristulas, M. B. Gorovits, N. K. Abubakirov, *Chem. Nat. Compd.* **1970**, *6*, 563.
- [204] T. Mukaiyama, S. Isayama, S. Inoki, K. Kato, T. Yamada, T. Takai, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 449.
- [205] S. Inoki, K. Kato, T. Takai, S. Isayama, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 515.
- [206] S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 569.
- [207] S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1071.
- [208] K. Kato, T. Yamada, T. Takai, S. Inoki, S. Isayama, *BCSJ* **1990**, *63*, 179.
- [209] T. Tokuyasu, S. Kunikawa, A. Masuyama, M. Nojima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3595.
- [210] T. Tokuyasu, S. Kunikawa, K. J. McCullough, A. Masuyama, M. Nojima, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 251.
- [211] S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912.

- [212] D. E. Hamilton, R. S. Drago, A. Zombeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 374.
- [213] K. Iwasaki, K. K. Wan, A. Oppedisano, S. W. M. Crossley, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1300.
- [214] K.L. Krishnakumar, R. Manju, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 392.
- [215] T. H. Struzinski, L. R. von Gohren, A. H. Roy MacArthur, *Transit. Met. Chem.* **2009**, *34*, 637.
- [216] R. H. Holm, F. A. Cotton, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1960**, *15*, 63.
- [217] J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.
- [218] Y. Y. See, A. T. Herrmann, Y. Aihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776.
- [219] Y. Ohkatsu, M. Ohno, T. Ooi, S. Inoue, *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 387.
- [220] T. Sugimori, S. Horike, S. Tsumura, M. Handa, K. Kasuga, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *283*, 275.
- [221] H. El-Askary, S. Hilal, E. El-Kashoury, J. Hözl, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1399.
- [222] M.-F. Yang, Y.-Y. Li, X.-P. Gao, B.-G. Li, G.-L. Zhang, *Planta Med.* **2004**, *70*, 556.
- [223] V. Koch, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3478.
- [224] S. V. Ley, D. R. Owen, K. E. Wesson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2805.
- [225] K. C. Nicolaou, H. Zhang, A. Ortiz, P. Dagneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8605.
- [226] Y. Zou, J. E. Melvin, S. S. Gonzales, M. J. Spafford, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7095.
- [227] Y. Zou, X. Li, Y. Yang, S. Berritt, J. Melvin, S. Gonzales, M. Spafford, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9502.
- [228] J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452.
- [229] P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2003**, 2414.
- [230] P. Gamez, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, J. Reedijk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 805.
- [231] M. Pagliaro, S. Campestrini, R. Ciriminna, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 837.
- [232] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, *1994*, 639.
- [233] E. Momán, D. Nicoletti, A. Mouriño, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4615.
- [234] A. Bartoszewicz, M. Kalek, J. Nilsson, R. Hiresova, J. Stawinski, *Synlett* **2008**, *2008*, 37.
- [235] A. Bartoszewicz, M. Kalek, J. Stawinski, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8843.
- [236] S. Watanabe, T. Nishikawa, A. Nakazaki, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3605.
- [237] D. Urabe, Y. Nakagawa, K. Mukai, K.-I. Fukushima, N. Aoki, H. Itoh, M. Nagatomo, M. Inoue, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13888.
- [238] T. Staroske, L. Hennig, P. Welzel, H.-J. Hofmann, D. Müller, T. Häusler, W. S. Sheldrick, S. Zillikens, B. Gretzer, H. Pusch et al., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12723.
- [239] A. E. Mutlib, H. Cheung, T. R. Watson, *J. Steroid Biochem.* **1988**, *29*, 135.
- [240] V. Girijavallabhan, C. Alvarez, F. G. Njoroge, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6442.

- [241] H. Shigehisa, E. Nishi, M. Fujisawa, K. Hiroya, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5158.
- [242] B. Gaspar, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758.
- [243] J. Waser, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8294.
- [244] B. Gaspar, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4519.
- [245] J. Waser, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5676.
- [246] R. Megges, J. Weiland, R. Schön, H. Repke, K. R. H. Repke, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 336.
- [247] R. Mendez, G. Pastelin, E. Kabela, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1974**, *188*, 189.
- [248] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [249] O. Varela, D. Cicero, R. M. de Lederkremer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1884.
- [250] V. Costantino, E. Fattorusso, C. Imperatore, A. Mangoni, S. Freigang, L. Teyton, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2077.
- [251] L. M. Doyle, S. O'Sullivan, C. Di Salvo, M. McKinney, P. McArdle, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5802.
- [252] L. Encinas, J. L. Chiara, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 361.
- [253] K. Khan, S. Perveen, R. Al-Qawasmeh, M. Shekhani, S. Ali Shah, W. Voelter, *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 191.
- [254] F. W. Lichtenthaler, P. Jarglis, W. Hempe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1959.
- [255] H. Cao, Y. Kuang, X. Shi, K. L. Wong, B. B. Tan, J. M. C. Kwan, X. Liu, J. Wu, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1956.
- [256] P. Purushottamachar, V. C. O. Njar, *Steroids* **2012**, *77*, 1530.
- [257] B. Gockel, S. S. Goh, E. J. Puttock, H. Baars, G. Chaubet, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4480.
- [258] H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857.
- [259] G. Reginato, A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, A. Mordini, S. Pecchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2129.
- [260] V. Koch, A. Meschkov, W. Feuerstein, J. Pfeifer, O. Fuhr, M. Nieger, U. Schepers, S. Bräse, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 15917.
- [261] M. Yamada, Y. Horio, K. Tachibana, T. Kuroda, T. Sakakibara, *Carbohydr. Res.* **1981**, *96*, 121.
- [262] A. Pogosyan, A. Gottwald, D. Michalik, H.-U. Endress, C. Vogel, *Carbohydr. Res.* **2013**, *380*, 9.
- [263] D. Sail, P. Kováč, *Carbohydr. Res.* **2012**, *357*, 47.
- [264] M. A. Arai, Y. Yamaguchi, M. Ishibashi, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5025.
- [265] Y. Watanabe, M. Shiozaki, R. Kamegai, *Carbohydr. Res.* **2001**, *335*, 283.
- [266] P. Kováč, R. B. Taylor, *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 153.

- [267] E. Kaji, Y. Osa, K. Takahashi, S. Zen, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 15.
- [268] D. Crich, Z. Dai, S. Gastaldi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5224.
- [269] R. P. van Summeren, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2524.
- [270] Posner, G. H., Afarinkia, K., Dai, H., *Org. Synth.* **1996**, *73*, 231.
- [271] P. Koukal, J. Hájiček, S. Gupta, T. Hudlický, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7783.
- [272] T. N. Mitchell, G. Nikonov in *Encyclopedia of reagents for organic synthesis* (Ed.: L. A. Paquette), Wiley, New York, Chichester, **1995**.
- [273] G. Gupta, P. Iqbal, F. Yin, J. Liu, R. E. Palmer, S. Sharma, K. C.-F. Leung, P. M. Mendes, *Langmuir* **2015**, *31*, 6917.
- [274] Y. Gu, R. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3187.
- [275] D. Denni-Dischert, W. Marterer, M. Bänziger, N. Yusuff, D. Batt, T. Ramsey, P. Geng, W. Michael, R.-M. B. Wang, F. Taplin et al., *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 70.
- [276] B. Czakó, L. Kürti, A. Mammoto, D. E. Ingber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9014.
- [277] M. Jarman, S. E. Barrie, J. M. Llera, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5375.
- [278] J. M. Hatcher, E. S. Wang, L. Johannessen, N. Kwiatkowski, T. Sim, N. S. Gray, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 540.
- [279] A. Bélanger, P. Brassard, G. Dionne, C. Engel, *Steroids* **1974**, *24*, 377.
- [280] F. Fredo Naciuk, J. do Nascimento Faria, A. Gonçalves Eufrásio, A. Torres Cordeiro, M. Bruder, *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1250.
- [281] H. Li, K. Wang, Q. Wan, Y. Chen, *Steroids* **2019**, *141*, 81.
- [282] P. Gärtner, C. Novak, C. Einzinger, W. Felzmann, M. Knollmüller, G. Gmeiner, W. Schänzer, *Steroids* **2003**, *68*, 85.
- [283] M. Reyes, A. Rosado, Y. M. Alvarez, J. A. Ruiz, J. Agüero, H. Vélez, *J. Chem. Res.* **2003**, *2003*, 234.
- [284] Y.-A. Zhang, X. Gu, A. E. Wendlandt, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 599.
- [285] P. A. Plattner, A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 173.
- [286] L. Ren, M.-M. Yang, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, H. Cong, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8134.
- [287] J. Roy, R. Maltais, H. Jegham, D. Poirier, *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 317.
- [288] D. D. Bume, C. R. Pitts, F. Ghorbani, S. A. Harry, J. N. Capilato, M. A. Siegler, T. Lectka, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6918.
- [289] M. M. Budelier, W. W. L. Cheng, L. Bergdoll, Z.-W. Chen, J. Abramson, K. Krishnan, M. Qian, D. F. Covey, J. W. Janetka, A. S. Evers, *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 2636.
- [290] D. Zhang, X. Gao, Q.-Q. Min, Y. Gu, G. Berthon, X. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200642.
- [291] A. Lardon, K. Stöckel, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 167.

9. ANHANG

9.1 Danksagung

Prof. Dr. Stefan Bräse möchte ich für die Überlassung meines interessanten und herausfordernden Promotionsthemas und die finanziellen Mittel danken, die mir während meiner Promotion zur Verfügung standen. Danke, dass Du immer Wert darauf gelegt hast, die Gesprächskanäle offen zu halten und für Dein Vertrauen.

Prof. Dr. Joachim Podlech möchte ich für die freundliche und unkomplizierte Übernahme des Korreferats danken.

Der Landesgraduiertenförderung danke ich für die finanzielle Unterstützung während der Anfangsphase meiner Promotion, dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die großzügige finanzielle Unterstützung der sich daran anschließenden zwei Jahre.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die meinen Weg stärker mitbestimmt haben, als es mir während der meisten Zeit lieb war. Auch wenn es nicht immer Eure Intention war, mir zu helfen, so habt Ihr dies doch getan. Durch die Steine, die Ihr mir in den Weg gelegt habt, bin ich andere Wege gegangen, die ich sonst vielleicht nie entdeckt hätte und durch die ich bestechende Klarheit gewinnen konnte. Nur durch Euch bin ich zur LTA gekommen und darüber zur Akademie „Führung und Persönlichkeit“, wodurch mein Leben extrem bereichert werden konnte. Zwei sehr weise Menschen haben mir auf dieser Reise gesagt, dass es kaum schlechte Menschen gibt, sondern nur Menschen, die sich selbst verloren haben. Ich hoffe, das trifft auch auf Euch zu.

Ohne Hilfe und Unterstützung hätte ich diese Arbeit niemals zu Ende gebracht. Deswegen möchte ich mich bei den ganz besonderen Persönlichkeiten bedanken, die mir immer aufs Neue vor Augen geführt haben, wie gut Menschen auch sein können:

Vielen Dank an Christoph Götz für ein immer offenes Ohr, Kekse bei Nervenzusammenbrüchen und unglaubliches Vertriebstalent.

Richard van Budberg möchte ich für die zahlreichen Reparaturen und Sonderanfertigungen danken. Danke zudem für die vielen netten Gespräche und die kurzen Auszeiten während der Streicheleinheiten Ihrer Hunde.

Danke auch an alle Mitarbeiter der Analytikabteilung des IOCs für die unmittelbaren Massmessungen. Insbesondere gilt mein Dank Angelika Mösle dafür, dass sie alles aus meinen Proben rausgeholt hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Andreas Rapp für die unentwegte Unterstützung bei meinen NMR-Messungen. Vielen Dank, dass Sie sich wirklich sofort um jedes Problem, mit dem ich an Sie herangetreten bin, gekümmert haben. Danke für Ihren unermüdlichen Einsatz für das Institut und dafür, dass Sie selbst im wohlverdienten Urlaub für uns da waren.

Zudem möchte ich mich beim „alten“ AK Bräse für die tolle Arbeitsatmosphäre und die Leichtigkeit sowie beim „neuen“ AK Bräse für die Hilfsbereitschaft bedanken. Besonderer Dank geht dabei an alle aktuellen und ehemaligen Mitglieder des 1. Stocks. Danke für alle unvergesslichen Doktorfeiern und die schöne gemeinsame Zeit. Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Christoph Schissler, Hannes Kühner, Dr. Vanessa Koch, Dr. Daniel Knoll (für radikale Ehrlichkeit), Dr. Stefan Marschner (für das AK-Legende-Sein), Qais Parsa (für Deine inspirierende Positivität), Dr. Eduard Spuling (für prägende HiWi-Zeiten im MZE), Dr. Yannick Matt (für angsteinflößende Erpresserbriefe), Dr. Lamiaa Abd El-haleem (for teaching me Arabic), Simon Oßwald (für gemeinsame Bauernhofträume und dafür, dass Du einfach viel zu nett bist), Lukas Langer (für die unterhaltsame, teilweise sehr volle und von irischer Volksmusik geprägte gemeinsame Laborzeit in 101), Lisa Schmidt (dafür, dass Du einfach alles über die AK Orga weißt und dich um so vieles kümmerst), Michael Rotter (für die Hilfe bei spontanen und alles entscheidenden Massmessungen), Lisa-Lou Gracia (for being kind and so straightforward), Cecilia Bruschi (for always staying super late, so that I never felt alone), Roberta Tabone (for solving so many of my problems) und Philipp Ralle (für unvergleichliche Anruferlebnisse und gemeinsames Rumgehumpel) bedanken.

Danken möchte ich auch meinen Bachelor- und Vertiefenstudierenden Nina Tagscherer, Sebastian Häcker, Kerstin Müller, Stefan Kirschner, Kamil Akmermer, David Hummel und Severin Stalter für Ihre Beiträge zu dieser Arbeit. Auch wenn die Arbeit von manchen von Euch nicht direkt in diese Dissertation miteinfließt, habt Ihr sie dennoch alle auf die ein oder andere Weise bereichert. Ganz besonders möchte ich mich bei Euch, Sebastian Häcker und Severin Stalter, für Euer Engagement und Euren Fleiß bedanken sowie für die vielen schönen und spaßigen Momente, die den manchmal tristen

Laboralltag aufgeheitert haben. Dank gilt auch meinen HiWis Nina Tagscherer, Sebastian Häcker und Julia Krämer für Ihre Beiträge zu dieser Arbeit. Insbesondere Julia möchte ich dafür danken, dass sie trotz aller Widrigkeiten einen so tollen Job gemacht hat.

Ein großes Dankeschön geht auch an „meine“ Azubis Lisa Gramespacher, Felix Bösch und Jens Hohmann für Ihre Hilfe und Unterstützung bei meinen Projekten. Danke Dir, Felix, für Dein ganzes unnützes Wissen, Deine politische Einstellung, dafür, dass Du einfach so ein Sonnenschein bist und dass Dich Ungerechtigkeit genauso wütend macht wie mich. Vielen Dank für die vielen lustigen Momente, für geheime Exklusiv-Angebote und dafür, dass Du Nils und Tommy unterscheiden kannst. Jens möchte ich für die tatkräftige Unterstützung am Ende meiner Promotion danken, durch die diese Arbeit überhaupt erst abgerundet werden konnte. Danke für Deine ganze Mühe und Dein Engagement beim Umgang mit meinen gelegentlich nicht ganz einfachen Verbindungen und dafür, dass Du trotz nicht immer eindeutiger Angaben („Spritzer Methanol“) so tolle Arbeit geleistet hast.

Besonderer Dank gilt zudem Dr. Christoph Grathwol, ohne den ich diese Arbeit wohl nicht beendet hätte. Vielen Dank, dass Du mir so viel geholfen hast und dass die Zusammenarbeit mit Dir einfach so unkompliziert war. Danke für Deine Kommunikationsfähigkeit, Unvoreingenommenheit, Fairness und lösungsorientierte Arbeitsweise.

Ein großer Dank gebührt darüber hinaus Danny Wagner. Vielen Dank für Deine politische Correctness, das Großmeister-Dasein und Deinen unvergleichlichen Humor. Danke, dass Du mir so oft zugehört und mich verstanden hast. Danke für die ganze unentgeltliche Beratung und dafür, dass Du einfach alles weißt.

Ein großes Dankeschön auch an Dr. Philipp Bohn für halbilligale Fotoshootings, abendliche Begegnungen auf der Hubstraße und die Hilfe bei der Überwindung des Bürokratie-Wahnsinns, ohne die ich vermutlich verzweifelt wäre.

Vielen lieben Dank Dir, Ina Wendland, für den Austausch über die vielen Gesichter des akademischen Lifestyles, Dein Verständnis, die schöne und unvergessene gemeinsame Zeit in Karlsruhe, für Singapur und für zahlreiche und doch viel zu seltene Telefonate.

Ein großer Dank gilt der LTA, die genau zur richtigen Zeit in mein Leben trat und meinen moralischen Kompass & meine Werte stärkte, als diese unter besonderem Beschuss standen. Insbesondere möchte ich mich bei der Gruppe bedanken, die mit mir nach Elmau gereist ist, sowie bei unseren unfassbar

weisen Mentoren, die uns auf dieser ganz besonderen Reise geführt haben. Vielen Dank für die zahlreichen tiefgründigen Gespräche, die gemeinsamen Werte und Eure Offenheit. Danke für das ganz besondere Band, das uns seitdem verbindet und für zehn Runden „Rot“.

Großes Dankeschön an dieser Stelle auch an die Karl Schlecht-Stiftung und ihren Stifter Karl Schlecht, der mir die Teilnahme an beiden Akademien durch seine überaus großzügige finanzielle Unterstützung ermöglichte. Danke für Ihre Selbstlosigkeit und dafür, dass Sie ein so inspirierendes Vorbild sind.

Ein riesen Dankeschön geht an meine sehr fleißigen und kritischen Korrekturleser Dr. Vanessa Koch, Dr. Christoph Schissler und Julian Brückel für die gründliche Durchsicht dieser Arbeit in beinahe „Echtzeit“. Vielen herzlichen Dank für die ganze Zeit und Mühe, die Ihr in diese Arbeit und damit in mich investiert habt sowie für die vielen Anmerkungen und Formulierungsvorschläge, ohne die diese Arbeit nicht das geworden wäre, was sie jetzt ist.

In diesem Zusammenhang geht ein besonderer Dank an Dr. Vanessa Koch. Liebe Vany, es war mir eine Ehre, Deine Arbeit fortführen zu dürfen. Danke für die gemeinsame Calotropin-Leidenschaft, Deine immer noch anhaltende Begeisterung für dieses Thema und für das Vorleben eines wissenschaftlichen Standards, bei dem Qualität stets vor Quantität kommt. Danke für Deine außerordentliche Unterstützung am Ende meiner Promotion und für die vielen lieben und aufbauenden Worte, die mir unglaublich viel bedeutet und mich durch die letzten Monate getragen haben.

Lieber Chris, auch Dir möchte ich an dieser Stelle ganz besonders danken. Danke, dass Du mich schon so viele Jahre als so wertvoller Freund und Sparringspartner begleitest und mir auch auf den letzten Metern stets zur Seite standest. Danke für Dein Selbstbewusstsein, das zum Glück für uns beide reicht, für Deinen Optimismus, Deine Begeisterung und die Vision für unser gemeinsames Paper. Danke dafür, dass man mit Dir über alles reden kann und dass Du nicht nur gut zuhörst, sondern (was in meinem Fall viel wichtiger ist) auch einfach alles verstehst. Gerade weil wir so unterschiedlich sind, ergänzen wir uns perfekt. Danke für den Respekt, mit dem Du allen Menschen auf Augenhöhe begegnest und durch den Du einen unvergleichlichen Zugang zu jedem findest. Vielen Dank für Deine Besonnenheit, Zuversicht und Deinen Glauben an mich, besonders in Situationen, in denen mir diese gefehlt haben.

Lieber Hannes, auch Dir möchte ich für all die schönen gemeinsamen Jahre danken. Danke für Deine Offenheit, Deine Hilfsbereitschaft, die Möglichkeit, mit dir auch über ernstere Themen sprechen zu können und dafür, dass manchmal eben nicht alles „super“ ist und das auch okay so ist. Danke für die wöchentlichen (Verzweiflungs-)Telefonate während der Schreibphase, für die beste und einzige

Repo-Anleitung, die mir jemals zuteilwurde, für gemeinsame Brotbackprojekte und dafür, dass Du irgendwie schon seit dem 1. Semester ausstattungsmäßig als Rentner hättest durchgehen können. Danke für Deine Gastfreundschaft, Deine Begeisterungsfähigkeit, Deine Neugierde und dafür, dass Dir Beziehungen so wichtig sind. Vielen Dank für das geteilte Leid gerade im letzten Jahr, was vieles so viel einfacher gemacht hat. Ich bin zuversichtlich, dass alles für uns beide noch mit einem Happy End ausgehen wird.

Ich weiß nicht, was ohne Abstand von dem Wahnsinn passiert wäre. Aus diesem Grund habe ich den Spoth(i)s ganz besonders zu danken. Vielen Dank, dass ich fast jeden Abend in Eure heile Welt flüchten durfte. Danke für die vielen Freiheiten, das mir entgegengebrachte Vertrauen und dafür, dass Ihr mein bewertungsfreier Raum seid. Danke dafür, dass mein Auto durch Euch doch noch „rechtzeitig“ TÜV gekriegt hat, für Eure uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und Eure Großzügigkeit. Danke, dass ich mit Euch so herzensgute (Sabrina klammern wir hier mal aus ;)), faire und integre Menschen kennen lernen durfte und dafür, dass das Leben manchmal eben doch ein Ponyhof sein kann.

Ein riesen Dankeschön geht auch an den besten (und wahrscheinlich preiswertesten) Therapeuten: Nils. Danke für jedes Grummeln, mit dem Du mich begrüßt, für Dein Vertrauen und dass ich so viel mit und von Dir lernen darf (auch wenn Du des Öfteren schon kurz davor warst, mich dabei in den Wahnsinn zu treiben). Danke für die vielen (manchmal eher unfreiwilligen) Trainingssessions meiner mentalen Stärke und dafür, dass Du es immer hinkriegst, mir ein Lächeln ins Gesicht zu zaubern. Danke, dass Du einfach meine Kopf-Aus-Maschine bist, mich immer wieder erdest und alles relativierst.

Zudem möchte ich meinen Eltern danken, dafür, dass Ihr mich immer unterstützt und immer an mich geglaubt habt. Danke Papa, für den entspannten und chaotischen Arabic Way of Life, bei dem am Ende auch alles irgendwie funktioniert und für Deine unermessliche Großzügigkeit. Mama, Dir gilt an dieser Stelle ganz besondere Anerkennung. Danke für Dein viel zu gutes Herz, Deine Selbstlosigkeit und dafür, dass Du ein so herausragendes Vorbild für Menschlichkeit bist. Danke für die Werte nach denen Du lebst und mich erzogen hast und dafür, dass ich mich immer zu 100% auf Dich verlassen kann.

Meiner besseren Hälfte, Mescha, gilt an dieser Stelle für mich leider nicht in Worte zu fassender Dank. Wir wissen beide, dass ich das Ganze hier ohne Dich und Deine Unterstützung nicht zu Ende gebracht hätte. Danke für alles, was Du für mich in den letzten vier Jahren getan hast, für alles, worauf Du mir zuliebe verzichtet hast, für Deine aufopferungsvolle Hilfe bei allen Herausforderungen, die wir gemeinsam bewältigen konnten. Danke für alle Momente, in denen Du mich ausgehalten hast, ohne

wegzurennen, für alle Kleinigkeiten, die mir eine Freude machen sollten und die ich viel zu wenig wertgeschätzt habe und für alle Hindernisse, die Du (still und leise) aus dem Weg geräumt hast, damit ich es überhaupt über die Ziellinie schaffe. Danke, dass egal was ist, Du wirklich immer an meiner Seite stehst und mir aber trotzdem nie Recht gibst. Danke, dass Du mir gezeigt hast, was Bedingungslosigkeit heißt.